



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102671724 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 19

(21) 申请号 201210034566. 7

G06F 17/50(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 02. 14

(30) 优先权数据

13/029, 140 2011. 02. 17 US

13/029, 138 2011. 02. 17 US

13/029, 137 2011. 02. 17 US

(71) 申请人 王崇智

地址 美国加利福尼亚州

申请人 何庆延

黄大卫

王文生

(72) 发明人 王崇智 何庆延 黄大卫 王文生

(74) 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司 11006

代理人 梁挥

(51) Int. Cl.

B01L 3/00(2006. 01)

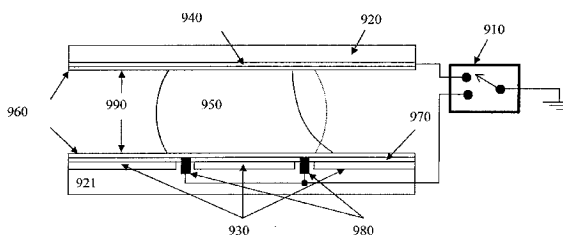
权利要求书 10 页 说明书 27 页 附图 56 页

(54) 发明名称

微电极阵列结构

(57) 摘要

本发明公开了一种微电极阵列结构。具体地,公开了一种微电极阵列结构装置,包括:a. 底板,包括置于衬底的顶表面上的多个微电极的阵列,所述多个微电极由介电层覆盖,其中每个所述微电极连接到接地结构中的至少一个接地元件,在所述介电层和所述接地元件的顶部设置有疏水层,以生成具有液滴的疏水表面;b. 现场可编程结构,用于编程一组配置电极,以便以选定的形状和尺寸产生微流体组件和布局;以及 c. 系统管理单元,包括液滴操纵单元和系统控制单元。



1. 一种微电极阵列结构装置,包括:
 - a. 底板,包括置于衬底的顶表面上的多个微电极的阵列,所述多个微电极由介电层覆盖,其中每个所述微电极连接到接地结构中的至少一个接地元件,在所述介电层和所述接地元件的顶部设置有疏水层,以生成具有液滴的疏水表面;
 - b. 现场可编程结构,用于编程一组配置电极,以便以选定的形状和尺寸产生微流体组件和布局;以及
 - c. 系统管理单元,包括液滴操纵单元和系统控制单元。
2. 如权利要求 1 所述的装置,其中在所述现场可编程结构中的配置电极包括:第一配置电极,包含以阵列形式布置的多个微电极;以及与所述第一配置电极相邻的至少一个第二相邻配置电极,液滴置于所述第一配置电极的上面并与所述第二相邻配置电极的一部分重叠。
3. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元执行如下步骤:通过顺序地施加用于对一个或多个选定的配置电极进行激励和去除激励的驱动电压,以顺序地对选定的配置电极进行激励/去除激励从而激励液滴沿着选定的路线移动,来操纵在多个配置电极之间的一个或多个液滴。
4. 如权利要求 3 所述的装置,其中所述系统管理单元执行如下步骤:操纵所述配置电极的微电极的数量,以大致控制液滴的尺寸和形状。
5. 如权利要求 2 所述的装置,其中所述配置电极包括至少一个微电极。
6. 如权利要求 5 所述的装置,其中在所述现场可编程结构中的一组配置电极的微流体组件包括:贮液器、电极、混合室、检测窗口、废弃物贮存器、液滴路径以及指定功能电极。
7. 如权利要求 6 所述的装置,其中所述微流体组件的布局包括:输入/输出端口、贮液器、电极、混合室、检测窗口、废弃物贮存器、液滴路径、指定功能电极以及电极网络的物理分配。
8. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元执行如下步骤:对第一配置电极去除激励,并对第二相邻配置电极进行激励,以将液滴从所述第一配置电极拉到所述第二相邻配置电极上。
9. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过使用三个配置电极来分裂液滴的步骤,其中在处于中心的第一配置电极上装载的液滴大致与两个第二相邻配置电极重叠,并且所述通过使用三个配置电极来分裂液滴的步骤包括:
 - a. 配置包括多条微电极线的两个临时配置电极,所述多条微电极线覆盖在所述第一配置电极上装载的液滴;
 - b. 激励所述两个临时配置电极;
 - c. 逐行地激励以朝着所述两个第二相邻配置电极移动,并且对与中心最接近的线去除激励,以大致朝着所述两个第二相邻配置电极拉动液滴;以及
 - d. 对所述两个临时配置电极去除激励,并且对所述两个第二相邻配置电极进行激励。
10. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过使用三个配置电极来分裂液滴的步骤,其中液滴装载在处于中心的第一配置电极上,并且两个相邻配置电极不与液滴重叠,所述通过使用三个配置电极来分裂液滴的步骤包括:
 - a. 配置包括多条微电极线的两个临时配置电极,所述多条微电极线覆盖在所述第一配

置电极上装载的液滴；

b. 激励所述两个临时配置电极；

c. 逐行地激励以朝着两个所述第二相邻配置电极移动，并且对与中心最接近的线去除激励，以大致朝着两个所述第二相邻配置电极拉动液滴；以及

d. 对所述两个临时配置电极去除激励，并且对所述两个第二相邻配置电极进行激励。

11. 如权利要求 8 所述的装置，其中所述系统管理单元执行通过使用三个配置电极来分裂液滴的步骤，其中在处于中心的第一配置电极上设置的液滴与两个第二相邻配置电极部分地重叠，所述通过使用三个配置电极来分裂液滴的步骤包括：

a. 对所述第一配置电极去除激励；以及

b. 激励两个所述第二相邻配置电极，以大致拉动和切割液滴。

12. 如权利要求 11 所述的装置，其中所述系统管理单元执行沿对角线分裂液滴的步骤，包括：

a. 将液滴设置在所述第一配置电极上；

b. 对所述第一配置电极去除激励，并对与所述第一配置电极重叠的两个沿对角线布置的第二相邻配置电极进行激励，以朝着两个沿对角线布置的所述第二相邻配置电极拉动液滴；以及

c. 对所述第一配置电极与两个沿对角线布置的所述第二相邻配置电极之间的重叠区域去除激励，以将液滴夹断为两个子液滴。

13. 如权利要求 8 所述的装置，其中所述系统管理单元执行将液滴重定位回所述贮液器中的步骤，包括：

a. 产生临时配置电极，其中所述临时配置电极与所述贮液器的一部分重叠，并且液滴的一部分不与所述贮液器重叠；

b. 对所述临时配置电极进行激励，以拖动液滴，使液滴与所述贮液器至少部分地重叠；以及

c. 对所述临时配置电极去除激励，并对所述贮液器进行激励，以将液滴大致拉到所述贮液器中。

14. 如权利要求 1 所述的装置，其中所述系统管理单元执行如下步骤：配置第三相邻配置电极，使所述第三相邻配置电极不与第一配置电极上的液滴重叠。

15. 如权利要求 14 所述的装置，其中所述第三相邻配置电极包含以阵列形式布置的多个微电极。

16. 如权利要求 15 所述的装置，其中所述系统管理单元执行液滴对角线移动的步骤，包括：

a. 产生与一部分液滴重叠的临时配置电极，以及产生第三相邻配置电极；

b. 通过对所述第一配置电极去除激励并对所述临时配置电极进行激励，将液滴从所述第一配置电极沿对角线输送到所述第三相邻配置电极上；以及

c. 对所述临时配置电极去除激励，并对所述第三相邻配置电极进行激励。

17. 如权利要求 12 所述的装置，其中所述系统管理单元执行沿所有方向移动液滴的步骤，包括：

a. 产生与一部分液滴重叠的临时配置电极，以及产生第三相邻配置电极；

b. 通过对所述第一配置电极去除激励并对所述临时配置电极进行激励,将液滴从所述第一配置电极输送到所述第三相邻配置电极上;以及

c. 对所述临时配置电极去除激励,并对所述第三相邻配置电极进行激励。

18. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行共面分裂的步骤,包括:

a. 配置与液滴重叠的薄带式临时配置电极;

b. 对所述第一配置电极去除激励,并对所述薄带式临时配置电极进行激励;

c. 对所述临时配置电极去除激励;以及

d. 对所述第一配置电极和所述第二相邻配置电极进行激励。

19. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过使用三个配置电极将两个液滴合并到一起的步骤,其中两个第一配置电极由所述第二相邻配置电极分离,所述通过使用三个配置电极将两个液滴合并到一起的步骤包括:

a. 对两个所述第一配置电极去除激励;以及

b. 对处于中间的第二相邻配置电极进行激励。

20. 如权利要求 19 所述的装置,其中所述系统管理单元执行变形混合的步骤,包括:

a. 产生两个临时配置电极,以改变两个液滴的形状;

b. 对两个所述第一配置电极去除激励,并对两个所述临时配置电极进行激励;以及

c. 对所述两个临时配置电极去除激励,并对处于中间的第二相邻配置电极进行激励。

21. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过改变液滴形状来加速在液滴内部的混合的步骤,包括:

a. 产生临时配置电极,以改变液滴的形状;

b. 对所述第一配置电极去除激励,并对所述临时配置电极进行激励;

c. 对所述临时配置电极去除激励,并对所述第一配置电极进行激励;以及

d. 重复对所述临时配置电极和所述第一配置电极的去除激励和激励。

22. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过在液滴内部循环来加速在液滴内部的混合的步骤,包括:

a. 产生包围液滴的多个临时配置电极;以及

b. 沿顺时针方向一次一个地对每个所述临时配置电极进行激励和去除激励,以在循环运动中混合液滴。

23. 如权利要求 22 所述的装置,其中执行沿逆时针方向一次一个地对每个所述临时配置电极进行激励和去除激励的步骤。

24. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行产生液滴的多层混合的步骤,包括:

a. 配置 2×2 阵列的配置电极,包括在第一对角位置上的两个第一配置电极;

b. 产生位于所述 2×2 阵列的配置电极的中心的临时配置电极;

c. 对所述临时配置电极进行激励,以合并来自所述两个第一配置电极的两个第一液滴;

d. 对所述临时配置电极去除激励,并对在第二对角位置上的两个配置电极进行激励;

e. 对所述临时配置电极去除激励,以将液滴切割成两个第二液滴;

f. 通过对两个额外的临时配置电极进行激励将两个所述第二液滴输送回在所述第一

对角位置上的第一配置电极,然后对两个所述额外的临时配置电极去除激励并对在所述第一对角位置上的两个第一配置电极进行激励,以完成输送;

g. 对所述临时配置电极进行激励,以合并来自两个所述第一配置电极的两个第二液滴;以及

h. 重复对角线分裂、输送和对角线合并。

25. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行产生液滴的步骤,包括:

a. 在所述贮液器中配置第一临时配置电极;

b. 自装载有液体的贮液器配置一条相邻的配置电极线;

c. 产生与所述贮液器中的液体重叠的、并与最近的相邻配置电极重叠的第二临时配置电极;

d. 对所述第一临时配置电极进行激励;

e. 对所述第二临时配置电极进行激励,并对最近的相邻配置电极进行激励;

f. 对所述第二临时配置电极去除激励;以及

g. 对线序列中的后一相邻配置电极进行激励,并对前一被激励的相邻配置电极去除激励,直到产生液滴为止。

26. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过利用液滴等分技术来产生液滴的步骤,包括:

a. 产生用于期望液滴尺寸的目标配置电极;

b. 自装载有液体的贮液器配置小尺寸相邻配置电极线,所述液体连接到所述目标配置电极,其中所述小尺寸相邻配置电极线的两端与所述贮液器和所述目标配置电极重叠;

c. 对所述目标配置电极进行激励;

d. 沿着从贮液器侧到所述目标配置电极的路径,一次一个地对顺序地装载有微等分液滴的每一个小尺寸相邻配置电极进行激励和去除激励;以及

e. 重复小尺寸相邻配置电极的激励和去除激励顺序,以在所述目标配置电极中产生期望的液滴。

27. 如权利要求 26 所述的装置,其中执行预先计算所述微等分液滴的数量的步骤。

28. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过利用液滴等分技术来计算装载在所述第一配置电极上的液滴的体积的步骤,包括:

a. 产生存储配置电极;

b. 在所述第一配置电极的内部配置临时配置电极;

c. 自装载有与所述存储配置电极连接的液滴的第一配置电极配置小尺寸相邻配置电极线,其中所述小尺寸相邻配置电极线的两端与所述第一配置电极和所述存储配置电极重叠;

d. 对所述临时配置电极进行激励;

e. 对所述存储配置电极进行激励;

f. 沿着从第一配置电极侧到所述存储配置电极的路径,一次一个地对顺序地装载有微等分液滴的每一个小尺寸相邻配置电极进行激励和去除激励;以及

g. 重复小尺寸相邻配置电极的激励和去除激励顺序,以计算所述微等分液滴的总数。

29. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行利用所述第一配置电极和

与所述第一配置电极对齐的第三相邻配置电极之间的桥接来移动液滴的步骤,包括:

a. 产生桥配置电极,所述桥配置电极包括所述第三相邻配置电极以及与液滴重叠的延伸桥接区域;

b. 对所述第一配置电极去除激励,并对所述桥配置电极进行激励;以及

c. 对所述桥配置电极去除激励,并对所述第三相邻配置电极进行激励。

30. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过利用列激励来移动液滴的步骤,包括:

a. 配置包括多列微电极的列配置电极;以及

b. 通过沿着目标方向对所述列配置电极的子列进行激励和去除激励,来冲刷所述列配置电极上的液滴。

31. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行冲刷电极表面上的残留液滴的步骤,包括:

a. 配置列配置电极,所述列配置电极包括多列微电极并具有覆盖所有残留液滴的长度;以及

b. 通过沿着目标方向对所述列配置电极的子列进行激励和去除激励,来冲刷所述列配置电极上的所有残留液滴。

32. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述贮液器装载有液体。

33. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过利用连续流来产生不同形状和尺寸的液体的步骤,包括:

a. 配置用于期望液体尺寸和形状的目标配置电极;

b. 配置桥配置电极,所述桥配置电极包括微电极线并连接到所述贮液器和所述目标配置电极;

c. 对所述桥配置电极和所述目标配置电极进行激励;以及

d. 通过首先对所述桥配置电极的、与所述目标配置电极最近的一组微电极去除激励,来对所述桥配置电极去除激励。

34. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过利用连续流以受控尺寸和分裂比将液体分裂成两种子液体的步骤,包括:

a. 配置与液体重叠的、具有预定义的第一子液体尺寸和形状的第一目标配置电极;

b. 配置具有预定义的第二子液体尺寸和形状的、第二目标配置电极;

c. 配置桥配置电极,所述桥配置电极包括微电极线并连接到所述第一目标配置电极和所述第二目标配置电极;

d. 对所述桥配置电极和所述第二目标配置电极进行激励;

e. 对所述桥配置电极去除激励;以及

f. 对所述第一目标配置电极进行激励。

35. 如权利要求 8 所述的装置,其中所述系统管理单元执行通过利用连续流以受控尺寸、形状和合并比来合并两种液体的步骤,包括:

a. 配置混合配置电极;

b. 配置与所述混合配置电极重叠的第一目标配置电极和第二目标配置电极;

c. 配置第一桥配置电极,所述第一桥配置电极包括微电极线并连接到所述第一目标配

置电极和第一液体源；

d. 配置第二桥配置电极,所述第二桥配置电极包括微电极线并连接到所述第二目标配置电极和第二液体源；

e. 对所述第一桥配置电极和所述第二桥配置电极以及所述第一目标配置电极和所述第二目标配置电极进行激励；

f. 对所述第一桥配置电极和所述第二桥配置电极去除激励；以及

g. 对所述混合配置电极进行激励。

36. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元执行如下步骤:通过利用配置电极形成离散或连续的点、线或区域来显示文本或图形。

37. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述接地结构在双平面结构的顶板上制造,所述顶板位于底板上方并且在所述顶板与所述底板之间具有间隙。

38. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述接地结构为具有无源顶盖或不具有顶盖的共面结构。

39. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述接地结构为具有接地网的共面结构。

40. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述接地结构为具有接地焊盘的共面结构。

41. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述接地结构为具有编程的接地焊盘的共面结构。

42. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述接地结构为利用可选择开关将双平面结构与共面结构组合的混合结构。

43. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元的液滴操纵单元执行将液体装载到所述贮液器中的步骤,包括:

a. 将液体装载到共面结构上;以及

b. 在液体上放置无源盖。

44. 如权利要求 1 所述的装置,其中利用间隙距离将液滴夹在顶板与底板之间,所述间隙距离用于适应宽范围的、具有不同尺寸的液滴,其中所述装置可执行如下步骤:

a. 配置在所述顶板与所述底板之间的间隙距离的高度;

b. 配置所述配置电极的尺寸,以控制液滴的尺寸,使液滴接触所述顶板和所述底板;

以及

c. 配置所述配置电极的尺寸,以控制液滴的尺寸,使液滴仅接触所述底板。

45. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述微电极可以以阵列形式布置为大致圆形、方形、六边蜂窝状或叠砖形。

46. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元的液滴操纵单元可执行样品制备,包括如下步骤:

a. 配置包括多个微电极的方形配置电极和条形配置电极;

b. 沿从左到右的方向在所述条形配置电极上施加 DEP 驱动电压;以及

c. 在所述方形配置电极上施加 EWOD 驱动电压,以将液滴切割成具有不同颗粒浓度的两个子液滴。

47. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元的液滴操纵单元可执行样品制备,包括用于制备样品并具有附接到顶板的阻挡材料的窄通道,所述样品制备包括如下步骤:

- a. 激励微电极,以产生微尺寸液滴,所述微尺寸液滴太小以至于不能承载颗粒;
- b. 经所述窄通道将所述微尺寸液滴移动到期望的位置,同时将颗粒留在后面;以及
- c. 重复所述微尺寸液滴的移动,直到产生期望尺寸的液滴为止。

48. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述系统管理单元的液滴操纵单元包括通过激励配置电极而实现的液滴路由结构,所述液滴路由结构可执行如下步骤:

- a. 配置用于输送液滴并包括多个配置电极的至少一个路由路径;
- b. 以顺序的序列选择每个路由路径的激励和去除激励的时序;以及
- c. 对所述路由路径的选定配置电极进行激励和去除激励。

49. 一种采用 CMOS 技术制成品的微电极阵列结构装置,包括:

a. CMOS 系统控制块,包括:控制器块,用于提供处理器单元、内存空间、接口电路和软件编程能力;芯片布局块,用于存储配置电极配置数据以及微电极阵列结构布局信息和数据;液滴位置地图,用于存储液滴的实际位置;和流体操作管理器,用于将所述布局信息、所述液滴位置地图以及来自所述控制器块的微电极阵列结构应用转译成液滴的物理激励;以及

b. 多个流体逻辑块,包括:一个微电极,位于 CMOS 衬底的顶表面上;一个存储器地图数据存储单元,用于保持所述微电极的激励信息;以及控制电路块,用于管理控制逻辑。

50. 如权利要求 49 所述的装置,其中所述多个流体逻辑块的控制电路块以菊链结构连接在一起。

51. 如权利要求 49 所述的装置,其中所述流体逻辑块的微电极可通过施加驱动电压被激励。

52. 如权利要求 49 所述的装置,其中所述流体逻辑块的存储器地图数据存储单元在激励之前可加载有数据。

53. 如权利要求 49 所述的装置,其中所述微电极阵列结构的流体逻辑块的制成品包括:

- a. 顶部金属层,用于形成微电极和接地结构;
- b. 位于所述顶部金属层下方的第二层,包括所述控制电路块、所述存储器地图数据存储单元以及用于激励所述微电极的高压驱动器;以及
- c. 底部衬底。

54. 如权利要求 53 所述的装置,其中所述控制电路块、所述存储器地图数据存储单元和所述高压驱动器都包含在相应微电极正下方的区域中。

55. 一种采用薄膜晶体管 TFT 技术制成品的微电极阵列结构装置,包括:

a. TFT 系统控制块,包括:控制器块,用于提供处理器单元、内存空间、接口电路和软件编程能力;芯片布局块,用于存储配置电极配置数据以及微电极阵列结构布局信息和数据;液滴位置地图,用于存储液滴的实际位置;和流体操作管理器,用于将来自所述布局信息、所述液滴位置地图以及微电极阵列结构应用的数据转译成用于激励微电极的物理液滴激励数据,所述微电极阵列结构应用来自所述控制器块,其中所述物理液滴激励数据包括以逐帧的方式发送给有源矩阵块的对配置电极的成组、激励和去除激励;以及

b. 有源矩阵块,包括:有源矩阵面板,用于单独激励每个微电极,包含栅极总线、源极总线、薄膜晶体管、存储电容器和微电极;有源矩阵控制器,包含源极驱动器和栅极驱动器,

用于通过将驱动数据发送给驱动芯片,利用来自 TFT 系统控制块的数据来驱动 TFT 阵列;和 DC/DC 转换器,用于向所述源极驱动器和所述栅极驱动器施加驱动电压。

56. 如权利要求 55 所述的装置,其中 TFT 技术的所述微电极阵列结构包括六边形 TFT 阵列布局。

57. 如权利要求 55 所述的装置,其中 TFT 技术的所述微电极阵列结构包括双平面结构,所述双平面结构包含:

- a. 具有微电极的玻璃衬底;
- b. 涂覆有疏水膜的介电绝缘体;
- c. 涂覆有疏水膜的连续地电极;以及
- d. 由不透明金属制成的黑色矩阵。

58. 如权利要求 1 所述的装置,其中呈功能块形式的所述系统控制单元包括:

a. 分级微电极阵列结构芯片级软件结构,包括:场编程管理软件,用于将所述微电极配置到微流体组件以及用于所述微流体组件的布局/网络中;和微流体操作编程管理软件,用于控制和管理微流体操作;以及

b. 应用系统管理单元,包括:系统分隔和集成块,用于分隔所述装置;检测和显示块,用于获取、显示、报告和存储测定结果;数据管理和转移块,用于将所述装置连接到外部信息系统;和用于连接到外部系统的外围管理块。

59. 如权利要求 1 所述的装置,其中呈功能块形式的所述系统控制单元包括分级系统结构,所述分级系统结构包括:

- a. 生物医疗微流体功能层,用于定义应用级功能和微电极阵列装置的用途;
- b. 位于所述生物医疗微流体功能层下方的微流体操作层,用于控制和管理微流体操作;
- c. 位于所述微流体操作层下方的微流体组件层,用于创建所述微流体组件的物理配置和布局;以及
- d. 位于所述微流体组件层下方的微电极阵列层,用于管理所述微电极的几何参数。

60. 一种自上而下编程和设计微电极阵列结构装置的方法,包括:

- a. 通过硬件描述语言设计芯片实验室、永久显示器或微型起重机的功能;
- b. 依据硬件描述语言产生排序图模型;
- c. 通过硬件描述语言执行模拟以验证芯片实验室、永久显示器或微型起重机的功能;
- d. 根据所述排序图模型利用体系级合成来产生具体执行过程;
- e. 将来自微流体模块库和来自设计规范的设计数据输入到合成处理中;
- f. 产生芯片上资源的测定操作的映射文件、测定操作的时间表文件以及来自合成处理的内置自测试文件;
- g. 利用设计规范的输入执行几何级合成,以产生生物芯片的二维物理设计;
- h. 根据结合有具体物理信息的生物芯片的二维物理设计,产生三维几何模型,所述具体物理信息来自所述微流体模块库;
- i. 通过使用三维几何模型执行物理级模拟和设计验证;以及
- j. 将芯片实验室、永久显示器或微型起重机的设计加载到空白微电极阵列装置中。

61. 如权利要求 3 所述的装置,所述装置为 EWOD 装置,其中驱动电压在 DC 到 10kHz 的

AC 的范围并且小于 150V。

62. 如权利要求 3 所述的装置,所述装置为 DEP 装置,其中驱动电压在 50kHz 到 200kHz 的 AC 的范围并且具有 100-300Vrms。

63. 一种包括微电极阵列的现场可编程永久显示器系统,包括:

a. 透明顶盖,用于保护液体;

b. 显示器,位于所述顶盖下方,包括所述微电极阵列;

c. 多种颜色的液体,用于形成文本和图形;

d. 自所述显示器的微电极阵列配置的墨水框架贮液器,用于储存所述多种颜色的液体;以及

e. 显示控制器,用于对包括多个微电极的多个配置电极进行激励和去除激励,以将所述多种颜色的液体输送到所述显示器上的选定位置。

64. 如权利要求 63 所述的系统,还包括保留区域,所述保留区域包含用于执行芯片实验室操作的多个微电极。

65. 如权利要求 64 所述的系统,其中所述现场可编程永久显示器系统可执行如下步骤:通过利用配置电极形成离散或连续的点、线或区域来显示文本或图形。

66. 如权利要求 63 所述的系统,其中所述现场可编程永久显示器系统可执行如下步骤:通过利用配置电极形成离散或连续的点、线或区域来显示文本或图形。

67. 如权利要求 63 所述的系统,其中所述显示器是刚性或可弯曲的。

68. 如权利要求 64 所述的系统,其中所述显示器是刚性或可弯曲的。

69. 如权利要求 63 所述的系统,其中所述现场可编程永久显示器系统是通过如下步骤产生的彩色显示器:

a. 将带颜色的珠添加到透明液滴中,用以产生三个基色液滴;

b. 通过以预先计算的比率混合三个基色液滴,配置期望颜色的液体并将期望颜色的液体放置到期望的位置;以及

c. 通过操纵磁力和带颜色的珠的尺寸过滤带颜色的液滴,来重新生成三个基色液滴。

70. 如权利要求 64 所述的系统,其中所述现场可编程永久显示器系统是通过如下步骤产生的彩色显示器:

a. 将带颜色的珠添加到透明液滴中,用以产生三个基色液滴;

b. 通过以预先计算的比率混合三个基色液滴,来配置期望颜色的液体并将期望颜色的液体放置到期望的位置;以及

c. 通过操纵磁力和带颜色的珠的尺寸过滤带颜色的液滴,来重新生成三个基色液滴。

71. 如权利要求 63 所述的系统,其中所述现场可编程永久显示器系统是通过多个单基色共面微电极阵列的叠层产生的彩色显示器。

72. 如权利要求 64 所述的系统,其中所述现场可编程永久显示器系统是通过多个单基色共面微电极阵列的叠层产生的彩色显示器。

73. 一种三维微流体传递系统,包括具有开放表面的、互相面对的两个共面微电极阵列,在所述两个共面微电极阵列之间具有可调节间隙。

74. 如权利要求 73 所述的系统,所述系统是包括第一和第二微电极阵列的流体微型起重机系统,所述流体微型起重机系统包括:

a. 共面输送系统,用于控制在所述第一和第二微电极阵列上的液滴输送;以及
b. 起重机管理单元,用于通过调节所述第一和第二微电极阵列之间的间隙距离以及通过合并、分裂和输送所述第一和第二微电极阵列上的液滴,来在所述第一和第二微电极阵列之间输送液滴。

75. 如权利要求 74 所述的系统,所述系统是包括第一和第二微电极阵列的生物化学构建系统,所述生物化学构建系统包括:

a. 多个液滴承载装置,用于输送生物化学化合物;
b. 传递系统,用于将初始生物化学组件传递到第一微电极阵列上的起始位置;
c. 包含多个液滴的多个虚拟室,用于生物化学反应和组织培养;以及
d. 在所述第一和第二微电极阵列之间的可调节间隙和容器结构,用于适应生物化学化合物的生长或反应。

76. 一种自下而上编程和设计微电极阵列结构装置的方法,包括:

a. 擦除所述微电极阵列结构的内存;
b. 配置具有选定形状和尺寸的一组配置电极的微流体组件,所述一组配置电极包括在现场可编程结构中以阵列形式布置的多个微电极,所述微流体组件包括贮液器、电极、混合室、检测窗口、废弃物贮存器、液滴路径以及指定功能电极;
c. 配置所述微流体组件的物理分配;以及
d. 设计用于样品制备、液滴操纵和检测的微流体操作。

77. 一种芯片上系统装置,用于基于微电极阵列结构来集成微流体和微电子,所述芯片上系统装置包括:

a. 在所述芯片上系统装置内部的多个流体逻辑块,包括:一个微电极,位于 CMOS 衬底的顶表面上;一个存储器地图数据存储单元,用于保持所述微电极的激励信息;以及控制电路块,用于管理控制逻辑,其中所述流体逻辑块是用于微流体和微电子的集成的单元;以及

b. 多个微电子电路,包括控制器、存储器以及其它逻辑门,

其中通过利用芯片上系统微电子制造技术以及设计/模拟工具可产生流体逻辑块和微电子电路的集成,所述设计/模拟工具用于使多个流体逻辑块成为用于设计微电子电路的标准库。

微电极阵列结构

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请通过参考的方式并入 2011 年 2 月 17 日提交的名称为“Droplet Manipulations on EWOD Microelectrode Array Architecture”的联合待审美国专利申请 No. 13,029,137、2011 年 2 月 17 日提交的名称为“Field-Programmable Lab-on-a-Chip and Droplet Manipulations Based on EWOD Micro-Electrode Array Architecture”的联合待审美国专利申请 No. 13,029,138 以及 2011 年 2 月 17 日提交的名称为“Microelectrode Array Architecture”的联合待审美国专利申请 No. 13,029,140 的全部内容。

技术领域

[0003] 本发明涉及微电极阵列结构,更具体地,本发明涉及对独立可控的离散液滴的操纵,包括(但不限于)基于介质上电润湿的微流体系统和方法。本发明提供基于相同基本微流体单元基构(称为“微电极”)的阵列的可扩展系统结构。

[0004] 微电极是本发明的基础元件。微电极类似于 ASIC 设计中的互补金属氧化物半导体(CMOS)晶体管。微电极是用于建立微流体的开发路径的标准组件(类似于用于开发数字电子的 CMOS 晶体管),以便将微流体组件组装到网络中,所述网络执行支持多种应用组合的流体操作。

[0005] 本发明涉及具有用于建立数字微流体系统的现场可编程能力的结构,所述数字微流体系统至少包括现场可编程芯片实验室(FPLOC)、现场可编程永久显示器和流体微型起重机构(Micro-Crane)。

背景技术

[0006] 第一代微流体生物芯片包含永久性蚀刻的微型泵、微型阀和微通道,它们的操作是基于连续流体流的原理。与连续流微流体生物芯片相比,数字微流体生物芯片提供基于相同基本单元基构的二维微流体阵列的可扩展系统结构,其中液体被分成独立可控的离散液滴。离散液滴可通过各种激励方法(包括热学、表面波、静电、介电电泳以及最常见的电润湿)移动。对于电润湿激励,介质上电润湿(EWOD)的配置由于其可逆操作而成为用于水液的选择。

[0007] 诸如芯片实验室(LOC)之类的数字微流体通常是指利用 EWOD 技术的液滴操纵。常规的基于 EWOD 的装置通常包括两个平行玻璃板。底板包含单独可控电极的图案化阵列,顶板涂覆有连续的地电极。优选地通过类似氧化铟锡(ITO)的材料形成电极,使其在薄层中具有导电性和透光性的组合特征。涂覆有疏水膜的介电绝缘体被添加到板上,以降低表面的润湿性并增加在液滴与控制电极之间的电容。含有生物化学样品的液滴和填充媒介夹在板之间,同时液滴在填充媒介内部移动。为了移动液滴,向邻近于液滴的电极施加控制电压,同时在液滴正下方的电极被去除激励。

[0008] 在过去的几年,基于通过直接电控制对各毫微升尺寸的液滴的操纵,已经利用不同的方式对微流体技术作出了改进。这种系统的例子可在下述文献中找到:Pamula

等的在 2005 年 6 月 28 日公告的名称为“Apparatus for Manipulating Droplets by Electrowetting-Based Techniques”的美国专利 No. 6, 911, 132B2 ;Pamula 等的在 2009 年 8 月 4 日公告的名称为“Methods for manipulating droplets by electrowetting-based techniques”的美国专利 No. 7, 569, 129B2 ;Pamula 等在 2009 年 10 月 9 日提交的名称为“Apparatuses and methods for manipulating droplets”的美国专利申请 No. 12/576, 794 ;Pamula 等的在 2010 年 10 月 19 日公告的名称为“Droplet microactuator system”的美国专利 No. 7, 815, 871B2 ;Pamula 等在 2006 年 1 月 30 日提交的名称为“Apparatuses and Methods for Manipulating Droplets on a Printed Circuit Board”的美国专利申请 No. 11/343, 284 ;Shenderov 等的在 2004 年 8 月 10 日公告的名称为“Electrostatic Actuators for Microfluidics and Methods for Using same”的美国专利 No. 6, 733, 566 ;Shenderov 等的在 2003 年 5 月 20 日公告的名称为“Actuators for Microfluidics Without Moving Parts”的美国专利 No. 6, 565, 727 ;Adachi 等在 2006 年 5 月 10 日提交的名称为“Device for transporting liquid and system for analyzing”的美国专利申请 No. 11/430, 857, 这些文献的公开内容通过参考并入本文。这些技术在如上所述的数字微流体范例的实施中提供了很多优势,但是当前用于生产这些微流体芯片的制造技术仍然依赖于很复杂且昂贵的制造技术。这些微流体芯片中的一些当前基于通常在集成电路 (IC) 制造行业中使用的半导体加工技术,利用昂贵的加工步骤在微细加工铸造厂中生产。除了用于半导体制造技术的较高成本,半导体铸造厂也不容易进入。一些利用印刷电路板技术,并且通常要求具有如 24 小时那样快的制成品或原型周转时间。

[0009] 不利的是,至今所建立的采用 EWOD 技术的常规微流体系统仍然高度专用于特定的应用。很多当前的芯片实验室(包括连续流和数字微流体装置)是相对不灵活的,其被设计为仅用于执行单一测定或较小组的非常类似的测定。微流体系统开发(包括连续流和数字微流体装置)的进展由于标准商业组件的缺少而受到了遏制。此外,由于当前微流体芯片的固定布局,需要为每个应用进行新的芯片设计,由此使得开发新应用非常昂贵。此外,很多这些装置是利用源自半导体集成电路制造的昂贵微细加工技术来制造的。结果,由于开发用于每个专门应用的新装置所需的成本和努力,用于微流体装置的应用的扩展较为缓慢。尽管批量生产使得微细加工装置在大规模生产时成本较低,但是新装置的开发由于与制造技术相关联的高原型成本和长周转时间而可能过于昂贵和耗时。为了拓宽在医学、药品发现、环境和食物监测以及其它领域中包含消费类电子产品的微流体的应用和影响范围,对用于提供更加可重新配置、更灵活和更集成的装置的微流体方式以及用于以更低成本更快速地开发和制造这些芯片的技术存在长期需求。

[0010] 此外,随着在 LOC 上同时执行更多生物测定以及对资源管理的更复杂的控制,可预期系统集成度和设计复杂度会急剧增加。为了建立与数字电子电路的开发类似的、用于数字微流体的开发路径,需要定义用于将微流体组件组装到网络中的体系和执行概念,所述网络执行支持多种应用组合的流体操作。实际上,需要分级集成数字微流体设计方式来促进用于很多生物医疗应用的可扩展设计。但是,比在平台内提供被验证微流体元件的完整组合更重要的是,所有元件都需要为可修改的以便用于已被建立完善的制造技术这一事实。分级方式的困难之处在于:缺少标准的制造技术和数字微流体装置模拟库,这使得分级设计方式难以实现。微电极阵列结构提供了称为“微电极”的基础元件,微电极是用于建立

数字微流体的开发路径的标准组件（类似于用于开发数字电子电路的 CMOS 晶体管），以便将微流体组件组装到执行微流体操作的网络中。此外，微电极可利用已被建立完善的制造技术比如 CMOS 或薄膜晶体管（TFT）制造技术来实现。并且，由于微电极可通过软件编程到用以完成 LOC 设计的所有必需数字微流体组件中，因此“空白（blank）”芯片的批量生产可使得微细加工装置在大规模生产时成本较低。

[0011] 本领域存在对用于减少与产生数字微流体系统相关联的人力和成本的系统和方法的需要。本领域期望使 LOC 设计提升到应用级，以减轻 LOC 设计者在手动优化生物测定、耗时的硬件设计、昂贵的测试和维护程序方面的负担。通过微电极阵列结构的现场可编程性，基于微阵列结构来编程“空白”芯片，由此可在数小时内实现新装置的开发。因此，原型也将是容易和廉价的。

[0012] 本领域存在新结构的需要，所述新结构有助于产生操纵液滴的数字微流体系统和新应用的可扩展设计。本领域能够完成分级集成数字微流体设计方式，其提供将同一等级的计算机辅助设计（CAD）支持交付给生物芯片设计者的路径，这是现今半导体行业认为理所应当的。

[0013] 本领域还存在对改进常规数字微流体结构的需要，使得可以实现超出 LOC 设计的应用，比如现场可编程永久显示器和流体微型起重机系统。

[0014] 可以相信，微电极阵列结构可以提供具有优于常规数字微流体系统的大量优点的满足上述需要的解决方案。

[0015] 可通过包括（但不限于）EWOD 的不同的数字微流体技术来使用微电极阵列结构。如果基于 EWOD 技术来实现这种结构，则称为 EWOD 微电极阵列结构。

发明内容

[0016] 本文公开了一种微电极阵列结构装置，包括：a. 底板，包括置于衬底的顶表面上的多个微电极的阵列，所述多个微电极由介电层覆盖，其中每个所述微电极连接到接地结构中的至少一个接地元件，在所述介电层和所述接地元件的顶部设置有疏水层，以生成具有液滴的疏水表面；b. 现场可编程结构，用于编程一组配置电极，以便以选定的形状和尺寸产生微流体组件和布局；以及 c. 系统管理单元，包括液滴操纵单元和系统控制单元。

[0017] 在另一实施方式中，一种采用 CMOS 技术制成品的微电极阵列结构装置包括：a. CMOS 系统控制块，包括：控制器块，用于提供处理器单元、内存空间、接口电路和软件编程能力；芯片布局块，用于存储配置电极配置数据以及微电极阵列结构布局信息和数据；液滴位置地图，用于存储液滴的实际位置；和流体操作管理器，用于将所述布局信息、所述液滴位置地图以及来自所述控制器块的微电极阵列结构应用转译成液滴的物理激励；以及 b. 多个流体逻辑块，包括：一个微电极，位于 CMOS 衬底的顶表面上；一个存储器地图数据存储单元，用于保持所述微电极的激励信息；以及控制电路块，用于管理控制逻辑。

[0018] 在又一实施方式中，一种采用薄膜晶体管 TFT 技术制成品的微电极阵列结构装置包括：a. TFT 系统控制块，包括：控制器块，用于提供处理器单元、内存空间、接口电路和软件编程能力；芯片布局块，用于存储配置电极配置数据以及微电极阵列结构布局信息和数据；液滴位置地图，用于存储液滴的实际位置；和流体操作管理器，用于将来自所述布局信息、所述液滴位置地图以及微电极阵列结构应用的数据转译成用于激励微电极的物理液滴

激励数据,所述微电极阵列结构应用来自所述控制器块,其中所述物理液滴激励数据包括以逐帧的方式发送给有源矩阵块的对配置电极的成组、激励和去除激励;以及 b. 有源矩阵块,包括:用于单独激励每个微电极的有源矩阵面板,包含栅极总线、源极总线、薄膜晶体管、存储电容器和微电极;有源矩阵控制器,包含源极驱动器和栅极驱动器,用于通过将驱动数据发送给驱动芯片,利用来自 TFT 系统控制块的数据来驱动 TFT 阵列;和 DC/DC 转换器,用于向所述源极驱动器和所述栅极驱动器施加驱动电压。

[0019] 在又一实施方式中,一种自上而下编程和设计微电极阵列结构装置的方法包括:a. 通过硬件描述语言设计芯片实验室、永久显示器或微型起重机的功能;b. 依据硬件描述语言产生排序图模型;c. 通过硬件描述语言执行模拟以验证芯片实验室、永久显示器或微型起重机的功能;d. 根据所述排序图模型利用体系级合成来产生具体执行过程;e. 将来自微流体模块库和来自设计规范的设计数据输入到合成处理中;f. 产生芯片上资源的测定操作的映射文件、测定操作的时间表文件以及来自合成处理的内置自测试文件;g. 利用设计规范的输入执行几何级合成,以产生生物芯片的二维物理设计;h. 根据结合有具体物理信息的生物芯片的二维物理设计,产生三维几何模型,所述具体物理信息来自所述微流体模块库;i. 通过使用三维几何模型执行物理级模拟和设计验证;以及 j. 将芯片实验室、永久显示器或微型起重机的设计加载到空白微电极阵列装置中。

[0020] 在又一实施方式中,一种包括微电极阵列的现场可编程永久显示器系统包括:a. 透明顶盖,用于保护液体;b. 位于所述顶盖下方的显示器,包括所述微电极阵列;c. 多种颜色的液体,用于形成文本和图形;d. 自所述显示器的微电极阵列配置的墨水框架贮液器,用于储存所述多种颜色的液体;以及 e. 显示控制器,用于对包括多个微电极的多个配置电极进行激励和去除激励,以将所述多种颜色的液体输送到所述显示器上的选定位置。

[0021] 在又一实施方式中,一种自下而上编程和设计微电极阵列结构装置的方法包括:a. 擦除所述微电极阵列结构的内存;b. 配置具有选定形状和尺寸的一组配置电极的微流体组件,所述一组配置电极包括在现场可编程结构中以阵列形式布置的多个微电极,所述微流体组件包括贮液器、电极、混合室、检测窗口、废弃物贮存器、液滴路径以及指定功能电极;c. 配置所述微流体组件的物理分配;以及 d. 设计用于样品制备、液滴操纵和检测的微流体操作。

[0022] 在又一实施方式中,一种芯片上系统装置用于基于微电极阵列结构来集成微流体和微电子,所述芯片上系统装置包括:a. 在所述芯片上系统装置内部的多个流体逻辑块,包括:一个微电极,位于 CMOS 衬底的顶表面上;一个存储器地图数据存储单元,用于保持所述微电极的激励信息;以及控制电路块,用于管理控制逻辑,其中所述流体逻辑块是用于微流体和微电子的集成的单元;以及 b. 多个微电子电路,包括控制器、存储器以及其它逻辑门,其中通过利用芯片上系统微电子制造技术以及设计/模拟工具可产生流体逻辑块和微电子电路的集成,所述设计/模拟工具用于使多个流体逻辑块成为用于设计微电子电路的标准库。

[0023] 在另一实施方式中,微电极阵列结构可应用于诸如基于介电电泳 (DEP) 的技术之类的其它数字微流体技术,但是下文为了讨论的目的,将使用 EWOD 技术来说明本发明的各种实施方式。

[0024] 公开了微电极阵列结构的各种实施方式。在一个实施方式中,微电极是本发明的

基础元件。微电极类似于 ASIC 设计中的 CMOS 晶体管。微电极是用于建立数字微流体的开发路径的标准组件（类似于用于开发数字电子的 CMOS 晶体管），以便将微流体组件组装到网络中，所述网络执行支持多种应用组合的流体操作。微电极可利用已被建立完善的制造技术比如 CMOS 或薄膜晶体管 (TFT) 制造技术来实现。为了有助于数字微流体系统的可扩展设计，可使用微电极阵列结构来完成分级集成的数字微流体设计方式。

[0025] 另一实施方式是微电极阵列结构的现场可编程能力。本发明的现场可编程性采用“点矩阵印刷机”的概念，其中，根据客户需要，多个微电极（例如“点”）成组并且被同时激励以形成不同形状和尺寸的电极。微流体系统用于不同的应用和功能，其中所有电极（每个可由多个微电极构成）都可通过软件编程并重新配置。在配置或编程之后，通过控制和操纵配置电极，实现数字微流体系统中的流体操作。

[0026] 在其它实施方式中，微电极阵列结构的液滴操纵可基于共面结构，其中 EWOD 激励可发生在不具有盖板的单板配置中。此外，所有的 EWOD 流体操作都可利用共面结构执行。尤其是，对于常规的共面 EWOD 来说不可行的液滴切割步骤，现在也可通过本发明的单一板来执行。

[0027] 在另一实施方式中，以如下方式来设计单个微电极：所有的逻辑和模拟（高压驱动器）电路都隐藏在金属微电极的正下方。

[0028] 在另一实施方式中，微电极和系统控制电路的互连以菊链的配置方式来布置，以最小化所需互连的数量。互连的数量将成为缩小微电极尺寸以及扩大微电极总数的瓶颈。

[0029] 在又一实施方式中，在微电极阵列结构中可采用无源顶盖板、用作地端 (ground) 的有源顶盖板或作为顶盖板的另一共面微电极阵列。无源盖板是指在板上没有电路，并且它可以只是密封测试表面的透明盖，用以保护流体操作或者为了保护测试媒介具有更长的上架保存寿命的目的。甚至常规的包括两个有源平行板的双平面结构（虽然不是非常期望）仍可在微电极阵列结构中采用。在这种情况下，顶板被涂覆有连续地电极，该连续地电极在薄层中具有导电性和透光性的组合特征。此外，通过上下翻转 (upside down) 的另一共面微电极阵列，可实现更为先进的顶盖板。在所有情况下，当在设置有顶盖板的微电极阵列结构中操纵液滴时，在顶板与底板之间的距离（称为“间隙”）是可调节的。微电极阵列结构的这种能力尤其有用，能对共面结构下的液滴操纵提供更高的灵活性。

[0030] 在一个实施方式中，微电极阵列结构将二维常规数字微流体结构扩展成三维结构。三维结构是两个面对面的共面板与灵活的间隙调节能力的组合。这种三维结构将通过流体微型起重机的例子而清楚地示出。

[0031] 在一个实施方式中，微电极阵列结构可用于实现现场可编程 LOC (FPLOC)。FPLOC 的现场可编程性通过减轻 LOC 设计者在手动优化生物测定、耗时的硬件设计、昂贵的测试和维护程序方面的负担，可显著减少与数字微流体系统的产生相关联的劳力和成本。FPLOC 类似于 ASIC 设计中的 FPGA。自定义硬连线 LOC (类似于 ASIC) 的修改周转时间需要几个月，而 FPLOC (类似于 FPGA) 的设计修改周转时间仅需几分钟至几小时。

[0032] 在一个实施方式中，通过微电极阵列结构实现现场可编程永久显示器。现场可编程永久显示器是这样的显示器，其可通过软件编程，但在编程之后，连接到显示器的电力可被断开，并且显示将会永久性地保持。现场可编程永久显示器的低能耗以及不需要维持电力的特点是相比其它显示技术的一大优势。很多应用可采用现场可编程永久显示器的发

明。利用现场可编程永久显示器的显示作为记录,可容易地显示出基于相同微电极阵列结构的 FPLOC 的测试结果。显而易见的应用包括现场可编程报纸或书刊,或海报、广告牌、图片、记号等。

[0033] 在另一实施方式中,使用基于 EWOD 微电极阵列结构的流体微型起重机系统来操纵液滴,以形成精确的化合物或生长组织细胞。单独的细胞需要在营养培养基、受控的温度、湿度和二氧化碳/一氧化碳的条件下生长。基于液滴的流体微型起重机系统是满足这些需要的最佳解决方案。先进的流体微型起重机系统最终可用于印刷活组织。

附图说明

[0034] 图 1A 是大体示出常规的夹置的 EWOD 系统的横截面视图。

[0035] 图 1B 是大体示出常规的 EWOD 二维电极阵列的顶视图。

[0036] 图 2 是用于操纵介电液滴的双平面 DEP 装置的图。

[0037] 图 3 是示出微电极阵列的图,其中微电极阵列可被配置成各种形状和尺寸的配置电极 (configured-electrode)。

[0038] 图 4A 是利用微电极阵列结构的 LOC 布局的图。

[0039] 图 4B 是常规的物理蚀刻的结构图。

[0040] 图 4C 是配置电极的图,其中示出了贮液器 (reservoir) 和配置电极的放大部分。

[0041] 图 5A 示出了多个方形微电极的阵列,其中的一个微电极被突出显示。

[0042] 图 5B 示出了多个六边形微电极的阵列,其中的一个微电极被突出显示。

[0043] 图 5C 示出了布置在墙砖 (wall-brick) 布局中的多个方形微电极的阵列,其中的一个微电极被突出显示

[0044] 图 5D 是示出来自两种不同液滴形状的相同有效长度的图。

[0045] 图 5E、5F 和 5G 是示出方形微电极、六边形微电极和墙砖微电极的不同有效长度的图。

[0046] 图 6A、6B 和 6C 是“接地网 (ground grid)”共面结构的图。

[0047] 图 7A 和 7B 是“接地焊盘”共面结构的图。

[0048] 图 8A、8B 和 8C 是“编程接地焊盘”共面结构的图。

[0049] 图 9 示出了混合板结构,其中混合板结构可被控制为在共面模式和双平面模式之间切换微电极结构。

[0050] 图 10 示出了混合结构,其中混合结构具有可拆卸的、可调节的并且透明的顶板,用以适应最宽范围的液滴尺寸和体积。

[0051] 图 11A 和 11B 示出了样品的装载。

[0052] 图 12A 示出了液滴和悬浮颗粒由分别通过 EWOD 和 DEP 利用方形配置电极和条形配置电极激励的顶视图。

[0053] 图 12B 和 12C 是示出从左到右施加到条形配置电极的高频信号;在液滴内部的非均匀电场通过 DEP 将颗粒驱动到右侧的横截面视图。

[0054] 图 12D 示出了施加在方形配置电极上以通过 EWOD 产生具有不同颗粒浓度的两个子液滴的低频信号。

[0055] 图 13 示出了利用液滴等分技术的 FPLOC 样品制备的另一实施方式。

- [0056] 图 14A 和 14B 示出了自调节所装载的样品或反应物相对于贮液器的位置的能力。
- [0057] 图 15 表示 FPLOC 液滴产生过程的一个实施方式。
- [0058] 图 16 示出了称为“液滴等分”的具体液滴产生过程。
- [0059] 图 17 是示出 FPLOC 的液滴的输送的图。
- [0060] 图 18 是示出 FPLOC 的液滴路由的图。
- [0061] 图 19A、19B 和 19C 是示出利用 FPLOC 的临时桥接处理输送液滴的图。
- [0062] 图 20A、20B 和 20C 是示出电极列激励的图。
- [0063] 图 21A、21B 和 21C 是示出 FPLOC 的液滴切割的图。
- [0064] 图 22A、22B 和 22C 是示出 FPLOC 的液滴的精确切割的图。
- [0065] 图 23A、23B 和 23C 是示出 FPLOC 的液滴的对角线切割的图。
- [0066] 图 24A、24B 和 24C 示出了在 FPLOC 的开放表面上的液滴切割过程。
- [0067] 图 25 示出了在微电极阵列结构下操纵液滴以具有点显示和连续显示。
- [0068] 图 26A 和 26B 是示出 FPLOC 的基本合并 / 混合的图。
- [0069] 图 27A、27B 和 27C 是示出通过用以加速混合的不均匀几何运动来实施的液滴操纵的有效混合过程的图。
- [0070] 图 28A 和 28B 示出了用于加速液滴混合的不均匀往复混合器。
- [0071] 图 29 是示出基于 EWOD 微电极阵列结构的流体循环混合器的图。
- [0072] 图 30A-30F 是示出多层混合器的图,其中多层混合器对于低纵横比 (< 1) 的情形尤其有效和有用。
- [0073] 图 31 是示出利用标准 CMOS 制造工艺来制造微电极阵列结构装置的框图。
- [0074] 图 32 示出了基于标准 CMOS 制造技术的制成品的微电极结构。
- [0075] 图 33 示出了基于标准 CMOS 制造技术的 FLB 阵列的电学设计。
- [0076] 图 34 示出了基于标准 CMOS 制造技术的 FLB 阵列制成品的横截面视图。
- [0077] 图 35A 是利用薄膜晶体管 (TFT) 阵列制造工艺来制造微电极阵列结构装置的框图。
- [0078] 图 35B 示出了有源矩阵块 (AMB) 的框图。
- [0079] 图 35C 是基于 TFT 阵列的微电极阵列的顶视图。
- [0080] 图 35D 示出了在双平面结构中基于 TFT 技术的微电极阵列结构装置制成品的横截面视图。
- [0081] 图 36 是微电极阵列结构的分级系统结构的框图。
- [0082] 图 37A 示出了在任何编程或配置之前的空白微电极阵列结构装置。
- [0083] 图 37B 示出了基于微电极阵列结构配置 LOC 的设计的实例。
- [0084] 图 38A 和 38B 示出了基于微电极阵列结构的现场可编程永久显示器。
- [0085] 图 38C 和 38D 是刚性和可弯曲的现场可编程永久显示器的横截面视图。
- [0086] 图 39A 和 39B 示出了基于微电极阵列结构的混合带颜色的珠 (mixing-color-bead) 的现场可编程永久显示器。
- [0087] 图 39C 示出了通过磁力对带颜色的珠进行分类以及带颜色的珠的不同尺寸。
- [0088] 图 40 示出了单色现场可编程永久显示器的叠置的多层,用以形成彩色显示。
- [0089] 图 41 示出了三维流体微型起重机系统。

- [0090] 图 42A、42B、42C 和 42D 示出了流体微型起重机系统的基本操作。
- [0091] 图 43A、43B、43C 和 43D 示出了基于流体微型起重机系统的 3D 生物化学构建系统。
- [0092] 图 44 示出了用于 FPLC 设计和编程的自上而下设计方法的流程图。
- [0093] 图 45A、45B 和 45C 示出了通过连续流激励来产生液体。
- [0094] 图 45D 和 45E 示出了通过连续流激励来切割液体。
- [0095] 图 46A、46B 和 46C 示出了通过连续流激励来合并 / 混合液体。

具体实施方式

[0096] 微电极阵列结构可应用于诸如基于介电电泳 (DEP) 的技术之类的其它数字微流体技术,但是下文为了讨论的目的,将使用 EWOD 技术来说明本发明的各种实施方式。

[0097] 基于 EWOD 的装置通常用于通过利用相邻电极之间的间隙上的界面张力梯度激励液滴来操纵液滴。电极的设计包括每个电极的期望形状、尺寸以及各两个电极之间的间隙。在基于 EWOD 的 LOC 布局设计的液滴操纵中,液滴路径通常由连接设计的不同区域的多个电极构成。

[0098] 在图 1A 中示出了常规的电润湿微激励器结构(仅为了例示的目的,以较小尺寸示出)。基于 EWOD 的数字微流体装置包括两个相互平行的玻璃板 120 和 121。底板 121 包含单独可控电极 130 的图案化阵列,顶板 120 涂覆有连续的地电极 140。优选地通过诸如氧化铟锡 (ITO) 之类的材料形成电极,使其在薄层中具有导电性和透光性的组合特征。将涂覆有诸如聚四氟乙烯 AF 之类的疏水膜 160 的介电绝缘体 170(例如聚对二甲苯 C) 添加到板上,以降低表面的润湿性并增加在液滴与控制电极之间的电容。含有生物化学样品的液滴 150 和诸如硅油或空气之类的填充媒介夹在板之间,以有助于液滴 150 在填充媒介内部的输送。为了移动液滴 150,向邻近于液滴的电极 180 施加控制电压,同时在液滴 150 正下方的电极被去除激励。

[0099] 图 1B 是大体示出在二维电极阵列 190 上的常规 EWOD 的顶视图。液滴 150 从电极 130 移动到被激励的电极 180 中。电极 180 呈黑色表明施加有控制电压。EWOD 作用使得电荷积聚在液滴 / 绝缘体界面中,导致在相邻电极 130 和 180 之间的间隙 135 上产生界面张力梯度,由此实现液滴 150 的输送。通过改变沿着线性电极阵列的电位,可利用电润湿来沿着此电极线移动毫微升体积的液滴。可通过在 0-90V 的范围内调节控制电压来控制液滴的速率,并且液滴可以以高达 20cm/s 的速度移动。液滴 151 和 152 也可在无需微型泵和微型阀的条件下,通过二维电极阵列以用户限定的图案在时钟电压控制下输送。

[0100] 在一个实施方式中,可如图 2 所示构建用于操纵介电液滴的双平面 DEP 装置。在底部衬底 245 上图案化多个微电极 261。每个配置电极 260 包括多个微电极 261。顶板 240 包含未被图案化的参考电极 220。一层低表面能材料(比如聚四氟乙烯)210 涂覆在两个板上,以减小液滴 250 与固体表面之间的界面力,这有助于可再现的液滴处理并消除操作期间的介电液体残留物。间隙高度或液滴厚度 270 由间隔物的厚度确定。通过在参考电极 220 与一个驱动微电极之间施加电压,将介电液滴泵到处于激励状态的微电极上,如图 2 中的箭头所示。在间隙高度为 150 μ m 的平行板装置中测试介电液滴(癸烷介电液滴 (350V_{DC})、十六烷介电液滴 (470V_{DC}) 以及硅油介电液滴 (250V_{DC})) 的激励。所施加的 DC 电压的极性对液滴驱动没有影响,同时,经测试达到 1kHz 频率的 AC 信号成功地激励介电液滴。

[0101] LDEP 和 EWOD 激励机制之间的差别在于激励电压和频率。因此在 EWOD 和 DEP 之间共享物理双平面电极结构以及配置是可行的。通常在 EWOD 激励中,施加通常小于 100V 的 DC 或低频 AC 电压,优选地驱动电压在 DC 到 10kHz 的 AC 的范围并且小于 150V;而 LDEP 需要更高的激励电压 (200–300Vrms) 以及更高的频率 (50–200kHz),优选地驱动电压在 50kHz 到 200kHz 的 AC 的范围并且具有 100–300Vrms。在下文对本发明的描述中,将利用 EWOD 技术来解释本发明的实施方式,但是在大多数情况下通过适当改变激励电压和频率,本发明也涵盖 DEP 激励。

[0102] 本发明采用了“点矩阵印刷机”的概念,即,微电极阵列结构中的每个微电极是可用于形成所有微流体组件的“点”。换言之,微电极阵列中的每个微电极可被配置为以不同的形状和尺寸形成各种微流体组件。根据客户的需求,多个微电极可被视为成组的 (grouped) 并且可被同时激励以形成不同配置电极并执行微流体操作的“点”。“激励”指的是向电极施加所需的电压,从而 EWOD 作用使得电荷积聚在液滴 / 绝缘体界面中,导致在相邻电极之间的间隙上产生界面张力梯度,由此实现液滴的输送;或者 DEP 作用使得液体变得可极化并朝着较强电场强度的区域流动。“去除激励”指的是去除施加到电极的电压。

[0103] 图 3 示出了本发明的由微电极形成不同配置电极的微电极阵列结构技术的一个实施方式。在本实施方式中,微电极阵列 300 包括多个 (30×23 个) 同样的微电极 310。此微电极阵列 300 是基于标准微电极规范 (这里表示为微电极 310) 以及独立于最终的 LOC 应用和具体微流体操作规范的制造技术制造的。换言之,此微电极阵列 300 是“空白”或“预配置”LOC。然后,基于应用需要,此微电极阵列可被配置或软件编程到期望的 LOC 中。如图 3 所示,每个配置电极 320 包括 100 个微电极 310 (即 10×10 个微电极)。“配置电极”指的是 10×10 个微电极 310 组合在一起以用作集成电极 320,并且将一起被同时激励或去除激励。通常来说,配置数据存储在非易失性存储器 (比如 ROM) 中,并且可“在场中”被修改,而无需拆解装置或将装置返回其制造商。图 3 示出了液滴 350 位于中心配置电极 320。

[0104] 如图 3 所示,本发明配置电极的尺寸和形状可基于应用需要而设计。尺寸受到控制的配置电极的例子是配置电极 320 和 340。配置电极 320 具有 10×10 个微电极的尺寸,而配置电极 340 具有 4×4 个微电极的尺寸。除了配置电极尺寸的配置,还可通过利用微电极阵列来配置所述配置电极的不同形状。尽管配置管电极 320 是方形的,配置电极 330 是包括 2×4 个微电极的矩形。配置电极 360 是左侧齿状的方形,而配置电极 370 是圆形。

[0105] 此外,如图 3 所示,液滴 350 的体积与配置电极 320 的尺寸成比例。换言之,通过控制配置电极 320 的尺寸,液滴 350 的体积也被限制以与配置电极 320 的设计尺寸相适应,因此“配置电极”的形状和尺寸的现场可编程性指的是对液滴体积的控制。不同的 LOC 应用和微流体操作将需要不同的液滴体积,并且对于 LOC 设计者来说,液滴体积的动态可编程控制是高度期望的功能。

[0106] 如图 3A 所示,本发明配置电极的形状可基于应用需要而设计。配置电极的形状可由多个微电极产生。根据设计需要,一组微电极作为组被配置和激励,以形成期望形状的配置电极。在本发明中,配置电极的形状可以是方形、具有齿状边缘的方形、六边形或任何其它形状。参照图 3A,输送路径 340、检测窗口 350 和混合室 360 的配置电极的形状为方形。贮液器 330 是确定形状的大尺寸配置电极。废弃物贮存器 320 是四角形。

[0107] 图 3B 示出了贮液器 330 和配置电极 370 的放大部分。还示出了在常规物理蚀刻

的结构与场编程结构之间的比较。永久性蚀刻的贮液器 331 和四个永久性蚀刻的电极 371 在图 3B 中示出。同时,作为比较,在图 3B 中示出通过组合微电极 310 与四个相同形状和尺寸(4×4 个微电极)的“配置电极”而得到的类似形状的“配置贮液器”330。

[0108] 图 4B 和 4C 示出了图 4A 中的贮液器 430 的放大版本。图 4B 示出了通过常规 LOC 系统制造的物理蚀刻的贮液器结构 431。其组件显示为永久性蚀刻的贮液器 431 和四个永久性蚀刻的电极 471。与图 4B(常规设计)相比,图 4C 示出了场编程 LOC 结构,其具有类似尺寸的配置贮液器 432 以及成组的电极 472。配置贮液器 432 可通过将多个微电极 411 组合成期望的尺寸和形状以制作这种贮液器组件来制造。成组的电极 472 包含 4×4 个微电极 411。

[0109] 在设定了所需微流体组件的形状和尺寸之后,还很重要是设定微流体组件的位置以及如何将这些微流体组件连接在一起作为线路或网络。图 4A 示出了这些微流体组件所处的物理位置以及这些微流体组件如何连接在一起以用作功能 LOC。这些微流体组件为:配置电极 470、贮液器 430、废弃物贮存器 420、混合室 460、检测窗口 450 以及连接 LOC 的不同区域的输送路径 440。如果是现场可编程 LOC,则在布局设计之后,会有一些未使用的微电极 410。在 FPLOC 被充分检验合格之后,设计者可以尝试硬连线版本以节约成本,然后未使用的微电极 410 可被移除。

[0110] 微电极阵列结构中的微电极的形状可以不同的方式物理地实现。在本发明的一个实施方式中,图 5A 示出了多个方形微电极的阵列,并且其中的一个微电极被突出显示为 501。6×6 个微电极构成配置电极 502。图 5A 总共有 3×2 个配置电极。在另一实施方式中,图 5B 示出了多个六边形微电极的阵列,并且其中的一个微电极被突出显示为 503。6×6 个微电极构成配置电极 504,图 5B 中有 3×2 个配置电极。六边形微电极的交叉指型边缘在沿着配置电极之间的间隙移动液滴时具有优势。在又一实施方式中,图 5C 示出了布置在墙砖布局中的多个方形微电极的阵列,其中的一个微电极被突出显示为 505。6×6 个微电极构成配置电极 506,图 5C 中有 3×2 个配置电极。六边形微电极的交叉指型边缘在沿着配置电极之间的间隙移动液滴时具有优势,但这只发生在 x 轴上。还可实现很多其它形状的微电极,而不仅限于这里所讨论的三种形状。

[0111] 对于基于 EWOD 技术适当起作用的微电极阵列结构,微电极必须在 Lippmann-Young 方程的限制内操作。这种缩放框架提供了微电极阵列结构的基础。但是,在 EWOD 中的液滴运动的精确建模和模拟很复杂。通过认真研究微电极阵列结构,我们相信离散微电极之间的间隙代表结构的最大不确定性。当液滴与固体表面接触时,液滴、周围流体和固体的分子之间的交互作用可产生吸引(润湿)或排斥(非润湿)净力。毛细力的大小仅由接触线的有效长度来确定,即,它通常独立于接触线的形状,如果电极 540 是固体电极,则意味着此电极不是由微电极构成的配置电极。因此与图 5 所示的电极 540 接触的两个不同形状的液滴 510 和 520 具有相同的有效长度 530 并且在液滴上具有相同的毛细力。

[0112] 但是,由于微电极之间的间隙,接触线的形状确实对微电极阵列产生影响。典型地,当纵横比降低时,液滴的形状变得更方正。图 5E 示出了与被激励的六边形微电极配置电极 555 接触的更方正液滴 550。毛细力的大小仅由接触线 553 的有效长度 552 来确定,并且六边形微电极之间的间隙产生在有效长度 552 中的间隙。在有效长度 552 中的间隙意味着更短的有效长度,并且还意味着在液滴上的更小的毛细力。图 5F 示出了与被激励的方形

微电极配置电极 565 接触的相同液滴 550。在接触线 563 的有效长度 562 内的间隙更大,因为接触线 563 的前部落在微电极的间隙内。与图 5E 中的整个有效长度 552 相比,图 5F 中的有效长度 562 短得多,这意味着图 5F 中的配置电极 565 的驱动能力小于图 5E 中的配置电极的驱动能力。图 5G 示出了与被激励的方形微电极配置电极 575 接触的相同液滴 550,但是处于墙砖布局中。接触线 573 的有效长度 572 短于图 5E 中的有效长度 552,但长于图 5F 中的有效长度 562。

[0113] 接触线的有效长度对于将液滴从其起始电极移动到期望电极中尤其重要。可实施其它方式(比如采用配置电极的交叉指型边缘或者减小间隙宽度)来补偿由于微电极之间的间隙造成的毛细力的损失。尽管如此,如果配置电极的驱动能力是最为关心的,则应当采用如图 5B 所示的六边形微电极阵列。

[0114] 微电极阵列结构的微电极结构可基于现今通用的 EWOD 芯片配置,利用缩小的双平面结构来设计。基于双平面 EWOD 的微电极结构(仅为了例示的目的,以小尺寸示出)在图 1A 中示出。在图中示出了三个微电极 130 和两个平行板 120 和 121。底板 121 包含单独可控电极 130 的图案化阵列,顶板 120 涂覆有连续的地电极 140。将涂覆有疏水膜 160 的介电绝缘体 170 添加到板上,以降低表面的润湿性并增加在液滴与控制电极之间的电容。含有生物化学样品的液滴 150 和诸如硅油或空气之类的填充媒介夹在板之间,以有助于液滴 150 在填充媒介内部的输送。

[0115] 在本发明的一个实施方式中,采用微电极阵列结构技术的 LOC 装置是基于共面结构,其中激励可发生在不具有顶板的单板配置中。共面设计可适应更宽范围的不同体积尺寸的液滴,而不受顶板的限制。双平面结构在顶板之间具有固定间隙,并且在适应宽范围的体积尺寸的液滴方面存在限制。在又一实施方式中,采用微电极阵列结构技术的基于共面结构的 LOC 装置仍可以增加用于密封测试表面的无源顶板,以保护流体操作或者为了保护测试媒介具有更长的上架保存(shelf storage)寿命的目的。

[0116] 在本发明中,微电极板结构可以以很多方式尤其在共面结构中物理地实现。图 6A 示出了“接地网”共面微电极结构,其包括一个驱动微电极 610、地线 611 以及在驱动微电极 610 与地线 611 之间的间隙 615。当电极被激励时,驱动微电极 610 由 DC 或方波驱动电压充电。地线 611 与驱动微电极 610 处于相同的板上以实现共面结构。间隙 615 用以确保在 610 与 611 之间无垂直重叠。

[0117] 图 6B 示出了常规液滴操作单元,其包括永久性蚀刻的电极 620 和 621、地线 631(在垂直和水平方向上)。这两个蚀刻的电极 620 和 621 分别由水平和垂直方向上的地线 631 分离。液滴 640 位于电极 620 中。如图 6B 所示,液滴 640 太小以至于不能接触周围的地线 631,并且不能执行液滴 640 的激励。这可能是在常规液滴系统中经常观察到的液滴操纵中的潜在问题。通常的补救措施是装载更大尺寸的液滴 650,但是往往难以手动控制期望的液滴尺寸。此外,受常规系统中的地线 631 的限制,电极 620 和 621 不能具有用于改善液滴操纵的交叉指型周边。

[0118] 图 6C 示出了在共面结构中的本发明的改进的液滴操作单元。配置电极 620' 包括多个现场可编程微电极 610。配置电极可根据液滴的尺寸通过软件编程。在此实例中,配置电极 620' 包括 9 个(3×3 个)微电极 610。在图 6C 中,液滴 641 位于配置电极 620' 上。为了比较的目的,液滴 641 类似于液滴 640(图 6B)的尺寸。在图 6C 中,配置电极 620' 包括

多条具有横截面的地线 611。在本发明中,由于液滴 641 与配置电极 620' 和 多条地线 611 物理重叠,因此可实现有效的液滴操纵。

[0119] 图 7A 示出了“接地焊盘”共面微电极的另一实施方式。驱动微电极 710 位于中部,接地焊盘 711 位于四个角处,并且间隙 715 位于 710 与 711 之间。代替图 5A 中所示的实施方式中的地线,本实施方式使用接地焊盘来实现共面结构。与常规的实施方式相比,从根本上讲,本发明提供了群组接地 (group grounding) (在图 7B 中有 21 个接地焊盘 711 与液滴 751 重叠),其比常规实施方式的基本一对一的关系更为可靠。如果一个液滴仅依赖一个接地焊盘,则液滴的尺寸对于确保可靠的液滴操纵来说很关键,因为在液滴与接地焊盘之间的重叠是必需的。大量的接地焊盘不存在这种限制;不管液滴的尺寸如何,很多接地焊盘将与液滴发生重叠,如图 7B 所示。用于液滴的驱动力基本与在偏置的激励电极和接地焊盘上积聚的电荷成比例。通常,电荷积聚也与电极和接地焊盘的表面积成比例。小尺寸接地焊盘将对驱动力产生显著的降低作用,除非应用接地焊盘的专门处理以改善其它物理参数,这将使制造工艺复杂化。在本发明中,可容易地调节一组接地焊盘,以优化接地焊盘的整个表面积。此外,用于共面结构的液滴的驱动力最终将在接地焊盘和驱动电极的中点附近达到均衡。因此,存在液滴永远也不能到达第二接地焊盘以导致不可靠的液滴操纵的可能性。这尤其体现在较小的液滴上。本发明利用群组接地,由此接地焊盘、微电极和液滴的一致重叠保证了可靠的液滴操作。此外,在本发明中,微型微电极 (通常小于 $100 \times 100 \mu\text{m}^2$) 超出了 PCB 技术的可行性,因此需要源自半导体集成电路制造的微细加工技术。

[0120] 图 8A 示出了“编程接地焊盘”共面微电极结构的另一实施方式。在与微电极相同的板上不具有地线或接地焊盘。而是,一些微电极用作接地焊盘以实现共面电极结构。图 8A 示出了 4×4 个同样的方形微电极 810,在微电极之间具有间隙 815。在本实施方式中,任一个微电极 810 可被配置为通过物理连接为电性接地而用作地电极。在本实施方式中,四个角的微电极 810 被配置为地电极 811。相比常规实施方式中的一对一的电极和接地结构,本发明具有群组接地的优点。此外,现场可编程性以及微型微电极对“配置电极”以及“配置接地焊盘”的动态配置提供了更高的灵活性和更高的粒度。如图 8B 所示,由于现有技术中的一对一的电极和接地结构,液滴 850 只能在 y 轴方向上移动。在这种常规共面结构配置中,由于在电极 820 与接地焊盘之间的积聚电荷的分布,液滴 850 将位于被激励的电极 820 与标记为黑色的地电极之间的中心。移动液滴 850 的唯一方式是对电极 820 去除激励,并对相邻电极 830 进行激励;以这种方式,液滴 850 将被拉到沿着箭头 840 所示的线的方向上。与此相对照,液滴 852 位于采用微电极阵列结构的共面表面上,并且可以在任何方向上移动,如图 8C 所示。当“配置电极”860 被激励时,液滴 852 向上移动。同样地,当“配置电极”861 被激励时,液滴 852 向左移动。当临时“配置电极”862 被激励时,液滴 852 沿对角线移动,“配置电极”863 的激励 (以及“配置电极”862 的去除激励) 将液滴 852 沿对角线拉到“配置电极”863 上。为了例示的目的,每个“配置电极”890 具有在四个角上的地微电极,但这不是固定布局。可以实施包括对地电极或激励电极的改变的临时步骤,以达到液滴操纵的最佳结果。

[0121] 在本发明的另一实施方式中,采用微电极阵列结构技术的 LOC 装置是基于混合结构,其中激励可发生在共面配置或双平面配置中。图 9 示出了开关 910,其可被控制为在共面模式和双平面模式之间切换微电极结构。在共面模式中,在盖板 920 上的连续地电极 940

连接到地,在电极板 921 上的接地网 980 与地断开连接。另一方面,在双平面模式中,电极板 921 上的接地网 980 连接到地,而在盖板 620 上的地电极 940 与地断开连接。在另一实施方式中,“接地网”可被如前面的段落中描述的“接地焊盘”或“编程接地焊盘”代替。此外,在一个实施方式中,共面接地方案可以不断开连接,只要额外的接地不会给双平面结构操作带来任何问题即可。

[0122] 在另一实施方式中,在微电极阵列结构技术的混合结构中采用可拆卸的、可调节的和透明的顶板,以优化在如图 10 所示的顶板 1010 与电极板 1020 之间的间隙距离。电极板 1020 通过微电极阵列结构技术来实现,其中用于液滴 1030 的配置电极的侧视图包括三个微电极(显示为黑色)。用于液滴 1040 的配置电极包括六个微电极,用于液滴 1050 的配置电极包括十一个微电极。本实施方式在诸如现场可编程 LOC 之类的应用中尤其有用。尽管微电极阵列结构在配置所述配置电极的形状和尺寸时提供了现场可编程性,但是仍然高度需要能够适应最宽范围的尺寸和体积的液滴的系统结构。这是因为现场可编程 LOC 可适应的液滴尺寸和体积的范围越宽,就可实现越多的应用。优化的间隙距离可被调节为适合期望尺寸的液滴。在本发明中,优化的间隙可通过三种方式实现:首先,所有的液滴可在不接触顶板 1010 的条件下被操纵。这种方式通常应用于共面结构中。在第二种方式中,所有的液滴可通过接触顶板 1010 被操纵,其中液滴夹在顶板 1010 与电极板 1020 之间。第二种方式通常应用于双平面结构中。第三种方式或混合方式合并了共面结构以及在顶盖 1010 与共面电极板 1020 之间的可调节间隙的功能。这种混合方式可用于提供具有最宽范围的液滴。如图 10 所示,位于间隙内的液滴 1030 和液滴 1040 可在不接触顶板 1010 的条件下被操纵。液滴 1050 被操纵为夹在顶板 1010 与电极板 1020 之间。本发明不限于微电极阵列结构技术,也可在液滴尺寸的可应用范围可被限制的同时应用于其它常规的电极板。

[0123] 本发明的一个实施方式是基于共面结构,其中在样品或反应物装载到 LOC 上之后可添加盖,因而不需要固定的输入端口。这对于微电极阵列结构尤其重要,因为该结构的现场可编程性能够动态地配置贮液器的形状、尺寸和位置,而固定的输入端口限制了系统的灵活性。图 11A 示出了通过针 1160 将样品 1150 直接装载到共面电极板 1170 上。样品的装载不必非常精确,因为贮液器的位置可根据需要动态地调节,以补偿物理装载偏差。图 11B 表示在装载样品 1150 之后放置无源盖 1180。

[0124] 在又一实施方式中,所有的典型微流体操作可通过配置并控制微电极阵列结构下的“配置电极”来执行。“微流体操作”指的是在液滴微激励器上的液滴的任何操纵。例如,微流体操作可以包括:将液滴装载到液滴微激励器中;从源液滴分配一个或多个液滴;分裂、分离或分割一个液滴为两个或更多个液滴;将液滴沿任何方向从一个位置输送到另一位置;将两个或更多个液滴合并或组合为单个液滴;稀释液滴;混合液滴;搅拌液滴;将液滴变形;将液滴保持在适当的位置上;培育(incubating)液滴;布置液滴;将液滴输送出液滴微激励器;本文所述的其它微流体操作;和/或上述的任何组合。

[0125] 在又一实施方式中,除了“配置电极”的用以执行典型微流体操作的常规控制之外,微电极的具体控制顺序(sequence)能够提供在操纵液滴时的先进的微流体操作。基于微电极阵列结构的先进的微流体操作可包括:沿对角线或沿任何方向输送液滴;利用“临时桥接”技术经物理间隙输送液滴;利用电极列激励输送液滴;洗刷残留液滴(dead volume);在较低驱动电压的情形下输送液滴;以受控的低速度输送液滴;执行精确的切

割 ; 执行对角线切割 ; 执行共面切割 ; 沿对角线合并液滴 ; 使液滴变形以加速混合 ; 通过不均匀往复混合器改进混合速度 ; 通过循环混合器改进混合速度 ; 通过多层混合器改进混合速度 ; 本文所述的其它先进的微流体操作 ; 和 / 或上述的任何组合。

[0126] 本发明的用以在微电极阵列结构下进行样品制备的一个实施方式如图 12A 的顶视图所示, 其中液滴 1250 和悬浮颗粒分别利用 EWOD 和 DEP 通过方形配置电极 (1210、1211、1212 和 1213) 和条形配置电极 (1220、1221、1222、1223、1224、1225 和 1226) 被激励。“配置 (configured)”是指图 12B 和 12C 是横截面视图, 其中通过从左到右 (从 1220 到 1226) 在条形电极上施加高频信号 (VHF) 1230, 液滴内部的非均匀电场 1256 利用 DEP 将颗粒驱动到右侧。通过在方形电极 1221 和 1222 上施加低频信号 (VLF) 1235, 利用 EWOD 获取具有不同颗粒浓度的两个子液滴 1251 和 1252。作为例子, 从左到右在条形电极之一上施加 2MHz 和 60Vrms 信号 1230 时, 通过正性 DEP 吸引颗粒。在细胞聚集到液滴中的右侧之后, 通过在两个方形配置电极上施加 80Vrms 和 1kHz, 利用 EWOD 将液滴分裂成两个子液滴。结果, 通过激励从左到右单一循环的条形电极, 细胞被聚集 (右侧子液滴 1251) 或稀释 (左侧子液滴 1251), 如图 12D 所示。

[0127] 图 13 示出了利用液滴等分技术在微电极阵列结构下的样品制备的另一实施方式。共用样品制备步骤之一是从全血中去除血细胞, 以获取用于免疫测定的血浆。如图 13 所示, 经由微电极 1340 利用液滴等分技术, 产生更小的液滴 (此液滴太小以至于不能承载一些或任一血细胞 1380), 然后经由小尺寸的垂直间隙 1370 移动小液滴 1345, 以形成期望液滴 1350。液滴等分技术和小间隙 1370 的组合可有效地将小液滴 1345 从贮液器 / 液滴 1360 经通道 1370 移动, 以形成更大的液滴 1350, 同时阻挡血细胞 1380。这里的物理阻挡主要用于帮助液滴等分技术, 并且可以采用除了方形之外的不同形状来利用微电极产生更小的液滴。它并不用作去除血细胞的主要原因。通过利用液滴等分技术, 此样品制备发明不仅能从液滴去除颗粒, 而且能够制备用于诊断测试的合适尺寸的液滴。

[0128] 在另一实施方式中, 微电极阵列结构具有自调节所装载的样品或反应物相对于贮液器的位置的能力。这意味着可以避免对精确定位输入端口的需要以及避免经输入端口将样品和反应物传递到贮液器的困难操作。图 14A 示出了装载的样品断开成液滴 1420 和液滴 1430, 它们都未精确定位在贮液器 1440 的顶部。液滴 1420 甚至与贮液器 1440 不具有任何重叠。对于常规的 LOC, 难以将液滴 1420 重定位到贮液器 1440 中。而即使样品液滴 1420 被装载为偏离了贮液器, 通过激励临时配置电极 1460 以将液滴 1420 拉到与贮液器 1440 重叠的位置, 也可实现本发明的这种自定位实施方式。随后对临时配置电极 1460 去除激励并且对贮液器 1440 进行激励, 以将样品准确地定位到贮液器中, 如图 14B 所示。

[0129] 图 15 表示微电极阵列结构下的液滴产生过程的一个实施方式。常规地, 必须要用专门形状的贮液器 1530 以及叠置电极 1535 来产生液滴。在本发明中, 贮液器 1530 的形状可以是方形 (方形贮液器 1515), 并且不需要叠置电极 1535。在另一实施方式中, 贮液器 1515 的形状可以通过设计微电极阵列根据设计需要而为任何其它形状。如图 15 所示, 液滴的产生是指从方形贮液器 1515 挤出液滴 1550 的过程。为了启动液滴产生过程, 首先激励临时电极 1530 作为拉回 (pull-back) 电极, 然后激励另一临时电极 1535 以挤压液体。随后, 通过激励相邻序号的配置电极 1540, 从贮液器 1515 挤出液体指状物 (liquid finger), 最终产生液滴 1550。每个配置电极 1540 包括配置的 4×4 个微电极, 因而为方形。在本发

明中,配置电极 1540 的尺寸可以在从几十微米到几毫米的范围,但不限于此范围。配置电极的形状可以为方形或其它形状。在本发明中,贮液器可以是方形、圆形或其它具体形状。

[0130] 图 16 示出了本发明的称为“液滴等分”的具体液滴产生过程的实施方式。液滴等分是使用微电极阵列结构首先通过微电极或小尺寸的配置电极从贮液器 1610 产生更小的液滴 1615,然后通过激励配置电极 1620 将更小的液滴 1615 收集在一起,以形成更大的液滴 1630。常规地,液滴尺寸近似于电极的尺寸,并不存在用以控制液滴体积的更精确的方式。本发明中,液滴等分可用于实现对液滴体积的更精确的控制。此外,以反向方式,此技术可用于通过计算从液滴 1630 可产生多少个更小的液滴 1615 来测量更大液滴 1630 的体积,如图 16 所示。

[0131] 图 17 是示出微电极阵列结构下的液滴输送实施方式的图。如图所示,有 9 个相邻的配置电极 1731 到 1739。每个配置电极包括配置的 10×10 个微电极,因而为方形。液滴 1750 位于中心配置电极 1735 的顶部(或上面)。在常规的微流体输送操作中,液滴 1750 在这种方形电极设置下只能沿南北和东西方向由配置电极 1735 激励。例如,通过激励配置电极 1734 并对配置电极 1735 去除激励,将使液滴从配置电极 1735 移动到配置电极 1734 上。但是,这种常规操作将不能够使液滴 1735 从配置电极 1735 沿对角线移动到任一配置电极 1731、1733、1737 或 1739 上,因为这四个配置电极与液滴 1750 不具有物理重叠。这种液滴不覆盖四个角的限制总是存在于从典型液滴产生过程产生液滴的情况中。为了沿对角线移动液滴,本发明的一个实施方式是作为临时步骤激励配置电极 1760,然后激励期望的配置电极 1733 并对临时配置电极 1760 去除激励,因而可将液滴 1750 沿对角线移动到期望的配置电极 1733 中。如图 17 所示,基于本发明,液滴 1750 可在方形电极设置中沿所有 8 个方向移动。此外,液滴的输送不限于 8 个方向。如果相邻配置电极处于这 8 个方向之外,则仍可激励临时配置电极以将液滴输送到目的地。

[0132] 常规地,LOC 具有用以连接 LOC 的不同部分以输送液滴的输送路径电极 440,如图 4A 所示。本发明中,微电极阵列结构下的 LOC 的液滴路由的一个实施方式不需要用于输送液滴的固定输送路径,如图 18 所示。而是利用液滴路由将多个液滴从多个起始位置同时移动到目的地。很明显,这种路由处理将非常不同于常规的微流体设计并且比常规的微流体设计更为有效,因为通过激励不同的微电极,基本上可沿包括对角线在内的任何方向移动。液滴 1850、1851 和 1852 处于它们的起始位置,如图 18 所示。液滴 1850 和液滴 1852 将在配置电极 1810 处混合,并且液滴 1851 将输送到配置电极 1820。与传统的 VLSI 路由问题不同,除了路由路径选择,生物芯片路由问题需要解决在由流体属性施加的实际限制以及合成结果的时序限制下的液滴时间表安排的问题。如果不考虑污染,则可通过选择路线 1860 使液滴 1851 首先移动,并且可通过选择路线 1840 使液滴 1852 移动。这里所需要考虑的是安排液滴 1851 和 1852 的输送时序,使得它们在移动到它们的目的地的同时不会碰撞在一起。如果考虑污染,则 1851 可以选择路线 1861 以避免液滴移动路线上的任何重叠。此外,对于要在配置电极 1810 处合并的两个液滴 1850 和 1852,可能需要考虑安排液滴激励的时序,因此路线 1830 和路线 1840 的长度差可成为考虑因素,从而具有最佳的混合效果。当在微电极阵列结构装置上执行的应用越来越复杂时,将需要自上而下的设计自动化,以限定装置上的液滴的路由和时序。在定义了生物医疗微流体功能之后,利用体系级(architectural-level)合成来向 LOC 资源提供微流体功能并且将微流体功能映射到激励

的时间步骤中。

[0133] 本发明在微电极阵列结构下输送和移动液滴的称为“临时桥接技术”的另一实施方式如图 19A-19C 所示。液滴切割和蒸发有时会使液滴变得太小，液滴不能由电极可靠地激励。图 19A 表示由间隙 1960 彼此分离的两个配置电极 1930 和 1940。液滴 1950 位于左侧配置电极 1930 上。在两个配置电极 1930 与 1940 之间的间隙 1960 足够宽，以便能隔离两个配置电极 1930 和 1940，使得位于左侧配置电极 1930 上的液滴 1950 不会接触下一个相邻配置电极 1940。图 19A 示出了在常规的液滴输送中，液滴 1950 从配置电极 1930 到配置电极 1940 中的移动通常失败，因为配置电极 1940 与液滴 1950 不具有用以改变其表面张力的物理重叠。图 19B 示出了来自图 19A 的液滴 1950 输送到期望的配置电极 1940 中。在这个过程中，由“齿状”区域 1970 覆盖的微电极被激励。齿状配置电极 1970 局部覆盖左侧配置电极 1930、间隙 1960 以及整个下一个配置电极 1940。如图 19B 所示，“齿状”配置电极 1970 与液滴 1950 具有物理重叠，并且如图 19B 所示，配置电极 1970 的激励将使液滴 1950 在配置电极 1970 的顶部移动。图 19C 示出了完成向期望的配置电极 1940 的液滴输送。在液滴 1950 移动到期望的配置电极 1970 之后，“齿状”配置电极 1970 被去除激励，下一个配置电极 1940 被激励，以将液滴 1950 布置和定位到期望的方形配置电极 1940 中。

[0134] 本发明在微电极阵列结构下输送和移动液滴的又一实施方式称为“电极列激励”。液滴切割和蒸发有时会使液滴变得太小，液滴不能由电极可靠地激励。如图 20A 所示，有时液滴 2050 变得太小以至于小于电极 2010 并且与相邻的电极 2011 不具有物理重叠。在这种情形下，即使电极 2011 被激励，液滴 2050 也不会移动到电极 2011 中，液滴会粘留在系统中。冲走粘留液滴的一种有效方式是利用电极列激励。激励电极布置成多列以执行电极列激励，如图 20B 所示。这里，每列配置电极列 2020 包括 1×10 个微电极，三列配置电极列组合在一起以执行电极列激励，如图 20B 中标记为黑色的部分所示。默认的列宽度是一个微电极，但是取决于应用也可以是其它数量。最有效的电极列激励是具有一组电极列，其宽度稍大于液滴的半径。这就是为什么在这里将三列组合在一起的原因。列的长度取决于应用，通常情况下越长越好。对于用以移动液滴 2050 的这种三列配置，在首位的配置电极列 2022 之前，配置电极列 2021 被激励，尾随的配置电极列 2022 被去除激励。以这种方式，不管液滴的尺寸如何，三列配置电极列总是提供最大有效长度的接触线。结果，液滴能够有效、平滑地移动，因为液滴上的毛细力是一致的并且被最大化。因此，液滴能在比常规液滴操作中的驱动电压低得多的驱动电压下移动。这种电极列驱动技术可用于通过在低得多的驱动电压下的平滑移动来输送液滴。此外，由于这种技术的一致的毛细力，通过以低速推进配置电极列，可以实现对液滴速度（尤其在低速情形中）的控制。实验表明：在临界驱动电压下，电极列激励的这种平滑、有效的驱动能力更为明显。已经观察到：在低于 $8V_{p-p}$ 1kHz 方波驱动电压并且具有 $80 \mu m$ 的间隙的条件下，在 10cSt 硅油中缓慢但平稳地移动 DI 水滴（1.1mm 直径）。长度可以被配置为 LOC 的总长度，使得电极列激励的单次冲刷可以洗刷掉 LOC 中的所有无效液滴（dead droplet）。图 20C 示出了小液滴 2050 移出配置电极 2010。

[0135] 在微电极阵列结构下使用三个配置电极来切割液滴。本发明用于执行微电极阵列结构下的液滴的典型三电极切割的一个实施方式如图 21A-21C 所示。使用三个配置电极，并且待切割的液滴位于如图 21A 所示内部配置电极 2111 的顶部并与外部配置电极 2110 和 2112 具有部分重叠。在切割期间，外部的两个配置电极 2110 和 2112 被激励，并且内部配置

电极 2111 被去除激励,液滴 2150 扩展开来从而润湿外部两个电极。通常而言,两个外部配置电极 2110 和 2112 引发的亲水力拉伸液滴,同时中央的疏水力将液体夹断为两个子液滴 2151 和 2152,如图 21C 所示。

[0136] 本发明用以实现类似于三电极切割的精确切割的一个实施方式如图 22A-22C 所示。精确切割也起始于待切割的液滴位于内部配置电极的顶部。但是代替使用外部的两个配置电极 2210 和 2212 来切割液滴,利用电极列激励技术来朝着配置电极 2210 和 2212 缓慢但稳固地拉动液滴 2250,如图 22A 所示。这里,使用两组 5 列配置电极列 2215 和 2216(在图 22A 中标记为黑色)来拉开液滴。图 22B 示出了通过一次推进一个微电极列,使得两组电极列组保持相分离地移动。两组电极列组 2215 和 2216 引发的亲水力拉伸液滴。当电极列组 2215 和 2216 到达配置电极 2210 和 2212 的外缘时,所有配置电极列被去除激励,并且配置电极 2210 和 2212 被激励,以将液体夹断为两个子液滴 2251 和 2252,如图 22C 所示。

[0137] 图 23A-23C 示出了本发明用以执行对角线切割的实施方式。对角线切割起始于将待切割液滴移动到临时配置电极 2312 上,其中临时配置电极 2312 位于四个配置电极 2310、2311、2313 和 2314 的接合角(joint corner)的中心。在液滴完全位于四个配置电极的接合角的中心之后,临时配置电极 2312 被去除激励,并且配置电极 2310 和配置电极 2311 被激励,液滴 2350 被拉伸到液体柱中,如图 23B 所示。为了将液体夹断为两个子液滴,需要将配置电极 2310 和 2311 的内角去除激励,以在液滴 2350 的中部产生必要的疏水力。图 23C 示出了 L 形临时配置电极 2315 和 2316 被激励,以进一步拉伸液滴使其间仅具有薄的颈部,在中部的疏水力随后有助于将液滴 2350 夹断为两个子液滴 2351 和 2352。最后,配置电极 2310 和 2311 被再次激励,以将液滴 2351 和 2352 中心定位到配置电极 2310 和 2311 中,如图 23D 所示。

[0138] 图 24A-24C 示出了在微电极阵列结构下的开放表面上的液滴切割过程。图 24A 示出了液滴 2450 位于左侧配置电极 2440 上。液滴 2450 将被切割成两个子液滴 2470,如图 24C 所示。液滴切割过程大致包括下面两个过程。首先,通过在适当的电压下激励配置电极 2430,将待切割液滴 2450 拉伸为薄的液体柱 2460。这可以从图 24B 中看出。这种“薄的”液体柱通常是指具有小于起始液滴直径的宽度的液体柱。接下来,激励两个预选的配置电极 2440 和 2420,以切割液滴 2470 并将其中心定位到这两个配置电极 2440 和 2420 中,如图 24C 所示。共面切割的关键在于在液滴与外部的两个配置电极之间具有足够的重叠,以便具有足够的毛细力来克服液滴的曲率以执行切割。在一个实施方式中,当液体柱 2460 由于水动力不稳定性而被切割成多个液滴时,发生被动切割。在另一实施方式中,被动和主动切割都被本发明采用。在液滴被拉伸成薄的液体柱的同时,可利用被动力或主动力来将起始液滴断开成两个更小的液滴。当利用被动力时,对液体柱长度的计算很重要。当利用主动力时,优化的长度并不重要。不管是被动切割还是主动切割,在切割过程的最后步骤,配置电极 2440 和 2420 被正常地激励,以便将液滴定位到期望的配置电极中。在另一实施方式中,被动或主动切割过程在微电极阵列结构下的开放表面结构下进行。图 24C 示出了当液滴 2450 被切割成两个液滴 2470 时完成切割。

[0139] 其它的应用可能只是需要将着色液滴移动到某些位置上以形成文本或图形。本发明的一个实施方式是基于微电极阵列结构的显示器,其基于本文描述的微电极的尺寸和数量来定义显示器的“分辨率”。在基于微电极阵列结构的显示器与常规显示器之间的明显结

构差别在于：基于微流体液滴的显示器可根据需要将“多个点”显示为离散的点，也可以形成连续的线或区域以便具有更佳的可读性。为了形成连续的线或区域，微电极被组合成期望的配置电极，并作为组被激励。为了形成离散的点，使每个点以预定义的方式单独地移动到适当的位置，以避免意外合并。如图 25 所示，液滴 2580 是一个连续液滴，它由包括 2×4 个微电极的配置电极操纵。并且，存在 8 个由 2×4 个单独微电极形成的离散液滴 2570。通过激励配置电极形成一个连续环 2540，并且在图 25 中显示了一个带点的环 2550。此外，示出了连续的“E” 2560 和带点的“E” 2530。在另一实施方式中，为了防止液体列由于水动力不稳定性而断开成多个液滴，不管结构类型（双平面、共面或混合）为何，有必要为基于微电极阵列结构的显示器设置具有低纵横比的盖板。

[0140] 本发明用于执行微电极阵列结构下的基本合并或混合操作的一个实施方式如图 26A-26B 所示，其中两个液滴 2650 和 2651 被组合成单个液滴 2653。在本发明中，术语“合并”和“混合”可互换地使用，用以表示两个或更多个液滴的组合。这是因为合并两个液滴并不总是直接或立即地导致初始分离的液滴的成分的完全混合。在图 26A 中，两个液滴 2650 和 2651 初始位于配置电极 2610 和 2612 上，并由至少一个其间的配置电极 2611 分离。两个液滴 2650 和 2651 与配置电极 2611 至少都具有部分重叠。如图 26B 所示，外部的两个配置电极 2610 和 2612 被去除激励，中心配置电极被激励，由此液滴 2650 和 2651 沿着中心配置电极 2611 相互牵引，以合并成一个更大的液滴 2653，如图 26B 中的箭头所示。

[0141] 图 27A-27C 示出了通过用以产生微电极阵列结构下的涡流的不均匀几何运动来实施液滴操纵的有效混合过程。通过激励配置电极 2751 和 2771，使液滴 2750 和 2770 变形，如图 27B 所示；由此使液滴 2750 变高，使液滴 2770 变胖。然后，中心配置电极 2760 被激励，以将液滴 2750 和 2770 拉到混合配置电极 2760（标记为黑色）中，如图 27C 所示。在图 27B 中，黑色区域表示两个被激励的配置电极 2751 和 2771 不仅使两个液滴 2750 和 2770 变形，并且将它们局部牵引到中心配置电极 2760 中。图 27B 所示的这种临时激励步骤也有助于两个液滴的平滑混合移动。图 27B-27C 中的黑色区域和变形液滴的形状仅为例示的目的。在本发明中，这些形状根据需要可以为任意类型。

[0142] 图 28A 和 28B 示出了用于改进混合速度的微电极阵列混合器。在一个实施方式中，可使用不均匀往复混合器来加速液滴混合。这可通过激励一组微电极以产生不可逆转图案来实现，其中不可逆转图案破坏了两个循环的对称性以改进混合速度。初始状态在图 28A 中示出，其中液滴 2850 包含样品和反应物，并位于配置电极 2840 的顶部。用于不均匀往复混合的第一个步骤是激励配置电极 2860 以使液滴 2850 朝着图 28B 中所示的箭头方向变形。然后，配置电极 2860 被去除激励，并且配置电极 2840 被激励以将液滴拉回到图 28A 所示的初始位置。往复混合可执行多次，以实现优化的混合效果。此外，图 28A 和 28B 中的配置电极 2840 和变形液滴的形状仅为例示的目的。在本发明中，这些形状可以为任意类型的设计，只要它们具有产生涡流的能力，或可选地，具有产生多层的能力。

[0143] 在基于 PFLOC 液滴的混合过程的又一实施方式中，图 29 示出了用于改进混合速度的循环混合器。这可通过激励更小的微电极组的序列以产生不可逆转水平循环来实现，其中不可逆转水平循环破坏了垂直层循环的对称性以加速混合。如图 29 所示的一个实施方式是形成包围液滴 2990 的八个配置电极（2910、2920、2930、2940、2950、2960、2970 和 2980），然后以循环的方式顺序地逐个激励配置电极。例如，作为第一个步骤，配置电极 2910

被激励较短的时间段,以导致表面张力改变并且朝着配置电极 2910 在液滴 2990 的内部产生循环。接下来,配置电极 2910 被去除激励,随后激励下一个相邻配置电极 2920。通过全部八个配置电极(2910 到 2980)重复循环激励过程,以在液滴 2990 内部产生水平循环。此循环流激励可以根据需要执行多次。此外,循环流可按照顺时针、逆时针或者这两种方式的交替混合来执行,以实现最佳混合效果。此外,配置电极 2910 到 2980 以及循环的形状仅为例示的目的。在本发明中,这种循环混合可以是任何类型的设计,只要它们具有产生涡流的能力,或可选地,具有产生多层的能力。

[0144] 多层混合器:本发明以小尺寸(2×2 个配置电极)但有效的混合器产生多层以加速混合的一个实施方式可以如图 30A-30F 所示。这种多层混合器对于低纵横比(< 1)的情形尤其有用。纵横比是指电极板和接地板之间的间隙与电极尺寸的比。低纵横比意味着更难以在液滴内部产生涡流,因而产生多层的能力变得更加重要。在此具体混合器中利用对角线混合和对角线切割。在图 30A 中,在配置电极 3014 处的黑色液滴 3051 与在配置电极 3011 处的白色液滴 3050 混合。临时配置电极 3010 将成为混合室,并将被激励以拉入液滴 3051 和 3050。为了启动多层混合,第一个步骤是沿对角线合并两个液滴。液滴合并的对角线方向可以是 45 度或 135 度,但是随后对角线切割的方向需要垂直于合并操作。图 30B 表示将液滴 3051 和液滴 3050 第一次合并成为黑白液滴 3052。由于低雷诺数和低纵横比,液滴 3052 具有单纯基于扩散的静态混合,其导致较长的混合时间,因此液滴显示为一半为白色,一半为黑色。第二个步骤是要对液滴 3052 执行与起始对角线混合呈 90 度的对角线切割,如图 30C 所示。在临时配置电极 3010 被去除激励的同时,配置电极 3012 和 3013 以及其它临时配置电极被激励,以将液滴 3052 沿对角线切割成两个子液滴 3053 和 3054,如图 30C 所示。对角线切割的细节已在前面的段落中讨论。由于低混合率,因此两个子液滴 3053 和 3054 在对角线切割之后以相同的方位保持黑/白叠层。然后,多层混合的第三个步骤是将两个液滴移回到起始配置电极上,以重复对角线混合和切割。在图 30D 中,液滴 3054 从配置电极 3012 移动到配置电极 3011 上,并且液滴 3053 从配置电极 3013 移动到配置电极 3014 上。需要考虑的是在液滴 3053 和 3054 移动的同时避免它们的合并。对配置电极 3012 和 3013 去除激励以及对配置电极 3011 和 3014 进行激励的简单液滴移动操纵可能会导致两个液滴在移动的同时发生物理接触,然后两个液滴可能会合并在一起。因此,临时配置电极 3015 和 3016 需要首先被激励,以在两个液滴之间产生保护区,用以在两个液滴朝着它们的目的地移动的同时防止出现任何意外合并。在液滴 3053 和 3054 移动到配置电极 3016 和 3015 中之后,径直向前将两个液滴移动到配置电极 3011 和 3014 中。第一个步骤到第三个步骤可以重复,以产生用以加速混合的必要数量的多层。作为重复从第一个步骤到将图 30D 中的液滴 3053 和 3054 沿对角线合并成为液滴 3055 的结果,图 30E 示出了四层液滴 3055。图 30F 示出了在经历了从多层混合的第一个步骤到第三个步骤的另一循环之后得到的八层液滴 3056。

[0145] 此外,本发明的其它实施方式可将微流体操作拓宽到医学、药品发现、环境和食物监测的应用范围以外。例如,由电极形成的液滴可用作用于化学混合和反应的虚拟室,也可用作显示像素或组织细胞的营养培养基容器。

[0146] 根据应用需要,用于微电极的底层制造技术可以是基于半导体、薄膜晶体管(TFT)阵列、PCB、塑料或纸张的技术。最终产品的尺寸可以小到指甲大小的 FPLOC,可以为纸张大

小的流体微型起重机系统,或者可以大到建筑物大小的现场可编程广告牌永久显示器。材料可以是刚性或柔性并可弯曲的。

[0147] 通过利用标准 CMOS 制造工艺来制造基于微电极阵列结构的 LOC 的一个实施方式如图 31 的框图所示。EWOD 微电极阵列结构的两个主块是系统控制块 3150 和流体逻辑块 (FLB) 3110。正常情况下,根据应用和制造技术的限制,系统仅需要一个系统控制块 3150,但需要多个 FLB3110。

[0148] 微电极阵列通过以菊链方式连接在一起的 FLB 来实现。FLB 的数量由应用以及主要地由制造技术的限制来确定。一个 FLB 包括高压驱动微电极 3130、一位 (one bit) 存储器地图数据 3120 以及控制电路 3140。高压驱动微电极 3130 是可通过施加必要的电压被激励以产生用以移动液滴的 EWOD 作用的物理微电极。一位存储器地图数据 3120 保持微电极的激励的逻辑值,典型地,“1”代表对微电极进行激励而“0”代表对微电极去除激励。控制电路 3140 管理控制逻辑并形成 FLB 的菊链结构。

[0149] 系统控制 3150 包括四个主块:控制器 3160、芯片布局 3170、液滴位置地图 3180 以及流体操作管理器 3190。控制器 3160 是 CPU,并具有必要的内存空间、接口电路和软件编程能力。取决于制造技术,控制器 3160 可被集成作为制成品的一部分,或者可以为附接的外部装置。芯片布局块 3170 是存储配置电极的配置数据以及 LOC 布局信息和数据的存储器。液滴位置地图 3180 反映出 LOC 上的液滴的实际位置。通过激励“配置电极”序列,流体操作管理器 3190 将布局信息、液滴位置地图以及来自控制器 3160 的 LOC 应用转译成对液滴实施的物理激励。

[0150] 微电极阵列结构可提供现场可编程性,使得 LOC 的电极和整体布局都可通过软件编程。微流体装置或嵌入系统如果其(存储在诸如 ROM 之类的非易失性存储器中的)固件可以“在场中”被修改,而无需拆解装置或将装置返回其制造商,则可以认为是现场可编程的或现场可编程的。LOC 的现场可编程性或软件配置通过系统控制 3150 和 FLB3110 来实现。电极的形状和尺寸设计以及 LOC 布局信息和数据被存储在芯片布局块 3170 内部的非易失性存储器中,如图 31 所示。包括临时电极的被激励电极的信息被存储在液滴位置地图 3180 中的非易失性存储器中。然后,软件配置数据通过一位存储器地图数据 3120 传递给每个微电极 3130。一组微电极的成组 (grouping)、激励、去除激励实际上通过 FLB3110 的配置来执行。此外,所有的 FLB3110 都是软件可连接的,并且在物理上为可利用标准制造技术制造的单片集成形式。

[0151] 图 31 中的高压驱动微电极 3130 或物理上的“微电极”可按照很多不同的结构来实现。在一个实施方式中,高压驱动微电极 3130 采用图 32 所示的混合结构。混合结构包括在相同板 3221 上的微电极 3230 和接地网 3280,如图 32 所示。具有连续地电极 3240 的顶盖板和在电极板 3221 上的接地网 3280 连接到用于选择结构模式的开关 3210。

[0152] 图 33 示出了 FLB 阵列 3300 的电学设计的一个实施方式,其中 FLB 阵列 3300 包括以菊链配置的很多 FLB3320。菊链是在电学工程设计中使用的布线方式。连接线是串行的,不形成网或回路。在微电极的尺寸持续缩小并且微电极的数量持续增长的同时,对于微电极阵列结构来说,一个不可避免的挑战就是互连问题。不采用菊链配置,互连将呈指数性增多,并将变得太复杂以至于不能管理系统的规模。通过利用菊链方式,简化了每个 FLB3320 之间的连接,并且 FLB 的互连将不会随着 FLB 的数量增加而增多,由此可实现可扩展的并且

更简洁的布局设计。每个 FLB3320 包含用于存储激励信息的存储装置（比如 D 触发器 3310）以及用于激励微电极 3330 的高压电路。当施加信号 VIN 时，根据触发器 3310 的输出值，微电极 3330 将被激励或去除激励。SQ 信号控制方波而不是稳态 DC 施加到微电极。在激励微电极阵列之前，通过数据信号 ED 中的时钟来加载触发器 3320 的值。诸如 D 触发器 1410 之类的一位存储装置也可以是其它触发器设计或其它数据存储应用。

[0153] 图 34 示出了 FLB 阵列制成品的横截面。在一个实施方式中，使用了三层金属层以及一层聚乙烯层 (poly layer)。底层是衬底 3460，它上面的层是控制电路层 3450。控制电路、触发器 and 高压驱动器都包含在位于微电极 3440 和 3470 正下方的 3451 的区域中。三层金属层用于制作微电极 3440、3470 以及地线 3430。此电极和地线结构的顶视图如图 5A 所示。利用电压来应用被激励的微电极 3440，并且微电极 3470 是待用的。微电极的顶部是介电层 3410。在本实施方式中，地线 3430 不被介电层 3410 覆盖，以减小所需的激励电压。在最上面，涂覆有疏水膜 3420 以降低表面的润湿性。如果从顶部观看，仅能看到微电极阵列，而不会看见隐藏在微电极下面的电路。这种自包含微电极结构是在制造 FLB 时具有极高可扩展性的关键。

[0154] 通过利用薄膜晶体管 (TFT) 阵列制造工艺来制造基于微电极阵列结构的 LOC 的另一实施方式如图 35A 中的框图所示。微电极阵列结构的两个主块是系统控制块 3550 和有源矩阵块 (AMB) 3500。系统控制块 3550 包括四个主块：控制器 3560、芯片布局 3570、液滴位置地图 3580 以及流体操作管理器 3590。控制器 3560 是 CPU，并具有必要的内存空间、接口电路和软件编程能力。芯片布局块 3570 是存储配置电极的配置数据以及 LOC 布局信息和数据的存储器。液滴位置地图 3580 反映出 LOC 上的液滴的实际位置。通过激励“配置电极”序列，流体操作管理器 3590 将布局信息、液滴位置地图以及来自控制器 3560 的 LOC 应用转译成对液滴实施的物理激励。

[0155] 在一个实施方式中，LOC 的现场可编程性或软件配置由系统控制 3550 来实现。电极的形状和尺寸设计以及 LOC 布局信息和数据被存储在芯片布局块 3570 内部的非易失性存储器中，如图 35A 所示。包括临时电极的被激励电极的信息被存储在液滴位置地图 3580 中的非易失性存储器中。然后，通过一位存储器地图数据 3520 将软件配置数据传递给每个微电极 3530。然后，对配置电极的成组、激励和去除激励的数据以逐帧的方式发送给有源矩阵块 (AMB) 3500。

[0156] 在另一实施方式中，AMB3500 包括五个主块：有源矩阵面板 3510、源极驱动器 3520、栅极驱动器 3525、DC/DC 转换器 3540 以及 AM 控制器 3530，如图 35A 所示。在有源矩阵面板 3510 中，在共享的基础上使用栅极总线 3515 和源极总线 3514，但是每个微电极 3512 通过选择位于行端部和列端部的两个适当接触焊盘而为单独可寻址的，如图 35B 所示。开关装置使用由沉积的薄膜制成的晶体管（因此称为薄膜晶体管 (TFT) 3511）。TFT 阵列衬底包含 TFT3511、存储电容器 3513、微电极 3512 以及互连布线 3514 和 3515。在栅极总线 3515 和数据信号总线 3514 的每个端部制造一组接合焊盘，以附接源极驱动器 IC3520 和栅极驱动器 IC。AM 控制器 3530 利用来自系统控制 3550 的数据 3531 通过驱动电路单元驱动 TFT 阵列，其中驱动电路单元包括一组 LCD 驱动 LC (LDI) 芯片 3520 和 3525。将 DC 电源 3541 施加到 DC/DC 转换器 3540，DC/DC 转换器 3540 通过栅极总线 3515 向栅极施加正脉冲，以导通 TFT。存储电容器被充电，并且微电极 3512 上的电压电平上升达到被施加到源极总线 3514

的电压电平。存储电容器 3513 的主要功能是保持微电极上的电压,直到施加下一信号电压为止。

[0157] 在一个实施方式中,基于 TFT 阵列的微电极阵列的顶视图如图 35C 所示。微电极 3512、TFT3511 以及存储电容器 3513 在典型的 TFT LCD 布局中示出。在另一实施方式中,实现如图 4B 所示的六边形 TFT 阵列布局,以减少与在相邻微电极之间的相对较大的间隙 3516 的碰撞。

[0158] 在另一实施方式中,基于 TFT 技术的微电极阵列是在如图 35D 所示的双平面结构中。TFT3503 是在具有微电极 3504 的玻璃衬底 3501 上制造的,并且添加涂覆有疏水膜 3505 的介电绝缘体 3506,以降低表面的润湿性,并增加在液滴与微电极之间的电容。在顶板 3502 上,除了涂覆有疏水膜 3505 的连续地电极 3508 之外,可能还需要由不透明金属制成的黑色矩阵 (BM) 3507,用以遮挡 a-Si TFT,使其免受杂散光的照射。

[0159] 微电极阵列以分级的方式构成用以建立整个 LOC 功能的基础,如图 36 所示。微电极阵列结构的分级系统结构起始于生物医疗微流体功能层 3610。在这一层,定义 LOC 的应用级功能和用途。例如,一个 LOC 只能执行一个功能,比如葡萄糖读取或诸如十二合一 (12-in-1) 吸毒检测之类的多重分析。微流体操作层 3620 是下面一级 (one level down) 的层,用于控制和管理诸如输送、混合和检测之类的微流体操作。在定义了生物医疗微流体功能之后,利用体系级合成来向 LOC 资源提供微流体功能,并将微流体功能映射到时间步骤中。理想地,生物医疗微流体功能层和微流体操作层都属于设计抽象方法学,由此将低级微电极配置和布局封装到抽象的微流体呈现(比如“对角线切割”或“精确切割”)中。随着微流体技术的进步,这种自上而下的方法学将负责允许设计者将数字微流体系统从较为简单的单功能 LOC 扩展到复杂的多功能 LOC。在微流体组件层 3630,通过几何级合成以几何级创建 LOC 的最终布局的物理呈现。最终布局包括所有微流体组件的位置、微流体组件的形状和尺寸。LOC 的几何级合成中的关键问题在于:诸如不同类型的混合器和贮液器之类的微流体模块的放置。这一问题可利用微电极阵列结构的 FLB 来非常容易地管理,因为所有的微流体组件(配置电极)都由相同的基本 FLB 构成。此外,利用标准组件 FLB,用于数字微流体 LOC 的物理验证的精确有效设计规则的确定将更容易实现。在一个实施方式中,FLB 是可修改的以便用于已被建立完善的高压 CMOS 制造技术,其中微流体组件可与微电子组件以单片形式集成在一起。微电极阵列层 3640 管理 LOC 的芯片或集成有微流体和微电子的下一代芯片上系统 (SOC) 的库、二维布局、三维几何建模、物理级模拟和物理验证。

[0160] 通过使用微电极阵列结构,有至少如下三种主要应用类型的很多实施方式:(1) 现场可编程芯片实验室 (LOC);(2) 现场可编程永久显示器;和 (3) 流体微型起重机系统。

[0161] 图 37A 和 37B 示出了现场可编程芯片实验室 (FPLOC) 以及如何根据 FPLOC 来设计应用的一个实施方式。在任何编程或配置之前,空白 FPLOC3701 可如图 37A 所示。这种空白 FPLOC3701 包括多个 FLB3710 的阵列、FPLOC 系统控制 3720 以及 I/O 接口 3730。在本发明的一个实施方式中,I/O 接口 3730 的数量可根据设计需要为单个或多个。在另一实施方式中,I/O 接口 3730 和 FPLOC 系统控制 3720 的放置位置可以是位于 FLB3710 的阵列的下方或者在同一芯片上紧邻 FLB3710 的阵列(如图 37A 所示)。FPLOC 系统控制 3720 提供系统分隔、配置、控制、管理和其它系统相关功能。I/O 接口 3730 提供在 FPLOC 和外部装置之间进行连接以编程芯片、显示测试结果、校准以及数据管理的功能。在另一实施方式中,I/

0 接口 3730 也可提供向打印机、USB 存储器装置或网络接口的连接。I/O 接口 3730 还提供通往对 FPLOC 供电所需的电源的通路。

[0162] 设计 FPLOC 的第一个设计步骤（或最低级的工作）是对所有微流体组件（比如贮液器、混合区域、检测区域以及输送路径）的物理位置、尺寸和形状以及 FPLOC 的整体布局进行编程。图 37B 示出了对空白 FPLOC3701 进行编程以实现配置 LOC 的设计 3702 的一个实施方式。此配置 LOC3702 具有包括电极 3740 和贮液器 3770、废弃物贮存器 3790、混合室 3760、检测窗口 3750 以及输送路径 3780 的微流体组件，其中输送路径 3780 由连接 FPLOC 的不同区域的电极构成。在 FPLOC 的布局设计之后，在图 37B 中也存在一些未使用的微电极 3710。设计 FPLOC 的第二个步骤是定义芯片的微流体操作。基本的流体操作包括：产生液滴、输送、切割和混合。如前面的段落所讨论的，基于微电极阵列结构可以实现更多的先进的流体操作。FPLOC 的设计者可以选择使用基础建立块 FLB 来建立包含流体操作的整个 FPLOC。但是为了设计者设计的便利性以及为了能够扩展 FPLOC 的设计，高度期望用于微流体操作的应用级呈现。

[0163] 图 38A-38E 示出了现场可编程永久显示器的实施方式。图 38A 表示基于微电极阵列结构的平面显示器的一个实施方式，其中黑色墨水（或可见压模液滴 (died droplet)）框架 3810 储存在装置的边缘，并且空白微电极 3811 表明没有文本或图形。在图 38B 中，自黑色墨水框架产生的液滴被输送到多个位置上，以显示环 3812 和文本字符 3813。空白微电极 3815 成为背景，并且墨水 3814 的量少于图 38A 中的 3810。为了关闭显示器，所有液滴都移回到图 38A 所示的墨水框架。图 38C 示出了显示器的侧视图。顶盖 3821 通常是结实的透明塑料。微电极阵列 3830 在电极板 3820 上制造。液滴 3841 夹在板之间。一组液滴 3840 构成具有离散的点的点线。液滴 3842 构成连续的线。连续的线或区域的形成比点形式具有视觉优势，这是本发明的一个区别。当通过柔性材料和相关技术制造基于微电极阵列的永久显示器时，显示器将是可弯曲的。在本发明的一个实施方式中，图 38D 表示可弯曲的显示器。液滴 3870 是线或区域，液滴 3880 是点。

[0164] 在本发明的一个实施方式中，不需要电力来保持在微电极阵列结构上显示文本或图形。当液滴移动到用于文本或图形的适当位置时，可断开用于激励液滴的移动的电力，液滴将夹在顶板和底板之间。由于液滴足够小，并且在顶板与底板之间的间隙非常小（通常在大约 $70\ \mu\text{m}$ 或更小），如果系统被密封并且使用诸如硅油之类的填充媒介来防止液滴蒸发，则这些液滴将被永久性地限制在精确的位置上。将非常难以通过外部物理力比如重力或正常读取 / 移动活动来移动这些受限的液滴。现场可编程永久显示器的最大优点在于它不需要电力来保持显示。

[0165] 在本发明的一个实施方式中，基于液滴的微激励器利用现场可编程永久显示技术来显示如图 38A 和 38B 所示的测试结果或其它重要消息。在图 38A 中，当系统通过对微电极 3811 进行激励或去除激励而正在执行其它微流体操作时，显示墨水不被接触。在完成测试或目标微流体操作之后，自图 38B 中的黑色墨水（或其它颜色和液体）框架 3814 产生的液滴移动到右侧位置，以显示图形或文本。本实施方式的两个优点在于：(1) 几乎没有用于显示测试结果或其它消息的额外费用，因为用于测试或其它微流体操作的电极用作显示像素；以及 (2) 即使电力自微激励器断开，显示也是永久性的，因此可用作测试记录。在本发明的另一实施方式中，不仅基于微电极阵列结构的 FP 永久显示技术用于这种测试结果显

示的用途,基于所有液滴的具有透明盖的微激励器也可用于叠置测试电极和显示电极以显示消息或测试结果。

[0166] 液滴可通过其它方式染色或着色,以便现场可编程永久显示器可以显示颜色。在本发明的一个实施方式中,将三基色(红、绿、蓝)珠添加到透明液滴上,以显示不同的颜色。图 39A 示出了用于存储不同颜色的珠液体的三个不同框架位置:3910 用于红珠,3913 用于绿珠,3912 用于蓝珠。图 39B 示出了不同颜色的珠(红珠 3930、绿珠 3920 和蓝珠 3940)被混合,以显示混合色。液滴 3956 仅具有红珠,并且液滴 3957 中不具有带颜色的珠。可应用很多颗粒分类技术来通过尺寸、磁力或形状来分离珠。图 39C 示出了利用磁力和尺寸的组合来分出三种不同颜色的珠,使它们回到它们的框架位置。磁体 3960 将磁性蓝珠拉动和分离到顶壁。在绿珠 3970 经通道移动时,更大的红珠 3980 不能经过其间。不同颜色的珠的组合和这些珠的分离可使场编程永久显示技术能够显示颜色。

[0167] 图 40 示出了用以使现场可编程永久显示器显示颜色的另一实施方式。多层共面微电极 4020、4021 和 4022 叠置在一起,每个微电极板包含不同颜色的液滴。只要微电极板由透明薄膜制成并且间隙很小,就可从顶部清晰地看到颜色。根据显示需要,液滴 4030、4040 和 4050 可以处于叠置状态,或者液滴 4031、4041 和 4051 可被分开地看到。液滴 4032 是连续色彩呈现的例示。

[0168] 在一个实施方式中,微电极阵列结构将二维常规结构扩展成三维结构。如图 22 所示,共面微电极阵列 2220 被设计为底板,另一共面微电极阵列 2210 被设计为顶板。微电极阵列的共面结构以及灵活的间隙调节 2270 构成了三维微流体传递系统。当通往一个板上的位置的通道被挡住,或者在仅使用一个板来输送液滴时可能发生不想要的污染时,这种三维传递系统尤其有用。三维结构的另一优点在于:三维模型或组织的逐层(layer-by-layer)构建将成为可能。

[0169] 图 22 示出了流体微型起重机系统 2200 的一个实施方式。在毫微升到微升范围内的小液滴的表面张力非常显著,而重力具有非常小的作用,因此流体微型起重机系统传递板可以处于任何方位(向上 2220、向下 2210 或任何角度的侧向)。典型地,将需要两个传递板 2210 和 2220 来形成流体微型起重机系统。液滴是化学反应的虚拟室,或者组织的营养培养基容器。在图 22 中示出了不同尺寸和形状的液滴。在底部传递板上的液滴 2240 是由单个电极操纵的最小液滴。在这种情况下下的单个电极可以是配置的一组微电极或一个微电极。应当根据应用需要相应地配置电极的尺寸。液滴 2260 表明相同的最小液滴挂在顶部传递板上。可以通过激励相应的电极以使液滴移动在一起而将液滴组合在一起。液滴 2230 和液滴 2250 表明由流体微型起重机系统操纵的更大液滴位于传递板 2220 和 2210 上。在顶部传递板与底部传递板之间的可调节间隙 2270 在系统中起着关键的作用,下面的段落将对此进行说明。

[0170] 图 42 示出了流体微型起重机系统的基本操作。传递的第一个步骤,如图 42A 所示,是将顶板上的一个液滴 4230 移动到电极 4210 的位置,并将底板上的另一液滴 4240 移动到电极 4220 的位置。在顶板与底板之间的间隙 4207 被调节为使得液滴 4230 与 4240 之间存在小间隙 4204。增大一个液滴的尺寸将改变液滴的半径。由于较小液滴的强表面张力,可通过开放端上的圆来近似液滴的表面曲率。图 42B 所示的液滴 4260 的半径增大使得两个液滴互相接触。在这种情况下,如果电极 4220 和 4290 被激励并且电极 4210 被去除激励,

则组合液滴 4270 将会从顶板到底板被向下拉动,如图 42C 所示。

[0171] 当两个板上的液滴在尺寸上不是明显不同时,可重复地应用这种技术。一旦一个液滴比另一个大很多,则间隙 4207 可被调节为使得移入液滴 (moved-in-droplet) 4280 接触目标液滴 4270,如图 42D 所示。在图 42A 中的液滴 4230 和液滴 4240 之间具有间隙的预防措施是为了:当液滴较小使得液体表面张力成为明显的作用力并且合并的液滴可能会被拉到错误一端的板时,防止液滴的过早合并。

[0172] 图 43 从顶视图示出了工作中的流体微型起重机系统的一个实施方式。优选地,根据本发明,包括第一和第二微阵列结构的生物化学构建系统包括:多个液滴承载装置,用于输送生物化学化合物;传递系统,用于将初始生物化学组件传递到第一微电极阵列上的起始位置;包含多个液滴的多个虚拟室,用于生物化学反应和组织培养;以及在所述第一和第二微电极阵列之间的可调节间隙和容器结构,用于适应生物化学化合物的生长或反应。生长中的组织的初始位置如图 43A 所示。在底板上形成初始黑色液滴 4310 和白色液滴 4320。黑色和白色表示不同的化合物或组织。当活细胞或化学品被精确地添加到位置上时,液滴 4310 和 4320 的尺寸开始如 43B 所示那样生长。此外,组织或化合物被液滴 4310 和 4320 罩住。当液滴尺寸持续增大并最终与其它液滴接触和连接时,它们形成了所需形状的组织或化合物层,如图 43C 所示。

[0173] 图 43D 示出了图 43C 的侧视图。顶板 4302 被升高以增大间隙 4307 并为下一层组织或化合物的生长留出空间。如果组织或化合物 4310 和 4320 生长到大于液滴能够有效容纳的尺寸,则添加侧壁 4308,并且添加诸如营养培养基 4360 之类的液体,使其达到液体表面 4350 的水平面。液滴 4330 沿着顶部传递板移动,并且液滴 4340 是与液体表面 4350 接触并将被向下拉动的累加 (added-up) 液滴。这个过程可以重复,直到形成期望的组织或化合物为止。

[0174] 用于微电极阵列结构的自上而下设计方法的构架如图 44 所示。该设计起始于由生物芯片用户提供的“生物测定协议”4410。可自用以描述这种测定协议的“高级语言描述”4412 产生“排序图模型”4415。这种模型可用于执行“行为级模拟”4413 以验证高级测定功能。接下来,利用“体系级合成”4420 来根据排序图模型产生具体的执行过程。“微流体模块库”4421 和“设计规范”4422 也被提供作为合成处理的输入。这种模块库,类似于在基于细胞的 VLSI 设计中使用的标准细胞库,包括诸如混合器和存储单元之类的不同微流体功能模块。紧凑的模型用于不同的微流体功能模块以及诸如宽度、长度以及装置模拟或实验室实验的操作持续时间之类的参数。此外,一些设计规范也被赋予了先验 (priors),例如,完成时间的上限、芯片面积尺寸的上限以及不可重新配置的资源(比如芯片上贮液器/分配端口和集成光学检测器)的组合。合成处理 4420 的输出包括测定操作到芯片上资源 4442 的映射(或映射文件),测定操作 4423 的时间表(或时间表文件)以及内置自测试 (BIST)(或内置自测试文件)4425。然后,在几何级 4432 上通过设计规范的输入,发生几何级合成 4430。合成处理试图找到既符合输入规范又能优化一些质量因数(比如性能和面积)的期望的设计点。在合成之后,生物芯片的二维物理设计 4433(即模块放置和路由)可与来自(与一些制造技术相关联的)模块库的具体物理信息相结合,以获得三维几何模型 4440。这种模型可用于执行物理级模拟 4445 以及低级设计验证 4450。在物理验证之后,可发送生物芯片设计用于制造。

[0175] 在另一实施方式中,集成有微流体和微电子的下一代芯片上系统(SOC)通过微电极阵列结构与现今半导体行业认为理所应当的同一等级的计算机辅助设计(CAD)支持的利用相结合来实现。优选地,根据本发明,一种芯片上系统装置用于基于微电极阵列结构来集成微流体和微电子,并且芯片上系统装置包括:在芯片上系统装置内部的多个流体逻辑块,包括位于CMOS衬底的顶表面上的一个微电极、用于保持微电极的激励信息的一个存储器地图数据存储单元以及用于管理控制逻辑控制电路块,其中流体逻辑块是用于微流体和微电子的集成的单元;以及多个微电子电路,包括控制器、存储器以及其它逻辑门,其中通过利用芯片上系统微电子制造技术以及设计/模拟工具可产生流体逻辑块和微电子电路的集成,所述设计/模拟工具用于使多个流体逻辑块成为用于设计微电子电路的标准库。在一个实施方式中,为了在下一代SOC中集成微流体设计,添加微流体应用级功能描述作为库。图33所示的每个FLB3320可以通过VHDL(代表VHSIC硬件描述语言,相应地VHSIC代表极高速集成电路)或Verilog来容易地描述。VHDL和Verilog是用于从抽象到详细级来描述硬件的行业标准语言。EDA厂商支持在他们的工具(模拟工具、合成工具&验证工具)内&外都使用VHDL。初始地,通过创建用于模拟系统和观察结果的测试工作台来模拟VHDL或Verilog中的RTL描述。然后,在合成引擎已经将设计映射到连线表之后,连线表被转译成门级描述,其中重复模拟以确认无差错地进行合成。最后,设计被布局(如图34所示,例示为控制电路3451、微电极3470以及地线3430)在SOC中,这时可以添加传播延迟,并且通过将这些值返回注释(back-annotated)到连线表上,模拟再次运行。除了现有的EDA语言、模拟和其它工具之外,如图32所示的包括介电层、疏水层、混合结构和液滴3250的微电极结构将需要新的描述添加到VHDL和Verilog中,以作为微流体装置模拟工具来模拟整个设计过程中的不同阶段的设计。三维装置几何被离散化成一组小细胞或单元(“网(mesh)”),基于此,用于描述相应域的物理(例如水动力、力学或静电)或关联的多个域的物理(例如电力、流体结构交互)的一组偏微分方程(PDE)将通过数字来解开。装置模拟通常在给定的操作条件下提供对装置行为的高逼真度的预测。

[0176] 在各种实施方式中,代替基于液滴的微流体操作,微电极阵列结构可执行连续流微流体操作。连续微流体操作在控制上非常简单,但是能提供实施微流体操作的非常有效的方式。图45A-C示出了从贮液器4510产生确定体积的液体4530。如图45A所示,细的微电极线形成了在目标配置电极4560与贮液器4510之间的桥4515。当桥4515和目标配置电极4560被激励时,使液体从贮液器流到目标配置电极4560中。4530表示液体从桥流到配置电极4560中。这里桥是一条微电极线。这种桥配置具有连续流和基于液滴的系统的特点。它具有通道的所有优点,即,一旦桥配置电极被激励,液体就将通过它流动,而无需对激励时序和速度进行额外控制和考虑。同时它也具有基于液滴的系统的所有优点,即,一旦桥4515被去除激励,则所有的液体都将被拉回到贮液器或者目标配置电极4560,并且在通道中不存在残留液滴。一旦目标配置电极4560被填满,则桥4515被去除激励,以将来自贮液器4510的液体4530切断,如图45B所示。配置电极4560的液体填满是自动化的,即,一旦桥和配置电极的所有微电极被液体填满,则将停止从贮液器4510流出液体,因此这个过程的时序控制并不重要。可通过激励适当的微电极4560以及桥的断点来精确地控制液体4530的产生。如图45B所示,通过首先对微电极4516去除激励然后对桥去除激励,液体4530从贮液器4510断开。这个过程将确保形成桥的大部分液体将被拉回到贮液器4510,

并且液体 4530 将通过配置电极 4560 的微电极的数量而被精确地控制。在图 45B 中,配置电极 4560 包括 10×10 个微电极。可定义配置电极的其它尺寸和形状以产生不同的液体尺寸和形状。图 45C 示出了液体桥的消失,并且通过激励贮液器 4510 和配置电极 4560 产生液体 4530。

[0177] 在一个实施方式中,可利用液体的相同产生过程来将液体切割成两种子液体,如图 45D 所示。在对配置电极 4560 去除激励之后,桥配置电极 4517 和目标配置电极 4571 被激励,液体从桥流到 4570 的区域中。对桥配置电极 4517 去除激励,然后对配置电极 4561 和 4571 进行激励,使得液体断裂并形成两种子液体 4570 和 4530,如图 45E 所示。只要配置电极 4561 和 4571 的尺寸被预先计算为期望的尺寸,这种切割处理就可产生不同尺寸的两种子液体。

[0178] 在另一实施方式中,图 46A-C 示出了通过连续流微流体操作实施的混合过程。图 46A 示出了通过激励桥 4615 和 4625 以及激励配置电极 4616 和 4626,液体从贮液器 4610 和 4620 经桥流到混合室 4630 中。这里,与配置电极 4616 和 4626 相关联的液体在形状上发生改变以便进行更好的混合,此外液体的尺寸也不同以便进行比例混合 (ratio mixing)。在配置电极 4616 和 4626 之间具有间隙,以防止过早混合。一旦液体填满了配置电极 4616 和 4626,则配置电极 4630 (10×10 个微电极) 被激励,两种液体将被混合,如图 46B 所示。然后,两个桥电极被去除激励,如图 46C 所示。

[0179] 在这种简单的混合微流体操作中,实际上所有的基础微流体操作被解释为:(1) 产生:液体 4616 和 4626 以精确的方式自贮液器 4610 和 4620 产生;(2) 切割:液体 4616 与液体 4610 被切断,液体 4626 与液体 4620 被切断;(3) 输送:桥 4615 和 4625 将液体输送到混合室;以及 (4) 混合:液体 4616 和 4626 在 4630 处混合。很明显,这种连续流技术不仅可用以执行所有的微流体操作,而且可以以更精确的方式执行,因为精度的分辨率取决于小尺寸微电极。

[0180] 尽管已经参考优选实施方式描述了本发明,所属领域的技术人员将意识到,在不脱离本发明的精神和范围的条件下可在形式和细节上作出各种改变。

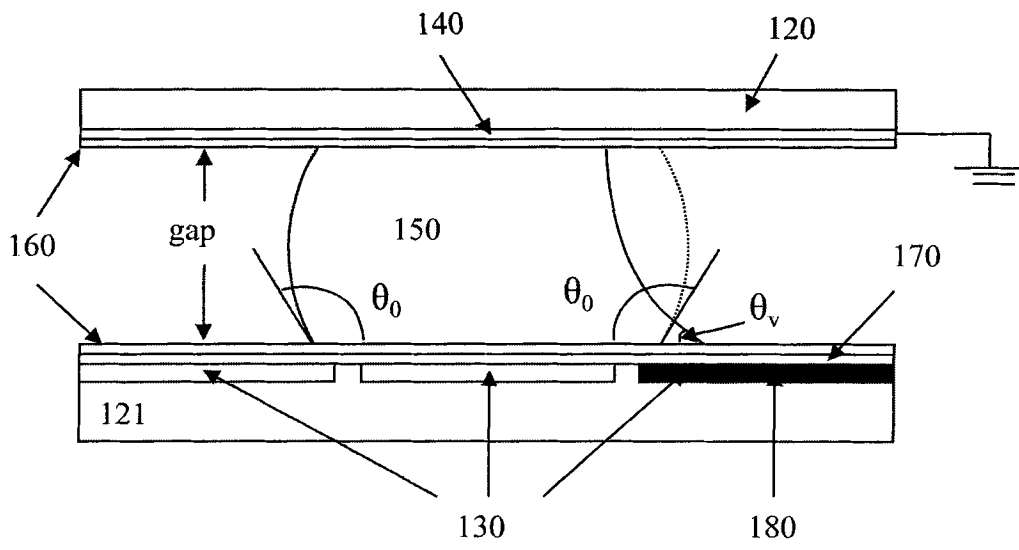


图 1A

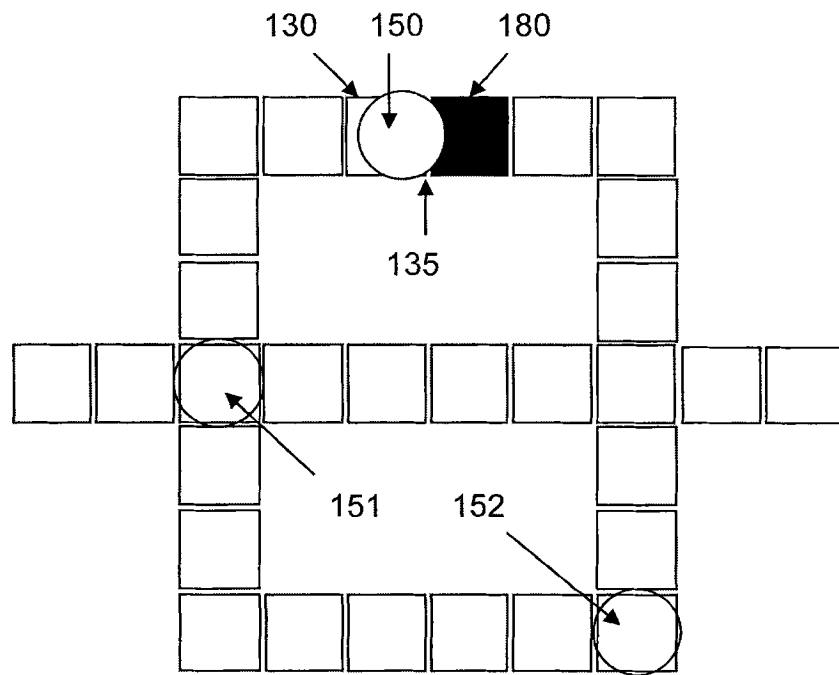


图 1B

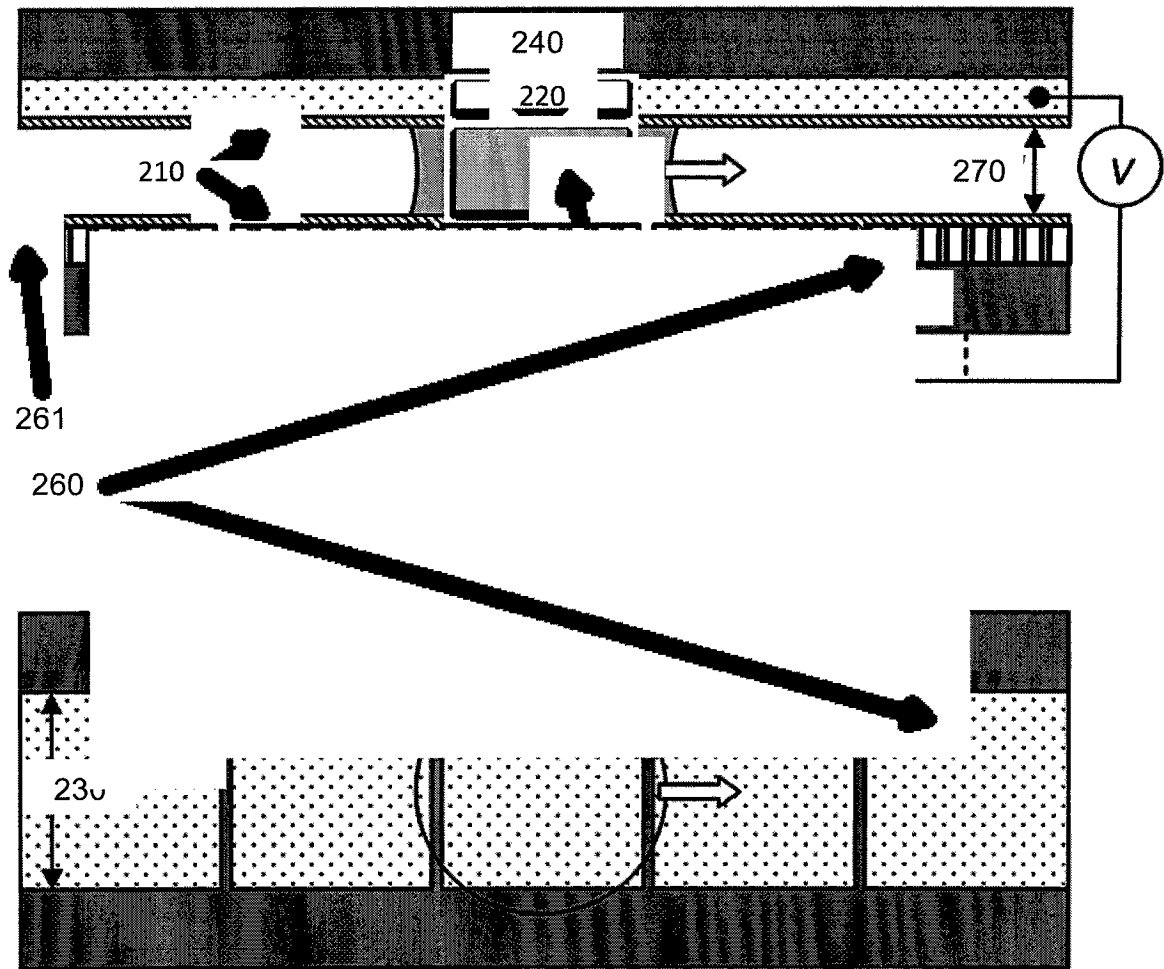


图 2

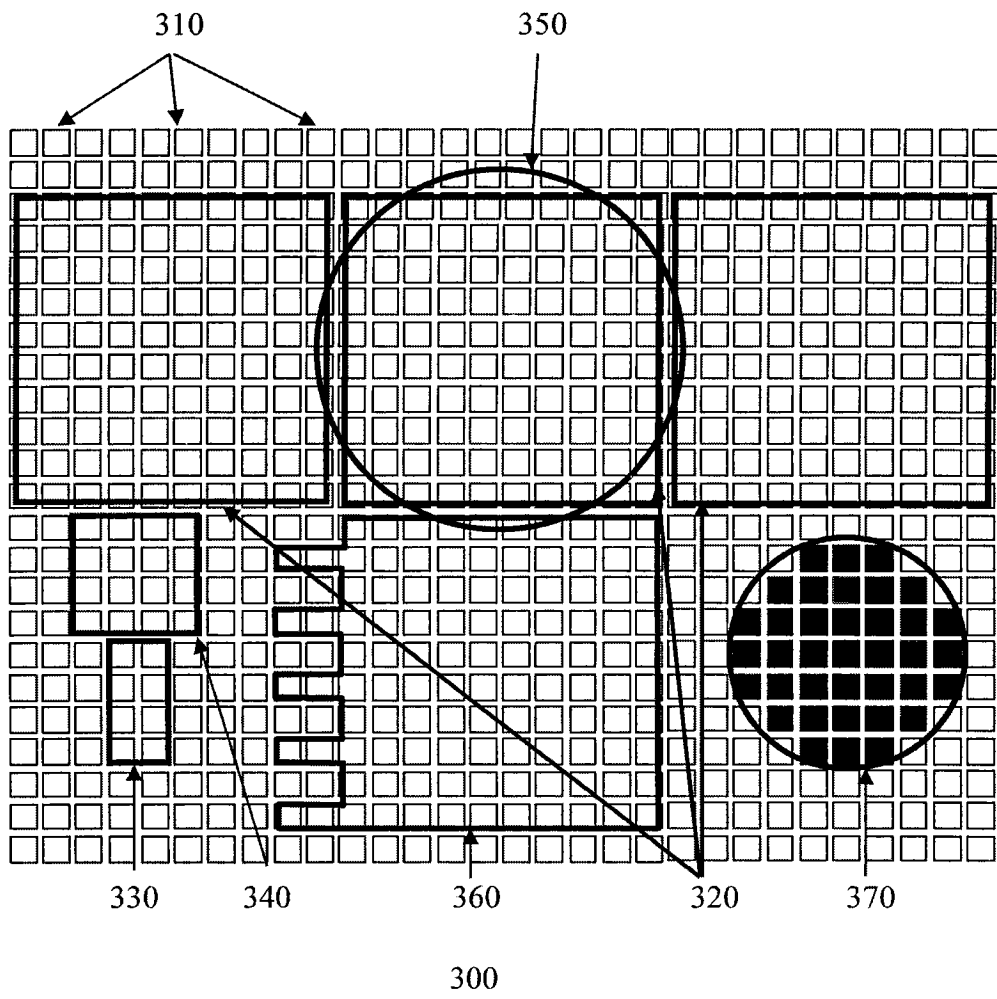


图 3

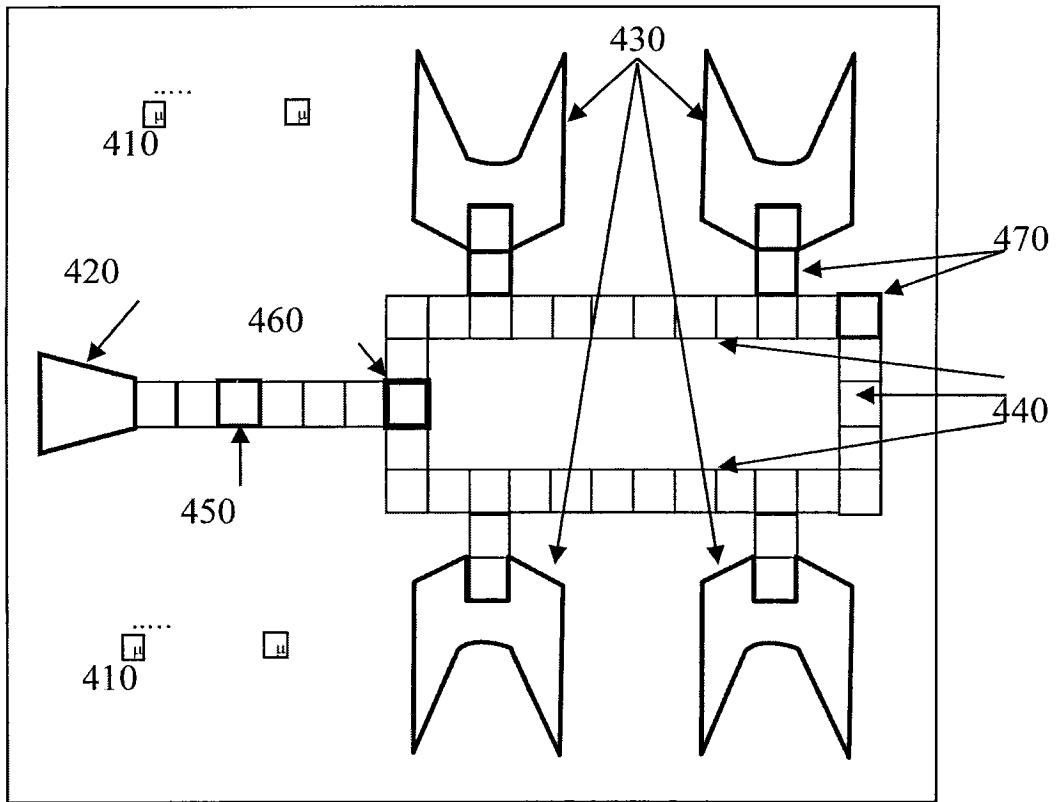


图 4A

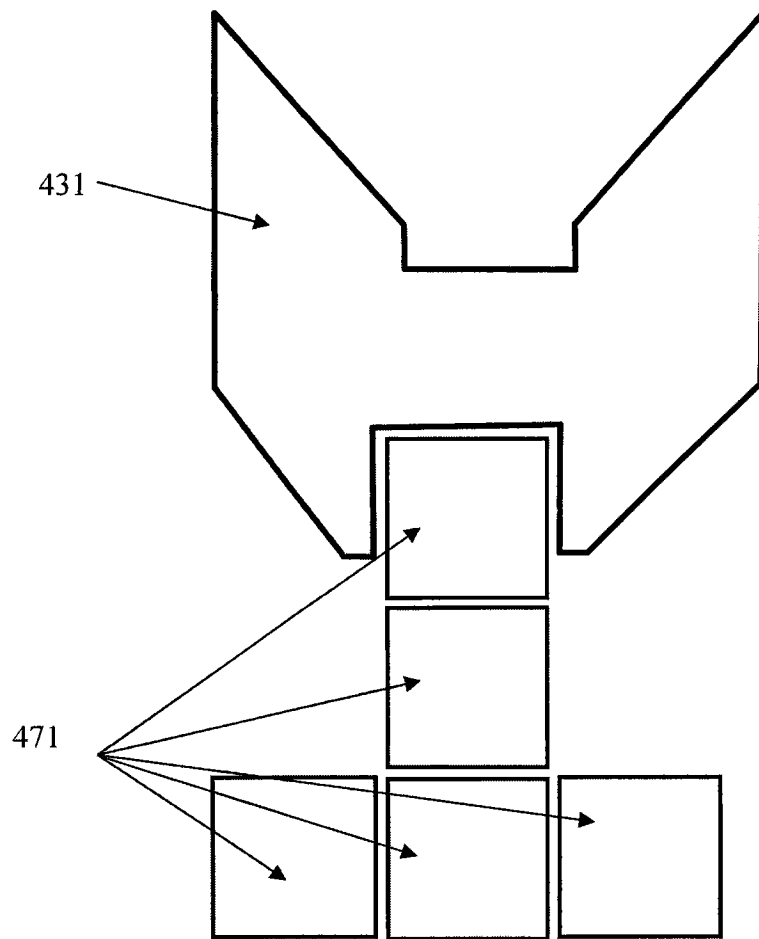


图 4B

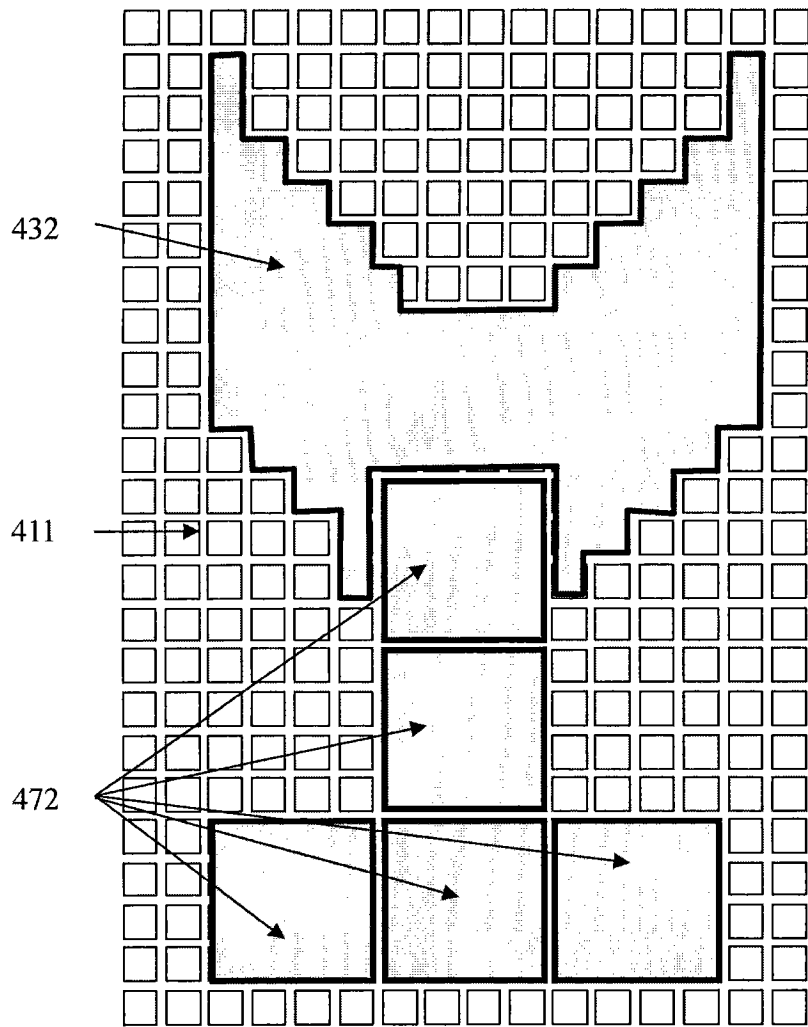


图 4C

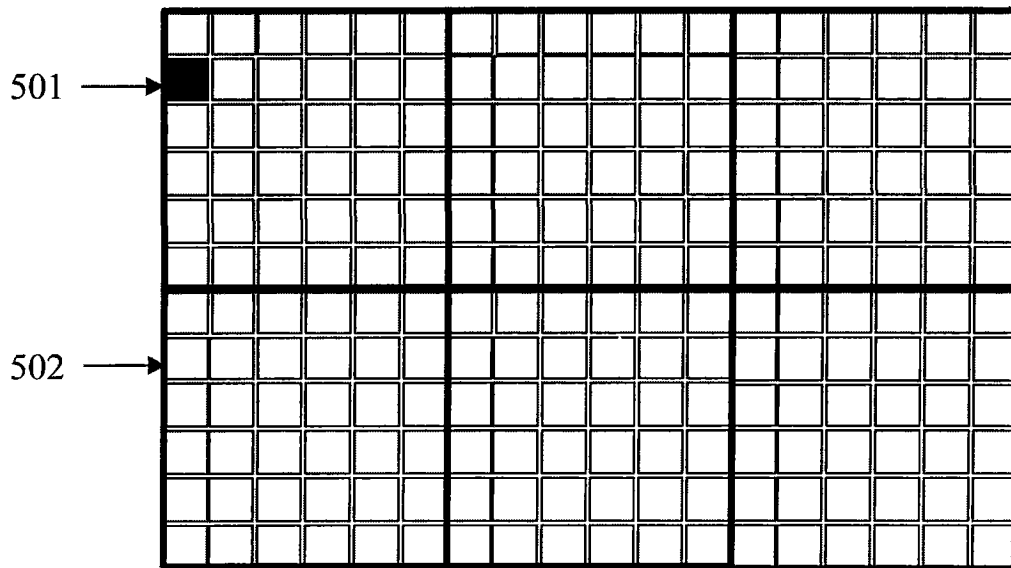


图 5A

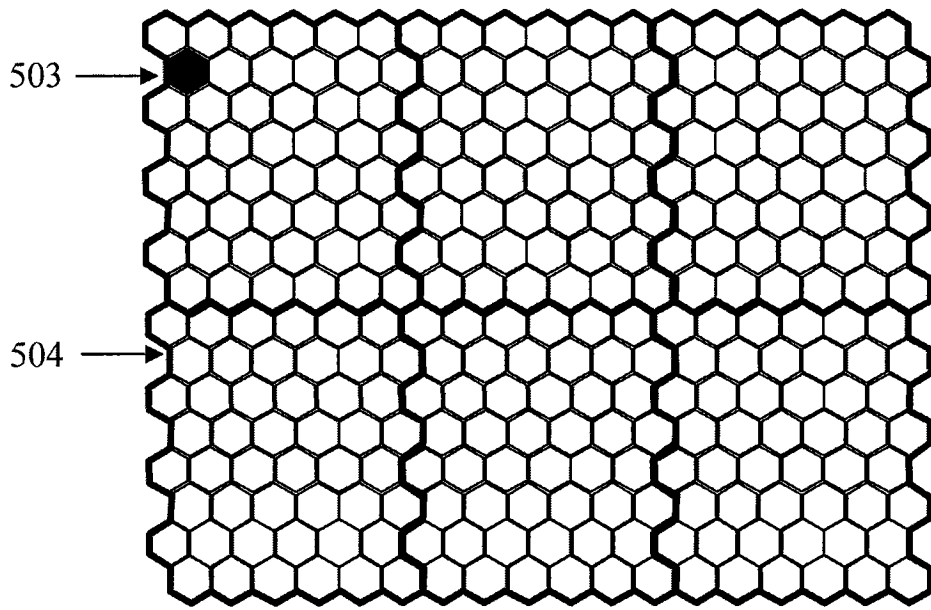


图 5B

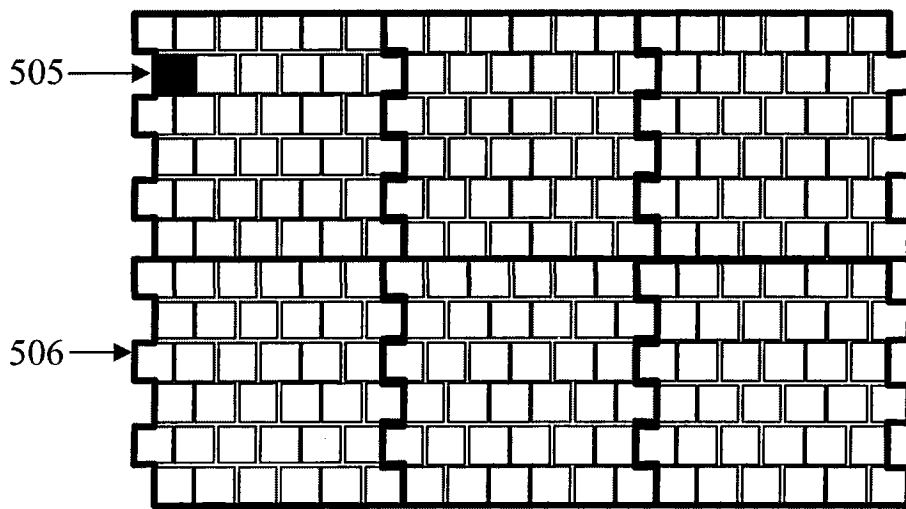


图 5C

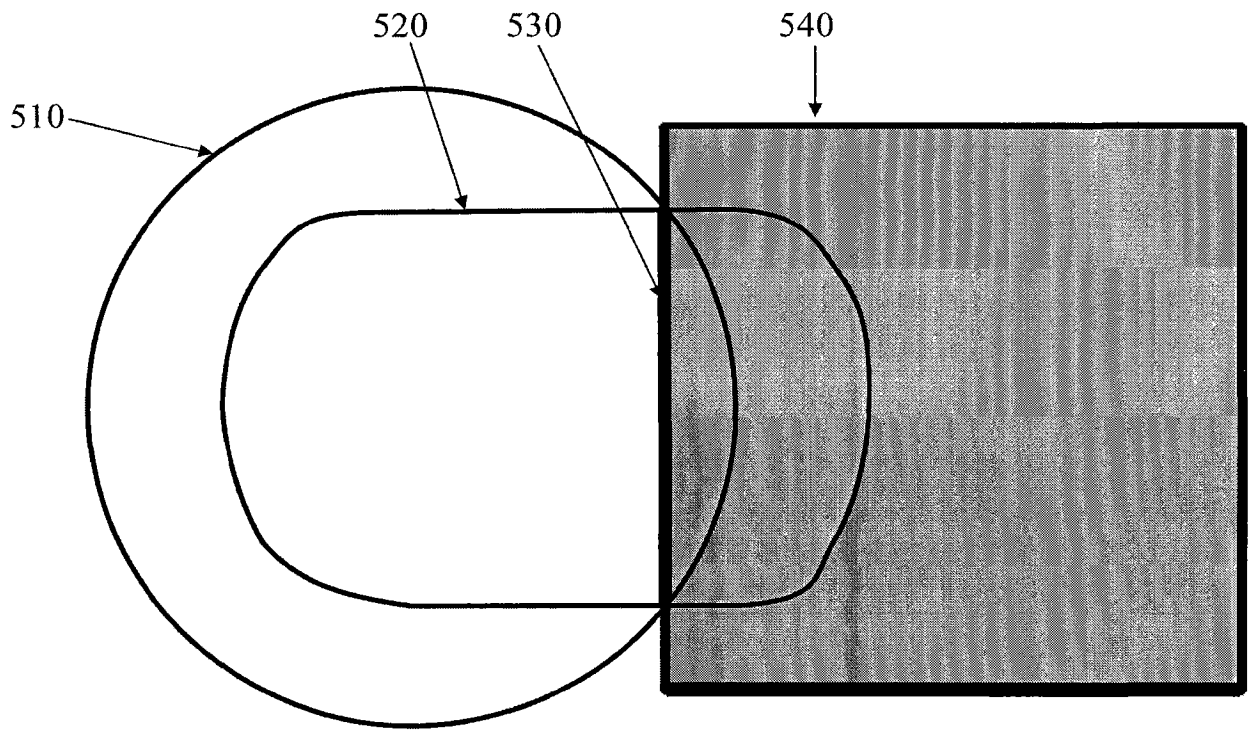


图 5D

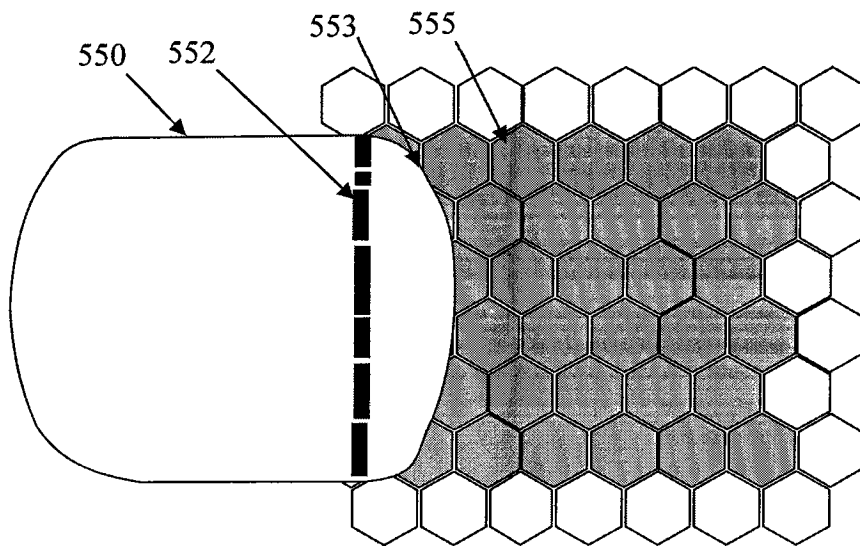


图 5E

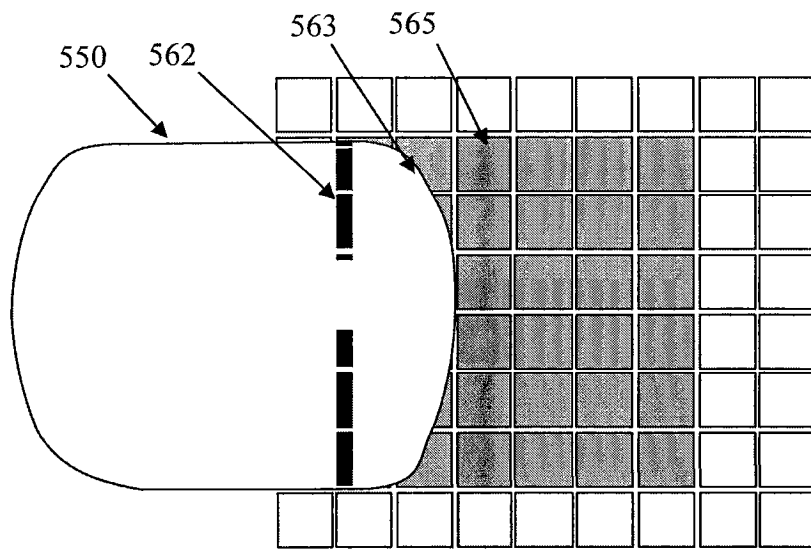


图 5F

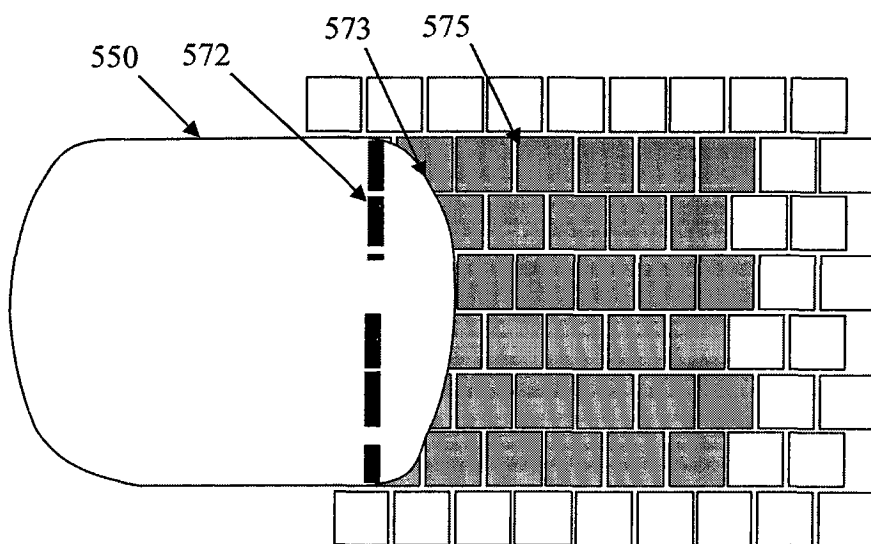


图 5G

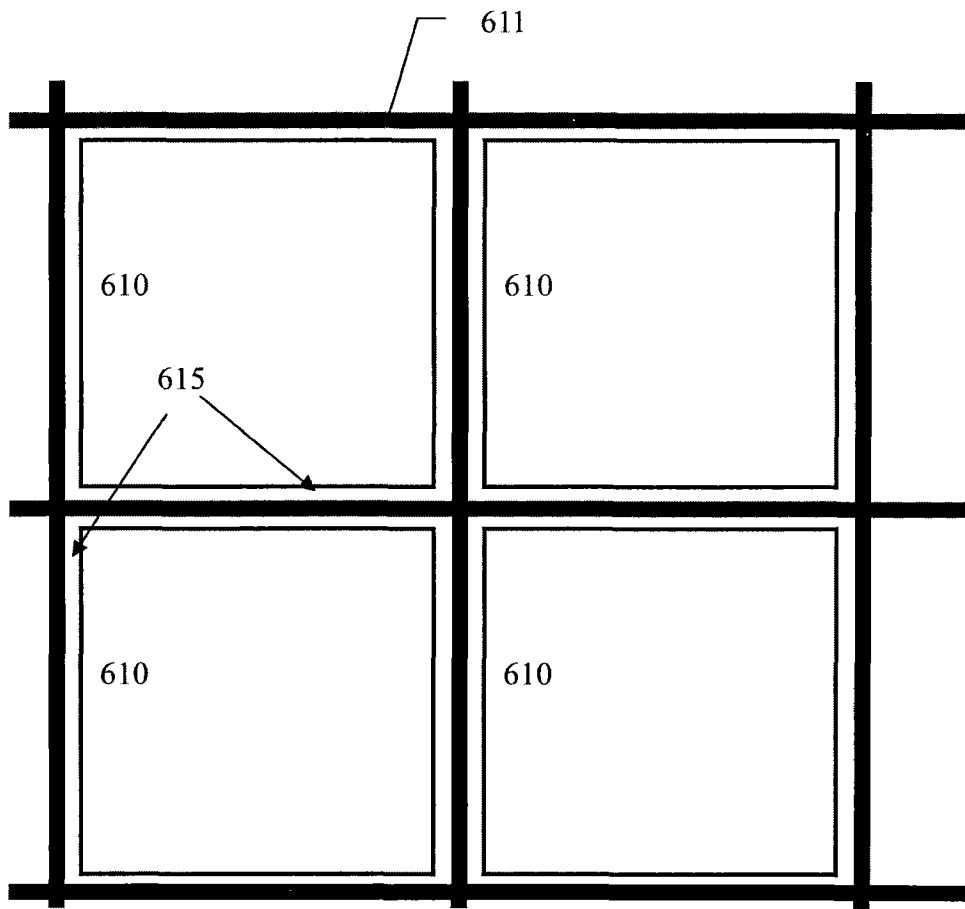


图 6A

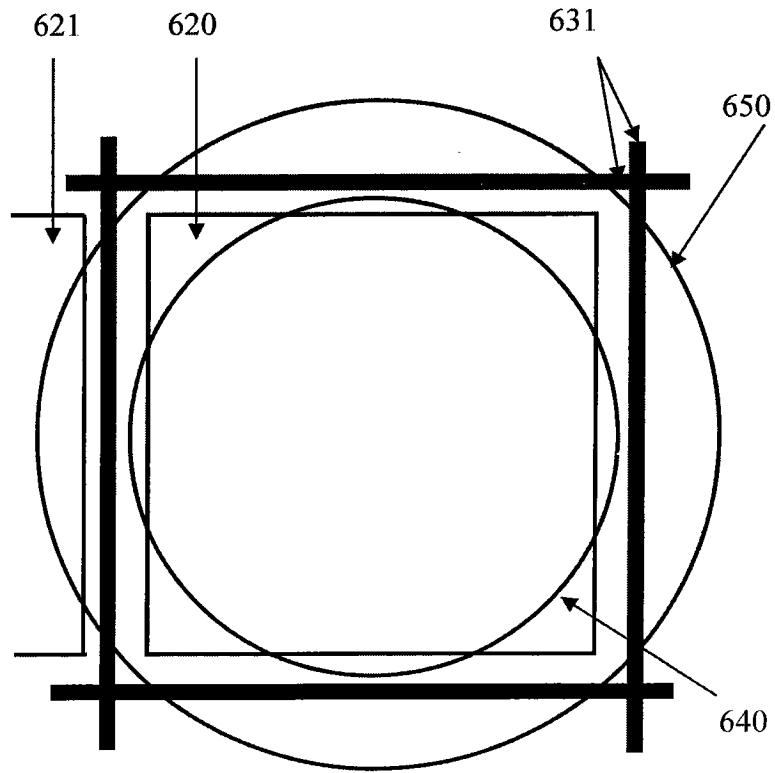


图 6B

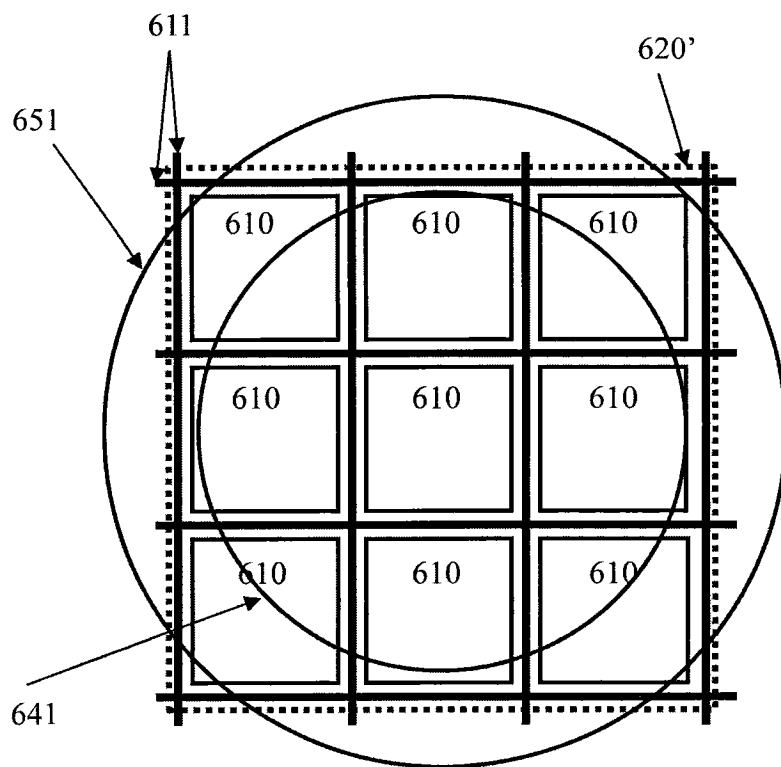


图 6C

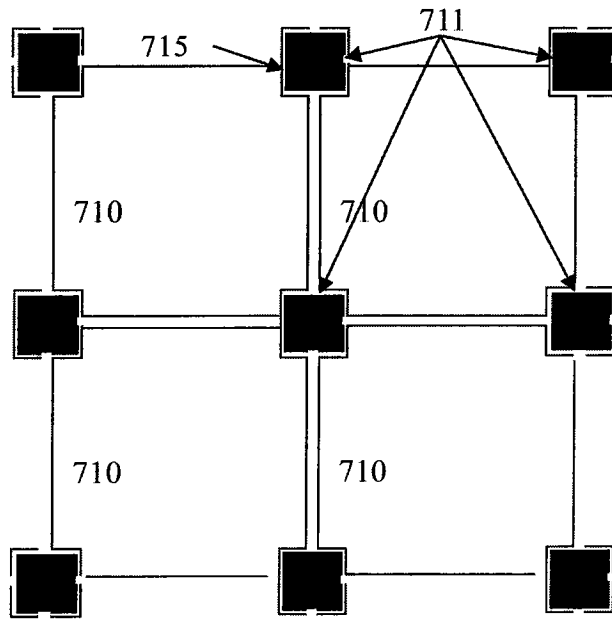


图 7A

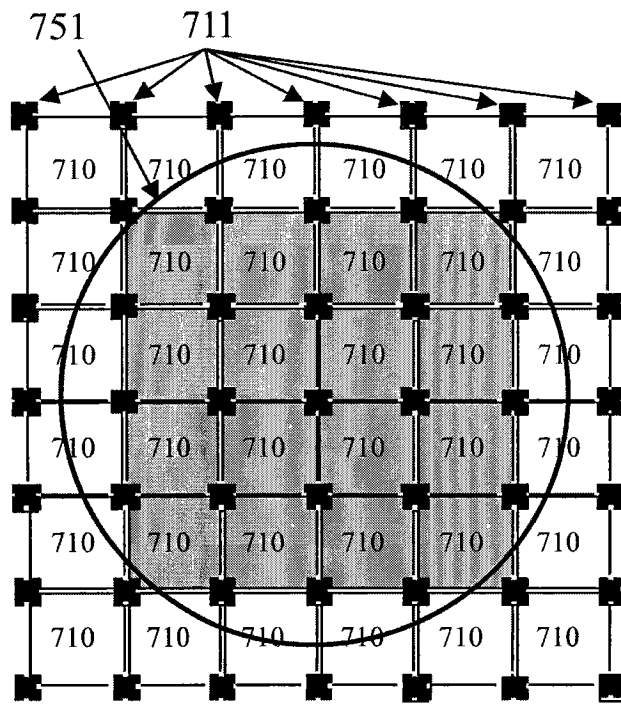


图 7B

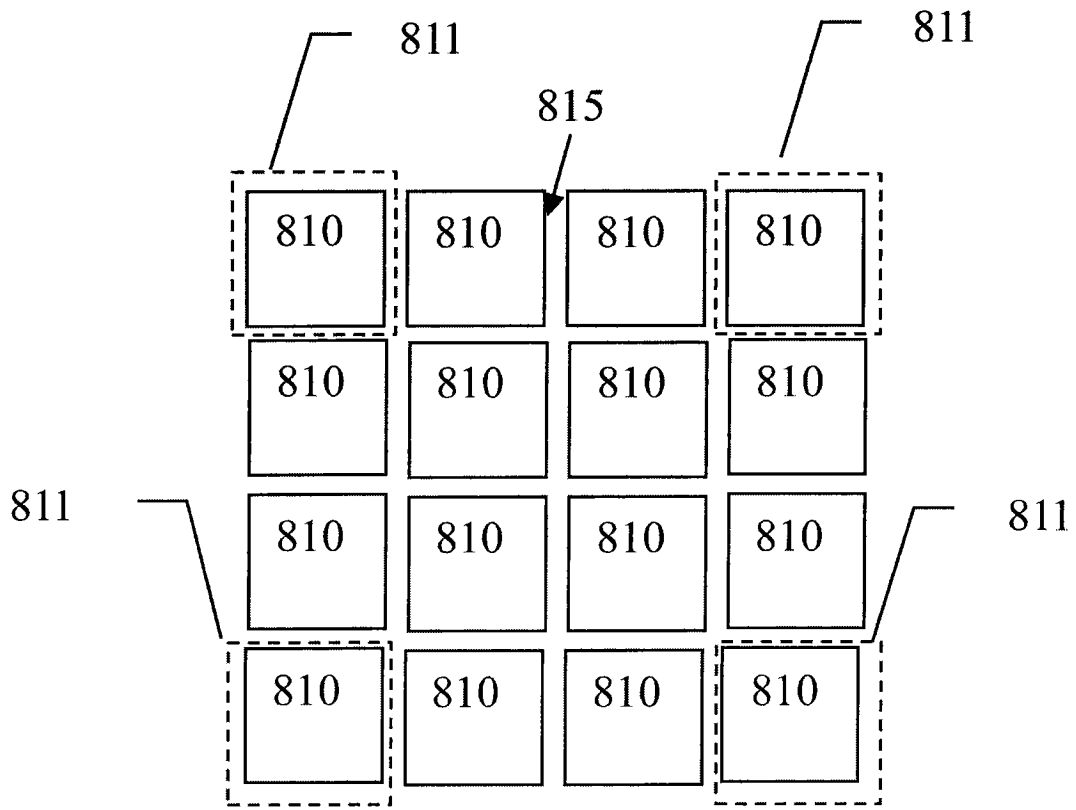


图 8A

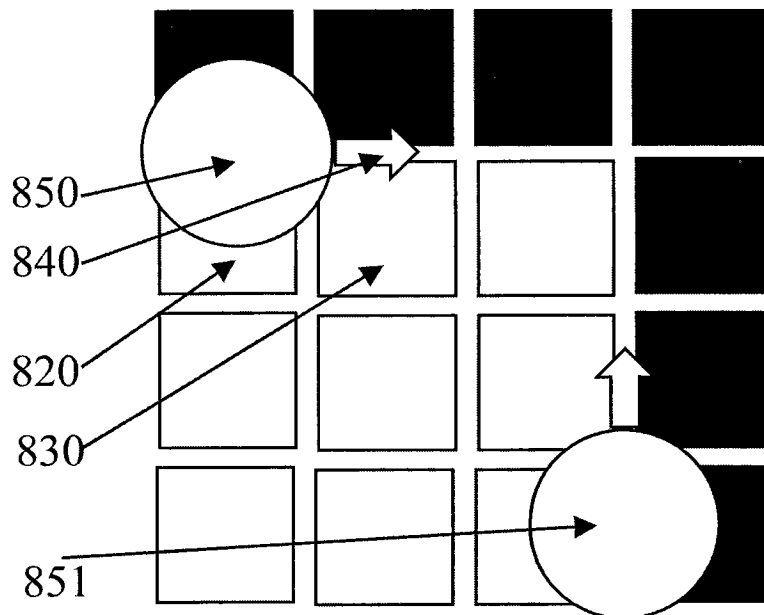


图 8B

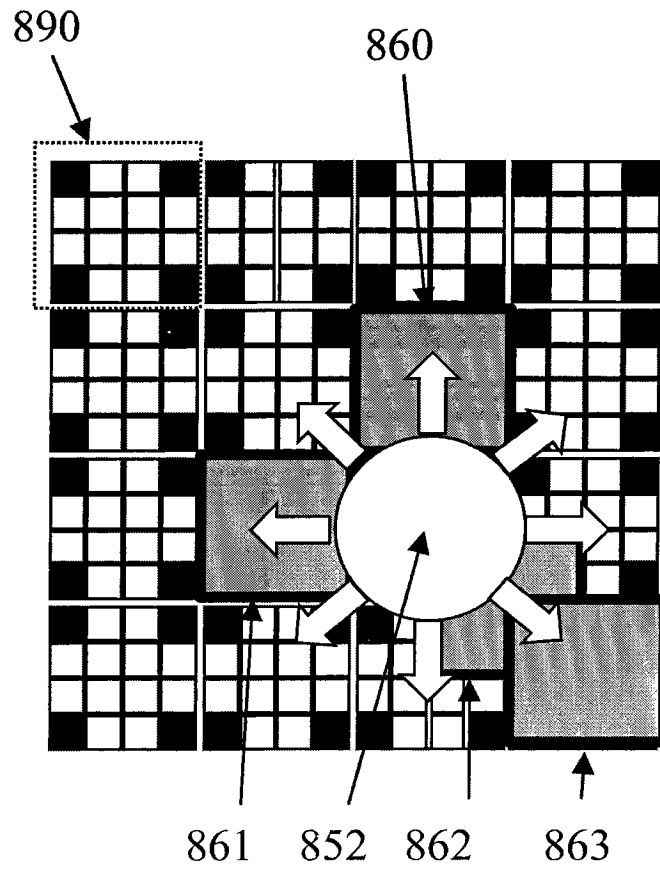


图 8C

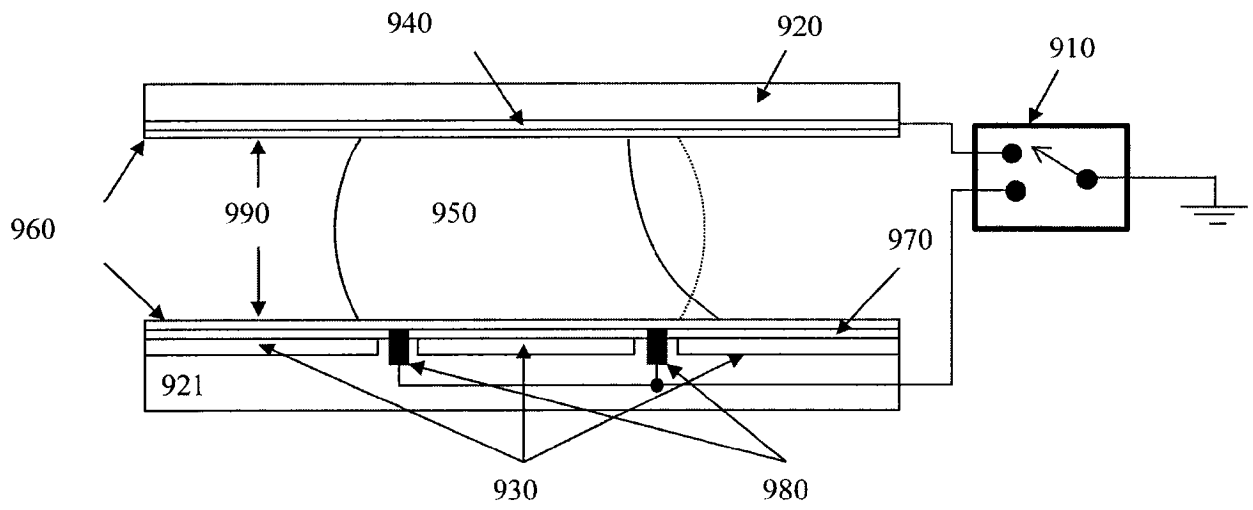


图 9

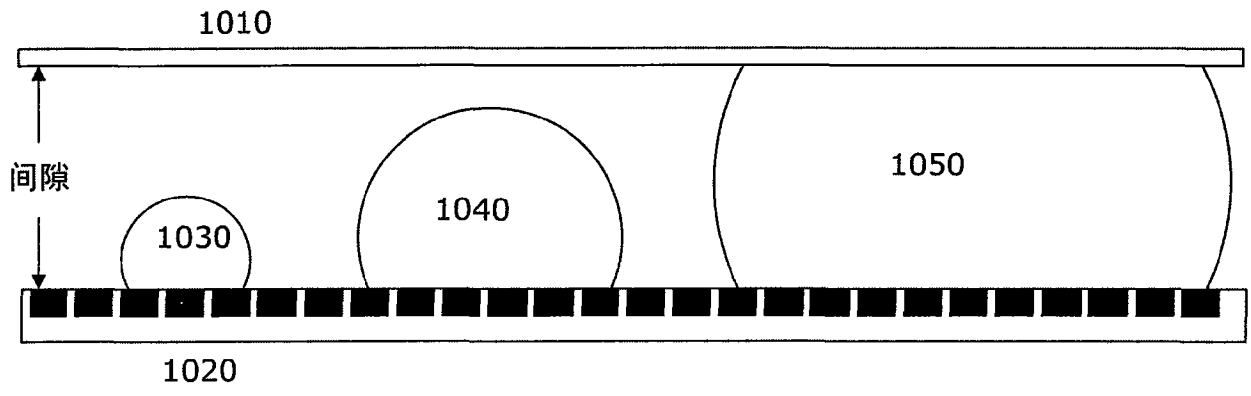


图 10

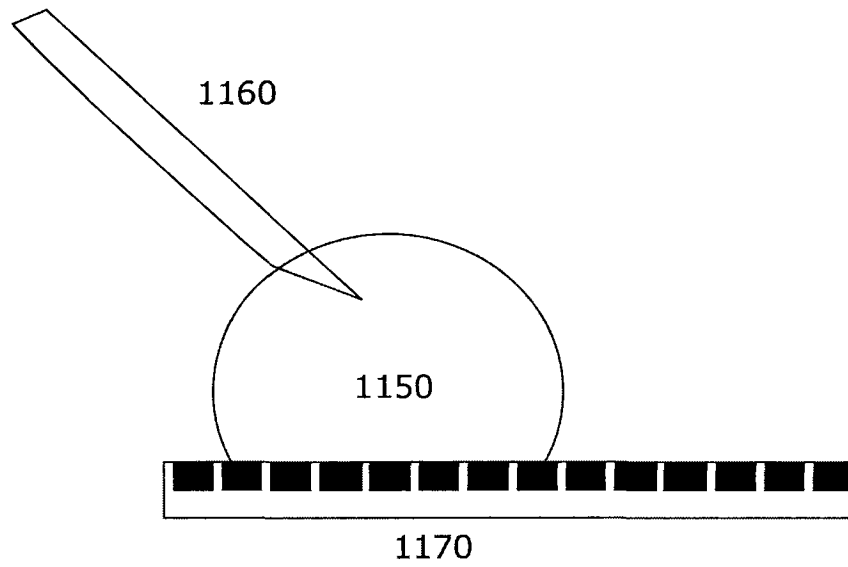


图 11A

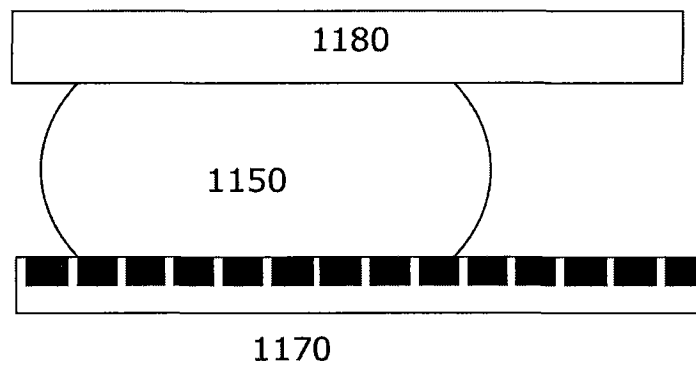


图 11B

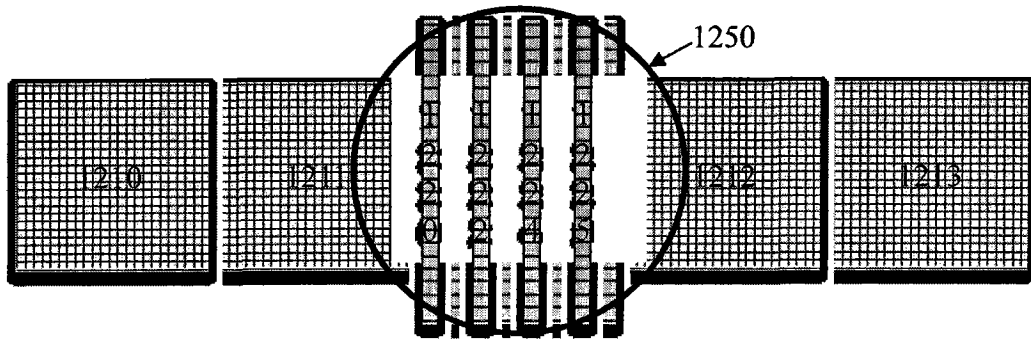


图 12A

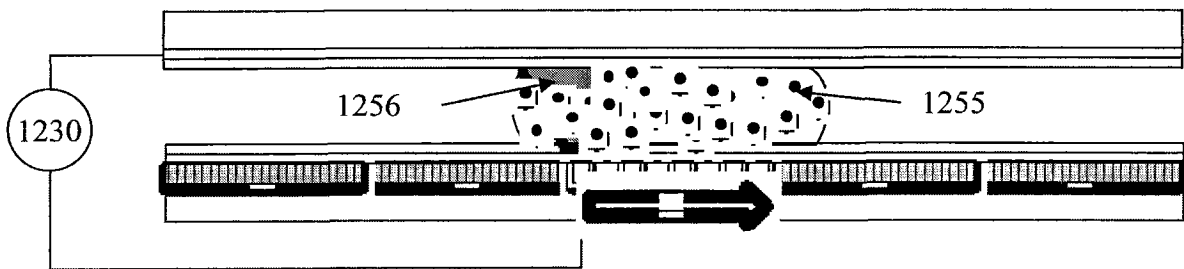


图 12B

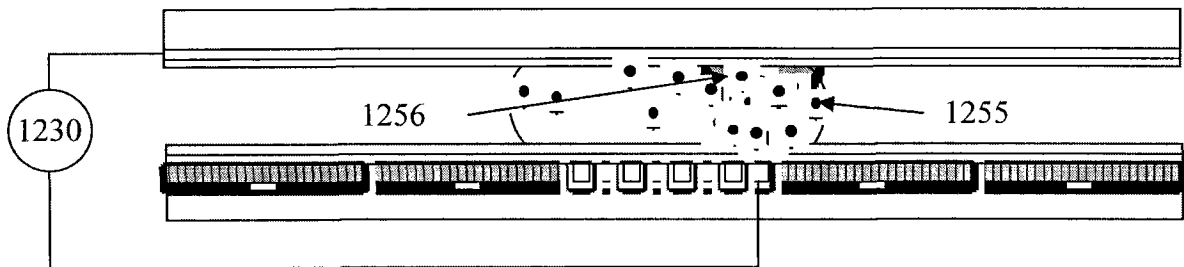


图 12C

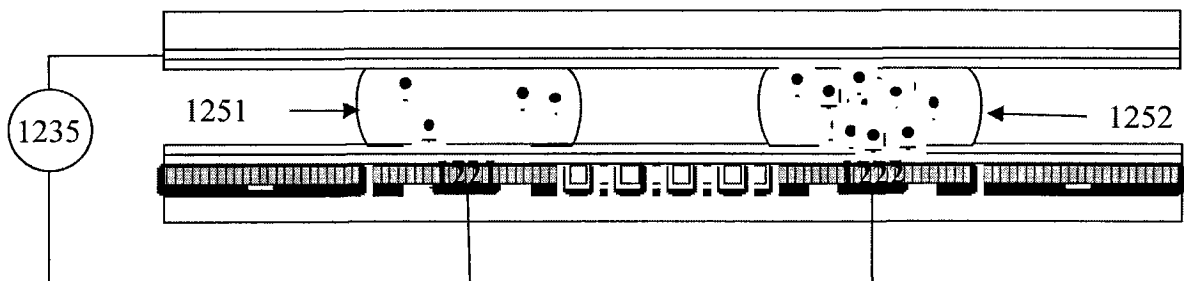


图 12D

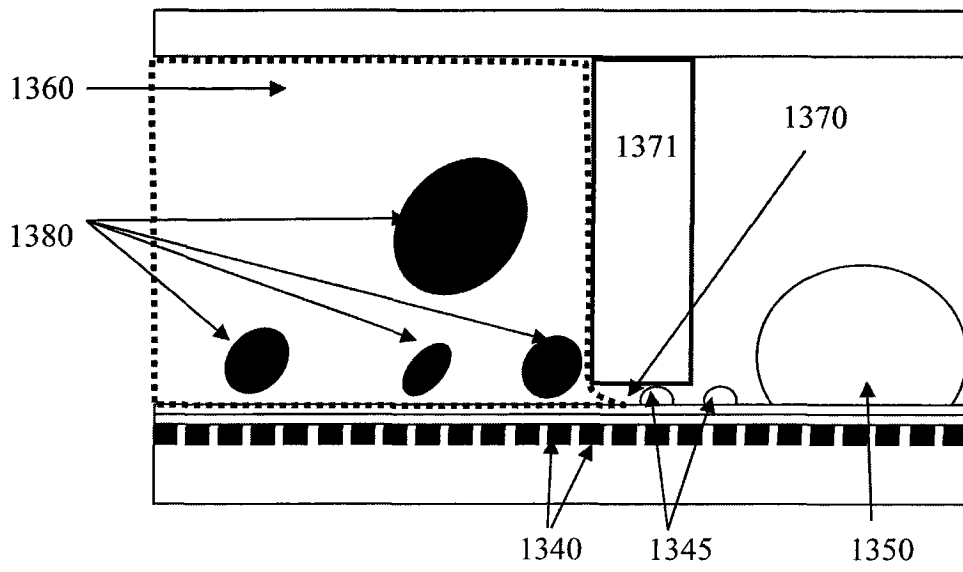


图 13

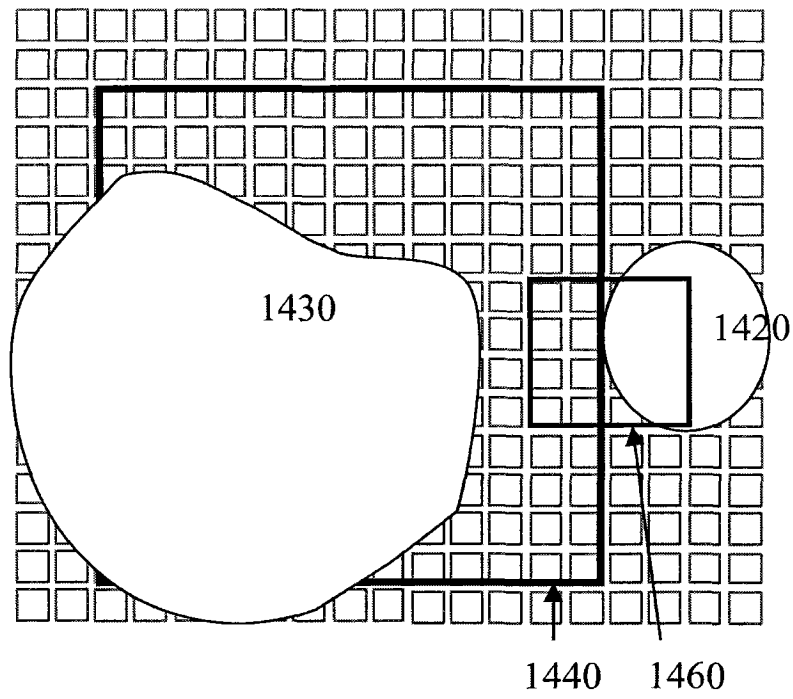


图 14A

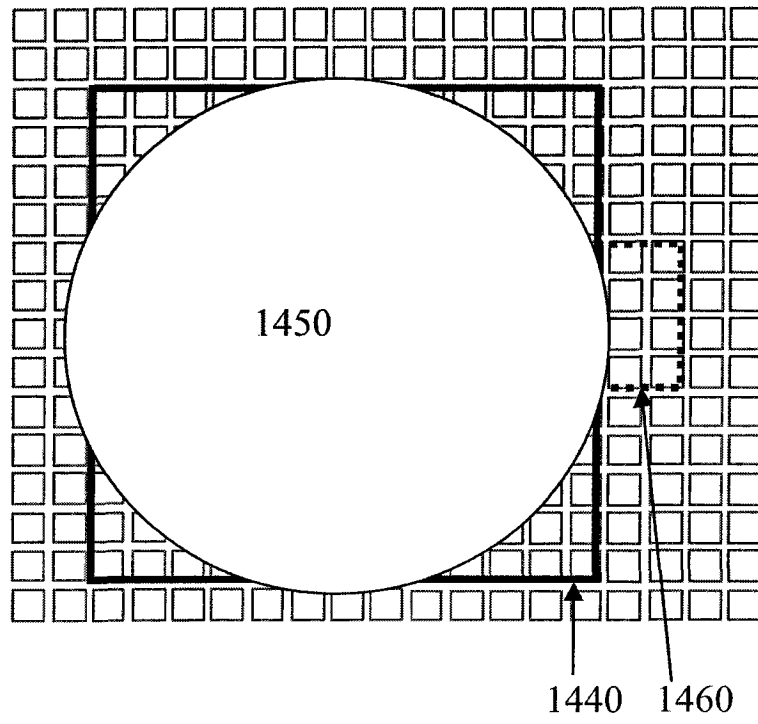


图 14B

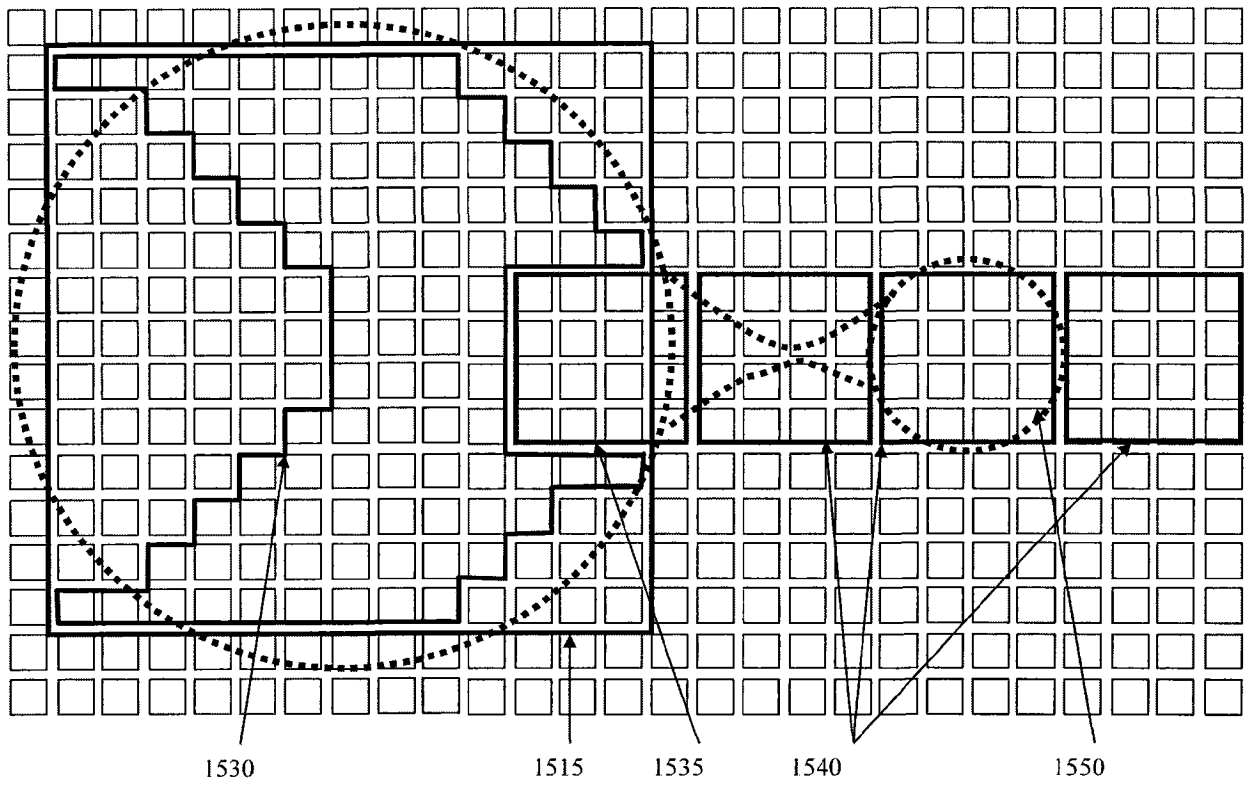


图 15

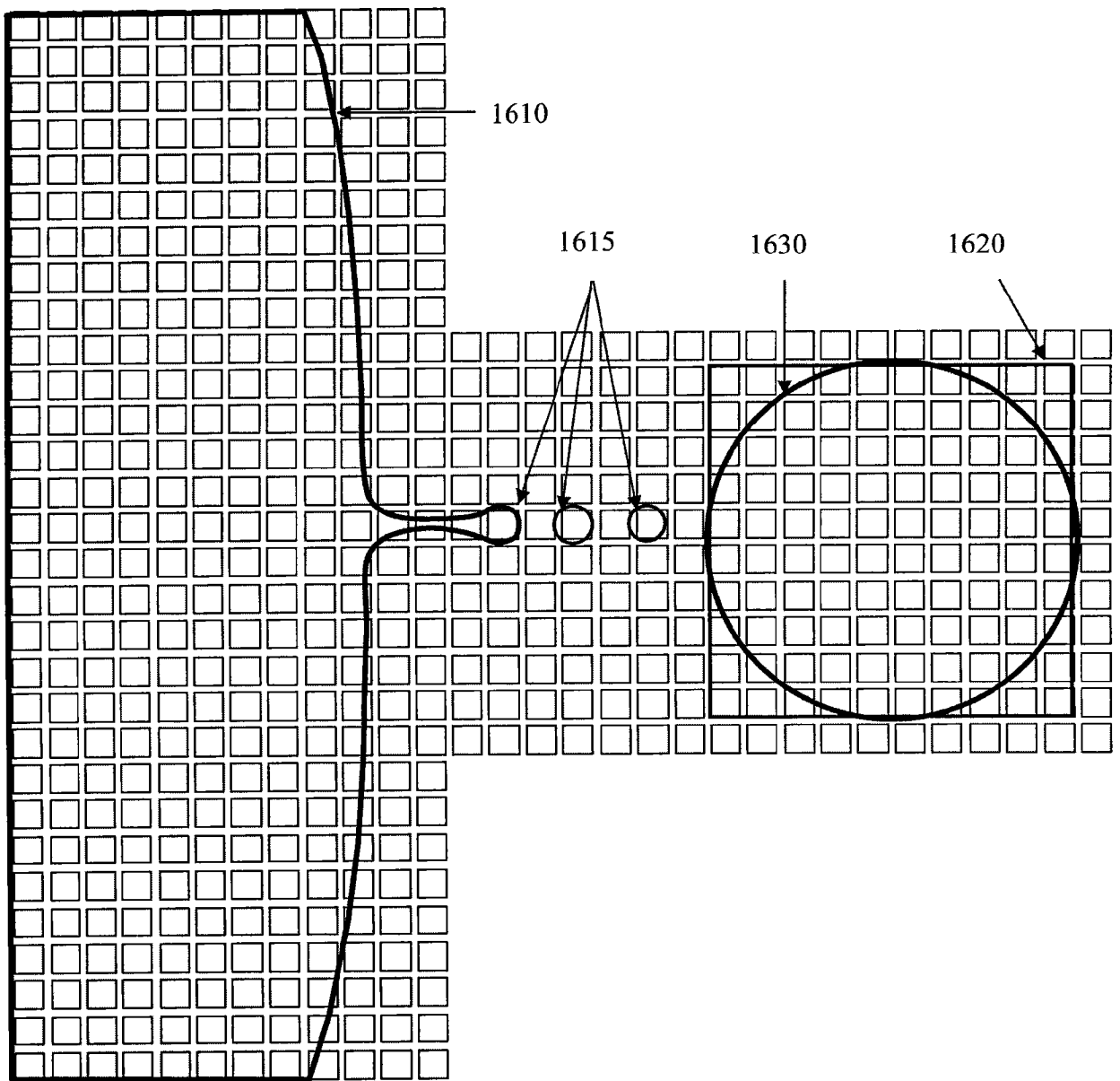


图 16

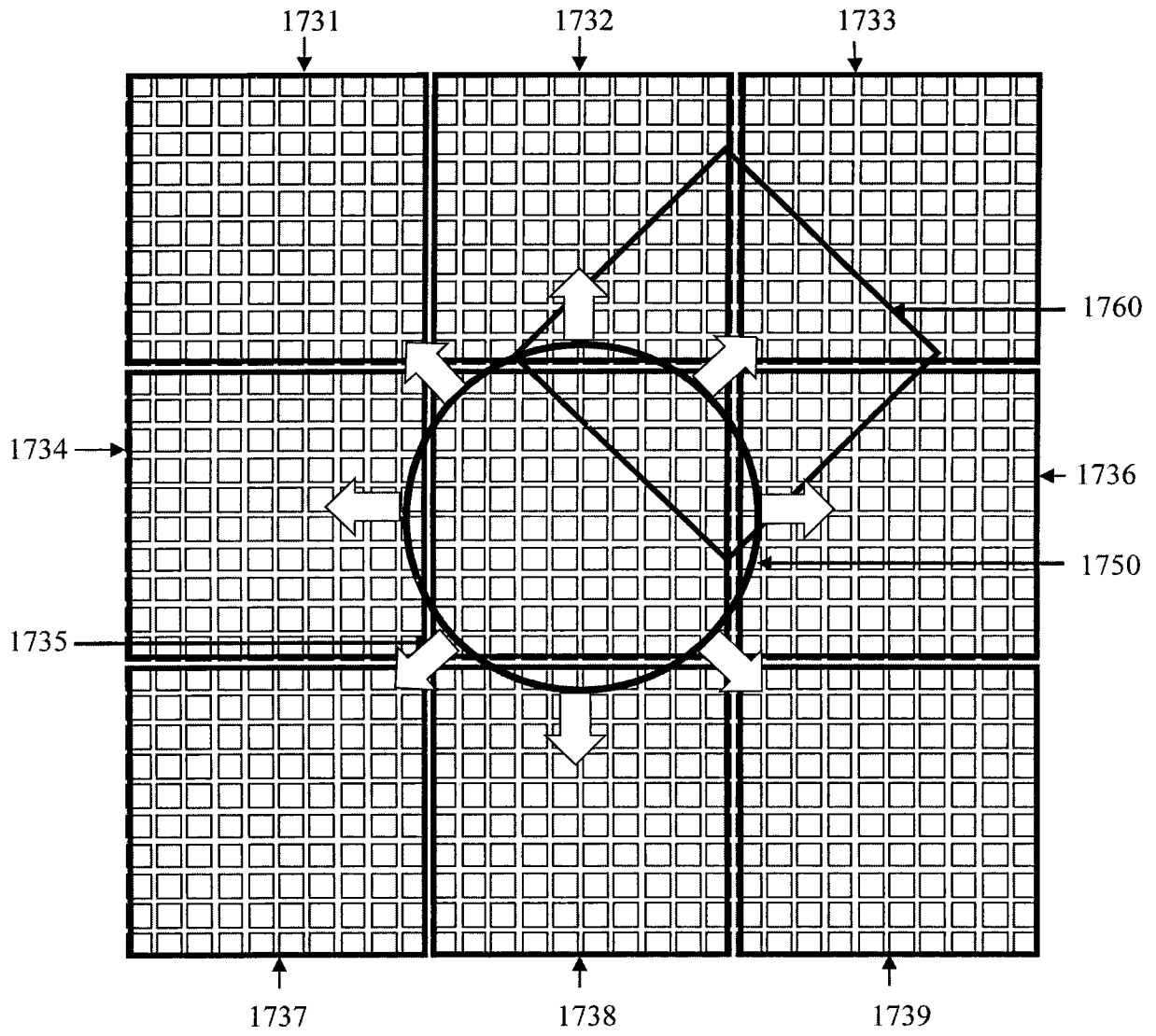


图 17

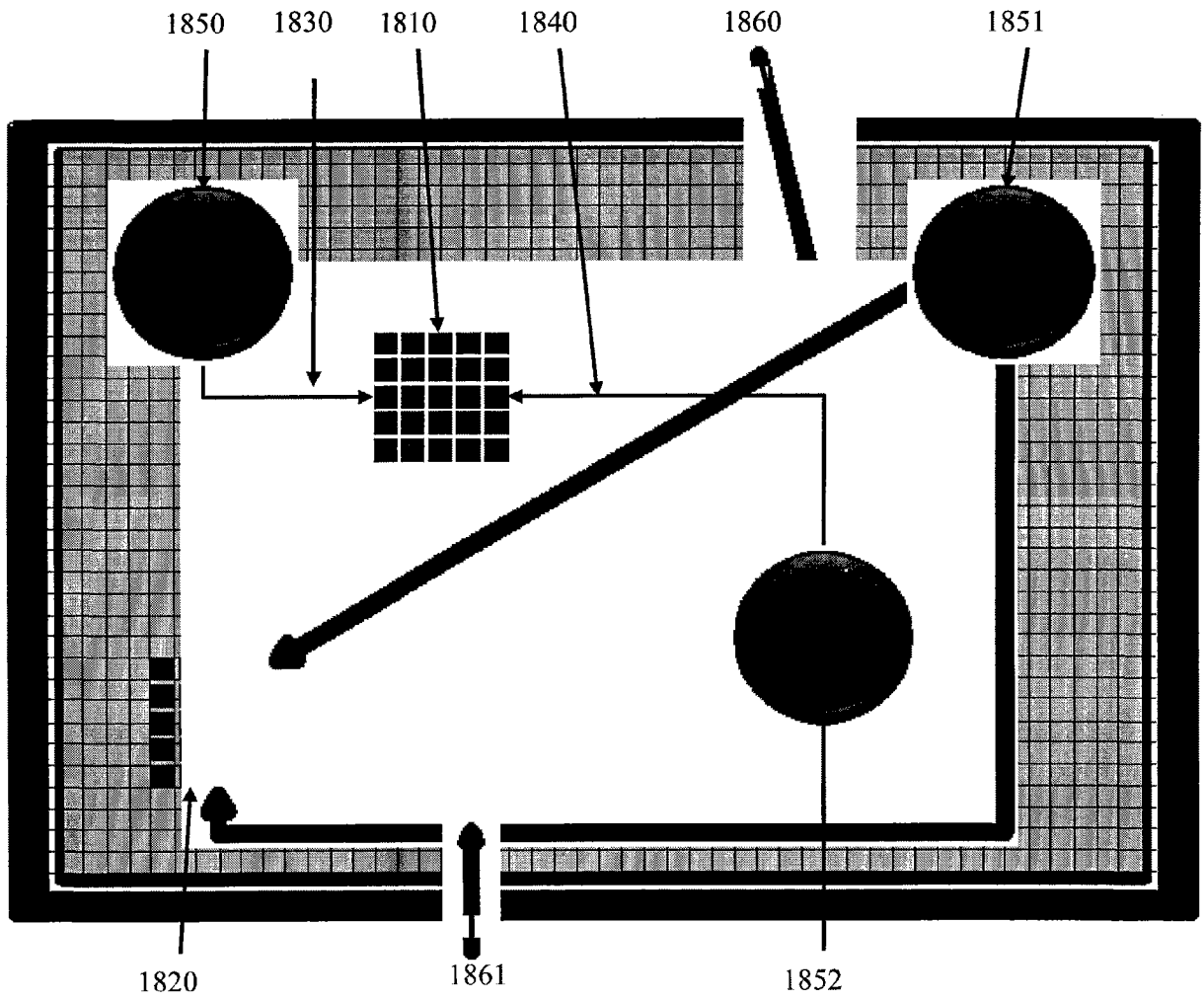


图 18

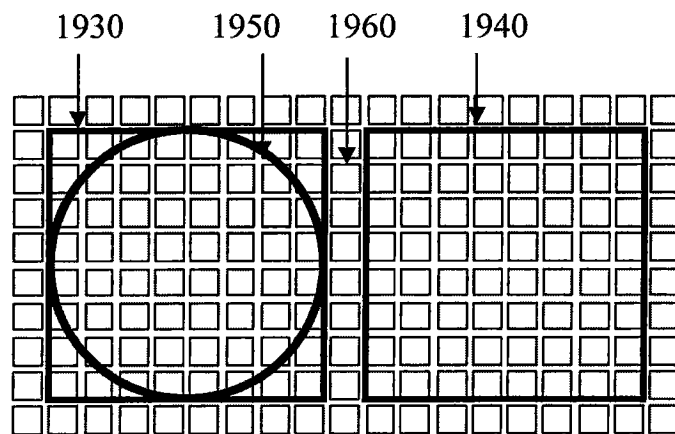


图 19A

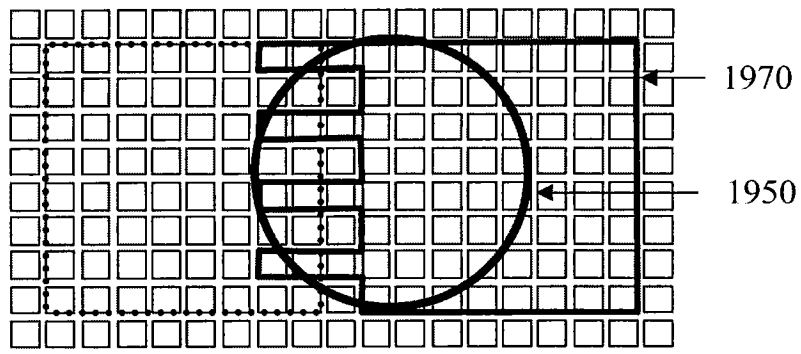


图 19B

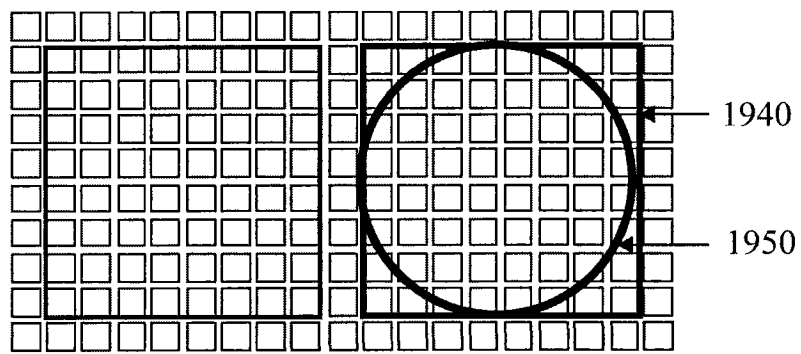


图 19C

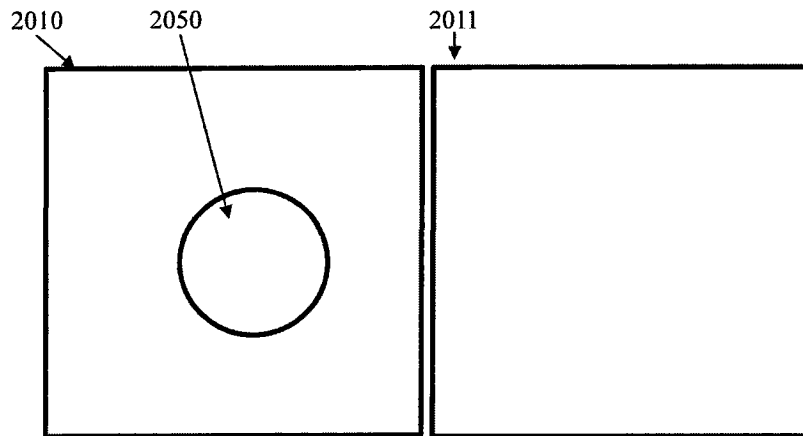


图 20A

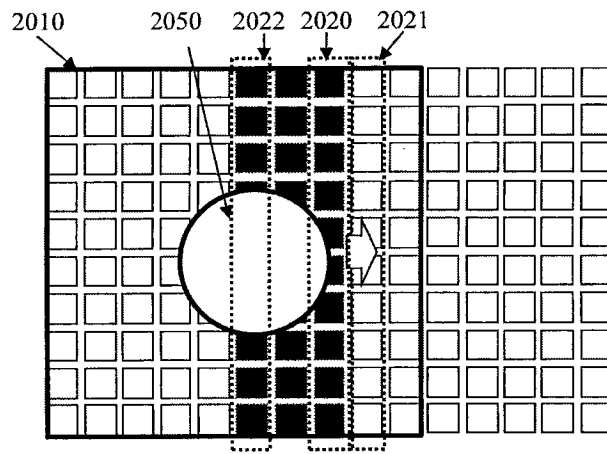


图 20B

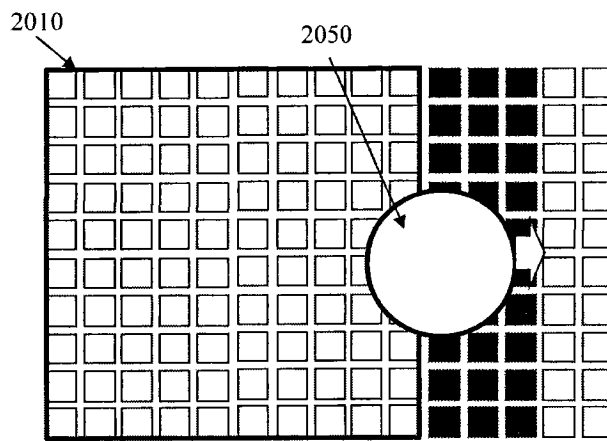


图 20C

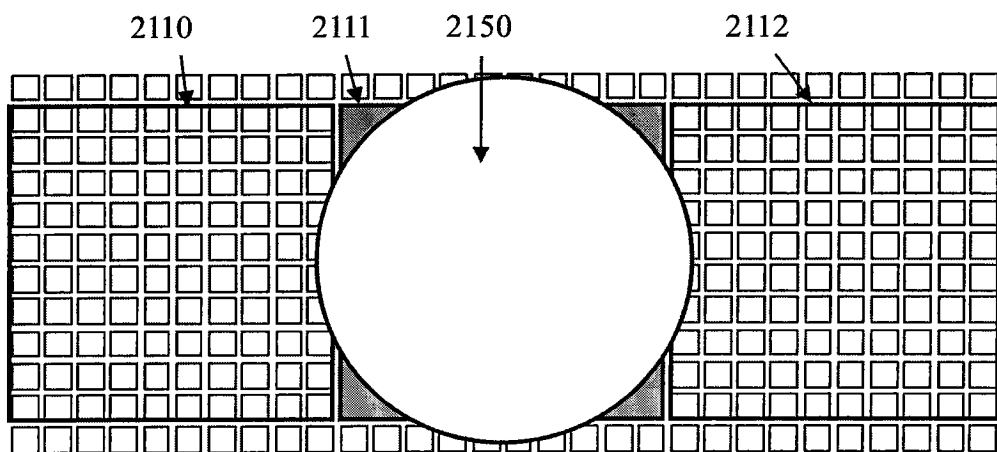


图 21A

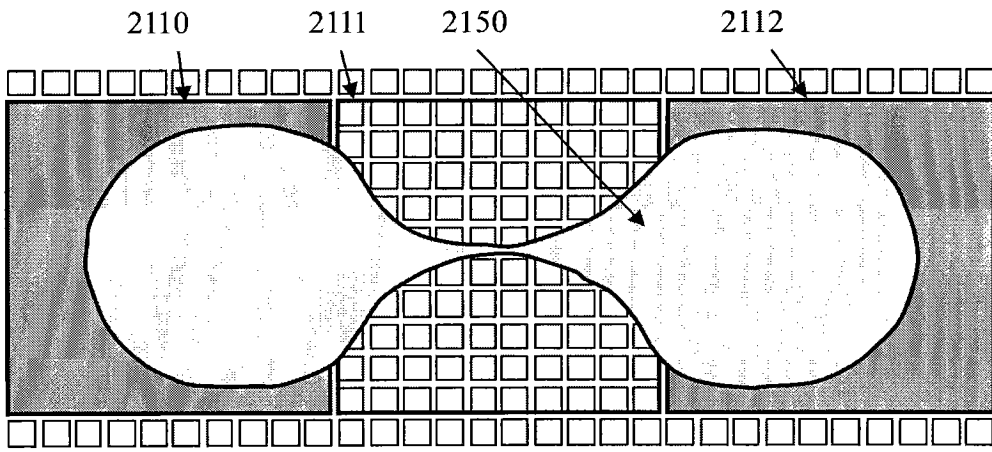


图 21B

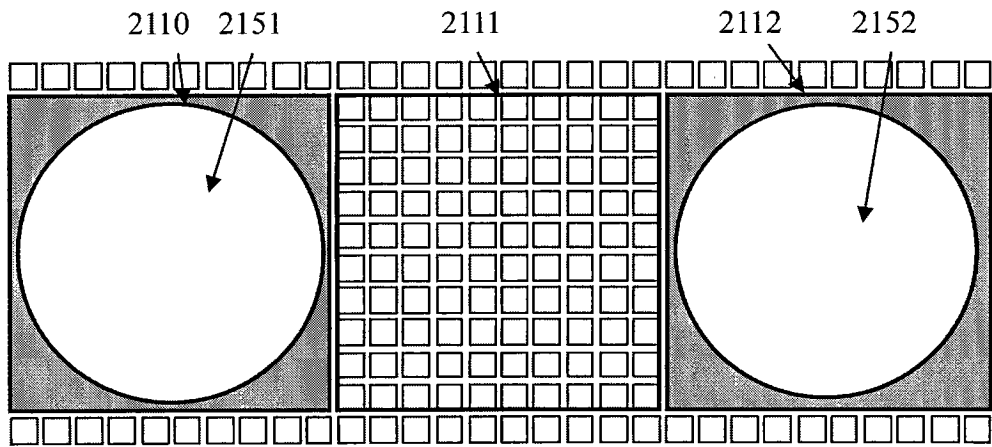


图 21C

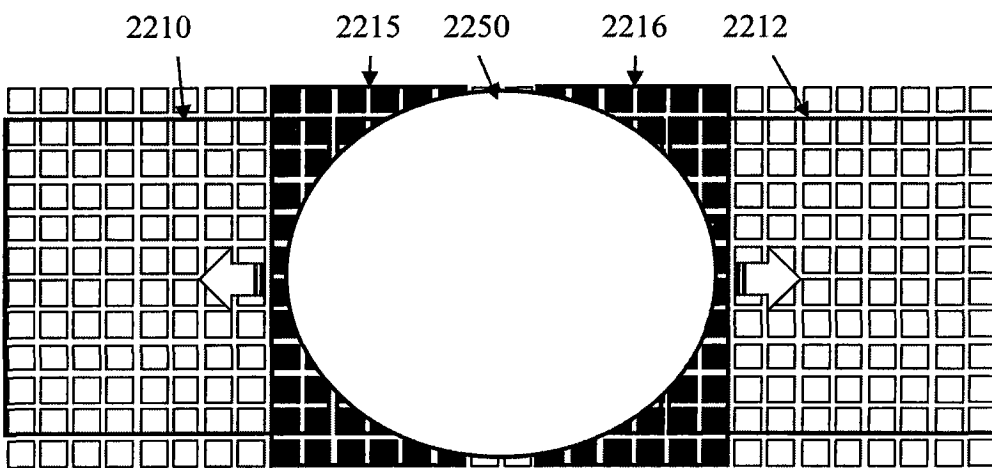


图 22A

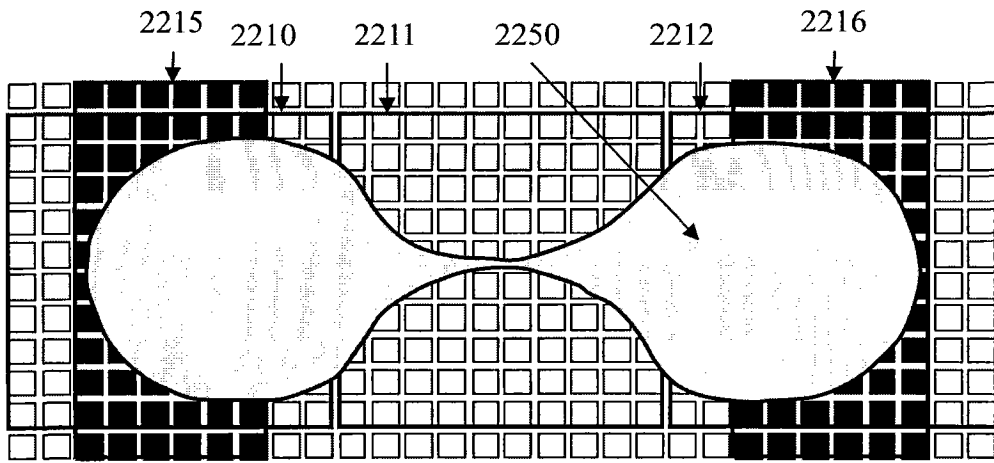


图 22B

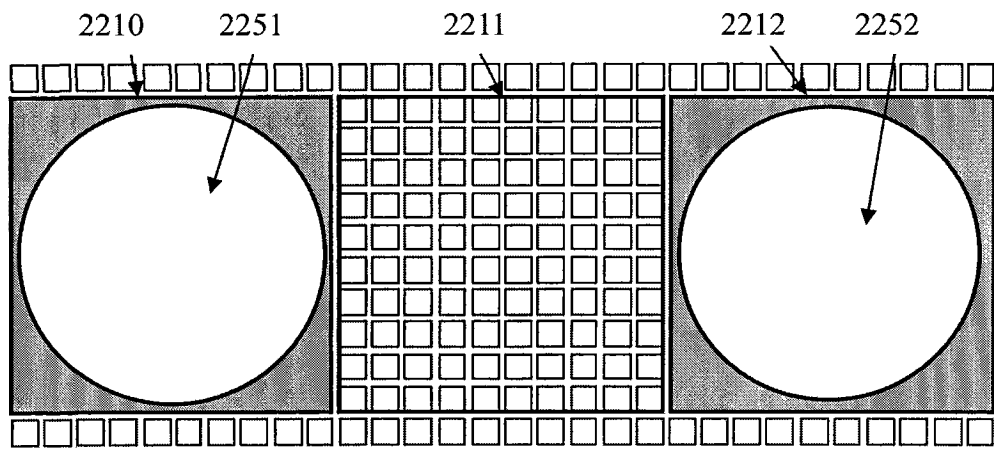


图 22C

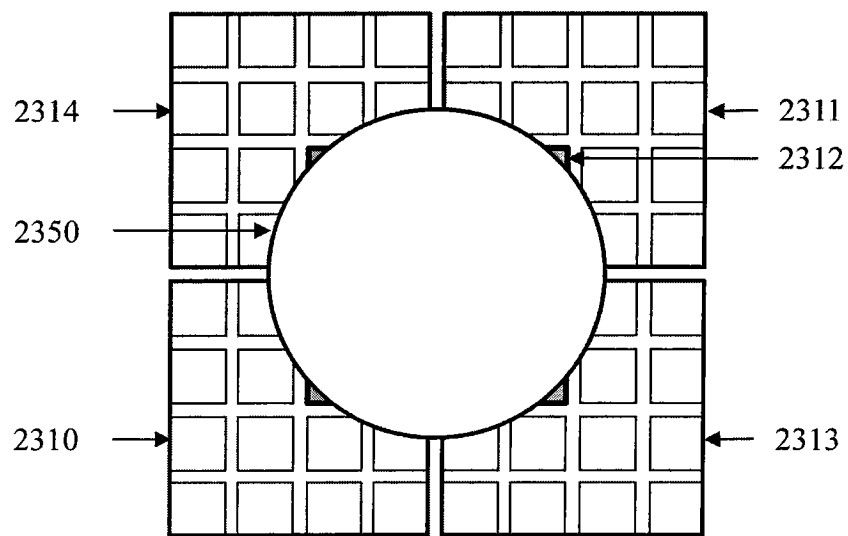


图 23A

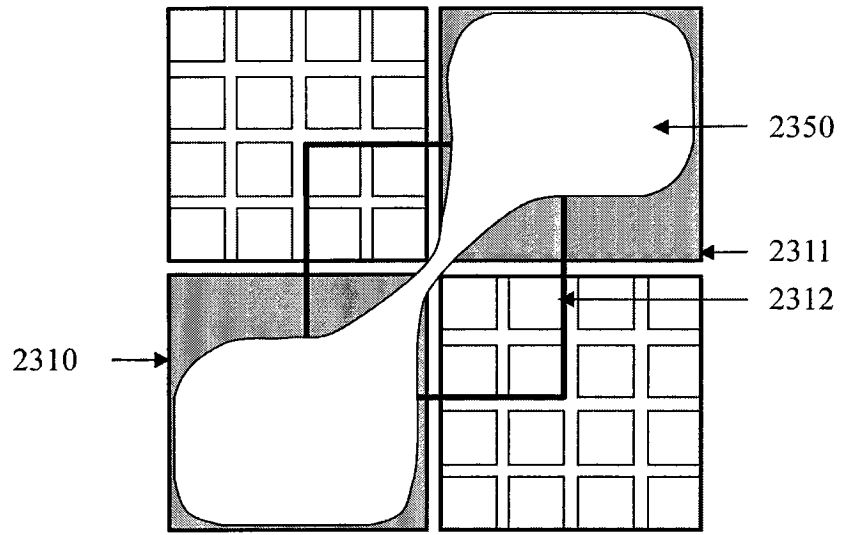


图 23B

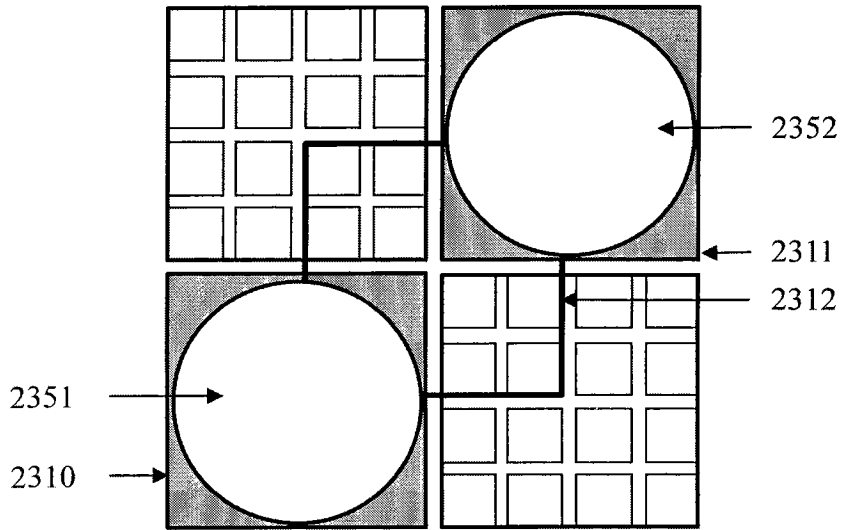


图 23C

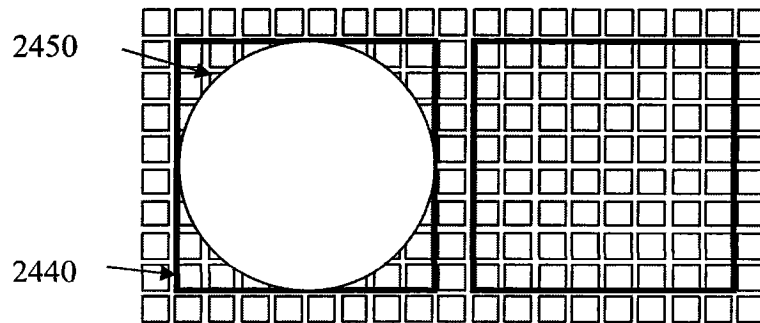


图 24A

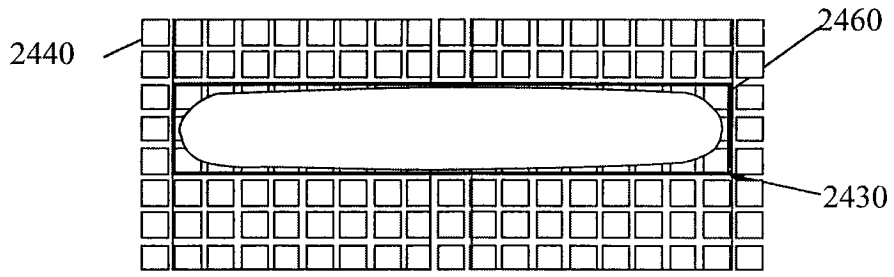


图 24B

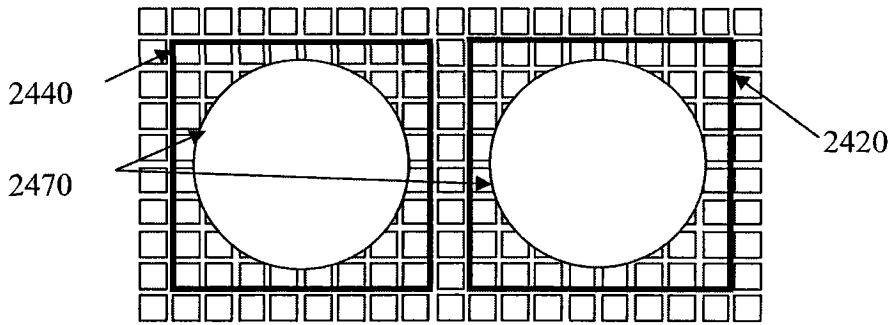


图 24C

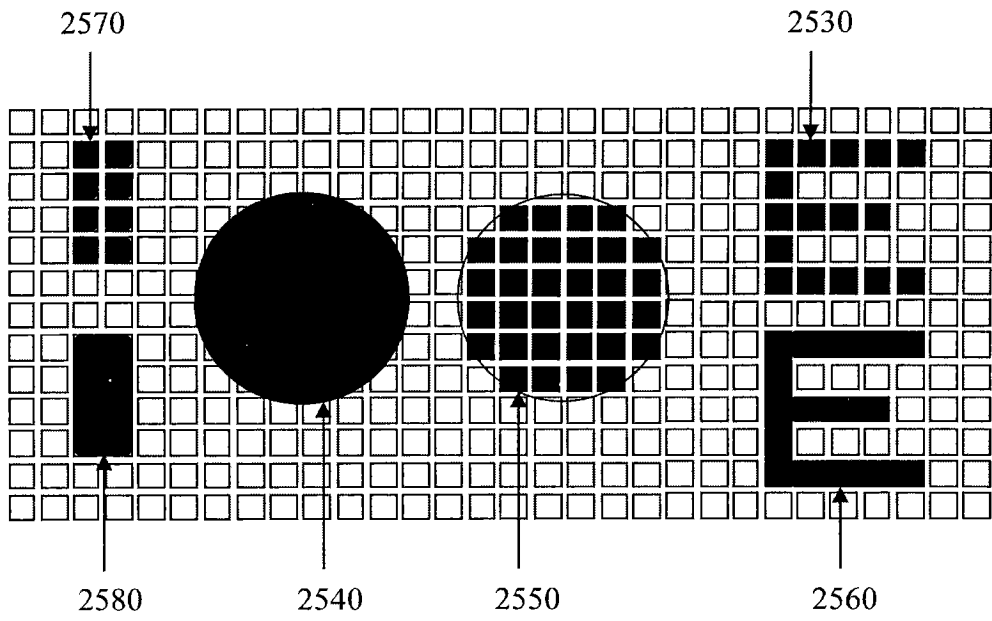


图 25

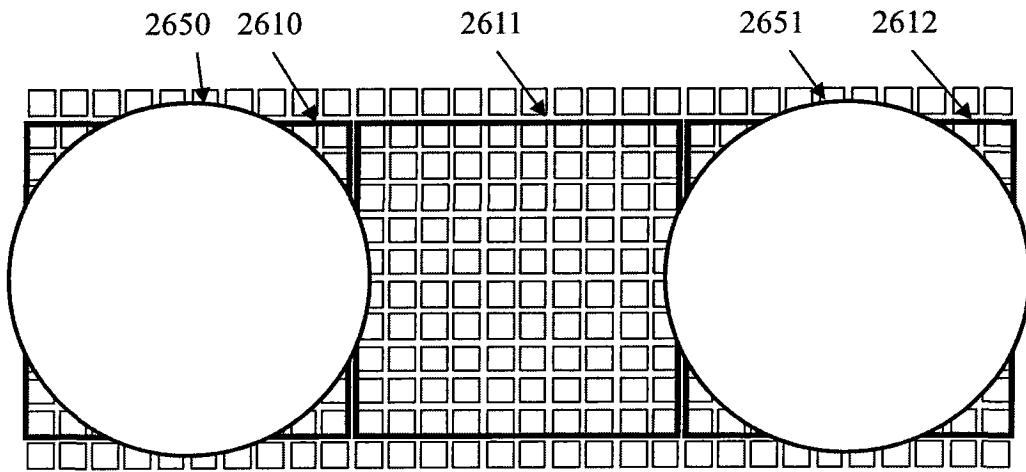


图 26A

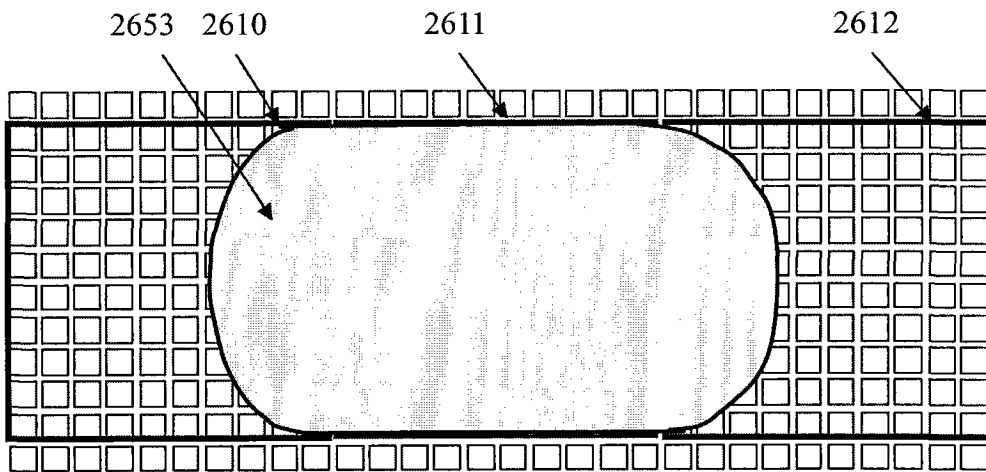


图 26B

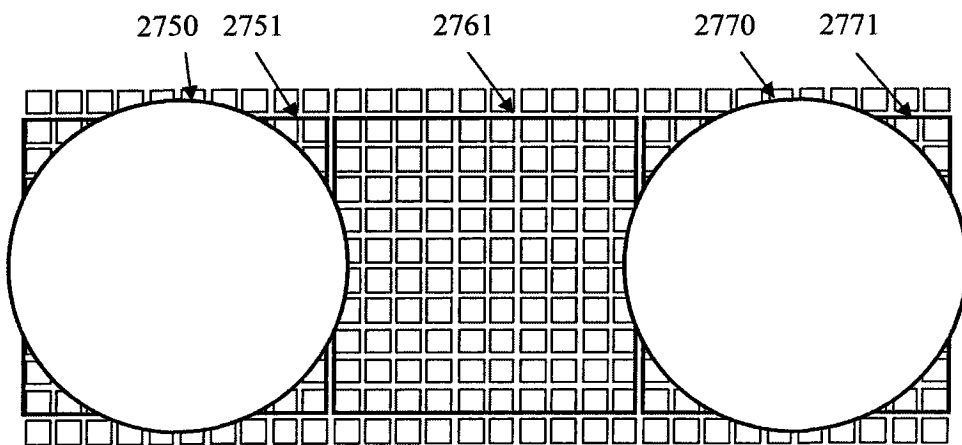


图 27A

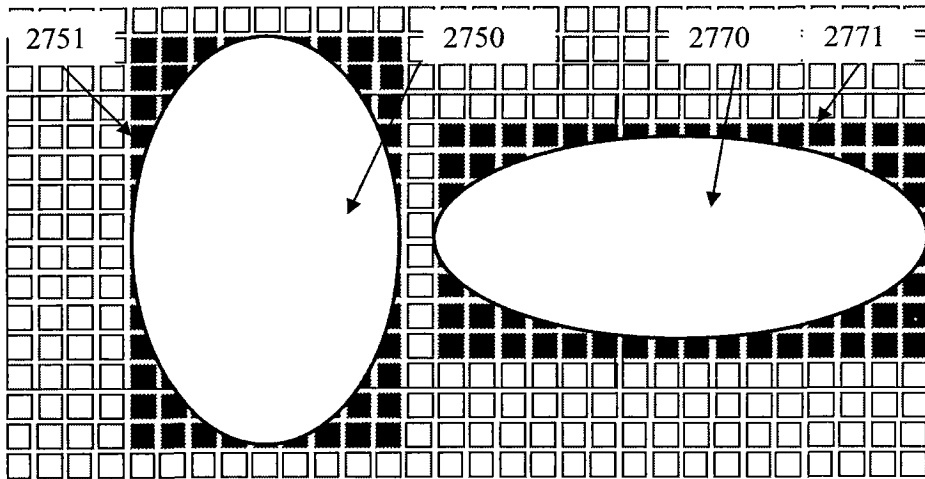


图 27B

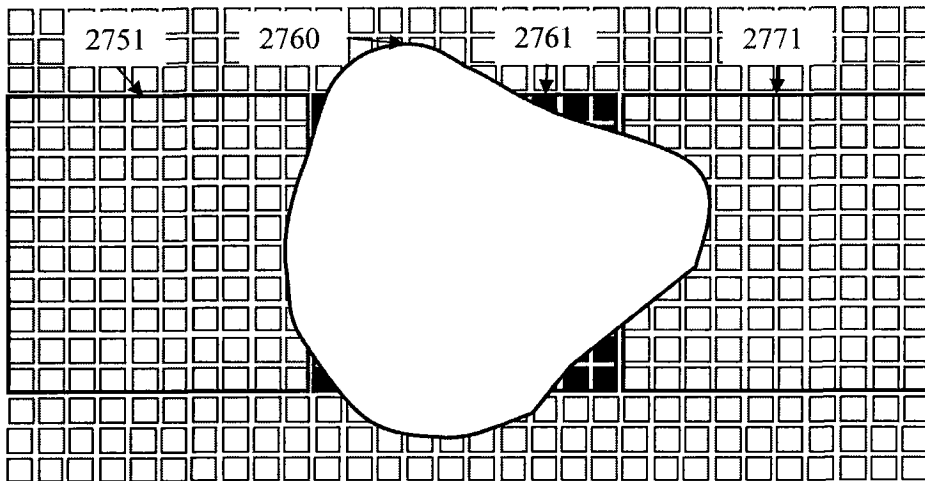


图 27C

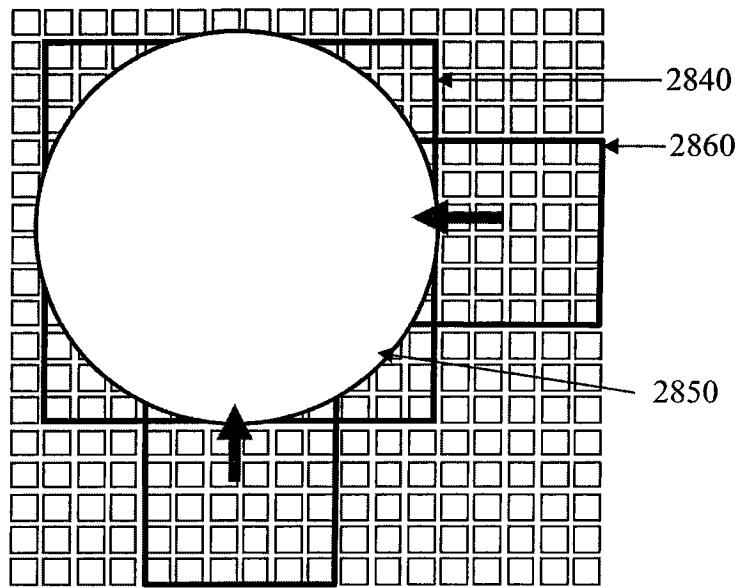


图 28A

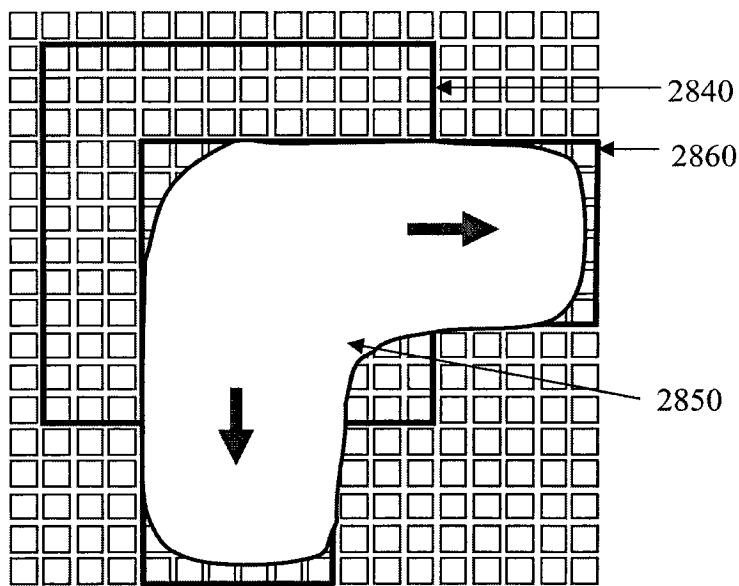


图 28B

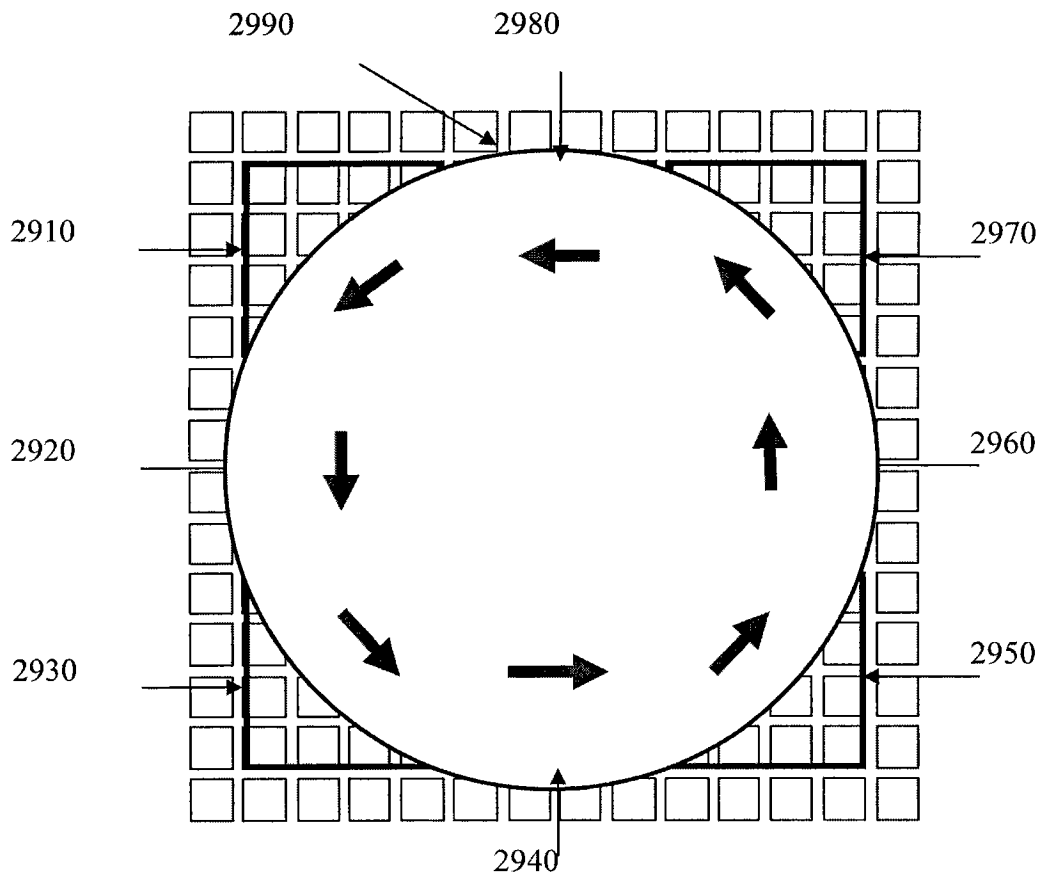


图 29

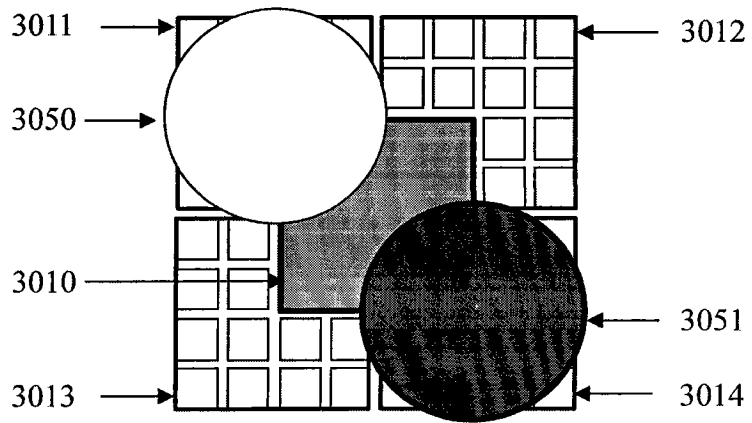


图 30A

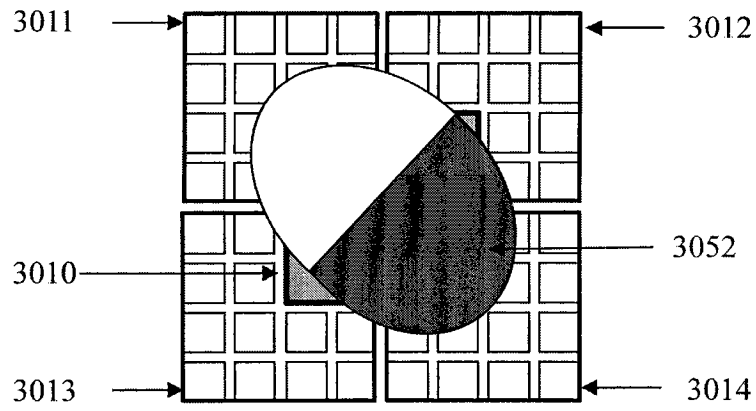


图 30B

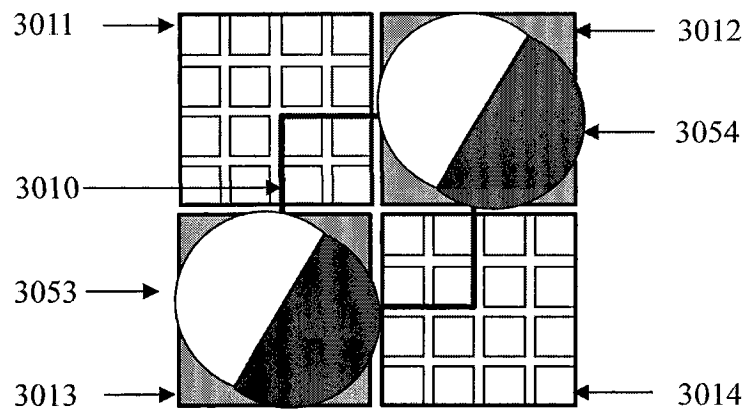


图 30C

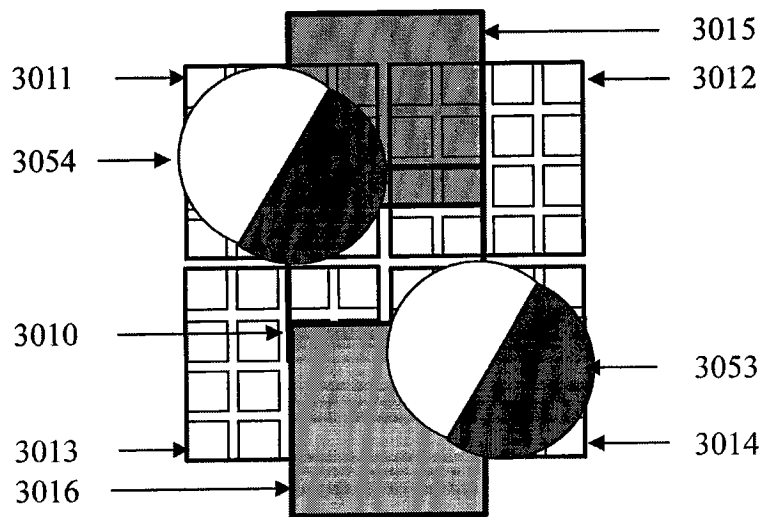


图 30D

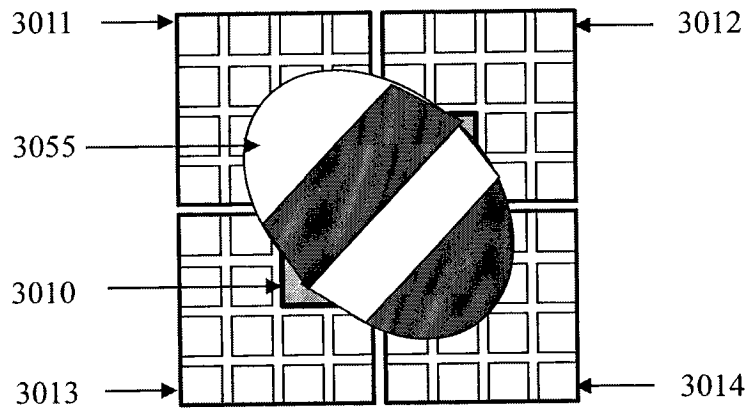


图 30E

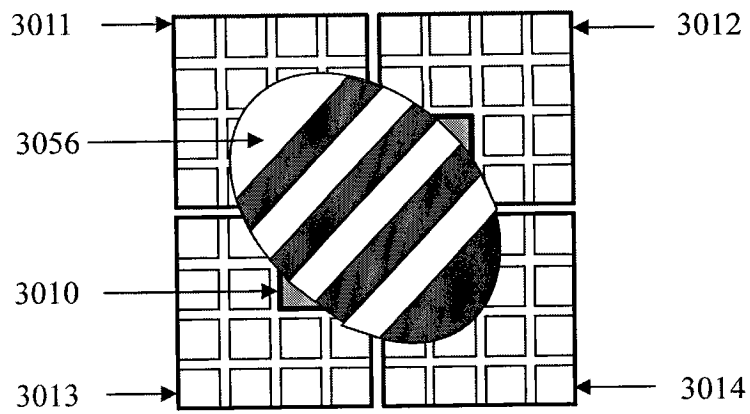


图 30F

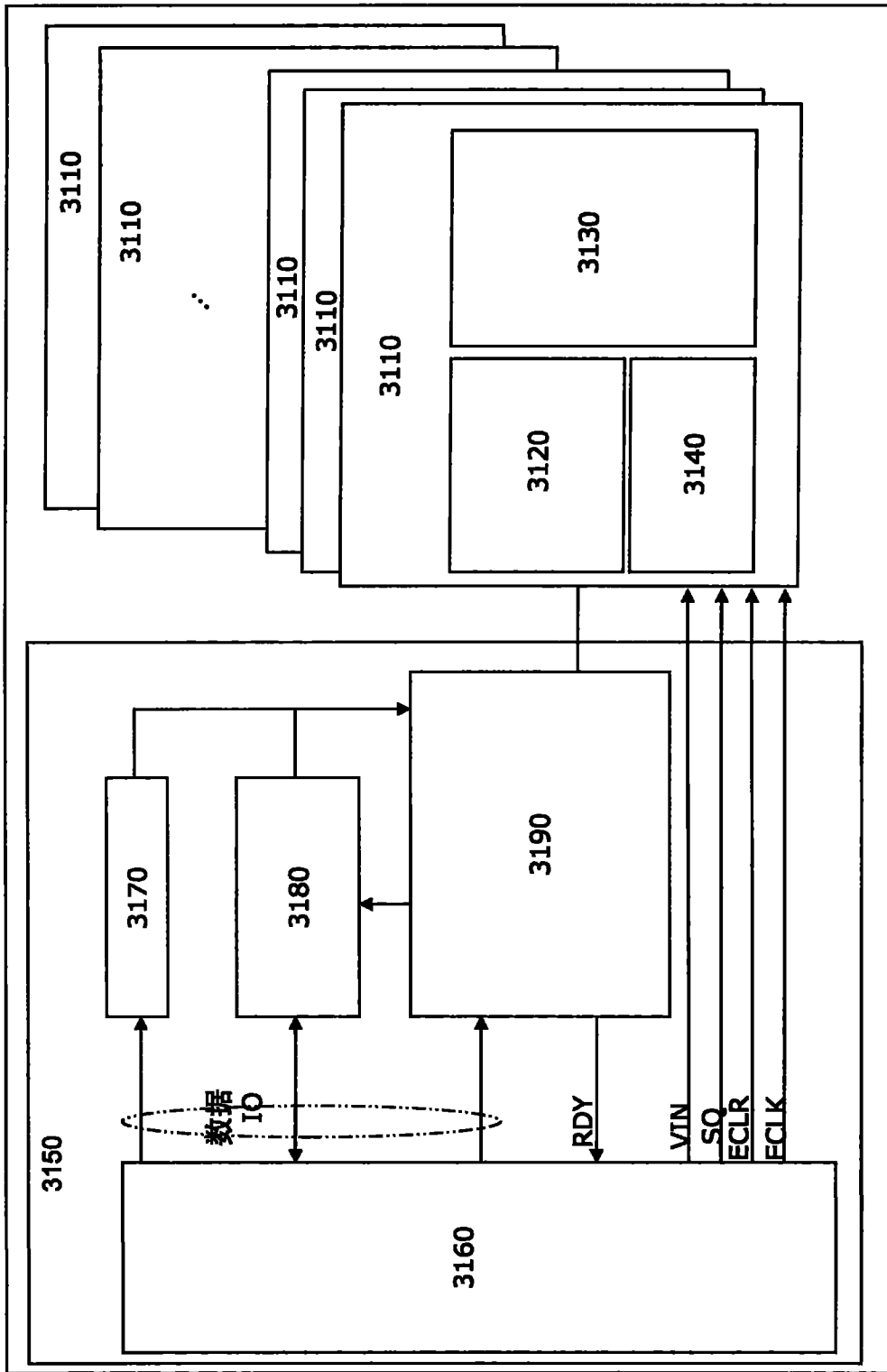


图 31

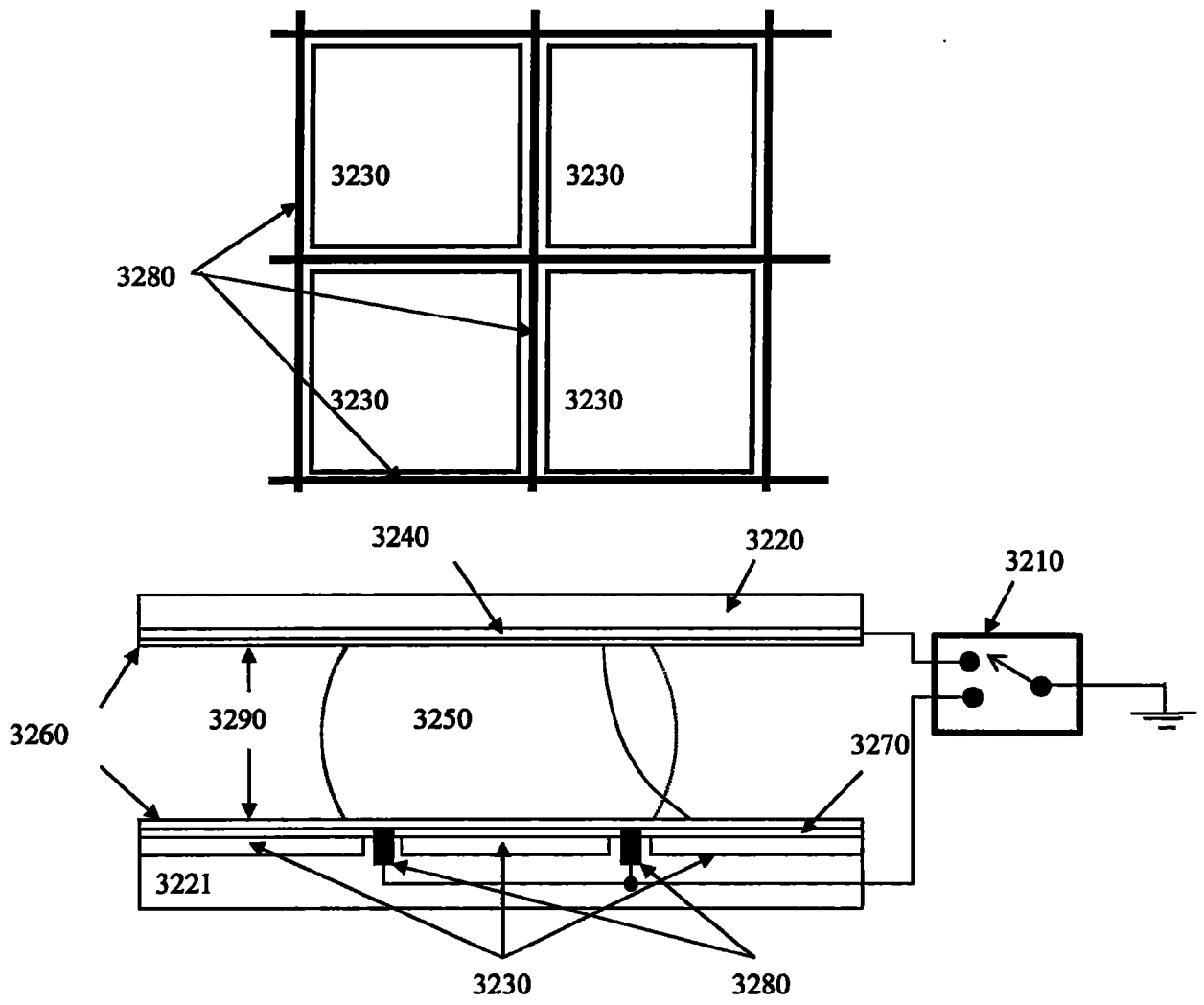


图 32

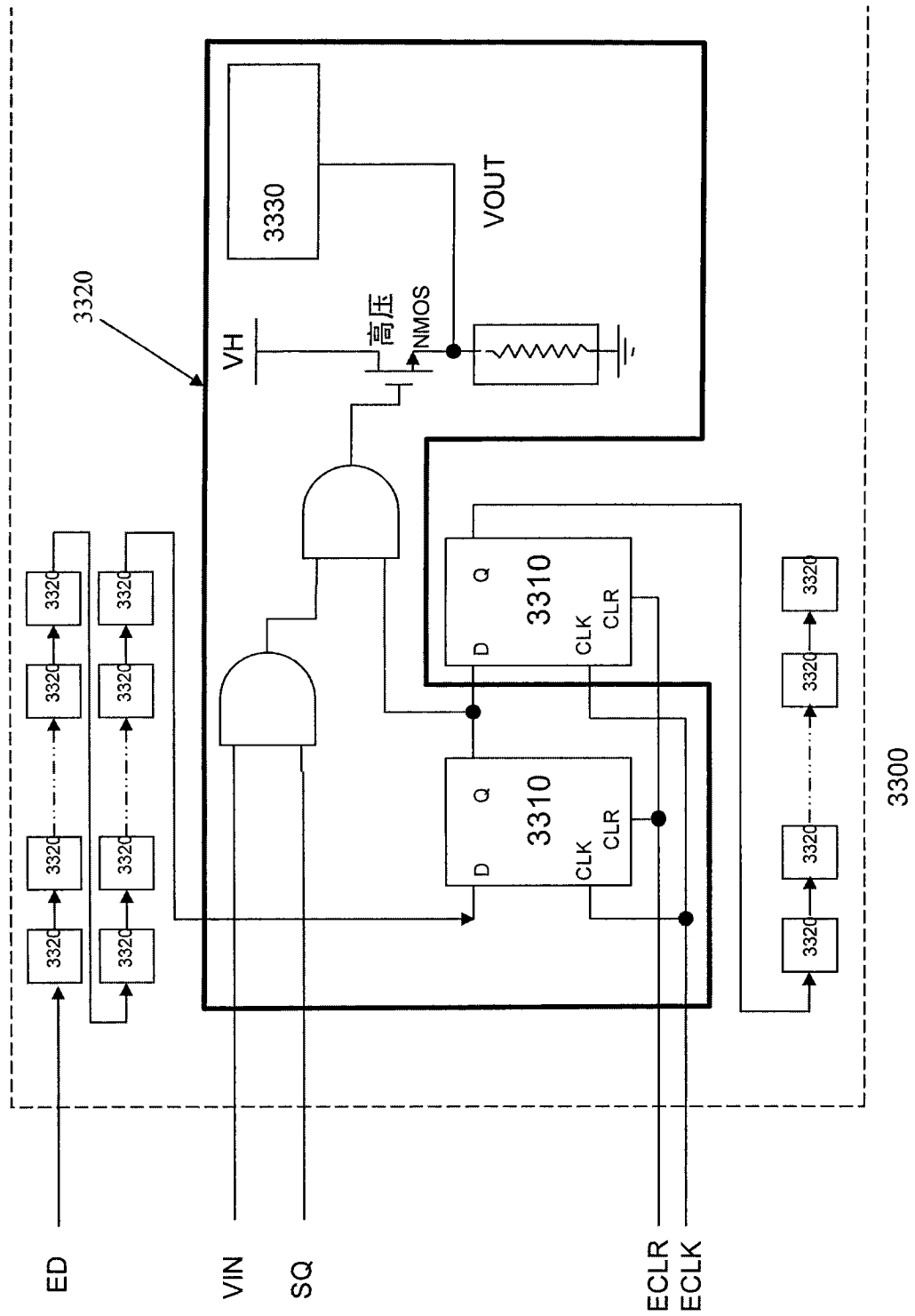


图 33

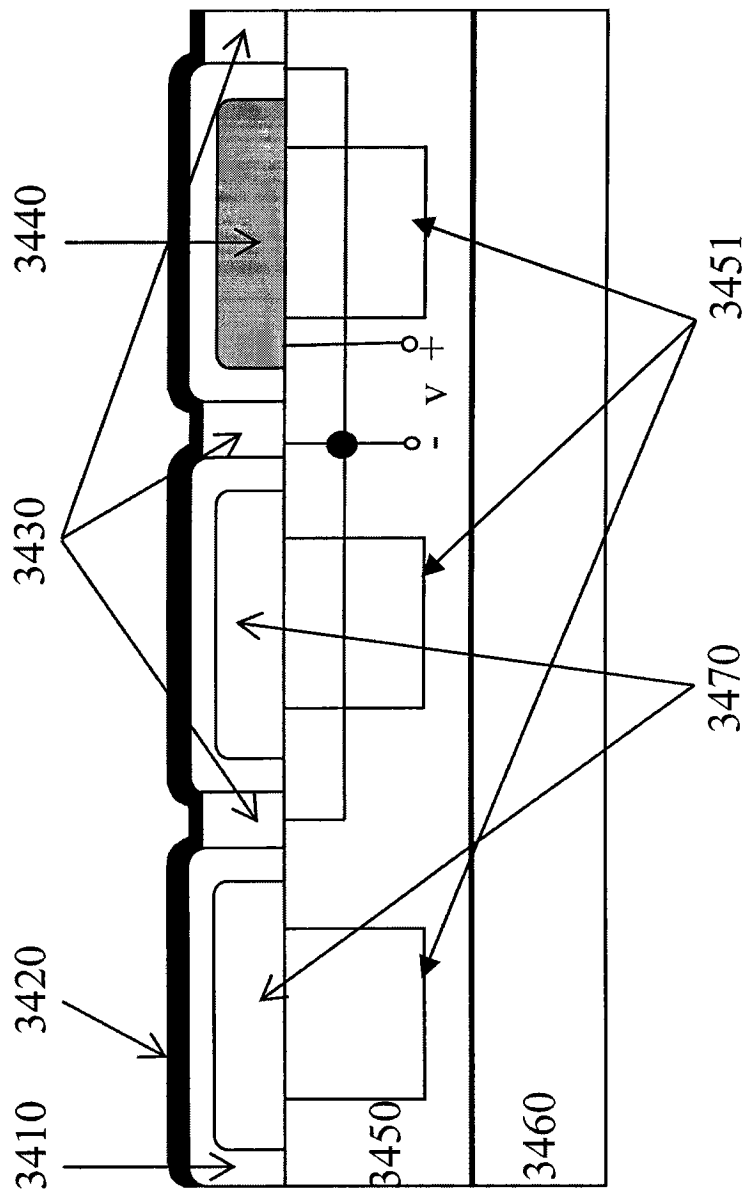


图 34

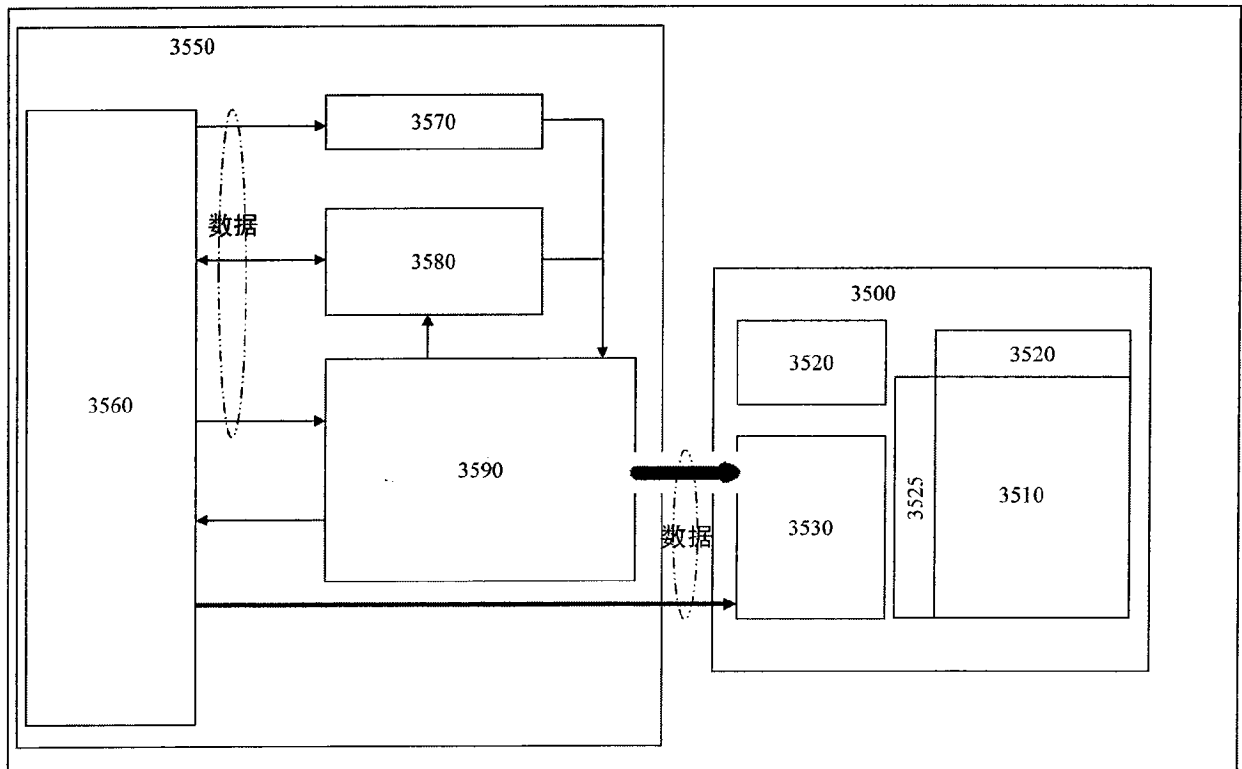


图 35A

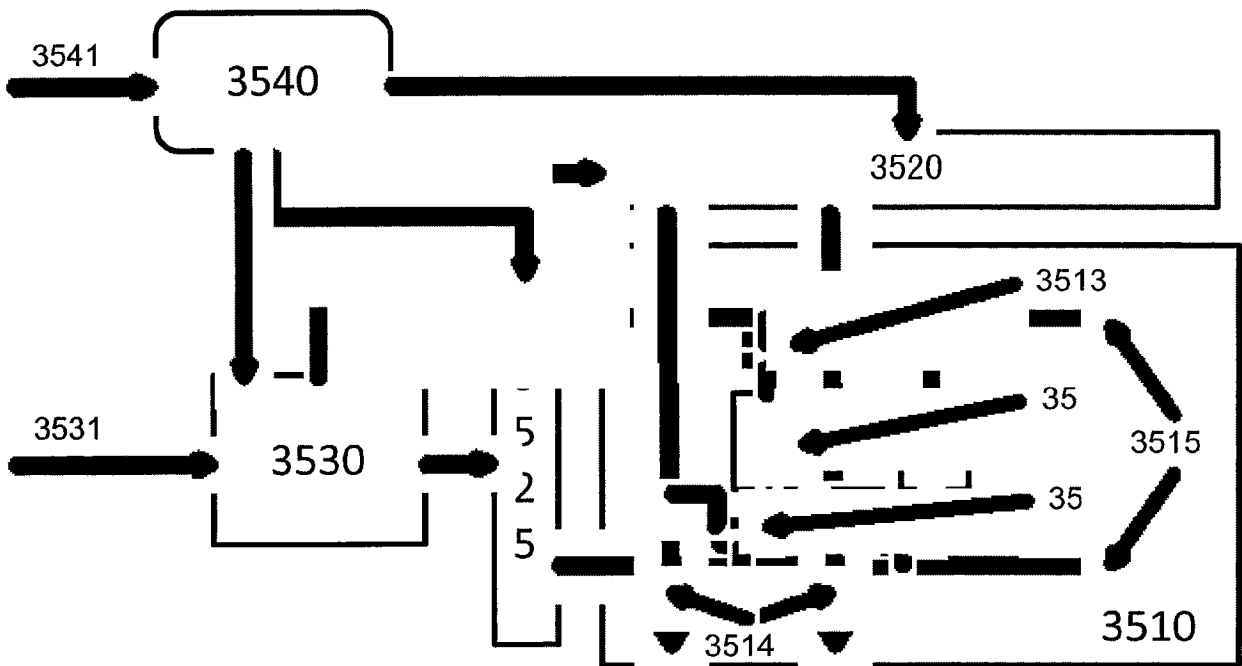


图 35B

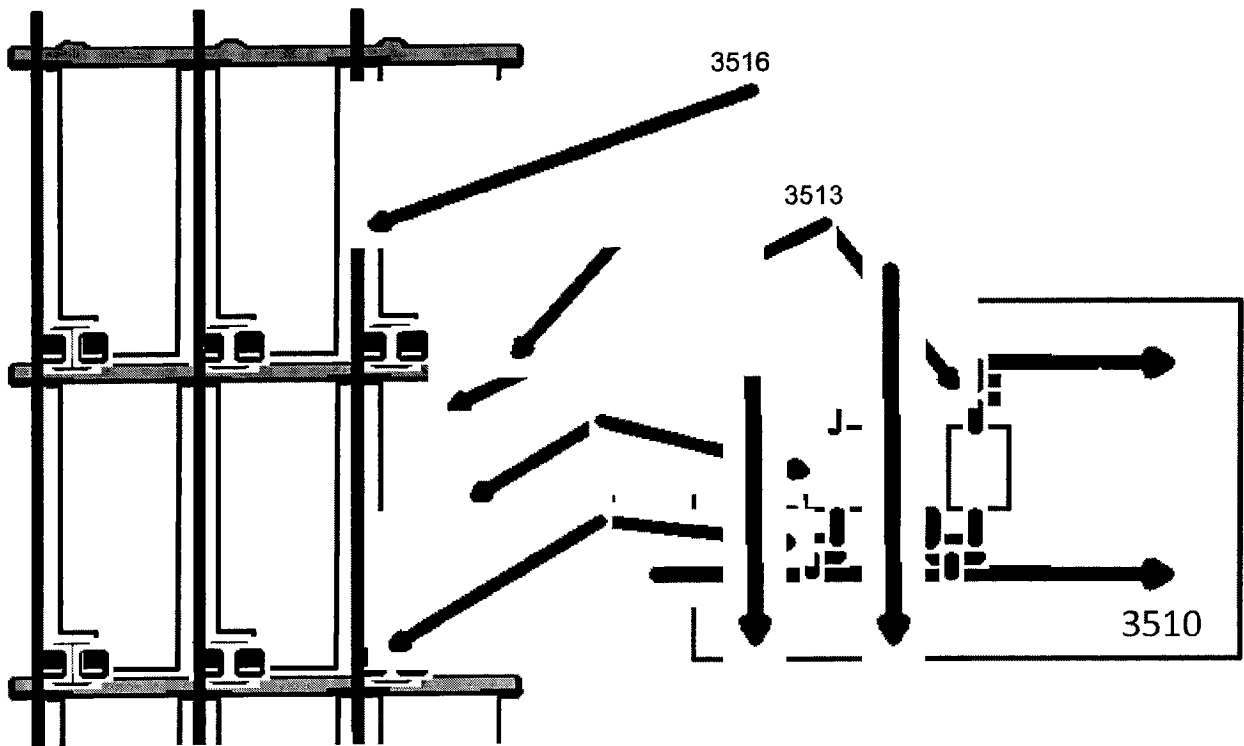


图 35C

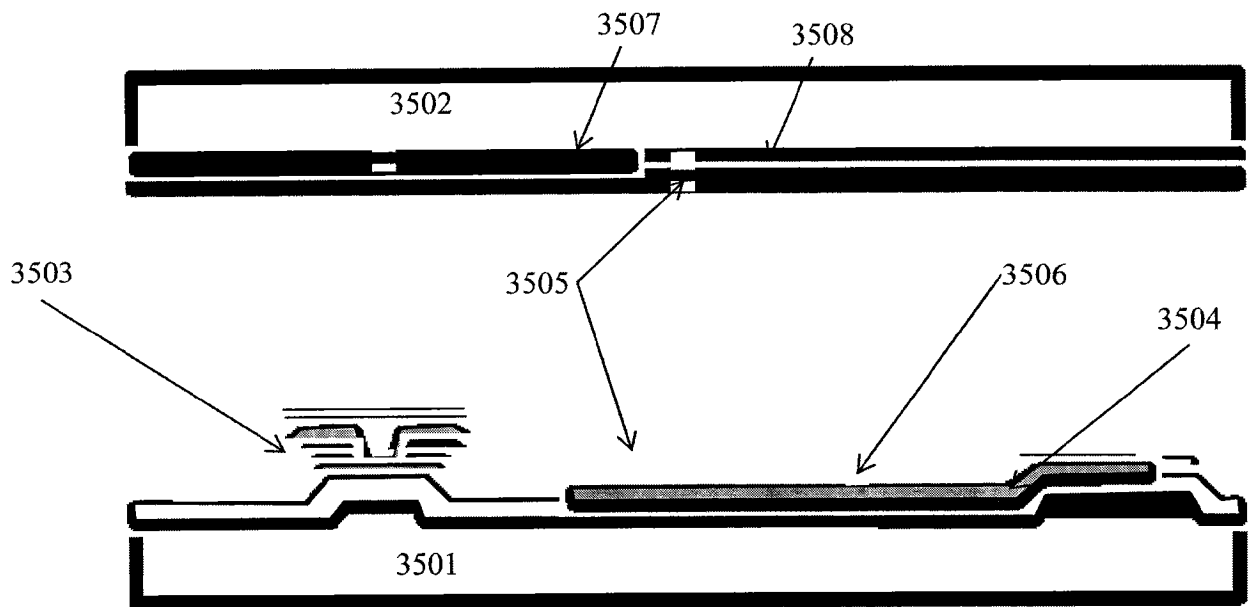


图 35D

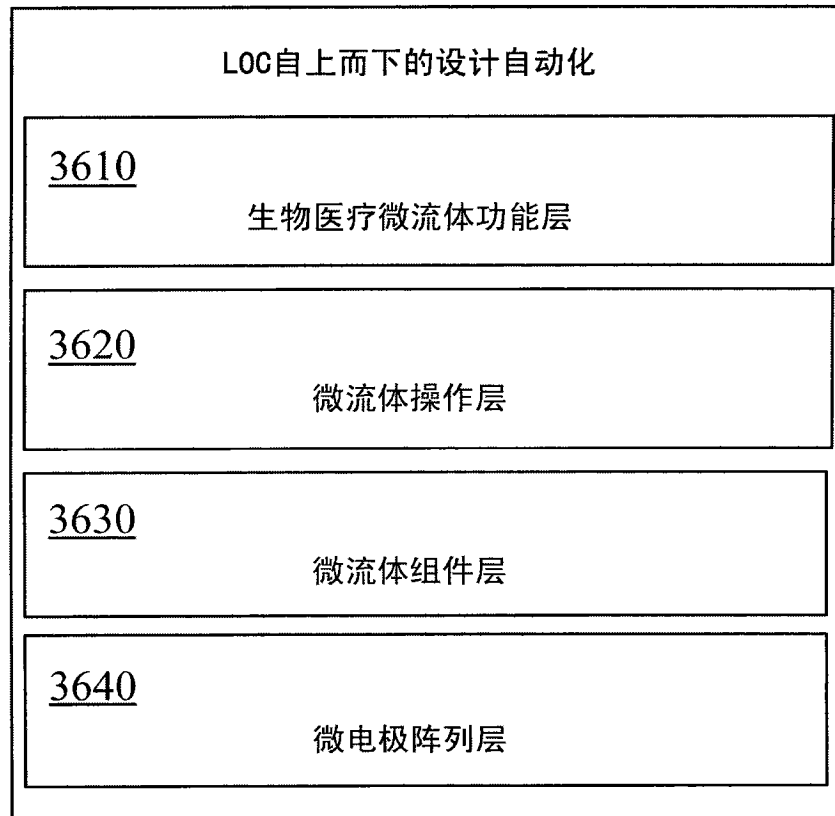


图 36

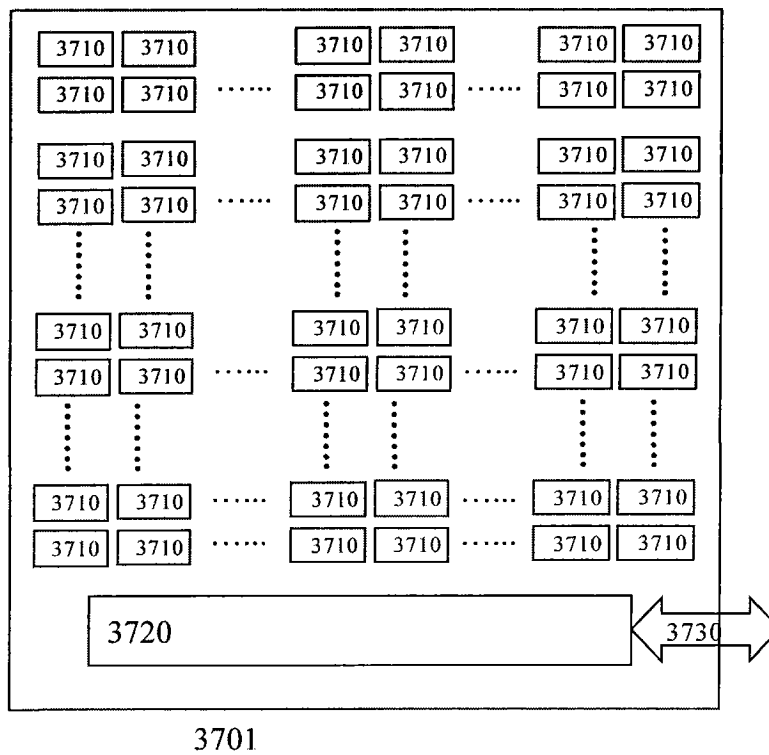
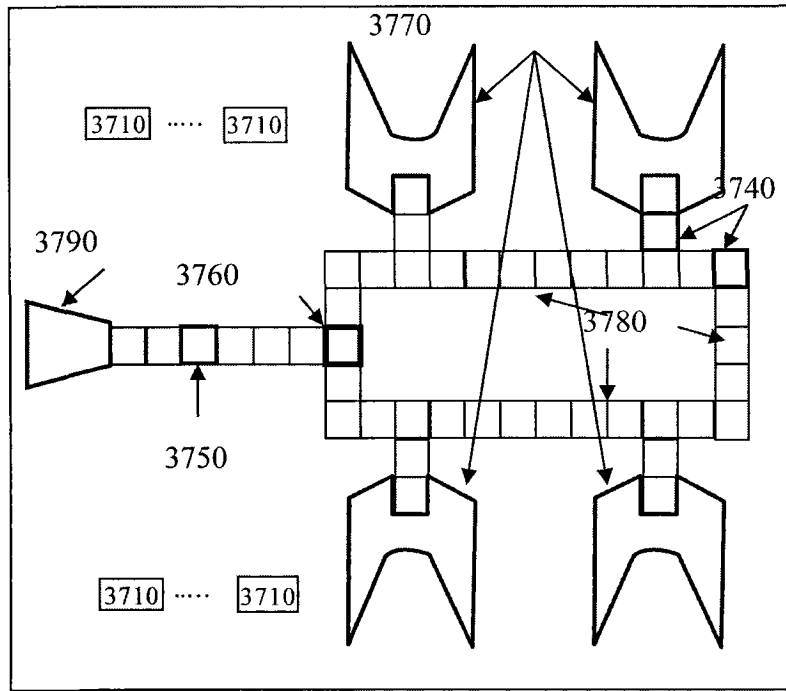


图 37A



3702

图 37B

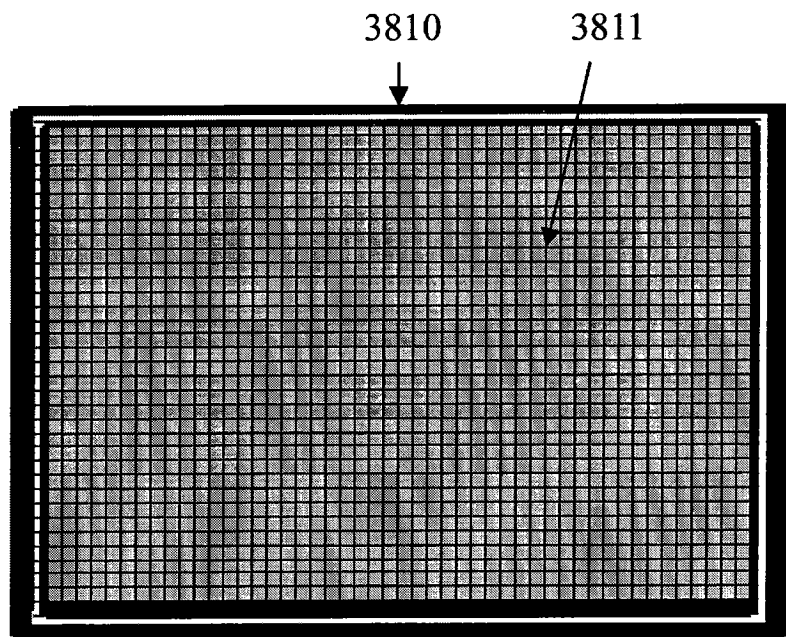


图 38A

3812 3813 3814 3815

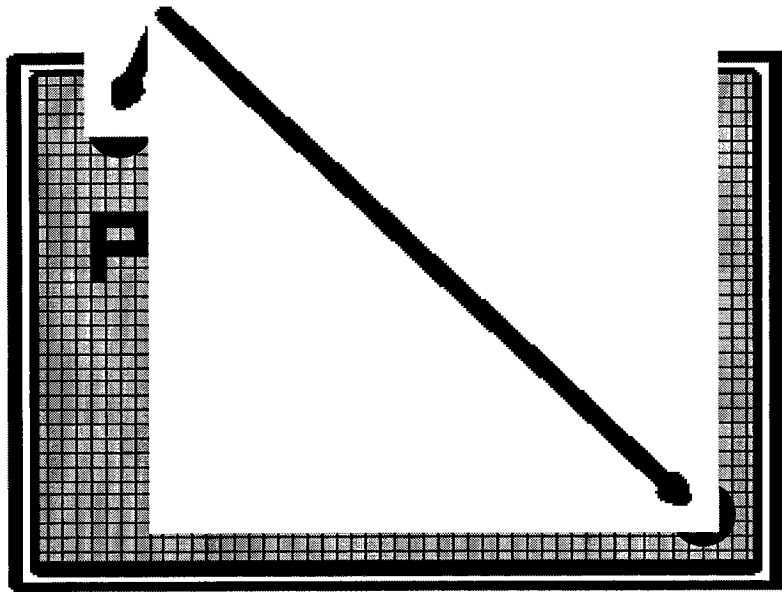


图 38B

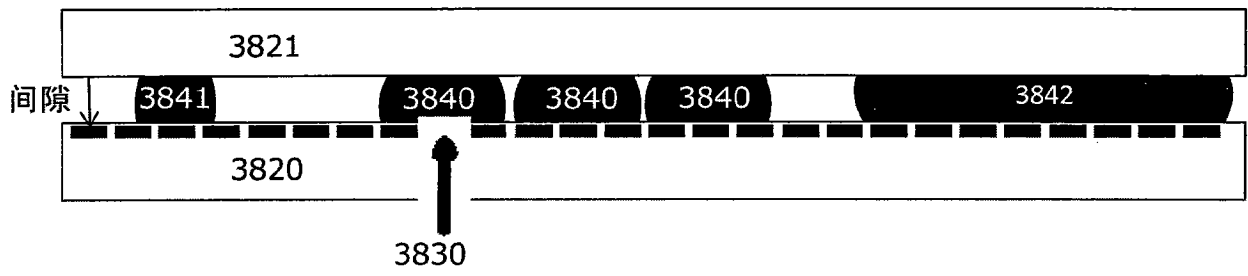


图 38C

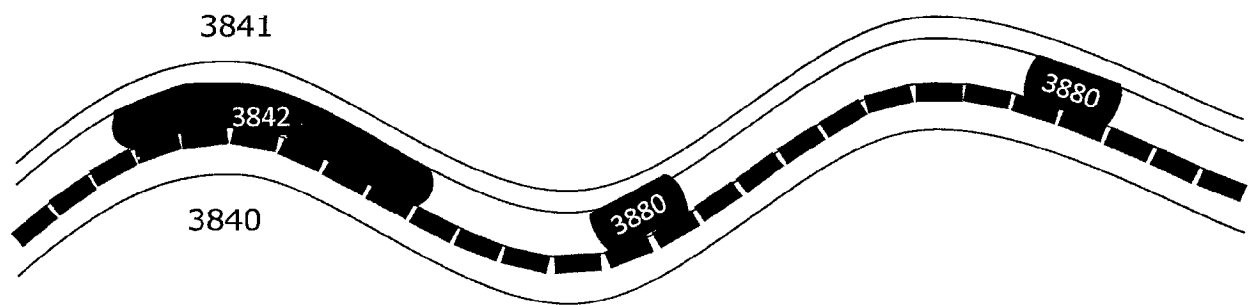


图 38D

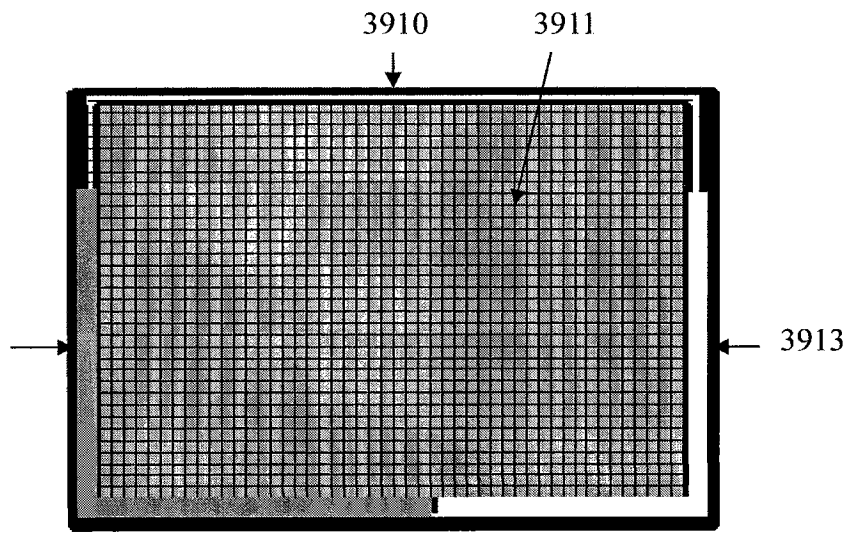


图 39A

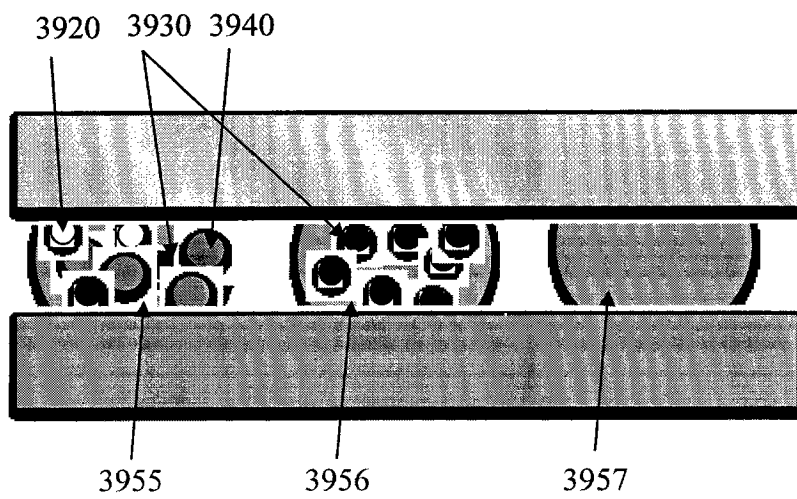


图 39B

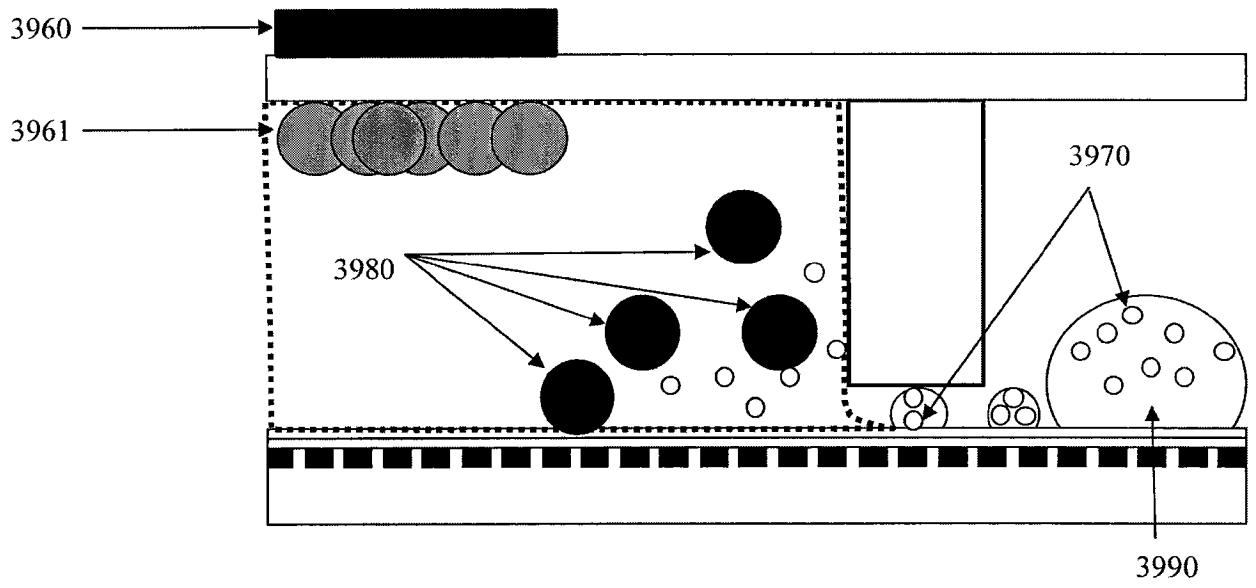


图 39C

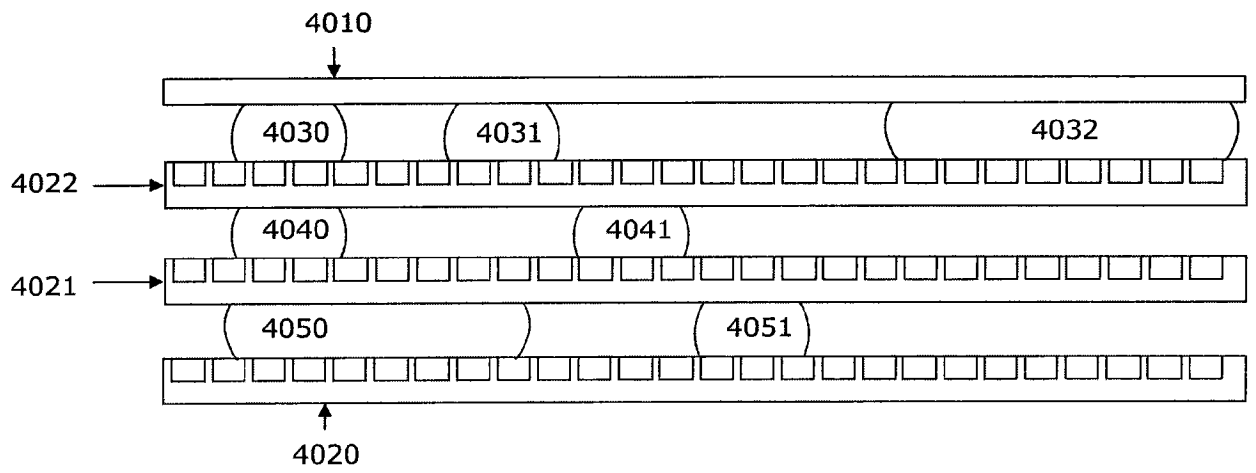
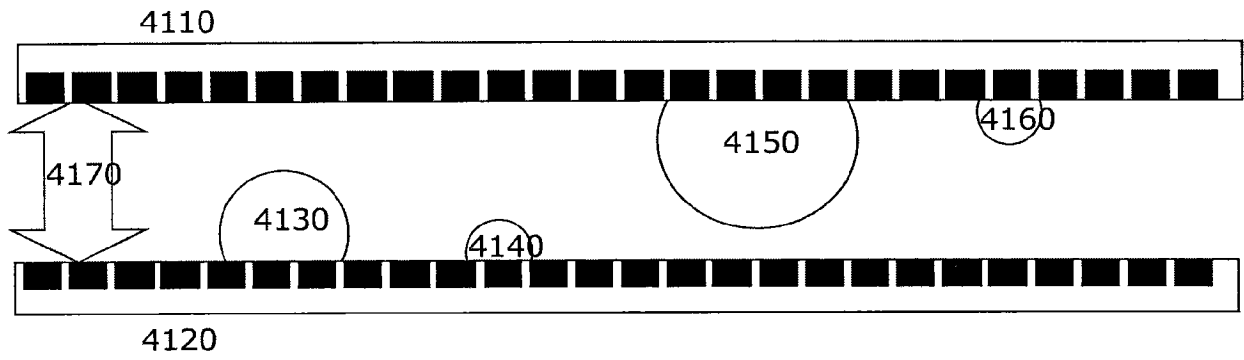


图 40



4100

图 41

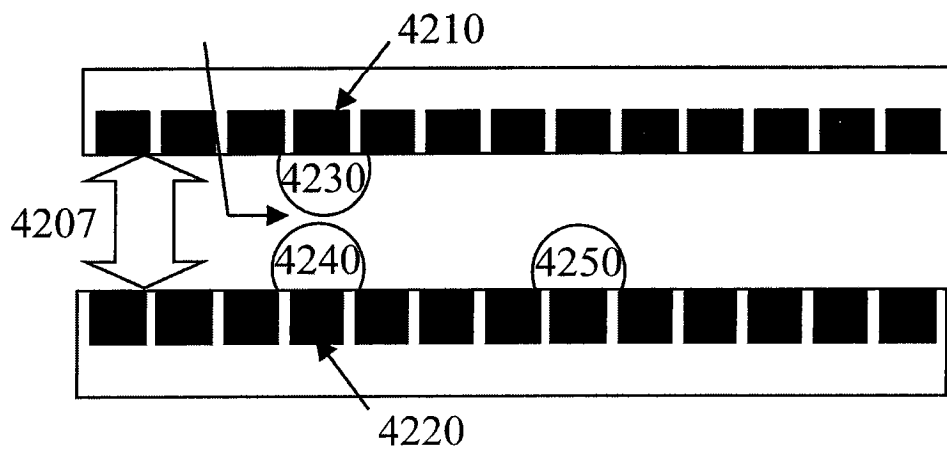


图 42A

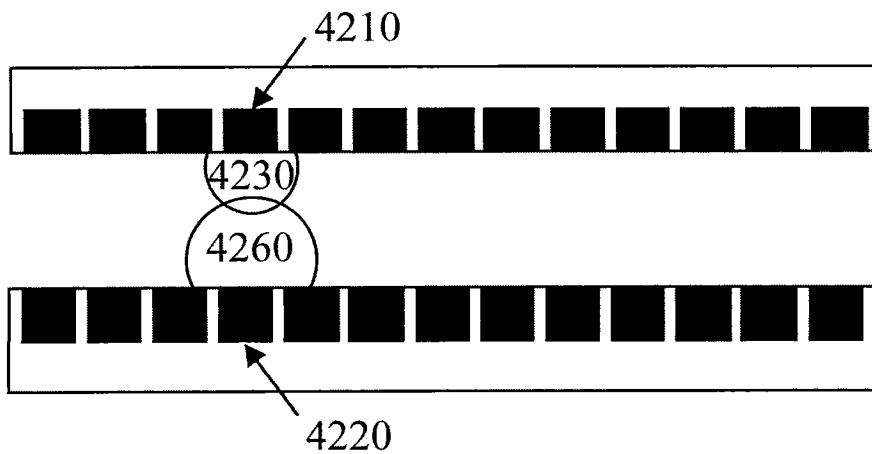


图 42B

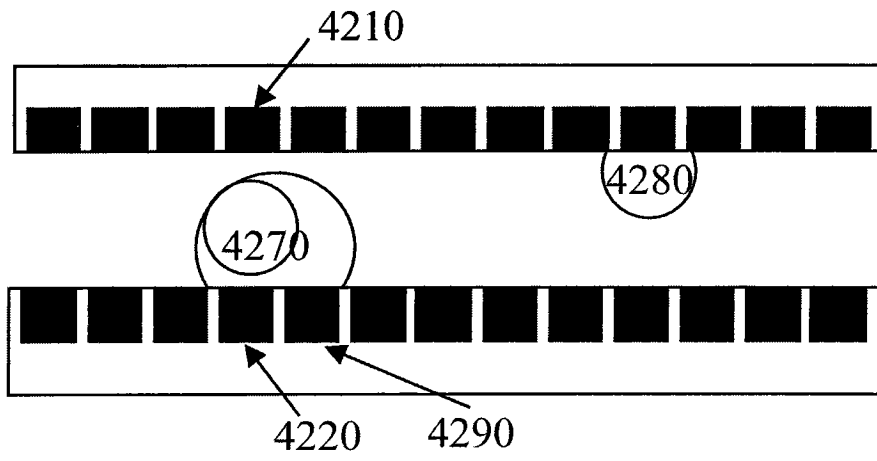


图 42C

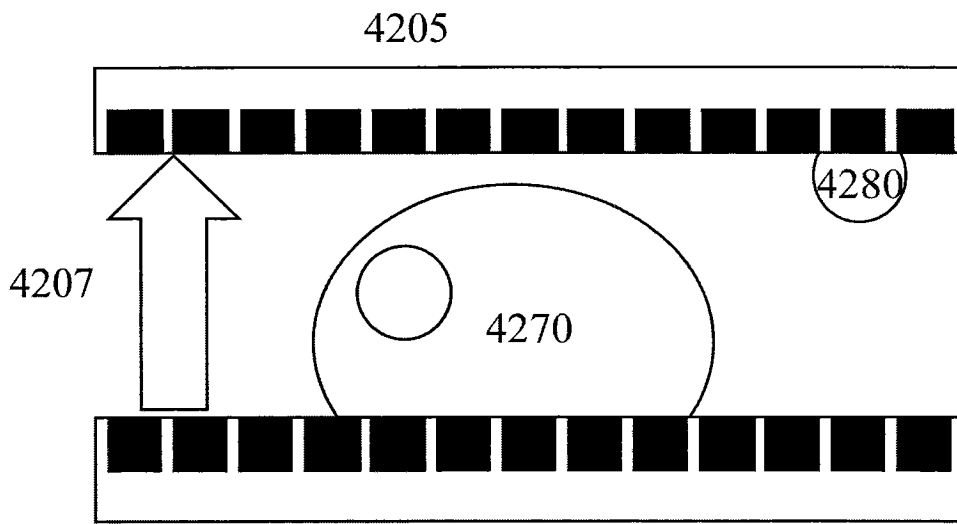


图 42D

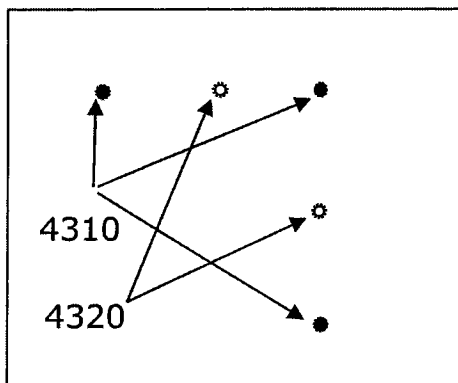


图 43A

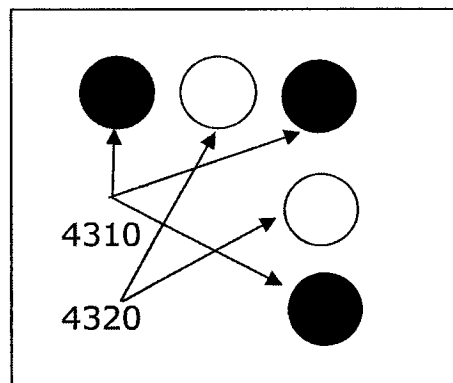


图 43B

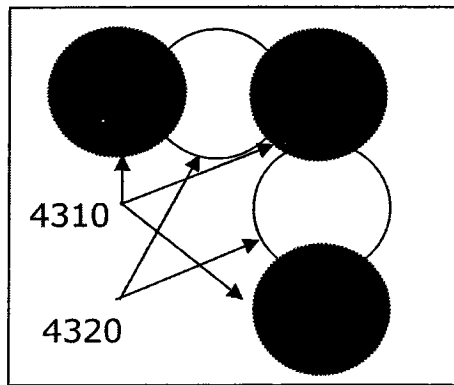


图 43C

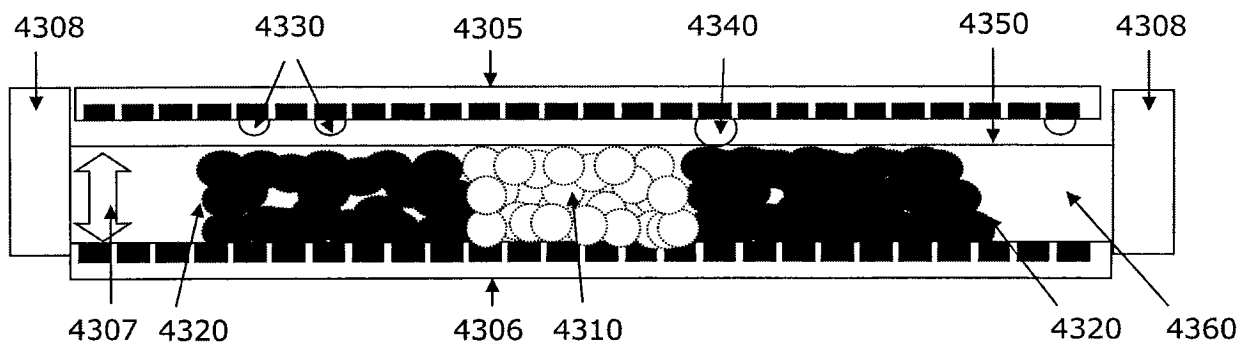


图 43D

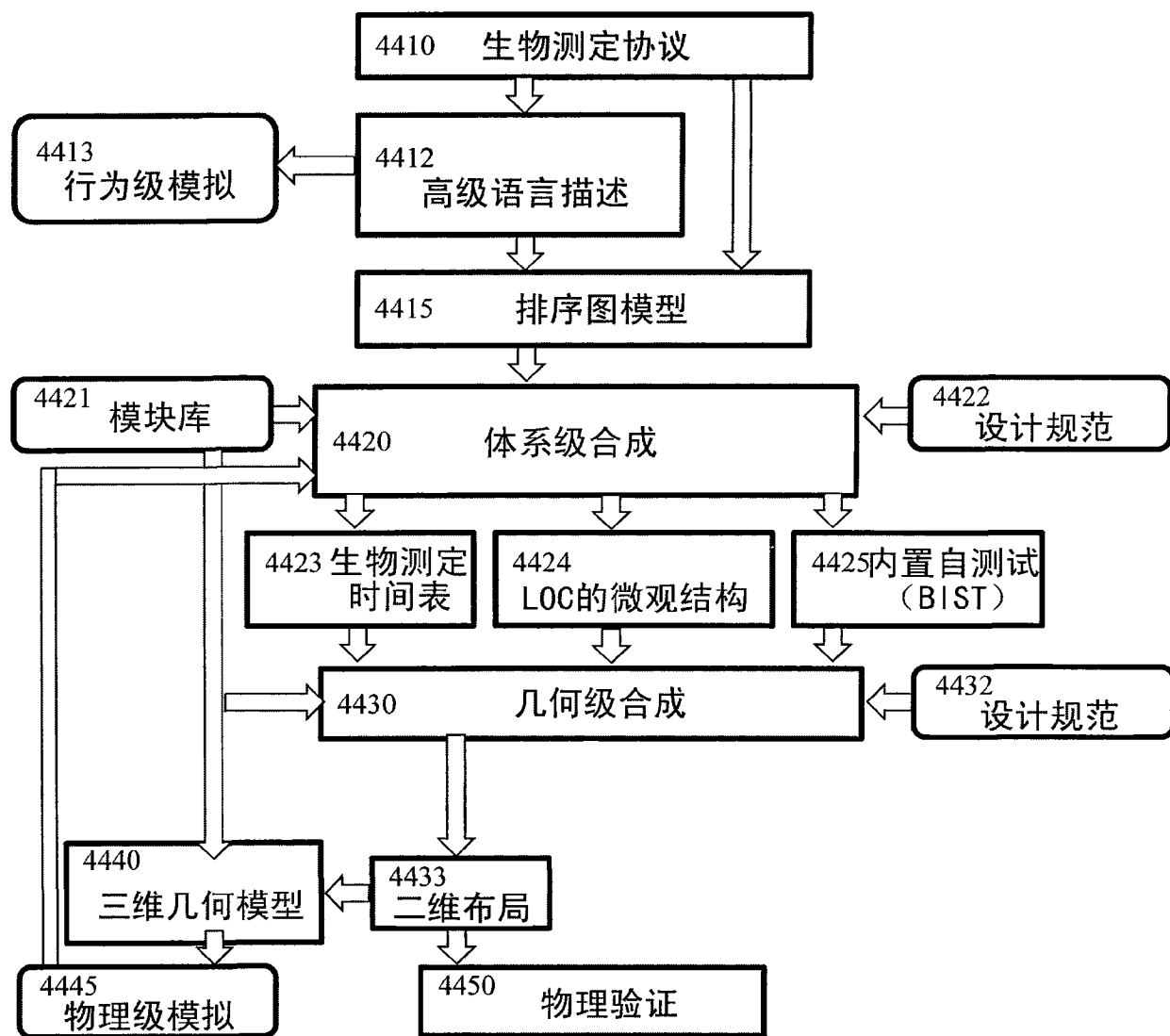


图 44

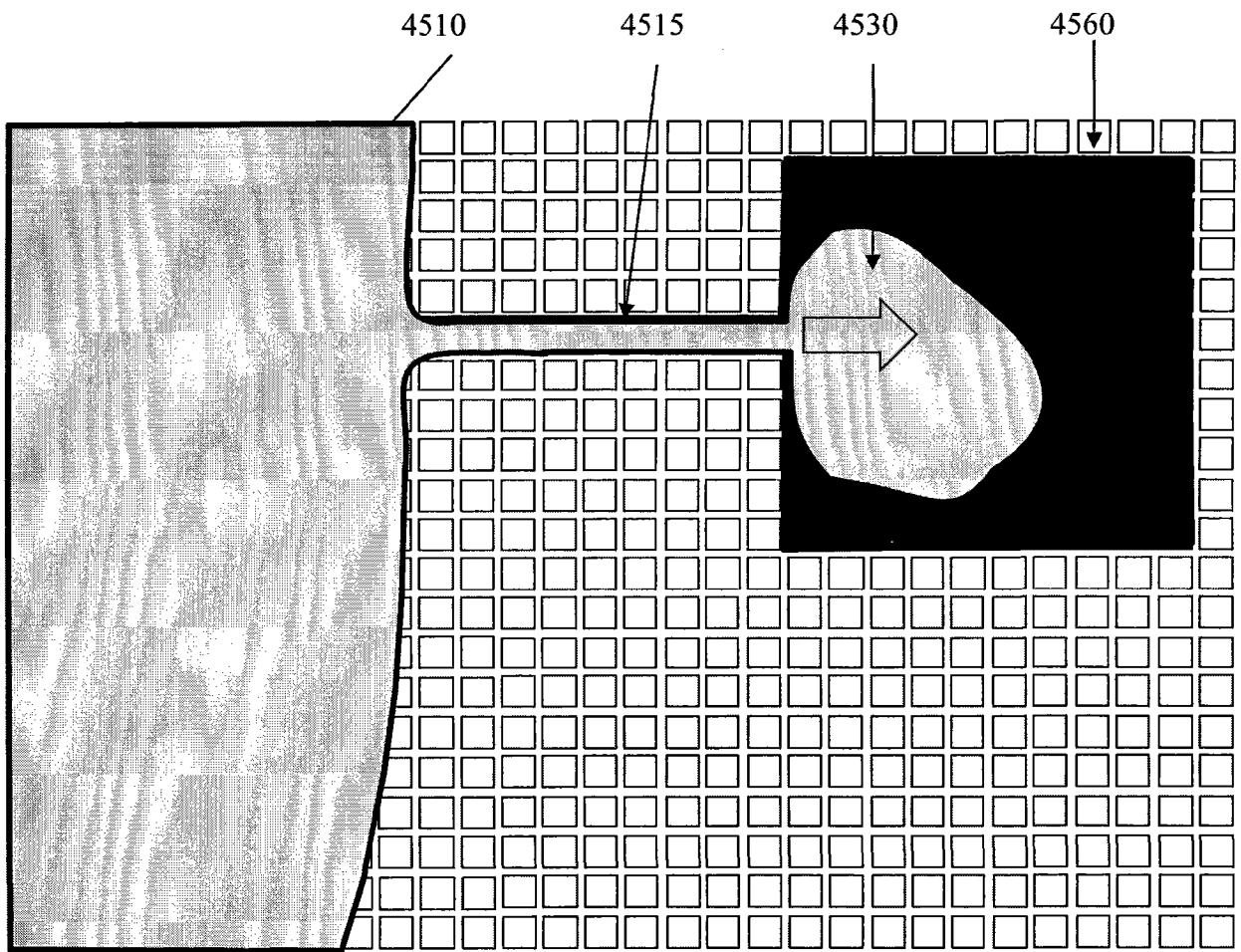


图 45A

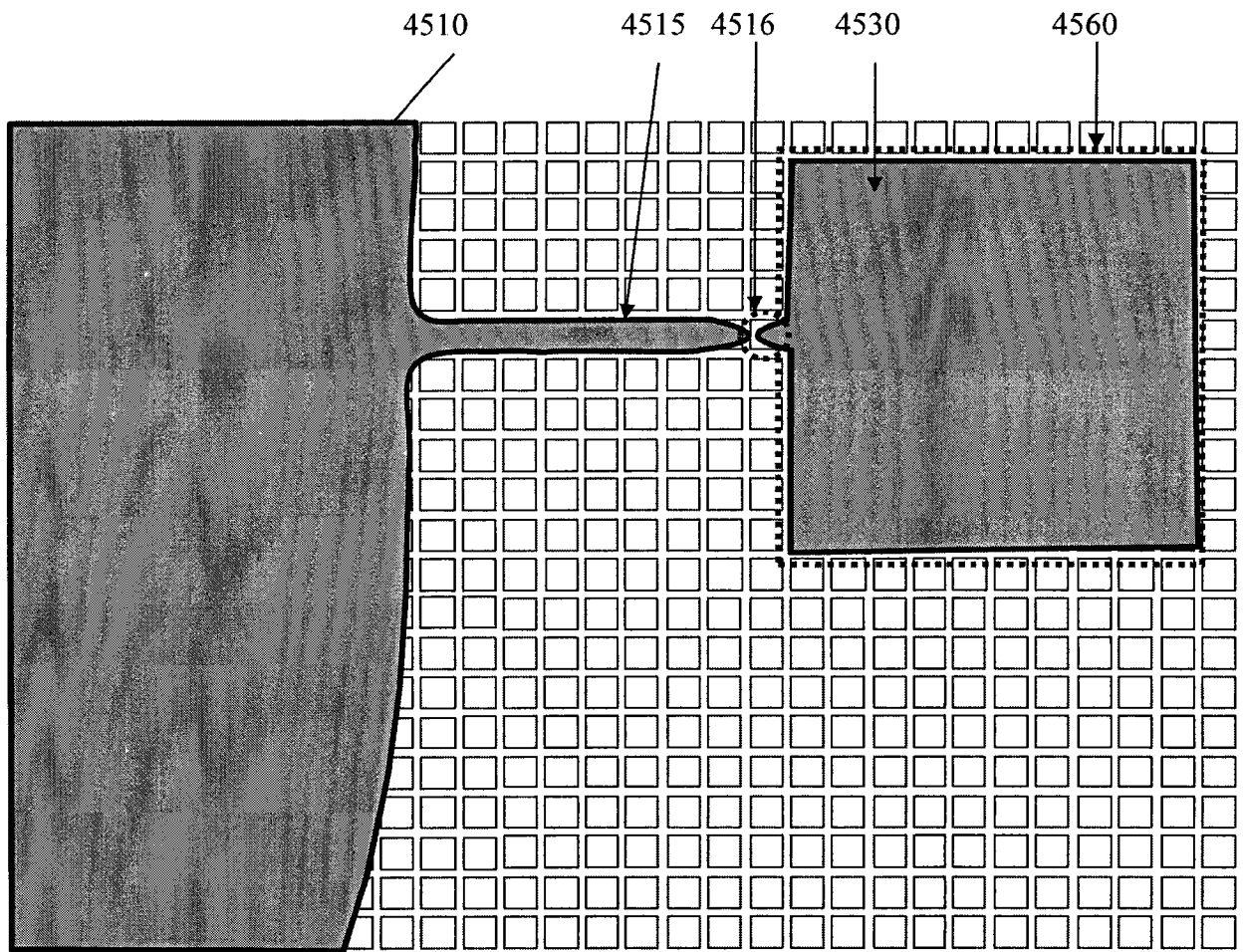


图 45B

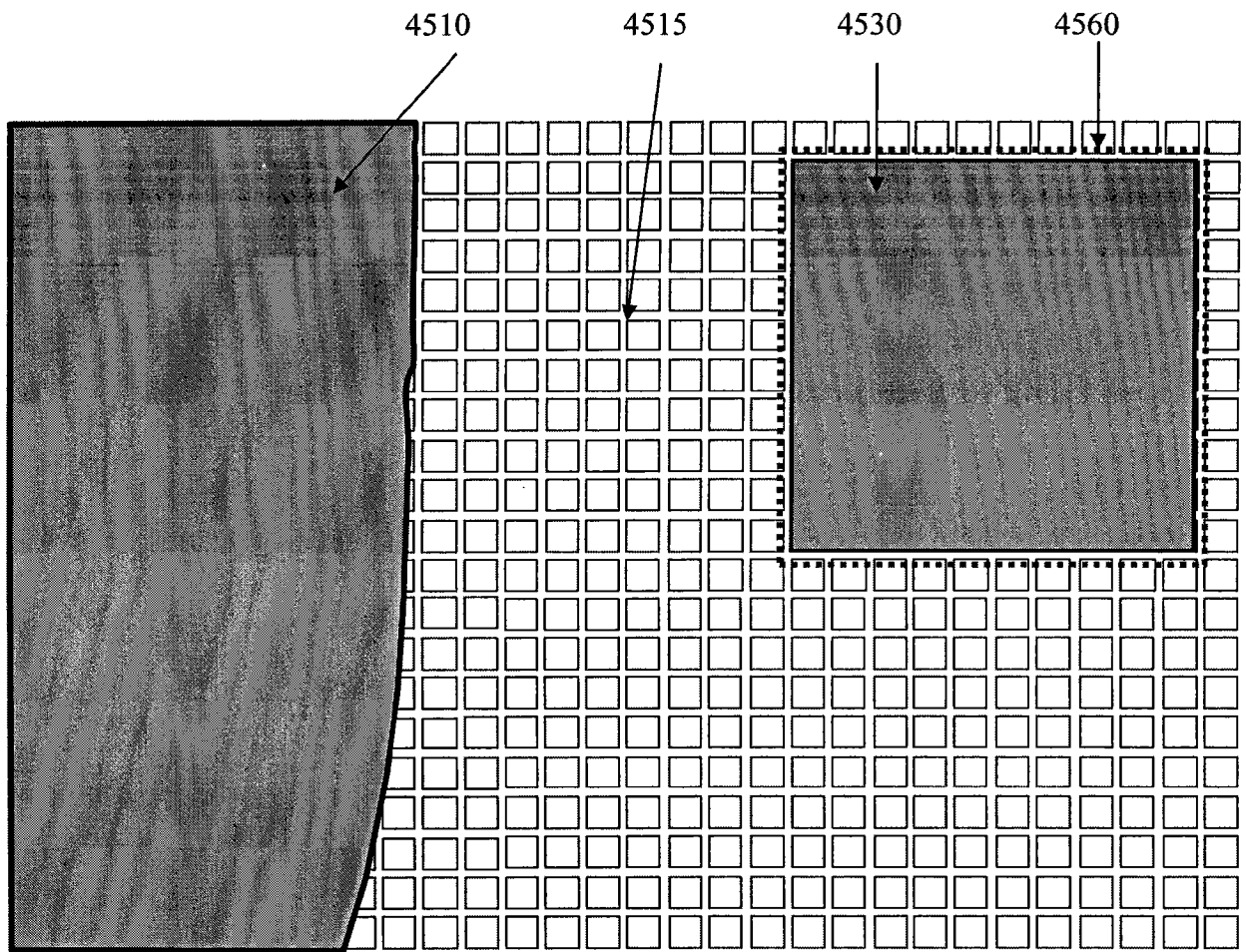


图 45C

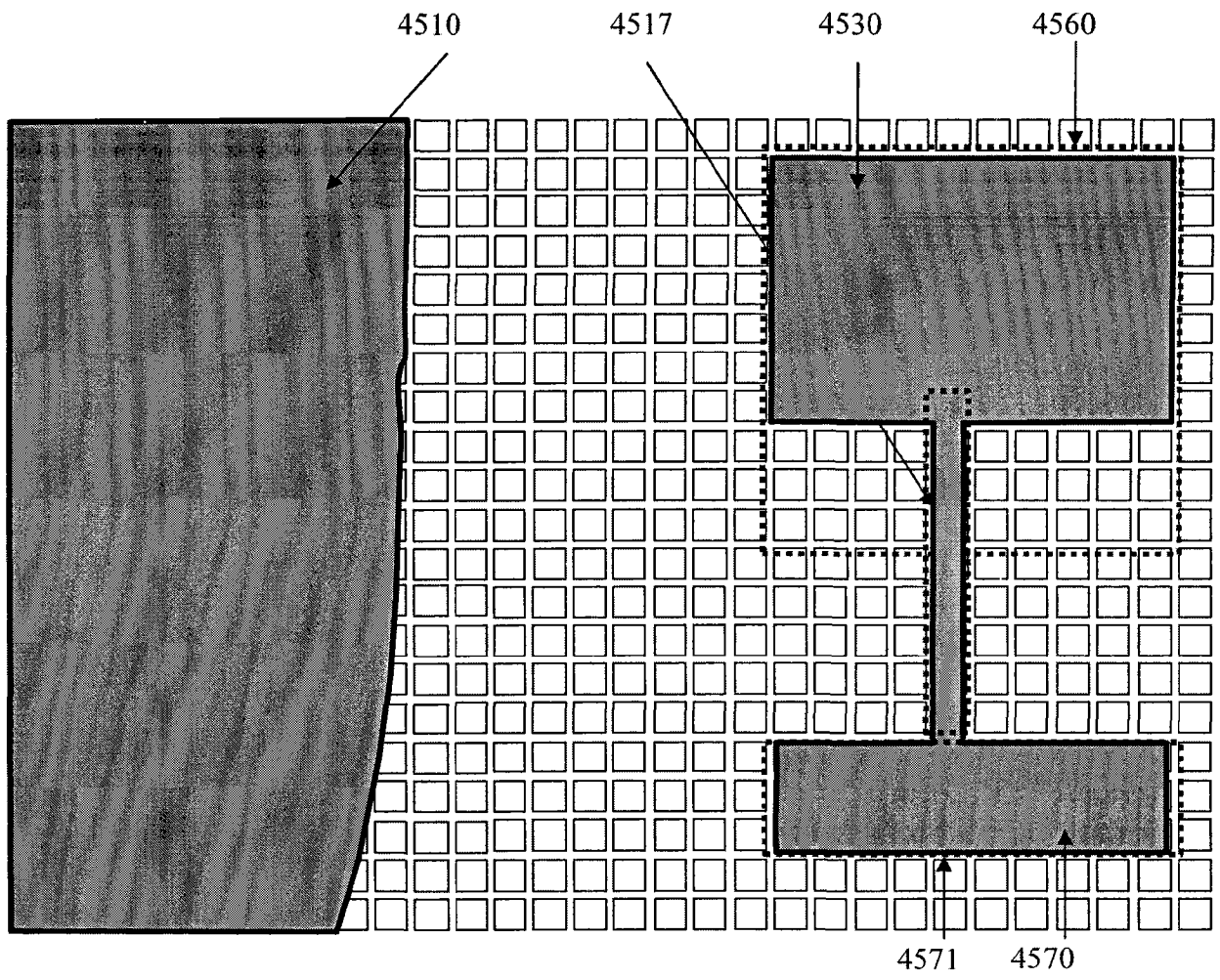


图 45D

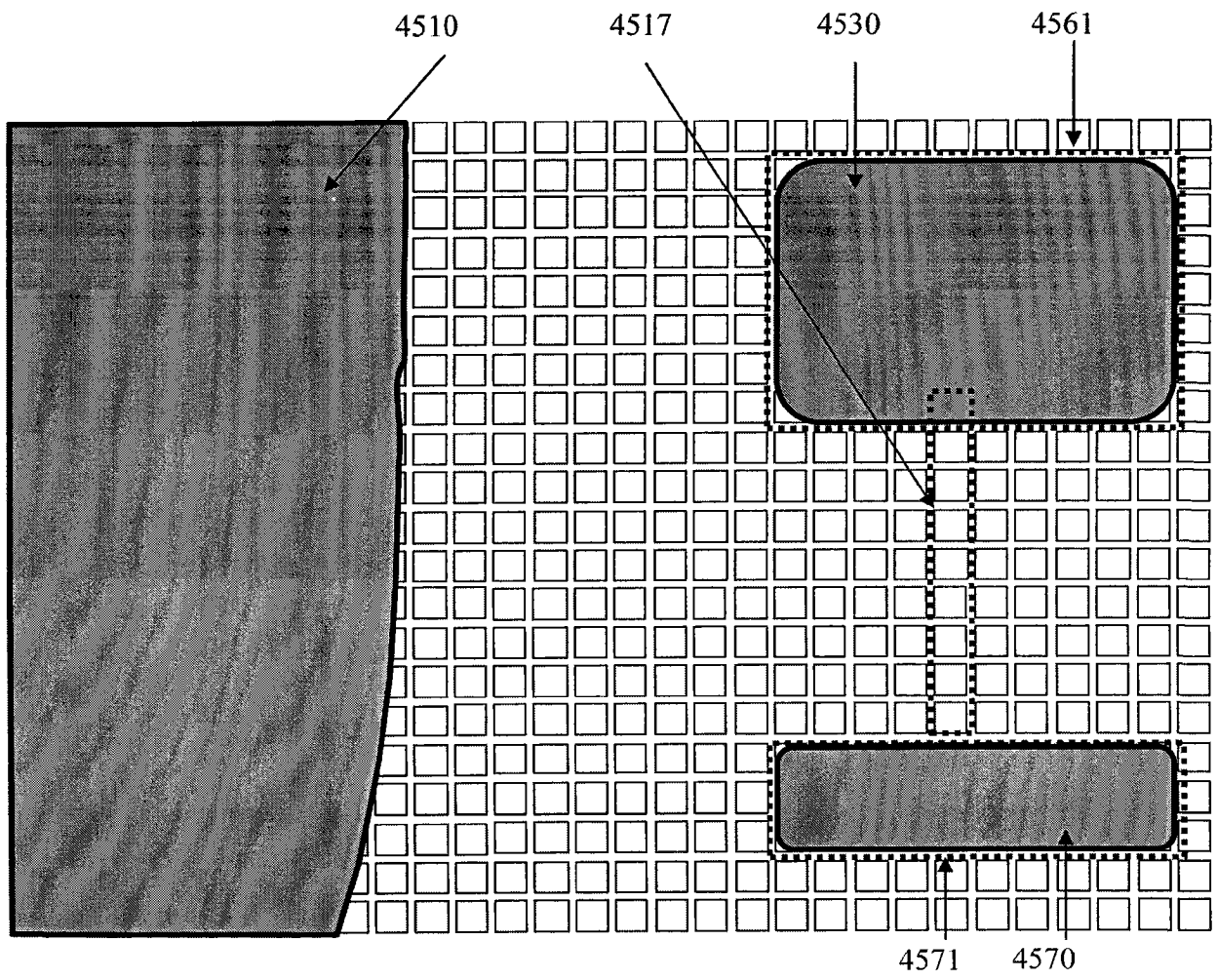


图 45E

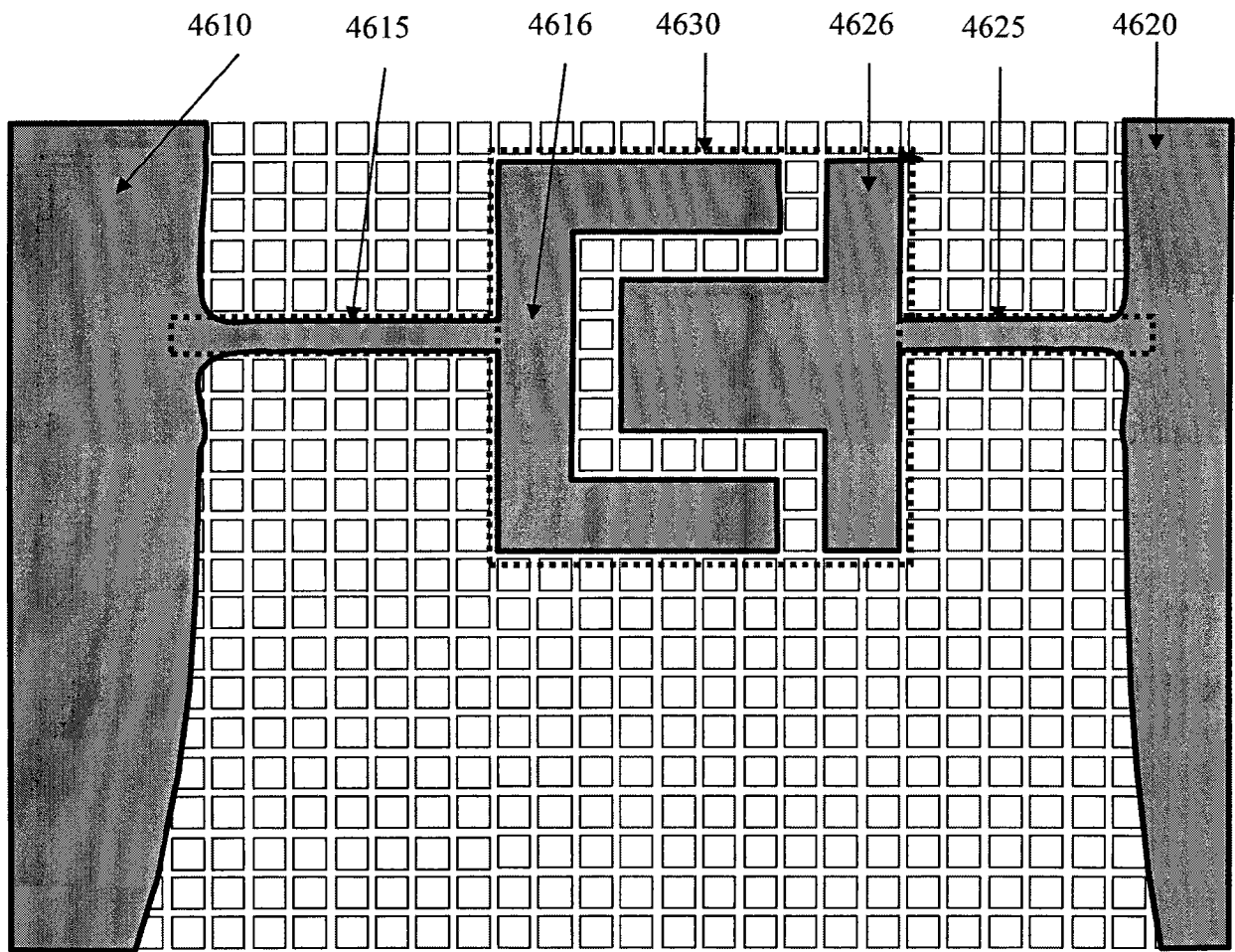


图 46A

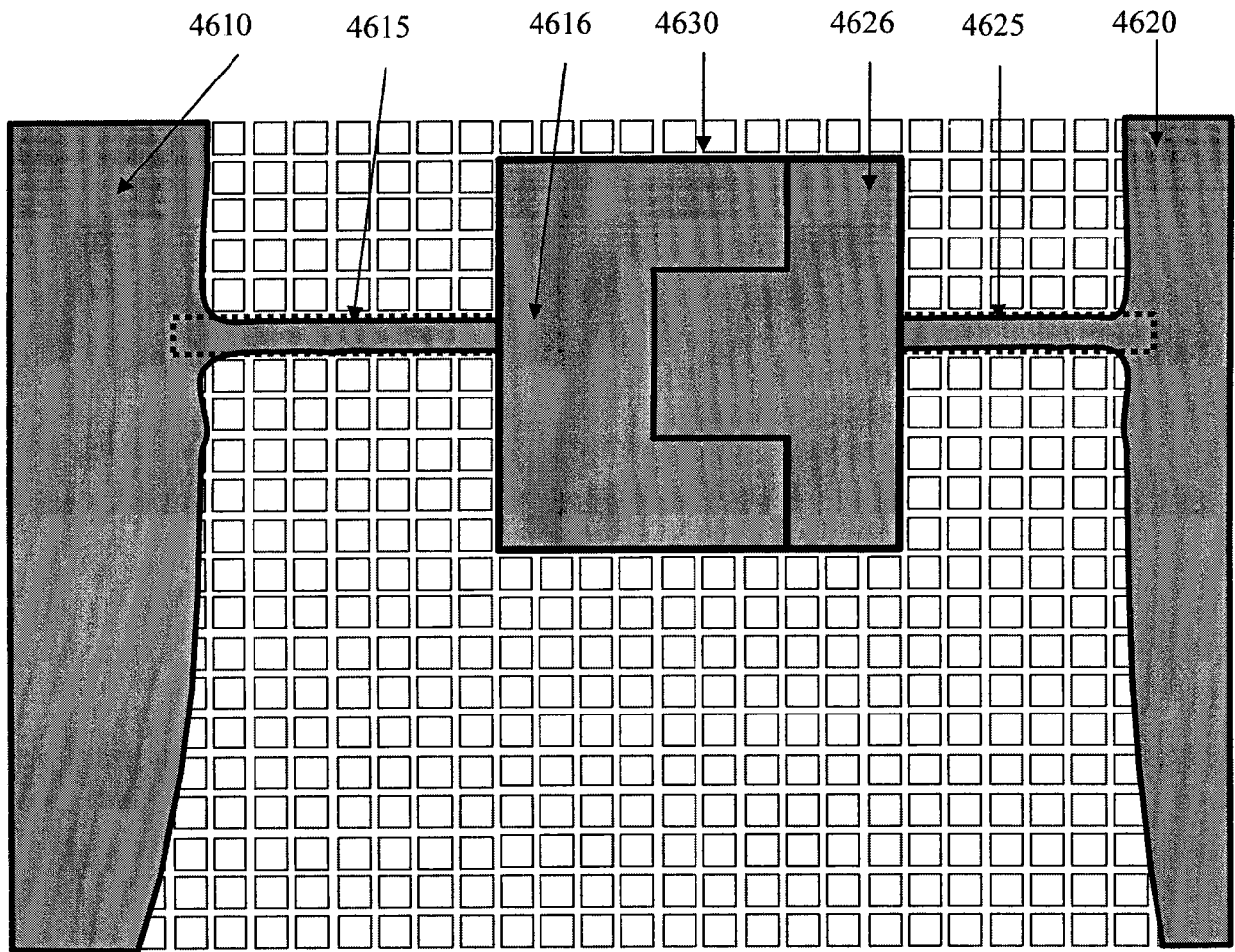


图 46B

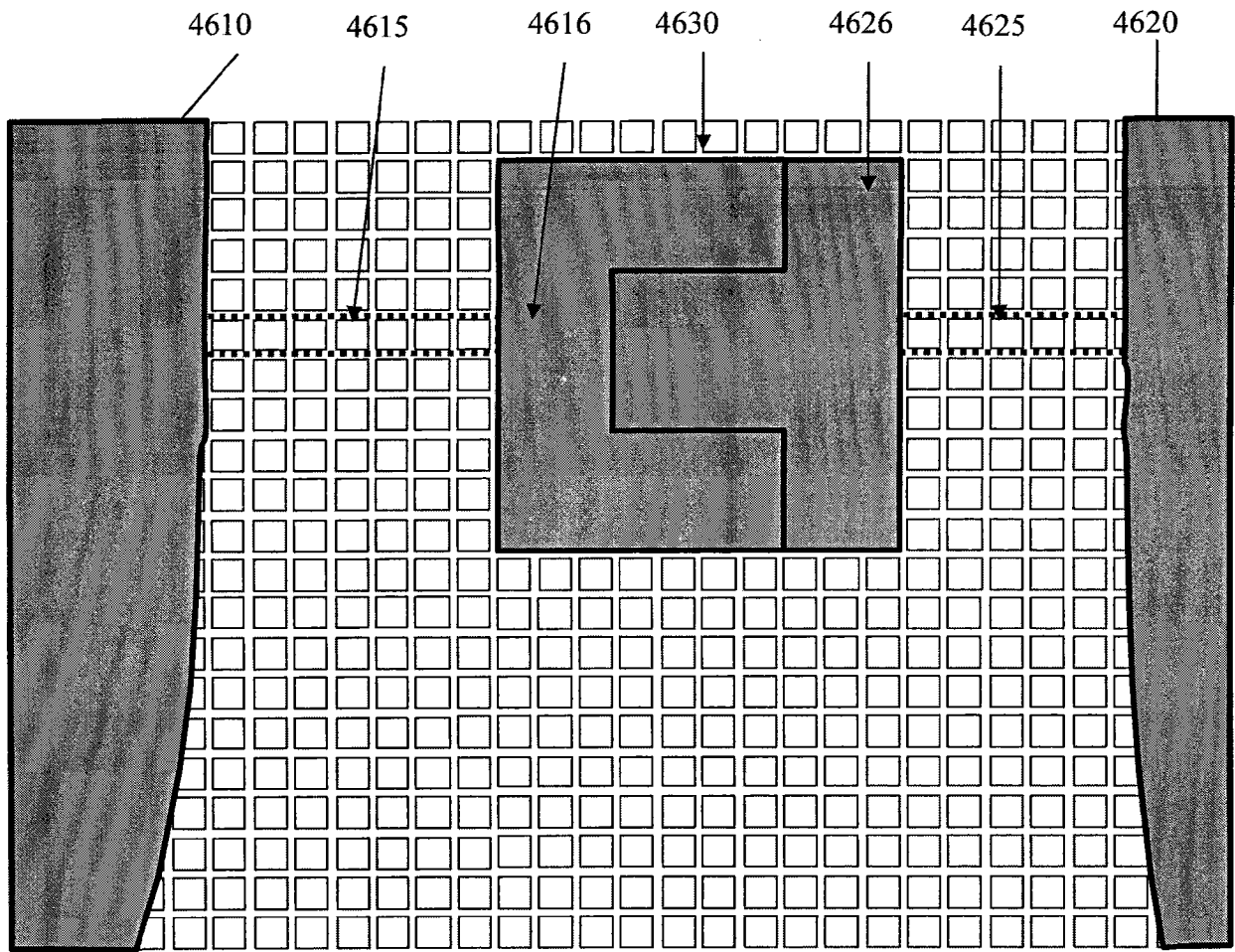


图 46C