

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03103111.0

G01N 30/02 (2006.01)

G01N 30/72 (2006.01)

G01N 30/88 (2006.01)

H01J 49/04 (2006.01)

B01D 15/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1312474C

[22] 申请日 1999.9.1 [21] 申请号 03103111.0

分案原申请号 99811024.8

[30] 优先权

[32] 1998. 9. 17 [33] US [31] 09/156,507

[73] 专利权人 阿德文生物科学公司

地址 美国纽约

共同专利权人 基奥尼斯公司

[72] 发明人 詹姆斯·E·穆恩

加里·A·舒尔茨

托马斯·N·科索

蒂莫西·J·戴维斯

格雷格里·J·高尔文

斯蒂芬·洛斯

[56] 参考文献

US4842701A 1989. 6. 27

US5917184A 1999. 6. 29

审查员 贺文晶

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责  
任公司

代理人 武玉琴 朱登河

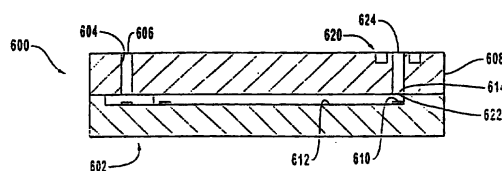
权利要求书 1 页 说明书 50 页 附图 26 页

[54] 发明名称

集成的化学分析系统

[57] 摘要

本发明提供一种集成的化学分析系统，含有：  
一个具有一主表面的第一基片；一个结合或者另外  
固定在所述第一基片上的第二基片；一个集成在所  
述第二基片上的液相色谱系统，并且其结构能接收  
用于分析的液体并能处理和输出此液体；及一个集  
成在所述第一基片上的电喷射装置，此电喷射装置  
具有一个入注表面，该表面结构能从液相色谱系统  
接收处理过的液体，所述主表面具有通过电喷射液  
体分配液体的结构。



1. 一种集成的化学分析系统，含有：

一个第一基片，其包括整体式电喷射装置，该装置具有在入注表面上的入口和位于与该入注表面相对面一侧的排出表面上的喷口，一连续地延伸穿过该整体式电喷射装置的孔道与所述入口和喷口相连通，而围绕该喷口的一个区域则从该排出表面凹入，其中所述整体式电喷射装置集成在所述第一基片上，入注表面被构造为用于从液相色谱系统接收处理过的液体，排出表面则被构造为用于通过电喷射该液体而分送该液体；并且

一个结合或者以另外的方式固定在所述第一基片上的第二基片，包括集成在所述第二基片上的液相色谱系统，并被构造为用于接收待分析的液体并能将此液体处理和输出到第一基片的入注表面上的所述入口。

2. 根据权利要求 1 的系统，其特征在于，整体式电喷射装置被构造为用于通过沿基本上垂直于排出表面的方向电喷射液体而分送处理过的液体。

3. 根据权利要求 1 的系统，其特征在于，多个液相色谱系统均集成在所述第二基片上，且每一系统被构造为用于接收待分析的液体，并且处理和输出此液体；和多个所述的整体式电喷射装置，每一电喷射装置集成在所述第一基片上，这些整体式电喷射装置均具有一个入注表面，所述入注表面被构造为用于从液相色谱系统接收处理过的液体，所述电喷射装置均具有一个排出表面，其被构造为用于通过电喷射液体而分送液体。

## 集成的化学分析系统

本申请是下述申请的分案申请：申请号：99811024.8 (PCT/US99/20066)，申请日：1999年9月1日，发明名称：集成整体式微结构电喷射及液相色谱系统和方法。

### 技术领域

本发明一般地涉及一种用微电动机系统 (MEMS) 技术制造的集成小型化学分析系统。本发明特别涉及一种集成整体式微结构电喷射及液相色谱装置。与传统系统相比，其在例如药品发现中使用的通过质谱法进行高通过量的分析方面且有显著的优点。

### 技术背景

药品的发现和开发的新发展对于分析技术产生了新的需求。例如，经常采用组合化学发现新的先导化合物，或者产生先导化合物的变种。组合化学技术可以在相对短的时间（在日或者周的数量级）内产生数以千计或者百万计的化合物（组合库）。及时有效地检测这样大量的化合物的生物学活性需要高通过量的筛选方法，这些方法对每种待选化合物的特性都能够进行快速的分析。

常常针对某种分子目标同时检测组合库中的化合物。例如可以在一个 96 孔的酶标板中进行酶标比色测量。每个孔中的等分试样的酶与数十或者数千化合物结合。有效的酶抑制剂可以防止因正常的酶反应显现的颜色，从而能够快速得到光谱（或者视觉）的检测结果分析。如果在每个孔中有十种化合物，那么整个酶标板上可以筛选 960 种化合物，在 105 个酶标板上常常可以筛选数十万种化合物，从而可以快速自动地检测化合物。

然而，往往由于组合库的合成方式难于确定在一个组合库中的某些部分存在的化合物。例如美国专利 5,182,366 中的随机的肽合成“分裂-和-结合”方法说明了一种产生肽库的方法，库中每个树脂珠均承载一个唯一的肽链。在 96 孔酶标板的每个孔中设置十个树脂珠，接着从树脂珠上分离液体，然后去掉分离剂，在板的各个孔中得到十个（或者以下）肽。可以在板孔中进行酶标分析，在 105 个酶标板中可以筛选 100,000 个肽。然而，由于还不知道肽的个性，因此这就需要分析每个孔中的内容物。

肽可以通过从每个孔中去除一部分溶液，然后把这些内容物注入到分离装置，例如与质谱仪耦联的液相色谱或者毛细管电泳仪中。假如这种方法每个试样分析要 5 分钟，假定方法是完全自动化的并且每天工作 24 小时，那么分析 105 个 96 孔酶标板的内容要一个月以上。

这个例子表明迫切需要一种快速分析大量化合物或者化合物复杂混合物的方法，特别是在高通过量筛选方面。产生大数量化合物，例如通过组合化学的技术已经形成了。对于大范围的目标，正研制过量筛选方法，而某些类型的筛选，例如上述比色酶标和 ELISA（酶联免疫吸附测定）技术，已经良好地建立了。如上例中指出，瓶颈往往发生在必须分析化合物的混合物，甚至多重单一化合物的性质时。

当考虑当前的分子生物技术发展时会进一步理解这一需要。通过新的 DNA 顺序分析产生了巨量的基因序列的库。这个新的信息宝库产生了对疾病过程机制的新的深入了解。特别是，基因组的发展领域允许快速地辨识药物开发工作的新目标。测定个体之间的遗传差异开辟了按个体的特殊基因形式针对个体为目标的药物的可能性。取代通过用昂贵的动物实验和临床试验检验细胞毒性，特异性，及其它的药理学应当可用高通过量测定进行。在药物研发的早期详细地定性潜在药物或者先导成分，因此能大大节省时间和金钱。

对于这些新目标所需的至关重要的筛选方法的开发常常取决于可否得到快速分离和分析检测结合的分析技术。例如测定候选药物的毒性代谢以既辨识候选药物也辨识该候药物的代谢产物。测定特异性需要辨识不同地结合至两个目标分子，例如病毒蛋白酶和哺乳动物蛋白酶的化合物。

因此提供有效地进行蛋白筛选的方法以便在评估早期得到药品的药物动力学轮廓是有优越性的。了解一种新的化合物如何在身体中吸收及如何代谢，可使人们能够预测提高药性或者缺乏药性的可能性。

由于每天产生大量的化合物，因此对于药品发现来说，用于识别药物价值的分子量的改进系统也是迫切需要的。

还希望提供与基因或者在有关疾病中起一定作用的基因产物相互作用的化合物的快速顺序分析和识别。快速的顺序分析可以克服低效率和费时间的逐个分析化合物的瓶颈。

因此，迫切需要高通过量的筛选和辨识化合物目标反应，以识别潜在的候选药物。

已经开发了用于快速分析大量样品的微片基的分离装置。与其它常规的分装置比较，这些微片基的分装置有较高的样品通过量，较低的样品和试剂用量，以及产生较少的化学废物。对于大量应用，微片基分离装置的液体流速范围为大约 1-300nL/分钟。

微片基分离装置包括那些用于毛细电泳(CE)，毛细电色谱(CEC)和高效液相色谱(HPLC)的装置。见 Harrison et al, Science 1993, 261, 859-897; Jacobson et al. Amal. Chem. 1994,66,1114-1118; Jacobson et al. Amal. Chem. 1994,66,2369-2373。与常规的分析仪器比较，这些分离装置能够快速分析并且改进了准确性和可靠性。

液相色谱（LC）是分离液体成分以作顺序分析和/或辨识的良好可行的分析方法。传统上，液相色谱使用一种分离柱，诸如一种圆柱形管，填充以紧密包裹的小珠、凝胶或者其它适当的分离用特殊材料以提供较大的表面积。较大表面积有助于液体与所述特殊材料相互作用，并且紧密包装的、特殊材料的随机间隔迫使液体流过比柱长度长得多的有效路径。特别地，液体的成分与静态相（色谱柱中的颗粒）及活动相（流经液相色谱柱的液体洗提液体液）根据每个成分的分离系数进行相互作用。分离系统被定义为被分析物和静态相相互作用所用的时间与它和活动相相互作用所用的时间的比。被分析物和静态相相互作用所用的时间越长，分离系数越高，被分析物滞留在液相色谱柱中的时间越长。在从液相色谱柱洗提之后，可以通过把柱的出口连接到柱后检测器而用色谱法检测成分。

色谱检测器根据排出液的折光率、紫外线和/或可见光的吸收率的改变，或者用适当波长激发后的荧光，以检测分离的成分。另外，分离的成分可以从液相色谱柱通过进入到其它类型的分析仪器进行分析。分析的结果取决于由液相色谱柱分离的成分的相继到达，因此是时间依赖性的。

最好使从液相色谱柱到检测器之类的分析仪器的液体传输长度达到最小以使扩散最小从而使分离效率和分析灵敏度达到最大。所述传输长度称为无效容量或者柱外容量。

毛细电泳是利用分子的电泳特性和/或液体在细毛细管中的电渗透流分离液体的成分。通常，具有 100 微米内径或更细的熔合硅毛细管填充以含电解质的缓冲溶液。毛细管的每个末端均位于含有缓冲电解质的分离液中。

将一个势电压施加在一个缓冲池中，使第二个势电压处于另一个

缓冲池中。带正电荷和带负电荷的物质在由施加于支缓冲池上的势电位所建立的电场影响下沿相反的方向迁移。电渗透流被定义为由于带电物质从缓冲液的迁移产生的沿毛细管壁的液流。当在溶剂中时，一些分子作为带电物质存在且将迁移通过基于摩尔物质的荷质比的毛细管。这种迁移定义为电泳的运动性。液体的每个成分的电渗透流和电泳的运动性决定了每个液体成分的总迁移。因沿分离孔道壁的磨擦牵拉减少，因此由电渗透得到的液流分布图是扁平的。这使在整个液相色谱上的分离得到改善，这里流动分布图是由加压驱动流动产生的抛物线。

毛细管电色谱是混合技术，它在以典型液相色谱的固体静态相填充的毛细管柱内利用了电泳分离法的电驱动流动特性。它把反相液相色谱的分离能力与毛细电泳的高效率相结合。在液相色谱上毛细管电色谱分离可以得到高效率，因为与由压力驱动流动得到的抛物线分布图相比较，因沿分离孔道壁的磨擦牵拉的减少，由电渗透得到的液流分布图是扁平的。而且，因为电渗透流不会产生回压，因此在毛细管电色谱中可以比液相色谱中使用更小的颗粒尺寸。与电泳相比，由于被分析物在使用液相色谱分离机制的柱颗粒的静态相和活动相之间分开，因此毛细管电色谱能够分离中性分子。

这种分离装置的分离产物可以作为液样引入一种用于产生电喷射电离的装置。可以把电喷射装置与大气压力电离质谱仪（APIMS）对接。

一个电喷射系统 50 的简图示于图 1。当将足够的电位差  $V_{\text{spray}}$  施加在排出毛细管口的导电和部分导电的液体和一个电极之间以便产生一个从电喷射装置的毛细管 52 的顶端或者末端发散的电力线浓度时，产生电喷射。当在毛细管的顶端相对于一个引出电极 54，诸如设在到质谱仪的离子采样口上的电极施加正电压  $V_{\text{spray}}$  时，电场引起液体内带正电离子转移至毛细管顶端的液面。当在毛细管的顶端相对于

一个引出电极 54，诸如设在到质谱仪的离子采样口上的电极施加负电压  $V_{\text{spray}}$  时，电场使液体内带负电离子迁移到毛细管顶端的液面。

在溶化离子的排斥力超过被电喷液样的表面张力时，一定容积的液样被拉成圆锥形，公知为 Taylor 圆锥 56，它从毛细管的顶端伸出。小的带电滴从 Taylor 圆锥 56 的顶端形成并且被吸向引出电极 54。这个现象例如，已经由 Dole et al., Chem Phys. 1968, 49, 2240 和 Yamashita and Fenn, J.Phys. Chem 1984,88,4451 等披露。需要引发电喷射的势电压取决于溶液的表面张力，例如，由 Smith, IEEE Trans. Ind. App. 1998, IA-22, 527-535 所述。通常，所述电场为约  $10^6$  V/M 的数量级。毛细管的物理尺寸决定引起电喷射所需要的电力线密度。

电喷射电离的一个优点是对由质谱仪检测器测量的被分析物的响应取决于被分析物在场中的浓度并且与液体流速无关。给定浓度的溶液中的被分析物的响应可用与质谱仪结合的电喷射电离作比较：100 微升/分钟比 100 纳升/分钟的流速。

在每分钟纳升数量级流量下的电喷射电离的过程被称作“纳电喷射”。由于在从毛细管流出的液流中存在被分析物的分子，因此进入 API 质谱仪的离子采样口的电喷射产生一个定量的响应。

因此，最好提供一种电喷射电离装置，用于使上游与基于微片的分离装置整合，并且使下游与 API-质谱仪装置整合。

已经有人企图生产产生纳电喷射的电喷射装置。例如，Wilm 和 Mann, Anal.Chem. 1996, 68, 1-8 说明了由拉制成内径 2-4 微米的熔合硅毛细管以 200 纳升/分钟流速形成电喷射过程。特别地，在距离 API 质谱仪的离子采样口 1-2 毫米处、以 600-700V 电压用内径 2 微米且外径 5 微米的拉制熔合硅毛细管实现 20 纳升/分钟流量的纳电喷射。



Ramsey et al., Anal. Chem. 1997, 69, 1174-1178 说明了从带有一个 10 微米深, 60 微米宽和 33 毫米长的封闭分离孔道的平面玻璃微片的边缘产生的 9 纳升/分钟流量的纳电喷射, 使用电渗透流动并且在微片的边缘对流出封闭分离孔道的液体施加 4.8 千伏的电压以形成电喷射, 微片距离 API 质谱仪的离子采样口 3-5 毫米。在形成 Taylor 圆锥和从微片的边缘形成稳定的纳电喷射之前在微片边缘收集约 12 纳升的液样。然而, 收集大约 12 纳升的液样会导致液体的重新混合, 从而破坏了分离孔道中已经完成的分离。重混合在微片边缘处引起带加宽, 从根本上限制其对被分析物检测用的纳电喷射质谱的应用能力。这样, 使毛细管电泳后的由此微片装置边缘产生的纳电喷射或毛细管电色谱分离后产生的电喷射变得不实际。而且, 由于这种装置提供了一个扁平的表面, 从而提供一个相对小量的物理粗糙度, 由于电力线密度低, 因此为了形成电喷射, 此装置要求不切实际的高电压以发起电喷射。

Xue, Q.; Foret, F.; Dunayevskiy, Y.M.; Zavracky, P.M.; McGruer, N.E.; Karger, B.L. Anal. Chem. 1997, 69, 426-430 说明由带有一个 25 微米深, 60 微米宽和 33 毫米长的分离孔道的平面玻璃微片的边缘产生稳定的纳电喷射流, 并且在微片的边缘对流出封闭的分离孔道的液体施加 4.2 千伏的电压以形成电喷射, 微片距离 API 质谱仪的离子采样口 3-8 毫米。用一个推注泵向玻璃微片电喷射器以 100-200 纳升/分钟的流量发送液样。玻璃微片的边缘由疏水涂层处理以减轻与由扁平表面产生的纳电喷射相关的困难, 并且对纳电喷射的稳定性稍有改善。以此方式从扁平表面产生的电喷射又会引起不良的电力线密度, 并且产生低效率的电喷射。

Desai et al 1997 International Conference on Solid-State Sensors and Actuator, Chicago, June 16-19, 1997, 927-930 说明了一种多步骤处理, 用以在直径 1-3 微米或者宽 1-3 微米, 长 40 微米的硅微片上产生一个喷口, 并且在距离 API 质谱仪的离子采样口 0.25-0.4mm 的整个微片

上施加 4KV 的电压。这种纳电喷射喷口减少了液样的无效体积。然而，喷口从微片的延伸使喷口受到意外的破损。因为使用相对高的喷射电压且喷口设置得非常接近质谱仪的采样口，因此得到差的电力线密度且造成电喷射的效率不高。

所有上述装置中，从单片上发出的边缘喷射是不良控制的过程，因为不能严格并且重复地确定微片边缘的物理形状。在另一个边缘喷射的例子中，喷注嘴，如小段无缝毛细管，分离并且独立地附着在微片的边缘上。这种处理本身成本效益低并且不可靠，对微片的构造会造成空间上的限制，从而不适于生产。

因此，希望提供一种有可控制喷射的电喷射电离装置，及一种易于大量复制和生产这样装置的方法。

### 本发明的概述

本发明提供了一种基于微片的电喷射装置以产生液样的可复制的、或可控制的和增强的液样纳电喷射电离。所述电喷射装置可以下游对接到大气压电离质谱仪（API-MS）以分析电喷射的液体，和或上游地对接小型液相分离装置，其可以具有例如，塑料或者硅基片或芯片。

本发明的电喷射装置通常包括一个硅基片或者微片，它在入注表面的入口和排出表面（主表面）的喷口之间限定了一个孔道，使得由电喷射装置产生的电喷射通常大致垂直于入注表面。喷口具有一个由从排出表面凹陷的环形部分。此环形凹陷从外径径向伸出。喷口的顶端与入注表面共面或平齐，并且不超出入注表面，从而保护喷口不受意外的破损。喷口、孔道和凹陷部通过反应性离子蚀刻和其它的标准半导体技术从硅基片上蚀刻出。

硅基片的全部表面上最好具有通过氧化产生于其上的氧化硅层，

以使液样与基片电绝缘并且使排出表面和入注表面相互绝缘，从而不同的势电压可以分别施加在各个表面和液样上。氧化硅层还提供了生物适应性。所述电喷射装置还包括至少一个贯穿氧化层与基片电接触的控制电极，用于向基片施加电场。

最好通过反应性离子蚀刻和其它标准的半导体技术从硅基片上蚀刻喷口、孔道和凹陷部。入注侧的零件、贯穿基片的液体孔道、注射侧的零件，和控制电极从单晶硅基片上整体地形成。即，它们在不需操作或者装配独立部件的生产过程中形成并且是这种生产过程的结果。

因为所述电喷射装置是使用反应性离子蚀刻和其它的标准半导体技术生产的，因此这种装置的尺寸可以非常小，例如，内径小到 2 微米，外径小到 5 微米，高度小到 250 微米，容积仅有 4.9PL（微微升）。相反，由玻璃微片的扁平边缘形成的电喷射装置会对比 19.8 纳升的分离孔道引起 12 纳升的无效容积，从而使得液体成分能够重新混合并破坏由分离孔道进行的分离。电喷射装置的微米级尺寸使无效容积的量最小，从而增加了效率和分析灵敏度。

本发明的电喷射装置提供高效率 and 有效的电喷射形成。通过提供一种喷射出微米数量级液体的电喷射表面，电喷射装置限制了产生 Taylor 圆锥所需要的电压，因为此电压取决于喷口的直径、液体的表面张力和喷口到引出电极的距离。所述电喷射的喷口提供微米数量级的物理粗糙度，在其上集中一个大的电场。而且，此电喷射装置可以在排出表面提供附加的电极，其上可以施加电势，而且与液体的电位和引出电极无关地控制电势，以有利于改变和优化电场。因此，喷口和附加电极的结合加强了喷口和引出电极之间的电场。由液体和引出电极之间的电位差产生的  $10^6$  或者更大数量级的大电场，直接施加在液体上而不是不均匀地在空间分布。

由于减少柱外容积的结果，本发明中基于微片的电喷射电离装置提供最小的柱外弥散，并且提供高效的、可复制的、可靠的和稳定的电喷射形成。此电离装置的结构也是坚固的，以便方便地低成本效益、高产量加工地成批生产电喷射装置。

在工作中，导电或者部分导电的液样经入注表面上的进入口被引入孔道。或借助于在液体发送孔道内到电喷射装置的电线，或借助于形成在与周围表面区域和基片绝缘的入注表面上的电极，把液样和喷口保持在施加在液体上的电压。在喷口顶端上的电场强度通过向基片和/或排出表面施加电压加强，最好被增大至大约是施加到液体上的电压的一半。这样，通过独立控制液体/喷口和基片/排出表面电压，本发明的电喷射装置使得从喷口发出的电力线达到最佳。而且，当此电喷射装置下游对接质谱装置时，独立地控制液体/喷口和基片/排出表面电压还能够把电喷射引入质谱装置的接收区并且使之理想化。

本发明的电喷射装置可以设置在距 API 质谱仪 1-2 毫米或者达 10 毫米处，通过例如在喷口上施加 700 伏的电压，在基片和/或硅微片的平面排出表面上施加 0-350 伏的电压，形成一个流速为 20 纳米/分钟的稳定的纳电喷射。

由于使用标准的、良好控制的薄膜工艺的硅生产不仅消除了这种微元件的操作而且能够快速平行地加工功能相同的元件，因此可以在一个单一的微片上生产多个本发明的电喷射装置的阵列或者组合。喷口可以径向地围绕一个靠近微片中心的相对小直径的圈设置。这样，本发明的电喷射装置提供非常优越的时间和成本效益、控制性和复制性。这种电喷射装置的低成本允许一次性的使用，从而可以消除不同液样品的交叉污染。

本发明的电喷射装置可以在上游与微型液样处理装置成为一体，并且在下游与 API 质谱仪成为一体。电喷射装置可以片对片地粘合在

能够实行例如，毛细电泳、毛细电、样和色谱、液相色谱（LC）或任何其它凝结相分离技术的硅微片基液体分离装置上。这种电喷射装置还可以用任何适当的方法结合在玻璃和/或聚合物基的硅微片基液体分离装置上。

在本发明的另一个方面，可以提供一个微片基的液相色谱装置。此液相色谱装置通常包括一个分离基片或薄片，它在入口和储槽之间限定了一个引入孔道，并在储槽与小出口之间界定一个分离孔道。此分离孔道填装有分离柱，这些分离柱从垂直于流经分离孔道的流体的分离孔道中一个侧壁伸出。这些分离柱最好不超过分离基片的平面，并且最好与之同平面或者平齐，以使它们在生产过程中受到防破损保护。成分分离发生在分离孔道中，这里，通过对流经分离孔道的液体相互作用提供较大的表面积，分离柱执行液相色谱功能。可以在分离表面上粘合一个覆盖基片以封闭储槽和邻接覆盖基片的分离孔道。

此液相色谱装置还包括一个或多个电极以沿液体孔道的位点向液体施加电势。沿液体路径施加不同的电势可以加速液体流过液体孔道。

引入孔道和分离孔道，入口和出口及分离柱最好通过反应离子蚀刻和其它标准半导体加工技术在硅基片上蚀刻出。分离柱最好是氧化的硅柱，可以对它们进行化学修改以使液样与静态分离柱之间的互相作用理想化。

在本发明的另一个方面，液相色谱装置可以与电喷射装置集成一体，从而液相色谱装置的出口形成与电喷射装置的入口的均匀对接，从而允许在片地从液相色谱装置向电喷射装置发送液体以产生电喷射。电喷射装置的喷口、孔道和凹陷可以从液相色谱装置的基片上蚀刻出。

在本发明的另一个方面，可以在一个单片上形成多个液相色谱-电喷射装置，以便为之后的顺序分析向一个公共点发送多个样品。电喷射装置的多个喷口在单片中心附近、绕一具有较小直径的圆径向设置。

电喷口在一多系统片上的径向分布阵列可以通过把喷口设置在采样口附近而使其与质谱仪的采样口对接。电喷射喷口的紧密径向结构允许其紧靠质谱仪的采样口设置。

因此，多系统片提供一种用微电化学系统（MEMS）技术制造的快速的连续化学分析系统。例如，多系统片允许多种样品的自动连续分离和注入，从而产生非常大的分析通过量，并且利用质谱仪进行例如，药品开发用的高通过量化合物检测。

#### 附图的简要说明

本发明文件包括至少一张用彩色绘出的附图。根据要求并付必要费用可由专利商标局提供带有彩色附图的本专利的复印件。

图 1 描述了一种电喷射系统的简图；

图 2 描述了本发明中电喷射装置的透视图；

图 3 是图 2 所示的电喷射装置的平面图；

图 4 描述了图 3 所示装置中沿 4-4 线所作的截面图；

图 5 描述了包括本发明电喷射装置的电喷射系统的简图；

图 6 描述了在装置的排出表面上设有多个电极的电喷射装置的平面图；

图 7 描述了沿线 7-7 的图 6 中电喷射装置的截面图；

图 8 描述了装在本发明电喷射装置中的反馈控制电路；

图 9-20G 描述了所述电喷射装置的生产过程的例子；

图 21A 描述了位于距电喷射装置入口一定距离并且用于向此入口发送液体的压电吸管的截面图；

图 21B 描述了一种毛细管的截面图，所述毛细管用于输送液样并

在此前连接至电喷射装置的入口；

图 22 描述了一个包括上游液体发送装置及一个与液体发送装置均匀对接的电喷射装置；

图 23A 描述了一个包括反应孔块和子板的微片基组合化学系统的分解透视图；

图 23B 为沿线 23B-23B 的图 23A 中微片基组合化学系统的截面图；

图 24A 和 24B 描述了一个从整体硅片基喷嘴口发出的实际的 Taylor 圆锥；

图 24C 和 24D 分别是图 24A 和 24B 中电喷射装置和质谱系统的透视图和侧截面图；

图 24E 描述了 50%的水、50%含有 0.1%的甲酸的甲醇、0.1%乙酰脲和 2 毫摩尔乙酰氨的 1 微克/升 PPG425 的质谱，其是在 333 纳升/分钟的流量下采集的；

图 25A 描述了用于与本发明电喷射装置均匀地集成的一种液相色谱装置的分解透视图；

图 25B 描述了图 25A 中液相色谱装置沿线 25B-25B 所示的截面图；

图 26 描述了一种液相色谱装置的平面图，所述液相色谱装置具有一形成与离片(off-chip)装置相连的离片的出口；

图 27 描述了一种液相色谱装置的平面图，所述液相色谱装置具有形成与在片(on-chip)装置互连的在片的出口；

图 28-29 描述了具有不同构形的液相色谱装置的截面图；

图 36A-46C 描述了液相色谱装置的生产程序的一个例子；

图 47 描述了一个含有与电喷射装置均匀地集成的液相色谱装置的一个系统的截面图；

图 48 描述了图 47 中系统的平面图；而

图 49 描述了图 47 中系统的喷嘴口的详图。

### 本发明的详细描述

本发明的一个方面提供一种硅微片基的电喷射装置，其用于产生液样的电喷射电离；此电喷射装置可以下游对接一个用于分析电喷射的液体的大气压电离质谱仪（API-MS）。本发明的另一个方面是一个集成小型化液相分离装置，它例如可以是与电喷射装置集成一体的玻璃、塑料或硅基片。以下的说明代表在液相色谱分离装置范围中的本发明。然而应当理解，可以利用其它的微片基分离装置来制造等效的装置。以下给出的说明用于使领域内的一般技术人员能够理解和应用本发明。特定应用的说明只作为举例。对于本领域内的一般技术人员，很容易看出，对这些选实施例可以作各种修改，在不脱离本发明精神和范围的情况下，本申请中所定义的一般原理可以用于其它的实施例和应用中。因此，本发明不受所示实施例的限制，但应与本申请所披露的原理和特征一致的最宽范围相符合。

### 电喷射装置

图 2-4 分别描述了本发明的电喷射装置 100 的透视图、平面图和截面图。本发明的电喷射装置通常包括一个硅基片或微片或薄片 102，它在入注表面 108 上的入口 106 和在排出表面 112 上的喷口 110 之间限定了一个贯通基片 102 的孔道 104。所述孔道可具有任何适当的截面形状，如圆形或矩形。喷口 110 具有一个内径和一个外径，并且由凹陷区域 114 限定。区域 114 从排出表面 112 凹陷，从喷口 110 向外伸并且可以是环形的。喷口 110 的顶端不超过排出表面 112 且最好与之共面或者平齐，从而保护喷口 110 不受意外的破损。

入注表面 108 最好相对于排出表面 112。然而，尽管图中未示，入注表面可以与排出表面邻接，从而使在入口和喷口之间延伸的孔道在装置内转向。在这种结构中，电喷射装置包括两个结合在一起的基片。第一基片限定了一个贯穿基片的孔道，该孔道在结合表面和排出表面之间延伸且与结合表面相对。第一基片还可限定一个从结合表面凹入的开式孔道，所述结合表面以贯通基片的孔道的孔口和入注表面伸出，以便使第二基片的结合表面在结合第一和第二基片时封闭了开



式孔道。另外，第二基片可以限定一个从结合表面凹入的开式孔道，以便第一基片的结合表面在结合第一和第二基片时封闭此开式孔道。在另一种变形中，第一基片还可限定有一个第二贯通基片的孔道，而开式孔道可以在两个贯通基片的孔道之间延伸。这样，入注表面与排出表面就成为同一个表面。

排出表面 112 的一个格栅区域 116 在喷口 110 和凹陷区域 114 的外部，并且可以提供其上一个可形成一个导电材料层 119 的表面，所述导电材料层 119 包括一个导电电极 120，它用于向基片 102 施加一个电位以改变入注表面 112（包括喷口顶端 110）与引出电极 54 之间的电场结构。另外，导电电极 54 可以设置在入注表面 108（未示出）上。

电喷射装置 100 还包括一层覆盖在基片 102 上的氧化硅 118，电极 112 穿过它或在排出表面 112 上或在入注表面 108 上与基片 102 接触。在孔道 104 壁上形成的氧化硅 118 使其中的液体与硅基片 102 形成电隔离，从而允许不同的电位能独立、持久地作用于孔道 104 中的液体和硅基片 102。独立改变液体和基片电位的能力允许经过改变电力线结构实现理想的电喷射，如下文所述。另外，在用于规定用途时，可以将基片 102 控制至与液体相等的电位。

如图 5 所示，为了产生一个电喷射，可以通过例如毛细管 52 或微量吸移管把液体发送到电喷射装置 100 的入口 106。此液体经一个位于毛细管 52 中或者孔道 104 中的电线(未示出)受到势电压  $V_{\text{fluid}}$ ，或者经一个设在入注表面 108 上并且与周围的表面区域和基片 102 绝缘的电极（未示出）受到此电压。还可将一势电压  $V_{\text{substrate}}$  施加在格栅 116 上的电极 120 上，其数值最好可以调节以使电喷射特性理想化。液体流经孔道 104 并以非常细，高度带电的液滴 58 形式从喷口 110 排出或射出。电极 54 可以被保持在势电压  $V_{\text{extract}}$  以便在电场的影响下朝引出电极 54 牵引电喷射。由于存在影响电场的相对电势，因

此易于调节和改变液体、基片和引出电极的势电压，以达到所希望的电场。通常，电场的大小不应当超过周围介质，特别是空气的电介质击穿强度。

在一个实施例中，可将喷口 110 设置在距离引出电极 54 作用的 API 质谱仪的采样口 10 毫米处。将一个变化范围大约为 500-1000 伏，例如 700 伏的电压  $V_{\text{fluid}}$  施加在此液体上。施加的液体势电压  $V_{\text{fluid}}$  对于基片 102 表面上的氧化硅可达  $500\text{V}/\mu\text{m}$ ，且可根据喷射的液体的表面张力和喷口 110 的几何形状而定。将约低于液体电压  $V_{\text{fluid}}$  一半，或者说 0-350 伏的基片势电压  $V_{\text{substrate}}$  施加在格栅 116 上的电极上，以加强喷口 110 顶端的电场强度。引出电极 54 可以保持或接近地电位  $V_{\text{extract}} (0\text{V})$ 。这样，在电场的影响下，朝引出电极 54 牵引以低于  $1,000\text{nL}/\text{min}$  流速被导引至电喷射装置 100 的液体的超微电喷射。

喷口 110 提供用于集中从喷口 110 发出的电力线的物理粗糙度，以达到有效的电喷射。喷口 110 还形成一个贯通基片的孔道 104 的延伸部分且起到所述孔道 104 的出口的作用。而且，凹陷区域 114 起到使喷口 110 与排出表面 112 的格栅区 116 物理隔开的作用，从而促进电力线的聚集，并且在喷口 110 和格栅区 116 之间提供电绝缘。本发明通过独立控制液体和喷口 110 的势电压  $V_{\text{fluid}}$  及排出表面 112 的格栅 116 的电极的势电压  $V_{\text{substrate}}$ ，允许从喷口 110 发出的电力线达到最佳。

除了电极 120 之外，可以在基片 102 的排出表面 112 上的氧化硅层 118 上设置一个或多个附加导电电极。图 6 和 7 分别表示的是电喷射装置 100' 一个例子的平面图和截面图，其中导电层 119 在基片 102 的排出表面 112 上限定三个附加电极 122, 124, 126。因为排出表面 112 上的氧化硅层 118 使硅基片 102 与排出表面 112 上的附加电极 122, 124, 126 形成电绝缘且因为这些附加电极 122, 124, 126 相互形成物理性分离，因此施加在各个附加电极 122, 124, 126 上的电位可以相互独立地、

与基片 102 及液体独立地被控制。这样，可利用附加电极 122, 124, 126 进一步改变电力线结构，以影响，例如，电喷射的操纵和/或成形。尽管图示是相同的尺寸和形状，但电极 120 和附加电极 122, 124, 126 可以采用任意相同或者不同的适当形状和尺寸。

为了进一步控制并使电喷射达到最佳，电喷射装置 100 也可设置图 8 所示的反馈电控制电路 130。反馈电路 130 包括一个理想的喷射特性设定点 132、一个比较器和电压控制器 134 及一个或多个喷射特性传感器 136。理想的电喷射特性设定点 132 由操作者设定在一个确定的或缺省值。所述一个或多个喷射特性传感器 136 由电喷射装置 100 探测一个或多个理想的电喷射特性，如电喷射离子流和/或喷射图形的空间浓度。喷射特性传感器 136 向比较和电压控制器 134 发出指示电喷射的理想特性值，所述比较和电压控制器 134 将理想特性的指示值与理想的喷射特性设定点 132 进行比较。然后，比较和电压控制器 134 向液体和硅基片 102 分别施加电压  $V_{\text{fluid}}$ 、 $V_{\text{substrate}}$ ，这些电压可以独立改变以使所希望的电喷射特性理想化。尽管图中未示出，但是，比较和电压控制 134 可将独立控制的附加势电压施加至一或多个附加导电电极中的每一个上。

反馈电路 130 可以以任何适宜的方式与电喷射装置 100 对接。例如，反馈电路 130 可以制造成在一个在电喷射装置 100 上的集成电路，或者制造成安装在与电喷射装置的基片电连接的共用基片上的分立元件。

电喷射装置 100 的尺寸可以根据各种因素决定，诸如特殊的应用、布局结构及与电喷射装置 100 对接或整体形成的上游和/或下游装置。另外，孔道和喷口的尺寸可以使所希望的液样的流速到达最佳。使用反应离子蚀刻技术能允许复制及低成本地制造小直径喷口，例如 2 微米内径和 5 微米外径的喷口。

在一个目前的优选实施例中，电喷射装置 100 的硅基片 102 约 205-600 微米厚，且孔道 104 的横截面积小于约  $50,000\mu\text{m}^2$ 。如果孔道 104 横截面是圆形的，孔道 104 和喷口 110 的内径最高达 250 微米，更理想的是最高达 145 微米；喷口 110 的外径最高达 255 微米，更理想的是最高达 150 微米；并且喷口 110 的高度（凹陷部 114 的深度）为最高达 500 微米。凹陷部 114 最好从喷口 110 向外延伸达 1000 微米。氧化硅层 118 厚度约 1-4 微米，优选为 1-2 微米。

#### 电喷射装置生产过程

现在参照图 9-20B 说明电喷射装置 100 的制造。电喷射装置 100 最好利用既定的，具有良好控制性的薄膜硅加工技术，诸如热氧化、光制板、反应蚀刻（RIE）、离子注入和金属沉积等，生产成单片硅集成电路。使用这些硅加工技术有助于批量并行加工相同的器件，其具有高效和低成本的优点，并能够精密控制关键的尺寸，易于复制，并且产生完全整体式装置，从而省略了任何组装的要求。而且，制造过程可以易于扩展到在电喷射装置的入注表面和/或排出表面上产生物理形态和特性，以有助于对接及与液体发送系统连接，或者有助于与液体发送子系统形成一体以产生一个整体式集成系统。

入注表面加工：贯通晶片的孔道的入口。

图 9A-11 说明了在制造本发明的电喷射装置 100 中，加工基片的注入侧的步骤。分别参见图 9A 和 9B 的平面图和截面图，使一个双侧抛光的硅晶片基片 200 在高温下置于氧化环境中以在基片的注入侧 203 上生成一个氧化硅层或膜 202，并在基片的排出侧 205 上生成一个氧化硅层或膜 204。每一产生的氧化硅层 202、204 厚度约 1-2 微米。氧化硅层 202、204 提供电绝缘并且还起到掩模的作用，以便之后有选择地蚀刻硅基片 200 的确定区域。

在基片 200 的注入侧 203 上的氧化硅层 202 上沉积一层正性感光

胶 206 膜。接着由通过短波长光，例如通过具有 365、405 或者 463 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具经掩模，有选择地使对应于贯穿基片孔道的入口中一个感光胶 206 区域进行曝光。

如分别于图 10A 和 10B 中的平面图和截面图所示，在感光胶 206 显影后，感光胶的曝光区域 208 被去掉。并且打开底层氧化硅层 202，而未曝光的区域仍受感光胶 206' 的保护。然后，氧化硅层 202 的曝光区域 210 由对保护性感光胶 206' 具有高度异向性和选择性的氟基等离子体蚀刻，一直到达硅基片 200。在氧等离子体或者活性氧化化学浴，诸如过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 活化的硫酸 ( $H_2SO_4$ ) 浴中，除去余下的感光胶。

如图 11 的截面图所示，通过另一种氟基蚀刻剂垂直蚀刻硅基片 200 中的贯通孔道的注入侧部分 212。这里所述的制造工艺的优点在于可以可靠复制地限制和控制贯通孔道的尺寸，如尺寸比（深度与宽度之比）。在加工设备的蚀刻尺寸比是一个限制因素的情况下，可以通过在微片的一侧进行第一蚀刻，接着在微片的第二侧进行第二蚀刻来克服这种局限。例如，当前的硅蚀刻工艺一般局限于 30:1 的蚀刻尺寸比，以致从基片 200 两个表面蚀刻直径小于约 10 微米的贯穿基片 200 的孔道，其中所述基片具有约 250-600 微米的常规厚度。

孔道部分 212 的深度应当为或者超过一个下限值，以连接从基片 200 的排出侧 205 蚀刻的孔道的另一个部分。排出侧 205 上的凹陷部分 114 的理想深度近似确定了孔道 104 中排出侧部分 220 被蚀刻的深度。孔道 104 的其余部分，即注入侧部分 212 从注入侧被蚀刻。孔道部分 212 的下限深度通常为 50 微米，但是超过蚀刻下限的确切的蚀刻深度不会影响装置的性能或电喷射装置的输出。

排出表面的加工：喷口和周围表面结构

图 12 至 20B 说明了在制造本发明的电喷射装置 100 中基片 200

的排出侧 205 的加工步骤。如图 12 所示，在基片 200 的排出侧 205 上的氧化硅层 204 上涂覆一正性感光胶 214 膜。排出侧 205 上的图形与先前形成在基片 200 的注入侧 203 上的图形匹配。因为硅及其氧化物对于在光谱的红外线波长范围，即约 70-1000 纳米的光具有固有的透明性，通过红外光从有图样的注入侧照射基片 200 可以以足够的清晰度识别注入侧 203 上剩存的图形。从而，可以在所要求的公差内对准注入侧 205 的掩模。

对准之后，由通过短波长光，例如具有 365、405 或 463 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具经排出侧掩模有选择地使相应于喷口和凹陷区域的感光胶 214 的一定区域曝光。如分别于图 13A 和 13B 所示中的平面图和截面图所示，然后，使感光胶 214 显影以除去感光胶的曝光区域，以便喷口区域 216 和凹陷区域 218 朝底层氧化硅层 204 开放，而未曝光的区域仍受感光胶 214' 的保护。然后，氧化硅层 204 的曝光区域 216、218 由对保护性感光胶 214' 具有高度异向性和选择性的氟基等离子体蚀刻，直至到达硅基片 200。

如图 14 的截面图所示，在随后的氟基硅蚀刻期间，剩余的感光胶 214' 提供了附加的掩模，以在硅基片 200 的排出侧 205 中垂直蚀刻出一定的图形。在氧等离子体或在活性氧化化学浴，如由过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 活化的硫酸 ( $H_2SO_4$ ) 浴中，去掉余下的感光胶 214'。

氟基的蚀刻通过形成孔道 104 的排出侧部分 220 产生一个贯穿硅基片 200 的孔道 104。氟基的蚀刻还产生一个排出喷口 110，一个在喷口 110 外部的凹陷区域 114 和一个在喷口 110 外部的格栅区域 116。格栅区域 116 最好与喷口 110 共面，以使物理性保护喷口 110 不受意外擦伤、操纵中的受压破裂和/或意外折断。格栅区 116 还起一个台架的作用，其上可以设一或多个导电电极。

在无需任何组装的情况下，通过从一个单晶硅基片蚀刻出电喷射

装置的特征，此制造过程使制造出的电喷射装置具有优越的机械稳定性。这个制造过程允许通过调节注入侧和排出侧的硅蚀刻的相对量来控制喷口的高度。而且，凹陷区域 114 的侧面范围和形状可以不依赖于其深度地加以控制，而此深度影响喷口高度并且由在基片排出侧上的蚀刻程度决定。控制凹陷区域 114 的侧面范围和形状提供改变和控制电喷射装置 100 与一个引出电极之间的电场结构的能力。

### 电绝缘的氧化

如截面图图 15 所示，通过使硅基片 200 在氧化环境中受高温处理，在硅基片 200 的所有表面上生成氧化硅层 221。例如，氧化环境可以采用超纯蒸汽，为了使氧化硅厚度大于大约几百纳米可通过氢气的氧化或为了使氧化硅厚度大约为几百纳米或更小可通过纯氧来制取所述超纯蒸汽。在整个硅基片 200 的硅表面上的氧化硅层 221 使硅基片 200 与孔道中的液体电绝缘，并且允许对孔道 104 中的流体和硅基片 200 施加和保持不同的电位。

整个硅表面都被氧化以形成其厚度可通过选择氧化的温度和时间控制的氧化硅。可以选择氧化硅的最终厚度以在装置中提供理想的电绝缘度，这里较厚的氧化硅层提供了较大的耐电击穿性。

### 电场控制的金属化

图 16-20B 表示在基片 200 的排出侧 205 形成与基片 200 电连接的单个导电电极。如图 16 的截面图所示，使一正性感光胶 222 膜沉积在基片 200 的排出侧 205 上的氧化硅层上。由通过短波长光，例如具有 365、405 或 436 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具经另一个掩模有选择地曝光对应于电极和基片 200 之间电接触区的一个感光胶 222 区域。

然后，使感光胶 222 显影，以除去感光胶的曝光区域 224，从而使电极和基片 200 之间的电接触区域朝底层氧化硅层 204 开放，而未

曝光的区域仍受感光胶 222' 的保护。之后，氧化硅层 204 的曝光区域 224 由对保护性感光胶 222' 具有高度异向性和选择性的氟基等离子体蚀刻，直至到达硅基片 200，如图 17 的截面图所示。

现在参见图 18 的截面图，之后，在氧等离子体或在活性氧化化学浴，如由过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 活化的硫酸 ( $H_2SO_4$ ) 浴中，去掉余下的感光胶。利用带有图形的排出侧氧化硅层 204 作为掩模，进行一个高剂量的注入，以形成一个注入区 225，从而保证在电极和基片 200 之间的低阻抗电连接。如铝这样的导电膜 226 可以通过热或者电束蒸发均匀地沉积在基片 200 的排出侧 205 上以形成电极 120。导电膜 226 的厚度优选约为 3000 埃，但是图中所示为了表达清楚厚度大得多。

导电膜 226 可以用任何不在排出喷口 110 的侧壁上产生一个连续导电材料膜的方法形成。所述连续的膜会使孔道 104 中的液体与基片 200 电连接以防止独立地控制其相应的电位。例如，导电膜可以通过导电材料的热或电束蒸发沉积，从而在产生的表面上形成一个视线的沉积。对基片 200 定向以使排出喷口 110 的侧壁在蒸汽源的视线之外，确保了在排出喷口 110 的侧壁上没有导电材料沉积成连续的膜。在等离子体中喷涂导电材料是沉积技术的一个例子，它会在整个表面上导致导电膜的沉积，因此并不是理想的。

如以上参照图 6 和 7 所述，可以在基片 200 的排出侧 205 上容易地形成一或者多个附加的导电电极。如图 19 的截面图所示，一个正性感光胶 228 膜沉积在基片 200 的排出侧 205 上的导电膜 226 上。由通过短波长光，例如具有 365、405 或 436 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光学平版曝光工具经另一个掩模有选择地曝光对应于电极之间的物理空间的一感光胶 228 的一定区域。

现在参见图 20A 和 20B 的平面图和截面图，使感光胶 228 显影，以除去感光胶的曝光区域 230，以便使曝光区域朝底层导电膜 226 开



放，而未曝光的区域仍受感光胶 228' 的保护。然后，作为特殊的导电材料，利用湿化学蚀刻或反应离子蚀刻对导电膜 226 的曝光区域 230 进行蚀刻。蚀刻或对底层氧化硅层 204 具有选择性，或必须根据蚀刻速度和蚀刻时间结束蚀刻。最后，在氧等离子体中去除剩余的感光胶。

导电膜 226 相对于底层氧化硅层 204 的蚀刻导致产生物理上和电气上分开的导电材料或电极的岛状部分。如上所述，这些电极可以独立于硅基片或者孔道液体而被控制，因为它们通过氧化硅与基片形成电绝缘且彼此通过物理分离形成电绝缘。可利用它们来进一步改变电力线图形，从而影响受电喷射液体的操纵和/或成型。这个步骤能够完成电喷射装置 100 的加工和制造过程。

如上所述，可将把电位施加在电喷射装置的基片上的导电电极设置在入注表面上而不是排出表面上。制造过程与设置在基片 200 的排出侧 205 上的导电电极制造方法相似。图 20C-20G 说明了电连接到基片 200 的注入侧 203 的基片 200 上的单个导电电极的形成。

如图 20C 的截面图所示，在基片 200 的注入侧 203 上的氧化硅层上沉积一个正性感光胶 232 膜。由通过具有 365、405 或 436 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光学平版曝光工具经另一个掩模有选择使对应于电极与基片 200 之间电接触区域的感光胶 232 区曝光。

然后使感光胶 232 显影，以除去感光胶的曝光区域 234，以便使电极与基片 200 之间的电接触区域朝底层氧化硅层 202 开放，而未曝光的区域仍受感光胶 232' 的保护。然后，氧化硅层 202 的曝光区域 232 由对保护性感光胶 232' 具有高度异向性和选择性的氟基等离子体蚀刻，直至到达硅基片 200，如图 20D 的截面图所示。

现在参见图 20E 的截面图，随后，在氧等离子体或活性氧化化学浴，如由过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 活化的硫酸 ( $H_2SO_4$ ) 浴中，除去余下的

感光胶。利用带有图形的注入侧的氧化硅层 202 作为掩模，进行一个高剂量的注入，以形成一个注入区 236，从而保证在电极和基片 200 之间的低阻抗电连接。如铝这样的导电膜 226 可以地通过热或者电束蒸发沉积在基片 200 的注入侧 203 上，以形成电极 102'。

与在电喷射装置的排出表面上形成导电电极相反，除了热或电子束蒸发以外，可以利用喷涂在入注表面上形成导电电极。因为喷口是在基片的排出侧而不是在注入侧，因此由于注入侧电极层不会延伸到喷口以产生一具有喷口的物理连续且导电性孔道，可以利用喷涂在注入侧上形成电极。

通过在电喷射装置的入注表面上形成电极，喷涂可能优于蒸发，因为其在经氧化硅层 202 到基片 200 蚀刻的曝光区域 234 侧壁上形成保形涂层能力更大以确保对基片 200 的连续且可靠的电接触。

对于某些应用，可必须通过从邻接注入侧 203 上的入口 106 的表面区除去导电膜来保证基片 200 与电喷射装置中的液体之间的电绝缘。应当去掉的导电膜 238 的范围与蚀刻方法无关，并且可由用于产生上游液体发送系统/子系统与电喷射装置的注入侧之间对接的特定方法决定。例如，可以从入口 106 周围的区域除去直径约 .02-2 毫米之间的导电膜。

如图 20F 的截面图所示，在基片 200 的注入侧 203 上的导电膜 238 上沉积另一个正性感光胶 240 膜。用具有 365、405 或 436 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具穿过另一个掩模有选择地曝光继后要蚀刻掉的，相应于入口 106 的邻接区域的一个感光胶 240 区域。

然后，使感光胶 240 显影，以除去感光胶的曝光区域 242，从而使注入侧 203 上的入口 106 的邻接区域朝底层导电膜 238 开放，而未曝光的区域仍受感光胶 240' 的保护。随后，导电膜 238 的曝光区域 242

由对保护性感光胶 240' 具有高度异向性和选择性的氯基等离子体蚀刻，直至到达氧化硅层 203，如图 20G 的截面图所示。

用于蚀刻导电膜 238 的特定技术可以通过沉积的特定导电材料确定。例如，铝可以在用标准铝蚀刻剂的湿化学浴中蚀刻，也可以在利用反应性离子蚀刻（RIE）和氯基气体化学剂的等离子体中蚀刻。由于这种湿蚀刻法有助于去除任何经入口孔 106 沉积在孔道 104 中的不理想材料，因此用于蚀刻铝膜的标准湿铝蚀刻剂的使用是理想的。另外，虽然可以利用氯基反应性离子蚀刻，但是如果没有及时去除感光胶，那么这样的蚀刻可能会导致铝的腐蚀。

在入注表面上形成电极以便向电喷射装置的基片施加电位可提供几个优点。例如，因为在一表面上均匀涂敷的感光胶的能力受到非平面拓扑状态的限制，因此在非常平坦的注入侧上涂敷的感光胶可以比在排出侧涂敷的感光胶具有更均匀和更连续的感光胶膜。由于感光胶覆盖范围在蚀刻曝光区 224, 234 期间允许在不理想位置氧化硅的后续蚀刻，因此感光胶膜的均匀性和连续性至少局部直接确定地影响可靠性和产量。

在入注表面上形成电极的另一个优点是在导电材料沉积步骤中有更大的灵活性和可靠性，其原因在于喷口的内表面不会涂覆沉积在电喷射装置的入注表面而不是沉积在排出表面上的导电材料。结果，可以利用喷涂作为沉积技术以保证导电材料的共形涂敷及从表面到基片接触区的电连续性。进而，由于这样的附加电极无需与基片的电接触，因此在入注表面设置电极不排除附加导电电极在排出侧的附着和图形形成，从而进一步改变电力线图形，例如，电喷射的操纵和/或成型。

在入注表面上形成电极的能力在某些受物理局限的应用中例如在组件中也是有优越性的，这种局限规定要求注入侧而不是排出侧的电连接。

上述制造电喷射装置 100 的过程能被容易地采用且适于同时制造含有多个电喷射装置的单一式整体系统，其中，所述电喷射装置包括在单个整体基片中的多个孔道和/或多个排出喷口。另外，可以改变所述加工步骤，以仅仅通过例如改变布局构造和/或通过改变电掩模的极性并且使用负性感光胶代替正性感光胶来制造相似或不同的电喷射装置。

另外，尽管通过制造单一电喷射装置对制造过程进行了说明，但是所述制造过程有助于允许批量平行加工相似的装置。然后，可切割批量平行在一个单片上制造的多个电喷射装置或者系统然后或相反使其分离为多个装置或者系统。

电喷射装置的对接或者整合

电喷射装置的下游对接或者整合

电喷射装置 100 可以下游对接或者整合到采样装置，这取决于特殊的应用。例如，可将受分析物质电喷射到表面以覆盖此表面，或者电喷射到其它装置中，以进行传输、分析、和/或合成。如以上参照图 5 所述，通过电喷射装置 100 可以由纳升级体积的受分析物质在大气压下形成高度带电的液滴。高度带电的液滴在溶剂分子充分蒸发后产生气相离子，它们可以例如经过大气压电离质谱仪（API-MS）的入口采样以便分析被电喷射的液体。

电喷射装置的上游对接或者整合

现在参见图 21-23，可以用任何适宜的方式通过上游对接或者整合一个或者多个液体发送装置，诸如压电吸管、微吸管、毛细管或者其它类型的微移液装置，把液体发送到电喷射装置的入口中。液体发送装置可以为独立部件以形成与电喷射装置入口的各向异性的对接。另外，此液体发送装置可以与电喷射装置形成整体以形成与电喷射装置入口的各向异性的对接。

图 21A 和 21B 说明了形成与电喷射装置入口的各向异性的对接的液体发送装置的例子。各向异性的对接最好是非接触的对接，这里液体发送装置和电喷射装置是物理分离而不接触的。例如，如图 21A 的截面图所示，压电吸管 300 设置在电喷射装置 100A 的入注表面 108 上方的一段距离处。压电吸管 300 经入口 106A 将一定流量的微滴滴入孔道 104，其中每一微滴体积大约是 200PL。电喷射装置 100A 最好在入口 106A 处设有一个入口孔 302，用于在液样进入孔道 104 前容纳液样，特别是当希望喷射大于贯通基片的孔道 104 的液体量时以及如使用压电吸管 300 不可能连续供液时。入口孔 302 最好为 0.1 到 100 纳升。而且，为向液体施加电位，可以在平行于入注表面 108 的入口孔 302 表面上设置一个入口孔电极 304。另一方面，可以经入口 106A 在孔道 104 中设置一根电线（未示）。在入口孔 302 中存在一些液体以保证液体和入口孔电极 304 之间的电接触。

另一方面，各向异性的对接可以是接触的对接，这里，通过任何适宜的方式，例如环氧树脂粘结，把液体发送装置连接到电喷射装置，以在上游流体源和电喷射装置的孔道之间形成一个连续密封的流通孔道。例如，图 21B 说明了在连接到电喷射装置 100B 的入口 106B 之前的毛细管 306 的截面图。可采用电喷射装置 100B 的入注表面 108 以有助于毛细管 306 的安装。可以容易地将这些特点设计为用于基片注入侧的掩模，并且可以在对注入侧进行的蚀刻过程中与孔道的注入侧部分同时形成。

例如，在毛细管 306 的内径大于孔道 104 内径和入口 106 内径处，电喷射装置 100B 最好限定出一个从入注表面 108 凹入区域 308 以形成一个与毛细管 306 配合和固定的配合套环。这样，毛细管 306 可以设置和固定在凹陷区域 308 中，从而毛细管 306 的出口 310 部分围绕入口 106 设置。进而，电喷射装置 100B 可选择地在入口 106B 处设置一个入口孔 312，用以容纳进入孔道 104 前的液样。尽管图中未示，

但如果毛细管的外径小于孔道和入口的外径，则可以把毛细管插入和连接到电喷射装置的入口中。

现在参见图 22 的简图所示，这里设有一单一式集成系统 316，取代各向异性的对接，其中，上游的液体发送装置 318 形成与电喷射装置 100 的入口（未示）的均匀对接。系统 316 使排出上游液体发送装置 318 的液体在片地发送到电喷射装置 100 的入口以产生电喷射。

单一式集成系统 316 的优点在于使额外的流体容积达到最小或消除了额外的流体容积以减小如通过反应和/或混合造成的不希望的液体变化。单一式集成系统 316 还提供了除去在显微水平下不可靠操作和连接部件安装的优点，以及通过把液体容纳在一个整体式系统内消除或使液体泄漏达到最小的优点。

上游的液体发送装置 318 可以是一个整体式集成电路，其具有出口，液样可以直接或者间接经出口流通到电喷射装置 100 的入口。上游液体发送装置 318 可以是一个硅单片基的液体分离装置，其能够进行例如，毛细电泳、毛细电色谱、亲和色谱、液相色谱（LC）或任何其它凝结相的分离方法。进而，上游液体发送装置 318 可以是一个硅、玻璃、塑料和/或聚合物基的装置，从而电喷射装置 100 可通过任何适当方法使各基片或各晶片，片对片结合。下面，对一个用在例如单一式集成系统 316 中的整体液相色谱装置的例子进行说明。

在微型装置中合成的组合化学库的样品移送用电喷射装置

电喷射装置还可以用于通过纳电喷射附着可复制地从母板向子板分配附着样品。电喷射装置可以被蚀刻成一个能够合成组合化学库的微型装置。在希望的时间，喷口可以从母板向子板喷出理想量的样品。喷口尺寸、施加的电压和喷射时间的控制可以提供一种由喷口阵列形成附着的准确和可复制方法，例如通过基质辅助激光解吸附/电离飞行时间质谱（MALDI-TOFMS）中产生分子量确定的抽样板。把受分析

物质从母板移送到子板上的能力还用于令其它子板进行其它类型的检测，例如蛋白筛选。

图 23A 和 23B 分别说明芯片基组合化学系统 320 的一个分解透视图和一个沿线 23B-23B 所示的截面图，此系统含有一个反应孔块或滴定板 322，和一个接收板或子板 324。反应孔块 322 限定出一个用于容纳组合合成化合物的反应产物的储槽 326 阵列。反应孔块 322 进一步界定了孔道 328、喷口 330 和凹陷部 332，以便在各个储槽 326 中的液体可以流经相应的孔道 328 并且以电喷射的形式经一对应喷口 330 排出。反应孔块 322 可以用任何希望的结构限定出任何数量的储槽，每个储槽均具有理想的尺寸和形状。储槽 326 的容积范围可以从几个纳升到几个微升，并且更优选地范围在 200 纳升到 1 个微升。

反应孔块 322 可以起母板的作用，以对接到微片基的化学合成装置中，从而使反应孔块 322 的电喷射功能可以用于可复制地把预估量的产物溶液分送到接收板或子板 324 上。子板 324 限定了对应于每一储槽 326 的接收孔 334，然后，子板 324 中被分送的产物可以用于对照生物目标筛选组合化学库。

产生电喷射的电喷射装置图示

图 24A 和 24B 说明了从集成硅片基喷口发出的一种实际 Taylor 圆锥彩图。图 24C 和 24D 分别是图 24A 和 24B 中所示电喷射装置和质谱仪系统的透视图和侧截面图。图 24A 说明了一个芯片集成电喷射装置，其包括：一个喷口和一个凹陷部分或圆环，和一个 Taylor 圆锥，液体射流，和高度带电的甲醇的电喷射滴和羽状物，所述甲醇含有 10 微克/毫升含有 0.2% 的甲酸的聚丙烯乙二醇 425 (PPG425)。除电喷射装置之外，图 24B 还描述了一个质谱仪的离子采样口。

电喷射装置 100 在上游与吸管 52' 对接。如图所示，在图 24A 和 24B 的右上角及图 24C 和 24D 中，吸管 52' 的顶端被加压密封至电喷

射装置 100 的注入侧。电喷射装置 100 在注入侧具有一个 10 微米直径的入口，一个 30 微米内径和 60 微米外径的喷口、15 微米的喷口壁厚和 150 微米的喷口深度。凹陷部分或者环从喷口的外径内伸 300 微米。施加到液体的电压  $V_{\text{fluid}}$  引入到电喷射装置，从而使喷口电压为 900V。施加到基片上的电压  $V_{\text{substrate}}$  和从而施加到电喷射装置上的电压是 0V。施加至还起引出电极作用的质谱仪上的电压  $V_{\text{extract}}$  约为 40V。用柱塞泵以 333nl/分钟的流速经压封在电喷射装置注入侧的吸管顶端泵送液样。喷口大约距质谱仪 60 的离子采样口 62 5 毫米。质谱仪 60 的离子采样口 62 通常限定了质谱仪 60 的接收区。用于获得数据的质谱仪是 Mcromas Lnc.生产的 LCT 飞行时间质谱仪。

图 24E 说明了 50%的水、50%含有 0.1%的甲酸的甲醇、0.1%乙酰脲和 2 毫摩尔乙酰氨的 1 微克/升 PPG425 的质谱。该数据是在 333 纳升/分钟的流量下采集的。

### 液相色谱装置

在分别于图 25A, 25B 中分解透视图和横截面图所示的本发明的另一个方面, 硅基液相色谱装置 400 通常包括: 一个硅基片或微片 402, 其限定了经基片 402、在第一表面 408 上的入口 406 和储液槽 410 之间延伸的引入孔道 404, 一个在储液槽 410 和出口 414 之间延伸的分离孔道 412; 多个沿分离孔道 412 的分离柱 416; 和一个盖 420, 其用于提供一与盖 420 相邻的封闭面, 以便密封邻接盖 420 的储槽 410 和分离孔道 412。

多个分离柱 416 沿垂直于流经分离孔道 412 的液流的方向从分离孔道 412 的侧壁伸出。每个分离柱 416 的末端之一最好不超过第二表面 417 或最好与之共面或者平齐。分离孔道 412 功能上与液相色谱柱相似, 其中, 成分分离发生在分离孔道 412 中, 在此处多个分离柱 416 能实现液相色谱功能。成分分离通过流经分离孔道 412 的液体的相互作用产生, 在孔道 412 中柱形分离柱 416 提供较大的面积。分离孔道



412 和分离柱 416 的表面最好设有绝缘层，以使分离孔道 412 中的液体与基片 402 分离。特别地是，分离柱 416 优选为氧化硅柱，可以用公知的技术对它们进行化学改进，以使液样成分与静态相，即与分离柱 416 的相互作用达到最佳。在一个实施例中，分离孔道 412 延伸超过分离柱 416 达到基片 402 的边缘，然后终止于出口 414。

引入孔道 404、分离孔道 412，储槽 410 和分离柱 416 可具有任何适宜的截面形状，诸如圆形和/或矩形。分离柱 416 最好可具有同样的截面形状和尺寸，但是也可以采用不同的截面形状和/或尺寸。

液相色谱装置 400 还包括：一个在盖 420 的基片表面上的氧化硅层 422 和一个在基片 402 表面上的氧化硅层 424。氧化硅层 422、424 使含在储槽 410 和分离孔道 412 中的液体与基片 402 和盖 420 的基片形成电绝缘。氧化硅层 422、424 也是比较稳定的，从而与纯硅相比，不易与储槽 410 和分离孔道 412 中的液体相互反应。

根据特定的应用，基片 402 可提供这样的表面，在其上可以形成一个或多个与装置 400 中的液体形成电接触的导电电极。例如，可以在基片 402 的第二表面 417 上提供一个储槽电极 426 和/或一个出口电极 428，以使相应的电极分别与储槽中的液体 410 和出口 414 附近的液体电接触。还可以在基片 402 的第二表面 417 上设置一个填充电极 430，以使它与在储槽 410 和第一轮分离柱 416 之间的分离孔道 412 的粘结部分 432 中的液体形成电接触。沿基片 402 上各个电极的液流通径的形状、尺寸和位置可以由设计要点，如相邻电极之间的距离确定。进而，任何或者所有电极可以交替或者另外形成在盖 420 的结合表面 425 上。例如，填充电极 430 可以交替地设置，以便它可以与邻接储槽 410 的分离孔道 412 中的液体形成电接触。进而，可以提供附加电极，例如，以产生一个沿液流孔道的任意的电位分布。

提供两个或多个储槽、填充和出口电极，其与使装置 400 中的液

样与基片 402 和盖 402 的基片形成电绝缘一起能允许在沿流体的路径的两个或更多位置处得以施加和保持不施加和保持不同（或相同的）电位。在两个或多个沿液体路径的不同位置处的电位差会引起液体在两个或者多个位置之间发生射流运动。因此，这些电极可有助于填充储槽 410 和/或经分离孔道 412 驱动液体。

另外，通过适宜的布局设计和制造工艺，基片 402 和/或盖 420 还可以提供这样的辅助功能，如在把液体发送到储槽 410 之前预调节液体，和/或输送、分析、和/或以其它方式处理流出分离孔道 412 的液样。盖 420 可以在盖 420 的任一表面或所有表面和/或大部分表面上提这样的辅助功能。

盖 420 可以包括一个基片 418；该基片包括硅或其它任意的适合材料，如玻璃、塑料和/或聚合物。盖 420 的特定材料可以取决于，例如，如果希望直接观测荧光液体时用玻璃更好，和/或若考虑较易于制造盖 420 时，则通过利用与基片 402 相似的加工技术以使硅更理想。盖 420 可以粘合或者以其它的方式固定，以在基片 402 和盖 420 之间形成密封，以保证适当水平的液体密闭度和绝缘。例如，几个把硅之间或者玻璃与硅之间的粘合方法是本领域内公知的方法，包括阳极粘接、硅酸盐粘合，低共熔粘接和熔合粘接。特定的密封结合方法可以取决于各种因素，诸如基片 402 和盖 420 表面的物理形状和/或集成系统的应用和功能性和/或液相色谱装置 400 的应用和功能性。

液相色谱装置 400 的尺寸可以根据各种因素决定，诸如特定应用、布局结构及被对接或者整合的装置。液相色谱装置 400 中元件的表面尺寸，即 X 和 Y 方向的尺寸，可以由布局结构决定并且经过制造中用的相应光掩模确定。液相色谱装置 400 中元件的深度或者高度，即 Z 方向上的尺寸，可以由制造过程中的蚀刻加工决定，如下文所述。元件的深度或者高度与第一数量级的近似与表面尺度无关，但是，反应离子蚀刻的尺寸比限度对蚀刻的深度加以了限制，尤其是在分离柱

416 之间的孔道 412 中表面开口小的时候。

另外，分离柱 416 的尺寸、数量、截面形状、间隔和设置也可以由布局结构决定，以达到所希望的流速并防止在分离孔道 412 出现可视性低阻抗线，从而能保证适当的液体表面相互作用。每一分离柱 416 均可具有相同或者不同的特征，如尺寸和/或截面形状。这些柱的截面形状可以在布局设计中选择，以使柱表面处的液体边界层的相互作用达到最佳。分离柱 416 可以以任意理想的形式，如周期性、半周期性、或者随机性被设置在分离孔道 412 内。分离柱 416 的紧密间隔可以满足与液体的相互作用到达最大。同样，使分离柱 416 的截面积达到最小可允许在分离孔道 412 中设置较大数量的分离柱。然而，通过降低在加工期间所必须的机械稳定性会限制分离柱 416 横截面面积的减小。

分离柱 416 的尺寸、数量、截面形状、间隔和设置的控制提供了优于传统液相色谱的优越性，因为传统分离柱的包装材料在尺寸分布上有不希望分散性及随机的间隔差异。

在目前的一个实施例中，液相色谱装置 400 的基片 402 厚度约为 250-600 微米，分离孔道 412 的深度约为 10 微米，矩形的储槽 410 约为 1000 微米×1000 微米，结果产生的容积约为 10nL。储槽 410 的深度和分离孔道 412 的深度受分离柱 416 高度的限制，而分离柱本身受最大蚀刻长宽比的限制。分离柱 416 的最近相邻间隔优选小于大约 5 微米。储槽 410 的尺度确定了可以用于液相色谱分离的液样容量，且显然，通过独立地控制表面尺寸和深度，可将储槽 410 设计为具有任何所要求的容积。入口 406 的直径最好是 100 微米或者以下，这液样体表面张力足以把液体保持在储槽 410 中以防止从中泄漏。

硅基液相色谱装置 400 以近两个数量级大小降低了典型液相色谱装置的尺寸。这个尺度比例可以显著降低准确分析所需要的被分析物

质的质量和或液样的体积。另外，通过将宏观分离柱及其包装材料减小为整体器件，液相色谱装置 400 可以是一个单片式集成系统。

另外，所有的特性，如储槽、分离孔道和分离柱都从基片 402 凹陷。因此，在储槽和分离孔道外的基片 402 的部分在处理和之后的使基片 402 与盖 420 的粘合中，起物理保护分离柱不受意外擦伤和应力损坏的作用。因为这些柱与基片成为一体，因此柱具有固有稳定性，从而能够在不破坏静态相的情况允许使用增压系统，而这种损坏是由在常规液相色谱系统中使用常规的包装材料产生的。

可以将上游的液体发送系统，如微吸管、压电吸管或者小毛细管压封在液相色谱装置 400 的外表面上，以使吸管或者毛细管与入口 406 同心。可供选择的是，液相色谱装置可以提供一套环（未示出），以有助于使液体发送装置配合和固定到液相色谱装置上，类似于参照图 21B 所讨论的电喷射装置的配合套环。

为了操作液相色谱装置 400，首先，通过从液体发送装置经入口 406 通过引入孔道 404 注入液体，可以向液体储槽 410 填充液样。任何适宜的液体发送装置，如微吸管、压电吸管或者小毛细管都可以使用。注入进液相色谱装置 400 的液样量可以大约为储槽 410 的容积与引入孔道 404 中遗留较小容积之和。

通过在储槽 426 和填充电极 430 之间施加一适当的势电压差，如引入孔道 404 中大约 1000V/cm，可有助于储槽 410 的填充。特别的是，首先经入口 406、通过引入孔道 404 将一定量的液体引入进储槽 410，以通过毛细作用覆盖或浇涂储槽 410 和引入通过 404 的表面，从而液体和储槽以及填充电极 426、430 之间形成电接触。如果把填充电极 430 设置在分离柱 416 未占据的分离孔道的部分中，填充电极 430 还有助于储槽 410 和填充电极 430 之间的孔道 412 部分的填充。

用适当量的液样填充储槽 410 后，可利用任何适宜的方法迫使液体从储槽 410 进入分离孔道 412 中。例如，可以通过经入口 406 向储槽 410 施加液压从填满的储槽 410 驱动液体通过分离孔道 412。

另一方面，可以通过在储槽电极 426 和出口电极 428 之间施加适当的动电势电压以产生电泳或电渗透液体运动驱动液体通过分离孔道 412。电位差最好约为每厘米孔道长度 1000 伏。当然，任何其它引起液体运动的适宜方法都可以使用。压力驱动和电压驱动流动效应得到不同的分离效率。因此，取决于用途，可以使用两者之一或者全都使用。

液体然后从分离孔道 412 经出口 414 排至例如，一个毛细管 434，该毛细管与出口 414 形成片(off-chip)式相互连接，如图 26 所示。另一方面，如图 27 所示，液相色谱装置 400 可以对液体进行从储槽 410 的分离，以便由通过柱 416 进行的分离所得的选定被分析物质穿过未被占据的孔道 436 到达另一个在片装置 438，例如用于分析和/或混合，而剩下的液体被指引到废液储槽 439。未占据的孔道 436 可以是液相色谱装置 400 中分离孔道的单体的延续，或从分离孔道 412 分出的一个孔道。

通过相继填充储槽并且迫使液体通过分离孔道 412 可以迫使两个或更多的液样通过液相色谱装置 400。例如，在某些应用中，希望或者必须首先用一种或者多种试剂涂敷分离柱 416 的表面，然后使被分析样品通过规定的分离柱 416。

对于上述液相色谱装置可以做各种修改。例如，如图 28 所示，取代把入口和引入孔道界定在基片中，液相色谱装置 400' 可以在盖 420' 中设置一个引入孔道 404'，以便使入口 406' 限定在盖 420' 的外表面上。另外，盖 420' 可以在限定在盖 420' 的外表面上的出口 414' 与终止于基

片 402' 内的分离孔道 412' 之间限定出口孔道 413。

在另一个变形中，一个附加引入孔道 440 和入口 442 可以被限定在基片 402'' 中，如图 29 所示，或被限定在盖中（未示出）。此附加引入孔道 440 把液体引至分离孔道 412'' 中，以便从附加引入孔道 440 流出的液体与从储槽 410 流过分离孔道 412'' 中未占据部分 432'' 的流体路径相交。液体储槽 410 可以用作洗提液的缓冲器，而附加引入孔道 440 可以用于向分离孔道 412'' 引入液样。另外，附加入口 442 可以将几个液样相继引入分离孔道 412''。例如，在某些应用中，应首先用一种试剂覆盖分离柱 416 的表面，然后使被分析物通过规定的分离柱 416。

现在参照图 30-35，虽然说明了液相色谱装置包括一个储槽和一个分离孔道，但是可容易地修改和改进整体式液相色谱装置，以包括多个液相色谱装置和/或多个入口、出口、储槽和/或分离孔道。在每种变形中，任何或全部储槽、分离孔道和分离柱可以有不同的尺寸和/或形状。

例如，在一个单片上可以设置多个储槽-分离孔道组合。特别如图 30 所示，可以把一个储槽 410A 可以装至具有分离柱 416A 的分离孔道 412A 中，而另一个储槽 410B 可以装至另一个具有分离柱 416B 的分离孔道 412B 中。

在图 31 所示的另一种变形中，一个储槽 410C 可以供给多个分离孔道 412C 和 412D。每个分离孔道 412C 和 412D 可以分别在其中设有分离柱 416C 和 416D，它们可以有相同或者不同的特征，如数量、尺寸和形状。可将另一个孔道 412E 设置为完全未被分离柱占据的零孔道。可将从零孔道 412E 的输出用作与从被分离柱占据的分离孔道的输出作比较的基础。另一方面，所有的孔道 412C、412D、412E 可以是具有分离柱的分离孔道。

现在参照图 32，从多个储槽 410E 和 410F 流出的液体可以分别经连接孔道 444E 和 444F 送入一个分离孔道 412F。连接孔道 444E 和 444F 最好未由分离柱占据以有助于在通过分离孔道 412 之前混合从储槽 410E 和 410F 流出的液样。样品的混合可以用于在分离前调节主要样品，或者用于在样品通过被填充的分离孔道 412F 之前影响样品之间的反应。另一方面，如来自一个储槽 410E 的调节液之类的液体可以流经分离孔道 412F，以在其它样品，如来自另一储槽 410F 的被分析样品通过之前调节分离柱 416F 的表面。尽管分离柱 416F 如图所示具有不同的截面，但分离柱 416F 可以具有相同的尺寸和截面形状。

另一方面，除了让从多个储槽流出的液体经连接孔道送入一个分离孔道之外，在液体通过分离孔道的被填充部分之前和/或之后，可将出自其它储槽的液体沿分离孔道引至所述液流。例如，图 33 描述了出自多个储槽 410G、410H 的液体可以分别经连接孔道 444G、444H 被送入单个分离孔道 412G，而出自另一个储槽 410I 的液体可以在流体已通过分离柱 416G 之后，沿分离孔道 412G 被导引至所述液流中。图 34 说明了出自多个储槽 410J、410K 的液体可以分别经连接孔道 444J、444K 被送入单个分离孔道 412J，而出自另一个储槽 410L 的液体可以在液体通过分离柱 416J 之前，沿分离孔道 412 被导引至液流中。

对于具有多个储槽和/或多个孔道的装置，可以对每个储槽和/或每个孔道设置分离电极，例如，在分离柱上游和/或孔道出口附近的孔道的未占据部分中。分离电极这样的设置方式允许分开和独立地控制液流以便填充各个储槽和/或者驱动液体通过分离。

可以通过在多个储槽和/或多个孔道之中设置一个公共的储槽电极、一个公共的填充电极、和/或一个出口电极电极来简化电控制。例如，可以通过在公共储槽电极上施加第一电压，在相应于待填充的储槽的填充电极上施加有别于第一电压的第二电压，同时把第一电压施

加在每个其它的填充电极上，来填充多个储槽的每一个储槽。显而易见，通过在公共储槽电极上施加第一电压，在每个填充电极上施加有别于第一电压的第二电压，可同时填充多个储槽。同样，通过在公共储槽电极上施加第三电压，同时，把不同于第三电压的第四电压施加在液体被驱动通过的孔道的出口电极上且将第三电压施加在第一其它出口电极上，可独立驱动液体通过多个储槽中的每一个储槽。

在图 35 所示的另一个实施例中，除了样品储槽 410M 和分离柱 416M，可以在分离柱 416M 上游的孔道 412M 设置多个柱 416L 以提供附加的功能，如样品预处理的固体相提取（SPE）。SPE 柱 416L 可仅通过改变布局结构与分离柱 416M 相同、相似及不同。SPE 柱 416L 可以提供不同于分离柱 416M 的表面功能。另一方面，取代于提供一样品储槽，可以利用一种引入孔道（未示出）通过直接把样品注入其中而把液样品直接引入孔道 412M 中。另外，可设置储槽 410N、410P 以容纳柱 416L 的上游样品预处理所必须的液体缓冲剂。例如，可以设一个洗提液储槽洗提被分析物质，并且可以设一个清洗储槽以进行样品清洗。

在液样通过 SPE 柱 416L 后，可以把来自例如固体相提取过程的废物直接导入废物储槽 410Q 中。尤其是在 SPE 加工中，可以在储槽 410M、410N、410P 和 410Q 之间施加电压差，以使来自储槽 410M、410N 的液体的一部分导入废物储槽 410Q，而储槽 410M 的液体的其余部分保留在 SOE 柱 416L 上。然后通过直接从例如，储槽 410P 经孔道 412M 引导液体而使所述材料从 SPE 柱 416L 上洗掉，以便由分离柱分离所提取的材料。在废物储槽 410Q 下游和分离柱 426M 上游设置辅助储槽 410R、410S，以在一个储槽中容纳被分析物的梯度洗提液，在另一个储槽中容纳洗提液。通过改变活动相的组成，即极性以加速被分析物与固定相的相互作用，从而有助于分离被分析物的分离，梯度洗提液能促进色谱分析。此外，洗提剂为下一步分离的溶液提供了正确的极性。



### 液相色谱装置制造过程

现在参照图 36A-46B 说明本发明的液相色谱装置制造过程。液相色谱装置最好用确定的，良好控制的薄膜硅加工技术，如热氧化、光印刷、反应蚀刻（RIE）、离子植栽、和金属沉积等制造成独体的硅微装置。使用这些硅加工技术便于批量平行加工相同的器件，并能提高时间效益并降低成本，允许密切控制关键的尺寸，易于复制，并且产生完全集成的装置，从而消除了任何组装的要求。用以制造具有高可靠性和产量的液相色谱装置的独立部件的操作和/或下一级装配是我们所不希望的，而且在有效分离所需要的微米尺寸中也是不可能的。

另外，可易于将制造过程扩展到产生物理外观和特征，以有助于对接、整合和/或连接具有其它功能的装置，或有助于与液体发送子系统形成一体以产生一整体集成系统。因此，液相色谱装置可以制造和使用作为一次性装置，从而消除柱再生的需要并且消除样品交叉污染的风险。

分别参见图 36A 和 36B 的平面和截面图，一个双侧抛光的厚度约 250-600 微米的硅片分离基片 500，在较高的温度下置于氧化环境中，以在储槽侧 503 上生成一个氧化硅层或膜 502 和一个在分离基片 500 的背侧 503 上的氧化硅膜或层 504。每个合成氧化硅层 502、504 厚度约 1-2 微米。氧化硅层 502、504 提供电绝缘并且还起到之后有选择地蚀刻硅基片 500 中一定区域用的掩模作用。

在基片 500 的储槽侧 503 上的氧化硅层 502 上沉积一正性感光胶 506 的膜。用通过具有短波长的光，例如具有 365、405 或者 463 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具、经掩模有选择地曝光之后将被蚀刻的、对应于储槽、分离孔道和分离柱的感光胶 506 的某些区域。

现在分别参看图 37A 和 37B 所示的平面图和截面图,在感光胶 506 显影后,除去分别对应于储槽、分离孔道和分离柱的感光胶中的曝光区 508、509、510,且底层氧化硅层 502 开放,而未曝光的区域仍受感光胶 506'的保护。氧化硅层 502 的曝光区域 508、509、510 然后由对保护性感光胶 506'具有高度异向性和选择性的氟基等离子体蚀刻,直至到达硅基片 500。在氧化等离子体或者活性氧化化学浴,诸如过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 活化的硫酸 ( $H_2SO_4$ ) 浴中,去掉余下的感光胶。

如图 38 的截面图所示,储槽 410、分离孔道 412 和分离孔道 412 中的分离柱 416 由另一氟基蚀刻剂蚀刻垂直在硅分离基片 500 中形成。最好通过公知蚀刻速度下的控制蚀刻时间,使储槽 410 和分离孔道 412 厚度相同。储槽 410 和孔道 412 的同步形成保证了均匀的深度,从而在液体容纳表面没有会阻碍液体流动的间断。储槽 410 和孔道 412 的深度优选在 5-20 微米之间并且更理想的是约 10 微米。能可靠重复进行蚀刻以产生一个达 30:1 的尺寸比例(蚀刻的深比宽)。尽管图中未示出,但任何其它的储槽和/或孔道,不论填充的或者未填充的,都可以用这种蚀刻工序形成。

之后,在氧化硅层 502 和分离基片 500 的储槽侧 503 上的被曝光分离基片 500 上沉积一正性感光胶 506 的膜。接着,通过短波长光的,例如通过具有 365、405 或者 463 纳米波长的蓝光和近紫外线光的光平版曝光工具经掩模有选择地曝光对应于之后将被蚀刻的对应于引入孔道的感光胶。感光胶显影后,对应引入孔道的感光胶的曝光区域被去掉,并且底层分离基片 500 开放,而未曝光的区域仍受感光胶的保护。

现在分别参看图 39A 和 39B 所示的平面图和截面图,然后,由对保护性感光胶具有高度异向性和选择性的氯基等离子体垂直蚀刻基片 500 的曝光区域,直至到达背侧 505 的氧化硅层 504。这样,经过分离基片 500 形成引入孔道 404 的一部分。在氧化等离子体或者活

性氧化化学浴，诸如过氧化氢（ $H_2O_2$ ）活化的硫酸（ $H_2SO_4$ ）浴中，去掉余下的感光胶。然后例如，在氯基等离子体中可通过不带图形的蚀刻去掉背侧 505 上的氧化硅层 504。

另一方面，如图 40A 和 40B 所示，可以通过从基片 500 的储槽侧 503 和背侧 505 进行蚀刻以形成引入孔道 404。在以类似于上述的方式，经过基片 500 的一部分进行垂直蚀刻以形成引入孔道 404 的一部分之后，在分离基片 500 的背侧 505 的氧化硅层 504 上沉积一正性感光胶 512。在背侧 505 上的图形可以与先前形成在分离基片 500 上的图形对齐。由于硅及其氧化物本身对光谱中红外线波长范围的 B 光，即 700-1000 纳米的光是透明的，因此可以通过用红外光从带有图样的储槽侧 503 照亮分离基片 500，而以足够的清晰度区分池侧 503 上仍然存在的图形。因此，可以在所要求的公差内对准背侧 505 的掩模。对准之后，用通过短波长光，例如通过具有 365、405 或者 463 纳米波长的蓝光和近紫外线光的光平版曝光工具、经掩模有选择地曝光之后将被蚀刻的、对应于入口和引入孔道中一个感光胶 512 的区域。

使感光胶 512 显影后，除去对应于入口的感光胶曝光区域 514，以暴露在分离基片 500 的背侧 505 的底层氧化硅层 504，而未曝光的区域仍受感光胶 512 的保护。然后，氧化硅层 504 的曝光区域 514 由对保护性感光胶 512 具有高度异向性和选择性的氯基等离子体蚀刻，直至到达硅基片 500。在之后的氟基硅蚀刻以垂直蚀刻引入孔道背侧部分的过程中，剩余的感光胶能提供附加的掩模。这样就完成了一个贯穿基片的引入孔道 404。在氧等离子体或者活性氧化化学浴，诸如过氧化氢（ $H_2O_2$ ）活化的硫酸（ $H_2SO_4$ ）浴中，去掉余下的感光胶。

引入孔道 404 的直径最好与入口的直径相同。30: 1 的尺寸比上的实际限度限制了蚀刻的入口直径为：对于 300 微米厚度的基片约 10 个微米或大于 10 微米。出于实践上的考虑，入口 406 和引入孔道 404 直径最好约为 100 微米。例如，蚀刻尺寸比提出了一个最小直径，最

好足够大以易于填充储槽 410，且还应足够小以保证表面张力来防止液体漏出储槽 410。

另一方面，引入孔道和入口可以都通过从分离基片 500 的背侧 505 蚀刻形成。在难于用感光胶满意地覆盖分离柱 416 时，这一方法则是优选的。进而，根据装置的应用，例如外部样品发送装置、希望的基片处理装置、与其它装置的对接、片基或者非片基的和/或片的包装考虑等等，其可能是所希望的。参照图 41 的截面图，在储槽、分离孔道和分离柱在分离基片 500 中被蚀刻后（图 38），在分离基片 500 的背侧 505 上的氧化硅层 504 上沉积一正性感光胶 516 的膜。可以通过从带有图形的储槽侧 503 用红外光照亮分离基片 500，可使在背侧 505 上的图形与先前形成在分离基片 500 的储槽侧 503 上的图形对准，如以上所述。对准之后，用通过短波长光，例如具有 365、405 或者 463 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具、经掩模有选择地曝光之后将被蚀刻的，对应于入口的感光胶 516 区域。

在感光胶 516 显影后，去掉对应于入口的感光胶 516 的被曝光区域 518，以暴露底层分离基片 500 的背侧 505 的氧化硅层 504。然后，氧化硅层 504 的曝光区域 518 由对保护性感光胶 512 具有高度异向性和选择性的氟基等离子体蚀刻，直至到达到硅基片 500。剩余的感光胶保留在适当的位置处，以便在蚀刻贯穿硅分离基片 500 期间提供附加的掩模。

现在参照图 42 的横截面积，通过另一氟基蚀刻，经硅分离基片 500 垂直形成引入孔道 404。通过蚀穿分离基片 500 达到储槽 410 能完成引入孔道 404。这样，引入孔道 404 伸过在分离基片 500 的背侧 505 上的入口 406 与储槽 410 之间的分离基片 500。在氧等离子体或者活性氧化化学浴，诸如过氧化氢（ $H_2O_2$ ）活化的硫酸（ $H_2SO_4$ ）浴中，去掉余下的感光胶。

### 表面钝化和液体绝缘用的氧化

如图 43 的截面图所示，通过使硅基片 500 在氧化环境中承受高温，在整个硅基片上生成一氧化硅层 522。例如，对于厚度大于约几百个纳米的氧化硅，氧化环境可以是一个通过氧化氢气产生的超纯蒸汽，或对于用于厚度大约几百个纳米或小于几百个纳米的氧化硅可以是纯氧。在整个硅基片 500 表面上的氧化硅层 522 使硅基片 500 与孔道中的液体电绝缘，并且允许在储槽和分离孔道出口之间、储槽和分离孔道附近的分离孔道的未填充部分之间施加和保持不同的电位以便于填充储槽，及/或沿液体流通过径的其它点之间施加和保持不同的电位。进而，氧化提供了一个相对于裸露硅表面无活性的表面，从而导致表面钝化。

整个硅表面都被氧化以形成其厚度可以经选择氧化温度和时间控制的氧化硅。可以选择氧化硅的最终厚度以提供装置中提供希望的电绝缘度，这里较厚的氧化硅层提供较大的耐电击穿性。

光印刷和反应离子蚀刻限制了分离柱直径和柱间间隔的布局结构应大于约 1 微米。然而，因为热氧化处理要消耗 0.44 微米的硅以形成每 1 微米的氧化硅，因此，热氧化处理产生了体积膨胀。这种体积膨胀可以用于使分离柱 416 之间的间隔减小至亚微米的尺寸。例如，通过大约 1.5 微米的配置柱间间隔，产生 1 微米氧化膜或层的氧化会产生约 0.5 微米的最近相邻间隔。进而，因为氧化处理是受充分控制的，因此分离柱尺寸，包括柱间间隔，可以在亚微米的数量级以高产量方式可复制地形成。

图 44A、44B 和 44C 说明了制造的液相色谱装置中部分的扫描电镜照片和结构布局。图 44A 表示在分离孔道中，储槽和分离柱的一部分的结构布局，这里分离柱具有矩形的截面形状。图 44B 表示在分离孔道中分离柱的一部分的结构布局，这里分离柱有圆形的截面形状，并且直径和柱间间隔约为 1 微米。图 44C 说明分离孔道一部分中的分

离柱的结构布局，分离柱有方形的截面形状，并且直径和柱间间隔约为 1 微米。

在一个变种中，填充液体储槽的入口和引入孔道可以于生成一层氧化硅 525 后在盖基片 524 的整个表面上形成，而不是在基片 500 中形成。如图 45 中所示，盖基片 524 可以粘合在分离基片 500 的储槽侧 503 上。入口 406' 和引入孔道 404' 可以在与储槽 410 对准之后形成在盖基片 524 中。通过利用光印刷限定入口图形以及用于产生入口和穿过盖的引入孔道的反应离子蚀刻可以用与上述相同或相似的方式形成入口 406' 和引入孔道 404'。盖基片 524 再次在氧化环境中承受高温，以在引入孔道 404' 上生成一层氧化硅 522。进而，引入孔道 404' 可以从盖基片 524 的一侧或两侧形成。如果引入孔道 404' 从盖基片的两侧形成，那么盖基片 524 可以在形成孔道 404' 后和孔道表面氧化之后粘合到基片 500 上。将入口限定在作为储槽和分离孔道的整个液相色谱装置上的优点是，在无需用于经限定在基片背侧上的入口填充储槽的情况下，基片 500 的背侧不含任何零件，这样便可以结合至保护性包装上。

#### 用于液流控制的金属化

图 46A-46B 描述储槽、填充电极、出口电极以及把电极连接到盖基片 526 的结合垫的导线的形成，基片 526 最好包括玻璃和/或硅。图 46A-46B 所示的盖基片 526 不设有入口或者引入孔道，虽然这里所述的金属化处理可容易地适用于提供入口和引入孔道的盖基片。

如分别在图 46A 和 46B 的平面图和截面图所示，在盖基片 526 上沉积导电材料之前，以所述相似的工艺，使盖基片 526 的整个表面在氧化环境中受热氧化处理，以产生一氧化硅层 528。在盖基片 526 含有玻璃时不进行这种氧化。

氧化硅层 528 提供一个在其上可以形成导电电极的表面。氧化硅

层 528 的厚度可以通过选择氧化温度和时间控制，并且可以选择最终厚度以在装置中提供希望的电绝缘度，这里较厚的氧化硅层提供较大的耐电击穿性。氧化硅层 528 使全部电极与盖基片 526 电绝缘，并且把液相色谱装置的储槽和孔道中的液体与盖基片 526 绝缘。使液体与盖基片 526 绝缘的能力补充了在分离基片中经氧化提供的绝缘，并且保证了把液体与分离基片和盖基片 526 形成完全的电绝缘。液样与两个基片的完全电绝缘允许在液流孔道中空间分开位置之间施加电位差，从而可以控制通过经此孔道的液流。

在利用氧化剂，如过氧化氢（ $H_2O_2$ ）活化的硫酸（ $H_2SO_4$ ）氧化后，清洁盖基片 528。然后，把盖基片 528 彻底漂洗，以消除有机污染物和颗粒。一层诸如铝之类的导电材料 530 可以通过如直流电磁控管喷涂这样的任何适宜方法沉积。铝的厚度优选约为 3000 埃，尽管图中所示为了表达清楚厚度大得多。尽管在这里所述的制造过程中使用的是铝，但任何各类高度导电的材料，如其它金属、金属复层、硅化物、导电聚合物、和导电陶瓷如氧化铟锡（ITO）都可以用于电极。满意附着所用的表面准备可根据使用的特定材料而不同。例如，氧化硅层 528 提供一个铝电极可以粘附于其上的表面，而铝一般不能很好地粘合在天然硅上。

然后使一个正性感光胶 532 膜附着在导电材料的表面上。通过短波长光，例如通过具有 365、405 或者 436 纳米波长的蓝光或近紫外线光的光平版曝光工具、经一个掩模有选择地曝光将要被蚀刻的、对应于电极周围区域（如图所示）和导线及结合垫的一个感光胶层 532。

感光胶 532 显影后，去掉被曝光的感光胶区域，留下朝底层铝导电层 530 的开口，而分别相应于储槽、填充和出口电极的未曝光区域 534, 536, 538, 以及导线、和结合垫仍受感光胶 512 保护。对于适合的特定导电材料，导电电极、导线结合垫等可以通过湿化学蚀刻或反应离子蚀刻等方法蚀刻。蚀刻对底层氧化硅层 528 具有选择性或者

由蚀刻时间和速度确定，终止于达到氧化硅层 528。在氧等离子体或者丙酮等化学浴中，去掉余下的感光胶。因此，所述制造过程按照在掩模中设计的图形能得到物理上和电气上分开的导电电极、电线和结合垫的岛。

盖基片可以大于分离基片，从而能够为结合垫和/或直接为电极提供孔道以对电极施加势电压。如图 46C 所示，盖基片 526' 大于分离基片，以便分离基片相对于盖基片 526' 只伸到虚线 540。导电引线，如连金属线 542、544 和 546 分别从储槽，填充和出口电极 534、536、538 伸出，并能够对电极施加电压。

另一方面，可以从各个电极至其它不带图形的分离基片区域形成金属引线，以便形成在盖基片中且通过化学蒸发沉积（VCD）、用导电材料填充的贯穿基片的进入孔道允许通向电极。作为化学沉积的一种变形，使贯穿基片的进入孔道的侧壁倾斜，例如通过 KOH 蚀刻，以方便在其上连续沉积导电材料，从而提供一个从分离基片到可以被施加势电压的盖基片顶部的电连续性孔道。在这些变形中，分离基片和盖基片可具有相同尺寸。

尽管电极最好被设置在盖基片的表面上，但也可通过对上述制造工艺进行适当的修改而使电极交替和/或另外设置在分离基片上。例如，在这样一种变形中，储槽的侧壁最好不与底壁成 90 度角，并且通过例如湿化学氢氧化钾（KOH）至少局部被蚀刻形成。倾斜的储槽侧壁允许在其上沉积导电材料。在另一种变形中，电极还可以由半导体制造领域中所公知的镶嵌工艺形成。镶嵌工艺提供一个平表面的优点在于，无需由结合线或者结合垫产生的上升和下降的表面构形，从而有助于结合分离基片和盖基片，如下文所述。

上述液相色谱装置的制造过程可以方便的适用于并且可适于同时制造包括多个液相色谱装置的整体系统，所述整体系统包括：多个储



槽和/或多个分离孔道，如在以上的对单个整体基片的说明所述。

另外，尽管对制造单个液相色谱装置进行了制造过程的说明，但所述制造过程还有助于允许批量平行加工相似的装置。然后，将通过在一个单片上批量平行加工制造的多个液相色谱装置或者系统切割或者以其它的方式分离成多个装置或者系统。

尽管液相色谱装置的控制在上面说明为含有储槽、填充和出口电极，但通过改进布局结构可提供并易于制造出与液体孔道中液体电接触的这些和/其它电极的任意适当的组合。进而，任何或者所有的电极都可以附加或者交替地设在分离基片中。通过修改制造过程以包括与以上在盖基片中形成电极所说明的步骤相似或者相同的辅助步骤形成电极。

把盖基片粘合到分离基片上

如以上所述，盖基片最好通过任何适当方法紧密地结合在分离基片上，以限制和绝缘液相色谱装置中的液体。硅之间或者玻璃与硅之间结合的例子包括阳极结合、硅酸盐结合，低共熔结合和熔合结合。

例如，为了通过阳极结合把分离基片结合到玻璃盖基片上，应将分离基片和盖基片加热到约 400°C，并施加 400-1200V 电压，以分离基片选作阳极（较高的电压）。另外，因为所需的结合电压取决于表面氧化的厚度，因此，希望在结合处理之前去掉氧化膜或层 505，以降低需要的结合电压。氧化膜或层可以通过例如，在氯基等离子体中进行不带图形的蚀刻而被去掉。蚀刻连续地进行直至整个氧化层都被去掉，并且过蚀刻的程度是不重要的。因此，蚀刻是容易控制的和高产出的。

任何这些结合方法中的关键问题包括对准分离和盖基片中的零件以保证在结合后液相色谱装置的正确功能，和结合垫和/或金属线之类

的导电引线的布局结构设置，从而电极（如果有）可以从液相色谱装置的外侧够得着。另一个关键的问题是由制造过程产生的布局结构，它可以兼顾紧密封闭分离和盖基片的结合方法的能力。例如，由金属线或者垫给出的表面布局结构中的上升和下降特别难于绕之形成密封，因为硅或玻璃不易于变形以符合金属线或者垫的形状，所以在金属和氧化物之间会留下空隙。

把液相色谱和电喷射装置集成在一个片上

图 47 的截面图描述了一个液相色谱-电喷射系统 600，其包括：一个与本发明电喷射装置 620 结合成一体的本发明的液相色谱装置 602，以便在液相色谱装置 602 的出口 614 与电喷射装置 620 之间形成一个均匀的对接。单体式集成系统 600 使排出液相色谱装置 602 的出口 614 的液体能够在片地发送到电喷射装置 620 的入口 622，以产生电喷射。

如图 47 所示，液相色谱装置 602 的入口 606 和引入孔道 604 与电喷射装置 620 一起形成在盖基片 608 上。另一方面，液相色谱引入口和引入孔道可以形成在分离基片上。

在电喷射入口 622 处的液体处于在液相色谱出口 614 附近、被施加在分离孔道 612 的出口电极 610 上的出口电压下。因此，不需要电喷射入口电极。

单体式集成系统 600 的优点在于：使额外液体体积降至最小或使之消除，以便减小不希望的如由反应和/或混合引起的液体改变。单体式集成系统 600 还提供的优点在于：消除在显微水平下不可靠操作和连接部件的需要，并且通过把液体限制在一个集成系统中，可使液体泄漏降至最小或使之消除。

单体式液相色谱-电喷射系统 600 可以用于把液样输送至质谱仪

的采样入口中。在保持在相对于喷射喷口 624 适当的电压时，电质谱仪的采样入口可以在电喷射过程中起引出电极的作用。液相色谱-电喷射系统 600 可被设置在距离质谱仪的采样入口 10 毫米内以有效地从喷射喷口 624 引出液体。

#### 在一个单片上的多个液相色谱-电喷射系统

多个液相色谱-电喷射系统 600 可以形成在一个单片上以向一个公共点发送多个样品以便进行之后的顺序分析。例如，图 48 描述在一个单片 650 上的多个液相色谱-电喷射系统 600 的平面图，而图 49 描述系统 600 中区域 A 的详图，其中分离孔道用部分剖视图表示，并且为了表现清楚未画出凹陷的部分。如图所示，电喷射装置 620 的多个喷口 624 可以在单片 650 中心附近、绕直径较小的圆周径向设置。电喷射喷口和液相色谱孔道的尺寸限制了多个喷口设置在多重系统片 650 上所处的半径。例如多重系统片可设有 96 个宽度 50 微米的喷口置于直径 2 毫米的圆周上，这样在每对喷口之间的间隔约为 65 微米。

另一方面，一个没有液相色谱装置的多个电喷射装置阵列可以在一个单片上形成用之后的顺序分析对一公共点发送多个样品。这些喷口可以类似地在一个芯片中心附近、绕直径较小的圆周径向设置。在一个单微片上的电喷射阵列可以上游与多个制造在一个单微片上的如分离装置这样的液体发送装置整合成一体。例如，微液相色谱柱的径向分布阵列的径向分布的出口阵列可以与电喷射装置中径向分布的入口形成一体以使喷口排列在质谱仪口附近的一个小半径上。因此，电喷射装置可以用于多重样品的快速顺序分析。然而，根据特定的应用和/或下游质谱仪（或其它下游装置）的能力，多个电喷射可以一次或同时用一个，或者使用全部或部分电喷射装置，以产生一个或一个以上的电喷射。换言之，多个电喷射装置可以平行地、交错地、或个别地使用。

单一式多系统片 650 可以全部制造于硅基片上，因此利用上述设

计完善的硅加工技术。这样的加工技术允许单一式多系统片 650 能够被经济地制造出，从而符合用作消除样品交叉污染的一次性装置的成本性能要求。而且，因为液相色谱-电喷射系统的尺寸和位置是由布局结构决定而不是由加工决定的，因此该布局结构适用于在一个单片上制造多个液相色谱-电喷射系统。

### 多重系统片与质谱仪的对接

电喷射喷口 624 在多重系统片上的径向分布阵列可以通过把喷口设置在采样口附近而与质谱仪的采样口对接。电喷射喷口 624 的紧密径向构形允许其紧靠质谱仪附近设置。

可以使多重系统片 650 相对于采样口旋转以在采样口附近设置一或以上的电喷射喷口。然后，可以对一个或一个以上的喷口施加适当的电压进行电喷射。另一方面，多重系统片 650 可以相对于质谱仪的采样口固定，从而适宜设置聚集在一较小半径中的所有喷口以进行电喷射处理。显然，消除喷口重新设置的需要允许单体式多系统片的高度可复制性和快速对准并能提高分析速度。

在由施加至电喷射装置 620 中适宜电极的电压控制时，电喷射装置 620 中的一个，一些或全部径向分布的喷口 624 可同时、顺序或随机产生电喷射。

尽管说明了本发明的特定实施例，但应当理解在不偏离权利要求书所规定的本发明精神和范围的情况下，可对其进行修改。

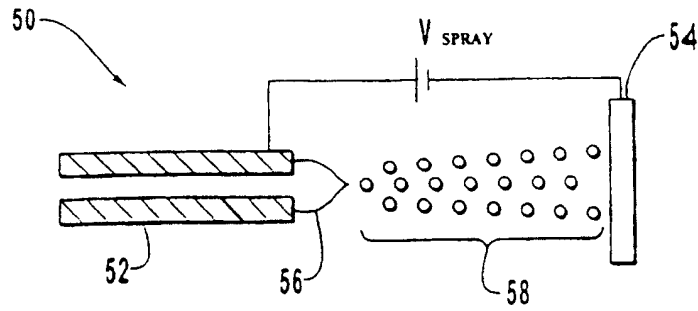


图1

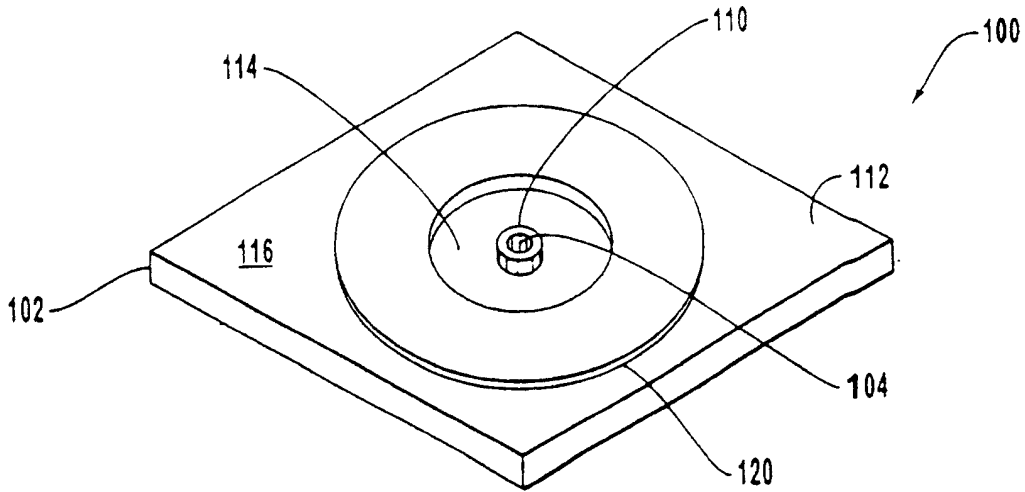


图2

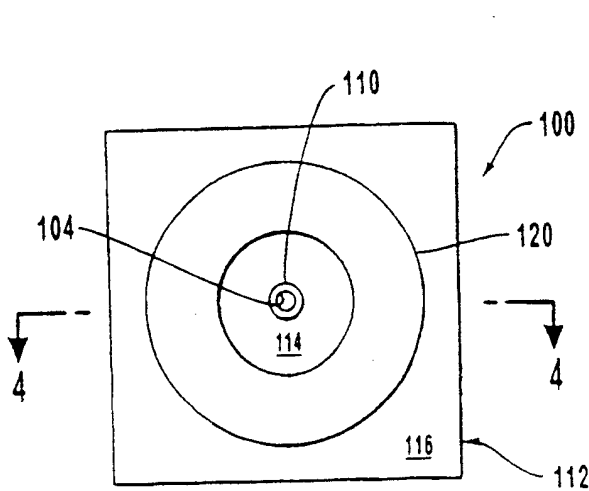


图3

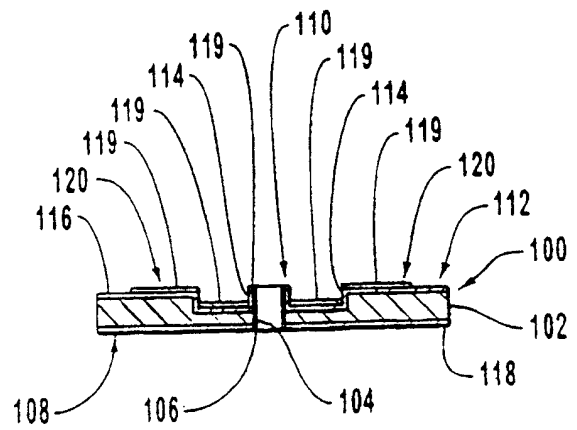


图4

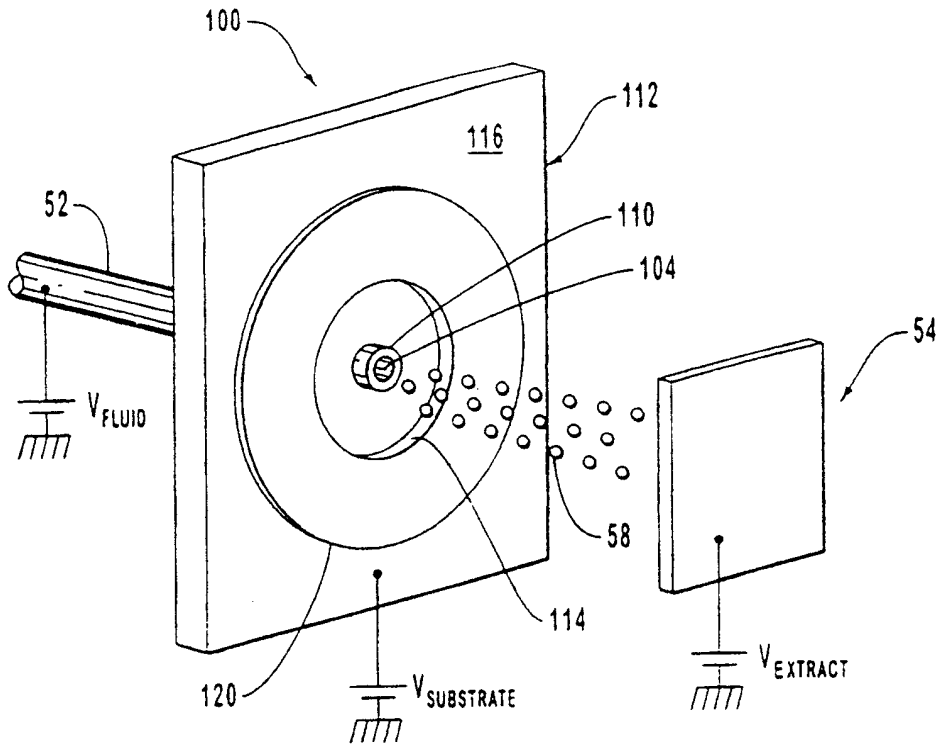


图5

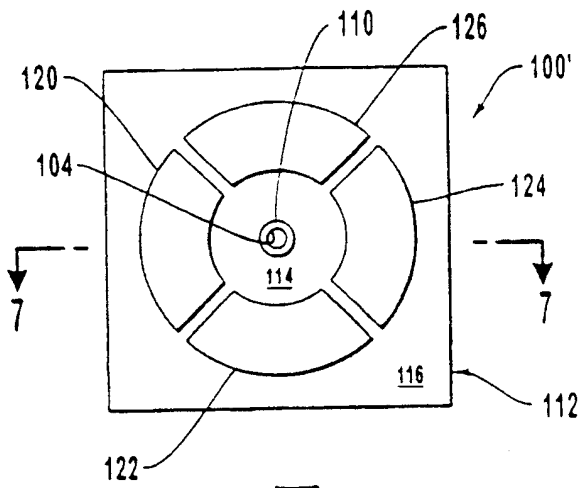
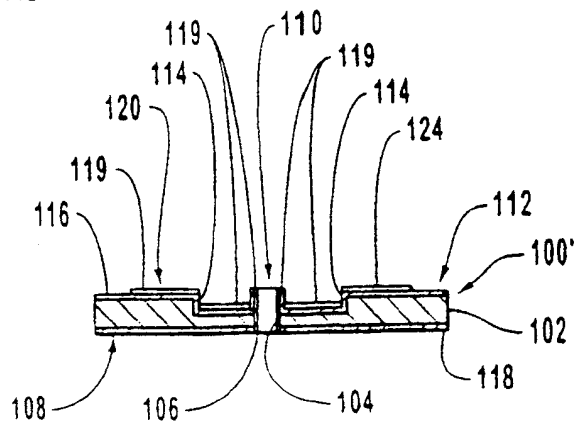


图6

图7



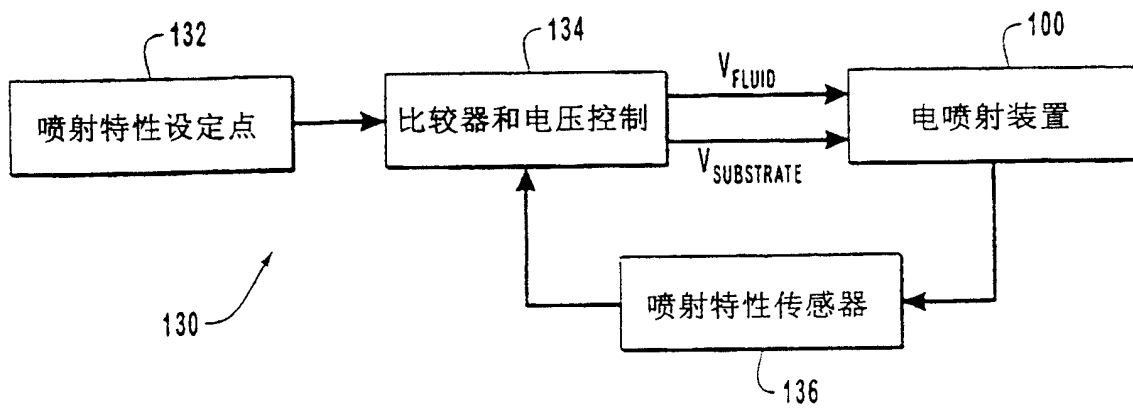


图8

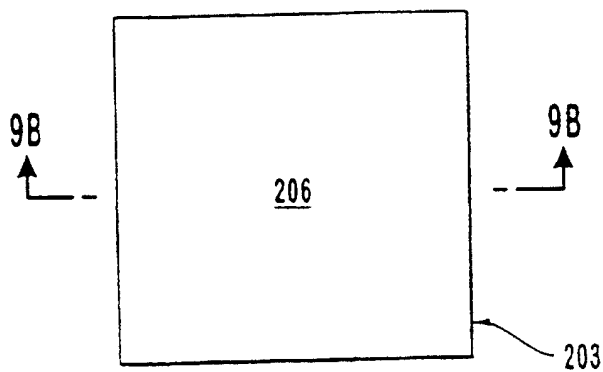


图9A

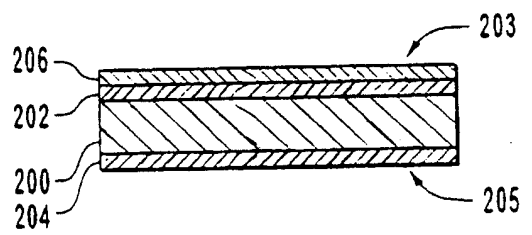


图9B

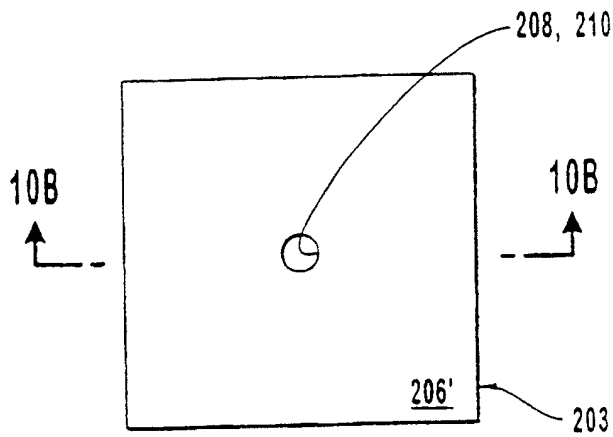


图10A

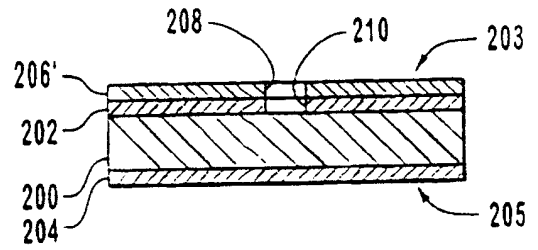


图10B

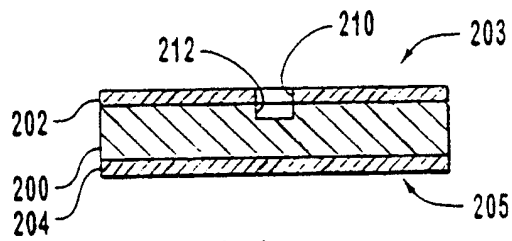


图11

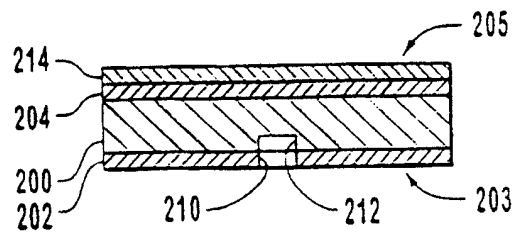


图12



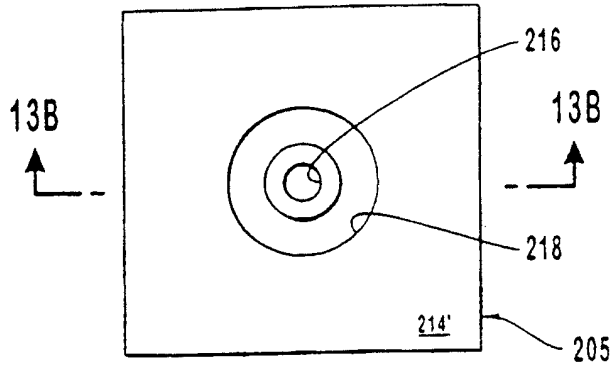


图13A

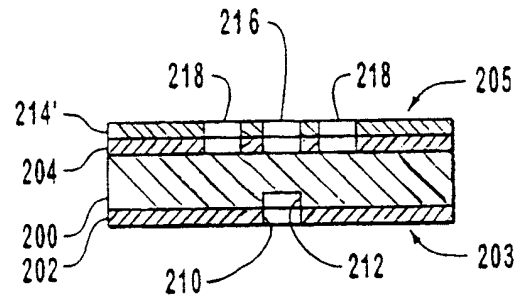


图13B

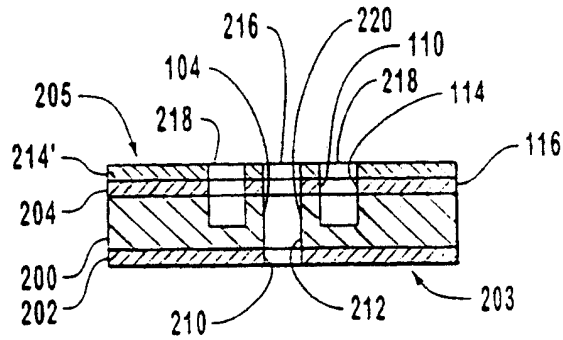


图14

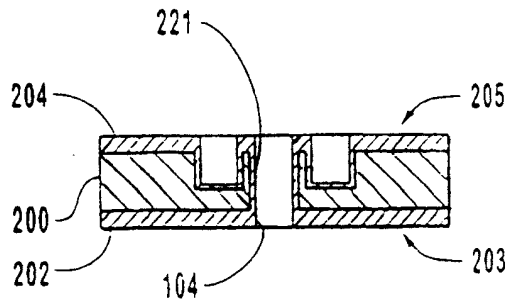


图15

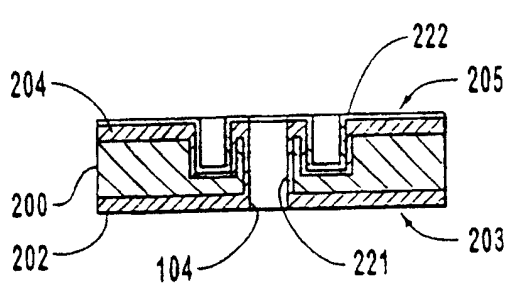


图16

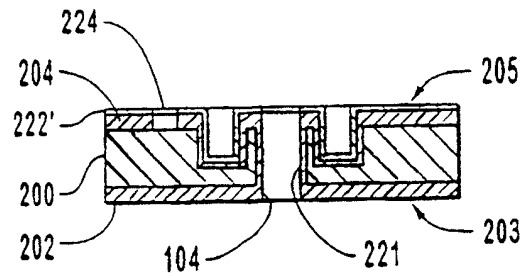


图17

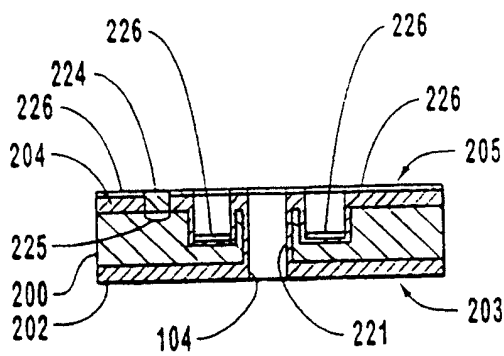


图18

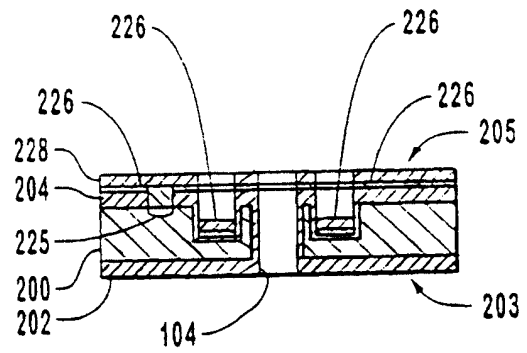


图19

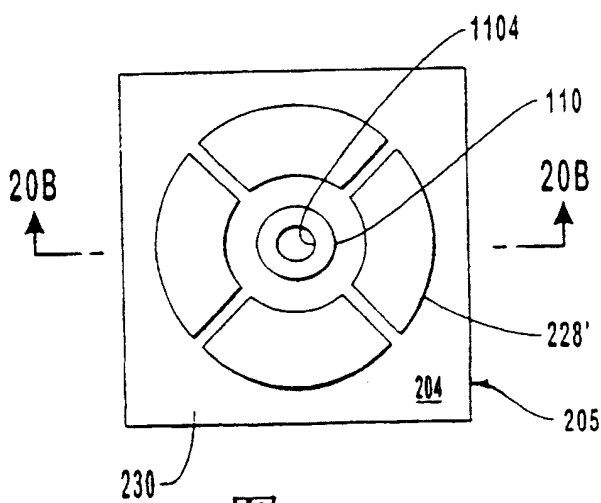


图20A

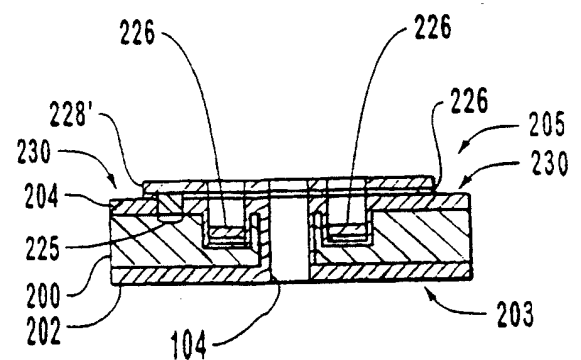


图20B

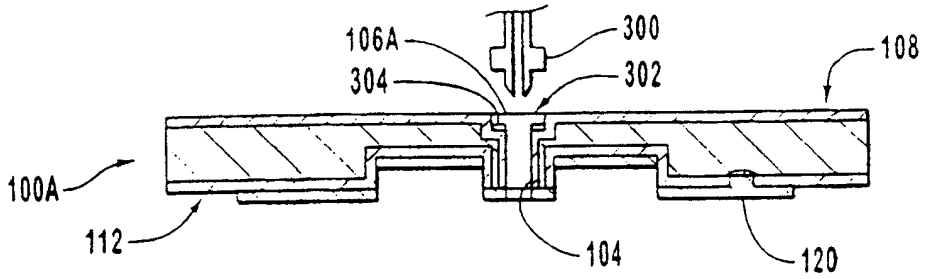


图21A

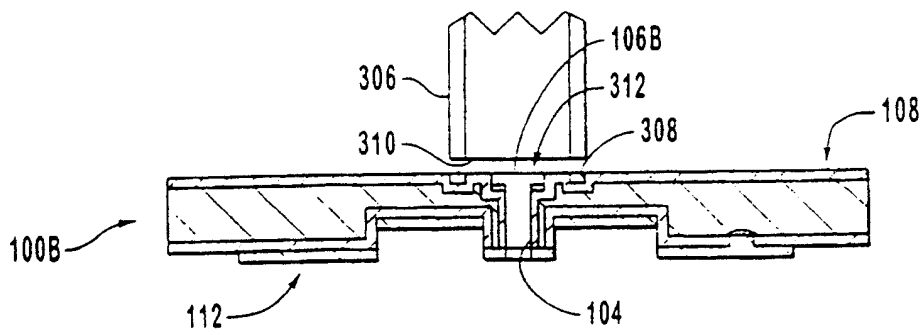


图21B

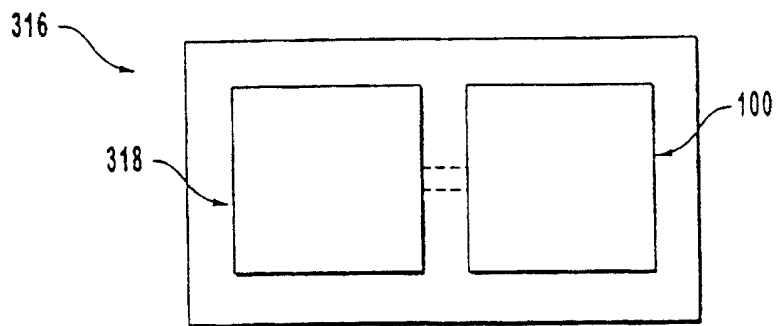


图22

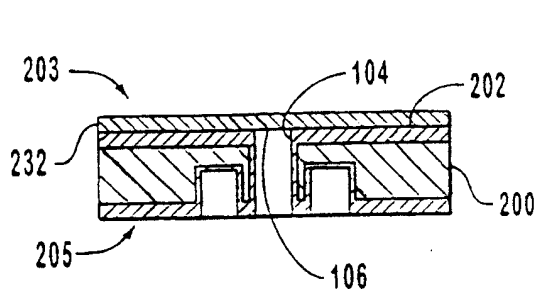


图20C

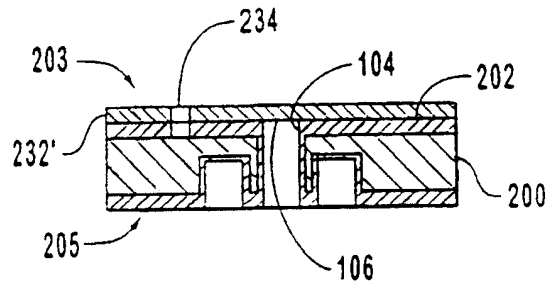


图20D

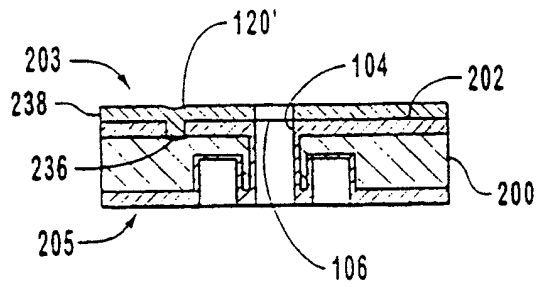


图20E

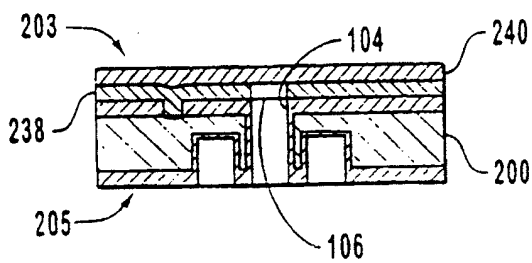


图20F

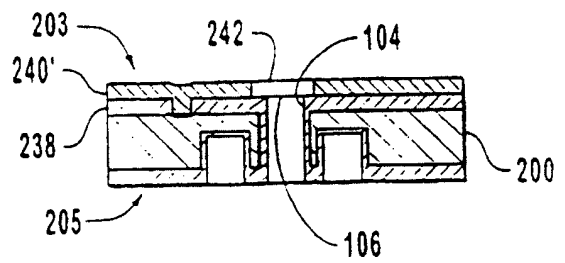


图20G

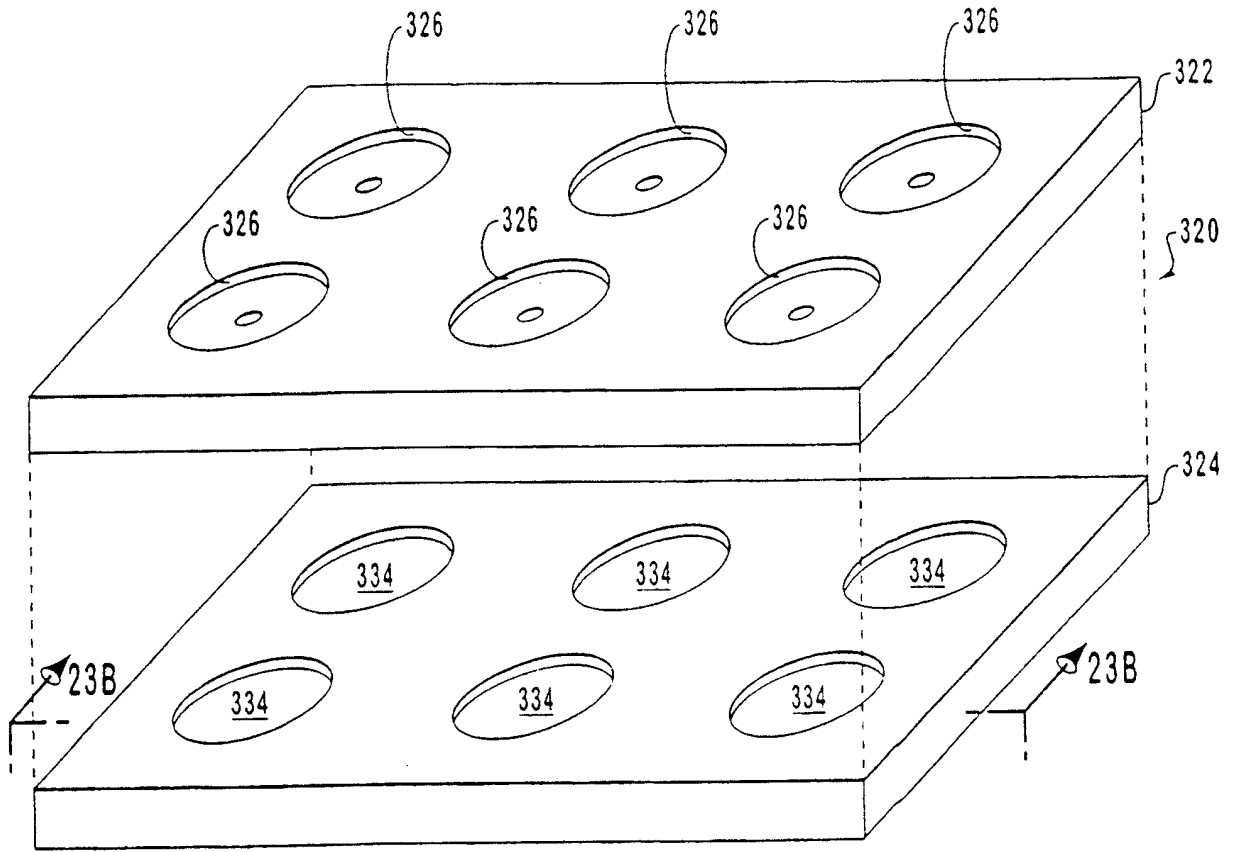


图23A

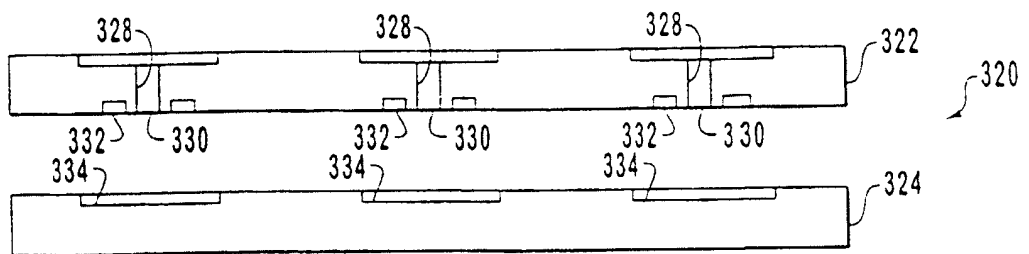


图23B

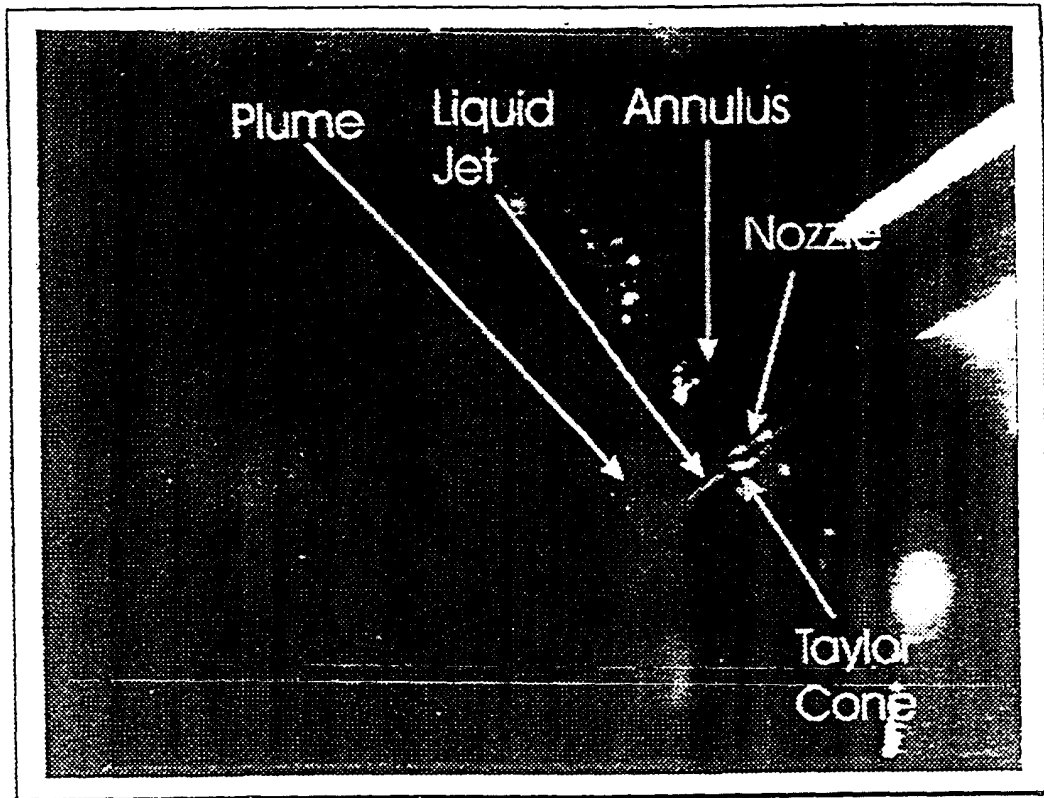


图24A

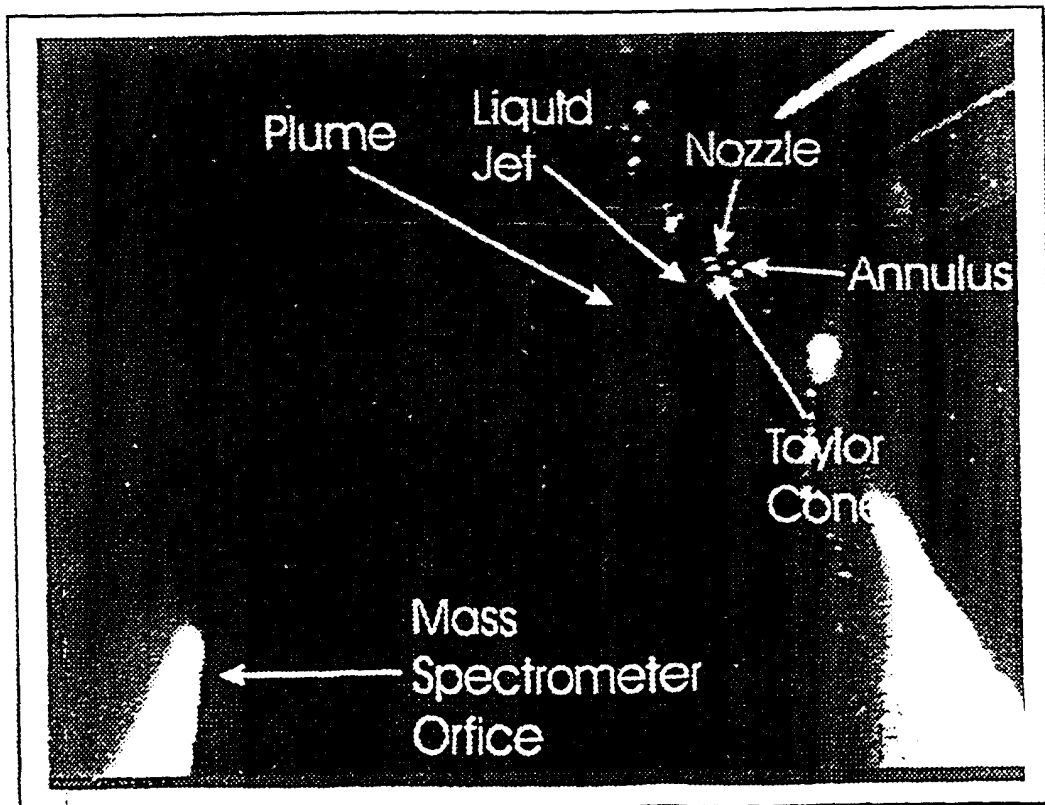


图24B

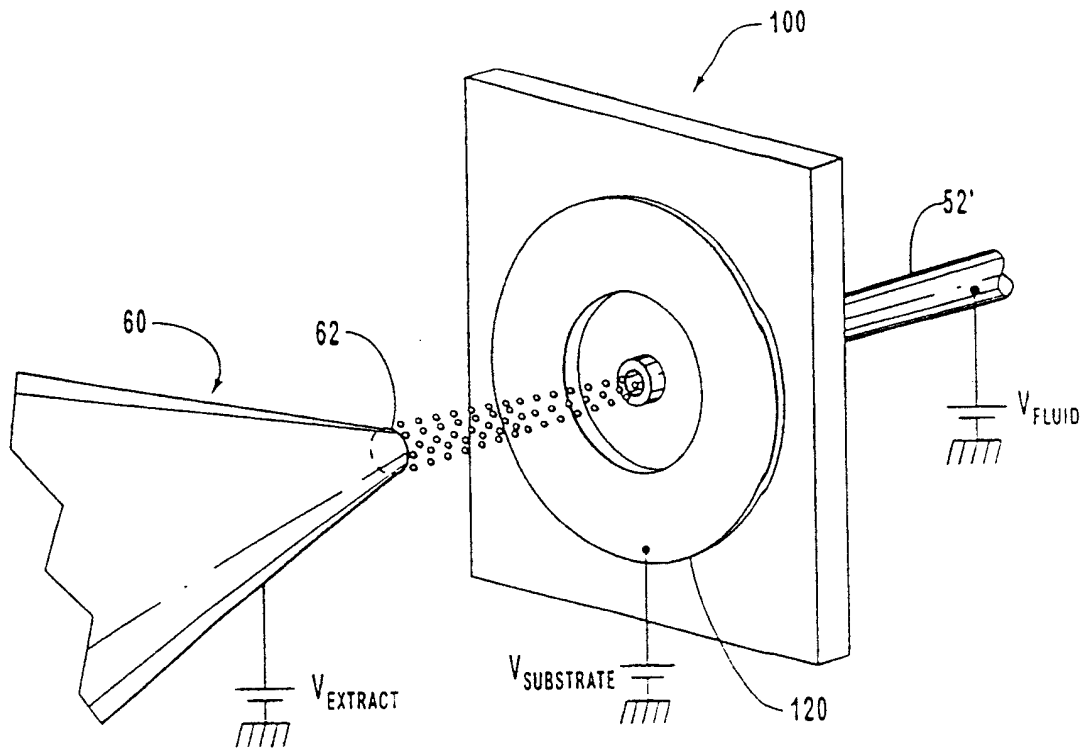


图24C

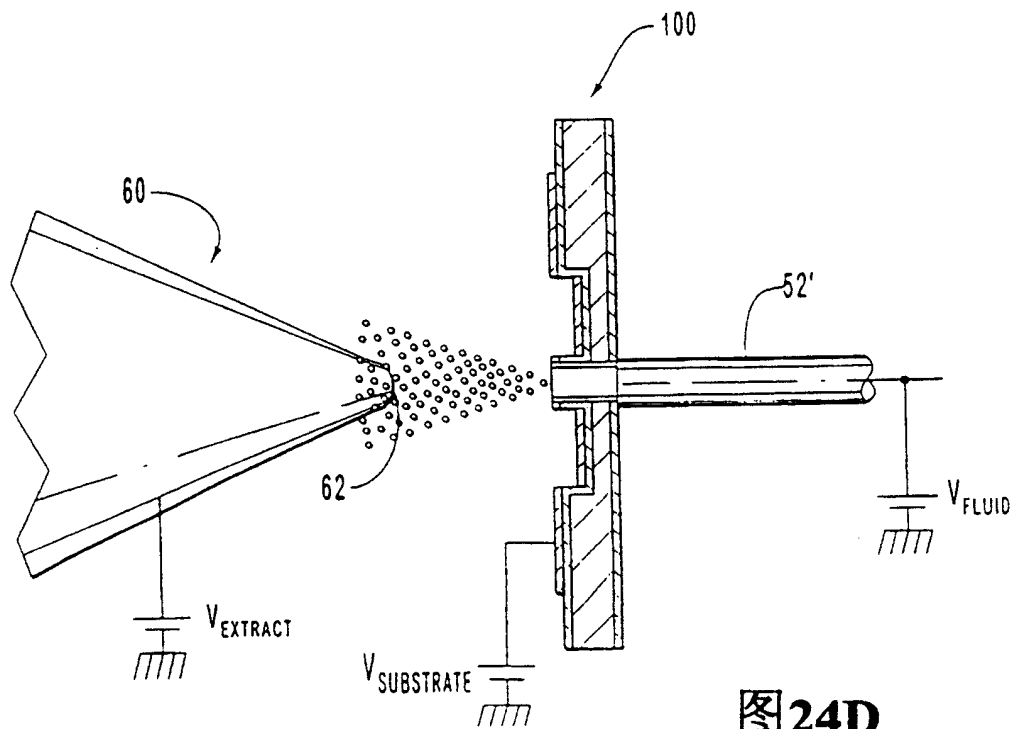


图24D

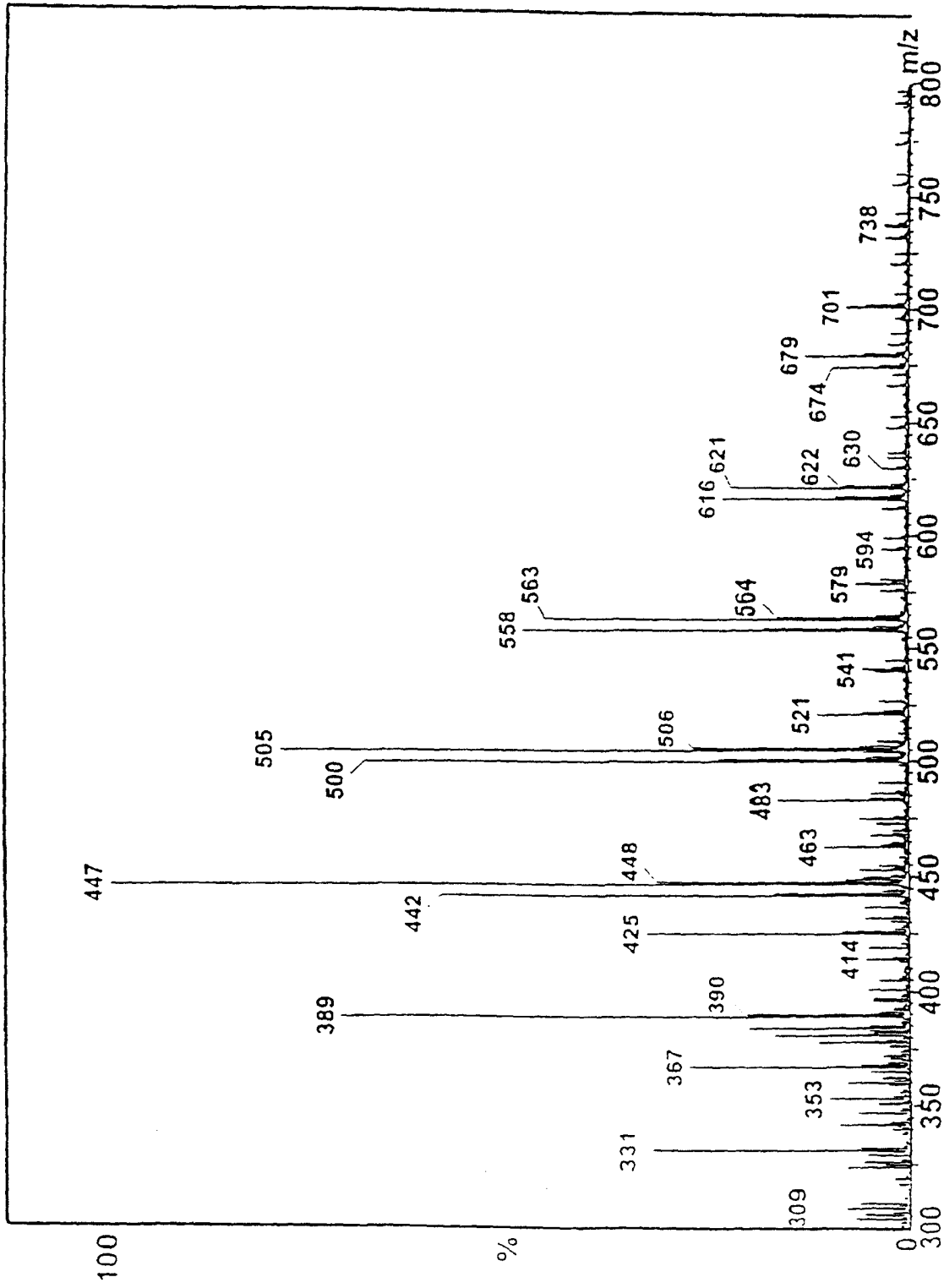


图 24E



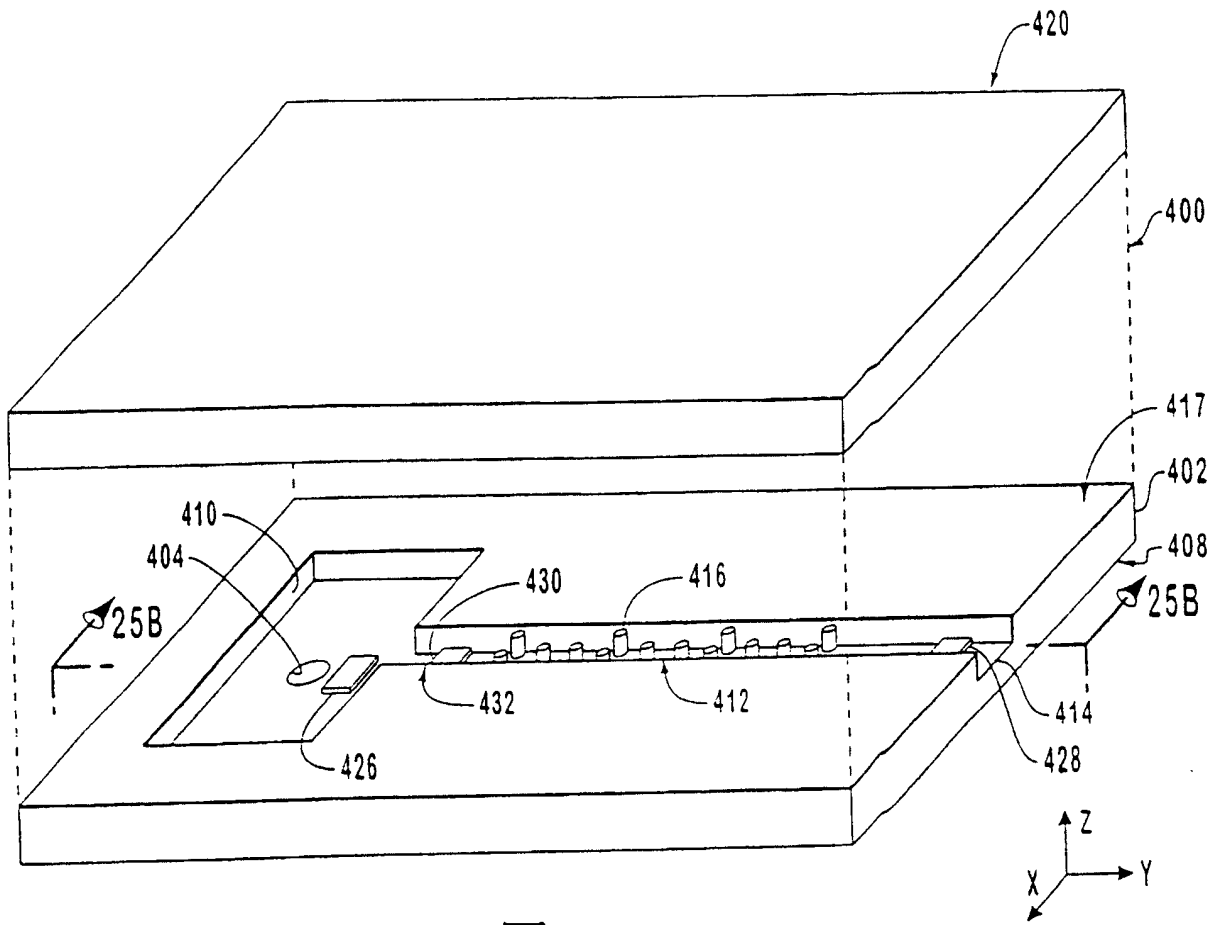


图25A

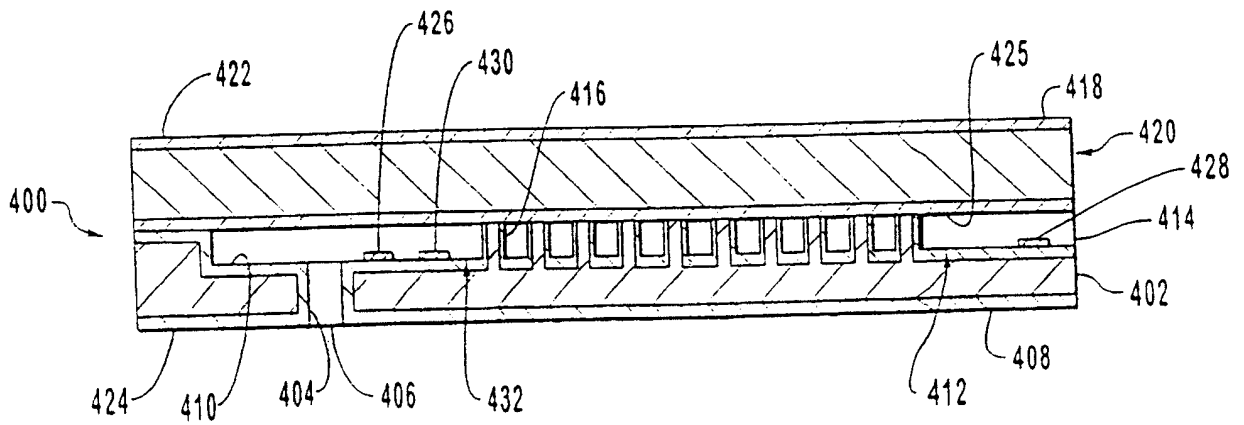


图25B

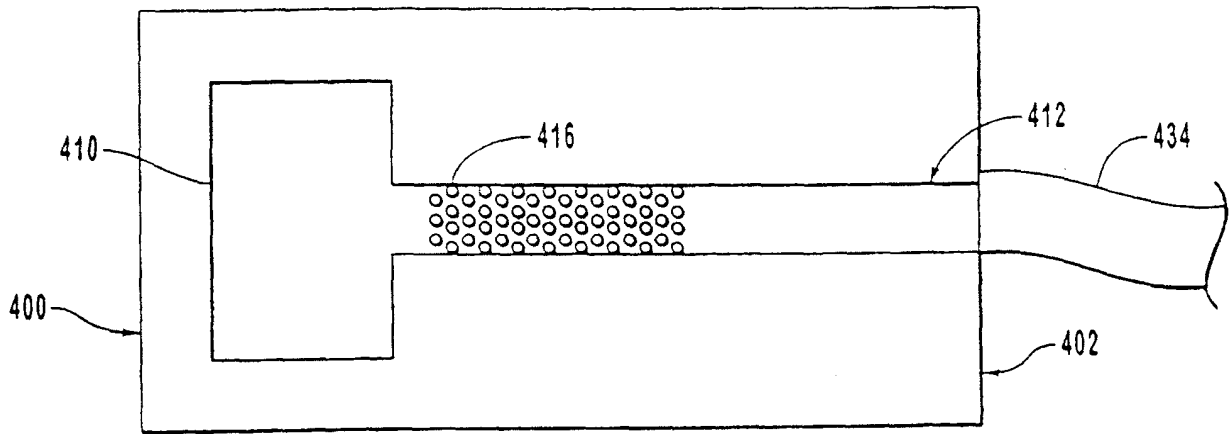


图26

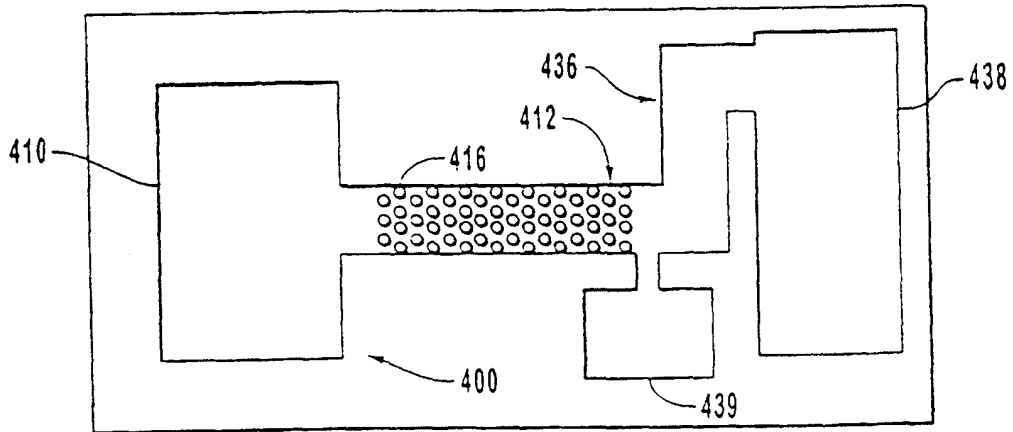


图27

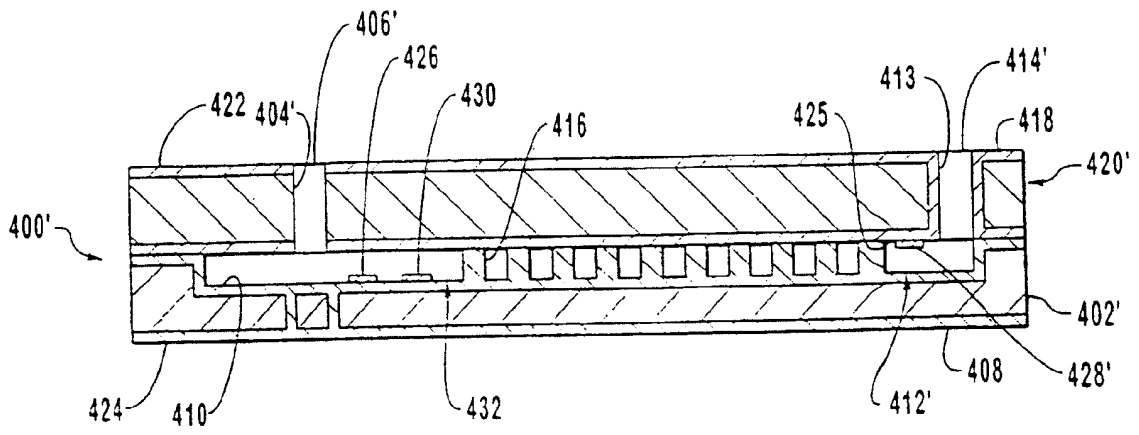


图28

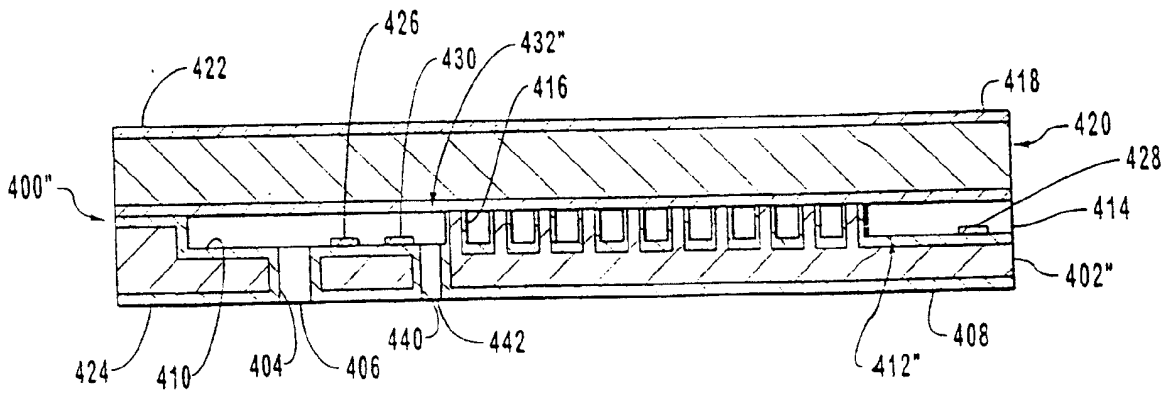
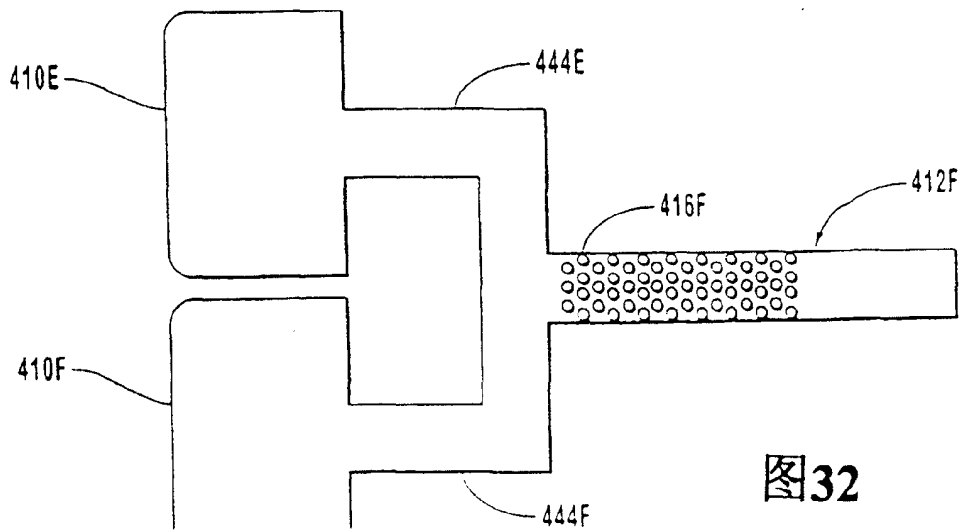
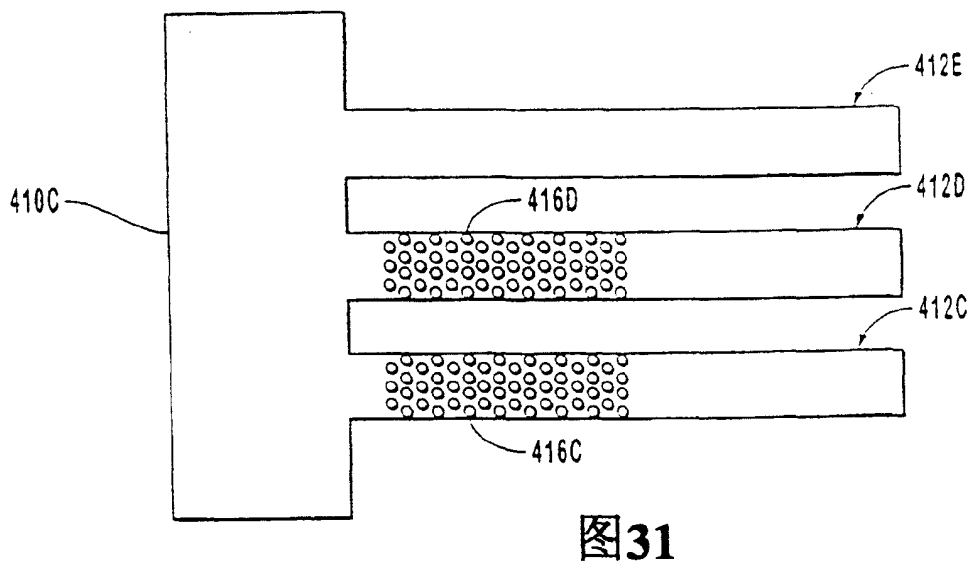
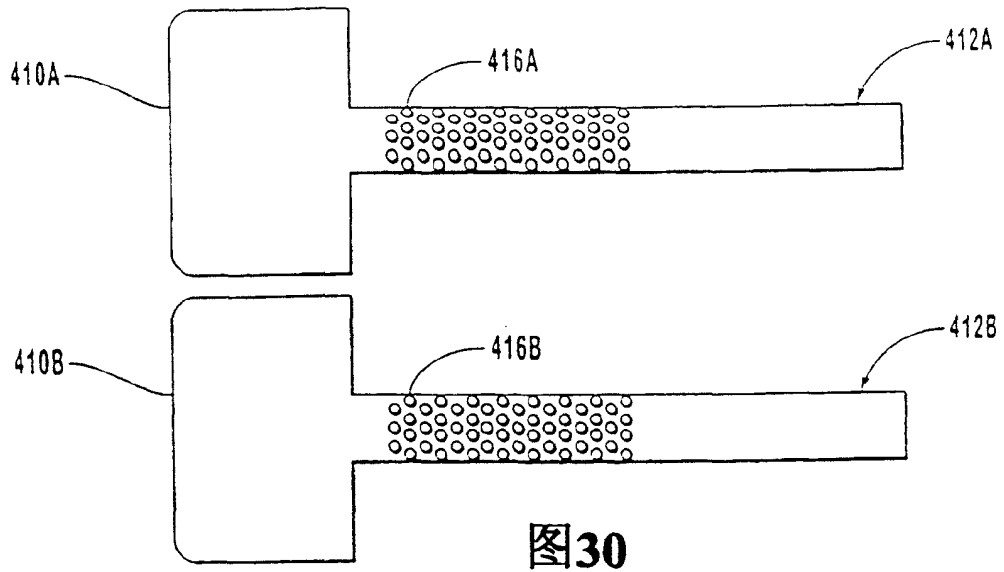


图29



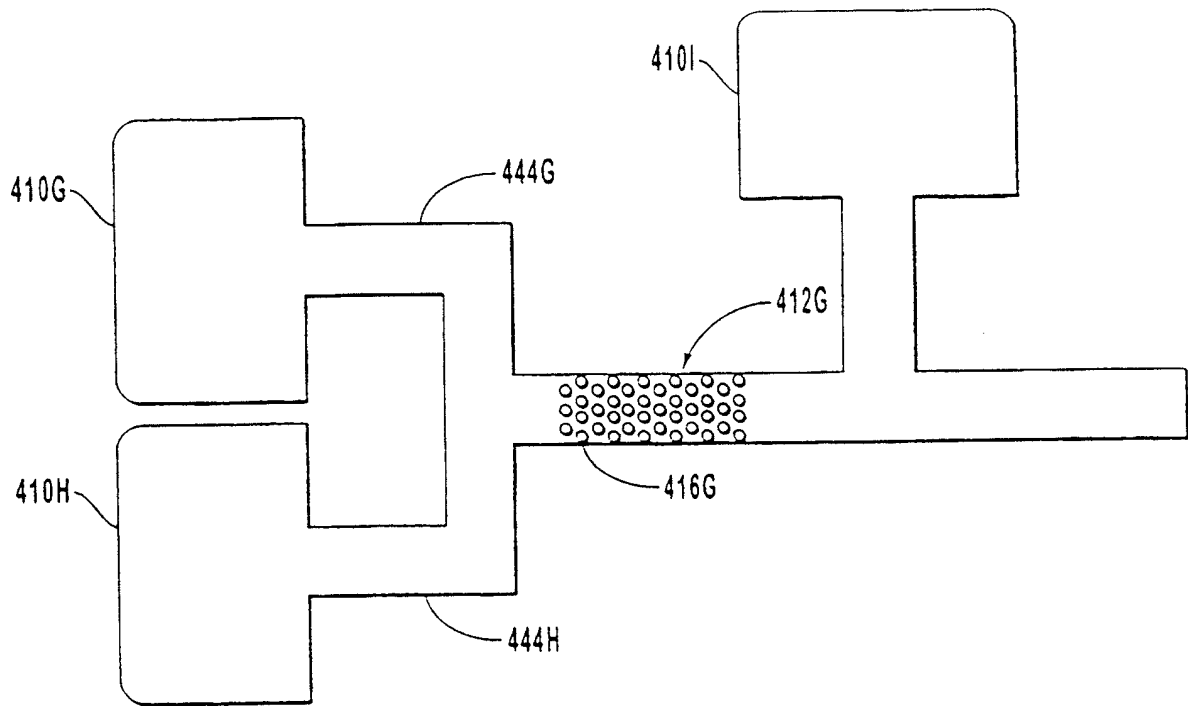


图33

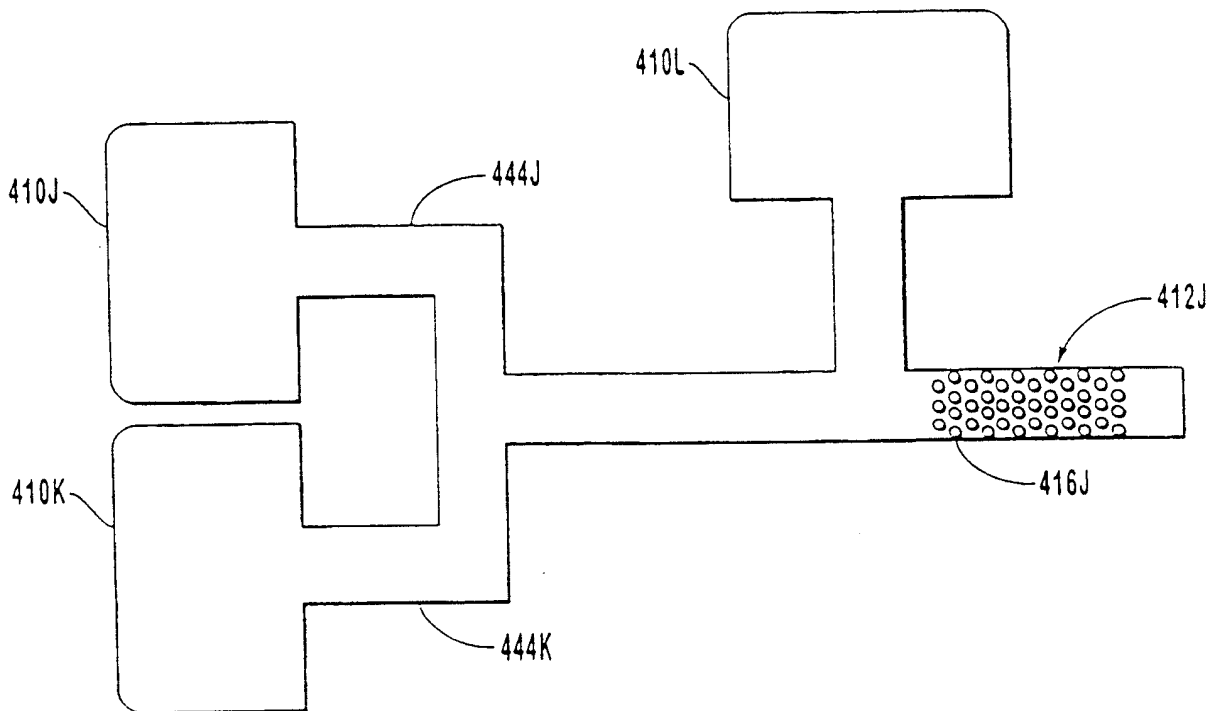


图34

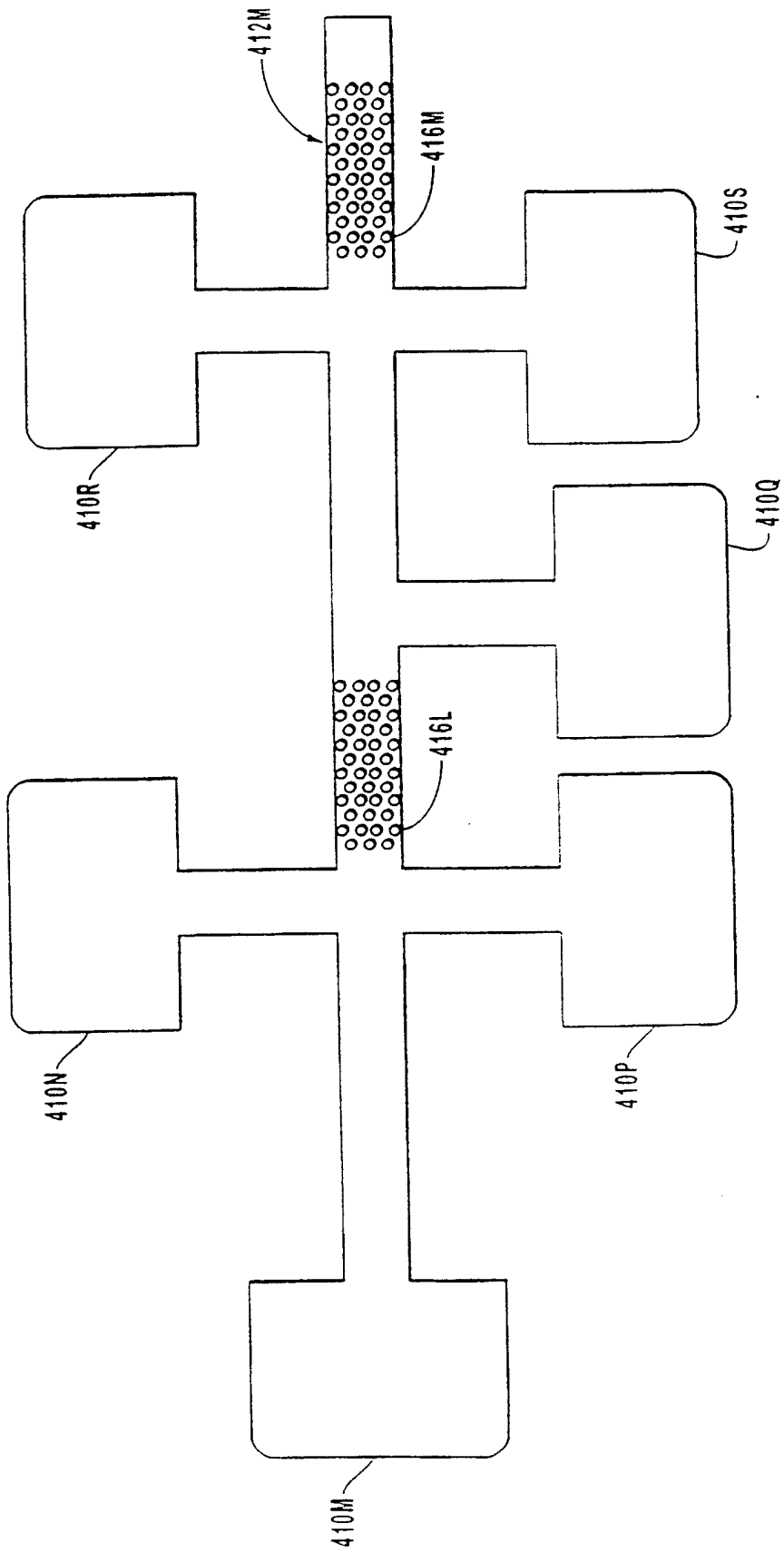


图 35

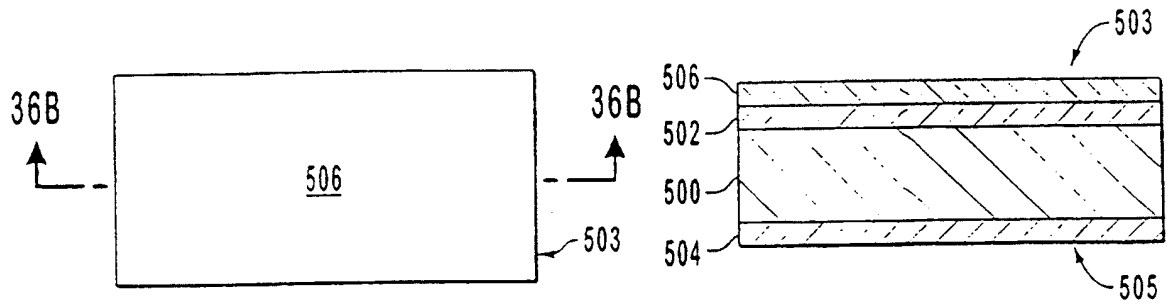


图36A

图36B

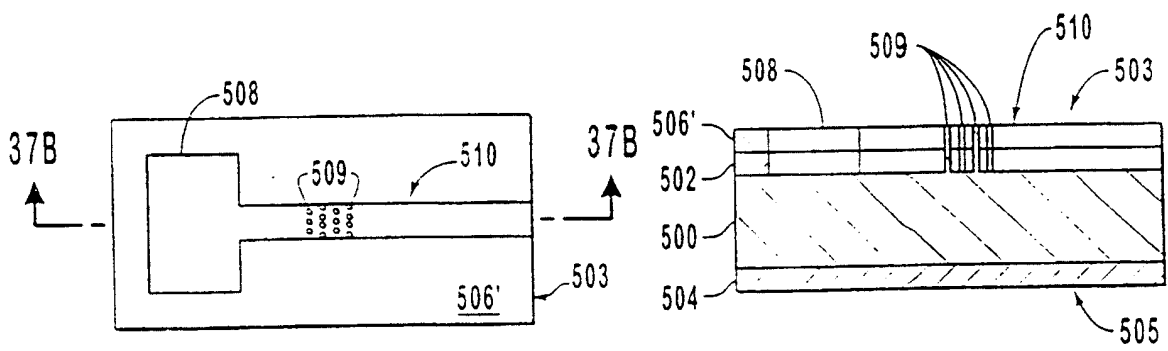


图37A

图37B

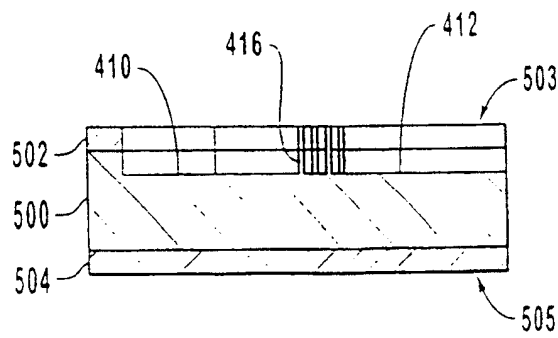


图38

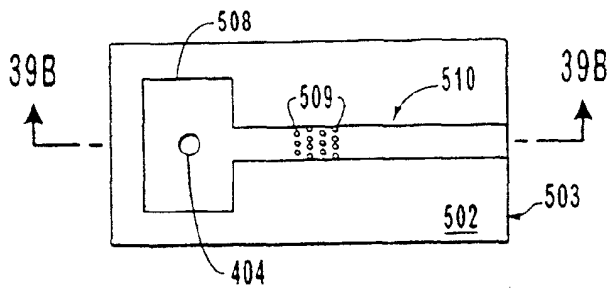


图39A

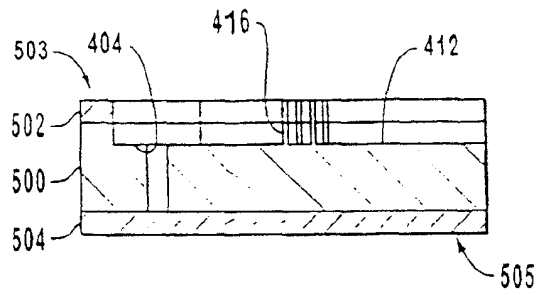


图39B

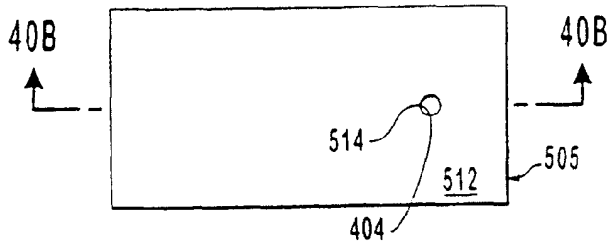


图40A

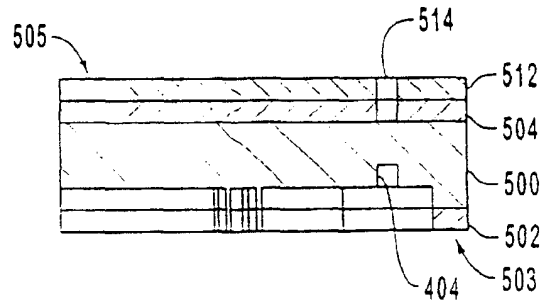


图40B

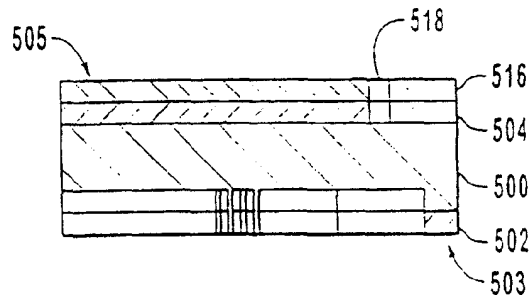


图41

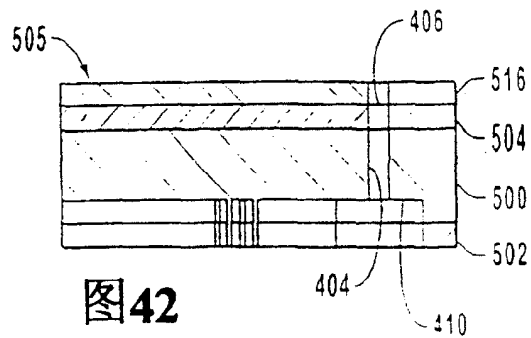


图42



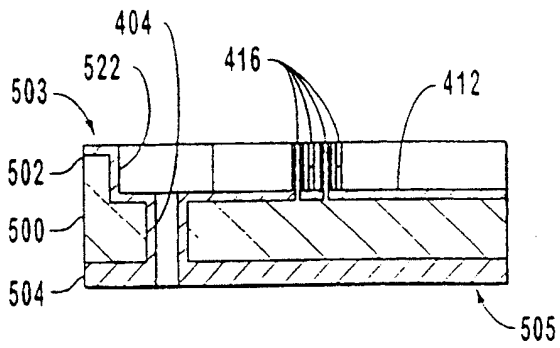


图43

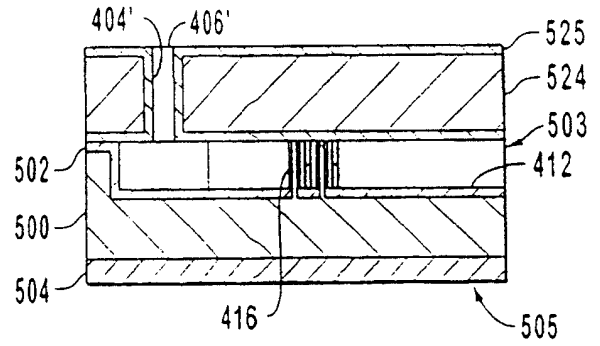


图45

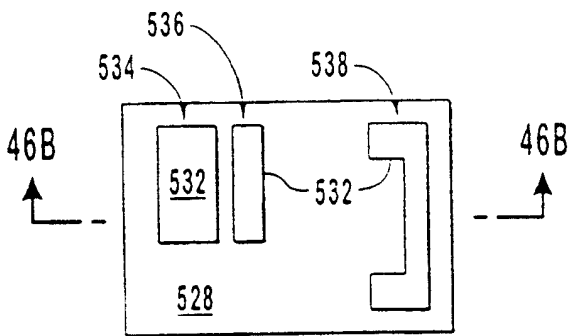


图46A

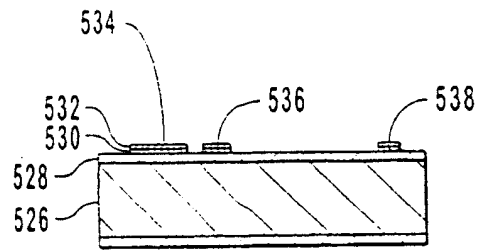


图46B

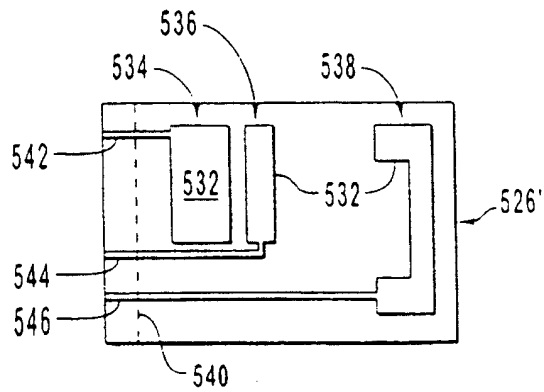


图46C

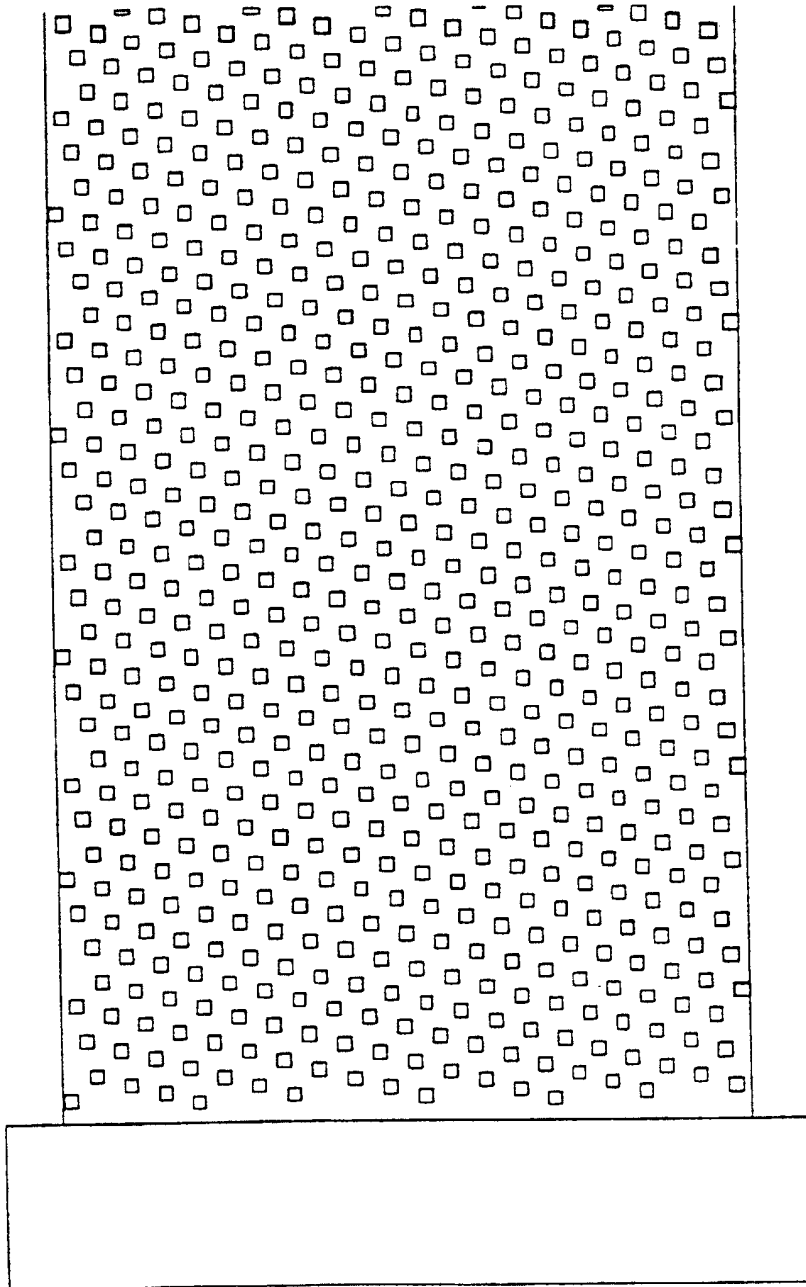


图44A

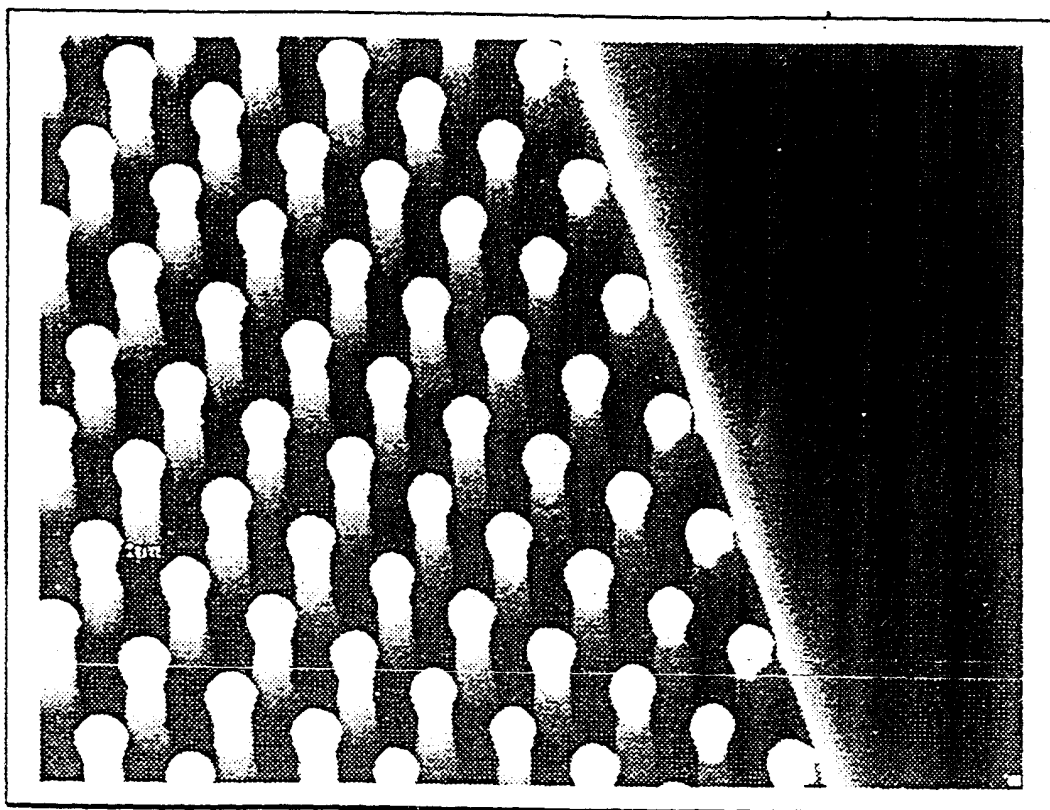


图44B

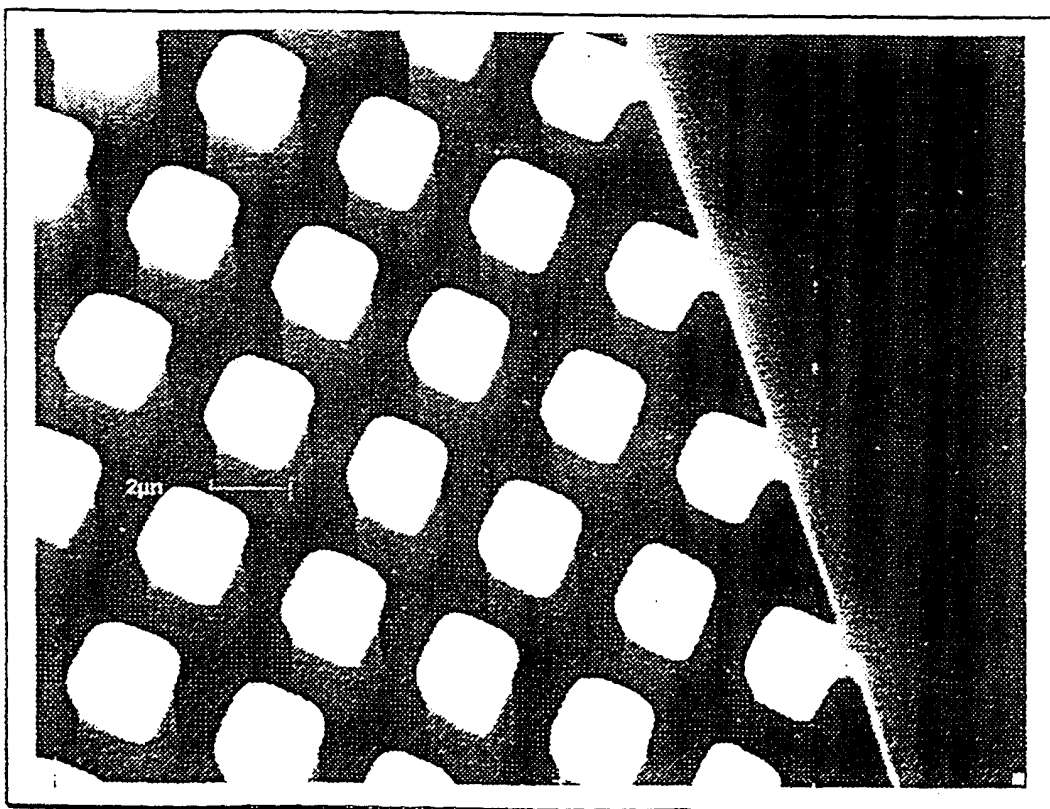


图44C

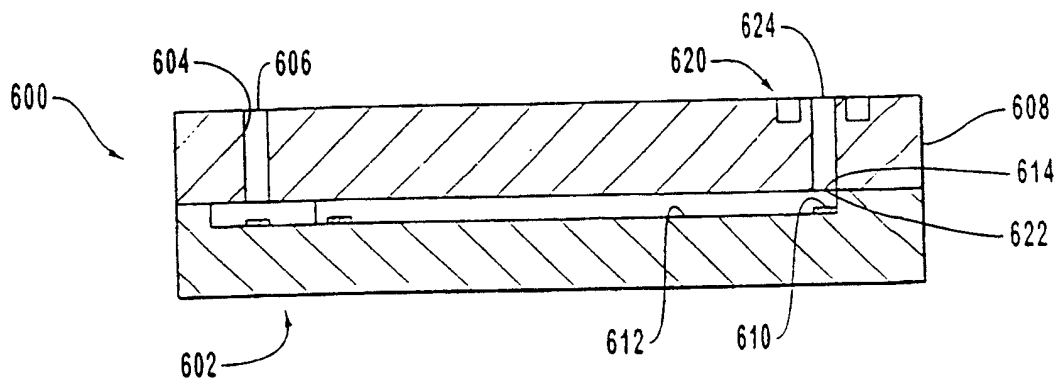


图47

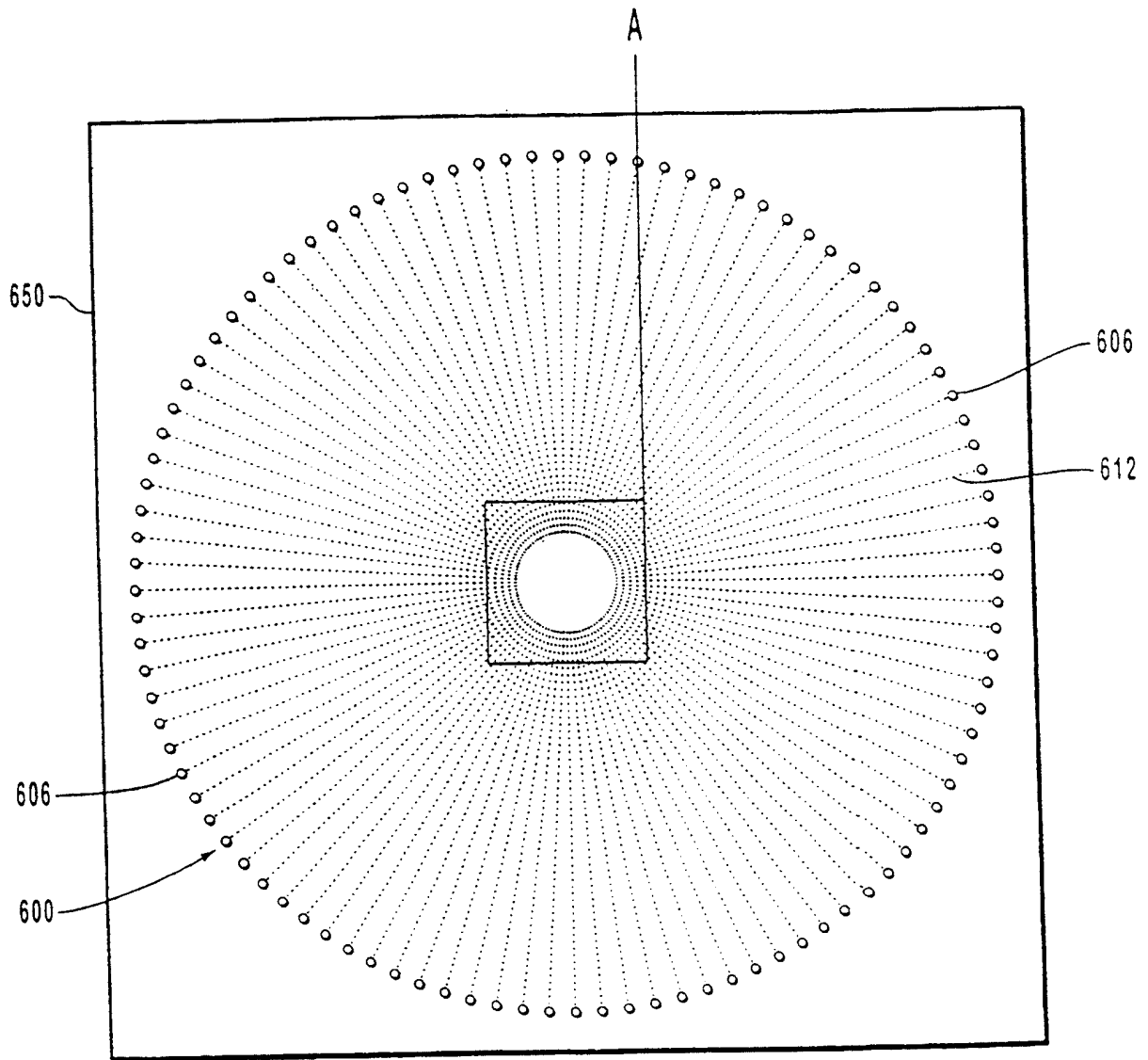


图48

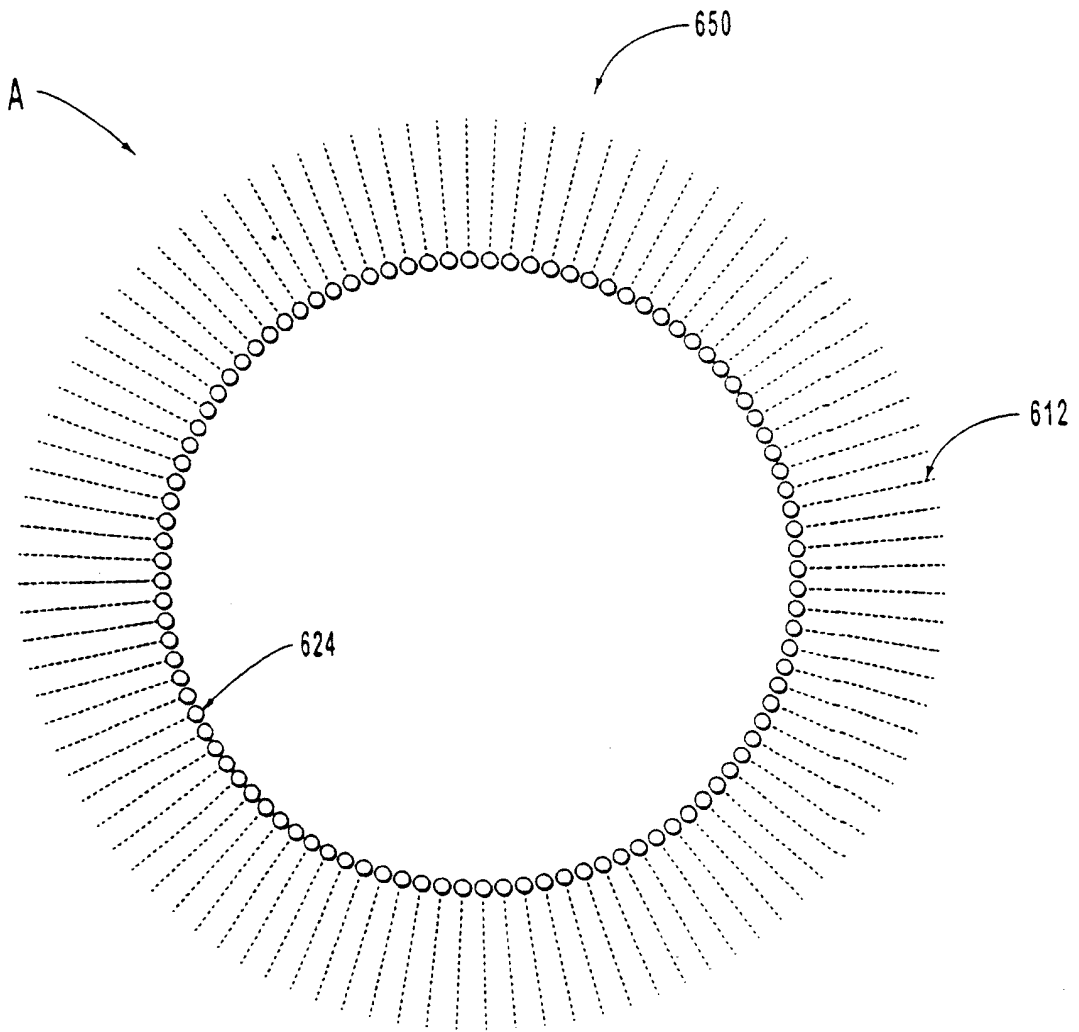


图49