



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103933759 B

(45) 授权公告日 2016.03.16

(21) 申请号 201410125040.9

(56) 对比文件

(22) 申请日 2008.03.17

US 2004164005 A1, 2004.08.26,

(30) 优先权数据

US 1675941 A, 1928.07.03,

11/725358 2007.03.19 US

审查员 杨晓曦

(62) 分案原申请数据

200810087155.8 2008.03.17

(73) 专利权人 帕洛阿尔托研究中心公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M. H. 利恩 J. 余

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 周心志 何述游

(51) Int. Cl.

B01D 21/26(2006.01)

C02F 1/38(2006.01)

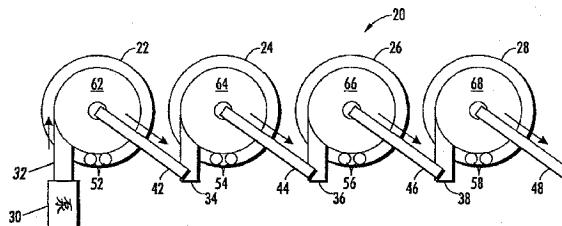
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

用于高吞吐量连续流动分离的涡流结构

(57) 摘要

本发明公开了一种用于高吞吐量连续流动分离的涡流结构。其中，提供了一种用以基于对悬浮颗粒的离心力促进颗粒的分离和浓缩的系统，该悬浮颗粒包括生物学物质并且在涡流结构中流动。离心力推动较大的颗粒，以便沿着涡流流动的外部而予以收集。反之，在涡流结构内部，径向的流动压降也被放大，以便将较小颗粒推向涡流流动的内部。通过压力所产生的该力可达到促进明显的截留和改进粒度之间分辨辨别力的等级。因此，可收集同时具有提高浓缩和净化的分离的颗粒流束。



1. 一种用于分离或浓缩悬浮在流体中的颗粒的系统,所述系统包括:

用于接收所述流体的系统入口;

串联成用于逐步地分离不同大小的颗粒的多个装置,各个装置包括用于接收所述流体的入口、用于俘获被离心力推动到在室内的所述流体的涡流流动的外部的在选择的粒度范围内的颗粒的所述室以及用于从所述室中排出所述流体和被流动压力推动的剩余颗粒的出口;所述室包括至少一个收集腔,所述至少一个收集腔定位成俘获在所述涡流流动的外部的在选择的粒度范围内的颗粒并且被有选择地设置在开启或关闭的状态;和

泵,其用来以足以在所述多个装置中的每一个内产生和保持所述涡流流动的水平维持所述流体的连续流动的流体速度。

2. 根据权利要求 1 所述的系统,其特征在于,所述装置被调成作为所述流体的流速、各自入口的通道宽度、所述流体的粘度以及各自室的曲率半径中的仅仅至少一个的函数而运行。

3. 一种用于分离或浓缩在流体中的颗粒的方法,所述方法包括:

在室的入口处接收所述流体;和

用泵在所述室内产生和保持所述流体的涡流流动,以便:

通过离心力将在选择的粒度范围内的颗粒推动到所述涡流流动的外部,所述在选择的粒度范围内的颗粒被收集在所述室的收集腔内,所述腔被有选择地设置在开启或关闭的状态,并且

通过流动压力将剩余颗粒推动到所述室的出口。

4. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,所述室被调成作为所述流体的流速、各自入口的通道宽度、所述流体的粘度以及各自室的曲率半径中的仅仅至少一个的函数而运行。

5. 一种用于分离或浓缩在系统内的流体中的颗粒的方法,所述系统具有至少一个装置,所述至少一个装置包括入口、具有定位成收集在涡流流动的外部的颗粒的收集腔的室以及出口,所述方法包括:

在所述室的入口处接收所述流体;和

用泵在所述室内产生和保持所述流体的涡流流动,以便:

通过离心力将在选择的粒度范围内的颗粒推动到所述涡流流动的外部,所述在选择的粒度范围内的颗粒被收集在所述室的收集腔内,所述腔被有选择地设置在开启或关闭的状态,并且

通过流动压力将剩余颗粒推动到所述室的出口。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其特征在于,所述至少一个装置被调成作为所述流体的流速、各自入口的通道宽度、所述流体的粘度以及各自室的曲率半径中的仅仅至少一个的函数而运行。

用于高吞吐量连续流动分离的涡流结构

[0001] 本申请是 2008 年 3 月 17 日提交的申请号为 200810087155.8、发明名称为“用于高吞吐量连续流动分离的涡流结构”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种用于高吞吐量连续流动分离的涡流结构。

背景技术

[0003] 现有的装置未能小型化且包括内部多孔的直立壁。此外，这些现有系统依赖于重力以便沉淀，并且因而仅可以在短于结构内颗粒停留时间的沉淀时间内分离出颗粒。这将颗粒最小尺寸限制在 70 – 150 微米。颗粒的分离和浓缩是一种重要的尤其是对于大型和小型化的芯片实验室应用的生物学和化学处理的必需条件。现今使用的通常用于分离大颗粒的一些方法是机动筛选和沉淀。诸如流动色层分析法、尺寸排除色层分析法和电泳的技术准许分离较小的颗粒。

[0004] 大规模的水净化和矿用 / 矿物质的回收应用需要大容量的、高吞吐量的和快速处理的性能。现今的水净化方法根据所需的水质而要求沙床以及甚至是膜滤器。矿物质处理系统使用螺旋浓缩机设计，在其中，螺线槽准许重矿物沉积在中心附近而离心力将较轻颗粒向外推到将其运走的位置。托架具有在螺旋轴线附近较深的倾斜截面。

[0005] 另一个重要应用是生物防护，其挑战在于确定和检测供水中的生物威胁。美国国防部(DoD)已设定了期望的用于潜在制剂清单的检测极限(LOD)标准。尤其是，用于炭疽孢子的三军使用标准(Tri - Service Standard)为 100 cfus/L，这在后勤(logistics)、时间和浓度系数方面施加了重要挑战。忽略全部的损耗，对于一般的 10^5 cfus/mL 的检测器灵敏度必须以 10^6 的浓度系数过筛至少 1000 升的水。过筛大容量水的最常用方法是通过低的分子量截留(MWCO)薄膜(通常为 30KDa)所进行的切向流过滤(TFF)。这些预制系统的商品供应商包括颇尔过滤公司(Pall Filtration)、密理博公司(Millipore)和美国过滤器公司(US Filter)。对于该方法和所有这些供应商的最大挑战在于，从这些薄膜中俘获病原体的低产量和艰巨回收。

发明内容

[0006] 在目前描述的实施例的一个方面，一种系统包括具有入口、室和出口的第一装置以及具有连接至第一装置出口的入口、室和出口的第二装置，该第一装置是可操作的以便在入口接收流体、通过保持室内的涡流流动而从流体中俘获第一粒度范围的颗粒，并且经由出口将流体从室中排出，而第二装置是可操作的以便在入口接收流体、通过保持室内的涡流流动而从流体中俘获第二粒度范围的颗粒，并且经由出口将流体从室中排出。

[0007] 在目前描述的实施例的另一个方面，第一装置的室至少包括一个收集腔。

[0008] 在目前描述的实施例的另一个方面，至少将一个收集腔有选择地设置在开启或关闭的状态。

- [0009] 在目前描述的实施例的另一个方面,第二装置的室至少包括一个收集腔。
- [0010] 在目前描述的实施例的另一个方面,至少将第二装置的一个收集腔有选择地设置在开启或关闭的状态。
- [0011] 在目前描述的实施例的另一个方面,第一装置的室装备有通往收集井的第二出口。
- [0012] 在目前描述的实施例的另一个方面,第二装置的室装备有通往收集井的第二出口。
- [0013] 在目前描述的实施例的另一个方面,第一粒度范围内的颗粒大于第二粒度范围内的颗粒。
- [0014] 在目前描述的实施例的另一个方面,第一装置和第二装置被调成作为流体的流速、各自入口的通道宽度、流体的粘度以及各自室的曲率半径中的至少一个的函数而运行。
- [0015] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统被构造成用于处理微尺度的(micro-scale) 颗粒。
- [0016] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统被构造成用于处理大尺度的(macro-scale) 颗粒。
- [0017] 在目前描述的实施例的另一个方面,一种系统包括用于接收流体的系统入口以及串联地用于有选择地处理不同大小颗粒的多个装置,各个装置包括用于接收流体的入口、用于通过保持室内流体的涡流流动而在选择的粒度范围内俘获颗粒的室以及用于从室中排出流体的出口。
- [0018] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统还包括系统出口。
- [0019] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统出口可操作地作为用于系统中末尾装置的出口。
- [0020] 在目前描述的实施例的另一个方面,系统入口和系统出口是相连的。
- [0021] 在目前描述的实施例的另一个方面,串联的多个装置作为粒度的函数以下降的方式依序地处理颗粒。
- [0022] 在目前描述实施例的另一个方面,该装置被调成作为流体的流速、各自入口的通道宽度、流体的粘度以及各自室的曲率半径中至少一个的函数而运行。
- [0023] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统被构造成用于处理微尺度的颗粒。
- [0024] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统被构造成用于处理大尺度的颗粒。
- [0025] 在目前描述的实施例的另一个方面,该系统为串联的并以闭环或通过利用多次流通而运行,以便提高效率和选择性。

附图说明

- [0026] 图 1 为有关目前描述的实施例原理的图例；
- [0027] 图 2 (a) 和图 2 (b) 示出了目前描述的实施例中的一个；
- [0028] 图 3 (a) 和图 3 (b) 示出了目前描述的实施例中一个的特征；
- [0029] 图 4 示出了目前描述的实施例的另一个；
- [0030] 图 5 示出了目前描述的实施例的另一个；
- [0031] 图 6 示出了目前描述的实施例的另一个；和

[0032] 图 7 示出了图 6 所示实施例的透视图。

具体实施方式

[0033] 目前描述的实施例涉及用于分离和浓缩悬浮在流体介质中的颗粒包括生物制剂的一类装置。当前为该目的而使用的诸如离心分离、沉淀、过滤等方法，通常运用与连续处理相反的分批处理。这些处理通常要求对辅助设备相当大的投资。目前描述的实施例使用了采用简单的涡流几何结构和恰当流体速度的连续处理，以便在大的动态尺寸范围内实现颗粒的分离及浓缩。这些连续精美的浓缩处理不需要薄膜、是高度可伸缩的，并且可设计成高吞吐量、高分辨率地过筛流体中的颗粒。

[0034] 目前描述的实施例的大型应用包括水净化和矿物质处理。预期的涡流几何结构此外尤其适于微型应用，例如小型化芯片实验室的全面分析或者用于蛋白质组的蛋白质提纯。例如，与传统的凝胶电泳系统相比，该装置将容许在速度方面若干数量级的提高，以便在缓冲液(buffer)中分离天然蛋白质。

[0035] 目前描述的实施例准许基于使其流入涡流结构的悬浮颗粒(包括生物学物质)上的离心力而分离和浓缩颗粒。离心力推动较大的颗粒以便沿着涡流流动的外部而予以收集。反之，在涡流结构内部，径向的流动压降也被放大，以便将较小颗粒推向涡流流动的内部。通过压力所产生的该力可达到促进明显的截留和改进粒度之间分辨辨别力的等级。因此，可收集同时具有提高浓缩和净化的分离的颗粒流束。

[0036] 目前描述的实施例解决了由高容量、高吞吐量、快速过筛的水及其它大规模的矿物质处理所引起的难题。通过作为流速函数的通道几何效应可从流体中分离出颗粒。目前描述的实施例的另一个优点在于可实现大范围的液体容量内连续地分离颗粒。这是对例如离心分离或色层分析法的公知技术的改进，在该公知技术中实时的颗粒收集通常是不可能的。

[0037] 目前描述的实施例的现象是基于作用在装置的曲形部分或通道内的颗粒上若干力的相互影响，该通道导致颗粒以横向可控地合成移动。该现象不依赖于任何用于颗粒操作的外部场。因而，颗粒连续分类的功能性可能取决于装置的几何结构。紧凑性和外部场的消除使其成为用于芯片实验室型应用的非常好的选择。

[0038] 为说明起见，现在参照图 1，示出了涡流室 10 的图例。当然，应明白的是，室 10 将至少以一种形式由诸如那些此后描述的装置限定，这些装置能够在其中保持流体的涡流流动(通常大约为 0.1m/s 及更高)。涡流室 10 包括入口 12 和出口 14。在示出的示例中，入口为 0.5mm 宽而出口半径为 0.2mm。中心的圆室具有 1mm 的半径。当然，这些仅仅是示例。如图所示，流体进入入口，以顺时针方向遵着室的曲形(因而产生涡流流动)在室中涡动(若流体速度足够)，并经由出口 14 退出。

[0039] 目前描述的实施例的重要益处在于它的可伸缩性。因此，目前描述的实施例的原理可应用于微型(例如大小亚微米的颗粒)或大尺度上。根据目前描述的实施例，颗粒分离的原理基于发生在足够速度的流体涡流流动中且彼此相反的力。也就是说，离心力和压力驱动的力以某种极小速度产生在涡流流动中并作用于在涡流模式(pattern)中流动的颗粒。关于这一点，作为将较大颗粒推向涡流外部的离心力和将较小颗粒推到涡流中心出口端 14 的压力驱动的力的函数，可调试涡流室 10 来分离较大颗粒或较小颗粒。关于该装置

的调试,应理解的是,这可通过使用多种不同的技术而予以实现。例如,可将该装置调成作为流体的流速、各自入口的通道宽度或各自室的曲率半径的函数而运行。因此,可调整这些以及其它因素,以便调试该装置用于分离不同尺寸的颗粒。例如,入口尺寸和室半径可用于调整流体速度。流体速度还可以通过系统中的泵而予以调整。具有不同粘性的不同流体还可以不同的速度流动。

[0040] 同时应理解的是,在给定的示例情形下,可如下表示所指出的力:

[0041] 示例条件

[0042] 室半径(R) = 0.0005m

[0043] 流体速度(v) = 0.2m/s

[0044] 流体密度(ρ) = 1050kg/m³

[0045] 室压力(P) = 70Pa

[0046] 离心力

[0047] $F_c = Mv^2/R = 4/3 \pi r^3 p v^2 / R = 107 \pi r^3 p (m/s^2) = 10^5 \pi r^3 (kg/m^2 s^2)$

[0048] 压力驱动的力

[0049] $F_p = P \pi r^2 = 70 \pi r^2 Pa = 70 \pi r^2 (kg/ms^2)$

[0050] 因此,如果颗粒半径(r) = 1.5×10^{-6} m,则

[0051] $F_c = 3.4 \pi \times 10^{13} (kgm/s^2)$, 和

[0052] $F_p = 1.6 \pi \times 10^{10} (kgm/s^2)$

[0053] 这至少在该示例中举例说明了三个数量级的离心力 F_c 和压力驱动的力 F_p 之间的差异。因此,尽管数值会根据遭遇和执行的情形而改变,但这些力可方便地用于分离或浓缩颗粒。

[0054] 关于涡流特性的其它观测包括但不限于以下。首先,获得极小的流体速度有利于保持系统中的涡流流动。在一种形式中,用于该尺寸的室的流体速度为 0.1m/s。

[0055] 其次,涡流室外部部分和内部部分之间的压差对于较大径向尺寸的室而言变得更大。例如,对于 2mm 大小的室,压差大约是 72Pa。对于 5mm 大小的室,压差大约为 108Pa。对于 10mm 大小的室,压差大约为 275Pa。然而,为了实现分离,应保持跨过腔半径的压力梯度。关于这一点,缺乏足够的压力梯度成为为什么某些现有涡流型装置不适于目前描述的实施例的原因。

[0056] 第三,室内颗粒的径向速度对于较大径向尺寸的室而言变得更大。例如,对于 2mm 大小的室,峰值径向速度大约为 0.31m/s。对于 5 mm 大小的室,峰值径向速度大约为 0.38m/s。对于 10mm 大小的室,峰值径向速度大约为 0.61m/s。

[0057] 应理解的是,目前描述的实施例可以多种方式、构造和环境而予以执行。仅像作为一个示例的那样,微型型式的该种装置可通过使用包括显微机械加工技术的多种技术由诸如聚碳酸酯或胶质玻璃型的多种材料制成。在一种形式中,所使用的材料不会轻易地变形,以便适应系统内的高压。该装置可方便地同芯片实验室型环境中的其它元件在线集成。不同粒度范围的颗粒(包括亚微米(小于 1 微米)大小的颗粒)可进行分离 / 浓缩。

[0058] 现在参照图 2(a),多个涡流装置可串联地用于逐步地经由该系统依序地分离不同大小的颗粒。当然,应理解的是,这样的系统还可以并联模式运行,以便容纳例如更高容量的流体。此外,在有些应用中可仅仅使用单个装置。

[0059] 如图所示,系统 20 包括第一涡流装置 22、第二涡流装置 24、第三涡流装置 26 和第四涡流装置 28。各个装置包括在其中保持流体涡流流动的室(分别为 62、64、66 和 68)。这些室中的每一个都具有入口(分别为 32、34、36 和 38)和出口(分别为 42、44、46 和 48)。根据目前描述的实施例,通往第一装置(例如装置 22)的入口还可被认为是系统入口而末尾装置的出口(例如装置 28)也可被认为是系统出口。还示出了在分离之后收集流动在涡流外部的颗粒的收集腔(52、54、56 和 58)。当然,未行进到涡流外部以便收集 / 分离的颗粒经由出口被推向后续的或紧接的涡流室,以便更进一步地分离。应明白的是,各个室可正如所指出的那样被调试成用于逐步地分离颗粒。还示出了可定位在多个位置的泵 30,但在本形式中则设置在入口。应理解的是,泵 30 启动系统中的流体流动并保持足够速度的流体流动,以便保持装置中的涡流流动和分离颗粒。任何适当的泵都将能够做到。例如,根据该实施例可使用再循环泵、单程 / 单级泵或多级泵。此外,可使用多个泵。同时应理解的是,本文中所有实施例的泵可连接至用于系统的适当的流体供给源(未示出)或者可通过其它适用技术将流体提供给系统。借助于泵,不需要重力便可产生涡流现象。图 2 (b) 示出了系统 20 的侧视图(没有泵 30)。

[0060] 对于收集腔,参考图 3 (a)和图 3 (b),能够看出收集腔(例如作为示例示出的收集腔 52)包括在其中具有裂缝或开口(例如开口 55)的套管(例如套管 53),该套管旋转从而打开和关闭收集腔。这在设计中提供了柔性并容许本文中所描述的涡流室系统实施的运行。分离的颗粒可通过使用微移液管技术而从腔中收集。

[0061] 现在参照图 4,描述了另一个实施例。该实施例类似于图 2 (a)和图 2 (b);然而,收集腔不位于涡流室内或涡流室上。在这点上,该装置仅装备有连接至收集井(未示出)的收集井出口(分别为 72、74、76 和 78)。收集井可以是整个系统共享的收集井,或者是用于每一涡流室的分开的收集井。当然,可使用任何适当的收集井。还示出了泵 30。

[0062] 现在参照图 5,举例说明了又一个实施例。在该实施例中,将具有收集室的四个装置 22、24、26 和 28 串联并且自末尾涡流装置 28 的出口 48 至第一涡流装置 22 的入口 32 设置反馈管路 100。还示出了泵 30。当然,这提供了可用于连续地分离给定容量的颗粒的闭环系统。泵可被并入到闭合系统中的任何地方并且可以多种公知方式运行。多次流通(passes)容许提高的分离效率和分离选择性。应明白的是,在图 2 (a)、图 2 (b) 和图 4 中举例说明的系统表示的是开环系统。

[0063] 类似地,现在参照图 6,举例说明了另一个闭环型系统 21。在该系统中,反馈管路 100 被替换为四个附加装置 102、104、106 和 108,以便形成二维阵列。值得注意的是,装置 108 的出口 92 连接装置 22 的入口 32。同样地,泵 30 可并入到闭合系统中的任何地方并且可以多种有利的方式运行。在一种形式中,降低大小的颗粒从通往下一相继装置的一个室中流出。因此,在第一装置 22 中收集的颗粒半径大于由一起串联的其它装置中的每一个所收集或分离的颗粒。反之,应理解的是,各个室中的颗粒速度随着已分离颗粒大小的降低而升高。本实施例所表示的是可配置成用于高分辨率分离的大型二维阵列,由此各个室起作用,以便基于大小和质量以单调的方式分开混合物。

[0064] 图 7 举例说明了图 6 中系统 21 的透视图。如图所示,系统 21 被配置成使得通过各个相继的装置而将降低分子量的颗粒予以分离。

[0065] 本文中已描述了多个实施例。结合这些实施例的运行,至少在一种形式中显然是

经由泵而启动系统中的流体流动。流体速度维持足够的水平,以便产生和保持每一串联装置中的涡流流动(如果它们的确是串联的)(或者如果是使用单个装置而位于单个装置中)。作为涡流现象的结果,颗粒于是在各个装置中被分离,根据其特性被调试到处理和装置中。如同所指出的那样,在不同的装置中分离不同粒度范围的颗粒。因此,流体从一个装置流动到下一个装置。在各个装置或级中,从流体中除去不同粒度范围的颗粒而剩余流体则被传递到下一个装置或下一级。该系统可被调试成用于在各个级中除去逐渐减小的颗粒。另外,在闭合系统中,流体可以是再循环的。

- [0066] 目前描述的实施例的实施将产生至少具有以下有益益处的系统 :
- [0067] 无须使用任何其它的外部作用场而具有可选的粒度(亚微米及以上)截留和样品容量(微毫升(micro milliliter)及以上)的连续流动的、高吞吐量的分离和浓缩;
- [0068] 仅使用流速、通道宽度粘性和曲率半径来调试用于任何所需粒度范围的运行;
- [0069] 实现了不需要薄膜的系统,从而规避了传统的需要反向冲洗连同艰巨的和低产量回收的薄膜方法;
- [0070] 考虑到可变的流动截面而可能采取的模块化塑性设计价格便宜,并经得起可丢弃的使用的检验;
- [0071] 适用于给定粒度范围内的所有颗粒,用于在腔或者经由俘获出口的流束中除去和收集;
- [0072] 从大尺度至微尺度(LOC)运行的内在的可伸缩性;
- [0073] 具有在相同芯片上集成定线(routing)和检测性能的能力;
- [0074] 具有作为前端在线集成至切向流过滤(TFF)系统中以便加强 TFF 效果的能力;和
- [0075] 具有为较高辨别力而依序串联或为较高吞吐量而并联的能力。
- [0076] 应明白的是,各种上述公开及其它的特征和功能或其备选方案可期望结合到许多其它不同的系统或应用中。此外,本领域技术人员随后可作出的目前未预见到或未预先考虑的各种备选方案、修改、变体或其改进也认为落入所附权利要求的保护范围内。

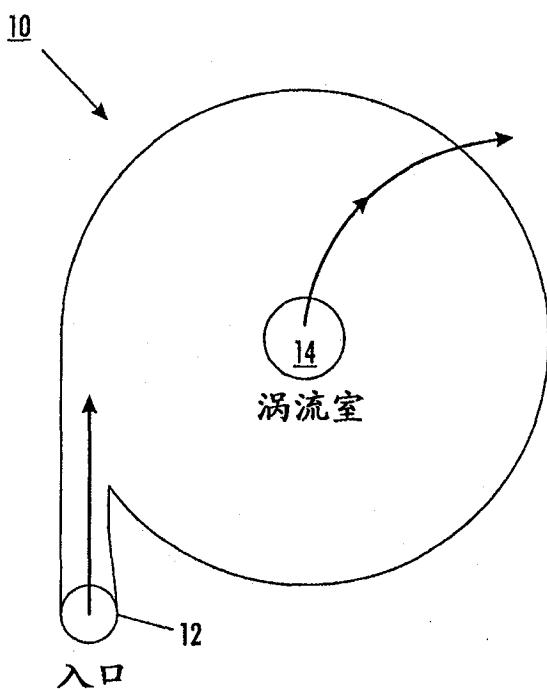


图 1

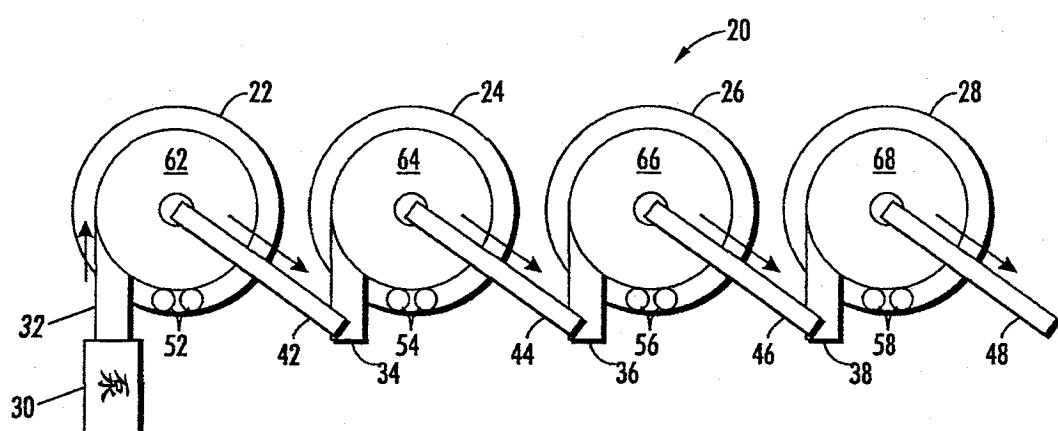


图 2A

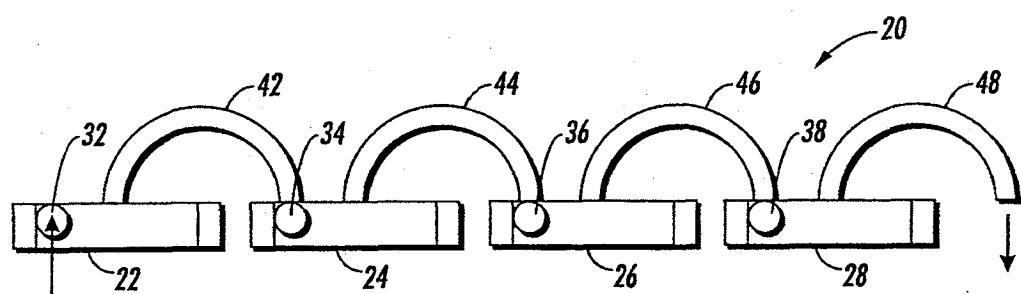


图 2B

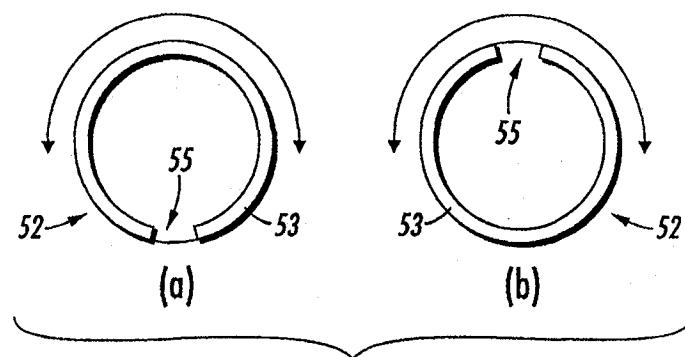


图 3

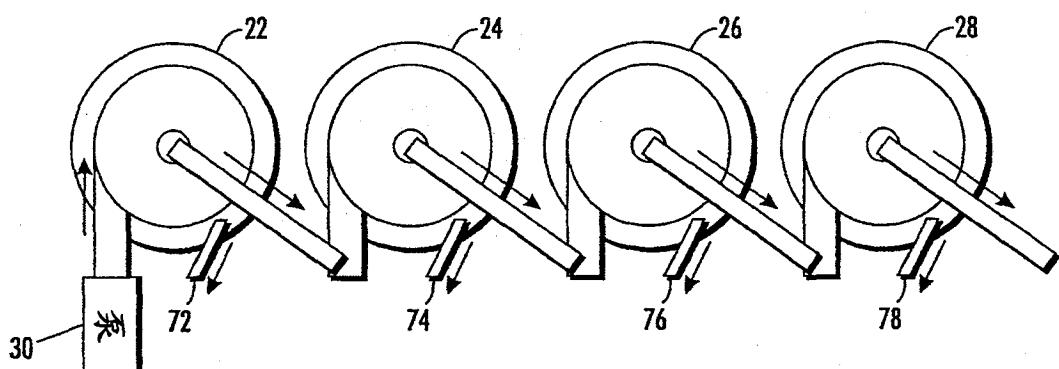


图 4

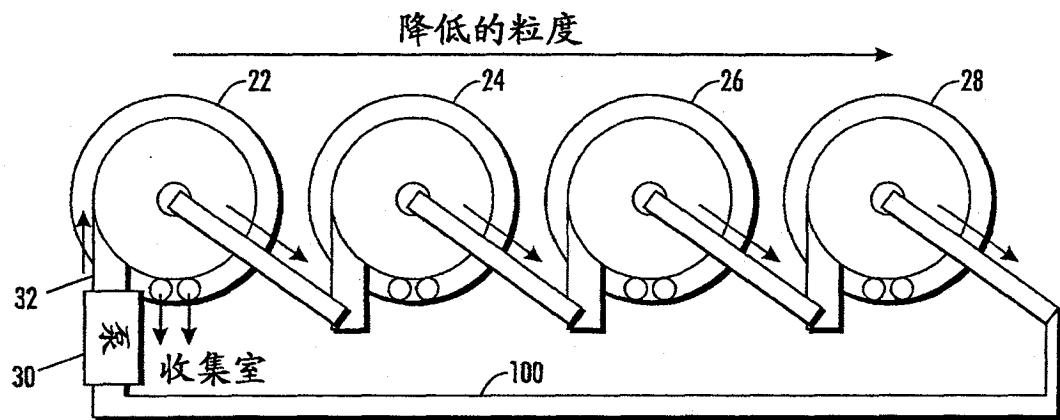


图 5

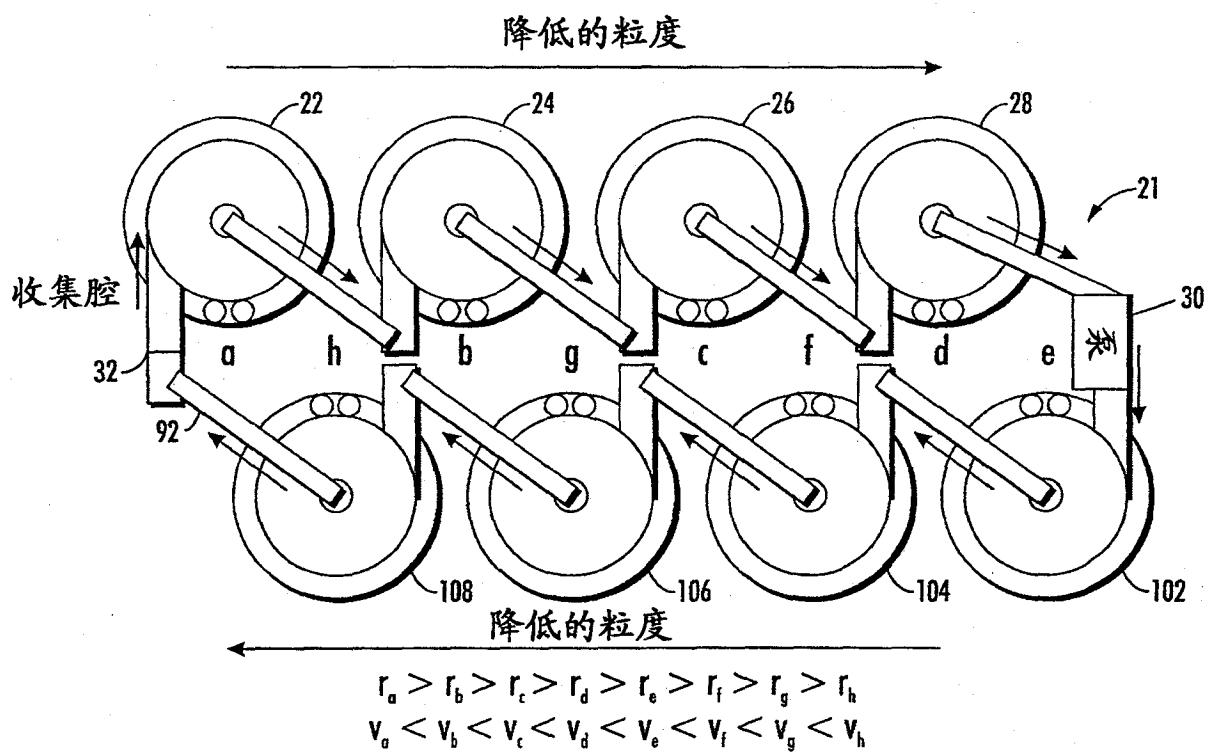


图 6

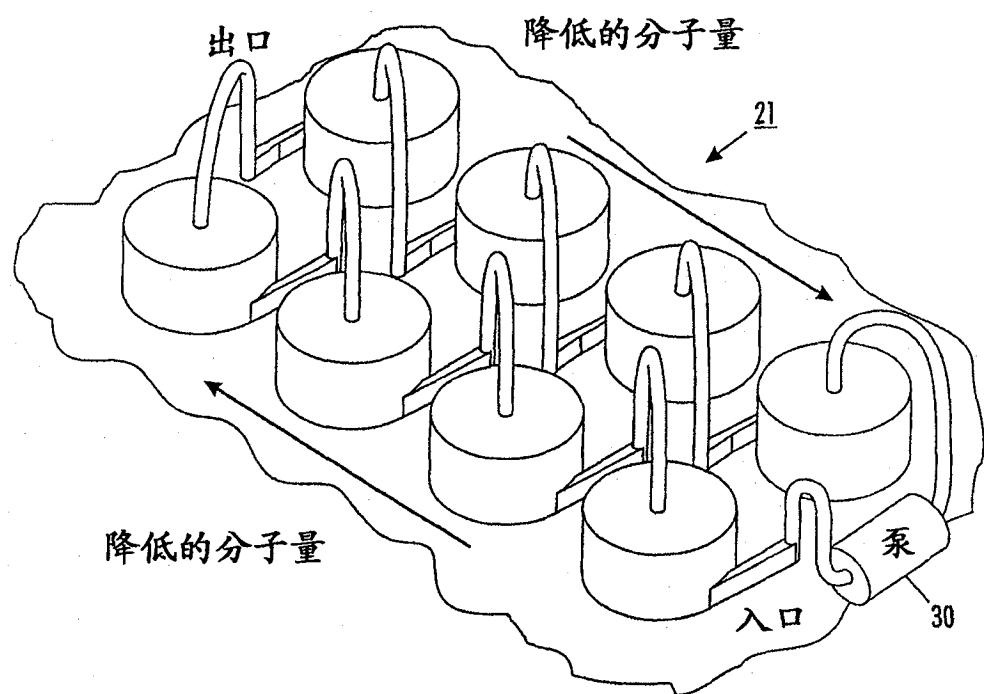


图 7