(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-518382
(P2024-518382A)
(43)公表日　令和6年5月1日(2024.5.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｍ	*1/42 (2006.01)*	Ｃ１２Ｍ	1/42		３Ｃ０８１
Ｂ８１Ｂ	*3/00 (2006.01)*	Ｂ８１Ｂ	3/00		４Ｂ０２９
Ｃ１２Ｍ	*1/00 (2006.01)*	Ｃ１２Ｍ	1/00	Ａ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全20頁）

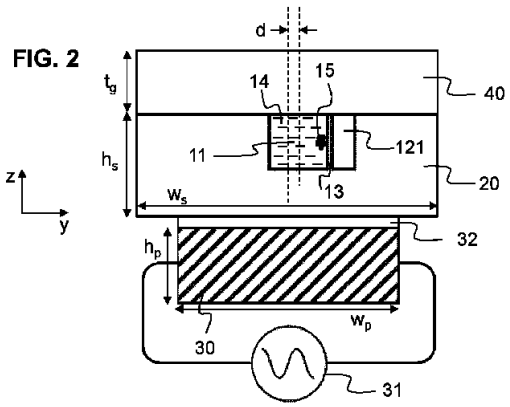
(21)出願番号　特願2023-567991(P2023-567991)
(86)(22)出願日　令和4年5月3日(2022.5.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月4日(2024.1.4)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/061881
(87)国際公開番号　WO2022/233893
(87)国際公開日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(31)優先権主張番号　21172430.7
(32)優先日　令和3年5月6日(2021.5.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　508092576
エーテーハー チューリヒ
スイス国 チューリヒ ＣＨ－８０９２
レミシュトラーセ １０１／エーテーハー
トランスファー
(74)代理人　110002354
弁理士法人平和国際特許事務所
(72)発明者　ゲルト，ミヒャエル セバスティアン
スイス連邦 ８００６ チューリヒ シャーアー通り ６
(72)発明者　ルッペン，ペーター
スイス連邦 ３９３０ フィスプ タービナー通り ３３ベー
(72)発明者　ドゥアル，ヨルグ
スイス連邦 ８３５２ エルザウ アルテ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　流体中の粒子を捕捉する音響流体デバイス及び方法

(57)【要約】
移動するキャリア流体中に含まれる正の音響コントラストを有する粒子を捕捉する音響流体デバイス及び方法が開示される。本デバイスは、移動するキャリア流体１４を導く第１のチャネル１１と、第２のチャネル１２とを備える。第１のチャネル１１と、第２のチャネルの第１のチャネル１１に対して平行な部分１２１とは、共通の分離壁１３によって分離される。音響トランスデューサー３０を駆動する駆動回路部３１は、第１のチャネル１１内の粒子に対して、分離壁１３の固有振動モードの変位の腹に向かう音響放射力１７が発生する周波数で、音響トランスデューサー３０を駆動するように構成され、一方、移動するキャリア流体１４によって少なくとも２つの反対回転流れ渦１８が形成され、これを音響放射力１７と組み合わせることで、固有モードの上記変位の腹において粒子トラップ１９を形成する。
【選択図】図２

FIG. 2



【特許請求の範囲】
【請求項１】
移動するキャリア流体中に含まれる、正の音響コントラストを有する粒子、特に細胞を、捕捉する音響流体デバイスであって、
前記粒子（１５）を含む前記移動するキャリア流体（１４）を導く第１のチャネル（１１）と、
前記第１のチャネルに対して平行な部分（１２１）を有する第２のチャネル（１２）であって、前記第１のチャネル（１１）及び前記第２のチャネルの前記平行部分（１２１）は、共通の分離壁（１３）によって分離される、第２のチャネル（１２）と、
前記第１のチャネル（１１）において超音波場を励起する音響トランスデューサー（３０）であって、前記超音波場は、前記粒子（１５）に対して音響放射力（１７）を発生させ、前記分離壁（１３）を振動させる、音響トランスデューサー（３０）と、
前記トランスデューサー（３０）を駆動する駆動回路部（３１）であって、前記駆動回路部（３１）は、前記分離壁（１３）が固有振動モードで振動する周波数、また、前記第１のチャネル（１１）内の正の音響コントラストを有する前記粒子（１５）が受ける前記音響放射力（１７）が前記固有モードの変位の腹に向かう周波数で、前記音響トランスデューサー（３０）を駆動するように構成される、駆動回路部（３１）と、
を備え、
前記駆動回路部（３１）は、前記移動するキャリア流体（１４）によって少なくとも２つの反対回転流れ渦（１８）が形成され、これを前記音響放射力（１７）と組み合わせることで、前記固有モードの前記変位の腹において粒子トラップ（１９）を形成するように、前記音響トランスデューサー（３０）を駆動するように構成されることを特徴とする、前記音響流体デバイス。
【請求項２】
前記第１のチャネル（１１）及び前記第２のチャネル（１２）は、基板平面を画定する共通の基板（２０）に形成され、前記第１のチャネル及び前記第２のチャネルは、前記基板平面に対して横並びで配置され、前記分離壁（１３）は、前記基板（２０）と一体に形成されるとともに前記基板平面に対して垂直に延在する、請求項１に記載の音響流体デバイス。
【請求項３】
前記第１のチャネル（１１）及び前記第２のチャネル（１２）は、前記分離壁（１３）が前記基板平面に対して平行な自立端部を呈するように、特にエッチング若しくは微細加工によって、前記基板（２０）の材料を除去することによって形成される、又は、
前記第１のチャネル（１１）及び前記第２のチャネル（１２）は、前記分離壁（１３）が前記基板平面に対して平行な自立端部を呈するように、前記基板（２０）の前記材料を成形することによって形成される、
請求項２に記載の音響流体デバイス。
【請求項４】
前記音響流体デバイスは、カバープレート（４０）を備え、前記カバープレート（４０）は、前記分離壁（１３）の前記自立端部を固定する、請求項３に記載の音響流体デバイス。
【請求項５】
前記分離壁（１３）の前記固有振動モードは、前記基板平面に対して垂直な方向にちょうど１つの変位の腹を呈する、請求項４に記載の音響流体デバイス。
【請求項６】
前記分離壁（１３）は、前記基板平面に対して前記基板（２０）の第１の側に形成され、前記音響トランスデューサー（３０）は、前記基板平面に対して前記第１の側とは反対の前記基板（２０）の第２の側に配置される、請求項２～５のいずれか１項に記載の音響流体デバイス。
【請求項７】

前記第２のチャネル（１２）は、少なくとも１つの開放端部、好ましくは２つの開放端部を有する、請求項１～６のいずれか１項に記載の音響流体デバイス。
【請求項８】
前記第１のチャネルは、前記第１のチャネル（１１）内に流体を導く２つ以上の入口（１１１、１１２）を備える、請求項１～７のいずれか１項に記載の音響流体デバイス。
【請求項９】
前記第１のチャネル（１１）及び／又は前記第２のチャネル（１２）は、本質的に矩形の断面を有する、請求項１～８のいずれか１項に記載の音響流体デバイス。
【請求項１０】
前記第２のチャネル（１２）は、気体（１６）を収容する、請求項１～９のいずれか１項に記載の音響流体デバイス。
【請求項１１】
移動するキャリア流体（１４）中に含まれる正の音響コントラストを有する粒子、特に細胞を、捕捉する方法であって、
粒子（１５）を含むキャリア流体（１４）を準備することと、
音響流体デバイス、好ましくは請求項１～１０のいずれか１項に記載の音響流体デバイスの第１のチャネル（１１）を通る前記キャリア流体（１４）の流れを確立することであって、前記音響流体デバイスは、前記第１のチャネルに対して平行な部分（１２１）を有する第２のチャネル（１２）を備え、前記第１のチャネル（１１）及び前記第２のチャネルの前記平行部分（１２１）は、共通の分離壁（１３）によって分離されることと、
前記第１のチャネル（１１）内で超音波場を励起するように音響トランスデューサー（３０）を駆動することであって、前記超音波場は、前記粒子（１５）に対する音響放射力（１７）を発生させ、前記分離壁（１３）を振動させることと、
を含み、
前記音響トランスデューサー（３０）は、前記分離壁（１３）が固有振動モードで振動する周波数、また、前記第１のチャネル内の正の音響コントラストを有する前記粒子（１５）が受ける前記音響放射力（１７）が、前記固有モードの変位の腹に向かう周波数で駆動され、
前記音響トランスデューサー（３０）は、前記移動するキャリア流体（１４）によって少なくとも２つの反対回転流れ渦（１８）が形成され、これを前記音響放射力（１７）と組み合わせることで、前記固有モードの前記変位の腹において粒子トラップ（１９）を形成するように駆動されることを特徴とする、前記方法。
【請求項１２】
前記粒子（１５）を含む前記キャリア流体（１４）の流れを妨害することと、
その後、前記第１のチャネル（１１）を通る置換流体（７０）の流れを確立することと、
を更に含む、請求項１１に記載の粒子を捕捉する方法。
【請求項１３】
前記粒子（１５）を含む前記キャリア流体（１４）と同じ入口（１１１）及び／又は異なる入口（１１２）を通して、前記置換流体（７０）を前記第１のチャネル（１１）に供給することを更に含む、請求項１２に記載の粒子を捕捉する方法。
【請求項１４】
前記音響トランスデューサー（３０）をオフに切り替え、前記第１のチャネル（１１）を通る前記置換流体（７０）の流れを維持しながら前記粒子（１５）を解放することを更に含む、請求項１２又は１３に記載の粒子を捕捉する方法。
【請求項１５】
前記置換流体（７０）は、エレクトロポレーションに好適な低伝導性流体である、請求項１２～１４のいずれか１項に記載の粒子を捕捉する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本発明は、移動するキャリア流体中に含まれる正の音響コントラストを有する粒子を捕捉する音響流体デバイス及び方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
流体中に含まれる小粒子を操作することが可能であることは、多くの状況において重要である。１つの顕著な例として、エレクトロポレーションで細胞を調製する際に、細胞を増殖培地から異なる流体に移し替える必要がある。エレクトロポレーションは、電気ショック中に細胞膜に細孔を形成するプロセスである。細孔が形成されると、細胞内に遺伝物質を送達することができる。これは、遺伝子工学の多くのワークフローにおいて必須のステップである。エレクトロポレーションを成功させるには、細胞を強い電場に短時間さらすことから、細胞生存率に影響を与える強い電流及びそれに続くジュール加熱を防止するために、細胞を低伝導性媒体中に懸濁させる必要がある。この要件は、細胞増殖に必要な塩及び他の荷電分子が溶解していることで高い導電性をもたらす増殖培地とは非常に対照的である。したがって、媒体の交換が、形質転換の各形態に対する不可欠な準備ステップとなり、コンピテントセルを調製するプロトコルは、通常、煩雑で時間のかかる遠心分離に基づく洗浄ステップを含む。
【０００３】
マイクロ流体システムにおいて連続的に媒体を交換するいくつかの方法が開発されている。これらの方法は、粒子の捕捉、液体界面を通る粒子の引き込み、連続的なバッファー交換、液滴の融合、及び流体の再配置に基づく。媒体の交換を達成するのに利用される力は多岐にわたる。最も一般的に使用される力は、誘電力、磁気力、流体力学、及び音響力である。
【０００４】
音響力を使用した粒子の非接触操作である音響泳動は、非侵襲性、標識不要性、柔軟な設計性、及び生体適合性があるため、粒子操作に最も使用される技法の１つである。音響泳動は、音響放射力及び音響ストリーミングによる抗力に基づく。音響放射力は、粒子の表面における超音波の散乱によって生じる。音響放射力の大きさは、主に、粒子サイズ、粒子とその周囲の媒体との間の密度及び圧縮率の差、並びに音圧の振幅に応じて決まる。
【０００５】
バルク弾性波（ＢＡＷ）デバイスにおいて、流体における弾性波長をチャネル寸法に一致させることによって、マイクロ流体チャネル内に弾性定在波が発生する。生体サンプルに典型的な正の音響コントラストを有する粒子は、一次元定在波の圧力ノードに蓄積する。この効果を使用すると、例えば、粒子の流れをマイクロ流体チャネルの中心に収束させることができる。
【０００６】
一例として、特許文献１は、高伝導性の細胞バッファーを含むシース流から、チャネルの中心を流れる低伝導性のエレクトロポレーションバッファーに細胞を移動させる音響駆動型高速バッファー交換装置を開示している。音響トランスデューサーが、チャネル基板に取り付けられ、音場を生成し、それにより、粒子の流れをチャネルの中心に向かって、ひいては、低伝導性のエレクトロポレーションバッファー流体の流れ領域内に収束させ、そこで、粒子がチャネルの中心線上に位置する出口を通して収集されるように構成される。
【０００７】
しかしながら、用途によっては、粒子をチャネル中心の代わりにチャネル壁のうちの１つに向かって収束させることが好都合である場合がある。従来技術において、これは、チャネル壁のうちの１つの音響特性を変化させることによって達成される。これは、以下の２つの例において記載されている。
【０００８】
特許文献２は、流体中の粒子を集中させる装置を開示している。この装置は、実質的に

音響的に透明な膜、好ましくは振動発生器の上面によって画定される流れチャネルを備える。代替的に、振動発生器と流体との間に配置される追加の層によって、振動発生器がチャネル内の流体から隔離される構成も開示されている。振動発生器は、流体内に音場を生成することを可能にし、音場は、流体内に少なくとも１つの圧力最小値を生成する。膜は、圧力解放面として機能し、すなわち、反射波が入射波と１８０度位相がずれ、圧力波が変位波と９０度位相がずれているため、膜の表面に位置する圧力ノードが生じる。次いで、正の音響コントラストを有する粒子が、この圧力ノードに対して駆動される。

【０００９】

特許文献３は、粒子を含む流体を搬送するチャネルに近接して位置する音響拡張構造を備えるマイクロ流体粒子セパレーターを開示している。この音響拡張構造は、少なくとも１つの圧力ノードを粒子流体チャネル内で偏心して位置決めするように使用され、粒子流体チャネルに対して実質的に平行に位置する第２の流体チャネルで、２つのチャネル間の壁が「音響的に透明」であるのに十分な薄さとなるような第２の流体チャネルからなるか、又は粒子流体チャネルに隣接して位置決めされるゲルからなる。

【００１０】

音響泳動の１つの主な欠点は、粒子サイズに関する制限である。臨界粒子半径を下回る粒子の操作は、音響ストリーミングにより生じる抗力によって妨げられる。音響ストリーミングは、流体の調和的な圧送に起因する時間平均化された非線形粘性効果である。音響放射力は、r^3（ｒは粒子半径）に伴って増減し、一方、境界駆動ストリーミングに起因するストークス抗力は、ｒに比例して増減する。したがって、粒子半径が小さくなるほど、抗力と音響放射力との間の競合が強くなる。

【００１１】

上述したマイクロ流体デバイスの例はいずれも、抗力を無視することができない小粒子を捕捉するという問題に取り組んでいない。

【００１２】

ＢＡＷデバイスにおける小粒子の効率的な収束を可能にするために、特許文献４は、音響ストリーミング場を抑制するためにバーストモード音響励起を使用する方法を開示している。

【００１３】

移動する流体中の小粒子を収束させる別の手法は、特定の形状を呈する音響ストリーミング場を発生させることである。例えば、正方形チャネルの中心に向かう単一の渦を呈する音響ストリーミング場が、非特許文献１及び非特許文献２によって示されており、また、特許文献５に開示されている。

【００１４】

代替的に、音響ストリーミング場は、音響インピーダンス勾配を調節することによって成形することもできる。これは、非特許文献３によって示されている。

【００１５】

上記に開示された音響ストリーミング場を調節するこれらの方法は、粒子の収束は可能にするが、捕捉は可能にせず、すなわち、粒子は、チャネル中心に集まるが、移動するキャリア流体とともに移動を続ける。

【００１６】

サブミクロン粒子を捕捉するために、音響トラップ内により大きなシード粒子を予め装填し、粒子間の相互作用によって捕捉を向上させることに基づく技法が、非特許文献４によって開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１７】

【特許文献１】国際公開第２０２０／０４７５０４号
【特許文献２】米国特許出願公開第２００８／０２４５７４５号
【特許文献３】米国特許出願公開第２０１３／００４３１７０号

【特許文献４】米国特許第５，８３１，１６６号
【特許文献５】国際公開第２０１４／１７８７８２号
【非特許文献】
【００１８】
【非特許文献１】M. Antfolk et al., "Focusing of sub-micrometer particles and bacteria enabled by two-dimensional acoustophoresis", Lab on a chip 14, 2791-2799, (2014), DOI: 10.1039/c4lc00202d
【非特許文献２】Z. Mao et al., "Enriching Nanoparticles via Acoustofluidics", ACS Nano 11(1), 603-612, (2017), DOI: 10.1021/acsnano.6b06784
【非特許文献３】D. Van Assche et al., "Gradient acoustic focusing of sub-micron particles for separation of bacteria from blood lysate", Sci Rep 10, 3670 (2020). DOI: 10.1038/S41598-020-60338-2
【非特許文献４】B. Hammarstrom et al., "Seed particle-enabled acoustic trapping of bacteria and nanoparticles in continuous flow systems", Lab on a Chip 12, 4296-4304, (2012), DOI: 10.1039/c2lc40697g
【発明の概要】
【００１９】
第１の態様において、本発明の目的は、移動する流体中に含まれる正の音響コントラストを有する粒子を捕捉する音響流体デバイスを提供することである。特に、本発明の音響流体デバイスは、音響ストリーミングによって生じる抗力の影響が無視できない、例えば細胞等の小粒子を捕捉することを可能にする。
【００２０】
この目的は、請求項１に記載の音響流体デバイスによって達成される。本発明の更なる実施形態は、従属請求項に記載されている。
【００２１】
移動するキャリア流体中に含まれる、正の音響コントラストを有する粒子、特に細胞を捕捉する音響流体デバイスが開示される。音響流体デバイスは、
粒子を含む移動するキャリア流体を導く第１のチャネルと、
第１のチャネルに対して平行な部分を有する第２のチャネルであって、第１のチャネル及び第２のチャネルの平行部分は、共通の分離壁によって分離される、第２のチャネルと、
第１のチャネルにおいて超音波場を励起する音響トランスデューサーであって、超音波場は、粒子に対する音響放射力を発生させ、分離壁を振動させる、音響トランスデューサーと、
トランスデューサーを駆動する駆動回路部と、
を備える。
【００２２】
本発明の音響流体デバイスにおいて、駆動回路部は、分離壁が固有振動モードで振動する周波数、また、第１のチャネル内の正の音響コントラストを有する粒子が受ける音響放射力が上記固有モードの変位の腹に向かう周波数で、音響トランスデューサーを駆動するように構成される。「変位の腹」という用語は、分離壁のうち、変位振幅が極大値をとる部分に関するものとして理解される。
【００２３】
加えて、駆動回路部は、移動するキャリア流体によって少なくとも２つの反対回転流れ渦が形成され、これを音響放射力と組み合わせることで、固有モードの上記変位の腹において粒子トラップを形成するように、対応して設定される振幅及び／又は周波数を有する駆動信号を提供することによって、音響トランスデューサーを駆動するように構成される。
【００２４】
理論に縛られることは望まないが、本発明の理論的根拠をよりよく理解するために以下

の説明を提供する。様々な式の詳細な導出は、H. Bruus, "Acoustofluidics 7: The acoustic radiation force on small particles", Lab on a Chip 12, 1014-1021 (2012), DOI: 10.1039/C2LC21068A、M. Settnes et al., "Forces acting on a small particle in an acoustical field in a viscous fluid", Phys. Rev. E 85, 016327 (2012), DOI: 10.1103/PhysRevE.85.016327、及びT. Laurell et al., "Microscale Acoustofluidics", Royal Society of Chemistry (2014), ISBN: 978-1-84973-671-8, chapter 4に見出すことができる。

【００２５】

非粘性流体中の粒子の場合、音響放射力F_{rad}は、ゴルコフ（Gor'kov）ポテンシャルの負の勾配によって与えられる。すなわち、

【数１】

$$F_{\mathrm{rad}} = -\nabla\left(\frac{4}{3}\pi r^3\left(\frac{1}{2}\langle p^2\rangle\frac{f_0}{c^2\rho_f} - \frac{3}{4}\rho_f f_1\langle v^2\rangle\right)\right)$$

ここで、粒子半径ｒ、入射音圧場ｐ、音速場ｖ、流体音速ｃ、粒子周囲の流体密度ρ_f、並びに単極子散乱係数f_0及び双極子散乱係数f_1であり、これらは音響コントラスト係数φに関連する。音響コントラスト係数φは以下のようになる。

【数２】

$$\phi = \frac{1}{3}f_0 + \frac{1}{2}f_1 = \frac{1}{3}\left(\frac{5\rho_p - 2\rho_f}{2\rho_p - 2\rho_f} - \frac{\kappa_p}{\kappa_f}\right),$$

式中、ρ_pは粒子の密度であり、κ_pは粒子の圧縮率であり、κ_fは粒子周囲の流体の圧縮率である。

【００２６】

「正の音響コントラストを有する粒子」とは、音響コントラスト係数が正となる、すなわち、φ＞０となる粒子として理解される。

【００２７】

山括弧は、時間平均を示す。すなわち、

【数３】

$$\langle x\rangle = \frac{1}{T}\int_{t_0}^{t_0+T} x\,dt\,,$$

式中、Ｔ＝１／ｆであり、ここで、ｆは、音響励起周波数である。

【００２８】

本発明の音響流体デバイスにおいて考慮する必要のある別の力として、音響ストリーミングによって生じる抗力がある。

【数４】

$$F_{\mathrm{drag}} = 6\pi\eta r\left(v_{\mathrm{str}} - v_{\mathrm{prt}}\right),$$

ここで、流体動粘度η、粒子半径ｒ、流速v_{str}、及び粒子速度v_{prt}である。

【００２９】

同様の大きさの音響放射力及び抗力を受ける粒子の場合、音響放射力及び抗力が空間的に反対方向に向かう流体の領域にトラップを形成することができる。

【００３０】

一方では、本発明のマイクロ流体デバイスにおける駆動回路部は、ゴルコフポテンシャ

ルが分離壁の固有振動モードの変位の腹における最小値を呈する周波数で、音響トランスデューサーを駆動するように構成される。換言すれば、正の音響コントラストを有する粒子は、分離壁の固有振動モードの上記変位の腹に向かって押される。他方では、駆動回路部は、上記ゴルコフポテンシャル最小値に加えて、移動するキャリア流体中に少なくとも２つの反対回転渦が存在するように、音響トランスデューサーを駆動するように構成される。一般性を失わず、第１のチャネル内の流体の流れ方向は、デカルト座標系におけるｘ方向と呼ぶことができ、分離壁に対して垂直な方向は、横方向又はｙ方向と呼ぶことができ、流れ方向ｘ及び横方向ｙの双方に対して垂直な方向は、高さ方向又はｚ方向と呼ぶことができる。各渦の回転方向は、振動する分離壁の固有モードの上記変位の腹の高さ（ｚ方向に対する）でｙｚ平面において観察される流速ベクトルが、分離壁とは反対に向かうようになっている。

【００３１】

力及び流れ場のこの配置は、分離壁の固有振動モードの上記変位の腹において粒子トラップを形成する。

【００３２】

有利な実施形態において、第１のチャネル及び第２のチャネルは、デバイスの製造及び取り扱いを容易にするために、共通の基板に形成することができ、分離壁は、基板と一体に形成されるとともに基板平面に対して垂直に延在する。すなわち、基板平面がｘｙ平面である場合、分離壁はｘｚ平面において延在する。

【００３３】

第１のチャネル及び第２のチャネルは、分離壁が、流れ方向（ｘ）に沿って基板平面に対して平行に延在する自立端部を呈するように、特にエッチング又は微細加工によって、基板の材料を除去することによって形成することができる。

【００３４】

代替的に、第１のチャネル及び第２のチャネルは、分離壁が、流れ方向（ｘ）に沿って基板平面に対して平行に延在する自立端部を呈するように、基板の材料を成形することによって形成することができる。

【００３５】

音響流体デバイスは、カバープレートを備えることができ、カバープレートは、分離壁の自立端部を固定する。分離壁の自立端部を固定することにより、分離壁の高さの半分において変位の腹を特徴付ける基本固有振動モードの励起が促進される。

【００３６】

有利な実施形態において、分離壁の固有振動モードは、ｚ方向に、好ましくは分離壁の高さの半分においてちょうど１つの変位の腹を呈することができ、すなわち、固有振動モードは、ｚ方向における基本モードに対応し、ｙｚ平面においてちょうど２つの反対回転渦をもたらし、ｚ方向においてただ１つの捕捉領域を生成する。

【００３７】

単純で効率的な音響励起を可能にするために、分離壁は、基板平面に対して基板の第１の側に形成することができ、音響トランスデューサーは、基板平面に対して第１の側とは反対の基板の第２の側に配置することができる。

【００３８】

分離壁の好ましい振動パターンを得るために、第２のチャネルは、少なくとも１つの開放端部、好ましくは２つの開放端部を有し、周囲環境に対する第２のチャネル内の流体の圧力補償を可能にすることができる。

【００３９】

有利な実施形態において、第２のチャネルは、気体を収容することができ、特に、気体によって充填することができる。

【００４０】

第１のチャネルは、第１のチャネル内に流体を導く２つ以上の入口を備えることができる。有利な実施形態において、第１の入口は、第１のチャネル内にキャリア流体を導くよ

うに使用することができ、第２の入口は、第１のチャネル内に置換流体を導くように使用することができる。

【００４１】

第１のチャネル及び／又は第２のチャネルは、本質的に矩形の断面を有することができることが好ましい。本文脈において、「本質的に矩形」とは、チャネル壁間の角度が、９０°の角度を目指しているものの、製造プロセス、例えばエッチングによって生じる通常の不可避の量だけ９０°から逸脱してもよいことを意味する。

【００４２】

第２の態様において、本発明の目的は、移動するキャリア流体中に含まれる正の音響コントラストを有する粒子を捕捉する方法を提供することである。本方法は、

粒子を含むキャリア流体を準備することと、

音響流体デバイス、好ましくは本発明の第１の態様に係る音響流体デバイスの第１のチャネルを通るキャリア流体の流れを確立することであって、音響流体デバイスは、第１のチャネルに対して平行な部分を有する第２のチャネルを備え、第１のチャネル及び第２のチャネルの平行部分は、共通の分離壁によって分離されることと、

第１のチャネル内で超音波場を励起するように音響トランスデューサーを駆動することであって、超音波場は、粒子に対する音響放射力を発生させ、分離壁を振動させることと、

を含み、

音響トランスデューサーは、分離壁が固有振動モードで振動する、また、第１のチャネル内の正の音響コントラストを有する粒子が受ける音響放射力が、上記固有モードの変位の腹に向かう周波数で駆動され、

音響トランスデューサーは、移動するキャリア流体によって少なくとも２つの反対回転流れ渦が形成され、これを音響放射力と組み合わせることで、上記固有モードの変位の腹において粒子トラップを形成するように駆動されることを含む。

【００４３】

粒子を捕捉する方法は、粒子を含むキャリア流体の流れを妨害することと、その後、第１のチャネルを通る置換流体の流れを確立することとを更に含むことができる。

【００４４】

置換流体は、粒子を含むキャリア流体と同じ入口及び／又は異なる入口を通して、第１のチャネルに供給することができる。

【００４５】

本方法は、音響トランスデューサーをオフに切り替え、第１のチャネルを通る置換流体の流れを維持しながら粒子を解放することを更に含むことができる。

【００４６】

本発明の好ましい実施形態を、図面を参照して以下に記載する。図面は、本発明の好ましい実施形態を例示するためのものであり、本発明を限定するためのものではない。

【図面の簡単な説明】

【００４７】

【図１】図１は、好ましい実施形態に係るマイクロ流体デバイスの概略平面図である。

【図２】図２は、図１のマイクロ流体デバイスの概略断面図である。

【図３ａ】図３ａは、図１のマイクロ流体デバイスの概略拡大断面図である。

【図３ｂ】図３ｂは、図１のマイクロ流体デバイスの概略拡大断面図である。

【図４】図４は、本発明に係るマイクロ流体デバイスを使用する好ましい方法の概略側面図である。

【図５ａ】図５ａは、本発明に係るマイクロ流体デバイスを使用する好ましい方法の概略拡大平面図である。

【図５ｂ】図５ｂは、本発明に係るマイクロ流体デバイスを使用する好ましい方法の概略拡大平面図である。

【図５ｃ】図５ｃは、本発明に係るマイクロ流体デバイスを使用する好ましい方法の概略

拡大平面図である。
【発明を実施するための形態】
【００４８】
＜定義＞
本開示において、「キャリア流体」は、粒子を搬送することができる任意のタイプの流体とすることができる。特に、キャリア流体は、細胞を増殖していた増殖培地とすることができる。
【００４９】
「置換流体」は、そこに粒子が移し替えられる任意のタイプの流体とすることができる。特に、置換流体は、キャリア流体よりも低い導電率を有する水溶液とすることができる。具体的には、置換流体は、細胞の生存率に影響を与えることなく上記溶液中の細胞のエレクトロポレーションを可能にするのに十分低い導電率を有する溶液とすることができる。
【００５０】
「音響トランスデューサー」は、第１のチャネル内で超音波を誘導し、分離壁を振動させることが可能な任意のタイプのトランスデューサーとすることができる。特に、音響トランスデューサーは、圧電トランスデューサーとすることができる。
【００５１】
「駆動回路部」という用語は、トランスデューサーが第１のチャネル内で超音波を誘導し、分離壁を振動させるように、特定の音響トランスデューサーを駆動することができる任意のデバイス又はデバイスの構成に関連するものとして理解されたい。特に、駆動回路部は、調整可能な周波数を有する周期的な電圧信号を発生させる関数発生器を備えることができ、また、電圧増幅器を備えることもできる。
【００５２】
＜好ましい実施形態＞
図１～図５は、本発明の好ましい実施形態に係る音響流体デバイスを示している。音響流体デバイスは、非常に概略化されて示されており、図面は縮尺どおりでないことを理解すべきである。図２、図３ａ、及び図３ｂの断面図の断面平面は、図１において平面Ａ－Ａとして示されている。
【００５３】
音響流体デバイスは、チャネル機構１０を備える。チャネル機構１０は、第１のチャネル１１及び第２のチャネル１２を含む。第２のチャネル１２は、第１のチャネル１１に対して平行な部分１２１を有する。第１のチャネル１１及び第２のチャネル１２の平行部分１２１は、共通の分離壁１３によって分離される。第１のチャネル及び第２のチャネルの平行部分１２１は、共通平面において横並びで配置される。共通平面は、以下で、基板平面又はｘｙ平面と称する。方向は、以下のように規定する。ｘ方向は、第２のチャネルの平行部分１２１に沿って延在する。ｙ方向は、ｘ方向に対して垂直な、基板平面の横方向である。ｚ方向は、ｘ方向及びｙ方向の双方に対して垂直な方向である。図１は、好ましいチャネル機構１０の平面図（ｘｙ平面）を示している。
【００５４】
第１のチャネルは、第１の入口１１１及び第２の入口１１２を有する。第２のチャネル１２は、両端部が開放している。チャネル１１及び１２は、基板２０に埋め込まれ、特に、基板２０は、シリコンウェハーとすることができる。
【００５５】
図２は、図１の平面Ａ－Ａにおける音響流体デバイスの断面図を示している。第１のチャネル１１の中心は、基板２０の中心に対してｙ方向に距離ｄだけオフセットさせることができる。分離壁１３は、基板２０と一体に形成され、ｘｚ平面におけるｚ方向に沿って、すなわち、基板平面に対して垂直に延在する。分離壁１３は、基板２０の第１の側に形成され、音響トランスデューサー３０は、第１の側とは反対の基板２０の第２の側に配置される。音響トランスデューサー３０は、接着剤３２の層を使用して基板２０に接続する

ことができる。音響流体デバイスは、分離壁１３の自立端部を機械的にクランプするカバープレート４０を更に備える。カバープレート４０は、基板２０に陽極接合されるガラスウェハーとすることができる。第１のチャネル１１は、粒子１５を含むキャリア流体１４を導く。第２のチャネル１２は、気体１６を収容し、特に、気体１６は、空気とすることができる。

【００５６】

音響トランスデューサー３０は、駆動回路部３１によって駆動される。音響トランスデューサー３０は、第１のチャネル１１内で超音波場を励起し、分離壁１３を振動させる。超音波場は、粒子１５に対する音響放射力１７を発生させる。駆動回路部３１は、分離壁１３が、変位の腹を呈する固有振動モードで振動する際の周波数で、音響トランスデューサー３０を駆動する。固有振動モードは、ｘ方向に複数の変位の腹を呈することができるが、ｚ方向にちょうど１つの変位の腹を呈することが好ましい。変位の腹は、図３ａ及び図３ｂに概略的に示されているように、（ｚ方向に沿って）分離壁１３の高さの半分に位置することが好ましい。第１のチャネル１１内の正の音響コントラストを有する粒子１５が受ける音響放射力１７は、トランスデューサー３０を上記周波数で駆動した場合、上記固有モードの変位の腹に向かう。音響放射力１７の大きさ及び方向は、それぞれ、図３ａの矢印の長さ及び方向によって概略的に示されている。

【００５７】

加えて、駆動回路部３１は、移動するキャリア流体１１によって少なくとも２つの反対回転流れ渦１８が形成され、これを音響放射力１７と組み合わせることで、固有モードの上記変位の腹において粒子トラップ１９を形成するように、音響トランスデューサー３０を駆動する。流速の大きさ及び方向は、それぞれ、図３ｂの矢印の長さ及び方向によって示されている。

【００５８】

図４及び図５は、音響流体デバイス１を使用して粒子１５の周りの流体を交換する好ましい方法を概略的に示している。

【００５９】

図４に見ることができるように、粒子１５を含むキャリア流体１４がリザーバー５１内に備えられ、置換流体７０がリザーバー５２内に備えられる。流体供給機構６０は、リザーバー５１及び５２をチャネル機構１０に接続する。供給機構６０は、入口１１１及び入口１１２に挿入されるとともに２成分接着剤によって固定されるガラス毛細管を、備えることができる。流体供給機構６０は、合流部及び／又は弁を更に備えることができる。流れ発生デバイス８１及び８２は、キャリア流体１４及び置換流体７０の流れをそれぞれ確立するように提供される。流れ発生デバイス８１及び８２は、流体に対して機械的圧力を及ぼすポンプ、例えば、シリンジポンプ若しくは蠕動ポンプ、又は、流体に接触する気体における空気圧をもたらす空気圧源とすることができる。流れ発生デバイス８１は、流れ発生デバイス８２とは異なる動作原理に基づいてもよい。

【００６０】

好ましい方法の第１のステップにおいて、流れ発生デバイス８１を使用して、第１のチャネル１１を通る、粒子１５を含むキャリア流体１４の流れが確立される。キャリア流体１４は、第１の入口１１１を通って第１のチャネル１１に入ることが好ましい。音響トランスデューサー３０は、駆動回路部３１を使用して、分離壁１３が固有振動モードで振動する周波数で、また、第１のチャネル１１内の粒子１５が受ける音響放射力１７が上記固有モードの１つ以上の変位の腹に向かう周波数で、駆動される。さらに、音響トランスデューサーは、移動するキャリア流体１４によって各変位の腹の近傍に少なくとも２つの反対回転流れ渦１８が形成され、これを音響放射力１７と組み合わせることで、固有モードの上記変位の腹において粒子トラップ１９を形成するように駆動される。

【００６１】

図５ａ～図５ｃは、上から見たチャネル機構１０の抜粋を示している。図５ａに概略的に示されているように、粒子は、分離壁１３の固有振動モードの変位の腹に位置するトラ

ップ１９に蓄積する。
【００６２】
図５ｂに示されている好ましい方法の第２のステップにおいて、粒子１５を含むキャリア流体１４の流れが妨害される。流れ発生デバイス８２を使用して、第１のチャネル１１を通る置換流体７０の流れが確立される。置換流体７０は、第２の入口１１２を通って第１のチャネル１１に入ることが好ましい。粒子１５がトラップ１９内に留まる間、キャリア流体の流れを妨害した後に第１のチャネル１１内に依然として存在するキャリア流体１４を、置換流体７０によって置換する。
【００６３】
好ましくは、キャリア流体１４が第１のチャネル１１から完全に追い出され次第実行される、好ましい方法の第３のステップにおいて、音響トランスデューサー３０をオフに切り替え、第１のチャネル１１を通る置換流体７０の流れを維持しながら、粒子１５を解放する。
【００６４】
その後、粒子１５を含む置換流体７０は、出口機構９０を使用して収集することができ、出口機構９０は、第１のチャネル１１の下流端部に挿入されるとともに２成分接着剤によって固定されるガラス毛細管を、含むことができる。
【００６５】
＜励起周波数の決定＞
音響流体学において、デバイスの性能のベンチマークとして音響エネルギー密度を使用するのが通例である。平均音響エネルギー密度
【数５】
$(\bar{E}_{\mathrm{ac}})$

は、以下のように与えられる。
【数６】

$$\bar{E}_{\mathrm{ac}} = \frac{1}{V}\int_V \left(\frac{1}{2}\rho\langle v^2\rangle + \frac{1}{2}\kappa\langle p^2\rangle\right) dV\,,$$

式中、Ｖは体積であり、ｐは入射音圧場であり、ｖは音速場であり、ρは流体密度であり、κは圧縮率である。図２に示されているチャネル機構１０の断面の２次元数値モデルは、デバイスの周波数応答を分析するために、有限要素解析の原理に基づいて動作するプログラム、例えばＣＯＭＳＯＬ　Ｍｕｌｔｉｐｈｙｓｉｃｓを使用して実装及び評価することができる。数値シミュレーションに必要な正確なチャネル寸法を得るために、チャネル機構の断面は、光学顕微鏡法を使用して評価することができる。音響ストリーミング効果を適切に予測するためには、チャネルエッジ、すなわち流体対基板界面及び流体対カバープレート界面において、有限要素メッシュを改良し、それにより粘性境界層を考慮することが推奨される。収束メッシュパラメーターを決定するためにメッシュスタディを実行することができる。数値的な実装に関する更なる詳細は、P. Muller et al., "A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces", Lab on a Chip 12, 4617-4627, (2012), DOI: 10.1039/C2LC40612H、及びT. Baasch et al., "Acoustic radiation force acting on a heavy particle in a standing wave can be dominated by the acoustic microstreaming", Physical Review E 100, 061102, (2019), DOI: 10.1103/PhysRevE.100.061102に見出すことができる。
【００６６】
第１のチャネル１１の断面にわたって積分し、その面積によって除算した平均音響エネルギー密度は、トランスデューサー３０が励起される周波数ｆの関数として評価すること

ができる。さらに、２次元数値モデルを使用して、周波数ｆの関数として分離壁１３の固有振動モードの振幅を予想することができる。周波数軸上の位置に関して一致する、平均音響エネルギー密度及び分離壁変位の固有振動モードの振幅の最大値は、デバイスの共振を示す。これらの共振周波数において、ゴルコフポテンシャル及び流速場から導出される音響放射力を数値的に評価して、以下を検証することができる。

１．音響放射力が、分離壁の固有モードの変位の腹に向かうこと（図３ａに概略的に示されている）、及び、

２．２つの反対回転渦が生じ、各渦の回転方向は、振動する分離壁の固有モードの変位の腹の高さ（ｚ方向）における流速ベクトルが、第１のチャネル１１の中心に向かうようになっていること（図３ｂに概略的に示されている）。

【００６７】

これらの２つの基準に従って選択される励起周波数は、分離壁の固有モードの変位の腹における粒子トラップの形成をもたらす。シミュレーションの入力として使用される理想化された材料パラメーターと実際の材料パラメーターとの間の不一致を考慮するために、駆動回路部３１は、上述した基準を満たす数値的に決定された周波数の周りで励起周波数を掃引するように構成することができる。さらに、駆動回路部３１は、音響トランスデューサーが励起周波数に依存するインピーダンスを有し得ることを考慮するために、音響トランスデューサーを駆動するのに使用される駆動信号の振幅を調整するように構成することができる。粒子捕捉を最適化するために、周波数を掃引し及び／又は駆動信号の振幅を調整することは、粒子捕捉プロセスを観察しながら実験的に行うことができる。粒子捕捉プロセスの効率は、顕微鏡を使用して捕捉領域を撮像すること、又は、第１のチャネル１１の下流のキャリア流体における粒子濃度を求め、それを第１のチャネル１１の上流のキャリア流体における粒子濃度と比べることにより、リアルタイムで評価することができる。

【００６８】

＜寸法の考慮事項、材料の考慮事項、及びデバイスの製造＞

本発明の特定の実施形態において、基板２０は、シリコンからなることができ、幅w_s＝４ｍｍ及び高さh_s＝５００μｍを有することができる。第１のチャネル１１及び第２のチャネルの平行部分１２１の双方は、本質的に矩形断面を有する。第１のチャネル１１及び第２のチャネルの平行部分１２１の双方は、高さh_c＝２００μｍを有することができる。第１のチャネル１１の中心は、基板２０の中心に対してｙ方向に距離ｄ＝２００μｍだけオフセットさせることができる。第１のチャネル１１は、幅w_{c1}＝１５４μｍを有することができ、一方、第２のチャネルの平行部分１２１は、幅w_{c2}＝１５０μｍを有することができる。カバープレート４０は、ガラスからなることができ、厚さt_g＝７００μｍを有することができる。

【００６９】

分離壁は、この特定の実施形態において、分離壁１３が基板２０に接続される場所では４μｍの厚さを有することができ、分離壁１３がカバープレート４０に接触する場所では５μｍの厚さを有することができる。トランスデューサーは、長さl_p＝１０ｍｍ、高さh_p＝０．９ｍｍ、及び幅w_p＝２ｍｍを有することができるとともに、波形発生器からの高周波増幅されたＡＣ信号によって周波数ｆ＝１．８ＭＨｚで駆動することができる、圧電素子（ピエゾ）とすることができる。大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）細胞を捕捉するためにこの特定のデバイスを使用する特定の方法において、キャリア流体１４の流量は、プロセスの第１のステップでは１０μＬ／分に設定することができ、プロセスの第２のステップでは、キャリア流体の流量をゼロに設定することができるとともに、ピエゾを駆動したままで置換流体７０の流量を１０μＬ／分に設定することができる。プロセスの第３のステップでは、ピエゾを駆動する波形発生器がオフに切り替えられ、置換流体７０の流量を２０μＬ／分に設定することができる。

【００７０】

好ましい実施形態において、基板２０は、シリコンからなることができ、チャネル機構

１０は、以下のように得ることができる。最初に、フォトリソグラフィーを使用して（レジスト：Ｓ１８１３、Shipley社、４０００ｒｐｍ；露光量：２３０ｍＪ／ｃｍ^2；デベロッパー：ＡＺ　３５１Ｂ、Microchemicals社、現像時間１５秒）、クロムマスクからシリコンウェハー上に設計を転写する。次に、ウェハーを誘導結合プラズマ深掘り反応性イオンエッチング（ＩＣＰ－ＤＲＩＥ）機（Ｅｓｔｒｅｌｌａｓ、Oxford instruments社）に入れる。M.S. Gerlt et al., "Reduced etch lag and high aspect ratios by deep reactive ion etching (DRIE)", https://arxiv.org/abs/2104.02763, (2021)によって記載されているように改変された高速プロセスを用いると、約３５０の選択比（フォトレジストとシリコンとのエッチング速度の比）及び約８９．７°の角度αを有する真っ直ぐなチャネル壁が達成される。ここで、αは、分離壁が振動していないときの、基板平面と分離壁との間のｙｚ平面における角度として規定される（図３ａ及び図３ｂを参照）。

【００７１】

更なる実施形態において、基板２０は、限定はしないが、酸化物（例えば、ガラス）、金属（例えば、鋼、タングステン、チタン）、エラストマー（例えば、ＰＤＭＳ）、熱可塑性物質（例えば、ＰＥＴ、ＰＳ、ＣＯＣ）、又は熱硬化性ポリマーからなることができる。

【００７２】

チャネルは、エッチングによって形成される代わりに、機械的若しくは光学的な微細加工によって、又は基板の材料を成形することによって形成することができる。

【００７３】

カバープレート４０の材料は、ガラスに限定されず、別の任意の好適な材料又は材料の組合せとすることができる。

【００７４】

本発明の更なる実施形態は、上述した例示的な実施形態とは異なるチャネル寸法を呈することができる。第１のチャネルの幅及び高さは変更することができるが、好ましくは、第１のチャネルのチャネル断面積が３００００μｍ^2～４００００μｍ^{2}の間を維持するようになっている。第２のチャネルの高さ（すなわち、ｚ方向に沿う）は、第１のチャネルの高さと同じであることが好ましい。分離壁は、異なる厚さ及び異なる壁角度を有することができる。第１のチャネルの断面積が３００００μｍ^2～４００００μｍ^{2}の場合、分離壁の平均厚さは、好ましくは１５μｍ未満であり、壁角度αは、好ましくは８７°～９０°であり、分離壁の長さ（ｘ方向における）は、好ましくは１ｍｍ～８ｍｍである。更なる実施形態に係るマイクロ流体デバイスは、広範囲の励起周波数、通常、１ｋＨｚ～３ＭＨｚで動作することができる。最適な励起周波数は、幾何学的寸法及び材料選択の組合せによって変わるが、上述した数値的及び実験的ステップの組合せを使用して常に求めることができる。

【００７５】

＜他の変更形態＞

上述したマイクロ流体デバイスの多くの変更形態が可能である。例えば、入口１１１及び１１２は、基板２０に埋め込む代わりに、基板の外部に配置してもよく、例えば、１つ又は複数の合流部を備える毛細管構成によって形成してもよい。入口及び出口の数も制限されず、入口及び出口は、三次元空間の全ての方向に配置することができる。流体は、カバープレートを介して第１のチャネル１１に向かって及び／又は第１のチャネル１１の外に導くこともできる。

【符号の説明】

【００７６】

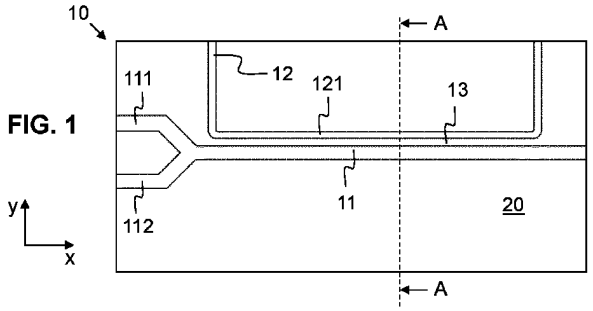
１０　チャネル機構
１１　第１のチャネル
１２　第２のチャネル
１３　分離壁

１４　キャリア流体
１５　粒子
１６　気体
１７　音響放射力
１８　流れ渦
１９　粒子トラップ
２０　基板
３０　音響トランスデューサー
３１　駆動回路部
３２　接着剤の層
４０　カバープレート
５１　リザーバー
５２　リザーバー
６０　供給機構
７０　置換流体
８１　流れ発生デバイス
８２　流れ発生デバイス
１１１　入口
１１２　入口
１２１　第２のチャネルの平行部分
α　角度

【図面】

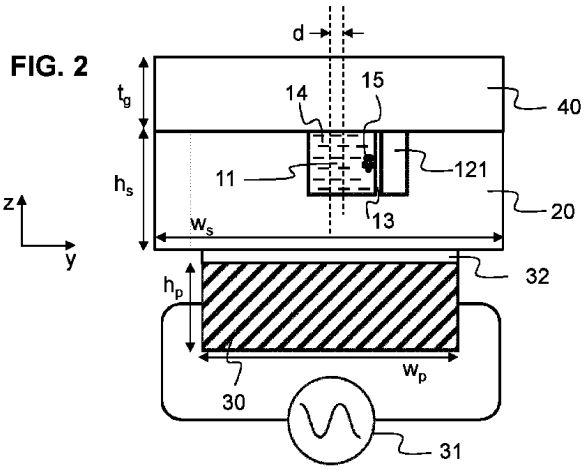
【図１】

FIG. 1



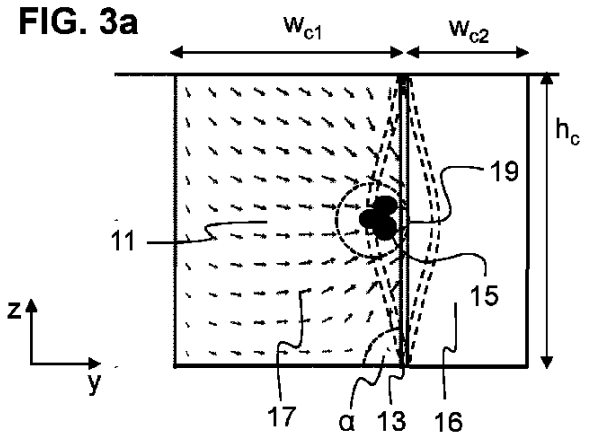
【図２】

FIG. 2



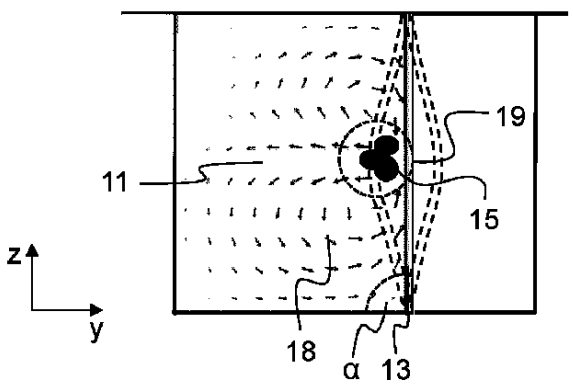
【図３ａ】

FIG. 3a



【図３ｂ】

FIG. 3b



【図４】

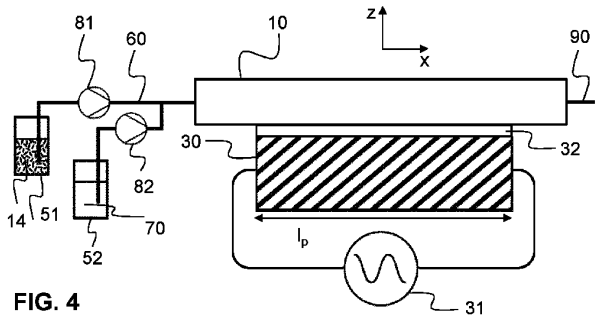
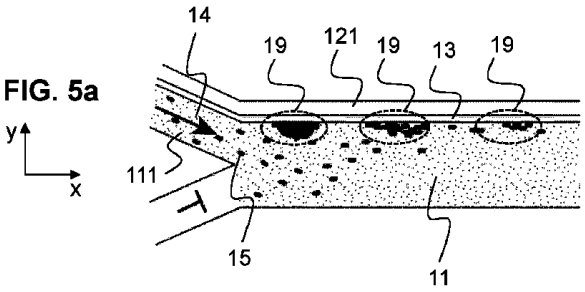


FIG. 4

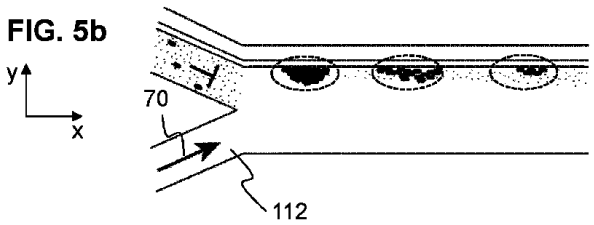
【図５ａ】

FIG. 5a



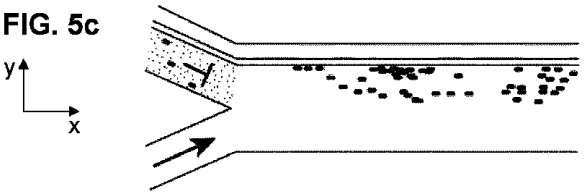
【図５ｂ】

FIG. 5b



【図５ｃ】

FIG. 5c



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01D21/28 G01N1/00 G01N21/00 G01N15/14 G01N1/40
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01D G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MULLER P B ET AL: "A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces", LAB ON A CHIP 20121121 ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY GBR, vol. 12, no. 22, 21 November 2012 (2012-11-21), pages 4617-4627, XP002804592, ISSN: 1473-0197 the whole document ----- -/--	1-15

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 July 2022	08/08/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	García Alonso, Nuria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061881

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANTFOLK M ET AL: "Focusing of sub-micrometer particles and bacteria enabled by two-dimensional acoustophoresis", LAB ON A CHIP ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY UK, vol. 14, no. 15, 7 August 2014 (2014-08-07), pages 2791-2799, XP002804593, ISSN: 1473-0197 the whole document	1-15
X	US 2013/043170 A1 (ROSE KLINT A [US] ET AL) 21 February 2013 (2013-02-21) cited in the application claims 1-23; figures 1-5b	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/061881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013043170 A1	21-02-2013	US 2013043170 A1	21-02-2013
		US 2014216992 A1	07-08-2014
		US 2015196911 A1	16-07-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ザンクト ガラー通り ３２

(72)発明者 パンケ，スヴェン

スイス連邦 ８０５７ チューリヒ シュルブンガート ４１

Ｆターム（参考） 3C081 AA13 BA23 BA45 BA48 BA55 CA14 DA03 EA29

4B029 AA23 BB01