



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106536732 B

(45)授权公告日 2019.12.31

(21)申请号 201580035957.2

(22)申请日 2015.07.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106536732 A

(43)申请公布日 2017.03.22

(30)优先权数据
62/020,088 2014.07.02 US
62/154,672 2015.04.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.12.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/039125 2015.07.02

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/004398 EN 2016.01.07

(73)专利权人 弗洛设计声能学公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 巴特·利普肯斯 布莱恩·麦卡西
杰森·巴恩斯 戴恩·米利
本·罗斯-约翰斯路德
沃尔特·M·小普雷斯
凯达尔·奇塔莱

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理
有限公司 11112
代理人 顾红霞 何胜勇

(51)Int.Cl.
G12N 13/00(2006.01)

(56)对比文件
US 2012325727 A1,2012.12.27,
WO 2013138797 A1,2013.09.19,
US 2008011693 A1,2008.01.17,
审查员 习洋

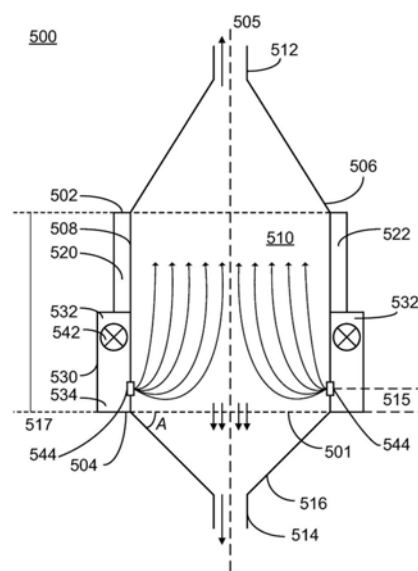
权利要求书2页 说明书16页 附图24页

(54)发明名称

具有均匀流体流的声电泳装置

(57)摘要

本发明公开了一种声电泳装置,该声电泳装置包括流体混合物的大致竖直流动路径,以便改进颗粒/第二流体与主流体的分离。竖直流动路径减小声室中的由重力造成的速度不均匀性。该装置包括产生多维声学驻波的声室。可以使用突扩压器将流体引入到声室中,在突扩压器中,多个入口位于声室底部附近,使得流动对称性能够减小以下两者:由重力造成的流动不均匀性;以及流动到声室中的入口混合物与掉落的由重力造成的连续颗粒团簇物之间的任何流动干涉影响。



1. 一种声电泳装置,包括:
壳体,其具有限定声室的侧壁;
至少一个上部出口,其位于所述声室中;
浅壁,其通向所述声室中的至少一个下部出口;
至少一个超声换能器,其位于所述壳体的所述侧壁上;
至少一个反射器,其位于所述壳体的与所述至少一个超声换能器相对的侧壁上;以及
至少一个声室入口,其位于所述浅壁上方且用于流体混合物的流入,其中,所述至少一个声室入口是突扩扩压器的一部分,所述突扩扩压器包括增压室,所述增压室具有上端、下端、带有体积的腔室、在所述上端处通向所述腔室的入口流动端口以及在所述下端处的所述至少一个声室入口。

2. 根据权利要求1所述的声电泳装置,其中,所述至少一个声室入口位于所述声室的高度的5%与25%之间的高度处。

3. 根据权利要求1所述的声电泳装置,其中,所述至少一个声室入口呈孔或狭槽的形状,所述孔或所述狭槽提供与由所述至少一个超声换能器产生的声学驻波的轴向垂直的流动方向。

4. 根据权利要求1所述的声电泳装置,其中,所述浅壁相对于水平面具有 60° 以下的角度。

5. 根据权利要求1所述的声电泳装置,在流动方向上具有圆形截面或矩形截面。

6. 根据权利要求1所述的声电泳装置,其中,所述至少一个声室入口为位于所述壳体周围的多个入口,使得所述声电泳装置具有竖直对称平面或线,并且流体的流入是对称的。

7. 根据权利要求6所述的声电泳装置,其中,多个声室入口中的每个声室入口由不同的突扩扩压器提供。

8. 根据权利要求1所述的声电泳装置,其中,所述至少一个声室入口与所述至少一个上部出口一起位于所述声室的上端,并且壁将至少一个声室入口与所述至少一个上部出口分开,使得流体从所述至少一个声室入口竖直向下流动经过所述至少一个超声换能器,然后水平流动,然后竖直向上流动至所述至少一个上部出口。

9. 一种使主流体与第二流体或颗粒分离的方法,所述方法包括:

使所述主流体和所述第二流体或颗粒的混合物以均匀的方式流动穿过声电泳装置,所述声电泳装置包括:

壳体,其具有限定声室的侧壁;
至少一个上部出口,其位于所述声室中;
浅壁,其通向所述声室中的至少一个下部出口;
至少一个超声换能器,其位于所述壳体的所述侧壁上,所述超声换能器包括由电压信号驱动以在所述声室中产生多维声学驻波的压电材料;
至少一个反射器,其位于所述壳体的与所述至少一个超声换能器相对的侧壁上;以及
至少一个声室入口,其在所述侧壁中位于所述浅壁上方且用于流体的流入,其中,所述至少一个声室入口是突扩扩压器的一部分,所述突扩扩压器包括增压室,所述增压室具有上端、下端、具有体积的腔室、在所述上端处通向所述腔室的入口流动端口以及在所述下端处的所述至少一个声室入口,

在所述多维声学驻波中捕获所述第二流体或颗粒的较小颗粒以使较小颗粒聚集,并且在重力作用下连续使所述第二流体或颗粒与所述主流体分离,

其中,重力分离的第二流体或颗粒随后落入所述至少一个下部出口中。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述主流体和所述第二流体或颗粒的所述混合物为悬浮液。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中,输入的混合物中的较小颗粒具有约0.0005至1的颗粒雷诺数。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述颗粒是中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、NS0杂交瘤细胞、幼仓鼠肾 (BHK) 细胞、昆虫细胞或人体细胞。

13. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述多维声学驻波具有轴向力和横向力,所述横向力至少处于与所述轴向力相同的数量级。

14. 一种声电泳装置,包括:

声室;

至少一个超声换能器,其构造成在所述声室中产生多维声学驻波;以及

至少一个突扩扩压器,其位于所述声室的上游;

其中,所述突扩扩压器包括增压室、增压室入口和增压室出口,流体流入所述增压室入口并从所述增压室出口流出,所述增压室出口流体连接至所述声室。

15. 根据权利要求14所述的声电泳装置,其中,进入所述增压室入口的流量脉动在流体连接至所述声室的所述增压室出口处减小。

16. 根据权利要求14所述的声电泳装置,其中,进入所述增压室入口的流量不均匀性在流体连接至所述声室的所述增压室出口处减小。

17. 根据权利要求14所述的声电泳装置,其中,水平流体速度在所述声室的中心处减小。

18. 根据权利要求14所述的声电泳装置,其中,所述声电泳装置与位于所述声电泳装置的上游或下游的至少一个附加过滤过程相结合。

19. 根据权利要求18所述的声电泳装置,其中,所述至少一个附加过滤过程是深层过滤、切向流过滤或另一物理过滤过程。

具有均匀流体流的声电泳装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年7月2日提交的美国临时专利申请No.62/020,088和2015年4月29日提交的美国临时专利申请No.62/154,672的优先权,上述临时专利申请的全部公开内容通过引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 在许多应用中期望能够将颗粒/流体混合物分离成单独组分的能力。物理尺寸排除过滤器可用于此目的,其中,颗粒被捕获在过滤器上并且流体流过过滤器。物理过滤器的实例包括通过切向流过滤、深度流过滤、中空纤维过滤和离心来操作的这些物理过滤器。然而,物理过滤器可能很复杂。当过滤器充满时,过滤能力降低。此外,使用此类过滤器需要周期性停止,以移除过滤器并获得或清除捕获在过滤器上的颗粒。

[0004] 声电泳(acoustophoresis)使用高强度声学驻波从第一流体或主流体中分离颗粒和第二流体,而不需要使用膜或物理尺寸排除过滤器。已知的是,当强度和/或压缩系数这两者中存在差异(也被称为声学对比系数)时,声音的高强度驻波可以对流体中的颗粒施加力。驻波中的压力分布包含其波节处的局部最小压力振幅的区域和其波腹处的局部最大值的区域。取决于颗粒的密度和压缩系数,将在驻波的波节或波腹处捕获这些颗粒。驻波的频率越高,能够被驻波的压力捕获的颗粒越小。

[0005] 单一平面声学驻波的使用已经用于完成该分离过程。然而,这种单一平面波趋于以如下方式捕获颗粒或第二流体:颗粒或第二流体只能通过关闭平面驻波而与主流体分离。这不允许连续操作。另外,产生声学平面驻波所需的功率容易通过废能加热主流体。

[0006] 因此,现有声电泳装置因如下几个因素而具有有限的功效,这些因素包括发热、对流体流动的限制以及不能捕获不同类型的材料。本文提出了使用三维声学驻波的改进型声电泳装置,三维声学驻波与改进的流体动力学特性组合,这允许声电泳颗粒分离过程是由重力驱动连续过程。

发明内容

[0007] 本发明涉及一种具有增强的流体动力学特性的声电泳系统,增强的流体动力学特性可以用于改善颗粒从颗粒/流体混合物的分离。可以得到颗粒浓度增大的新混合物,或者可以得到颗粒本身。在更多特定实施例中,颗粒是生物细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、NS0杂交瘤细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞和人体细胞。

[0008] 简而言之,本文所述系统都包括混合物的穿过声室的大致竖直流动路径,以便使用流体动力学特性来改进颗粒/第二流体与主流体的分离。竖直流动路径减小声室中的由重力造成的速度不均匀性。在其他系统中,突扩扩压器用于使输入流动更均匀,从而使声电泳系统的效率最大化。在其他系统中,当主流体从挡板(即,层流板)上方流动时,挡板用作颗粒/第二流体的收集表面。

[0009] 在各种实施例中公开了声电泳装置,其包括:壳体,其具有限定声室的侧壁;至少

一个上部出口,其位于声室中;浅壁,其通向声室下方的至少一个下部浓缩物出口;至少一个超声换能器,其位于壳体的侧壁上;至少一个反射器,其位于壳体的与至少一个超声换能器相对的侧壁上;以及至少一个扩压器入口,其用于使流体混合物流入到声室中。

[0010] 至少一个扩压器入口可以为突扩扩压器的一部分。至少一个扩压器入口可以位于如下高度:该高度为自底部起测量的声室高度的0%至100%。至少一个扩压器入口可以呈孔或狭槽的形状,孔或狭槽提供与由至少一个超声换能器产生的声学驻波的轴向垂直的流动方向。浅壁浓缩物出口可以用于收集颗粒团簇物,并且可以相对于水平面具有60°以下的角度。装置可以在流动方向上具有圆形截面或矩形截面。

[0011] 在一些特定实施例中,至少一个扩压器入口为位于壳体周围的多个入口,使得声电泳装置具有竖直对称平面或线,并且流体的流入是对称的。由多个突扩扩压器提供多个扩压器入口。

[0012] 在其他特定实施例中,至少一个扩压器入口与至少一个上部出口一起位于声室的上端。壁将至少一个扩压器入口与至少一个上部出口分开,使得流体从至少一个扩压器入口竖直向下流动,然后水平流动,然后竖直向上流动到至少一个上部出口。

[0013] 本文还公开了使悬浮液中的主流体与第二流体或颗粒分离的方法。该方法包括使悬浮液中主流体和第二流体或颗粒的混合物以均匀的方式流动穿过声电泳装置。声电泳装置包括:壳体,其具有限定声室的侧壁;至少一个上部出口,其位于声室中;浅壁,其通向声室下方的至少一个下部浓缩物出口;至少一个超声换能器,其位于壳体的侧壁上,超声换能器包括由电压信号驱动以在声室中产生多维声学驻波的压电材料;至少一个反射器,其位于壳体的与至少一个超声换能器相对的侧壁上;以及至少一个扩压器入口,其位于声室的浅壁浓缩物出口上方的侧壁中。该方法还包括:在多维声学驻波中捕获第二流体或颗粒的较小颗粒以使较小颗粒聚集,并且在重力作用下连续使第二流体或颗粒与主流体分离;其中,重力分离的第二流体或颗粒随后落入至少一个下部浓缩物出口中。主流体和第二流体或颗粒的混合物可以为悬浮液。

[0014] 在本文其它实施例中公开了声电泳装置,其包括:壳体,其限定位于壳体的入口端与出口端之间的主流动通道;至少一个超声换能器,其位于壳体的一侧上;至少一个反射器,其位于壳体的与至少一个超声换能器相对的一侧上;以及至少一个挡板,其延伸到主流动通道中。

[0015] 声电泳装置还可以包括:端口,其位于壳体的在至少一个超声换能器与至少一个反射器之间的一侧上,端口连接至第二流动通道,至少一个挡板延伸到主流动通道和第二流动通道这两者中。第二流动通道可以相对于主流动通道成角度。在特定实施例中,主流动通道与第二流动通道之间的角度为约15°至90°。通常,至少一个挡板相对于主流动通道成角度,但相对于第二流动通道不成角度。可以在至少一个挡板的第二流动通道下游设置收集井。

[0016] 声电泳装置可以具有以各种构造布置的多个挡板。多个挡板可以布置为彼此平行。多个挡板可以以至少两个不同距离延伸到主流动通道中。多个挡板中的一些挡板可以布置为相对于主流动通道成至少两个不同角度。多个挡板中的一些挡板都可以具有相同长度或可以具有不同长度。

[0017] 在一些实施例中,主流动通道为大致U形。在其他实施例中,壳体的相反两端设置

有入口端和出口端,即,主流动通道是笔直的。

[0018] 本文还公开了使第二流体或颗粒与主流体分离的方法,该方法包括使主流体和第二流体或颗粒的混合物流动穿过声电泳装置。声电泳装置包括:声室,其具有限定主流动通道的至少一个入口和至少一个出口;超声换能器,其位于声室的壁上,超声换能器包括由电压信号驱动以在声室中产生多维声学驻波的压电材料;以及至少一个反射器,其位于声室的与至少一个超声换能器相对的壁上;以及至少一个挡板,其延伸到主流动通道中。该方法还包括:在多维声学驻波中捕获第二流体或颗粒的较小颗粒以使较小颗粒凝结、聚集和聚结,并且在重力作用下连续使第二流体或颗粒与主流体分离;其中,重力分离的第二流体或颗粒随后与至少一个挡板接触,并被引导至收集出口。

[0019] 颗粒可以是中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、NS0 杂交瘤细胞、幼仓鼠肾 (BHK) 细胞、昆虫细胞或人体细胞 (例如,干细胞和T细胞)。混合物可以连续流动穿过声室。驻波可以具有轴向力和横向力,横向力至少处于与轴向力相同的数量级。

[0020] 在下文更具体地描述了这些和其他非限制性特征。

附图说明

[0021] 以下是附图的简单描述,这些附图是为了说明本发明所公开的示例性实施例而提供的,而不为了限制本发明。

[0022] 图1是由超声换能器模块、收集井模块和入口/出口模块这三个不同模块制成的基本声电泳装置的外部透视图。

[0023] 图2是示出经过图1的装置的流体的U形流动路径的示意图。

[0024] 图3是结合了由挡板形成的分离系统的流动腔室的透视图。

[0025] 图4是图3的流动腔室的侧视图。

[0026] 图5是与具有成角度的下端的收集井接合的图3的流动腔室的透视图。

[0027] 图6是具有挡板的另一流动腔室的侧视图。挡板都具有相同的长度,并且都彼此平行地取向。

[0028] 图7是具有挡板的另一流动腔室的侧视图。这些挡板以两个不同的距离延伸到流动腔室和主流动通道中。

[0029] 图8是具有挡板的另一流动腔室的侧视图。挡板相对于主流动通道以至少两个不同的角度布置。

[0030] 图9是具有挡板的另一流动腔室的侧视图。这里,主流动通道是U形的。入口和出口位于相邻的壁上,而不是位于流动腔室/壳体的相反两端上。

[0031] 图10是现有超声换能器的剖视图。

[0032] 图11是本发明的超声换能器的剖视图。在换能器内存在气隙,并且不存在背衬层或耐磨板。

[0033] 图12是本发明的超声换能器的剖视图。在换能器内存在气隙,并且存在背衬层和耐磨板。

[0034] 图13是示出了声辐射力、浮力和斯托克斯 (Stokes) 阻力与粒度的关系的曲线图。横轴以微米 (μm) 为单位,而纵轴以牛顿 (N) 为单位。

[0035] 图14是当以不同频率驱动方形换能器时的阻抗振幅与频率之间的关系的曲线图。

- [0036] 图15A示出从与流体流垂直的方向观察到的用于图14的7个峰值振幅的捕获线(trapping line)构造。
- [0037] 图15B是示出分离器的透视图。示出了流体流动方向和捕获线。
- [0038] 图15C是沿着图15B的流体流动方向(箭头114)从流体入口观察到的视图,示出了将捕获颗粒的驻波的捕获波节。
- [0039] 图15D是沿着如图15B所示的箭头116穿过换能器面在捕获线构造处截取的视图。
- [0040] 图16A是示出声电泳分离器的功能的视图,其中,第二流体或颗粒的密度小于主流体的密度。
- [0041] 图16B是示出声电泳分离器的功能的视图,其中,第二流体或颗粒的密度大于主流体的密度。
- [0042] 图17是包括产生流动对称和更均匀速度的相对流入口的声电泳装置的剖视图。
- [0043] 图18是示例性入口突扩扩压器的增压室/壳体/腔室的透视图,其中,前板被移除,使得可以看到突扩扩压器的内部。
- [0044] 图19是与图18的增压室一起使用的前板的透视图。
- [0045] 图20是示出使用一个突扩扩压器和通向收集出口的挡板的声室的视图。
- [0046] 图21是流量分配器的透视图。
- [0047] 图22是图21的流量分配器的侧视图。
- [0048] 图23是示出横跨图21的流量分配器中的扩压器的流速的曲线图。
- [0049] 图24是示出具有U形流动路径的声室以及流量分配器(类似于图22的流量分配器)的视图。
- [0050] 图25是由换能器阵列产生的超声波的声压振幅的计算机模拟图。
- [0051] 图26A-26C示出矩形板的(3,3)振动模式。图26A是透视图。图26B是沿着板的宽度的视图。图26C是沿着板的长度的视图。

具体实施方式

- [0052] 通过参考优选实施例及其所包含的实例的以下具体描述,可以更容易地理解本发明。在以下说明书以及所附权利要求中,将参考限定为具有下述含义的大量术语。
- [0053] 虽然为了清楚起见在以下描述中使用了特定术语,但这些术语仅意图指代图中被选择用于说明的实施例的特定结构,而不意图限定或限制本发明的范围。在附图和以下描述中,应当理解的是,相同的数字标号指代相同功能的部件。此外,应当理解的是,附图未按比例绘制。
- [0054] 在附图中,除非另有说明,否则内表面在剖视图中用虚线表示。
- [0055] 除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”也包括复数对象。
- [0056] 如在说明书中及权利要求中所使用的那样,开放式过渡短语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”及其变体需要存在指定的组分/步骤,并允许存在其它组分/步骤。这些短语还应当被解释为公开了仅允许指定的组分/步骤和不可避免的杂质并且排除其他组分/步骤的封闭式短语“由...组成”或“基本上由...组成”。
- [0057] 本文使用的所有数值包括:在减少到相同数量的有效数字时是相同的数值;以及相差小于用于测量该值的现有技术的实验误差的数值。

[0058] 本文所公开的所有范围都包括所述端值,并且可以独立组合(例如,“从2克至10克”的范围包括端值2克和10克以及所有中间值)。

[0059] 术语“基本上”和“约”可以用于包括能够在不改变该值的基本功能的情况下变化的任意数值。当与范围一起使用时,它们还公开了由两个端值的绝对值限定的范围,例如,“约2至约4”也公开了“从2至4”的范围。术语“约”可以指代指示数字的 $\pm 10\%$ 。

[0060] 应注意的是,本文所使用的许多术语是相对术语。例如,术语“上”和“下”在位置上是彼此相对而言的,即,在给定取向上,上组件位于比下组件更高的海拔高度,但如果使装置倒转,则这些术语可能变化。术语“入口”和“出口”是对于给定结构而言相对于流动穿过它们的流体来说的,例如,流体经由入口流动到该结构中,并且经由出口流动到该结构外面。术语“上游”和“下游”是相对于流体流动穿过不同组件的方向而言的,即,流体在流动穿过下游组件之前流动穿过上游组件。应注意的是,在环路中,第一组件既可以描述为第二组件的上游,也可以描述为第二组件的下游。

[0061] 术语“水平”和“竖直”用于表示相对于绝对基准(即,地平面)的方向。然而,这些术语不要求结构彼此绝对平行或绝对垂直或绝对垂直于地球。术语“向上”和“向下”也是相对于绝对基准而言;向上流动总是克服地球的重力。

[0062] 术语“平行”应当以两个表面保持它们之间的大致恒定距离的其布置意义进行解释,并且不是以严格的如下数学意义进行解释:当延伸到无穷时,此类表面将永远不相交。

[0063] 本发明涉及“相同的数量级”。如果较大数除以较小数得到的商是小于10的值,则这两个数具有相同的数量级。

[0064] 本发明的声电泳分离技术采用超声驻波捕获(即,保持为固定)主流体流中的颗粒或第二流体。根据相对于主流体的颗粒或第二流体的声学对比系数,颗粒或第二流体在多维声学驻波的波节或波腹处聚集,从而形成团簇物,当团簇物已经生长到足够大的尺寸以克服多维声学驻波的保持力(例如,通过聚结或聚集)时,团簇物最终从多维声学驻波中掉落。这是与以前方法的重要区别,在以前方法中,颗粒运动轨迹仅由声辐射力的作用改变。声场对颗粒的分散会产生三维声辐射力,作为三维捕获场起作用。当颗粒相对于波长较小时,声辐射力与颗粒体积(例如,半径的立方)成正比。声辐射力与频率和声学对比系数成正比。声辐射力还与声能(例如,声压幅值的平方)成比例。对于谐波激励而言,力的正弦空间变化将颗粒驱动到驻波中的稳定轴向位置。当施加在颗粒上的声辐射力强于流体阻力与浮力、重力的组合作用时,颗粒被捕获在声学驻波场中。这导致被捕获的颗粒的集中、聚集和/或聚结。大横向力产生颗粒的快速聚集。因此,一种材料的相对大的固体可以通过增强的重力分离而与不同材料、相同材料和/或主流体的较小颗粒分离。

[0065] 声电泳装置的一个具体应用是处理生物反应器材料。重要的是能够从流体流中的压出(expressed)材料过滤出细胞和细胞碎片。压出材料由例如重组蛋白或单克隆抗体等生物分子构成,并且是要回收的所需产物。通过使用声电泳,对细胞和细胞碎片的分离是非常有效的,并且导致非常低的压出材料损耗。这是对现有过滤处理(深层过滤、切向流动过滤、离心分离等)的改进,现有过滤处理在高细胞密度的情况下表现出有限的效率,使得滤床本身中的压出材料的损耗可能高达生物反应器所产生的材料的5%。包括中国仓鼠卵巢(CHO)、NS0杂交瘤细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞和人体细胞在内的哺乳动物细胞培养物的使用已被证明是生产/压出当今制药所需的重组蛋白和单克隆抗体的非常有效的方法。借助于

声电泳对哺乳动物细胞和哺乳动物细胞碎片的过滤有助于大大提高生物反应器的产量。通过使用多维声波,声电泳过程还可以与上游或下游的标准过滤过程(例如,使用硅藻土的深层过滤、切向流过滤(TFF)或其它物理过滤过程)相结合。

[0066] 就这一点而言,对比系数是颗粒和流体本身的压缩系数与密度之间的差异。这些特性是颗粒和流体本身的特征。与处于悬浮的介质相比,大多数细胞种类表现出更高的密度但更低的压缩系数,使得细胞与介质之间的声学对比系数具有正值。结果,轴向声辐射力(ARF)将具有正对比系数的细胞驱动到压力波节面,而将具有负对比系数的细胞或其他颗粒驱动到压力波腹面。ARF的径向或横向分量比流体阻力和重力的组合作用大。径向或横向分量将细胞/颗粒驱动到平面,在该平面处,细胞/颗粒可以聚集成更大的组,然后在重力作用下与流体分离。

[0067] 随着细胞聚集在驻波的波节处,还存在细胞培养介质的物理洗涤(scrubbing),当出现该物理洗涤时,由于细胞会与已保持在驻波中的细胞接触,因此更多的细胞被捕获。这通常使细胞与细胞培养介质分离。压出的生物分子保留在营养流体流(即,细胞培养介质)中。

[0068] 期望的是,超声换能器在流体中产生三维或多维超声驻波,该三维或多维超声驻波对悬浮颗粒施加与轴向力共存的横向力,从而增强驻波的颗粒捕获和聚丛能力。发表在文献中的典型结果论述到:横向力比轴向力小两个数量级。与之相反,本发明中所公开的技术提供了高达与轴向力相同的数量级的横向力。

[0069] 对于三维声场,可以使用Gor'kov方程来计算适用于任何声音场的声辐射力 F_{ac} 。主声辐射力 F_{ac} 被定义为场势能 U 的函数,

$$[0070] \quad F_A = -\nabla(U),$$

[0071] 其中,场势 U 被定义为,

$$[0072] \quad U = V_0 \left[\frac{\langle p^2 \rangle}{2\rho_f c_f^2} f_1 - \frac{3\rho_f \langle u^2 \rangle}{4} f_2 \right],$$

[0073] 并且 f_1 和 f_2 为单极和偶极贡献,其被定义为,

$$[0074] \quad f_1 = 1 - \frac{1}{\Lambda \sigma^2}, \quad f_2 = \frac{2(\Lambda - 1)}{2\Lambda + 1},$$

[0075] 其中, p 为声压, u 为流体颗粒速度, Λ 为细胞密度 ρ_p 与流体密度 ρ_f 的比, σ 为细胞声速 c_p 与流体声速 c_f 的比, V_0 为细胞体积,并且 $\langle \rangle$ 表示求经过波周期的时间平均值。Gor'kov方程适用于小于波长的颗粒。对于较大的粒度,Ilinskii提供了用于计算任何粒度的3D声辐射力的方程。参见Ilinskii,Acoustic Radiation Force on a Sphere in Tissue,The Journal of the Acoustical Society of America,132,3,1954(2012),该文章以引用的方式并入本文。

[0076] 超声换能器中压电晶体的多模方式的扰动允许生成多维声驻波。压电晶体可以被特别地设计成在设计频率下以多模方式变形,从而允许产生多维声学驻波。可以通过压电晶体的诸如可生成多维声驻波的 3×3 模式等不同模式生成多维声驻波。还可以通过允许压电晶体经由许多不同模态振动来生成大量的多维声驻波。也可以通过允许压电晶体经由许多不同模态振动来产生多个多维声学驻波。因此,晶体将激励诸如 0×0 模式(即,活塞模式)

到 1×1 、 2×2 、 1×3 、 3×1 、 3×3 以及其它高阶模式等多个模式,然后通过晶体的低阶模式循环返回(不一定是直接顺序)。晶体在多个模式之间的切换或抖动允许不同的多维波形,以及在指定时间中生成单个活塞模态。

[0077] 也可以用任意定相来驱动多个超声换能器。换言之,多个换能器可以在彼此异相的同时工作,以分离流体流中的材料。作为选择,已被划分成有序阵列的单个超声换能器也可以被操作,使得该阵列的某些部分与阵列的其它部分异相。

[0078] 有时,由于声流而可能需要调制驻波的频率或电压幅度。这可以借助于幅度调制和/或频率调制来完成。驻波传播的占空比也可以被利用,以实现材料捕获的某些结果。换言之,为了实现所需结果,可以在不同频率下开启或切断声束。

[0079] 由本发明的超声换能器生成的总声辐射力 (ARF) 的横向力是可观的,并且足以克服大于等于达到1厘米/秒的高线性速度的流体阻力。例如,穿过本发明的装置的线性速度的最小值对于细胞/颗粒的分离而言可以为4cm/min,而对于油/水相的分离而言可以高达1cm/sec。流量的最小值可以为25mL/min,并且可以在高达40mL/min至270mL/min的范围内,或甚至更高。这对于间歇式反应器、分批补料式生物反应器和灌注式生物反应器都成立。

[0080] 本发明涉及声电泳装置,其对于从第一流体或主流体中分离颗粒/第二流体而言具有改进的流体动力学特性。在此类装置的流动路径中可以存在U形转弯。挡板(即,层流板)也可以用于增大颗粒/第二流体的在与主流体分离之后的浓度。

[0081] 影响声电泳分离过程的流体动力学特性参数可以用雷诺数来定义。例如,粒度为1 μm 至250 μm 且流速为4cm/min至25cm/min的颗粒雷诺数为约0.0005至1。在4cm/min的流量下长度为1英寸的腔室的腔室雷诺数至在12cm/min的流量下长度为3英寸的腔室的腔室雷诺数为约10至150。基于在每分钟30mL至每分钟540mL下0.12英寸至0.31英寸的入口管直径的雷诺数为从约200至1500。

[0082] 如果需要,也可以使用来自多个超声换能器的多个驻波,这允许多个分离阶段。例如,在延伸经过两个超声波换能器的流动路径中,第一换能器(及其驻波)将收集一定量的颗粒,并且第二换能器(及其驻波)将收集第一换能器不能保持的另外颗粒。这种构造在颗粒/流体比高(即,大体积的颗粒)的情况下比较有用,并且能够达到第一换能器的分离能力。该构造还可能对具有双模或更大尺寸分布的颗粒比较有用,其中,每个换能器可以被优化以捕获在一定尺寸范围内的颗粒。

[0083] 图1是包括U形转弯的基本声电泳装置的外部透视图。该基本声电泳装置100由包括超声换能器模块200、收集井模块300和入口/出口模块400的套件形成。如这里看到的,三个模块可逆地互锁在一起,以形成主流动通道102,在主流动通道102中可以处理流体/颗粒混合物,以将颗粒与流体分离或者进一步将颗粒浓缩在混合物内,并且回收颗粒/浓缩的混合物。然而,应当注意的是,本发明的教导也适用于非模块化的声电泳分离装置。

[0084] 简而言之,在图1中,入口/出口模块400包含用于流动路径的入口端口432和出口端口434。经由入口端口432泵入流体/颗粒混合物。混合物借助于重力向下流动并泵送穿过超声换能器模块200,在超声换能器模块200中,超声驻波捕获且保持颗粒。随着流体被持续泵入到流体路径中,最终,收集井模块300和超声换能器模块200充满流体,并且流体压力上升到足够高,使得流体将经由装置顶部处的出口端口434流出。

[0085] 首先参考入口/出口模块400,壁440位于入口端口432与出口端口434之间。由于壁

的存在,流体从入口端口向下流动穿过装置的其余部分,然后到达出口。壁基本上将主流动通道分成两个单独的子通道,即,由入口端口432和壁标示的一个子通道480,以及由出口端口434和壁标示的另一个子通道482。用于入口端口的流动通道的横截面面积可以小于、等于或大于用于出口端口的流动通道的横截面面积。

[0086] 与入口端口相邻的第一保持壁442以及与出口端口相邻的第二保持壁444也是可见的。输入流体必须在向下流入超声换能器模块200之前流过第一保持壁442。类似地,向上返回的流体必须在穿过出口端口434离开之前流过第二保持壁444。该构造提供了如下手段:借助于该手段,可以减少输入流体的紊流,使得超声换能器模块的声学驻波中所捕获的颗粒在聚集至足够尺寸之前不会被瓦解或从驻波中清洗出去。

[0087] 如这里所示,在一些实施例中,壁440与壳体的上端间隔开。例如,在流动路径被意外阻塞的情况下,该间隙446形成且用作入口端口432与出口端口434之间的卸压通道。

[0088] 超声换能器240位于超声换能器模块200的壳体的一侧上,并且反射器242位于壳体的与超声换能器相反的一侧上。应当注意的是,超声换能器与主流动通道直接相邻,并且将直接暴露于经过主流动通道的任何流体。

[0089] 超声驻波内的颗粒凝聚、凝结或聚集,并最终变大至重力克服了驻波的声学力的尺寸,并且颗粒聚集,然后掉落/下沉到收集井模块300中。收集井模块包括井330,井330在截面尺寸上向下渐缩至顶点334。排出管线340将顶点334与端口342连接起来,在端口342处可以将集中在一起的颗粒从井中取出。

[0090] 图1的三个模块通过互补附接部件接合在一起,该互补附接部件旨在允许模块可逆地接合并形成防水密封。所述附接部件旨在被压配合在一起。当然,可以设想其它可逆的附接装置,例如包括内螺纹或外螺纹的附接部件,使得模块被螺纹连接在一起。

[0091] 图2是示出穿过图1的装置的非线性U形流体流动路径的视图。腔室中的流动从竖直向下到水平,然后到竖直向上。流入物包含主流体和颗粒,并且显示为向下指向的箭头。入口包括用于实现更均匀流动的流量分配器。流入物穿过由超声换能器240和反射器242产生的声学驻波,从而捕获和聚集颗粒。流入物在离开之前两次经过声学驻波。离开装置的流体是渗透物,并且与流入物相比含有较低浓度的颗粒。当粒度增大而足以克服声辐射力时,团簇物落到声室的底部。这是浓缩物,其与流入物相比含有更高浓度的颗粒。

[0092] 图3是结合了由挡板形成的分离系统的超声换能器模块900的透视图。图4是图3的超声换能器模块的侧视图(y-z平面)。

[0093] 该超声换能器模块900具有壳体902,壳体902具有第一端904、第二端906和四个侧壁910、912、914、916。主流动通道930限定在入口端与出口端之间,在这种情况下,入口端和出口端对应于壳体的第一端和第二端,如圆形开口932、934所示。换言之,该壳体是具有入口和出口的流动腔室。壳体的第一端904和第二端906可以被视为限定了z轴。壳体的将定位有超声换能器(未示出)和反射器(未示出)的侧面由方形开口936、938表示,并且可以被视为限定了y轴。

[0094] 在图3的超声换能器中,成角度的延伸部940从超声换能器936与反射器938之间的侧面之一910中的端口延伸。在成角度的延伸部940内存在第二流动通道942,第二流动通道在模块的第一端904与第二端906之间连接到主流动通道930。如图4中最佳所示,至少一个挡板944延伸到主流动通道930中达到高度945。挡板944还延伸到第二流动通道942中。挡板

是平板。挡板944通向位于成角度的延伸部940/第二流动通道942的远端948处的第三开口946。在成角度的延伸部940的远端948处设置有第三附接部件964。如图4所示,第一附接部件960和第二附接部件962都是凹入式部件(例如,孔),而第三附接部件964是插入式部件(例如,舌状部)。

[0095] 如图4所示,第二流动通道907相对于主流动通道905成角度(由虚线表示)。它们之间的角度为约 15° 至 90° (始终测量两个流动通道之间的较小角度),并且在特定实施例中为约 45° 至约 75° 。类似地,可以看出,挡板944相对于主流动通道905成角度,并且相对于第二流动通道907不成角度。换言之,挡板基本上平行于第二流动通道。

[0096] 在图5所示的一种操作模式中,可以设想,图3的超声换能器模块将被取向成使得成角度的延伸部940用作基部。驻波声场将捕获颗粒并引起聚集,直到颗粒聚集体的重力足够重,以使聚集体向下掉落并离开驻波声场。聚集体然后掉落到挡板944上,挡板944用作收集表面,以将聚集体引导到收集井模块。

[0097] 图5是接合到收集井模块300的图3的超声换能器模块900的透视图。该收集井模块具有四个侧壁、上壁320、下壁322、井330和端口342。应注意的是,下壁322是成角度的,而不是平行于上壁。下壁的角度与成角度的延伸部的角度相同。这提供了用于支撑超声换能器模块的平坦基部。

[0098] 图6-图8是替换结构的侧视图,示出了在本发明的范围内能够设想到的挡板的一些变型。同样,方形开口936表示换能器将位于的位置。首先参见图4,这里示出的挡板944全部在主流动通道中延伸相同的距离945。挡板944也都延伸到第三开口946。结果,图4中所示的所有挡板具有不同的长度(从该侧视图测量)。

[0099] 在图6中,挡板952全部在主流动通道905中延伸相同的距离945。它们也被取向成使得所有挡板彼此平行。然而,挡板都具有相同的长度955。因此,如这里所示,一些挡板可以不延伸到第三开口946,并且一些挡板可以延伸超过第三开口946。

[0100] 在图7中,挡板被分成两组不同的挡板。一些挡板962在主流动通道905中延伸第一距离945,而一些挡板在主流动通道905中延伸大于第一距离945的第二距离947。

[0101] 最后,在图8中,壳体稍微伸长,这可以允许在开口936中存在多个超声换能器。在该图示中的挡板没有布置成使得所有挡板彼此平行。第一组挡板964彼此平行布置,第二组挡板966彼此平行布置。这两组挡板相对于主流动通道905处于不同的角度。这些角度是相对于主流动通道的流动方向测量的。因此,例如,在这里,在流动方向为从左到右的情况下,挡板964将具有钝角,而挡板966将具有锐角。

[0102] 图9是另一实施例的侧视图。这里,主流动通道930具有从入口端972到出口端974的U形转弯。还存在成角度的延伸部940,其中,第二流动通道由箭头907表示。挡板944在两个流动通道之间延伸。

[0103] 上面讨论的声电泳装置可以由任何合适的材料制成。此类合适的材料包括医用级塑料,例如聚碳酸酯或聚甲基丙烯酸甲酯或其它丙烯酸酯。总体上要求材料稍微透明,使得可以制作出洁净的窗部,并且在声电泳装置/系统的操作期间可以看到内部流动通道和流动路径。

[0104] 可以在组件的内部流动通道上使用各种涂层。这种涂层包括:环氧树脂,例如,与胺或聚酰胺交联的环氧氯丙烷双酚;或聚氨酯涂层,例如,与脂肪族异氰酸酯交联的聚酯多

元醇。此类涂层对生产光滑表面和/或减小表面张力、允许细胞在重力作用下更好地沿着流动通道表面滑动并进入到所需位置(例如收集井模块)比较有用。

[0105] 声电泳装置的流量必须受控,以便重力可以作用在颗粒聚集体上。就此而言,可以设想的是,在声电泳装置中经由入口/出口模块或端口模块的进入/离开流动路径的颗粒/流体混合物可以以高达约100毫升每分钟(ml/min)的流量流动。作为比较,经由端口从收集井模块出来的流量小得多,从约3ml/min到约10ml/min。

[0106] 在本发明的装置中使用的超声换能器的一些解释也可能是有帮助的。就此而言,换能器使用通常由PZT-8(锆钛酸铅)制成的压电晶体。这种晶体可以具有1英寸的直径和标称2MHz的共振频率。每个超声换能器模块可以仅具有一个晶体,或者可以具有多个晶体,每个晶体用作单独的超声换能器并且由一个或多个放大器控制。

[0107] 图10是现有超声换能器的剖视图。该换能器具有位于底端处的耐磨板50、环氧树脂层52、陶瓷晶体54(例如由PZT制成)、环氧树脂层56和背衬层58。在陶瓷晶体的任一侧上,存在电极:正电极61和负电极63。环氧树脂层56将背衬层58粘附在晶体54上。整个组件被包含在可以由例如铝制成的壳体60中。电适配器62提供连接部,用于电线穿过外壳并连接至附接于晶体54上的导线(未示出)。通常,背衬层被设计为增加阻尼并形成在宽的频率范围内具有均匀位移的宽带换能器,并且被设计为抑制在特定的振动本征模式下的激励。耐磨板通常被设计为阻抗变换器以更好地匹配介质(换能器向其中进行辐射)的特征阻抗。

[0108] 图11为本发明的超声换能器81的剖视图。换能器81被成形为盘或板,并且具有铝制壳体82。压电晶体是钙钛矿陶瓷晶体块,每个钙钛矿陶瓷晶体由二价金属离子(通常为铅或钡)的较大晶格中的较小四价金属离子(通常为钛或锆)以及 O^{2-} 离子组成。作为实例,PZT(锆钛酸铅)晶体86限定了换能器的底端,并且从壳体的外部露出。晶体在其外周由位于晶体和外壳之间的小弹性层98(例如硅酮或类似的材料)支持。换言之,不存在耐磨层。

[0109] 螺钉88借助螺纹将壳体的铝制顶板82a连接在壳体的主体82b上。顶板包括用于为换能器供电的连接部84。PZT晶体86的顶表面连接到被绝缘材料94隔开的正电极90和负电极92。电极可以由任何导电材料(例如,银或镍)制成。电力通过晶体上的电极提供给PZT晶体86。应注意的是,晶体86没有背衬层或环氧树脂层。换言之,在换能器中在铝制顶板82a与晶体86之间具有气隙87(即,气隙完全是空的)。如图12所示,在一些实施例中可以设置最小限度的背衬58和/或耐磨板50。

[0110] 换能器的设计可影响系统的性能。典型的换能器具有层状结构,该层状结构具有结合到背衬层和耐磨板的陶瓷晶体。由于换能器负荷有驻波赋予的高机械阻抗,因此耐磨板的传统设计准则(例如,对于驻波应用的半波长厚度或对于辐射应用的四分之一波长厚度)和制造方法可能是不合适的。相比较,在本发明的一个实施例中,换能器不具有耐磨板或背衬,这使得晶体以其本征模式(即,接近本征频率)之一振动并具有高的Q因数。振动陶瓷晶体/盘直接暴露于流经流动腔室的流体。

[0111] 去除背衬(例如,使晶体以空气作为背衬)还使得陶瓷晶体在很小的阻尼下以振动的高阶模振动(例如高阶模位移)。在晶体具有背衬的换能器中,晶体以更均匀的位移振动,就像活塞。去除背衬使得晶体以非均匀位移模式振动。晶体的模态的阶越高,晶体就具有越多的波节线。虽然捕获线与波节的相关性不必是一一对应的,并且以较高频率驱动晶体不一定产生更多的捕获线,但晶体的高次模态位移会产生更多的捕获线。

[0112] 在一些实施例中,晶体可以具有最少地影响晶体的Q因数(例如小于5%)的背衬。背衬可以由基本上透声的材料制成,例如轻木、泡沫或软木,其使得晶体以高阶模态振动并保持高的Q因数,同时还为晶体提供一定的机械支撑。背衬层可以是实心的,或者可以是在层中具有孔的栅格,这样栅格跟随以特定的高阶振动模式振动的晶体的波节,从而在波节位置提供支撑,同时允许其余的晶体自由振动。栅格结构或透声材料的目的是提供支撑,而不降低晶体的Q因数或干扰特定模态的激励。

[0113] 使晶体直接与流体接触避免了环氧树脂层和耐磨板的阻尼和能量吸收效应,从而也提供了高的Q因数。其它实施例可以具有耐磨板或耐磨表面以防止含有铅的PZT接触主体。例如,以上所述内容在例如分离血液等生物应用中是需要的。这种应用可以使用例如铬、电解镍或化学镀镍等耐磨层。化学气相沉积还可以用于施加聚酯的(对苯二甲)(例如聚对二甲苯)或其它聚合物或聚合物膜的层。诸如硅酮或聚氨酯等有机或生物相容性涂层也可用作耐磨表面。

[0114] 图13是双对数曲线图(对数y轴,对数x轴),该曲线图示出了声辐射力、流体阻力和浮力与颗粒半径的比例关系,并且提供了对使用声辐射力分离颗粒的解释。对用于实验的典型的SAE-30油液滴进行计算。浮力是颗粒体积决定力,因此,对于尺寸在微米数量级的颗粒可以忽略浮力,但浮力的重要性逐渐提高,并且对于尺寸在数百微米数量级的颗粒,浮力是重要的。流体阻力(斯托克斯阻力)与流速成线性比例,因此,对于微米尺寸的颗粒流体阻力通常超过浮力,但对于数百微米数量级的较大尺寸的颗粒流体阻力则可以忽略。声辐射力比例的表现与浮力不同。当粒度较小时,Gor'kov方程是准确的,并且声学捕获力与颗粒的体积成比例。最终,当粒度变大时,声辐射力不再随着颗粒半径的立方增大,并且将在某一临界粒度迅速消失。对于粒度的进一步增大,辐射力的大小再次增加但具有相反的相位(未在图中示出)。该模式随着粒度的增大而重复。

[0115] 最初,当悬液流经具有主要为较小的微米尺寸的颗粒的系统时,需要声辐射力来平衡用于将颗粒捕获在驻波中的流体阻力和浮力的组合效果。在图13中这发生于粒度为约3.5微米的情况下(标记为 R_{c1})。然后,由图表明,所有更大的颗粒也将被捕获。因此,当小颗粒被捕获在驻波中时,颗粒发生聚结/聚丛/聚集/团聚,导致有效粒度的连续生长。作为颗粒团簇物,团簇物中所有颗粒上的总阻力远小于单个颗粒上的阻力之和。实质上,作为颗粒团簇物,它们彼此屏蔽流体流并减小团簇物的总阻力。随着粒度变大,声辐射力被颗粒反射,从而大的颗粒将导致声辐射力减小。颗粒上的声横向力必须大于用于团簇物的阻力,以保持静止并且尺寸增大。

[0116] 粒度连续生长直至浮力变为主导,以第二临界粒度 R_{c2} 表示,在该尺寸下,颗粒将根据颗粒相对于主流体的相对密度而上升或下沉。在这种尺寸下,声学力是次要的,重力/浮力变为主导,并且颗粒自然地主流体中掉落。随着颗粒上升或下沉,颗粒不再反射声辐射力,然后使得声辐射力增大。并非所有颗粒都将脱落,并且那些剩余的颗粒的尺寸还将继续变大。该现象解释了在超过尺寸 R_{c2} 时声辐射力的快速下降和上升。因此,图13解释了小颗粒如何能够被连续捕获在驻波中,生长为更大颗粒或团,然后最终由于增加的浮力而上升或沉降。

[0117] 换能器的尺寸、形状和厚度决定了换能器在不同激励频率下的位移,这进而影响了颗粒分离效果。通常,换能器在接近厚度共振频率(半波长)的频率下运行。换能器位移梯

度通常导致更多的用于捕获颗粒的位置。高阶模位移在声场中在所有方向上生成具有强梯度的三维声驻波,由此在所有方向上产生相等的强声辐射力,这导致了多个捕获线,其中捕获线的数目与换能器的特定的模态有关。

[0118] 图14示出了测量得到的作为2.2MHz换能器共振附近的频率的函数的换能器的阻抗振幅。换能器电阻抗的最小值对应水柱的声共振,并且其代表用于运行的可能的频率。数值模拟表明,换能器位移特性曲线在这些声共振频率处变化显著,由此直接影响声学驻波和所得捕获力。由于该换能器在接近其厚度共振下运行,因此电极表面的位移是本质上异相的。换能器电极的典型位移是不均匀的,并且根据激励频率改变。作为实例,在一个激励频率下,产生了单行被捕获的颗粒,位移在电极的中间具有单一最大值,在换能器边缘附近具有最小值。在另一个激励频率下,换能器特性曲线具有多个最大值,这导致产生多行受捕获的颗粒。更高阶的换能器位移模式导致更高的捕获力以及多个稳定的被捕获的颗粒捕获线。

[0119] 为了研究换能器位移特性曲线对声学捕获力和颗粒分离效果的影响,重复进行实验10次,其中,除了激励频率以外所有条件均相同。将10个连续的声共振频率(图14中以被圈起来的数字1-9和字母A示出)用作激励频率。条件为:实验持续时间30分钟,1000ppm油浓度的约5微米SAE-30油液滴,流速500ml/min,输入功率20W。

[0120] 当乳液经过换能器时,观察并研究油液滴捕获线的特征。如图15A所示,对图14所标示的10个共振频率中的七个进行了捕获线特征研究,包括对流动通道中的捕获线数目进行观察和绘制图案。

[0121] 图15B示出了正在确定捕集线位置的系统的等距视图。图15C是当沿着箭头114向下观察入口时系统的视图。图15D是当沿着箭头116直接看换能器表面时系统的视图。

[0122] 激励频率的作用能够清楚地确定捕获线的数量,其从声学共振的激励频率处的单根捕获线(5、9)变为声学共振频率的九根捕获线(4)。在其它激励频率处,可以观察到四根或五根捕获线。换能器的不同位移特性曲线可在驻波中产生不同的(更多的)捕获线,其中位移特性曲线存在更多梯度通常会产生更高的捕获力和更多的捕获线。

[0123] 在本系统中,系统在电压下操作,使得颗粒和颗粒团簇物被捕获在超声驻波中。颗粒和团簇物被收集在明确限定的捕获线中。每个捕获线与声学驻波的主方向对准。捕获线中的颗粒和团簇物被分开半个波长。在驻波的每个压力波节面内,颗粒被捕获在非常特定的点,通常是声辐射电位的最小值处。声辐射力的轴向分量将具有正对比系数的颗粒驱动至压力波节面,而具有负对比系数的颗粒被驱动至压力波腹面。声辐射力的径向或横向分量是这样的力:将颗粒捕获在驻波中,将颗粒凝结或聚集成紧密压缩的团簇物,然后当团簇物达到临界尺寸时,重力对其进行分离。在使用典型的换能器的系统中,声辐射力的径向分量或横向分量一般要比声辐射力的轴向分量小几个数量级。因此,它有两个限制。它具有非常微弱的颗粒捕获能力,此外,它不能产生足够紧密压缩的团簇物(其将因重力而分离)。本装置中的横向力可能相当大(具有与轴向力分量相同的数量级),并且足以克服线速度达1cm/s时的流体阻力。强的聚集能力导致团簇物的快速形成,团簇物通过重力/浮力分离而与主流体连续分离。

[0124] 三维声学驻波是晶体的振动模式的叠加结果。在驻波的每个波节面中产生三维力梯度。如图15B所示,沿着在驻波的轴向上的线形成多个颗粒团簇物。为了最佳的收集,颗粒

团簇物的形状应该表现出最低的阻力。在颗粒雷诺数小于20时,圆柱形的阻力系数明显低于球形的阻力系数。对于给定的表面积,圆柱还可以承载显著更多的颗粒(质量),使得圆柱形颗粒团簇物将具有比球形颗粒团簇物更高的重力/浮力和更低的阻力。因此,圆柱形颗粒团簇物将比其它形状更快地掉落。应注意的是,使用“圆柱”作为用于描述这种团簇物的形状的简写,其可能更好地被描述为椭圆形。

[0125] 因此,整个系统如图16A(用于密度比主流体低的流体/颗粒)和图16B(用于密度比主流体高的流体/颗粒)所示那样操作。在换能器10与反射器11之间产生一个或多个驻波。颗粒12在压力波腹14处被驻波捕获,在压力波腹14处,颗粒聚集、聚合、凝结或聚结成更大的颗粒团簇物。对于如图16A所示的浮力材料,团簇物浮动到表面并且经由位于流动路径上方的流出物出口16排出。在如图16B所示的较重材料的情况下,团簇物下沉到底部并且经由位于流动路径下方的流出物出口17排出。净化的水在出口18处排出。

[0126] 现在参考图16B,在低颗粒雷诺数(~ 1)处,颗粒团簇物将在声室中急剧下降,因为惯性效应是可忽略的并且重力是主导的。结果,团簇物以非常高的速度下降,并且较低密度的净化流体由于质量流守恒定律而上升。结果,由位于声室顶部附近的声学驻波形成的波节将不会像下部波节那样快速地被填充,并且将不会那样快速地下降。另外,靠近腔室底部的波节/团簇物将被落下的团簇物破坏。这些影响导致较低的分选效率/性能。因此,改变流体动力学特性可以有助于提高声电泳装置的性能。

[0127] 图17是声电泳装置的构造的剖视图,该声电泳装置可用于改善低颗粒雷诺数的流体的一些问题,并产生穿过装置的更均匀的流动。装置500具有穿过声室的向上竖直接流,声室具有上端502和下端504。声室还具有两个相对的突扩入口和收集器设计,收集器设计提供流动的竖直对称平面或线505。通常,在流动方向上的装置的横截面是圆形或矩形的。该装置由具有侧壁508的壳体506形成,该壳体506中限定声室510。声室是空的,即在腔室内没有任何东西,并且流体流过声室。在声室510的上端存在至少一个上部出口512。在声室的下端504存在至少一个收集器出口514。在声室的下端存在通向出口514的浅壁516。当相对于水平面(在此,用腔室底部线501表示)测量时,浅壁具有角度,在实施例A中角度A为约 60° 或更小,包括约 30° 至约 45° 。至少一个超声换能器520存在于侧壁508上,并且至少一个反射器522存在于与超声换能器520相反的侧壁508上。换能器520和反射器522定位成更靠近装置的上端502。

[0128] 该装置500包括对称的双突扩扩压器、增压室入口结构。这里,在装置的相对两侧上设置有两个突扩扩压器530。每个突扩扩压器具有包括上端532和下端534的增压室/腔室。增压室体积提供流扩散并且显著降低输入流不均匀性。入口流动端口542位于上端532,并且至少一个流动出口544位于增压室的下端。这些增压流动出口544也穿过声室侧壁508,并且可以被视为进入声室的流动入口。这些声室流动入口可以是狭槽或一排孔的形式,并且它们被设置在声室的底部上方。在实施例A中,声室入口位于腔室底部501上方的高度515处,该高度515在声室的高度517的0%与100%之间,并且更具体地在声室的高度的5%与25%之间。扩压器出口544提供与由超声换能器产生的声学驻波的轴向垂直的流动方向。声室入口还布置成使得它们处于相对的位置,使得水平速度将在声室的中心减小到零。

[0129] 每个突扩扩压器包括入口端口542,主流体/第二流体或颗粒的混合物流入入口端口542($\times$ 指的是进入纸张中的流动方向)。这消除了声室中的向下流动。混合物填充突扩扩

压器中的增压室,然后水平流入到声室入口544并进入声室,混合物竖直向上流动并离开上部出口512。突扩扩压器能够减少/消除由泵、管和水平输入流引起的流量脉动和流量不均匀性,在水平输入流中,重力效应占主导地位。声室入口544然后使较重的混合物进入位于腔室底部(线501)的上方且位于超声换能器和在超声驻波中形成的波节团簇物的下方的声室。这使由流入材料建立的团簇物的任何扰动最小化。

[0130] 竖直对称平面或线505与重力对准。还示出了期望对称的流线,因为这使不均匀性、涡流干扰、循环和穿过出口514下落以被收集的团簇物的干扰最小化。对称性还使输入流分布和颗粒收集过程中的重力最大化。因为比在装置顶部排出的渗透物重,所以(相对)重的输入混合物接近声室的底部,由于重力作用而横跨腔室底部扩散,并提供从底部到顶部接近均匀的速度分布。随着混合物接近声室的中心,因为存在两个相对的输入流,所以混合物的水平速度将降低到零。这确保了腔室流动与掉落的颗粒团簇物之间的最小干扰。均匀的速度提供了最好的分离和收集结果,因为横向声学力必须克服颗粒阻力,以使团簇物生长并连续地从声室中掉落。这还消除了对入口流量分配器的需要。

[0131] 随着颗粒团簇物掉落,与驻波相关联的轴向声学力将保持团簇物完整。这确保团簇物以高自由沉降速度(大约1cm/sec)的快速下降。与腔室流速(其速度为约0.1cm/sec至0.3cm/sec)相比,这非常快。浅壁角度意味着圆柱形颗粒团簇物在它们离开声室之前仅必须下降非常短的距离,使得几乎不发生团簇物的分散。理想地,系统以如下方式进行操作:每平方英寸的换能器具有3至12个晶体振动波节。中央收集区域中的对称性、最小流动扰动和收集器浅壁提供良好的收集,而不需要挡板/层流板。

[0132] 图18和图19提供了用于提供主流体和颗粒的混合物到声室510中的更均匀流动的突扩扩压器的其它细节。图18是移除了前板的透视图,示出了突扩扩压器的内部和外部。图19是突扩扩压器的前板的透视图。从图18开始,突扩扩压器530包括具有上端532、相反的下端534、两个侧面538和前表面536的增压室531。在壳体531内存在中空腔室540。还包括接收混合物并通入腔室540的入口端口542。在壳体的上端和侧面538上存在入口端口542;在这里可以看到两个入口端口。图19是附接到壳体的前表面536上的前板546的图片。如这里所示,增压室出口544位于下端534上并且是两排孔的形式,但增压室出口544也可以是细狭槽的形式。在使用中,主流体/第二流体或颗粒的混合物通过入口端口542进入并填充腔室540。然后,压力将混合物均匀地推出穿过出口544。

[0133] 图20示出了包括单个突扩扩压器530和挡板944的实施例。这里,装置500包括上部出口512和下部出口514。下部出口514存在于第二流动通道907的端部。框936表示超声换能器和反射器的位置。突扩扩压器530位于声室的一侧,并且具有很少或没有竖直接流动分量。输入的混合物在腔室底部引入,并且水平地流过扩压器出口544以从底部向上填充腔室,以产生混合物的均匀向上流动。在腔室底部附近可能存在高的水平速度。挡板944可能对减少水平流动与从声学驻波掉落的团簇物之间的干扰比较有用。渗透物通过上部出口512离开。

[0134] 图21和图22是可以与能够实现向下流动进入腔室的声室(U形设计)一起使用的流量分配器的不同视图。流量分配器包括进入增压室554的入口端553的入口552。与入口端相反的是增压室的远端555(其被封闭)。如图22最佳所示,增压室成形为使得其横截面面积从入口端553到远端555减小。多个扩压器558附接到增压室554的底侧。如图21所示,扩压器布置成3×9阵列。增压室成形为使穿过每个扩压器558的均匀流动最大化。如图22中更好地示

出,每个扩压器的近端557接合增压室,并且每个扩压器的远端559接合套管560,套管560也可以视为扩压器入口。扩压器的横截面面积从近端557到远端559增加。穿过扩压器的流动非常均匀。图23是示出流量分配器的速度与位置的曲线图,其中零(0)为入口端附近,一(1)为远端附近。如这里看到的,穿过九个扩压器的流动非常均匀,其中,速度范围在0.011m/s与0.013m/s之间。

[0135] 图21和图22的流量分配器可用于在图2的装置中提供均匀的流入物。这在图24中示出。这里,装置500的入口包括流量分配器550。装置包含将入口552与上部出口512分开的壁440。混合物首先流入到流量分配器550中,流量分配器550将混合物散布在整个入口管道/流动路径上,以产生主流体和颗粒的混合物的均匀向下流动,以在混物流流过超声换能器520和反射器522时提高收集效率。流动路径为大致U形,包含自流量分配器550起的竖直向下流动,然后是水平流动以及到达上部出口512的竖直向上流动。此外,大颗粒团簇物落到浅壁516上,并通过下部出口514离开。渗透物通过上部出口512离开。

[0136] 在实施例中,驱动换能器的脉冲电压信号可以具有正弦、矩形、锯齿或三角波形;并且频率为500kHz至10MHz。脉冲电压信号可以用脉冲宽度调制驱动,这产生任何所需的波形。脉冲电压信号还可以具有振幅或频率调制启动/停止能力以消除流。

[0137] 换能器用于建立可生成相同数量级的与驻波方向垂直和沿驻波方向的力的压力场。当力为大致相同数量级时,大小为0.1微米至300微米的颗粒更有效地向团聚区域(“捕获线”)移动。由于垂直声电泳力分量具有相等的大梯度,因此在换能器240与反射器242之间具有在驻波方向上位置规则分布的“热点”或颗粒集中区。热点位于声学辐射势能最大或最小的位置。此类热点表示颗粒收集位置。

[0138] 数值与实验结果之间的比较对于本发明的多维声学驻波很有益,并且展示了模型的准确性。图25A示出了在右侧具有两个换能器的数值模型的声压场。在图25B中示出了在驻波中捕获的油滴的照片。数值模型和实际实验结果这两者表现出相同的特征。

[0139] 如上文所述,可以通过将换能器驱动为高阶模态来提高横向力,这种高阶模态与其中晶体像具有均匀位移的活塞那样有效移动的振动形式不同。如此生成的波的类型被表征为复合波,该复合波具有与漏对称(leaky symmetric)(还称为压缩或延伸)兰姆波相似的位移特性曲线。由于波辐射到水层中,因此它们发生泄漏,这导致在水层中生成声学驻波。对称兰姆波具有关于压电元件的中性轴线对称的位移特性曲线,从而在3D空间中生成多个驻波。振动的这些高阶模式可以包括模式(1,1)、(1,2)、(2,1)、(2,2)、(2,3)或(m,n),其中,m和n大于或等于1。声压与换能器的驱动电压成比例。电能与电压的平方成比例。

[0140] 换能器通常为薄压电板,其以(3,3)模式操作,其中,如图26A-26C所示,电场在z轴上,而主移位在z轴上。换能器通常在一侧与空气(即,换能器内的气隙)耦合,而在另一侧与水(即,主流体)耦合。板156具有等于或长于其宽度152的长度150。提供了透视图、沿着长度(y=0)的视图和沿着宽度(x=0)的视图。图26A示出了振动模式(3,3)。存在两个长度方向的波节线186和两个宽度方向的波节线180。由波节线180创建三组波腹182,并且由波节线186创建三组波腹184。这导致由它们在每个方向上的交叉而产生的总共九个波腹。图26B示出了沿着箭头181的视图,而图26C示出了沿着箭头183的视图。

[0141] 在生物应用中,设想系统的所有部分(例如,声室、导向或导出声室的管道、换能器、突扩扩压器、挡板等)都可以彼此分离,并且是一次性的。还可以改变换能器的频率以在

给定功率下获得最佳效果。

[0142] 提供以下实例以说明本发明的装置和方法。这些实例仅仅是说明性的，并不意在限制本发明。

[0143] 实例

[0144] 制造三种不同的装置，并测试它们的细胞分离效率。基准装置与图20类似，在一侧具有单个突扩扩压器。第二，使用与图17类似的装置（缩写为2DD30），其具有两个突扩扩压器和处于30度的角度的浅壁。第三，使用与图17类似的装置（缩写为2DD45），其具有两个突扩扩压器和处于45度的角度的浅壁。

[0145] 使用体积百分比为1.5%的酵母溶液测试装置。每个装置使用两个换能器（竖直布置成一个在另一个顶部之上），顶部换能器的电压为50伏，底部换能器的电压为60伏，这两个换能器在2.23MHz的换能器频率下操作。流量为约270mL/min，浓缩物以约8.1mL/min的流量排出。细胞分离效率被测量为流入物与渗透物之间的浊度降低百分比。下表1提供结果：

[0146] 表1

[0147]	装置	%净化度
	基准	90
	2DD30	90
	2DD45	90

[0148] 接下来，在不同的流量下测试2DD45装置，并再次测量%净化度。表2示出了结果：

[0149] 表2

[0150]	流量 (mL/min)	%净化度
	135	95
	270	94
	405	91
	540	76
	675	55
	810	48

[0151] 表2中的结果表明，当使用双突扩扩压器设计时，可以获得高达基准装置的流量的三倍的良好细胞分离。

[0152] 已经参考示例性实施例描述了本发明。显然，在阅读并理解了前述详细说明后，其他人将能够对其进行修改和变更。其意在本发明应被解释为包括所有此类修改和变更，只要它们在所附权利要求书或其等同内容的范围之内即可。

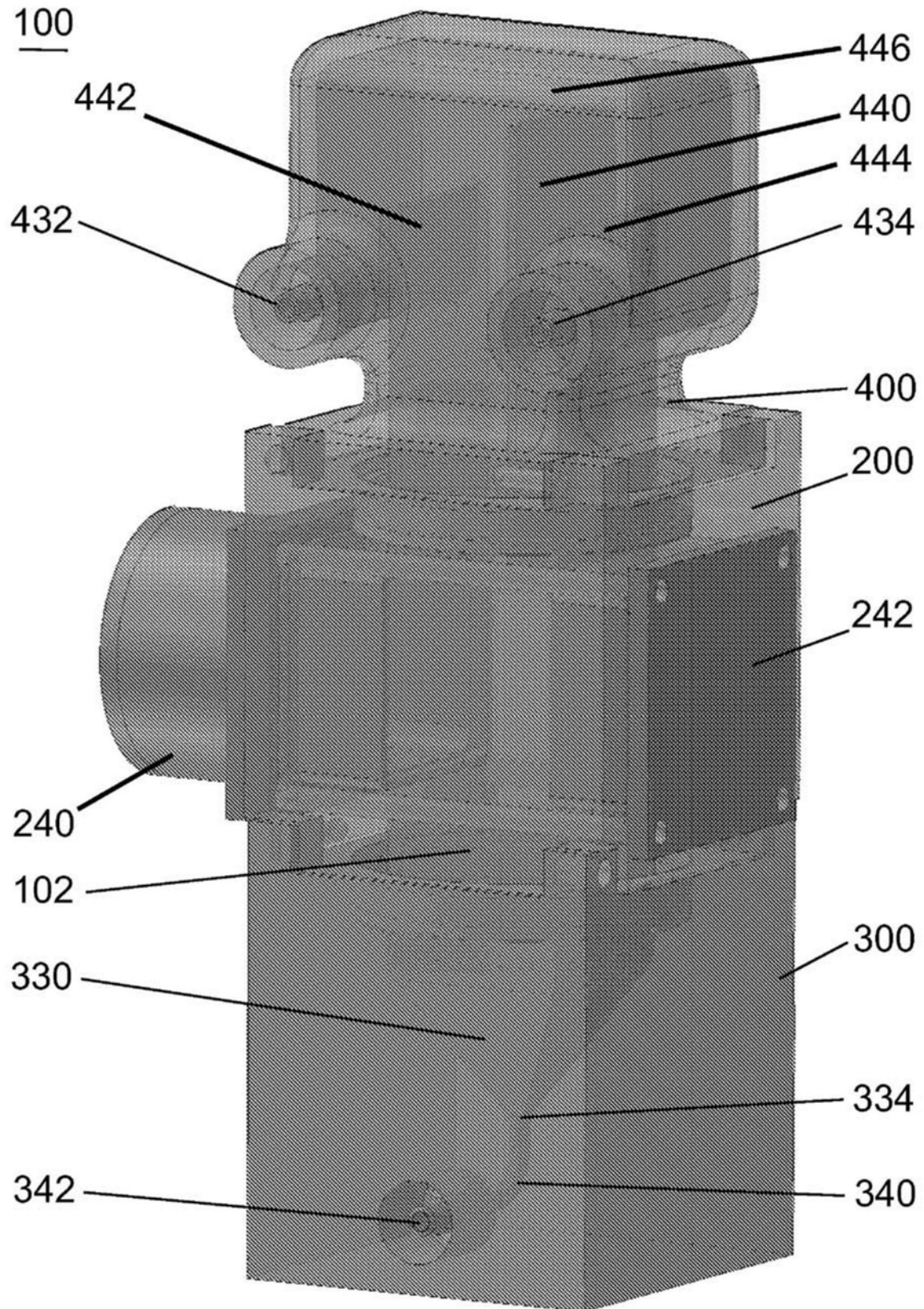


图1

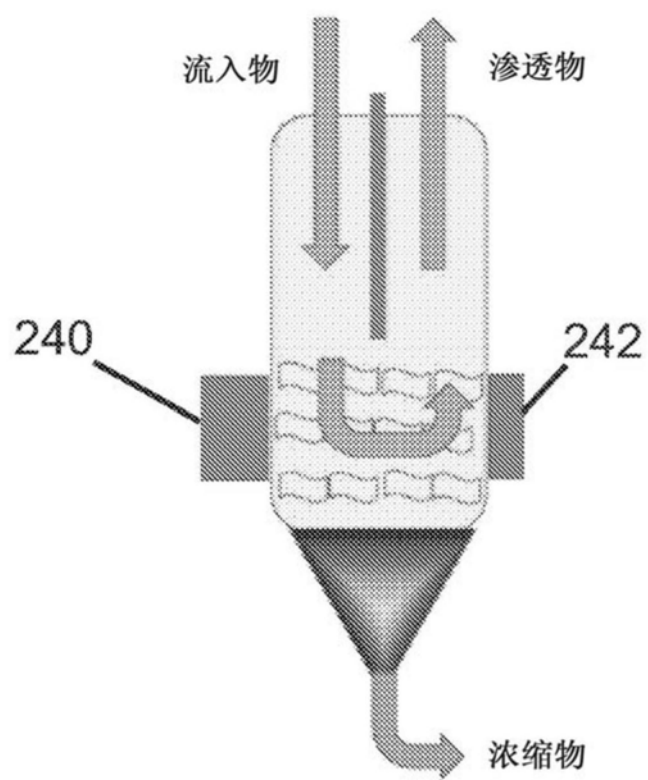


图2

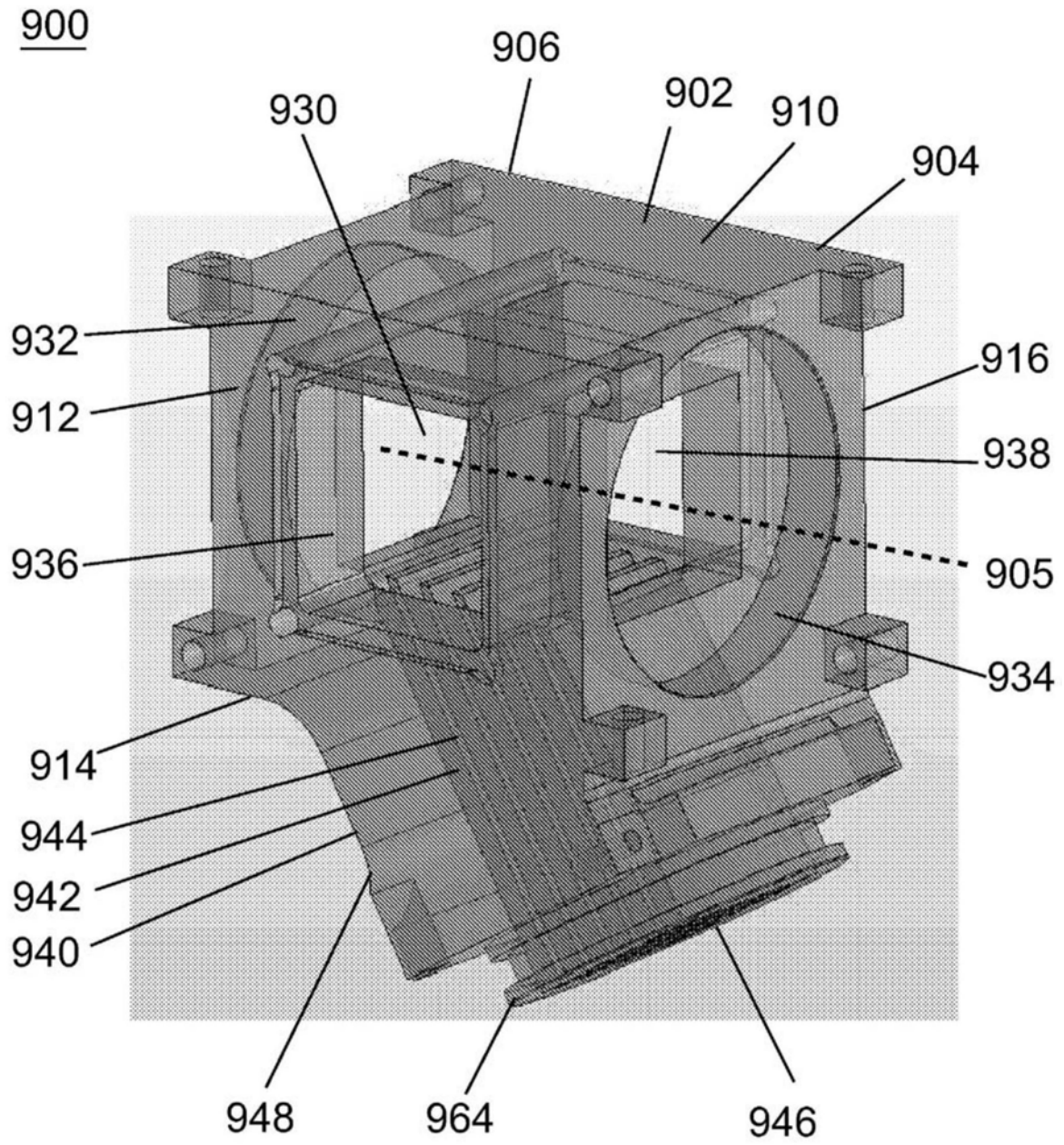


图3

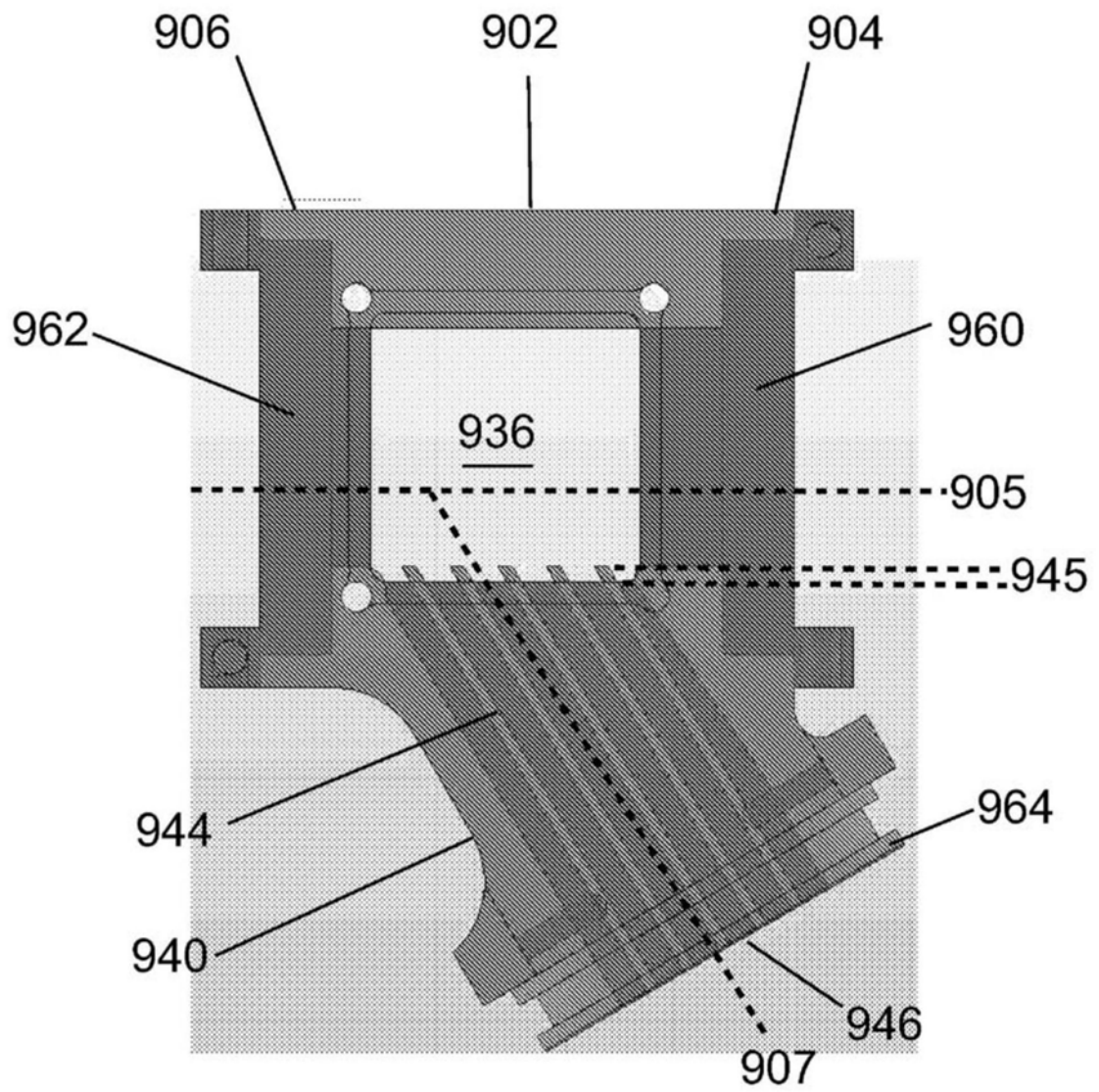
900

图4

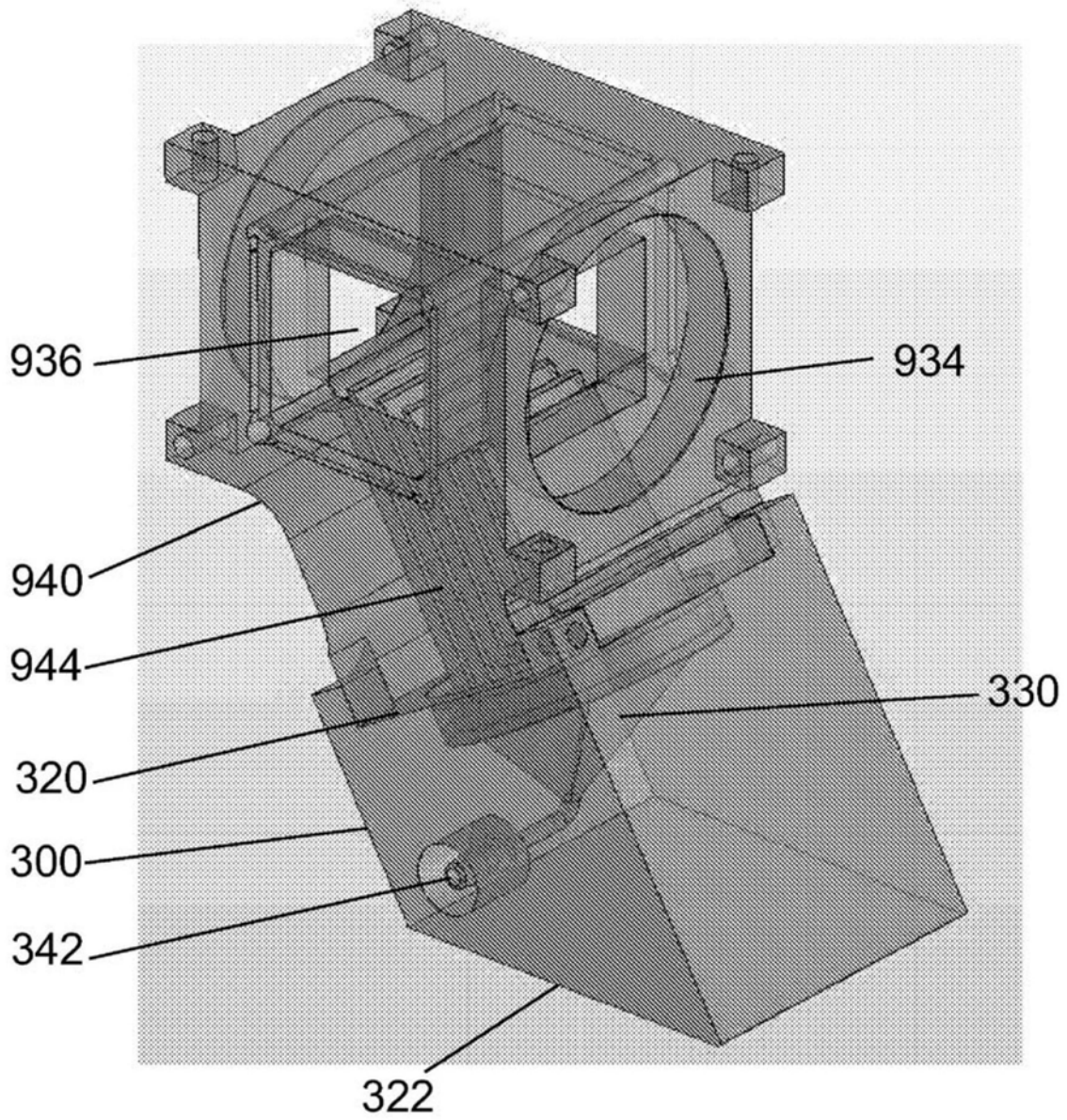
900

图5

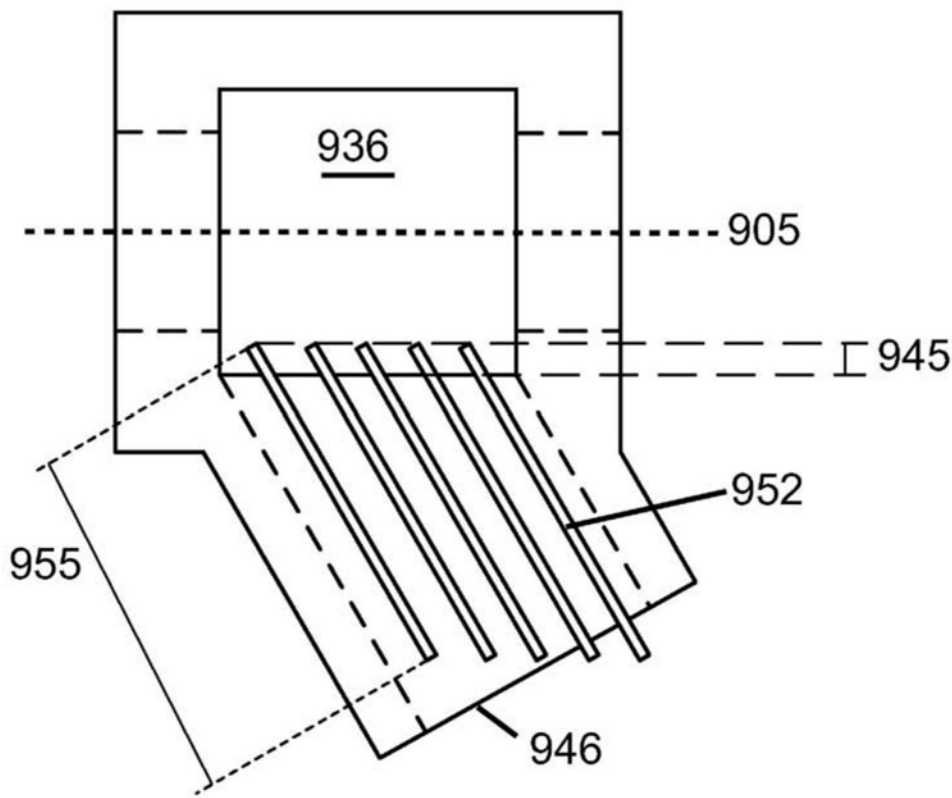


图6

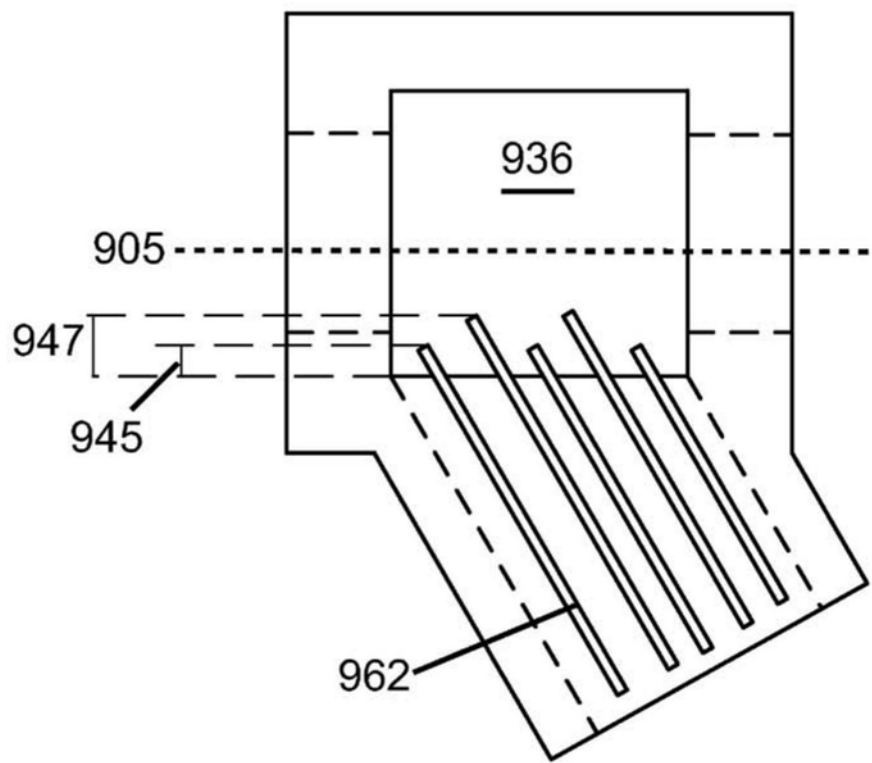


图7

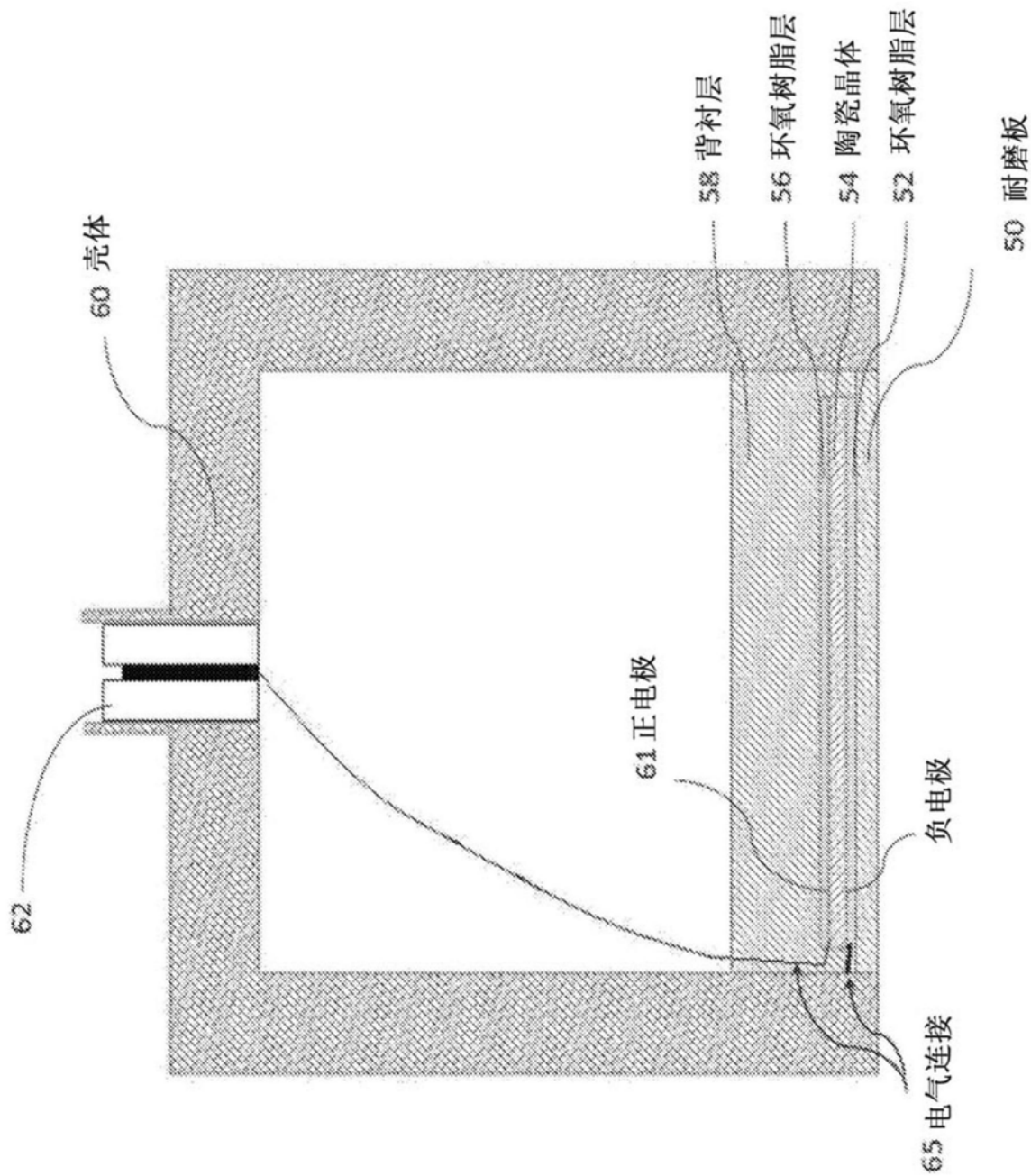


图10

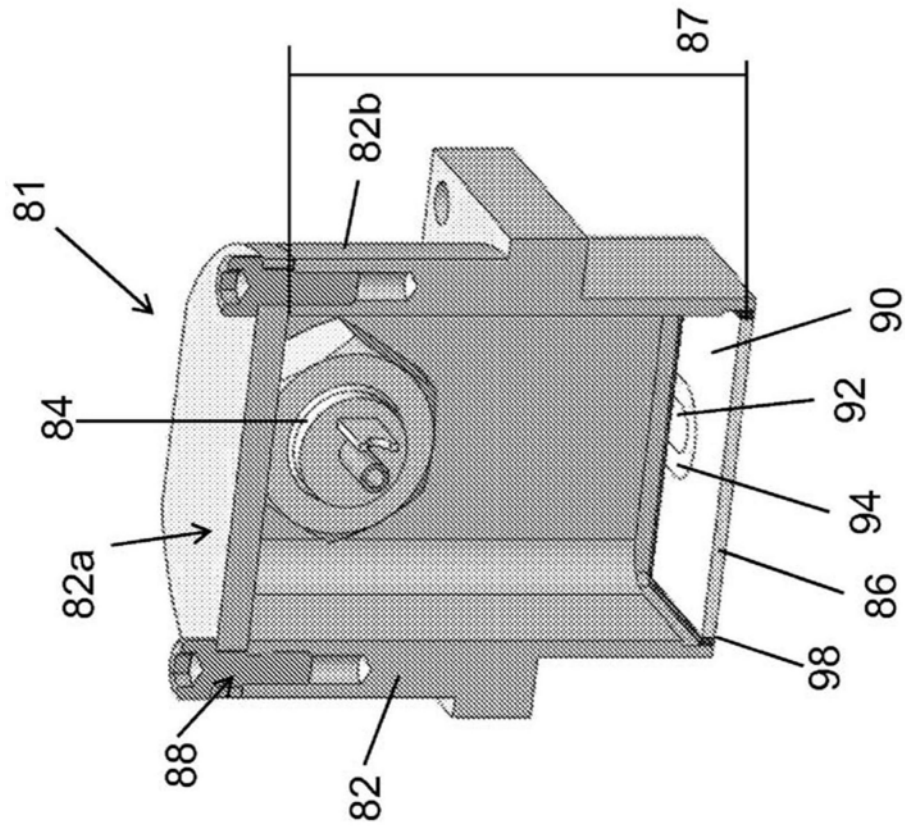


图11

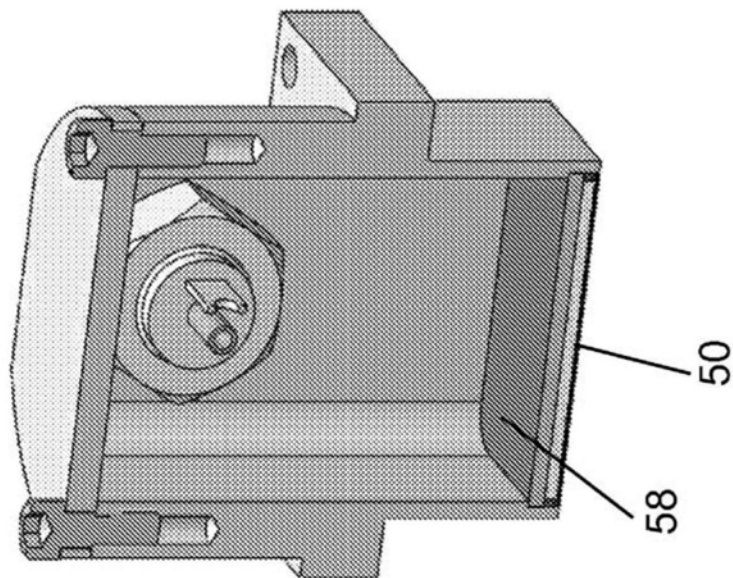


图12

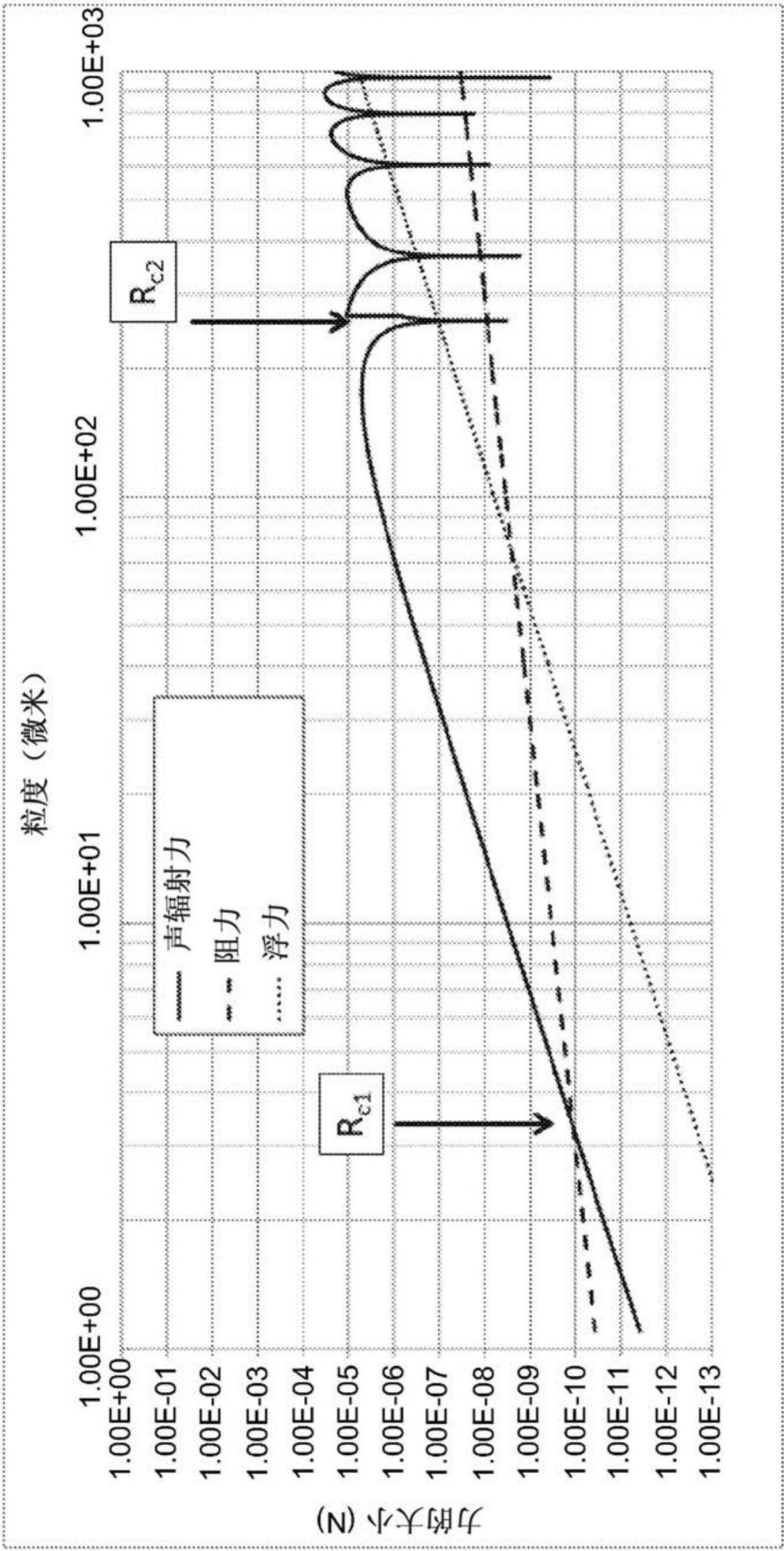


图13

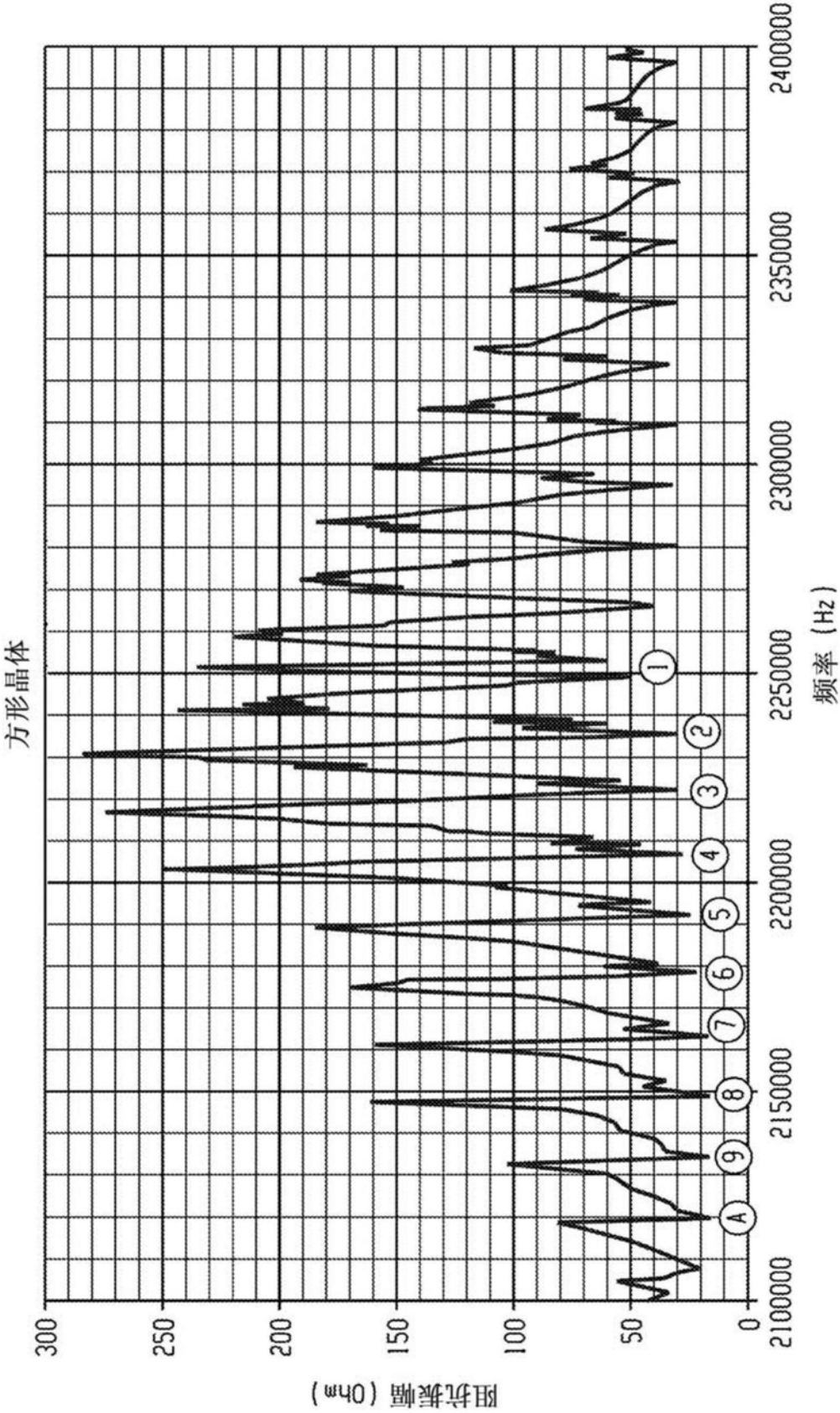


图14

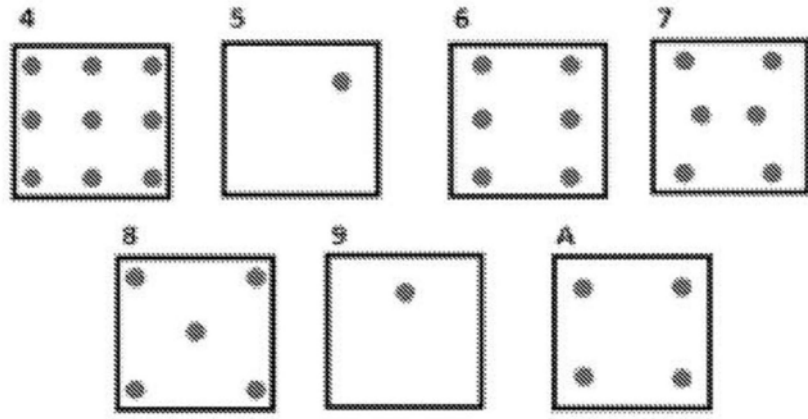


图15A

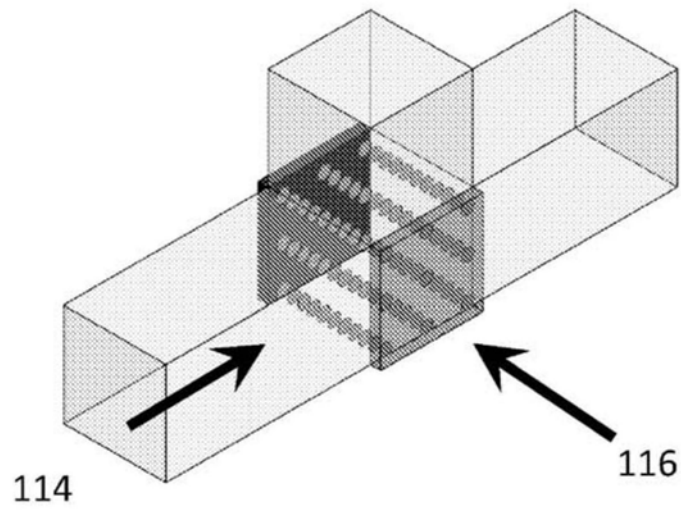


图15B

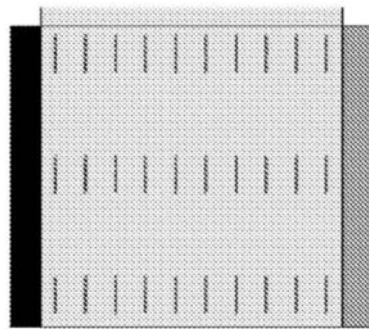


图15C

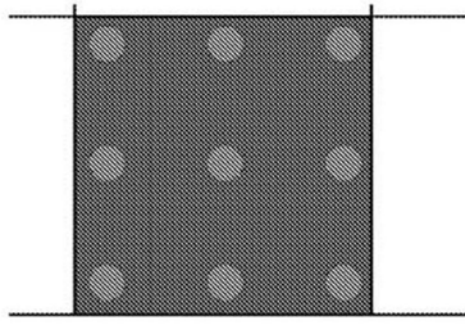


图15D

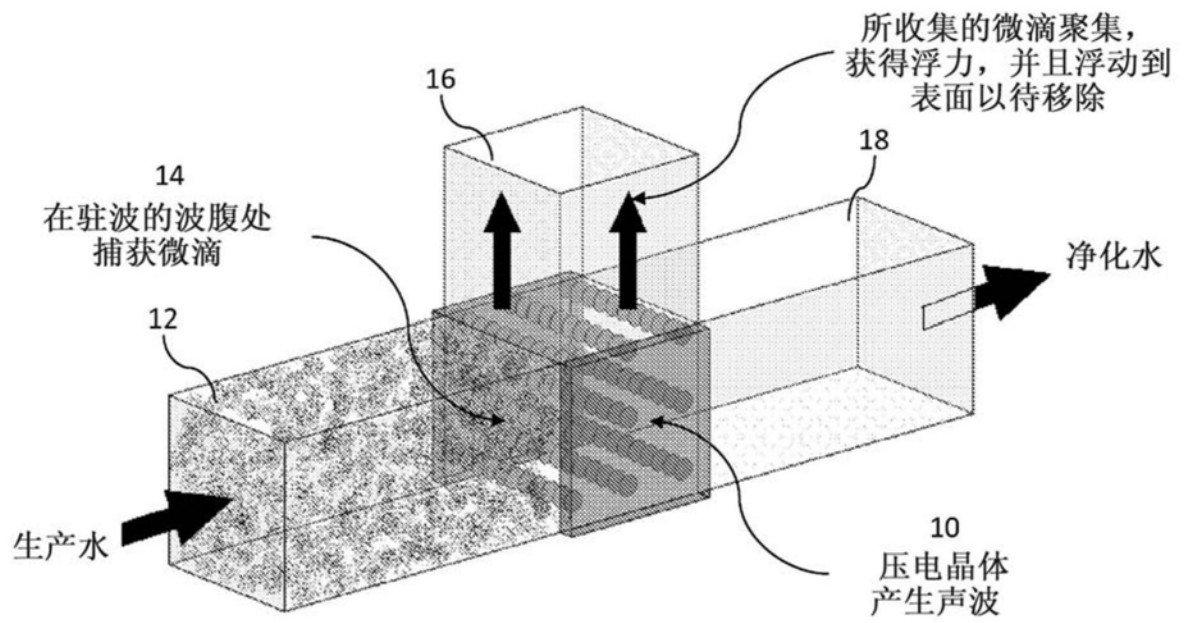


图16A

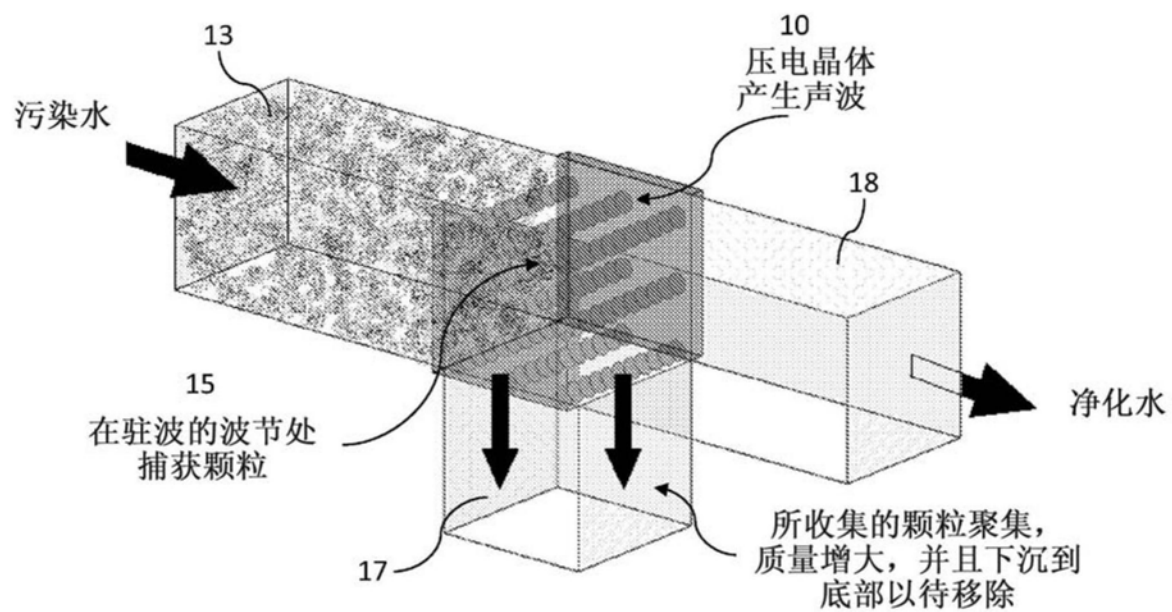


图16B

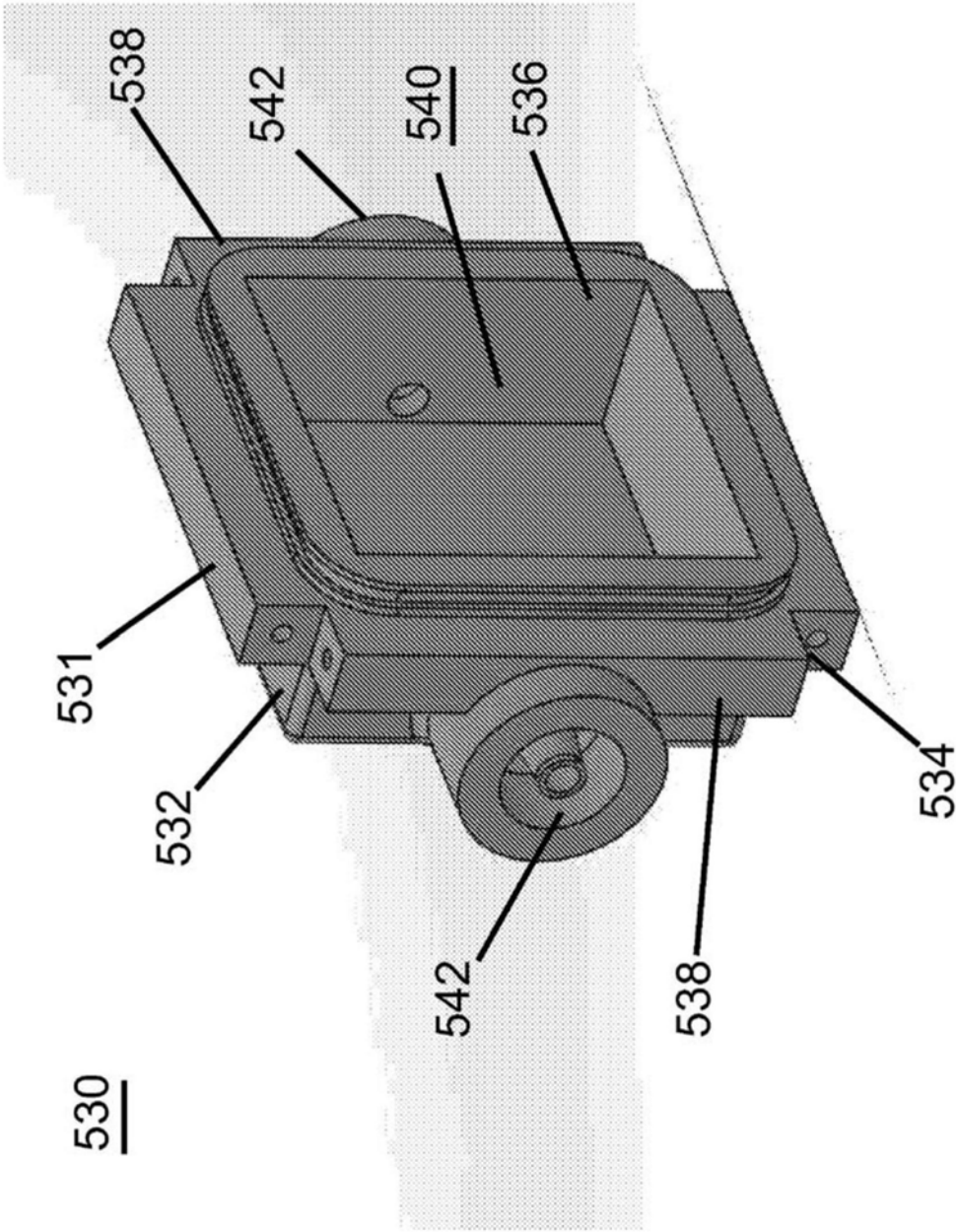


图18

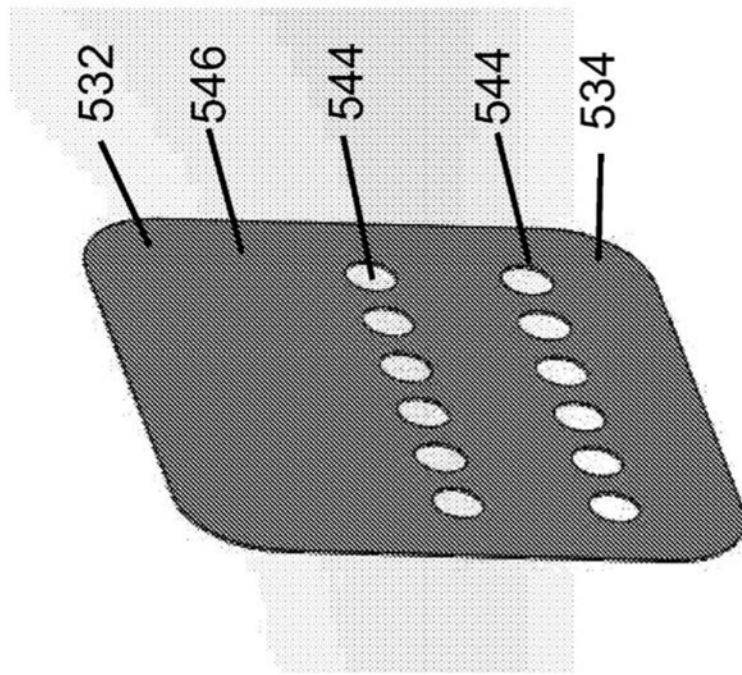


图19

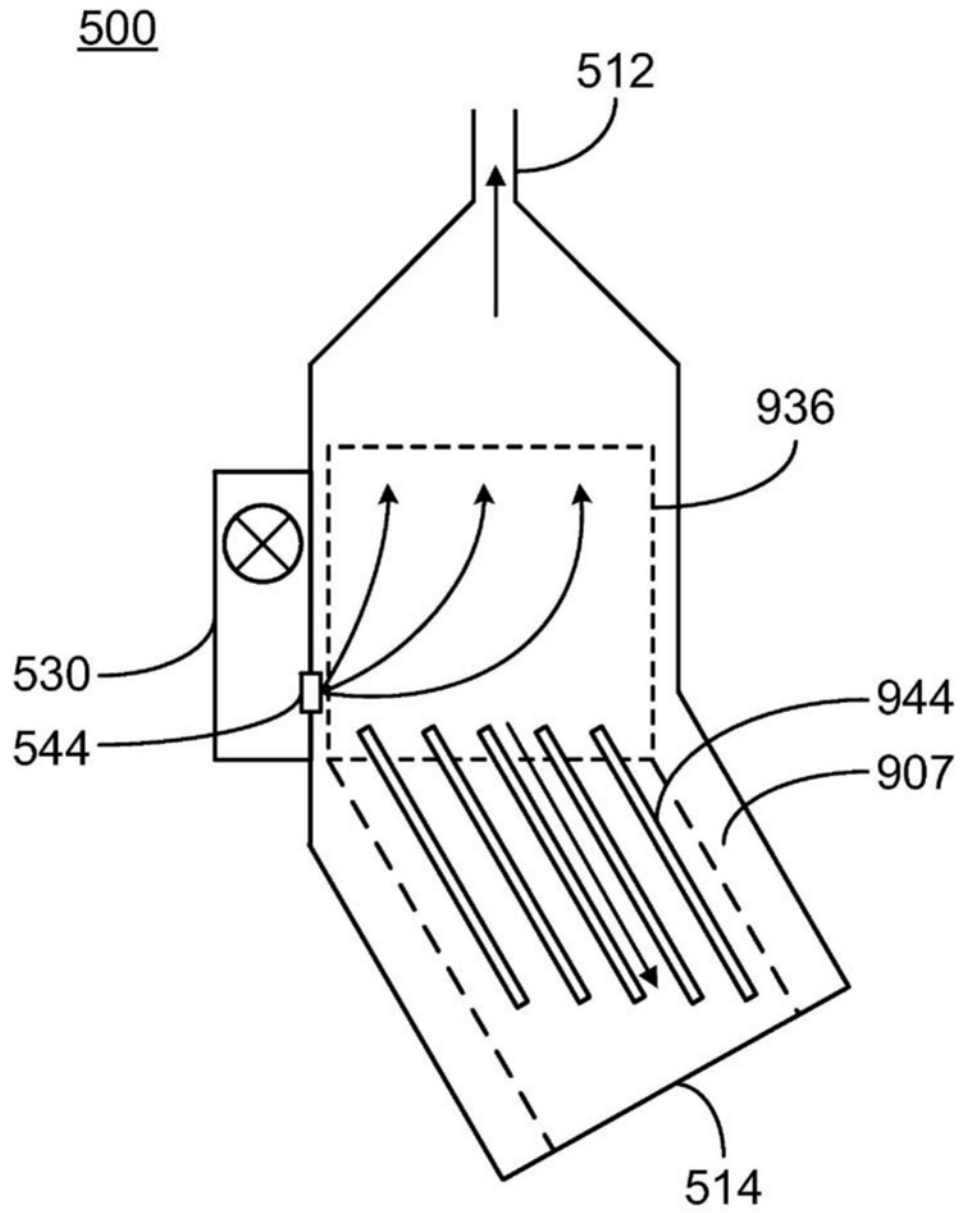


图20

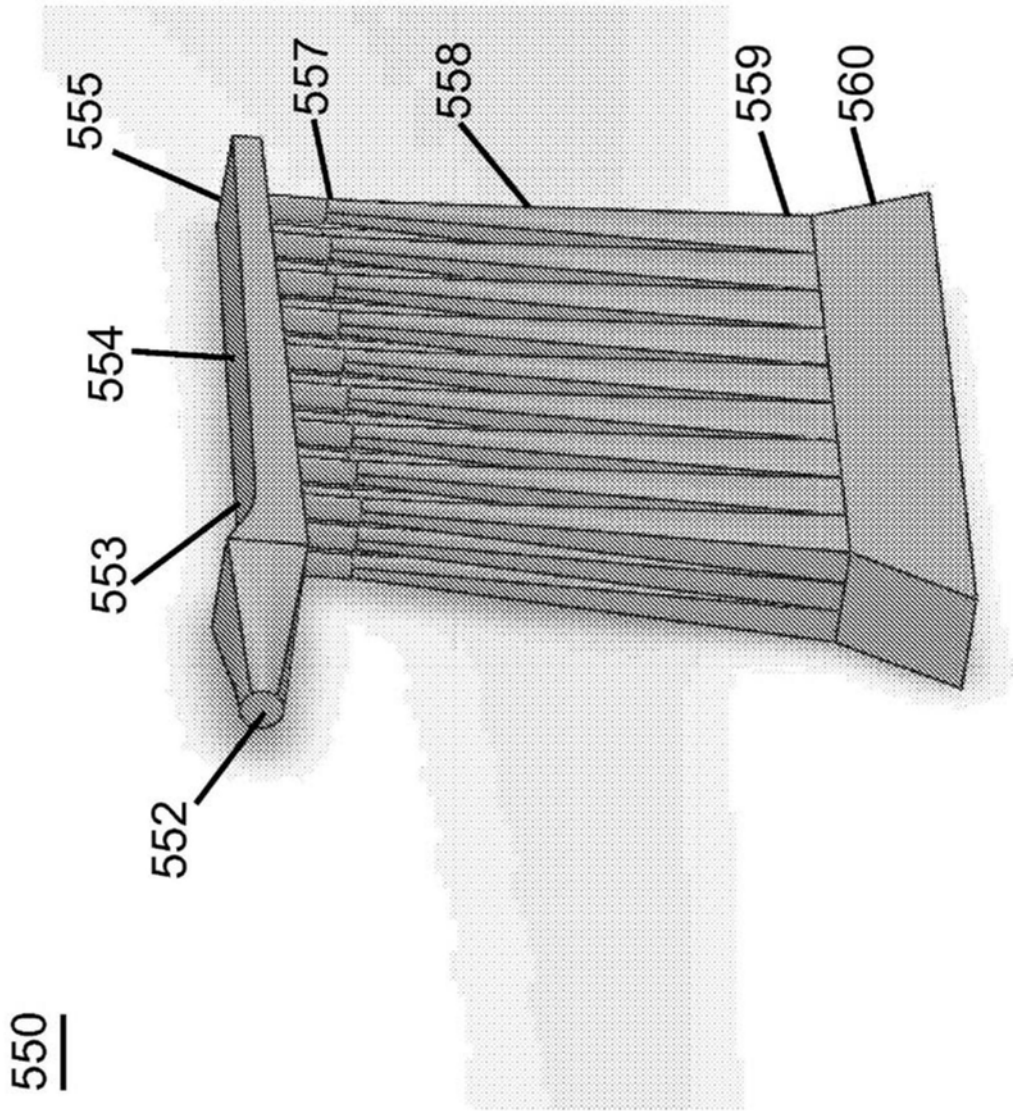


图21

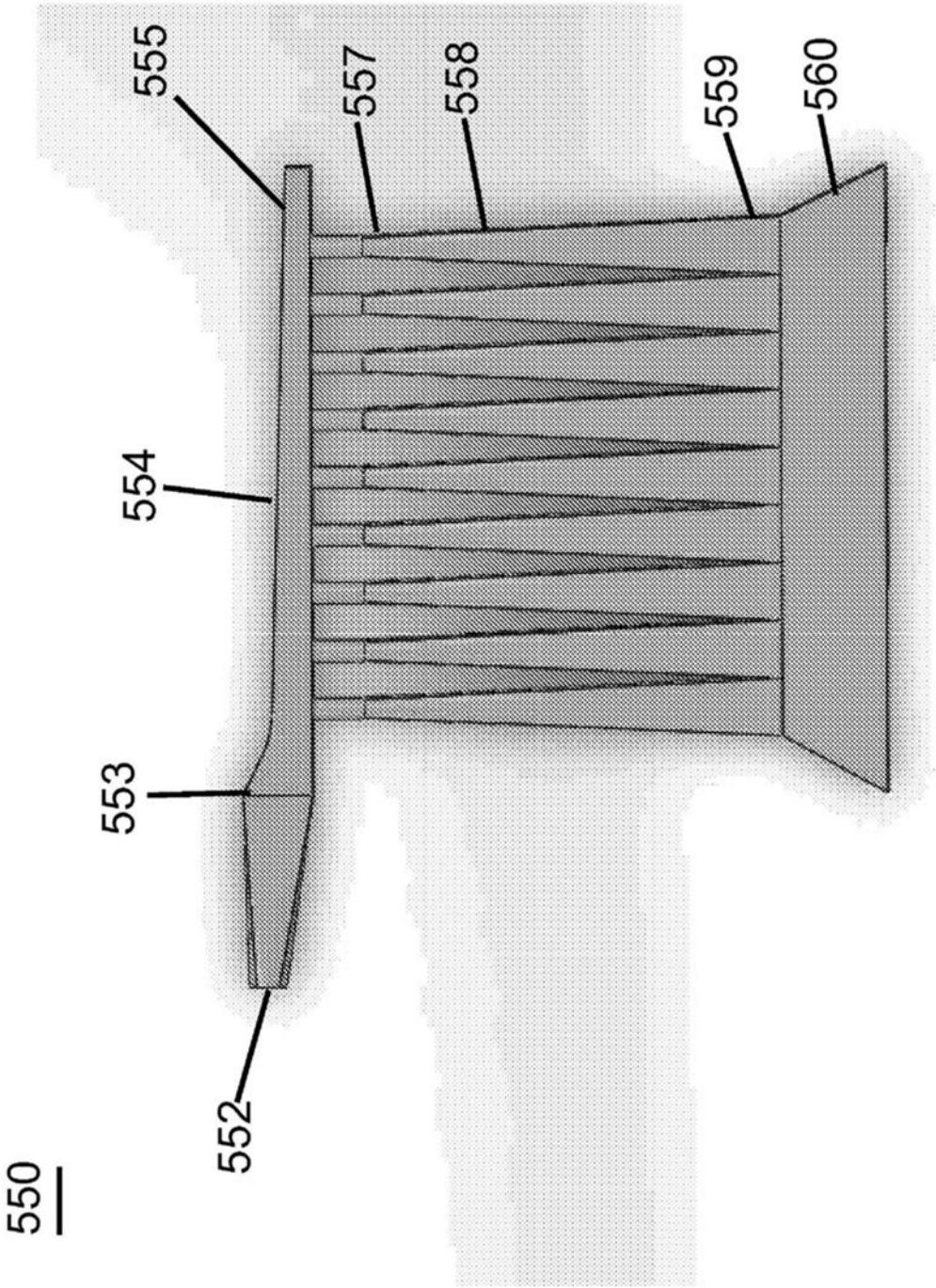


图22

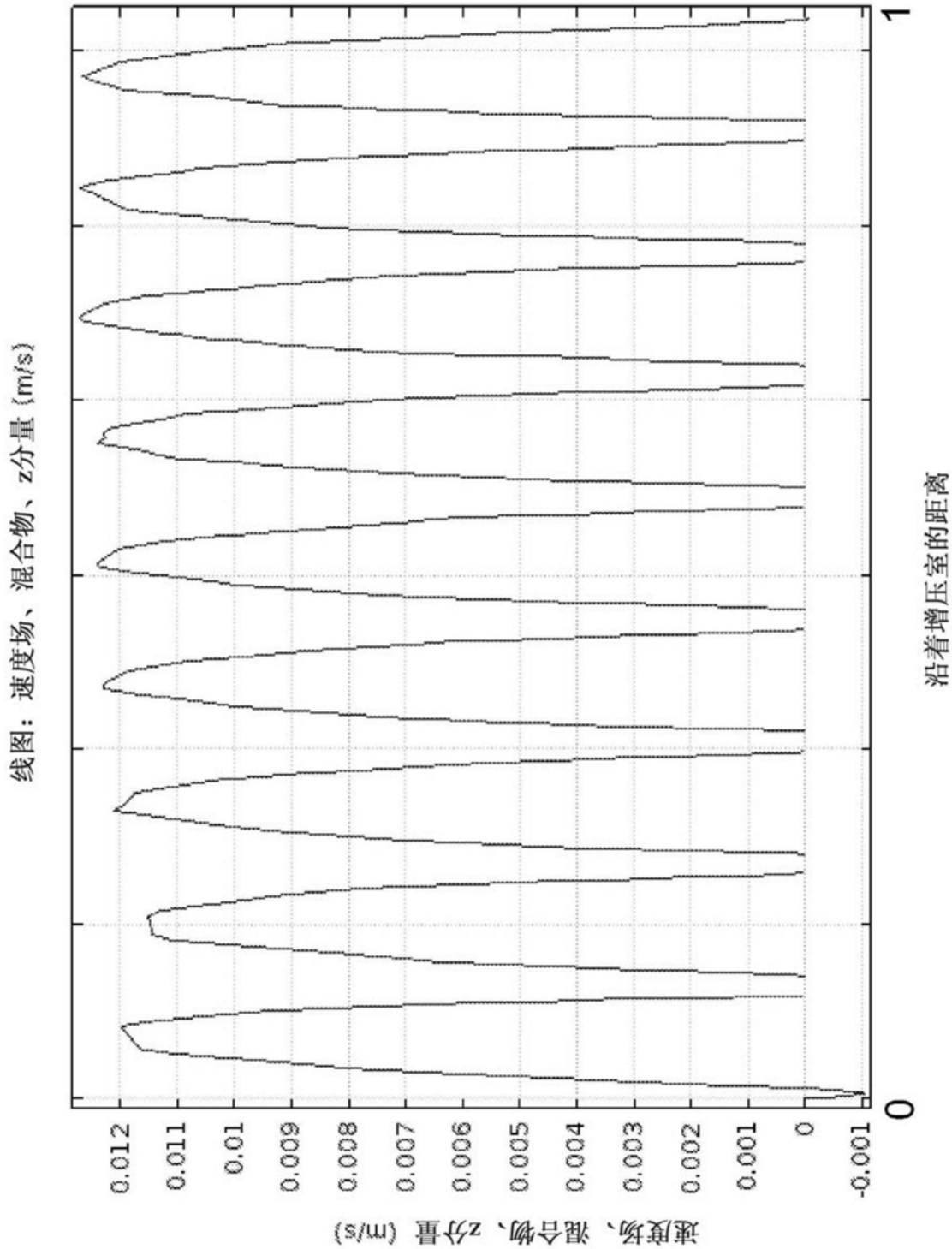


图23

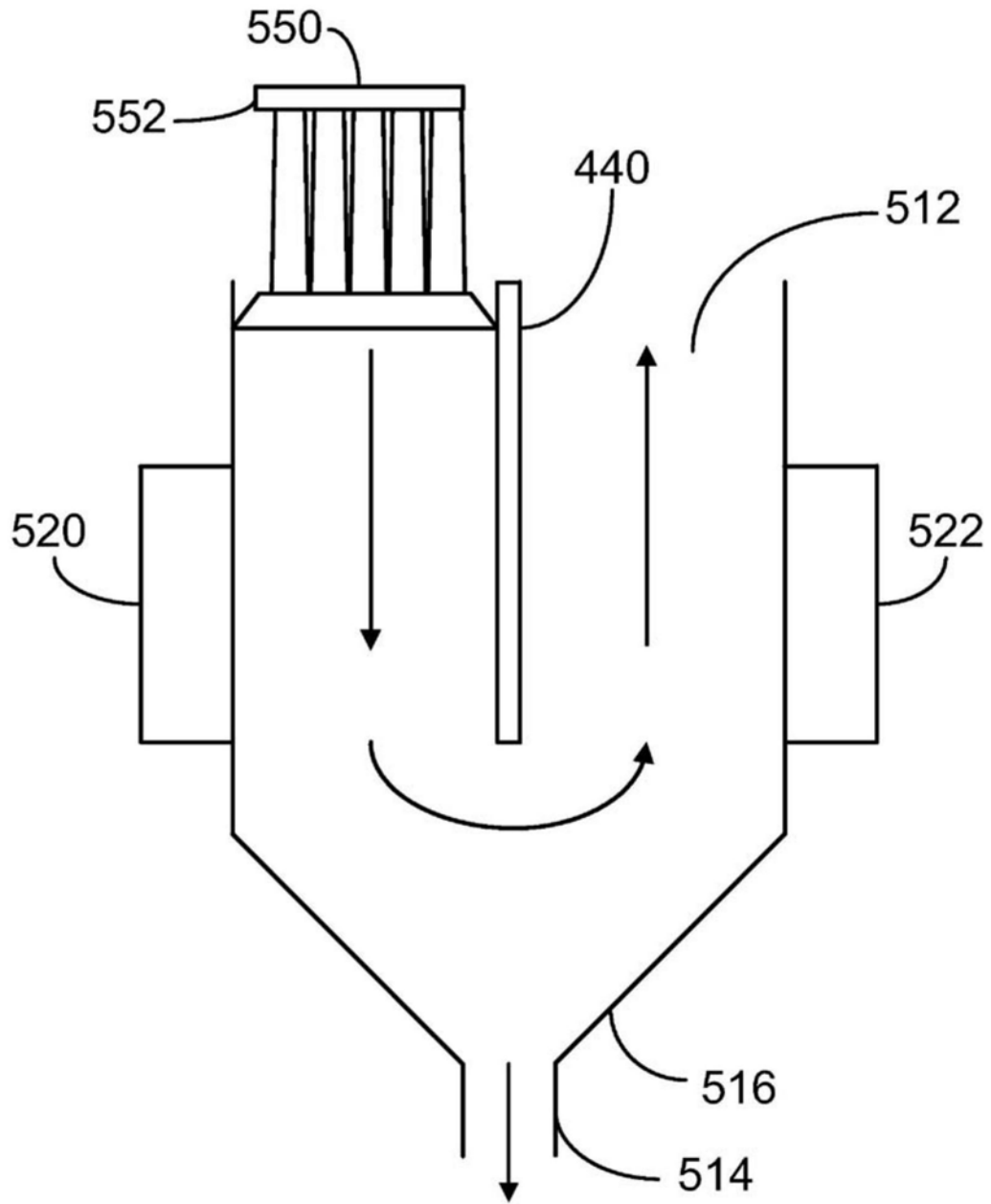
500

图24

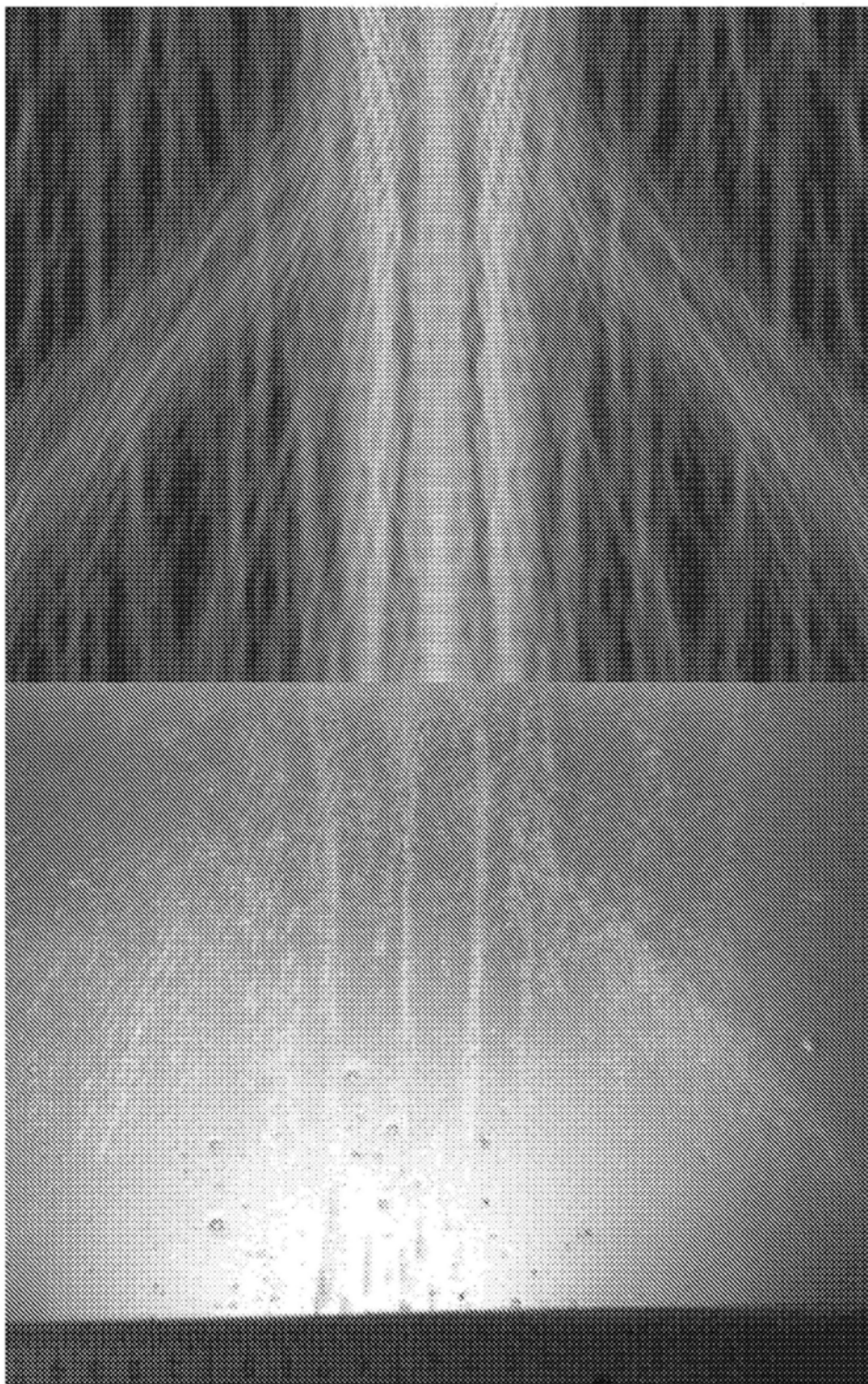


图25A

图25B

