



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117377522 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 09

(21) 申请号 202280033395.8

(22) 申请日 2022.05.03

(30) 优先权数据

21172430.7 2021.05.06 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/061881 2022.05.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/233893 EN 2022.11.10

(71) 申请人 苏黎世联邦理工学院

地址 瑞士苏黎世

(72) 发明人 迈克尔·塞巴斯蒂安·格尔特

彼得·鲁彭 于尔格·杜阿利

斯文·潘克

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

专利代理师 姚文杰

(51) Int.Cl.

B01D 21/28 (2006.01)

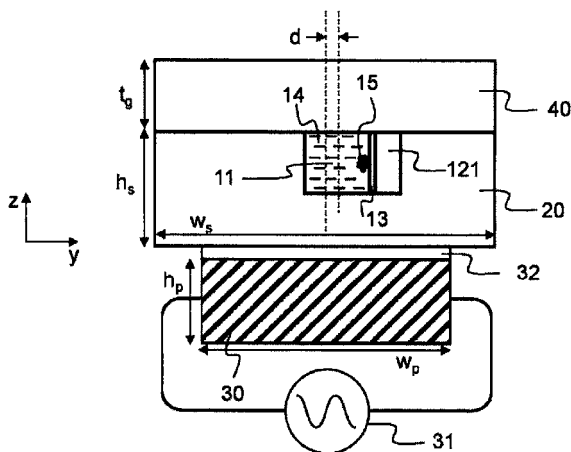
权利要求书2页 说明书9页 附图3页

(54) 发明名称

用于捕集流体中的颗粒的声流体装置和方法

(57) 摘要

公开了用于捕集移动载体流体中含有的具有正的声对比度的颗粒的声流体装置和方法。该装置包括：引导移动载体流体(14)的第一通道(11)和第二通道(12)。第一通道(11)和第二通道的与第一通道(11)平行的部分(121)由共用的分隔壁(13)分隔开。驱动声换能器(30)的驱动电路系统(31)被配置成在一定的频率下驱动声换能器(30)，在该频率下，在第一通道(11)中对颗粒产生声辐射力(17)，该声辐射力指向分隔壁(13)的振动本征模态的位移反节点，同时，由移动载体流体(14)形成至少两个反向旋转的流涡旋(18)，所述流涡旋(18)结合声辐射力(17)在所述本征模态的位移反节点处形成颗粒捕集阱(19)。



1. 一种声流体装置,用于捕集移动载体流体中含有的具有正的声对比度的颗粒,特别是细胞,包括:

第一通道(11),用于引导含有所述颗粒(15)的所述移动载体流体(14);

第二通道(12),所述第二通道具有与所述第一通道平行的部分(121),所述第一通道(11)和所述第二通道(121)的所述平行部分由共用的分隔壁(13)分隔开;

声换能器(30),用于在所述第一通道(11)中激发超声场并且用于使所述分隔壁(13)振动,所述超声场对所述颗粒(15)产生声辐射力(17);以及

用于驱动所述换能器(30)的驱动电路系统(31),所述驱动电路系统(31)被配置成在一定频率下驱动所述声换能器(30),在所述频率下,所述分隔壁(13)以振动本征模态振动,并且在所述频率下,所述第一通道(11)中具有正的声对比度的所述颗粒(15)所经历的声辐射力(17)指向所述本征模态的位移反节点,

所述声流体装置的特征在于,所述驱动电路系统(31)被配置成以如下方式驱动所述声换能器(30):由所述移动载体流体(14)形成至少两个反向旋转的流涡旋(18),所述流涡旋(18)结合所述声辐射力(17)在所述本征模态的位移反节点处形成颗粒捕集阱(19)。

2. 根据权利要求1所述的声流体装置,其中,所述第一通道(11)和所述第二通道(12)形成在限定基底平面的共用的基底(20)中,所述第一通道和所述第二通道相对于所述基底平面并排布置,所述分隔壁(13)与所述基底(20)一体形成并且垂直于所述基底平面延伸。

3. 根据权利要求2所述的声流体装置,其中,所述第一通道(11)和所述第二通道(12)通过如下方式形成:去除所述基底(20)的材料,特别地,通过蚀刻或微加工,使得所述分隔壁(13)表现出平行于所述基底平面的独立端部,或者

其中,所述第一通道(11)和所述第二通道(12)通过如下方式形成:模压所述基底(20)的材料,使得所述分隔壁(13)表现出平行于所述基底平面的独立端部。

4. 根据权利要求3所述的声流体装置,其中,所述声流体装置包括盖板(40),所述盖板(40)使所述分隔壁(13)的独立端部固定。

5. 根据权利要求4所述的声流体装置,其中,所述分隔壁(13)的振动本征模在垂直于所述基底平面的方向上表现出恰好一个位移反节点。

6. 根据权利要求2至5中任一项所述的声流体装置,其中,所述分隔壁(13)相对于所述基底平面形成在所述基底(20)的第一侧,并且其中,所述声换能器(30)相对于所述基底平面布置在所述基底(20)的与所述第一侧相对的第二侧。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的声流体装置,其中,所述第二通道(12)具有至少一个开放的端部,优选地,两个开放的端部。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的声流体装置,其中,所述第一通道包括用于将流体引导至所述第一通道(11)中的两个或更多个入口(111,112)。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的声流体装置,其中,所述第一通道(11)和/或所述第二通道(12)具有基本上矩形的截面。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的声流体装置,其中,所述第二通道(12)包含气体(16)。

11. 一种用于捕集移动载体流体(14)中含有的具有正的声对比度的颗粒,特别是细胞的方法,包括:

提供含有颗粒(15)的载体流体(14)；

通过声流体装置的第一通道(11)建立所述载体流体(14)的流,所述声流体装置包括第二通道(12),所述第二通道具有与所述第一通道平行的部分(121),所述第一通道(11)和所述第二通道的平行部分(121)由共用的分隔壁(13)分隔开,所述声流体装置优选地是根据前述权利要求中任一项所述的声流体装置；

驱动声换能器(30)以在所述第一通道(11)中激发超声场并且使所述分隔壁(13)振动,所述超声场对所述颗粒(15)产生声辐射力(17),

其中,所述声换能器(30)在一定频率下驱动,在所述频率下,所述分隔壁(13)以振动本征模态振动,并且在所述频率下,所述第一通道中具有正的声对比度的所述颗粒(15)所经历的所述声辐射力(17)指向所述本征模态的位移反节点,

所述方法的特征在于,所述声换能器(30)以如下方式驱动:由所述移动载体流体(14)形成至少两个反向旋转的流涡旋(18),所述流涡旋(18)结合所述声辐射力(17)在所述本征模态的位移反节点处形成颗粒捕集阱(19)。

12.根据权利要求11所述的用于捕集颗粒的方法,还包括:

中断含有所述颗粒(15)的所述载体流体(14)的流,以及
随后通过所述第一通道(11)建立置换流体(70)的流。

13.权利要求12所述的用于捕集颗粒的方法,还包括:

通过与含有所述颗粒(15)的所述载体流体(14)相比相同的入口(111)和/或不同的入口(112)将所述置换流体(70)供应至所述第一通道(11)。

14.权利要求12或13所述的用于捕集颗粒的方法,还包括:

在维持通过所述第一通道(11)的置换流体(70)的流的同时关闭所述声换能器(30)以释放所述颗粒(15)。

15.权利要求12至14中任一项所述的用于捕集颗粒的方法,其中,所述置换流体(70)是适合电穿孔的低电导率流体。

用于捕集流体中的颗粒的声流体装置和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于捕集移动载体流体中含有的具有正的声对比度的颗粒的声流体装置和方法。

现有技术

[0002] 能够操纵流体中含有的小颗粒在很多情况下是必不可少的。一个突出的示例是，在准备细胞用于电穿孔时，需要将细胞从其生长培养基转移到不同的流体中。电穿孔是在电击过程中使细胞膜中形成孔的过程。一旦形成了孔，遗传物质就可以被传送至细胞中，这是许多基因工程工作流程中必不可少的步骤。要成功地进行电穿孔，细胞被短暂地暴露在强电场中，因此细胞需要悬浮在低电导率的培养基中，以防止强电流和随后的将影响细胞活力的焦耳热。该要求与其中细胞生长所需的溶解盐和其他带电分子导致高传导率的生长培养基形成强烈的反差。因此，培养基交换是针对每种转化形式不可或缺的准备步骤，并且用于制备合格细胞的方案通常包括繁琐且耗时的基于离心分离的洗涤步骤。

[0003] 已开发出若干种用于在微流体系统中进行连续培养基交换的方法。这些方法基于颗粒捕集、拖曳颗粒通过液体界面、连续缓冲液交换、液滴合并和流体重新定位。用于实现培养基交换的力是多方面的。最常用的力有介电力、磁力、流体动力和声学力。

[0004] 利用声学力——声电泳——对颗粒进行非接触式操纵是最常用的用于颗粒操纵的技术之一，这是因为它是非侵入性的、无标记的、设计灵活且生物相容的。声电泳基于声辐射力和来自声流的阻力。声辐射力是由于颗粒的表面上的超声波的散射引起的。其大小主要取决于颗粒大小、密度和颗粒与其周围培养基之间的可压缩性差异以及声压的振幅。

[0005] 在体声波 (BAW) 装置中，通过使流体中的声波波长与通道尺寸相匹配来在微流体通道中产生声驻波。具有正的声对比度的颗粒 (这对生物样品来说是典型的) 聚集在一维驻波的压力节点上。这种效应可以用于将颗粒的流聚集到微流体通道的中央的实例。

[0006] 作为示例，WO 2020/047504 A2公开了声学驱动的快速缓冲液交换装置，用于将细胞从含有高传导率的细胞缓冲液的鞘流移动至在通道的中央流动的低电导率电穿孔缓冲液中。声换能器附接至通道基底上并且被配置成产生声场，将颗粒的流聚集到通道的中央，并由此聚集到低电导率电穿孔缓冲液的流区域，然后通过位于通道的中心线上的出口将其收集起来。

[0007] 然而，根据应用，将颗粒聚集到通道壁中的一个壁而不是通道中央可以更有利。在现有技术中，这可以通过改变通道壁中的一个壁的声学特性来实现，如在以下两个示例中所描述的。

[0008] US 2008/0245745 A1公开了用于集中流体中的颗粒的设备。该设备包括流通道，该流通道由基本上声学透明的膜和优选地振动发生器的上表面限定。可替代地，还公开了这样的配置，在该配置中，振动发生器与通道内的流体通过放置在振动发生器与流体之间的附加层而隔离。振动发生器能够在流体中产生声场，声场在流体中产生至少一个压力最小值。膜用作压力释放面，即反射波与入射波的相位相差180度，并且压力波与位移波的相

位相差90度,这导致位于膜的表面处的压力节点。然后,具有正的声对比度的颗粒被驱动至该压力节点。

[0009] US 2013/0043170 A1公开了微流体颗粒分离器,该微流体颗粒分离器包括位于输送含有颗粒的流体的通道附近的声学扩展结构。该声学扩展结构用于将至少一个压力节点定位成偏离颗粒流体通道的中央,并且该结构或者包括与颗粒流体通道基本平行使得两个通道之间的壁薄到足以“声学透明”的第二流体通道,或者包括定位成与颗粒流体通道相邻的胶。

[0010] 声电泳的一个主要缺点是其关于颗粒大小的限制。对低于临界颗粒半径的颗粒的操纵会受到由声流产生的阻力的阻碍。声流是源于流体的谐波强迫的时间平均的非线性粘性效应。声辐射力随 r^3 (r 为颗粒半径)改变,而源自边界驱动流的斯托克斯(Stokes)阻力则随 r 线性地改变。因此,颗粒半径越小,阻力与声辐射力之间的竞争就越强。

[0011] 上述微流体装置的实例都没有解决捕集阻力不能忽略的小颗粒的问题。

[0012] 为了实现在BAW装置中有效聚集小颗粒,US 5,831,166公开了使用突发模式声激励来抑制声流场的方法。

[0013] 在移动流体中聚集小颗粒的另一方法是产生呈现特定形状的声流场。例如,由M.Antfolk等人在“Focusing of sub-micrometer particles and bacteria enabled by two-dimensional acoustophoresis”,Lab on a chip 14,2791-2799, (2014), DOI: 10.1039/c4lc00202d中以及由Z.Mao等人在“Enriching Nano particles via Acoustofluidics”,ACS Nano 11(1), 603-612, (2017), DOI:10.1021/acsnano.6b06784)中示出的表现出指向方形通道的中央的单个涡旋的声流场,并且W02014/178782A1中也公开了这样的声流场。

[0014] 可替代地,声流场也可以通过定制声阻抗梯度来形成,如由D.Van Assche等人在“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中示出的。

[0015] 上述这些定制声流场的方法能够使颗粒聚集,但不能捕集,即颗粒集聚在通道中央,但是它们仍随移动载体流体一起移动。

[0016] 为了捕集亚微米颗粒,由B.Hammarstrom等人在“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中公开了基于在声学捕集阱中预装较大的种子颗粒以经由颗粒-颗粒相互作用增强捕集的技术。

发明内容

[0017] 在第一方面,本发明的目的是提供一种用于捕集移动流体中含有的具有正的声对比度的颗粒的声流体装置。特别地,本发明的声流体装置能够捕集由声流产生的阻力对其影响不可忽略的小颗粒例如细胞。

[0018] 根据权利要求1所述的声流体装置实现了这一目的。本发明的其他实施方式放在从属权利要求中。

[0019] 公开了一种声流体装置,用于捕集移动载体流体中含有的具有正的声对比度的颗

粒,特别是细胞。该声流体装置包括:

[0020] 第一通道,其用于引导含有颗粒的移动载体流体;

[0021] 第二通道,第二通道具有与第一通道平行的部分,第一通道和第二通道的平行部分由共用的分隔壁分隔开;

[0022] 声换能器,其用于在第一通道中激发超声场并且用于使分隔壁振动,超声场对颗粒产生声辐射力;

[0023] 以及用于驱动换能器的驱动电路系统。

[0024] 在本发明的声流体装置中,驱动电路系统被配置成在一定频率下驱动声换能器,在该频率下,分隔壁以振动本征模态振动,并且在该频率下,第一通道中具有正的声对比度的颗粒所经历的声辐射力指向所述本征模态的位移反节点,术语“位移反节点”被理解为与分隔壁的位移振幅达到局部最大值的部分有关。

[0025] 此外,通过提供具有相应设置的振幅和/或频率的驱动信号,驱动电路系统被配置成以如下方式驱动声换能器:由移动载体流体形成至少两个反向旋转的流涡旋,流涡旋结合声辐射力在所述本征模态的位移反节点处形成颗粒捕集阱。

[0026] 虽然发明人不希望受理论的束缚,但为了更好地理解本发明的原理,提供了如下说明。各种公式的详细推导可以在H.Bruus的“Acoustofluidics 7:The acoustic radiation force on small particles”,Lab on a chip 12,1014-1021(2012),DOI:10.1039/C2LC21068A、在M.Settnes等人的“Force sacting on a small particle in an acoustical field in a viscous fluid”,Phys.Rev.E85,016327(2012),DOI:10.1103/PhysRevE.85.016327以及在T.Laurell等人的“Microscale Acoustofluidics”,Royal society of Chemistry(2014),ISBN:978-1-84973-671-8,第4章中找到。

[0027] 对于无粘性流体中的颗粒,声辐射力 F_{rad} 由戈尔科夫(Gor'kov)电位的负梯度给出,即:

$$[0028] \quad \mathbf{F}_{\text{rad}} = -\nabla \left(\frac{4}{3} \pi r^3 \left(\frac{1}{2} \langle p^2 \rangle \frac{f_0}{c^2 \rho_f} - \frac{3}{4} \rho_f f_1 \langle v^2 \rangle \right) \right),$$

[0029] 具有颗粒半径 r 、入射声压场 p 、声速场 v 、流体声速 c 、颗粒周围流体的密度 ρ_f 以及单极散射系数 f_0 和偶极散射系数 f_1 ,它们与声学对比度因子 Φ 的关系如下:

$$[0030] \quad \phi = \frac{1}{3} f_0 + \frac{1}{2} f_1 = \frac{1}{3} \left(\frac{5\rho_p - 2\rho_f}{2\rho_p - 2\rho_f} - \frac{\kappa_p}{\kappa_f} \right),$$

[0031] 其中, ρ_p 为颗粒的密度, κ_p 为颗粒的可压缩性,并且 κ_f 为颗粒周围流体的可压缩性。

[0032] “具有正的声对比度的颗粒”应理解为声学对比度因子为正即 $\Phi > 0$ 的颗粒。

[0033] 尖括号表示时间平均,即,

$$[0034] \quad \langle x \rangle = \frac{1}{T} \int_{t_0}^{t_0+T} x dt,$$

[0035] 其中, $T=1/f$, f 为声激励频率。

[0036] 本发明的声流体装置中需要考虑的另一个力是由声流造成的阻力,

$$[0037] \quad F_{\text{drag}} = 6\pi\eta r (v_{\text{str}} - v_{\text{prt}}),$$

[0038] 具有流体动态粘度 η 、颗粒半径 r 、流速度 v_{str} 和颗粒速度 v_{prt} 。

[0039] 对于经历大小相近的声辐射力和阻力的颗粒,可以在流体中的声辐射力和阻力空间方向相反的区域中形成捕集阱。

[0040] 在一方面,本发明的微流体装置中的驱动电路系统被配置成在一定频率下驱动声换能器,在该频率下,戈尔科夫电位在分隔壁的振动本征模态的位移反节点处表现出最小值。换句话说,具有正的声对比度的颗粒被推向分隔壁的振动本征模态的所述位移反节点。在另一方面,驱动电路系统被配置成以如下方式驱动声换能器:除了所述戈尔科夫电位最小值之外,在移动载体流体中还存在至少两个反向旋转涡流。在不失一般性的前提下,流体在第一通道中的流方向可以指定为直角坐标系中的 x 方向,垂直于分隔壁的方向可以指定为横向方向或 y 方向,并且垂直于流方向 x 和横向方向 y 两者的方向可以指定为高度方向或 z 方向。每个涡旋的旋转方向如下:在振动分隔壁的本征模态的所述位移反节点的高度(相对于 z 方向)处的 yz 平面上观察到的流速度矢量指向远离分隔壁的方向。

[0041] 这种力场和流场的群集在分隔壁的振动本征模态的所述位移反节点处形成颗粒捕集阱。

[0042] 在有利的实施方式中,第一通道和第二通道可以形成在共同的基底上,以方便装置的生产和处理,分隔壁与基底一体形成,并且垂直于基底平面延伸;也就是说,如果基底平面是 xy 平面,则分隔壁在 xz 平面上延伸。

[0043] 第一通道和第二通道可以通过如下方式形成:去除基底的材料,特别地,通过蚀刻或微加工,使得分隔壁表现出沿流方向(x)平行于基底平面延伸的独立端部。

[0044] 可替代地,第一通道和第二通道可以通过如下方式形成:模压基底的材料,使得分隔壁表现出沿流方向(x)平行于基底平面延伸的独立端部。

[0045] 声流体装置可以包括盖板,盖板使分隔壁的独立端部不能移动。通过使分隔壁的独立端部不能移动,促进了以分隔壁高度一半处的位移反节点为特征的基本振动本征模态的激发。

[0046] 在有利的实施方式中,分隔壁的振动本征模态可以在 z 方向上,优选地,在分隔壁高度的一半处,表现出恰好一个位移反节点,即,振动本征模态对应于在 z 方向上的基本模态,从而在 yz 平面上产生恰好两个反向旋转涡旋,因此在 z 方向上形成一个单一的捕集区域。

[0047] 为实现简单且高效的声激励,可以相对于基底平面在基底的第一侧形成分隔壁,并且相对于基底平面在基底的与第一侧相对的第二侧布置声换能器。

[0048] 为了获得分隔壁的良好振动模式,第二通道可以具有至少一个开放的端部,优选地,两个开放的端部,从而实现第二通道中流体与环境的压力补偿。

[0049] 在有利的实施方式中,第二通道可以包含气体,特别地,第二通道可以填充有气体。

[0050] 第一通道可以包括用于将流体引导至第一通道中的两个或更多个入口。在有利的实施方式中,第一入口可以用于将载体流体引导至第一通道中,而第二入口可以用于将置换流体引导至第一通道中。

[0051] 优选地,第一通道和/或第二通道可以具有基本上矩形的截面。在上下文中,“基本上矩形”是指通道壁之间的角度可能偏离 90° ,偏离量通常是由制造工艺如蚀刻造成的,不可避免,即使目标是 90° 的角度。

[0052] 在第二方面,本发明的目的是提供一种用于捕集移动载体流体中含有的具有正的声对比度的颗粒的方法。该方法包括:

[0053] 提供含有颗粒的载体流体;

[0054] 通过声流体装置的第一通道建立载体流体的流,该声流体装置包括第二通道,第二通道具有与第一通道平行的部分,第一通道和第二通道的平行部分由共用的分隔壁分隔开,所述声流体装置优选地是根据本发明的第一方面的声流体装置;

[0055] 驱动声换能器以在第一通道中激发超声场并且使分隔壁振动,超声场对颗粒产生声辐射力,

[0056] 其中,声换能器在一定频率下驱动,在该频率下,分隔壁以振动本征模态振动,并且在该频率下,第一通道中具有正的声对比度的颗粒所经历的声辐射力指向所述本征模态的位移反节点,

[0057] 并且其中,声换能器以如下方式驱动:由移动载体流体形成至少两个反向旋转的流涡旋,流涡旋结合声辐射力在所述本征模态的位移反节点处形成颗粒捕集阱。

[0058] 用于捕集颗粒的方法还可以包括中断含有颗粒的载体流体的流,以及随后通过第一通道建立置换流体的流。

[0059] 与含有颗粒的载体流体相比,置换流体可以通过相同的入口和/或不同的入口供应至第一通道。

[0060] 该方法还可以包括在维持通过第一通道的置换流体的流的同时关闭声换能器以释放颗粒。

附图说明

[0061] 下面参照附图对本发明的优选实施方式进行描述,这些附图出于说明本发明的优选实施方式的目的,而不是出于限制本发明的目的。在附图中,

[0062] 图1以示意性俯视图示出了根据优选实施方式的微流体装置;

[0063] 图2以示意性截面图示出了图1的微流体装置;

[0064] 图3a至图3b以放大的示意性截面图示出了图1的微流体装置;

[0065] 图4以示意性侧视图示出了根据本发明的使用微流体装置的优选方法;以及

[0066] 图5a至图5c以放大的示意性俯视图示出了根据本发明的使用微流体装置的优选方法。

具体实施方式

[0067] 定义

[0068] 在本公开内容中,“载体流体”可以是携带颗粒的任何类型的流体。特别地,载体流体可以是细胞已经生长的生长培养基。

[0069] “置换流体”是需要将颗粒转移到其中的任何类型的流体。特别是,置换流体可以是具有低于载体流体的电导率的水溶液。具体地,置换流体可以是具有足够低的电导

率的溶液,以使得在不影响细胞的存活能力的情况下对所述溶液中的细胞进行电穿孔。

[0070] “声换能器”可以是能够在第一通道中诱发超声波,并且使分隔壁振动的任何类型的换能器。特别地,声换能器可以是压电换能器。

[0071] 术语“驱动电路系统”应理解为与任何装置或装置的布置有关,这些装置或装置的布置可以以使换能器在第一通道中诱发超声波并且使分隔壁振动的方式来驱动特定的声换能器。特别地,驱动电路系统可以包括产生具有可调节频率的周期性电压信号的函数发生器,并且还可以包括电压放大器。

[0072] 优选实施方式

[0073] 图1至图5示出了根据本发明的优选实施方式的声流体装置。该声流体装置以高度示意的方式示出,并且应当理解附图不按比例绘制。图2、图3a和图3b的截面图的截面平面在图1中指示为平面A-A。

[0074] 声流体装置包括通道装置10。通道装置10包括第一通道11和第二通道12。第二通道12具有与第一通道11平行的部分121。第一通道11和第二通道12的平行部分121由公共分隔壁13分隔。第一通道和第二通道的平行部分121在公共平面内并排布置,该公共平面在下文中被称为基底平面或xy平面。方向限定如下:x方向沿着第二通道的平行部分121延伸,y方向是基底平面中与x方向垂直的横向方向,并且z方向是与x方向和y方向两者垂直的方向。图1示出了优选通道装置10的俯视图(xy平面)。

[0075] 第一通道具有第一入口111和第二入口112。第二通道12在两端是开口的。通道11和通道12嵌入基底20中,具体地,基底20可以是硅晶片。

[0076] 图2示出了声流体装置沿图1中的平面A-A的截面图。第一通道11的中心可以相对于基底20的中心在y方向上偏移距离d。分隔壁13与基底20以一体方式形成,并且在xz平面中沿着z方向,即垂直于基底平面延伸。分隔壁13形成在基底20的第一侧上,并且声换能器30被布置在基底20的与第一侧相对的第二侧上。声换能器30可以使用一层胶32连接至基底20。声流体装置还包括盖板40,盖板40机械地夹住分隔壁13的独立端部。盖板40可以是与基底阳极接合的玻璃晶片(glass wafer)。第一通道11输送包含颗粒15的载体流体14。第二通道12包含气体16,具体地,气体16可以是空气。

[0077] 声换能器30由驱动电路系统31驱动。声换能器30在第一通道11中激发超声场,并且使分隔壁13振动。超声场对颗粒15产生声辐射力17。驱动电路系统31以一定频率驱动声换能器30,在该频率下,分隔壁13以表现出位移反节点的振动本征模态振动。振动本征模态可以表现出在x方向上的若干位移反节点,但是优选地正好在z方向上的一个位移反节点。如图3a和图3b示意性示出的,位移反节点优选地位于分隔壁13(沿着Z方向)的高度的一半处。在以所述频率驱动换能器30时,由第一通道11中具有正的声对比度的颗粒15所遇到的声辐射力17指向所述本征模态的位移反节点。通过图3a中的箭头的长度和方向分别示意性地描绘声辐射力17的大小和方向。

[0078] 另外,驱动电路系统31以由移动载体流体11形成至少两个反向旋转的流涡旋18的方式驱动声换能器30,所述流涡旋18结合声辐射力17在本征模态的所述位移反节点处形成颗粒捕集阱19。通过图3b中箭头的长度和方向分别描绘流速度的大小和方向。

[0079] 图4和图5示意性地示出了使用声流体装置1的用于交换颗粒15周围的流体的优选方法。

[0080] 从图4中可以看出,在储存器51中提供了包含颗粒15的载体流体14,并且在储存器52中提供了置换流体70。流体供应装置60使储存器51和52与通道装置10连接。供应装置60可以包括插入至入口111和入口112中并且利用双组分胶固定的玻璃毛细管。流体供应装置60还可以包括接合部和/或阀。流产生装置81和82分别被设置用于建立载体流体14和置换流体70的流。流产生装置81和82可以是对流体施加机械压力的泵,例如注射泵或蠕动泵,或者是用于对与流体接触的气体形成气动压力的气动压力源。流产生装置81可以基于与流产生装置82不同的操作原理。

[0081] 在优选方法的第一步中,使用流产生装置81通过第一通道11建立包含颗粒15的载体流体14的流。优选地,载体流体14正在通过第一入口111进入第一通道11。使用驱动电路系统31以一定的频率驱动声换能器30,在该频率下,分隔壁13以振动本征模态振动,并且在该频率下,由第一通道11中的颗粒15所遇到的声辐射力17指向所述本征模态的一个或更多个位移反节点。此外,以由移动载体流体14在每个位移反节点附近形成至少两个反向旋转的流涡旋18的方式驱动声换能器,所述流涡旋18结合声辐射力17在本征模态的所述位移反节点处形成颗粒捕集阱19。

[0082] 图5a至图5c示出了从顶部查看的通道装置10的概要。如图5a示意性示出的,颗粒聚集在位于分隔壁13的振动本征模态的位移反节点处的捕集阱19中。

[0083] 在图5b所描绘的优选方法的第二步中,包含颗粒15的载体流体14的流中断。使用流产生装置82通过第一通道11建立置换流体70的流。优选地,置换流体70通过第二入口112进入第一通道11。当颗粒15仍留在捕集阱19中时,在载体流体流中断之后仍存在于第一通道11中的载体流体14正由置换流体70所置换。

[0084] 在一旦载体流体14被完全驱出第一通道11优选地执行的优选方法的第三步中,在维持通过第一通道11的置换流体70的流的同时关闭声换能器30以释放颗粒15。

[0085] 然后,可以使用出口装置90收集包含颗粒15的置换流体70,出口装置90可以包括插入至第一通道11的下游端部中并且利用双组分胶固定的玻璃毛细管。

[0086] 确定激励频率

[0087] 在声流体学中,习惯上使用声能密度作为针对装置性能的基准。平均声能密度($\bar{E}_{ac}$)给出为

$$[0088] \quad \bar{E}_{ac} = \frac{1}{V} \int_V \left(\frac{1}{2} \rho \langle v^2 \rangle + \frac{1}{2} \kappa \langle p^2 \rangle \right) dV,$$

[0089] 其中,V是体积,p是入射声压场,v是声速度场, ρ 是流体的密度,以及K是可压缩性。可以使用基于有限元分析原理的程序例如COMSOL Multiphysics对如图2所示的通道装置10的截面的二维数值模型进行实施和评估,以分析装置的频率响应。为了获得数值模拟所需的准确通道尺寸,可以使用光学显微镜对通道装置的截面进行评估。为了正确地预测声流效应,建议在通道边缘处,即在流体-基底界面处和在流体-盖板界面处改进有限元网格,并且因此考虑粘性边界层。可以进行网格研究以确定收敛网格参数。可以在P.Muller等人的“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以及在T.Baasch等人的“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 中找出关于数值实施的另外的细节。

[0090] 可以根据换能器30被激励的频率 f 评估在第一通道11的截面上积分并除以其面积的平均声能密度。此外,二维数值模型可以用于根据频率 f 预测分隔壁13的振动本征模态的振幅。在频率轴上的位置一致的平均声能密度和分隔壁位移的振动本征模态的振幅的最大值指示装置的共振。在这些共振频率下,可以对源自Gor'kov势的声辐射力和流速度场进行数值评估,以验证以下:

[0091] 1. 声辐射力指向(如图3a示意性示出的)分隔壁的本征模态的位移反节点

[0092] 以及

[0093] 2. 出现两个反向旋转的涡旋,其中每个涡旋的旋转方向都使得在振动分隔壁的本征模态的位移反节点的(z 方向的)高度处的流速度矢量指向(如图3b示意性示出的)第一通道11的中心。

[0094] 根据这两个标准选择的激励频率将引起在分隔壁的本征模态的位移反节点处形成颗粒捕集阱。为了解释用作针对模拟的输入的理想化材料参数与实际材料参数之间的差异,驱动电路系统31可以被配置成围绕满足上面提及的标准的数值确定的频率扫描激励频率。此外,驱动电路系统31可以被配置成调节用于驱动声换能器的驱动信号的振幅,以便考虑声换能器可以具有取决于激励频率的阻抗的事实。在观察颗粒捕集处理时,可以通过实验执行扫描频率和/或调节驱动信号的振幅,以优化颗粒捕集。可以使用显微镜对捕集区域进行成像,或者通过确定第一通道11的载体流体下游中的颗粒浓度,以及将载体流体下游中的颗粒浓度与第一通道11的载体流体上游中的颗粒浓度进行比较,来实时评估颗粒捕集处理的效率。

[0095] 尺寸考虑、材料考虑和装置制造

[0096] 在本发明的具体实施方式中,基底20可以包括硅,并且具有 $w_s = 4\text{mm}$ 的宽度, $h_s = 500\mu\text{m}$ 的高度。第一通道11和第二通道的平行部分121两者具有基本上为矩形的截面。第一通道11和第二通道的平行部分121两者可以具有 $h_c = 200\mu\text{m}$ 的高度。第一通道11的中心可以相对于基底20的中心在 y 方向上偏移距离 $d = 200\mu\text{m}$ 。第一通道11可以具有 $w_{c1} = 154\mu\text{m}$ 的宽度,同时第二通道的平行部分121可以具有 $w_{c2} = 150\mu\text{m}$ 的宽度。盖板40可以包括玻璃,并且可以具有 $t_g = 700\mu\text{m}$ 的厚度。

[0097] 在该具体实施方式中的分隔壁可以具有 $4\mu\text{m}$ 的厚度,其中分隔壁13连接至基底20并且可以具有 $5\mu\text{m}$ 的厚度,其中分隔壁13与盖板40接触。换能器可以是压电元件(piezo),压电元件具有 $l_p = 10\text{mm}$ 的长度, $h_p = 0.9\text{mm}$ 的高度,以及 $w_p = 2\text{mm}$ 的宽度,并且可以由来自波发生器的高频放大AC信号以 $f = 1.8\text{MHz}$ 的频率驱动。在使用该特定装置用于捕集大肠杆菌细胞的具体方法中,在处理的第一步中,载体流体14的流速可以设置为 $10\mu\text{L}/\text{分钟}$,在处理的第二步中,载体流体流可以设置为零,并且置换流体70的流量可以设置为 $10\mu\text{L}/\text{分钟}$,同时仍驱动压电元件。在处理的第三步中,关闭驱动压电元件的波发生器,并且置换流体70的流可以设置为 $20\mu\text{L}/\text{分钟}$ 。

[0098] 在优选实施方式中,基底20可以包括硅,并且通道装置10可以按以下方式获得:首先,使用光刻(抗蚀剂:S1813, Shipley, 4000rpm;曝光剂量: $230\text{mJ}/\text{cm}^2$,显影剂:AZ 351 B, Microchemicals,显影时间15s)以将图案从铬掩膜转移到硅晶片上。然后,将晶片放入电感

耦合等离子体深反应离子刻蚀 (ICP-DRIE) 机 (Estrellas, 牛津仪器公司) 中。利用如 M.S.Gerlt 等人在“Reduced etch lag and high aspect ratios by deep reactive ion etching (DRIE)”<https://arxiv.org/abs/2104.02763>, (2021) 中描述的改进的高速率处理, 实现了约 350 的选择性 (在光致抗蚀剂与硅之间的蚀刻率的比率) 和具有 $\alpha \sim 89.7^\circ$ 的角的直通道壁, 其中 α 被定义为在分隔壁不振动时在基底平面与分隔壁之间在 yz 平面中的角 (见图 3a 和图 3b)。

[0099] 在另外的实施方式中, 基底 20 可以包括但不限于氧化物 (例如, 玻璃)、金属 (例如, 钢、钨、钛)、弹性体 (例如, PDMS)、热塑性聚合物 (例如, PET、PS、COC) 或热固性聚合物。

[0100] 通道可以通过机械或光学微机械加工或通过模制基底材料形成, 而不是通过蚀刻形成。

[0101] 盖板 40 的材料不限于玻璃, 而是可以是任何另一合适的材料或材料组合。

[0102] 本发明的另外的实施方式可以表现出与上面描述的示例性实施方式不同的通道尺寸。第一通道的宽度和高度可以变化; 优选地使得第一通道的通道截面面积保持在 $30000 \mu\text{m}^2$ 与 $40000 \mu\text{m}^2$ 之间。优选地, 第二通道的高度 (即, 沿着 z 方向) 与第一通道的高度相同。分隔壁可以具有不同的厚度和不同的壁角。对于在 $30000 \mu\text{m}^2$ 与 $40000 \mu\text{m}^2$ 之间的第一通道的截面面积, 分隔壁的平均厚度优选地 $< 15 \mu\text{m}$, 壁角 α 优选地在 87° 与 90° 之间, 并且分隔壁的长度 (在 x 方向上) 优选地在 1mm 与 8mm 之间。根据另外的实施方式的微流体装置可以以大的激励频率范围进行操作, 通常在 1kHz 至 3MHz 之间。最优激励频率取决于几何尺寸和材料选择的组合, 但是始终可以使用上面描述的数值和实验步骤的组合来确定。

[0103] 其他修改

[0104] 上面描述的微流体装置的许多修改是可能的。例如, 入口 111 和 112 可以布置在基底 20 之外, 而不是嵌入在基底 20 中, 例如, 它们可以由包括一个或更多个接合部的毛细管装置形成。入口和出口的数目也不受限制, 并且入口和出口可以在三维空间的所有方向上布置。流体还可以通过盖板流向和/或流出第一通道 11。

[0105] 附图标记列表

[0106]	10 通道装置	40 盖板
[0107]	11 第一通道	51 储存器
[0108]	12 第二通道	52 储存器
[0109]	13 分隔壁	60 供应装置
[0110]	14 载体流体	70 置换流体
[0111]	15 颗粒	81 流产生装置
[0112]	16 气体	82 流产生装置
[0113]	17 声辐射力	111 入口
[0114]	18 流涡旋	112 入口
[0115]	19 颗粒捕集阱	121 第二通道的平行部分
[0116]	20 基底	α 角
[0117]	30 声换能器	
[0118]	31 驱动电路系统	
[0119]	32 胶层	

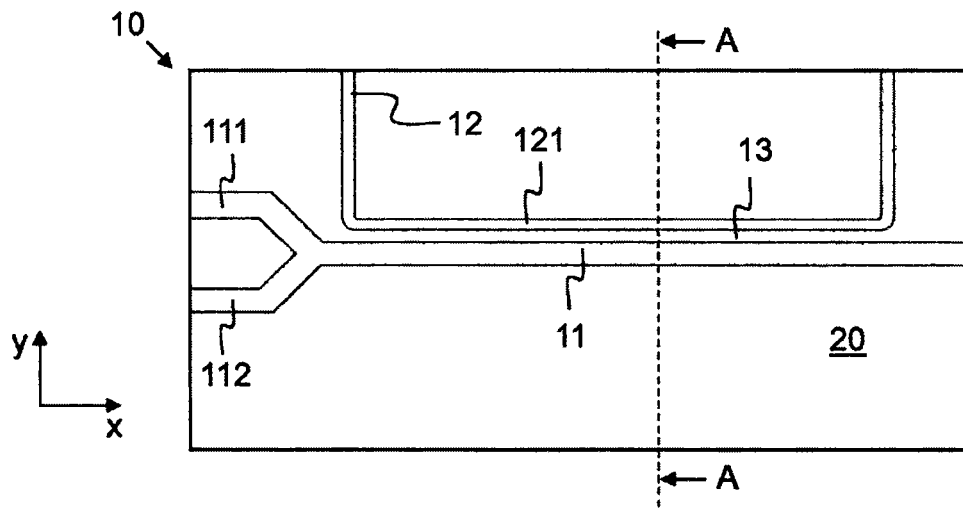


图1

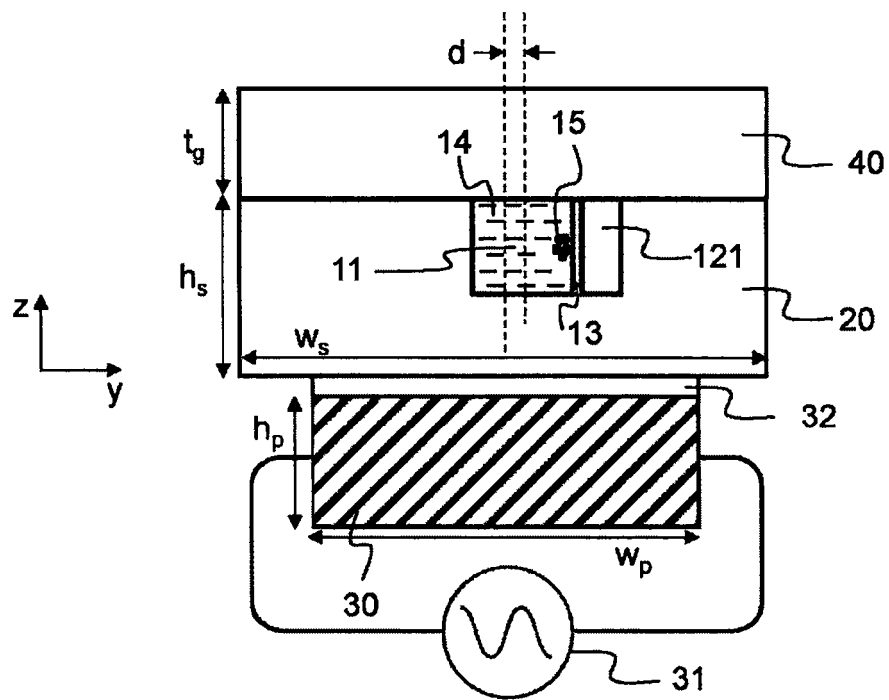


图2

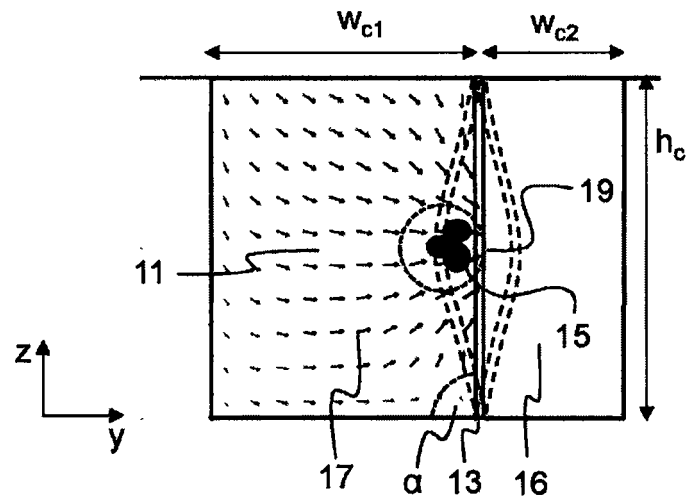


图3a

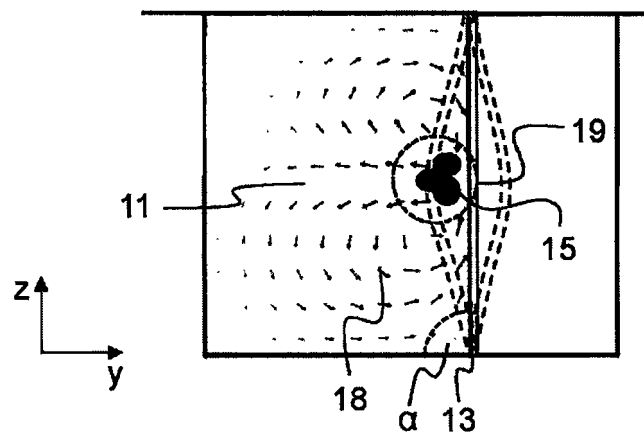


图3b

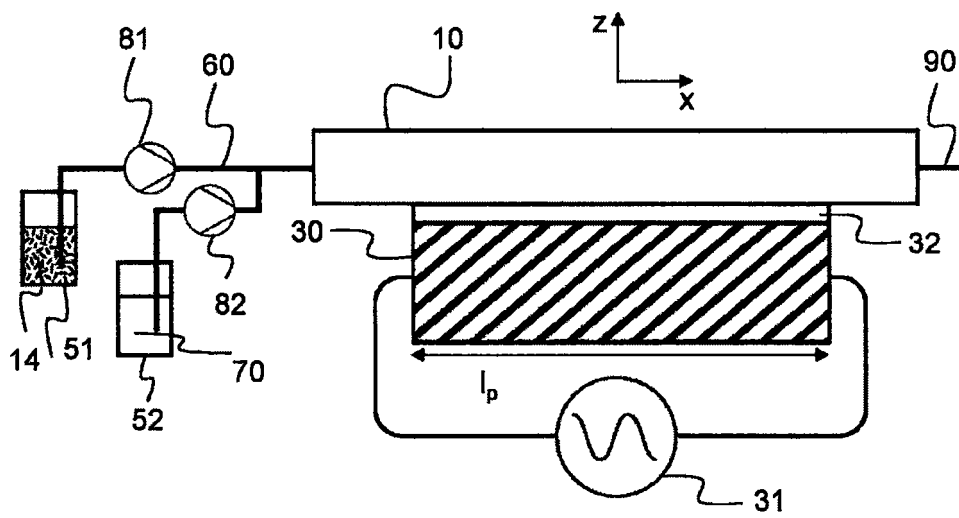


图4

