



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109073532 B

(45) 授权公告日 2021.10.22

(21) 申请号 201780028360.4

(22) 申请日 2017.02.22

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109073532 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据  
2016-098927 2016.05.17 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.11.07

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2017/006503 2017.02.22

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/199506 JA 2017.11.23

(73) 专利权人 索尼公司  
地址 日本东京

(72) 发明人 清水达夫 高桥和也 广野游

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
责任公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

(51) Int.Cl.  
G01N 15/14 (2006.01)  
B81B 1/00 (2006.01)  
G01N 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 6281018 B1, 2001.08.28  
US 6281018 B1, 2001.08.28  
WO 2004025266 A2, 2004.03.25  
CN 103566985 A, 2014.02.12  
EP 1688732 A2, 2006.08.09  
CN 104096687 A, 2014.10.15  
CN 1662311 A, 2005.08.31  
CN 101738357 A, 2010.06.16  
CN 103464229 A, 2013.12.25

审查员 褚为静

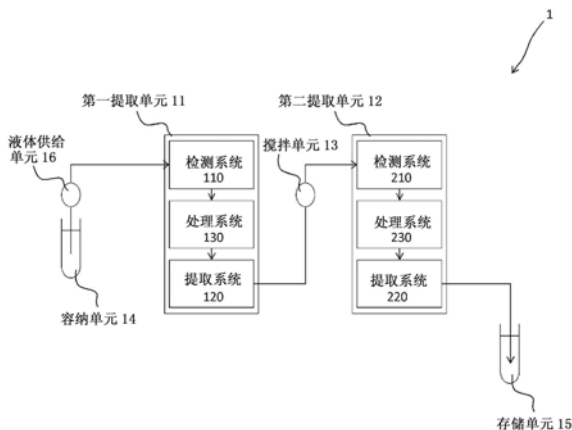
权利要求书1页 说明书26页 附图12页

(54) 发明名称

颗粒提取装置和颗粒提取方法

(57) 摘要

提供一种微粒提取技术,其使得可以从流过的流路的鞘流中快速且稳定地仅提取目标微粒。一种颗粒提取装置,设置有第一提取单元,用于从包含目标颗粒的整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;以及第二提取单元,用于对提取样品进行中止处理并仅提取目标颗粒。



1. 一种颗粒提取装置,包括:

第一提取单元,用于从包含目标颗粒的整体样品中提取包含所述目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;

第二提取单元,用于使所述提取样品进行中止处理并提取所述目标颗粒;以及

搅拌单元,设置在所述第一提取单元和所述第二提取单元之间的流路中并且被配置为改变从所述第一提取单元提取的所述提取样品中的颗粒间隔,所述搅拌单元包括与泵连通以将所述提取样品提供到所述第二提取单元的管状组件。

2. 根据权利要求1所述的颗粒提取装置,其中,所述第一提取单元和所述第二提取单元形成为独立的部件,并且在通过所述第一提取单元的提取之后,执行通过所述第二提取单元的提取。

3. 根据权利要求1所述的颗粒提取装置,其中,所述第一提取单元和所述第二提取单元形成为同一部件,并且在通过所述第一提取单元的提取之后,执行通过所述第二提取单元的提取。

4. 根据权利要求2或3所述的颗粒提取装置,其中,所述搅拌单元用于将由所述第一提取单元提取的提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。

5. 根据权利要求1所述的颗粒提取装置,进一步包括:

测量单元,用于测量目标颗粒相对于所述整体样品的比率;以及

提取切换单元,用于基于所述测量单元的测量结果,将所述第一提取单元的提取操作和所述第二提取单元的提取操作切换为并行操作。

6. 一种颗粒提取方法,包括:

第一提取步骤,从包含目标颗粒的整体样品中提取包含所述目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;

通过搅拌单元改变所述提取样品中的颗粒间隔的步骤;以及

通过第二提取单元进行的第二提取步骤,使具有改变的颗粒间隔的所述提取样品进行中止处理并提取所述目标颗粒,

所述搅拌单元包括与泵连通以将所述提取样品提供到所述第二提取单元的管状组件。

7. 根据权利要求6所述的颗粒提取方法,其中,通过搅拌单元改变所述提取样品中的颗粒间隔的步骤包括搅拌步骤,在执行所述第一提取步骤之后,将所述提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。

8. 根据权利要求7所述的颗粒提取方法,进一步包括提取切换步骤,基于目标颗粒相对于所述整体样品的比率并行执行所述第一提取步骤和所述第二提取步骤。

9. 一种颗粒提取微芯片,包括:

第一提取单元,用于从包含目标颗粒的整体样品中提取包含所述目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;

第二提取单元,用于使所述提取样品进行中止处理并提取所述目标颗粒;以及

搅拌单元,设置在所述第一提取单元和所述第二提取单元之间的流路中并且被配置为改变从所述第一提取单元提取的所述提取样品中的颗粒间隔,所述搅拌单元包括与泵连通以将所述提取样品提供到所述第二提取单元的管状组件。

## 颗粒提取装置和颗粒提取方法

### 技术领域

[0001] 本技术涉及颗粒提取装置和颗粒提取方法。更具体地,本技术涉及能够从流过流路的鞘流中快速且稳定地仅提取目标微粒的颗粒提取装置等。

### 背景技术

[0002] 作为这种类型的颗粒提取装置,例如,用于在流路中形成包含微粒的鞘流,用光照射鞘流中的微粒以检测由微粒产生的荧光和散射光,并且分离和回收表现出预定光学特性的微粒组的微粒提取装置是已知的。例如,使用流式细胞仪,通过用荧光染料标记样品中包含的多种细胞并光学识别标记到细胞中每种细胞的荧光染料,仅分离和回收特定种类的细胞。

[0003] 作为流式细胞仪,例如所谓的液滴装填类型和微流路类型是已知的,该液滴充电类型用于使从流动池、微芯片等排出的流体成为液滴,向液滴施加正(+)或负(-)电荷,并提取目标颗粒,如专利文献1中所公开,该微流路类型用于在微芯片中执行提取,如专利文献2中所公开的。

[0004] 预期流式细胞仪的这种技术用作例如免疫细胞疗法领域的临床应用。需要可以应对无菌条件、易于操作,并且可以以高纯度高速提取目标细胞的提取装置(非专利文献1和2)

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:日本专利申请公开号2009-145213

[0008] 专利文献2:日本专利申请公开号2014-036604

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:Leukemia(2016)30,492-500;doi:10.1038/leu.2015.247; 2015年10月6日在线发表

[0011] 非专利文献2:Baghbaderani et al.,cGMP-Manufactured Human Induced Pluripotent Stem Cells Are Available for Preclinical and Clinical Applications, Stem Cell Reports(2015),<http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.08.015>

### 发明内容

[0012] 本发明解决的问题

[0013] 然而,在传统的颗粒提取技术中,当执行提取时,在一定的有限体积中存在的液体和颗粒被一起吸入。因此,在尝试提取目标颗粒的情况下,如果目标颗粒和与其在空间上相邻的颗粒之间的距离较小,则相邻颗粒将被一起吸入的可能性增加。因此,为了在流式细胞仪中以高速提取目标颗粒,非目标颗粒与目标颗粒被一起吸入的概率增加,并且目标颗粒相对于提取的整体样品的比率(也称为“纯度”)不利地减少。

[0014] 另外,在不允许降低纯度的情况下,即使与相邻颗粒的通过时间间隔短的颗粒是目标颗粒,也需要在处理系统中确定不执行提取(以下也称为“中止”),提取的目标颗粒的数目相对于输入目标颗粒的数目的比率(也称为“产率”)减小,并且因此,不利地不能以高速执行提取。

[0015] 此外,作为用于以高速提取颗粒的手段,考虑了同时驱动并行设置的多个提取机构的方法。然而,除了鞘形成单元之外,例如,用于激发染色的颗粒的荧光染料的激发光学系统、用于检测荧光的检测系统、用于采用光电转换元件将检测到的光转换成电信号并且对电信号进行放大和数字化的电气系统、用于确定提取是否基于该信号执行提取的处理系统等是与提取机构的并行数量成比例地需要的。这使得颗粒提取装置的尺寸增加并且不利地增加了成本。

[0016] 问题的解决方案

[0017] 本技术提供了一种颗粒提取装置,包括:第一提取单元,用于从包含目标颗粒的整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;以及第二提取单元,用于对提取样品进行中止处理并仅提取目标颗粒。

[0018] 在根据本技术的颗粒提取装置中,第一提取单元和第二提取单元可以形成为独立的组件,并且在通过第一提取单元的提取之后,可以执行通过第二提取单元的提取。

[0019] 另外,在根据本技术的颗粒分子装置中,第一提取单元和第二提取单元可以形成为同一构件,并且在通过第一提取单元的提取之后,可以执行通过第二提取单元的提取。

[0020] 另外,根据本技术的颗粒分子装置可以包括搅拌单元,用于将由第一提取单元提取的提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。

[0021] 另外,根据本技术的颗粒分子装置可以包括:测量单元,用于测量目标颗粒相对于整体样品的比率;以及提取切换单元,用于基于测量单元的测量结果,将第一提取单元的提取操作和第二提取单元的提取操作切换为并行操作。

[0022] 本技术还提供了一种颗粒提取方法,包括:第一提取步骤,从包含目标颗粒的整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;以及第二提取步骤,对提取样品进行中止处理并仅提取目标颗粒。

[0023] 根据本技术的颗粒提取方法可以包括在执行第一提取步骤之后将提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态的搅拌步骤。

[0024] 另外,根据本技术的颗粒提取方法可以进一步包括提取切换步骤,基于目标颗粒相对于整体样品的比率并行地执行第一提取步骤和第二提取步骤。

[0025] 此外,本技术还提供了一种颗粒提取微芯片,包括:第一提取单元,用于从包含目标颗粒的整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;以及第二提取单元,用于对提取样品进行中止处理并仅提取目标颗粒。

[0026] 在本技术中,“目标颗粒”广泛地包括活体相关的微粒,如细胞、微生物或脂质体,以及合成颗粒,如乳胶颗粒、凝胶颗粒或工业颗粒。

[0027] 活体相关的微粒包括构成各种细胞的染色体、脂质体、线粒体、细胞器等。细胞包括动物细胞(如血细胞)和植物细胞。微生物包括如大肠杆菌的细菌、如烟草花叶病毒的病毒、如酵母的真菌等。此外,活体相关的微粒还可以包括活体相关的聚合物,如核酸、蛋白质或其复合物。另外,工业颗粒可以是例如有机或无机聚合物材料或金属。有机聚合物材料包

括聚苯乙烯、苯乙烯-二乙烯基苯、聚甲基丙烯酸甲酯等。无机聚合物材料包括玻璃、二氧化硅、磁性材料等。金属包括金胶体、铝等。这些微粒中的每一个的形状通常是球形的,但也可以是非球形的,并且其尺寸、质量等也没有特别限制。

[0028] 发明效果

[0029] 本技术提供了能够从流过流路的鞘流中以高速稳定地仅提取目标微粒的微粒提取技术。

[0030] 注意,本文描述的效果不必是限制的,并且可以是本技术中描述的任何效果。

## 附图说明

[0031] [图1]是示意性地示出根据本技术的颗粒提取装置的第一实施方式的概念的示意性概念图。

[0032] [图2]是示意性地示出图1中所示的颗粒提取装置中包括的第一提取单元中的提取处理的示意性概念图。

[0033] [图3]是示意性地示出图1中所示的颗粒提取装置中包括的第二提取单元中的提取处理的示意性概念图。

[0034] [图4]是示意性地示出当在第一提取单元中捕获目标颗粒时目标颗粒与非目标颗粒之间的位置关系的示意性概念图。

[0035] [图5]是示意性地示出在第一提取单元中提取之后不能立即吸入后续颗粒的时间段的示意性概念图。

[0036] [图6]是用于说明当第一提取单元捕获目标颗粒时,第一提取单元吸入存在于待捕获的目标颗粒附近的目标颗粒的概率的示意性概念图。

[0037] [图7]是示意性地示出根据本技术的颗粒提取装置的第二实施方式的概念的示意性概念图。

[0038] [图8]是示意性地示出根据本技术的颗粒提取装置的第三实施方式的概念的示意性概念图。

[0039] [图9]是示意性地示出根据本技术的颗粒提取微芯片的第一实施方式的概念的示意性概念图。

[0040] [图10]是用于说明图9中所示的提取操作的图。

[0041] [图11]是示出图9中所示的微芯片中包括的压力室的功能的图。

[0042] [图12]是图9中所示的微芯片的搅拌单元的侧视图。

[0043] [图13]是示出图9中所示的微芯片中包括的搅拌单元的细节的放大图。

[0044] [图14]是示出根据本技术的第一实施方式的颗粒提取方法的流程图。

[0045] [图15]是示出根据本技术的第二实施方式的颗粒提取方法的流程图。

[0046] [图16]是示出基于参数1的级联方法和并行方法之间的性能比较的结果的图形替代图表。

[0047] [图17]是示出基于参数2的级联方法和并行方法之间的性能比较结果的图形替代图表。

[0048] [图18]是示出基于参数3的级联方法和并行方法之间的性能比较结果的图形替代图表。

[0049] [图19]是示出基于参数4的级联方法和并行方法之间的性能比较结果的图形替代图表。

### 具体实施方式

[0050] 在下文中,将参考附图描述用于执行本技术的优选实施方式。以下描述的实施方式举例说明了本技术的代表性实施方式,并且本技术的范围不由实施方式狭义地解释。注意,将按以下顺序进行描述。

[0051] 1. 根据第一实施方式的颗粒提取装置

[0052] (1) 容纳单元

[0053] (2) 液体供给单元

[0054] (3) 第一提取单元

[0055] (3-1) 检测系统

[0056] (3-2) 处理系统

[0057] (3-3) 提取系统

[0058] (4) 搅拌单元

[0059] (5) 第二提取单元

[0060] (5-1) 提取系统

[0061] (6) 存储单元

[0062] 2. 根据第二实施方式的颗粒提取装置

[0063] (1) 第一阀门

[0064] (2) 第二阀门

[0065] (3) 提取样品容纳单元

[0066] 3. 根据第三实施方式的颗粒提取装置

[0067] (1) 第一阀门

[0068] (2) 第二阀门

[0069] (3) 第三阀门

[0070] (4) 第四阀门

[0071] 4. 根据第一实施方式的颗粒提取微芯片

[0072] (1) 第一提取区间

[0073] (2) 液体供给区间

[0074] (3) 第二提取区间

[0075] 5. 根据第一实施方式的颗粒提取方法

[0076] (1) 整体样品流入步骤

[0077] (2) 第一提取步骤

[0078] (3) 搅拌步骤

[0079] (4) 第二提取步骤

[0080] (5) 目标颗粒存储步骤

[0081] 6. 根据第二实施方式的颗粒提取方法

[0082] <1. 根据第一实施方式的颗粒提取装置>

[0083] 参考图1至图6描述根据本技术的颗粒提取装置的第一实施方式。

[0084] 根据本技术的颗粒提取装置1至少包括第一提取单元11和第二提取单元12。此外，颗粒提取装置1可以包括搅拌单元13、容纳单元14、存储单元15，以及(根据需要)液体供给单元16。下面将根据颗粒流动的顺序描述每个单元。颗粒提取装置1执行两个提取操作，包括通过第一提取单元11的提取和通过第二提取单元12的提取。另外，在根据本技术的颗粒提取装置1中，提取次数没有特别限制，只要包括两个或更多个提取单元。

[0085] (1) 容纳单元

[0086] 根据本技术的颗粒提取装置1包括容纳单元14。容纳单元14容纳包含为提取目标的目标颗粒作的整体样品。容纳单元14的构造没有特别限制，并且可以取决于目标颗粒的存储环境条件、颗粒提取装置的使用环境等适当地改变，并且可以采用已知的结构。例如，在需要将目标颗粒与外部气氛隔离的情况下，考虑各种结构，如其中设置止回阀门等以防止另一样品从外部进入的结构，以及其中如试管的外部气氛与整体样品接触的容器结构。

[0087] (2) 液体供给单元

[0088] 根据本技术的颗粒提取装置1可以根据需要包括液体供给单元16。液体供给单元16允许容纳在容纳单元14中的整体样品流入第一提取单元11。作为液体供给单元16的结构，可以采用已知的结构，只要可以将整体样品送出第一提取单元11即可。

[0089] 例如，在管状组件(管等)连接到容纳单元14并且整体样品经由管状组件供给到第一提取单元11的情况下，作为液体供给单元16的构造，考虑已知的液体供给泵等。

[0090] (3) 第一提取单元

[0091] 根据本技术的颗粒提取装置1包括用于从整体样品中提取目标样品的第一提取单元11。第一提取单元11包括用于从整体样品中检测目标颗粒的检测系统110，用于基于检测系统110的检测结果提取目标颗粒的提取系统120，以及用于将检测到的光学信息转换为电信号的处理系统130。下面将描述每个系统。

[0092] (3-1) 检测系统

[0093] 在根据本技术的第一提取单元11中，通过液体供给单元16将整体样品送出检测系统110。

[0094] 在该检测系统110中，例如，形成整体样品流入的样品流路和鞘流液流入的鞘流液流路，并且在流路中形成包含目标颗粒的鞘流。

[0095] 另外，检测系统110包括用于用荧光染料标记鞘流中的目标颗粒的标记单元(未示出)、用于用激发光照射鞘流中的整体样品的照射单元(未示出)，以及用于通过照射单元由光照射来检测从目标颗粒发射的荧光和/或散射光的光检测单元(未示出)。

[0096] 标记单元的构造不受特别限制，并且可以采用已知的构造。另外，标记单元用于标记目标颗粒的荧光染料的种类和数量没有特别限制，并且可以根据需要适当选择已知的染料，如异硫氰酸荧光素(FITC:  $C_{21}H_{11}NO_5S$ )、藻红蛋白(PE)、多甲藻黄素叶绿素蛋白(PerCP)、PE-Cy5或PE-Cy7。此外，每种提取目标样品可以用多种荧光染料改性。

[0097] 另外，照射单元的构造没有特别限制，并且可以采用已知的构造。在照射单元中包括的光源不受特别限制，并且其实例包括半导体激光器，即激光二极管、固体激光器和气体激光器。在这些光源中，通过使用半导体激光器，装置可以以低成本小型化。

[0098] 另外，从照射单元发射的光的波长不受特别限制，并且可以取决于目标颗粒的种

类适当地改变。例如,在目标颗粒是细胞的情况下,300nm或更小的波长可能损坏目标颗粒,并且因此优选不使用300nm或更小的波长。

[0099] 此外,光检测单元的构造不受特别限制,并且可以采用已知的构造。该光检测单元检测从目标颗粒发射的荧光和/或散射光,并将其光学信号转换为电信号。该信号转换方法没有特别限制,并且可以使用已知方法。然后,由光检测单元检测的电信号输出至处理系统130。

[0100] (3-2) 处理系统

[0101] 第一提取单元11中的处理系统130基于输入电信号确定由提取系统120提取的提取样品的光学特性。然后,将提取信息输出至提取系统120,使得提取系统120取决于光学特性提取包含目标颗粒的提取样品。同时,废弃信息输出至提取系统120,使得不包含目标颗粒的样品被废弃。

[0102] 处理系统130的构造不受特别限制,并且处理系统130可以由其中存储用于执行提取信息和废弃信息的输出处理的程序和OS的硬盘、CPU和内存构成。

[0103] (3-3) 提取系统

[0104] 第一提取单元11中的提取系统120基于从处理系统130输出的信息从整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品。

[0105] 具体地,将参考图2进行描述。在图2中,横向方向指示整体样品流过的时间轴t,正方形指示目标颗粒,并且三角形指示非目标颗粒。如图2中所示,在第一提取单元11的提取系统120中,即使在整体样品流动的同时不仅目标颗粒而且非目标颗粒也存在于目标颗粒附近的情况下,提取包含非目标颗粒和目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理(确定不执行提取)。

[0106] 提取系统120的提取方法没有特别限制,并且可以采用已知的方法,只要提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理。

[0107] (4) 搅拌单元

[0108] 根据本技术的颗粒提取装置1可以根据需要包括搅拌单元13。

[0109] 搅拌单元13设置在第一提取单元11和第二提取单元12之间,并改变提取样品中的颗粒间隔。具体地,如同与整体样品的情况,搅拌单元13将由第一提取单元11提取的提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。然后,将其中颗粒间隔处于随机状态的提取样品供给到第二提取单元12。

[0110] 搅拌单元13的构造没有特别限制,并且可以采用已知的搅拌器等。在第一提取单元11和第二提取物12用管状组件连接并且提取样品在管状组件内流动的情况下,搅拌单元13的实例包括所谓的蠕动计量泵。考虑其中这种蠕动计量泵压缩和松弛管状组件的构造。

[0111] 另外,用于搅拌提取样品的方法没有特别限制,并且可以采用已知的方法。其实例包括向提取样品施加压力的方法。

[0112] (5) 第二提取单元

[0113] 根据本技术的颗粒提取装置1包括用于从提取样品中提取目标颗粒的第二提取单元12。该第二提取单元12包括用于从提取样品中检测目标颗粒的检测系统210、用于基于检测系统210的检测结果提取目标颗粒的提取系统220,以及用于将检测到的光学信号转换为电信号的处理系统230。下面将描述每个系统。

[0114] 注意,除了检测目标是提取样品之外,检测系统210具有与第一提取单元11的检测系统110相同的构造,并且因此将省略其描述。另外,处理系统230的构造也与第一提取单元11的处理系统130相同,并且因此将省略其描述。

[0115] (5-1) 提取系统

[0116] 第二提取单元12中的提取系统220基于从处理系统230输出的信息由提取样品提取目标颗粒。

[0117] 具体地,将参考图3进行描述。在图3中,横向方向指示整体样品流过的时间轴t,正方形指示目标颗粒,并且三角形指示非目标颗粒。如图3 中所示,与第一提取单元11的提取系统120不同,提取系统220仅提取目标颗粒,并且在识别非目标颗粒的情况下执行中止处理。

[0118] 另外,提取系统220的提取方法没有特别限制,并且可以采用已知的方法,只要仅提取目标颗粒即可。

[0119] (6) 存储单元

[0120] 根据本技术的颗粒提取装置1可以根据需要包括存储单元16。

[0121] 该存储单元16仅存储由第二提取单元12提取的目标颗粒。

[0122] 存储单元16的构造没有特别限制,并且可以取决于目标颗粒的存储环境条件、颗粒提取装置的使用环境等适当地改变,并且可以采用已知的结构。例如,在目标颗粒容易被外部环境损坏的情况下,存储单元16的构造的实例包括其中存储的目标颗粒不与外部气氛接触的密闭容器。

[0123] 在如上描述的根据本技术的颗粒提取装置1中,例如,由第一提取单元11和第二提取单元12执行两次提取操作。最后,目标颗粒的回收率(下文中也称为“产率”)需要等于或大于期望值。

[0124] 因此,在根据本技术的颗粒提取装置1中,在第一提取单元11的提取操作时每单位时间的整体样品的检测次数期望地相对于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_S$ 来设置。

[0125] 具体地,例如,考虑一种模式,其中第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 设置在满足以下数学方程式1的范围内。

[0126] [数学方程式1]

$$[0127] \quad Y_{\text{级联}} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T2} T_P / 2}{1 + \lambda_{T2} (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U2} T_P}) / e^{-\lambda_{U2} T_P}} \geq Y_S$$

[0128] 在下文中,将参考图4至图6描述用于计算数学方程式1的方法。

[0129] 这里,如上所述,根据本技术的颗粒提取装置1形成鞘流以提取目标颗粒并构成所谓的流式细胞仪。

[0130] 该流式细胞仪的性能指标如下表1中所示定义。

[0131] [表1]

[0132]

项目	符号	定义
事件率	$\lambda$	每单位时间整体样品的检测次数
产率	Y	相对于待提取的整体样品的回收率Y
效率	E	检测到的目标颗粒的提取效率
回收	R	已提取的颗粒的回收率

纯度	P	提取样品中目标颗粒的比率
----	---	--------------

[0133] 在下文中,将基于表1中所示的定义来描述用于导出数学方程式1的每个参数。

[0134] 也就是说,通常已知在流式细胞仪中,每单位时间通过检测单元的颗粒数遵循泊松分布。

[0135] 这里,如果每单位时间通过的颗粒的平均数由 $\lambda$ 表示,则每时间 $t$ 通过的颗粒的平均数由 $\lambda t$ 表示。另外,每时间 $t$ 通过 $x$ 个目标颗粒的概率由以下数学方程式2表示。

[0136] [数学方程式2]

$$[0137] \quad P(x|t) = e^{-(\lambda t)} \frac{(\lambda t)^x}{x!}$$

[0138] 此外,目标颗粒在时间 $t$ 期间不通过的概率可以基于数学方程式2由以下数学方程式3表示。

[0139] [数学方程式3]

$$[0140] \quad P(0|t) = e^{-(\lambda t)} \frac{(\lambda t)^0}{0!} = e^{-\lambda t}$$

[0141] 另外,关注特定目标颗粒,在目标颗粒的前进时间 $T_0$ 中不存在颗粒并且在其后退时间 $T_1$ 中不存在颗粒的概率可以由以下数学方程式4基于数学方程式2表示。

[0142] [数学方程式4]

$$[0143] \quad P(0|T_0) \cdot P(0|T_1) = e^{-\lambda T_0} \cdot e^{-\lambda T_1} = e^{-\lambda(T_0+T_1)}$$

[0144] 此外,当流式细胞仪提取目标颗粒时,认为目标颗粒(每单位时间通过的目标颗粒数由 $\lambda_T$ 表示)和非目标颗粒(每单位时间的通过的非目标颗粒数由 $\lambda_U$ 表示)混合。另外,在捕获特定目标颗粒的情况下,考虑包括目标颗粒和存在于目标颗粒之前和之后的非目标颗粒的 $\lambda_U+1$ 个颗粒的组,该组中包括的颗粒彼此不相关。因此,非目标颗粒在目标颗粒的前进时间 $T_0$ 中不通过并且非目标颗粒在其后退时间 $T_1$ 中不通过的概率可以由以下的数学方程式5表示。

[0145] [数学方程式5]

$$[0146] \quad e^{-(\lambda_U+1)(T_0+T_1)} \cong e^{-\lambda_U(T_0+T_1)}$$

[0147] 条件是满足 $T_0+T_1 \ll 1$ 。

[0148] 接下来,下面将参考图4描述检测到的目标颗粒的提取效率 $E$ 。

[0149] 这里,通过一次提取操作吸入的进入颗粒组的时间宽度(下文中称为“捕获时间宽度”)由 $T_p$ 表示。

[0150] 然后,通常,为了确保提取样品中的目标颗粒比率 $P$ ,流式细胞仪在图4中的 $T_0+T_1 > T_p$ 的情况下吸入目标颗粒。同时,在 $T_0+T_1 \leq T_p$ 的情况下,执行不吸入目标颗粒的确定(中止处理)。

[0151] 因此,检测到的目标颗粒的提取效率 $E$ 可以由以下数学方程式6表示。

[0152] [数学方程式6]

$$[0153] \quad E = e^{-\lambda_U T_p}$$

[0154] 另外,当流式细胞仪执行提取时,特别是在采用微流路方法的情况下,如图5中所示,存在其中后续颗粒不能在提取之后立即吸入的时间段(以下称为“停滞时间 $T_D$ ”)。因此,在根据本技术的颗粒提取装置1的第一提取单元11中的每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 基于数学方程式1相对于最终目标颗粒回收率 $Y$ 表示的情况下,还有必要考虑停滞时间 $T_D$ 。

[0155] 此外,在流式细胞仪不执行中止处理的情况下,当捕获已到达提取单元的目标颗粒时,流式细胞仪还可以吸入存在于要捕获的目标颗粒附近的目标颗粒。

[0156] 在这种情况下,应该已经捕获了与要捕获的颗粒相比在时间轴上存在于过去的所有颗粒。因此,如图6中所示,可以认识到,可以一起捕获的颗粒仅是与要捕获的颗粒相比存在于未来时间宽度 $T_p/2$ 中的颗粒。

[0157] 因此,考虑到剩余的 $\lambda_T - 1$ 个目标颗粒的组相对于在 $T_p/2$ 的时间宽度中的要捕获的一个目标颗粒混合的概率,通过一次提取操作捕获的目标颗粒数的平均值可以由以下数学方程式7表示。

[0158] [数学方程式7]

$$[0159] \quad R \cdot (1 + (\lambda_T - 1) T_p/2) \cong R \cdot (1 + \lambda_T T_p/2)$$

[0160] 条件是满足 $T_p \ll 1$ 。

[0161] 另外,在流式细胞仪执行中止处理的情况下,需要考虑在尝试捕获目标颗粒之后实际捕获某个目标颗粒所需的时间的期望值 $T_c$ 。

[0162] 这里,目标颗粒的平均到达时间间隔是 $1/\lambda_T$ 。因此,如果定义了 $e^{-\lambda_T T_p} \equiv E$ ,则期望值 $T_c$ 可以由以下数学方程式8表示。此处,数学方程式8的第一项表示在第一颗粒没有被中止而是被吸入的情况下的时间,第二项表示在第一颗粒被中止并且第二颗粒被吸入的情况下的时间,第三项表示在第一颗粒和第二颗粒被中止并且第三颗粒被吸入的情况下的时间,第四项表示在第一、第二和第三颗粒中止并且第四颗粒被吸入的情况下的时间,等等。

[0163] [数学方程式8]

$$[0164] \quad T_c = 0 \cdot E + \frac{1}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) + \frac{2}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) \cdot (1 - E) + \frac{3}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) \cdot (1 - E) \cdot (1 - E) + \dots$$

[0165] 基于数学方程式8,计算以下数学方程式9。

[0166] [数学方程式9]

$$\begin{aligned}
 [0167] \quad T_c &= 0 \cdot E + \frac{1}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) + \frac{2}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) \cdot (1 - E) + \frac{3}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) \cdot (1 - E) \cdot (1 - E) + \dots \\
 &= \frac{1}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) [1 + 2(1 - E) + 3(1 - E)^2 + \dots] \\
 &= \frac{1}{\lambda_T} \cdot E \cdot (1 - E) \frac{1}{(1 - (1 - E))^2} \\
 &= \frac{1}{\lambda_T} \cdot \frac{1 - E}{E} \\
 &= \frac{1}{\lambda_T} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_T T_p}}{e^{-\lambda_T T_p}}
 \end{aligned}$$

[0168] 另外,由以下数学方程式10表示的关系式用于计算数学方程式9。

[0169] [数学方程式10]

$$[0170] \quad (1-x)(1+2x+3x^2+\dots) = 1+x+x^2+\dots = \frac{1}{1-x}$$

$$[0171] \quad \therefore 1+2x+3x^2+\dots = \frac{1}{(1-x)^2}$$

[0172] 此外,如上所述,在流式细胞仪执行提取的情况下,目标颗粒和非目标颗粒可能混合。

[0173] 这里,例如,在当目标颗粒通过第一提取单元11时每单位时间通过的目标颗粒数由 $\lambda_T$ 表示,并且当非目标颗粒通过第一提取单元11时每单位时间通过的非目标颗粒数由 $\lambda_U$ 表示的情况下,输入到颗粒提取装置的整体样品可以由以下数学方程式11表示。

[0174] [数学方程式11]

$$[0175] \quad \lambda = \lambda_T + \lambda_U$$

[0176] 此外,根据数学方程式11,目标颗粒数相对于颗粒总数的比率 $r$ 可以由以下数学方程式12表示。

[0177] [数学方程式12]

$$[0178] \quad r \equiv \frac{\lambda_T}{\lambda_T + \lambda_U} = \frac{\lambda_T}{\lambda}$$

[0179] 根据上述,当目标颗粒通过第一提取单元11时每单位时间通过的目标颗粒数 $\lambda_T$ 和当非目标颗粒通过第一提取单元11时每单位时间通过的非目标颗粒数 $\lambda_U$ 可以由以下数学方程式13表示。

[0180] [数学方程式13]

$$[0181] \quad \lambda_T = r\lambda$$

$$[0182] \quad \lambda_U = (1-r)\lambda$$

[0183] 通过使用由数学方程式2至13表示的参数,可以根据本技术相对于在第一提取单元11中提取的整体样品计算回收率 $Y_1$ 。

[0184] 这里,如果每单位时间的提取数由 $N$ 表示,则中止所花费的时间是 $N \cdot T_c$ ,并且停滞时间所花费的时间是 $N \cdot T_D$ 。因此,每单位时间贡献于提取的有效时间由 $1 - N \cdot T_D - N \cdot T_c$ 表示。因此,每单位时间捕获的目标颗粒数的平均值满足由以下数学方程式14表示的等式。

[0185] [数学方程式14]

$$[0186] \quad N \cdot R \cdot (1 + \lambda_T T_p / 2) = R \cdot \lambda_T \cdot (1 - N \cdot T_D - N \cdot T_c)$$

[0187] 通过转换数学方程式14, $N$ 可以由以下数学方程式15表示。

[0188] [数学方程式15]

$$[0189] \quad N = \frac{\lambda_T}{1 + \lambda_T (T_p / 2 + T_D + T_c)}$$

[0190] 根据数学方程式15,每单位时间捕获的目标颗粒数的平均值可以由以下数学方程式16表示。

[0191] [数学方程式16]

$$[0192] \quad N \cdot R \cdot (1 + \lambda_T T_P/2) = R \cdot \lambda_T \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P/2}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D + T_C)}$$

[0193] 此外,本技术中的第一提取单元11不执行中止处理。因此,数学方程式中的 $T_C$ 值为0,并且数学方程式16被转换为以下数学方程式17。该值是每单位时间输入到第二提取单元12的目标颗粒数 $\lambda_{T2}$ 。

[0194] [数学方程式17]

$$N \cdot R \cdot (1 + \lambda_T T_P/2) = R \cdot \lambda_T \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P/2}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D + T_C)}$$

$$[0195] \quad = R \cdot \lambda_T \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P/2}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D)}$$

$$\equiv \lambda_{T2}$$

[0196] 类似地,每单位时间捕获的非目标颗粒数的平均值可以由以下数学方程式18表示。该值是每单位时间输入到第二提取单元12的目标颗粒数 $\lambda_{U2}$ 。

[0197] [数学方程式18]

$$N \cdot R \cdot \lambda_U T_P = R \cdot \lambda_T \cdot \frac{\lambda_U T_P}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D + T_C)}$$

$$[0198] \quad = R \cdot \lambda_T \cdot \frac{\lambda_U T_P}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D)}$$

$$\equiv \lambda_{U2}$$

[0199] 根据以上结果,相对于在第一提取单元11中待提取的整体样品的回收率 $Y_1$ 是通过将“提取的目标颗粒数(数学方程式17)”除以“输入整体样品中的目标颗粒数 $\lambda_T$ ”而获得的值,并且可以由以下数学方程式19表示。

[0200] [数学方程式19]

$$[0201] \quad Y_1 = \frac{R \cdot \lambda_T \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P/2}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D)}}{\lambda_T} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P/2}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D)}$$

[0202] 接下来,计算目标颗粒相对于要在第二提取单元12中提取的提取样品的回收率 $Y_2$ 。

[0203] 首先,每单位时间捕获的目标颗粒数的平均值满足由以下数学方程式20表示的等式。

[0204] [数学方程式20]

$$[0205] \quad N \cdot R \cdot (1 + \lambda_{T2} T_P/2) = R \cdot \lambda_{T2} \cdot (1 - N \cdot T_D - N \cdot T_C)$$

[0206] 通过转换数学方程式20,N可以由以下数学方程式21表示。

[0207] [数学方程式21]

$$[0208] \quad N = \frac{\lambda_{T_2}}{1 + \lambda_{T_2}(T_P/2 + T_D + T_C)}$$

[0209] 根据数学方程式21,每单位时间捕获的目标颗粒数的平均值可以由以下数学方程式22表示。

[0210] [数学方程式22]

$$[0211] \quad N \cdot R \cdot (1 + \lambda_{T_2} T_{P2}/2) = R \cdot \lambda_{T_2} \cdot \frac{1 + \lambda_{T_2} T_P/2}{1 + \lambda_{T_2}(T_P/2 + T_D + T_C)}$$

[0212] 第二提取单元12中的回收率Y2是通过将“提取的目标颗粒数(数学方程式22)”除以“输入的整体样品中的目标颗粒数 $\lambda_{T_2}$ ”而获得的值。

[0213] 因此,回收率Y2可以由以下数学方程式23表示。

[0214] [数学方程式23]

$$Y_2 = \frac{R \cdot \lambda_{T_2} \cdot \frac{1 + \lambda_{T_2} T_P/2}{1 + \lambda_{T_2}(T_P/2 + T_D + T_C)}}{\lambda_{T_2}}$$

$$[0215] \quad = R \cdot \frac{1 + \lambda_{T_2} T_P/2}{1 + \lambda_{T_2}(T_P/2 + T_D + T_C)}$$

$$= R \cdot \frac{1 + \lambda_{T_2} T_P/2}{1 + \lambda_{T_2}(T_P/2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U_2} T_P})/e^{-\lambda_{U_2} T_P}}$$

$$[0216] \quad \text{条件是使用 } T_C = \frac{1}{\lambda_T} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_U T_P}}{e^{-\lambda_U T_P}}。$$

[0217] 在根据本技术的颗粒提取装置1中,执行第一提取单元11的提取和第二提取单元12的提取。因此,通过颗粒提取装置1的提取的目标颗粒的回收率 $Y_{\text{级联}}$ ( $Y_{\text{级联}}$ )是通过将第一提取单元11中的回收率Y1乘以第二提取单元12中的回收率Y2而获得的值,如以下数学方程式24中所示。

[0218] [数学方程式24]

$$[0219] \quad Y_{\text{级联}} = Y_1 Y_2 = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P/2}{1 + \lambda_T(T_P/2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T_2} T_P/2}{1 + \lambda_{T_2}(T_P/2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U_2} T_P})/e^{-\lambda_{U_2} T_P}}$$

[0220] 根据数学方程式24,在根据本技术的颗粒提取装置1中,回收率 $Y_{\text{级联}}$ 优选等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_s$ 。

[0221] 如上描述的构造的根据本技术的颗粒提取装置1包括第一提取单元 11和第二提取单元12,包括用于执行提取的多个组件,并且因此可以高速高纯度提取目标颗粒。

[0222] 另外,颗粒提取装置1可以执行由第一提取单元11和第二提取单元 12叠加的提取操作,并且不被构造为简单地设置多个提取机构。因此,可以尽可能地避免颗粒提取装置的尺寸增加和成本增加。

[0223] 此外,通过设置在第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得回收

率 $Y_{\text{级联}}$ 等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_s$ ,根据本技术的颗粒提取装置1可以以更高纯度提取目标颗粒。

[0224] <2. 根据第二实施方式的颗粒提取装置>

[0225] 接下来,将参考图7描述根据本技术的颗粒提取装置的第二实施方式。

[0226] 在根据本技术的颗粒提取装置1中,如图1等中所示,第一提取单元11和第二提取单元12被构造为独立的组件。然而,在根据第二实施方式的颗粒提取装置2中,第一提取单元11和第二提取单元12形成为同一组件,并且单个提取单元21具有根据第一实施方式的第一提取单元11和第二提取单元12的功能。同时,颗粒提取装置2包括第一阀门22、第二阀门23和用于循环目标颗粒的提取样品容纳单元24。

[0227] 在下文中,将主要描述与根据第一实施方式的颗粒提取装置1不同的构造,即第一阀门22、第二阀门23和提取样品容纳单元24的构造,并且与根据第一实施方式的颗粒提取装置1共有的组件将由相同的标号表示,并且将省略其描述。

[0228] 另外,由于本实施方式的单个提取单元的构造与根据第一实施方式的颗粒提取装置1的第一提取单元11和第二提取单元12中的每一个提取单元的构造相同,因此也省略其描述。

[0229] (1) 第一阀门

[0230] 根据第二实施方式的颗粒提取装置2包括在流路上的第一阀门22,包含目标颗粒的整体样品流过该流路。该第一阀门22设置在用于将整体样品传输至提取单元21的流路L与由提取单元21提取的颗粒流过的流路M之间的连接区域中,并包括设置在流路L上的开关阀门22a和22b以及设置在流路M上的开关阀门22c。

[0231] (2) 第二阀门

[0232] 颗粒提取装置2包括在流路上的第二阀门23,由提取单元21提取的颗粒流过该流路。第二阀门23设置在由提取单元21提取的颗粒流过的流路N、连接至存储单元15的流路O以及流路M之间的连接区域中,并且包括设置在流路M上的开关阀门23a、设置在流路N上的开关阀门23b,以及设置在流路O上的开关阀门23c。

[0233] (3) 提取样品容纳单元

[0234] 根据第二实施方式的颗粒提取装置2包括连接到流路M的提取样品容纳单元24。该提取样品容纳单元24连接到流路M,并且因此容纳由提取单元21提取的提取样品。

[0235] 另外,在根据第二实施方式的颗粒提取装置2中,提取样品容纳单元24搅拌提取样品并将提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。也就是说,在根据第二实施方式的颗粒提取装置2中,提取样品容纳单元24还作用为根据第一实施方式的搅拌单元13。

[0236] 该提取样品容纳单元24的构造没有特别限制,并且可以取决于目标颗粒的存储环境条件、颗粒提取装置的使用环境等适当地改变,并且可以采用已知的结构。

[0237] 在根据第二实施方式的这种颗粒提取装置2中,首先,打开第一阀门22的开关阀门22a和22b,并关闭开关阀门22c。另外,第二阀门23的开关阀门23a和23b打开,并且开关阀门23c关闭。

[0238] 通过在这种状态下驱动液体供给单元16,将容纳单元14中的整体样品供给到提取单元21。

[0239] 此后,提取单元21以与第一实施方式的第一提取单元11相同的方式作用,并从整

体样品中提取包含目标颗粒的提取样品。然后,提取的提取样品流过流路N和M,并最终容纳在提取样品容纳单元24中。此外,提取样品在提取样品容纳单元24中搅拌,并且提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。

[0240] 此后,第一阀门22的开关阀门22a关闭,开关阀门22b和22c打开,第二阀门23的开关阀门23a关闭,并且开关阀门23b和23c打开。

[0241] 通过在这种状态下驱动液体供给单元16,提取样品容纳单元24中的提取样品流过流路M和流路L并再次流入提取单元21。

[0242] 在这种情况下,提取单元21以与第一实施方式的第二提取单元12相同的方式作用,并从提取样品中提取目标颗粒。然后,提取的目标颗粒流过流路N和流路O,并存储在存储单元15中。

[0243] 也就是说,在根据第二实施方式的颗粒提取装置2中,目标颗粒通过流路L、N和M循环,并且进行两次提取。

[0244] 即使采用这种颗粒提取装置2,也可以高速高纯度提取目标颗粒。另外,颗粒提取装置2不配置为简单地设置多个提取机构。因此,可以尽可能地避免颗粒提取装置的尺寸增加和成本增加。

[0245] 此外,通过在第一循环中设置提取单元21中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得回收率 $Y_{\text{级联}}$ 等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_s$ ,根据本技术的颗粒提取装置2可以以更高的纯度提取目标颗粒。

[0246] 另外,图7中所示的第一阀门22和第二阀门23的构造仅是实例。可以采用另一种构造,只要目标颗粒通过流路L、N和M循环并且进行多次提取即可。

[0247] <3. 根据第三实施方式的颗粒提取装置>

[0248] 接下来,将参考图8描述根据本技术的颗粒提取装置的第三实施方式。

[0249] 此处,在整体样品中的目标颗粒的比率低于预定阈值的情况下,如在根据第一和第二实施方式的颗粒提取装置1和2中,优选地,由第一提取单元11和第二提取单元12以级联方式执行提取(下文中称为“级联方法”)。同时,在整体样品中的目标颗粒的比率高于预定阈值的情况下,第一提取单元11的提取和第二提取单元12的提取适当地并联进行,用于以高速进行提取(以下称为“并联方法”)。

[0250] 因此,在根据第三实施方式的颗粒提取装置3中,可以取决于整体样品中目标颗粒的比率在第一提取单元11的提取方法和第二提取单元12的提取方法之间切换。同时,颗粒提取装置3包括第一阀门31、第二阀门32、第三阀门33和第四阀门34。

[0251] 在下文中,将主要描述与根据第一实施方式的颗粒提取装置1不同的构造,并且根据第一实施方式的颗粒提取装置1所共有的组件将由相同的标号表示,并且将省略其描述。

[0252] 在根据第三实施方式的颗粒提取装置3中,使少量样品预先在检测系统110中流动,并且检测系统110测量整体样品中的目标颗粒的比率。

[0253] 另外,在用户可以识别整体样品中的目标颗粒的比率的情况下,检测系统110不需要预先测量整体样品中的目标颗粒的比率。

[0254] (1) 第一阀门

[0255] 根据第三实施方式的颗粒提取装置3包括第一阀门31。该第一阀门31设置在将容纳单元14连接至搅拌单元13的流路L上。另外,取决于整体样品中目标颗粒的比率,第一阀

门31打开和关闭流路L。

[0256] 第一阀门31的构造不受特别限制,只要能够打开和关闭流路L,并且可以采用已知的开关阀门等即可。

[0257] (2) 第二阀门

[0258] 根据第三实施方式的颗粒提取装置3包括第二阀门32。第二阀门32 设置在从将第二提取单元12连接至存储单元15的流路M分支并连接到搅拌单元13的流路N上。另外,取决于整体样品中的目标颗粒的比率,第二阀门32打开和关闭流路N。

[0259] 第二阀门32的构造没有特别限制,只要能够打开和关闭流路N,并且可以采用已知的开关阀门等即可。

[0260] (3) 第三阀门

[0261] 根据第三实施方式的颗粒提取装置3包括第三阀门33。第三阀门33 设置在流路L和从流路L分支并连接到第二提取单元12的流路O之间的连接区域中,并且包括设置在流路L上的开关阀门33a和33c以及设置在流路O上的开关阀门33b。

[0262] (4) 第四阀门

[0263] 根据第三实施方式的颗粒提取装置3还包括第四阀门34。第四阀门 34设置在流路N和从流路N分支并连接到第一提取单元11的流路P之间的连接区域中,并且包括设置在流路N上的开关阀门34a和34c以及设置在流路P上的开关阀门34b。

[0264] 在根据第三实施方式的这种颗粒提取装置3中,在整体样品中的目标颗粒的比率低于阈值(在级联方法中的回收率 $Y_{\text{并联}}$ 和并联方法中的回收率 $Y_{\text{级联}}$ 彼此相等的目标颗粒比率)的情况下,第一阀门31和第三阀门33的关闭阀门33a关闭以关闭流路L。此外,第二阀门32和第四阀门34的关闭阀门34a关闭以关闭流路N。

[0265] 结果,通过驱动液体供给单元16将包含目标颗粒的整体样品输送至第一提取单元11。然后,第一提取单元11从整体样品中仅提取提取样品。

[0266] 该提取样品以流路P、搅拌单元13和流路O的顺序流动,并流入第二提取单元12。然后,第二提取单元12仅从提取样品中提取目标样品,并且目标颗粒流过流路M并存储在存储单元15中。

[0267] 在这种情况下,由于该构造与根据第一实施方式的颗粒提取装置1的构造相同,因此第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 优选地设置在满足以下数学方程式25的范围内。

[0268] [数学方程式25]

$$[0269] \quad Y_{\text{级联}} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T2} T_P / 2}{1 + \lambda_{T2} (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U2} T_P}) / e^{-\lambda_{U2} T_P}} \geq Y_S$$

[0270] 同时,在整体样品中的目标颗粒的比率高于阈值的情况下,第一阀门 31打开,第三阀门33中的开关阀门33c关闭,并且开关阀门33a和33b 打开。结果,流路L和流路O彼此连通。

[0271] 另外,第二阀门31打开,第四阀门34中的开关阀门34c关闭,并且开关阀门34a和34b打开。结果,流路P、流路N和流路M彼此连通。

[0272] 通过以这种方式执行设置,通过液体供给单元16的驱动从容纳单元 14排出的整体样品在第一提取单元11提取和第二提取单元12提取的同时供应。最后,由提取单元11和

12中的每一个提取的目标颗粒存储在存储单元15中。

[0273] 此处,如果每单位时间的提取数由N表示,则中止所花费的时间是  $N \cdot T_c$ ,并且停滞时间所花费的时间是  $N \cdot T_D$ 。因此,每单位时间贡献于提取的有效时间由  $1 - N \cdot T_D - N \cdot T_c$  表示。因此,每单位时间捕获的目标颗粒数的平均值满足由以下数学方程式26表示的等式。

[0274] [数学方程式26]

$$[0275] \quad N \cdot R \cdot (1 + \lambda_T T_P / 2) = R \cdot \lambda_T \cdot (1 - N \cdot T_D - N \cdot T_c)$$

[0276] 通过转换数学方程式26,N可以由以下数学方程式27表示。

[0277] [数学方程式27]

$$[0278] \quad N = \frac{\lambda_T}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D + T_c)}$$

[0279] 根据数学方程式27,每单位时间捕获的目标颗粒数的平均值可以由以下数学方程式28表示。

[0280] [数学方程式28]

$$[0281] \quad N \cdot R \cdot (1 + \lambda_T T_P / 2) = R \cdot \lambda_T \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D + T_c)}$$

[0282] 此处,一次提取中的回收率可以定义为通过将“提取的目标颗粒数(数学方程式28)”除以“输入的整体样品中的目标颗粒数  $\lambda_T$ ”而获得的值。因此,回收率Y可以由以下数学方程式29表示。

[0283] [数学方程式29]

$$Y = \frac{R \cdot \lambda_T \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D + T_c)}}{\lambda_T}$$

$$[0284] \quad = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D + T_c)}$$

$$= R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_U T_P}) / e^{-\lambda_U T_P}}$$

[0285] 另外,在并联方法中,如果并联数由M表示,则数学方程式29中的  $\lambda_T$  和  $\lambda_U$  可以分别用  $\lambda_T / M$  和  $\lambda_U / M$  替换。结果,在并联方法的情况下的回收率  $Y_{\text{并联}}$  可以由以下数学方程式30表示。

[0286] [数学方程式30]

$$[0287] \quad Y = R \cdot \frac{M + \lambda_T T_P / 2}{M + \lambda_T (T_P / 2 + T_D) + M \cdot (1 - e^{-\lambda_U T_P / M}) / e^{-\lambda_U T_P / M}}$$

[0288] 根据上述,在根据第三实施方式的颗粒提取装置3中,在采用并联方法的情况下,在提取单元11和12中的每一个中每单位时间的整体样品的检测数  $\lambda$  优选设置为使得提取单元11和12的回收率  $Y_{\text{并联}}$  等于或高于目标颗粒的最终期望回收率  $Y_s$ , 如以下数学方程式31所

示。

[0289] [数学方程式31]

$$Y_{\text{并联}} = R \cdot \frac{M + \lambda_T T_P / 2}{M + \lambda_T (T_P / 2 + T_D) + M \cdot (1 - e^{-\lambda_U T_P / M}) / e^{-\lambda_U T_P / M}} \geq Y_S$$

[0291] 将更具体地描述级联方法和并联方法之间的切换参考条件。在满足数学方程式30的最大事件率由“ $\lambda_{\text{并联最大}}$ ”表示并且满足数学方程式25的最大事件率由“ $\lambda_{\text{级联最大}}$ ”表示的情况下,在以下数学方程式32的条件,选择并联方法。同时,在以下数学方程式33的条件,选择级联方法。

[0292] [数学方程式32]

$$\lambda_{\text{并联最大}} \geq \lambda_{\text{级联最大}}$$

[0294] [数学方程式33]

$$\lambda_{\text{并联最大}} < \lambda_{\text{级联最大}}$$

[0296] 根据第三实施方式的这种颗粒提取装置3通过打开和关闭第一阀门 31、第二阀门 32、第三阀门33和第四阀门34在级联方法和并联方法之间切换。

[0297] 也就是说,第一阀门31、第二阀门32、第三阀门33和第四阀门34 对应于根据本技术的提取切换单元。

[0298] 如上所述的根据第三实施方式的颗粒提取装置3可以在并联方法和级联方法之间切换,并且因此可以取决于整体样品中目标颗粒的比率以高速高纯度提取目标颗粒。

[0299] 此外,在选择级联方法的情况下,颗粒提取装置3可以以高速高纯度提取目标颗粒。另外,颗粒提取装置3不配置为简单地设置多个提取机构。因此,可以尽可能地避免颗粒提取装置的尺寸增加和成本增加。另外,通过设置第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得回收率  $Y_{\text{级联}}$  等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_S$ ,根据本技术的颗粒提取装置3可以以更高纯度提取目标颗粒。

[0300] 同时,即使在选择并联方法的情况下,颗粒提取装置3也可以以高速高纯度提取目标颗粒。另外,颗粒提取装置3不配置为简单地设置多个提取机构。因此,可以尽可能地避免颗粒提取装置的尺寸增加和成本增加。

[0301] <4. 根据第一实施方式的颗粒提取微芯片>

[0302] 本技术还提供了一种颗粒提取微芯片。

[0303] 将参考图9至图13描述根据本技术的第一实施方式的颗粒提取微芯片。

[0304] 根据本技术的颗粒提取微芯片4(下文中也称为“微芯片”)包括用于从整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品的第一提取区间A,用于供给在第一提取区间4A中提取的提取样品的液体供给区间4B,以及用于仅从提取样品中提取目标颗粒的第二提取区间4C。下面将描述每个区间的构造。

[0305] (1) 第一提取区间

[0306] 微芯片4包括用于引入包含目标颗粒的整体样品的样品入口41。该样品入口41连接到整体样品流过的样品流路42。另外,该微芯片4包括用于引入鞘液的鞘液入口43。该鞘液入口43分支成两个鞘液流路44和44,并且鞘液流过这些鞘液流路44和44。此外,这些鞘液流路44和44合并样品流路42以形成一个主流路45。在该主流路45中,通过样品流路42 供给

的整体样品的层流合并通过鞘液流路44和44供给的鞘液层流,以形成整体样品的层流夹在鞘液层流之间的鞘流。

[0307] 另外,在主流路45中,照射单元7A照射在主流路45中流动的整体样品,特别是用激发光照射目标颗粒。通过光照射从整体样品发射的荧光和/或散射光由光检测单元8A检测。由该光检测单元8A检测的光学信号被转换为电信号并输出到驱动单元9A。该驱动单元9A调节后面描述的压力室47中的压力,并且表现出将包含目标颗粒的提取样品输送到压力室47的功能。稍后将描述由驱动单元9A执行的处理。

[0308] 此外,主流路45在下游侧分支成三个流路。具体地,主流路45分支成提取流路46和两个废弃流路48和48。在这些流路中,提取流路46是用于吸入包含目标颗粒并且已经由驱动单元9A确定为满足预定的光学特性的提取样品的流路。另外,用于吸入包含目标颗粒的提取样品的压力室 47设置在提取流路46的下游侧。该压力室47的内部空间在平面方向(提取流路46的宽度方向)中扩展,并且还在截面方向(提取流路46的高度方向)中扩展。也就是说,压力室47形成为使得与整体样品和鞘液的流动方向垂直的横截面较大。

[0309] 同时,不包含目标颗粒的整体样品(其被驱动单元9A确定为不满足预定的光学特性)未被吸入到提取流路46中,并且流过两个废弃流路48 和48中的任一个。此后,不包含目标颗粒的整体样品通过废弃端口49排出到外部。

[0310] 也就是说,在微芯片101中,照射单元7A、光检测单元8A、驱动单元9A、提取流路46和压力室47对应于本技术的第一提取单元,并且表现出与图1中所示的颗粒提取装置1的第一提取单元11相同的功能。

[0311] 通过驱动单元9A在提取流路46中产生负压并使用该负压将目标颗粒吸入提取流路46,在提取流路46中吸入目标颗粒。作为用于产生负压的构造,考虑用于增大和减小压力室47的体积的致动器。例如,考虑压电元件(piezoelectric element),如压电元件(piezo element)。

[0312] 致动器随着施加电压的变化产生拉伸力并改变压力室47中的压力。当随着该变化在提取流路46中发生流动时,提取流路46中的体积同时改变。提取流路46中的体积改变,直到达到由与施加电压对应的致动器的位移量限定的体积。

[0313] 在下文中,参考图10和图11,将采用驱动单元9A详细描述提取。

[0314] 驱动单元9A基于输入电信号确定整体样品,特别是目标颗粒的光学特性。在确定颗粒是目标颗粒的情况下,如图10A和图10B中所示,在包含目标颗粒的提取样品从主流路45移动到分支部分所需的时间(延迟时间)过去之后,驱动单元9A将用于获取提取样品的驱动信号输出到致动器。

[0315] 具体地,在致动器是压电元件的情况下,通过施加引起压电收缩的电压,增加压力室47的体积,并且将提取流路46的内部压力设置为负压,驱动单元9A将提取样品从主流路45的内部吸入提取流路46中。

[0316] 同时,在确定微粒是非目标颗粒的情况下,驱动单元9A将不获取非目标颗粒的驱动信号输出到致动器,如图10C和图10D中所示。在这种情况下,致动器不运作,并且非目标颗粒流过两个废弃流路48和48中的任一个。

[0317] 驱动单元9A重复确定目标颗粒的光学特性并且向致动器输出驱动信号直到分析完成(参见图10E和图10F),并且仅累积提取流路46中的包含目标颗粒的提取样品(参见图

10F)。

[0318] 如图11中所示,已经吸入在提取流路46中的目标颗粒被吸入压力室47中。在该图中,标号P指示已经在压力室47中吸入的提取样品,并且标号47a指示提取样品P到压力室47的进口。当流入其中内部空间膨胀的压力室47时,提取样品P的流动变为射流,并且与流动路径壁表面分离(见图11中的箭头)。因此,提取样品P离开进气端口47a并被吸入其背面的压力室47中。

[0319] 如上所述,第一提取区间4A表现出与图1中所示的第一提取单元11 相同的功能。因此,优选地将第一提取区间4A中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 设置在满足以下数学方程式34的范围内。

[0320] [数学方程式34]

$$[0321] \quad Y_{\text{级联}} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T2} T_P / 2}{1 + \lambda_{T2} (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U2} T_P}) / e^{-\lambda_{U2} T_P}} \geq Y_S$$

[0322] (2) 液体供给区间

[0323] 接下来,将描述液体供给区间4B。该液体供给区间4B包括连接到设置在第一提取区间4A中的压力室47的提取样品流路51,用于搅拌提取样品的搅拌单元52,已经流过搅拌单元52的提取样品流过的排出流路53,以及设置在提取样品流路51和排出流路53上的两个阻尼器54和54。

[0324] 在该液体供给区间4B中,表现出供给从第一提取区间4A流出的提取样品的功能,并且此外,在搅拌单元52中,提取样品的颗粒间隔再次处于随机状态,如在整体样品的情况下。

[0325] 提取样品流路51连接到压力室47,并且供给在第一提取区间4A中提取的提取样品。然后,已经流过提取流路51的提取样品被供给到搅拌单元52中。

[0326] 接下来,将参考图12和图13描述用于搅拌提取样品的搅拌单元52。

[0327] 搅拌单元52采用所谓的蠕动计量泵的构造,并包括连接到提取样品流路51和排出流路53的搅拌流路55,以及用于执行搅拌流路55的压缩和松弛的旋转盘56。搅拌流路55在围绕旋转盘56的旋转轴S的圆周方向中在平面视图中弯曲成基本上U形。

[0328] 同时,旋转盘56可以围绕旋转轴S在箭头X的方向中被旋转驱动。该旋转盘56包括相对于旋转轴S在径向方向中设置的三个辊57。三个辊57、57和57相对于旋转轴S在圆周方向中以相等的间隔设置。

[0329] 另外,当旋转盘56围绕旋转轴S旋转时,辊57、57和57中的每一个围绕辊旋转轴T旋转。此时,辊57、57和57中的每一个的轨迹沿搅拌流路55形成。

[0330] 通过以这种方式构造的旋转盘56的旋转,重复搅拌流路55的压缩和松弛。结果,由于第一提取区间4A而具有调节的颗粒间隔的提取样品在搅拌流路55中再次处于随机状态,如在整体样品的情况下。

[0331] 然后,搅拌的提取样品流过排出流路53并被供给到第二提取区间4C。

[0332] 注意,图12等中所示的搅拌单元52采用蠕动计量泵的构造。然而,搅拌单元52的构造没有特别限制,并且可以使用已知的构造,只要提取样品中的颗粒间隔可以再次处于随机状态即可。

[0333] 如上所述,在液体供给区间4B中,搅拌单元52采用所谓的蠕动计量泵的构造,并且

压缩和松弛搅拌流路55。因此,在搅拌流路55中产生脉动流。因此,根据本技术的颗粒提取微芯片被配置为使得一对阻尼器54 吸收在搅拌流路55中产生的脉动流。

[0334] (3) 第二提取区间

[0335] 由搅拌单元52搅拌的提取样品流过排出流路53并被供给至第二提取区间4C。

[0336] 该第二提取区间4C包括用于引入已经流过排出流路53的提取样品的样品入口61。该样品入口61连接到提取样品流过的提取样品流路62。另外,第二提取区间4C包括用于引入鞘液的鞘液入口63。该鞘液入口63 分支成两个鞘液流路64和64,并且鞘液流过这些鞘液流路64和64。此外,这些鞘液流路64和64合并样品流路62以形成一个主流路65。在该主流路65中,通过样品流路62供给的提取样品的层流合并通过鞘液流路 64和64供给的鞘液层流,以形成其中提取样品的层流夹在鞘液层流之间的鞘流。

[0337] 此外,在主流路65中,照射单元7B照射在主流路65中流动的提取样品,特别是用激发光照射目标颗粒。通过该光照射从提取样品发射的荧光和/或散射光由光检测单元8B检测。由该光检测单元8B检测的光学信号被转换为电信号并输出到驱动单元9B。该驱动单元9B调节连接到主流路65的压力室67中的压力,并且表现出仅将目标颗粒输送到压力室67的功能。

[0338] 此外,主流路65在下游侧分支成三个流路。具体地,主流路65分支成提取流路66和两个废弃流路68和68。在这些流路中,提取流路66是用于吸入由驱动单元9B确定为满足预定光学特性的目标颗粒的流路。另外,用于仅吸入目标颗粒的压力室67设置在提取流路66的下游侧。

[0339] 该压力室67连接到存储流路69,并且压力室67中的目标颗粒流过存储流路69,并且被供给到存储目标颗粒的存储单元(未示出)。

[0340] 同时,由驱动单元9B确定为不满足预定光学特性的非目标颗粒未被吸入到提取流路66中,并且流过两个废弃流路68和68中的任一个。此后,非目标颗粒通过废弃端口70排出到外部。

[0341] 在如上所述的第二提取区间4C中,样品入口61对应于第一提取区间 4A中的样品入口42,提取样品流路62对应于第一提取区间4A中的样品流路42,鞘液入口63对应于第一提取区间4A中的鞘液入口43,鞘液流路64对应于第一提取区间4A中的鞘液流路44,主流路65对应于第一提取区间4A中的主流路45,提取流路66对应于第一提取区间4A中的提取流路46,压力室67对应于第一提取区间4A中的压力室47,废弃流路68 对应于第一提取区间4A中的废弃流路48,并且废弃口70对应于第一提取区间4A中的废弃口49。在第二提取区间4C中其构造与第一提取区间 4A中的那些相同。另外,照射单元7B对应于第一提取区间4A中的照射单元7A,光检测单元8B对应于第一提取区间4A中的光检测单元8A,并且驱动单元9B对应于第一提取区间4A中的驱动单元9A。第二提取区间4C中的结构本身与第一提取区间4A中的那些相同。

[0342] 然而,在第二提取区间4C中,照射单元7B、光检测单元8B、驱动单元9B、提取流路66和压力室67对应于本技术的第二提取单元,并且表现出与图1中所示的颗粒提取装置1的第二提取单元12相同的功能。也就是说,在第二提取区间4C中,仅从提取样品中提取目标颗粒。

[0343] 如上所述构造的微芯片4包括三个基板层。样品流路42、鞘液流44、主流路45、提取

流路46、压力室47、废弃流路48、样品流路62、鞘液流 64、主流路65、提取流路66、压力室67、提取样品流路51、搅拌流路55 和排出流路53由作为第一层的基板层 $a_1$ 和作为第二层的基板层 $a_2$ 形成(参见图12)。

[0344] 同时,样品入口41、提取样品流路51、存储流路68和废弃端口70 由作为第二层的基板层 $a_2$ 和作为第三层的基板层 $a_3$ 形成。

[0345] 该微芯片4可以通过粘合其中形成主流路45等的基板层构成。

[0346] 主流路45等可以通过使用模具注射模制热塑性树脂而形成在基板层中。作为热塑性树脂,可以采用通常称为微芯片材料的塑料,如聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯树脂(PMMA)、环状聚烯烃、聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、聚二甲基硅氧烷(PDMS)或环烯烃聚合物。

[0347] 如上所述,在根据本技术的微芯片4中,通过用搅拌单元52压缩和松弛搅拌流路55,提取样品中的颗粒间隔优选地返回到随机状态。因此,与搅拌单元52的辊53中的每个接触的基板层 $a_1$ 优选地包括相对柔软的树脂,并且其实例包括聚二甲基硅氧烷(PDMS)。

[0348] 注意,微芯片4的基板层的层结构不限于三层。

[0349] 如上所述的根据本技术的微芯片4包括第一提取区间4A和第二提取区间4C,包括用于执行提取的多个组件,并且因此可以以高速高纯度提取目标颗粒。另外,微芯片4可以执行由第一提取区间4A和第二提取区间4C叠加的提取操作,并且不被配置为简单地设置多个提取机构。因此,可以尽可能地避免微芯片尺寸增加和成本增加。

[0350] 此外,通过设置第一提取区间4A中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得回收率 $Y_{\text{级联}}$ 等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_s$ ,根据本技术的微芯片4可以以更高纯度提取目标颗粒。

[0351] <5.根据第一实施方式的颗粒提取方法>

[0352] 本技术还提供了用于提取目标颗粒的颗粒提取方法。

[0353] 图14是根据第一实施方式的颗粒提取方法的流程图。

[0354] 该方法至少包括第一提取步骤S2和第二提取步骤S4,并且可以根据需要包括整体样品流入步骤S1、搅拌步骤S3和目标颗粒存储步骤S5。下面将根据执行步骤的顺序描述每个步骤。

[0355] (1)整体样品流入步骤

[0356] 根据本技术的颗粒提取方法可以包括整体样品流入步骤S1,用于使得包含目标颗粒的整体样品流入例如图1中所示的颗粒提取装置1中。

[0357] 使整体样品流入颗粒提取装置1的方法没有特别限制。例如,考虑用于使用液体供给单元16压缩和松弛整体样品流过的流路并使容纳单元14 中的整体样品流入颗粒提取装置1的方法。

[0358] (2)第一提取步骤

[0359] 流入颗粒提取装置1的整体样品通过例如图1中所示的颗粒提取装置 1中的第一提取单元11进行提取操作。

[0360] 在第一提取步骤S2中,如同第一提取单元11,提取包含目标颗粒的提取样品而不执行中止处理。

[0361] 具体地,形成鞘流,其中整体样品的层流夹在鞘液层流之间,并且使用流式细胞术原理执行提取。

[0362] 也就是说,如同第一提取单元11,用光照射鞘流中的目标颗粒以检测由目标颗粒产生的荧光和/或散射光,并且仅分离包含表现出预定光学特性的目标颗粒的提取样品。

[0363] 在该第一提取步骤S2中,如同第一提取单元11,每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 优选地设置在满足以下数学方程式35的范围内。

[0364] [数学方程式35]

$$[0365] \quad Y_{\text{级联}} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T2} T_P / 2}{1 + \lambda_{T2} (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U2} T_P}) / e^{-\lambda_{U2} T_P}} \geq Y_S$$

[0366] 注意,第一提取步骤S1中的提取方法没有特别限制,并且可以采用已知的方法,只要提取包含目标颗粒的提取样品而不执行中止处理即可。

[0367] (3) 搅拌步骤

[0368] 根据本技术的颗粒提取方法可以包括搅拌步骤S3,用于搅拌在第一提取步骤S2中提取的提取样品。

[0369] 具体地,在该搅拌步骤S3中,搅拌具有在第一提取步骤S2中调节的颗粒间隔的分子样品,并且颗粒间隔再次处于随机状态,如在整体样品的情况下。

[0370] 在该搅拌步骤S3中的搅拌方法没有特别限制,并且其实例包括使用已知的蠕动计量泵压缩和松弛提取样品流过的流路的方法。

[0371] (4) 第二提取步骤

[0372] 根据本技术的颗粒提取方法包括第二提取步骤S4,其从在第一提取步骤S2中提取的提取样品中仅提取目标颗粒。

[0373] 在第二提取步骤S4中,如同第一提取步骤S2,使用流式细胞术原理执行提取。也就是说,形成鞘流,其中提取样品的层流夹在鞘液层流之间,用光照射鞘流中的目标颗粒以检测由目标颗粒产生的荧光和/或散射光,并且仅分离表现出预定光学特性的目标颗粒。

[0374] 换句话说,在该第二提取步骤S4中,执行与图1中所示的颗粒提取装置1中包括的第二提取单元12类似的提取。

[0375] (5) 目标颗粒存储步骤

[0376] 根据本技术的颗粒提取方法可以包括目标颗粒存储步骤S5,用于根据需要存储目标颗粒。

[0377] 在该目标颗粒存储步骤S5中,存储在第二提取步骤S4中提取的目标颗粒。

[0378] 用于存储目标颗粒的方法没有特别限制,并且考虑适合目标颗粒的存储环境等,可以采用已知方法。例如,在目标颗粒是细胞的情况下,在存储步骤S5中,可以应用适于存储细胞、培养物等的温度调节。

[0379] 通过完成目标颗粒存储步骤S5完成根据本技术的颗粒提取方法。

[0380] 根据本技术的颗粒提取方法包括第一提取步骤S1和第二提取步骤 S2,包括用于执行提取的多个组件,并且因此可以以高速高纯度提取目标颗粒。

[0381] 另外,通过设置第一提取步骤S1中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得回收率 $Y_{\text{级联}}$ 等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_S$ ,根据本技术的颗粒提取方法可以以更高纯度提取目标颗粒。

[0382] <6. 根据第二实施方式的颗粒提取方法>

[0383] 将参考图15描述根据本技术的颗粒提取方法的第二实施方式。

[0384] 在本公开的颗粒提取技术中,在整体样品中的目标颗粒的比率低于预定阈值的情况下,第一提取步骤S1和第二提取步骤S4优选地以级联方式(以下简称“级联方法”)执行。同时,在整体样品中的目标颗粒的比率高于预定阈值的情况下,第一提取步骤S1和第二提取步骤S4适当地并联执行以高速进行提取(下文中称为“并联方法”)。

[0385] 因此,本技术还提供了能够取决于整体样品中目标颗粒的比率在级联方法和并联方法之间切换的颗粒提取方法。

[0386] 该方法涉及使用图8中所示的使用颗粒提取装置3的颗粒提取方法。

[0387] 注意,图15是示出根据第二实施方式的颗粒提取方法中的提取切换步骤的流程图。

[0388] 在该颗粒提取方法中,首先,将第一提取单元11和第二提取单元12 设置为从属连接的状态(级联方法设置步骤S101)。

[0389] 然后,确定用户是否识别整体样品中的目标颗粒的比率(S102)。如果用户没有识别该比率(S102中为“否”),则处理进入目标颗粒比率测量步骤S103。

[0390] 在该测量步骤S103中,使整体样品流入第一提取单元11,并且使用第一提取单元11中的检测系统110和处理系统130测量目标颗粒的比率。注意,用于测量目标颗粒的方法没有特别限制,并且可以使用已知方法。

[0391] 然后,当识别出整体样品中的目标样品的比率时(S102中为“是”),确定目标颗粒的比率是否低于预定的阈值(S104)。

[0392] 此处,如上所述,在级联方法中,第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 优选地设置在满足以下数学方程式36的范围内。

[0393] [数学方程式36]

$$[0394] \quad Y_{\text{级联}} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T2} T_P / 2}{1 + \lambda_{T2} (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U2} T_P}) / e^{-\lambda_{U2} T_P}} \geq Y_S$$

[0395] 同时,在并联方法的情况下,优选地设置提取单元11和12中的每一个中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得提取单元11和12的回收率  $Y_{\text{并联}}$  等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_S$ ,如以下数学方程式37所示。

[0396] [数学方程式37]

$$[0397] \quad Y_{\text{并联}} = R \cdot \frac{M + \lambda_T T_P / 2}{M + \lambda_T (T_P / 2 + T_D) + M \cdot (1 - e^{-\lambda_U T_P / M}) / e^{-\lambda_U T_P / M}} \geq Y_S$$

[0398] 根据上述,在满足数学方程式36的最大事件率由“ $\lambda_{\text{并联最大}}$ ”表示并且满足数学方程式35的最大事件率由“ $\lambda_{\text{级联最大}}$ ”表示的情况下,作为级联方法和并联方法之间的切换参考的阈值由级联方法中的回收率 $Y_{\text{级联}}$ 和并联方法中的回收率 $Y_{\text{并联}}$ 彼此相等(如以下数学方程式38所示)时的目标颗粒比率表示。

[0399] [数学方程式38]

$$[0400] \quad \lambda_{\text{并联最大}} = \lambda_{\text{级联最大}}$$

[0401] 然后,在确定步骤S104中,如果确定整体样品中的目标颗粒的比率低于阈值(S104中为“否”),则满足以下数学方程式39,并且因此执行对并联方法的改变(并联方法改变步骤S105)。

[0402] 此后,开始第一提取单元11的提取和第二提取单元12的提取(S106)。

[0403] [数学方程式39]

[0404]  $\lambda_{\text{并联最大}} \geq \lambda_{\text{级联最大}}$

[0405] 在这种情况下,优选地设置提取单元11和12中的每一个中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得提取单元11和12的回收率 $Y_{\text{并联}}$ 等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_s$ ,如以下数学方程式40所示。

[0406] [数学方程式40]

$$[0407] \quad Y_{\text{并联}} = R \cdot \frac{M + \lambda_T T_P / 2}{M + \lambda_T (T_P / 2 + T_D) + M \cdot (1 - e^{-\lambda_U T_P / M}) / e^{-\lambda_U T_P / M}} \geq Y_s$$

[0408] 同时,如果在确定步骤S104中确定整体样品中的目标颗粒的比率高于阈值(S104中为“是”),则满足以下数学方程式41。因此,不执行切换操作,并且通过级联方法开始第一提取单元11的提取和第二提取单元 12的提取(S106)。

[0409] [数学方程式41]

[0410]  $\lambda_{\text{并联最大}} < \lambda_{\text{级联最大}}$

[0411] 在这种情况下,第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ 优选地设置在满足以下数学方程式42的范围内。

[0412] [数学方程式42]

$$[0413] \quad Y_{\text{级联}} = R \cdot \frac{1 + \lambda_T T_P / 2}{1 + \lambda_T (T_P / 2 + T_D)} \cdot R \cdot \frac{1 + \lambda_{T2} T_P / 2}{1 + \lambda_{T2} (T_P / 2 + T_D) + (1 - e^{-\lambda_{U2} T_P}) / e^{-\lambda_{U2} T_P}} \geq Y_s$$

[0414] 如上所述的根据第二实施方式的颗粒提取方法可以在并联方法和级联方法之间切换,并且因此可以根据整体样品中目标颗粒的比率以高速高纯度提取目标颗粒。

[0415] 此外,在选择级联方法的情况下,根据第二实施方式的颗粒提取方法可以以高速高纯度提取目标颗粒。另外,通过设置第一提取单元11中每单位时间的整体样品的检测数 $\lambda$ ,使得回收率 $Y_{\text{级联}}$ 等于或高于目标颗粒的最终期望回收率 $Y_s$ ,根据第二实施方式的颗粒提取方法可以以更高纯度提取目标颗粒。

[0416] 同时,即使在选择并联方法的情况下,根据第二实施方式的颗粒提取方法也可以以高速高纯度提取目标颗粒。另外,不简单地设置多个提取机构。因此,可以尽可能地避免颗粒提取装置的尺寸增加和成本增加。

[0417] 另外,在根据图15中所示的本技术的颗粒提取方法中,在测量步骤 S103中测量整体样品中的目标颗粒的比率。然而,通过预先使少量样品在检测系统110中流动,可以测量整体样品中的目标颗粒的比率。不必包括测量步骤S103。

[0418] 注意,根据本技术的颗粒提取装置可以具有以下构造。

[0419] (1)

[0420] 一种颗粒提取装置,包括:

[0421] 第一提取单元,用于从包含目标颗粒的整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;以及

[0422] 第二提取单元,用于对由第一提取单元提取的提取样品进行中止处理并仅提取目标颗粒。

[0423] (2)

[0424] 根据(1)所述的颗粒提取装置,其中,第一提取单元和第二提取单元形成为独立的组件,并且在通过第一提取单元的提取之后,执行通过第二提取单元的提取。

[0425] (3)

[0426] 根据(1)所述的颗粒提取装置,其中,第一提取单元和第二提取单元形成为同一组件,并且在通过第一提取单元的提取之后,执行通过第二提取单元的提取。

[0427] (4)

[0428] 根据(2)或(3)所述的颗粒提取装置,进一步包括搅拌单元,用于将由第一提取单元提取的提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态。

[0429] (5)

[0430] 根据(1)至(4)中任一项所述的颗粒提取装置,进一步包括:

[0431] 测量单元,用于测量目标颗粒相对于整体样品的含量;以及

[0432] 提取切换单元,用于基于测量单元的测量结果,将第一提取单元的提取操作和第二提取单元的提取操作切换为并联操作。

[0433] 另外,根据本技术的颗粒提取方法可以具有以下构造。

[0434] (6)

[0435] 一种颗粒提取方法,包括:

[0436] 第一提取步骤,从包含目标颗粒的整体样品中提取包含目标颗粒的提取样品,而不执行中止处理;以及

[0437] 第二提取步骤,对由第一提取单元提取的提取样品进行中止处理并仅提取目标颗粒。

[0438] (7)

[0439] 根据(6)所述的颗粒提取装置,进一步包括在执行第一提取步骤之后将提取样品中的颗粒间隔返回到随机状态的搅拌步骤。

[0440] (8)

[0441] 根据(6)或(7)所述的颗粒提取装置,进一步包括提取切换步骤,基于目标颗粒相对于整体样品的比率并联地执行第一提取步骤和第二提取步骤。

[0442] 实施例

[0443] 在下文中,将基于实施例更详细地描述本技术。注意,下面描述的实施方式举例说明了本技术的代表性实施方式,并且本技术的范围不通过实施例狭义地解释。

[0444] 作为实施例,本申请的发明人进行通过级联方法执行提取的颗粒提取装置和通过并联方法执行提取的颗粒提取装置之间的性能比较。

[0445] 具体地,基于上述导出的数学方程式设置若干参数(参数1至4),并进行性能比较。定量地显示根据本发明的颗粒提取方法的效果。基于参数的性能比较结果示于图16至19中。此处,在每个附图中,横轴表示事件率,纵轴表示产率。此外,在每个附图中,单点划线指示并联方法的结果,并且双点划线指示级联方法的结果。

[0446] 图16是示出基于参数1的级联方法和并联方法之间的性能比较结果的图形替代图表。作为参数1,执行设置使得 $R=1.0$ , $r=0.03$ , $T_p=50\mu s$ , $TD=75\mu s$ 。

[0447] 从图16可以理解,在参数1的情况下,证实了级联方法在事件率=0至100keps的范围内始终可以实现比并联方法更高的产率。

[0448] 也就是说,例如,在产率规格为80%的情况下,证实在级联方法中在约35keps下的操作是可能的。

[0449] 图17是示出基于参数2的级联方法和并联方法之间的性能比较结果的图形替代图表。作为参数1,执行设置使得 $R=0.9$ , $r=0.03$ , $T_p=50\mu s$ , $TD=75\mu s$ 。

[0450] 从图17可以理解,在参数2的情况下,证实了并联方法可以在事件率=0至5keps的范围内实现更高的产率,并且级联方法可以在事件率=5k 至100keps的范围内实现更高的产率。

[0451] 也就是说,例如,在产率规格为80%的情况下,证实通过并联方法的提取是有利的并且在约4keps下的操作是可能的。

[0452] 同时,在产率规格为略低的值的60%的情况下,证实在通过级联方法的提取中在约48keps下的操作是可能的。

[0453] 图18是示出基于参数3的级联方法和并联方法之间的性能比较结果的图形替代图表。作为参数3,执行设置使得 $R=1.0$ , $r=0.10$ , $T_p=50\mu s$ , $TD=75\mu s$ 。

[0454] 从图18可以理解,在参数3的情况下,证实了级联方法在事件率=0 至100keps的范围内始终可以实现比并联方法更高的产率。

[0455] 也就是说,例如,在产率规格为80%的情况下,证实在级联方法中在约14keps下的操作是可能的。

[0456] 图19是示出基于参数4的级联方法和并联方法之间的性能比较结果的图形替代图表。作为参数4,执行设置使得 $R=0.9$ , $r=0.10$ , $T_p=50\mu s$ , $TD=75\mu s$ 。

[0457] 从图19可以理解,在参数4的情况下,证实了并联方法可以在事件率=0至10keps的范围内实现更高的产率,并且级联方法可以在事件率=10 k至100keps的一定范围内实现更高的产率。

[0458] 也就是说,例如,在产率规格为80%的情况下,确认通过并联方法的提取是有利的并且在约5keps下的操作是可能的。

[0459] 同时,在产率规格为略低的值的60%的情况下,证实通过级联方法的提取中在约20keps下的操作是可能的。

[0460] 符号说明

[0461] 1,2,3 颗粒提取装置

[0462] 11 第一提取单元

[0463] 12 第二提取单元。

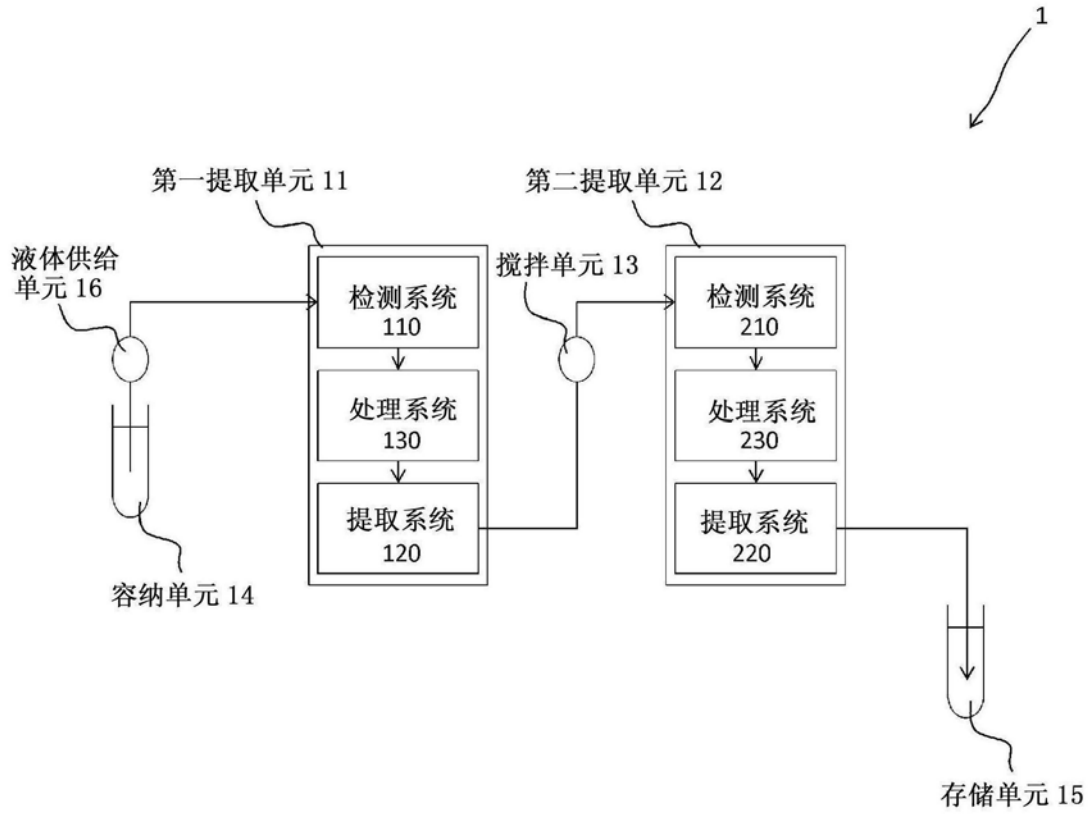


图1

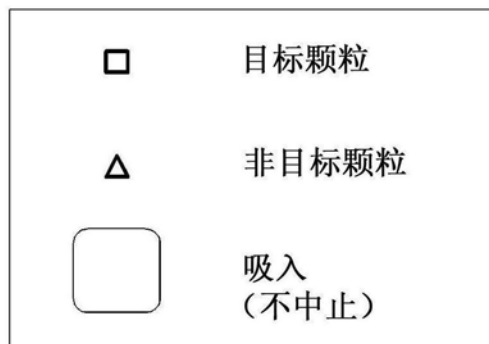
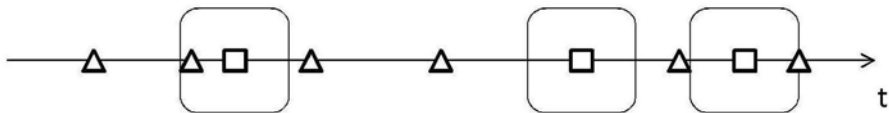


图2

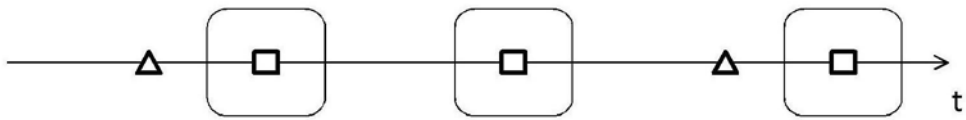


图3

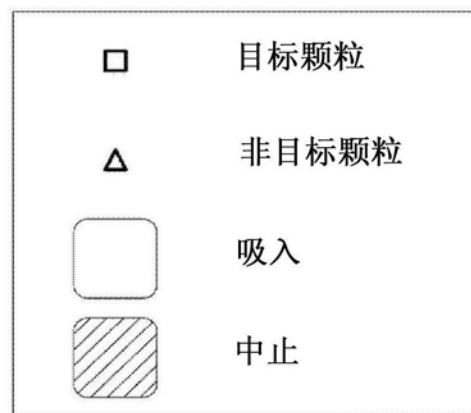
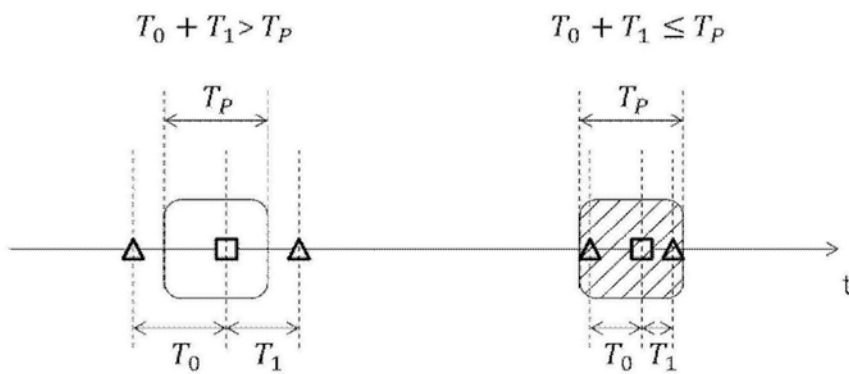


图4

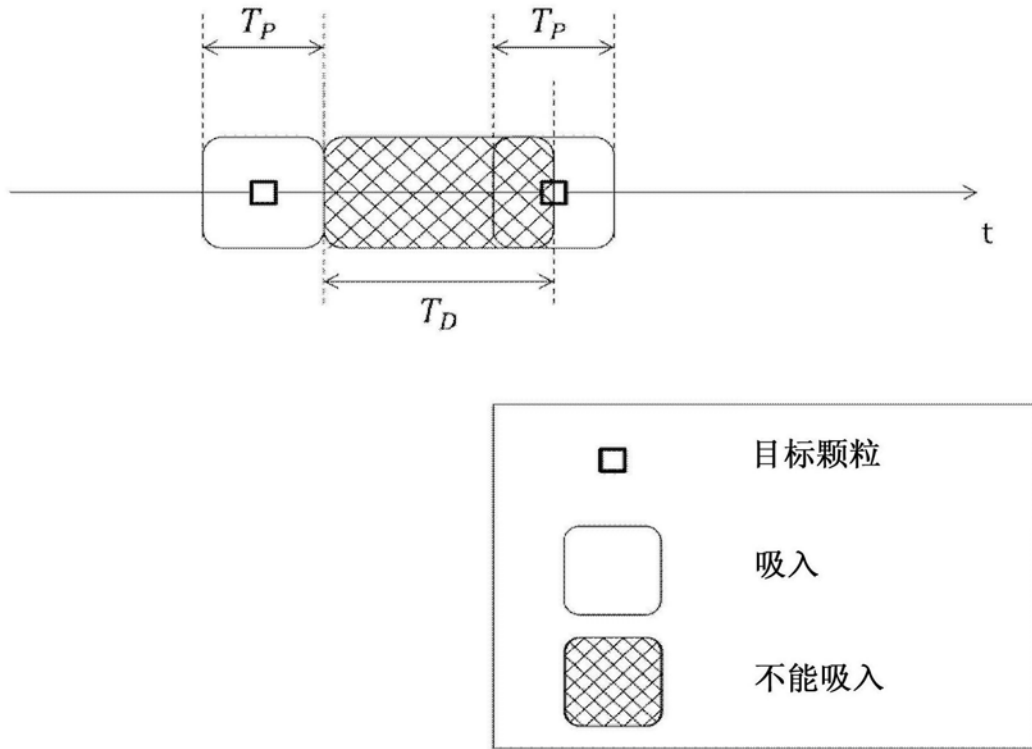


图5

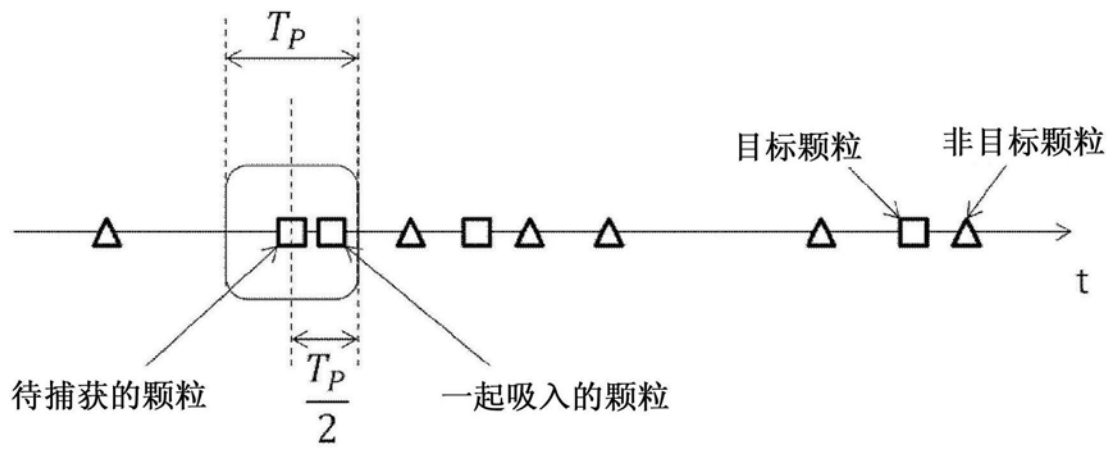


图6



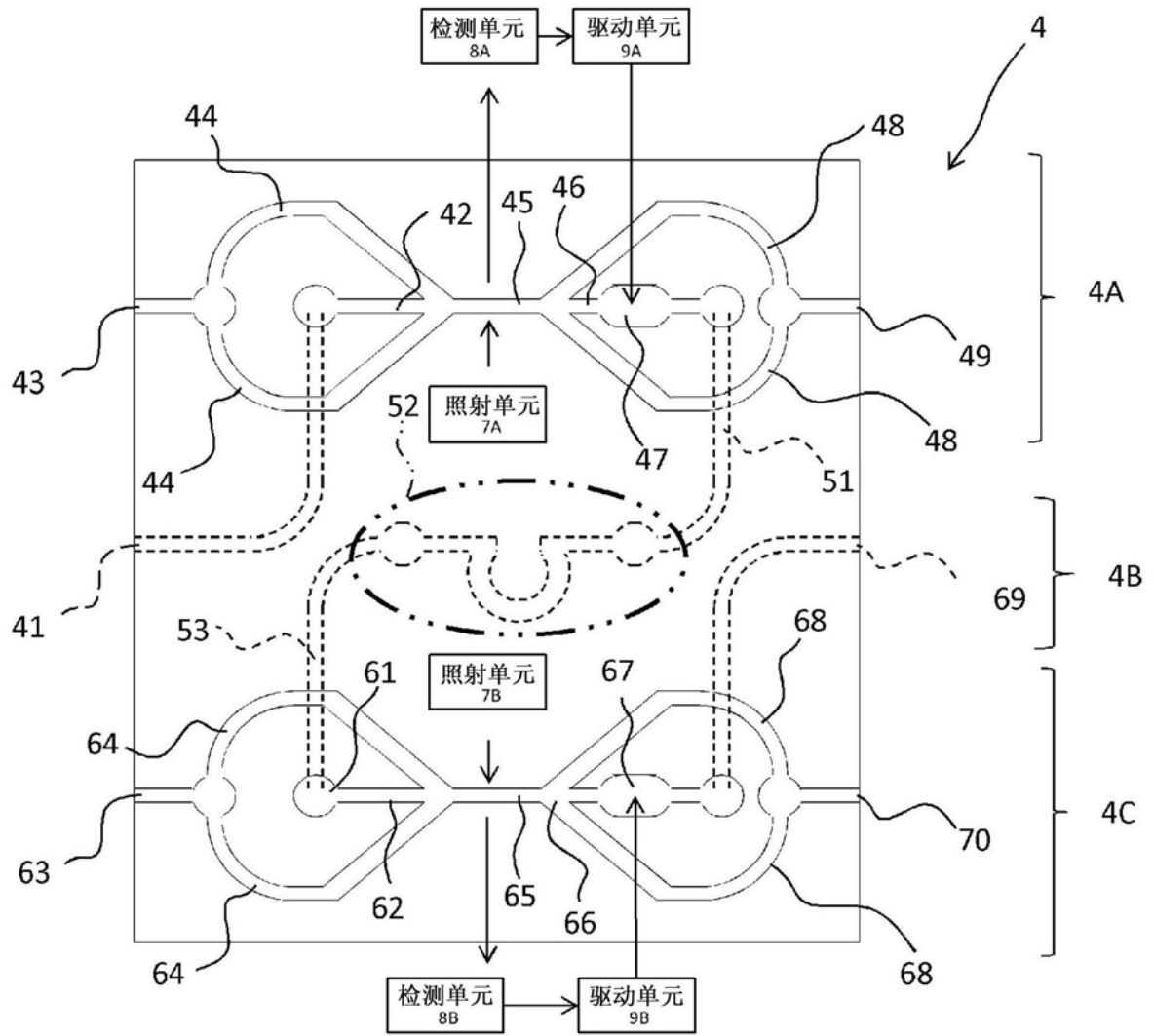


图9

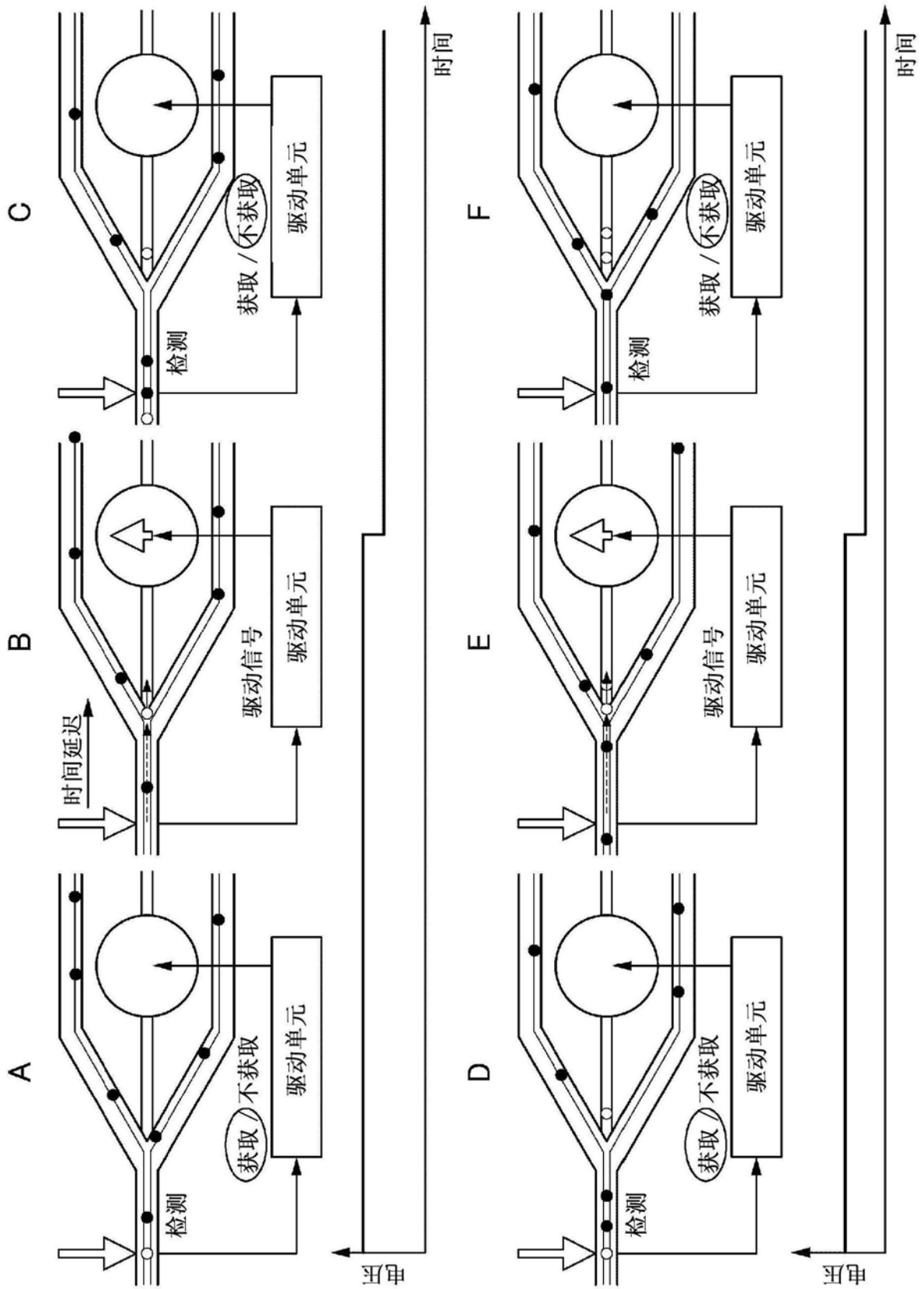


图10

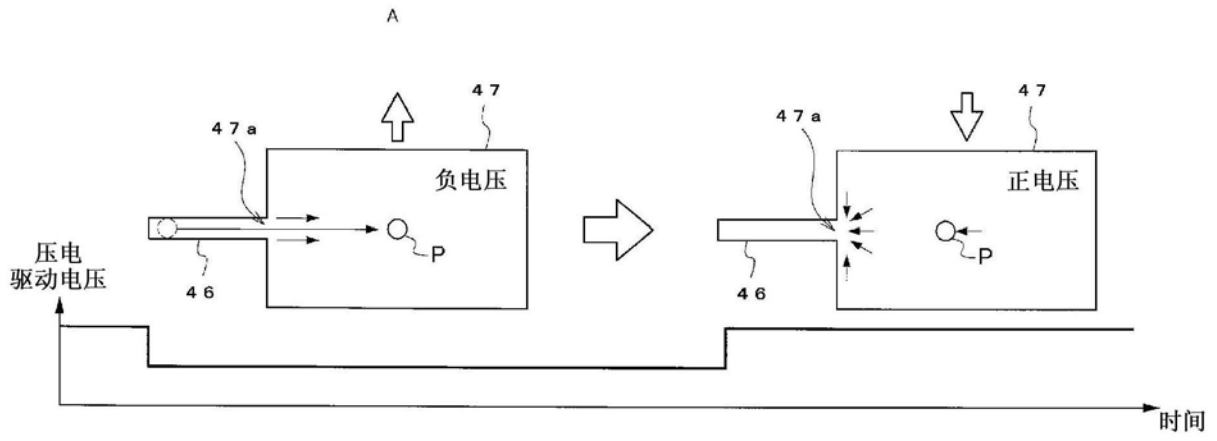


图11

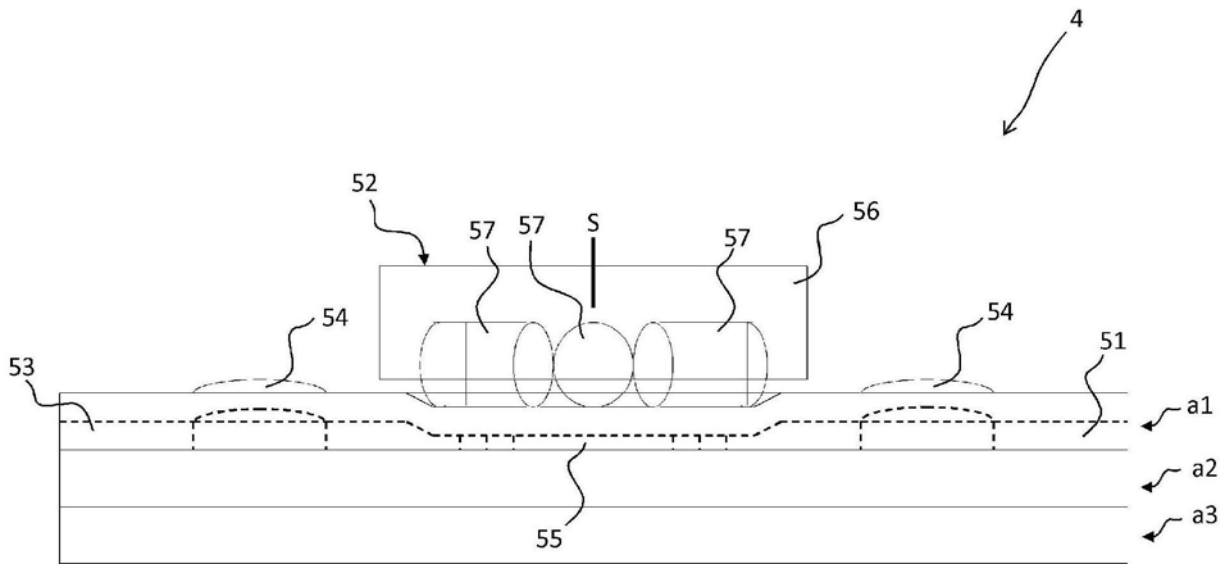


图12

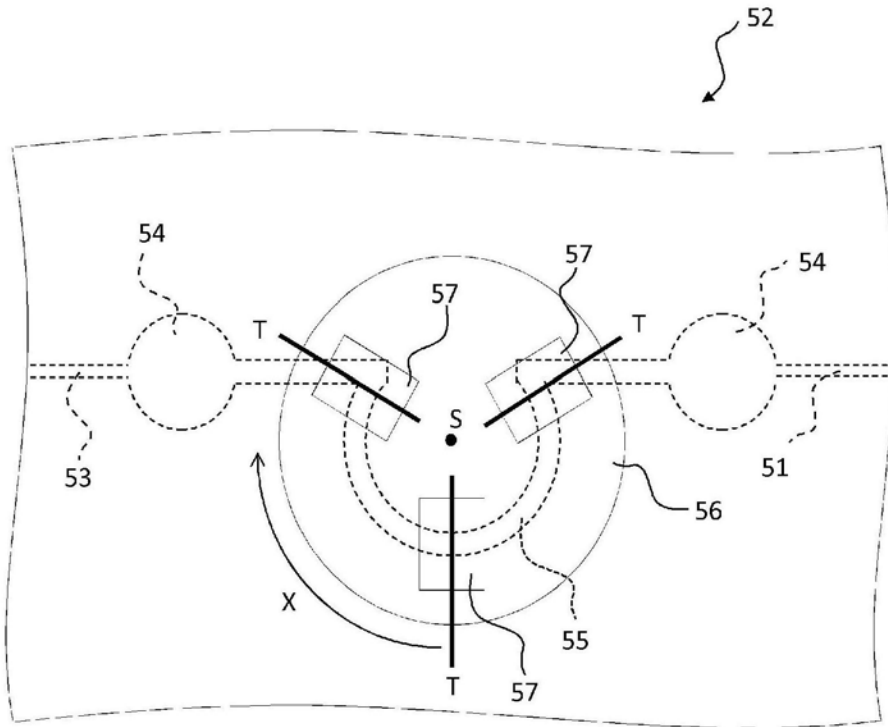


图13

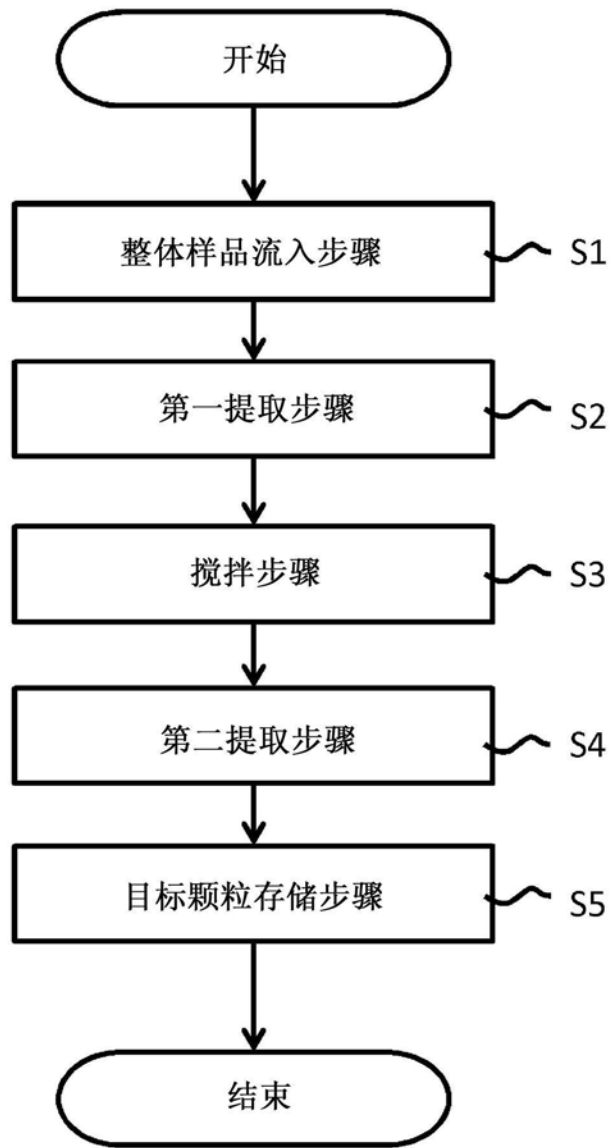


图14

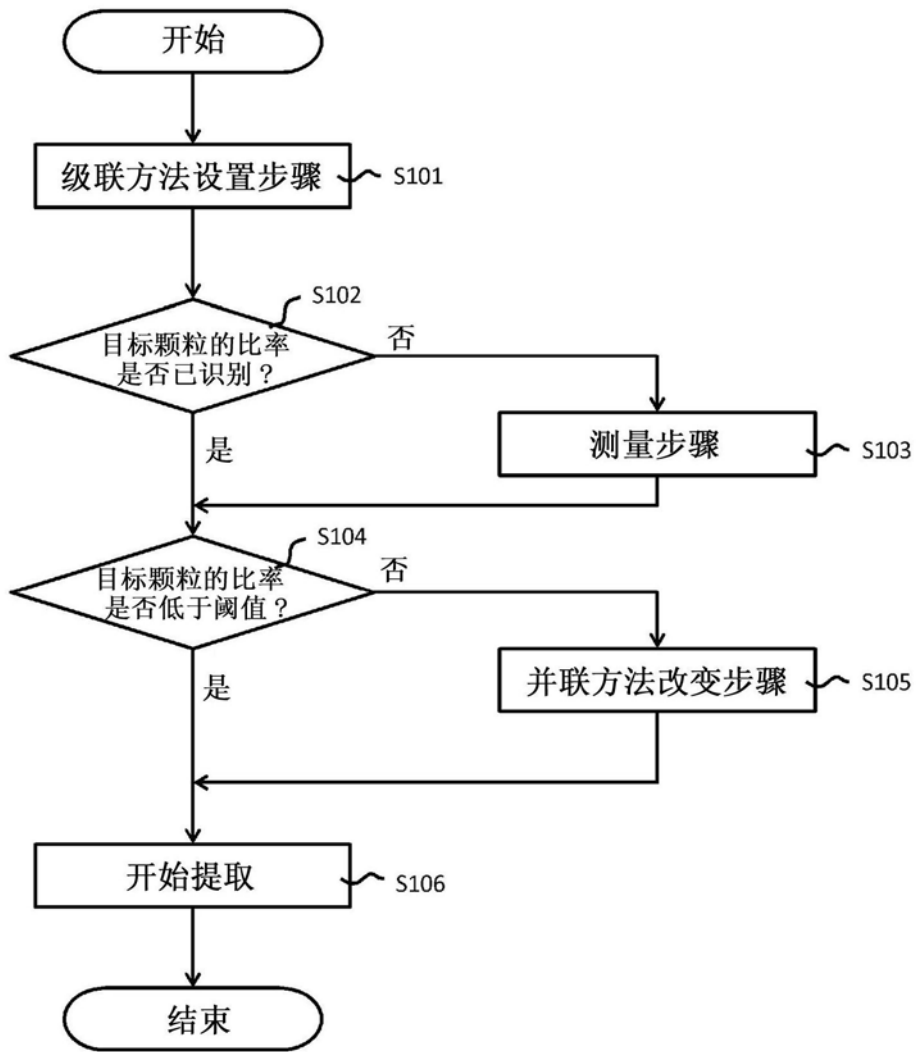


图15

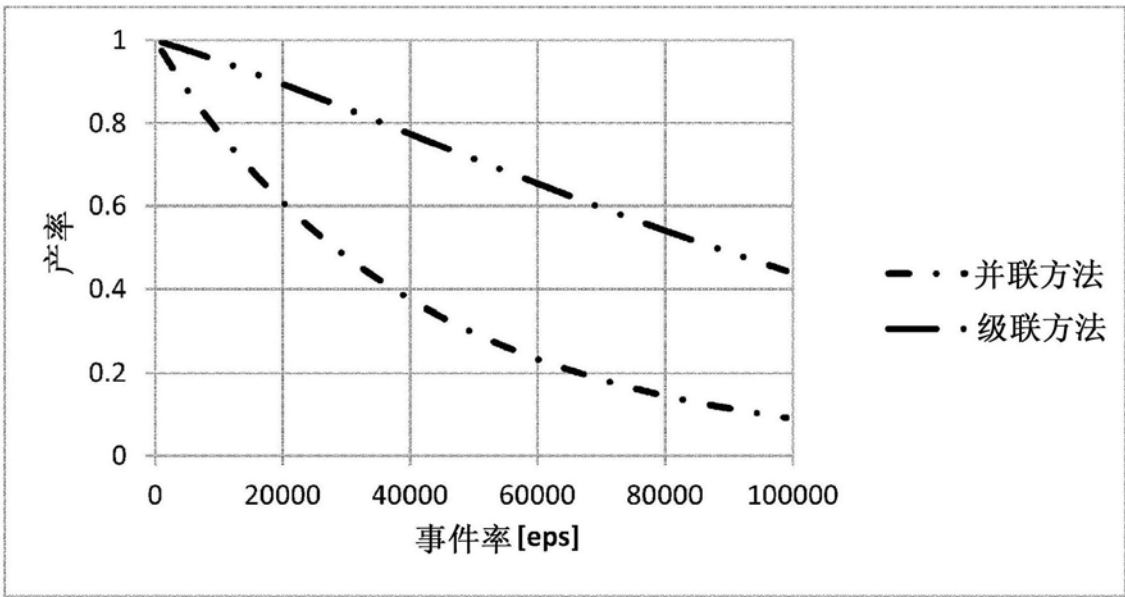


图16

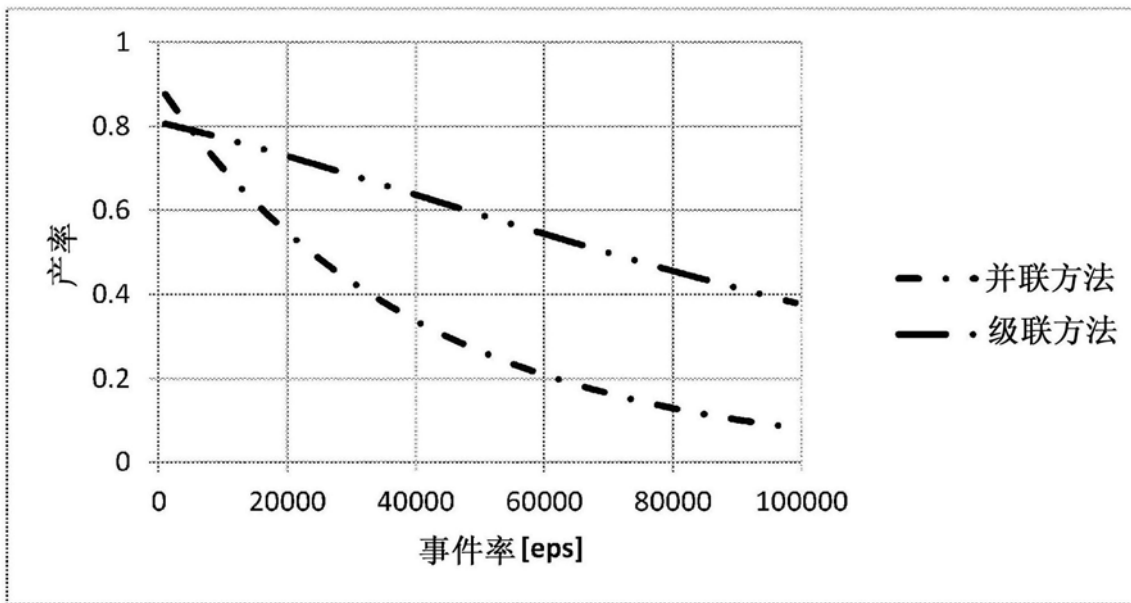


图17

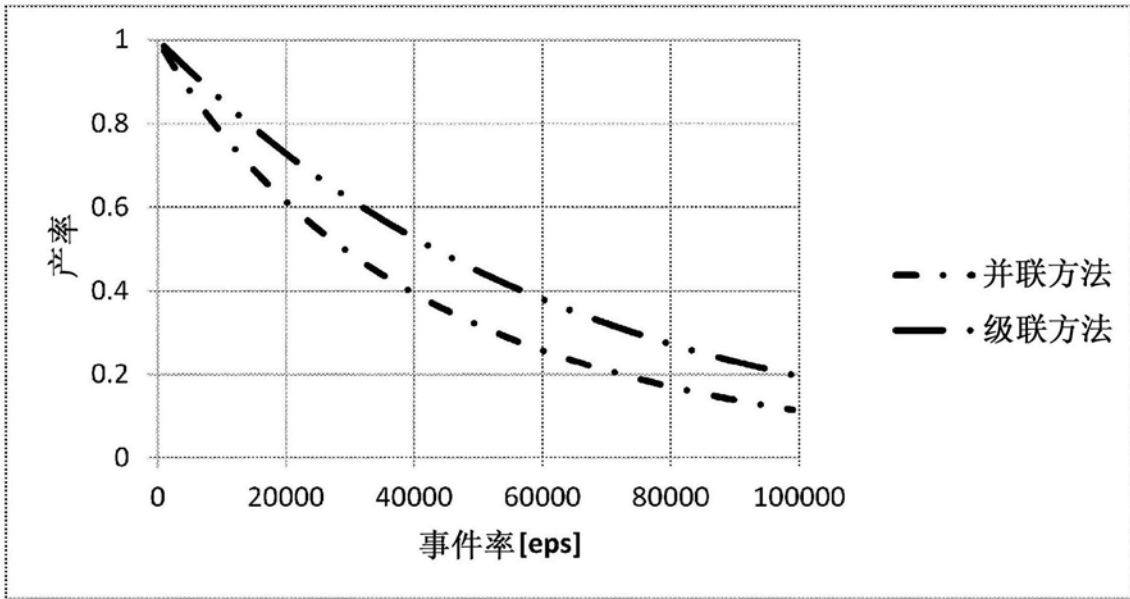


图18

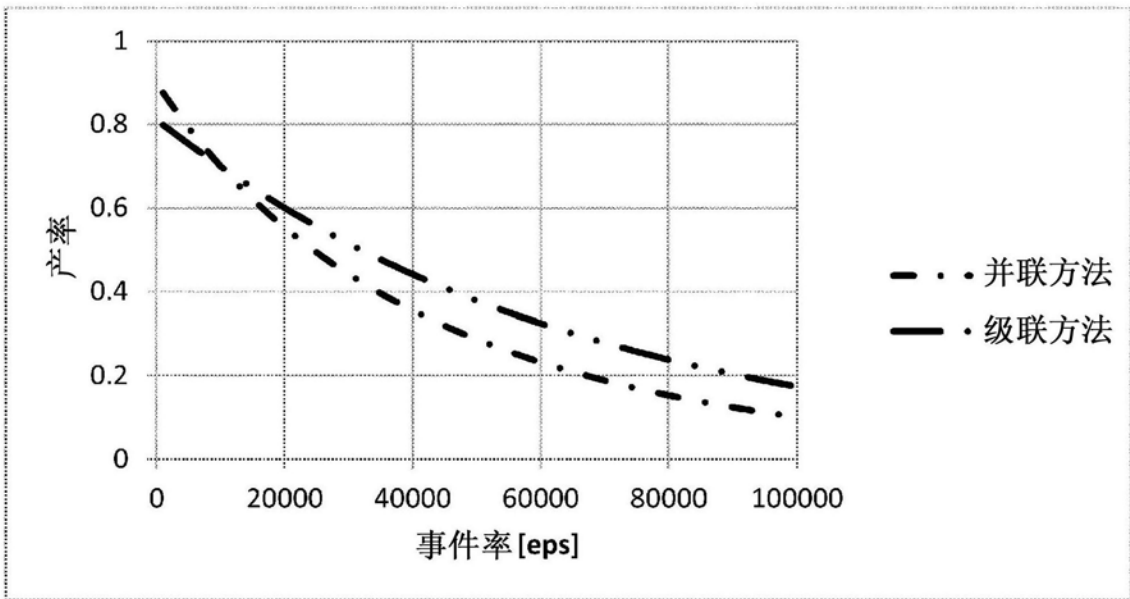


图19