

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-519397

(P2014-519397A)

(43) 公表日 平成26年8月14日(2014.8.14)

(51) Int.Cl.

B01J 19/10 (2006.01)
B02C 19/18 (2006.01)

F 1

B01J 19/10
B02C 19/18

テーマコード(参考)

4D067
4G075

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2013-558203 (P2013-558203)
 (86) (22) 出願日 平成24年3月16日 (2012.3.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年10月7日 (2013.10.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/029404
 (87) 國際公開番号 WO2012/125911
 (87) 國際公開日 平成24年9月20日 (2012.9.20)
 (31) 優先権主張番号 61/453,709
 (32) 優先日 平成23年3月17日 (2011.3.17)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

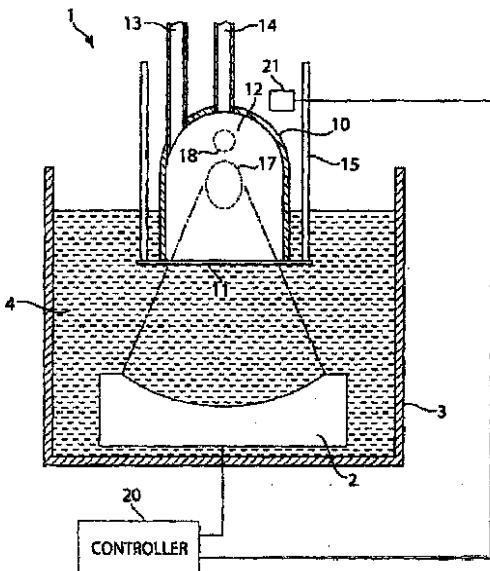
(71) 出願人 513000724
 コバリス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 1801-1721, ウォバーン、ギル
 ストリート 14, ユニット エイチ
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (72) 発明者 ローハーン、ジェームズ、エー.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 1890, ウィンチェスター、ロビンソン
 パーク 16

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】音響処理容器及び音響処理方法

(57) 【要約】

材料を連續又は断続的に、材料が集束音響エネルギーに露出される音響処理チャンバ内／外に流すことができる連続プロセスを使用して材料を音響処理する方法及びシステム。方法及びシステムは、音響エネルギー源が比較的高電力出力で動作しながら、長時間にわたり連續処理を可能にするように構成し得る。処理チャンバは、音響窓及び／又はチャンバ壁等の特徴を含み得、音響壁は、音響エネルギーを反射して、1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成するように機能する音響反射性材料又はガス／壁界面を含み得る。音響源及び結合媒質に対する処理チャンバの配置に関連する処理システム構成、材料流路、及び他が提供される。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

音響エネルギーを用いて材料を処理するシステムであって、内部容積を画定する内側を有する壁を有するチャンバであって、前記チャンバ内で音響エネルギーを反射させて、前記チャンバ内に二次集束ゾーンを形成するように構築され構成される、チャンバと、

前記チャンバから離間され、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを放射して、前記内部容積内に音響エネルギーの集束ゾーンを生成するように構成される音響エネルギー源と、

音響エネルギーを前記音響エネルギー源から前記内部容積に伝達させる結合媒質であって、液体又は固体である、結合媒質と、
を含む、システム。

【請求項 2】

前記チャンバは、前記内部容積への開口部と、前記内部容積内への材料流入を受ける入口と、前記内部容積からの材料流出を排出する出口と、を有し、前記チャンバ壁は、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを実質的に透過する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記開口部を封止して閉じるとともに、前記内部容積内の材料を処理するために、集束音響エネルギーを前記チャンバに伝達させるように構成される、前記開口部の窓をさらに含み、前記窓は一般に、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを透過する、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記チャンバ及び前記窓に取り付けられる筐体をさらに含み、前記窓は前記筐体の下端部において露出され、前記チャンバは前記筐体の内部空間内に配置される、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記筐体の前記下端部及び前記窓は前記結合媒質に浸漬され、前記結合媒質は液体である、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記チャンバ壁は音響反射性材料を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記チャンバ壁は、実質的にガスで囲まれた、前記内側とは逆の外側を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記チャンバ壁と前記ガスとの界面は、前記内部容積内で音響エネルギーに対して集束効果を有し、前記内部容積内に音響エネルギーの前記二次集束ゾーンを生成する、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記結合媒質は液体である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記チャンバは、前記内部容積への開口部と、前記内部容積内への材料流入を受ける入口と、前記内部容積からの材料流出を排出する出口と、を有し、前記チャンバの前記出口は、前記チャンバの最上部に配置される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記チャンバの前記入口は、前記出口の下に配置される、請求項 10 に記載のシステム。
。

【請求項 12】

前記チャンバはドーム形を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

前記二次集束ゾーンは、集束ゾーンよりも大きな又は小さな音響エネルギー強度を有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項14】

前記壁の前記内側は、前記二次集束ゾーンを形成する1つ又は複数の構造要素を含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項15】

音響エネルギーを用いて材料を処理する装置であって、

内部容積を画定する内側を有する壁を有するチャンバを含み、前記チャンバは、前記チャンバの前記内部容積に放射される約100kHz～100MHzの周波数を有する音響エネルギーを受け、前記音響エネルギーを前記チャンバ内で反射させて、前記チャンバ内に二次集束ゾーンを形成するように構築され構成される、装置。10

【請求項16】

前記チャンバは、前記チャンバの前記内部容積への開口部と、前記開口部を封止して閉じるとともに、前記内部容積内の材料を処理するために、集束した音響エネルギーを前記チャンバに伝達させるように構成される窓と、を有し、前記窓は一般に、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを透過する、請求項15に記載の装置。

【請求項17】

前記壁の前記内側は、前記二次集束ゾーンを形成する1つ又は複数の構造要素を含む、請求項15に記載の装置。

【請求項18】

前記チャンバはドーム形を有する、請求項15に記載の装置。20

【請求項19】

前記チャンバの前記壁の前記内側は、略平坦な上部領域を含む、請求項15に記載の装置。

【請求項20】

前記チャンバ壁は音響反射性材料を含む、請求項15に記載の装置。

【請求項21】

前記チャンバ壁は、実質的にガスで囲まれた、前記内側とは逆の外側を有する、請求項15に記載の装置。

【請求項22】

前記チャンバは、前記内部容積内への材料流入を受ける入口と、前記内部容積からの材料流出を排出する出口と、を有し、前記チャンバ壁は、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを実質的に透過する、請求項15に記載の装置。30

【請求項23】

前記壁の前記内側は、直径約11mm及び深さ約3mmの略円柱形を有する前記内部容積を画定する、請求項15に記載の装置。

【請求項24】

前記壁の前記内側は、直径約10mm及び深さ約6mmの略円柱形を有する前記内部容積を画定する、請求項15に記載の装置。

【請求項25】

試料材料を音響処理する方法であって、

音響処理すべき試料を、内側を有する壁を有するチャンバの内部容積内に提供すること、40

周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを、前記チャンバから離間される音響エネルギー源から伝達させること、

結合媒質を通して前記音響エネルギーを前記内部容積に伝達させることであって、前記結合媒質は液体又は固体である、伝達させること、

前記内部容積内に音響エネルギーの集束ゾーンを生成すること、及び

前記チャンバ内で音響エネルギーを反射させて、前記チャンバ内に二次集束ゾーンを形成すること、50

を含む、方法。

【請求項 2 6】

前記二次集束ゾーンは、集束ゾーンよりも大きい又は小さい音響エネルギー強度を有する、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記提供するステップは、

流入管を介して、前記試料を前記チャンバ内に流入させること、及び

前記試料を前記内部容積内で音響エネルギーに露出させた後、出口を介して前記試料を前記チャンバから流出させること、

を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

10

【請求項 2 8】

前記結合媒質は液体である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記反射させるステップは、前記チャンバ壁と、前記内側とは逆の前記チャンバ壁の外側にあるガスとの界面において音響エネルギーを反射させることを含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記チャンバ壁 / ガス界面は、反射された音響エネルギーを集束させて、前記内部容積内に音響エネルギーの前記二次集束ゾーンを生成するように構成される、請求項 2 9 に記載の方法。

20

【請求項 3 1】

筐体を前記チャンバの一部の周囲に位置決めすることをさらに含み、前記チャンバの下部は前記筐体の下端部において露出され、前記チャンバは前記筐体の内部空間内に配置される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記筐体の前記下端部及び前記チャンバの前記下部は、前記結合媒質に浸漬され、前記結合媒質は液体である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記チャンバ壁はドーム形を有する、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 4】

音響エネルギーを用いて材料を処理するシステムであって、

内部容積を画定する内側及びガスにより実質的に囲まれる、前記内側とは逆の外側を有する壁を有するチャンバであって、前記チャンバは、前記内部容積への開口部、前記内部容積内への材料流入を受ける入口と、前記内部容積からの材料流出を排出する出口と、を有し、前記チャンバ壁は、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを実質的に透過する、チャンバと、

前記開口部を封止して閉じるとともに、前記内部容積内の材料を処理するために、集束音響エネルギーを前記チャンバに伝達させるように構成される、前記開口部の窓であって、一般に、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを透過する、窓と、

30

前記窓及び前記チャンバから離間され、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを放射して、前記内部容積内に音響エネルギーの集束ゾーンを生成するように構成される音響エネルギー源と、

音響エネルギーを前記音響エネルギー源から前記窓に伝達させるように構成される結合媒質であって、液体又は固体である、結合媒質と、

を含む、システム。

【請求項 3 5】

前記窓は前記結合媒質に接触する、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 3 6】

前記結合媒質は液体である、請求項 3 5 に記載のシステム。

40

50

【請求項 3 7】

前記チャンバ壁と前記ガスとの界面は、前記音響エネルギー源から前記窓を通して前記内部容積に伝達する、音響エネルギーに対する集束効果を有する、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記チャンバ壁／ガス界面は、音響エネルギーを反射して、前記内部容積内で音響エネルギーの二次集束ゾーンを生成するように構成される、請求項 3 7 に記載のシステム。

【請求項 3 9】

前記チャンバ及び前記窓に取り付けられる筐体をさらに含み、前記窓は前記筐体の下端部において露出され、前記チャンバは前記筐体の内部空間内に配置される、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 4 0】

前記筐体の前記下端部及び前記窓は前記結合媒質に浸漬され、前記結合媒質は液体である、請求項 3 9 に記載のシステム。

【請求項 4 1】

前記チャンバの前記出口は、前記チャンバの最上部に配置される、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記チャンバの前記入口は、前記出口の下に配置される、請求項 4 1 に記載のシステム。

【請求項 4 3】

前記チャンバはドーム形を有し、前記入口及び前記出口のそれぞれは、前記チャンバから離れて延びる管を含む、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 4 4】

前記音響エネルギー源、前記結合媒質、及び前記チャンバを受けるように構成される容器をさらに含む、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 4 5】

前記結合媒質は液体である、請求項 4 4 に記載のシステム。

【請求項 4 6】

前記チャンバの少なくとも一部は、前記液体結合媒質の上面の下の位置に配置される、請求項 4 5 に記載のシステム。

【請求項 4 7】

前記チャンバ全体は、前記液体結合媒質の前記上面の下の位置に配置される、請求項 4 6 に記載のシステム。

【請求項 4 8】

前記チャンバ及び前記窓は、前記内部容積内の加圧環境（正圧又は負圧のいずれか）を維持するように構成される、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 4 9】

前記チャンバ壁は厚さ約 0.010 インチ (0.254 mm) を有する、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 5 0】

前記チャンバ壁はポリエチレン材料で作られる、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 5 1】

前記窓は、ポリメチルペンテン又はポリイミド材料で作られる、請求項 3 4 に記載のシステム。

【請求項 5 2】

前記二次集束ゾーンは、前記集束ゾーンよりも大きな又は小さな音響エネルギー強度を有する、請求項 3 8 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

10

20

30

40

50

【0001】**関連出願**

本願は、2011年3月17日に出願された米国仮特許出願第61/453,709号の利益を主張するものであり、この仮特許出願を参照により本明細書に援用する。

【0002】**背景****1. 発明の分野**

本発明は、一般的には、試料材料がチャンバの処理ゾーン内に含まれるか、又はチャンバの処理ゾーンを通って流れるシステムを含め、音響エネルギーを用いて材料を処理する分野に関する。態様は、音響エネルギーを反射して、チャンバの内部容積内に1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成するように構成される処理チャンバにも関する。

10

【背景技術】**【0003】****2. 関連技術**

超音波は、様々な診断、治療、及び研究目的で多年にわたり使用してきた。超音波の音響物理はよく理解されているが、生物物理的、化学的、及び機械的効果は一般に、実験でしか理解されていない。材料処理での音波又は音響エネルギーのいくつかの使用は、キロヘルツ（「kHz」）範囲のエネルギーを放射する非集束超音波源を処理中の材料の懸濁流体内に直接浸漬することを含む機械的破碎の未改良プロセスである「超音波処理」を含む。したがって、エネルギーは任意の様式で散乱し（例えば、標的に達する前に散逸し）、吸収され、且つ／又は標的と適宜位置合わせされないため、音波エネルギーは多くの場合、有効線量で標的に達しない。超音波処理は、大きな試料容積又は連続プロセスストリームに適用される場合、有効性に対する限界にも達する。治療超音波（例えば、破石術）及び診断超音波（例えば、胎児造影）の使用という特定の臨床例もある。しかし、超音波は今まで、自動化された広範囲で精密な材料処理又は反応制御メカニズムを提供するよう制御されていなかった。米国特許第7,521,023号及び他では、従来の「超音波処理」の制限のいくつかを解消するために、「集束音響エネルギー」の使用が記載されている。音響エネルギーの集束は、多くの利点を有し、試料材料が通過する処理チャンバの使用を通して、大きな試料容積又は連続プロセスストリームを処理するに当たり有効であることができる。

20

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】****概要**

本発明者等は、試料が内部に保持されたチャンバの内部処理容積内に、音響エネルギーからの1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成することにより、集束音響を使用して試料を処理するシステム及び方法の有効性を向上させることができることを認識し理解した。例えば、音響エネルギーは、処理チャンバの内部容積を通って移動し、チャンバの内壁面に達し、試料に向かって反射して、チャンバの内部容積内に二次集束ゾーンを形成し得る。二次集束ゾーンは、チャンバ壁からのそのような反射が行われない場合にチャンバの内部容積に存在する音響強度よりも高い程度の音響エネルギーを有する領域として特徴付け得る。従来のシステムでは、集束せず、且つ制御されない超音波エネルギーが、複雑な生物系又は化学系と相互作用する場合、音場は多くの場合、歪み、反射され、集束がぼやける。正味の影響として、入力と比較して、エネルギー分布が非均一になり、且つ／又は集束がぼやける。非均一反応状態は、反応の適用を、試料内の温度勾配が重要ではないバルク流体処理等の非重要プロセスに制限し得る。しかし、非均一側面のいくつかは、試料の完全性にダメージを与える極端な温度勾配等、試料にとってかなり有害である。例えば、場合によっては、生成される高温は標的タンパク質を不可逆的に変性させる。別の例として、組織から細胞内構成物質を抽出する等のために、不適切に制御される超音波がバルク生物学的試料溶液に適用される場合、処理は、処理投与過程中に変化するサブイベントの複

30

40

50

雜で異種の混合を生じさせる。したがって、従来のプロセスは一般に、特に膜透過化等の生体内用途に適用される場合、ランダムで非均一であり、試料毎の処理標準化が要求される高スループット用途での超音波の使用を妨げる。その結果、超音波の多くの潜在的な用途、特に生物学的用途は、複雑系での超音波の潜在的に望ましくない制御不可能な側面により、破石術及び診断造影等の特定のかなり特殊な用途に制限されている。

【0005】

米国特許第7,521,023号（参照により本明細書に援用される）及び他に記載される集束音響エネルギーの使用は、これらの制限を解消することができ、封入容器内の試料を音響処理する方法が開示される。単一容器よりも大きな試料材料容積の処理は、材料を集束音響「処理ゾーン」又は「処理チャンバ」の内外に移すことにより達成することができる。材料は、所望の結果が達成されるまで処理ゾーン内に存在することができ（シングルパス）、次に、下流プロセスステップに移すことができるか、又は最終製品として取り込むことができる。あるいは、材料は、バルク材料の所望の最終状態が達成されるまで、再循環することができる（マルチパス）。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書に記載されるシステム及び方法は、試料の集束音響処理の効率の改良に関する。いくつかの実施形態では、集束音響エネルギーは、チャンバの内部容積内に配置される試料に向けられて、集束音響処理を提供する集束ゾーンを形成する。チャンバは、チャンバの内部容積（例えば、チャンバの内壁面により画定される内部容積）に入った集束音響エネルギーが、チャンバ壁を大きく透過せず、チャンバ壁において散逸せず、又はチャンバ壁に吸収されず、むしろ反射されて、チャンバの内部容積内に1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成するように構築し構成することができる。そのような反射は、試料をさらなる音響処理工エネルギーに露出させることができる。場合によっては、チャンバから出る反射音響エネルギーは、音響エネルギーがトランスデューサの機能を邪魔しない（例えば、トランスデューサを遮断させない）ような方向において移動する。したがって、チャンバの内部容積内に伝達されて、音響集束ゾーンを形成する音響エネルギーをさらに利用して、チャンバの内壁に接触したにも拘わらず、試料を処理する。

20

【0007】

いくつかの実施形態では、音響エネルギー源は、試料の処理に好ましい位置に集束ゾーンを形成することになる音響エネルギーを放射する。音響エネルギーは、チャンバの内部容積内をさらに移動するか、又は集束ゾーンから生じて、内壁の表面で反射されるか、又は他の様式で操作することができる（例えば、チャンバ壁により画定される幾何学的形状により）。チャンバは、内壁の表面から反射した音響エネルギーがチャンバの内部容積内に実質的に留まるように構成することができる。反射するか、又は他の様式で操作された音響エネルギーは、例えば、試料材料の混合、分子結合の破碎、所望の方向等での試料材料の流れ等を助ける非接触圧力降下環境を確立することにより、チャンバ内の試料材料をさらに処理する1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成し得る。したがって、例えば、部分的に、本発明を用いない場合には処理チャンバから放射されるか、又は散逸する音波エネルギーを、チャンバ内のさらなる音響処理に利用し得ることにより、音響処理をより効率的にし得る。さらに、いくつかの実施形態では、反射音響エネルギーは、トランスデューサへの透過を介してトランスデューサの機能を邪魔しない。

30

【0008】

いくつかの態様では、本発明は、所望の音響処理結果をより大きな試料容積で達成することができるように、より大きな容積のバッチ及び連続プロセスフローに向けて、集束音響エネルギーを使用するプロセスをスケーリングするシステム及び方法に関する。実際には、本明細書に記載される処理を通してのフローは、非フロー技法では不可能ないいくつかの種類の音響処理及び／又は処理効率を可能にすることができます。超音波波列の使用により達成又は強化させることができ所望の音響処理結果は、限定ではなく、試料の加熱、試料の冷却、試料の流体化、試料の微粉化、試料の混合、試料の攪拌、試料の粉碎、試料

40

50

の構成要素の透過化、ナノ乳濁化又はナノ処方の形成、リポソームの形成、ナノ懸濁液の形成、試料内の反応の強化、試料の可溶化、滅菌、試料の少なくとも一部の溶解化、抽出、粉碎、触媒化、及び選択的分解を含むことができる。音波は、濾過、管内の流体流、及び懸濁液の流体化を強化させることもできる。処理プロセスは、合成、解析、又は攪拌等の他のプロセスの促進であることもできる。

【0009】

例えば、試料材料の透過性又は可触性を被制御様式で変更することにより、材料の生存性及び／又は生物学的活性を維持しながら、材料を操作することができる。別の例では、再現可能で均一且つ自動的な材料の混合又は材料内若しくは材料外への構成要素の調整輸送が有益であることができる。本システムの一実施形態によれば、試料処理制御は、所望の音響処理結果を達成するように、音波エネルギー位置、パルスパターン、パルス強度、持続時間、及び超音波の吸収用量のうちの少なくとも1つを調整するフィードバックループを含む。一実施形態では、超音波エネルギーは、通常、キロヘルツ(kHz)周波数範囲の超音波エネルギーを利用する従来の音波処理とは対照的に、メガヘルツ(MHz)周波数範囲である。

10

【0010】

いくつかの態様では、本発明は、連続プロセス並びにバッチスケール処理を含め、より大きな容積の材料を処理するように、集束超音波エネルギーの用途をスケーリングする問題に対処し、エネルギーの集束ビームを使用して、超音波エネルギーを用いて試料を非接触的に処理する装置及び方法を提供する。ビームの周波数は可変できること、約100kHz～100MHzの範囲、より好ましくは500kHz～10MHzの範囲でできること、約10mm～20mm(エネルギーの増大に伴ってより大きなサイズ也可能)の処理集束ゾーンに集束させることができ、試料材料はこのゾーンを通過して、所望の効果を達成する。例えば、本発明のいくつかの実施形態は、コンピュータ生成される複雑な波列の使用により、試料の温度を制御しながら、超音波エネルギーを用いて試料を処理することができ、試料の温度は、センサからのフィードバックの使用によりさらに制御し得る。音響出力信号又は波列は、周波数、強度、デューティサイクル、バーストパターン、及びパルス形状のうちの任意又はすべての点で可変である。さらに、この処理は、コンピュータ制御下で自動的に行うことができ、バルク又は出力ストリームからの機器フィードバック及び測定フィードバックにリンクすることもできる。別の例では、本発明のいくつかの実施形態は、2つ又は3つの次元内の任意又はすべてにおける試料とビーム焦点との相対移動により、超音波エネルギーを用いて試料を処理して、処理ゾーン内での完全で完璧な混合を保証することができる。

20

【0011】

いくつかの実施形態では、これらの反射エネルギーは内側に向けられ、エネルギーが処理領域に向けられるプロセス「ゾーン」を生成する。チャンバの幾何学的形状は、このプロセスゾーン内の圧力範囲に対応するように変更することができる。これは、材料のより大きな一体容積にわたるエネルギー密度が特定の閾値を超えるため、より大きくより均一なプロセスゾーンがより効率的な全体処理を生み出し、生物学的試料等の特定の材料の場合に望ましいことがある。

30

【0012】

一実施形態では、音響処理方法は、音響処理すべき試料を、内側を有する壁を有するチャンバの内部容積に提供することを含む。試料は、液体、固体、混合物、懸濁液、又は他の液体及び固体の組み合わせ等の任意の適した材料を含み得る。チャンバは、任意の適したサイズ、形状、又は他の構成を有し得、例えば、空間を通って材料を流すことができる单一の分離された容器又は構成であり得る。約100kHz～100MHzの周波数を有する音響エネルギーを、チャンバから離間された音響エネルギー源から伝達させ得る。例えば、1つ又は複数の圧電素子を含む音響トランスデューサを使用して、少なくとも部分的にチャンバ内に集束ゾーンを形成するのに適した構成を有する音響波を放射し得る。音響エネルギーは、液体及び／又は固体等の結合媒質を通して内部容積に伝達し得る。

40

50

【0013】

本発明を用いない場合にはチャンバから出てしまう可能性がある音響エネルギーを反射して、チャンバ内に二次集束ゾーンを形成し得る。例えば、チャンバは、薄く、音響放射に対して実質的に透過性であり、空気又は他のガスで囲まれて、ガス／チャンバ壁界面を提供する壁を含み得る。この実施形態では、ガス／チャンバ壁界面は、音響エネルギーがガス／チャンバ壁界面で、チャンバの内部容積に向けて反射するように、試料材料と比較して音響インピーダンス又は他の音響特性に適した差を提供し得る。場合によっては、チャンバの内壁は、音響非反射性（例えば、音響エネルギーを吸収し、音響的に透過性であり、音響エネルギーを散逸させる）材料を含み得るが、音響非反射性材料が十分に薄く、外壁が、音響非反射性材料とは実質的に異なる音響インピーダンスを有する組成を有する界面を形成する場合、界面は音響反射性を有し得る。すなわち、2つの異なる材料（例えば、プラスチックと空気）との音響インピーダンスのコントラストが、音響エネルギーを適宜反射する構成を提供する。例えば、チャンバ壁は、プラスチック又はガラスの薄い（例えば、1mm未満の厚さを有する）壁を含み得、ガス（例えば、空気）が、チャンバの内部容積とは逆側に配置され、音響エネルギーを反射させる。他方、音響エネルギーが、プラスチック又はガラス等の音響非反射性材料のより厚い壁（例えば、1mmを超える厚さを有する）に衝突する場合、材料は、チャンバの内部容積内からの音響エネルギーを伝達し、吸収し、又は散逸させる傾向を有し、その結果、全体の音響エネルギー利用の程度が比較的低くなる。チャンバの内部容積内で音響エネルギーを実質的に保持又はリサイクルするように、音響エネルギーをチャンバの内壁から反射することにより、音響試料処理をより効率的にし得る。

10

20

30

40

【0014】

代替の実施形態では、チャンバ壁の材料自体を、音響反射性を元々有する高インピーダンス材料（例えば、ステンレス鋼、他の反射性金属、導電材料等）で作ることができ、したがって、音響エネルギーを伝達し、散逸し、又は吸収する音響非反射性材料とは対照的に、処理ゾーンに直接反射させる。この点に関して、音響反射性材料の壁の厚さに関係なく、音響反射性材料の厚さ又は幾何学的形状が、音響エネルギーがいかに内壁から反射するか（例えば、1つ又は複数の二次集束ゾーンのサイズ及び位置の一因となる）及び反射された音響エネルギーが辿る方向に影響し得るとはいえ、音響エネルギーは反射される。

【0015】

別の例示的な実施形態では、音響エネルギーを用いて材料を処理するシステムは、内部容積を画定し、チャンバ内で音響エネルギーを反射させて、チャンバ内に二次集束ゾーンを形成するように構成される内側を有する壁を有するチャンバを含む。音響エネルギー源が、チャンバから離間され、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを放射して、内部容積内に音響エネルギーの集束ゾーンを生成するように構成し得る。例えば、液体及び／又は固体を含む結合媒質が、音響エネルギーを音響エネルギー源から内部容積に伝達せしめるように構成し得る。チャンバは任意選択的に、内部容積への開口部を有し得る（例えば、チャンバの底部に）とともに、内部容積内への材料流入を受ける入口及び内部容積からの材料流出を排出する出口を有する。いくつかの実施形態では、チャンバの内部容積は、入口又は出口なしで完全に封止される（例えば、1回使用消耗容器において）。例えば、チャンバは、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを透過する窓を有し得、それでもやはり、内部容積内外への流体流に対して完全に閉じられる。

【0016】

一実施形態では、チャンバ壁は、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを実質的に透過し得る。窓は、チャンバの開口部に提供し得、開口部を封止して閉じるとともに、内部容積内の材料を処理するために、集束した音響エネルギーをチャンバに伝達せしめるように構成し得る。窓は、チャンバ壁と一体的に、統合して、又は他の様式で形成し得、一般に、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを透過し得る。筐体をチャンバ及び窓に取り付け得、窓は筐体の下端部において露出され、

50

チャンバは筐体の内部空間内に配置される。この構成により、筐体は、例えば、筐体の下端部及び窓が液体結合媒質に浸漬される窓よりも上の領域において、ガスとチャンバ壁の外側との接触を維持することができる。チャンバ壁とガスとの界面又はチャンバ壁自体は、内部容積内の音響エネルギーに対して集束効果を有して、内部容積内に音響エネルギーの1つ又は複数の二次集束ゾーンを生成し得る。例えば、音響エネルギー源により生成される集束ゾーンから散乱するか、又は他の様式で放射される音響エネルギーは、チャンバ壁（例えば、音響反射性材料又は界面を有する）により内部容積内に反射されて、二次集束ゾーンを形成し得る。

【0017】

いくつかの実施形態では、チャンバの内壁は、チャンバの内部容積において、反射された音響エネルギーに1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成させる構造要素内に形成されるか、又はそのような構造要素と共に形成される音響反射性材料又は界面（例えば、ガラス／プラスチックと空気との界面）を有する。構造要素は、例えば、音響エネルギーを内部容積内で方向付けるように機能し得る溝、畝、段差、ギザギザ／湾曲縁部、突起、窪み等の任意の組み合わせを含み得る。例えば、そのような構造は、音響エネルギーを特定の方向に（例えば、チャンバの出口から離れるように、トランステューサから離れるように、内部処理容積の特定の領域に向けて等）案内するか、又は様々な形状及びサイズ（例えば、球形、楕円形、線、葉巻型、平坦等）を有する複数の二次集束ゾーンを形成するように機能し得る。いくつかの実施形態では、チャンバの内壁に沿って配置される構造要素は、反射された音響エネルギーをチャンバの内部容積の中央若しくは最上領域又は内部容積内の別の適した位置に向ける湾曲を有し得る。いくつかの実施形態では、チャンバは、例えば、半球部、円柱部、円錐部、又は音波エネルギーの集束若しくは他の様式での方向付けに役立つ他の適した形状を含むドーム形を有し得る。一実施形態では、内部容積からの材料流出を排出する任意選択的な出口を、チャンバの最上部に配置し得、それにより、例えば、音響処理中に解放される内部容積からのガスの除去に役立つ。これは、チャンバ内のガスが音響エネルギーに干渉することの回避に役立ち得る。さらに、より大きな／より重い粒子が、流出試料と共に浮かび上がって移動するのに十分に小さくなるまで、プロセスゾーンに残ることを保証し得る。一実施形態では、チャンバへの任意選択的な入口は、チャンバの上部から交差し得るが、チャンバの内部内で下部領域まで延びる流入管を有し、したがって、材料が出口に辿り着くまでの途中で処理ゾーンを通過しなければならないことを保証する。この構成は、低流及び／又は低音響エネルギー処理管内であり重要であり得る。

【0018】

本発明の別の態様では、音響エネルギーを用いて材料を処理するシステムは、内部容積を画定する内側と、実質的にガスで囲まれる、内側とは逆の外側と、を有する壁を有するチャンバを含み得る。ガスとチャンバ壁の外側との界面は、チャンバから出る音響エネルギーを制限し、且つ／又は1つ若しくは複数の二次集束ゾーンを生成するように、音響エネルギーを反射するか、又は他の様式で方向付けるのに役立ち得る。反射された音響エネルギーの、形成された1つ又は複数の二次集束ゾーンは、音響エネルギー源により生成される集束ゾーンを補い、例えば、試料材料の音響処理を支援し得る。例示的な一実施形態では、チャンバはドーム形を有し得、例えば、ドームの上部はチャンバの上部に、音響エネルギー源から最も離れて配置される。チャンバのドーム形は、二次集束ゾーンを形成するように、音響エネルギーを集束又は他の様式で向けるように構成し得る。チャンバは、内部容積への開口部、内部容積への材料流入を受ける任意選択的な入口、及び内部容積からの材料流出を排出する任意選択的な出口を有し得る。一実施形態では、チャンバ壁は、周波数約100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを実質的に透過し得、厚さ約0.010インチ(0.254mm)を有し得、ポリエチレン、PET、Teflon/FEP系、TPX(ポリメチルペンタン)、又は他の適する音響的に透過性の材料で作り得る。窓は、チャンバの開口部に配置し得、開口部を封止閉鎖するとともに、内部容積内の材料の処理のために、集束音響エネルギーをチャンバに伝達するように構成し得

10

20

30

40

50

る。窓は一般に、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを透過し得、それにより、例えば、音響エネルギーの損失、窓の加熱等の回避に役立つ。例えば、窓はポリイミド（例えば、KAPTON）で形成し得る。音響エネルギー源は、窓及びチャンバから離間し得、周波数約 100 kHz ~ 100 MHz を有する音響エネルギーを放射して、内部容積内に音響エネルギーの集束ゾーンを生成するように構成し得る。例えば、液体及び／又は固体（ゲル、シリコーン等の変形可能な材料を含む）を含む結合媒質は、音響エネルギーを音響エネルギー源から窓に伝達させるように構成し得る。一実施形態では、窓は、結合媒質に接触し得、例えば、窓及びチャンバの他の下部を水浴又は粘着性ゲル（例えば、ヒドロゲル）内に浸漬し得る。筐体は、窓が筐体の下端部において露出され、チャンバが筐体の内部空間内に配置されるようにチャンバ及び窓に取り付け得る。この構成により、筐体の一部を液体結合媒質に浸漬させ、窓を結合媒質に接触させることができる。しかし、筐体は、チャンバ壁の部分が結合媒質の最上レベルの下に配置され得る場合であっても、ガスとチャンバ壁との接触を維持し得る。チャンバ及び窓は、内部容積内の加圧環境を維持して、例えば、キャビテーションの低減に役立つか、又は真空を引き、内部容積内のガス含有量を低減するように構成し得る。

【0019】

いくつかの実施形態では、チャンバは封止することができ、チャンバを通してバルク流体材料を効率的に移送するために、チャンバへの1つ又は複数の入口及び出口を有することができる。チャンバは、処理中に封止して、試料材料又は環境の汚染を回避することができる。いくつかの実施形態では、チャンバのアレイを、プロセスストリームの製造等において非常に大きな試料容積が必要とされる複数の試料ストリームの並列処理に使用することができる。いくつかの実施形態では、処理される材料に接触するチャンバ及び／又は他の構成要素は、例えば、材料の処理に1回使用し、その後、破棄するために、使い捨ての形態で作ることができる。入口及び出口は、チャンバの上部近傍に配置し得、したがって、チャンバの内部容積は、ある意味、入口及び出口に依存し、又は他の様式で少なくとも出口の下に位置決めし得る。入口及び出口のそれぞれは、その他の点ではチャンバを外部環境から完全に封止し得る場合であっても、材料をチャンバ内に導入し得るように、チャンバから離れて延びる管を含み得る。材料の流れは、ポンプ、重力、又は他の原動力により生じさせることができ、第1及び／又は第2の管を、必要に応じて材料を保持するように機能する各リザーバに接続し得る。

【0020】

本システムは、過度の熱蓄積又は他の問題を受けずに、比較的高強度で、例えば、200ワット以上の音響トランステューサの出力で、長時間期間、例えば、1時間以上にわたるチャンバ内での材料の連続音響処理に適合するように構成し得る。例えば、連続音響処理では、材料をチャンバ内で連続して流すことができ、又は材料は中断して流れ得る。音響エネルギー源も、変化する電力レベルで動作し得るが、時間平均ベースで、比較的高い電力出力レベルで、例えば、200ワット以上で動作する。これは、過度の熱の蓄積、音響源の故障、試料材料へのダメージ等の様々な異なる理由により、1時間以上の連続音響処理を達成できなかった従来技術の音響処理構成とは対照的である。

【0021】

いくつかの構成では、内部容積は、内部容積内での音響エネルギーへの材料の露出に役立つように適宜サイズ決めされ、又は他の様式で構成し得る。例えば、内部容積は、内部チャンバ内の音響集束ゾーンの境界近傍に配置されて、材料が、処理中、集束ゾーン内又はその近傍に維持されることを保証することに役立つ壁を含み得る。他の構成では、内部容積は、キャビテーション又は他の音響に起因する影響の核形成点を提供する要素を含み得る。

【0022】

本発明のこれら及び他の態様は、以下の説明及び特許請求の範囲から理解されるだろう。

【0023】

10

20

30

40

50

本発明の例示的な実施形態について、添付図面と併せて解釈される以下の詳細な説明においてより具体的に説明する。図面中、同様の参照符号は一般に、異なる図全体を通して同じ部分を指す。図面はまた、必ずしも一定の縮尺で描かれているわけではなく、その代わりに、一般に本発明の原理を示すことに重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】一実施形態における音響処理システムの概略図を示す。

【図2】別の例示的な実施形態における音響処理チャンバの断面図である。

【図3】図1の音響処理チャンバの斜視図である。

【図4】円錐形を有するドームを有する音響処理チャンバの断面図である。

【図5】円筒形を有するドームを有する音響処理チャンバの断面図である。

【図6】円錐部及び円筒部を有するドームを有する音響処理チャンバの断面図である。

【図7】攪拌器を有するリザーバを含む音響処理システムの例示的な実施形態である。

【図8】材料の流れを振動させるように構成される音響処理システムの例示的な実施形態である。

【図9】複数の処理チャンバを使用して材料を直列処理するように構成される音響処理システムの例示的な実施形態である。

【図10】いくつかの実施形態による音響処理システムの分解斜視図である。

【図11】音響処理チャンバの例示的な実施形態の断面概略である。

【図12】音響処理チャンバの別の例示的な実施形態の断面概略である。

【図13】様々な構造要素を有する内壁を有する音響処理チャンバの例示的な実施形態の切り欠き斜視図である。

【図14】ドームを有する音響処理チャンバの例示的な実施形態の切り欠き斜視図である。

【図15】容器内で受けられるチャンバを含む一実施形態における音響処理システムの分解斜視図である。

【図16】ジャケット付き熱交換システムを有する音響処理システムの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

詳細な説明

本明細書において使用される場合、「音波エネルギー」は、音響エネルギー、音響波、音響パルス、超音波エネルギー、超音波、超音、衝撃波、音エネルギー、音波、音波パルス、パルス、波、又は任意の他のこれらの用語の文法形態、並びに音波エネルギーと同様の特徴を有する任意の他の種類のエネルギー等の用語の包含を意図される。本明細書において使用される場合、「集束ゾーン」又は「焦点」は、音波エネルギーが標的に集束し、且つ/又は衝突するエリアを意味するが、その集束エリアは必ずしも単一の焦点である必要はなく、様々なサイズ及び形状の容積を含み得る。本明細書において使用される場合、「プロセスチャンバ」又は「処理ゾーン」という用語は、本明細書において使用される場合、音波エネルギーが集束し、処理のために試料材料が存在する容器又は領域を意味する。本明細書において使用される場合、「非線形音響」は、入力と出力との間に比例がないことを意味することができる。例えば、音響処理機に与えられる振幅が増大するにつれて、正弦波出力は、最終的にピーク正圧が、ピーク負圧よりも高速に増大するように比例性を失う。水も、高音響エネルギー強度で非線形になり、集束音場において、波は、強度が焦点に向かって増大するにつれてより大きく妨げられる。組織の非線形音響性は、診断用途及び治療用途で有用であることができる。本明細書において使用される場合、「音響ストリーミング」は、音響波による流体流の生成を意味することができる。その効果は非線形であることができる。音場から吸収される運動の結果、音場の方向での流体のバルク流体流を生み出すことができる。本明細書において使用される場合、「音響マイクロストリーミング」は、ソース又は障害の周囲の流体の小領域でのみ生じる、時間から独立した循環、例えば、音場での音響により生じる泡を意味することができる。本明細書において使

10

20

30

40

50

用される場合、「音響吸収」は、音響エネルギーを熱エネルギーに変換する材料の能力に関連する材料の特徴を指すことができる。本明細書において使用される場合、「音響インピーダンス」は、表面に対する音圧と表面を通る音束との比率を意味することができ、この比率はリアクタンス成分及び抵抗成分を有する。本明細書において使用される場合、「音響窓」は、音エネルギーを透過して、処理チャンバ又はゾーン内の試料に到達させるシステム又は装置を意味することができる。本明細書において使用される場合、「音響レンズ」は、音波の拡散、集束、又は他の様式での方向付けを行うシステム又は装置を意味することができる。本明細書において使用される場合、「音響散乱」は、寸法が波長と比較して小さい複数の反射面により、又は音が伝播する媒質内の特定の不連続性により生成される不規則且つ多方向の反射及び偏向を意味することができる。

10

【0026】

超音波処理の装置及び方法

図1は、音響処理システム1の一実施形態を示し、図1では、音響エネルギー源2により生成された集束音響エネルギーが、結合媒質4（固体及び／又は水等の液体を含み得る）を通過して、チャンバ10の音響窓11、そして試料材料が配置されるチャンバ10の内部容積12に到達する。音響処理システム1は、制御情報を受信し（例えば、1つ又は複数のセンサ、ユーザ入力装置等から）、それに対応して、音響エネルギー源2及び／又は他のシステム構成要素の動作を制御するコントローラ20（例えば、適宜プログラムされた汎用コンピュータ又は他のデータ処理装置を含む）を含み得る。試料材料は任意選択的に、入口13を介して内部容積12内に提供され、内部容積12内で音響処理され、出口14を介して容積12から取り出される。

20

【0027】

音響エネルギー源2は、集束超音波ビーム又は波面をチャンバ10の窓11に向けて発射する超音波処理機を含み得る。窓11は、チャンバ10の開口部を封止して閉じることができ、超音波ビームが窓11を貫通して、チャンバ10内の試料材料に作用する集束ゾーン17を内部容積12内に形成するように、音響エネルギーを適宜透過するか、又は他の様式で音響エネルギーを伝達し得る。窓11は、最大量の超音波エネルギーをチャンバ10内の材料に伝達させ、且つ／又は内部容積12と、例えば、外部水浴又は他の結合媒質4との間での熱伝導を制御するように構成し得る。特定の実施形態では、窓11はガラス、サファイア、水晶、又はポリイミド（例えば、KAPTON）若しくはポリメチルベンテン等のポリマーである。窓は、任意の適した形状又は他の構成を有し得、例えば、平坦（若しくは衝突音響エネルギーに対して比較的平坦な面を他の様式で提示）であってもよく、又は半球若しくは他の凹形を有し、それにより、音響エネルギーを集束音場から約90度の角度で通過させる湾曲してもよい。特定の実施形態では、窓11は、窓11の物理的形状により生じる「レンズ」効果（凹形若しくは凸形又は他のレンズ構成により生じる効果等）を通して、音響エネルギーの集束又は集束ずれ等の好ましいように、内部容積12に対して音エネルギーを案内するような形状である。いくつかの実施形態では、窓11は、水（又は他の結合媒質4）と同様の音響インピーダンス及び比較的低い音響吸収を有する。好ましい一材料は、低密度ポリメチルベンテンであるが、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ（エチレンテレフタレート）（「PET」）、ポリイミド（例えば、KAPTON）、並びに他の剛性及び可撓性を有するポリマーを使用することもできる。窓11が薄膜材料から形成される場合、膜は、チャンバ10への熱接着を促進するようなラミネートであり得、且つ／又は厚さ約0.1mm～0.5mm（例えば、0.25mm）を有し得る。例えば、窓11は、熱封止、接着剤、機械的クランプ、若しくは他の固定具、又は他の構成を使用してチャンバ10に封止して取り付けることができ、又は一般的なガスケット若しくはOリング概念を使用して封止することができる。窓11により厚くより剛性の高い材料を利用することもできる。

30

【0028】

チャンバ10は、内部容積12を画定する内面を有する壁を含み得る。本発明の一態様では、壁は、チャンバ壁及び／又は試料材料の音響インピーダンスとかなり異なる音響イ

40

50

ンピーダンスを有するガス(空気等)又は別の材料で実質的に囲まれた外面を有し得る。いくつかの実施形態では、チャンバ壁は、比較的薄く、例えば、厚さ約0.001(0.0254mm)~0.1インチ(2.54mm)(例えば、0.010インチ(0.254mm))を有して製造し得、且つ実質的に音響的に透過性であり得る。したがって、チャンバ壁の外面周囲のガス(又はチャンバ壁の音響インピーダンスと異なる音響インピーダンスを有する他の材料)と、チャンバ壁自体との界面は、音響エネルギーを内部容積12内に反射するように機能し得る。チャンバ壁は、ガラス、サファイア、水晶、プラスチック、適切なポリマー材料、又はそれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない、任意の適した音響非反射材料を含み得る。

【0029】

10

場合によっては、チャンバ壁は比較的厚く、適切な金属(例えば、ステンレス鋼、導電材料)等の音響反射性材料で構成される。したがって、音響反射性材料を含む厚いチャンバ壁は、実質的に異なる音響インピーダンスを有する材料間に界面が存在する必要なく、音響エネルギーを反射するように機能し得る。したがって、一実施形態では、音響エネルギーを試料材料に向けて適宜反射するために、チャンバ壁は、空気ギャップ又はチャンバ壁の外側に直に隣接して配置されるチャンバ壁の音響インピーダンスと異なる音響インピーダンスを有する他の材料なしで、比較的厚いステンレス鋼材料を含み得る。チャンバ壁は、ガラス、サファイア、水晶、金属、プラスチック、適切なポリマー材料、又はそれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない任意の適した材料を含み得る。又は、チャンバ壁は、ステンレス鋼、適切な反射性材料、又はそれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない任意の適した音響反射性材料を含み得る。

【0030】

20

様々な実施形態では、内部容積12内の音響エネルギーは、チャンバ壁又はチャンバ壁/ガス界面により反射して、音響エネルギーの二次集束ゾーン18を生成し得る。二次集束ゾーンは一般に、反射性チャンバ壁又はチャンバ壁での界面がないチャンバの内部容積に存在するよりも高い音響強度の領域を含み得る。二次集束ゾーンは、一次集束ゾーンと同様の特徴を有してもよく、又は一次集束ゾーンとはかなり異なってもよい。この二次集束ゾーン18は、集束ゾーン17と一致してもよく、又は集束ゾーン17から離れて配置されてもよい。さらに、二次集束ゾーン18は、集束ゾーン17よりも小さくてもよく、大きくてもよく、又は同じサイズであってもよく、チャンバ壁は、2つ以上の二次集束ゾーン18を生成するように構成し得る。あるいは、二次集束ゾーンは、より大きな容積の材料に対して作用し、したがって、材料のその領域にわたりより高い積分圧力を生成するような形状であり得る。集束する場合、二次集束ゾーン18は、集束ゾーン17での音響エネルギー強度と比較して高い(又は低い)音響エネルギー強度を有し得る。例えば、集束ゾーン17でのピーク正圧が約1Mpa(メガパスカル)~約10Mpa圧、又は約150PSI(平方インチ当たりのポンド数)~約1,500PSIである場合、二次集束ゾーン18でのピーク正圧は、これよりも20%大きくなり得る。(集束ゾーンは、音響エネルギー強度が、ピーク音響強度の約6dB内であるエリアである)。この例示的な実施形態では、チャンバ壁は、チャンバ10の上部付近、例えば、音響エネルギー源2から最も離れた部分付近に配置されるドーム様形状を含む。この構成は、音響エネルギーを適宜反射して集束させ、集束ゾーン17の上に配置される単一の二次集束ゾーン18を形成し、例えば、チャンバ10内で混合を誘導することにより、又は他の効果を通して、試料材料が音響エネルギーに適宜露出されることの保証に役立つことができることが分かっている。図には明示的に示されていないが、チャンバの内部容積内の適した位置に様々な形状及びサイズを有する複数の二次集束ゾーンを生成するように音響エネルギーを反射するように、チャンバ壁を構成し得ることを理解することができる。

30

【0031】

40

音響エネルギー源2へのチャンバ10の音響結合に役立つために、結合媒質4が液体であるか、それとも固体であるかに関わりなく、窓11を結合媒質4に接触させ得る。結合媒質4が液体の場合、結合媒質4が窓11の上のチャンバ10の部分に接触しないように

50

することにより、ガス／チャンバ壁界面の維持に役立つ適合を行い得る。この例示的な実施形態では、チャンバ10は、円筒形スリーブ等の筐体15内で受けられ、それにより、窓11は筐体15の下端部において露出されるが、チャンバ10の他の部分は、筐体15の内部空間内に配置される。例えば、窓11は、筐体15に接合するか、又は他の様式で取り付けることができ、それにより、液体結合媒質4がチャンバ壁と筐体15との間の空間内に流入しないようにする液密接合部を形成する。これは、窓11及び／又は筐体15の部分が結合媒質4の最上レベルよりも下に浸漬される場合であっても、チャンバ壁を囲む空気又は他のガスを維持するのに役立つ。すなわち、チャンバ10全体等のチャンバ壁の少なくともいくつかの部分は、ガス／チャンバ壁界面が維持される間、液体結合媒質4の上面よりも下に配置し得る。図1では、チャンバ10の下部のみが、結合媒質4の上面の下に位置決めされるが、結合媒質4の最上レベルを任意の適した方法でチャンバ10に対して位置決めし得ることを理解されたい。

【0032】

当然、図1の構成は単なる例示的な一実施形態であり、チャンバ10及び筐体15の他の構成も可能である。例えば、図2は、チャンバ10が図1のように構成される装置（チャンバがドーム様形状を有する壁を有する）を示す。しかし、この実施形態での筐体15は、チャンバ10と筐体15との間に空気又は他のガスギャップを実質的に維持しながら、チャンバ10の形状に一般に合致する形状を有する。空気ギャップは特に大きい必要はなく、ギャップは厚さが可変であるが、いくつかの実施形態では、約1mmという薄さであり得、又はさらに薄い厚さを有し得る。筐体15及びチャンバ10が互いに接触してもよく、又は例えば、チャンバ壁が空気又は他のギャップにより実質的に囲まれる状況をお維持しながら、任意選択的な入口13及び出口14の近傍のエリアで効率的に取り付けられてもよいことに留意する。

【0033】

任意選択的な入口13及び出口14は、様々な方法で配置し得、この実施形態では、入口13及び出口14はそれぞれ、チャンバ10に結合された管（可撓性チューブ等）を含む。入口13及び／又は出口14には、取り付け具（クイック接続取り付け具、ルアー型取り付け具等）又は試料材料供給源若しくはリザーバと液密接続する他の適した構成を提供し得る。試料材料供給源は、例えば、試料材料のリザーバ、管、ポンプ、フィルタ、及び／又は任意の他の適した構成要素を含み得る。例えば、一実施形態では、入口13及び／又は出口14は、試料材料をチャンバ10に通して流す蠕動ポンプと相互作用することができる可撓性チューブを含み得る。いくつかの実施形態では、入口及び／又は出口は、チャック弁、一方向弁、電子制御弁、又は所望の方法で、例えば、流れが中断し得る場合であっても、材料の流れが常に入口から出口への流れであるように流れが生じることの保証に役立つ他の装置を含み得る。場合によっては、試料材料の音響処理は、試料材料からガスを解放させ得、そのガスは音響処理を妨げ得る。この実施形態では、出口14はチャンバ10の最上部に配置され、それにより、内部容積12内のいかなるガスも、内部容積12から出て出口14に入る試料材料の流れと共に除外し得る。しかし、ガストラップ、通気、ガススカベンジャー、又は内部容積12内のガスの存在を低減する他の構成等の他の構成も可能である。入口13及び／又は出口14（並びにチャンバ10、窓11、及び筐体15を含む他の構成要素）は、滅菌し得（例えば、エチレンオキシド、ガンマ放射、オートクレーブ、化学処理等により）、それにより、試料材料が汚染されないことをユーザに対して保証することができる。そのような構成要素は、使い捨て用（例えば、消耗品装置として）にし、1回使用し、続けて破棄又は一新することを意図することもできる。

【0034】

チャンバ10の上部等のチャンバ10の一部は、内部容積12の可視光検査を可能にする検査窓又は他の装置を含み得る。そのような検査は、人間により、又はビデオカメラ、光検出器、IR検出器等の適宜構成されたセンサ21（図1参照）により行い得る。コントローラ20は、センサ21により検出される内部容積12内の材料の特徴を使用して、音響エネルギー源2又はシステム1の他の構成要素を制御し得る。例えば、過度のキャビ

10

20

30

40

50

テーションを回避すべき場合、センサ 2 1 が特定のサイズ及び／又は数のキャビテーション気泡の存在を検出するとき、コントローラ 2 0 は集束ゾーン 1 7 における音響エネルギーを調整し得る。音響処理が試料材料内の粒子のサイズ低減を意図される場合、センサ 2 1 により、チャンバ 1 0 内の粒子のサイズ、密度、又は他の特徴等の他の特徴を検出することもできる。したがって、センサ 2 1 は、音響処理が所望通りに進行しているか否か及び処理が完了したか否かを検出して、例えば、追加の試料材料のチャンバ 1 0 への導入を始動し得る。窓 1 1 と同様に、検査窓も、ガラス、サファイア、水晶、及び／又はポリマー材料等の任意の適した材料で形成し得、且つ／又はチャンバ壁の一部であり得る。センサ 2 1 も、筐体 1 5 の一部として作ることができ（例えば、筐体 1 5 の壁に取り付けることができ）、筐体 1 5 及びチャンバ 1 0 が使用中のとき、センサ 2 1 のいかなる調整又は他の構成も必要なく、内部容積 2 1 内の状況を検出するようにセンサ 2 1 を適宜構成し得る。コントローラ 2 0 とのセンサ 2 1 の通信及び／又は電力接続は、無線で、又は筐体 1 5 がホルダに搭載される際、相手方コネクタに接触する筐体 1 5 の電気コネクタ等のワイヤにより確立し得る。すなわち、音響エネルギー源 2 、結合媒質 4 の容器 3 、コントローラ 2 0 等を含む音響処理機（例えば、マサチューセッツ州ウォーバーン（Woburn, MA）に所在のCovaris, Inc. により提供されるモデル S 2 又はモデル S 2 2 0 音響処理機のように）は、筐体 1 5 と物理的に係合し、チャンバ 1 0 を結合媒質 4 及び／又は音響エネルギー源 2 に関連して適切な位置に保持するホルダ又は他の搭載装置も含み得る。一実施形態では、ホルダは、筐体 1 5 の円筒部を受け、筐体 1 5 を所望の位置に支持する円柱形開口部を含み得る。ホルダ及び筐体 1 5 は、クランプ、1 組のねじ、摩擦嵌め合い、又は他の適する装置を使用して互いに對して固定し得る。

10

20

30

40

50

【0035】

チャンバ 1 0 の本体は、処理中、試料を内部容積 1 2 内に収容して、環境封止として機能し、且つ／又は音響反射機能を提供するのに適する任意の材料若しくは材料の組み合わせで製造し得る。いくつかの実施形態では、チャンバ 1 0 は、熱伝導性金属若しくはポリマー、又はそのような材料の組み合わせ等の剛性又は可撓性材料で製造し得る。好ましくは、チャンバ 1 0 に使用される材料は、低音響吸収性を有する。特定の実施形態では、チャンバ 1 0 の上部（例えば、検査窓を含む）は、音響エネルギーを内部容積 1 2 （例えば、ガス界面を用いて機能する）に反射し、追加のプロセス効率を提供するように構成することができる。チャンバ 1 0 が、上部部材及び下部部材等の複数の部品から作られる場合、それらの部材は、熱接合、接着剤接合、外部締め付け、部材間に封止を形成する O リング若しくは他のガスケットを用いる機械的固定具、溶接等により一緒に接合し得る。接合を熱接合により達成すべき場合、上部部材及び下部部材は、熱接合可能な外層及び耐熱性内層を有する膜積層で作り得、又はそのような膜積層を含み得る。

【0036】

内部容積 1 2 は、処理すべき試料に適切なサイズ及び形状あり得、例えば、いくつかの音響処理用途（滅菌等）は、比較的小量の試料材料が比較的小容積で処理される場合、より効率的に機能し得、その一方で、他の用途（混合等）は、内部容積 1 2 により大きな容積を使用してよりよい結果を生成し得る。内部容積 1 2 は、異なる形状又は他の構成特徴を有することもでき、例えば、内部容積 1 2 は、垂直壁により画定し得、円錐形を有することができ、湾曲形を有することができる等である。チャンバ 1 0 は、上部部材、下部音響透過部材（例えば、窓 1 1 ）、及び本体等の複数の構成要素で製造し得、上部部材、下部音響透過部材、及び本体は一緒に、処理すべき材料を含む内部容積を画定する。内部容積 1 2 を画定するチャンバ 1 0 の内壁は、反射された音響エネルギーに二次集束ゾーンを形成させ、且つ／又は実質的に内部容積 1 2 内に留まらせる幾何学的形状又は他の特徴を有する構造要素をさらに含み得る。

【0037】

図 3 は、図 1 の実施形態のドーム形チャンバ 1 0 の斜視図を示す。半球上部を有する湾曲ドーム形が、二次集束ゾーンの生成に有用であることが分かっているが、他のドーム形も可能である。例えば、図 4 は、略円錐形を有するチャンバ 1 0 の断面図を示す。そのよ

うな構成は、例えば、音響エネルギーをチャンバ10の上部付近で集束するのに有用であり得る。図5は、チャンバ10が概ね円筒形を有する別の例示的な実施形態を示す。この構成は、例えば、チャンバ10の上部の周縁近傍に複数の二次集束ゾーンを生成するのに有用であり得る。図6は、チャンバが、円錐形を有する下部及び円筒形を有する上部を有する別の例示的な実施形態を示す。この構成は、チャンバ10の上部近傍の比較的閉じ込められたエリアに二次集束ゾーンを生成するのに役立ち得る。当然、図4～図6のドーム形は、例えば、四面体形、楕円形、ジオデシックドーム形、並びに他の規則的及び不規則的構成を含む他の方法で変更することができる。これらの実施形態は窓11又は他の同様の装置なしで示されるが、窓11は、例えば、窓11をチャンバ10の下端部にあるフランジに接合することによりチャンバ10の下部に提供し得る。

10

【0038】

上述し、図1に示されるように、音響処理システム1は、音響エネルギー源2を含む容器3、チャンバ10、結合媒質4、及び／又は他の構成要素を含み得る。容器3は、任意の適したサイズ、形状、又は他の構成をとり得、任意の適した材料又は材料の組み合わせ（金属、プラスチック、組成物等）で作り得る。この例示的な実施形態では、容器3は、開放上部を有して、容器3へのアクセスを可能にする缶のような構成を有するが、容器3は蓋又は他の閉鎖物を有するように構成してもよい。例えば、チャンバ10、筐体15等は、容器3を閉じる蓋の穴で受けることができ、それにより、チャンバ10を少なくとも部分的に容器3内部に適宜位置決めする。結合媒質4が固体の場合、容器3及び結合媒質4は本質的に互いに一体化し得、結合媒質4は本質的に、音響結合として機能するとともに、音響源2及びチャンバ10又はチャンバ10のホルダの物理的アタッチメントとして機能する。

20

【0039】

チャンバ10を任意の適した方法で、様々な異なる用途で構成し得ることを理解されたい。例えば、図1に示される実施形態では、入口13及び出口14は、容積12の上部近傍で内部容積12と連通する。しかし、入口13及び出口14は、他の方法で内部容積12と連通してもよく、例えば、入口13は、出口14が内部容積に液体結合される位置の上又は下の位置において内部容積12と流体結合し得る。異なる高さにある入口及び出口を有することにより、特定用途に応じて利点を提供し得る。例えば、いくつかの用途では、出口14の上に配置される入口13を有することにより、内部容積12内の材料の温度の制御に役立ち得、例えば、入口に入る冷却流体が、内部容積12の上部近傍の比較的暖かい流体と混合し得る。他の用途では、出口の下に入口を有することにより、所望のサイズ又は濃度を有する材料が出口を出ることが促進され、例えば、より大きく、より高密度の粒子を、それらの粒子が音響処理により所望サイズ／密度の範囲まで破碎されるまで、内部容積12内の出口の下に留まり得ることの保証に役立ち得る。

30

【0040】

本発明の別の態様によれば、チャンバ10は、内部容積12内に1つ又は複数の要素を含み得、試料材料の音響処理に影響を及ぼすことに役立つ。そのような要素は、構造要素であってもよく、且つ／又は音響処理全体に影響する1つ若しくは複数の材料を含んでもよい。構造要素は、内部容積12内に緩く配置してもよく、チャンバに取り付けてもよく、又は代替として、チャンバに一体形成してもよい（例えば、チャンバの内壁が適切な形状の構造要素を含み得る）。例えば、1つ又は複数の要素を内部容積12内に提供して、キャビテーションの誘導に役立ち（例えば、要素はキャビテーションに適し得る核生成場を含み得る）、音響エネルギーの吸収に役立ち（例えば、キャビテーションを低減する）、試料材料を内部容積12内の所望の位置に移動させるのに役立ち（例えば、1つ又は複数のバッフルが、試料材料をチャンバ10内の1つ又は複数の所望の位置に向け得る）、内部容積内への音響エネルギーの保持に役立つ（例えば、窪みを有する畝等の1つ又は複数の構造特徴が、音響エネルギーを部分的に封入し得、音響エネルギーがチャンバから出てトランスデューサに向かうことを制限し得るように機能し得る）等であり得る。要素は、用途又は他の所望の機能に応じて、様々な異なる形状、サイズ、及び材料で製造し得る

40

50

。例えば、要素は、内部容積 1 2 内に位置決めされ、核生成場を提供し、チャンバ 1 0 内での熱の伝導又は他の様式での分散に役立ち、内部容積 1 2 内への反応場を提供するか、又は他の様式で化学反応又は他の反応を触媒又は支援し、音響エネルギーの透過を実質的に制限するか、又は音響エネルギーを捕捉し、二次集束ゾーンを生成する音響エネルギーの領域を生成し、音響エネルギーを特定の位置及び他の機能を向けるように機能する溝、ギザギザ付き縁部、歓、突起、窪み、段差、部分的エンクロージャ、セラミックロッド、ビード、又は他の材料で作られた要素を含み得る。例えば、物理的支持により、且つ／又は音響エネルギー若しくは他の材料流に起因する内部容積内の混合若しくは他の流体移動により、ロッド、ビード、又は他の構造を内部容積 1 2 内に懸架し得る。いくつかの実施形態では、ドーム形構造等の適切な構造要素は、反射音響エネルギーに、内部容積 1 2 内に 1 つ又は複数の二次集束ゾーン（例えば、高度に局限定化される）を形成させ得る。

10

【 0 0 4 1 】

チャンバの内壁の表面の粗さは、表面が任意選択的に滑らか又は粗い構造要素を含み得る。例えば、内壁の表面を研磨して、平滑面を生成してもよく、又は表面をエッティング若しくは他の様式で処理して（例えば、機械的、化学的等）、粗い表面を生成してもよい。場合によっては、滑らかな表面は、音響エネルギーを特定の方向に容易に反射させ得（例えば、二次集束ゾーンを形成する）、その一方で、粗い表面は、複数のより小さな二次集束ゾーンを形成する核生成場を提供し得る。

【 0 0 4 2 】

本発明の一態様によれば、音響処理システム 1 は、過度の熱蓄積又は他の問題を受けずに、1 つ又は複数のチャンバ 1 0 内の材料を、長時間期間、例えば、1 時間以上にわたり比較的高強度、例えば、音響トランスデューサ出力 2 0 0 ワット以上で連続音響処理するのに適合するように構成し得る。一実施形態では、音響エネルギー源 2 の一部として機能する圧電トランスデューサは、平衡状態、すなわち、材料が、過度の熱蓄積、トランスデューサの焼き付き若しくは故障、又は音響処理の停止が必要な他の状況なしで、チャンバ 1 0 内で音響処理される状態で、約 2 8 6 ワットに等しい強度レベルで数時間にわたり動作し得る。これは、過度の熱蓄積、音響源の故障（例えば、トランスデューサ過熱及び続く焼け付きによる）、試料材料へのダメージ等の様々な異なる理由により、1 時間以上にわたる連続音響処理を達成することができなかつた従来の音響処理装置とは対照的である。

20

【 0 0 4 3 】

トランスデューサ

特定の実施形態では、音エネルギー源 2 は、例えば、「超音波」周波数範囲内の音響波を生成する超音波トランスデューサ又は他のトランスデューサを含み得る。超音波は、通常は約 2 0 , 0 0 0 H z 又は 2 0 k H z の、可聴周波数を超える周波数で開始され、メガヘルツ（ M H z ）波の領域に続く。水中の音の速度は毎秒約 1 0 0 0 m であり、したがって、水中の 1 0 0 0 H z 波の波長は約 1 m であり、通常、直径 1 c m 未満の個々のエリアでの特定の集束には長すぎるが、非集束場状況では使用可能である。2 0 k H z において、波長は約 5 c m であり、比較的小さな処理容器で有効である。試料及び容器の容積に応じて、好ましい周波数はより高くなり得、例えば、約 1 0 0 k H z 、約 1 M H z 、又は約 1 0 M H z であり、それぞれの波長は約 1 , 0 c m 、 0 . 1 c m 、及び 0 . 0 1 c m である。それとは対照的に、超音波溶接を含む従来の超音波処理では、周波数は通常、おおよそ数十 k H z であり、造影では、周波数はより典型的に、約 1 M H z であり、最高で約 2 0 M H z である。破石術では、パルスの反復率はかなり低く、ヘルツ範囲で測定されるが、生成されるパルスの先鋒さは、有効パルス波長、又はこの場合ではパルス立ち上がり時間を与え、周波数成分は最高で約 1 0 0 M H z ~ 約 3 0 0 M H z 又は 0 . 1 ギガヘルツ ~ 0 . 3 ギガヘルツ（ G H z ）である。

30

【 0 0 4 4 】

本発明の特定の実施形態において使用される周波数は、特定の周波数での試料若しくはチャンバ 1 0 のエネルギー吸収特徴及び／又はガス／チャンバ壁界面の特徴による影響も

40

50

受ける。特定の周波数が、優先的に吸収又は反射される限り推奨され得る。エネルギーは、短パルス又は定義された時間長の連続場の形態で届けることができる。パルスを束にして、規則正しく離間することができる。

【0045】

概して垂直な向きの集束超音波ビームを、音響エネルギー源2によりいくつかの方法で生成し得る。1.1MHz集束単一要素トランスデューサであることができる、例えば、Sonic Concepts、Woodinville、Washにより供給されるような単一要素圧電トランスデューサは、集束軸が垂直であるように向けられる球形又は他の湾曲透過面を有することができる。別の実施形態は、平坦非集束トランスデューサ及び音響レンズ（例えば、窓11又は他の要素）を使用して、ビームを集束する。さらに別の実施形態は、集束ビームを生成する集束電子回路と併せた環状アレイ等の多要素トランスデューサを使用する。環状アレイは潜在的に、電子アポダイズにより、すなわち、トランスデューサの周辺で、電子的又は機械的に音響エネルギー強度を低減することにより焦点近傍の音響サイドローブを低減することができる。この結果は、機械的にトランスデューサの縁部周囲で音を部分的に遮断するか、又は多要素トランスデューサの外側要素への電力を低減することにより達成することができる。これは、エネルギー焦点近傍のサイドローブを低減し、チャンバ10の加熱の低減に有用であることができる。あるいは、小型トランスデューサのアレイを同期させて、集束ビームを生成することができる。さらに別の実施形態は、非集束トランスデューサと集束音響ミラーとを組み合わせて、集束ビームを生成する。この実施形態は、波長がトランスデューサのサイズと比較して大きい場合、低周波数において有利であることができる。この実施形態のトランスデューサの軸は、水平であることができ、整形音響ミラーを使用して、音響エネルギーを垂直に反射し、エネルギーを集束ビームに集束させることができる。
10

【0046】

特定の実施形態では、集束ゾーンは、処理チャンバ10の寸法と比較して小さく、処理チャンバ10の加熱を回避することができる。一実施形態では、集束ゾーンは幅約1mmを有する。集束ゾーンは、幅約2cm未満、例えば、0.1mm～10mmを有し得る。処理チャンバ10の加熱は、集束ゾーン近傍の音響サイドローブを最小化することにより低減することができる。サイドローブは、連続波面の建設的干渉により形成される焦点周囲の高音響強度領域である。サイドローブは、電子的に、多要素トランスデューサの外側要素を低電力で動作させることにより、又は機械的に、単一要素トランスデューサの周囲の音響波を部分的に遮断することにより、トランスデューサをアポダイズすることにより低減することができる。サイドローブは、例えば、処理プロトコルで約3～約5サイクルの範囲の短バーストを使用することにより低減することもできる。
20

【0047】

トランスデューサは、圧電セラミック等の圧電材料で形成することができる。セラミックは、エネルギーを集束する傾向を有する「ドーム」として製造し得る。そのような材料の一用途は、音再生であるが、本明細書において使用される場合、周波数は一般にはるかに高く、圧電材料は通常、增速駆動され、すなわち、電圧変化への機械的応答の線形領域を超える電圧により駆動され、パルスを先鋭化する。通常、これらのドームは、破石術システムに見られるよりも長い集束長を有し、例えば、約20cm対約10cmの集束長である。セラミックドームを減衰させて、共振を回避することができる。增速駆動されない場合、応答は線形である。これらのドームのうちの1つの高エネルギー集束ゾーン17は通常、葉巻形である。1MHzにおいて、集束ゾーン17は、20cmドームの場合、長さ約6cm且つ幅約2cmであり、又は10cmドームの場合、長さ約15mm且つ幅約3mmである。そのようなシステムから得られるピーク正圧は、駆動電圧に応じて約1MPa（メガパスカル）～約10MPa圧であり、又は約150PSI（平方インチ当たりのポンド数）～約1500PSIである。ピーク音響強度の約6dB内の音響強度を有するものとして定義される集束ゾーン17が、幾何学的焦点の周囲に形成される。
30

【0048】

10

20

30

40

50

波長、又は衝撃波の場合には特徴立ち上がり時間を音速度で乗算したものは、生物細胞と同じ全体サイズ範囲内にあり、例えば、約10 μm～約40 μm内にある。この有効波長は、パルス時間及び振幅の選択により、ソースと処理すべき材料との界面を通して維持される集束の程度等により変更することができる。

【0049】

別の集束音響圧力波源は、破石術に使用されるように、電磁トランスデューサ及びパラボラ集束器である。そのような装置の励起は、よりエネルギーが高い傾向を有し、集束領域は同様又はより大きい。約-16 MPaの強い集束ピーク負圧が観測された。この大きさのピーク負圧は、水中キャビテーション気泡源を提供し、これは抽出プロセスで望ましいことがある。

10

【0050】

駆動電子回路及び波形制御

チャンバ10内で音響エネルギーを用いて材料を処理する一処理プロトコルは、所望の効果を達成するために、試料の移動及び位置決めと組み合わせた可変音響波形を含むことができる。トランスデューサの音響波形は、例えば、キャビテーション気泡が潰れることにより誘導される流れである、キャビテーションによる細胞内及び細胞近傍での音響マイクロストリーミング；流体浴の非線形特徴による衝撃波；キャビテーション気泡による衝撃波；試料の加熱、試料容器の加熱、及び／又は音響ストリーミングによる対流熱伝達に繋がる熱効果；剪断圧及び音響圧により、集束ゾーンからの試料材料の偏向を生じさせるとともに、音響圧により誘導される流れである音響ストリーミングによる混合を生じさせる流れの効果、並びに化学効果を含む多くの効果を有し得る。集束音波の波形は、単一衝撃波パルス、一連の個々の衝撃波パルス、それぞれ数サイクルの一連の衝撃波バースト、又は連続波形であることができる。入射波形は、集束セラミック圧電超音波トランスデューサ等の単一要素により直接、又は焦点に集束する経路を有する要素のアレイにより集束させることができる。あるいは、複数の焦点を生成して、超音波処理を複数の処理ゾーン、容器、又はウェルに提供することができる。さらに、処理チャンバ10内外への試料材料の流れが、音響効果と相互作用することができ、音響ストリーミングは、この試料の流れを強化するように任意の様式で変更することができる。

20

【0051】

処理プロトコルは、熱及び流れの影響を最小化しながら、エネルギー伝導を最大化するように最適化することができる。処理プロトコルは、液体中に懸濁した微粒子試料の場合、処理チャンバ10の内容物を効率的に混合することもできる。試料へのエネルギー伝導は、周波数、振幅、及びバースト当たりのサイクル数等の音響波のパラメータを調整することにより制御することができる。試料内の温度上昇は、処理のデューティサイクルを制限するとともに、処理チャンバ10と結合媒質4との間での熱伝導を最適化することにより制御することができる。熱伝導は、チャンバ10内及びチャンバ10の近傍の流体浴内での音響ストリーミングにより強制対流を促進することにより、強化することができる。

30

【0052】

例えば、細胞破碎及び抽出処理の場合、有効エネルギー波形の一例では、約100サイクルの高振幅正弦波の後に、約9000サイクルの無駄時間が続き、これは、約1.1MHzでの約10%のデューティサイクルである。トランスデューサへの正弦波電気入力は通常、トランスデューサからの正弦波音響出力に繋がる。集束正弦波が焦点で集束するにつれて、結合媒質4の水又は他の流体の非線形音響属性により、一連の衝撃波になる。このプロトコルは、「オン」タイム中、集束ゾーン内の材料を効率的に処理する。材料が処理されると、材料は集束ゾーンから排出され、新しい材料が集束ゾーン内を循環する。音響「オン」及び「オフ」時間を、例えば、処理容器での温度上昇を最小にさせながら、細かくされるか、又は微粒子の葉組織の細胞内容物を抽出するのに効率的なように循環させることができる。

40

【0053】

破碎及び他のプロセスでのさらなる利点は、低電力「混合」間隔と交互になった高電力

50

「処理」間隔を生成することにより獲得し得る。より具体的には、この例では、「処理」間隔は、処理周波数、バースト当たりの処理サイクル数、及び処理ピークツーピーク振幅を有する正弦波を利用する。「混合」間隔は、混合周波数、バースト当たりの混合サイクル数、及び低混合ピークツーピーク振幅を有する。各間隔後に無駄時間がある。当然、これらの関係は、高電力であるとみなされるある間隔及びある間隔は低電力であるとみなされる多くの例のうちの单なる一例であり、これらの变数及び他を变更して、エネルギーが高い又は低い状況を生成することができる。さらに、処理機能又は間隔及び混合機能又は間隔は、任意選択的に異なる周波数で放射する、同じ装置内の異なる又は複数のトランスデューサから放射することができる。

【0054】

10

高電力／低電力間隔処理により、試料の続く混合が後続する、試料内の細胞等の構成要素の透過性の変更等の複数の動作を実行することができる。処理間隔は、混合間隔が処理容器内での混合を最大化し、且つ／又は最小の熱を生成しながら、キャビテーション及び生物学的効果を最大化することができる。チャンバ10の周辺で捕捉された粒子を攪拌するための、より長い高「超混合」間隔の時折の追加が、さらなる利点を提供することができる。この「超混合」間隔は追加の熱を生成し、したがって、プロセス中に低い頻度で、例えば、数秒毎に処理するようにプログラムされる。さらに、音エネルギー源から実質的にエネルギーが放射されない混合と処理との間隔との無駄時間により、新鮮な材料を標的のエネルギー集束ゾーンに循環させることができる。

【0055】

20

音波の波形は通常、処理中の特定の材料に向けて選択される。例えば、キャビテーションを強化するために、ピーク正圧に続くピーク負圧を増大させることが望ましいことがある。他の用途では、キャビテーションを低減するが、ピーク正圧を維持することが望ましいことがある。この結果は、周囲よりもわずかに上の圧力の加圧チャンバ10内でプロセスを実行することにより達成することができる。例えば、生成される波形が、集束ゾーン17において約-5 MPaのピーク負圧を有する場合、チャンバ全体を約10 MPaに加圧して、プロセス中のキャビテーションの発生をなくし得る。処理すべき材料は、チャンバ10の内部容積12内でバッチで、又は連続して加圧することができる。すなわち、ある容積の材料を内部容積12に送り、材料の流れが停止している間に音響処理し、次に、初期容積の処理が完了すると、新しい容積の材料を内部容積12に送り得る。

30

【0056】

通常、集束ゾーン17での衝撃波は、約15 MPaの範囲のピーク正圧及び約5 MPaの範囲のピーク負圧を有する高速衝撃波面を特徴とする。この波形は、約5マイクロ秒等の約数マイクロ秒持続時間のものである。負ピークが約1 MPaよりも大きい場合、キャビテーション気泡を形成し得る。キャビテーション気泡の形成も、周囲の媒質に依存する。例えば、グリセロールがキャビテーション阻止媒質であり、その一方で、液体の水はキャビテーション促進媒質である。キャビテーション気泡が潰れると、周囲の材料に衝突する「マイクロジェット」及び乱流が形成される。

【0057】

40

音響エネルギー源2の制御は、正確性、再現性、処理速度、温度制御、音パルスへの均一露出の提供、処理完了度の感知、キャビテーションの監視、及びビーム属性（強度、周波数、集束の程度、波列パターン、及び位置を含む）の制御のいずれかが処理システム1の実行を増大させることができるように、フィードバック制御メカニズムを使用してコントローラ20により実行し得る。コントローラ20は、フィードバック制御の入力を提供するために、様々なセンサ又は感知属性を使用し得る。これらの属性は、試料材料の温度の感知；音ビーム強度；圧力、温度、塩分濃度及び極性を含む結合媒質の属性；試料材料位置；導電性、インピーダンス、インダクタンス、及び／又はこれらの属性の磁気均等物、試料材料の光学又は視覚的属性を含むことができる。通常、可視範囲、IR範囲、及びUV範囲内の、センサ21により検出し得るこれらの光学属性は、外観の色、放射性、吸収性、蛍光性、熒光性、散乱、粒子サイズ、レーザ／ドップラー流体及び粒子速度、並び

50

に有効粘度を含み得る。試料の完全性又は粉碎は、センサ 21 からの光学信号のパターン解析を用いて感知することができる。粒子サイズ、溶解レベル、物理的均一性、及び粒子の形態はすべて、流体を完全に独立してサンプリングして、フィードバック信号を提供するか、又は光学窓等の測定連結点を介して集束音響システムに直接統合される機器を使用して測定することができる。任意の感知属性又はそれらの組み合わせは、制御システムへの入力として機能することができる。フィードバックを使用して、システムの任意の出力、例えば、ビーム属性、チャンバ 10 内の試料の位置又は流れ、処理持続時間、並びに境界でのエネルギー損失及び反射、拡散、回折、吸収、脱位相、及び離調を介する遷移でのエネルギー損失を制御することができる。

【0058】

本発明の特定の実施形態によれば、処理システム 1 のいくつかの態様は、再現性、均一性、及び精密制御が望まれる、超音波エネルギーを生体内用途で使用する特定の処理の再現性及び / 又は有効性を強化し得る。これらの態様は、フィードバックの使用、超音波エネルギーの精密な集束、音響波形の監視及び調整（周波数、振幅、デューティサイクル、及びバースト当たりのサイクル数を含む）、試料材料が均一に処理されるような超音波エネルギーに対するチャンバ 10 の位置決め、処理ステップ中の超音波エネルギーの焦点に対する試料の移動又は流れの制御、並びに / 或いは超音波エネルギーパラメータによる、又は水浴等の温度制御装置の使用を通しての処理中の試料の温度制御を含む。処理プロトコルは、上記変数の 1 つ又は組み合わせを使用して、望ましくない熱の影響を最小化しながら、例えば、剪断、抽出、透過化、粉碎、攪拌、又は他のプロセスステップを最大化するように最適化することができる。

10

20

【0059】

本発明の一実施形態では、高強度超音波エネルギーはチャンバ 10 に集束し、1 つ又は複数のプロセス変数に関する「リアルタイム」フィードバックを使用して、プロセスを制御する。別の実施形態では、プロセスは自動化され、任意選択的にセグメント化された、処理すべき材料の連続フローストリーム等の高スループットシステムで使用される。

【0060】

特定の実施形態では、処理システムは、電気又は光学エネルギー入力により駆動される場合、音響エネルギーを生成する高強度トランスデューサと、任意波形生成器、RF 増幅器、及び超音波エネルギーの時間、強度、及びデューティサイクル等のパラメータを制御するマッチング回路等のトランスデューサの励起を制御する装置又はシステムと、能動的又は受動的に材料をプロセスゾーン内外に移送して、自動化及び監視からのフィードバックの実施を可能にするシステム又は方法と、温度を制御する装置と、1 つ又は複数の反応チャンバ 10 と、例えば、光学シグネチャ、放射シグネチャ、及び / 又は音響シグネチャを検出するセンサと、を含むことができる。フィードバック信号も、粒子サイズ、溶解性、及びフォームファクタ等の外部又は統合測定方法により提供される信号からのものであってもよい。

30

【0061】

本発明の追加の態様は、材料を音響処理する材料流回路装置に関する。例えば、いくつかの実施形態では、試料材料は、直接ポンピング方法又は受動的重力駆動方法等の受動的又は能動的な手段を通して 1 つ又は複数のチャンバ 10 に / チャンバ 10 から移送することができる。

40

【0062】

図 7 に概略的に示される例示的な実施形態では、音響処理システム 1 は、リザーバ 30 に流体結合され、チャンバ 10 で処理すべき材料を保持する 1 つ又は複数の処理チャンバ 10 を含み得る。この例示的な実施形態では、チャンバ 10 の入口 13 は供給管 31 に流体結合され、チャンバ 10 の出口 14 は戻り管 32 に流体結合される。上述したように、供給及び戻り管 31、32 は、蠕動ポンプ若しくは他の装置との相互作用に適する可撓性チューブを含み得、且つ使い捨て装置若しくは一部が使い捨てで一部が再使用可能な装置の一部としてチャンバ 10 に含まれ得る。したがって、リザーバ 30 内の材料は、材料

50

がチャンバ10内で音響エネルギーにより適宜処理されるように、任意の適した流量、圧力、時間、又は他のパラメータでチャンバ10を通って循環し得る。材料の流れは、重力、音響ストリーミング（例えば、チャンバ10内で）により、ポンプ33（注射器ポンプ、蠕動ポンプ、歯車ポンプ等）により、又は他の原動力により生じさせ得る。いくつかの実施形態では、加圧ガス、ポンプ、又は所望の位置に所望の圧力を生成する他の構成要素の適用により、圧力をチャンバ10内（及び／又はリザーバ30内）で維持し得る。上述したように、チャンバ10内及び／又は他の場所での材料の加圧は、キャビテーションの低減に役立ち、反応速度を増大させ、且つ／又は他の所望の影響を有し得る。

【0063】

本発明の一態様では、リザーバ30は、混合ブレード、攪拌器、ホモジナイザー、又はリザーバ30内の材料の機械的混合、剪断、他の様式での移動を行い得る他の装置等の攪拌器34を含み得る。材料の移動は、音響処理前の材料の事前処理、リザーバ内の容積全体を通しての材料構成要素の所望の分布の維持等の所望の影響を有し得る。図7のような構成では、システム1は、処理完了時、材料が所望の属性を有するように、試料材料を音響処理に繰り返し露出させることができる。チャンバ10内の音響処理状況は、プロセス全体を通して一定若しくは略一定であってもよく、又は状況は経時変化し得る。例えば、材料は最初に、砕かれてより小さな粒子になり、最終的にキャリア液内に溶解可能な比較的大きな粒子の物質を含み得る。初期音響処理状況（並びに攪拌機34の動作）は、大きな粒子をより小さな粒子に碎くことに有利であり得る。いくらかの初期処理後、大きな粒子を細かくし得、音響処理状況（及び攪拌器34の動作）を、溶液に小粒子の構成要素を配置する速度及び効率を増大させるように調整し得る。処理状況への調整は、感知される材料属性（粒子サイズ、密度等）、経過時間、ユーザ入力等の任意の適した基準に基づいて行い得る。システム1は任意選択的に、材料の処理が完了すると判断される場合（ここでも、この判断は、検出される材料属性、経過時間等に基づいて行い得る）、材料を受け取る第2のリザーバ35を含み得る。この実施形態では、戻り管32は、コントローラ20が所望に応じて材料を第2のリザーバ35に向けられるようにする三方向弁36（又は他の適した装置）を含む。当然、他の流れ制御装置を使用してもよく、第2のリザーバ35への材料流の制御は、経過処理時間、検出される粒子サイズ若しくは密度、材料の色若しくは他の光学属性、又は試料材料の他の特徴等の感知されたパラメータに基づき得る。

【0064】

図8は、供給管31を介してチャンバ10に流体結合される第1のリザーバ30及び戻り管32を介してチャンバ10に流体結合される第2のリザーバ35を含む音響処理システム1の別の例示的な実施形態を示す。この実施形態では、第1のリザーバ30内の材料は、音響処理のためにチャンバ10を通って流れ、その後、第2のリザーバ35内に置くことができる。続く音響処理が望まれる場合、材料を再び、二次処理後に逆方向に第1のリザーバ30内へチャンバ10に通して流すことができる。材料の流れは、ポンプ33、チャンバ10内の音響ストリーミングにより、重力により（例えば、一方のリザーバよりも他方のリザーバ内で材料の高さを高く確立して、サイフォンにより流れを生じさせる）、又は他等の任意の適した方法で生じさせ得る。チャンバ10及び／又は管31、32は、1つ又は複数の窓、センサ、又は試料材料の属性検出に適する他の構成要素を含み得る。これらの検出される特徴を使用して、流量、圧力、音響処理特徴等のシステム1の様々なパラメータを制御し得る。

【0065】

別の例示的な実施形態では、音響処理システム1は、直列に配置された2つ以上の処理チャンバ10を含み得る。例えば、図9は、2つのチャンバ10が互いに、及びリザーバ30と流通する一実施形態を示す。第1のチャンバ10aを使用して、「事前処理」又は他の第1の処理を試料材料に適用し得、その一方で、第2のチャンバ10bは、「仕上げ」又は他の第2の処理を材料に適用する。各チャンバ10において独立して音響エネルギー及び他の処理パラメータを設定し、制御して、全体処理目標を最適化し得る。例えば、試料材料をまず、第1のチャンバ10aの「荒削り」段階に通して、試料材料内の大きな

10

20

30

40

50

塊／凝集を破碎し（例えば、処理状況が試料の一般的な高レベル混合及び均質化を提供する）、それから、所望の材料の抽出、材料への構成要素の溶解化等による材料の最終的な属性を改良する追加の音響処理のために次の段階（例えば、「仕上げ」段階）に材料を通す。所望の出力を達成するために、図9のように、必要に応じた数の段階、すなわち、チャンバ10をシステム1で使用し得る。

【0066】

本発明の態様は、上述した様々なシステム1を使用して材料を音響処理する方法にも関する。例えば、本発明による一方法は、図7と同様のシステムを使用して材料を処理することを含み、材料はリザーバ内の攪拌器により攪拌され、リザーバからチャンバ10に流れ、チャンバ10の内部容積内の集束音響エネルギーに露出され（集束ゾーンでの音響エネルギーは、本明細書に記載される属性を有する）、材料は再びリザーバに戻して流れられる。任意選択的に、材料の処理段階は、例えば、材料がチャンバ10内又は戻り管内にある間に検出し得、材料が適宜処理される場合、材料を他のリザーバに流し得る。1ガロン（4.5461）、10ガロン（45.4611）、100ガロン（454.611）、1000ガロン（4546.11）以上の材料等の比較的大量の材料をリザーバに保持し、連続して1つ又は複数のチャンバ10を通して循環するように流し得る。したがって、処理方法は、1時間以上にわたり連続して実行し得、音響エネルギー源は、200ワット以上に等しい電力出力で連続動作する。

10

【0067】

本発明による別 の方法は、図8のようなシステム又は同様のシステムを使用して材料を処理することに関する。例えば、材料を第1の方向でチャンバ10に流し得、チャンバ10の内部容積内の集束音響エネルギーに露出され（集束ゾーンでの音響エネルギーは、本明細書に記載される属性を有する）、材料をチャンバ10から流出させる。その後、材料を第1の方向とは逆の第2の方向においてチャンバ10に流し得、材料はここでも音響処理され、チャンバ10から第2の方向で流出する。流れは、1つ又は複数のポンプ、音響ストリーミング、重力、及び／又は他の原動力により生じさせ得る。音響処理は、連続して、音響エネルギー源2が200ワット以上の電力出力で動作する状態で、長時間期間（1時間を超える）にわたり実行することもできる。本発明による他の方法と同様に、様々な態様は、音響窓を含むチャンバ、熱交換器特徴を含むチャンバ等、一緒に組み合わせ得る。

20

30

【0068】

本発明による別 の方法は、図9のようなシステム又は同様のシステムを使用して材料を処理することに関する。例えば、材料を第1のチャンバ10に流し得、チャンバ10の内部容積内の集束音響エネルギーに露出され（集束ゾーンでの音響エネルギーは、本明細書に記載される属性を有する）、材料をチャンバ10から第2のチャンバ10に流し、第2のチャンバ10において、材料は再び音響処理される。材料の直列処理は、3つ以上のチャンバを用いて繰り返し得、処理状況は、異なるチャンバ10において同じであってもよく、又は異なってもよい。音響処理は、連続して、音響エネルギー源2が200ワット以上の電力出力で動作する状態で、長時間期間（1時間を超える）にわたり実行することができる。本発明による他の方法と同様に、様々な態様は、音響窓を含むチャンバ、熱交換器特徴を含むチャンバ等、一緒に組み合わせ得る。

40

【0069】

図10は、処理装置40の一実施形態の様々な部分の分解斜視図を示す。チャンバ本体42の下部は、チャンバの内部容積43を画定する内面を有する壁を含む。この実施形態では、内部容積43は、実質的に平坦な上部領域を有するとともに、深さよりも大きな幅を有する円柱形である。本体42の最下面には任意選択的に、ガスケット44が配置され、ガスケット44は、適切な厚さ（例えば、0.001インチ（0.0254mm）～0.1インチ（2.54mm）、0.010インチ（0.254mm）等）を有し得るとともに、任意の適した材料を含み得る。例えば、ガスケットはシリコーン、弾性材料、又は完全に封止された試料材料が内部容積43から漏出しないように適した封止機能を提供す

50

る別の材料を含み得る。ガスケット44は開口部を含み得、それにより、音響エネルギーの内部容積43への流入を邪魔しない。上述したように、窓11は、試料を内部容積43内に封入し得るとともに、周波数100kHz～100MHzを有する音響エネルギーを適宜伝達するか、又は音響的に透過し得るガスケット44上に位置決めし得る。窓11は、窓枠46及び固定具48によりチャンバ本体42に適宜固定し得る。

【0070】

本開示による処理チャンバは、図10に示される特徴に限定されない。例えば、ガスケット44、窓枠46、及び固定具48は、窓11を内部容積43に隣接して適宜位置決めし得る適切な様式の一例を示すことのみが意図される。他の実施形態では、圧着キャップ（例えば、アルミニウム等の可鍛性材料で作られる）を使用して、窓11を内部容積43に隣接して本体42に固定する。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、適切なチャンバを有する処理装置は、1回使用の消耗品装置として製造される。そのような構成では、試料材料はチャンバの内部容積に配置され、音響エネルギーの透過に適切な窓が、チャンバの内部容積内に試料材料を封入するように位置決めされ、音響源を使用して、試料を音響処理する。所望量の処理後、窓を取り外し得、試料材料が収集される。試料材料の収集後、処理チャンバを破棄し得る。あるいは、場合によっては、処理チャンバは多数回使用装置として提供し得る。すなわち、試料材料が処理されると、適切な処理（例えば、清掃、滅菌、修理調整、入れ替え）後、チャンバを再使用し得る。

20

【0072】

図11及び図12は、円筒形チャンバ50、60の異なる実施形態の断面概略を示し、各チャンバ50、60は、図10に示されるような処理装置の実施形態に適宜組み込み得る。本開示の実施形態に必須ではないが、円筒形チャンバ50、60は両方とも、実質的に平坦な上面を有する。

【0073】

図11の実施形態では、チャンバ50は異なる材料で形成される上壁52及び側壁54を含むが、いくつかの実施形態では、上壁及び側壁52、54は、図12に示されるものと同様に、同じ材料で形成し得る。チャンバ50の内面は平滑であるものとして示されるが、壁52、54は、本明細書に記載される実施形態により、任意の適した構成の構造要素を組み込み得ることを理解することができる。窓56を側壁54の下面に固定し、内部容積58を画定するとともに、チャンバ内に保持される試料への最終封止を提供する。窓は、接着剤ボンド又は圧着キャップの接着等を通して、任意の適する方法により側壁54の下面に固定し得る。内部容積58は、二次集束ゾーンを形成する音響反射に適切な幾何学的形状を提供し得る深さD及び幅Wを有する。

30

【0074】

図12の実施形態は、本体62を有するチャンバ60を含み、本体62は、単一材料として一体形成されるチャンバの上壁及び側壁の両方を含む。窓66は、内部容積68を画定するように、本体62の下面に位置決めされ、内部容積68も、二次集束ゾーンを形成する音響反射に特定の幾何学的形状を提供し得る深さD及び幅Wを有する。示されるように、窓66は、窓の周囲に圧着して、適宜取り付けを提供するようなキャップ64（例えば、可鍛性アルミニウム圧着キャップ）を用いて、本体62に固定し得る。

40

【0075】

チャンバの内部容積の特定の寸法は、音響処理の効率等の特定の結果を強化する二次集束ゾーンを生成するように設計し得る。例えば、チャンバの内部容積は、約11mmの幅（例えば、直径）W及び約3mmの深さを有し、約300μLの容積を生成し得る。チャンバの内部容積は、約10mmの幅W及び約6mmの深さを有し、約500μLの容積も生成し得る。動作して、周波数約0.5MHzを有する集束音響エネルギーを用いて試料を処理する場合、場合によっては、300μLチャンバが、500μLチャンバを使用して生成される処理効率よりも高い処理効率を生成し得る。例えば、300μLチャンバ内

50

での試料の処理は、略同様の結果を達成するために同様の条件で、 $500\mu\text{L}$ チャンバ内での試料の処理よりも必要電力を低くし得る。

【0076】

本発明者等は、集束音響処理の実験的性質並びに特定の幾何学的形状を有し、且つ／又は構造要素を組み込んだチャンバが使用される場合、例えば、同調、共鳴、集束ゾーン配置等の様々な効果により、そのような処理の効果を強化可能なことを認識し理解する。場合によっては、特定の様式の形状のチャンバは、チャンバ内に保持された試料が適した周波数範囲を有する集束音響エネルギーに露出される場合、共鳴状態の到達をもたらし得る。チャンバの内部容積内で音響エネルギーの共振に達する場合、音響処理効果を大幅に強化し得る（例えば、より効率的であり得る）。

10

【0077】

音響反射チャンバを使用して、集束音響エネルギーを用いて試料を処理する様々な実施形態は、驚くべき結果を生み出すことが分かっており、音響処理は、非反射性チャンバが使用される従来の構成よりも有効且つ／又は効率的である。例えば、一連の粒子微粉化実験では、図11及び図12に示されるようなチャンバを使用する集束音響処理は、従来の試験管を使用して観測されるものよりもはるかに低い平均粒子サイズ及び密な分布の多分散性インデックスを有するナノ懸濁液を生成する。そのような観測は、特定の特徴（例えば、構造幾何学的形状、反射性、材料属性、又は他の特徴）を有するチャンバが、試料材料の集束音響処理での使用に有利であり得る予期しない効果を示す。したがって、好みしい処理状況が、チャンバ内の1つ又は複数の二次集束ゾーンの形成及び／又はトランスデューサに向かって移動する音響エネルギー量の制限により生じ得る。

20

【0078】

図13は、本体72と、内部容積76を画定する壁を有するチャンバ74と、を有する音響処理装置70の一実施形態の斜視切り欠きを示す。この実施形態では、本体72は、チャンバ74の内壁に音響反射面を提供するステンレス鋼で構成される。チャンバ74は、概して円筒形を有するとともに、チャンバの内側且つ上壁に沿って一体的に配置されるいくつかの構造要素78を有する。図13は、チャンバに対するトランスデューサ2の位置及びトランスデューサにより生成される音響エネルギー（破線矢印で与えられる）も概略的に示す。そのような構成は、内部容積76内で音響エネルギーを反射して、1つ又は複数の二次集束ゾーンを試料材料内に生成するとともに、音響エネルギーの大部分を内部容積76内に留めることに役立ち得る。反射された音響エネルギーは、トランスデューサから離れる方向に付勢しながら、試料材料をさらに処理するための二次集束ゾーンを生成するように方向付け得る。

30

【0079】

したがって、トランスデューサへの音響反射はトランスデューサへのダメージを生じさせるおそれがあり、又はトランスデューサの遮断（例えば、電子保護回路により始動する）を生じさせるおそれがあるため、反射音響エネルギーの極わずかな量が、トランスデューサに向かって移動する。そのような場合、トランスデューサに反射されるいかなる音響エネルギーも、トランスデューサへのダメージ又はトランスデューサの遮断を生じさせるには不十分である。内壁の表面は音響反射性を有する（例えば、音響反射性材料を含む内壁又は音響反射性を有する界面により）が、構造要素は、内壁の表面のごく近傍内に反射音響エネルギーを維持するように機能し、それにより、内部容積76外部への音響エネルギーの伝達を制限し得る。

40

【0080】

図13に示される構造要素は、チャンバの側壁に沿って延び、チャンバの上壁に沿って同心円でも配置されるギザギザ縁部の山及び谷を含む溝を含む。しかし、チャンバの構造要素は任意の適した様式で整形又は構成し得る。例えば、構造要素は、チャンバの側壁及び上壁に沿って格子状又は碁盤目状に配置される突起及び／又は窪みを含み得る。チャンバの内壁に沿って配置される構造要素は、段階構成を含み得、ピラミッド形又は円錐形のチャンバを生成する。構造要素は、例えば、四面体形、アーチ形、並びに他の規則的及び

50

不規則的構成を含む他の方法で提供してもよい。図13のチャンバは、窓又は他の同様の構成と共に示されないが、窓をチャンバ70の下端部にフランジ71に当接して位置決めする（例えば、接着剤ボンド、圧着キャップ等を使用して）等により、窓をチャンバ70の下部開口部に提供してもよい。

【0081】

図14は、本体82と、内部容積86を画定する壁を有するチャンバ84と、を有する音響処理装置80の一実施形態を示す。この実施形態では、本体82は、内壁が音響反射性を有し、チャンバ84がドーム形であり、概して平滑な表面88を有するように、ステンレス鋼で構成される。チャンバに対するトランスデューサ2の位置及びトランスデューサにより生成される音響エネルギー（破線矢印で与えられる）も概略的に示される。この構成は、試料材料内に1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成するように反射する内壁表面に達する集束音響エネルギーを内部容積86内に生成し得る。反射された音響エネルギーは大方、チャンバの内部容積86内に保持し得、音響エネルギーの極わずかな量が、もしあれば、トランスデューサに向かって伝達する。場合によっては、反射された音響エネルギーは、トランスデューサから概して離れるよう向けて得る。上述したものと同様に、トランスデューサ内に反射されるいかなる音響エネルギーも、トランスデューサへのダメージを生じさせるか、又はトランスデューサを遮断させるには不十分である。

10

【0082】

特に図2～図6に関連してさらに上述したように、ドーム形チャンバは、任意の適する構成に従った形状を有し得、例えば、チャンバは実質的に円錐形又は円筒形であり得る。いくつかの実施形態では、ジグザグ又は平滑な縁部を有する溝、突起、及び窪み等の構造要素もチャンバの内壁に沿って提供して、1つ又は複数の二次集束ゾーンを形成し得る。図13に関して上述したものと同様に、例えば、窓をチャンバ70の下端部にフランジ81に当接して適宜配置することにより、窓をチャンバ80の下部開口部に提供し得る。

20

【0083】

図15及び図16は、処理チャンバ10の別の実施形態を示し、音響エネルギー源2により生成される集束音響エネルギーは、チャンバの音響窓11を透過し、試料材料が配置されるチャンバ10の内部容積12に到達する。音響処理システム1は、制御情報を受信し（例えば、1つ又は複数のセンサ、ユーザ入力装置等から）、それに対応して、音響エネルギー源2及び／又は他のシステム構成要素の動作を制御するコントローラ20（例えば、適宜プログラムされた汎用コンピュータ又は他のデータ処理装置）を含み得る。本開示の必須特徴ではないが、試料材料は、入口13を介して内部容積12に提供し得、出口14を介して容積12から取り出される。例えば、適するチャンバは、連続入口又は出口なしの1回使用消耗品として提供し得る。

30

【0084】

チャンバ10の1つ又は複数の壁は、熱伝導機構又は熱交換器として機能し、又は他の様式でそれらに関連付けて、内部容積12で生成されるいかなる熱も散逸させ、且つ／又は内部容積12に伝導されるチャンバ10外部からの熱を受け取る。図15に見るように、チャンバ10は、複数の半径方向フィンの形態の熱交換器25を含み得る。当然、熱交換器25は、電力を使用して、熱をある位置から別の位置に伝導するペルティエ素子、電気抵抗加熱器、熱伝導ロッド、チューブ、又は他の構造、熱をある位置から別の位置に伝導するために使用される位相変更材料等を含むなど、他の方法で形成してもよい。熱交換器25は、空気若しくは他のガス、水若しくは他の液体、又は固体材料等の任意の適する熱結合媒質と共に動作するように構成し得る。例えば、チャンバ10は完全又は部分的に、熱交換器25に熱を伝達するように機能する液体内に浸漬し得る。

40

【0085】

水又は他の外部熱結合媒質と内部容積12との密な熱結合は、音響処理中、内部容積12内の材料の温度制御に役立ち得る。結合媒質4の温度制御は、内部容積12内の温度制御に役立つことができる。例えば、結合媒質4は、冷却装置、加熱器、又は結合媒質4の温度を調整する他の手段を通して再循環することができる。したがって、チャンバ10内

50

の試料材料は、チャンバ10の設計の入念な検討により、結合媒質4の温度に熱的にリンクすることができる。チャンバ10の内壁と試料材料との熱的結合は、高混合、乱流、及び活動／又は内壁の表面においてにより、密にリンクし得、それにより、高対流熱伝導を生み出す。熱は、チャンバ10の1つ又は複数の端部（例えば、窓11及び16における）を通るか、又は容器の側壁を通過することができ、それから、結合媒質4のバルク温度にリンクされる。結合媒質と試料材料温度との相対差及び所望の効果を達成するために試料を標的温度に維持する所望の標的に応じて、熱がいずれかの方向に流れることができることに留意する。チャンバ10の内壁と結合媒質との間での伝導は、壁を通る外面への単純な伝導により達成することができ、又はフィンの使用若しくは流体がポンピングされるジャケット付き容器等の他の熱伝導効果を通して、外面エリアを強化することができる。

10

【0086】

例えば、図16は、ジャケット19がチャンバ10の少なくとも部分の周囲に位置決めされ、熱伝導媒質100が、ジャケット19とチャンバ10の外壁との間の空間内を循環する例示的な構成を示す。さらに、チャンバ10の入口及び／又は出口に熱強化面を使用することにより、入口管及び／又は出口管を結合媒質温度及び／又は熱伝達媒質に結合することもできる。例えば、図16には示されないが、入口13及び／又は出口14は、ジャケット19とチャンバ10との間の空間を通り、熱伝達媒質100に対して熱を伝導し得る。あるいは、入口媒質管及び／又は出口媒質管は、熱を音響結合媒質4に対して伝導することができる熱交換器特徴を含み得る。

20

【0087】

一実施形態では、チャンバは、結合媒質と熱を交換するように構成される熱交換器を外面に含み得る。例えば、熱交換器は、複数の半径方向フィン、ロッド、溝、キャビティ、又はチャンバの内部容積に対する熱伝導に役立つ他の特徴を含み得る。少なくとも部分的に熱交換器により、いくつかの構成では、熱を内部容積に伝導し得、その一方で、他の構成では、熱を内部容積から伝導し得る。結合媒質の温度は、音響結合媒質であれ、それとも他の熱結合媒質であれ、所望の熱伝導を達成するように制御し得る。所望であれば、電気抵抗加熱器又は他の熱生成器をチャンバに提供して、追加の熱源を提供し得る。別の実施形態では、熱交換器は、チャンバの少なくとも一部に関連付けられて、加熱／冷却流体をチャンバの壁に送る加熱又は冷却ジャケットを含み得る。ジャケットにより、熱結合媒質をチャンバに接触させることができ、その間、熱結合媒質を音響結合媒質から離間した状態も保つ。この構成は、例えば、特定の種類の材料（水等）が音響結合に最良に使用され、その一方で、異なる材料（不凍溶液等）が熱結合に最良に使用される場合に有用であり得る。

30

【0088】

温度、キャビテーション、粒子サイズ、溶解性、及び圧力の管理及び制御
試料の視覚的監視

光学又はビデオ検出及び解析を利用して、試料の処理を最適化することができる。例えば、生物組織の懸濁液中、処理による粒子の縮小及び／又は溶液への高分子の遊離により、処理中に混合物の粘度が増大し得る。処理中の試料のビデオ解析により、処理プロトコルにより生じる混合の自動査定が可能である。プロトコルは、処理中、この査定の結果としてより大きな混合を促進するように変更し得る。ビデオデータは、処理プロセスを制御しているコンピュータ制御システム（すなわち、コントローラ20の部分）により取得され解析し得る。試料の処理を監視するために、チャンバ10内であれ、それともチャンバ10の上流若しくは下流の流路内であれ、スペクトル励起、吸収、蛍光性、放射性、及びスペクトル解析等の他の光学測定を使用することもできる。例えば、レーザビームを位置合わせに使用し、現在の試料位置を示すことができる。特定の実施形態では、視覚的又は光学的検出は、反応チャンバの窓を通して実行することができる。この窓は、容器側に一体化される視覚的窓であるチャンバ10の上部又は下部の窓でき、又は移送チューブ若しくは試料リザーバに一体化された窓であることができる。

40

【0089】

50

温度制御

特定の用途では、処理中の試料の温度を処理中に管理し制御する必要がある。例えば、多くの生物学的試料は、処理中、摂氏4度を超えて加熱されるべきではない。他の用途では、処理中、試料を特定の高温に維持する必要がある。超音波処理プロトコルは、いくつかの方法で試料温度に影響する：試料は、音響エネルギーを吸収して熱に変換する；試料処理チャンバが、音響エネルギーを吸収して熱に変換し、次にその熱は試料を加熱し得る；並びに音響ストリーミングが試料処理チャンバ及び結合媒質内に生じ、対流熱伝導を試料処理チャンバと結合媒質との間に強制的に生じさせる。

【0090】

音響波又はパルスを使用して、処理チャンバ内の溶液の温度を調整することができる。
低電力では、音響エネルギーは、際立った加熱なしで低速攪拌を生成する。エネルギーは吸収されて、攪拌を誘導するが、熱は処理チャンバの側面を通して高速に損失し得、結果として、試料内の平衡温度増大は極わずかである。エネルギーが高くなると、より多くのエネルギーが吸収され、温度は上昇する。単位エネルギー入力当たりの上昇の程度は、試料又は処理チャンバによる熱吸収の程度並びに処理チャンバから周囲（例えば、結合媒質）への熱伝導率を含むいくつかの特徴により影響を受け、且つ／又は制御することができる。さらに、処理プロトコルは、所望の効果が得られる高電力処理間隔と、音響ストリーミング及び対流が、大きな熱生成なしで達成される低電力混合間隔とを交互にし得る。この対流を使用して、効率的な熱交換又は冷却を促進し得る。

【0091】

試料温度は、処理手順中、所与の温度範囲内に留まる必要があり得る。温度は、例えば、赤外線センサにより遠隔から監視することができる。サーモカプラ等の温度プローブは、音ビームがサーモカプラと相互作用し、プローブの近傍で人工的に高い温度を生成するため、すべての用途に特によく適するわけではない。温度は、音響波形を制御する同じコントローラ20により監視することができる。制御は、試料の測定される実際の温度と、試料の標的温度との差である誤差信号に応答し得る。制御アルゴリズムは、台所のコンロ等のヒステリティックバングバングコントローラ等であることができ、制御システムの出力として、実際の温度が第1の標的温度を超える場合、音響エネルギーはオフになり、実際の温度が、第1の標的温度よりも低い第2の標的温度よりも下がる場合、オンになる。より複雑なコントローラを実施することもできる。例えば、単に音響信号をオンオフするのではなく、例えば、振幅又はデューティサイクルを変更することにより、誤差信号に比例して音響信号を連続して変調して、より細かい温度調整を提供し得る。

【0092】

複数試料フォーマットへのバングバング制御アルゴリズムの適用において、最大温度値を超え、音エネルギーが、特定の試料に対してオフになると、試料が選択される温度未満に冷却されるまで待ってから、音エネルギーを再びオンにすることに対する代替は、次の試料に移るか、又は処理チャンバへの新しい試料材料の流量を増大することである。別の代替は、事前定義された「冷却」波形に切り替わることであり、この波形は、大きな熱を特定の試料に加えることなく対流を促進し、このサイクルをチャンバへの新しい試料材料の導入と同期させていることである。

【0093】

キャビテーション制御

いくつかの用途では、キャビテーションを生じさせずに、可能な限り大きなエネルギーを用いて試料を処理することが好ましいことがある。この結果は、キャビテーションを抑制することにより達成することができる。キャビテーションは、「超過圧力」として知られることが多い、周囲よりも高く、音響波の希薄フェーズ中に負圧が発生しないポイントまで処理チャンバを加圧することにより抑制することができる。このキャビテーションの抑制は、所望の効果が、生細胞を維持しながら、細胞膜を開くことである細胞形質転換等の用途において有利である。他の用途では、キャビテーションの増強が望ましいことがある。これらの用途では、「負」超過圧力又は真空を集束ゾーンの領域に印加することがで

10

20

30

40

50

きる。

【 0 0 9 4 】

試料内のキャビテーションの制御は、音響処理プロセス中でも重要であり得る。状況によつては、生物化学プロセスを強化するために、小量のキャビテーションの存在が望ましいことがあり得るが、多数のキャビテーション気泡が存在する場合、キャビテーション気泡は、音が標的に到達する前に音を散乱させ、事実上、試料を遮蔽するおそれがある。

【 0 0 9 5 】

キャビテーションは、音響方法及び光学方法を含む様々な方法により検出することができる。音響検出の一例は、キャビテーション気泡からの音響放射を検出する外部トランスデューサを含む受動キャビテーション検出器（ P C D ）である。（ すなわち、 P C D はチャンバ 1 0 の外部にあり得、例えば、 P C D は結合媒質 4 内に配置し得る ）。 P C D からの信号は、例えば、ピーク検出器を使用し、その後にローパスフィルタを使用してフィルタリングすることができ、次に、キャビテーション活動の測定値として制御コンピュータ（ コントローラ 2 0 の部分 ）に入力される。音響信号は、キャビテーション活動を所望のレベルに維持するように、温度制御の例において説明された方法と同様にして調整することができる。

10

【 0 0 9 6 】

超過圧力：チャンバ 1 0 内の圧力増大は、キャビテーションを制御する一技法である。超過圧力は、キャビテーション核を除去する傾向を有し、キャビテーション生成に必要とされるエネルギーレベルを増大させる。流体内の塵は、超過圧力により強い影響を受けるため、遊離液体内のキャビテーションは多くの場合、 1 気圧の超過圧力の追加であつてさえも劇的に低減する。チャンバ 1 0 の壁上の核形成場は、超過圧力に対してより大きな耐性を有する傾向があるが、キャビテーションはこれらの場所に制限される傾向があり、遊離流体中に自由に浮動するいかなる気泡も素早く溶解する。システムの周囲圧力を増大させることにより、気泡核の形成及び潰れに必要な圧力が増大し、したがつて、キャビテーション気泡の潰れにより付与される力が増大する。この関係はおおよそ線形である - すなわち、システムの周囲圧力を 2 倍にすると、結果として気泡が潰れる力が 2 倍になる。より高い全体圧力に適合する入念なシステム設計により、これを何倍にも拡大することができる。超過圧力は、処理チャンバ、処理チャンバアレイ、処理結合媒質及び容器、又は全体システムに適用して、集束ゾーンの領域内の大気圧よりも高い圧力を達成し得る。

20

【 0 0 9 7 】

脱ガス：材料流体のガス含有量を低減することは、ここでもキャビテーション核を低減し、キャビテーションの開始をより難しくすることにより、キャビテーションを低減する傾向を有する。キャビテーション又はキャビテーションの影響を制御する別の方法は、試料流体中に溶解するガスを制御することである。例えば、キャビテーションが与える機械的ダメージは、アルゴンガスで飽和した流体よりも、ヘリウムガスで飽和した流体でのほうが小さい。

30

【 0 0 9 8 】

キャビテーションの監視

様々な方法を利用して、キャビテーションを検出し得る。例えば、音響放射、光学散乱、高速写真撮影、機械的ダメージ、及び音響化学を使用することができる。温度の監視に関して上述したように、システムはキャビテーション検出からの情報を使用して、情報に応答して、音響エネルギーへの試料の露出を選択的に制御する出力を生成することができる。キャビテーションを監視するこれらの各方法についてより十分に後述する。

40

【 0 0 9 9 】

音響放射：気泡は超音波の有効散乱体である。気泡の脈動モードは単極ソースと呼ばれ、有効音響源である。小さく、概して線形の振動の場合、気泡は単に入射音響パルスを散乱させる。しかし、応答がより非線形になるにつれて、より高い高調波での信号の放射も開始する。より激しく駆動される場合、気泡は副高調波も同様に生成し始める。最終的に、応答が周期的又は無秩序になると、散乱場は白色雑音に向かう傾向がある。慣性潰れが

50

生じる状況では、音響圧力短パルスが放射される。音響トランスデューサは、これらの放射を検出するように構成することができる。放射の開始と細胞の破碎との間には検出可能な相関がある。

【0100】

光学散乱：気泡は光も散乱させる。気泡が存在する場合、光が散乱する。光は通常、キャビテーションをリアルタイムで検出可能なように、ひいてはキャビテーションを電子システム及びコンピュータシステムにより制御可能なように、光ファイバ光源を使用してシステムに導入することができる。

【0101】

高速写真撮影：気泡は写真撮影することができる。気泡は音響の時間枠で反応するため、この方法は通常、高速カメラ及び高強度照明を必要とする。研究中の試料への良好な光学アクセスも必要とされる。この方法は、詳細で正確なデータを与えることができるとともに、本発明によりシステムを設計する際の一候補であり得る。はるかに低い頻度で撮影するストロボシステムは多くの場合、高速写真撮影よりも安価で容易に同様の質的性能を与えることができる。

10

【0102】

機械的ダメージ：キャビテーションは、機械的システムにダメージを生み出すことが知られている。金属フォイルの穴形成が特に一般的な影響であり、検出方法である。フォイルの穴あけに必要なキャビテーションと、細胞を破碎するために必要なキャビテーションとの間には相関がある。

20

【0103】

音響化学：いくつかの化学物質が、キャビテーションに応答して生成されることが分かれている。これらの化学物質の収率は、キャビテーション活動の測定値として使用することができる。一般的な技法は、キャビテーションに露出される場合に光を生成する、ルミノール等の化学物質からの光生成を監視することである。音響化学的収率は通常、細胞実験中に行うことができないが、同一条件下で独立して行うことができ、それにより、較正基準を提供することができる。

30

【0104】

処理の材料

A．生物学的材料

多くの生物学的材料を本発明により処理することができる。例えば、そのような処理の材料は、限定ではなく、根の先端、分裂組織、及びカルス等の生長中の植物組織、骨、酵母及び固い細胞壁を有する他の微生物、バクテリア細胞及び／又は寒天プレート若しくは培養基上の培養物、幹細胞若しくは血液細胞、ハイブリドーマ及び不死化細胞株からの他の細胞、並びに胚を含む。さらに、血清及びタンパク質準備等の他の生物学的材料を、滅菌を含め、本発明のプロセスを用いて処理することができる。

30

【0105】

B．結合材料

本発明による処理を用いて、多くの結合反応を強化することができる。結合反応は、ハイブリダイゼーション又は他の非共有結合により、2つ以上の分子、例えば、2つの核酸分子を一緒に結合することを含む。結合反応は、例えば、特定の染色反応等の結合を検出する検定において、一方のヌクレオチド分子がプライマーであり、他方が複製すべき基質分子であるポリメラーゼ連鎖反応等の反応において、又は免疫学的検定等の抗体及び抗体が結合する分子を含む結合相互作用において見られる。反応は、基質及びリガンドの結合を含むこともできる。例えば、エピトープ、リガンド、及び他の分子の精製技法又は分離技法に使用するために、抗体又は受容体等の基質を支持面上で固定することができる。

40

【0106】

C．化学材料及び無機材料

有機及び無機材料を、本発明の方法による被制御音響パルスを用いて処理することができる。音波パルスを使用して、特にフィードバック制御体制下又は複数試料アレイにおい

50

て、固体試料を取り替え得る。生物学的試料と同様に、アレイ内の個々の有機及び無機試料は、研究室環境から実質的に分離して処理することができる。物理的完全性を変更することの他に、材料は、液体及びガス等の流体溶媒中に溶解するか、又は溶媒を用いて抽出することができる。例えば、溶媒へのポリマー溶解は、攪拌なしでは非常に低速であることがあるが、現在の方法を用いて複数の試料を攪拌することは難しく、試料間の二次汚染の危険性が生じる。しかし、本発明の装置及び方法を用いて、試料間での二次汚染がない状態での複数の試料の攪拌を達成することができる。

【0107】

処理用途

A. 細胞到達可能性の変更

超音波処理機は、約20kHzの周波数を使用して細胞を破碎することができる。一般に、超音波が細胞に影響することができる2つの方法、すなわち、音波と試料内の小さな気泡との相互作用である、加熱による方法及びキャビテーションによる方法があると考えられる。加熱は主に、媒質又は容器による音波エネルギーの吸収により生じる。希釈水溶液系では、主な加熱原因は容器による吸収である。加熱は、本明細書に記載のように、いくつかの処理用途では望ましくない。圧縮に関連する加熱及び音波の希薄化に関連する冷却は、高強度音の場合であっても比較的小さい。

【0108】

本発明の態様によれば、媒質内の被制御音波パルスを使用して、生物学的材料を含む試料を処理する。パルスは、植物細胞壁等の生物学的材料内の支持基質又は骨若しくはコラーゲン等の細胞外基質と優先的に相互作用し、それにより、そのような基質のバリア機能を低減又は除去し、細胞外構成要素を細胞内に挿入するのに役立つように特に適合することができる。この用途では、細胞の変更は最小であり、細胞の生存性が保たれる。これらのパルスは、衝撃波又は音波により生成することができる。波は、試料外部から生成することができ、又は機械的装置の適用を介して試料内で直接生成することができる。熱の影響が極わずかである実験では、通常、キャビテーションが存在しない限り、溶解はない。他の音波エネルギーモードは、基質の破碎とは異なる効果を有することができ、事前処理を用いて、破碎音波エネルギーを用いて、又はそれらの音波エネルギーモードだけで使用することができる。例えば、基質を破碎する条件は、細胞膜を透過化する条件と異なることができる。

【0109】

キャビテーションが細胞に影響し得る多くの可能なメカニズムがあり、どのメカニズムが、もしあれば、優勢であるかについての意見の一一致はない。原理メカニズムは、剪断、マイクロジェット、衝撃波、音響化学、及び他のメカニズムを含むと考えられる。

【0110】

B. 抽出

上述した細胞到達可能性を変更する方法の一変形では、媒質内で被制御パルスを使用して、生物学的材料を含む試料を処理して、生物学的材料の1つ又は複数の断片を抽出することができる。パルスは、植物細胞壁等の支持基質又は骨若しくはコラーゲン等の細胞外基質、或いは生物学的材料内で剛性又は透過性の差を有する材料と優先的に相互作用し、それにより、そのような基質又は材料のバリア機能を低減又は除去するように特に適合される。これらのパルスは、衝撃波又は音波により生成することができる。波は、試料外部で生成することができ、又は機械的装置の適用を介して試料内で直接生成することができる。

【0111】

生物学的試料の支持基質は、基質内に含まれる細胞の1つ又は複数の選択される内部構造を破碎せずに破碎することができる。そのような試料の代表例は、i) 剛性基質が対象の生細胞を含む骨、ii) 弹性接続組織の基質及び「グリコカリックス」又は細胞間基質に埋め込まれた生細胞を含む哺乳類組織試料、並びにiii) 中程度の剛性の他の材料と架橋されることが多いセルロース基質内の細胞を含む、葉等の植物組織である。略あらゆ

10

20

30

40

50

る生細胞はゼラチンの質感であり、破裂又は内部破損なしである程度、変更することができる。それとは対照的に、基質は、細胞の支持及び保護を行うとともに、他の生物学的機能を達成するように設計される。上記3つの例では、骨及び葉の基質は、構造に剛性を提供するように設計されるが、その一方で、大半のコラーゲン材料の支持は強い弾性特徴を有する。したがって、異なるプロトコル、例えば、パルスの振幅、持続時間、数、及び試料の温度を使用して、細胞材料を破損せずに、機械的手段により異なる基質を破碎させ得る。

【0112】

抽出に関して最適化される3つの領域は、処理波形、混合波形、及び位置決め若しくはディザリングである。抽出のために、標的試料に適切な処理パラメータ及び位置決めパラメータを決定する一方法について後述する。

【0113】

まず、固体試料が、処理チャンバ内の比約1:1(重量/容積)の液体容量内に配置される。例えば、0.25mLの材料が、0.5mL処理チャンバ内の0.25g mの葉組織に追加される。単一の試料が、音波装置の集束ゾーン内に配置される。処理プロトコルを使用しない場合、混合波形は、最低振幅、最少サイクル/バースト、及び最低デューティサイクルで試料の「攪拌」を提供するように調整される。混合波形プロトコルが定義された後、破碎処理波形が、混合がなく、ディザリング等の試料の移動がないように、標的試料を集束ゾーンに固定化することにより調整される。圧電トランステューサ等の音波エネルギー源を使用して、試料は、バースト当たり最小数のサイクル、例えば3つのサイクルを受ける。抽出のために、公称500mV設定の振幅がまず使用される。試料の一部は、膜破碎の兆候を求めて、顕微鏡下で処理され検査される。そのような検査は、細胞内小器官を染色する染料に関連して行うことができる。次に、特定の所望の組織破碎レベルが、組織の固定化された部分で達成されるまで、サイクル/バーストの数が増大される。新鮮な試料であり、組織と液体との比が1:1である場合、100万回サイクルの全体処理中、試料容器を覆う薄いポリエチレン膜の上部に向けられる赤外線センサを用いて、試料の温度が監視される。デューティサイクルは、摂氏4度の摂氏+/-2度等の事前定義される範囲内の温度を保つように調整される。上述したように、抽出の異なるフェーズは、直列に配置された異なる処理チャンバ(図9のように)を用いて、又は同じチャンバ(例えば、材料がチャンバ10を通じて振り子のように流れる場合)を用いて実行することができる。異なるチャンバ又は処理条件は、プロセスの各段階で所望の結果を達成するよう調整し得る。

【0114】

C. 細胞への分子の導入又は細胞からの分子の除去

基質を有する試料が、基質内に含まれる相当数の細胞が殺されるか、又は溶解するポイントまでは弱化又は弱毒化されないが、十分に弱化又は弱毒化されると、露出された1つ又は複数の標的細胞は、核酸導入又は形質転換等の技法による外因性分子の挿入を受け入れやすくなる。基質によっては、細胞を基質から分離し、次に、細胞に拡散を導入することが好都合であり得る。他の場合では、特に自動化システムにおいて、既知の技法から適合される解決策及び条件を使用して、処理済み組織試料に対して核酸導入を直接実行することが好みしい。あるいは、処理すべき細胞が基質内に配置されていない状況では、細胞は、基質を事前処理する必要なく、以下のプロセスに従って直接処理することができる。以下の処理は主に、核酸導入に関して説明されるが、本発明の実施形態による方法及び装置は、形質転換又は外因性材料を透過化された細胞膜内に導入する他のプロセスにも等しく適用可能である。

【0115】

細胞の透過性の変更に使用される波形は、特定の用途に応じて改良される。通常、集束ゾーン17における衝撃波は、ピーク正圧、例えば約100MPa及びピーク負圧、例えば約-10MPaを有する高速衝撃波面を特徴とする。この波形は、約5マイクロ秒のオーダで、数マイクロ秒の持続時間のものである。負ピークが約1MPaよりも大きい場合

10

20

30

40

50

、キャビテーション気泡を形成し得る。キャビテーション気泡の形成は、周囲媒質にも依存する。例えば、グリセロールはキャビテーション阻止媒質であり、その一方で、液体の水はキャビテーション促進媒質である。キャビテーション気泡の潰れが、周囲材料に衝突する「マイクロジェット」及び乱流を形成する。

【0116】

音波、すなわち、衝撃閾値未満の強度の音響波は、基質を破碎して、細胞のプラズマ膜に到達可能にし、形質転換を可能にする代替の手段を提供する。そのような音波は、任意の既知のプロセスにより生成することができる。生物学的材料が氷点下温度、例えば約摂氏-5度を受ける場合、水のすべてではないが大半が固相である。しかし、特定の生物組織では、液体である水のミクロドメインはまだ、自然の「不凍分子」又は高塩分濃度領域等のいくつかの理由により残っている。したがって、処理中、試料温度が、音波又は衝撃波に伴って変化する場合、液体である水のミクロドメインは、衝撃波を形成し、キャビテーション気泡の形成及び潰れを含むことができ、結果として、周囲組織に衝突する剪断応力が生じる。実際には、試料温度の漸次的な変更が、周囲材料への衝突に、液体である水の集束ドメインを提供するため、望ましいことがある。波は、直接、圧電パルスとして、又は介在媒質を介して試料に印加することができる。この媒質は水、緩衝剤、分離すべき標的材料の安定化媒質、又は標的の抽出媒質であることができる。介在媒質は固体であってもよく、本質的に固体である材料から形成してもよく、又は凍った溶液であってもよい。

10

【0117】

その時点で、又は任意選択的にそれ以前に、細胞に組み込むべき材料を含む溶液又は懸濁液が試料に添加される。一実施形態では、外因性材料が、露出されたプラズマ膜を有する細胞に関する分野において既知のように、従来の様式で細胞内に組み込まれる。別の実施形態では、音響エネルギーを使用して、プラズマ膜を一時的に透過化して、細胞への外因性材料の導入を容易にする。外因性材料は、音響エネルギーによる基質の弱化中、試料に存在し得る。染料除外又は他の生存性測定により判断されるように、細胞が完全なままである場合であっても、音響エネルギーによる細胞基質の弱化プロセスは一時的に、プラズマ膜を不安定化させ、外因性の高分子又は構造の取り入れを増大させる。組み込み率のさらなる増大が必要な場合、細胞膜が一時的に透過性になるまで、音響エネルギーの強度又は印加時間をわずかに増大させる。例えば、所定の振幅を有する穩やかなパルス又は波を混合物に印加する。この振幅は、基質の破碎に適切な処理の決定に関して上述したステップと同様の実験的に、細胞型のプラズマ膜を一時的に多孔質にする同種の試料に対する別個の実験において容易に決定することができる。一時的な多孔質状態中、外因性材料は細胞内に拡散し、音波パルス又は衝撃パルスが除去されると、材料はそこに捕捉される。

20

【0118】

形質転換又は外因性材料の生細胞への他の組み込みのこれらの方法の主な利点は、これらの方が、拡大、自動化、並びに試料サイズ及び試薬容量の顕著な低減を容易に受け入れ可能であることである。したがって、これらの方法は主に、基質からの細胞の分離を必要としないため、大規模自動化に適合可能である。さらに、これらの方法は、本明細書に記載のような連続流プロセスを受け入れることができる。例えば、音波エネルギー処理は、滅菌と透過化とで異なり得るが、処理すべき試料は、図7に説明される装置と同様の装置を通って流れることができる。

30

【0119】

媒質1m¹当たりの細胞数も、細胞用途において重要な要因であり、音響効率的に使用するために、細胞の濃度は低すぎるべきではなく（生成され利用されるエネルギーが、細胞濃度に依存するため、）、又は高すぎる（粘度が高い）べきではない。さらに、透過化プロセス及び混合プロファイルを用いて、遺伝子形質転換の他の技法を強化し得る。例としては、リン酸カルシウム共沈、電気穿孔法、及び受容体依存プロセスが挙げられる。

40

【0120】

D. 滅菌

50

「滅菌」、「殺菌」、「保存」、「消毒」、「不活性化」、及び「殺す」という用語は、別のことが文脈により要求される場合を除き、本明細書において同義で使用される。「滅菌」、すなわち、すべての微生物を殺することは、特定の動作において、例えば、汚染物がタンパク質又はプリオン等の非生物である場合、「消毒」と同義ではないことがある。これらの用語は通常、特定の有機体及び／又は粒子のあらゆる活性の実質的な消滅又はそのような活性への干渉を意味する。

【0121】

上述した透過化及び抽出の方法は、試料を滅菌するように変更することができる。滅菌の装置及び方法は、特定の容積及び容器内の特定の材料の効率的な滅菌に向けて最適化することができる。滅菌すべき特定の材料に対して、初期条件セットが選択される。そのような条件は、音波パルス生成器の種類の選択、音波エネルギーの強度、関連する場合、音波エネルギーの周波数、及び／又は同様の変数を含むことができる。条件は、滅菌すべき材料の容積、移送モード、及び／又は露出を含むこともできる。次に、初期条件及び準変数(near variant)が試料に適用され、殺された細胞又はウイルスの割合が、標準検定条件により特定される。変更するさらなる変数が選択される。したがって、試験有機体の最大殺ゾーンが見つけられる。最後に、流量、音波露出の長さ、及び／又は音波露出の強度等の他の変数が、特定の材料を滅菌する問題に、技術的解決策及び商業的に有用な解決策の両方を提供するように最適化される。これらの実験的に決定されるいずれの値も、滅菌に使用される装置の制御システムにプログラムして、滅菌を積極的に制御することができ、又は装置は、ユーザが、所定の滅菌モード装置を選択する必要があるだけであるように、事前に決定されたこれらの値を有することができる。

10

20

30

40

【0122】

多くの液体では、適切な滅菌は、バクテリア、菌類、又は他の生細胞の細胞壁を破壊することにより提供される。この結果は、細胞が溶解するまで、溶液への加熱を最小にしながら、細胞の膜を優先的に励起させる周波数及び波長の音を使用することにより達成される。大半の細胞有機体では、膜を開き、中身を外因性流体と混合させることで、有機体を殺す。

【0123】

同様の処理により、ウイルスを溶液に対して開くことができる。ウイルスの場合、裸のDNA又はRNAも感染のおそれがあるため、溶液への内部の核酸の露出は、ウイルスの完全な非活性化に適切ではないことがある。溶液中のヨウ素又は核酸消化酵素等の補助剤を提供して、ウイルスの非活性化を完了することができる。

【0124】

E . 混合、攪拌、及び加熱

粉末及び粒状媒質及びガスを含め、流体試料では、試料混合は従来、ボルテックス若しくは攪拌、又は空気スペースを含む試料の反転及び振動等の他の方法により実行される。ボルテックスは本質的に、容器全体の機械的運動により達成され、その一方で、攪拌は、被駆動装置と流体との機械的接触を含む。攪拌は、様々な装置を用いて、例えば、プロペラ、インペラ、パドル、及び磁気攪拌バーを用いて達成される。これらの方法に伴う一問題は、数ダース又は数百の試料容器を一度に処理するために規模を増大することが難しいことである。これらの方法に伴う別の問題は、複数の試料を、各試料が実質的に汚染しない状態を保ちながら、混合することの難しさである。より詳細に後述するように、本発明による方法は、音波エネルギーを使用して、汚染に伴う問題を回避しながら、試料を混合することができる。音波エネルギーの集束並びに他の様式での音波エネルギーの音響波形の制御等の要因を使用して、例えば、音響ストリーミング及び／又はマイクロストリーミングを通して、試料を選択的に混合することができる。

【0125】

流体試料は、本明細書に記載のシステムを使用して、制御可能に混合することができる。混合すべき材料と音波エネルギー源との直接接触は必要ない。混合すべき材料が処理チャンバ内にある場合、ソースは処理チャンバ自体に必ずしも接触する必要はなく、処理チ

50

チャンバは通常、結合媒質によりソースに結合される。

【0126】

F. 反応及び分離の強化

特定の実施形態では、温度、混合、又は両方を、超音波エネルギーを用いて制御して、化学反応を強化することができる。例えば、処理すべき試料に存在するリガンドと外部から供給される結合パートナーとの会合速度を加速化することができる。別の例では、温度が維持され、混合が増大されて、周囲条件と比較して2つ以上の分子の会合を向上させる検定が実行される。混合物中のリガンド又は検体を、混合物中の内因性結合パートナーから分離するために、まず、混合物に熱を受けさせ、混合することにより、本明細書に記載の様々な態様を組み合わせることが可能である。温度、混合、又は両方は、初期条件から変更させて、周囲温度及び混合でのリガンド／内因性結合パートナー複合体形成に対して、外部から供給される結合パートナーを用いてのリガンド複合体形成を強化する。一般に、第2の温度及び／又は混合条件は、周囲条件と、上記第1の分離ステップに使用される条件との中間である。第2の温度及び混合条件において、分離されたリガンドは、外部から供給される結合パートナーと反応する。

10

【0127】

ポリメラーゼ連鎖反応（「PCR」）熱サイクル

PCR技法のボトルネックの1つは、冷却時間である。加熱サイクルは高速であるが、冷却は対流により制限される。DNA又は別の標的分子が、微小デバイス上のアレイに固定化されるバイオチップフォーマットであっても、「能動的な」冷却プロセスはない。しかし、本発明の特定の実施形態を使用して、このボトルネックを解消することができる。

20

【0128】

特定の実施形態では、処理プロセスを使用して、プライマー及び増幅すべき標的が焼けなまされるベースライン温度からの超過がごくわずかな状態で、試料の加熱及び冷却の両方を高速で行うことができる。プロセスは以下のようにまとめることができる。試料が、音波エネルギーを吸収し、加熱されるように、比較的高電力の音波エネルギーを用いて処理される。次に、試料は低電力で混合されて、対流を強制することにより試料を冷却し、強制対流は、冷水浴と併せて達成することができる。加熱ステップ及び冷却ステップは、同じチャンバ10で実行してもよく、又は代替として、別個のチャンバ10、例えば、図9のようなシステムにおいて実行してもよい。材料は、ポンプ等の移送機構のタイミングにより制御することができ、材料を排出し、新しい材料を入れる前に、「チャンバ内」での離散処理時間が可能である。これは、チャンバへの新しい未処理試料の導入前に、処理、混合、冷却、及び他等のプロセスステップを完全に実行するための時間を提供することができる。

30

【0129】

G. 精製、分離、及び反応の制御

集束音場を使用して、分離を強化することができる。他のどこかに記されるように、音波集束を使用して、流体流内の壁の影響を低減又はなくすことができ、これは、ガスクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、及びファイルドフローフラクションを含む他の既知の形態を含むクロマトグラフィー等の多くの分離プロセスの重要な要素である。フローストリームの速度及び濃度勾配を遠隔から変調し、且つ／又は低減若しくはなくす能力は、広範囲の状況に適用することができる。

40

【0130】

音場を使用して、粒子分類、微粒子及びコロイドの濾過、限外濾過、逆浸透、並びに同様のプロセスを含む膜プロセスでの濃度分極を最小に抑えることができる。濃度分極は、フィルタ上の層内にフィルタリングされた材料が高濃度で存在する傾向の結果である。この層は低流体濃度を有し、したがって、フィルタリングされる溶液の濃度が高くなるにつれて、又は層が厚くなるにつれて、濾過率を低減させる。この層は、低～中強度の集束音波エネルギーにより遠隔から攪拌することができる。したがって、エネルギー又は膜の寿

50

命を大きく犠牲にせずに、流量を強化することができる。

【0131】

H. 音波エネルギーを用いて遠隔から作動し制御される溶液混合のさらなる用途

音波エネルギー放射、音波エネルギー特徴、及び／又は音波エネルギーに対する標的位置の制御を使用して、特に毛細管内の液体の流量のポンピング及び制御、二次反応速度の強化等の化学反応の強化、流体流内の有効レイノルズ数の増大、及び半固体物質の分注の制御を行うこともできる。

【0132】

音波エネルギーを集束し、チャンバの壁付近又は流体路内の別の途切れの近傍に位置決めすることにより、特に反応及びフローシステムでの試料内の材料の分布及び／又は反応障壁の多くの局所的差を、微視的拡散に必要な最小遅延に低減することができる。言い換えると、不完全な混合が一般的な状況で、強化された混合を得ることができる。

10

【0133】

コントローラ20は、上述した所望の制御、通信、及び／又は他の機能を実行する任意の適する構成要素を含み得る。例えば、コントローラ20は、データ処理機能を実行する1つ又は複数の汎用コンピュータ、コンピュータのネットワーク、1つ又は複数のマイクロプロセッサ等、データ及び／又は動作命令を記憶する1つ又は複数のメモリ（例えば、光学ディスク等の揮発性及び／又は不揮発性メモリ及びディスクドライブ、半導体メモリ、磁気テープ、又はディスクメモリ等を含む）、有線又は無線通信（例えば、様々なワイヤ、スイッチ、コネクタ、Ethernet（登録商標）通信装置、WLAN通信装置等を含む）用の通信バス又は他の通信装置、ソフトウェア又は他のコンピュータ実行可能命令（例えば、上述された音響エネルギー源2、ポンプ33等、及び他の構成要素の制御に関連する機能を実行する命令を含む）、電力供給又は他の電源（電気コンセントと結合するプラグ、電池、変圧器等）、中継器及び／又は他の切り替え装置、機械的リンク、1つ若しくは複数のセンサ若しくはデータ入力装置（チャンバ10内の材料の温度及び／又は存在を検出するセンサ、チャンバ10に関する画像情報を捕捉し解析するビデオカメラ及び他の撮像装置、又は他の構成要素、音響トランスデューサ2及び／又は容器10の位置を示す位置センサ等）、ユーザ入力装置（ボタン、ダイアル、つまみ、キーボード、タッチスクリーン等）、情報表示装置（LCDディスプレイ、インジケータ灯、プリンタ等）、並びに／或いは所望の入／出力及び制御機能を提供する他の構成要素を含み得る。

20

【実施例】

【0134】

以下の例は、本発明の特定の実施形態の説明を意図されるが、限定として解釈されべきではなく、本発明の全範囲を例示しない。

【0135】

図11において上で示された装置と同様の円筒形チャンバを有する第1の1回使用消耗品装置を製造した。深さDは約3mmであり、幅Wは約11mmであり、チャンバの内部容積58は約300μLであった。チャンバの上壁52は、1mm厚未満の薄いガラス層で構成され、ガラスの逆側には空気が配置された。チャンバの内部容積を画定する上壁の内面は、概して平坦であった。チャンバの側壁54はアルミニウムを含んだ。チャンバの内壁58は、KAPTONを含む窓56で封止された。

40

【0136】

図12において上で示された装置と同様の円筒形チャンバを有する第2の1回使用消耗品装置も製造した。深さDは約6mmであり、幅Wは約10mmであり、チャンバの内部容積68は約500μLであった。チャンバの本体62はステンレス鋼で構成された。上壁の内面は概して平坦であった。チャンバの内部容積68は、KAPTONを含む窓66によりチャンバの底部に封止された。KAPTON窓は、アルミニウム圧着キャップ64を用いて本体に固定された。

【0137】

上記1回使用消耗品装置を使用して、フェロピジン(felopidine)微粉化手順を実行し

50

た。フェロピジン組成は、1.3%ポリビドン30(PVPK30)及び0.025%ドクサートナトリウム(AOT)20mg/mLを含む。W分/mg単位を用いて、効率推定ベンチマークに従って5回の試行を実行した。平均粒子サイズ及び多分散インデックス(PDI)を、チャンバ容積、ピーク入射電力(PIP)、デューティファクタ(DF)、バースト当たりのサイクル数(C/B)、平均電力、処理時間、及び推定効率を含むいくつかの入力パラメータに基づいて測定した。結果を、従来の12×24試験管を用いて実行した実験と比較した。

【0138】

【表1】

10

表1：フェロピジン微粉化の結果

試行	処理容器	PIP	デューティファクタ(DF)	C/B	平均電力(W)		推定効率(W分/mg)	平均粒子サイズ(nm)	PDI
1	300 μL	175	10%	1000	17.5	54	175	384.6	0.377
2	300 μL	140	50%	1000	70	15	175	386.5	0.322
3	300 μL	175	50%	1000	87.5	420	375	約300	約0.1
4	500 μL	300	50%	1000	150	60	900	303.7	0.317
5	試験管(12×24)	300	50%	1000	150	60	225	約900	約0.4

20

【0139】

300 μL及び500 μLチャンバを用いて行われた実験からの結果は、12×24試験管を使用して観測した結果よりもはるかに低い平均粒子サイズ及びPDIをもたらした。300 μL及び500 μLチャンバでの集束音響処理で使用された平均電力は、試験管構成で使用された平均電力以下であった。したがって、300 μL及び500 μLチャンバの構造の幾何学的形状及び構成は、より効率的な音響処理を提供した。

【0140】

試行1及び4から、トランスデューサを実行して、17.5 W電力での音響エネルギーを、300 μL内部容積を有するチャンバに伝達させることから、トランスデューサを実行して、150 W電力での音響エネルギーを、500 μm内部容積を有するチャンバに伝達することと等しい平均粒子サイズ及びPDIの組み合わせが生成されたことを観測することもできる。したがって、500 μL内部容積を有するチャンバでのフェロピジン粒子の処理は、300 μL内部容積を有するチャンバでのフェロピジン粒子の処理よりも、同様の結果を達成するために約8.5倍の電力を必要とする。試行3を観測すると、平均電力入力を87.5 Wに増大し、処理時間を420分に増大することにより、平均粒子サイズ及びPDIがその他の試行よりも低くなった。

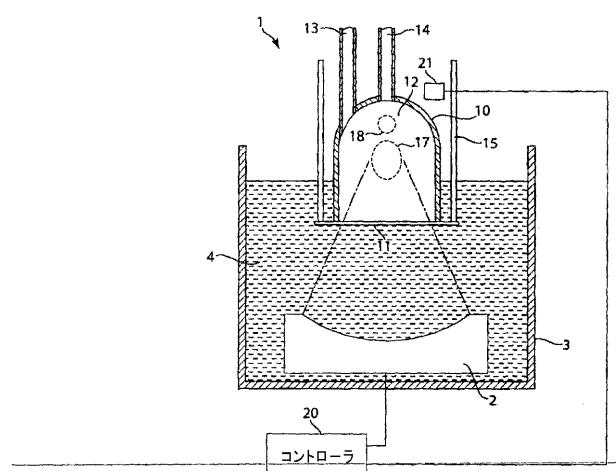
30

【0141】

本発明の態様を様々な例示的な実施形態を参照して説明したが、そのような態様は記載される実施形態に限定されない。したがって、記載される実施形態の多くの代替、変更、及び変形が当業者には明白になることが明らかである。したがって、本明細書に記載される実施形態は限定ではなく例示であることが意図される。本発明の態様の主旨から逸脱せずに、様々な変更を行い得る。

40

【図 1】



【図 2】

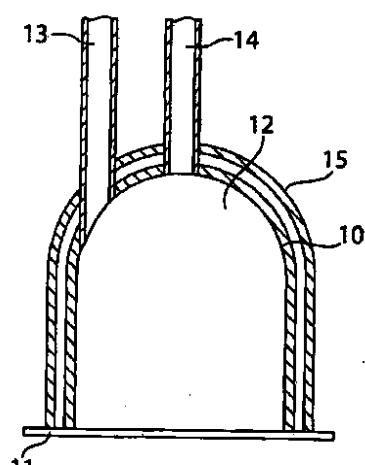


Fig. 2

【図 3】

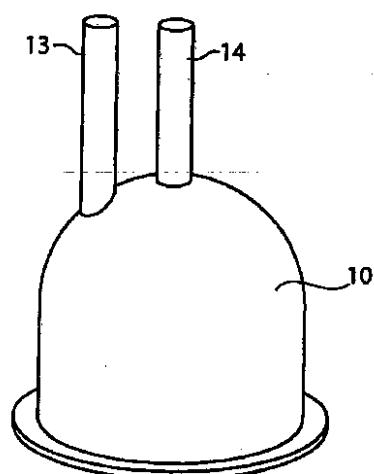


Fig. 3

【図 4】

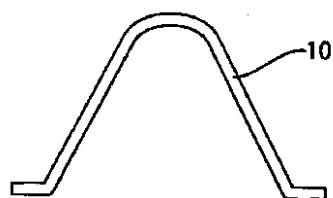


Fig. 4

【図 5】

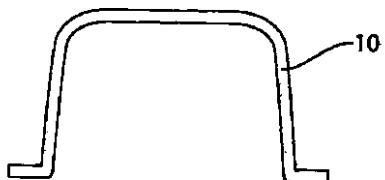


Fig. 5

【図 6】

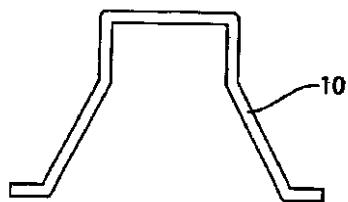
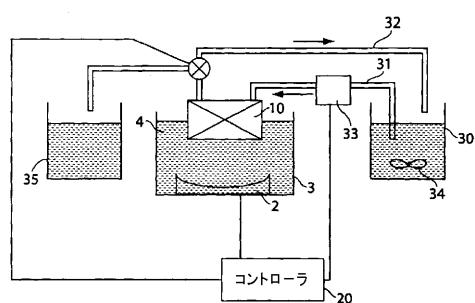
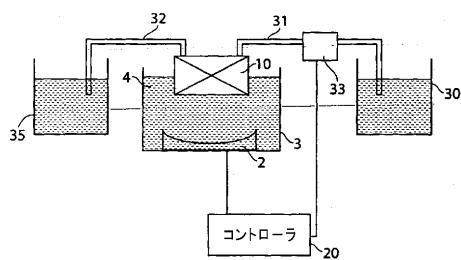


Fig. 6

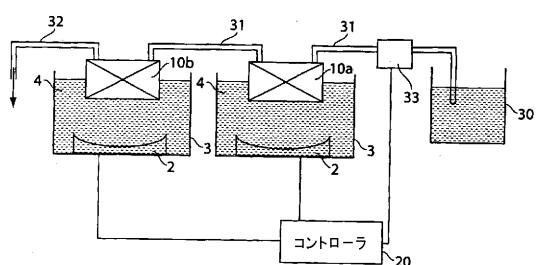
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【図 10】

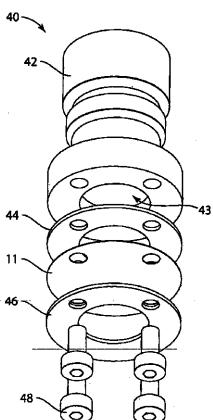


Fig. 10

【図 1 1】

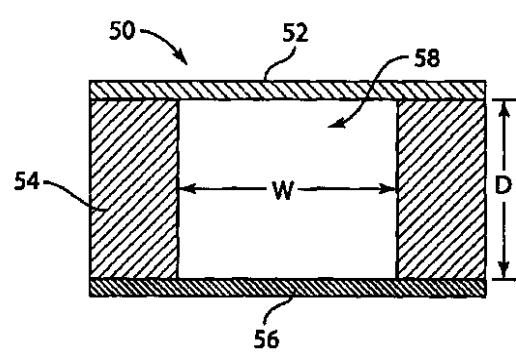


Fig. 11

【図 1 2】

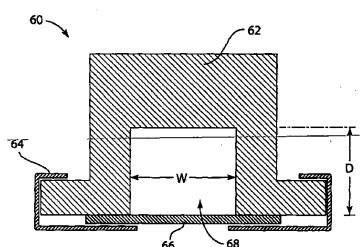


Fig. 12

【図 1 3】

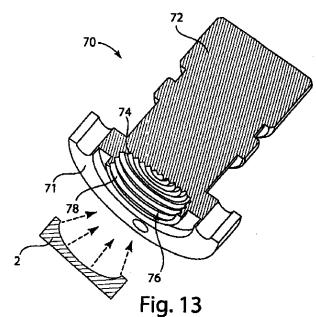


Fig. 13

【図 1 4】

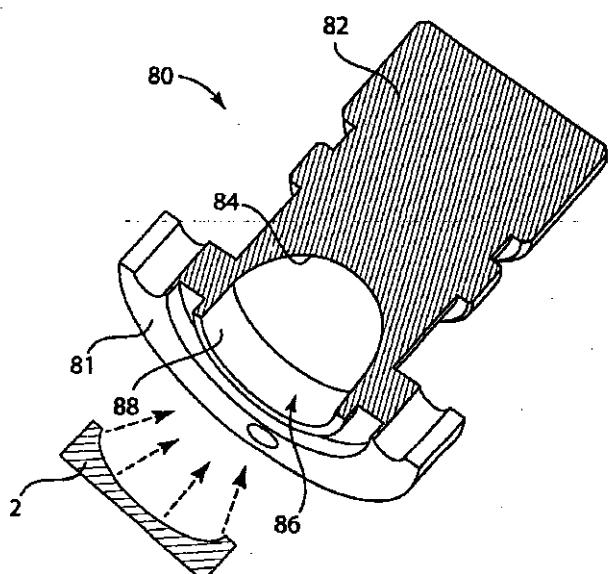


Fig. 14

【図 1 5】

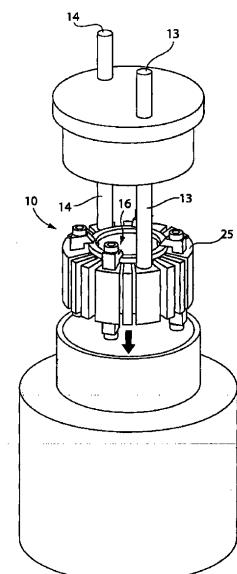
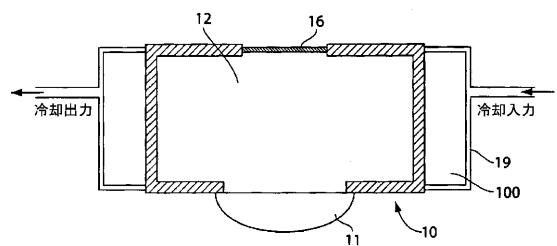


Fig. 15

【図 16】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/029404
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
B01F 11/02(2006.01); B06B 1/00(2006.01); A61N 7/00(2006.01);		
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) B01F 11/02; A61N 7/00; B06B 1/00; B01F 15/06; B01L 3/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: acoustic energy, focal zone, coupling medium, window, chamber		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 7521023 B2 (James A. Laugharn et al.) 21 April 2009. See the entire document.	1-52
A	US 2007-0053795 A1 (James A. Laugharn et al.) 08 March 2007. See the entire document.	1-52
A	US 04571087 A (David F. Ranney) 18 February 1986. See the entire document.	1-52
A	US 6432067 B1 (Roy W. Martin et al.) 13 August 2002. See the entire document.	1-52
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "B" 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 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		
Date of the actual completion of the international search 14 AUGUST 2012 (14.08.2012)	Date of mailing of the international search report 14 AUGUST 2012 (14.08.2012)	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer CHANG, BONG HO Telephone No. 82-42-481-3353	



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/029404**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group 1: Claims 1-33, 38, 52 include a common technical feature such as a chamber configured to form a secondary focal zone in a device for treating a material with acoustic energy.

Group 2: Claims 34-37 and 39-51 relate to a system for treating a material with acoustic energy characterized with a specific configuration of components.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US2012/029404	
---	--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7521023 B2	21.04.2009	AT 381016 T AU 1600000 A AU 2000-16000 A1 AU 2001-50929 A1 CA 2402985 A1 DE 69937747 D1 DE 69937747 T2 EP 1125121 A1 EP 1125121 B1 EP 1875960 A2 EP 1875960 A3 US 2002-0009015 A1 US 2004-0264293 A1 US 2005-0150830 A1 US 2006-0029525 A1 US 2006-0158956 A1 US 2008-0050289 A1 US 2008-0056960 A1 US 2010-0011845 A1 US 2010-0124142 A1 US 6719449 B1 US 6948843 B2 US 7329039 B2 US 7686500 B2 US 7687026 B2 US 7687039 B2 US 7811525 B2 US 7981368 B2 WO 00-25125 A1 WO 00-25125 A9 WO 01-70381 A2 WO 01-70381 A3	15.12.2007 15.05.2000 15.05.2000 03.10.2001 27.09.2001 24.01.2008 04.12.2008 22.08.2001 12.12.2007 09.01.2008 30.01.2008 24.01.2002 30.12.2004 14.07.2005 09.02.2006 20.07.2006 28.02.2008 06.03.2008 21.01.2010 20.05.2010 13.04.2004 27.09.2005 12.02.2008 30.03.2010 30.03.2010 30.03.2010 12.10.2010 19.07.2011 04.05.2000 29.08.2002 27.09.2001 27.09.2001
US 2007-0053795 A1	08.03.2007	US 7757561 B2 WO 2007-016605 A2 WO 2007-016605 A3	20.07.2010 08.02.2007 08.02.2007
US 04571087 A	18.02.1986	None	
US 6432067 B1	13.08.2002	AU 1204999 A AU 1999-12049 A1 DE 69839017 D1 EP 1028660 A1 EP 1028660 A4 EP 1028660 B1 US 06007499A A US 2003-0018255 A1 US 2007-0004984 A1 US 6315741 B1	24.05.1999 24.05.1999 06.03.2008 23.08.2000 29.03.2006 16.01.2008 28.12.1999 23.01.2003 04.01.2007 13.11.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/029404

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 99-22652 A1	14.05.1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T E F L O N

(72)発明者 ベケット, カール

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01451, ハーバード, ジェイコブ ゲーツ 27

F ターム(参考) 4D067 CE01 GA20

4G075 AA13 AA22 AA27 AA61 AA63 BA10 BB03 BB05 BB08 BB10
CA23 DA02 DA18 EB01 EB33 EB34 FB12