(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7332245号
(P7332245)

(45)発行日　令和5年8月23日(2023.8.23)

(24)登録日　令和5年8月15日(2023.8.15)

(51)国際特許分類		FI		
B01J 19/00 (2006.01)		B01J	19/00	321
B03B 5/00 (2006.01)		B03B	5/00	Z
C12M 1/00 (2006.01)		C12M	1/00	A
G01N 37/00 (2006.01)		G01N	37/00	101
G01N 1/40 (2006.01)		G01N	1/40	

請求項の数　11　（全16頁）

(21)出願番号　特願2020-538856(P2020-538856)
(86)(22)出願日　平成31年1月14日(2019.1.14)
(65)公表番号　特表2021-511203(P2021-511203A)
(43)公表日　令和3年5月6日(2021.5.6)
(86)国際出願番号　PCT/IB2019/050271
(87)国際公開番号　WO2019/142086
(87)国際公開日　令和1年7月25日(2019.7.25)
審査請求日　令和3年6月23日(2021.6.23)
(31)優先権主張番号　15/875,862
(32)優先日　平成30年1月19日(2018.1.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)

(73)特許権者　390009531
インターナショナル・ビジネス・マシーンズ・コーポレーション
INTERNATIONAL BUSINESS MACHINES CORPORATION
アメリカ合衆国１０５０４ ニューヨーク州 アーモンク ニュー オーチャード ロード
New Orchard Road, Armonk, New York 10504, United States of America
(74)代理人　100112690
弁理士　太佐 種一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　メソスケールおよび／またはナノスケールの凝縮装置および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

複数の支柱を含む凝縮器アレイを含む装置であって、前記凝縮アレイはマイクロチャネルを形成し、前記複数の支柱は、マイクロチャネルをｙ軸に沿って横切る複数の列と前記マイクロチャネルをｘ軸に沿って横切る複数の行とに配置され、前記列の第１の列内の前記支柱の第１の支柱と、前記第１の列内の前記支柱の第２の支柱との間に、０．５マイクロメートル以上の支柱間隙が位置し、前記第１の支柱は前記第２の支柱と隣り合っており、前記第１の支柱と前記第２の支柱が互いに前記ｙ軸に沿ってオフセットに配置されており、

ここで、前記マイクロチャネルの第１の部分にある複数の支柱の第１の組は、濃縮器アレイを通って流れる流体を前記マイクロチャネルの第１の側に向かって横方向に移動させるように構成されており、前記マイクロチャネルの第２の部分にある複数の支柱の第２の組は、濃縮器アレイを通って流れる流体を前記マイクロチャネルの第２の側に向かって横方向に移動させるように構成されており、前記第２の側は前記第１の側の反対側にある、

前記装置。

【請求項２】

前記支柱は、前記アレイを通って流れる流体を横方向に移動させる格子を定める、請求項１に記載の装置。

【請求項３】

第１の比率D_x／D_yは１．０以下であり、ここでD_xは前記格子を第１の方向に横切る

第１の距離を表し、D_yは前記格子を第２の方向に横切る第２の距離を表し、前記第１の方向は前記第２の方向と直交する、請求項２に記載の装置。

【請求項４】

第２の比率はD_0／D_yは０．５よりも大きく、ここでD_0は前記支柱の直径を表す、請求項３に記載の装置。

【請求項５】

前記支柱はさらに複数の行に配置され、前記格子の境界は前記支柱の形状と、前記列のそれぞれの中心線と、前記行のそれぞれの中心線とによって定められる、請求項２～４のいずれか１項に記載の装置。

【請求項６】

前記支柱は前記アレイを通って流れる前記流体を横方向に移動させる複数の格子を定め、前記格子は前記複数の格子に含まれる、請求項５に記載の装置。

【請求項７】

前記格子は前記流体を第１の横移動方向に移動させる、請求項６に記載の装置。

【請求項８】

前記複数の格子の第２の格子は、前記流体を第２の横移動方向に移動させる、請求項７に記載の装置。

【請求項９】

D_xは前記格子を第１の方向に横切る第１の距離を表し、１μｍ～１００μｍであり、及び／又は、

D_yは前記格子を第２の方向に横切る第２の距離を表し、１μｍ～１００μｍであり、及び／又は、

D_0は前記支柱の直径を表し、０．５μｍ～９９．５μｍであり、及び／又は、

前記支柱の高さが１μｍ～１００μｍ以下であり、及び／又は、

前記支柱間隙が１００μｍ以下である、

請求項２～８のいずれか１項に記載の装置。

【請求項１０】

請求項１～９のいずれか１項に記載の装置においてサンプル流体を精製する方法であって、前記複数の支柱を含む凝縮器アレイを含むマイクロチャネルにおいて流体を受け取るステップと、

前記アレイによって前記流体からの粒子を前記マイクロチャネルの側壁に対して横の方向に移動させるステップと、

１．０ナノリットル毎時よりも高い速度で前記マイクロチャネルから前記粒子を送出するステップと

を含む、前記方法。

【請求項１１】

前記受け取るステップは、

サンプル流体および溶剤流体を受け取るステップを含み、

前記サンプルは前記溶剤流体内に移動する、請求項１０に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、マイクロスケールおよび／またはメソスケールの凝縮器デバイスに関し、より具体的には、メソスケールおよび／またはナノスケールの粒子のマイクロ流体の分離および／または精製のためのマイクロスケールおよび／またはメソスケールの凝縮器アレイに関する。

【背景技術】

【０００２】

ナノ材料の実際の適用および分析にとって、粒子（例、コロイド）を精製する能力は重要である。タンパク質から小胞およびオルガネラにわたる生体コロイドがすべての生物の

分子構成要素を構成する生物学および医学ほど、このことが重要なところはない。精製は通常、空間的な要求をする。望ましいコロイドが特定の空間に移されることによって、それらは他の混入物および望ましくない種から取り除かれ得る。ナノテクノロジーおよびバイオテクノロジーの多くは精製技術に関係しており、そこにはゲル電気泳動、クロマトグラフィ、遠心分離、親和性結合、および分子ふるいが含まれる。これらの技術すべてにおいて、コロイド種を混合物から非混入溶剤に物理的に移して精製をもたらすために、エネルギが費やされる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

確立された精製技術は成功しているが、出現してきたラボ・オン・チップもしくはマイクロ流体技術またはその両方の分野は、これらの従来の方法に対する課題を有した。特に希少なサンプルまたは遠隔の場所に対して、少量のサンプルをオン・チップで迅速かつ正確に精製する必要があることは、たとえば遠心分離もしくは親和性の方法またはその両方などの、動作のために大きい機械または脆弱な化学物質を必要とし得るコロイド精製技術の従来の利点の多くを無効にしてきた。周期的ナノ構造または「メタマテリアル」に基づく新たな技術は、オン・チップ精製システムに対して有効であることが証明されており、その一例はマイクロスケールおよびナノスケール決定論的横置換（ｎａｎｏｓｃａｌｅ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｓｔｉｃ ｌａｔｅｒａｌ ｄｉｓｐｌａｃｅｍｅｎｔ）（「ナノＤＬＤ」）であり、これは非対称のメソスケール支柱アレイを用いてコロイド混合物のジェットを横方向に移動させて、サイズで分類された流れにするものである。この方法の変形の、ナノスケール凝縮器アレイ（ｎａｎｏｓｃａｌｅ ｃｏｎｄｅｎｓｅｒ ａｒｒａｙｓ）（「ｎＣＡ」）と名付けられたものは、流体流動自体の操作を用いて流動する流れの中でコロイド混合物の横方向の分割を生成し、ほとんどサイズによらない粒子の移動方法を生成する。

【０００４】

たとえばナノＤＬＤおよびｎＣＡなどのオン・チップ・メタマテリアル・アプローチの利点にもかかわらず、スループットの問題が残っている。たとえばナノＤＬＤおよびｎＣＡなどの技術は、流体流動に対するナノスケール寸法の制限効果によって、極度に低い流速（例、＜１ナノリットル毎時（ｎＬ／ｈｒ））を有し、かつオン・チップ電気泳動法は感知できるほどの質量流動を生じないため、オン・チップ技術からのサンプルの調製は非常に非実用的になっている。このことはラボ・オン・チップ技術に不満の余地を残しており、ここでチップはサンプルを処理できるが、さらなる分析（例、オン・チップまたはオフ・チップのいずれか）のために十分な生成物を与えることができない。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

以下に、本発明の１つ以上の実施形態の基本的理解を提供するための概要を提供する。この概要は重要または決定的な構成要素を識別したり、本発明の範囲または請求項の任意の範囲を記述したりすることは意図されていない。この概要の唯一の目的は、後で提供されるより詳細な説明に対する前置きとして、簡略化した形の概念を提供することである。本明細書に記載される本発明の実施形態においては、メソスケールおよび／またはナノスケールの粒子のマイクロ流体の分離および／または精製のためのマイクロスケールおよび／またはメソスケールの凝縮器アレイに関する装置および／または方法が記載される。

【０００６】

本発明の実施形態によると、装置が提供される。この装置は凝縮器アレイを含み、この凝縮器アレイは複数の支柱を含み、支柱は複数の列に配置される。それらの列の第１の列内の支柱の第１の支柱と、第１の列内の支柱の第２の支柱との間に、約０．５マイクロメートル以上の支柱間隙が位置する。第１の支柱は第２の支柱と隣り合っている。加えて、支柱は凝縮器アレイを通って流れる流体を横方向に移動させる格子を定めてもよい。

【０００７】

本発明の別の実施形態によると、方法が提供される。この方法は、凝縮器アレイを含むマイクロチャネルにおいて流体を受け取るステップを含む。加えてこの方法は、アレイによって流体からの粒子をマイクロチャネルの側壁に対して横の方向に移動させるステップを含む。さらにこの方法は、約１．０ナノリットル毎時よりも高い速度でマイクロチャネルから粒子を送出するステップを含む。加えてアレイは、流体がアレイを通って流れる際に流体を横方向に移動させる格子を定める複数の支柱を含んでもよい。

【０００８】

本発明の別の実施形態によると、別の方法が提供される。この方法は、凝縮器アレイを含むマイクロチャネルにおいて、サンプル流体および溶剤流体を受け取るステップを含む。加えてこの方法は、アレイによってサンプル流体からのサンプルをマイクロチャネルの側壁に対して横の方向に移動させるステップを含み、サンプルは溶剤流体内に移動され得る。さらにこの方法は、約１．０ナノリットル毎時よりも高い速度でマイクロチャネルからサンプルを送出するステップを含む。加えてアレイは、サンプル流体が凝縮器アレイを通って流れる際にサンプルを横方向に移動させ得る格子を定め得る複数の支柱を含んでもよい。

【０００９】

よって、本明細書に記載される本発明のさまざまな実施形態は、マイクロスケールもしくはメソスケールまたはその両方の凝縮器アレイ設計に関し、この設計は、広いサイズ帯域にわたってナノスケールもしくはメソスケールまたはその両方の粒子（例、コロイド）を操作でき、かつマイクロスケールもしくはメソスケールまたはその両方の流体チャネル（例、孔もしくは間隙またはその両方を含む）を含むことができ、このことによって従来のナノスケール・メタマテリアルよりも高いスループット速度を可能にする。本明細書に記載されるマイクロスケールもしくはメソスケールまたはその両方の凝縮器アレイは、低い流体抵抗を維持しながら粒子（例、コロイド精製）を提供することによって、チップが低体積から中程度体積の調製適用に対する感知できる流体流動（例、１００～１０００＋μＬ／ｈｒ）を送出する能力を可能にする。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

【図１】本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。

【図２】本発明を具現化する凝縮器アレイの支柱形状の図である。

【図３】図３Ａは、１つ以上の粒子を収集壁に向かって移動させるための本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。図３Ｂは、１つ以上の粒子をサブチャネルに向かって移動させるための本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。

【図４】変動する支柱間隙を有する複数の段階を含む、本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。

【図５】図５Ａは、変動する移動方向を有する複数の状態を含む、本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。図５Ｂは、変動する移動方向を有する複数の状態を含む、本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。

【図６】本明細書に記載される１つ以上の実施形態による支柱間隙勾配を含み得る非限定的な凝縮器アレイの例を示す図である。

【図７】マイクロ流体精製を促進するために、１つ以上の粒子を収集壁に向かって移動させるための本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。

【図８】マイクロ流体精製を促進するために、１つ以上の粒子を収集チャネルに向かって移動させるための本発明を具現化する凝縮器アレイの図である。

【図９】１つ以上の凝縮器アレイを介してマイクロ流体分離を促進するための本発明を具現化する方法の流れ図である。

【図１０】１つ以上の凝縮器アレイを介してマイクロ流体精製を促進するための本発明を具現化する方法の流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

以下の詳細な説明は単なる例示であり、本発明または本発明の適用もしくは使用あるいはその両方を制限することは意図されていない。さらに、先行する「背景技術」もしくは「発明の概要」のセクション、または「発明を実施するための形態」のセクションにおいて提供される任意の表現または暗示される情報に結び付けられることは意図されていない。

【００１２】

ここで図面を参照して本発明の１つ以上の実施形態が説明され、図面全体にわたって類似の構成要素を示すために類似の参照番号が用いられる。以下の記載においては、説明の目的のために、本発明のより完全な理解を提供するために多数の特定の詳細が示されている。しかしさまざまな場合に、これらの特定の詳細を伴わずに本発明の実施形態が実施され得ることは明白である。

【００１３】

図１は、本発明を具現化する凝縮器アレイ１００の図である。アレイ１００はマイクロチャネル１０３内に位置し、複数の支柱１０２を含む。アレイ１００は、支柱１０２によって定められる１つ以上の格子構造１０４によって促進される流体力学的カオスの原理で動作する。アレイ１００はマイクロスケール凝縮器アレイもしくはメソスケール凝縮器アレイ、またはその両方であってもよい。たとえば、アレイ１００はマイクロスケールもしくはメソスケールまたはその両方における１つ以上のジオメトリを有してもよい。本明細書において用いられる「マイクロスケール」という用語は、１マイクロメートル以上かつ９９９マイクロメートル以下である１つ以上の特徴的寸法を有するデバイス、装置、もしくは特徴、またはその組み合わせを示す。本明細書において用いられる「メソスケール」という用語は、０．１ミリメートル以上かつ１００ミリメートル以下である１つ以上の特徴的寸法を有するデバイス、装置、もしくは特徴、またはその組み合わせを示す。

【００１４】

流体は、図１の矢印「Ｆ」で示される方向にマイクロチャネル１０３を通ることによって、アレイ１００を流れる。流体流動Ｆがアレイ１００を通って導かれるとき、支柱１０２は流体自体を逸らせて、流体流動に対する小さい横方向成分をもたらし、この横方向成分は平均してマイクロチャネル１０３の長さを超えることはない。流体の正味の横移動によって、流体の粒子が横方向に動き、それによってアレイ１００内の空間的移動または「凝縮」がもたらされる。アレイ１００は、粒子を濃縮して濃縮流にする。さらに、濃縮流は特定のサイズの粒子またはさまざまなサイズの粒子を含んでもよい。

【００１５】

流体の粒子（例、コロイド）を凝縮して濃縮流にすることは、サンプルを濃縮すること、もしくは精製のためにサイズ／化学物質に基づく複数の流れにさらに分離するためにサンプルを調製すること、またはその両方のために有用である。アレイ１００は流体流動自体を操作するため、流体内の粒子はサイズにかかわらず同じ横移動を経験する。アレイ１００によって達成される凝縮（例、横方向の流体移動）は、格子構造１０４もしくは支柱１０２またはその両方のジオメトリに依存する。先行技術は、ナノスケール（例、全寸法に対して５００ナノメートル（ｎｍ）未満）のみに対するジオメトリを明記している。凝縮器アレイ１００は、ナノサイズの粒子を操作するマイクロスケール構造を含んでもよい。

【００１６】

図１に示されるとおり、支柱１０２は列（例、マイクロチャネル１０３を「ｙ」軸に沿って横切る列１０５）および行（例、マイクロチャネル１０３を「ｘ」軸に沿って横切る行１０７）に配置される。加えて、支柱１０２を含む隣り合う列１０５、１０９が互いに（例、ｙ軸に沿って）オフセットに配置されることによって、行をマイクロチャネル１０３の壁１０６に対して角度を付けて位置決めできる。図１は、４つの支柱（例、支柱１０２は４つの支柱のうちの１つの例であり得る）によって定められる格子構造１０４の拡大図を示す。

【００１７】

格子構造１０４は、支柱のうちの４つの支柱（例、１つ以上の支柱は支柱１０２に示されるとおりであり得る）によって定められる。格子構造１０４はアレイ１００全体にわた

って位置しても、アレイ１００の一部に位置してもよい。さらに、４つの支柱１０２は互いに隣り合い得る。たとえば、列１０５の２つの隣り合う支柱１０２と、行１０７の２つの隣り合う支柱１０２とが格子構造１０４を定めることができ、ここで列１０５および行１０７は互いに隣り合い得る。図１は、格子構造１０４を定める４つの例示的支柱１０２の例を破線によって示している。さらに図１に示されるとおり、破線は４つの支柱１０２によって定められる格子構造１０４の拡大図を描いている。アレイ１００は、図１に示される拡大した格子構造１０４の場所以外のマイクロチャネル１００内の１つ以上の場所に１つ以上の格子構造１０４を含んでもよいことを当業者は認識するだろう。

【００１８】

図１に示されるとおり、「Ｅ」は連続する列の支柱１０２の中心１０８間の横方向シフトを表す。連続する列の支柱１０２間の横方向シフト（例、Ｅで表される）は、式１すなわちD_y／Ｎを特徴とする。アレイ１００の横方向シフト（例、Ｅで表される）は、０．０１以上もしくは０．３以下、またはその両方であってもよい。

【００１９】

図１に示されるとおり、「D_y」はアレイ１００のｙ軸に沿った格子構造１０４を横切る第１の距離を表す。D_yは、格子構造１０４の第１の境界１１０から格子構造１０４の第２の境界１１２まで伸長する。さらに、第１の境界１１０は支柱１０２の第１の行１０７の第１の中心線によって定めることができ、第２の境界１１２は支柱１０２の第２の行１０７の第２の中心線によって定められ、第１の行１０７と第２の行１０７とは互いに隣り合っていてもよい。D_yは、１μｍ以上もしくは１００μｍ以下、またはその両方であってもよい。

【００２０】

図１に示されるとおり、「Ｎ」は横方向シフトを克服して２つの列を整列させて置くための連続する列の数を表す。たとえば、図１に示されるアレイ１００に対しては、横方向シフトを例示する破線の三角形１１４によって示されるとおり、Ｎは１０に等しい。

【００２１】

さらに、図１に示されるとおり、「D_x」はアレイ１００のｘ軸に沿った格子構造１０４を横切る第２の距離を表す。D_xは、格子構造１０４の第３の境界１１６から格子構造１０４の第４の境界１１８まで伸長し得る。さらに、第３の境界１１６は支柱１０２の第１の列１０５の第３の中心線によって定めることができ、第４の境界１１８は支柱１０２の第２の列１０５の第４の中心線によって定めることができ、第１の列１０５と第２の列１０５とは互いに隣り合っていてもよい。加えて、D_yは（例、アレイ１００のｙ軸に沿った）第１の方向に沿って測定され、この第１の方向はD_xが測定される（例、アレイ１００のｘ軸に沿った）第２の方向と直交している。D_xは１μｍ以上かつ１００μｍ以下であってもよい。

【００２２】

さらに、図１に示されるとおり、「D_0」は対象格子構造１０４を定める支柱１０２の直径を表す。D_0は０．５μｍ以上もしくは９９．５μｍ以下、またはその両方であってもよい。さらに、支柱１０２の高さは１μｍ以上もしくは１００μｍ以下、またはその両方であってもよい。図１に示されるとおり、「Ｇ」は同じ列１０５の隣り合う支柱１０２間の支柱間隙を表す。アレイ１００の有するＧは０．５マイクロメートル（μｍ）以上もしくは１００μｍ以下、またはその両方であってもよい。さらに、図１に示されるとおり、「θ」はマイクロチャネル１０３の壁１０６に関する角度を表す。θは０度より大きく、かつ９０度未満であってもよい。

【００２３】

格子構造１０４の格子比は、式２すなわちD_x／D_yを特徴とする。アレイ１００の動作を促進するための格子比は０．１より大きいか、もしくは１．０以下か、またはその両方であってもよい。加えて、アレイ１００のジオメトリ比は、式３すなわちD_0／D_yを特徴とする。アレイ１００の動作を促進するためのジオメトリ比は０．１より大きく、かつ１．０以下であってもよい。加えて、アレイ１００は動作を促進するために支柱１０２

の１００以上の列を含んでもよい。たとえば、アレイ１００の（例、ｘ軸に沿った）全長は０．１ミリメートル（ｍｍ）以上かつ１０ｍｍ以下であってもよい。本明細書に記載されるジオメトリの１つ以上を含むアレイ１００は、マイクロスケールおよび／もしくはメソスケールアレイ１００構造を促進し、かつ／または高スループット速度を促進してもよい。

【００２４】

図２は、支柱（例、支柱１０２）の形状の図である。図２は、支柱１０２の例の断面を示している。図２は６つの例示的な形状を示しているが、支柱１０２のアーキテクチャはそれに限定されない。支柱（例、支柱１０２）は図２に示されるものの代替的な形状として形成されてもよく、本明細書に記載される情報に基づいて（例、アレイ１００もしくは格子構造１０４またはその両方に関する）他のジオメトリ寸法が促進されてもよいことを当業者は認識するだろう。図２は円形の形状２０２、三角形の形状２０４、正方形の形状２０６、Ｕ形状２０８、カブラ形の形状２１０、五角形の形状２１２（例、不規則な五角形）を示す。

【００２５】

図３Ａおよび図３Ｂは、マイクロチャネル３００、３０２の図である。図３Ａおよび図３Ｂにおいて、アレイ１００はマイクロチャネル３００、３０２全体を横断しているが、アレイ１００はマイクロチャネル３００、３０２の一部を横断してもよい。マイクロチャネル３００、３０２の１つ以上は、マイクロチャネル１０３の構造もしくは機能またはその両方を有してもよい。

【００２６】

横方向シフト（例、図１のＥで表される）は、マイクロチャネル３００、３０２の（例、ｘ軸に沿った）軸方向の長さに沿った支柱１０２の行の角度（例、θで表される）を定める。次に、この角度（例、θで表される）は凝縮器アレイ１００に対する横移動方向（例、矢印「ＬＤ」で表される）を定める。横移動方向（例、矢印ＬＤで表される）とは、粒子が移動する方向を示す。流体は、たとえば電気浸透流、圧力駆動流、毛細管流動、それらの組み合わせ、および／またはその類似物などの外部駆動力によってもたらされる定常状態にて、アレイ１００を通って（例、矢印Ｆで示される流体方向に）流れてもよい。

【００２７】

図３Ａに示されるマイクロチャネル３００は壁集中マイクロチャネルであってもよく、ここで粒子は収集壁３０４に向かう横移動方向（例、矢印ＬＤで示される）に移動する。さらに、粒子は収集壁３０４に沿って集まることによって、粒子の濃縮流を形成する。流体は、マイクロチャネル３００の入口側部３０６を介してアレイ１００に提供される。流体はアレイ１００を通ってマイクロチャネル３００の出口側部３０８へと（例、矢印Ｆで示される方向に）流れ、出口側部３０８において流体および粒子はアレイ１００およびマイクロチャネル３００から出る。流体がアレイ１００を通って流れる際に、流体内の粒子は収集壁３０４に向かって（例、矢印ＬＤで示される方向に）移動する。粒子が収集壁３０４に沿って集まる際に、粒子は濃縮流を形成し、この濃縮流はマイクロチャネル３００の出口側部３０８の一部を通ってアレイ１００から出る。図３Ａにおいて、アレイ１００を通る粒子の流動は、領域３１０によって例示される。よって、マイクロチャネル３００（例、壁集中マイクロチャネル）は単一の横移動方向（例、矢印ＬＤで示される）を含み、これが粒子を収集壁３０４に押し付けて、流入した流れの凝縮をもたらして濃縮流にする。

【００２８】

図３Ｂに示されるマイクロチャネル３０２はチャネル集中マイクロチャネルであり、ここで流体は収集チャネル３１２（例、サブチャネル）に向かって複数の横方向（例、矢印ＬＤで示される）に移動する。さらに、粒子は収集チャネル３１２に沿って集まることによって、粒子の濃縮流を形成する。流体は、マイクロチャネル３０２の入口側部３０６を介してアレイ１００に提供される。流体はアレイ１００を通ってマイクロチャネル３０２の出口側部３０８へと（例、矢印Ｆで示される方向に）流れ、出口側部３０８において流

体および粒子はアレイ１００およびマイクロチャネル３０２から出る。流体がアレイ１００を通って流れる際に、粒子は収集チャネル３１２に向かう第１の横移動方向に移動し、他の粒子は収集チャネル３１２に向かう第２の横移動方向に移動する。言い換えると、アレイ１００の格子構造１０４は粒子を第１の横移動方向に移動させるように構成されてもよく、一方でアレイ１００の他の格子構造１０４は粒子を第２の横移動方向に移動させるように構成され得る。

【００２９】

粒子が収集チャネル３１２に沿って集まる際に、粒子は濃縮流を形成し、この濃縮流はマイクロチャネル３０２の出口側部３０８の一部から出る。図３Ｂにおいて、アレイ１００を通る粒子の流動は、領域３１４によって例示される。よってマイクロチャネル３０２（例、チャネル集中マイクロチャネル）は、２つの対向する横方向流動を伴う鏡面を含み、この鏡面はアレイ１００内で粒子を押して単一の流れにし、収集チャネル３１２と名付けられる。

【００３０】

収集チャネル３１２は、支柱１０２の２つのセクション（例、凝縮器アレイ１００の２つの部分）をスケーリングすることによって、マイクロチャネルの横幅に沿った（例、ｙ軸に沿った）任意の座標に位置を定められてもよい。図３Ｂはアレイ１００の中央に沿って位置する収集チャネル３１２を示しているが、収集チャネル３１２は図３Ｂに示される場所よりさらに左または右に位置してもよい。さらに、（例、矢印ＬＤで示される）横方向が外向きに反射されて、粒子をマイクロチャネル３０２の両方の壁に対して移動させてもよい。

【００３１】

アレイ１００は、均一のジオメトリまたは変動するジオメトリを含んでもよい。たとえば、図４は変動するジオメトリを含むマイクロチャネル４００の図である。マイクロチャネル４００は、それぞれのジオメトリを有する複数の段階を有するアレイ１００か、またはそれぞれのジオメトリを有する複数の隣接するアレイ１００を含む。簡潔にするために、本明細書においてはマイクロチャネル４００が複数の段階を有するアレイ１００を含むものとして説明し、各々の段階は異なるジオメトリを有し得る。マイクロチャネル４００は、マイクロチャネル１０３、３００、３０２の構造もしくは機能またはその両方を有してもよい。

【００３２】

流体は、入口側部３０６から出口側部３０８へと（例、矢印Ｆで示される方向に）マイクロチャネル４００を通って流れる。流体がマイクロチャネル４００を通って流れる際に、流体はアレイ１００によって操作される。アレイ１００は複数の段階を含み、それはたとえば第１の段階４０２、第２の段階４０４、第３の段階４０６、および第４の段階４０８などである。図４は４つの段階を示すが、付加的な段階またはもっと少ない段階も想定される。流体力学的抵抗が必要とされるスループットを妨げないように、アレイ１００は任意の数の必要な段階を含んでもよい。アレイ１００の各段階は異なるジオメトリを特徴とでき、それは異なる支柱１０２幅（例、D_0で表される）、異なる支柱１０２高さ、異なる支柱１０２形状、異なる支柱１０２間隙（例、Ｇで表される）、異なる横方向シフト（例、Ｅで表される）、異なる支柱１０２行角度（例、θで表される）、異なる第１の距離（例、D_yで表される）、異なる第２の距離（例、D_xで表される）、異なる格子比、異なるジオメトリ比、それらの組み合わせ、および／またはその類似物を含むが、それに限定されない。図４は、マイクロチャネル４００のアレイ１００の各連続段階によって支柱１０２間隙（例、Ｇで表される）が狭くなってもよいことを示す。

【００３３】

流体はアレイ１００を通って流れる際に、各段階によって異なる態様で操作される。アレイ１００の各段階は、異なる支柱間隙サイズ（例、Ｇで表される）を有することによって、４つの異なるコロイド種ＡからＤに対する異なる偏向角をもたらしてもよい。コロイド種のサイズは異なっていてもよく、Ａ＞Ｂ＞Ｃ＞Ｄと特徴付けられてもよい。第１の段

階４０２は、最も大きいコロイド種Ａを収集壁３０４に対して移動させ、そこでコロイド種Ａは側部チャネルまたは出口によって単離される。各々の付加的段階は変更されたジオメトリ比（例、D_0／D_yを特徴とする）を有し、それによって次に大きいコロイドに対する偏向角を増加させて、すべてのコロイド種の体系的な凝縮および単離を可能にする。言い換えると、第２の段階４０４は２番目に大きいコロイド種Ｂを収集壁３０４に対して移動させ、そこでコロイド種Ｂは別の側部チャネルまたは出口によって単離されてもよく、第３の段階４０６は３番目に大きいコロイド種Ｃを収集壁３０４に対して移動させ、そこでコロイド種Ｃは別の側部チャネルまたは出口によって単離されてもよく、第４の段階４０８は４番目に大きいコロイド種Ｄを収集壁３０４に対して移動させ、そこでコロイド種Ｄは別の側部チャネルまたは出口によって単離され得る。図４に示されるとおり、第３の領域４１０は最も大きいコロイド種Ａの流動経路を示し、第４の領域４１２は２番目に大きいコロイド種Ｂの流動経路を示し、第５の領域４１４は３番目に大きいコロイド種Ｃの流動経路を示し、第６の領域４１６は４番目に大きいコロイド種Ｄの流動経路を示す。これによって、単一の流体の流れから複数のコロイド種をサイズに基づいて精製することが可能になる。

【００３４】

図５Ａおよび図５Ｂは、複数の横移動方向における粒子の移動を促進するアレイ１００を含むマイクロチャネル５００、５０２の図である。マイクロチャネル５００およびマイクロチャネル５０２のアレイ１００は複数の段階を含み、それらは複数の横移動方向を示す。

【００３５】

図５Ａに関して、流体は入口側部３０６から出口側部３０８へとマイクロチャネル５００を通って（例、矢印Ｆで示される流体の方向に）流れ得る。流体がマイクロチャネル５００を通って流れる際に、アレイ１００は流体内のそれぞれの粒子種を変動する横移動方向に（例、矢印ＬＤで示されるとおりに）移動させる。たとえば、アレイ１００の第５の段階５０４は、流体を第１の横移動方向に（例、矢印ＬＤで示されるとおり図５Ａにおいて右に）移動させる。それによって、第１のコロイド種（例、Ａ）が収集壁３０４に沿って移動して濃縮流を形成し、出口側部３０８によってアレイ１００から出る（例、矢印Ａで示されるとおり）。加えて、アレイ１００の第６の段階５０６は、流体を第２の横移動方向に（例、矢印ＬＤで示されるとおり図５Ａにおいて左に）移動させる。それによって、第２のコロイド種（例、Ｂ）が第２の収集壁５０８に沿って移動して別の濃縮流を形成し、出口側部３０８によってアレイ１００から出る（例、矢印Ｂで示されるとおり）。第７の領域５１０は、アレイ１００を通る第１のコロイド種（例、Ａ）の流動経路を示す。第８の領域５１２は、アレイ１００を通る第２のコロイド種（例、Ｂ）の流動経路を示す。

【００３６】

図５Ｂに関して、流体は入口側部３０６から出口側部３０８へとマイクロチャネル５０２を通って（例、矢印Ｆで示される流体の方向に）流れ得る。流体がマイクロチャネル５０２を通って流れる際に、アレイ１００は流体内のそれぞれの粒子種を変動する横移動方向に（例、矢印ＬＤで示されるとおりに）移動させる。たとえば、アレイ１００の第７の段階５１４は、流体を第１の横移動方向に（例、矢印ＬＤで示されるとおり図５Ｂにおいて右に）移動させる。それによって、第１のコロイド種（例、Ａ）が収集壁３０４に沿って移動して濃縮流を形成し、側部出口によってアレイ１００から出る（例、矢印Ａで示されるとおり）。加えて、アレイ１００の第８の段階５１６は、流体を第２の横移動方向に（例、矢印ＬＤで示されるとおり図５Ｂにおいて左に）移動させる。それによって、第２のコロイド種（例、Ｂ）が第２の収集壁５０８に沿って移動して別の濃縮流を形成し、出口側部３０８によってアレイ１００から出ることができる（例、矢印Ｂで示されるとおり）。さらに、凝縮器アレイ１００の第９の段階５１８は、流体を再び第１の横移動方向に移動させる。それによって、第３のコロイド種（例、Ｃ）が収集壁３０４に沿って移動して別の濃縮流を形成し、出口側部３０８によってアレイ１００から出る（例、矢印Ｃで示されるとおり）。第９の領域５２０は、アレイ１００を通る第１のコロイド種（例、Ａ）

の流動経路を示す。第１０の領域５２２は、アレイ１００を通る第２のコロイド種（例、Ｂ）の流動経路を示す。第１１の領域５２４は、アレイ１００を通る第３のコロイド種（例、Ｃ）の流動経路を示す。

【００３７】

よって図５Ａおよび図５Ｂが示すアレイ１００においては、各連続段階の横方向が変動して、粒子集団（単数または複数）をサイズによって操作できる。図５Ａに示される２段階の実施形態において、コロイドの２種のジェットは、大きい方の種（例、Ａ）がチャネルの一方の側部（例、収集壁３０４）において凝縮および単離され、第２の種（例、Ｂ）が対向する側部（例、第２の収集壁５０８）に逸らされて凝縮されるように操作される。この空間的分離は、粒子の２つのジェットが次いでアレイ１００の出口（例、出口側部３０８）において単離されて、高分解能の分離をもたらすことを可能にする。図５Ｂに示される３段階の設計は、３種の粒子（例、コロイド）ジェットに対して同じ分離をもたらす。粒子の異なる偏向および単離をもたらすために、各々が変動するジオメトリおよび長さである任意の数の段階が連続的に実行され得ることを当業者は認識するだろう。アレイ１００が複数の横移動方向を促進する本発明の実施形態は、さまざまな粒子（例、コロイド）をサイズに基づいて分離もしくは精製するか、またはその両方を行うという利点を有する。

【００３８】

図６は、多段階凝縮器アレイ１００を含むマイクロチャネル６００の図である。図６に示されるとおり、マイクロチャネル６００を含むアレイ１００のさまざまな影は、それぞれのアレイ１００ジオメトリを表す。図６は、それぞれのジオメトリ（例、変動する支柱１０２間隙Ｇ）を有するアレイ１００の４つの例示的な段階の拡大図を示している。図６は段階的なアレイ１００を示しており、ここで異なるジオメトリ間の移行は各支柱１０２行１０７の間の漸進的変化である。示される粒子偏向の漸進的変化を含むアレイ１００は、段階的設計における突然の移行とは反対に、サイズの差が連続的分布（分散）であるために分離をもたらすために連続的分画が必要であるような粒子の混合物に対して用いられ得る。

【００３９】

図７は、壁集中アレイ１００を含んでサンプル流体の精製を促進するマイクロチャネル７００の図である。

【００４０】

マイクロチャネル７００は、サンプル入口７０２および溶剤入口７０４と流体連絡するアレイ１００を含む。サンプル流体は、サンプル入口７０２を通って（例、矢印「ＳＡ」で示される方向に）アレイ１００内に流れる。溶剤流体は、溶剤入口７０４を通って（例、矢印「Ｓ」で示される方向に）アレイ１００内に流れる。サンプルおよび溶剤流体は、アレイ１００を通って（例、矢印Ｆで示される方向に）流れて、混入物出口７０６およびサンプル出口７０８から出る。流体がアレイ１００を通って流れる際に、流体は横移動方向（例、矢印ＬＤで示される一般的方向）に移動する。さらに、サンプル流体内のサンプルは収集壁３０４に向かって移動する。溶剤流体も収集壁３０４に向かって移動する。サンプルおよび溶剤流体は収集壁３０４に沿って集まって濃縮流を形成し、この濃縮流はサンプル出口７０８を介してアレイ１００から出る。サンプル流体内の混入物は収集壁３０４から自由なままであり、混入物出口７０６を介してアレイ１００から出る。第１２の領域７１０は、アレイ１００を通る溶剤流体の流動経路を示す。第１３の領域７１２は、アレイ１００を通るサンプルの流動経路を示す。加えて第１４の領域７１４は、アレイ１００を通る混入物の流動経路を示す。

【００４１】

マイクロチャネル７００は、たとえば細胞外小胞などの高い帯域通過を有するコロイド・サンプルを精製する。この場合の精製とは、特定のサイズ領域の外側の他のコロイド、元の注入されたサンプル流に存在した塩、小さい分子、混入物などを含む、より大きい粒子およびより小さい粒子から、目的のコロイド種を単離するものである。この精製は、サ

ンプル流と同軸の純溶剤流の同時注入によってもたらされる。純溶剤流の組成は適用の要求に応じてユーザによって選択され、この純溶剤流が生成する清浄な溶液スペースの中に粒子が移動し得ることで精製がもたらされる。

【００４２】

図８は、サンプル流体の精製を促進するためのチャネル集中アレイ１００を含むマイクロチャネル８００の図である。

【００４３】

マイクロチャネル８００は、サンプル入口７０２および溶剤入口７０４と流体連絡するアレイ１００を含む。サンプル流体は、サンプル入口７０２を通って（例、矢印ＳＡで示される方向に）アレイ１００内に流れる。溶剤流体も、溶剤入口７０４を通って（例、矢印Ｓで示される方向に）アレイ１００内に流れる。サンプルおよび溶剤流体は、凝縮器アレイ１００を通って（例、矢印Ｆで示される方向に）流れて、混入物出口７０６およびサンプル出口７０８から出る。流体がアレイ１００を通って流れる際に、流体は複数の横移動方向（例、矢印ＬＤで示される方向）に移動する。さらに、サンプル流体内の１つ以上のサンプルは収集チャネル３１２に向かって移動する。溶剤流体も収集チャネル３１２に向かって移動する。サンプルおよび溶剤流体は収集チャネル３１２に沿って集まって濃縮流を形成でき、この濃縮流はサンプル出口７０８を介してアレイ１００から出る。これに対し、サンプル流体内の混入物は収集チャネル３１２から自由なままであり、混入物出口７０６を介してアレイ１００から出る。第１５の領域８０２は、アレイ１００を通る溶剤流体の流動経路を示す。第１６の領域８０４は、アレイ１００を通るサンプルの流動経路を示す。加えて第１７の領域８０６は、アレイ１００を通る混入物の流動経路を示す。

【００４４】

サンプル精製を促進するマイクロチャネルを設計するために、本発明のさまざまな実施形態を使用できる。図７および図８は単一の溶剤入口７０４を示しているが、アレイ１００と流体連絡する複数の溶剤入口７０４を含むマイクロチャネルも想定される。加えてマイクロチャネル７００および８００は、複数の粒度範囲を精製もしくは収集するか、またはその両方を行うために、（例、図４～６に示される本発明の実施形態による）多段階の配置を含むように修正されてもよい。たとえば、本明細書に記載されるアレイ１００（例、図７もしくは図８またはその両方のアレイ１００）は、多重壁集中（例、二重壁集中）構成もしくは多重チャネル集中（例、二重チャネル集中）構成またはその両方を含んでもよい。

【００４５】

図９は、凝縮器アレイ１００を用いて流体から１つ以上の粒子を分離するための方法９００の流れ図である。

【００４６】

９０２において、方法９００は、１つ以上のアレイ１００を含むマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００において流体を受け取るステップを含む。流体は、入口（例、入口側部３０６）を介してマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００に受け取られる。流体は、（例、圧力システムを介して）定常速度にてマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００に供給される。

【００４７】

９０４において、方法９００は、アレイ１００によって流体からの粒子をマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００の側壁に対して横の方向（例、横移動方向）に移動させるステップを含む。さらに９０６において、方法９００は、約１．０ｎＬ／ｈｒよりも高い速度でマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００から粒子を（例、たとえば側部出口３０８などの出口を介して）送出するステップを含む。９０６において、１つ以上の粒子は１．０ｎＬ／ｈｒ以上かつ６０ｍＬ／ｈｒ以下の速度で送出されてもよい。

【００４８】

図１０は、凝縮器アレイ１００を用いてサンプル流体を精製するための方法１０００の流れ図である。

【００４９】

１００２において、方法１０００は、１つ以上のアレイ１００を含むマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００においてサンプル流体および溶剤流体を受け取るステップを含む。サンプルおよび溶剤流体は、入口（例、入口側部３０６、サンプル入口７０２、もしくは溶剤入口７０４、またはその組み合わせ）を介してマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００に受け取られる。サンプルおよび溶剤流体は、（例、圧力システムを介して）定常速度にてマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００に供給される。

【００５０】

１００４において、方法１０００は、アレイ１００によってサンプル流体からのサンプルをマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００の側壁に対して横の方向（例、横移動方向）に移動させるステップを含む。さらに、サンプルはアレイ１００によって溶剤流体内に移動させられる。さらに１００６において、方法１０００は、約１．０ｎＬ／ｈｒよりも高い速度でマイクロチャネル１０３、３００、３０２、４００、５００、５０２、６００、７００、８００から粒子を（例、たとえば側部出口３０８、混入物出口７０６、もしくはサンプル出口７０８、またはその組み合わせなどの出口を介して）送出するステップを含む。１００６において、粒子は１．０ｎＬ／ｈｒ以上かつ６０ｍＬ／ｈｒ以下の速度で送出されてもよい。

【００５１】

「または（ｏｒ）」という用語は、排他的論理和（ｅｘｃｌｕｓｉｖｅ「ｏｒ」）ではなく包含的論理和（ｉｎｃｌｕｓｉｖｅ「ｏｒ」）を意味することが意図される。すなわち、別様に指定されるか、または状況から明らかでない限り、「ＸはＡまたはＢを使用する」は自然な包含的順列のいずれかを意味することが意図される。すなわち、ＸがＡを使用するか、ＸがＢを使用するか、またはＸがＡおよびＢの両方を使用するとき、前述の場合のいずれにおいても「ＸはＡまたはＢを使用する」が満たされる。さらに、本明細書および添付の図面において用いられる冠詞「ａ」および「ａｎ」は一般的に、別様に指定されるか、または単数形に向けられていることが状況から明らかでない限り、「１つ以上」を意味するものと解釈されるべきである。本明細書において用いられる「例」もしくは「例示的」という用語またはその両方は、例、実例、または例示の役割をすることを意味するために使用される。疑いを避けるために、本明細書において開示される主題はこうした例によって限定されない。加えて、本明細書において「例」もしくは「例示的」またはその両方として記載される任意の態様または設計は、必ずしも他の態様または設計よりも好ましいかまたは有利であると解釈されるべきではなく、当業者に公知である同等の例示的構造および技術を除外することを意味するものでもない。

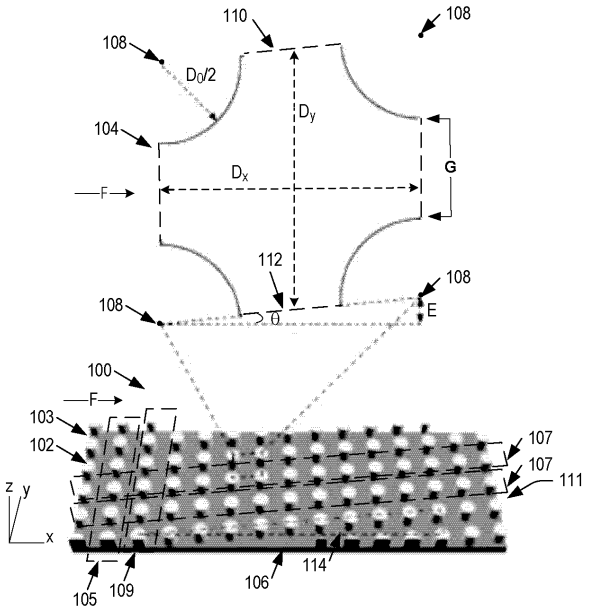
【００５２】

上述したものは、システムおよび方法の単なる例を含む。もちろん、本発明を説明する目的のために構成要素および方法の考えられるすべての組み合わせを記載することは不可能であるが、本発明の多くのさらなる組み合わせおよび順列が可能であることを当業者は認識できる。さらに、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「有する」、および「所有する」などの用語が詳細な説明、請求項、付表、および図面において用いられる範囲において、こうした用語は、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語が請求項における移行語として使用されるときに解釈されるときの「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」と類似の方式で包含的であることが意図される。本発明のさまざまな実施形態の説明は、例示の目的のために提供されたものであるが、本発明に対して網羅的または限定的になることは意図されていない。本発明の範囲から逸脱することなく、多くの修正および変形が当業者に明らかになるだろう。本明細書において用いられる用語は、本発明の原理、実際の適用、もしくは市場に見出される技術に対する技術的改善を最もよく説明するため、または他の当

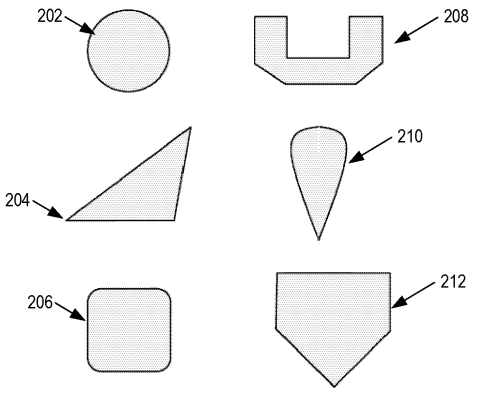
業者が本発明を理解できるようにするために選択されたものである。

【図面】

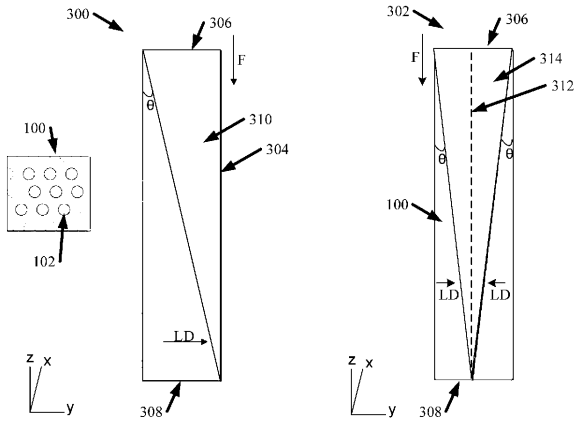
【図１】



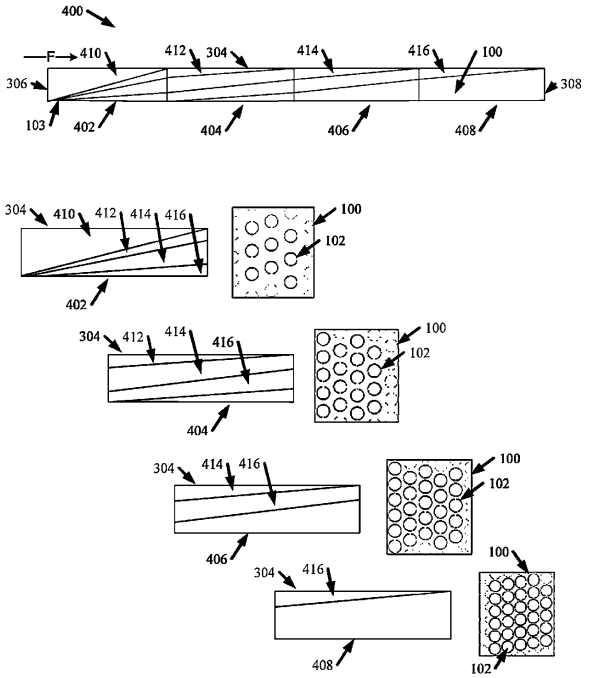
【図２】



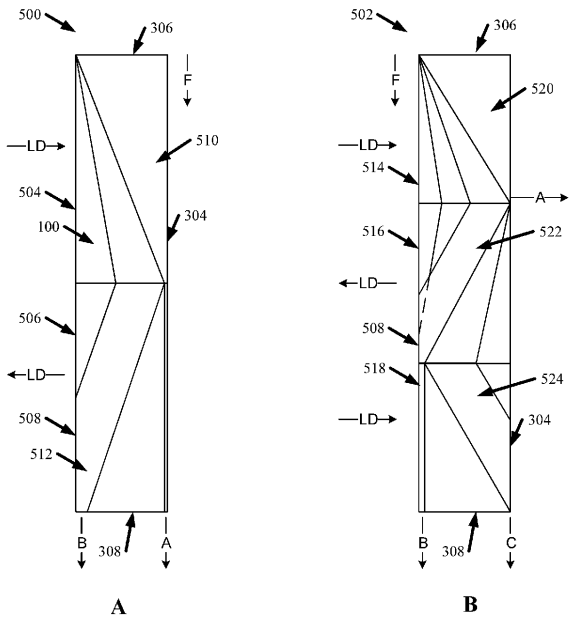
【図３】



【図４】

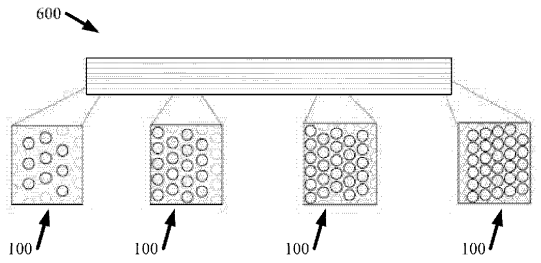


【図５】

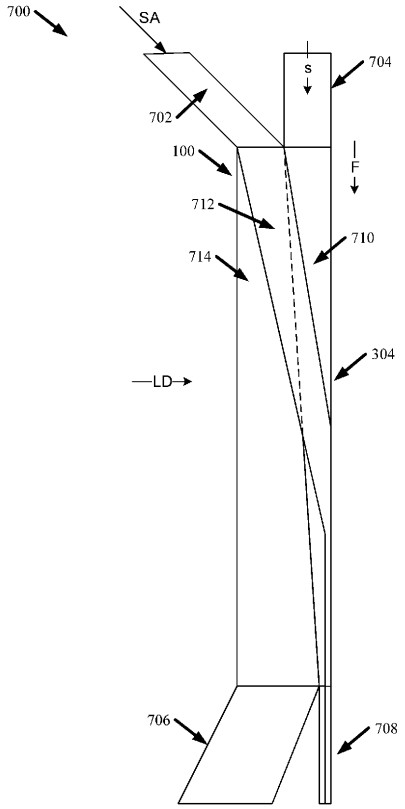

500
306
F
510
LD
504
100
304
506
LD
508
512
B
308
A
502
306
F
520
LD
514
A
516
522
LD
508
518
524
LD
304
B
308
C

A B

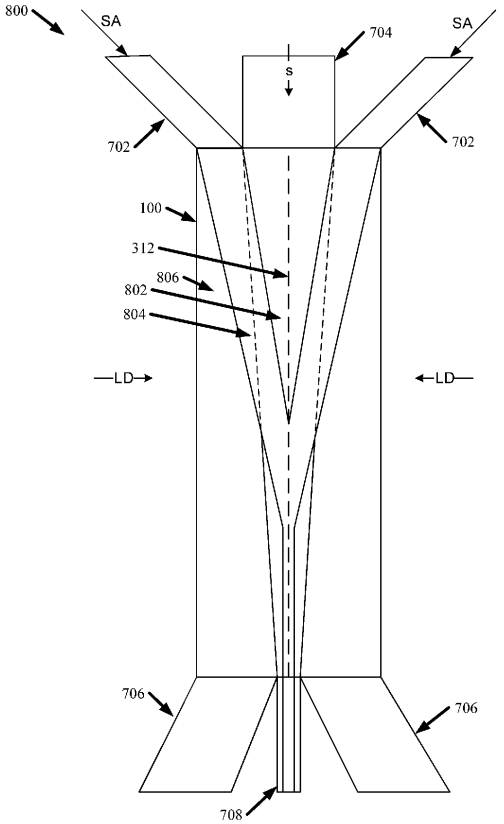
【図６】


600
100
100
100
100

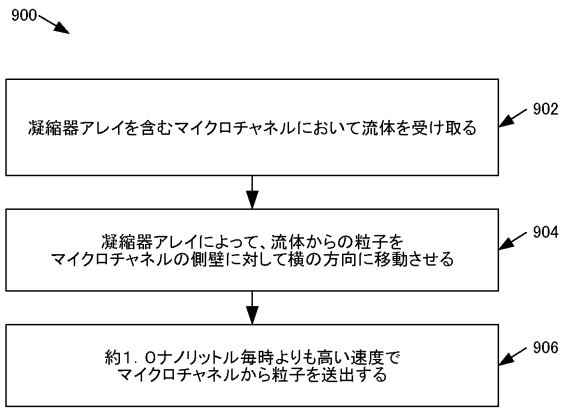
【図７】


700
SA
s
704
702
100
F
712
710
714
304
LD
706
708

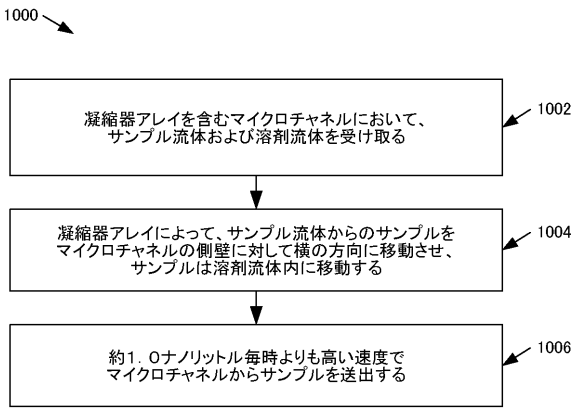
【図８】


800
SA
704
SA
s
702
702
100
312
806
802
804
LD
LD
706
706
708

【図９】


900
凝縮器アレイを含むマイクロチャネルにおいて流体を受け取る
902
凝縮器アレイによって、流体からの粒子を
マイクロチャネルの側壁に対して横の方向に移動させる
904
約1．0ナノリットル毎時よりも高い速度で
マイクロチャネルから粒子を送出する
906

【図１０】


1000
凝縮器アレイを含むマイクロチャネルにおいて、
サンプル流体および溶剤流体を受け取る
1002
凝縮器アレイによって、サンプル流体からのサンプルを
マイクロチャネルの側壁に対して横の方向に移動させ、
サンプルは溶剤流体内に移動する
1004
約1．0ナノリットル毎時よりも高い速度で
マイクロチャネルからサンプルを送出する
1006

フロントページの続き

(72)発明者　ブンシュ、ベンジャミン
アメリカ合衆国１０５９８ ニューヨーク州 ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード １１０１
(72)発明者　スミス、ジョシュア
アメリカ合衆国１０５９８ ニューヨーク州 ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード １１０１
(72)発明者　キム、ソン－チョル
アメリカ合衆国１０５９８ ニューヨーク州 ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード １１０１
(72)発明者　ギフォード、ステイシー
アメリカ合衆国１０５９８ ニューヨーク州 ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード １１０１
審査官　塩谷 領大

(56)参考文献　米国特許出願公開第２０１４／０１５４７０３（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２０１７／２２１８９８（ＷＯ，Ａ１）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｂ０１Ｊ　１０／００－１２／０２
Ｂ０１Ｊ　１４／００－１９／３２
Ｂ０３Ｂ　１／００－１３／０６
Ｃ１２Ｍ　１／００
Ｇ０１Ｎ　３７／００
Ｇ０１Ｎ　１／００－ １／４４