

(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2018-528391

(P2018-528391A)

(43) 公表日 平成30年9月27日(2018.9.27)

| (51) Int.Cl.                        | F I                | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|
| <b>GO 1 N 35/08 (2006.01)</b>       | GO 1 N 35/08 A     | 2 G O 5 2   |
| <b>BO 3 B 5/28 (2006.01)</b>        | BO 3 B 5/28 A      | 2 G O 5 8   |
| <b>GO 1 N 37/00 (2006.01)</b>       | GO 1 N 37/00 1 O 1 | 4 B O 2 9   |
| <b>GO 1 N 1/40 (2006.01)</b>        | GO 1 N 1/40        | 4 D O 7 1   |
| <b>BO 1 J 19/00 (2006.01)</b>       | BO 1 J 19/00 3 2 1 | 4 G O 7 5   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く |                    |             |

(21) 出願番号 特願2017-563516 (P2017-563516)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月10日 (2016. 6. 10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年12月7日 (2017. 12. 7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2016/051713  
 (87) 国際公開番号 W02016/198880  
 (87) 国際公開日 平成28年12月15日 (2016. 12. 15)  
 (31) 優先権主張番号 1510189. 2  
 (32) 優先日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 509073567  
 ヘリオット・ワット・ユニバーシテイ  
 イギリス・エジンバラ イーエイチ14  
 4 エイエス・リツカートン  
 (74) 代理人 100147485  
 弁理士 杉村 憲司  
 (74) 代理人 230118913  
 弁護士 杉村 光嗣  
 (74) 代理人 100154003  
 弁理士 片岡 憲一郎  
 (72) 発明者  
 ヘレン ルイス ブライドル  
 イギリス国 ミッドロージアン イーエイ  
 チ14 4 エイエス エディンバラ ヘリ  
 オット ワット ユニバーシティ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ流体デバイス

(57) 【要約】

複数の層と、共通マニホールドとを備えるマイクロ流体デバイスが開示されている。デバイスは、特定の直径範囲を有する目標粒子集団を含む流体を処理可能である。流体がデバイスの複数の層における各層の流路を通過すると、複数の層における各層の第1出口から目標粒子集団を含む流体が捕集され、複数の層における各層の第2出口から目標粒子集団を実質的に含まない流体が捕集される。デバイスの使用方法と、少なくとも1つのデバイスを備えるシステムも開示されている。

【選択図】 図1

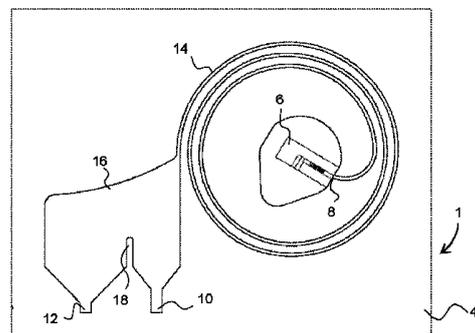


Figure 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

複数の層と、共通マニホールドとを備えるマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層が、入口と、少なくとも2つの出口とを備え、該入口が、流路を介して、前記少なくとも2つの出口と連通し、前記複数の層における各層の入口が、前記共通マニホールドと連通することにより、流体が、前記共通マニホールドから前記複数の層における各層の入口を経て各層の前記少なくとも2つの出口に向けて通過可能であり、前記共通マニホールドは、前記複数の層における各層の流路を通過する流体の流速を略同一とすることにより、使用時に、特定の直径範囲を有する目標粒子集団を含む流体を前記デバイスにより処理可能とするように構成され、かつ、流体が前記共通マニホールドから、前記複数の層における各層の流路を、該層の前記入口を経て通過する際に、前記複数の層における各層の第1出口から前記目標粒子集団を含む流体が捕集され、前記複数の層における各層の第2出口から前記目標粒子集団を実質的に含まない流体が捕集されるように構成されている、マイクロ流体デバイス。

10

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記共通マニホールドが単一の入口を備える、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の流路が湾曲している、マイクロ流体デバイス。

20

## 【請求項 4】

請求項 3 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の流路がスパイラル状である、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、使用時に、流体が前記複数の層における各層の流路を同時並行的に通過する、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の前記入口は開放構造である、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の前記少なくとも2つの出口が開放構造である、マイクロ流体デバイス。

30

## 【請求項 8】

請求項 6 又は 7 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の前記入口及び前記少なくとも2つの出口が開放構造である、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層が積層構造を形成し、該積層構造における各層が、該積層構造において先行する層を実質的にカバーする、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の流路が、略同一寸法を有する、マイクロ流体デバイス。

40

## 【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の流路の幅が、前記複数の層における各層の流路の高さの約3倍~約10倍である、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 12】

請求項 11 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の流路の幅が、前記流路の高さの約4倍~約7倍である、マイクロ流体デバイス。

## 【請求項 13】

50

請求項 1 2 に記載のマイクロ流体デバイスであって、好適には、前記複数の層における各層の流路の幅が、前記流路の高さの約 6 倍である、マイクロ流体デバイス。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層が、少なくとも 1 0 層を備える、マイクロ流体デバイス。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層が、少なくとも 2 0 層を備える、マイクロ流体デバイス。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層が、当該層における前記少なくとも 2 つの出口と流路との間に膨張チャンバを備える、マイクロ流体デバイス。

10

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記膨張チャンバが、デバイダを備える、マイクロ流体デバイス。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスであって、前記複数の層における各層の流路が、各流路の表面に対する前記流体中の粒子の付着を阻止するコーティングを備える、マイクロ流体デバイス。

【請求項 1 9】

20

請求項 1 ~ 1 8 の何れか一項に記載のマイクロ流体デバイスの使用方法であって：

a 目標粒子集団を含む流体を準備し；

b 前記流体を、前記デバイスにおける前記共通マニホールドの単一の入口に第 1 の流速で供給し；

c 前記流体を、前記複数の層における各層の、前記少なくとも 2 つの出口から捕集する方法において、

前記複数の層における各層の第 1 出口から前記目標粒子集団を含む流体を捕集し、前記複数の層における各層の第 2 出口から前記目標粒子集団を実質的に含まない流体を捕集する、方法。

【請求項 2 0】

30

請求項 1 9 に記載の方法であって、第 1 出口から捕集される流体が、前記目標粒子集団の大部分を含む、方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法であって、第 1 出口から捕集される流体が、前記目標粒子集団の前部を含む、方法。

【請求項 2 2】

流体から粒子集団を除去するため、又は流体中の粒子集団の濃度を高めるためのシステムであって、該システムが、請求項 1 ~ 1 8 の何れか一項に記載のデバイスの複数個を備え、第 1 デバイスにおける前記第 2 出口が、後続するデバイスにおける前記入口に流体接続され、前記第 1 デバイスにおける流路は、第 1 直径範囲内の粒子を該第 1 デバイスにおける第 1 出口に集中させるように寸法が定められ、第 2 デバイスにおける流路は、第 2 直径範囲内の粒子を該第 2 デバイスにおける第 1 出口に集中させるように寸法が定められ、これにより、前記流体が前記複数のデバイスを通過する際に、前記第 1 直径範囲内及び / 又は前記第 2 直径範囲内の粒子集団を、該流体から順次に除去する、システム。

40

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載のシステムであって、流体を、請求項 1 9 ~ 2 1 の何れか一項に記載の方法を使用するシステムにおける各デバイスにより処理する、システム。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 又は 2 3 に記載のシステムであって、前記システムにおける各後続デバイスにより除去すべき粒子集団の直径又は直径範囲が、先行デバイスにおけるよりも小さく、

50

各後続デバイスが当該システムにおける先行デバイスよりも小さい粒子を除去する，システム。

【請求項 25】

請求項 22 ~ 24 の何れか一項に記載のシステムであって，前記システムの各デバイスにおける各層の第 1 出口が，当該デバイスにおける共通マニホールドの入口と流体接続され，前記目標粒子集団を含む流体が，当該デバイスにより更に処理されて前記目標粒子集団を含む流体を減量し，これにより前記目標粒子集団を濃縮する，システム。

【請求項 26】

請求項 22 ~ 25 の何れか一項に記載のシステムであって，前記複数のデバイスにおける各デバイスの前記共通マニホールドが，当該デバイスのためのリザーバと流体接続されている，システム。

10

【請求項 27】

請求項 22 ~ 26 の何れか一項に記載のシステムであって，前記流体が水又は水性液体である，システム。

【請求項 28】

請求項 22 ~ 26 の何れか一項に記載のシステムであって，前記流体が非水性液体である，システム。

【請求項 29】

請求項 28 に記載のシステムであって，前記流体がオイルである，システム。

【請求項 30】

流体から粒子集団を除去するため，又は流体中の粒子集団の濃度を高めるためのシステムであって，該システムが，請求項 1 ~ 18 の何れか一項に記載のデバイスの複数個と，流体源を前記複数のデバイスにおける各デバイスの前記共通マニホールドに接続するための更なる共通マニホールドと，を備える，システム。

20

【請求項 31】

請求項 30 に記載のシステムであって，前記更なる共通マニホールドは，前記複数のデバイスにおける各共通マニホールドの入口を通過する流体の流速が略同一となるように構成されている，システム。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は，マイクロ流体デバイスに関するものであり，特に，粒子が含まれる流体試料を濃縮し，及び / 又はろ過するためのマイクロ流体デバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

液体中の粒子を分離し，又は検出する必要がある多くの用途が存在している。例えば，水質のモニタリング及び処理を可能とするため，あるいは媒体中における，例えば培養媒体や，血液等の体液における細胞の効率的な除去又は浄化を可能とするために，粒子を検出して潜在的に除去可能とすることが重要である。

40

【0003】

液体を処理して粒子状の汚染物質を除去することは，例えば給水中における水系病原体，例えばクリプトスポルジウムやジアルジアを検出し，及び / 又は除去する上で特に重要である。その他の例としては，媒体中における細胞，例えば培養媒体や，血液等の体液における細胞の分離が含まれる。

【0004】

マイクロ流体デバイスは，少量 ( $15 \mu\text{L} / \text{min} \sim 5 \text{mL} / \text{min}$ ) の流体を処理するために使用されており，典型的にはバイオセンサ等の検出器を備えている (末尾に記載の非特許文献 1, 2 を参照)。従って，このようなデバイスは低濃度の粒子又は汚染物質であっても成功裏に検出することが可能である。しかしながら，例えば生物種の検出は低

50

濃度の試料を必要とするため、環境測定のためにバイオセンサデバイスやその他の装置を使用することは、しばしば制約される、これは、量的スループットが低く、処理水における統計学的に関連する試料の処理に要する時間が長すぎて実世界での適用に馴染まないからである。

【0005】

マイクロ流体デバイスの高度に平行化されたアレーは、所与のタイムスケールの中でより大量の液体を処理可能とし、及び/又は試験対象の試料を濃縮及び/又は高濃度化するための試料の前処理を実行可能とするものである（末尾に記載の非特許文献3～5を参照）。しかしながら、このようなアレーはデバイスの専有面積及びコストを増大させ、これにより、この種のデバイスの使用可能性が制限される。

10

【0006】

それ故、現実的なタイムスケール中に処理すべき液体のスループットが高く、費用対効果に優れ、専有面積の小さいデバイスが必要とされている。

【0007】

典型的に、デバイスは、処理すべき液体のろ過形態を採用することにより、粒子を検出可能とし、又は分析のために捕集可能とするものである。しかしながら、時間の経過に伴い、特に処理すべき液体の大量である場合に、フィルタが粒子で詰まり、又は閉塞し、更なる量の液体を処理可能とするに先立って交換しなければならない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0008】

従って、本発明の解決しようとする課題は、大量の流体を処理するための、改良されたデバイスを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の第1の態様によれば、複数の層と、共通マニホールドとを備えるマイクロ流体デバイスが提供される。このマイクロ流体デバイスにおいて、前記複数の層における各層は、入口と、少なくとも2つの出口とを備え、該入口が、流路を介して、前記少なくとも2つの出口と連通し、前記複数の層における各層の入口が、前記共通マニホールドと連通する。マイクロ流体デバイスは、更に、流体が、前記共通マニホールドから前記複数の層における各層の入口を経て各層の前記少なくとも2つの出口に向けて通過可能であり、使用時に、特定の直径範囲を有する目標粒子集団を含む流体を前記デバイスにより処理可能とするように構成され、かつ、流体が前記共通マニホールドから、前記複数の層における各層の流路を、該層の前記入口を経て通過する際に、前記複数の層における各層の第1出口から前記目標粒子集団を含む流体が捕集され、前記複数の層における各層の第2出口から前記目標粒子集団を実質的に含まない流体が捕集されるように構成されている。

30

【0010】

好適には、複数の層における各層の流路は、デバイスにより処理すべき流体中に存在する可能性のある目標粒子集団が、存在する場合には、もっぱら前記少なくとも2つの出口のうち的一方のみに集中するように構成される。前記複数の層における各層の第1出口を集中出口として構成し、目標粒子集団は、流路内で集中させた後、前記集中出口を通過させることができる。第2出口を非集中出口として構成し、第2出口を通過する流体が目標粒子集団を実質的に含まないものとして構成することができる。

40

【0011】

当業界において既知の流体処理デバイスは、典型的には、流体から目標粒子集団を別々に除去するフィルタ（複数）の使用を必要とする。目標粒子集団はフィルタ上で捕集され、フィルタが詰まって作動継続のために好感が必要となるまで堆積する。

【0012】

この態様に係るデバイスは、目標粒子集団をバルク流体からフィルタを使用せずに選択的に除去可能とするものであり、そのためにフィルタの周期的な清掃又は交換は不要であ

50

る。

【0013】

更に、目標粒子集団を含む流体は、本発明に係るデバイスにより処理した後は減量するので、本発明に係るデバイスによれば、目標粒子集団の濃度を高めることができ、例えば目標粒子集団がより容易に検出可能となる。

【0014】

好適には、前記共通マニホールドは、前記複数の層における各層の流路を通過する流体の流速を略同一とするように構成される。

【0015】

理論に固執する積りはないが、発明者らの研究によれば、目標粒子集団を、第1出口から捕集される流体のみに含ませる能力は、処理される流体の流速、特に、目標粒子直径に対する流路寸法等に依存する。従って、デバイスの各流路を通過する流体の流速を、略同一とすることが肝要である。

10

【0016】

共通マニホールドを設けて流体をデバイスにおける各層の入口で共通速度とすれば、デバイスの各層が流体を同様に処理し、各層の第1出口は同一の目標粒子集団を通過させることができる。従って、本発明に係るデバイスにおける複数の層は流体を並行処理し、これにより、各流路による処理容量が小さい場合であっても、大量の流体を一時に処理することができる。例えば、複数の層が20層よりなる実施形態において、各層の処理容量がただか30-80 mL/minであっても、デバイスは1 L/minを処理するように構成

20

【0017】

更に、共通マニホールドを設けたことにより、デバイスにより処理すべき流体を単一の入口（共通マニホールドの入口）によりデバイスに導入することができ、従って、例えば単一の圧力源と、単一セットの継手を使用することができる。単一のポンプ、又はその他の単一の圧力源を使用すれば、複数の層における各層の入口、従って流路を流れる流体の流速を、より容易に制御し、かつバランスさせることにより、各流路を通しての流速を略同一とすることが可能である。さらに、単一セットの継手と、単一の圧力源のみで足りるデバイスは、典型的には、デバイスの流路を圧力源に接続するために必要とされるスペースを低減可能とするものである。従って、本発明に係るデバイスは、流体を処理するための簡便な解決手段であり、当業界において既知のデバイスよりも費用対効果に優れ、省スペース化を達成するものである。

30

【0018】

好適には、共通マニホールドは単一の入口を備える。共通マニホールドは分岐部を備えることができる。共通マニホールドはマニホールド出口を備えることができる。マニホールド出口は、複数の層における各層の流路の入口と直接的に流体接続することができる。これにより、流体は、共通マニホールドの入口から複数の層における各層の入口に向け、分岐部及びマニホールド出口を経て流れることができる。

【0019】

マニホールド出口は、伸長形状とすることができる。

40

【0020】

典型的に、共通マニホールドは、デバイスにおける複数の層に対してシール手段を介して接続する。シール手段は、デバイスと共通マニホールドとの間に配置することができる。シール手段により、共通マニホールドからの流体を、デバイスの複数の層における各層の入口に、流入させることができ、その際に共通マニホールドとデバイスとの接続部における漏洩を生じることのない流体密封シールを構成することができる。典型的に、シール手段は、共通マニホールドをデバイスとの接続部に向けて押圧することにより変形可能とした弾性材料から形成する。例えば、シール手段はゴム又は類似材料から形成されるガスケットで構成することができる。

【0021】

50

複数の層における各層の流路は、直線状とすることができる。

【0022】

好適には、複数の層における各層の流路は、湾曲形状とする。複数の層における各層の流路は、弧状とすることができる。流路の曲率は、流路の長手方向で一定とすることができる。好適には、複数の層における各層の流路は、スパイラル（らせん）を形成する。この場合、流路の曲率は、流路の長手方向で変化させることができる。典型的に、流路の曲率の符号は変化させない。この場合、流路の凹壁は湾曲壁の長さに沿って凹壁に維持され、流路の凸壁は湾曲壁の長さに沿って凸壁に維持される。代替的に、流路の曲率の符号を変化させて流路を蛇行させることもできる。しかしながら、蛇行流路は流路内で複雑な流れを形成するので、目標粒子集団を複数の層における各層の第1出口に対して効果的に集中させることができない場合がある。

10

【0023】

湾曲流路を通過する懸濁粒子は流路内における平衡点に集中すること、並びに、その平衡点の位置は主として粒子直径に依存し、程度の差こそあれ粒子の形状及び変形性にも依存することが判明した。一般的に、曲率の度合いが大きいほど、流路を通過する流体中で懸濁する粒子に作用する慣性力が大きくなり、従って粒子を流路内における平衡点に集中させるために流路に沿って移動させるべき距離が短くなる。

【0024】

例えば、本発明の一実施形態において、流路はスパイラル状であり、その最大半径は10cmである。

20

【0025】

好適には、使用時において、流体は複数の層における各層を同時並行的に通過する。

【0026】

複数の層における各層の入口は、開放構造とすることができる。複数の層の各層における少なくとも2つの出口は、開放構造とすることができる。複数の層における各層の入口及び少なくとも2つの出口を開放構造とすれば、複数の層の各層における流速をより容易に制御し、かつ、等化させることができ、従って、複数の層の各層により流体を同様に処理することができる。即ち、粒子を同一の目標直径に集中化させることができる。

【0027】

好適には、複数の層で積層体を構成し、この積層体における各層は、積層体において先行する層を実質的にカバーする構成とする。好適には、積層体における各層の入口は、互いに均等に離隔させる。この場合、デバイスの専有面積は、単層の専有面積と略等しくなる。従って、デバイスは、交互配置型の層を備える既知のデバイスや、複数の層を位置平面内に備える既知のデバイスよりも効率的なスペース配置を有し、コスト面でより優れている。

30

【0028】

好適には、複数の層における各層は、略同一の寸法とする。好適には、複数の層における各層の流路の幅は、複数の層における各層の流路の高さの約3倍～約10倍とする。更に好適には、複数の層における各層の流路の幅が、流路の高さの約4倍～約7倍とする。更に好適には、複数の層における各層の流路の幅は、流路の高さの約6倍とする。

40

【0029】

複数の層は、少なくとも2つの層を備える。好適には、複数の層は、少なくとも10層を備える。更に好適には、少なくとも20層を備える。例えば、複数の層は、5層、10層、20層、30層、40層、50層、60層、70層、80層、90層又は100層を備える。

【0030】

デバイスの層数は、所与の時間内における流体処理量に適合させることができる。従って、本発明に係るデバイスは、従来既知のデバイスよりも柔軟性に優れ、潜在的容量が大きい。

【0031】

50

好適には、複数の層における各層は、流路を流れる流体中の目標粒子集団を、もっぱら層の第1流路に集中させるに十分な長さとする。例えば、流路を湾曲させた実施形態において、流路を十分な長さとするにより、使用時に流路内にディーン流れが生成され、慣性集中化作用により粒子集団を集中化させ、目標粒子集団が第1出口のみを通過する構成とする。

#### 【0032】

例えば、6ループを備え、最小寸法（例えば流路の高さ）が500 $\mu\text{m}$ であるスパイラル流路の場合には、粒子直径が約125 $\mu\text{m}$ の粒子を集中化させるために流路の長さは約1.3mとする必要がある。他の実施形態として、6ループを備え、最小寸法が30 $\mu\text{m}$ であるスパイラル流路の場合には、粒子直径が約3.6 $\mu\text{m}$ の粒子を集中化させるために流路の長さは約8cmとする必要がある。

10

#### 【0033】

複数の層における各層は、少なくとも3つの出口を備えることができる。複数の層における各層の流路は、2種の目標粒子集団を流路における2つの別領域内に集中させる構成とすることができる。この場合、第1の目標粒子集団を含む流体は第1出口を通過し、第2の目標粒子集団を含む流体は第2出口を通過し、第1及び第2の目標粒子集団を含まない流体は第3出口を通過する。

#### 【0034】

複数の層における各層は、当該層における少なくとも2つの出口と流路との間に膨張チャンバを備えることができる。膨張チャンバは流路よりも大きな断面積を有するので、流体が膨張チャンバに流入する際に流体の流速が低下する。

20

#### 【0035】

膨張チャンバを設ければ、デバイスにより処理している途上の流体に含まれる粒子をより容易に観察し、かつ特定することが可能である。従って、膨張チャンバを備えるデバイスによれば、処理途上の流体に含まれる汚染物質を特定し、流体を更に処理すべきか、又は検査すべきかを決定することが可能である。

#### 【0036】

膨張チャンバは、デバイダを備えることができる。デバイダは、膨張チャンバ内を流れる流体を、第1出口に向けて流れる流体と、第2出口に向けて流れる流体に分割することができる。従って、使用時にデバイダは、目標粒子集団を含む流体を第1出口に向け、目標粒子集団を含まない流体を第2出口に向ける構成とすることができる。

30

#### 【0037】

膨張チャンバは、複数のデバイダを備えることができる。例えば、複数の層における各層が3つの出口を備える実施形態において、膨張チャンバは、第1のデバイダと、第2のデバイダとを備えることができる。この場合、第1のデバイダは、第1の目標粒子集団を含む流体を第1出口に分配し、第1の目標粒子集団を含まない流体を第2出口に分配することができる。そして、第2のデバイダは、第2の目標粒子集団を含む流体を第2出口に分配し、第1の目標粒子集団を含まない流体を第3出口に分配することができる。代替的に、第1のデバイダは、第1の目標粒子集団を含む流体を第1出口に分配し、第1の目標粒子集団を含まない流体を第2出口に分配可能とすることができる。また、第2のデバイダは、第2の目標粒子集団を含む流体を第2及び第3出口に分配し、第1の目標粒子集団を含まない流体を第3出口に分配することができる。そして、第2のデバイダは、第1のデバイダにより向けられた流体を、第2の目標粒子集団を含み、第2出口に向けられる流体と、第2の目標粒子集団を含まず、第3出口に向けられる流体とに分割可能とすることができる。

40

#### 【0038】

好適には、複数の層における各層の流路は、使用の間、流路を通過する目標粒子直径の粒子を流路の一側に集中させるように寸法を決定する。典型的に、複数の層における各層の流路は、目標粒子直径を有する粒子に作用する競合的な力が流路の共通領域において最小化されて平衡点を形成し、これにより「集中化」された粒子が、例えば第1出口を経て

50

層から排出されるように寸法を決定する。

【0039】

理論に固執する積りはないが、発明者らの研究によれば、競合する力、即ち、せん断誘起型の揚力及び壁誘起型の揚力、そして流路を湾曲させた実施形態においては遠心力と、遠心力を補償するディーン流れに基づくディーン抗力が、流路内において異なる粒子直径の粒子のための異なる平衡点を形成し、これにより異なる粒子直径の粒子を分離し、目標粒子集団をバルク流体から除去し、又は濃縮して減量させることができる。

【0040】

流路を湾曲させた実施形態において、平衡点は、直径が流路幅に対して所定の比をなす粒子用流路の内壁近傍に形成される。この平衡点の位置は、典型的には粒子直径、流路の形態及び寸法、流体の粘度及び流速に依存する。この種の粒子集中化は、当業界において、しばしば「慣性集中化」を称されている（末尾に記載の非特許文献6、7を参照）。例えば、発明者らは、6ループを備えるスパイラル状流路において幅が3mm、高さが0.5mm、スパイラルの外側リングにおける外径が20cmであり、流速が30mL/min~70mL/minである場合に、寸法が約0.125mm~約0.49mmの水中粒子が第1出口のみに向けて集中化されることを見出した。

10

【0041】

所与の流路湾曲度合いについて、そして所与の流速について、高さが約30µm、幅が約180µmの流路によれば、直径が少なくとも3.6µmの粒子を集中化させることができる。また、高さが約300µm、幅が約1800µmの流路によれば、直径が少なくとも36µmの粒子を集中化させることができる。

20

【0042】

適宜に、流路は、上述した最小直径から、流路を自由に通過し得る最大直径に至るまでの粒子を集中化させることができる。例えば、高さが約30µm、幅が約180µmの流路によれば、直径が約3.6µm~約25µmの粒子を集中化させることができる。

【0043】

典型的には、使用の間、デバイスは、水又は水性流体を処理するように使用される。例えば、デバイスは、水を処理して大きな粒子を水から採取するために使用することができる。これにより、小さな水系病原体についての水質検査を、より容易に実行可能とすることができる。他の例として、デバイスは、血液などの体液を処理し、幹細胞又は血液細胞などの細胞を採取するように使用することができる。更に他の例として、デバイスは、バイオ燃料用の藻類種を生成するために使用することもできる。

30

【0044】

更なる例として、流体をオイルとすることができ、デバイスはオイルから粒子を除去するように使用することができる。例えば、デバイスは、ガスタービンや、ディーゼルエンジン又はガソリンエンジン等の回転重機械を対象とするオイルろ過ユニットにおいて使用することができる。この場合、機械からの排出オイルを共通マニホールドの入口に供給することができる。複数の層における各層の第1出口からオイルを汚染オイルリザーバに供給し、これにより、浄化/フラッシングのために粒子をシステムから捕集することができる。複数の層における各層の第2出口からオイルを清浄オイルリザーバに供給し、このリザーバを、第1出口から除去されたオイルと等しい量で充填させること（トップアップ）ができる。従って、機械を、全量オイル交換を必要とせず稼働させることができる。他の例として、汚染した廃棄オイルから清浄オイルを再生することができる。そのためにオイルを効果的にろ過して再使用のために浄化する。その際、例えばフィルタの交換は必要とされない。

40

【0045】

複数の層における各層の流路は、コーティングを備えることができる。各層の流路内面は、各流体中の粒子の付着を阻止するコーティングを備えることができる。例えば、流体が血液細胞や幹細胞等の細胞を含む実施形態において、コーティングは、細胞が流路表面に付着するのを防止することにより、流路を通しての流体の流れを阻害又は阻止しかねな

50

い流路内部における物質堆積を防止することができる。コーティングは、例えば、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）やポリエチレングリコール（PEG）等で構成することができる。コーティングは、例えば、ウシ血清アルブミン（BSA）等の阻害タンパクで構成することができる。流路がケイ酸塩材料、例えばガラスからなる実施形態において、コーティングはシランで構成することができる。

【0046】

使用の間、複数の層における各層の第1出口から捕集された、目標粒子集団を含む流体は、本発明の第1の態様に係るデバイスにおいて流体を共通マニホールドの入口に供給することより、更に処理することができる。従って、目標粒子集団を含む流体を減量することができ、これにより目標粒子集団を濃縮してより容易に検出可能とすることができる。

10

【0047】

この態様に係るデバイスの複数個を、更なる共通マニホールドにより並列接続することができる。この更なる共通マニホールドは、複数の層の各層における各共通マニホールドの入口と流体接続され、これにより更なる共通マニホールドからの流体が、複数の層の各層における各共通マニホールドの入口を経て各共通マニホールドを通過し、複数の層の各層における少なくとも2つの出口に向けて流れる構成とすることができる。更なる共通マニホールドは、複数の層の各層における各共通マニホールドの入口を通過する流体の流速が略同一となるように構成することができる。

【0048】

従って、更なる共通マニホールドにより接続される複数のデバイスを使用することにより、大量の流体を均一に処理することができる。即ち、各デバイスの各層を通過する流体の流速が略同一であるため、実質的に同一の目標粒子集団を、複数のデバイスにおける各デバイスの各層により処理することができる。

20

【0049】

更に、複数のデバイスにより処理される流体は単一のポンプにより圧送することができ、これによりコストを削減すると共に複数のデバイス間における圧送特性の均一性を担保することができる。

【0050】

複数のデバイスは、少なくとも20個のデバイス、少なくとも30個のデバイス、少なくとも50個のデバイス、少なくとも100個のデバイス、少なくとも200個のデバイス、少なくとも500個のデバイス、又は少なくとも1000個のデバイスを備えることができる。複数のデバイスは、2個～500個のデバイスを備えることができる。数のデバイスは、2個～200個のデバイスを備えることができる。複数のデバイスは、2個～10個のデバイスを備えることができる。例えば、複数のデバイスは、2個、5個、7個、10個、15個、20個、25個、又は30個のデバイスを備えることができる。

30

【0051】

本発明の第2の態様によれば、第1の態様に係るデバイスの使用方法が提供される。この使用方法は：

- a 目標粒子集団を含む流体を準備し；
- b 流体を、デバイスにおける共通マニホールドの単一の入口に第1の流速で供給し；
- c 流体を、複数の層における各層の、少なくとも2つの出口から捕集する方法において、

40

複数の層における各層の第1出口から目標粒子集団を含む流体を捕集し、複数の層における各層の第2出口から目標粒子集団を実質的に含まない流体を捕集するものである。

【0052】

好適には、第1出口から捕集される流体は、目標粒子集団の大部分を含む。好適には、第1出口から捕集される流体は、目標粒子集団の全部を含む。

【0053】

複数の層を備えるデバイスを使用し、複数の層の各層における入口を、共通マニホールドを介して単一の圧力源、例えばポンプと流体接続することにより、大量の流体を処理する

50

ために必要とされる機材を減少させ、流体を各入口に供給するために単一のポンプのみが必要とされ、デバイスの複数の層における各層の全ての入口を通じての圧力の均一化又は平衡化を大幅に簡略化することができる。従って、複数の層における各層により、これを通過する流体を、複数の層における他の全ての各層によると略同様に処理することができる。

【0054】

好適には、流路の短寸法を高さとする実施形態において、目標粒子集団の粒子直径を、各層における流路の高さの約1/6とする。一定の粒子直径範囲を有する目標粒子集団の平均粒子直径は、複数の層における各層の流路高さの約1/6とすることができる。代替的に、一定の粒子直径範囲を有する目標粒子集団の最小粒子直径を、各層の流路高さの約1/6とすることができる。

10

【0055】

複数の層の各層における流路寸法と、デバイスにより集中化させるべき粒子の粒子直径との関係は、流路寸法をある閾値寸法以下まで減少させれば変化することがある。例えば、流路高さを短寸法とする実施形態において、閾値寸法を上回る場合には、複数の層の各層における流路は、粒子直径が流路高さの少なくとも約1/6の粒子を集中化させることができる。また、閾値寸法を下回る場合には、複数の層の各層における流路は、粒子直径が流路高さの少なくとも約1/10の粒子を集中化させることができる。

【0056】

典型的には、粒子集団は、粒子直径を流路の有効流体直径で除した値が0.07以上である場合に、所与の流路により集中化させることができる。流路の有効水力直径は、次式により計算することができる。

20

【数1】

$$D_H = \frac{2ab}{a+b}$$

(1)

ここに、 $D_H$  は水力直径、 $a$  は流路幅、 $b$  は流路高さである。

【0057】

流体は、目標粒子集団の粒子直径範囲外の粒子直径を有する1種又は2種以上の粒子集団を含む場合がある。この場合、第1入口からの流体が、目標粒子集団に属さない粒子を含む構成とすることができる。第2入口からの流体が、目標粒子集団に属さない粒子を含む構成とすることができる。第1入口及び第2出口の両者からの流体が、目標粒子集団に属さない粒子を含む構成とすることができる。

30

【0058】

第1出口から捕集された流体は、第1の態様に係るデバイスにより更に処理することができる。そのためには、捕集した流体を共通マニホールドの入口に供給する。従って、目標粒子集団を含む流体を減量し、これにより目標粒子集団を濃縮することにより、目標粒子集団を例えばより容易に検出可能とすることができる。これに加えて、目標粒子集団を含む流体を減量させることにより、目標粒子集団を実質的に含まない大量の流体を捕集することが可能となり、これにより目標粒子集団を含む流体が効果的にろ過される。

40

【0059】

本発明の第3の態様によれば、流体から粒子集団を除去するためのシステムが提供される。このシステムは、第1の態様に係るデバイスの複数個を備え、第1デバイスの第2出口が後続デバイスの入口に流体接続され、第1デバイスの流路は、第1粒子直径範囲の粒子を集中化させて第1デバイスの第1出口に向けるように寸法が決定され、第2デバイスの流路は、第2粒子直径範囲の粒子を集中化させて第2デバイスの第1出口に向けるように寸法が決定され、流体が前記複数のデバイスを通る際、第1及び/又は第2粒子直径範囲内の粒子直径を有する粒子集団が含まれる流体を順次に除去する構成とされている。

50

## 【 0 0 6 0 】

好適には、流体は、第2の態様に係る方法を使用するシステムにおける各デバイスにより処理する。

## 【 0 0 6 1 】

好適には、システムにおける各後続デバイスにより除去すべき目標粒子集団の粒子直径又は粒子直径範囲を、先行デバイスにおけるよりも小さく設定し、システム内における先行デバイスよりも小さな粒子を各後続デバイスにより除去する構成とする。

## 【 0 0 6 2 】

特定の粒子直径又は粒子直径範囲を有する目標粒子集団は、バルク流体がシステムを通過する際に、各デバイスによりバルク流体から選択的に除去される。好適には、システムにおける各デバイスは、システムにおける他のデバイスとは異なる目標粒子集団を除去するように構成する。典型的には、システムにおける第1デバイスを、最大粒子直径の目標粒子集団を除去するように構成し、第2デバイスを、第1デバイスの対象とする最大粒子直径よりも粒子直径の小さい目標粒子集団を除去するように構成し、以下同様である。例えば、第1の態様に係るデバイスの3つを備える実施形態においては、システムにおける第1デバイスを、第1粒子直径又粒子直径範囲（最大粒子直径）の目標粒子集団を除去するように構成し、第2デバイスを、第2粒子直径又粒子直径範囲（2番目に大来な粒子直径）の目標粒子集団を除去するように構成し、第3デバイスを、第3粒子直径又粒子直径範囲（最小粒子直径）の目標粒子集団を除去するように構成することができる。残った流体は、第1～第3粒子直径又粒子直径範囲の目標粒子集団を実質的に含まない流体である。

10

20

## 【 0 0 6 3 】

本発明に係るシステムの各デバイスにおける各層の第1出口は、そのデバイスにおける共通マニホールドと流体接続し、目標粒子集団を含む流体をそのデバイスにより更に処理することにより、目標粒子集団を含む流体を減量し、これにより目標粒子集団を濃縮する構成とすることができる。希薄な粒子集団の濃縮により、例えばその粒子集団をより容易に検出することができる。更に、目標粒子集団を含む流体を再処理することにより、目標粒子集団を含まない、より大量の流体を得ることができ、目標粒子集団を含む流体のろ過機能を効果的に発現させることができる。

## 【 0 0 6 4 】

典型的には、複数のデバイスにおける各デバイスの共通マニホールドを、その駄馬椅子のためのリザーバと流体接続する。デバイスの第1出口からそのデバイスのためのリザーバに流体を供給し、流体をデバイス内で再循環させる構成とすることができる。

30

## 【 0 0 6 5 】

従って、システムは複数のリザーバを備え、各リザーバは複数のデバイスにおける各デバイスと関連付けられている。

## 【 0 0 6 6 】

好適には、流体は、水性液体である。例えば、流体は、各種直径を有する粒子で汚染されている場合のある水とすることができる。代替的に、流体は体液とすることができる。例えば、流体は、血液、創傷液、血漿、漿液、尿、大便、唾液、臍帯血、絨毛膜絨毛試料、羊膜液、大腿骨頸部洗浄液、又はこれらの組み合わせとすることができる。

40

## 【 0 0 6 7 】

この態様に係るシステムにより処理された流体は、目標粒子直径の粒子を検査する準備が整っている。例えば、この態様に係るシステムにより処理された水は、一般的には存在し得るより大きな粒子を対象とする通常のろ過を必要とせずに、クリプトスポルジウムやジアルジア等の水系病原体の存否を検査するのに適当である。代替的に、異なる粒子集団をシステムにおける複数のデバイスの各デバイスにより濃縮し、バルク流体における複数の目標希薄種を、例えばその目標種の検査により適した、より少量の流体に濃縮することができる。従って、システムにより、流体が処理される間に、複数の目標試料を検査に適した濃度まで濃縮することができる。

50

## 【0068】

所与の目標粒子直径の濃縮粒子集団を、この態様に係るシステムにおけるデバイスの1つにより濃縮し、得られた目標粒子直径の粒子集団を検査のために十分な濃度まで濃縮することができる。目標粒子直径の粒子集団を濃縮するに先立って、目標粒子直径よりも大きい粒子直径の粒子をシステムにおける先行デバイスにより濃縮する実施形態において、目標粒子直径の粒子は、より大きな粒子の存在しない状態で濃縮することができる。

## 【0069】

システムは、この態様に係るデバイスの複数個を、更なる共通マニホールドにより並列に接続された状態で備えることができる。更なる共通マニホールドは、複数のデバイスにおける各デバイスの各共通マニホールドの入口と流体接続することができる。これにより、流体は、複数のデバイスにおける各デバイスの各共通マニホールドの入口を経て、それぞれの共通マニホールドを通過して、複数のデバイスにおける各デバイスの各層の出口まで流れることができる。更なる共通マニホールドは、は、複数のデバイスにおける各デバイスの各共通マニホールドの入口を通過する流体の流速が略同一となるように構成することができる。

## 【0070】

従って、更なる共通マニホールドにより接続された複数のデバイスを使用すれば、より大量の流体を均一に処理することができる。即ち、各デバイスの各層を通過する流体の流速を略同一とし、略同一の目標粒子集団を、複数のデバイスにおける各デバイスの各層により処理することが可能である。

## 【0071】

更に、複数のデバイスにより処理される流体は単一のポンプにより圧送することができる、これによりコストを削減すると共に複数のデバイス間における圧送特性の均一性を担保することができる。

## 【0072】

複数のデバイスは、少なくとも20個のデバイス、少なくとも30個のデバイス、少なくとも50個のデバイス、少なくとも100個のデバイス、少なくとも200個のデバイス、少なくとも500個のデバイス、又は少なくとも1000個のデバイスを備えることができる。複数のデバイスは、2個～500個のデバイスを備えることができる。数のデバイスは、2個～200個のデバイスを備えることができる。複数のデバイスは、2個～10個のデバイスを備えることができる。例えば、複数のデバイスは、2個、5個、7個、10個、15個、20個、25個、又は30個のデバイスを備えることができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0073】

次に、添付図面を参照しつつ、本発明の実施形態を非限定的な例示として更に詳述する。

【図1】本発明の一実施形態に係るデバイスの平面図である。

【図2】本発明の一実施形態に係るデバイスの側面図である。

【図3a】本発明の一実施形態に係るデバイスの斜視図である。

【図3b】本発明の一実施形態に係るデバイスの一部の分解図である。

【図4】本発明の一実施形態に係る共通マニホールドの斜視図である。

【図5】本発明の一実施形態に係る共通マニホールドを通しての流速プロファイルを示すグラフである。

【図6】本発明の一実施形態の線図的な平面図であり、目標粒子集団を集中粒子出口に集中させる態様を示す。

【図7】実験室で作動させている積層体の写真であり、ボックス断面の出口を示す。

【図8】キャリアレーションのためのコード長分布を示すグラフである。

【図9】テスト2(TAP水中)のためのコード長分布を示すグラフである。

【図10】5つのデバイスを順次接続した本発明の一実施形態に係るシステムの線図的な説明図である。

【図11】500 $\mu$ mデバイス(入口)のコード長分布を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図12】500 $\mu$ mデバイス（大型出口）のコード長分布を示すグラフである。

【図13】500 $\mu$ mデバイス（非集中出口）のコード長分布を示すグラフである。

【図14】300 $\mu$ mデバイス（集中出口）のコード長分布を示すグラフである。

【図15】300 $\mu$ mデバイス（非集中出口）のコード長分布を示すグラフである。

【図16】200 $\mu$ mデバイス（集中出口）のコード長分布を示すグラフである。

【図17】カスケード（200 $\mu$ mデバイス/集中出口）からの最終結果を示すグラフである。

【図18】スーパーマニホールド及び複数のマイクロ流体デバイスを備える本発明の一実施形態に係るシステムの線図的な説明図である。

【図19】本発明の一実施形態に係る更なる共通マニホールドを通しての流速プロファイルを示すグラフである。

10

【図20】本発明の一実施形態に係る更なる共通マニホールドを通しての流速プロファイルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0074】

以下、本発明の各種実施形態の製造及び使用について更に詳述するが、本発明が広範な特定の文脈で実施することのできる発明概念を提示するものであることは、言うまでもない。上述する特定の実施形態は、本発明を製造し、又は使用する特定の態様の単なる例示に過ぎず、発明の範囲を限定するものではない。

【0075】

20

本発明の理解を容易ならしめるため、幾つかの用語は以下の通り定義される。本明細書において定義される用語は、本発明の関連技術分野において当業者が常識的に理解する意味合いにおいて使用するものである。“a”、“an”及び“the”等（英文の冠詞）は、単複を限定するものでなく、便宜的に使用される場合の特定種は、より上位の分類も包括する。本明細書における用語は、本発明の特定の実施形態を記載する目的で使用されているが、特に明記しない限り、その使用により本発明が限定されるものではない。

【0076】

図1～7に示すように、マイクロ流体デバイス1は、20枚の層4よりなる積層体2と、共通マニホールド6とを備える。各層は、入口8と、第1出口10と、第2出口12とを備える。入口8は、スパイラル流路14及び膨張チャンバ16を介して第1及び第2出口10、12に接続されている。膨張チャンバ16はデバイダ18を備える。流体は、デバイス1における各層4の入口8から共通マニホールド6を介して導入される。共通マニホールド6は、デバイス1における各層4に亘って延在し、各層4の面に対して垂直方向に向けられている（図2を参照）。

30

【0077】

使用の間、図5及び図6に示すように、処理すべき流体は共通マニホールドにおける単一の入口22に対してポンプ圧送され、共通マニホールドの分岐部24を経て、そして流速が略等化される共通マニホールドの開放部を通して、各層における入口に供給される。マニホールドは、各層の入口に亘っての圧力を等化・バランスさせ（図5を参照）、これにより各層の各流路を通しての流速を確実に略同一とする。次に流体は、各層の各流路を通過して膨張チャンバ内に流入する。更に流体は、デバイダにより分割されて、各層における第1及び第2の出口に向けられる。そして、流体は、各層における第1の出口及び第2の出口から捕集される。第1の出口からの流体28には、典型的には、特定の粒子直径範囲を有する目標粒子集団も含めて、全ての粒子直径の粒子が含まれる。第2の出口からの流体30には粒子が含まれるが、目標粒子集団は含まれない。

40

【0078】

（デバイスの製造）

後述する各デバイスは、流路高さ対流路幅の比を1：6とした。

【0079】

本発明に係るデバイスの製造方法を、広範な厚さ範囲内で市場において入手可能な材料

50

の単なるレーザーカッティングの利点を活用して開発した。P M M A , ポリカーボネート , P E T - G は , 肉厚  $2 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$  ( 及び , より大きな肉厚 ) で広範に入手可能である。ステンレス鋼シムも , 肉厚  $10 \mu\text{m}$  以上のものが入手可能である。所要の各層を同一のレーザーテーブル上でパターン化し , これにより加工手段の負担を軽減することができた。ポート孔を共通ネジ ( B S P T 規格 / N P T 規格等 ) によりタップ加工し , これにより標準的なパイプ接続具を装着可能とした。

#### 【 0 0 8 0 】

スパイラル状の慣性集中化デバイスに島手段が必要とされない事実により , デバイスの流路をパターン化するために単純なカッティングを使用することが可能である。材料カッティングのためにレーザーカッティングテーブルを使用すれば , デバイスを量産に適した高速で製造することが可能である。レーザーテーブルのサイズ及びデバイスの専有面積に応じて , 単一の稼働で複数のデバイスについてカッティングを行うことができる。デバイスの専有面積が減少するため , 単一の材料シートを使用するテーブル上での単一パスによる歩留まりが増加する。

10

#### 【 0 0 8 1 】

より大きなデバイス ( 流路高さが  $100 \mu\text{m}$  超のデバイス ) の場合 , レーザーテーブル上でのカッティングに先立って , デバイス層の両面に接着性転写テープを貼付することにより接着を行った。テープの事前貼付により , 流路の床及び天井となるエリアを接着剤のない状態に維持することができる。ポート及び基体層への直接的な貼付では , これらのエリアから接着剤を除去することができない。各デバイス層を整列ジグ上で積層し , 間挿型の基体層を整列ジグ上に下向き摺動させるに先立って , テープ支持体を除去してデバイス層面を接着した。接着された層を取り出して裏側に反転させ , プロセスを繰り返して積層体の各層を組み立てた。接着剤の使用により , 大面積上での接着を可能とするための高圧力が回避されることにより組み立てが簡略化される。

20

#### 【 0 0 8 2 】

エンドプレートを積層体の両側に付加して , マニホールドのための入口流路周りのエリアをシール可能とした。これらのエンドプレートを機械加工して , マニホールドを組み込むために使用するクリップを収容可能とし , 又はシール圧を印加するためのウェッジを使用することができる。完成した積層体をクランプして層間に閉じ込められていた空気を一掃した。クランプを積層体周りで時間的な感覚をおいて移動させることにより , 接着層を全面と良好に接触可能とした。

30

#### 【 0 0 8 3 】

しかしながら , 接着性転写テープの使用は , 小型デバイスにおいては適当ではない。小型デバイスの稼働に關与する圧力は遥かに高く (  $\sim 15$  パール ) , 接着剤による追加的な厚さは書くデバイスにおける集中化効果に大きな影響を及ぼす。この理由から , 可塑剤及び溶剤により強化された熱接着技術を使用する別の方法が開発された ( 末尾に記載の非特許文献 8 を参照 ) 。しかしながら , この技術は単独では反復できないことが判明した。市販されているポリマーが , 特に厚い基体層 (  $3 \text{mm}$  及び  $10 \text{mm}$  ) と , より薄いデバイス層 (  $50 \mu\text{m}$  ) との間で , 組成において大幅に異なるためである。しばしば , 材料 ( P M M A , ポリカーボネート等 ) の特性改質のために表面コーティングが使用されるが , これらのコーティングは接着させるべき材料に浸潤する可塑剤の妨げとなり得る。しかしながら , 溶媒接着は , 溶媒がデバイス層を侵襲する場合に , ジオメトリーの変化を来すことがある。

40

#### 【 0 0 8 4 】

表面層に作用する溶剤 ( アセトン ) を使用すれば , 尿面コーティングの侵入を補助し , かつ表面の粗面化による接着可能面積が増大することが判明した。このデバイス層を可塑剤浴に浸漬してジオメトリーを保全した。デバイス層をバネ負荷プレス内に組み込んだ後 , 炉内で焼成することにより , 信頼性の高い接着を達成した。このような組立て方法は , 流路高さが  $50 \mu\text{m}$  であり ,  $\sim 8$  パールの圧力下で作動し ,  $5 \mu\text{m}$  のビードを集中化する単層流路の接着に有効であることを確認した。

50

## 【 0 0 8 5 】

マニホールドは、3D印刷技術を使用して製造した。シミュレーションに使用した3Dモデルを、印刷に使用する標準的な.stlファイル形式に変換した。1/8インチのBSPTネジにより接続用ポート孔にタップしてチューブ接続用としての6mmの押し込み嵌合型エルボーを形成した。

## 【 0 0 8 6 】

ガスケット材料から単純なゴムガスケットを形成し、マニホールドを所定位置に押し込む際のスリップを低減するための接着性転写テープを片面に貼付した。

## 【 0 0 8 7 】

最後に、積層体の出口を、ノッチエリアに沿うスライスを行う帯鋸を使用して開口させた。これらに開放出口は、出口ポートを等しい高さでドリル加工した後、所定長さのボックス断面内に収容した。これにより、積層体を水平面上で稼働させる際の出口背圧を、両出口間で均等に分配することが可能となる。

10

## 【 0 0 8 8 】

(試験結果)

複数の層を備えるデバイスを単一の圧力源により稼働させれば、1000Lの処理水から24時間以内にクリプトスポルジウムを処理する用途に課された量的スループット要件に適合させることができる。

## 【 0 0 8 9 】

例えば、20層を備えており、各層の最小流路サイズが500 $\mu$ mであるデバイスは、典型的には、1L/minで処理することができる。

20

## 【 0 0 9 0 】

一般的に、層は、二次元的に一定の専有面積を維持する整列状態で積層される。この試験のため、20層を備え、各層の最小流路サイズが500 $\mu$ mであるデバイスを3mmの層間ピッチで積層し、10mmの追加的なエンドプレートによりマニホールドをシールする。この積層体を、1L/minで作動させる。これは、圧力が積層体を通じて均等に分布する理想的な条件下における各層毎の50mL/minに相当する。この数値を採択した理由は、単一デバイスにおいて、目標粒子(250~300 $\mu$ m)の集中化が、概ね20mL/min~80mL/minの帯域内で生じることが確認されたからである。この帯域の中央値近傍の流速を目指せば、層間における最大流速の不一致にも関わらず、デバイスは機能することが可能である。

30

## 【 0 0 9 1 】

遠心ポンプを使用して、デバイスを通過する一定の流れを維持した。理想的な稼働条件下において、せん断応力がほとんど作用しない大きな粒子を含む液体媒体を圧送するためには、1軸ネジポンプがより適している場合がある。

## 【 0 0 9 2 】

試験条件は、次の表1に要約したとおりである。

## 【表1】

(平行積層試験形態)

40

|                          | 試験     |
|--------------------------|--------|
| 濃縮赤色ビード(38~45 $\mu$ m)   | 1.42g  |
| 濃縮青色ビード(250~300 $\mu$ m) | 2.43g  |
| 初期体積                     | 7.050L |
| 体積FO値(概略値)               | 2.510L |

## 【 0 0 9 3 】

(FBRMプローブ)

使用したプローブは、収束ビーム反射測定法(FBRM)に基づいたG400 La

50

sentec (メトラ・トレード社製) である。このプローブは、制御された速度でタイトなレーザービームを回転させる構成を有する。ビームが粒子を含む溶液をスキャンすると、粒子の一縁部から反対側に向けて再放出された反射光も検出される。この再放出の期間と、レーザービームの回転速度とを結び付ければ、粒子のコード長を推定することができる。

【0094】

即ち、コード長は、粒子直径の指標である。特有のビード径については、分析すべき粒子が十分に多数である場合、コード長分布の中央値が粒子直径である。

【0095】

FBRMプローブにつき、赤色ビード(38~45 μm, H)と青色ビード(250~300 μm, L)の両者における個別的なコード長分布(図8を参照)を確立するために、新たなビードを使用してキャリブレーションを行った。

【0096】

試験は、水道水を流体媒体として使用して行った。試験結果に少量の汚染物質が現れるリスクがあるが、使用したマイクロビードの濃度が比較的高いことにより、汚染物質による影響(粒子百分率として現れる)は大幅に低減されるものと予測した。試料は、試験開始時点から、集中化出口のみを使用して入りリザーバに戻す循環モードにて循環させた。

【0097】

図9は、非集中化出口からの大きな粒子が高度に激減し、大きな粒子成分が高度に濃縮されることを示す。予測に反して、小さい粒子成分の濃度も大きく増加していることが現れているが、これは、特に赤色ビードの非中立的な浮力と結び付いたサンプリング法の余効によるものと思われる。これは、集中化出口において、小さな粒子の集団が濃縮されている点からも認められる(表2を参照)。

【0098】

少数の高コード長粒子の非集中化出口における存在が認められるが、これには3つの要因がある。第1に、ビードの断片化は、約1.7周回の全量サイクル数において最小化される。その反面、依然として多くの粒子が断片化され、その断片が、FBRMプローブで大きな粒子として検出するのに十分な大きさの単粒寸法を有するにも拘わらず、集中化されない場合がある。第2に、FBRM機材を使用するプローブ法のため、100 mL 試料の攪拌に由来して、任意の所与の試料において同一のビード又はビード断片が2回以上検出される確率がある。

【表2】

(試験2のFBRM測定に基づく予測濃度)

| 試験2    | 赤色ビード(g/L) | 青色ビード(g/L) |
|--------|------------|------------|
| 入口     | 0.155      | 0.189      |
| 集中化出口  | 0.335      | 0.653      |
| 非集中化出口 | 0.406      | 0.039      |

【0099】

(平行ステージの結論)

20層のみを単一の圧力源により同時に稼働させたが、デバイスの層間スペースを適切に設定すれば同様の形態でより多くのデバイスを稼働させることができるものと考えられる。これは、プロファイルが最小のデバイスにより、先行するステージにおけると同等の量的スループットを達成可能とする上で必要なことである。100 μmの層間ピッチで配置された300層の積層体を形成できるよう、微修正も含めた規模拡大によって30 μmの積層体を作成した。想定によれば、ピッチを更に100 μmまで減少させることにより、500層まで増加させることができる。300層デバイスの場合、各モジュールの量的スループットは150 mL/min(300×500 μL/min)となる。500層デバイスの場合、これは150 mL/minとなる。従って、量的要件に適合するためには

10

20

30

40

50

4個のデバイスが必要となる。各デバイスの前段側で「スーパーマニホールド」を使用すれば、これら4個のデバイスを単一の圧力源で稼働させることができる。これは、大きなマニホールドが次の組のマニホールドの圧力を分配して有用な機能デバイスを通じてその圧力を更に分配するフラクタル効果を創生するものである。

【0100】

(複数デバイスのカスケード)

本発明の一実施形態に係るデバイスの3つを備えるシステム(カスケード)を使用して、水を処理すると共に水から3種の粒子集団を除去した。これらのデバイスは、流路高さが500 $\mu\text{m}$ のデバイス(500 $\mu\text{m}$ デバイス)、300 $\mu\text{m}$ のデバイス(300 $\mu\text{m}$ デバイス)、及び200 $\mu\text{m}$ のデバイス(200 $\mu\text{m}$ デバイス)である。

10

【0101】

特定寸法の粒子集団を代表するために、表3に示すマイクロビードを使用した。

【表3】

(マイクロビードの特性)

| 色彩 | 密度(g/cc) | 寸法範囲( $\mu\text{m}$ ) |
|----|----------|-----------------------|
| 緑色 | 1.3      | 1~5                   |
| 白色 | 1.3      | 10~27                 |
| 紫色 | 1.0      | 53~63                 |
| 橙色 | 1.0      | 75~90                 |
| 黄色 | 1.0      | 150~180               |
| 青色 | 1.0      | 250~300               |

20

【0102】

供試デバイスは、臨界直径よりも大きい粒子をデバイスの内壁に向けて随伴させることのできる、スパイラル状の慣性集中化デバイスよりなるものである。高速カメラによる顕微鏡撮像を使用して稼働中における流れ中での粒子挙動を分析する場合の参照点が図示されている。

【0103】

臨界直径よりも小さい粒子は、集中化出口及び非集中化出口の両者に亘って分布している。以下に記載した2種の作動モードを検証した。

30

1. 集中化出口を入口に直結して大きな粒子を濃縮(大粒子集中化)する再循環モード
2. 単周回モード

【0104】

両作動モードを検証して、大量の水からのポリスチレンビード(表3)についての濃縮効率及び分離効率を決定した。

【0105】

(FRBMによるサイズ分布の決定)

(予備試験)

これらの予備的な試験のため、ポリスチレンビードの2種の溶液(表4を参照)を同一のデバイスにより試験に供して、集中化させるべき粒子の臨界直径と、これら粒子の分離効率を決定した。

40

【表 4】

(FBRM測定による予備試験条件)

| 試験          | 試験1            | 試験2            |
|-------------|----------------|----------------|
| ビード         | 緑色, 白色, 紫色, 橙色 | 紫色, 橙色, 黄色, 青色 |
| 初期体積        | 420 mL         | 550 mL         |
| 集中化<br>出口体積 | 100 mL         | 100 mL         |
| 流速          | 17.5 mL/min    | 20.4 mL/min    |

10

## 【0106】

これらの溶液は、(集中化出口をデバイス入口のリザーバに接続して集中化ビードを更に濃縮する)再循環モードにおいて、慣性集中化装置を一定の流速で通過させた。大きいビードが集中化出口で集中化され、小さい粒子が両出口に存在するものと予測した。システムを、供給量が100mL(実験のため、より少量で希釈化可能である点に留意した上での、プローブ測定のための最小量)に達するまで稼働させた。次に、初期溶液及び両出口を、LISBP研究所(フランス国、ツールズ・ホワイト・バイオテクノロジー社(TWB社))において分析に供した。

20

## 【0107】

(分離されたビード及び脱イオン化水の結果)

まず、各ビードファミリーのコード長分布を個別的に脱イオン化水及び界面活性剤中で処理して、粒子寸法に対するコード長のキャリブレーションを行った。

## 【0108】

コード長分布は、紫色、橙色、黄色及び青色の粒子についてはガウス分布であった。しかしながら、緑色及び白色の粒子についての分布は二峰性であった(表5を参照)。このような予測寸法からの乖離がプローブ又はビードに由来するか否かを理解するため、分離されたビードの寸法をマスターサイザー(商標)(英国マルバーン・インストルメンツ社)により分析した。その結果に基づき、製造業者から供給されたビードの寸法は測定値と良い一致を見た。従って、プローブが未知の理由からビード寸法を過大評価したものと思われる。FBRM測定値と(製造業者の情報に基づく)予測寸法との乖離は、表5に示すとおりである。

30

## 【表 5】

(最も可能性の高いコード長)

| ビード | 最大分布 $\mu\text{m}$ | 平均サイズからの偏差 |
|-----|--------------------|------------|
| 緑色  | 4.4~13.3           | —          |
| 白色  | 28.5~92.3          | —          |
| 紫色  | 98.9               | 71%        |
| 橙色  | 149.6              | 81%        |
| 黄色  | 226.5              | 37%        |
| 青色  | 342.8              | 24%        |

40

## 【0109】

キャリブレーションカーブに基づき、コード長と粒子直径との対応性欠如は、必要であれば校正可能である。しかしながら、寸法の過大評価は、スパイラル流路における分離効率を特徴づけるFBRMの潜在能力を損なうものではない。

50

## 【0110】

(カスケード試験結果)

試験1(脱イオン化水)による試験結果は、大きなビード(橙色及び紫色)と小さいビード(緑色)(それぞれコード長が約10µm及び100µm)の存在に対応して、2つの主コード長分布が測定されたことを示すものである。

## 【0111】

これらの試験結果に基づき、各分布についての最大分画数を比較して、次式(数2、数3)で定義される濃縮計数及び濃縮率を算出することができる。

【数2】

$$\text{濃縮計数} = \frac{\text{Max NF Outlet}_i}{\text{Max NF Inlet}}$$

10

ここに、NFは図11における分画数、iは集中化出口又は非集中化出口である。

【数3】

$$\text{濃縮率} = \frac{\text{Max NF Outlet}_i - \text{Max NF Inlet}}{\text{Max NF Inlet}}$$

【表6】

(試験1の集中化出口及び非集中化出口における大小粒子の濃縮係数及び効率)

20

|              | 濃縮係数 | 濃縮率  |
|--------------|------|------|
| 小部分 - 非集中化出口 | 1.1  | 8%   |
| 小部分 - 集中化出口  | 0.9  | -12% |
| 大部分 - 非集中化出口 | 0.06 | -94% |
| 大部分 - 集中化出口  | 2.25 | 125% |

30

## 【0112】

試験1の濃縮係数は、供試ビードの出口における濃度を示す。大きな粒子が略完全に非集中化出口から除去されていることが明確に示されており、これにより、粒子を分離するために提案された技術の潜在能力が確認できる。集中化出口において大きなビードが、慣性分離による場合よりも2.25倍以上に濃縮されており、これはサイクル数(420ml \* 0.5^2.25 = 90ml)ともよく一致している。このシステムは、大量の水から粒子を分級するための強力なツールたり得るものである。

## 【0113】

(カスケードモードでの作動結果)

40

この実験のため、ビードの混合物(表7を参照)を500µmデバイスに導入した。次に、小さな(非集中化の最小粒子を収める)出口を300µmデバイスに挿入し、その最小出口を300µmデバイスに挿入した。その結果を、図12~図18に示す。

## 【0114】

図13は、500µmデバイスの出口で測定した分布を示す。この出口において、最大ビード(黄色及び青色)が略完全に分離され、若干の小さいビードが未だ存在していることを明確に示すものである。この結果は、非集中化出口における大きなビードの不在によっても顕著である。

## 【0115】

即ち、300µmデバイスの入口には、主として赤色、紫色及び橙色のビード(38~

50

90 μm)と、緑色のビード(1~5 μm)が集中化されている。同様に、略全ての最大粒子が集中化出口で除去されるが、幾らかの断片が非集中化出口において認められる(図15及び図16を参照)。この出口では、白色ビード(10~27 μm)も認められる。200 μmデバイスの出口では、残留する全ての粒子が検出された。  
【表7】

(カスケード実験用の追加ビード質量)

| ビード | 質量(g)  |
|-----|--------|
| 緑色  | 0.0731 |
| 白色  | 0.0749 |
| 赤色  | 0.1343 |
| 紫色  | 0.1058 |
| 橙色  | 0.0797 |
| 黄色  | 0.1245 |
| 青色  | 0.1030 |

10

【0116】

この試験のための定量化は、マスターサイザーにより得られた結果に基づくものである。最大デバイスの「入口における分布を、図11に示す。

20

【0117】

(生体クリプトスポルジウムの検査)

スコティッシュ・ウォーター社の中央研究所において、更なる試験を行った。この試験では、標準的な過による溶出緩衝液から尖頭化したn濃縮クリプトスポルジウム・バルバム(100オーシスト/mL)を、流路高さ30 μmのデバイスで400 μL/minで処理した。シリンジ・ポンプの使用上の制約から、5 mLの試料について単一パスを実施した。

【0118】

キュベット内の緩衝液に500オーシストを投入し、2分間に亘って攪拌してオーシストを懸濁させた。試料をニードルから取り出してシリンジに移送した。シリンジ内に封入されている空気を、垂直に向けられたシリンジのタッピングにより、適度の損失(予測損失は数十オーシスト)の下で排気した。次に試料を、30 μmデバイスを通して処理し、その排出液を2つの更なるキュベットに捕集した、

30

【0119】

そして、捕集された液体を0.2 μmの膜フィルタにより真空圧力下でろ過し、キュベットからピペットに移送した。次に、標準的な染色処理を膜フィルタ上で直接的に行い、手作業により反転蛍光顕微鏡で計数した。

【0120】

計数結果は、次のとおりである。

- ・集中化出口を有する30 μmデバイス                      肯定的な特定数    128
- ・非集中化出口を有する30 μmデバイス                      肯定的な特定数    0

40

【0121】

この実験から確認された回収率(約25%)は比較的到低いが、ライブの、そして分類されていない低濃度オーシストが成功裏に集中化され、回収された全てのオーシストは想定通りの出口からのものであることが示唆されている。これは、視覚的には確認できなかった。濃度が低く、蛍光がなく、顕微鏡対物系における通過速度が高かったからである。

【0122】

移送及びデッドボリュームによる損失は相当のものであり、デバイスの更なる試験により、幾らかのオーシスト(約40~50オーシスト)がデバイスの入口近傍で凝集し、ここで幾つかの尖鋭角部で流れに滞留ゾーンを発生させることが判明した。これは、SU-

50

8において、エピゲム社（英国レドカー所在）により標準的なフォトリソグラフィ技術で製造された30 μmチップの設計に由来するものである。

【0123】

オーシストについて予測された集中化効果を確認するため、代表的な4 μmの蛍光マイクロビードも30 μmデバイスにより同一の流れ条件下で処理した。

【0124】

2 μmのマイクロビードも30 μmデバイスにより処理したところ、集中化されない状態に止まることが確認された。これは、このデバイスにおける集中化のカットオフ点が、所与の流況（400 μL/min）においては2 μmと4 μmの間にあることを示す。

【0125】

これらの実験の後、ジオメトリーを損なわずにデバイス層を成功裏に結合する技術（接着性転写テープなし）が開発され、これにより50 μmデバイスをレーザーマイクロ加工により製造することが可能となった。このデバイスを5 μmのビードで試験したところ、この粒子サイズで成功裏に集中化が可能であった。

【0126】

これらのデバイスを製造する結合技術が完成したことにより、所要の歩留まりを達成するためにフォトリソグラフィ技術が適用しづらい条件下において、デバイス積層体の製造が大幅に簡略化されることとなる。

【0127】

（結論）

スケール化された均一設計のスパイラル状集中化デバイスを順次にカスケード接続する戦略は、特定寸法を有する粒子集団を成功裏に分離し、かつ濃縮するために使用することが可能である。より大きな寸法を有する粒子集団の除去は、カスケード接続の下流側におけるより小さなデバイスが、その流路を通過し得る粒子よりも大きな粒子によって閉塞する事態を回避するために十分に有効である。

【0128】

マスターサイザー機材による試験結果は、500 μmデバイスから300 μmデバイスに、そして200 μmデバイスに連なるカスケード接続を通過した後、検出物のうち非常に僅かな部分（体積比で0.5%未満）のみが大きな粒子である特徴を最も明瞭に示すものである。これらは、より大きな粒子の断片に由来するものであり、そのジオメトリーが変化したために集中化が損なわれことによるものと思われる。更に、これらの僅かな検出物の幾つかはマイクロビードの凝集を開放するために添加された界面活性剤により生じたバブルである可能性が高い。粒子を分散させるために溶液が、マスターサイザー機材に流入する際にも定常的に攪拌されているためである。

【0129】

FBRMプローブから得られた結果は類似の特性を示すものであるが、コード長及び提示された実寸法との相関関係を理解するのは困難である。マスターサイザー機材を凌駕するFBRMプローブの利点は、再循環からの濃縮効果を予測する場合に、比較的高い信頼性が得られることである。

【0130】

更に、非常に低濃度の目標分析物、即ちクリプトスポリジウム・パルバム（100 オーシスト/mL）が、30 μmデバイスにおいて成功裏に集中化されることが確認された。回収効率は試験機材及びセットアップ条件により相当の影響を受けたが、回収された全てのオーシストが、適正な出口から検索された。デバイスにおけるポート配置、ポンプ条件及び内面コーティングを修正すれば、より良好な回収効率が期待される。

【0131】

（更なる実施形態）

図18に示すシステム100は、ポンプ102が7個のマイクロ流体デバイス104にスーパーマニホールド106（更なる共通マニホールド）を介して接続された構成とされている。各デバイス108は、上述した第1の態様に従う構成とされている。図18は、シス

10

20

30

40

50

テムの線図的な説明図であり、簡略化のために単純化されている。例えば、共通マニホールドは、典型的にはデバイスにおける各層の入口と接触しているが、図18では、共通マニホールドと層との間の流れを示すために分離して示されている。

【0132】

マイクロ流体デバイスの個数は、図18に示す7個に限定されるものではない。例えば、デバイスの個数は10個、12個、15個、20個、25個又は30個とすることができる。

【0133】

流体はポンプにより、スーパーマニホールド、複数のデバイスにおける各デバイスの共通マニホールド110、及び各デバイスにおける各層の流路を通して圧送される。図19及び図20に示すように、スーパーマニホールド及び各デバイスにおける共通マニホールドは、各デバイスにおける各層の入口を通じて圧力を等化してバランスさせると共に、各層の各流路を通じて流速を略同一とするように構成されている。例えば、図20は、スーパーマニホールドと、5個のデバイスにおける5個のマニホールド110を備える実施形態を示す。同図に示すように、共通マニホールドの入口112における流速は略同一であり、従って、システムにおける各デバイスにより処理される流体の流速は略同一である。

10

【0134】

その結果、本発明のシステムによれば、単一のポンプから流体を複数のデバイスに圧送して大量の流体を処理できると同時に、システムにおける各デバイスの各流路を通じて流速を確実に略同一とし、各流路により同一粒子直径の粒子を濃縮することができる。

20

【0135】

本発明の上述した実施形態が本発明の単なる例示に過ぎず、本発明の更なる変更や修正が本発明の範囲内であることは、言うまでもない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0136】

【非特許文献1】Nugen, S.R., et al., PMMA biosensor for nucleic acids with integrated mixer and electrochemical detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 2009. 24(8): p. 2428-2433.

30

【非特許文献2】Xu, S. and R. Mutharasan, Detection of *Cryptosporidium parvum* in buffer and in complex matrix using PEMC sensors at 5 oocysts mL<sup>-1</sup>. *Analytica Chimica Acta*. 669(1-2): p. 81-86.

【非特許文献3】Di Carlo, D., et al., Equilibrium Separation and Filtration of Particles Using Differential Inertial Focusing. *Analytical Chemistry*, 2008. 80(6): p. 2204-2211.

【非特許文献4】Beech, J.P., P. Jonsson, and J.O. Tegenfeldt, Tipping the balance of deterministic lateral displacement devices using dielectrophoresis. *Lab on a Chip*, 2009. 9(18): p. 2698-2706.

【非特許文献5】Holm, S.H., et al., Separation of parasites from human blood using deterministic lateral displacement. *Lab on a Chip*.

40

【非特許文献6】Lee, J.-W., M.-Y. Yi, and S.-M. Lee, Inertial focusing of particles with an aerodynamic lens in the atmospheric pressure range. *Journal of Aerosol Science*, 2003. 34(2): p. 211-224.

【非特許文献7】Russom, A., et al., Differential inertial focusing of particles in curved low-aspect-ratio microchannels. *New journal of physics*, 2009. 11: p. 75025.

【非特許文献8】Duan, H., L. Zhang, and G. Chen, Plasticizer-assisted bonding of poly(methyl methacrylate) microfluidic chips at low temperature. *Journal of Chromatography A*. 1217(1): p. 160-166

50

【 図 1 】

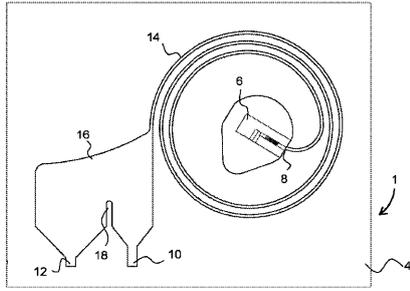


Figure 1

【 図 3 a 】

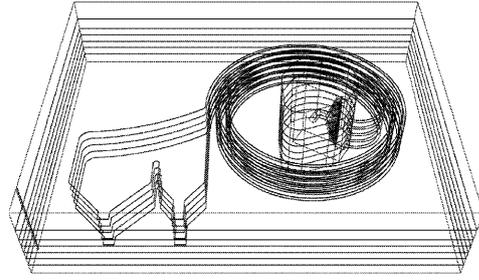


Figure 3a

【 図 2 】

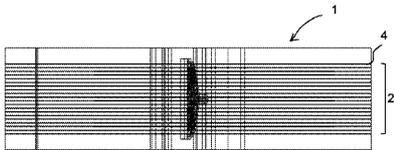


Figure 2

【 図 3 b 】

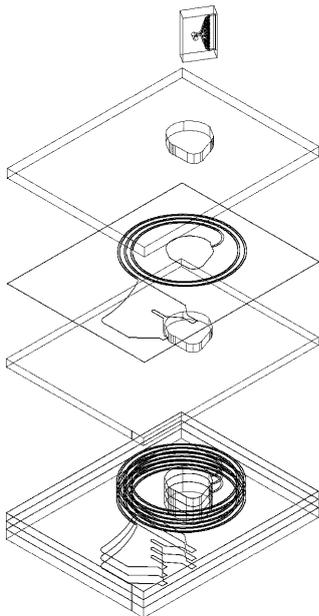


Figure 3b

【 図 4 】

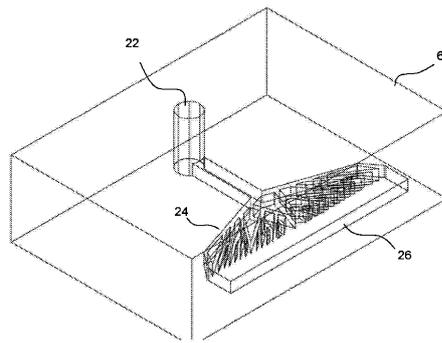


Figure 4

【 図 5 】

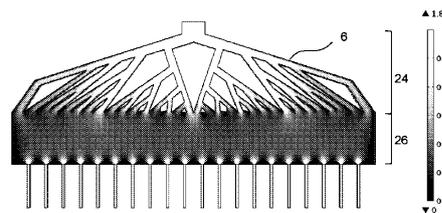


Figure 5

【 図 6 】

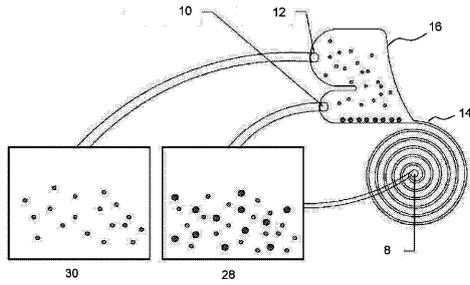


Figure 6

【 図 7 】

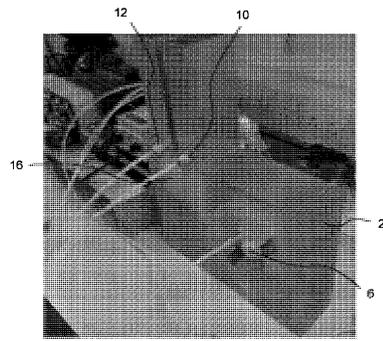
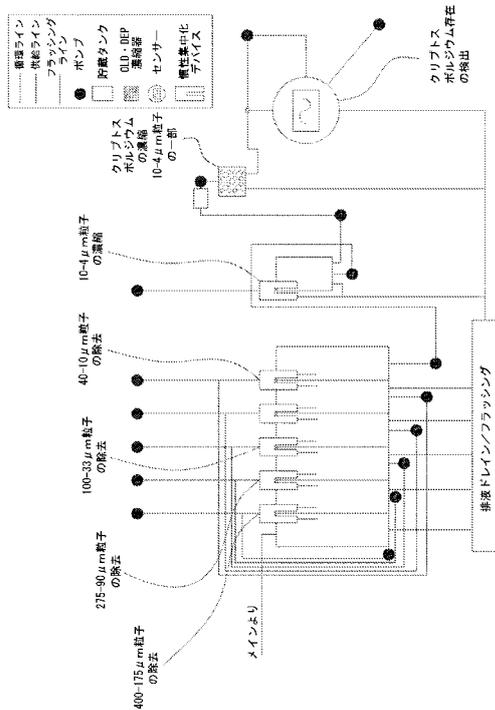
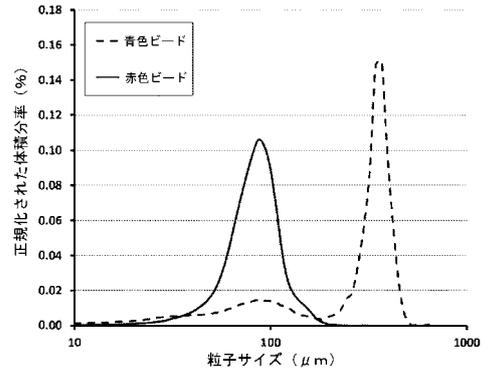


Figure 7

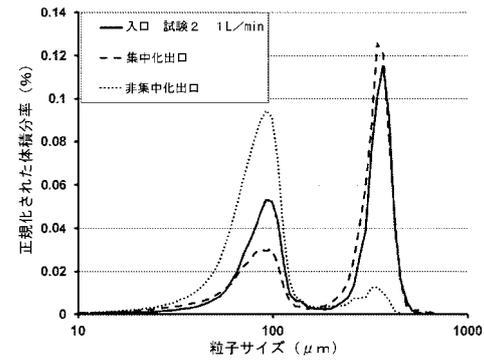
【 図 10 】



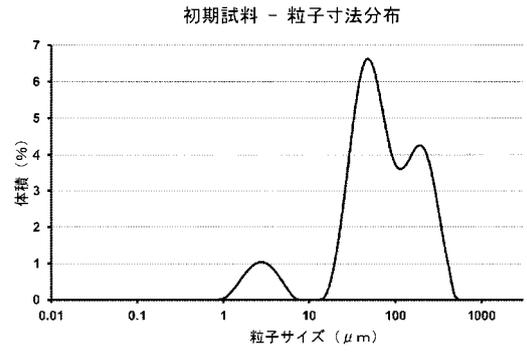
【 図 8 】



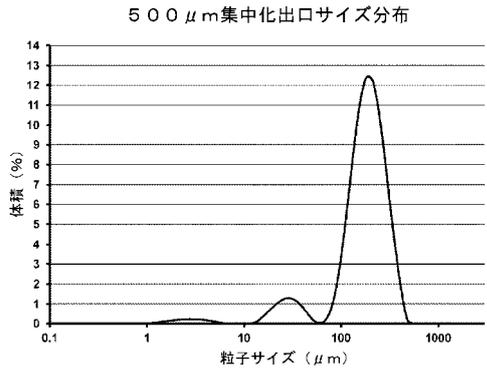
【 図 9 】



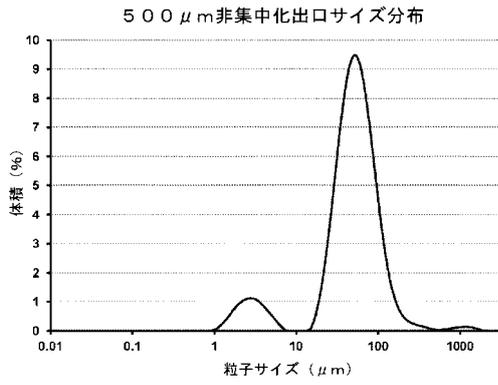
【 図 11 】



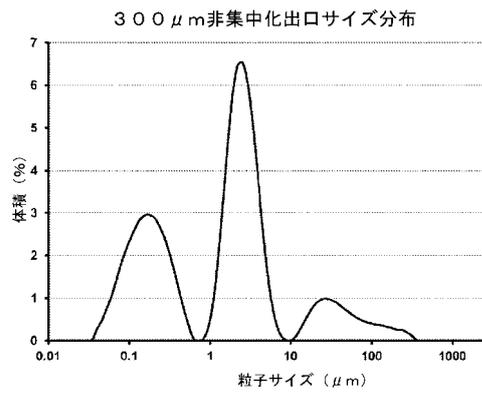
【 図 12 】



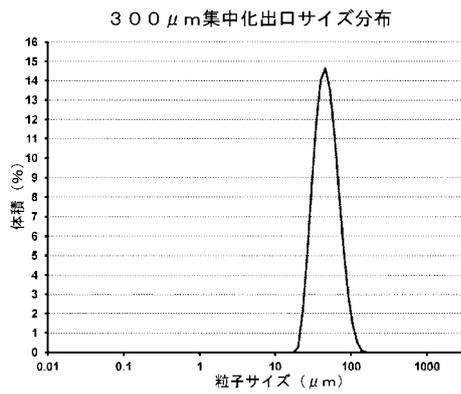
【図 13】



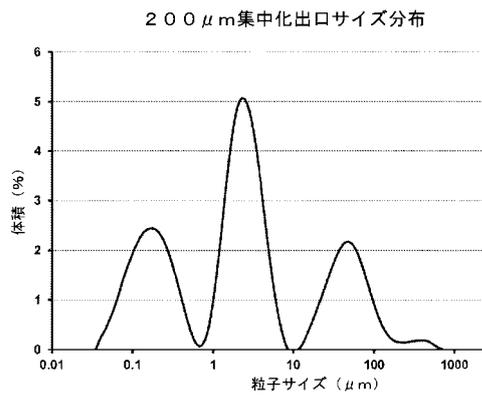
【図 15】



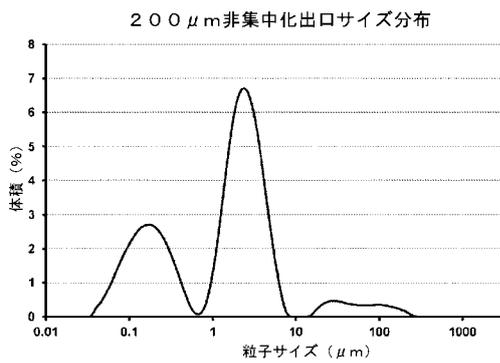
【図 14】



【図 16】



【図 17】



【図 18】

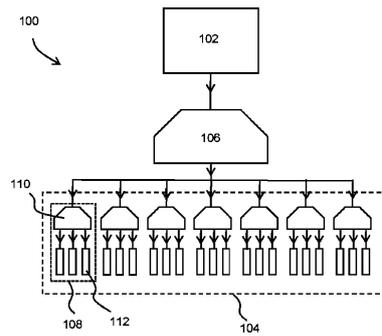


Figure 18

【 図 1 9 】

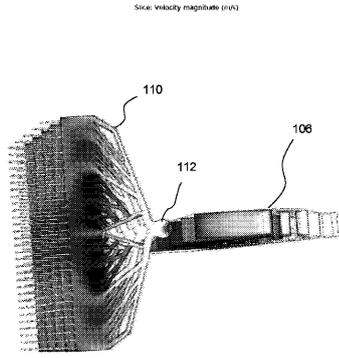


Figure 19

【 図 2 0 】

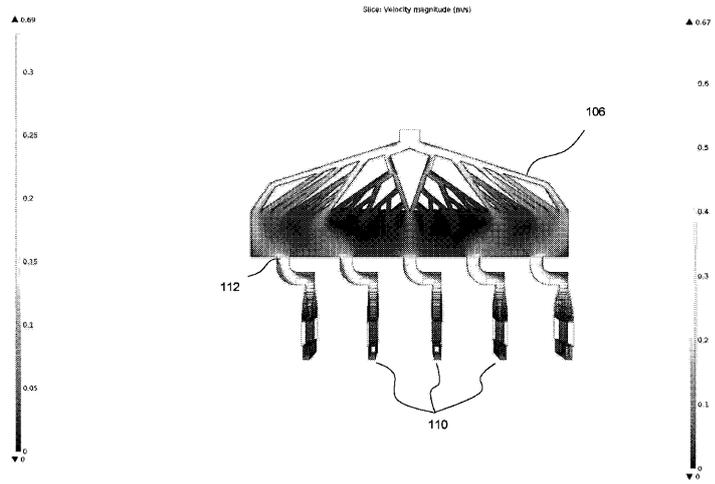


Figure 20

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2016/051713

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. B01L3/00<br>ADD.   |  |  |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>B01L B01D   |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                     | Relevant to claim No.  |
| X   | EP 2 127 752 A2 (PALO ALTO RES CT INC [US]) 2 December 2009 (2009-12-02) paragraph [0032]; figures 2-4 | 1-21, 30, 31   |
| Y   | -----  | 22-29  |
| Y   | EP 2 060 312 A2 (PALO ALTO RES CT INC [US]) 20 May 2009 (2009-05-20) paragraph [0068]; figure 5        | 22-29  |
|   | -----  |  |
| <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 :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>22 August 2016</b>  |  | Date of mailing of the international search report<br><b>29/08/2016</b>  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |  | Authorized officer<br><br><b>Campbell, Paul</b>  |

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2016/051713

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 2127752                             | A2               | CN 101607152 A          | 23-12-2009       |
|  |                  | EP 2127752 A2           | 02-12-2009       |
|  |                  | EP 2626135 A1           | 14-08-2013       |
|  |                  | IL 198682 A             | 26-02-2015       |
|  |                  | JP 5846715 B2           | 20-01-2016       |
|  |                  | JP 2009274066 A         | 26-11-2009       |
|  |                  | SG 157287 A1            | 29-12-2009       |
|  |                  | TW 201006552 A          | 16-02-2010       |
|  |                  | US 2009283455 A1        | 19-11-2009       |
| -----                                  |                  |                         |                  |
| EP 2060312                             | A2               | CN 101455922 A          | 17-06-2009       |
|  |                  | EP 2060312 A2           | 20-05-2009       |
|  |                  | JP 5731096 B2           | 10-06-2015       |
|  |                  | JP 2009113035 A         | 28-05-2009       |
|  |                  | SG 152137 A1            | 29-05-2009       |
|  |                  | SG 171659 A1            | 29-06-2011       |
|  |                  | SG 102016021915 A       | 28-04-2016       |
|  |                  | US 2009114607 A1        | 07-05-2009       |
| -----                                  |                  |                         |                  |

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)  
**C 1 2 M 1/00 (2006.01) C 1 2 M 1/00 A**

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ブライアン マクスデル ミラー  
 イギリス国 ミッドロージアン イーエイチ 1 4 4 エイエス エディンバラ ヘリオット ワット  
 ユニバーシティ内

F ターム(参考) 2G052 AA33 AD29 DA09 EA00  
 2G058 BA07 DA07  
 4B029 AA09 AA27 BB01 CC01 GA03 GA08 HA05 HA10  
 4D071 AA54 AB04 DA20  
 4G075 AA02 AA13 AA15 AA39 BB05 BD09 DA02 EB25 EB50 EC09  
 FA01 FA12 FB01 FB06 FB12 FC02