

(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2008-501365

(P2008-501365A)

(43) 公表日 平成20年1月24日(2008.1.24)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C 12 M 1/02	(2006.01) C 12 M 1/02	A 4 B 0 2 9
C 12 M 1/10	(2006.01) C 12 M 1/10	A 4 B 0 6 5
C 12 M 3/00	(2006.01) C 12 M 3/00	Z
C 12 N 5/06	(2006.01) C 12 N 5/00	E
C 12 N 5/10	(2006.01) C 12 N 5/00	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

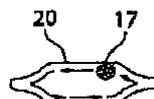
(21) 出願番号	特願2007-527675 (P2007-527675)	(71) 出願人	505446253 バイオプロセッサーズ コーポレーション アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1 8 0 1, ウオバーン, カボット ロー ^ド 1 2 - エ -
(86) (22) 出願日	平成17年6月7日 (2005.6.7)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月15日 (2007.1.15)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/020081	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02005/121310	(72) 発明者	ジョンソン, ティモシー ジェイ. アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1 8 1 0, アンドーバー, メイン スト リート 1 2 4
(87) 國際公開日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		
(31) 優先権主張番号	60/577, 977		
(32) 優先日	平成16年6月7日 (2004.6.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/577, 986		
(32) 優先日	平成16年6月7日 (2004.6.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/636, 420		
(32) 優先日	平成16年12月14日 (2004.12.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】反応器における剪断力の生成

(57) 【要約】

所定の実施形態では、液体試料成分へ剪断応力を加える能力を有しつつ、約 2 mL 未満の容積を有しつつ液体試料を含む容器と剪断応力生成エレメントとを備える生物学的または生化学的な反応器を含む、生物学的または生化学的な反応を実行するための装置を開示する。上記剪断応力生成エレメントは上記装置内に含まれ、上記剪断応力生成エレメント全体が上記装置内の第 1 のロケーションおよび上記装置内の第 2 のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って回転動作により、または回転動作なしに移動するように構築されかつ配置される。また、上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を生成するために、装置内を選択される動作経路沿いに液体または気体の剪断応力生成エレメントを移動させることを含する、液体試料の成分に剪断応力を加える方法も開示する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置であって、

約 2 m L 未満の容積を有する容器を含む生物学的または生化学的な反応器であって、上記容器は液体試料を含む、反応器と

液体に接触する容器または導管の表面を備えない剪断応力生成エレメントであって、上記剪断応力生成エレメントは上記装置内に含まれ、かつ上記剪断応力生成エレメント全体が上記装置内の第 1 のロケーションおよび上記装置内の第 2 のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って、回転動作により、または回転動作なしに移動するように構築されて配置される、エレメントと、

を備える、装置。

【請求項 2】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料を含む容器内に含まれかつ上記容器内で移動可能である、請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

上記容器は、細胞培養を促進するように構築されて配置される、請求項 1 記載の装置。

【請求項 4】

上記容器は、哺乳類細胞培養を促進するように構築されて配置される、請求項 3 記載の装置。

【請求項 5】

上記容器の第 1 の壁を規定する、気体透過性、液体蒸気不透過性の第 1 の膜をさらに備える、請求項 1 記載の装置。

【請求項 6】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料の平均密度とは少なくとも 1 % の差の平均密度を有する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 7】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料の平均密度とは少なくとも 5 % の差の平均密度を有する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 8】

上記容器は約 1 . 3 m L 未満の容積を有する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 9】

上記液体試料内の剪断応力のレベルまたはパターンに変化を生じさせる上記剪断応力生成エレメントの動作の変化は、上記液体試料と上記反応器の外部とのガス交換にさほど影響しない、請求項 1 記載の装置。

【請求項 10】

上記剪断応力生成エレメントは上記装置内に含まれる気泡である、請求項 1 記載の装置。

【請求項 11】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料を含む容器内に含まれかつ上記容器内で移動可能な気泡である、請求項 1 記載の装置。

【請求項 12】

上記液体試料内の選択されるロケーションにおける再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力の生成を促進すべく上記剪断応力生成エレメントの動作を制御するように構成された制御システムをさらに備える、請求項 1 記載の装置。

【請求項 13】

上記気体透過性、液体蒸気不透過性の膜は、0 . 0 6 1 O₂ モル / (日 · m² · atm) 以上の酸素透過率を有する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 14】

上記膜は、0 . 6 O₂ モル / (日 · m² · atm) 以下の酸素透過率を有する、請求項 13 記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 1 5】

気体透過性、液体蒸気不透過性の第2の膜は上記容器の第2の壁を規定する、請求項1記載の装置。

【請求項 1 6】

上記容器の厚さは、上記剪断応力生成エレメントの選択される動作経路に沿って変わる、請求項2記載の装置。

【請求項 1 7】

各々が約2mL未満の容積を有しつつ各々が液体試料を含む複数の容器をさらに備える、請求項1記載の装置。

【請求項 1 8】

上記複数の容器は1つのチップ上に存在し、上記チップは、それが上記装置内の他の類似するチップに対して選択される配向で安定して接続されることを有効化するように構築されて配置される、請求項17記載の装置。

【請求項 1 9】

上記剪断応力生成エレメントは中実エレメントである、請求項1記載の装置。

【請求項 2 0】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料内で液体不混和性である、請求項1記載の装置。

【請求項 2 1】

上記容器が付着される回転装置をさらに備える、請求項1記載の装置。

20

【請求項 2 2】

上記チップは、上記容器と流体連絡する予め決められた気体領域をさらに含み、上記剪断応力生成エレメントは、上記剪断応力生成エレメントが剪断応力の生成に使用されていないときに上記気体領域内に配置され得る、請求項1記載の装置。

【請求項 2 3】

入口ポートと、出口ポートと、上記入口ポートおよび上記出口ポートの部分を規定する自己密封式エラストマー材料と、をさらに備える、請求項1記載の装置。

【請求項 2 4】

上記容器は、基板層内の空隙によって規定される、請求項1記載の装置。

30

【請求項 2 5】

接着層は、上記気体透過性、蒸気不透過性の膜を上記基板層へ接着する、請求項5記載の装置。

【請求項 2 6】

生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置であって、

液体試料を含む容器を備える生物学的または生化学的な反応器と、

液体に接触する容器または導管の表面を備えない剪断応力生成エレメントであって、上記剪断応力生成エレメントは上記容器内に含まれ、かつ上記剪断応力生成エレメント全体が上記容器内の第1のロケーションおよび上記容器内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って移動するように構築されかつ配置される、エレメントと、を備え、

上記液体試料内の剪断応力のレベルまたはパターンに変化を生じさせる上記容器内の上記剪断応力生成エレメントの動作の変化は、上記液体試料と上記反応器の外部とのガス交換にさほど影響しない、装置。

【請求項 2 7】

上記容器の第1の壁を規定する、気体透過性、液体蒸気不透過性の第1の膜をさらに備える、請求項26記載の装置。

【請求項 2 8】

入口ポートと、出口ポートと、上記容器と流体連絡する少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと、をさらに備える、請求項27記載の装置。

50

【請求項 2 9】

上記容器は、少なくとも 1 つの生きた哺乳類細胞を保持するように構築されて配置される、請求項 2 7 記載の装置。

【請求項 3 0】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料の平均密度とは少なくとも 1 % の差の平均密度を有する、請求項 2 6 記載の装置。

【請求項 3 1】

上記容器は約 5 m L 未満の容積を有する、請求項 2 6 記載の装置。

【請求項 3 2】

上記剪断応力生成エレメントは気泡である、請求項 2 6 記載の装置。

10

【請求項 3 3】

上記液体試料内の選択されるロケーションにおける再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力の生成を促進すべく上記剪断応力生成エレメントの動作を制御するように構成された制御システムをさらに備える、請求項 2 6 記載の装置。

【請求項 3 4】

上記剪断応力生成エレメントは、上記容器に付着される中実エレメントである、請求項 2 6 記載の装置。

【請求項 3 5】

上記剪断応力生成エレメントは、上記容器に滑動式に付着される、請求項 3 4 記載の装置。

20

【請求項 3 6】

上記剪断応力生成エレメントは上記液体試料内で液体不混和性である、請求項 2 6 記載の装置。

【請求項 3 7】

生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置であって、

容器を備える生物学的または生化学的な反応器であって、上記容器は液体試料を含む、反応器と、

上記装置の反転時に上記装置内で移動可能な、上記装置内の剪断応力生成エレメントと、

30

上記液体試料内の選択されるロケーションにおける再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力の生成を促進すべく上記剪断応力生成エレメントの動作を制御するように構成された制御システムと、を備える、装置。

【請求項 3 8】

上記容器は 5 m L 未満の容積を有する、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 3 9】

上記容器は、0.01 m L より大きく 3 m L より小さい容積を有する、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 4 0】

上記容器は、0.5 m L より大きく 3 m L より小さい容積を有する、請求項 3 7 記載の装置。

40

【請求項 4 1】

上記容器の第 1 の壁を規定する、気体透過性、液体蒸気不透過性の第 1 の膜をさらに備える、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 4 2】

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料の平均密度とは少なくとも 1 % の差の平均密度を有する、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 4 3】

上記剪断応力生成エレメントは気泡である、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 4 4】

50

上記剪断応力生成エレメントは、上記液体試料を含む容器内に含まれかつ上記容器内で移動可能な気泡である、請求項 3 7 記載の装置。

【請求項 4 5】

容器内に含まれる液体試料の生物学的または生化学的成分へ剪断応力を加える方法であつて、

液体試料を含む容器内で剪断応力生成エレメントを動作させかつ／またはその動作を制御することを包含し、上記剪断応力生成エレメントの動作は上記容器の反転時に発生し、上記動作は、上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて生物学的または生化学的成分へ再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を加える、方法。

【請求項 4 6】

上記容器は、少なくとも 1 つの生きた細胞を保持する能力を有する、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 7】

上記容器は、少なくとも 1 つの生きた哺乳類細胞を保持する能力を有する、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 8】

気体透過性、液体蒸気不透過性の膜は上記容器の第 1 の壁を規定する、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 9】

上記動作は、上記液体試料内の上記選択されるロケーションにおいて予め選択されたレベルの剪断応力を加える、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 0】

上記液体試料を含む容器内で上記剪断応力生成エレメントを動作させかつ／またはその動作を制御する追加的かつ別々の行動をさらに包含し、上記剪断応力生成エレメントの動作は上記容器の反転時に発生し、上記追加的かつ別々の動作は、上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて異なる予め選択されたレベルの剪断応力を加える、請求項 4 9 記載の方法。

【請求項 5 1】

上記剪断応力生成エレメントは気泡である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 2】

上記剪断応力生成エレメントは上記液体試料内で液体不混和性である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 3】

上記容器は約 5 mL 未満である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 4】

上記容器は約 1 mL 未満である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 5】

上記容器は約 0.01 mL 未満である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 6】

上記剪断応力生成エレメントを動作させかつ／またはその動作を制御することは、上記容器を回転させることを包含する、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 7】

上記容器を回転させることは、上記容器の外部にある軸を中心にして上記容器を回転させることを包含する、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

不連続の回転速度を使用して上記容器を回転させることをさらに含む、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 9】

生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置であつて、

10

20

30

40

50

液体試料を含むように構成された容器を含む生物学的または生化学的な反応器であって、上記容器の表面は、 $0.061\text{ O}_2\text{ モル}/(\text{日}\cdot\text{m}^2\cdot\text{atm})$ 以上の酸素透過率を有する膜を含む、反応器と、

上記容器内に含まれ、かつ上記容器が上記液体試料を含むと操作中に剪断応力生成エレメント全体が上記容器内の第1のロケーションおよび上記容器内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って移動するように構築されかつ配置される剪断応力生成エレメントと、を備える、装置。

【請求項 6 0】

上記容器は 5 mL 未満の容積を有する、請求項 5 9 記載の装置。

【請求項 6 1】

上記容器は上記液体試料を含み、上記剪断応力生成エレメントは気泡である、請求項 6 0 記載の装置。

【請求項 6 2】

上記剪断応力生成エレメントは中実エレメントである、請求項 5 9 記載の装置。

【請求項 6 3】

上記容器は上記液体試料を含み、上記剪断応力生成エレメントは上記液体試料内で液体不混和性である、請求項 5 9 記載の装置。

【請求項 6 4】

上記膜は、 $69.7\text{ O}_2\text{ モル}/(\text{日}\cdot\text{m}^2\cdot\text{atm})$ 以下の酸素透過率を有する、請求項 5 9 記載の装置。

【請求項 6 5】

上記膜は、 $140\text{ O}_2\text{ モル}/(\text{日}\cdot\text{m}^2\cdot\text{atm})$ 以下の酸素透過率を有する、請求項 5 9 記載の装置。

【請求項 6 6】

上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を生成すべく上記容器に対する上記剪断応力生成エレメントの動作を制御するように構成された制御システムをさらに備える、請求項 5 9 記載の装置。

【請求項 6 7】

液体試料の生物学的または生化学的成分に剪断応力を加える方法であって、

液体試料内の選択されるロケーションにおいて生物学的または生化学的成分に再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を加えるために、装置内の第1のロケーションおよび上記装置内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って剪断応力生成エレメント全体を上記装置内で懸垂式に自由に移動させることを包含し、上記剪断応力生成エレメントは気体または液体の何れかである、方法。

【請求項 6 8】

上記液体試料は、少なくとも 1 つの生きた細胞を保持する能力のある反応サイト容器内に含まれる、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 6 9】

上記少なくとも 1 つの生きた細胞は哺乳類細胞である、請求項 6 8 記載の方法。

【請求項 7 0】

気体透過性、液体蒸気不透過性の膜は上記容器の第1の壁を規定することを包含する、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 1】

上記剪断応力生成エレメントを動作させることは、上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて予め選択されたレベルの剪断応力を加える、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 2】

上記剪断応力生成エレメントは気泡である、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 3】

上記剪断応力生成エレメントは上記液体試料内で液体不混和性である、請求項 6 7 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 4】

上記剪断応力生成エレメントを動作させることは、重力の方向に対する上記装置の配向を変えることを包含する、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 5】

上記剪断応力生成エレメントを動作させることは、上記剪断応力生成エレメントに磁場を加えることを包含する、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 6】

上記剪断応力生成エレメントを動作させることは、上記剪断応力生成エレメントに電場を加えることを包含する、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 7】

上記剪断応力生成エレメントは、約 2 m L 未満の容積を有する容器内で自由に吊り下げられる、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 8】

上記液体試料からの少なくとも 1 つの測定値のフィードバックを受け取ることと、

上記測定値に応じて、上記装置の少なくとも 1 つの制御パラメータを調整すること、をさらに含む、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 9】

上記液体試料からの少なくとも 1 つの測定値のフィードバックを受け取ることと、

上記装置を制御する少なくとも 1 つのパラメータ値を決定するためにシミュレーション・ソフトウェアを作動すること、をさらに含む、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 8 0】

生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置であって、

約 2 m L 未満の容積を有しあつ液体試料を含む容器を備える生物学的または生化学的な反応器と、

液体に接触する容器または導管の表面を備えない剪断応力生成エレメントと、を備え、上記剪断応力生成エレメントは上記容器内に含まれ、かつ上記容器内で旋回式に動作するように構築されて配置され、上記旋回動作は、上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を生成する、装置。

【請求項 8 1】

上記剪断応力生成エレメントは、上記容器の内面に旋回式に付着される端を有する膜である、請求項 8 0 記載の装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****(関連出願)**

本件出願は、米国特許法第 119 条 (e) 35 に基づき、2004 年 6 月 7 日に出願された「Gas Control in a Reactor」と題する米国仮出願第 60 / 577,977 号、2004 年 6 月 7 日に出願された「Reactor Mixing」と題する米国仮出願第 60 / 577,986 号、2004 年 12 月 14 日に出願された「Creation of Shear in a Reactor」と題する米国仮出願第 60 / 636,420 号に対する優先権を主張するものである。これらは各々、その全体が、本明細書中に、参考として援用される。

【0 0 0 2】**(発明の分野)**

本明細書は、反応システムにおける剪断力の生成、および所定の実施形態においては、生体細胞の行動に影響を与える剪断力の生成を開示する。

【背景技術】**【0 0 0 3】****(関連技術の説明)**

10

20

30

40

50

細胞は、様々な理由で培養される。細胞が生成する蛋白質または他の有益な物質を目的とする細胞の培養は、増大している。典型的には、細胞は、成育可能および／または最適な増殖および／または産出能力に関して特有の状態が保持されることを必要とし、多くの細胞培養にとって、制御された環境の使用といった状況の保持が必要または効果的である場合がある。栄養分、酸素および／または二酸化炭素等の代謝ガス、適正レベルの湿気および温度等の他の要素の制御の存在は、細胞増殖および／または細胞行動に影響を与えることがある。細胞は、その間は好ましい状況が保持されるべきである増殖する時間を必要とする。場合によっては、特殊な細菌細胞の場合のように、細胞培養は24時間という短い実行時間で成功することがある。他の場合では、特殊な哺乳類細胞を扱う場合のように、培養が成功するまでに約30日以上を要することがある。

10

【0004】

典型的には、細胞培養は、細胞増殖に適する、必要な栄養分を含む媒体内で実行される。細胞は、概して、環境条件が制御され得る培養器等のロケーション内で培養される。培養器のサイズは、伝統的に、数個の培養物および／または小さい培養容積用の小型培養器（例えば、約1立方フィートまたはそれ以下）から、所望される環境条件を注意深く保持することのできる1室全体または複数の室にまで及ぶことがある。

【0005】

より一般的には、化学反応、生化学反応および／または生体システムの生成物を生産するための広範な反応システムが知られている。触媒作用、生化学的発酵槽、製薬プラントおよび他のシステムの宿主を含む化学プラントは、周知である。生化学的処理は、特定の物質を生産するために、生きている微生物（例えば、細胞）の使用を含む場合がある。

20

【0006】

本明細書中に、参考として援用される、2000年11月7日に出願された「Microreactor」と題する米国特許出願第09/707,852号に記述されているように、細胞は超小規模（即ち、約数ミリリットルまたはそれ以下の培養容積）で培養される場合もあるため、とりわけ、多くの培養を並行して実行することがある。

【0007】

細胞培養の分野および他の分野では重要かつ価値のある進歩が遂げられてきたが、その改良は有益であると思われる。

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

（要旨）

関連の発明対象に関する、および／または本件発明の実施にとって有益である、または有益である可能性のある方法および／またはデバイスおよび／または材料に関する下記の同一所有者の出願、即ち、Rodgersらにより2003年6月5日に出願された「System and Method for Process Automation」と題する米国特許出願第10/457,017号、Rodgersらにより2003年6月5日に出願され2004年3月25日に2004/0058437として公開された「Materials and Reactor Systems having Humidity and Gas Control」と題する米国特許出願第10/457,049号、Millerらにより2003年6月5日に出願され2004年3月25日に2004/0058407として公開された「Reactor Systems Having a Light-Interacting Component」と題する米国特許出願第10/457,015号、Zarurらにより2003年6月5日に出願された「Apparatus and Method for Manipulating Substrates」と題する米国特許出願第10/456,929号、Millerらにより2003年9月16日に出願され2004年7月8日に2004/0132166として公開された「Determination and/or Control of Reactor Environmental Conditions」と題する米

40

50

国特許出願第10/664,046号、Millerらにより2003年9月16日に出願され2005年2月3日に2005/0026134として公開された「Systems and Methods for Control of pH and Other Reactor Environmental Conditions」と題する米国特許出願第10/664,068号、Rodgersらにより2003年9月16日に出願された「Microreactor Architecture and Methods」と題する米国特許出願第10/664,067号およびRodgersらにより2004年6月7日に出願された「Control of Reactor Environmental Conditions」と題する米国特許出願第60/577,985号は各々、本明細書により参考として援用される。

10

【0009】

本明細書は、化学的、生物学的および/または生化学的リアクタ・チップおよび/または反応装置およびマイクロリアクタ・システム等の関連システムを開示する。場合によっては、本発明の対象は、相互に関連する製品、特定の課題に対する代替ソリューションおよび/または1つまたは複数のシステムおよび/または物品の複数の異なる用途を包含する。

【0010】

本発明の一実施形態によれば、生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置は、約2mL未満の容積を有する容器を含む生物学的または生化学的な反応器を備え、上記容器は液体試料を含む。本装置はまた、液体に接触する容器または導管の表面を備えない剪断応力生成エレメントを含み、上記剪断応力生成エレメントは上記装置内に含まれ、上記剪断応力生成エレメント全体が上記装置内の第1のロケーションおよび上記装置内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って回転動作により、または回転動作なしに移動するように構築されかつ配置される。

20

【0011】

本発明の別の実施形態によれば、生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置は、液体試料を含む容器を含む生物学的または生化学的な反応器を備える。本装置はまた、液体に接触する容器または導管の表面を備えない剪断応力生成エレメントを備え、上記剪断応力生成エレメントは上記容器内に含まれ、上記剪断応力生成エレメント全体が上記容器内の第1のロケーションおよび上記容器内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って移動するように構築されかつ配置される。この実施形態では、液体試料内の剪断応力のレベルまたはパターンに変化を生じさせる上記容器内の剪断応力生成エレメントの動作の変化は、液体試料と反応器外部とのガス交換にさほど影響しない。

30

【0012】

本発明のさらに別の実施形態によれば、生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置は、容器を含む生物学的または生化学的な反応器を備え、上記容器は液体試料を含む。本装置はまた、本装置が反転する際に本装置内で移動可能な本装置内の剪断応力生成エレメントと、液体試料内の選択されるロケーションにおける再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力の生成を促進すべく剪断応力生成エレメントの動作を制御するように構成された制御システムと、を備える。

40

【0013】

本発明の別の実施形態によれば、容器内に含まれる液体試料の生物学的または生化学的成分へ剪断応力を加える方法は、液体試料を含む容器内で剪断応力生成エレメントを動作させかつ/またはその動作を制御することを包含し、上記剪断応力生成エレメントの動作は上記容器の反転時に発生し、上記動作は、上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて生物学的または生化学的成分へ再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を加える。

【0014】

50

本発明の別の実施形態では、生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置は、液体試料を含むように構成された容器を含む生物学的または生化学的な反応器を備え、上記容器の表面は、 $0.061\text{ O}_2\text{ モル}/(\text{日}\cdot\text{m}^2\cdot\text{atm})$ 以上の酸素透過率を有する膜を含む。本装置はさらに、上記容器内に含まれ、かつ上記容器が液体試料を含むと操作中に剪断応力生成エレメント全体が上記容器内の第1のロケーションおよび上記容器内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って移動するように構築されかつ配置される剪断応力生成エレメントを備える。

【0015】

本発明のさらに別の実施形態では、液体試料の生物学的または生化学的成分に剪断応力を加える方法は、液体試料内の選択されるロケーションにおいて生物学的または生化学的成分に再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を加えるために、上記装置内の第1のロケーションおよび上記装置内の第2のロケーションと交差する選択される動作経路に沿って剪断応力生成エレメント全体を上記装置内で懸垂式に自由に移動させることを包含し、上記剪断応力生成エレメントは気体または液体の何れかである。

【0016】

本発明のさらなる実施形態によれば、生物学的または生化学的な反応を実行するための、液体試料成分に剪断応力を加える能力を有する装置は、約 2 mL 未満の容量を有しあつ液体試料を含む容器を備える生物学的または生化学的な反応器を備える。本装置はまた、液体に接触する容器または導管の表面を含まない剪断応力生成エレメントも備え、上記剪断応力生成エレメントは上記容器内に含まれかつ上記容器内で旋回動作するように構築されて配置され、上記旋回動作は上記液体試料内の選択されるロケーションにおいて再現可能かつ制御可能なレベルの剪断応力を生成する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

（詳細な説明）

本明細書は、化学的、生物学的および/または生化学的リアクタ・チップおよび/またはマイクロリアクタ・システム等の反応システム、並びにこのようなデバイスを使用するためのシステムおよび方法を開示する。本発明の所定の実施形態では、液体試料を含むチップ、反応器または反応システムは、例えば細胞に特定の剪断応力を加えるために、細胞培養室等の反応サイト容器（以後、単に「容器」とも称する）内で剪断応力を再現可能式に制御しあつ/または生成する目的で構成されてもよい。剪断応力は、例えばタンパク製造、遺伝子発現、細胞形態学または細胞死の尤度のうちの1つまたはそれ以上を変えることにより、多くのタイプの生体細胞の行動に劇的な効果を与えることができる。剪断応力は、例えば気泡、中実のビード（例えば、ガラス玉またはプラスチック玉）、磁気起動エレメント（例えば、磁気ビード）および/または液体試料と混和しない液体塊等の剪断応力生成エレメントを使用して生成されてもよい。

【0018】

大規模なバイオリアクタを含む所定の化学的および製薬用バイオリアクタは、混合用インペラおよび/またはガス散布および/または他の様々なポンピングおよび/または混合手段を介して生体細胞を流体力学的剪断応力に暴露する。これらのバイオリアクタにおける生体細胞に対する剪断応力の様々な効果に起因して、バイオリアクタ操作の成功は、適量の流体力学的剪断応力の生成に依存することがある。本明細書に記述されているマイクロリアクタ・システムから入手されるデータは、具体的には剪断応力の生成に関連してより大規模なバイオリアクタの設計、操作または変更に使用することができる。所定の実施形態では、より大規模な反応器における細胞の剪断応力暴露パターンから入手されるデータ、または上記暴露パターンに関して知られるデータは、より現実的な剪断応力暴露の状態下でより大規模な反応システムの操作および/または設計の他の変化の効果を試験しあつ/または最適化するために本発明により提供されるマイクロリアクタ・システムにおいてシミュレートされてもよい。さらに、細胞に選択された流体力学的剪断応力暴露をもた

10

20

30

40

50

らしかつ／またはより大規模な反応システム設計に対する流体力学的剪断応力暴露を制御する能力は、共にその全体が、本明細書中に、参考として援用される、本出願と同日付で出願された代理人整理番号B1102.70042US00の「Methods of Providing Biochemical Analyses」と題する米国特許出願、および本出願と同日付で出願された代理人整理番号B1102.70044US00の「Microreactor Simulation of Macroreactor」と題する米国特許出願に記述されている。さらに、細胞に選択された流体力学的剪断応力暴露をもたらしかつ／または細胞の流体力学的剪断応力暴露を制御する能力は、ヒト組織工学および体外器官補助デバイスを包含する技術においてますます重要になりつつある。

10

【0019】

例えば、ウェル・プレートおよび複数の振盪フラスコ等の典型的な従来の小規模細胞培養システムにおいては、複数の容器内の特定のロケーションにおいて類似レベルの剪断応力を生成することは制御が困難である。例えば、従来の混合／振盪デバイス上へウェル・プレートを配置すると、ウェルは振盪機機構に対して異なる位置および／または配向で置かれる。ウェル・プレートの1つのウェル内の液体は、別のウェル内のものとはかなり異なる様で移動する傾向にある場合があり、よって複数のウェル内に類似の剪断力を発生させることができることになる。

【0020】

本発明の所定の実施形態では、複数の試料容器が同一の回転装置上へ同じように位置づけられ、配向される。このような構成の場合、制御された剪断応力レベルにおいて所定のパラメータを変更する効果は、並行して試験されてもよい。

20

【0021】

さらに、並行処理および／またはハイスループットを実行する能力のある、例えば複数のウェル・プレートまたは振盪フラスコを含むシステム等の所定の細胞培養システムは、（例えば、移動または振盪速度を変更することによる）剪断応力に影響するパラメータの変更が実質的に、液体試料とガスとの間のインタフェースにおける表面積の量を変更し、これによってガス交換率に影響を与えることができるよう動作する。

【0022】

本発明の所定の実施形態では、剪断応力は、液体試料との間のガス交換率とは実質的に独立して制御されてもよく、よって液体試料内での剪断応力のレベルおよび／またはパターンを変更することは、液体試料とガスとの間のインタフェースにおける表面積の量にさほど影響せず、故に典型的には、液体試料と上記液体試料を含む反応器の外側とのガス交換率に実質上影響を与えない。

30

【0023】

このような実施形態は、反応器内の剪断応力生成エレメントと、上記反応器に機能的に関連づけられかつ、例えば重力、遠心力、機械力、空気圧力、液圧力、磁気力および／または電気力等の外力の印加を介して上記剪断応力生成エレメントを移動しかつ／または上記剪断応力生成エレメントの動作を制御するように構成された、コンピュータ実装プロセス制御システム等の制御システムと、を含んでもよい。

40

【0024】

剪断力の何らかの制御を見込むことができる、灌流システムおよび回転ドラム・システム等の典型的な従来システムにおいては、操作に際して例えば5ミリリットルを超える比較的大きい容量の液体試料が必要とされることがある。さらに、多くのこのようなシステムでは、各液体試料毎に別々の力／フロー生成構成要素が必要とされる。例えば、灌流システムでは、灌流される各容器は別々のポンプおよび／またはコントローラを必要とすることが多く、回転ドラム・システムでは、各回転ドラム・アッセンブリまたは回転ドラム・アッセンブリの小グループは別々のモータおよび／またはコントローラを必要とすることが多い。

【0025】

50

本発明の所定の実施形態は、多くの場合、容器の外部のポンプを使用することなく容器内での剪断応力の制御可能な生成を見込む方法およびシステムを包含する。このような実施形態によっては、不混和性の物質の移動が容器内に剪断応力を生成するように、容器内で気泡、不混和液または固体等の不混和物質が剪断応力生成エレメントとして使用される。実施形態によっては、反応サイト容器等の容器内に気泡（または他の不混和性物質）が配置され、反応サイト容器を配向し直すことによって反応サイト容器内に存在する液体試料と相対式に移動される。不混和性物質と液体試料との密度差は、重力および/または遠心力を介して不混和性物質の動作をもたらす。

【0026】

本発明に従って使用される容器は小さい容積を有してもよく、かつ/または、多数の容器が効率的に配向し直されかつ/または制御され得るように、単一チップ上に多数の容器が供給されてもよい。場合によっては、剪断応力生成エレメントの動作を生成するために、剪断応力は、力を加える单一の機構を使用して複数の容器内に、かつ所定の実施形態では多数の容器内に、再生可能式に生成されてもよい。例えば、所定の実施形態では、複数のチップを回転させるように構成された单一のデバイスに、各々が剪断応力生成エレメントを含む複数の容器を含む複数のチップが付着される（例えば、図4参照）。多数の液体試料の並行検査を促進すれば、多数の異なる剪断応力暴露条件下で、多くの異なる細胞に対する剪断応力の効果を効率的に達成することができる。

【0027】

振盪フラスコおよびウェル・プレート等の典型的な従来の細胞培養反応システムでは、反応器内部の回転する攪拌棒を使用して液体試料内に含まれる細胞へ剪断応力が印加されてもよく、かつ/または剪断応力は、容器の物理的攪拌/動作に応じて所望されるレベルの混合/攪拌/剪断応力を発生させるに足る液体動作を見込めるだけ十分な気相を液体に接触して包含する細胞培養物を含む容器を物理的に攪拌/動作させることによって生成されてもよい。このような従来システムでは、容器内の所定のロケーションにおいて歪速度および剪断パターンを生成する能力は困難でありかつ/または限定されることがある。

【0028】

本発明の所定の実施形態では、液体試料を含む容器内の動作経路に沿った剪断応力生成エレメントの移動が、液体試料内の細胞等の成分に剪断応力を加える。容器内の第1のロケーションおよび容器内の第2のロケーションと交差する動作経路に沿った剪断応力生成エレメントの移動は、回転する攪拌棒とは違って、純粹な回転性でない、また所定の実施形態では主として回転性でもない動作を規定する。所定の実施形態における動作経路に関連して後述するように、容器内の第1および第2のロケーションは同じロケーションであってもよく、よって剪断応力生成エレメントは同じロケーションで始まって終わる動作経路に沿って移動する。動作経路は、曲っていても直線であってもよい。

【0029】

本明細書に記述される本発明の所定の実施形態では、液体に接触する容器または導管の表面を含まない剪断応力生成エレメントが使用されてもよい。従来の灌流システムによっては、注入器/プランジャ装置または他のピストン型装置を使用して灌流容器内に液体の流れが生成される。他の従来の灌流システムでは、柔軟かつ/または圧搾可能な表面を有する容器を使用して流体の流れが生成されることがある。本発明の所定の実施形態は、遊離式の懸垂された剪断応力生成エレメントおよび/または容器の表面へ付着される剪断応力生成エレメントを使用する。

【0030】

振盪フラスコ、ウェル・プレートまたは他の非密閉式反応器の場合、気体-液体の接触界面面積はガス交換を決定する主要なパラメータである。振盪または他の動作の規模の変更は界面面積を大幅に変えることがあり、よって剪断応力の生成およびガス交換率は実質上独立ではない。

【0031】

本発明の所定の実施形態の容器では、容器の表面領域に気体透過性/液体不透過性の膜

10

20

30

40

50

が使用される。この膜の透過性は、含まれる液体試料と、典型的には培養器環境である容器外部の環境との間の全体的なガス交換率を実質的に制御することができる。気体透過性の膜を含みかつ本発明の所定の実施形態において発見されるもの等の液体で充填される密閉容器では、例えば剪断応力生成エレメントの動作速度を変えることによる剪断応力生成レベルの変更は、典型的には試料と容器外部との間のガス交換率を実質的に変えなくてもよい。このような実施形態では、剪断応力の生成は実質的にガス交換率とは独立している。

【0032】

剪断応力生成エレメントとして気泡を含む所定の実施形態では、発生する剪断応力のレベルの変更は、液体試料と存在する気泡との間の界面面積に典型的には比較的穏やかな変化をもたらすかもしれないが、容器外部とのガス交換率を制御するために使用されてもよい多くの膜は、例えば酸素および／または二酸化炭素に関して十分に低い気体透過性を有してもよく、よって操作中は、液体試料と気泡との界面面積に対する如何なる変更も、全体的なガス交換率または液体試料内のガス濃度を実質上変更しない。

【0033】

一例として、剪断応力生成エレメントが変形し得るもの（気泡または不混和液等）である場合には酸素交換率に僅かな差が生じることがあり、回転速度の変更は剪断応力生成エレメントが接触する膜の面積を変え、これにより、液体試料と容器外部の環境との間の酸素交換に使用可能な膜面積が僅かに変わる。しかしながら、典型的な酸素透過性または半透過性の膜を使用する場合、（後述する）4-メチル-1-ペンテンに類似する高酸素透過性を有するものおよび他の類似する膜であっても、全体的な酸素交換率の変化は実体がないとされるに足る微弱なものであると思われる。

【0034】

次に、図1を参照すると、本発明の所定の実施形態において使用される場合のあるチップの一部が略示されている。本図に示す部分は、内部に一連の空隙を含む層2であり、層2が隣接する2つの層（図示されていない）間に位置づけられると、上記一連の空隙は一連の密封チャネルおよび反応サイトを規定する。密封式容器は、所定の操作条件下で、上記容器が反転されても、かつ入口および出口ポート／チャネルを含んでいても、かつ／または容器との間に所定の物質（例えば、所定の気体）の透過を見込む膜から製造される1つまたは複数の表面を含んでいても、それが内部に液体試料を漏れなしに含むことができる限り、密封されていると見なされる。

【0035】

図1は、反応サイト容器20により規定される6個の反応サイト4を含むチップの一実施形態を示す。反応サイト4は、層2を規定する比較的薄い、概して平坦な材料片内に一連の概して位置合わせされた細長い空隙を規定する。反応サイト4は、反応サイト4へ化学種を送り込むためのチャネル8を含む一連のチャネルによってアドレスされてもよい。図1において、各反応サイト4は、点線で示されているように、関連の流体接続部（例えば、チャネル6および8およびポート9）と共に反応器14を規定する。図1では、層2は6個のこのような反応器を含み、各反応器は実質上同じ構成を有する。他の実施形態では、反応器は2つ以上の反応サイトおよび／または追加のチャネル、ポート、他を含んでもよい。チップは任意数の反応器を含んでもよく、そのうちの幾つか、または全ては同一であってもよく、もしくはそのうちの幾つかは異なっていてもよい（例えば、異なるサイズの容器、異なる形状の容器、異なるアクセス・チャネル・セット、他）。実施形態によっては、反応器の一部として、反応サイトを含まない容器があってもよい。例えば、反応器は、反応サイトを含まないが、光学式検出、混合および／または剪断応力の生成を見込む容器を含んでもよい。

【0036】

本発明の所定の実施形態に従って使用されるチップまたは反応システムは、極小であってもよい、例えば約5ミリリットル未満、約1ミリリットル未満またはそれ以下の、実施形態によっては0.01ミリリットルという小さい容積を有する反応サイト容器を含む。

10

20

30

40

50

実施形態によっては、反応サイトは、膜で形成される表面を含む区画または容器を含む。

【0037】

本発明の実施形態によっては、チップ内の反応器、容器および／または反応サイトは、1つまたは複数タイプの生きた細胞の増殖を例えれば同時に促進させる環境を保持するように構築されて配置されてもよい。場合によっては、反応サイトには、例えれば細胞の発生部位組織である生きている組織において発見されるものに類似する状態である流体の流れ、酸素、栄養分布、他が供給されてもよい。従って、このチップは、バッチ培養システムによって供給されるものより生体内の状態に近い状態を提供することができるものであってもよい。反応サイトにおいて1つまたは複数の細胞が使用される実施形態では、細胞は本質的には任意の細胞タイプ、例えれば原核細胞（例えれば、細菌細胞）または真核細胞（例えれば、哺乳類細胞）であってもよい。特定の1つまたは複数の細胞タイプのための反応サイトにおいて必要な精密な環境状態は日常実験を使用する一般的な当業者には既知であり、または上記当業者によって決定されてもよい。

【0038】

先に論じたように、所定の実施形態では、反応サイト容器20内に剪断応力生成エレメントとして作用する不混和性物質が供給されてもよい。液体試料、液体内に吊り下げられる細胞および／または反応サイト容器の壁に付着される細胞は、不混和性物質を反応サイト容器20内で移動させることにより、液体の動きおよび結果的に生じる剪断応力暴露に曝されてもよい。

【0039】

ある実施形態セットにおいては、本発明は、先に述べたチップの反応サイト容器20等の容器における液体試料内の剪断応力のレベルおよび分布を生成しつつ制御するための技術およびシステムを提供する。本発明の所定の実施形態によれば、流体試料内で剪断応力生成エレメントを移動させることによって生成される剪断応力のレベルおよび分布を決定するために、計算流体力学が使用されてもよい。流体力学的剪断応力 γ は、流体粘度 μ と、流体内の速度場における勾配または歪速度 $\dot{\gamma}$ (例えれば、 dV_x / dy)との関数である。

$$\gamma = \mu \dot{\gamma} \quad (1)$$

歪速度は反限時の単位（典型的には、 $1/s$ ）を有し、基準として、室温における水の粘度はほぼ $0.001 \text{ kg/m}^2 \text{ s}$ である。

【0040】

実施形態によっては、不混和性物質は、容器の配向の変更が容器に対して不混和性物質を移動させるように、液体試料またはキャリア液の平均密度とは十分に異なる密度を有してもよい。この密度差は、例えれば液体試料またはキャリア液の平均密度とは少なくとも1%の差、少なくとも2%の差、少なくとも5%、少なくとも7%または少なくとも10%の差であってもよい。この配向の変更は、不混和性物質の有する密度が液体試料より高いか低いか、に依存して、異なる密度の不混和性物質を反応サイト容器20内で上昇または沈降させる。

【0041】

本明細書で使用しているように、「不混和性」は、互いにほとんど不混和性であるが、部分的には混和することもある2つの物質間の関係性を定義する。「不混和性」物質は、幾つかは互いに混和するとしても、大部分は可観測な分裂状態で互いから分離されたままになる。例えば、空気と水は、空気は水に僅かながら溶解しつつ水蒸気が空気中に存在し得るとしても、主として水または水溶液および幾つかの空気を含む本発明の容器は水性部分と気泡または気体領域とに大きく相分離する点で、この定義を満たす。不混和性物質の他の例としては、幾つかは互いに混和することのあるものではあるが、油と水、ポリマー・ビードと水、およびこれらに類似するものが含まれる。

【0042】

容器20における液体試料内への不混和性物質の導入は、気泡の添加または生成を含んでもよい。気泡は、容器を部分的に液体試料で充填し、一部をもともと存在するガス（典

型的には空気)として残すことによって導入されてもよい。他の実施形態では、蒸着、細胞呼吸または容器充填後のガスの導入によって気泡が形成されることがある。

【0043】

場合によっては、容器は、容器と流体連絡する予め決められた気体領域を含む。所定の実施形態では、この予め決められた気体領域は、容器内に位置づけられる。予め決められる気体領域は、剪断応力生成エレメントが剪断応力の生成に使用されていないときに剪断応力生成エレメントを包含するように構築されて配置されてもよい。

【0044】

実施形態によっては、容器20内には、剪断応力生成エレメントとして作用するポリマー・ビードまたはガラス玉等の中実エレメントが包含されてもよい。剪断応力生成エレメントとしては、液体試料と混和しない液体を使用することもまた可能である。当然ながら、上述の不混和性物質の任意の組み合わせが容器内で使用されてもよい。本明細書の目的に沿って、液体試料自体またはその任意の一部は剪断応力生成エレメントと見なされない。

【0045】

剪断応力生成エレメントを移動させる、本発明の所定の実施形態による一方法は、剪断応力生成エレメントが反応器内を移動するように、回転装置を使用して反応器の配向を変えることを包含する。例えば、気泡等の剪断応力生成エレメントは液体試料容器内に含まれてもよく、容器を反転することは、浮力によって泡を一方の端から他方の端へ移動させてもよい。

【0046】

本明細書に記述されている回転装置は、チップ、物品または他の基板を様々な適する配向のうちの何れかに配向して固定するように構成されてもよい。チップ、物品または他の基板の構造に依存して、このような所定の配向は、所定のレベルおよび/またはパターンの剪断応力発生を付与するために特に効果的であってもよい。図2a乃至2cのコンテキストにおいて後にさらに詳しく説明するように、回転装置に対して固定されるチップの配向は、剪断応力を発生させかつ/または制御する目的で、1つまたは複数の細長い容器を備える物品の操作に関連していてもよい。

【0047】

例えば、図2aにおいて、各々が長手軸方向19によって特徴付けられる、(例えば、予め決められた反応サイトを規定する)細胞培養容器等の複数の細長い容器20を備えるチップ1は、物品を実質上の水平軸5を中心にして回転させるように構成された回転装置3に固定される。チップ1は、長手軸方向19が水平軸5に実質上並行になるように容器20の長手軸方向19を水平軸5に対して配置して装置3に固定される。チップ1が回転装置3の回転を介して軸5の周りを回るにつれて、不混和性物質17は重力の方向に対して上下に移動し、結果的に、図3aに示すように、反応サイト容器20内で(長手軸方向19に対して垂直な)横方向移動が生じる。不混和性物質17は、回転速度、不混和性物質17と液体試料との相対密度および/または粘性および他の要素に依存して、反応サイト容器20の側壁に到達することができる。高い回転速度では、不混和性物質17は、反応サイト容器20が浮力または重力に対して反転される前に一方の側壁まで完全に移動する時間がない場合があり、不混和性物質17は反対方向へと移動する。より遅い回転速度またはより大きい密度差では、不混和性物質17はより高速で移動し、反応サイト容器の配向が反転される前に一方の側壁へ到達することができる。

【0048】

図2bに示す配置では、チップ1は、長手軸方向19が実質的に水平な軸5に実質上垂直になりかつ上記軸5と交差しないように容器20の長手軸方向19を実質的に水平な軸5と相対的に配置して装置3に固定される。この実施形態では、図3bに示すように、チップ1が軸5を中心にして回転されると、不混和性物質17は容器20内の遠回りの経路を辿りがちになる。このような経路は、付着され、または定着されている細胞または他の化学種を容器20の内周に沿って懸垂し直すことに役立つ場合がある。図2aの実施形態

10

20

30

40

50

と同様に、不混和性物質 17 の行程の度合いは、回転速度および不混和性物質 17 と液体試料との相対密度および粘性に依存する。

【0049】

図 2 c に示す構成では、チップ 1 は、長手軸方向 19 が実質的に水平な軸 5 に実質上垂直になりかつ上記軸 5 と交差するように容器 20 の長手軸方向 19 を実質的に水平な軸 5 に対して配置して装置 3 に固定される。この構成においては、不混和性物質 17 は、回転中に端から端への方向 19 へ移動する。図 2 a および 2 b の実施形態と同様に、不混和性物質 17 の行程の度合いは、回転速度、不混和性物質 17 と液体試料との相対密度および他の要素に依存する。

【0050】

回転装置 3 は、任意の適切な速度で回転されてもよい。実施形態によっては、例えば、2 rpm、4 rpm、8 rpm、16 rpm、32 rpm または 65 rpm の回転速度が使用されてもよい。他の実施形態では、液体試料内に存在する化学種、存在する剪断応力生成エレメントのタイプと密度、所望される剪断応力のレベル、容器および回転装置のサイズおよび他の要素に依存して、これらより遙かに高い、または遙かに低い回転速度が適切になると思われる。所定の実施形態では、不連続の、例えばパルス化された回転速度が使用されてもよい。例えば、装置 3 は、ある長さの時間にわたって低速で回転され、次いでより高速で短時間回転されてもよい。より速い回転速度は、容器の内面から成分を除去する手助けをすることができる、かつ / または液体試料全体にわたる成分のより一様な分布を促進することができる。他の実施形態では、装置 3 の回転は、例えば液体試料または内部の成分の測定を実施するために、しばらくの間完全に停止してもよい。

10

20

30

40

50

【0051】

本発明の所定の実施形態では、剪断応力を生成すべく複数のチップまたは液体試料を含む反応サイト容器を移動させるために、単一の装置が使用されてもよい。上記装置は、本発明の様々な実施形態に従って、化学的、生物学的または生化学的試料を操作するために使用されてもよい。上記装置としては他の装置も可能であり、本発明に包含される。上記装置は、概して矩形である中実形状のハウジングを含む。ある実施形態では、上記装置のハウジングは、矩形形状の 4 つの端によって接合される 2 つの概して正方形である対面する主要な表面を含む。ハウジングは、例えば培養器として構成されてもよい。場合によっては、ハウジングは、用途に依存してデバイスを清浄、塵粒なし、層流場内、無菌状態、等に保持すべく十分に密閉されてもよい。

【0052】

所定の実施形態では、上記装置または剪断応力の生成に関わる他のデバイスを操作するために制御システムが使用される。制御システムは、上記装置、剪断応力生成エレメント、反応容器、チップおよび / または剪断応力生成システム全体に関わる他の任意の構成要素に関連づけられる 1 つまたは複数のパラメータを制御するように構成されてもよい。例えば、制御システムは、上記装置の構成要素の回転速度（一定または可変）を制御してもよい。制御システムは、例えば回転装置以外のデバイスへ取り付けられてもよく、制御システムは、剪断応力生成エレメントとして作用している気泡のサイズを変更するために反応容器へガスを追加する、または反応容器からガスを抜き取ることのできるシステムへ取り付けられてもよい。所定の実施形態では、制御システムは、回転装置に対するチップの配向を変える能力を備えていてもよい。

【0053】

制御システムは、操作中の様々な動作パラメータの調整および / または最適化を見込んで、制御作業中に様々なデータのフィードバックを受け取るようにプログラムされてもよい。所定の実施形態では、制御システムは、フィードバック・データを使用して将来のオペレーションのためのパラメータ値を開発しつつ / または現行の動作パラメータを制御するために、例えば FLUENT (登録商標) (FLUENT USA : ニューハンプシャー州レバノン) 等の計算流体力学ソフトウェア・プロダクトであるシミュレーション・プロダクトと共に動作するように構成されてもよい。

【0054】

制御システムは、コンピュータ実装システムを備えててもよい。コンピュータ実装制御システムは、処理ユニット（即ち、プロセッサ）、メモリ・システム、入出力デバイスおよびインターフェース（例えば、相互接続機構）および移送回路（例えば、1つまたは複数のバス）、画像および音声データ入／出力（I／O）サブシステム、専用ハードウェアおよび一般的な当業者には既知であるような他のコンポーネントおよび回路等の他のコンポーネントを含む幾つかの既知のコンポーネントおよび回路を含んでもよい。さらに、上記コンピュータ・システムはマルチプロセッサ・コンピュータ・システムであってもよく、またはコンピュータ・ネットワーク上で接続される複数のコンピュータを含んでもよい。

【0055】

ハウジング内の、上記ハウジングの2つの対面する主要な表面を通過する軸上には、試料を包含するように構築されてもよいチップ等の複数の個々の基板を固定するためのデバイスが取り付けられる。上記デバイスは、半径方向の外側へ伸長する複数の部材を有する回転可能なホイールの形式であり、上記複数の部材はそれらの間に、1つまたは複数のチップを内部に位置づけることのできる複数のスロットを規定する。スロット内にチップが固定されると、上記デバイスは軸を中心にして手動または自動的に回転され、これにより、スロット内に固定されたチップは周期的に反転される。当然ながら、実施形態によっては、上記軸はハウジングの主要な表面の一方だけを通過してもよい。

【0056】

対面する主要な表面を接合するハウジングの端の1つを規定するハウジングの1つの面内には、チップ（または他の基板）が通ってハウジング内部へ導入されかつハウジング内部から取り出され得るアクセス・ポートが存在する。アクセス・ポートは、チップまたは他の基板による上記装置への適切なアクセスを可能にするハウジング内の任意の場所に、例えばハウジングの1つの側面内またはハウジングの1つまたは複数の主要な表面上に位置づけられてもよい。デバイスのスロット内へ固定すべくチップをデバイス内へ挿入するために、デバイスは、所望されるスロットがアクセス・ポートと位置合わせされないように回転され、次にチップはこのアクセス・ポートを介して挿入され、スロットにより選択領域内に固定される。上記デバイスは、1つまたは複数のチップが予め決められたスロットおよびそれらの既知のロケーション内へ位置づけられ得るように、所望されるスロットとアクセス・ポートとの位置を合わせるべく予め決められた任意の半径方向の配向まで回転されてもよく、よって、チップは、特定のチップを固定する特定のスロットがデバイスからの取り出し用のアクセス・ポートに位置を合わせるようにしてデバイスから取り出されてもよい。チップ（または他の基板）は、手による手動操作、アクチュエータによる操作またはロボットによる操作、他を含む本質的には任意の適切な技術により、アクセス・ポートを介してハウジングへ挿入されかつハウジングから取り出されてもよい。アクセス・ポートは、任意選択としてフラップ、ドア、またはハウジングへのチップの導入または取り出しに使用されないときはアクセス・ポートを閉止できるようにする他の部材を含む、ハウジングの壁内の開口であってもよい。

【0057】

所定の実施形態では、例えば先に論じたような回転性の反転によって剪断応力生成エレメントを移動させるべく容器20を動作させる代わりに、もしくはそれに加えて、磁力、電気力、機械力、空気圧力、液圧力および／または他の力が使用されてもよい。例えば、容器20内には、磁場および／または電場に応じた1つまたは複数のビードが置かれてもよい。容器20内でこのようなビードを移動させるためには、磁場および／または電場の制御された印加が使用されてもよい。重力／浮力以外の力によって移動される剪断応力生成エレメントは、それを包含する液体と同じ密度であってもよい。実施形態によっては、单一の制御された磁場または電場を使用して、幾つかの容器20内でビードを移動させてもよい。このような実施形態は、システム全体の動作するコンポーネントの数を低減することができる。具体的には、剪断応力を生成しながら容器20の移動を減じる、またはなくする能力は、液体試料への光学測定技術等の測定技術のより良い適用を見込むことができる。

10

20

30

40

50

きる。

【0058】

容器内では、先に述べた気泡またはビード等の遊離式の懸垂された剪断応力生成エレメントが使用されてもよいが、実施形態によっては、容器の表面に直接または間接的に可動式に取り付けられる剪断応力生成エレメントが採用されてもよい。例えば、図4aに示すように、可動部材17'は容器20の表面21へ2点で滑動式に付着され、印加される力に応じて容器の長さに沿って可動性であってもよい。可動部材17'は、本明細書に記述されている方法、例えば容器の配向を変更する、磁力を加える、そして／または電気力、機械力、空気圧力、液圧力、他の力を加える方法の何れかを使用して移動されてもよい。本明細書の目的に沿って、可動部材17'は、容器20の表面21へ可動式に付着されるが、容器20の表面自体であるとは見なされない。

10

【0059】

図4bは、剪断応力を生成するために容器20内で旋回する剪断応力生成エレメントの一実施形態を示す。部材17"は、容器20内で旋回できるように、表面21上の1つのロケーションに取り付けられる。部材17"は、容器20が重力の方向に対して移動される、または配向し直されると液体試料内での移動を可能にする密度を有してもよい。所定の実施形態では、部材17"は、磁場または電場および／またはこれらの場に対する容器20の配向の変更が部材17"の移動を生じさせるように磁場または電場に反応してもよく、もしくはこのような場に反応する成分を含んでもよい。

20

【0060】

本発明の幾つかの実施形態によれば、そのサイズおよび／またはジオメトリ等の容器の特性は、剪断応力の発生および／または分布に影響を与えるように変更されてもよい。例えば、容器の一実施形態の斜視図である図5に示すように、容器20の厚さは、気泡または他の剪断応力生成エレメントの行程経路が容器のより薄い部分24を横断するように、または上記部分24内に包含されるように、その長さに沿って変わってもよい。他の実施形態(図示されていない)では、容器20の厚さは、その長さおよび／または幅に沿って連続して、または不連続で変わってもよい。より薄い部分24において、剪断応力生成エレメントを含む気泡は変形しつゝ／またはその部分以外の部分において想定される速度より遅く動作し、これにより、薄い部分24を移動する間は、容器の他の部分とは異なるレベルおよびパターンの剪断応力が生成される。他の実施形態(図示されていない)では、より薄い部分24は、容器20の長さのより大きい割合に沿って伸長することがある。逆に、図示された構成とは対照的に、容器20の部分24は、容器の周辺領域より厚くなるように製造される場合もある。

30

【0061】

実施形態によっては、チップの1つまたは複数のポート(即ち、入口および出口ポート)は、「自己密封式」ポートによって規定される。自己密封式ポートは、ポートの少なくとも1つの側面が材料層で覆われると針によってアドレス可能であってもよく、上記材料層は、上記材料を介して針が挿入されて抜き取られると、概してポートを介してチップ内へ導入される流体等の種を浸透させないシールを形成する。所定の例では、チップの層は自己密封式の材料で形成されてもよく、即ち、上記材料は中実の物体により貫通されてもよいが、このような貫通の後は、概してその形状を取り戻す。例えば、チップの上層は、針等の機械的デバイスによって貫通されてもよいが針または他の機械的デバイスが抜き取られると密封式に閉じるエラストマー材料で製造されてもよい。

40

【0062】

(例)

図6は、発明システムの容器の回転に伴って容器の周りを移動する泡を含む剪断応力生成エレメントの剪断応力の計算流体力学によるシミュレーション結果を示す。プロットされている剪断応力は容器の全体容積で平均されたものであり、様々な回転角度について示されている。基準として、その垂直の開始位置では、容器はゼロ度に方向づけられるものとする。

50

【0063】

この特定のシミュレーションでは、ニューハンプシャー州レバノン所在のFLUENT, Inc. の FLUENT 6.1 計算流体力学ソフトウェア・パッケージを使用して三次元歪速度シミュレーションを行った。容器は、図 5 に示すような形状を有するものとしてモデリングし、回転装置上へ、図 2 b に示す配向に類似する配向で取り付け、回転装置の回転軸から約 11.9 センチメートルに位置づけた。容器の容積は約 555 マイクロリットルであり、容器の長さは 3.75 センチメートル、深さは 1.9 ミリメートルである。容器の中央部に沿った幅は、11 ミリメートルである。薄い部分 24 の深さは、約 1.54 ミリメートルである。シミュレートする泡は、ほぼ図 3 b に示す経路と同様の経路に沿って移動する。モデリングした回転速度は 4 rpm であり、容器容積における泡の占有率は 20 % であった。

【0064】

図 7 は、上述のシミュレーション結果を基礎として、90 度回転時の図 5 の線 V I I - V I I の切断面に沿って取り込んだ歪速度の輪郭プロットを示す。歪速度の単位は、秒⁻¹である。容器内に高い歪速度の領域（白い領域）は、液体 / 気体の界面に沿って位置づけられた。

定義

本明細書で使用している「化学的、生物学的または生化学的リアクタ・チップ」（等価的に、単に「チップ」とも呼ばれる）は、1つまたは複数の反応器を含む一体式の物品である。「一体式の物品」は、単一の材料片または互いに一体式に接続されるコンポーネントのアッセンブリを意味する。本明細書で使用しているように、2つ以上の物体を指して「一体式に接続される」という場合、これは、正常に使用している間は互いに分離状態にならない、例えば手動では分離され得ない物体を意味し、その分離には、少なくとも道具の使用が必要であり、かつ / または例えば破壊、剥離、他（接着材、ツール、他で一体式に固定されたコンポーネントの分離）によりコンポーネントの少なくとも1つが損傷されることになる。

【0065】

チップは、例えばハイスループット・システムである反応システム全体を規定するより大きい枠組みへ接続または挿入されてもよい。上記システムは、主として他のチップ、シャーシ、カートリッジ、カセットによって、および / または導管またはチャネル、反応物質ソース、細胞タイプおよび / または栄養物を含むより大型のマシンまたはセット、入口、出口、センサ、アクチュエータおよび / またはコントローラによって規定されてもよい。典型的には、チップは概して平坦または平面である（即ち、他の次元に比べて小さい1つの次元を有する）物品であってもよいが、場合によっては、チップは非平面の物品であってもよく、例えばチップは、立方体形状、曲面、中実またはブロック形状、他を有してもよい。

【0066】

本明細書で使用しているように、「反応サイト」は、チップまたは反応器の使用中に物理的、化学的、生化学的および / または生物学的反応を引き起こすように構築されて配置される反応器内の場所として規定される。場合によっては、1つの反応器またはチップ内に2つ以上の反応サイトが存在してもよい。反応は、例えば、混合または分離プロセス、2つ以上の化学物質間の反応、光活性または光抑制反応、生物学的プロセスおよびこれらに類似するものであってもよい。所定の実施形態では、反応サイトは1つまたは複数の細胞および / または組織を含んでもよい。

【0067】

所定の実施形態では、反応サイトの容積は極小であってもよく、都合の良い任意のサイズであってもよい。具体的には、反応サイトは、様々な実施形態において、1リットル未満、約 100 ml 未満、約 10 ml 未満、約 5 ml 未満、約 3 ml 未満、約 2 ml 未満、約 1 ml 未満、約 500 マイクロリットル未満、約 300 マイクロリットル未満、約 200 マイクロリットル未満、約 100 マイクロリットル未満、約 50 マイクロリットル未満

10

20

30

40

50

、約30マイクロリットル未満、約20マイクロリットル未満または約10マイクロリットル未満の容積を有してもよい。また所定の場合では、反応サイトは、約5マイクロリットル未満または約1マイクロリットル未満の容積を有してもよい。別の実施形態セットでは、反応サイトは、深さ2ミリメートル以下、深さ500ミクロン以下、深さ200ミクロン以下または深さ100ミクロン以下のサイズを有してもよい。

【0068】

本明細書で使用しているように、物品の室または基板または容器または予め決められた反応サイトを言う場合の「細長い」は、外側の境界 / 容器内に含まれて第1の線セグメントにより接続される同じ2点以外の外側の境界 / 容器上の2点を接続しあつ室または基板または容器または予め決められた反応サイトの幾何学的中心を通過する、第1の線セグメントに垂直な第2の直線セグメントより実質的に長い、外側の境界 / 容器内に含まれて外側の境界 / 容器上の2点を接続しあつ室または基板または容器または予め決められた反応サイトの幾何学的中心を通過する第1の直線セグメントが存在することにより特徴づけられる、例えば外部境界または容器の周辺形状を有する室または基板または容器または予め決められた反応サイトを指す。例えば、上記物品が、チップの平面に対して垂直方向で測定される厚さと、共にチップの表面に対して平行であり相互に垂直な方向で測定される長さおよび幅とによって特徴づけられる予め決められた反応サイトを規定する容積式容器を備える平面のチップである場合、(例えば、薄い、矩形または長円体、涙形、他の予め決められた反応サイトの場合がそうであるように)上記長さが実質的に上記幅を上回れば、予め決められた反応サイトは「細長い」ものになる。細長い室、基板、容器または予め決められた反応サイトの場合、外側の境界 / 容器内に包含され、上記外側の境界 / 容器上の2点を接続しあつ室または基板または容器または予め決められた反応サイトの幾何学的中心を通過する最長のこののような直線セグメントと共に直線の方向は、本明細書では室または基板または容器または予め決められた反応サイトの「長手軸方向」と呼ばれる。

【0069】

本明細書で使用しているように、「膜」は、典型的には寸法の1つが他の寸法より小さいような形状を有する、それが暴露される、または暴露されることのある環境において少なくとも1つの物質を透過させる薄い材料シートである。場合によっては、膜は、概して柔軟または非剛性であってもよい。一例として、膜は、約数ミリメートル、センチメートルまたはそれ以上の長さおよび幅と、1ミリメートル未満、および場合によっては100ミクロン未満、10ミクロン未満または1ミクロン未満またはそれ以下の厚さとを有する矩形または円形材料であってもよい。膜は、反応サイトおよび/または反応器の一部を規定してもよく、或いは膜は、反応サイトを実質的に同一または異なる容積または寸法を有してもよい2つ以上の部分に分割するために使用されてもよい。例えば、反応サイトは、3つの部分、4つの部分または5つの部分に分割されてもよい。例えば、反応サイトは、第1の細胞培養部分と、第1のリザーバ部分および追加的な2つのリザーバ部分の側面に位置する第2の細胞培養部分とに分割されてもよく、上記追加のリザーバ部分の一方は膜により第1の細胞培養部分から分離され、もう一方は膜により第2の細胞培養部分から分離される。また、1つまたは複数の膜が反応サイト容器の1つまたは複数の壁を規定することもある。例えば、ある実施形態では、第1の膜(例えば、ガスを透過し蒸気を透過しない膜)は反応サイト容器の第1の壁を規定する。別の実施形態では、第2の膜(例えば、ガスを透過し蒸気を透過しない膜)は反応サイト容器の第2の壁を規定する。膜が透過することのできる物質の非限定的な例としては、水、O₂、CO₂またはこれらに類似するものが含まれる。一例として、膜は水に対して、約1000(グラム・マイクロメートル/m²・日)未満、900(グラム・マイクロメートル/m²・日)未満、800(グラム・マイクロメートル/m²・日)未満またはそれ以下の透過性を有してもよく、場合によっては、膜を介する水の実際の透過性は相対湿度の関数であってもよい。別の例として、膜は酸素に対し約0.061 O₂モル/(日・m²・atm)またはそれ以上の透過性を有してもよい。

【0070】

10

20

30

40

50

膜によっては、一般的な当業者には少なくとも1つの種に関しては透過性であるが、少なくとも1つの他の種に関しては即時透過性ではない膜であることが認識される、半透性のものがあつてもよい。例えば、半透性の膜は、酸素がそれを透過することは許容するが、水蒸気に対してはそれを許容しないことがあり、或いは、水蒸気がそれを透過することは許容するが、その割合は酸素の場合より少なくとも1桁少ないことがある。或いは、半透性の膜は、水がそれを透過することは許容するが、所定のイオンは透過しないように選択されてもよい。例えば、膜は、陽イオンに対しては透過性であるが陰イオンに対しては実質的に不透過性であつてもよく、または陰イオンに対して透過性であるが陽イオンに対しては実質的に不透過性であつてもよい(例えば、陽イオン交換膜および陰イオン交換膜)。別の例として、膜は、約1キロダルトン、10キロダルトンまたは100キロダルトンを超える、もしくはそれ以上の分子量を有する分子に対して実質的に不透過性であつてもよい。ある実施形態では、膜は細胞に対して不透過性であるが、選択される様々な物質に対して透過性であるように選ばれてもよく、例えば膜は、栄養物、蛋白質および細胞、廃棄物またはこれらに類似するものにより製造される他の分子に対して透過性であつてもよい。他の場合では、膜は気体不透過性であつてもよい。膜によっては、特定の光(例えば、赤外線、紫外線または可視光、膜を利用するデバイスと相互作用する波長の光、別段の指摘のない場合の可視光)を透過させ得るものがある。膜が実質的に透明であれば、本明細書において詳述するように、これは光の50%以下を吸収し、または他の実施形態では光の25%または10%以下を吸収する。場合によっては、膜は、半透性および実質的に透明の双方であつてもよい。

10

20

30

40

【0071】

場合によっては、膜の材料として、モノマまたはポリマもしくはコポリマ、ポリマ配合物、少なくとも1つの層にポリマを含む多層構造体、他が含まれてもよい。膜材料内に使用されてもよいポリマの非限定的な例としては、ポリテトラフルオロエチレン(例えば、デラウェア州ウィルミントン所在のDuPontによりTEFLON(登録商標)の名称で市販されている、例えばTEFLON(登録商標)AFであるもの等)または所定の非晶質フルオロポリマ等のポリフルオロ有機体材料、ポリスチレン、ポリプロピレン(「PP」)、ポリジメチルシロキサン等のシリコーン、ポリサルホン、ポリカーボネート、ポリメチルアクリレートおよびポリメチルメタアクリレート等のアクリル、高密度ポリエチレン(「HDPE」)、低密度ポリエチレン(「LDPE」)、直鎖状低密度ポリエチレン(「LLDPE」)、超低密度ポリエチレン(「ULDPE」)他等のポリエチレン、PET、ポリ塩化ビニル(「PVC」)材料、ナイロン、熱可塑性エラストマー、ポリ(1-トリメチルシリル-1-プロピン)(「PTMSP」)およびこれらに類似するものが含まれる。別の例は、ポリ(4-メチルペンテン-1)またはポリ(4-メチル-1-ペンテン)またはポリ(4-メチル-2-ペンチン)(「PMP」)である。PMPの例としては、Mitsui Plastics(ニューヨーク州ホワイトプレーンズ所在)によりTPX TMの名称で市販されているものが含まれる。さらに別の例として、膜材料には、ポリ(4-メチルヘキセン-1)、ポリ(4-メチルヘプテン-1)、ポリ(4-メチルオクテン-1)、他が含まれてもよい。場合によっては、これらの材料は共重合されてもよく、かつ/または上述のようなポリマに関連するポリマ配合物の状態であつてもよい。

40

50

【0072】

実施形態によっては、チップの2つ以上のコンポーネントが接着材を使用して接合されてもよい。本明細書で使用しているように、「接着材」は、技術上使用されるその一般的な意味が与えられる、即ち別々の2つの物質を合わせて固定する、または接合することのできる補助材である。例えば、接着材は、反応サイトを規定する基板層に膜を結合するために使用されてもよい。本発明による使用に適する接着材の非限定的な例としては、感圧シリコーン接着剤等のシリコーン接着剤、ネオプレン・ベースの接着剤およびラテックス・ベースの接着剤が含まれる。接着材は、チップの1つまたは複数のコンポーネントへ任意の適切な方法を使用して、例えば、チップのコンポーネントへ接着材を液体として、ま

たは弾粘性の固体等の半固体物質として貼付することによって付着されてもよい。例えば、所定の実施形態では、接着材はコンポーネントへ転写テープ（例えば、接着材が付着されているテープであって、コンポーネントにテープを貼ると、テープをコンポーネントから剥がしても接着材または接着材の少なくとも一部はコンポーネントに付着されて残る）を使用して貼付されてもよい。ある実施形態セットでは、接着材は感圧接着剤であってもよく、即ち、接着材は通常または実質上接着性でないが、圧力の影響下で、例えば約 6 atm または約 13 atm (約 100 psi または約 200 psi) より高い圧力で接着性になる、かつ / またはその接着力を増大させる。感圧接着剤の非限定的な例としては、A R C l a d 7 8 7 6 (ペンシルバニア州グレンロック所在の A d h e s i v e s R e s e a r c h , I n c . から市販されている) および T r a n s - S i l S i l i c o n e P S A N T - 1 0 0 1 (マサチューセッツ州ホリオーク所在の D i e l e c t r i c P o l y m e r s から市販されている) が含まれる。

【 0 0 7 3 】

実施形態によっては、チップは、1つまたは複数の反応サイトが少なくとも部分的に、先に述べたようにして（即ち、接着材を使用して、または使用せずに）合わせて固定された2つ以上のコンポーネントによって規定され得るように構築されて配置されてもよい。場合によっては、反応サイトには、反応サイトを規定する1つまたは複数の表面に隣接する、そうでなければ接触する接着材がなくてもよく、これは、例えば接着材があれば反応サイト側の流体内に浸出する場合に効果的であると言える。当然ながら、接着材は、例えば他の反応サイトであるチップ内の他の場所で使用されてもよい。同様に、所定の場合では、反応サイトは接着材を使用して、反応サイトの構築に使用される接着材の少なくとも一部がチップ内に残り、よってそれが反応サイトを規定する1つまたは複数の表面に隣接する、そうでなければ接触した状態で残されるように構築されてもよい。当然ながら、先に論じたように、チップの他のコンポーネントは接着材を使用せずに構築されてもよい。

【 0 0 7 4 】

本明細書において本発明の幾つかの実施形態を説明しかつ示してきたが、一般的な当業者は、上記機能を実行しかつ / または本明細書に記述されている結果および / または1つまたは複数の優位点を達成するための他の様々な手段および / または構成を容易に想定するであろう。このような変形および / または修正の各々は、本発明の範囲内にあるものとされる。より一般的には、当業者は、本明細書に記述されている全てのパラメータ、寸法、材料および構成が例示を意図したこと、および実際のパラメータ、寸法、材料および / または構成は本発明の教示内容が使用される特定の用途に依存することを容易に認識するであろう。当業者は、日常の実験のみの使用により、本明細書に記述されている本発明の特定の実施形態の多くの同等物を認識し、または確認することができるであろう。従って、これまでに述べた実施形態は単なる例示として提示されていること、および本発明は、添付の請求の範囲およびその同等物の範囲内で、特定的に説明され主張されているもの以外の方法により実施され得ることは理解されるべきである。本発明は、本明細書に記述されている個々の特徴、システム、物品、材料、キットおよび / または方法の各々に関連するものである。さらに、このような特徴、システム、物品、材料、キットおよび / または方法が互いに非整合的なものであるとしても、このような特徴、システム、物品、材料、キットおよび / または方法の2つ以上の組み合わせは本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 7 5 】

本明細書に記述されかつ使用されている全ての定義は、辞書の定義、参照として援用されている文書に記載された定義および / または定義された用語の一般的な意味に優先するものであることは理解されるべきである。

【 0 0 7 6 】

本明細書および請求の範囲で使用している不定冠詞「 a 」および「 a n 」は、相反する説明が明確に指摘されていない限り、「少なくとも1つの」を意味するものと理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【0077】

本明細書および請求の範囲で使用している「および／または」という言い回しは、こうして連接されるエレメント、即ちある場合では接続的に表示されかつ他の場合では選言的に表示されるエレメントの「何れか、または両方」を意味するものと理解されるべきである。特定的に同定されているエレメントとの関連の有無に関わらず、「および／または」を使用する文節によって特定的に同定されているエレメント以外にも、他のエレメントが任意選択として存在することがある。従って、非限定的な例を挙げると、「A および／または B」という言い回しが「を備える」等の非制約言語と共に使用されている場合、これは、ある実施形態では A のみを示し（任意選択として、B 以外のエレメントを含む）、別の実施形態では B のみを示し（任意選択として、A 以外のエレメントを含む）、さらに別の実施形態では A および B の双方を示す（任意選択として、他のエレメントを含む）こと、等々が考えられる。

10

【0078】

本明細書および請求の範囲で使用しているように、「または」は、先に定義した「および／または」と同じ意味を持つものと理解されるべきである。例えば、あるリストにおいて複数のアイテムを分離する場合の「または」或いは「および／または」は包含的であるものとして、即ち、幾つかのエレメントまたはリストされたエレメントのうちの少なくとも 1 つを含み、かつ 2 つ以上をも含み、かつ任意選択としてリストされていない追加のアイテムも含んでいると解釈されるものとする。但し、「唯一の」または「正確に 1 つの」または請求の範囲において使用される場合の「から成る」等の反意を明確に表示している言い回しだけは、幾つかのエレメントまたはリストされたエレメントのうちの正確に 1 つのエレメントを含むことを指す。概して、本明細書で使用しているような「または」という言い回しが、「何れか」、「の 1 つ」、「唯一の」または「正確に 1 つの」等の排他的な言い回しによって先行される場合、これは、排他的な代替物（即ち、「一方またはもう一方、但し両方ではない」）を表示するものとしてのみ解釈される。請求の範囲で使用される場合の「本質的に__から成る」は、特許法の分野で使用されるその一般的な意味を有するものとする。

20

【0079】

本明細書および請求の範囲で使用しているように、1 つまたは複数のエレメントのリストに言及した「少なくとも 1 つの」という言い回しは、エレメントのリストにおける任意の 1 つまたは複数のエレメントから選択される少なくとも 1 つのエレメントを意味するものと理解されるべきであるが、必ずしもエレメントのリストに特定的に挙げられている一つ一つのエレメントのうちの少なくとも 1 つを含むわけではなく、エレメントのリストにおける任意のエレメントの組み合わせを排除するものでもない。この定義もまた、特定的に同定されているエレメントとの関連の有無に関わらず、エレメントのリスト内で特定的に同定されている「少なくとも 1 つの」という言い回しが言及しているエレメント以外にも任意選択としてエレメントが存在する場合のあることを見込んでいる。従って、非限定的な例を挙げれば、「A および B の少なくとも一方」（または同等物として「A または B の少なくとも一方」または同等物として「A および／または B の少なくとも一方」）という言い回しは、ある実施形態では、B（および任意選択として B 以外のエレメントも含む）は存在しない状態で、任意選択として 2 つ以上を含む少なくとも 1 つの A を指し、別の実施形態では、A（および任意選択として A 以外のエレメントも含む）は存在しない状態で、任意選択として 2 つ以上を含む少なくとも 1 つの B を指し、さらに別の実施形態では、任意選択として 2 つ以上を含む少なくとも 1 つの A および任意選択として 2 つ以上を含む少なくとも 1 つの B（および任意選択として他のエレメントを含む）、等々、を指す。

30

【0080】

また、反意が明確に指摘されていない限り、本明細書においてクレームされている 2 つ以上の行動を含む何れの方法においても、方法における行動の順序は必ずしも上記方法の行動が記載されている順序に限定されないことも理解されるべきである。

40

【0081】

50

請求の範囲および上述の明細書本文において、「を備える」、「を含む」、「を搬送する」、「を有する」、「を含む」、「に関連する」、「を保持する」およびこれらに類似するもの等の移行句は全て非制約的であると、即ち非限定的に含むことを意味するものと理解されるべきである。但し、移行句「から成る」および「本質的に_から成る」は各々、米国特許庁特許審査便覧第2111章03に規定されているように排他的または半排他的な移行句である。

【図面の簡単な説明】

【0082】

添付の図面を参照して、本発明の非限定的な実施形態について例として説明する。添付の図面は略図であり、一定の縮尺で描かれたものではない。諸図を通じて、描かれている同一またはほぼ同じ構成要素は各々、典型的には单一の数字で表示されている。一般的な当業者が本発明を理解できるように、明確を期して、あらゆる図面でのあらゆる構成要素への付番は略し、不要であれば本発明の各実施形態におけるあらゆる構成要素の図示も略されている。

10

【図1】図1は、本発明の一実施形態による、使用可能な反応サイト容器を含む6個の反応器を含むチップの1層を示す。

【図2】図2a～2cは、回転装置上へチップを位置づけることのできる様々な配向を示す。

【図3】図3a～3cは、容器内の剪断応力生成エレメントの選択される動作方向を示す。

20

【図4a】図4aは、容器へ滑動式に付着される剪断応力生成エレメントの例示的な実施形態を示す。

【図4b】図4bは、容器へ旋回式に付着される剪断応力生成エレメントの例示的な実施形態を示す。

【図5】図5は、剪断応力生成エレメントの動作経路に沿って変わる厚さを有する容器を示す斜視図である。

【図6】図6は、図5に示す反応サイト容器を介して移動する気泡を含む剪断応力生成エレメントによって生成される、計算流体力学モデリングによってシミュレートされた剪断応力を示すグラフである。

【図7】図7は、図5に示す線VII-VIIに沿った、平らな断面の歪速度の輪郭プロットを示す90度回転時の平面図である。

30

【図 1】

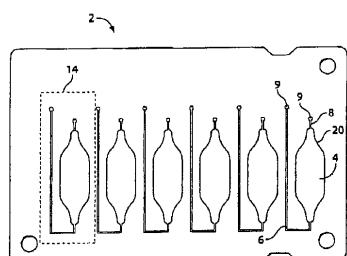


Fig. 1

【図 2 a】

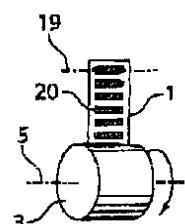


Fig. 2a

【図 2 b】

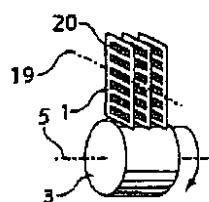


Fig. 2b

【図 2 c】

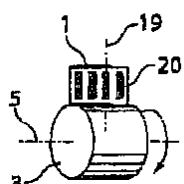


Fig. 2c

【図 3 a】

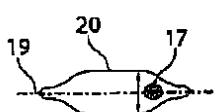


Fig. 3a

【図 3 b】

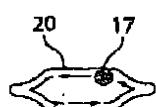


Fig. 3b

【図 3 c】

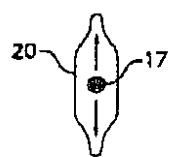


Fig. 3c

【図 4 a】

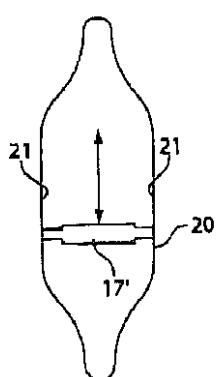


Fig. 4a

【図 4 b】

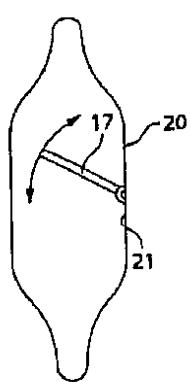


Fig. 4b

【図 5】

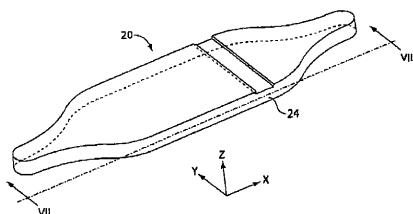


Fig. 5

【図 6】

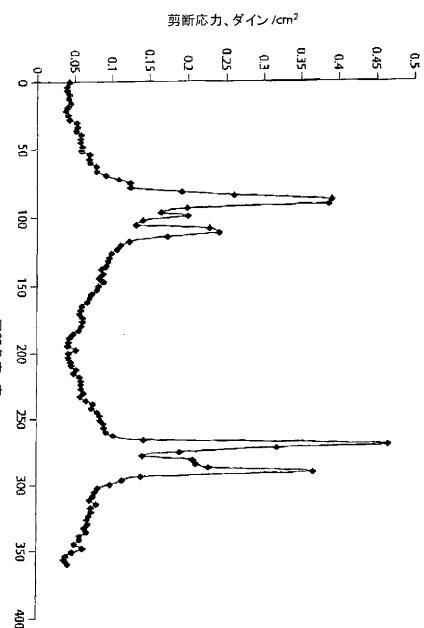


Fig. 6

【図 7】

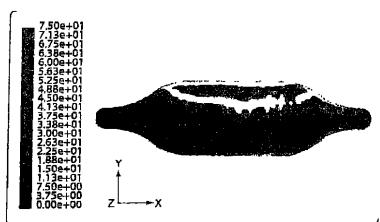


Fig. 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2005/020081
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B01F13/00 B01J19/00 B01L3/00		
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 B01J B01L		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/177159 A1 (BEDILION TOD ET AL) 28 November 2002 (2002-11-28) paragraphs '0016! - '0021!	1,2,10, 11,19,45
X	DE 197 28 520 A1 (IMB INSTITUT FUER MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE E.V., 07745 JENA, DE) 7 January 1999 (1999-01-07) column 2, line 26 - column 3, line 63	1,19
A	US 2003/175947 A1 (LIU ROBIN HUI ET AL) 18 September 2003 (2003-09-18) paragraphs '0053! - '0059!	1-81
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 September 2005	09/01/2006	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Tragouastis, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/020081

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2002177159	A1 28-11-2002	US 6420114	B1	16-07-2002
		AU 4518601	A	25-06-2001
		WO 0143871	A2	21-06-2001
DE 19728520	A1 07-01-1999	WO 9901209	A1	14-01-1999
US 2003175947	A1 18-09-2003	US 2004053290	A1	18-03-2004

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L,T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オーモンド, ベルナルド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02143, サマービル, ベルモント ストリート 4
1, アパートメント 16

(72)発明者 ベノア, ブライアン オー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01801, ウォバーン, ガードナー アベニュー 1
4

(72)発明者 ベラ, ジョージ ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02053, メドウェイ, レッジウッド ロード 2

(72)発明者 ロジャース, セス ティー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02144, サマービル, シンプソン アベニュー 6
8

(72)発明者 ザルア, アンドレイ ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチエスター, ロビンフッド ロード
30

F ターム(参考) 4B029 AA02 AA11 BB11 CC01 DA10 DB10 DB19 DC07 GA02

4B065 AA90X AC20 BD12 BD50 CA44