

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5851500号
(P5851500)

(45) 発行日 平成28年2月3日(2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日(2015.12.11)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N 35/08 (2006.01)
GO 1 N 37/00 (2006.01)
B 8 1 B 1/00 (2006.01)

GO 1 N 35/08
GO 1 N 37/00
B 8 1 B 1/00

A
1 O 1

請求項の数 5 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2013-517374 (P2013-517374)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月6日(2011.7.6)
 (65) 公表番号 特表2013-536407 (P2013-536407A)
 (43) 公表日 平成25年9月19日(2013.9.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/061390
 (87) 國際公開番号 WO2012/004297
 (87) 國際公開日 平成24年1月12日(2012.1.12)
 審査請求日 平成26年7月4日(2014.7.4)
 (31) 優先権主張番号 11157598.1
 (32) 優先日 平成23年3月10日(2011.3.10)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)
 (31) 優先権主張番号 61/362,926
 (32) 優先日 平成22年7月9日(2010.7.9)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 502113563
 ソフィオン・バイオサイエンス・アクティ
 ーゼルスカブ
 デンマーク国、2750 バレルップ、バ
 ルトルプベイ、154
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 敏生
 (74) 代理人 100138863
 弁理士 言上 恵一
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100132263
 弁理士 江間 晴彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イオン・チャネル含有構造中の該イオン・チャネルの電気生理学的特性を測定し、および/又は監視するためのマイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリであって、

- 外壁および下面を有し、外面を規定するチップ、
 - 上面を有し、および内壁を規定するアパーチャーを有して成る、キャリア構造を有して成り、

前記チップが、該チップと前記キャリア構造との間にリキッドタイト・シールを形成するボンディングおよびシーリング材により前記キャリア構造の上部にて前記キャリア構造に固定されており、

前記チップは、該チップの前記下面が前記キャリア構造の略前記上面にあるように設けられており、

前記ボンディングおよび前記シーリング材は、前記チップの前記外面の付近の前記外壁および前記下面に沿い、前記チップの前記外面に沿って供され、および、

前記キャリア構造中の前記アパーチャーと本質的に同軸上に設けられている孔が、前記チップに形成されている、チップ・アッセンブリ。

【請求項 2】

前記キャリア構造中の前記アパーチャーの各々に受容される複数の更なるチップのアレイを有して成る、請求項 1 に記載のチップ・アッセンブリ。

【請求項 3】

前記チップが 0 . 1 ~ 2 mm の直径を有している、請求項 1 に記載のチップ・アッセンブリ。

【請求項 4】

前記チップの上面および前記下面の各々が最大 5 mm² の面積を有している、請求項 1 に記載のチップ・アッセンブリ。

【請求項 5】

イオン・チャネル含有構造中の該イオン・チャネルの電気生理学的特性を測定し、および/又は監視するためのマイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリの製造方法であって、 10

- 外壁および下面を有し、外面を規定するチップであって、該チップに孔が供されているチップ、

- 上面を有し、および内壁を規定するアパートナーを有して成る、キャリア構造、

- 前記チップと前記キャリア構造との間にリキッドタイト・シールを形成するためのボンディングおよびシーリング材を有して成り、

該方法が、

- 前記ボンディングおよび前記シーリング材により、前記キャリア構造中の前記アパートナーと本質的に同軸上に設けられた前記孔を有し、および前記下面が前記キャリア構造の略前記上面上にあるように設けた前記チップを、前記キャリア構造の上部にて前記キャリア構造に固定する工程を含んで成り、 20

前記固定工程では、前記チップと前記キャリア構造との間に前記リキッドタイト・シールを形成するために、前記ボンディングおよび前記シーリング材を前記チップの前記外面の付近の前記外壁および前記下面に沿い前記チップの前記外面に沿って供する、方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、マイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリおよびそのようなチップ・アッセンブリを製造するための方法に関する。又、マイクロタイター・プレートと呼ばれるキャリア・プレート中のセンサー・チップの一体化も本発明の特定の関心事である。チップ・アッセンブリの態様は、単一のチップに実験の機能を組み合わせたいわゆるチップ・デバイスのラボを供してよい。単一のキャリアに複数のチップを並べたものを有して成ってよいチップ・アッセンブリは、セル（又は細胞； cell）膜が測定電極の周りに高抵抗シールを形成する電気生理学的測定構造を確立することで、セル膜を通る電流を測定し監視することができる、イオン・チャネル含有構造、典型的にはセル等の脂質膜含有構造中のイオン・チャネルの電気生理学的特性を測定し、および/又は監視するための方法に適用できる。チップ・アッセンブリは、例えば、グリコカリックスを有して成るセル膜の電気生理学的特性を分析するための方法に有益である。チップ・アッセンブリは、セル膜での電気的事象を研究するための装置、生物膜中のイオン移動チャネルを研究するために利用されるパッチ・クランプ技術を実施するための装置の一部に使用され、又はその一部を形成してよい。 30

【背景技術】**【0002】**

生物学的システムのマイクロ流体分析は、試薬とサンプルの様々な組み合わせの相互作用を評価するために医学および生物学的研究で幅広く使用されている。小さな試験チューブとして使用される複数のウェルを有した平坦なプレートである、いわゆるマイクロタイター・プレートが開発されている。そのようなマイクロタイター・プレートは、分析調査および臨床診断試験研究室での標準ツールになっている。

【0003】

従来技術文献 WO 01/25769 は、ウェーハ処理技術により形成された統合測定電極および統合参照電極を有した測定部位のアレイを開示している。電極は、一方の電極に 50

よるイオンの送出および他方の電極によるイオンの受取により電極間の電流を導くために適合される。測定部位では、 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の直径を有するアパー・チャ―上に設けられ、アパー・チャ―は、シリコン、プラスチック、純シリカ、並びに石英およびバイレックス等の他のガラス又は、Be, Mg, Ca, B, Al, Ga, Ge, N, P, Asの群から選択される1つ又はそれよりも多いドーパントでドープされたシリカから形成され得る基板で形成されている。

【0004】

国際特許出願WO 03 / 089564は、略平坦な基板、すなわち、グリコカリックスを有して成るセル膜の電気生理学的特性のパッチ・クランプ分析で使用するためのチップを開示している。基板はアパー・チャ―を規定する壁を有するアパー・チャ―を有して成り、壁はセル膜と接触する際ギガシールを形成するように適合させている。10

【0005】

US特許6758961は、平坦なキャリアにセルおよび小胞を設けることが可能な測定デバイスを開示している。測定デバイスは商業的に利用可能なSiウェーハから生産され得るSi/SiO₂チップを有して成る。

【0006】

マイクロ流体分析システムで使用するためのシリコン・チップの大きさは、これまでに製造方法を制限することで少なくとも部分的に調節されてきた。特に、シリカ・ウェハからチップを切る技術は、チップの領域を支持する高感度試験アイテムの純度を保護するためにある程度のチップの大きさを要する。20

【0007】

上記に開示したものは、マイクロ流体分析システムの分野での様々な成果の代表的なものであるが、更なる開発を行うことを要する。キャリア・プレートへのチップの実装は、生産を容易にすること、および高精度のチップを生産するために使用されるシリコン等の高価な材料の量を低減することに関する本発明の特定の関心事である。

【発明の概要】

【0008】

チップ自体の生産で使用される高コストの材料の量を最小限にすることを可能にする、マイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリを供することが本発明の態様の目的である。更に、簡単な方法で、例えばキャリア・プレート又はマイクロタイター・プレート等のキャリアにチップを組み入れることを可能にする、マイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリを供することも本発明の態様の目的である。30

【0009】

従って、第1態様では、本発明はマイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリであって、

- 外壁を有するチップ
 - 内壁を規定するアパー・チャ―を有して成るキャリア構造
- を有して成り、

チップがチップとキャリア構造との間のリキッドタイト・シール（又は液密封止； liquid tight seal）でキャリア構造に固定され、又、孔がチップに形成されており、40

孔（又はホール）がキャリア構造のアパー・チャ―と基本的に同軸上に設けられている、チップ・アッセンブリを供する。

【0010】

複数の孔が供されてよい。少なくとも1つの孔は、好ましくはキャリア構造のアパー・チャ―と流体連通している。マイクロ流体分析、特にパッチ・クランプ分析のため、チップの孔を介して吸引を便宜上行うことで、チップ上にセルを固定してよい。従って、好ましくは、孔はチップの一方の表面から他方の表面まで、例えばチップの上面から下面までの通路を供する貫通孔であることは理解されよう。その場合、好ましくは、キャリア構造は50

、基本的に乾燥していてよい第2ドメインから液体又は気体のマイクロ流体フローを含む第1ドメインを分離する。電極が、電気抵抗、イオン流れ、又はセルを横切り、孔を通る電圧差を測定するために両ドメインに供されてよい。

【0011】

本明細書では、用語「同軸上に」とは、チップ・アッセンブリの各側面、例えば、第1ドメインに面するチップ・アッセンブリ（並びに/又はチップおよび/若しくはキャリア構造）の上方側面と第2ドメインに面するチップ・アッセンブリ（並びに/又はチップおよび/若しくはキャリア構造）の下方側面とに面する2つのドメイン間からの液体および/又は気体の連通路を供するためにチップ中の又はチップを介して孔がキャリア構造中のアパー チャーと少なくとも部分的に重なっていることを意味すると理解されよう。従って、ある態様では、チップ中の孔の中央軸はアパー チャー中の中央軸とずれていてよいし、他の態様では、2つの軸が一致してもよい。

10

【0012】

好ましくは、チップは、キャリア構造にチップを接合し、チップとキャリア構造との間の液密封止を形成するボンディング材によりキャリア構造に固定される。ある態様では、チップは、チップの外面に沿って、すなわち、チップの外面の付近の外壁および/又は下面に沿って、供されるボンディングおよびシーリング材でキャリア構造の上部に実装される。

【0013】

別の態様では、チップは、キャリア構造中のアパー チャーの直径よりも小さい外径を有していてよい。チップの外壁とアパー チャーの内壁との間に生じた周方向のギャップは、キャリア構造にチップを接合するボンディング材で密封されてよい。従って、チップはキャリアの表面に設けられるというよりはむしろ、キャリアに組み込まれてよいと理解できよう。1つの利点として、チップに設けられ、又はチップに組み込まれることを要する電極又はセンサー・エレメントはキャリア構造に設けられてよいので、チップの大きさを低減することが可能であることが挙げられる。チップの大きさの低減の恩恵は、マイクロ流体分析に要求される精度のため、高精度に、又通常シリコン等の相対的に費用のかかる材料から製造されるチップが必要とされるので、チップの大きさの低減は全材料および製造費用を低減するということである。

20

【0014】

30

第2態様では、本発明はマイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリの製造方法であって、

- 孔がチップに設けられている、外壁を有するチップ、
- 内壁を規定するアパー チャーを有して成るキャリア構造を有して成り、
- キャリア構造中のアパー チャーと基本的に同軸上に設けられた孔を有したキャリア構造にチップを固定する工程、および
- チップとキャリア構造との間に液密封止を形成する工程を含む、方法を供する。

【0015】

本発明の第2態様の方法による態様により第1態様のチップ・アッセンブリが生じ、その結果、上記の恩恵および利点が得られる。第3および最も一般的な態様では、本発明は、チップおよびチップを支持するためのキャリア構造を有して成るマイクロ流体分析システムで使用するためのチップ・アッセンブリであって、チップがキャリア構造中のアパー チャーと重なるようにキャリア構造に固定され、液密封止がチップとキャリア構造との間に供される、チップ・アッセンブリを供する。

40

【0016】

本発明の第1、第2および第3態様では、チップはシリコン、プラスチック、純シリカ、並びに石英およびパイレックス等の他のガラス又は、Be, Mg, Ca, B, Al, Ga, Ge, N, P, Asの群から選択される1つ又はそれよりも多いドーパントで任意にドープされたシリカから形成されてよい。シリコンはチップのための現に好ましい基板材料である。

50

【0017】

又、本明細書では、キャリア構造はキャリア・プレート又はマイクロタイター・プレートと呼ばれる。好ましくは、キャリアはチップの材料とは異なる材料、酸化アルミニウム等の酸化金属、セラミック、ガラス、石英又はプラスチック材料から形成される。本発明の好ましい態様では、キャリア構造の材料は、高精度に製造され得るチップの材料の費用よりも相当費用が低いことを特徴とする。キャリア構造は高精度で製造されることを要せず、従って、費用のかからない材料をキャリア構造に適用することが可能である。

【0018】

アパー・チャヤーの内壁はチップの外壁の周囲を取り囲み、又は囲んでもよい。シリコンから形成されるチップの態様は、直線の切断をし易い結晶構造の標準的なシリコン・ウェーハから切断できるように、好ましくは四角形、矩形、三角形、又は六角形である。しかしながら、円形を含む他の形状が考えられてよい。好ましくは、チップとキャリアとの間に液密封止を供するという条件で、キャリアのアパー・チャヤーは他の形状を用いてよいが、チップの形状を有している。使用時、すなわちマイクロ流体分析の間、好ましくは第2ドメインから液体又は気体のマイクロ流体フローを含む第1ドメインを分離する。

10

【0019】

好ましくは略平坦であるチップの上面は、セル等の脂質膜含有構造等、具体的にはイオン・チャネル含有構造の試験アイテムを支持するために設けられてよい。それ故、試験アイテムがアイテムと接触する流体である間に、電気化学的な分析が行われてよい。従って、チップにより電流を導くことができ、および/又は例えば、形成されたオリフィス又はキャリアに形成されたアパー・チャヤーを通じてイオンがチップを通過できることで、電気的接続がチップのいずれか一方の側の2つのドメイン間に形成されると理解されよう。

20

【0020】

一例として、本発明のチップ・アッセンブリは、パッチ・クランプ分析；ウェット・ドメインがドライ・ドメインから分離される他の電気化学分析；コールターカウンター；フローサイトメトリー；電極が例えば固定又は移動セルの測定を行うためのチップの片面に供されるマイクロ流体分析システム；例えば、単一セルの質量測定のための小型のカンチレバー分析で用いることができる。

【図面の簡単な説明】

30

【0021】

【図1】図1は、パッチ・クランプ分析で使用するためのマイクロ流体システムを示す。

【図2】図2は、本発明のチップ・アッセンブリの態様を示す。

【図3】図3は、本発明のチップ・アッセンブリの態様を示す。

【図4】図4は、本発明のチップ・アッセンブリの態様を示す。

【図5】図5は、本発明のチップ・アッセンブリの態様を示す。

【図6】図6は、本発明のチップ・アッセンブリの態様を示す。

【図7】図7は、本発明のチップ・アッセンブリにボンディング材を適用するための供給ウェルの態様を示す。

【図8】図8は、本発明のチップ・アッセンブリにボンディング材を適用するための供給ウェルの態様を示す。

40

【図9】図9は、本発明のチップ・アッセンブリにボンディング材を適用するための供給ウェルの態様を示す。

【図10】図10は、キャリアにチップのアレイを有して成る本発明のチップ・アッセンブリの態様を示す。

【図11】図11は、本発明の方法の態様を示す。

【図12】図12は、本発明の方法の態様を示す。

【図13】図13は、本発明の方法の態様を示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

50

本発明の態様を例示のみにより供され、特許請求の範囲を限定するものではない添付図面を参照しつつ更に説明する。

【0023】

図1は、参考により本明細書に組み込まれているWO03/089564で開示されているようにギガシールを形成する、突起部103でチップ102にシールされるセル120のパッチ・クランプ分析で使用するためのチップ102を示す。チップ102は、チップの第1側面とは反対側にある第2ドメインとチップの第1側面にあるマイクロ流体フロー・ドメイン122とを分離する（図1には示していないが）キャリアに取り付けられ、又は組み込まれている。セルの直径は約5～20μm、例えば約10μmである。孔108はチップ102中に形成され、チップ上にセル120を固定するために吸引が適用されてよい。（図示していないが、）電極が、電気抵抗、イオン流れ、又はセルを横切り、孔108を通る電圧差を測定するために、前述の両ドメインに供されてよい。
10

【0024】

図2～6は、チップ102および例えば、キャリア・プレート又はマイクロタイター・プレートから構成されてよいキャリア構造104を有して成る本発明のチップ・アッセンブリ100の様々な態様を示している。チップ102は、キャリア構造104のアパートチャーチャー110に受容される。チップ102の外壁105とキャリア構造104の内壁107との間のギャップが存在するように、チップ102の直径はアパートチャーチャー110の直径よりもわずかに小さい。チップ102は、チップ102の外壁105とアパートチャーチャー110の内壁107との間の液密封止106でアパートチャーチャー110に設けられる。
20

【0025】

図2～6に示される態様では、孔108は、図1を参照しつつ上記に説明するように、例えばパッチ・クランプ分析のため、チップ102に試験アイテムを固定するためにチップ102に形成される。この態様では、孔108は貫通孔である。

【0026】

又、本発明の好ましい態様では、シール106はキャリア構造104にチップ102を接合するため接合材を形成する。

【0027】

好ましくは、接合材は、液体状態でチップ102とキャリア構造104との間のギャップに適用され、続いてチップ102とキャリア構造104との間の永久的な接合を形成する固体状又は高粘度状態にまで硬化される。チップ102の外壁105とキャリア構造104の内壁107との間のボンディング材106の供給はチップ・アッセンブリ100の製造の際、間に行うことができ、ボンディング材を1つ又はそれよりも多い供給ウェルからアパートチャーチャーに供給し、毛管作用によりチップ102とキャリア構造104との間のギャップに流し込むことが可能であるということが分かっている。
30

【0028】

毛管作用によりボンディング材をギャップに均一に供給することを可能とするために、好ましくは、硬化前にキャリア構造104と周囲雰囲気、例えば大気との間の界面の界面エネルギー密度は、キャリア構造104とボンディング材106との間の界面の界面エネルギー密度よりも大きくなるようなボンディング材106が選択される。最も好ましくは、キャリア構造とボンディング材との間の界面の界面エネルギー密度と、チップとボンディング材との間の界面の界面エネルギー密度との合計は、ボンディング材と周囲雰囲気、例えば大気との間の界面の界面エネルギー密度よりも小さい。本明細書で使用する、用語「界面エネルギー密度」は表面張力、すなわち、単位長さ当たりの力と理解されてよい。
40

【0029】

ボンディング材の粘度は、毛管作用によりボンディング材が流れ、チップ102とキャリア構造104との間のギャップに均一に供給することができることに影響する。本発明の好ましい態様では、ボンディング材は適用温度で、例えば室温で、又は上昇させた供給温度で硬化前に1～100000mPa・s、例えば5～50000mPa・s、10～1000mPa・s、50～500mPa・sの粘性、より好ましくは150～400m
50

$\text{Pa} \cdot \text{s}$ の粘性を有している。チップがキャリア構造の上面に設けられる場合では、毛管作用は接着剤の供給に重要な役割を果たさない。それ故、高粘度を概して適用することが可能である。より具体的には、 $1000 \sim 20000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、好ましくは $5000 \sim 15000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば約 $10000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の粘度が最も有益であると分かっている。

【0030】

更に、適用の間にボンディング材の更なる供給を成し遂げるために、ボンディング材の硬化前に大気圧下、すなわち、1バールの大気中に設けられる際、ボンディング材は好ましくは 90° 未満のキャリア構造との接触角を形成する。

10

【0031】

例えば、ボンディング材は、ホットメルト接着剤、アクリルUV硬化接着剤、エポキシ系UV硬化接着剤から構成される群から選択されてよい。例えば、下記の接着剤の1つが適用されてよい。

- $20 \sim 25$ で約 $150 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の粘度を有するアクリル系UV硬化接着剤
- $20 \sim 25$ で約 $400 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の粘度を有するエポキシ系UV硬化接着剤
- $20 \sim 25$ で約 $300 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の粘度を有するアクリル系UV硬化接着剤

【0032】

チップがキャリア構造の上面に設けられる態様では、供給する温度で非液状である接着剤が適用されてよい。1成分又は2成分熱硬化性エポキシ系接着剤又はシアノ-アクリレート接着剤等の熱硬化性エポキシ系接着剤が有益であると分かっている。好ましくは、これらタイプの接着剤は、供給温度で約 $1000 \sim 20000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば好ましくは約 $10000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 又は約 $50000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば $1 \sim 20000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば $5 \sim 10000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば $10000 \sim 10000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば $35000 \sim 75000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、例えば $40000 \sim 60000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の粘度を有するために選択される。

20

【0033】

セル等の生体物質のマイクロ流体分析間の生体適合性を確保するために、生体適合性のあるボンディング材が使用されてよい。湿気および/又は加熱がボンディングを高めるために適用されてよい。

30

【0034】

図2および3の態様では、キャリア構造104のアパー・チャーチー110は、チップの厚さと本質的に(又は実質的に又はほとんど; essential)同じであるアパー・チャーチーの深さにカラー112を形成する。カラー112上にはチップ102の下面113の縁がある。チップ102の上面115は、望ましくない方法で(図1に示す)マイクロ流体フロー・ドメイン122の分析流体を集めかもしれない、又は望ましくないフロー渦を形成するかもしれないエッジ又は窪みを避けるためにキャリア構造104の上面101と面一状である。図2の態様では、ボンディング材106は、キャリア構造104の上面101のレベル(又は高さ; level)よりも下方にあるチップ102とキャリア構造104との間のギャップに完全に含まれ、図3の態様では、キャリア構造の上面101の高さよりも上方に突き出るように、少し過剰のボンディング材106が供される。そのような突起は、マイクロ流体フロー・ドメイン122での分析流体の流れを干渉しない程度に、又流体を集めない程度の条件を満たしていてよい。図2~3の態様でのカラー112の突起により、チップ102の下面113はキャリア構造104の下面109よりも上昇レベルにある。カラー112により、キャリア構造104に対してチップ102を正確に設けることが可能である。

40

【0035】

図4は、キャリア構造204の態様を有して成るチップ・アッセンブリ100を示している。チップが、キャリア構造204の傾斜した上面206により形成されたウェルの底

50

部にあるアーチャー 210 に設けられている。チップ 102 の下面 113 は、図 11 ~ 13 を参照して下記に説明するように、チップおよびキャリア構造を本発明の第 2 様様の方法の態様により組み立てることができるためにキャリア構造 204 の下面 205 と面一状にある。図 6 の態様では、キャリア構造 104 の厚さはチップ 102 の厚さを上回り、それによって、チップ 102 の上面 115 はキャリア構造 104 の上面 101 よりも低い高さとなる。

【0036】

図 5 は本発明の第 3 様様を示す。キャリア構造 104 の上面 101 の略上にある下面 113 を有するチップ 102 が、チップ 102 の下方の縁に沿ってシールするポンディング材 106 で設けられる。チップ 102 中の貫通孔 108 が、図 1 に概して示すように孔 108 に設けられたセル等の試験アイテムのマイクロ流体分析、例えばパッチ・クランプ分析のためのキャリア 104 中のアーチャー 110 と本質的に同軸上に設けられる。

【0037】

ポンディング材 106 を、図 2 ~ 4 および 6 の態様でのチップ 102 とキャリア構造 104、204 との間のギャップに均一に分配することを可能とするために、図 7 ~ 9 に示す 1つ又はそれよりも多い供給ウェル 114、116、118 を有したキャリア構造 104、204 が供されてよい。ポンディング材を適用するためシリンジ等の外部デバイスが、供給ウェル 114、116、118 中に又は上に設けられてよく、それによって、液体ポンディング材が毛管作用によりチップ 102 とキャリア構造 104、204 との間のギャップに流れ込み、ギャップを塞いでよい。図 7 の態様では、単一の供給ウェル 114 はキャリア構造中のアーチャー 110 の一端に供され、図 8 の態様では、単一の供給ウェル 116 がアーチャー 110 の 1つの角に供される。図 9 に示すように、複数の供給ウェル 118 がアーチャー 110 の各端部に供されてよい。最終製品では、ポンディング材 106 が硬化した際、チップ 102 とキャリア構造 104、204 との間のギャップは、ポンディング材で満たされているキャリア中の少なくとも 1 つの供給ウェル 114、116、118 と連通する。

【0038】

本発明の他の態様では、チップ 102 は、キャリア構造 104 内にプレス・フィットされてよい(又はキャリア構造 104 内に押し込まれてよい)。例えば、ポンディング材は、チップ 102 がキャリア構造中のアーチャー 110、210 に設けられる前に、キャリア構造 104、204 の内壁 107 に沿って適用される成形材から形成されてよい。続いて、チップ 102 は、ポンディング材を形成する成形材により形成されるパッキング内にプレス・フィット(又は圧入; press fit)されてよい。

【0039】

本発明のチップ・アッセンブリは、図 10 に示されるようにキャリア構造 104、204 中の各アーチャーに受容されるチップのアレイとして供されてよい。例えば、全部で 128 以上のチップ 102 が単一のキャリア構造に供されてよい。

【0040】

マイクロ流体分析を行う目的のため、チップ 102 およびキャリア 104、204 が、チップにより支持される試験アイテムを介して、例えばセル 120 を介して(図 1 に示す)第 1 ドメイン 122 と第 2 ドメイン(図示していない)とに分離するために設けられてよい。キャリア構造 104 は、有利には一方の電極によるイオンの運搬および他方の電極によるイオンの受取による電極間に電流を生じさせることができ可能な複数の電極を支持してよい。例えば、チップ 102 は、イオン・チャネル含有構造を保持し、イオン・チャネル含有構造の第 1 の側に規定される第 1 ドメインとイオン・チャネル含有構造の第 2 の側に規定される第 2 ドメインとを分離するために設けられてよい。キャリアは、第 1 ドメイン 122 と電気的に接觸する第 1 の電極を支持し、第 2 ドメインと電気的に接觸する第 2 の電極を支持するために設けられてよい。

【0041】

図 10 の態様では、好ましくは、各電極はチップの各々と関連していることで、各チッ

10

20

30

40

50

プは個々の測定部位を供する。

【0042】

本発明の態様は、高い処理能力および信頼性で、又、セル又はセル膜が影響を受ける実際の条件下で、セル膜等のイオン・チャネル含有構造を介した電流フローを測定し又は監視するために有益であるかもしれない。従って、測定される結果、例えば、様々な試験化合物等でセル膜に影響を与える結果としてのイオン・チャネル活性の変化は、測定システムにより導かれるアーチファクトではない影響特性の真の兆候として信頼され得、又、所定の条件でのセル膜の伝導性又はキャパシタンスに関連する電気生理学的現象を研究するための有効な根拠として使用され得る。

【0043】

何故なら、1つ又はそれよりも多いイオン・チャネルを通る電流は、可逆の電極、典型的には下記に特徴づけられるような測定電極および参照電極としての銀/塩化銀等のハロゲン化銀電極を使用して直接的に測定されるからである。

【0044】

本発明の態様は、セル膜だけではなく、人工膜等の他のイオン・チャネル含有構造での測定のために使用されてよい。本発明では、同時に、独立してイオン移送チャネルおよび膜での電気生理学的測定等のいくつかの試験を行うことが可能である。本発明の基質は、ごく少量の支持液体（生理食塩水、通常150ミリモルの浸透圧のNaCl又は別の適当な塩を有するセルを有する等張液）および少量の試験サンプルを使用する完全で容易に操作されるマイクロシステムを構成する。

【0045】

一般的に、本発明の態様は、参照により本明細書に組み入れられているWO01/25769およびWO03/089564に開示されている使用分野でとりわけ適用することが可能である。

【0046】

図7の寸法e、fであるチップ102の直径は0.1~2mm、例えば0.5~1.5mm、例えば約1mmであってよい。チップ102が四角形の態様では、e、fの寸法は同一である。しかしながら、チップ102が長方形の態様では、これら寸法は異なる。図7の寸法c、dであるキャリア構造104、204中のアパー・チャ-110、210の寸法は、好ましくは約1mmの直径であるチップ102の直径よりも約10~30%大きく、例えば約0.2~2.5mm、例えば0.8~1.5mm、例えば約1.2mmである。そのような態様では、全容積が約1~2μlであるポンディング材が、キャリア構造に取り付け、密封するために適用される。

【0047】

キャリア構造104、204およびチップ102は、図2~4、6および11~13で異なる厚さで示されているが、略同じ厚さを有していてよい。厚さは好ましくは2mm未満、例えば0.3~0.6mm、例えば約0.5mmである。

【0048】

好ましくは、チップの投影面積、すなわちチップの上面および下面の表面積は、チップが精密な条件により製造可能なシリコン又は他の高価な材料の使用を最小限にするために最大5mm²、例えば最大3mm²、2mm²、1.5mm²又は1mm²である。

【0049】

チップは、ウェーハ切断技術により又はステルス・ダイシング等のダイシングにより所望の寸法に切断されてよい。チップは、参照により本明細書に組み入れられている、例えばWO03/089564に開示された原理および例に従って製造されてよい。好ましくは、チップは、小さな寸法のチップ、すなわち、最大で5mm²の投影面積を有するチップに特に適した方法を構成すると分かっているレーザー切断によりSiウェーハから切断される。

【0050】

図11~13は、チップ102はアパー・チャ-中に設けられ、液密封止がチップの外壁

10

20

30

40

50

とアパートチャードの内壁との間に形成される本発明の第2態様に従った方法の態様を示している。

【 0 0 5 1 】

一般的に、図 11～13 に示される方法は、

- ボンディング材で前記ギャップを塞ぐ前にキャリア構造の一方の側にテープを貼り付ける工程、および
 - ボンディング材でギャップを塞いだ後、テープを取り除く工程を含んで成る。チップは、ギャップがボンディング材で塞がれる前にアパートナーに設けられる。チップは、タップがキャリア構造に取り付けられる前に、又はその後に設けられてよい。

【 0 0 5 2 】

図11はアパー・チャ-110を有するキャリア構造104を示す。テープ、好ましくは接着テープ300は、上方に面する、すなわちアパー・チャ-110に対して接着側面を有するキャリア構造104の一方の側に取り付けられる。続いて、図12に示すように、チップ102は、チップの外壁とキャリア構造の内壁との間にギャップを有したアパー・チャ-に設けられる。それ故、チップ102の下面がテープ300の接着側面に位置し、それによって、ボンディング材106が適用されるまで、テープがキャリア構造104にチップ102を間欠的に固定する。続いて、図13に示すように、ボンディング材106が、図7～9を参照して上記にて説明するようにギャップに充填され、分配される。続いて、ボンディング材106が硬化され、最終的にテープ300が最終製品に到達するために除去される。好ましい態様では、接着剤は、ボンディング材の硬化の間その粘着性を失う。例えば、テープの粘着性はUV光にさらされる際に接着性能を失うかもしれません、それによって、UV照射によりボンディング材を硬化する際に、テープがキャリア構造から引き離される。

10

【 図 1 】

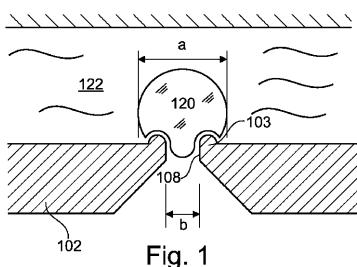


Fig. 1

【 図 4 】

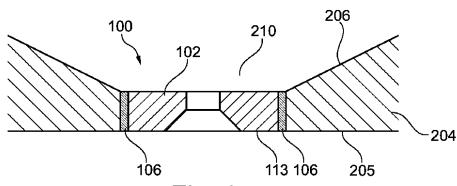


Fig. 4

【 図 2 】

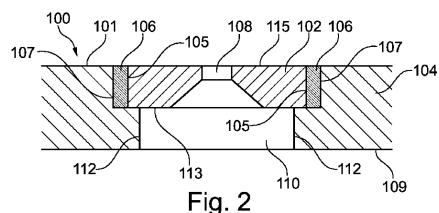
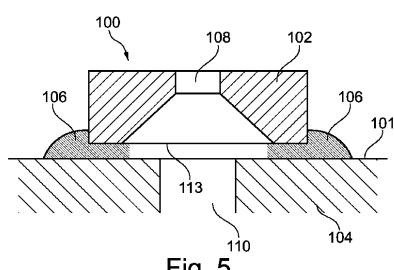


Fig. 2

【图5】



1

【図3】

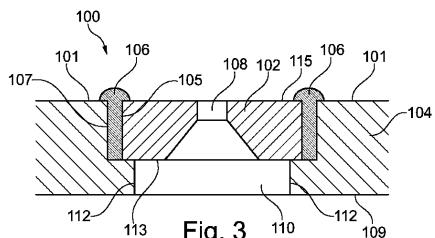


Fig. 3

【 四 6 】

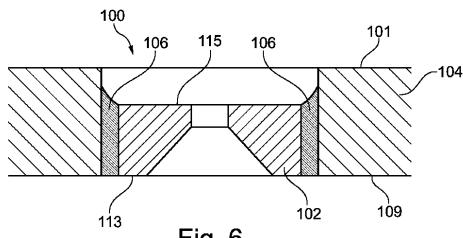


Fig. 6

【図7】

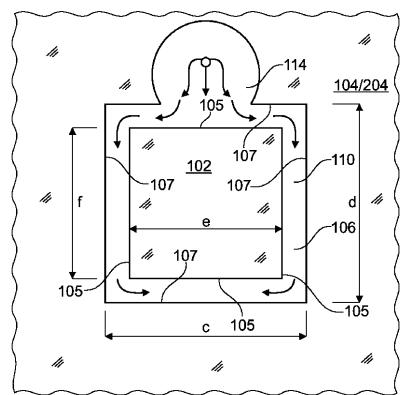


Fig. 7

【図8】

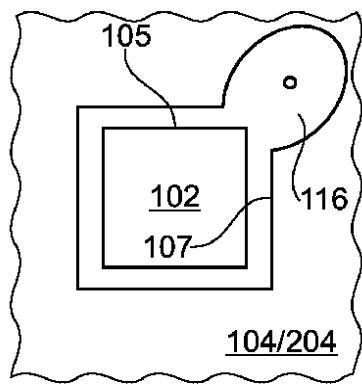


Fig. 8

【図9】

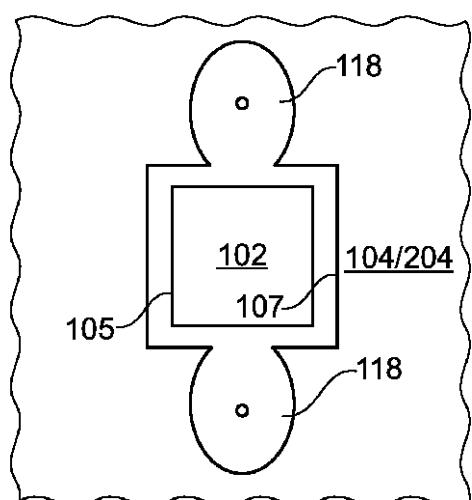


Fig. 9

【図10】

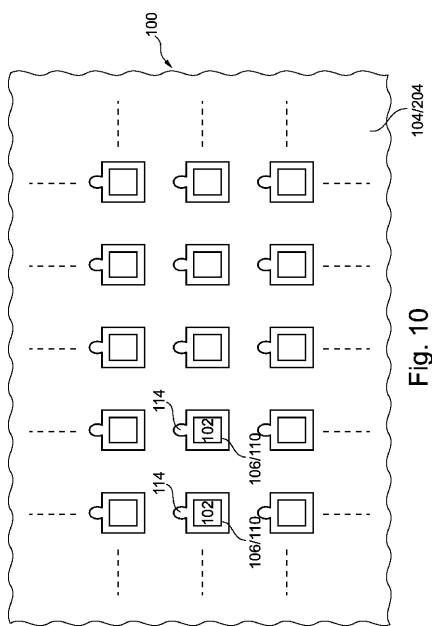


Fig. 10

【図 1 1】

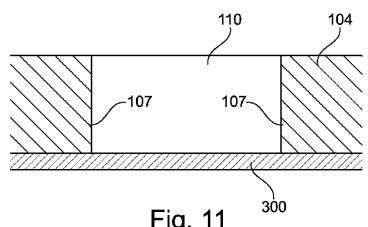


Fig. 11

【図 1 2】

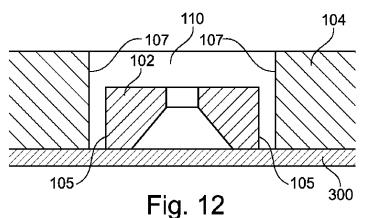


Fig. 12

【図 1 3】

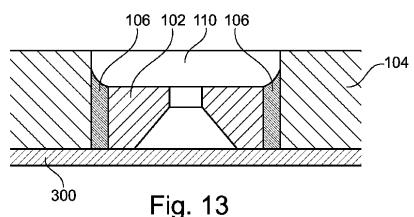


Fig. 13

フロントページの続き

- (72)発明者 アナス・プラスク
デンマーク、デーコー - 2800コンゲンス・リュンビュー、ウルリッケンボー・プラス10エー
番、2ティル・ヴェンストレ
(72)発明者 ヨナタン・クチンスキ
デンマーク、デーコー - 2750バレルプ、エステルヘイヴァイ33番

審査官 長谷 潮

- (56)参考文献 特開2007-132837(JP,A)
特開2010-101819(JP,A)
特開2005-156234(JP,A)
特表2005-523011(JP,A)
特開2010-043928(JP,A)
特表2003-511668(JP,A)
特表2002-508516(JP,A)
米国特許出願公開第2005/0266478(US,A1)
米国特許出願公開第2007/0141231(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 01 N 35 / 08
G 01 N 37 / 00
B 81 B 1 / 00