

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 2 部門第 1 区分

【発行日】令和 2 年 11 月 5 日 (2020.11.5)

【公表番号】特表 2019-532805 (P2019-532805A)

【公表日】令和 1 年 11 月 14 日 (2019.11.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-046

【出願番号】特願 2019-517429 (P2019-517429)

【国際特許分類】

B 0 1 J 19/00 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

【F I】

B 0 1 J 19/00 3 2 1

G 0 1 N 37/00 1 0 1

C 1 2 M 1/00 A

B 0 1 J 19/00 3 1 1 A

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 16 日 (2020.9.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 の捕捉ゾーン (1 5) および第 2 の捕捉ゾーン (1 8 、 1 8 a 、 1 8 b 、 1 8 c 、 1 8 m 、 1 8 v) を有するキャピラリトラップ (1 2 、 1 2 a 、 1 2 b 、 1 2 c) を備えるマイクロ流体システムにおいて、少なくとも 1 つの第 1 の液体マイクロドロップ (2 0) および少なくとも 1 つの第 2 の液体マイクロドロップ (2 5 、 2 5 a 、 2 5 b 、 2 5 c 、 2 5 m 、 2 5 v) を操作する方法であって、前記方法が、

(i) 前記第 1 の捕捉ゾーン (1 5) に第 1 のマイクロドロップ (2 0) を捕捉するステップと、

(i i) 前記第 2 の捕捉ゾーン (1 8 、 1 8 a 、 1 8 b 、 1 8 c 、 1 8 m 、 1 8 v) に第 2 のマイクロドロップ (2 5 、 2 5 a 、 2 5 b 、 2 5 c 、 2 5 m 、 2 5 v) を捕捉するステップと、からなるステップを含み、

第 1 および第 2 のマイクロドロップ (2 0 ; 2 5 、 2 5 a 、 2 5 b 、 2 5 c 、 2 5 m 、 2 5 v) が互いに接触するように第 1 および第 2 の捕捉ゾーン (1 5 ; 1 8 、 1 8 a 、 1 8 b 、 1 8 c 、 1 8 m 、 1 8 v) が配置されており、

同一の第 1 または第 2 の液体マイクロドロップ (2 0 、 2 5 a 、 2 5 b 、 2 5 c 、 2 5 m 、 2 5 v) に対して前記第 1 および第 2 の捕捉ゾーン (1 5 ; 1 8 、 1 8 a 、 1 8 b 、 1 8 c 、 1 8 m 、 1 8 v) が及ぼす捕捉力が異なるように前記第 1 および第 2 の捕捉ゾーン (1 5 ; 1 8 、 1 8 a 、 1 8 b 、 1 8 c 、 1 8 m 、 1 8 v) が構成されており、

流体の配向された流れ (F_1 ; F_2) によって、前記第 1 および第 2 のマイクロドロップ (2 0 、 2 5 、 2 5 a 、 2 5 b 、 2 5 c 、 2 5 m 、 2 5 v) が前記マイクロ流体システム内を移動する、方法。

【請求項 2】

前記第 2 の液体マイクロドロップ (2 5 、 2 5 a 、 2 5 b 、 2 5 c 、 2 5 m 、 2 5 v) の少なくとも 1 つが前記第 1 のマイクロドロップ (2 0) より小さいサイズまたは小さい

体積を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 2 の捕捉ゾーン (1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) が前記第 1 のマイクロドロップ (2 0) に及ぼす捕捉力より大きい捕捉力で、前記第 1 のマイクロドロップ (2 0) が前記第 1 の捕捉ゾーン (1 5) に捕捉される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 および第 2 のマイクロドロップ (2 0 ; 2 5、2 5 a、2 5 b、2 5 c、2 5 m、2 5 v) が異なるものであるか、または異なる内容物を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記キャピラリトラップ (1 2、1 2 a、1 2 b、1 2 c) が複数の第 2 の捕捉ゾーン (1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) を含み、ステップ (i i) が、第 2 の捕捉ゾーン (1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) 当たり 1 つの第 2 のマイクロドロップ (2 5、2 5 a、2 5 b、2 5 c、2 5 m、2 5 v) を捕捉することからなり、各第 2 のマイクロドロップ (2 5、2 5 a、2 5 b、2 5 c、2 5 m、2 5 v) が第 1 または第 2 のマイクロドロップ (2 0、2 5、2 5 a、2 5 b、2 5 c、2 5 m、2 5 v) の少なくとも 1 つと接触するように、前記第 1 および第 2 の捕捉ゾーン (1 5 ; 1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) が配置されている、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ (i i) が、流体の第 1 の方向の流れ (F_1) の影響下で、第 2 の捕捉ゾーンの 1 つまたはいくつか (1 8 m) に第 2 のマイクロドロップ (2 5 m) を捕捉することからなるサブステップ (i i ') と、流体の第 2 の方向の流れ (F_2) の影響下で、第 2 の捕捉ゾーンの別の 1 つまたはいくつかの部分 (1 8 v) に第 2 のマイクロドロップ (2 5 v) を捕捉することからなるサブステップ (i i ' ') とを含み、流体の第 1 および第 2 の流れは異なる向き (F_1 、 F_2) である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 2 の捕捉ゾーン (1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) またはそれらの各々に捕捉された前記第 2 のマイクロドロップ (2 5、2 5 a、2 5 b、2 5 c、2 5 m、2 5 v) またはそれらの各々を前記第 1 のマイクロドロップ (2 0) と融合させることからなるステップ (i i i) を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ (i i i) の後に、第 1 および第 3 のマイクロドロップ (2 0 ; 8 5) が互いに接触するように、第 2 のマイクロドロップを有さない 1 つまたは複数の第 2 の捕捉ゾーン (1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) に第 3 のマイクロドロップ (8 5) を捕捉することからなるステップ (v) を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 1 および第 2 のマイクロドロップ (2 0 ; 2 5、2 5 a、2 5 b、2 5 c、2 5 m、2 5 v ; 8 5) が捕捉ゾーン (1 5 ; 1 8、1 8 a、1 8 b、1 8 c、1 8 m、1 8 v) に無作為に供給される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 の捕捉ゾーン (1 5) の高さ (h_1) が、前記第 1 の捕捉ゾーンの体積が前記第 1 のマイクロドロップの体積と同等またはそれより大きくなるものである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

- 前記キャピラリトラップの前記第 1 の捕捉ゾーンに前記第 1 のマイクロドロップを捕捉するステップであって、前記第 1 のマイクロドロップが第 1 のゾーンに捕捉され続けるように、第 1 のゾーンによって前記第 1 のマイクロドロップに及ぼされる捕捉力 F_4 が、配向された流れによって前記第 1 のマイクロドロップに及ぼされる流体力学的抗力 F_{t4}

より大きく、抗力 $F_t 4$ が F_4 と F_5 との間にあり、 F_5 が前記キャピラリトラップの前記第 2 の捕捉ゾーンによって前記第 1 のマイクロドロップに及ぼされる捕捉力を表す、ステップと、

- 次いで、前記キャピラリトラップの前記第 2 の捕捉ゾーンに前記第 2 のマイクロドロップを捕捉するステップであって、第 2 のゾーンに前記第 2 のマイクロドロップを装填する間に、配向された流れによって前記第 2 のマイクロドロップに及ぼされる流体力学的抗力 $F_t 5$ が F_5 と F_3 との間にあり、 F_3 が前記キャピラリトラップの前記第 2 のゾーンによって前記第 2 のマイクロドロップに及ぼされる捕捉力である、ステップと、を含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記キャピラリトラップの前記第 2 のゾーンによって前記第 2 のマイクロドロップに及ぼされる前記捕捉力 F_3 が、前記第 1 のゾーンによって前記第 1 のマイクロドロップに及ぼされる捕捉力 F_4 未満である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記マイクロ流体システムが複数のキャピラリトラップ (12、12a、12b、12c) を備え、各キャピラリトラップ (12、12a、12b、12c) が、第 1 のマイクロドロップ (20) の各々を捕捉するための第 1 の捕捉ゾーン (15) と、第 2 のマイクロドロップの各々を捕捉するための第 2 の捕捉ゾーン (18、18a、18b、18c、18m、18v) とを有し、前記第 1 のマイクロドロップ (15) が、同一であるかまたは少なくとも y が異なるマイクロドロップの第 1 のパネルを形成し、前記第 2 のマイクロドロップ (18、18a、18b、18c、18m、18v) が、少なくとも z が異なるマイクロドロップの第 2 のパネルを形成し、前記方法が、前記マイクロ流体システムにおいて、第 1 および第 2 のマイクロドロップの異なる可能な組み合わせのうちの 1 つの組み合わせにそれぞれ対応するマイクロドロップのパネルを得るために、各第 1 のマイクロドロップ (15) を接触している第 2 のマイクロドロップと融合させるステップを含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記マイクロドロップの第 2 のパネルが、少なくともそれらの内容物において異なる第 2 のマイクロドロップ (18、18a、18b、18c、18m、18v) を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記マイクロドロップの第 2 のパネルが、対象の第 2 の化合物の濃度において異なる第 2 のマイクロドロップ (18、18a、18b、18c、18m、18v) を含む、請求項 13 または 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ステップ (iii) の前に、観察または測定 of 追加のステップ (iv) を含む、請求項 13 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (iii) の後に、観察または測定 of 追加のステップ (iv) を含む、請求項 13 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記第 1 のマイクロドロップ (15) の各々が細胞を含み、前記第 2 のマイクロドロップ (18、18a、18b、18c、18m、18v) の各々が規定濃度でスクリーニングされる医薬品を含む、請求項 13 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 のマイクロドロップ (15) の各々が癌細胞を含み、前記第 2 のマイクロドロップ (18、18a、18b、18c、18m、18v) がスクリーニングされる異なる医薬品を含む、請求項 13 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記第 1 のマイクロドロップ (15) の各々がスフェロイドの形態で培養された肝細胞

を含み、毒性を評価すべき医薬品を異なる濃度で含む第2のマイクロドロップ(18、18a、18b、18c、18m、18v)が前記第2の捕捉ゾーンの各々に供給される、請求項13から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記第1のマイクロドロップ(15)がスフェロイドの形態で培養された肝細胞を含むアガロースマイクロドロップであり、前記方法が、肝細胞のスフェロイドを形成するステップと、アガロースをゲル化するステップとを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

第1および第2のマイクロドロップ(15、18、18a、18b、18c、18m、18v)を融合するステップから数日後の各マイクロドロップにおける細胞の生存率を決定して細胞の少なくとも半分を殺傷する前記医薬品の濃度を決定するステップを含む、請求項20または21に記載の方法。

【請求項23】

前記第1のマイクロドロップ(15)の各々が、生検から得られた腫瘍細胞を含む、請求項13から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記第1のマイクロドロップ(15)の各々が、スフェロイドの形態で培養された特定の患者の生検から得られた腫瘍細胞を含み、前記第2のマイクロドロップ(18、18a、18b、18c、18m、18v)が、複数の濃度でさまざまな活性物質を含み、前記方法が、特定の患者にとって、前記さまざまな活性物質のうちから最も有効な活性物質およびその濃度を決定することを含む、請求項13から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記第1のマイクロドロップおよび第2のマイクロドロップの一方がゲル化培地を含み、他方が複数の細胞を含み、前記方法が、

(iii) 前記第1のマイクロドロップを前記第2のマイクロドロップと融合するステップと、

(iv) ゲル中に複数の細胞を封入するために前記ゲル化培地をゲル化するステップと、からなるステップを含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

ゲル化するステップ(iv)の前に、細胞のスフェロイドの形成を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

第1の捕捉ゾーン(15)に捕捉された第1の液体マイクロドロップ(20)および第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)に捕捉された第2の液体マイクロドロップ(25、25a、25b、25c、25m、25v)が、キャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)内で互いに接触するように配置された、第1の捕捉ゾーン(15)および第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)を有するキャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)を備える、マイクロドロップを捕捉するマイクロ流体装置であって、第1および第2のキャピラリトラップ(15；18、18a、18b、18c、18m、18v)が、前記第1および第2のキャピラリトラップによって同一の第1または第2の液体マイクロドロップ(20、25、25a、25b、25c、25m、25v)に及ぼされる捕獲力が異なるように構成されており、前記マイクロドロップ(20、25、25a、25b、25c、25m、25v)が、流体の配向された流れ(F_1 ； F_2)によって前記マイクロ流体装置内で移動する、装置。

【請求項28】

請求項1に記載の方法を実施するためのものである、請求項27に記載の装置。

【請求項29】

前記第1および第2の捕捉ゾーン(15；18、18a、18b、18c、18m、18v)が空洞である、請求項27または28に記載の装置。

【請求項 30】

前記第1および第2の捕捉ゾーン(15; 18、18a、18b、18c、18m、18v)は、それらの寸法の少なくとも1つが異なる、請求項27から29のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 31】

前記第1および第2の捕捉ゾーン(15; 18、18a、18b、18c、18m、18v)が異なる高さ(h_1 ; h_2)を有し、前記第1の捕捉ゾーン(15)が特に前記第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)より高い、請求項27から30のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 32】

前記第1および第2の捕捉ゾーン(15; 18、18a、18b、18c、18m、18v)が、上から見たときに異なる形状を有する、請求項27から31のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 33】

前記第1の捕捉ゾーン(15)が、前記第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)より大きな面積を有する、請求項32に記載の装置。

【請求項 34】

前記第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)が、前記第1の捕捉ゾーン(15)に近づくにつれて少なくとも一方向に広がる、請求項27から33のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 35】

前記キャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)が、捕捉された第2のマイクロドロップ(25a、25b、25c、25m、25v)の各々が前記キャピラリトラップに捕捉された第1のマイクロドロップ(20)または第2のマイクロドロップ(25a、25b、25c、25m、25v)の少なくとも1つと接触するように配置された複数の第2の捕捉ゾーン(18a、18b、18c、18m、18v)を含む、請求項27から34のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 36】

各々が第1の捕捉ゾーン(15)および第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)を含む複数のキャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)を備え、

前記キャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)の前記第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)に捕捉された第2のマイクロドロップ(25、25a、25b、25c、25m、25v)が前記キャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)の前記第1の捕捉ゾーン(15)に捕捉された第1のマイクロドロップ(20)と接触するように、各キャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)の前記第1の捕捉ゾーン(15)および前記第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)が配置されている、請求項27から35のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 37】

1平方センチメートル当たり少なくとも10個のキャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)を備える、請求項36に記載の装置。

【請求項 38】

n個の第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)を含む第1のキャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)と、p個の第2の捕捉ゾーン(18、18a、18b、18c、18m、18v)を含む第2のキャピラリトラップとを備え、nがpとは異なる、請求項36または37に記載の装置。

【請求項 39】

捕捉チャンバ(30)を有するチャンネル(9)を含み、1つまたは複数のキャピラリトラップ(12、12a、12b、12c)が前記捕捉チャンバ(30)内にある、請求項

27 から 38 のいずれか一項に記載の装置。