

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-500497
(P2025-500497A)

(43)公表日 令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 M 3/00 (2006.01) C 1 2 M 3/00 A 4 B 0 2 9

C 1 2 M 1/00 (2006.01) C 1 2 M 1/00 A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全84頁)			
(21)出願番号	特願2024-538357(P2024-538357)	(71)出願人	524237249
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		ディーロック・バイオシステムズ・イン
(85)翻訳文提出日	令和6年8月21日(2024.8.21)		コーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/054004		D L O C B i o s y s t e m s , I n
(87)国際公開番号	WO2023/122349		c .
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		レバノン、マウント・レバノン、アレイ
(31)優先権主張番号	63/293,422		、バイスール、バイスール・メイン・ロ
(32)優先日	令和3年12月23日(2021.12.23)		ード、ストリート・ディー-4、ビルデ
(33)優先権主張国・地域又は機関			イング30
	米国(US)	(74)代理人	100145403
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 山尾 憲人
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),	(74)代理人	100135703
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		弁理士 岡部 英隆
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,	(74)代理人	100161883
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		弁理士 北出 英敏
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステム

(57)【要約】

ヒューマン・オン・チップ・プレート。ヒューマン・オン・チップ・プレートは、少なくとも1つの3D培養バイオチップ、少なくとも1つのマイクロバルブ、少なくとも1つのマイクロ流体チャネル、少なくとも1つの入口又は出口プレートポートを含む。1つのチップからの出口ポートは、バルブを通して別のチップに接続され得る。複数のチップは、並列、直列又は組み合わせて接続され得、ヒューマン・オン・チップ・プレート内の1以上のチップは、バイパスされ得る。各流体接続は、独立していつでも変更され得る。少なくとも1つのバルブシステムは、オーガン・オン・チップ・システムの様々な要素を接続又は分離する。少なくとも1つの入口ポートと1つの出口ポートは、マイクロチャネルにアクセスしたり、マイクロチャネルをブロックしたりする。少なくとも1つのバルブシステムは、抽出、モデルフローマップの変更、及び、少なくとも1つの流体チャンバの導入又は削減を可能にし得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの生物学的システム・オン・チップ・プレートと、
少なくとも 1 つのバルブ手段と、
前記バルブ手段を作動させるための少なくとも 1 つの作動手段と、
少なくとも 1 つの流体制御手段と、
少なくとも 1 つの分析装置と、
ポンプ手段、作動手段及びバルブ手段並びに分析装置を制御するための制御システムと

を備える、

バイオチップオペレーティングシステム。

【請求項 2】

前記分析装置は、顕微鏡画像又はスペクトル測定の少なくとも一つを使用してバイオチップを検査する、

請求項 1 のバイオチップオペレーティングシステム。

【請求項 3】

前記分析装置は、前記流体制御手段又は流体経路内の媒体を検査する、

請求項 1 のバイオチップオペレーティングシステム。

【請求項 4】

システムを洗浄、滅菌又は準備すること、生体適合性流体でシステムの下塗りをするこ
と、正しい細胞タイプをチップに所望の実験に必要な正しい位置で配置すること、所望の
実験の正しい配置でチップを選択的に接続すること、及び／又は、正しい量の媒体又は他
の化合物をシステム内に計量すること、のうち少なくとも 1 つを含む実験設定の少なくと
も 1 つの側面を容易にし、半自動化し、又は、自動化する。

請求項 1 のバイオチップオペレーティングシステム。

【請求項 5】

実験での必要に応じてチップ間で媒体を循環させること、流体運動の流量を制御するこ
と、可能であれば特定の時点又は時間間隔でサンプルを抽出すること、特定の時点又は時
間間隔で分析手段を使用して検査すること、及び／又は、後の分析のためにバイオチップ
を分離して固定することのうちの少なくとも 1 つを含む実験実行の少なくとも 1 つの側面
を容易にし、半自動化し、又は、自動化する、

請求項 1 のバイオチップオペレーティングシステム。

【請求項 6】

前記分析装置及び／又は駆動手段に対して前記生物学的システム・オン・チップ・プレ
ートを移動させる移動ステージをさらに備える、

請求項 1 のバイオチップオペレーティングシステム。

【請求項 7】

多管組織を培養するためのバイオチップであって、

筐体と、

複数の内部領域と、

複数の流体媒体と、

を備え、

前記筐体は、前記複数の内部領域を含み、

前記内部領域の少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つの他の内部領域と透過性又は半透過
性で連通する、

バイオチップ。

【請求項 8】

前記複数の内部領域は、チューブ管である、

請求項 7 のバイオチップ。

【請求項 9】

少なくとも2つのチューブ管は、第1の流体媒体の通過を許容するように入口及び出口を備えて配置される、

請求項7のバイオチップ。

【請求項10】

少なくとも2つのチューブ管は、第1の流体媒体とは別個の第2の流体媒体の通過を可能にするように、第1の管とは異なる入口及び出口を備えて配置される、

請求項7のバイオチップ。

【請求項11】

少なくとも1つの領域は、管の外部であるがバイオチップ筐体の内部にある間質区画である、

請求項7のバイオチップ。

【請求項12】

前記複数の流体媒体は、同じ媒体である、

請求項7のバイオチップ。

【請求項13】

前記複数の流体媒体は、異なる媒体である、

請求項7のバイオチップ。

【請求項14】

前記複数の流体媒体は、流体媒体の種類の組み合わせである、

請求項7のバイオチップ。

【請求項15】

少なくとも1つの周囲の区画と相互作用する少なくとも1つの管足場を含む少なくとも1つのオーガン・オン・チップ・システムを含む少なくとも1つのヒューマン・オン・チップと、

各区画への流れを制御する少なくとも1つのバルブシステムと、

少なくとも1つの区画への流れを送り込み、制御できる少なくとも1つのマイクロポンプ機構と、

チップ上のバルブを制御し、チップにつながり、チップ区画への流体ポンプを制御する少なくとも1つのアクチュエータと、

を備え、

少なくとも1つのバルブシステムは、すべての区画への流路を開閉及び変更できる、バイオチップ流体制御システム。

【請求項16】

少なくとも1つのバルブ機構は、空気圧、機械、電気及び流体の少なくとも1つで作動される、

請求項15のバイオチップ流体制御システム。

【請求項17】

少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つのバイオチップをオペレーティングシステムに接続する、

請求項15のバイオチップ流体制御システム。

【請求項18】

少なくとも1つのバルブ機構は、ヒューマン・オン・チップ接続プレート内の少なくとも2つのバイオチップを接続する、

請求項15のバイオチップ流体制御システム。

【請求項19】

少なくとも1つのバルブ機構は、ヒューマン・オン・チップ接続プレート内の少なくとも2つのバイオチップを制御する、

請求項15のバイオチップ流体制御システム。

【請求項20】

少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの入口及び出口バイオチップを制御す

10

20

30

40

50

る、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 21】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つの管を別の管に接続し、その接続を制御する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 22】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つの間質を別の間質に接続する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 23】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つの管を少なくとも 1 つの間質に接続し、その接続を制御する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 24】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つのバイオチップを少なくとも 1 つの測定装置に接続する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 25】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つの双安定バルブを含む、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 26】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つの開閉バルブを含む、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 27】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つの双安定バルブ及び開閉バルブを含む、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 28】

少なくとも 1 つの双安定バルブは、ビーム、磁石又は任意のドリル幾何学的形状によって状態位置を維持する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 29】

少なくとも 1 つの開閉バルブは、ドリル幾何学的形状によって状態位置を維持する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 30】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つのバイオチップへの媒体挿入を制御する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 31】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、少なくとも 1 つのバイオチップへの細胞挿入を制御する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 32】

少なくとも 1 つのバルブ機構は、媒体挿入によって細胞培養を維持する、

請求項 15 のバイオチップ流体制御システム。

【請求項 33】

ヒューマン・オン・チップ・プレートであって、

少なくとも 1 つの 3D 培養バイオチップと、

少なくとも 1 つのマイクロバルブと、

少なくとも 1 つのマイクロ流体チャネルと、

10

20

30

40

50

少なくとも1つの入口又は出口プレートポートと、
を備え、

1つのチップからの出口ポートは、バルブをルーティングすることによって別のチップに接続され、

複数のチップは、並列、直列又は組み合わせで接続され、ヒューマン・オン・チップ・プレート内の1つ以上のチップはバイパスされ、

各流体接続は、独立して任意の時間で変更され、

少なくとも1つのバルブシステムは、オーガン・オン・チップ・システムの異なる区画を接続又は分離し、

少なくとも1つの入口ポートと1つの出口ポートは、マイクロチャンネルにアクセスし、及び、マイクロチャンネルを遮断し、

少なくとも1つのバルブシステムは、抽出、モデルフローマップの変更、及び／又は、少なくとも1つの流体チャンバの導入又は縮小が可能であり、

バルブは、アクチュエータ及びセンサによって双安定位置に制御され、チップのチャンネルポートに配置され、

バルブは、バイオチップのすぐ隣に配置され、双安定位置に制御される、
ヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項34】

少なくとも1つの周囲の区画と相互接続する少なくとも1つの管足場を含む少なくとも1つのオーガン・オン・チップ・システムをさらに備え、

少なくとも1つのオーガン・オン・チップ・システムは、少なくとも1つの周囲の区画と相互接続する少なくとも1つの管足場を含む、

請求項33のヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項35】

プレートは、底部又は側面から迅速に接続され、
流体が交換される、

請求項33のヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項36】

ヒューマン・オン・チップ・プレートは交換可能であり、

ヒューマン・オン・チップ上のポートは、バイオチップのフィッティングと一列に並び

、

バルブは、固定又は取り外し可能である、

請求項33のヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項37】

ヒューマン・オン・チップ・プレートは、相互接続された内蔵チップを含む、

請求項33のヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項38】

バルブは、固定又は取り外し可能である、

請求項33のヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項39】

ヒューマン・オン・チップは、流体に上部又は側面のいずれかから流体へのアクセスを可能にする、

請求項33のヒューマン・オン・チップ・プレート。

【請求項40】

多重論理マイクロバルブシステムであって、

複数のマイクロバルブと、

少なくとも1つのチャンネル、入口及び出口ポートを含む少なくとも1つの流体経路と、

少なくとも1つの双安定機構と、

少なくとも1つの作動機構と、

マイクロバルブの他の要素を囲む少なくとも1つの構造と、

10

20

30

40

50

を備え、
流体経路には、デッドボリウムがなく、
複数のバルブ間の多重化によって作動入力の量が削減され、
バルブは、流れが静水圧又は動水のいずれかになるようにチャンネル内の流体を制御する

、
マイクロバルブシステム。

【請求項 4 1】

少なくとも 1 つの論理多重化マイクロバルブは、システム内の流体を制御するために使用される、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

10

【請求項 4 2】

バルブは、サンプルを少なくとも 1 つの抽出ポートに誘導する、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【請求項 4 3】

双安定機構は、可撓性チューブバルブ上の双安定ビームである、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【請求項 4 4】

流体経路は、少なくとも 1 つのバイオチップをヒューマン・オン・チップ・システム内の複数の要素に接続する、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

20

【請求項 4 5】

双安定バルブは、2 つの安定位置を有する、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【請求項 4 6】

少なくとも 1 つのチャンネルは、空気圧で作動するバルーンを含む、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【請求項 4 7】

システムは、2 つの状態を切り替えるときにのみ電力を必要とし、

作動すると、双安定ビームは所定の位置に留まる、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

30

【請求項 4 8】

マイクロバルブは、双安定磁気ドリルピストンバルブである、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【請求項 4 9】

双安定機構は、磁気チャンネルを含む、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【請求項 5 0】

マイクロバルブの双安定ビームは、機械的に作動し、閉じたときに可撓性チューブを押しつぶす、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

40

【請求項 5 1】

マイクロバルブの双安定ビームは、ソレノイド又は空気圧のいずれかによって作動される、

請求項 4 0 のマイクロバルブシステム。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2021 年 12 月 23 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 293, 422 号の優先権及び利益を主張する。上述の特許出願の内容は、参照によりその全体が本出願に援用される。

50

【背景技術】

【0002】

成功する医薬品の開発には、費用と時間がかかる。さらに、多くの医薬品は開発プロセスの最終段階で失敗し、大きな埋没コストを引き起こす。医薬品が開発後期段階で失敗する一因は、製薬会社が通常、人間の組織を十分に再現していない細胞培養プラットフォームで培養された細胞で医薬品をテストすることである。3D オーガン・オン・チップ（3D organ-on-chip）技術は、構造と3D組織の組み立ての問題を解決する、より類似した組織モデルを作製するために登場した。しかし、オペレーティングシステムの高度な3Dモデルの力学と流体力学を再現しながら、組織に栄養を与え、維持し、成長させ、オペレーティングシステムの高度なシステムで目的のパラメータをリアルタイムで測定及び分析するようにオペレーティングシステムシステムを実行するという問題が残っている。

10

【0003】

現在の細胞培養実験は、システム全体を再現するのではなく、いくつかの側面のみを再現する単純なアプローチを使用しているため、生理学的条件を正確に模倣していないことがよくある。3D高度細胞培養モデルの開発と運用には、複数の要因が密接に関係している。オペレーティングシステムの要因は、モデルの複雑さのレベル、さまざまな臓器モデル間の接続機構、ポンピング、シーディング及び抽出の機構、並びに、測定、感知、画像化の機構、さらに、分析及び予測技術等、幅広い設計パラメータにわたる。前臨床試験から正確な薬物予測を得るには、後者の要因すべてを網羅する総合的なシステムが必要である。

20

【0004】

現在の組織培養の半自動オペレーティングシステムが直面している主な永続的な問題の一つは、播種するだけで数十ミリリットルの大量の材料が必要となり、数マイクロリットルの細胞や生物学的材料しか使用しないことである。これにより、生検等の高価又は希少な材料を使用した組織の培養とモデリングが制限される。

【0005】

複雑な3D培養モデルの操作におけるもう1つの重要な側面は、ハイスループット分析とリアルタイムデータ収集を制限する分析読み取りである。さらに、現在の臓器チップでは、さまざまな時点で分析のために細胞や媒体サンプルにアクセスすることが困難である。媒体は、治療薬、成長因子、栄養素、化学物質、懸濁液中の細胞、及び／又は、チャネルを流れるその他の分子、生体分子又は物質のいずれかを含み流体と定義される。

30

【0006】

一般的な複雑な3D細胞培養プラットフォームでは、媒体を操作してバイオチップ内に流し込みながら、ヒューマン・オン・チップ・モデルに接続された個別の組織の生物学的パラメータをリアルタイムで画像化したり測定したりすることはできない。制限の1つは、設計上のスペースが限られているため、チップの近くに1以上の分析装置を配置することができない。例えば、3D血管系を介して1つの組織から別の組織への癌の転移をモデル化するには、血管に流体を送りながら両方の組織を同時に画像化することはできない。同様に、生成される貴重なデータの多くは、ほとんどの場合、連続測定ではなく、少数のデータポイントに制限されている。

40

【0007】

典型的なチップ設計と臓器（organs）間の接続方法の重要な側面の1つは、正確なセンシングと通信を維持しながら、複数の臓器がある複雑な実験を設定できないことである。これらのシステムには、人体に見られる通信とセンシングが欠けており、チップパターンによって任意の実験を設定する機能もない。

【0008】

これらのシステムが媒体を抽出して挿入する際に直面する主な制限の1つは、システム内の管の容量を補うために大量の流体が必要になることである。極細管又はマイクロチャネルを使用すると、他のシステムで流体を移動させるために使用される希釈要素が不要になる。ただし、このような低直径の管は、管内で高い毛細管力と高い表面張力を維持し、

50

少量の流体をさらに別の場所に移動させることができる。また、希釈要素がないため、検出する必要のある分子が非常に濃縮されたサンプルが得られるから、より正確な測定と結果が得られる。

【0009】

細胞培養実験の重要な側面の1つは、生理学的に関連するデータを正確に測定して読み取る能力である。顕微鏡、分光法、FTIRは、細胞の生存率、機能性、代謝を示す生物学的材料の定量測定を実行するために広く使用されている技術の一部である。現在市場に出回っているほとんどのヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムは、このようなアッセイ (assays) を実行するために外部測定装置に依存している。これらの試験では、操作者が実験を一時停止して測定装置に転送する必要がある。これにより、設定された時点間の貴重な観察とデータが失われる。このような操作を行うと変数の数が増え、実験結果に予期しない影響が生じる可能性がある。実行中の細胞培養実験で、多重化されたリアルタイム測定を実装することが切実に求められている。例えば、顕微鏡、分光法、ATR-FTIRで構成されるオンボードトリプル測定システムをオペレーティングシステムと緊密に統合して実装すると、培養の再配置の結果として形成される可能性のある変数を排除しながら、より貴重な情報と実験のより優れた表現が得られる。複数の測定技術を使用して、同じデータリーダに接続しながら、同時にさまざまな読み取りを実行することの重要性は、他の方法では不可能な多重分析と結論を得ることができることである。

【発明の概要】

【0010】

本開示は、複数のヒト臓器を同時にモデル化し、操作する細胞培養プラットフォームとして機能する、新しく革新的なバイオチップオペレーティングシステムを提供する。オペレーティングシステムは、ヒューマン・オン・チップ・プレートを含み、操作する。ヒューマン・オン・チップ・プレートは、人体の複数の臓器をモデル化した、管を介して流体的に接続された複数のバイオチップのアレイである。細胞は、バイオチップに挿入され、薬物試験に使用するための3次元組織に成長させられ得る。各バイオチップは、1つ又は複数の極薄多孔質プラスチック円筒形管を含み得る。各管は、マイクロ流体チャネルを介して内部から、又は、管の周囲の領域からアクセスされることができる。

【0011】

本開示は、バイオチップのおかげで、各管の内壁で管細胞を成長させ、細胞を播種して管を囲む反対側からゲルを介して媒体成分を送達することにより外部から周囲の組織を成長させることにより、管オルガノイド微小環境 (ductal organoid microenvironment) を複製する手段を提供する。各バイオチップは、脾臓、腎臓、肝臓、乳房、脳、肺、血管、前立腺、卵管、精巣及びリンパ管等を含むがこれらに限定されない管組織又は非管組織の複製に使用され得る。ヒューマン・オン・チップ・プレートは、バイオチップの配列であり、バイオチップは、特定の組織をそれぞれ成長させてモデル化し、各バイオチップの1以上の管を通じて他のバイオチップと流体的に接続される。バイオチップの管は、異なるバイオチップ間の接続を可能にするバルブシステムによって分離される。これらのバイオチップは、直列、並列、又は組み合わせで接続され得る。さらに、バルブシステムは、これらの接続の任意の点での変更を可能にする。チップは、また、抽出チャンバ、ATR-FTIR又は廃棄物チャンバに接続され得る。

【0012】

本開示は、細胞増殖媒体、化学物質及び細胞を含む流体の流れをバイオチップのチャネルの各々に送り込んで制御するようにヒューマン・オン・チップ・プレートを操作する半自動又は全自動装置であるバイオチップオペレーティングシステムを提供する。ヒューマン・オペレーティングシステムは、バイオチップ内で成長した組織のさまざまな生物学的パラメータを測定及び制御するための感知及び測定装置も含む。流体バルブ及びポンプ並びにセンサ及び画像の作動は、細胞培養及び測定プロセスを自動化するコンピュータソフトウェアに送られる。バイオチップオペレーティングシステムは、生検、初代細胞、幹細胞及び／又は細胞株からの細胞で作製された完全なヒトモデルで薬剤又はその他の成分を試

験するために、研究者、製薬会社及び臨床医（これらに限定されない）により使用され得る。このシステムは、幅広い用途の完全な細胞培養実験を実行、制御、及び測定できる。

【0013】

本開示は、細胞、媒体、治療薬、化学物質、試薬及びその他の生物学的成分を含む非常に少量（0.1 p l 程度）の流体の流れを、個々のバイオチップ内の各チャンネルに送り込み、制御するための装置及び方法を含むシステムを提供する。本開示により、非常に類似性の高い組織モデルで、正確で反復可能かつ再現可能な生物学的実験を行うことができる。

【0014】

本明細書に列挙する他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、オペレーティングシステムは、少なくとも1つの生物学的システム・オン・チップ・プレートと、少なくとも1つのバルブ手段と、バルブ手段を作動させるための少なくとも1つの作動手段と、少なくとも1つの流体制御手段と、少なくとも1つの分析装置と、ポンプ手段、作動手段及びバルブ手段並びに分析装置を制御するための制御システムとを備える。

10

【0015】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、分析装置は、顕微鏡画像又はスペクトル測定の少なくとも一つを使用してバイオチップを検査してもよい。

20

【0016】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、分析装置は、流体制御手段又は流体経路内の媒体を検査してもよい。

【0017】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、オペレーティングシステムは、システムを洗浄、滅菌又は準備すること、生体適合性流体でシステムの下塗りをする、正しい細胞タイプをチップに所望の実験に必要な正しい位置で配置すること、所望の実験の正しい配置でチップを選択的に接続すること、及び／又は、正しい量の媒体又は他の化合物をシステム内に計量すること、のうち少なくとも1つを含む実験設定の少なくとも1つの側面を容易にし、半自動化し、又は、自動化する。

30

【0018】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、オペレーティングシステムは、実験での必要に応じてチップ間で媒体を循環させること、流体運動の流量を制御すること、可能であれば特定の時点又は時間間隔でサンプルを抽出すること、特定の時点又は時間間隔で分析手段を使用して検査すること、及び／又は、後の分析のためにバイオチップを分離して固定することのうちの少なくとも1つを含む実験実行の少なくとも1つの側面を容易にし、半自動化し、又は、自動化する。

【0019】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、オペレーティングシステムは、分析装置及び／又は駆動手段に対して生物学的システム・オン・チップ・プレートを移動させる移動ステージをさらに備える。

40

【0020】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、多管組織を培養するためのバイオチップは、筐体と、複数の内部領域と、複数の流体媒体とを備え。筐体は、複数の内部領域を含む。内部領域の少なくとも1つは、少なくとも1つの他の内部領域と透過性又は半透過性で連通する。

【0021】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、複数の内部領域は、チューブ管である。

50

【0022】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも2つのチューブ管は、第1の流体媒体の通過を許容するように入口及び出口を備えて配置される。

【0023】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも2つのチューブ管は、第1の流体媒体とは別個の第2の流体媒体の通過を可能にするように、第1の管とは異なる入口及び出口を備えて配置される。

【0024】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つの領域は、管の外部であるがバイオチップ筐体の内部にある間質区画である。

【0025】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、複数の流体媒体は、同じ媒体である。

【0026】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、複数の流体媒体は、異なる媒体である。

【0027】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、複数の流体媒体は、流体媒体の種類の組み合わせである。

【0028】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、バイオチップ流体制御は、少なくとも1つの周囲の区画と相互作用する少なくとも1つの管足場を含む少なくとも1つのオーガン・オン・チップ・システムを含む少なくとも1つのヒューマン・オン・チップと、各区画への流れを制御する少なくとも1つのバルブシステムと、少なくとも1つの区画への流れを送り込み、制御できる少なくとも1つのマイクロポンプ機構と、チップ上のバルブを制御し、チップにつながり、チップ区画への流体ポンプを制御する少なくとも1つのアクチュエータと、を備える。少なくとも1つのバルブシステムは、すべての区画への流路を開閉及び変更できる。

【0029】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、空気圧、機械、電気及び流体の少なくとも1つで作動されてもよい。

【0030】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つのバイオチップをオペレーティングシステムに接続する。

【0031】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、ヒューマン・オン・チップ接続プレート内の少なくとも2つのバイオチップを接続する。

【0032】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、ヒューマン・オン・チップ接続プレート内の少なくとも2つのバイオチップを制御する。

【0033】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせて使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの入口及び出口バイ

10

20

30

40

50

オチップを制御する。

【0034】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの管を別の管に接続し、その接続を制御する。

【0035】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの間質を別の間質に接続する。

【0036】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの管を少なくとも1つの間質に接続し、その接続を制御する。

【0037】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つのバイオチップを少なくとも1つの測定装置に接続する。

【0038】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの双安定バルブを含む。

【0039】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの開閉バルブを含む。

【0040】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つの双安定バルブ及び開閉バルブを含む。

【0041】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つの双安定バルブは、ビーム、磁石又は任意のドリル幾何学的形状によって状態位置を維持する。

【0042】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る。

【0043】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つの開閉バルブは、ドリル幾何学的形状によって状態位置を維持する。

【0044】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つのバイオチップへの媒体挿入を制御する。

【0045】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、少なくとも1つのバイオチップへの細胞挿入を制御する。

【0046】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開

10

20

30

40

50

示の別の態様では、少なくとも1つのバルブ機構は、媒体挿入によって細胞培養を維持する。

【0047】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、少なくとも1つの3D培養バイオチップと、少なくとも1つのマイクロバルブと、少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと、少なくとも1つの入口又は出口プレートポートとを備える。1つのチップからの出口ポートは、バルブをルーティングすることによって別のチップに接続されてもよい。複数のチップは、並列、直列又は組み合わせで接続されてもよく、ヒューマン・オン・チップ・プレート内の1つ以上のチップはバイパスされてもよい。各流体接続は、独立して任意の時間で変更されてもよい。少なくとも1つのバルブシステムは、オーガン・オン・チップ・システムの異なる区画を接続又は分離してもよい。少なくとも1つの入口ポートと1つの出口ポートは、マイクロチャンネルにアクセスし、及び、マイクロチャンネルを遮断する。少なくとも1つのバルブシステムは、抽出、モデルフローマップの変更、及び／又は、少なくとも1つの流体チャンバの導入又は縮小が可能である。バルブは、アクチュエータ及びセンサによって双安定位置に制御され、チップのチャンネルポートに配置されてもよい。バルブは、バイオチップのすぐ隣に配置され、双安定位置に制御されてもよい。

10

【0048】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、少なくとも1つの周囲の区画と相互接続する少なくとも1つの管足場を含む少なくとも1つのオーガン・オン・チップ・システムをさらに備える。少なくとも1つのオーガン・オン・チップ・システムは、少なくとも1つの周囲の区画と相互接続する少なくとも1つの管足場を含む。

20

【0049】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、プレートは、底部又は側面から迅速に接続されてもよく、流体が交換され得る。

【0050】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは交換可能であり、ヒューマン・オン・チップ上のポートは、バイオチップのフィッティングと一列に並び、バルブは、固定又は取り外し可能である。

30

【0051】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、相互接続された内蔵チップを含む。

【0052】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、バルブは、固定又は取り外し可能である。

【0053】

本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用され得る本開示の別の態様では、ヒューマン・オン・チップは、流体に上部又は側面のいずれかから流体へのアクセスを可能にする。

40

【0054】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、多重ロジックマイクロバルブシステムは、複数のマイクロバルブ、少なくとも1つのチャンネルを含む少なくとも1つの流体経路、入口及び出口ポート、少なくとも1つの双安定機構、少なくとも1つの作動機構、マイクロバルブの他の要素を囲む少なくとも1つの構造を含み、流体経路にはデッドボリュームがなく、複数のバルブ間の多重化によって作動入力の量が削減され、バルブはチャンネル内の流体を制御して、流

50

れが静水圧又は運動のいずれかになるようにすることができる。

【0055】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、少なくとも1つのロジック多重マイクロバルブは、システム内の流体を制御するために使用される。

【0056】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、バルブは、サンプルを少なくとも1つの抽出ポートに導いてもよい。

【0057】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、双安定機構は、可撓性チューブバルブ上の双安定ビームであってもよい。

【0058】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、流体経路は、少なくとも1つのバイオチップをヒューマン・オン・チップ・システム内の複数の要素に接続してよい。

【0059】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、双安定バルブは2つの安定位置を有する。

【0060】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙される他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、少なくとも1つのチャンネルは、空気圧で作動するバルーンを含む。

【0061】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙する他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、システムは、2つの状態を切り替えるときにのみ電力を必要とし、作動すると、双安定ビームは所定の位置に留まる。

【0062】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙する他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、マイクロバルブは、双安定磁気ドリルピストンバルブであってもよい。

【0063】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙する他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、双安定機構は、磁気チャンネルを含んでもよい。

【0064】

本開示の別の態様は、本明細書に列挙する他の態様又は態様の組み合わせと組み合わせで使用することができ、マイクロバルブの双安定ビームは、ソレノイド又は空気圧のいずれかで作動してもよい。

【0065】

要約すると、ヒューマンオペレーティングシステムは、複数の細胞タイプを増殖させて相互に接続し、システム内で自動的に実験を実行できる自己完結型システムである。このシステムの目的は、組織モデリングと薬物試験に使用して、人間で試験する前に病気、生物学的パラメータ、薬物の影響をより正確に予測することである。これにより、細胞培養条件を標準化して、前例のないレベルの生理学的条件を確保できる。また、システム内でリアルタイムのエンドポイント実験を確実に実行できる。現在開示されているシステムは、標準化、再現性、精度、速度、コスト削減を保証するオールインワンアプローチを可能にする。

【図面の簡単な説明】

【0066】

本開示のいくつかの例示的な装置の実施の形態、及び 1 以上の例示的な実施の形態を製作及び使用するための例示的な手順が、本明細書において、添付の図面（図示された内部または外部の構造に関して必ずしも縮尺通りに描かれているわけではない）を参照して、例として詳細に説明されており、図面中、同様の参照文字は、複数の図を通して同様の要素を示す。

【0067】

【図 1】図 1 は、本開示の一例による、1 つの間質（III）に囲まれ、筐体（II）内に含まれる 2 つの管（I 及び IV が付された）の概略図を示す。

【図 2 A】図 2 A は、本開示の一例による 2 管 1 間質バイオチップの一実施の形態の概略図を示す。

【図 2 B】図 2 B は、本開示の一例による 2 管 1 間質バイオチップの一実施の形態の概略上面図を示す。

【図 2 C】図 2 C は、本開示の一例による 2 管 1 間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

【図 3 A】図 3 A は、本開示の一例による、3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの別の実施の形態の概略図を示す。

【図 3 B】図 3 B は、本開示の一例による、3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの分解図を示す。

【図 3 C】図 3 C は、本開示の一例による、3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの一実施の形態の製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

【図 4 A】図 4 A は、本開示の一例による、間質供給チャンネルを備えた 3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの別の実施の形態の概略図を示す。

【図 4 B】図 4 B は、本開示の一例による、間質供給チャンネルを備えた 3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの詳細な概略上面及び底面図を示す。

【図 4 C】図 4 C は、本開示の一例による、間質供給チャンネルを備えた 3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの一実施の形態の分解図を示す。

【図 4 D】図 4 D は、本開示の一例による、間質供給チャンネルを備えた 3 つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

【図 5 A】図 5 A は、本開示の一例による、異なる間質入口を有する 2 管 1 間質チップの概略図である。

【図 5 B】図 5 B は、本開示の一例による、異なる間質入口を有する 2 管 1 間質チップの別の実施の形態の概略上面図である。

【図 5 C】図 5 C は、本開示の一例による、異なる間質入口を有する 2 管 1 間質チップの分解図である。

【図 5 D】図 5 D は、本開示の一例による、異なる間質入口を有する 2 管 1 間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図である。

【図 6 A】図 6 A は、本開示の一例による、管ごとに複数の間質を有する 2 管 1 間質チップの概略図である。

【図 6 B】図 6 B は、本開示の一例による、管ごとに複数の間質を有する 2 管 1 間質チップの分解図を示す。

【図 6 C】図 6 C は、本開示の一例による、管ごとに複数の間質を有する 2 管 1 間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

【図 7 A】図 7 A は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・バイオチップ・プレートの一実施の形態の概略図を示す。

【図 7 B】図 7 B は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素の概略図を示す。

【図 7 C】図 7 C は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの分解図を示す。

【図 8 A】図 8 A は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が円筒形回転機構である

10

20

30

40

50

ヒューマン・オン・チップの一実施の形態の概略図を示す。

【図 8 B】図 8 B は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が円筒形回転機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態のエンティティの概略図を示す。

【図 8 C】図 8 C は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が円筒形回転機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態の分解図を示す。

【図 9 A】図 9 A は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態の概略図（等角図）を示す。

【図 9 B】図 9 B は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の概略図（上面図）を示す。

【図 9 C】図 9 C は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の概略図（上面図）を示す。

【図 9 D】図 9 D は、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の下部筐体特徴の一実施の形態の概略図（上面図）を示す。

【図 10 A】図 10 A は、本開示の一例による、HOC プレートから OOC を取り外し可能であり、流体が側面からアクセスされる HOC プレートの一実施の形態の上面図の一実施の形態の概略図を示す。

【図 10 B】図 10 B は、本開示の一例による、HOC プレートから OOC を取り外し可能であり、流体が側面からアクセスされる HOC プレートの一実施の形態の分解図の一実施の形態の概略図を示す。図 10 C は、本開示の一例による、HOC プレートから OOC を取り外し可能であり、流体が側面からアクセスされる HOC プレートの一実施の形態のプレート内チャネリングの一実施の形態の概略図を示す。

【図 11】図 11 は、本開示の一例による、HOC プレートから OOC を取り外し可能であり、流体及び細胞がその場で抽出される HOC プレートの一実施の形態の上面図の一実施の形態の概略図を示す。

【図 12】図 12 は、本開示の一例による、HOC プレートから OOC が取り外し可能であり、流体及び細胞がチャネル、チャンバ及びバルブを通して抽出される HOC プレートの一実施の形態の上面図の一実施の形態の概略図を示す。

【図 13】図 13 は、本開示の一例による、2 つの管チップが 1 つの管バイオチップに接続されている HOC プレートの一実施の形態のプレート内チャネリングの一実施の形態の概略図を示す。

【図 14】図 14 は、本開示の一例による、チップのチャネル内の圧力を操作するために、各チップの入口及び出口流体ポートに圧力センサを含む概略図を示す。これにより、流体が管状チャネルから間質チャネルへ、またはその逆に制御可能に灌流される。

【図 15 A】図 15 A は、本開示の一例による、個々のバイオチップを接続する油圧バルブ機構の斜視図を示す。

【図 15 B】図 15 B は、本開示の一例による、個々のバイオチップを接続する円筒形ロールバルブ機構の斜視図を示す。

【図 15 C】図 15 C は、本開示の一例による、個々のバイオチップを接続する可撓性膜バルブ機構の斜視図を示す。

【図 15 D】図 15 D は、本開示の一例によるチップ接続マイクロバルブ組み立てプロセスの斜視図を示す。

【図 16 A】図 16 A は、本開示の一例による方向変更フローマイクロバルブプレートアクチュエータの斜視図を示す。

10

20

30

40

50

【図 1 6 B】図 1 6 B は、本開示の一例による方向変更フローマイクロバルブプレートアクチュエータの詳細図を示す。

【図 1 6 C】図 1 6 C は、本開示の一例によるソレノイド磁石開閉マイクロバルブの斜視図を示す。

【図 1 6 D】図 1 6 D は、本開示の一例によるソレノイド磁石開閉マイクロバルブの詳細図を示す。

【図 1 6 E】図 1 6 E は、本開示の一例によるソレノイド磁石開閉マイクロバルブプレートの斜視図を示す。

【図 1 6 F】図 1 6 F は、本開示の一例によるソレノイド磁石入口出口マイクロバルブアクチュエータプレートの詳細図を示す。

【図 1 7 A】図 1 7 A は、本開示の一例による常閉型の空気圧作動開閉膜マイクロバルブの斜視図を示す。

【図 1 7 B】図 1 7 B は、本開示の一例による常閉型の空気圧作動開閉膜マイクロバルブの分解図を示す。

【図 1 7 C】図 1 7 C は、本開示の一例による常開型の空気圧作動開閉膜マイクロバルブの追加の実施の形態の斜視図を示す。

【図 1 7 D】図 1 7 D は、本開示の一例による常開型の空気圧作動開閉膜マイクロバルブの追加の実施の形態の分解図を示す。

【図 1 8 A】図 1 8 A は、本開示の一例による可撓性チューブマイクロバルブ上で空気圧作動される双安定ビームの斜視図を示す。

【図 1 8 B】図 1 8 B は、本開示の一例による可撓性チューブマイクロバルブ上で空気圧作動される双安定ビームの分解図を示す。

【図 1 9】図 1 9 A は、本開示の一例による双安定磁気ドリルピストンマイクロバルブの斜視図を示す。図 1 9 B は、本開示の一例による双安定磁気ドリルピストンマイクロバルブの一実施の形態の分解図を示す。

【図 2 0 A】図 2 0 A は、本開示の一例による、双安定機械作動可撓性チューブマイクロバルブの斜視図を示す。

【図 2 0 B】図 2 0 B は、本開示の一例による、1 つの双安定ビームが閉位置にある双安定機械作動可撓性チューブマイクロバルブの一実施の形態の上面図を示す。

【図 2 0 C】図 2 0 C は、本開示の一例による、開位置にある双安定機械作動可撓性チューブマイクロバルブの断面図を示す。

【図 2 0 D】図 2 0 D は、本開示の一例による、閉位置にある双安定機械作動可撓性チューブマイクロバルブの断面図を示す。

【図 2 1 A】図 2 1 A は、本開示の一例による機械作動ボール開閉マイクロバルブの斜視図を示す。

【図 2 1 B】図 2 1 B は、本開示の一例による機械作動ボール開閉マイクロバルブ（チップが移動し、スクリュードライバが移動している）の一実施の形態の拡大斜視図を示す。

【図 2 1 C】図 2 1 C は、本開示の一例による、開位置又は閉位置にある場合に切り替わるようにマイクロバルブと係合するソケットの詳細図を示す。

【図 2 1 D】図 2 1 D は、本開示の一例による機械作動ボール開閉マイクロバルブの詳細図の断面を示す。

【図 2 2 A】図 2 2 A は、本開示の一例による永久封止開閉マイクロバルブの閉位置における断面図を示す。

【図 2 2 B】図 2 2 B は、本開示の一例による永久封止開閉マイクロバルブの予め設定された閉位置における側面図を示し、ピンがチャンネルにしっかりと挿入されてバルブをブロックしている。

【図 2 2 C】図 2 2 C は、本開示の一例による永久封止開閉マイクロバルブの予め設定された開位置における断面図を示す。

【図 2 2 D】図 2 2 D は、本開示の一例による永久封止開閉マイクロバルブの開位置における側面図を示し、ピンがチャンネルにしっかりと挿入されていない。

10

20

30

40

50

【図 2 3 A】図 2 3 A は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの一実施の形態の斜視図を示す。

【図 2 3 B】図 2 3 B は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの主要要素の一実施の形態の斜視図を示す。

【図 2 3 C】図 2 3 C は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの流体要素の一実施の形態の上面図の透視図を示す。

【図 2 3 D】図 2 3 D は、本開示の一例による、混合チャンバ引き出しが開いた状態の組み立てられたオペレーティングシステムの一実施の形態の斜視図を示す。

【図 2 3 E】図 2 3 E は、本開示の一例によるオペレーティングシステムの一実施の形態の分解図を示す。

【図 2 3 F】図 2 3 F は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の側面図を示す。

【図 2 3 G】図 2 3 G は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。

【図 2 3 H】図 2 3 H は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。

【図 2 3 I】図 2 3 I は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。

【図 2 3 J】図 2 3 J は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。

【図 2 3 K】図 2 3 K は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムのフロー図の一実施の形態の透視図を示す。

【図 2 3 L】図 2 3 L は、本開示の一例による、混合チャンバを、ヒューマン・オン・チップ・プレートに接続された媒体チャンバに接続する 1 対 7 2 分配器のフロー図を示す。

【図 2 4】図 2 4 は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの別の実施の形態のフロー図を示す。

【図 2 5 A】図 2 5 A は、本開示の一例によるオペレーティングシステムカバーの別の実施の形態の斜視図を示す。

【図 2 5 B】図 2 5 B は、本開示の一例によるオペレーティングシステムカバーの分解図を示す。

【図 2 5 C】図 2 5 C は、本開示の一例によるオペレーティングシステム内部へのヒューマン・チップ挿入プロセスの斜視図を示す。

【図 2 5 D】図 2 5 D は、本開示の一例によるオペレーティングシステムへの分光プローブ及びセンシングプレートの挿入の斜視図を示す。

【図 2 5 E】図 2 5 E は、本開示の一例によるオペレーティングシステムのすべての要素の分解図を示す。

【図 2 5 F】図 2 5 F は、本開示の一例によるオペレーティングシステムの流体制御部の斜視図を示す。

【図 2 6 A】図 2 6 A は、本開示の一例による空気圧弁作動式オペレーティングシステムの一実施の形態の斜視図を示す。

【図 2 6 B】図 2 6 B は、本開示の一例による空気圧弁作動式オペレーティングシステムの分解図を示す。

【図 2 6 C】図 2 6 C は、本開示の一例による空気圧弁作動式オペレーティングシステムの上面図を示す。

【図 2 7 A】図 2 7 A は、個々のチップエンティティは筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構は空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の媒体チャンバのアセンブリの一実施の形態を示す（等角図）。

【図 2 7 B】図 2 7 B は、個々のチップエンティティは筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構は空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒ

10

20

30

40

50

ューマン・オン・チップの別の実施の形態の媒体チャンバの分解されたアセンブリを示す（等角図）。

【図 2 7 C】図 2 7 C は、本開示の一例による媒体チャンバプレートの斜視図を示す。

【図 2 7 D】図 2 7 D は、本開示の一例による媒体チャンバプレートの分解図を示す。

【図 2 7 E】図 2 7 E は、本開示の一例によるピストンプレートの斜視図を示す。

【図 2 7 F】図 2 7 F は、本開示の一例によるピストンプレートの追加の実施の形態の斜視図を示す。

【図 2 7 G】図 2 7 G は、本開示の一例によるピストンプレートの一実施の形態の側面図を示す。

【図 2 7 H】図 2 7 H は、本開示の一例による、図 2 7 E ～ 2 7 G の単一のピストンの詳細図を示す。

【図 2 7 I】図 2 7 I は、本開示の一例によるピストンアクチュエータプレートの上部斜視図を示す。

【図 2 7 J】図 2 7 J は、本開示の一例によるピストンアクチュエータプレートの下部斜視図を示す。

【図 2 7 K】図 2 7 K は、本開示の一例による流体ソース媒体プレートの斜視図を示す。

【図 2 8 A】図 2 8 A は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムのプロセスのフロー図を示す。

【図 2 8 B】図 2 8 B は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体チャンバ充填プロセスのフロー図を示す。

【図 2 8 C】図 2 8 C は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体チャンバ排出プロセスのフロー図を示す。

【図 2 8 D】図 2 8 D は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体チャンバ播種プロセスのフロー図を示す。

【図 2 8 E】図 2 8 E は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体サンプル収集プロセスのフロー図を示す。

【図 2 8 F】図 2 8 F は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの細胞サンプル収集プロセスのフロー図を示す。

【図 2 9 A】図 2 9 A は、本開示の一例による三重測定機構における流体制御のフロー図を示す。

【図 2 9 B】図 2 9 B は、本開示の一例による、F T I R 抽出のための流体制御の論理制御図を示す。

【図 3 0 A】図 3 0 A は、本開示の一例による、媒体チャンバからバイオチップにサンプルを送り出すフロー図を示す。

【図 3 0 B】図 3 0 B は、本開示の一例による、バイオチップから測定装置にサンプルを送り出すフロー図を示す。

【図 3 1 A】図 3 1 A は、本開示の一例による、間質チャンネルへのゲルの送り出しのフロー図を示す。

【図 3 1 B】図 3 1 B は、本開示の一例による、間質チャンネル外へのゲルの送り出しのフロー図を示す。

【図 3 2 A】図 3 2 A は、本開示の一例による、混合チャンバの完全に組み立てられた実施の形態の概略図を示す。

【図 3 2 B】図 3 2 B は、本開示の一例による、細胞ソース混合チャンバの実施の形態の概略図を示す。

【図 3 2 C】図 3 2 C は、本開示の一例による、媒体ソース混合チャンバの実施の形態の概略図を示す。

【図 3 2 D】図 3 2 D は、本開示の一例による、細胞チャンバと媒体チャンバとが並ぶ概略図を示す。

【図 3 2 E】図 3 2 E は、本開示の一例による、混合チャンバの気泡フィルタ及び圧力センサの一実施の形態のフロー図を示す。

10

20

30

40

50

【図 3 3 A】図 3 3 A は、本開示の一例による、3 6 本のチューブすべてが混合システムから出る混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 3 B】図 3 3 B は、本開示の一例による、混合システムから出る 3 本のチューブのみに 3 6 本のチューブすべてが入力される混合チャンバの一実施の形態の斜視図を示す。

【図 3 3 C】図 3 3 C は、本開示の一例による、3 6 本のガストューブすべてが細胞チャンバに接続される混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 3 D】図 3 3 D は、本開示の一例による、3 つの圧力バルブすべてが細胞チャンバに接続される混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 3 E】図 3 3 E は、本開示の一例による混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示し、ここでは、細胞チャンバの各列が 1 / 1 2 方バルブに接続され、1 / 1 2 方バルブが、細胞チャンバの各列を切り替えて、サンプルを、流量センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結するクイックコネクタ (quick connect) に接続された圧力ゲージを通じて送ることができる。

10

【図 3 3 F】図 3 3 F は、本開示の一例による単一の細胞チャンバエンティティのフロー図を示し、ここでは、細胞チャンバは、一方の側から圧力及びガスに接続され、もう一方の側から、センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結しているクイックコネクタ (quick connect) に接続された圧力ゲージに暫定的に接続される 1 / 1 2 方バルブに接続される。

【図 3 3 G】図 3 3 G は、本開示の一例による、1 2 本のチューブすべてが媒体チャンバに接続された混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。

20

【図 3 3 H】図 3 3 H は、本開示の一例による、3 つの圧力バルブすべてが媒体チャンバに接続される混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 3 I】図 3 3 I は、本開示の一例による混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示し、ここでは、媒体チャンバの各列が 1 / 4 方バルブに接続され、1 / 4 方バルブが、媒体チャンバの列を切り替えて、サンプルを、流量センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結するクイックコネクタに接続された圧力ゲージを通じて送ることができる。

【図 3 3 J】図 3 3 J は、本開示の一例による単一の媒体チャンバエンティティのフロー図を示し、ここでは、媒体チャンバは、一方の側から圧力及びガスに接続され、もう一方の側から、センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結しているクイックコネクタに接続された圧力ゲージに暫定的に接続される 1 / 4 方バルブに接続される。

30

【図 3 4 A】図 3 4 A は、本開示の一例による、すべての容器が細胞チャンバの下にある O_2 、 CO_2 及び N_2 ボトル、並びに、 O_2 及び CO_2 センサにアクセスする混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 4 B】図 3 4 B は、本開示の一例による、チップ内で増殖した組織のレベルでの O_2 及び CO_2 センサの一実施の形態の図を示す。

【図 3 5 A】図 3 5 A は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップと接触する温度制御された流体を通過させる熱交換プレートの分解図を示す。

【図 3 5 B】図 3 5 B は、本開示の一例による、熱交換プレートに来る流体を加熱及び冷却する熱交換ジェネレータチャンバの概略図を示す。

40

【図 3 6 A】図 3 6 A は、本開示の一例による、チャンネルが詰まったり、バルブ、アクチュエータ又はセンサが損傷したりしないようにしながら、流体をシステムに流す機械始動機構の一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 6 B】図 3 6 B は、本開示の一例によれば、損傷した細胞播種前のシステム、アクチュエータ又はセンサを洗浄しながら、温度、 O_2 及び CO_2 レベルを目的のバルブにする機械始動機構の実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 6 C】図 3 6 C は、本開示の一例による、圧力センサを使用し、顕微鏡コンピュータビジョンの支援を受けて、細胞播種前にシステム内に気泡がないことを確認する (すべての液体の加圧、画像化、光コントラスト、蛍光) 機械始動機構の一実施の形態のフロー

50

図を示す。

【図 3 6 D】図 3 6 D は、本開示の一例による、熱画像化を使用して流体の流れ、濡れていない表面、及び気泡を検出して表示する機械始動の一実施の形態のフロー図を示す（フラッシュサーモグラフィ）。

【図 3 6 E】図 3 6 E は、本開示の一例による、流体チャネリング、 CO_2 と O_2 の混合、気泡トラップ、及びシステムのすべてのパラメータを制御する加熱プレートに加えて、温度、 O_2 、 CO_2 、圧力センサを示す、機械始動及び実行機構の一実施の形態のフロー図を示す。

【図 3 7 A】図 3 7 A は、本開示の一例による、複数のレンズがある顕微鏡及び分光機構の実施の形態の斜視図を示す。

【図 3 7 B】図 3 7 B は、本開示の一例による、 $x-y$ 平面で移動する 1 つのレンズがある顕微鏡及び分光機構の実施の形態の斜視図を示す。

【図 3 7 C】図 3 7 C は、本開示の一例による、複数のセンサがある FTIR 読み取り機構の実施の形態の斜視図を示す。

【図 3 7 D】図 3 7 D は、本開示の一例による、センサが 1 つだけあり、時間間隔が計算されながら流体が抽出及び測定されている FTIR 読み取り機構の実施の形態の斜視図を示す。

【図 3 7 E】図 3 7 E は、本開示の一例による、センサが 1 つだけあり、時間間隔が計算されながら流体が抽出及び測定されている FTIR 読み取り機構の一実施の形態の詳細な抽出機構の斜視図を示す。

【図 3 7 F】図 3 7 F は、本開示の一例による、チップにフローセルが組み込まれている FTIR 読み取り機構の実施の形態の斜視図を示す。

【図 3 8 A】図 3 8 A は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・モデリングのための可能なバイオチップ配置の上面図を示す。

【図 3 8 B】図 3 8 B は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・モデリングのための可能なバイオチップ配置の予測図を示す。

【図 3 8 C】図 3 8 C は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・モデリングのための可能なバイオチップ配置の追加の実施の形態の上面図を示す。

【図 3 8 D】図 3 8 D は、本開示の一例による、細胞組織モデリングのための可能なバイオチップ配置の追加の実施の形態の斜視図を示す。簡単に言えば、内皮細胞又は上皮細胞を含む管状チャネル (II) は、1 つのバイオチップ (I) を少なくとももう 1 つのバイオチップ (III) に接続する。

【図 3 9 A】図 3 9 A は、本開示の一例による、2 管チップの組織の筒状構造の実施の形態の断面図を示す。ここで、I はバイオチップの間質チャネル、II は細胞外マトリックス、III は内皮細胞及び／又は上皮細胞であり、癌細胞も含んでいる可能性がある。IV は媒体を含む管状チャネルであり、V は癌細胞も含んでいる可能性がある細胞を含む間質チャネルである。

【図 3 9 B】図 3 9 B は、本開示の一例による、共通の管／血管に接続されたチップ内の複数の培養組織の実施の形態の斜視図である。

【図 3 9 C】図 3 9 C は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップで増殖したオーガン・オン・チップの実施の形態の概略図である。細胞は、初代細胞、細胞株、IPSC、患者由来細胞、又は生検であり、精密医療分析又はより一般的な分析に使用され得る。I はバイオチップの間質チャネルである。II は細胞外マトリックスである。III は対象の組織又は腫瘍細胞である。IV は免疫細胞である。V は内皮細胞及び／又は上皮細胞である。VI はバイオチップの管状チャネルである。

【図 3 9 D】図 3 9 D は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ内で成長した液体空気インターフェース肺オンチップの実施の形態の概略図を示す。ここで、I はバイオチップの間質チャネルであり、II は細胞外マトリックスであり、III は内皮細胞を表し、IV は空気を含むバイオチップの管状チャネルであり、V は肺組織を表し、VI は呼吸器であり、VII はアストロサイト (astrocytes) である。

10

20

30

40

50

【図 3 9 E】図 3 9 E は、本開示の一例による、膠芽腫 (glioblastoma) モデル及びバイオチップ内の血液脳関門の一実施の形態の概略図を示す。ここにおいて、I. はバイオチップの間質チャネルであり、II. は細胞外マトリックスであり、III. は免疫細胞浸潤を伴う神経膠芽腫細胞を表し、IV. は免疫細胞であり、V. は内皮細胞及び周皮細胞であり、VI. はバイオチップの管状チャネルであり、VII. はアストロサイトである。

【発明を実施するための形態】

【0068】

本開示は、正確で反復可能な半自動の正確かつ予測的な実験システムを可能にする5つの態様を提供する。提供される実験により、組織モデルの正確な作製と維持、薬物試験、リアルタイムの抽出と測定、ソフトウェア支援による制御とデータ分析が可能になる。提供されるシステムにより、薬物の毒性、効能、投与量のより正確な予測が可能になり、個人に合わせた正確な薬物予後のための強力なツールになる。

10

【0069】

本開示の第1の態様は、生体模倣モデル (biomimetic model) の基本的な態様を可能にする生体模倣組織培養プラットフォーム (biomimetic tissue culture platform) を提供する。提供されるバイオチップ (biochip) は、バイオチップ内に異なる区画を形成する多数の円筒形の多孔質管足場を埋め込む。

【0070】

本開示の第2の態様は、ヒトモデル用のハイブリッド・ヒューマン・オン・チップ組織培養プラットフォーム (hybrid human-on-chip tissue culture platform) を提供し、このプラットフォームは、単独でもオペレーティングシステムの助けを借りてでも使用することができる。

20

【0071】

本開示の第3の態様は、バルブ及びポンプの半自動流体制御システムを提供し、このシステムでは、非常に少量の体積を操作及び制御して、システム的全領域にわたってサンプルを移動させ、また、システム内外にサンプルを移動させることができる。

【0072】

本開示の第4の態様は、半自動サンプル収集及びリアルタイム測定アドオンを提供し、このシステムの構成により、実験が行われ、システム内外にポンプで送り出されている間に、インターフェース、顕微鏡、分光法、フーリエ変換赤外線 (FTIR)、及びその他の測定デバイスがすべてのサンプルを測定することを可能にする。

30

【0073】

本開示の第5の態様は、オペレーティングシステムを自動化し制御するためのソフトウェアを提供し、このソフトウェアは、異なる実験設定のための異なるコマンドを含む。さらに、このソフトウェアは測定装置に接続され、システムの測定装置及び流体制御機構に作用するデータ取得の実行を可能にする。

【0074】

多管バイオチップ (MULTI-DUCT BIOCHIP)

【0075】

一実施の形態では、バイオチップは、少なくとも2つの管 (ducts) と1つの間質 (stroma) を含み、管は、湾曲させる必要のない円筒形の極薄多孔膜から形成される。追加の実施の形態では、管は、ゴアフレキシブルチューブで作られるか、又は、任意の材料で作られ、孔はレーザガンニング (laser gunning) 又は押し出しによって形成される。一実施の形態では、バイオチップは、複数の管と複数の間質を含み得る。さらに、複数の管を通過する溶液とは異なる溶液が間質に挿入されてよい。追加の実施の形態では、ステント (stents) 等の既知の材料が、複数のバイオチップで利用され得る。

40

【0076】

一実施の形態では、疎水性と親水性の別々の膜を利用して複数の管を作製することができる。追加の実施の形態では、複数の管のうちの1つを、プラズマ又はUV処理、又はコ

50

ーティングによって疎水性又は親水性に処理された異なる領域を有する単一の膜から形成することができる。システムのユーザの特定の要件に応じて、複数の管の疎水性及び親水性の特性は、既知の処理技術に従って調整されてよい。

【0077】

一実施の形態では、バイオチップは、複数の空洞 (cavities) を含み、単一の多管バイオチップ上で複数の臓器を培養できるようにすることができる。

【0078】

一実施の形態では、単一の管を備えたバイオチップも、現在開示されているシステムによって利用され得る。例えば、一実施の形態では、利用されるバイオチップは、本発明の譲受人に譲渡され、その全体が参照により本明細書に援用されている、2021年6月25日に出願された、「DUCT ORGANOID-ON-CHIP」と題されたPCT出願番号PCT/QA2021/050016に記載されているバイオチップであり、当該PCT出願は、生体模倣モデルの基本的な態様を可能にする生体模倣組織培養プラットフォーム又はバイオチップについて説明している。

【0079】

図1は、本開示の一例による1つの間質に囲まれた2つの管の概略図を示す。

【0080】

図2Aは、本開示の一例による2管1間質バイオチップの斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップの筐体は、複数の管への光学的又は分光学的アクセスを妨げない材料で構成されている。

【0081】

図2Bは、本開示の一例による2管1間質バイオチップのさらなる実施の形態の上面図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャンネルと、バイオチップから気泡を放出させるための各管用の空気濾過領域とを含む。いくつかの例では、空気濾過領域は、空気がバイオチップに入ることも可能にし、これにより培養中の細胞が空気にアクセスできるようになる。いくつかの例では、バイオチップは、各管に入口と出口を含み、さらに、間質チャンネル用の入口と出口を含む。バイオチップは、また、プラスチックに囲まれた管の複数の部分 (segments) を含み得る。一例では、バイオチップは、バイオチップの上部筐体の上面の少なくとも一部を覆うために、バイオチップの最上部にカバーガラスを含む。上部カバーガラスは、ガラス又はポリマー等の脆く、透明で、自己蛍光の少ない材料で作られた薄いカバーガラスであってもよい。上部筐体と下部筐体は、直接接触して配置されたときに、膜で作られた多孔質管足場を収容するための内部空間が形成されるような特徴を含む。これらの特徴は、筐体の内層への彫り込みの結果であり得る。別の例では、上部筐体と下部筐体は、管足場の外部区画につながるマイクロ流体チャンネルを形成する特徴を含み、これらの特徴は、筐体の外面に彫り込まれ、別の筐体部品又は薄いカバーガラスで覆われて、下部筐体に完全なチャンネルが作成され、複数の多孔質膜構造を収容することができる。

【0082】

一実施の形態では、上部筐体及び下部筐体は、円筒形管足場を、管足場のそれぞれの内部及び外部区画にアクセスできるようにする位置に保持する機能を含む。管足場の内部区画につながるマイクロ流体チャンネルを形成する筐体は、チャンネルの入口及び出口の穴を超えて延長することができ、バイオチップの組み立て後にプラグを使用して後で塞ぐことができる。上部カバーガラスと同様の底部カバーガラスは、下部筐体の最下部を覆うために提供され得る。一例では、チップの上部及び下部層を形成するカバースリップガラスは、ガラスポリマ接着剤を使用して筐体に結合される。一例では、多孔質膜構造は、多孔質膜を180°回転させて曲げ、円筒構造を形成し、円筒構造に曲げられていない膜のアクセス材料を結合することによって形成される。例えば、各管上の2つの事前に結合された円筒形の疎水性超薄多孔質膜は、フィルタリングに使用することができる。これらの要素が組み合わさって、同じ間質に囲まれた複数の多孔質膜管構造が形成され得る。

【0083】

図 2 C は、本開示の一例による 2 管 1 間質 バイオチップの製造及び組み立てプロセスのフロー図を示す。膜の曲げと張力の付与が結合中に同時に行われる場合、多孔質膜は円筒形に、約 180° の方向に曲げられる。一例では、この方法に従って構成されるバイオチップは、空気濾過領域、間質に囲まれた管、管入口、管出口、間質チャンネル入口、及び間質チャンネル出口を含み得る。図 2 C は、この方法に従って、管足場を曲げ、張力をかけ、その端部で筐体に結合するバイオチップ要素の結合プロセスを実行するためのステップ及びプロセスを示す。例えば、この方法は、筐体上で疎水性膜と親水性膜を配置し、ロッド上で曲げるプロセスと、接着剤、熱、又は化学薬品を使用して膜の端部を筐体に結合するプロセスを含む。筐体上に膜を配置し、2つの管のそれぞれを形成する2つのロッド上で膜を曲げ、膜に張力をかけ、膜の端部を筐体に結合した後、ピンを下部筐体の出口間質穴に組み付ける。次に、すべてを2つの筐体間に挟み、化学補助熱圧着を使用して結合する。最後に、この方法は、ロッド及びピン除去プロセス、入口と出口の穴を超えた両方の管状チャンネルの端部を塞ぐこと、及び、バイオチップの両面にカバースリップガラスを組み付けることを含む。

10

【0084】

図 3 A は、本開示の一例による 2 管 1 間質 バイオチップの実施の形態の斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、間質供給チャンネルを有する同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャンネルを含み、上側管は、間質チャンバへのゲルの挿入に使用され得る。

【0085】

20

図 3 B は、本開示の一例による、間質供給チャンネルを備えた 2 管 1 間質 バイオチップのさらなる実施の形態の斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、間質供給チャンネルを有する同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャンネルを含んでよく、間質供給チャンネルは、間質への直接供給を可能にする穿孔筒であり、筒内の広い孔は、管と間質との間の拡散速度を増加させる。

【0086】

図 3 C は、本開示の一例による、3つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質 バイオチップの製造及び組み立てプロセスのフロー図を示す。上部筐体及び下部筐体は、2つの円筒形管足場と1つの穿孔管を保持する3つの平行チャンネルと、各管足場の内部及び外部区画へのアクセスを提供する位置にある1つの間質入口とを含む。一実施の形態では、穿孔筒は中間チャンネルの端部で接着され、管はロッドの周囲に円筒形に湾曲した極薄多孔膜から形成され、接着剤、熱、又は化学的手段を使用して端部で筐体に接着され、ピンが下部筐体の出口間質穴に組み付けられる。次に、2つの筐体間にすべてを挟み、化学補助熱圧着を使用してそれらを結合する。最後に、この方法は、ロッド及びピンの除去プロセス、入口穴と出口穴を超えた両方の管状チャンネルの末端を塞ぐこと、及び、バイオチップの両面にカバースリップガラスを組み付けることを含む得る。

30

【0087】

図 4 A は、本発明の一例による、3つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質 バイオチップの別の斜視図を示す。一実施の形態では、多孔質膜を備えた2つの管が1つの間質に囲まれており、上部中央管は間質チャンバに接続されており、これらの2つの管は供給に使用できる。

40

【0088】

図 4 B は、本開示の一例による、3つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質 バイオチップの透視図を示す。一実施の形態では、多孔質膜を備えた2つの管が1つの間質に囲まれており、管内で2種類の内皮細胞を培養でき、間質内で1種類の上皮細胞を培養できる。

【0089】

図 4 C は、本開示の一例による、間質供給チャンネルを備えた3つの平行チャンネルを備えた 2 管 1 間質 バイオチップのさらなる実施の形態の斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、間質供給チャンネルを備えた同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャンネルを含んでよく、間質供給チャンネルは、間質への直接供給を可能にする穿孔

50

チューブであり、チューブ内の広い孔は、管と間質との間の拡散速度を増加させる。

【0090】

図4Dは、本開示の一例による、3つの平行チャネルを備えた2管1間質バイオチップの製造及び組み立てプロセスのフロー図を示す。上部筐体及び下部筐体は、2つの円筒形管足場と1つの間質入口を各管足場の内部及び外部区画へのアクセスを可能にする位置に保持する3つの平行チャネルを含む。一実施の形態では、管は、ロッドの周りに円筒形に湾曲した極薄多孔膜から形成され、接着剤、熱、又は化学的手段を使用してその端部で筐体に接着され、ピンが下部筐体の出口間質穴に組み付けられる。次に、すべてを2つの筐体間に挟み、化学補助熱圧着を使用してそれらを結合する。最後に、この方法は、ロッド及びピンの除去プロセス、入口及び出口穴を超えた両方の管状チャネルの端部を塞ぐこと、及び、バイオチップの両面にカバースリップガラスを組み付けることを含み得る。

10

【0091】

図5Aは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、異なる間質入口を有する同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャネルを含み、これにより、2管1間質バイオチップ上の同じ管内で異なる種類の細胞臓器を培養することができる。

【0092】

図5Bは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの上面図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、異なる間質入口を有する同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャネルを含み、各入口は、入口に接続されている間質にゲルを注入するために移用されることができる。

20

【0093】

図5Cは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、異なる間質入口を有する同じ間質チャンバに囲まれた2つの多孔質円筒形管状チャネルを含み、間質チャンバは、2つの別々の間質に分割する穿孔障壁を有する。

【0094】

図5Dは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの製造及び組み立てプロセスのフロー図を示す。上部筐体及び下部筐体は、2つの円筒形管足場と、各間質チャンバ用の2つの異なる間質入口を、各管足場の内部及び外部区画へのアクセスを可能にする位置に保持する3つの平行チャネルを含む。一実施の形態では、間質チャンバは、中央チャネルの端部で接着された穿孔障壁によって2つの別々の間質に分割される。管は、ロッドの周りに円筒状に湾曲した極薄の多孔質膜から形成され、接着剤、熱、又は化学的手段を使用して端部で筐体に接着され、ピンが下部筐体の出口間質穴に組み付けられる。次に、2つの筐体の間にすべてを挟み、化学補助熱圧着を使用してそれらを結合する。最後に、この方法は、ロッド及びピン除去プロセス、入口及び出口穴を超えた両方の管状チャネルの末端を塞ぐこと、及び、バイオチップの両面にカバースリップガラスを組み付けることを含み得る。

30

【0095】

図6Aは、本開示の一例による、3つの間質と2つの管を備えた、管ごとに複数の間質があるバイオチップの斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、複数の種類の細胞臓器を、管ごとに単一の複数の間質バイオチップ上の同じ管で培養できるようにするために、複数の空洞を含むことができる。

40

【0096】

図6Bは、本開示の一例による、3つの間質と2つの管を備えた、管ごとに複数の間質があるバイオチップの斜視図を示す。一実施の形態では、バイオチップは、同じ種類の細胞臓器を、管ごとに単一の複数の間質があるバイオチップ上の同じ管で培養できるようにするために、複数の空洞を含むことができる。

【0097】

図6Cは、本開示の一例による、3つの間質と2つの管を備えた、管ごとに複数の間質

50

があるバイオチップの製造及び組み立てプロセスのフロー図を示す。上部筐体と下部筐体は、2つの円筒形管足場と、各間質チャンバ用の1つの間質入口を、各管足場の内部及び外部区画へのアクセスが可能な位置に保持する3つの平行チャンネルを含む。一実施の形態では、管は、ロッドの周りに円筒形に湾曲した極薄の多孔質膜から形成され、接着剤、熱、又は化学的手段を使用してその端部で筐体に接着され、ピンが下部筐体の出口間質穴に組み付けられる。次に、2つの筐体の間にすべてを挟み、化学補助熱圧着を使用してそれらを結合する。最後に、この方法は、ロッド及びピンの除去プロセス、入口穴と出口穴を超えた両方の管状チャンネルの末端を塞ぐこと、及び、バイオチップの両面にカバースリップガラスを組み付けることを含み得る。

【0098】

ヒューマン・オン・チップ・プレート (HUMAN-ON-CHIP PLATE)

【0099】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、血管管 (blood vessel duct) が、個々の間質を通過する上皮管 (epithelial ducts) も含むさまざまな組織の間質を通過することができるように、間質に囲まれた円筒形の断面の管を含む。

【0100】

追加の実施形態では、バイオチップ・プレートは、個々のバイオチップと要素間のバルブを使用して、バルブを手動で又はオペレーティングシステムを介して自動的に開閉できるようにする。一実施の形態では、本開示は、ハイブリッド制御のオーガン・オン・チップである。

【0101】

ヒューマン・オン・チップ・プレートは、異なるチップをその管を介してバイオチップ及びバルブ保持プレートの入口／出口バルブに相互接続することにより、異なる個々のチップをパズルのように組み合わせで作製され得る。ヒューマン・オン・チップ・プレートは、同じ筐体に異なるチップを組み込むこともでき、バルブ付きの別個の要素ではなく、他の要素を組み立てながらバイオチップ内で組み立てることができる。バイオチップの異なる組織培養チャンネルを接続するバルブは、油圧ピストン機構、バルブ、油圧ローリング或いは空気圧作動膜ピストンバルブ、又は、単純な膜変形バルブであってよい。このシステムには、任意のタイプのバルブを組み込むことができる。

【0102】

ヒューマン・オン・チップ・プレートは、また、オペレーティングシステム内で組み立てられたときに使用できるように、バイオチップ内に組み込まれた常閉型の開閉バルブと廃棄物除去チャンネルを含み得る。個々のチップユニットを覆うカバーガラスは、各エンティティの表面チャンネルを覆う1以上のガラスでできていてもよく、代わりに1つのガラスのみを使用してバイオチップの表面全体を覆うこともできる。異なるバイオチップエンティティ間の相互接続は、それらの軸に沿ってまっすぐに伸びる管開口部を介して行うこともできるし、入口／出口穴を介して周囲のバイオチップに接続することもできる。バイオチップとオペレーティングシステムのインターフェースは、手動使用で使用されるのと同じ入口／出口穴を介して行うこともできるし、オペレーティングシステムによって作動する常閉型のバルブによってシステムから分離された別の穴を介して行うこともできる。

【0103】

一実施の形態では、現在開示されているシステムは、ヒューマン・オン・チップ・プレートを垂直軸及び／又は水平軸の周りで回転させて、溶液内の試薬の均一な分布、及びチャンネルへの播種後の細胞の均一な分布と付着を保証する手段を含む。

【0104】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートにより、個々のバイオチップを互いに接続して、一連の相互接続されたバイオチップを形成できる。さらに、一実施の形態では、特定のバイオチップを残りの相互接続されたバイオチップから選択的に切断して、複数のバイオチップ回路を作製することができる。本開示で後述するように、流体制御機構の調整により、特定のバルブを開閉して、相互接続されたバイオチップ回路の多数

10

20

30

40

50

の組み合わせを容易にすることができる。本開示では、ヒューマン・オン・チッププレート
のモジュール性により、特定のバイオチップに溶液を動的に送出できるため、単一のヒ
ューマン・オン・チップ・プレート内で複数のプロトコルを並行して実行できる。本開示
のシステムにおける溶液の動的送出により、特定のバイオチップを残りのバイオチップか
ら分離して、精密医療プロトコルを実行できるようになる。

【0105】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップは、複数のチップを互いに、及びオペレ
ーティングシステムの他の要素に流体的に接続します。これらの要素は、他のチップ、廃
棄物チャンバ、又は抽出チャンバである可能性があるが、これらに限定されない。一実施
の形態では、接続はいつでも変更できる。

【0106】

図7Aは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートと個々のチップの
斜視図を示す。一実施の形態では、個別に取り外し可能なバイオチップは、その管を介し
てバイオチップ及びバルブ保持プレートの入口／出口バルブに異なるチップを相互接続す
ることにより、一緒に組み合わせられる。

【0107】

図7Bは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートにある個々のチッ
プの斜視図を示す。一実施の形態では、個別に取り外し可能なバイオチップは、その管を
介してバイオチップ及びバルブ保持プレート上の入口／出口バルブに異なるチップを相互
接続することによってパズル状に組み合わせられ、流体は、ヒューマン・オン・チッププレ
ートの上部から管を介して、円筒形回転バルブ機構を介して管から別の管に送り出される
。

【0108】

図7Cは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの分解図を示す。
一実施の形態では、個別に取り外し可能なバイオチップは、その管を介してバイオチップ
及びバルブ保持プレート上の入口／出口バルブに異なるチップを相互接続することによっ
てパズル状に組み合わせられ、流体は、ヒューマン・オン・チップ・プレートの上部から管
を介して、円筒形回転バルブ機構を介して管から別の管に送り出される。

【0109】

図8A及び図9Aは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの斜視
図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、円筒形回転機構が、
筐体と、個々のチップ要素を接続するバルブ機構を接続して、1つのヒューマン・オン・
チップ・プレートとして組み込まれている。

【0110】

図8B及び図9Bは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個
々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構の詳細図を示す。一実施の形態では、個々の
バイオチップエンティティは、統合されたヒューマン・オン・チップとして組み込まれて
いる。具体的には、円筒形回転機構が、筐体と、個々のバイオチップ要素を接続するバル
ブ機構とを接続している。

【0111】

図8C及び図9Cは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの分解
図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、筐体及びバルブ機構
内に1つの要素として組み込まれ、円筒形回転機構を介して接続される。

【0112】

図10Aは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの詳細図を示す。
一実施の形態では、個別に取り外し可能なバイオチップは、その管を介してバイオチッ
プ及びバルブ保持プレート上の入口／出口バルブに異なるチップを相互接続することによ
ってパズル状に組み合わせられる。バイオチップは、互いに積み重ねられたいくつかのプレ
ート層で構成され、加熱プレート、チップ保持プレート、チップ接着プレート、管1流体
チャネリングプレート、間質流体チャネリングチューブ、管2流体チャネリングプレート

10

20

30

40

50

、行作動面、列 1 作動プレート、列 2 作動プレート、及び 2 つのチップ作動プレートで構成される。

【0113】

図は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの概略図を示す。一実施の形態では、加熱プレートは、チップの上部の入口と出口を通過する流体チャンネルを含み、オペレーティングシステムに嵌り、細胞培養の温度を制御、増加、減少、又は維持するために、このヒートプレートに任意の温度の任意の液体を送り出すことができる。

【0114】

図 10 C は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの分解図を示す。一実施の形態では、行作動プレートは、同じ行（3 行、3 信号）の各バルブの第 1 の双安定ビームに接続されたバルブ作動チャンネルプレートである。列 1 作動プレートは、最初の 2 列（2 列、2 信号）の各バルブの第 2 の双安定ビームに接続されたバルブ作動チャンネルプレートである。列 2 作動プレートは、2 番目の 2 列（2 列、2 信号）の各バルブの第 2 の双安定ビームに接続されたバルブ作動チャンネルプレートである。2 つのチップ作動プレートは、各チップ（2 つの管と 1 つの間質、3 信号）の各バルブの第 3 の双安定ビームに接続されたバルブ作動チャンネルプレートである。場合によっては、双安定バルブは、2 つの双安定ビームを互いに開くことができる。例えば、行 1 列 1 にあるチップ 1 の管 1 を行 1 列 2 にあるチップ 2 の管 1 に接続するバルブを開く場合、信号は（1，1，1）となり、この信号によって、第 1 層、第 2 層、及び第 4 層の第 1 の空気圧チューブが開く。

【0115】

図 11 A は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの斜視図を示す。一実施の形態では、個別に取り外し可能なバイオチップは、その管を介してバイオチップ及びバルブ保持プレートの入口／出口バルブに異なるチップを相互接続することによって組み合わされ、ヒューマン・オン・チップ・プレートの各バイオチップ内の特定の抽出場所から流体が抽出される。サンプルを採取するために、ピペットのような機構を使用するか、又はシステムに実装することができる。

【0116】

図 12 A は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの斜視図を示す。一実施の形態では、個別に取り外し可能なバイオチップは、その管を介してバイオチップ及びバルブ保持プレートの入口／出口バルブに異なるチップを相互接続することによって組み合わされ、サンプルはチャンネル、チャンバ、及びバルブを介してその場で採取され、細胞サンプルは、ピペットのような機構を使用してその場で採取するか、バルブ機構を介して抽出チャンバ又は媒体チャンバに送り出すことができる。

【0117】

一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、円筒形回転機構が、筐体と、個々のチップ要素を接続するバルブ機構とを接続する 1 つのヒューマン・オン・チップ・プレートとして組み込まれ、流体は、ヒューマン・オン・チップ・プレートの上部から管を介して、及びバルブシステムを介して管から別の管に送り出される。

【0118】

図 13 A は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・プレートの斜視図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、1 つのヒューマン・オン・チップ・プレートとして組み込まれ、円筒形回転機構が、筐体と、個々のチップ要素を接続するバルブ機構とを接続して、流体はヒューマン・オン・チップ・プレートの側方の管を通して送り出され、バルブシステムを介して管から管へ送られる。

【0119】

一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、統合されたヒューマン・オン・チップとして組み込まれる。具体的には、円筒形回転機構が、筐体と、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構とを接続し、流体は、ヒューマン・オン・チップ・プレートの側方の管を通して送り出され、バルブシステムを介して管から管へ送られる。

【0120】

一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、筐体及びバルブ機構内に1つの要素として組み込まれ、円筒形回転機構を介して接続され、流体はヒューマン・オン・チップ・プレートの側方の管を通して、バルブシステムを介して管から管へと送り出される。

【0121】

一実施の形態では、個々のバイオチップエンティティは、円筒形回転機構が、筐体と、個々のチップコンポーネントを接続するバルブ機構とを接続する1つのヒューマン・オン・チップ・プレートとして組み込まれ、流体はヒューマン・オン・チップ・プレート内の各バイオチップ内の特定の領域から抽出される。

【0122】

追加の実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、バイオチップ、個別に取り外し可能なバイオチップを有することができる。個別に取り外し可能なバイオチップは、バイオチップ及びバルブ保持プレート上の入口／出口バルブへの管を介して異なるチップを相互接続することによってパズル状に組み合わせられる。又は、個々のバイオチップエンティティは、円筒形回転機構が、筐体と、個々のチップ要素を接続するバルブ機構とを接続する1つのヒューマン・オン・チップ・プレートとして組み込まれる。一実施の形態では、2つの管チップを1つの管チップに接続することができる。

【0123】

図14Aは、チップのチャンネル内の圧力を操作するために、各チップの入口及び出口流体ポートに圧力センサを含む概略図を示す。追加の実施の形態では、各チップの圧力センサのおかげで、流体は、管状チャンネルから間質チャンネルへ、又はその逆に制御可能に灌流される。

【0124】

追加の実施の形態では、生物学的システム・オン・チップ・プレートは、複数の管状バイオチップ、少なくとも1つのバイオチップと流体的に連通する流体チャネリング手段を含む。流体チャネリング手段は、複数の流体経路と、流体的な連通を選択的に接続又は切断する機能を提供する選択可能な接続手段とを含む。追加の実施の形態では、管状バイオチップは、入口ポートと出口ポートを有する。一実施の形態では、少なくとも2つのバイオチップのポートが少なくとも1つの流体経路に流体的に接続される。一実施の形態では、流体チャネリング手段は、複数のバイオチップの管状又は間質領域を介した媒体の移送又は循環を可能にする。選択可能な接続手段は、特定の実験又は用途に応じて、バイオチップの直列又は並列配置を可能にする。追加の実施の形態では、少なくとも1つの選択可能な接続手段は、自身を介した流体的な連通を接続（例えば、破裂可能な壊れやすいシール）又は切断（例えば、熱シール可能な熱接着性材料）するための永続的な選択プロセスを可能にするように構成される。一実施の形態では、少なくとも1つの選択可能な接続手段は、可逆的な接続及び切断を提供するバルブ手段を含む。バルブ手段は、実験中にバイオチップを隔離することを可能にする。

【0125】

一実施の形態では、バルブ手段は、実験中又は実験後に媒体サンプルを除去するためのアクセスを可能にする。バルブ手段は、実験前又は実験中に媒体を導入することを可能にする。さらに、バルブ手段は、実験前又は実験中に媒体を導入する実験設定中に、異なる媒体、特に細胞タイプが配置される場所を制御することを可能にする。一実施の形態では、バルブ手段は、接続状態と切断状態の両方で安定している。さらに、カム付きピンチバルブ（摩擦保持、又はオーバーセンタープロファイル）、ロータリーバルブ（摩擦付きシリンダ又はボールバルブ）、スナップスルー双安定レバー付きピンチバルブ、自己安定化パイロット空気圧バルブ等、いくつかの他の要素を利用することができる。

【0126】

追加の実施の形態では、生物学的システム・オン・チップ・プレートは、多数のアクチュエータによって作動される多数のバルブ手段を含み、バルブ手段を作動させるために必要なアクチュエータの数は、バルブ手段の数よりも少ない。一実施の形態では、バイオチ

10

20

30

40

50

チップは多管チップである。一実施の形態では、バイオチップは、オーガン・オン・チップ生物シミュレーションである。追加の実施の形態では、第1の臓器タイプを模倣する第1のバイオチップが、第2の臓器タイプを模倣する第2のバイオチップに接続される。一実施の形態では、生物学的システム・オン・チップ・プレートは、生物の複数の臓器を模倣する。生物学的システム・オン・チップ・プレートは、生物内の複数の臓器に対する実験化合物の影響についての洞察を得るのに十分な臓器を模倣する。一実施の形態では、生物はヒトである。追加の実施の形態では、生物学的システム・オン・チップ・プレートは、外部の作動及びポンプ手段と係合するように構成され、生物学的システム・オン・チップ・プレートを低コスト又は使い捨ての交換可能なものにすることができる。

【0127】

マイクロバルブ機構 (MICRO-VALVING MECHANISM)

【0128】

図15A～図15Cは、さまざまなタイプの機械式マイクロバルブの斜視図を示す。図15Aの機械式マイクロバルブの一実施の形態では、2つのピストンが反対方向に移動して、近接して配置され、常に反対（オンオフ）の形状であることが要求される2つのポートを開閉する。油圧ピストンは、一定量の非圧縮性流体に接続されており、1つのピストンが一方向に移動すると、流体は他のピストンを押す力又は引っ張る力として作用し、反対方向に移動する。

【0129】

図15Bは、回転シリンダ機械式マイクロバルブの斜視図を示し、入口ポートと出口ポートを含むドリルシリンダが軸を中心に回転して、穴を目的の位置に合わせ、流体をシステムの外側のマイクロ流体チャンネルに接続してチップに入る流体に接続する。

【0130】

図15Cは、空気圧で作動するドリルピストンマイクロバルブの斜視図を示し、マイクロ流体チャンネルの端を接続するドリルピストンが空気圧で作動してピストンを動かし、チャンネルを詰まらせる。

【0131】

図16A～図16Fは、電気作動ソレノイド双安定マイクロバルブの複数の実施の形態を示す。このマイクロバルブは、2つの磁石の間に金属端があるビームを含み、電気信号が磁石の力の方向をトリガして、ビームを2つの場所の間で移動させる。ビームの反対側には穴があり、穴が接続されているマイクロチャンネルのマイクロ流体ポート開口部と一直線に並ぶとチャンネルが開き、穴が一直線に並んでいないとチャンネルが閉じる。

【0132】

図16A、図16Cは、電気作動ソレノイド双安定マイクロバルブの2つの実施の形態を示す。ここでは、ドリル加工されたビームは両方とも伸長位置にあるため、マイクロバルブは開位置にある。

【0133】

図16B、図16Dは、電気作動ソレノイド双安定マイクロバルブの2つの実施の形態を示す。ここでは、マイクロバルブの内部要素が示されており、一方のビームは最小伸長位置にあり、マイクロ流体チャンネルを遮蔽し、もう一方のビームは最大位置にあり、ビームにドリル加工された穴は、それが作用するマイクロ流体チャンネルの穴と位置合わせされ、マイクロ流体チャンネル内の流れを開く。

【0134】

図16E、図16Fは、電気作動ソレノイド双安定マイクロバルブをヒューマン・オン・チップ・プレート上に組み立てた様子を示す。ここで、図16E中のプレートは、マイクロバルブが遮断又は開こうとするマイクロ流体チャネリングを示す。さらに、図16Fは、マイクロバルブとその電気回路を備えたヒューマン・オン・チップ・プレートの上面図を示す。

【0135】

図17A～図17Dは、空気圧作動ドリルピストンマイクロバルブのさまざまな実施の

10

20

30

40

50

形態を示す。図 17 A は、ドリルピストン穴がマイクロ流体チャンネルに接続する穴と揃っていない、常閉型のマイクロバルブの斜視図を示す。

【0136】

図 17 B は、ドリルピストン穴がマイクロ流体チャンネルに接続する穴と揃っていない、常閉型のマイクロバルブの分解図を示す。

【0137】

図 17 C は、ドリルピストン穴がマイクロ流体チャンネルに接続する穴と揃っている、常開型のマイクロバルブの斜視図を示す。

【0138】

図 17 D は、ドリルピストン穴がマイクロ流体チャンネルに接続する穴と揃っている、常開型のマイクロバルブの分解図を示す。

【0139】

図 18 A は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する可撓性チューブマイクロバルブ上の双安定ビームの斜視図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は双安定であり、マイクロバルブは 2 つの安定位置を有する。下部のバルーンチャンネルは空気圧で作動し、チャンネルに空気が流れると、マイクロバルブ内のすべてのチャンネルが開き、上部のバルーンセットは個別に空気圧で作動し、それぞれが下にあるチャンネルを閉じる。

【0140】

図 18 B は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する可撓性チューブマイクロバルブ上の双安定ビームの分解図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は双安定であり、マイクロバルブは 2 つの安定位置を有する。2 つの状態を切り替えるときにのみ電力が必要であり、作動すると、双安定ビームは 2 つの双安定位置のいずれかに留まる。下部のバルーンチャンネルは空気圧で作動し、チャンネルに空気が流れるとマイクロバルブのすべてのチャンネルが開き、上部のバルーンセットは個別に空気圧で作動し、それぞれがチューブを押しつぶして流れを遮断することで、その下にあるチャンネルを閉じる。

【0141】

図 19 A は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する双安定磁気ドリルピストンマイクロバルブの斜視図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は双安定であり、マイクロバルブは 2 つの安定位置を有する。下部チャンネルと上部チャンネルは磁性であり、マイクロバルブを双安定にし、ドリルピストンは空気圧で作動し、マイクロバルブの状態を制御する。

【0142】

図 19 B は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する双安定磁気ドリルピストンマイクロバルブの分解図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は双安定であり、マイクロバルブは 2 つの安定位置を有する。下部チャンネルと上部チャンネルは磁性であり、ドリルピストンをチャンネルの表面に取り付けることによってマイクロバルブを双安定にする。ドリルピストンはボールマイクロバルブに置き換えることができる。ドリルピストンは空気圧で作動し、マイクロバルブの開閉状態を制御する。ドリルピストンは穴の開いたピストンであれば何でもよく、穴は、開位置でダクトと同心円状になり、流体を通過させることができる。

【0143】

図 20 A、図 20 B、図 20 C 及び図 20 D は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する双安定機械作動可撓性チューブマイクロバルブの異なる斜視図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は双安定であり、マイクロバルブは 2 つの安定位置を有する。双安定ビームは機械的に作動し、ここで、閉じているときは、流体が通過するのを遮断するため

に可撓性チューブを押しつぶす。この設計は、双安定ビームを作動させるメインビームを動かすためにソレノイド又は空気圧で作動させることができ、双安定ビームは双安定磁気ピストンに置き換えることができる。

【0144】

図21A、図21B、図21C及び図21Dは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する機械作動ピンチボール開閉マイクロバルブの異なる斜視図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は開いているか閉じているかのいずれかであり、溝付き穴のあるボールを備えたマイクロバルブを回転させて流体を通過させるか、又は流体を遮断することができる。ボールマイクロバルブは、マイクロバルブを開閉する2D又は3D平面で移動する口ポットによって作動可能なシステムによって制御されるモータによって機械的に作動されるか、又は人体の臓器を模倣するためにマイクロバルブの構成を事前設定できるスタンダードオンシステムによって作動される。

10

【0145】

図22A、図22B、図22C及び図22Dは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素を接続する永久シール開閉マイクロバルブの異なる斜視図を示す。一実施の形態では、個々のバイオチップ要素を接続するバルブ機構は開いているか閉じているかのいずれかであり、永久シールは、開いたマイクロバルブ又は閉じたマイクロバルブのいずれかを持つように一度事前設定され、ピンがチャンネルに永久的に挿入され、ピンの形状に応じてチャンネルを遮断するか開くかのいずれかである。

20

【0146】

オペレーティングシステム要素アセンブリ (OPERATING SYSTEM COMPONENT ASSEMBLY)

【0147】

図23A～図23Kは、組み立てられたオペレーティングシステムの一実施の形態の斜視図を示す。一実施の形態では、オペレーティングシステムは、複数の相互接続サブシステムで構成される。サブシステムは、混合チャンバ、流体制御オペレーティングシステム、ヒューマン・オン・チップ・プレート、個々のバイオチップ要素、機械制御システム、及び、分析装置システムである。

30

【0148】

図23Gは、デバイスの片側に、オペレーティングシステムと、チップから廃棄物チャンバに出るチューブを接続するポートを示す。また、廃棄物チャンバへの流れを制御するバルブを作動させる空気圧空気信号入口をオペレーティングシステムに接続するポートも示す。温度制御された液体をシステムに送り込んでシステムを加熱する流体チューブに加えて、システム全体に熱を均一に分散するように熱制御された流体の流れを制御するバルブを作動させる空気圧ポートがある。

【0149】

図23Fは、デバイスの背面に空気圧制御装置に接続する2つのポートも示す。1つのポートは、チップ内の33個のバルブを空気圧制御するための11個のチューブ継手を含み、もう1つのポートは、ヒューマン・オン・チップ・プレートの72個の異なるチャンネルに送り出す72個の媒体マイクロチャンバの72個のバルブを制御するための16個の空気圧チューブ継手を含む。同じ側に、デバイスは、システムの外部から来る流体を媒体マイクロチャンバに接続する72個の流体ポートを有する。これらの流体は、混合チャンバからバルブ分配器に流れ、次にこれらのポートに流れる。

40

【0150】

図23Gは、温度、圧力／流量、O₂及びCO₂センサをそれぞれ制御する4つの電気プラグがある側面を示す。

【0151】

図23Hは、流体オペレーティングシステムに接続されたヒューマン・オン・チップ・

50

プレートを示し、図 23 I は、ヒューマン・オン・チップ・プレートの各チャンネルに生物学的流体ポートを接続する流体オペレーティングシステムデバイスのポート、ヒューマン・オン・チップ・プレート内のバルブに接続する空気圧制御ポート、及び、ヒューマン・オン・チップを接続、加熱する加熱流体ポートを示す。図 23 J は、システム内の 3 つの主要要素、つまり、流体オペレーティングシステムデバイス、それに接続する媒体チャンバ、及び、ヒューマン・オン・チップ・プレートを示す。

【0152】

一実施の形態では、細胞又は生物学的或いは学的成分からなる流体（ここでは媒体と呼ぶ）は、最初にユーザによって手動で混合チャンバに挿入される。混合チャンバに入った後、媒体は圧力センサ、気泡フィルタ、及び 1 対 1 2 方向バルブを介して流体オペレーティングシステムのチューブに送り込まれる。

10

【0153】

1 対 1 2 方向バルブは、媒体が予め定義された混合チャンバからオペレーティングシステムを通過し、その後、流体オペレーティングシステムの最初のサブシステムであるバルブシステムによって分配されるのを可能にする。分配バルブは、バルブの組み合わせで構成されており、1 つの 1-1 2 方バルブが 1 2 個の他の 1-6 方バルブに接続されて、1-7 2 ルーティング経路を形成する。その後、媒体は、ヒューマン・オン・チップのすぐ近くにあるマイクロチャンバに到達する。マイクロチャンバは、ポンプ機構と相互作用されており、マイクロチャンバ内の流体は、ヒューマン・オン・チップのチップエンティティ内のチャンネル又は廃棄物チャンバに正確に送り出される。

20

【0154】

一実施の形態では、マイクロ流体ポンプ機構は、マイクロチャンバに送り出される流体の正確な量、及びマイクロチャンバからチップに送り出される流体の正確な量を制御する。この流体の量は、0.1 p l 程度まで小さくできる。

【0155】

一実施の形態では、チップの各チャンネルは、入口ポートと出口ポートとを有し、ポンプ制御機構は、圧力、流量、及び流れの方向を制御できる。

【0156】

一実施の形態では、少なくとも 1 つの分析装置は、化学的、生物学的又は物理的パラメータのリアルタイム測定に用いることができる。

30

【0157】

一実施の形態では、オペレーティングシステムは、チップのチャンネル内の圧力を操作するために、チップの各入口流体ポートと出口流体ポートとに圧力センサを備える。これにより、流体を管状チャンネルから間質チャンネルに、又はその逆に制御可能に灌流できる。

【0158】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、少なくとも 1 つのバルブシステムは、実験の実行中に、すべてのコンパートメントへの流路の開閉及び変更をすることができ得る。

【0159】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレート上の複数のオーガン・オン・チップの管足場は、連続的な流れを可能にするように互いに接続される。

40

【0160】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレート上の複数のオーガン・オン・チップの管足場は、制御可能な時間だけ互いに接続される。

【0161】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレート上の複数のオーガン・オン・チップは、互いに分離される。

【0162】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、マイクロ流体自動フロー制御機構は、

50

オーガン・オン・チップの管足場における流体の追加及び除去を可能にする。

【0163】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、マイクロ流体自動フロー制御機構は、ヒューマン・オン・チップ・プレート上の複数のオーガン・オン・チップの管足場における流体の追加及び除去を可能にする。

【0164】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、マイクロ流体自動フロー制御機構は、オーガン・オン・チップの管足場を囲む外部区画への流体の追加及び除去を可能にする。

【0165】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ポンプ制御機構は、送り出される流体を廃棄物チャンバに移送できる。

10

【0166】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ポンプ制御機構は、送り出される流体をサンプルチャンバに移送できる。

【0167】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ポンプ制御機構は、送り出される流体を異なるバイオチップに移送できる。

【0168】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ポンプ制御機構は、抽出のために、送り出される流体を移送できる。

20

【0169】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、オペレーティングシステムに埋め込まれて相互接続された電気機械制御ロボットアームは、異なる動作を実行するために少なくとも1つの次元で動作できる。

【0170】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、オペレーティングシステムに埋め込まれて相互接続された電気機械制御ロボットアームは、少なくとも、組み込み顕微鏡、分光器又は監視センサを、ヒューマン・オン・チップの上に配置できる。

【0171】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、オペレーティングシステムに埋め込まれて相互接続された電気機械制御ロボットアームは、サンプルソースチャンバの少なくとも1つの区画からサンプルを採取できる少なくとも1つの組み込みピペットを有することができる。

30

【0172】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、オペレーティングシステムに埋め込まれて相互接続された電気機械制御ロボットアームは、少なくとも1つのタイプの機械作動バルブと係合して作動させることができる少なくとも1つのソケットヘッドを有することができる。

【0173】

オペレーティングシステム流体制御機構 (OPERATING SYSTEM FLUIDIC CONTROL MECHANISM)

40

【0174】

一実施の形態では、図23F、図23G及び図23Hに示すように、流体制御機構は、チューブ内で容積が失われてバイオチップチャンネルに到達する過程でミリリットル単位の流体が失われることなく、バイオチップ細胞培養で使用されるマイクロリットル単位の流体の使用及び操作を許容する。システムにおける各入口及び出口穴のための、バイオチップチャンネル、バルブ機構及び小さな個別媒体チャンバに近接した端部は、このシステムにとって重要な役割を果たす。一実施の形態では、ピストンポンプ機構は、流体を個別媒体チャンバに挿入し、バイオチップに送り出すように機能する。

【0175】

50

図 25、図 26、図 27 及び図 28 は、オペレーティングシステムの流体制御機構のいくつかの設計がバイオチップのチャンネルと機械のチャンネルとの相互作用に基づくことを示す。機械は、バイオチップ内に組み込まれたバルブ、主に入口／出口穴バルブの動きを、バルブの種類に応じた機構で制御する。一実施の形態では、バルブが機械式の場合、バルブは、システム内のマイクロリニアアクチュエータを介して作動されることができる。さらに、バルブが常開／閉型バルブの場合は、システム内に組み込まれたアクチュエータを介して、又は、システム外から作動されるシステム内のアクチュエータインターフェースを介して、機械的又は空気圧的に作動されることができる。

【0176】

図 28 は、バイオチップとオペレーティングシステムのインターフェースを示す。入口／出口穴と別個の区画インターフェースの開閉を越えた流体制御の第 1 レベルは、3つの直列バルブである。第 1 のバルブは、オペレーティングシステムへのバイオチップチャンネルを開閉する開閉バルブである。第 2 のバルブは、廃棄物チャンネル方向変更バルブであり、流れの方向を、第 2 開閉バルブ又は廃棄物マイクロチャンネルに入れ替える。廃棄物マイクロチャンネルは、このバルブがバイオチップ上にある場合はヒューマン・オン・チップ内に組み込まれ、このバルブがどちらかといえばプレート内にある場合はバイオチップと相互作用される層状プレート上に組み込まれる。第 3 のバルブは、第 2 の開閉バルブであり、オペレーティングシステムを使用して、廃棄物バルブとバイオチップチャンネルに接続する第 1 の開閉バルブとを、媒体チャンバプレートから分離する。3つの直列バルブと廃棄物マイクロチャンネルは、システムの外部から空気圧で作動する膜変形バルブの場合のように使用するバルブが高価な場合には、バイオチップ自体に組み込まれることができる。あるいは、主にバルブが高価であるか、ソレノイドマグネットアクチュエータ又はスクイグルモータアクチュエータの場合のようなバルブと同じ場所から作動される場合には、オペレーティングシステムバルブは、バイオチップの上部に組み付けられた別のプレートに組み込まれることができる。

【0177】

チップ穴とのインターフェースに、異なる管及びマイクロ流体チャンネル用の異なるルーティングを形成できるプレートが追加され得る。このチッププレートは、バルブがヒューマン・オン・チップの設計に含まれていない場合に、又は、このルーティングプレートが異なる個別のチップを接続して新しいヒューマン・オン・チップ・アセンブリを作製する場合に、基本となり得る。

【0178】

3つの直列バルブのインターフェースでは、個々の穴の媒体チャンバプレートに相互作用される。オペレーティングシステムチャンバは、3つの直列バルブもバイオチップ内に組み込まれている場合はバイオチップの表面上に組み込まれることもできるが、好ましい状況ではバイオチップの表面又は直列バルブプレート表面と相互作用する別のプレート内に組み込まれることもできる。このプレート内の各個別の媒体チャンバは、好ましくは、単一の入口／出口穴に供給され、数百マイクロリットルの流体に適合し、プレート内に組み込まれたピストンによって上から作動される。

【0179】

媒体チャンバプレートとのインターフェースでは、媒体チャンバごとに個別に作動するピストンを含むピストンプレートがある。ピストンプレートの各ピストンは、2つの従属部品で構成される。ピストンの下部部品は、操作する媒体チャンバと同じサイズ及び形状である底面の断面を有する。さらに、ピストンは、ピストンの上部部品につながる長さ全体にわたるチャンネルを含む。ピストンの上部部品は、その下面に、下部ピストン部品とのインターフェースを含む。このインターフェースは、媒体チャンバで開いている下部ピストン部品のチャンネルを、媒体チャンバからピストンを通して上部バルブプレートに向かって媒体を運ぶチューブインターフェースが配置されているピストンの上部部品の側面に接続するチャンネルに開く。完全なピストンプレートは、ピストン用の穴を含むプレートに下部ピストン部品を下から挿入し、反対側から上部ピストン部品をそれぞれのピストンに挿

入することで組み立てられる。上部ピストン部品の上面は、ピストンアクチュエータプレートに含まれるそれぞれのピストンアクチュエータと相互作用する圧力プラグインターフェース機能を含む。

【0180】

ピストンプレートとのインターフェースには、各ピストン用のアクチュエータを含むピストンアクチュエータプレートがある。アクチュエータはピストンに直接接続すること、システムの外側にあるアクチュエータに到達するコネクタを介して接続することもできる。図27I及び27Jに示すように、ピストンプレートと相互作用するオペレーティングシステムに含まれるアクチュエータは、サイズが小さく、放熱が最小限で、小さく制御可能なステップを動かす方が適しており、その完璧な例はスクイグルモータである。システムでは、ソレノイド磁気アクチュエータ又は小型ステッピングモータ等の他のモータを使用することもできる。オペレーティングシステムの外側にあるアクチュエータについては、インターフェースのエラーが最小限に抑えられる限り、任意のタイプのアクチュエータを使用できる。したがって、システムの外部アクチュエータをシステムに接続するチューブが熱制御シールされ、ガスの圧縮性が考慮されている限り、空気圧又は油圧アクチュエータを使用してシステムの外部からピストンを作動させることができる。

10

【0181】

小さな媒体チャンバに供給するピストンに接続されたチューブは、その上又は横にあるピストンプレートから最小限の距離にある上部の開閉バルブプレートを通過する。開閉バルブプレートは、小さな媒体チャンバからピストンを通して媒体ソースプレートに至る各チューブを接続及び分離するバルブを含む。個々の開閉バルブは、容量又はサイズの小さい任意のバルブ、オンスポット作動ソレノイド磁気作動バルブ、又はその位置から電子的に作動するその他のバルブタイプであってよい。また、システム外部のアクチュエータに到達するチューブを介して空気圧又は油圧で作動する膜又はピストンベースのバルブであってもよい。

20

【0182】

上部バルブプレートから出たチューブは、流体ソースプレートに送られる。流体ソースプレートは、流体挿入のための機構が接続されたプレートである。個々のシリンジは、いくつかの種類の種類の実験に使用できる流体挿入プレートの入口に収まる。また、媒体ソースチャンバプレート機構も媒体ソースプレートに接続されることができる。この媒体ソースチャンバプレートは、オペレーティングシステムの外部にあるが同じソフトウェアで制御できる独自のバルブ及びポンプシステムを有する。メインの外部チャンバは、マイクロバルブのメッシュを備えたバルブプレートに接続され、外部プレートの任意の媒体チャンバからオペレーティングシステムのソースプレートの任意の入口に媒体を開いて混合し、流すことができる。オペレーティングシステム内の流体ソースプレートの反対側からは、圧力解放出口として機能し、また、チューブ又はシリンジをオペレーティングシステムに接続している間にインターフェースから発生する可能性のある気泡をシステムから除去する3方向バルブがシステムに組み込まれることができる。

30

【0183】

システムから排出される液体、細胞、その他の生物学的成分は、送り出され、それぞれのバルブを開閉することで、任意の設計時間間隔で抽出して分注することができる。また、システムから出るチューブは、システムから出るチューブに沿って設置されたフーリエ変換赤外分光法（FTIR）デバイス、O₂及びCO₂感知デバイス、pH感知デバイス等のさまざまな測定技術と相互接続される。

40

【0184】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、システムの内部空間が、特定のテストプロトコルに合わせて調整されることができる特定の環境条件に保たれるようにするマニホールドを含む。さらに、望ましくない温度条件を緩和するために、熱放散装置又は熱発生装置が使用され得る。

【0185】

50

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、図 29 A 及び図 29 B に示すように、分析アッセイを実行するために必要な試薬を、オペレーティングシステム内の 1 つ又は複数のバイオチップの正確な時間とチャンネルで送達及び／又は収集できる流体制御システムを含む。これらのアッセイは、内蔵顕微鏡、分光計及び／又は FTIR、又は、内蔵されているかそうでないかにかかわらず他の適切な分析装置を使用して測定されてよい。

【0186】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、オペレーティングシステム内の任意のバイオチップの任意のチャンネルから液体サンプルを送達及び／又は収集できる流体制御システムを含む。収集又は送達される液体サンプルは、細胞、酵素、薬物、成長因子、栄養素等を含むがこれらに限定されない、必要な化学物質又は生物学的物質を含んでよい。各チャンネルに送達されるサンプルの量は、0.5～25 p l の間とすることができる。

10

【0187】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、オペレーティングシステム内の任意のバイオチップの任意のチャンネルから液体サンプルを送り出すことができる流体制御システムを含む。これらは、上部の入口穴から又は側面から送り出され得る。各バイオチップ内の複数のチャンネルに及び／又はオペレーティングシステム内の異なるバイオチップ全体に送出される流体は、同じでも異なってもよい。1 又は複数のチャンネルに、流体の代わりにガスを送り出すこともできる。液体又はガスは、異なる流量で送り出されてよい。送り出される液体は、化学物質、薬物、ポリマー、生物学的物質、細胞、成長因子、栄養素、又はその他の物質を含み得る。

20

【0188】

一実施の形態では、ヒューマン・オン・チップ・プレートは、オペレーティングシステム内の 1 又は複数のバイオチップの任意のチャンネル又は複数のチャンネル（間質及び／又は管状）に、細胞又はその他の生物学的又は化学物質を含む可能性のある重合物質を送達できる流体制御システムを含む。この制御システムは温度コントローラと結合され、重合物質が目的の管に送達されるまで、重合物質が液体状態になるように温度が維持されるようにする。送達されると、ゲル化を確実にするために温度が上昇する。

【0189】

図 30 A 及び図 30 B は、それぞれ媒体チャンバからバイオチップへ、及びバイオチップから ATR FTIR 等の測定装置へサンプルを送り出すためのフロー図を示す。

30

【0190】

混合チャンバ（MIXING CHAMBERS）

【0191】

図 32 A、図 32 B、図 32 C 及び図 32 D は、本開示の一例による、混合チャンバ及びその部品のいくつかの概略図を示す。一実施の形態では、細胞又は生物学的或いは化学的成分からなる流体（ここでは媒体と呼ぶ）は、最初にユーザによって手動で混合チャンバに挿入され、そこでガスが泡立てられ、加熱要素が流体を加熱する。次に、システムは、媒体を 1 又は複数のバイオチップ、廃棄物チャンバ、又は、オペレーティングシステムのその他の要素に自動的に分配する。O₂、CO₂ 及び温度センサは、ユーザが設定したレベルで物理的パラメータを維持するために使用される。

40

【0192】

一実施の形態では、ポンプ機構は、圧力駆動であり、圧力制御システムから多重化された空気チューブを介して空気圧で作動する。

【0193】

別の実施の形態では、ポンプシステム機構は、シリンジポンプによって駆動され、流体はシリンジを介してシステムを通じて押し出される。

【0194】

別の実施の形態では、ポンプ機構は、蠕動ポンプ駆動であり、容器内の流体が吸引され

50

てシステムに送り込まれる。

【0195】

図33は、本開示の一例における混合チャンバの実施の形態のいくつかのフロー図の実例を示す。一実施の形態では、媒体は混合チャンバに入った後、流体制御オペレーティングシステムに送り込まれ、流体は混合チャンバ内にある間に、圧力センサ、気泡フィルタ及び混合チャンバの容器の1つから流体を流体オペレーティングシステムのチューブに取り込む1対12方向バルブを通過する。

【0196】

CO₂、O₂及び温度の感知機構及び制御 (SENSING MECHANISM AND CONTROL FOR THE CO₂, O₂ AND TEMPERATURE)

10

【0197】

図34Aは、本開示の一例における、すべての容器がO₂、CO₂及びN₂ボトル、並びにO₂及びCO₂センサにアクセスできる混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。媒体が混合チャンバの容器内にある間、ガスが泡立てられ、加熱要素が流体を加熱する。O₂、CO₂及び温度センサは、ユーザが設定したレベルで物理的パラメータを維持するために使用される。

【0198】

一実施の形態では、O₂、CO₂及び温度制御システムは、図34Bに示すように、混合チャンバだけでなく、チップエントリ内の細胞及び媒体のレベルでも適用及び測定される。これにより、細胞の代謝活動に関する洞察が得られ、それらの物理的パラメータ

20

【0199】

一実施の形態では、O₂及びCO₂は、閉ループ制御システムで混合チャンバの容器に直接送り込まれ、光学センサ又は生化学センサが流体内の拡散したO₂とCO₂の比率を測定する。

【0200】

一実施の形態では、温度は加熱要素によって誘導され、熱センサを使用して測定され、温度は図35A及び図35Bに示すようにフィードバック制御システムによって制御される。

【0201】

30

溶液挿入 (SOLUTION INSERTION)

【0202】

一実施の形態では、図28Bに示すように、媒体チャンバを充填するために、システムのユーザは、媒体チャンバが充填されるまで2つの手順を繰り返し実行する。最初の手順では、媒体チャンバの下バルブを閉じてバイオチップ又は廃棄物チャネルへの流れを遮断し、媒体ソースプレートの前の媒体チャンバの上バルブを開いて、ソースプレートから注入を導入する。バルブを開いた後、ピストンを引き上げ、ソースプレートから媒体チャンバに向かって流体を送り込む。媒体チャンバの容積は小さい (数百マイクロリットル) ため、ソースプレートから媒体チャンバに到達するチューブの容積は大きく、したがって、媒体が配管内の媒体チャンバに到達する前に、ピストンは最上部の位置に到達する。ピストンが最上部の位置に到達したら、媒体チャンバの下バルブと廃棄物チャネルバルブを開き、バイオチップチャネルに向かうバルブと媒体ソースプレートの前の上部バルブを閉じる。それぞれのバルブを開閉した後、ピストンを押し下げて、媒体チャンバから余分な空気を除去する。ピストンが最も下の位置に達したら、媒体が配管を満たし、媒体チャンバに到達して満たすまで、手順1と手順2を繰り返す。一実施の形態では、溶液は細胞培養媒体であってもよい。

40

【0203】

溶液交換 (SOLUTION REPLACEMENT)

【0204】

図28Cに示すように、媒体チャンバを空にするには、システムのユーザは、媒体チャ

50

ンバが空になるまで2つの手順を繰り返し実行する。最初の手順では、媒体チャンバの下のバルブを閉じて、バイオチップ又は廃棄物チャンネルへの流れを遮断し、媒体ソースプレートの前の媒体チャンバの上のバルブを開いて、流体をソースプレートに押し込む。バルブを開いた後、ピストンを押し下げて、流体を媒体チャンバからソースプレートに向かって送り出す。媒体チャンバの容量は小さい（数百マイクロリットル）ため、ソースプレートから媒体チャンバに達するチューブの容量は大きくなり、そのため、媒体が配管内のソースプレートに達する前に、ピストンは最下位置に到達する。ピストンが最下位置に到達したら、媒体チャンバの下のバルブと廃棄物チャンネルバルブを開き、バイオチップチャンネルに向かうバルブと媒体ソースプレートの前の上部バルブを閉じる。それぞれのバルブを開閉した後、ピストンを引き上げて、媒体チャンバに追加の空気を充填する。ピストンが最上部の位置に到達したら、媒体が配管を空にしてソースプレートに到達するまで、手順1と手順2を繰り返す。一実施の形態では、溶液は細胞培養媒体であってもよい。

10

【0205】

細胞挿入 (CELL INSERTION)

【0206】

図28Dで説明したバイオチップチャンネルに細胞を播種するには、ユーザはまず、図28Bで説明したものと同一方法で、細胞を含む媒体を媒体チャンバに挿入し、媒体チャンバを充填する。次に、ユーザは、廃棄物バルブの両側にある媒体チャンバの下のバルブを開いてバイオチップへの流れにアクセスできるようにし、廃棄物チャンネルのバルブを閉じて廃棄物チャンネルへの流れを遮断する。次に、ユーザは、媒体ソースプレートの前の媒体チャンバの上のバルブを閉じて、ソースプレートとの間の流れを遮断する。バルブを開いた後、ユーザは、出口廃棄物バルブを開いて余分な空気又は媒体をシステムの外に押し出して、それらを細胞が充填された媒体と置き換え、次にピストンを押し下げて、媒体チャンバからバイオチップチャンネルに向かって流体を送り出す。ユーザは、必要に応じて、出口から異なるバイオチップ間のチャンネルを開いて、同じ細胞を異なるバイオチップに播種し、開いた出口廃棄物チャンネルが、細胞が到達する必要がある最後のバイオチップになるようにすることができる。細胞が目的の位置に到達したら、すべてのバルブを閉じて送出口を停止し、細胞が付着するまで待つ。細胞が管の底面に沈殿して付着したら、オペレーティングシステム全体を反転し、同じバルブを開いて同じ手順を実行し、細胞をバイオチップ管に送り込み、細胞が管の上面に付着するまで待つ。細胞が管の上面に沈殿して付着したら、オペレーティングシステム全体を最初の形状に反転し、実験を続ける。

20

30

【0207】

一実施の形態では、細胞は、サイドチャンネルを含むがこれに限定されない利用可能な任意のチャンネルによってバイオチップに挿入され得る。細胞は、適切な液体又は固化する適切なポリマーに懸濁されて挿入され得る。

【0208】

一実施の形態では、皮膚組織を複数のバイオチップに培養して、ヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムが、皮膚の健康及び生理機能の評価に関連するがこれに限定されないプロトコルを実行できるようにする。

【0209】

一実施の形態では、細胞、媒体又はその他の物質は、バイオチップの任意のチャンネル内又はオペレーティングシステム内の任意のバイオチップ内の特定の位置に挿入されてよい。細胞は、特定の位置で細胞の剥離を引き起こす適切な酵素又はその他の試薬を送達することによっても抽出することができるが、これに限定されるわけではない。細胞が剥離されると、流体制御システムが懸濁された細胞を収集する。

40

【0210】

媒体抽出 (MEDIA SAMPLING)

【0211】

一実施の形態では、図28Eで説明したバイオチップチャンネルから媒体サンプルを収集するために、システムのユーザは、媒体チャンバが意図したサンプル量で満たされるまで

50

、2つの手順を繰り返し実行する。最初の手順では、入口流体チャンネルと出口流体チャンネルの両方について、廃棄物バルブの両側にある媒体チャンバの下バルブを開いてバイオチップからの及びバイオチップへの流れにアクセスできるようにし、廃棄物チャンネルのバルブを閉じて廃棄物チャンネルへの流れを遮断する。次に、媒体ソースプレートの前の媒体チャンバの上バルブを閉じて、ソースプレートからの及びソースプレートへの流れを遮断する。意図したバルブを開閉した後、入口流体を制御するピストンを押し下げ、同じ速度と量で出口ピストンを制御するピストンを引き上げて、出口媒体チャンバに意図したサンプル量を収集する。媒体チャンバに意図したサンプルを収集した後、出口媒体チャンバを空にして、収集したサンプルをシステムの上部に転送する手順2を開始する。空にするプロセスは、図28Cで前述したとおりである。

10

【0212】

一実施の形態では、オペレーティングシステム内の任意のバイオチップチャンネルから媒体サンプルを収集する。場合によっては、媒体又はその他の液体物質はサイドチャンネルから収集される。

【0213】

細胞抽出 (CELL SAMPLING)

【0214】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、同じ細胞又は組織の種類は、共通の管を備えた異なるチップ間で増殖され得る。したがって、各バイオチップは同じ臓器のサブサンプルを表す。その後、各個別のバイオチップは、異なる時点で循環システムから独立して除去され、下流の分析のためにシステムから取り出される。これにより、異なる時点での抽出が可能になる。

20

【0215】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、同じ細胞又は組織の種類は、共通の管を備えた異なるバイオチップ間で増殖され得る。薬剤投与時には、バイオチップを互いに分離することができる。その後、各個別のバイオチップは、下流の分析のために個別に抽出又は除去され得る。

【0216】

図28Fで説明したバイオチップチャンネルから細胞サンプルを収集するには、媒体チャンバが意図したサンプル量で満たされるまで4つの手順を実行する。最初の手順では、バイオチップは管に沿って接続されて1つの連続した組織サンプルになっているため、異なる時間経過で採取された各バイオチップは同じ組織のサンプルである。したがって、最初の手順ではこのインターフェースが必要である。2番目の手順では、異なるバイオチップエンティティ間のバルブを閉じて、各バイオチップ管を特定の時点で収集されるサンプルにする。この段階では、前述のように、目的のバルブとポンプを遮断して、細胞サンプルを採取するバイオチップの入口の媒体チャンバ内の媒体をトリプシン (trypsin) に置き換える。3番目の手順では、前述のように、目的の媒体チャンネルにトリプシンを送り込み、媒体サンプルを収集する方法と同じ方法で、細胞のサンプルを出口媒体チャンバに収集する。手順4では、目的のサンプルを媒体チャンバに収集した後、出口媒体チャンバを空にして、収集したサンプルをシステムの上部に移動する。空にするプロセスは、図28C

30

40

【0217】

一実施の形態では、細胞、媒体又はその他の物質は、バイオチップの任意のチャンネル内の特定の場所、又は、オペレーティングシステム内の任意のバイオチップから抽出され得る。細胞は、特定の場所で細胞剥離を引き起こす適切な酵素又はその他の試薬を送達することによっても抽出され得るが、これに限定されるわけではない。細胞が剥離されると、流体制御システムは懸濁した細胞を収集する。抽出は、バイオチップの入口及び出口の穴から行うことができる。場合によっては、細胞の抽出はオペレーティングシステムのサイドチャンネルから行うことができる。

【0218】

50

複数の試薬の順次挿入 (INSERTING MULTIPLE REAGENTS SEQUENTIALLY)

【0219】

オペレーティングシステムの一実施形態では、試薬は順次追加されることができる。媒体チャンバは前述のように第1の試薬で充填され、これはバイオチップの間質チャンバに挿入される。次に、前述のように媒体チャンバを空にし、別の試薬を充填し、これを間質チャンバに挿入する。これは必要な回数繰り返され得る。間質チャンバに追加される異なる試薬の時間間隔は、制御可能かつプログラム可能である。試薬は、直ちに、又は、設定された時間間隔の後に次々に追加され得る。

【0220】

一実施の形態では、試薬を順次挿入することは、複数の化学物質を投与する場合だけでなく、チップ免疫組織化学及び細胞健康アッセイを含むがこれらに限定されないアッセイを実行する場合にも不可欠である。

【0221】

管状組織の管構造及び閥門機能 (TUBULAR ARCHITECTURE AND BARRIER FUNCTIONS OF DUCTAL TISSUES)

【0222】

図39Eは、薬物スクリーニング及び浸透研究のための血液脳閥門 (blood-brain barrier) モデルとして使用されるシステムの実施の形態を示す。ここでは、管には、周皮細胞、アストロサイト及びニューロンで構成される組織によって相互作用された脳微小血管内皮中枢神経系細胞 (brain microvascular endothelial central nervous system cells) が投入される。これは、神経組織に対する薬物透過性試験及び／又は毒性及び有効性分析を実行するために使用される。

【0223】

共通の管／血管で接続された異なるチップでの複数の組織の培養 (CULTURING OF MULTIPLE TISSUE IN DIFFERENT CHIPS CONNECTED BY A COMMON DUCT / VESSEL)

【0224】

図39Bは、共通の管／血管に接続された我々のチップ内の複数の培養組織の実施の形態の斜視図を示す。オペレーティングシステムの一実施の形態では、微生物叢－腸－脳軸 (microbiota-gut-brain axis) の研究に使用され得る。ここでは、1つのバイオチップの間質チャンバは、腸粘液と患者由来の微生物叢が重なった腸上皮細胞を含む。間質チャンバ内の媒体は低酸素であり。さまざまなバイオチップを接続する管には、血管内皮細胞が播種され、そこを流れる媒体は完全に酸素化される。もう1つのバイオチップは、ハイドロゲルマトリックスに埋め込まれた培養ニューロン、アストロサイト及びミクログリア (microglia) を含む。さまざまな微生物叢が脳バイオチップに与える影響は、顕微鏡検査又は神経細胞の抽出、及び、システム外タンパク質及び遺伝子発現アッセイの実行によって評価され得る。

【0225】

図39Bは、共通の管／血管に接続された我々のチップ内の複数の培養組織の実施の形態の斜視図である。システムの実施の形態では、各バイオチップが異なる組織及び臓器系を含むが、これらは共通の管、又は、血管系及び／又はリンパ系を模倣する管によって並列及び／又は直列に接続されるように構成され得る。いくつかのバイオチップは、他のバイオチップの1つ以上と相互接続され得る複数の管を有し得る。これらを合わせると、これはヒューマン・オン・チップとなり、薬物のオフターゲット及び／又は全身効果、及び、異なる解剖学的障壁を通過する薬物の透過性を検査するのに有用である。また、薬物の生体内半減期をより正確に示すこともできる。

【0226】

一実施の形態では、システムは、薬物スクリーニングにおいて肝臓毒性と腎臓毒性を同時に評価するように構成され得る。腎臓と肝臓はどちらも異物除去と代謝を担っているため、これら2つの組織の存在下で薬剤の有効性を評価することが不可欠である。この実施

10

20

30

40

50

の形態では、本明細書の他の箇所で説明したように、1以上のバイオチップは、腎上皮細胞と、別の（又は複数の）バイオチップ肝細胞とを含む。2つの組織は、内皮細胞で裏打ちされた管で接続される。薬剤は管内で溶解し、分光アッセイを使用して2つのバイオチップで細胞毒性、増殖及びアポトーシスのアッセイが行われ得る。システムは、また、試験された薬剤の標的臓器である1以上の組織を別々のバイオチップに含めるように構成され得る。

【0227】

図39Aは、我々の2管チップの組織の管状構造の実施の形態の断面図を示す。一実施の形態では、システムは、少なくとも2つの異なる組織を直接接触させて（1つは第2の組織に囲まれた管内）、又は、1又は複数の管（血管又はリンパ管又はその両方）を介して接触させて、成長させる。これは、組織間相互作用の研究を可能にする。

10

【0228】

システムの一実施の形態では、バイオチップ・プレートは、それぞれ特定の組織を有する異なる独立したバイオチップを含むことができる。プレートは、また、1又は複数の管によって他のチップと相互接続されたヒューマン・オン・チップを形成する別のバイオチップセットを同時に含むことができる。

【0229】

液体空気相互作用肺オンチップ（LIQUID-AIR-INTERFACE LUNG-ON-A-CHIP）

【0230】

図39Cに示すように、一実施の形態では、システムは、肺の生理機能、疾患及び薬剤候補の効果を研究するために肺のガス交換試験用のモデルに使用され得る。ヒト上皮細胞および肺内皮細胞は、1又は2つの管を含む外部区画内の間質ゲル内で培養される。1つの管は、管足場の内壁に付着して増殖したヒト小気道上皮細胞を有する。空気は管腔を通して送り込まれる。2番目の管が存在する場合、毛細血管を再現するために、2番目の管は、血管細胞、上皮細胞及び周皮細胞を含み得る。この管には、5〜0.03代の赤血球が一定量流れ、30mmHgの一定圧力がある。同様に、一実施の形態では、空気は、チップの間質チャネルを通して送り込まれ、細胞は、チップ内に存在する1又は複数の管内で増殖されることができる。

20

【0231】

免疫システムモデル（IMMUNE SYSTEM MODEL）

30

【0232】

図39Dに示すように、一実施の形態では、システムは、T細胞、ナチュラルキラー細胞及び／又はB細胞等、ただしこれらに限定されない循環免疫システムの要素をシステム内の個別のチップ又は複数のチップに追加できるようにする。これにより、組織（又は腫瘍）－免疫システムの相互作用研究並びに免疫療法の有効性研究が可能になる。

【0233】

一実施の形態では、システムは、CAR-T細胞等、ただしこれらに限定されない設計された免疫要素をシステム内の個別のチップ又は複数のチップに追加できるようにする。これにより、システムを免疫療法の有効性及び毒性の評価に使用できる。

【0234】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、免疫システムのモデリングがある。これには、システム内の1以上のチップで模倣される以下の臓器の1以上が含まれる：脾臓、骨髄及び／又はリンパ節。これらは、独立した臓器として使用することも、他の臓器に接続して免疫系と他の成分との相互作用を研究することもできる。

40

【0235】

精密医療及び個別化医療の薬物予後のための生検培養（BIOPSY CULTURE FOR PRECISION & PERSONALIZED MEDICINE DRUG PROGNOSIS）

【0236】

一実施の形態では、システムは精密医療に使用され得、患者の生検又は一次細胞を3D空間で培養して生理学的／疾患構造を再現できる。次に、本明細書で開示されているプロ

50

セス及び方法に従って薬剤をシステムに投与し、特定の毒性及び有効性試験を実行して、薬剤又は薬剤の組み合わせの有効性を定量化できる。

【0237】

一実施の形態では、異なる患者の一次細胞は、互いに独立した異なるバイオチップ上で増殖され得る。

【0238】

一実施の形態では、同じ患者の異なる細胞を含むバイオチップは、ヒト・オン・プレートを形成するように互いに接続され得る。

【0239】

顕微鏡測定インターフェース (MICROSCOPY MEASUREMENT INTERFACE)

10

【0240】

オペレーティングシステムの別の実施の形態では、システムは、細胞、細胞成分及び／又は組織形態（これらに限定されない）の視覚化のためのリアルタイムの生細胞イメージング及びエンドポイントイメージングを実行できる。これらは、とりわけ、細胞の増殖、移動及び／又は死の評価に役立つ可能性がある。次に、統合されたシステムソフトウェアは、画像を分析して定量データを提供する。

【0241】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、時間経過で蛍光顕微鏡及び明視野顕微鏡を使用して組織培養イメージングを実行する。オペレーティングシステムの追加の実施の形態では、システムは、免疫組織化学及び／又は免疫蛍光染色、それに続く蛍光顕微鏡及び／又は明視野顕微鏡を使用した自動イメージング、その後の高スループット画像分析を実行するためのすべての手順を決定して完了することができる。

20

【0242】

オペレーティングシステムの別の実施の形態では、オペレーティングシステムは、薬物及び医薬品成分の試験及びスクリーニングに使用されることができる。

【0243】

分光測定インターフェース (SPECTROSCOPY MEASUREMENT INTERFACE)

【0244】

オペレーティングシステムの一実施の形態では、組織の生理学的状態を評価するために、高スループットの吸光度及び比色分析アッセイが実行され得る。測定できる特定のパラメータの全てではなく一部には、細胞の健康、生存率、酵素機能又はシトクロム活性が含まれる。オペレーティングシステムの別の実施の形態では、高スループットの蛍光分析アッセイを使用して、細胞の代謝、生存率、健康、細胞死、ADME毒性又はその他のパラメータを評価できる。オペレーティングシステムの別の実施の形態では、高スループットの発光アッセイを実行して、細胞の健康、代謝、生存率、細胞増殖、ADME毒性、ルシフェラーゼ活性、炎症、酸化ストレス又はアポトーシス、及び／又はこの技術を使用するその他のアッセイを評価できる。

30

【0245】

オペレーティングシステムの別の実施の形態では、蛍光、比色、吸光度及び発光分光法の組み合わせにより、細胞機能及びプロセスを評価する単一又は多重アッセイが可能になり、これには、細胞の健康の基本指標（細胞増殖、細胞生存率及び細胞毒性、アポトーシス又は壊死等の細胞死の特定のメカニズム）及び／又は細胞プロセス（例えば、代謝、炎症、シトクロム p 450 活性、酸化ストレス又はオートファジー等）が含まれるが、これらに限定されない。簡単に言えば、これらのアッセイでは、バイオチップに試薬が追加され、それが対象の細胞成分と相互作用して発光、蛍光を発するか、又は、システム内分光光度計によって記録される媒体の濁度を変化させる。

40

【0246】

フーリエ変換赤外分光測定インターフェース (FOURIER TRANSFORM INFRARED SPECTROSCOPY MEASUREMENT INTERFACE)

【0247】

50

オペレーティングシステムの一実施の形態では、ATR-FTIRは、複数の時点でソフトウェア制御シーケンスで動作するバルブとチューブの組を介してバイオチップから微量の媒体サンプルを送達することにより、細胞の発現と機能性の測定技術として使用される。

【0248】

オペレーティングシステムの別の実施の形態では、ATR-FTIRは、導入された薬剤の効能又は毒性を調査するテストを実行する。これには、要素フットプリント、アミドI、アミドII及び分子構造が含まれるが、これらに限定されない。

【0249】

オペレーティングシステムの別の実施の形態では、少なくとも2.3マイクロメートルの厚さの少なくとも1つのサンプルを検出できるATR-FTIR、ATR-FTIRシステムは、特定の反射率を有する少なくとも1つのATR結晶を含む。ATR結晶は、1.38から4.2の範囲の反射率を有し得る。追加の実施の形態では、現在開示されているシステムは、事前に作製されたFTIRデータベースを参照してマッピングモードを実装することにより、サンプルアパーチャ信号ノイズ低減又は／及びソフトウェアベースの信号ノイズ低減を利用できる。

【0250】

オペレーティングシステムの別の実施の形態では、自動ATRカバーは、サンプルが所定の位置に適切に配置されているかどうかを検出するためのセンサを備える。ATR結晶洗浄システムは、ソフトウェアによって制御されるバルブ、チューブ及び緩衝液で構成される。洗浄が完了したら、反射率をチェックし、実際の屈折率と相互参照することによって試験が実行される。反射率が実際の反射率と等しい場合、これはATR結晶がクリーンであることを意味する。そうでない場合は、オペレーティングシステムによって別の洗浄サイクルが実行される。

【0251】

ATR-FTIRは、薬物の取り込み、代謝及び細胞発現に関する定量的データを提供することにより、薬物に対する細胞反応を測定する。ATR-FTIRからの選択データセットはオペレーティングシステムに格納され、その後、他の測定技術と相互参照されて、得られた結果をさらに検証する。

【0252】

本明細書に記載された例示的な実施の形態に対するさまざまな変更及び修正は、当業者には明らかであることを理解されたい。このような変更及び修正は、本発明の主題の精神及び範囲から逸脱することなく、またその意図された利点を減少させることなく行うことができる。したがって、このような変更及び修正は、添付の請求項の範囲に含まれる。また、従属請求項の特徴は、各独立請求項のシステム、方法及び装置に具体化され得ることを理解されたい。

【0253】

本明細書に記載された開示の多くの修正及び他の実施の形態は、前述の説明及び関連する図面の教示の恩恵を受ければ、本開示が関係する技術分野の当業者には思い浮かぶであろう。したがって、本開示は開示された特定の実施の形態に限定されず、修正及び他の実施の形態は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されていると理解される。本明細書では特定の用語が使用されているが、それらは一般的かつ説明的な意味でのみ使用されており、限定を目的としたものではない。

10

20

30

40

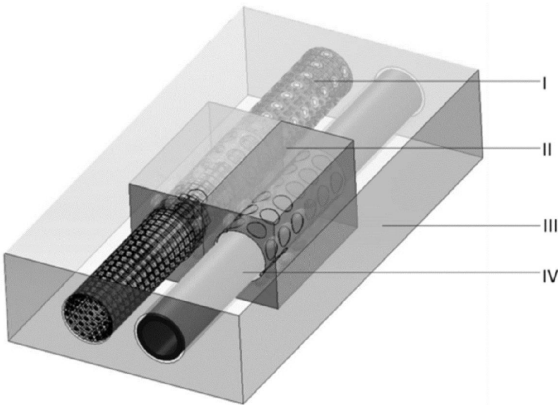
50

【図面】

【図 1】

多管チップ設計:

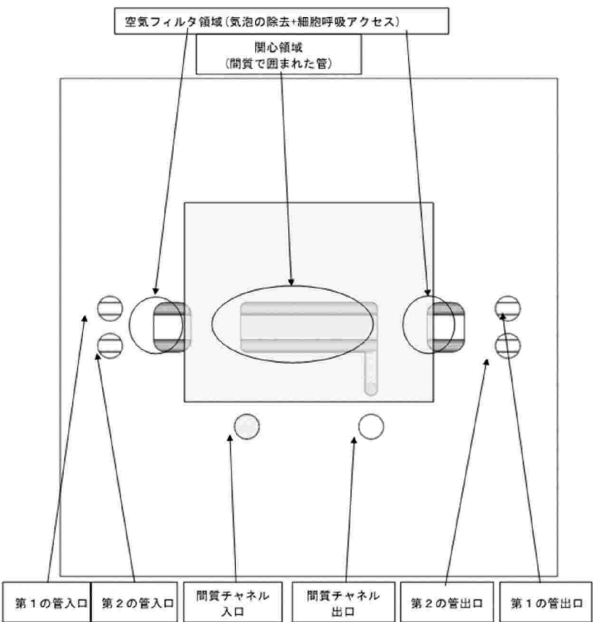
[1] 図1は、本開示の一例による、一つの間質に囲まれた2つの管の概略図を示す。



【図 2 B】

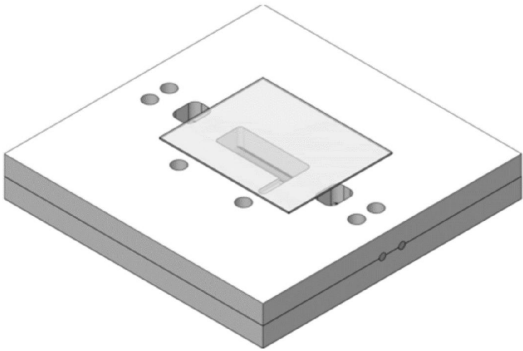
[1] 図2Bは、本開示の一例による、2管1間質バイオチップの一実施の形態の概略上面図を示す。

**方法 8: 2管1間質チップ、接着後に伸張及び垂直張力をかけて180°湾曲させる
チップ組み立てプロセス、膜が管に垂直な水平方向に伸張**



【図 2 A】

[1] 図2Aは、本開示の一例による、2管1間質バイオチップの一実施の形態の概略図を示す。



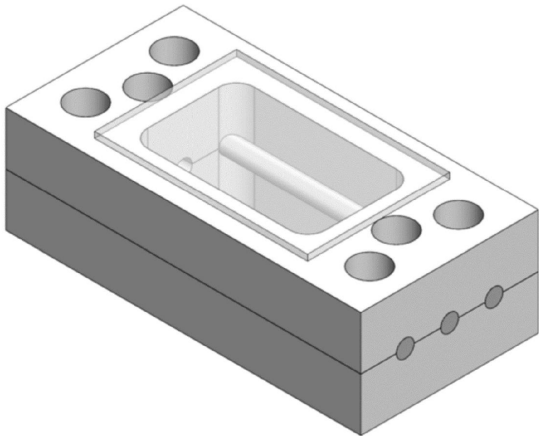
【図 2 C】

[0073] 図2Cは、本開示の一例による、2管1間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

	手順1	手順2	手順3	プロセスの結果
プロセス1 (下部 筐体 膜及び ロッド 組み付け)				
プロセス2 (ピン 組み付け、 上部筐体 組み付け、 及び、化学 及び熱圧着 プロセス)				
プロセス3 (ロッド及び ピン除去 プロセス)				
プロセス4 (管を 塞ぐ、 及び、 ガラス 組み付け)				

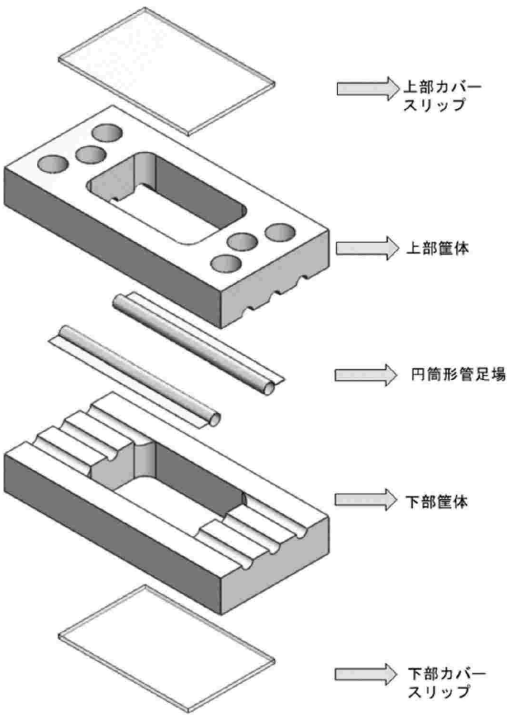
【図 3 A】

[1] 図 3 Aは、本開示の一例による、3つの平行チャネルを有する2管1間質チップの別の実施の形態の概略図を示す。



【図 3 B】

[1] 図 3 Bは、本開示の一例による、3つの平行チャネルを有する2管1間質チップの分解図を示す。



10

20

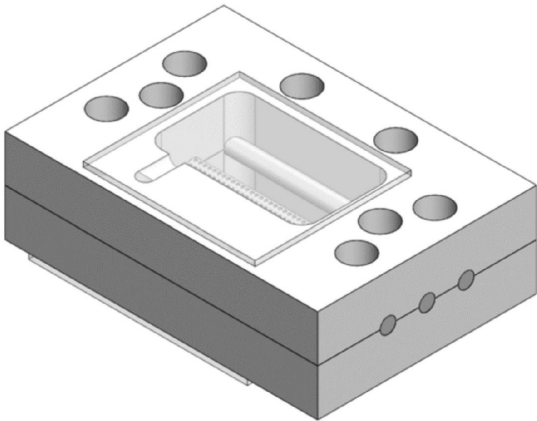
【図 3 C】

[1] 図 3 Cは、本開示の一例による、3つの平行チャネルを有する2管1間質チップの一実施の形態の製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

	手順1	手順2	手順3	プロセスの結果
プロセス1 (下部管体膜及びロッド組み付け)				
プロセス2 (ロッド組み付け、上部管体組み付け及び化学及び熱圧着組み付けプロセス)				
プロセス3 (管を塞ぐ及びガラス組み付け)				

【図 4 A】

[1] 図 4 Aは、本開示の一例による、間質調達チャネルを有する3つの平行チャネルを有する2管1間質チップの別の実施の形態の概略図を示す。



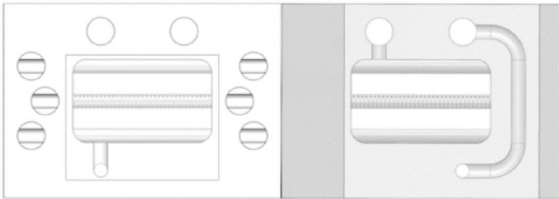
30

40

50

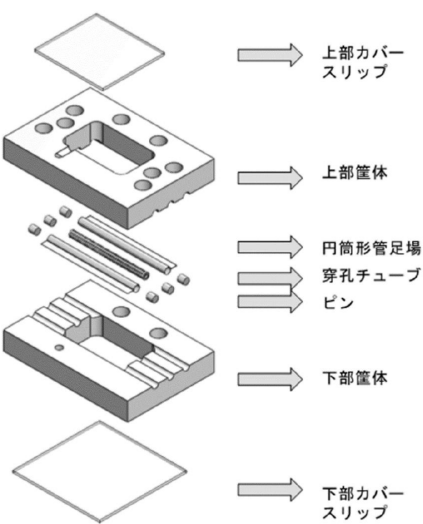
【図 4 B】

[1] 図 4 Bは、本開示の一例による、間質調達チャネルを有する 3 つの平行チャネルを有する 2 管 1 間質チップの詳細な概略上面及び底面図を示す。



【図 4 C】

[1] 図 4 Cは、本開示の一例による、間質調達チャネルを有する 3 つの平行チャネルを有する 2 管 1 間質チップの実施の形態の分解図を示す。



10

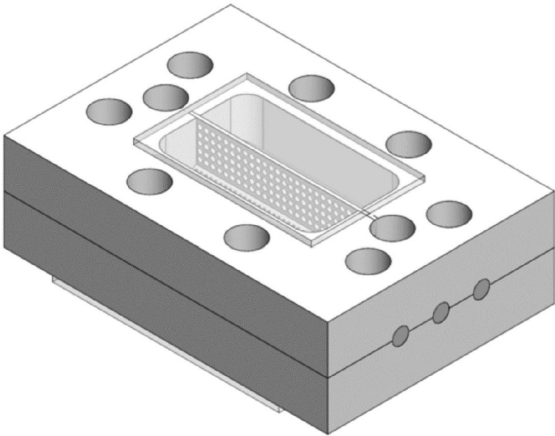
【図 4 D】

[1] 図 4 Dは、本開示の一例による、間質調達チャネルを有する 3 つの平行チャネルを有する 2 管 1 間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

	手順 1	手順 2	手順 3	プロセスの結果
プロセス 1 (下部 筐体 膜及び ロッド 組み付け)				
プロセス 2 (ロッド 組み付け、 上部 筐体 組み付け 及び 化学及び 熱伝導 組み付け プロセス)				
プロセス 3 (管 p 蒸気及び ガラス 組み付け)				

【図 5 A】

図 5 Aは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する 2 管 1 間質チップの概略図を示す。



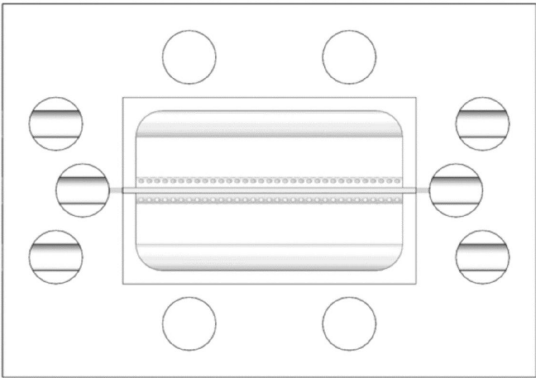
30

40

50

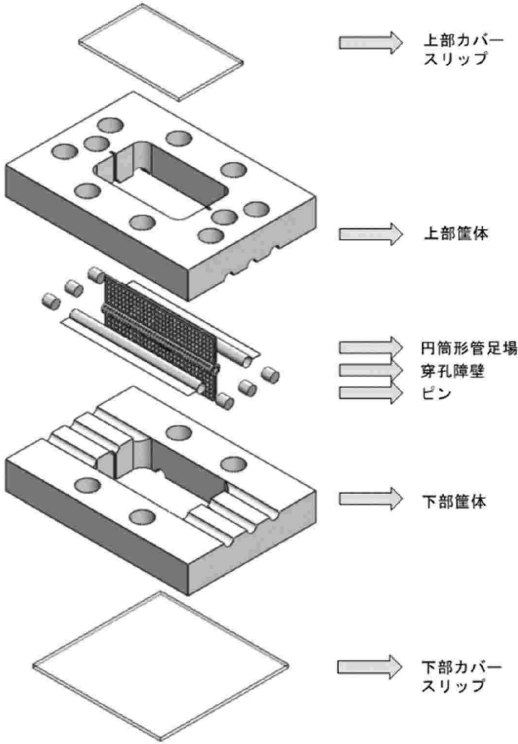
【図 5 B】

[1] 図 5 Bは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの別の実施の形態の概略上面図を示す。



【図 5 C】

[1] 図 5 Cは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの分解図を示す。



10

20

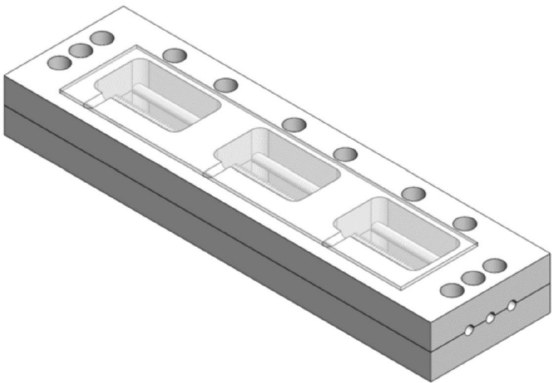
【図 5 D】

[1] 図 5 Dは、本開示の一例による、異なる間質入口を有する2管1間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

	手順1	手順2	手順3	プロセスの結果
プロセス1 (下部筐体 度及び ロッド 組み付け)				
プロセス2 (ロッド 組み付け、 上部 筐体 組み付け 及び 化学及び 熱圧着 組み付け プロセス)				
プロセス3 (管 塞ぎ及び ガラス 組み付け)				

【図 6 A】

[1] 図 6 Aは、本開示の一例による、管ごとに複数の間質を有する2管1間質チップの概略図を示す。



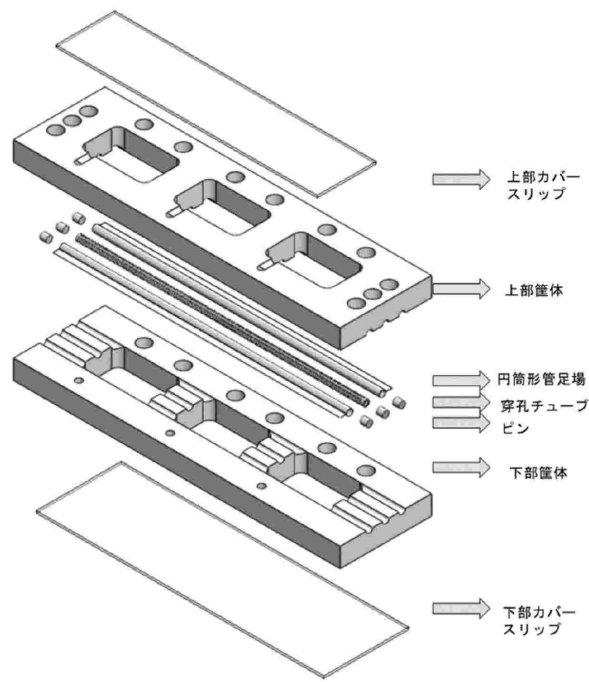
30

40

50

【図 6 B】

[1] 図 6 Bは、本開示の一例による、管ごとに複数の間質を有する2管1間質チップの分解図を示す。



【図 6 C】

[1] 図 6 Cは、本開示の一例による、管ごとに複数の間質を有する2管1間質チップの製造及び組み立てプロセスの概略図を示す。

	手順 1	手順 2	手順 3	プロセスの結果
プロセス 1 (下部 筐体 膜及び ロッド 組み付け)				
プロセス 2 (ロッド 組み付け、 上部 筐体 組み付け 及び 化学及び 熱圧着 組み付け プロセス)				
プロセス 3 (管 塞ぎ及び ガラス 組み付け)				

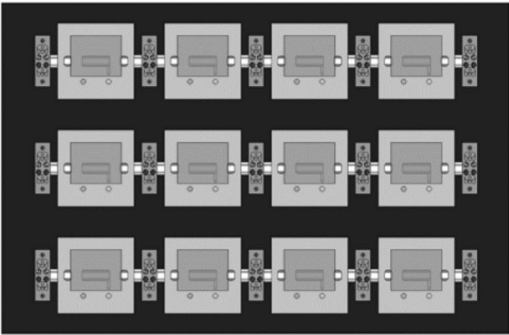
10

20

【図 7 A】

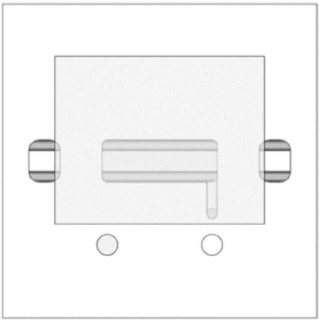
ヒューマン・オン・チップ相互接続プレート:

[1] 図 7 Aは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・バイオチップ・プレートの実施の形態の概略図を示す。



【図 7 B】

[1] 図 7 Bは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの個々のバイオチップ要素の概略図を示す。



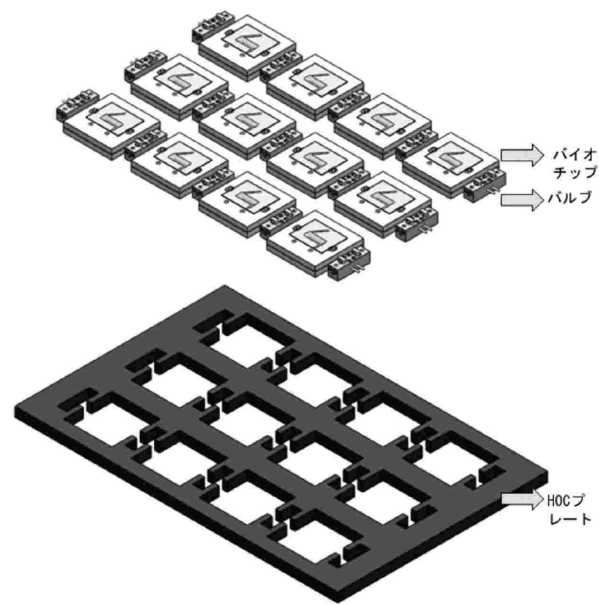
30

40

50

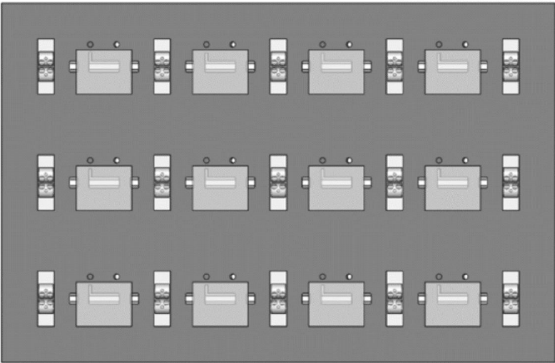
【図 7 C】

[1] 図 7 Cは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・プレートの分解図を示す。



【図 8 A】

[1] 図 8 Aは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が円筒形回転機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態の概略図を示す。

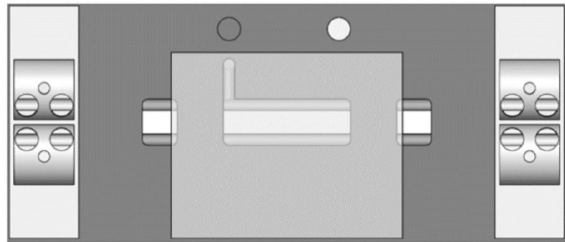


10

20

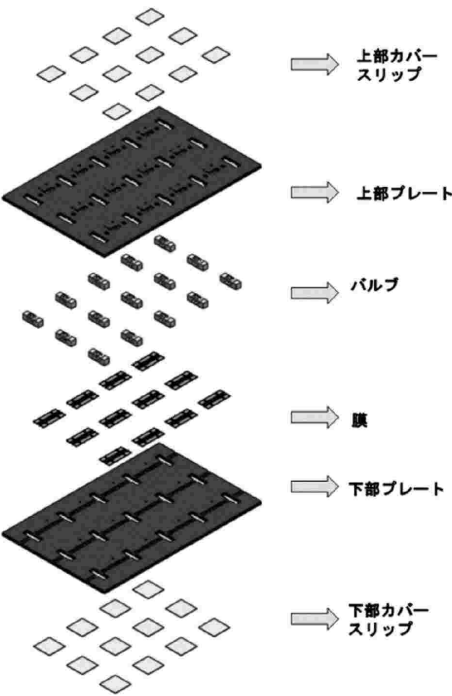
【図 8 B】

[1] 図 8 Bは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が円筒形回転機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態のエンティティの概略図を示す。



【図 8 C】

[1] 図 8 Cは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が円筒形回転機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態の分解図を示す。



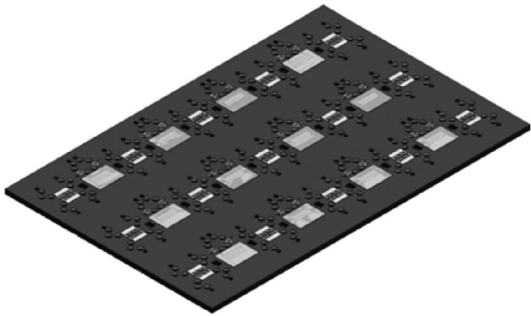
30

40

50

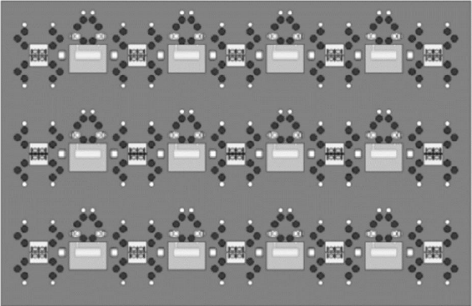
【図 9 A】

図 9 Aは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの一実施の形態の概略図（等角図）を示す。



【図 9 B】

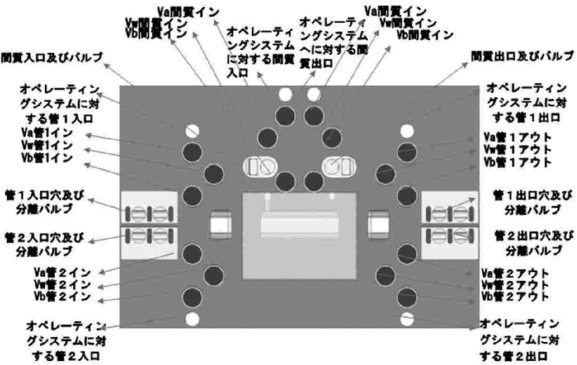
[1] 図 9 Bは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の概略図（上面図）を示す。



10

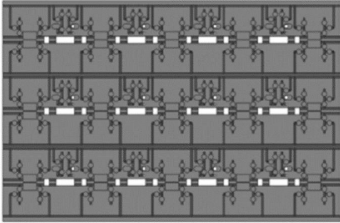
【図 9 C】

図 9 Cは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の概略図（上面図）を示す。



【図 9 D】

[1] 図 9 Dは、本開示の一例による、個々のチップエンティティが筐体内に1つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構が空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の下部筐体特徴の一実施の形態の概略図（上面図）を示す。



20

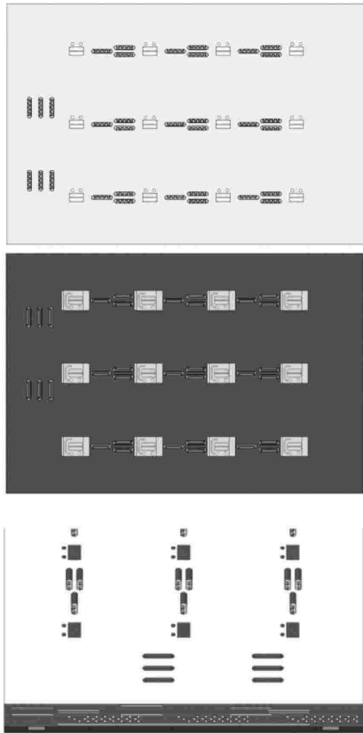
30

40

50

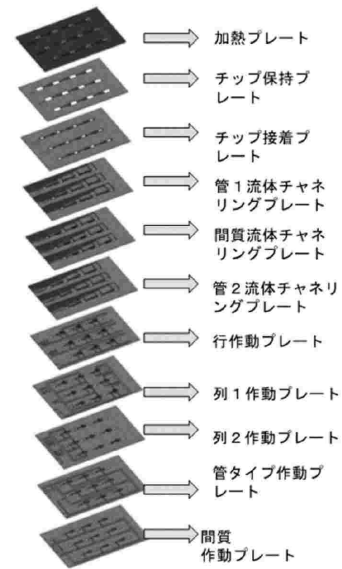
【図 10 A】

[1] 図 10 A は、本開示の一例による、HOCプレートからOOCを取り外し可能であり、流体が側面からアクセスされるHOCプレートの一実施の形態の上面図の一実施の形態の概略図を示す。



【図 10 B】

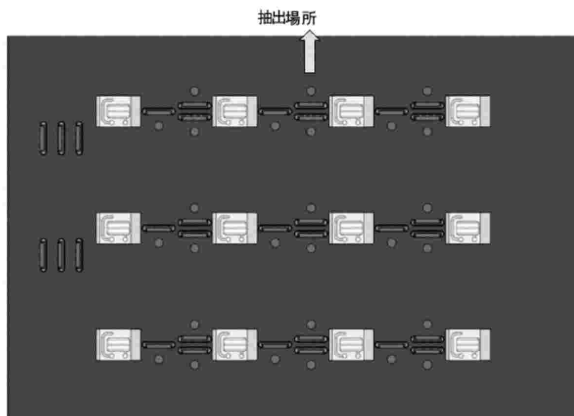
[1] 図 10 B は、本開示の一例による、HOCプレートからOOCを取り外し可能であり、流体が側面からアクセスされるHOCプレートの一実施の形態の分解図の一実施の形態の概略図を示す。



[1] 図 10 C は、本開示の一例による、HOCプレートからOOCを取り外し可能であり、流体が側面からアクセスされるHOCプレートの一実施の形態のプレート内チャネリングの一実施の形態の概略図を示す。

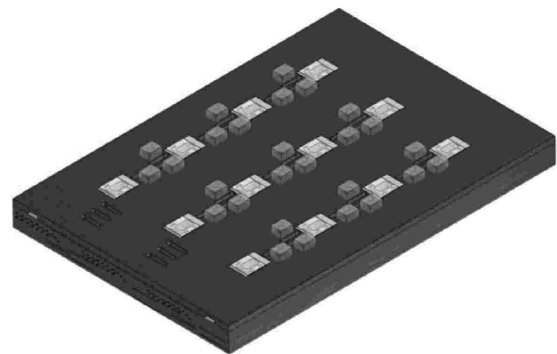
【図 11】

[1] 図 11 は、本開示の一例による、HOCプレートからOOCを取り外し可能であり、流体及び細胞がその場で抽出されるHOCプレートの一実施の形態の上面図の一実施の形態の概略図を示す。



【図 12】

[1] 図 12 は、本開示の一例による、HOCプレートからOOCが取り外し可能であり、流体及び細胞がチャネル、チャンバ及びバルブを通して抽出されるHOCプレートの一実施の形態の上面図の一実施の形態の概略図を示す。



10

20

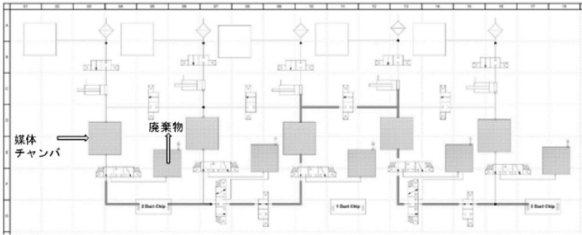
30

40

50

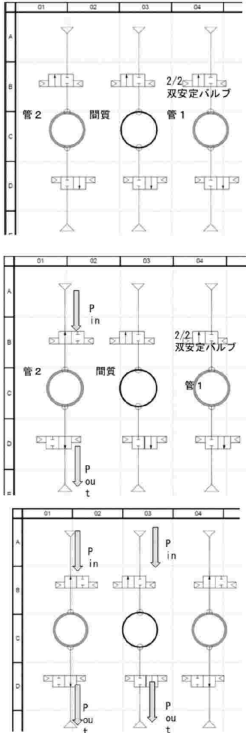
【図 1 3】

[1] 図 1 3 は、本開示の一例による、2つの管チップが1つの管パイオチップに接続されているHOCプレートの一実施の形態のプレート内チャネリングの一実施の形態の概略図を示す。



【図 1 4】

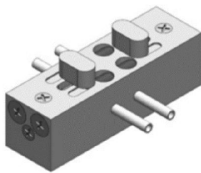
[1] 図 1 4 は、本開示の一例による、チップのチャネル内の圧力を操作するために、各チップの入口及び出口流体ポートに圧力センサを含む概略図を示す。これにより、流体が管状チャネルから間質チャネルへ、またはその逆に制御可能に灌流される。



【図 1 5 A】

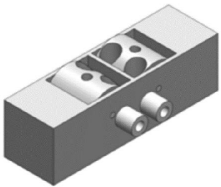
プレート内バルブ機構:

[1] 図 1 5 A は、本開示の一例による、個々のパイオチップを接続する油圧バルブ機構の斜視図を示す。



【図 1 5 B】

[1] 図 1 5 B は、本開示の一例による、個々のパイオチップを接続する円筒形ロールバルブ機構の斜視図を示す。



10

20

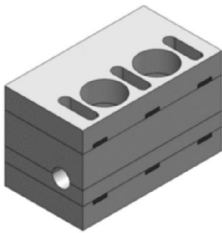
30

40

50

【図 1 5 C】

[1] 図 1 5 Cは、本開示の一例による、個々のパイオチップを接続する可換性膜バルブ機構の斜視図を示す。



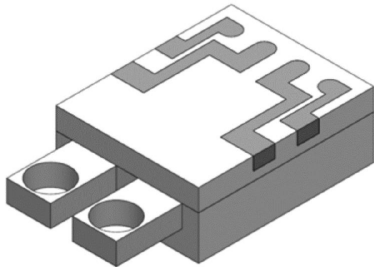
【図 1 5 D】

[1] 図 1 5 Dは、本開示の一例によるチップ接続マイクロバルブ組み立てプロセスの斜視図を示す。

	手順 1	手順 2	手順 3	プロセスの結果
プロセス 1 (油圧バルブピストン組み付け)				
プロセス 2 (油圧バルブバネ組み付け)				
プロセス 3 (油圧バルブプラグ組み付け)				
プロセス 4 (油圧バルブチューブ組み付け)				
プロセス 5 (ヒューマンチッププレート組み付け)				

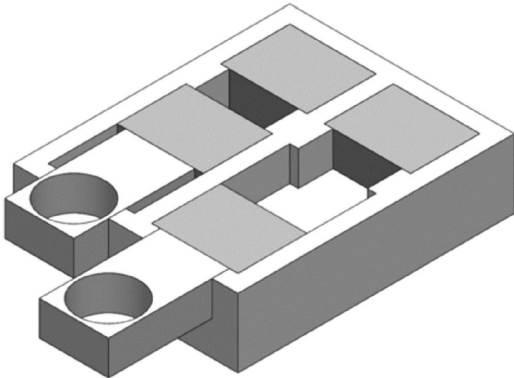
【図 1 6 A】

[1] 図 1 6 Aは、本開示の一例による方向変更フローバルブプレートアクチュエータの斜視図を示す。



【図 1 6 B】

[1] 図 1 6 Bは、本開示の一例による方向変更フローバルブプレートアクチュエータの詳細図を示す。



10

20

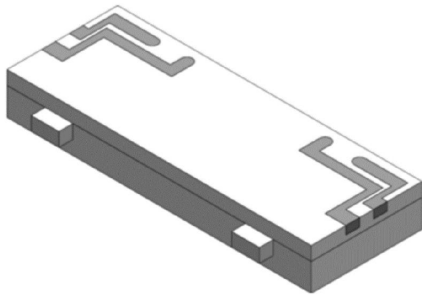
30

40

50

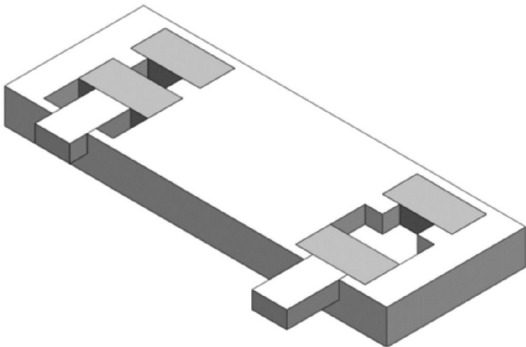
【図 1 6 C】

[1] 図 1 6 Cは、本開示の一例によるソレノイド磁石開閉バルブの斜視図を示す。



【図 1 6 D】

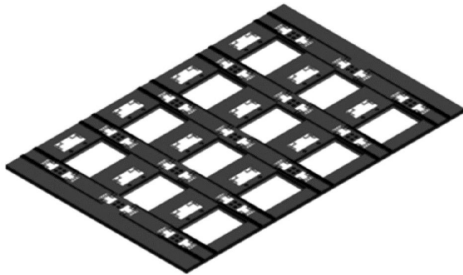
[1] 図 1 6 Dは、本開示の一例によるソレノイド磁石開閉バルブの詳細図を示す。



10

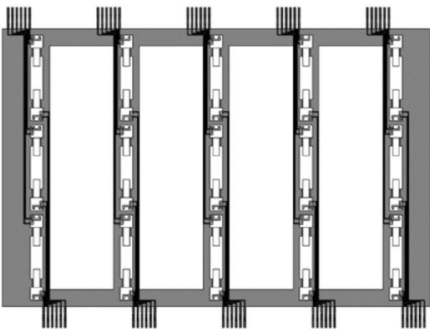
【図 1 6 E】

[1] 図 1 6 Eは、本開示の一例によるソレノイド磁石開閉バルブプレートの斜視図を示す。



【図 1 6 F】

[1] 図 1 6 Fは、本開示の一例によるソレノイド磁石入口出口バルブアクチュエータプレートの詳細図を示す。



20

30

40

50

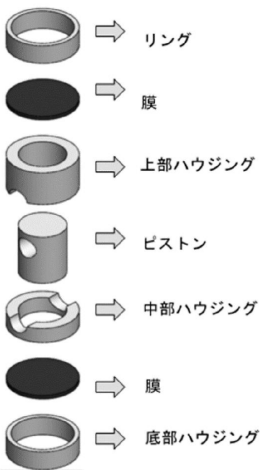
【図 1 7 A】

図 1 7 A は、本開示の一例による常閉型の空気圧作動開閉膜バルブの斜視図を示す。



【図 1 7 B】

[1] 図 1 7 B は、本開示の一例による常閉型の空気圧作動開閉膜バルブの分解図を示す。



10

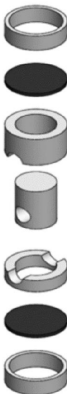
【図 1 7 C】

[1] 図 1 7 C は、本開示の一例による常閉型の空気圧作動開閉膜バルブの追加の実施の形態の斜視図を示す。



【図 1 7 D】

[1] 図 1 7 D は、本開示の一例による常閉型の空気圧作動開閉膜バルブの追加の実施の形態の分解図を示す。



20

30

40

50

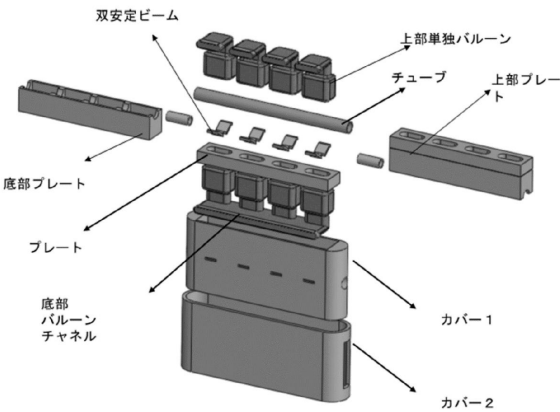
【図 1 8 A】

[1] 図 1 8 Aは、本開示の一例による可撓性チューブバルブ上で空気圧作動される双安定ビームの斜視図を示す。



【図 1 8 B】

図 1 8 Bは、本開示の一例による可撓性チューブバルブ上で空気圧作動される双安定ビームの分解図を示す。

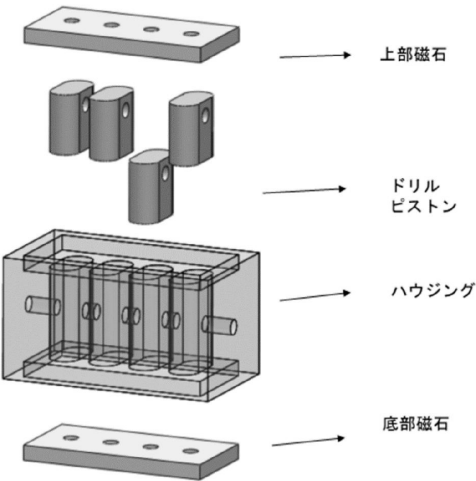


10

【図 1 9】

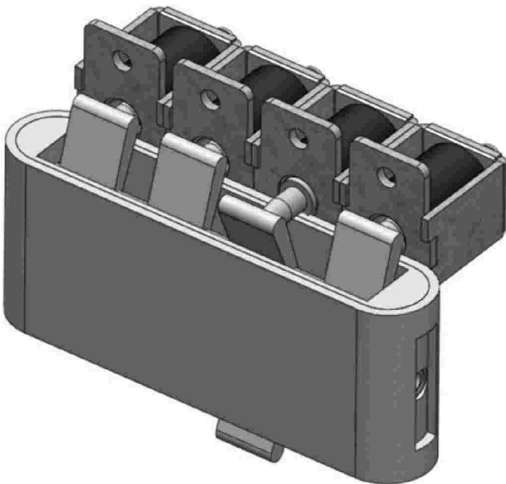
[1] 図 1 9 Aは、本開示の一例による双安定磁気ドリルピストンバルブの斜視図を示す。

[1] 図 1 9 Bは、本開示の一例による双安定磁気ドリルピストンバルブの一実施の形態の分解図を示す。



【図 2 0 A】

[1] 図 2 0 Aは、本開示の一例による、双安定機械作動可撓性チューブバルブの斜視図を示す。



20

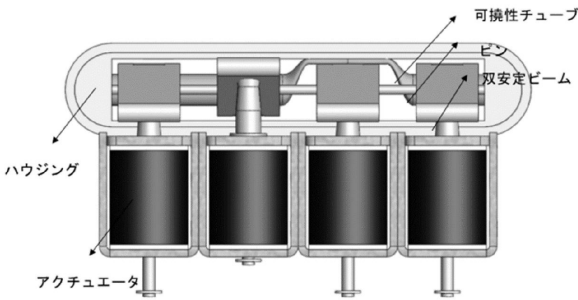
30

40

50

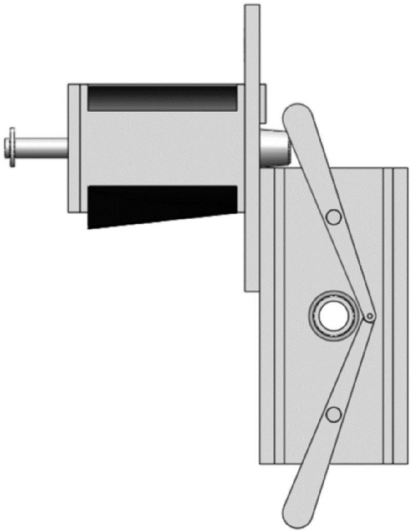
【図 2 0 B】

[1] 図 2 0 B は、本開示の一例による、1 つの双安定ビームが閉位置にある双安定機械
作動可換性チューブバルブの実施の形態の上面図を示す。



【図 2 0 C】

[1] 図 2 0 C は、本開示の一例による、閉位置にある双安定機械作動可換性チューブバ
ルブの断面図を示す。

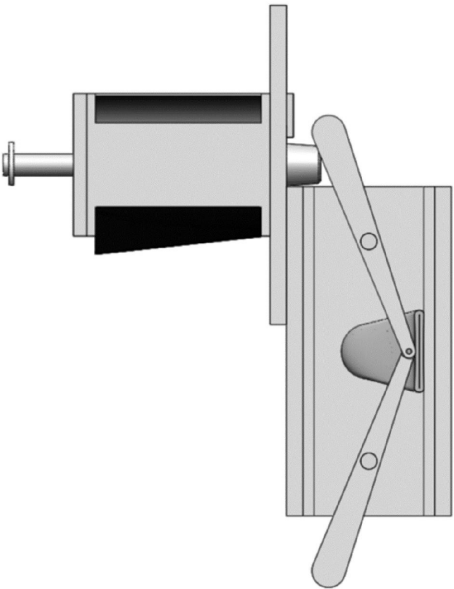


10

20

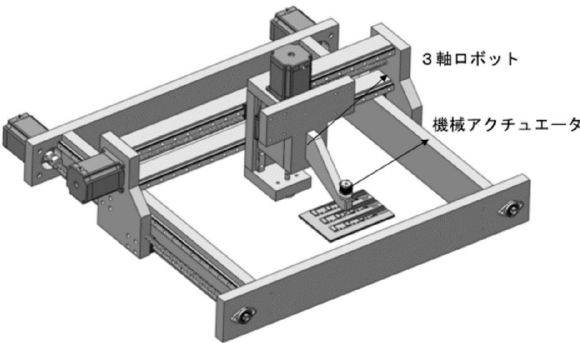
【図 2 0 D】

[1] 図 2 0 D は、本開示の一例による、閉位置にある双安定機械作動可換性チューブバ
ルブの断面図を示す。



【図 2 1 A】

[1] 図 2 1 A は、本開示の一例による機械作動ボール開閉バルブの斜視図を示す。



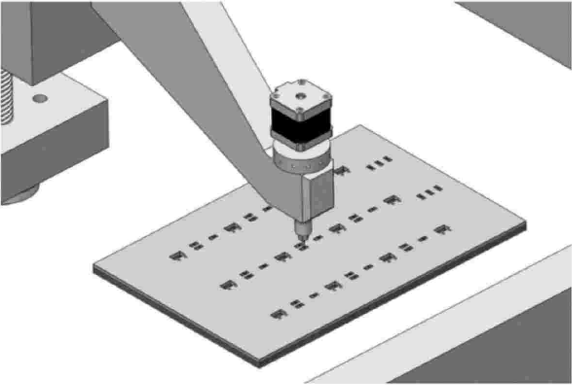
30

40

50

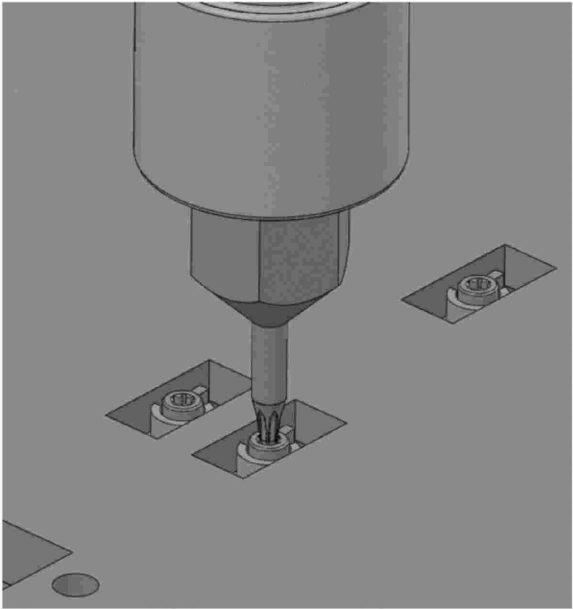
【図 2 1 B】

[1] 図 2 1 B は、本開示の一例による機械作動ボール開閉バルブ（チップが移動し、スクリュードライバが移動している）の一実施の形態の拡大斜視図を示す。



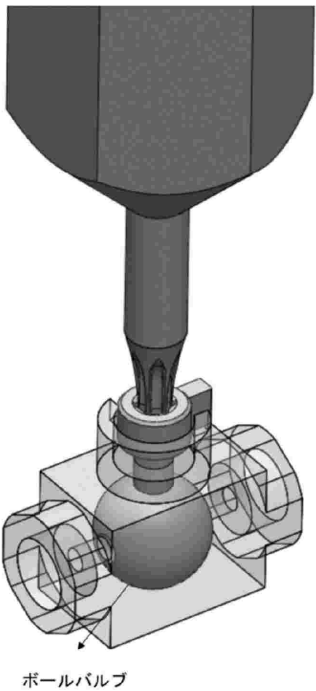
【図 2 1 C】

[1] 図 2 1 C は、本開示の一例による、開位置又は閉位置にある場合に切り替わるようにバルブと係合するソケットの詳細図を示す。



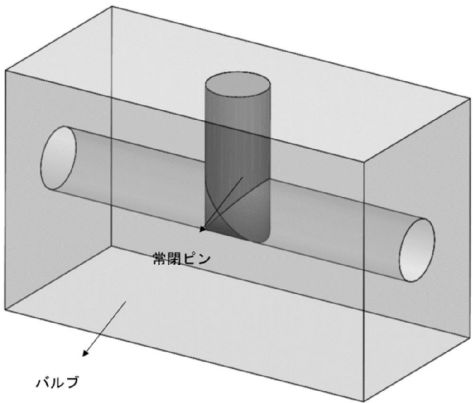
【図 2 1 D】

[1] 図 2 1 D は、本開示の一例による機械作動ボール開閉バルブの詳細図の断面を示す。



【図 2 2 A】

[1] 図 2 2 A は、本開示の一例による永久封止開閉バルブの閉位置における断面図を示す。



10

20

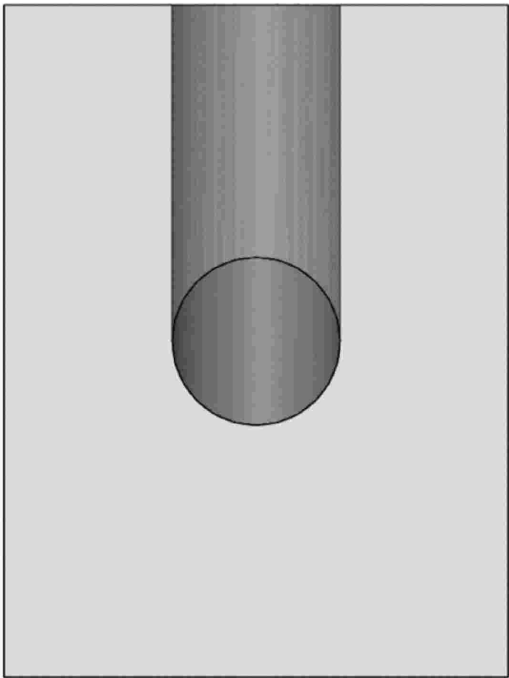
30

40

50

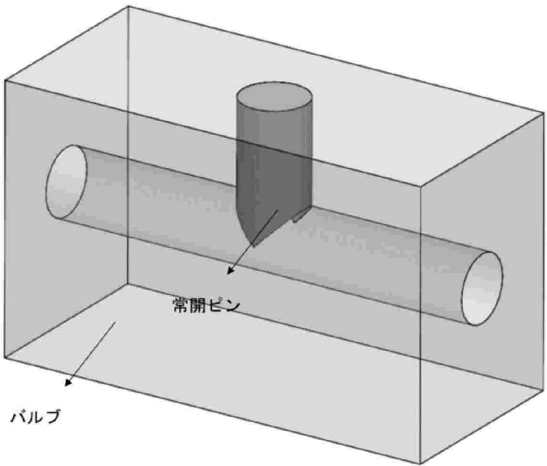
【図 2 2 B】

[1] 図 2 2 Bは、本開示の一例による永久封止開閉バルブの予め設定された閉位置における側面図を示し、ピンがチャネルにしっかりと挿入されてバルブをブロックしている。



【図 2 2 C】

[1] 図 2 2 Cは、本開示の一例による永久封止開閉バルブの予め設定された開位置における断面図を示す。

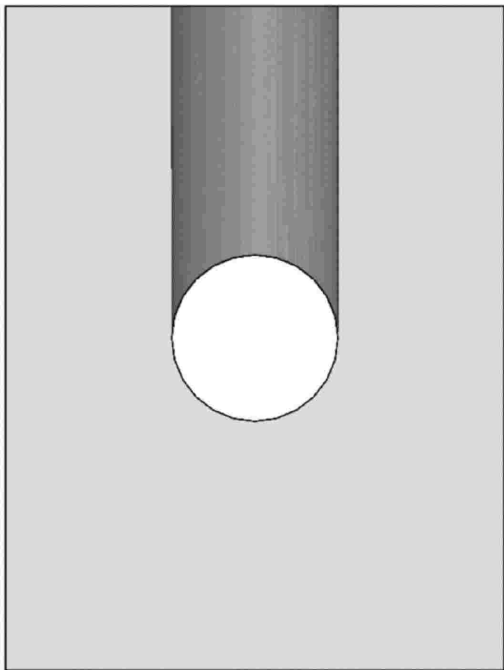


10

20

【図 2 2 D】

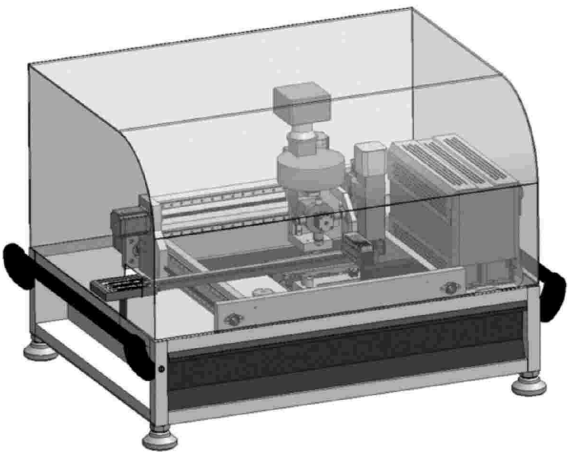
[1] 図 2 2 Dは、本開示の一例による永久封止開閉バルブの開位置における側面図を示し、ピンがチャネルにしっかりと挿入されていない。



【図 2 3 A】

オペレーティングシステム要素アセンブリ:

[1] 図 2 3 Aは、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの実施の形態の斜視図を示す。



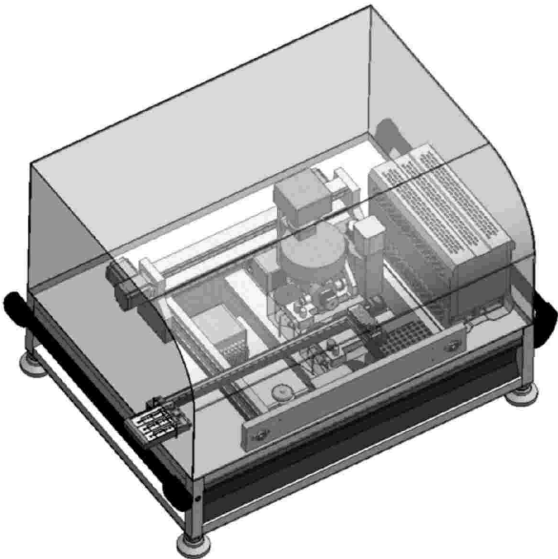
30

40

50

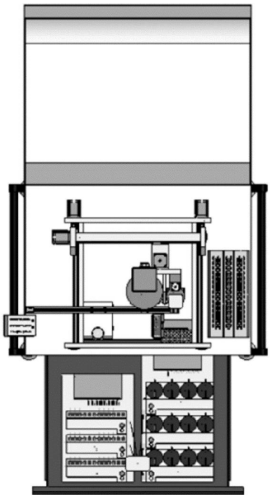
【図 2 3 B】

[2] 図 2 3 Bは、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの主要要素の一実施の形態の斜視図を示す。



【図 2 3 C】

[3] 図 2 3 Cは、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの流体要素の一実施の形態の上面図の透視図を示す。

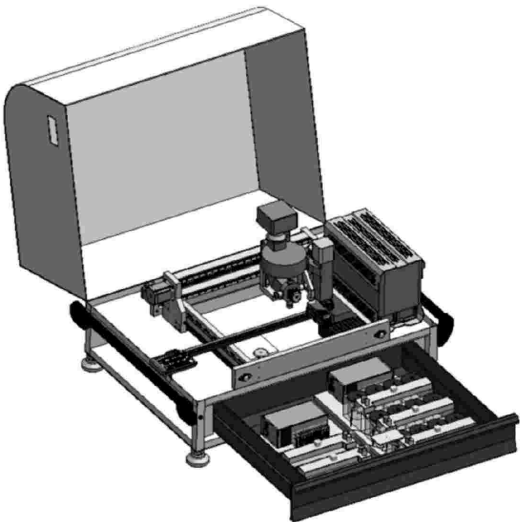


10

20

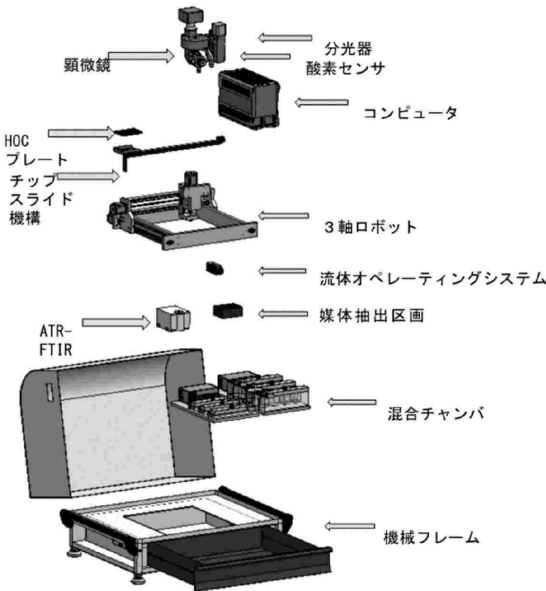
【図 2 3 D】

[4] 図 2 3 Dは、本開示の一例による、混合チャンバ引き出しが開いた状態の組み立てられたオペレーティングシステムの一実施の形態の斜視図を示す。



【図 2 3 E】

図 2 3 Eは、本開示の一例によるオペレーティングシステムの一実施の形態の分解図を示す。



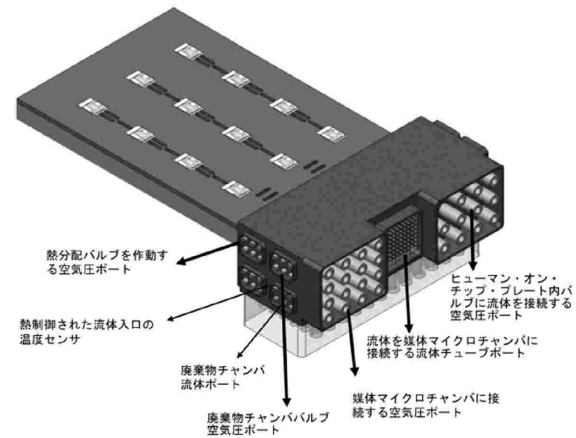
30

40

50

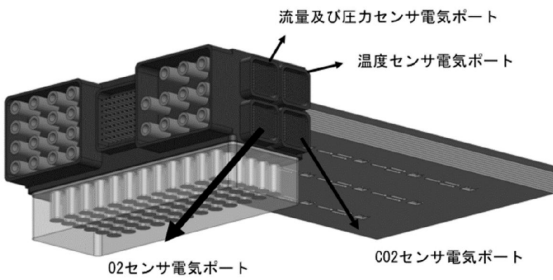
【図 2 3 F】

[5] 図 2 3 F は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の側面図を示す。



【図 2 3 G】

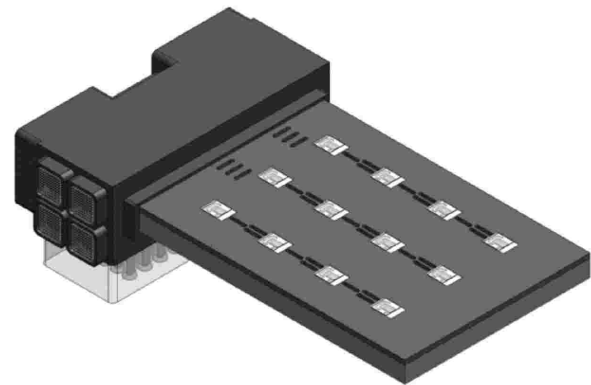
[6] 図 2 3 G は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。



10

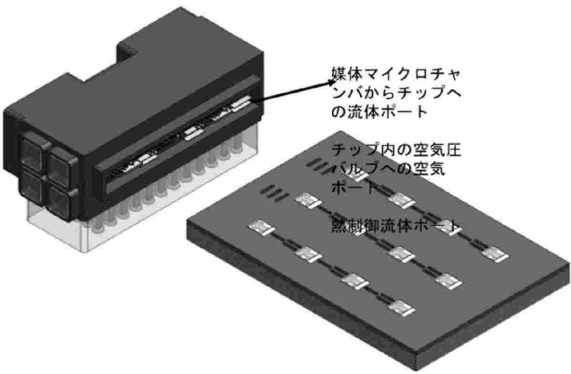
【図 2 3 H】

[7] 図 2 3 H は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。



【図 2 3 I】

[8] 図 2 3 I は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。



20

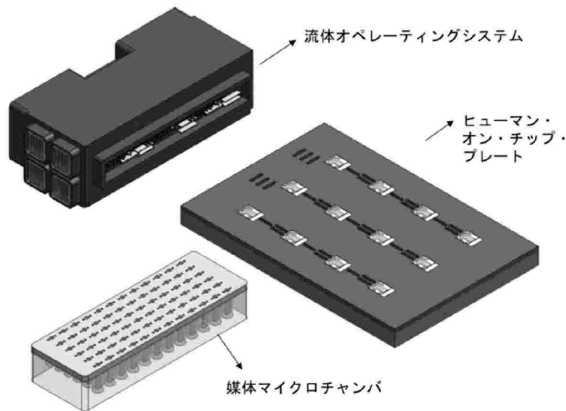
30

40

50

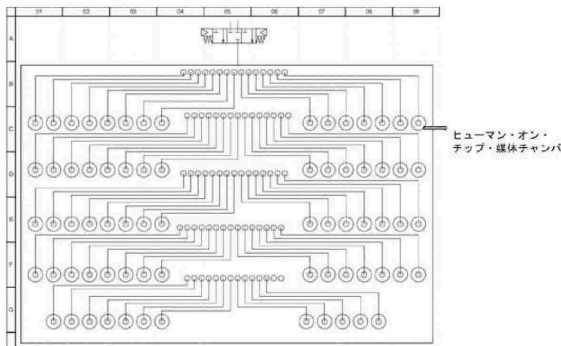
【図 2 3 J】

[9] 図 2 3 J は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの、マイクロチャンバ用の圧力駆動ポンプの一実施の形態の底面斜視図を示す。



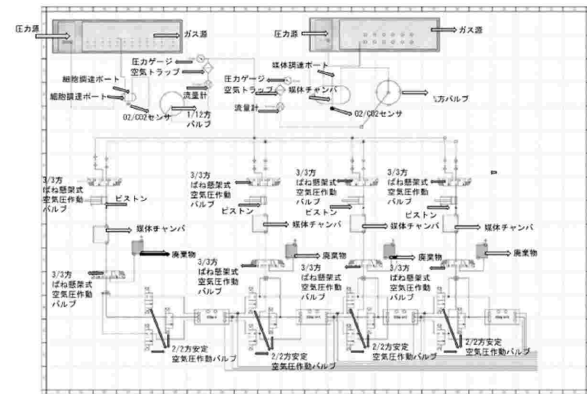
【図 2 3 L】

図 2 3 L は、本開示の一例による、混合チャンバを、ヒューマン・オン・チップ・プレートに接続された媒体チャンバに接続する 1 対 7 2 分配器のフロー図を示す。



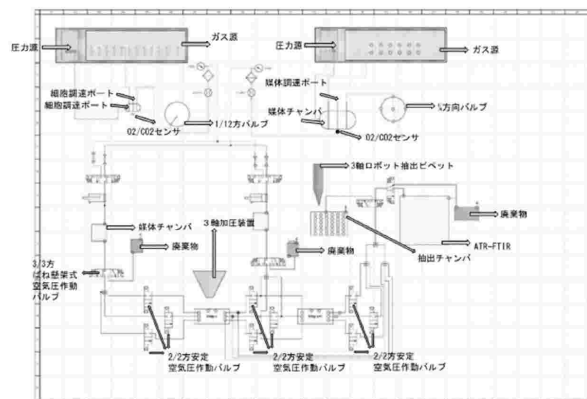
【図 2 3 K】

[1] 図 2 3 K は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムのフロー図の一実施の形態の透視図を示す。



【図 2 4】

[1] 図 2 4 A は、本開示の一例による、組み立てられたオペレーティングシステムの詳細な実施の形態のフロー図を示す。



10

20

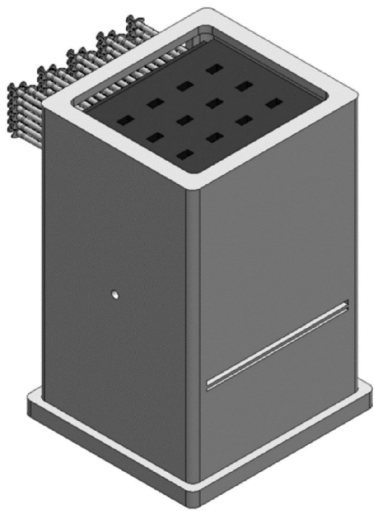
30

40

50

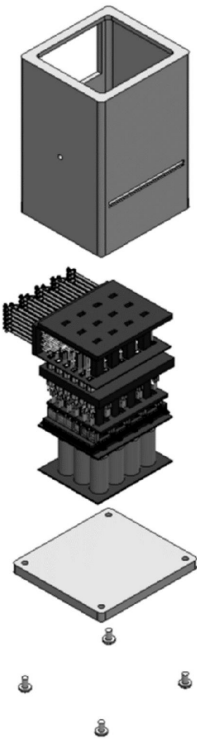
【図 2 5 A】

[1] 図 2 5 A は、本開示の一例によるオペレーティングシステムカバーの別の実施の形態の斜視図を示す。



【図 2 5 B】

[1] 図 2 5 B は、本開示の一例によるオペレーティングシステムカバーの分解図を示す。

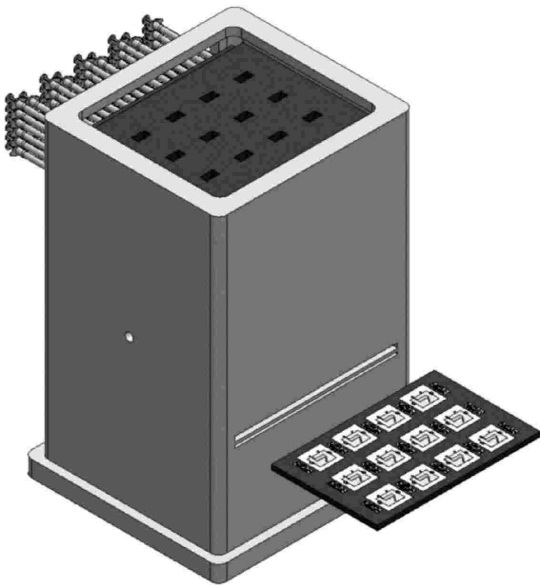


10

20

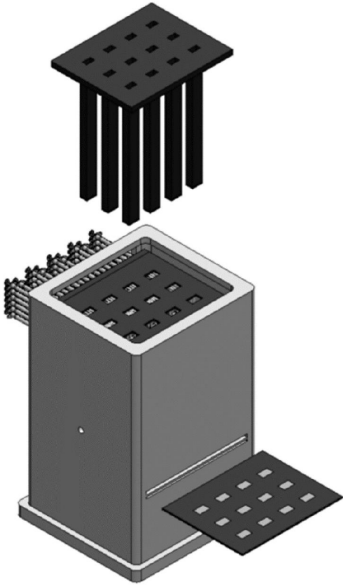
【図 2 5 C】

[1] 図 2 5 C は、本開示の一例によるオペレーティングシステム内部へのヒューマン・チップ挿入プロセスの斜視図を示す。



【図 2 5 D】

[1] 図 2 5 D は、本開示の一例によるオペレーティングシステムへの分光プローブ及びセンシングプレート挿入の斜視図を示す。



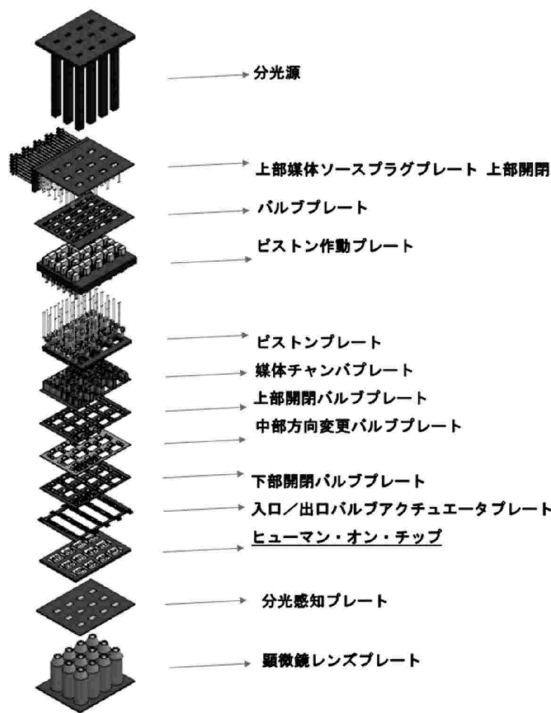
30

40

50

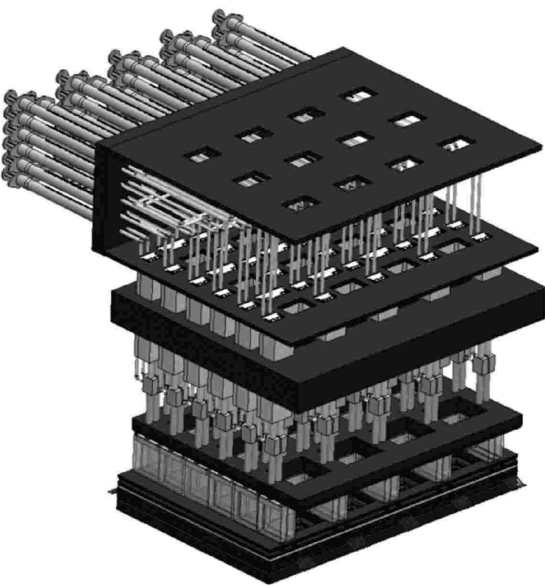
【図 2 5 E】

[1] 図 2 5 E は、本開示の一例によるオペレーティングシステムのすべての要素の分解図を示す。



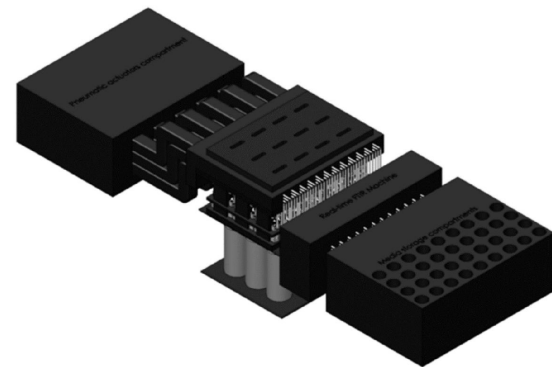
【図 2 5 F】

[1] 図 2 5 F は、本開示の一例によるオペレーティングシステムの流体制御部の斜視図を示す。



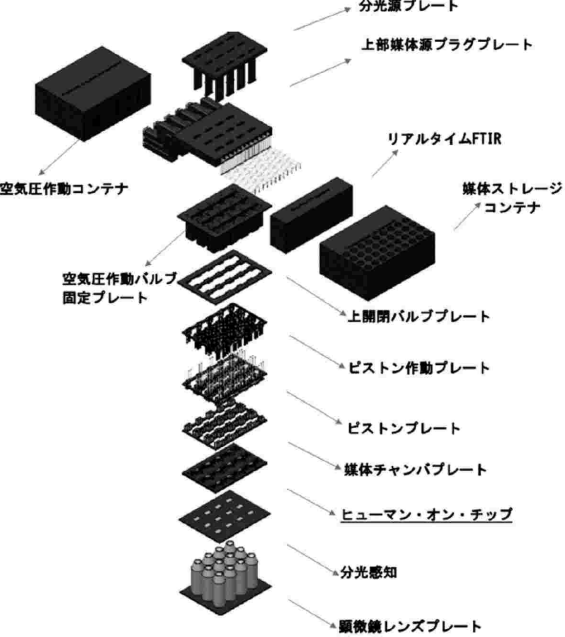
【図 2 6 A】

オペレーティングシステム流体制御機構設計:
[1] 図 2 6 A は、本開示の一例による空気圧弁作動式オペレーティングシステムの一実施の形態の斜視図を示す。



【図 2 6 B】

[1] 図 2 6 B は、本開示の一例による空気圧弁作動式オペレーティングシステムの分解図を示す。



10

20

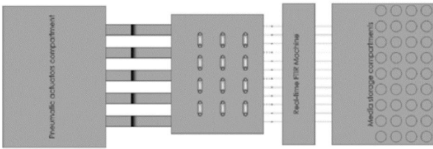
30

40

50

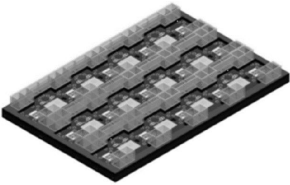
【図 2 6 C】

[1] 図 2 6 Cは、本開示の一例による空気圧弁作動式オペレーティングシステムの上面図を示す。



【図 2 7 A】

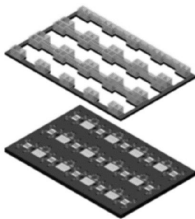
[1] 図 2 7 Aは、個々のチップエンティティは筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構は空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の媒体チャンバのアセンブリの一実施の形態を示す（等角図）。



10

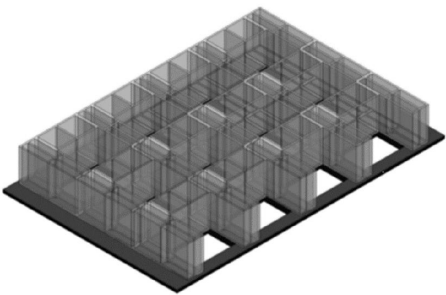
【図 2 7 B】

[1] 図 2 7 Bは、個々のチップエンティティは筐体内に 1 つの部品として組み込まれ、個々のチップ要素を接続するバルブ機構は空気圧で作動する可撓性膜機構であるヒューマン・オン・チップの別の実施の形態の媒体チャンバの分解されたアセンブリを示す（等角図）。



【図 2 7 C】

[1] 図 2 7 Cは、本開示の一例による媒体チャンバプレートの斜視図を示す。



20

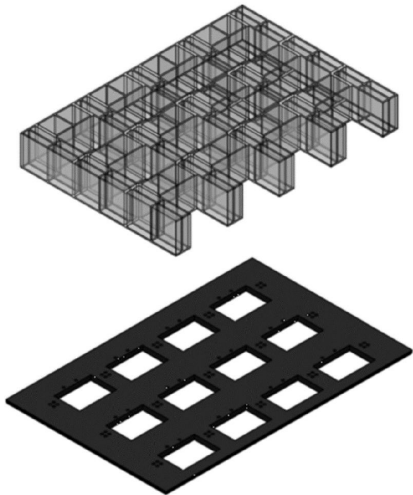
30

40

50

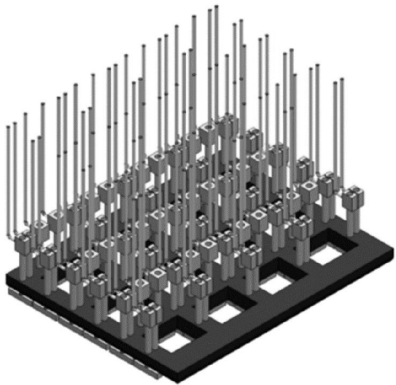
【図 2 7 D】

[1] 図 2 7 D は、本開示の一例による媒体チャンパブレードの分解図を示す。



【図 2 7 E】

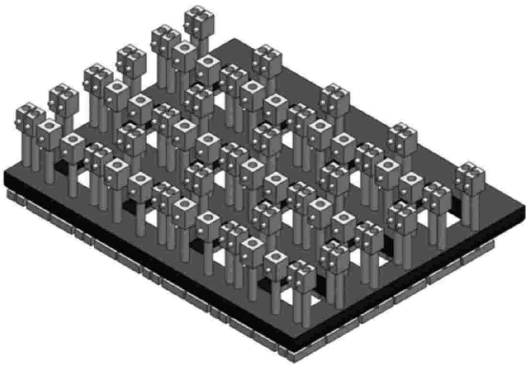
[1] 図 2 7 E は、本開示の一例によるピストンプレート斜視図を示す。



10

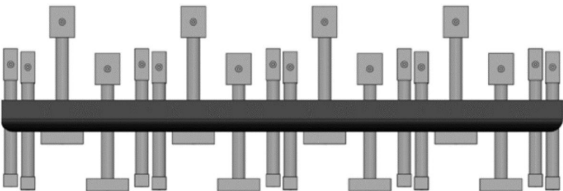
【図 2 7 F】

[1] 図 2 7 F は、本開示の一例によるピストンプレートの追加の実施の形態の斜視図を示す。



【図 2 7 G】

[1] 図 2 7 G は、本開示の一例によるピストンプレートの一実施の形態の側面図を示す。



20

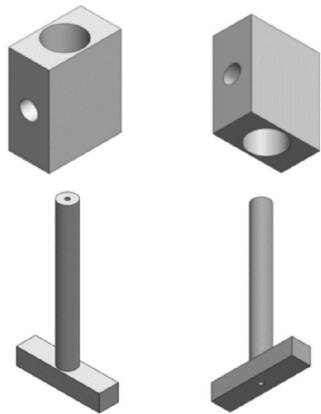
30

40

50

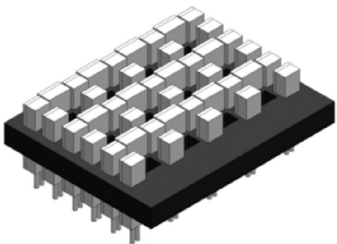
【図 2 7 H】

[1] 図 2 7 H は、本開示の一例による、図 2 7 E～2 7 G の単一のピストンの詳細図を示す。



【図 2 7 I】

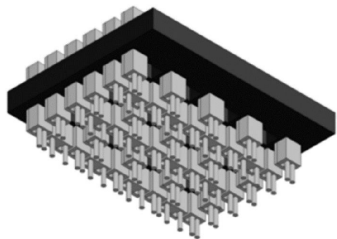
[1] 図 2 7 I は、本開示の一例によるピストンアクチュエータプレートの上部斜視図を示す。



10

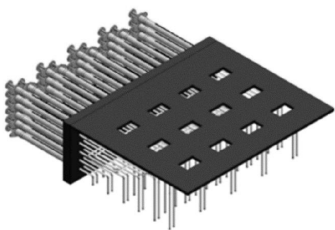
【図 2 7 J】

[1] 図 2 7 J は、本開示の一例によるピストンアクチュエータプレートの下部斜視図を示す。



【図 2 7 K】

[1] 図 2 7 K は、本開示の一例による流体ソース媒体プレートの斜視図を示す。



20

30

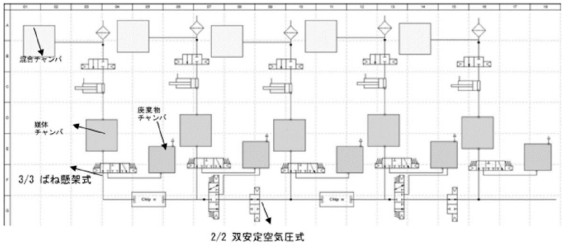
40

50

【図 2 8 A】

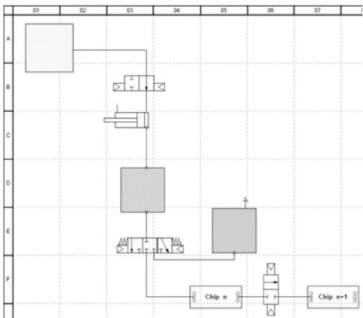
オペレーティングシステム流体制御機構設計:

[1] 図 2 8 Aは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムのプロセスのフロー図を示す。

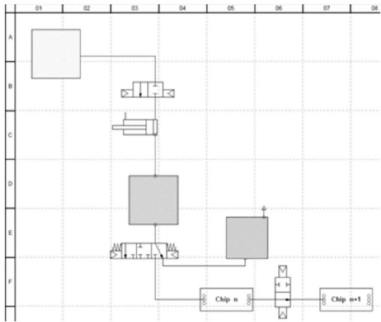


【図 2 8 B】

[1] 図 2 8 Bは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体チャンバ充填プロセスのフロー図を示す。



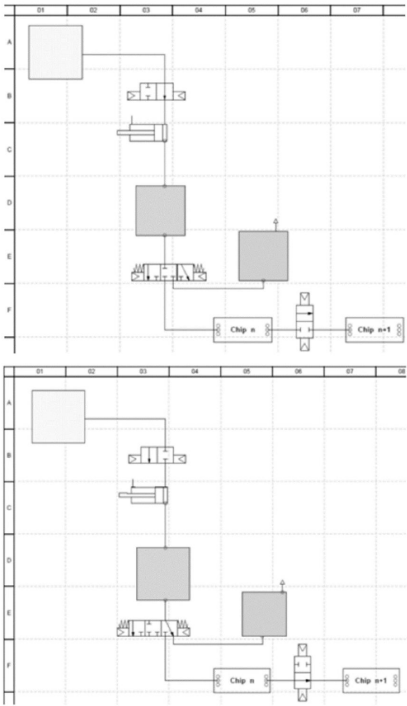
10



20

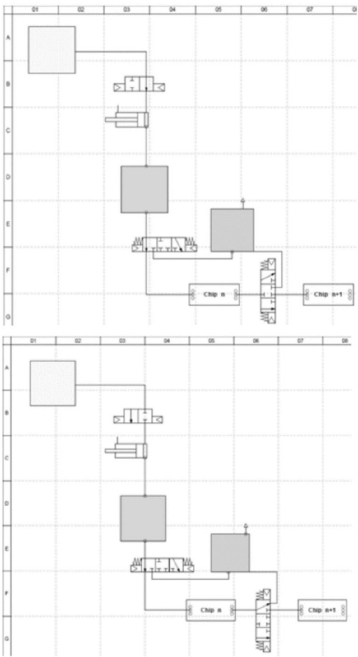
【図 2 8 C】

[1] 図 2 8 Cは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体チャンバ排出プロセスのフロー図を示す。



【図 2 8 D】

[1] 図 2 8 Dは、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体チャンバ播種プロセスのフロー図を示す。



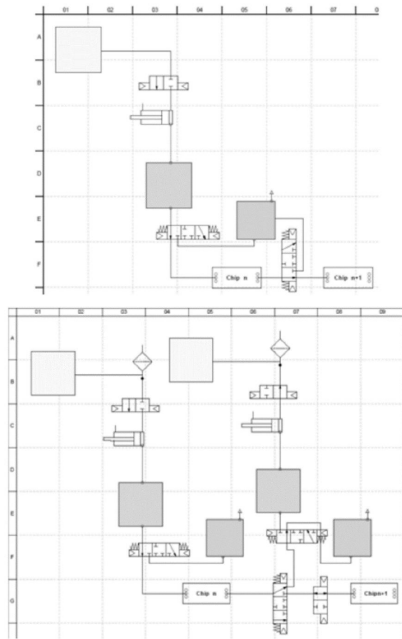
30

40

50

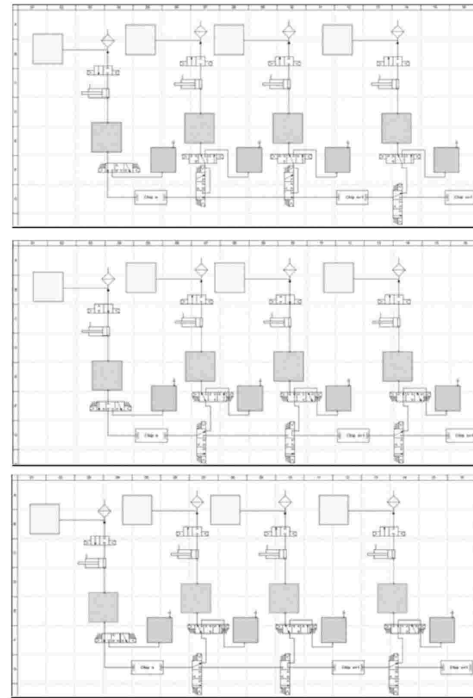
【図 28 E】

[1] 図 28 E は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの媒体サンプル収集プロセスのフロー図を示す。



【図 28 F】

[1] 図 28 F は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップ・オペレーティングシステムの細胞サンプル収集プロセスのフロー図を示す。

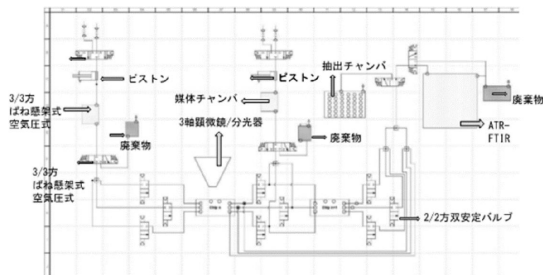


10

20

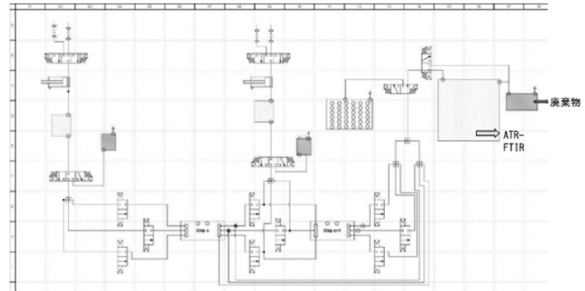
【図 29 A】

[1] 図 29 A は、本開示の一例による三重測定機構における流体制御のフロー図を示す。



【図 29 B】

[1] 図 29 B は、本開示の一例による、FTIR抽出のための流体制御の論理制御図を示す。



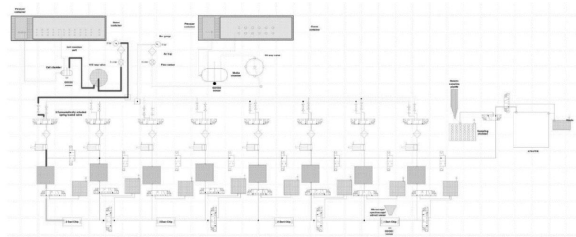
30

40

50

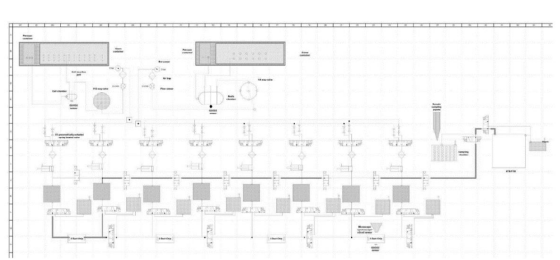
【図 3 0 A】

[0071] 図 3 0 Aは、本開示の一例による、媒体チャンバからバイオチップにサンプルを送り出すフロー図を示す。



【図 3 0 B】

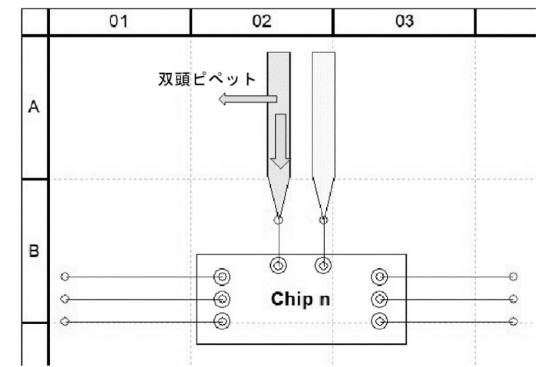
[0071] 図 3 0 Bは、本開示の一例による、バイオチップから測定装置にサンプルを送り出すフロー図を示す。



10

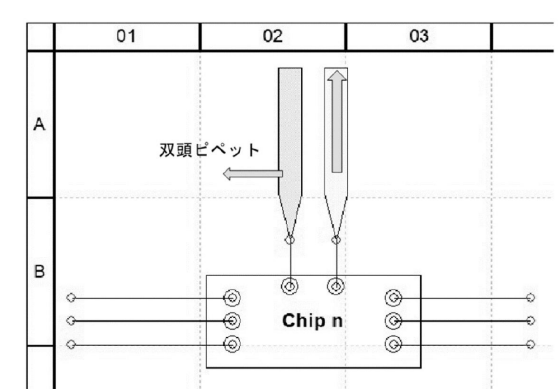
【図 3 1 A】

[1] 図 3 1 Aは、本開示の一例による、間質チャンネルへのゲルの送り出しのフロー図を示す。



【図 3 1 B】

[1] 図 3 1 Bは、本開示の一例による、間質チャンネル外へのゲルの送り出しのフロー図を示す。



20

30

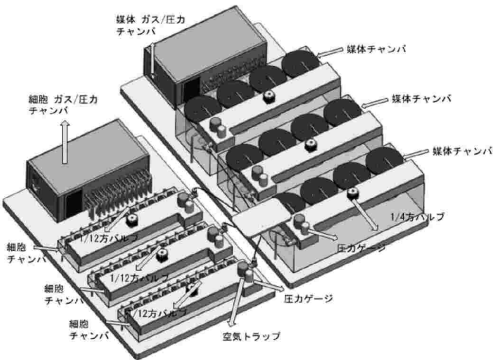
40

50

【図 3 2 A】

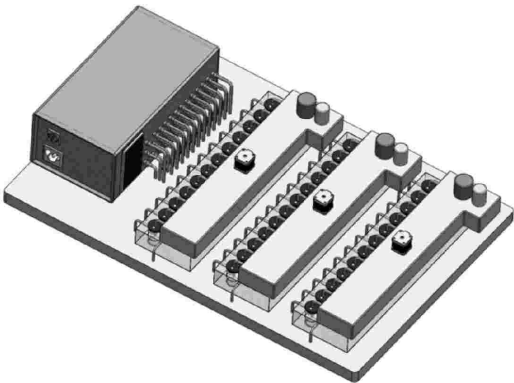
混合チャンバ:

[1] 図 3 2 A は、本開示の一例による、混合チャンバの完全に組み立てられた実施の形態の概略図を示す。



【図 3 2 B】

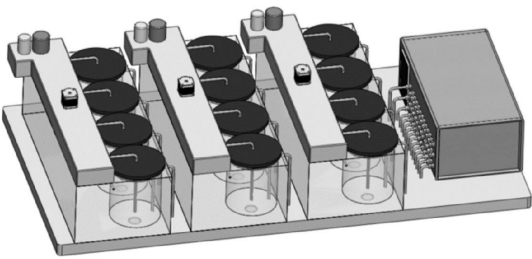
[1] 図 3 2 B は、本開示の一例による、細胞ソース混合チャンバの実施の形態の概略図を示す。



10

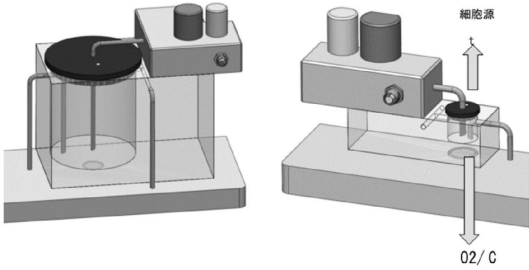
【図 3 2 C】

[1] 図 3 2 C は、本開示の一例による、媒体ソース混合チャンバの実施の形態の概略図を示す。



【図 3 2 D】

[1] 図 3 2 D は、本開示の一例による、細胞チャンバと媒体チャンバとが並ぶ概略図を示す。



20

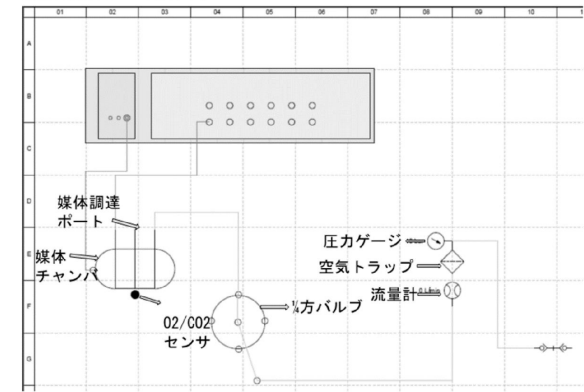
30

40

50

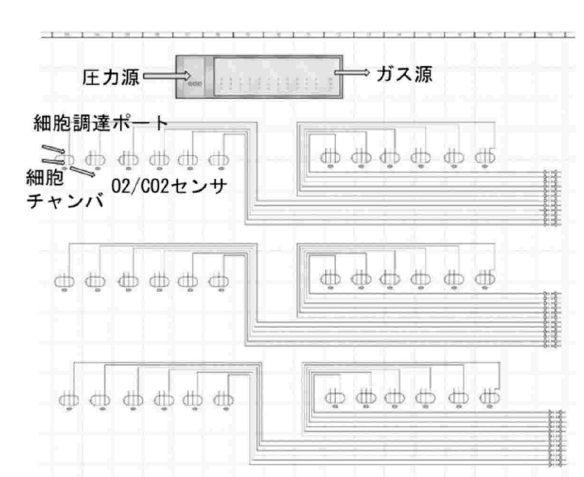
【図 3 2 E】

[1] 図 3 2 Eは、本開示の一例による、混合チャンバの気泡フィルタ及び圧力センサの一実施の形態のフロー図を示す。



【図 3 3 A】

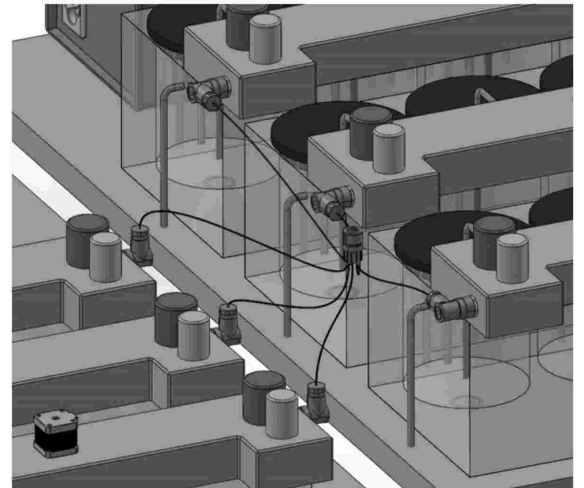
[1] 図 3 3 Aは、本開示の一例による、3 6本のチューブすべてが混合システムから出る混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。



10

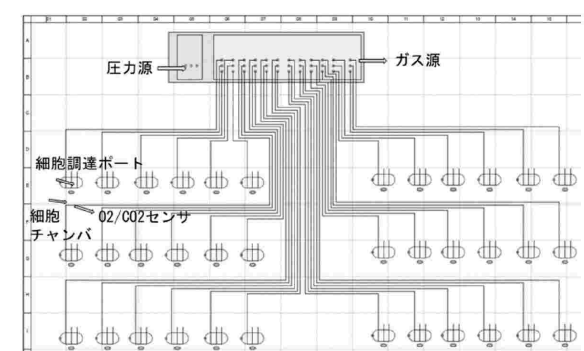
【図 3 3 B】

[1] 図 3 3 Bは、本開示の一例による、混合システムから出る3本のチューブのみに3 6本のチューブすべてが入力される混合チャンバの一実施の形態の斜視図を示す。



【図 3 3 C】

[1] 図 3 3 Cは、本開示の一例による、3 6本のガスチューブすべてが細胞チャンバに接続される混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。



20

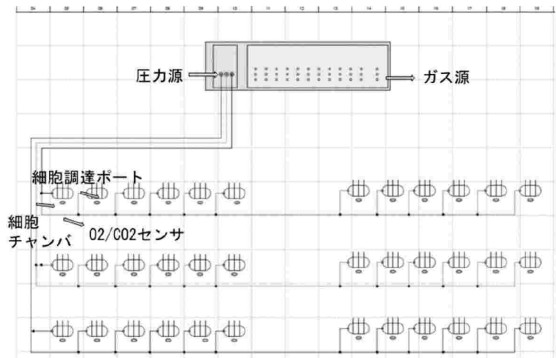
30

40

50

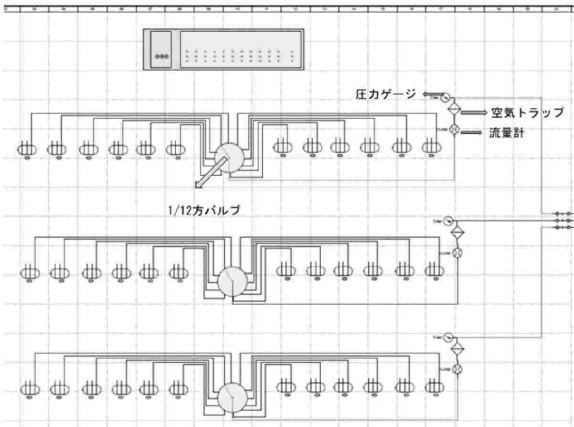
【図 3 3 D】

[1] 図 3 3 Dは、本開示の一例による、3つの圧力バルブすべてが細胞チャンバに接続される混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。



【図 3 3 E】

[1] 図 3 3 Eは、本開示の一例による混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示し、ここでは、細胞チャンバの各列が1／12方バルブに接続され、1／12方向バルブが、細胞チャンバの各列を切り替えて、サンプルを、流量センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結するクイックコネクットに接続された圧力ゲージを通じて送ることができる。

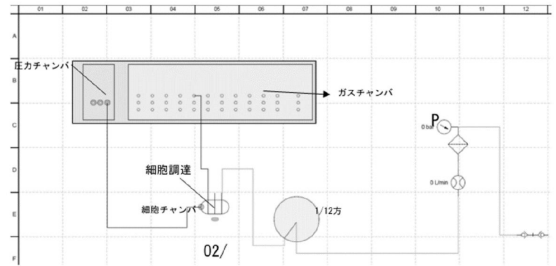


10

20

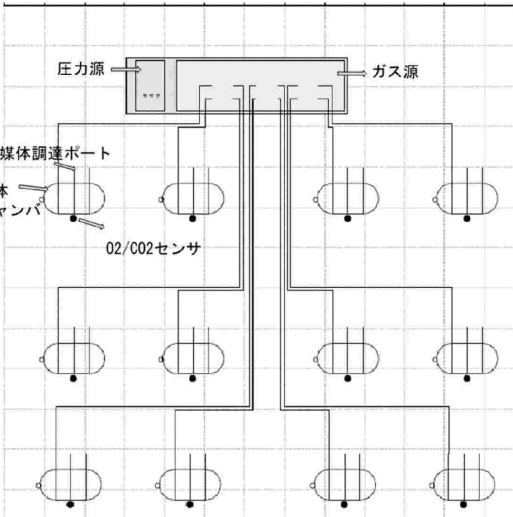
【図 3 3 F】

[1] 図 3 3 Fは、本開示の一例による単一の細胞チャンバエンティティのフロー図を示し、ここでは、細胞チャンバは、一方の側から圧力及びガスに接続され、もう一方の側から、センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結しているクイックコネクットに接続された圧力ゲージに暫定的に接続される1／12方バルブに接続される。



【図 3 3 G】

[1] 図 3 3 Gは、本開示の一例による、12本のチューブすべてが媒体チャンバに接続された混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。



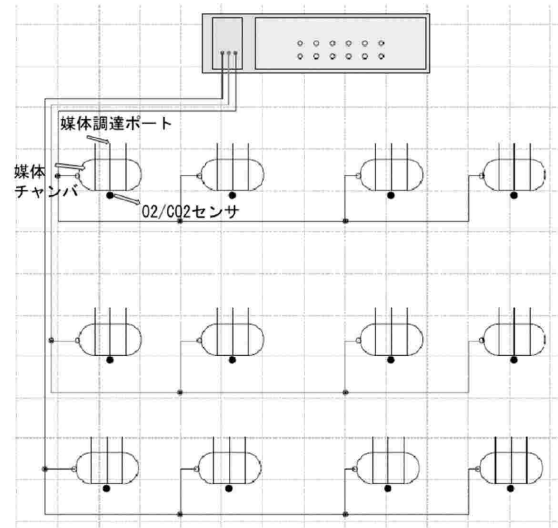
30

40

50

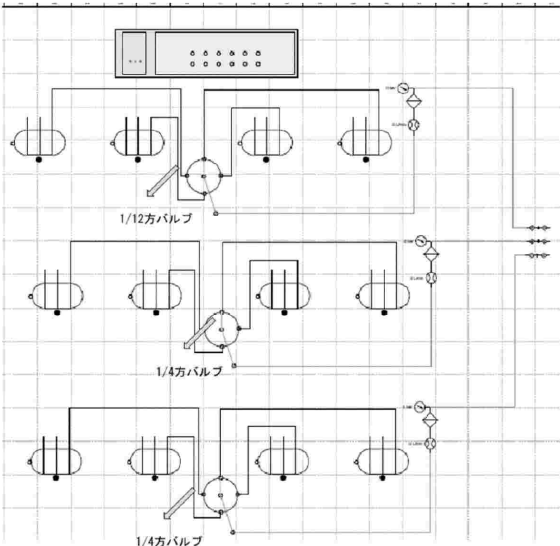
【図 3 3 H】

[1] 図 3 3 Hは、本開示の一例による、3つの圧力バルブすべてが媒体チャンバに接続される混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。



【図 3 3 I】

図 3 3 Iは、本開示の一例による混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示し、ここでは、媒体チャンバの各列が1／4方バルブに接続され、1／4方バルブが、媒体チャンバの列を切り替えて、サンプルを、流量センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結するクイックコネクタに接続された圧力ゲージを通じて送ることができる。図 3 8 G

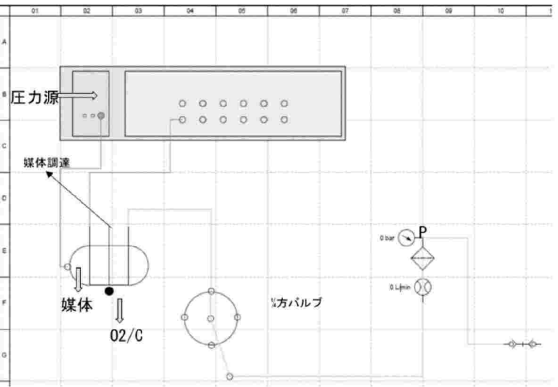


10

20

【図 3 3 J】

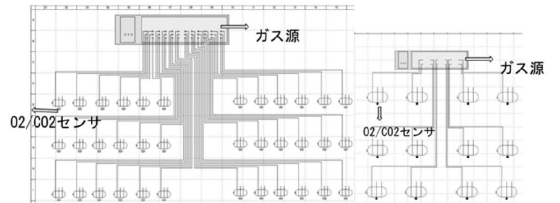
図 3 3 Jは、本開示の一例による単一の媒体チャンバエンティティのフロー図を示し、ここでは、媒体チャンバは、一方の側から圧力及びガスに接続され、もう一方の側から、センサ、空気フィルタ、及び、混合チャンバとヒューマン・オン・チップ・プレートとを連結しているクイックコネクタに接続された圧力ゲージに暫定的に接続される1／4方バルブに接続される。



【図 3 4 A】

感知機構、及び、O2、CO2、温度及び気泡感知のための制御:

図 3 4 Aは、本開示の一例による、すべての容器が細胞チャンバの下にあるO2、CO2及びN2ボトル、並びに、O2及びCO2センサにアクセスする混合チャンバの一実施の形態のフロー図を示す。



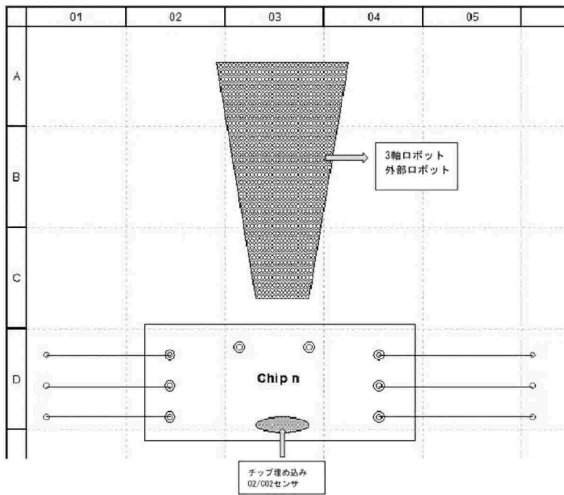
30

40

50

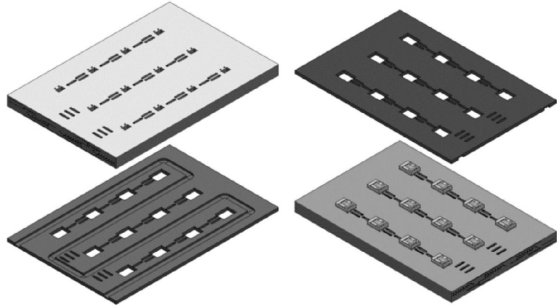
【図 3 4 B】

[1] 図 3 4 Bは、本開示の一例による、チップ内で増殖した組織のレベルでのO₂及びCO₂センサの一実施の形態の図を示す。



【図 3 5 A】

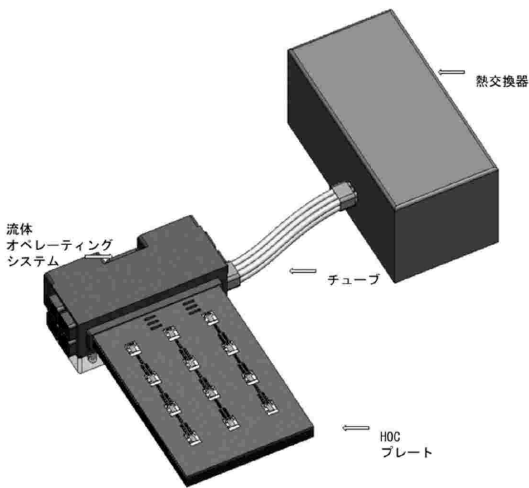
[0071] 図 3 5 Aは、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップと接触する温度制御された流体を通過させる熱交換プレートの分解図を示す。



10

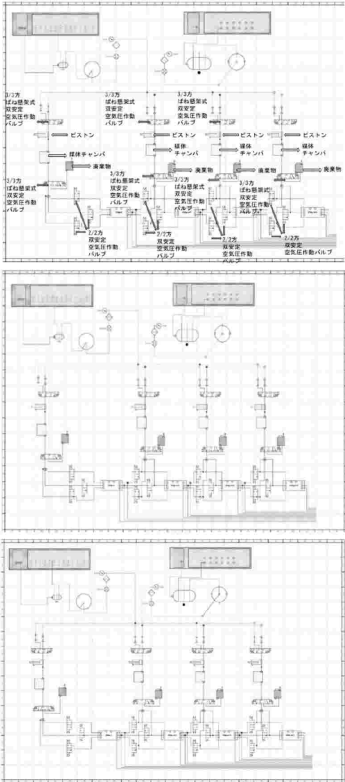
【図 3 5 B】

[0071] 図 3 5 Bは、本開示の一例による、熱交換プレートに流る流体を加熱及び冷却する熱交換ジェネレータチャンバの概略図を示す。



【図 3 6 A】

図 3 6 Aは、本開示の一例による、チャンネルが詰まったり、バルブ、アクチュエータ又はセンサが損傷したりしないようにしながら、流体をシステムに流す機械始動機構の一実施の形態のフロー図を示す。



20

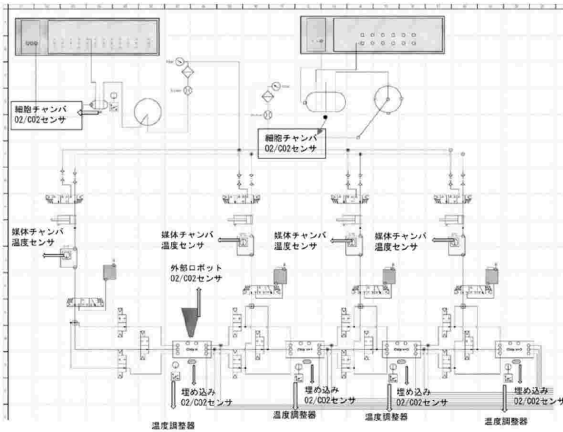
30

40

50

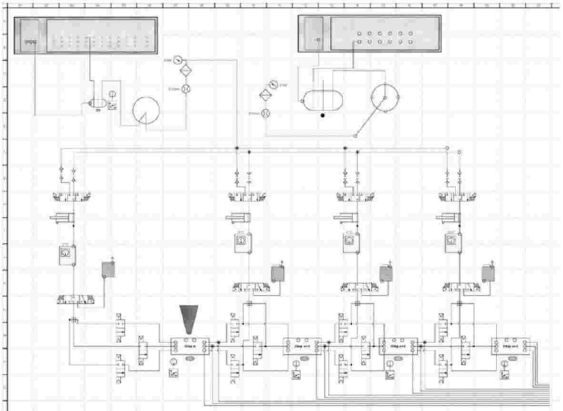
【図 3 6 B】

[1] 図 3 6 Bは、本開示の一例によれば、損傷した細胞播種前のシステム、アクチュエータ又はセンサを洗浄しながら、温度、O₂及びCO₂レベルを目的のパルプにする機械始動機構の実施の形態のフロー図を示す。



【図 3 6 C】

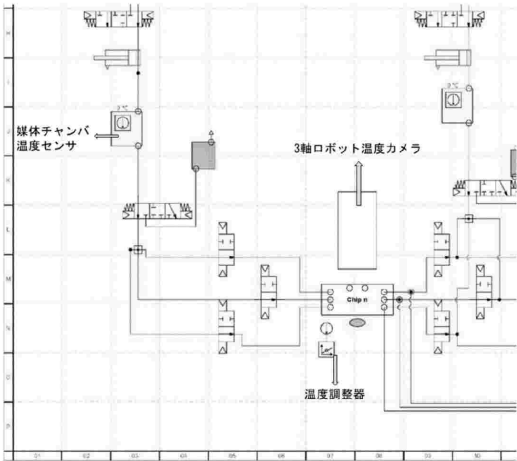
[1] 図 3 6 Cは、本開示の一例による、圧力センサを使用し、顕微鏡コンピュータビジョンの支援を受けて、細胞播種前にシステム内に気泡がないことを確認する（すべての液体の加圧、画像化、光コントラスト、蛍光）機械始動機構の一実施の形態のフロー図を示す。



10

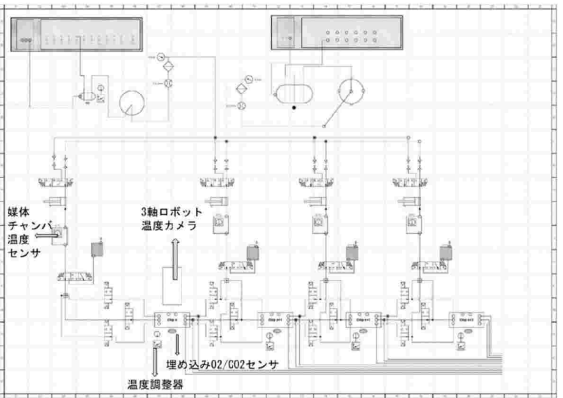
【図 3 6 D】

[1] 図 3 6 Dは、本開示の一例による、熱画像化を使用して流体の流れ、濡れていない表面、及び気泡を検出して表示する機械始動の一実施の形態のフロー図を示す（フラッシュサーモグラフィ）。



【図 3 6 E】

図 3 6 Eは、本開示の一例による、流体チャネリング、CO₂とO₂の混合、気泡トラップ、及びシステムのすべてのパラメータを制御する加熱プレートに加えて、温度、O₂、CO₂、圧力センサを示す、機械始動及び実行機構の一実施の形態のフロー図を示す。



20

30

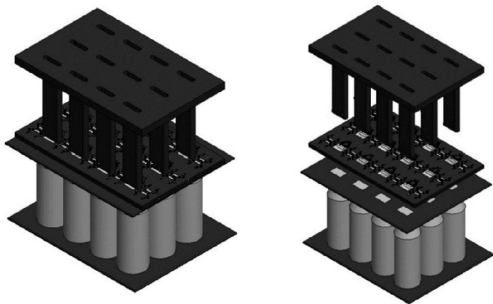
40

50

【図 3 7 A】

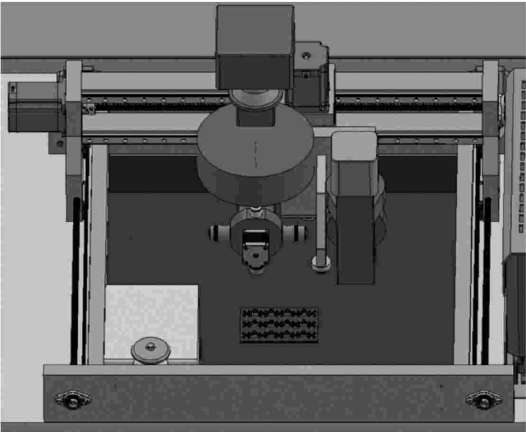
顕微鏡、分光及びFTIR測定、並びに、インターフェース

[1] 図 3 7 A は、本開示の一例による、複数のレンズがある顕微鏡及び分光機構の実施の形態の斜視図を示す。



【図 3 7 B】

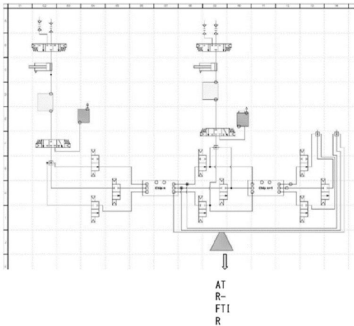
[1] 図 3 8 B は、本開示の一例による、x-y 平面で移動する 1 つのレンズがある顕微鏡及び分光機構の実施の形態の斜視図を示す。



10

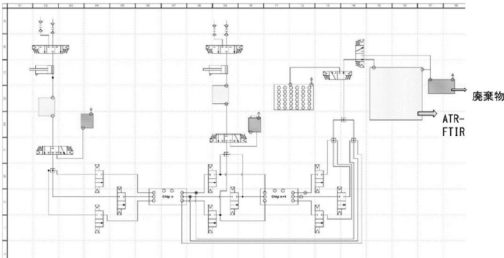
【図 3 7 C】

[1] 図 3 7 C は、本開示の一例による、複数のセンサがある F T I R 読み取り機構の実施の形態の斜視図を示す。



【図 3 7 D】

[1] 図 3 7 D は、本開示の一例による、センサが 1 つだけあり、時間間隔が計算されながら流体が抽出及び測定されている F T I R 読み取り機構の実施の形態の斜視図を示す。



20

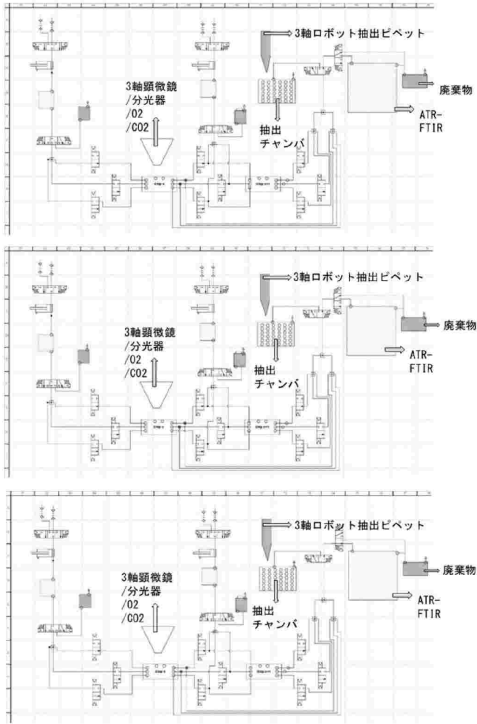
30

40

50

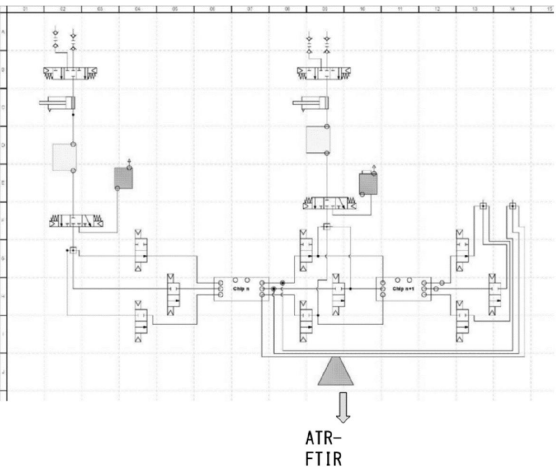
【図 3 7 E】

[1] 図 3 7 E は、本開示の一例による、センサが 1 つだけあり、時間間隔が計算されながら流体が抽出及び測定されている F T I R 読み取り機構の一実施の形態の詳細な抽出機構の斜視図を示す。



【図 3 7 F】

[1] 図 3 7 F は、本開示の一例による、チップにフローセルが組み込まれている F T I R 読み取り機構の実施の形態の斜視図を示す。



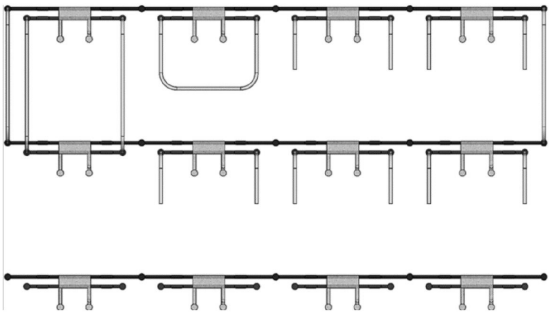
10

20

【図 3 8 A】

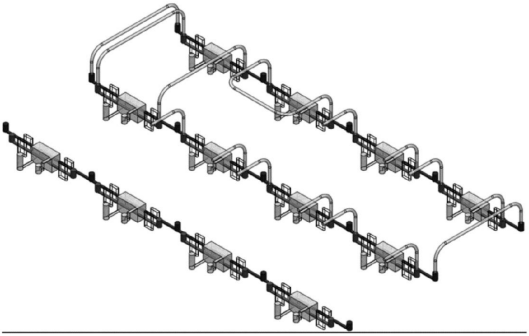
チップ接続例と、組織及び病気モデル:

[1] 図 3 8 A は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・モデリングのための可能なバイオチップ配置の上面図を示す。



【図 3 8 B】

[1] 図 3 8 B は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・モデリングのための可能なバイオチップ配置の予測図を示す。



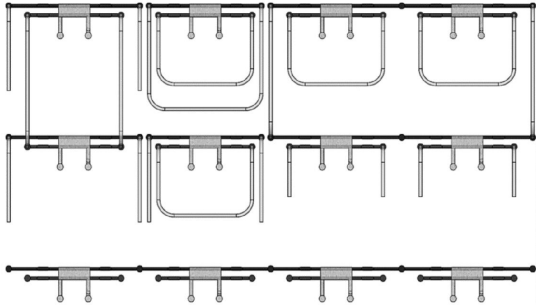
30

40

50

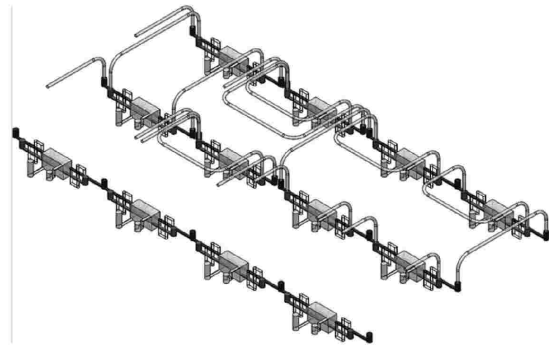
【図 38 C】

[1] 図 38 C は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ・モデリングのための可能なバイオチップ配置の追加の実施の形態の上面図を示す。



【図 38 D】

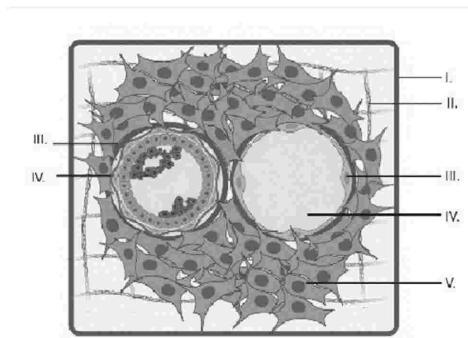
[1] 図 38 D は、本開示の一例による、細胞組織モデリングのための可能なバイオチップ配置の追加の実施の形態の斜視図を示す。簡単に言えば、内皮細胞又は上皮細胞を含む管状チャネル（I I）は、1つのバイオチップ（I）を少なくとももう1つのバイオチップ（I I I）に接続する。



10

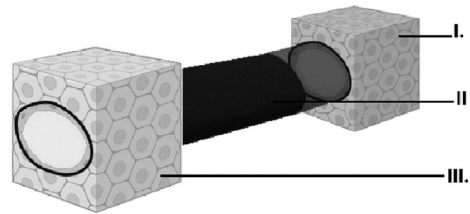
【図 39 A】

[1] 図 39 A は、本開示の一例による、2管チップの組織の筒状構造の実施の形態の断面図を示す。ここで、I. はバイオチップの間質チャネル、I I. は細胞外マトリックス、I I I. は内皮細胞及び/又は上皮細胞であり、癌細胞も含んでいる可能性がある。I V. は媒体を含む管状チャネルであり、V. は癌細胞を含んでいる可能性がある細胞を含む間質チャネルである。



【図 39 B】

[1] 図 39 B は、本開示の一例による、共通の管/血管に接続されたチップ内の複数の培養組織の実施の形態の斜視図である。



20

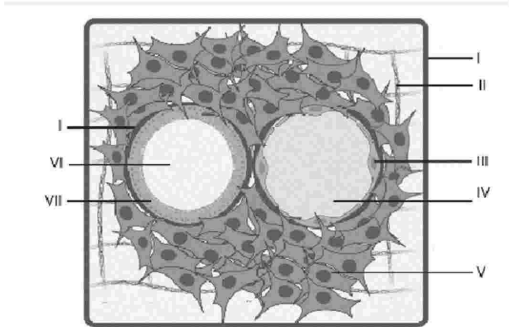
30

40

50

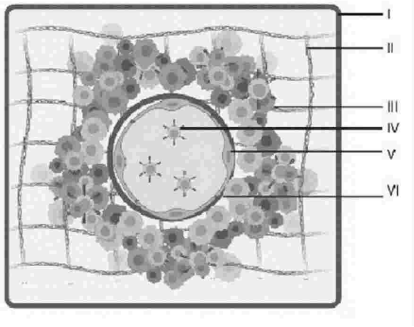
【図 3 9 C】

[1] 図 3 9 C は、本開示の一例によるヒューマン・オン・チップで増殖したオーガン・オン・チップの実施の形態の概略図である。細胞は、初代細胞、細胞株、I P S C、患者由来細胞、又は生検であり、精密医療分析又はより一般的な分析に使用され得る。I. はバイオチップの間質チャネルであり、I I. は細胞外マトリックスであり、I I I. は対象の組織又は腫瘍細胞である。I V. は免疫細胞である。V. は内皮細胞及び／又は上皮細胞である。V I. はバイオチップの管状チャネルである。



【図 3 9 D】

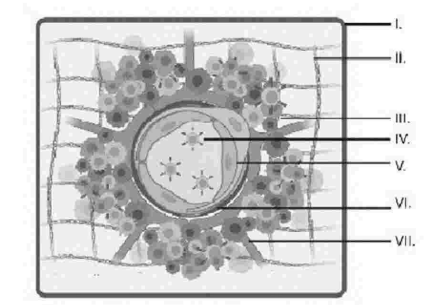
[1] 図 3 9 D は、本開示の一例による、ヒューマン・オン・チップ内で成長した液体空気インターフェース肺オンチップの実施の形態の概略図を示す。ここで、I. はバイオチップの間質チャネルであり、I I. は細胞外マトリックスであり、I I I. は内皮細胞を表し、I V. は空気を含むバイオチップの管状チャネルであり、V. は肺組織を表し、V I. は呼吸器であり、V I I. はアストロサイト (astrocytes) である。



10

【図 3 9 E】

図 3 9 E は、本開示の一例による、膠芽腫 (glioblastoma) モデル及びバイオチップ内の血液脳関門の一実施の形態の概略図を示す。ここにおいて、I. はバイオチップの間質チャネルであり、I I. は細胞外マトリックスであり、I I I. は免疫細胞浸潤を伴う神経膠芽腫細胞を表し、I V. は免疫細胞であり、V. は内皮細胞及び周皮細胞であり、V I. はバイオチップの管状チャネルであり、V I I. はアストロサイトである。



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/054004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C12M 3/00; A61M 39/22; B01L 3/00; B81B 7/04; B81B 5/00; F16K 99/00 (2023.01) ADD. - A01N 1/02 (2023.01) CPC - INV. - C12M 3/00; A61M 39/22; B01L 3/00; B81B 7/04; B81B 5/00; F16K 99/00; B81B 1/00; F16K 31/00; F04B 43/04; G01N 33/4833 (2023.02) ADD. - A01N 1/02 (2023.02) 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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2014/0371108 A1 (NETBIO, INC.) 18 December 2014 (18.12.2014) entire document	1-5 — 6
X — Y	US 2018/0298317 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 18 October 2018 (18.10.2018) entire document	7-14 — 15-20, 24-26, 30-39
Y	US 2005/0233437 A1 (KURESHY et al.) 20 October 2005 (20.10.2005) entire document	6
Y	US 2015/0004077 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE et al.) 01 January 2015 (01.01.2015) entire document	15-20, 24-26, 30-39
Y	US 6,123,316 A (BIEGELSEN et al.) 26 September 2000 (26.09.2000) entire document	25, 33-42, 44, 45
Y	WO 2005/060393 A2 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 07 July 2005 (07.07.2005) entire document	40-42, 44, 45
A	US 2002/0128585 A1 (CORK et al.) 12 September 2002 (12.09.2002) entire document	1-51
A	US 2014/0308888 A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 16 October 2014 (16.10.2014) entire document	1-51
A	US 2018/0298319 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY) 18 October 2018 (18.10.2018) entire document	1-51
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2023		Date of mailing of the international search report JUN 06 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/054004

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/054004

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I: Claims 1-6 are drawn to a biochip operating system comprising an analytical device.

Group II: Claims 7-14 are drawn to a biochip comprising internal regions in permeable or semipermeable communication and a plurality of fluidic media.

Group III: Claims 15-32 are drawn to an organ-on-chip system containing at least one ductal scaffold.

Group IV: Claims 33-39 are drawn to a human-on-chip plate system comprising multiple chips connected in parallel.

Group V: Claims 40-51 are drawn to a multiplex logic micro-valve system.

The inventions listed in Groups I-V do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:
The special technical features of Group I, at least one analytical device; and a control system for controlling the pumping means, actuation means and valving means, and the analytical device, are not present in Groups II-V; the special technical features of Group II, a chassis; a plurality of internal regions; wherein the chassis contains the plurality of the internal regions, wherein at least one of the internal regions is in permeable or semipermeable communication with at least one other internal region; and a plurality of fluidic media, are not present in Groups I and III-V; the special technical features of Group III, at least one human-on-chip containing at least one organ-on-chip system; wherein the at least one organ-on-chip system containing at least one ductal scaffold interfacing at least one surrounding compartment; at least one valving system controlling the flow to each compartment; at least one micro-pumping mechanism that can pump and control the flow to at least one compartment; at least one actuator controlling the valves on the chip and leading to the chip; at least one actuator controlling the fluid pumping to the chip compartments; wherein the at least one valving system could open or close and shift the flow pathways to every compartment, are not present in Groups I, II, IV, and V; the special technical features of Group IV, a human-on-chip plate, the human-on-chip plate comprising: at least one 3D culture biochip; at least one micro-valve; at least one microfluidic channel; at least one inlet or outlet plate port; wherein the outlet ports from one chip may be connected to another chip by routing the valves, wherein multiple chips may be connected in parallel, in series or in combination and one or more chips in the human-on-chip plate may be bypassed, wherein each fluid connection may be altered independently and at any time, wherein the at least one valving system connecting or separating different compartments of and between the organ-on-chip system, wherein at least one inlet and one outlet ports to access and block the microchannels; wherein the at least one valving system may allow for sampling, changing the model flow map, and/or introducing or reducing at least one fluidic chamber, wherein the valves, which may be controlled in a bistable position by the actuators and the sensors and positioned at the channel ports of the chips, wherein the valves are positioned immediately adjacent to the biochips and may be controlled in a bistable position, are not present in Groups I-III and V; and the special technical features of Group V, a multiplex logic micro-valve system, the micro-valve system comprising: a plurality of micro-valves; at least one fluidic pathway including at least one channel, an inlet and outlet port; at least one actuating mechanism; at least one structure which encloses the other elements of the micro-valve wherein the fluid pathway has no dead volumes, wherein multiplexing between the plurality of valves reduces the amount of actuating inputs, wherein the valves may control the fluid within a channel so that the flow can be either hydrostatic or in motion, are not present in Groups I-IV.

Groups I-V share the technical features of a biochip comprising a plurality of channels, at least one compartment, a valve, an actuation means for the valve, wherein the valve may be controlled in a bistable position, wherein the valve controls flow to the compartment, a pump, and a control system controlling the valve and the pump. However, these features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2002/0128585 to Cork et al. teaches a biochip system (MEMS cassette 186, Para. [0104], Fig. 16; Para. [0002]) comprising a plurality of channels (188, Para. [0104], Fig. 16), at least one compartment (pumping chamber 190, Para. [0104], Fig. 16), a valve (192, Para. [0104], Fig. 16), an actuation means for the valve (Para. [0029], Para. [0104]), wherein the valve may be controlled in a bistable position (Figs. 15a and 15b, Para. [0098]), wherein the valve controls flow to the compartment (Fig. 16), a pump (pumping chamber preferably has one wall defined a flexible membrane bonded to one side of the cassette. Flexing of the membrane by mechanical or pneumatic pressure alternatively reduces and increases the size of the chamber, resulting in a pumping action, Para. [0104], Fig. 16), and a control system controlling the valve and the pump (Para. [0029], Para. [0074], Para. [0104]).

The inventions listed in Groups I-V therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マラエブ, ワッダー

アメリカ合衆国19709デラウェア州ミドルタウン、ノース・ブロード・ストリート651、スウィート206、ディーロック・バイオシステムズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 グリマルディ, ジュリア

アメリカ合衆国19709デラウェア州ミドルタウン、ノース・ブロード・ストリート651、スウィート206、ディーロック・バイオシステムズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 アンムーリ, ムスタファ

アメリカ合衆国19709デラウェア州ミドルタウン、ノース・ブロード・ストリート651、スウィート206、ディーロック・バイオシステムズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 マラエブ, ファリード

アメリカ合衆国19709デラウェア州ミドルタウン、ノース・ブロード・ストリート651、スウィート206、ディーロック・バイオシステムズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 エル アリディ, バハー エディーン

アメリカ合衆国19709デラウェア州ミドルタウン、ノース・ブロード・ストリート651、スウィート206、ディーロック・バイオシステムズ・インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4B029 AA02 AA08 AA21 AA27 BB11 CC02 DA10 DB11 DF01 DF03
DF10 DG01 DG04 DG06 GA06 GB06 GB08