



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110914404 B

(45) 授权公告日 2024.01.23

(21) 申请号 201880046826.8
 (22) 申请日 2018.07.13
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 110914404 A
 (43) 申请公布日 2020.03.24
 (30) 优先权数据
 17181667.1 2017.07.17 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.01.14
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2018/069091 2018.07.13
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/016094 EN 2019.01.24
 (73) 专利权人 菲利普莫里斯生产公司
 地址 瑞士纳沙泰尔
 (72) 发明人 P·赫维 S·马吉德 S·斯坦纳
 (74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
 有限公司 11038
 专利代理师 莫戈

(51) Int.Cl.
 C12M 1/36 (2006.01)
 C12M 1/34 (2006.01)
 C12M 1/04 (2006.01)
 C12M 1/00 (2006.01)
 C12Q 1/02 (2006.01)
 F04B 35/04 (2006.01)
 F04B 49/22 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 104120083 A, 2014.10.29
 CN 205899924 U, 2017.01.18
 US 5597310 A, 1997.01.28
 JP 2008152152 A, 2008.07.03
 US 4167070 A, 1979.09.11
 CN 1833035 A, 2006.09.13
 CN 202974990 U, 2013.06.05
 CN 204731070 U, 2015.10.28
 CN 102935018 A, 2013.02.20
 CN 113228141 A, 2021.08.06
 WO 2015082666 A1, 2015.06.11 (续)
 审查员 杨亚楠

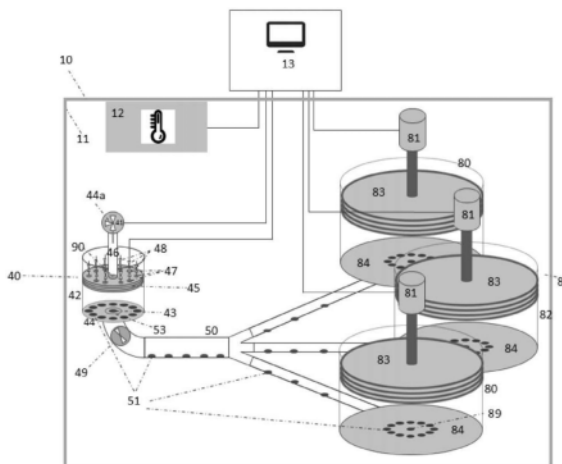
权利要求书2页 说明书30页 附图2页

(54) 发明名称
模拟的呼吸道

(57) 摘要

本文中描述了一种用于确定测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的系统,包括:(a) 第一泵,包括:(i) 腔室;(ii) 第一端口,包括用于调节通过第一端口的气流的阀门;(iii) 第二端口,包括用于调节通过第二端口的气流的阀门;(iv) 腔室中的活塞板,包括用于将气体摄取或流入到腔室中的一个或多个孔口,孔口包括阀门;(b) 第二泵,包括:(i) 腔室;(ii) 端口;以及(iii) 电机;(c) 连接结构,可操作以将气体从第一泵传输到第二泵中;以及(d) 第一泵或第二泵或连接结构的壁或其两个或更多个的组合中的一个或多个开口,开口能够接收模块,模块用于容纳细胞培

培养基或用于监测腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征。



CN 110914404 B

[接上页]

(56) 对比文件

R0 123648 B1, 2015.11.27

王海涛 等. 主动模拟肺的类型和应用研究.
《医疗卫生装备》. 2014, 第35卷(第4期), 第106-

108页.

Ricci SB等. Mechanical model of the
inspiratory pump. 《J Biomech》. 2002, 第35卷
(第1期), 第139-145页.

1. 一种用于确定测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的系统,所述系统包括:
 - (a) 第一泵,所述第一泵包括:
 - (i) 腔室,所述腔室被构造成容纳第一体积的气体,所述第一体积的气体包括测试大气;
 - (ii) 第一端口,所述第一端口适于接收和输出气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的阀门,所述阀门能在打开位置与关闭位置之间移动,其中在所述打开位置,所述阀门能朝测试大气或周围空气打开;
 - (iii) 第二端口,所述第二端口适于输出和接收气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的阀门,所述阀门能在打开位置与关闭位置之间移动;
 - (iv) 所述腔室中的活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到所述腔室中的一个或多个孔口,其中所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门能在打开位置与关闭位置之间移动并且能够调节气体的摄取或流入;和
 - (v) 电机,所述电机用于控制所述第一泵的操作;
 - (b) 第二泵,所述第二泵包括:
 - (i) 腔室,所述腔室被构造成容纳第二体积的气体,其中所述第一体积的气体和所述第二体积的气体不同;
 - (ii) 端口,所述端口适于接收和输出气体;和
 - (iii) 电机,所述电机用于控制所述第二泵的操作;
 - (c) 连接结构,所述连接结构能操作以将所述气体从所述第一泵传输到所述第二泵中;以及
 - (d) 位于以下任意一者或多者中的一个或多个开口:(1) 所述第一泵、(2) 所述第二泵、(3) 所述连接结构的壁,至少一个开口包含模块,所述模块用于容纳细胞培养物以用于测试大气暴露。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述第一泵和/或第二泵为包括活塞板和基部的活塞泵。
3. 根据权利要求1或2所述的系统,其中所述系统包含在外壳中。
4. 根据权利要求3所述的系统,其中所述外壳是温度控制外壳。
5. 根据权利要求1或2所述的系统,其中所述第一泵的腔室的体积比所述第二泵的腔室的体积小。
6. 根据权利要求1或2所述的系统,其中所述系统还包括能够同步所述系统的操作的计算机控制器。
7. 根据权利要求1所述的系统,其中至少一个开口包含模块,所述模块用于监测所述腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征。
8. 根据权利要求1所述的系统,其中所述模块位于所述第一泵和/或第二泵的活塞板的基部上。
9. 一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,包括使用根据权利要求1至8中任一项所述的系统。
10. 一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响的方法,包括:
 - (a) 提供根据权利要求1至8中任一项所述的系统,其中所述系统在所述模块的一个或

多个中包含细胞培养物;以及

(b) 在暴露于所述测试大气之前和/或之后比较所述细胞培养物,其中在细胞暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物之间的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

11. 一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,包括:

(a) 向第一泵的腔室提供测试大气;

(b) 将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构中,所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵;

(c) 用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分;

(d) 将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中一限定的时间段;

(e) 使用所述第二泵将所述测试大气排出到所述连接结构和所述第一泵中;以及

(f) 在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期;

其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物,所述一个或多个模块位于以下任意一者或多者中:(1)所述第一泵、(2)所述连接结构、(3)所述第二泵。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影响的另一步骤,其中在细胞培养物暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物之间的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

13. 一种设备,其被配置成或适于执行权利要求11或权利要求12所述的方法。

模拟的呼吸道

技术领域

[0001] 本发明尤其涉及与模拟呼吸道的结构和/或功能及其呼吸行为相关的设备、系统、方法和用途。本发明用于研究测试试剂(例如,测试大气中的可吸入试剂)与呼吸道之间的相互作用。具体地,本发明涉及模拟人的呼吸道。

背景技术

[0002] 呼吸系统从鼻子和上气道到达肺的肺泡表面,在此发生气体交换。吸入的气溶胶从口腔通过上气道移动,最终到达肺泡。随着气溶胶更深地移动到呼吸道中,更多的可溶性气体被吸收,气溶胶颗粒沉积在气道和肺泡深处。在本发明的上下文中一种特定的感兴趣气溶胶是烟雾,例如烟草烟雾,因为可以研究烟雾对模拟的呼吸道的影响或可以研究烟雾通过模拟的呼吸道的的影响。

[0003] 现有气溶胶暴露系统最常依赖于连续的单向气溶胶流或被动沉降。连续的气溶胶流通过正压或负压产生,并且气溶胶垂直地朝生物测试系统引导或在平行于生物测试系统的平面的方向上流式传输。在这种暴露模式下,剂量递送效率主要是暴露腔室的几何形状和测试气溶胶的流速的函数。然而,当前气溶胶暴露系统无法模拟口腔、呼吸保持时间和人体呼吸过程中发生的动态流动模式(即,吸入和呼出)。因此,不太可能达到代表体内情况的剂量递送,尤其是颗粒和气体气溶胶成分的相对递送。此外,不能以代表性方式模拟传导气道的过滤动作。因此,在当前气溶胶暴露系统中,相同的气溶胶粒度分布的气溶胶例如与支气管细胞培养物和鼻腔培养物一起使用。然而,在生物体中,较大的气溶胶颗粒主要与上呼吸道中的气溶胶相互作用并且从其移除,而呼吸道更深的区域主要暴露于较小的气溶胶粒度和气体成分。此外,在连续流暴露系统中,通过将稀释空气连续地添加到暴露腔室附近的上游的气溶胶中来实现气溶胶稀释。然而,如果要在例如生物体中模拟吸烟行为,则这种稀释模式不代表该生物体,因为它不会考虑到口腔保持时段,在该时段中,高密度气溶胶被允许老化多达几秒的时间,之后连同大量的稀释气体被吸入到呼吸道中。

[0004] 在被动气溶胶沉降中,将测试气溶胶注入生物测试系统所在底部处的腔室中。一旦注入气溶胶,通常通过重力使气溶胶沉降在测试系统上。将气溶胶颗粒静电吸引到测试系统可以用于提高气溶胶颗粒沉积。特别是纳米大小的气溶胶颗粒可能需要静电吸引,因为它们沉降效率低。暴露于包含各种尺寸和密度的气溶胶颗粒以及气体成分的复杂气溶胶不能在被动气溶胶沉降系统中进行,因为大气溶胶颗粒、小气溶胶颗粒和气体气溶胶成分的差分相对递送不代表在生物体中发生的过程。

[0005] 本领域仍需要用于研究呼吸道的改进的模拟系统。

发明内容

[0006] 在第一方面,提供了一种用于确定测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的系统,所述系统包括:(a)第一泵,所述第一泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳第一体积的气体,所述第一体积的气体包括测试大气;(ii)第一端口,所述第一端口适于接收和输出

气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,其中在所述打开位置,所述阀门可朝测试大气或周围空气打开;(iii)第二端口,所述第二端口适于输出和接收气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;(iv)所述腔室中的活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到所述腔室中的一个或多个孔口,其中所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入;以及(v)电机,所述电机用于控制所述第一泵的操作;(b)第二泵,所述第二泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳第二体积的气体,其中所述第一体积的气体和所述第二体积的气体不同;(ii)端口,所述端口适于接收和输出气体;以及(iii)电机,所述电机用于控制所述第二泵的操作;(c)连接结构,所述连接结构可操作以将所述气体从所述第一泵传输到所述第二泵中;以及(d)所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁或其两个或更多的组合中的一个或多个开口,所述开口能够接收模块,所述模块用于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基,或用于监测所述腔室中的条件或适于监测所述腔室中的条件,或用于气体取样或适于对气体取样,或用于气体表征或适于表征气体。

[0007] 适当地,所述泵为包括活塞板和基部的活塞泵。

[0008] 适当地,所述连接结构为中空的。

[0009] 适当地,所述连接结构为分支的。

[0010] 适当地,所述连接结构的一个终止分支连接到所述第二泵,一个或多个另外的终止分支连接到一个独立泵,每个独立泵包括:(i)腔室,所述腔室容纳一定体积的气体,其中所述一定体积的气体与所述第二泵中的第二体积的气体的体积相同;(ii)端口,所述端口用于接收和输出气体,并用于连接到所述连接结构;以及(iii)电机,所述电机用于控制所述泵的操作。

[0011] 适当地,每个独立泵与所述第二泵相同。

[0012] 适当地,所述系统包含在外壳中,所述外壳适当地是温度控制外壳。

[0013] 适当地,所述外壳的温度由恒温器控制。

[0014] 适当地,所述外壳中的温度约为37℃。

[0015] 适当地,所述第一泵和所述第二泵的不同体积代表呼吸道(适当地是人的呼吸道)的不同隔室的内部体积。

[0016] 适当地,所述独立泵的体积代表所述呼吸道(适当地是人的呼吸道)的不同隔室的内部体积。

[0017] 适当地,所述第一泵和所述第二泵的排量至少与呼吸道的相应隔室中的最大可实现体积摄取量一样大。

[0018] 适当地,所述独立泵的排量至少与呼吸道的相应隔室中的最大可实现体积摄取量一样大。

[0019] 适当地,所述电机或泵的泵送压力可以对应于大气压或高于或低于大气压。

[0020] 适当地,所述第一泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至100ml之间。

[0021] 适当地,所述第二泵的排量在约0至4000ml之间,或在约1至约4000ml之间。

[0022] 适当地,所述泵包括不锈钢。

[0023] 适当地,所述腔室为圆筒。

- [0024] 适当地,所述腔室包括玻璃。
- [0025] 适当地,所述第一泵的腔室的体积比所述第二泵的腔室的体积小。
- [0026] 适当地,所述第一泵的腔室的体积代表口腔和口咽腔的体积。
- [0027] 适当地,所述第二泵的腔室的体积代表肺腔或其一部分的体积。
- [0028] 适当地,所述连接结构的体积代表肺(适当地是人的肺)的传导气道的体积。
- [0029] 适当地,所述系统还包括能够同步所述系统的操作的计算机控制器。
- [0030] 适当地,所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构中的一个或多个包括包含石英晶体微天平的一个或多个模块。
- [0031] 适当地,所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁中的开口带螺纹或不带螺纹。
- [0032] 适当地,所述开口中的一个或多个包含模块。
- [0033] 适当地,所述一个或多个模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适应于取样气体或适于表征气体。
- [0034] 适当地,所述模块位于所述第一泵和/或第二泵的活塞板的基部上和/或所述连接结构的壁中。
- [0035] 适当地,所述一个或多个模块包含细胞培养基。
- [0036] 适当地,所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。
- [0037] 适当地,适于容纳或储存细胞培养基的所述模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。
- [0038] 适当地,所述模块位于所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁中的一个或多个中的水平面中。
- [0039] 适当地,所述连接结构包括不锈钢。
- [0040] 适当地,所述第一泵的腔室具有约100ml的体积。
- [0041] 适当地,所述第二泵的腔室具有约1升至约4升的体积。
- [0042] 在另一方面,提供了一种用于排出一定体积的气体的泵,包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体,并且包括基部以及能够接收一个或多个模块的一个或多个开口,所述一个或多个模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测所述腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征;(ii)第一端口,所述第一端口当包含在所述腔室中时用于接收和输出气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的第一阀门,所述第一阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,其中在所述打开位置,所述阀门能够朝测试大气或周围空气打开;(iii)第二端口,所述第二端口当包含在所述腔室中时用于输出和接收气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的第二阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;以及(iv)所述腔室中的活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到所述腔室中的一个或多个孔口,其中所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入。
- [0043] 适当地,所述泵为活塞泵。
- [0044] 适当地,所述腔室中的一个或多个开口带螺纹或不带螺纹。

- [0045] 适当地,所述一个或多个开口包括模块。
- [0046] 适当地,所述模块带螺纹或不带螺纹。
- [0047] 适当地,所述一个或多个模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适应于取样气体或适于表征气体。
- [0048] 适当地,所述模块位于所述泵的基部上。
- [0049] 适当地,所述一个或多个模块包含细胞培养基。
- [0050] 适当地,所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。
- [0051] 适当地,适于容纳或储存细胞培养基的所述模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。
- [0052] 适当地,所述模块位于所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁中的一个或多个中的水平面中。
- [0053] 适当地,所述模块包括石英晶体微天平。
- [0054] 适当地,所述泵还包括电机。
- [0055] 适当地,所述泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。
- [0056] 适当地,所述泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。
- [0057] 适当地,所述泵包括不锈钢。
- [0058] 适当地,所述腔室为圆筒。
- [0059] 适当地,所述腔室包括玻璃。
- [0060] 适当地,所述泵的腔室具有约100ml的体积。
- [0061] 在另一方面,提供了一种用于排出一定体积的气体的活塞泵,所述活塞泵包括:
(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体并且容纳活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到所述腔室中的一个或多个孔口,其中所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动并且能够调节气体的摄取或流入;
(ii)第一端口,所述第一端口用于接收所述气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的第一阀门,所述第一阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;以及(iii)第二端口,所述第二端口当包含在所述腔室中时用于输出气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的第二阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动。适当地,所述腔室包括基部,并且包括一个或多个开口。
- [0062] 适当地,所述开口带螺纹或不带螺纹。
- [0063] 适当地,所述开口包括在所述开口的一个或多个中的模块。
- [0064] 适当地,所述模块带螺纹或不带螺纹。
- [0065] 适当地,所述模块适于容纳或储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件或适于气体取样或适于气体表征。
- [0066] 适当地,一个或多个模块包含细胞培养基。
- [0067] 适当地,所述细胞培养基包括细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。
- [0068] 适当地,适于容纳或储存细胞培养基的所述模块还包括微流体通道以及任选地与其

其连接的微流体泵。

[0069] 适当地,所述模块包括石英晶体微天平。

[0070] 适当地,连接结构连接到所述第二端口。

[0071] 适当地,所述连接结构为中空的。

[0072] 适当地,所述泵还包括电机。

[0073] 适当地,所述泵的泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。

[0074] 适当地,所述泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。

[0075] 适当地,所述泵包括不锈钢。

[0076] 适当地,所述腔室为圆筒。

[0077] 适当地,所述腔室包括玻璃。

[0078] 适当地,所述泵的腔室具有约100ml的体积。

[0079] 在另一方面,提供了一种用于排出一定体积的气体的泵,包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体,所述腔室包括基部和一个或多个模块,所述一个或多个模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测所述腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征;以及(ii)端口,所述端口可操作以用于接收和输出气体。

[0080] 适当地,所述泵为活塞泵。

[0081] 适当地,所述模块位于所述腔室的基部中。

[0082] 适当地,所述模块带螺纹或不带螺纹。

[0083] 适当地,所述模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适于取样气体或适于表征气体。

[0084] 适当地,所述一个或多个模块包含细胞培养基。

[0085] 适当地,所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。

[0086] 适当地,适于容纳或储存细胞培养基的所述模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0087] 适当地,所述模块包括石英晶体微天平。

[0088] 适当地,连接结构连接到所述端口。

[0089] 适当地,所述连接结构为中空的。

[0090] 适当地,所述泵还包括电机。

[0091] 适当地,所述泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。

[0092] 适当地,所述泵的排量在约0至1000ml之间,或在约1至约100ml之间。

[0093] 适当地,所述泵包括不锈钢。

[0094] 适当地,所述腔室为圆筒。

[0095] 适当地,所述腔室包括玻璃。

[0096] 适当地,所述腔室的体积代表肺腔或其一部分的体积。

[0097] 在另一方面,提供了一种适于连接至少两个泵以用于在其间传输气体的连接结构,所述连接结构包括中空通道以及在所述连接结构的壁中的一个或多个带螺纹或不带螺纹的开口。

[0098] 适当地,所述带螺纹的开口在所述开口的一个或多个中包含带螺纹的模块,所述

模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适于取样气体或适于表征气体。

[0099] 适当地,所述一个或多个模块包含细胞培养基。

[0100] 适当地,所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。

[0101] 适当地,适于容纳或储存细胞培养基的所述模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0102] 适当地,所述连接结构为中空的。

[0103] 适当地,所述连接结构为分支的。

[0104] 适当地,所述连接结构的每个终止分支能够连接到独立泵。

[0105] 适当地,所述连接结构代表肺(适当地是人的肺)的传导气道的体积。

[0106] 适当地,所述模块位于所述连接结构的壁中的水平面中。

[0107] 适当地,所述模块适于容纳细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。

[0108] 适当地,所述模块为用于容纳细胞培养物的腔室,所述腔室包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0109] 适当地,所述模块适于监测连接结构中的条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征。

[0110] 适当地,所述连接结构包括不锈钢。

[0111] 还描述了包括本文所述的泵的系统。

[0112] 适当地,所述系统还包括如在本文中描述的连接结构。

[0113] 适当地,所述泵通过所述连接结构连接。

[0114] 在另一方面,提供了一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,包括使用本文中描述的系统。

[0115] 本文还公开了如本文所述的系统的用途,其用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用。

[0116] 还公开了一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响的方法,其包括使用本文中描述的系统。

[0117] 还公开了本文中描述的系统用途,其用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响。

[0118] 在另一方面,公开了一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响的方法,所述方法包括:(a)提供本文中描述的系统,其中所述系统在所述模块的一个或多个中包含细胞培养物;以及(b)在暴露于所述测试大气之前和/或之后比较所述细胞培养物,其中在细胞暴露于测试所述大气之前和/或之后所述细胞培养物之间的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0119] 另一方面涉及一种用于在本文描述的系统模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,所述方法包括:(a)在所述第一泵的第一阀门打开并且所述第一泵的第二阀门关闭时,通过所述第一端口将包括测试大气的气体提供至所述第一泵;(b)关闭所述第一泵的第一阀门并打开所述第一泵的第二阀门,并关闭所述第一泵的活塞板上的阀门;

(c) 操作所述第二泵以将所述测试大气吸入到所述连接结构中,并且用周围空气充满所述第一泵的腔室和所述连接结构;(d) 将所述第一泵的第一阀门朝所述周围空气打开,并且在所述第一泵的第一端口与第二端口之间形成密封连接;以及(e) 在一段时间之后,使用所述第二泵通过所述连接结构并通过所述第一泵的第一阀门排出所述测试大气。

[0120] 还公开了一种用于在本文所述的系统中确定测试大气对模拟的呼吸道的的影响的方法,所述方法包括:(a) 在所述第一泵的第一阀门打开并且所述第一泵的第二阀门关闭时,通过所述第一端口将包括测试大气的气体提供至所述第一泵;(b) 关闭所述第一泵的第一阀门并打开所述第一泵的第二阀门,并关闭所述第一泵的活塞板上的阀门;(c) 操作所述第二泵以通过所述连接结构吸入所述测试大气,并且用周围空气充满所述第一泵的腔室和所述连接结构;(d) 将所述第一泵的第一阀门朝所述周围空气打开,并且在所述第一泵的第一端口与第二端口之间形成密封连接;以及(e) 在一段时间之后,使用所述第二泵通过所述连接结构并通过所述第一泵的第一阀门排出所述测试大气;其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物,所述一个或多个模块位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多的组合中,并且所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影响的另一步骤,其中在暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0121] 适当地,所述模块适于监测系统条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征,并且所述方法包括从所述模块获取一个或多个测量值。

[0122] 还公开了一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,包括:(a) 向第一泵的腔室提供测试大气;(b) 将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构中,所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵;(c) 用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分;(d) 将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中定义的时间段;(e) 使用所述第二泵将所述测试大气排出到所述连接结构和所述第一泵中;以及(f) 在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期;其中所述测试大气接触位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多的组合中的细胞培养物。

[0123] 适当地,步骤(d) 包括将所述测试大气保持在所述第二泵以及所述连接结构的仍包含测试大气的部分中定义的时间段。

[0124] 适当地,所述泵为包括活塞板和基部的活塞泵。

[0125] 适当地,所述第一泵如在本公开的实施例中定义的。

[0126] 适当地,所述第二泵如在本公开的实施例中定义的。

[0127] 适当地,所述连接结构如在本公开的实施例中定义的。

[0128] 适当地,所述方法在外壳(适当地是温度控制外壳)中执行。

[0129] 适当地,所述外壳的温度由恒温器控制。

[0130] 适当地,所述外壳中的温度约为37℃。

[0131] 适当地,所述第一泵和所述第二泵的不同体积代表呼吸道(适当地是人的呼吸道)的不同隔室的内部体积。

[0132] 适当地,所述第一泵和所述第二泵的排量至少与呼吸道的相应隔室中的最大可实现体积摄取量一样大。

[0133] 适当地,所述泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。

- [0134] 适当地,所述第一泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。
- [0135] 适当地,所述第二泵的排量在约0至4000ml之间,或在约1至约4000ml之间。
- [0136] 适当地,所述第一泵的腔室的体积比所述第二泵的腔室的体积小。
- [0137] 适当地,所述第一泵的腔室的体积代表口腔和口咽腔(适当地是人的口腔和口咽腔)的体积。
- [0138] 适当地,第二泵的腔室的体积代表肺腔或其一部分(适当地是人的肺腔或其一部分)的体积。
- [0139] 适当地,所述连接结构代表肺(适当地是人的肺)的传导气道的体积。
- [0140] 适当地,所述细胞培养物位于所述第一泵和/或所述第二泵的活塞板的基部上和/或所述连接结构的壁中。
- [0141] 适当地,所述细胞培养物为二维或三维培养物。
- [0142] 适当地,所述方法还包括在所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构中的一个或多个中使用其中包含的一个或多个模块监测条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征。
- [0143] 适当地,包括所述细胞培养物的腔室还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。
- [0144] 适当地,所述连接结构包括不锈钢。
- [0145] 适当地,所述第一泵的腔室具有约100ml的体积。
- [0146] 适当地,所述第二泵的腔室具有约1升至约4升的体积。
- [0147] 在另一方面,描述了一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道的影响的方法,所述方法包括:(a)向第一泵的腔室提供测试大气;(b)将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构中,所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵;(c)用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分;(d)将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中定义的时间段;(e)使用所述第二泵通过所述连接结构和所述第一泵排出所述测试大气;以及(f)在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期;其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物,所述一个或多个模块位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多个的组合中,并且所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影响的另一步骤,其中在暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。
- [0148] 适当地,所述模块适于监测系统条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征,并且所述方法包括从所述模块获取一个或多个测量值。
- [0149] 还公开了一种被配置成或适于执行本文所述的方法的设备。

附图说明

- [0150] 图1是根据本公开的实施例的系统10的图示。还公开了根据本公开的实施例的第一泵40。还公开了根据本公开的实施例的第二泵80。还公开了根据本公开的实施例的连接结构50。
- [0151] 图2和图3是根据本公开的实施例的模块112、212的图示。
- [0152] 一些优点
- [0153] 由于影响呼吸道中测试大气的物理化学性质的过程以及两者之间的相互作用方

式(例如,剂量递送)是由系统的物理和功能性质模拟的,所以可以根据本公开的实施例获得临床相关的剂量给定信息。

[0154] 根据本公开的实施例,可以研究一种或多种测试大气对呼吸道的一个或多个隔室的影响。

[0155] 根据本公开的实施例,可以根据需要同时或分阶段地研究一种或多种测试大气对呼吸道的一个或多个隔室的影响。

[0156] 根据本公开的实施例,可以在系统中使用的模块提供了与暴露的测试系统、实验端点以及待监测的暴露参数相关的灵活性。

[0157] 可以根据具体要求重新设计或改变模块,而不必改变根据本公开的实施例的系统的整体结构和功能。

[0158] 对于许多应用,气溶胶生成由系统本身驱动,这意味着根据本公开的实施例不需要气溶胶生成器/吸烟机。这能够有助于简化系统的结构。

[0159] 在某些实施例中,系统本质上可以是模块化的。这意味着例如可以根据需要单独地和容易地调换各种部件,诸如泵和连接结构。可以促进根据具体要求的系统的部分重新设计、改进或零件调换。

[0160] 根据本公开的实施例,可以模拟口腔、呼吸保持时间和呼吸期间发生的动态流动模式。

[0161] 根据某些实施例,本公开可以考虑口腔保持时段,在此时段期间,可以允许高密度气溶胶在连同大体积的稀释空气被吸入呼吸道之前老化多达几秒的时间。

具体实施方式

[0162] 在某些实施例中,本公开的实施例采用工程、微生物学、细胞生物学和生物化学的常规技术。生物学技术在例如以下文献中充分解释:《分子克隆实验指南(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》,第二版(Sambrook等人,1989)Cold Spring Harbor出版社;《寡核苷酸合成(Oligonucleotide Synthesis)》(M.J.Gait编辑,1984);《分子生物学方法(Methods in Molecular Biology)》,Humana出版社;《细胞生物学实验手册(Cell Biology:A Laboratory Notebook)》(J.E.CeIMs编辑,1998)Academic Press;《动物细胞培养(Animal Cell Culture)》(R.I.Freshney编辑,1987);《细胞和组织培养入门(Introduction to Cell and Tissue Culture)》(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998)Plenum Press;《细胞和组织培养实验室程序(Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures)》(A.Doyle,IB.Griffiths,和D.G.Newell编辑,1993-8)J.Wiley and Sons;《酶学方法(Methods in Enzymology)》(Academic Press,Inc.);《分子生物学现代方法(Current Protocols in Molecular Biology)》(F.M.Ausubel等人编辑,1987);《PCR:聚合酶链反应(PCR:The Polymerase Chain Reaction)》,(Mullis等人编辑,1994)。除非另有说明,否则采用市售试剂盒和试剂的程序通常将根据制造商确定的方案使用。

[0163] 在本文中使用的技术术语和表达通常被赋予在相关领域中经常应用于它们的含义。本文中使用的所有术语定义适用于本申请的整个内容。

[0164] 术语“包括”不排除其它要素或步骤。

[0165] 不定冠词“一(a/an)”并不排除多个。

[0166] 例如,术语“和/或”意指(a)或(b)或者(a)和(b)两者。

[0167] 如本文所用,术语“包括(comprising, comprises, comprised of)”与“包含(including, includes)”或“含有(containing, contains)”同义,并且是包括性的或开放式的,且不排除其他未引述的成员、要素或方法步骤。术语“由……组成(consisting of)”意指排除其他组分,并且仅具有所引述的要素且不具有其他要素。

[0168] 如本文所用,当提及诸如参数、量、时间持续期等等的可测量值时,术语“约”意味着涵盖指定值的和从指定值的变化,尤其是指定值的和从指定值的 $\pm 10\%$ 或更少、优选地 $\pm 5\%$ 或更少、更优选地 $\pm 1\%$ 或更少、以及还更优选地 $\pm 0.1\%$ 或更少的变化,只要这些变化适合于在本公开中实施即可。应当理解,修饰词“约”所指代的值本身也是明确地且优选地公开的。

[0169] 在更详细地讨论实施例之前,首先将提供概述。实施例提供了用于研究呼吸道的可以在各种应用中使用的设备和方法。例如,实施例在以下研究中有实用性:研究设备的内部表面上的测试大气中存在的一种或多种成分的沉积和/或冷凝,包括其再蒸发。实施例还提供了对测试大气的评估,可以在其通过设备期间调查测试大气以便研究气溶胶浓度和/或气溶胶颗粒生长和/或气溶胶颗粒收缩的变化。可以在本公开的实施例中研究测试大气对设备/系统内存在的生物测试系统的影响。

[0170] 系统

[0171] 在一个方面,描述了一种用于确定测试大气与模拟的呼吸道之间相互作用的系统10,所述系统包括:(a)第一泵,所述第一泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳包括测试大气的第一体积的气体;(ii)第一端口,所述第一端口适于接收和输出气体并包括用于调节通过第一端口的气流的阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,其中,在打开位置,所述阀门可朝测试大气或周围空气打开;(iii)第二端口,所述第二端口适于输出和接收气体并包括用于调节通过第二端口的气流的阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;以及(iv)电机,所述电机用于控制第一泵的操作;第二泵,所述第二泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳第二体积的气体,其中,第一体积的气体和第二体积的气体不同;(ii)适于接收和输出气体的端口;(iii)腔室中的活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到腔室中的一个或多个孔口,其中,所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入;以及(iv)用于控制第二泵的操作的电机;(c)连接结构,其可操作以将气体从第一泵传输到第二泵中;以及(d)第一泵或第二泵或连接结构的壁或其两个或更多个的组合中的一个或多个开口,所述开口能够接收模块,所述模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征。

[0172] 气体可以是测试大气,或者可以包括测试大气。

[0173] 图1示出了根据本公开的实施例的系统10。系统10包括至少两个泵40、80。两个或更多个泵40、80彼此连接。在某些实施例中,两个或更多个泵40、80通过诸如分支中空连接结构的连接结构50彼此连接。每个泵40、80可以由其自己的单独的电机41、81操作,或者两个或更多个泵可以根据需要由同一电机41、81操作。整个系统10可位于装配有恒温器12的气候外壳11中,以控制外壳11中的温度。泵40、80的腔室可以被构造成表示呼吸道(例如人或动物的呼吸道)的不同隔室的内部体积。它们可以被构造成提供至少与呼吸道的相应隔

室中的最大可实现体积摄取量一样大的排量。具体地,一个(第一)泵40可以表示口腔和口咽腔(例如人或动物的口腔和口咽腔)的体积。另一第二泵80可以表示肺腔或其部分(诸如个别肺叶或更小亚基的管腔),尤其是人或动物的肺腔或其部分的体积。诸如分支中空连接结构的连接结构50可以表示传导气道尤其是人或动物的传导气道的尺寸,所述传导气道例如鼻咽腔、下咽部、喉、气管、支气管和直达呼吸细支气管的细支气管结构中的一个或多个。诸如分支中空连接结构的连接结构50可以表示传导气道的尺寸,所述传导气道包括鼻咽腔、下咽部、喉、气管、支气管和直达呼吸细支气管的细支气管结构。连接结构50的不同子部分的尺寸(例如,直径和长度)以及分支图案可以类似于传导气道的树。

[0174] 如图1所示,诸如分支中空连接结构的连接结构50可连接到每个泵40、80的腔室42、82的基部44、84中的中心开口43。在某些实施例中,多个开口、孔或插口51可存在于腔室42、82的基部44、84上,其可以围绕中心开口43对称地布置。直接在泵40与连接结构50之间的连接处的阀门44a可以用来允许泵40与所有其他系统零件密封。

[0175] 表示口腔的泵40可具有一个或多个开口43,测试大气和稀释空气可以通过所述一个或多个开口朝向诸如分支中空连接结构的连接结构50离开泵40。测试大气的入口点和出口点通常位于泵40的活塞板45上,适当地位于其中心。它可以贯穿中空活塞轴线46,在该中空活塞轴线的顶部上可以存在阀门44a,诸如三通阀。在实施例中,阀门44a可以朝测试大气源或周围空气关闭或打开。周围空气可以进入系统所通过的一个或多个(例如,多个)孔口47的阵列任选地以径向布置布置在活塞板45上。所述孔口的一个或多个或全部上的一个或多个阀门48(例如,多个)可用于允许打开或关闭这些孔口47中的一个或多个。在某些实施例中,每个孔口47由阀门48控制。在某些实施例中,周围空气可以进入系统所通过的一个或多个孔口(例如,多个)的阵列可以任选地以径向布置布置在第二泵的活塞板83上。一个或多个阀门(例如,多个)可以用于允许打开或关闭这些孔口中的一个或多个。在某些实施例中,每个孔口都由阀门控制。在某些实施例中,周围空气可以进入系统所通过的一个或多个孔口(例如,多个)的阵列可以任选地以径向布置布置在第一泵和第二泵的活塞板上。有利地,诸如分支中空连接结构的连接结构50可以与泵40、80断开。有利地,可以将诸如分支中空连接结构的连接结构50分解成其主要零件。这可以允许轻松地接近以更换或移除测试系统和/或用于清洁。

[0176] 可以移除泵40、80的基部44、84,以便更换/移除测试系统并用于清洁。

[0177] 在每个泵40、80的基部44、84中,以及在连接结构50的不同零件中,开口、孔或插口51,诸如带螺纹或不带螺纹的开口、带螺纹或不带螺纹的孔或带螺纹或不带螺纹的插口113、213可以位于其中。开口、孔或插口51可位于各种位置,诸如在泵40、80中的一个或多个的基部44、84上,或者可以围绕中心开口43或者在诸如分支中空连接结构的连接结构50中的所选择的各种位置处,适当地在诸如分支中空连接结构的连接结构50的下侧上或其任何组合上布置。

[0178] 开口、孔或插口51可用于允许在其中或其上安装各种模块112、212或装置,这些模块或装置可以用来监测系统10的操作和/或进行实验和/或采集样本等。此类模块112、212或装置的实例示于图2和图3中,并在本文中描述。

[0179] 有利地,因此,在系统10中使用的泵40、80不仅能够用于运输测试大气,而且还能够用作暴露腔室。

[0180] 图2和图3示出了本公开的实施例,其中,开口、孔或插口51为带螺纹的开口、孔或插口113、213的可选形式。一个或多个开口、孔或插口51可以包含一个或多个模块112、212。使用螺纹有助于直接插入和更换模块112、212。在开口、孔或插口51中使用螺纹是可选的,因为模块可以被配置成使得它们可以被插入或推入到开口、孔或插口51中,以与其密封接合。这些模块可以是推入配合。通过使用O型环等可实现紧固。

[0181] 所使用的模块112、212可以根据所配置的系统的需求来适应各种目的。例如,模块112、212可以适于容纳或储存细胞培养基,或用于监测腔室42、82中的条件,或用于气体或液体取样或用于气体表征等等。模块112、212可位于第一泵40和/或第二泵80的基部44、84上和/或位于连接结构50的壁中。在特定的实施例中,一个或多个模块112、212可以被配置成容纳或储存细胞培养基。根据此实施例,一个或多个模块112、212可以是能够保持液体或溶液的容器。细胞培养基可以包括或者可以接触细胞培养物,诸如二维或三维细胞培养物。在某些实施例中,适于容纳或储存细胞培养基的模块112、212还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。模块112、212一般将位于第一泵40或第二泵80或连接结构50的壁中的一个或多个的水平面中。

[0182] 如图2和图3中可见,开口、孔或插口51可以任选地被构造成包含带螺纹的孔或插口113、213。带螺纹的孔或插口113、213可以包括一个或多个装置116、216的一个或多个探针114、214。此类装置116、216可以用于监测内部系统条件或用于测试大气表征或用于取样等等。装置116、216的操作可以由计算机117、217控制。带螺纹的孔或插口113、213和/或模块112、212可以适于用作培养室115、215,可以将生物测试系统(例如,如本文所述的人的呼吸道上皮的器官细胞培养物)放置在其中以用于测试大气暴露。带螺纹的开口、孔或插口113、213可以适于容纳捕集剂,可以在其中采样测试大气以进行分析。在测试大气暴露期间对细胞培养基或捕集剂采样可以通过各种方法,包括通过使用微流体泵系统211实现。可以使用模块112、212保持石英晶体微天平(QCM, 219)。可以在其上安装探针214、培养室215或QCM 219的模块112、212可以插入到系统的诸如分支中空连接结构的连接结构50的任何腔室42、82或内部中。QCM 219的操作可以由计算机220控制。系统10可以根据需要由计算机13完全或部分地控制。系统10可以部分或完全自动化。

[0183] 系统10可以包括一个或多个(例如,多个)第一泵。系统10可以包括一个或多个(例如,多个)第二泵。系统10可以包括一个或多个(例如,多个)第一泵和一个或多个第二泵。

[0184] 第一泵

[0185] 在一个方面,公开了一种用于排放一定体积的气体的泵,适当地是活塞泵,所述泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体,并包括基部和一个或多个开口,所述一个或多个开口能够接收模块,所述模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征;(ii)第一端口,所述第一端口当容纳在腔室中时用于接收和输出气体,并包括用于调节通过第一端口的气流的第一阀门,所述第一阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,其中,在打开位置,所述阀门可朝测试大气或周围空气打开;(iii)第二端口,所述第二端口当容纳在腔室中时用于输出和接收气体,并包括用于调节通过第二端口的气流的第二阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,以及(iv)腔室中的活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到腔室中的一个或多个孔口,其中,所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置

之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入。

[0186] 还公开了一种用于排放一定体积的气体的活塞泵,所述活塞泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体,并包含活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到腔室中的一个或多个孔口,其中,所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入;(ii)第一端口,所述第一端口用于接收气体并包括用于调节通过第一端口的气流的第一阀门,所述第一阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,以及(iii)第二端口,所述第二端口当容纳在腔室中时用于输出气体,并包括用于调节通过第二端口的气流的第二阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动。

[0187] 如图1所示,系统10可以包含用于排放一定体积的气体的第一泵40。本文公开了第一泵40作为本公开的单独方面,并且其使用不限于用在本文所述的系统10中。

[0188] 第一泵可以是主泵,如此称呼是因为其在系统中的位置为气体的入口点。第一泵包括腔室42(例如,圆筒),该腔室被构造成容纳一定体积的气体,并且包括基部44和能够接收模块(例如,如图2和图3中所示并如本文中描述的孔或插口113、213中的带螺纹或不带螺纹的模块112、212)的一个或多个开口43。第一泵还包含当容纳在腔室42中时用于接收和输出气体的第一端口90,并包括用于调节通过第一端口90的气流的第一阀门44a,诸如三通阀,所述第一阀门44a可在打开位置与关闭位置之间移动,其中,在打开位置,阀门44a可朝测试大气或周围空气打开。第一泵还包含当容纳在腔室42中时用于输出和接收气体的第二端口。适当地,第二端口被构造为开口43。在第一泵40与连接结构50之间的连接处,在第二端口的位置处的第二阀门49允许泵40与其它系统零件密封。第二阀门49可以用于调节通过第二端口的气流,所述第二阀门49可在打开位置与关闭位置之间移动。如图1中可见,泵40可以为包括活塞板45的活塞泵。腔室42中的开口、孔或插口51中的一个或多个可以是带螺纹的119、221或不带螺纹的。腔室42中的开口、孔或插口51中的一个或多个可以包括模块112、212,例如,如本文所论述的带螺纹或不带螺纹的模块112、212。泵40还包括电机41以控制泵的操作。电机41的泵送压力可对应于大气压,或者根据需要可以高于或低于大气压。在某些实施例中,电机41的泵送压力可以高于或低于大气压,以排放测试大气。泵40的排量可以在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。泵40的腔室42可具有多达约100ml的体积。泵40可由本领域已知的各种材料,例如不锈钢制成。适当地,腔室42为圆筒。适当地,腔室42可以由玻璃制成。泵40的活塞板45包括用于摄取或流入气体的一个或多个孔口47。孔口47中的一个或多个可以包括阀门48,该阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入。

[0189] 还如图1中所示,泵40可以是用于排放一定体积的气体的活塞泵。活塞泵包括腔室42(例如,圆筒,诸如玻璃圆筒),该腔室被构造成容纳一定体积的气体,并且包含活塞板45,该活塞板包括用于将气体摄取或流入到腔室42中的一个或多个孔口47。孔口47中的一个或多个或孔口47中的每一个包括用于调节气体通过孔口47的摄取或流入的阀门48。

[0190] 它可以包括用于接收气体的第一端口90和用于调节通过第一端口90的气流的第一阀门44a,例如三通阀。第一阀门44a可在打开位置与关闭位置之间移动。它还包括当容纳在腔室42中时用于输出气体的第二端口,第二端口任选地包括用于调节通过第二端口的气流的第二阀门,该阀门可在打开位置与关闭位置之间移动。腔室42可以包括基部44和一个

或多个开口43。基部还可以包括一个或多个开口、孔或插口51,其可以是带螺纹的119或不带螺纹的,和/或它们可以包括模块112、212,如本文所论述的。连接结构50(诸如分支中空连接结构)可以连接到第二端口。泵40还可以包括电机41,其中泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。泵40的排量可以在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。泵40的腔室42可具有约100ml的体积。

[0191] 设想了包括两个或更多个第一泵的系统。还设想了在系统中使用两个或更多个第一泵来确定测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用。

[0192] 还设想了在第一泵中培养细胞的方法。还公开了第一泵用于培养细胞的用途。

[0193] 第二泵

[0194] 在另一方面,公开了一种用于排放一定体积的气体的泵,所述泵包括:(i)腔室,其被构造成容纳一定体积的气体,所述腔室包括基部和一个或多个模块,所述一个或多个模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征;以及(ii)端口,其可操作以用于接收和输出气体。如图1所示,系统可以包含用于排放一定体积的气体的第二泵80,所述第二泵包括:腔室82,诸如圆筒,其被构造成用于容纳一定体积的气体,所述腔室82包括基部84和一个或多个模块112、212,所述一个或多个模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测腔室82中的条件或用于气体取样或用于气体表征等等。第二泵可以是次级泵。

[0195] 本文公开了第二泵80作为本发明的独立方面,并且其使用不限于用在本文所述的系统10中。

[0196] 第二泵80还包括端口89,其可操作以用于接收和输出气体。如图1所示,第二泵80可以为包括活塞板83的活塞泵。活塞板83可以没有任何孔口或开口。如本文所论述的模块112、212,例如带螺纹或不带螺纹的模块112、212,可以位于腔室82的基部84中。连接结构50(诸如分支中空连接结构)可以连接到端口89。第二泵80还包括电机81。第二泵80的泵送压力将通常对应于大气压或高于或低于大气压。泵的排量可以在约0至约1000ml之间,或在约0至约4000ml之间,或在约1至约1000ml之间或在约1至约4000ml之间。腔室82的体积可以表示肺腔或其一部分的体积。在某些实施例中,可以任选地以径向布置在活塞板83上布置周围空气进入系统所通过的一个或多个(例如,多个)孔口的阵列。一个或多个阀门(例如,多个)可以用于允许打开或关闭这些孔口中的一个或多个。在某些实施例中,每个孔口都由阀门控制。

[0197] 设想了包括两个或更多个第二泵的系统。还设想了在系统中使用两个或更多个第二泵来确定测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用。

[0198] 还设想了在第二泵中培养细胞的方法。还公开了第二泵用于培养细胞的用途。

[0199] 连接结构

[0200] 还公开了可操作以在两个或更多个泵之间传输或运载气体的连接结构。连接结构可以是管或管道或导管等,气体可以通过其传导或传送。连接结构可以适于连接至少两个泵以用于在其间传输或运载气体。连接结构可以在本文所述的第一泵的第二端口和本文所述第二泵的端口处连接第一泵。连接结构可包括中空通道以及在连接结构的壁中的一个或多个开口,诸如带螺纹或不带螺纹的开口。连接结构可用于本文所述的系统和方法中。系统可以包括适于连接至少两个泵以用于在其间传输气体的连接结构。

[0201] 连接结构50的实施例示于图1中。连接结构通常将包括中空通道。它通常是有分支的。在实施例中,连接结构的每个终止分支可以在其包含在系统中时连接到独立泵40、80。连接结构50可以包括在连接结构的壁中的一个或多个开口—尤其是带螺纹或不带螺纹的开口。带螺纹或不带螺纹的开口可以包含模块112、212。如本文所论述的,模块112、212可以适于容纳培养基和/或监测系统条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征。在某些实施例中,连接结构可以分支出两个或更多个分支。连接结构的每个终止分支都可以连接到独立泵。连接结构可以表示肺的传导气道的体积。连接结构50可由各种材料制成。在某些实施例中,优选使用不锈钢。

[0202] 还设想了用于培养包括连接结构的细胞的方法。还公开了连接结构用于培养细胞的用途。

[0203] 系统操作和功能

[0204] 系统可以根据需要由计算机完全或部分地控制。这可以允许同步操作某些或所有的泵和阀门。这可以允许同步操作某些或所有的系统元件。计算机可用于设置一个或多个泵的冲程长度和/或一个或多个泵的冲程速度。计算机可用于控制系统的温度。

[0205] 现在将描述如图1所示的系统10的实施例的操作。在静止状态下,第一泵40的活塞处于下冲程位置,第二泵80的位置处于在腔室82中保持限定体积的气体的位置,并且阀门48、49关闭。测试大气被抽取到可以代表口腔的泵40中。这种流入可以由泵40驱动,并且可以经由中空活塞轴线46进入腔室42。中空活塞轴线46可直接连接到测试大气源。一旦泵40已完成上冲程,阀门44a(其可以是三通阀)在中空活塞轴线46的顶部上的中心开口处关闭,并且阀门48调节周围空气通过活塞板45中的孔口47的流入,并且阀门49在连接结构50的入口处打开。

[0206] 通过可代表传导气道的连接结构50从可代表口腔的腔室42抽出测试大气。这可以由第二泵80的上冲程驱动,该第二泵可代表肺腔或其部分。由于第二泵80的总排量可以是泵40的体积的倍数,泵40的腔室42以及连接结构50的至少部分可以充满周围空气,该周围空气可以通过活塞板45中的孔口47进入第一泵40。

[0207] 在第一泵40处,活塞轴线46的顶部上的阀门44a可朝周围环境打开。活塞板45上的阀门48可关闭,泵40执行下冲程。在其下冲程位置,该泵40可在中空活塞轴线46与基部44中的开口43之间形成密封连接。密封连接可通过垫圈53实现。垫圈53可位于基部44或活塞板45上。在定义的“呼吸保持时间”之后,第二泵80接着可以执行下冲程,从而通过连接结构50并通过第一泵40的活塞轴线46将测试大气直接排出到周围环境。在泵40保持在其下冲程位置,阀门44a保持朝周围环境打开时,在阀门44a再次朝测试大气源打开且测试大气的下一吸入周期开始之前,第二泵80可以执行呼吸周围空气的一个或多个(例如,几个)周期。

[0208] 在另一方面,提供了一种方法,其包括:(a)提供包括腔室的泵,诸如本文所述的第一泵;(b)将气体,诸如测试大气,从泵抽取到将泵与另一泵(诸如本文中描述的第二泵)连接的连接结构中;(c)用周围空气充满在步骤(a)中提供的泵和连接结构的至少一部分;(d)将气体保持在另一泵和连接结构中定义的时间段;(e)使用另一泵将气体排出到连接结构和在步骤(a)中提供的泵中;以及(f)在另一泵中执行周围空气的一个或多个泵送周期。

[0209] 在另一方面,提供了一种方法,其包括:(a)将气体,诸如测试大气,提供至泵(诸如本文中描述的第一泵)的腔室;(b)将气体从步骤(a)描述的泵抽取到将泵与另一泵(诸如本

文中描述的第二泵)连接的结构中;(c)用周围空气充满步骤(a)的泵和连接结构的至少一部分;(d)将气体保持在另一泵和连接结构中定义的时间段;(e)使用另一泵通过连接结构和步骤(a)的泵排出气体;以及(f)在另一泵中执行周围空气的一个或多个泵送周期。

[0210] 测试环境生成

[0211] 可以通过各种方法生成使用所公开的系统10和方法研究的测试大气,例如气溶胶。对于许多应用,例如,用于测试烟草产品或常用的医疗吸入器等等,测试大气生成可以由系统本身驱动,也就是说,主泵或次级泵本身产生生成和提取测试气溶胶所需的负压,这意味着有利地不需要使用气溶胶发生器/吸烟机。

[0212] 测试大气可以是气体或气溶胶的环境样品,例如用于监测室内空气质量,紧邻工业站点的职业暴露或环境污染。在这种特定情况下,未生成测试大气,但是通过系统的动作对其进行采样。

[0213] 测试大气可以是气溶胶,例如烟雾,或者可以从烟雾衍生出来。如本文中所使用,术语“烟雾”用于描述由例如香烟等吸烟制品或通过燃烧气溶胶形成材料而产生的一类气溶胶。烟雾包括多种试剂,其可以在需要时作为单独的化合物提供以进行研究。此类试剂的实例包括不含尼古丁的干颗粒物、一氧化碳、甲醛、乙醛、丙酮、丙烯醛、丙醛、巴豆醛、甲基乙基酮、丁醛、苯并[a]芘、苯酚、间甲酚、邻甲酚、对甲酚、邻苯二酚、间苯二酚、对苯二酚、1,3-丁二烯、异戊二烯、丙烯腈、苯、甲苯、吡啶、喹啉、苯乙烯、N'-亚硝基降烟碱(NNN)、N'-亚硝基新烟草碱(NAT)、N'-亚硝基假木贼碱(NAB)、4-(甲基亚硝胺)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(NNK)、1-氨基萘、2-氨基萘、3-氨基联苯、4-氨基联苯、一氧化氮(NO)、一氧化二氮(NO_x)、氢氰酸、氨、砷、镉、铬、铅、镍、硒和汞。

[0214] 当气溶胶为烟雾时,系统10可以任选地连接到吸烟机。适当地,吸烟机使用由系统提供的泵或本公开的泵来保持并且点燃香烟。可以使用每个香烟确定的抽吸次数和每分钟暴露确定的抽吸次数,并且变化香烟的数目以适应暴露时间。参考香烟,例如参考香烟3R4F,可以用作烟雾的来源,并且在基本上符合国际标准化吸烟方案组织(ISO 2000)的吸烟机上抽吸。

[0215] 还设想了使用控制大气,例如不含测试大气的大气。使用控制大气可以有助于确定与控制大气相比测试大气的影响。

[0216] 系统10可以通过合适的导管连接到吸烟机,所述导管提供烟雾到系统10的流动路径。烟雾可以通过带或不带载气(例如空气)的导管传送。在使用载气的情况下,导管优选地包括用于将载气引入导管中的入口,以与烟雾流混合。导管可包括用于将标准参考(例如,尼古丁)引入或注入系统10中的至少一个入口,以用于校准目的。烟雾流通常将受到本公开的系统或泵的控制。

[0217] 吸烟机可以是线性或旋转式吸烟机。适当地,吸烟机被操作以同时抽吸多个吸烟制品,使得可以收集和分析来自多个吸烟制品的累积烟雾。用于本公开的适当吸烟机是技术人员熟知的。

[0218] 本文所述的系统10和方法可用于在吸烟测试期间对由吸烟制品产生的主流烟雾进行分析。“主流烟雾”是指通过吸烟制品抽吸的且在使用期间被消费者吸入的烟雾。

[0219] 测试大气可以来自“气溶胶生成装置”,其是与气溶胶形成基质相互作用以生成气溶胶的装置。气溶胶的实例是烟雾。气溶胶形成基质可以是气溶胶生成制品的一部分。气溶

胶生成装置可以包括适于从气溶胶生成基质生成气溶胶的一个或多个部件。气溶胶生成装置可以是电加热气溶胶生成装置,其是一种包括加热器的气溶胶生成装置,该加热器通过电力操作以加热气溶胶生成制品的气溶胶形成基质从而生成气溶胶。气溶胶生成装置可以是气体加热气溶胶生成装置,即,一种由含碳热源、其他放热化学反应或散热片加热的装置。生成气溶胶的其它合适方法是本领域已知的。气溶胶生成装置可以是这样一种装置,其与气溶胶生成制品的气溶胶形成基质相互作用以生成可通过使用者的嘴直接吸入到使用者的肺里的气溶胶。

[0220] “气溶胶生成装置”的另一个示例是吸入装置(吸入器),该吸入装置通常用于递送含有活性成分(例如,医学活性化合物)的气溶胶。此类吸入装置通常用于向呼吸道递送气雾化药剂。他们可用于治疗呼吸道疾病和其他疾病。此类吸入器是本领域熟知的,并且通常是加压计量类型、干粉类型或雾化器类型。通常,药剂呈压制剂的形式,其含有悬浮在液化推进剂中的一种或多种药物化合物的细颗粒,或溶解在推进剂/共溶剂系统中的一种或多种化合物的溶液。这种制剂是本领域熟知的。

[0221] 如本文中所使用,术语“气溶胶形成基质”涉及能够释放可以形成气溶胶的挥发性化合物的基质。这种挥发性化合物可通过加热该气溶胶形成基质而被释放出来。气溶胶形成基质可吸附、涂覆、浸渍或以其它方式装载到承载件或支承件上。气溶胶形成基质可便利地是气溶胶生成制品或吸烟制品的一部分。在某些应用中,气溶胶形成基质包含在气溶胶生成制品中,例如杆状气溶胶生成制品,例如加热式气溶胶生成制品或加热式香烟。气溶胶生成制品具有与气溶胶生成装置接合的合适尺寸和形状,以便使气溶胶形成基质与加热器接触。

[0222] 气溶胶形成基质可以包括医学活性化合物或药剂,诸如可通过呼吸道递送给患者的抗生素或抗炎剂。众多医疗吸入装置(吸入器)是已知的,并且为治疗各种呼吸道相关疾病和非呼吸道相关疾病的常规处方。

[0223] 气溶胶形成基质可以包括尼古丁。气溶胶形成基质可以包括烟草。气溶胶形成基质可以包括例如含有挥发性烟草香味化合物的含烟草材料,所述化合物在加热时从气溶胶形成基质释放。在某些实施例中,气溶胶形成基质可以包括均质烟草材料,例如落叶烟草。如本文中所使用的,“均质烟草材料”指通过团聚颗粒烟草形成的材料。均质烟草可能为片材的形式。均质烟草材料可具有以干重计含量大于5%的气溶胶形成剂。替代地,均质烟草材料可具有以干重计含量在约5重量%与约30重量%之间的气溶胶形成剂。均质烟草材料的片材可通过团聚颗粒烟草形成,所述颗粒烟草通过将烟草叶片和烟草叶梗中的一者或两者研磨或以其它方式粉碎而获得。替代地或另外,均质烟草材料的片材可以包括在例如烟草的处理、操作和运送期间形成的烟草尘、碎烟及其它颗粒烟草副产品中的一种或多种。均质烟草材料的片材可包括为烟草内生粘合剂的一种或多种固有粘合剂、为烟草外生粘合剂的一种或多种外来粘合剂,或其组合,以帮助团聚颗粒烟草;替代地或另外,均质烟草材料的片材可包括其它添加剂,包括但不限于烟草和非烟草纤维、气溶胶形成剂、保湿剂、增塑剂、调味剂、填充剂、水性溶剂和非水性溶剂,及其组合。

[0224] 细胞培养物

[0225] 用于本公开的细胞培养物包括二维细胞培养物和三维细胞培养物。如本文所述,一般而言,将细胞培养物容纳或培养在一个或多个泵和/或连接结构的一个或多个模块中。

可以使细胞培养物暴露于测试大气,从而可以确定测试大气对细胞培养物的作用。适当地,两种或更多种细胞培养物将位于一个或多个泵和/或连接结构和/或系统周围的不同位置处,使得可以确定测试大气对这些不同位置处的细胞培养物的作用-其模拟了呼吸道。二维细胞培养涉及在塑料表面上的平坦层中生长细胞,这允许研究细胞生理学的几个方面和对刺激例如测试大气的反应,但它们无法反映器官的真实结构和体系结构。在二维单层中,丧失了细胞外基质、细胞间和细胞与基质的相互作用,它们对于分化、增殖和细胞功能是必需的。三维培养系统可以形成具有与体内观察到的那些相似的特征的功能组织。与二维培养系统相比,三维细胞培养允许细胞在所有三个维度上与其周围环境相互作用,并且是更生理学相关的。此类细胞可以在活力、增殖、分化、形态、对刺激的反应、药物代谢、基因表达和蛋白质合成等等方面显示出改善。三维细胞培养可以比传统二维细胞单层更生理学相关的方式产生特定的组织样结构,并模拟真实组织的功能和反应。模拟人器官的几种三维组织是可商购获得的。可以使用在气液界面(ALI)处生长的原代人细胞来制备在本公开的上下文中特别感兴趣的肺三维器官型组织,在所述气液界面处这些细胞将分化且形成功能组织。这些三维组织具有与人类支气管组织密切的形态相似性和代谢特征。它们由布置成假复层结构的基底细胞、杯状细胞和纤毛细胞构成。与肺类似,存在积极摆动的纤毛,允许研究其功能和活性。与人肺相比,已经在这些三维ALI培养物中发现了类似水平的编码异生物质酶的mRNA。另外,这些组织可以在体外长时间维持。肺组织的这种三维模型是探索根据本公开的测试大气等的影响的适当的模型。

[0226] 术语“三维细胞培养”包括在使用或不使用基质或支架的情况下在三维上提供细胞培养的任何方法。已经研发多种不同的三维细胞培养方法,包括球状体培养和器官型培养。

[0227] 球状体

[0228] 术语“球状体”采用如所述领域中通常所了解的含义,其是在三维上分裂成细胞球的单细胞,或在三维上多个细胞的聚集体,在球状体内的三维细胞生长中使用或不使用基质或支架进行支撑。三维球状体可以是黏附球状体或悬浮生长的球状体。可利用用于培养用于本公开的球状体的若干不同的系统,包括以聚集体形式例如在纳米培养盘上、在悬浮培养物中、在凝胶上、在经由细胞封装涂覆有聚-HEMA的塑料上,或经由悬滴系统以聚集体形式生长的球状体。其它方法包括使用转瓶、旋转系统、凹板法和液体覆盖。生物反应器也可以适于用于三维球状体细胞培养中。在一个实施例中,所用方法是悬滴系统-例如GravityPLUS悬滴系统(InSphero)。这种方法涉及使用GravityTRAP ULA盘,GravityTRAP ULA盘是一种被设计用于生产球状体的非粘附性的经过涂布的微量滴定板。球状体成熟通常在接种2至5天内发生,取决于细胞类型和培养条件。适当地,球状体在100 μ l或更多或200 μ l更多或300 μ l或更多的体积中培养。适当地,球状体在Corning[®]球状体微量板中培养。

[0229] 三维细胞培养基质或支架可以用于球状体培养。这些常常是可以支撑三维细胞生长和分化的多孔基质。已经研发出多种材料来生产在物理外观、孔隙率、渗透性、机械特征和纳米级表面形态上有差异的三维支架。这类材料的实例包括:胶原蛋白凝胶、海绵或生物凝胶;纤维蛋白;纤维结合蛋白;层粘连蛋白;海藻酸盐、水凝胶;交联粘多糖;基于聚合物的支架、合成支架;肽支架;以及壳聚糖复合物支架。

[0230] 根据细胞通讯和细胞外基质的发展,三维球状体更紧密地类似体内组织。这些基

质帮助细胞在球状体内移动,类似于细胞在活组织中移动的方式。因此,球状体是有很大改良的用于分化、存活、细胞迁移、细胞极化、基因表达和生长的模型。

[0231] 球状体可以使用所属领域中众所周知的各种方法收获和研究,所述方法包括用板式读取器测量的比色、荧光和发光分析法,或它们可以容易地通过显微法来观测。另外的技术包括蛋白质印迹、RNA印迹或DNA印迹,组织学技术(例如,免疫组织化学、原位杂交、免疫荧光)等等。还考虑了使用光学成像方法,例如,倒置亮视野显微镜检查、荧光显微镜检查、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、正电子发射断层扫描(PET)、磁共振成像(MRI)和切伦科夫发光成像(CLI)技术。

[0232] 使用三维球状体的应用包括:在更紧密地接近在体内发现的环境中研究细胞和组织的体外增殖,筛选化合物和测试大气,毒理学测定和临床试验等等。

[0233] 球状体在三维细胞培养中的使用一般在Expert Opin. Drug Discov. (2015) 10, 519-540中进行综述。在体外,肺球状体细胞可以以大数量扩增,并且可以形成肺泡样结构且获得成熟的肺上皮表型。

[0234] 细胞来源

[0235] 用于本公开的肺细胞和细胞系可以使用所属领域中众所周知的方法从组织或流体中分离。用于本公开的肺细胞和细胞系可以由干细胞(例如,胚胎干细胞或诱导性多能干细胞)分化而来,或直接从体细胞分化而来。细胞和细胞系可以是或可以来源于人或动物受试者或来自人或动物细胞,包括多种哺乳动物物种中的任一种,适当地是人,但包括大鼠、小鼠、猪、兔和非人类灵长类动物等等。细胞和细胞系可以从商业来源获得。在某些实施例中,需要使用人类细胞。

[0236] 包括肺上皮细胞的肺细胞是所关注的一种细胞类型。支气管和/或气道上皮细胞尤其用于本公开中。可以通过在支气管镜检查程序期间刷拭供体肺来收集人类支气管上皮细胞。在一个实施例中,肺细胞是正常人类支气管上皮(Normal Human Bronchial Epithelial, NHBE)细胞。肺上皮细胞可以被培养成单层未分化细胞,或在空气-液体界面处进一步发育成器官型肺上皮细胞状组织。可以使用以下方法在空气-液体界面处建立细胞。简单来说,可以在烧瓶中培养上皮细胞以增加细胞数目。培育期后,细胞从烧瓶脱离,计数并接种到插入物上。在这些插入物上,将细胞与培养基在顶侧和基础侧上一起培育。这个阶段确保细胞将分裂并完全覆盖插入物,从而形成上皮细胞。接着,移除顶部培养基,保留基础培养基,并替换为更完全培养基。培养物像这样再培育一段时间。同时,细胞将分化成3种细胞类型:基础细胞、杯状细胞和纤毛细胞。在成熟结束时,培养物备用。使用空气液体界面培养人类鼻上皮细胞描述于《可视化实验杂志(J Vis Exp.)》2013; (80):50646。

[0237] 可以从具有不同病变的人或动物受试者,包括被归类为吸烟者或非吸烟者的受试者,获得肺上皮细胞。

[0238] 分析

[0239] 本公开可用于研究测试大气对模拟的呼吸道的影响的各种应用。例如,本公开可以用于研究体外吸入毒理学,调查呼吸道中的气溶胶动力学(例如,气溶胶颗粒沉积和气体吸收到细胞培养物中)或调查代谢活性或测试大气(例如,气溶胶分子)在呼吸道的上皮细胞的传输。本公开可以用于测试气溶胶、烟雾或烟草产品的效果,或吸入器(如医疗吸入器)的效果。本公开可以用于测试气溶胶、烟雾或烟草产品的效果,或医疗吸入器对呼吸道的一

个或多个部位的影响。

[0240] 一个方面涉及一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物(诸如,一个或多个细胞培养物)的影响的方法,所述方法包括:(a)提供本文中描述的系统,其中所述系统在所述模块的一个或多个中包含细胞培养物;以及(b)在暴露于所述测试大气之前和/或之后比较所述细胞培养物,其中在细胞暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物之间的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0241] 在细胞暴露于测试大气之后确定细胞培养物之间的差异的实施例中,可以将暴露于测试大气的细胞培养物与尚未暴露于测试大气的细胞培养物或者与暴露于控制大气(诸如不包含测试大气的大气)的细胞培养物进行比较。根据此实施例,暴露于测试大气的细胞培养物与不暴露于测试大气的细胞培养物之间的差异,或者暴露于测试大气的细胞培养物与暴露于控制大气(诸如不包含测试大气的大气)的细胞培养物之间的差异指示测试大气影响细胞培养物。

[0242] 另一方面涉及一种用于在本文描述的系统模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,所述方法包括:(a)在所述第一泵的第一阀门打开并且所述第一泵的第二阀门关闭时,通过所述第一端口将包括测试大气的气体提供至所述第一泵;(b)关闭所述第一泵的第一阀门并打开所述第一泵的第二阀门,并关闭所述第一泵的活塞板上的阀门;(c)操作所述第二泵以将所述测试大气吸入到所述连接结构中,并且用周围空气充满所述第一泵的腔室和所述连接结构;(d)将所述第一泵的第一阀门朝所述周围空气打开,并且在所述第一泵的第一端口与第二端口之间形成密封连接;以及(e)在一段时间之后,使用所述第二泵通过所述连接结构并通过所述第一泵的第一阀门排出测试大气。

[0243] 另一方面涉及一种用于在本文描述的系统确定测试大气对模拟的呼吸道的的影响的方法,所述方法包括:(a)在所述第一泵的第一阀门打开并且所述第一泵的第二阀门关闭时,通过所述第一端口将包括测试大气的气体提供至所述第一泵;(b)关闭所述第一泵的第一阀门并打开所述第一泵的第二阀门,并关闭所述第一泵的活塞板上的阀门;(c)操作所述第二泵以通过所述连接结构吸入所述测试大气,并且用周围空气充满所述第一泵的腔室和所述连接结构;(d)将所述第一泵的第一阀门朝所述周围空气打开,并且在所述第一泵的第一端口与第二端口之间形成密封连接;以及(e)在一段时间之后,使用所述第二泵通过所述连接结构并通过所述第一泵的第一阀门排出所述测试大气;其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物,所述一个或多个模块位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多的组合中,并且所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影响的另一步骤,其中在暴露于所述测试大气之前和/或之后细胞培养物的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0244] 在细胞暴露于测试大气之后确定细胞培养物之间的差异的实施例中,可以将暴露于测试大气的细胞培养物与尚未暴露于测试大气的细胞培养物或者与暴露于控制大气(诸如不包含测试大气的大气)的细胞培养物进行比较。根据此实施例,暴露于测试大气的细胞培养物与不暴露于测试大气的细胞培养物之间的差异,或者暴露于测试大气的细胞培养物与暴露于控制大气(诸如不包含测试大气的大气)的细胞培养物之间的差异指示测试大气影响细胞培养物。

[0245] 另一方面涉及一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,所

述方法包括：(a) 向第一泵的腔室提供测试大气；(b) 将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构中，所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵；(c) 用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分；(d) 将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中定义的时间段；(e) 使用所述第二泵将所述测试大气排出到所述连接结构和所述第一泵中；以及(f) 在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期；其中所述测试大气接触位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多个的组合中的细胞培养物。

[0246] 另一方面涉及一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道的影晌的方法，所述方法包括：(a) 向第一泵的腔室提供测试大气；(b) 将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构中，所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵；(c) 用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分；(d) 将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中定义的时间段；(e) 使用所述第二泵通过所述连接结构和所述第一泵排出所述测试大气；以及(f) 在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期；其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物，所述一个或多个模块位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多个的组合中，并且所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影晌的另一步骤，其中在暴露于所述测试大气之前和/或之后细胞培养物的差异指示所述测试大气影晌所述细胞培养物。在细胞暴露于测试大气之后确定细胞培养物之间的差异的实施例中，可以将暴露于测试大气的细胞培养物与尚未暴露于测试大气的细胞培养物或者与暴露于控制大气(诸如不包含测试大气的大气)的细胞培养物进行比较。根据此实施例，暴露于测试大气的细胞培养物与不暴露于测试大气的细胞培养物之间的差异，或者暴露于测试大气的细胞培养物与暴露于控制大气(诸如不包含测试大气的大气)的细胞培养物之间的差异指示测试大气影晌细胞培养物。

[0247] 可以在存在一种或多种试剂时研究测试大气的影晌。试剂可以包括但不限于药物、毒素、病原体、蛋白质、核酸、抗原、抗体和化合物等。可以被测量的影晌的实例包括氧气的消耗、二氧化碳的产生、细胞活力、蛋白质的表达、酶的活性、渗透、渗透屏障功能、表面活性剂产生、对细胞因子的反应、转运体功能、细胞色素P450表达、白蛋白分泌、毒性等等。

[0248] 可以与不同浓度的测试大气和/或试剂并行进行多种分析法，以获得对多种浓度的差异反应。

[0249] 试剂可以是所关注的任何测试化合物并且包括小的有机化合物、多肽、肽、较高分子量碳水化合物、聚核苷酸、脂肪酸和脂质、气溶胶或气溶胶的一或多种组分等等。测试化合物可以个别地筛选，或以化合物的集合或组合文库筛选。可以从包括合成或天然化合物的文库的各种来源获得测试化合物。可以使用呈细菌、真菌、植物和动物提取物形式的天然化合物的文库。天然或以合成方式产生的文库和通过常规化学、物理和生物化学手段修饰的化合物可以用于产生组合文库。已知的药剂可以进行定向或随机的化学改性，例如酰化、烷基化、酯化、酸化以产生结构类似物以供筛选。

[0250] 可以被测量的一个或多个变量包括细胞、亚细胞材料、亚细胞组分或细胞产品的元素。举例来说，测试大气的毒理学可以被测量。呼吸道中的气溶胶动力学(例如，气溶胶颗粒沉积和气体吸收到细胞培养物中)可以被测量。通过另外的实例，可以研究代谢活性和/或分子在呼吸道的上皮细胞的传输。

[0251] 计算机

[0252] 还公开了一种计算机程序,该计算机程序在由计算机/处理器执行时可操作以控制计算机执行本文所述方法中的一种或多种。

[0253] 本领域的技术人员将很容易认识到各种上述方法的步骤可以由编程计算机执行。在本文中,一些实施例还旨在涵盖程序存储装置(例如,数字数据存储介质),其为机器或计算机可读的,并对指令的机器可执行程序或计算机可执行程序进行编码,其中所述指令执行上述方法的一些或全部步骤。例如,程序存储装置可以是数字存储器、磁存储介质(例如,磁盘和磁带)、硬盘驱动器或光学可读数字数据存储介质。实施例还旨在涵盖被编程以执行上述方法的一些或全部步骤的计算机。

[0254] 可以通过使用专用硬件以及能够与适当软件相关联地执行软件的硬件来提供包括处理器或逻辑的各种元件的功能。当功能由处理器提供时,功能可以由单个专用处理器、由单个共享处理器或由多个单独处理器(其中一些处理器可以被共享)提供。此外,术语“处理器”或“控制器”或“逻辑”的显式使用不应解释为专门指能够执行软件的硬件,并且可以隐含地包括但不限于数字信号处理器(DSP)硬件、网络处理器、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、用于存储软件的只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)以及非易失性存储装置。还可以包括常规和/或自定义的其它硬件。类似地,图中所示的任何开关仅为概念性的。其功能可通过程序逻辑的操作,通过专用逻辑,通过程序控制和专用逻辑的交互,或者甚至手动方式来执行,具体技术可由实施者从上下文更具体地理解的那样选择。

[0255] 在以下编号段落中阐述了本公开的其他方面:

[0256] 1. 一种用于确定测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的系统,所述系统包括:(a) 第一泵,所述第一泵包括:(i) 腔室,所述腔室被构造成容纳第一体积的气体,所述第一体积的气体包括测试大气;(ii) 第一端口,所述第一端口适于接收和输出气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,其中在所述打开位置,所述阀门可朝测试大气或周围空气打开;(iii) 第二端口,所述第二端口适于输出和接收气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;(iv) 活塞板,所述活塞板中包含多个开口,其中所述开口中的一个或多个包括适于调节通过所述开口的气流的阀门;以及(v) 电机,所述电机用于控制所述第一泵的操作;(b) 第二泵,所述第二泵包括:(i) 腔室,所述腔室被构造成容纳第二体积的气体,其中所述第一体积的气体和所述第二体积的气体不同;(ii) 端口,所述端口适于接收和输出气体;以及(iii) 电机,所述电机用于控制所述第二泵的操作;(c) 连接结构,所述连接结构可操作以将所述气体从所述第一泵传输到所述第二泵中;以及(d) 所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁或其两个或更多个的组合中的一个或多个开口,所述开口能够接收模块,所述模块用于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基,或用于监测所述腔室中的条件或适于监测所述腔室中的条件,或用于气体取样或适于对气体取样,或用于气体表征或适于表征气体。

[0257] 2. 根据段落1所述的系统,其中所述泵为包括活塞板和基部的活塞泵。

[0258] 3. 根据段落1或段落1所述的系统,其中所述连接结构为中空的。

[0259] 4. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述连接结构为分支的。

[0260] 5. 根据段落4所述的系统,其中所述连接结构的一个终止分支连接到所述第二泵,并且一个或多个另外的终止分支连接到独立泵,每个独立泵包括:(i) 腔室,所述腔室容纳

一定体积的气体,其中所述一定体积的气体与所述第二泵中的第二体积的气体的体积相同;(ii) 端口,所述端口用于接收和输出气体,并用于连接到所述连接结构;以及(iii) 电机,所述电机用于控制所述泵的操作。

[0261] 6. 根据段落5所述的系统,其中每个独立泵与所述第二泵相同。

[0262] 7. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述系统包含在外壳中,所述外壳适当地是温度控制外壳。

[0263] 8. 根据段落7所述的系统,其中所述外壳的温度由恒温器控制。

[0264] 9. 根据段落8的系统,其中所述外壳中的温度约为37℃。

[0265] 10. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵和所述第二泵的不同体积代表呼吸道(适当地是人的呼吸道)的不同隔室的内部体积。

[0266] 11. 根据段落6到10中任一段所述的系统,其中所述独立泵的面积代表呼吸道(适当地是人的呼吸道)的不同隔室的内部体积。

[0267] 12. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵和所述第二泵的排量至少与呼吸道的相应隔室中的最大可实现体积摄取量一样大。

[0268] 13. 根据段落5到12中任一段所述的系统,其中所述独立泵的排量至少与呼吸道的相应隔室中的最大可实现体积摄取量一样大。

[0269] 14. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述电机或泵的泵送压力可以对应于大气压或高于或低于大气压。

[0270] 15. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至100ml之间。

[0271] 16. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第二泵的排量在约0至4000ml之间,或在约1至约4000ml之间。

[0272] 17. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述泵包括不锈钢或由不锈钢构成。

[0273] 18. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述腔室为圆筒。

[0274] 19. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述腔室包括玻璃。

[0275] 20. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵的腔室的体积比所述第二泵的腔室的体积小。

[0276] 21. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵的腔室的体积代表口腔和口咽腔的体积。

[0277] 22. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第二泵的腔室的体积代表肺腔或其一部分的体积。

[0278] 23. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述连接结构的体积代表肺(适当地是人的肺)的传导气道的体积。

[0279] 24. 根据前述段落中任一段的系统,其中第一泵的活塞板包括用于摄取或流入气体的一个或多个孔口。

[0280] 25. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述一个或多个孔口各自包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入。

[0281] 26. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述系统还包括能够同步所述系统的操作的计算机控制器。

- [0282] 27. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构中的一个或多个包括包含石英晶体微天平的一个或多个模块。
- [0283] 28. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁中的开口带螺纹或不带螺纹。
- [0284] 29. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述开口中的一个或多个包含模块。
- [0285] 30. 根据段落29所述的系统,其中所述一个或多个模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适应于取样气体或适于表征气体。
- [0286] 31. 根据段落29或段落30所述的系统,其中所述模块位于所述第一泵和/或第二泵的活塞板的基部上和/或所述连接结构的壁中。
- [0287] 32. 根据段落29到31中任一段所述的系统,其中所述一个或多个模块包含细胞培养基。
- [0288] 33. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。
- [0289] 34. 根据段落29到32中任一段所述的系统,其中适于容纳或储存细胞培养基的模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。
- [0290] 35. 根据段落29到34中任一段所述的系统,其中所述模块位于所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁中的一个或多个中的水平面中。
- [0291] 36. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述连接结构包括不锈钢。
- [0292] 37. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第一泵的腔室具有约100ml的体积。
- [0293] 38. 根据前述段落中任一段所述的系统,其中所述第二泵的腔室具有约1升至约4升的体积。
- [0294] 39. 一种用于排出一定体积的气体的泵,包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体,并且包括基部以及能够接收一个或多个模块的一个或多个开口,所述一个或多个模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测所述腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征;(ii)第一端口,所述第一端口当包含在所述腔室中时用于接收和输出气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的第一阀门,所述第一阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,其中在所述打开位置,所述阀门能够朝测试大气或周围空气打开;(iii)第二端口,所述第二端口当包含在所述腔室中时用于输出和接收气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的第二阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;以及(iv)活塞板,所述活塞板中包含多个开口,其中所述开口中的一个或多个包括阀门,所述阀门适于调节通过所述开口的气流。
- [0295] 40. 根据段落39所述的泵,其中所述泵为包括活塞板的活塞泵。
- [0296] 41. 根据段落39或段落40所述的泵,其中所述腔室中的一个或多个开口带螺纹或不带螺纹。
- [0297] 42. 根据段落39到41中任一段所述的泵,其中所述一个或多个开口包括模块。
- [0298] 43. 根据段落42所述的泵,其中所述模块带螺纹或不带螺纹。
- [0299] 44. 根据段落42或段落43所述的泵,其中所述一个或多个模块适于容纳细胞培养

基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适应于取样气体或适于表征气体。

[0300] 45. 根据段落42到44中任一段所述的泵,其中所述模块位于所述泵的基部上。

[0301] 46. 根据段落42到45中任一段所述的泵,其中所述一个或多个模块包含细胞培养基。

[0302] 47. 根据段落46所述的泵,其中所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。

[0303] 48. 根据段落44到47中任一段所述的泵,其中适于容纳或储存细胞培养基的模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0304] 49. 根据段落42到48中任一段所述的泵,其中所述模块位于所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构的壁中的一个或多个中的水平面中。

[0305] 50. 根据段落43到49中任一段所述的泵,其中所述模块包括石英晶体微天平。

[0306] 51. 根据段落39到50中任一段所述的泵,其中所述泵还包括电机。

[0307] 52. 根据段落39到51中任一段所述的泵,其中泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。

[0308] 53. 根据段落39到52中任一段所述的泵,其中所述泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。

[0309] 54. 根据段落39到53中任一段所述的泵,其中所述泵包括不锈钢。

[0310] 55. 根据段落39到54中任一段所述的泵,其中所述腔室为圆筒。

[0311] 56. 根据段落39到55中任一段所述的泵,其中所述腔室包括玻璃。

[0312] 57. 根据段落39到56中任一段所述的泵,其中所述泵的腔室具有约100ml的体积。

[0313] 58. 根据段落39到57中任一段所述的泵,其中所述泵的活塞板包括用于摄取或流入气体的一个或多个孔口。

[0314] 59. 根据段落58所述的泵,其中所述孔口中的一个或多个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动,并且能够调节气体的摄取或流入。

[0315] 60. 一种用于排出一定体积的气体的活塞泵,所述活塞泵包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体并且容纳活塞板,所述活塞板包括用于将气体摄取或流入到所述腔室中的一个或多个孔口,其中所述孔口中的一个或多个或每一个包括阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动并且能够调节气体的摄取或流入;(ii)第一端口,所述第一端口用于接收所述气体,并且包括用于调节通过所述第一端口的气流的第一阀门,所述第一阀门可在打开位置与关闭位置之间移动;以及(iii)第二端口,所述第二端口当包含在所述腔室中时用于输出气体,并且包括用于调节通过所述第二端口的气流的第二阀门,所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动。

[0316] 61. 根据段落60所述的泵,其中所述腔室包括基部,并且包括一个或多个开口。

[0317] 62. 根据段落61所述的泵,其中所述开口带螺纹或不带螺纹。

[0318] 63. 根据段落60或段落61所述的泵,其中所述开口包括在所述开口的一个或多个中的模块。

[0319] 64. 根据段落63所述的泵,其中所述模块带螺纹或不带螺纹。

[0320] 65. 根据段落63或段落64所述的泵,其中所述模块适于容纳或储存细胞培养基或

用于监测所述腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征。

[0321] 66. 根据段落63到65中任一段所述的泵,其中所述一个或多个模块包含细胞培养基。

[0322] 67. 根据段落66所述的泵,其中所述细胞培养基包括细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。

[0323] 68. 根据段落63到67中任一段所述的泵,其中适于容纳或储存细胞培养基的模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0324] 69. 根据段落63到67中任一段所述的泵,其中所述模块包括石英晶体微天平。

[0325] 70. 根据段落60到69中任一段所述的泵,其中连接结构连接到所述第二端口。

[0326] 71. 根据段落70所述的泵,其中所述连接结构为中空的。

[0327] 适当地,所述泵还包括电机。

[0328] 72. 根据段落60到71中任一段的泵,其中所述泵的泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。

[0329] 73. 根据段落60到72中任一段所述的泵,其中所述泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。

[0330] 74. 根据段落60到73中任一段所述的泵,其中所述泵包括不锈钢。

[0331] 75. 根据段落60到74中任一段所述的泵,其中所述腔室为圆筒。

[0332] 76. 根据段落60到75中任一段所述的泵,其中所述腔室包括玻璃。

[0333] 77. 根据段落60到76中任一段所述的泵,其中所述泵的腔室具有约100ml的体积。

[0334] 78. 一种用于排出一定体积的气体的泵,包括:(i)腔室,所述腔室被构造成容纳一定体积的气体,所述腔室包括基部和一个或多个模块,所述一个或多个模块用于容纳或储存细胞培养基或用于监测所述腔室中的条件或用于气体取样或用于气体表征;以及(ii)端口,所述端口可操作以用于接收和输出气体。

[0335] 79. 根据段落78所述的泵,其中所述泵为包括活塞板的活塞泵。

[0336] 80. 根据段落79所述的泵,其中所述活塞板不含任何孔口或开口。

[0337] 81. 根据段落78到80中任一段所述的泵,其中所述模块位于所述腔室的基部中。

[0338] 82. 根据段落78到81中任一段所述的泵,其中所述模块带螺纹或不带螺纹。

[0339] 83. 根据段落78到82中任一段所述的泵,其中所述模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件,或适于取样气体或适于表征气体。

[0340] 84. 根据段落78到83中任一段所述的泵,其中所述一个或多个模块包含细胞培养基。

[0341] 85. 根据段落84所述的泵,其中所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。

[0342] 86. 根据段落84或段落85所述的泵,其中适于容纳或储存细胞培养基的模块还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0343] 87. 根据段落78到82中任一段所述的泵,其中所述模块包括石英晶体微天平。

[0344] 88. 根据段落78到87中任一段所述的泵,其中连接结构连接到所述端口。

[0345] 89. 根据段落78到88中任一段所述的泵,其中所述连接结构为中空的。

- [0346] 90. 根据段落78到89中任一段所述的泵,其中所述泵还包括电机。
- [0347] 91. 根据段落78到90中任一段所述的泵,其中泵送压力对应于大气压或高于或低于大气压。
- [0348] 92. 根据段落78到91中任一段所述的泵,其中所述泵的排量在约0至1000ml之间,或在约1至约100ml之间。
- [0349] 93. 根据段落78到92中任一段所述的泵,其中所述泵包括不锈钢。
- [0350] 94. 根据段落78到93中任一段所述的泵,其中所述腔室为圆筒。
- [0351] 95. 根据段落78到94中任一段所述的泵,其中所述腔室包括玻璃。
- [0352] 96. 根据段落78到95中任一段所述的泵,其中所述腔室的体积代表肺腔或其一部分的体积。
- [0353] 97. 一种适于连接至少两个泵以用于在其间传输气体的连接结构,所述连接结构包括中空通道以及在所述连接结构的壁中的一个或多个带螺纹或不带螺纹的开口。
- [0354] 98. 根据段落97所述的连接结构,其中所述带螺纹的开口在所述开口的一个或多个中包含带螺纹的模块,所述模块适于容纳细胞培养基或被配置成储存细胞培养基或适于监测所述腔室中的条件,或适于监测所述腔室中的条件或适于取样气体或适于表征气体。
- [0355] 99. 根据段落98所述的连接结构,其中所述一个或多个模块包含细胞培养基。
- [0356] 100. 根据段落99所述的连接结构,其中所述细胞培养基包括或接触细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。
- [0357] 101. 根据段落98到100中任一段所述的连接结构,其中适于容纳或储存细胞培养基的模块还包括微流体。
- [0358] 102. 根据段落97到102中任一段所述的连接结构,其中通道以及任选地微流体泵与其连接。
- [0359] 103. 根据段落97到102中任一段所述的连接结构,其中所述连接结构为中空的。
- [0360] 104. 根据段落97到103中任一段所述的连接结构,其中所述连接结构是分支的。
- [0361] 105. 根据段落104所述的连接结构,其中所述连接结构的每个终止分支能够连接到独立泵。
- [0362] 106. 根据段落97到105中任一段所述的连接结构,其中所述连接结构代表肺(适当地是人的肺)的传导气道的体积。
- [0363] 107. 根据段落98到106中任一段所述的连接结构,其中所述模块位于所述连接结构的壁中的水平面中。
- [0364] 108. 根据段落98到107中任一段所述的连接结构,其中所述模块适于容纳细胞培养物,所述细胞培养物适当地是二维或三维细胞培养物。
- [0365] 109. 根据段落98到108中任一段所述的连接结构,其中所述模块为用于容纳细胞培养物的腔室,所述腔室包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。
- [0366] 110. 根据段落98到103中任一段所述的连接结构,其中所述模块适于监测所述连接结构中的条件和/或适于气体取样和/或适于气体表征。
- [0367] 111. 根据段落97到110中任一段所述的连接结构,其中所述连接结构包括不锈钢。
- [0368] 112. 一种系统,其包括如段落39到96中任一段限定的泵中的一个或多个。
- [0369] 113. 根据段落112所述的系统,其中所述系统还包括如在段落97到111中任一段限

定的连接结构。

[0370] 114. 根据段落112或段落112所述的系统,其中所述泵通过所述连接结构连接。

[0371] 115. 一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,包括使用根据段落1到38中任一段所述的系统。

[0372] 116. 根据段落1到38中任一段所述的系统的用途,其用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用。

[0373] 117. 一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响的方法,其包括使用根据段落1到38中任一段所述的系统。

[0374] 118. 根据段落1到38中任一段所述的系统的用途,其用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响。

[0375] 119. 一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道中包含的细胞培养物的影响的方法,包括:(a)提供本文中描述的系统,其中所述系统在所述模块的一个或多个中包含细胞培养物;以及(b)在暴露于所述测试大气之前和/或之后比较所述细胞培养物,其中在细胞暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物之间的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0376] 120. 一种用于在本文描述的系统模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,所述方法包括:(a)在所述第一泵的第一阀门打开并且所述第一泵的第二阀门关闭时,通过所述第一端口将包括测试大气的气体提供至所述第一泵;(b)关闭所述第一泵的第一阀门并打开所述第一泵的第二阀门,并关闭所述第一泵的活塞板上的阀门;(c)操作所述第二泵以将所述测试大气吸入到所述连接结构中,并且用周围空气充满所述第一泵的腔室和所述连接结构;(d)将所述第一泵的第一阀门朝所述周围空气打开,并且在所述第一泵的第一端口与第二端口之间形成密封连接;以及(e)在一段时间之后,使用所述第二泵通过所述连接结构并通过所述第一泵的第一阀门排出所述测试大气。

[0377] 121. 一种用于在本文描述的系统确定测试大气对模拟的呼吸道的影响的方法,所述方法包括:(a)在所述第一泵的第一阀门打开并且所述第一泵的第二阀门关闭时,通过所述第一端口将包括测试大气的气体提供至所述第一泵;(b)关闭所述第一泵的第一阀门并打开所述第一泵的第二阀门,并关闭所述第一泵的活塞板上的阀门;(c)操作所述第二泵以通过所述连接结构吸入所述测试大气,并且用周围空气充满所述第一泵的腔室和所述连接结构;(d)将所述第一泵的第一阀门朝所述周围空气打开,并且在所述第一泵的第一端口与第二端口之间形成密封连接;以及(e)在一段时间之后,使用所述第二泵通过所述连接结构并通过所述第一泵的第一阀门排出所述测试大气;其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物,所述一个或多个模块位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多个的组合中,并且所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影响的另一步骤,其中在暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0378] 122. 段落121所述的方法,其中所述模块适于监测系统条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征,并且所述方法包括从所述模块获取一个或多个测量值。

[0379] 123. 一种用于模拟测试大气与模拟的呼吸道之间的相互作用的方法,所述方法包括:(a)向所述第一泵的腔室提供测试大气;(b)将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构

中,所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵;(c)用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分;(d)将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中定义的时间段;(e)使用所述第二泵将所述测试大气排出到所述连接结构和所述第一泵中;以及(f)在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期;其中所述测试大气接触位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多个的组合中的细胞培养物。

[0380] 124.根据段落123所述的方法,其中步骤(d)包括将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构的仍包含测试大气的部分中定义的时间段。

[0381] 125.根据段落123或段落124所述的方法,其中所述泵为包括活塞板和基部的活塞泵。

[0382] 126.根据段落123到125中任一段所述的方法,其中所述第一泵如段落39到77中任一段中定义的。

[0383] 127.根据段落123到126中任一段所述的方法,其中所述第二泵如段落78到96中任一段中定义的。

[0384] 128.根据段落123到127中任一段所述的方法,其中所述连接结构如段落97到111中任一段中定义的。

[0385] 129.根据段落123到128中任一段所述的方法,其中所述方法在外壳(适当地是温度控制外壳)中执行。

[0386] 130.根据段落123到129中任一段所述的方法,其中所述外壳的温度由恒温器控制。

[0387] 131.根据段落123到130中任一段所述的方法,其中所述外壳中的温度约为37°C。

[0388] 132.根据段落123到131中任一段所述的方法,其中所述第一泵和所述第二泵的不同体积代表呼吸道(适当地是人的呼吸道)的不同隔室的内部体积。

[0389] 133.根据段落123到132中任一段所述的方法,其中所述第一泵和所述第二泵的排量至少与呼吸道的相应隔室中的最大可实现体积摄取量一样大。

[0390] 134.根据段落123到133中任一段所述的方法,其中泵送压力对应于大气压或大于或低于大气压。

[0391] 135.根据段落123到134中任一段所述的方法,其中所述第一泵的排量在约0至100ml之间,或在约1至约100ml之间。

[0392] 136.根据段落123到135中任一段所述的方法,其中所述第二泵的排量在约0至4000ml之间,或在约1至约4000ml之间。

[0393] 137.根据段落123到136中任一段所述的方法,其中所述第一泵的腔室的体积比所述第二泵的腔室的体积小。

[0394] 138.根据段落123到137中任一段所述的方法,其中所述第一泵的腔室的体积代表口腔和口咽腔(适合地是人的口腔和口咽腔)的体积。

[0395] 139.根据段落123到138中任一段所述的方法,其中第二泵的腔室的体积代表肺腔或其一部分(适当地是人的肺腔或其一部分)的体积。

[0396] 140.根据段落123到139中任一段所述的方法,其中所述连接结构代表肺(适当地是人的肺)的传导气道的体积。

[0397] 141.根据段落123到140中任一段所述的方法,其中所述活塞板包括用于将气体摄

取或流入到所述腔室中的一个或多个孔口。

[0398] 142. 根据段落123到141中任一段所述的方法, 其中所述一个或多个孔口各自包括阀门, 所述阀门可在打开位置与关闭位置之间移动, 并且能够调节气体的摄取或流入。

[0399] 143. 根据段落123到142中任一段所述的方法, 其中所述细胞培养物位于所述第一泵和/或所述第二泵的活塞板的基部上和/或所述连接结构的壁中。

[0400] 143. 根据段落122到142中任一段所述的方法, 其中所述细胞培养物为二维或三维培养物。

[0401] 144. 根据段落122到143中任一段所述的方法, 其中所述方法还包括在所述第一泵或所述第二泵或所述连接结构中的一个或多个中使用其中包含的一个或多个模块监测条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征。

[0402] 145. 根据段落122到144中任一段所述的方法, 其中包括所述细胞培养物的腔室还包括微流体通道以及任选地与其连接的微流体泵。

[0403] 145. 根据段落122到145中任一段所述的方法, 其中所述连接结构包括不锈钢。

[0404] 146. 根据段落122到145中任一段所述的方法, 其中所述第一泵的腔室具有约100ml的体积。

[0405] 147. 根据段落122到146中任一段所述的方法, 其中所述第二泵的腔室具有约1升至约4升的体积。

[0406] 148. 一种用于确定测试大气对模拟的呼吸道的的影响的方法, 所述方法包括: (a) 向所述第一泵的腔室提供测试大气; (b) 将所述测试大气从所述第一泵抽回到连接结构中, 所述连接结构将所述第一泵连接到第二泵; (c) 用周围空气充满所述第一泵和所述连接结构的至少一部分; (d) 将所述测试大气保持在所述第二泵和所述连接结构中定义的时间段; (e) 使用所述第二泵通过所述连接结构和所述第一泵排出所述测试大气; 以及 (f) 在所述第二泵中执行所述周围空气的一个或多个泵送周期; 其中所述测试大气接触位于一个或多个模块中的细胞培养物, 所述一个或多个模块位于所述第一泵或所述连接结构或所述第二泵或其两个或更多的组合中, 并且所述方法包括确定所述测试大气对所述细胞培养物的影响的另一步骤, 其中在暴露于所述测试大气之前和/或之后所述细胞培养物的差异指示所述测试大气影响所述细胞培养物。

[0407] 149. 根据段落148所述的方法, 其中所述模块适于监测系统条件和/或用于气体取样和/或用于气体表征, 并且所述方法包括从所述模块获取一个或多个测量值。

[0408] 在本文中引用的或描述的任何出版物都提供了在本申请的提交日期之前公开的有关信息。本文中的陈述不应解释为承认发明人丧失先于这样的公开的资格。在上面的说明书中提及的所有出版物都通过引用并入本文。在不脱离本发明的范围和精神的情况下, 本发明的各种修改和变化对于所属领域的技术人员来说将是显而易见的。尽管已经结合特定优选实施例来描述本发明, 但应理解, 如所要求的本发明不应不恰当地限于此类特定实施例。实际上, 用于执行本发明的所述模式的多种变型对于相关领域技术人员是显而易见的, 并预期在如下权利要求的范围内。

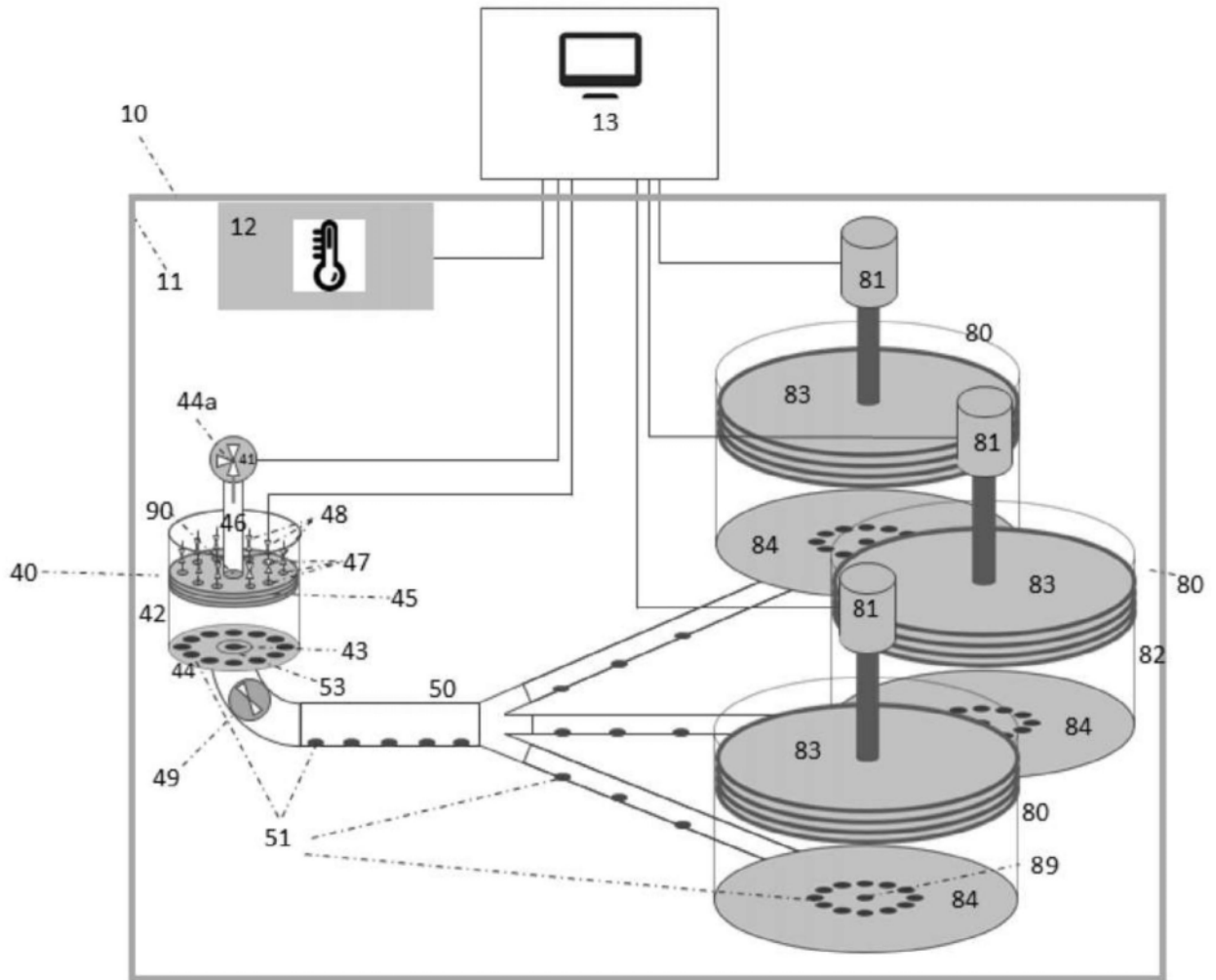


图1

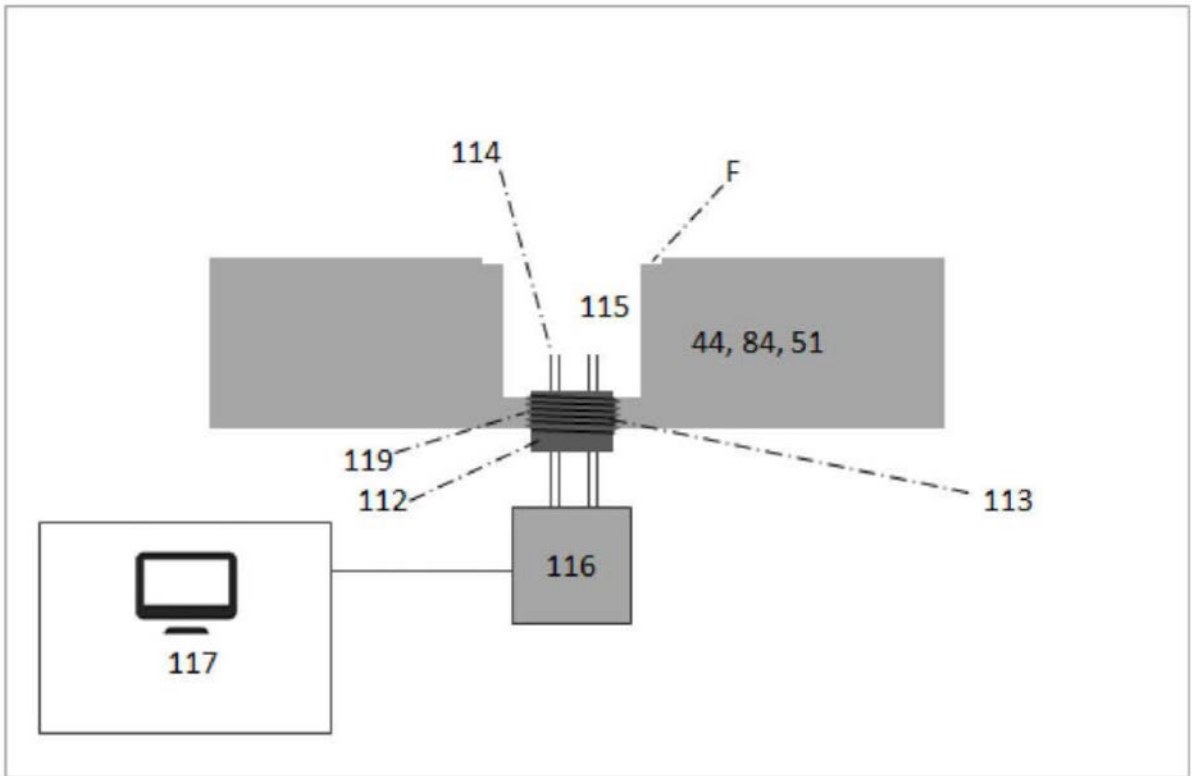


图2

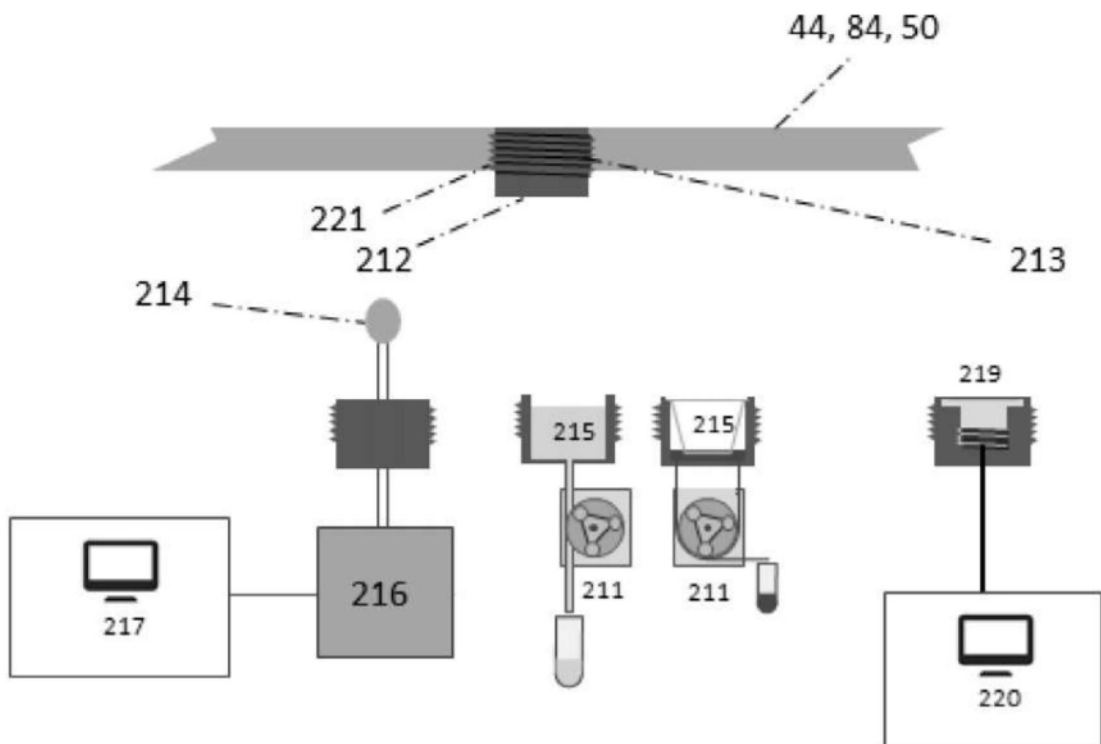


图3