(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119032160 A
(43)申请公布日 2024.11.26

(21)申请号 202280092409.3
(22)申请日 2022.12.23
(30)优先权数据
63/293,422 2021.12.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/054004 2022.12.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/122349 EN 2023.06.29
(71)申请人 DLOC生物系统公司
地址 黎巴嫩黎巴嫩山省
(72)发明人 瓦达·马勒伯
朱莉娅·格里马尔迪
穆斯塔法·阿穆里
法里德·马勒伯
巴哈·埃丁·艾尔阿里迪
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 李薇 杨明钊
(51)Int.Cl.
C12M 3/00(2006.01)
A61M 39/22(2006.01)
B01L 3/00(2006.01)
B81B 7/04(2006.01)
B81B 5/00(2006.01)
F16K 99/00(2006.01)
A01N 1/02(2006.01)

权利要求书4页 说明书31页 附图115页

(54)发明名称

人体芯片操作系统

(57)摘要

一种人体芯片板。人体芯片板可以包括至少一个3D培养生物芯片、至少一个微阀、至少一个微流体通道、至少一个入口或出口板端口。来自一个芯片的出口端口可以通过布局阀而连接到另一个芯片。多个芯片可以并联、串联或组合连接,并且人体芯片板中的一个或更多个芯片可以被旁通。每个流体连接可以独立地且在任何时间改变。至少一个阀系统连接或分离器官芯片系统的不同隔室以及在器官芯片系统之间的不同隔室。至少一个入口端口和一个出口端口用于进入微通道和阻塞微通道。至少一个阀系统可以允许取样、改变模型流图以及引入或减少至少一个流体腔室。

CN 119032160 A

1.一种生物芯片操作系统,所述操作系统包括:

在芯片板上的至少一个生物系统;

至少一个阀装置;

用于致动所述阀装置的至少一个致动装置;

至少一个流体处理装置;

至少一个分析设备;和

控制系统,其用于控制泵送装置、所述致动装置和所述阀装置,以及所述分析设备。

2.根据权利要求1所述的生物芯片操作系统,其中,所述分析设备能够利用显微镜图像或光谱测量中的至少一种来检查生物芯片。

3.根据权利要求1所述的生物芯片操作系统,其中,所述分析设备能够检查所述流体处理装置或流体路径中的培养基。

4.根据权利要求1所述的生物芯片操作系统,其中,所述操作系统有利于、半自动化或自动化实验设置的至少一个方面,包括以下中的至少一种:对所述系统进行清洁、灭菌或制备;用生物相容性流体灌注所述系统;在期望的实验所需的正确位置用正确的细胞类型填充芯片;以用于期望的实验的正确布置选择性地连接所述芯片;和/或将正确量的培养基或其它化合物计量到所述系统中。

5.根据权利要求1所述的生物芯片操作系统,其中,所述操作系统有利于、半自动化或自动化实验执行的至少一个方面,包括以下中的至少一种:根据实验所需使培养基在芯片之间循环;控制流体移动的流速;提取样品,可能在特定时间或时间间隔提取样品;在特定时间或时间间隔使用分析装置进行检查和/或分离和固定生物芯片以用于后续分析。

6.根据权利要求1所述的生物芯片操作系统,其中,所述操作系统还包括运动台,以相对于所述分析设备和/或所述致动装置移动芯片板上的所述生物系统。

7.一种用于多导管组织生长的生物芯片,所述生物芯片包括:

底座;

多个内部区域;

其中所述底座包括所述多个内部区域,

其中所述内部区域中的至少一个与至少一个其它内部区域处于可渗透或半渗透连通;和

多个流体培养基。

8.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,多个内部区域是管状导管。

9.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,至少两个管状导管布置有入口和出口,以允许第一流体培养基流过。

10.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,至少两个管状导管布置有与第一导管的入口和出口不同的入口和出口,以允许能够不同于第一流体培养基的第二流体培养基流过。

11.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,至少一个区域是在所述导管外部但在所述生物芯片底座内部的基质隔室。

12.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,所述多个流体培养基是相同的培养基。

13.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,所述多个流体培养基是不同的培养基。

14.根据权利要求7所述的生物芯片,其中,所述多个流体培养基是流体培养基类型的

组合。

15.一种生物芯片流体控制系统,所述流体控制系统包括:

至少一个人体芯片,其包括至少一个器官芯片系统;

其中所述至少一个器官芯片系统包括与至少一个周围隔室对接的至少一个导管支架;

至少一个阀系统,其控制到每个隔室的流动;

至少一个微泵送机构,其能够泵送和控制到至少一个隔室的流动;

控制位于芯片上并通向所述芯片的阀的至少一个致动器;

控制泵送到芯片隔室的流体的至少一个致动器;

其中所述至少一个阀系统能够打开或关闭通向每个隔室的流动路径,并且能够转换通向每个隔室的流动路径。

16.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构能够是气动致动、机械致动、电致动和流体致动中的至少一种。

17.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构将至少一个生物芯片连接到操作系统。

18.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构连接人体芯片连接板中的至少两个生物芯片。

19.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构控制人体芯片连接板中的至少两个生物芯片。

20.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构控制至少一个入口和出口生物芯片。

21.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构将至少一个导管连接到另一个导管并控制至少一个导管与另一个导管之间的连接。

22.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构将至少一个基质连接到另一个基质。

23.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构将至少一个导管连接到至少一个基质并控制至少一个导管与至少一个基质之间的连接。

24.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构将至少一个生物芯片连接到至少一个测量设备。

25.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构包括至少一个双稳态阀。

26.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构包括至少一个开闭阀。

27.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构包括至少一个双稳态阀和至少一个开闭阀。

28.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个双稳态阀通过梁、磁体或任何钻孔的几何形状来维持状态位置。

29.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个开闭阀通过钻孔的几何形状来维持状态位置。

30.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构控制至

少一个生物芯片中的培养基注入。

31.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构控制至少一个生物芯片中的细胞注入。

32.根据权利要求15所述的生物芯片流体控制系统,其中,所述至少一个阀机构通过培养基注入来维持细胞培养物。

33.一种人体芯片板,所述人体芯片板包括:

至少一个3D培养生物芯片;

至少一个微阀;

至少一个微流体通道;

至少一个入口或出口板端口;

其中来自一个芯片的出口端口能够通过布局阀而连接到另一个芯片,

其中多个芯片能够并联、串联或组合连接,并且所述人体芯片板中的一个或更多个芯片能够被旁通,

其中每个流体连接能够独立地且在任何时间改变,其中至少一个阀系统连接或分离器官芯片系统的不同隔室以及所述器官芯片系统之间的不同隔室,

其中至少一个入口端口和一个出口端口用于进入所述微通道和阻塞所述微通道;

其中所述至少一个阀系统能够允许取样、改变模型流图和/或引入或减少至少一个流体腔室,

其中所述阀能够由致动器和传感器控制在双稳态位置并且定位在所述芯片的通道端口处,

其中所述阀被定位成紧邻所述生物芯片并且能够被控制在双稳态位置。

34.根据权利要求33所述的人体芯片板,还包括至少一个器官芯片系统,所述至少一个器官芯片系统包括与至少一个周围隔室对接的至少一个导管支架;

其中,至少一个器官芯片系统包括与至少一个周围隔室对接的至少一个导管支架。

35.根据权利要求33所述的人体芯片,其中,所述板能够从底部或侧面快速连接,其中流体将被交换。

36.根据权利要求33所述的人体芯片板,其中,所述人体芯片板是可互换的,其中所述人体芯片上的端口将与所述生物芯片中的配件对准,而所述阀是固定的或可移除的。

37.根据权利要求33所述的人体芯片,其中,所述人体芯片板包括互连的内置芯片。

38.根据权利要求33所述的人体芯片,其中,所述阀是固定的或可移除的。

39.根据权利要求33所述的人体芯片板,其中,所述人体芯片允许从顶部或侧面接近流体。

40.一种多路逻辑微阀系统,所述微阀系统包括:

多个微阀;

至少一个流体路径,其包括至少一个通道、入口端口和出口端口;

至少一个双稳态机构;

至少一个致动机构;

至少一个结构,其包封所述微阀的其它元件,

其中所述流体路径没有死容积,

其中所述多个阀之间的多路复用减少致动输入的量，

其中所述阀能够控制通道内的流体，使得流动能够是流体静力的或运动的。

41.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，至少一个逻辑多路微阀用于控制所述系统中的流体。

42.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述阀能够将样品引导到至少一个取样端口。

43.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述双稳态机构能够是柔性管阀上的双稳态梁。

44.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述流体路径能够将至少一个生物芯片连接到人体芯片系统内的多个部件。

45.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，双稳态阀具有两个稳定位置。

46.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，至少一个通道包括气动致动的球囊。

47.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述系统能够仅在两种状态之间切换时需要动力，并且一旦被致动，双稳态梁将保持在适当位置。

48.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述微阀能够是双稳态磁性钻孔活塞阀。

49.根据权利要求40所述的微阀，其中，所述双稳态机构能够包括磁性通道。

50.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述微阀的双稳态梁能够被机械地致动，并且当关闭时挤压柔性管。

51.根据权利要求40所述的微阀系统，其中，所述微阀的双稳态梁能够是电磁致动的或气动致动的。

人体芯片操作系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年12月23日提交的美国临时专利申请第63/293,422号的优先权和权益,该美国临时专利申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 开发出成功的药物既昂贵又耗时。此外,许多药物在开发过程的后期阶段失败,导致巨大的沉没成本。药物在开发后期阶段失败的一个原因是制药公司通常在生长在细胞培养平台上的细胞上测试药物,而这些细胞不能充分复制人体组织。3D器官芯片技术(3Dorgan-on-chip technology)的出现是为了创建更相似的组织模型,解决结构和3D组织组装问题。然而,操作系统依然存在如何在饲养、维持组织和使组织生长并实时测量和分析操作系统高级系统中的目标参数的同时复制操作系统高级3D模型的力学和流体动力学的问题。

[0005] 当前的细胞培养实验通常不能准确地模拟生理条件,因为它们使用简单的方法,不能再现整个系统,而是仅再现几个方面。在开发和操作3D高级细胞培养模型中,多种因素齐头并进。操作系统因素跨越各种设计参数,包括模型的复杂程度、不同器官模型之间的连接机制、泵送、播种和取样机制,以及还有测量、感测和成像机制,然后是分析和预测技术。需要跨越所有后期因素的整体系统来从临床前测试中获得精确的药物预测。

[0006] 当前组织培养半自动操作系统面临的一个主要持久问题是需要大量、数十毫升的材料,这些材料由于仅用于接种并且仅使用几微升的细胞和生物材料而被浪费。这限制了使用昂贵或稀缺材料(诸如活检组织)的组织培养和建模。

[0007] 复杂3D培养模型操作的另一个重要方面是分析读数,这限制了高通量分析以及实时数据收集。此外,在当前的器官芯片中,经常接近细胞和/或培养基样品以在不同时间点进行分析是具有挑战性的。培养基被定义为含有任何以下物质的任何流体:治疗剂、生长因子、营养物、化学品、悬浮细胞和/或流经通道的任何其它分子、生物分子或物质。

[0008] 典型的复杂3D细胞培养平台不能在操作培养基并使其流入生物芯片的同时实时成像或测量连接到人体芯片模型(human-on-chip model)中的单独组织的生物参数。限制之一是设计中防止将一个或更多个分析设备放置在芯片附近的真实状况。例如,为了能够通过3D脉管系统模拟癌症从一个组织到另一个组织的转移,在将流体泵送通过血管时不能同时对两个组织进行成像。类似地,在大多数情况下,生成的许多有价值的数据仅限于少数数据点,而不是连续测量值。

[0009] 典型芯片设计以及器官之间使用的连接方法的一个基本方面是不能在保持准确的感测和通信的同时建立具有多个器官的复杂实验。这些系统缺乏人体中发现的通信和感测,也缺乏通过芯片模式建立任何实验的能力。

[0010] 这些系统在取样和注入培养基时面临的一个主要限制是需要高体积的流体来补偿系统中的管的体积。超薄管或微通道的使用防止了具有稀释因子的需要,该稀释因子在其它系统中用于移动流体。然而,这种低直径管在管内保持高毛细力和较高表面张力,其中低体积的流体可以被转移到另一目的地。此外,没有稀释因子确保样品高度浓缩我们需要

检测的分子,从而获得更准确的测量和结果。

[0011] 细胞培养实验的一个基本方面是准确测量和读取生理相关数据的能力。显微镜、光谱学和FTIR是对生物材料进行定量测量的一些广泛使用的技术,这些测量指示细胞活力、功能和代谢。目前在市场上发现的大多数人体芯片操作系统依赖于外部测量设备来执行此类测定。这些测试将需要操作者停止实验并将其转移到测量设备。这会导致在设定的时间点之间丢失有价值的观察和数据。执行这种操纵将增加变量的数量,这可能会对实验结果造成计划外的影响。迫切需要在运行的细胞培养实验上实现多路复用实时测量。例如,实现由显微镜、光谱学、以及与操作系统紧密集成的ATR-FTIR组成的板上三重测量系统(onboard triple measuring system)将提供更有价值的信息和更好的实验表示,同时消除可能由于培养物重新定位而形成的任何变量。在连接到同一数据读取器的同时具有多种测量技术来执行各种读数的重要性在于,它允许获得原本不可能获得的多路复用分析和结论。

[0012] 概述

[0013] 本公开提供了一种新的和创新的生物芯片操作系统,该生物芯片操作系统充当同时对多个人体器官建模和操作的细胞培养平台。操作系统包括人体芯片板并在人体芯片板上进行操作,人体芯片板是通过模拟人体多个器官的导管(duct)流体连接在一起的多个生物芯片的阵列。细胞可以注入生物芯片中并生长成三维组织,以用于药物测试。每个生物芯片可以包括一个或多个超薄多孔塑料圆柱形导管。每个导管可以从内部或从导管周围的区域通过微流体通道进入。

[0014] 由于生物芯片,本公开提供了一种复制导管类器官微环境(ductal organoid microenvironment)的手段,该手段通过在每个导管的内壁上使导管细胞生长,并且通过从导管周围的另一侧接种细胞并通过凝胶递送培养基组分来从外部使周围组织生长,从而复制导管类器官微环境。每个生物芯片可用于复制导管或非导管组织,包括但不限于:胰腺、肾、肝、乳腺、脑、肺、脉管系统、前列腺、输卵管、睾丸和淋巴管。人体芯片板是生物芯片的阵列,每个生物芯片使特定组织生长并模拟特定组织,并且通过每个生物芯片的一个或更多个导管流体连接到其它生物芯片。生物芯片导管由允许不同生物芯片之间连接的阀系统(valving system)分开。这些生物芯片可以串联、并联或组合连接。此外,阀系统允许在任何点改变这些连接。芯片也可以连接到取样室、ATR-FTIR或废物腔室。

[0015] 本公开提供了一种生物芯片操作系统,生物芯片操作系统是半自动或全自动设备,其在人体芯片板上操作以泵送和控制含有细胞生长培养基、化学品和细胞的流体流入生物芯片的每个通道中。人类操作系统还包括感测和测量设备,以测量和控制生长在生物芯片内部的组织的不同生物参数。流体阀和泵以及传感器和图像的致动被馈送到使细胞培养和测量过程自动化的计算机软件中。生物芯片操作系统可以由但不限于研究人员、制药公司和临床医生使用,以在由来自活检组织的细胞、原代细胞、干细胞和/或细胞系制成的完整人体模型上测试他们的药物或其它成分。该系统可以执行、控制和测量广泛应用的全细胞培养实验。

[0016] 本公开提供了一种包括设备和方法的系统,设备和方法用于泵送和控制含有细胞、培养基、治疗剂、化学品、试剂和其它生物组分的非常小体积(低至0.1μl)的流体流入每个单独生物芯片内部的每个通道中。本公开允许在高度相似的组织模型上操作精确的、可

重复的和可再现的生物实验。

[0017] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,生物芯片操作系统包括芯片板上的至少一个生物系统、至少一个阀装置、用于致动阀装置的至少一个致动装置、至少一个流体处理装置、至少一个分析设备;以及控制系统,该控制系统用于控制泵送装置、致动装置和阀装置以及分析设备。

[0018] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,分析设备可以利用显微镜图像或光谱测量中的至少一个来检查生物芯片。

[0019] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,分析设备可以检查流体处理装置或流体路径中的培养基。

[0020] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,操作系统有利于、半自动化或自动化实验设置的至少一个方面,包括以下中的至少一个:对系统进行清洁、灭菌或制备;用生物相容性流体灌注系统;在期望的实验所需的正确位置用正确的细胞类型填充芯片;以用于期望的实验的正确布置选择性地连接芯片;和/或将正确量的培养基或其它化合物计量到系统中。

[0021] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,操作系统有利于、半自动化或自动化实验执行的至少一个方面,包括以下中的至少一个:根据实验需要培养基在芯片之间使循环;控制流体移动的流速;提取样品,可能在特定时间或时间间隔提取;在特定时间或时间间隔使用分析装置进行检查和/或分离和固定生物芯片以供后续分析。

[0022] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,操作系统还包括运动台,用于使芯片板上的生物系统相对于分析设备和/或致动装置移动。

[0023] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,用于多导管组织生长的生物芯片包括底座(chassis)、多个内部区域,其中底座包括多个内部区域,其中至少一个内部区域与至少一个其它内部区域和多个流体培养基处于可渗透或半渗透连通。

[0024] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,多个内部区域是管状导管。

[0025] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少两个管状导管布置有入口和出口以允许第一流体培养基流过。

[0026] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少两个管状导管布置有与第一导管的入口和出口不同的入口和出口,以允许可能不同于第一流体培养基的第二流体培养基流过。

[0027] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个区域是在导管外部但在生物芯片底座内部的基质隔室(stromal compartment)。

[0028] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,多个流体培养基是相同的培养基。

[0029] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方

面中,多个流体培养基是不同的培养基。

[0030] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,多个流体培养基是流体培养基类型的组合。

[0031] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,生物芯片流体控制包括至少一个人体芯片,人体芯片包括至少一个器官芯片系统,其中至少一个器官芯片系统包括与至少一个周围隔室对接的至少一个导管支架、控制到每个隔室的流动的至少一个阀系统、可以泵送和控制到至少一个隔室的流动的至少一个微泵机构、控制在芯片上并通向芯片的阀的至少一个致动器、控制泵送到芯片隔室的流体的至少一个致动器,其中至少一个阀系统可以打开或关闭通向每个隔室的流动路径,并且可以转换通向每个隔室的流动路径。

[0032] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构可以是气动致动、机械致动、电致动和流体致动中的至少一种。

[0033] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构将至少一个生物芯片连接到操作系统。

[0034] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构连接人体芯片连接板中的至少两个生物芯片。

[0035] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构控制人体芯片连接板中的至少两个生物芯片。

[0036] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构控制至少一个入口和出口生物芯片。

[0037] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构将至少一个导管连接到另一导管并控制至少一个导管与另一导管之间的连接。

[0038] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构将至少一个基质(stroma)连接到另一基质。

[0039] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构将至少一个导管连接到至少一个基质并控制至少一个导管与至少一个基质之间的连接。

[0040] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构将至少一个生物芯片连接到至少一个测量设备。

[0041] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构包括至少一个双稳态阀。

[0042] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构包括至少一个开闭阀(open close valve)。

[0043] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个阀机构包括至少一个双稳态阀和至少一个开闭阀。

[0044] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个双稳态阀通过梁、磁体或任何钻孔几何形状来维持状态位置。

[0045] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方

面中，

[0046] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，至少一个开闭阀通过钻孔的几何形状维持状态位置。

[0047] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，至少一个阀机构控制至少一个生物芯片中的培养基注入。

[0048] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，至少一个阀机构控制至少一个生物芯片中的细胞注入。

[0049] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，至少一个阀机构通过培养基注入来维持细胞培养。

[0050] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，人体芯片板包括：至少一个3D培养生物芯片、至少一个微阀、至少一个微流体通道、至少一个入口或出口板端口，其中来自一个芯片的出口端口可以通过布局阀来连接到另一个芯片，其中多个芯片可以并联、串联或组合连接，并且人体芯片板中的一个或更多个芯片可以被旁通，其中每个流体连接可以独立地且在任何时间改变，其中至少一个阀系统连接或分离器官芯片系统的不同隔室和器官芯片系统之间的不同隔室，其中至少一个入口和一个出口端口用于进入和阻塞微通道，其中至少一个阀系统可以允许取样、改变模型流图，以及引入或减少至少一个流体腔室，其中可由致动器和传感器控制在双稳态位置的阀全部定位在芯片的通道端口处，其中，阀被定位为紧邻芯片并且可被控制在双稳态位置。

[0051] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，人体芯片板包括至少一个器官芯片系统，该器官芯片系统包括与至少一个周围隔室对接的至少一个导管支架，其中，至少一个器官芯片系统包括与至少一个周围隔室对接的至少一个导管支架。

[0052] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，板可从底部或侧面快速连接，其中流体将被交换。

[0053] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，人体芯片板是可互换的，其中人体芯片上的端口将与生物芯片中的配件对准，而阀是固定的或可移除的。

[0054] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，人体芯片板包括互连的内置芯片。

[0055] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，阀是固定的或可移除的。

[0056] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，人体芯片允许从顶部或侧面接近流体。

[0057] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中，多路逻辑微阀系统包括多个微阀、包括至少一个通道的至少一个流体路径、入口和出口端口、至少一个双稳态机构、至少一个致动机构、包封微阀的其它元件的至少一个结构，其中流体路径没有死体积，其中多个阀之间的多路复用减少了致动输入的量，并且其中阀可以控制通道内的流体，使得流动可以是流体静力的或运动的。

[0058] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方

面中,至少一个逻辑多路微阀用于控制系统中的流体。

[0059] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,阀可以将样品引导到至少一个取样端口。

[0060] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,双稳态机构可以是柔性管阀上的双稳态梁。

[0061] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,流体路径可将至少一个生物芯片连接到人体芯片系统内的多个部件。

[0062] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,双稳态阀具有两个稳定位置。

[0063] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,至少一个通道包括气动致动的球囊。

[0064] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,系统可仅在两种状态之间切换时需要动力,并且一旦致动,双稳态梁将保持在适当位置。

[0065] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,微阀可以是双稳态磁性钻孔活塞阀(bistable magnetic drilled-piston valve)。

[0066] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,双稳态机构可包括磁性通道。

[0067] 在可以与本文列出的任何其它方面或方面的组合组合地使用的本公开的另一方面中,微阀的双稳态梁可以是电磁致动的或气动致动的。

[0068] 总之,人类操作系统是自包封的系统(self-enclosed system),其中多种细胞类型可以生长并相互连接,并且实验可以在系统内自动运行。该系统的目的是用于组织建模和药物测试,以便在对人类进行测试之前更好地预测疾病、生物参数和药物的影响。这允许细胞培养条件的标准化,以确保生理条件达到前所未有的水平。这还确保在系统内进行实时和端点实验。本公开的系统允许确保标准化、再现性、准确性、速度和降低成本的一体化方法。

[0069] 附图简述

[0070] 本文详细地并且通过示例的方式参考附图(附图关于所示的任何内部或外部结构不一定按比例绘制)描述了本公开的一些示例装置实施例以及用于制成和使用一个或更多个示例实施例的示例过程,并且在附图中,相同的附图标记在所有若干视图中指定相同的元件,并且在附图中:

[0071] 图1示出了根据本公开的示例的由一个基质(III)包围并被包括在底座(II)中的两个导管(标记为I和IV)的示意图。

[0072] 图2A示出了根据本公开的示例的2-导管1-基质生物芯片的实施例的示意图。

[0073] 图2B示出了根据本公开的示例的2-导管1-基质生物芯片的实施例的示意性俯视图。

[0074] 图2C示出了根据本公开的示例的2-通道1-基质芯片的制造和组装过程的示意图。

[0075] 图3A示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的另一实施例的示意图。

[0076] 图3B示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的分解图。

[0077] 图3C示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的实施例的制造和组装过程的示意图。

[0078] 图4A示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的另一实施例的示意图,三个平行通道具有基质供给通道。

[0079] 图4B示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的详细示意性俯视图和仰视图,三个平行通道具有基质供给通道。

[0080] 图4C示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的实施例的分解图,三个平行通道具有基质供给通道。

[0081] 图4D示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图,三个平行通道具有基质供给通道。

[0082] 图5A示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的示意图。

[0083] 图5B示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的另一实施例的示意性俯视图。

[0084] 图5C示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的分解图。

[0085] 图5D示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图。

[0086] 图6A示出了根据本公开的示例的每个导管具有多个基质的2-导管1-基质芯片的示意图。

[0087] 图6B示出了根据本公开的示例的每个导管具有多个基质的2-导管1-基质芯片的分解图。

[0088] 图6C示出了根据本公开的示例的每个导管具有多个基质的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图。

[0089] 图7A示出了根据本公开的示例的人体生物芯片板的实施例的示意图。

[0090] 图7B示出了根据本公开的示例的人体芯片板的单独的生物芯片部件的示意图。

[0091] 图7C示出了根据本公开的示例的人体芯片板的分解图。

[0092] 图8A示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是圆柱形旋转机构。

[0093] 图8B示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的实体的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是圆柱形旋转机构。

[0094] 图8C示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的分解图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是圆柱形旋转机构。

[0095] 图9A示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(等距视图)。

[0096] 图9B示出了根据本公开的示例的人体芯片的另一实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(俯视图)。

[0097] 图9C示出了根据本公开的示例的人体芯片的另一实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(俯视图)。

[0098] 图9D示出了根据本公开的示例的人体芯片的另一实施例的下底座特征的实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(俯视图)。

[0099] 图10A示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的俯视图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体从侧面进入。

[0100] 图10B示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的分解图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体从侧面进入。

[0101] 图10C示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的板内通道的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体从侧面进入。

[0102] 图11示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的俯视图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体和细胞被就地取样。

[0103] 图12示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的俯视图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体和细胞通过通道、腔室和阀进行取样。

[0104] 图13示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的板内通道的实施例的示意图,其中两个导管芯片连接到1-导管生物芯片。

[0105] 图14示出了在每个芯片入口和出口流体端口处包括压力传感器以操纵芯片通道内的压力的示意图。根据本公开的示例,这允许流体可控地从导管通道灌注到基质通道或从基质通道灌注到导管通道。

[0106] 图15A示出了根据本公开的示例的连接单独的生物芯片的液压阀机构的透视图。

[0107] 图15B示出了根据本公开的示例的连接单独的生物芯片的圆柱形滚动阀机构的透视图。

[0108] 图15C示出了根据本公开的示例的连接单独的生物芯片的柔性膜阀机构的透视图。

[0109] 图15D示出了根据本公开的示例的芯片连接微阀组装过程的透视图。

[0110] 图16A示出了根据本公开的示例的方向改变流微阀板致动器的透视图。

[0111] 图16B示出了根据本公开的示例的方向改变流微阀板致动器的详细视图。

[0112] 图16C示出了根据本公开的示例的螺线管磁体开闭微阀的透视图。

[0113] 图16D示出了根据本公开的示例的螺线管磁体开闭微阀的详细视图。

[0114] 图16E示出了根据本公开的示例的螺线管磁体开闭微阀板的透视图。

[0115] 图16F示出了根据本公开的示例的螺线管磁体入口-出口微阀致动器板的详细视图。

[0116] 图17A示出了根据本公开的示例的通常关闭的气动致动开闭膜微阀的透视图。

[0117] 图17B示出了根据本公开的示例的通常关闭的气动致动开闭膜微阀的分解图。

[0118] 图17C示出了根据本公开的示例的通常打开的气动致动开闭膜微阀的附加实施例的透视图。

[0119] 图17D示出了根据本公开的示例的通常打开的气动致动开闭膜微阀的附加实施例的分解图。

[0120] 图18A示出了根据本公开的示例的在柔性管微阀上气动致动的双稳态梁的透视图。

[0121] 图18B示出了根据本公开的示例的在柔性管微阀上气动致动的双稳态梁的分解图。

[0122] 图19A示出了根据本公开的示例的双稳态磁性钻孔活塞微阀的透视图。

[0123] 图19B示出了根据本公开的示例的双稳态磁性钻孔活塞微阀的实施例的分解图。

[0124] 图20A示出了根据本公开的示例的双稳态机械致动柔性管微阀的透视图。

[0125] 图20B示出了根据本公开的示例的双稳态机械致动柔性管微阀的实施例的俯视图,其中一个双稳态梁处于关闭位置。

[0126] 图20C示出了根据本公开的示例的处于打开位置的双稳态机械致动柔性管微阀的横截面视图。

[0127] 图20D示出了根据本公开的示例的处于关闭位置的双稳态机械致动柔性管微阀的横截面视图。

[0128] 图21A示出了根据本公开的示例的机械致动球形开闭微阀的透视图。

[0129] 图21B示出了根据本公开的示例的机械致动球形开闭微阀(芯片正在移动并且螺丝刀正在移动)的实施例的近视透视图。

[0130] 图21C示出了根据本公开的示例的插座与微阀接合以切换成是处于打开位置还是关闭位置的详细视图。

[0131] 图21D示出了根据本公开的示例的机械致动球形开闭微阀的详细视图的横截面。

[0132] 图22A示出了根据本公开的示例的处于其关闭位置的永久密封的开闭微阀的横截面视图。

[0133] 图22B示出了根据本公开的示例的处于其预设关闭位置的永久密封的开闭微阀的侧视图,其中销紧密地插入通道中以阻塞通道。

[0134] 图22C示出了根据本公开的示例的处于其预设打开位置的永久密封的开闭微阀的横截面视图。

[0135] 图22D示出了根据本公开的示例的处于其打开位置的永久密封的开闭微阀的侧视图,其中销没有紧密地插入通道中。

[0136] 图23A示出了根据本公开的示例的组装的操作系统的实施例的透视图。

[0137] 图23B示出了根据本公开的示例的组装的操作系统主要部件的实施例的透视图。

[0138] 图23C示出了根据本公开的示例的组装的操作系统流体部件的实施例的俯视图的透视图。

[0139] 图23D示出了根据本公开的示例的在混合腔室抽屉打开的情况下组装的操作系统的实施例的透视图。

[0140] 图23E示出了根据本公开的示例的操作系统的实施例的分解图。

[0141] 图23F示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的

实施例的侧视图。

[0142] 图23G示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

[0143] 图23H示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

[0144] 图23I示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

[0145] 图23J示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

[0146] 图23K示出了根据本公开的示例的组装的操作系统流程图的实施例的透视图。

[0147] 图23L示出了根据本公开的示例的1至72分配器的流程图,该1至72分配器将混合腔室与连接到人体芯片板的培养基腔室连接。

[0148] 图24示出了根据本公开的示例的组装的操作系统的另一实施例的流程图。

[0149] 图25A示出了根据本公开的示例的操作系统盖的另一实施例的透视图。

[0150] 图25B示出了根据本公开的示例的操作系统盖的分解图。

[0151] 图25C示出了根据本公开的示例的操作系统内部的人体芯片插入过程的透视图。

[0152] 图25D示出了根据本公开的示例的插入到操作系统中的光谱探针和感测板的透视图。

[0153] 图25E示出了根据本公开的示例的所有操作系统部件的分解图。

[0154] 图25F示出了根据本公开的示例的操作系统的流体控制部分的透视图。

[0155] 图26A示出了根据本公开的示例的气动阀致动操作系统的实施例的透视图。

[0156] 图26B示出了根据本公开的示例的气动阀致动操作系统的分解图。

[0157] 图26C示出了根据本公开的示例的气动阀致动操作系统的俯视图。

[0158] 图27A示出了人体芯片的另一个实施例的培养基腔室的组件的实施例,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(等距视图)。

[0159] 图27B示出了人体芯片的另一个实施例的培养基腔室的分解组件,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(等距视图)。

[0160] 图27C示出了根据本公开的示例的培养基腔室板的透视图。

[0161] 图27D示出了根据本公开的示例的培养基腔室板的分解图。

[0162] 图27E示出了根据本公开的示例的活塞板的透视图。

[0163] 图27F示出了根据本公开的示例的活塞板的附加实施例的透视图。

[0164] 图27G示出了根据本公开的示例的活塞板的实施例的侧视图。

[0165] 图27H示出了根据本公开的示例的图27E-图27G的单个活塞的详细视图。

[0166] 图27I示出了根据本公开的示例的活塞致动器板的俯视透视图。

[0167] 图27J示出了根据本公开的示例的活塞致动器板的仰视透视图。

[0168] 图27K示出了根据本公开的示例的流体源培养基板的透视图。

[0169] 图28A示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的过程的流程图。

[0170] 图28B示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基腔室填充过程的流程图。

[0171] 图28C示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基腔室排空过程的流程图。

[0172] 图28D示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基腔室接种过程的流程图。

[0173] 图28E示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基样品收集过程的流程图。

[0174] 图28F示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的细胞样品收集过程的流程图。

[0175] 图29A示出了根据本公开的示例的三重测量机构中的流体控制的流程图。

[0176] 图29B示出了根据本公开的示例的用于FTIR取样的流体控制的逻辑控制图。

[0177] 图30A示出了根据本公开的示例的将样品从培养基腔室泵送到生物芯片的流程图。

[0178] 图30B示出了根据本公开的示例的将样品从生物芯片泵送到测量设备的流程图。

[0179] 图31A示出了根据本公开的示例的将凝胶泵送到基质通道中的流程图。

[0180] 图31B示出了根据本公开的示例的将凝胶泵出基质通道的流程图。

[0181] 图32A示出了根据本公开的示例的混合腔室的完全组装的实施例的示意图。

[0182] 图32B示出了根据本公开的示例的细胞源混合腔室的实施例的示意图。

[0183] 图32C示出了根据本公开的示例的培养基源混合腔室的实施例的示意图。

[0184] 图32D示出了根据本公开的示例的并排的细胞腔室和培养基腔室的示意图。

[0185] 图32E示出了根据本公开的示例的混合腔室的气泡过滤器和压力传感器的实施例的流程图。

[0186] 图33A示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有36个管离开混合系统。

[0187] 图33B示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的透视图,其中所有36个管馈送到离开混合系统的仅三个管中。

[0188] 图33C示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有36个气体管连接到细胞腔室。

[0189] 图33D示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有三个压力阀连接到细胞腔室。

[0190] 图33E示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中每行细胞腔室连接到1/12通阀(1/12way valve),该1/12通阀可以在它们之间切换并通过连接到快速连接件的流量传感器、空气过滤器和压力计传送样品,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

[0191] 图33F示出了根据本公开的示例的单个细胞腔室实体的流程图,其中单个细胞腔室实体从一侧连接到压力和气体并且从另一侧连接到1/12通阀,1/12通阀中间连接到与快速连接件连接的传感器、空气过滤器和压力计,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

[0192] 图33G示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有12个管连接到培养基腔室。

[0193] 图33H示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有三个压力阀连接到培养基腔室。

[0194] 图33I示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中每行培养基腔室连接到1/4通阀,1/4通阀可以在培养基腔室之间切换并通过连接到快速连接件的流量传感器、空气过滤器和压力计传送样品,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

[0195] 图33J示出了根据本公开的示例的单个培养基腔室实体的流程图,其中单个培养基腔室实体从一侧连接到压力和气体并且从另一侧连接到1/4通阀,1/4通阀中间连接到与快速连接件连接的传感器、空气过滤器和压力计,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

[0196] 图34A示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有容器都可以接近位于细胞腔室下方的O2、CO2和N2瓶、O2和CO2传感器。

[0197] 图34B示出了根据本公开的示例的在芯片中生长的组织水平处的O2和CO2传感器的实施例的图。

[0198] 图35A示出了根据本公开的示例的热交换板的分解图,该热交换板使与人体芯片接触的温控流体通过。

[0199] 图35B示出了根据本公开的示例的加热和冷却到达热交换板的流体的热交换发生器腔室的示意图。

[0200] 图36A示出了根据本公开的示例的机器启动机构的实施例的流程图,该机器启动机构使流体流入系统,同时确保没有通道被阻塞或没有任何阀、致动器或传感器被损坏。

[0201] 图36B示出了根据本公开的示例的机器启动机构的实施例的流程图,该机器启动机构在冲洗系统预细胞接种、致动器或传感器损坏时将温度、O2和CO2水平提供给目标阀。

[0202] 图36C示出了根据本公开的示例的机器启动机构的实施例的流程图,该机器启动机构使用压力传感器并在显微镜计算机视觉的辅助下确保在细胞接种(对所有液体加压、成像、光对比度、荧光)之前在系统中不存在气泡。

[0203] 图36D示出了根据本公开的示例的开始使用热成像来检测和观察流体流、未润湿表面和气泡(闪光热成像)的机器的实施例的流程图。

[0204] 图36E示出了根据本公开的示例的机器启动和运行机构的实施例的流程图,该机器启动和运行机构示出了温度、O2、CO2和压力传感器以及控制系统的所有参数的流体通道、CO2和O2混合、气泡捕集器(air bubble trap)和加热板。

[0205] 图37A示出了根据本公开的示例的显微镜和光谱学机构的实施例的透视图,其中存在多于一个透镜。

[0206] 图37B示出了根据本公开的示例的显微镜和光谱学机构的实施例的透视图,其中存在正在x-y平面中移动的一个透镜。

[0207] 图37C示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的透视图,其中存在多个传感器。

[0208] 图37D示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的透视图,其中仅存在一个传感器,并且以计算的时间间隙对流体进行取样和测量。

[0209] 图37E示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的详细取样机构的透视图,其中仅存在一个传感器,并且以计算的时间间隙对流体进行取样和测量。

[0210] 图37F示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的透视图,其中存在内置在芯片中的流通池。

[0211] 图38A示出了根据本公开的示例的用于人体芯片建模的可能的生物芯片布置的俯视图。

[0212] 图38B示出了根据本公开的示例的用于人体芯片建模的可能的生物芯片布置的透视图。

[0213] 图38C示出了根据本公开的示例的用于人体芯片建模的可能的生物芯片布置的附加实施例的俯视图。

[0214] 图38D示出了根据本公开的示例的可能的生物芯片布置细胞组织建模的附加实施例的透视图。简而言之,含有内皮或上皮细胞的导管通道(II)将一个生物芯片(I)连接到至少另一个生物芯片(III)。

[0215] 图39A示出了根据本公开的示例的我们的2-导管芯片中的组织的管状架构的实施例的横截面视图。其中,I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.是也可能含有癌细胞的内皮和/或上皮细胞,IV.是具有培养基的导管通道,V.是具有可能含有癌细胞的细胞的基质通道。

[0216] 图39B示出了根据本公开的示例的与公共导管/血管连接的我们的芯片中的多个培养组织的实施例的透视图。

[0217] 图39C示出了根据本公开的示例的在人体芯片中生长的器官芯片的实施例的示意图。细胞可以是原代细胞、细胞系、IPSC、患者来源的细胞或活检细胞,并且可以用于精确医学分析或用于更一般的分析。I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.是感兴趣的组织或肿瘤细胞,IV.是免疫细胞,V.是内皮和/或上皮细胞,并且VI.是生物芯片的导管通道。

[0218] 图39D示出了根据本公开的示例的生长在人体芯片中的液-气界面肺芯片的实施例的示意图。其中,I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.表示内皮细胞,IV.是生物芯片的含有空气的导管通道,V.表示肺组织,VI.是呼吸细胞,并且VI.是星形胶质细胞。

[0219] 图39E示出了根据本公开的示例的生物芯片中的胶质母细胞瘤模型和血脑屏障的实施例的示意图,其中I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.表示有免疫细胞浸润的胶质母细胞瘤细胞,IV.是免疫细胞,V.是内皮细胞和周细胞,VI.是生物芯片的导管通道并且VI.是星形胶质细胞。

[0220] 示例实施例的详细描述

[0221] 本公开提供了实现精确和可重复的半自动精确和预测性实验的系统的五个方面。所提供的实验能够精确创建和维护组织模型、药物测试、实时取样和测量以及软件辅助控制和数据分析。所提供的系统能够更精确地预测药物的毒性、功效和剂量,并且是个性化和精确药物预测的有力工具。

[0222] 本公开的第一方面提供了一种实现仿生模型的基本方面的仿生组织培养平台。所提供的生物芯片嵌入在生物芯片中形成不同隔室的多个圆柱形多孔导管支架。

[0223] 本公开的第二方面提供了一种用于人类模型的混合人体芯片组织培养平台,其中该平台可以单独使用以及在操作系统的帮助下使用。

[0224] 本公开的第三方面提供了一种阀调和泵送的半自动流体控制系统,其中,可以以任何方式操纵和控制非常少量的体积,使样品移动穿过系统的所有区域,以及还使样品进入和离开系统。

[0225] 本公开的第四方面提供了一种半自动样品收集和实时测量附加组件,其中,系统的配置允许对接显微镜、光谱学、傅立叶变换红外(FTIR)和其它测量设备,以在实验进行并泵入和泵出系统时测量每个样品。

[0226] 本公开的第五方面提供了用于自动化和控制操作系统的软件,其中,软件包括用于不同实验设置的不同命令。此外,软件连接到测量设备,并允许执行作用于系统的测量设备和流体控制机构的数据采集。

[0227] 多导管生物芯片

[0228] 在实施例中,生物芯片包括至少两个导管和一个基质,导管由不需要弯曲的圆柱形的超薄多孔膜形成。在另外的实施例中,导管可以由gore柔性管(gore flexible tubing)制成,或者导管可以由通过激光喷涂或通过挤压产生的任何材料和孔制成。在实施例中,生物芯片可以包括多个导管和多个基质。另外,可以在基质中注入与通过多个导管的溶液不同的溶液。在另外的实施例中,已知的材料(诸如支架)可用于多个生物芯片中。

[0229] 在实施例中,疏水性和亲水性的单独膜可用于产生多个导管。在另外的实施例中,多个导管中的一个可以由单个膜形成,该单个膜具有通过等离子体或UV处理或通过涂覆被处理为疏水性或亲水性的不同区域。根据系统的用户的具体要求,可以根据已知的处理技术调节多个导管的疏水和亲水性质。

[0230] 在实施例中,生物芯片可以包括多个腔以允许在单个多导管生物芯片上培养多个器官。

[0231] 在实施例中,具有单个导管的生物芯片也可以由本公开的系统利用。例如,在实施例中,所使用的生物芯片可以是2021年6月25日提交的题为“DUCT ORGANOID-ON-CHIP(导管类器官芯片)”的PCT申请第PCT/QA2021/050016号中描述的生物芯片,该PCT申请转让给本发明的受让人并据此通过引用以其整体并入,该PCT申请描述了实现仿生模型的基本方面的仿生组织培养平台或生物芯片。

[0232] 图1示出了根据本公开的示例的被一个基质包围的两个导管的示意图。

[0233] 图2A示出了根据本公开的示例的2-导管、1-基质生物芯片的透视图。在实施例中,生物芯片的底座由不阻碍对多个导管的光学或光谱访问的材料构成。

[0234] 图2B示出了根据本公开的示例的2-导管、1-基质生物芯片的另外的实施例的俯视图。在实施例中,生物芯片可以包括由相同基质腔室和用于每个导管的空气过滤区域包围的两个多孔圆柱形导管通道,空气过滤区域可以允许气泡从生物芯片中释放出来。在一些示例中,空气过滤区域还可以允许空气进入生物芯片,这允许被培养的细胞接近空气。在一些示例中,生物芯片可以在每个导管上包括入口和出口,并且对于基质通道,可以包括入口和出口。生物芯片还可以包括被塑料包围的多个管段。在示例中,生物芯片包括在生物芯片的最上部部分上的覆盖玻璃,以覆盖生物芯片的上底座的顶表面的至少一部分。上部覆盖玻璃可以是由脆性、透明且具有低自发荧光的材料(诸如玻璃或聚合物)制成的薄盖玻片玻

璃。上底座和下底座包括使得当放置成彼此直接接触时,形成内部空间以容纳由膜制成的多孔导管支架的特征。这些特征可以是在底座的内层中雕刻的结果。在另一示例中,上底座和下底座包括形成通向导管支架的外部隔室的微流体通道的特征,并且该特征可以雕刻在底座的外表面上,并用另一底座部分或薄盖玻片覆盖,从而在下底座上形成完整通道以容纳多个多孔膜结构。

[0235] 在实施例中,上底座和下底座包括将圆柱形导管支架保持在适当位置的特征,从而提供进入每个导管支架的内部隔室和外部隔室的途径。底座和形成通向导管支架的内部隔室的微流体通道可以延伸超过通道的入口孔洞和出口孔洞,并且稍后在生物芯片组装后使用塞子堵塞。可以提供类似于上部覆盖玻璃的底部覆盖玻璃以覆盖下底座的最底部部分。在示例中,使用玻璃聚合物胶将形成芯片的顶层和底层的盖玻片玻璃结合到底座。在示例中,多孔膜结构通过以下方式形成:将多孔膜弯曲成180°旋转,形成圆柱形结构,并结合(bonding)未弯曲成圆柱形结构的膜的进入材料(access material)。例如,每个导管上的两个预结合的圆柱形疏水性超薄多孔膜可用于过滤。这些部件可以组合以形成由相同基质包围的多个多孔膜导管结构。

[0236] 图2C示出了根据本公开的示例的2-导管、1-基质生物芯片的制造和组装过程的流程图。当在结合时同时进行弯曲和在膜上施加张力时,多孔膜以圆柱形方式弯曲,大约以180°取向。在示例中,根据该方法配置的生物芯片可以包括空气过滤区域、被基质包围的导管、导管入口、导管出口、基质通道入口和基质通道出口。图2C示出了根据该方法执行生物芯片部件的结合过程的步骤和过程,其中导管支架在一个步骤中弯曲、张紧并在其末端处结合到底座。例如,该方法包括在杆上将疏水性膜和亲水性膜定位和弯曲在底座上的过程,并使用胶水、加热或化学方法将膜在其末端处结合到底座。在将膜定位在底座上、在将形成两个导管中的每一个的两个杆上弯曲这些膜、在膜上施加张力、并将膜的末端结合到底座之后,将销组装到下底座的出口基质孔洞中。然后,将所有东西夹在两个底座之间,然后使用化学辅助热压结合将它们结合起来。最后,该方法可以涉及杆和销移除过程,堵塞超出入口孔洞和出口孔洞的两个导管通道的末端,以及在生物芯片的两个表面上组装盖玻片玻璃。

[0237] 图3A示出了根据本公开的示例的2-导管、1-基质生物芯片的实施例的透视图。在实施例中,生物芯片可以包括具有基质供给通道的由相同基质腔室包围的两个多孔圆柱形导管通道,并且顶部导管可以用于将凝胶注入基质腔室中。

[0238] 图3B示出了根据本公开的示例的具有基质供给通道的2-导管、1-基质生物芯片的附加实施例的透视图。在实施例中,生物芯片可以包括具有基质供给通道的由相同基质腔室包围的两个多孔圆柱形导管通道,其中基质供给通道是允许直接供给到基质的穿孔管,并且管中的宽孔增加了导管和基质之间的扩散速率。

[0239] 图3C示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管、1-基质生物芯片的制造和组装过程的流程图。上底座和下底座包括三个平行通道,该通道将两个圆柱形导管支架和穿孔管以及一个基质入口保持在适当位置,从而提供进入每个导管支架的内部隔室和外部隔室的途径。在实施例中,穿孔管在其末端处胶合在中间通道中,并且导管由超薄多孔膜形成,超薄多孔膜围绕杆以圆柱形方式弯曲,并且使用胶水、加热或化学方法将该超薄多孔膜在其末端处结合到底座,并且将销组装到下底座的出口基质孔洞中。然后,将所有东

西夹在两个底座之间,然后使用化学辅助热压结合将它们结合起来。最后,该方法可以涉及杆和销移除过程,堵塞超出入口孔洞和出口孔洞的两个导管通道的末端,以及在生物芯片的两个表面上组装盖玻片玻璃。

[0240] 图4A示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管、1-基质生物芯片的另一透视图。在实施例中,具有多孔膜的两个导管被一个基质包围,其中上部中间导管连接到基质腔室,其中这两个导管可用于供给。

[0241] 图4B示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管、1-基质生物芯片的透视图。在实施例中,两个具有多孔膜的导管被一个基质包围,其中两种类型的内皮细胞可以在导管中培养,并且一种类型的上皮细胞可以在基质中培养。

[0242] 图4C示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管、1-基质生物芯片的附加实施例的透视图,三个平行通道具有基质供给通道。在实施例中,生物芯片可以包括具有基质供给通道的由相同基质腔室包围的两个多孔圆柱形导管通道,其中基质供给通道是允许直接供给到基质的穿孔管,并且管中的宽孔增加了导管和基质之间的扩散速率。

[0243] 图4D示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管、1-基质生物芯片的制造和组装过程的流程图。上底座和下底座包括三个平行通道,该三个平行通道将两个圆柱形导管支架和一个基质入口保持在适当的位置,从而提供进入每个导管支架的内部隔室和外部隔室的途径。在实施例中,导管由超薄多孔膜形成,该超薄多孔膜围绕杆以圆柱形方式弯曲,并且使用胶水、加热或化学方法将该超薄多孔膜在其末端处结合到底座,并且将销组装到下底座的出口基质孔洞中。然后,将所有东西夹在两个底座之间,然后使用化学辅助热压结合将它们结合起来。最后,该方法可以涉及杆和销移除过程,堵塞超出入口孔洞和出口孔洞的两个导管通道的末端,以及在生物芯片的两个表面上组装盖玻片玻璃。

[0244] 图5A示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的透视图。在实施例中,生物芯片可以包括具有不同基质入口的由相同基质腔室包围的两个多孔圆柱形导管通道,以允许在2-导管1-基质生物芯片上的相同导管中培养不同类型的细胞器官。

[0245] 图5B示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的俯视图。在实施例中,生物芯片可以包括具有不同基质入口的由相同基质腔室包围的两个多孔圆柱形导管通道,其中每个入口可用于将凝胶注射到与其连接的基质中。

[0246] 图5C示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的透视图。在实施例中,生物芯片可以包括具有不同基质入口的由相同基质腔室包围的两个多孔圆柱形导管通道,其中基质腔室具有分成两个单独的基质的穿孔屏障。

[0247] 图5D示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的流程图。上底座和下底座包括三个平行通道,该三个平行通道将两个圆柱形导管支架和用于每个基质腔室的两个不同的基质入口保持在适当的位置,从而提供进入每个导管支架的内部隔室和外部隔室的途径。在实施例中,基质腔室通过穿孔屏障分成两个单独的基质,穿孔屏障在中间通道中在穿孔屏障的末端处胶合。导管由超薄多孔膜形成,超薄多孔膜围绕杆以圆柱形方式弯曲,并使用胶水、加热或化学方法将超薄多孔膜在其末端处结合到底座,并将销组装到下底座的出口基质孔洞中。然后,将所有东西夹在两个底座之间,然后使用化学辅助热压结合将它们结合起来。最后,该方法可以涉及杆和销移除过程,

堵塞超出入口孔洞和出口孔洞的两个导管通道的末端,以及在生物芯片的两个表面上组装盖玻片玻璃。

[0248] 图6A示出了根据本公开的示例的具有三个基质和两个导管的每导管多个基质生物芯片的透视图。在实施例中,生物芯片可以包括几个腔以允许在单个每导管多个基质生物芯片上的相同导管中培养多种类型的细胞器官。

[0249] 图6B示出了根据本公开的示例的具有三个基质和两个导管的每导管多个基质生物芯片的透视图。在实施例中,生物芯片可以包括几个腔以允许在单个每导管多个基质生物芯片上的相同导管中培养相同类型的细胞器官。

[0250] 图6C示出了根据本公开的示例的具有三个基质和两个导管的每导管多个基质生物芯片的制造和组装过程的流程图。上底座和下底座包括三个平行通道,通道将两个圆柱形导管支架和用于每个基质腔室的一个基质入口保持在适当的位置,从而提供进入每个导管支架的内部隔室和外部隔室的途径。在实施例中,导管由超薄多孔膜形成,超薄多孔膜围绕杆以圆柱形方式弯曲,并且使用胶水、加热或化学方法将超薄多孔膜在其末端处结合到底座,并且将销组装到下底座的出口基质孔洞中。然后,将所有东西夹在两个底座之间,然后使用化学辅助热压结合将它们结合起来。最后,该方法可以涉及杆和销移除过程,堵塞超出入口孔洞和出口孔洞的两个导管通道的末端,以及在生物芯片的两个表面上组装盖玻片玻璃。

[0251] 人体芯片板

[0252] 在实施例中,人体芯片板包括被基质包围的圆柱形横截面导管,使得血管导管可以穿过不同组织的基质,这些组织还包括穿过其单独基质的上皮导管。

[0253] 在另外的实施例中,生物芯片板在单独的生物芯片和部件之间使用阀,使得阀可以通过操作系统手动地或自动地打开或关闭。在实施例中,本公开是一种混合控制的器官芯片。

[0254] 人体芯片板可以通过将不同的芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀而将不同的单独的芯片组合在一起来创建。人体芯片板也可以在同一底座中结合不同的芯片,而不是具有阀的单独组件,阀可以在组装其它部件的同时组装在生物芯片内。连接不同生物芯片组织生长通道的阀可以是液压活塞机构、阀、液压滚动、或气动致动的膜活塞阀、或简单的膜变形阀。任何类型的阀都可以结合到系统中。

[0255] 人体芯片板还可以包括并入在生物芯片内的通常关闭的开闭阀和废物移除通道,生物芯片在组装在操作系统内时用于其潜在用途。覆盖单独的芯片单元的覆盖玻璃可以由覆盖每个实体的表面通道的一个或更多个玻璃制成,或者替代地,可以仅使用一个玻璃来覆盖生物芯片的整个表面。不同生物芯片实体之间的互连可以沿着它们的轴线直接通过导管开口,或者可以仅仅通过入口/出口孔洞到达周围的生物芯片。生物芯片与操作系统的对接可以通过手动使用中使用的相同入口/出口孔洞,或者通过由操作系统致动的通常关闭的阀与系统分开的不同孔洞来实现。

[0256] 在实施例中,本发明公开的系统包括用于使人体芯片板绕竖直轴线和/或水平轴旋转以确保试剂在溶液内的均匀分布以及在通道中接种后细胞的均匀分布和附着的装置。

[0257] 在实施例中,人体芯片板允许单独的生物芯片彼此连接以形成一系列互连的生物芯片。另外,在实施例中,特定生物芯片可以选择性地与其余互连的生物芯片断开,以产生

多个生物芯片回路。如稍后在本公开中讨论的,流体控制机构的调节允许特定阀打开或关闭,以促进互连的生物芯片回路的许多组合。本公开允许在单个人体芯片板内并行执行多个方案,因为人体芯片板的模块化性质允许将解决方案动态地布局到特定生物芯片。本公开的系统中溶液的动态布局允许将特定生物芯片与剩余生物芯片隔离,以允许执行精确医疗方案。

[0258] 在实施例中,人体板将多个芯片彼此流体连接并且流体连接到操作系统的其它部件。这些部件可以是但不限于任何其它芯片、废物腔室或取样腔室。在实施例中,可以随时改变连接。

[0259] 图7A分别示出了根据本公开的示例的人体芯片板和单独的芯片的透视图。在实施例中,通过将不同芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀,将可单独移除的生物芯片组合在一起。

[0260] 图7B示出了根据本公开的示例的在人体芯片板中发现的单独芯片的透视图。在实施例中,通过将不同的芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀,将可单独移除的生物芯片组合在一起,并且通过圆柱形旋转阀机构将流体从人体芯片板的顶部泵送通过导管并从一个导管泵送到另一个导管。

[0261] 图7C示出了根据本公开的示例的人体芯片板的分解图。在实施例中,通过将不同的芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀,将可单独移除的生物芯片组合在一起,并且通过圆柱形旋转阀机构将流体从人体芯片板的顶部泵送通过导管并从一个导管泵送到另一个导管。

[0262] 图8A和图9A示出了根据本公开的示例的人体芯片板的透视图。在实施例中,单独的生物芯片实体被结合为一个人体芯片板,其中圆柱形旋转机构连接底座和阀机构以连接单独的芯片部件。

[0263] 图8B和图9B示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的阀机构的详细视图。在实施例中,单独的生物芯片实体被结合为一体的人体芯片。具体地,圆柱形旋转机构连接底座和连接单独的生物芯片部件的阀机构。

[0264] 图8C和图9C示出了根据本公开的示例的人体芯片板的分解图。在实施例中,单独的生物芯片实体作为一个部件结合在底座和阀机构内,并通过圆柱形旋转机构连接。

[0265] 图10A示出了根据本公开的示例的人体芯片板的详细视图。在实施例中,通过将不同芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀,将可单独移除的生物芯片组合在一起。生物芯片由多个彼此堆叠的板层组成,这些板层包括加热板、芯片保持板、芯片粘附板、导管1流体通道板、基质流体通道管、导管2流体通道板、行致动平面、列1致动板、列2致动板和两个芯片致动板。

[0266] 图10B示出了根据本公开的示例的人体芯片板的示意图。在实施例中,加热板包括在芯片顶部的入口和出口中通过的流体通道,并且加热板配合到操作系统中,其中我们可以将任何温度的任何液体泵送到该加热板,以便控制、增加、降低或维持细胞培养物的温度。

[0267] 图10C示出了根据本公开的示例的人体芯片板的分解图。在实施例中,行致动板是连接到同一行上的每个阀的第一双稳态梁的阀致动通道板(3个行,3个信号)。列1致动板是连接到前两个列上的每个阀的第二双稳态梁的阀致动通道板(2个列,2个信号)。列2致动板

是连接到第二两个列上的每个阀的第二双稳态梁的阀致动通道板(2个列,2个信号)。两个芯片致动板是连接到每个芯片中的每个阀的第三双稳态梁的阀致动通道板(2个导管和1个基质,3个信号)。在一些情况下,双稳态阀可以彼此打开两个双稳态梁。例如,在打开将位于行1和列1的芯片1中的导管1连接到位于行1和列2的芯片2中的导管1的阀的情况下,信号将是(1,1,1),其中该信号将打开第一层、第二层和第四层中的第一气动管。

[0268] 图11A示出了根据本公开的示例的人体芯片板的透视图。在实施例中,通过将不同芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀,将可单独移除的生物芯片组合在一起,并且从人体芯片板中的每个生物芯片内部的特定取样点对流体进行取样,其中可以使用或在系统中实施类似移液管的机构以便获取样品。

[0269] 图12A示出了根据本公开的示例的人体芯片板的透视图。在实施例中,通过将不同芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀,将可单独移除的生物芯片组合在一起,并且通过通道、腔室和阀就地采集样品,其中细胞样品可以使用类似移液管的机构就地取样,通过阀机构泵送到取样室或培养基腔室。

[0270] 在实施例中,单独的生物芯片实体被结合为一个人体芯片板,其中圆柱形旋转机构连接底座和阀机构以连接单独的芯片部件,并且流体通过阀系统从人体芯片板的顶部泵送通过导管并从一个导管泵送到另一个导管。

[0271] 图13A示出了根据本公开的示例的人体芯片板的透视图。在实施例中,单独的生物芯片实体被结合为一个人体芯片板,其中圆柱形旋转机构连接底座和阀机构以连接单独的芯片部件,并且流体通过阀系统被泵送通过人体芯片板的侧导管并且从一个导管泵送到另一个导管。

[0272] 在实施例中,单独的生物芯片实体被结合为一体的人体芯片。具体地,圆柱形旋转机构连接底座和连接单独的生物芯片部件的阀机构,并且流体通过阀系统被泵送通过人体芯片板的侧导管并从一个导管泵送到另一个导管。

[0273] 在实施例中,单独的生物芯片实体作为一个部件结合在底座和阀机构内,并通过圆柱形旋转机构连接,并且流体通过阀系统被泵送通过人体芯片板的侧导管并从一个导管泵送到另一个导管。

[0274] 在实施例中,单独的生物芯片实体被结合为一个人体芯片板,其中圆柱形旋转机构连接底座和阀机构以连接单独的芯片部件,并且流体从人体芯片板中的每个生物芯片内部的特定区域取样。

[0275] 在另外的实施例中,人体芯片板可以具有生物芯片,通过将不同芯片通过其导管互连到生物芯片和阀保持板上的入口/出口阀而将可单独移除的生物芯片组合在一起,或者单独的生物芯片实体被结合为一个人体芯片板,其中圆柱形旋转机构连接底座和阀机构以连接单独的芯片部件。在实施例中,双导管芯片可以连接到单导管芯片。

[0276] 图14A示出了在每个芯片入口和出口流体端口处包括压力传感器以操纵芯片通道内部的压力的示意图。在另外的实施例中,由于每个芯片处的压力传感器,流体可控地从导管通道灌注到基质通道或从基质通道灌注到导管通道。

[0277] 在另外的实施例中,芯片上生物系统板包括多个导管生物芯片、与至少一个生物芯片流体连通的流体通道装置。流体通道装置包括多个流体路径和可选择的连接装置,可选择的连接装置提供与其进行可选择的连接或断开流体连通的能力。在另外的实施例中,

导管生物芯片具有入口端口和出口端口。在实施例中,至少两个生物芯片的端口流体连接到至少一个流体路径。在实施例中,流体通道装置能够通过多个生物芯片的导管或基质区域转移或循环培养基。可选择的连接装置能够根据特定实验或应用的需要串联或并联地布置生物芯片。在另外的实施例中,至少一个可选择的连接装置被配置成使得能够永久选择过程以与其进行流体连通连接(例如,可破裂的易碎密封件)或与其断开(例如,可热密封的可热结合材料)流体连通。在实施例中,至少一个可选择的连接装置包括提供可逆连接和断开的阀装置。阀装置使得能够在实验期间隔离生物芯片。

[0278] 在实施例中,阀装置使得能够在实验期间或之后进入以移除培养基样品。阀装置使得能够在实验之前或期间引入培养基。另外,阀装置使得能够在实验设置期间控制不同培养基,尤其是细胞类型的沉积位置,在实验之前或期间引入培养基。在实施例中,阀装置在连接和断开状态下都是稳定的。此外,可以使用几个其它部件,例如带凸轮的夹管阀(摩擦保持或偏心轮廓)、旋转阀(带摩擦的气缸或球阀)、夹管阀上的卡扣式双稳态杠杆、自稳定先导气动阀。

[0279] 在另外的实施例中,芯片上生物系统板(biological system on chip plate)包括由多个致动器致动的多个阀装置,其中致动阀装置所需的致动器的数量少于阀装置的数量。在实施例中,生物芯片是多导管芯片。在实施例中,生物芯片是器官芯片生物模拟。在另外的实施例中,模拟第一器官类型的第一生物芯片连接到模拟第二器官类型的第二生物芯片。在实施例中,芯片上生物系统板模拟生物体的多个器官。芯片上生物系统板模拟了足够多的器官,以深入了解实验化合物对生物体内多个器官的影响。在实施例中,生物体是人类。在另外的实施例中,芯片上生物系统板被配置为与外部致动和泵送装置接合,以实现更低成本或甚至一次性的可互换芯片上生物系统板。

[0280] 微阀机构

[0281] 图15A-图15C示出了不同类型的机械微阀的透视图。在图15A中的机械微阀的一个实施例中,两个活塞在相反的方向上移动以打开和关闭两个端口,这两个端口位于非常接近的位置并且需要始终具有相反的(开-关)形式。液压活塞与恒定体积的不可压缩流体连接,其中一个活塞在一个方向上移动,流体在另一个活塞上充当推力或拉力,使另一个活塞在相反方向上移动。

[0282] 图15B示出了滚动圆柱体机械微阀的透视图,其中包括入口端口和出口端口的钻孔圆柱体围绕其轴线旋转,以将孔洞朝向其预期位置对准,并将流体连接到系统外部的微流体通道以连接到进入芯片的流体。

[0283] 图15C示出了气动致动的钻孔活塞微阀的透视图,其中连接微流体通道的端部的钻孔活塞被气动致动以移动活塞并堵塞通道。

[0284] 图16A-图16F示出了电致动螺线管双稳态微阀的多个实施例。该微阀包括梁,梁具有位于两个磁体之间的金属端部,其中电信号触发磁体的力方向,使梁在两个位置之间移动。梁的另一侧包括孔洞,当该孔洞与它所连接的微通道的微流体端口开口对准时,通道将是打开的,并且如果孔洞不对准,则通道将是关闭的。

[0285] 图16A-图16C示出了电致动螺线管双稳态微阀的两个实施例,其中微阀处于打开位置,因为钻孔梁都处于它们的延伸位置。

[0286] 图16B-图16D示出了电致动螺线管双稳态微阀的两个实施例,其中示出了微阀的

内部部件,并且其中一个梁处于其最小延伸位置,阻塞微流体通道,而另一个梁处于其最大位置,并且在梁上钻出的孔洞与其作用在其上的微流体通道孔洞对准,从而打开微流体通道中的流动。

[0287] 图16E-图16F示出了电致动螺线管双稳态微阀在人体芯片板上的组装。其中,图16E中的板示出了微阀意图阻塞或打开的微流体通道。此外,图F示出了具有微阀及其电路的人体芯片板的俯视图。

[0288] 图17A-图17D示出了气动致动的钻孔活塞微阀的不同实施例。图17A示出了通常关闭的微阀的透视图,其中钻出的活塞孔洞不与连接到微流体通道的孔洞对准。

[0289] 图17B示出了通常关闭的微阀的分解图,其中钻出的活塞孔洞与连接到微流体通道的孔洞不对准。

[0290] 图17C示出了通常打开的微阀的透视图,其中钻出的活塞孔洞与连接到微流体通道的孔洞对准。

[0291] 图17D示出了通常打开的微阀的分解图,其中钻出的活塞孔洞与连接到微流体通道的孔洞对准。

[0292] 图18A示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的柔性管微阀上的双稳态梁的透视图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是双稳态的,其中微阀具有两个稳定位置。底部球囊通道是气动致动的,其中当空气在通道中流动时,它打开微阀中的所有通道,并且球囊的上部组单独气动致动,每个球囊关闭其下方的通道。

[0293] 图18B示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的柔性管微阀上的双稳态梁的分解图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是双稳态的,其中微阀具有两个稳定位置。微阀仅在两种状态之间切换时需要动力,并且一旦致动,双稳态梁将停留在这两个双稳态位置中的一个。底部球囊通道是气动致动的,其中当空气在通道中流动时,它打开微阀中的所有通道,并且球囊的上部组单独气动致动,每个球囊通过挤压管以阻挡流动来关闭球囊下方的通道。

[0294] 图19A示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的双稳态磁性钻孔活塞微阀的透视图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是双稳态的,其中微阀具有两个稳定位置。底部通道和上部通道是磁性的,这使得微阀是双稳态的,并且钻孔活塞是气动致动的,这控制微阀的状态。

[0295] 图19B示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的双稳态磁性钻孔活塞微阀的分解图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是双稳态的,其中微阀具有两个稳定位置。底部通道和上部通道是磁性的,这通过将钻孔活塞附接到通道的表面中而使微阀是双稳态的,其中钻孔活塞可以由球形微阀代替。钻孔活塞是气动致动的,这控制微阀要打开或关闭的状态,其中钻孔活塞是具有孔洞的任何活塞,并且孔洞可以与处于打开位置的导管同心,以便使流体通过。

[0296] 图20A、图20B、图20C和图20D示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的双稳态机械致动柔性管微阀的不同透视图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是双稳态的,其中微阀具有两个稳定位置。双稳态梁是机械致动的,其中当关闭时,双稳态梁挤压柔性管以便阻止任何流体通过。该设计可以被螺线管或气动致

动以便移动主梁,这致动双稳态梁,并且双稳态梁可以被双稳态磁性活塞代替。

[0297] 图21A、图21B、图21C和图21D示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的机械致动的挤压球开闭微阀的不同透视图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是打开的或关闭的,其中具有带槽形孔的球的微阀可以旋转以使流体通过或阻挡流体。球形微阀通过由系统控制的马达机械致动,该系统可以由打开和关闭微阀的在2D或3D平面中移动的机器人致动,或者在可以预设微阀配置以模拟人体中的器官的独立系统中致动。

[0298] 图22A、图22B、图22C和图22D示出了根据本公开的示例的连接人体芯片板的单独的生物芯片部件的永久密封开闭微阀的不同透视图。在实施例中,连接单独的生物芯片部件的阀机构是打开或关闭的,其中永久密封被预设一次以具有打开或关闭的微阀,其中销永久插入通道中,并且取决于销的形状阻塞或打开通道。

[0299] 操作系统部件组件

[0300] 图23A-图23K示出了组装的操作系统的实施例的透视图。在实施例中,操作系统由多个互连子系统组成。子系统是混合腔室、流体控制操作系统、人体芯片板、单独的生物芯片部件、机器控制系统和分析设备系统。

[0301] 图23G示出了在装置的一侧上的将操作系统与从芯片出来进入废物腔室的管连接起来的端口。图23G还示出了将操作系统与气动空气信号入口连接起来的端口,气动空气信号入口将致动控制到废物腔室的流动的阀。除了使温控液体进入系统以对系统进行加热的流体管之外,还有用于致动阀的气动端口,该阀控制热控流体的流动,将热量均匀地分布在整个系统中。

[0302] 图23F还示出了在装置的背侧上的连接到气动控制设备的两个端口。一个端口包括11个管配件,管配件旨在气动地控制芯片中的33个阀,而另一个端口包括16个气动管配件,气动管配件旨在控制72个培养基微腔室的72个阀,72个培养基微腔室将泵送到人体芯片板中的72个不同通道中。在同一侧上,设备具有72个流体端口,流体端口将来自系统外部的流体连接到培养基微腔室。这些流体从混合腔室进入阀分配器,然后进入这些端口中。

[0303] 图23G示出了包括分别控制温度、压力/流量、O2和CO2传感器的四个电插头的侧面。

[0304] 图23H示出了连接到流体操作系统的人体芯片板,其中图23I示出了流体操作系统设备中的将生物流体端口连接到人体芯片板的每个通道的端口,还示出了与人体芯片板内部的阀连接的气动空气控制端口和连接加热人体芯片的加热流体端口。图23J示出了系统中的三个主要部件,它们是流体操作系统设备、连接到流体操作系统设备的培养基腔室和人体芯片板。

[0305] 在实施例中,由细胞或生物或化学组分组成的流体(我们称之为培养基)首先由用户手动地注入到混合腔室中。在进入混合腔室之后,培养基通过压力传感器和气泡过滤器以及1至12通阀(1-to-12way valve)被泵送到流体操作系统的管中。

[0306] 1至12通阀允许培养基在被阀系统分配之前从预定的混合腔室传递到操作系统,阀系统是流体操作系统中的第一子系统。分配阀由阀的组合组成:一个1-12通阀,其连接到其它12个1-6通阀,从而形成1-72布局路径。然后,培养基到达定位成与人体芯片非常接近的微腔室。微腔室与泵送机构对接,其中微腔室内部的流体被精确地泵送到人体芯片的芯

片实体中的通道或泵送到废物腔室。

[0307] 在实施例中,微流体泵送机构控制流体的精确量,该量可以低至0.1μl,该量被泵送到微腔室以及从微腔室泵送到芯片。

[0308] 在实施例中,芯片的每个通道具有入口端口和出口端口,并且泵送控制机构可以控制压力、流量和流动方向。

[0309] 在实施例中,至少一个分析设备可用于化学、生物或物理参数的实时测量。

[0310] 在实施例中,操作系统在每个芯片入口和出口流体端口处包括压力传感器,以操纵芯片通道内的压力。这允许流体可控地从导管通道灌注到基质通道,或者从基质通道灌注到导管通道。

[0311] 在操作系统的实施例中,至少一个阀系统可以在实验运行时打开或关闭通向每个隔室的流动路径,并且可以转换通向每个隔室的流动路径。

[0312] 在操作系统的实施例中,人体芯片板上的多个器官芯片的导管支架连接在一起,以允许连续流动。

[0313] 在操作系统的实施例中,人体芯片板上的多个器官芯片的导管支架仅在可控的时间量内连接在一起。

[0314] 在操作系统的实施例中,人体芯片板上的多个器官芯片彼此隔离。

[0315] 在操作系统的实施例中,微流体自动流动控制机构允许在器官芯片的导管支架中添加和移除流体。

[0316] 在操作系统的实施例中,微流体自动流动控制机构允许在人体芯片板上的多个器官芯片的导管支架中添加和移除流体。

[0317] 在操作系统的实施例中,微流体自动流动控制机构允许将流体添加到器官芯片的导管支架周围的外部隔室和从该外部隔室移除流体。

[0318] 在操作系统的实施例中,泵送控制机构可以将被泵送的流体传送到废物腔室。

[0319] 在操作系统的实施例中,泵送控制机构可以将被泵送的流体传送到样品腔室。

[0320] 在操作系统的实施例中,泵送控制机构可以将被泵送的流体传送到不同的生物芯片。

[0321] 在操作系统的实施例中,其中泵送控制机构可以传送被泵送的流体以用于取样。

[0322] 在操作系统的实施例中,其中嵌入并互连到操作系统的机电控制的机器人臂可以在至少一个维度上操作以执行不同的操作。

[0323] 在操作系统的实施例中,嵌入并互连到操作系统的机电控制的机器人臂可以将至少内置显微镜、分光镜或监测传感器定位在人体芯片之上。

[0324] 在操作系统的实施例中,其中嵌入并互连到操作系统的机电控制的机器人臂可以具有至少一个内置移液管,该移液管可以从样品源腔室的至少一个隔室中获取样品。

[0325] 在操作系统的实施例中,其中嵌入并互连到操作系统的机电控制的机器人臂可以具有至少一个套筒头,该套筒头可以接合并致动至少一种类型的机械致动阀。

[0326] 操作系统流体控制机构

[0327] 在实施例中,流体控制机构允许使用和操纵在生物芯片细胞培养物中使用的微升流体,而不会在到达生物芯片通道的过程中损失毫升流体作为管中的损失体积,如图23F、图23G和图23H所示。靠近生物芯片通道、阀机构和用于系统中每个入口孔洞和出口孔洞的

小的单独培养基腔室对这个系统起到了重要作用。在实施例中,活塞泵送机构用于将流体注入到单独的培养基腔室中并将其泵送到生物芯片。

[0328] 图25、图26、图27和图28示出了基于生物芯片的通道与机器的通道对接的操作系统的流体控制机构的若干设计。该机器将在取决于阀类型的机构中控制结合在生物芯片内的阀的移动,主要是入口/出口孔洞阀。在实施例中,如果阀是机械的,则可以通过系统中的微型线性致动器来致动阀。另外,如果阀是通常打开的开闭阀,则这些阀可以通过结合在系统内部的致动器或通过从系统外部致动的系统中的致动器对接部来机械地或气动地致动。

[0329] 图28示出了操作系统与生物芯片的对接部,超出入口孔洞/出口孔洞的流体控制的第一级和分开的隔室对接部打开/关闭是三个串联的阀。第一阀是开闭阀,该开闭阀打开/关闭生物芯片到操作系统的通道。第二阀是废物通道方向转换阀,该废物通道方向转换阀翻转流向第二开闭阀或废物微通道的方向,如果该阀在生物芯片上,则第二开闭阀或废物微通道结合在人体芯片内部,或者如果该阀在与生物芯片对接的分层板中,则第二开闭阀或废物微通道结合在该分层板上。第三阀是第二开闭阀,第二开闭阀利用操作系统将废物阀和连接到生物芯片通道的第一开闭阀与培养基腔室板分开。在所用的阀便宜的情况下,例如在从系统外部气动致动的膜变形阀的情况下,三个串联的阀和废物微通道可以结合到生物芯片本身中。或者操作系统阀可以结合在组装在生物芯片的顶部上的单独板上,主要是在阀昂贵或从阀的相同位置致动的情况下,例如螺线管磁体致动器或弯曲马达致动器的情况下。

[0330] 在与芯片孔洞的对接部处,我们可以添加板,板可以为不同的导管和微流体通道创建不同的布局。在阀不被包括在人体芯片的设计中的情况下,或者在该布局板用于连接不同的单独芯片以创建新的人体芯片组件的情况下,该芯片板可以是基本的。

[0331] 在对接部处,三个串联的阀对接到培养基腔室板的单独孔洞。在三个串联的阀也结合在生物芯片内的情况下,操作系统腔室也可以在生物芯片表面上方结合在生物芯片内,或者可以结合在单独的板内,这是优选的情况,即,与生物芯片表面或与串联阀板表面对接。该板中的每个单独的培养基腔室优选地供给到单个入口/出口孔洞中,可以容纳几百微升的流体,并且由结合在板内的活塞从上方致动。

[0332] 在与培养基腔室板的对接部处是活塞板,该活塞板包括用于每个培养基腔室的单独致动的活塞。活塞板中的每个活塞由两个子部件组成。活塞的下部部件具有与其操作的培养基腔室相同尺寸和形状的底表面横截面。此外,活塞包括穿过其长度的通道,该通道通向活塞的上部部件。活塞的上部部件在其下表面上包括与下部活塞部件的对接部。该对接部通向通道,通道将在培养基腔室处开放的下部活塞部件的通道连接到活塞的上部部件的侧面,从培养基腔室通过活塞朝向顶部阀板获取培养基的管对接部位于该上部部件的侧面。通过将下部活塞部件从下方插入到包括用于活塞的孔洞的板中,并且将上部活塞部件从另一侧插入到它们各自的活塞中来组装完整的活塞板。上部活塞部件的顶表面包括压力堵塞对接特征,该压力堵塞对接特征与包括在活塞致动器板中的相应活塞致动器对接。

[0333] 在与活塞板的对接部处是活塞致动器板,活塞致动器板包括用于每个活塞的致动器。致动器可以直接连接到活塞,或者通过到达位于系统外部的致动器的连接器来连接。如图27I和图27J所示,包括在与活塞板对接的操作系统中的致动器最好是小尺寸的,耗散最小的热量,并且移动小且可控的步长,这方面的完美示例是波形马达(squiggle motor)。系

统中可以使用其它马达,例如螺线管磁性致动器或小型步进马达。对于位于操作系统外部的致动器,可以使用任何致动器类型,只要对接部易于产生最小错误即可。因此,气动或液压致动器可以用于从系统外部致动活塞,只要将操作系统外部致动器连接到系统的管是热控密封的并且考虑到气体的可压缩性即可。

[0334] 连接到供给到小培养基腔室中的活塞的管延伸到顶部开闭阀板,该阀板位于活塞板上方或旁边距离活塞板的最小距离处。开闭阀板包括阀,该阀连接和分离从小培养基腔室通过活塞到达培养基源板的每个管。每个单独的开闭阀可以是任何小体积或小尺寸的阀,它可以是就地致动的螺线管磁致动阀,或者从其位置电子致动的任何其它阀类型。每个单独的开闭阀也可以是膜或基于活塞的阀,其通过到达系统外部的致动器的管气动地或液压地致动。

[0335] 离开顶部阀板的管通向流体源板,流体源板是连接有用于流体注入的机构的板。单独的注射器可以配合到流体注入板的入口中,流体注入板可以用于某些类型的实验。此外,培养基源腔室板机构也可以连接到培养基源板。该培养基源腔室板具有其自己的阀和泵送系统,该系统在操作系统外部,但可以由相同的软件控制。主外部腔室连接到具有微阀网格的阀板,微阀网格可以打开、混合培养基并使培养基从外部板上的任何培养基腔室流动到操作系统中的源板的任何入口。从操作系统内部的流体源板的另一侧,三通阀可以结合到系统中以充当压力释放出口,并且还可以从系统中移除可能由于将管或注射器连接到操作系统时的对接而产生的任何气泡。

[0336] 离开系统的流体、细胞和其它生物组分可以在任何设计的时间间隔通过泵送和打开和关闭它们各自的阀来取样和等分。此外,从系统出来的管与各种测量技术对接,例如傅里叶变换红外(FTIR)光谱设备、02和C02感测设备以及沿着从系统出来的管放置的pH感测设备。

[0337] 在实施例中,人体芯片板包括歧管,该歧管确保系统的内部空间保持在特定的环境条件下,该环境条件可以针对特定的测试方案进行调节。另外,可以利用散热器或热发生器来减轻不期望的温度条件。

[0338] 在实施例中,人体芯片板包括流体控制系统,该流体控制系统能够在精确时间下和操作系统内的一个或更多个生物芯片的通道处递送和/或收集必要的试剂,这是进行如图29A和图29B所示的分析测定所需的。这些测定可以用内置显微镜、光谱仪和/或FTIR测量,或者用内置或不内置的任何其它合适的分析设备测量。

[0339] 在实施例中,人体芯片板包括流体控制系统,该流体控制系统能够从操作系统内的任何生物芯片中的任何通道递送和/或收集液体样品。收集或递送的液体样品可包括任何所需的化学或生物材料,其包括但不限于细胞、酶、药物、生长因子、营养物等。递送至每个通道的样品的体积可以在0.5μl至25μl之间。

[0340] 在实施例中,人体芯片板包括流体控制系统,该流体控制系统能够从操作系统内的任何生物芯片中的任何通道泵送液体样品。这些液体样品可以从顶部入口孔洞或从侧面泵送。递送到每个生物芯片内和/或跨过操作系统内的不同生物芯片的多个通道的流体可以是相同或不同的。也可以在一个或多个通道中泵送气体而不是流体。液体或气体也可以以不同的流速泵送。被递送的液体可以含有化学品、药物、聚合物、生物材料、细胞、生长因子、营养物或任何其它物质。

[0341] 在实施例中,人体芯片板包括流体控制系统,该流体控制系统能够将聚合物质递送至操作系统内的一个或更多个生物芯片的任何或多个通道(基质和/或导管),聚合物质可以包括细胞或其它生物或化学物质。该控制系统将与温度控制器联接,以确保维持温度,使得聚合物质处于其液态,直到聚合物质被递送到所需的导管。一旦聚合物质被递送,温度将被升高以确保胶凝。

[0342] 图30A和图30B示出了用于分别将样品从培养基腔室泵送到生物芯片和从生物芯片泵送到测量设备(诸如ATR FTIR)的流程图。

[0343] 混合腔室

[0344] 图32A、图32B、图32C和图32D示出了根据本公开的示例的混合腔室及其部分的若干示意图。在实施例中,由细胞或生物或化学组分组成的流体(我们称之为培养基)首先由用户手动注入混合腔室中,在混合腔室中气体鼓泡并且加热元件加热流体。然后,系统自动地将培养基分配到一个或更多个生物芯片、废物腔室或操作系统的任何其它部件。O2、CO2和温度传感器用于将物理参数保持在用户设置的水平。

[0345] 在实施例中,泵送机构是压力驱动的,并且通过从压力控制系统复用的空气管气动地致动。

[0346] 在另一个实施例中,泵送系统机构由注射器泵驱动,其中流体通过注射器被推动通过系统。

[0347] 在另一个实施例中,泵送机构是蠕动泵驱动的,其中容器中的流体被吸入并泵送到系统中。

[0348] 图33示出了本公开的示例中的混合腔室的实施例的若干流程图情况。在实施例中,在处于混合腔室中之后,培养基被泵送到流体控制操作系统中,其中流体在仍在混合腔室中时穿过压力传感器和气泡过滤器以及1至12通阀,1至12通阀将流体从混合腔室的容器中的一个吸入流体操作系统的管中。

[0349] 用于CO2、O2和温度的感测机构与控制器

[0350] 图34A示出了在本公开的示例中的混合腔室的实施例的流程图,其中所有容器都具有接近O2、CO2和N2瓶以及O2和CO2传感器的途径。当培养基在混合腔室的容器中时,气体鼓泡并且加热元件加热流体。O2、CO2和温度传感器用于将物理参数保持在用户设置的水平。

[0351] 在实施例中,O2、CO2和温度控制系统还在芯片实体中的细胞和培养基的水平上应用和测量,而不仅仅是在混合腔室中,如图34B所示。这提供了对细胞代谢活性的洞察,并对那些物理参数进行了更精确的控制。

[0352] 在实施例中,在闭环控制系统中将O2和CO2直接泵送到混合腔室的容器中,其中光学或生化传感器测量流体中扩散的O2和CO2的比率。

[0353] 在实施例中,温度通过加热元件感应并使用热传感器测量,其中温度通过反馈控制系统控制,如图35A和图35B所示。

[0354] 溶液注入

[0355] 在实施例中,为了填充培养基腔室,如图28B所示,系统的用户重复执行两个步骤,直到培养基腔室被填充。在第一步骤中,关闭培养基腔室下方的阀以阻止到生物芯片或废物通道的流动,并在培养基源板之前打开培养基腔室上方的阀以注入来自源板的流体。在

打开阀后,向上拉动活塞,以将流体从源板朝向培养基腔室泵送。由于培养基腔室的体积小(几百微升),从源板到达培养基腔室的管的体积较大,因此活塞将在培养基到达管子中的培养基腔室之前到达最顶部位置。当活塞到达其最顶部位置时,打开培养基腔室下方的阀和废物通道阀,并关闭通向生物芯片通道的阀和培养基源板之前的顶部阀。在打开和关闭相应的阀后,向下推动活塞以从培养基腔室中去除多余的空气。当活塞到达其最底部位置时,重复步骤1,然后重复步骤2,直到培养基填充管子并到达和填充培养基腔室。在实施例中,溶液可以是细胞培养基。

[0356] 溶液置换

[0357] 为了排空培养基腔室,如图28C所示,系统的用户应重复执行两个步骤,直到培养基腔室排空。在第一步骤中,关闭培养基腔室下方的阀以阻止到生物芯片或废物通道的流动,并在培养基源板之前打开培养基腔室上方的阀以将流体推入源板中。在打开阀后,向下推动活塞,以将流体从培养基腔室朝向源板泵送。由于培养基腔室的体积小(几百微升),从源板到达培养基腔室的管的体积较大,因此活塞将在培养基到达管子中的源板之前到达最底部位置。当活塞到达其最底部位置时,打开培养基腔室下方的阀和废物通道阀,并关闭通向生物芯片通道的阀和培养基源板之前的顶部阀。在打开和关闭相应的阀后,向上拉动活塞以用额外的空气填充培养基腔室。当活塞到达其最顶部位置时,重复步骤1,然后重复步骤2,直到培养基排空管子并到达源板。在实施例中,溶液可以是细胞培养基。

[0358] 细胞注入

[0359] 为了将细胞接种到生物芯片通道中,如图28D所述,用户应首先以与图28B所述相同的方式以及填充培养基腔室的方法将含有细胞的培养基注入培养基腔室中。然后,用户应打开废物阀两侧上的培养基腔室下方的阀以使流动到达生物芯片,并关闭废物通道的阀以阻止朝向废物通道的流动。然后,用户应在培养基源板之前关闭培养基腔室上方的阀,以阻止来自源板和到达源板的流动。在打开阀之后,用户应该打开出口废物阀以将多余的空气或培养基推到系统外部以用充满细胞的培养基替换它们,然后向下推动活塞,以将流体从培养基腔室朝向生物芯片通道泵送。如果需要将相同的细胞接种到不同的生物芯片中,用户可以从出口打开不同生物芯片之间的通道,使得打开的出口废物通道将是需要细胞到达的最后一个生物芯片。在细胞到达其预期位置后,关闭所有阀并停止泵送,并等待细胞附着。在细胞沉淀在导管底表面上并附着后,翻转整个操作系统,然后打开相同的阀并执行相同的步骤,然后将细胞泵入生物芯片导管中,并等待细胞附着在导管的顶表面上。在细胞沉淀在导管顶表面上并附着后,将整个操作系统翻转到其初始形式,并继续实验。

[0360] 在实施例中,细胞可以通过任何可用的通道注入生物芯片中,包括但不限于侧通道。可以注入细胞以使其悬浮在合适的液体或将固化的合适的聚合物中。

[0361] 在实施例中,可以将皮肤组织培养到多个生物芯片中,以允许人体芯片操作系统执行与皮肤健康和生理学的评估相关但不限于该评估的方案。

[0362] 在实施例中,可以将细胞、培养基或任何其它物质注入到生物芯片的任何通道内或操作系统内的任何生物芯片内的特定位置。也可以但不排他地通过递送将在特定位置引起细胞脱离的适当酶或其它试剂来对细胞取样。一旦细胞脱离,则流体控制系统将收集悬浮的细胞。

[0363] 培养基取样

[0364] 在实施例中,为了从图28E中描述的生物芯片通道收集培养基样品,系统的用户应重复执行两个步骤,直到培养基腔室充满预期的样品量。在第一步骤中,对于入口流体通道和出口流体通道两者,打开在废物阀的两侧上的培养基腔室下方的阀以允许来自生物芯片的流动和流动到达生物芯片,并且关闭废物通道的阀以阻止朝向废物通道的流动。然后,应在培养基源板之前关闭培养基腔室上方的阀,以阻止来自源板和到达源板的流动。在打开和关闭预期的阀后,向下推动控制入口流体的活塞,并以相同的速率和体积,向上拉动控制出口活塞的活塞,以在出口培养基腔室中收集预期体积的样品。在培养基腔室中收集预期样品后,开始步骤2,步骤2通过排空出口培养基腔室将收集的样品向上传送到系统中。排空过程如之前在图28C中所述。

[0365] 在实施例中,从操作系统内的任何生物芯片通道收集培养基样品。在一些情况下,将从侧通道收集培养基或任何其它液体物质。

[0366] 细胞取样

[0367] 在操作系统的一个实施例中,相同的细胞或组织类型可以在具有公共导管的不同芯片上生长。因此,每个生物芯片代表相同器官的子样品。然后可以在不同的时间点将每个单独的生物芯片独立地从循环系统中移出并从系统中取出以用于下游分析。这允许在不同的时间点进行取样。

[0368] 在操作系统的一个实施例中,相同的细胞或组织类型可以在具有公共导管的不同生物芯片上生长。在给药时,生物芯片可以彼此分离。然后可以独立地对每个单独的生物芯片取样或移出以用于下游分析。

[0369] 为了从图28F中描述的生物芯片通道收集细胞样品,应该执行四个步骤,直到培养基腔室充满预期的样品量。在第一步骤中,生物芯片先前沿着它们的导管连接在一起,使它们成为一个连续的组织样品,因此在不同时间间隔获取的每个生物芯片是相同组织的样品。因此,在第一步骤中,需要这种对接。在第二步骤中,应该关闭不同生物芯片实体之间的阀,以使每个生物芯片导管成为在特定时间点收集的样品。在此阶段,如前所述,阻塞预期的阀和泵,以在意图在其中采集细胞样品的生物芯片的入口的培养基腔室中用胰蛋白酶替换培养基。在第三步骤中,应如前所述将胰蛋白酶泵入预期的培养基通道中,并以与收集培养基样品相同的方式将细胞样品收集到出口培养基腔室中。在步骤4中,在培养基腔室中收集预期的样品之后,通过排空出口培养基腔室而将收集的样品向上传送到系统。排空过程如之前在图28C中所述。

[0370] 在实施例中,可以从生物芯片的任何通道内或操作系统内的任何生物芯片内的特定位置对细胞、培养基或任何其它物质进行取样。也可以但不排他地通过递送将在特定位置引起细胞脱离的适当酶或其它试剂来对细胞进行取样。一旦细胞被脱离,则流体控制系统将收集悬浮的细胞。取样可以从生物芯片的入口孔洞和出口孔洞进行。在一些情况下,细胞取样可以从操作系统的侧通道进行。

[0371] 顺序地注入多个试剂

[0372] 在操作系统的一个实施例中,我们可以顺序地添加试剂。为了如前所述用第一试剂填充培养基腔室,然后将培养基腔室注入生物芯片的基质腔室中。如前所述,然后排空培养基腔室,并用不同的试剂填充,试剂于是可以注入基质腔室中。这可以根据需要重复多次。将不同的试剂添加到基质腔室之间的时间是可控和可编程的。不同的试剂可以立即或

在设定的时间间隔后一个接一个地添加。

[0373] 在实施例中,顺序地注入试剂是必要的,不仅针对用多种化学品给药,而且在运行测定时也是必要的,包括但不限于芯片免疫组织化学和细胞健康测定。

[0374] 导管组织的管状架构和屏障功能

[0375] 图39E示出了实施例,该系统用作用于药物筛选和渗透研究的血脑屏障模型。在这里,导管将填充有与由周细胞、星形胶质细胞和神经元组成的组织对接的脑微血管内皮中枢神经系统细胞。然后将其用于对神经组织进行药物渗透性测试和/或毒性和功效分析。

[0376] 在通过公共导管/血管连接的不同芯片中培养多种组织

[0377] 图39B示出了我们的芯片中与公共导管/血管连接的多个培养组织的实施例的透视图。在操作系统的一个实施例中,其可用于研究微生物群-肠-脑轴。在此,一个生物芯片的基质腔室包括与肠粘液和患者来源的微生物组分层的肠上皮细胞。基质腔室中的培养基是缺氧的。连接各种生物芯片的导管接种有血管内皮细胞,并且流过其的培养基被充分氧化。另一种生物芯片包括嵌入水凝胶基质中的培养神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞。不同微生物群对脑生物芯片的影响可以通过神经细胞的显微镜检查或取样并运行系统外蛋白质和基因表达测定来评估。

[0378] 图39B是我们的芯片中与公共导管/血管连接的多个培养组织的实施例的透视图。在系统的一个实施例中,其可以被配置成使得每个生物芯片包括不同的组织和器官系统,但是这些通过公共导管或模拟血管和/或淋巴系统的导管并联和/或串联地连接。一些生物芯片可以具有多个导管,这些导管可以与一个或更多个其它生物芯片互连。总之,这将是人体芯片,并且对于筛选药物的脱靶和/或全身效应以及药物通过不同解剖屏障的渗透性是有价值的。它还可以更准确地指示药物的体内半衰期。

[0379] 在实施例中,系统可以被配置为在药物筛选中同时评估肝毒性和肾毒性。由于肾脏和肝脏两者都负责异生素的清除和代谢,因此在这两种组织存在的情况下评估药物疗效至关重要。在该实施例中,一个或更多个生物芯片包括肾上皮和另一个(或多个)生物芯片肝细胞,如本文别处所述。两个组织通过衬有内皮细胞的导管连接。药物溶解在导管内,并且可以使用光谱测定在两个生物芯片上获得细胞毒性、增殖和凋亡测定。该系统还可以被配置为在单独的生物芯片中包括一个或更多个组织,该组织是测试药物的靶向器官。

[0380] 图39A示出了我们的2-导管芯片中的组织的管状架构的实施例的横截面视图。在实施例中,该系统提供至少两个不同的组织以用直接接触(一个在被第二组织包围的导管内)或经由一个或更多个导管(血管或淋巴管或两者)接触的方式生长。这允许组织与组织相互作用研究。

[0381] 系统的实施例,其中生物芯片板可以包括不同的独立生物芯片,每个生物芯片具有特定的组织。板还可以同时包括另一组生物芯片,该组生物芯片形成人体芯片,人体芯片通过一个或更多个导管与其它芯片互连。

[0382] 液-气界面肺芯片

[0383] 在实施例中,如图39C所示,系统可用于测试肺中的气体交换以研究肺生理学、疾病和候选药物的功效的模型中。人类上皮细胞和肺内皮细胞在包括一个或两个导管的外部隔室中的基质凝胶内培养。一个导管具有附着于导管支架的内壁生长的人类小气道上皮细胞。空气被泵送通过导管的内腔。如果存在第二导管,它可能包括血管细胞、上皮细胞和周

细胞以再现毛细血管。在30mmHg的恒定压力下,该导管具有5-0.03cm/s的恒定红细胞流。同样地,在实施例中,空气可以被泵送通过芯片的基质通道,并且细胞可以在芯片中存在的一个或更多个导管中生长。

[0384] 免疫系统模型

[0385] 在实施例中,如图39D所示,系统提供循环免疫系统的组分,例如但不限于T细胞、自然杀伤细胞和/或B细胞,以添加到系统内的单独或多个芯片。这允许组织(或肿瘤)-免疫系统相互作用研究以及免疫疗法功效研究。

[0386] 在实施例中,系统提供了可将工程化免疫组分(例如但不限于CAR-T细胞)添加到系统内的单独或多个芯片的组分。这允许该系统用于评估免疫疗法的功效和毒性。

[0387] 在操作系统的一个实施例中,是免疫系统的建模。这可以包括在系统内的一个或更多个芯片上模拟以下器官中的一个或更多个:脾脏、骨髓和/或淋巴结。这些可以用作独立的器官或连接到其它器官来研究免疫系统与其它组分的相互作用。

[0388] 用于精准和个性化医疗药物预后的活检培养

[0389] 在实施例中,系统可用于精准医疗,其中来自患者的活检或原代细胞可在3D空间中生长以重现生理/疾病架构。然后可以根据本文公开的过程和方法向系统施用药物,并且可以进行特定的毒性和功效测试以定量药物或药物组合的有效性。

[0390] 在实施例中,来自不同患者的原代细胞可以在彼此独立的不同生物芯片上生长。

[0391] 在实施例中,包括来自同一患者的不同细胞的生物芯片可以彼此连接以形成人类板。

[0392] 显微镜测量对接

[0393] 在操作系统的另一个实施例中,系统能够执行实时活细胞成像以及端点成像,用于但不限于细胞、细胞组分和/或组织形态的可视化。这些可以帮助评估细胞增殖、迁移和/或死亡等。然后,集成系统软件分析提供定量数据的图像。

[0394] 在操作系统的一个实施例中,其使用荧光和明视场显微镜进行延时组织培养成像。在操作系统的另外的实施例中,系统能够修复并完成所有步骤,用于执行免疫组织化学和/或免疫荧光染色,随后使用荧光和/或明视场显微镜进行自动成像,随后进行高通量图像分析。

[0395] 在操作系统的另一个实施例中,其可以用于药物和药物成分的测试和筛选。

[0396] 光谱测量对接

[0397] 在操作系统的一个实施例中,可以进行高通量吸光度和比色测定以评估组织的生理状态。可以测量的一些但不是所有的特定参数包括细胞健康、活力、酶功能或细胞色素活性。在操作系统的另一个实施例中,高通量荧光测定可用于评估细胞代谢、活力、健康、细胞死亡、ADME毒理学或其它参数。在操作系统的另一个实施例中,可以进行高通量发光测定以评估细胞健康、代谢、活力、细胞增殖、ADME毒理学、萤光素酶活性、炎症、氧化应激、或凋亡和/或使用该技术的任何其它测定。

[0398] 在操作系统的另一个实施例中,荧光、比色、吸光和发光光谱的组合允许评估细胞功能和过程的单一或多重测定,细胞功能和过程例如但不限于细胞健康的基本指标(细胞增殖、细胞活力和细胞毒性、细胞死亡的特定机制,例如凋亡或坏死)和/或细胞过程(例如代谢、炎症、细胞色素p450活性、氧化应激或自噬)。简而言之,在这些测定中,将试剂添加到

生物芯片中,试剂与感兴趣的细胞组分相互作用并发射发光、荧光或改变培养基的浊度,该浊度由系统内分光光度计记录。

[0399] 傅里叶变换红外光谱测量对接

[0400] 在操作系统的实施例中,ATR-FTIR将被用作用于细胞表达和功能的测量技术,这通过在多个时间点以软件控制的序列操作的一组阀和管从生物芯片递送微量培养基样品来实现。

[0401] 在操作系统的另一个实施例中,ATR-FTIR将执行研究引入的药物功效或毒性的测试,其包括但不限于元素足迹、酰胺I、酰胺II和分子结构。

[0402] 在操作系统的另一个实施例中,ATR-FTIR系统可以检测至少一个厚度至少为2.3微米的样品,ATR-FTIR系统包括至少一个具有一定折射率的ATR晶体。ATR晶体可以具有在1.38至4.2范围内的折射率。在另外的实施例中,本公开的系统可以通过参考预先创建的FTIR数据库实现映射模式来对样品孔径信号降噪或/和软件基础信号降噪的用途进行利用。

[0403] 在操作系统的另一个实施例中,自动ATR覆盖有传感器以检测样品是否正确地位于其位置。ATR晶体清洁系统由阀、管和通过软件控制的缓冲溶液组成。清洁完成后,通过检查折射率并将其与实际指数交叉参考来执行测试。如果折射率等于实际折射率,这意味着ATR晶体是清洁的。如果不是,则操作系统将执行另一个清洁循环。

[0404] ATR-FTIR通过提供药物摄取、代谢和细胞表达的定量数据来测量细胞对药物的反应。来自ATR-FTIR的一组选择性数据将存储在操作系统中,然后与其它测量技术交叉参考以进一步验证所获得的结果。

[0405] 应当理解,对本文描述的示例实施例的各种改变和修改对于本领域的操作系统将是明显的。可以在不脱离本主题的精神和范围并且不减少本主题的预期优点的情况下进行这样的改变和修改。因此,所附权利要求书旨在涵盖这样的改变和修改。此外,应当理解,从属权利要求的特征可以体现在每个独立权利要求的系统、方法和装置中。

[0406] 一旦受益于前述描述和相关联的附图中的教导,本公开所属领域的技术人员将想到本文阐述的本公开的许多修改和其它实施例。因此,应当理解,本公开不限于所公开的特定实施例,并且修改和实施例旨在被包括在所附权利要求的范围内。尽管本文采用了特定的术语,但是这些术语仅用于一般的和描述性的意义,并且不是用于限制的目的。

多导管芯片设计：

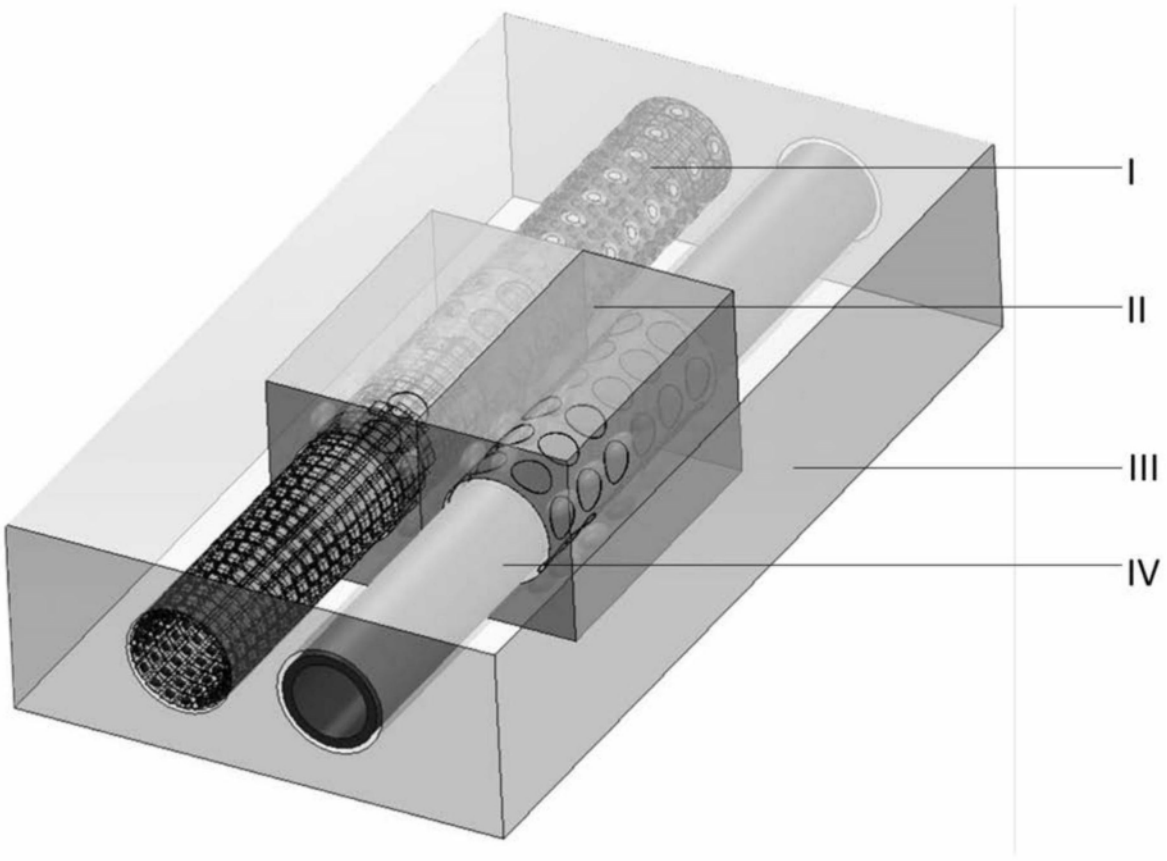


图1示出了根据本公开的示例的由一个基质包围的两个导管的示意图。

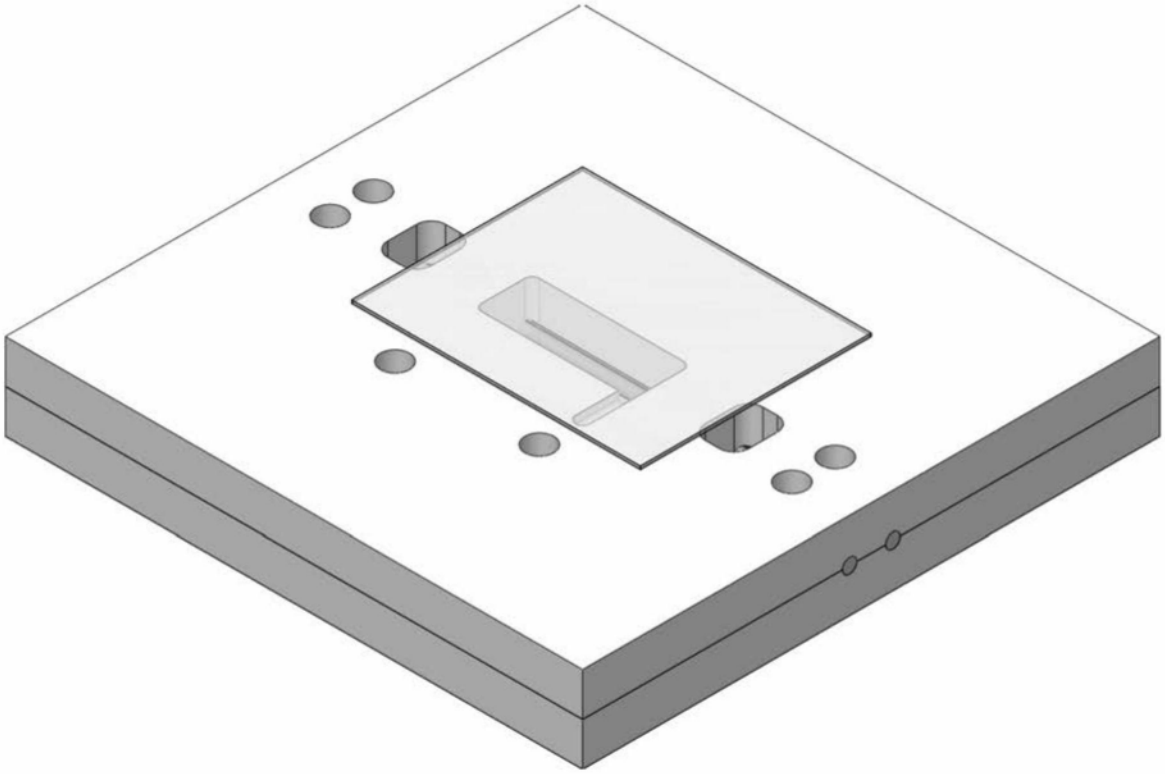


图2A示出了根据本公开的示例的2-导管1-基质生物芯片的实施例的示意图。

方法8:具有延伸部和垂直张力的2-导管1-基质芯片后结合180度弯曲膜

水平垂直于导管的芯片组装过程膜伸部

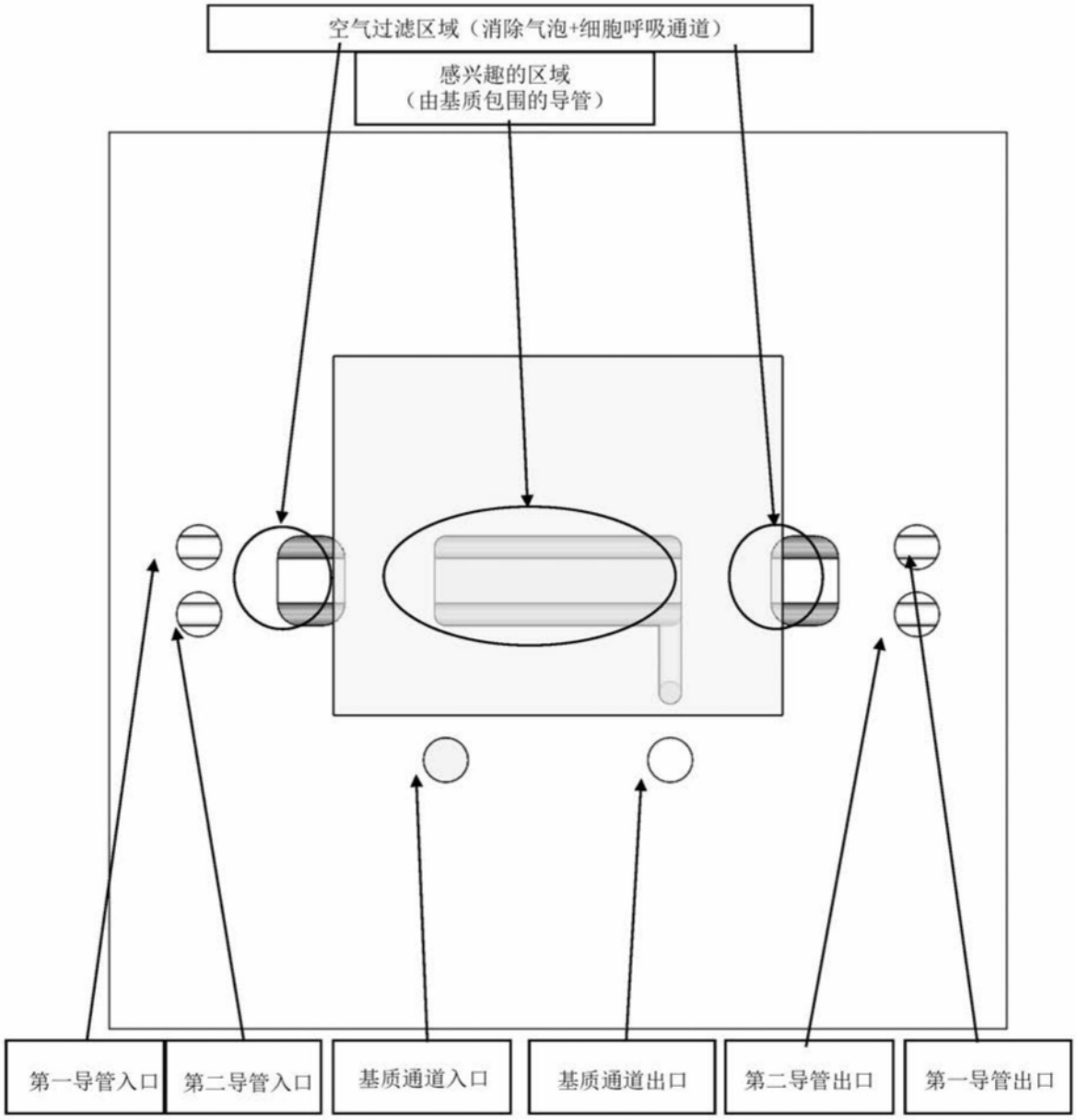


图2B示出了根据本公开的示例的2-导管1-基质生物芯片的实施例的示意性俯视图。

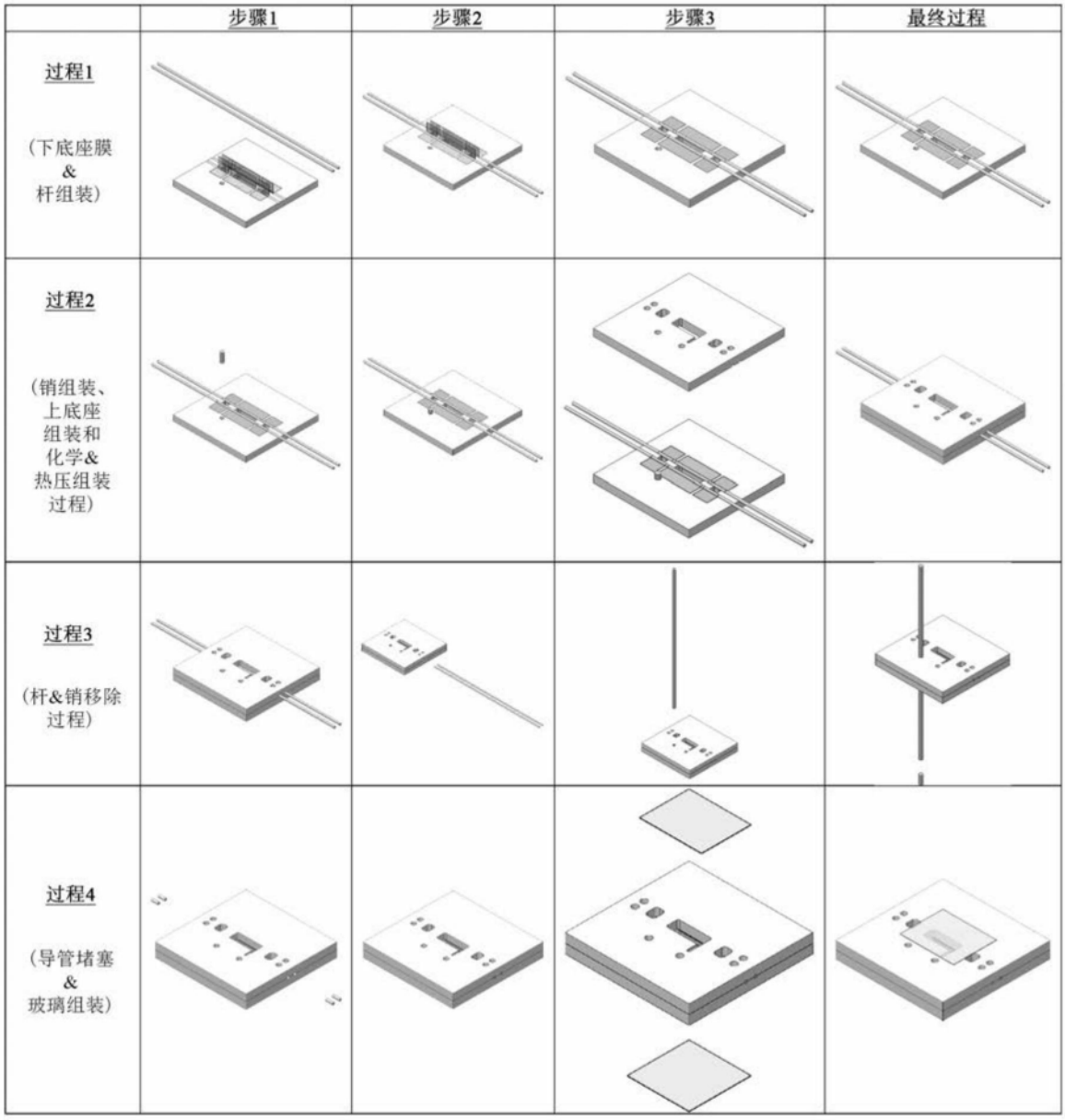


图2C示出了根据本公开的示例的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图。

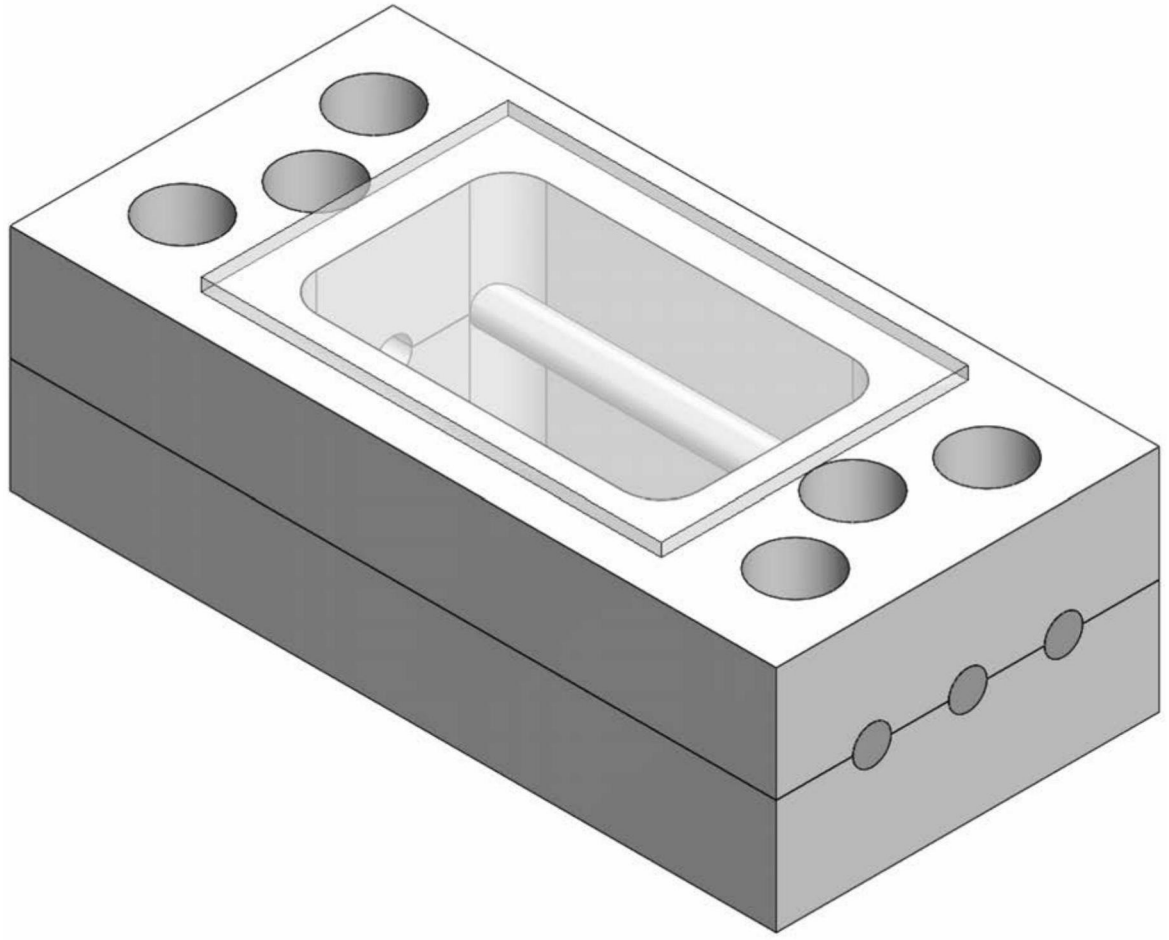


图3A示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的另一实施例的示意图。

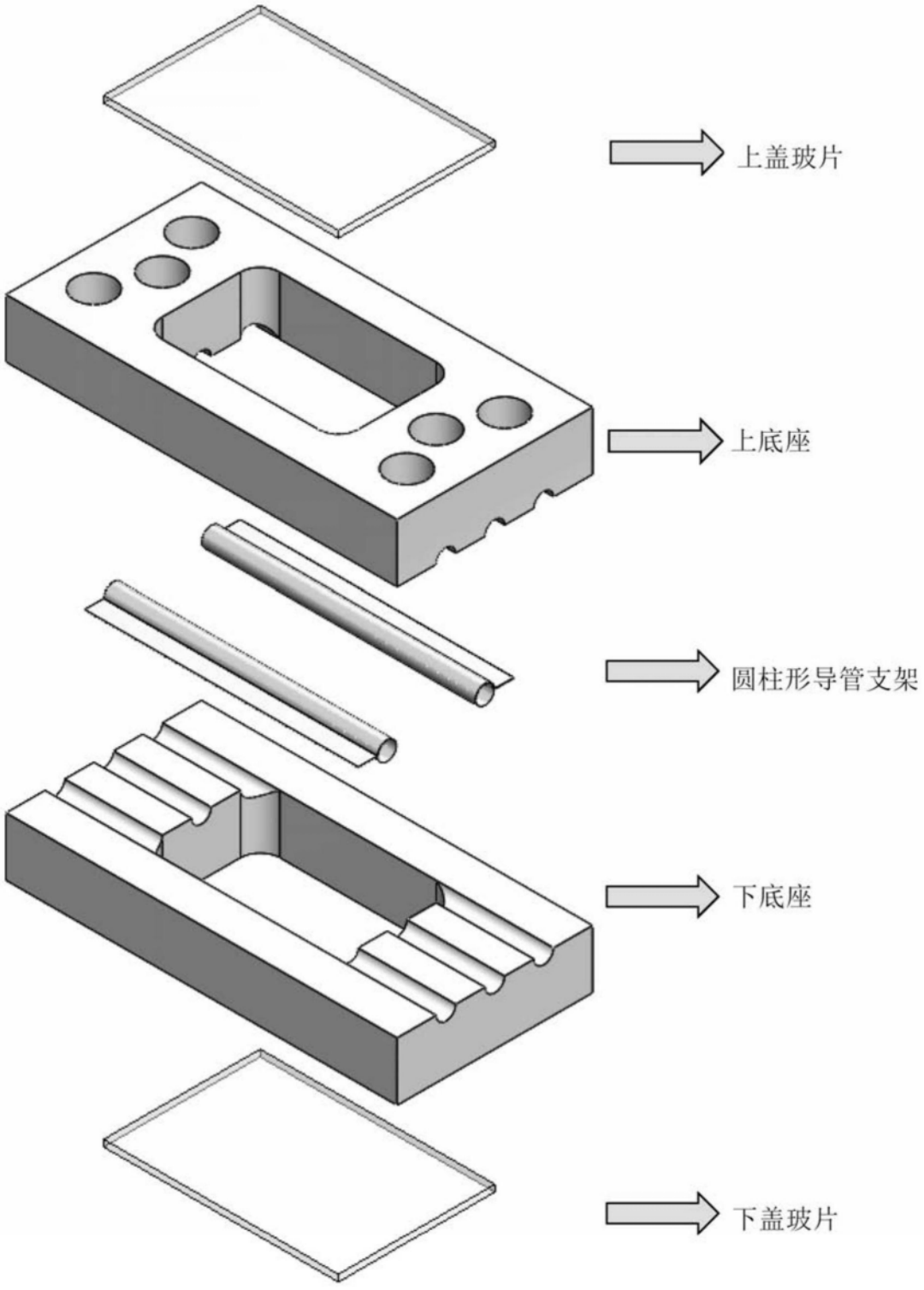


图3B示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的分解图。

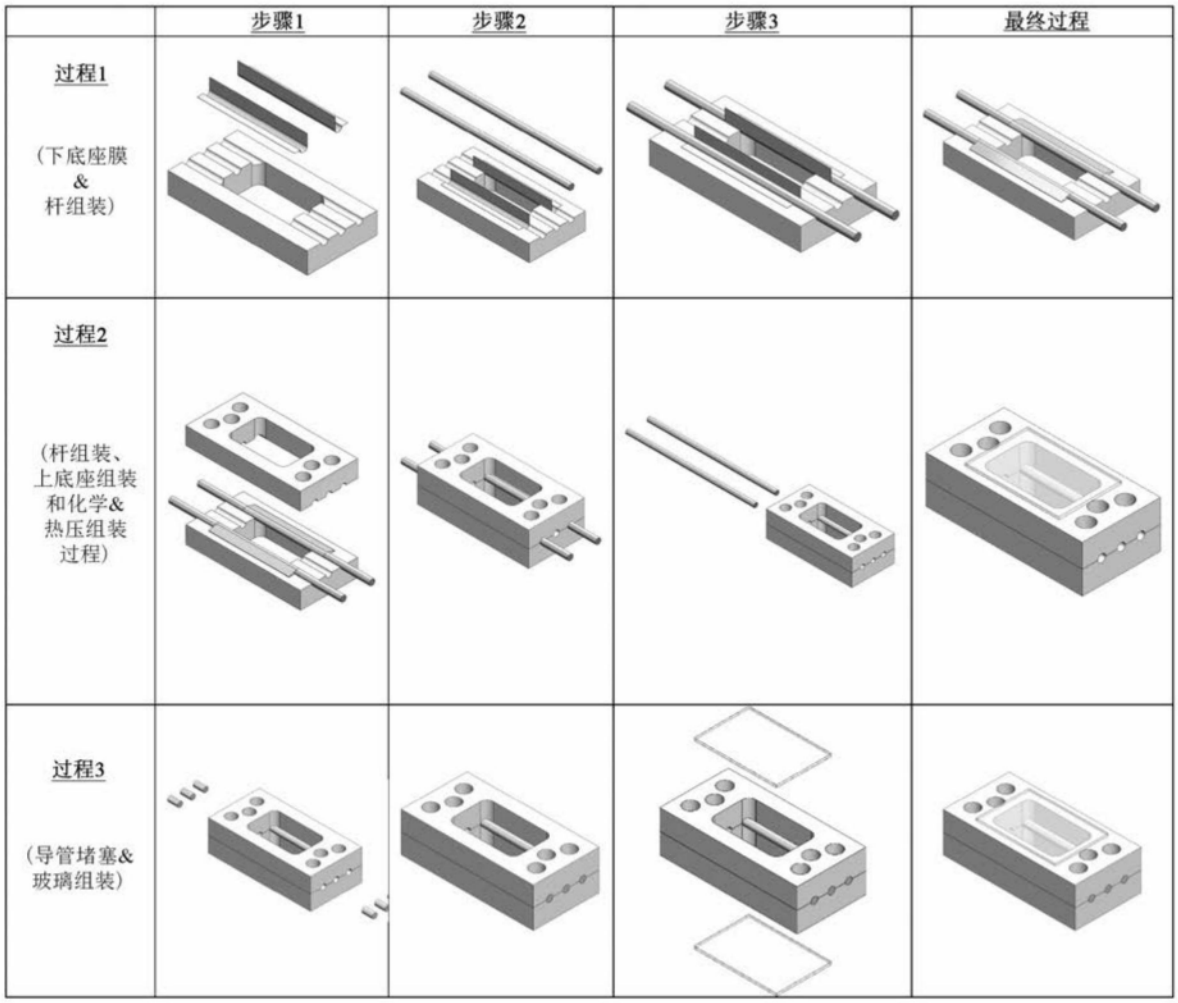


图3C示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的实施例的制造和组装过程的示意图。

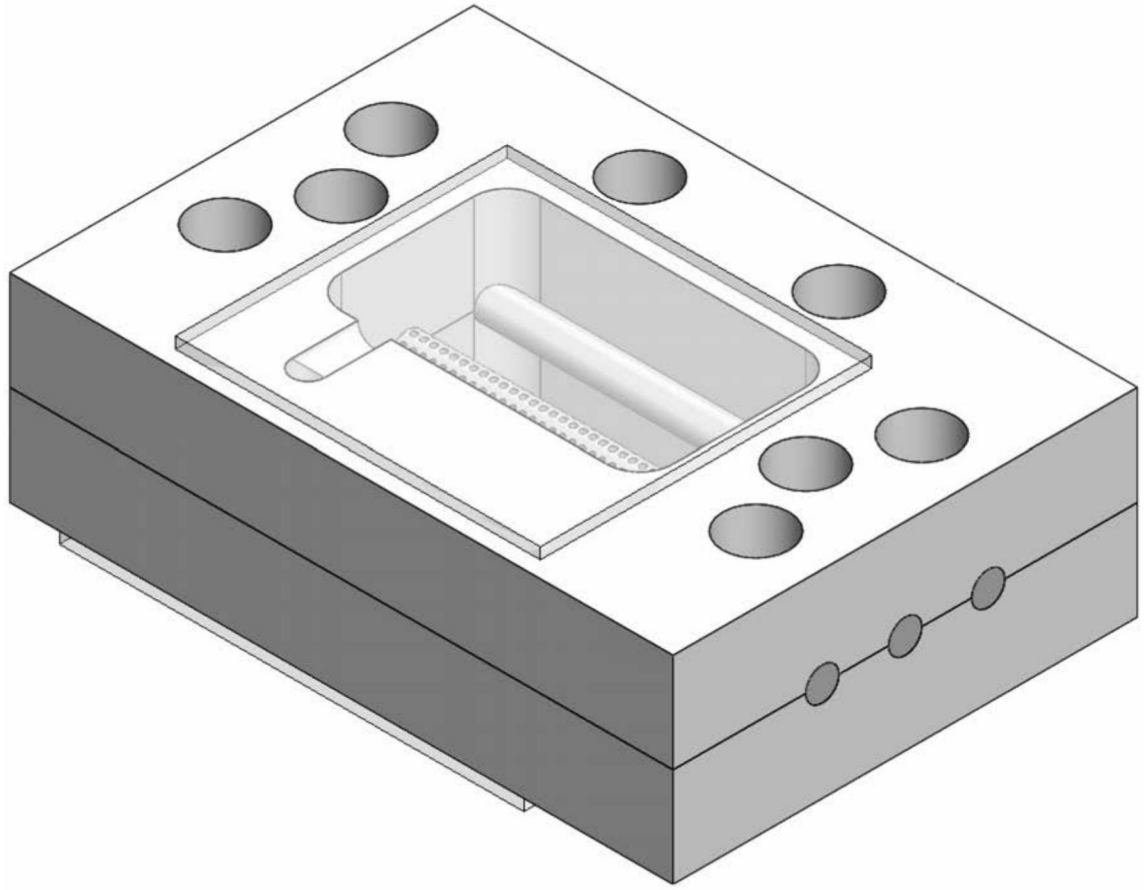


图4A示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的另一实施例的示意图,三个平行通道具有基质供给通道。

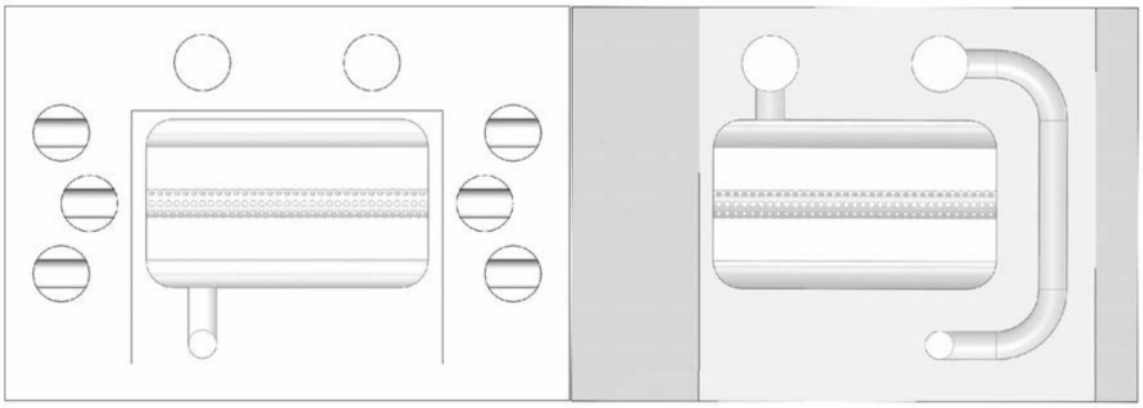


图4B示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的详细示意性俯视图和仰视图,三个平行通道具有基质供给通道。

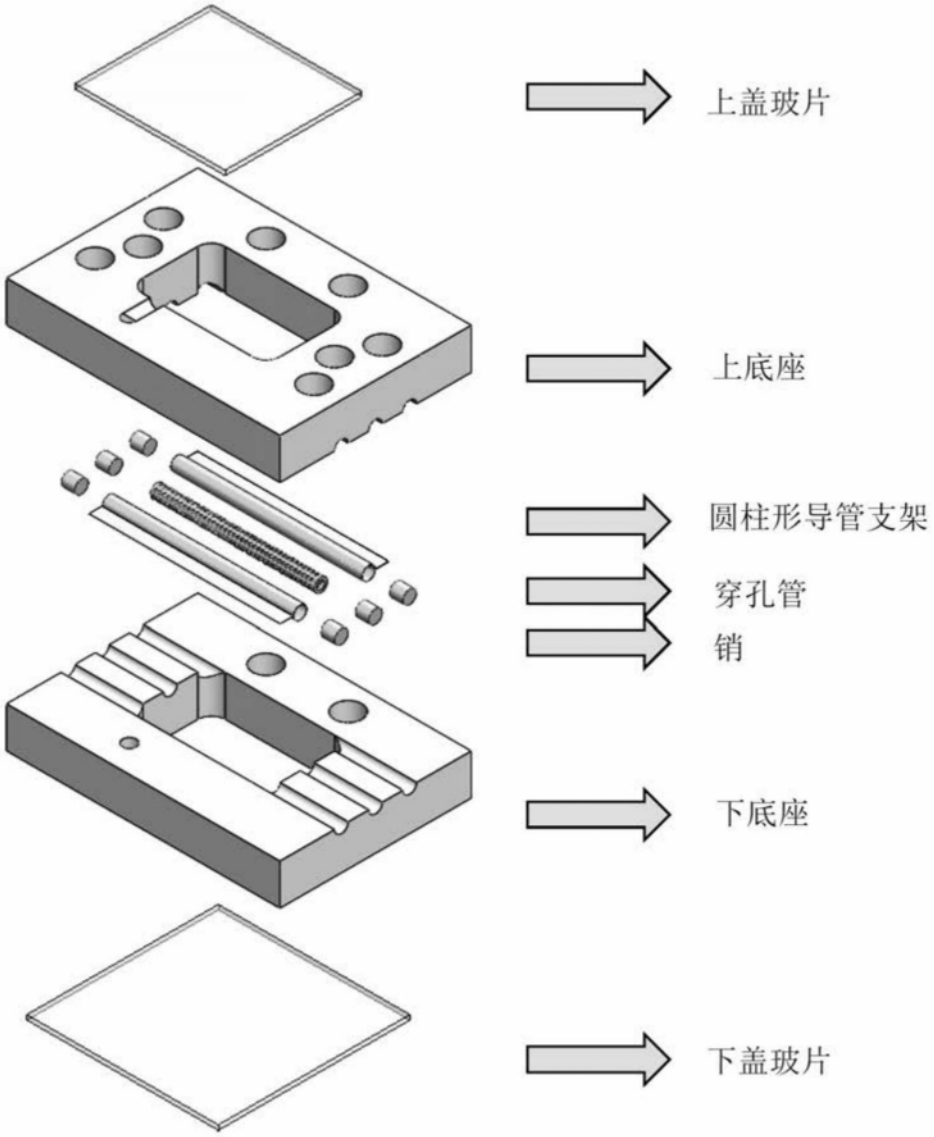


图4C示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的实施例的分解图,三个平行通道具有基质供给通道。

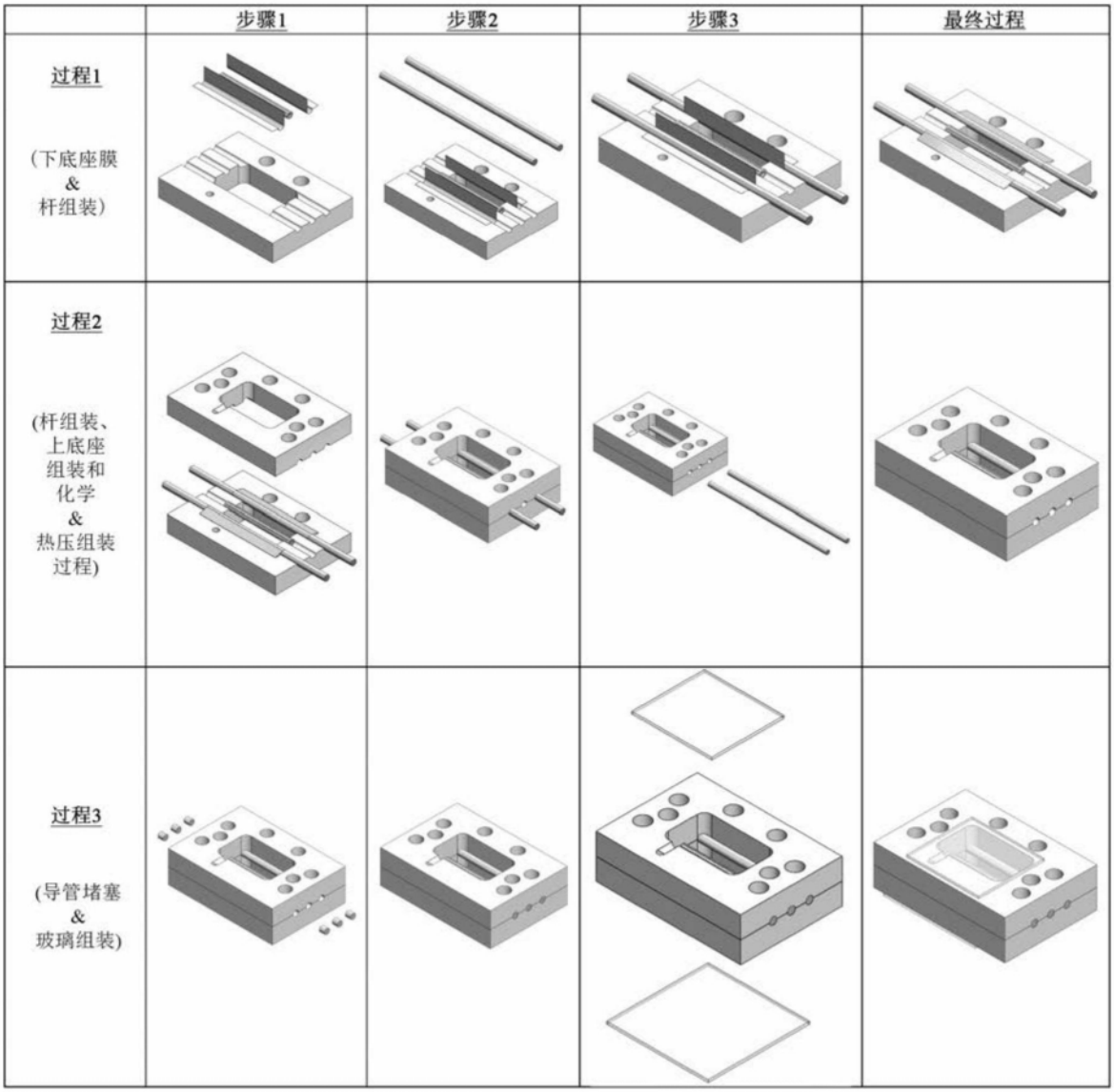


图4D示出了根据本公开的示例的具有三个平行通道的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图,三个平行通道具有基质供给通道。

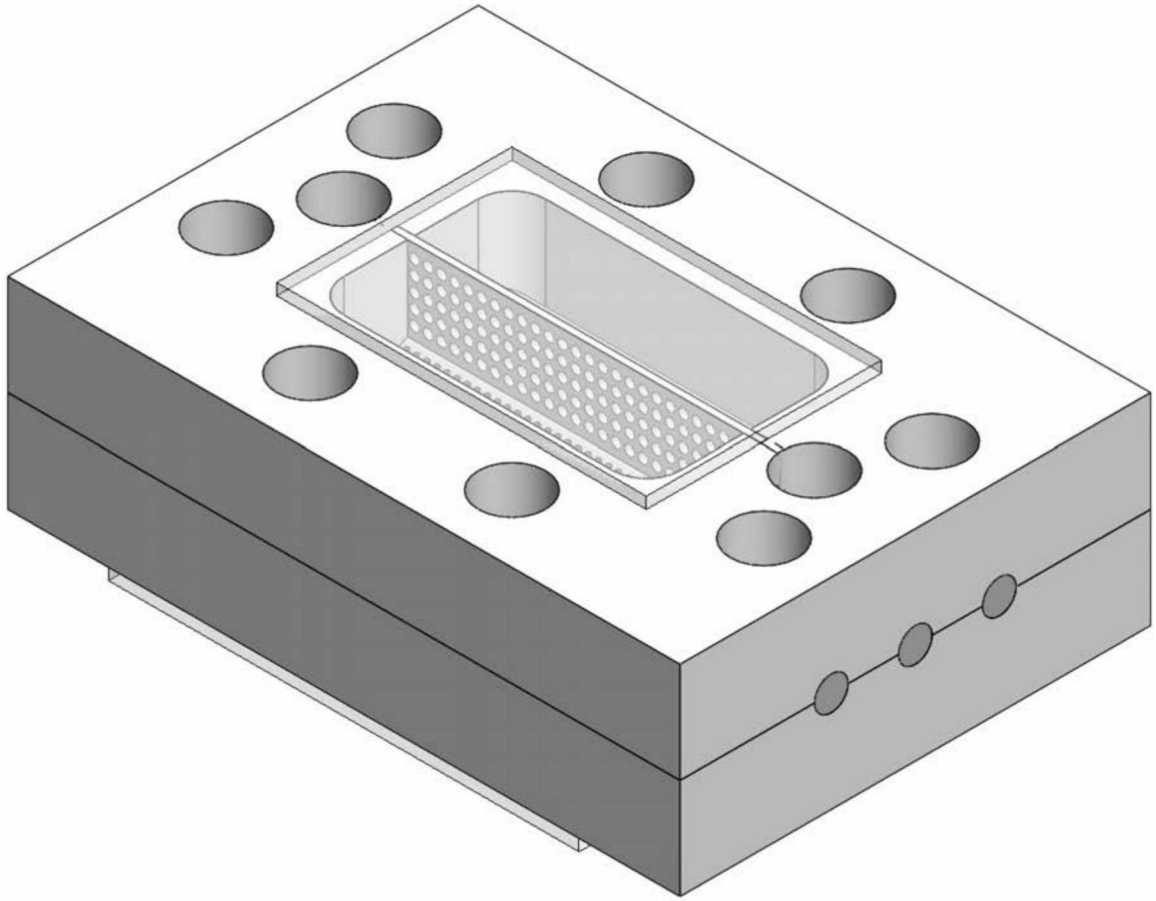


图5A示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的示意图。

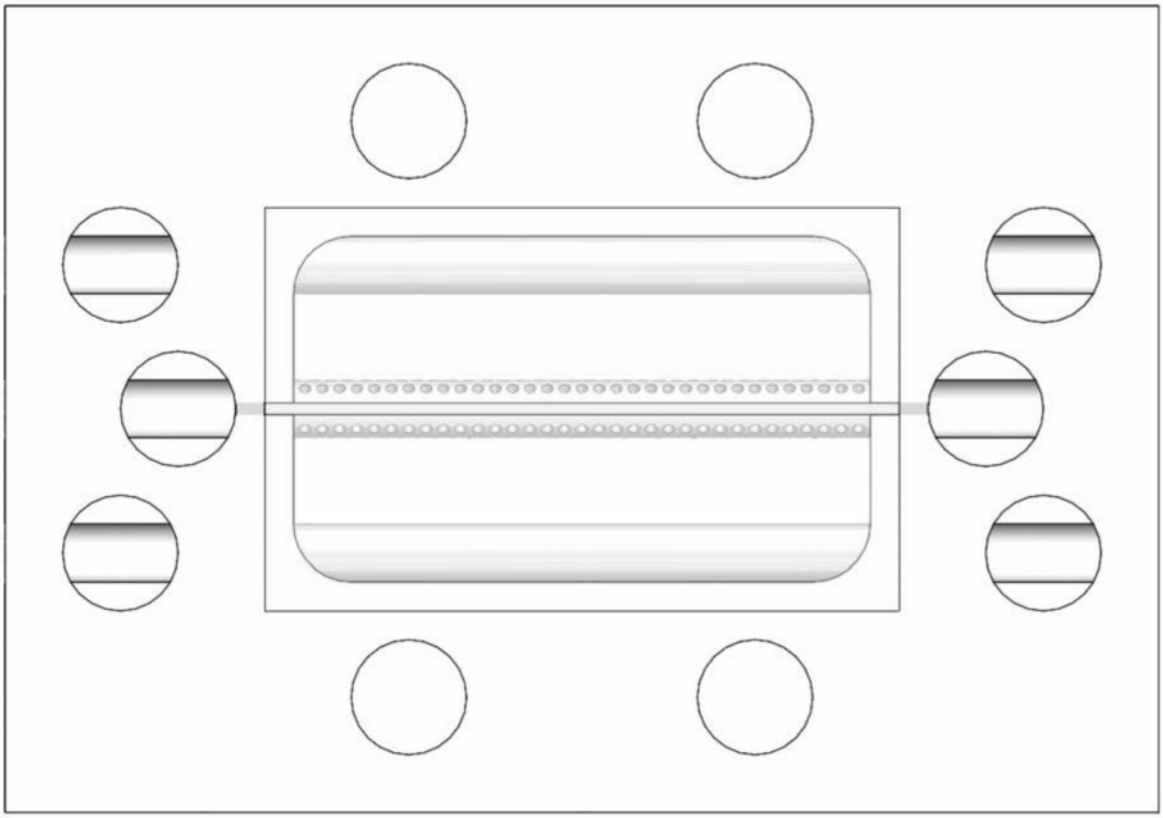


图5B示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的另一实施例的示意性俯视图。

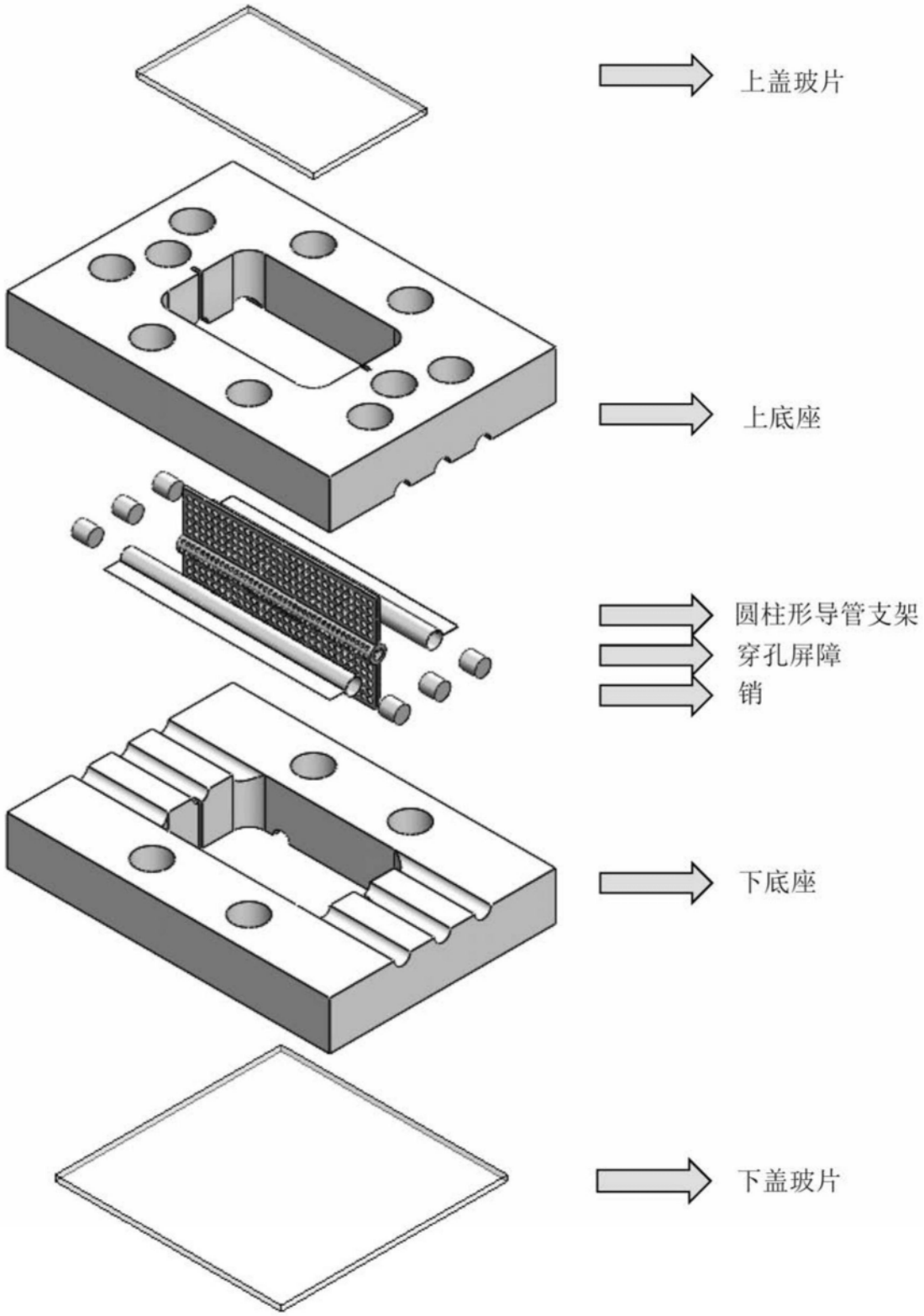


图5C示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的分解图。

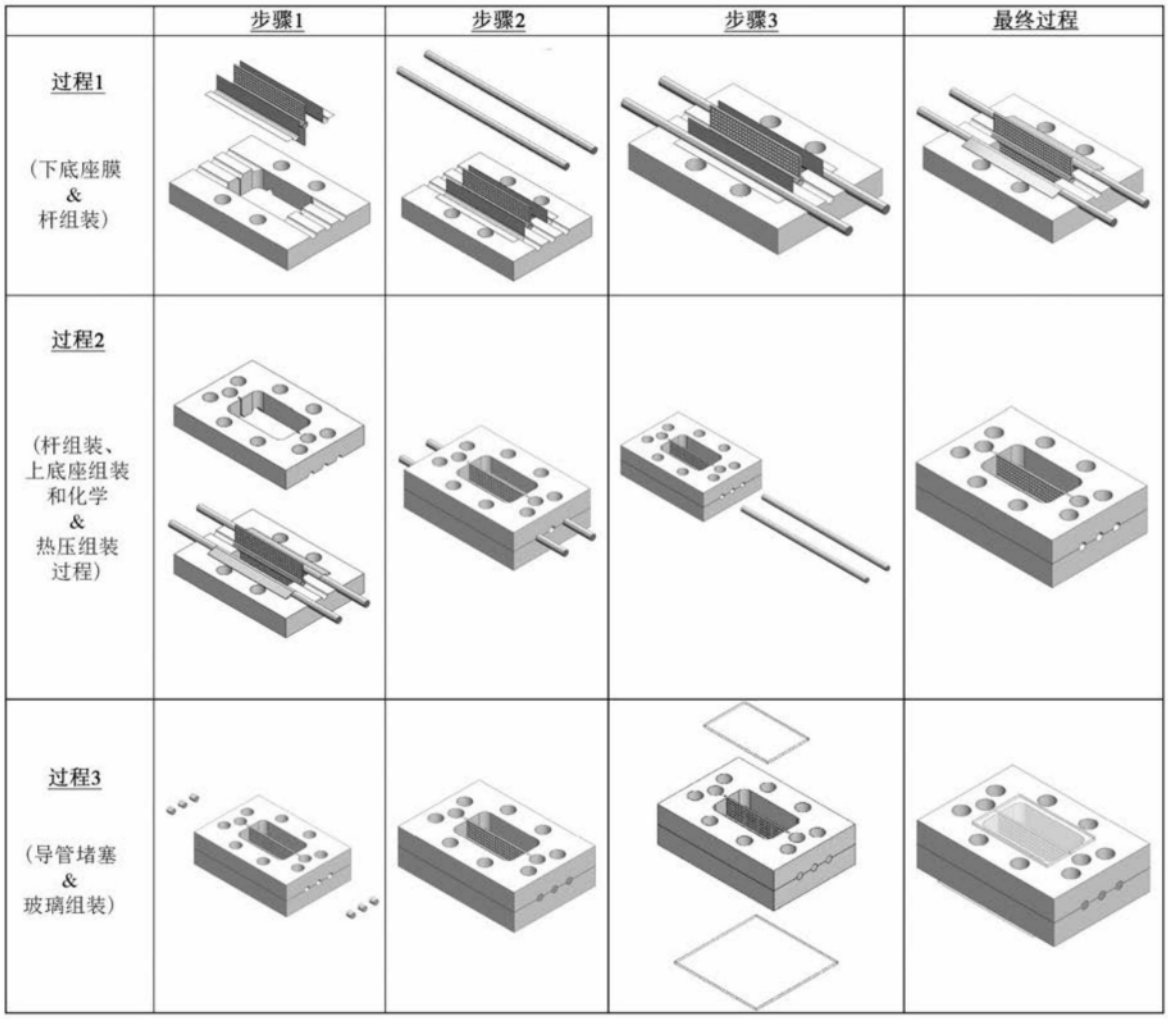


图5D示出了根据本公开的示例的具有不同基质入口的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图。

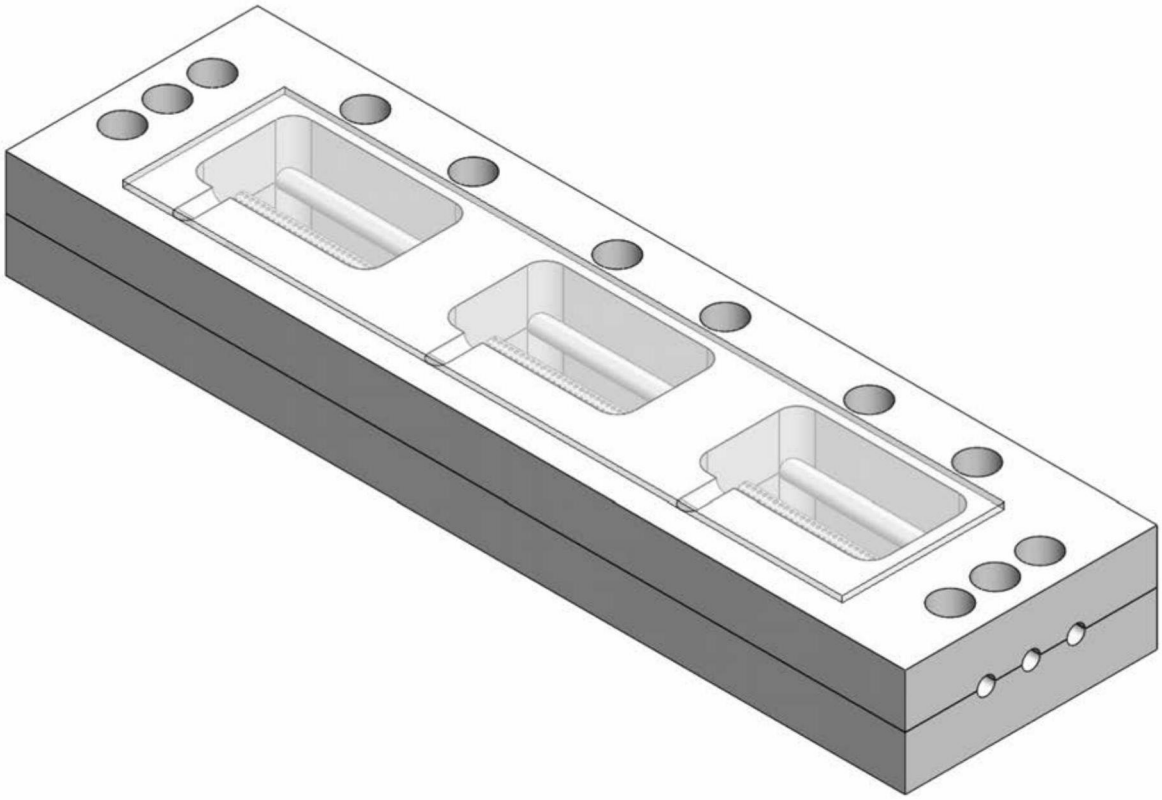


图6A示出了根据本公开的示例的每个导管具有多个基质的2-导管1-基质芯片的示意图。

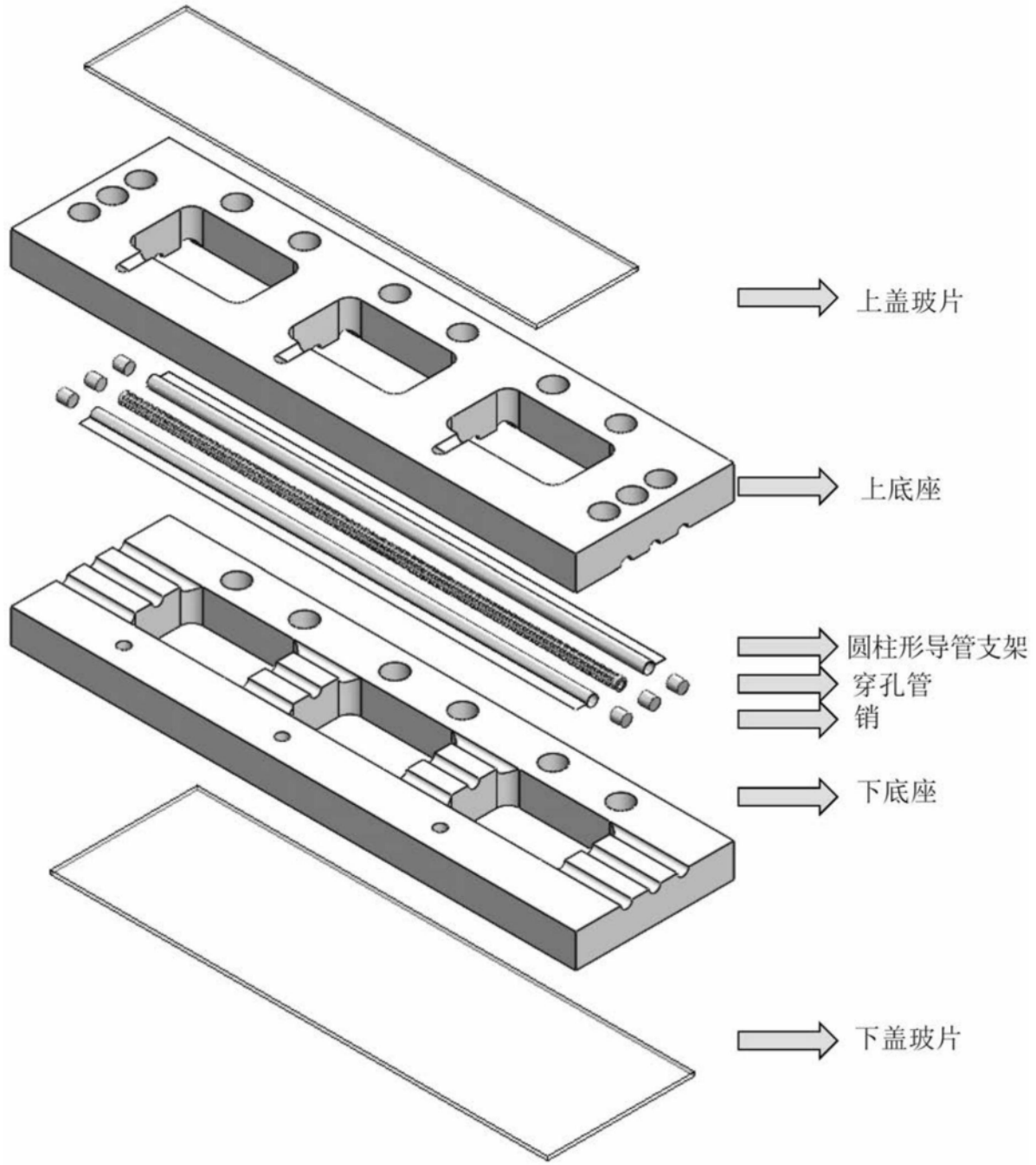


图6B示出了根据本公开的示例的每个导管具有多个基质的2-导管1-基质芯片的分解图。

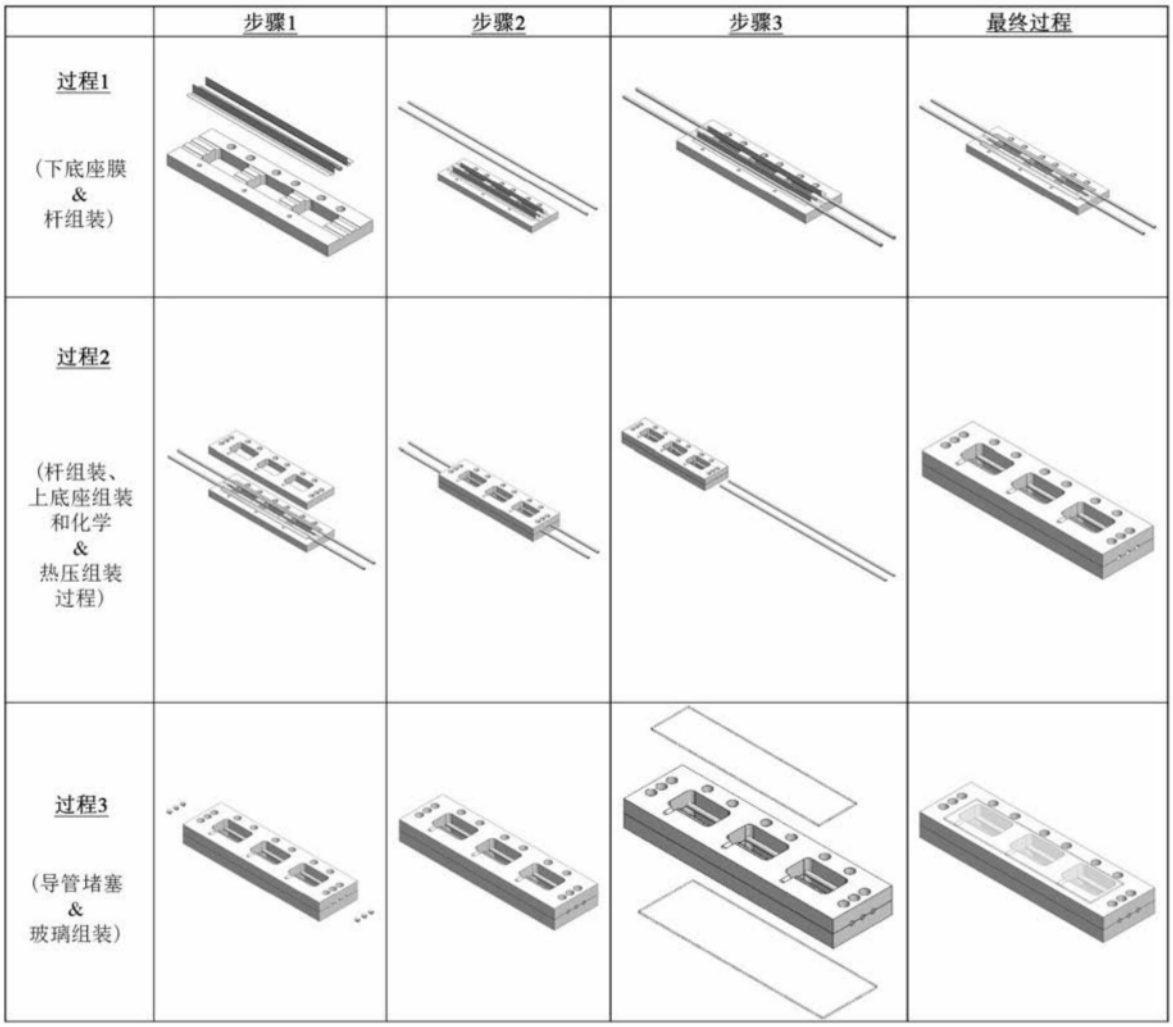


图6C示出了根据本公开的示例的每个导管具有多个基质的2-导管1-基质芯片的制造和组装过程的示意图。

人体芯片互连板：

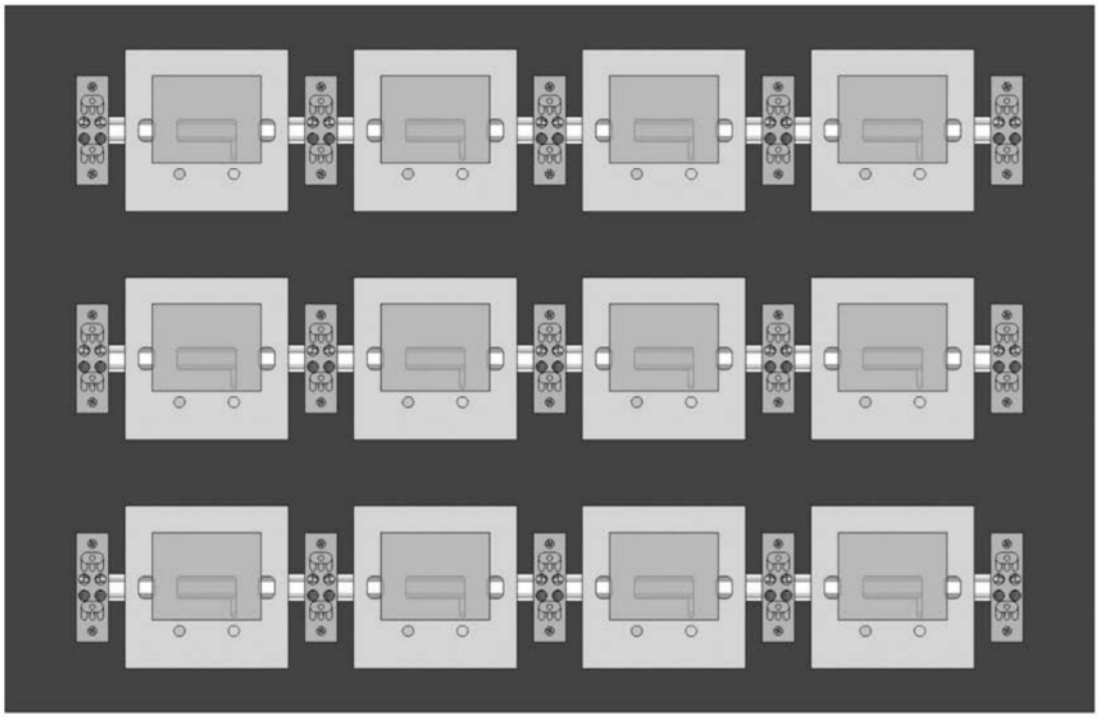


图7A示出了根据本公开的示例的人体生物芯片板的实施例的示意图。

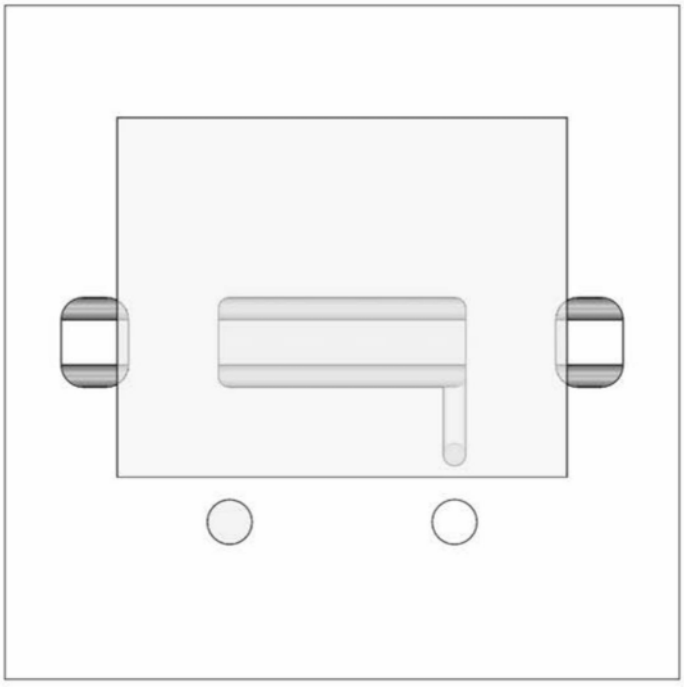


图7B示出了根据本公开的示例的人体芯片板的单独的生物芯片部件的示意图。

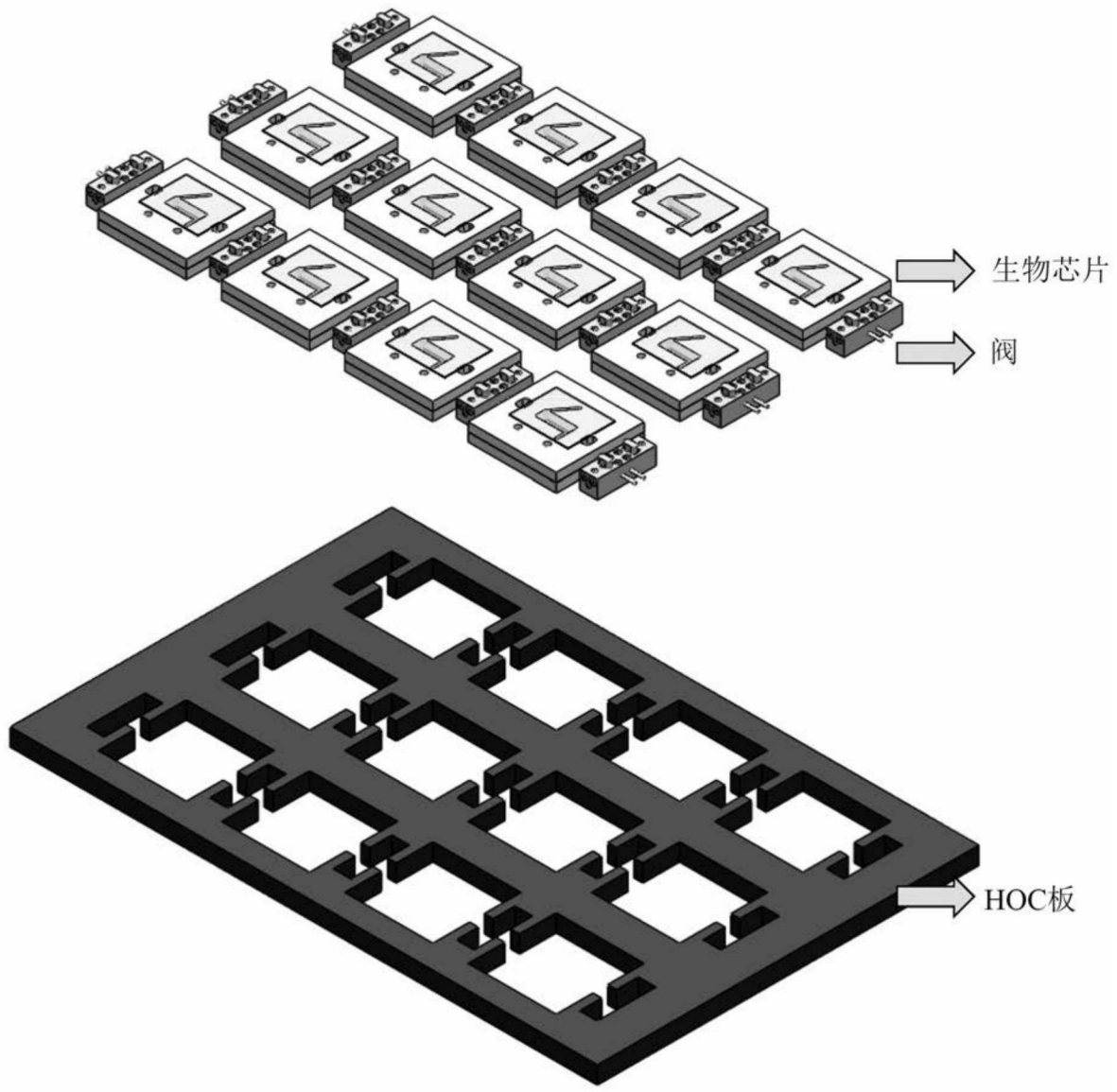


图7C示出了根据本公开的示例的人体芯片板的分解图。

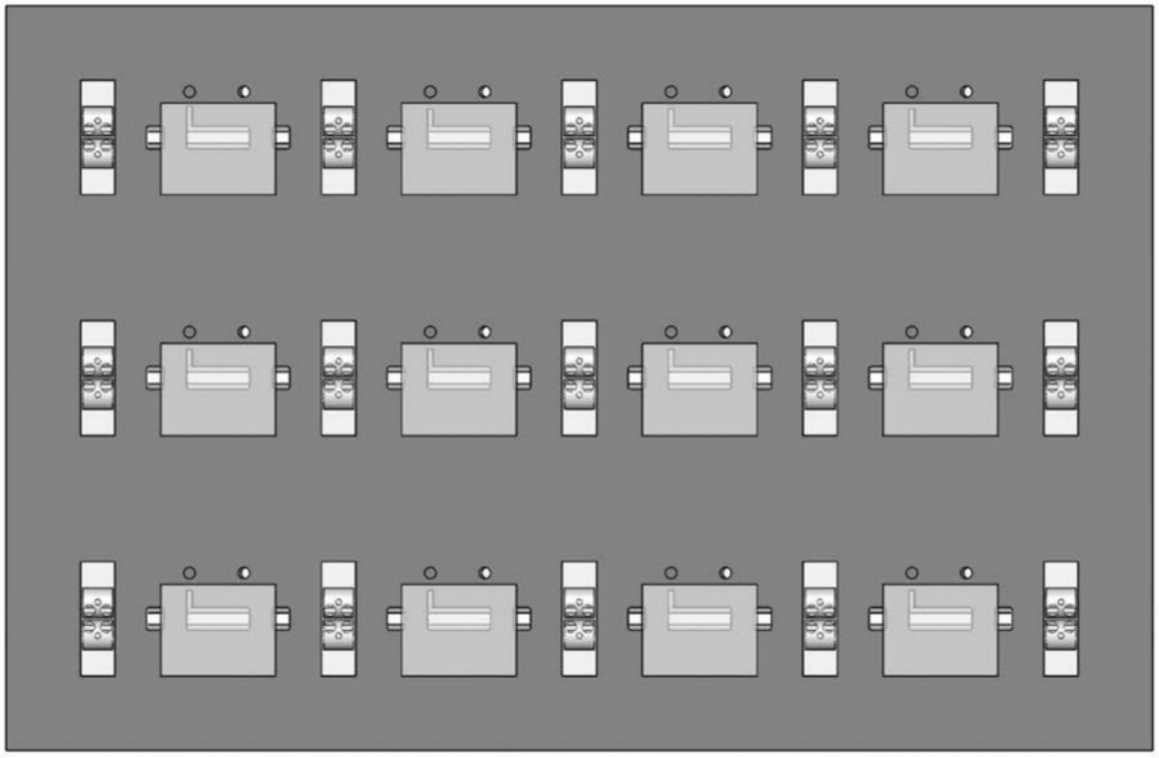


图8A示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是圆柱形旋转机构。

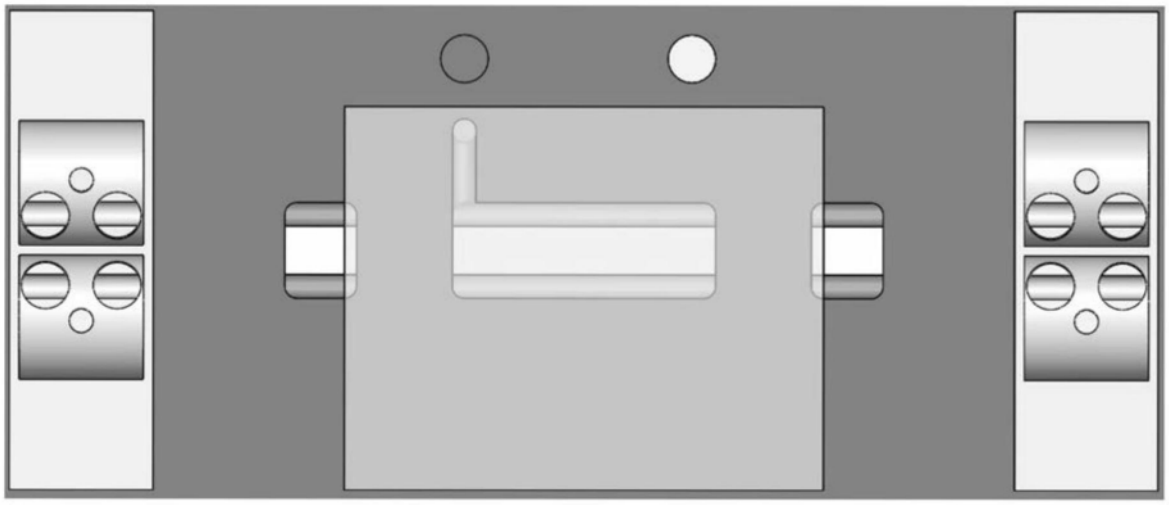


图8B示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的实体的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是圆柱形旋转机构。

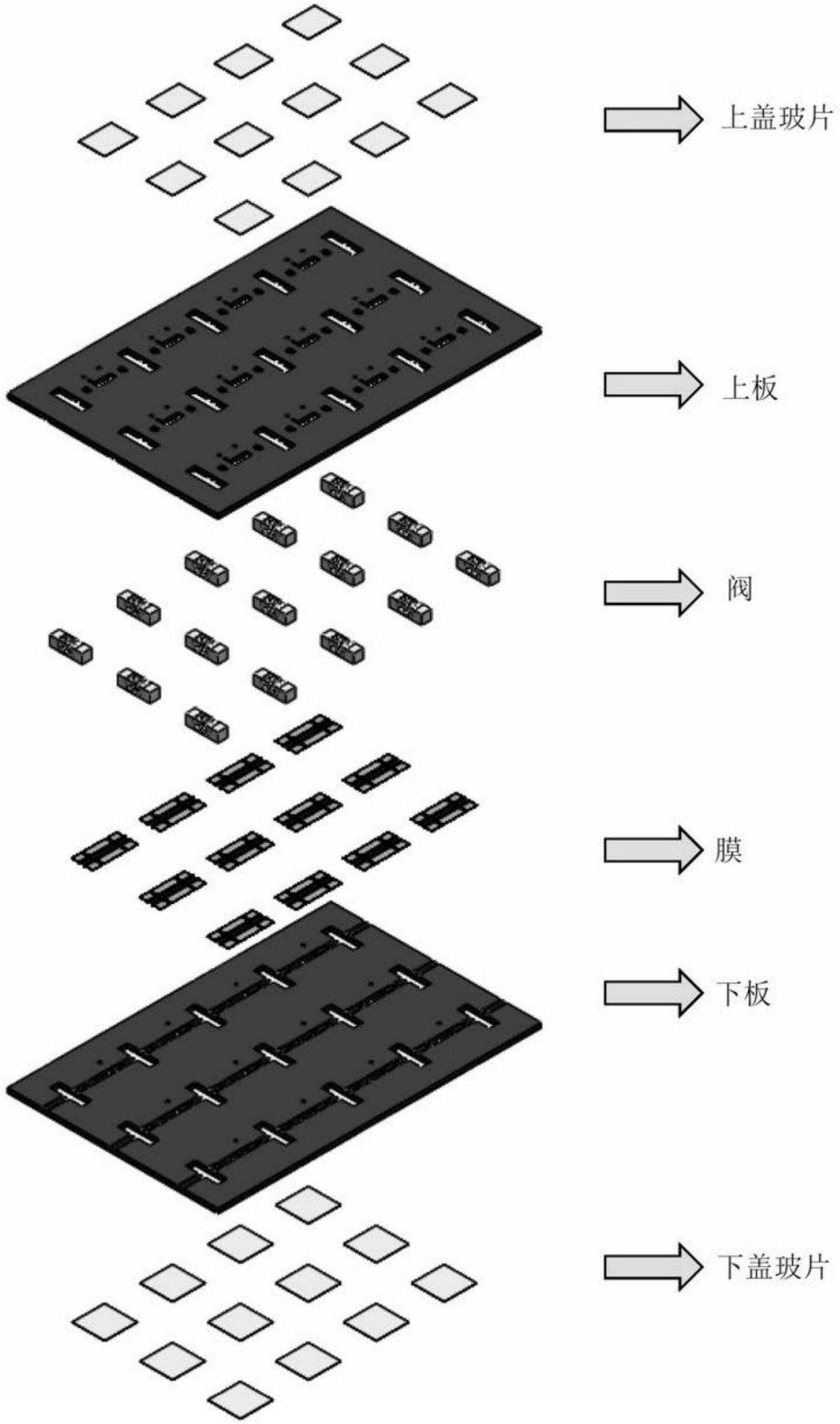


图8C示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的分解图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是圆柱形旋转机构。

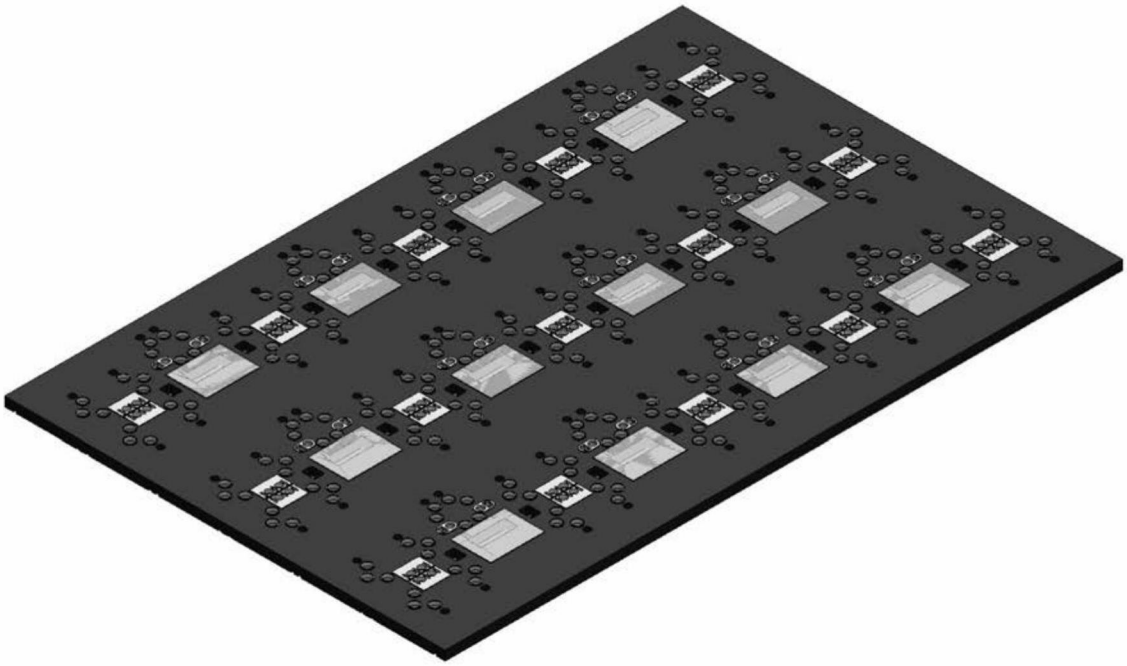


图9A示出了根据本公开的示例的人体芯片的实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(等距视图)。

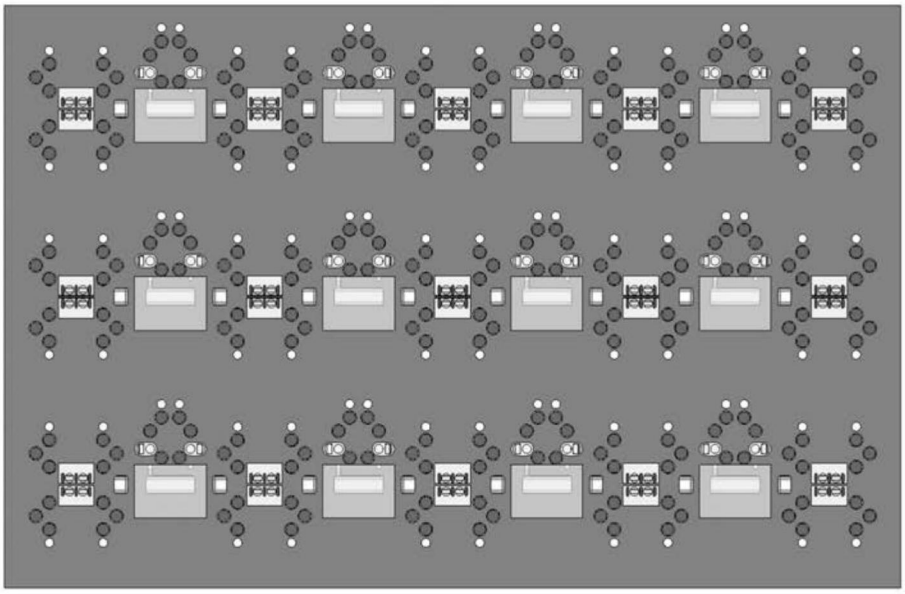


图9B示出了根据本公开的示例的人体芯片的另一实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(俯视图)。

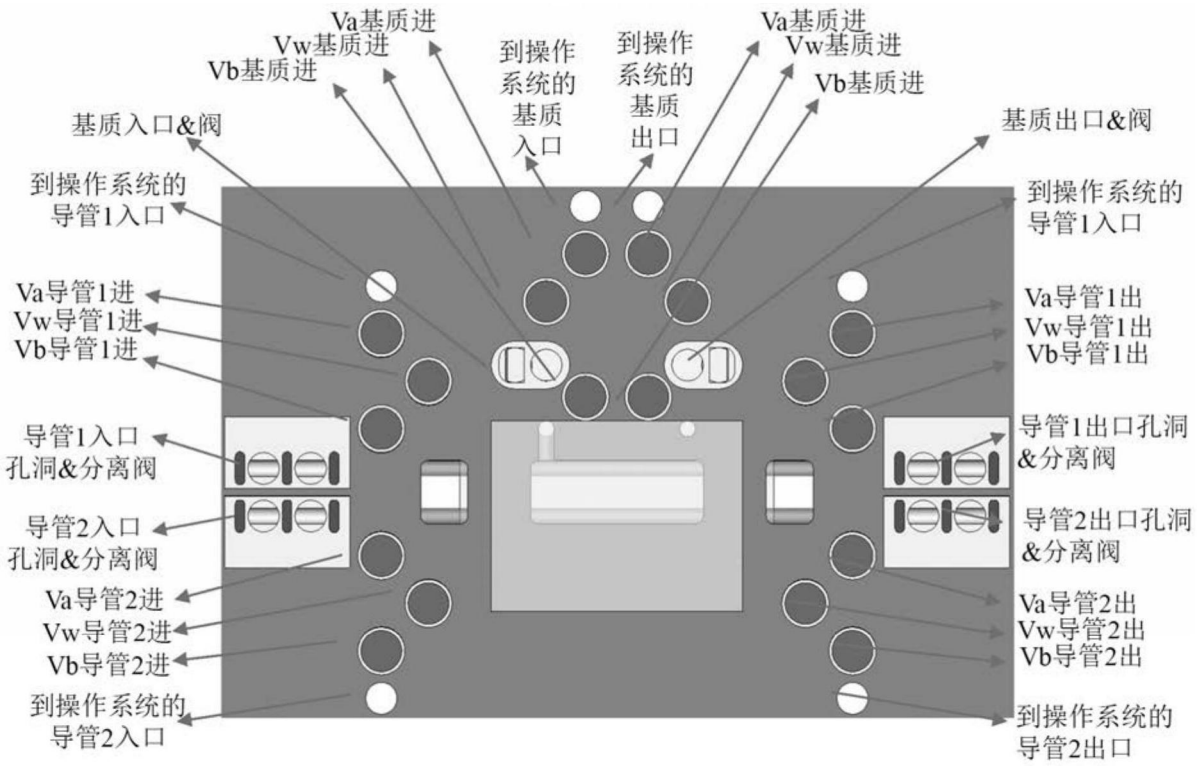


图9C示出了根据本公开的示例的人体芯片的另一实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(俯视图)。

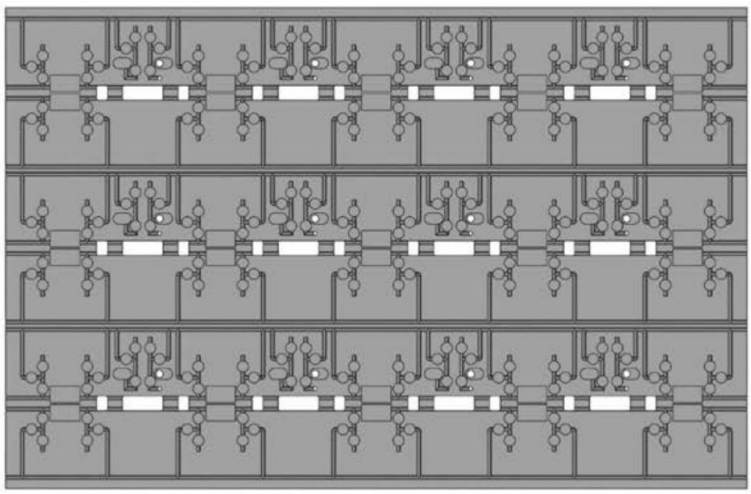


图9D示出了根据本公开的示例的人体芯片的另一实施例的下底座特征的实施例的示意图,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(俯视图)。

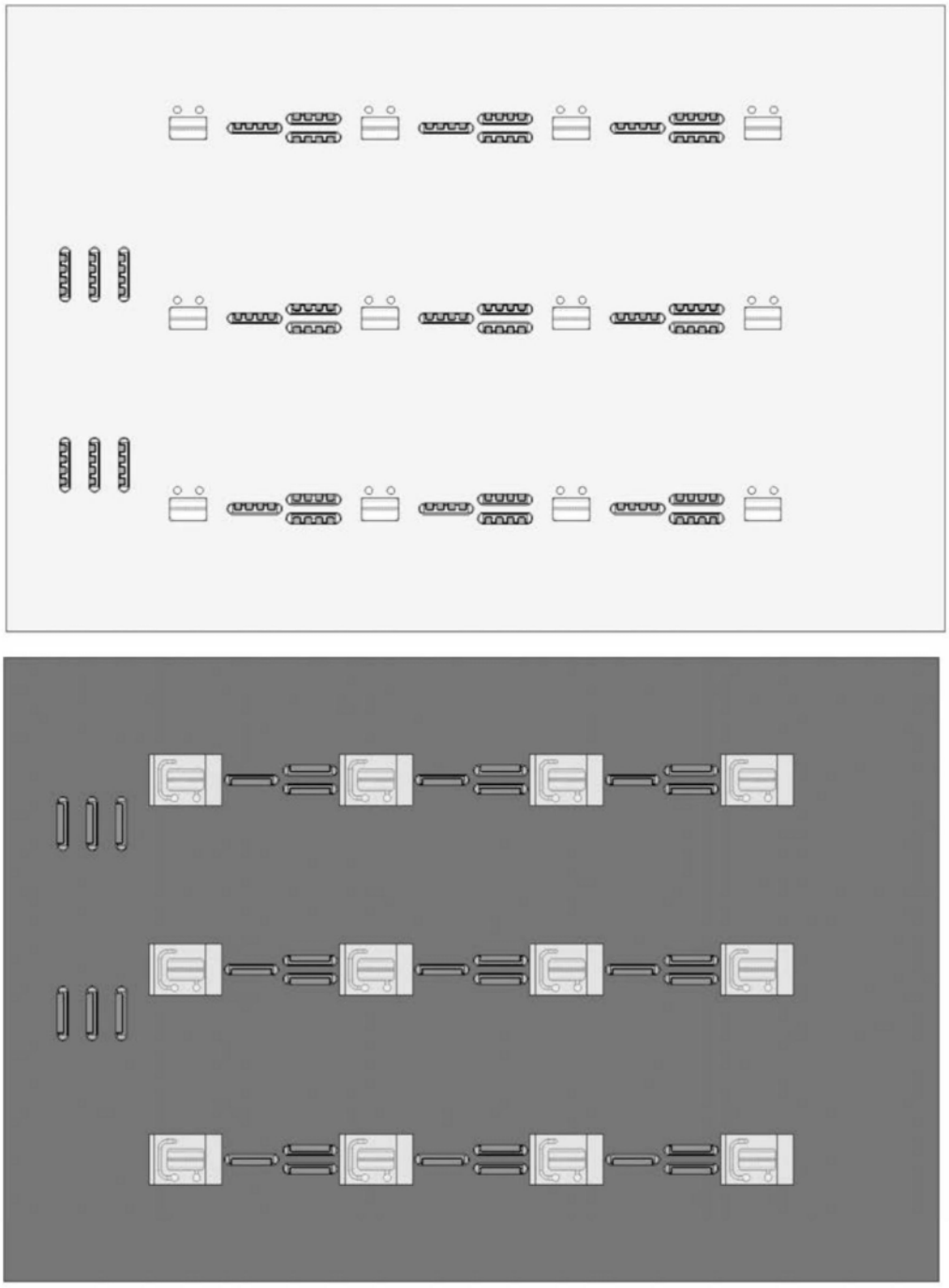


图10A示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的俯视图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体从侧面进入。

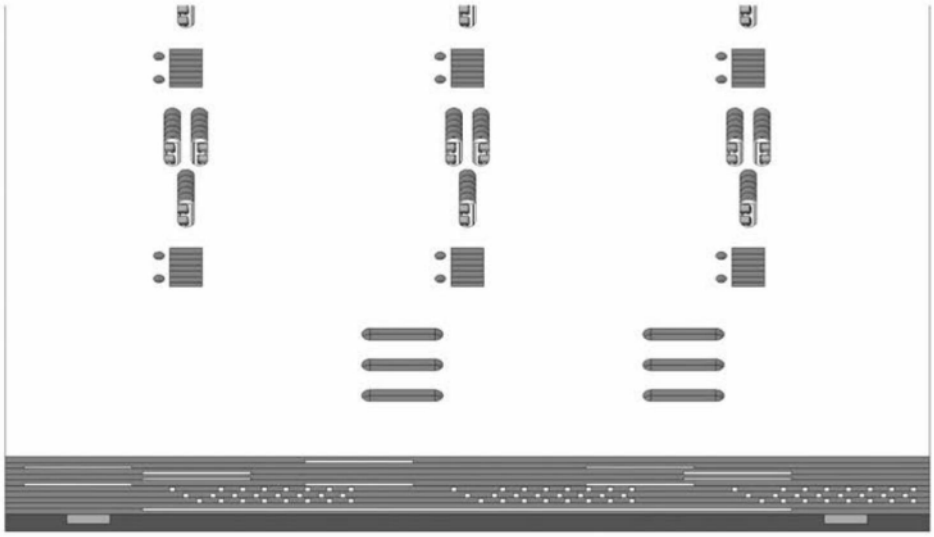


图10B示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的分解图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体从侧面进入。

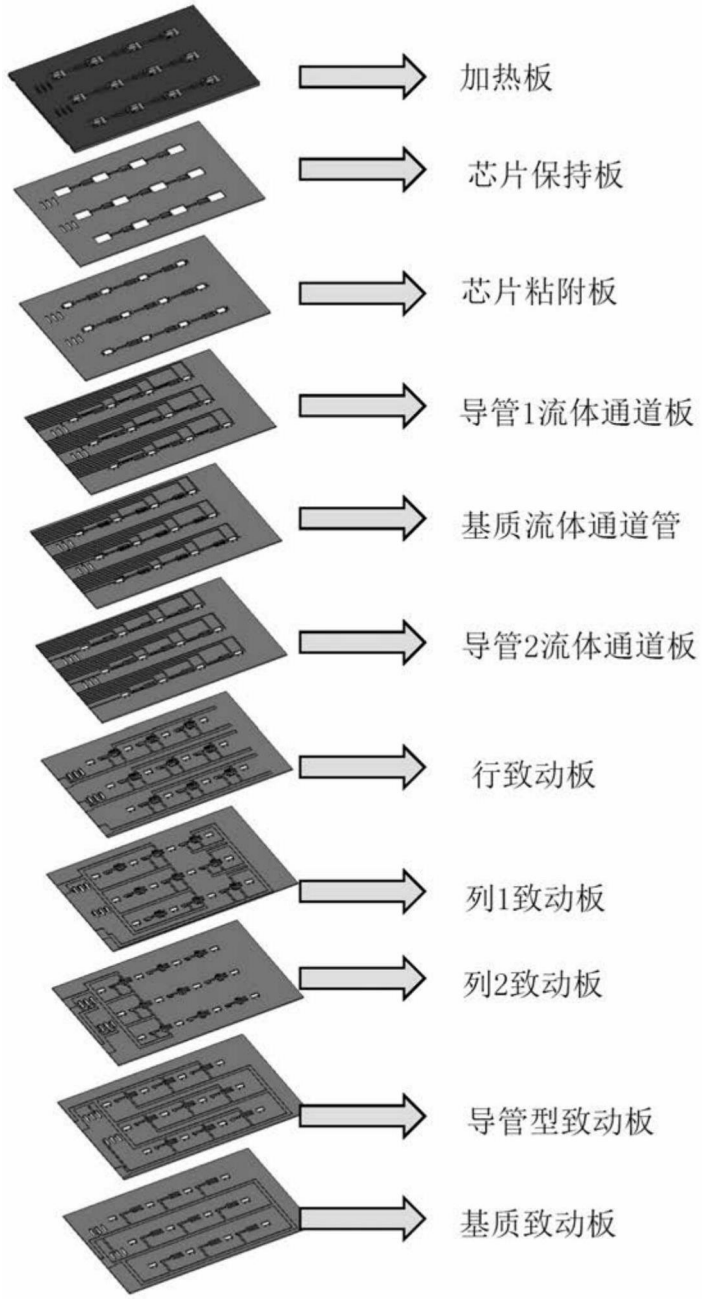


图10C示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的板内通道的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体从侧面进入。

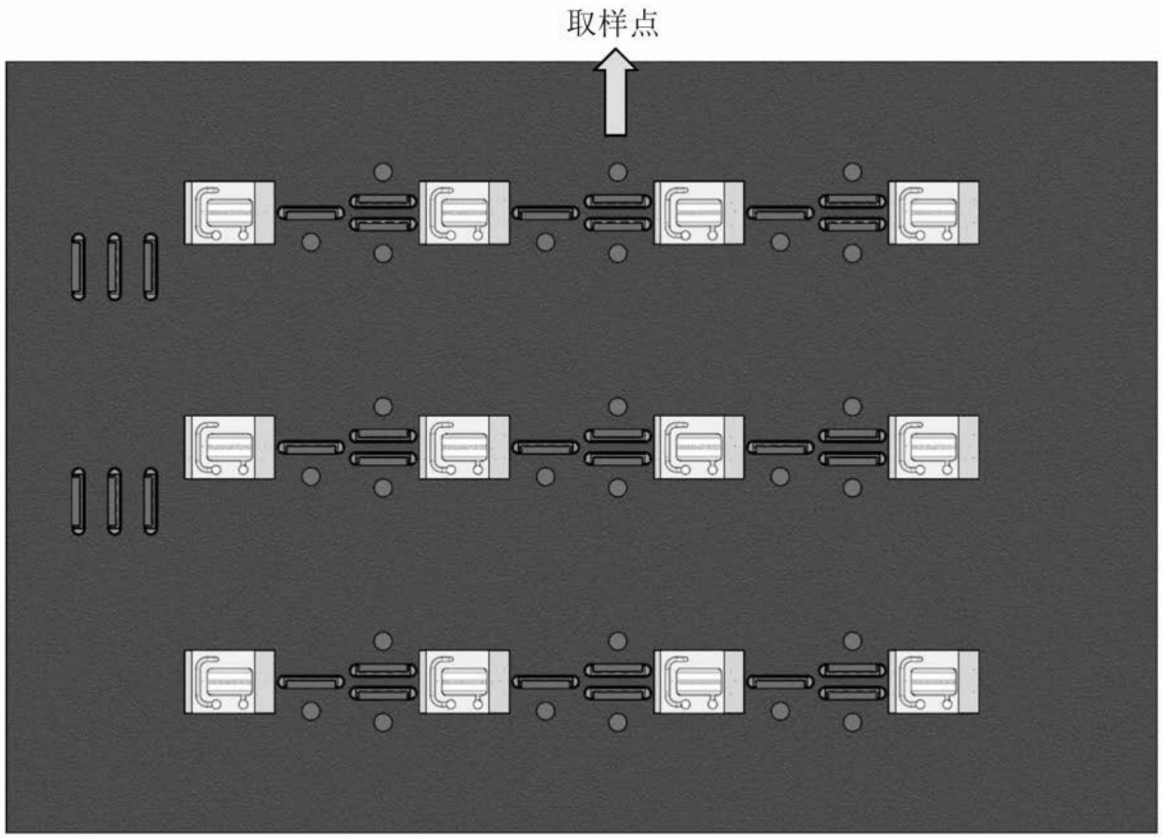


图11示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的俯视图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体和细胞被就地取样。

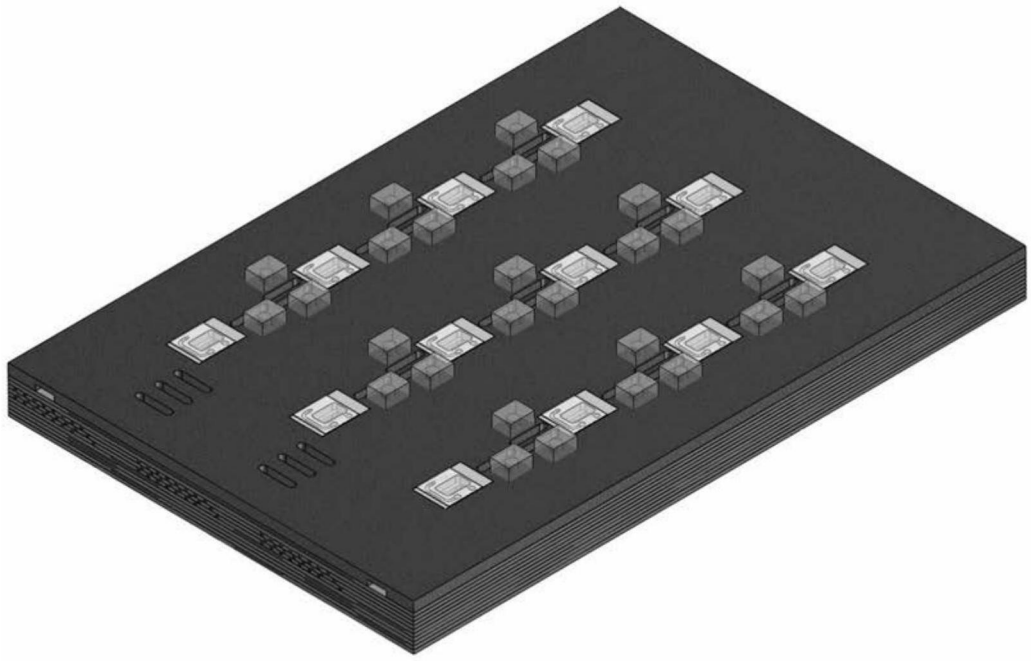


图12示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的俯视图的实施例的示意图,其中OOC可从HOC板移除并且流体和细胞通过通道、腔室和阀被就地取样。

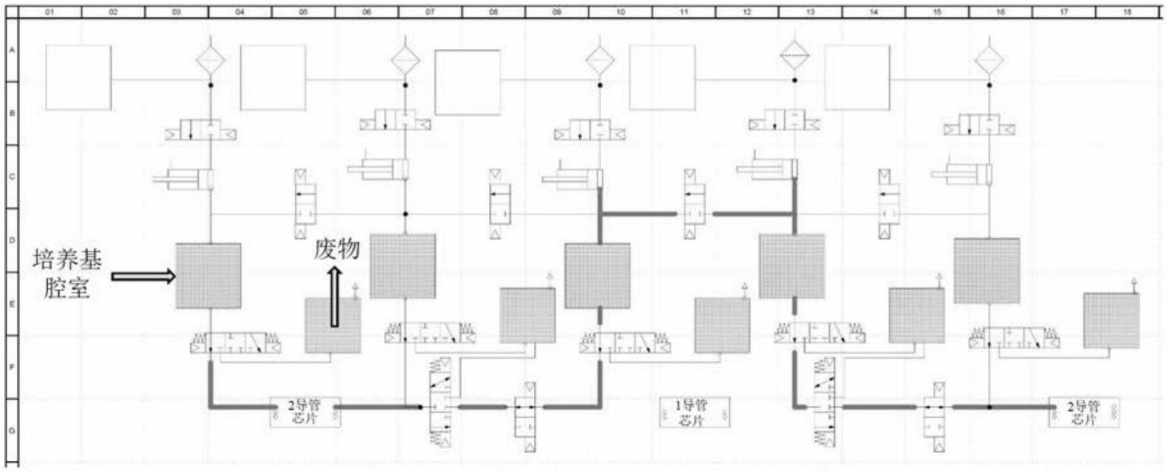
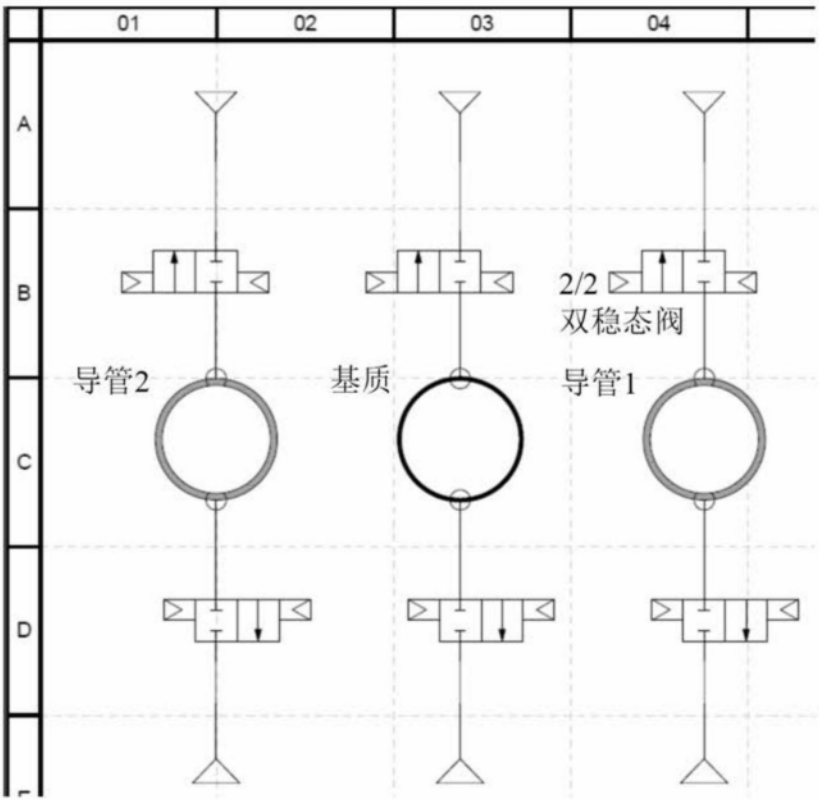


图13示出了根据本公开的示例的HOC板的实施例的板内通道的实施例的示意图,其中两个导管芯片连接到1-导管生物芯片。



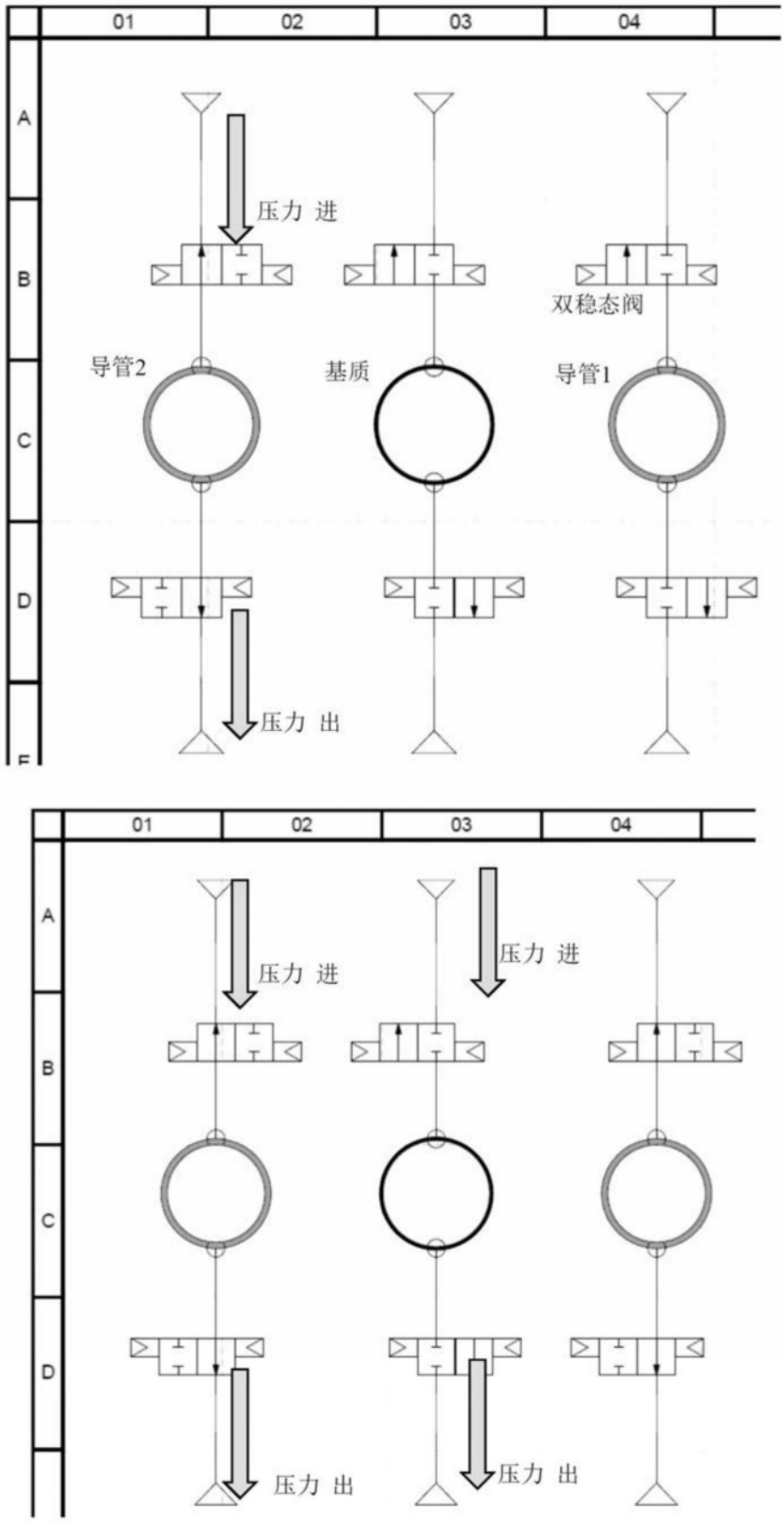


图14示出了在每个芯片入口和出口流体端口处包括压力传感器以操纵芯片通道内的压力的示意图。根据本公开的示例,这允许流体可控地从导管通道灌注到基质通道或从基质通道灌注到导管通道。

板内阀机构：

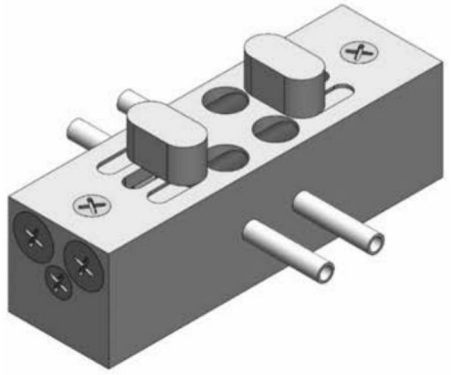


图15A示出了根据本公开的示例的连接单独的生物芯片的液压阀机构的透视图。

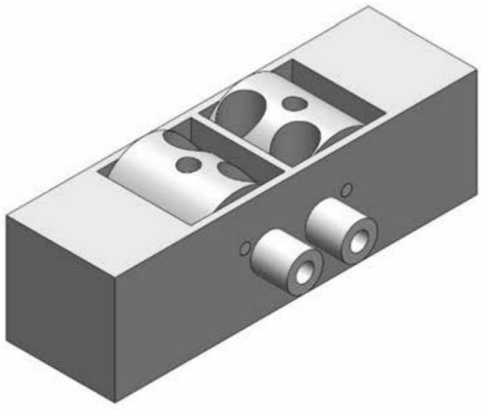


图15B示出了根据本公开的示例的连接单独的生物芯片的圆柱形滚动阀机构的透视图。

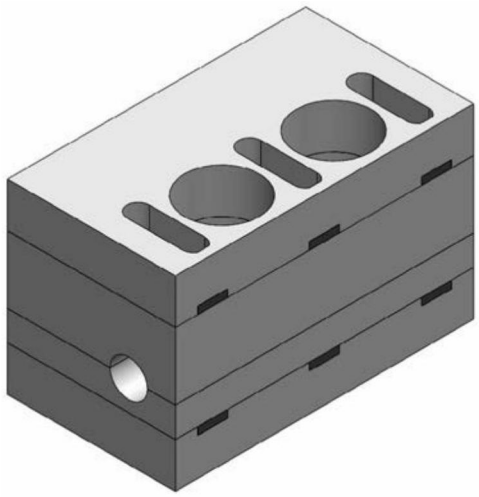


图15C示出了根据本公开的示例的连接单独的生物芯片的柔性膜阀机构的透视图。

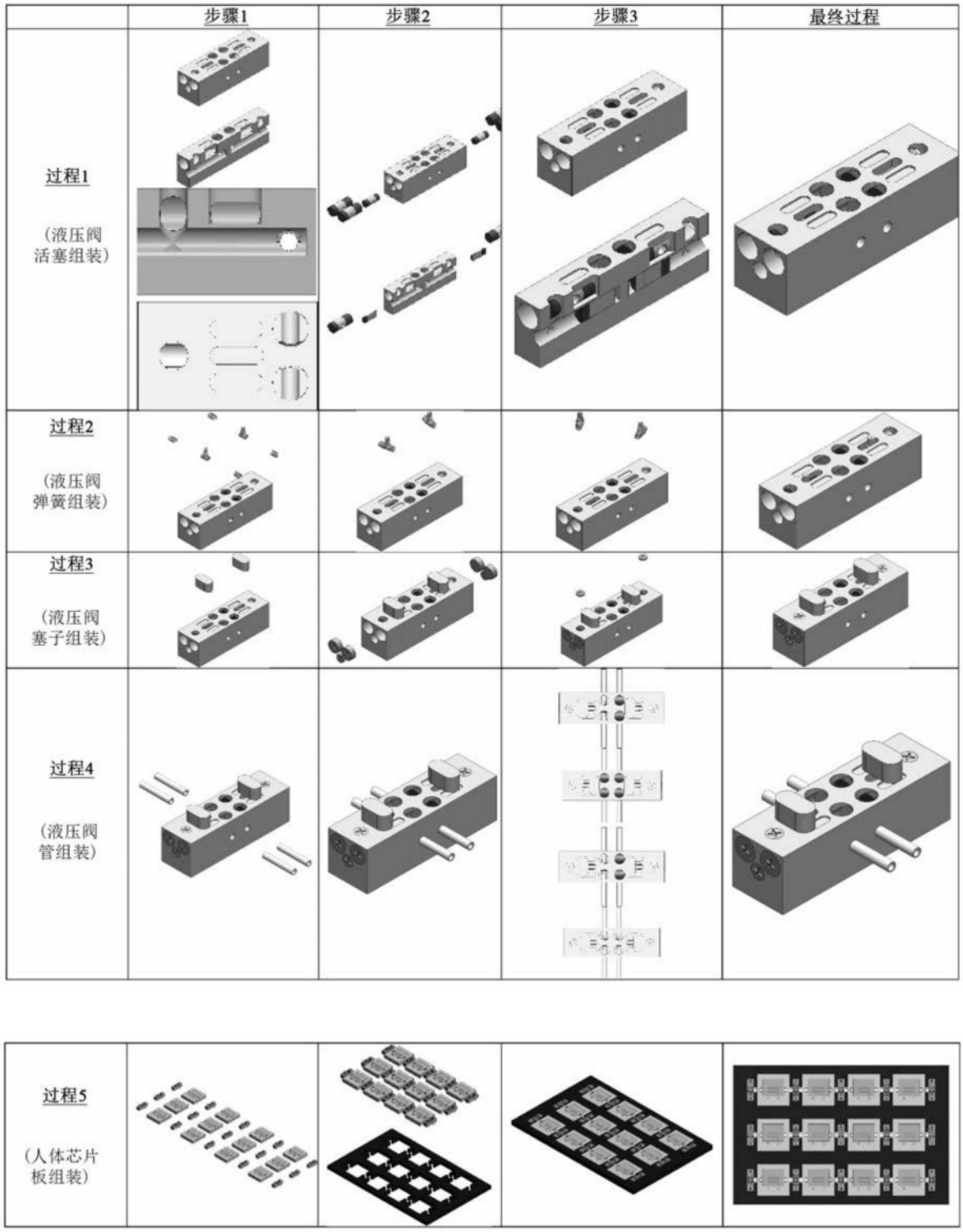


图15D示出了根据本公开的示例的芯片连接阀组装过程的透视图。

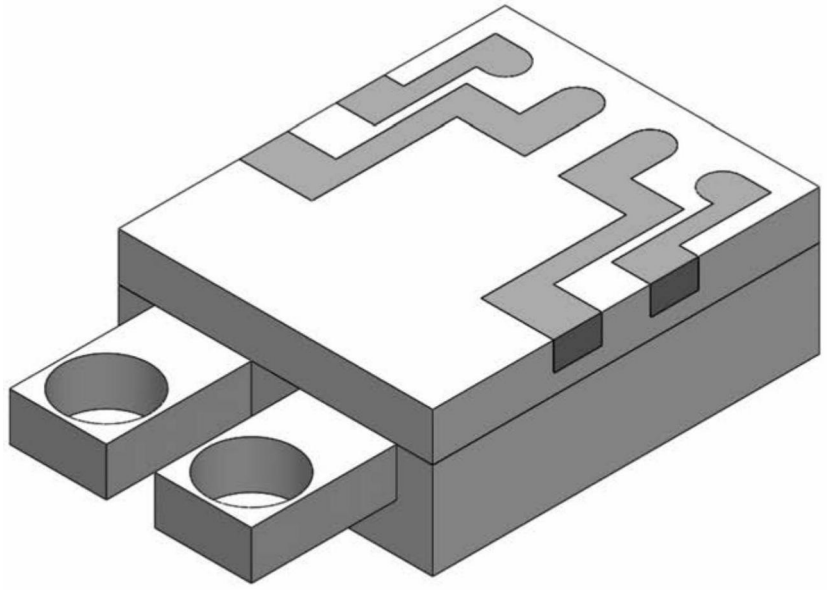


图16A示出了根据本公开的示例的方向改变流阀板致动器的透视图。

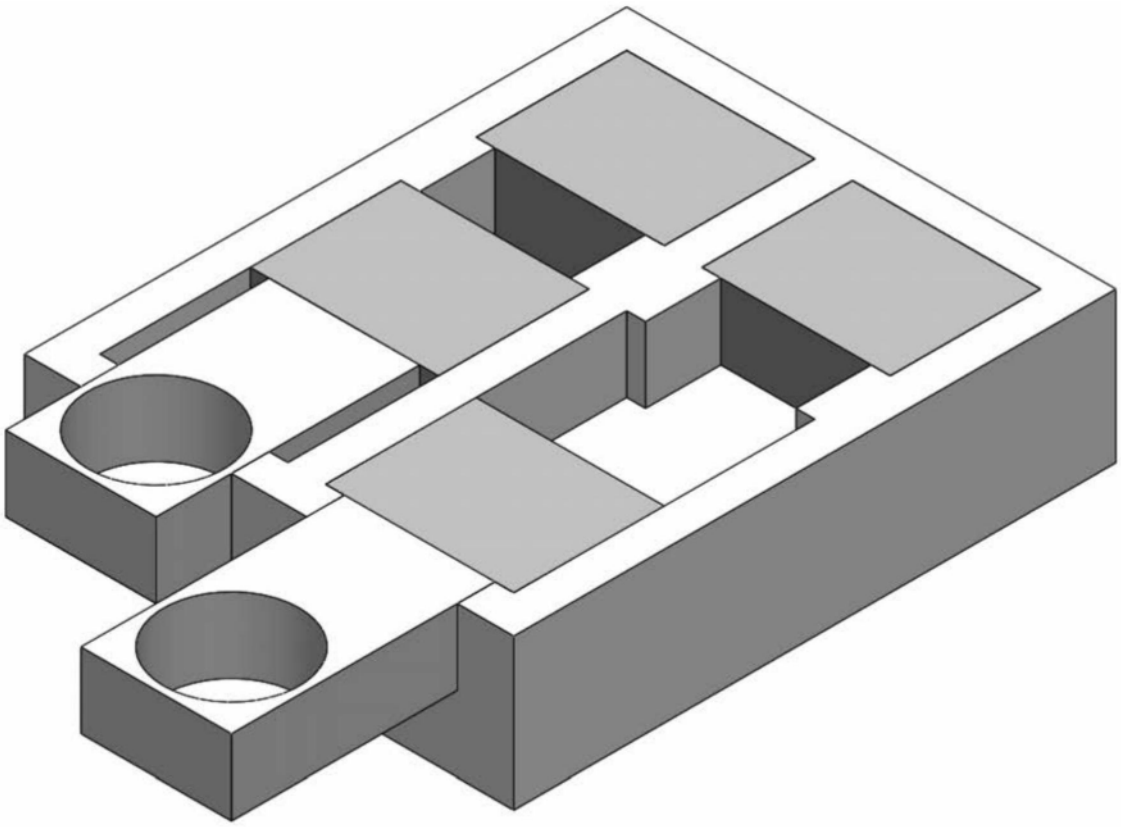


图16B示出了根据本公开的示例的方向改变流阀板致动器的详细视图。

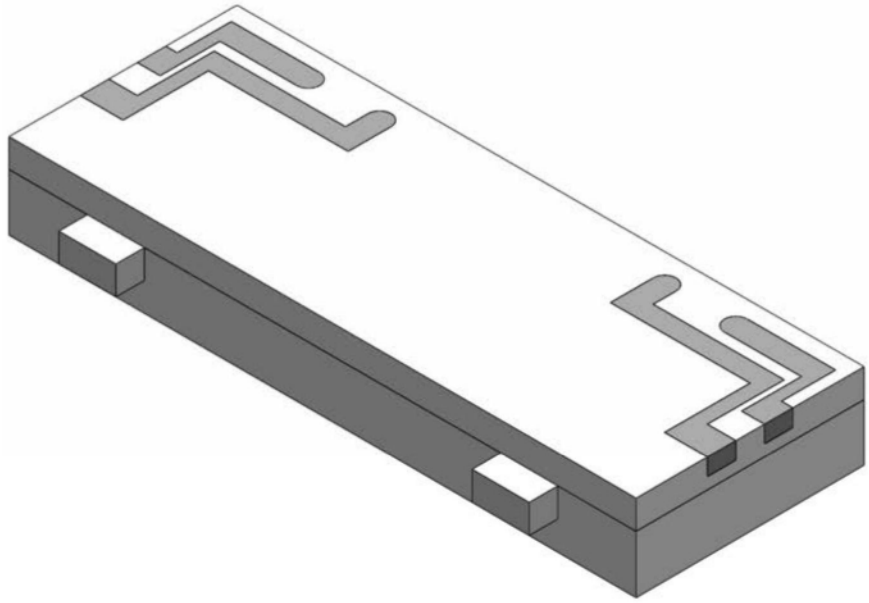


图16C示出了根据本公开的示例的螺线管磁体开闭阀的透视图。

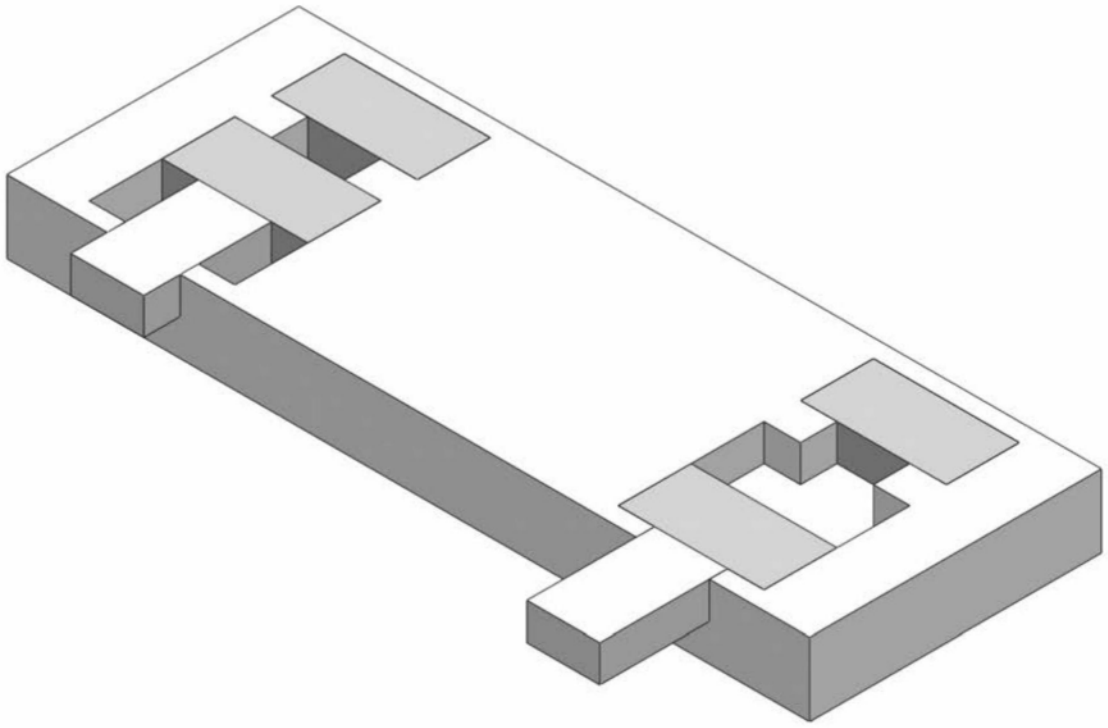


图16D示出了根据本公开的示例的螺线管磁体开闭阀的详细视图。

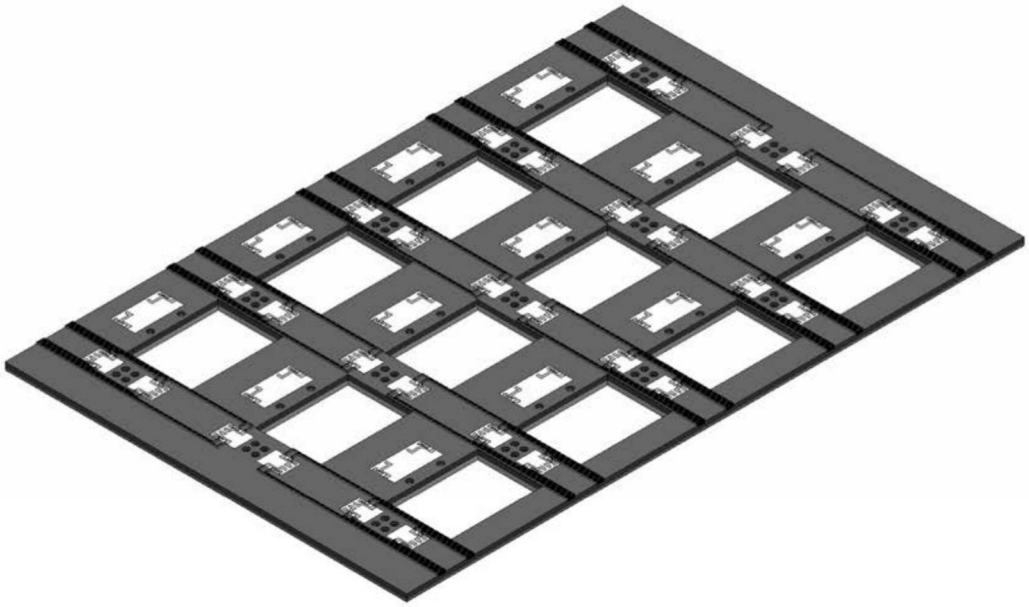


图16E示出了根据本公开的示例的螺线管磁体开闭阀板的透视图。

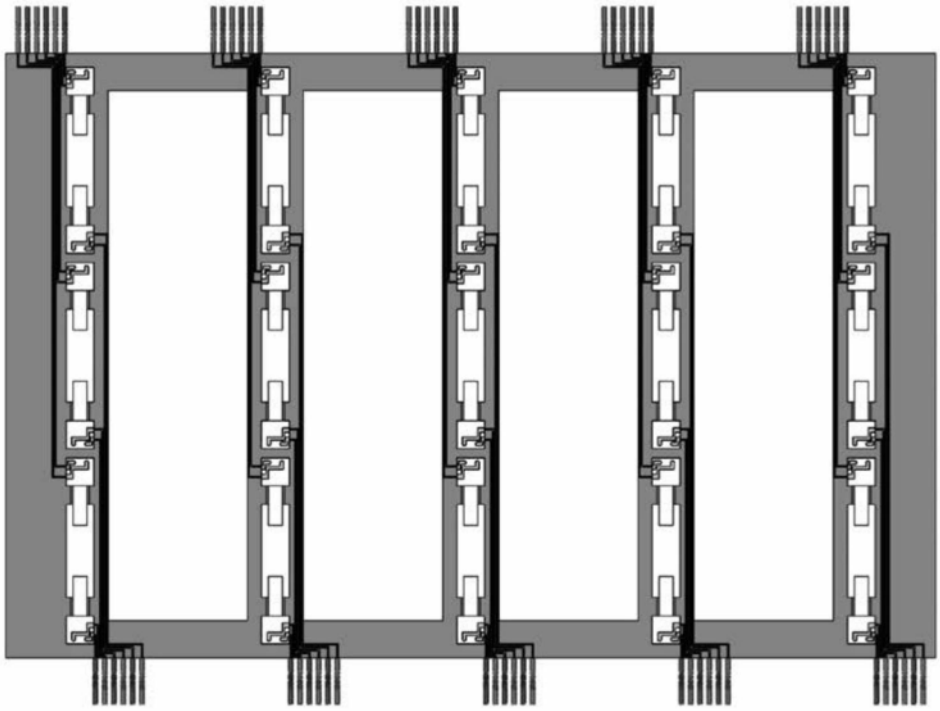


图16F示出了根据本公开的示例的螺线管磁体入口-出口阀致动器板的详细视图。



图17A示出了根据本公开的示例的通常关闭的气动致动开闭膜阀的透视图。

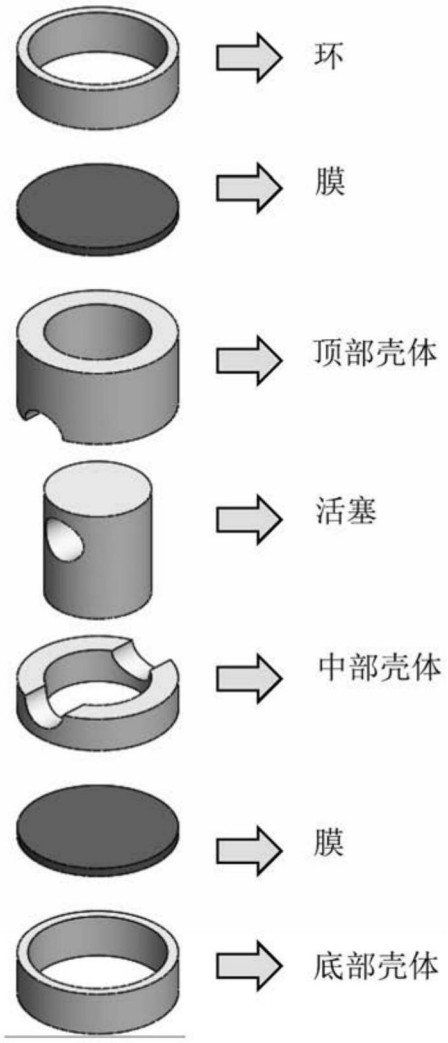


图17B示出了根据本公开的示例的通常关闭的气动致动开闭膜阀的分解图。

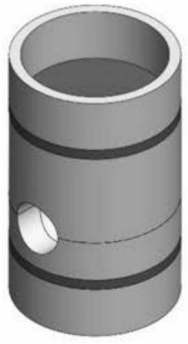


图17C示出了根据本公开的示例的通常打开的气动致动开闭膜阀的附加实施例的透视图。



图17D示出了根据本公开的示例的通常打开的气动致动开闭膜阀的附加实施例的分解图。



图18A示出了根据本公开的示例的在柔性管阀上气动致动的双稳态梁的透视图。

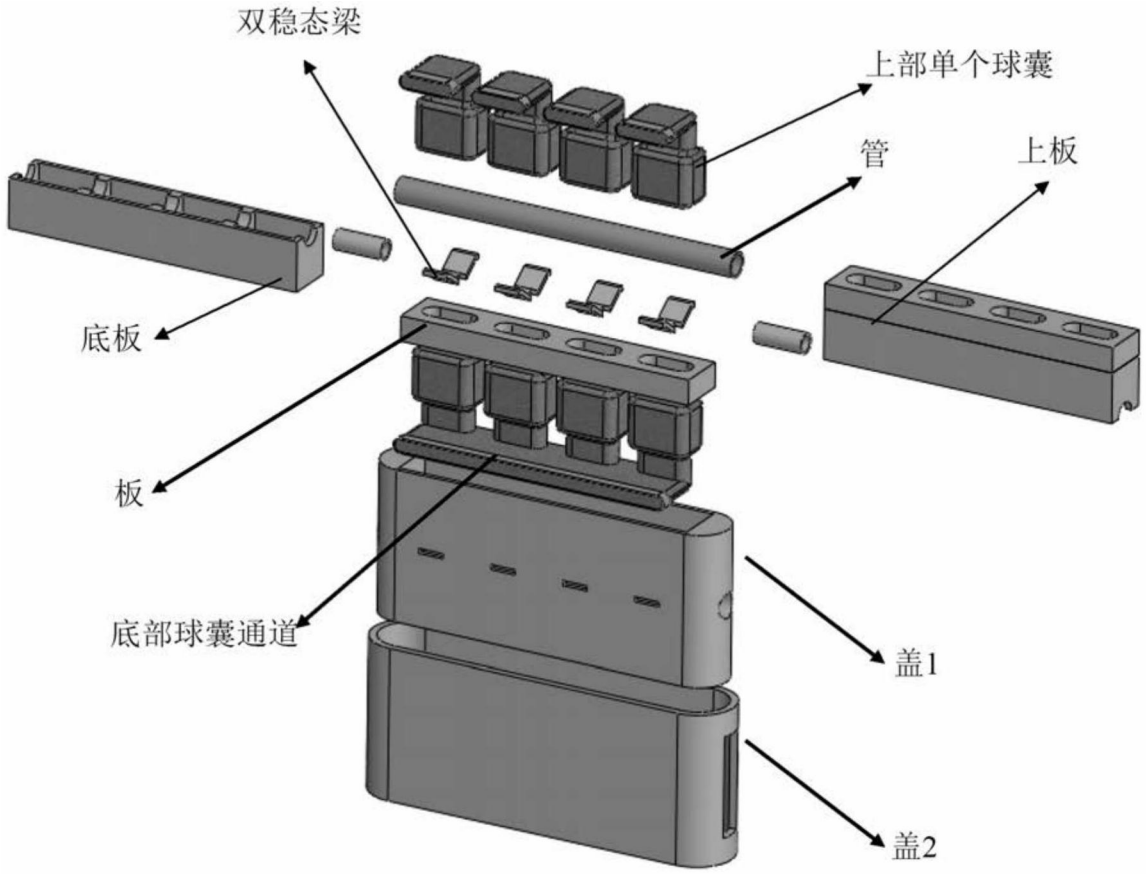


图18B示出了根据本公开的示例的在柔性管阀上气动致动的双稳态梁的分解图。

图19A示出了根据本公开的示例的双稳态磁性钻孔活塞阀的透视图。

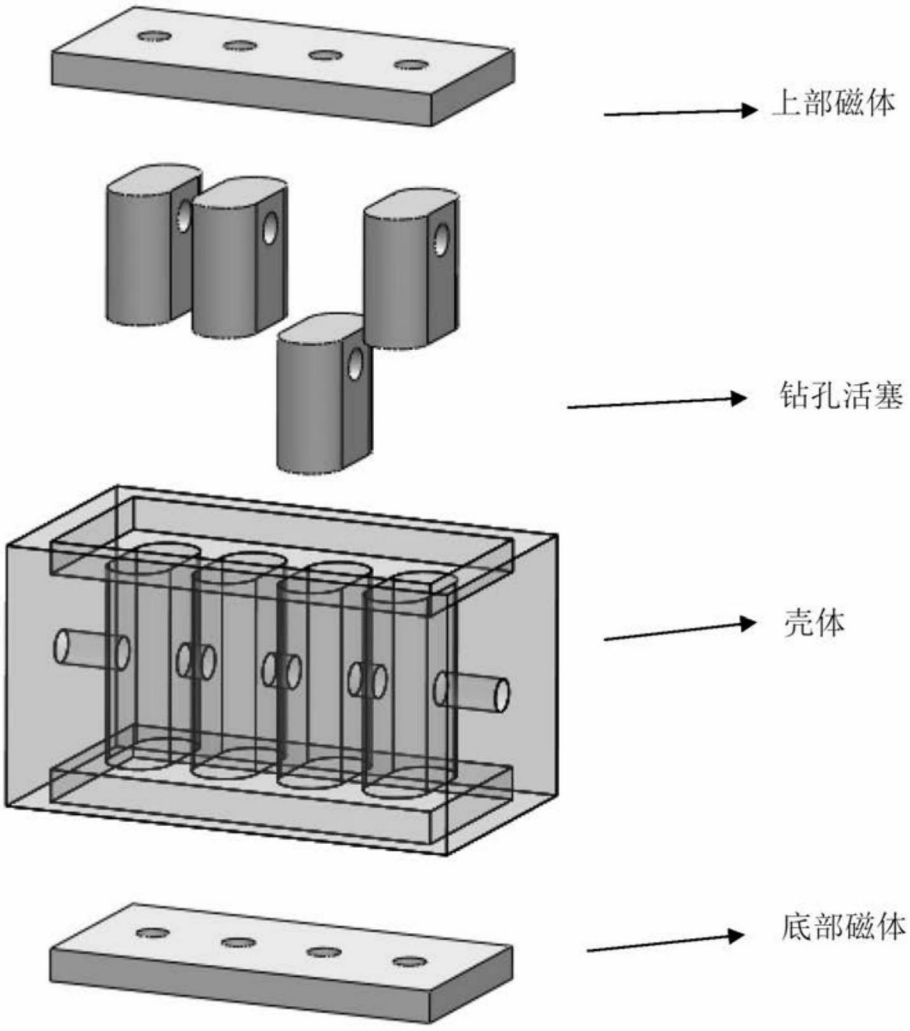


图19B示出了根据本公开的示例的双稳态磁性钻孔活塞阀的实施例的分解图。

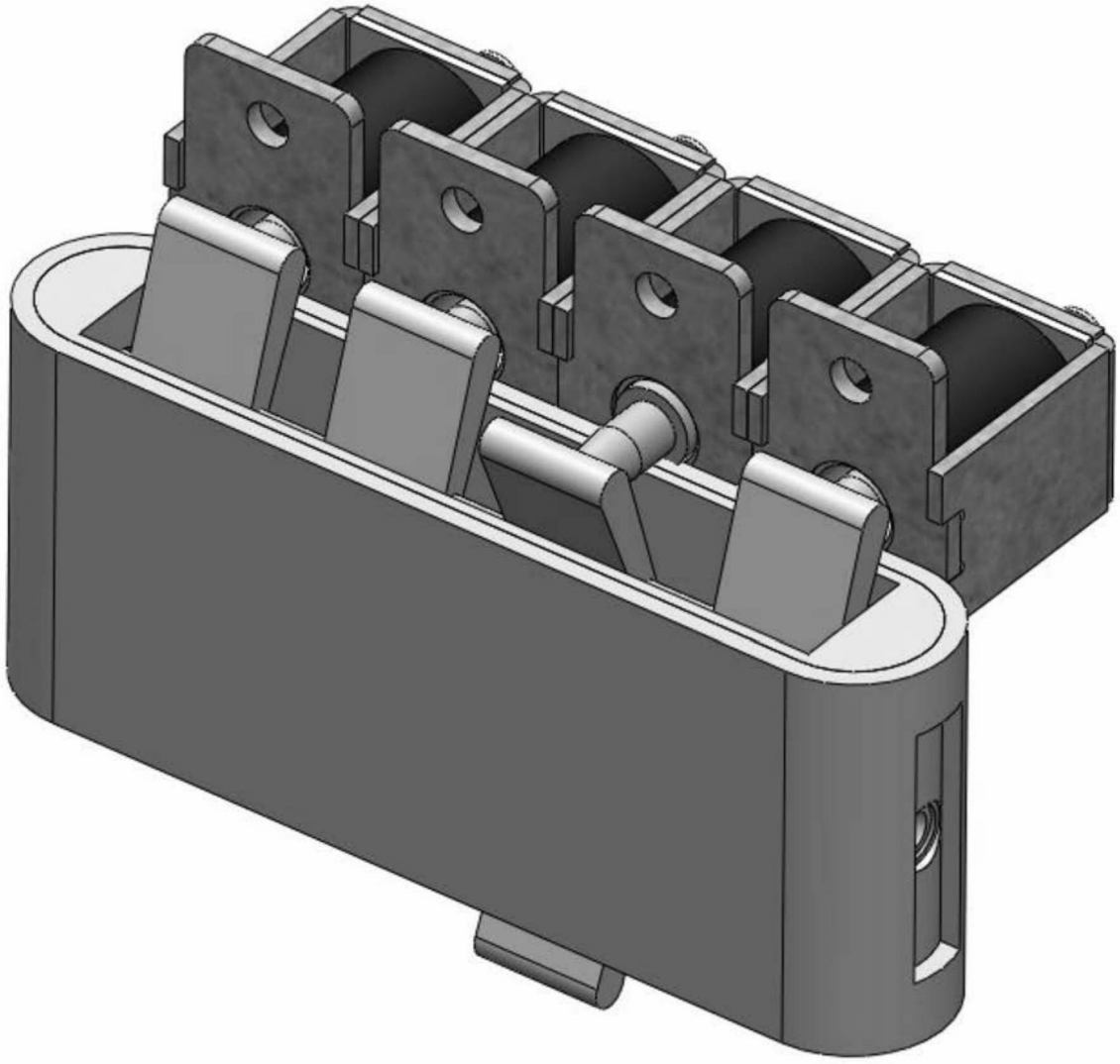


图20A示出了根据本公开的示例的双稳态机械致动柔性管阀的透视图。

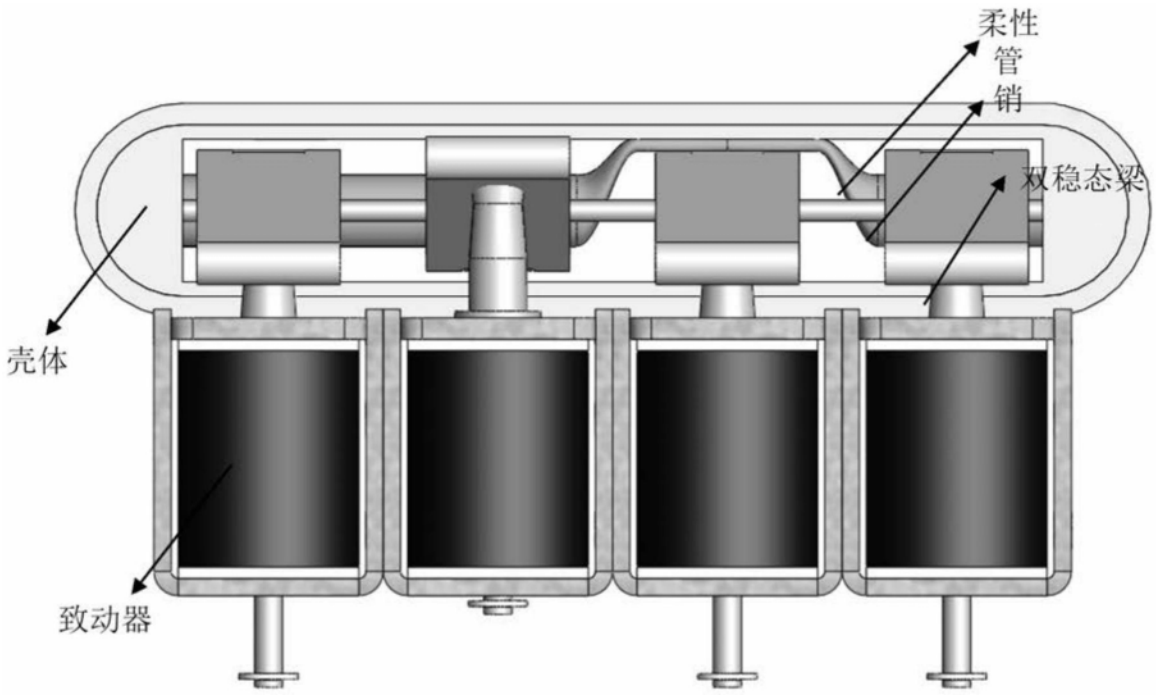


图20B示出了根据本公开的示例的双稳态机械致动柔性管阀的实施例的俯视图,其中一个双稳态梁处于关闭位置。

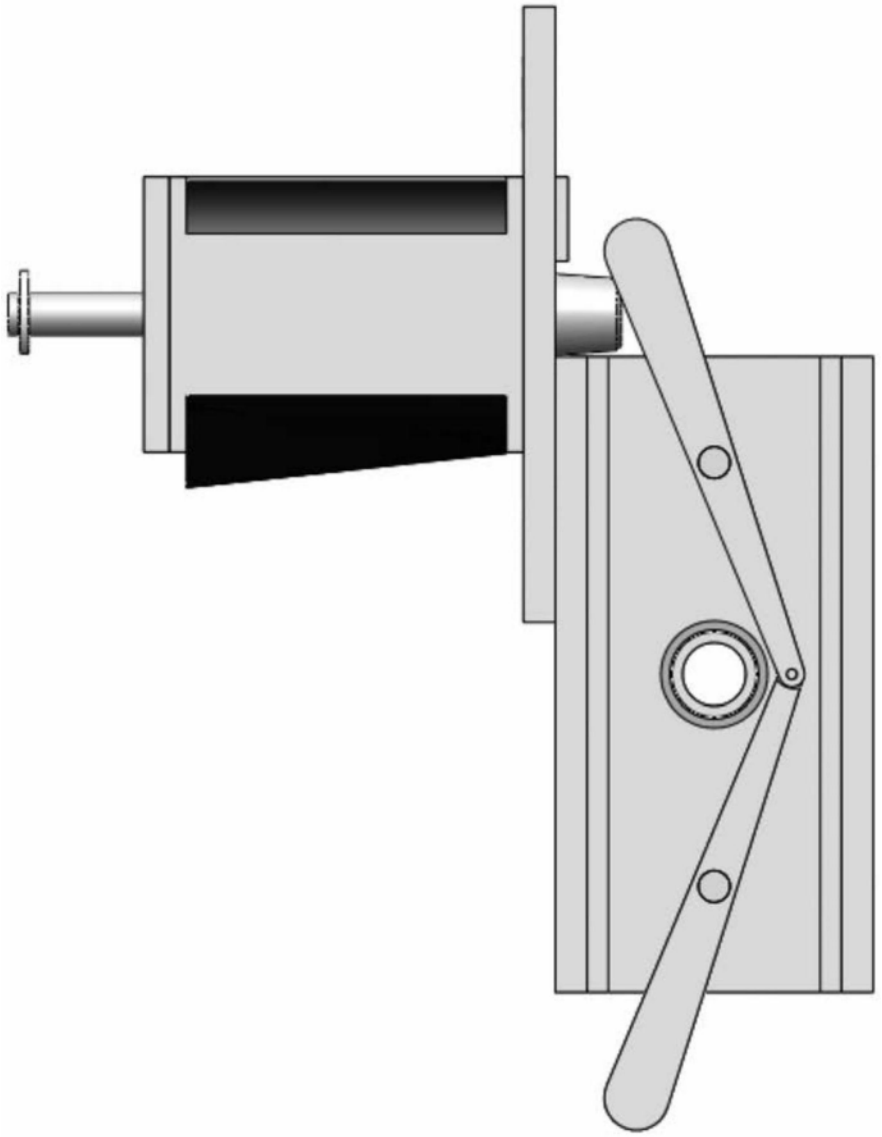


图20C示出了根据本公开的示例的处于打开位置的双稳态机械致动柔性管阀的横截面视图。

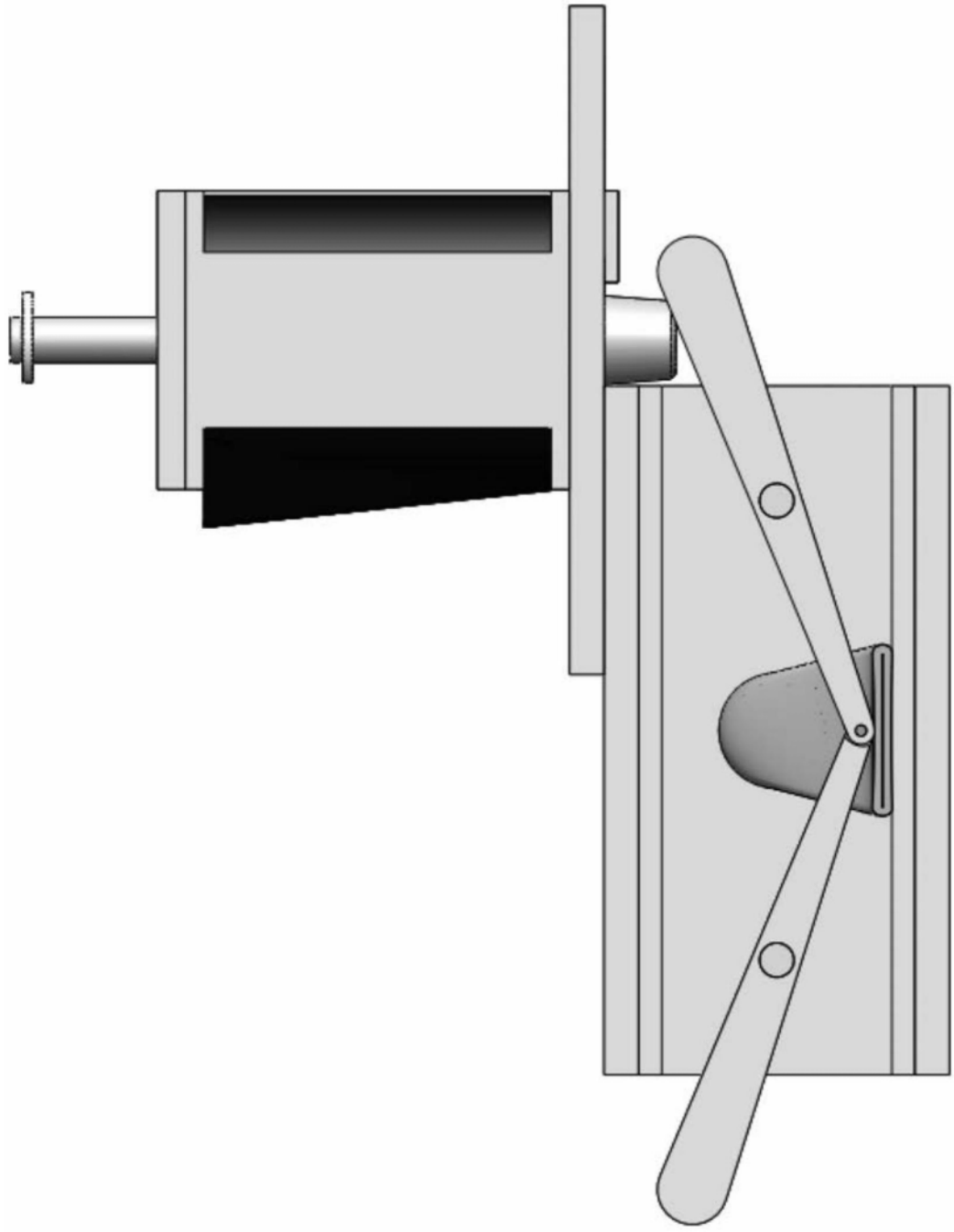


图20D示出了根据本公开的示例的处于关闭位置的双稳态机械致动柔性管阀的横截面视图。

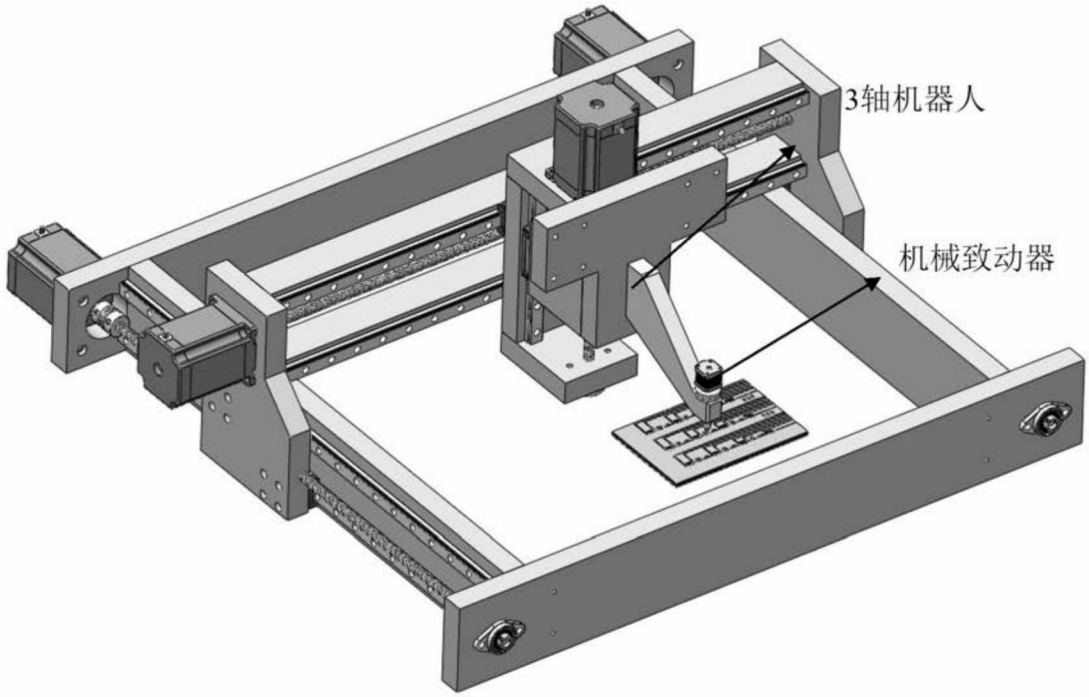


图21A示出了根据本公开的示例的机械致动球形开闭阀的透视图。

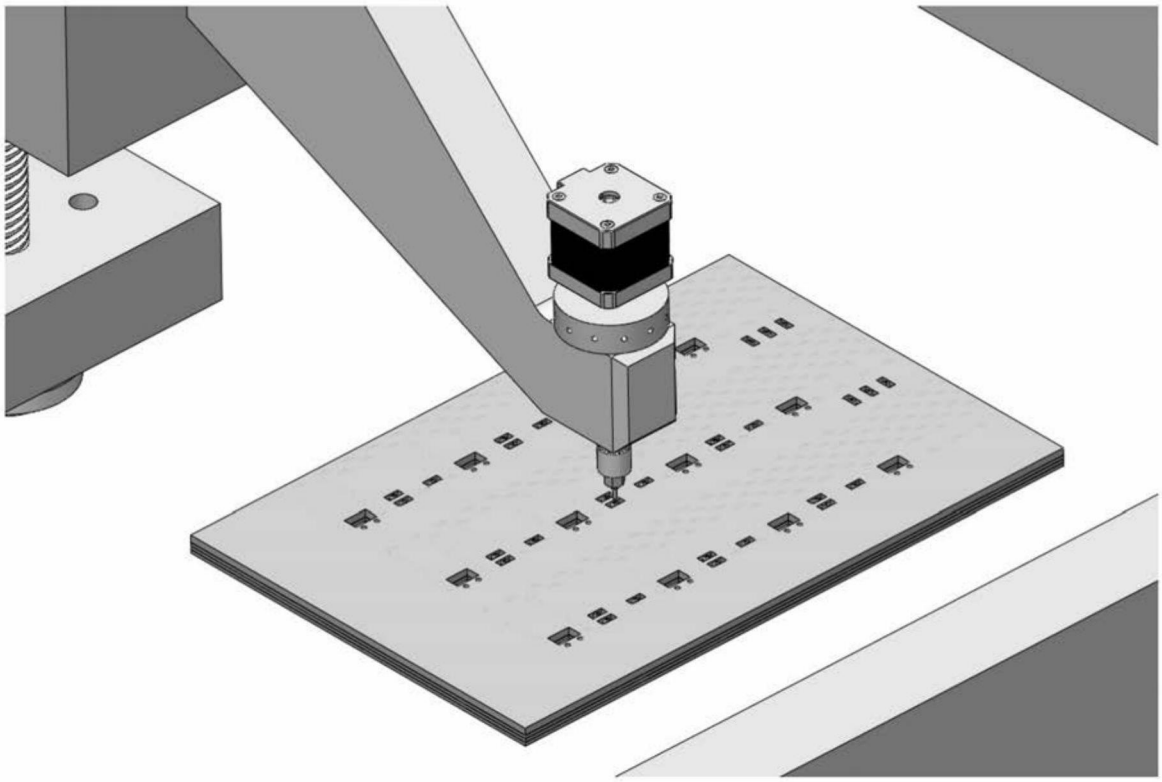


图21B示出了根据本公开的示例的机械致动球形开闭阀(芯片正在移动并且螺丝刀正在移动)的实施例的近视透视图。

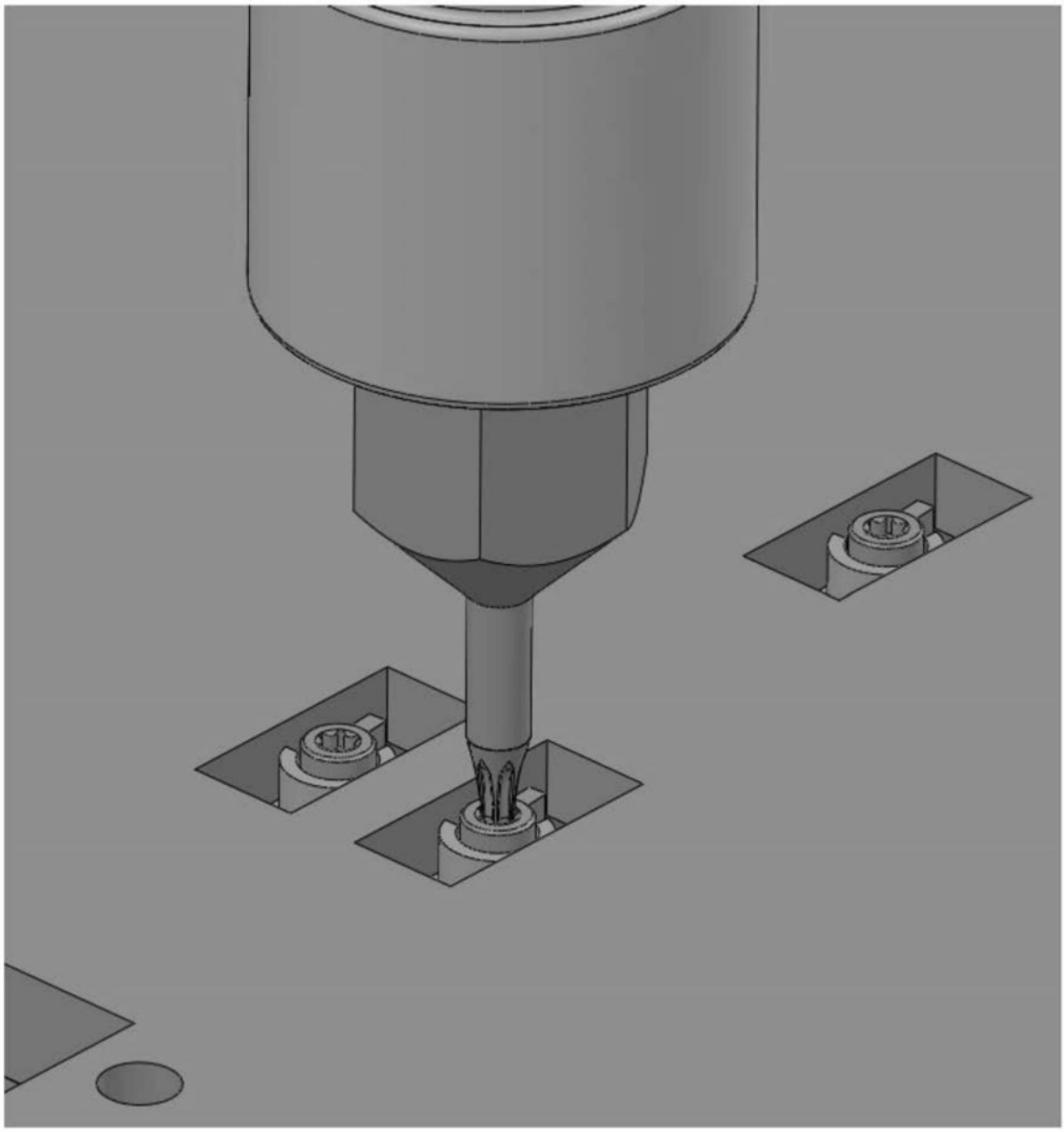


图21C示出了根据本公开的示例的插座与阀接合以切换成是处于打开位置还是关闭位置的详细视图。

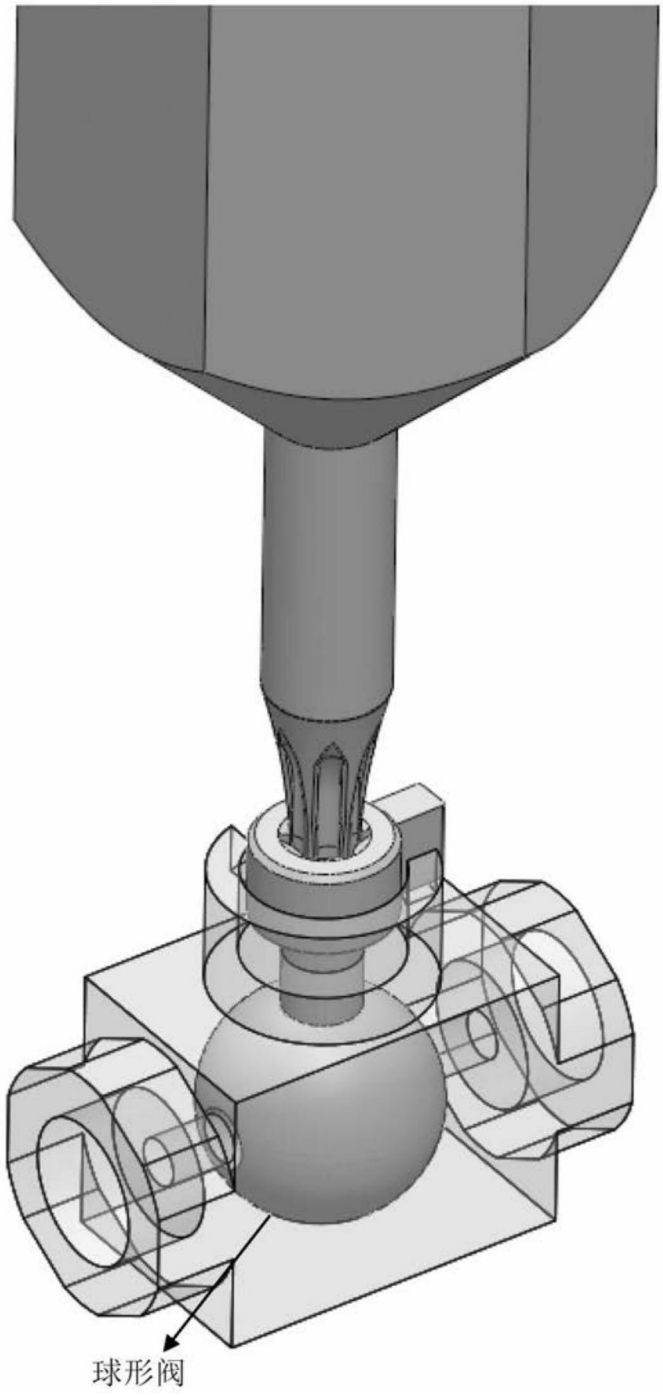


图21D示出了根据本公开的示例的机械致动球形开闭阀的详细视图的横截面。

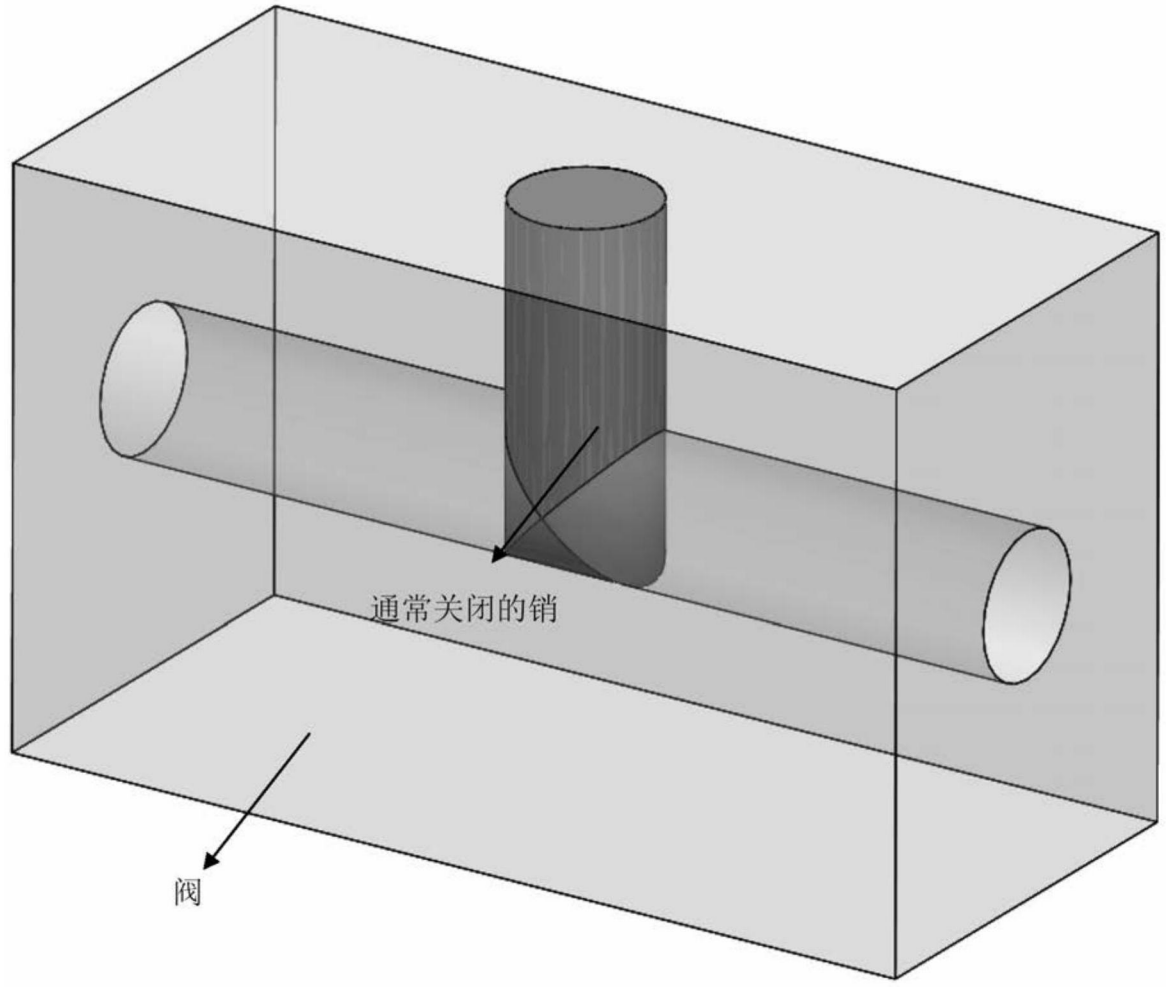


图22A示出了根据本公开的示例的处于其关闭位置的永久密封的开闭阀的横截面视图。

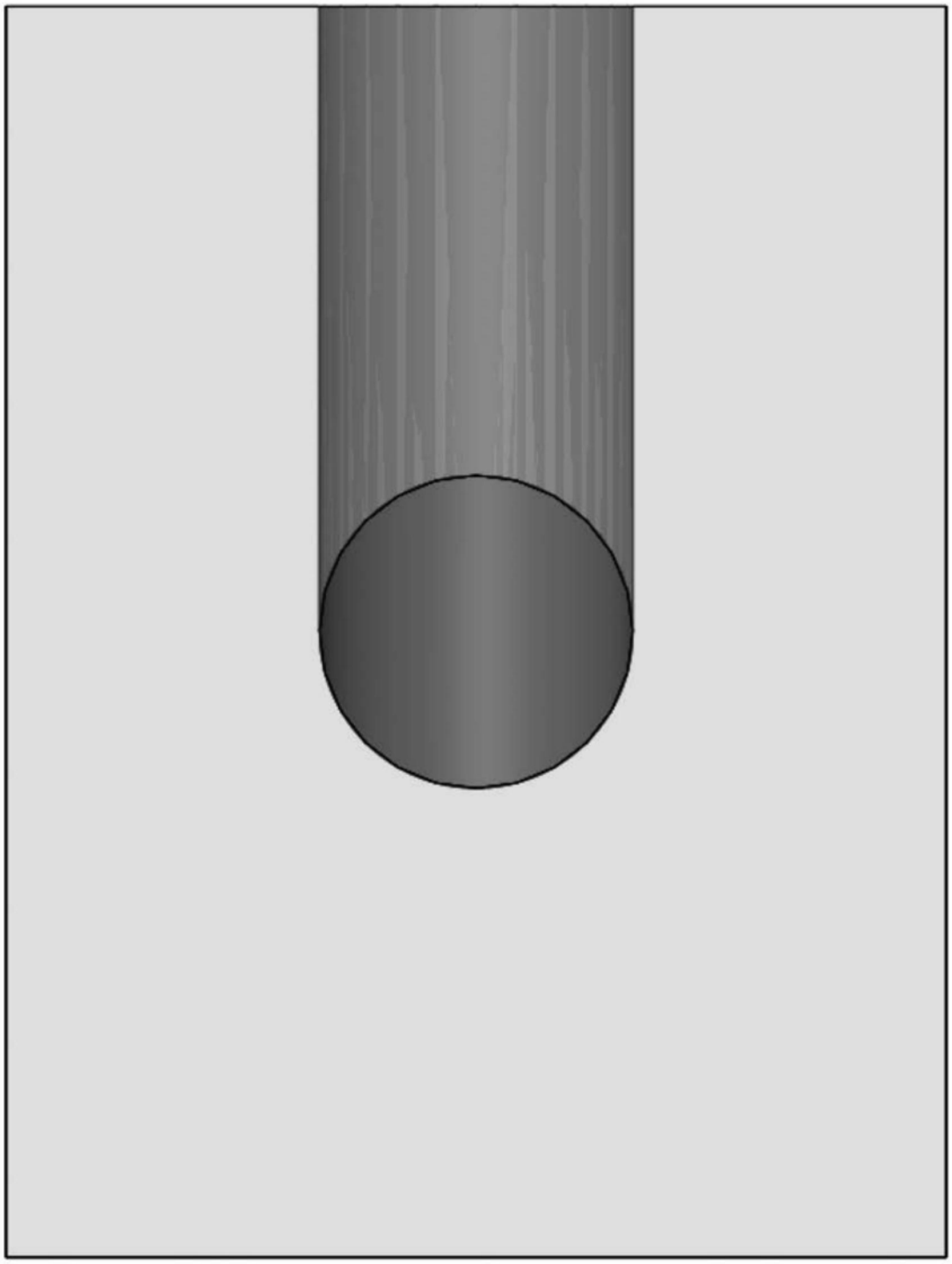


图22B示出了根据本公开的示例的处于其预设关闭位置的永久密封的开闭阀的侧视图,其中销紧密地插入通道中以阻塞通道。

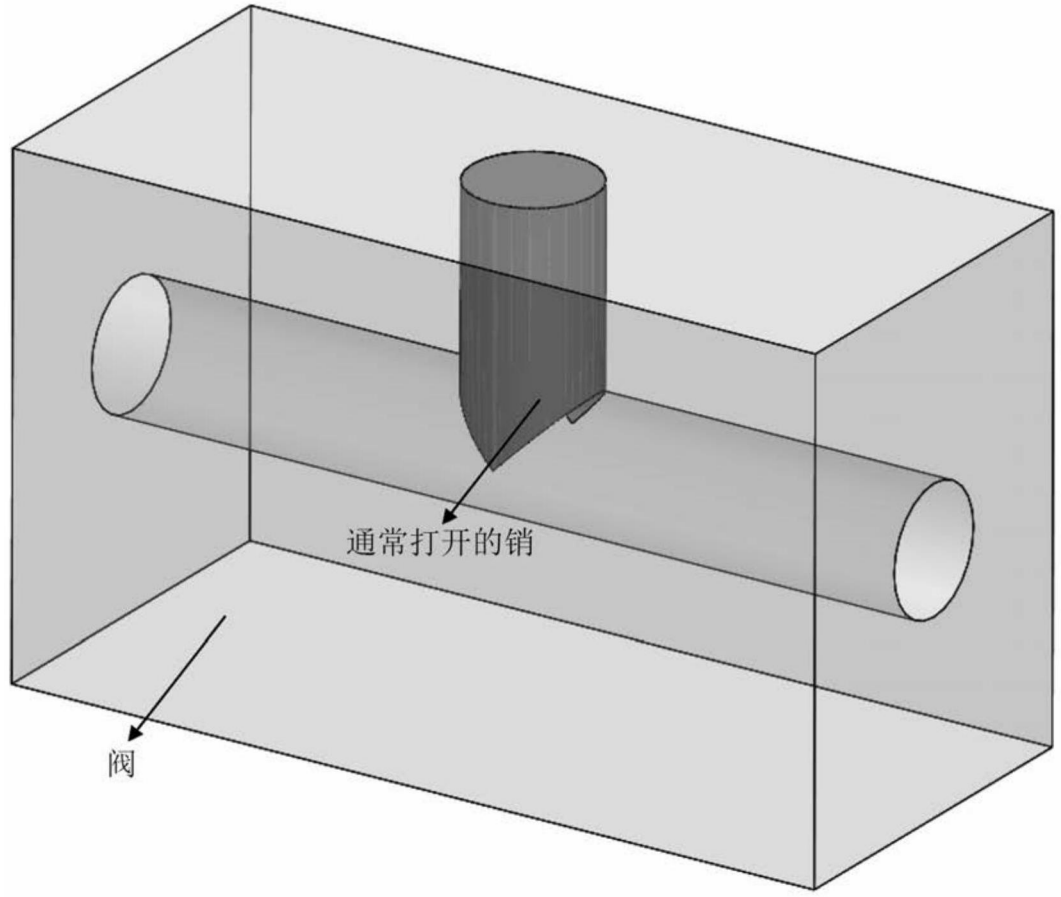


图22C示出了根据本公开的示例的处于其预设打开位置的永久密封的开闭阀的横截面视图。

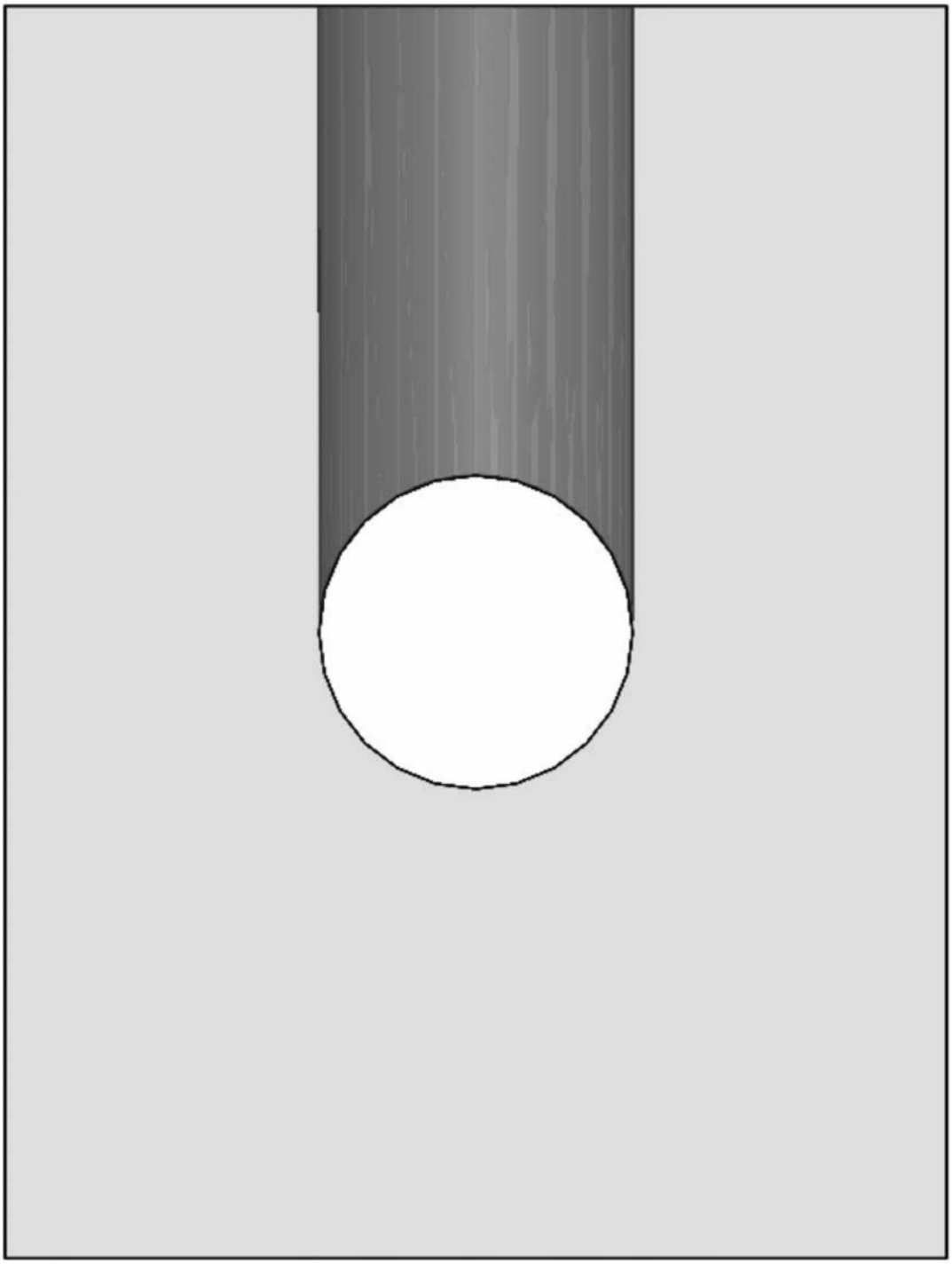


图22D示出了根据本公开的示例的处于其打开位置的永久密封的开闭阀的侧视图,其中销没有紧密地插入通道中。

操作系统部件组装:

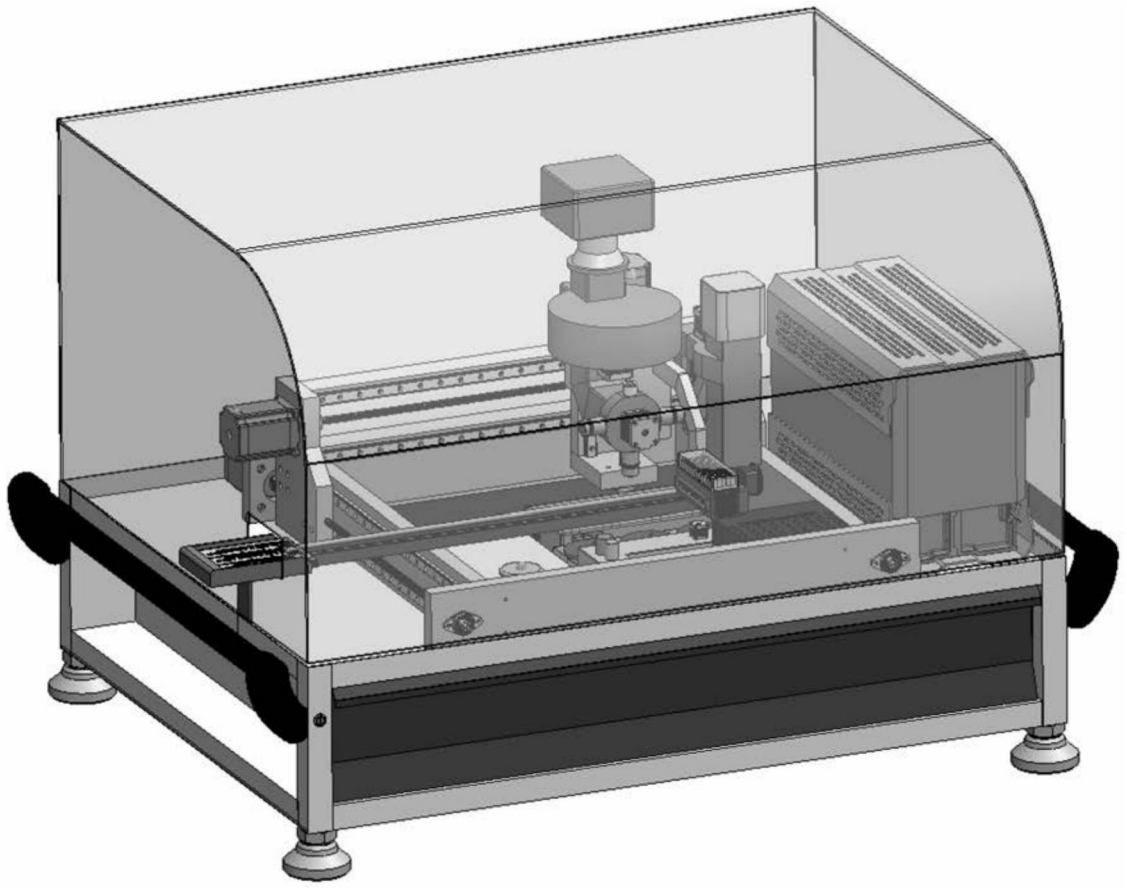


图23A示出了根据本公开的示例的组装的操作系统的实施例的透视图。

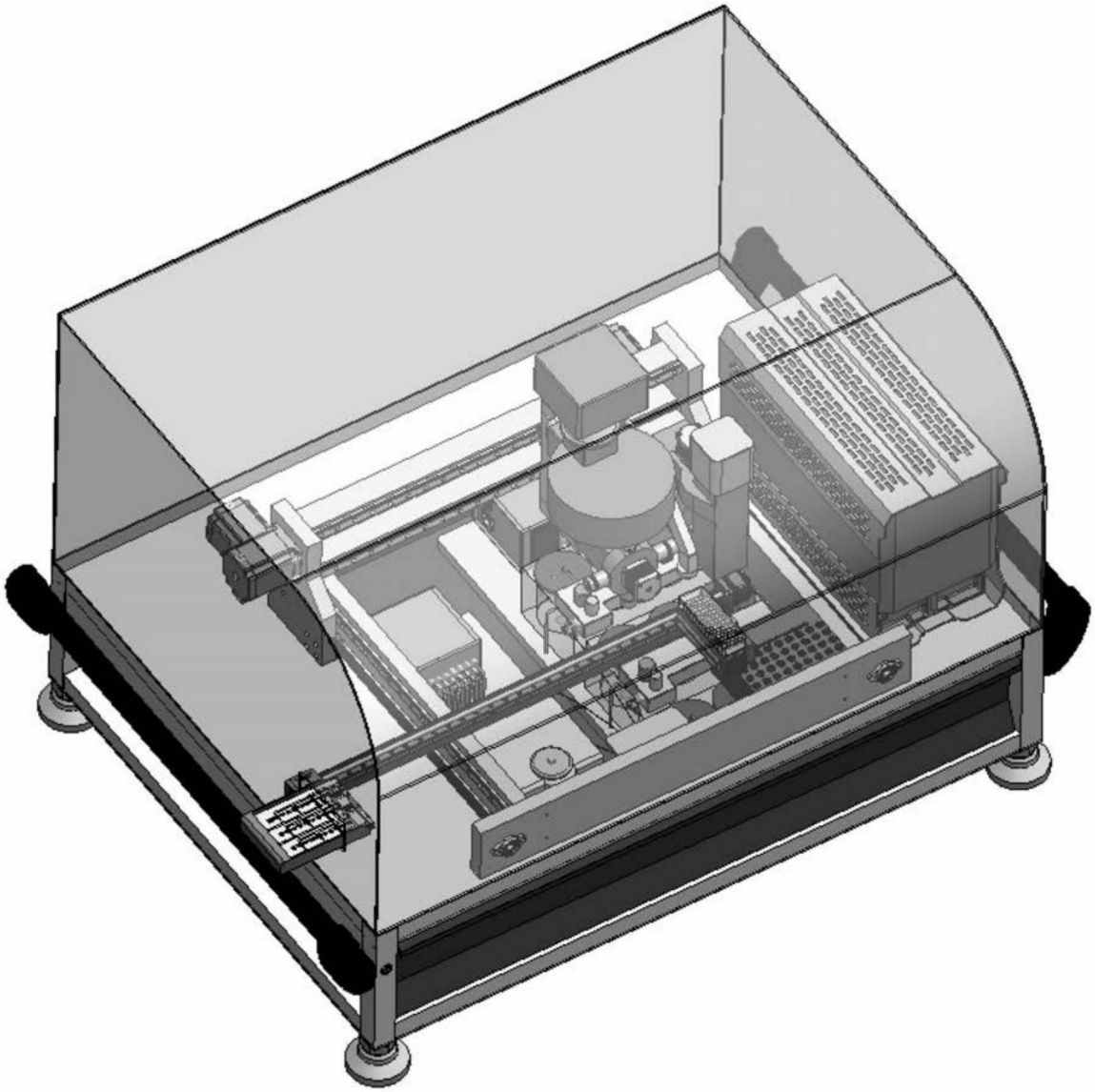


图23B示出了根据本公开的示例的组装的操作系统主要部件的实施例的透视图。

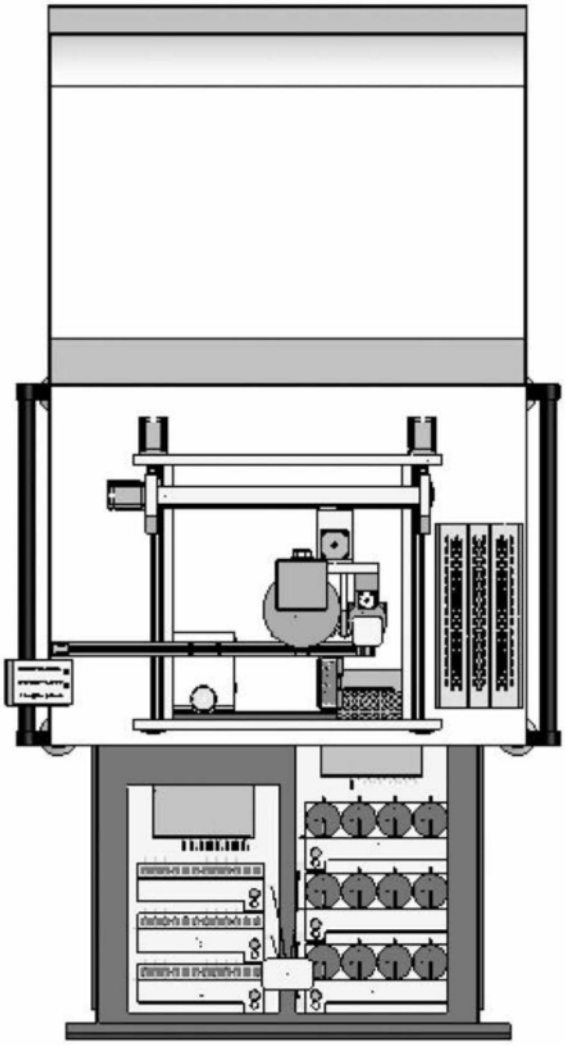


图23C示出了根据本公开的示例的组装的操作系统流体部件的实施例的俯视图的透视图。

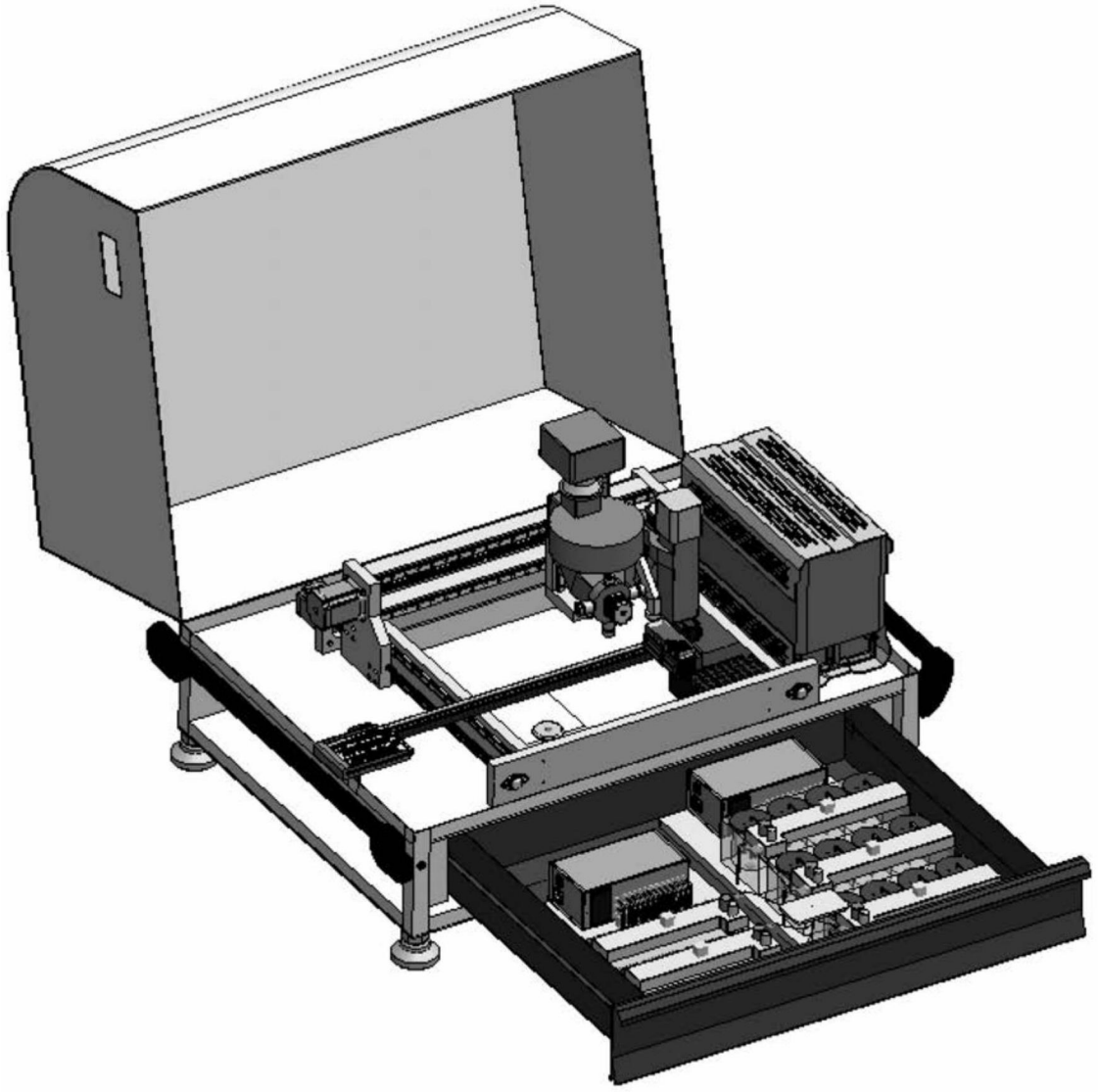


图23D示出了根据本公开的示例的在混合腔室抽屉打开的情况下组装的操作系统的实施例的透视图。

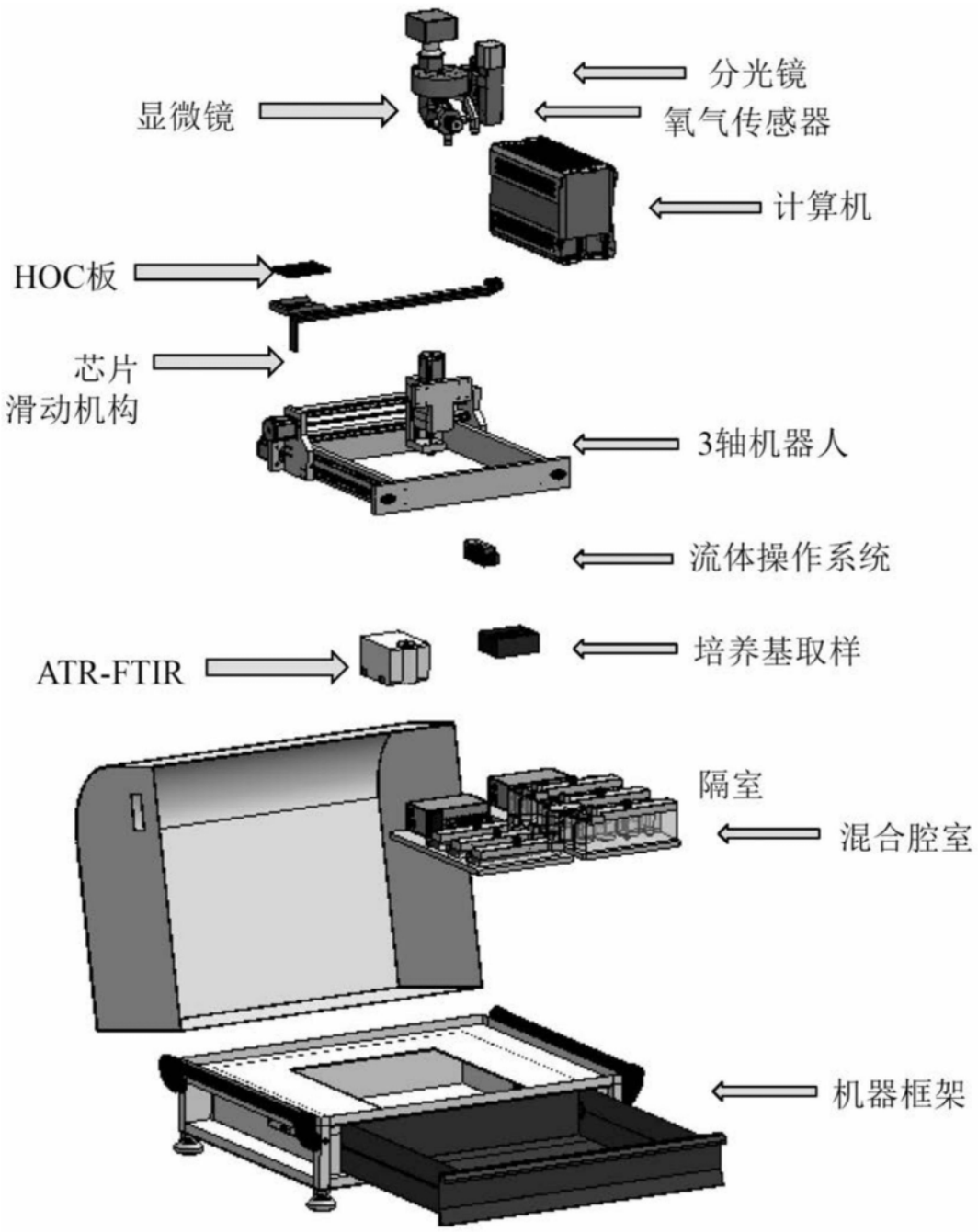


图23E示出了根据本公开的示例的操作系统的实施例的分解图。

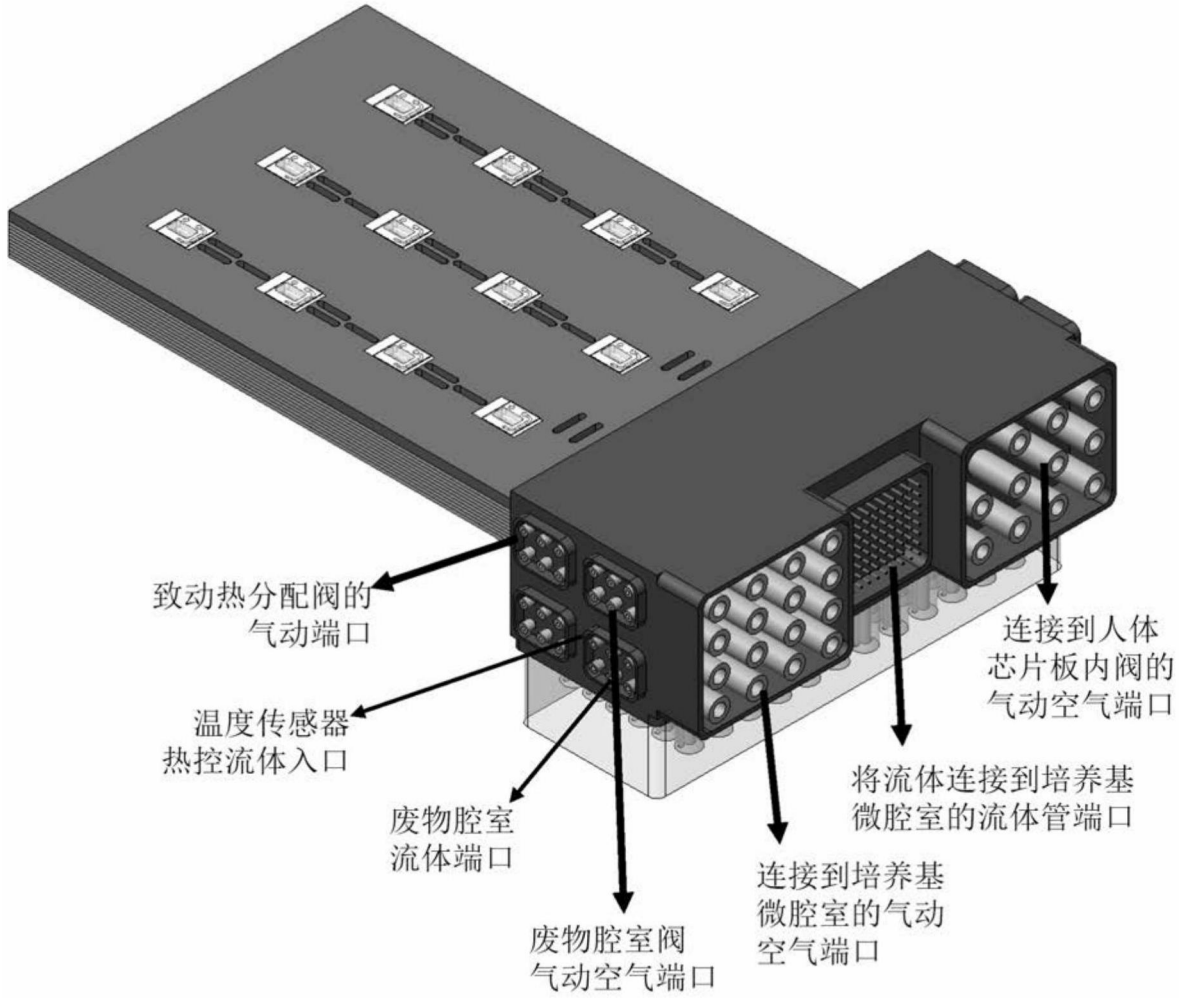


图23F示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的侧视图。

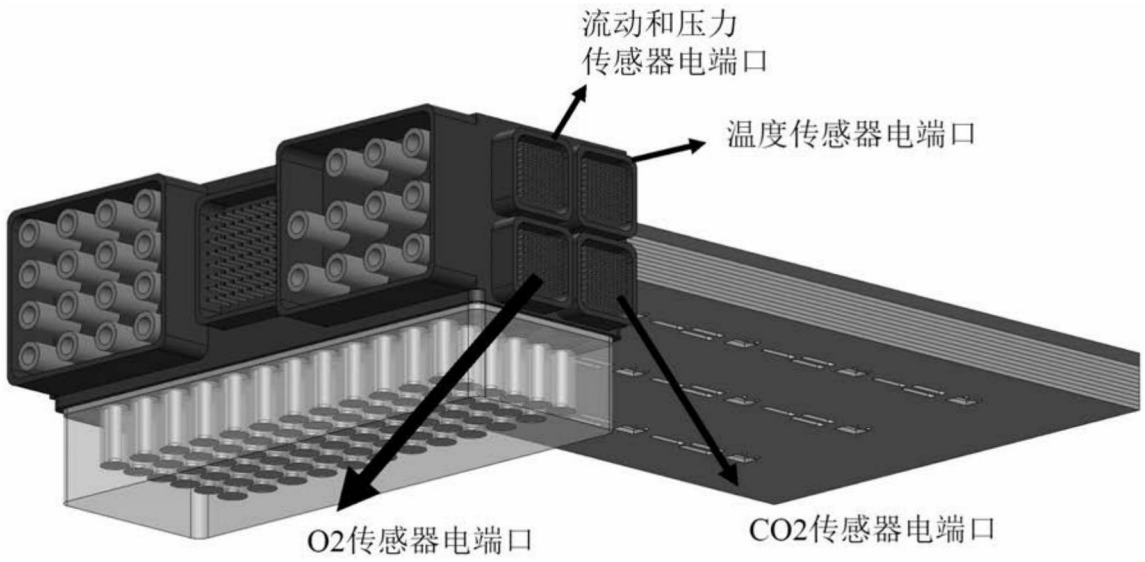


图23G示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

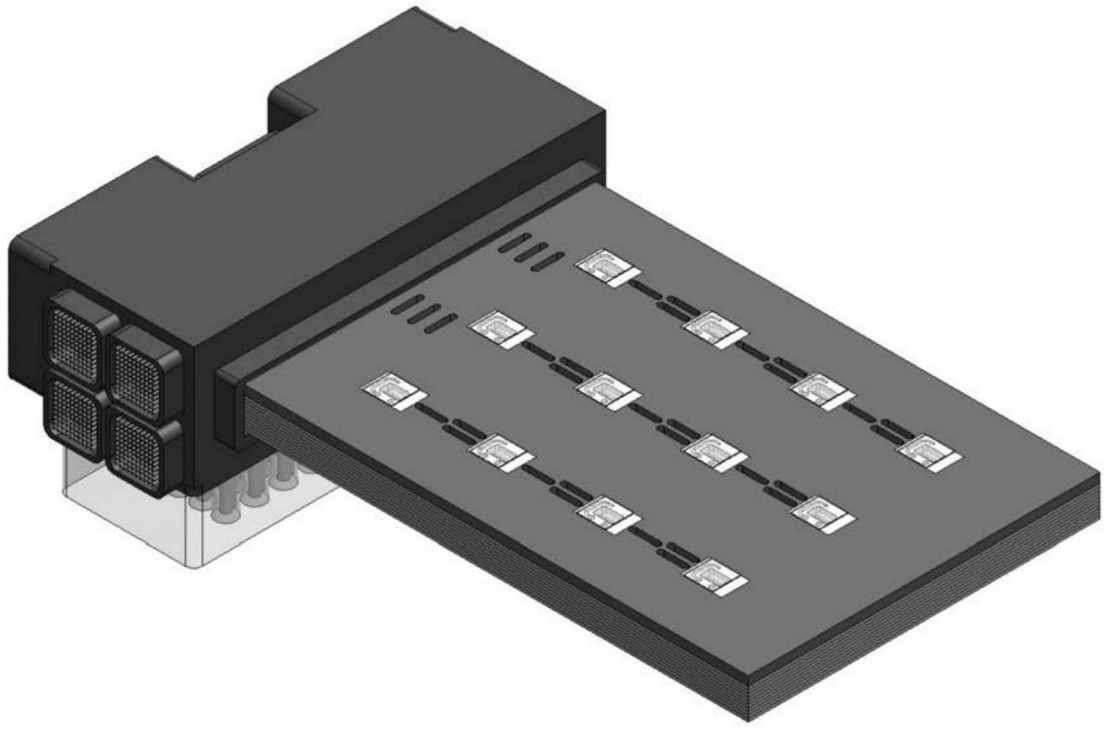


图23H示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

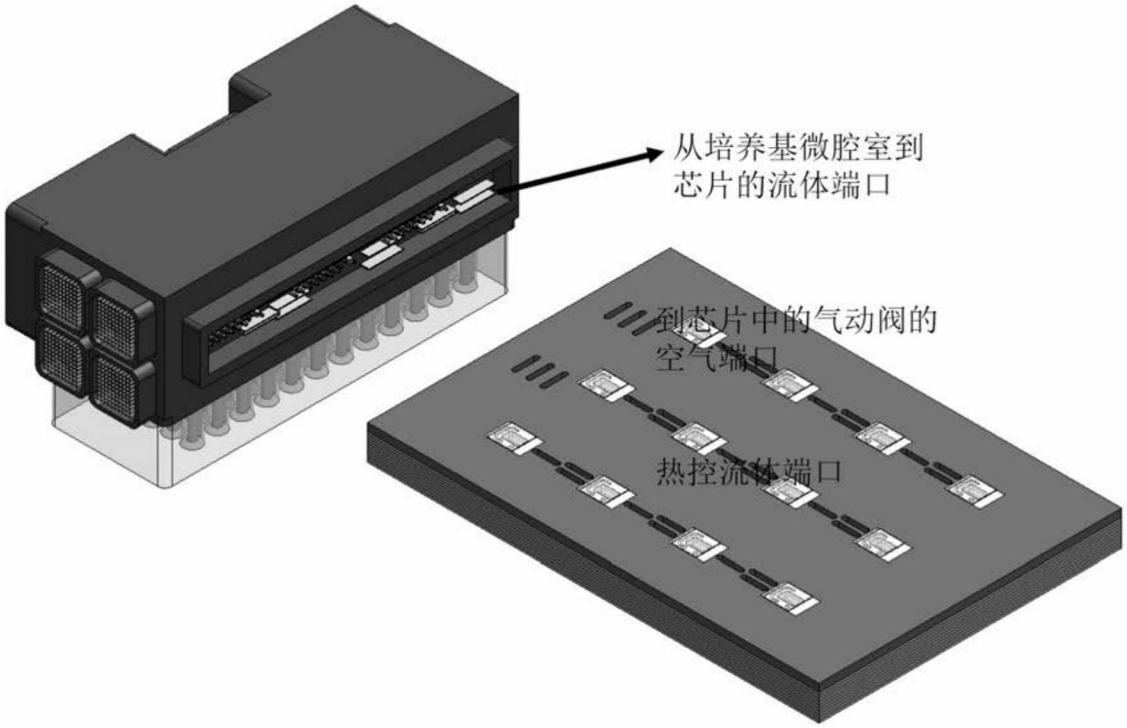


图23I示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

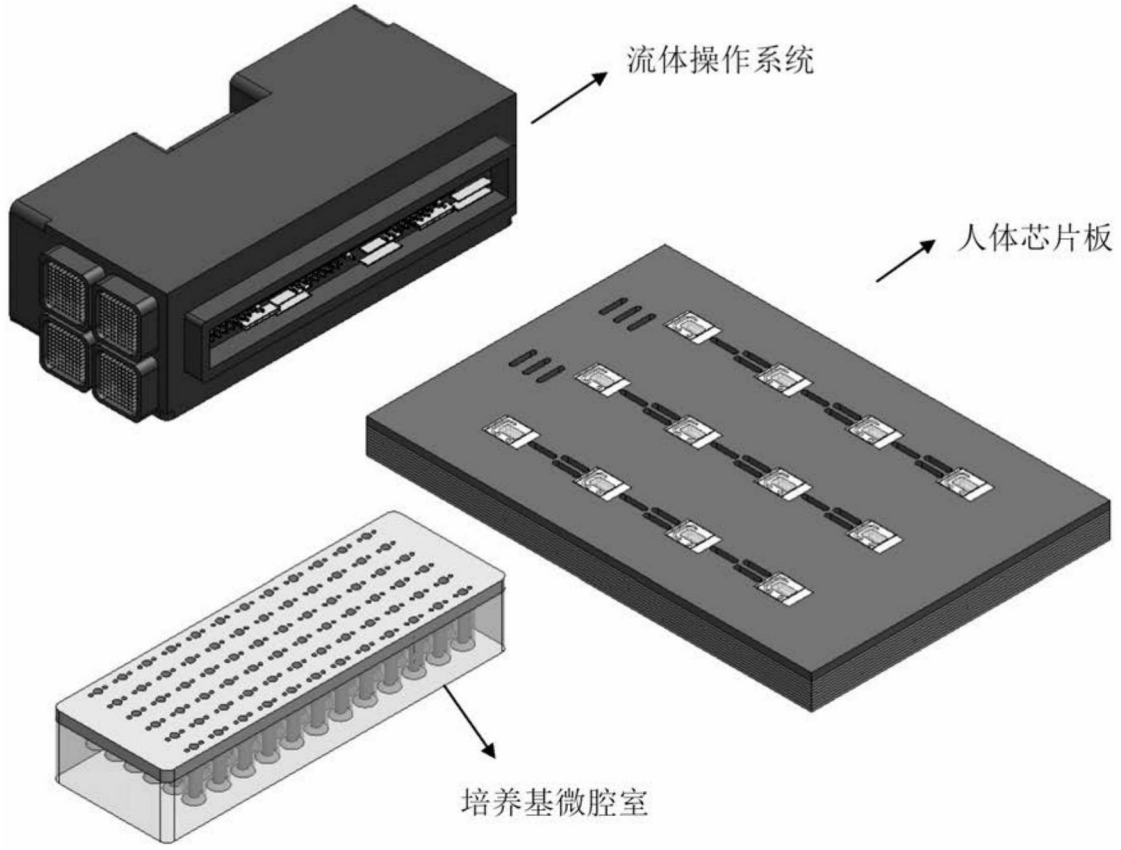


图23J示出了根据本公开的示例的用于微腔室的组装的操作系统压力驱动泵送的实施例的仰视透视图。

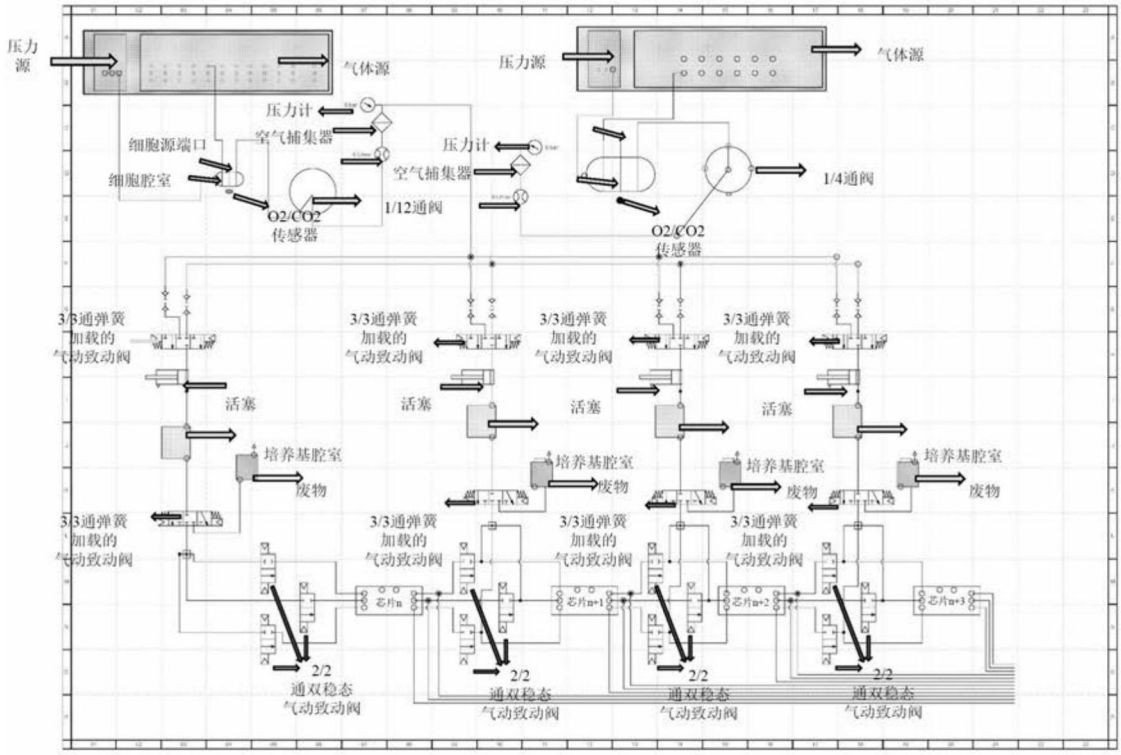


图23K示出了根据本公开的示例的组装的操作系统流程图的实施例的透视图。

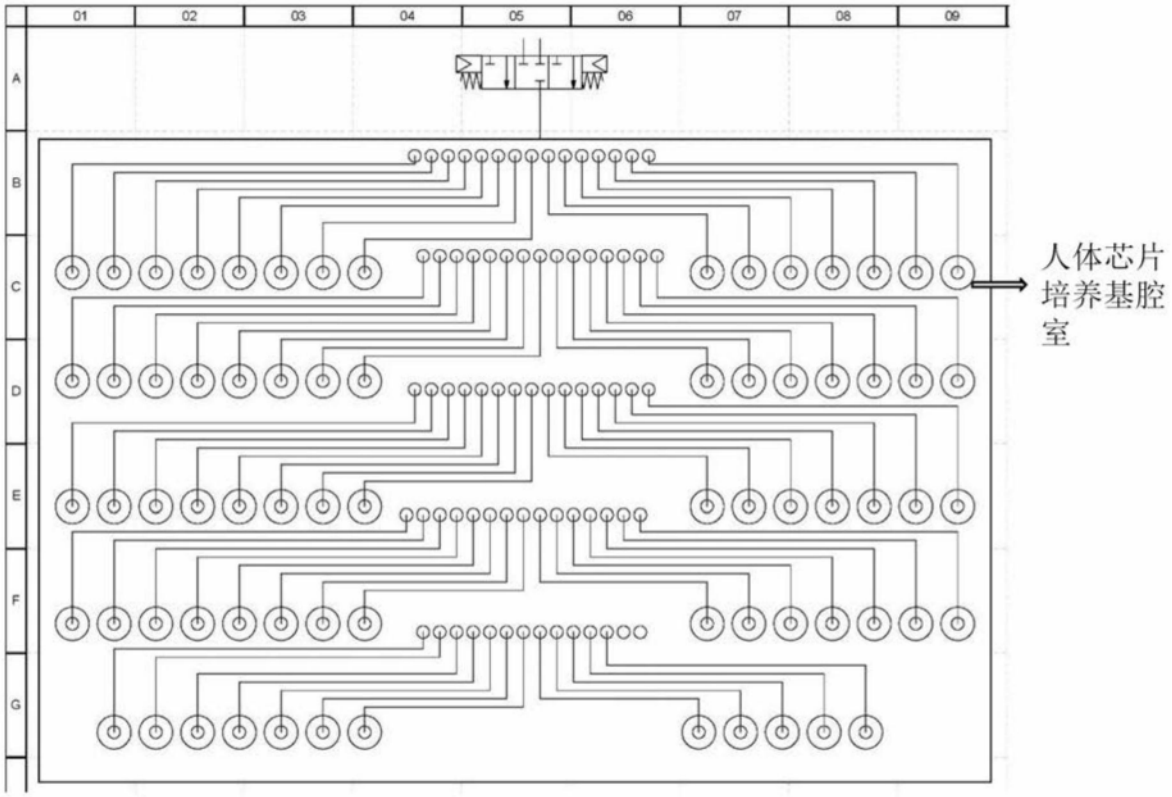


图23L示出了根据本公开的示例的1至72分配器的流程图,该1至72分配器将混合腔室与连接到人体芯片板的培养基腔室连接。

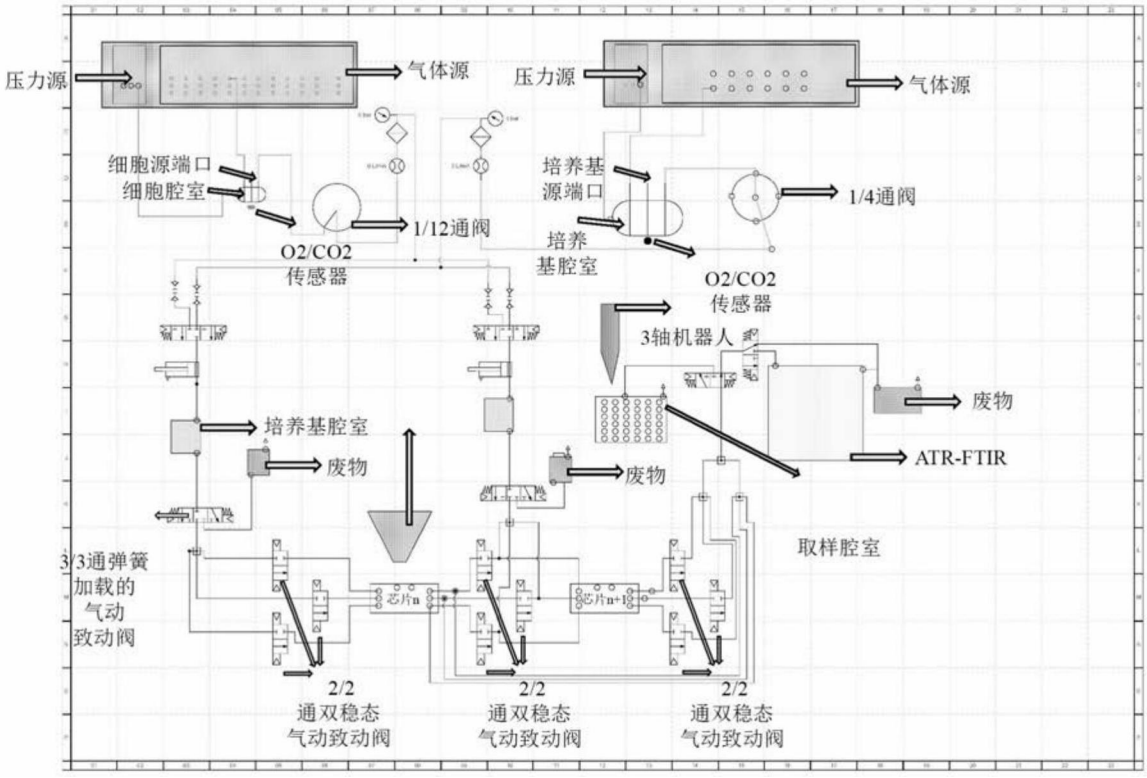


图24A示出了根据本公开的示例的组装的操作系统的详细实施例的流程图。

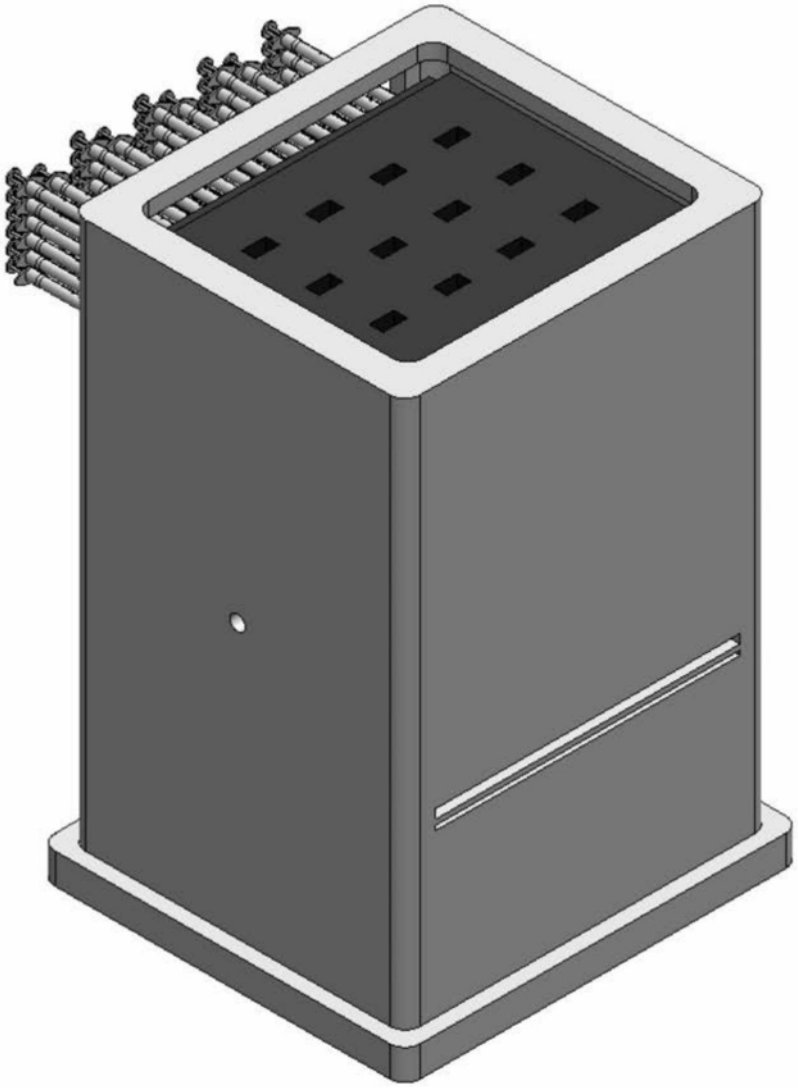


图25A示出了根据本公开的示例的操作系统盖的另一实施例的透视图。

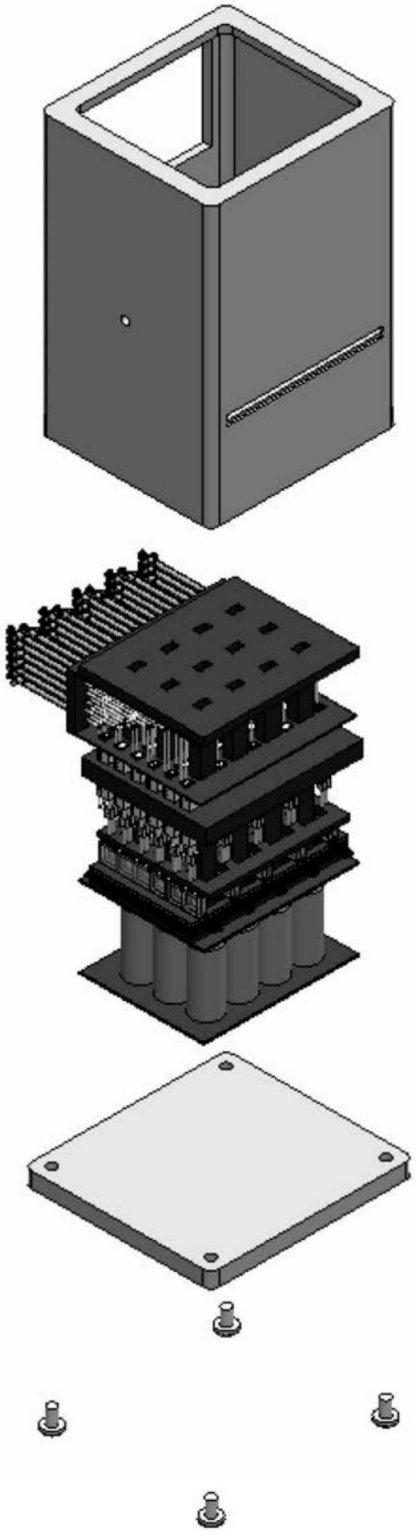


图25B示出了根据本公开的示例的操作系统盖的分解图。

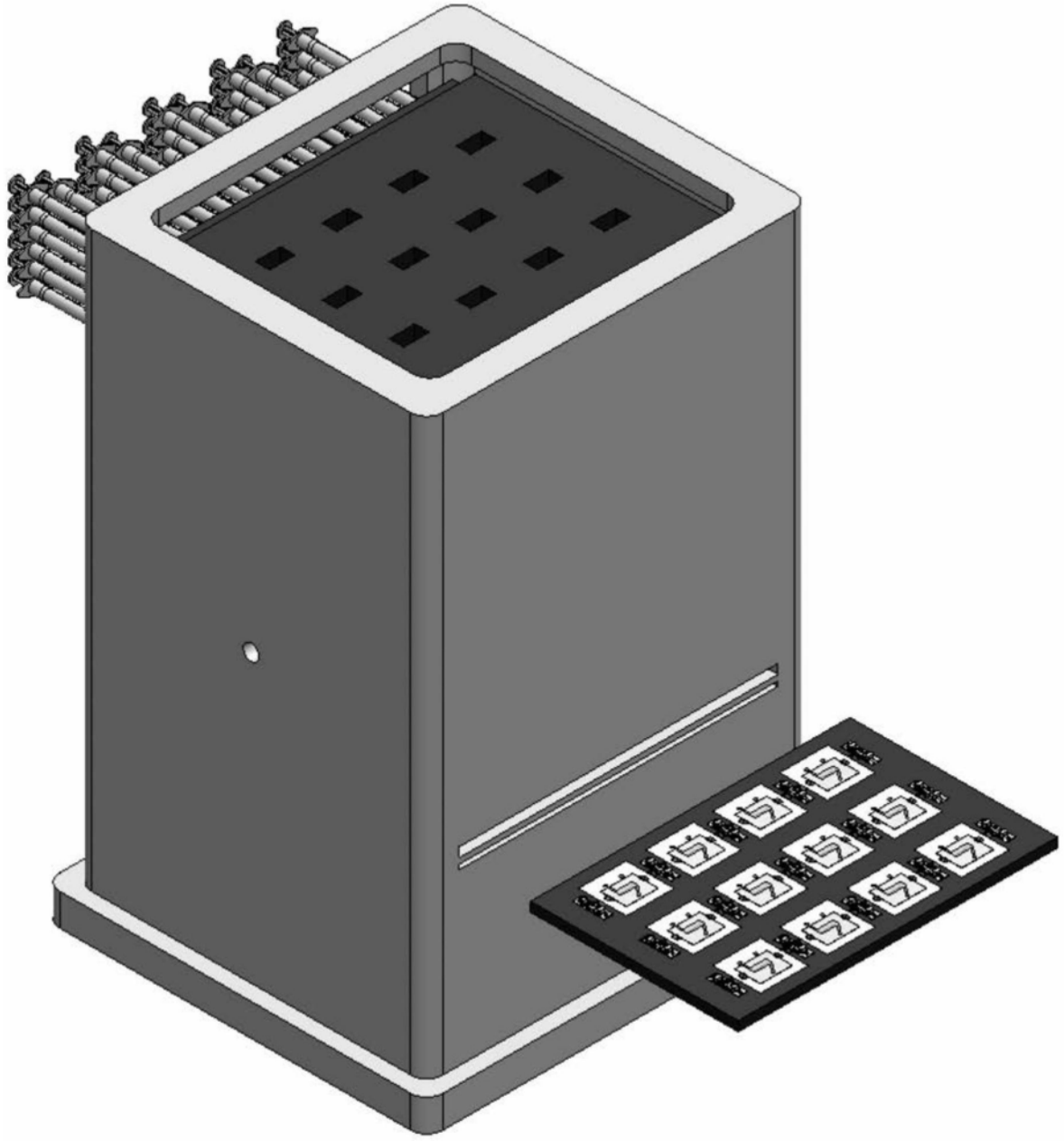


图25C示出了根据本公开的示例的操作系统内部的人体芯片插入过程的透视图。

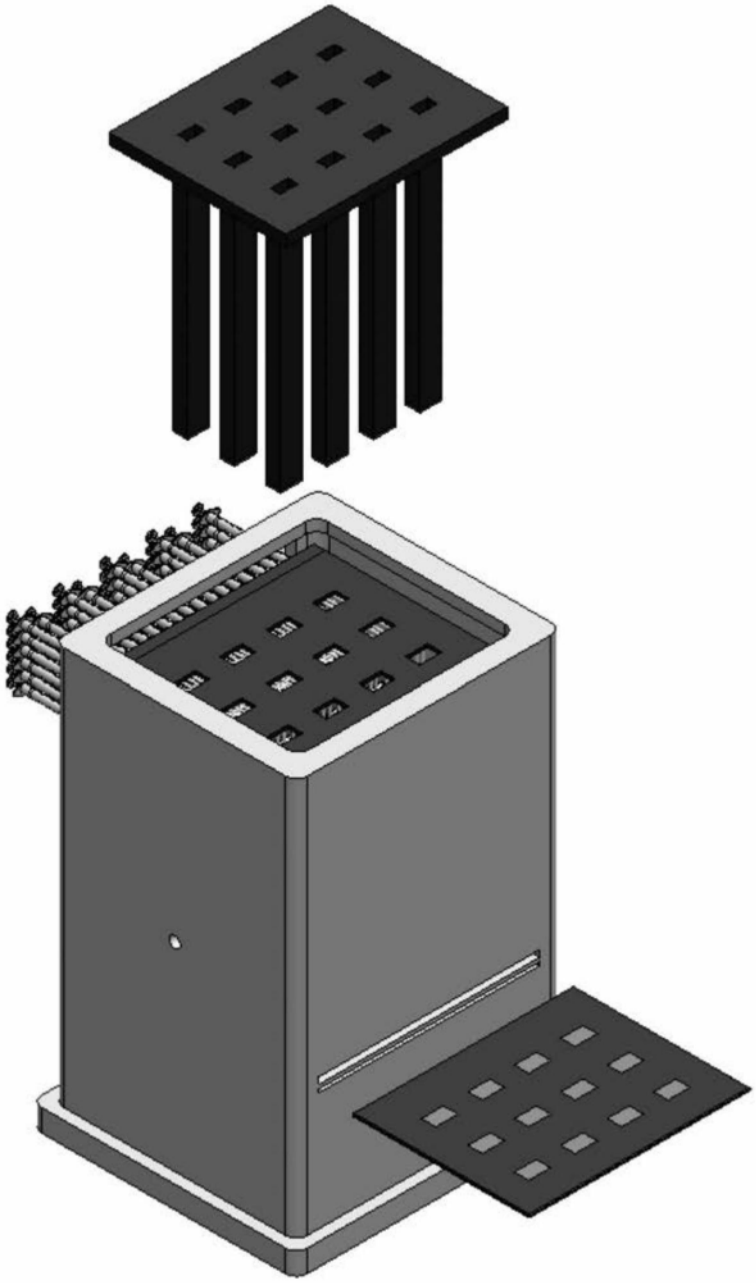


图25D示出了根据本公开的示例的插入到操作系统中的光谱探针和感测板的透视图。

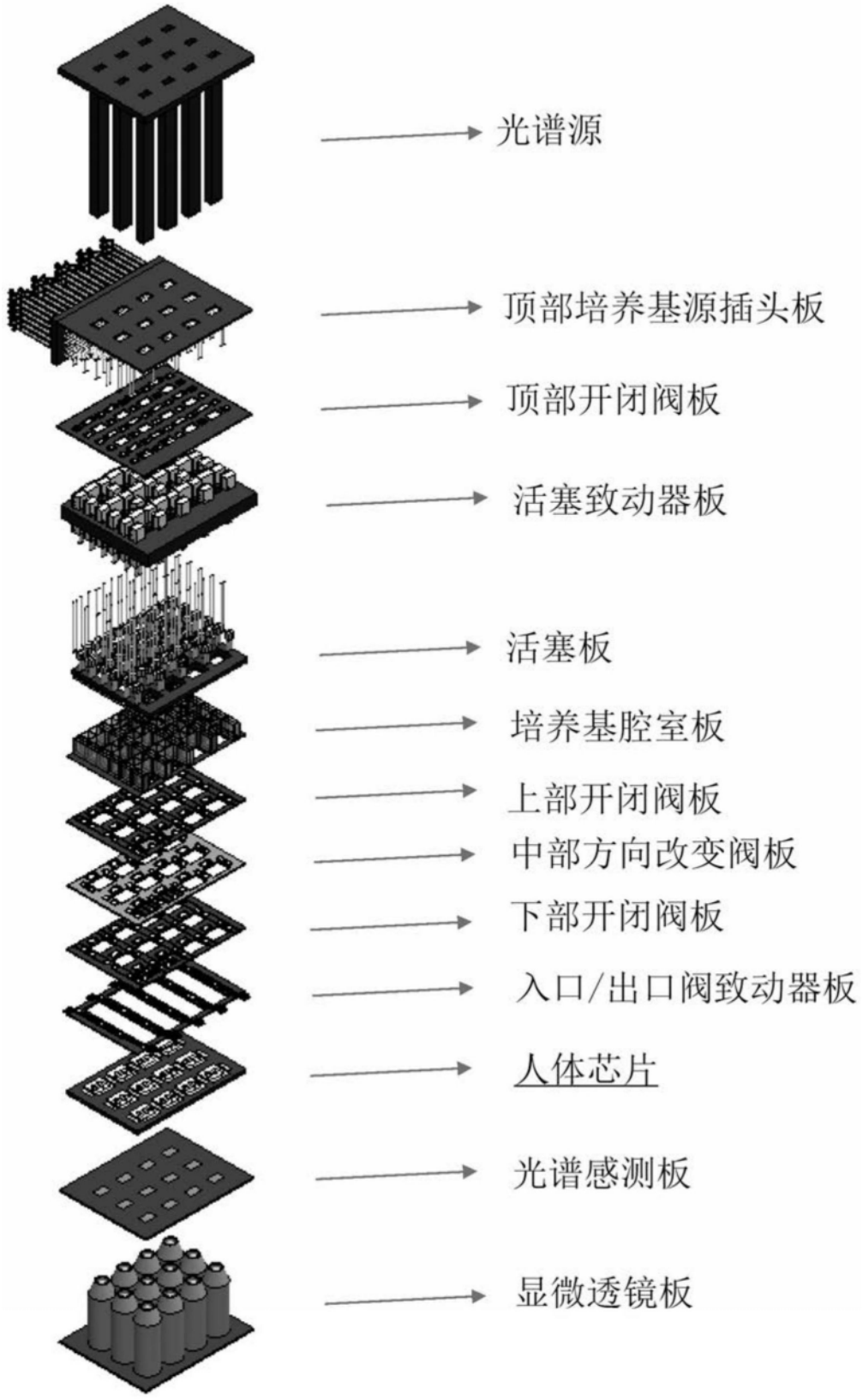


图25E示出了根据本公开的示例的所有操作系统部件的分解图。

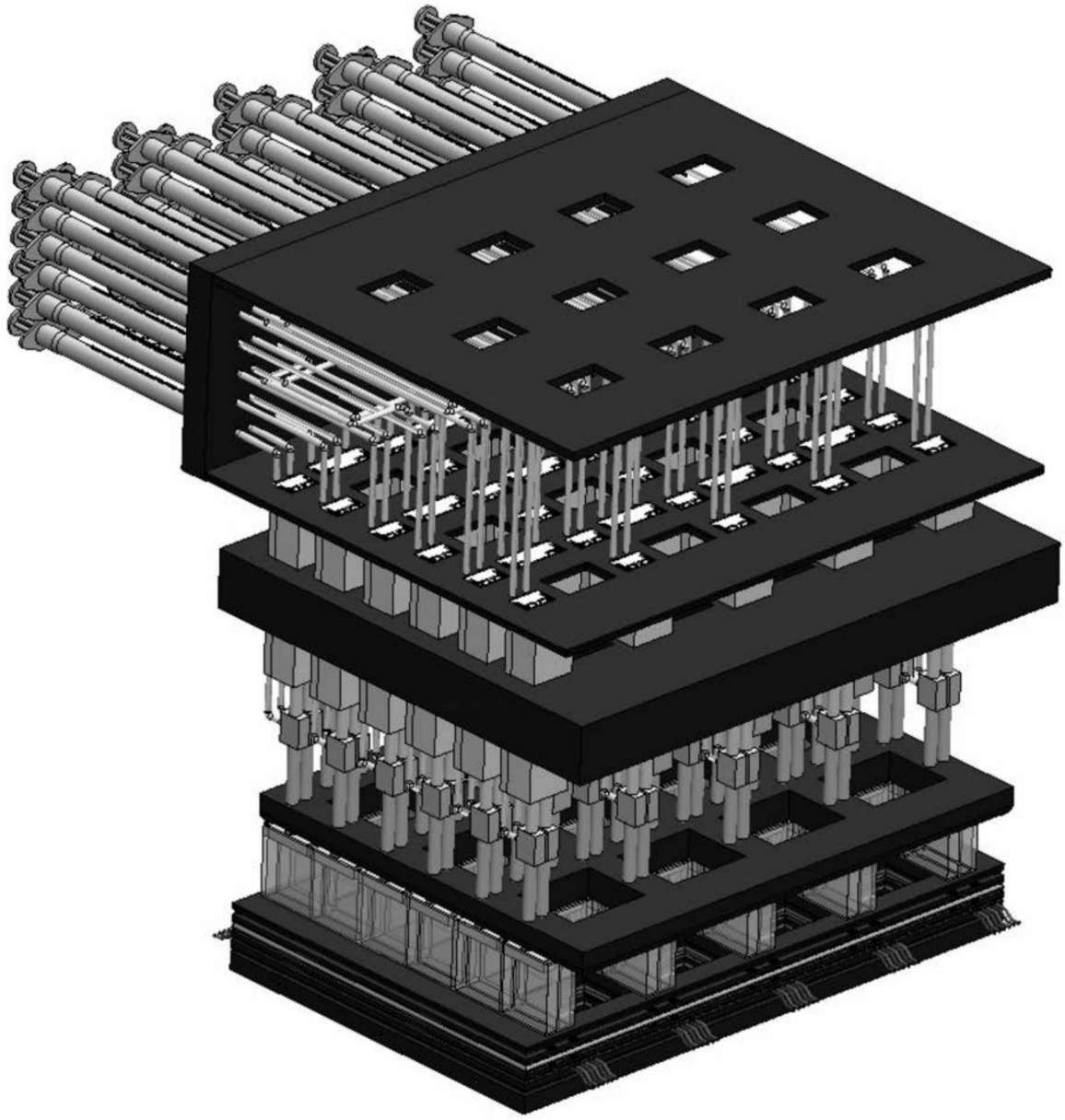


图25F示出了根据本公开的示例的操作系统的流体控制部分的透视图。

操作系统流体控制机构设计：

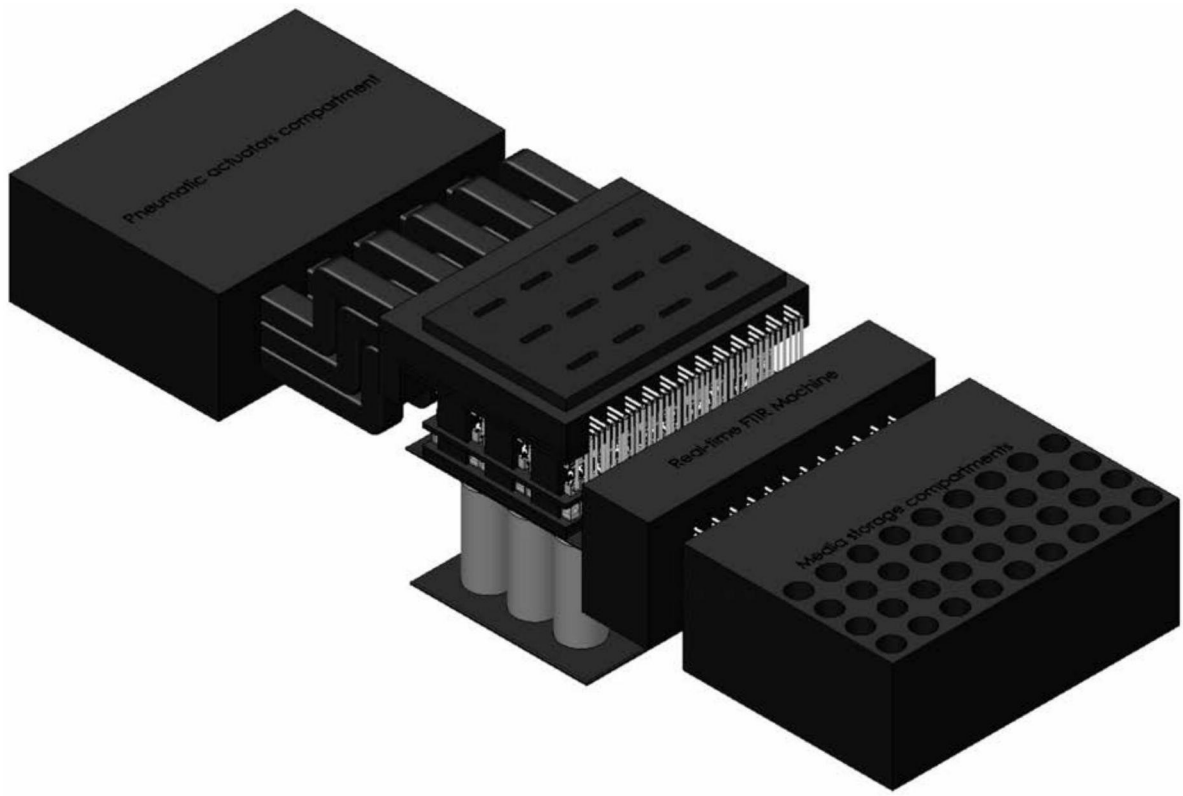


图26A示出了根据本公开的示例的气动阀致动操作系统的实施例的透视图。

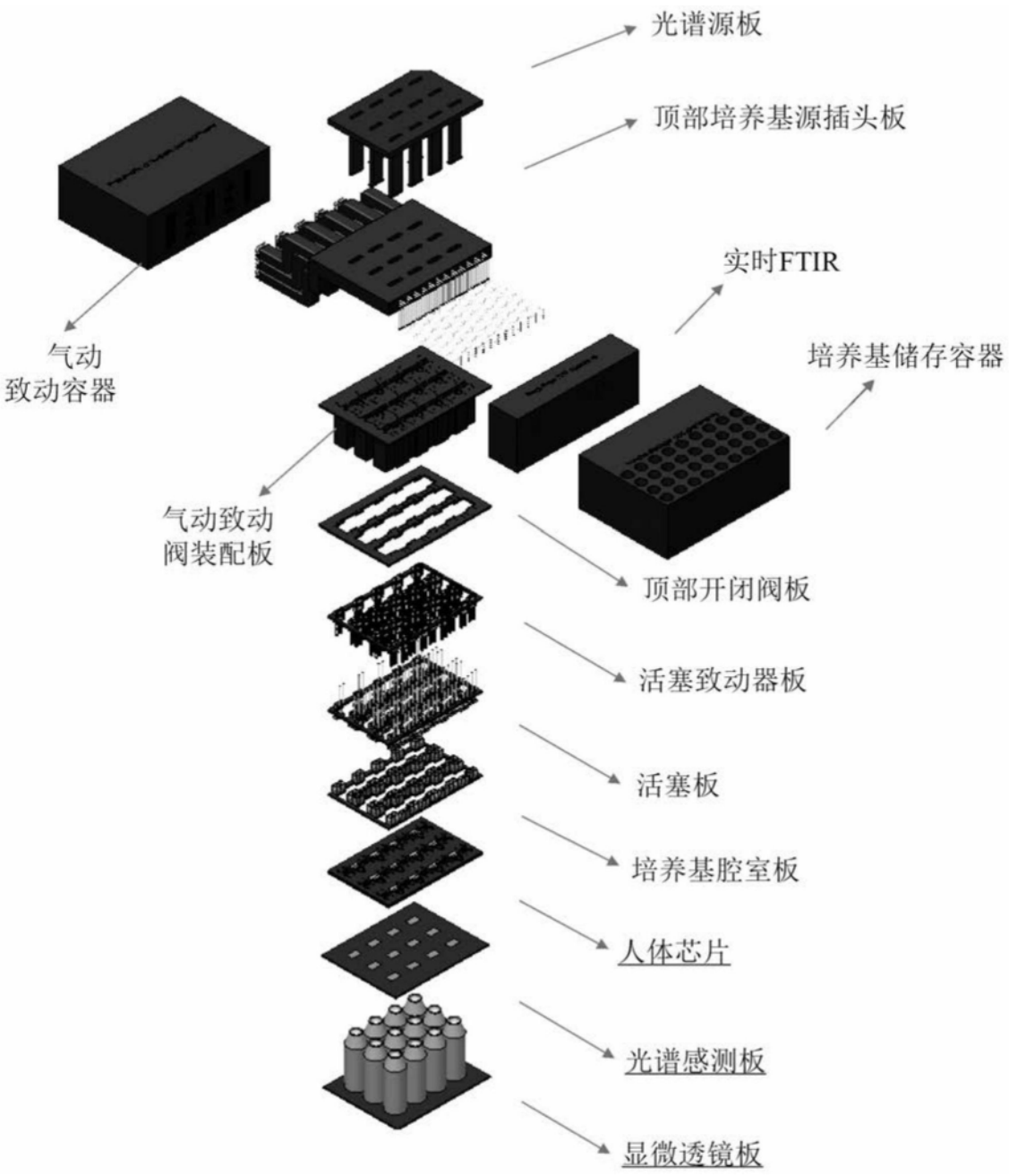


图26B示出了根据本公开的示例的气动阀致动操作系统的分解图。

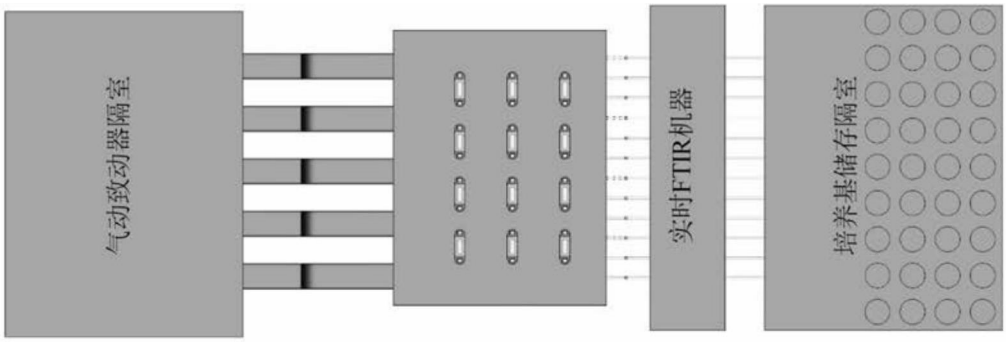


图26C示出了根据本公开的示例的气动阀致动操作系统的俯视图。

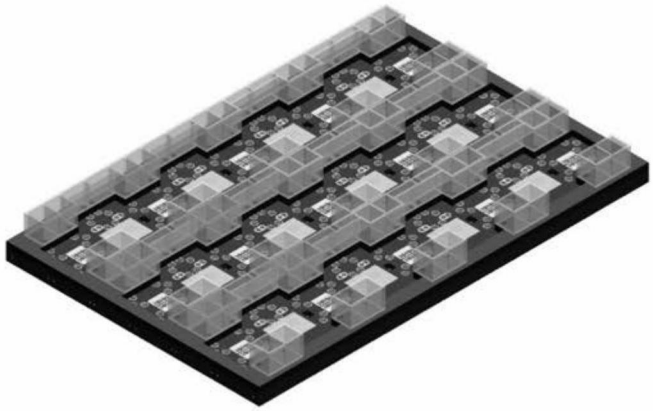


图27A示出了人体芯片的另一个实施例的培养基腔室的组件的实施例,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(等距视图)

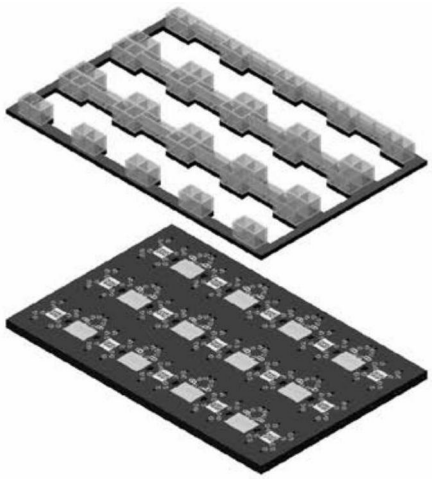


图27B示出了人体芯片的另一个实施例的培养基腔室的分解组件,其中单独的芯片实体作为1个部分结合在底座内,并且连接单独的芯片部件的阀机构是气动致动的柔性膜机构(等距视图)

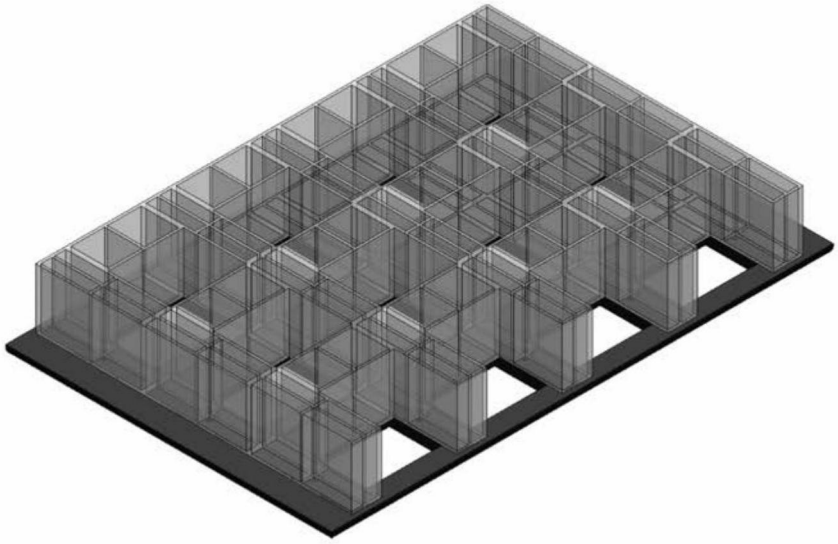


图27C示出了根据本公开的示例的培养基腔室板的透视图。

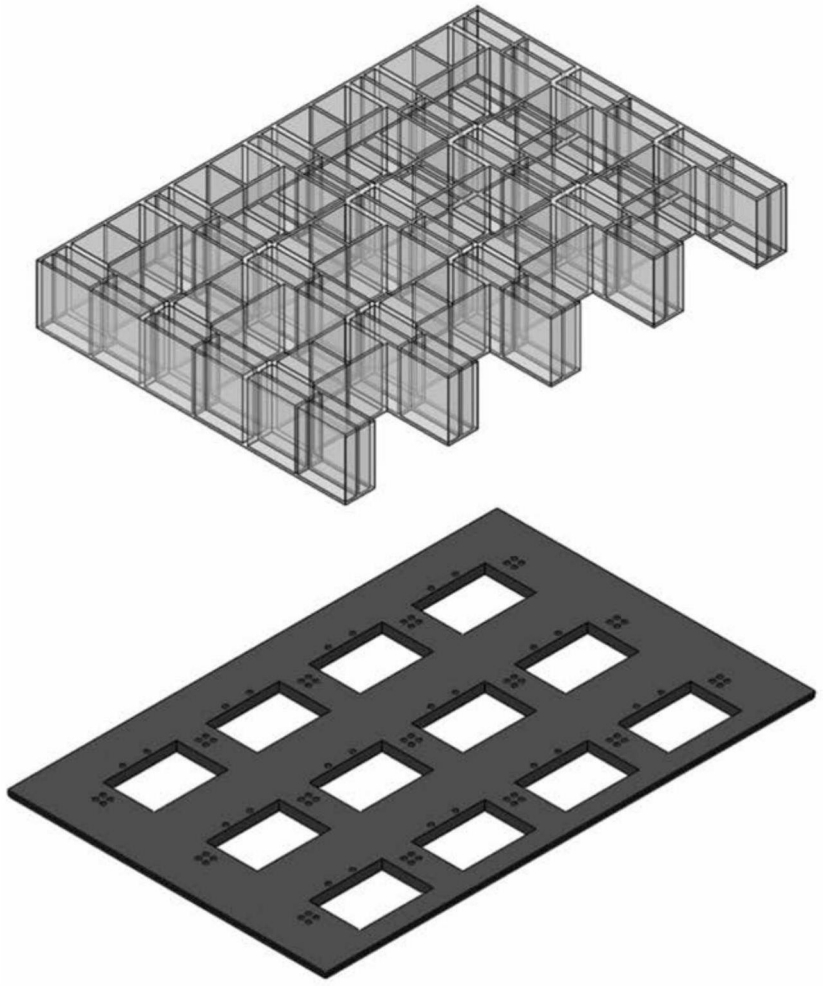


图27D示出了根据本公开的示例的培养基腔室板的分解图。

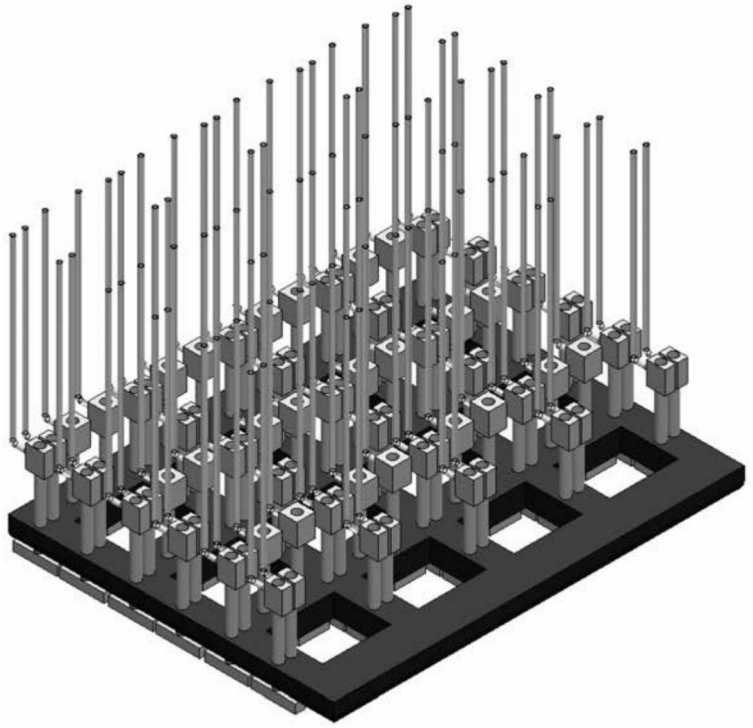


图27E示出了根据本公开的示例的活塞板的透视图。

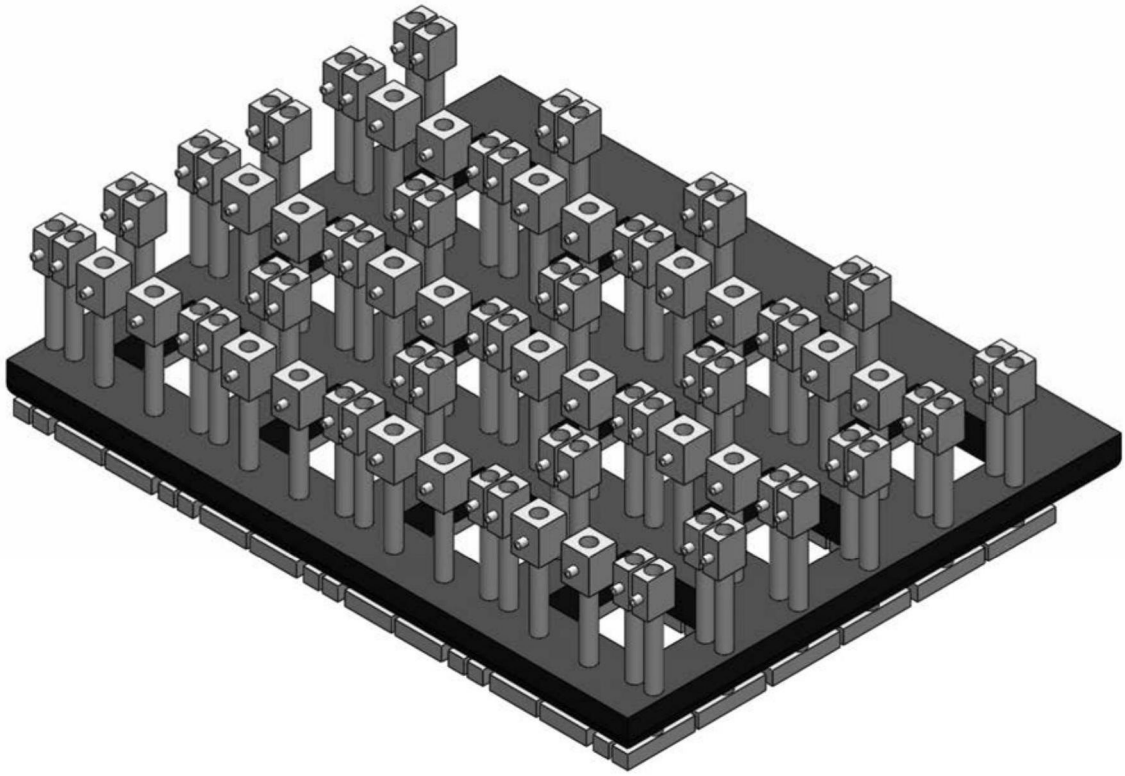


图27F示出了根据本公开的示例的活塞板的附加实施例的透视图。

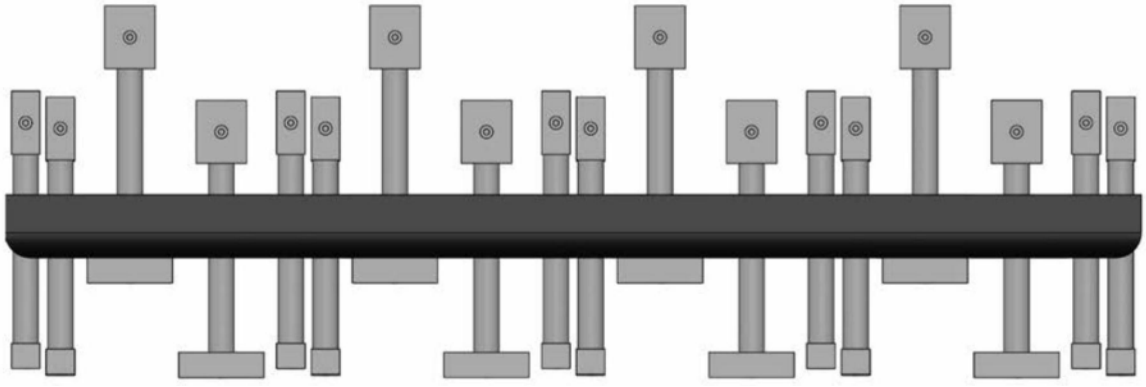


图27G示出了根据本公开的示例的活塞板的实施例的侧视图。

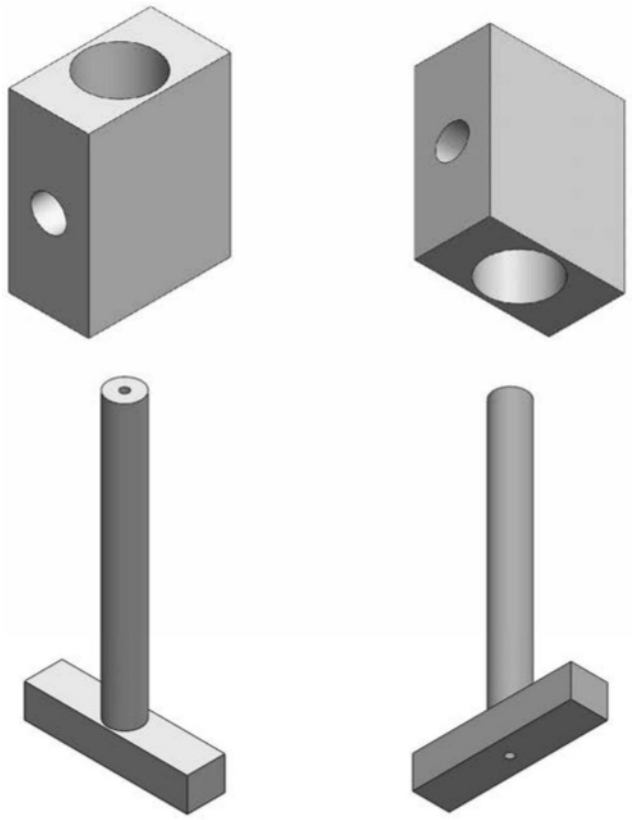


图27H示出了根据本公开的示例的图27E-图27G的单个活塞的详细视图。

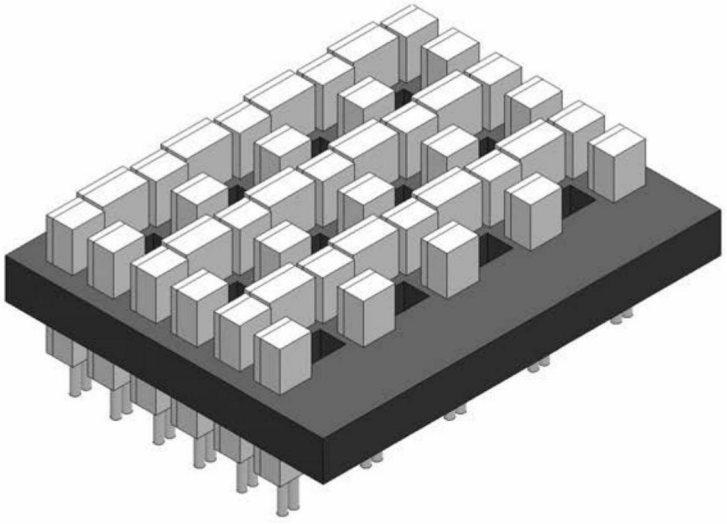


图27I示出了根据本公开的示例的活塞致动器板的俯视透视图。

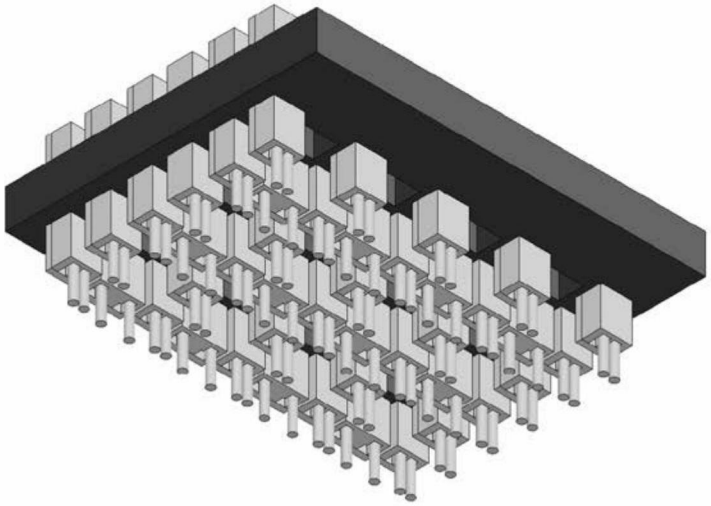


图27J示出了根据本公开的示例的活塞致动器板的仰视透视图。

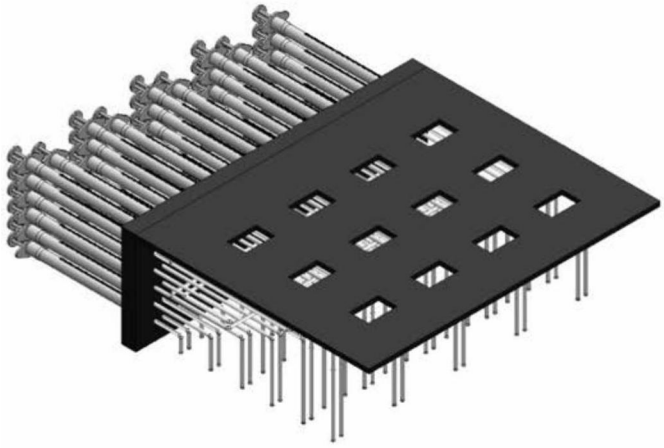


图27K示出了根据本公开的示例的流体源培养基板的透视图。

操作系统流体控制机构设计

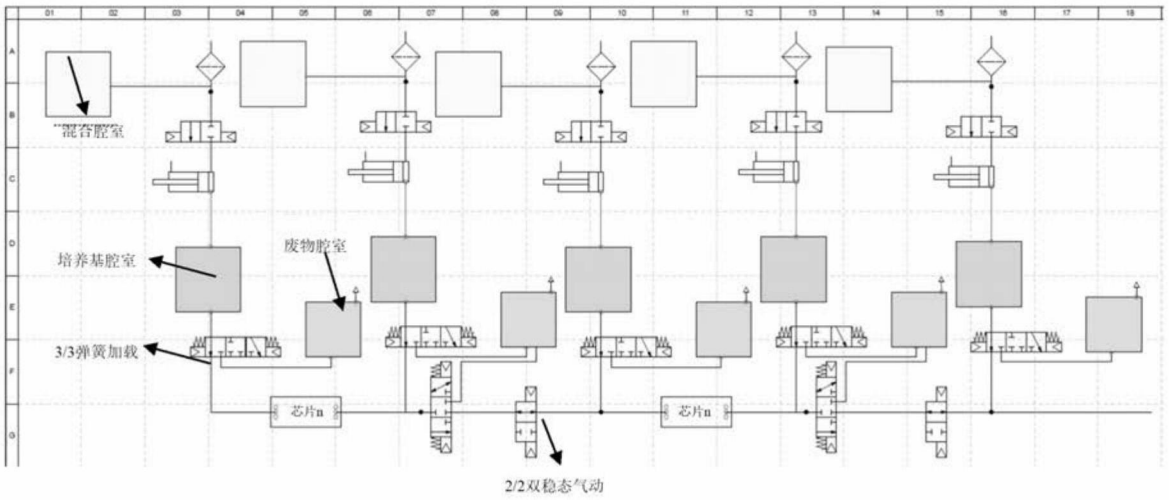


图28A示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的过程的流程图。

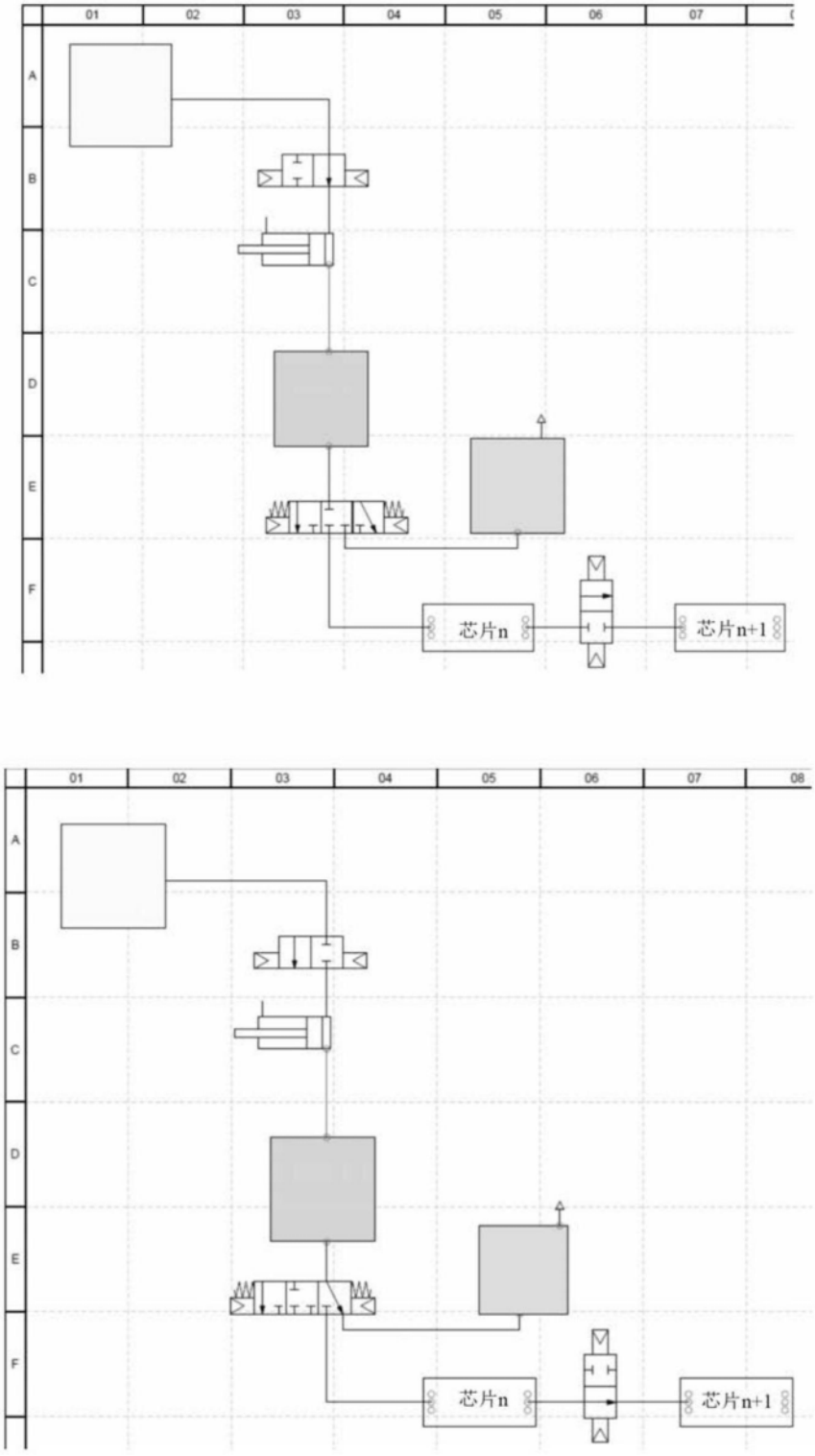


图28B示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基腔室填充过程的流程图。

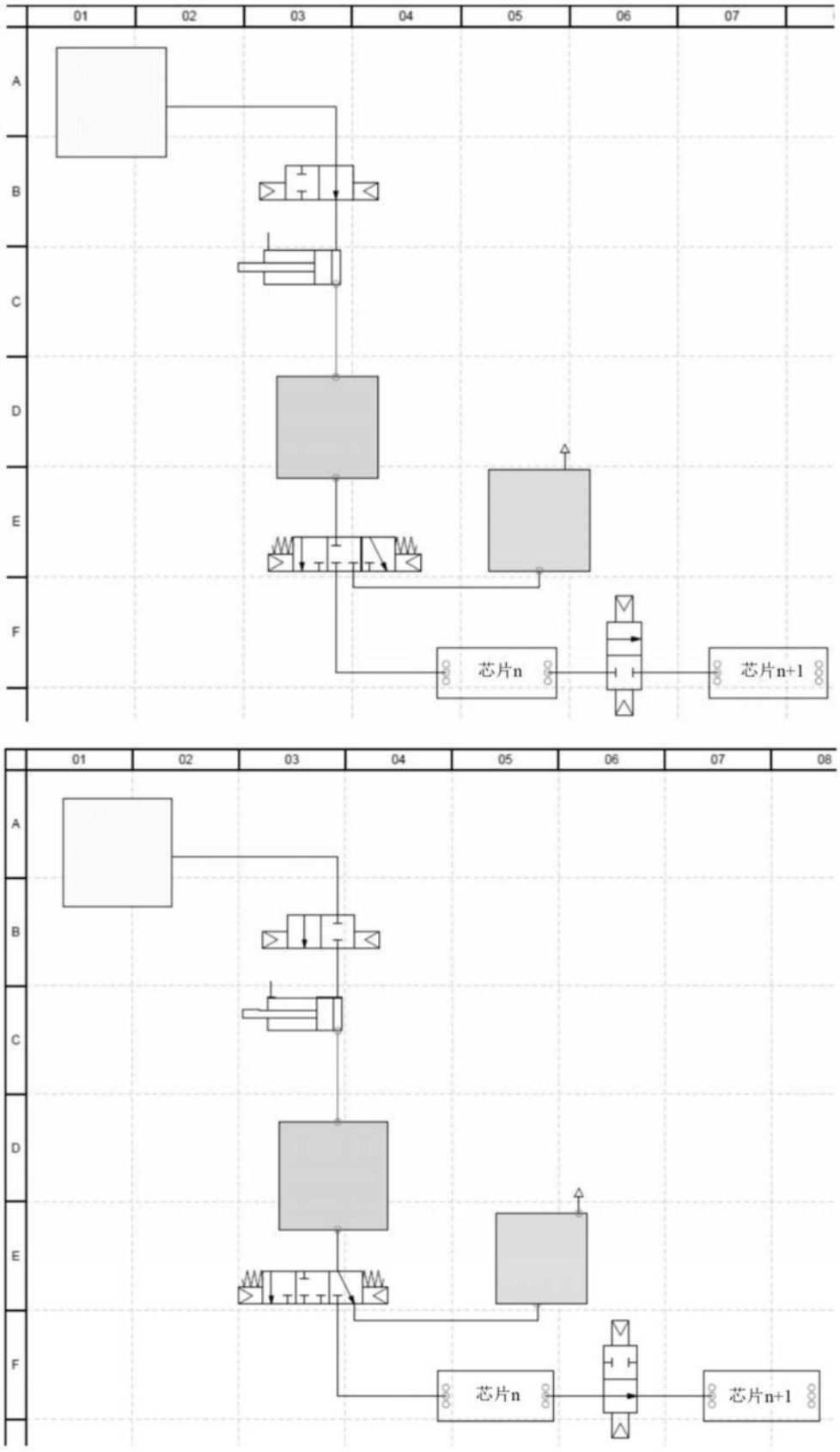
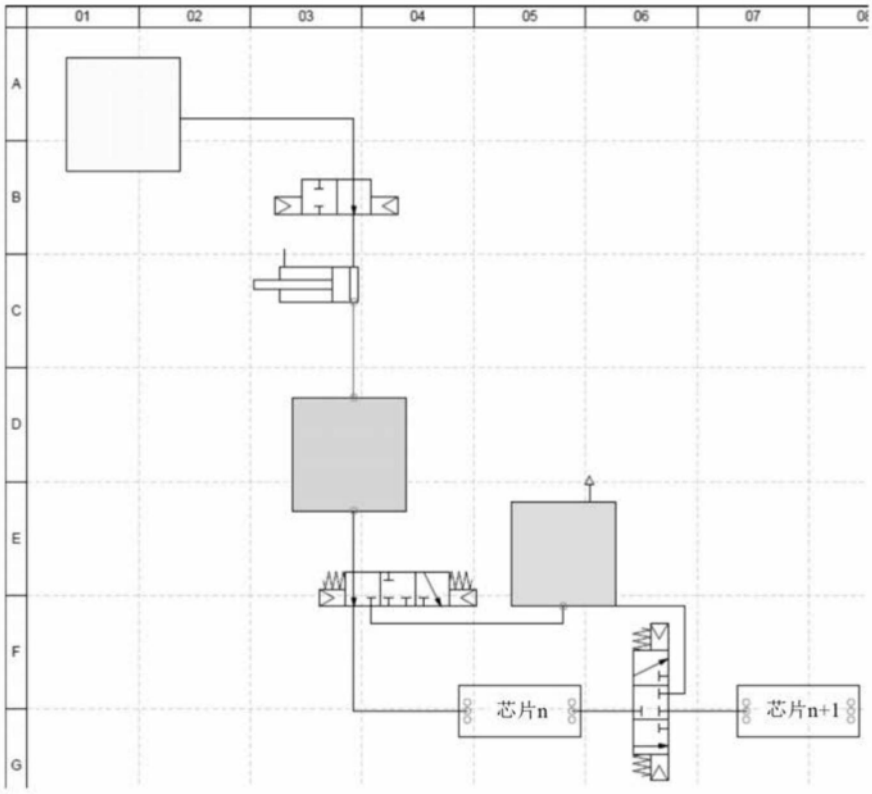


图28C示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基腔室排空过程的流程图。



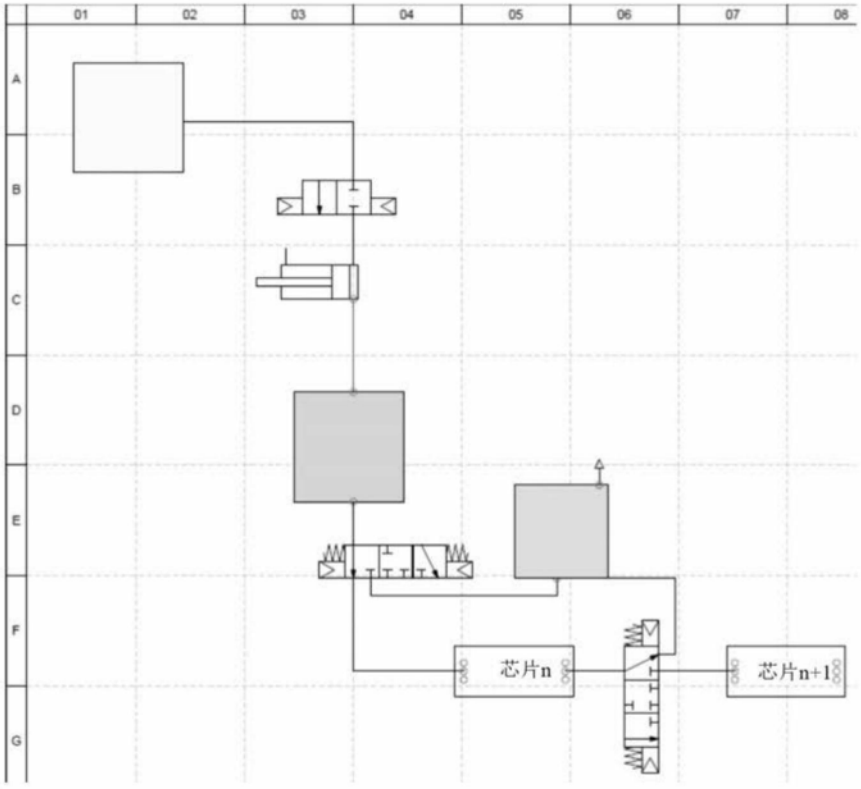


图28D示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基腔室接种过程的流程图。

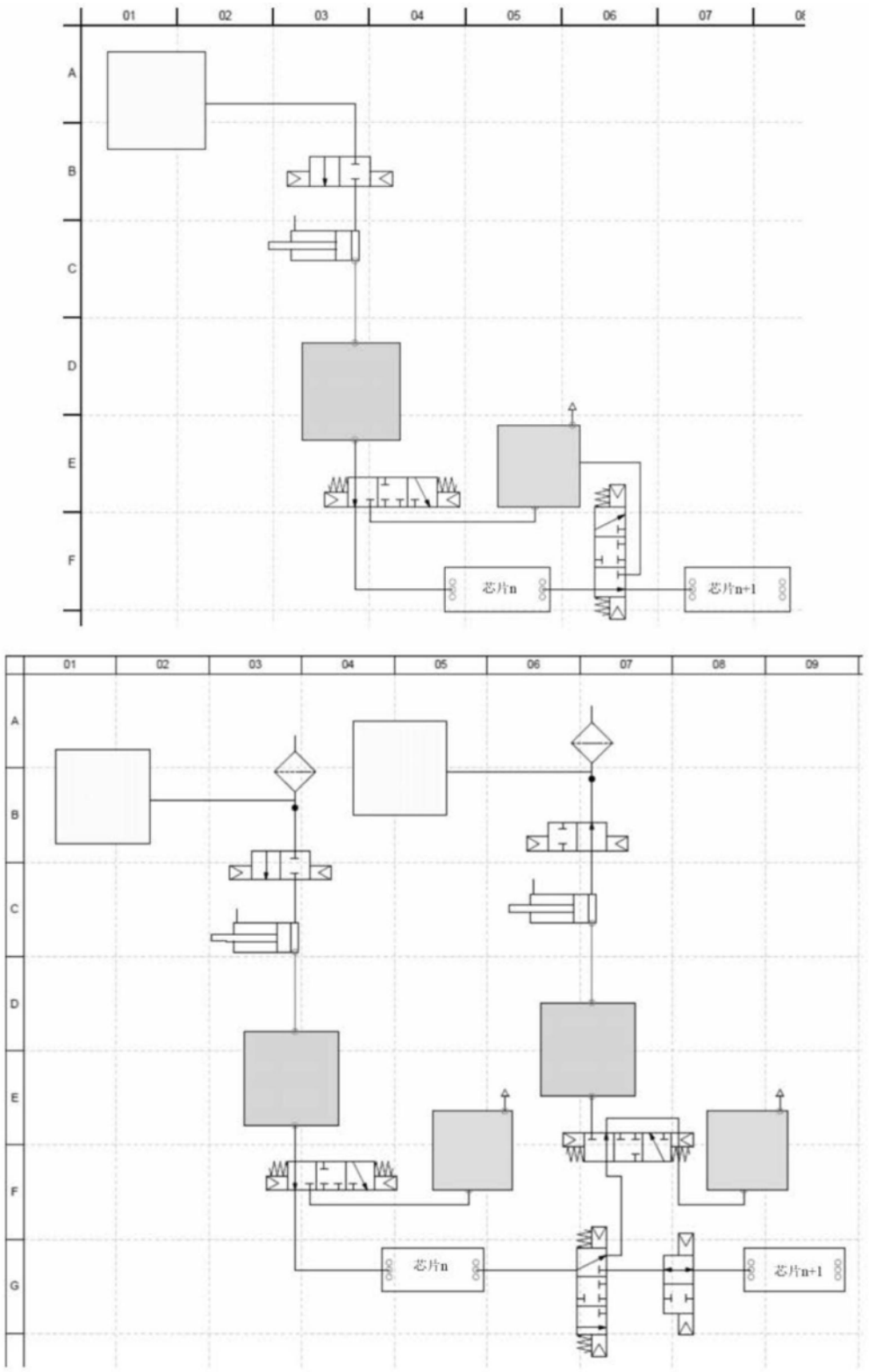
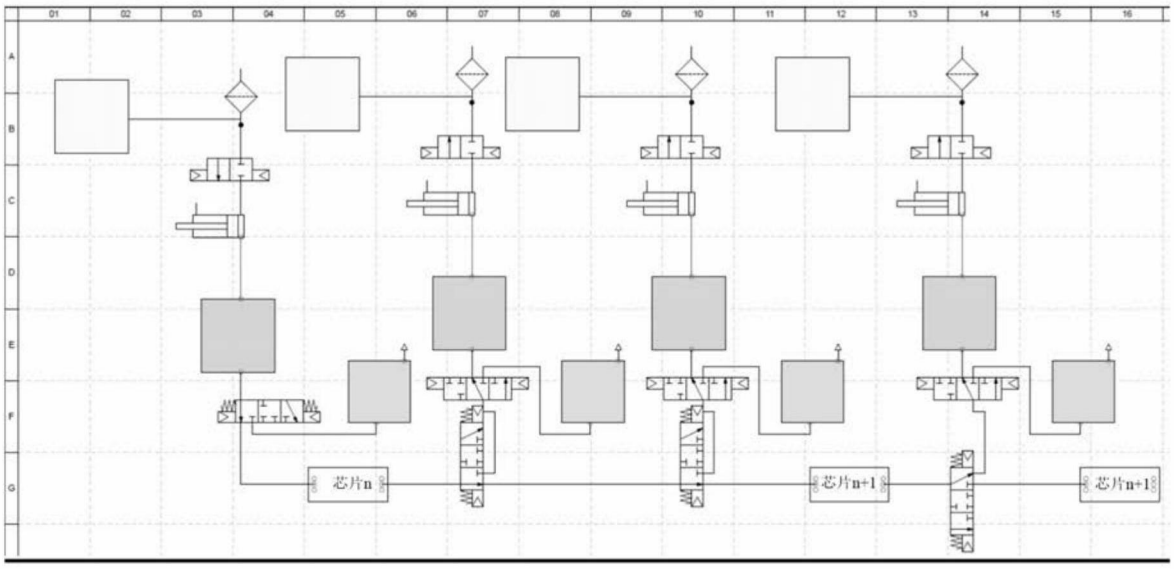
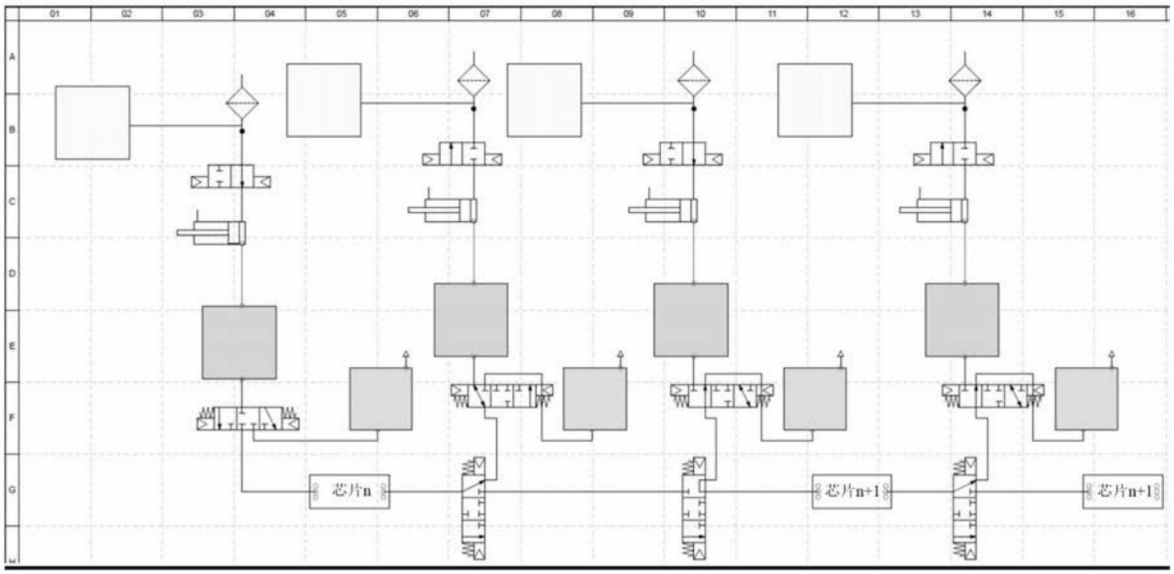


图28E示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的培养基样品收集过程的流程图。


芯片n
芯片n+1
芯片n+1


芯片n
芯片n+1
芯片n+1

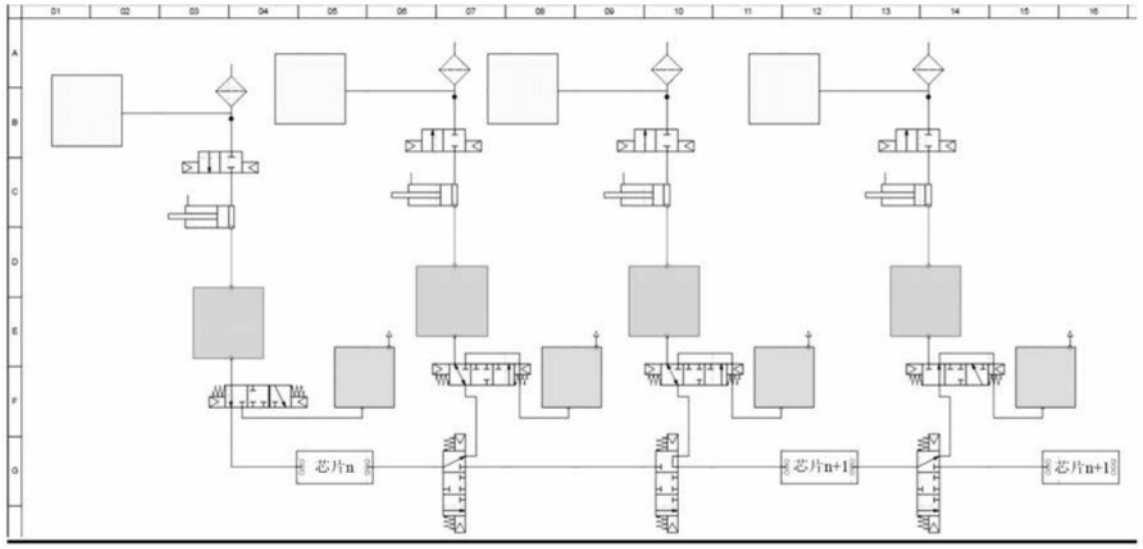


图28F示出了根据本公开的示例的人体芯片操作系统的细胞样品收集过程的流程图。

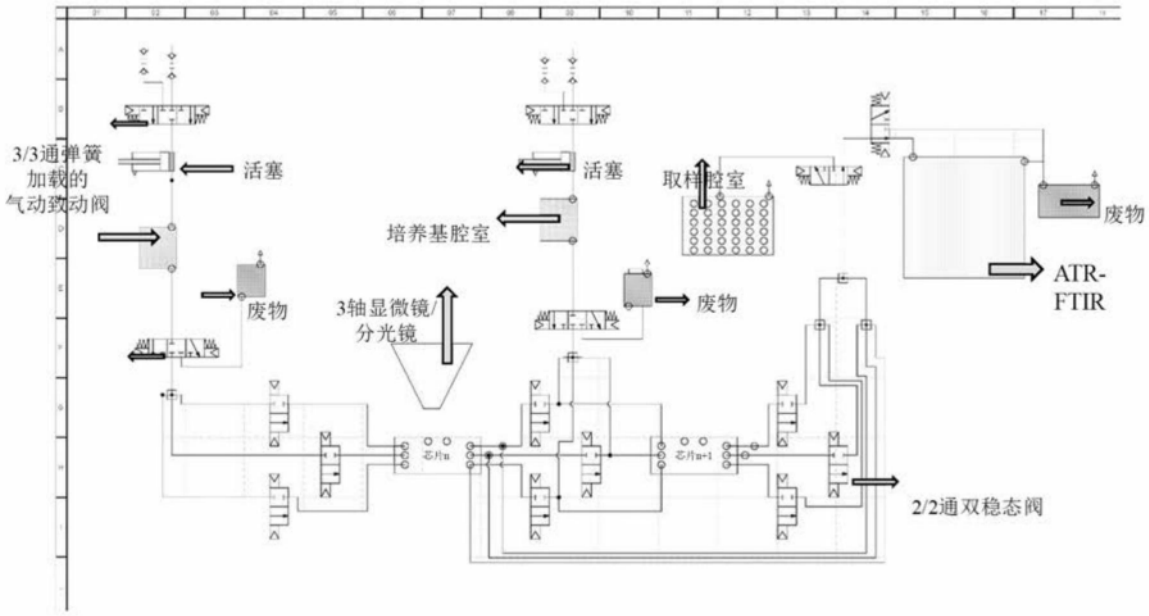


图29A示出了根据本公开的示例的三重测量机构中的流体控制的流程图。

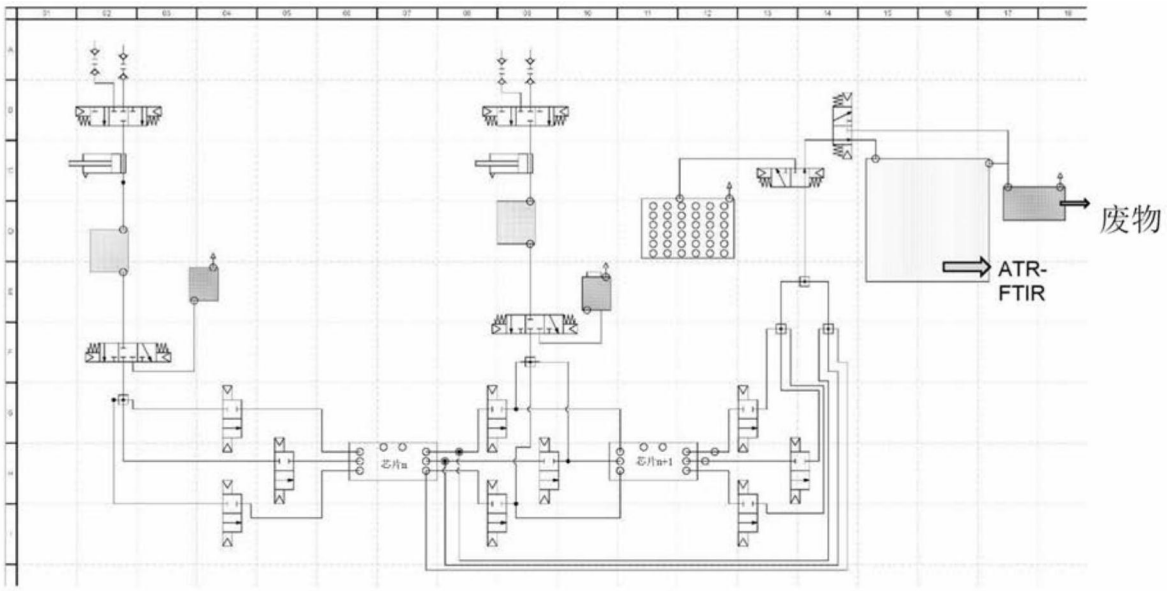


图29B示出了根据本公开的示例的用于FTIR取样的流体控制的逻辑控制图。

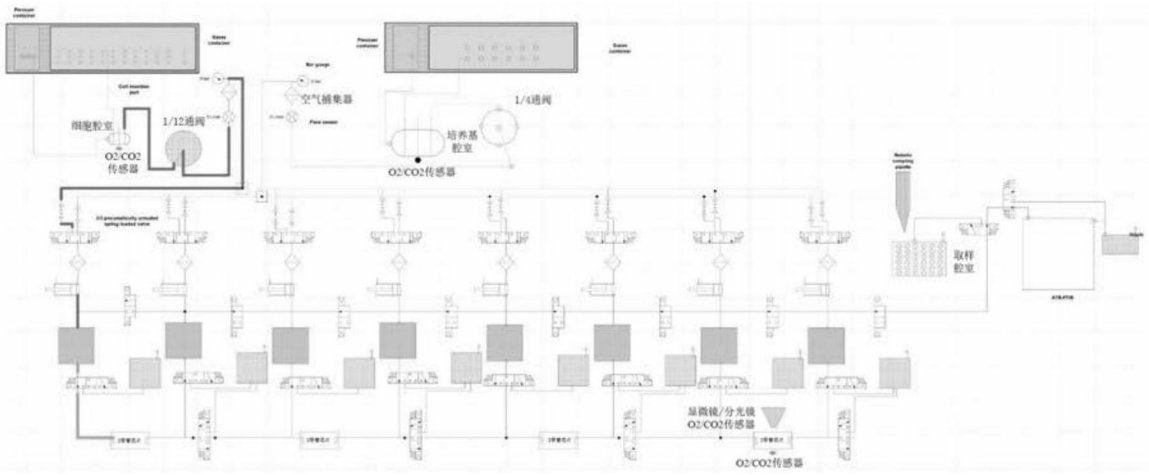


图30A示出了将样品从培养基腔室泵送到生物芯片的流程图。

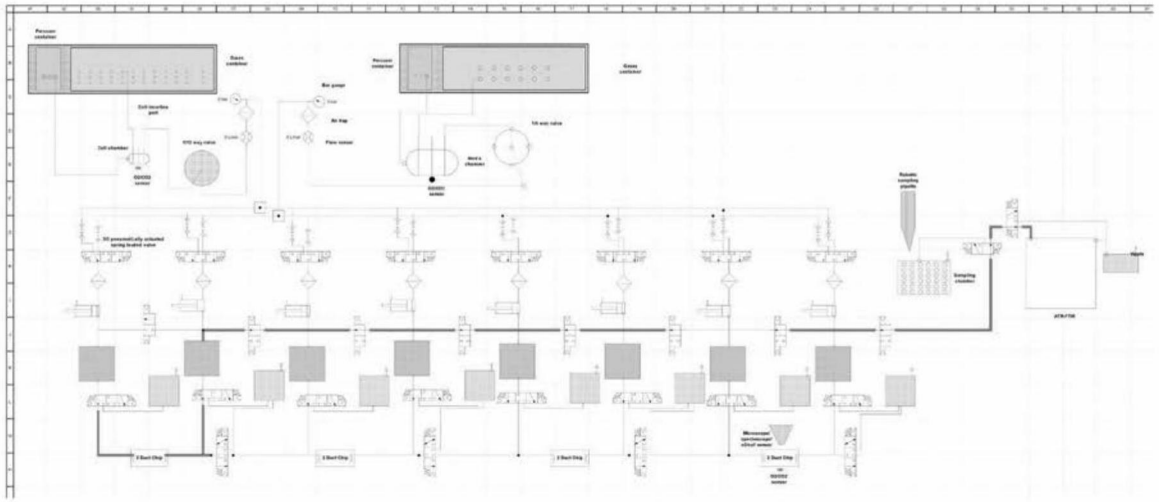


图30B示出了将样品从生物芯片泵送到测量设备的流程图。

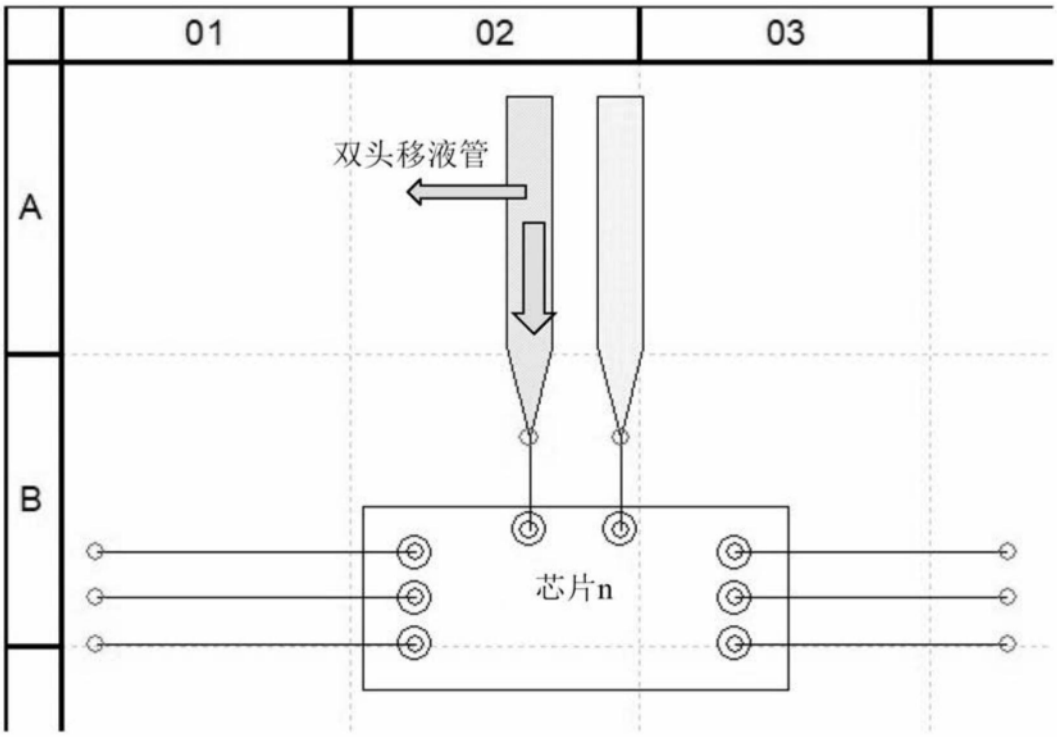


图31A示出了根据本公开的示例的将凝胶泵送到基质通道中的流程图。

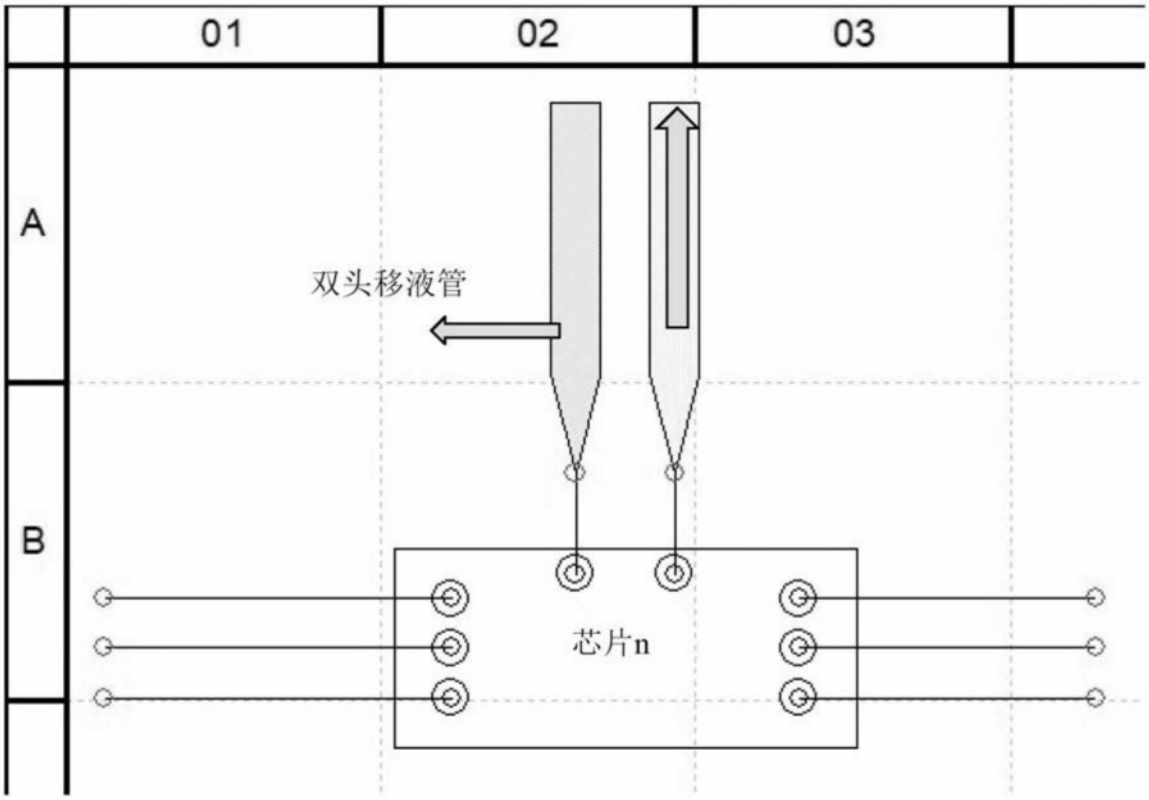


图31B示出了根据本公开的示例的将凝胶泵出基质通道的流程图。

混合腔室：

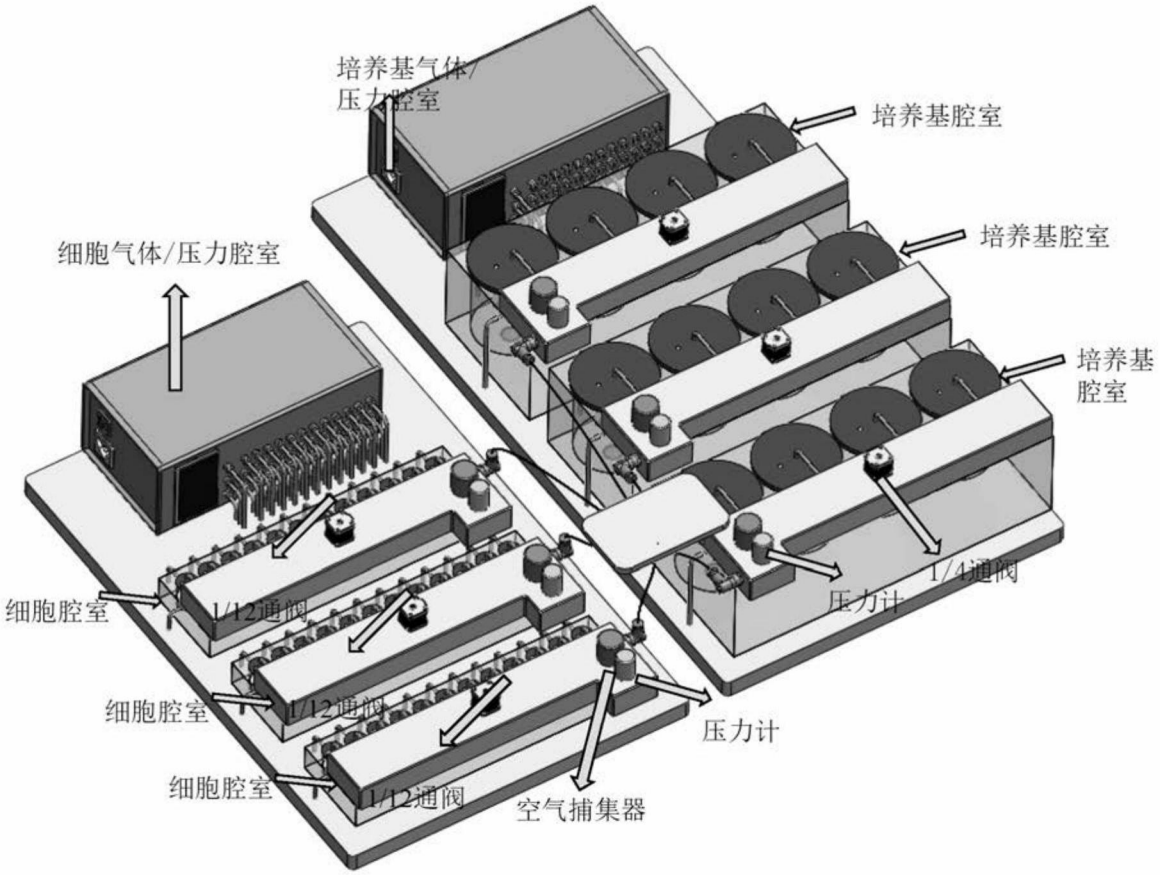


图32A示出了根据本公开的示例的混合腔室的完全组装的实施例的示意图。

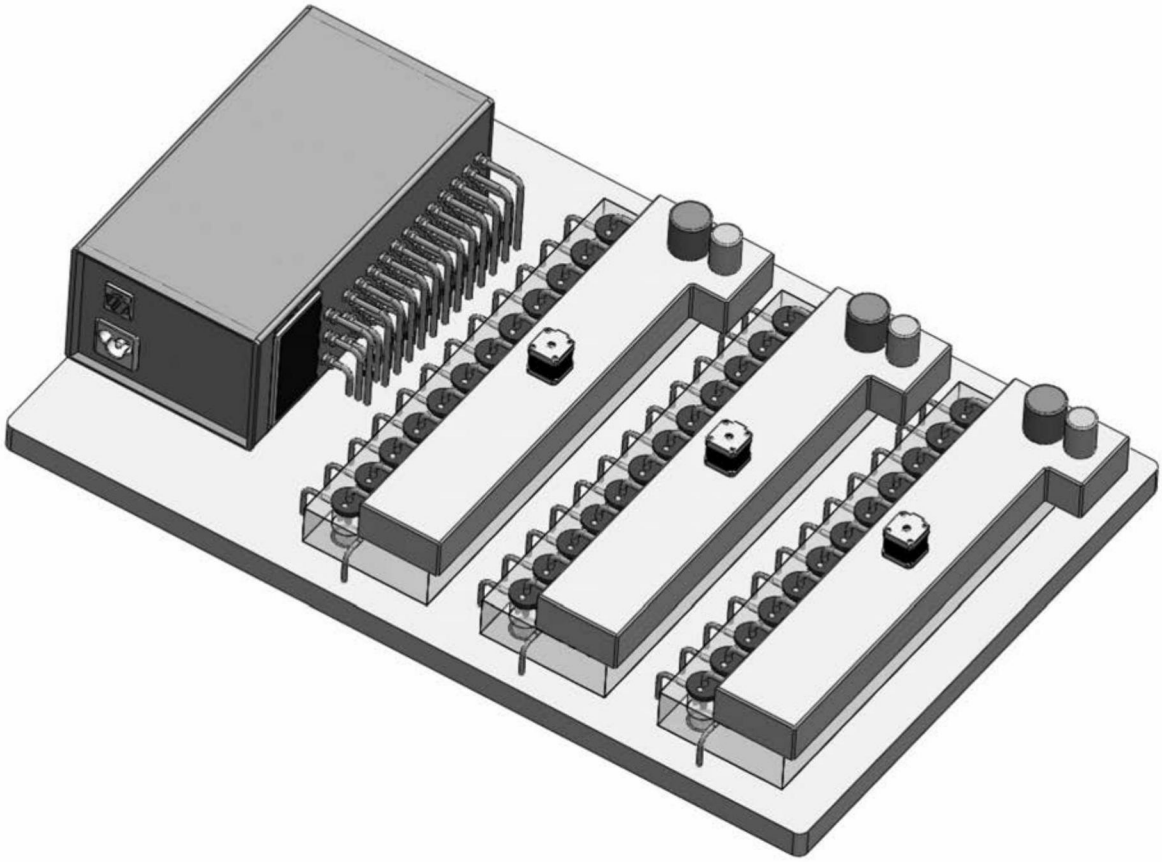


图32B示出了根据本公开的示例的细胞源混合腔室的实施例的示意图。

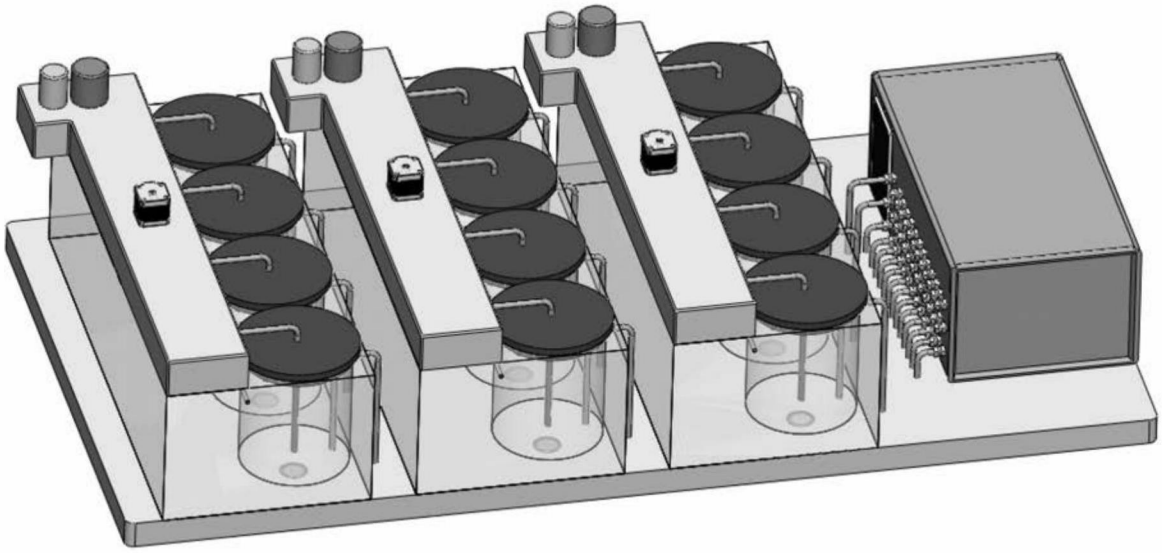


图32C示出了根据本公开的示例的培养基源混合腔室的实施例的示意图。

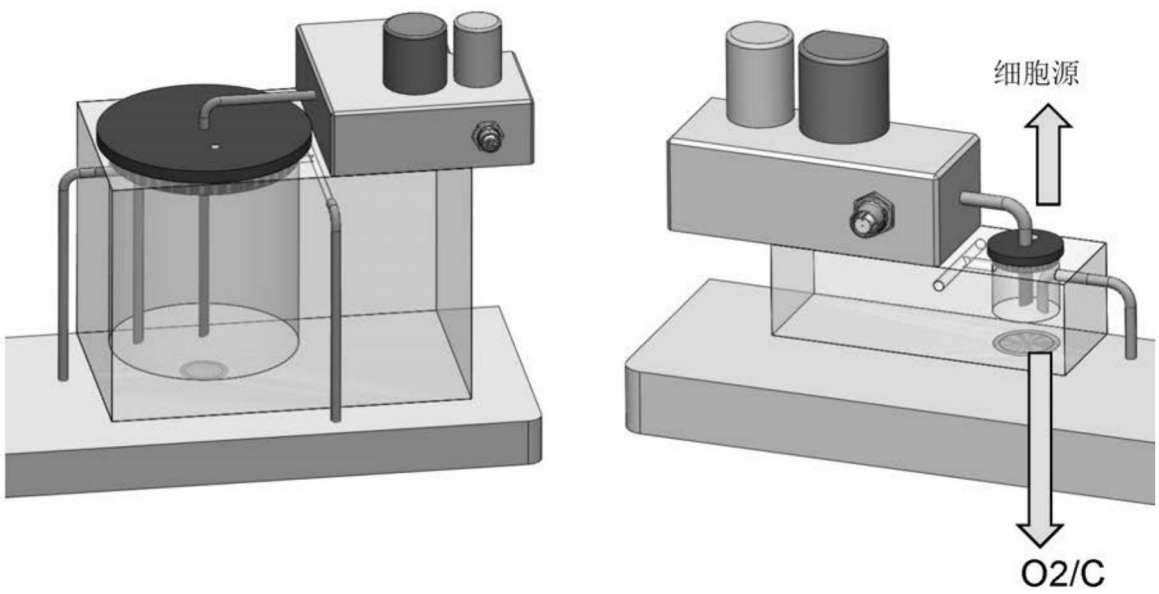


图32D示出了根据本公开的示例的并排的细胞腔室和培养基腔室的示意图。

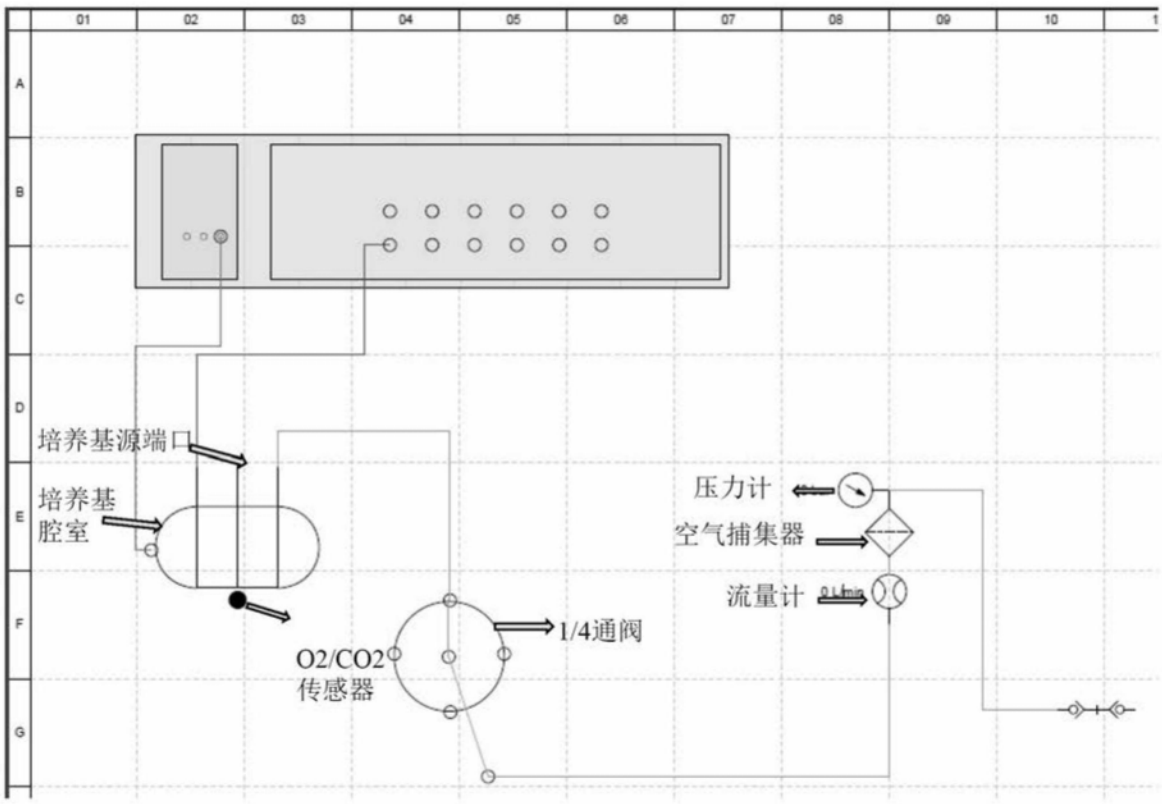


图32E示出了根据本公开的示例的混合腔室的气泡过滤器和压力传感器的实施例的流程图。

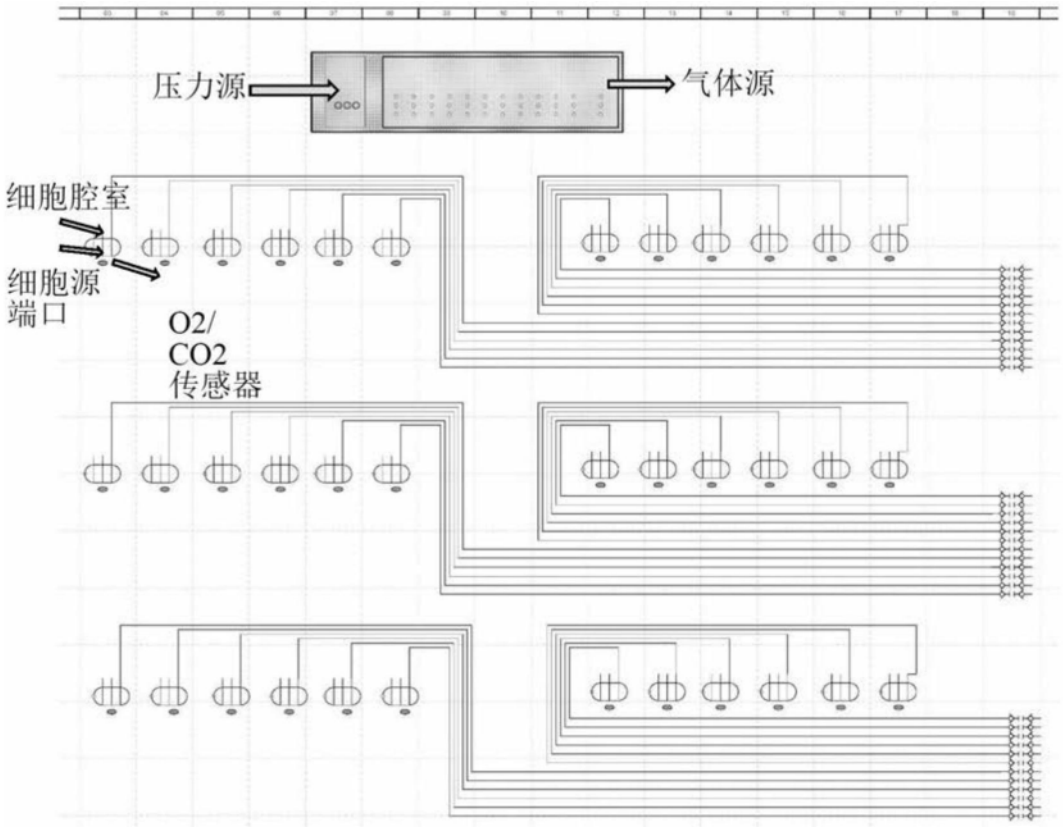


图33A示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有36个管离开混合系统。

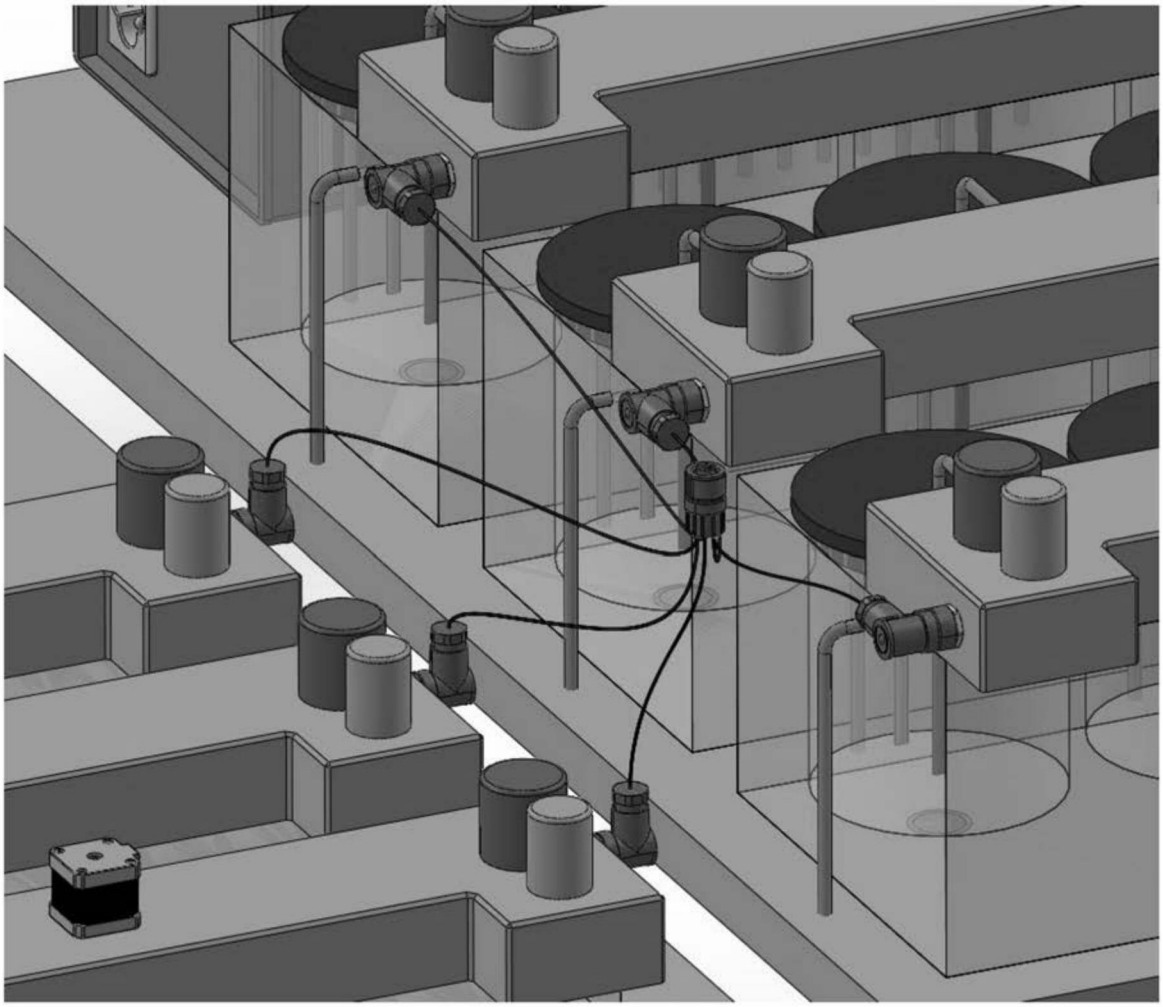


图33B示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的透视图,其中所有36个管馈送到离开混合系统的仅三个管中。

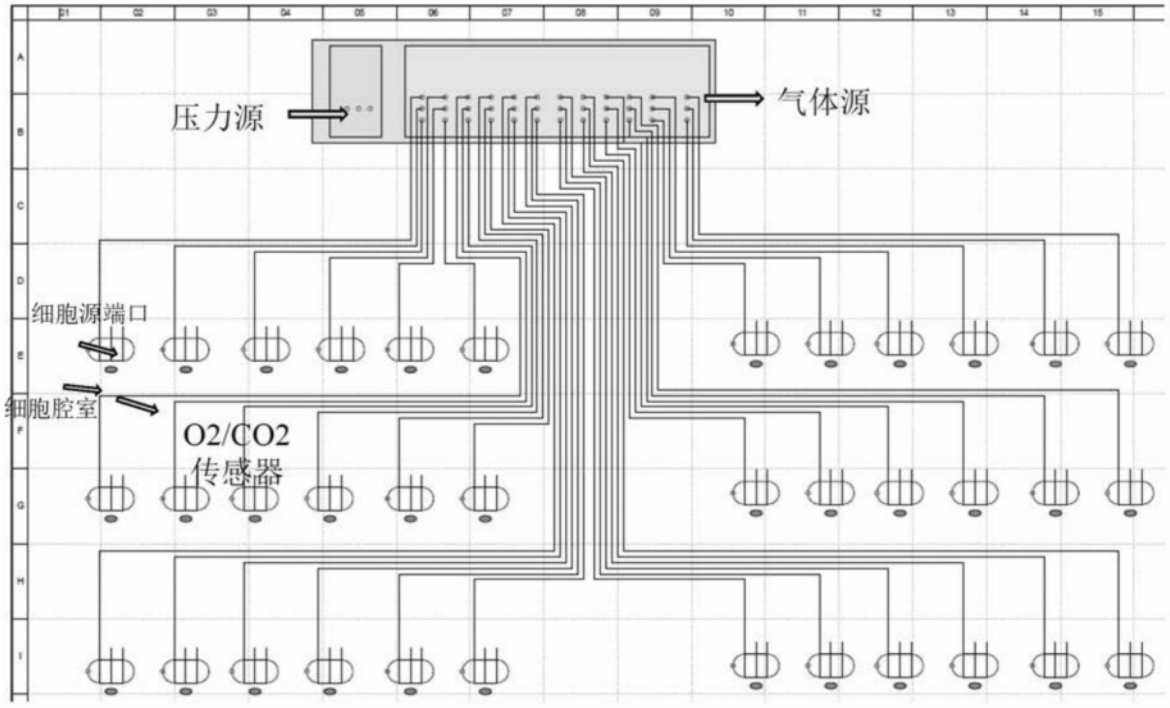


图33C示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有36个气体管连接到细胞腔室。

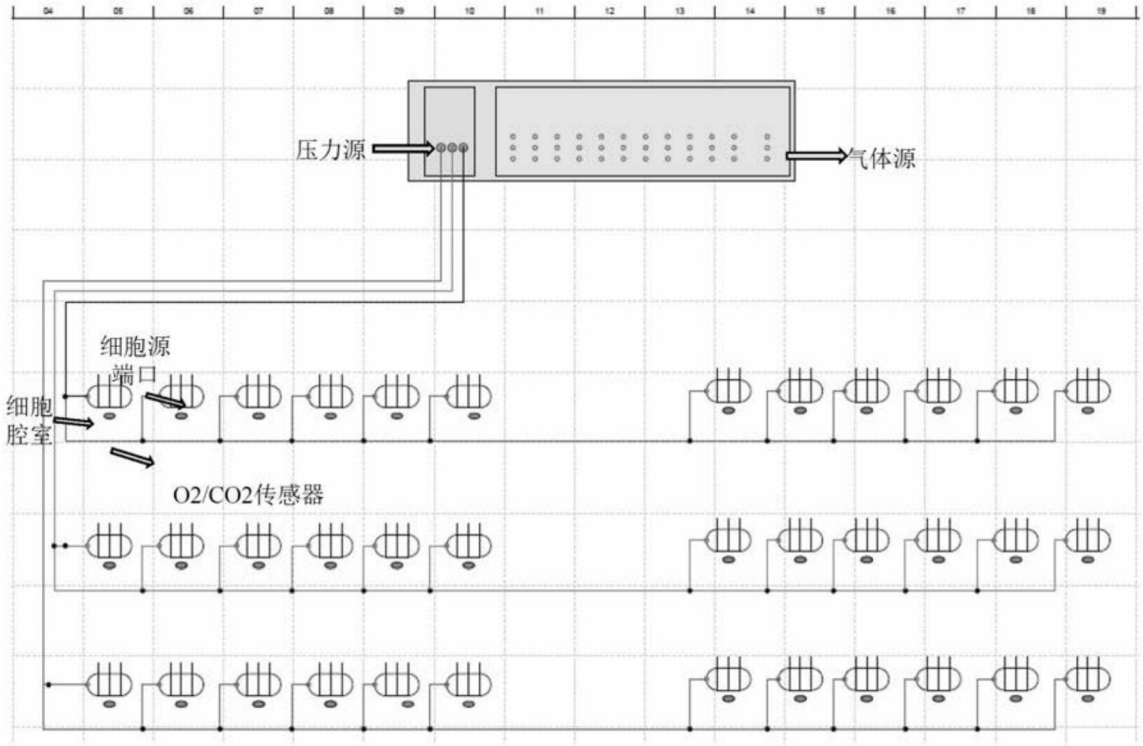


图33D示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有三个压力阀连接到细胞腔室。

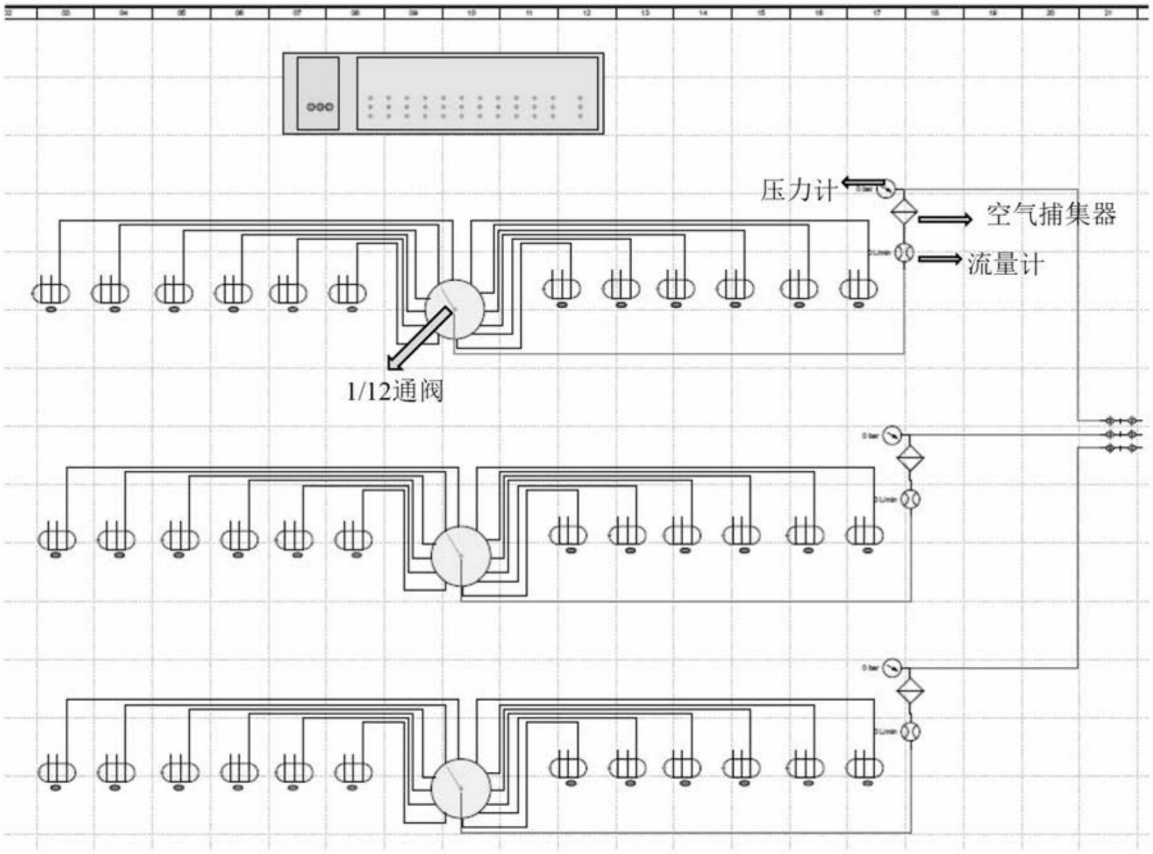


图33E示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中每行细胞腔室连接到1/12通阀,该1/12通阀可以在它们之间切换并通过连接到快速连接件的流量传感器、空气过滤器和压力计传送样品,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

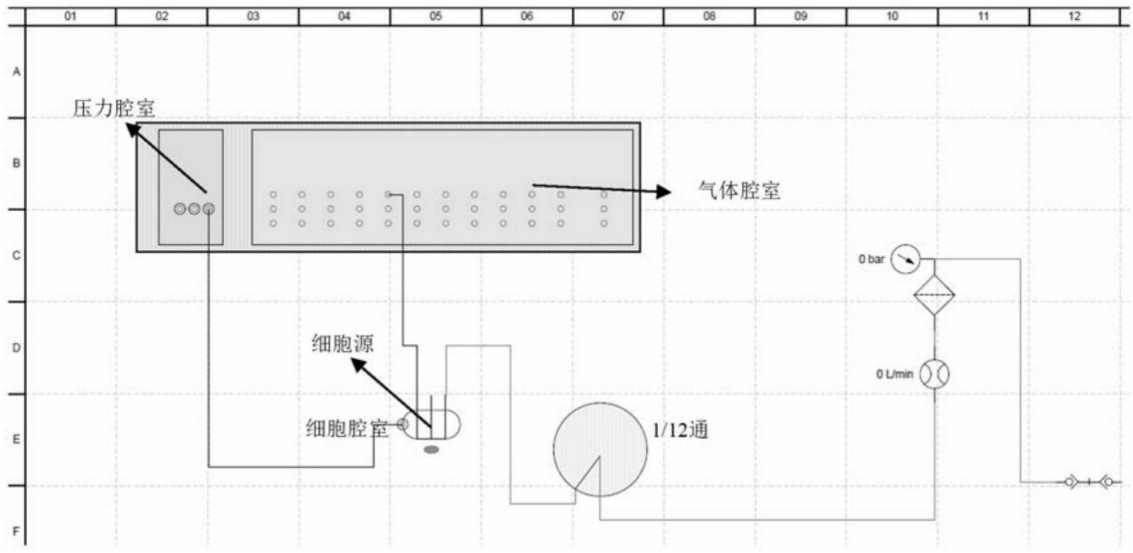


图33F示出了根据本公开的示例的单个细胞腔室实体的流程图,其中单个细胞腔室实体从一侧连接到压力和气体并且从另一侧连接到1/12通阀,1/12通阀中间连接到与快速连接件连接的传感器、空气过滤器和压力计,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

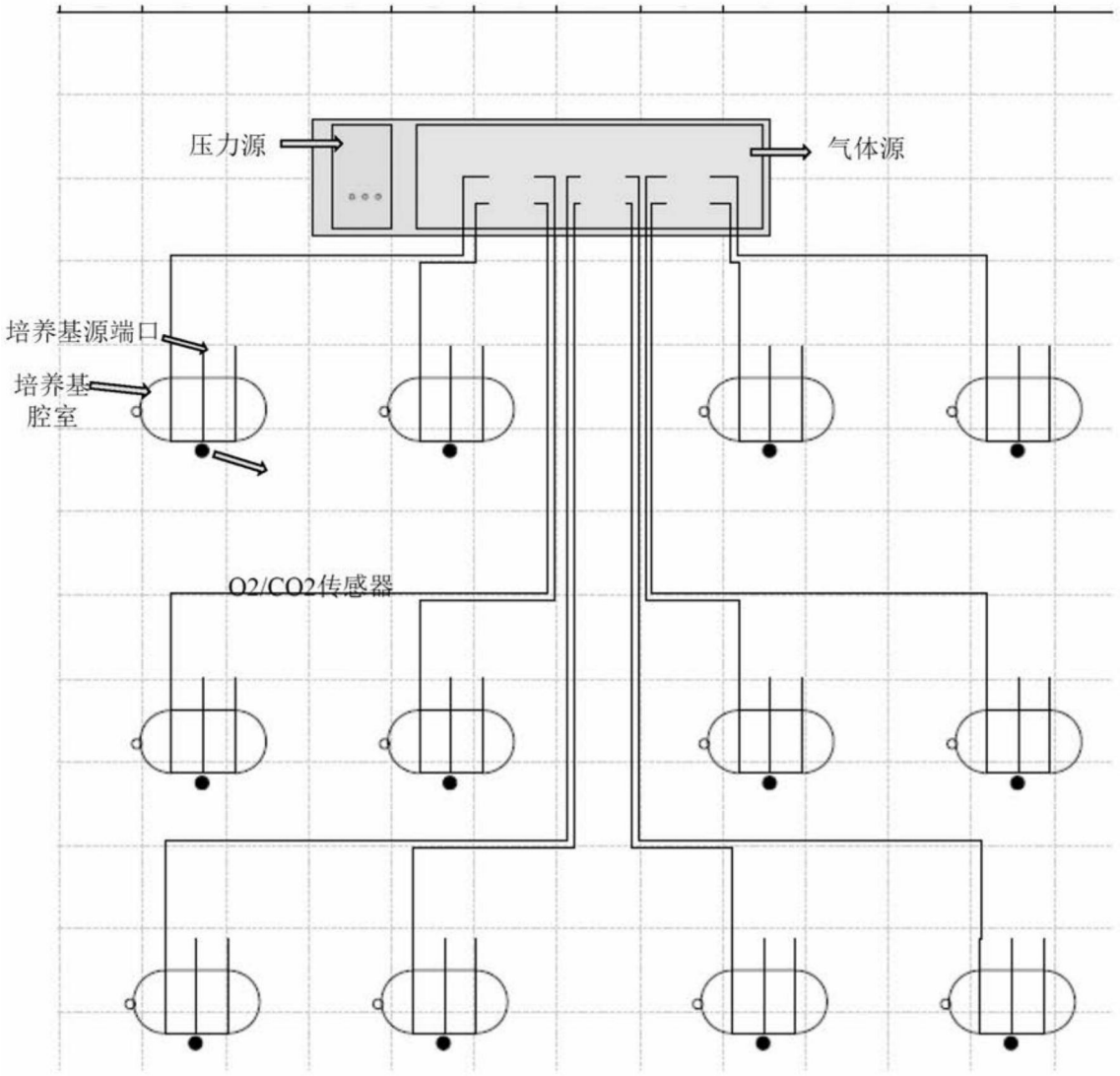


图33G示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有12个管连接到培养基腔室。

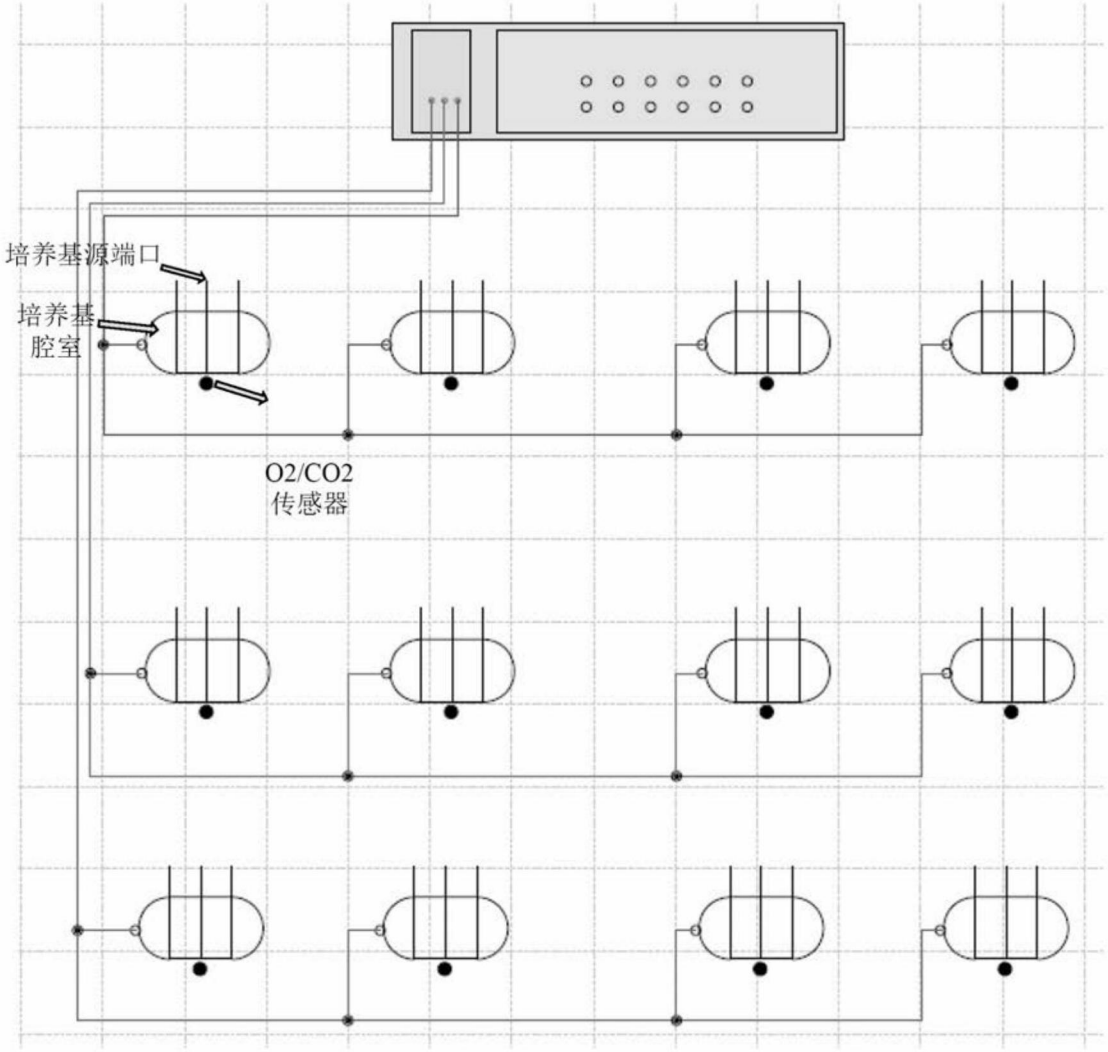


图33H示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中所有三个压力阀连接到培养基腔室。

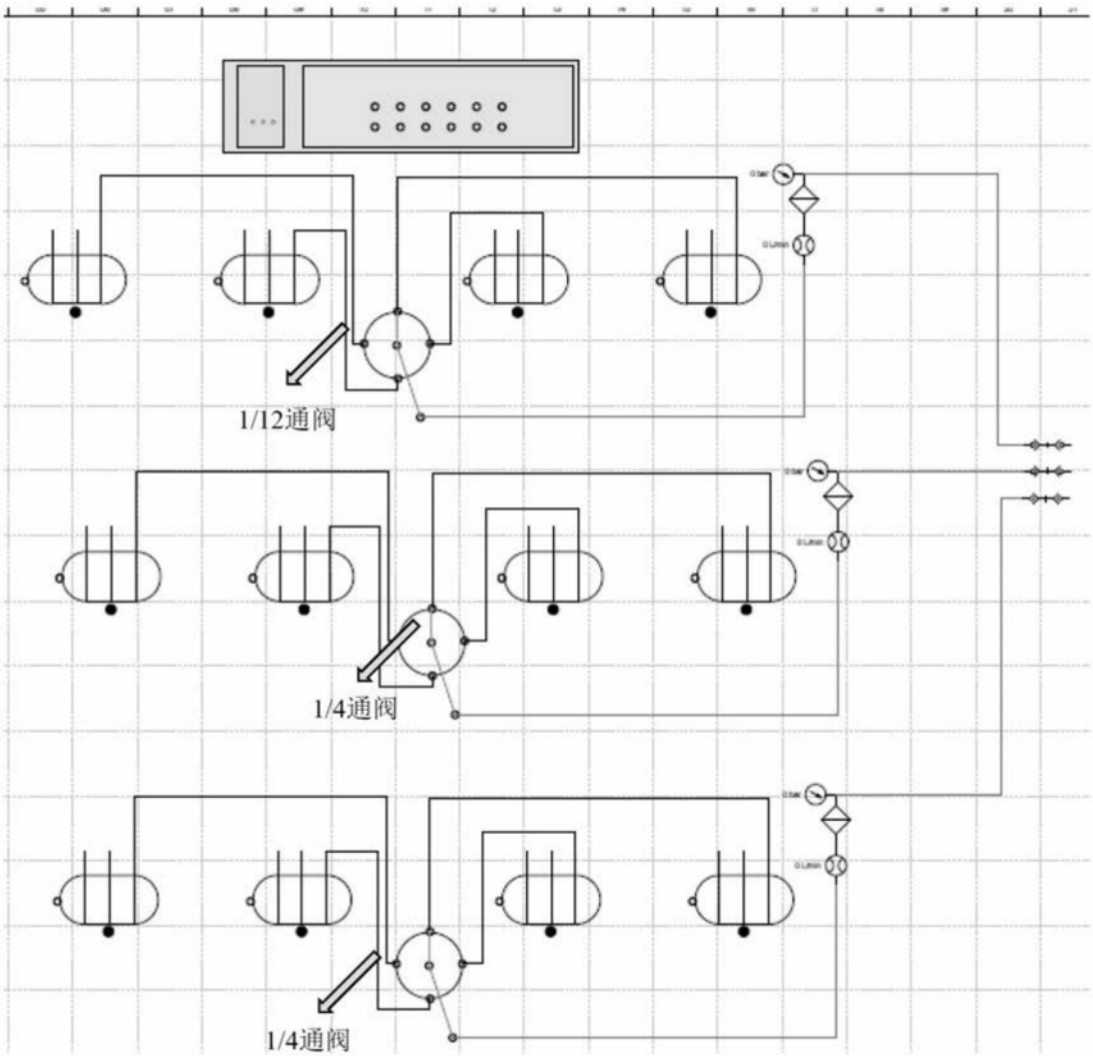


图33I示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图,其中每行培养基腔室连接到1/4通阀,1/4通阀可以在它们之间切换并通过连接到快速连接件的流量传感器、空气过滤器和压力计传送样品,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。图38G

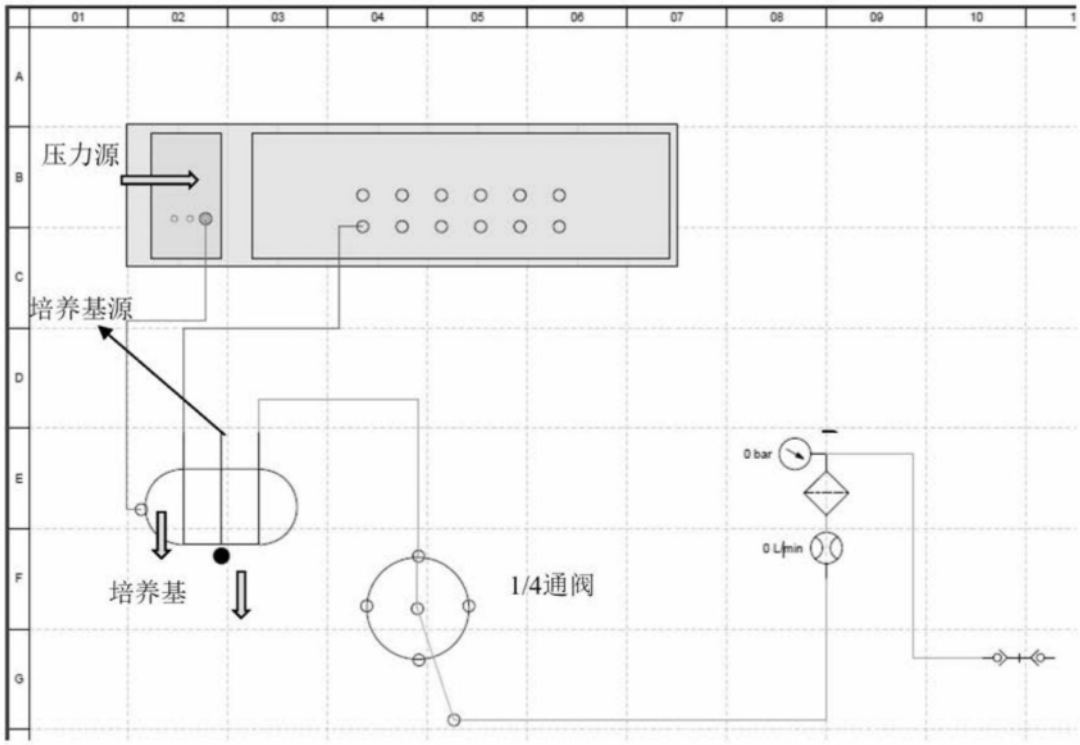


图33J示出了根据本公开的示例的单个培养基腔室实体的流程图,其中单个培养基腔室实体从一侧连接到压力和气体并且从另一侧连接到1/4通阀,1/4通阀中间连接到与快速连接件连接的传感器、空气过滤器和压力计,快速连接件将混合腔室与人体芯片板连接起来。

用于CO2、O2、温度和气泡感测的感测机构和控制:

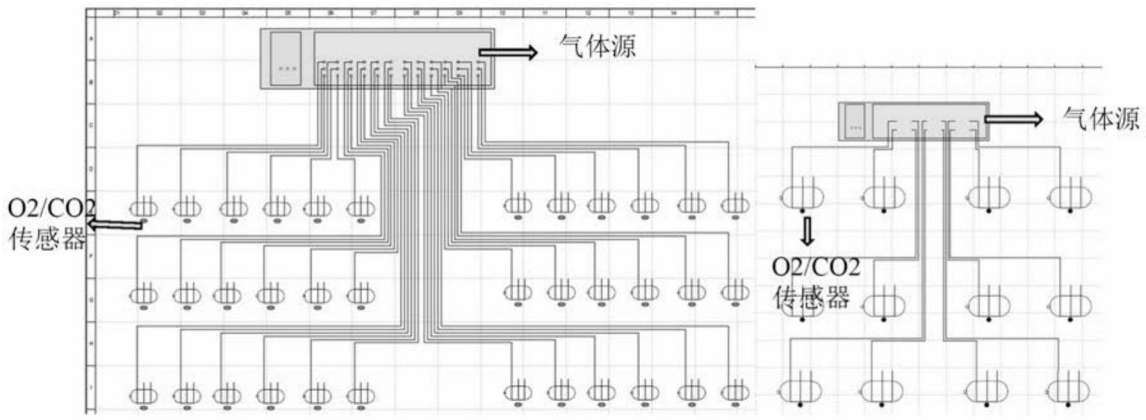


图34A示出了根据本公开的示例的混合腔室的实施例的流程图。其中所有容器都可以接近位于细胞腔室下方的O2、CO2和N2瓶以及O2和CO2传感器。

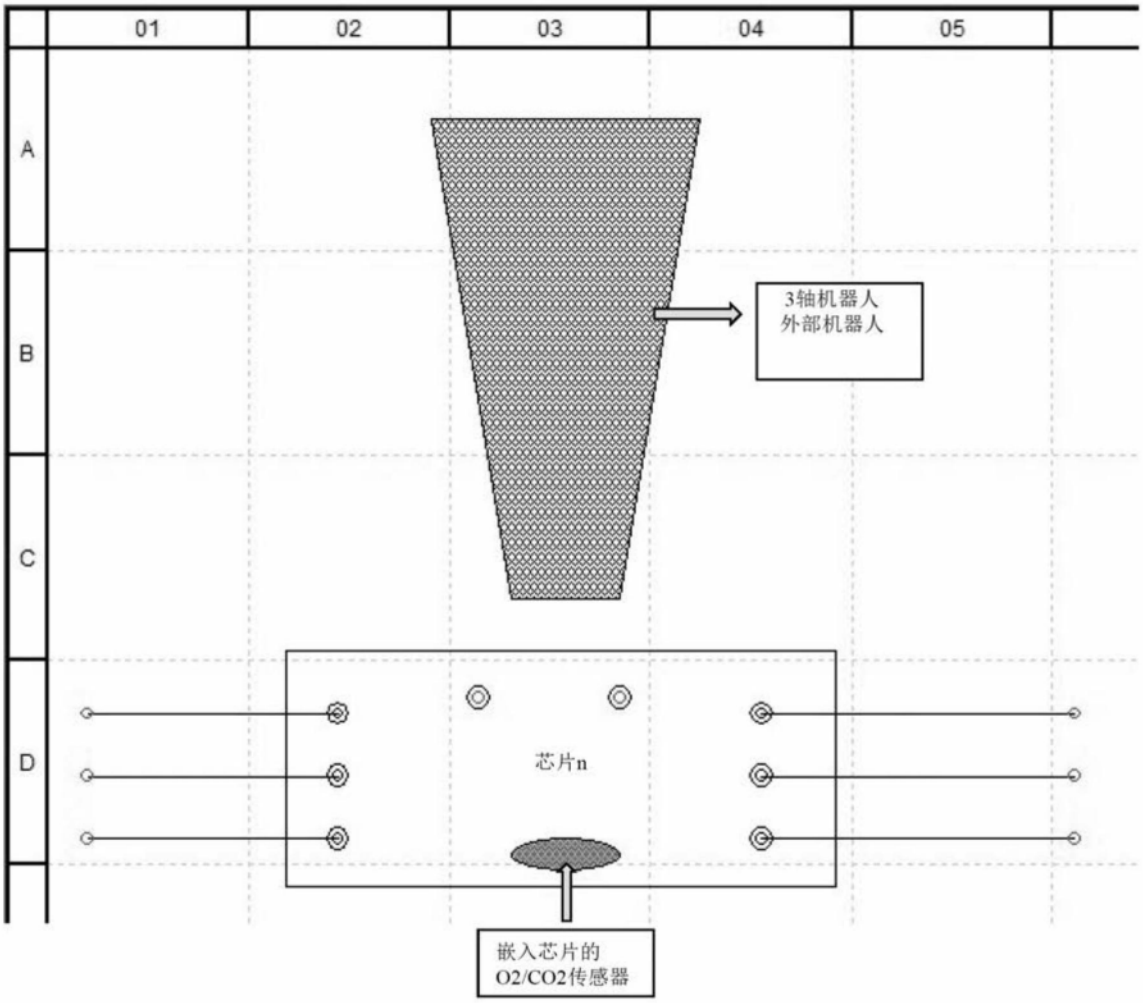


图34B示出了根据本公开的示例的在芯片中生长的组织水平处的02和C02传感器的实施例的图。

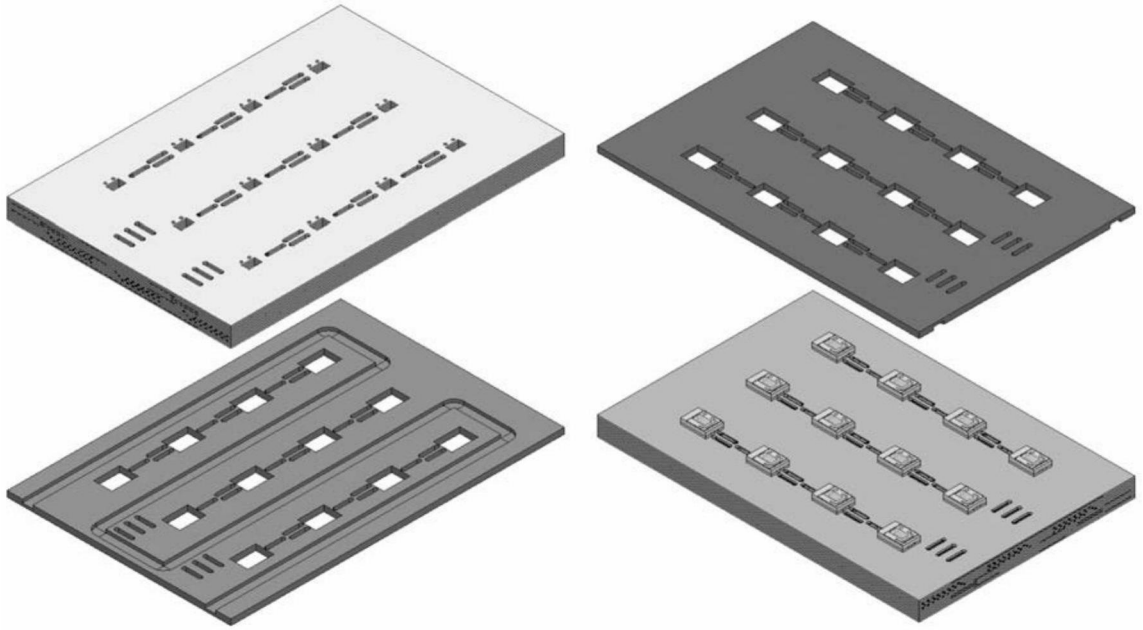


图35A示出了根据本公开的示例的热交换板的分解图,该热交换板使与人体芯片接触的温控流体通过。

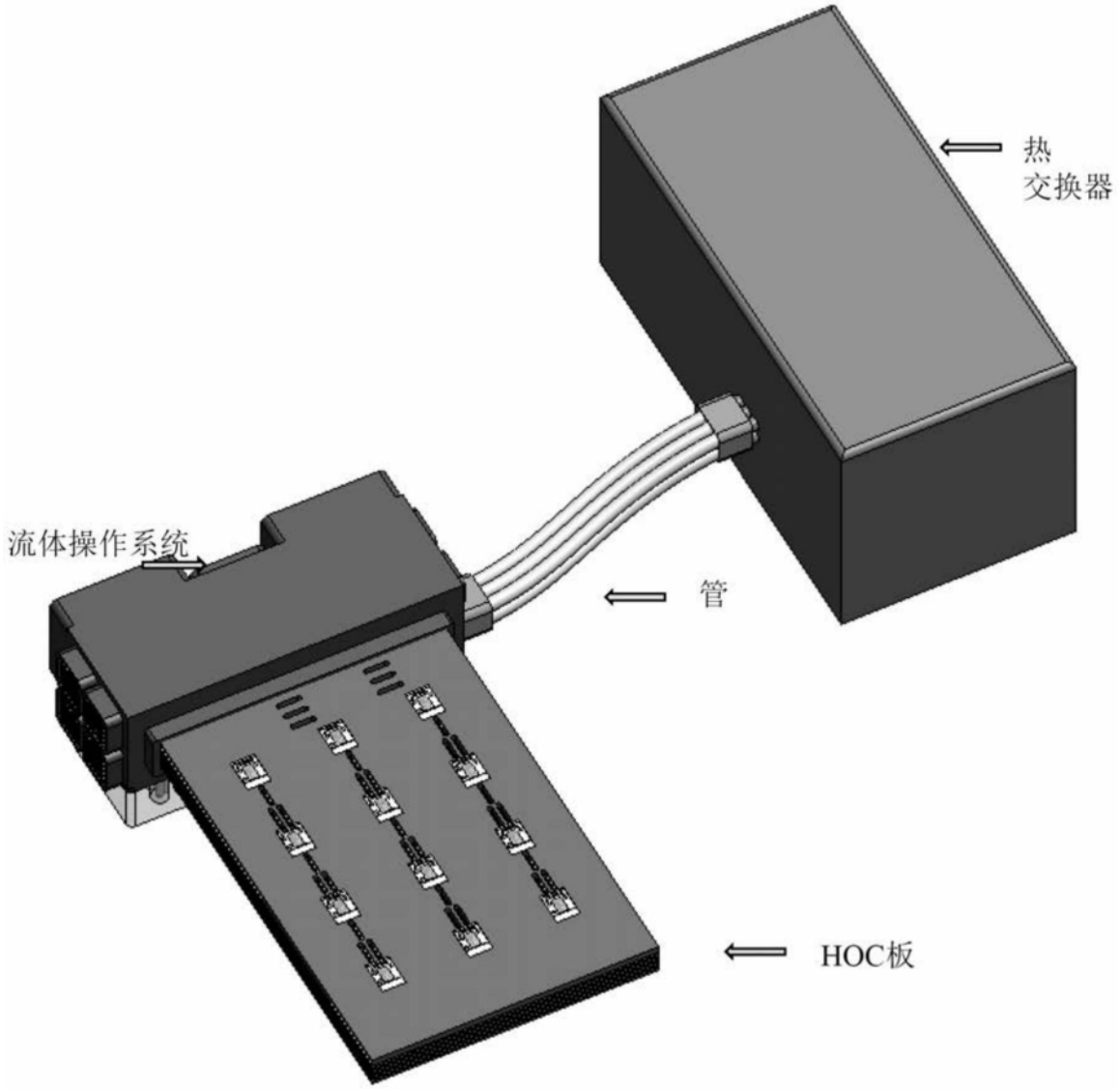
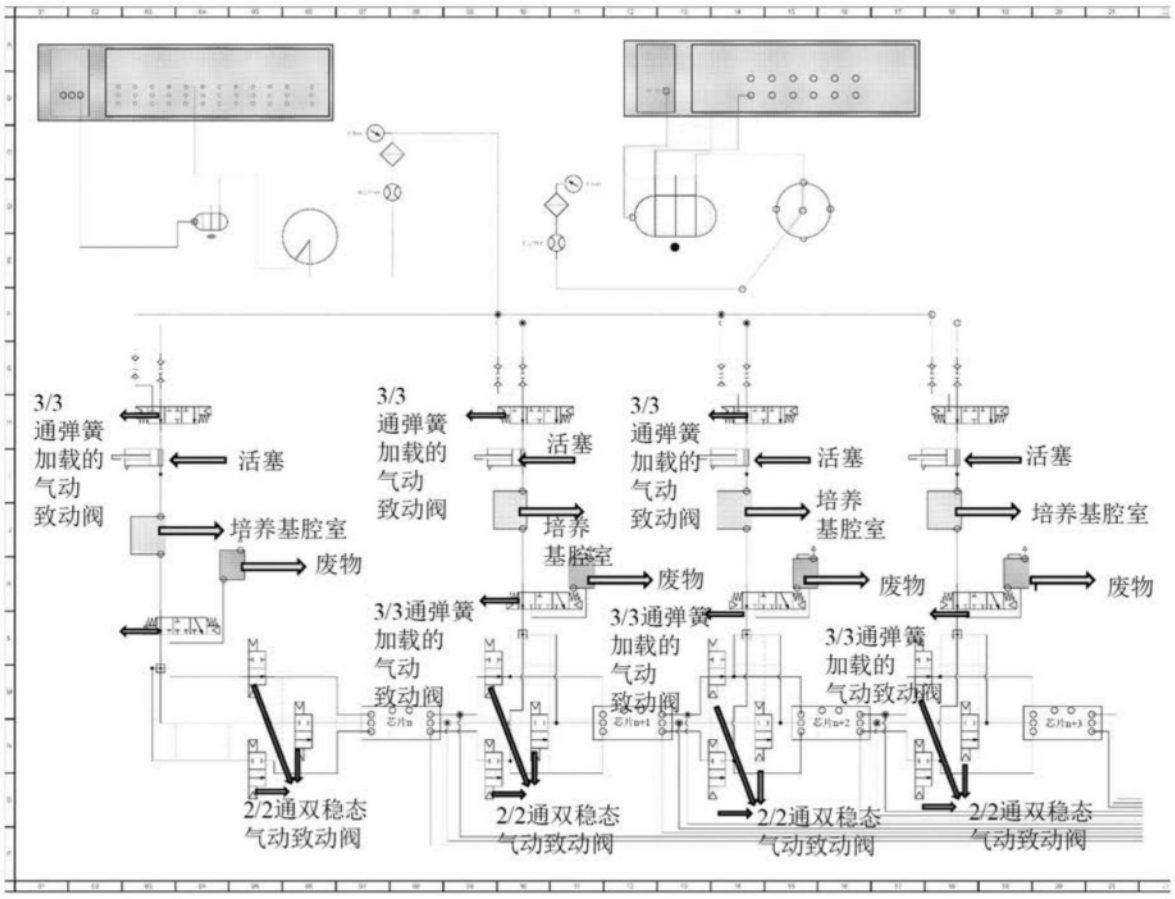
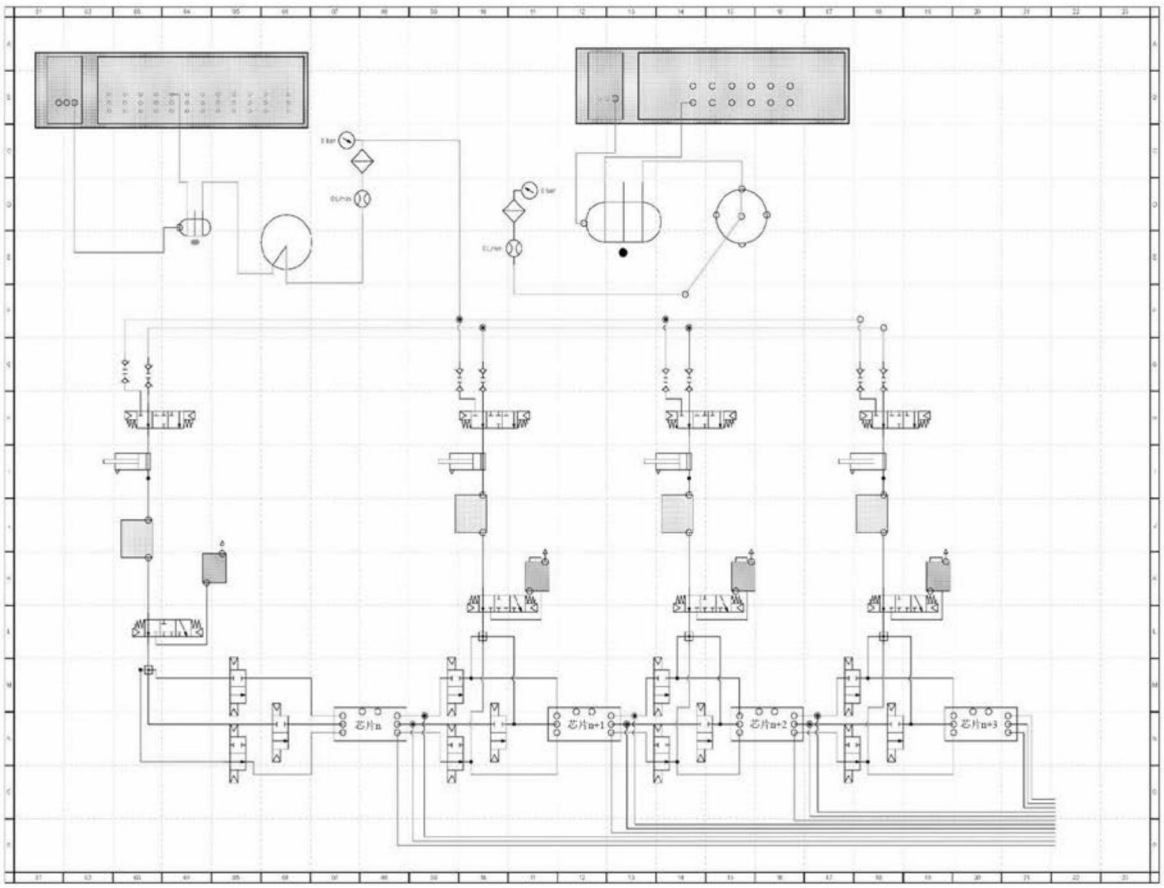


图35B示出了根据本公开的示例的加热和冷却到达热交换板的流体的交换发生器腔室的示意图。


3/3
通弹簧
加载的
气动
致动阀
活塞
培养基腔室
废物
2/2通双稳态
气动致动阀
3/3
通弹簧
加载的
气动
致动阀
活塞
培养
基腔室
废物
3/3通弹簧
加载的
气动
致动阀
2/2通双稳态
气动致动阀
3/3
通弹簧
加载的
气动
致动阀
活塞
培养
基腔室
废物
3/3通弹簧
加载的
气动
致动阀
2/2通双稳态
气动致动阀
活塞
培养基腔室
废物
3/3通弹簧
加载的
气动致动阀
2/2通双稳态
气动致动阀


芯片n
芯片n+1
芯片n+2
芯片n+3

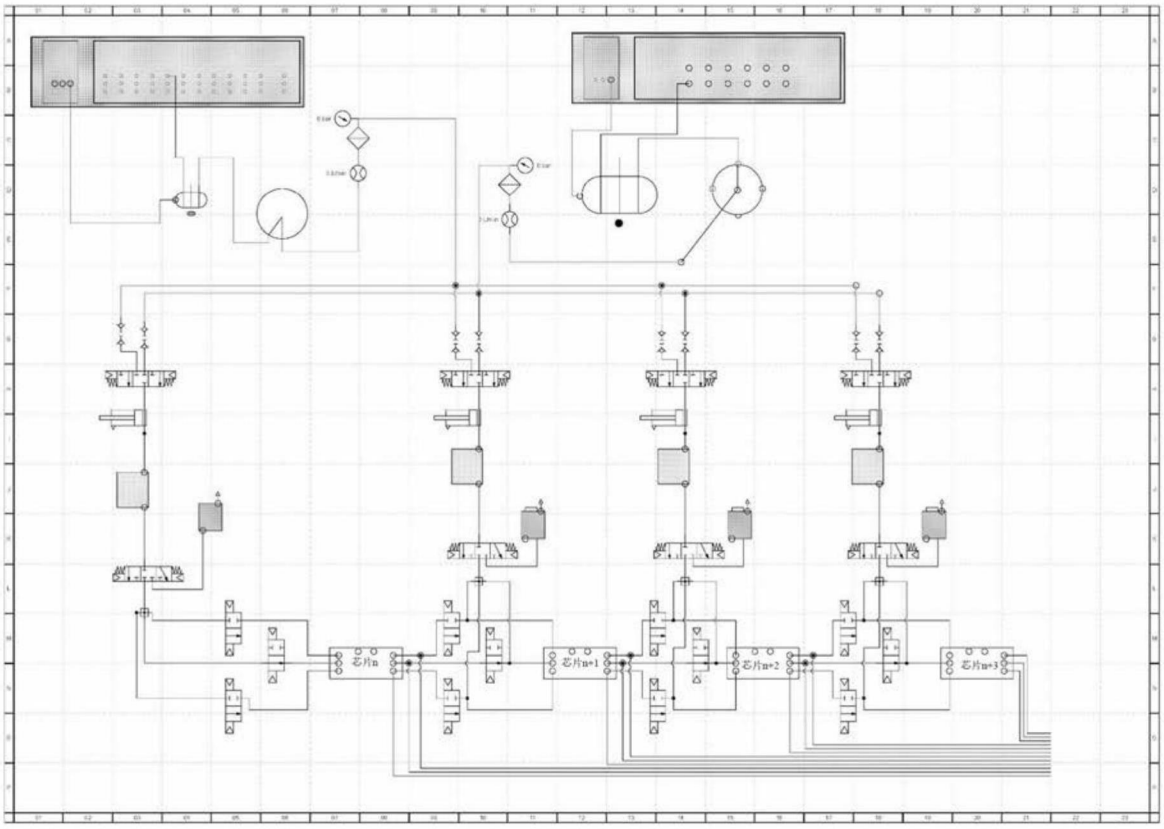


图36A示出了根据本公开的示例的机器启动机构的实施例的流程图,该机器启动机构使流体流入系统,同时确保没有通道被阻塞或没有任何阀、致动器或传感器被损坏。

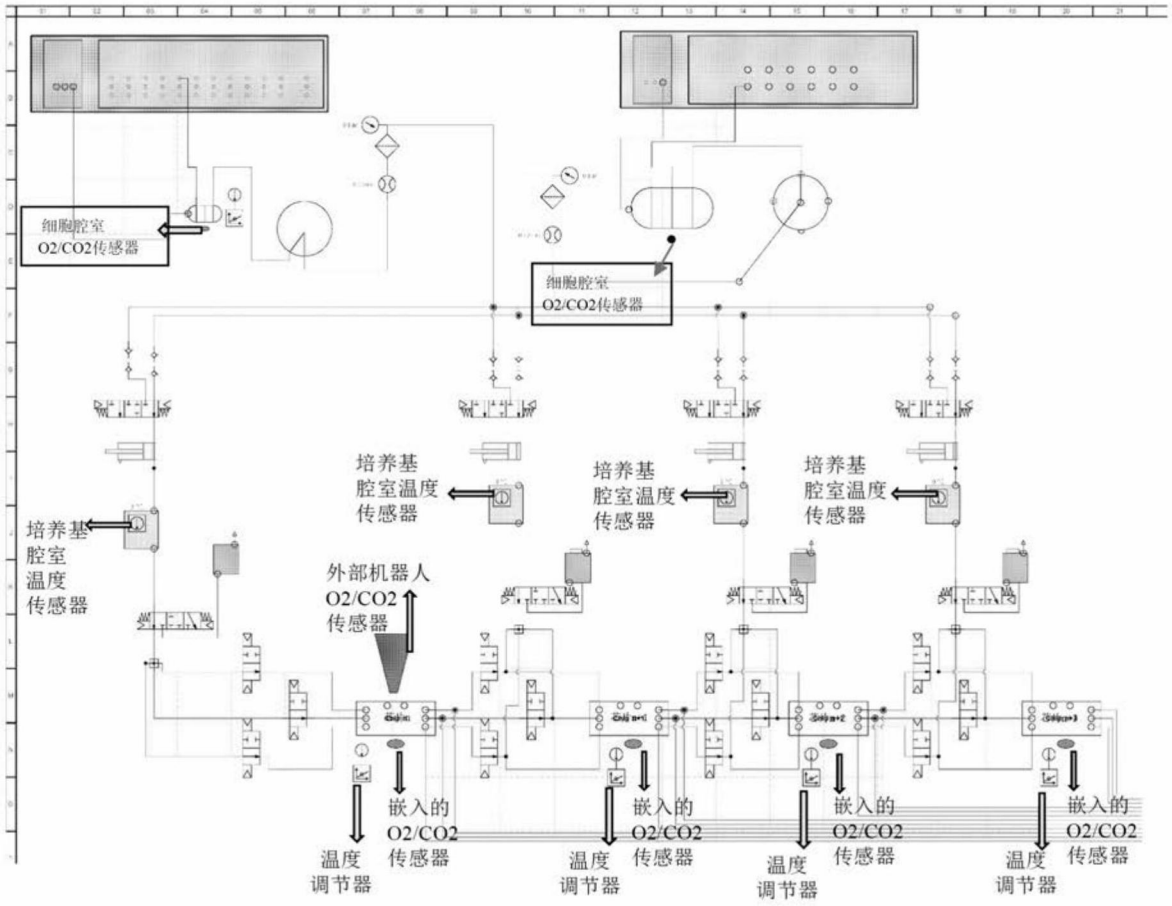


图36B示出了根据本公开的示例的机器启动机构的实施例的流程图,该机器启动机构在冲洗系统预细胞接种、致动器或传感器损坏时将温度、02和C02水平提供给目标阀。

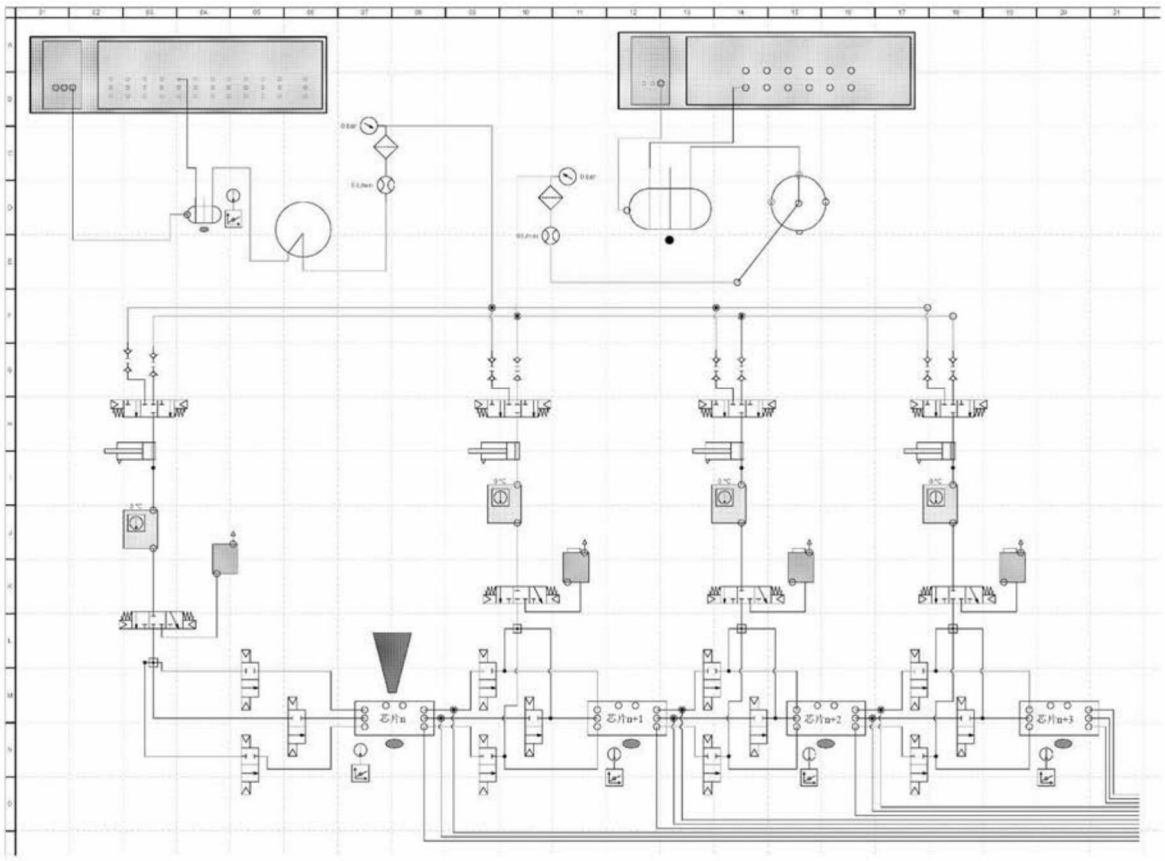


图36C示出了根据本公开的示例的机器启动机构的实施例的流程图，该机器启动机构使用压力传感器并在显微镜计算机视觉的辅助下确保在细胞接种(对所有液体加压、成像、光对比度、荧光)之前在系统中不存在气泡。

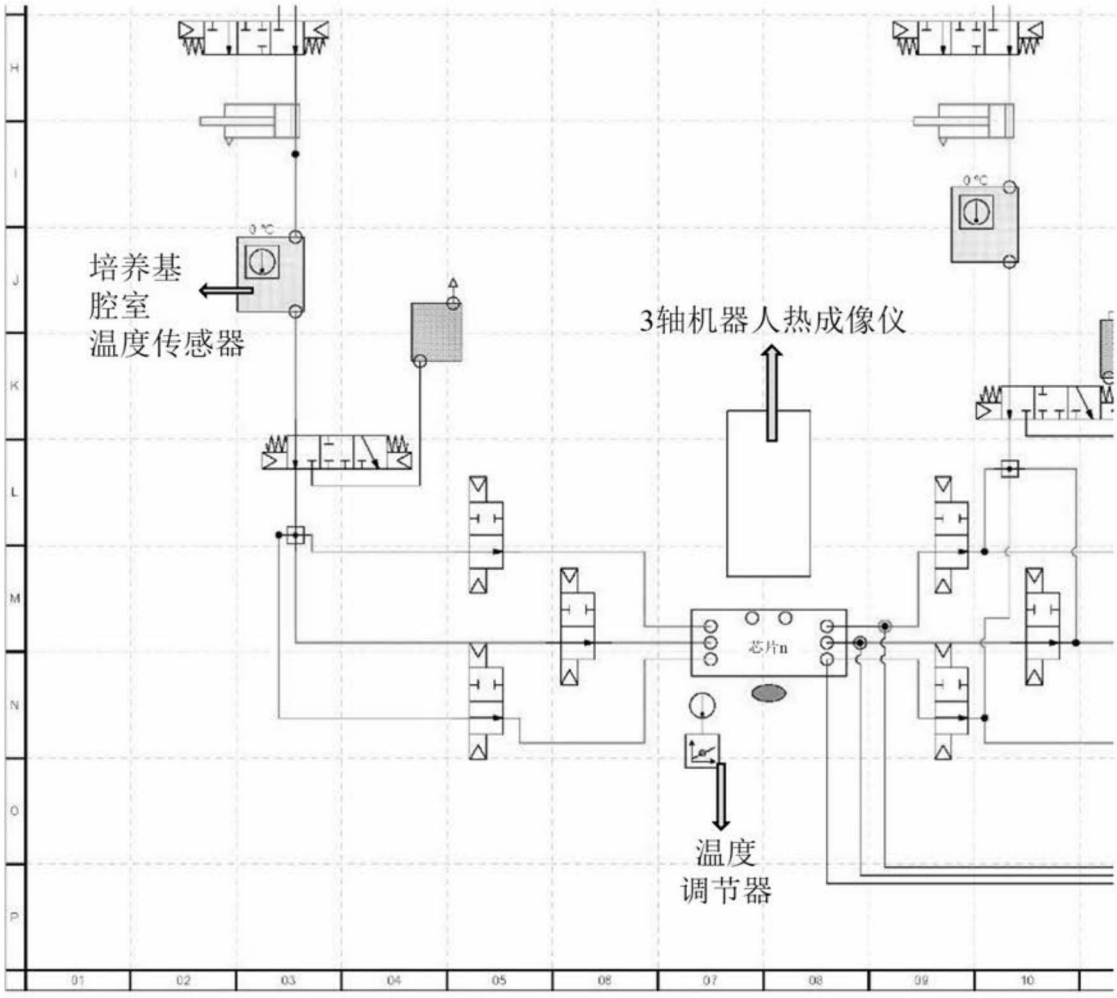


图36D示出了根据本公开的示例的开始使用热成像来检测和观察流体流、未润湿表面和气泡(闪光热成像)的机器的实施例的流程图。

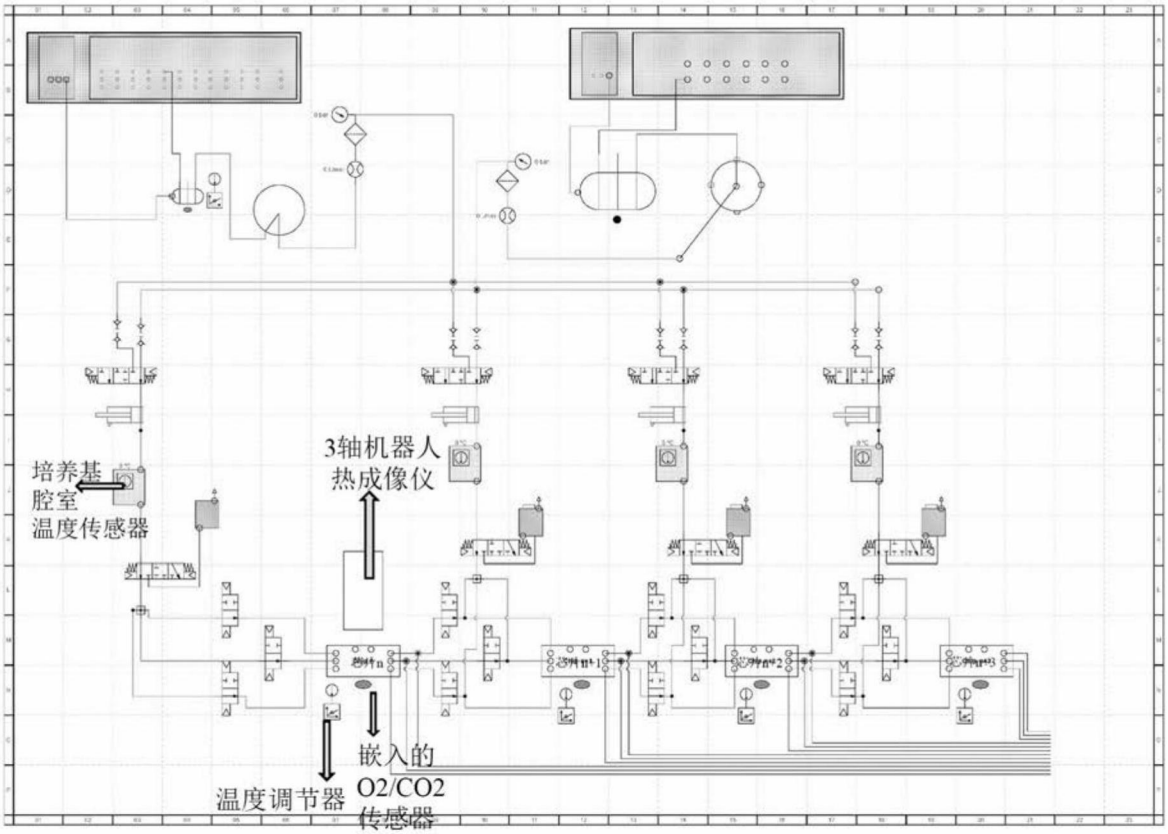


图36E示出了根据本公开的示例的机器启动和运行机构的实施例的流程图,该机器启动和运行机构示出了温度、O2、CO2和压力传感器以及控制系统的所有参数的流体通道、CO2和O2混合、气泡捕集器和加热板。

显微镜学、光谱学和FTIR测量和对接

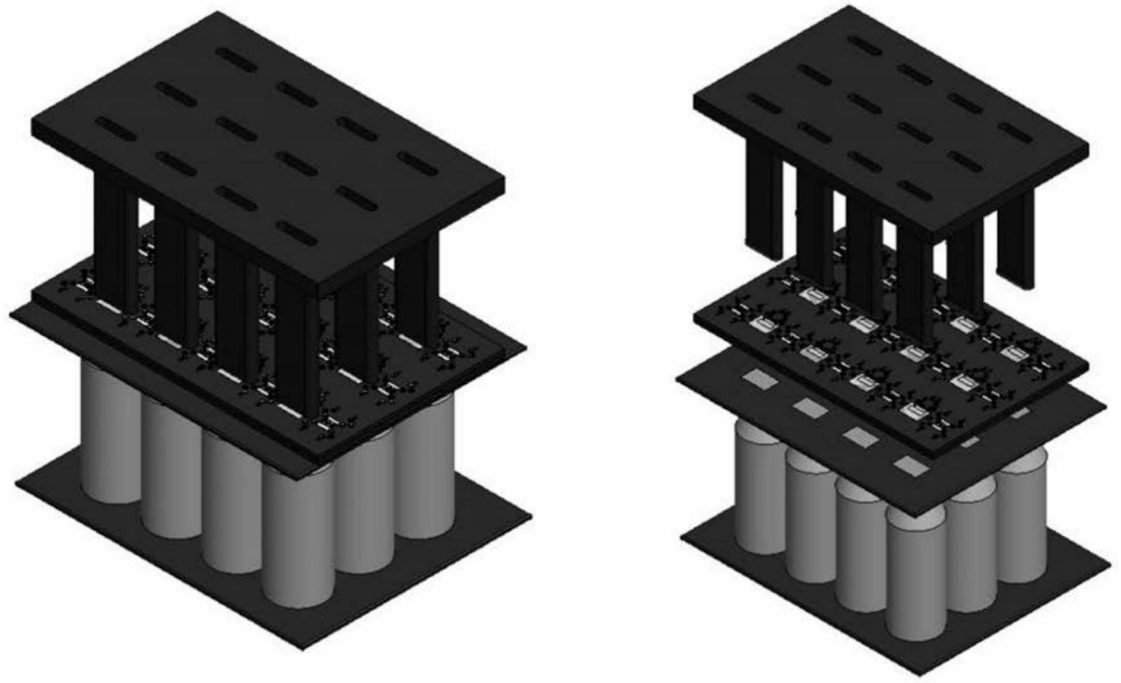


图37A示出了根据本公开的示例的显微镜学和光谱学机构的实施例的透视图,其中存在多于一个透镜。

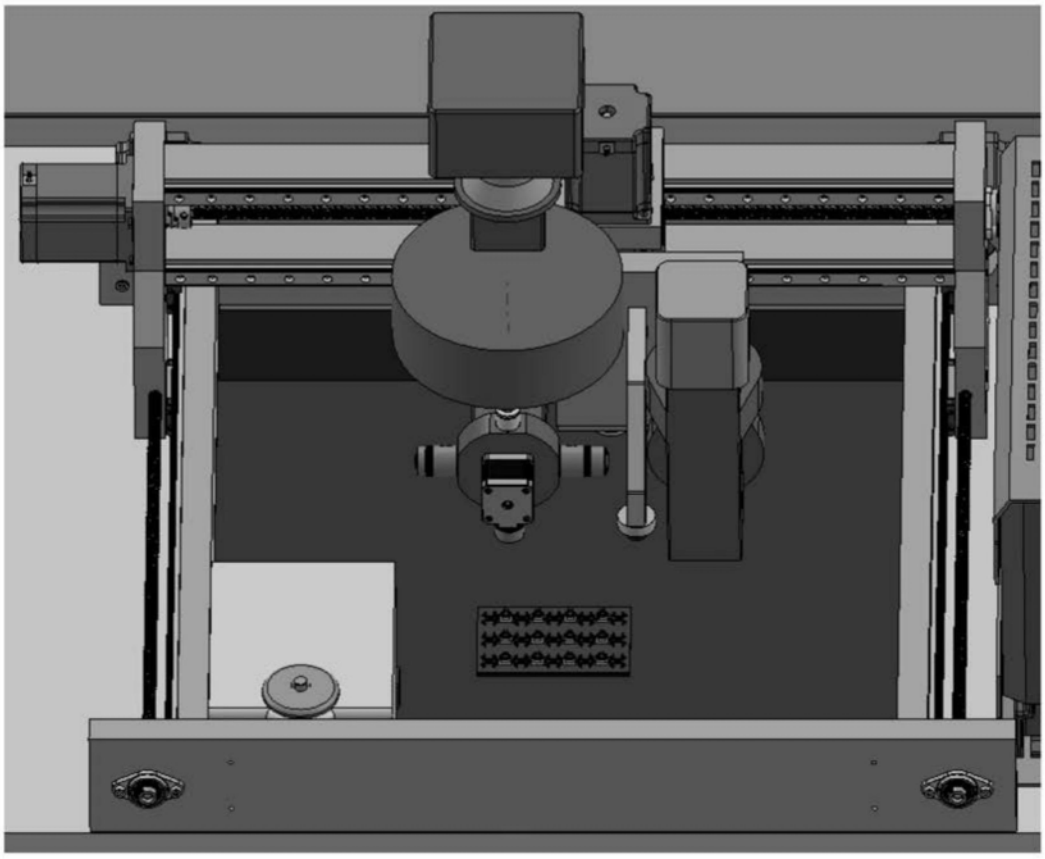


图38B示出了根据本公开的示例的显微镜学和光谱学机构的实施例的透视图,其中存在正在x-y平面中移动的一个透镜。

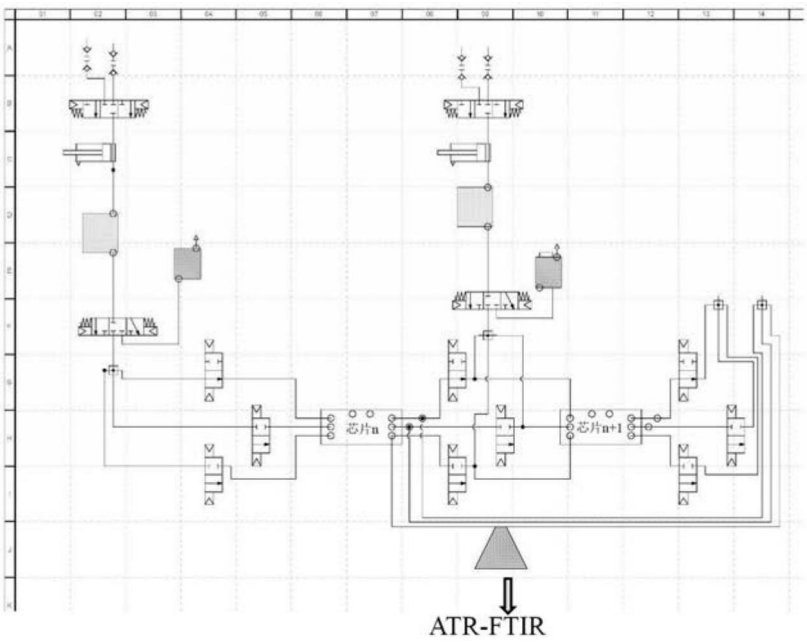


图37C示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的透视图,其中存在多个传感器。

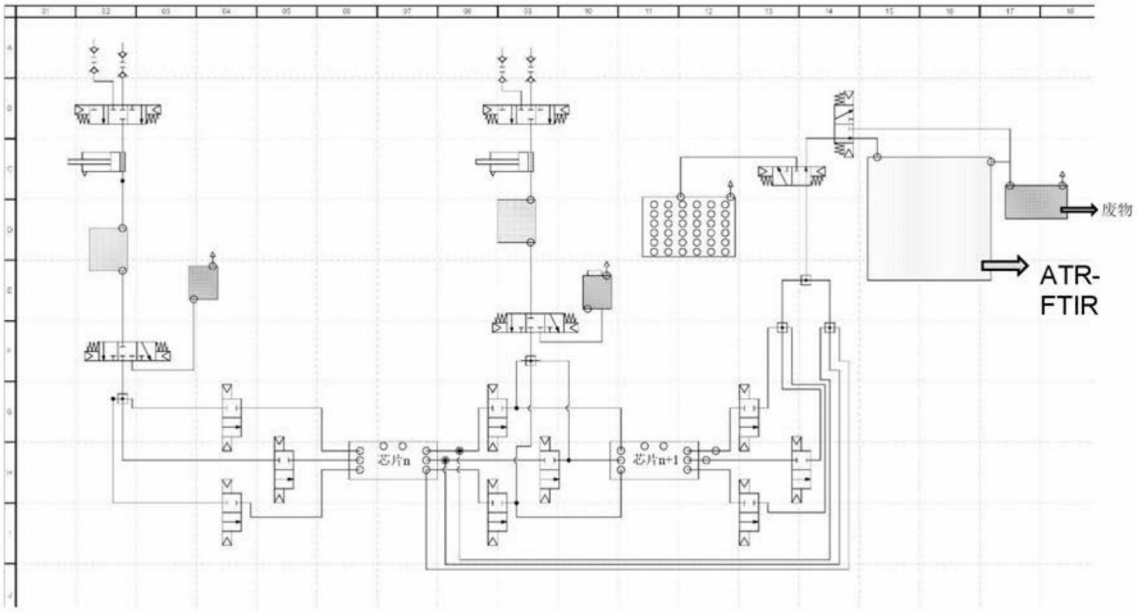
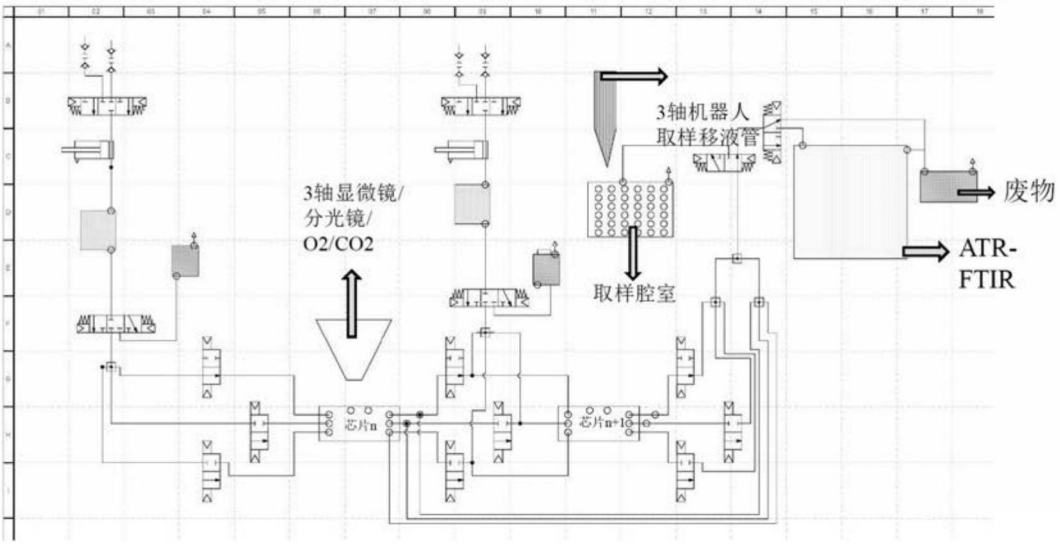


图37D示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的透视图,其中仅存在一个传感器,并且以计算的时间间隙对流体进行取样和测量。



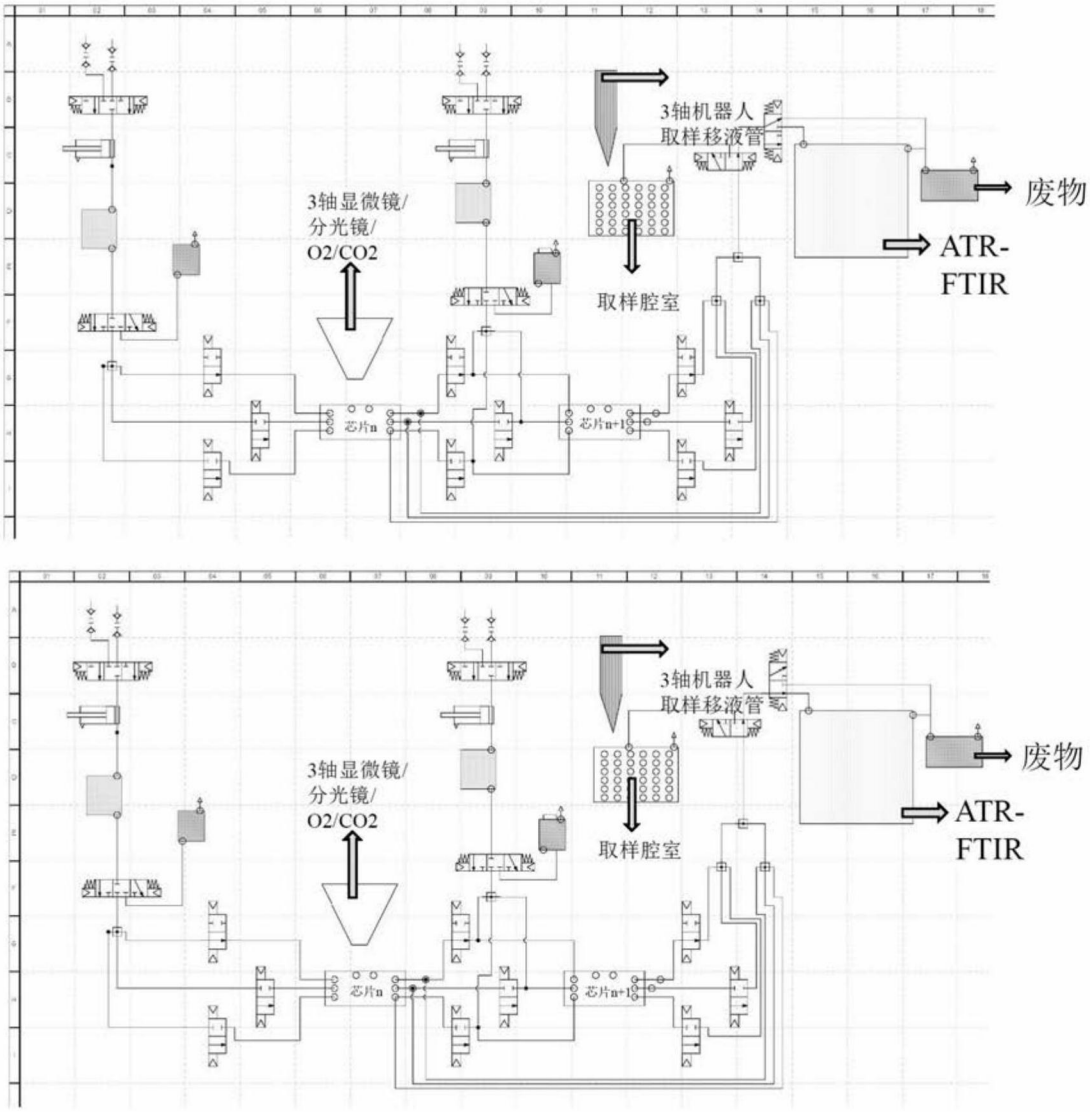


图37E示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的详细取样机构的透视图,其中仅存在一个传感器,并且以计算的时间间隙对流体进行取样和测量。

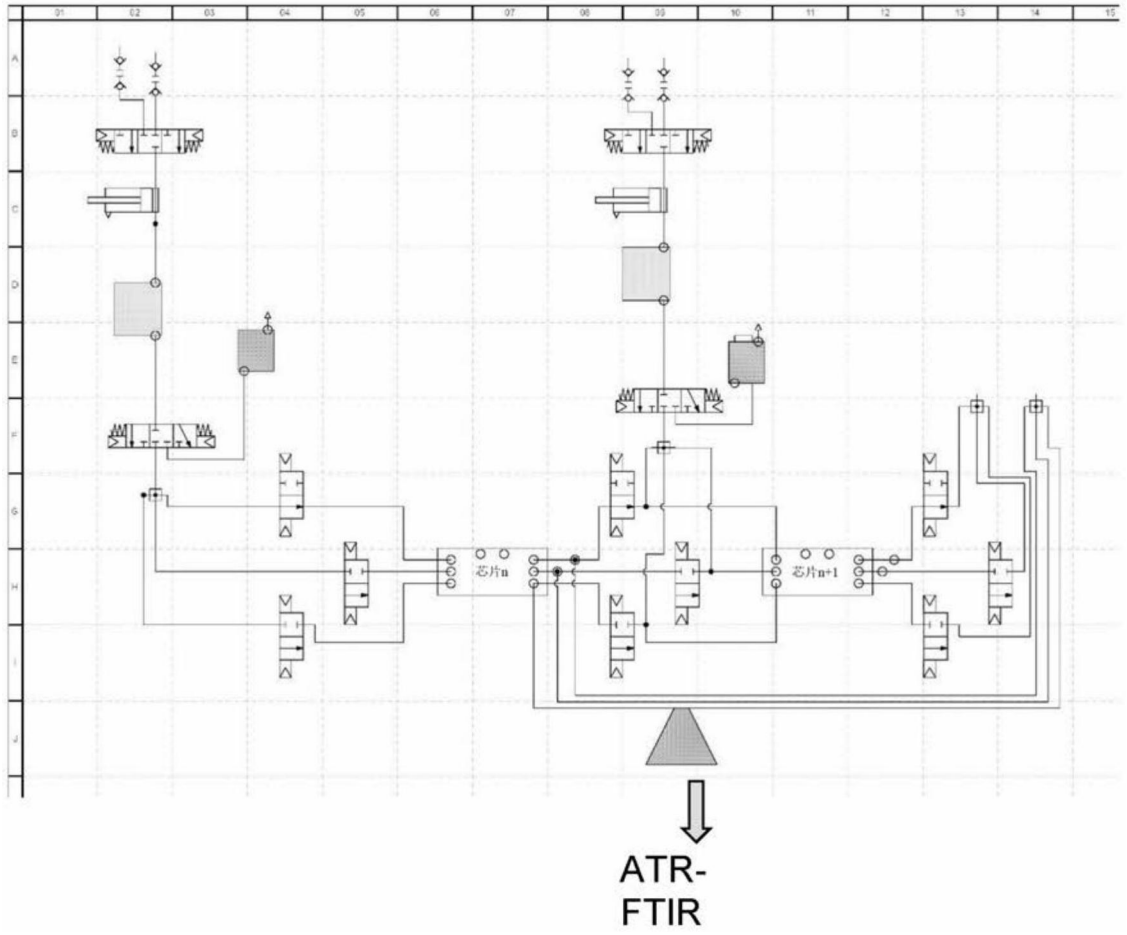


图37F示出了根据本公开的示例的FTIR读取机构的实施例的透视图,其中存在内置在芯片中的流通池。

芯片连接盒和组织&疾病模型:

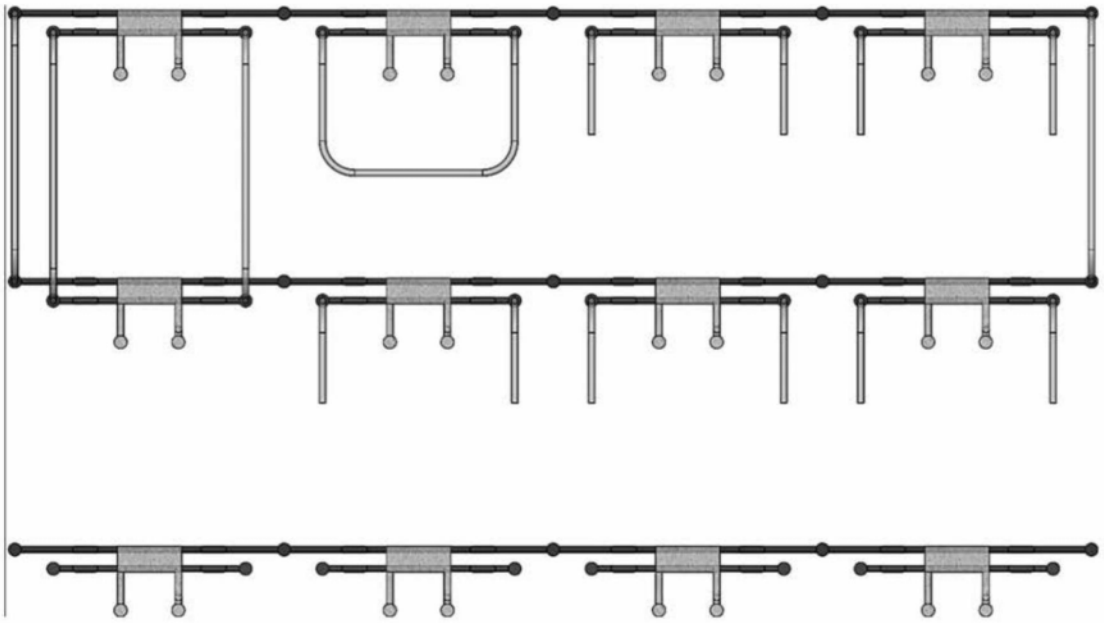


图38A示出了根据本公开的示例的用于人体芯片建模的可能的生物芯片布置的俯视图。

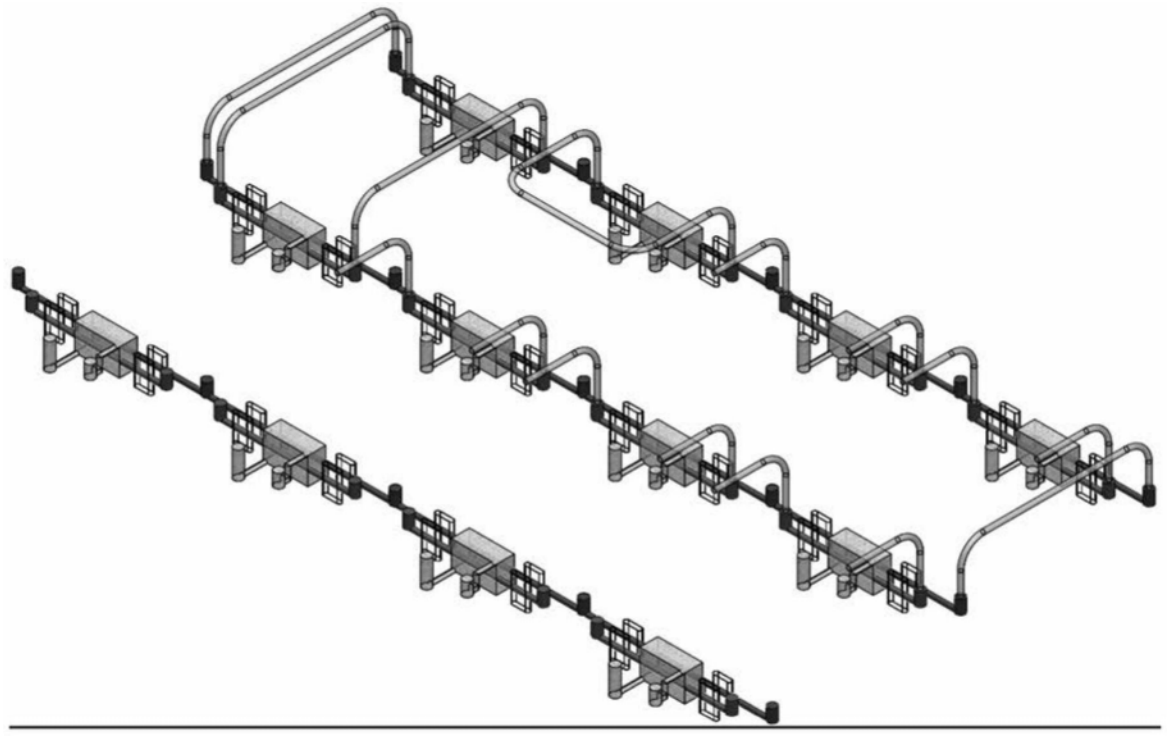


图38B示出了根据本公开的示例的用于人体芯片建模的可能的生物芯片布置的透视图。

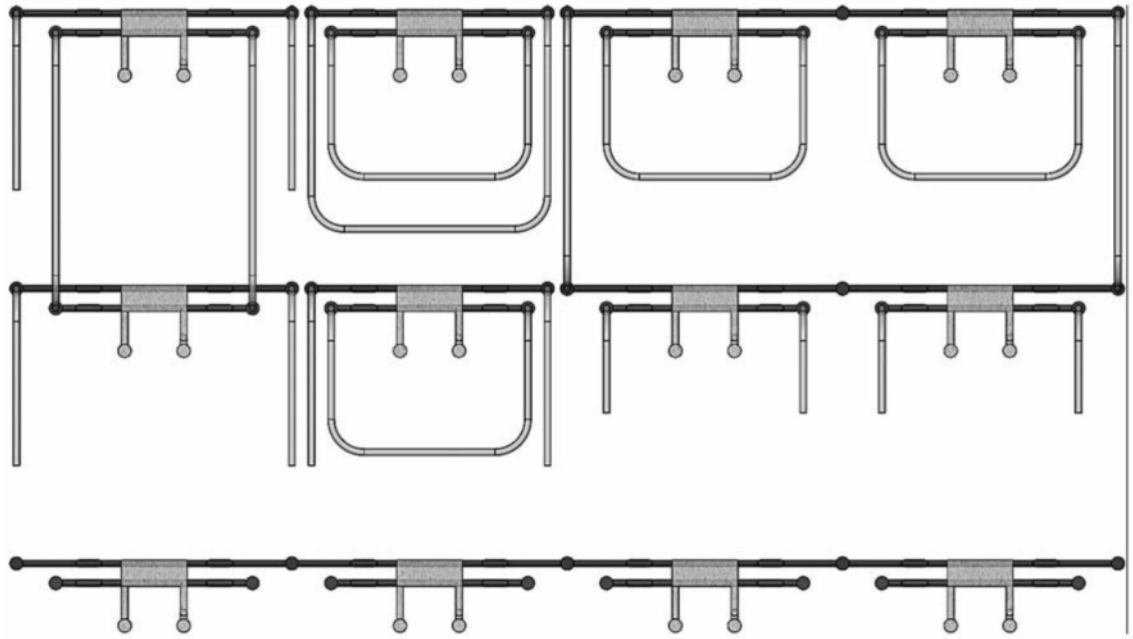


图38C示出了根据本公开的示例的用于人体芯片建模的可能的生物芯片布置的附加实施例的俯视图。

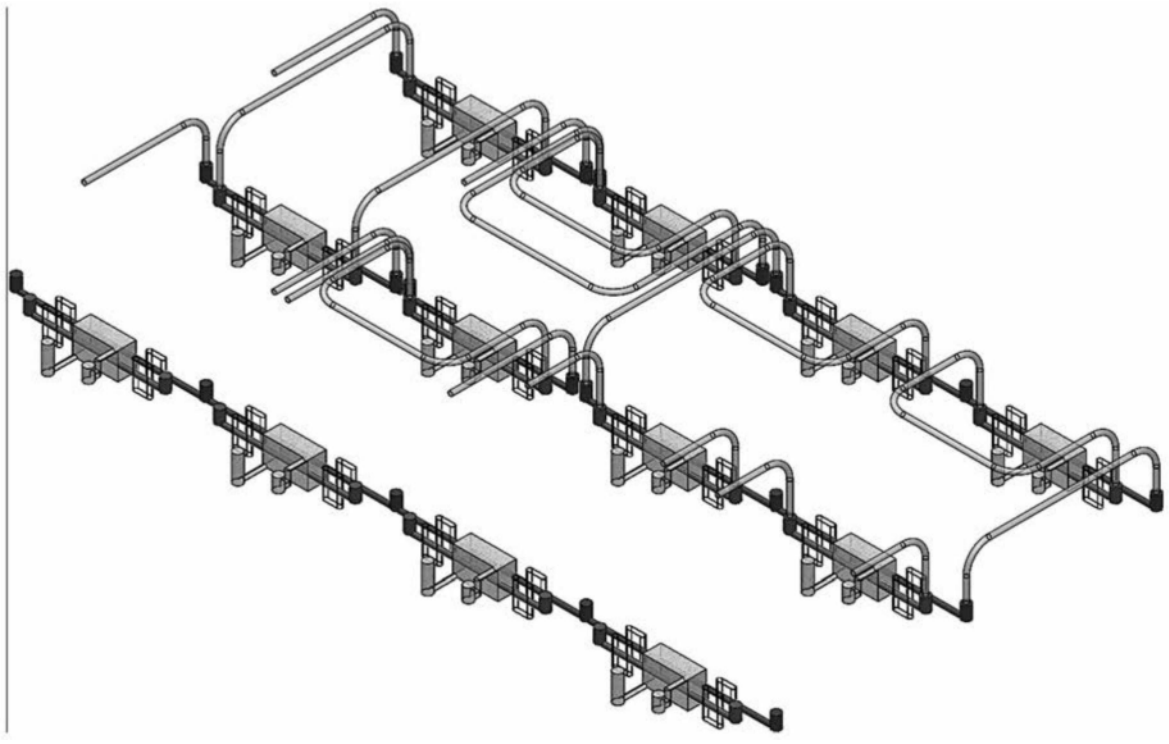


图38D示出了根据本公开的示例的可能的生物芯片布置细胞组织建模的附加实施例的透视图。简而言之,含有内皮或上皮细胞的导管通道(II)将一个生物芯片(I)连接到至少另一个生物芯片(III)。

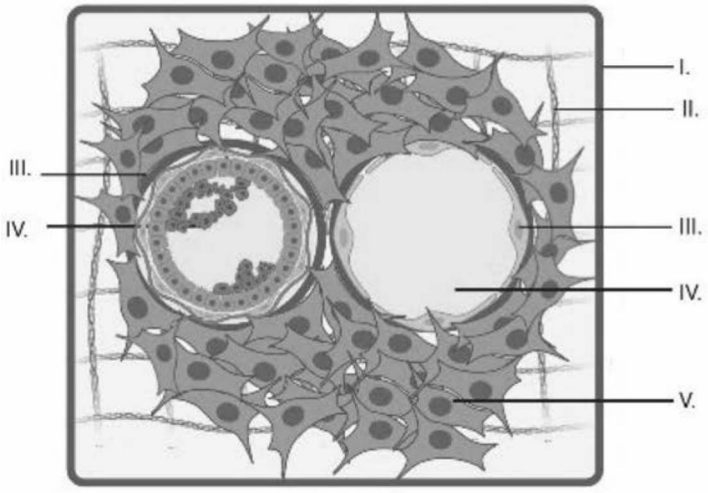


图39A示出了根据本公开的示例的我们的2-导管芯片中的组织的管状架构的实施例的横截面视图。其中,I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.是也可能含有癌细胞的内皮和/或上皮细胞,IV.是具有培养基的导管通道,V.是具有可能含有癌细胞的细胞的基质通道。

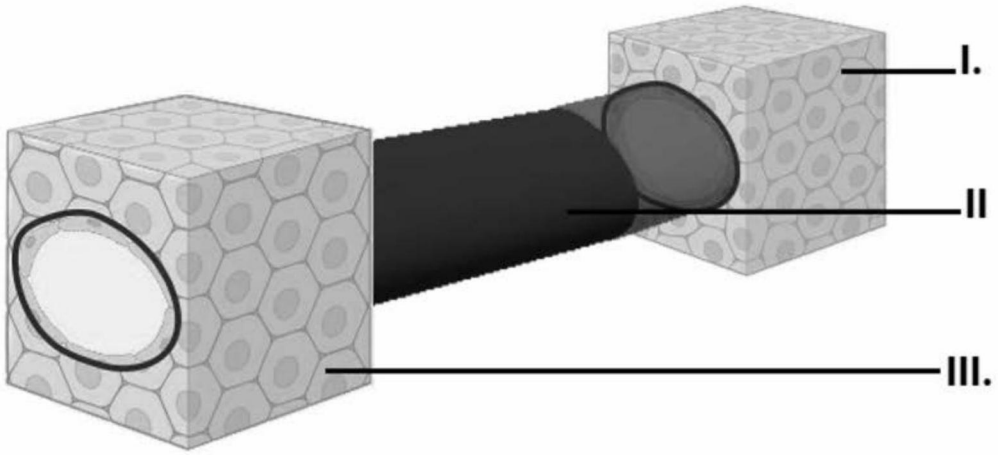


图39B示出了根据本公开的示例的与公共导管/血管连接的我们的芯片中的多个培养组织的实施例的透视图。

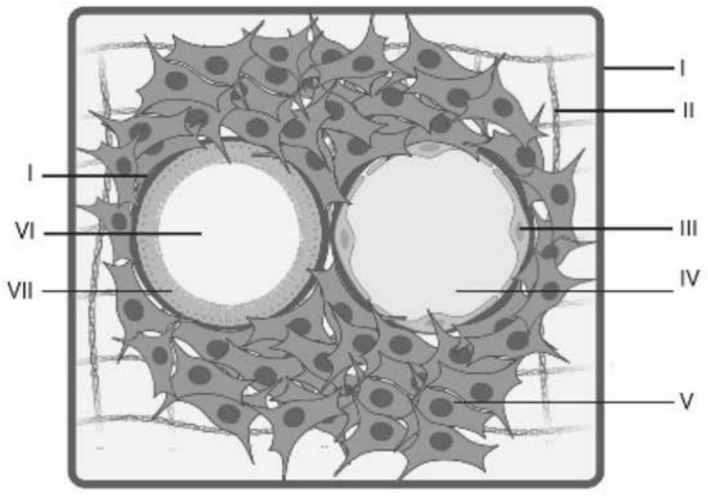


图39C示出了根据本公开的示例的在人体芯片中生长的器官芯片的实施例的示意图。细胞可以是原代细胞、细胞系、IPSC、患者来源的细胞或活检细胞,并且可以用于精确医学分析或用于更一般的分析。I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.是感兴趣的组织或肿瘤细胞,IV.是免疫细胞,V.是内皮和/或上皮细胞,并且VI.是生物芯片的导管通道。

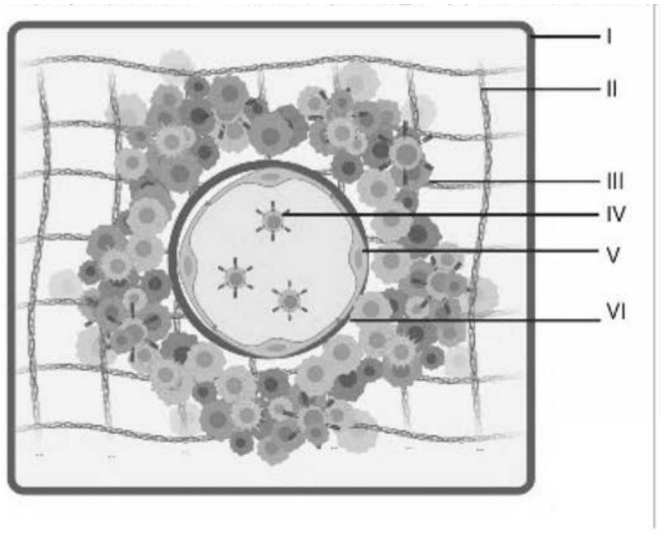


图39D示出了根据本公开的示例的生长在人体芯片中的液-气界面肺芯片的实施例的示意图。其中,I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.表示内皮细胞,IV.是生物芯片的含有空气的导管通道,V.表示肺组织,VI.是呼吸细胞,并且VI.是星形胶质细胞。

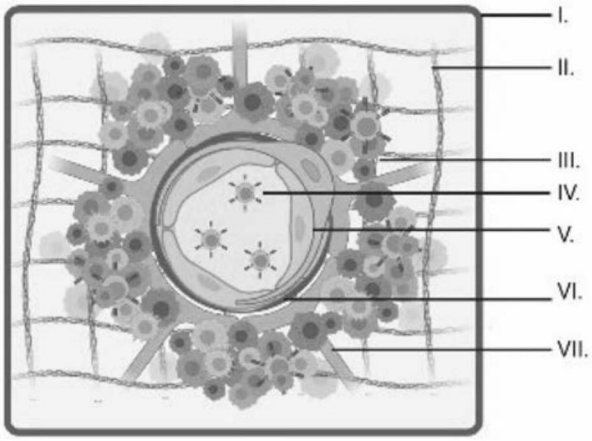


图39E示出了根据本公开的示例的生物芯片中的胶质母细胞瘤模型和血脑屏障的实施例的示意图,其中I.是生物芯片的气孔通道;II.是细胞外基质,III.表示有免疫细胞浸润的胶质母细胞瘤细胞,IV.是免疫细胞,V.是内皮细胞和周细胞,VI.是生物芯片的导管通道并且VI.是星形胶质细胞。