

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0131374

(43) 공개일자 2024년08월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 3/06 (2006.01) **C12M 1/00** (2006.01)
C12M 1/12 (2006.01) **C12M 3/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12M 23/16 (2013.01)
C12M 21/08 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7024568
(22) 출원일자(국제) 2022년12월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/054004
(87) 국제공개번호 WO 2023/122349
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
63/293,422 2021년12월23일 미국(US)

- (71) 출원인
디엘오씨 바이오시스템즈, 인크.
레바논, 마운트 레바논, 알레이, 바이수르, 바이
수르 메인 로드, 스트리트 디-4, 빌딩 30
- (72) 발명자
말라이브, 와다
미국, 텔라웨어 19709, 미들타운, 스위트 206,
엔. 브로드 스트리트 651, 디엘오씨 바이오시스템
즈, 인크. 내
그리말디, 줄리아
미국, 텔라웨어 19709, 미들타운, 스위트 206,
엔. 브로드 스트리트 651, 디엘오씨 바이오시스템
즈, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
청운특허법인

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 휴먼-온-칩 운영 시스템

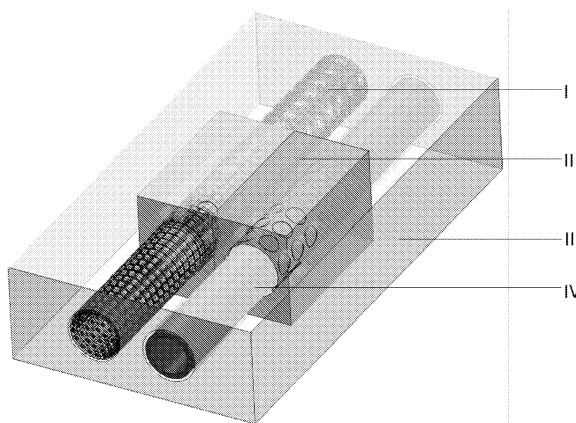
(57) 요약

휴먼-온-칩 플레이트. 휴먼-온-칩 플레이트는 적어도 하나의 3D 배양 바이오칩, 적어도 하나의 마이크로 밸브, 적어도 하나의 미세 유체 채널, 적어도 하나의 유입구 또는 유출구 플레이트 포트를 포함할 수 있다. 하나의 칩으로부터의 유출구 포트는 밸브를 라우팅함으로써 다른 칩에 연결될 수 있다. 다수의 칩은 병렬, 직렬 또는 조합으로 연결될 수 있고, 휴먼-온-칩 플레이트의 하나 이상의 칩은 바이패스될 수 있다. 각각의 유체 연결은 독립적으로 그리고 언제든지 변경될 수 있다. 적어도 하나의 밸브 시스템은 오르간-온-칩 시스템 간 그리고 상기 오르간-온-칩 시스템의 서로 다른 구획들을 연결 또는 분리한다. 적어도 하나의 유입구 및 하나의 유출구 포트는 마이크로채널을 액세스 및 차단한다. 적어도 하나의 밸브 시스템은 샘플링, 모델 흐름 맵의 변경 및 적어도 하나의 유체 챔버의 도입 또는 감소를 허용할 수 있다.

대표도 - 도1

다중 관 칩 디자인:

도 1은 본 개시의 일 예에 따른, 하나의 기질에 의해 둘러싸인 2개의 관의 개략도를 예시한다.



(52) CPC특허분류

C12M 23/06 (2013.01)

C12M 23/58 (2013.01)

C12M 25/04 (2013.01)

C12M 25/14 (2013.01)

C12M 29/00 (2013.01)

(72) 발명자

아무리, 무스타파

미국, 텔라웨어 19709, 미들타운, 스위트 206, 엔.
브로드 스트리트 651, 디엘오씨 바이오시스템즈,
인크. 내

말라이브, 파리드

미국, 텔라웨어 19709, 미들타운, 스위트 206, 엔.
브로드 스트리트 651, 디엘오씨 바이오시스템즈,
인크. 내

엘 아리디, 바하 에딘

미국, 텔라웨어 19709, 미들타운, 스위트 206, 엔.
브로드 스트리트 651, 디엘오씨 바이오시스템즈,
인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

바이오칩 운영 시스템으로서, 상기 바이오칩 운영 시스템은:

칩 플레이트 상의 적어도 하나의 생물학적 시스템;

적어도 하나의 밸브 수단;

상기 밸브 수단을 작동시키기 위한 적어도 하나의 작동 수단;

적어도 하나의 유체 취급 수단;

적어도 하나의 분석 장치; 및

펌핑 수단, 작동 수단, 밸브 수단, 및 분석 장치를 제어하기 위한 제어 시스템을 포함하는, 바이오칩 운영 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 분석 장치는 현미경 이미지 또는 스펙트럼 측정 중 적어도 하나를 이용하여 바이오칩을 검사하는, 바이오칩 운영 시스템.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 분석 장치는 상기 유체 취급 수단 또는 유체 경로의 배지를 검사하는, 바이오칩 운영 시스템.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 운영 시스템은 시스템을 세척, 살균 또는 준비하고; 생체 적합성 유체로 시스템을 프라이밍(priming)하고; 원하는 실험에 필요한 정확한 위치에 정확한 세포 타입을 가진 칩들을 채우고; 원하는 실험을 위해 칩들을 정확한 배열로 선택적으로 연결하며; 그리고/또는 정확한 양의 배지 또는 다른 화합물을 시스템에 계량하는 것 중 적어도 하나를 포함하는 실험 설정의 적어도 한 측면을 촉진, 반자동화 또는 자동화하는, 바이오칩 운영 시스템.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 운영 시스템은 실험에 필요한 칩들 간 배지를 순환시키고; 유체 움직임의 유속을 제어하고; 특정 시간 또는 시간 간격으로 샘플을 추출하며; 특정 시간 또는 시간 간격으로 분석 수단을 사용하여 검사하고 그리고/또는 추후 분석을 위해 바이오칩들을 분리 및 고정하는 것 중 적어도 하나를 포함하여 실험 실행의 적어도 한 측면을 촉진, 반자동화 또는 자동화하는, 바이오칩 운영 시스템.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 운영 시스템은 상기 분석 장치 및 작동 수단 중 적어도 하나에 대해 칩 플레이트 상의 생물학적 시스템을 이동시키는 모션 스테이지를 더 포함하는, 바이오칩 운영 시스템.

청구항 7

다중 관 조직 성장용 바이오칩으로서, 상기 바이오칩은:

새시;

복수의 내부 영역; 및

복수의 유체 배지를 포함하며,

여기서 상기 새시는 상기 복수의 내부 영역을 포함하고,

여기서 상기 내부 영역들 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 내부 영역과 투과성 또는 반투과성 연통 상태인, 바이오칩.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

복수의 내부 영역은 튜브형 관인, 바이오칩.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

적어도 2개의 튜브형 관에는 제1 유체 배지의 관통 흐름을 허용하도록 유입구 및 유출구가 배열되는, 바이오칩.

청구항 10

청구항 7에 있어서,

적어도 2개의 튜브형 관에는 제1 유체 배지와 구별될 수 있는 제2 유체 배지의 관통 흐름을 허용하도록 제1 관의 유입구 및 유출구와 구별되는 유입구 및 유출구가 배열되는, 바이오칩.

청구항 11

청구항 7에 있어서,

적어도 하나의 영역은 관 외부에 있지만 바이오칩 새시 내부에 있는 기질 구획인, 바이오칩.

청구항 12

청구항 7에 있어서,

복수의 유체 배지는 동일한 배지인, 바이오칩.

청구항 13

청구항 7에 있어서,

복수의 유체 배지는 상이한 배지인, 바이오칩.

청구항 14

청구항 7에 있어서,

복수의 유체 배지는 유체 배지 타입들의 조합인, 바이오칩.

청구항 15

바이오칩 유체 제어 시스템으로서, 상기 바이오칩 유체 제어 시스템은:

적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템을 포함하는 적어도 하나의 휴먼-온-칩, 여기서 상기 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템은 적어도 하나의 주변 구획을 인터페이스하는 적어도 하나의 관 스케폴드를 내포함;

각각의 구획으로의 흐름을 제어하는 적어도 하나의 밸브 시스템;

적어도 하나의 구획으로의 흐름을 펌핑 및 제어할 수 있는 적어도 하나의 마이크로 펌핑 메커니즘;

칩의 밸브들을 제어하고 칩으로 이어지는 적어도 하나의 액추에이터; 및

칩 구획으로의 유체 펌핑을 제어하는 적어도 하나의 액추에이터를 포함하며,

여기서 상기 적어도 하나의 밸브 시스템은 개방되거나 폐쇄될 수 있고 흐름 경로를 모든 구획으로 시프트할 수 있는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 공압식, 기계식, 전기식 및 유체식으로 작동되는 것 중 적어도 하나일 수 있는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 17

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩을 운영 시스템에 연결하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 18

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 휴먼-온-칩 연결 플레이트의 적어도 2개의 바이오칩을 연결하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 19

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 휴먼-온-칩 연결 플레이트의 적어도 2개의 바이오칩을 제어하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 20

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 유입구 및 유출구 바이오칩을 제어하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 21

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 관을 다른 관에 연결하고 상기 적어도 하나의 관과 다른 관 사이의 연결을 제어하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 22

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 기질을 다른 기질에 연결하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 23

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 관을 적어도 하나의 기질에 연결하고 상기 적어도 하나의 관과 적어도 하나의 기질 사이의 연결을 제어하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 24

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩을 적어도 하나의 측정 장치에 연결하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 25

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 쌍안정 밸브를 포함하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 26

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 개폐 밸브를 포함하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 27

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 쌍안정 및 개폐 밸브를 포함하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 28

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 쌍안정 밸브는 빔, 자석, 또는 임의의 천공된 기하학적 형태에 의해 상태 위치를 유지하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 29

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 개폐 밸브는 천공된 기하학적 형태에 의해 상태 위치를 유지하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 30

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩에서의 배지 삽입을 제어하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 31

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩에서의 세포 삽입을 제어하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 32

청구항 15에 있어서,

적어도 하나의 밸브 메커니즘은 배지 삽입에 의해 세포 배양을 유지하는, 바이오칩 유체 제어 시스템.

청구항 33

휴먼-온-칩 플레이트로서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는:

적어도 하나의 3D 배양 바이오칩;

적어도 하나의 마이크로 밸브;

적어도 하나의 미세 유체 채널; 및

적어도 하나의 유입구 또는 유출구 플레이트 포트를 포함하며,

여기서 하나의 칩으로부터의 유출구 포트는 밸브를 라우팅함으로써 다른 칩에 연결될 수 있고,

여기서 다수의 칩은 병렬, 직렬 또는 조합으로 연결될 수 있고, 휴먼-온-칩 플레이트의 하나 이상의 칩은 바이패스될 수 있고,

여기서 각각의 유체 연결은 독립적으로 그리고 언제든지 변경될 수 있고, 적어도 하나의 밸브 시스템은 오르간-온-칩 시스템 간 그리고 상기 오르간-온-칩 시스템의 서로 다른 구획들을 연결 또는 분리하고,

여기서 적어도 하나의 유입구 및 하나의 유출구 포트는 마이크로채널을 액세스 및 차단하고,

여기서 적어도 하나의 밸브 시스템은 샘플링, 모델 흐름 맵의 변경 및 적어도 하나의 유체 챔버의 도입 또는 감소 중 적어도 하나를 허용하고,

여기서 밸브들은 액추에이터 및 센서들에 의해 쌍안정 위치로 제어되고 칩들의 채널 포트에 위치되며,

여기서 밸브들은 바이오칩들에 바로 인접하여 위치되고 쌍안정 위치로 제어되는, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 34

청구항 33에 있어서,

적어도 하나의 주변 구획을 인터페이스하는 적어도 하나의 관 스캐폴드를 포함하는 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템을 더 포함하고;

여기서 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템은 적어도 하나의 주변 구획을 인터페이스하는 적어도 하나의 관 스캐폴드를 내포하는, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 35

청구항 33에 있어서,

플레이트는 하부 또는 측면으로부터 신속하게 연결되고, 여기서 유체가 교환되는, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 36

청구항 33에 있어서,

휴먼-온-칩 플레이트는 상호 교환가능하고, 여기서 휴먼-온-칩의 포트들은 바이오칩의 피팅에 맞춰 정렬되고, 반면 밸브들은 고정 또는 제거 가능한, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 37

청구항 33에 있어서,

휴먼-온-칩 플레이트는 상호 연결된 내장형 칩을 포함하는, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 38

청구항 33에 있어서,

밸브들은 고정되거나 제거 가능한, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 39

청구항 33에 있어서,

휴먼-온-칩은 유체가 상부 또는 측면으로부터 액세스되는 것을 허용하는, 휴먼-온-칩 플레이트.

청구항 40

다중 논리 마이크로 밸브 시스템으로서, 상기 다중 논리 마이크로 밸브 시스템은:

복수의 마이크로 밸브;

적어도 하나의 채널, 유입구 및 유출구 포트를 포함하는 적어도 하나의 유체 경로;

적어도 하나의 쌍안정 메커니즘;

적어도 하나의 작동 메커니즘; 및

상기 마이크로 밸브의 다른 요소들을 둘러싸는 적어도 하나의 구조를 포함하며,

여기서 유체 경로에는 데드 볼륨(dead volume)이 없고,

여기서 복수의 밸브들 간 다중화는 작동 입력의 양을 감소시키며,

여기서 밸브들은 흐름이 정역학적 또는 운동적일 수 있도록 채널 내의 유체를 제어하는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 41

청구항 40에 있어서,

적어도 하나의 논리 다중 마이크로 밸브가 시스템의 유체를 제어하는 데 사용되는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 42

청구항 40에 있어서,

밸브들은 샘플을 적어도 하나의 샘플링 포트로 지향시키는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 43

청구항 40에 있어서,

쌍안정 메커니즘은 가요성 튜브 밸브 상의 쌍안정 빔인, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 44

청구항 40에 있어서,

유체 경로는 휴먼-온-칩 시스템 내의 복수의 구성 요소에 적어도 하나의 바이오칩을 연결하는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 45

청구항 40에 있어서,

쌍안정 밸브들은 2개의 안정한 위치를 갖는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 46

청구항 40에 있어서,

적어도 하나의 채널은 공압식으로 작동되는 별분을 포함하는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 47

청구항 40에 있어서,

시스템은 2개의 상태들 간 스위칭할 때만 전력을 필요로 하며, 일단 작동되면, 쌍안정 빔은 제 위치에 유지되는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 48

청구항 40에 있어서,

마이크로 밸브는 쌍안정 자기 천공 피스톤 밸브인, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 49

청구항 40에 있어서,

쌍안정 메커니즘은 자기 채널을 포함하는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 50

청구항 40에 있어서,

마이크로 밸브의 쌍안정 빔은 기계식으로 작동되며, 폐쇄될 때, 가요성 튜브를 찌그러뜨리는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

청구항 51

청구항 40에 있어서,

마이크로 밸브의 쌍안정 빔은 솔레노이드식으로 또는 공압식으로 작동되는, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2021년 12월 23일 출원된 미국 가특허출원 제63/293,422호에 대한 우선권 및 이점을 주장하며, 상기 특허 문헌의 전체 내용은 참조를 위해 여기에 포함된다.

배경 기술

[0002] 성공적인 의약품 개발하는 데는 많은 비용과 시간이 소요된다. 추가적으로, 많은 약물이 개발 과정의 후반 단계에서 실패하여 상당한 매물 비용을 초래한다. 개발 후반 단계에서 약물이 실패하는 주요 이유 중 하나는 제약 회사가 통상적으로 인간 조직을 충분히 잘 복제하지 못하는 세포 배양 플랫폼에서 성장한 세포에 약물을 테스트하기 때문이다. 3D 오르간-온-칩(organ-on-chip) 기술은 구조적 및 3D 조직 조립 문제를 해결하는 좀더 유사한 조직 모델을 만들기 위해 등장했다. 그러나, 조직을 공급, 유지 및 성장시키고, 운영 시스템의 진보된 시스템에서 목표 파라미터를 실시간으로 측정 및 분석하는 동안, 운영 시스템의 진보된 3D 모델의 역학 및 유체 역학을 복제하는 방식에 있어 운영 시스템의 문제는 지속되고 있다.

[0003] 현재의 세포 배양 실험은 전체 시스템을 재현하지 않고 단지 몇 가지 측면만 재현하는 단순한 접근법을 사용하기 때문에 생리학적 조건들을 정확하게 모방하지 못하는 경우가 많다. 진보된 3D 세포 배양 모델을 개발하고 운영하는 데는 여러 요소가 함께 작용한다. 운영 시스템 요소는 모델의 복잡성 수준, 다양한 기관(organ) 모델들 간의 연결 메커니즘, 펌핑, 시딩(seeding) 및 샘플링 메커니즘과, 그리고 또 측정, 감지 및 이미징 메커니즘을 포함하여, 분석 및 예측 기술이 뒤따르는 광범위한 디자인 파라미터에 걸쳐 있다. 전임상 테스트에서 정확한 약물 예측을 얻으려면, 이후의 모든 요소에 걸친 전체적인 시스템이 필요하다.

[0004] 현재의 조직 배양 반자동 운영 시스템이 직면하고 있는 주요 지속적인 문제 중 하나는 수십 밀리리터의 대량의 물질이 필요하다는 것이며, 이 물질들은 단지 몇 마이크로리터의 세포와 생물학적 물질을 시딩하고 사용하기 위해 낭비된다는 것이다. 이는 생검과 같은 비싸거나 부족한 물질을 사용하여 조직의 배양 및 모델링을 제한한다.

[0005] 복잡한 3D 배양 모델 동작의 또 다른 중요한 측면은 실시간 데이터 수집뿐만 아니라 높은 처리량 분석을 제한하는 분석 관독이다. 또한, 현재 오르간-온-칩에서는 다양한 시점에서 분석을 위해 세포 및/또는 배지 샘플에 액세스하는 것이 어려운 경우가 많다. 배지는 치료제, 성장 인자, 영양소, 화학 물질, 현탁액 중의 세포 및/또는 채널을 통해 흐르는 임의의 다른 분자, 생체 분자 또는 물질 중 어느 하나를 포함하는 임의의 유체로 정의된다.

[0006] 통상적인 복잡한 3D 세포 배양 플랫폼은 동작하는 동안 그리고 배지를 바이오칩으로 흘러 보내는 동안 휴먼-온-칩(human-on-chip) 모델에 연결된 개별 조직의 생물학적 파라미터를 실시간으로 이미징하거나 측정할 수 없다. 제한 사항 중 하나는 그러한 칩 근처에 하나 이상의 분석 장치를 배치할 수 없는 디자인 공간에 있다. 예를 들어, 3D 혈관구조를 통해 한 조직에서 다른 조직으로의 암 전이를 모델링하려면, 혈관을 통해 체액을 펌핑하는 동안 두 조직을 동시에 이미징할 수 없다. 마찬가지로, 생성된 귀중한 데이터의 대부분은, 대부분의 경우 지속적인 측정이 아닌 소수의 데이터 포인트로 제한된다.

- [0007] 통상적인 칩 디자인의 필수 측면 중 하나와, 기관들 간에 사용되는 연결 방법은 정확한 감지 및 통신을 유지하면서 다중 기관이 있는 복잡한 실험을 설정할 수 없다는 것이다. 이러한 시스템에는 인체에서 발견되는 통신 및 감지 기능이 부족하며 칩 패턴을 통해 실험을 설정할 수 있는 기능도 없다.
- [0008] 배지를 샘플링하고 삽입하는 동안 이러한 시스템이 직면하는 주요 제한 사항 중 하나는 시스템의 튜브의 볼륨을 보상하기 위해 많은 양의 유체가 필요하다는 것이다. 초박형 튜브 또는 마이크로 채널을 사용하면 유체를 이동하기 위해 다른 시스템에서 사용되는 희석 인자가 필요하지 않다. 그러나, 이러한 작은 직경의 튜브는 높은 모세관력과 튜브 내부의 더 높은 표면 장력을 유지하므로 적은 양의 유체가 다른 목적지로 전달될 수 있다. 또한, 희석 인자가 없으면 검출해야 하는 분자가 고도로 농축된 샘플을 얻을 수 있으므로 측정 및 결과가 더욱 정확해진다.
- [0009] 세포 배양 실험의 필수 측면 중 하나는 생리학적으로 관련된 데이터를 정확하게 측정하고 읽는 능력이다. 현미경, 분광학 및 FTIR은 세포 생존 가능성, 기능 및 대사를 나타내는 생물학적 물질에 대한 정량적 측정을 수행하는 데 널리 사용되는 기술 중 일부이다. 현재 시장에 나와 있는 대부분의 휴먼-온-칩 운영 시스템은 이러한 분석을 수행하기 위해 외부 측정 장치에 의존한다. 이러한 테스트에서는 오퍼레이터가 실험을 중단하고 이를 측정 장치로 전송해야 한다. 이로 인해 설정된 시점들 사이에 귀중한 관찰 및 데이터가 누락된다. 이러한 조작을 수행하면 변수의 수가 늘어나 실험 결과에 예상치 못한 영향을 미칠 수 있다. 세포 배양 실험을 실행할 때 다중 실시간 측정을 구현해야 하는 필요성이 절실히 필요하다. 예를 들어, 운영 시스템과 긴밀하게 통합된 현미경, 분광학 및 ATR-FTIR로 구성된 온보드 삼중 측정 시스템을 구현하면 배양 재배치의 결과로 형성될 수 있는 모든 변수를 제거하는 동시에 더 귀중한 정보와 실험에 대한 더 양호한 표현을 제공할 수 있다. 동일한 데이터 관독기에 연결된 상태에서 다양한 관독을 동시에 수행하는 여러 측정 기술의 중요성은 다중 분석 및 다른 방법으로는 불가능한 결론을 얻을 수 있다는 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명은 다수의 인간 기관을 동시에 모델링하고 동작시키는 세포 배양 플랫폼 역할을 하는 새롭고 혁신적인 바이오칩 운영 시스템을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0011] 상기 운영 시스템은 인체의 다수의 기관을 모델링하는 관(duct)을 통해 함께 유동적으로 연결된 다수의 바이오칩 배열인 휴먼-온-칩 플레이트를 포함하고 동작한다. 세포는 상기 바이오칩에 삽입되어 3차원 조직으로 성장해 약물 테스트에 사용될 수 있다. 각각의 바이오칩은 하나 또는 다수의 초박형 다공성 플라스틱 원통형 관을 포함할 수 있다. 각각의 관은 미세 유체 채널을 통해 상기 관 주변 영역으로부터 또는 내부로부터 액세스할 수 있다.
- [0012] 본 개시는, 바이오칩 덕분에, 각각의 관의 내벽에 관 세포를 성장시키고, 세포를 시딩하고 관을 둘러싸는 다른 쪽에서 겔을 통해 배지 성분을 전달하여 외측에서 주변 조직을 성장시킴으로써 관 오가노이드 미세 환경을 복제하기 위한 수단을 제공한다. 각각의 바이오칩은 췌장, 신장, 간, 유방, 뇌, 폐, 혈관구조, 전립선, 나팔관, 고환 및 림프관을 포함하되, 이에 국한되지 않는 관 또는 비관 조직을 복제하는 데 활용될 수 있다. 휴먼-온-칩 플레이트는 각각 특정 조직을 성장시키고 모델링하며 각각의 바이오칩의 하나 이상의 관을 통해 다른 바이오칩과 유동적으로 연결되는 바이오칩의 배열이다. 바이오칩 관은 서로 다른 바이오칩들 간의 연결을 허용하는 밸브 시스템으로 분리된다. 이들 바이오칩은 직렬, 병렬 또는 조합으로 연결될 수 있다. 또한, 밸브 시스템을 사용하면 이러한 연결을 언제든지 변경할 수 있다. 상기 칩들은 샘플링 챔버, ATR-FTIR 또는 폐기물 챔버에도 연결될 수 있다.
- [0013] 본 개시는 세포 성장 배지, 화학 물질 및 세포를 함유하는 유체의 흐름을 각각의 바이오칩 채널로 펌핑하고 제어하기 위해 휴먼-온-칩 플레이트에서 동작하는 반자동 또는 완전 자동화 장치인 바이오칩 운영 시스템을 제공한다. 휴먼 운영 시스템에는 바이오칩 내부에서 성장하는 조직의 다양한 생물학적 파라미터를 측정하고 제어하는 감지 및 측정 장치도 포함되어 있다. 유체 밸브 및 펌프의 작동, 센서 및 이미지는 세포 배양 및 측정 프로세스를 자동화하는 컴퓨터 소프트웨어에 입력된다. 그러한 바이오칩 운영 시스템은, 제한하진 않지만, 연구자, 제약 회사 및 임상 의사가 생검, 1차 세포, 줄기 세포 및/또는 세포주에서 얻은 세포로 만들어진 전체 인간 모델에서 약물이나 기타 다른 구성 요소를 테스트하는 데 사용될 수 있다. 이러한 시스템은 광범위한 애플리케이션

선의 전체 세포 배양 실험을 수행, 제어 및 측정할 수 있다.

- [0014] 본 개시는 세포, 배지, 치료제, 화학 물질, 시약 및 기타 다른 생물학적 구성 요소를 함유하는 매우 적은 양(최저 0.1 pL)의 유체의 흐름을 모든 개별 바이오칩 내부의 각 채널로 펌핑하고 제어하기 위한 장치 및 방법을 포함하는 시스템을 제공한다. 본 개시는 유사성이 매우 높은 조직 모델에 대한 정확하고, 반복 가능하며, 재현 가능한 생물학적 실험을 수행할 수 있게 한다.
- [0015] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 바이오칩 운영 시스템은 칩 플레이트 상의 적어도 하나의 생물학적 시스템, 적어도 하나의 밸브 수단, 이 밸브 수단을 작동시키기 위한 적어도 하나의 작동 수단, 적어도 하나의 유체 취급 수단, 적어도 하나의 분석 장치를 포함하고; 그리고 펌핑 수단, 작동 수단 및 밸브 수단, 및 분석 장치를 제어하기 위한 제어 시스템을 포함한다.
- [0016] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 분석 장치는 현미경 이미지 또는 스펙트럼 측정 중 적어도 하나를 이용하여 바이오칩을 검사할 수 있다.
- [0017] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 분석 장치는 유체 취급 수단 또는 유체 경로의 배지를 검사할 수 있다.
- [0018] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 운영 시스템은 시스템을 세척, 살균 또는 준비하고; 생체 적합성 유체로 시스템을 프라임(priming)하고; 원하는 실험에 필요한 정확한 위치에 정확한 세포 타입을 가진 칩들을 채우고; 원하는 실험을 위해 칩들을 정확한 배열로 선택적으로 연결하며; 그리고/또는 정확한 양의 배지 또는 다른 화합물을 시스템에 계량하는 것 중 적어도 하나를 포함하는 실험 설정의 적어도 한 측면을 촉진, 반자동화 또는 자동화한다.
- [0019] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 운영 시스템은 실험에 필요한 칩들 간 배지를 순환시키고; 유체 움직임의 유속을 제어하고; 특정 시간 또는 시간 간격으로 샘플을 추출하며; 특정 시간 또는 시간 간격으로 분석 수단을 사용하여 검사하고 그리고/또는 추후 분석을 위해 바이오칩들을 분리 및 고정하는 것 중 적어도 하나를 포함하는 실험 실행의 적어도 한 측면을 촉진, 반자동화 또는 자동화한다.
- [0020] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 운영 시스템은 분석 장치 및/또는 작동 수단에 대해 칩 플레이트 상의 생물학적 시스템을 이동시키는 모션 스테이지를 더 포함한다.
- [0021] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 다중 관 조직 성장용 바이오칩은 새시, 복수의 내부 영역, 및 복수의 유체 배지를 포함하며, 여기서 상기 새시는 복수의 내부 영역을 포함하고, 여기서 상기 내부 영역들 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 내부 영역과 투과성 또는 반투과성 연통 상태이다.
- [0022] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 복수의 내부 영역은 튜브형 관(tubular duct)이다.
- [0023] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 적어도 2개의 튜브형 관에는 제1 유체 배지의 관통 흐름을 허용하도록 유입구 및 유출구가 배열되어 있다.
- [0024] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 적어도 2개의 튜브형 관에는 제1 유체 배지와 구별될 수 있는 제2 유체 배지의 관통 흐름을 허용하도록 제1 관의 유입구 및 유출구와 구별되는 유입구 및 유출구가 배열되어 있다.
- [0025] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 적어도 하나의 영역은 관 외부에 있지만 바이오칩 새시 내부에 있는 기질 구획이다.
- [0026] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 복수의 유체 배지는 동일한 배지이다.
- [0027] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른

관점에서, 상기 복수의 유체 배지는 상이한 배치이다.

- [0028] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 복수의 유체 배지는 유체 배치 타입들의 조합이다.
- [0029] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 바이오칩 유체 제어 시스템은 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템을 포함하는 적어도 하나의 휴먼-온-칩(여기서 상기 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템은 적어도 하나의 주변 구획을 인터페이스하는 적어도 하나의 관 스캐폴드(ductal scaffold)를 내포함), 각각의 구획으로의 흐름을 제어하는 적어도 하나의 밸브 시스템, 적어도 하나의 구획으로의 흐름을 펌핑 및 제어할 수 있는 적어도 하나의 마이크로 펌핑 메커니즘, 및 칩의 밸브들을 제어하고 칩으로 이어지는 적어도 하나의 액추에이터, 및 칩 구획으로의 유체 펌핑을 제어하는 적어도 하나의 액추에이터를 포함하며, 여기서 상기 적어도 하나의 밸브 시스템은 개방되거나 폐쇄될 수 있고 흐름 경로를 모든 구획으로 시프트할 수 있다.
- [0030] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 공압식, 기계식, 전기식 및 유체식으로 작동되는 것 중 적어도 하나일 수 있다.
- [0031] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩을 운영 시스템에 연결한다.
- [0032] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 휴먼-온-칩 연결 플레이트의 적어도 2개의 바이오칩을 연결한다.
- [0033] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 휴먼-온-칩 연결 플레이트의 적어도 2개의 바이오칩을 제어한다.
- [0034] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 유입구 및 유출구 바이오칩을 제어한다.
- [0035] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 관을 다른 관에 연결하고 상기 적어도 하나의 관과 다른 관 사이의 연결을 제어한다.
- [0036] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 기질을 다른 기질에 연결한다.
- [0037] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 관을 적어도 하나의 기질에 연결하고 상기 적어도 하나의 관과 적어도 하나의 기질 사이의 연결을 제어한다.
- [0038] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩을 적어도 하나의 측정 장치에 연결한다.
- [0039] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 쌍안정 밸브를 포함한다.
- [0040] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 개폐 밸브를 포함한다.
- [0041] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 쌍안정 및 개폐 밸브를 포함한다.
- [0042] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 쌍안정 밸브는 빔, 자석, 또는 임의의 천공된 기하학적 형태에 의해 상태 위치를 유지한다.

- [0043] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 개폐 밸브는 천공된 기하학적 형태에 의해 상태 위치를 유지한다.
- [0044] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩에서의 배지 삽입을 제어한다.
- [0045] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 적어도 하나의 바이오칩에서의 세포 삽입을 제어한다.
- [0046] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 적어도 하나의 밸브 메커니즘은 배지 삽입에 의해 세포 배양을 유지한다.
- [0047] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 휴먼-온-칩 플레이트는 적어도 하나의 3D 배양 바이오칩, 적어도 하나의 마이크로 밸브, 적어도 하나의 미세 유체 채널, 적어도 하나의 유입구 또는 유출구 플레이트 포트를 포함하고, 여기서 하나의 칩으로부터의 유출구 포트는 밸브들을 라우팅함으로써 다른 칩에 연결될 수 있고, 여기서 다수의 칩은 병렬, 직렬 또는 조합으로 연결될 수 있고, 휴먼-온-칩 플레이트의 하나 이상의 칩은 바이패스될 수 있고, 여기서 각각의 유체 연결은 독립적으로 그리고 언제든지 변경될 수 있으며, 여기서 상기 적어도 하나의 밸브 시스템은 오르간-온-칩 시스템 간 그리고 상기 오르간-온-칩 시스템의 서로 다른 구획들을 연결 또는 분리하며, 여기서 적어도 하나의 유입구 및 하나의 유출구 포트는 마이크로채널을 액세스 및 차단하고, 여기서 적어도 하나의 밸브 시스템은 샘플링, 모델 흐름 맵의 변경 및/또는 적어도 하나의 유체 챔버의 도입 또는 감소를 허용하고, 여기서 밸브들은 액추에이터 및 센서들에 의해 쌍안정 위치로 제어되고 칩들의 채널 포트에 위치되며, 여기서 상기 밸브들은 상기 칩들에 바로 인접하여 위치되고 쌍안정 위치로 제어될 수 있다.
- [0048] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 적어도 하나의 주변 구획을 인터페이스하는 적어도 하나의 관 스케폴드를 포함하는 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템을 포함하고, 여기서 적어도 하나의 오르간-온-칩 시스템은 적어도 하나의 주변 구획을 인터페이스하는 적어도 하나의 관 스케폴드를 내포한다.
- [0049] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 플레이트는 하부 또는 측면으로부터 신속하게 연결될 수 있으며, 여기서 유체가 교환될 것이다.
- [0050] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 상호 교환가능하고, 여기서 상기 휴먼-온-칩의 포트들은 바이오칩의 피팅에 맞춰 정렬되고, 반면 밸브들은 고정되거나 제거 가능하다.
- [0051] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 상호 연결된 내장형 칩을 포함한다.
- [0052] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 밸브들은 고정되거나 제거 가능하다.
- [0053] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 휴먼-온-칩은 유체가 상부 또는 측면으로부터 액세스되는 것을 허용한다.
- [0054] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 다중 논리 마이크로 밸브 시스템은 복수의 마이크로 밸브, 적어도 하나의 채널, 유입구 및 유출구 포트를 포함하는 적어도 하나의 유체 경로, 적어도 하나의 쌍안정 메커니즘, 적어도 하나의 작동 메커니즘, 마이크로 밸브의 다른 요소들을 둘러싸는 적어도 하나의 구조를 포함하고, 여기서 상기 유체 경로에는 데드 볼륨(dead volume)이 없고, 여기서 상기 복수의 밸브들 간 다중화는 작동 입력의 양을 감소시키고, 여기서 상기 밸브들은 흐름이 정역학적 또는 운동적일 수 있도록 채널 내의 유체를 제어할 수 있다.
- [0055] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 적어도 하나의 논리 다중 마이크로 밸브가 시스템의 유체를 제어하는 데 사용된다.
- [0056] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 밸브들은 샘플을 적어도 하나의 샘플링 포트로 지향시킬 수 있다.
- [0057] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른

관점에서, 상기 쌍안정 메커니즘은 가요성 튜브 밸브 상의 쌍안정 빔일 수 있다.

- [0058] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 유체 경로는 휴먼-온-칩 시스템 내의 복수의 구성 요소에 적어도 하나의 바이오칩을 연결할 수 있다.
- [0059] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 쌍안정 밸브들은 2개의 안정한 위치를 갖는다.
- [0060] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 적어도 하나의 채널은 공압식으로 작동되는 벌룬(balloon)을 포함한다.
- [0061] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 시스템은 2개의 상태들 간 스위칭할 때만 전력을 필요로 할 수 있으며, 일단 작동되면, 쌍안정 빔은 제 위치에 유지될 것이다.
- [0062] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 마이크로 밸브는 쌍안정 자기 친공 피스톤 밸브일 수 있다.
- [0063] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 쌍안정 메커니즘은 자기 채널을 포함할 수 있다.
- [0064] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 마이크로 밸브의 쌍안정 빔은 기계식으로 작동되며, 폐쇄될 때, 가요성 튜브를 찌그러뜨릴 수 있다.
- [0065] 본원에 리스트된 임의의 다른 관점 또는 관점들의 조합과 조합되어 사용될 수 있는 본 개시의 또 다른 관점에서, 상기 마이크로 밸브의 쌍안정 빔은 솔레노이드식으로 또는 공압식으로 작동될 수 있다.
- [0066] 요약하자면, 휴먼 운영 시스템은 다수의 세포 타입이 성장하고 서로 연결될 수 있으며 시스템 내에서 실험이 자동으로 실행될 수 있는 자체-폐쇄형 시스템이다. 이러한 시스템의 목적은 인간을 대상으로 테스트하기 전에 질병, 생물학적 파라미터 및 약물의 효과를 더 잘 예측하기 위해 조직 모델링 및 약물 테스트에 사용되는 것이다. 이를 통해 세포 배양 조건을 표준화하여 생리학적 조건을 전례 없는 수준으로 보장할 수 있다. 또한, 시스템 내에서 실시간 및 최종 지점 실험이 수행되도록 보장한다. 현재 개시된 시스템은 표준화, 재현성, 정확성, 속도 및 비용 절감을 보장하는 올인원 접근 방식을 허용한다.

도면의 간단한 설명

- [0067] 본 개시의 일부 예시적인 장치 구현 예들, 및 하나 이상의 예시적인 구현 예를 만들고 사용하기 위한 예시적인 절차들은, 유사한 참조 부호가 여러 도면 전체에 걸쳐 유사한 요소를 나타내는 첨부 도면(나타낸 내부 또는 외부 구조와 관련하여 반드시 일정한 비율로 그려지는 것은 아님)을 참조하여 예로서 본원에 자세히 설명되어 있으며, 여기서:
- 도 1은 본 개시의 일 예에 따른, 하나의 기질(III)에 의해 둘러싸이고 채시(II)에 에워싸인 2개의 관(I 및 IV로 표시됨)의 개략도를 예시한다.
- 도 2a는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관 1-기질 바이오칩의 구현 예의 개략도를 예시한다.
- 도 2b는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관 1-기질 바이오칩의 구현 예의 개략 상면도를 예시한다.
- 도 2c는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.
- 도 3a는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 다른 구현 예의 개략도를 예시한다.
- 도 3b는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 분해도를 예시한다.
- 도 3c는 본 개시의 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 구현 예의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.
- 도 4a는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 다른 구현

예의 개략도를 예시한다.

도 4b는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 상세한 개략 상면도 및 하면도를 예시한다.

도 4c는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 구현 예의 분해도를 예시한다.

도 4d는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

도 5a는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 개략도를 예시한다.

도 5b는 본 발명의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 다른 구현 예의 개략 상면도를 예시한다.

도 5c는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 분해도를 예시한다.

도 5d는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

도 6a는 본 개시의 일 예에 따른, 관 당 다수의 기질을 갖는 2-관 1-기질 칩의 개략도를 도시한다.

도 6b는 본 개시의 일 예에 따른, 관 당 다수의 기질을 갖는 2-관 1-기질 칩의 분해도를 예시한다.

도 6c는 본 개시의 일 예에 따른, 관 당 다수의 기질을 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

도 7a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-바이오칩 플레이트의 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 7b는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소의 개략도를 예시한다.

도 7c는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 분해도를 예시한다.

도 8a는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 원통형 회전 메커니즘인 휴먼-온-칩의 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 8b는 본 개시의 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 원통형 회전 메커니즘인 휴먼-온-칩 구현 예의 엔티티의 개략도를 예시한다.

도 8c는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 원통형 회전 메커니즘인 휴먼-온-칩의 구현 예에 대한 분해도를 예시한다.

도 9a는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 구현 예에 대한 개략도(등각도)를 예시한다.

도 9b는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 개략도(상면도)를 예시한다.

도 9c는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 개략도(상면도)를 예시한다.

도 9d는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 하부 새시 특징의 구현 예의 개략도(상면도)를 예시한다.

도 10a는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체가 측면에서 액세스되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 상면도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 10b는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체가 측면에서 액세스되는 HOC

플레이트의 일 구현 예의 분해도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 10c는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체가 측면에서 액세스되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 플레이트 내 채널링의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 11은 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체 및 세포가 현장에서 샘플링되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 상면도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 12는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체 및 세포가 채널, 챔버 및 밸브를 통해 샘플링되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 상면도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 13은 본 개시의 일 예에 따른, 2개의 관 칩이 1-관 바이오칩에 연결된 HOC 플레이트의 일 구현 예의 플레이트 내 채널링의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 14는 칩 채널 내부의 압력을 조작하기 위해 각각의 칩 유입구 및 유출구 유체 포트에 압력 센서를 포함하는 개략도를 예시한다. 이는 본 개시의 일 예에 따른, 유체가 관 채널로부터 기질 채널로 또는 그 반대로 제어 가능하게 관류하는 것을 허용한다.

도 15a는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 바이오칩들을 연결하는 유압 밸브 메커니즘의 사시도를 예시한다.

도 15b는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 바이오칩들을 연결하는 원통형 롤 밸브 메커니즘의 사시도를 예시한다.

도 15c는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 바이오칩들을 연결하는 가요성 멤브레인 밸브 메커니즘의 사시도를 예시한다.

도 15d는 본 개시의 일 예에 따른, 칩 연결 마이크로 밸브 조립 프로세스의 사시도를 예시한다.

도 16a는 본 개시의 일 예에 따른, 방향 변경 흐름 마이크로-밸브 플레이트 액추에이터의 사시도를 예시한다.

도 16b는 본 개시의 일 예에 따른, 방향 변경 흐름 마이크로-밸브 플레이트 액추에이터의 상세도를 예시한다.

도 16c는 본 개시의 일 예에 따른, 솔레노이드 자석 개폐형 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다.

도 16d는 본 개시의 일 예에 따른, 솔레노이드 자석 개폐형 마이크로 밸브의 상세도를 예시한다.

도 16e는 본 개시의 일 구현 예에 따른 솔레노이드 자석 개폐형 마이크로-밸브 플레이트의 사시도를 예시한다.

도 16f는 본 개시의 일 예에 따른, 솔레노이드 자석 유입구-유출구 마이크로 밸브 액추에이터 플레이트의 상세도를 예시한다.

도 17a는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 폐쇄되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다.

도 17b는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 폐쇄되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 마이크로 밸브의 분해도를 예시한다.

도 17c는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 개방되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 마이크로 밸브의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 17d는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 개방되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 마이크로 밸브의 추가 구현 예인 분해도를 예시한다.

도 18a는 본 개시의 일 예에 따른, 가요성 튜브 마이크로 밸브에서 공압식으로 작동되는 쌍안정 빔의 사시도를 예시한다.

도 18b는 본 개시의 일 예에 따른, 가요성 튜브 마이크로 밸브에서 공압식으로 작동되는 쌍안정 빔의 분해도를 예시한다.

도 19a는 본 개시의 일 예에 따른, 쌍안정 자기 천공 피스톤 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다.

도 19b는 본 개시의 일 예에 따른, 쌍안정 자기 천공 피스톤 마이크로 밸브의 일 구현 예의 분해도를 예시한다.

도 20a는 본 개시의 일 예에 따른, 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다.

도 20b는 본 개시의 일 예에 따른, 하나의 쌍안정 빔이 폐쇄 위치에 있는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 마이

크로 밸브의 일 구현 예의 상면도를 예시한다.

도 20c는 본 개시의 일 예에 따른, 개방 위치에 있는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 마이크로 밸브의 단면도를 예시한다.

도 20d는 본 개시의 일 예에 따른, 폐쇄 위치에 있는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 마이크로 밸브의 단면도를 예시한다.

도 21a는 본 개시의 일 예에 따른, 기계식 작동 볼 개폐형 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다.

도 21b는 본 발명의 일 예에 따른, 기계식 작동 볼 개폐형 마이크로 밸브(칩이 이동하고 스크류드라이버가 이동함)의 일 구현 예의 근접 사시도를 예시한다.

도 21c는 본 개시의 일 예에 따른, 개방 위치 또는 폐쇄 위치에 있는지를 스위칭하기 위해 마이크로 밸브와 맞물리는 소켓의 상세도를 예시한다.

도 21d는 본 개시의 일 예에 따른, 기계식 작동 볼 개폐형 마이크로 밸브의 상세도의 단면을 예시한다.

도 22a는 본 개시의 일 예에 따른, 폐쇄 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 마이크로 밸브의 단면도를 예시한다.

도 22b는 본 개시의 일 예에 따른, 핀이 이를 차단하는 채널에 단단히 삽입되는 사전 설정된 폐쇄 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 마이크로 밸브의 측면도를 예시한다.

도 22c는 본 개시의 일 예에 따른, 사전 설정된 개방 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 마이크로 밸브의 단면도를 예시한다.

도 22d는 본 개시의 일 예에 따른, 핀이 채널에 단단히 삽입되지 않은 개방 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 마이크로 밸브의 측면도를 예시한다.

도 23a는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 23b는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템 주요 구성 요소의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 23c는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템 유체 구성 요소의 일 구현 예의 상면도의 투시도를 예시한다.

도 23d는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버 서랍이 개방된 조립된 운영 시스템의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 23e는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템의 일 구현 예의 분해도를 예시한다.

도 23f는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 측면도를 예시한다.

도 23g는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.

도 23h는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.

도 23i는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.

도 23j는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.

도 23k는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템 흐름도의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 23l은 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트에 연결된 배지 챔버들과 혼합 챔버를 연결하는 1 내지 72 분배기의 흐름도를 예시한다.

도 24는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템의 다른 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 25a는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템 커버의 다른 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 25b는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템 커버의 분해도를 예시한다.

도 25c는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템 내부의 휴먼-칩 삽입 프로세스의 사시도를 예시한다.

도 25d는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템에 삽입되는 분광학 프로브 및 감지 플레이트의 사시도를 예시한다.

도 25e는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 운영 시스템 구성 요소의 분해도를 예시한다.

도 25f는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템의 유체 제어 부분의 사시도를 예시한다.

도 26a는 본 개시의 일 예에 따른, 공압식 밸브 작동 운영 시스템의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 26b는 본 개시의 일 예에 따른, 공압식 밸브 작동 운영 시스템의 분해도를 예시한다.

도 26c는 본 개시의 일 예에 따른, 공압식 밸브 작동 운영 시스템의 상면도를 예시한다.

도 27a는 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 배지 챔버들의 조립의 일 구현 예를 예시한다(등각도).

도 27b는 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 배지 챔버들의 분해 어셈블리를 예시한다(등각도).

도 27c는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버 플레이트의 사시도를 예시한다.

도 27d는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버 플레이트의 분해도를 예시한다.

도 27e는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 플레이트의 사시도를 예시한다.

도 27f는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 플레이트의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 27g는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 플레이트의 일 구현 예의 측면도를 예시한다.

도 27h는 본 개시의 일 예에 따른, 도 27e-27g의 단일 피스톤의 상세도를 예시한다.

도 27i는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 액추에이터 플레이트의 상부 사시도를 예시한다.

도 27j는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 액추에이터 플레이트의 하부 사시도를 예시한다.

도 27k는 본 개시의 일 예에 따른, 유체 공급 배지 플레이트의 사시도를 예시한다.

도 28a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 프로세스의 흐름도를 예시한다.

도 28b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배지 챔버 충전 프로세스의 흐름도를 예시한다.

도 28c는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배지 챔버 비움 프로세스의 흐름도를 예시한다.

도 28d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배지 챔버 시딩 프로세스의 흐름도를 예시한다.

도 28e는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배지 샘플 수집 프로세스의 흐름도를 예시한다.

도 28f는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 세포 샘플 수집 프로세스의 흐름도를 예시한다.

도 29a는 본 개시의 일 예에 따른, 삼중 측정 메커니즘의 유체 제어의 흐름도를 예시한다.

도 29b는 본 개시의 일 예에 따른, FTIR 샘플링을 위한 유체 제어의 논리 제어도를 예시한다.

도 30a는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버로부터 바이오칩으로 샘플을 펌핑하는 흐름도를 예시한다.

도 30b는 본 개시의 일 예에 따른, 바이오칩으로부터 측정 장치로 샘플을 펌핑하는 흐름도를 예시한다.

도 31a는 본 개시의 일 예에 따른, 기질 채널로의 펌프 겔의 흐름도를 예시한다.

도 31b는 본 개시의 일 예에 따른, 기질 채널 밖으로의 펌프 겔의 흐름도를 예시한다.

도 32a는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버의 완전히 조립된 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 32b는 본 개시의 일 예에 따른, 세포 공급 혼합 챔버의 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 32c는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 공급 혼합 챔버의 구현 예의 개략도를 예시한다.

도 32d는 본 개시의 일 예에 따른, 세포 챔버와 배지 챔버가 나란히 있는 개략도를 예시한다.

도 32e는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버의 버블 필터 및 압력 센서의 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33a는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 36개의 튜브가 혼합 시스템을 떠나는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33b는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 36개의 튜브가 혼합 시스템을 떠나는 3개의 튜브에만 공급되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 33c는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 36개의 가스 튜브가 세포 챔버에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33d는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 3개의 압력 밸브가 세포 챔버에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33e는 본 개시의 일 예에 따른, 세포 챔버의 각각의 행은 서로 간 스위칭되고 혼합 챔버를 휴먼-온-칩 플레이트와 링크하는 퀵 커넥트(quick connect)에 연결된 유량 센서, 에어 필터 및 압력 게이지를 통해 샘플을 보낼 수 있는 1/12 방향 밸브에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33f는 본 개시의 일 예에 따른, 한쪽은 압력과 가스에 연결되고 다른 쪽은 1/12 방향 밸브에 연결되며, 중간에는 혼합 챔버를 휴먼-온-칩 플레이트와 링크하는 퀵 커넥트에 연결된 센서, 에어 필터 및 압력 게이지가 연결되는 단일 세포 챔버 엔티티의 흐름도를 예시한다.

도 33g는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 12개의 튜브가 배지 챔버에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33h는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 3개의 압력 밸브가 배지 챔버들에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33i는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버들의 각각의 행은 서로 간 스위칭되고 혼합 챔버를 휴먼-온-칩 플레이트와 링크하는 퀵 커넥트에 연결된 유량 센서, 에어 필터 및 압력 게이지를 통해 샘플을 보낼 수 있는 1/4 방향 밸브에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 33j는 본 개시의 일 예에 따른, 한쪽은 압력과 가스에 연결되고 다른 쪽은 1/4 방향 밸브에 연결되며, 중간에는 혼합 챔버를 휴먼-온-칩 플레이트와 링크하는 퀵 커넥트에 연결된 센서, 에어 필터 및 압력 게이지가 연결되는 단일 배지 챔버 엔티티의 흐름도를 예시한다.

도 34a는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 용기가 O_2 , CO_2 및 N_2 병, O_2 및 세포 챔버 아래에 위치한 CO_2 센서에 액세스하는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 34b는 본 개시의 일 예에 따른, 칩들에서 성장된 조직 레벨의 O_2 및 CO_2 센서의 일 구현 예의 도면을 예시한다.

도 35a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩과 접촉하는 온도 제어 유체를 통과시키는 열 교환 플레이트의 분해도를 예시한다.

도 35b는 본 개시의 일 예에 따른, 열 교환 플레이트로 오는 유체를 가열 및 냉각시키는 열 교환 발생기 챔버의 개략도를 예시한다.

도 36a는 본 개시의 일 예에 따른, 채널이 차단되지 않았거나 밸브, 액추에이터 또는 센서가 손상되지 않았음을 보장하면서 유체가 시스템 내로 유입되도록 하는 기계 시동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 36b는 본 개시의 일 예에 따른, 손상된 시스템 사전-세포 시딩, 액추에이터 또는 센서를 세척하는 동안 표준 밸브에 온도, O_2 및 CO_2 레벨을 얻는 기계 시동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 36c는 본 개시의 일 예에 따른, 압력 센서를 사용하고 현미경 컴퓨터 비전의 도움을 받아 세포 시딩(모든 액

체에 가압, 이미징, 명암 대비, 형광) 전에 시스템에 에어 버블이 없는지 확인하는 기계 시동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 36d는 본 개시의 일 예에 따른, 유체 흐름, 비-습윤 표면 및 에어 버블을 검출하고 보기 위해 열 이미징을 사용하기 시작하는 기계의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다(플래시 서모그래피).

도 36e는 본 개시의 일 예에 따른, 시스템의 모든 파라미터를 제어하는 유체 채널링, CO₂ 및 O₂ 혼합, 에어 버블 트랩 및 가열 플레이트 외에 온도, O₂, CO₂ 및 압력 센서를 보여주는 기계 시동 및 작동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.

도 37a는 본 개시의 일 예에 따른, 2개 이상의 렌즈가 있는 현미경 및 분광학 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 37b는 본 개시의 일 예에 따른, x-y 평면에서 이동하는 하나의 렌즈가 있는 현미경 및 분광학 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 37c는 본 개시의 일 예에 따른, 다수의 센서가 있는 FTIR 관독 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 37d는 본 개시의 일 예에 따른 센서가 하나만 있고, 유체가 샘플링되며, 계산된 시간 간격으로 측정되는 FTIR 관독 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 37e는 본 개시의 일 예에 따른 센서가 하나만 있고, 유체가 샘플링되며, 계산된 시간 간격으로 측정되는 FTIR 관독 메커니즘의 구현 예의 상세한 샘플링 메커니즘의 사시도를 예시한다.

도 37f는 본 개시의 일 예에 따른, 칩에 내장된 흐름 세포가 있는 FTIR 관독 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 38a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 모델링을 위한 가능한 바이오칩 배열의 상면도를 예시한다.

도 38b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 모델링을 위한 가능한 바이오칩 배열의 사시도를 예시한다.

도 38c는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 모델링을 위한 가능한 바이오칩 배열의 추가 구현 예의 상면도를 예시한다.

도 38d는 본 개시의 일 예에 따른, 가능한 바이오칩 배열 세포 조직 모델링의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다. 간단히 말해서, 내피 또는 상피 세포(II)를 포함하는 관 채널은 하나의 바이오칩(I)을 적어도 다른 바이오칩(III)에 연결한다.

도 39a는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관 칩의 조직의 튜브형 구조의 구현 예의 단면도를 예시한다. 여기서 I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 암 세포도 포함할 수 있는 내피 및/또는 상피 세포이고, IV.는 배지가 있는 관 채널이고, V.는 암 세포를 포함할 수 있는 세포가 있는 기질 채널이다.

도 39b는 본 개시의 일 예에 따른, 공통 관/도관에 연결된 칩 내 다중 배양 조직의 구현 예의 사시도를 예시한다.

도 39c는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩에서 성장한 오르간-온-칩의 구현 예의 개략도를 예시한다. 세포들은 1차 세포, 세포주, iPSC, 환자 유래 세포 또는 생검일 수 있으며 정밀 의학 분석이나 보다 일반적인 분석에 사용될 수 있다. I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 관심 있는 조직 또는 종양 세포이고, IV.는 면역 세포이고, V.는 내피 및/또는 상피 세포이며, VI.는 바이오칩의 관 채널이다.

도 39d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩에서 성장된 액체-에어-인터페이스 폐-온-칩(Liquid-air-interface Lung-on-chip)의 구현 예의 개략도를 예시한다. 여기서 I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 내피 세포를 나타내고, IV.는 에어를 포함하는 바이오칩 관 채널이고, V.는 폐 조직을 나타내고, VI.은 호흡기이다.

도 39e는 본 개시의 일 예에 따른, 바이오칩 내 교아종(glioblastoma) 모델 및 혈액 뇌 장벽의 일 구현 예를 개략적으로 예시하며, 여기서 I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 면역 세포 침윤이 있는 교아종 세포를 나타내고, IV.는 면역 세포이고, V.는 내피 세포 및 혈관 주위 세포이고, VI.는 바이오칩의 관 채널이며, VII.는 정상세포이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0068] 본 개시는 정확하고 반복 가능한 반자동의 정밀하고 예측 가능한 실험의 시스템을 가능하게 하는 5가지 관점을 제공한다. 그러한 제공된 실험을 통해 조직 모델, 약물 테스트, 실시간 샘플링 및 측정, 소프트웨어 지원 제어 및 데이터 분석의 정확한 생성 및 유지 관리가 가능하다. 상기 제공된 시스템을 통해 약물의 독성, 효능 및 복용량을 보다 정확하게 예측할 수 있으며, 개인화된 그리고 정확한 약물 예후를 위한 강력한 도구이다.
- [0069] 본 개시의 제1 관점은 생체 모방 모델의 기본적인 관점을 가능하게 하는 생체 모방 조직 배양 플랫폼을 제공한다. 그 제공된 바이오칩은 이 바이오칩에 서로 다른 구획을 형성하는 다수의 원통형 다공성 관 스케폴드를 내장하고 있다.
- [0070] 본 개시의 제2 관점은 인간 모델을 위한 하이브리드 휴먼-온-칩 조직 배양 플랫폼을 제공하며, 여기서 이는 운영 시스템의 도움으로 그리고 그 자체로 사용될 수 있다.
- [0071] 본 개시의 제3 관점은 밸빙(valving) 및 펌핑의 반자동 유체 제어 시스템을 제공하며, 여기서 매우 적은 양의 볼륨이 시스템의 안팎으로 그리고 시스템의 모든 영역에 걸쳐 샘플을 이동시키는 방식으로 조작 및 제어될 수 있다.
- [0072] 본 개시의 제4 관점은 반자동 샘플 수집 및 실시간 측정 추가 기능을 제공하며, 여기서 그러한 시스템의 구성은 실험이 시스템 안팎으로 진행 및 펌핑되는 동안 모든 샘플을 측정하기 위해 현미경, 분광학, 푸리에 변환 적외선(FTIR) 및 기타 다른 측정 장치의 인터페이스를 허용한다.
- [0073] 본 개시의 제5 관점은 운영 시스템을 자동화하고 제어하기 위한 소프트웨어를 제공하며, 여기서 상기 소프트웨어는 다양한 실험 설정에 대한 다양한 명령을 포함한다. 추가적으로, 상기 소프트웨어는 측정 장치에 연결되어 시스템의 측정 장치 및 유체 제어 메커니즘에 작용하는 데이터 획득을 실행하게 한다.
- [0074] **다중 관 바이오칩**
- [0075] 일 구현 예에서, 바이오칩은 적어도 2개의 관과 1개의 기질을 포함하며, 그러한 관은 곡선을 만들 필요가 없는 원통형의 초박형 다공성 멤브레인으로 형성된다. 추가 구현 예에서, 상기 관들은 고어(gore) 가요성 튜브로 만들어질 수 있거나, 임의의 재료로 만들어질 수 있고, 기공은 레이저 거닝(gunning)이나 압출에 의해 생성된다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 다수의 관 및 다수의 기질을 포함할 수 있다. 추가적으로, 복수의 관을 통과하는 용액과 다른 용액이 기질에 삽입될 수도 있다. 추가 구현 예에서, 스텐트와 같은 공지된 재료가 다수의 바이오칩에 활용될 수 있다.
- [0076] 일 구현 예에서, 소수성 및 친수성인 별도의 멤브레인이 다수의 관을 생성하는 데 활용될 수 있다. 추가 구현 예에서, 다수의 관 중 하나는 플라즈마 또는 UV 처리에 의해 또는 코팅을 통해 소수성 또는 친수성으로 처리된 서로 다른 영역을 갖는 단일 멤브레인으로부터 형성될 수 있다. 시스템 사용자의 특정 요구 사항에 따라, 다수의 관의 소수성 및 친수성 특성이 공지된 처리 기술들에 따라 조정될 수 있다.
- [0077] 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 단일의 다중 관 바이오칩 상에서 다수의 기관이 배양될 수 있도록 복수의 공동들을 포함할 수 있다.
- [0078] 일 구현 예에서, 단일의 관을 갖는 바이오칩들은 또한 현재 개시된 시스템에 의해 활용될 수 있다. 예를 들어, 일 구현 예에서, 그러한 활용되는 바이오칩은 본 발명의 양수인에게 양도되고 그 전체 내용이 참조로 여기에 포함되는 DUCT ORGANOID-ON-CHIP이라는 명칭으로 2021년 6월 25일에 출원된 PCT/QA2021/050016호에 기술된 바이오칩일 수 있으며, 상기 문헌은 생체 모방 모델의 기본적인 관점을 가능하게 하는 생체 모방 조직 배양 플랫폼 또는 바이오칩을 설명한다.
- [0079] 도 1은 본 개시의 일 예에 따른, 하나의 기질에 의해 둘러싸인 2개의 관의 개략도를 예시한다.
- [0080] 도 2a는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관, 1-기질 바이오칩의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 바이오칩의 새시는 다수의 관에 대한 광학적 또는 분광학적 액세스를 방해하지 않는 재료로 구성된다.
- [0081] 도 2b는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관, 1-기질 바이오칩의 추가 구현 예의 상면도를 예시한다. 일 구현 예에서, 그러한 바이오칩은 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널 및 에어 버블이 바이오칩 외부로 배출될 수 있도록 하는 각각의 관에 대한 에어 필터링 영역을 포함할 수 있다. 일부의 예에서, 에어 필터링 영역은 또한 에어가 바이오칩에 유입되도록 허용하여 배양되는 세포가 에어에 액세스할 수 있게 할

수 있다. 일부의 예에서, 상기 바이오칩은 각각의 관에 유입구와 유출구를 포함할 수 있고, 기질 채널에 대해 유입구와 유출구를 포함할 수 있다. 상기 바이오칩은 또한 플라스틱에 의해 둘러싸인 다수의 관 세그먼트를 포함할 수 있다. 일 예에서, 상기 바이오칩은 이 바이오칩의 최상부에 커버 유리를 포함하여 상기 바이오칩의 상부 새시의 상부 표면의 적어도 일부를 커버한다. 상기 상부 커버 유리는 유리나 폴리머 등과 같이 깨지기 쉽고, 투명하며, 자가형광이 낮은 재료로 만들어진 얇은 커버슬립(cover slip) 유리일 수 있다. 상기 상부 새시와 하부 새시는 서로 직접 접촉하면 내부 공간이 형성되어 멤브레인으로 만들어진 다공성 관 스케폴드를 수용할 수 있는 특징을 포함한다. 이러한 특징은 새시의 내부 층들에 새긴 결과일 수 있다. 또 다른 예에서, 상기 상부 새시와 하부 새시는 다수의 다공성 멤브레인 구조를 수용하기 위해 하부 새시에 전체 채널을 생성하는 얇은 커버슬립 또는 다른 새시 부분으로 커버되고, 새시의 외부 표면에 새겨지며, 관 스케폴드의 외부 구획으로 이어지는 미세 유체 채널을 형성하는 특징을 포함한다.

[0082] 일 구현 예에서, 상기 상부 새시 및 하부 새시는 각각의 관 스케폴드의 내부 및 외부 구획에 대한 액세스를 제공하는 위치에 원통형 관 스케폴드를 고정하는 특징을 포함한다. 상기 새시 및 상기 관 스케폴드의 내부 구획으로 이어지는 미세 유체 채널을 형성하는 것은 채널의 유입구 및 유출구 구멍을 넘어 확장될 수 있으며 나중에 바이오칩의 조립 후 플러그를 사용하여 플러그(plugging)될 수 있다. 상기 하부 새시의 최하부 부분을 커버하기 위해 상부 커버 유리와 유사한 하부 커버 유리가 제공될 수 있다. 일 예에서, 칩의 상부 및 하부 층들을 형성하는 커버슬립 유리는 유리-폴리머 접착제를 사용하여 새시에 본딩된다. 일 예에서, 다공성 멤브레인 구조는 다공성 멤브레인을 180° 회전으로 만족시키고, 원통형 구조를 형성한 후, 만족되지 않은 멤브레인의 액세스 재료를 원통형 구조로 본딩하여 형성된다. 예를 들어, 각각의 관에 2개의 미리 본딩된 원통형 소수성 초박형 다공성 멤브레인이 필터링을 위해 사용될 수 있다. 이들 구성 요소는 결합하여 동일한 기질에 의해 둘러싸인 다수의 다공성 멤브레인 관 구조를 형성할 수 있다.

[0083] 도 2c는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관, 1-기질 바이오칩의 제조 및 조립 프로세스의 흐름도를 예시한다. 본딩 하면서 멤브레인에 장력의 인가와 만족이 동시에 이루어지는 경우, 다공성 멤브레인은 원통형 방식으로 대략 180° 방위로 만족된다. 일 예에서, 이러한 방법에 따라 구성된 바이오칩은 에어 필터링 영역, 기질에 의해 둘러싸인 관, 관 유입구, 관 유출구, 기질 채널 유입구 및 기질 채널 유출구를 포함할 수 있다. 도 2c는, 이러한 방법에 따라, 관 스케폴드가 만족되고, 인장되고, 말단에서 새시에 결합되는 바이오칩 구성 요소들의 본딩 프로세스를 한 단계로 실행하는 단계 및 프로세스들을 예시한다. 예를 들어, 상기 방법에는 로드(rod) 위의 소수성 및 친수성 멤브레인을 새시 위에 위치시키고 만족시키는 프로세스 및 접착제, 열을 사용하여 또는 화학적으로 새시의 말단에서 본딩하는 프로세스가 포함된다. 새시에 멤브레인들을 위치시키고, 각각의 2개의 관을 형성할 2개의 로드 위로 만족시키고, 상기 멤브레인들에 장력을 인가하며, 말단을 새시에 결합한 후, 핀을 하부 새시의 유출구 기질 구멍에 조립한다. 그런 다음, 그 2개의 새시 사이에 모든 것을 샌드위치시킨 후, 그것들을 화학적 열 압착 본딩을 사용하여 결합한다. 마지막으로, 이러한 방법에는 로드, 및 핀 제거 프로세스, 유입구 및 유출구 구멍을 넘어 두 관 채널의 말단을 플러그하고, 바이오칩의 양쪽 표면에 커버슬립 유리를 조립하는 단계가 포함될 수 있다.

[0084] 도 3a는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관, 1-기질 바이오칩의 일 구현 예의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 기질-공급 채널을 갖는 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널을 포함할 수 있고, 그 상부 관은 기질 챔버로의 겔 삽입을 위해 사용될 수 있다.

[0085] 도 3b는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 2-관, 1-기질 바이오칩의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 바이오칩은 기질-공급 채널을 갖는 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 기질-공급 채널은 기질에 직접 공급할 수 있는 천공된 튜브이며, 그 튜브의 넓은 기공은 관과 기질 사이의 확산 속도를 증가시킨다.

[0086] 도 3c는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관, 1-기질 바이오칩의 제조 및 조립 프로세스의 흐름도를 예시한다. 상부 새시와 하부 새시에는 2개의 원통형 관 스케폴드와 천공된 튜브를 유지하는 3개의 평행 채널, 및 각각의 관 스케폴드의 내부 및 외부 구획에 액세스를 제공하는 위치의 하나의 기질 유입구가 포함되어 있다. 일 구현 예에서, 중간 채널의 말단에는 천공된 튜브가 접착되어 있고, 관은 로드 주위에 원통형 방식으로 만족된 초박형 다공성 멤브레인으로 형성되며, 접착제, 열을 사용하여 또는 화학적으로 그 말단을 새시에 본딩하고, 핀을 하부 새시의 유출구 기질 구멍에 조립한다. 그런 다음, 2개의 새시 사이에 모든 것을 샌드위치시킨 다음, 화학적 열 압착 본딩을 사용하여 그것들을 결합한다. 마지막으로, 이러한 방법에는 로드, 및 핀 제거 프로세스가 포함될 수 있으며, 유입구 및 유출구 구멍을 넘어 두 관 채널의 말단을 플러그하고, 바이오칩

의 양쪽 표면에 커버슬립 유리를 조립하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0087] 도 4a는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관, 1-기질 바이오칩의 다른 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 다공성 멤브레인을 갖는 2개의 관이 하나의 기질에 의해 둘러싸여 있으며, 여기서 상부 중간 관이 기질 챔버에 연결되고, 여기서 이들 2개의 관은 공급을 위해 사용될 수 있다.
- [0088] 도 4b는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관, 1-기질 바이오칩의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 다공성 멤브레인을 갖는 2개의 관이 하나의 기질에 의해 둘러싸여 있으며, 여기서 두 타입의 내피 세포가 관에서 배양될 수 있고, 한 타입의 상피 세포가 기질에서 배양될 수 있다.
- [0089] 도 4c는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관, 1-기질 바이오칩의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 기질-공급 채널을 갖는 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 기질-공급 채널은 기질에 직접 공급할 수 있는 천공된 튜브이고, 그 튜브의 넓은 기공은 관과 기질 사이의 확산 속도를 증가시킨다.
- [0090] 도 4d는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관, 1-기질 바이오칩의 제조 및 조립 프로세스의 흐름도를 예시한다. 상부 새시와 하부 새시에는 2개의 원통형 관 스캐폴드를 유지하는 3개의 평행 채널 및 각각의 관 스캐폴드의 내부 및 외부 구획에 액세스를 제공하는 위치의 하나의 기질 유입구가 포함되어 있다. 일 구현 예에서, 관은 로드 주위에 원통형 방식으로 만곡된 초박형 다공성 멤브레인으로 형성되고, 접착제, 열을 사용하여 또는 화학적으로 그 말단을 새시에 본딩하고, 핀을 하부 새시의 유출구 기질 구멍에 조립한다. 그런 다음, 그 2개의 새시 사이에 모든 것을 샌드위치시킨 다음, 화학적 열 압착 본딩을 사용하여 그것들을 결합한다. 마지막으로, 이러한 방법에는 로드, 및 핀 제거 프로세스가 포함될 수 있으며, 유입구 및 유출구 구멍을 넘어 두 관 채널의 말단을 플러깅하고, 바이오칩의 양쪽 표면에 커버슬립 유리를 조립하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0091] 도 5a는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 바이오칩은 서로 다른 타입의 세포 기관이 2-관 1-기질 바이오칩의 동일한 관에서 배양될 수 있도록 서로 다른 기질 유입구를 갖는 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널을 포함할 수 있다.
- [0092] 도 5b는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 상면도를 예시한다. 일 구현 예에서, 바이오칩은 서로 다른 기질 유입구를 갖는 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널을 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 유입구는 연결된 기질에 젤을 주입하는 데 사용될 수 있다.
- [0093] 도 5c는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 사시도를 예시한다. 구현 예에서, 바이오칩은 서로 다른 기질 유입구를 갖는 동일한 기질 챔버에 의해 둘러싸인 2개의 다공성 원통형 관 채널을 포함할 수 있으며, 여기서 기질 챔버는 2개의 별도 기질로 분할되는 천공 장벽을 갖는다.
- [0094] 도 5d는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 흐름도를 예시한다. 상부 새시와 하부 새시에는 2개의 원통형 관 스캐폴드를 유지하는 3개의 평행 채널 및 각각의 관 스캐폴드의 내부 및 외부 구획에 액세스를 제공하는 위치의 각각의 기질 챔버에 대한 2개의 다른 기질 유입구가 포함되어 있다. 일 구현 예에서, 기질 챔버는 중간 채널의 말단에 접착된 천공 장벽에 의해 2개의 별도 기질로 분할된다. 관은 로드 주위에 원통형 방식으로 만곡된 초박형 다공성 멤브레인으로 형성되고, 접착제, 열을 사용하여 또는 화학적으로 그 말단을 새시에 본딩하고, 핀을 하부 새시의 유출구 기질 구멍에 조립한다. 그런 다음, 두 새시 사이에 모든 것을 샌드위치시킨 다음, 화학적 열 압착 본딩을 사용하여 그것들을 결합한다. 마지막으로, 이러한 방법에는 로드, 및 핀 제거 프로세스가 포함될 수 있으며, 유입구 및 유출구 구멍을 넘어 두 관 채널의 말단을 플러깅하고, 바이오칩의 양쪽 표면에 커버슬립 유리를 조립하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0095] 도 6a는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 기질 및 2개의 관을 갖는, 관 당 다수의 기질의 바이오칩의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 다수의 타입의 세포 기관이 관 당 단일 다수의 기질의 바이오칩 상의 동일한 관에서 배양될 수 있도록 여러 개의 공동을 포함할 수 있다.
- [0096] 도 6b는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 기질 및 2개의 관을 갖는, 관 당 다수의 기질의 바이오칩의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 동일한 타입의 세포 기관이 관 당 단일 다수의 기질의 바이오칩 상의 동일한 관에서 배양될 수 있도록 여러 개의 공동을 포함할 수 있다.
- [0097] 도 6c는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 기질 및 2개의 관을 갖는, 관 당 다수의 기질의 바이오칩의 제조 및 조립 프로세스의 흐름도를 예시한다. 상부 새시와 하부 새시에는 2개의 원통형 관 스캐폴드를 유지하는 3개의 평

행 채널 및 각각의 관 스케폴드의 내부 및 외부 구획에 액세스를 제공하는 위치의 각각의 기질 챔버에 대한 하나의 기질 유입구가 포함되어 있다. 일 구현 예에서, 관은 로드 주위에 원통형 방식으로 만족된 초박형 다공성 멤브레인으로 형성되며, 접착제, 열을 사용하여 또는 화학적으로 그 말단을 새시에 본딩하고, 핀을 하부 새시의 유출구 기질 구멍에 조립한다. 그런 다음, 2개의 새시 사이에 모든 것을 샌드위치시킨 다음, 화학적 열 압착 본딩을 사용하여 그것들을 결합한다. 마지막으로, 이러한 방법에는 로드, 및 핀 제거 프로세스가 포함될 수 있으며, 유입구 및 유출구 구멍을 넘어 두 관 채널의 말단을 플러깅하고, 바이오칩의 양쪽 표면에 커버슬립 유리를 조립하는 단계를 포함할 수 있다.

[0098] 휴먼-온-칩 플레이트

[0099] 일 구현 예에서, 휴먼-온-칩 플레이트는 혈관 관이 개별 기질을 통과하는 상피 관도 포함하는 다양한 조직의 기질을 통과할 수 있도록 기질에 의해 둘러싸인 원통형 단면 관을 포함한다.

[0100] 추가 구현 예에서, 바이오칩 플레이트는 개별 바이오칩과 구성 요소들 간 밸빙을 사용하여 밸브가 운영 시스템을 통해 수동으로 또는 자동으로 개방되거나 폐쇄될 수 있도록 한다. 일 구현 예에서, 본 개시는 하이브리드 제어 오르간-온-칩이다.

[0101] 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 관을 통해 바이오칩과 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 다양한 개별 칩을 함께 퍼즐화함으로써 생성될 수 있다. 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 다른 구성 요소를 조립하는 동안 바이오칩 내에 조립될 수 있는 밸브가 있는 별도의 구성 요소가 아닌 동일한 새시에 다양한 칩을 통합할 수도 있다. 다양한 바이오칩 조직 성장 채널을 연결하는 밸브들은 유압 피스톤 메커니즘, 밸브, 유압 롤링, 또는 공압식으로 작동되는 멤브레인 피스톤 밸브, 또는 간단한 멤브레인 변형 밸브일 수 있다. 이러한 시스템에는 모든 밸브 타입이 통합될 수 있다.

[0102] 상기 휴먼-온-칩 플레이트에는 일반적으로 폐쇄된 개방/폐쇄 밸브와 운영 시스템 내에서 조립될 때 잠재적인 사용을 위해 바이오칩 내에 통합된 폐기물 제거 채널이 포함될 수도 있다. 개별 칩 유닛을 커버하는 커버 유리는 각각의 엔티티의 표면 채널을 커버하는 하나 이상의 유리로 만들어질 수 있거나, 또는 대신 하나의 유리만을 사용하여 바이오칩의 전체 표면을 커버할 수도 있다. 다양한 바이오칩 엔티티들 간의 상호 연결은 축을 따라 직선으로 관 개구를 통해 이루어질 수도 있고, 또는 유입구/유출구 구멍을 통해 주변 바이오칩들로 연결될 수도 있다. 운영 시스템과 바이오칩의 인터페이스는 수동 사용에 사용되는 것과 동일한 유입구/유출구 구멍을 통해, 또는 운영 시스템에 의해 작동되는 일반적으로 폐쇄된 밸브에 의해 시스템과 분리된 다른 구멍들을 통해 이루어질 수 있다.

[0103] 일 구현 예에서, 현재 개시된 시스템은 용액 내 시약의 균질한 분포와 채널에 시딩 후 세포의 균질한 분포 및 부착을 보장하기 위해 수직 및/또는 수평 축을 중심으로 휴먼-온-칩 플레이트를 회전시키는 수단을 포함한다.

[0104] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 개별 바이오칩들이 서로 연결되어 일련의 상호 연결된 바이오칩들을 형성할 수 있게 한다. 추가적으로, 일 구현 예에서, 특정 바이오칩들은 상호 연결된 나머지 바이오칩들로부터 선택적으로 분리되어 다수의 바이오칩 회로를 생성할 수 있다. 본 개시에서 나중에 논의되는 바와 같이, 유체 제어 메커니즘의 조정은 특정 밸브가 개방되거나 폐쇄되는 것을 허용하여 상호 연결된 바이오칩 회로들의 수많은 조합을 용이하게 한다. 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 모듈식 특성으로 인해 용액을 특정 바이오칩에 동적으로 라우팅할 수 있기 때문에 본 개시는 복수의 프로토콜이 단일 휴먼-온-칩 플레이트 내에서 병렬로 수행될 수 있도록 허용한다. 현재 개시된 시스템에서 용액의 동적 라우팅은 특정 바이오칩이 나머지 바이오칩으로부터 분리되어 정밀 의학 프로토콜이 수행될 수 있도록 허용한다.

[0105] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 다수의 칩들을 서로 그리고 운영 시스템의 다른 구성 요소에 유체식으로 연결한다. 이들 구성 요소는, 제한하진 않지만, 다른 칩, 폐기물 챔버 또는 샘플링 챔버일 수 있다. 일 구현 예에서, 그러한 연결은 언제든지 변경될 수 있다.

[0106] 도 7a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트와 개별 칩 각각의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별적으로 제거 가능한 바이오칩들은 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화된다.

[0107] 도 7b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트에서 발견된 개별 칩의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별적으로 제거 가능한 바이오칩들은 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화되며, 유체는 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 상부에서 관을 통해 그리

고 원통형 회전 밸브 메커니즘을 통해 어느 한 관에서 다른 관으로 펌핑된다.

- [0108] 도 7c는 본 개시의 일 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 분해도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별적으로 제거 가능한 바이오칩들은 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화되며, 유체는 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 상부에서 관을 통해 그리고 원통형 회전 밸브 메커니즘을 통해 어느 한 관에서 다른 관으로 펌핑된다.
- [0109] 도 8a 및 도 9a는 본 개시의 일 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 엔티티들은 원통형 회전 메커니즘이 새시와 밸브 메커니즘을 연결하여 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 하나의 휴먼-온-칩 플레이트로 통합된다.
- [0110] 도 8b 및 도 9b는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘의 상세도를 예시한다. 일 구현 예에서, 그러한 개별 바이오칩 엔티티들은 통합된 휴먼-온-칩으로 통합된다. 구체적으로, 원통형 회전 메커니즘은 새시와 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘을 연결한다.
- [0111] 도 8c 및 도 9c는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 분해도를 예시한다. 일 구현 예에서, 그러한 개별 바이오칩 엔티티들은 새시 및 밸브 메커니즘 내에서 하나의 구성 요소로 통합되고 원통형 회전 메커니즘을 통해 연결된다.
- [0112] 도 10a는 본 개시의 일 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 상세도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별적으로 제거 가능한 바이오칩들은 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화된다. 그러한 바이오칩은 열 플레이트, 칩 고정 플레이트, 칩 접촉 플레이트, 관 1 유체 채널링 플레이트, 기질 유체 채널링 플레이트, 관 2 유체 채널링 플레이트, 행 작동 플레이트, 열 1 작동 플레이트, 열 2 작동 플레이트, 및 2개의 칩 작동 플레이트로 구성되는, 여러 개의 플레이트 층들이 적층되어 이루어진다.
- [0113] 도 10b는 본 개시의 일 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 개략도를 예시한다. 일 구현 예에서, 가열 플레이트에는 칩 상부의 유입구와 유출구를 통과하는 유체 채널이 포함되어 있으며 그 운영 시스템에 피팅되며, 여기서 세포 배양의 온도를 제어, 증가, 감소 또는 유지하기 위해 모든 온도의 액체를 이러한 열 플레이트로 펌핑할 수 있다.
- [0114] 도 10c는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 분해도를 예시한다. 일 구현 예에서, 행 작동 플레이트는 동일한 행(3 행, 3 신호)에 있는 각각의 밸브의 제1 쌍안정 빔에 연결된 밸브 작동 채널 플레이트이다. 열 1 작동 플레이트는 첫 번째 2개 열(2 열, 2 신호)에 있는 각각의 밸브의 제2 쌍안정 빔에 연결된 밸브 작동 채널 플레이트이다. 열 2 작동 플레이트는 두 번째 2개 열(2 열, 2 신호)에 있는 각각의 밸브의 제2 쌍안정 빔에 연결된 밸브 작동 채널 플레이트이다. 2개의 칩 작동 플레이트는 각각의 칩에 있는 각각의 밸브의 제3 쌍안정 빔(2 관 및 1 기질, 3 신호)에 연결된 채널 플레이트를 작동시키는 밸브이다. 일부의 경우, 쌍안정 밸브가 2개의 쌍안정 빔을 서로 개방할 수 있다. 예를 들어, 행 1과 열 1에 위치한 칩 1의 관 1을 행 1과 열 2에 위치한 칩 2의 관 1에 연결하는 밸브를 개방하는 경우, 신호는 (1,1,1)이 되며, 여기서 이러한 신호는 제1, 제2 및 제4 층의 제1 공압식 튜브를 개방한다.
- [0115] 도 11a는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별적으로 제거 가능한 바이오칩들은 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화되며, 유체는 휴먼-온-칩 플레이트의 각각의 바이오칩 내부의 특정 샘플링 스팟에서 샘플링되고, 여기서 샘플을 채취하기 위해 피펫(pipet)과 같은 메커니즘이 사용되거나 시스템에 구현될 수 있다.
- [0116] 도 12는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별적으로 제거 가능한 바이오칩은 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화되며, 샘플은 채널, 챔버 및 밸브를 통해 현장에서 취해지고, 여기서 세포 샘플들은 피펫과 같은 메커니즘을 사용하여 현장에서 샘플링되거나, 또는 밸브 메커니즘을 통해 샘플링 챔버 또는 배지 챔버로 펌핑될 수 있다.
- [0117] 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 엔티티들은 원통형 회전 메커니즘이 새시와 밸브 메커니즘을 연결하여 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 하나의 휴먼-온-칩 플레이트로 통합된다. 유체는 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 상부에서

관을 통해 그리고 밸브 시스템을 통해 어느 한 관에서 다른 관으로 펌핑된다.

- [0118] 도 13a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 엔티티들은 원통형 회전 메커니즘이 새시와 밸브 메커니즘을 연결하여 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 하나의 휴먼-온-칩 플레이트로 통합된다. 유체는 상기 휴먼-온-칩 플레이트의 측면 관을 통해 그리고 밸브 시스템을 통해 어느 한 관에서 다른 관으로 펌핑된다.
- [0119] 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 엔티티들은 통합된 휴먼-온-칩으로 통합된다. 구체적으로, 원통형 회전 메커니즘은 새시와 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘을 연결하고, 유체는 휴먼-온-칩 플레이트의 측면 관을 통해 그리고 밸브 시스템을 통해 어느 한 관에서 다른 관으로 펌핑된다.
- [0120] 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 엔티티들은 새시 및 밸브 메커니즘 내에서 하나의 구성 요소로 통합되고 원통형 회전 메커니즘을 통해 연결되며, 유체는 휴먼-온-칩 플레이트의 측면 관을 통해 그리고 밸브 시스템을 통해 어느 한 관에서 다른 관으로 펌핑된다.
- [0121] 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 엔티티들은 원통형 회전 메커니즘이 새시와 밸브 메커니즘을 연결하여 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 하나의 휴먼-온-칩 플레이트로 통합되며, 유체는 휴먼-온-칩 플레이트의 각각의 각 바이오칩 내부의 특정 영역으로부터 샘플링된다.
- [0122] 추가 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 바이오칩들, 즉 관을 통해 바이오칩 및 밸브 홀더 플레이트의 유입구/유출구 밸브에 서로 다른 칩을 상호 연결하여 함께 퍼즐화되는 개별적으로 제거 가능한 바이오칩을 가질 수 있거나, 또는 상기 개별 바이오칩 엔티티들은 개별 칩 구성 요소들을 연결하기 위해 새시와 밸브 메커니즘을 연결하는 하나의 휴먼-온-칩 플레이트로 통합된다.
- [0123] 도 14는 칩 채널 내부의 압력을 조작하기 위해 각각의 칩 유입구 및 유출구 유체 포트에 압력 센서를 포함하는 개략도를 예시한다. 추가 구현 예에서, 각각의 칩의 압력 센서 덕분에 유체가 관 채널에서 기질 채널로 또는 그 반대로 제어 가능하게 관류된다.
- [0124] 추가 구현 예에서, 생물학적 시스템-온-칩 플레이트는 복수의 관형 바이오칩, 적어도 하나의 바이오칩과 유체 연통하는 유체 채널링 수단을 포함한다. 그러한 유체 채널링 수단은 복수의 유체 경로 및 이를 통한 유체 연통을 선택적으로 연결 또는 분리하는 능력을 제공하는 선택 가능한 연결 수단을 포함한다. 추가 구현 예에서, 상기 관형 바이오칩들은 유입구 및 유출구 포트를 갖는다. 구현 예에서, 적어도 2개의 바이오칩의 포트는 적어도 하나의 유체 경로에 유체식으로 연결된다. 구현 예에서, 상기 유체 채널링 수단은 다수의 바이오칩의 관 또는 기질 영역을 통해 배지의 전달 또는 순환을 가능하게 한다. 선택 가능한 연결 수단을 통해 특정 실험이나 애플리케이션에 필요한 바와 같이 바이오칩을 직렬 또는 병렬로 배열할 수 있다. 추가 구현 예에서, 적어도 하나의 선택 가능한 연결 수단은 이를 통한 유체 연통을 연결(예컨대, 파열될 수 있는 깨지기 쉬운 실) 또는 분리(예컨대, 열-밀봉될 수 있는 열적으로 본딩 가능한 재료)하는 영구적 선택 프로세스를 가능하게 하도록 구성된다. 일 구현 예에서, 적어도 하나의 선택 가능한 연결 수단은 가역적인 연결 및 분리를 제공하는 밸브 수단을 포함한다. 그러한 밸브 수단은 실험 동안 바이오칩의 분리를 가능하게 한다.
- [0125] 일 구현 예에서, 상기 밸브 수단은 실험 동안 또는 실험 후에 배지 샘플을 제거하기 위한 액세스를 가능하게 한다. 밸브 수단은 실험 전 또는 도중 배지를 도입할 수 있게 해준다. 추가적으로, 상기 밸브 수단은 실험 전 또는 도중 배지의 실험 설정 도입 동안 다양한 배지, 특히 세포 타입이 퇴적되는 위치를 제어할 수 있게 한다. 일 구현 예에서, 상기 밸브 수단은 연결된 상태와 분리된 상태 모두에서 안정적이다. 추가적으로, 여러 다른 구성 요소는 캠이 있는 핀치 밸브(마찰 고정 또는 오버-센터 프로파일), 로터리 밸브(마찰이 있는 실린더 또는 볼 밸브), 핀치 밸브의 스냅-스루 쌍안정 레버, 자체 안정화 조종 공압식 밸브 등을 활용할 수 있다.
- [0126] 추가 구현 예에서, 칩 플레이트 상의 생물학적 시스템은 다수의 액추에이터(들)에 의해 작동되는 다수의 밸브 수단을 포함하며, 여기서 밸브 수단을 작동시키는 데 필요한 액추에이터(들)의 수는 밸브 수단의 수보다 적다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩은 다중 관 칩이다. 일 구현 예에서, 상기 바이오칩들은 오르간-온-칩 생물학적 시뮬레이션이다. 추가 구현 예에서, 제1 기관 타입을 시뮬레이션하는 제1 바이오칩은 제2 기관 타입을 시뮬레이션하는 제2 바이오칩에 연결된다. 일 구현 예에서, 칩 플레이트 상의 생물학적 시스템은 유기체의 다수의 기관을 시뮬레이션한다. 칩 플레이트 상의 생물학적 시스템은 실험 화합물이 유기체 내 다수의 기관에 미치는 영향에 대한 통찰력을 얻기에 충분한 기관을 시뮬레이션한다. 일 구현 예에서, 유기체는 인간이다. 추가 구현 예에서, 칩 플레이트 상의 생물학적 시스템은 외부 작동 및 펌핑 수단과 체결되어 칩 플레이트 상의 저렴한 비용 또는 심지어 일회용의 상호 교환가능한 생물학적 시스템을 가능하게 하도록 구성된다.

- [0127] **마이크로-밸브 메커니즘**
- [0128] 도 15a-c는 다양한 타입의 기계식 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다. 도 15a의 기계식 마이크로 밸브의 일 구현 예에서, 2개의 피스톤은 서로 반대 방향으로 이동하여 가까운 곳에 위치하고 항상 반대(on-off) 형태여야 하는 2개의 포트를 개폐한다. 유압식 피스톤들은 한 피스톤이 한 방향으로 이동하고 유체가 다른 피스톤을 밀거나 당기는 힘으로 작용하여 반대 방향으로 이동하는 일정한 볼륨의 비압축성 유체와 연결된다.
- [0129] 도 15b는 롤링 실린더 기계식 마이크로 밸브의 사시도를 예시하며, 여기서 유입구와 유출구 포트를 포함하는 천공된 실린더는 축을 중심으로 회전하여 구멍들을 의도된 위치로 정렬하고 유체를 시스템 외부의 미세 유체 채널에 연결하여 칩으로 들어가는 유체를 연결한다.
- [0130] 도 15c는 공압식으로 작동되는 천공된 피스톤 마이크로 밸브의 사시도를 예시하며, 여기서 미세 유체 채널의 단부들을 연결하는 천공된 피스톤은 피스톤을 이동시키고 채널을 막도록 공압식으로 작동된다.
- [0131] 도 16a-f는 전기식으로 작동되는 솔레노이드 쌍안정 마이크로 밸브의 다수의 구현 예를 예시한다. 이러한 마이크로 밸브에는 2개의 자석들 간 위치된 금속 단부가 있는 빔이 포함되어 있으며, 여기서 전기 신호는 두 위치들 간 빔을 이동시키는 자석의 힘 방향을 트리거한다. 상기 빔의 다른 측면에는, 연결된 마이크로채널의 미세 유체 포트 개구와 정렬될 때 채널이 개방되고, 구멍이 정렬되지 않으면 채널이 폐쇄되는 구멍이 포함된다.
- [0132] 도 16a-c는 전기식으로 작동되는 솔레노이드 쌍안정 마이크로 밸브의 2개의 구현 예를 예시하며, 천공된 빔들이 둘 다 연장된 위치에 있기 때문에 마이크로 밸브들은 개방 위치에 있다.
- [0133] 도 16b-d는 전기식으로 작동되는 솔레노이드 쌍안정 마이크로 밸브의 2개의 구현 예를 예시하며, 여기서 그러한 마이크로 밸브의 내부 구성 요소가 나타나 있고, 여기서 하나의 빔은 최소 확장된 위치에 있어 미세 유체 채널을 차단하고, 다른 빔은 최대 위치에 있고 빔 상의 천공된 구멍은 빔이 작용하는 미세 유체 채널 구멍에 정렬되어 미세 유체 채널의 흐름을 개방한다.
- [0134] 도 16e-f는 휴먼-온-칩 플레이트 상의 전기식으로 작동되는 솔레노이드 쌍안정 마이크로 밸브의 조립을 예시한다. 여기서, 도 16e의 플레이트는 마이크로 밸브가 차단되거나 개방되도록 의도하는 미세 유체 채널링을 나타낸다. 또한, 도 16f는 마이크로 밸브와 전기 회로를 갖춘 휴먼-온-칩 플레이트의 상면도를 나타낸다.
- [0135] 도 17a-d는 공압식으로 작동되는 천공된 피스톤 마이크로 밸브의 다양한 구현 예를 예시한다. 도 17a는 천공된 피스톤 구멍이 미세 유체 채널과 연결되는 구멍과 정렬되지 않은 일반적으로 폐쇄된 마이크로 밸브의 사시도를 나타낸다.
- [0136] 도 17b는 천공된 피스톤 구멍이 미세 유체 채널과 연결되는 구멍과 정렬되지 않은 일반적으로 폐쇄된 마이크로 밸브의 분해도를 나타낸다.
- [0137] 도 17c는 천공된 피스톤 구멍이 미세 유체 채널과 연결되는 구멍과 정렬되어 있는 일반적으로 개방된 마이크로 밸브의 사시도를 나타낸다.
- [0138] 도 17d는 천공된 피스톤 구멍이 미세 유체 채널과 연결되는 구멍과 정렬되어 있는 일반적으로 개방된 마이크로 밸브의 분해도를 나타낸다.
- [0139] 도 18a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 가요성 튜브 마이크로 밸브 상의 쌍안정 빔의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 쌍안정이며, 여기서 상기 마이크로 밸브는 2개의 안정적인 위치를 갖는다. 하부 벌룬 채널은 공압식으로 작동되며, 여기서 에어가 채널에 흐를 때, 마이크로 밸브의 모든 채널이 개방되고, 단독으로 공압식으로 작동되는 상부 벌룬 세트는 각각 그 아래에 있는 채널을 폐쇄시킨다.
- [0140] 도 18b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 가요성 튜브 마이크로 밸브 상의 쌍안정 빔의 분해도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 쌍안정이며, 여기서 마이크로 밸브는 2개의 안정적인 위치를 갖는다. 2개의 상태 간 스위칭할 때만 전력을 필요로 하며, 일단 작동되면, 그러한 쌍안정 빔은 2개의 쌍안정 위치 중 하나에 유지된다. 하부 벌룬 채널은 공압식으로 작동되며, 여기서 에어가 채널에 흐를 때, 마이크로 밸브의 모든 채널이 개방되고, 단독으로 공압식으로 작동되는 상부 벌룬 세트는 그 흐름을 차단하기 위해 튜브를 찌그러뜨림으로써 각각 그 아래에 있는 채널을 폐쇄시킨다.
- [0141] 도 19a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 쌍안정 자기

천공 피스톤 마이크로 밸브의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 쌍안정이며, 여기서 마이크로 밸브는 2개의 안정적인 위치를 갖는다. 하부 및 상부 채널은 자성을 띠고 있어 마이크로 밸브를 쌍안정으로 만들고, 여기서 천공된 피스톤은 공압식으로 작동되어 마이크로 밸브의 상태를 제어한다.

[0142] 도 19b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 쌍안정 자기 천공 피스톤 마이크로 밸브의 분해도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 쌍안정이며, 여기서 마이크로 밸브는 2개의 안정적인 위치를 갖는다. 하부 및 상부 채널은 자성을 띠고 있어 천공된 피스톤을 채널 표면에 부착하여 마이크로 밸브를 쌍안정으로 만들고, 여기서 천공된 피스톤은 볼-마이크로 밸브로 교체될 수 있다. 천공된 피스톤은 공압식으로 작동되어 마이크로 밸브의 개방 또는 폐쇄 상태를 제어하며, 여기서 상기 천공된 피스톤은 구멍이 있는 임의의 피스톤이고, 그 구멍은 유체를 통과시키기 위해 개방 위치에서 관과 동심원을 이룰 수 있다.

[0143] 도 20a, 20b, 20c 및 20d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 마이크로 밸브의 다양한 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 쌍안정이며, 여기서 상기 마이크로 밸브는 2개의 안정적인 위치를 갖는다. 쌍안정 빔은 기계적으로 작동되며, 폐쇄될 때 가요성 튜브를 찌그러뜨려 유체가 통과하는 것을 차단한다. 그러한 디자인은 쌍안정 빔을 작동시키는 메인 빔을 이동시키기 위해 솔레노이드식으로 또는 공압식으로 작동될 수 있으며, 그러한 쌍안정 빔은 쌍안정 자기 피스톤으로 교체될 수 있다.

[0144] 도 21a, 21b, 21c 및 21d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 기계식으로 작동되는 핀치 볼 개폐형 마이크로 밸브의 다양한 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 개방되거나 폐쇄되어 있으며, 여기서 홈이 있는 구멍이 있는 볼을 가진 마이크로 밸브는 회전되어 유체를 통과시키거나 차단할 수 있다. 볼-마이크로 밸브는 마이크로 밸브를 개방 및 폐쇄하는 2D 또는 3D 평면에서 이동하는 로봇에 의해 작동되거나 인체의 기관을 모방하기 위해 마이크로 밸브 구성을 미리 설정할 수 있는 독립형 시스템에서 작동될 수 있는 시스템에 의해 제어되는 모터에 의해 기계식으로 작동된다.

[0145] 도 22a, 22b, 22c 및 22d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트의 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 영구 밀봉 개폐형 마이크로 밸브의 다양한 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 개별 바이오칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘은 개방 및 폐쇄되며, 여기서 상기 영구 밀봉은 마이크로 밸브가 개방되거나 폐쇄되도록 한 번 미리 설정되며, 여기서 핀이 채널에 영구적으로 삽입되고, 핀 형태에 따라 채널이 차단되거나 개방되게 된다.

[0146] 운영 시스템 구성 요소 어셈블리

[0147] 도 23a-k는 조립된 운영 시스템의 구현 예의 사시도를 예시한다. 일 구현 예에서, 그러한 운영 시스템은 다수의 상호 연결 서브시스템으로 구성된다. 그러한 서브시스템은 혼합 챔버, 유체 제어 운영 시스템, 휴먼-온-칩 플레이트, 개별 바이오칩 구성 요소, 기계 제어 시스템 및 분석 장치 시스템이다.

[0148] 도 23g는 칩에서 폐기물 챔버로 나가는 튜브와 운영 시스템을 연결하는 포트를 장치의 한 측면에 나타낸다. 또한 폐기물 챔버로의 흐름을 제어하는 밸브들을 작동시키는 공압식 에어 신호 유입구와 운영 시스템을 연결하는 포트도 나타낸다. 온도 제어된 액체를 가열하기 위해 시스템으로 유입하는 유체 튜브와, 시스템 전체에 균일하게 열을 분배하는 열 제어된 유체의 흐름을 제어하는 밸브들을 작동시키는 공압식 포트가 있다.

[0149] 도 23f는 또한 장치의 뒷면에 공압식 제어 장치에 연결되는 2개의 포트를 나타낸다. 한 포트에는 칩의 33개 밸브를 공압식으로 제어하는 것을 목표로 하는 11개의 튜브 피팅이 포함되어 있고, 다른 포트에는 휴먼-온-칩 플레이트의 72개의 다른 채널로 펌핑되는 72개의 배지 마이크로-챔버의 72개의 밸브를 제어하는 것을 목표로 하는 16개의 공압식 튜브 피팅이 포함되어 있다. 동일한 측면 상의 장치에는 시스템 외측에서 나오는 유체를 배지 마이크로-챔버에 연결하는 72개의 유체 포트가 있다. 이러한 유체는 혼합 챔버에서 밸브 분배기로 전달된 다음 해당 포트로 전달된다.

[0150] 도 23g는 온도, 압력/유량, O_2 및 CO_2 센서를 각각 제어하는 4개의 전기 플러그를 포함하는 측면을 나타낸다.

[0151] 도 23h는 도 23i가 생물학적 유체 포트를 휴먼-온-칩 플레이트의 각각의 채널에 연결하는 유체 운영 시스템 장치의 포트들을 나타내고, 또한 휴먼-온-칩 플레이트 내부의 밸브들과 연결되는 공압식 에어 제어 포트들 및 휴

먼-온-칩을 가열하는 가열 유체 포트들을 나타내는 유체 운영 시스템에 연결된 휴먼-온-칩 플레이트를 나타낸다. 도 23j는 시스템의 3개의 주요 구성 요소, 즉 유체 운영 시스템 장치, 이에 연결되는 배지 챔버들 및 휴먼-온-칩 플레이트를 나타낸다.

- [0152] 일 구현 예에서, 여기서 배지라고 부르는 세포 또는 생물학적 또는 화학적 구성 요소로 이루어진 유체는 먼저 사용자에게 의해 혼합 챔버에 수동으로 삽입된다. 혼합 챔버에 들어간 후, 배지는 압력 센서, 에어 버블 필터 및 1-12(1-to-12) 방향 밸브를 통해 유체 운영 시스템의 튜브들로 펌핑된다.
- [0153] 상기 1-12 방향 밸브를 사용하면 배지가 유체 작동 시스템의 제1 서브시스템인 밸브 시스템에 의해 분배되기 전에 미리 규정된 혼합 챔버에서 운영 시스템으로 전달될 수 있다. 그러한 분배 밸브들은 밸브 조합으로 구성된다. 하나의 1-12 방향 밸브는 12개의 다른 1-6 방향 밸브에 연결되어 1-72 라우팅 경로를 생성한다. 그런 다음, 배지는 휴먼-온-칩과 매우 가까운 곳에 위치한 마이크로-챔버에 도달한다. 상기 마이크로-챔버는 이 마이크로-챔버 내부의 유체가 휴먼-온-칩의 칩 엔티티에 있는 채널이나 폐기물 챔버로 정확하게 펌핑되는 펌핑 메커니즘과 인터페이스된다.
- [0154] 일 구현 예에서, 미세 유체 펌핑 메커니즘은 마이크로-챔버뿐만 아니라 마이크로 챔버에서 칩으로 펌핑되는 유체의 정확한 양을 0.1pL 정도로 제어한다.
- [0155] 일 구현 예에서, 칩의 각각의 채널은 유입구 및 유출구 포트를 가지며, 펌핑 제어 메커니즘은 압력, 흐름 및 흐름 방향을 제어할 수 있다.
- [0156] 일 구현 예에서, 화학적, 생물학적 또는 물리적 파라미터의 실시간 측정을 위해 적어도 하나의 분석 장치가 사용될 수 있다.
- [0157] 일 구현 예에서, 상기 운영 시스템은 칩 채널 내부의 압력을 조작하기 위해 각각의 칩 유입구 및 유출구 유체 포트에 압력 센서를 포함한다. 이를 통해 유체가 관 채널로부터 기질 채널로 또는 그 반대로 제어 가능하게 관류될 수 있다.
- [0158] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 적어도 하나의 밸브 시스템은, 실험이 진행되는 동안, 모든 구획으로의 흐름 경로를 개방 또는 폐쇄 그리고 시프트할 수 있다.
- [0159] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트 상의 복수의 오르간-온-칩의 관 스캐폴드들은 연속적인 흐름을 허용하도록 함께 연결된다.
- [0160] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트 상의 복수의 오르간-온-칩의 관 스캐폴드들은 제어 가능한 시간 동안만 함께 연결된다.
- [0161] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트 상의 복수의 오르간-온-칩들은 서로 분리된다.
- [0162] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 미세 유체 자동 흐름 제어 메커니즘은 오르간-온-칩의 관 스캐폴드에서 유체의 추가 및 제거를 허용한다.
- [0163] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 미세 유체 자동 흐름 제어 메커니즘은 휴먼-온-칩 플레이트 상의 복수의 오르간-온-칩들의 관 스캐폴드에서 유체의 추가 및 제거를 허용한다.
- [0164] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 미세 유체 자동 흐름 제어 메커니즘은 오르간-온-칩의 관 스캐폴드를 둘러싸는 외부 구획에 유체를 추가하고 제거하는 것을 허용한다.
- [0165] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 펌핑 제어 메커니즘은 펌핑되는 유체를 폐기물 챔버로 전달할 수 있다.
- [0166] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 펌핑 제어 메커니즘은 펌핑되는 유체를 샘플 챔버로 전달할 수 있다.
- [0167] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 펌핑 제어 메커니즘은 펌핑되는 유체를 다른 바이오칩으로 전달할 수 있다.
- [0168] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 상기 펌핑 제어 메커니즘은 샘플링을 위해 펌핑되는 유체를 전달할 수 있다.
- [0169] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 운영 시스템에 내장되고 상호 링크된 전기-기계식으로 제어되는 로봇 아암은 다른 동작을 수행하기 위해 적어도 하나의 차원에서 동작할 수 있다.
- [0170] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 운영 시스템에 내장되고 상호 링크된 전기-기계식으로 제어되는 로봇 아암은 적어도 내장된 현미경, 분광기 또는 모니터링 센서를 휴먼-온-칩 위에 배치할 수 있다.

- [0171] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 운영 시스템에 내장되고 상호 링크된 전기-기계식으로 제어되는 로봇 아암은 샘플 공급 챔버의 적어도 하나의 구획으로부터 샘플을 채취할 수 있는 내장형 피펫을 가질 수 있다.
- [0172] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 운영 시스템에 내장되고 상호 링크된 전기-기계식으로 제어되는 로봇 아암은 기계식 작동 밸브의 적어도 하나의 타입과 체결되어 작동할 수 있는 적어도 하나의 소켓 헤드를 가질 수 있다.
- [0173] **운영 시스템 유체 제어 메커니즘**
- [0174] 일 구현 예에서, 유체 제어 메커니즘은 도 23f, 23g 및 23h에 나타난 바와 같이 튜브에서 손실된 볼륨만큼 바이오칩 채널에 도달하는 프로세스에서 밀리리터의 유체를 손실하지 않고 바이오칩 세포 배양에 사용되는 마이크로리터 유체의 사용 및 조작을 허용한다. 시스템의 모든 유입구 및 유출구 구멍에 대한 바이오칩 채널, 밸브 메커니즘 및 작은 개별 배지 챔버에 대한 근접성은 이러한 시스템에서 중요한 역할을 한다. 일 구현 예에서, 피스톤 펌핑 메커니즘은 유체를 개별 배지 챔버에 삽입하고 이를 바이오칩으로 펌핑하는 역할을 한다.
- [0175] 도 25, 26, 27 및 28은 바이오칩 채널과 기계 채널의 인터페이스에 기초한 운영 시스템의 유체 제어 메커니즘의 여러 디자인을 나타낸다. 그러한 기계는 밸브 타입에 따라 달라지는 메커니즘으로 바이오칩 내에 통합된 밸브(주로 유입구/유출구 구멍 밸브)의 움직임을 제어한다. 일 구현 예에서, 밸브가 기계식이라면, 그 밸브는 시스템의 마이크로 선형 액추에이터를 통해 작동될 수 있다. 추가적으로, 밸브가 일반적으로 개방/폐쇄 밸브이면, 시스템 내부에 통합된 액추에이터를 통해 또는 시스템 외측에서 작동되는 시스템의 액추에이터 인터페이스를 통해 기계식으로 또는 공압식으로 작동될 수 있다.
- [0176] 도 28은 바이오칩과 운영 시스템의 인터페이스를 나타내며, 유입구/유출구 구멍 넘어 유체 제어의 제1 레벨 및 별도의 구획 인터페이스 개방/폐쇄는 3개의 직렬 밸브이다. 제1 밸브는 운영 시스템에 대한 바이오칩 채널을 개방/폐쇄하는 개방/폐쇄 밸브이다. 제2 밸브는 폐기물 채널 방향 시프트 밸브이고, 이 밸브는 이러한 밸브가 바이오칩 위에 있거나 바이오칩과 인터페이스되는 층화된 플레이트에 있는 경우 흐름의 방향을 제2 개폐 밸브 또는 폐기물 마이크로채널로 플립(flip)하며, 이 밸브는 오히려 해당 플레이트에 존재한다. 제3 밸브는, 운영 시스템을 활용하여 배지 챔버 플레이트로부터, 바이오칩 채널에 연결되는 제1 개폐 밸브 및 폐기물 밸브를 분리하는 제2 개폐 밸브이다. 시스템 외측에서 공압식으로 작동되는 멤브레인 변형 밸브의 경우와 같이, 사용되는 밸브가 저렴한 경우 3개의 직렬 밸브와 폐기물 마이크로-채널링이 바이오칩 자체에 통합될 수 있다. 또는 운영 시스템 밸브는, 주로 밸브가 비싸거나 또는 솔레노이드 자석 액추에이터 또는 스퀴글(squiggle) 모터 액추에이터의 경우와 같이 밸브의 동일한 위치에서 작동되는 경우, 바이오칩의 상부에 조립된 별도의 플레이트에 통합될 수 있다.
- [0177] 칩 구멍이 있는 인터페이스에서, 다양한 관 및 미세 유체 채널에 대해 다양한 경로를 생성할 수 있는 플레이트를 추가할 수 있다. 이러한 칩 플레이트는 휴먼-온-칩의 디자인에 밸브가 포함되지 않는 경우 또는 이러한 라우팅 플레이트가 새로운 휴먼-온-칩 어셈블리를 생성하는 다양한 개별 칩들을 연결하는 데 사용되는 경우 기본이 될 수 있다.
- [0178] 3개의 직렬 밸브의 인터페이스에서 개별 구멍 배지 챔버 플레이트와 인터페이스된다. 운영 시스템 챔버는 3개의 직렬 밸브가 바이오칩 내에 통합되는 경우 그 표면 위에 바이오칩 내에 통합될 수도 있고, 또는 별도의 플레이트 내에 통합될 수도 있는 데, 이는 바이오칩 표면 또는 직렬 밸브 플레이트 표면과 인터페이스되는 선호되는 상황이다. 이러한 플레이트의 각각의 개별 배지 챔버는 바람직하게는 단일의 유입구/유출구 구멍으로 공급되고, 수백 마이크로리터의 유체를 수용할 수 있으며, 위에서 플레이트 내에 통합된 피스톤에 의해 작동된다.
- [0179] 배지 챔버 플레이트와의 인터페이스에는 모든 배지 챔버에 대해 개별적으로 작동되는 피스톤이 포함된 피스톤 플레이트가 있다. 피스톤 플레이트의 각각의 피스톤은 2개의 하부 구성 요소로 구성된다. 피스톤의 하부 구성 요소는 동작하는 배지 챔버의 크기 및 형태와 동일한 하부 표면 단면을 갖는다. 또한, 피스톤에는 길이를 가로질러 피스톤의 상부 구성 요소로 향하는 채널이 포함된다. 피스톤의 상부 구성 요소는 하부 표면에 하부 피스톤 구성 요소와의 인터페이스를 포함한다. 이러한 인터페이스는 배지 챔버로부터의 배지를 피스톤을 통해 상부 밸브 플레이트 쪽으로 가져가는 튜브 인터페이스가 위치되는 피스톤의 상부 구성 요소 측면에, 배지 챔버에서 개방된 하부 피스톤 구성 요소의 채널을 연결하는 채널에 개방된다. 전체 피스톤 플레이트는 아래에서 피스톤용 구멍을 포함하는 플레이트에 하부 피스톤 구성 요소를 삽입하고, 다른 쪽에서 상부 피스톤 구성 요소를 그들 각각의 피스톤에 삽입함으로써 조립된다. 상부 피스톤 구성 요소의 상부 표면에는 피스톤 액추에이터 플레이트에 포함된 각각의 피스톤 액추에이터와 인터페이스되는 압력 플러깅 인터페이스 특징이 포함되어 있다.
- [0180] 피스톤 플레이트와의 인터페이스에는 각각의 피스톤에 대한 액추에이터가 포함된 피스톤 액추에이터 플레이트가

있다. 그러한 액추에이터는 피스톤에 직접 연결되거나 또는 시스템 외측에 위치한 액추에이터에 연결되는 커넥터를 통해 연결될 수 있다. 도 27i 및 27j에 나타난 것과 같이 피스톤 플레이트와 인터페이스되는 운영 시스템에 포함된 액추에이터들은 작은 크기인 것이 더 좋고, 최소한의 열을 발산하며, 작고 제어 가능한 스텝을 이동하는 데, 이에 대한 완벽한 예는 스퀴글 모터이다. 솔레노이드 자기 액추에이터 또는 소형 스테퍼 모터와 같은 다른 모터들이 시스템에 사용될 수 있다. 운영 시스템 외측에 위치한 액추에이터의 경우, 인터페이스에서 에너지가 최소화되는 한, 모든 액추에이터 타입이 사용될 수 있다. 따라서, 운영 시스템 외부 액추에이터를 시스템에 연결하는 튜브가 열적으로 제어되어 밀봉되고 가스의 압축성이 고려되는 한, 시스템 외측에서 피스톤을 작동시키기 위해 공압식 또는 유압식 액추에이터가 사용될 수 있다.

[0181] 작은 배지 챔버들로 공급되는 피스톤에 연결된 튜브들은 피스톤 플레이트 위 또는 측면으로부터 최소 거리에 위치한 상부 개방/폐쇄 밸브 플레이트를 통과한다. 개방/폐쇄 밸브 플레이트에는 작은 배지 챔버에서 피스톤을 통해 배지 소스 플레이트로 이동하는 각각의 튜브를 연결하고 분리하는 밸브들이 포함되어 있다. 각각의 개별 개방/폐쇄 밸브는 작은 볼륨이나 크기의 밸브일 수 있으며, 현장에서 작동되는 솔레노이드 자기 작동 밸브, 또는 해당 위치에서 전자적으로 작동되는 기타 다른 밸브 타입일 수 있다. 시스템 외측의 액추에이터에 도달하는 튜브를 통해 공압식 또는 유압식으로 작동되는 멤브레인 또는 피스톤-기반 밸브일 수도 있다.

[0182] 상부 밸브 플레이트를 떠나는 튜브는 유체 삽입을 위한 메커니즘이 연결되는 플레이트인 유체 소스 플레이트로 이동한다. 개별 시린지는 일부 타입의 실험에 사용될 수 있는 유체 삽입 플레이트의 유입구에 피팅될 수 있다. 또한, 배지 공급 챔버 플레이트 메커니즘도 배지 소스 플레이트에 연결될 수 있다. 이러한 배지 공급 챔버 플레이트에는 운영 시스템 외부에 있지만 동일한 소프트웨어로 제어될 수 있는 자체 밸빙 및 펌핑 시스템이 있다. 메인 외부 챔버는 마이크로 밸브의 메시가 있는 밸브 플레이트에 연결되며, 이는 개방되고, 배지를 혼합하여 외부 플레이트의 배지 챔버들에서 운영 시스템의 소스 플레이트 유입구로 배지를 흐르게 한다. 운영 시스템 내부의 유체 소스 플레이트 다른 쪽에서, 3 방향 밸브가 시스템에 통합되어 압력 완화 출구 역할을 할 수 있으며, 튜빙 또는 시린지를 운영 시스템에 연결하는 동안 인터페이스로 인해 발생할 수 있는 시스템으로부터의 에어 버블을 제거할 수도 있다.

[0183] 시스템을 떠나는 유체, 세포 및 기타 다른 생물학적 구성 요소는 각각의 밸브를 펌핑, 개방 및 폐쇄함으로써, 임의의 설계된 시간 경과에 따라 샘플링하고 분주할 수 있다. 또한, 시스템에서 나오는 튜브는 시스템에서 나오는 튜브를 따라 배치된 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광학 장치, O₂ & CO₂ 감지 장치, 및 pH 감지 장치와 같은 다양한 측정 기술과 인터페이스된다.

[0184] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 특정 테스트 프로토콜에 대해 조정될 수 있는 특정 환경 조건에서 시스템의 내부 공간이 유지되도록 보장하는 매니폴드를 포함한다. 추가적으로, 바람직하지 않은 온도 조건을 완화하기 위해 방열기 또는 열 발생기가 활용될 수 있다.

[0185] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 도 29a 및 29b에 나타난 바와 같이 분석을 수행하는 데 필요한 운영 시스템 내의 하나 이상의 바이오칩의 정확한 시간과 채널에서 필요한 시약을 전달 및/또는 수집할 수 있는 유체 제어 시스템을 포함한다. 이러한 분석은 내장된 현미경, 분광계 및/또는 FTIR을 사용하거나 내장 여부에 관계없이 기타 다른 적절한 분석 장치를 사용하여 측정될 수 있다.

[0186] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 운영 시스템 내의 임의의 바이오칩의 임의의 채널로부터 액체 샘플을 전달 및/또는 수집할 수 있는 유체 제어 시스템을 포함한다. 수집되거나 전달된 액체 샘플에는, 제한하진 않지만, 세포, 효소, 약물, 성장 인자, 영양소 등을 포함하는 필요한 화학적 또는 생물학적 물질이 포함될 수 있다. 각각의 채널에 전달되는 샘플의 볼륨은 0.5와 25 μ l 사이일 수 있다.

[0187] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 운영 시스템 내의 임의의 바이오칩의 임의의 채널로부터 액체 샘플을 펌핑할 수 있는 유체 제어 시스템을 포함한다. 이는 상부 유입구 구멍 또는 측면으로부터 펌핑될 수 있다. 각각의 바이오칩 내의 및/또는 운영 시스템 내의 각기 다른 바이오칩들을 가로질러 복수의 채널로 전달되는 유체는 동일하거나 다를 수 있다. 유체 대신에 가스가 하나 또는 복수의 채널로 펌핑될 수도 있다. 액체 또는 가스는 다른 유량(즉, 유속)으로 펌핑될 수도 있다. 전달되는 액체에는 화학 물질, 약물, 폴리머, 생물학적 물질, 세포, 성장 인자, 영양소 또는 기타 다른 물질이 포함될 수 있다.

[0188] 일 구현 예에서, 상기 휴먼-온-칩 플레이트는 운영 시스템 내의 하나 이상의 바이오칩의 임의 또는 다수의 채널(기질 및/또는 관)에 세포 또는 기타 다른 생물학적 또는 화학적 물질을 포함할 수 있는 중합 물질을 전달할 수 있는 유체 제어 시스템을 포함한다. 이러한 제어 시스템은 온도 컨트롤러와 결합되어 중합 물질이 원하는 관으

로 전달될 때까지 중합 물질이 액체 상태가 되도록 온도가 유지되는 것을 보장한다. 전달이 완료되면, 겔화를 보장하기 위해 온도가 높아진다.

[0189] 도 30a 및 30b는 샘플을 배지 챔버에서 바이오칩으로, 그리고 바이오칩에서 ATR FTIR과 같은 측정 장치로 각각 펌핑하기 위한 흐름도를 나타낸다.

[0190] 혼합 챔버

[0191] 도 32a, 32b, 32c 및 32d는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버와 그 부품의 여러 개략도를 예시한다. 일 구현 예에서, 여기서 배지라고 부르는 세포 또는 생물학적 또는 화학적 구성 요소로 구성된 유체는 먼저 사용자에게 의해 혼합 챔버에 수동으로 삽입되며, 여기서 가스가 버블링되고 가열 요소가 유체를 가열한다. 그런 다음, 시스템은 배지를 하나 이상의 바이오칩, 폐기물 챔버 또는 운영 시스템의 임의의 다른 구성 요소에 자동으로 분배한다. O_2 , CO_2 및 온도 센서는 사용자가 설정한 레벨로 물리적 파라미터를 유지하는 데 사용된다.

[0192] 일 구현 예에서, 펌핑 메커니즘은 압력 구동되고, 압력 제어 시스템으로부터 다중화된 에어 튜브를 통해 공압식으로 작동된다.

[0193] 다른 구현 예에서, 펌핑 시스템 메커니즘은 유체가 시스템을 통해 시린지를 통하여 밀려나는 시린지 펌핑에 의해 구동된다.

[0194] 다른 구현 예에서, 상기 펌핑 메커니즘은 용기 내의 유체가 흡입되어 시스템으로 펌핑되는 연동 펌핑 구동 방식이다.

[0195] 도 33은 본 개시의 일 예에서, 혼합 챔버의 구현 예의 여러 흐름도 케이스를 예시한다. 일 구현 예에서, 혼합 챔버에 들어간 후, 배지는 유체 제어 작동 시스템으로 펌핑되며, 여기서 유체는 혼합 챔버에 있는 동안 압력 센서 및 에어 버블 필터를 통과하고 혼합 챔버의 용기 중 하나에서 유체를 유체 운영 시스템의 튜빙으로 가져오는 1-to-12 방향 밸브를 통과한다.

[0196] CO_2 , O_2 및 온도에 대한 감지 메커니즘 및 제어

[0197] 도 34a는 본 개시의 일 예에서, 모든 용기가 O_2 , CO_2 및 N_2 병과 O_2 및 CO_2 센서에 액세스할 수 있는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다. 배지가 혼합 챔버의 용기에 있는 동안, 가스가 버블링되고 가열 요소가 유체를 가열한다. O_2 , CO_2 및 온도 센서는 사용자가 설정한 레벨로 물리적 파라미터를 유지하는 데 사용된다.

[0198] 일 구현 예에서, O_2 , CO_2 및 온도 제어 시스템은 또한 도 34b에 나타난 바와 같이 혼합 챔버에서만 적용되는 것이 아니라 칩 엔티티들의 세포 및 배지 레벨에서도 적용 및 측정된다. 이를 통해 세포의 대사 활동에 대한 통찰력을 얻고 이러한 물리적 파라미터들을 보다 정확하게 제어할 수 있다.

[0199] 일 구현 예에서, O_2 및 CO_2 는 폐쇄 루프 제어 시스템에서 혼합 챔버의 용기로 직접 펌핑되며, 여기서 광학 또는 생화학적 센서는 유체에서 확산된 O_2 및 CO_2 의 비율을 측정한다.

[0200] 일 구현 예에서, 온도는 가열 요소를 통해 유도되고 열 센서를 사용하여 측정되며, 여기서 그러한 온도는 도 35a 및 도 35b에 나타난 바와 같이 피드백 제어 시스템을 통해 제어된다.

[0201] 용액 삽입

[0202] 일 구현 예에서, 배지 챔버를 채우기 위해, 도 28b에 예시된 바와 같이, 시스템의 사용자는 그 배지 챔버가 채워질 때까지 2개 단계를 반복적으로 수행한다. 첫 번째 단계에서는 배지 챔버 아래의 밸브를 폐쇄하여 바이오칩 또는 폐기물 채널로의 흐름을 차단하고, 배지 소스 플레이트 전에 배지 챔버 위의 밸브를 개방하여 소스 플레이트로부터 유체를 삽입한다. 그러한 밸브들을 개방한 후, 피스톤을 위로 당겨 소스 플레이트에서 배지 챔버쪽으로 유체를 펌핑한다. 배지 챔버의 볼륨이 작기 때문에(몇 백 마이크로리터), 소스 플레이트에서 배지 챔버에 도달하는 튜빙의 볼륨이 더 크고, 따라서 배지가 배관의 배지 챔버들에 도달하기 전에 피스톤이 최상부 위치에 도달하게 된다. 피스톤이 최상부 위치에 도달하면, 배지 챔버와 폐기물 채널 밸브 아래의 밸브를 개방하고 배지 소스 플레이트 앞의 바이오칩 채널과 상부 밸브로 가는 밸브를 폐쇄한다. 각각의 밸브를 개방하고 폐쇄한 후, 피스톤을 아래로 밀어 배지 챔버에서 과도한 에어를 제거한다. 피스톤이 그 최하부 위치에 도달하면, 배지가 파이프를 채우고 배지 챔버에 도달하고 채워질 때까지 1단계를 반복한 다음 2단계를 반복한다. 일 구현 예에서, 용액은 세포 배양 배지일 수 있다.

[0203] **용액 교체**

[0204] 배지 챔버를 비우기 위해, 도 28c에 예시된 바와 같이, 시스템의 사용자는 배지 챔버가 비워질 때까지 2개 단계를 반복적으로 수행해야 한다. 첫 번째 단계에서는 배지 챔버 아래의 밸브를 폐쇄하여 바이오칩 또는 폐기물 채널로의 흐름을 차단하고, 배지 소스 플레이트 전에 배지 챔버 위의 밸브를 개방하여 유체를 소스 플레이트로 푸시한다. 밸브를 개방한 후, 피스톤을 아래로 밀어 배지 챔버에서 소스 플레이트 쪽으로 유체를 펌핑한다. 배지 챔버의 볼륨이 작기 때문에(몇 백 마이크로리터), 소스 플레이트에서 배지 챔버에 도달하는 튜빙의 볼륨이 더 크고, 따라서 배지가 배관의 소스 플레이트에 도달하기 전에 피스톤이 최하부 위치에 도달한다. 피스톤이 최하부 위치에 도달하면, 배지 챔버와 폐기물 채널 밸브 아래의 밸브를 개방하고 배지 소스 플레이트 앞의 바이오칩 채널과 상부 밸브로 가는 밸브를 폐쇄한다. 각각의 밸브를 개방 및 폐쇄한 후, 피스톤을 당겨 배지 챔버를 추가 에어로 채운다. 피스톤이 최상부 위치에 도달하면, 배지가 파이프를 비우고 소스 플레이트에 도달할 때까지 1단계를 반복한 다음 2단계를 반복한다. 일 구현 예에서, 용액은 세포 배양 배지일 수 있다.

[0205] **세포 삽입**

[0206] 도 28d에 설명된 바이오칩 채널에 세포를 시딩하려면, 사용자는 먼저 도 28b에 설명된 것과 동일한 방식으로 세포가 포함된 배지를 배지 챔버에 삽입해야 하며, 배지 챔버들을 채우는 방법도 필요하다. 그런 다음, 사용자는 폐기물 밸브의 두 측면에 있는 배지 챔버 아래의 밸브를 개방하여 바이오칩에 대한 흐름에 대한 액세스를 제공하고, 폐기물 채널의 밸브를 폐쇄하여 폐기물 채널을 향한 흐름을 차단해야 한다. 그런 다음, 사용자는 배지 소스 플레이트 앞의 배지 챔버 위의 밸브를 폐쇄하여 소스 플레이트와의 흐름을 차단해야 한다. 상기 밸브들을 개방한 후, 사용자는 유출구 폐기물 밸브를 개방하여 과도한 에어나 배지를 시스템 외측으로 밀어 세포가 채워진 배지로 교체한 다음, 피스톤을 아래로 밀어 배지 챔버에서 바이오칩 채널 쪽으로 유체를 펌핑해야 한다. 유출구로부터, 사용자는 동일한 세포를 다른 바이오칩에 시딩해야 하는 경우 다른 바이오칩들 사이의 채널을 개방하여 개방된 유출구 폐기물 채널이 세포가 도달해야 하는 마지막 바이오칩이 되도록 할 수 있다. 세포가 원하는 위치에 도달한 후, 모든 밸브를 폐쇄하고 펌핑을 중지하고, 세포가 부착될 때까지 기다린다. 세포가 관 하부 표면에 침전되어 부착된 후, 전체 운영 시스템을 플립한 다음, 동일한 밸브를 개방하고 동일한 단계를 수행한 다음, 세포를 바이오칩 관에 펌핑하고, 세포가 이제 관의 상부 표면에 부착될 때까지 기다린다. 세포가 관 상부 표면에 침전되어 부착된 후, 전체 운영 시스템을 초기 형태로 플립하고, 그 실험을 계속한다.

[0207] 일 구현 예에서, 세포는, 제한하진 않지만, 측면 채널을 포함한, 임의의 이용 가능한 채널에 의해 바이오칩에 삽입될 수 있다. 세포는 적절한 액체나 교체화되는 적절한 폴리머에 현탁되어 삽입될 수 있다.

[0208] 일 구현 예에서, 피부 조직은, 제한하진 않지만, 휴먼-온-칩 운영 시스템이 피부 건강 및 생리학의 평가와 관련된 프로토콜을 수행할 수 있도록 하기 위해 복수의 바이오칩으로 배양될 수 있다.

[0209] 일 구현 예에서, 세포, 배지 또는 임의의 다른 물질은 운영 시스템 내의 임의의 바이오칩 또는 바이오칩의 임의의 채널 내의 특정 위치에 삽입될 수 있다. 세포는 특정 위치에서 세포 분리를 야기하는 적절한 효소나 기타 다른 시약을 전달하여 샘플링될 수도 있지만 이에 국한되지는 않는다. 세포가 분리되면, 유체 제어 시스템이 부유 세포를 수집한다.

[0210] **배지 샘플링**

[0211] 일 구현 예에서, 도 28e에 설명된 바와 같이, 바이오칩 채널로부터 배지 샘플을 수집하기 위해, 시스템의 사용자는 배지 챔버가 의도된 샘플 양으로 채워질 때까지 2개 단계를 반복적으로 수행해야 한다. 첫 번째 단계에서는, 유입구 및 유출구 유체 채널 모두에 대해, 폐기물 밸브의 두 측면에 있는 배지 챔버 아래의 밸브를 개방하여 바이오칩에 대한 흐름에 대한 액세스를 제공하고, 폐기물 채널의 밸브를 폐쇄하여 폐기물 채널을 향한 흐름을 차단한다. 그런 다음, 사용자는 배지 소스 플레이트 앞의 배지 챔버 위의 밸브를 폐쇄하여 소스 플레이트와의 흐름을 차단해야 한다. 의도된 밸브를 개방 및 폐쇄한 후, 유입구 유체를 제어하는 피스톤을 아래로 밀고, 동일한 비율과 볼륨으로 유출구 피스톤을 제어하는 피스톤을 당겨 유출구 배지 챔버에 의도된 샘플 볼륨을 수집한다. 배지 챔버에서 의도된 샘플을 수집한 후, 유출구 배지 챔버를 비워, 수집된 샘플을 시스템 위로 전달하는 2단계를 시작한다. 그러한 비우는 프로세스는 도 28c에서 앞서 설명한 바와 같다.

[0212] 일 구현 예에서, 운영 시스템 내의 임의의 바이오칩 채널로부터 배지 샘플을 수집한다. 일부의 경우, 배지 또는 기타 다른 액체 물질이 측면 채널에서 수집된다.

[0213] **세포 샘플링**

- [0214] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 동일한 세포 또는 조직 타입이 공통 관(들)을 갖는 서로 다른 칩에 걸쳐 성장될 수 있다. 따라서, 각각의 바이오칩은 동일한 기관의 하위 샘플을 나타낸다. 그런 다음, 각각의 개별 바이오칩을 순환 시스템에서 서로 다른 시점에 독립적으로 제거하고 다운스트림 분석을 위해 시스템에서 꺼낼 수 있다. 이를 통해 서로 다른 시점에서 샘플링이 가능하다.
- [0215] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 동일한 세포 또는 조직 타입이 공통 관(들)을 갖는 서로 다른 바이오칩에 걸쳐 성장될 수 있다. 약물 투여 시, 바이오칩들은 서로 분리될 수 있다. 각각의 개별 바이오칩은 다운스트림 분석을 위해 독립적으로 샘플링되거나 제거될 수 있다.
- [0216] 도 28f에 설명된 바이오칩 채널에서 세포 샘플을 수집하려면, 배지 챔버가 의도한 샘플 양으로 채워질 때까지 4개 단계를 수행해야 한다. 첫 번째 단계에서, 바이오칩들은 이전에 그들 관을 따라 서로 연결되어 하나의 연속적인 조직 샘플을 만들었으며, 따라서 서로 다른 시간 경과에 따라 채취된 각각의 바이오칩은 동일한 조직의 샘플이다. 따라서, 상기 첫 번째 단계에서는 이러한 인터페이스가 필요하다. 두 번째 단계에서는 서로 다른 바이오칩 엔티티들 사이의 밸브를 폐쇄하여, 각각의 바이오칩 관을 특정 시점에 수집할 샘플로 만들어야 한다. 이러한 단계에서는, 앞에서 설명한 바와 같이, 의도된 밸브와 펌프를 차단하여, 세포 샘플을 채취하려는 바이오칩 유입구의 배지 챔버에서 배지를 트립신으로 교체한다. 세 번째 단계에서는, 앞에서 설명한 바와 같이, 의도된 배지 채널에 트립신을 펌핑하고, 배지 샘플을 수집하는 것과 동일한 방식으로 유출구 배지 챔버로 세포 샘플을 수집해야 한다. 네 번째 단계에서는, 배지 챔버에서 의도된 샘플을 수집한 후, 유출구 배지 챔버를 비워 수집된 샘플을 시스템 위로 전달한다.
- [0217] 일 구현 예에서, 세포, 배지 또는 임의의 다른 물질은 운영 시스템 내의 임의의 바이오칩 또는 바이오칩의 임의의 채널 내의 특정 위치로부터 샘플링될 수 있다. 세포는 특정 위치에서 세포 분리를 야기하는 적절한 효소나 기타 다른 시약을 전달하여 샘플링될 수도 있지만 이에 국한되지는 않는다. 세포가 분리되면, 유체 제어 시스템이 부유 세포를 수집한다. 샘플링은 바이오칩의 유입구 및 유출구 구멍에서 발생할 수 있다. 일부의 경우, 운영 시스템의 측면 채널에서 세포 샘플링이 발생할 수 있다.
- [0218] **다수의 시약을 순차적으로 삽입**
- [0219] 운영 시스템의 일 구현 예에서는 시약을 순차적으로 추가할 수 있다. 배지 챔버를 채우기 위해, 앞서 설명한 바와 같이 첫 번째 시약을 채운 다음, 이를 바이오칩의 기질 챔버에 삽입한다. 그런 다음, 앞서 설명한 바와 같이, 배지 챔버가 비워지고, 기질 챔버에 삽입될 수 있는 다른 시약으로 채워진다. 이는 필요한 횟수만큼 반복될 수 있다. 기질 챔버에 추가되는 다양한 시약 사이의 시간을 제어하고 프로그래밍할 수 있다. 그것들은 즉시 또는 설정된 시간 간격 후에 하나씩 추가될 수 있다.
- [0220] 일 구현 예에서, 제한하진 않지만, 다수의 화학 물질을 투여할 때뿐만 아니라 칩 내 면역조직화학 및 세포 건강 분석을 포함한 분석을 실행할 때 시약을 순차적으로 삽입하는 것이 필수적이다.
- [0221] **튜브형 구조 및 관 조직의 장벽 기능**
- [0222] 도 39e는 시스템이 약물 스크리닝 및 침투 연구를 위한 혈액-뇌 장벽 모델로서 사용되는 일 구현 예를 나타낸다. 여기서, 관은 혈관 주위 세포, 상피세포 및 뉴런으로 구성된 조직에 의해 인터페이스된 뇌 미세혈관 내피 중추 신경계 세포로 채워진다. 이는 이후 신경 조직에 대한 약물 투과성 테스트 및/또는 독성 및 효능 분석을 수행하는 데 사용된다.
- [0223] **공통 관/도관에 의해 연결된 다양한 서로 다른 칩의 다수의 조직 배양**
- [0224] 도 39b는 공통 관/도관에 연결된 본원 칩의 다중 배양 조직 구현 예의 사시도를 예시한다. 운영 시스템의 일 구현 예에서는 미생물총-장-뇌 축을 연구하는 데 사용될 수 있다. 여기에서, 하나의 바이오칩의 기질 챔버에는 장 점액과 환자 유래 미생물 군집으로 충화된 장 상피 세포가 포함되어 있다. 기질 챔버의 배지는 저산소 상태이다. 다양한 바이오칩을 연결하는 관에는 혈관 내피 세포가 시딩되어 있고 이를 통해 흐르는 배지는 완전히 산소화된다. 다른 바이오칩에는 하이드로겔 매트릭스에 내장된 배양된 뉴런, 상피세포 및 미세아교세포가 포함되어 있다. 뇌 바이오칩에 대한 다양한 미생물총의 영향은 신경 세포의 현미경 검사 또는 샘플링과 시스템 외 단백질 및 유전자 발현 분석을 실행하여 평가할 수 있다.
- [0225] 도 39b는 공통 관/도관에 연결된 본원 칩의 다수의 배양 조직 구현 예의 사시도이다. 각각의 바이오칩이 서로 다른 조직 및 기관 시스템을 포함하지만 이들이 혈관 및/또는 림프계를 에뮬레이트하는 공통 관 또는 관들에 의해 병렬 및/또는 직렬로 연결되도록 구성될 수 있는 시스템의 일 구현 예이다. 일부의 바이오칩은 하나 이상의

다른 바이오칩과 상호 연결될 수 있는 다수의 관을 가질 수 있다. 이를 종합하면, 휴먼-온-칩이 될 수 있으며 다양한 해부학적 장벽을 통해 약물의 투과성 및 약물의 타겟 외 및/또는 전신 효과를 스크리닝하는 데 유용하다.

[0226] 일 구현 예에서, 시스템은 약물 스크리닝에서 간독성 및 신장독성을 동시에 평가하도록 구성될 수 있다. 신장과 간 모두 생체 이물질의 제거 및 대사를 담당하므로, 이들 두 조직이 있는 상태에서 약물 효능을 평가하는 것이 필수적이다. 이러한 구현 예에서, 하나 이상의 바이오칩은, 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 신장 상피 및 또 다른(또는 다수의) 바이오칩 간 세포를 함유한다. 그러한 두 조직은 내피 세포가 늘어선 관으로 연결된다. 상기 약물은 관 내에서 용해되며, 세포 독성, 증식 및 세포사멸 분석은 분광학적 분석을 사용하여 2개의 바이오칩에서 얻을 수 있다. 상기 시스템은 또한 테스트 약물의 타겟 기관(들)인 별도의 바이오칩에 하나 이상의 조직을 포함하도록 구성될 수도 있다.

[0227] 도 39a는 2-관 칩의 조직의 튜브형 구조 구현 예의 단면도를 예시한다. 일 구현 예에서, 상기 시스템은 직접 접촉(두 번째 조직에 의해 둘러싸인 관 내 하나) 또는 관 또는 관들(혈관 또는 림프관 또는 둘 다)을 통해 접촉하여 성장될 적어도 2개의 상이한 조직을 제공한다. 이를 통해 조직 상호작용 연구가 가능하다.

[0228] 시스템의 구현 예에서, 바이오칩 플레이트는 각각 특정 조직을 갖는 서로 다른 독립적인 바이오칩을 포함할 수 있다. 그러한 플레이트는 또한 하나 이상의 관에 의해 다른 칩들에 상호 연결되는 휴먼-온-칩을 형성하는 또 다른 바이오칩 세트를 동시에 포함할 수 있다.

[0229] 액체-에어 인터페이스 폐-온-칩

[0230] 일 구현 예에서, 도 39c에 나타난 바와 같이, 시스템은 폐 생리학, 질병 및 약물 후보의 효과를 연구하기 위해 폐에서 가스 교환을 테스트하기 위한 모델에 사용될 수 있다. 인간 상피 세포와 폐 내피 세포는 하나 또는 2개의 관을 포함하는 외부 구획의 기질 겔 내에서 배양된다. 하나의 관에는 관 스캐폴드의 내벽에 부착되어 성장한 인간의 작은 기도 상피 세포가 있다. 두 번째 관이 존재하는 경우, 혈관 세포, 상피 세포 및 모세 혈관을 재현하는 혈관 주위 세포가 포함될 수 있다. '이러한 관'에는 5-0.03세의 적혈구가 30 mmHg의 일정한 압력으로 '일정하게 흐르고 있다'. 마찬가지로, 일 구현 예에서, 에어는 칩의 기질 채널을 통해 펌핑될 수 있고 세포는 칩에 존재하는 하나 또는 다수의 관에서 성장될 수 있다.

[0231] 면역 시스템 모델

[0232] 일 구현 예에서, 도 39d에 나타난 바와 같이, 시스템은, 제한하진 않지만, T 세포, 자연 살해 세포 및/또는 B 세포와 같은 순환 면역 시스템의 구성 요소가 시스템 내의 개별 칩 또는 다수의 칩에 추가되도록 제공한다. 이를 통해 조직(또는 종양)-면역 시스템 상호 작용 연구뿐만 아니라 면역요법 효능 연구도 가능하다.

[0233] 일 구현 예에서, 시스템은, 제한하진 않지만, CAR-T 세포를 시스템 내의 개별 또는 다수의 칩에 추가할 수 있는 것과 같은 조작된 면역 구성 요소를 제공한다. 이를 통해 면역요법의 효능과 독성을 평가하는 데 시스템을 사용할 수 있다.

[0234] 운영 시스템의 일 구현 예에서는 면역 시스템의 모델링이 있다. 여기에는 비장, 골수 및/또는 림프절과 같은 시스템 내의 하나 이상의 칩에서 모방되는 하나 이상의 기관이 포함될 수 있다. 이들은 독립형 기관으로 사용되거나 다른 기관에 연결되어 다른 구성 요소들과의 면역 시스템 상호 작용을 연구할 수 있다.

[0235] 정밀도 및 개인 맞춤형 의약품 예후를 위한 생검 배양

[0236] 일 구현 예에서, 시스템은 생리학적/질병 구조를 요약하기 위해 환자의 생검 또는 1차 세포를 3D 공간에서 성장시킬 수 있는 정밀 의학에 사용될 수 있다. 이어서, 본원에 개시된 프로세스 및 방법에 따라 약물을 시스템에 투여할 수 있으며, 특정 독성 및 효능 테스트를 수행하여 약물 또는 약물 조합의 효과를 정량화할 수 있다.

[0237] 일 구현 예에서, 서로 다른 환자로부터의 1차 세포는 서로 독립적인 서로 다른 바이오칩에서 성장될 수 있다.

[0238] 일 구현 예에서, 동일한 환자로부터의 서로 다른 세포를 포함하는 바이오칩을 서로 연결하여 휴먼-온-플레이트를 형성할 수 있다.

[0239] 현미경 측정 인터페이스

[0240] 운영 시스템의 다른 구현 예에서, 시스템은, 제한하진 않지만, 세포, 세포 구성 요소 및/또는 조직 형태의 시각화를 위한 최종 지점 이미징 뿐만 아니라 실시간 라이브 세포 이미징을 수행할 수 있다. 이는 무엇보다도 세포

증식, 이동 및/또는 사멸을 평가하는 데 도움이 될 수 있다. 그런 다음, 통합 시스템 소프트웨어가 이미지를 분석하여 정량적 데이터를 전달한다.

[0241] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 이는 시간 경과에 따라 형광 및 형광 이미징을 사용하여 조직 배양 이미징을 수행한다. 운영 시스템의 추가 구현 예에서, 시스템은 면역조직화학 및/또는 면역형광 염색을 수행하고, 형광 및/또는 형광 이미징을 사용한 후속 자동화 이미징에 이어 높은 처리량 이미지 분석을 수행하기 위한 모든 단계를 고정하고 완료할 수 있다.

[0242] 운영 시스템의 다른 구현 예에서, 이는 약물 및 제약 성분의 테스트 및 스크리닝에 사용될 수 있다.

[0243] 분광학 측정 인터페이스

[0244] 운영 시스템의 일 구현 예에서, 조직의 생리학적 상태를 평가하기 위해 높은 처리량의 흡광도 및 비색 분석이 수행될 수 있다. 측정할 수 있는 특정 파라미터 중 일부에는 세포 건강, 생존 가능성, 효소 기능 또는 시토크롬 활성이 포함된다. 운영 시스템의 다른 구현 예에서, 높은 처리량의 형광 분석법을 사용하여 세포 대사, 생존력, 건강, 세포 사멸, ADME 독성 또는 기타 다른 파라미터를 평가할 수 있다. 운영 시스템의 다른 구현 예에서, 세포 건강, 대사, 생존 가능성, 세포 증식, ADME 독성, 루시페라제 활성, 염증, 산화 스트레스 또는 세포 사멸 및/또는 이러한 기술을 사용하는 다른 모든 분석을 평가하기 위해 높은 처리량의 발광 분석이 수행될 수 있다.

[0245] 운영 시스템의 다른 구현 예에서, 형광, 비색, 흡광도 및 발광 분광학의 조합을 통해, 제한하진 않지만, 세포 건강의 기본 지표(세포 증식, 세포 생존 가능성 및 세포 독성, 세포 고사 또는 괴사와 같은 세포 사멸의 특정 메커니즘) 및/또는 세포 프로세스(예컨대, 대사, 염증, 시토크롬 p450 활성, 산화 스트레스 또는 자가포식)와 같은 세포 기능 및 프로세스를 평가하는 단일 또는 다수의 분석이 가능하다. 간단히 말해서, 이러한 분석에서는 관심 있는 세포 구성 요소와 상호 작용하고 발광, 형광을 방출하거나 시스템 내 분광 광도계에 의해 기록되는 배지의 탁도를 변경하는 시약이 바이오칩에 추가된다.

[0246] 푸리에 변환 적외선 분광학 측정 인터페이스

[0247] 운영 시스템의 일 구현 예에서, ATR-FTIR은 다수의 시점에서 소프트웨어 제어 순서로 동작하는 밸브 및 튜브 시스템을 통해 바이오칩에서 소량의 배지 샘플을 전달함으로써 세포 발현 및 기능에 대한 측정 기술로 사용된다.

[0248] 운영 시스템의 다른 구현 예에서, ATR-FTIR은, 제한하진 않지만, 요소 발자국, 아마이드 I, 아마이드 II 및 분자 구조를 포함하는 도입된 약물 효능 또는 독성을 조사하는 테스트를 수행할 것이다.

[0249] 운영 시스템의 다른 구현 예인 ATR-FTIR은 두께가 적어도 2.3 마이크로미터인 적어도 하나의 샘플을 검출할 수 있으며, ATR-FTIR 시스템은 특정 반사 지수를 갖는 적어도 하나의 ATR 결정을 포함한다. 그러한 ATR 결정은 1.38 내지 4.2 범위의 반사 지수를 가질 수 있다. 추가 구현 예에서, 현재 개시된 시스템은 미리 생성된 FTIR 데이터베이스를 참조하여 맵핑 모드를 구현함으로써 샘플 개구 신호 잡음 감소 또는/및 소프트웨어 기본 신호 잡음 감소의 사용을 활용할 수 있다.

[0250] 운영 시스템의 다른 구현 예에서, 자동화된 ATR은 샘플이 해당 위치에 적절하게 위치하는지를 검출하는 센서를 포함한다. ATR 결정 세척 시스템은 소프트웨어를 통해 제어되는 밸브, 튜브 및 완충액으로 구성된다. 세척이 완료된 후, 반사 지수를 확인하고 실제 지수와 상호 참조하여 테스트를 수행한다. 그러한 반사 지수가 실제 반사 지수와 동일하면, ATR 결정이 깨끗하다는 의미이다. 그렇지 않은 경우, 운영 시스템에서 또 다른 사이클의 세척이 수행될 것이다.

[0251] ATR-FTIR은 약물 흡수, 대사 및 세포 발현에 대한 정량적 데이터를 제공하여 약물에 대한 세포 반응을 측정한다. ATR-FTIR로부터의 선택적 데이터 세트는 운영 시스템에 저장된 다음 다른 측정 기술과 상호 참조되어 그 얻은 결과를 추가로 검증한다.

[0252] 본원에 설명된 예시적인 구현 예들에 대한 다양한 변경 및 수정이 당업자의 운영 시스템에 명백할 것이라는 것이 이해되어야 한다. 이러한 변경 및 수정은 본 대상의 사상과 범위를 벗어나지 않고 의도된 이점들을 감소시키지 않고 이루어질 수 있다. 따라서, 그러한 변경 및 수정은 수반된 청구범위에 포함되도록 의도되었다. 또한, 종속항들의 특징은 각각의 독립항의 시스템, 방법 및 장치에서 구현될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0253] 전술한 설명 및 관련 도면의 교시 내용을 활용하면, 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자는 본원에 설명된 본 개시에 대한 많은 수정 및 다른 구현 예들을 떠올릴 수 있을 것이다. 따라서, 본 개시는 개시된 특정 구현 예들로 제한되지 않고, 변형 및 다른 구현 예들이 수반된 청구범위의 범위 내에 포함되도록 의도된다는 것이 이해될

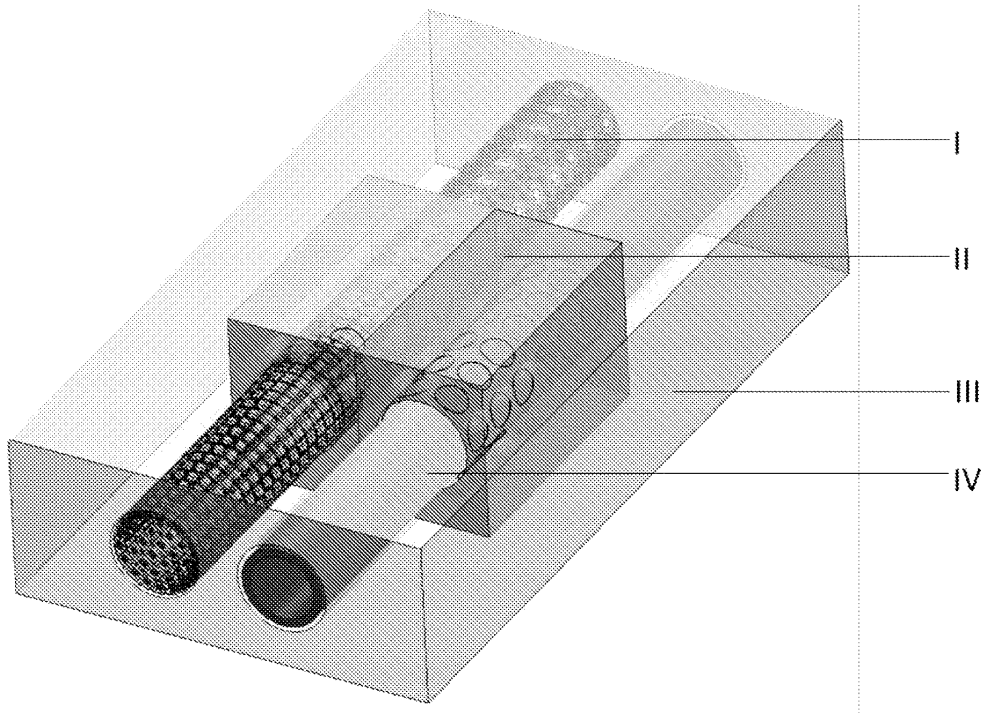
다. 본원에서는 특정한 용어들이 사용되었으나, 이는 일반적이고 설명적인 의미로만 사용되었으며, 제한의 목적으로 사용된 것은 아니다.

도면

도면1

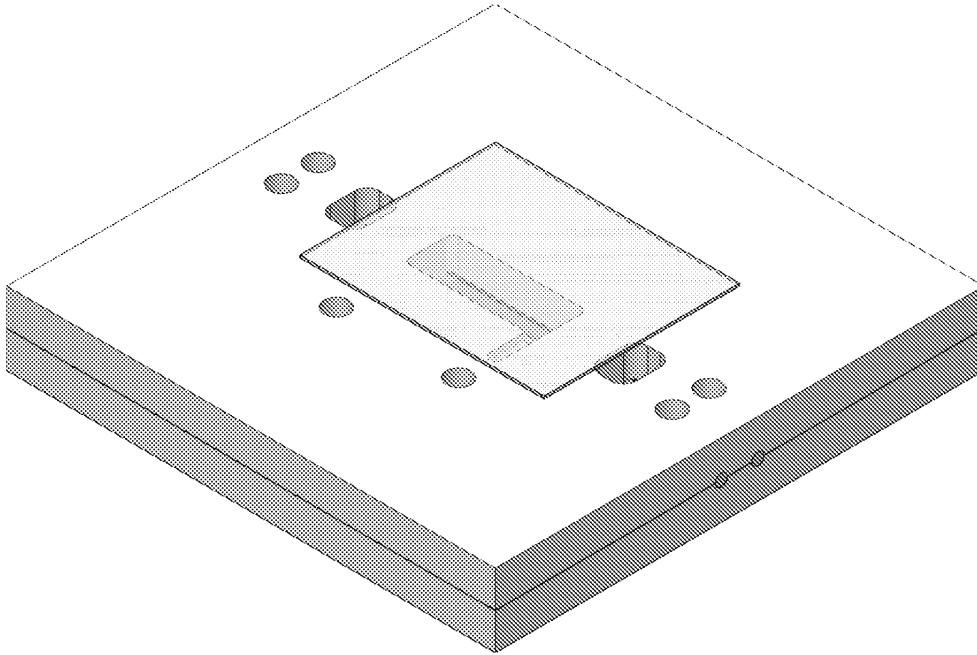
다중 관 칩 디자인:

도 1은 본 개시의 일 예에 따른, 하나의 기질에 의해 둘러싸인 2개의 관의 개략도를 예시한다.



도면2a

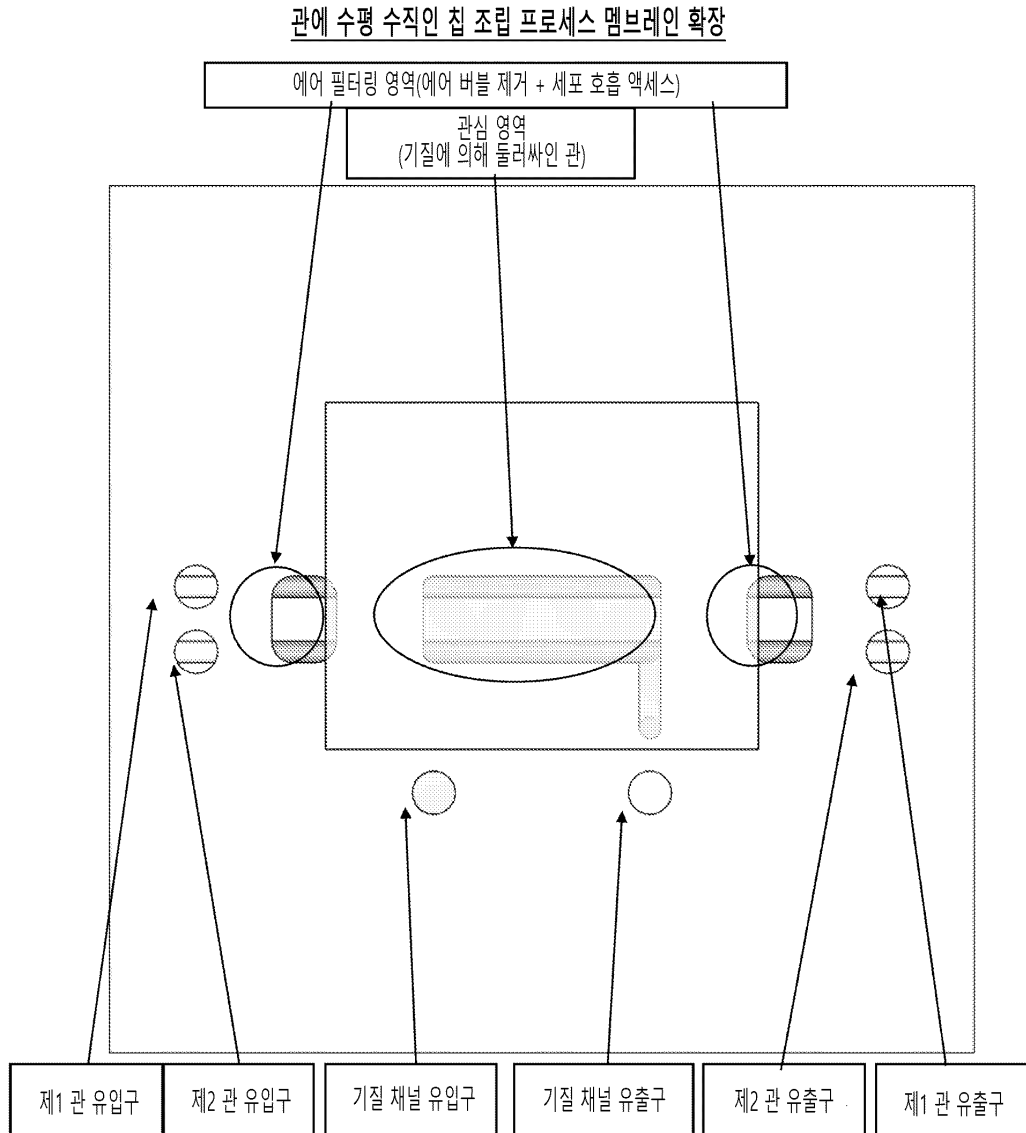
도 2a는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관 1-기질 바이오칩의 구현 예의 개략도를 예시한다.



도면2b

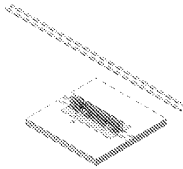
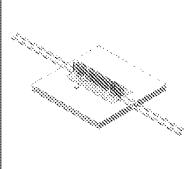
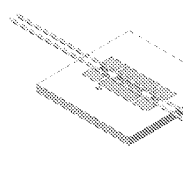
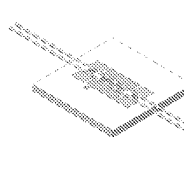
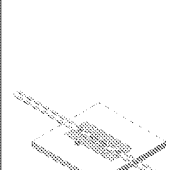
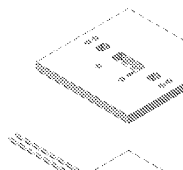
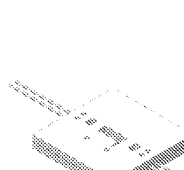
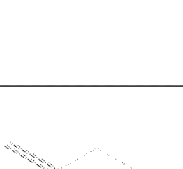
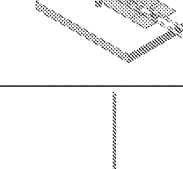
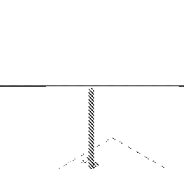
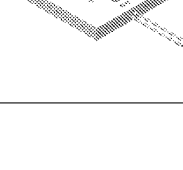
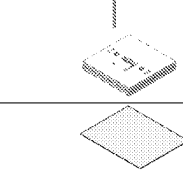
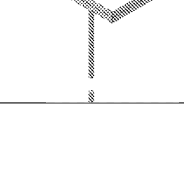
도 2b는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관 1-기질 바이오칩의 구현 예의 개략 상면도를 예시한다.

방법 8: 확장 및 수직 장력을 갖는 2-관 1-기질 칩 포스트 본딩 180°만곡된 멤브레인



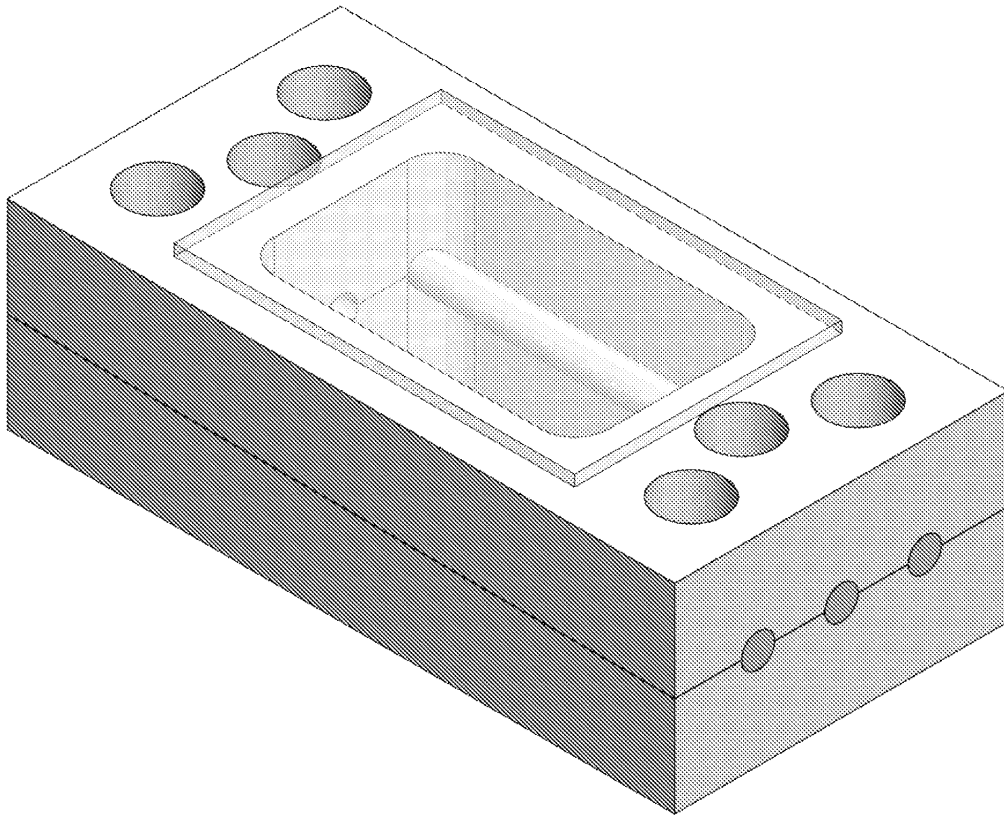
도면2c

도 2c는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

	단계 1	단계 2	단계 3	결과 프로세스
프로세스 1 (하부 새시 멤브레인 & 로드 조립)				
프로세스 2 (핀 조립 상부 새시 조립 및 화학적 & 열 압착 조립 프로세스)				
프로세스 3 (로드 & 핀 제거 프로세스)				
프로세스 4 (관 플러깅 & 유리 조립)				

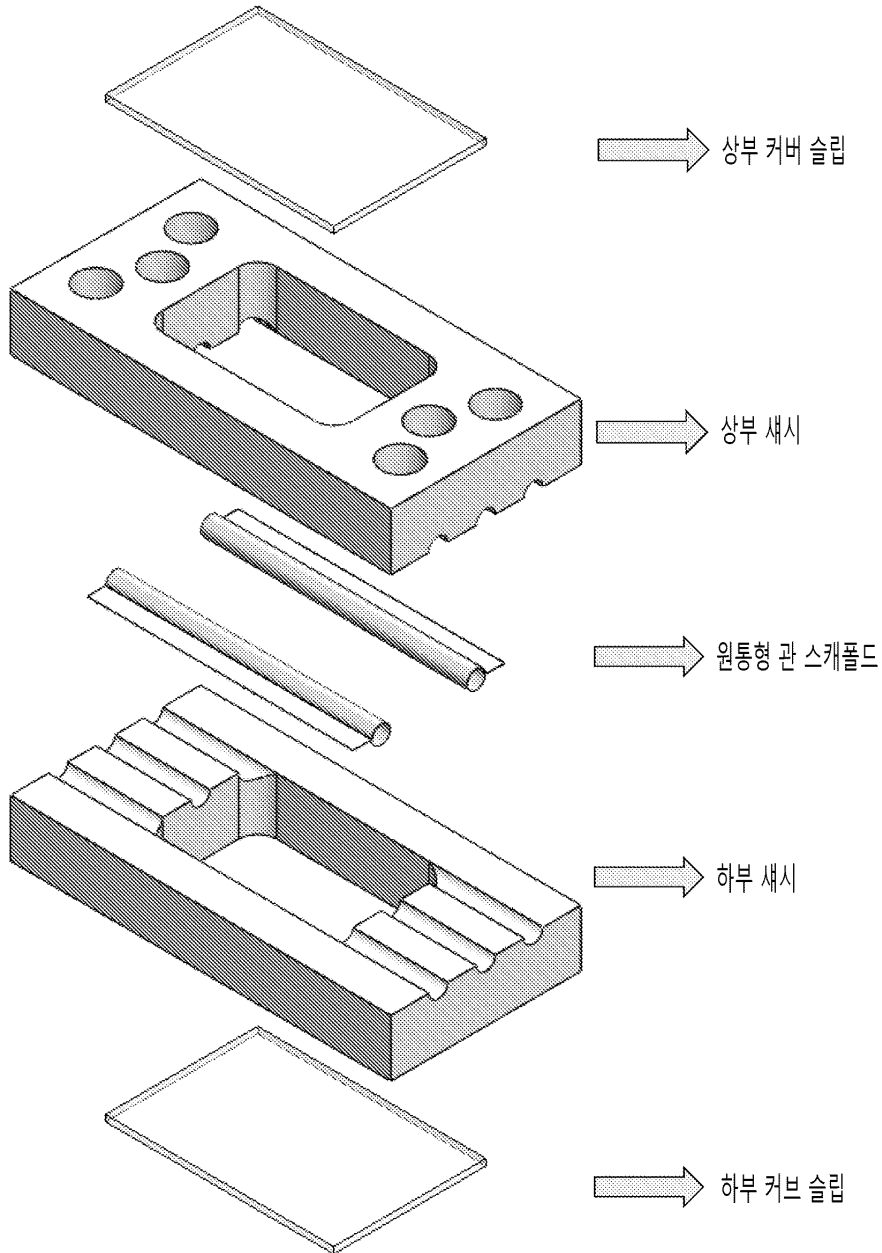
도면3a

도 3a는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 다른 구현 예의 개략도를 예시한다.



도면3b

도 3b는 본 개시의 일 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 분해도를 예시한다.



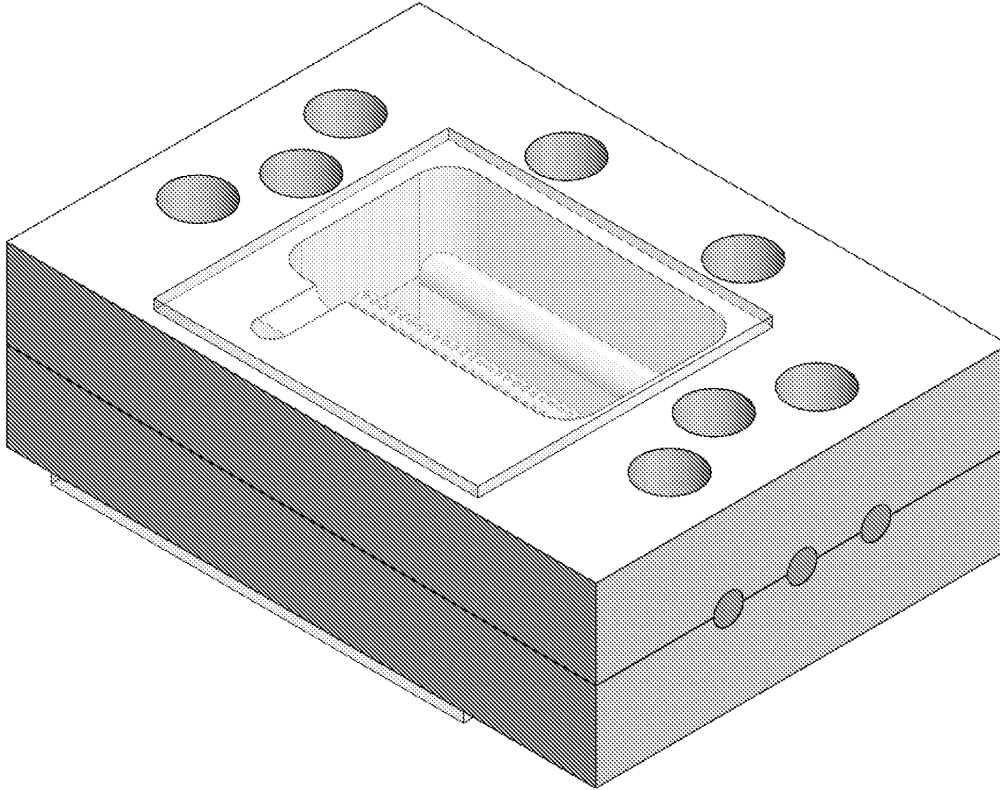
도면3c

도 3c는 본 개시의 예에 따른, 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 구현 예의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

	단계 1	단계 2	단계 3	결과 프로세스
<u>프로세스 1</u> (하부 세시 멤브레인 & 로드 조립)				
<u>프로세스 2</u> (로드 조립, 상부 세시 조립 및 화학적 & 열 압착 조립 프로세스)				
<u>프로세스 3</u> (관 플러깅 & 유리 조립)				

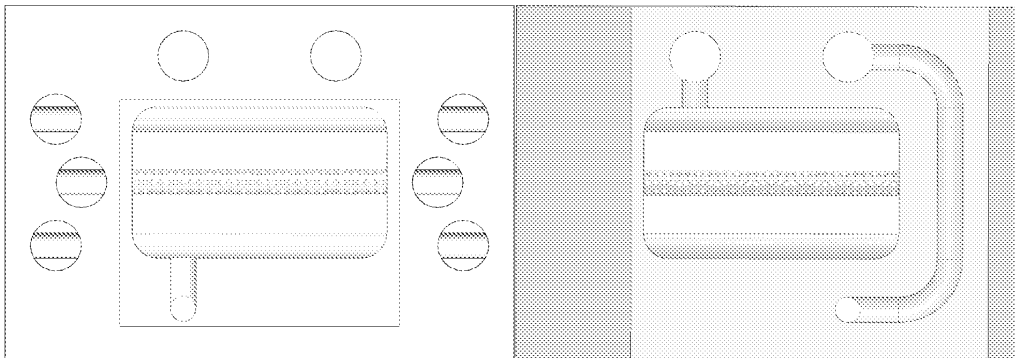
도면4a

도 4a는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 다른 구현 예의 개략도를 예시한다.



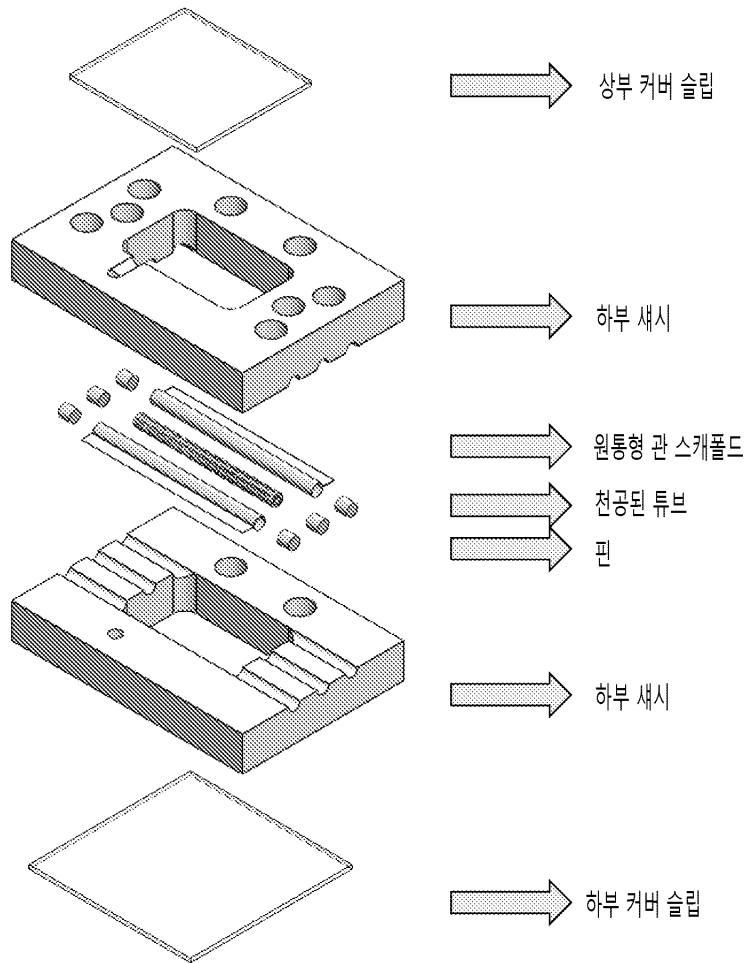
도면4b

도 4b는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 상세한 개략 상면도 및 하면도를 예시한다.



도면4c

도 4c는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 구현 예의 분해도를 예시한다.



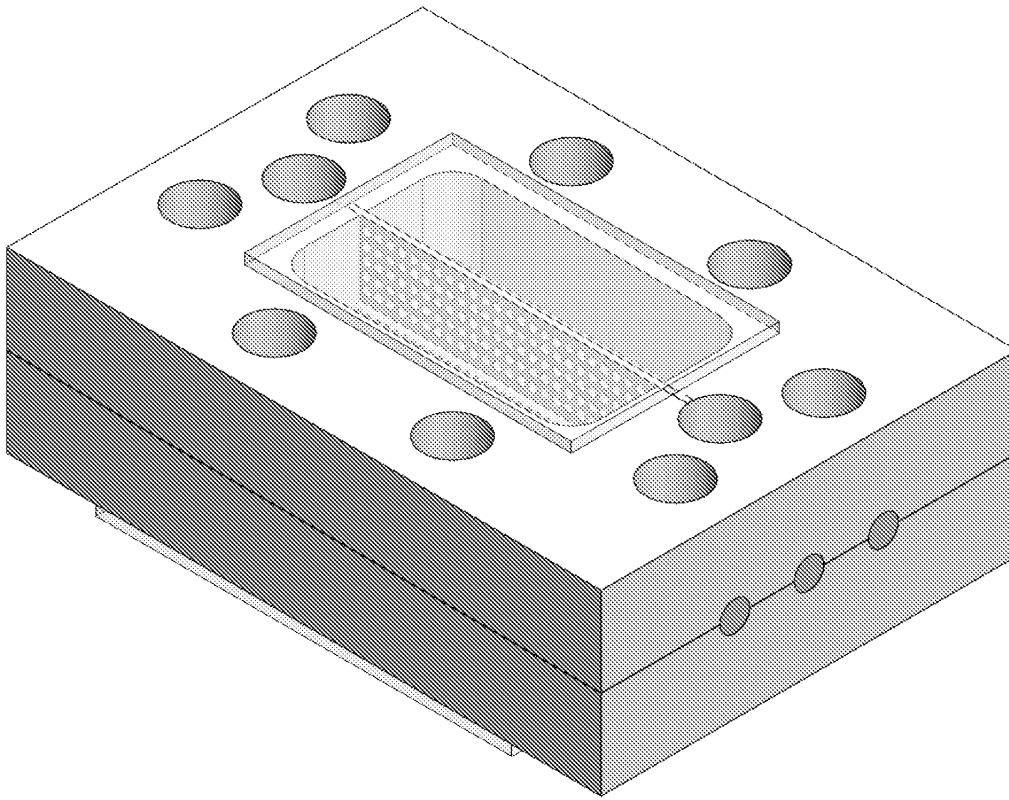
도면4d

도 4d는 본 개시의 일 예에 따른, 기질-공급 채널을 갖는 3개의 평행 채널을 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

	단계 1	단계 2	단계 3	결과 프로세스
<u>프로세스 1</u> (하부 새시 멤브레인 & 로드 조립)				
<u>프로세스 2</u> (로드 조립, 상부 새시 조립 및 화학적 & 열 압착 조립 프로세스)				
<u>프로세스 3</u> (관 플러깅 & 유리 조립)				

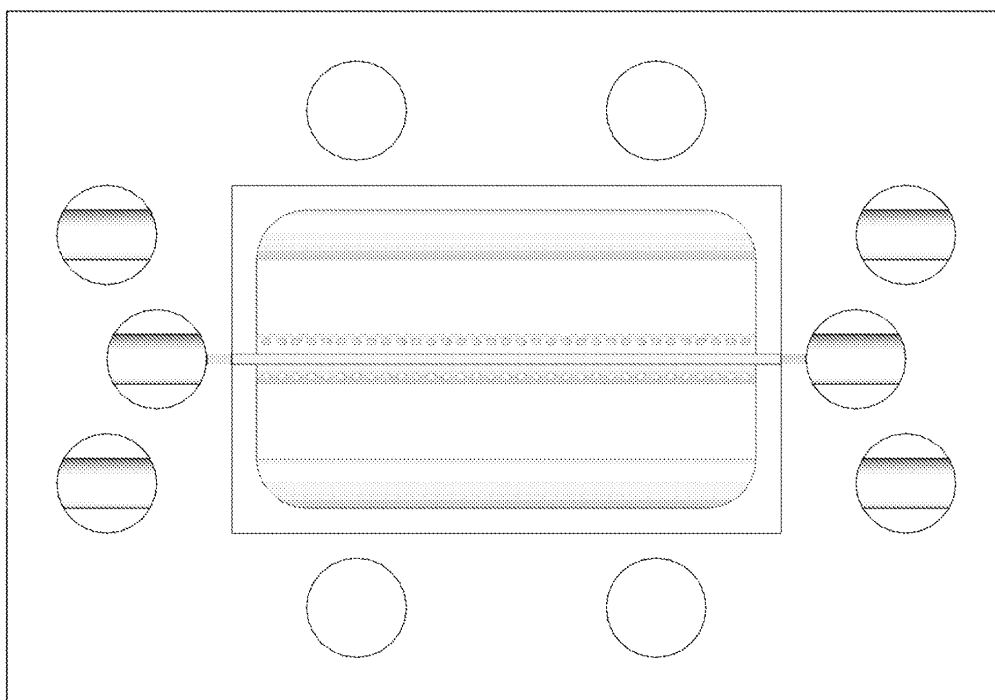
도면5a

도 5a는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 개략도를 예시한다.



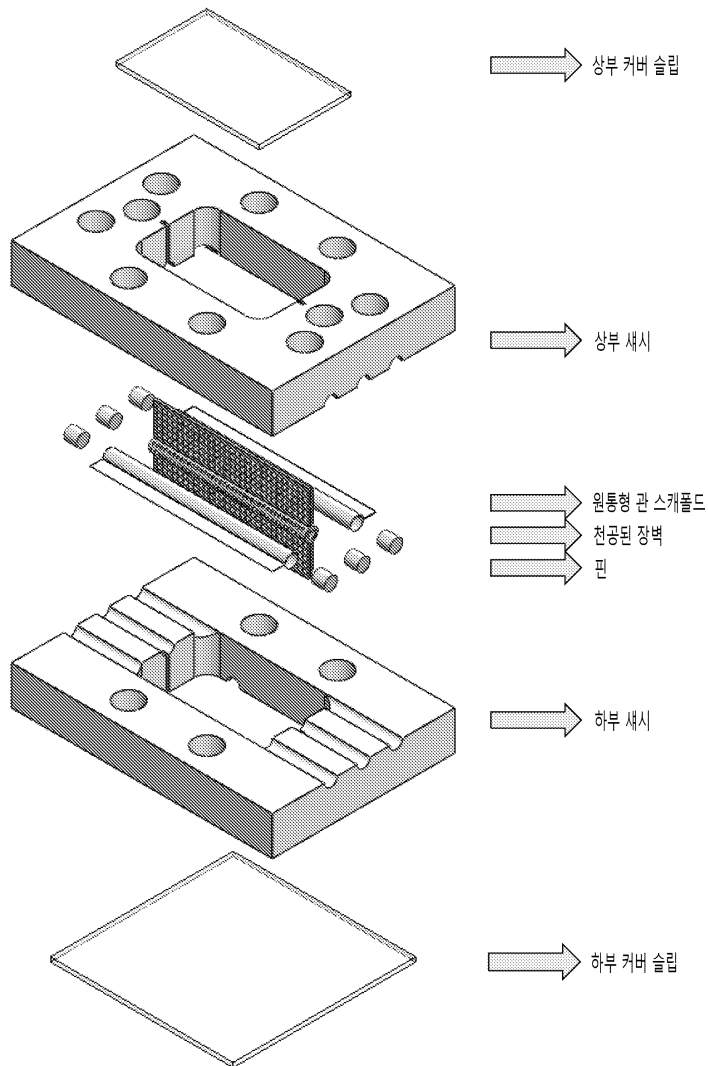
도면5b

도 5b는 본 발명의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 다른 구현 예의 개략 상면도를 예시한다.



도면5c

도 5c는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 분해도를 예시한다.



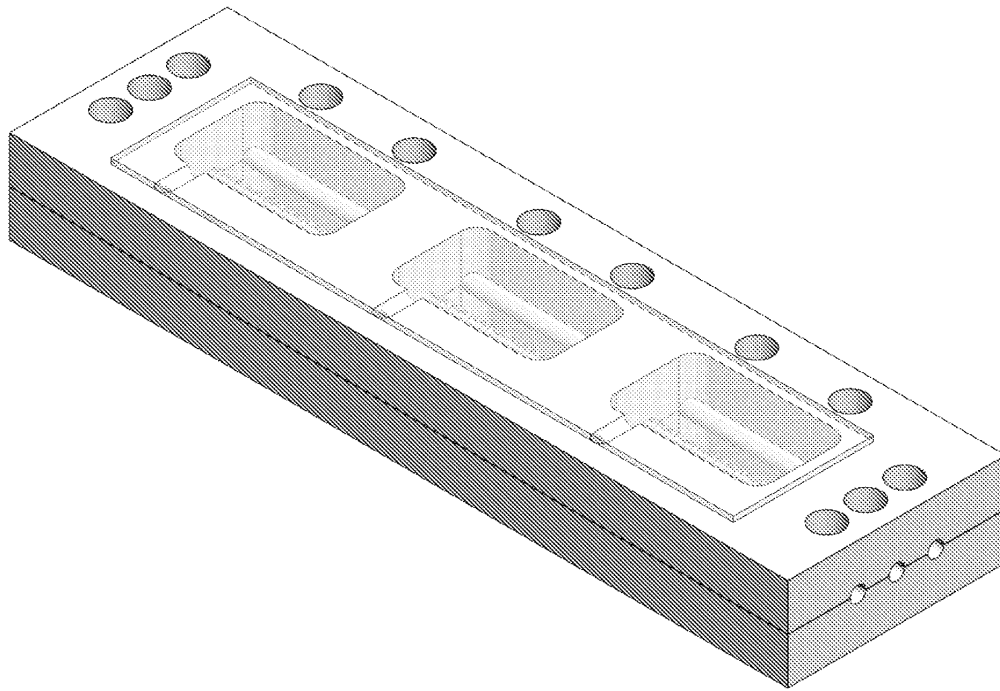
도면5d

도 5d는 본 개시의 일 예에 따른, 서로 다른 기질 유입구를 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

	단계 1	단계 2	단계 3	결과 프로세스
프로세스 1 (하부 세시 멤브레인 & 로드 조립)				
프로세스 2 (로드 조립, 상부 세시 조립 및 화학적 & 열 압착 조립 프로세스)				
프로세스 3 (관 풀러킹 & 유리 조립)				

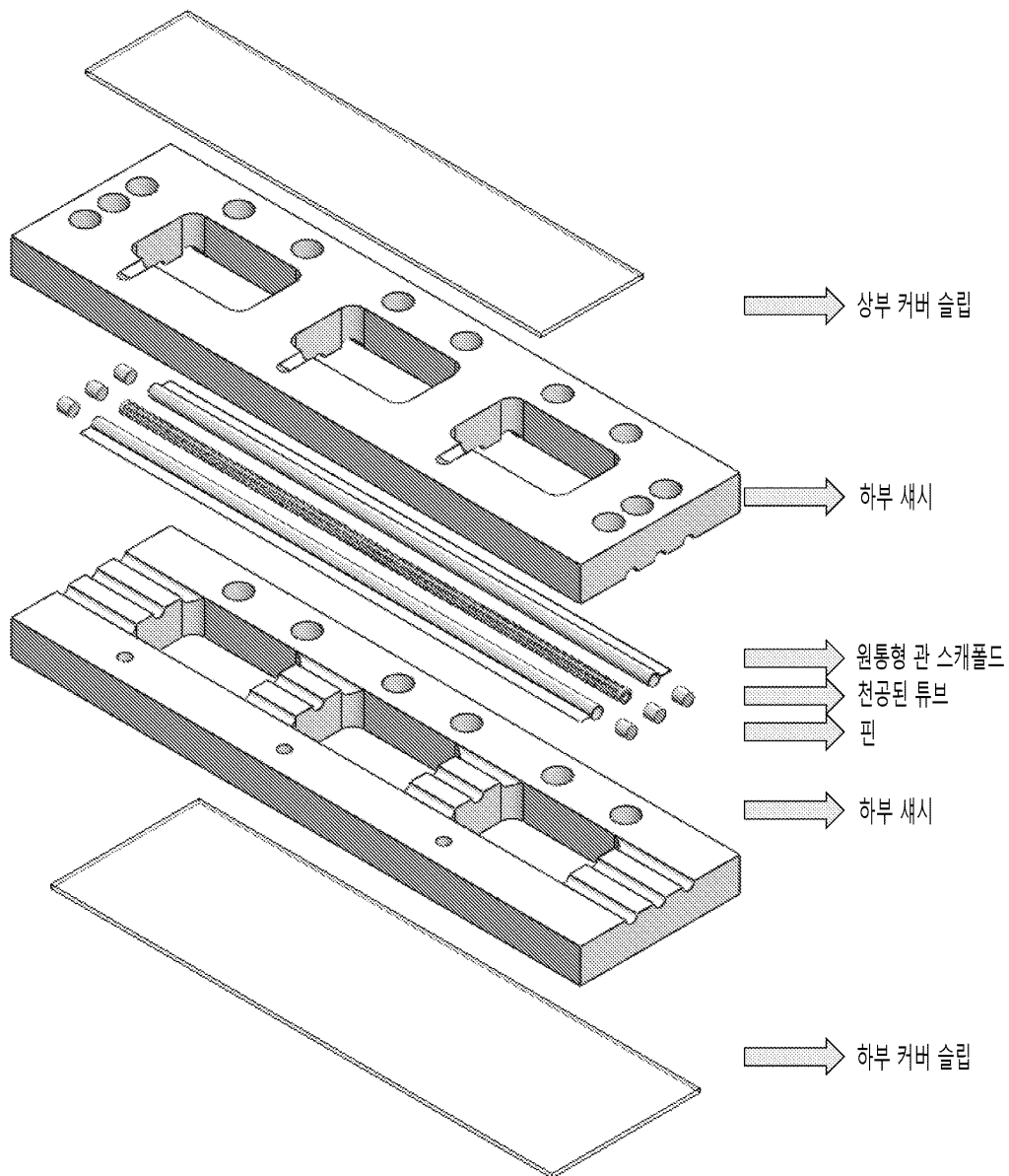
도면6a

도 6a는 본 개시의 일 예에 따른, 관 당 다수의 기질을 갖는 2-관 1-기질 칩의 개략도를 도시한다.



도면 6b

도 6b는 본 개시의 일 예에 따른, 관 당 다수의 기질을 갖는 2-관 1-기질 칩의 분해도를 예시한다.



도면6c

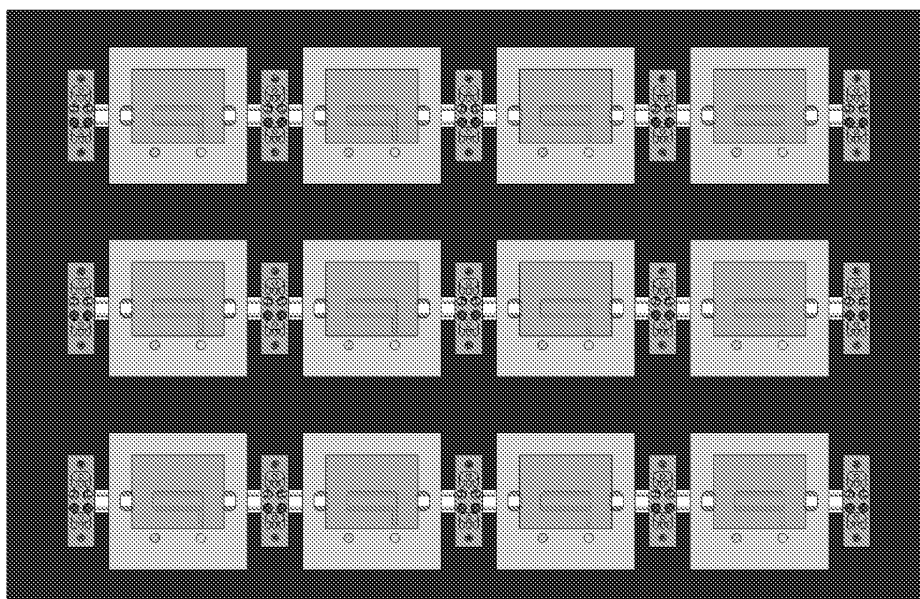
도 6c는 본 개시의 일 예에 따른, 관 당 다수의 기질을 갖는 2-관 1-기질 칩의 제조 및 조립 프로세스의 개략도를 예시한다.

	단계 1	단계 2	단계 3	결과 프로세스
프로세스 1 (하부 세시 멤브레인 & 로드 조립)				
프로세스 2 (로드 조립, 상부 세시 조립 및 화학적 & 열 압착 조립 프로세스)				
프로세스 3 (관 플러징 & 유리 조립)				

도면7a

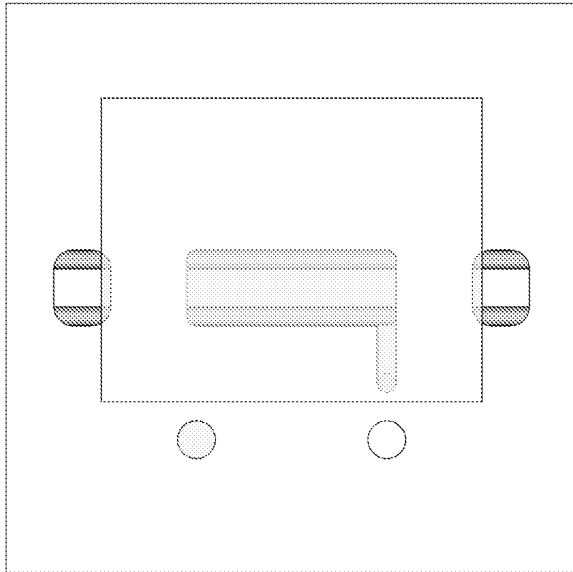
휴먼-온-칩 상호 연결 플레이트:

도 7a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-바이오칩 플레이트의 구현 예의 개략도를 예시한다.



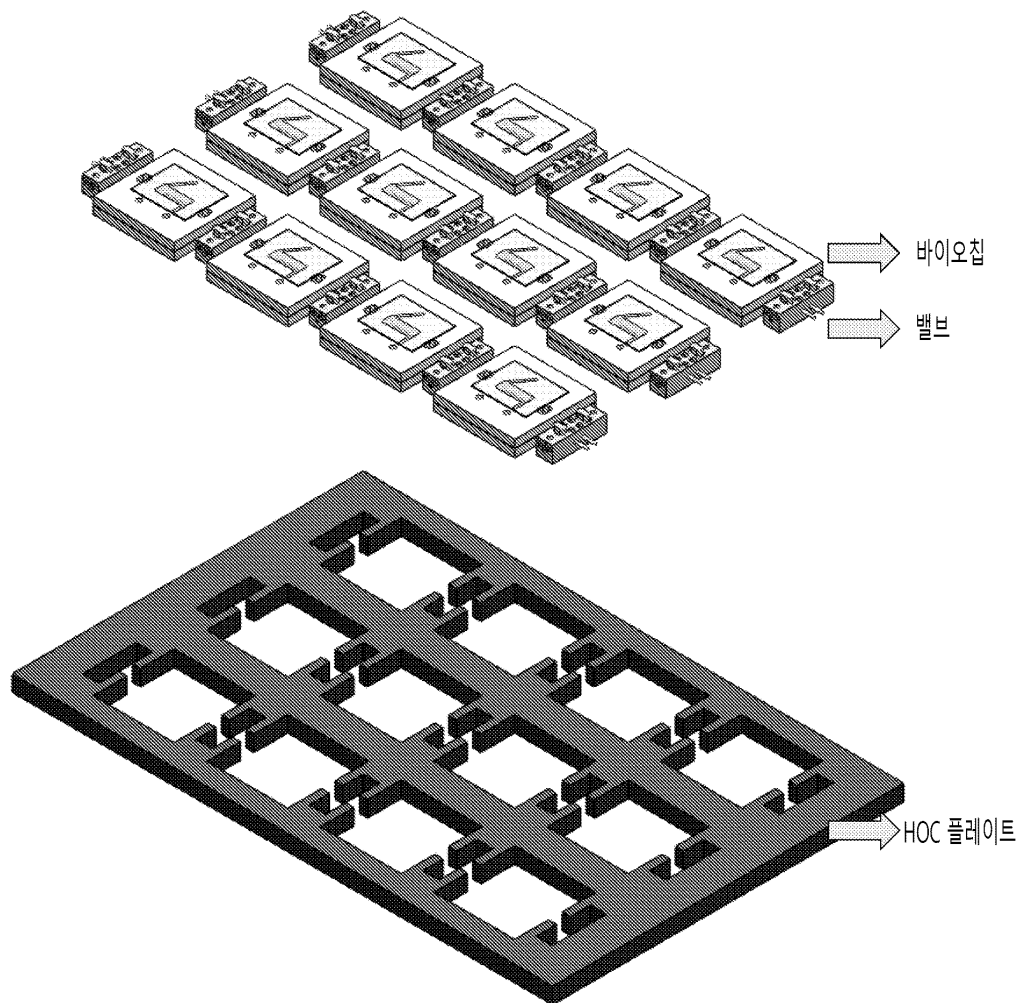
도면 7b

도 7b는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 휴먼-온-칩 플랫폼의 개별 바이오칩 구성 요소의 개략도를 예시한다.



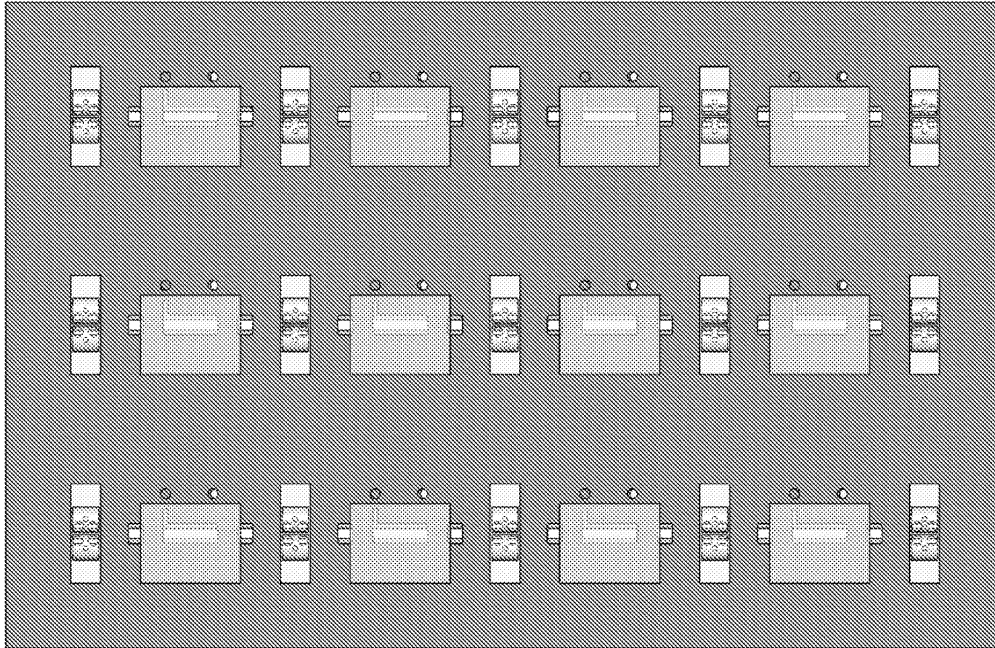
도면7c

도 7c는 본 개시의 일 구현 예에 따른, 휴먼-온-칩 플랫폼의 분해도를 예시한다.



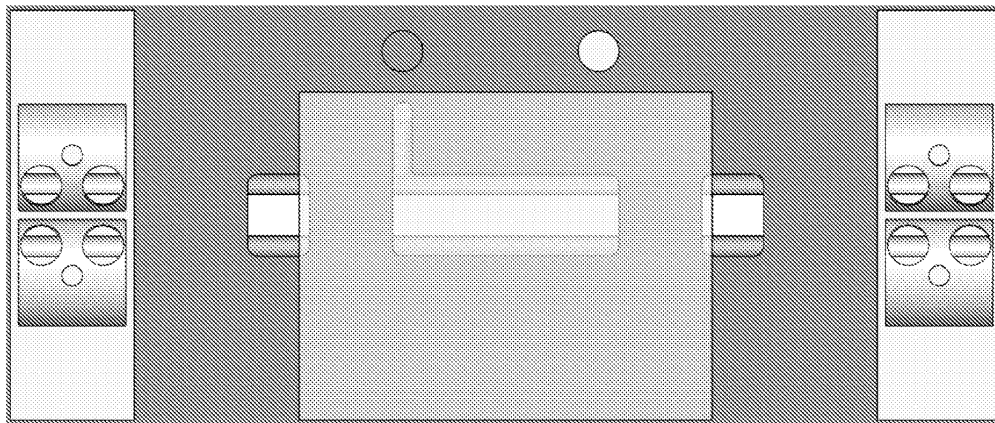
도면8a

도 8a는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 원통형 회전 메커니즘인 휴먼-온-칩의 구현 예의 개략도를 예시한다.



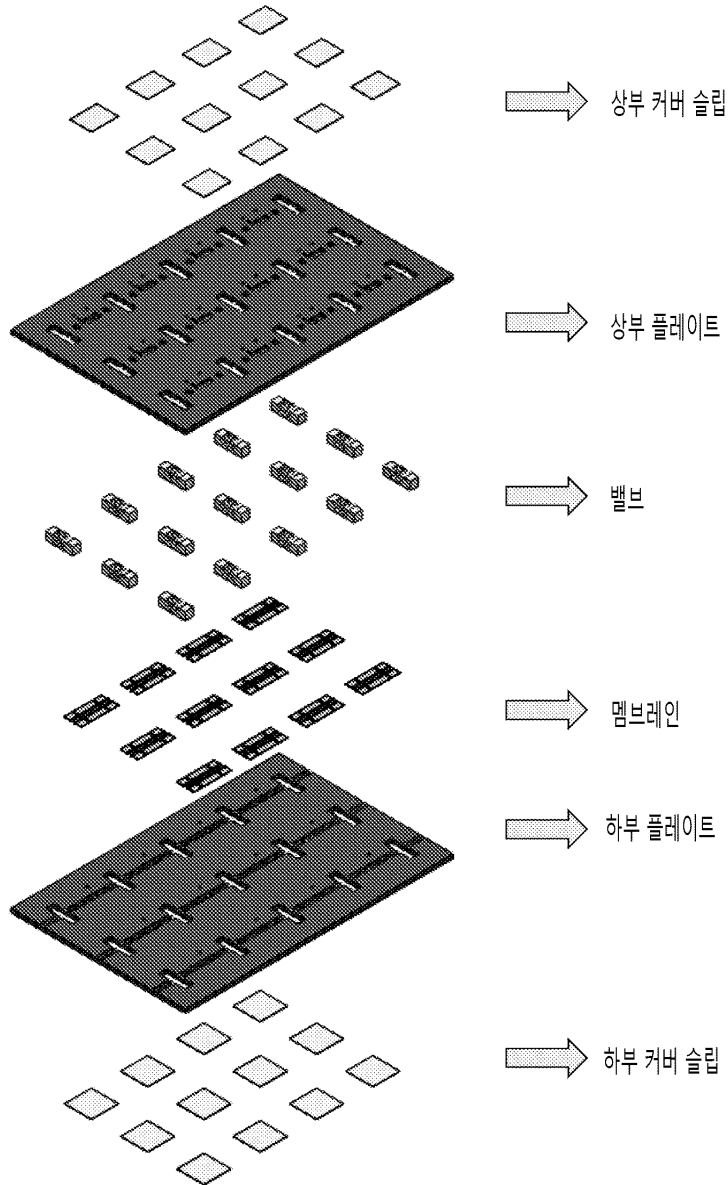
도면8b

도 8b는 본 개시의 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 원통형 회전 메커니즘인 휴먼-온-칩 구현 예의 엔티티의 개략도를 예시한다.



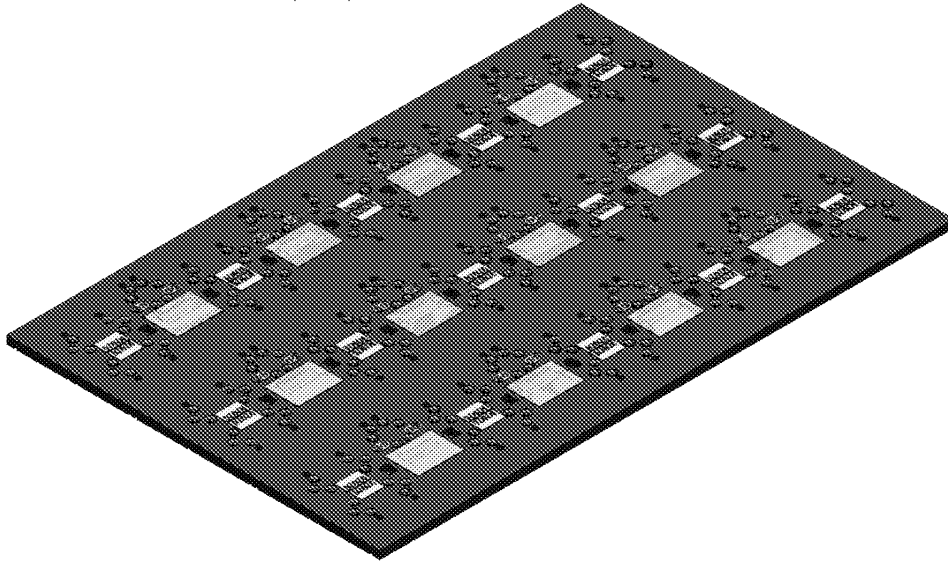
도면8c

도 8c는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 원통형 회전 메커니즘인 휴먼-온 칩의 구현 예에 대한 분해도를 예시한다.



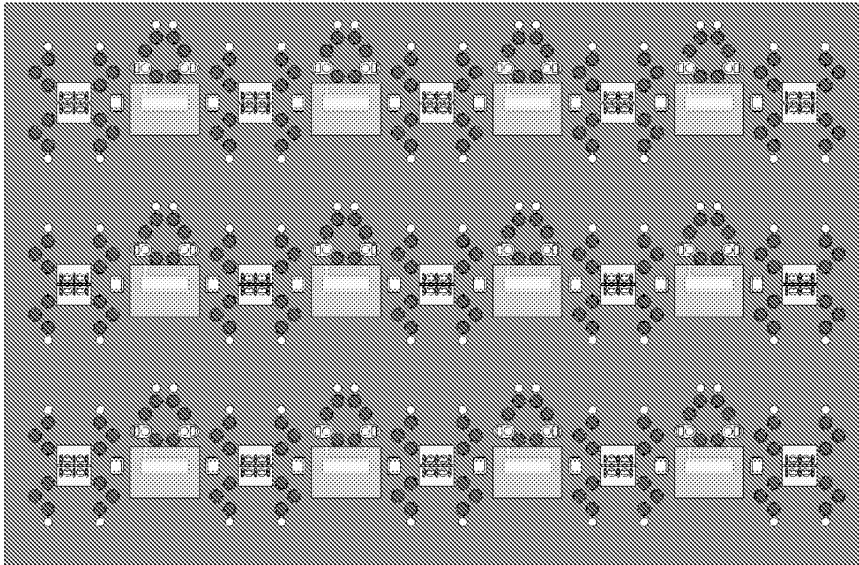
도면9a

도 9a는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 구현 예에 대한 개략도(등각도)를 예시한다.



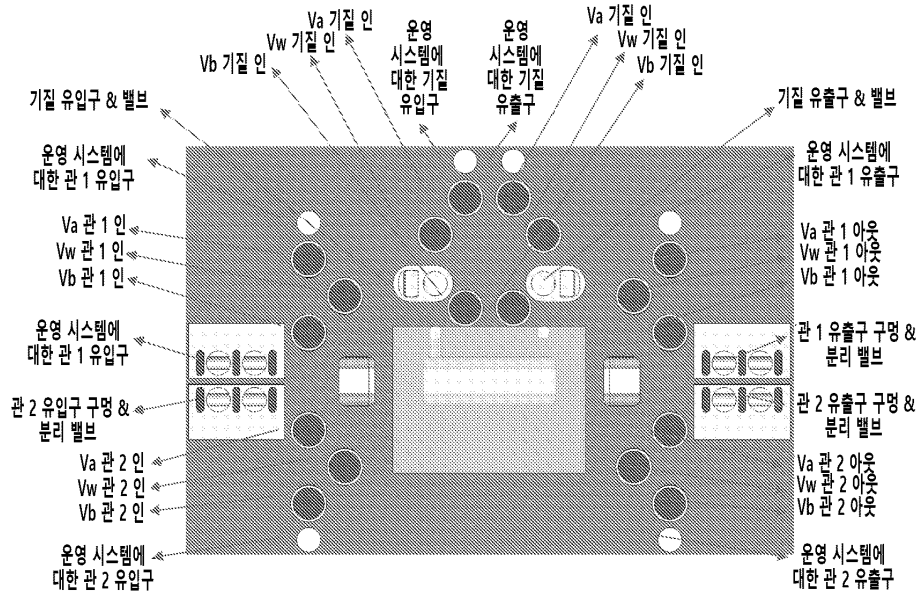
도면9b

도 9b는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 개략도(상면도)를 예시한다.



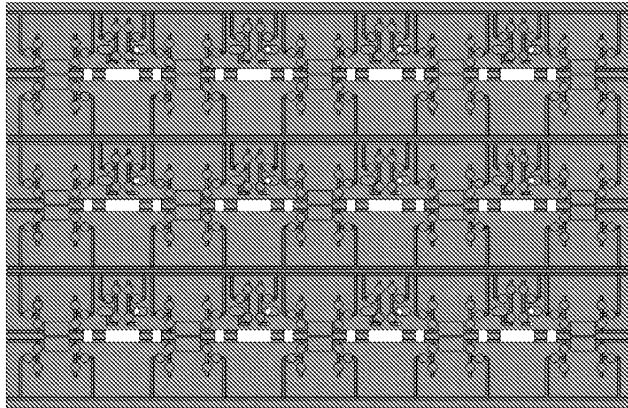
도면9c

도 9c는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 개략도(상면도)를 예시한다.



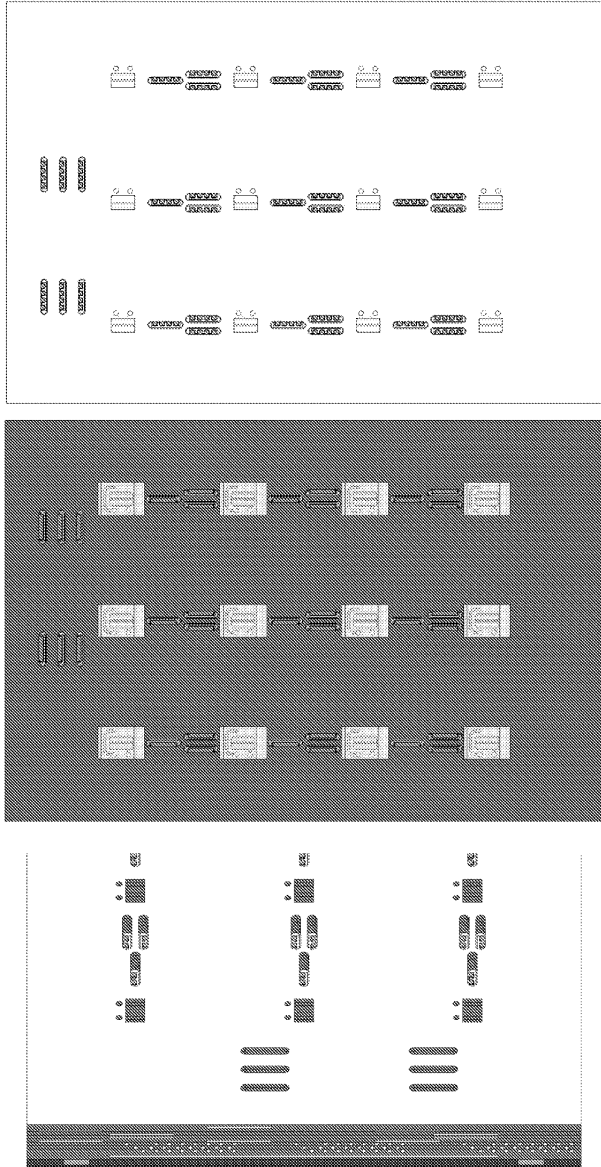
도면9d

도 9d는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고, 개별 칩 구성 요소를 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 하부 새시 특징의 구현 예의 개략도(상면도)를 예시한다.



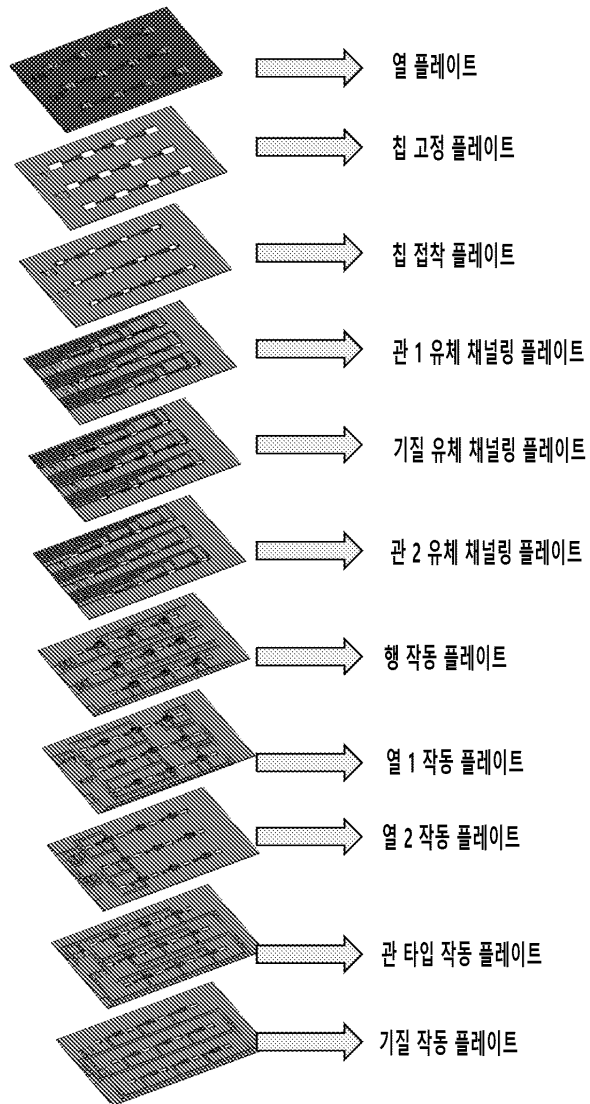
도면10a

도 10a는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체가 측면에서 액세스되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 상면도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.



도면10b

도 10b는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체가 측면에서 액세스되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 분해도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

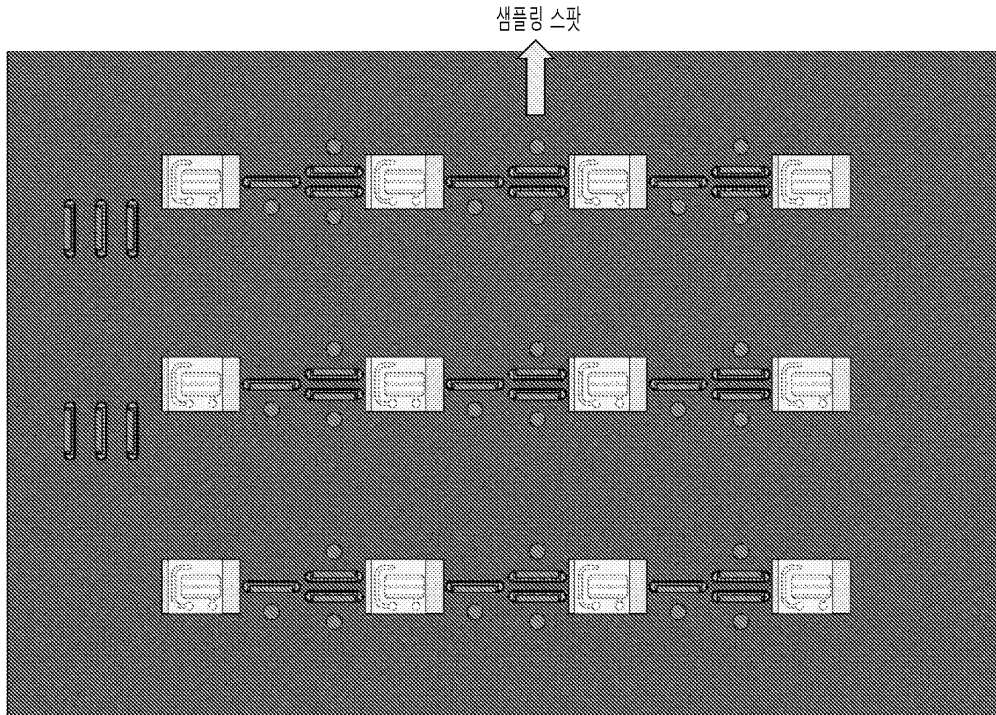


도면10c

도 10c는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체가 측면에서 액세스되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 플레이트 내 채널링의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.

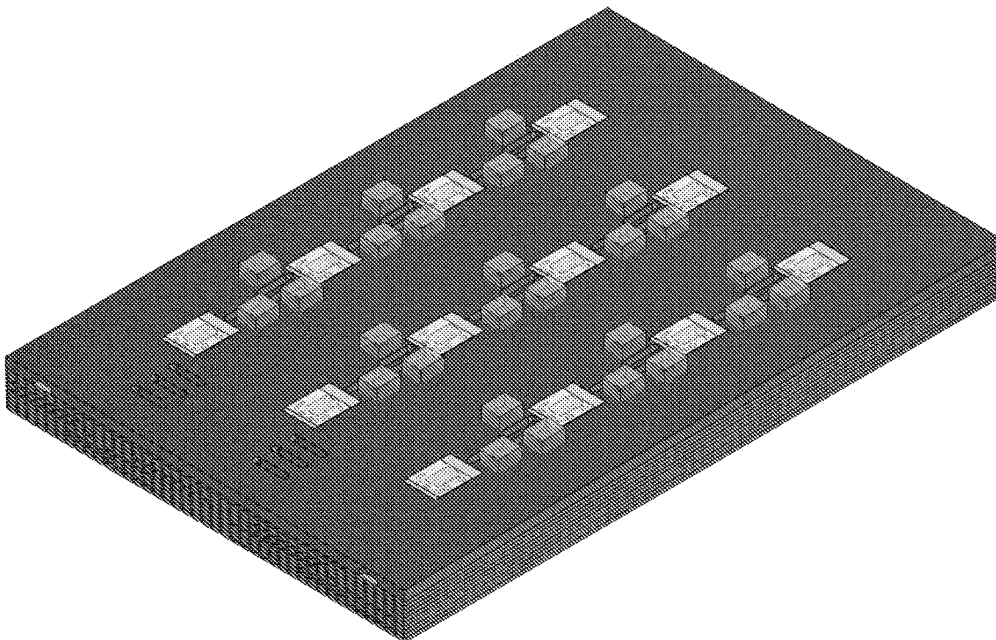
도면11

도 11은 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체 및 세포가 현장에서 샘플링되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 상면도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.



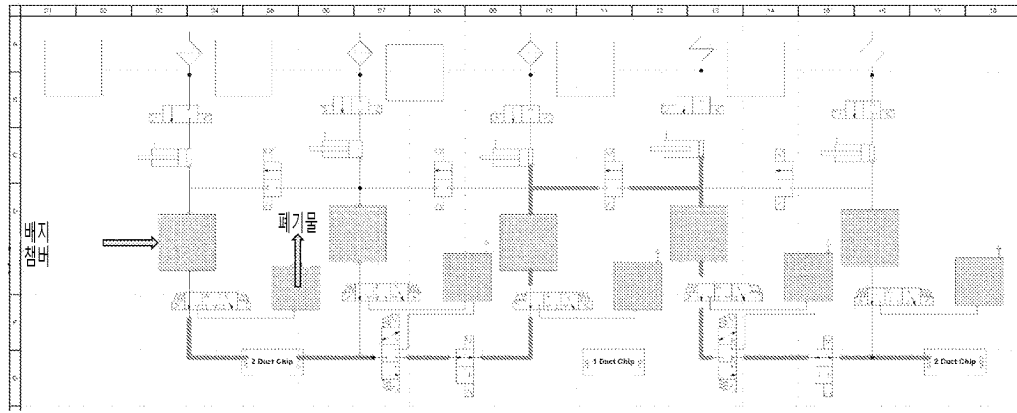
도면12

도 12는 본 개시의 일 예에 따른, OOC가 HOC 플레이트로부터 제거 가능하고 유체 및 세포가 채널, 챔버 및 밸브를 통해 샘플링되는 HOC 플레이트의 일 구현 예의 상면도의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.



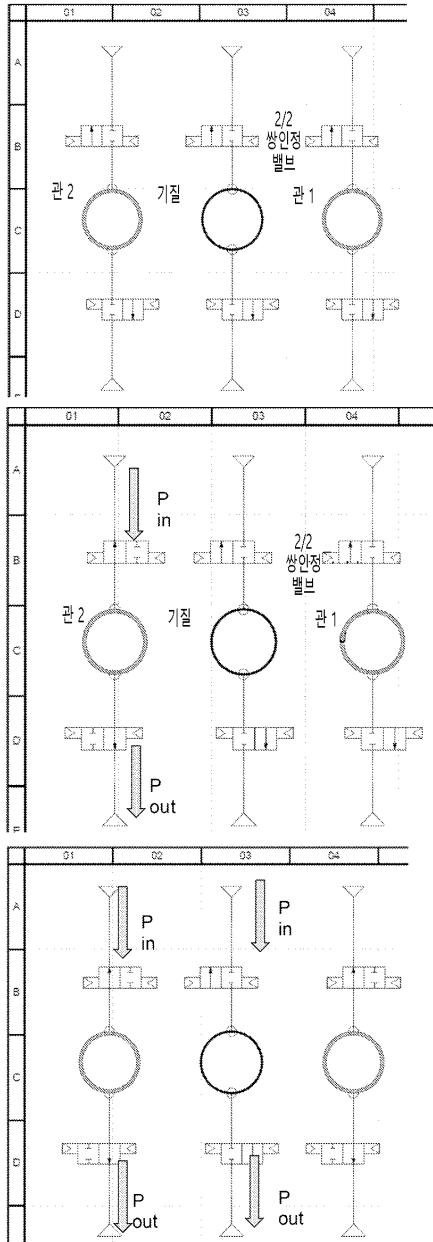
도면13

도 13은 본 개시의 일 예에 따른, 2개의 관 칩이 1-관 바이오칩에 연결된 HOC 플레이트의 일 구현 예의 플레이트 내 채널링의 일 구현 예의 개략도를 예시한다.



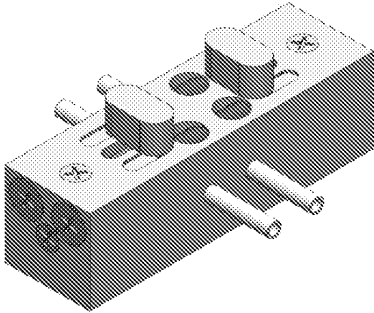
도면14

도 14는 칩 채널 내부의 압력을 조작하기 위해 각각의 칩 유입구 및 유출구 유체 포트에 압력 센서를 포함하는 개략도를 예시한다. 이는 본 개시의 일 예에 따른 유체가 관 채널로부터 기질 채널로 또는 그 반대로 제어 가능하게 관류하는 것을 허용한다.



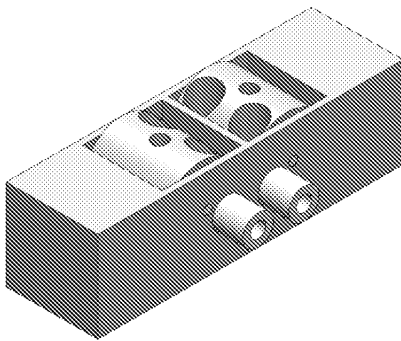
도면15a

도 15a는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 바이오칩들을 연결하는 유압 밸브 메커니즘의 사시도를 예시한다.



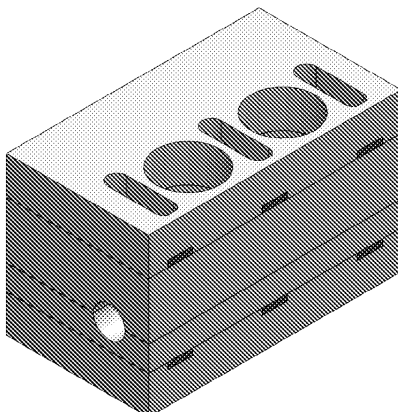
도면15b

도 15b는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 바이오칩들을 연결하는 원통형 롤 밸브 메커니즘의 사시도를 예시한다.



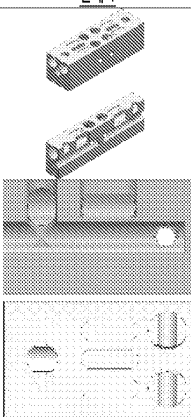
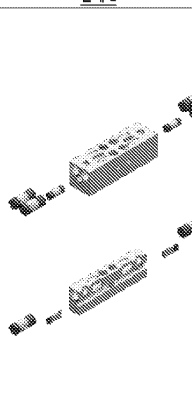
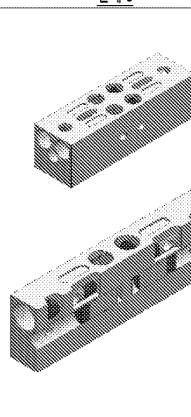
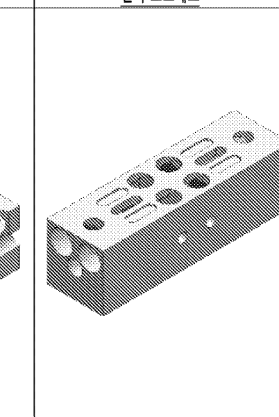
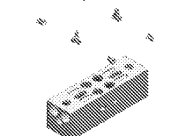
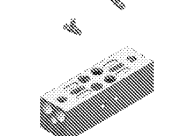
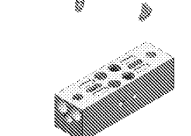
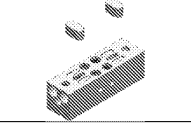
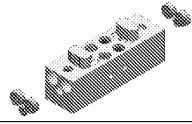
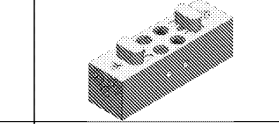
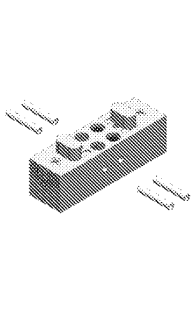
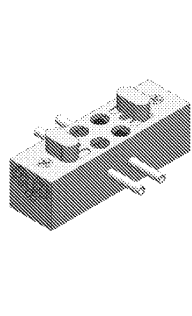
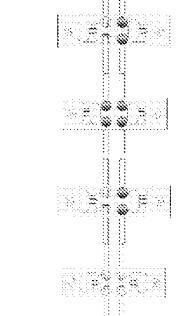
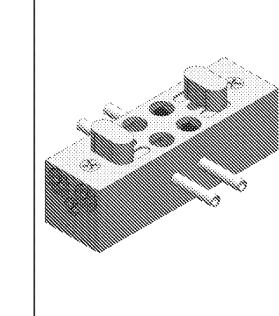
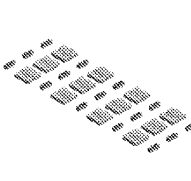
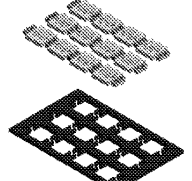
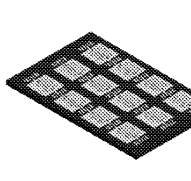
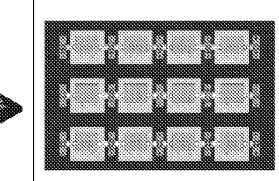
도면15c

도 15c는 본 개시의 일 예에 따른, 개별 바이오칩들을 연결하는 가요성 멤브레인 밸브 메커니즘의 사시도를 예시한다.



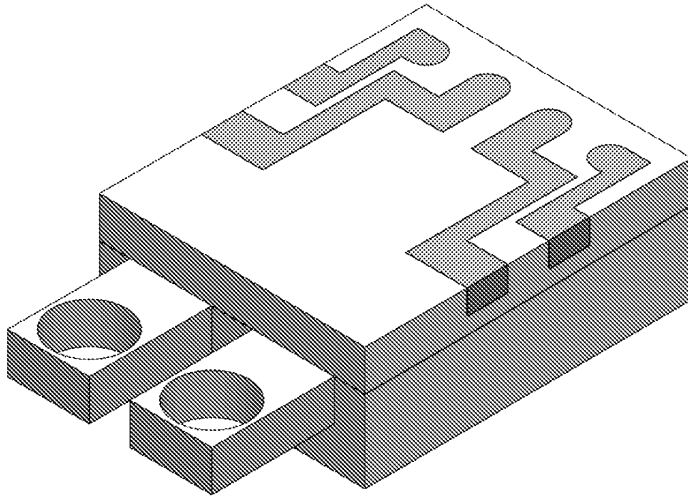
도면15d

도 15d는 본 개시의 일 예에 따른, 칩 연결 마이크로 밸브 조립 프로세스의 사시도를 예시한다.

	단계 1	단계 2	단계 3	결과 프로세스
프로세스 1 (유압식 밸브 피스톤 조립)				
프로세스 2 (유압식 밸브 스프링 조립)				
프로세스 3 (유압식 밸브 플러그 조립)				
프로세스 4 (유압식 밸브 튜브 조립)				
프로세스 5 (휴먼 칩 플레이트 조립)				

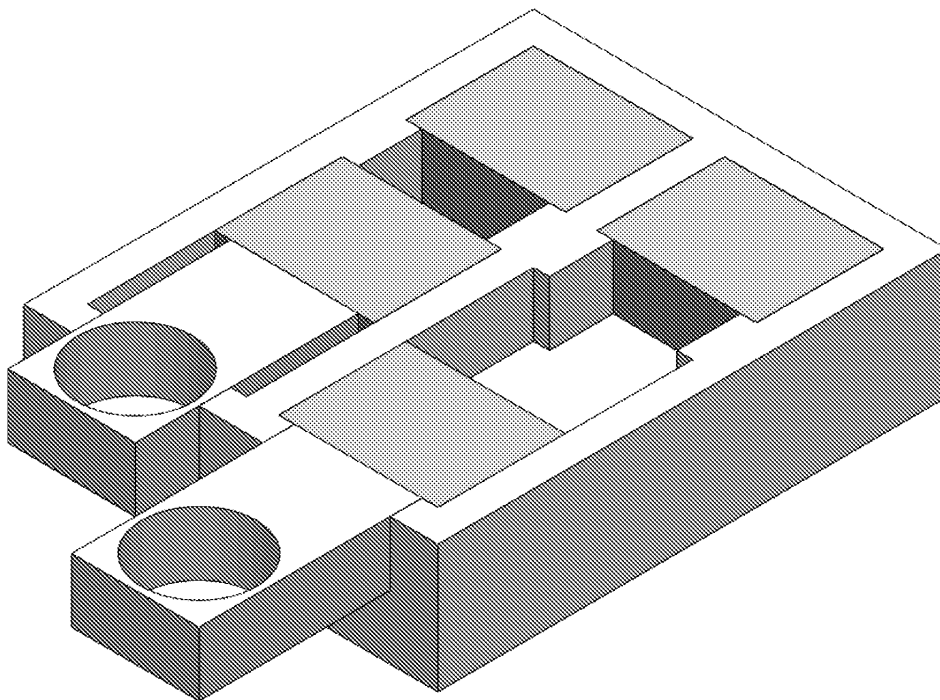
도면16a

도 16a는 본 개시의 일 예에 따른, 방향 변경 흐름 밸브 플레이트 액추에이터의 사시도를 예시한다.



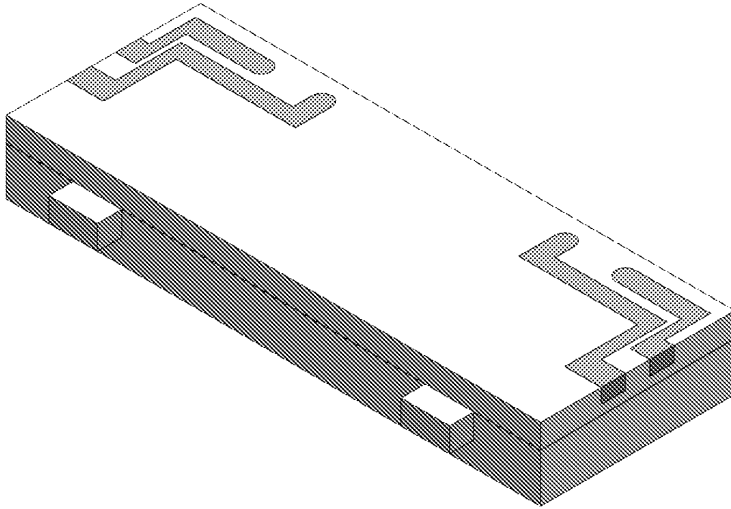
도면16b

도 16b는 본 개시의 일 예에 따른, 방향 변경 흐름 밸브 플레이트 액추에이터의 상세도를 예시한다.



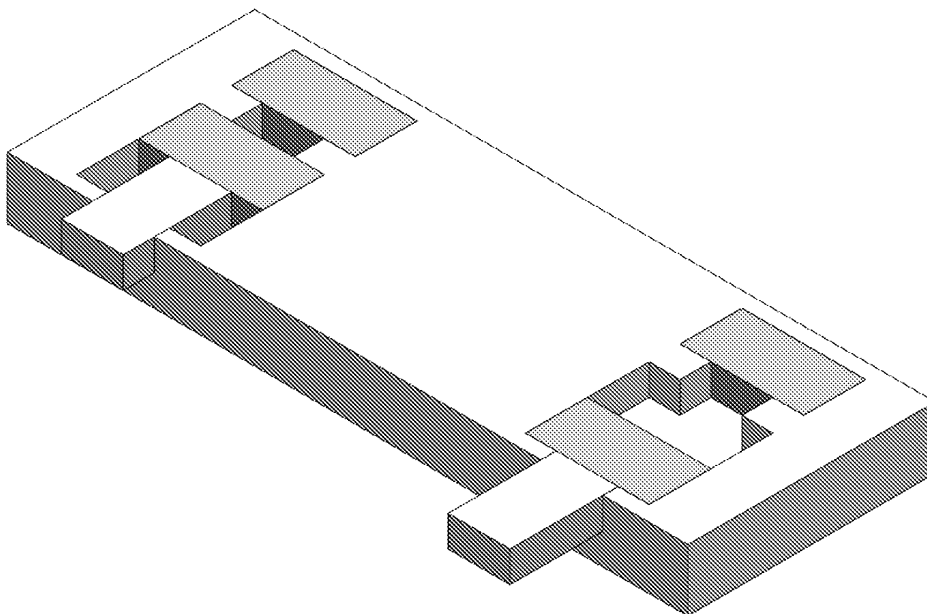
도면16c

도 16c는 본 개시의 일 예에 따른, 솔레노이드 자석 개폐형 밸브의 사시도를 예시한다.



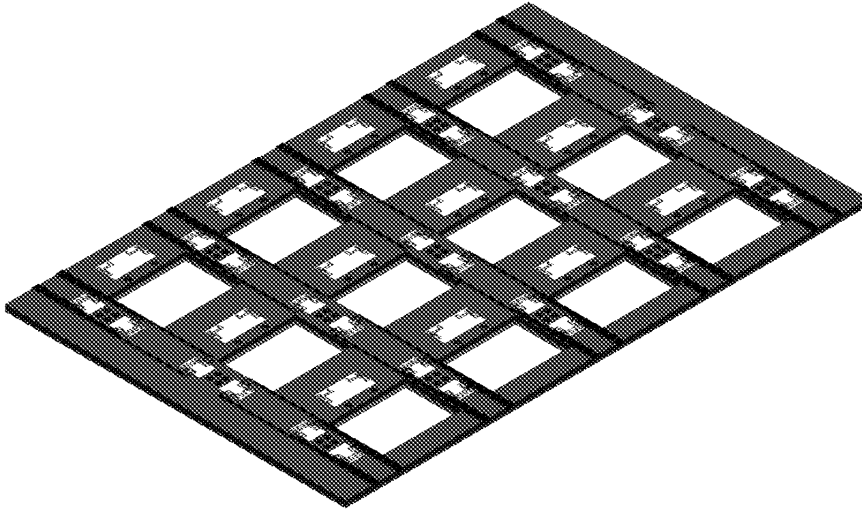
도면16d

도 16d는 본 개시의 일 예에 따른, 솔레노이드 자석 개폐형 밸브의 상세도를 예시한다.



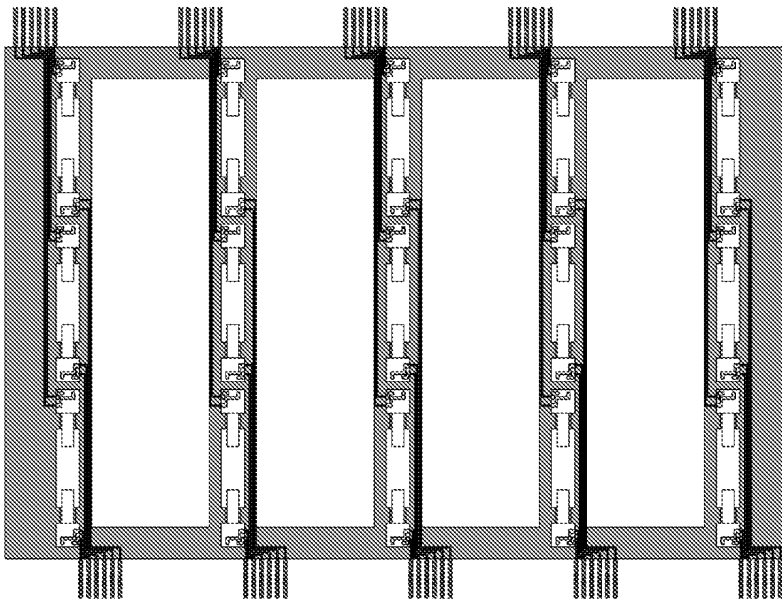
도면16e

도 16e는 본 개시의 일 구현 예에 따른 솔레노이드 자석 개폐형 밸브 플레이트의 사시도를 예시한다.



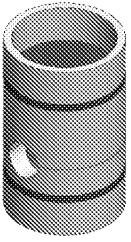
도면16f

도 16f는 본 개시의 일 예에 따른, 솔레노이드 자석 유입구-유출구 밸브 액추에이터 플레이트의 상세도를 예시한다.



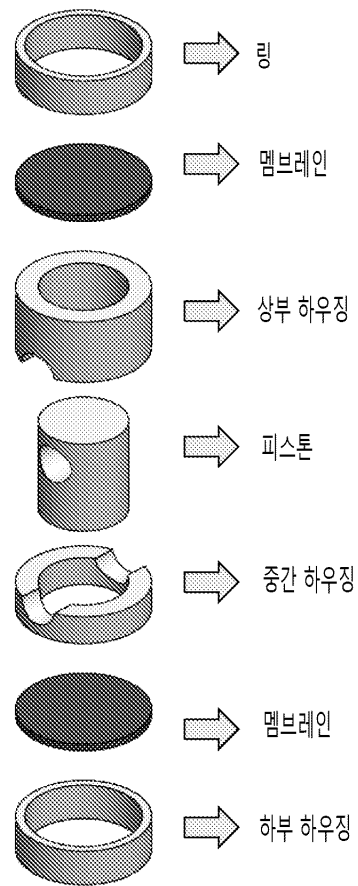
도면17a

도 17a는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 폐쇄되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 밸브의 사시도를 예시한다.



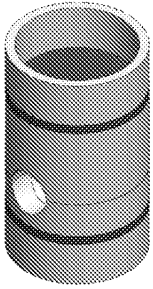
도면17b

도 17b는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 폐쇄되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 밸브의 분해도를 예시한다.



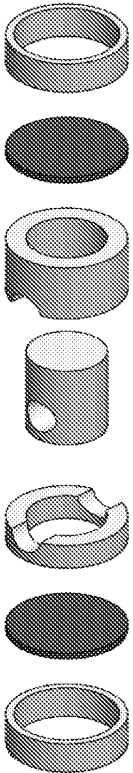
도면17c

도 17c는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 개방되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 밸브의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다.



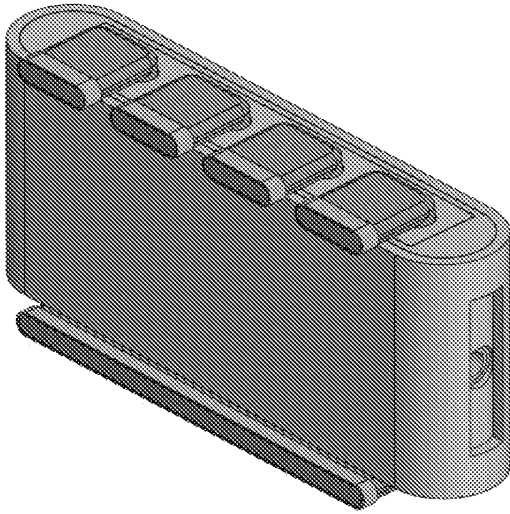
도면17d

도 17d는 본 개시의 일 예에 따른, 일반적으로 개방되는 공압식 작동 개폐형 멤브레인 밸브의 추가 구현 예인 분해도를 예시한다.



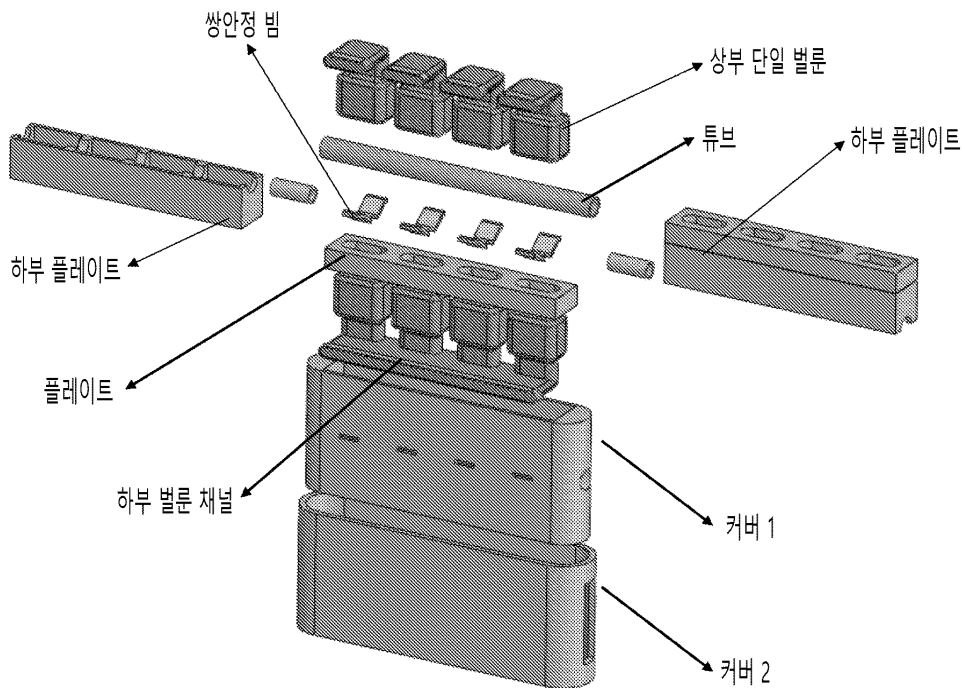
도면18a

도 18a는 본 개시의 일 예에 따른, 가요성 튜브 밸브에서 공압식으로 작동되는 쌍안정 빔의 사시도를 예시한다.



도면18b

도 18b는 본 개시의 일 예에 따른, 가요성 튜브 밸브에서 공압식으로 작동되는 쌍안정 빔의 분해도를 예시한다.

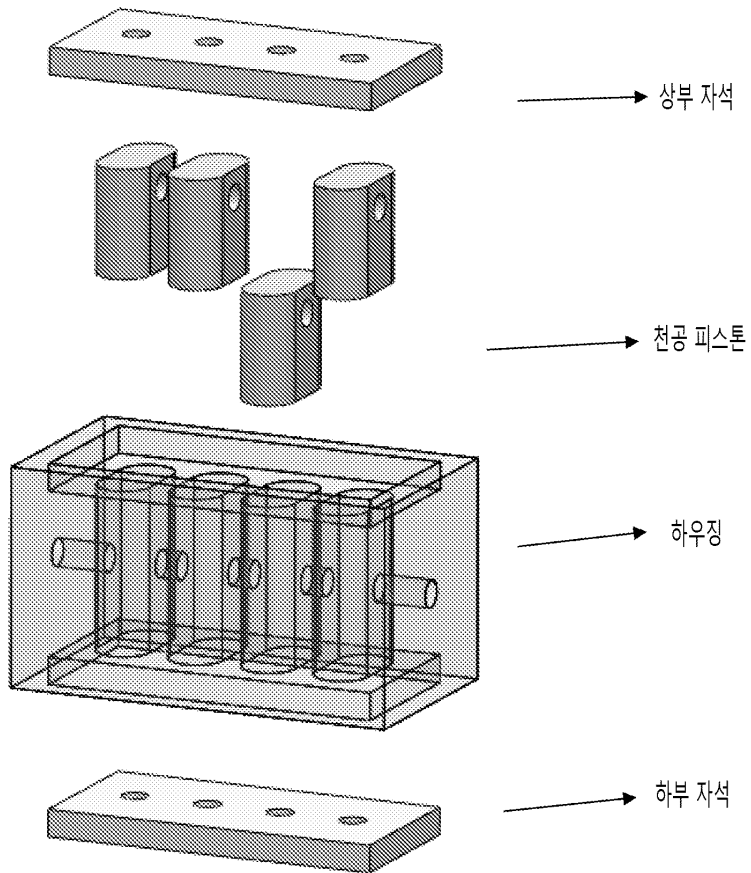


도면19a

도 19a는 본 개시의 일 예에 따른, 쌍안정 자기 천공 피스톤 밸브의 사시도를 예시한다.

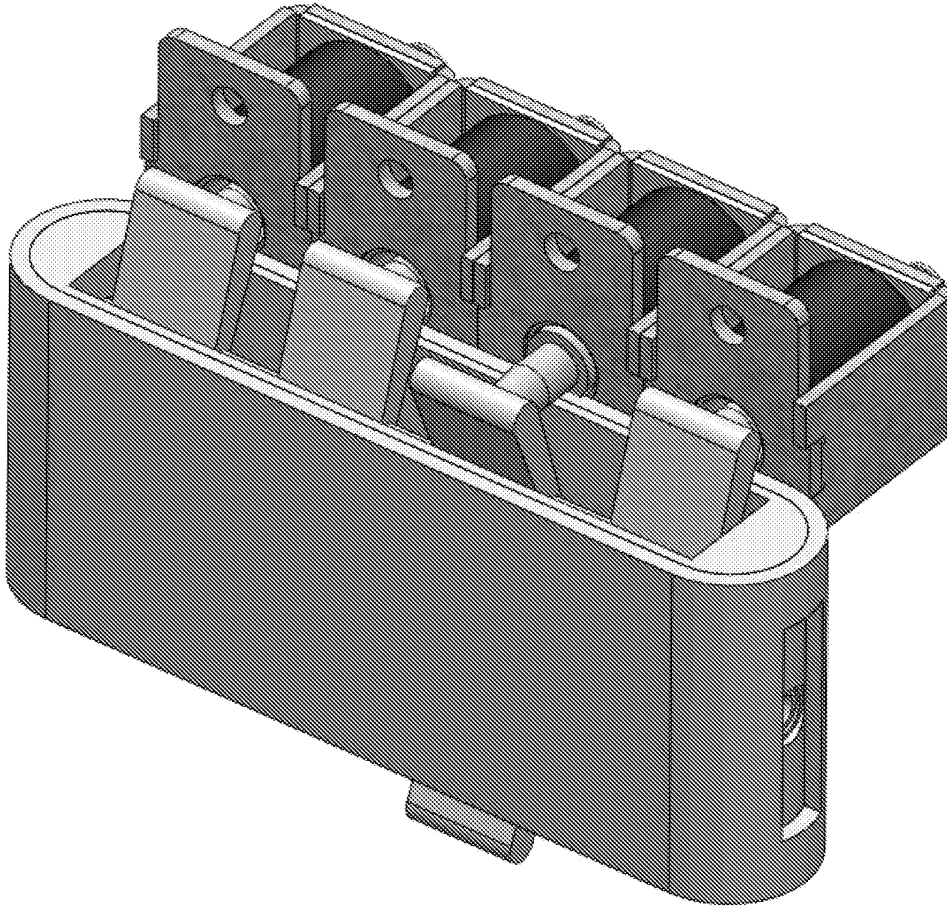
도면 19b

도 19b는 본 개시의 일 예에 따른, 쌍안정 자기 천공 피스톤 밸브의 일 구현 예의 분해도를 예시한다.



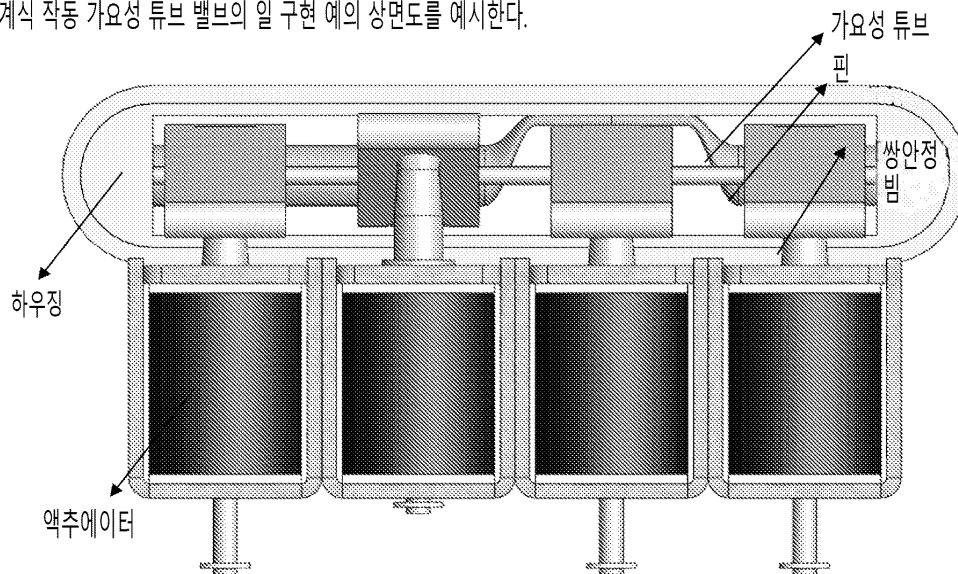
도면20a

도 20a는 본 개시의 일 예에 따른, 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 밸브의 사시도를 예시한다.



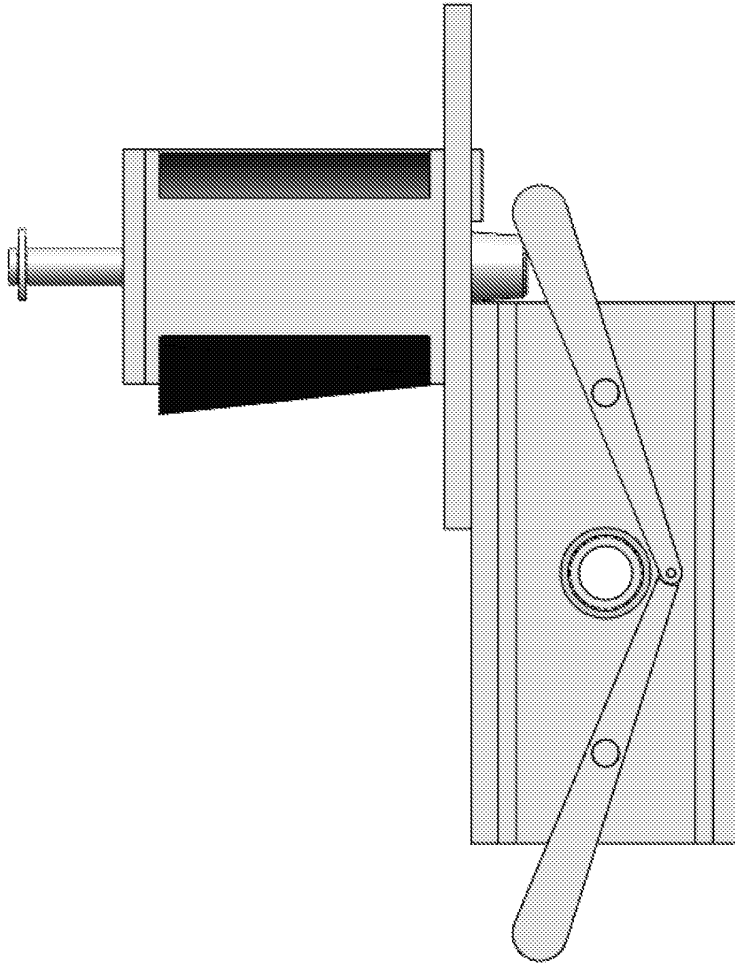
도면20b

도 20b는 본 개시의 일 예에 따른, 하나의 쌍안정 빔이 폐쇄 위치에 있는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 밸브의 일 구현 예의 상면도를 예시한다.



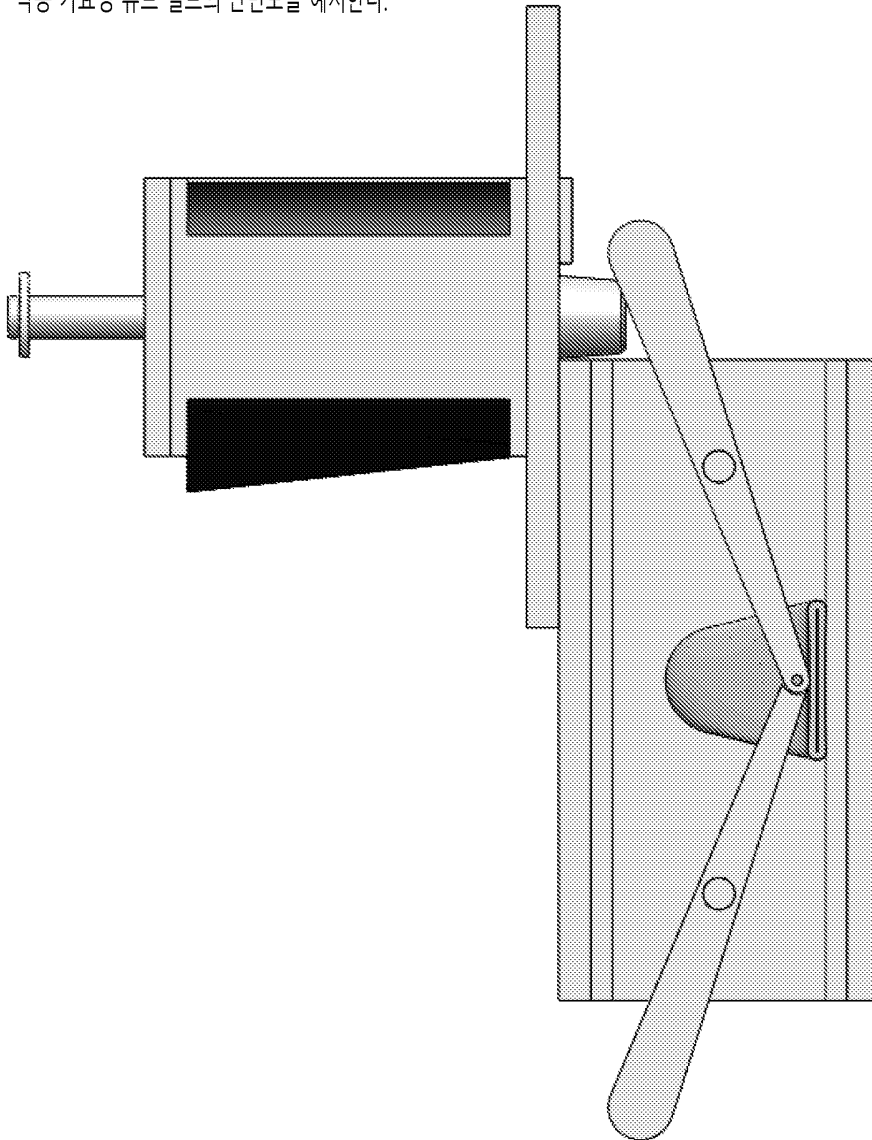
도면20c

도 20c는 본 개시의 일 예에 따른, 개방 위치에 있는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 밸브의 단면도를 예시한다.



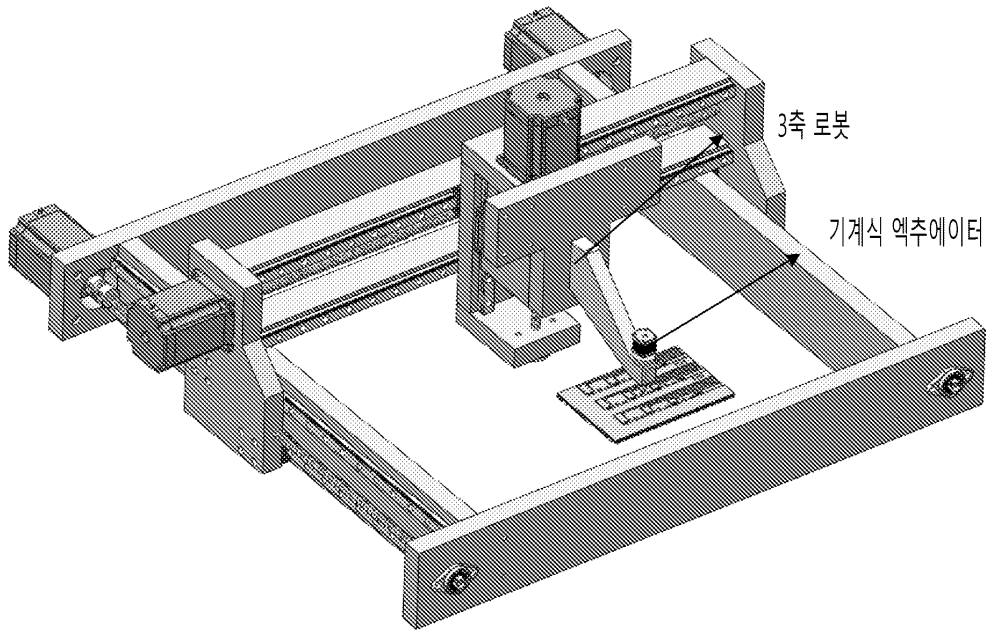
도면20d

도 20d는 본 개시의 일 예에 따른, 폐쇄 위치에 있는 쌍안정 기계식 작동 가요성 튜브 밸브의 단면도를 예시한다.



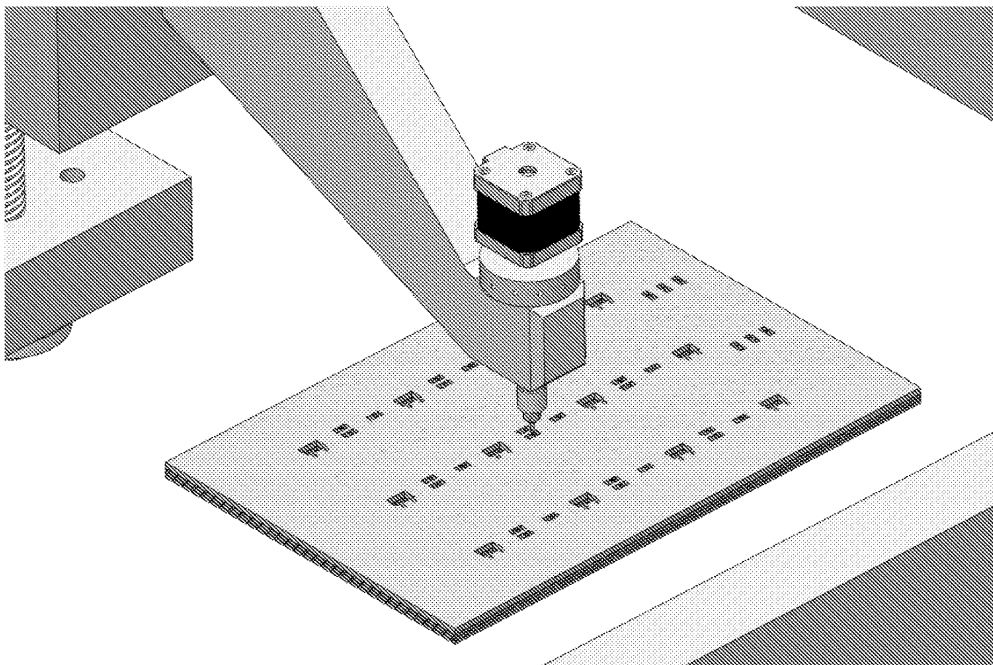
도면21a

도 21a는 본 개시의 일 예에 따른, 기계식 작동 볼 개폐형 밸브의 사시도를 예시한다.



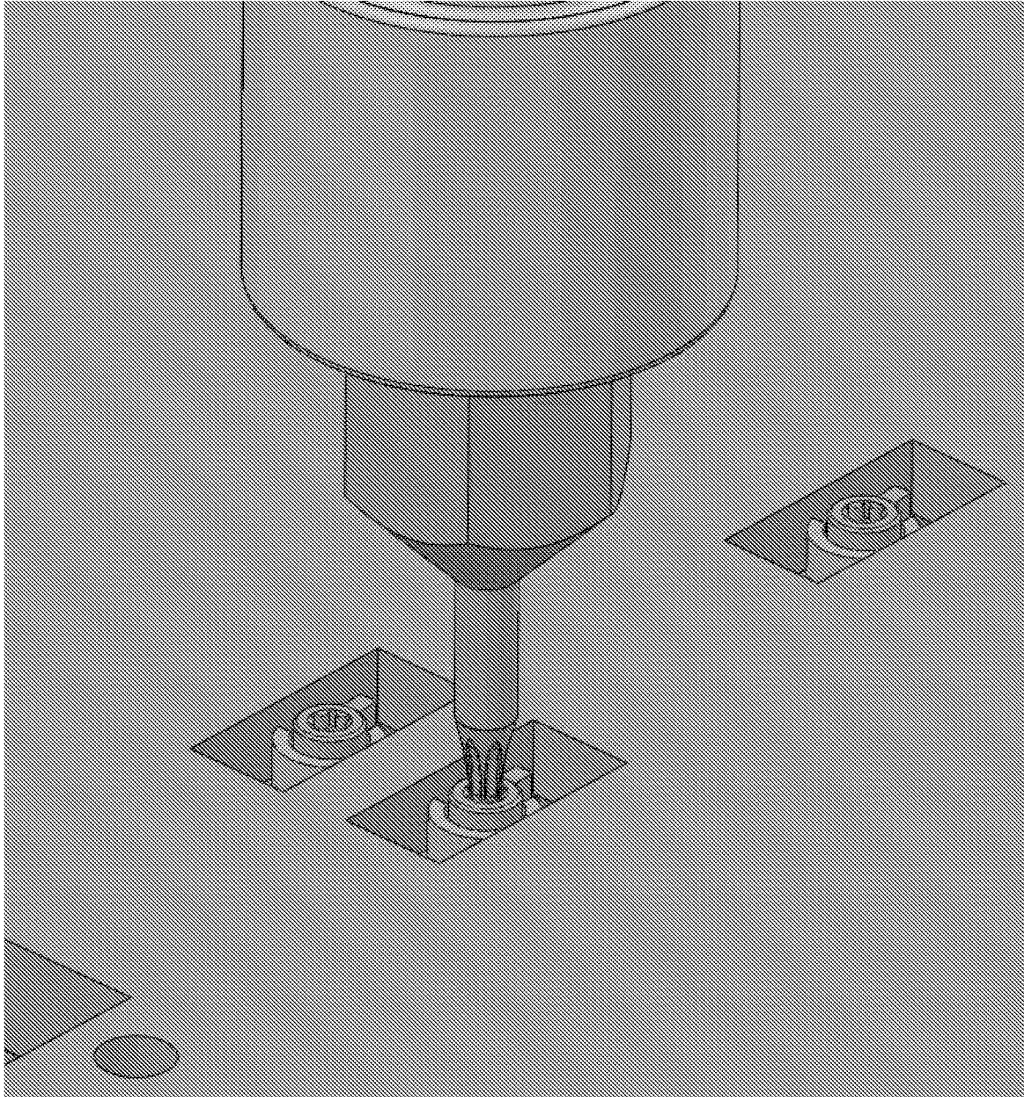
도면21b

도 21b는 본 발명의 일 예에 따른, 기계식 작동 볼 개폐형 밸브(칩이 이동하고 스크류드라이버가 이동함)의 일 구현 예의 근접 사시도를 예시한다.



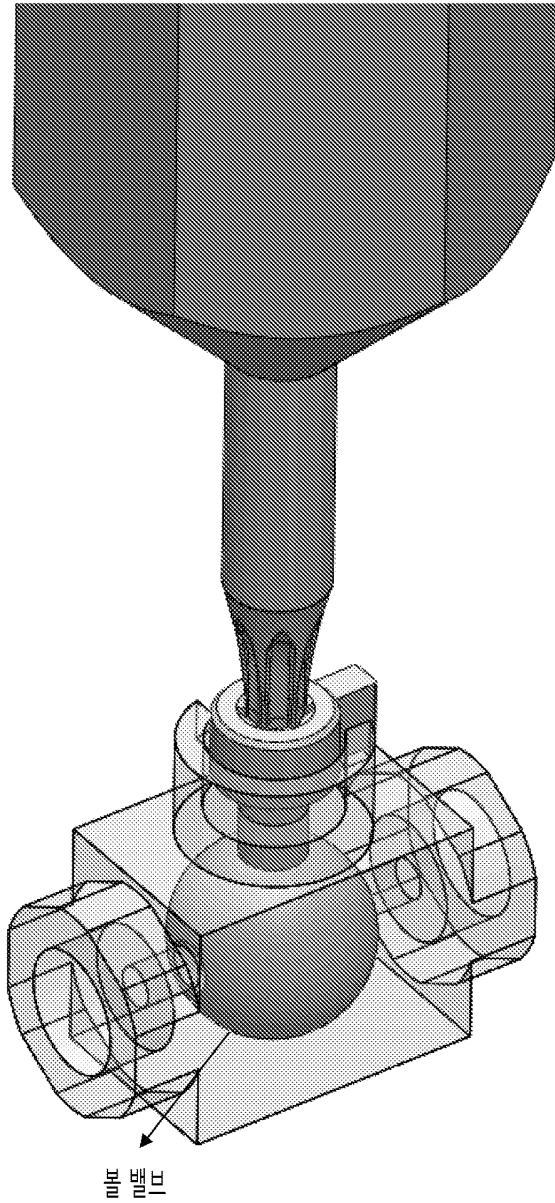
도면21c

도 21c는 본 개시의 일 예에 따른, 개방 위치 또는 폐쇄 위치에 있는지를 스위칭하기 위해 밸브와 맞물리는 소켓의 상세도를 예시한다.



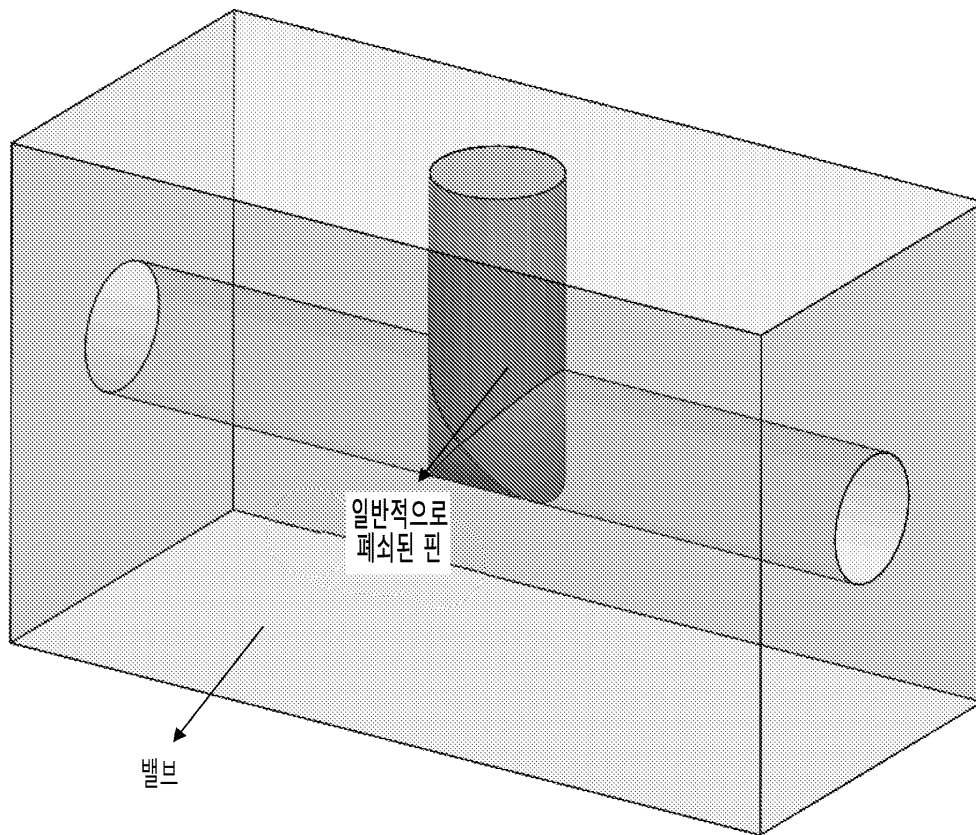
도면21d

도 21d는 본 개시의 일 예에 따른, 기계식 작동 볼 개폐형 밸브의 상세도의 단면을 예시한다.



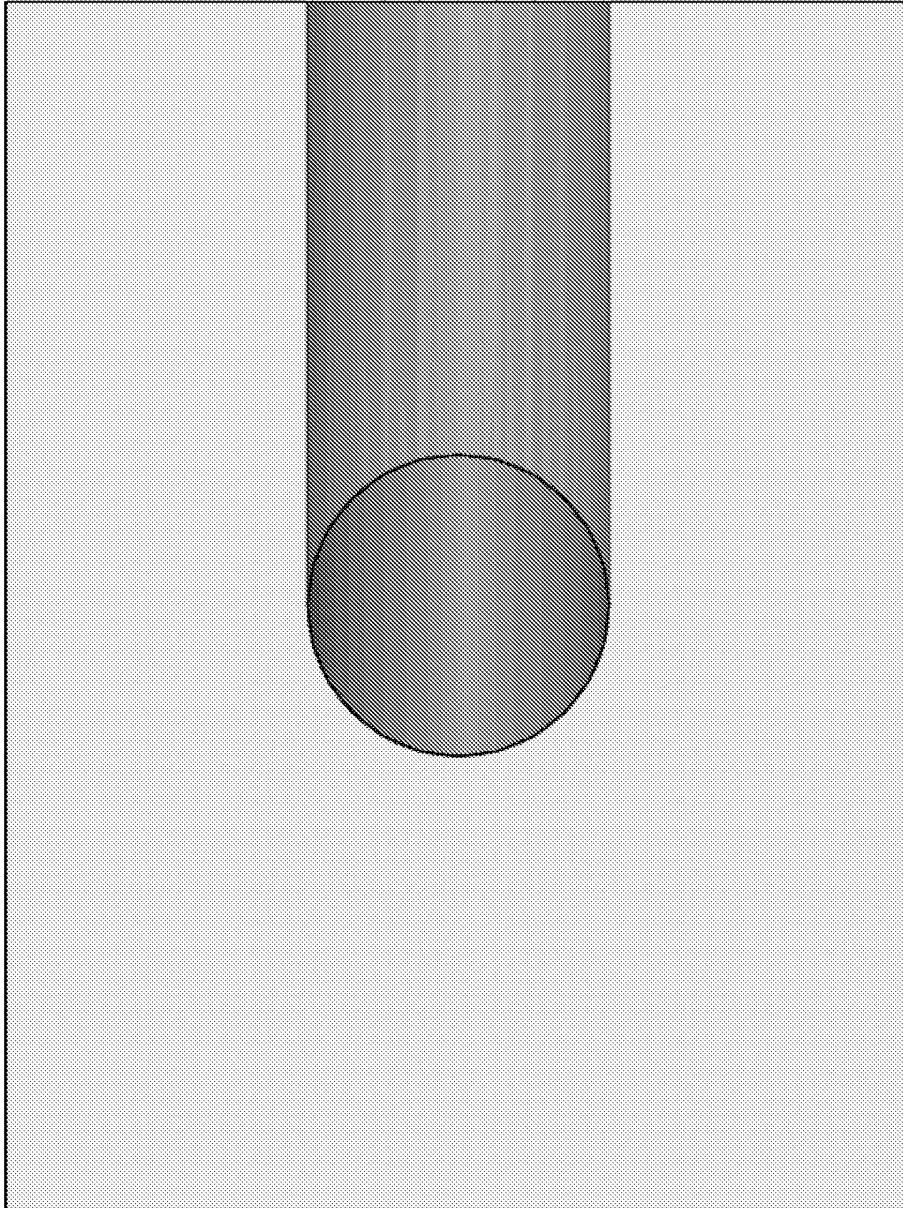
도면22a

도 22a는 본 개시의 일 예에 따른, 폐쇄 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 밸브의 단면도를 예시한다.



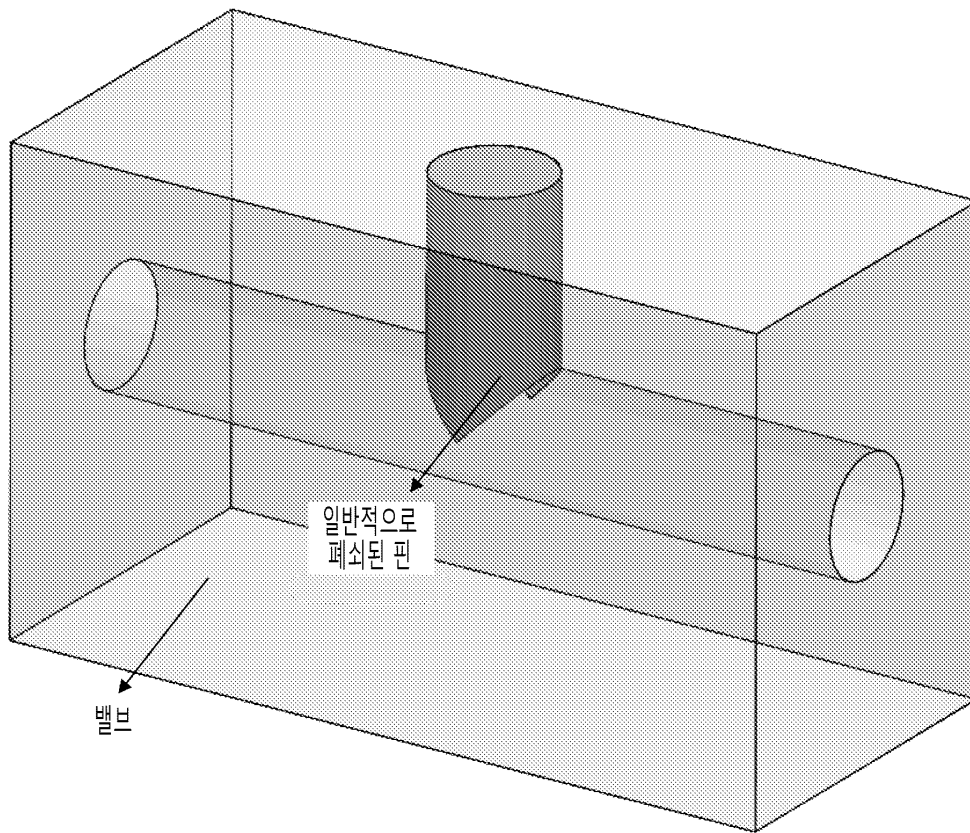
도면22b

도 22b는 본 개시의 일 예에 따른, 핀이 이를 차단하는 채널에 단단히 삽입되는 사전 설정된 폐쇄 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 밸브의 측면도를 예시한다.



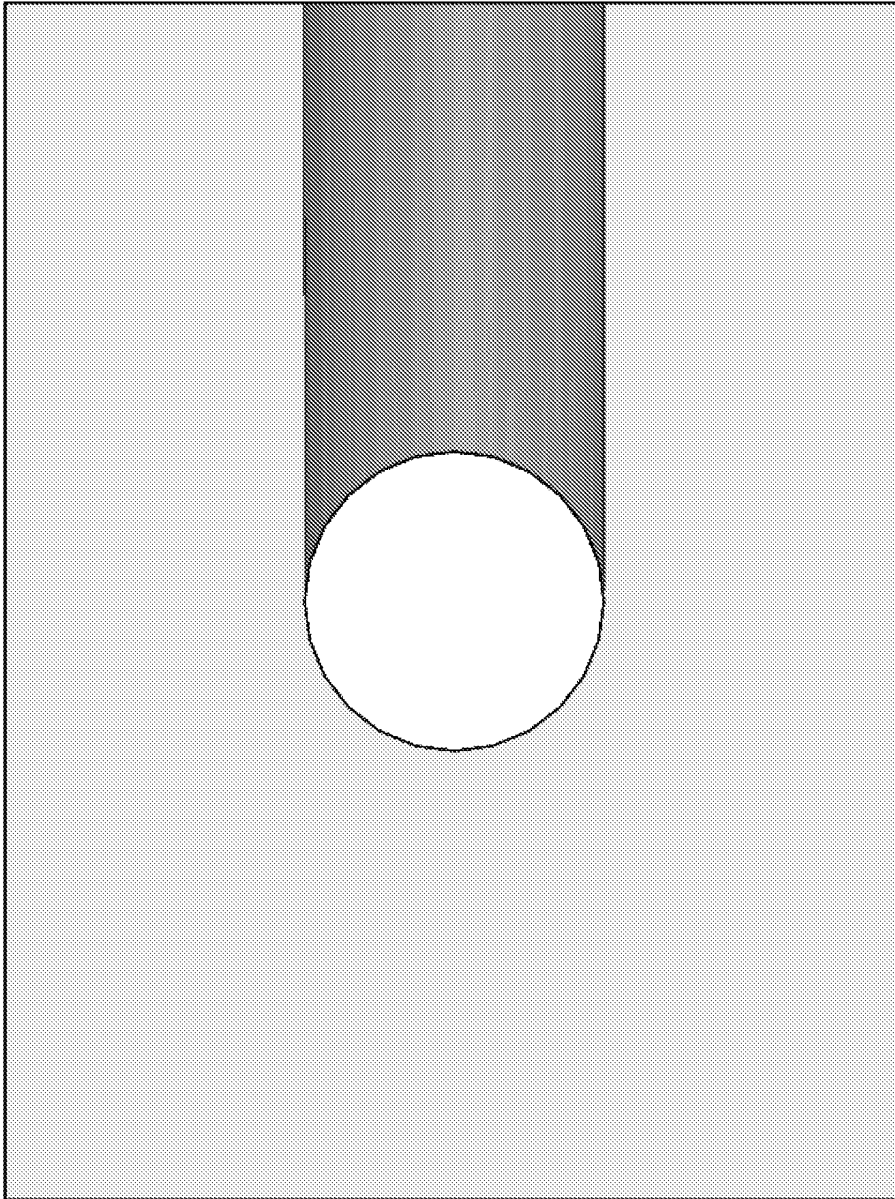
도면22c

도 22c는 본 개시의 일 예에 따른, 사전 설정된 개방 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 밸브의 단면도를 예시한다.



도면22d

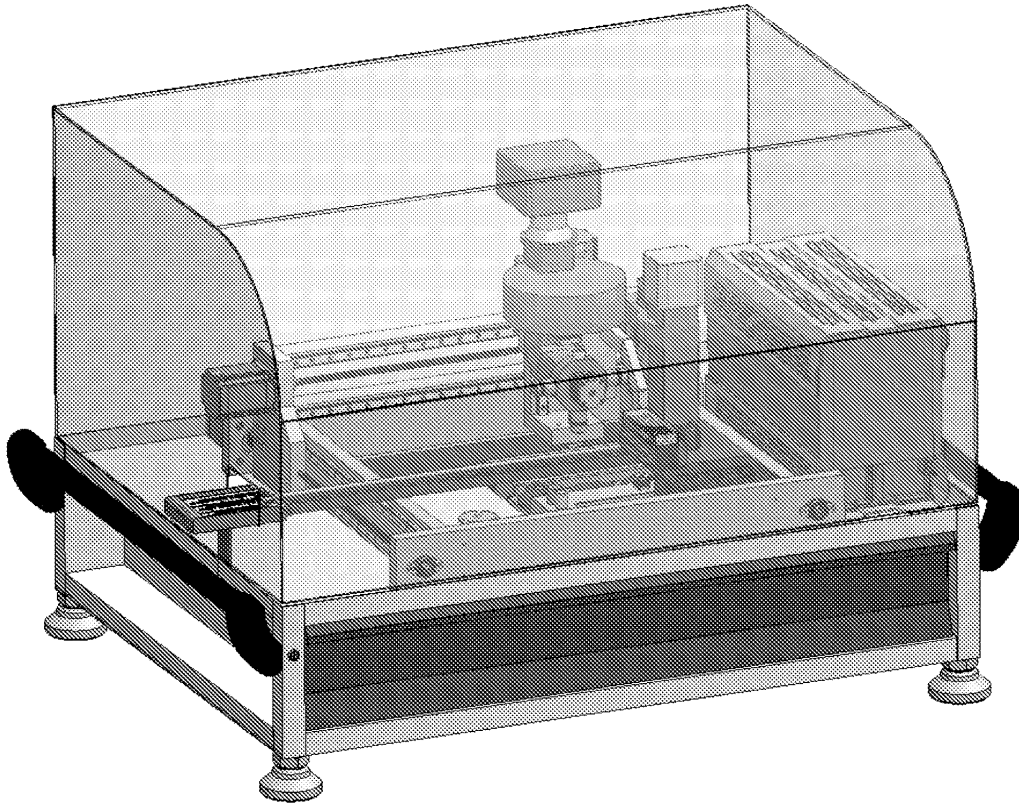
도 22d는 본 개시의 일 예에 따른, 핀이 채널에 단단히 삽입되지 않은 개방 위치에 있는 영구적 밀봉 개폐형 밸브의 측면도를 예시한다.



도면23a

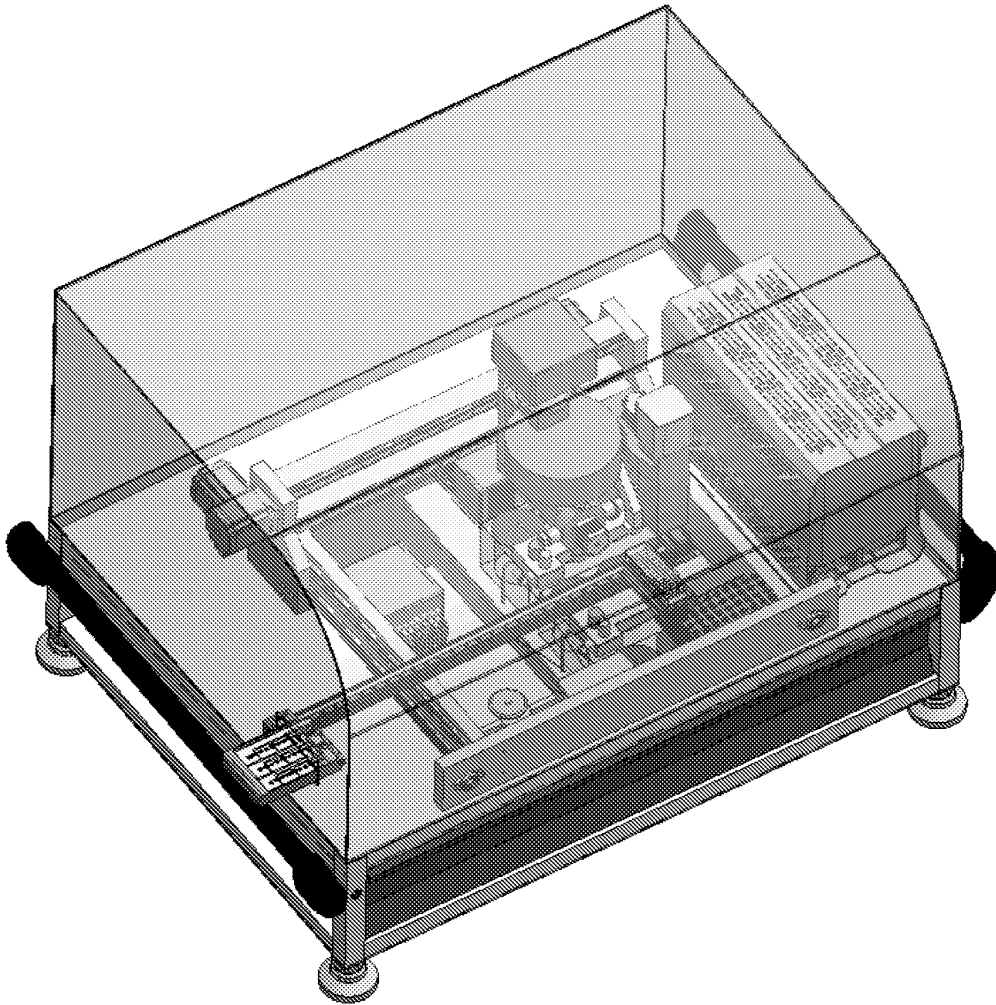
운영 시스템 구성 요소 조립:

도 23a는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.



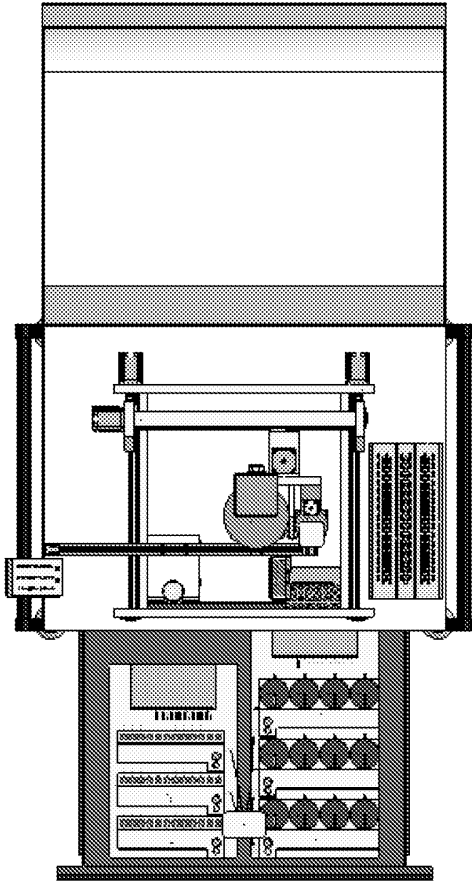
도면23b

도 23b는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템 주요 구성 요소의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.



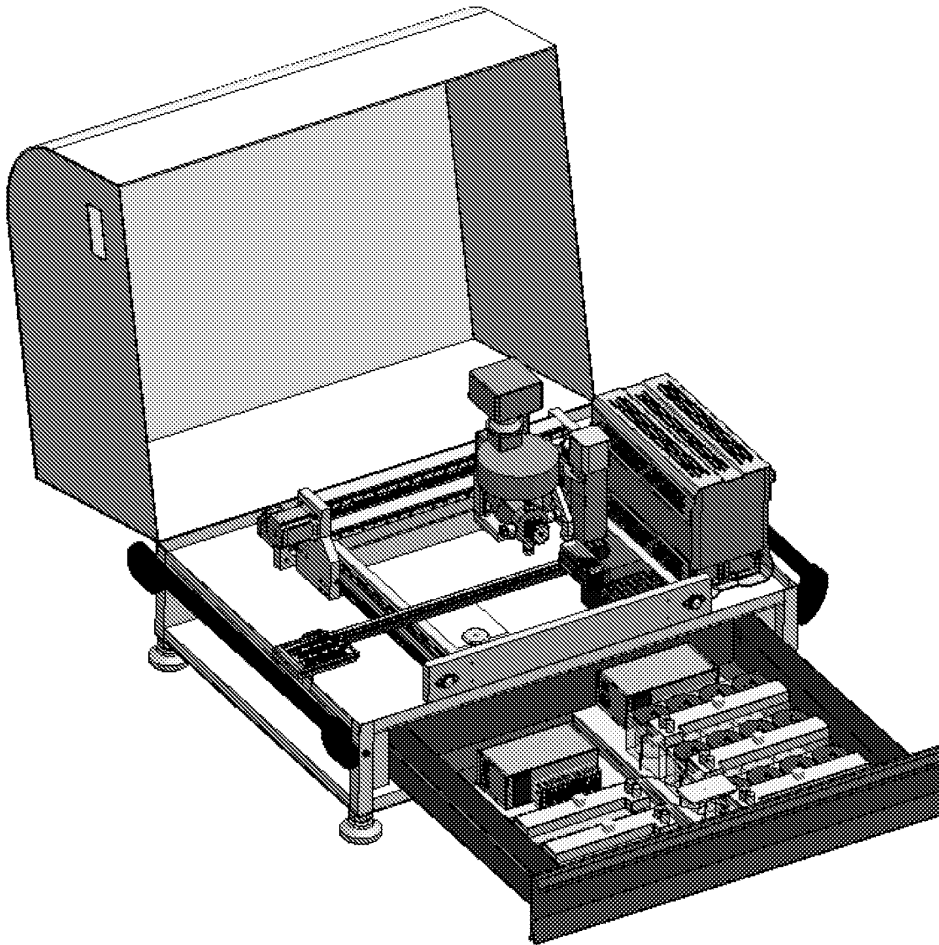
도면23c

도 23c는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템 유체 구성 요소의 일 구현 예의 상면도의 투시도를 예시한다.



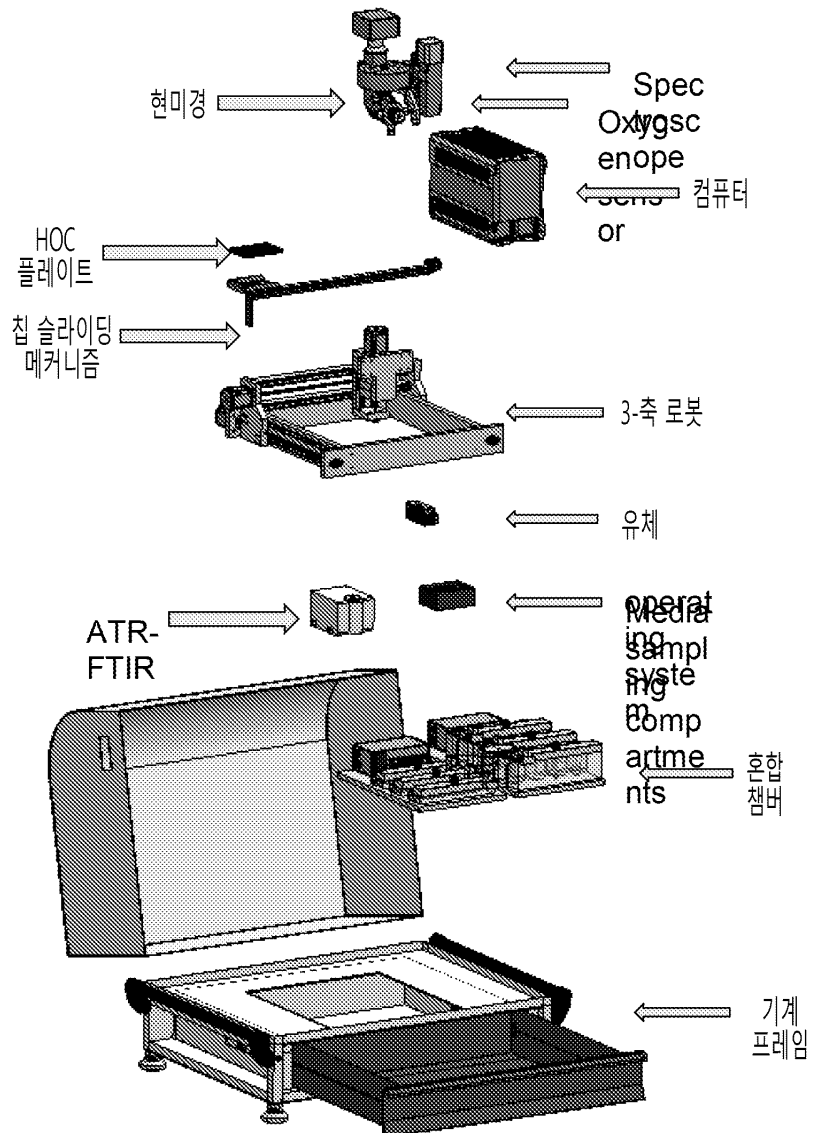
도면23d

도 23d는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버 서랍이 개방된 조립된 운영 시스템의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.



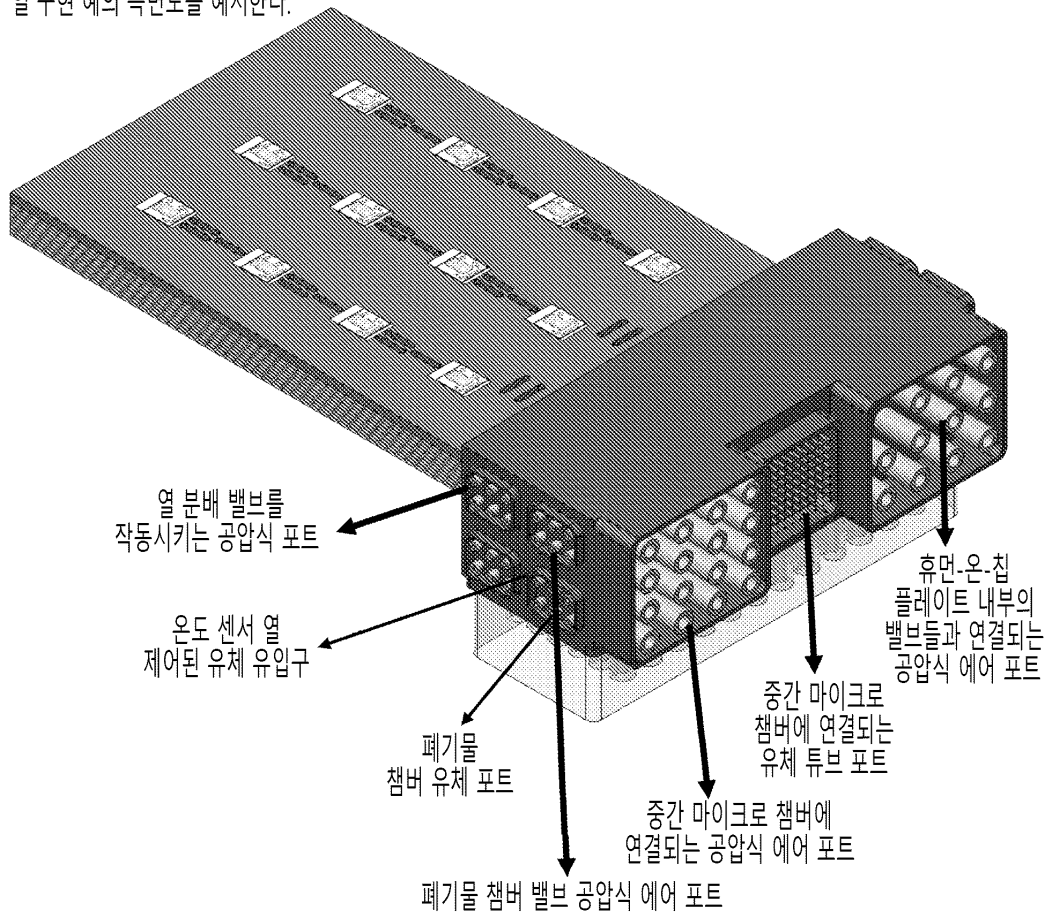
도면23e

도 23e는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템의 일 구현 예의 분해도를 예시한다.



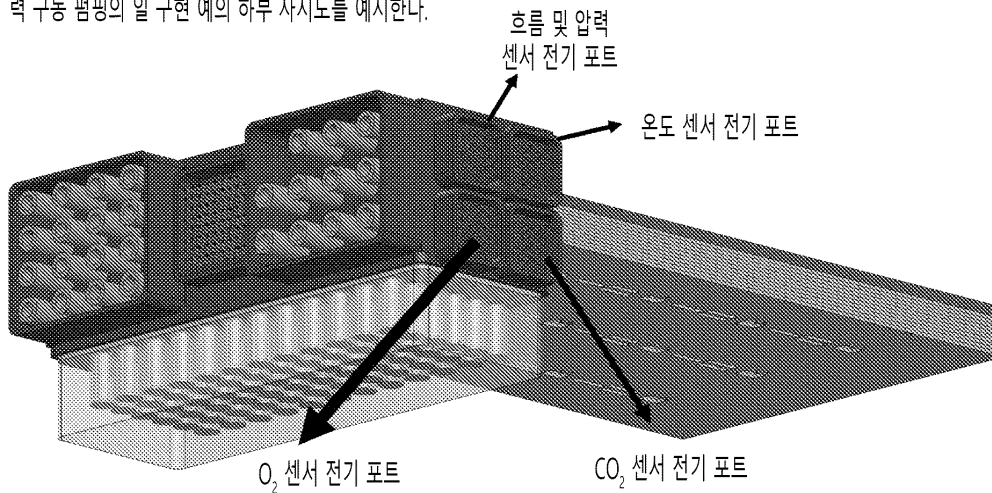
도면23f

도 23f는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 측면도를 예시한다.



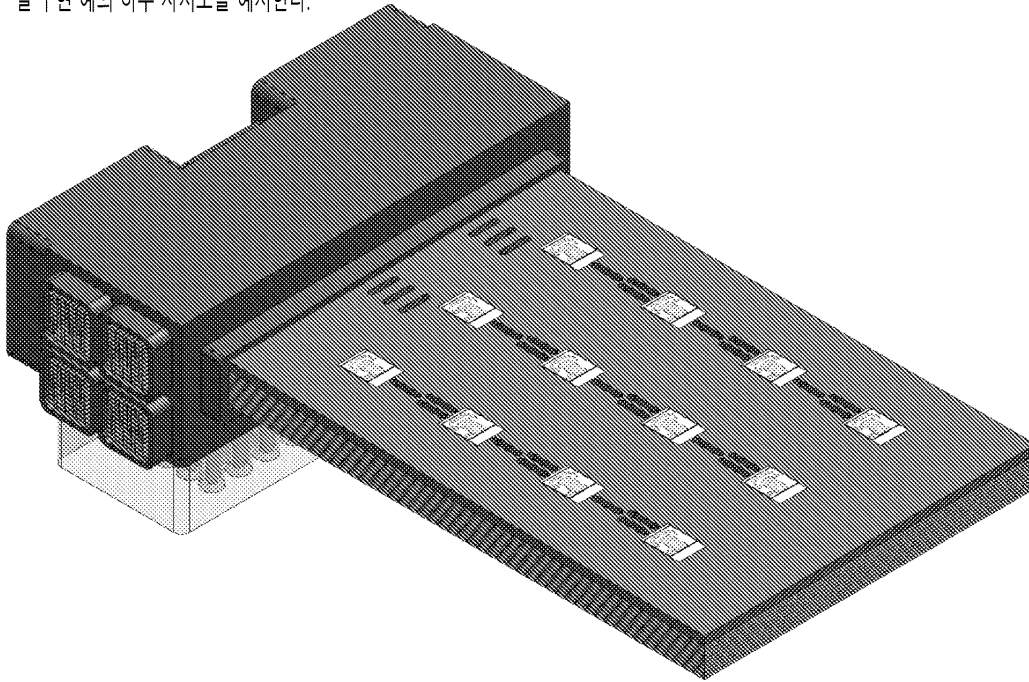
도면23g

도 23g는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.



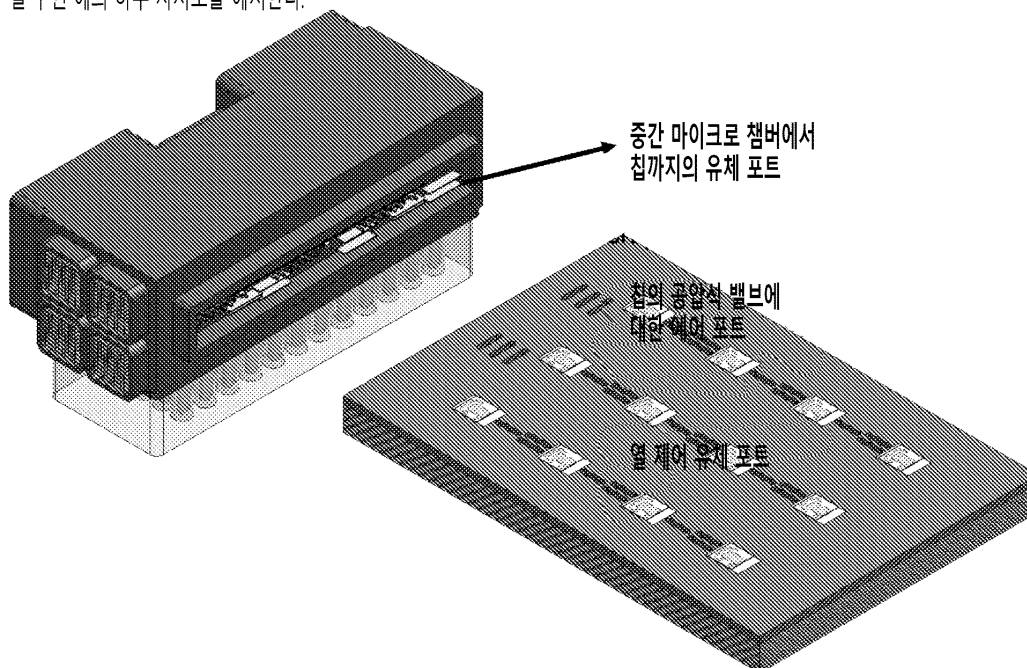
도면23h

도 23h는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.



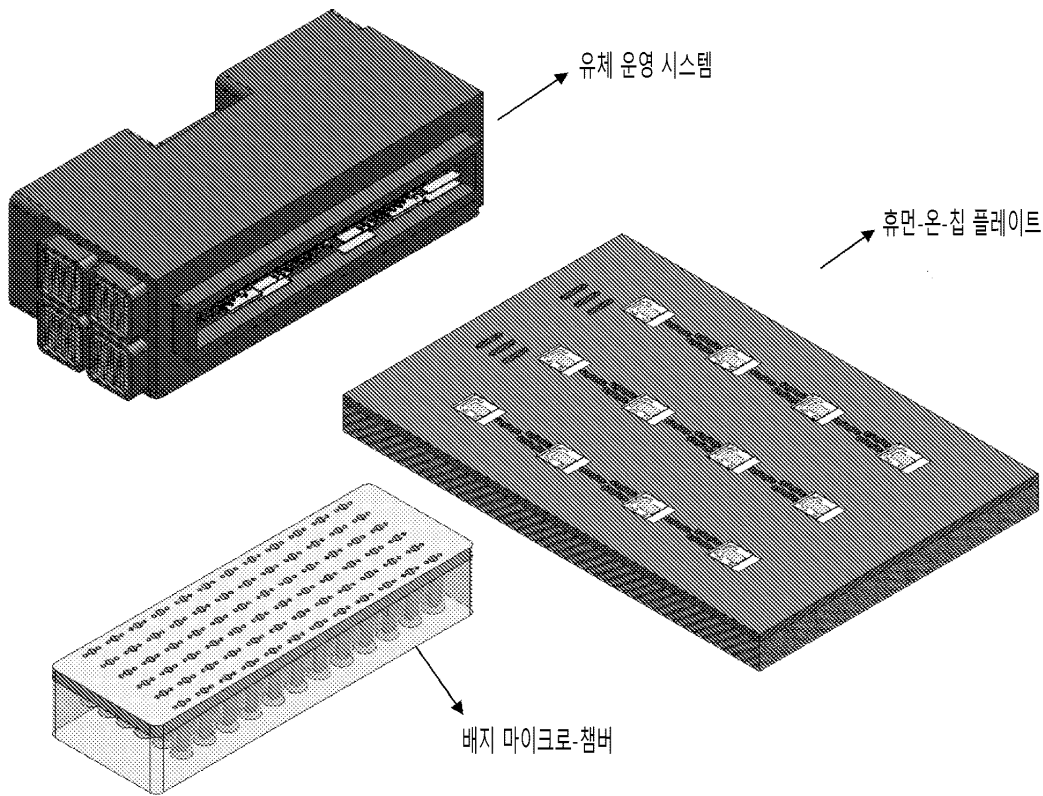
도면23i

도 23i는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 일 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.



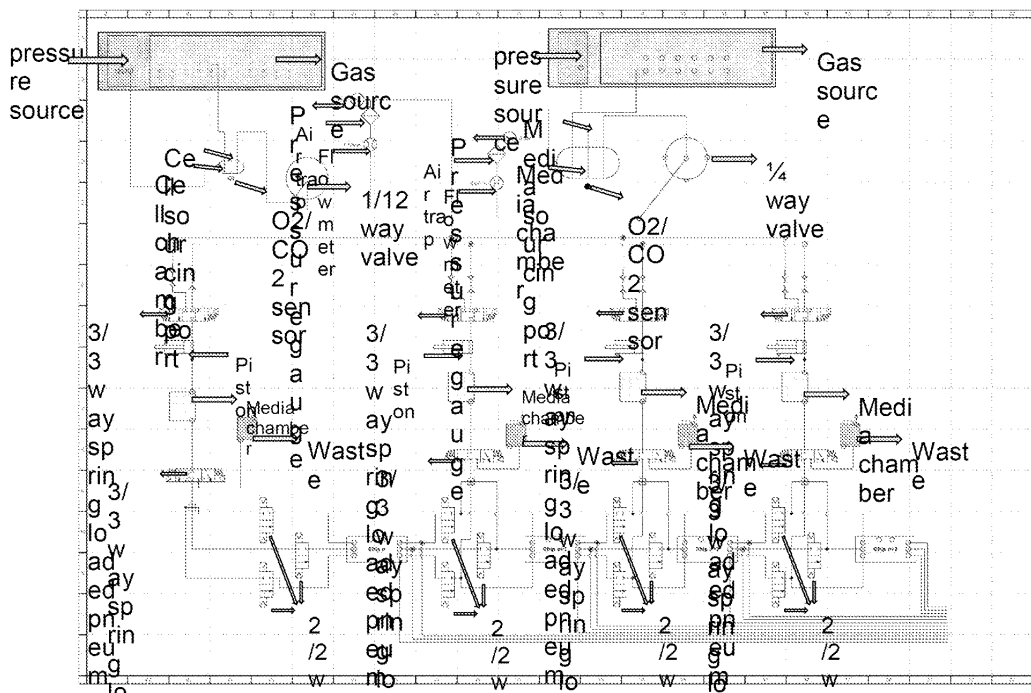
도면23j

도 23j는 본 개시의 일 예에 따른, 마이크로 챔버들을 위한 조립된 운영 시스템 압력 구동 펌핑의 구현 예의 하부 사시도를 예시한다.



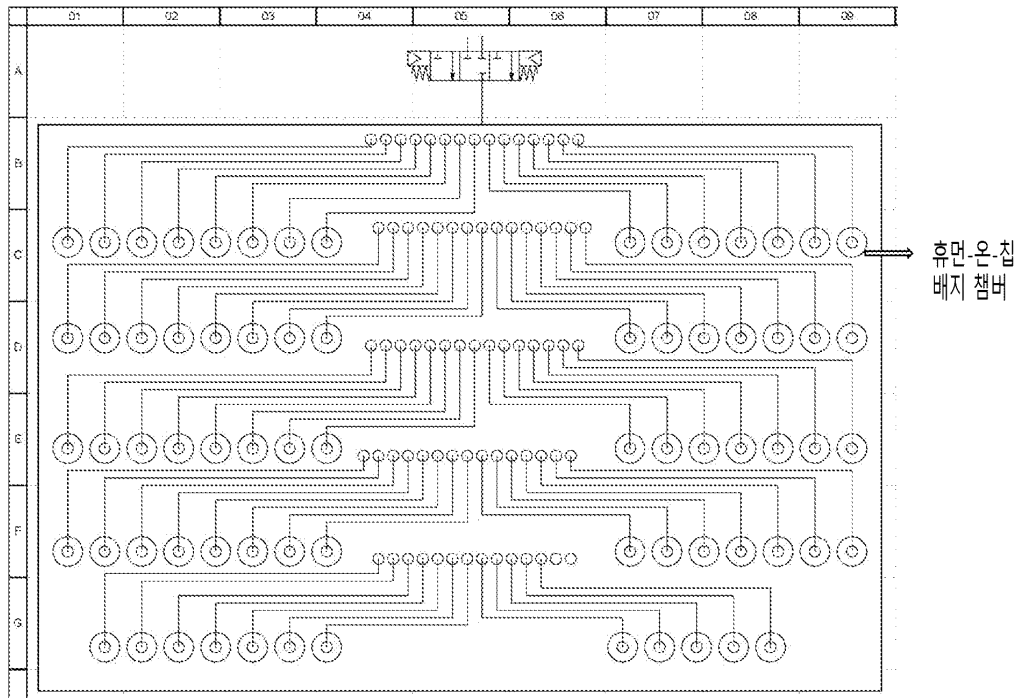
도면23k

도 23k는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템 흐름도의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.



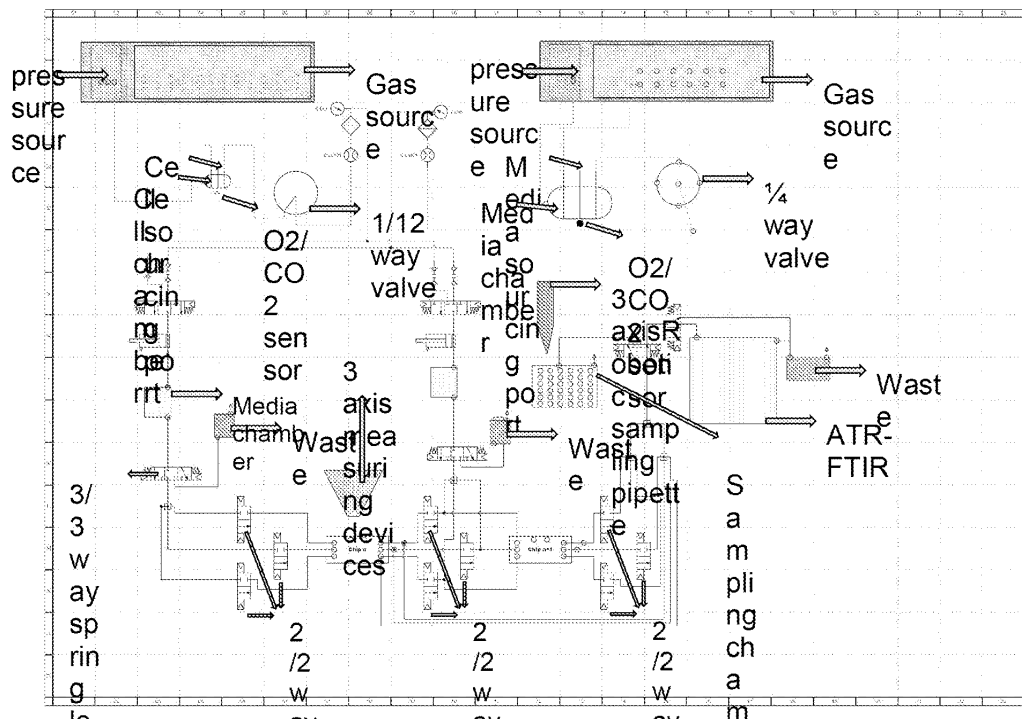
도면231

도 231은 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 플레이트에 연결된 배지 챔버들과 혼합 챔버를 연결하는 1 내지 72 분배기의 흐름도를 예시한다.



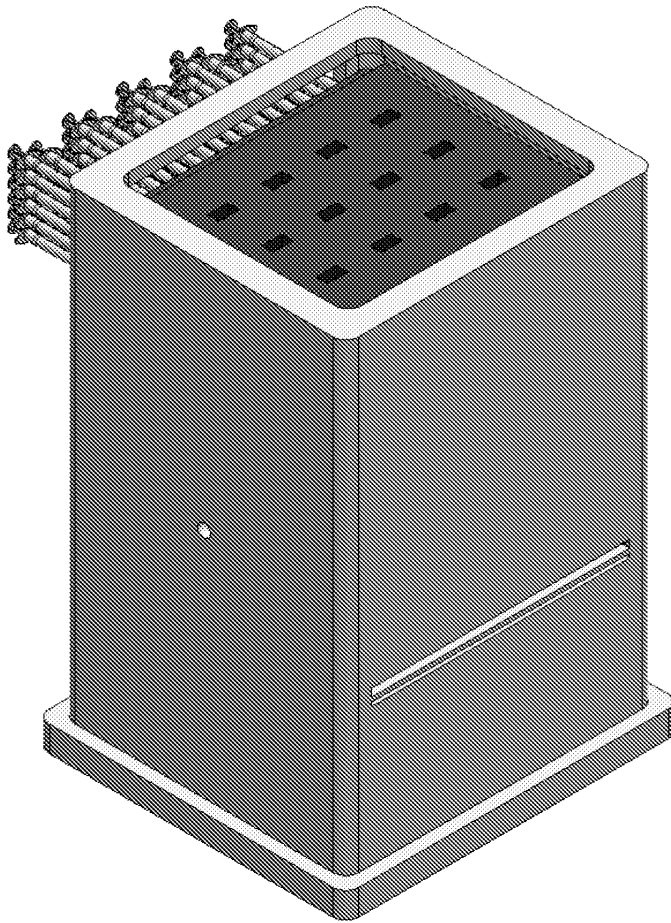
도면24

도 24는 본 개시의 일 예에 따른, 조립된 운영 시스템의 다른 구현 예의 흐름도를 예시한다.



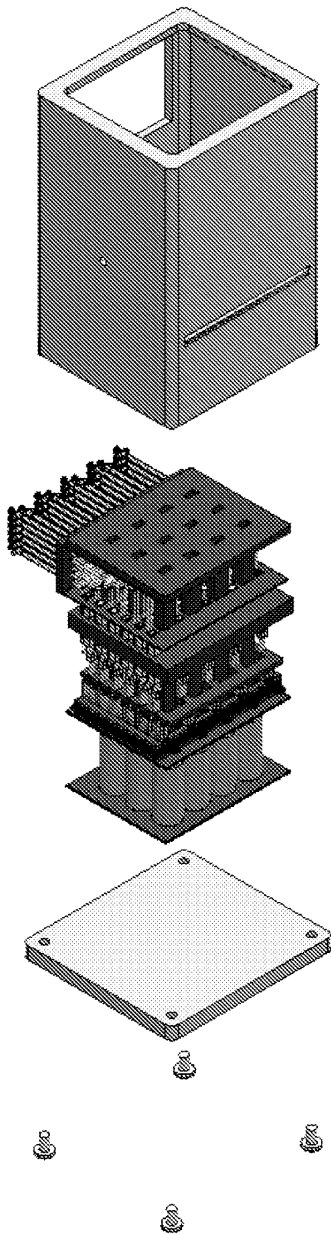
도면25a

도 25a는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템 커버의 다른 구현 예의 사시도를 예시한다.



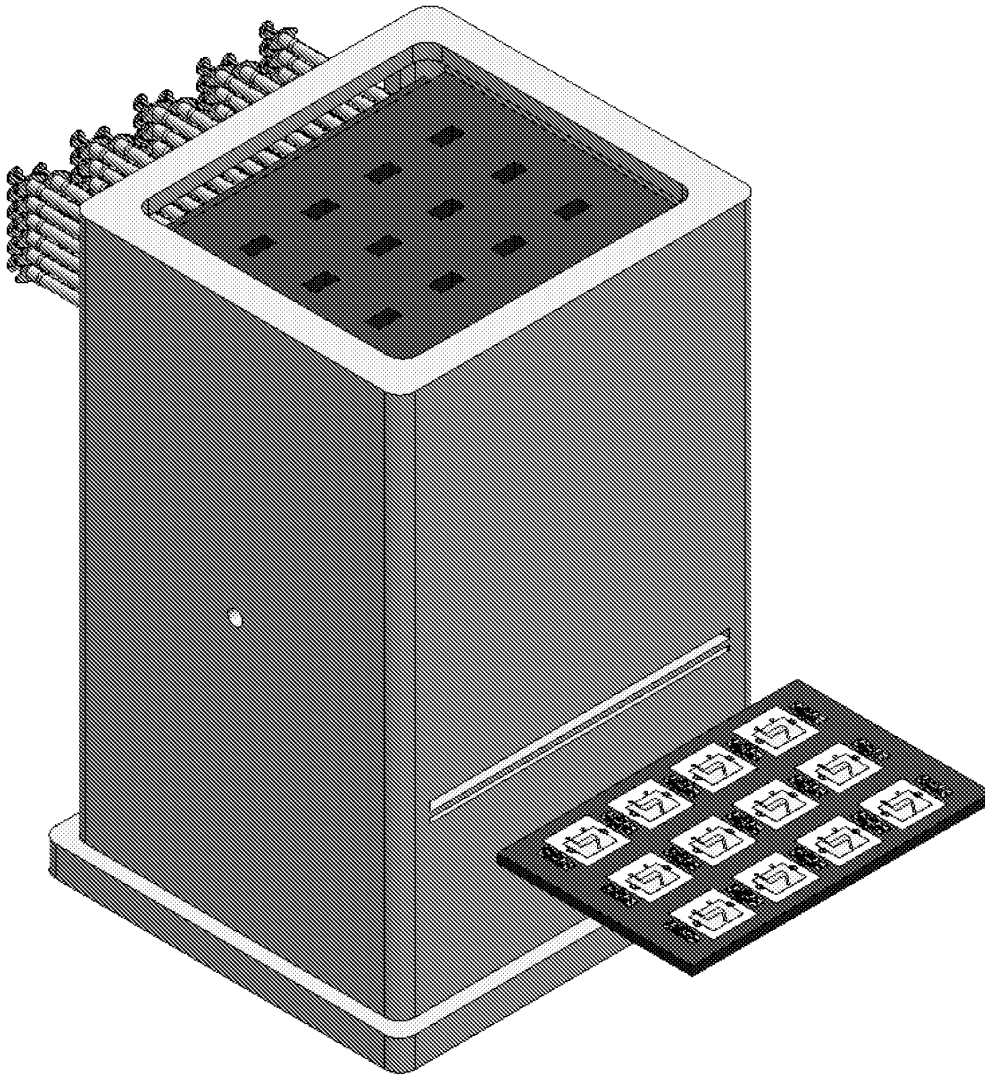
도면25b

도 25b는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템 커버의 분해도를 예시한다.



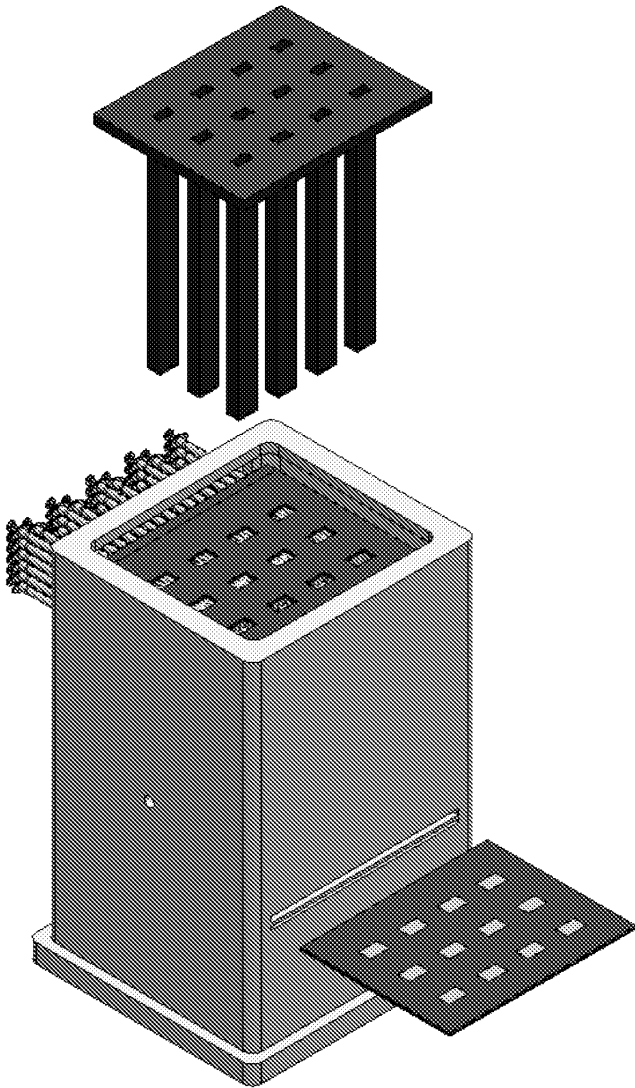
도면25c

도 25c는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템 내부의 휴먼-칩 삽입 프로세스의 사시도를 예시한다.



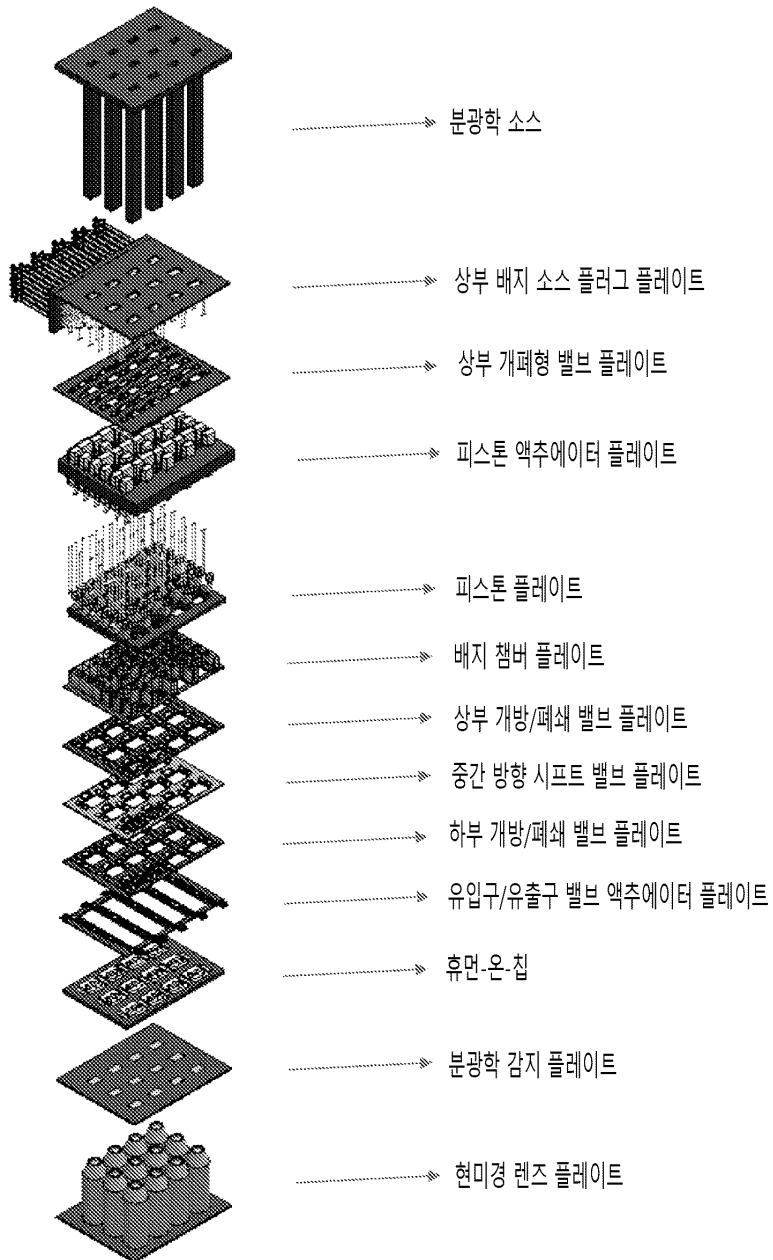
도면25d

도 25d는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템에 삽입되는 분광학 프로브 및 감지 플레이트의 사시도를 예시한다.



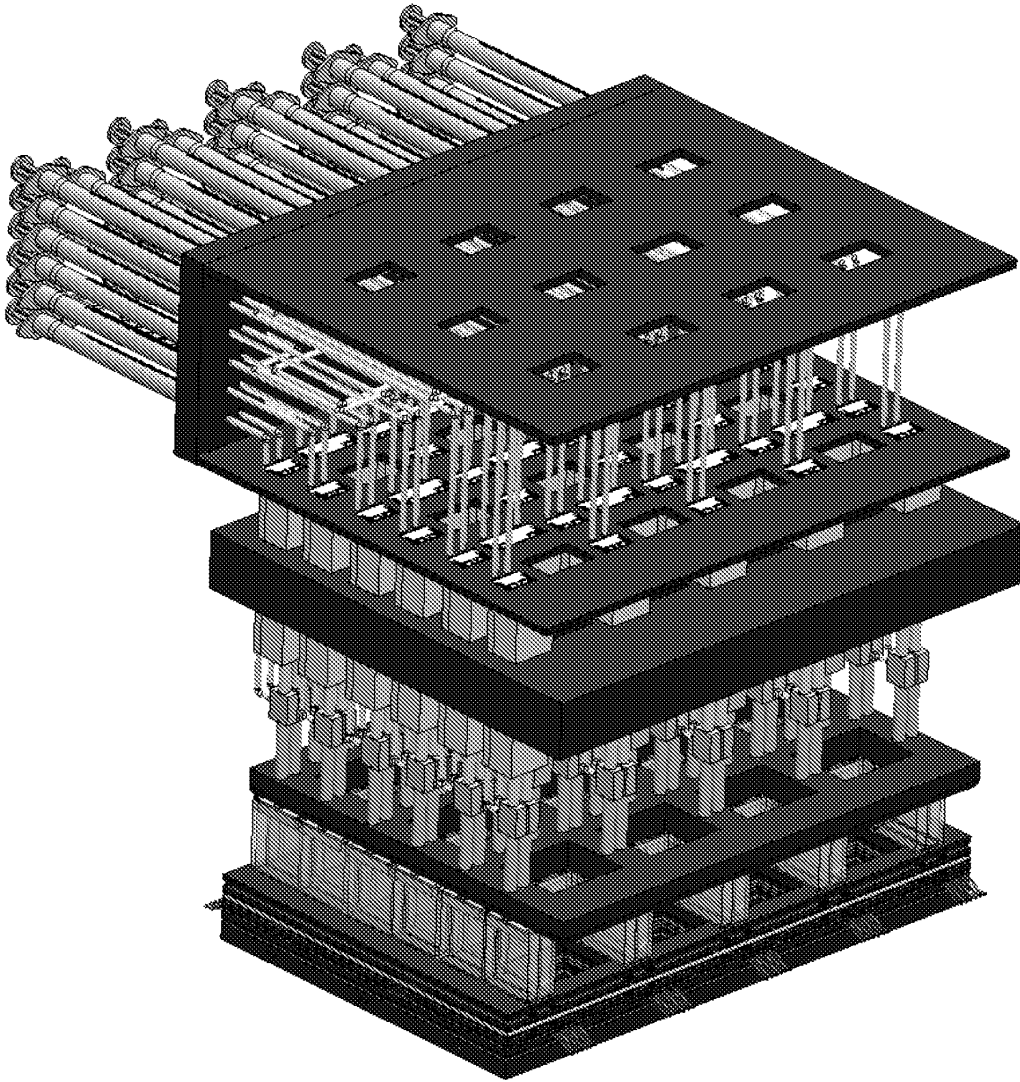
도면25e

도 25e는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 운영 시스템 구성 요소의 분해도를 예시한다.



도면25f

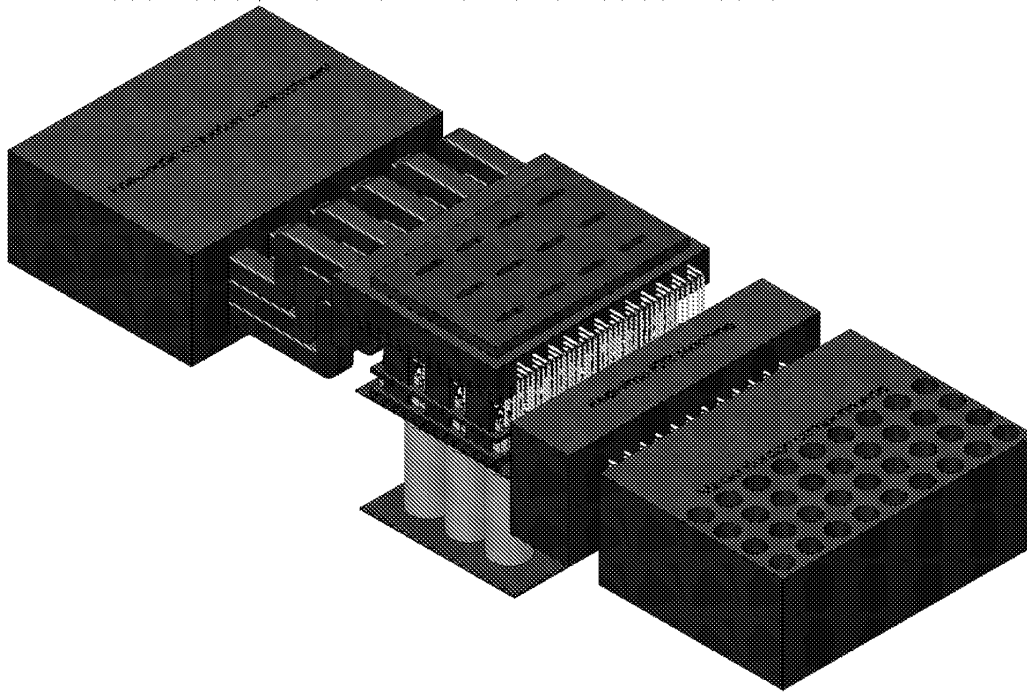
도 25f는 본 개시의 일 예에 따른, 운영 시스템의 유체 제어 부분의 사시도를 예시한다.



도면26a

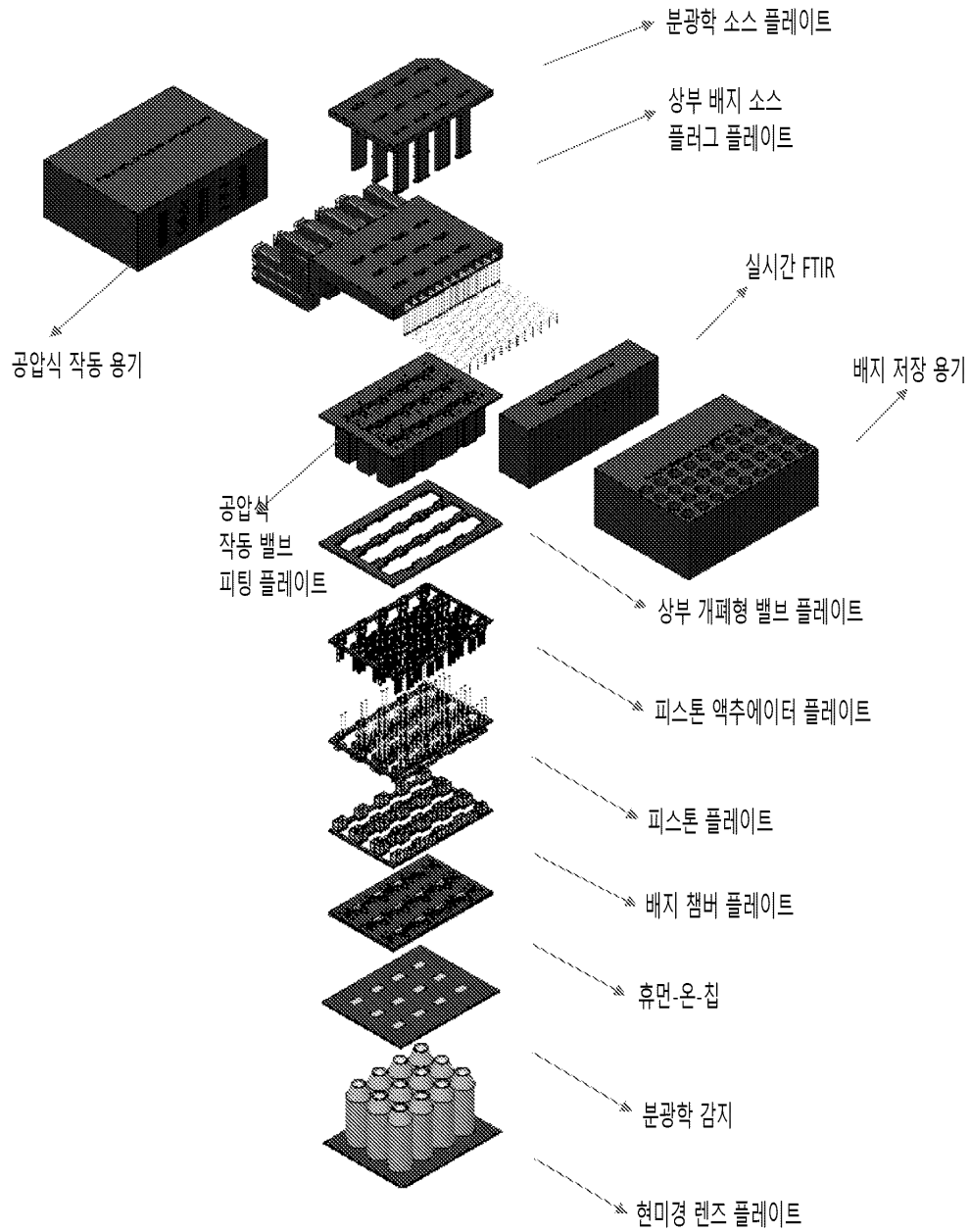
운영 시스템 유체 제어 메커니즘 디자인:

도 26a는 본 개시의 일 예에 따른, 공압식 밸브 작동 운영 시스템의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.



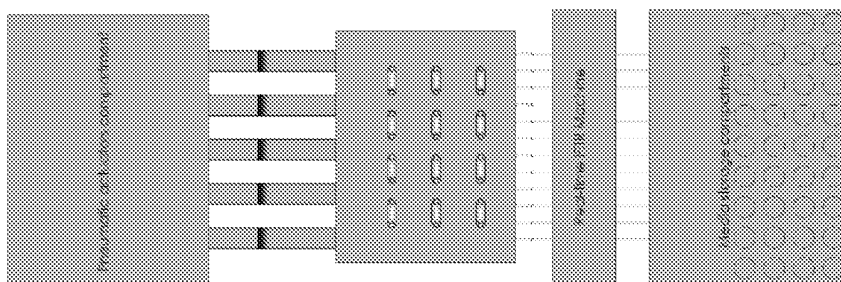
도면26b

도 26b는 본 개시의 일 예에 따른, 공압식 밸브 작동 운영 시스템의 분해도를 예시한다.



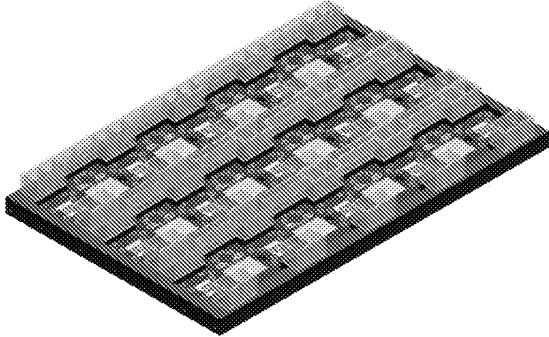
도면26c

도 26c는 본 개시의 일 예에 따른, 공압식 밸브 작동 운영 시스템의 상면도를 예시한다.



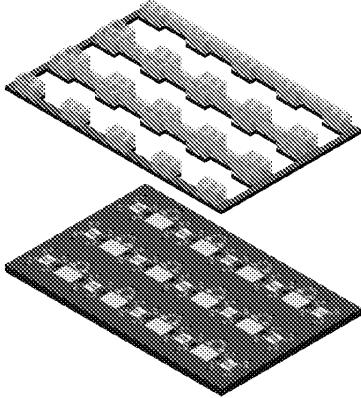
도면27a

도 27a는 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 배지 챔버들의 조립의 일 구현 예를 예시한다(등각도).



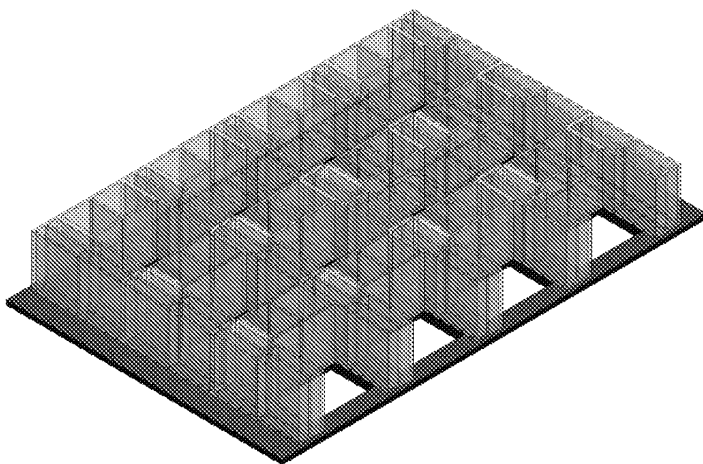
도면27b

도 27b는 개별 칩 엔티티들이 새시 내에 1 부분으로 통합되고 개별 칩 구성 요소들을 연결하는 밸브 메커니즘이 공압식으로 작동되는 가요성 멤브레인 메커니즘인 휴먼-온-칩의 다른 구현 예의 배지 챔버들의 분해 어셈블리를 예시한다(등각도).



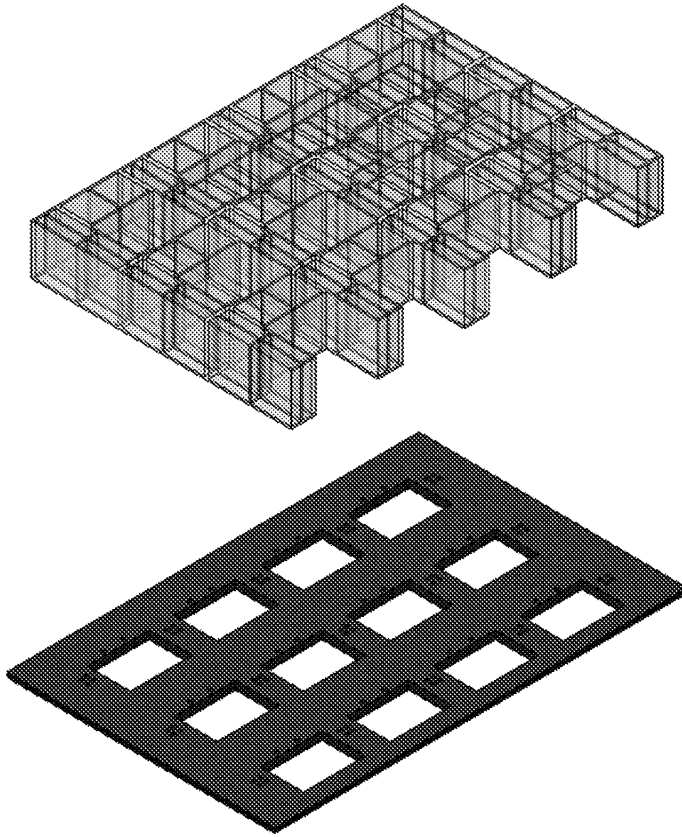
도면27c

도 27c는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버 플레이트의 사시도를 예시한다.



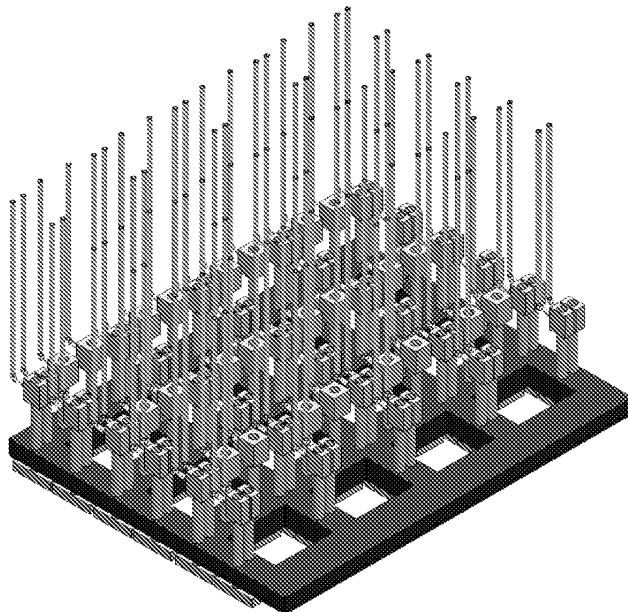
도면27d

도 27d는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버 플레이트의 분해도를 예시한다.



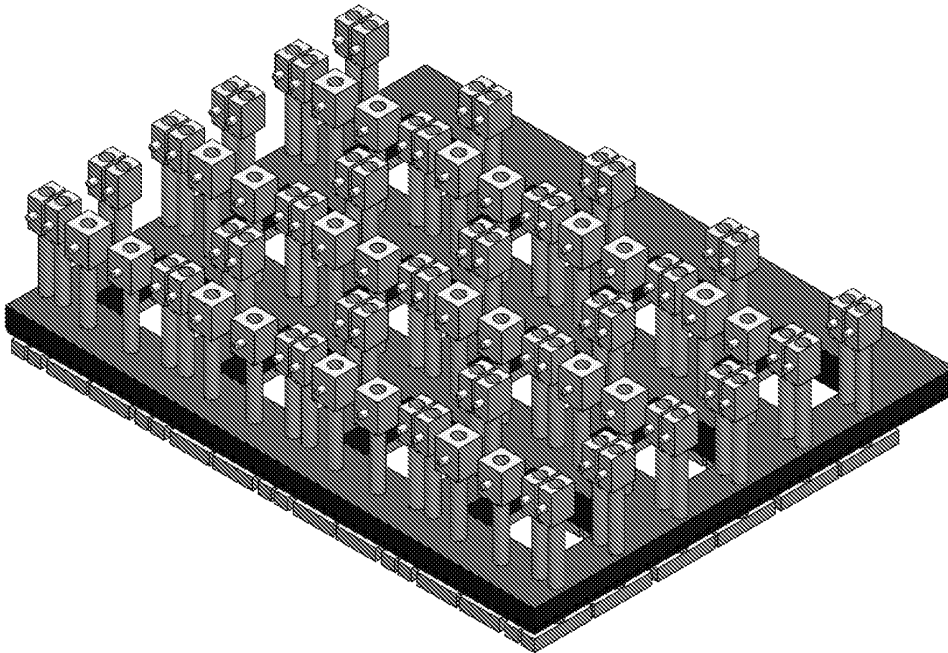
도면27e

도 27e는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 플레이트의 사시도를 예시한다.



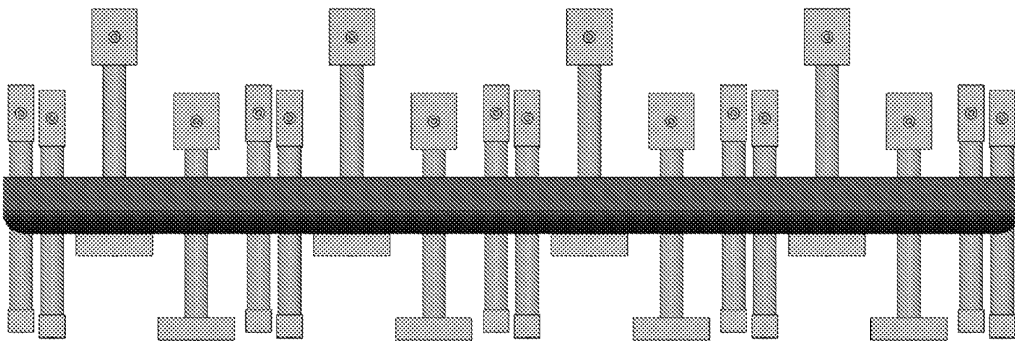
도면27f

도 27f는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 플레이트의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다.



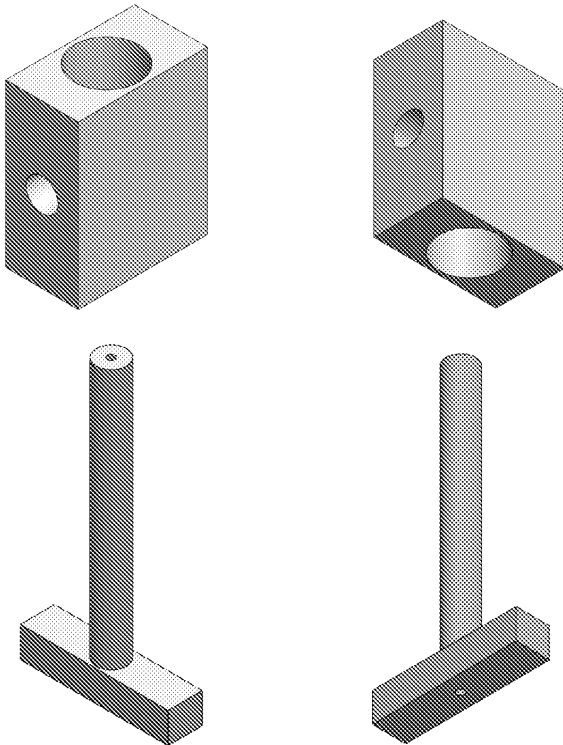
도면27g

도 27g는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 플레이트의 일 구현 예의 측면도를 예시한다.



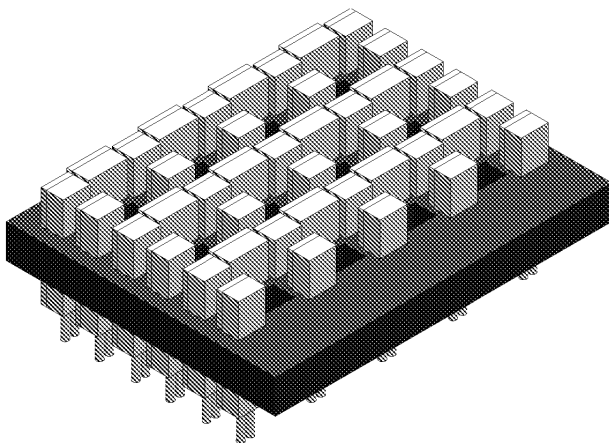
도면27h

도 27h는 본 개시의 일 예에 따른, 도 27e-27g의 단일 피스톤의 상세도를 예시한다.



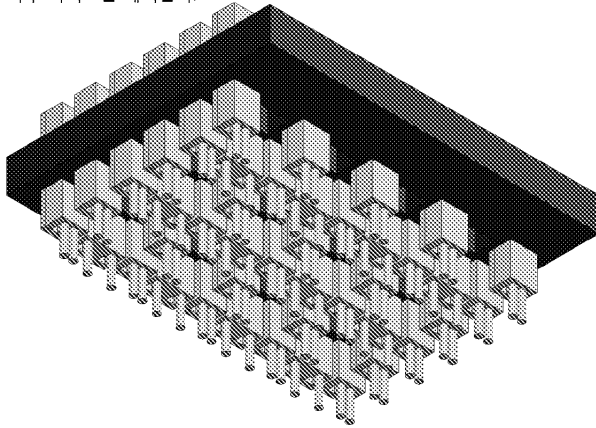
도면27i

도 27i는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 액추에이터 플레이트의 상부 사시도를 예시한다.



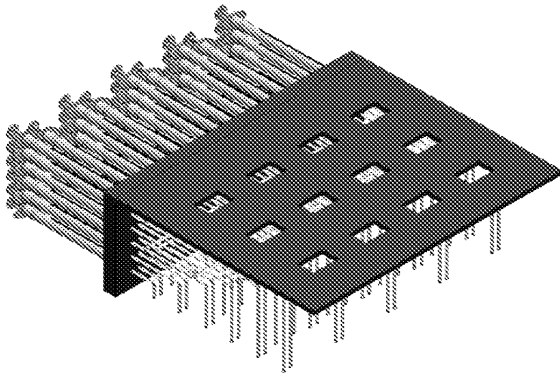
도면27j

도 27j는 본 개시의 일 예에 따른, 피스톤 액추에이터 플레이트의 하부 사시도를 예시한다.



도면27k

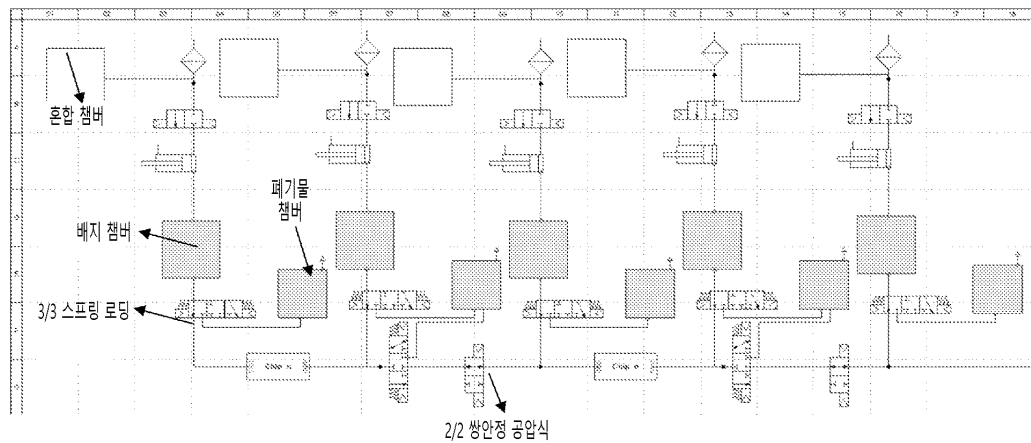
도 27k는 본 개시의 일 예에 따른, 유체 공급 배지 플레이트의 사시도를 예시한다.



도면28a

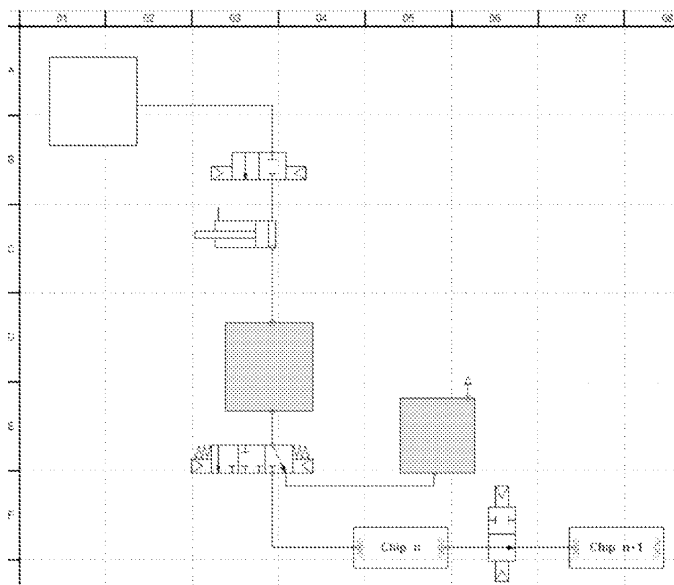
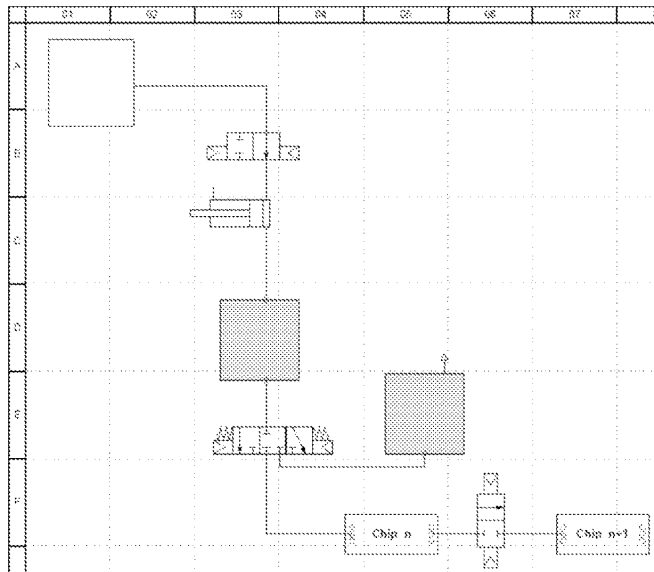
운영 시스템 유체 제어 메커니즘 디자인:

도 28a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 프로세스의 흐름도를 예시한다.



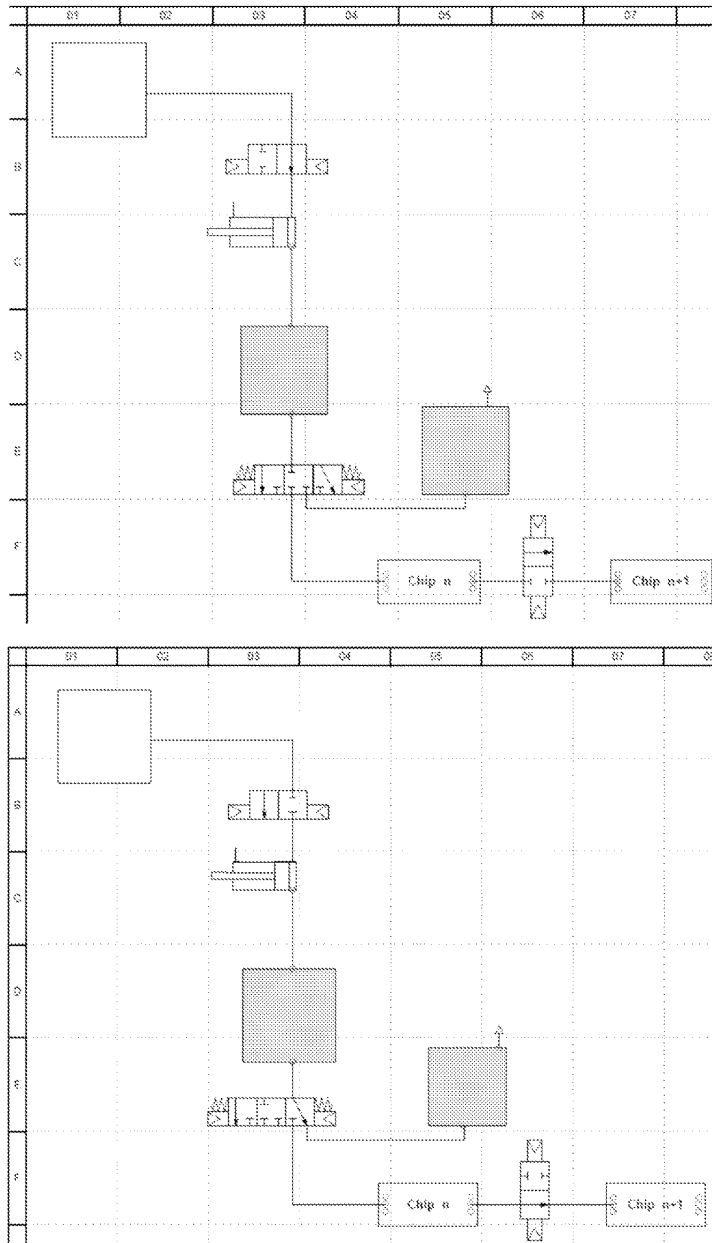
도면 28b

도 28b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배지 챔버 충전 프로세스의 흐름도를 예시한다.



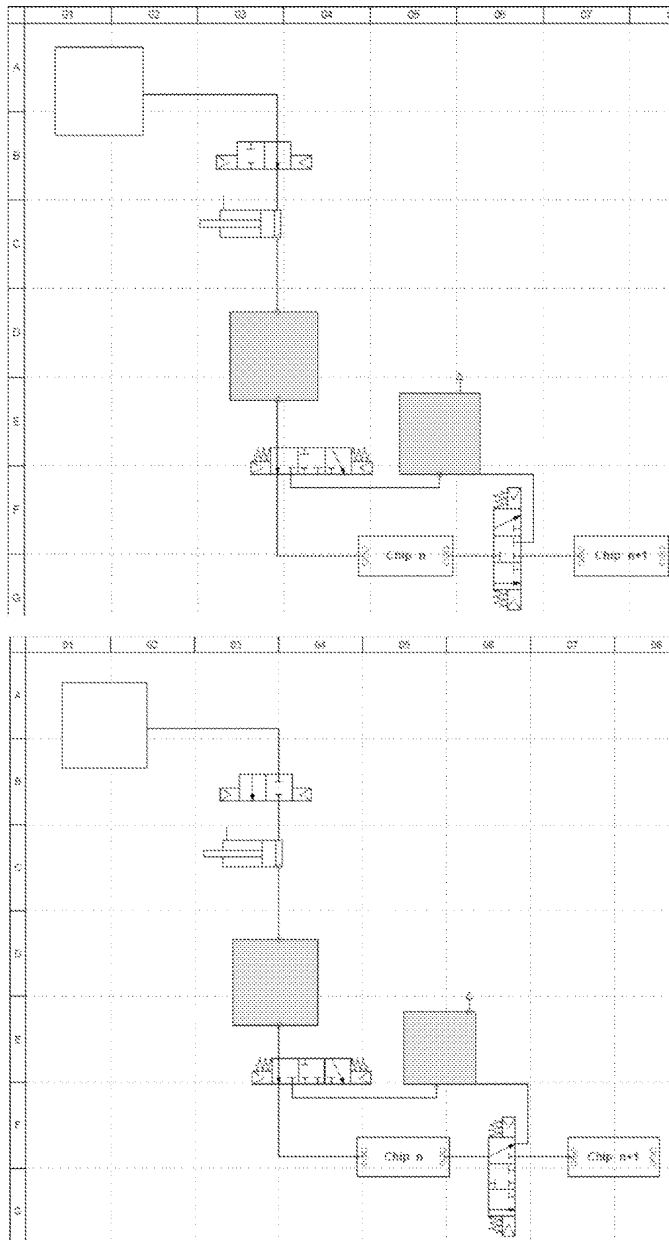
도면28c

도 28c는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배치 챔버 비움 프로세스의 흐름도를 예시한다.



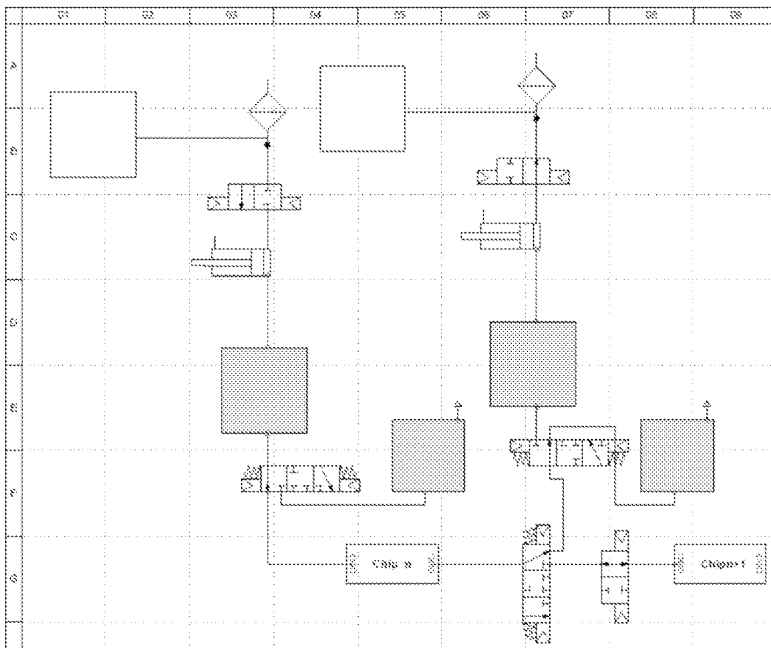
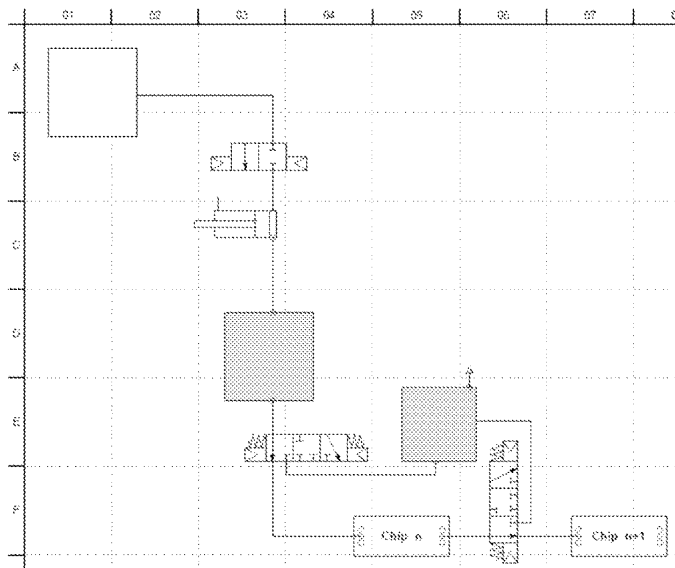
도면28d

도 28d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배치 챔버 시딩 프로세스의 흐름도를 예시한다.



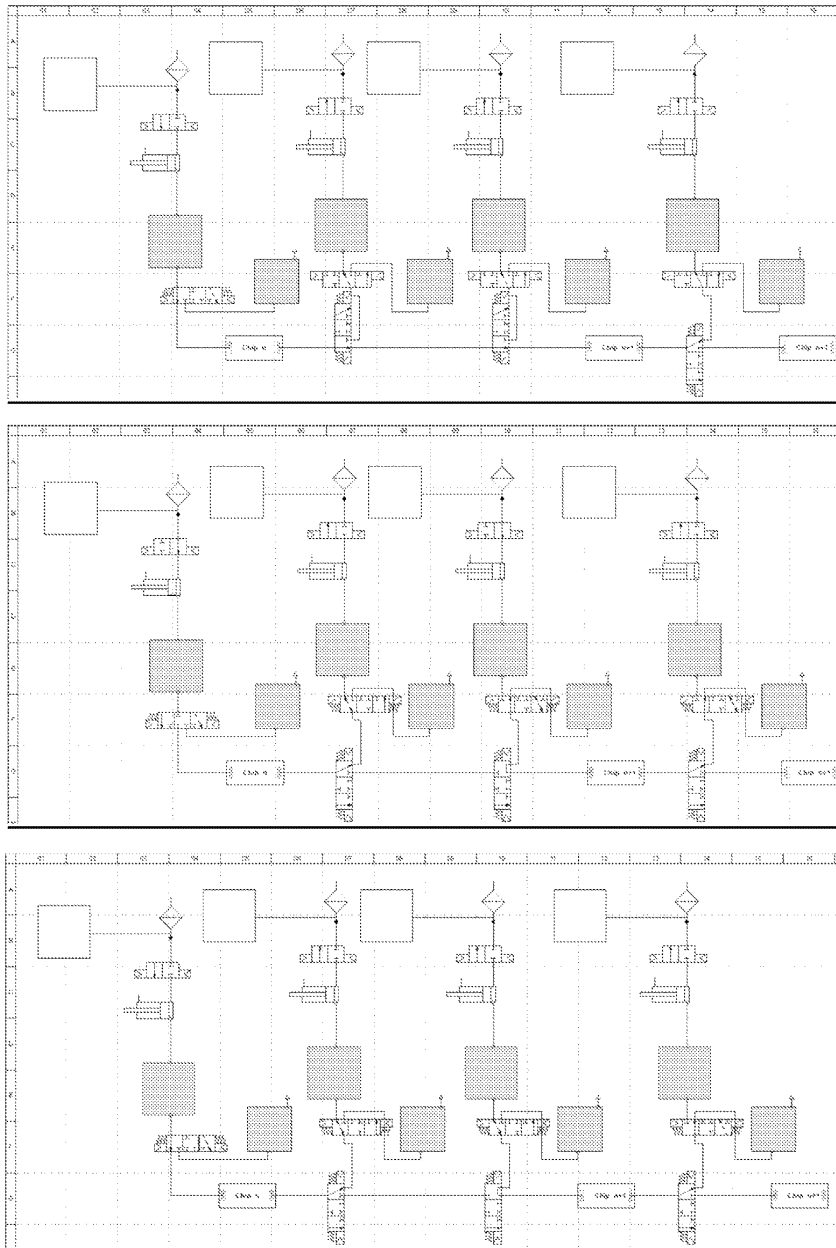
도면28e

도 28e는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 배지 샘플 수집 프로세스의 흐름도를 예시한다.



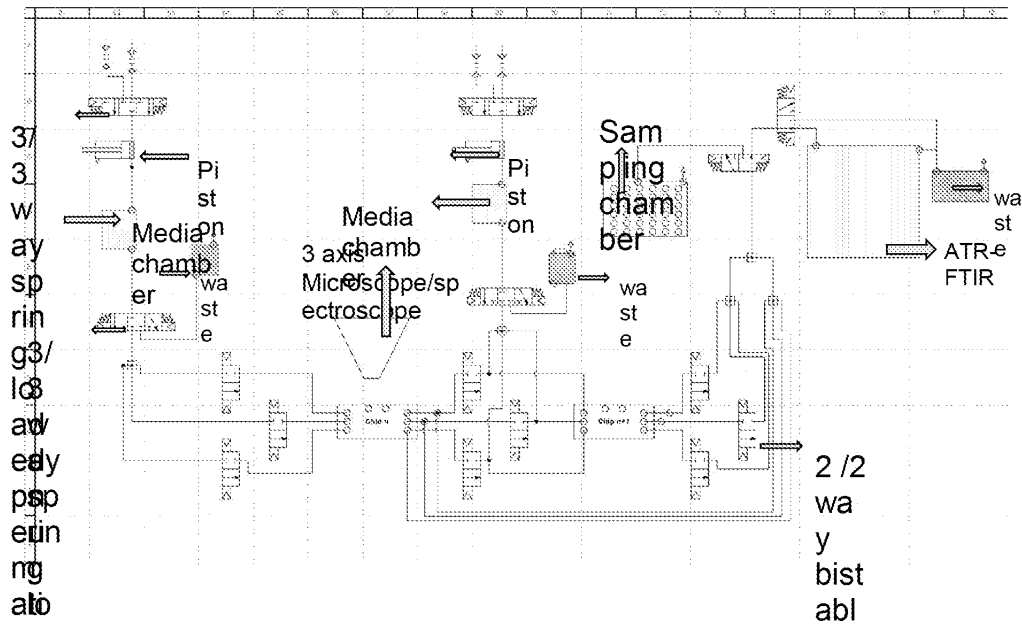
도면28f

도 28f는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 운영 시스템의 세포 샘플 수집 프로세스의 흐름도를 예시한다.



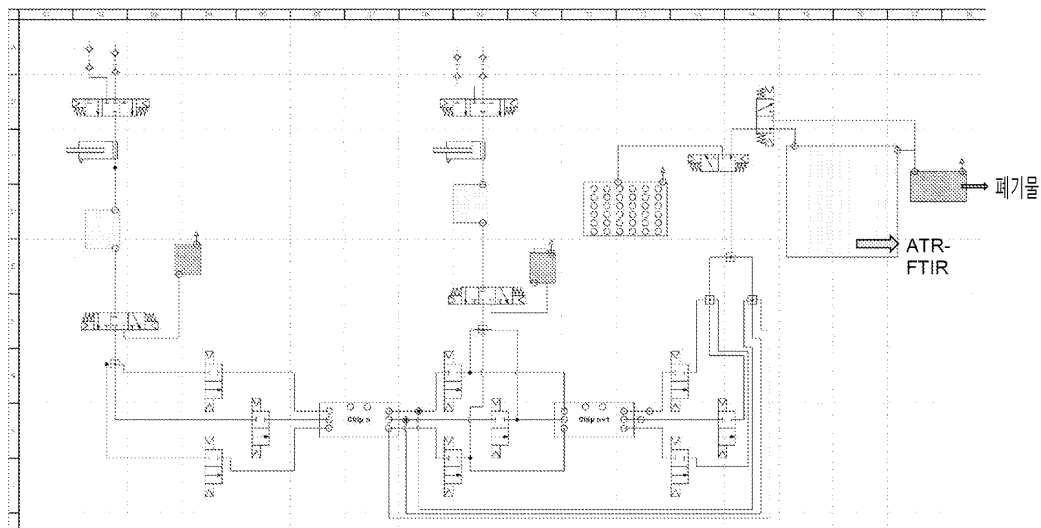
도면29a

도 29a는 본 개시의 일 예에 따른, 삼중 측정 메커니즘의 유체 제어의 흐름도를 예시한다.



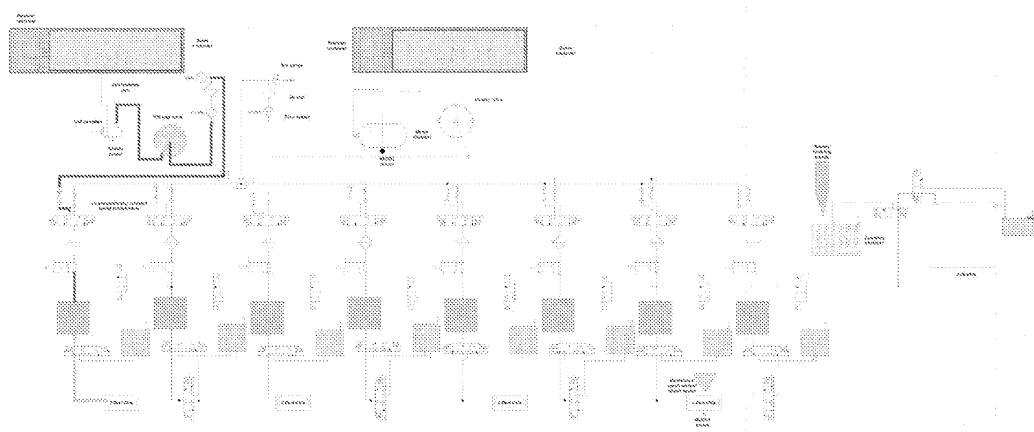
도면29b

도 29b는 본 개시의 일 예에 따른, FTIR 샘플링을 위한 유체 제어의 논리 제어도를 예시한다.



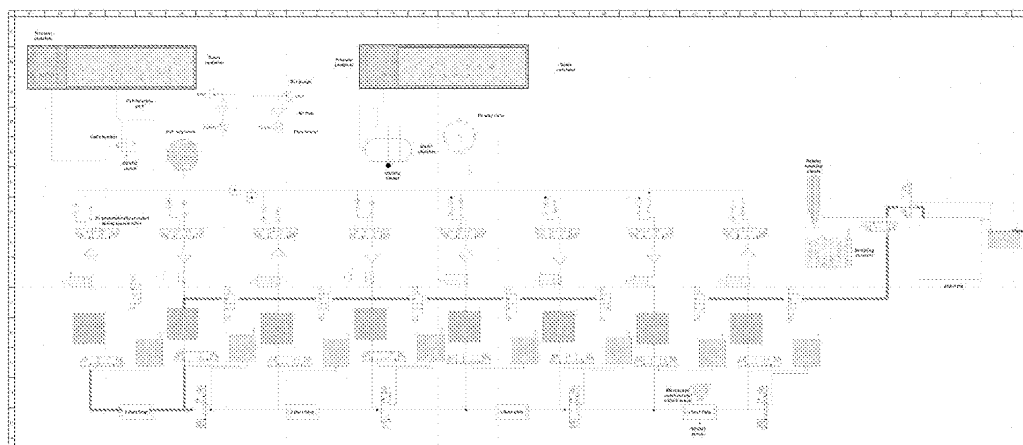
도면 30a

도 30a는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버로부터 바이오칩으로 샘플을 펌핑하는 흐름도를 예시한다.



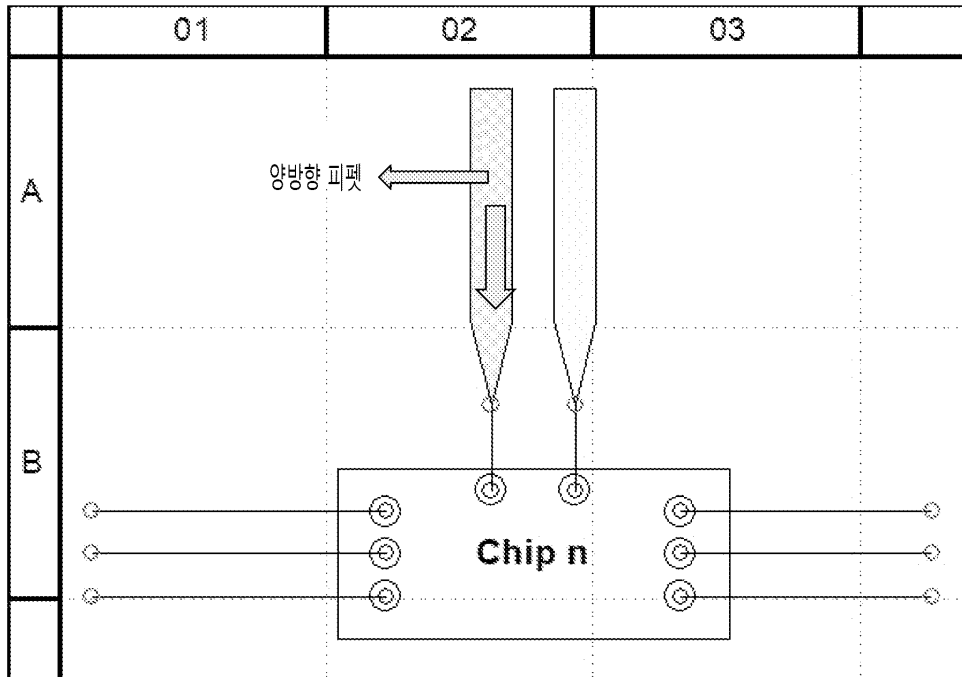
도면 30b

도 30b는 본 개시의 일 예에 따른, 바이오칩으로부터 측정 장치로 샘플을 펌핑하는 흐름도를 예시한다.



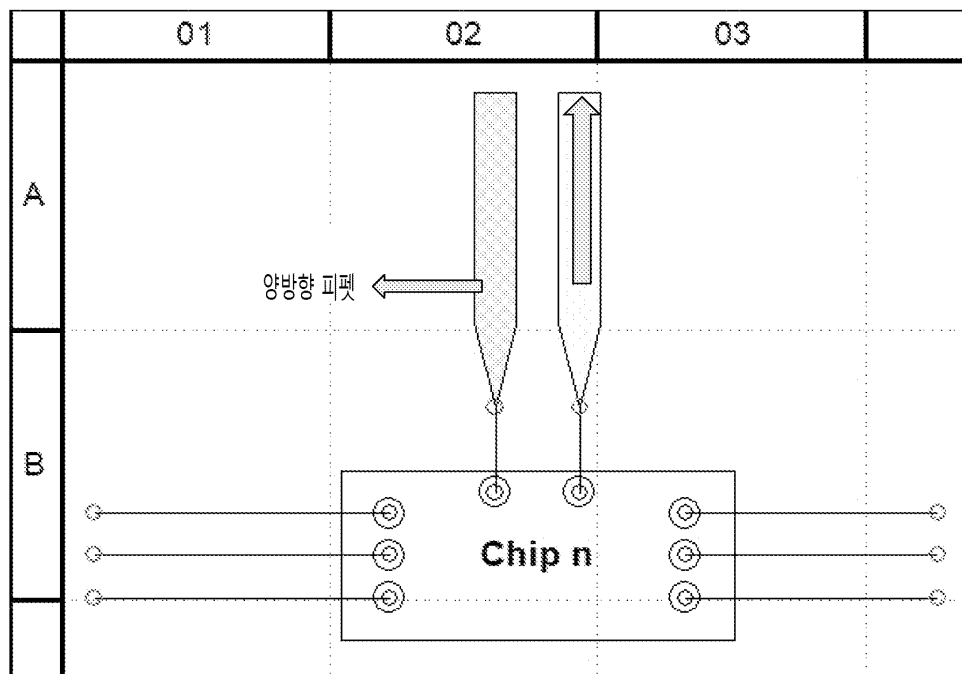
도면31a

도 31a는 본 개시의 일 예에 따른, 기질 채널로의 펌프 겔의 흐름도를 예시한다.



도면31b

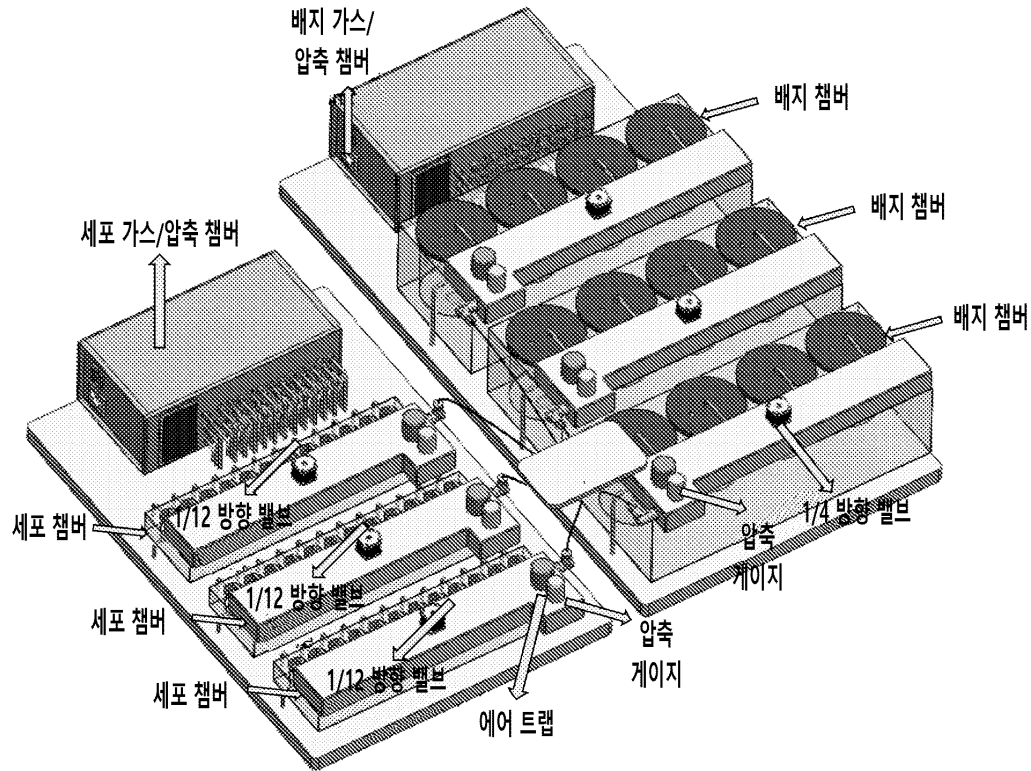
도 31b는 본 개시의 일 예에 따른, 기질 채널 밖으로의 펌프 겔의 흐름도를 예시한다.



도면 32a

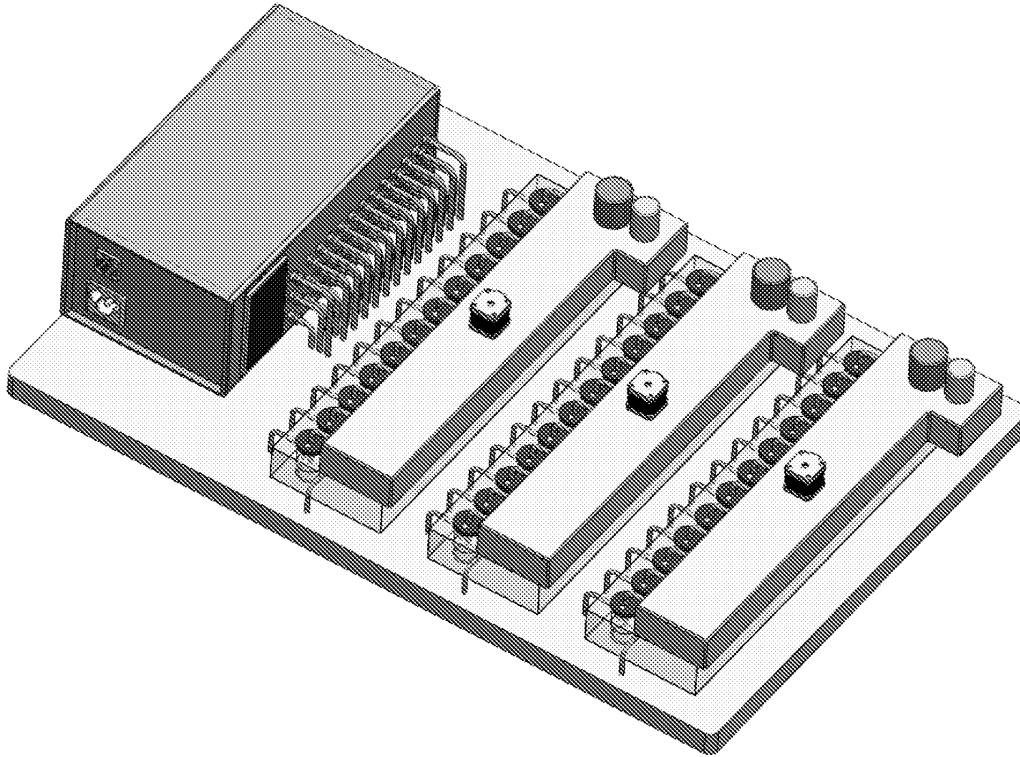
혼합 챔버:

도 32a는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버의 완전히 조립된 구현 예의 개략도를 예시한다.



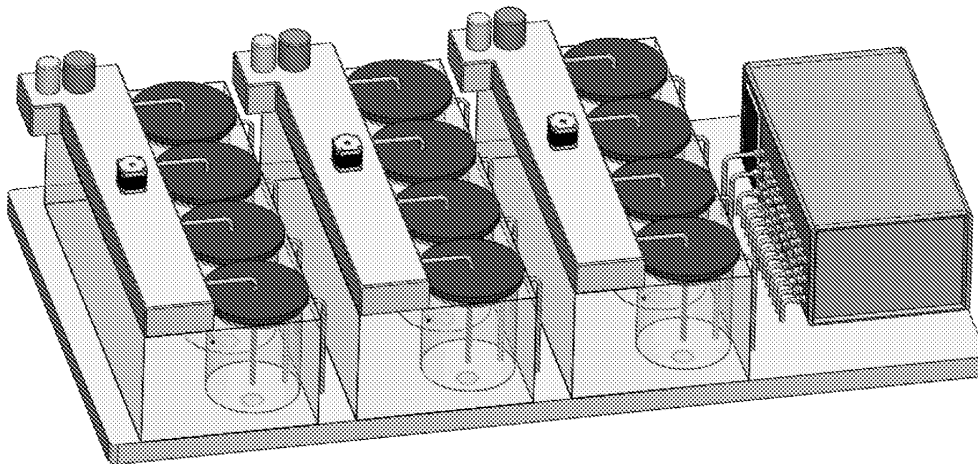
도면32b

도 32b는 본 개시의 일 예에 따른, 세포 공급 혼합 챔버의 구현 예의 개략도를 예시한다.



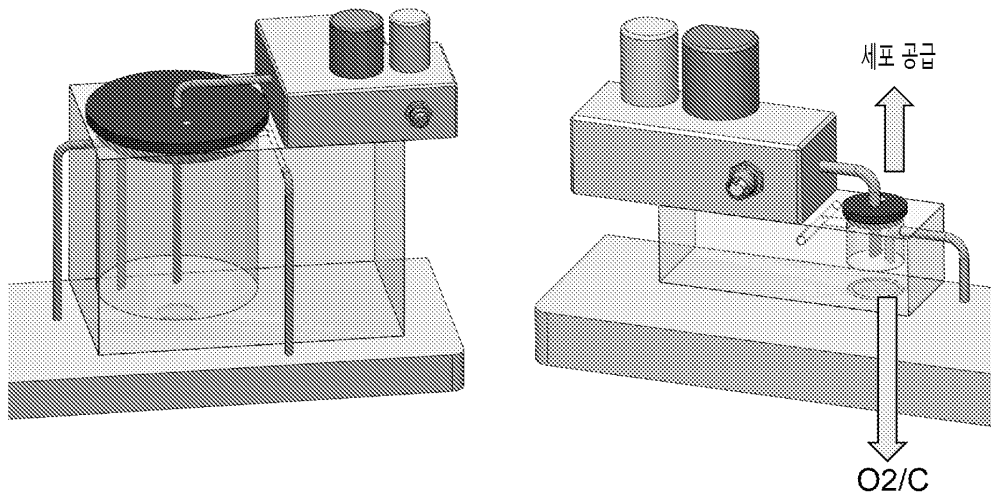
도면32c

도 32c는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 공급 혼합 챔버의 구현 예의 개략도를 예시한다.



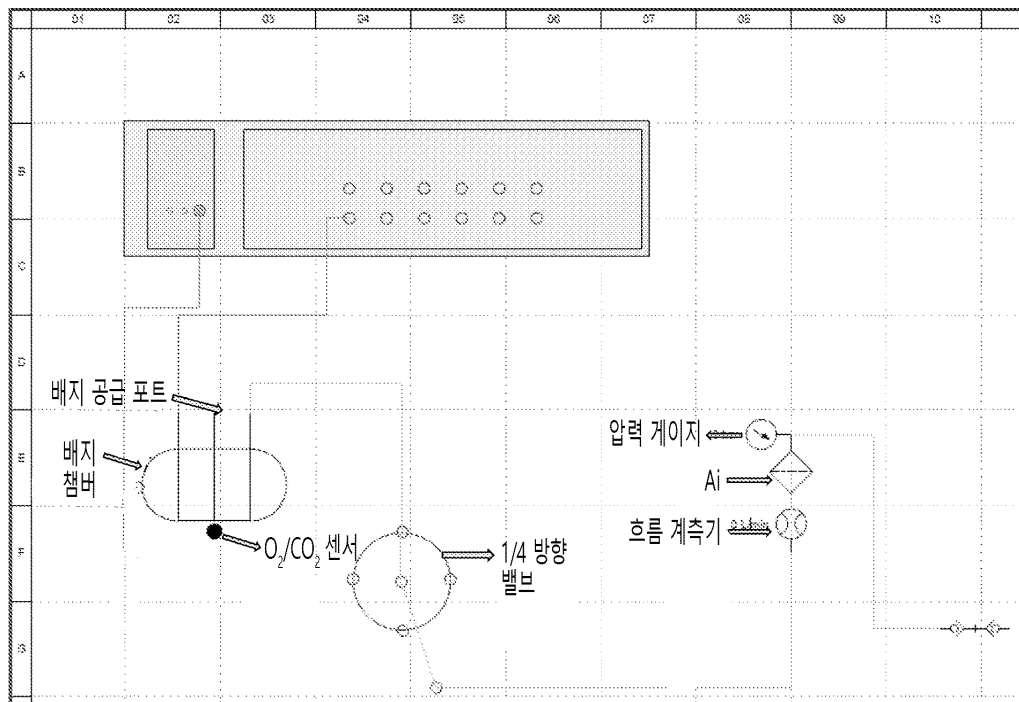
도면32d

도 32d는 본 개시의 일 예에 따른, 세포 챔버와 배지 챔버가 나란히 있는 개략도를 예시한다.



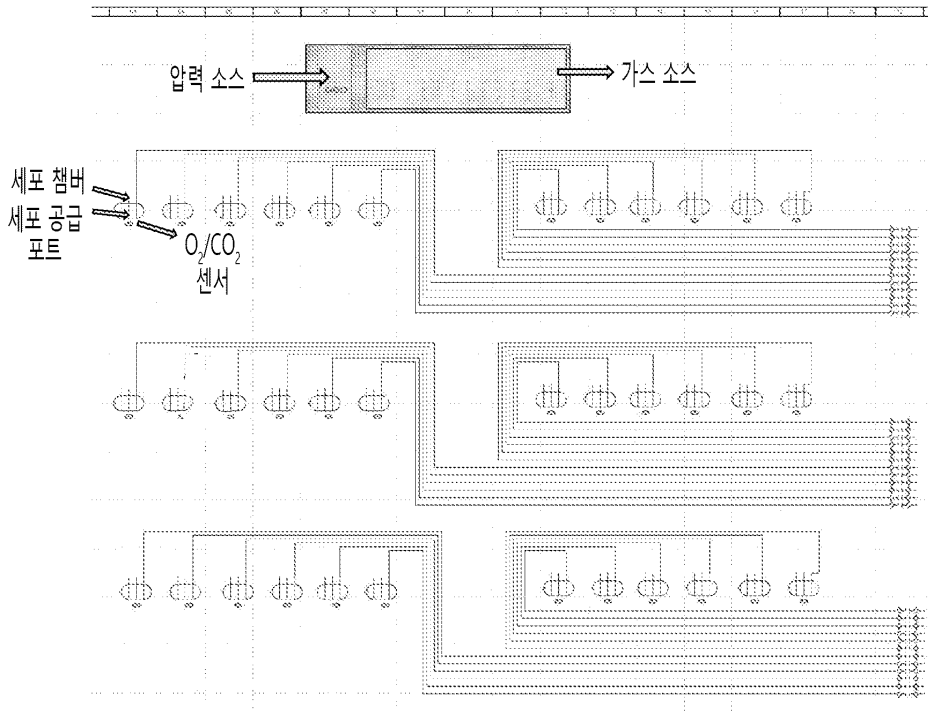
도면32e

도 32e는 본 개시의 일 예에 따른, 혼합 챔버의 버블 필터 및 압력 센서의 구현 예의 흐름도를 예시한다.



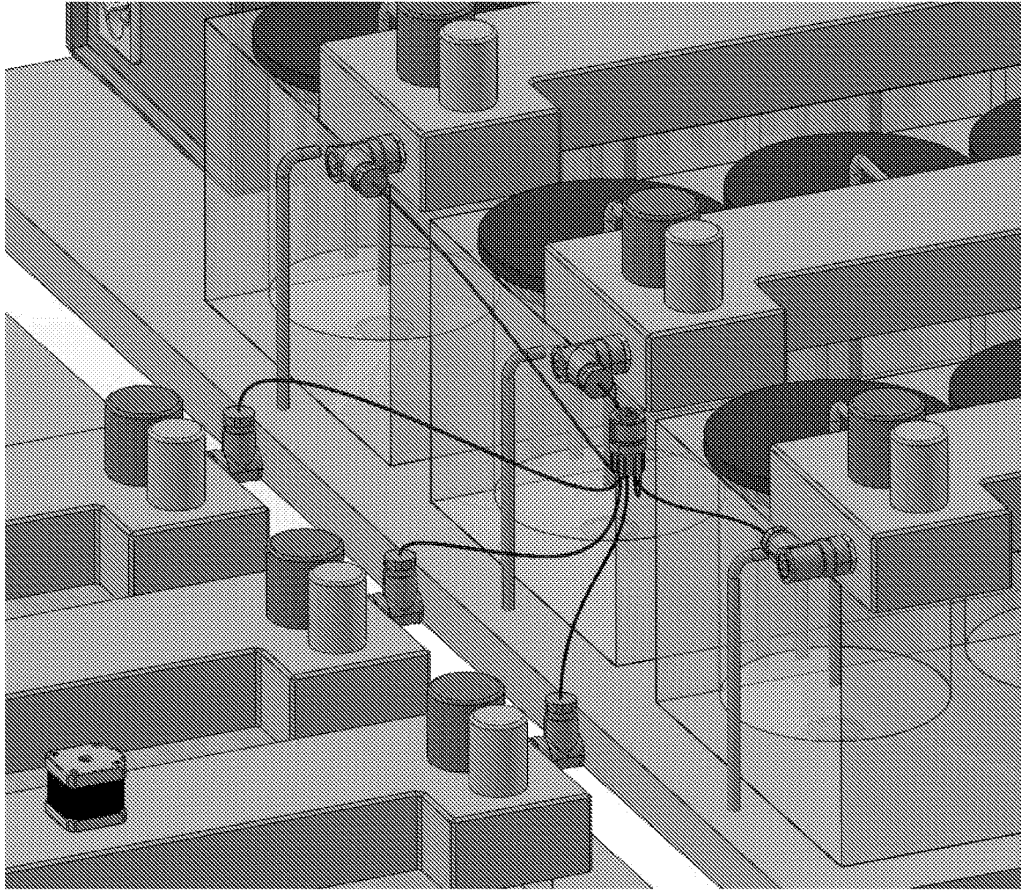
도면33a

도 33a는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 36개의 튜브가 혼합 시스템을 떠나는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



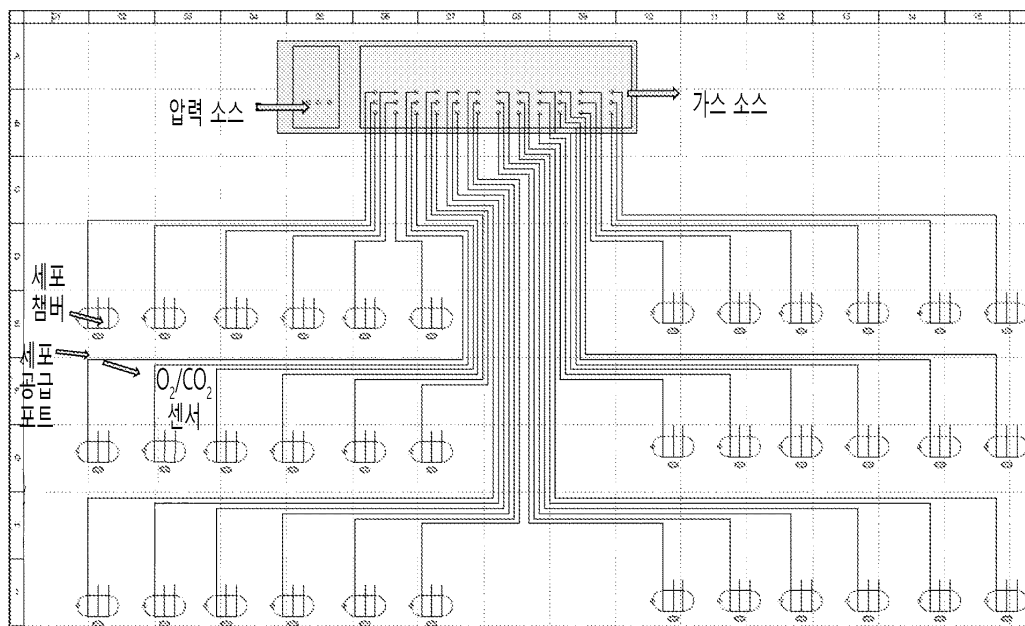
도면33b

도 33b는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 36개의 튜브가 혼합 시스템을 떠나는 3개의 튜브에만 공급되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 사시도를 예시한다.



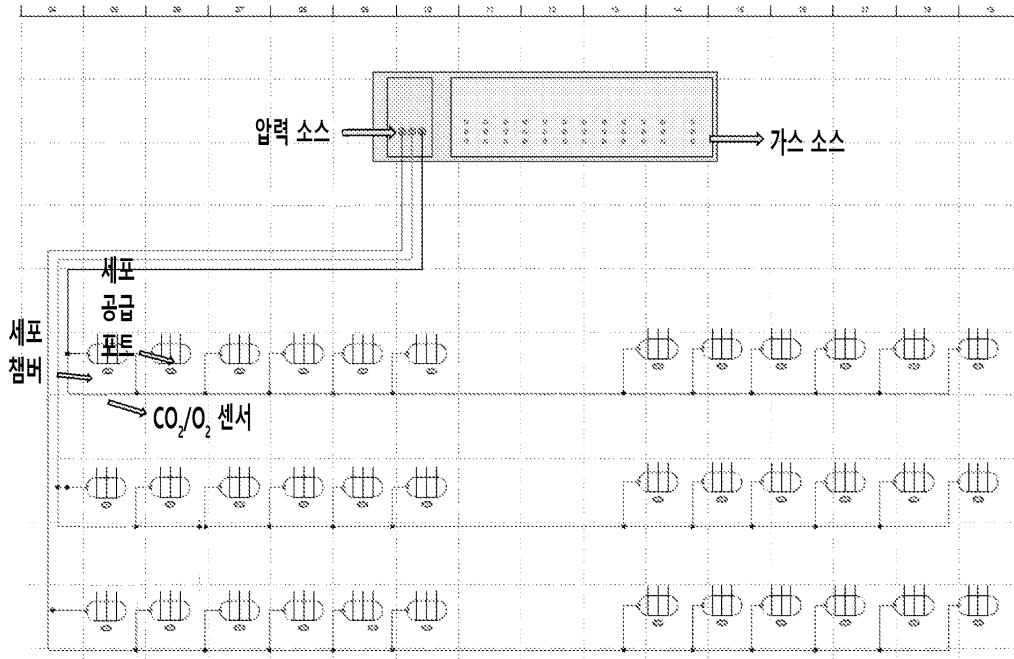
도면33c

도 33c는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 36개의 가스 튜브가 세포 챔버에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



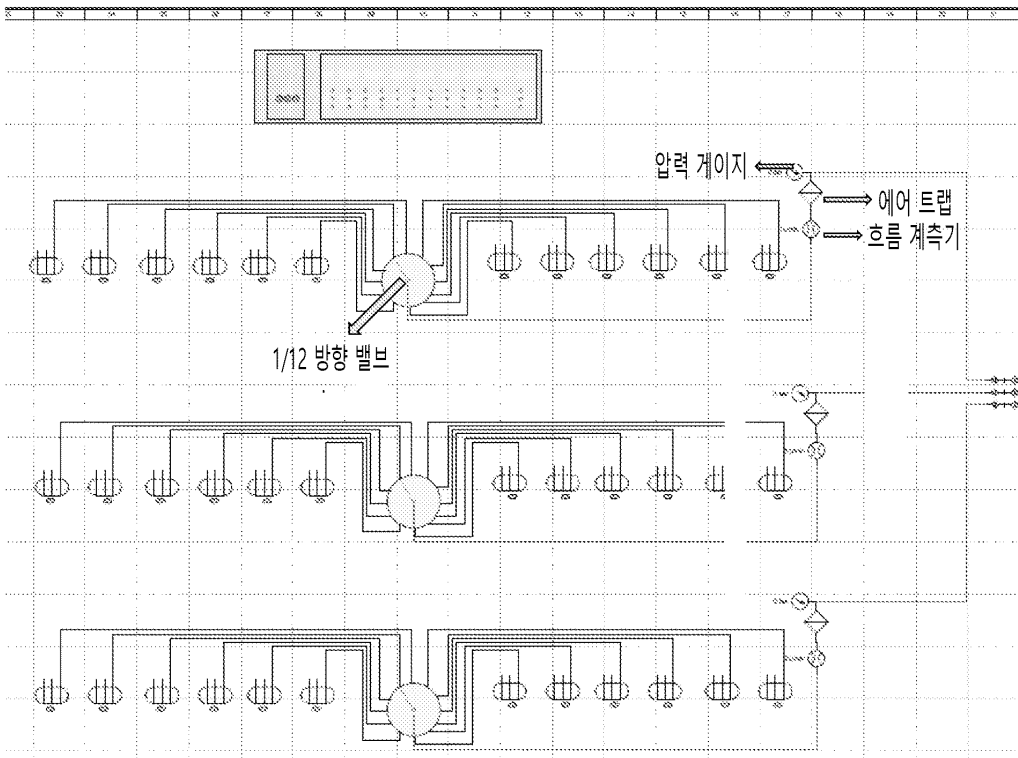
도면33d

도 33d는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 3개의 압력 밸브가 세포 챔버에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



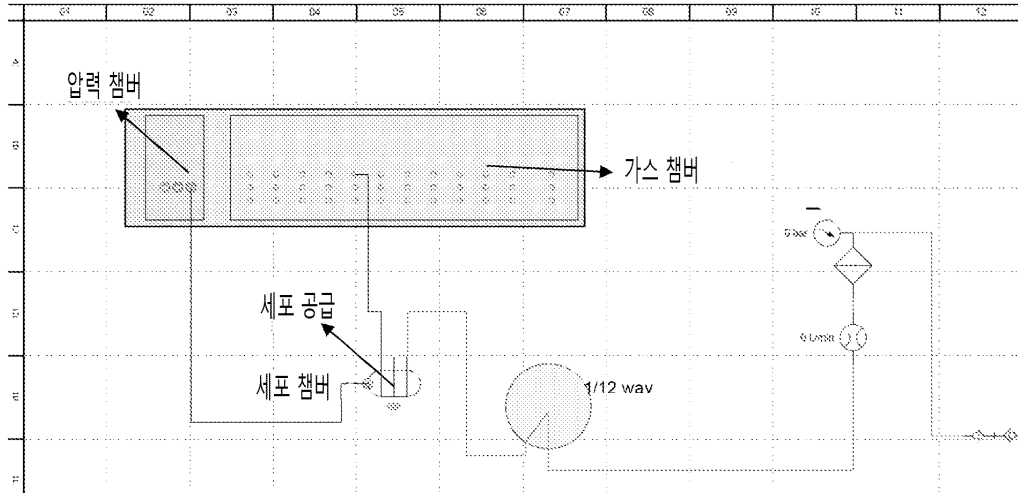
도면33e

도 33e는 본 개시의 일 예에 따른, 세포 챔버의 각각의 행은 서로 간 스위칭되고 혼합 챔버를 휴먼-온 칩 플레이트와 링크하는 쿼터 커넥트에 연결된 유량 센서, 에어 필터 및 압력 게이지를 통해 샘플을 보낼 수 있는 1/12 방향 밸브에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



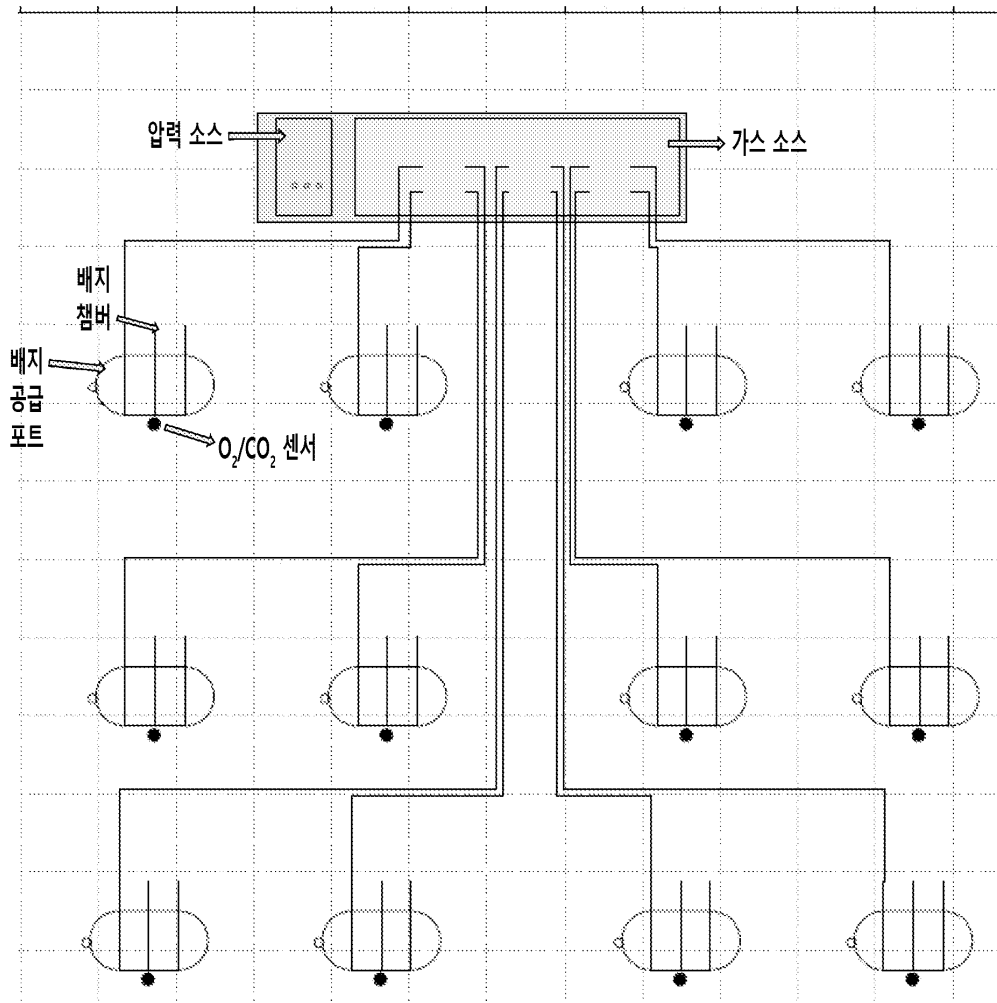
도면33f

도 33f는 본 개시의 일 예에 따른, 한쪽은 압력과 가스에 연결되고 다른 쪽은 1/12 방향 밸브에 연결되며, 중간에는 혼합 챔버를 휴먼-온-칩 플레이트와 링크하는 쿼터 커넥트에 연결된 센서, 에어 필터 및 압력 게이지가 연결되는 단일 세포 챔버 엔티티의 흐름도를 예시한다.



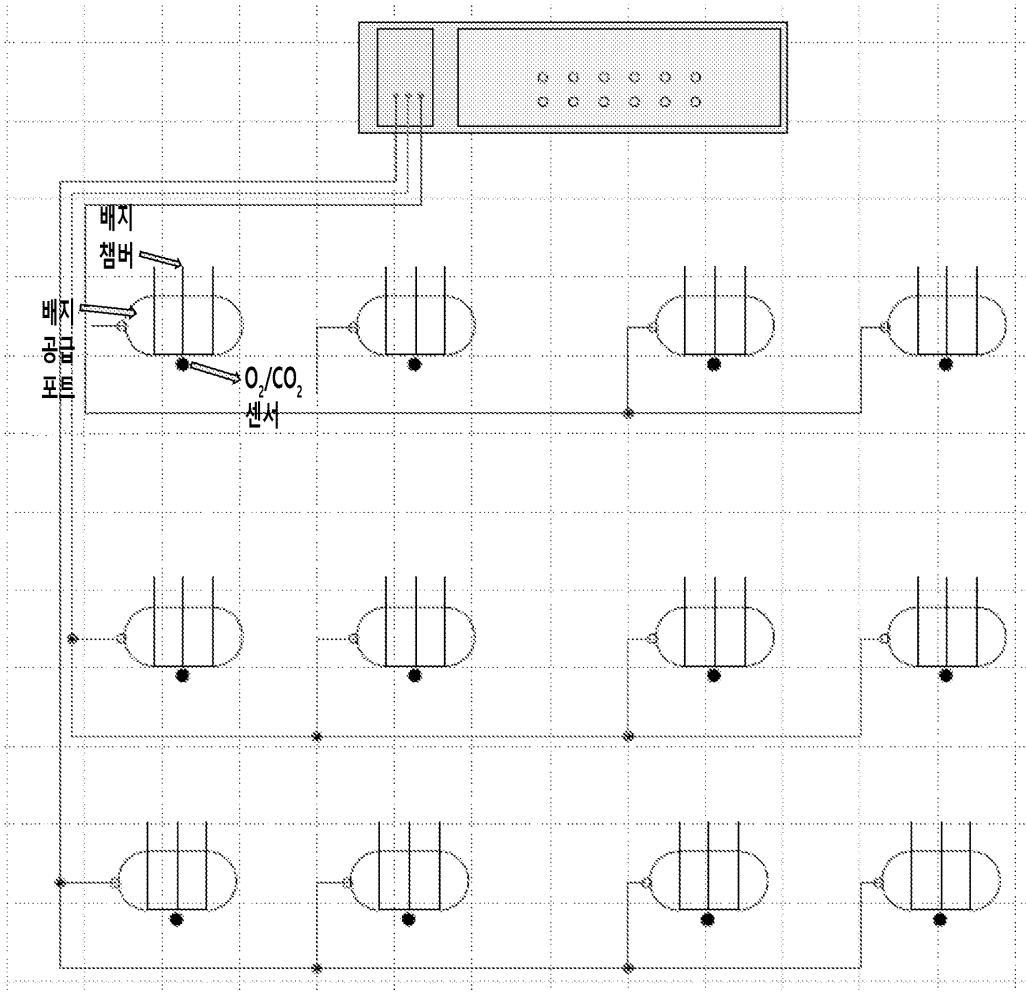
도면 33g

도 33g는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 12개의 튜브가 배지 챔버에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



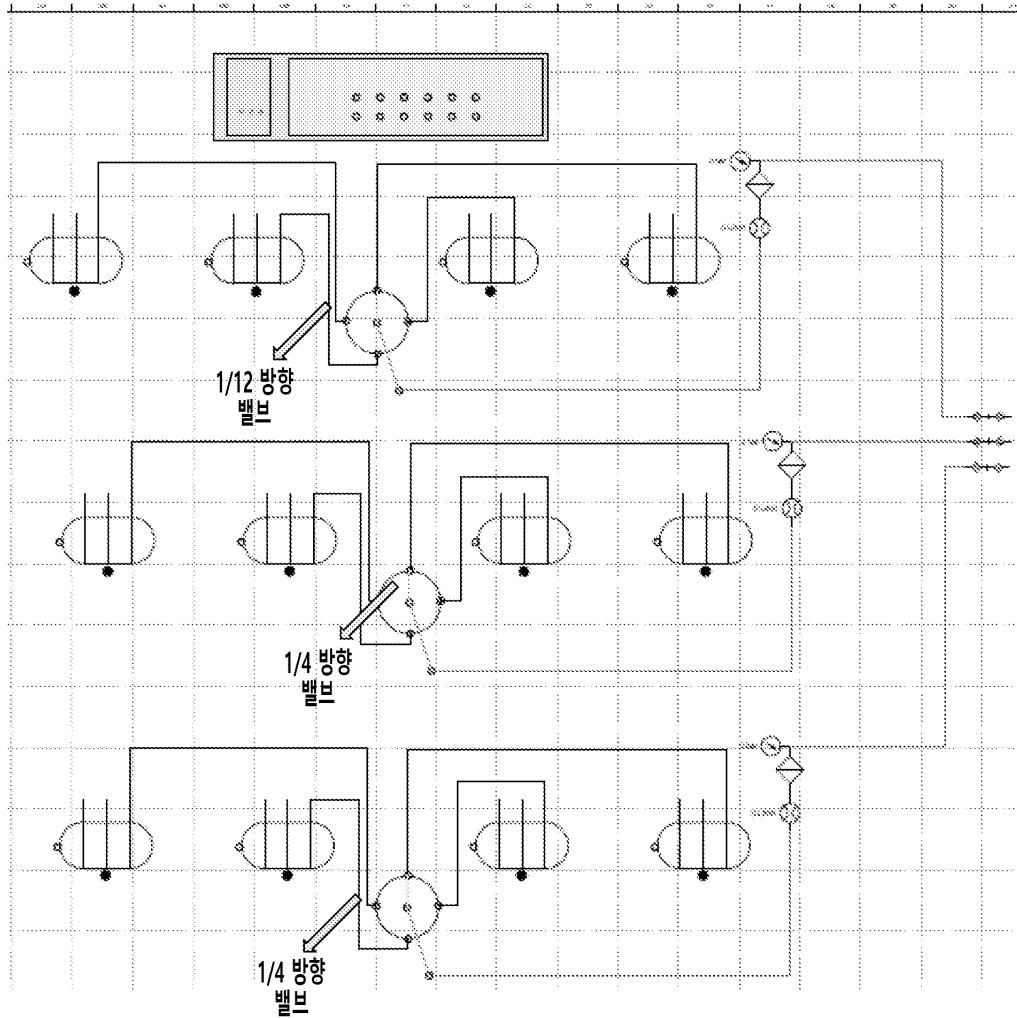
도면33h

도 33h는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 3개의 압력 밸브가 배지 챔버들에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



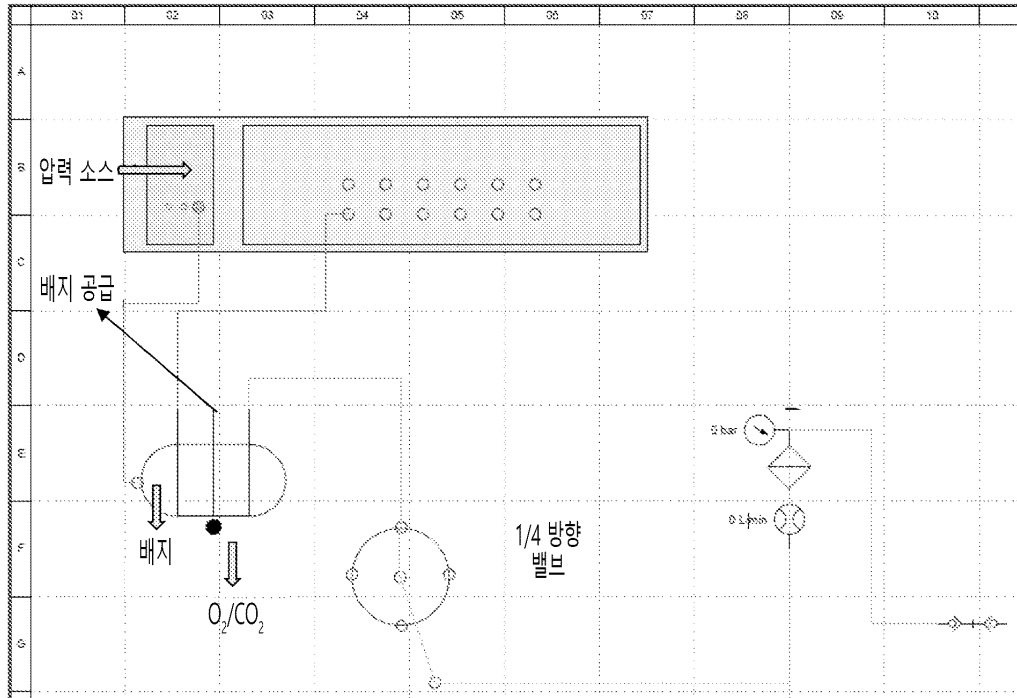
도면33i

도 33i는 본 개시의 일 예에 따른, 배지 챔버들의 각각의 행은 서로 간 스위칭되고 혼합 챔버를 휴먼-온 칩 플레이트와 링크하는 랙 커넥트에 연결된 유량 센서, 에어 필터 및 압력 게이지를 통해 샘플을 보낼 수 있는 1/4 방향 밸브에 연결되는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



도면33j

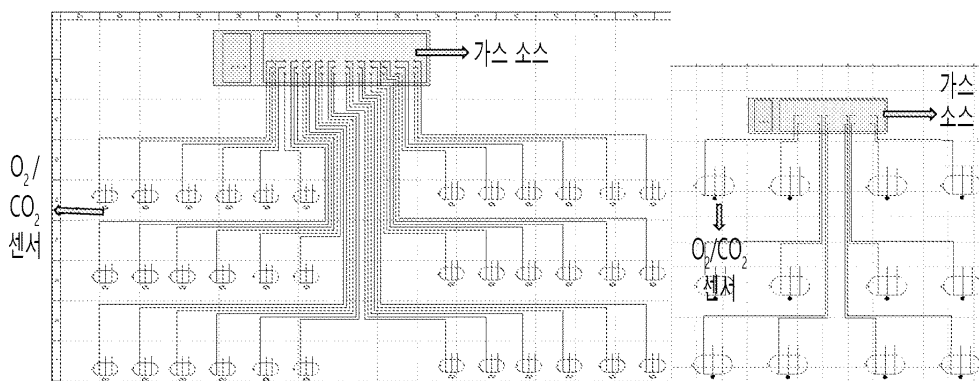
도 33)는 본 개시의 일 예에 따른, 한쪽은 압력과 가스에 연결되고 다른 쪽은 1/4 방향 밸브에 연결되며, 중간에는 혼합 챔버를 휴먼-온-칩 플랫폼과 링크하는 쿼터 커넥트에 연결된 센서, 에어 필터 및 압력 게이지가 연결되는 단일 배지 챔버 엔티티의 흐름도를 예시한다.



도면 34a

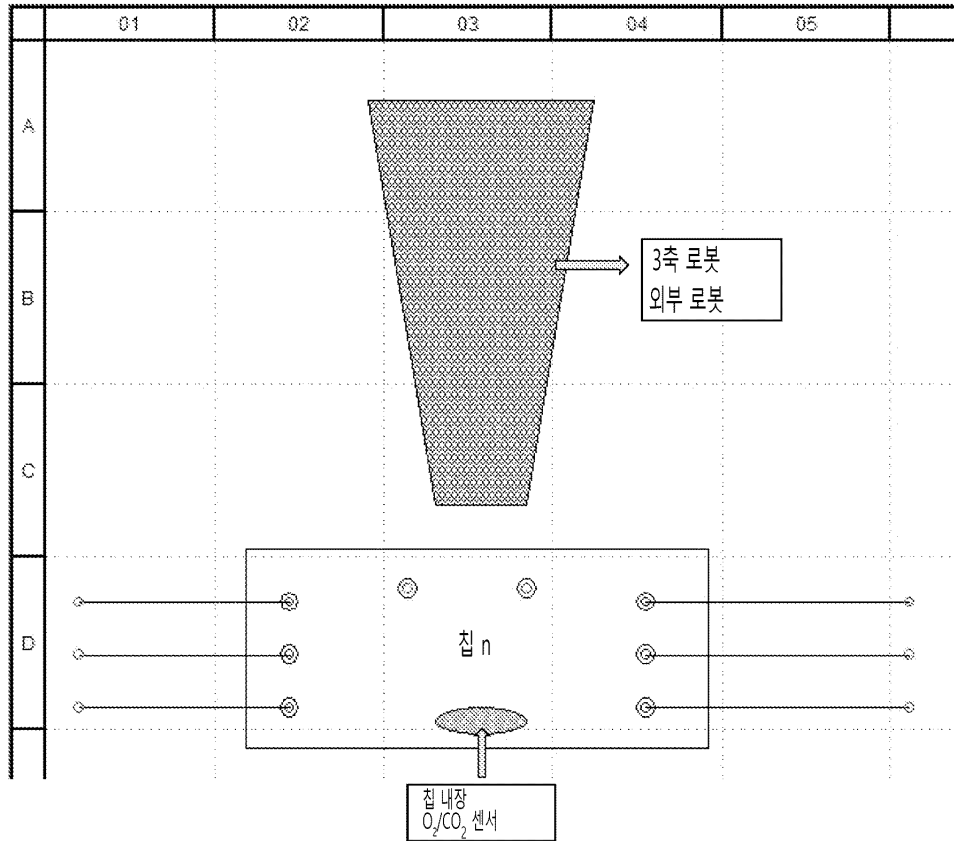
감지 메카니즘 및 CO₂, O₂ 온도 및 버블 감지 제어:

도 34a는 본 개시의 일 예에 따른, 모든 용기가 O₂, CO₂ 및 N₂ 병, O₂ 및 세포 챔버 아래에 위치한 CO₂ 센서에 액세스하는 혼합 챔버의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



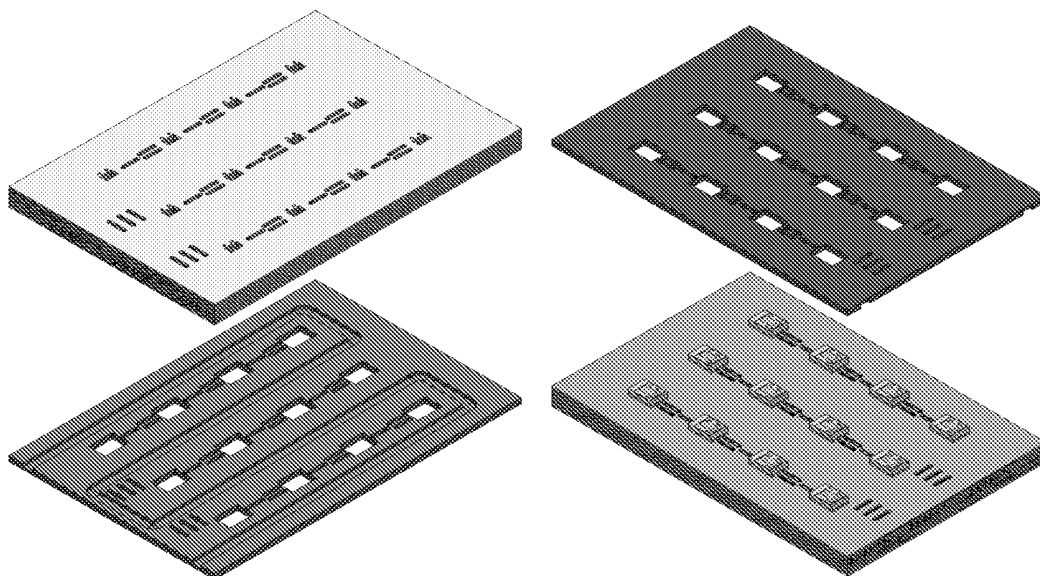
도면34b

도 34b는 본 개시의 일 예에 따른, 칩들에서 성장된 조직 레벨의 O₂ 및 CO₂ 센서의 일 구현 예의 도면을 예시한다.



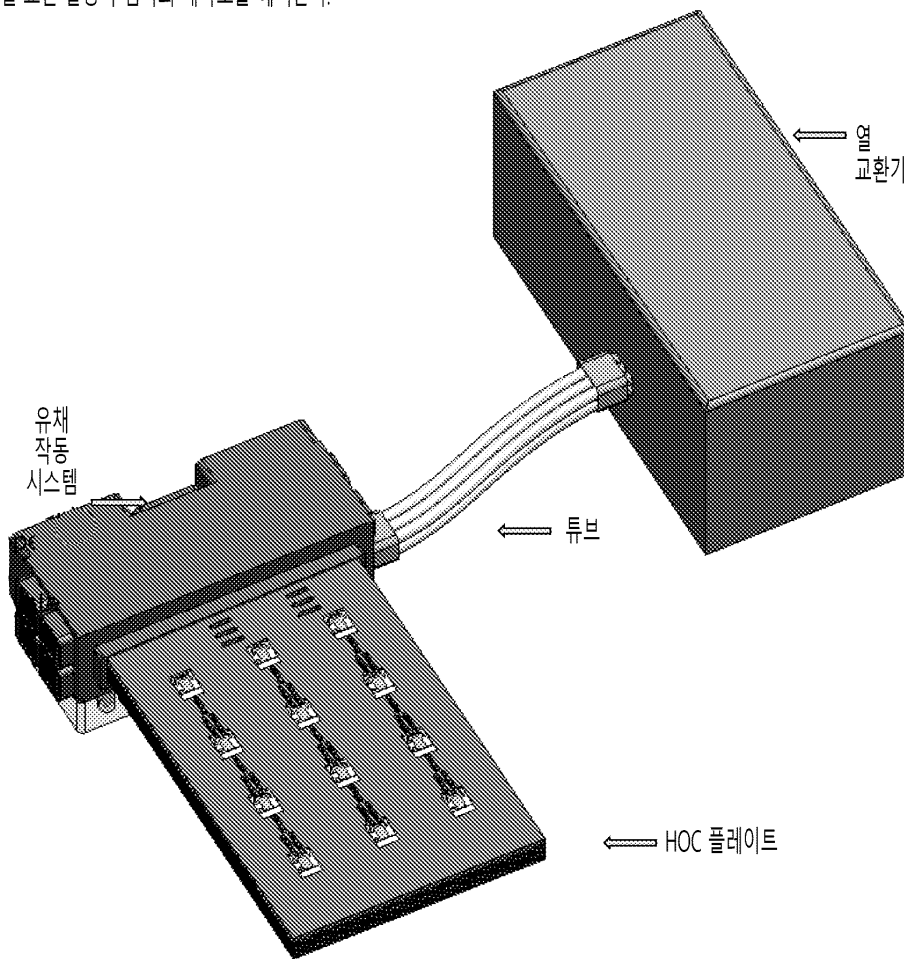
도면35a

도 35a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩과 접촉하는 온도 제어 유체를 통과시키는 열 교환 플레이트의 분해도를 예시한다.



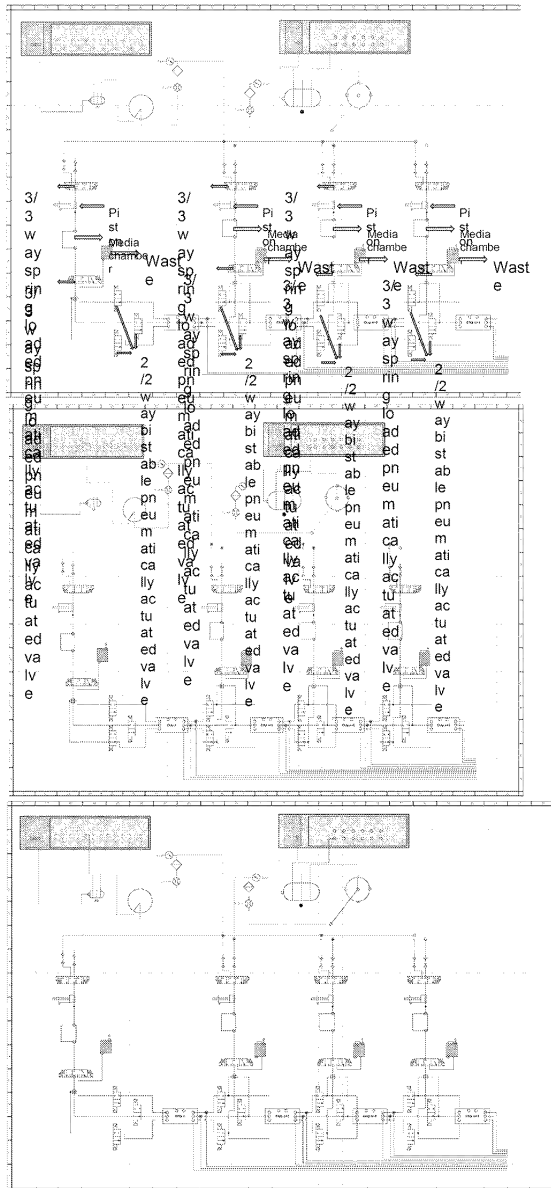
도면35b

도 35b는 본 개시의 일 예에 따른, 열 교환 플레이트로 오는 유체를 가열 및 냉각시키는 열 교환 발생기 챔버의 개략도를 예시한다.



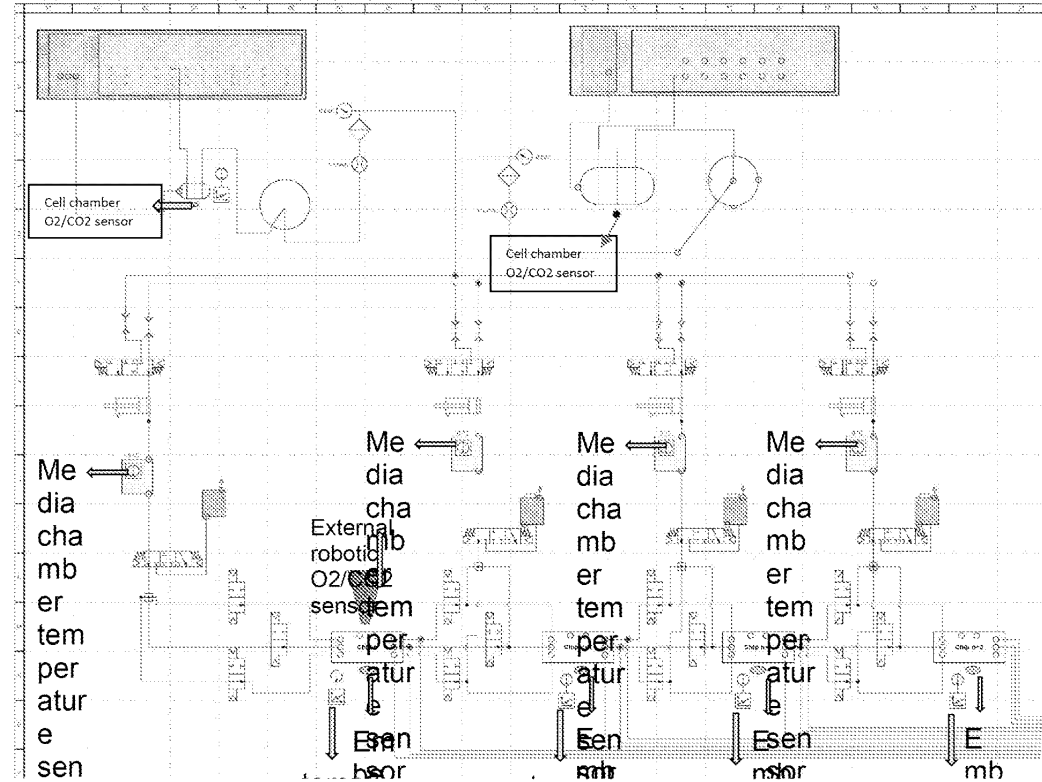
도면 36a

도 36a는 본 개시의 일 예에 따른, 채널이 차단되지 않았거나 밸브, 액추에이터 또는 센서가 손상되지 않았음을 보장하면서 유체가 시스템 내로 유입되도록 하는 기계 시동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



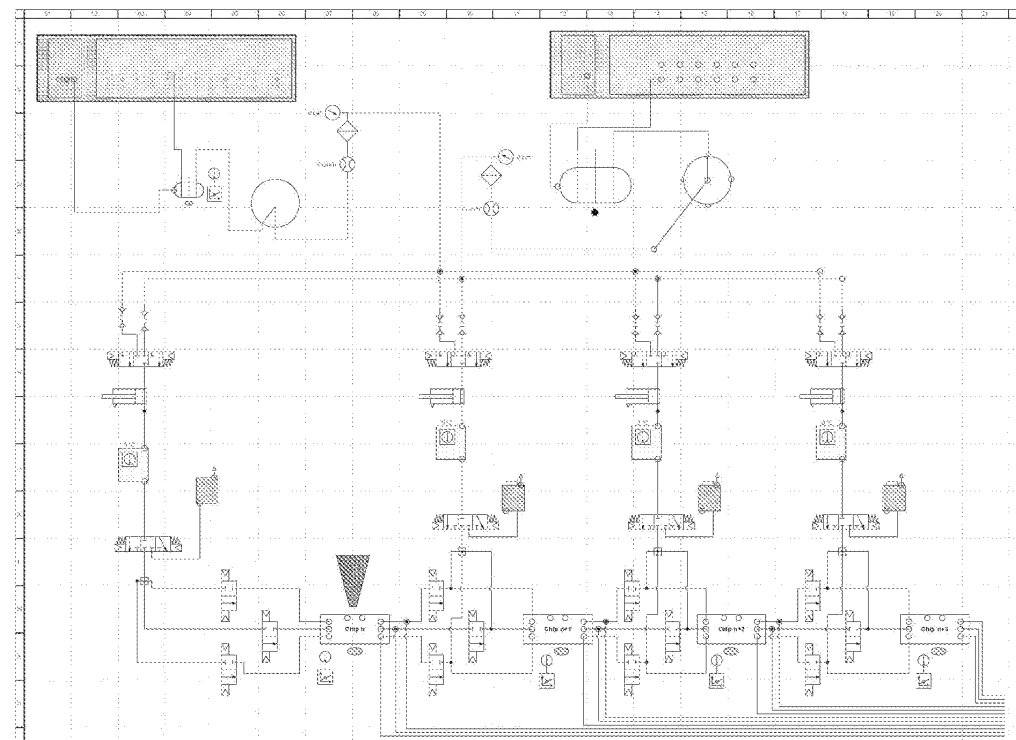
도면36b

도 36b는 본 개시의 일 예에 따른, 손상된 시스템 사전-세포 시딩, 액추에이터 또는 센서를 세척하는 동안 표준 밸브에 온도, O₂ 및 CO₂ 레벨을 얻는 기계 시동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



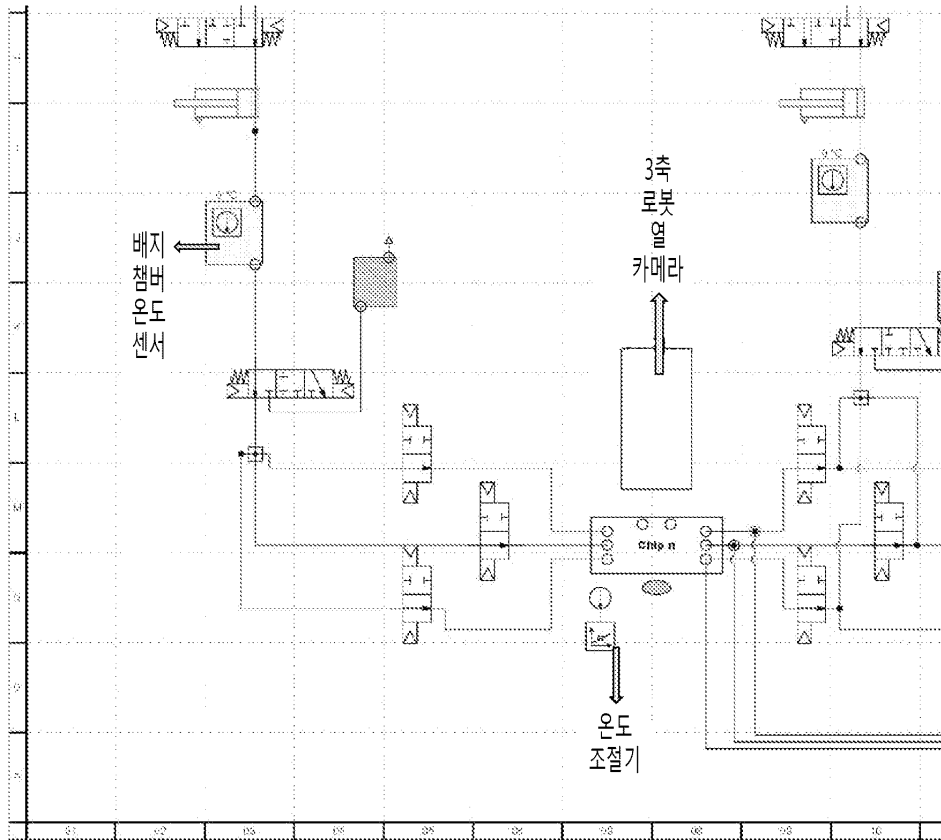
도면36c

도 36c는 본 개시의 일 예에 따른, 압력 센서를 사용하고 현미경 컴퓨터 비전의 도움을 받아 세포 시딩(모든 액체에 가압, 이미징, 명암 대비, 형광) 전에 시스템에 에어 버블이 없는지 확인하는 기계 시동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



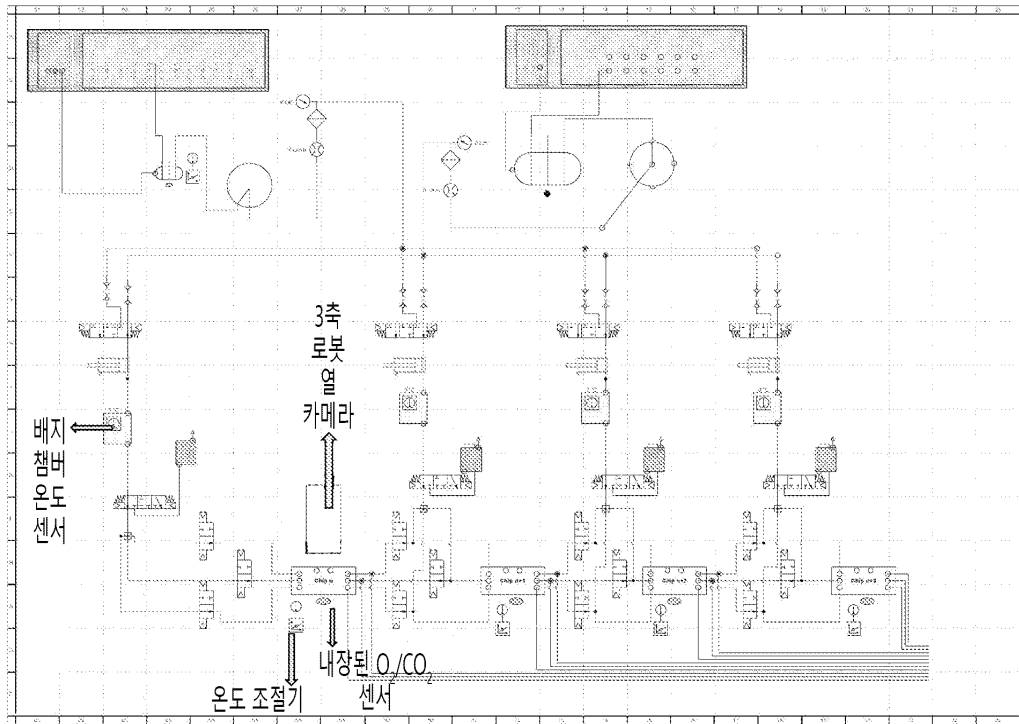
도면36d

도 36d는 본 개시의 일 예에 따른, 유체 흐름, 비-습윤 표면 및 에어 버블을 검출하고 보기 위해 열 이미징을 사용하기 시작하는 기계의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다(플래시 서모그래피).



도면36e

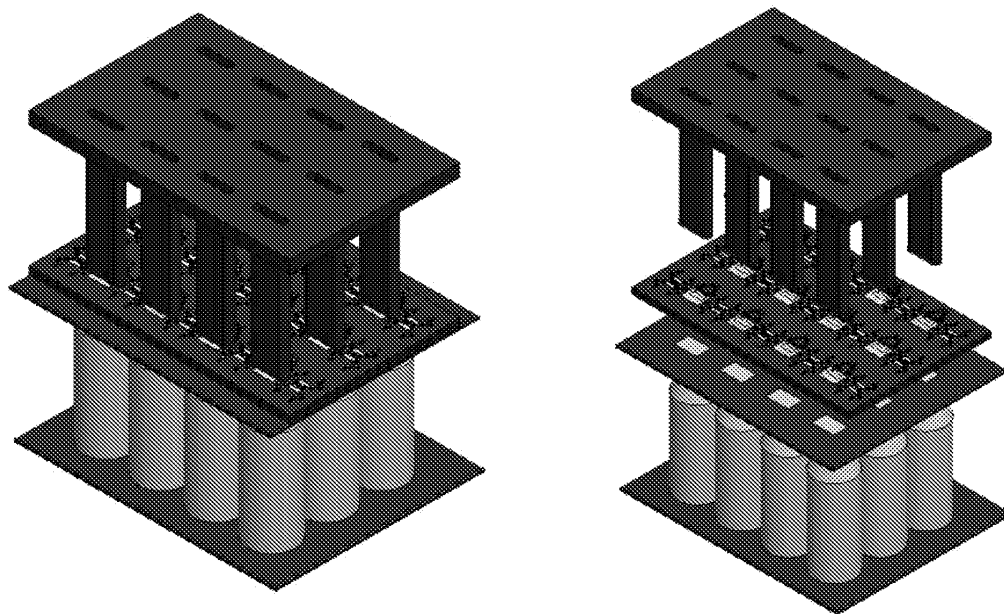
도 36e는 본 개시의 일 예에 따른, 시스템의 모든 파라미터를 제어하는 유체 채널링, CO₂ 및 O₂ 혼합, 에어 버블 트랩 및 가열 플레이트 외에 온도, O₂, CO₂ 및 압력 센서를 보여주는 기계 시동 및 작동 메커니즘의 일 구현 예의 흐름도를 예시한다.



도면37a

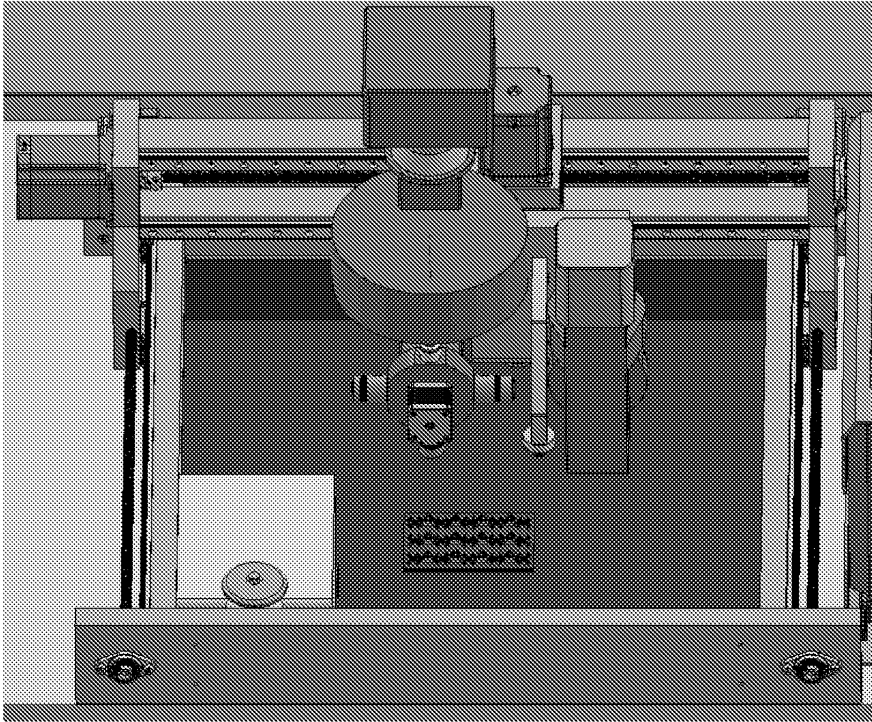
현미경, 분광학 및 FTIR 측정 및 인터페이스:

도 37a는 본 개시의 일 예에 따른, 2개 이상의 렌즈가 있는 현미경 및 분광학 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.



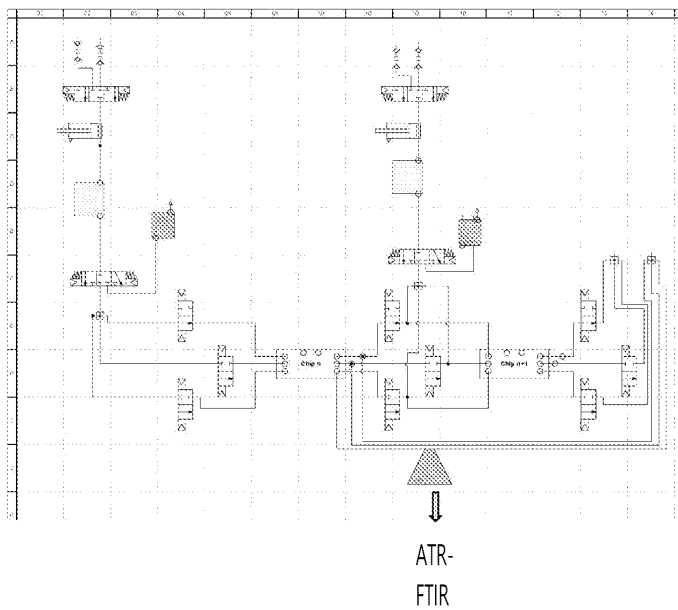
도면37b

도 37b는 본 개시의 일 예에 따른, x-y 평면에서 이동하는 하나의 렌즈가 있는 현미경 및 분광학 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.



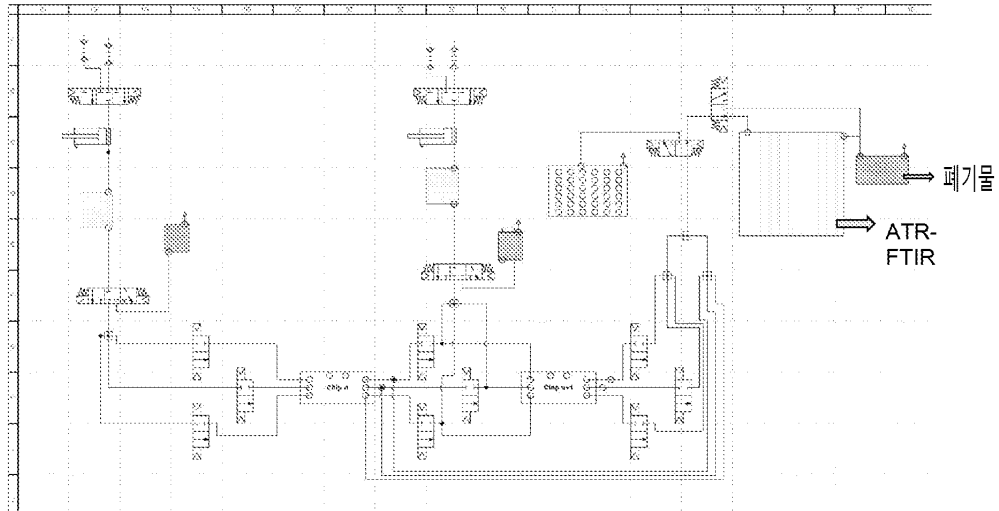
도면37c

도 37c는 본 개시의 일 예에 따른, 다수의 센서가 있는 FTIR 판독 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.



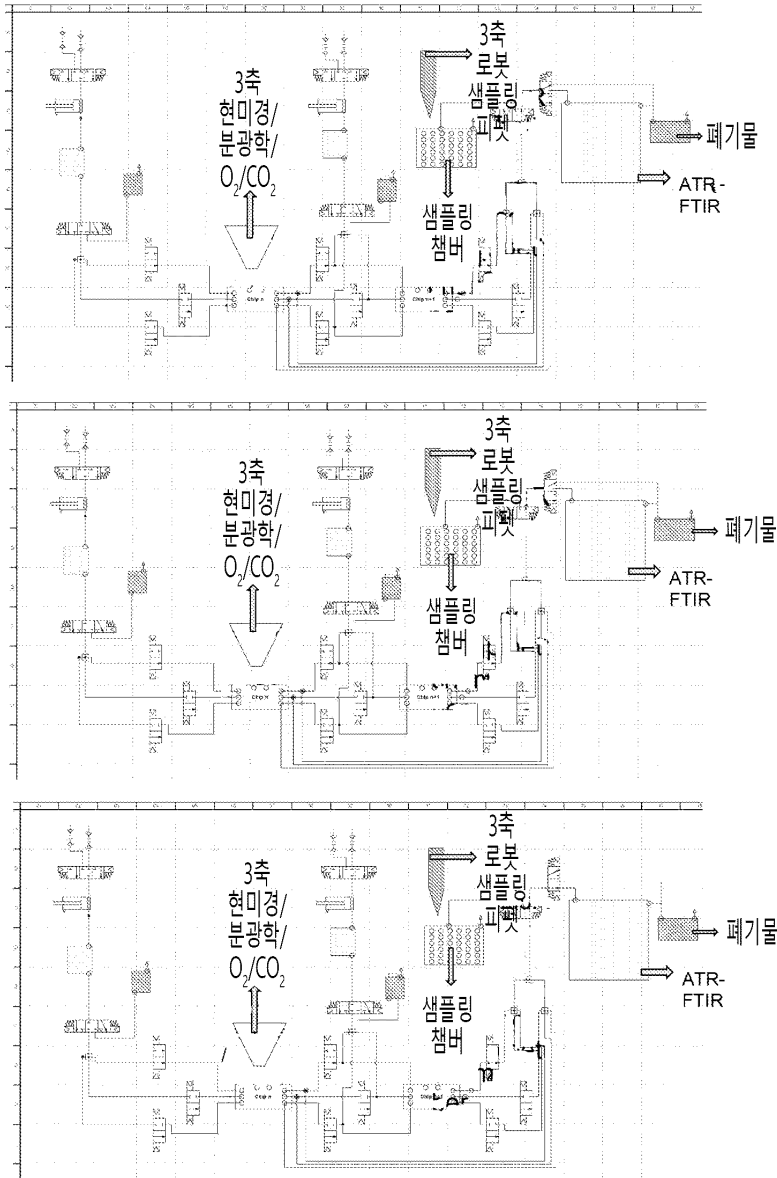
도면37d

도 37d는 본 개시의 일 예에 따른 센서가 하나만 있고, 유체가 샘플링되며, 계산된 시간 간격으로 측정되는 FTIR 판독 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.



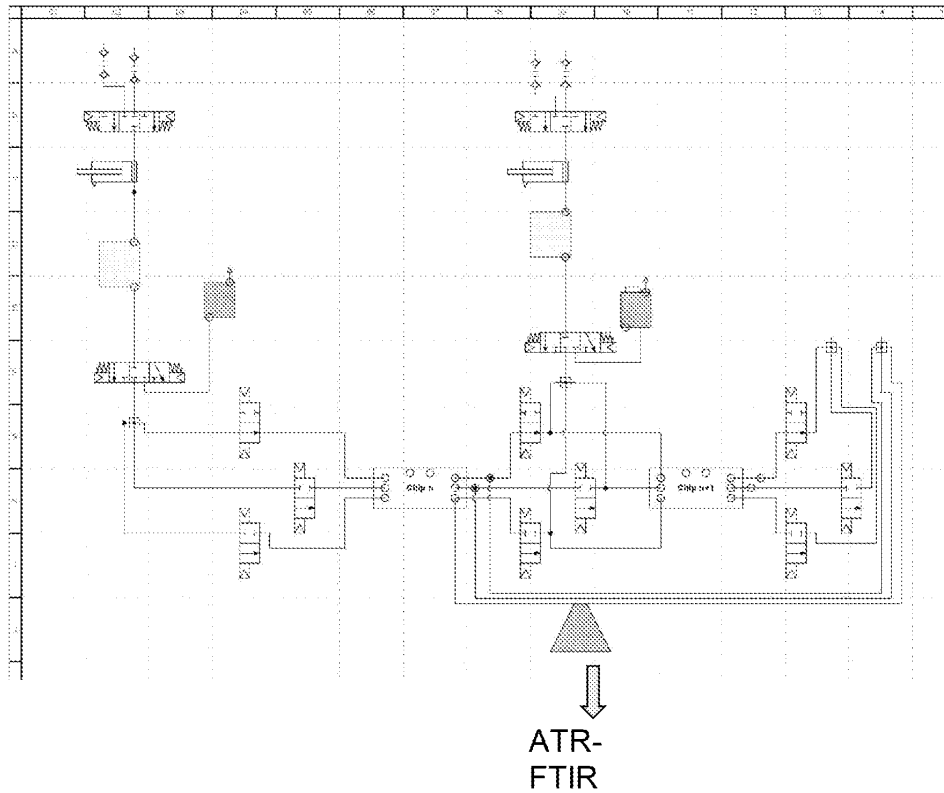
도면37e

도 37e는 본 개시의 일 예에 따른 센서가 하나만 있고, 유체가 샘플링되며, 계산된 시간 간격으로 측정되는 FTIR 판독 메커니즘의 구현 예의 상세한 샘플링 메커니즘의 사시도를 예시한다.



도면37f

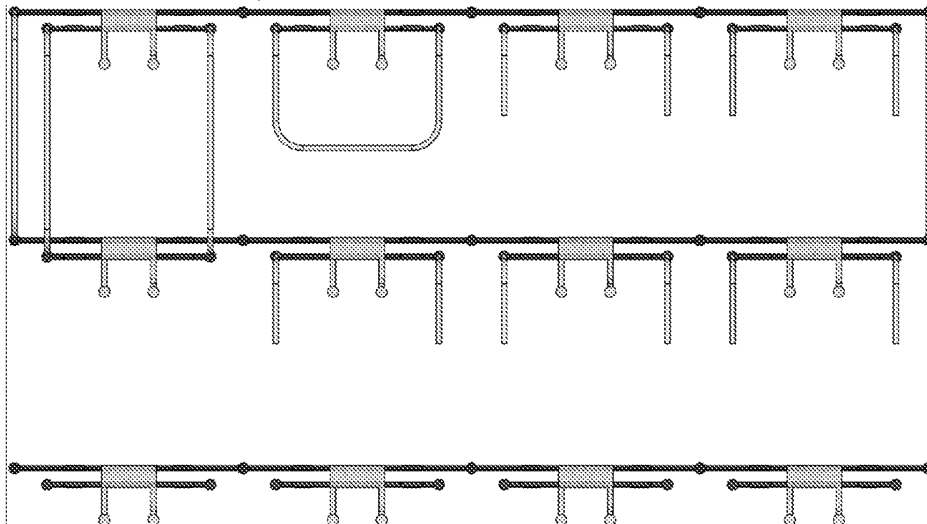
도 37f는 본 개시의 일 예에 따른, 칩에 내장된 흐름 세포가 있는 FTIR 판독 메커니즘의 구현 예의 사시도를 예시한다.



도면38a

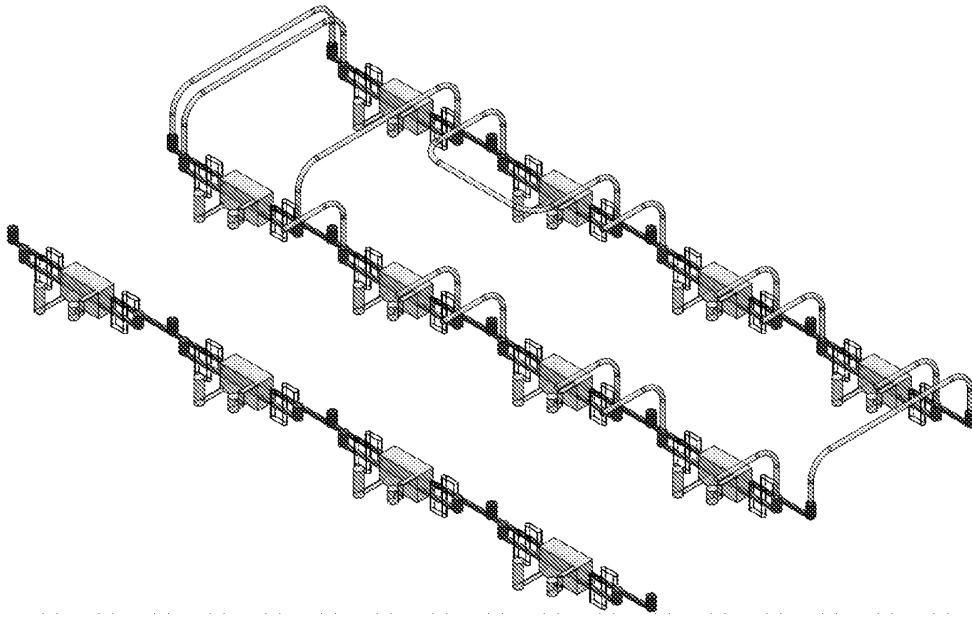
칩 연결 케이스 및 조직 & 질병 모델:

도 38a는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 모델링을 위한 가능한 바이오칩 배열의 상면도를 예시한다.



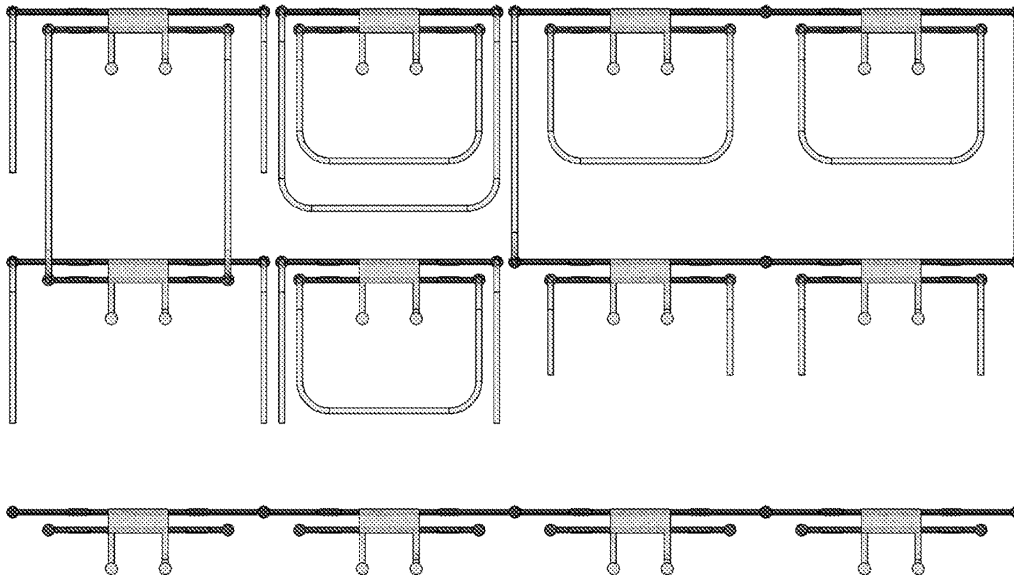
도면38b

도 38b는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 모델링을 위한 가능한 바이오칩 배열의 사시도를 예시한다.



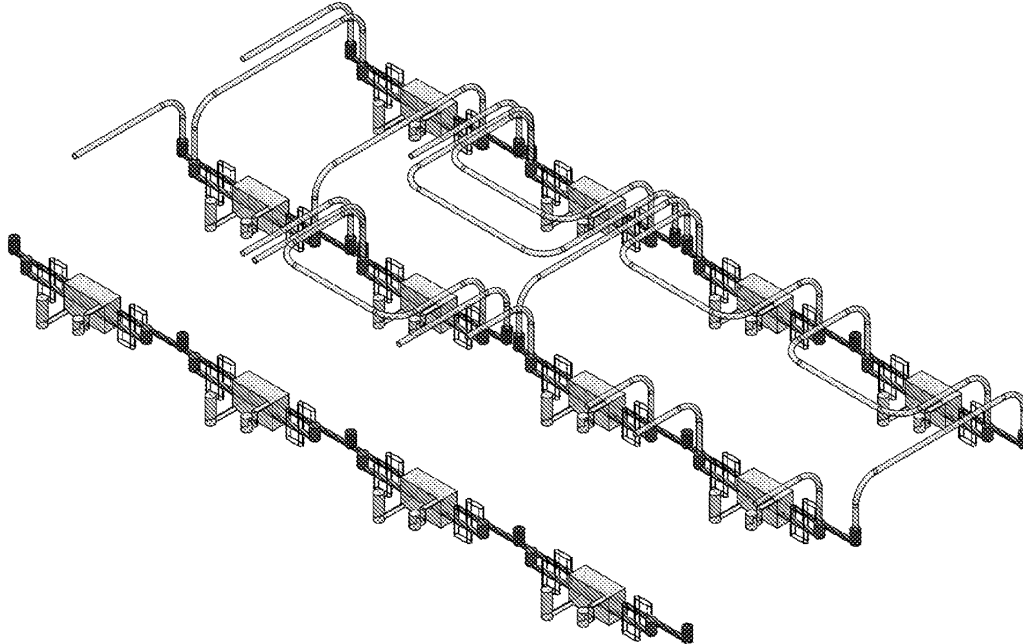
도면38c

도 38c는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩 모델링을 위한 가능한 바이오칩 배열의 추가 구현 예의 상면도를 예시한다.



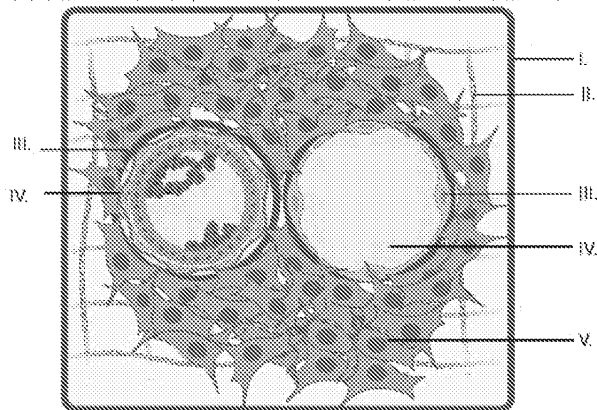
도면38d

도 38d는 본 개시의 일 예에 따른, 가능한 바이오칩 배열 세포 조직 모델링의 추가 구현 예의 사시도를 예시한다. 간단히 말해서, 내피 또는 상피 세포(II)를 포함하는 관 채널은 하나의 바이오칩(I)을 적어도 다른 바이오칩(III)에 연결한다.



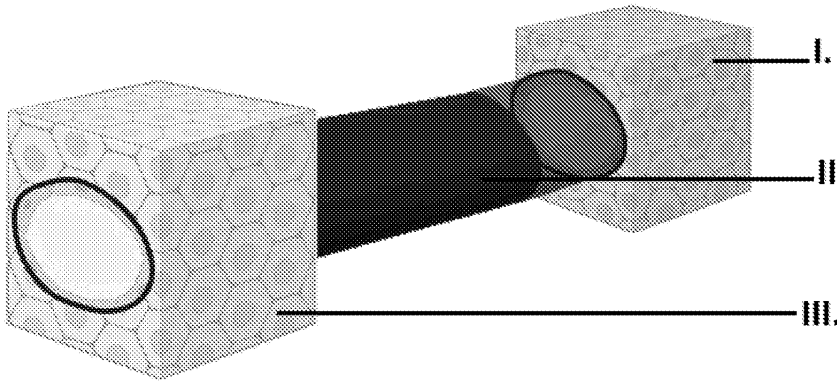
도면39a

도 39a는 본 개시의 일 예에 따른, 2-관 칩의 조직의 튜브형 구조의 구현 예의 단면도를 예시한다. 여기서 I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 암 세포도 포함할 수 있는 내피 및/또는 상피 세포이고, IV.는 배지가 있는 관 채널이고, V.는 암 세포를 포함할 수 있는 세포가 있는 기질 채널이다.



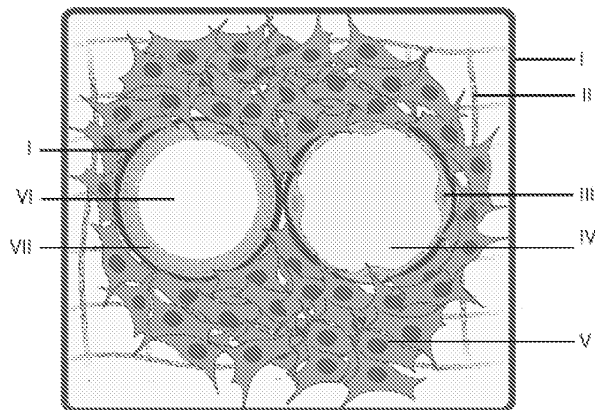
도면39b

도 39b는 본 개시의 일 예에 따른, 공통 관/도관에 연결된 칩 내 다중 배양 조직의 구현 예의 사시도를 예시한다.



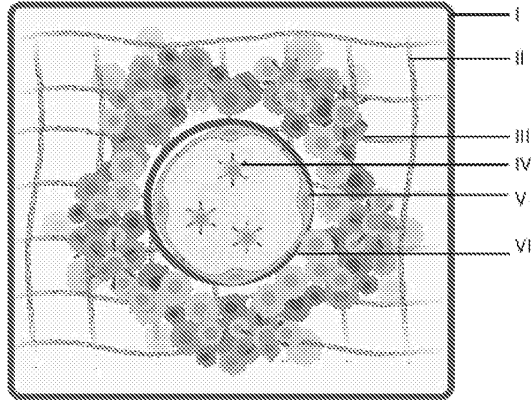
도면39c

도 39c는 본 개시의 일 예에 따른, 휴먼-온-칩에서 성장한 오르간-온-칩의 구현 예의 개략도를 예시한다. 세포들은 1차 세포, 세포주, iPSC, 환자 유래 세포 또는 생검일 수 있으며 정밀 의학 분석이나 보다 일반적인 분석에 사용될 수 있다. I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포의 기질이고, III.은 관심 있는 조직 또는 종양 세포이고, IV.는 면역 세포이고, V.는 내피 및/또는 상피 세포이며, VI.는 바이오칩의 관 채널이다.



도면39d

도 39d는 본 개시의 일 예에 따른, 휴면-온-칩에서 성장된 액체-에어-인터페이스 페-온-칩의 구현 예의 개략도를 예시한다. 여기서 I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 내피 세포를 나타내고, IV.는 에어를 포함하는 바이오칩 관 채널이고, V.는 폐 조직을 나타내고, VI.은 호흡기이다.



도면39e

도 39e는 본 개시의 일 예에 따른, 바이오칩 내 교아종 모델 및 혈액 뇌 장벽의 일 구현 예를 개략적으로 예시하며, 여기서 I.는 바이오칩의 기공 채널이고, II.는 세포외 기질이고, III.은 면역 세포 침윤이 있는 교아종 세포를 나타내고, IV.는 면역 세포이고, V.는 내피 세포 및 혈관 주위 세포이고, VI.는 바이오칩의 관 채널이며, VII.는 정상세포이다.

