

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6815985号  
(P6815985)

(45) 発行日 令和3年1月20日 (2021.1.20)

(24) 登録日 令和2年12月25日 (2020.12.25)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 N 1/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/00 B

C 1 2 M 3/00 (2006.01)

C 1 2 M 3/00 A

B 0 1 J 19/00 (2006.01)

B 0 1 J 19/00 3 2 1

B 8 1 B 1/00 (2006.01)

B 8 1 B 1/00

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 1 0 1

請求項の数 7 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-502611 (P2017-502611)  
 (86) (22) 出願日 平成27年7月10日 (2015.7.10)  
 (65) 公表番号 特表2017-525345 (P2017-525345A)  
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017.9.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/040026  
 (87) 国際公開番号 W02016/010861  
 (87) 国際公開日 平成28年1月21日 (2016.1.21)  
 審査請求日 平成30年7月9日 (2018.7.9)  
 (31) 優先権主張番号 62/024,361  
 (32) 優先日 平成26年7月14日 (2014.7.14)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/127,438  
 (32) 優先日 平成27年3月3日 (2015.3.3)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 507044516  
 プレジデント アンド フェローズ オブ  
 ハーバード カレッジ  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 138, ケンブリッジ, クインシー  
 ストリート 17  
 (74) 代理人 110001210  
 特許業務法人 Y K I 国際特許事務所  
 (72) 発明者 イノホサ クリストファ デイビッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ ケン  
 ブリッジ ホルワーシー ストリート 6  
 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体システムおよびマイクロ流体システムの改善された性能のためのシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞を培養する方法であって、

a) 第1のマイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、  
 機能流体およびガスを有する流体貯蔵部と、

流体抵抗要素であって、上流側が前記流体貯蔵部に連結され下流側が前記第1のマイクロチャネルに連結され、細長い流体経路を有する基板を含み、それにより生じる第1の流体抵抗が、前記第1のマイクロチャネルにおける第2の流体抵抗よりも大きい流体抵抗要素と、を設けることと、

b) 前記第1のマイクロチャネルにおいて細胞を培養することと、

c) 前記流体抵抗要素は、前記第1のマイクロチャネルに取り外し可能に取り付けられるように、前記流体抵抗要素を前記第1のマイクロチャネルに取り付けることと、

d) 前記機能流体が、前記流体抵抗要素を通過して前記第1のマイクロチャネルの中に一定の流量で流れるように、前記ガスに圧力を掛けることと、を含む方法。

【請求項 2】

請求項1に記載の方法であって、前記マイクロ流体デバイスは、膜によって、前記第1のマイクロチャネルから分離されている第2のマイクロチャネルをさらに含む、方法。

【請求項 3】

請求項2に記載の方法であって、前記第2のマイクロチャネルにおいて前記細胞を培養することをさらに含む、方法。

10

20

## 【請求項 4】

請求項 2 に記載の方法であって、前記機能流体は、前記流体抵抗要素を通過し、前記第 2 のマイクロチャネルの中に前記一定の流量で流れる、方法。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、加圧ガスを前記流体貯蔵部へ送達するための圧力ラインを設けることをさらに含む、方法。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法であって、前記流体貯蔵部の中の前記ガスに圧力を印加し、それにより前記ガスを加圧するためのポンプ機構を設けることをさらに含む、方法。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、前記ガスには負圧が掛けられる、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、流体システムおよびマイクロ流体システムに関する。具体的には、本発明は、流体システムおよびマイクロ流体システムにおいて、改善された流れ特性を提供するためのシステムおよび方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

関連出願との相互参照

本出願は、2015年3月3日に提出された米国仮出願第62/127,438号、および、2014年7月14日に提出された米国仮出願第62/024,361号の優先権を主張し、そのそれぞれは、その全体が本願に引用して援用されている。

## 【0003】

政府支援

本発明は、米国国防省高等研究計画局によって与えられた助成金第W911NF-12-2-0036号の下で、政府支援によって行われた。政府は、本発明において一定の権利を有している。

## 【0004】

細胞培養のためのマイクロ流体デバイスは、典型的に、 $30\mu\text{L}/\text{hr}$  から  $5\text{mL}/\text{hr}$  の間などのような、極端に少ない流量で、流体媒体によって灌流される必要がある。そのうえ、いくつかの実験では、流体媒体は、数週間にわたって既知のレートで流されなければならない。追加的に、多くの実験は、統計的に有意な結果を得るために、いくつかのテスト条件を調査することができるように数十チャネルを必要とする。したがって、デバイスは、好ましくは、同じセットアップを使用して同時にテストされる。さらには、多くのデバイス（たとえば、少なくとも12個のデバイス）を合理的なスペースの中に一体化することを可能にするために、灌流システムの設置面積は、十分に小さくしなければならない。

## 【0005】

いくつかの既存の技術は、弾性的なポリマーをその中のチャネルに係合させるために、ステッパーモーターのローラーを使用して、流体流れ問題を解決しようとする。モーターは、回転すると、カートリッジおよびチップを通して流体を押す。しかし、このポンピングスキームは、十分に最小化されることができない。追加的に、ポンピング機構は、カートリッジに係合されなければならないので、ポンプヘッドは培養スペースの内側に置かれなければならない。最後に、マイクロ流体の蠕動ポンピングシステムは、材料に依存しており、その材料は、摩擦/剪断力に抵抗力がなければならず、低い弾性係数を有していなければならず、射出成形可能であり、または、そうでなければ大量生産可能でなければならず、（マイクロ流体チャネルを生成することを可能にするように）結合可能でなければならず、非細胞毒性でなければならず、小さい分子を吸収しないかまたは実質的に吸収しないようになっていなければならない。今日まで、これらの要求のすべてを十分に満

10

20

30

40

50

たすそのような材料は存在していないようである。

【 0 0 0 6 】

他の代替的なポンピング技術は、伝統的な蠕動ポンプおよびシリンジポンプである。伝統的な蠕動ポンプは、大型になる傾向があり、それらは、特殊化された管がそれぞれの使用の前にポンプを通して吊るされることを必要とする。そして、生体機能チップ ( o r g a n s - o n - c h i p s ) の典型的な少流量を得るために必要とされる管は、チップまたはカートリッジとともに接続および組み立てることが困難である。また、シリンジポンプも巨大であり、それらは、シリンジ体積全体が排出された後に、シリンジを取り換える簡単な方法を提供していない。

【 0 0 0 7 】

さらに、ガスの泡の蓄積は、マイクロ流体システムおよびそのコンポーネントにリスクを与える。ガスの泡は、マイクロ流体チャネルの中へ導入されるときに、または、マイクロ流体チャネルの内側に形成されるときに、多くの有害な影響を有する可能性がある。たとえば、小さい寸法に制限された泡の境界面の特徴である大きい毛細管力は、マイクロ流体チャネルから泡を除去する際の困難性を引き起こす可能性がある。細胞を含むマイクロ流体デバイスでは、ガスの泡が、いくつかの追加的な理由のために、特に有害である可能性がある。たとえば、細胞の上に居座る停滞する泡は、細胞の重要な栄養物を欠乏させる可能性がある。さらに、単に、細胞のそばを通り過ぎるときでも、泡は、高い剪断力および毛細管力に起因して (たとえば、細胞層を剥離させることによって)、細胞に損傷を与える可能性がある。泡がマイクロ流体デバイスに進入することまたはデバイスの中に形成されることを防止するために、多くの方法が提案されてきた。しかし、マイクロ流体システムの中の泡発生イベントまたは泡蓄積イベントを完全に防止することは非常に困難である。したがって、泡が長期間の実験の持続期間にわたって十分に排除されることとなると

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 8 , 6 4 7 , 8 6 1 号明細書

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 1 5 / 0 0 6 7 5 1 号

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 9 / 1 5 7 8 6 3 号

【 特許文献 4 】 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 5 0 5 8 5 号明細書

【 特許文献 5 】 国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 4 2 1 6 号

【 特許文献 6 】 米国特許第 7 , 9 9 9 , 9 3 7 号明細書

【 特許文献 7 】 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 5 7 9 7 3 号明細書

【 特許文献 8 】 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 8 1 8 2 9 号明細書

【 特許文献 9 】 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 5 5 0 1 9 号明細書

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

本発明の態様は、一貫して信頼性の高い媒体の流れをマイクロチャネルに提供する、マイクロ流体デバイスに関する新しい流体ポンピングシステムおよび方法を提供し、および/または、発生または蓄積させられる泡によって引き起こされる損傷を防止し、阻止し、または制限するためのシステムおよび方法を提供する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明の態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、マイクロ流体デバイスと、流体ラインと、流体抵抗要素とを含む。マイクロ流体デバイスは、第 1 のマイクロチャネル、第 2 のマイクロチャネル、および、第 1 のマイクロチャネルと第 2 のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を含む。膜は、第 1 のマイクロチャネルの方を向く第 1 の側面、および、第 2 のマイクロチ

チャネルの方を向く第2の側面を含む。第1の側面は、それに付着された細胞を有しており、また、第2の側面も、同じまたは異なる、それに付着された細胞を含むことが可能である。流体ラインは、流体貯蔵部から第1のマイクロチャネルへ、または、第1のマイクロチャネルから、機能流体 (working fluid) を送達するためのものである。流体抵抗要素は、流体ラインに連結されているが、それは、マイクロ流体デバイスから離れるように導く流体出力ラインにも連結され得る。流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を含み、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

【0011】

本発明のさらなる態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのデバイスは、本体部を含む。本体部は、第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を含む。膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含む。第1の側面は、それに付着された細胞を含む。本体部は、第1のマイクロチャネルに連結されている内部流体抵抗要素をさらに画定している。内部流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

10

【0012】

本発明のさらなる態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、マイクロ流体デバイスと、流体貯蔵部と、ポンプ機構と、流体抵抗要素とを含む。マイクロ流体デバイスは、第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を含む。膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している。流体貯蔵部は、機能流体および加圧ガスを含む。ポンプ機構は、流体貯蔵部に連通し、加圧ガスの所望の圧力を維持する。流体抵抗要素は、流体貯蔵部と第1のマイクロチャネルとの間の流体経路の中に位置付けされている。流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を含み、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

20

30

【0013】

本発明のさらなる態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、マイクロ流体デバイスと、流体貯蔵部と、圧力調整器と、センサーとを含む。マイクロ流体デバイスは、第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を含む。膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含む。第1の側面は、それに付着された細胞を含む。流体貯蔵部は、機能流体および加圧ガスを含む。流体貯蔵部は、流体ラインを介して第1のマイクロチャネルに連結されている。圧力調整器は、流体貯蔵部に連通し、加圧ガスの所望の圧力を維持する。加圧ガスは、機能流体が第1のマイクロチャネルを通して移動することを引き起こす。センサーは、流体ラインまたは第1のマイクロチャネルの中の流体抵抗の増加を決定するために、圧力調整器の活動をモニタリングするためのものである。

40

【0014】

本発明のさらなる態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、マイクロ流体デバイスと、流体貯蔵部と、容積ポンプと、センサーとを含む。マイクロ流体デバイスは、第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を含む。膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含む。第1の側面は、それに付着され

50

た細胞を含む。流体貯蔵部は、機能流体および加圧ガスを含む。流体貯蔵部は、流体ラインを介して第1のマイクロチャンネルに連結されている。容積ポンプは、流体貯蔵部に連通し、加圧ガスに圧力を生じさせる。加圧ガスは、機能流体が第1のマイクロチャンネルを通過して移動することを引き起こす。センサーは、流体貯蔵部と容積ポンプとの間に位置付けされている。センサーは、システムの中のガスの圧力をモニタリングするためのものである。圧力が所定の値を下回ることに応答して、容積ポンプは、第1の体積流量で流体貯蔵部にガスを供給する。圧力が所定の値以上であることに応答して、容積ポンプは、第2の体積流量で流体貯蔵部にガスを供給する。第2の体積流量は、第1の体積流量よりも小さい。

#### 【0015】

本発明のさらなる態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、マイクロ流体デバイスと、流体貯蔵部と、圧力供給源とを含む。マイクロ流体デバイスは、第1のマイクロチャンネル、第2のマイクロチャンネル、および、第1のマイクロチャンネルと第2のマイクロチャンネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を含む。膜は、第1のマイクロチャンネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャンネルの方を向く第2の側面を含む。第1の側面は、それに付着された細胞を含む。流体貯蔵部は、機能流体および加圧ガスを含む。流体貯蔵部は、流体ラインを介して第1のマイクロチャンネルに連結されている。加圧ガスは、機能流体が第1のマイクロチャンネルを通過して移動することを引き起こす。圧力供給源は、流体貯蔵部に連通しており、圧力調節プロフィールを提供し、圧力調節プロフィールは、定期的な圧力増加を含み、システムの中の泡の蓄積を阻止する。

#### 【0016】

本発明のさらなる態様によれば、マイクロ流体システムは、マイクロ流体デバイスと、流体貯蔵部と、流体入力ラインと、流体抵抗要素とを含む。マイクロ流体デバイスは、第1のマイクロチャンネルを含む。流体ラインは、流体貯蔵部から第1のマイクロチャンネルへ、または、第1のマイクロチャンネルから、機能流体を送達するためのものである。流体抵抗要素は、流体ラインの中にある。流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を含み、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャンネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

#### 【0017】

本発明のさらなる態様によれば、マイクロ流体システムは、第1のマイクロチャンネルを有するマイクロ流体デバイスと、機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部と、流体貯蔵部に連通し、加圧ガスの所望の圧力を維持するポンプと、流体貯蔵部と第1のマイクロチャンネルとの間の流体経路の中に位置付けされている流体抵抗要素とを含む。流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を含み、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャンネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

#### 【0018】

本発明の一層さらなる態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、マイクロ流体デバイスと、圧力供給源と、コントローラーとを含む。マイクロ流体デバイスは、マイクロチャンネルを含む。マイクロチャンネルは、表面を含む。細胞は、表面に付着されている。圧力供給源は、マイクロ流体デバイスの第1のマイクロチャンネルを含む流体経路に沿って、機能流体が流れることを引き起こすように構成されている。コントローラーは、圧力供給源に連結されており、圧力供給源が通常動作モードおよびフラッシングモードで動作可能であるということを引き起こす。通常動作モードは、機能流体がマイクロチャンネルの中の細胞を第1の流量で通過して流れることを含む。フラッシングモードは、機能流体がマイクロチャンネルの中の細胞を第2の流量で通過して流れることを含む、第2の流量は、第1の流量よりも高く、望ましくない泡の凝集を、流体経路の中の第1の位置から、流体経路に沿った第2の位置に向けて移動させる。コントローラーは、所定の条件に応答して、フラッシングモードに切り替える。

#### 【0019】

本発明の一層さらなる態様によれば、生きている細胞に関連付けられる生物学的機能を

10

20

30

40

50

モニタリングするための方法は、通常動作モードの間に、既知の流体流れ条件で、流体経路に沿って、機能流体を流すステップと、通常動作モードの間に定期的に、一定の時間期間にわたって、フラッシング流量で流体経路を自動的にフラッシングし、望ましくない凝集の少なくとも一部分を流体経路から除去するステップとを含む。流体経路は、マイクロ流体デバイスのマイクロチャネルを含む。マイクロチャネルは、その中に配設されている細胞を含む。

【 0 0 2 0 】

これらのシステムを使用するさらなる方法が、下記および特許請求の範囲に開示されている。

【 0 0 2 1 】

本発明のこれらの能力および他の能力は、本発明自身とともに、以下の図、詳細な説明、および特許請求の範囲を検討した後に、より十分に理解されることとなる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

【図 1 A】本発明の流体ポンピングシステムとともに使用され得る例示的な生体機能チップデバイスを図示する図である。

【図 1 B】図 1 A の生体機能チップデバイスの第 1 および第 2 のマイクロチャネルを図示する図である。

【図 2】本開示の態様による、流体抵抗要素を有するマイクロ流体システムの概略図である。

【図 3 A】本開示の態様による、生体機能チップデバイスとは別個の流体抵抗要素の概略図である。

【図 3 B】本開示の態様による、生体機能チップデバイスの一部である流体抵抗要素の概略図である。

【図 4】本開示の態様による、管状の流体抵抗要素を含むカートリッジアセンブリを図示する図である。

【図 5 A】マイクロ流体システムの中で使用される尖っていない端部管を含む境界面を図示する図である。

【図 5 B】マイクロ流体システムの中で使用される先の尖った先端管を含む境界面を図示する図である。

【図 6】本開示の態様による、例示的なマイクロ流体システムの流量相関グラフである。

【図 7 A】マイクロ流体システムの中での使用のための、それを通して配設されている圧力ラインを有する可動キャップアセンブリを図示する図である。

【図 7 B】マイクロ流体システムの中での使用のための貯蔵部の中に配設されている圧力ラインを有する可動キャップアセンブリを図示する図である。

【図 8 A】2つの流体抵抗要素を有するマイクロ流体システムの概略図であり、2つの流体抵抗要素は、それぞれ、単一の生体機能チップデバイスの対応するマイクロ流体チャネルに動作可能に連結されていることを示す図である。

【図 8 B】2つの流体抵抗要素を有するマイクロ流体システムの概略図であり、2つの流体抵抗要素は、それぞれ、別々の生体機能チップデバイスのマイクロ流体チャネルに動作可能に連結されていることを示す図である。

【図 8 C】複数のマイクロ流体チャネルに動作可能に連結されている1つの流体抵抗要素を有するマイクロ流体システムの概略図である。

【図 9】本開示の態様による、バルブモニタリングコンポーネントを有するマイクロ流体システムの概略図を図示する図である。

【図 1 0】本開示の態様による、流量と圧力バルブが開いている時間のパーセンテージとの例示的な相関グラフである。

【図 1 1】本開示の態様による、圧力差モニタリング機構を有するマイクロ流体システムの概略図を図示する図である。

【図 1 2】本開示の態様による、圧力センサーおよびフィードバックループを有するマイ

10

20

30

40

50

クロ流体システムの概略図を図示する図である。

【図 1 3】供給ガスの連続的な体積流量を有する、例示的なシステムにおける経時的な液体流量のグラフである。

【図 1 4】バブル制限システム (bubble - impinged system) に関して、圧力が増加させられたときの流量のグラフである。

【図 1 5】本開示の態様による、例示的な圧力調節プロファイルを図示する図である。

【図 1 6】入力貯蔵部と生体機能チップデバイスとの間に配設されている圧力供給源を有する例示的なシステムの 1 つの実施形態を図示する図である。

【図 1 7】本開示の態様による、定期的なフラッシングを有する例示的な流れプロファイルを図示する図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、さまざまな修正例および代替的な形態を受け入れる余地があるが、特定の実施形態は、図面の中で例として示されており、本明細書で詳細に説明されることとなる。しかし、本発明は、開示されている特定の形態に限定されることを意図していないということが理解されるべきである。むしろ、本発明は、添付の特許請求の範囲によって規定されているような本発明の精神および範囲に入るすべての修正例、均等物、および代替例をカバーするべきである。

【0024】

この発明は、多くの異なる形態の実施形態を受け入れる余地があるが、本発明の好適な実施形態が、図面に示されており、また、本明細書で詳細に説明されることとなり、本開示は、本発明の原理の例証としてみなされるべきであり、本発明の広い態様を図示されている実施形態に限定するということを意図していないという理解を伴う。本詳細な説明の目的のために、単数形は、複数形を含み、また、その逆も同様である（具体的に否定されていなければ）、「および (and)」および「または (or)」という語句は、接続語および離接語の両方であるべきである。「すべて (all)」という語句は、「任意のおよびすべての (any and all)」を意味している。「任意の (any)」という語句は、「任意のおよびすべての (any and all)」を意味している。「含む (including)」という語句は、「含むがそれに限定されない (including without limitation)」を意味している。追加的に、「1 つの (a)」、「1 つの (an)」、および「その (the)」という単数形の用語は、文脈が明示的に別段の指示をしていなければ、複数の指示対象を含む。

20

30

【0025】

本発明の態様は、1 つ以上のマイクロ流体デバイスを通る滑らかで信頼性の高い流体流れを提供する、圧力駆動式のシステムに関する。この圧力駆動式のシステムは、コンパクトで超寿命の作動を提供することができる、直ぐに入手可能で電子的に制御可能な圧力調整器を利用することが可能である。そのうえ、ポンピング作用は、ガス圧力によって送られるので、その様式 (modality) として、ポンピングシステムの大部分が、生物学的な液体に接触していない状態で、マイクロ流体デバイスから離れているままになっていることが可能であり、また、1 つ以上のマイクロ流体デバイスを保持し得るカートリッジから離れたままになっていることが可能であるという設計を可能にする。これは、重要な利点である。その理由は、それが、カートリッジ設計を大きく単純化し、器具に関する無菌状態または汚染の問題を低減させることができるからである。

40

【0026】

追加的にまたは代替的に、本発明の態様は、マイクロ流体システムの中に形成する泡によって引き起こされる損傷を防止し、阻止し、または制限し、マイクロ流体デバイスの中のコンポーネント（たとえば、細胞）の重大な損失、損傷、または劣化なしに、長期間の実験を提供する、システムおよび方法に関する。泡によって引き起こされる損傷は、定期的に増加させられる流量を使用して、マイクロ流体デバイスの自動化された流体フラッシングの使用を通して、防止され、阻止され、または制限される。驚くことには、自動化さ

50

れた定期的なフラッシングは、蓄積した泡をマイクロ流体システムから除去することに成功するだけでなく、それらがそうならないときに、泡が成長すること、蓄積すること、または合体することを防止または阻止することに成功する。

#### 【 0 0 2 7 】

定期的なフラッシングの別の利益は、泡が成長する範囲において、それらが、より小さいサイズの泡であり、それは、泡がマイクロ流体デバイスに損傷を与えるか、または、さらに下流に固定される機会を少なくするということである。これは、たとえば、細胞マイクロ流体の細胞培養デバイスおよび生体機能チップ（「OOC」）デバイスにおいて、特に有益である。その理由は、マイクロチャネルを通して流れる泡が小さいほど、たとえば、剥離による細胞に対する損傷のリスクを低減させるからである。そのうえ、より小さい泡が細胞の表面に固定される場合には、その細胞の死を引き起こすことが起こりにくくなる。その理由は、栄養物が、細胞のカバーされていない部分に対して依然として容易に利用可能であり得るからであり、または、非直接的な経路を通して細胞に浸透できるからである。有益には、定期的なフラッシングは、OOCデバイスおよび/またはシステムの細胞または臓器レベルの機能に対して損傷を引き起こすことなく、泡の除去を可能にする。

#### 【 0 0 2 8 】

また、システムの定期的なフラッシング機能は、OOCデバイス10を使用して実施される生理学的な研究において、刺激、薬物、サイトカイン、もしくは栄養物、または、他の分子的因子または化学的因子の短時間のボース投与を送達するために使用され得る。

#### 【 0 0 2 9 】

図1Aおよび図1Bは、1つのタイプのOOCデバイス10を図示している。OOCデバイス10は、典型的にポリマー材料から作製されている本体部12を含む。本体部12は、第1の流体入口部14aおよび第1の流体出口部14bを含む。本体部12は、第2の流体入口部16aおよび第2の流体出口部16bをさらに含む。第1の流体入口部14aおよび第1の流体出口部14bは、流体が第1のマイクロチャネル24を通されることを可能にする。第2の流体入口部16aおよび第2の流体出口部16bは、流体が第2のマイクロチャネル26を通されることを可能にする。第1のマイクロチャネル24は、境界面領域において、膜30によって、第2のマイクロチャネル26から分離されている。膜30は、一方の側に第1の細胞層34を含み、反対側に第2の細胞層36を含むことが可能である。多くの場合、第1の細胞層34は、1つのタイプの細胞であり、一方、第2の細胞層36は、第2のタイプの細胞である。第1のマイクロチャネル24を通して移動し、第1の細胞層34が曝される流体は、第2のマイクロチャネル26を通して移動し、第2の細胞層36に曝される流体と同じであってもよく、または異なっているもよい。

#### 【 0 0 3 0 】

用途に応じて、膜30は、第1の細胞層34と第2の細胞層36との間での、細胞、粒子、タンパク質、化学物質、および/または媒体の移行を可能にする多孔体を有することが可能である。第1の細胞層34および第2の細胞層36に与える生理学的な力の影響を理解するために、膜30は、好ましくは、可撓性および弾性的であり、それが使用の間に制御可能に引き伸ばされることを可能にする。図1Aに示されているように、本体部12は、2つのポート40aおよび40bを含み、2つのポート40aおよび40bは、本体部12の中の圧力差を可能にし、それによって、膜30内のコントロールされた移動を引き起こす。OOCデバイス10についてのさらなる詳細は、米国特許第8,647,861号明細書に見出すことが可能であり、それは、本出願の譲受人によって所有されており、その全体が本願に引用して援用されている。

#### 【 0 0 3 1 】

OOCデバイス10の流体抵抗は、典型的に、非常に小さい。たとえば、5Pa未満の圧力は、所望の灌流流量を発生させるのに十分である。この圧力は、たとえば、入力貯蔵部から出力貯蔵部へ移動する流体によって引き起こされる静水頭の変化によって、容易に圧倒されるので、それを用いて作業することは非常に困難である。たとえば、1cmの流体高さ（静水頭）の変化は、おおよそ100Paの圧力変化に対応している。



## 【 0 0 3 2 】

流体抵抗および圧力差に対する流量に関する理論は、オイラーの原理からくる。

$$P = R \cdot Q$$

ここで、 $P$ は、差圧であり、 $Q$ は、流量であり、 $R$ は、流体抵抗である。換言すれば、流体抵抗は、ある圧力が印加されるときに流れ抵抗がどれくらいの大きさになるかということを決めるパラメーターである（所与の圧力の下で、抵抗が高ければ高いほど、低い流量を生み出す）。オイラーの原理は、層流条件の下で適用され、3つのパラメーターの間の線形関係を推定する。

## 【 0 0 3 3 】

流体ポンピングシステムをより堅牢（ロバスト）にするために、貯蔵部の中の流体レベルに対する感度がより低いこと、より制御が容易であること、および、500 Pa以上の圧力が、好ましい。したがって、システムは、システムの流体抵抗を、OOCデバイス10単独のものよりもはるかに高くまで増加させる。これを達成するために、本開示によるシステムは、灌流されることとなるOOCデバイス10と直列に、1つ以上の流体抵抗器を追加している。

10

## 【 0 0 3 4 】

流れの流体抵抗を支配し、OOCデバイス10のものよりもかなり高い抵抗器を使用することの追加的な利点は、流量がチップの流体性質の変化に依存しにくいということである。とりわけ、流量は、（たとえば、製造時の）チップごとの変化またはチャンネルごとの変化の影響を受けにくく、または、（たとえば、細胞成長もしくは泡に起因する）動作中の変化の影響を受けにくい。

20

## 【 0 0 3 5 】

図2は、流体抵抗要素102を含む、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのマイクロ流体システム100の概略図である。マイクロ流体システムは、ポンプ機構104、入力流体貯蔵部106a、出力流体貯蔵部106b、流体抵抗要素102、およびOOCデバイス10を含む。ポンプ機構104は、圧力供給源108および圧力調整器110を含む。圧力供給源108は、システム100に圧縮ガスを供給する。圧力調整器110は、たとえば、バルブ（図示せず）を使用して、システムに供給される圧縮ガスの量を制御する。いくつかの実施形態では、バルブは、開状態と閉状態との間で作動させられる。開状態では、圧縮ガスが、システム100に供給される。閉状態では、バルブは、圧縮ガスがシステム100に供給されることを阻止する。いくつかの実施形態では、バルブは、閉状態および2つ以上の開状態を含む。2つ以上の開状態は、可変量の圧縮ガスをシステムに提供し、たとえば、バルブは、25%開および50%開などになっている。

30

## 【 0 0 3 6 】

ポンプ機構104は、ガスライン112を使用して入力流体貯蔵部106aに連結されている。入力流体貯蔵部106aは、機能流体114aおよび加圧ガス116aを含有している。機能流体114aは、細胞、粒子、タンパク質、化学物質、または、それらの組み合わせの媒体または懸濁液などのような、所望の流体である。または、機能流体は、OOCデバイス10の細胞を、汚染物、汚染物質、または医薬品に曝させ、そのような暴露に対して細胞がどのように反応するかということを決めることが可能である。加圧ガス116aは、圧力を機能流体114aに印加し、入力流体貯蔵部106aから、ならびに、流体抵抗要素102およびOOCデバイス10へ、機能流体114aを移動させることが可能である。

40

## 【 0 0 3 7 】

加圧ガス116aとして使用するための特定のガスの選択は、それが機能流体114aの中へ溶解し得るので、重要性を持っている。追加的に、多過ぎるガスを生物学的な液体の中へ溶解させることは、デバイスの中に泡を形成および蓄積させるリスクを増加させる。この問題は、より高い圧力が印加されることによって、悪化させられる。この問題を緩和または排除するために、圧力を機能流体114aに印加するために使用されるガスは、

50

適当に選択され得る。たとえば、水の中のヘリウムの溶解度は、（機能流体 114a はほとんど水であると仮定して）非常に低いので、ヘリウムが、加圧ガス 116a として、または、その成分として使用され得る。追加的にまたは代替的に、加圧ガス 116a は、細胞培養の必要性にしたがって処方され得る。たとえば、空気の中の 5%  $\text{CO}_2$  は、典型的な混合物である。いくつかの実施形態では、公称設定圧力が 20 kPa である場合に、約 20% のヘリウム、および、80% の 5%  $\text{CO}_2$  空気混合物の混合物が使用され得、5%  $\text{CO}_2$  空気混合物の分圧は、大気圧力における分圧以下に留められる。

#### 【0038】

入力流体貯蔵部 106a は、流体ライン 118 を使用して流体抵抗要素 102 に連結されている。流体抵抗要素 102 は、OOC デバイス 10 に関連付けられる流体抵抗よりもかなり大きい流体抵抗を機能流体 114a に提供する。いくつかの実施形態では、流体抵抗要素 102 の流体抵抗は、OOC デバイス 10 の抵抗よりも、約 10 倍、20 倍、100 倍、500 倍、5000 倍、または 50000 倍大きい。この流体抵抗は、OOC デバイス 10 に進入する前に、流体抵抗要素 102 を横切って、機能流体 114a の圧力降下または損失水頭（ヘッド損失）を結果として生じさせる。有益には、これは、システム 100 のモジュール性を提供する。その理由は、流体抵抗要素 102 は、ポンプ機構 104 および OOC デバイス 10 の異なる動作条件に適応するために置き換えられ得るからである。図 3A ~ 図 4 を参照して下記に説明されることとなるように、流体抵抗要素 102 は、たとえば、チャンネル式（channelled）抵抗器 302 または管状の抵抗器 402 であることが可能である。

#### 【0039】

流体抵抗要素 102 は、流体入力ライン 120 を使用して OOC デバイス 10 に連結されている。図 1 に関して上記に説明されているように、OOC デバイス 10 は、たとえば、シミュレートされた臓器、組織など、細胞に関連付けられる生物学的機能をシミュレートするように構成されている。機能流体 114a の 1 つ以上の特性は、機能流体 114a が OOC デバイス 10 のマイクロチャンネル 24、26 を通されて流出物 114b を作り出すときに、変化し得る。そうであるので、流出物 114b は、依然として機能流体 114a であるが、その特性および/または構成要素は、OOC デバイス 10 を通過するときに、変化し得る。流出物 114b は、収集およびその後の分析のために、出力流体貯蔵部 106b によって収集される。

#### 【0040】

図 3A は、OOC デバイス 10 とは別々になっているチャンネル式流体抵抗要素 302 の概略図である。チャンネル式流体抵抗要素 302 は、基板 306 の中にマイクロ流体チャンネル 304 を含む。マイクロ流体チャンネル 304 は、たとえば、ミーマリング、ブロー成形、熱エンボス加工、射出成形など、いくつかの公知のプロセスから形成され得る。チャンネル式流体抵抗要素 302 によって提供される抵抗は、マイクロ流体チャンネル 304 の長さおよび/または断面積、ならびに、角部の数、絞り部および拡張部の数およびサイズ、断面形状などのような他の特徴を使用して、選択され得る。たとえば、チャンネルの長さを増加させること、断面積を減少させること、または、チャンネルによって作られるターンの数を増加させることは、流体抵抗要素 302 によって提供される流体抵抗を増加させることとなる。有益には、チャンネル式流体抵抗要素 302 は、公知の技法を使用して大量生産され、要素同士の間で、したがって、システム同士の間で、一貫した抵抗を提供することが可能である。

#### 【0041】

チャンネル式流体抵抗要素 302 は、流体入力ライン 120 を使用して OOC デバイス 10 に連結されている。流体入力ライン 120 は、たとえば、流体抵抗要素 302 から OOC デバイス 10 へ機能流体 114a を送る、毛細管、インターコネクトアダプター、または任意の適切なデバイスであることが可能である。

#### 【0042】

チャンネル式流体抵抗要素 302 は、たとえば、カートリッジに取り外し可能に接続され

10

20

30

40

50

るように構成され得る。カートリッジは、システムとＯＯＣデバイス１０との間に、ユーザーフレンドリーなインターフェースを提供する。いくつかの実施形態では、カートリッジは、ＯＯＣデバイス１０を取り外し可能に受け入れる。いくつかの実施形態では、流体抵抗要素３０２は、カートリッジに取り外し可能に取り付けられており、ＯＯＣデバイス１０は、流体抵抗要素３０２に取り外し可能に連結されている。これは、さまざまな流体抵抗要素が単一のカートリッジとともに使用されることを可能にし、したがって、システムコストを低減させる。

#### 【００４３】

代替的に、チャンネル式流体抵抗要素３０２は、１つ以上のＯＯＣデバイス１０を保持するように構成されているカートリッジと一体的に形成され得る。流体抵抗要素３０２を一体化することは、よりユーザーフレンドリーなモノリシックのカートリッジを提供する。

10

#### 【００４４】

図３Ｂは、本開示の態様による、生体機能チップデバイス１０'の一部である、チャンネル式流体抵抗要素３０２の概略図である。ＯＯＣデバイス１０'は、第１のマイクロチャンネル２４の上流に、一体型のチャンネル式流体抵抗要素３０２および流体入力ラインを含む。有益には、チャンネル式流体抵抗要素３０２をＯＯＣデバイス１０の上に組み込むことは、システムの中に作られることとなる接続の数を低減させ、したがって、故障のポイントを低減させ、ユーザーフレンドリー性を増加させる。

#### 【００４５】

図４は、本開示の態様による、管状の流体抵抗要素４０２を有するカートリッジアッセンブリ４００を図示している。カートリッジアッセンブリ４００は、上部側４００ａおよび底部側４００ｂを有する筐体を含み、上部側４００ａおよび底部側４００ｂは、一緒に連結し、カートリッジアッセンブリ４００の外側シェルを形成する。上部側４００ａは、システム側入力ポート４０４、チップ側入力コネクタ４０６、チップ側出力コネクタ４０８、およびシステム側出力ポート４１０を含む。それぞれのシステム側入力ポート４０４は、ある長さの毛細管４１２を使用して、それぞれのチップ側入力コネクタ４０６に連結されている。それぞれのチップ側出力コネクタ４０８は、ある長さの毛細管４１２を使用して、それぞれのシステム側出力ポート４１０に連結されている。底部側４００ｂは、複数のアパーチャーを含み、複数のアパーチャーは、それを通るチップ側入力コネクタ４０６、チップ側出力コネクタ４０８、アライメント特徴部、または締結具などのような、特徴部を受け入れるように構成されている。

20

30

#### 【００４６】

組み立てられると、ＯＯＣデバイス１０は、たとえば、取り外し可能なカップリングを使用して、チップ側入力コネクタ４０６およびチップ側出力コネクタ４０８に連結される。有益には、毛細管４１２が、チップ側入力コネクタ４０６として使用され、ＯＯＣデバイス１０のポートに直接的に嵌合することが可能である。システム側入力ポート４０４は、システム１００から機能流体１１４ａを受け入れる。機能流体１１４ａは、毛細管４１２を使用して、ＯＯＣデバイス１０に移送される。毛細管４１２のこの長さは、いくつかの巻き線を含むことによって、流体抵抗要素４０２を提供し、巻き線は、システム側入力ポート４０４とチップ側入力コネクタ４０６との間の毛細管４１２の長さを増加させる。この増加させられた長さは、機能流体１１４ａがＯＯＣデバイス１０に進入する前に、比較的に大きい圧力降下を提供する。

40

#### 【００４７】

カートリッジアッセンブリ４００は、照明アパーチャー４１６などのような、実験を支援するための特徴部をさらに含むことが可能である。照明アパーチャーは、ＯＯＣデバイス１０に隣接して配設されており、光がそれを通過することを可能にし、さまざまな光学技法および分光技法が使用されることを提供する。

#### 【００４８】

有益には、カートリッジアッセンブリ４００は、モジュラー設計を含み、再構成可能な流体抵抗を提供する。たとえば、流体抵抗は、毛細管を、異なる直径を有する管と交換す

50

ることによって、流体抵抗が変更され得る。追加的にまたは代替的に、毛細管を、異なる長さを有する管と交換することによって、流体抵抗が変更され得る。カートリッジアセンブリ 400 と相性の良い毛細管 412 は、幅広く利用可能であり、さまざまなサイズおよび材料となる。有益には、エンドユーザーは、毛細管 412 を交換し、異なる流体抵抗を有するカートリッジアセンブリ 400 を、迅速に、容易に、および安価に作り出すことが可能である。追加的に、毛細管 412 の円形の断面積は、泡の一掃に関して、非円形の断面プロファイルよりも有利である。

#### 【0049】

図 5 A に示されているように、泡 502 は、たとえば、カートリッジと OOC デバイス 10 との間の、たとえば、管 - チップ間のインターフェースなど、インターフェース 504 において、蓄積し、または捕捉される可能性がある。この泡の蓄積は、たとえば、流体抵抗を増加させることによって、または、細胞培養エリアを取り除くこと、および、細胞培養エリアに進入することによって、デバイスの性能を低下させる可能性がある。いくつかの実施形態では、この捕捉または蓄積は、たとえば、円錐など、「先の尖った」先端部を使用して低減させられる。先の尖った先端部の 1 つの例が、図 5 B に示されている。驚くことには、この先の尖った先端部は、先端部の疎水性の表面積、および、捕捉されることとなる泡に関する体積の両方を増加させることにかかわらず、尖っていない先端部と比較して、ポートにおける泡の捕捉または蓄積を低減させる。これは、泡が疎水性の材料に対してその固定された接触角度を維持しなければならないからであるということ、および、泡がその境界面を曲げ、角度付きの表面を湿らせるというよりも、泡が表面から押されることが、エネルギー的に好適であるということが発見された。この驚くべき結果は、入口部において、さらに一層顕著である。管は、円錐形状の先端部もしくは先の尖った先端部を備えて製造されるか、または、製造後に、そのような形状を提供するように加工されるか、のいずれかであることが可能である。また、この先の尖った先端部は、毛細管 412 がシステム側出力ポート 410 と繋がる場所などのような、システムの他のポイントにおいて有益である可能性がある。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、泡の捕捉または蓄積は、親水性の表面を使用して低減させられる。これらの表面は、水性液体によって湿らせられたままであることを好むので、泡を捕捉または蓄積させない傾向がある。たとえば、親水性の材料からノズルを形成することによって、親水性の表面が形成され得る。使用され得る親水性の材料の例は、ガラス、特定のグレードのポリスチレン、ポリプロピレン、またはアクリルである。追加的にまたは代替的に、ノズルは、たとえば、コーティング、プラズマ処理などを使用して、それらを親水性にするように処理され得る。

#### 【0051】

図 6 は、流体抵抗要素 102 を有する例示的なマイクロ流体システム 100 の流量相関グラフである。流体抵抗要素 102 は、 $100\ \mu\text{m}$  の内径、および、 $235\ \text{mm}$  の長さを有するポリエーテルエーテルケトン（「PEEK」）管から形成された管状の抵抗器である。グラフによって示されているように、システムの静圧は、おおよそ  $0.2\ \text{kPa}$  である。流量は、増加する供給圧力とともに線形に増加する。有益には、流体抵抗要素 102 は、OOC デバイス 10 を通る実現される流量を毎分数マイクロリットルのオーダーに制限しながら、キロパスカルのオーダーの供給圧力が使用されることを可能にする。たとえば、 $6\ \text{kPa}$  の供給圧力が使用され、約  $6\ \mu\text{L}/\text{分}$  のレートで機能流体 114a を OOC デバイス 10 に送達することが可能である。

#### 【0052】

比較的に高い供給圧力の使用を提供することは、商用「オフザシェ尔」のポンプおよび供給部が使用され、システムを駆動することを可能にする。追加的に、入力貯蔵部 106a と OOC デバイス 10 との間に流体抵抗要素 102 を配設することは、調整器またはポンプの脈動性などのような、システム影響に起因する流れ変動の減衰を可能にする。また、有益には、流体抵抗要素 102 は、流体貯蔵部 106a、b の中の液体の高さによって

10

20

30

40

50

作り出される水頭などのような、静水頭が、流量に対して小さく寄与するものとなるようにする。

【 0 0 5 3 】

再び図 2 を参照すると、いくつかのポンプ機構 1 0 4 が、本開示にしたがって使用され得る。これらのポンプ機構 1 0 4 は、圧力駆動式の構成または変位駆動式の構成を含むことが可能である。いくつかの実施形態では、圧力駆動式の構成は、圧力調整器を含む。圧力調整器は、機能流体 1 1 4 a に所望の圧力を印加するように設定され得る。印加される圧力は、概して、O O C デバイス 1 0 を通る所望の流量に対応する。有益には、S M C Corporation (東京、日本) 製の調整器の S M C I T V ラインなどのような、電氣的に制御される圧力調整器は、たとえば、コンピューターを使用して、圧力、および、間接的に、流量を制御することを可能にする。

10

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、変位駆動式の構成は、シリンジポンプなどのような容積ポンプ、または、蠕動ポンプ、ピエゾポンプ、ブライユ ( b r a i l l e ) ポンプなどのような、2 ポートポンプを含む。容積ポンプは、ガスの所定の体積流れを入力貯蔵部 1 0 6 a に送達するように構成されている。残念ながら、一定の体積流れでガスを送達することは、動作の体積流れが比較的に低くなることとなるので、システムが必要とされる圧力を構築するために長期間を必要とする可能性がある。いくつかの実施形態では、容積ポンプ、および / または、システムの他のコンポーネントは、実質的に非圧縮性の流体によって充填される。これは、ガス体積を低減させ、したがって、必要とされる圧力を構築するために、より少ない行動しか必要としない。追加的にまたは代替的に、図 1 2 ~ 図 1 3 を参照して下記に説明されることとなるように、圧力センサーは、発生させられた圧力をモニタリングするために使用され得る。ポンプは、所定の設定点に圧力を構築するために、第 2 の動作流量よりも高い第 1 の体積流量に設定され得る。有利には、2 ポートポンプの使用は、シリンジポンプが必要とする往復運動を必要とせず、したがって、2 ポートポンプは、中断なしに継続することが可能である。

20

【 0 0 5 5 】

驚くことには、圧力駆動式のシステムは、生体組織リンキング ( o r g a n l i n k i n g ) 、たとえば、複数の O O C デバイス 1 0 を一緒に直列に相互接続することを可能にするように修正され得る。これは、標準的な圧力駆動式のシステムが、「1 ポートポンプ」であり、たとえば、蠕動ポンプのような別々の入力ポートおよび出力ポートがないからである。有益には、可動キャップは、通常、流体貯蔵部 1 0 6 a をシールしており、たとえば、オートサンプラーが流体貯蔵部にアクセスすることを可能にするように、必要に応じて開く。オートサンプラーについてのさらなる詳細は、本出願の譲受人によって所有されている 2 0 1 4 年 7 月 1 1 日に出願された国際特許出願第 P C T / U S 1 4 / 4 6 4 3 9 号に見出され得、その全体が本願に引用して援用されている。

30

【 0 0 5 6 】

図 7 A は、本開示の態様による、それを通して配設されている圧力ライン 7 0 2 を有する可動キャップアッセンブリ 7 0 0 を図示している。可動キャップアッセンブリ 7 0 0 は、ヒンジ 7 0 6 の周りに枢動するように構成されているキャップ部材 7 0 4 を含む。キャップ部材は、流体貯蔵部 1 0 6 a と実質的に気密のシールを形成するように構成されているガスケット 7 0 8 を含む。媒体のサンプルを受け入れないときには、可動キャップアッセンブリ 7 0 0 は、入力流体貯蔵部 1 0 6 a にシールされ、入力流体貯蔵部 1 0 6 a は、圧力ライン 7 0 2 によって加圧される。サンプルを受け入れるときには、キャップ部材 7 0 4 は、ヒンジ 7 0 6 の周りに枢動し、流体貯蔵部 1 0 6 a のシールを解放する。サンプルが堆積させられた後に、キャップ部材 7 0 4 は、ヒンジ 7 0 6 の周りに枢動し、流体貯蔵部 1 0 6 a をもう一度シールする。次いで、入力流体貯蔵部 1 0 6 a が所望の圧力に到達するまで、圧力ライン 7 0 2 は、入力流体貯蔵部 1 0 6 a に圧力を供給する。有益には、圧力ライン 7 0 2 がキャップ部材を通して配設されているということは、可動キャップアッセンブリ 7 0 0 および圧力ライン 7 0 2 が、カートリッジ自身というよりもむしろ、

40

50

カートリッジとインターフェース接続するオートサンプラーまたは他の器具の一部になることを提供する。これは、カートリッジの設計を簡単化し、また、より少ない接続を必要とする便利なカートリッジ - システム間インターフェースを提供する。図 7 B は、本開示の態様による、入力貯蔵部 106 a の中に配設されている圧力ライン 702' を有する可動キャップアッセンブリ 700' を図示している。

【0057】

図 8 A は、2つの流体抵抗要素 102 を有するマイクロ流体システム 800 a の概略図であり、2つの流体抵抗要素 102 は、それぞれ、単一の OOC デバイス 10 のそれぞれのマイクロ流体チャンネルに動作可能に連結されている。この実施形態では、加圧ガス 116 a は、機能流体 114 a に圧力を印加する。機能流体 114 a は、それぞれの流体ライン 118 を通して、流体抵抗要素 102 に移送される。それぞれの流体抵抗要素 102 は、流体入力ライン 120 を使用して、OOC デバイス 10 のそれぞれのチャンネルに連結されている。流体抵抗要素 102 は、異なる流体抵抗を有するように選択され得、それによって、マイクロ流体チャンネルを通る異なる流量を結果として生じさせるということが企図される。

【0058】

図 8 B は、2つの流体抵抗要素 102 を有するマイクロ流体システム 800 b の概略図であり、2つの流体抵抗要素 102 は、それぞれ、別々の生体機能チップデバイス 10 のそれぞれのマイクロ流体チャンネルに動作可能に連結されている。機能流体 114 a は、それぞれの流体ライン 118 を通して、流体抵抗要素 102 に移送される。それぞれの流体抵抗要素 102 は、流体入力ライン 120 を使用して、それぞれの OOC デバイス 10 のそれぞれのチャンネルに連結されている。流体抵抗要素 102 は、異なる流体抵抗を有するように選択され得、それによって、異なる OOC デバイス 10 を通る異なる流量を結果として生じさせるということが企図される。

【0059】

図 8 C は、複数のマイクロ流体チャンネルに動作可能に連結されている1つの流体抵抗要素 102 を有するマイクロ流体システム 800 c の概略図である。示されているように、複数のマイクロ流体チャンネルは、1つ以上の OOC デバイス 10 の上に含まれ得る。機能流体 114 a は、流体ライン 118 を通して流体抵抗要素 102 に移送される。流体抵抗要素 102 は、それぞれの流体入力ライン 120 を使用して、第1の OOC デバイス 10 の2つのチャンネルに連結されており、流体入力ライン 120 を使用して、第2の OOC デバイス 10 のチャンネルに連結されている。有益には、1つだけの圧力調整器とともにいくつかの OOC デバイス 10 を並列に使用することは、OOC デバイス 10 またはマイクロ流体チャンネル 24、26 が同じ条件に曝されることを確実にすることを助けることによって、より良好なデータにつながる。

【0060】

マイクロ流体システムの中の泡の蓄積および捕捉を阻止するためにいくつかの手段がとられているが、典型的な実験の持続期間にわたって、特に、システムの初期充填の際に、泡の蓄積を完全に防止することは、一般的に不可能である。システムの中に捕捉された泡を除去するために、フラッシングサイクル、または、より高いレートもしくは圧力におけるポンピングの期間が使用され得る。しかし、このフラッシングは、潜在的な欠点を有している。第1に、OOC デバイス 10 のそれぞれは、ポンピングレートをもっており、そのポンピングレートは、フラッシングサイクルの持続期間および強度を制限する、剪断速度および他の生理学的に関係のあるパラメーターによって規定される。追加的に、フラッシングサイクルが長くなればなるほど、より多くの媒体が、マイクロ流体システムを通してポンプ送りされ、それは、望ましくないことには、より希釈した流出物をもたらし、それは、定量的な化学的読み出しおよび生物学的読み出しをより困難にする。これらの欠点に対処するために、本開示によるシステムは、モニタリング機構を含み、システムの全体を通して、全体的な流量を決定することが可能である。このことから、泡の蓄積が検出され得、フラッシングサイクルが、選択的に作動させられ得る。

## 【 0 0 6 1 】

図 9 は、バルブモニタリングコンポーネント 9 0 2 を有するマイクロ流体システムの概略図を図示している。圧力調整器 1 1 0 は、比較的の高い圧力のガスを有する圧力供給源 1 0 8 を使用し、および大量の高圧ガスを、バルブ（図示せず）を介して出力（たとえば、ガスライン 1 1 2 ）に移送する。いくつかの実施形態では、ソレノイドバルブなどのようなバルブが、開状態と閉状態との間で作動させられる。出力へのガスの移送の期間は、比較的の高い圧力のガスよりも低い新しいガス圧力を有する出力を結果として生じさせる。いくつかの実施形態では、バルブは、閉状態および 2 つ以上の開状態を含み、たとえば、バルブは、2 5 % 開および 5 0 % 開などになっている。また、たとえば、2 5 % 開など、バルブが開いているレベルは、新しいガス圧力に影響を及ぼす。その理由は、バルブを横切る損失水頭が変更され、そして、出力に移送されるガスの量が変更されるからである。たとえば、所与の時間期間にわたって、2 5 % 開であるバルブは、5 0 % 開であるバルブよりも大きい損失水頭を有し、また、それよりも少ないガスを移送することとなる。

10

## 【 0 0 6 2 】

バルブモニタリングコンポーネント 9 0 2 は、ポンプ機構 1 0 4 の圧力調整器 1 1 0 に連結されており、バルブに関連付けられる 1 つ以上の特性をモニタリングするように構成されている。いくつかの実施形態では、モニタリングされる 1 つ以上の特性は、バルブが開いている間の時間期間、バルブが開けられている時間のパーセンテージ、バルブが開けられている量、および、それらの組み合わせを含む。このモニタリングは、たとえば、バルブに送られる電子制御信号をモニタリングするなど、さまざまな方式で行われ得る。次いで、これらの特性は、システムの推測流量に関連付けられ得る。たとえば、比較的の高い液体流量であればあるほど、より頻繁に（または、より高いガス流れで）圧力貯蔵部が補給されることを必要とし、それは、バルブがより多く開くことを引き起こす。有益には、流量とモニタリングされるパラメーターとの間の関係は、線形関係などのような、簡単な関係を必要とせず、むしろ、その間の任意の単調な関係が、たとえば、ルックアップテーブルの使用を通して、考慮され得る。

20

## 【 0 0 6 3 】

図 1 0 は、流量と圧力バルブが開けられている時間のパーセンテージとの例示的な相関グラフである。この実施形態では、バルブが開いているままの時間がモニタリングされ、モニタリングされる合計時間と比較される。示されているように、バルブが開いている時間のパーセンテージは、システムを通る流体流量と線形関係を有している。図示されている相関関係は、一般的な定量的な結果を提供することが可能であるが、定量的な結果は、この方法が有用であるということに必要ではない。たとえば、複数の O O C デバイス 1 0 を含むシステムでは、O O C デバイス 1 0 のうちの 1 つが、気泡または破片によって閉塞され、システムの全体的な流量を減少させることが可能である。有益には、単に適度な忠実性（f i d e l i t y）が、制御信号をモニタリングするのに必要とされる。その理由は、1 つの O O C デバイス 1 0 の閉塞が、流量の著しい低減（たとえば、3 分の 1 の低減）を引き起こすこととなるからである。いくつかの実施形態では、3 つのグループの中の 1 つの O O C デバイス 1 0 の閉塞が、それぞれの O O C デバイス 1 0 を通る最小流量（たとえば、1  $\mu$  L / 分の公称流量）を有するシステムの中で検出された。

30

40

## 【 0 0 6 4 】

有益には、センサーの感度は、圧力調整器 1 1 0 と入力貯蔵部 1 0 6 a との間に、高い流体抵抗を有する 1 つ以上の要素を追加することによって、増加させられ得る。高い流体抵抗を有する 1 つ以上の要素を追加することによって、バルブは、より長い時間の期間にわたって開いたままであり、および/または、より頻繁に開く。これらの増加は、バルブモニタリングコンポーネント 9 0 2 の忠実度またはサンプリング時間を増加させる必要なく、検出の感度を増加させる。いくつかの実施形態では、高い流体抵抗の要素は、フィルターであり、それは、下記の図 1 1 を参照して説明されている。

## 【 0 0 6 5 】

図 1 1 は、本開示の態様による、圧力差モニタリング機構を有するマイクロ流体システ

50

ム 1 1 0 0 の概略図を図示している。差モニタリング機構は、高い抵抗 1 1 0 4 の要素の周りに配設されている圧力差モニタリング機構 1 1 0 2 を含む。示されているように、高い抵抗 1 1 0 4 の要素は、ガスフィルターであり、それは、機能流体 1 1 4 a に接触する所望のガスの純度を増加させるために使用されることが多い。圧力差モニタリング機構 1 1 0 2 は、高流体抵抗要素 1 1 0 4 を横切る圧力降下をモニタリングする。供給圧力およびフィルター抵抗などのような要因は、一般に知られているので、圧力降下は、システム 1 1 0 0 の中の流れに相関付けされ得る。有益には、より高いポンプ機構 1 0 4 の動作圧力は、典型的なマイクロ流体システムとともに使用されることができない、簡単に手に入る圧力差モニタリング機構 1 1 0 2 の使用を提供する。いくつかの実施形態では、圧力差モニタリング機構 1 1 0 2 の忠実度は、約 5 kPa、1 kPa、または 0.5 kPa である。有益には、フィルターなどのような高流体抵抗要素 1 1 0 4 は、無菌状態を確保するために、マイクロ流体システムの中に含まれる。これらの既存のフィルターの場所は、圧力差モニタリング機構 1 1 0 2 を据え付けるのに都合の良い場所を提供する。

10

#### 【0066】

動作の間に、使用される圧力差モニタリング機構 1 1 0 2 の忠実度に応じて、抵抗性要素を横切って、測定可能であり得るわずかな平均圧力降下が存在している。システム全体が詰まった場合には、流体流れは停止することとなり、圧力は、高流体抵抗要素 1 1 0 4 を横切って釣り合うこととなり、ゼロ差圧を結果として生じさせる。同様に、1つ以上の他のチャネルと並列の1つのマイクロ流体チャネルが詰まった場合には、高流体抵抗要素 1 1 0 4 を横切る圧力降下が、合計流量が減少するのにつれて、減少することとなる。測定される差圧は、液体流量に関係付けするためにいくつかの処理を必要とする可能性がある。その理由は、ガス流量は、たとえば、圧力バルブの離散的な開口に起因して、間欠的であり、または不均一である可能性があるからである。この例では、平均または移動平均およびルックアップテーブルが、システムの全体的な液体流量を決定するために使用され得る。

20

#### 【0067】

図 1 2 は、圧力センサー 1 2 0 2 およびフィードバックループ 1 2 0 4 を有するマイクロ流体システム 1 2 0 0 の概略図を図示している。ポンプ機構 1 0 4 は、変位駆動式の構成を含み、変位駆動式の構成は、ある体積のガスを入力貯蔵部 1 0 6 a に送達するために使用され、それによって、入力貯蔵部 1 0 6 a を加圧する。圧力センサー 1 2 0 2 が、ポンプ機構 1 0 4 と入力貯蔵部 1 0 6 a との間に配設されており、所与の流量に関して発生させられる圧力についてのフィードバックを、フィードバックループ 1 2 0 4 を介して提供する。したがって、流量および圧力の両方が、このシステムにおいて、直接的に観察可能である。

30

#### 【0068】

システム 1 2 0 0 の中に特定の流量を得るために必要とされる圧力は、ある程度の精度で推定され得る。したがって、システムが公称的に動作している限りにおいて、流量および圧力は、互いに同調しているはずである。両方の量が、このシステムにおいて直接的に観察可能であるので、この条件は、容易に検証され、圧力/流量関係からの任意の偏差は、障害物、リーク、または、他のシステム故障を示している可能性がある。これは、非常に強力なフィードバックの供給源であり、それは、さまざまな条件を高い精度で検出または診断するために使用され得る。有益には、システムは、これらのシステム故障をより選択的に修復するように作動させられ得る。いくつかの実施形態では、システム圧力が所定の閾値を下回るときにのみ、容積ポンプが動く。容積ポンプは、動きに関してモニタリングされ、閉塞が起こったかどうかということを決めることが可能である。測定されるシステム圧力が概して一定のままであるが、ある期間にわたってポンプが動いていないということによって、閉塞が示され得る。閉塞を除去するために、所定の閾値が、より高い第 2 の圧力まで高められ、システム圧力を増加させ、閉塞を取り除くことが可能である。

40

#### 【0069】

図 1 3 は、供給ガスの連続的な体積流量を有する、例示的なシステムにおける経時的な

50



液体流量のグラフである。グラフを発生させるために、シリンジポンプセットが、 $2\ \mu\text{L}$  / 分の一定のレートで使用され、システムにガスを供給した。示されているように、この一定の流量において、液体流量がガス流量の90%に到達するのに、およそ2時間かった。有益には、この時間は、シリンジポンプを、より高い第1の体積流量（たとえば、 $1\ \text{mL}$  / 分）に設定することによって、および、システムの圧力をモニタリングすることによって、劇的に低減させられ得る。圧力が第1の所定の値に到達するときに、シリンジポンプは、より低い第2の体積流量（たとえば、 $2\ \mu\text{L}$  / 分）に低減させられ得る。いくつかの実施形態では、第2の体積流量は、システムを通る機能流体114aの体積流量におおよそ等しい。いくつかの実施形態では、第1の体積流量は、第2の体積流量よりも約10倍大きい。いくつかの実施形態では、第1の体積流量は、第2の体積流量よりも約100倍大きい。いくつかの実施形態では、第1の体積流量は、第2の体積流量よりも約1000倍大きい。1つの例では、立ち上げ時間は、第1の体積流量および第2の体積流量を使用して、約2時間から約1.5分に低減される。有益には、そのような立ち上げ時間の低減は、実験に関する遅延時間の量、および、実験的なデータの品質を低減させる。たとえば、比例 - 積分 - 微分 (PID) 制御、または、そのサブセットなど、より洗練された制御戦略が、シリンジレートを設定するために使用され得るということが企図される。

【0070】

泡の蓄積または破片の蓄積とともに生じる追加的な問題は、入力、出力、または、システムのコンポーネントの中における蓄積が、完全に流れを停止させ、重大でときには不可逆的なシステムの故障につながる可能性があるということである。そのうえ、特別な行動がなければ、システムは、障害物を除去することができず、特別な行動なしでは回復できない可能性がある。たとえば、システムは、障害物に対する固定作用を克服するのに十分に高い設定点を含まなくてもよい。

【0071】

図14は、バブル制限システムに関して、圧力が増加させられたときの流量のグラフである。示されているように、システムの流量は、固定作用が $3.85\ \text{kPa}$ において克服されるまで、ゼロのままである。このポイントの後に、流量は、 $3.85\ \text{kPa}$ の圧力に関して予期される公称流量に戻る。したがって、システムの公称流量に関する設定点が、 $3.85\ \text{kPa}$ 未満を必要とする場合には、障害物は決して取り除かれず、システムは故障することとなる。

【0072】

有益には、システムに印加される圧力は、圧力調節プロファイルにしたがうことが可能であり、圧力調節プロファイルは、泡および/または破片の蓄積がシステム全体を妨害する前に、それらの蓄積を取り除くことを支援することとなる。追加的にまたは代替的に、システム全体を妨害した泡および/または破片の蓄積を取り除くことを支援することとなる圧力調節プロファイルが使用され得る。圧力調節プロファイルは、所定の量の時間にわたって、所望の圧力を印加し、次いで、定期的に、印加された圧力を、第1の所望の圧力に戻る前に、ある期間にわたって第2の所望の圧力まで増加させる。

【0073】

図15は、本開示の態様による、例示的な圧力調節プロファイルを図示している。図示されている例では、 $1\ \text{kPa}$ の圧力が印加され、システムを通る所望の公称流量を生み出している。定期的に、圧力が、短期間にわたって所定のレベルまで増加させられる。図示されている実施形態では、所定のレベルの $10\ \text{kPa}$ が使用され、システムから任意の障害物を取り除く。定期的なサイクルは、約1分に1回起こり、所定の圧力が、約5秒にわたって印加される。有益には、圧力調節プロファイルの使用は、流量モニタリングなどに伴うシステムのコストを著しく増加させることなく、システムから障害物を取り除くことを可能にする。そのうえ、圧力調節プロファイルの使用は、積極的な行動なしに、システムから障害物を取り除くことを可能にする。さらに、OOCデバイス10の中の2つのマイクロ流体チャネルの中の圧力の協調された調節は、チャネルが多孔性の膜によってリンクされている場合に、有用である可能性がある。

## 【 0 0 7 4 】

図 1 6 は、入力貯蔵部 1 0 6 a、圧力供給源 1 6 0 2、O O C デバイス 1 0、および出力貯蔵部 1 0 6 b を含むシステム 1 6 0 0 である。図示されている実施形態では、圧力供給源 1 6 0 2 は、入力貯蔵部 1 0 6 a と O O C デバイス 1 0 との間で、流体ラインに連結されている。圧力供給源 1 6 0 2 は、O O C デバイス 1 0 の中への流体の体積流量を増加させるように構成されている。圧力供給源 1 6 0 2 は、圧力供給源 1 6 0 2 の動作を制御するコントローラ（図示せず）に連結されている。いくつかの実施形態では、圧力供給源 1 6 0 2 は、容積ポンプなどのようなポンプである。圧力供給源 1 6 0 2 は、上流の入力貯蔵部 1 0 6 a から O O C デバイス 1 0 に向けて流体を移動させるように力を印加する。いくつかの実施形態では、ポンプは、機能流体と直接的に連通している。たとえば、容積ポンプは、流体と直接的に連通して設置され得、ポンプが、流体を含有するある長さの毛細管に作用し、流体を変位させ、ある体積の流体を下流に移動させるようになっている。圧力が印加される頻度が、増加または減少するときに（たとえば、蠕動ポンプの  $r \cdot p \cdot m$  を増加または減少させる）、流量も同様に増加または減少する。

10

## 【 0 0 7 5 】

図 1 7 は、圧力供給源 1 6 0 2 によって所定の時間にトリガーされる、図 1 6 のシステム 1 6 0 0 における定期的なフラッシングサイクルを有する例示的な調節された流れプロファイルを図示している。また、この調節された流れプロファイルは、図 1 ~ 図 1 5 において上記に述べられている他のマイクロ流体システムに印加され得る。図示されている実施形態では、システム 1 6 0 0 は、通常動作モードとフラッシングモードとの間で定期的に移行する。示されているように、流体の流量は、通常動作モードからフラッシングモードへ移行するときに増加させられ、フラッシングモードから通常動作モードへ移行するときに減少させられる。

20

## 【 0 0 7 6 】

図 1 7 の図示されている実施形態では、通常動作モードの間の流量は、実験の間に概して一定のままである。所定の第 1 の時間 X において、システムの流量が、通常動作流量からフラッシング流量へ増加させられる。流量におけるこの立ち上げは、たとえば、ポンプの速度を増加させることによって、または、流体を駆動する圧力を増加させることによって、引き起こされ得る。システムは、所定の期間にわたって、フラッシング流量のままであり、次いで、通常動作流量の通常動作モードに戻る。次いで、システムは、第 2 の所定の時間 Y に到達するまで、通常動作モードで進行し、そのポイントにおいて、フラッシングサイクルが再びトリガーされる。いくつかの実施形態では、フラッシング流量は、動作流量よりも少なくとも 1 0 倍高い。いくつかの実施形態では、フラッシング流量は、動作流量よりも少なくとも 1 0 0 倍高い。いくつかの実施形態では、フラッシングサイクルは、一貫した間隔を置いて配置された時間間隔においてトリガーされる。

30

## 【 0 0 7 7 】

通常条件の動作の間に、望ましくない凝集（たとえば、泡）が、流体経路の中の第 1 のポイントにおいて形成することとなる。流体経路の流れ特性は、凝集が特定のポイントまでは成長しないこととなるように、また、凝集が流体経路を完全に閉鎖するように成長しないこととなるようになっている。フラッシングサイクルは、望ましくない凝集の少なくとも一部分が第 1 の位置から下流の第 2 の位置に向けて移動することを引き起こすように構成されている。有益には、流体経路を通した望ましくない凝集の移動は、その凝集が、たとえば、センサーによって検出可能でない場合でも、フラッシングサイクルに起因して起こることとなる。

40

## 【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、通常動作モードは、約 2 時間から約 8 時間の間にわたって進行する。いくつかの実施形態では、通常動作モードは、約 2 時間から約 6 時間の間にわたって進行する。いくつかの実施形態では、通常動作モードは、約 4 時間にわたって進行する。いくつかの実施形態では、フラッシングサイクルは、約 5 秒から約 1 2 0 秒の間にわたって続く。いくつかの実施形態では、フラッシングサイクルは、約 1 0 秒から約 9 0 秒

50

の間にわたって続く。いくつかの実施形態では、フラッシングサイクルは、約 20 秒から約 75 秒の間にわたって続く。たとえば、驚くことには、4 時間にわたり通常動作モードで動作し、次いで、通常動作モードに戻る前に 20 秒から 75 秒の間の持続期間続くフラッシングサイクルに進入したシステムは、7 日よりも多い灌流に関して、肺機能チップ (Lung-On-a-Chip) デバイスの実行可能性および機能を一貫して維持することができた。

#### 【0079】

いくつかの実施形態では、隣接する流体経路のフラッシングは、システムのコンポーネントに対する損傷を阻止するために、同時にトリガーされる。たとえば、OOC デバイス 10 の第 1 のマイクロチャネル 24 および第 2 のマイクロチャネル 26 に関する流体経路は、流体経路の 1 つがそれほど頻繁にはフラッシングされる必要がない可能性があったとしても、同時にフラッシングされ得る。有益には、同時のフラッシングは、フラッシングサイクルの間の膜 30 を横切る圧力差を低減させるかまたは維持することによって、マイクロチャネル同士の間膜 30 に対する応力を低減させる。

#### 【0080】

通常動作流量は、動作の間に、特定の実験的な設計に応じて、既知の量だけ増加または減少することが可能であるということが企図される。通常動作モードの間のこの既知の増加および/または減少が考慮され得、フラッシングサイクル同士の間膜の期間、通常動作モードとフラッシングモードとの間の流量の差、フラッシングモードの持続期間、および/または、それらの組み合わせなどのような性質が、動作モードにおけるこれらの既知の変化を考慮に入れるために変更され得る。

#### 【0081】

本発明によるシステムおよび方法は、センサーを含み、流量、圧力などのような、流体ラインに関連付けられる性質をモニタリングすることが可能であるということがさらに企図される。たとえば、センサーは、システムの中の 1 つ以上の泡などのようなトリガー条件の存在を直接的にまたは間接的に検出するために使用され得る。次いで、制御機構が、トリガー条件に応答して、フラッシングサイクルをトリガーするために使用され得、そのフラッシングサイクルは、定期的なフラッシングに加えてのものであるか、または、定期的なフラッシングの代替りのものである。いくつかの実施形態では、光学的な泡センサーが、流路の中の泡の発達を直接的に決定するために使用される。いくつかの実施形態では、流量センサーが、増大した流れ抵抗を検出することによって(たとえば、流量または圧力の予期せぬ変化を検出することによって)、泡の存在を検出するために使用される。

#### 【0082】

流れ性質の測定および分析、ならびに/または、追加的なフラッシングサイクルをトリガーすることが使用され、フラッシングサイクル同士の間膜の時間期間を調節すること、フラッシングサイクルの間に使用される流量を調節すること、フラッシングサイクルの持続期間を調節することなどが可能である。いくつかの実施形態では、泡の検出、および、非定期的なフラッシングの開始は、システムがフラッシングサイクル同士の間膜の時間期間を低減させることを引き起こすこととなる。いくつかの実施形態では、通常動作モードの間膜の予期せぬ流れ性質の検出は、システムが、フラッシングサイクルの間に使用される流量を増加させること、または、フラッシングサイクルの持続期間を増加させることを引き起こすこととなる。

#### 【0083】

システムを通る流れを増加または減少させる上述の例の多くは、ポンプ速度または駆動圧力を増加または減少させることを参照して行われてきたが、バルブが、流量の制御を提供するために、システムの中で使用され得るということが企図される。たとえば、バルブ、とりわけ、マイクロ流体のバルブが、流体経路を収縮または拡張させるために使用され得、より低いまたはより高い機能流体の流量につながる。

#### 【0084】

圧力駆動式の本発明の態様は、システムを通る機能流体 114a を押すために圧力を印

10

20

30

40

50

加するものとして説明されてきたが、いくつかの実施形態では、真空が、出力貯蔵部 106b に印加され、システムを通る機能流体 114a を引っ張る。そのような場合では、流体抵抗要素 102 は、機能流体が入力貯蔵部に引き込まれるときに、流体流れのより良好な制御を依然として可能にする。さらに、これは、より幅広い範囲の加圧ガスが使用されることを可能にする。その理由は、加圧ガスが、OOC デバイス 10 の中の細胞に接触した後に、機能流体 114a に接触しているからである。そのうえ、入力貯蔵部 106a に適用される加圧ガス 116a と組み合わせて、真空が出力貯蔵部 106b に印加される場合には、真空が流出物 114b をガス放出することとなるので、より幅広い範囲の加圧ガスが使用され得る。

【0085】

10

図 2、図 9、図 11、および図 12 は、大気圧力におけるガス 116b を有する出力流体貯蔵部 106b を参照しているが、より高い圧力も使用され得るということが企図される。有益には、より高い圧力におけるガス 116b を有する出力貯蔵部 106b は、システムがより高い全体的な圧力で動作することを提供する。システムを横切るこのより高い動作圧力は、システムが、たとえば腎臓の生物学的な条件など、選択される生物学的な条件をより厳密に再現することなどのような、有益な特性を提供することが可能である。

【0086】

入力流体貯蔵部 106a および出力流体貯蔵部 106b は、流体をまとめて貯蔵するものとして説明されてきたが、毛細管貯蔵部が、追加的にまたは代替的に使用され得るということが企図される。毛細管貯蔵部は、細長い流体経路を含む。細長い流体経路は、機能流体 114a をその中に貯蔵するように構成されている。有益には、この細長い流体経路は、サンプル入力同士の間での機能流体 114a の混合を阻止するように構成され得る。すなわち、細長い流体経路は、有益には、第 1 の時間に貯蔵部の中に注入されるサンプルと、第 2 の時間に注入されるサンプルとの間の、時間ベースの差を保持する。これは、システムによって収集されるデータに対する追加的な感度を提供する。

20

【0087】

図 2 ~ 図 4、図 8A ~ 図 9、および図 11 ~ 図 12 は、OOC デバイス 10 から上流に配設されているものとして流体抵抗要素 102 を示しているが、他の構成も使用され得るということが企図される。いくつかの実施形態では、抵抗器は、OOC デバイス 10 から下流に配設されている。有益には、これは、OOC デバイス 10 に関して、より高い動作圧力を提供することが可能である。OOC デバイス 10 を横切るこのより高い動作圧力は、OOC デバイス 10 が、たとえば、腎臓の生物学的な条件など、選択される生物学的な条件をより厳密に再現するということなど、有益な特性を提供することが可能である。いくつかの実施形態では、流体抵抗要素 102 は、OOC デバイス 10 から上流および下流の両方に配設されている。有益には、OOC デバイス 10 の上流および下流の両方に流体抵抗要素 102 を配設することは、入力流体貯蔵部 106a および出力流体貯蔵部 106b において、より幅広い範囲の圧力が使用されるということを提供する。

30

【0088】

図 9 ~ 図 15 は、OOC デバイス 10 およびマイクロ流体デバイスを全体的に参照して説明されてきた。しかし、これらのシステムの利点は、マイクロ流体の用途に限定されず、他の流体システムにまで及ぶ。

40

【0089】

有益には、圧力によって駆動される流れを有するシステムは、容易に修正され、または、そのままでも使用され、OOC デバイス 10 の上の 1 つ以上のマイクロチャネルを通してガスをポンプ送りすることが可能である。これは、たとえば、肺機能チップの気道チャネルに関して有用であり、そこでは、押し込まれたガスが使用され、気道チャネルから液体を取り除き、または、それを空気で灌流し、呼吸をシミュレートすることが可能である。いくつかの実施形態では、別々の調整器が使用されるが、供給ラインを共有し、したがって、システムのコストおよび複雑さを低減させる。

【0090】

50

本発明のいくつかの実施形態によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、

(a) 第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、

(b) 第1のマイクロチャネルから流体貯蔵部へ、または、流体貯蔵部から第1のマイクロチャネルへ、それぞれ、機能流体を送達するための流体ラインと、

(c) 流体ラインに連結されている流体抵抗要素であって、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素とを含む。

【0091】

随意的に、流体貯蔵部は、機能流体および加圧ガスを含む。加圧ガスは、流体ラインおよび流体抵抗要素を通るように機能流体の流れを押す。

【0092】

随意的に、流体抵抗要素は、細長い流体経路を有するチップを含む。第1の流体抵抗は、細長い流体経路によって生成されている。

【0093】

随意的に、流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する細長い毛細管を含む。第1の流体抵抗は、細長い流体経路によって生成されている。

【0094】

随意的に、毛細管は、流体抵抗要素の筐体の中に複数の巻き線を経る。

【0095】

随意的に、システムまたはデバイスは、流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加し、それによって、加圧ガスを生成させるポンプ機構をさらに含むことが可能である。

【0096】

随意的に、ガスは、機能流体に実質的に不溶性である。

【0097】

随意的に、ガスは、ガスの混合物であり、混合物は、機能流体に実質的に不溶性のガスを含む。

【0098】

随意的に、第1の流体抵抗は、第2の流体抵抗よりも少なくとも約100倍大きい。

【0099】

随意的に、流体貯蔵部は、細長い流体経路を含む。細長い流体経路は、機能流体をその中に貯蔵するように構成されている。

【0100】

本発明の他の実施形態によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのデバイスは、

(a) 第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有する本体部であって、膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している、本体部を含み、

(b) 本体部は、第1のマイクロチャネルに連結されている内部流体抵抗要素をさらに画定しており、内部流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

【0101】

随意的に、第1の流体抵抗は、第2の流体抵抗よりも少なくとも約100倍大きい。

## 【0102】

本発明のさらなる実施形態によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、

(c) 第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、

(d) 機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部と、

(e) 流体貯蔵部に連通し、加圧ガスの所望の圧力を維持するポンプ機構と、

(f) 流体貯蔵部と第1のマイクロチャネルとの間の流体経路の中に位置付けされている流体抵抗要素であって、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素を含む。

10

## 【0103】

随意的に、流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する基板を含む。第1の流体抵抗は、細長い流体経路によって生成されている。

## 【0104】

随意的に、流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する細長い毛細管を含む。第1の流体抵抗は、細長い流体経路によって生成されている。

20

## 【0105】

随意的に、毛細管は、流体抵抗要素の筐体の中に複数の巻き線を経る。

## 【0106】

随意的に、システムまたはデバイスは、流体貯蔵部の中に圧力センサーをさらに含むことが可能であり、ポンプ機構は、圧力センサーからの所定の出力に応答して作動させられる。

## 【0107】

随意的に、流体抵抗要素は、第1のマイクロチャネルの上流に位置付けされている。

## 【0108】

随意的に、流体抵抗要素は、第1のマイクロチャネルの下流に位置付けされている。

30

## 【0109】

随意的に、第1の流体抵抗は、第2の流体抵抗よりも少なくとも約100倍大きい。

## 【0110】

本発明のさらなる別の実施形態によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、

(g) 第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、

40

(h) 機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部であって、流体ラインを介して第1のマイクロチャネルに連結されている、流体貯蔵部と、

(i) 流体貯蔵部に連通し、加圧ガスの所望の圧力を維持する圧力調整器であって、加圧ガスは、機能流体が第1のマイクロチャネルを通して移動することを引き起こす、圧力調整器と、

(j) 流体ラインまたは第1のマイクロチャネルの中の流体抵抗の増加を決定するために、圧力調整器の活動をモニタリングするためのセンサーを含む。

## 【0111】

随意的に、システムまたはデバイスは、流体貯蔵部と第1のマイクロチャネルとの間の

50

流体経路の中に位置付けされている流体抵抗要素をさらに含むことが可能である。流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャンネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

【0112】

随意的に、センサーは、圧力調整器のバルブに関連付けられる1つ以上の特性をモニタリングする。

【0113】

随意的に、1つ以上の特性は、バルブが開いている時間のパーセンテージである。

【0114】

随意的に、センサーは、バルブに送られる制御信号をモニタリングする。

10

【0115】

随意的に、システムまたはデバイスは、圧力調整器と流体貯蔵部との間のガスラインの中に位置付けされているガスフィルターをさらに含むことが可能である。センサーは、ガスフィルターを横切る圧力差を測定する。

【0116】

随意的に、流体抵抗の増加は、流体ラインまたは第1のマイクロチャンネルの中の泡によって引き起こされる。

【0117】

随意的に、流体抵抗の増加は、流体ラインまたは第1のマイクロチャンネルの中の閉塞によって引き起こされる。

20

【0118】

随意的に、閉塞は、第1のマイクロチャンネルの中の細胞に関連付けられる。

【0119】

随意的に、センサーが流体抵抗の増加を決定することに応答して、圧力調整器は、加圧ガスの第2の圧力を維持し、第2の圧力は、閉塞を取り除くように選択されている。

【0120】

本発明の他の実施形態によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、

(k) 第1のマイクロチャンネル、第2のマイクロチャンネル、および、第1のマイクロチャンネルと第2のマイクロチャンネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、膜は、第1のマイクロチャンネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャンネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、

30

(l) 機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部であって、流体ラインを介して第1のマイクロチャンネルに連結されている、流体貯蔵部と、

(m) 流体貯蔵部に連通し、加圧ガスに圧力を生じさせる容積ポンプであって、加圧ガスは、機能流体が第1のマイクロチャンネルを通して移動することを引き起こす、容積ポンプと、

(n) 流体貯蔵部と容積ポンプとの間に位置付けされているセンサーであって、システムの中のガスの圧力をモニタリングするためのものである、センサーとを含む。

40

【0121】

随意的に、圧力が所定の値を下回ることに応答して、容積ポンプは、第1の体積流量で流体貯蔵部にガスを供給する。そして、圧力が所定の値以上であることに応答して、容積ポンプは、第2の体積流量で流体貯蔵部にガスを供給する。第2の体積流量は、第1の体積流量よりも小さい。

【0122】

随意的に、第2の体積流量は、第1のマイクロチャンネルを通る機能流体の体積流量におおよそ等しい。

【0123】

50

随意的に、第1の体積流量は、第2の体積流量よりも少なくとも約100倍大きい。

【0124】

本発明のさらなる他の態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、

(o) 第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、膜は、第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、第1の側面は、それに付着された細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、

(p) 機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部であって、流体ラインを介して第1のマイクロチャネルに連結されており、加圧ガスは、機能流体が第1のマイクロチャネルを通過して移動することを引き起こす、流体貯蔵部と、

(q) 流体貯蔵部に連通しており、圧力調節プロファイルを提供する圧力供給源であって、圧力調節プロファイルは、定期的な圧力増加を含み、システムの中の泡または破片の蓄積を阻止する、圧力供給源とを含む。

【0125】

別の態様によれば、本発明は、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域の上に位置付けされている膜を有するデバイスの中で、生物学的機能をモニタリングする方法に関わる。膜の第1の側面は、機能流体を受け入れる第1のマイクロチャネルに面しており、それに付着された第1のタイプの細胞を有している。方法は、

(r) ガスおよび機能流体を含有する流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加することに応答して、流体抵抗要素を通して機能流体を移動させるステップと、

(s) 流体抵抗要素を通して機能流体を移動させるステップの後に、第1のマイクロチャネルの中へ機能流体を移送するステップとを含む。

【0126】

随意的に、流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい。

【0127】

随意的に、第1の流体抵抗は、第2の流体抵抗よりも少なくとも約100倍大きい。

【0128】

随意的に、流体抵抗要素は、第1のマイクロチャネルの前の流体経路の中のデバイスの中に位置付けされている。

【0129】

また、さらなる別の態様によれば、本発明は、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域の上に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスの中の流体閉塞を検出する方法に関わる。膜の第1の側面は、機能流体を受け入れる第1のマイクロチャネルに面しており、それに付着された第1のタイプの細胞を有している。方法は、

(t) ガスおよび機能流体を含有する流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加することに応答して、第1のマイクロチャネルを通して機能流体を移動させるステップと、

(u) ガスに圧力を提供する圧力供給源の活動をモニタリングするステップとを含む。

【0130】

随意的に、モニタリングするステップは、圧力供給源に関連付けられるバルブをモニタリングするステップを含む。

【0131】

随意的に、モニタリングするステップは、圧力調整器と流体貯蔵部との間のガスラインの中に位置付けされているフィルターを横切る圧力差をモニタリングするステップを含む

10

20

30

40

50



。

【0132】

随意的に、モニタリングするステップは、容積ポンプの動きをモニタリングするステップを含み、容積ポンプは、ガスに対する圧力が所定の閾を下回るときに、動くように構成されている。

【0133】

随意的に、方法は、容積ポンプが一定の期間にわたって動いていないことに応答して、所定の閾値を第2の所定の閾値まで上昇させるステップをさらに含むことが可能である。

【0134】

一層さらなる態様によれば、本発明は、第1のマイクロチャネルと第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を備えるデバイスを含むマイクロ流体システムの中の泡の蓄積を阻止する方法を含む。膜の第1の側面は、機能流体を受け入れる第1のマイクロチャネルに面しており、それに付着された第1のタイプの細胞を有している。マイクロ流体システムは、デバイスの中の第1のマイクロチャネルにつながる流体抵抗要素を備える流体ラインを含む。方法は、

(v) ガスおよび機能流体を含有する流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加することに応答して、流体抵抗要素を通して第1のマイクロチャネルの中へ機能流体を移動させるステップと、

(w) 流体貯蔵部の中のガスに対する圧力を定期的に増加させ、第1のマイクロチャネルおよび流体ラインを通して泡を前進させるステップとを含む。

【0135】

随意的に、圧力は、圧力供給源に関連付けられているバルブを開けることによって、システムから泡を除去することが知られているレベルまで増加させられる。

【0136】

随意的に、定期的な圧力の増加は、毎分1サイクルで起こる。

【0137】

本発明の他の態様によれば、マイクロ流体システムは、

(x) 第1のマイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、

(y) 流体貯蔵部と、

(z) 第1のマイクロチャネルから流体貯蔵部へ、または、第1のマイクロチャネルへ、機能流体を送達するための流体ラインと、

(aa) 流体ラインの中の流体抵抗要素であって、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素とを含む。

【0138】

本発明のさらなる別の態様では、マイクロ流体システムは、

(bb) 第1のマイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、

(cc) 機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部と、

(dd) 流体貯蔵部に連通し、加圧ガスの所望の圧力を維持するポンプと、

(ee) 流体貯蔵部と第1のマイクロチャネルとの間の流体経路の中に位置付けされている流体抵抗要素であって、第1の流体抵抗を有しており、第1の流体抵抗は、第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素とを含む。

【0139】

本発明の一層さらなる態様によれば、流体システムは、

(ff) 機能流体を受け入れるための第1のチャネルを有するデバイスと、

(gg) 機能流体を保持するための入力流体貯蔵部と、

(hh) 機能流体がデバイスを通過した後に機能流体を保持するための出力流体貯蔵

10

20

30

40

50

部と、

( i i ) 入力流体貯蔵部から出力流体貯蔵部へ機能流体を送達するための流体ラインであって、デバイスは、流体ラインに連結されている、流体ラインと、

( j j ) 流体ラインの中の流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており、第 1 の流体抵抗は、第 1 のチャンネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素と

を含む。

【 0 1 4 0 】

本発明のいくつかの他の構成によれば、流体システムは、

( k k ) 機能流体を受け入れるための第 1 のチャンネルを有するデバイスと、

10

( l l ) 機能流体および加圧ガスを保持するための流体貯蔵部と、

( m m ) 流体貯蔵部およびデバイスを連結する流体ラインと、

( n n ) 流体貯蔵部に連通しており、加圧ガスの所望の圧力を維持し、デバイスを通して機能流体を移送するようになっているポンプと、

( o o ) 流体ラインの中の流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており、第 1 の流体抵抗は、第 1 のチャンネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素と

を含む。

【 0 1 4 1 】

一層さらなる態様によれば、本発明は、マイクロ流体システムの中の閉塞の形成を阻止するための方法であって、

20

( p p ) 第 1 の時間期間にわたって第 1 の流量でマイクロ流体システムを通して機能流体を流すステップであって、望ましくない泡の凝集が、第 1 の時間期間の間に、マイクロ流体システムの中の第 1 の位置に形成する、ステップと、

( q q ) 第 1 の時間期間が終了することに応答して、機能流体の流量を第 2 の時間期間にわたって第 2 の流量まで増加させ、望ましくない泡の少なくとも一部分が第 1 の位置から第 2 の位置に向けて移動することを引き起こすステップと、

( r r ) 流す行為および増加させる行為を繰り返し、マイクロ流体システムの中に定期的なバブルフラッシングを引き起こすステップと

を含む。

30

【 0 1 4 2 】

随意的に、方法は、

( s s ) マイクロ流体システムの性質を測定するステップと、

( t t ) 測定するステップに応答して、繰り返すステップの間に、第 1 の時間期間および第 2 の時間期間のうちの少なくとも 1 つを調節するステップとをさらに含むことが可能である。

【 0 1 4 3 】

随意的に、調節された第 1 の時間期間は、初期の第 1 の時間期間よりも長い。

【 0 1 4 4 】

随意的に、増加させるステップは、機能流体に直接的に連通しているポンプによって引き起こされる。

40

【 0 1 4 5 】

随意的に、方法は、

( u u ) マイクロ流体システムの性質を測定するステップと、

( v v ) 測定するステップに応答して、繰り返すステップの間に第 2 の流量を調節するステップと

をさらに含むことが可能である。

【 0 1 4 6 】

随意的に、調節された第 2 の流量は、初期の第 2 の流量よりも大きい。

【 0 1 4 7 】

50

随意的に、方法は、

( w w ) 第 1 の時間期間の間に、マイクロ流体システムの性質を測定するステップと

、

( x x ) トリガー条件の発生のために、マイクロ流体システムの性質を分析するステップと、

( y y ) トリガー条件に応答して、機能流体が第 3 の流量でマイクロ流体システムを  
通って流れることを引き起こすステップと、

( z z ) トリガー条件に応答した後に、マイクロ流体システムを通る機能流体の流れ  
を第 1 の流量に戻すステップと

をさらに含むことが可能である。

10

【 0 1 4 8 】

随意的に、機能流体が第 3 の流量でマイクロ流体システムを通って流れることを引き起  
こす行為、および、機能流体を第 1 の流量に戻す行為は、第 1 の時間期間の終了に影響を  
及ぼさない。

【 0 1 4 9 】

随意的に、第 3 の流量は、第 2 の流量に等しい。

【 0 1 5 0 】

随意的に、トリガー条件は、泡の検出である。

【 0 1 5 1 】

随意的に、第 1 の位置における望ましくない泡の凝集が、少なくとも 1 つの細胞に当接  
する。

20

【 0 1 5 2 】

本発明のさらなる別の態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリン  
グするためのシステムは、

( a a a ) 表面を含むマイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスであって、細胞  
が、その表面に付着されている、マイクロ流体デバイスと、

( b b b ) マイクロ流体デバイスの第 1 のマイクロチャネルを含む流体経路に沿って  
、機能流体が流れることを引き起こすように構成されている圧力供給源と、

( c c c ) 圧力供給源に連結されているコントローラーであって、圧力供給源が通常  
動作モードおよびフラッシングモードで動作可能であるということを引き起こし、通常動  
作モードは、機能流体がマイクロチャネルの中の細胞を第 1 の流量で通過して流れること  
を含み、フラッシングモードは、機能流体がマイクロチャネルの中の細胞を第 2 の流量で  
通過して流れることを含み、第 2 の流量は、第 1 の流量よりも高く、望ましくない泡の凝  
集を、流体経路の中の第 1 の位置から、流体経路に沿った第 2 の位置に向けて移動させ、  
コントローラーは、所定の条件に応答して、フラッシングモードに切り替える、コントロ  
ーラーと

30

を含む。

【 0 1 5 3 】

随意的に、所定の条件は、所定の時間の間隔である。

【 0 1 5 4 】

随意的に、システムまたはデバイスは、システムの性質を測定するためのセンサーをさ  
らに含むことが可能であり、所定の時間の間隔は、測定される性質に応答して調節される  
。

40

【 0 1 5 5 】

随意的に、システムまたはデバイスは、システムの性質を測定するためのセンサーをさ  
らに含むことが可能である。

【 0 1 5 6 】

随意的に、所定の条件は、トリガーイベントを検出するセンサーに応答する。

【 0 1 5 7 】

随意的に、トリガーイベントは、望ましくない泡の凝集が所定の閾値に到達することを

50

感知している。

【0158】

随意的に、第2の流量は、測定された性質に応答して調節される。

【0159】

随意的に、圧力供給源は、機能流体に直接的に連通するポンプである。

【0160】

随意的に、ポンプは、容積ポンプである。

【0161】

随意的に、第1の位置における望ましくない泡の凝集が、少なくとも1つの細胞に当接する。

10

【0162】

別の態様によれば、本発明は、生きている細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするための方法であって、

( d d d ) 通常動作モードの間に、既知の流体流れ条件で、マイクロ流体デバイスのマイクロチャネルを含む流体経路に沿って、機能流体を流すステップであって、マイクロチャネルは、その中に配設されている細胞を有している、ステップと、

( e e e ) 通常動作モードの間に定期的に、一定の時間期間にわたって、フラッシング流量で流体経路を自動的にフラッシングし、望ましくない凝集の少なくとも一部分を流体経路から除去するステップと

を含む。

20

【0163】

随意的に、定期的ということは、一貫した間隔を置いて配置された時間間隔で、自動的にフラッシングすることである。

【0164】

随意的に、方法は、少なくとも7日間にわたり実施される。

【0165】

随意的に、自動的なフラッシングは、望ましくない凝集に起因する細胞の死を阻止する。

【0166】

随意的に、望ましくない凝集は、気泡の蓄積である。

30

【0167】

随意的に、フラッシング流量は、通常動作モードに関連付けられる第1の流量よりも高い。

【0168】

随意的に、望ましくない凝集は、通常動作モードにおいて機能流体が連続的に流れる状態では、閉塞を形成しないこととなる。

【0169】

随意的に、方法は、

( f f f ) 流体経路に沿って泡の存在を検出するステップと、

( g g g ) 検出に応答して、および、自動的なフラッシングから独立して、第2のフラッシング流量で流体経路をフラッシングするステップとをさらに含むことが可能である。

40

【0170】

随意的に、第2のフラッシング流量は、フラッシング流量とは異なる。

【0171】

随意的に、自動的なフラッシングは、機能流体に直接的に連通するポンプによって引き起こされる。

【0172】

随意的に、自動的なフラッシングは、流体貯蔵部を保持する流体貯蔵部の高さを上昇させることによって引き起こされる。

50

## 【 0 1 7 3 】

随意的に、自動的なフラッシングは、流体経路の中のバルブを変更することによって引き起こされる。

## 【 0 1 7 4 】

本発明のいくつかの他の態様によれば、細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムは、

( h h h ) マイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、

( i i i ) 流体貯蔵部からマイクロチャネルへ、または、マイクロチャネルから、機能流体を送達するための流体ラインと、

( j j j ) 流体ラインに連結されている流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており、第 1 の流体抵抗は、第 1 のマイクロチャネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素とを含む。

10

## 【 0 1 7 5 】

随意的に、流体貯蔵部は、機能流体および加圧ガスを含む。加圧ガスは、流体ラインおよび流体抵抗要素を通るように機能流体の流れを押す。

## 【 0 1 7 6 】

随意的に、流体抵抗要素は、細長い流体経路を有するチップを含む。第 1 の流体抵抗は、細長い流体経路によって生成されている。

## 【 0 1 7 7 】

随意的に、流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する細長い毛細管を含む。第 1 の流体抵抗は、細長い流体経路によって生成されている。

20

## 【 0 1 7 8 】

随意的に、毛細管は、流体抵抗要素の筐体の中に複数の巻き線を経る。

## 【 0 1 7 9 】

随意的に、システムまたはデバイスは、流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加し、それによって、加圧ガスを生成させるポンプ機構をさらに含むことが可能である。

## 【 0 1 8 0 】

随意的に、ガスは、機能流体に実質的に不溶性である。

## 【 0 1 8 1 】

随意的に、ガスは、ガスの混合物である。混合物は、機能流体に実質的に不溶性のガスを含む。

30

## 【 0 1 8 2 】

随意的に、第 1 の流体抵抗は、第 2 の流体抵抗よりも少なくとも約 1 0 0 倍大きい。

## 【 0 1 8 3 】

随意的に、流体貯蔵部は、細長い流体経路を含み、細長い流体経路は、機能流体をその中に貯蔵するように構成されている。

## 【 0 1 8 4 】

本発明は、1つ以上の特定の実施形態または構成を参照して説明されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく多くの変形が行われ得るということを、当業者は認識することとなる。これらの実施形態または構成のそれぞれ、および、その明らかな変形例は、本発明の精神および範囲の中に入るものとして企図されている。また、本発明の態様による追加的な実施形態は、本明細書で説明されている実施形態または構成のいずれかからの任意の数の特徴を組み合わせることが可能であるということが企図される。

40

< 付記 >

## [ 1 ]

細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムであって、

第 1 のマイクロチャネル、第 2 のマイクロチャネル、および、前記第 1 のマイクロチャネルと前記第 2 のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、前記膜は、前記第 1 のマイクロチャネルの方を向く第 1

50

の側面、および、前記第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、前記第1の側面は、それに付着された前記細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、

前記第1のマイクロチャネルから流体貯蔵部へ、または、流体貯蔵部から前記第1のマイクロチャネルへ、それぞれ、機能流体を送達するための流体ラインと、

前記流体ラインに連結されている流体抵抗要素であって、第1の流体抵抗を有しており、前記第1の流体抵抗は、前記第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素と

を含むことを特徴とするシステム。

[ 2 ]

[ 1 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部は、前記機能流体および加圧ガスを含み、前記加圧ガスは、前記流体ラインおよび流体抵抗要素を通して前記機能流体の流れを押すことを特徴とするシステム。

10

[ 3 ]

[ 1 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、細長い流体経路を有するチップを含み、前記第1の流体抵抗は、前記細長い流体経路によって生成されていることを特徴とするシステム。

[ 4 ]

[ 1 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する細長い毛細管を含み、前記第1の流体抵抗は、前記細長い流体経路によって生成されていることを特徴とするシステム。

20

[ 5 ]

[ 4 ] に記載のシステムであって、前記毛細管は、前記流体抵抗要素の筐体の中に複数の巻き線を経ることを特徴とするシステム。

[ 6 ]

[ 1 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加し、それによって、加圧ガスを生成させるポンプ機構をさらに含むことを特徴とするシステム。

[ 7 ]

[ 6 ] に記載のシステムであって、前記ガスは、前記機能流体に実質的に不溶性であることを特徴とするシステム。

[ 8 ]

[ 6 ] に記載のシステムであって、前記ガスは、ガスの混合物であり、前記混合物は、前記機能流体に実質的に不溶性のガスを含むことを特徴とするシステム。

30

[ 9 ]

[ 1 ] に記載のシステムであって、前記第1の流体抵抗は、前記第2の流体抵抗よりも少なくとも約100倍大きいことを特徴とするシステム。

[ 10 ]

[ 1 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部は、細長い流体経路を含み、前記細長い流体経路は、前記機能流体をその中に貯蔵するように構成されていることを特徴とするシステム。

[ 11 ]

40

細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのデバイスであって、

第1のマイクロチャネル、第2のマイクロチャネル、および、前記第1のマイクロチャネルと前記第2のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有する本体部であって、前記膜は、前記第1のマイクロチャネルの方を向く第1の側面、および、前記第2のマイクロチャネルの方を向く第2の側面を含み、前記第1の側面は、それに付着された前記細胞を有している、本体部を含み、

前記本体部は、前記第1のマイクロチャネルに連結されている内部流体抵抗要素をさらに画定しており、前記内部流体抵抗要素は、第1の流体抵抗を有しており、前記第1の流体抵抗は、前記第1のマイクロチャネルに関連付けられる第2の流体抵抗よりもかなり大きいことを特徴とするデバイス。

50

[ 1 2 ]

[ 1 1 ] に記載のデバイスであって、前記第 1 の流体抵抗は、前記第 2 の流体抵抗よりも少なくとも約 1 0 0 倍大きいことを特徴とするデバイス。

[ 1 3 ]

細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムであって、  
第 1 のマイクロチャネル、第 2 のマイクロチャネル、および、前記第 1 のマイクロチャネルと前記第 2 のマイクロチャネルとの間の境界面領域に位置付けされている膜を有するマイクロ流体デバイスであって、前記膜は、前記第 1 のマイクロチャネルの方を向く第 1 の側面、および、前記第 2 のマイクロチャネルの方を向く第 2 の側面を含み、前記第 1 の側面は、それに付着された前記細胞を有している、マイクロ流体デバイスと、  
機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部と、  
前記流体貯蔵部に連通し、前記加圧ガスの所望の圧力を維持するポンプ機構と、  
前記流体貯蔵部と前記第 1 のマイクロチャネルとの間の流体経路の中に位置付けされている流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており、前記第 1 の流体抵抗は、前記第 1 のマイクロチャネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素と  
を含むことを特徴とするシステム。

10

[ 1 4 ]

[ 1 3 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する基板を含み、前記第 1 の流体抵抗は、前記細長い流体経路によって生成されていることを特徴とするシステム。

20

[ 1 5 ]

[ 1 3 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する細長い毛細管を含み、前記第 1 の流体抵抗は、前記細長い流体経路によって生成されていることを特徴とするシステム。

[ 1 6 ]

[ 1 5 ] に記載のシステムであって、前記毛細管は、前記流体抵抗要素の筐体の中に複数の巻き線を経ることを特徴とするシステム。

[ 1 7 ]

[ 1 3 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部の中に圧力センサーをさらに含み、前記ポンプ機構は、前記圧力センサーからの所定の出力に応答して作動させられることを特徴とするシステム。

30

[ 1 8 ]

[ 1 3 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、前記第 1 のマイクロチャネルの上流に位置付けされていることを特徴とするシステム。

[ 1 9 ]

[ 1 3 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、前記第 1 のマイクロチャネルの下流に位置付けされていることを特徴とするシステム。

[ 2 0 ]

[ 1 3 ] に記載のシステムであって、前記第 1 の流体抵抗は、前記第 2 の流体抵抗よりも少なくとも約 1 0 0 倍大きいことを特徴とするシステム。

40

[ 2 1 ]

マイクロ流体システムであって、  
第 1 のマイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、  
流体貯蔵部と、  
前記第 1 のマイクロチャネルから前記流体貯蔵部へ、または、前記第 1 のマイクロチャネルへ、機能流体を送達するための流体ラインと、  
前記流体ラインの中の流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており、前記第 1 の流体抵抗は、前記第 1 のマイクロチャネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗要素と

50

を含むことを特徴とするマイクロ流体システム。

[ 2 2 ]

マイクロ流体システムであって、

第 1 のマイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、

機能流体および加圧ガスを有する流体貯蔵部と、

前記流体貯蔵部に連通し、前記加圧ガスの所望の圧力を維持するポンプと、

前記流体貯蔵部と前記第 1 のマイクロチャネルとの間の流体経路の中に位置付けされて  
いる流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており、前記第 1 の流体抵抗は、前記  
第 1 のマイクロチャネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗よりもかなり大きい、流体抵抗  
要素と

10

を含むことを特徴とするマイクロ流体システム。

[ 2 3 ]

細胞に関連付けられる生物学的機能をモニタリングするためのシステムであって、

マイクロチャネルを有するマイクロ流体デバイスと、

流体貯蔵部から前記マイクロチャネルへ、または、前記マイクロチャネルから、機能流  
体を送達するための流体ラインと、

前記流体ラインに連結されている流体抵抗要素であって、第 1 の流体抵抗を有しており  
、前記第 1 の流体抵抗は、前記第 1 のマイクロチャネルに関連付けられる第 2 の流体抵抗  
よりもかなり大きい、流体抵抗要素と

20

を含むことを特徴とするシステム。

[ 2 4 ]

[ 2 3 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部は、前記機能流体および加圧ガス  
を含み、前記加圧ガスは、前記流体ラインおよび流体抵抗要素を通るように前記機能流体  
の流れを押すことを特徴とするシステム。

[ 2 5 ]

[ 2 3 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、細長い流体経路を有するチ  
ップを含み、前記第 1 の流体抵抗は、前記細長い流体経路によって生成されていることを  
特徴とするシステム。

[ 2 6 ]

[ 2 3 ] に記載のシステムであって、前記流体抵抗要素は、細長い流体経路を有する細  
長い毛細管を含み、前記第 1 の流体抵抗は、前記細長い流体経路によって生成されている  
ことを特徴とするシステム。

30

[ 2 7 ]

[ 2 6 ] に記載のシステムであって、前記毛細管は、前記流体抵抗要素の筐体の中に複  
数の巻き線を経ることを特徴とするシステム。

[ 2 8 ]

[ 2 3 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部の中のガスに圧力を印加し、それ  
によって、加圧ガスを生成させるポンプ機構をさらに含むことを特徴とするシステム。

[ 2 9 ]

[ 2 8 ] に記載のシステムであって、前記ガスは、前記機能流体に実質的に不溶性であ  
ることを特徴とするシステム。

40

[ 3 0 ]

[ 2 8 ] に記載のシステムであって、前記ガスは、ガスの混合物であり、前記混合物は  
、前記機能流体に実質的に不溶性のガスを含むことを特徴とするシステム。

[ 3 1 ]

[ 2 3 ] に記載のシステムであって、前記第 1 の流体抵抗は、前記第 2 の流体抵抗より  
も少なくとも約 1 0 0 倍大きいことを特徴とするシステム。

[ 3 2 ]

[ 2 3 ] に記載のシステムであって、前記流体貯蔵部は、細長い流体経路を含み、前記  
細長い流体経路は、前記機能流体をその中に貯蔵するように構成されていることを特徴と

50



するシステム。

【図 1 A】

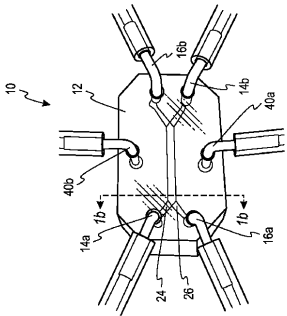


Fig. 1A

【図 1 B】

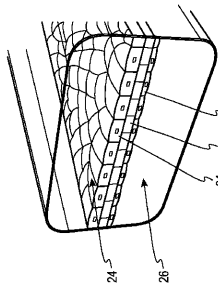


Fig. 1B

【図 2】

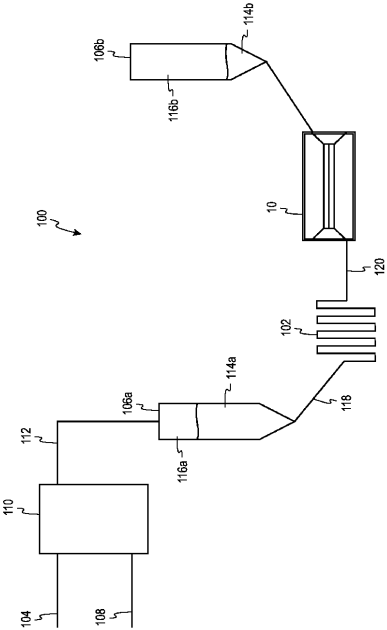


Fig. 2

【図 3 A】

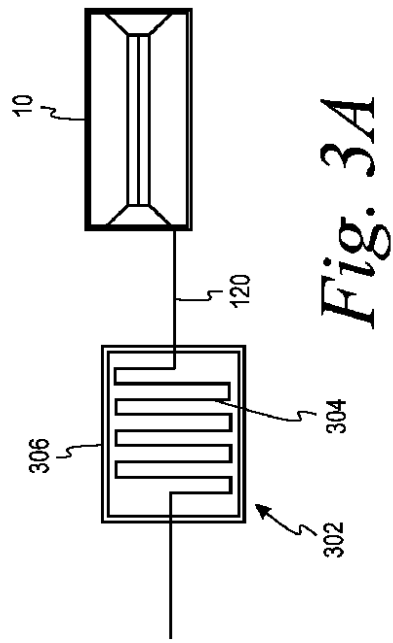


Fig. 3A

【図 3 B】

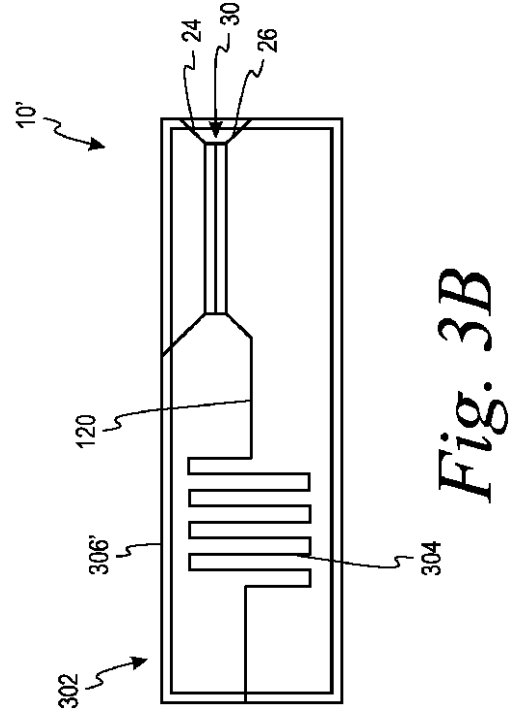


Fig. 3B

【図 4】

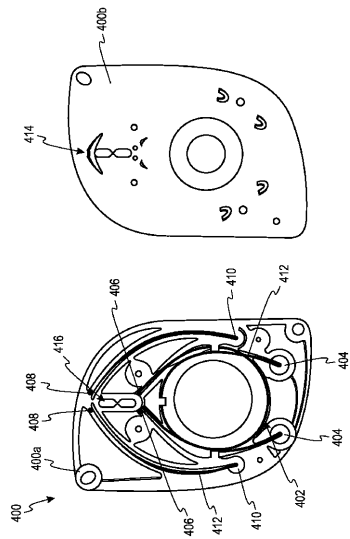


Fig. 4

【図 5 A】

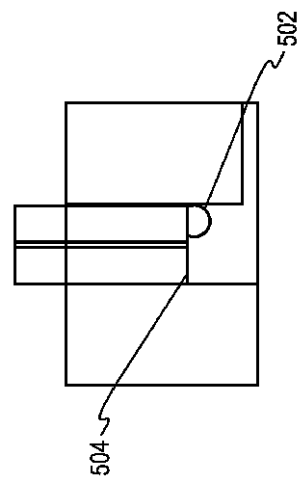


Fig. 5A

【図 5 B】

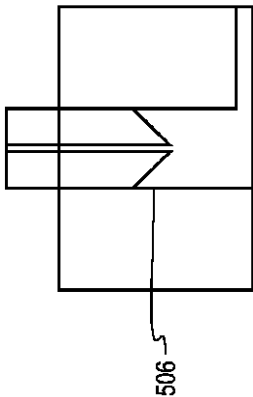


Fig. 5B

【図 7 A】

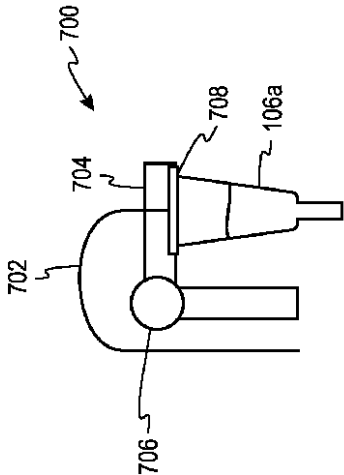
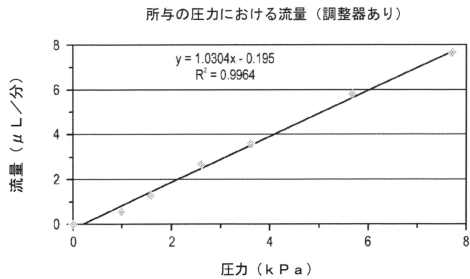


Fig. 7A

【図 6】



【図 7 B】

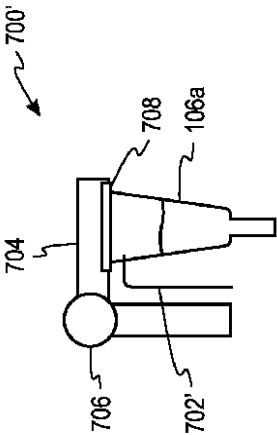


Fig. 7B

【図 8 A】

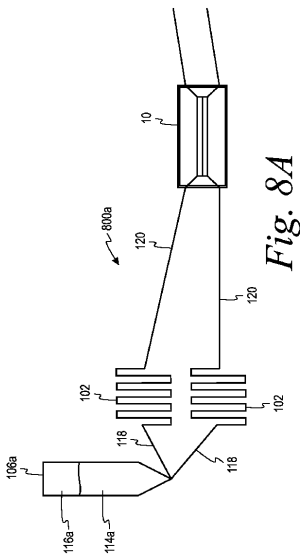
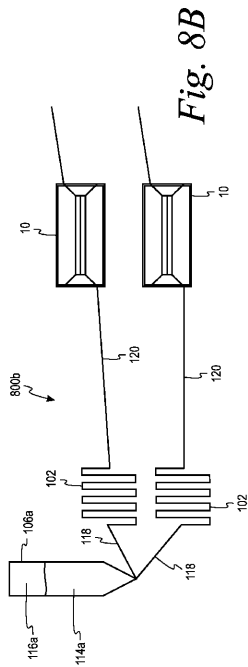
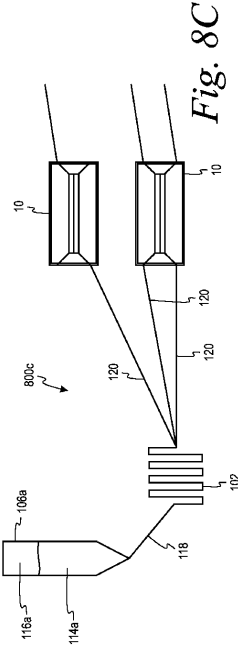


Fig. 8A

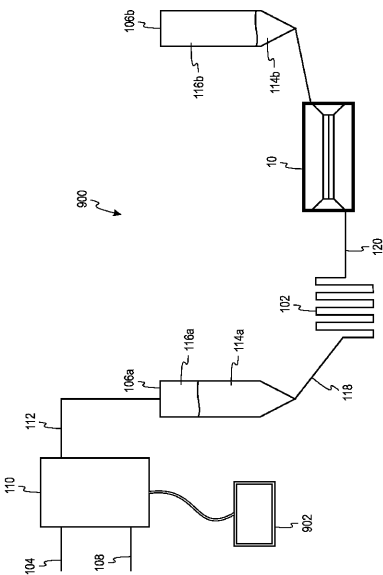
【図 8 B】



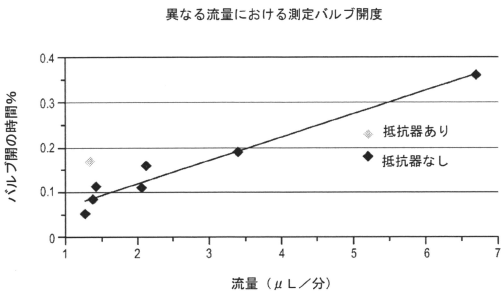
【図 8 C】



【図 9】



【図 10】



【図 1 1】

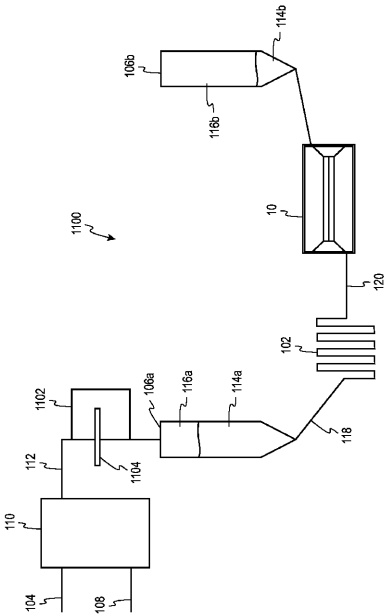


Fig. 11

【図 1 2】

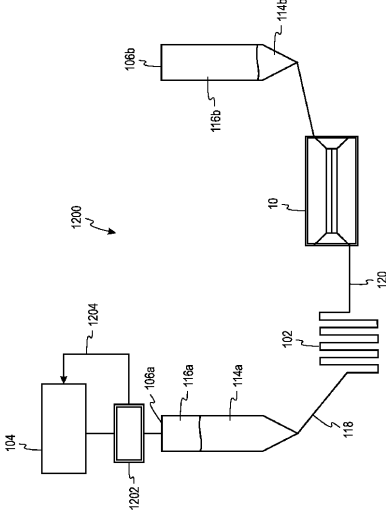
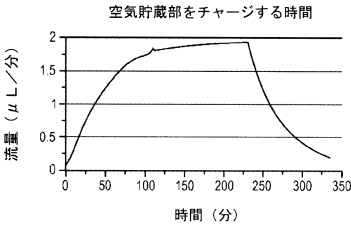
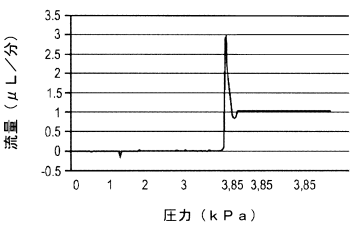


Fig. 12

【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 6】

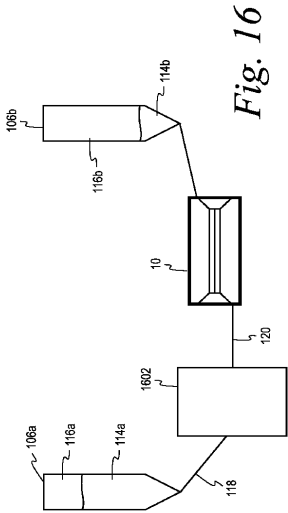
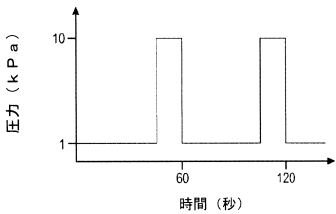
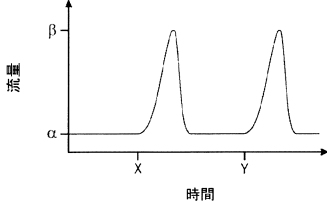


Fig. 16

【図 1 5】



【図 1 7】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 1 2 N 5/07 (2010.01) C 1 2 N 5/07

- (72)発明者 スリズ ジョシア  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ボストン コモンウェルス アベニュー 471 アパート  
1エフ
- (72)発明者 レベナー ダニエル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ケンブリッジ グロスター ストリート 49 アパート  
6
- (72)発明者 トンプソン ガイ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ レキシントン コルボーン ロード 43
- (72)発明者 ガイスラー ヒューバート  
フランス サン・ディエ・デ・ヴォージュ シュマン ド ラ クアール 15
- (72)発明者 フェルナンデス アルコン ホセ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ケンブリッジ ウィンザー ストリート 187 アパート  
1
- (72)発明者 イングバー ドナルド イー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ボストン ウェスト カントン ストリート 162

審査官 野村 英雄

- (56)参考文献 国際公開第2013/085909(WO, A1)  
特表2003-524183(JP, A)  
米国特許第07999937(US, B1)  
国際公開第2009/157863(WO, A1)  
米国特許出願公開第2008/0181829(US, A1)  
特表2005-516220(JP, A)  
国際公開第2014/107240(WO, A1)  
特開2009-109249(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 / 0 0 - 7 / 0 8  
C 1 2 Q 1 / 0 0 - 3 / 0 0  
C 1 2 M 1 / 0 0 - 3 / 1 0  
G 0 1 N 3 7 / 0 0  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
P u b M e d