



등록특허 10-2709830



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월24일
(11) 등록번호 10-2709830
(24) 등록일자 2024년09월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/00 (2006.01) *C12M 1/34* (2006.01)
C12M 3/00 (2006.01) *C12M 3/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12M 23/40 (2013.01)
C12M 23/16 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7039917(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월26일
심사청구일자 2023년11월20일
- (85) 번역문제출일자 2023년11월20일
- (65) 공개번호 10-2023-0164753
- (43) 공개일자 2023년12월04일
- (62) 원출원 특허 10-2023-7004599
원출원일자(국제) 2016년08월26일
심사청구일자 2023년02월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/049033
- (87) 국제공개번호 WO 2017/035484
국제공개일자 2017년03월02일
- (30) 우선권주장
62/210,122 2015년08월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문현
JP2015073468 A
KR1020130008439 A

- (73) 특허권자
에뮬레이트, 임크.
미국 022102307 메사추세츠 보스톤 드라이독 27
5씨 55
- (72) 발명자
레브너, 다니엘
미국 02446 매사추세츠주 브루클라인 시월 애비뉴
슬리즈, 조시아, 다니엘
미국 02118 매사추세츠주 보스턴 그리니치 파크 5
아파트먼트 4
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 장수길

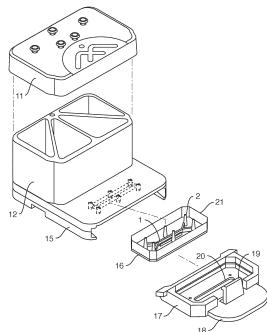
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 공성철

(54) 발명의 명칭 관류 매니폴드 조립체

(57) 요약

미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 유체 소통하도록 설치하기 위한, 예컨대 이로 제한되지 않지만 미소유체 장치를 관류 매니폴드 조립체와 유체 소통하도록 설치하기 위한 점적-대-점적 연결 방식이 기재된다. 유체가 임의적으로 투빙없이 제어 가능한 유속으로 유체 저장소로부터 미소유체 장치의 포트로 들어가도록 상기 조립체와 탈착 가능하게 연결된 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포를 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치의 관류를 허용하는 관류 매니폴드 조립체가 기재된다.

대 표 도 - 도1a

(52) CPC특허분류

C12M 23/44 (2013.01)*C12M 29/10* (2013.01)*C12M 41/40* (2013.01)

(72) 발명자

히노조사, 크리스토퍼, 데이비드

미국 02138 매사추세츠주 케임브리지 홀워시 스트리트 66

톰슨 2세, 가이, 로버트

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 헐사이드 로드 126 아파트먼트 2

마르티누스 반 라이번, 폐트루스

오스트레일리아 2150 빅토리아주 글렌 와밸리 개리슨 드라이브 유닛 3

솔로몬, 매튜, 다니엘

오스트레일리아 3166 빅토리아주 휴스테일 덤블레이인 스트리트 2

포츠너, 크리스천, 알렉산더

오스트레일리아 3207 빅토리아주 포트 멜버른 더햄 스트리트 8/72-92

투오히, 패트릭, 션

오스트레일리아 3182 빅토리아주 세인트 킬다 마리온 스트리트 8/8

웬, 노먼

미국 02132 매사추세츠주 웨스트 록스베리 워싱턴 스트리트 4975 유닛 118

고메즈, 조슈아

미국 02144 매사추세츠주 서머빌 왓슨 스트리트 14

프레이크, 제이콥

미국 매사추세츠주 02144 서머빌 킹스턴 스트리트 19 아파트먼트 2

사빈, 더그

미국 01801 매사추세츠주 워번 인더스트리얼 파크 웨이 45

(30) 우선권주장

62/250,861 2015년11월04일 미국(US)

62/361,244 2016년07월12일 미국(US)

62/366,482 2016년07월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 복수개의 미소유체 장치와 관련하여 압력 매니폴드를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함하고, 상기 압력 매니폴드는 통합된 밸브를 포함하는 것인 배양 모듈을 포함하고,
- b) 상기 복수개의 미소유체 장치가 상기 압력 매니폴드와 탈착가능하게 연결되고, 접촉하는 것인 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 복수개의 미소유체 장치가 복수개의 관류 일회용품인 시스템.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 통합된 밸브가 슈레이더(Schrader) 밸브를 포함하는 것인 시스템.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 미소유체 장치 각각이, 복수개의 포트를 갖는 커버를 포함하는 커버 조립체를 추가로 포함하고, 상기 압력 매니폴드는 커버 상의 포트에 상응하는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하고, 압력 매니폴드의 접합 표면의 상기 압력 지점이 커버 조립체의 상기 복수개의 포트와 접촉하는 것인 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 복수개의 포트가 복수개의 관통-구멍 포트를 포함하는 것인 시스템.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 복수개의 포트가 여과기 및 개스킷에서의 상응하는 구멍과 회합되는 것인 시스템.

청구항 7

제4항에 있어서, 배양 모듈이 압력 조절기를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 압력 조절기는 상기 압력 지점을 통해 압력을 인가하도록 구성된 것인 시스템.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 작동 조립체가 상기 압력 매니폴드에 작동가능하게 연결된 기압식 실린더를 포함하는 것인 시스템.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 접합 표면이 각각의 상기 미소유체 장치와 정렬되도록 구성된 정렬 특징부를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 11

제4항에 있어서, 상기 배양 모듈이 엘라스토머성 막을 추가로 포함하고, 상기 엘라스토머성 막이 상기 미소유체 장치와 접촉하는 것인 시스템.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 배양 모듈이 1개 이상의 트레이를 수용하도록 구성되고, 각각의 트레이는 복수개의 미소유체 장치를 포함하는 것인 시스템.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 배양 모듈이 상기 배양 모듈을 제어하기 위한 사용자 접속부를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 복수개의 미소유체 장치가 상기 통합된 밸브에 대해 정렬되도록 구성된 포트를 포함하는 것인 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 유체가 임의적으로 투빙없이 제어가능한 유속으로 유체 저장소로부터 미소유체 장치의 포트로 들어가도록 조립체와 탈착가능하게 연결된 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포를 모방하거나 또는 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 침 상의 장기 미소유체 장치의 관류를 허용하는 관류 매니폴드 조립체가 고려된다. 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 유체 소통하도록 설치하기 위한, 예컨대 이로 제한되지 않지만 미소유체 장치를 관류 매니폴드 조립체와 유체 소통하도록 설치하기 위한 한 실시양태로서 점적-대-점적(droplet-to-droplet) 연결 방식이 고려된다.

배경 기술

[0002] 이차원 (2D) 단층 세포 배양 시스템은 수년 동안 생물학적 연구에서 이용되어 왔다. 가장 일반적인 세포 배양 플랫폼은 페트리 접시 또는 플라스크에서의 이차원 (2D) 단층 세포 배양이다. 이러한 2D 시험관내 모델이 동물 모델에 비해 저렴하고, 세포 생리학의 체계적이고 재현가능한 정량적인 연구에 이바지하지만 (예를 들어, 약물 발견 및 개발에서), 시험관내 연구로부터 생체내 시스템으로 겹색된 정보의 생리학적 연관성은 종종 의문스럽다. 이제, 3차원 (3D) 세포 배양 매트릭스가 2D 단층 세포 배양에서는 관찰되지 않는 여러 생물학적 관련 기능을 촉진시킨다는 것이 널리 수용되고 있다. 달리 말하면, 2D 세포 배양 시스템은 생체내의 살아있는 조직의 구조, 기능, 생리학을 정확하게 재현하지 않는다.

[0003] 미국 특허 번호 8,647,861은 소정의 유속으로 배양물 유체에 노출된 미소채널에서 막 상에 살아있는 세포를 포함하는 미소유체 "침 상의 장기(organ-on-chip)" 장치를 기재한다. 정적 2D 배양과는 대조적으로, 미소채널은 시험관내 연구 동안에 세포 배양물을 통한 세포 배양 배지의 관류를 허용하고, 따라서 생체내와 더욱 유사한 물리적 환경을 제공한다. 간략히, 주입 포트는 세포-함유 미소유체 채널 또는 챔버로 세포 배양 배지의 주입을 허용하여, 세포로 영양분 및 산소를 전달한다. 이어서, 배출 포트는 나머지 배지 뿐만 아니라 유해한 대사 부산물의 배출을 허용한다.

[0004] 이러한 미소유체 장치는 전통적인 정적 조직 배양 모델에 비해 개선되었지만, 이를 장치의 작은 크기, 규모 및 접속부 (interface)는 유체의 취급을 어렵게 하였다. 유체 압력에 의해 원하는 유체 전단 응력이 살아있는 세포에 인가되는 유속이 생성되도록 하는 방식으로 이를 장치의 관류를 제어하는 방법이 필요하다. 이상적으로, 상기 해결책은 간단한 사용자 작업 흐름을 제공해야 한다.

발명의 내용

발명의 개요

[0006] 본 발명은 수많은 장치를 개별적으로 및 조합하여 고려한다. 본 발명은 체내 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하고 임의적으로 투빙없이 미소유체 장치의 관류 및 임의적으로 기계적 작동을 허용하는 1개 이상의 미소유체 장치, 예컨대 "침 상의 장기" 미소유체 장치 (또는 간단히 "미소유체 침")를 보유하는 관류 매니폴드 조립체 (카트리지, 포드(pod) 또는 관류 일회용품(perfusion disposable)으로도 지칭됨, 구성요소의 배치에 대해 임의의 요건 또는 의도가 있건 없건 간에)를 고려한다. 본 발명은 관류 매니폴드 조립체의 수많은 실시양태를 고려한다. 그러나, 본 발명이 이를 실시양태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, 본 발명은 (하기 논의되는) 상이한 실시양태로부터의 특징들을 조합하는 것을 고려한다. 또한, 본 발명은 (하기

논의되는) 실시양태로부터의 특징들을 제거하는 것을 고려한다. 추가로, 본 발명은 (하기 논의되는) 실시양태에서 특징들을 치환하는 것을 고려한다.

[0007] 1개 이상의 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치의 관류 및 임의적으로 기계적 작동을 허용하는 배양 모듈이 고려된다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다. 한 실시양태에서, 배양 모듈은 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포를 모방하거나 또는 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 "칩 상의 장기" 미소유체 장치의 관류를 허용하는 압력 매니폴드를 포함하며, 이는 임의적으로 관류 일회용품과의 접촉을 유지하고 상기 조립체와 탈착가능하게 연결되어, 유체가 임의적으로 튜빙없이 제어가능한 유속으로 유체 저장소로부터 미소유체 장치의 포트로 들어가도록 한다. 관류 일회용품은 배양 모듈과 별도로 사용될 수 있고, 미소유체 장치 또는 칩은 관류 일회용품과 별도로 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 미소유체 장치와 접합되지 않을 때 기체 누출을 방지할 수 있는 통합된 밸브를 갖는 1개 이상의 미소유체 장치와 접합되도록 구성된 (이동하는 또는 이동하지 않는) 압력 매니폴드 (예컨대, 본원에 기재된 관류 매니폴드 조립체 실시양태 중 어느 하나)를 고려한다.

[0008] 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 유체 소통하도록 설치하기 위한, 예컨대 이로 제한되지 않지만 미소유체 장치를 관류 일회용품과 유체 소통하도록 설치하기 위한 한 실시양태로서 접적-대-접적 연결 방식이 고려된다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0009] 관류 일회용품 또는 관류 매니폴드 조립체 (또는 다른 미소유체 장치) 내의 1개 이상의 저장소를 가압시키기 위한 압력 덮개가 고려되고, 압력 덮개는 이동가능하거나 또는 상기 관류 일회용품 또는 다른 미소유체 장치에 제거가능하게 부착되어, 내부에서 부재 (예를 들어, 저장소)로의 개선된 접근을 가능하게 한다. 압력 덮개는 관류 일회용품으로부터 제거될 수 있고, 관류 일회용품은 덮개없이 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 관류 일회용품은 미소유체 칩을 포함하고, 상기 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0010] 일반적인 압력 조절기의 한계에도 불구하고 (세포를 관류시키는 동안) 유속의 제어를 가능하게 하는 압력 제어 방법이 고려된다. 한 실시양태에서, 배양 모듈의 압력 제어기 (또는 작동기)가 내내 (또는 단지 한 설정치에서) "켜져 있는" 것이 아니라, 이들이 "켜짐" 및 "꺼짐" (또는 2개 이상의 설정치 사이에서) 패턴으로 스위칭된다. 따라서, 상기 스위칭 패턴은 (미소유체 장치 또는 칩을 함유하는) 맞물린 관류 일회용품의 1개 이상의 저장소에서의 액체 작용 압력의 평균 값이 원하는 값에 상응하도록 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0011] 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 i) 1개 이상의 유체 저장소의 상부로서 작용하도록 구성된 커버 또는 덮개, ii) 1개 이상의 유체 저장소, iii) 상기 유체 저장소(들) 아래에 있는 캡핑 층, iv) 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는, 저항기를 포함하는 유체 백플레인, 및 v) (미소유체 장치 또는 미소유체 장치를 함유하는 캐리어와 맞물리기 위한) 돌출 부재 또는 스커트를 포함한다. 상기 언급한 바와 같이, 커버 또는 덮개는 제거될 수 있고, 관류 매니폴드 조립체는 여전히 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 조립체는 유체 백플레인의 하부에 위치한 유체 포트를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 캡핑 층은 유체 백플레인을 캡핑한다. 임의의 특별한 메카니즘을 갖는 이론에 구애되지 않고, 이들 저항기가 안정한 흐름이 미소유체 장치로 전달될 수 있도록 저장소로부터 오는 유체의 흐름을 안정화시키도록 작용하고/거나, 이들이 저장소 압력을 관류 유속으로 변환시키기 위한 수단을 제공하도록 작용하는 것으로 믿어진다. 한 실시양태에서, 덮개는 방사상 밀봉을 이용하여 저장소 상에서 유지된다. 이는 밀봉을 생성하기 위해 인가된 압력을 필요로 하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 덮개는 1개 이상의 클립, 스크류 또는 다른 유지 기구(retention mechanism)를 이용하여 저장소 상에서 유지된다. 한 실시양태에서, 돌출 부재 또는 스커트는 미소유체 칩과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0012] 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 i) 1개 이상의 유체 저장소, 및 ii) 포트에서 종결하는 유체 채널을

포함하며 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는 유체 백플레인을 포함한다. 한 실시양태에서, 유체 백플레인은 저항기를 포함한다. 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 iii) 돌출 부재 또는 스커트를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 스커트는 (미소유체 장치 또는 미소유체 장치를 함유하는 캐리어와 맞물리기 위한) 가이드 기구를 포함한다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 샤프트, 또는 가이드 샤프트를 수용하도록 구성된 구멍, 흠, 오리피스 또는 다른 공동을 포함한다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 (외부 또는 내부) 가이드 트랙을 포함한다. 한 실시양태에서, 가이드 트랙은 (미소유체 장치 또는 캐리어와 맞물리기 위한) 사이드 트랙이다. 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 유체 백플레인을 캡핑 층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 실시양태는 임의적으로 커버 또는 덮개를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 덮개는 방사상 밀봉을 이용하여 저장소 상에서 유지된다. 이는 밀봉을 생성하기 위해 인가된 압력을 필요로 하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 덮개는 1개 이상의 클립, 스크류 또는 다른 유지 기구를 이용하여 저장소 상에서 유지된다. 한 실시양태에서, 유체 포트는 유체 백플레인의 하부에 있다. 한 실시양태에서, 돌출 부재 또는 스커트는 미소유체 칩과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0013]

한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는, 저항기를 포함하는 유체 백플레인, 및 iii) (미소유체 장치 또는 미소유체 장치를 함유하는 캐리어와 맞물리기 위한) 돌출 부재 또는 스커트를 포함한다. 상기 실시양태는 유체 백플레인을 캡핑하는 캡핑 층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 실시양태는 임의적으로 커버 또는 덮개를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 덮개는 방사상 밀봉을 이용하여 저장소 상에서 유지된다. 이는 밀봉을 생성하기 위해 인가된 압력을 필요로 하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 덮개는 1개 이상의 클립, 스크류 또는 다른 유지 기구를 이용하여 저장소 상에서 유지된다. 한 실시양태에서, 유체 포트는 유체 백플레인의 하부에 있다. 한 실시양태에서, 돌출 부재 또는 스커트는 미소유체 칩과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0014]

한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, 및 iii) 유체 백플레인을 캡핑하는 캡핑 층을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 유체 백플레인은 1개 이상의 저항기를 포함한다. 한 실시양태에서, 조립체는 임의적으로 iv) (미소유체 장치 또는 미소유체 장치를 함유하는 캐리어와 맞물리기 위한) 돌출 부재 또는 스커트를 추가로 포함한다. 상기 실시양태는 임의적으로 커버 또는 덮개를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 미소유체 장치와 관류 일회용품의 부착은 스커트와의 맞물림을 통해 이루어진다. 그러나, 다른 실시양태에서, 부착은 (스커트 또는 다른 외측 연장없이) 조립체와 직접적으로 달성된다. 한 실시양태에서, 돌출 부재 또는 스커트는 미소유체 칩과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0015]

한 실시양태에서, 본 발명은 i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 포트에서 종결하는 유체 채널 및 유체 저항기를 포함하며 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, 및 iii) 1개 이상의 사이드 트랙을 갖는 돌출 부재 또는 스커트를 포함하는 관류 매니폴드 조립체를 고려한다. 한 실시양태에서, 포트는 유체 백플레인의 하부에 위치한다. 한 실시양태에서, 상기 1개 이상의 사이드 트랙은 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 슬라이딩 가능하게 맞물리도록 구성된 1개 이상의 외측 엣지를 갖는 미소유체 장치 캐리어에 위치하는 미소유체 장치와 맞물리도록 구성된다. 슬라이딩 가능한 맞물림의 한 실시양태에서, 관류 매니폴드로의 연결 접근법은 단일 동작으로 정렬 및 유체 연결을 제공하기 위해 1) 슬라이딩 동작, 2) 피벗 이동, 및 3) 스냅 핏(snap fit)을 포함한다. 1) 슬라이딩 단계에서, 유체 포트를 정렬시키기 위해 슬라이딩하는 캐리어에 칩(또는 다른 미소유체 장치)을 넣는다. 2) 피벗 단계에서, 포트가 유체와 접촉할 때까지 캐리어 및 칩(또는 다른 미소유체 장치)을 피벗시킨다. 3) 클립 또는 스냅 핏 단계에서, 확실한 밀봉을 제공하기 위해 필요한 힘이 제공된다. 한 실시양태에서, 돌출 부재 또는 스커트는 미소유체 칩과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0016]

한 실시양태에서, 캐리어는 미소유체 칩 내의 세포를 (예를 들어, 혈액을 이용하여) 영상화하기 위한 컷아웃 또는 "윈도우" (예를 들어, 투명 윈도우)를 갖는다. 한 실시양태에서, 관류 일회용품에 상응하는 컷아웃 또는

윈도우 (예를 들어, 투명함)가 있다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 별도의 기판에 대한 필요성을 없애기 위해 캐리어의 특징을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0017]

한 실시양태에서, 본 발명은 i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 돌출 부재 또는 스커트에서 종결하는 유체 채널 및 유체 저항기를 포함하며 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, iii) 1개 이상의 유체 포트 및 1개 이상의 사이드 트랙을 갖는 돌출 부재 또는 스커트를 포함하는 관류 매니폴드 조립체를 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 1개 이상의 사이드 트랙은 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 슬라이딩 가능하게 맞물리도록 구성된 1개 이상의 외측 엣지를 갖는 미소유체 장치 캐리어에 위치하는 미소유체 장치와 맞물리도록 구성된다. 슬라이딩 가능한 맞물림의 한 실시양태에서, 관류 매니폴드로의 연결 접근법은 단일 동작으로 정렬 및 유체 연결을 제공하기 위해 1) 슬라이딩 동작, 2) 피벗 이동, 및 3) 스냅 팅을 포함한다. 1) 슬라이딩 단계에서, 유체 포트를 정렬시키기 위해 슬라이딩하는 캐리어에 칩 (또는 다른 미소유체 장치)을 넣는다. 2) 피벗 단계에서, 포트가 유체와 접촉할 때까지 캐리어 및 칩 (또는 다른 미소유체 장치)을 피벗시킨다. 3) 클립 또는 스냅 팅 단계에서, 확실한 밀봉을 제공하기 위해 필요한 힘이 제공된다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 별도의 기판에 대한 필요성을 없애기 위해 캐리어의 특징을 포함한다. 한 실시양태에서, 캐리어는 (예를 들어, 현미경을 이용하여) 영상화하기 위한 컷아웃 또는 "윈도우" (예를 들어, 투명 윈도우)를 갖는다. 한 실시양태에서, (예를 들어, 유체 층에서) 관류 일회용품에 상응하는 컷아웃 또는 윈도우 (예를 들어, 투명함)가 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 칩이 놓이는 초점면 위치 및 정렬 (현미경 스테이지에 대한 평탄도)의 제어를 고려한다. 영상화를 위해 필요한 작업 거리를 최소화하는 것이 바람직하다 (작업 거리가 길수록 대물렌즈에 대한 부담이 커지기 때문임). 본 발명이 영상화 접근법에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 영상화는 똑바르거나 (위로부터의 대물렌즈) 뒤집힌 (아래로부터의 대물렌즈) 것일 수 있다. 특정한 실시양태가 특정한 영상화 양식 (예를 들어, 에피형광)을 위한 한 측면에만 컷아웃 또는 윈도우를 갖지만, 바람직한 실시양태에서 본 발명은 투파광 영상화를 가능하게 하는 칩의 양측에 컷아웃 또는 윈도우를 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 저항기는 구불구불한 채널을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 유체 백플레인은 시클로 올레핀 중합체 (COP, Cyclo Olefin Polymer) (예컨대, 상업적으로 입수 가능한 제오노르(Zeonor) 1420R)로 제조되고, 상기 구불구불한 채널과 유체 소통하는 선형 유체 채널을 포함하며, 상기 선형 채널은 1개 이상의 포트에서 종결한다. 한 실시양태에서, 스커트는 폴리카르보네이트 (PC)로 제조된다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소를 위한 커버를 추가로 포함하고, 상기 커버는 여과기와 임의적으로 회합되는 다수개의 포트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 커버 포트는 관통-구멍 (through-hole)을 포함하고, 여과기는 개스킷에서의 상응하는 구멍 위에 위치한다. 일부 실시양태에서, 커버는 (포트가 단순한 관통-구멍이 아니도록) 포트 중 1개 이상을 경유하는 1개 이상의 채널을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 사이드 트랙은 상기 저장소에 근접하여 있는 밀폐된 제1 말단 및 상기 저장소에서 멀리 있는 개방된 제2 말단을 포함하고, 상기 개방된 말단은 상기 미소유체 장치 캐리어의 상기 1개 이상의 외측 엣지와 맞물리기 위한 각진 슬라이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 사이드 트랙은 상기 밀폐된 제1 말단과 상기 개방된 제2 말단 사이에 선형 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌출 부재 또는 스커트는 미소유체 칩과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0018]

본 발명은 또한 관류 매니폴드 조립체를 포함하는 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, 및 iii) 스커트 또는 다른 돌출 부재를 포함하는 관류 매니폴드 조립체; 및 b) 상기 스커트를 통해 관류 매니폴드 조립체와 맞물리는 미소유체 장치 또는 칩을 포함하는 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 탈착 가능한 방식으로 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 잠금 기구를 통하건 또는 접착제 (예를 들어, 유체 밀봉의 품질을 보조하기 위한 접착제 층)를 사용하건 간에 탈착가능하지 않은 방식으로 (예를 들어, 1회 연결) 맞물린다. 한 실시양태에서, 상기 스커트는 상기 미소유체 장치와 맞물리기 위한 가이드 기구를 갖는다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 샤프트, 또는 가이드 샤프트를 수용하도록 구성된 구멍, 홈, 오리피스 또는 다른 공동을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 가이드 기구는 (외부 또는 내부) 가이드 트랙을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 가이드 트랙은 사이드 트랙이다. 한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치 또는 칩은 캐리어 내에 있고, 상기 캐리어는 상기 스커트의 상기 사이드 트랙을 통해 관류 매니폴드 조립체와 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 추가의 기판, 예컨대 캐리어의 필요성을 없애기 위해 캐리어의 1개 이상의 특징을 갖는다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일

부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소를 위한 커버 또는 커버 조립체를 추가로 포함하고, 상기 커버는 여과기와 임의적으로 회합되는 다수개의 포트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 커버 포트는 관통-구멍을 포함하고, 여과기는 개스킷에서의 상응하는 구멍 위에 위치한다. 일부 실시양태에서, 커버는 (포트가 단순한 관통-구멍이 아니도록) 포트 중 1개 이상을 경유하는 1개 이상의 채널을 포함한다.

[0019]

한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 유체 백플레인의 하부에서 유체 배출 포트에서 종결하는 유체 채널 및 유체 저항기를 포함하며 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, 및 iii) 1개 이상의 사이드 트랙을 갖는 스커트 또는 다른 돌출 부재를 포함하는 관류 매니폴드 조립체; 및 b) 상기 스커트의 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 탈착가능하게 맞물리는 1개 이상의 외측 엣지를 갖는 캐리어에 위치하는 미소유체 장치를 포함하는 시스템이며, 상기 미소유체 장치는 iii) 접합 표면(mating surface) 상에서 ii) 1개 이상의 주입 포트를 통해 상기 관류 매니폴드 조립체와 유체 소통하는 i) 미소채널을 포함하고, 유체가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소로부터 상기 1개 이상의 유체 배출 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트는 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 1개 이상의 유체 배출 포트에 대해 위치하는 것인 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 캐리어는 탈착가능한 방식으로 맞물린다. 한 실시양태에서, 캐리어는 잠금 기구를 통하건 또는 접착제 (예를 들어, 유체 밀봉의 품질을 보조하기 위한 접착제 층)를 사용하건 간에 탈착가능하지 않은 방식으로 (예를 들어, 1회 연결) 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소를 위한 커버를 추가로 포함하고, 상기 커버는 채널과 회합되는 다수개의 개구부를 포함한다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소를 위한 커버를 추가로 포함하고, 상기 커버는 여과기와 임의적으로 회합되는 다수개의 포트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 커버 포트는 관통-구멍을 포함하고, 여과기는 개스킷에서의 상응하는 구멍 위에 위치한다. 일부 실시양태에서, 커버는 (포트가 단순한 관통-구멍이 아니도록) 포트 중 1개 이상을 경유하는 1개 이상의 채널을 포함한다.

[0020]

한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 스커트에서 종결하는 유체 채널 및 유체 저항기를 포함하며 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, iii) 1개 이상의 유체 배출 포트 및 1개 이상의 사이드 트랙을 갖는 스커트를 포함하는 관류 매니폴드 조립체; 및 b) 상기 스커트의 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 탈착가능하게 맞물리는 1개 이상의 외측 엣지를 갖는 캐리어에 위치하는 미소유체 장치를 포함하는 시스템이며, 상기 미소유체 장치는 iii) 접합 표면 상에서 ii) 1개 이상의 주입 포트를 통해 상기 관류 매니폴드 조립체와 유체 소통하는 i) 미소채널을 포함하고, 유체가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소로부터 상기 1개 이상의 유체 배출 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트로 흐르도록 하는 조건하에, 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트는 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 스커트의 상기 1개 이상의 유체 배출 포트에 대해 위치하는 것인 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치는 상기 유체 저장소로부터의 유체로 관류되는 살아있는 세포를 포함한다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소를 위한 커버를 추가로 포함하고, 상기 커버는 여과기와 임의적으로 회합되는 다수개의 포트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 커버 포트는 관통-구멍을 포함하고, 여과기는 개스킷에서의 상응하는 구멍 위에 위치한다. 일부 실시양태에서, 커버는 (포트가 단순한 관통-구멍이 아니도록) 포트 중 1개 이상을 경유하는 1개 이상의 채널을 포함한다.

[0021]

특히 바람직한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치 또는 칩은 (캐리어에 위치하건 아니건 간에) 체내 장기에 있는 세포의 하나 이상의 기능을 모방하는 방식으로 함께 기능하는 적어도 2종의 상이한 세포 유형을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 및 하부 표면을 갖는 막을 포함하고, 상기 상부 표면은 제1 세포 유형을 포함하고, 상기 하부 표면은 제2 세포 유형을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 세포 유형은 상피 세포이고, 상기 제2 세포 유형은 내피 세포이다. 바람직한 실시양태에서, 상기 막은 다공성이다 (예를 들어 유체, 기체, 시토카인 및 다른 분자에 대해 다공성이고, 일부 실시양태에서 세포에 대해 다공성이어서, 세포가 막을 통해 이동하는 것을 허용함).

[0022]

한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 캐리어에 적어도 부분적으로 함유된 칩, ii) 세포, iii) 시딩 가이드 및 iv)

안정한 탑재 위치에서 적어도 1개의 시딩 가이드를 수용하도록 구성된 부분을 갖는 스탠드를 제공하는 단계; b) 상기 시딩 가이드를 상기 캐리어와 맞물리게 하여, 맞물린 시딩 가이드를 생성하는 단계; c) 상기 맞물린 시딩 가이드를 상기 스탠드 상에 탑재하는 단계, 및 d) 상기 시딩 가이드가 안정한 탑재 위치에 있는 동안 상기 세포를 상기 칩에 시팅하는 단계를 포함하는, 세포를 미소유체 칩 (예를 들어, 1개 이상의 미소유체 채널과 회합된 포트를 가짐)에 시팅하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 시딩 가이드는 상기 캐리어의 옛지와 맞물리도록 (예를 들어, 가이드 트랙을 이용하여) 구성된다. 한 실시양태에서, 시딩 가이드는 상기 캐리어의 옛지와 맞물리기 위한 사이드 트랙 (관류 매니폴드 조립체의 한 실시양태의 스커트에 있는 것과 유사하거나 동일함)을 포함한다. 이 방법의 한 실시양태에서, 다수개의 시딩 가이드는 스탠드 상에 탑재되어, 다수개의 칩이 세포로 시팅되는 것을 허용한다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 시딩 후에 미소유체 칩은 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 방법은 단계 d)의 상기 시딩 후에, e) 상기 시딩 가이드로부터 상기 캐리어를 분리하는 단계 및 f) 상기 관류 매니폴드 조립체를 세포를 포함하는 상기 미소유체 칩을 포함하는 상기 캐리어와 맞물리게 하는 단계를 추가로 포함한다.

[0023] 한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 시딩 가이드에 적어도 부분적으로 함유된 칩, ii) 세포 및 iii) 안정한 탑재 위치에서 적어도 1개의 시딩 가이드를 수용하도록 구성된 부분을 갖는 스탠드를 제공하는 단계; b) 상기 스탠드를 상기 시딩 가이드와 맞물리게 하는 단계; 및 c) 상기 시딩 가이드가 안정한 탑재 위치에 있는 동안 상기 세포를 상기 칩에 시팅하는 단계를 포함하는, 세포를 미소유체 칩 (예를 들어, 1개 이상의 미소유체 채널과 회합되는 포트를 가짐)에 시팅하는 방법을 고려한다. 이 방법의 한 실시양태에서, 다수개의 시딩 가이드는 상기 스탠드와 맞물려서, 다수개의 칩이 세포로 시팅되는 것을 허용한다. 이 방법의 한 실시양태에서, 칩 캐리어가 없다. 또 다른 실시양태에서, 칩 캐리어는 (캐리어와 맞물리는 별도의 시딩 가이드없이) 시딩 가이드로서 작용한다.

[0024] 바람직한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 1개 이상의 유체 배출 포트에 대해 위치할 때, 상기 캐리어는 캐리어의 이동을 제한하기 위한 잠금 기구를 추가로 포함한다. 본 발명은 잠금 기구의 성질로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 한 실시양태에서, 잠금 기구는 클립, 클램프, 스터드 및 스크류로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 잠금 기구는 마찰 결합(friction fit)으로 맞물린다. 잠금 기구는 탈착가능한 맞물림 또는 탈착가능하지 않은 맞물림을 허용할 수 있다.

[0025] 본 발명은 또한 관류 매니폴드 조립체를 이용하여 세포를 관류시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 A) a) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 배출 포트에서 종결하는 유체 채널을 포함하며 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, 및 iii) 가이드 기구를 포함하는 스커트 또는 다른 돌출 부재를 포함하는 관류 매니폴드 조립체; 및 b) i) 살아있는 세포, 및 iii) 접합 표면 상의 ii) 1개 이상의 주입 포트와 유체 소통하는 ii) 미소채널을 포함하며 상기 스커트의 상기 가이드 기구와 맞물리도록 구성된 캐리어에 위치하는 미소유체 장치를 제공하는 단계; B) 상기 스커트의 상기 가이드 기구와 맞물리도록 상기 캐리어를 위치시키는 단계; 및 C) 상기 미소유체 장치가 연결되어 유체가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소로부터 상기 1개 이상의 유체 배출 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트 및 상기 미소채널로 흐르도록 하는 조건하에, 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 1개 이상의 유체 배출 포트에 대해 위치할 때까지 상기 캐리어를 이동시켜, 상기 세포를 관류시키는 단계를 포함하는, 세포를 관류시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 유체 백플레인은 유체 저항기를 포함한다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 샤프트, 또는 가이드 샤프트를 수용하도록 구성된 구멍, 홈, 오리피스 또는 다른 공동을 포함한다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 (외부 또는 내부) 가이드 트랙을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 가이드 트랙은 사이드 트랙이다. 한 실시양태에서, 상기 캐리어는 상기 스커트의 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 맞물리도록 구성된 1개 이상의 외측 옛지를 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 C)의 이동은 상기 주입 및 배출 포트가 서로에 대해 위치할 때까지 상기 캐리어를 상기 사이드 트랙을 따라 슬라이딩시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치의 상기 접합 표면 상의 상기 1개 이상의 주입 포트는 상기 접합 표면 위로 돌출된 점적을 포함하고, 상기 관류 매니폴드 상의 1개 이상의 배출 포트는 돌출 점적을 포함하여, 단계 C)의 슬라이딩이 점적-대-점적 연결을 유발하도록 한다. 한 실시양태에서, 상기 캐리어는 탈착가능한 방식으로 맞물린다. 또 다른 실시양태에서, 상기 캐리어는 탈착가능하지 않은 방식으로 (예를 들어, 1회 연결) 맞물린다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소를 위한 커버 또는 덮개를 추가로 포함하고, 상기 커버는 여과기와 임의적으로 회합되는 다수개의 포트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 커버 포트는 관통-구멍을 포함하고, 여과기는 개스켓에서의 상응하는 구멍 위에 위치한다. 일부 실

시양태에서, 커버는 (포트가 단순한 관통-구멍이 아니도록) 포트 중 1개 이상을 경유하는 1개 이상의 채널을 포함한다.

[0026]

한 실시양태에서, 본 발명은 A) i) 1개 이상의 유체 저장소, ii) 스커트에서 종결하는 유체 채널 및 유체 저항기를 포함하며 상기 유체 저장소의 아래에 위치하여 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, iii) 1개 이상의 유체 배출 포트 및 1개 이상의 사이드 트랙을 갖는 스커트를 포함하는 관류 매니폴드 조립체; 및 b) i) 살아있는 세포, 및 iii) 접합 표면 상의 ii) 1개 이상의 주입 포트와 유체 소통하는 iii) 미소채널을 포함하며 상기 스커트의 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 탈착가능하게 맞물리도록 구성된 1개 이상의 외측 엣지를 갖는 캐리어에 위치하는 미소유체 장치를 제공하는 단계; B) 상기 1개 이상의 외측 엣지가 상기 스커트의 상기 1개 이상의 사이드 트랙과 맞물리도록 상기 캐리어를 위치시키는 단계; 및 C) 상기 미소유체 장치가 연결되어 유체가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소로부터 상기 1개 이상의 유체 배출 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트 및 상기 미소채널로 흐르도록 하는 조건하에, 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 스커트의 상기 1개 이상의 유체 배출 포트에 대해 위치할 때까지 상기 캐리어를 상기 사이드 트랙을 따라 슬라이딩시켜, 상기 세포를 관류시키는 단계를 포함하는, 세포를 관류시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치의 상기 접합 표면 상의 상기 1개 이상의 주입 포트는 상기 접합 표면 위로 돌출된 점적을 포함하고, 상기 스커트 상의 1개 이상의 배출 포트는 돌출 점적을 포함하여, 상기 미소유체 장치의 상기 1개 이상의 유체 주입 포트가 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 스커트의 상기 1개 이상의 유체 배출 포트에 대해 위치할 때 단계 C)의 슬라이딩이 점적-대-점적 연결을 유발하도록 한다.

[0027]

한 실시양태에서, 상기 점적-대-점적 연결은 공기가 1개 이상의 유체 주입 포트로 들어가는 것을 허용하지 않는다. 한 실시양태에서, 상기 점적에 근접하는 접합 표면은 소수성이다.

[0028]

한 실시양태에서, 상기 방법은 캐리어의 이동을 제한하기 위한 잠금 기구를 활성화시키는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 관류 매니폴드 조립체를 상기 연결된 미소유체 장치와 함께 인큐베이터 내에 설치하는 단계를 추가로 포함한다.

[0030]

한 실시양태에서, (상기 관류 방법의 임의의 실시양태에 대해 기재된) 상기 방법은 상기 관류 매니폴드 조립체를 상기 연결된 미소유체 장치와 함께 배양 모듈 상에, 내에 또는 그와 접촉하게 설치하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소를 다수개의 포트를 갖는 커버를 포함하는 커버 조립체로 커버하고, 상기 배양 모듈은 커버 상의 포트에 상응하는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하여, 상기 관류 매니폴드 조립체를 상기 연결된 미소유체 장치와 함께 상기 배양 모듈 내에 또는 상에 설치하는 단계가 상기 포트와 상기 압력 지점의 접촉을 일으킨다. 한 실시양태에서, 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소를 다수개의 포트를 갖는 커버를 포함하는 커버 조립체로 커버하고, 상기 배양 모듈은 커버 상의 포트에 상응하는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하여, 상기 관류 매니폴드 조립체를 상기 연결된 미소유체 장치와 함께 상기 배양 모듈 상에 설치하는 단계가 상기 관통-구멍과 접촉하게 된다. 한 실시양태에서, 상기 관류 매니폴드 조립체의 상기 유체 저장소를 여과기 및 개스킷에서의 상응하는 구멍과 회합되는 다수개의 관통-구멍 포트를 갖는 커버를 포함하는 커버 조립체로 커버하고, 상기 배양 모듈은 커버 상의 관통-구멍 포트에 상응하는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하여, 상기 관류 매니폴드 조립체를 상기 연결된 미소유체 장치와 함께 상기 배양 모듈 상에 설치하는 단계가 상기 관통-구멍과 상기 압력 지점의 접촉을 일으킨다. 한 실시양태에서, 상기 관류 매니폴드 조립체의 유체 저장소를 여과기 및 개스킷에서의 상응하는 구멍과 회합되는 다수개의 관통-구멍 포트를 갖는 커버를 포함하는 커버 조립체로 커버하고, 상기 배양 모듈은 커버 상의 관통-구멍 포트에 상응하는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하여, 상기 관류 매니폴드 조립체를 상기 연결된 미소유체 장치와 함께 상기 배양 모듈 내에 또는 상에 설치하는 단계 이후에, 배양 모듈의 접합 표면의 압력 지점이 커버 조립체의 상기 관통-구멍과 접촉하게 된다.

[0031]

한 실시양태에서, 상기 배양 모듈은 부피 측정 제어기를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 부피 측정 제어기는 상기 커버 상의 상기 포트에 상응하는 상기 압력 지점을 통해 상기 유체 저장소에 압력을 인가한다. 한 실시양태에서, 상기 배양 모듈은 압력 작동기를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 배양 모듈은 압력 제어기를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 압력 제어기는 상기 커버 상의 상기 포트 (예를 들어, 관통-구멍 포트)에 상응하는 (예를 들어, 압력 매니폴드 상의) 상기 압력 지점을 통해 상기 유체 저장소에 압력을 인가한다. 한 실시양태에서, 상기 배양 모듈은 다수개의 관류 매니폴드 조립체를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 배양 모듈은 통합된 밸브를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 통합된 밸브는 압력 매니폴드에 있다. 한 실시양태에서, 상기 밸브

는 슈레이더(Schrader) 밸브를 포함한다.

[0032]

본 발명은 또한 장치로서 배양 모듈을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 통합된 밸브를 포함하는 압력 매니폴드에 대해 다수개의 미소유체 장치(예컨대, 본원에 기재된 관류 매니폴드 조립체)를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함한다. 한 실시양태에서, 이는 이동하지 않는 압력 매니폴드에 대해 미소유체 장치를 위로 이동시키도록 구성된다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 압력 매니폴드와 접촉하게 1개 이상의 관류 매니폴드 조립체를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 다수개의 관류 매니폴드 조립체와 접촉하게 압력 매니폴드를(위로 또는 아래로) 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 압력 매니폴드는 통합된 밸브 및 엘라스토머성 막을 포함한다. 일부 실시양태에서, 탄성/유연성 밀봉부가 압력 매니폴드 상이 아니라 포드 또는 덮개 상에 배치된다. 다른 실시양태에서, 막이 한 가지 특정한 방식으로만 기재되었기 때문에 본 발명은 막으로 제한되는 것으로 고려되지 않으며; 다른 실시양태에서, o-링, 개스킷(막보다 두꺼움), 유연성 물질, 또는 진공 그리스가 대신 사용된다. 한 실시양태에서, 상기 밸브는 슈레이더 밸브를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 커플링된 장치의 부재시에 압력 또는 유체의 누출을 감소시키기 위해 압력 매니폴드는 커플링된 관류 매니폴드 조립체 또는 미소유체 장치의 존재를 감지하도록 적합화된다. 중요하게는, 바람직한 실시양태에서, 압력 매니폴드는 몇몇 압력 공급원을 취하여, 이를 모든 관류 매니폴드 조립체에 분배한다. 일부 실시양태에서, 압력 매니폴드는 또한 관류 매니폴드 조립체와(예를 들어, 압력 매니폴드 접합 표면에서의 정렬 특징부를 통해) 직접적으로 정렬되도록 고안된다. 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 압력 매니폴드의 하부에서 정렬 특징부로 슬라이딩하여, 압력 매니폴드에서의 밀봉부가 항상 관류 매니폴드 조립체 상의 포트와 정렬되는 것을 보장한다. 일부 실시양태에서, 압력 매니폴드를 작동시킬 때, 압력 매니폴드는 관류 매니폴드 조립체를 아래로 누르는 스프링의 세트를 갖는다. 이를 스프링은 덮개를 관류 매니폴드 조립체의 저장소에 대해 밀어서, 압력이 덮개 포트를 통해 통과할 때 관류 매니폴드 조립체 내에서 압력을 유지하는(누출을 피하는) 밀봉부를 생성한다.

[0033]

본 발명은 또한 시스템으로서 배양 모듈 및 관류 일회용품(PD)을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 시스템은 통합된 밸브를 포함하는 압력 매니폴드에 대해 다수개의 미소유체 장치(예컨대, 본원에 기재된 관류 매니폴드 조립체)를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함하는 장치를 포함한다. 한 실시양태에서, 이는 이동하지 않는 압력 매니폴드에 대해 미소유체 장치를 위로 이동시키도록 구성된다. 한 실시양태에서, 상기 시스템은 압력 매니폴드와 접촉하게 b) 다수개의 미소유체 장치(예컨대, 관류 일회용품)를 이동시키도록 구성된 a) 작동 조립체를 포함하는 장치를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 시스템은 a) 통합된 밸브 및 밀봉부(예를 들어, 엘라스토머성 막)를 포함하는 압력 매니폴드를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함하는 장치, b) 상기 밀봉부(예를 들어, 엘라스토머성 막)와 접촉하는 다수개의 미소유체 장치를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치는 관류 일회용품이다. 일부 실시양태에서, 탄성/유연성 밀봉부는 압력 매니폴드 상이 아니라 포드 또는 덮개 상에 배치된다. 다른 실시양태에서, 막이 한 가지 특정한 방식으로만 기재되었기 때문에 본 발명은 막으로 제한되는 것으로 고려되지 않으며; 다른 실시양태에서, o-링, 개스킷(막보다 두꺼움), 유연성 물질, 또는 진공 그리스가 대신 사용된다. 한 실시양태에서, 상기 밸브는 슈레이더 밸브를 포함한다. 한 실시양태에서, 매니폴드는 작동기가 덮개에 대한 맞물림 및 지속적 압력을 항상 제공할 필요가 없도록 이중-안정 맞물림 기구를 사용한다. 이중-안정 기구에서, 작동기가 매니폴드와 맞물린 다음, 꺼질 수 있다. 이는 작동기가 장시간 동안 전력을 공급하는 동안에 과도한 열을 발생하는 상황에서 유용하다. 한 실시양태에서, 관류 일회용품은 미소유체 침과 맞물린다. 한 실시양태에서, 미소유체 침은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0034]

본 발명은 또한 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 유체 소통하도록 설치하기 위한, 예컨대 이로 제한되지 않지만 미소유체 장치를 관류 매니폴드 조립체와 유체 소통하도록 설치하기 위한 점적-대-점적 연결 방식을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 1개 이상의 유체 포트를 포함하는 제1 표면을 가진 기판을 포함하는 유체 장치이며, 여기서 상기 제1 표면은 1개 이상의 유체 포트에서 제1 액체를 포함하는 1개 이상의 액적(liquid droplet)을 안정하게 보유하도록 적합화된 것인 유체 장치를 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 표면은 1개 이상의 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 영역을 포함하고, 상기 영역이 상기 제1 액체에 의한 습윤에 저항하도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 소수성이도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 1개 이상의 영역은 상기 제1 액체에 의한 습윤에 저항하도록 선택된 제1 물질을 포함한다. 본 발명이 임의의 특별한 제1 물질로 제한되지 않는 것으로 의도된다. 그러나, 한 실시양태에서, 제1 물질은 폴리-테트라플루오로에틸렌(PTFE), 퍼플루오로알록시알칸(PFA), 플루오린화 에틸렌프로필렌(FEP), 폴리디메틸실록산(PDMS), 나일론(일부 등급은 친수성이고, 일부는 소수성임), 폴리프로필렌, 폴리스티렌 및 폴리이미드로 이루

어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 기판은 상기 제1 물질을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 상기 제1 표면 상에 결합, 부착, 코팅 또는 스퍼터링이 된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 소수성 개스킷을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 1개 이상의 영역은 플라즈마 처리, 이온 처리, 기상 증착, 액상 증착, 흡착, 흡수, 또는 1종 이상의 작용제와의 화학 반응에 의해 상기 제1 액체에 의한 습윤에 저항하도록 적합화된다.

[0035] 한 실시양태에서, 상기 제1 표면은 1개 이상의 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 영역을 포함하고, 상기 영역은 상기 제1 액체에 의한 습윤을 촉진하도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 친수성이도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 1개 이상의 영역은 상기 제1 액체에 의한 습윤을 촉진하도록 선택된 제1 물질을 포함한다. 다시, 본 발명이 임의의 특별한 제1 물질로 제한되지 않는 것으로 의도된다. 그러나, 한 실시양태에서, 제1 물질은 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA), 폴리비닐 알콜 (PVOH), 폴리카르보네이트 (PC), 폴리에테르 에테르 케톤 (PEEK), 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET), 폴리풀론, 폴리스티렌, 폴리비닐 아세테이트 (PVA), 나일론, 폴리비닐 플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드 (PVDC), 폴리비닐 클로라이드 (PVC) 및 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌 (ABS)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 기판은 상기 제1 물질을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 상기 제1 표면 상에 결합, 부착, 코팅 또는 스퍼터링이 된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 친수성 개스킷을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 1개 이상의 영역은 플라즈마 처리, 이온 처리, 기상 증착, 액상 증착, 흡착, 흡수, 또는 1종 이상의 작용제와의 화학 반응에 의해 상기 제1 액체에 의한 습윤을 촉진하도록 적합화된다.

[0036] 한 실시양태에서, 제1 표면은 1개 이상의 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 융기부를 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 표면은 1개 이상의 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 함몰부를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 표면은 1개 이상의 수성 액적을 안정하게 보유하도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 표면은 1개 이상의 비수성 액적을 안정하게 보유하도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 표면은 1개 이상의 유적(oil droplet)을 안정하게 보유하도록 적합화된다.

[0037] 본 발명은 또한 점적을 보유하는 장치를 포함하는 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 시스템은 a) 1개 이상의 유체 포트의 제1 세트를 포함하는 제1 표면을 포함하는 제1 기판으로서, 상기 제1 표면이 유체 포트의 제1 세트에서 제1 액체를 포함하는 1개 이상의 액적을 안정하게 보유하도록 적합화된 것인 제1 기판, b) 1개 이상의 유체 포트의 제2 세트를 포함하는 제2 표면을 포함하는 제2 기판, 및 c) 유체 포트의 제1 세트 및 유체 포트의 제2 세트를 유체 접촉시키기 위한 (연결하기 위한) 기구를 포함한다.

[0038] 본 발명은 또한 유체 연결을 정립하는 것과 조합될 수 있도록 점적을 보유하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, a) 1개 이상의 유체 포트의 제1 세트를 포함하는 제1 표면을 포함하는 제1 기판으로서, 상기 제1 표면이 유체 포트의 제1 세트에서 제1 액체를 포함하는 1개 이상의 액적을 안정하게 보유하도록 적합화된 것인 제1 기판을 제공하는 단계, b) 1개 이상의 유체 포트의 제2 세트를 포함하는 제2 표면을 포함하는 제2 기판을 제공하는 단계, 및 c) 유체 포트의 제1 세트 및 유체 포트의 제2 세트를 (예를 들어, 제어된 맞물림을 통해) 접촉시키는 단계를 포함하는, 유체 연결을 정립하는 방법이 고려된다. 바람직한 실시양태에서, 단계 c)의 접촉은 유체 포트의 제1 세트 및 유체 포트의 제2 세트를 정렬시키고, 포트의 정렬된 세트들을 접촉시키는 것을 포함한다.

[0039] 한 실시양태에서, 본 발명은 미소유체 장치를 점적-대-점적 연결로 유체 공급원과 접촉시키는 시스템 및 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 제1 돌출 유체 점적(fluid droplet)을 포함하고 제1 접합 표면 상에 위치한 제1 유체 포트와 유체 소통하는 유체 공급원; 및 ii) 제2 돌출 유체 점적을 포함하고 제2 접합 표면 상에 있는 제2 유체 포트와 유체 소통하는 미소채널을 포함하는 미소유체 장치를 제공하는 단계; 및 b) 상기 제1 돌출 유체 점적과 상기 제2 유체 점적이 함께 점적-대-점적으로 연결되어, 유체가 상기 유체 공급원으로부터 상기 제1 유체 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 제2 유체 포트로 흐르게 하는 단계를 포함하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 제1 돌출 유체 점적을 지지하도록 적합화되고 제1 접합 표면 상에 위치한 제1 유체 포트와 유체 소통하는 유체 공급원; b) 제2 돌출 유체 점적을 지지하도록 적합화되고 제2 접합 표면 상에 있는 제2 유체 포트와 유체 소통하는 미소채널을 포함하는 미소유체 장치; 및 c) 상기 제1 돌출 유체 점적과 상기 제2 유체 점적이 함께 점적-대-점적으로 연결되어, 유체가 상기 유체 공급원으로부터 상기 제1 유체 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 제2 유체 포트로 흐를 수 있게 하는 기구를 포함하는 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 제1 돌출 유체 점적은 상기 제1 접합 표면으로부터 아래로 돌출되고, 제2 돌출 유체 점적은 상기 제2 접합 표면으로부터 위로 돌출된다. 한 실시양태에서, 제1 돌출 유체 점적은 상기 제1 접합 표면으로부터 위로 돌출되고, 제2 돌출 유체 점적은 상기 제2 접합 표면으로부터 아래로 돌출된다. 한 실시양태에서, 상기 기구는 상기 제2 접합 표면을 상기 제1 접합 표면과 접촉하도록 위로 상승시킨다. 또 다른 실시

양태에서, 상기 기구는 상기 제1 접합 표면을 상기 제2 접합 표면과 접촉하도록 위로 상승시킨다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 기구는 상기 제2 접합 표면을 상기 제1 접합 표면과 접촉하도록 하강시킨다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 기구는 상기 제1 접합 표면을 상기 제2 접합 표면과 접촉하도록 하강시킨다.

[0040] 한 실시양태에서, 본 발명은 점적이 표면 처리에 의해 제어되는 것을 고려한다. 상기 시스템의 한 실시양태에서, 상기 제1 접합 표면은 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 영역을 포함하고, 상기 영역은 상기 유체에 의한 습윤에 저항하도록 적합화된다. 한 실시양태에서 상기 영역은 소수성이도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 상기 유체에 의한 습윤에 저항하도록 선택된 제1 물질을 포함한다. 본 발명이 제1 물질의 성질로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 한 실시양태에서, 제1 물질은 폴리-테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 퍼플루오로알콕시 알칸 (PFA), 플루오린화 에틸렌프로필렌 (FEP), 폴리디메틸실록산 (PDMS), 나일론 (일부 등급은 소수성임), 폴리프로필렌, 폴리스티렌 및 폴리이미드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명은 제1 물질이 표면에 부착되는 성질에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 상기 제1 접합 표면 상에 결합, 부착, 코팅 또는 스퍼터링이 된다. 본 발명은 또한 본래 소수성인 표면, 또는 소수성으로 될 수 있는 표면을 갖는 특징부를 부가하는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 소수성 개스킷을 포함한다. 본 발명은 표면 또는 표면의 영역을 변형하기 위해 이용되는 특별한 처리 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 한 실시양태에서, 상기 제1 접합 표면의 상기 영역은 플라즈마 처리, 이온 처리, 기상 증착, 액상 증착, 흡착, 흡수, 또는 1종 이상의 작용제와의 화학 반응에 의해 습윤에 저항하도록 적합화된다.

[0041] 표면 또는 표면의 영역이 습윤에 저항하도록 적합화시키는 실시양태가 상기 논의되었지만, 본 발명은 상기 제1 접합 표면이 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 영역을 포함하고, 상기 영역이 상기 유체에 의한 습윤을 촉진하도록 적합화된 것인 실시양태를 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 친수성이도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 상기 제1 액체에 의한 습윤을 촉진하도록 선택된 제1 물질을 포함한다. 본 발명이 습윤을 촉진하는 특별한 제1 물질로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 한 실시양태에서, 제1 물질은 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA), 폴리비닐 알콜 (PVOH), 폴리카르보네이트 (PC), 폴리에테르 에테르 캐톤 (PEEK), 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET), 폴리풀론, 폴리스티렌, 폴리비닐 아세테이트 (PVA), 나일론 (일부 등급은 친수성임), 폴리비닐 플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드 (PVDC), 폴리비닐 클로라이드 (PVC) 및 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌 (ABS)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한, 본 발명은 제1 물질이 표면에 부착되는 기술에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 상기 제1 접합 표면 상에 결합, 부착, 코팅 또는 스퍼터링이 된다. 본 발명은 또한 본래 친수성인 표면, 또는 친수성이 될 수 있는 표면을 갖는 구조 또는 특징부를 도입하는 것을 고려한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 친수성 개스킷을 포함한다. 또한, 본 발명은 습윤을 촉진하는 처리 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 제1 접합 표면의 상기 영역은 플라즈마 처리, 이온 처리, 기상 증착, 액상 증착, 흡착, 흡수, 또는 1종 이상의 작용제와의 화학 반응에 의해 습윤을 촉진하도록 적합화된다.

[0042] 본 발명은 또한 표면의 일부로서 성형 또는 형성될 수 있거나, 공급원에 부착되거나 그 위에 침착되거나 그 위에 인쇄되거나 그에 결합될 수 있거나, 또는 표면에 기계 가공되거나 에칭되거나 또는 삭마될 수 있는 구조 및 기하학적 특징부를 고려한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 제1 접합 표면은 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 융기부를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제1 접합 표면은 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 함몰부를 포함한다.

[0043] 본 발명은 또한 수성 유체만으로의 점적-대-점적 연결로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서 상기 제1 접합 표면이 수성 돌출 유체 점적을 안정하게 보유하도록 적합화되었지만, 또 다른 실시양태에서 상기 제1 접합 표면은 비수성 돌출 유체 점적, 예컨대 비제한적으로 유성 돌출 점적을 안정하게 보유하도록 적합화된다.

[0044] 본 발명은 또한 점적-대-점적 방식을 이용하여 점적들을 융합시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 제1 돌출 유체 점적을 포함하고 제1 접합 표면 상에 위치한 제1 유체 포트와 유체 소통하는 유체 공급원; 및 ii) 제2 돌출 유체 점적을 포함하고 제2 접합 표면 상에 있는 제2 유체 포트와 유체 소통하는 미소채널을 포함하는 미소유체 장치 또는 칩을 제공하는 단계; 및 b) 상기 제1 돌출 유체 점적과 상기 제2 유체 점적을 함께 점적-대-점적으로 연결시키고, 이로써 상기 제1 및 제2 유체 점적이 융합되어, 유체가 상기 유체 공급원으로부터 상기 제1 유체 포트를 통해 상기 미소유체 장치의 상기 제2 유체 포트로 흐르게 하는 단계를 포함하는, 점적들을 융합시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다. 본 발명은 특별한 배향 또는 두 접합 표면으로 제한되는 것으로

로 의도되지 않는다. 한 실시양태에서, 제1 돌출 유체 점적은 상기 제1 접합 표면으로부터 아래로 돌출되고, 제2 돌출 유체 점적은 상기 제2 접합 표면으로부터 위로 돌출된다. 또 다른 실시양태에서, 제1 돌출 유체 점적은 상기 제1 접합 표면으로부터 위로 돌출되고, 제2 돌출 유체 점적은 상기 제2 접합 표면으로부터 아래로 돌출된다. 본 발명은 점적을 함께 모으는 방법으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 한 실시양태에서, 단계 b)는 상기 제2 접합 표면을 상기 제1 접합 표면과 접촉하도록 위로 상승시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 단계 b)는 상기 제1 접합 표면을 상기 제2 접합 표면과 접촉하도록 위로 상승시키는 것을 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 단계 b)는 상기 제2 접합 표면을 상기 제1 접합 표면과 접촉하도록 하강시키는 것을 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 단계 b)는 상기 제1 접합 표면을 상기 제2 접합 표면과 접촉하도록 하강시키는 것을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 점적-대-점적 연결은 공기가 상기 유체 주입 포트로 들어가는 것을 허용하지 않는다.

[0045] 본 발명은 습윤을 촉진하기 위한 표면 처리를 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 접합 표면은 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 영역을 포함하고, 상기 영역은 상기 유체에 의한 습윤을 촉진하도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 친수성이도록 적합화된다. 한 실시양태에서, 상기 영역은 상기 유체에 의한 습윤을 촉진하도록 선택된 제1 물질을 포함한다. 본 발명을 임의의 특별한 제1 물질로 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 한 실시양태에서, 제1 물질은 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA), 폴리비닐 알콜 (PVOH), 폴리카르보네이트 (PC), 폴리에테르 에테르 케톤 (PEEK), 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET), 폴리풀론, 폴리스티렌, 폴리비닐 아세테이트 (PVA), 나일론, 폴리비닐 플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드 (PVDC), 폴리비닐 클로라이드 (PVC) 및 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌 (ABS)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명을 임의의 특별한 부착 접근법으로 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 상기 제1 접합 표면 상에 결합, 부착, 코팅 또는 스퍼터링이 된다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본래 친수성인 표면 (또는 친수성이 될 수 있는 표면)을 갖는 구조를 비롯한 특징부 또는 구조를 표면에 부가하는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 물질은 친수성 개스켓을 포함한다.

[0047] 본 발명은 임의의 특별한 표면 처리 기술로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 한 실시양태에서, 상기 제1 접합 표면의 상기 영역은 플라즈마 처리, 이온 처리, 기상 증착, 액상 증착, 흡착, 흡수, 또는 1종 이상의 작용제와의 화학 반응에 의해 습윤을 촉진하도록 적합화된다.

[0048] 추가의 구조가 표면 내에 또는 상에 성형되거나 달리 형성될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 제1 접합 표면은 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 용기부를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제1 접합 표면은 상기 제1 유체 포트를 둘러싸는 1개 이상의 함몰부를 포함한다.

[0049] 상기 언급한 바와 같이, 유체가 수성 유체일 필요는 없다. 한 실시양태에서 본 발명은 상기 제1 접합 표면이 수성 돌출 유체 점적을 안정하게 보유하도록 적합화되지만, 또 다른 실시양태에서 상기 제1 접합 표면이 비수성 돌출 유체 점적을 안정하게 보유하도록, 예컨대 비제한적으로 유성 돌출 점적을 보유하도록 적합화되는 것을 고려한다.

[0050] 본 발명은 또한 포트를 함께 연결시키는 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 시스템은 a) 제1 유체 포트를 포함하는 제1 기판, b) 제2 유체 포트를 포함하는 제2 기판, c) 제1 포트 및 제2 포트를 정렬시키도록 적합화된 가이드 기구, 및 (임의적으로) d) 제1 기판과 제2 기판의 접촉을 유지하도록 적합화된 유지 기구를 포함한다. 본 발명이 임의의 특별한 가이드 기구로 제한되는 것으로 의도되지 않지만, 한 실시양태에서 가이드 기구는 상기 제1 기판 상에 위치한 가이드 트랙이고, 상기 가이드 트랙은 상기 제2 기판의 일부분과 맞물리도록 구성된다. 본 발명은 유지 기구가 제1 또는 제2 기판 상에 있는 실시양태를 고려하지만, 한 실시양태에서 유지 기구가 상기 제2 기판 상에 위치한 클립이고, 상기 클립은 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 a) 1개 이상의 유체 포트의 제1 세트를 포함하는 제1 기판, b) 1개 이상의 유체 포트의 제2 세트를 포함하는 제2 기판, c) 포트의 제1 세트 및 포트의 제2 세트를 정렬시키도록 적합화된 가이드 기구, 및 d) 제1 기판과 제2 기판의 접촉을 유지하도록 적합화된 유지 기구를 포함하는 시스템을 고려한다. 다시, 다양한 가이드 기구가 고려된다 (본원에서 논의된다). 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 샤프트, 또는 가이드 샤프트를 수용하도록 구성된 구멍, 홈, 오리피스 또는 다른 공동을 포함한다. 그러나, 한 실시양태에서, 가이드 기구는 상기 제1 기판 상에 위치한 가이드 트랙이고, 상기 가이드 트랙은 상기 제2 기판의 일부분과 맞물리도록 구성된다. 다시, 다양한 유지 기구가 고려된다 (본원에서 논의된다). 그러나, 한 실시양태에서, 유지 기구는 상기 제2 기판 상에 위치한 클립이고, 상기 클립은 상기 제1 기판과 맞물리도록 구

성된다.

[0052]

본 발명은 또한 유체 연결을 정립하는 방식으로 포트를 연결하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 제1 유체 포트를 포함하는 제1 기판, 제2 유체 포트를 포함하는 제2 기판, 및 제2 기판을 가이드하도록 적합화된 가이드 기구를 제공하는 단계, b) 제2 기판을 가이드 기구와 맞물리게 하는 단계, c) 가이드 기구의 도움에 의해 유체 포트의 제1 및 제2 세트를 정렬시키는 단계, 및 d) 제1 및 제2 유체 포트를 접촉시켜, 유체 연결을 정립하는 단계를 포함하는, 유체 연결을 정립하는 방법을 고려한다. 다양한 가이드 기구가 고려되지만, 한 실시양태에서 상기 가이드 기구는 상기 제1 기판 상에 위치한 가이드 트랙을 포함하고, 상기 가이드 트랙은 상기 제2 기판의 일부분과 맞물리도록 구성된다. 유체 연결을 정립하는 이 방법의 한 실시양태에서, 상기 제2 기판은 접합 표면을 포함하는 미소유체 장치를 포함하고, 상기 제2 유체 포트는 상기 접합 표면 상에 위치하고 상기 접합 표면 위로 돌출된 점적을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 제1 기판은 접합 표면을 포함하고, 상기 제1 유체 포트는 상기 접합 표면 상에 위치하고 돌출 점적을 포함한다. 이 실시양태에서 여전히 추가로, 단계 d)의 상기 접촉은 상기 제1 및 제2 유체 포트가 유체 연결을 정립할 때 점적-대-점적 연결을 유발한다. 상기 점적-대-점적 연결은 공기가 1개 이상의 유체 주입 포트로 들어가는 것을 허용하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명이 정렬 방식으로 제한되지 않지만, 한 실시양태에서 단계 c)의 상기 정렬은 가이드 트랙에 의해 제2 기판을 슬라이딩시키는 것을 포함한다. 가이드 트랙에 대한 다양한 디자인 및 형태가 고려되지만, 한 실시양태에서 상기 가이드 트랙은 제1 및 제2 구획을 포함하고, 상기 제1 구획은 단계 c)의 정렬을 지지하도록 형성되고, 상기 제2 구획은 단계 d)의 접촉을 지지하도록 형성된다.

[0053]

본 발명은 유지 기구가 제1 기판 상에 있는 실시양태를 고려하지만, 한 실시양태에서, 상기 제2 기판이 제1 기판과 제2 기판의 접촉을 유지하도록 적합화된 유지 기구를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 기판이 접촉하여 유체 연결을 정립할 때, 유지 기구가 자동으로 맞물린다. 그러나, 한 실시양태에서, 본 발명은 e) 유지 기구를 활성화시키는 활성화 단계를 포함한다.

[0054]

2개 기판 시스템이 상기 기재되었지만, 본 발명은 또한 3개 기판 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 시스템은 a) 제1 유체 포트를 포함하는 제1 기판, b) 제2 유체 포트를 포함하는 제2 기판, c) 상기 제2 기판을 지지하도록 구성된 제3 기판; d) 제1 포트를 제2 포트에 대해 정렬시키도록 적합화된 가이드 기구, 및 e) 제1 기판과 제2 기판의 접촉을 유지하도록 적합화된 유지 기구 수단을 포함한다.

[0055]

이전에 언급한 바와 같이, 다양한 가이드 기구가 고려된다 (본원에서 논의된다). 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 샤프트, 또는 가이드 샤프트를 수용하도록 구성된 구멍, 홈, 오리피스 또는 다른 공동을 포함한다. 한 기판 상에 1개 이상의 가이드 샤프트 또는 다른 돌출부가 있을 수 있고, 다른 기판 상의 1개 이상의 구멍, 홈, 오리피스 또는 다른 공동은 1개 이상의 가이드 샤프트 또는 다른 돌출부를 수용하도록 구성될 수 있다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 트랙을 포함한다. 가이드 트랙(들)은 임의의 배향을 가질 수 있다 (예를 들어, 한 측면으로부터가 아니라 위로부터 나옴). 본 발명은 가이드 기구가 제1, 제2 또는 제3 기판에 부착될 수 있는 것을 고려하지만, 한 실시양태에서, 가이드 트랙은 상기 제1 기판 상에 위치한다. 본 발명이 제2 또는 제3 기판이 가이드 기구와 맞물리도록 구성된 특징부 또는 구조를 갖는 실시양태를 고려하지만, 한 실시양태에서, 본 발명은 제3 기판이 상기 가이드 트랙과 맞물리도록 구성된 옛지를 포함하는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 제2 기판은 상기 가이드 트랙과 맞물리도록 구성된 옛지를 포함한다. 본 발명은 유지 기구가 제1 또는 제2 기판 상에 위치하는 실시양태를 고려하지만, 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제3 기판 상에 위치한다. 이전에 언급한 바와 같이, 다양한 유지 기구가 고려된다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클립을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 기판 사이의 접촉이 유지되도록 하는 조건하에 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클램프를 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판 상의 구멍과 맞물리도록 구성된 스터드를 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판의 일부분과 마찰 결합으로 맞물린다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 접착제 (예컨대, 라미네이트), 열 스테이크(heat stake), 및 스크류로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0056]

본 발명은 시스템의 구성요소가 기재된 바와 같은 (상기 참조) 시스템을 고려하지만, 본 발명은 또한 상기 구성요소가 특정한 방식으로 배열, 부착 또는 연결된 조립체를 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 제1 유체 포트 및 가이드 기구를 포함하고 제2 기판에 대해 그와 접촉하여 위치하는 제1 기판, b) 제2 유체 포트를 포함하고 캐리어에 의해 지지되는 제2 기판, c) 상기 제1 기판의 상기 가이드 기구와 맞물리는 일부분을 포함하는 캐리어를 포함하고, 여기서 상기 제1 및 제2 포트는 유체 소통을 허용하도록 정렬되는 것인 조립체를 고려한다. 본 발명은 유지 기구가 상기 제1 또는 제2 기판 상에 위치하는 실시양태를 고려하지만, 한 실시양태에서, 상기

캐리어가 상기 제1 및 제2 기판 사이의 상기 접촉을 유지하기 위한 유지 기구를 추가로 포함한다. 다양한 가이드 기구가 고려되지만 (본원에 기재되지만), 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 트랙을 포함한다. 본 발명은 단일 가이드 트랙으로 제한되지 않고, 2개 이상의 가이드 트랙이 사용될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서 가이드 트랙은 상기 제1 기판의 1개 이상의 측면 상에 위치한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 기판과 맞물리는 캐리어 부분은 상기 가이드 트랙과 맞물리도록 구성된 1개 이상의 엣지를 포함한다.

[0057] 다양한 유지 기구가 고려되지만 (본원에 기재되지만), 조립체의 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클립을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클램프를 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판 상의 구멍과 맞물리도록 구성된 스터드를 포함한다. 특별한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판의 일부분과 마찰 결합으로 맞물린다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 접착제 (예컨대 비제한적으로 라미네이트), 열 스테이크, 및 스크류로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0058] 본 발명은 또한 3개의 기판을 포함하는 유체 포트를 함께 모음으로써 유체 연결을 정립하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 제1 유체 포트를 포함하는 제1 기판, 제2 유체 포트를 포함하는 제2 기판, 상기 제2 기판을 지지하도록 구성된 제3 기판, 및 가이드 기구를 제공하는 단계; b) 상기 제1 및 제2 포트를 상기 가이드 기구에 의해 정렬시키는 단계; 및 c) 상기 제1 및 제2 기판 사이에서 유체 연결이 정립되도록 하는 조건하에 상기 제1 포트와 상기 제2 포트를 접촉시키는 단계를 포함하는, 유체 연결을 정립하는 방법을 고려한다. 이 3개 기판 방법의 한 실시양태에서, 상기 제2 기판은 접합 표면을 포함하는 미소유체 장치를 포함하고, 상기 제2 유체 포트는 상기 접합 표면 상에 위치하고 상기 접합 표면 위로 돌출된 점적을 포함한다. 이 실시양태에서 추가로, 상기 제1 기판은 접합 표면을 포함하고, 상기 제1 유체 포트는 상기 접합 표면 상에 위치하고 돌출 점적을 포함한다. 이 실시양태에서 여전히 추가로, 단계 c)의 상기 접촉은 상기 제1 및 제2 유체 포트가 유체 연결을 정립할 때 점적-대-점적 연결을 유발한다. 상기 점적-대-점적 연결은 공기가 1개 이상의 유체 주입 포트로 들어가는 것을 허용하지 않는 것이 바람직하다.

[0059] 다시, 다양한 가이드 기구가 본원에서 고려되고 기재된다. 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 트랙을 포함한다. 본 발명은 가이드 트랙이 상기 제1, 제2 또는 제3 기판 상에 위치하는 것을 고려하지만, 바람직한 실시양태에서, 가이드 트랙이 상기 제1 기판 상에 위치한다. 한 실시양태에서, 제3 기판은 상기 가이드 트랙과 맞물리도록 구성된 엣지를 포함한다. 본 발명이 정렬을 위한 특별한 기술로 제한되는 것으로 의도되지 않지만, 한 실시양태에서, 본 발명은 단계 b)의 상기 정렬이 상기 가이드 트랙에 의해 상기 제3 기판을 슬라이딩시키는 것을 포함하는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 가이드 트랙은 제1 및 제2 구획을 포함하고, 상기 제1 구획은 단계 b)의 정렬을 지지하도록 형성되고, 상기 제2 구획은 단계 c)의 접촉을 지지하도록 형성된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 구획은 선형이고, 상기 제2 구획은 곡선형이다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 가이드 기구는 상기 제3 기판이 단계 d) 동안에 회전하거나 피벗하는 기구를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 가이드 기구는 힌지, 이음부, 또는 피벗 지점을 포함한다.

[0060] 본 발명은 유지 기구가 제1 또는 제2 기판 상에 위치하는 실시양태를 고려하지만, 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 제3 기판이 상기 제1 및 제2 포트의 정렬을 유지하기 위한 유지 기구를 추가로 포함한다. 다시, 다양한 유지 기구가 고려된다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클립을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 기판 사이의 접촉이 유지되도록 하는 조건하에 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클램프를 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판 상의 구멍과 맞물리도록 구성된 스터드를 포함한다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판의 일부분과 마찰 결합으로 맞물린다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 접착제 (예컨대 비제한적으로 라미네이트), 열 스테이크, 및 스크류로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명은 또한 제3 기판이 제2 기판을 위한 캐리어인 실시양태를 고려한다.

[0061] 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 가이드 기구 및 제1 접합 표면 상의 제1 유체 포트를 포함하는 제1 기판, 제2 접합 표면 상의 제2 유체 포트 및 하부 표면을 포함하는 제2 기판, 및 유지 기구 및 상기 가이드 기구와 맞물리기 위한 1개 이상의 엣지를 포함하며 상기 제2 기판의 상기 하부 표면과 접촉하는 캐리어를 제공하는 단계; b) 상기 제1 기판의 상기 가이드 기구를 상기 캐리어의 1개 이상의 엣지와 맞물리게 하는 단계; c) 상기 제1 및 제2 포트를 상기 가이드 기구에 의해 정렬시키는 단계; d) 상기 제1 포트가 상기 제2 포트와 접촉하여 상기 제1 및 제2 기판 사이에서 유체 연결이 정립되도록 하는 조건하에, 상기 제1 접합 표면과 상기 제2 접합 표면을 접촉시키는 단계를 포함하는, 유체 연결을 정립하는 방법을 고려한다. 이 방법의 한 실시양태에서, 상기 제2 유체 포트는 상기 제2 기판의 상기 접합 표면 위로 돌출된 점적을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 유체 포

트는 돌출 점적을 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 d)의 상기 접촉은 상기 제1 및 제2 유체 포트가 유체 연결을 정립할 때 점적-대-점적 연결을 유발한다. 상기 점적-대-점적 연결은 공기가 1개 이상의 유체 주입 포트로 들어가는 것을 허용하지 않는 것이 바람직하다. 다양한 가이드 기구가 고려되지만, 한 실시양태에서, 가이드 기구는 가이드 트랙을 포함한다. 본 발명은 1개의 가이드 트랙만이 있는 실시양태로 제한되지 않으며, 2개 이상의 가이드 트랙이 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 가이드 트랙은 상기 제1 기판의 1개 이상의 측면 상에 위치한다. 바람직한 실시양태에서, 캐리어는 상기 가이드 트랙과 맞물리도록 구성된 1개 이상의 엣지를 포함한다. 다양한 정렬 접근법이 고려되지만, 한 실시양태에서, 단계 c)의 상기 정렬은 상기 가이드 트랙에 의해 상기 캐리어를 슬라이딩시키는 것을 포함한다. 가이드 트랙에 대한 다양한 디자인 및 형태가 고려되지만, 한 실시양태에서, 상기 가이드 트랙은 제1 및 제2 구획을 포함하고, 상기 제1 구획은 단계 c)의 정렬을 지지하도록 형성되고, 상기 제2 구획은 단계 d)의 접촉을 지지하도록 형성된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 구획은 선형이고, 상기 제2 구획은 곡선형이다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 상기 가이드 기구는 상기 캐리어가 단계 d) 동안에 회전하거나 피벗하는 기구를 포함한다. 이 실시양태에서, 상기 가이드 기구는 힌지, 이음부, 소켓 또는 다른 피벗 지점을 포함할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태에서, 단계 d)에서 접촉이 이루어질 때 또는 그 후에 유지 기구는 자동으로 맞물린다. 그러나, 한 실시양태에서, 본 발명은 e) 상기 제1 및 제2 포트의 상기 정렬이 유지되도록 하는 조건하에 상기 유지 기구를 활성화시키는 단계를 추가로 포함한다. 다시, 다양한 유지 기구가 고려된다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클립을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 기판 사이의 접촉이 유지되도록 하는 조건하에 상기 유지 기구는 상기 제1 기판과 맞물리도록 구성된 클램프를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 상기 제1 기판 상의 구멍과 맞물리도록 구성된 스터드를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 유지 기구는 접착제 (예컨대 비제한적으로 라미네이트), 열 스테이크, 및 스크류로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0063] 본 발명은 또한 세포를 관류시키기 위한 장치, 예컨대 유체 저장소에 압력을 인가하여 유체 (예를 들어, 배양 배지)의 흐름을 생성하는 장치를 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 통합된 밸브를 포함하는 압력 매니폴드를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함하는 장치를 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 엘라스토머성 막을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 밸브는 슈레이더 밸브를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 압력 매니폴드는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함한다. 한 실시양태에서, 장치는 압력 제어기를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 압력 제어기는 상기 압력 지점을 통해 압력을 인가하도록 구성된다. 한 실시양태에서, 상기 작동 조립체는 상기 압력 매니폴드에 작동 가능하게 연결된 기압식 실린더를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치 또는 칩이 상기 접합 표면과 맞물릴 때, 상기 접합 표면이 미소유체 장치 또는 칩을 정렬시키도록 구성된 정렬 특징부를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 세포를 관류시키기 위한 배양 모듈이다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 관류 매니폴드 조립체와 맞물린다 (상기 정렬 특징부는 관류 매니폴드 조립체를 정렬시키도록 구성됨). 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0064] 본 발명은 또한 압력을 전달하기 위한 장치가 다수개의 미소유체 장치에 연결된 것인 시스템을 고려하고, 더욱 바람직하게는, 다수개의 미소유체 장치 (예컨대, 본원에서 논의된 관류 일회용품의 다양한 실시양태)는 동시에 연결된다 (그러나, 이들은 원하는 경우 개별적으로 또는 순차적으로 연결될 수 있음). 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 통합된 밸브를 포함하는 압력 매니폴드를 이동시키도록 구성된 작동 조립체를 포함하는 장치를 포함하며, 상기 압력 매니폴드가 b) 다수개의 미소유체 장치 (예컨대, 본원에서 논의된 관류 일회용품의 다양한 실시양태)와 접촉하는 것인 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 압력 매니폴드는 엘라스토머성 막을 추가로 포함하고, 상기 엘라스토머성 막은 상기 미소유체 장치와 접촉한다. 한 실시양태에서, 상기 미소유체 장치는 관류 일회용품이다. 한 실시양태에서, 상기 밸브는 슈레이더 밸브를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 각각의 미소유체 장치는 다수개의 포트를 갖는 커버를 포함하는 커버 조립체로 커버되고, 상기 압력 매니폴드는 커버 상의 포트에 상응하는 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하고, 압력 매니폴드의 접합 표면의 압력 지점이 커버 조립체의 상기 포트와 접촉한다. 한 실시양태에서, 상기 포트는 여과기 및 개스킷에서의 상응하는 구멍과 회합되는 관통-구멍 포트를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 압력 제어기를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 압력 제어기는 상기 압력 지점을 통해 압력을 인가하도록 구성된다. 한 실시양태에서, 상기 작동 조립체는 상기 압력 매니폴드에 작동 가능하게 연결된 기압식 실린더를 포함한다. 한 실시양태에서, 압력 매니폴드의 상기 접합 표면은 상기 미소유체 장치가 상기 접합 표면과 맞물릴 때 미소유체 장치를 정렬시키도록 구

성된 정렬 특징부를 추가로 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 장치는 세포를 관류시키기 위한 배양 모듈이다. 이러한 배양 모듈의 한 실시양태에서, 배양 모듈은 1개 이상의 트레이를 수용하도록 구성되고, 각각의 트레이에는 다수개의 미소유체 장치를 포함한다. 한 실시양태에서, 배양 모듈은 상기 배양 모듈을 제어하기 위한 사용자 접속부를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 각각의 트레이에는 다수개의 관류 매니폴드 조립체를 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 각각의 관류 매니폴드 조립체와 맞물린다 (압력 매니폴드 접합 표면의 정렬 특징부는 각각의 관류 매니폴드 조립체를 정렬시키도록 구성됨). 한 실시양태에서, 미소유체 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

[0065] 본 발명은 또한 배양 모듈을 이용하여 세포 (예를 들어, 본원에서 논의된 관류 일회용품의 다양한 실시양태와 같은 미소유체 장치의 미소채널에 있는 세포, 여기서 본원에 기재된 유형의 시딩 가이드를 이용하거나 이용하지 않고 세포를 먼저 상기 미소유체 장치에 시팅함)를 관류시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 A) a) i) 압력 매니폴드에 대해 다수개의 미소유체 장치를 이동시키도록 구성된 작동 조립체, ii) 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하는 압력 매니폴드를 포함하는 배양 모듈; 및 b) 다수개의 미소유체 장치를 제공하고, 상기 각각의 미소유체 장치는 i) 살아있는 세포를 포함하는 1개 이상의 미소채널, ii) 배양 배지를 포함하는 1개 이상의 저장소, 및 iii) 압력 매니폴드 접합 표면 상의 압력 지점에 상응하는 포트를 갖는 커버를 포함하며 상기 1개 이상의 저장소 위에 있는 커버 조립체를 포함하는 것인 단계; B) 상기 다수개의 미소유체 장치를 상기 배양 모듈 상에 또는 내에 설치하는 단계; 및 C) 상기 다수개의 미소유체 장치의 각각의 미소유체 장치의 커버 상에 있는 상기 포트와 상기 압력 매니폴드의 상기 접합 표면을 동시에 (또는 순차적으로) 접촉시켜, 배양 배지가 상기 저장소로부터 상기 미소유체 장치의 상기 미소채널로 흐르도록 하는 조건하에, 상기 포트가 상기 압력 지점과 접촉하도록 하여, 상기 세포를 관류시키는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 다수개의 미소유체 장치는 단계 B) 이전에 1개 이상의 트레이 상에 위치하고, 단계 B)의 상기 설치는 적어도 상기 다수개의 미소유체 장치의 하위 세트를 동시에 상기 배양 모듈에 이동시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 C)의 상기 동시 접촉은 작동 조립체를 통해 다수개의 미소유체 장치를 압력 매니폴드의 접합 표면에 대해 위로 이동시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 A) a) i) 압력 매니폴드를 이동시키도록 구성된 작동 조립체, ii) 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하는 압력 매니폴드를 포함하는 배양 모듈; 및 b) 다수개의 미소유체 장치를 제공하고, 상기 각각의 미소유체 장치는 i) 살아있는 (생존 가능한) 세포를 포함하는 1개 이상의 미소채널, ii) 배양 배지를 포함하는 1개 이상의 저장소, 및 iii) 압력 매니폴드 접합 표면 상의 압력 지점에 상응하는 포트를 갖는 커버를 포함하며 상기 1개 이상의 저장소 위에 있는 커버 조립체를 포함하는 것인 단계; B) 상기 다수개의 미소유체 장치를 상기 배양 모듈 상에 또는 내에 설치하는 단계; 및 C) 상기 다수개의 미소유체 장치의 각각의 미소유체 장치의 커버 상에 있는 상기 포트와 상기 압력 매니폴드의 상기 접합 표면을 동시에 (또는 순차적으로) 접촉시켜, 배양 배지가 상기 저장소로부터 상기 미소유체 장치의 상기 미소채널로 흐르도록 하는 조건하에, 상기 포트가 상기 압력 지점과 접촉하도록 하여, 상기 세포를 관류시키는 단계를 포함하는, 세포를 관류시키는 방법을 고려한다. 상기 실시양태에서, 다수개의 미소유체 장치는 동시에 연결된다. 그 후, 이들을 압력 매니폴드로부터 동시에 분리하거나 단절시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 다수개의 미소유체 장치는 단계 B) 이전에 1개 이상의 트레이 (또는 네스트) 상에 위치하고, 단계 B)의 상기 설치는 적어도 상기 다수개의 미소유체 장치의 하위 세트 (적어도 3개)를 동시에 상기 배양 모듈에 이동시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 단계 C)의 상기 동시 접촉은 작동 조립체를 통해 압력 매니폴드의 접합 표면을 상기 다수개의 미소유체 장치의 상기 커버 조립체 상으로 하향 이동시킴으로써 달성된다. 관류 방법의 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 관류 매니폴드 조립체와 맞물리는 미소유체 칩 (예컨대 비제한적으로, 1개 이상의 미소채널 및 포트를 갖는 도 3a에 도시된 미소유체 칩)을 포함하고, 상기 조립체는 i) 1개 이상의 유체 저장소의 상부로서 작용하도록 구성된 커버 또는 덮개, ii) 1개 이상의 유체 저장소, iii) 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는 유체 백플레이너, 및 iv) 미소유체 칩과 (직접적으로) 맞물리거나 또는 미소유체 칩을 함유하는 캐리어와 (이를 통해 간접적으로) 맞물리는 돌출 부재 또는 스커트를 포함한다. 관류는 미소유체 칩 내에 함유된 세포의 80% 초과, 및 더욱 바람직하게는 90% 초과, 및 가장 바람직하게는 95% 초과의 생존가능성을 제공하는 (또는 유지하는) 속도로 수행하는 것이 바람직하다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소(들) 아래에 있는 캡핑 층을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 유체 백플레이너는 저항기를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 미소유체 칩 환경은 상기 관류 동안에 멸균성으로 유지된다.

[0066] 본 발명은 또한 세포 (예를 들어, 본원에서 논의된 관류 일회용품의 다양한 실시양태와 같은 미소유체 장치의 미소채널에 있는 세포, 여기서 본원에 기재된 유형의 시딩 가이드를 이용하거나 이용하지 않고 세포를 먼저 상기 미소유체 장치에 시팅함)를 관류시키는 동안 압력을 제어하는, 예컨대 한 실시양태에서 압력이 1pKa (+ 또는

- 0.5pKa, 및 더욱 바람직하게는 + 또는 - 0.15pKa)에서 신뢰가능하게 유지되도록 압력을 제어하는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 A) a) 다수개의 미소유체 장치, b) 1개 이상의 압력 작동기를 제공하고, 상기 각각의 미소유체 장치는 i) 살아있는 세포를 포함하는 1개 이상의 미소채널, ii) 배양 배지를 포함하는 1개 이상의 저장소를 포함하는 것인 단계, B) 상기 압력 작동기를 상기 저장소 중 적어도 하나에 커플링시키고, 상기 커플링은 작동된 압력이 상기 살아있는 세포의 적어도 일부의 관류를 조절하도록 적합화된 것인 단계, C) 2개 이상의 압력 설정치 사이에서 상기 1개 이상의 압력 작동기를 켜고, 이로써 상기 세포를 관류시키는 동안 압력을 제어하는 단계를 포함하는, 세포를 관류시키는 동안 압력을 제어하는 방법을 고려한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 A) a) i) 압력 매니폴드를 이동시키도록 구성된 작동 조립체, ii) 압력 지점을 갖는 접합 표면을 포함하는 압력 매니폴드, 및 iii) 상기 압력 지점에 압력을 제공하기 위한 1개 이상의 압력 제어기를 포함하는 배양 모듈; 및 b) 다수개의 미소유체 장치를 제공하고, 상기 각각의 미소유체 장치는 i) 살아있는 세포를 포함하는 1개 이상의 미소채널, ii) 배양 배지를 포함하는 1개 이상의 저장소, 및 iii) 압력 매니폴드 접합 표면 상의 압력 지점에 상응하는 포트를 갖는 커버를 포함하며 상기 1개 이상의 저장소 위에 있는 커버 조립체를 포함하는 것인 단계; B) 상기 다수개의 미소유체 장치를 상기 배양 모듈 상에 또는 내에 설치하는 단계; C) 상기 다수개의 미소유체 장치의 각각의 미소유체 장치의 커버 상에 있는 상기 포트와 상기 압력 매니폴드의 상기 접합 표면을 동시에 접촉시켜, 배양 배지가 상기 저장소로부터 상기 미소유체 장치의 상기 미소채널로 흐르도록 하는 조건하에, 상기 포트가 상기 압력 지점과 접촉하도록 하여, 상기 세포를 관류시키는 단계; 및 D) 상기 1개 이상의 압력 제어기를 소정의 기간 동안 끄고 소정의 기간 동안 켜서 (또는 스위치를 끄고 켜서) (또는 2개 이상의 설정치 사이에서 이들을 끄고 켜서), 상기 세포를 관류시키는 동안 압력을 제어하는 단계를 포함하는, 세포를 관류시키는 동안 압력을 제어하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 스위칭은 설정치 1kPa 내지 0.5kPa 사이에 있어서, 상기 범위 내에서 양호한 변환을 갖는다. 한 실시양태에서, 상기 스위칭은 일부 진보된 방법에서 3가지 수준: 2kPa, 1kPa 및 0kPa을 갖는다. 한 실시양태에서, 상기 압력 제어기를 스위칭 패턴으로 (또는 설정치 사이에서) 끄고 켜다 (예를 들어, 이들을 끄고 켜거나, 또는 설정치 사이에서 정의된 간격으로 반복적으로 끄고 켜). 바람직한 실시양태에서, 스위칭 패턴은 상기 1개 이상의 저장소에서 액체 작용 압력의 평균 값이 원하는 값에 상응하도록 선택된다. 세포의 경우, 원하는 값은 전형적으로 낮다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 스위칭 패턴은 평균 기체 압력이 1 kPa 미만으로 유지되도록 선택된다. 관류 및 압력 제어 방법의 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 관류 매니폴드 조립체와 맞물리는 미소유체 칩 (예컨대 비제한적으로, 1개 이상의 미소채널 및 포트를 갖는 도 3a에 도시된 미소유체 칩)을 포함하고, 상기 조립체는 i) 1개 이상의 유체 저장소의 상부로서 작용하도록 구성된 커버 또는 덮개, ii) 1개 이상의 유체 저장소, iii) 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는 유체 백플레인, 및 iv) 미소유체 칩과 (직접적으로) 맞물리거나 또는 미소유체 칩을 함유하는 캐리어와 (이를 통해 간접적으로) 맞물리는 돌출 부재 또는 스커트를 포함한다. 관류는 미소유체 칩 내에 함유된 세포의 80% 초과, 및 더욱 바람직하게는 90% 초과, 및 가장 바람직하게는 95% 초과의 생존가능성을 제공하는 속도로 수행하는 것이 바람직하다. 한 실시양태에서, 조립체는 상기 유체 저장소(들) 아래에 있는 캡핑 층을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 유체 백플레인은 저항기를 포함한다. 한 실시양태에서, 커버 또는 덮개 상의 포트는 여과기와 회합된다. 한 실시양태에서, 여과기는 0.2 마이크로미터, 0.4 마이크로미터 또는 25 마이크로미터 여과기이다. 바람직한 실시양태에서, 미소유체 칩 환경은 상기 관류 동안에 멸균성으로 유지된다. 한 실시양태에서, 압력 조절기의 켜짐 및 꺼짐의 사이클링은 압력의 평균 값을 원하는 값에 가깝게 만들지만, 관류 매니폴드 조립체의 덮개에 있는 주입부에 저항성 여과기를 도입함으로써 미소유체 장치 또는 칩에 의해 확인되는 최대값 및 최소값이 원하는 값에 훨씬 더 가깝게 된다.

[0067] 압력 덮개는 미소유체 장치 내에서 또는 달리 그와 회합되어 1개 이상의 유체 공급원 (예를 들어, 저장소)의 가압을 허용하는 장치로서 고려된다. 한 실시양태에서, 본 발명은 압력 매니폴드와 맞물리도록 구성된 다수개의 포트를 포함하는 압력 덮개를 고려한다. 한 실시양태에서, 포트는 여과기와 회합된다. 한 실시양태에서, 덮개는 개스킷과 회합된다. 한 실시양태에서, 압력 덮개는 이동가능하거나 또는 미소유체 장치에 제거가능하게 부착되어, 내부에서 부재 (예를 들어, 저장소)로의 개선된 접근을 가능하게 한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 a) 압력 매니폴드와 맞물리도록 구성된 다수개의 포트를 포함하는 압력 덮개, 유체 공급원을 포함하는 미소유체 장치, 및 압력 매니폴드를 제공하는 단계; b) 상기 압력 덮개를 상기 유체 공급원 위에 위치시켜서, 위치된 압력 덮개를 생성하는 단계; 및 c) 상기 유체 공급원으로부터의 유체가 상기 미소유체 장치 내로 또는 그를 통해 이동하도록 압력이 상기 포트를 통해 인가되는 조건하에, 상기 위치된 압력 덮개를 상기 압력 매니폴드와 맞물리게 하는 단계를 포함하는 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 방법은 d) 상기 압력 매니폴드로부터 상기 위치된 압력 덮개를 분리하는 단계를 추가로 포함한다. 그 후, 압력 덮개를 (임의적으로) 제거할 수 있고, 미소유체 장치를 덮개없이 사용할 수 있다.

[0068] 본 발명은 또한 a) 미소유체 장치와 접속하기 위한 장비, b) i) 1개 이상의 유체 저장소 및 ii) 1개 이상의 장비-접속 포트 및 1개 이상의 저장소-접속 포트를 포함하는 압력 덮개를 포함하거나 그와 유체 소통하는 미소유체 장치를 포함하는 시스템이며, 여기서 상기 압력 덮개는 장비-대면 포트 중 적어도 1개와 저장소-대면 포트 중 적어도 1개 사이에 압력을 전달하도록 적합화된 것인 시스템을 고려한다. 한 실시양태에서, 상기 장비는 (이동하는 또는 이동하지 않는) 압력 매니폴드를 포함한다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유체 저장소는 카트리지에 배치되고, 상기 카트리지는 상기 미소유체 장치와 유체 소통한다. 한 실시양태에서, 1개 이상의 유체 저장소는 상기 미소유체 장치에 배치된다.

[0069] 본 발명은 또한 장치로서 1개 이상의 장비-접속 포트 및 1개 이상의 저장소-접속 포트를 포함하는 압력 덮개를 고려하며, 상기 압력 덮개는 장비-대면 포트 중 적어도 1개와 저장소-대면 포트 중 적어도 1개 사이에 압력을 전달하도록 적합화되고, 상기 압력 덮개는 적어도 1개의 유체 저장소와의 압력 접속을 형성하도록 적합화된다.

[0070] 본 발명은 또한 장치로서 1개 이상의 채널을 포함하는 압력 덮개를 고려하며, 각각의 채널은 장비-접속 말단 및 저장소-접속 말단을 포함하고, 상기 채널은 장비와 유체 저장소 사이에 압력을 전달하도록 구성된다.

도면의 간단한 설명

[0071] 도 1a는 저장소 (저장소 바디는 예를 들어 아크릴로 제조될 수 있음)의 커버 (또는 커버 조립체), 백플레인 위에 위치하는 저장소, 저장소와 유체 소통하는 백플레인, 1개 이상의 주입, 배출 및 (임의적인) 진공 포트, 및 1개 이상의 미소채널을 갖는 대표적인 미소유체 장치 또는 "칩" (이는 예를 들어 플라스틱, 예컨대 PDMS로 제작될 수 있음)과 맞물리기 위한 사이드 트랙을 갖는 스커트, 칩 캐리어 (예를 들어, 열가소성 중합체, 예컨대 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌 (ABS)으로 제작될 수 있음)의 한 실시양태 다음에 (그러나 안에는 아님) 도시된 칩, 칩을 지지하고 보유하도록 구성된, 예를 들어 칩이 공동 내에 들어맞도록 하는 치수를 갖는 캐리어를 도시하는, 관류 매니폴드 조립체의 한 실시양태의 분해도이다. 도 1b는 저장소 상에 및 위에 있는 커버, 및 관류 매니폴드 조립체의 스커트에 완전히 연결되어 저장소와 유체 소통하는 칩 캐리어 내부에 있는 칩을 갖는, 관류 매니폴드 조립체의 동일한 실시양태이다. 한 실시양태에서, 각각의 칩은 2개의 주입구, 2개의 배출구 및 (임의적으로) 진공 스트레치를 위한 2개의 연결부를 갖는다. 한 실시양태에서, 칩이 유체 소통하게 하면, 이들이 한번에 하나씩 연결되는 것이 아니라 한 번의 동작으로 6개 모두가 연결된다. 도 1c는 캡핑 층에 의해 유체적으로 밀봉되고 스커트 위에 위치하는 유체 백플레인 (유체 저항기를 포함함) 위에 위치하는 저장소를 포함하는, 관류 매니폴드 조립체의 한 실시양태의 분해도 (구성요소들이 조립되기 전임)이며, 각각의 조각은 서로에 대해 들어맞는 치수를 갖는다. 한 실시양태에서, 스커트는 2개의 개방 공간이 접경하거나 이들을 한정하는 구조 (예를 들어, 중합체로 제조됨)를 가지며, 상기 공간 중 하나는 내부에 칩을 갖는 캐리어를 수용하도록 구성된다. 한 실시양태에서, 스커트는 1개의 개방 공간, 및 캐리어를 수용하기 위한 제2 개방 공간을 한정하도록 외부로 연장된 2개의 "아암"을 완전히 둘러싸는 구조를 갖는다. 한 실시양태에서, 2개의 아암은 캐리어 엣지와 슬라이딩 가능하게 맞물리는 사이드 트랙을 갖는다.

도 2a는 압력 커버 또는 압력 덮개를 포함하는 커버 조립체의 한 실시양태의 분해도이다. 도시된 실시양태에서, 압력 덮개는 여과기 및 개스킷에서의 상응하는 구멍과 회합되는 다수개의 포트 (예를 들어, 관통-구멍 포트)를 포함한다. 개스킷에 있는 구멍의 도시된 디자인은 개스킷이 도시된 여과기를 제 위치에서 유지하도록 보조하기 위해 의도된다. 대안적인 실시양태에서, 개스킷 개구부는 덮개에 있는 개구부와 상이한 형태를 이용할 수 있다. 예를 들어, 개스킷은 유체 또는 압력 밀봉부를 형성하도록 의도된 1개 이상의 저장소의 외형을 따르도록 성형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다수개의 개스킷을 이용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 여과기 및/또는 개스킷은 접착제, 열 스테이크, 결합 (초음파, 용매-보조된, 레이저 용접)을 이용하여 고정되거나, 클램핑되거나, 또는 덮개 및/또는 추가의 기관의 부재에 의해 포획될 수 있다. 도시된 압력 덮개가 관통-구멍 포트를 포함하지만, 대안적인 실시양태는 적어도 1개의 상부 표면 포트에서 1개 이상의 하부 표면 포트로 경유하는 1개 이상의 채널을 포함하며, 상기 하부 표면 포트가 상부 표면 포트 바로 아래에 있을 필요는 없다. 도 2b는 커버 내부에 (및 아래에) 여과기 및 개스킷을 갖는, 도 2a에 도시된 커버 조립체와 동일한 실시양태를 도시한다. 도 2c-1은 커버에서 관통-구멍 포트를 둘 다를 둘러싸는 용기부 또는 밀봉 투쓰를 도시하는, 커버 조립체의 한 실시양태의 횡단면도이다. 도 2c-2는 도 2c-1의 한 부분 (원으로 표시)의 확대도이다. 도시된 실시양태에서, 밀봉 투쓰의 횡단면 형태는 사다리꼴 형태이지만, 다른 고려된 실시양태는 다른 투쓰 형태, 예컨대 비제한적으로 반원형, 직사각형, 다각형 및 삼각형을 이용한다. 도 2d는 밀봉 투쓰, 진공 챔버, 및 주입 및 배출 챔버를 도시하는, 저장소 챔버-커버 조립체 밀봉부의 한 실시양태의 상면도이다. 도 2e-1은 커버 개스킷 및 밀봉 투쓰를 도시하는, 저장소와 연결된 커버 조립체 밀봉부의 한 실시양태의 횡단면도이다. 도 2e-2는 도 2e-

1의 한 부분 (원으로 표시)의 확대도이다. 압력 매니폴드 (하기에서 논의됨)가 커버 조립체와 맞물림에 따라, 압력이 커버 조립체 (커버 개스켓을 포함)를 밀봉 투쓰로 밀어 넣어, 각각의 저장소 챔버들 사이에 밀봉부를 형성한다.

도 3a는 주입 및 배출 포트를 갖는 2개의 채널, 뿐만 아니라 (임의적인) 진공 포트를 도시하는, 미소유체 장치 또는 칩의 한 실시양태를 도시한다. 도 3b는 내부에 칩이 삽입된 저장소 위에 투명 (또는 반투명) 커버가 있는 것을 특징으로 하는 관류 일회용품 또는 "포드"의 대안적인 실시양태의 상면 개략도이다. 칩을 세포로 시팅한 다음, 관류 일회용품으로의 삽입을 위해 캐리어에 넣을 수 있다. 도 3c는 커버 조립체 상의 포트 및 컷아웃 (시각화, 영상화 등을 위해 삽입된 칩 위에 있음)이 도시된 것을 제외하고는, 도 3b에 도시된 것과 동일한 조립된 관류 일회용품 실시양태의 개략도이다. 도 3d는 도 3c의 동일한 관류 일회용품 실시양태의 개략도이지만, 커버, 저장소, 스커트, 칩 및 캐리어의 관계를 도시하기 위해 조립되지 않았다.

도 4a는 관류 매니폴드 조립체의 한 실시양태의 스커트의 사이드 트랙에 접근하여 있는 (아직 맞물리지 않은) 칩 캐리어 (내부에 칩을 가짐)의 한 실시양태의 측면도를 도시하며, 상기 캐리어는 사이드 트랙의 각진 전면 말단 부분에 매칭되는 각도로 정렬되고, 상기 캐리어는 위로 돌출된 클립으로서 구성된 유지 기구를 포함한다. 이론에 구애되지 않고, 적당히 큰 각도는 삽입 및 정렬 과정 동안에 칩 및/또는 관류 매니폴드 조립체 상에 존재하는 액적의 스미어링 또는 조기 맞물림없이 칩 맞물림을 허용한다. 도 4b는 관류 매니폴드 조립체의 한 실시양태 (아직 상기 조립체에 연결되지 않음)의 스커트의 사이드 트랙과 맞물리는 칩 캐리어 (내부에 칩을 가짐)의 한 실시양태의 측면도를 도시한다 (화살표는 스냅 팅을 위해 필요한 이동 방향을 도시하고, 이로써 유지 기구가 이동을 방지하도록 맞물림). 도 4d는 관류 매니폴드 조립체에 탈착가능하게 연결된 칩 캐리어 (내부에 칩을 가짐)의 한 실시양태의 측면도를 도시하고, 여기서 유지 기구는 이동을 방지하도록 맞물린다. 탈착가능성 및 임의적으로 재부착 가능성이 특정한 적용에서 바람직하지만 (예를 들어, 세포 침가, 영상화, 다양한 검정 수행이 가능하도록 칩 제거를 허용함), 대안적인 실시양태에서, 상기 연결은 탈착가능하지 않다. 예를 들어, 접착제 층, 글루 및/또는 열 스테이크를 이용하여, 탈착 또는 재부착을 어렵게 할 수 있는 튼튼한 연결을 제공할 수 있다. 도 4e는 단일 동작으로 정렬 및 유체 연결을 제공하기 위해 1) 슬라이딩 동작 (4e-1), 2) 피벗 (4e-2), 및 3) 스냅 팅 (4e-3)을 포함하는, 관류 매니폴드로의 연결 접근법의 한 실시양태를 개략적으로 도시하는 슬라이딩 개요이다. 1) 슬라이딩 단계에서, 유체 포트를 정렬시키기 위해 슬라이딩하는 캐리어에 칩 (또는 다른 미소유체 장치)을 삽입 한다. 2) 피벗 단계에서, 포트가 유체와 접촉할 때까지 칩 (또는 다른 미소유체 장치)을 피벗시킨다. 3) 클립 또는 스냅 팅 단계에서, 확실한 밀봉을 제공하기 위해 필요한 힘을 제공한다.

도 5는 작업 흐름의 한 실시양태의 개략도이며 (화살표는 각각의 진행 단계를 도시함), 여기서 칩을 일회용 관류 매니폴드 조립체 ("관류 일회용품")에 연결하고 (예를 들어, 스냅핑하고), 상기 조립체를 다시 배양 모듈 상의 다른 조립체에 위치시키고, 상기 배양 모듈을 인큐베이터에 설치한다. 대안적인 실시양태에서, 배양 모듈은 별도의 인큐베이터의 필요성을 없애기 위해 인큐베이터의 특징 (예를 들어, 열 공급원 및/또는 따뜻하고 습한 공기의 공급원)을 포함할 수 있다. 본 발명은 "일회용품" 실시양태를 고려하지만, 상기 부재는 (대안적으로) 재사용 가능하다 (예를 들어, 비용을 고려하여). 작업 흐름 또는 방법의 추가의 실시양태에서, 칩을 캐리어에 설치할 수 있고, 캐리어를 (하기에서 논의되고 도시된) 시팅 가이드에 설치할 수 있고, 세포를 칩에 시팅할 수 있고, 캐리어를 시팅 가이드로부터 제거할 수 있고, 캐리어를 관류 일회용품과 맞물리게 할 수 있다 (나머지는 도 5에 도시된 작업 흐름과 같음).

도 6은 다수개의 조립체 (연결된 칩을 가짐)가 그 위에 위치한 제거가능한 트레이의 한 실시양태, 그 옆에 트레이에 유지된 각각의 관류 매니폴드 조립체의 커버 상에 있는 포트에 상응하는 접합 표면 상의 압력 지점을 가져서 압력이 압력 제어기를 통해 인가될 수 있도록 이들이 트레이 기구에 의해 함께 놓일 수 있도록 하는, 배양 모듈의 한 실시양태를 도시한다. 이로써, 트레이 기구는 단일 동작으로 모든 관류 매니폴드 조립체를 압력 또는 유량 제어기에 부착시켜 (트레이를 위로 올리건, 아래로 내려 트레이와 만나게 하건 간에), 동시에 연결시킬 수 있다.

도 7은 압력이 압력 제어기 (도시되지 않음)를 통해 인가될 수 있도록 접합 표면까지 위로 이동하는 제거가능한 트레이를 위치시키기 위한 플랫폼을 도시하는, 배양 모듈의 또 다른 실시양태의 측면 개략도이다.

도 8a는 하우징의 외부에 사용자 접속부를 갖는 압력 모듈에 관류 일회용품 (PD)을 수송 및 삽입하기 위한 트레이 (또는 랙) 및 서브-트레이 (또는 네스트)를 도시하는 또 다른 실시양태의 개략도이다. 도 8b는 사용자 접속

부를 갖는 배양 모듈의 하우징 내에 삽입된 트레이 (또는 랙)를 도시하는 또 다른 실시양태의 개략도이다. (본 발명의 예로서) 트레이가 여러 개의 제거 가능한 서브-트레이를 보유하는 것으로 도시된 네스팅된 디자인은 용도에 따라 다양한 개수의 PD를 제거하거나 보유하도록 하는 융통성을 사용자에게 제공한다. 예를 들어, 사용자는 배지를 보충하거나 트레이에 있는 모든 PD로부터 샘플을 수집하기 위해 모든 트레이를 생물안전성 캐비넷에 옮길 수 있거나, 3개의 PD를 영상화하기 위해 나머지 PD를 온도 및 기체 함량의 측면에서 조절되지 않게 하지는 않고 3개의 PD의 서브-트레이를 현미경 스테이지로 이동시킬 수 있거나, 또는 신중한 검사 또는 교체를 위해 단일 PD를 제거하거나 로딩할 수 있다.

도 9a는 트레이 (또는 랙), 서브-트레이 (또는 네스트), 관류 일회용품 (PD)이 압력 매니폴드 (그와 맞물리지 않아서, 그들을 제거하기에 충분한 간격을 가짐) 아래에 위치하고, 작동 조립체 (기압식 실린더를 포함함)가 압력 매니폴드 위에 있는, 압력 모듈의 한 실시양태의 내부의 개략도 (개방된 위치)이다. 3개의 미소유체 장치 또는 관류 일회용품을 도시하였지만, 전형적으로 한 번에 더 많이 (예를 들어, 6, 9 또는 12개) 사용된다.

도 9b는 트레이 (또는 랙), 서브-트레이 (또는 네스트), 관류 일회용품 (PD)이 압력 매니폴드 (그와 맞물림) 아래에 위치하고, 작동 조립체 (기압식 실린더 포함)가 압력 매니폴드 위에 있는, 압력 모듈의 한 실시양태의 내부의 개략도 (밀폐된 위치)이다. 다시, 3개의 미소유체 장치 또는 관류 일회용품을 도시하였지만, 전형적으로 한 번에 더 많이 (예를 들어, 6, 9 또는 12개) 사용된다.

도 10a는 몇 개의 PD 맞물림 위치 (이 경우에는 6개의 맞물림 위치)를 갖는 PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 도 10b는 스프링 셔틀 (55), 밸브 밀봉부 (56) 및 정렬 특징부 (57) (PD가 매니폴드와 정렬되도록 함)를 강조하는, 압력 매니폴드 (50)의 맞물림면 (54)의 확대된 부분을 도시한다. 도 10c는 덮개 압축기 (58), 밸브 밀봉부 (56) 및 정렬 특징부 (57) (PD가 매니폴드와 정렬되도록 함)를 강조하는 확대된 부분을 따라 PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 또 다른 실시양태의 개략도이다. 도 10d는 PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 측면 개략도이다. 도 10e는 대향면 (67)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 도 10f는 (여러 개 중에서) 1개의 스프링 캐리어 (70) 및 스프링 (71)을 매니폴드 바디로부터 제거되게 도시하고, (여러 개 중에서) 1개의 밀봉부 (72), 셔틀 (73) 및 밸브 바디 (74)를 매니폴드 바디로부터 제거되게 도시함으로써 강조한, PD 가이드 (68) 및 하부 백커 플레이트 (69)가 제거된, PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 관류 일회용품에 대해 압력 매니폴드를 누르도록 적합화된 외부 스프링 (75) 또한 이를 제거되게 도시함으로써 강조하였다. 도 10g는 상부 백커 플레이트 (76) 및 캡핑 스트립 (77)이 제거된 대향면 (67) (PD 맞물림면이 아님)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 1개 이상의 압력 포트로부터 압력 및/또는 유체를 유도하고 임의적으로 분배하도록 적합화된 매니폴드 경유 채널 (78)이 도시된다. 추가로, (여러 개 중에서) 1개의 스크류 (79) 및 (기체 및 진공 포트 둘 다를 비롯하여 5개 중에서) 1개의 기체 포트 (80)를 매니폴드 바디 (50)으로부터 제거되게 도시함으로써 이들을 도시한다. 도 10h는 매니폴드 경유 채널 (78) 및 여러 개 중에서 1개의 포트 (81)의 상면도를 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다.

도 11a는 실리콘 막 (60), 셔틀 (61), 공기 주입구 (62) 및 커버 플레이트 (63)를 도시하는, 압력 매니폴드 (50)에 있는 밸브 (59) (슈레이더 밸브)의 한 실시양태의 개략도이다. 도 11b는 밸브 밀봉부로서 작용하는 밸브 시트 (64) 및 막 (60)을 도시하는, 압력 매니폴드를 위한 밸브의 한 실시양태의 측면도 사진이고, 도 11c는 상면도 사진이다. 도 11d는 매니폴드 바디에 있는 다수개의 밸브 (59), 포펫 (65), 밸브 밀봉부 (66) 및 PD 커버 (11)를 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 내부 측면도 개략도이다. (PD와 맞물리도록) 작동시에, 밸브 밀봉부 (66)은 포펫 (65)의 변위에 의해 편향된다.

도 12a는 1개 이상의 허브 모듈을 이용하여 4개의 배양 모듈 (30) (3개가 도시됨)이 단일 인큐베이터 (31) 내부에 연결되도록 하는튜브 연결 매니폴드 (82)를 포함하는 연결 방식의 한 실시양태의 개략도이다 (2개의 원은 연결의 제1 말단 (83) 및 제2 말단 (84)의 확대도를 제공함). 도 12b는 도 12a에 도시된 연결을 위해 튜빙 (86)을 따라 있는 기체 허브 및 진공 허브 (집합적으로 85)의 사진이다.

도 13은 본 발명의 관류 매니폴드 조립체를 지탱할 수 있는 선반 (도시되지 않음)을 함유하는 인큐베이터 (외부 도어에 의해 외부로부터 밀폐됨)의 한 실시양태의 사진이다. 인큐베이터는 자동 실험, 세포 생존가능성 평가 및/또는 실험 결과 수집을 위한 자동화 액체 취급, 영상화 및 감지 특징을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 인큐베이션 동안에 연결된다.

도 14는 2개의 미소유체 장치를 연결하여 미소채널로 공기 베블을 도입하는 한 실시양태의 개략도이다. 도 14a는 아직 연결되지 않은 포트 및 미소채널을 갖는 2개의 유체적으로 프라이밍된 장치 (유체는 메니스커스로 도시됨)를 도시한다. 도 14b는 공기 베블 (공기는 각각의 메니스커스 사이에 중간에 도시됨)을 포트 (궁극적으로 미소채널)에 도입하는 방식으로 접촉한 도 14a의 장치를 도시한다.

도 15는 공기 베블을 생성하지 않고 점적-대-점적 접근법을 이용하여 2개의 미소유체 장치를 (또는 미소유체 장치를 유체 공급원에) 연결하는 한 실시양태의 개략도이다. 도 15a는 유체 경로 또는 포트 주변의 구역이 아니라 장치의 표면 상에 형성된, 더욱 특히 포트 상에 및 위에 직접적으로 형성된 돌출 점적을 가진 미소채널을 갖는 2개의 유체적으로 프라이밍된 장치를 도시한다. 도 15b는 연결하는 동안 표면이 서로 가까이에 있을 때, 전형적으로 임의의 공기 베블을 도입하지 않고 점적 표면이 결합하는 것을 도시한다.

도 16a는 미소유체 장치가 측면에서 접근하는, 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 접촉시키는 한 실시양태를 도시한다. 도 16b는 미소유체 장치가 측면 아래에서 접근하여 유체 소통을 정립하는 점적-대-점적 연결을 생성하는 (도 16c), 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 접촉시키는 한 실시양태를 도시한다. 도 16d는 미소유체 장치가 피벗하는, 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 접촉시키는 또 다른 접근법을 도시한다.

도 17은 경로 또는 포트에서 미소유체 장치 (16)의 표면 (21) 상의 한정된 점적 (22)을 도시하는 개략도이다.

도 18은 경로 또는 포트의 구역에서 미소유체 장치 (16)의 표면 (21) 위에 있는 한정된 점적 (22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 성형된 받침대 또는 마운트 (42) 상에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 포트 위로 돌출하고, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

도 19는 경로 또는 포트의 구역에서 미소유체 장치 (16)의 표면 (21) 위에 있는 한정된 점적 (22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 개스킷 (43) 상에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 포트 위로 돌출하고, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

도 20은 경로 또는 포트의 구역에서 점적의 일부분이 미소유체 장치 (16)의 표면 (21) 아래에 위치하는 한정된 점적 (22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 성형된 오목부 또는 함몰부 (44) 상에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 일부분이 표면 위로 돌출하고, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

도 21은 경로 또는 포트의 구역에서 점적의 일부분이 미소유체 장치 (16)의 표면 (21) 아래에 위치하는 한정된 점적 (22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 주변 개스킷 내에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 일부분이 개스킷 위로 돌출한다.

도 22는 표면 변형 실시양태를 도시하는 개략도이다. 도 22a는 친수성 접착제 층 또는 스티커 (45)를 이용하며, 점적 (22)은 스티커의 엣지로부터 퍼져있고 주변 소수성 표면에 의해 속박된다. 도 22b는 장치의 친수성 표면 상에 퍼져있고 주변 소수성 표면에 의해 속박된 점적 (22)을 도시한다.

도 23은 마스크 (41)와 함께 표면 처리를 이용하는 (아래 방향으로 그려진 화살표에 의해 표시됨) 표면 변형 실시양태의 개략도이다.

도 24는 기하학적 형태 및 표면 처리의 조합을 이용하여 점적을 제어하는, 점적-대-점적 연결 방식의 한 실시양태의 개략도이다. 도 24a는 각각의 포트에서 상승된 영역 (예를 들어, 받침대 또는 개스킷)을 갖는, 유체 채널 및 포트를 포함하는 미소유체 장치 또는 "칩"의 실시양태를 도시한다. 도 24b는 점적 반경이 각각의 말단에서 (즉, 포트 개구부에서) 균형을 이룬, 유체로 충전된 친수성 채널을 도시한다. 도 24c는 돌출 점적 (이 경우에는, 점적 (23)이 아래로 돌출됨)을 갖는 관류 매니폴드 조립체의 접합 표면의 한 부분에 접근하여 있는 (그러나 아직 접촉하지는 않음) 위로 돌출된 점적 (22)을 갖는 도 24b의 미소유체 장치의 한 부분을 도시한다. 도 24d는 미소유체 장치의 위로 돌출된 점적 (22)이 관류 매니폴드 조립체의 아래로 돌출된 점적 (23)과 접촉하고 있는 (융합되어 있는) 도 24c의 미소유체 장치의 동일한 부분을 도시한다.

도 25는 표면 처리만을 이용하여 (즉, 기하학적 형태, 예컨대 받침대 또는 개스킷 없이) 연결된 점적-대-점적의 실시양태를 도시한다. 도 25a는 유체 채널 및 포트를 포함하는 관류 매니폴드 조립체의 실시양태를 도시한다. 도 25b는 유체가 소정의 수준으로 (예를 들어, 유체 칼럼의 높이로) 충전된 친수성 채널을 도시한다.

도 26은 (이론에 구애되지 않고) 포트 직경 (밀리미터 단위)과 안정화된 점적이 지지할 수 있는 최대 정수두 (밀리미터 단위) 사이의 관계를 도시하는 차트이다.

도 27은 미소유체 장치 ("칩")가 배기 개스킷 (43)을 갖는 포트에서 관류 매니폴드 조립체 (위쪽)에 대해 아래에서 연결되는 실시양태를 도시하며, 여기서 조립체는 개스킷을 커버하거나 밀폐시키지 않아서, 연결하는 동안 포획된 임의의 공기가 배기되는 것을 허용한다 (오른쪽 화살표). 임의의 공기가 채널을 통해 계속 흐르기 보다는 배기 개스킷을 통해 우선적으로 흘러 나오도록 보장하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 우선적 흐름은 조립체의 유체 채널에 있는 유체 (왼쪽 화살표)에 제1 압력 (P1)을 적용하고, 미소유체 장치 채널에 있는 유체에 제2 압력 (P2)을 적용함으로써 촉진될 수 있으며, 여기서 P1 및 P2는 배기 개스킷의 배압보다 높다. 일부 실시양태에서, 압력 P1 및/또는 P2는 압력 공급원 및/또는 중력수두를 이용하여 인가된다. 일부 실시양태에서, 압력 P1 및/또는 P2는 유체의 흐름 저항에 의해 발생된다.

도 28은 미소유체 장치(16) ("칩")가 배기 개스킷 (43)을 갖는 포트에서 관류 매니폴드 조립체 (10)(위쪽)에 대해 아래에서 연결되는 또 다른 실시양태를 도시하며, 여기서 조립체가 개스킷을 커버하지만 (즉, 개스킷이 조립체 접합 표면에 의해 에워싸임), 개스킷 위에 조립체의 통로가 있어서 연결하는 동안 포획된 임의의 공기가 배기되는 것을 허용한다.

도 29는 미소유체 장치 (16) ("칩")가 배기 개스킷 (43)을 갖는 포트에서 관류 매니폴드 조립체 (10)(위쪽)에 대해 아래에서 연결되는 또 다른 실시양태를 도시하며, 여기서 유체 통로가 개스킷 위로 지나간다 (원하는 경우 개스킷이 더 클 수 있음). 이 실시양태는 연결하는 동안 포획된 공기, 예컨대 더 작은 베블의 제거를 용이하게 하며, 이론에 구애되지 않고 이는 더 작은 베블이 배기 개스킷과 상호작용하는 ("습식") 것을 가능하게 하기 때문이다.

도 30 및 31은 관류 매니폴드 조립체의 상응하는 포트에 가까워질 때까지 (도 31a) 유체 공급원, 또는 미소유체 장치, 예컨대 관류 매니폴드 조립체의 본질적으로 선형인 레일 또는 가이드 트랙을 따라 (즉, x/y 평면에서 x 축을 따라) 이동하는 (도 30a와 30b를 비교), 미소유체 장치 (개스킷으로부터 돌출된 점적을 가짐)의 한 실시양태를 도시하는 비디오로부터의 일련의 정물 사진이며, 여기서 x 축 및 z 축 이동의 조합 (즉, 측면 이동 및 상향 이동)은 점적들을 융합시키고 칩을 연결시킨다 (도 31b).

도 32a는 구불구불한 유체 저항기 채널 (91), 진공 채널 (92) 및 배출 채널 (93)을 포함하는 유체 백플레인의 한 실시양태를 도시한다. 도 32b는 옛지도이다. 도 32c는 조립체 정렬 특징부 (95) 및 현미경 관찰 및 다른 영상화를 허용하는 시각화 컷아웃 (96)과 함께, 유체 배출 포트로서 작용하는, 유체 백플레인의 칩 맞물림 부조 (94)를 도시한다.

도 33은 예시적인 미소유체 장치 또는 "칩 상의 장기" 장치의 개략도를 도시한다. 조립된 장치는 도 33a에 개략적으로 도시된다. 도 33b는 도 33a의 장치의 분해도를 도시한다.

도 34는 2개의 막을 가진 실시양태를 도시하는 개략도이다.

도 35a는 조립되지 않은 배양물 스탠드 또는 홀더 (100)의 한 실시양태의 구성요소로서 제1 및 제2 말단 캡 (106 및 107) 및 제1 및 제2 측면 패널 (108 및 109)을 도시한다. 도 35b는 시딩 가이드가 스탠드 (100)에 접근하여 있는 (그러나 맞물리지 않은), 시딩 가이드 내에 있는 칩 (16) 및 캐리어 (17)를 도시한다. 도 35c는 스탠드 (100) 상에 탑재된 캐리어 (17) (칩을 가짐)를 포함하는 6개의 시딩 가이드를 도시한다.

도 36a-c는 캐리어에 있는 칩 (또는 다른 미소유체 장치)과 맞물리기 위한 사이드 트랙을 가진 스커트 (또는 다른 돌출부)가 결여된 관류 매니폴드 조립체 실시양태의 사진이다. 대신에, 조립체 (10)의 기저부 (110)는 레고 (Lego™) 블록 유형 연결로 (측면으로부터 대신에) 아래로부터 캐리어 (17)를 수용하도록 구성되며, 즉 기저부 (110)는 캐리어 (17)를 수용하도록 하는 치수를 갖는 공동 (111) 및 개구부 (112)를 갖는 반면에, 캐리어의 핸들 또는 탭 (18)은 개구부 (112)에 들어맞도록 구성된다. 도 36a는 캐리어 (17) 및 칩 (16)이 맞물리기 전의 조립체 (10)의 상부 측면도이다. 도 36b는 칩 (16) 상의 포트 (2)에 대해 정렬되도록 구성된 유체 배출 포트 (94)를 가진 조립체 (10)의 하부 측면도이다. 도 36c는 캐리어 탭 (18)이 개구부 (112)에 위치하도록 캐리어와 맞물린 조립체 (10)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072]

정의

"결합수"는 액체 계면 상의 모세관력에 대한 중력의 무차원 비이다. 결합수가 높은 공기밀수록, 액체 계면이 중력에 의해 형성되는 경향이 있다. 결합수가 적을수록, 이를 표면이 모세관력에 의해 형성되는 경향이 있다.

- [0074] "소수성 시약"을 이용하여 표면 (또는 그의 부분), 예컨대 포트에 또는 근처의 돌출부, 플랫폼 또는 받침대, 뿐만 아니라 접합 표면 (또는 그의 부분) 상에 "소수성 코팅"을 만들 수 있다. 본 발명이 특별한 소수성 시약으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 실란을 사용하여 소수성 코팅, 예컨대 비제한적으로 할로겐화 실란 및 알킬실란을 만드는 것을 고려한다. 이와 관련하여, 본 발명이 특별한 실란으로 제한되는 것으로 의도되지 않으며; 실란의 선택은 기능적 관점에서만 제한되고, 즉 이는 표면을 소수성으로 만든다. 본 발명은 또한 상업적으로 입수가능한 제품, 예컨대 레인-엑스(Rain-X™) 제품 (물을 비드로 만드는 합성 소수성 표면-적용된 제품임, 가장 흔히 유리 자동차 표면에서 사용됨)을 사용하는 것을 고려한다.
- [0075] 표면 또는 표면 상의 영역은 물에 대한 (예를 들어, 전진) 접촉각이 대략 90° 초과인 경우에 "소수성"이다 (여러 경우에, 전진 및 후진 접촉각 둘 다 대략 90° 초과인 것이 바람직함). 한 실시양태에서, 본 발명의 소수성 표면은 대략 90° 내지 대략 110° 의 물에 대한 전진 접촉각을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 소수성 표면은 대략 110° 초과의 물에 대한 전진 접촉각을 나타내는 영역을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 소수성 표면은 대략 100° 초과의 물에 대한 후진 접촉각을 나타내는 영역을 갖는다. 일부 액체, 특히 일부 생물학적 액체가 그로 습윤된 후에 표면을 코팅할 수 있는 성분을 함유하여 그의 소수성에 영향을 미칠 수 있음을 주목하는 것이 중요하다. 본 발명의 내용상, 표면이 의도된 사용 액체로부터의 이러한 코팅에 저항하고, 예를 들어 표면이 상기 액체에 의해 습윤된 채 있는 동안에 이러한 코팅이 90° 미만인 전진 및/또는 후진 접촉각을 생성하지 않도록 하는 것이 중요할 수 있다.
- [0076] 표면 또는 표면 상의 영역은 물에 대한 (예를 들어, 전진) 접촉각이 대략 90° 미만, 더욱 흔하게는 대략 70° 미만인 경우에 "친수성"이다 (여러 경우에, 전진 및 후진 접촉각 둘 다 대략 90° 또는 대략 70° 미만인 것이 바람직함).
- [0077] 측정된 접촉각은 소정의 범위내, 즉 소위 전진 (최대) 접촉각 내지 후진 (최소) 접촉각의 범위일 수 있다. 평형 접촉은 이들 값 내에 있으며, 이들로부터 계산될 수 있다.
- [0078] 소수성 표면은 수성 액체에 의한 "습윤에 저항한다". 물질 상에서 제1 액체에 의해 형성된 접촉각이 90° 초과인 경우, 상기 물질은 제1 액체에 의한 습윤에 저항한다고 말한다. 표면은 수성 액체 및 비수성 액체, 예컨대 오일 및 플루오린화 액체에 의한 습윤에 저항할 수 있다. 일부 표면은 수성 액체 및 비수성 액체 둘 다에 의한 습윤에 저항할 수 있다. 소수성 거동은 일반적으로 35 dyne/cm 미만의 임계 표면 장력을 가진 표면에 의해 관찰된다. 먼저, 임계 표면 장력의 감소는 친유성 거동, 즉 탄화수소 오일에 의한 표면의 습윤과 관련이 있다. 임계 표면 장력이 20 dyne/cm 미만으로 감소함에 따라, 표면은 탄화수소 오일에 의한 습윤에 저항하고, 소유성 뿐만 아니라 소수성인 것으로 고려된다.
- [0079] 친수성 표면은 수성 액체에 의한 "습윤을 촉진한다". 물질 상에서 제1 액체에 의해 형성된 접촉각이 90° 미만, 더욱 흔히 70° 미만인 경우, 상기 물질은 제1 액체에 의한 습윤을 촉진한다고 말한다.
- [0080] 본원에 사용된 어구 "연결된", "에 연결된", "에 커플링된", "와 접촉하는" 및 "와 소통하는"은 2개 이상의 개체 사이의 상호작용의 임의의 형태, 예컨대 기계적, 전기적, 자성, 전자기성, 유체적 및 열적 상호작용을 지칭한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 미소유체 장치에 있는 채널은 세포 및 (임의적으로) 유체 저장소와 유체 소통한다. 2개의 구성요소는 서로 직접 접촉하지 않더라도 서로 커플링될 수 있다. 예를 들어, 2개의 구성요소는 중간 구성요소 (예를 들어, 튜빙 또는 다른 도관)를 통해 서로 커플링될 수 있다.
- [0081] "채널"은 액체 및 기체의 이동을 허용하는 매질 (예를 들어, 규소, 플라스틱 등)을 통하는 경로 (직선, 곡선, 단일, 다중, 네트워크 등)이다. 따라서, 채널은 다른 구성요소를 연결할 수 있고, 즉 구성요소들이 "소통하게", 더욱 특별하게는 "유체 소통하게", 더욱 더 특별하게는 "액체 소통하게" 유지될 수 있다. 이러한 구성요소에는 액체-유입 포트 및 기체 배출구가 포함되나 이로 제한되지 않는다.
- [0082] "미소채널"은 1 밀리미터 미만 1 마이크로미터 초과의 치수를 갖는 채널이다. 추가로, 본원에 사용된 용어 "미소유체"는, 1개 이상의 치수가 1 mm 이하 (미소규모)인 1개 이상의 채널을 통해 유체 이동을 속박하거나 유도하는 구성요소를 지칭한다. 미소유체 채널은 1개 이상의 방향에서 미소규모보다 클 수 있지만, 채널(들)은 적어도 1개의 방향에서 미소규모일 것이다. 일부 예에서, 미소유체 채널의 기하학적 형태는 채널을 통해 유체 유속을 제어하도록 (예를 들어, 채널 높이를 증가시켜 전단을 감소시키도록) 구성될 수 있다. 미소유체 채널은 다양한 기하학적 형태로 형성되어, 채널을 통한 광범위한 유속을 용이하게 할 수 있다.
- [0083] 본 발명은 다양한 "미소유체 장치", 예컨대 비제한적으로 미소유체 칩 (예컨대, 도 3a에 도시됨), 관류 매니폴드 조립체 (칩이 없음), 및 미소유체 칩과 맞물린 관류 매니폴드 조립체 (예컨대, 도 3b에 도시됨)를 고려한다.

그러나, 미소유체 장치를 (예를 들어, 점적-대-점적 연결에 의해) 맞물리게 하고 미소유체 장치를 관류시키기 위해 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 미소유체 장치의 특별한 실시양태로 제한되지 않으며, 일반적으로 미소유체 장치, 예를 들어 1개 이상의 미소채널 및 포트를 갖는 장치에 적용될 수 있다.

[0084] "안정한 점적"은 그의 의도된 위치로부터 유의한 이동을 경험하지 않는 (예를 들어, 유체 포트와 접촉을 유지하는), 바람직하게는 수초, 더욱 바람직하게는 1분, 훨씬 더 바람직하게는 수분 (2-10분)에 걸쳐 미소유체 장치 상에서 부피 또는 배치에서의 유의한 (>10%) 변화를 경험하지 않는 매질의 점적이다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 점적-대-점적 맞물림 동안에 안정한 점적을 고려한다. 표면은 본래 (예를 들어, 그것이 만들어진 것 때문에) 점적을 안정하게 유지할 수 있거나 또는 안정하게 유지하도록 만들 수 있으며, 이는 점적이 제한된 (또는 지정된) 구역을 벗어나서 자발적으로 팽창 또는 이동하지 않을 것을 의미한다. 안정한 점적은 부피 또는 배치에서 유의한 변화를 경험하지 않는다. 본 발명은 점적의 이러한 공간적 제어, 즉 한정된 공간적 범위 내에서 점적을 유지하고/거나 1개 이상의 영역의 공간적 범위 내에서 점적을 유지하는 것을 고려한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 점적이 너무 멀리 확장되는 것을 방지하고, 점적이 포트의 중심에 있는 것을 보장하는 (즉, 유체 포트 바로 상부의 구역이 점적에 의해 커버된 채 유지되는 것을 보장하는) 것을 고려한다. 점적이 너무 멀리 확장되거나 퍼지는 것을 방지하는 측면에서, 본 발명은 한 실시양태에서 점적을 1개 이상의 영역의 공간적 범위 내에 유지시키는 것을 고려한다. 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 조작하는 동안에 점적이 이동하는 (즉, 미소유체 장치 또는 칩이 주변으로 이동하거나 심지어 뒤집어짐에 따라 표면 상에서 굴러다니는) 것을 방지하는 것을 고려한다. 물론, 이러한 이동은 격렬한 진탕없이 고려된다. 특별한 맞물림 절차가 이용되는 경우에 안정한 것으로 확인된 점적은 또 다른 절차 (예를 들어, 더욱 격렬한 절차)가 이용되는 경우에는 불안정한 것으로 확인될 수 있다.

[0085] "제어된 맞물림"은 경로 또는 포트의 적절한 정렬 및 평탄한 점적-대-점적 연결 둘 다를 허용하여 점적 안정성의 손실을 초래하지 않는, 2개의 장치의 맞물림을 지칭한다. 예를 들어 장치가 제자리에 단단히 고정되거나 또는 반대쪽 장치 상의 점적과 맞물리기 전에 만나는 경우에는, 점적 안정성이 상쇄될 것이다.

발명의 전반적인 설명

[0086] 한 실시양태에서, 본 발명은 유체가 임의적으로 튜빙없이 제어 가능한 유속으로 유체 저장소로부터 미소유체 장치의 포트로 들어가도록 관류 매니폴드 조립체와 (바람직하게는 탈착 가능하게) 연결된, 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포를 모방하거나 또는 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치의 관류를 허용하는 상기 관류 매니폴드 조립체를 고려한다. 한 실시양태에서 (도 1a, 1b 및 1c에 도시된 바와 같이), 관류 매니폴드 조립체 (10)는 i) 1개 이상의 유체 저장소의 상부로서 작용하도록 구성된 커버 또는 덮개 (11), ii) 1개 이상의 유체 저장소 (12), iii) 상기 유체 저장소(들) 아래에 있는 캡핑 층 (13), iv) 상기 유체 저장소(들) 아래에서 그와 유체 소통하는, 저항기를 포함하는 유체 백플레인 (14), 및 v) 바람직하게는 캐리어 (17)에 위치하는 미소유체 장치 (16) 또는 칩과 맞물리기 위한 돌출 부재 또는 스커트 (15)를 포함하고, 상기 칩은 1개 이상의 미소채널 (1)을 갖고 1개 이상의 포트 (2)와 유체 소통한다. 조립체는 덮개 또는 커버를 갖거나 갖지 않고 사용될 수 있다. 다른 실시양태 (하기에서 논의됨)에는 스커트 또는 돌출 부재가 결여되어 있다. 한 실시양태에서, 캐리어 (17)는 탭 또는 다른 그립핑 플랫폼 (18), 유지 기구, 예컨대 클립 (19), 및 칩의 영상화를 위한 시각화 컷아웃 (20)을 포함한다. 컷아웃 (20)은 캐리어 (예를 들어, 관류 매니폴드 조립체 또는 "포드"와 맞물리거나 또는 맞물리지 않은 캐리어)를 현미경 또는 다른 검사 장치 상에 설치하는 것을 가능하게 하여, 캐리어로부터 칩을 제거할 필요없이 칩을 관찰할 수 있다. 한 실시양태에서, 유체 저항기는 일련의 스위치백 또는 구불구불한 유체 채널을 포함한다. 도 32는 유체 저항기 채널 (32a) 및 칩 맞물림 부조 (32c) 또는 포트를 도시하는, 백플레인의 한 실시양태의 개선된 개략도를 도시한다. 미국 출원 일련 번호 62/024,361 및 62/127,438 (PCT/US2015/040026으로 되었고, 본원에 참고로 포함됨, 특히 저항기, 저항기 디자인, 및 압력에 대한 논의가 본원에 참고로 포함됨)에 더욱 상세히 기재된 바와 같은 다양한 유체 저항기 디자인이 고려된다. 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체는 플라스틱으로 제조되고, 일회용품이며, 즉 미소유체 장치에 도킹되어 이를 관류시킨 후에 처분된다. 본 발명이 "일회용품" 실시양태를 고려하지만, 부재는 (대안적으로) 재사용 가능하다 (예를 들어, 비용을 고려함).

[0088] 한 실시양태에서, 미소유체 장치 (예를 들어, 칩) (16)를 관류 매니폴드 조립체 (10)와 맞물리기 전에 먼저 캐리어 (17) (예를 들어, 칩 캐리어)에 설치할 수 있거나, 또는 조립체와 직접적으로 맞물리게 할 수 있다. 어느 경우에나, 미소유체 장치와 매니폴드의 (임의적인) 탈착 가능한 연결은 a) 공기가 미소채널로 들어가는 것을 방지하거나, 또는 b) 바람직하기 않은 공기가 시스템으로부터 제거되거나 배기되는 길을 제공해야 한다. 실제로,

공기 제거는 일부 실시양태에서 칩 부착 동안 및 미소유체 장치 사용 동안 모두에서 필요할 수 있다.

[0089] 공기가 미소채널에 들어가는 것을 방지하기 위한 한 실시양태에서, 미소유체 장치는 "점적-대-점적" "칩-대-카트리지" 연결을 이용하여 탈착가능하게 연결된다. 이 실시양태에서, 미소유체 장치의 주입 포트는 그로부터 돌출된 점적 (22)을 갖고 (도 15a), 상기 장치와 맞물리기 위한 관류 매니폴드 조립체 또는 "카트리지" (10)의 표면은 상응하는 점적 (23)을 갖는다. 상기 둘이 함께 만난 후 (도 15b), 점적들이 융합되어 채널로의 공기 도입 없이 유체 소통이 가능해진다. 한 실시양태에서, 칩 캐리어는 "점적-대-점적" 연결을 방해하지 않도록 고안된다. 예를 들어, 캐리어는 한 실시양태에서 미소유체 장치의 측면을 둘러싸지만, 그의 접합 표면 (21)은 둘러싸지 않는다. 도 15a는 스커트가 없는 관류 매니폴드 (10)를 도시하며, 미소유체 장치 또는 칩은 관류 매니폴드의 (측면에서가 아니라) 아래에서 맞물린다는 것을 주목해야 한다.

[0090] 본 발명이 미소유체 장치를 탈착가능하게 연결시키는 한 가지 방식만으로 제한되지 않는 것으로 의도된다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포의 하나 이상의 기능을 모방하거나 또는 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치는 점적 (22)이 위로 돌출되도록 하여 측면에서 (도 16a) 또는 아래에서 (도 16b) 조립체에 접근하는 반면에, 조립체 (또는 다른 유형의 유체 공급원) 상의 상응하는 점적 (23)은 아래로 돌출된다. 미소유체 장치 (또는 장치 캐리어)는 사이드 트랙 (25) 또는 다른 가이드 기구와 맞물리도록 구성된 부분 (24)을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포를 모방하거나 또는 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치는 측면에서 조립체에 접근하고, 힌지, 소켓, 또는 다른 피벗 지점 (26)에서 피벗 (도 16d, 화살표 참고)에 의해 위치화된다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 미소유체 장치는 점적이 위로 돌출되도록 하여 오디오 카세트 또는 CD의 방식으로 맞물리는 반면에, 조립체 상의 상응하는 점적은 아래로 돌출되며, 여기서 측면 이동 및 상향 이동이 조합된다 (도 16b-16c).

[0091] 한 실시양태에서, 미소유체 장치 (16)는 미소유체 장치, 예컨대 칩 상의 장기 장치를 일시적으로 제자리에서 "잠그는" 클립핑 기구에 의해 관류 매니폴드 조립체 (10)와 탈착가능하게 연결된다 (도 4a, 4b, 4c 및 4d). 한 실시양태에서, 클립핑 또는 "스냅 팅팅"은 미소유체 장치 (16)를 위치시킬 때 유지 기구로서 작용하는 캐리어 (19) 상의 돌출부와 관련이 있다. 한 실시양태에서, 클립핑 기구는 레고™ 칩의 인터로킹 플라스틱 디자인과 유사하며, 스트레이트-다운 클립, 마찰 결합, 방사상-압축 결합 또는 이들의 조합을 포함한다. 그러나, 또 다른 실시양태에서, 미소유체 장치 또는 더욱 바람직하게는 미소유체 장치 (16)를 포함하는 캐리어 (17)가 가이드 레일, 사이드 슬롯, 내부 또는 외부 트랙 (25), 또는 (예를 들어, 기계 또는 손에 의해) 제 위치로 전달됨에 따라 장치를 위한 안정한 활공 통로를 제공하는 다른 기구 상에서 관류 매니폴드 조립체 (또는 카트리지)와 맞물린 후에만 클립핑 기구가 축발된다. 가이드 레일, 사이드 슬롯, 내부 또는 외부 트랙 (25) 또는 다른 기구는 엄격히 선형일 수 있지만 반드시 그런 것은 아니고, 관류 매니폴드 조립체 (10)의 메인 바디에 부착된 돌출 부재 또는 스커트 (15)에 위치할 수 있다. 한 실시양태에서, 가이드 레일 (25) (또는 사이드 슬롯, 내부 또는 외부 트랙 또는 다른 기구)의 출발 부분은 보다 용이한 초기 위치화를 위해 보다 큰 개구를 제공하는 각진 슬라이드 (27)에 이어서, 선형 또는 본질적으로 선형인 부분 (28)을 포함한다. 한 실시양태에서, 달리 선형인 (또는 본질적으로 선형인) 가이드 레일 (25) (또는 사이드 슬롯, 내부 트랙 또는 다른 기구)의 말단 부분 (29) (조립체의 상응하는 포트에 가까움)은 위쪽으로 각져 있어서 (또는 곡선이어서)(도 16b), 선형 이동 (예를 들어, 초기) 및 상향 이동을 조합하여 연결을 달성하게 한다.

[0092] 몇몇 실시양태에서, 점적이 그들의 기판의 이동 또는 뒤집어진 배향의 임의의 기간에도 불구하고 그들의 상응하는 유체 포트에서 제자리에 유지되는 것이 중요하다. 또한, 예를 들어 점적-대-점적 과정이 맞물림 과정의 속도와 무관하게 일정하도록 점적이 그들의 크기를 유지하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 안정한 점적을 제공하는 디자인 및 방법을 고려한다. 안정한 점적은 수성 뿐만 아니라 비수성 액체에 대해 고려된다. 본 발명자들이 수성 점적에 대한 일반성을 상실하지 않고 본 발명의 실시예에 집중하지만, 관련 기술분야에 친숙한 자라면 상기 실시예, 특히 액체의 습윤 특성에 근거한 친수성 및 소수성 영역 또는 물질의 사용을 적합화할 수 있어야 한다. 일부 실시양태에서, 제1 영역을 제2 영역으로 둘러쌈으로써 기판의 제1 영역 내로 점적을 제한할 수 있고, 여기서 제2 영역은 소수성이다 (또는 더욱 일반적으로 점적의 액체에 의한 습윤에 대항하는 경향이 있음). 상기 제2 영역은, 포함되는 1개 이상의 소수성 물질 (예를 들어, PTFE, FEP, 특정 등급의 나일론 등)의 선택, 표면 처리 (예를 들어, 플라즈마 처리, 화학 처리, 잉크 처리), 개스킷 (예를 들어, 필름, O-링, 접착제

개스킷)의 사용, 기판의 다른 영역 중 적어도 1개의 처리 동안 마스킹, 또는 이들의 조합에 의해 소수성이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 영역을 기하학적 특징부로 둘러쌈으로써 기판의 제1 영역 내로 점적을 제한할 수 있다. 일부 실시양태에서, 기하학적 특징부는 용기부 또는 오목부일 수 있다. 이론에 구애되지 않고, 이러한 특징부는 예를 들어 점적의 표면을 "피닝(pinning)"함으로써 점적의 표면 충과 (및 상응하게는 점적의 표면 장력과) 상호작용하는 그들의 옛지를 이용하여 점적을 제한하도록 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 점적은 제1 영역이 소수성 (또는 더욱 일반적으로 점적의 액체에 의한 습윤에 대한 경향)이 되도록 적합화함으로써 기판의 제1 영역을 커버하도록 제한될 수 있다. 상기 제1 영역은 포함되는 1개 이상의 친수성 물질 (예를 들어, PMMA, PLA)의 선택, 표면 처리 (예를 들어, 플라즈마 처리, 화학 처리, 잉크 처리), 개스킷 (예를 들어, 필름, O-링, 접착제 개스킷)의 사용, 기판의 다른 영역 중 적어도 1개의 처리 동안 마스킹, 또는 이들의 조합에 의해 친수성이 될 수 있다.

[0093]

한 실시양태에서, 미소유체 장치의 접합 표면 (21) (또는 포트 개구부에 인접한 적어도 그의 일부분)은 소수성이거나 또는 소수성으로 된다 (또는 플라즈마 처리 동안에 마스크로 보호하여 친수성이 되는 것을 방지함). 한 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체 또는 카트리지의 접합 표면 (또는 포트 개구부에 인접한 적어도 그의 일부분)은 소수성이거나 또는 소수성으로 된다 (또는 플라즈마 처리 동안에 마스크로 보호하여 친수성이 되는 것을 방지함). 한 실시양태에서, 미소유체 장치의 접합 표면 (또는 포트 개구부에 인접한 적어도 그의 일부분) 및 관류 매니폴드의 접합 표면 (또는 포트 개구부에 인접한 적어도 그의 일부분) 둘 다 소수성이거나 또는 소수성으로 된다 (또는 플라즈마 처리 동안에 마스크로 보호하여 친수성이 되는 것을 방지함).

[0094]

캐리어의 이점은 관류 매니폴드 조립체와의 탈착가능한 연결 동안에 미소유체 장치의 표면과 접촉할 필요가 없다는 것이다. 캐리어는 미소유체 장치 (16)의 접합 표면 (21)과 접촉하지 않고 캐리어 (18)를 그립핑하기 위한 플레이트, 플랫폼, 핸들 또는 다른 기구를 가질 수 있다. 유지 기구 (19)는 관류 매니폴드 조립체의 1개 이상의 부분, 및 더욱 바람직하게는 관류 매니폴드 조립체의 스커트와 맞물려 "스냅 펫"을 제공하는 돌출부, 후크, 결쇠 또는 립을 포함할 수 있다.

[0095]

다른 실시양태에서 (도 27, 28 및 29), 1개 이상의 개스킷을 사용하여 공기 (예를 들어, 미소유체 장치와 관류 매니폴드 조립체의 탈착가능한 연결 때문에 도입된 임의의 공기)를 배기시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 버블을 포획할 수 있고 (이로써 그들의 영향을 제한할 수 있고), 대안적인 실시양태에서, 버블을 배기시킬 수 있다. 한 가지 방법은 소수성 배기 물질 (성형된 또는 시트)을 사용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 소수성 배기 물질은 PTFE, PVDF, 소수성 등급의 나일론, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 배기는 높은 기체 투과성을 나타내는 물질 (예를 들어, PDMS)을 사용함으로써 달성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 배기는 다공성 물질, 예를 들어 소결된 물질, 다공성 막 (예를 들어, 트랙-에칭된 막, 섬유-기재 막), 연속 기포형 발포체, 또는 이들의 조합물을 사용함으로써 달성될 수 있다. 바람직한 접근법에서, 공기가 배기된 (또는 배기중인) 개스킷으로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 관류 매니폴드 조립체 또는 미소유체 장치는 원치않는 기체가 방출되는 통로를 제공하도록 적합화된 배기구를 포함한다.

[0096]

미소유체 장치 (또는 "칩")가 관류 매니폴드 조립체에 도킹되면, 조립체-칩 조합물을 인큐베이터 (31) (전형적으로 실온보다 높은 온도, 예를 들어 37°C로 설정됨), 또는 더욱 바람직하게는 다수개의 조립체-칩 조합물을 지탱할 수 있는 배양 모듈 (30)에 설치할 수 있으며, 상기 배양 모듈은 인큐베이터 선반에 들어맞도록 구성된다 (도 5 참고). 이는 한 번에 여러 개의 (예를 들어, 5, 10, 20, 30, 40, 50개 이상의) 미소유체 장치를 용이하게 취급하는 것을 가능하게 한다. 예를 들어, 배양 모듈이 9개의 조립체-칩 조합물을 포함하고, 인큐베이터가 6 내지 9개의 배양 모듈에 대한 크기를 갖는 경우, 54 내지 81개의 "칩 상의 장기"를 단일 인큐베이터에서 취급 할 수 있다 (도 5 및 도 8). 또 다른 예에서, 배양 모듈이 12개의 조립체-칩 조합물을 포함하고, 인큐베이터가 4 내지 6개의 배양 모듈에 대한 크기를 갖는 경우, 48 내지 72개의 "칩 상의 장기"를 단일 인큐베이터에서 취급 할 수 있다. 칩으로의 유체 연결을 파괴하지 않고도 관류 매니폴드를 용이하게 제거하여 배양 모듈에 삽입할 수 있다. 한 실시양태에서, 배양 모듈은 인큐베이터에 두지 않더라도 실온보다 높은 온도, 예를 들어 37°C를 유지할 수 있다.

[0097]

한 실시양태에서 (도 6), 배양 모듈 (30)은 조립체-칩 조합물을 위치시키기 위한 제거가능한 트레이 (32), 압력 표면 (33), 및 압력 제어기 (34)와 함께 다양한 부재의 이동을 제어하기 위한 임의적인 사용자 접속부 (46)를 포함한다. 한 실시양태에서, 트레이 (32)는 슬라이딩할 수 있다. 한 실시양태에서, 트레이를 배양 모듈 상에 위치시키고, 트레이를 트레이 기구 (35)를 통해 위로 이동시켜 배양 모듈의 압력 표면 (33)과 맞물리게 하며, 즉 관류 매니폴드 조립체 (10)의 커버 또는 덮개 (11)가 배양 모듈 (30)의 압력 표면과 맞물린다. 트레이 기구에 의한 단일 동작에 의해 다중 관류 조립체 (10)를 압력 제어기에 부착시킬 수 있다. 또 다른 실시양태에서,

트레이를 배양 모듈 상에 위치시키고, 배양 모듈 (30)의 압력 표면을 아래로 이동시켜 트레이 (32), 즉 관류 매니폴드 조립체 (10)의 커버 또는 덮개 (11)와 맞물리게 한다. 어느 경우에나, 한 실시양태에서 (도 2a 및 2b), 커버 또는 덮개는 배양 모듈의 압력 표면 (33) 상의 상응하는 압력 지점에 의해 맞물리는 포트, 예컨대 관통-구멍 포트 (36)를 포함한다. 이들 포트 (36)는 맞물릴 때 커버를 통해서 그리고 개스킷 (37)을 통해서 인가된 압력을 내부로 전달하고, 관류 매니폴드 조립체 (10)의 저장소 (12)에 있는 유체에 압력을 인가한다. 따라서, 이 실시양태에서, 압력이 덮개 (11) 및 덮개 밀봉부를 통해 저장소(들)에 대해 인가된다. 예를 들어, 1 kPa이 인가될 때, 이 공칭 압력은 한 실시양태에서 대략 30-40 uL/hr의 유속을 생성한다. 대안적으로, 이들 포트 (36)는 맞물릴 때 개스킷과 접촉하도록 커버 상에서 내부로 이동한다 (즉, 포트가 본질적으로 플런저와 같이 작용함).

[0098] 도 8a는 관류 일회용품 (10)을 배양 모듈로 수송 및 삽입하기 위한 트레이 (또는 랙) (32) 및 서브-트레이 (또는 네스트)를 도시하는, 배양 모듈 (30)의 또 다른 실시양태의 개략도이며, 상기 배양 모듈은 트레이를 수용하기 위해 하우징에 있는 2개의 개구부 (48, 49), 및 관류 일회용품 맞물림 및 압력 인가의 과정을 제어하기 위한 사용자 접속부 (46)를 갖는다. 전형적인 인큐베이터 (도시되지 않음)는 6개 이하의 모듈 (30)을 지탱할 수 있다. 도 8b는 도 8a와 동일한 실시양태의 개략도이지만, 2개의 트레이 (또는 랙) (32)가 공정 제어를 위한 사용자 접속부 (46) (예를 들어, LCD 스크린)를 갖는 압력 모듈 (30)의 하우징 (53)의 2개의 개구부 (48, 49)에 삽입되어 있다.

[0099] 도 9a는 압력 매니폴드 (50)가 개방된 위치로 있고, 트레이 또는 랙 (32), 서브-트레이 또는 네스트 (47), 관류 일회용품 (10)이 압력 매니폴드 (50) 아래에 위치하지만 그와 맞물리지 않았으며 (그들을 제거하기에 충분한 간격을 가짐), 작동 조립체 (51)가 기압식 실린더 (52)를 위에 포함하는, 모듈의 한 실시양태의 내부 (즉, 하우징이 제거되었음)의 개략도이다.

[0100] 도 9b는 압력 매니폴드 (50)가 밀폐된 위치로 있고, 트레이 또는 랙 (32), 서브-트레이 또는 네스트 (47), 관류 일회용품 (10)이 압력 매니폴드 (50) 아래에 위치하고 그와 맞물려 있으며, 작동 조립체 (51)가 기압식 실린더 (52)를 위에 포함하는, 모듈의 한 실시양태의 내부 (즉, 하우징이 제거되었음)의 개략도이다. 배지 관류가 요구되거나 필요한 동안에 압력 매니폴드 (50)가 모든 관류 일회용품 (10)을 동시에 맞물리게 한다. 칩 (16)의 상부 및 하부 채널에서 유속의 독립적인 제어가 달성될 수 있다. 필요에 따라 영상화 또는 다른 작업을 위해 트레이 (32) 또는 네스트 (47)를 제거하기 위해 (복잡한 유체 분리 없이) 압력 매니폴드 (50)를 분리할 수 있다. 한 실시양태에서, 압력 매니폴드 (50)를 다수개의 관류 매니폴드 조립체로부터 동시에 분리할 수 있다. 한 실시양태에서, 관류 일회용품 (10)을 네스트 (47)에 단단하게 고정시키지 않고, 이들을 압력 매니폴드 (50)에 대해 가깝게 위치시킬 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 압력 매니폴드 (50)에서 통합된 정렬 특징부는 각각의 관류 일회용품 (10)을 위한 가이드를 제공한다.

[0101] 한 실시양태에서, 커버 또는 덮개는 폴리카르보네이트로 제조된다. 한 실시양태에서, 각각의 관통-구멍 포트는 여과기 (38) (예를 들어, 0.2μm 여과기)와 회합된다. 한 실시양태에서, 여과기는 커버 아래에 위치한 개스킷에 있는 구멍 (39)에 대해 정렬된다.

[0102] 1개 이상의 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치의 관류 및 임의적으로 기계적 작동을 가능하게 하는, 압력 매니폴드를 포함하는 배양 모듈이 고려된다. 도 10a는 몇 개의 PD 맞물림 위치 (이 경우에는 6개의 맞물림 위치)를 갖는 PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 도 10b는 스프링 셔틀 (55), 벨브 밀봉부 (56) 및 정렬 특징부 (57) (PD가 매니폴드와 정렬되도록 함)를 강조하는, 압력 매니폴드 (50)의 맞물림면 (54)의 확대된 부분을 도시한다. 스프링 셔틀은 압력 매니폴드가 특별한 PD 맞물림 위치에서 PD의 존재를 감지할 수 있게 하는 임의적인 수단이다. 특정한 실시양태에서, PD가 존재하면 스프링 셔틀이 눌러지고, 상기 셔틀이 압력 매니폴드 내에 배치된 1개 이상의 벨브를 개방시켜, PD로 압력 또는 유체 흐름의 적용을 가능하게 한다. 또한, PD가 부재하면, 셔틀이 눌러지지 않고, 벨브가 밀폐된 채로 유지되며; 이는 압력 또는 유체 누출을 방지하도록 의도된다. 도시된 벨브 밀봉부는 PD에서의 상응하는 특징부 및 존재하는 경우 압력 덮개에 대해 압력 및/또는 유체 밀봉을 형성하도록 적합화된다. 도 10c는 덮개 압축기 (58), 벨브 밀봉부 (56) 및 정렬 특징부 (57) (PD가 매니폴드와 정렬되도록 함)를 강조하는 확대된 부분을 따라 PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 또 다른 실시양태의 개략도이다. 덮개 압축기는 압력 덮개와 저장소 사이의 압력 및/또는 유체 밀봉의 유지를 정립하는 것을 보조하기 위해 압력 덮개 상에 힘을 인가할 수 있다. 한 실시양태에서, 덮개 압축기는 스프링, 엘라스토머성 물질, 기압식 작동기 또는 이들의 조합물을 포함하고, 이는 상기 압력 및/또는 유체 밀봉을 유지하기 위해 필요한 힘에 상응하는 힘을 인가하도록 선택되고 크기를 가질 수 있다. 도 10d는 PD 맞물림면

(54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 측면 개략도이다. 도 10e는 대향면 (67)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 도 10f는 (여러 개 중에서) 1개의 스프링 캐리어 (70) 및 스프링 (71)을 매니폴드 바디로부터 제거되게 도시하고, (여러 개 중에서) 1개의 밀봉부 (72), 셔틀 (73) 및 벨브 바디 (74)를 매니폴드 바디로부터 제거되게 도시함으로써 강조한, PD 가이드 (68) 및 하부 백커 플레이트 (69)가 제거된, PD 맞물림면 (54)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 압력 매니폴드를 관류 일회용품에 대해 누르도록 적합화된 외부 스프링(75)은 또한 이를 제거되게 도시함으로써 강조된다. 도 10g는 상부 백커 플레이트 (76) 및 캡핑 스트립 (77)이 제거된 대향면 (67) (PD 맞물림면이 아님)을 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 1개 이상의 압력 포트로부터 압력 및/또는 유체를 유도하고 임의적으로 분배하도록 적합화된 매니폴드 경유 채널 (78)이 도시된다. 추가로, (여러 개 중에서) 1개의 스크류 (79) 및 (기체 및 진공 포트 둘 다를 비롯하여 5개 중에서) 1개의 기체 포트 (80)를 매니폴드 바디 (50)로부터 제거되게 도시함으로써 이들을 도시한다. 도 10h는 매니폴드 경유 채널 (78) 및 여러 개 중에서 1개의 포트 (81)의 상면도를 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 개략도이다. 경유 채널은 관련 기술분야에 공지된 수많은 방법, 예컨대 성형, 기계 가공, 삭마, 적층, 3D 인쇄, 포토리쏘그래피 및 이들의 조합을 이용하여 생성될 수 있다.

[0103] 도 11a는 실리콘 막 (60), 셔틀 (61), 공기 주입구 (62) 및 커버 플레이트 (63)를 도시하는, 압력 매니폴드 (50)에 있는 벨브 (59) (슈레이더 벨브)의 한 실시양태의 개략도이다. 이 실시양태에서, 스프링 셔틀이 벨브에 통합되고, 슈레이더 벨브의 포랫을 눌러서 벨브를 작동시키도록 적합화된다. 도 11b는 벨브 밀봉부로서 작용하는 벨브 시트 (64) 및 막 (60)을 도시하는, 압력 매니폴드를 위한 벨브의 한 실시양태의 측면도 사진이고, 도 11c는 그의 상면도 사진이다. 도 11d는 매니폴드 바디에 있는 다수개의 벨브 (59), 포랫 (65), 벨브 밀봉부 (66) 및 PD 커버 (11)를 도시하는, 압력 매니폴드 (50)의 한 실시양태의 내부 측면 개략도이다. (PD와 맞물리도록) 작동시에, 벨브 밀봉부 (66)는 포랫 (65)의 변위에 의해 편향된다.

[0104] 도 12a는 1개 이상의 허브 모듈을 이용하여 4개의 배양 모듈 (30) (3개가 도시됨)이 단일 인큐베이터 (31) 내부에 연결되도록 하는튜브 연결 매니폴드 (82)를 포함하는 연결 방식의 한 실시양태의 개략도이다 (2개의 원은 연결의 제1 말단 (83) 및 제2 말단 (84)의 확대도를 제공함). 도 12b는 도 12a에 도시된 연결을 위해 튜빙 (86)을 따라 있는 기체 허브 및 진공 허브 (집합적으로 85)의 사진이다. 이 연결 방식이 임의적이지만, 이는 단일 인큐베이터에서 다중 배양 모듈을 사용하기 위한 편리한 방식을 제공한다.

발명의 상세한 설명

A. 압력 덮개

[0105] 본 발명은 한 실시양태에서 배양물 장비 내에서 침 상의 장기의 배양을 용이하게 하는, "관류 매니폴드 조립체" 또는 "관류 일회용품"을 고려한다. 본 발명이 "일회용품" 실시양태를 고려하지만, 부재는 (대안적으로) 재사용될 수 있다 (예를 들어, 비용을 고려함).

[0106] 한 실시양태에서, 이들 관류 일회용품 (PD)은 1개 이상의 주입구 및 1개 이상의 배출구 저장소, 뿐만 아니라 펌핑을 위해 필요한 부재를 포함한다. 특히, 본 발명의 실시양태에서 관류 일회용품은 압력-구동 펌핑을 위해 사용되는 1개 이상의 저항기를 포함한다 (도 32a 참고). 압력-구동 실시양태에서, 장비는 1개 이상의 저장소에 기압식 압력 (정압이건 부압이건 간에)을 인가함으로써 유체 흐름을 생성하거나 제어한다. 이 접근법의 한 가지 이점은 압력-구동 디자인이 장비와의 액체 접촉을 피할 수 있다는 점이고, 이는 멸균성 및 사용 용이성의 측면에서 이익을 제공한다 (예를 들어, 액체 라인에서 기체 버블을 피함). 일부 실시양태에서, 장비는 압력을 1개 이상의 저장소 (덮개 없음)에 직접적으로 인가한다. 충분한 압력 밀봉은 관류 일회용품 및/또는 장비 (예를 들어, 압력 매니폴드의 일부로서) 상에 통합된 1개 이상의 개스킷에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 관류 일회용품이 장비의 외부에 있을 때, 저장소가 오염으로부터, 예를 들어 환경 입자 또는 공기중 미생물로부터 보호되는 것이 바람직하다. 따라서, 동일한 실시양태에서, 장비의 외부에 있을 때 사용자가 저장소를 커버하기 위해 사용될 수 있는 덮개를 제공하고/거나 압력을 전달하지만 오염물은 차단하는 기판 (예를 들어, 저장소의 개구부에 배치된 적합한 여과기)을 포함하는 PD 실시양태를 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 이러한 해결책은 전형적으로 단점을 안고 있다. 특히, 사용자가 덮개를 설치하는 것이 예상되는 경우에는, 관류 일회용품이 장비와 맞물리는 동안 사용자가 덮개를 관리하고, PD가 장비와 분리되자마자 덮개를 이상적으로 설치하는 것이 요구되며, 대부분의 상황에서, 이들 동작은 사용자 경험에 부정적인 영향을 미친다. 또한, 저장소의 개구부 상에 배치된 여과기는 전형적으로 피펫 및 다른 전형적인 실험실 도구에 의한 상기 저장소로의 접근을 차단하여, 그들의 사용 용이성을 부정적으로 제한한다.

[0109]

본 발명의 측면에 따라, 본 발명자들은 미소유체 장치 또는 미소유체 장치를 수용하도록 적합화된 장치 (예를 들어, 관류 일회용품)가 심지어 장비와 맞물리는 동안에도 상기 장치 상에 배치될 수 있는 "압력 덮개"를 개시하며, 상기 압력 덮개는 상기 장비와 상기 장치 사이의 압력 소통을 허용하도록 적합화된다. 본 발명은 일부 실시양태에서 압력 덮개가 미소유체 장치 또는 미소유체 장치를 수용하도록 적합화된 장치 (예를 들어, 관류 일회용품)의 1개 이상의 저장소 상에 배치되도록 적합화된 제거가능한 커버이고, 압력 덮개가 적어도 1개의 장비-접속 포트 및 적어도 1개의 저장소-접속 포트를 포함하며, 압력 덮개가 장비-대면 포트의 적어도 일부분과 저장소-대면 포트의 적어도 일부분 사이에서 압력을 전달하도록 적합화된 것을 고려한다. 일부 실시양태에서, 압력 덮개는 덮개의 제1 및 제2 표면을 연결하는 개구부인 적어도 1개의 "관통 구멍" 포트를 포함하고, 제1 표면 상의 개구부는 장비-대면 포트를 형성하도록 적합화되고, 제2 표면 상의 개구부는 저장소-대면 포트를 형성하도록 적합화된다. 일부 실시양태에서, 관통-구멍 포트는 원형, 직사각형, 삼각형, 다각형, 직선형, 굽은 행태, 타원형 및/또는 곡선형이다. 그러나, 일부 실시양태에서, 덮개는 적어도 1개의 장비-대면 포트 및 적어도 1개의 저장소-대면 포트를 연결하는 채널을 포함하고, 상기 포트들은 서로 직접적으로 마주보게 배치될 수 없다. 이러한 실시양태는 예를 들어 장비 접속 위치와 저장소 위치 사이를 적합화시킬 필요가 있는 경우에, 예를 들어 여러 유형의 관류 일회용품의 작동을 지지하기 위해 동일한 장비가 바람직한 경우에 유용할 수 있다.

[0110]

일부 실시양태에서, 압력 덮개는 상기 압력 덮개와 적어도 1개의 저장소 사이에 압력 밀봉을 형성하도록 적합화된다. 일부 실시양태에서, 압력 덮개는 덮개-대-저장소 압력 밀봉을 형성하는 적어도 1개의 저장소와 맞물린다. 일부 실시양태에서, 압력 덮개는 상기 압력 덮개와 적어도 1개의 장비 사이에 압력 밀봉을 형성하도록 적합화된다. 일부 실시양태에서, 압력 덮개는 덮개-대-장비 압력 밀봉을 형성하는 적어도 1개의 장비와 맞물린다. 임의의 덮개-대-저장소 밀봉 및 덮개-대-장비 밀봉은 관련 기술분야에 공지된 임의의 밀봉 방법을 이용할 수 있고, 예를 들어 페이스 밀봉, 방사상 밀봉, 테이퍼드 밀봉, 마찰 결합 또는 이들의 조합의 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 임의의 밀봉은 1개 이상의 개스킷, o-링, 탄성 물질, 유연성 물질, 접착제, 밀봉제, 그리스 또는 이들의 조합물을 이용할 수 있다. 완전한 압력 밀봉이 필요하지 않을 수 있기 때문에 본 발명이 완전한 압력 밀봉을 갖는 디자인으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 장비가 압력을 능동적으로 조절하여 누출을 보상할 수 있기 때문에, 어느 정도 양의 기체 누출은 용인될 수 있다. 한 측면 또는 양 측면에서 완전한 밀봉을 얻기 위한 요건을 완화시켜, 디자인을 단순화시키고 비용을 감소시킬 수 있다.

[0111]

일부 실시양태에서, 압력 덮개는 로드 접종기를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 압력 덮개는 적어도 1개의 장비-대면 포트를 둘러싸는 용기부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 압력 덮개는 적어도 1개의 저장소-대면 포트를 둘러싸는 용기부를 포함한다. 이러한 로드 접종기가 신뢰성을 개선시키거나 필요한 힘을 감소시킴으로써 압력 밀봉을 개선시키도록 작용할 수 있음이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 관련 기술분야에 공지된 디자인에는 예를 들어 직사각형, 반원형, 삼각형, 사다리꼴 및 다각형 용기부가 포함된다. 따라서, 장비-대면 포트를 둘러싸는 로드 접종기를 사용하여 덮개-대-장비 압력 밀봉을 개선시킬 수 있고, 저장소-대면 포트를 둘러싸는 로드 접종기를 사용하여 덮개-대-저장소 압력 밀봉을 개선시킬 수 있다.

[0112]

일부 실시양태에서, 압력 덮개는 여과기를 포함한다. 예를 들어, 압력 덮개는 막 여과기, 소결된 여과기, 섬유-기재 여과기 및/또는 트랙-에칭된 여과기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 여과기는 관통-구멍 포트 및/또는 그의 개구부 중 하나 내에 또는 인접하여 배치된다. 일부 실시양태에서, 상기 여과기는 덮개에 포함된 채널 및/또는 상기 채널의 개구부 중 하나 내에 또는 인접하여 배치된다.

[0113]

일부 실시양태에서, 여과기는 저장소의 멸균성을 개선시키고/거나 입자, 오염물 또는 미생물을 차단하도록 선택된다. 일부 실시양태에서, 여과기는 0.4 μm 이하, 0.2 μm 내지 2 μm , 1 μm 내지 10 μm , 5 μm 내지 20 μm , 10 μm 내지 50 μm 의 유효한 공극 크기를 특징으로 한다. 0.4 μm 이하의 유효한 공극 크기를 특징으로 하는 여과기가 멸균성을 유지하는데 바람직한 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 그러나, 여과기, 예컨대 25 μm 유효한 공극 크기를 갖는 포렉스(Porex) 4901이 멸균성을 유지하는데 효과적인 것으로 확인되었다.

[0114]

일부 실시양태에서, 압력 덮개는 1개 이상의 개스킷을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 개스킷은 압력 밀봉을 허용하거나 개선시키도록 적합화된다 (그럼에도 불구하고 완전한 밀봉이 아닐 수 있음). 일부 실시양태에서, 적어도 1개 개스킷은 상기 덮개의 저장소-접촉 표면 상에 배치된다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개 개스킷은 상기 덮개의 장비-접촉 표면 상에 배치된다. 일부 실시양태에서, 개스킷은 다수개의 저장소를 갖는 압력 밀봉을 허용하거나 개선시키도록 적합화된다. 일부 실시양태에서, 개스킷은 다수개의 장비-대면 포트에서 압력 밀봉을 허용하거나 개선시키도록 적합화된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 개스킷은 엘라스토머, 유연성 물질, o-링 및/또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 개스킷은 압출, 캐스팅, 사출 성형 (예컨대, 반응-사출 성형), 다이 커팅 및/또는 이들의 조합에 의해 형성된다. 일부 실시양태에서, 적

어도 1개 개스킷은 접착 (예를 들어, 접착제 테이프 사용), 클램핑, 스크류 다운, 결합, 열 스테이크, 용접 (예를 들어, 초음파에 의해, 레이저에 의해), 용합 (예를 들어, 용매-보조된 결합) 및/또는 이들의 조합에 의해 덮개에 기계적으로 커플링된다.

[0115] 예를 들어, 덮개의 본 발명의 실시양태 중 하나는 덮개를 통해 소통하도록 이어진 (임의적인) 칩의 기압식 (예를 들어, 진공) 제어를 가능하게 하는 포트 (5)를 포함한다 (도 2a-2e 참고). 덮개가 기압식 압력에 의한 소통으로만 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 덮개가 추가로 유체 또는 전기 접속부와 소통할 수 있는 것이 고려된다.

[0116] 한 실시양태에서, 덮개는 감지기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 덮개는 예를 들어 1개 이상의 저장소 상에서 발생하는 압력을 측정하기 위해 압력 감지기를 포함할 수 있다. 추가로, 덮개는 저장소에 존재하는 액체의 양을 측정하기 위해 또는 특정한 충전 (또는 고갈) 역치를 통과하였는지 여부를 측정하기 위해 액체-수준을 감지하는 것을 포함할 수 있다. 이는 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 광학적으로 굴절률 차이를 이용하는 검출 액체가 고려된다. 이 실시양태에서, 공기-충전된 구획 및 채널은 빛을 분산시키는 반면에, 액체 또는 유체-충전된 채널은 빛을 집중시킨다. 더욱 구체적으로, 액체의 굴절률은 1.3 내지 1.5인 반면에, 공기의 굴절률은 단지 1.0이다. 한 실시양태에서, 각각의 광학적 감지기는 한 쌍의 IR 방출기 (SEP8736, 880 nm, 허니웰(Honeywell)) 및 포토트랜지스터 (SDP8436, 880 nm, 허니웰)로 구성된다. 이 실시양태에서, IR은 간섭광에 덜 민감하기 때문에 가시광에 걸쳐 선택된다.

[0117] 다양한 저장소로부터 유체를 용이하게 제거하는 (예를 들어, 샘플을 취하는, 배지를 보충하는, 시험 작용제를 첨가하는 등) 능력이 바람직한 특징이다. 특히 바람직한 특징은 이러한 작업을 위한 표준 실험실 피펫 및 시린지의 사용을 가능하게 한다. 그러나, 이러한 유체적 접근 (특히 피펫을 사용함)은 접근된 저장소가 환경에 대해 개방되는 것이 필요하다. 즉 개구부가 저장소의 오염 수단을 제공할 수 있기 때문에, 이는 특히 칩 또는 일회용품이 장비의 외부에서 수송되거나 사용되는 경우에 바람직하지 않다. 이 문제에 대한 전형적인 해결책은, 접근하고 있지 않을 때 1개 이상의 저장소에 적용될 수 있는 덮개를 포함하도록 하는 것이다. 그러나, 전형적으로 사용자가 덮개를 능동적으로 설치하고 제거해야 할 뿐만 아니라 덮개를 장비 근처에서 멀균 방식으로 유지해야 하기 때문에, 단순히 덮개를 포함시키는 것은 기술의 이용을 복잡하게 만들 수 있다.

[0118] 하나의 해결책은 시스템의 일부로서 (배양물 장비에 통합되건 별도의 모듈에 통합되건 간에) 덮개를 자동으로 제거 및/또는 설치하는 수단을 포함시키는 것이다. 예를 들어, 시스템은 배치된 관류 일회용품에 설치된 덮개와 맞물리고, 압력 시스템과 맞물리기 전에 그를 제거할 수 있는 기계적 작동기를 포함할 수 있다. 이 기계적 작동기는 관류 일회용품의 제거시에 덮개를 재설치할 수 있다. 대안적인 실시양태에서, 시스템은 덮개를 제거하기 전에 또는 제거할 때 관류 일회용품에 적용하기 위한 수단, 예를 들어 보관된 덮개의 매거진으로부터 기원하는 덮개를 포함한다.

[0119] (이전 문단에서 논의된) 덮개를 자동으로 제거 및/또는 설치하는 수단을 가진 시스템의 단점은 실제로 작업을 어렵게 만들 수 있는 1개 이상의 기계적 작동기를 필요로 한다는 점이다. 또 다른 과제는 다음과 같다: 저장소 및 특히 그의 개구부의 디자인은 액체 접근 (수동 샘플 채취 또는 피펫을 이용한 보충), 압력-구동 시스템 (예를 들어, 장비에 대한 양호한 압력 밀봉을 보장함) 및 제조 (예를 들어, 저장소의 사출 성형)에 대한 요구를 만족시키는 것을 목적으로 한다. 실제로, 이를 요건은 서로 상충될 수 있다. 예를 들어, 수동 접근은 넓은 저장소 개구부를 요구할 수 있지만, 대조적으로 장비에 대한 힘을 감소시키기 위해 압력 접속부가 더 좁은 것이 바람직할 수 있다.

[0120] 본원에 개시된 보다 양호한 해결책은 "압력 덮개"를 포함하는 것이다 (도 2a, 2b, 2c 및 2d 참고). 이 압력 덮개는 오염 가능성은 감소시키기 위해 저장소 상에 설치될 수 있고, 관류 일회용품이 장비와 맞물리는 동안 거의 제자리에 있도록 고안된다. 장비와 맞물리는 동안 거의 제자리에 있도록 하기 위해, 덮개는 바람직하게는 a) (예를 들어, 양압 또는 부압을 수용하기 위해) 장비와 접속하도록 고안된 1개 이상의 특징부, b) (예를 들어, 압력 밀봉을 생성하거나 또는 기체 누출을 최소화시켜 압력이 저장소에 인가되도록 하기 위해) 1개 이상의 저장소와 접속하도록 고안된 1개 이상의 특징부, 및 c) 특징부 (a)의 적어도 일부분 및 특징부 (b)의 적어도 일부분과 소통하는 압력을 위한 수단을 포함한다. 압력 덮개 또는 그의 일부분은 투명 또는 반투명일 수 있다. 이는 예를 들어 저장소 내의 액체 수준을 보는 것을 가능하게 할 수 있다. 압력 덮개는 각각의 저장소의 성질 또는 명칭을 표시하는 마킹을 포함할 수 있다.

[0121] 압력 덮개의 한 실시양태에서, 압력 덮개에 있는 (예를 들어, 그의 상부에 있는) 개구부는 오염물에 대해 개방된 표면 구역을 감소시키고/거나 압력 밀봉에 적용되는 구역을 감소시키기 위해 저장소보다 작을 수 있다. 또

다른 실시양태에서, 덮개는 고체 및 입자가 들어가는 것을 방지하기 위해 여과기 또는 다수개의 여과기 (38)를 포함할 수 있다 (도 2a 참고). 예를 들어, 덮개는 박테리아 및 다른 오염물의 진입을 감소시키는 것으로 공지된 0.2μm 또는 0.4μm 여과기를 포함할 수 있다. 이러한 여과기를 위해 여러 물질 및 기술을 이용할 수 있다. 여과기가 액체가 아니라 압력만을 전달할 필요가 있기 때문에, 예를 들어 트랙-에칭된 여과기 (예를 들어, PTFE, 폴리카르보네이트, PET), 종이 여과기, 다공성 및 팽창된 물질 (예를 들어, 셀룰로스 및 유도체, 폴리프로필렌 등), 소결된 물질 (예를 들어, 포렉스 여과기)을 사용할 수 있다.

[0122] 한 실시양태에서, 덮개는 기체 흐름은 허용하지만 액체 흐름은 거의 허용하지 않는 수단을 포함할 수 있다. 그 예로는 소수성 다공성 막 또는 여과기, 기체 투과성 막 또는 여과기 등이 포함된다. 이 접근법은 또한 유출 가능성을 감소시키는데 도움이 될 수 있다.

[0123] 한 실시양태에서, 덮개는 압력을 전달하도록 변형될 수 있는 변형가능한 부분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이는 양압이 인가됨에 따라 저장소로 이어지는 탄성 또는 플라스틱 막일 수 있다. 유사하게, 덮개는 장비로부터 1개 이상의 저장소에 압력을 전달하기 위해 사용되는 플런저를 포함할 수 있다. 막 또는 플런저가 역방향 힘을 인가할 수 있기 때문에, 원하는 압력이 저장소의 내부에 인가되는 것을 보장하도록 주의해야 한다. 이는 예를 들어 a) 역방향 힘이 작거나 막, 플런저 또는 작동 압력 범위의 디자인을 통해 이해되도록 보장하고, b) 저장소 내부의 압력을 측정하고 이를 이용하여 인가된 압력을 제어하고, c) 인가된 압력을 제어하기 위해 생성된 흐름을 모니터링함으로써 수행될 수 있다. 변형가능한 부분은 압력을 소통하는 한 방법을 제공한다.

[0124] 압력 덮개의 한 측면 (장비-대면 또는 관류 일회용품-대면) 뿐만 아니라 각각의 마주보는 표면 (압력 덮개와 상호작용하는 장비 및 관류-일회용품 특징부)은 수많은 상이한 방식으로 압력 밀봉을 가능하게 하도록 고안될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 1개 이상의 탄성 또는 유연성 물질을 포함하는 1개 이상의 영역을 고려한다. 한 실시양태에서, 이는 예를 들어 엘라스토머성 또는 유연성 물질 (예를 들어, 실리콘, SEBS, 폴리프로필렌, 바이톤(Viton), 고무 등)로 제조될 수 있는 1개 이상의 개스킷 (도 2a 참고)에 의해 수행된다. 개스킷은 다양한 방식으로, 예컨대 편평한 시트 절단, o-링 (반드시 동근 형태이거나 획단면일 필요는 없음) 등으로 성형될 수 있다. 한 실시양태에서, 이는 로드 집중기로서 작용하는 1개 이상의 용기부에 의해 수행된다 (도 2c 참고). 이론에 구애되기를 바라지 않고, 이들은 밀봉 힘을 국부화시켜 상승된 국부화된 밀봉 압력을 생성하도록 작용한다. 이들 용기부는 잠재적으로 마주보는 표면 상의 개스킷 또는 유연성 물질과 맞물린다. 용기부의 형태 (특히 마주보는 표면과 맞물리는 형태의 부분)를 고안하는 것을 주의해야 하는데, 이는 상기 형태가 필요한 밀봉 압력에 대한 실질적인 효과를 가질 수 있기 때문이다. 다양한 형태 (예를 들어, 직사각형, 삼각형, 사다리꼴, 반원형 또는 원형 구획 등)가 고려된다. 한 실시양태에서, 밀봉 투쓰는 개선된 밀봉을 위해 사다리꼴 형태를 갖는다 (도 2c 참고). 대안적으로, 개스킷은 오버몰딩된 엘라스토머 (예를 들어, 실리콘, SEBS 등)의 형태로 저장소 또는 덮개에 통합될 수 있다. 이어서, 상기 오버몰딩된 엘라스토머 자체는 밀봉으로서 작용하는 적절한 형태 (예를 들어, 투쓰 또는 o-링 반원 구획)를 갖는다.

[0125] 접근법이 단일 디자인으로 제한될 필요는 없다. 한 실시양태에서, 본 발명은 1개 이상의 탄성 또는 유연성 물질을 포함하는 1개 이상의 영역의 조합물을 고려한다. 더욱이, 개스킷 또는 용기부는 저장소에 따라 수행될 수 있고, 인가된 압력의 측면에서 서로 격리되거나, 또는 2개 이상의 저장소를 포함할 수 있으며, 이는 복잡함을 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서 (도 2d 참고), 통로는 저장소 챔버 - 커버 조립체 밀봉부의 모든 챔버를 둘러싸서, 각각의 챔버를 서로 격리시킨다. 한 실시양태에서 (도 2d 참고), 2개의 저장소가 있으며, 이들 각각은 주입 챔버 (6a, 6b) 및 배출 챔버 (7a, 7b), 및 칩 또는 다른 미소유체 장치에 진공을 전달할 수 있는 별도의 (임의적인) 진공 챔버 (8)를 갖는다. 한 실시양태에서 (도 2e), 저장소 챔버 - 커버 조립체 밀봉부는 밀봉 투쓰 (9)를 포함한다.

[0126] 완전한 압력 밀봉이 필요하지 않을 수 있기 때문에 본 발명이 완전한 압력 밀봉을 갖는 디자인으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 장비가 압력을 능동적으로 조절하여 누출을 보상할 수 있기 때문에, 어느 정도 양의 기체 누출은 용인될 수 있다. 한 측면 또는 양 측면에서 완전한 밀봉을 얻기 위한 요건을 완화시켜, 디자인을 단순화시키고 비용을 감소시킬 수 있다.

[0127] 압력 덮개는 저장소 상에 (관류 일회용품 위에 있건 칩 바로 위에 있건 간에) 다양한 상이한 방식으로 고정되거나 놓일 수 있다. 실시양태는 덮개와 저장소(들) 사이의 액체 또는 기체 밀봉이 심지어 장비의 외부에 존재하는 경우 (예를 들어, 덮개가 장비 이외의 다른 것으로 제자리에 단단히 고정될 수 있음), 및 밀봉이 장비의 작용에 의해 생성되는 경우 (예를 들어, 관류 동안에 장비가 저장소에 대해 덮개를 가압함)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 조합된 접근법을 고려하며, 예를 들어 상기 첫번째 옵션에서와 같이 덮개는

적어도 부분적인 밀봉을 생성하도록 고안되지만, 상기 두번째 옵션에서와 같이 밀봉은 장비의 작용에 의해 승인되거나 보장된다. 심지어 장비의 외부에 있는 저장소에 대해 덮개의 밀봉을 적어도 어느 정도로 제공하는 접근법의 이점은, 이들이 (예를 들어, 취급 또는 수송으로 인한) 유출 및 오염의 위험을 감소시킬 수 있다는 점이다.

[0128] 압력 덮개를 고정하거나 놓는 접근법의 예에는 (상기 세 가지 접근법 중 어느 것에 속하는 지와는 무관하게) 다음이 포함된다: a) 덮개를 저장소 또는 관류 일회용품 위에 간단히 놓을 수 있음 (이는 덮개의 오버핸딩 부분에 의해 보조될 수 있기 때문에, 덮개를 간단히 슬라이딩해낼 수 없음); b) 덮개를 제자리에서 나사로 조이거나, 클루로 붙이거나 또는 피팅할 수 있음; 및 c) 덮개를 제자리에서 클립핑할 수 있음. 대안적인 실시양태에서, 이는 또한 스프링에 의해 아래로 고정될 수 있으며, 예를 들어 힌지된 덮개는 덮개를 밀폐시키도록 힘을 가하는 스프링을 갖는다.

[0129] 클립 특징부는 덮개, 관류 일회용품, 칩 또는 이들의 조합물에 존재할 수 있다. 추가로, 일부 실시양태는 클립핑 부재 (즉, 덮개를 제자리에 클립핑하기 위한 별도의 조각)를 제공하는 별도의 기판을 사용한다. 클립핑 접근법의 이점은, 덮개를 제자리에 여전히 고정하는 동안 덮개의 쉬운 적용 및 제거를 용이하게 할 수 있다는 점이다. 클립핑은 임의적일 수 있으며, 예를 들어 이는 장치를 운송 또는 수송할 때 적용될 수 있고, 규칙적인 사용 동안에는 무시될 수 있다.

[0130] 일부 실시양태에서, 덮개는 비대칭이거나, 또는 덮개가 관류 일회용품 및/또는 장비에 대해 정확하게 배향되는 것을 보장하기 위해 자물쇠와 열쇠(lock-and-key) 특징부를 포함한다.

[0131] 관류 일회용품 (PD)의 여러 특징부는 잠재적으로 "칩" 자체에 또는 칩에 커플링되는 상이한 장치에 포함될 수 있다. 저장소가 예를 들어 칩에 포함되는 경우, 칩의 바로 위에 있는 압력 덮개를 사용할 수 있다.

[0132] 압력 덮개가 관류 일회용품 또는 관류 매니폴드 조립체 내의 1개 이상의 저장소의 가압과 관련하여 상기에서 논의되었지만, 압력 덮개가 이를 실시양태의 사용만으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 실제로, 압력 덮개가 다른 미소유체 장치와 함께 사용될 수 있는 것이 고려된다. 압력 덮개는 이동가능하거나 또는 다른 미소유체 장치에 제거가능하게 부착되어, 내부에서 부재 (예를 들어, 저장소)로의 개선된 접근을 가능하게 할 수 있다. 압력 덮개는 이러한 다른 장치로부터 제거될 수 있고, 다른 장치는 덮개없이 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 다른 미소유체 장치는 막 상에 및/또는 1개 이상의 미소채널 내에 또는 상에 세포를 포함한다.

B. 트레이 시스템

[0134] 장비 자체를 예를 들어 인큐베이션 구역으로부터 제거할 필요없이 장비로부터 칩 및/또는 관류 일회용품을 제거할 수 있는 것이 바람직하다. 또한, 칩 및/또는 관류 일회용품의 그룹을 함께 제거할 수 있는 것이 바람직하다. 이는 칩/일회용품 상에서 수행되는 작동 (예를 들어, 배지 보증, 작용제 투여, 샘플 채취)이 자동으로 또는 수동으로 수행되는지 여부와는 무관하게 상기 작동이 종종 한 번에 일괄적으로 수행되어야 하기 때문이다. 예를 들어, 생물안전성 캐비넷 또는 배양 후드로 수송하는데 도움이 되는 경우에만 칩/일회용품의 그룹을 한 번에 제거하는 것이 편리하다.

[0135] 이러한 요구를 다루기 위해, 한 실시양태에서, 본 발명은 관류 일회용품이 그룹으로 트레이 시스템에 의해 장비 (또는 모듈)로 삽입되거나 그로부터 제거될 수 있는 시스템을 고려한다 (도 6 참고). 예를 들어, 이 실시양태는 각각의 장비가 각각 6개의 관류-일회용품을 갖는 2개의 트레이 (또는 랙)를 수용하는 것을 허용한다 (8a 및 8b).

[0136] 한 실시양태에서, 트레이 (또는 랙) (32)는 관류 일회용품 (10)과 장비 (30)의 정렬 (예를 들어, 저장소 또는 포트 위치와 장비에 포함된 상응하는 압력 또는 유체 접속부의 정렬)을 용이하게 할 수 있다. 이는 수많은 방식으로, 예컨대 트레이 내에 관류 일회용품 (또는 이들을 보유하는 임의의 추가의 부재)에 대한 위치화 특징부를 제공함으로써 및 장비 내에 트레이에 대한 위치화 특징부 및 관류 일회용품에 대한 정렬 특징부 (57)를 제공함으로써 수행될 수 있다 (도 10b 참고). 이러한 정렬을 지지하기 위해 사용될 수 있는 특징부에는 정합을 촉진시키기 위한 기준 표면, 핀, 가이드, 성형된 표면 (예를 들어, 필렛(fillet) 및/또는 챔퍼(chamfer)), 스프링 또는 탄성 부재 등이 포함된다. 이들은 트레이, 장비, 관류 일회용품 또는 이들의 조합물에 포함될 수 있다.

[0137] 트레이는 임의적으로 관류 일회용품 또는 장비 접속부로부터 기원하는 누출을 포함하도록 고안될 수 있다. 트레이는 임의적으로 현미경 관찰 또는 검사를 용이하게 할 수 있는 1개 이상의 광학 윈도우를 포함할 수 있다. 이는 트레이를 현미경 또는 다른 검사 장치에 설치하는 것을 가능하게 하여, 트레이로부터 각각의 일회용품을 제거할 필요없이 칩을 관찰할 수 있다. 상응하게는, 트레이는 임의적으로 영상화 작업 거리를 최소화하도록,

예를 들어 현미경 스테이지 상에 편평하게 놓거나 그 안에 들어맞게 하는 등으로 고안될 수 있다. 시스템은 임의적으로 트레이 내에 1개 이상의 관류 일회용품을 유지하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 관류 일회용품을 트레이에 클립핑할 수 있고, 클립 특징부는 관류 일회용품, 트레이, 추가의 기판 또는 이들의 조합물 상에 존재할 수 있다.

[0138] 일부 실시양태에서, 트레이 시스템은 캐리어 트레이 (32)에 들어맞는 1개 이상의 서브-트레이 (또는 네스트) (47)를 포함한다 (도 8a 참고). 서브-트레이는 관류 일회용품의 하위 세트 (예를 들어, 3개)를 트레이로부터 동시에 제거하는 것을 허용한다. 이는 예를 들어 칩/일회용품 상에서 수행되는 하나 이상의 작동이 캐리어 트레이에 존재하는 소량의 칩으로부터 이익을 얻는 경우에 유용할 수 있다. 예를 들어, 일부 예에서, 본 발명자들은 현미경 스테이지 상에 한 번에 3개 이하의 일회용품을 설치하여, 칩/일회용품이 그들의 바람직한 인큐베이션 및 관류 환경 외부에서 보내는 시간을 최소화시키는 것을 선호한다. 결과적으로, 이 실시양태는 2개의 서브-트레이 (47)를 지지하는 캐리어 트레이 (32)를 포함하고, 각각의 서브-트레이에는 3개의 관류 일회용품 (10)을 지지한다 (도 8a 참고).

[0139] 서브-트레이는 관류 일회용품을 장비에 대해 정렬시키는 것을 용이하게 할 수 있다. 이는 수많은 방식으로, 예컨대 트레이 내에 관류 일회용품에 대한 위치화 특징부를 제공함으로써, 캐리어 트레이 내에 서브-트레이에 대한 위치화 특징부를 제공함으로써 및 장비 내에 캐리어 트레이를 위한 위치화 특징부를 제공함으로써 수행될 수 있다. 이러한 정렬을 지지하기 위해 사용될 수 있는 특징부에는 정합을 촉진시키기 위한 기준 표면, 핀, 가이드, 성형된 표면 (예를 들어, 필렛 및/또는 챔퍼), 스프링 또는 탄성 부재 등이 포함된다. 이들은 캐리어 트레이, 서브-트레이, 장비, 관류 일회용품 또는 이들의 조합물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 관류 일회용품이 서브-트레이에 정렬되고, 상기 서브-트레이가 캐리어 트레이에 정렬되고, 상기 캐리어 트레이가 장비에 정렬되는 실시양태를 고려한다 (도 9a 및 9b 참고). 이들 정렬 모두가 필요한 것으로 의도되지 않으며, 실제로 상기 정렬 중 일부 단계는 생략될 수 있다. 예를 들어, 상기 기재된 임의의 특징부를 이용하여 서브-트레이를 장비에 바로 정렬시킬 수 있고, 정렬의 목적을 위해 캐리어 트레이가 필요하지 않을 수 있다.

[0140] 서브-트레이는 임의적으로 관류 일회용품 또는 장비 접속부로부터 기원하는 누출을 포획하도록 고안될 수 있다. 서브-트레이는 임의적으로 현미경 관찰 또는 검사를 용이하게 할 수 있는 1개 이상의 광학 윈도우를 포함할 수 있다. 이는 서브-트레이를 현미경 또는 다른 검사 장치에 설치하는 것을 가능하게 하여, 트레이로부터 각각의 일회용품을 제거할 필요없이 칩을 관찰할 수 있다. 상응하게는, 서브-트레이는 임의적으로 영상화 작업 거리를 최소화하도록, 예를 들어 현미경 스테이지 상에 편평하게 놓거나 그 안에 들어맞게 하는 등으로 고안될 수 있다. 시스템은 임의적으로 서브-트레이 내에 1개 이상의 관류 일회용품을 유지하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 관류 일회용품을 서브 트레이에 클립핑할 수 있고, 클립 특징부는 관류 일회용품, 서브-트레이, 추가의 기판 또는 이들의 조합물 상에 존재할 수 있다. 시스템은 임의적으로 캐리어 트레이 내에 서브-트레이를 유지하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 서브 트레이를 캐리어 트레이에 클립핑할 수 있고, 클립 특징부는 서브-트레이, 캐리어 트레이, 추가의 기판 또는 이들의 조합물 상에 존재한다.

[0141] 캐리어 트레이와 1개 이상의 서브-트레이 사이에서 원하는 일부 특징부를 분할하는 것이 편리할 수 있다. 예를 들어, 서브-트레이는 광학 윈도우를 제공할 수 있고, 캐리어 트레이는 누출을 포획하도록 고안될 수 있다. 예를 들어, 심지어 캐리어 트레이가 1개의 서브-트레이만을 지지하도록 고안된 경우에도 서브-트레이를 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

[0142] 동일한 장비가 상이한 트레이 또는 서브-트레이 유형, 뿐만 아니라 상이한 개수의 트레이를 지지할 수 있다. 예를 들어, 장비는 2개의 상이한 트레이 유형을 수용할 수 있고, 각각의 트레이 유형은 상이한 유형의 관류 일회용품에 대해 고안될 수 있다. 이러한 경우에, 트레이는 본질적으로 상이한 관류-일회용품 유형을 동일한 장비에 적합화시키는 어댑터로서 작용할 수 있다.

[0143] 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 1개 이상의 칩, 관류 일회용품, 트레이 또는 서브-트레이를 수용하도록 고안된 현미경 스테이지, 스테이지-삽입체 또는 어댑터 (예를 들어, 스테이지 삽입체를 플런징하는 것)를 고려한다. 이들은 영상화를 위해 수많은 칩을 "적하시키는" 것을 용이하게 할 수 있고, 상기 칩은 스테이지 상에서 안전하게 유지된다 (이로써 예를 들어 현미경 스테이지가 움직임에 따라 흔들리는 것을 피하게 됨).

C. 관류 일회용품과 장비의 맞물림

[0145] 한 실시양태에서, 본 발명은 압력 (양압이건 부압이건 간에)을 1개 이상의 유체 부재에 인가하는, 유체 장치에서 생물학적 배양물을 위한 압력-구동 시스템을 고려한다. 이들 유체 부재에는 예를 들어, 칩, 저장소, 관류

일회용품, 압력 덮개 또는 이들의 조합물이 포함된다. 이러한 시스템에서, 장비 접속부는 필요에 따라 압력을 인가하기 위한 각각의 유체 부재 또는 부재들과 접속한다. 이러한 접속은 전형적으로 기체 밀봉을 정립하는 것과 관련이 있지만, 일부 실시양태에서는 단단한 밀봉이 필요하지 않다 (예를 들어, 기체 누출에도 불구하고 압력-조절은 원하는 압력을 유지할 수 있음). 일반성을 잃지 않고, 하기 설명은 밀봉을 정립하는 것을 나타내지만, 밀봉이 필요하지 않은 실시양태 또한 포함하는 것으로 의도된다.

[0146] 본 개시내용에서, 생물학적 배양물 장비와 1개 이상의 유체 부재 사이에 압력 접속부를 정립하는 시스템 및 방법이 고려된다. 특히, 한 실시양태에서, 1개 이상의 유체 부재가 장비에 포함된 1개 이상의 압력 매니폴드에 접촉하도록 상승하거나, 상기 1개 이상의 압력 매니폴드가 상기 1개 이상의 유체 부재와 접촉하도록 하강하거나, 이들의 조합인 시스템이 고려된다. 일부 실시양태에서, 상기 상승 또는 하강은 다중 유체 부재와 장비를 일제히 맞물리게 하고 (예를 들어, 단일 작동 또는 단일 이동을 통해) (도 9a 및 9b 참고), 동시에 다수개의 미소유체 장치 (예컨대, 본원에서 논의된 관류 매니폴드 조립체의 1개 이상의 실시양태)를 연결시킨다.

[0147] 유체 부재가 상승하는 일부 실시양태는 1개 이상의 유체 부재가 그 위에 배치된 1개 이상의 플랫폼을 포함한다. 이러한 실시양태에서, 1개 이상의 플랫폼을 상승시켜, 1개 이상의 유체 부재의 상기 상승에 영향을 미칠 수 있다 (도 6). 일부 실시양태에서, 장비 또는 시스템은 압력 접속부의 상기 정립과 관련된 상기 상승 또는 하강을 수동으로 달성하기 위해 기계적 수단 (35)을 포함한다. 수동 작동을 위한 이러한 기계적 수단 (35)은 예를 들어 레벨, 풀/푸쉬 옵, 회전 제어 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 사용자-접근 가능한 제어 표면의 이동을 포함할 수 있다.

[0148] 일부 실시양태에서, 장비 또는 시스템은 압력 접속부의 상기 정립과 관련된 상기 상승 또는 하강을 용이하게 하기 위해 기계적 작동기 (51)를 포함한다 (도 9a 및 9b 참고). 이러한 기계적 작동기는 예를 들어 1개 이상의 기압식 구성요소 (52) (예를 들어, 실린더), 수압식 구성요소 (예를 들어, 실린더), 솔레노이드, 전기 모터, 자석 (예를 들어, 기계적으로 제자리로 이동하는 고정된 자석), 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기계적 작동은 컴퓨터로 제어할 수 있다. 일부 실시양태에서, 기계적 작동은 예를 들어 수동 절회를 제공하기 위해 수동 제어 (예를 들어, 상기 기재된 기계적 제어를 위한 임의의 수단을 이용하여)에 의해 증대된다. 장비 상의 사용자 접속부는 이 과정을 제어할 수 있다.

[0149] 작동이 수동인지 자동인지 여부와는 무관하게, 일부 실시양태에서, 시스템은 인가된 기계적 힘을 증가시키기 위한 1개 이상의 기구를 추가로 포함한다. 이는 충분한 또는 충분히 확고한 밀봉을 얻기 위해 압력 접속부 상에 충분한 힘을 제공하는데 바람직할 수 있다. 인가된 기계적 힘을 증가시키기 위한 이러한 기구는 레버, 캡, 기압식 또는 수압식 증폭기, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다.

[0150] 일부 실시양태에서, 기계적 움직임은 관련 기술분야에 공지된 다양한 기계적 구성요소 또는 디자인을 이용하여 제어하고/거나 속박할 수 있다. 이를 기계적 구성요소 또는 디자인에는 예를 들어 레일, 가이드 로트, 피벗, 캡, 4-막대 연결 등이 포함된다. 상승 또는 하강 움직임이 선형일 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없음을 주목하는 것이 중요하다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 회전 동작 (예를 들어, 피벗의 경우) 또는 복합 동작 (예를 들어, 연결의 경우)이 바람직하다.

[0151] 다양한 기관의 바닥의 상부에 존재하는 상승 또는 하강 및 특징부를 기재하였지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면 상기 기재가 측방향 움직임 또는 다른 축을 따른 움직임에도 적용될 수 있고 (반드시 선형 움직임일 필요없음), 임의의 측면 또는 배향 상에 존재하는 특징부에 적용될 수 있음을 이해할 것이다. 추가로, 상기에서 1개 이상의 유체 부재가 1개 이상의 압력 매니폴드 아래에 배치된 것으로 시사되었지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면 대신에 상기 압력 매니폴드가 상기 유체 부재 아래에 있을 수 있음을 (예를 들어, 압력 접속부가 관류 일회용품의 하부 표면에 배치될 수 있음) 이해할 것이다.

[0152] 이 실시양태 (첨부된 도면에 도시됨)는 2가지 역학을 포함하고, 이를 각각은 단일 동작에 의해 6개의 관류 일회용품이 압력 매니폴드 (50)와 접속하는 것을 허용한다. 이 실시양태에서, 압력 매니폴드는 전기적으로 제어된 기압식 작동기를 사용하여 관류 일회용품과 접촉하도록 (또는 임의적으로 관류 일회용품을 커버하는 압력 덮개와 접촉하도록) 하강한다 (도 9b). 작동기의 힘은 캡 시스템을 이용하여 지시되고, 이는 또한 그의 기계적 이점으로 인해 인가된 힘을 증가시킨다. 도시된 기구는 또한 이중-안정성이며, 즉 작동기가 매니폴드를 위 또는 아래로 밀어 내면 매니폴드의 위치를 유지하면서 힘이 해제될 수 있다. 이는 열 감소에 도움이 될 수 있다.

D. 압력 매니폴드 및 분배 매니폴드

[0154] 압력-구동 시스템의 여러 적용에서, 1개 이상의 압력 공급원을 2개 이상의 유체 부재 (예를 들어, 유체 칩, 관

류 일회용품, 저장소, 압력 덮개, 또는 이들의 조합물)에 분배하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 시스템에서 조절기의 개수를 감소시키기 위해 2개 이상의 관류 일회용품이 단일 세트의 압력 조절기를 공유하는 것이 바람직할 수 있다 (예를 들어, 각각의 관류 일회용품에 대한 상이한 세트의 조절기를 제공하는 것과 대조적으로).

[0155] 본 개시내용의 한 측면에서, 장비는 1개 이상의 분배 매니폴드를 포함한다. 상기 분배 매니폴드는 2개 이상의 유체 부재 (예를 들어, 유체 칩, 관류 일회용품, 저장소, 압력 덮개, 또는 이들의 조합물)에 1개 이상의 압력 공급원을 분배하도록 적합화된 1개 이상의 유체 도관 (예를 들어, 기체 채널 또는 튜브)을 포함한다. 상응하게는, 분배 매니폴드는 1개 이상의 압력 주입 포트를 포함할 수 있고, 이는 예를 들어 1개 이상의 압력 조절기와 소통하도록 적합화될 수 있다 (각각의 주입 포트는 단일 또는 다중 조절기와 소통할 수 있음). 한 실시양태에서, 분배 매니폴드는 또한 매니폴드 자체에 통합된 압력 조절 구성요소 (밸브, 압력 감지기, 압력 공급원)를 가질 수 있다. 유사하게, 분배 매니폴드는 예를 들어 1개 이상의 유체 부재와 소통하도록 적합화될 수 있는 2개 이상의 접속부를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 접속부는 엘라스토머성 또는 유연성 물질을 포함하는 적어도 1개 영역을 포함한다. 그 예로는 실리콘, SEBS, 폴리프로필렌, 고무, 바이톤 등을 비롯한 물질로 제조된 개스킷, O-링 등이 포함된다. 엘라스토머성 또는 유연성 영역을 포함하는 이러한 영역은 유체 밀봉을 제공하거나 개선시키는데 도움이 될 수 있다. 이러한 엘라스토머성 또는 유연성 영역은 또한 유사한 이점을 제공하기 위해 분배 매니폴드가 아닌 압력 매니폴드에 포함될 수 있다.

[0156] 예를 들어 압력-구동 흐름을 제공하기 위해 사용될 수 있는 압력을 분배하는 것 외에도, 분배 매니폴드는 다른 목적을 위해, 예를 들어 (예를 들어, 칩 상의 장기에서 기계적 힘을 작동시키는데) 기계적 압박 또는 압축을 제공하기 위해, 유체 부재 내에 기체 흐름을 생성하기 위해 사용되는 압력을 분배할 수 있다. 더욱이, 분배 매니폴드는 임의적으로 1개 이상의 액체를 분배할 수 있다. 이러한 액체에는 예를 들어 세척 용액, 소독 용액, 작업 액체 (예를 들어, 액체-취급 또는 흐름 제어 목적을 위해), 조직-배양 배지, 시험 작용제 또는 화합물, 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액), 또는 이들의 조합물이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분배 매니폴드는 압력을 전달하기 위해 배치된 작업 유체, 막 및/또는 플런저를 포함할 수 있다. 예를 들어, 작업 유체를 사용하여, 원하는 압력을 정립하기 위해 필요한 기체의 양을 감소시키거나, 또는 보다 정확한 부피 측정 제어를 용이하게 할 수 있다. 막, 플런저 및/또는 작업 유체를 이용하여, 분배 매니폴드의 상이한 부품에서 사용되는 유체를 격리시킬 수 있다 (예를 들어, 분배 매니폴드의 "저장소 측면" 상에 있는 5% CO₂ 조직-배양물 기체를 작동 측면에 있는 건조한 공기로부터 격리시킴).

[0157] 여러 적용에서, 심지어 장비가 수용할 수 있는 것보다 더 적은 유체 부재가 맞물리는 경우에도 장비의 적절한 기능을 가능하게 하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 6개의 관류 일회용품과 접속하도록 고안된 분배 매니폴드를 포함하는 장비가 4개의 관류 일회용품만이 존재하는 경우에도 여전히 장비의 적절한 작동을 지지하는 것이 종종 바람직하다. 예를 들어, 제거된 관류 일회용품에 대해 의도된 접속부를 통해 기체가 방출되는 것이 바람직하지 않을 수 있으며, 따라서 기체 방출은 기체 압력을 감소시킬 수 있거나 또는 기체 공급을 고갈시킬 수 있다. 이러한 고려사항은 분배 매니폴드가 없는 경우에도 (즉, 비분배 압력 매니폴드가 있는 경우에도) 관련이 있다.

[0158] 본 개시내용의 한 측면에 따라, 압력 매니폴드 (또는 구체적으로 분배 매니폴드)는 매니폴드에 포함된 1개 이상의 유체 (예를 들어, 기체) 도관을 제어가능하게 차단하도록 적합화된 1개 이상의 밸브를 포함할 수 있다. 적합한 다양한 밸브, 예컨대 핀치 밸브, 스크류 밸브, 니들 밸브, 볼 밸브, 스프링-로딩된 밸브, 포켓 밸브, 우산 밸브, 벨빌(Belleville) 밸브 등이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 밸브는 사용자에 의해 제어된다. 예를 들어, 사용자는 사용중인 관류 일회용품의 구성과 일치하도록 밸브를 구성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 밸브는 전자적으로 제어된다. 예를 들어, 소프트웨어는 실험 설정에 대한 지식 또는 그에 이용가능한 다른 정보에 따라 밸브를 구성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 유체 부재가 제거된 경우 기체 라인을 차단하기 위해, 1개 이상의 밸브는 의도한 유체 부재가 존재하는지 여부를 감지함으로써 제어된다. 이러한 감지는 전기적 수단 (예를 들어, 접촉 스위치, 회로 폐쇄 전도체), 광학 수단 (예를 들어, 광학 게이트), 자성 수단 (예를 들어, 자성 스위치), 또는 기계적 수단 (예를 들어, 레버, 버튼)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 감지 부재는 개재된 소프트웨어 또는 전자 하드웨어를 사용하여 1개 이상의 밸브에 영향을 미친다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 감지 부재는 1개 이상의 밸브에 직접적으로 (예를 들어, 밸브와의 기계적 커플링에 의해 또는 밸브로의 전기적 신호전달에 의해) 영향을 미친다. 구체적인 예로서, 관류 일회용품의 존재는 돌출 특징부를 누르는 작용을 할 수 있고, 상기 돌출 특징부는 밸브의 상태에 영향을 미친다. 일부 실시양태에서, 눌려진 돌출 특징부가 밸브에 직접적으로 작용하여 유량을 증가시킬 수 있기 때문에, 이러한 구성은 예를 들어 핀치 밸브, 스프링 밸브, 포켓 밸브 또는 우산 밸브에 아주 적합

하다.

[0159] 일부 실시양태에서, 유체 부재와의 1개 이상의 접속부에서 상기 1개 이상의 밸브를 포함하는 것이 바람직하거나 편리하다. 이는 예를 들어 배출구에 존재하는 힘에 반응하는 수많은 성공적인 밸브 디자인이 공지되어 있기 때문에 바람직할 수 있다. 이러한 밸브의 예에는 슈레이더 밸브, 던롭(Dunlop) 밸브, 프레스타(Presta) 밸브, 우산 밸브, 이들의 변형체 및 관련된 밸브가 포함된다. 구체적인 예로서, 압력 덮개가 존재할 때 이것이 슈레이더 밸브의 중심 줄기를 누르도록 작용하여 기체 흐름을 허용하도록, 슈레이더 밸브가 압력 덮개로의 접속부에 통합될 수 있다.

[0160] 상기 기재된 바와 같이 유체 부재로의 접속부에 포함되기에 적합한 밸브는 종종 밸브의 중앙에 위치한 그들의 제어 특징부를 갖는다 (예를 들어, 슈레이더 밸브의 핀) (도 11a). 그러나, 이는 일부 잠재적인 실시양태에서 어려움을 안고 있을 수 있는데, 상응하는 특징부가 이러한 중앙 제어 특징부를 누르도록 유체 부재 상에 제공되어야 하기 때문이다. 대안적인 접근법이 본원에서 기재된다. 도 11a 및 11d에 도시된 바와 같이, 압력 매니폴드 (50) 또는 분배 매니폴드는 밸브 (59), 예컨대 슈레이더 밸브 (또는 상기 기재된 임의의 밸브)를 포함할 수 있고, 셔틀 (61)을 추가로 포함할 수 있다. 상기 셔틀은 잠재적인 유체 부재의 위치와 대면하는 제1 표면, 및 상기 밸브와 대면하는 제2 표면을 포함한다. 제1 표면은 원하는 위치에서 유체 부재로부터의 접촉을 허용하도록 고안된다. 예를 들어, 제1 표면은 예를 들어 압력 덮개 (11) 상에 존재할 수 있는 포트의 주변부로부터의 접촉을 수용하도록 고안될 수 있다 (도 11d). 제2 표면은 예를 들어 밸브의 중심에 있을 수 있는 상기 밸브의 제어 표면과 기계적으로 맞물리도록 고안된다. 이 접근법의 추가의 이점은 셔틀의 두께를 조정하여 예를 들어 밸브가 개방시킬 유체 부재로부터의 거리를 제어할 수 있다는 점이다.

[0161] 도 11a 및 11c에 추가로 도시된 바와 같이, 접속부는 임의적으로 탄성, 유연성 또는 변형가능한 기판, 예컨대 유연성 막 (예를 들어, 실리콘 막) (60)에 의해 적어도 부분적으로 커버될 수 있다. 이러한 탄성, 유연성 또는 변형가능한 기판의 존재는 매니폴드 (50)에 대한 유체 부재의 밀봉을 보조할 수 있다. 탄성, 유연성 또는 변형가능한 기판은 예를 들어 막, 개스킷 또는 적합하게 성형된 플러그일 수 있고, 이는 예를 들어 실리콘, SEBS, 바이톤, 폴리프로필렌, 고무, PTFE 등을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 탄성, 유연성 또는 변형가능한 기판은 추가의 구성요소 (예를 들어, 이 실시예에서 커버 플레이트 (63))에 의해 그를 포획함으로써 제자리에서 유지될 수 있다. 그러나, 탄성, 유연성 또는 변형가능한 기판은 또한 다양한 다른 방식으로, 예를 들어 결합, 부착, 용접 등에 의해 유지될 수 있다.

[0162] 본원에서 도 9b, 11a 및 11d에 도시된 실시양태의 원하는 기능이 예시적으로 도시된다: 장비 접속부 주변에 용기부를 갖는 관류 매니폴드 조립체 (10)의 압력 덮개 (11)를 압력 매니폴드 (50)와 접촉시킨다. 덮개가 밸브와 가깝게 이동함에 따라, 덮개의 용기부가 매니폴드의 실리콘 막에 대해 압력 밀봉을 형성하기 시작한다. 덮개가 전진하면, 셔틀이 서서히 위로 이동하고 일부 지점에서 슈레이더 밸브 (59)의 중심 핀 또는 포랫 (65)을 누르기 시작한다. 그러나, 상기 예에 따라, 셔틀은 밸브의 핀이 슈레이더 밸브 (59)를 개방시키기에 충분하도록 누르기 전에 충분히 양호한 기체 밀봉이 형성되도록 고안될 것이다. 밸브가 개방되면 (이상적으로 이전이 아님) 기체가 매니폴드 (50)와 압력 덮개 (11) 사이에서 흐를 수 있다. 이 실시예에서, 슈레이더 밸브가 단일 유닛으로서 관류 일회용품 (또는 압력 덮개)의 존재를 감지하는 것이 아니라 각각의 압력-덮개 용기부의 존재를 독립적으로 감지한다는 것을 주목하는 것이 중요하다. 이러한 실시양태는 이들이 압력 덮개 또는 관류 일회용품의 상이한 구성, 예를 들어 도시된 5개의 포트 중 4개만을 사용하는 구성을 수용할 수 있다는 점에서 추가의 이점을 제공할 수 있다.

[0163] 도 10a는 분배 매니폴드인 압력 매니폴드 (50)의 PD 맞물림면 (54)의 한 실시양태를 도시하고, 유체 부재에 대한 기체 밀봉을 개선시키기 위해 개스킷으로 작용하는 엘라스토머성 영역을 도시한다. 이 실시양태에서, 기체 밀봉은 이를 엘라스토머성 영역을 관류 일회용품 (10) 상에 배치된 압력 덮개 (11)의 상부에 존재하는 용기부에 대해 압축함으로써 형성될 수 있다. 도시된 분배 매니폴드 (50)는 6개의 압력 덮개 각각에 압력-구동 흐름을 일으키기 위해 사용되는 압력 (양압 또는 부압) 뿐만 아니라, 포함된 침 상의 장기 장치 내에서 기계적 스트레치를 작동시키기 위해 사용되는 압력 (양압 또는 부압)을 분배할 수 있다 (이 예에서, 이를 각각은 관류 일회용품 내에 배치되고, 상기 관류 일회용품은 압력 덮개로 커버됨). 도시된 분배 매니폴드는 몇몇 슈레이더-유사 밸브를 포함한다 (도 11d 참고).

[0164] 매니폴드가 PD와 맞물림에 따라, 밸브 밀봉부는 커버의 상부에 있는 밀봉 투쓰 또는 용기부 (도 2c 참고)와 맞물려서, 매니폴드로부터 저장소 챔버로 가압된 기체를 전달하기 위한 밀봉을 형성한다. 포랫 (65) (도 11d)은 밸브 밀봉부를 압축하기 위해 커버 상의 밀봉 투쓰에 대한 경질 표면을 제공하도록 백킹으로서 작용한다. 이는

커버로부터 슈레이더 밸브 (59)로 하중을 전달하여, PD가 제 위치에 있을 때 이를 작동시킨다. 동시에, 슈레이더 밸브 (또는 유사한 유형의 밸브 시스템)는 PD 커버와 맞물림으로써 작동하여, 압력 조절기로부터 PD로 모든 기체가 흐르게 한다. PD가 각각의 위치에 있지 않은 경우, 밸브는 임의의 기체 흐름을 방지한다.

[0165] 스프링 셔틀 (55) (도 10b)은 커버 조립체 (11)에 하중을 제공하여 저장소 챔버-커버 조립체 밀봉부 (예를 들어, 압력 덮개-대-저장소 밀봉부)를 생성한다 (도 2d). 작동시, PD가 맞물릴 때 밸브 밀봉부의 편향 및 포랫 (65)의 변위가 일어난다.

[0166] 대안적으로, 덮개 압축기 (도 10c)는 커버 조립체에 하중을 제공하여 저장소 챔버-커버 조립체 밀봉부 (예를 들어, 압력 덮개-대-저장소 밀봉부)를 생성한다.

[0167] 한 실시양태에서, 각각의 밸브 조립체는 압력이 각각의 밀봉부에 독립적으로 인가되는 것을 가능하게 하는 내장된 임의적인 스프링, 굴곡성 또는 탄성 구성요소를 갖는다. 한 실시양태에서, 스프링 (또는 유사한 부재)은 밸브 기능의 통합된 부분이지만, 저장소 덮개 상의 밀봉 투쓰에 압력을 인가하기 위해 이를 사용함으로써 추가의 기능을 가질 수 있다. 스프링 (또는 유사한 부재)은 유체 부재에 대해 셔틀을 복구하고 압력을 인가하도록 작동하여, 기체 밀봉을 제공하거나 개선시킬 수 있다. 이 하중을 덮개 상에 있는 각각의 밀봉 부재에 독립적으로 적용하여, 제조 허용 오차로 인한 변동 및 여러 PD가 장비 상에 로딩되는 방법 모두에 대해 더욱 견고한 디자인이 생성된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 기재된 밸브는 소프트웨어 또는 사용자에 의해 제어된다. 예를 들어, 사용자 또는 소프트웨어는 심지어 유체 부재 (예를 들어, 관류 일회용품)가 상응하는 접속부에 존재하는 기체 흐름을 차단하는 것을 목적으로 할 수 있다. 예를 들어, 이는 아마도 유체 부재가 손상되어 유체 부재로 과량의 기체 흐름이 있음을 사용자가 의심하거나 소프트웨어 또는 감지기가 검출하는 경우에 바람직할 수 있다. 압력 매니폴드 (분배 매니폴드이건 아니건 간에)는 감지기, 예를 들어, 압력 감지기, 유량 감지기 등을 추가로 포함할 수 있다.

E. 압력 및 유량 제어

[0169] 한 실시양태에서, 장치의 1개 이상의 미소채널을 통해 5 내지 200 $\mu\text{L/hr}$, 및 더욱 바람직하게는 10 내지 60 $\mu\text{L/hr}$ 의 유속이 바람직하다. 한 실시양태에서, 이 유속은 압력 매니폴드 (상기 기재됨)로부터 인가된 기체 압력에 의해 제어된다. 예를 들어, 0.5 내지 1 kPa이 인가될 때, 이 공칭 압력은 한 실시양태에서 15 $\mu\text{L/hr}$ 내지 30 $\mu\text{L/hr}$ 의 유속을 생성한다.

[0170] 시간에 걸쳐 상기 기체 압력에 대한 제어를 유지하는 (그리고 그에 의해 유량에 대한 제어를 유지하는) 것 외에도, 일부 실시양태에서, 관류 일회용품에 대해 매니폴드를 맞물리게 하거나 분리하는 공정에 의해 인가될 수 있는 기체 압력도 다른어야 한다. 즉, 특별한 실시양태에서, 매니폴드의 맞물림 단계가 관류 일회용품에 포함된 저장소 내에 존재하는 기체에 대해 100 kPa만큼의 압력 급증을 발생시키는 것으로 관찰되었다. 이는 유속에서의 급증 및/또는 커플링된 미소유체 장치에 대한 바람직하지 않은 압력을 초래할 수 있다. 커플링된 미소유체 장치가 막을 포함하는 특별한 경우에, 바람직하지 않은 압력 급증은 막을 변형시키고, 막통과 흐름을 초래하고/거나 임의의 포함된 세포를 손상시킬 수 있다.

[0171] 이론에 구애되지 않고, 매니폴드에 의해 압력 덮개에 인가된 기계적 힘이 압력 덮개 또는 관류 일회용품에 포함된 1개 이상의 순응성 물질을 변형시키기 때문에 (예를 들어, 임의의 개스킷 등을 압축시킴), 상기 기재된 압력 급증이 발생할 수 있다. 이러한 변형은 저장소에 존재하는 기체의 부피를 감소시켜 그의 압력을 증가시키도록 작용할 수 있다. 부압 급증을 유도하는 반대 효과는 매니폴드 분리 동안에 발생할 수 있고; 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 이러한 논의가 주로 매니폴드 맞물림에 대해 전형적인 정압 급증을 고려하지만, 매니폴드 분리 동안에 전형적일 수 있는 부압 급증에도 유사하게 적용될 수 있음을 이해할 것이다. 정압이건 부압이건 간에, 저장소에서의 기체 부피가 적을 경우에 (이는 저장소에서의 액체 부피가 많을 경우에 발생할 수 있음, 예를 들어 바람직한 실시양태에서 부피가 3 밀리리터 초과일 때, 특히 5 밀리리터 초과일 때) 급증이 특히 문제가 될 수 있다. 전형적으로 과도한 압력이 배기되어야 하기 때문에 이를 맞물림 급증은 소멸되는데 시간이 걸릴 수 있다. 압력 덮개가 여과기를 포함하는 실시양태에서, 이 여과기는 배기에 대해 지배적인 저항을 제공할 수 있고, 이는 압력 급증 소멸의 동역학을 지시한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 이러한 급증을 피하고, 급증의 크기를 감소시키고/거나 급증의 지속시간을 감소시키기 위해 시스템에서 배기 저항을 감소시키는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 카트리지 삽입 및 제거 동안에 압력 급증을 완화시키기 위해 여과기를 선택하는 것을 고려한다.

[0173]

이와 관련하여, 도 2를 참고한다. 도 2a는 여과기 (38) 및 개스킷에서의 상응하는 구멍 (39)과 회합된 다수개의 포트 (예를 들어, 관통-구멍 포트)를 갖는 커버 또는 덮개를 포함하는 커버 조립체 (11)의 한 실시양태의 분해도이다. 도 2b는 여과기 (38) 및 개스킷이 커버 내에 (및 아래에) 위치하는 커버 조립체의 동일한 실시양태를 도시한다. 한 실시양태에서, 배출 압력 포트에 대한 여과기는 낮은 기체-흐름 저항을 위해 선택된다. 예를 들어, 저항을 감소시키고 매니폴드-맞물림 관련된 기체 압력 (상기 논의됨)을 신속히 소멸시켜서 유속에서의 연장된 급증을 피하기 위해, 일부 실시양태는 (주입 압력 포트에서 사용되는) 0.2 마이크로미터 여과기 대신에 25 마이크로미터 여과기를 사용한다. 특별한 실시양태에서, 평균 공극 크기가 25 μm 인 여과기 (포렉스로부터 상업적으로 입수 가능함, 여과기 4901)는 두께가 1/8 인치일 때 멸균성을 손상시키지 않는다. 이를 여과기는 그들의 큰 공극 크기에도 불구하고 (전형적인 박테리아/포자보다 훨씬 더 큼) 이전에 언급된 여과기 막/시트에 비해 유의하게 더 두꺼운 그들의 두께를 통해 복잡한 통로를 생성함으로써 멸균성을 유지한다.

[0174]

주입 및 배출 압력 포트의 디자인이 배기 저항과 관련하여 상이한 처리를 요구할 수 있음을 주목하는 것이 중요하다. 예를 들어, 관류 일회용품 또는 미소유체 장치가 저항기를 포함하는 실시양태에서, 저항기 쪽에 인가된 압력 (저항기가 관심 영역의 상류 또는 하류에 설치되었건 간에)은 전형적으로 관심 영역 (예를 들어 세포를 포함할 수 있음)에 대해 직접적으로 작용하지 않는다. 이는 예를 들어 저항기를 통한 액체 흐름이 압력 저하를 발생시키는 경우일 수 있다. 반대로, 어느 정도의 절연을 제공할 만큼 충분한 압력 저하가 없을 수 있기 때문에, (주입구이건 배출구이건 간에) 저항기가 없는 쪽에서의 압력 급증은 관심 영역에 대해 직접적으로 작용할 수 있다. 관심 영역의 주입구 쪽에 저항기가 있는 특별한 예에서, 주입구에 대한 압력 급증은 유속에서의 상응하는 급증을 생성할 수 있지만, 압력의 최소 증가가 관심 영역 내부에서 경험되고; 반대로, 배출구에 대한 압력 급증은 유속에서의 급증 및 경합된 압력에서의 급증 둘 다를 생성할 수 있다. 일부 적용에서, 예를 들어 미소유체 장치가 막을 포함하는 경우에, 관심 영역에서의 압력은 유속에서의 일시적인 급증에 비해 유의하게 더 해로울 수 있다. 따라서, 이 실시예에서 배출 포트에서 낮은-저항 여과기만을 포함하고 주입 포트에서는 더 전형적인 (높은 저항) 여과기를 포함하는 것이 권고될 수 있으며, 이는 이들이 유량 조절에 대한 이점을 제공할 수 있기 때문이다 (본 개시내용에서 추가로 논의됨).

[0175]

맞물림/분리 급증 문제를 논의하였고, 이제 특히 낮은 압력 범위에서 기체 압력의 제어 문제를 다룬다. 일부 상업적으로 입수가능한 압력 조절기 (또는 압력 제어기)는 0 초과인 압력 하한을 갖는 조정가능한 압력 범위를 공시한다. 예를 들어, SMC ITV-0011 조절기는 1 내지 100 kPa 범위의 압력 제어를 위해 마케팅된다 (0 내지 1 kPa 범위에서 그들의 선형성이 불량한 것으로 판찰되었음). 일부 적용에서, 그럼에도 불구하고 상업적으로 입수가능한 조절기의 명시된 또는 선형 범위보다 낮은 압력에 상응하는 유속을 달성하는 것이 바람직할 수 있다. 더욱이, 상업적으로 입수가능한 압력 조절기의 정확도는 전형적으로 "전체 범위"의 백분율이며, 이는 압력의 하한에서의 제어가 보다 큰 변동성 백분율을 특정으로 한다는 것을 암시한다. 일부 적용에서, 이는 사용가능한 범위의 하한에 대한 압력 제어에서의 낮은 정확도 또는 충실도로 해석될 수 있다. 한 실시양태에서, 이를 과제 중 하나 또는 둘 다는 압력 작동 방법에 포함되는 "펄스-폭 변조"의 형태에 의해 다루어진다.

[0176]

이와 관련하여, 도 6을 참고한다. 한 실시양태에서, 배양 모듈 (30)은 조립체-칩 조합물을 위치시키기 위한 제거가능한 트레이 (32), 압력 표면 (33), 및 압력 제어기 (34)를 포함한다. 한 실시양태에서, 트레이 (32)를 배양 모듈 (30)에 위치시키고, 트레이 기구 (35)를 통해 위로 이동시켜 트레이 (32)를 배양 모듈의 압력 표면 (33)과 맞물리게 하며, 즉 관류 매니폴드 조립체의 커버 또는 덮개 (11)가 배양 모듈의 압력 표면과 맞물리게 한다. 압력 제어기가 내내 "켜져 있는" 것이 아니라, 이들이 "켜짐" 및 "꺼짐" (또는 2개 이상의 설정치 사이에서) 패턴으로 스위칭된다. 따라서, 상기 스위칭 패턴은 1개 이상의 저장소에서의 액체 작용 압력의 평균 값이 원하는 값에 상응하도록 선택될 수 있다. 이러한 접근법은 펄스-폭 변조 (PWM), 펄스-밀도 변조 (PDM), 멜타-시그마 변조 (DSM) 기술 및 전기 공학 분야에 공지된 유사한 기술과 유사하다. 펄스-폭 변조의 경우, 예를 들어, 규칙적인 스위칭 기간이 선택된다. 각각의 기간 내에서 압력 제어기는 원하는 지속기간 동안 설정 압력에 대해 켜거나 나머지 스위칭 기간 동안 꺼질 수 있다. 스위치 켜짐 시간이 꺼짐 시간보다 길수록, 인가된 전체 평균 압력이 높아진다. 용어 "사용 주기(duty cycle)"는 스위칭 기간에 대한 "켜짐" 시간의 비율을 기재하고; 낮은 사용 주기는 압력이 대부분의 시간 동안 꺼져 있기 때문에 낮은 압력에 상응한다. 사용 주기는 백분율로 표시되고, 100%는 완전한 "켜짐"이다. 압력 제어기와 함께 이러한 유형의 "펄스-폭 변조"를 이용함으로써, 해당 범위에서 선형 제어를 제공하지 않는 조절기를 사용하여 평균 기체 압력을 1 kPa 미만으로 신뢰가능하게 유지할 수 있는 것으로 확인되었다. 특별한 실시양태에서, 압력 조절기는 1 kPa 내지 100 kPa의 압력에 대해 그의 전형적인 "선형" 방식으로 사용되고, 0 kPa 내지 1 kPa의 평균-압력 설정치에 대해 2kPa의 "켜짐 압력" 및 0 kPa의 "꺼짐 압력"을 이용하여 펄스-폭 변조로 스위칭된다. 다른 예에서, 펄스-폭, 펄스-밀도

또는 델타-시그마 변조는 0.3 내지 0.8 kPa의 평균 압력을 제어하기 위해 사용될 수 있다.

[0177] 상기 개시된 방법이 압력 덮개에 박동성 압력 패턴을 적용하는 것을 포함할 수 있지만, 여과기가 저장소에 의해 액체에 가해지는 압력을 스무딩(smoothing)하는데 도움이 된다는 것이 실험적으로 확인되었다. 이론에 구애되지 않고, 스무딩 정도는 기체 흐름에 대한 여과기의 저항 및 저장소 내의 기체의 부피에 따라 증가한다 (전형적으로 더 많은 액체가 존재할수록 감소함). 유사하게, 전기 회로에 대한 유사성은 스위칭 기간이 짧을수록 스무딩이 증가함을 나타낸다. 따라서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 기체 여과기의 저항을 선택하고, 기체 부피의 하한을 설정하고, 스위칭 기간 또는 변조 패턴을 선택함으로써 스무딩 정도를 선택할 수 있다. 압력 조절기가 고안된 압력 변조 패턴을 재현하기에 충분한 속도로 압력을 제어가능하게 조절하는 것을 보장하는 것이 중요하다. 일부 실시양태에서, 0.2 um 여과기 (포렉스 여과기 막) 및 10초의 스위칭 기간은 바람직한 스무딩을 제공한다. 다른 실시양태에서, 0.4 um 여과기가 사용될 수 있다.

바람직한 실시양태의 상세한 설명

A. 점적-대-점적 연결

[0179] 점적-대-점적 연결 방식은 미소유체 장치가 또 다른 미소유체 장치와 유체 소통하도록 설치하기 위한, 예컨대 비제한적으로 미소유체 장치가 관류 매니폴드 조립체와 유체 소통하도록 설치하기 위한 한 실시양태로서 고려된다. 장치가 서로 유체 소통하도록 설치하면, 도 14a 및 14b에 도시된 바와 같이 베블(40)이 형성될 수 있으며, 여기서 제1 유체 포트(89)를 포함하는 제1 표면(87)이 제2 표면(88) 및 제2 유체 포트(90)를 따라 정렬된다. 한 실시양태에서, 점적-대-점적 연결을 이용하여, 연결 동안 베블이 포획될 기회를 감소시킨다. 공기 베블은 표면에 피닝되어 유체 흐름만으로 플러싱되기 어렵기 때문에, 공기 베블은 미소유체 기하학에서 특히 어려움이 있다. 이들은 다양한 수단을 통해 세포를 손상시킬 수 있기 때문에 세포 배양 장치에서 추가의 어려움을 안고 있다.

[0180] 한 실시양태에서, 점적은 도 15a, 16a, 16b, 16d 및 17-21에 도시된 바와 같이 유체 경로 또는 포트의 주변 및 상부의 구역에서 장치의 표면 상에 형성된다. 연결 동안 표면이 서로 가까이 왔을 때, 점적 표면은 임의의 공기 베블을 도입하지 않고 연결된다. 실제로, 수동 장치 조작 동안에 점적의 정렬 및 안정성을 유지하는 것이 어렵다. 추가로, 결합수가 높은 상황에서 액체는 빠르게 불안정한 방식으로 장치로부터 배수되는 경향이 있다. 여기서, 장치 표면 상에서 안정한 점적을 유지하는 문제, 및 제어되고 튼튼한 방식으로 2개의 프라이밍된 장치의 점적-대-점적 맞물림을 가이드하는 문제 둘 다를 다루기 위한 수많은 해결책이 기재된다.

[0181] 도 16a는 미소유체 장치가 측면에서 접근하여 사이드 트랙이 상기 사이드 트랙에 들어맞도록 구성된 부분과 맞물리는, 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 접촉시키는 한 실시양태를 도시한다. 도 16b는 미소유체 장치가 측면 및 측면 아래에서 접근하여 사이드 트랙이 상기 사이드 트랙에 들어맞도록 구성된 부분과 맞물리는, 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 접촉시키는 한 실시양태를 도시하며, 상기 사이드 트랙은 초기 선형 부분 및 후속 각진 부분을 포함하여, 미소유체 장치가 사이드 트랙과 맞물려서 이동할 때 상기 미소유체 장치의 측면 및 상향 이동 둘 다를 일으키고, 이로써 유체 소통을 정립하는 점적-대-점적 연결이 생성된다 (도 16c). 도 16d는 미소유체 장치가 힌지, 이음부, 소켓, 또는 유체 공급원 또는 다른 미소유체 장치 상의 다른 피벗 지점에서 피벗하는, 미소유체 장치를 유체 공급원 또는 또 다른 미소유체 장치와 접촉시키는 또 다른 접근법을 도시한다 (화살표는 일반적인 이동 방향을 도시함).

[0182] 도 17은 경로 또는 포트에서 미소유체 장치(16)의 표면(21) 상의 한정된 점적(22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 포트의 입구를 커버하고 포트 위로 돌출하며, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

[0183] 도 18은 경로 또는 포트의 구역에서 미소유체 장치(16)의 표면(21) 위에 있는 한정된 점적(22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 성형된 받침대 또는 마운트(42) 상에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 포트 위로 돌출하고, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

[0184] 도 19는 경로 또는 포트의 구역에서 미소유체 장치(16)의 표면(21) 위에 있는 한정된 점적(22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 개스킷(43) 상에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 포트 위로 돌출하고, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

[0185] 도 20은 경로 또는 포트의 구역에서 점적의 일부가 미소유체 장치(16)의 표면(21) 아래에 위치하는 한정된 점적(22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 성형된 오목부 또는 핵물부(44) 상에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 일부분이 표면 위로 돌출하고, 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.

- [0187] 도 21은 경로 또는 포트의 구역에서 점적의 일부분이 미소유체 장치 (16)의 표면 (21) 아래에 위치하는 한정된 점적 (22)을 도시하는 개략도이며, 여기서 점적은 주변 개스킷 내에 있고, 포트의 입구를 커버하며, 일부분이 개스킷 위로 돌출한다.
- [0188] 도 22는 포트에서 미소유체 장치 (16)의 표면 상에 점적을 한정하기 위해 스티커를 사용하는, 표면 변형 실시양태를 도시하는 개략도이며, 여기서 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다. 도 22a는 친수성 접착제 층 또는 스티커 (45)를 이용하며, 점적 (22)은 스티커의 옆지로부터 퍼져있고 주변 소수성 표면에 의해 속박된다. 도 22b는 장치의 친수성 표면 상에 퍼져있고 포트의 각각의 측면 상에서 1개 이상의 접착제 층 또는 스티커에 의해 생성된 주변 소수성 표면 (45)에 의해 속박된 점적 (22)을 도시하며, 여기서 상기 포트는 미소채널과 유체 소통한다.
- [0189] 도 23은 마스크 (41)와 함께 표면 처리 (예를 들어, 화학적 기상 증착, 플라즈마 산화, 코로나(Corona) 등 - 아래 방향으로 그려진 화살표에 의해 표시됨)를 이용하는, 표면 변형 실시양태를 도시하는 개략도이고; 한 실시양태에서, 미소유체 장치 (16)는 이러한 표면 처리시에 마스크가 없는 곳은 친수성이 되지만 마스크가 있는 곳은 소수성으로 유지되는 천연적으로 소수성인 물질로 제조된다. 표면 처리 후에, 마스크를 제거할 수 있고, 채널을 유체로 충전하여 표면 위로 돌출되지만 소수성으로 유지된 영역에 의해 속박된 점적을 생성할 수 있다 (도 17 참고).
- [0190] 도 24는 기하학적 형태 및 표면 처리의 조합을 이용하여 점적을 제어하는, 점적-대-점적 연결 방식의 한 실시양태의 개략도이다. 도 24a는 각각의 포트에서 상승된 영역 (예를 들어, 받침대 또는 개스킷)을 갖는, 유체 채널 및 포트를 포함하는 미소유체 장치 또는 "침"의 실시양태를 도시한다. 장치의 다른 부분 (즉, 받침대 또는 개스킷 이외의 부분)을 처리 (예를 들어, 플라즈마 처리)하여 이들을 친수성이 되도록 하는 경우에는, 플라즈마 처리 동안에 천연적으로 소수성인 받침대 또는 개스킷을 마스크 (도 24a에서 부재 (41)로서 받침대 또는 개스킷 상에 도시됨)로 보호하여 친수성이 되는 것을 방지할 수 있다. 플라즈마 처리 후에, 마스크를 제거한다 (예를 들어, 받침대 또는 개스킷의 표면으로부터 박리함). 도 24b는 점적 반경이 각각의 말단에서 (즉, 포트 개구부에서) 균형을 이룬, 유체로 충전된 친수성 채널을 도시하며, 점적 (22)은 소수성 개스킷 표면에 의해 속박된다. 도 24c는 돌출 점적 (이 경우에는, 점적 (23)이 아래로 돌출됨)을 갖는 관류 매니폴드 조립체의 접합 표면의 한 부분에 접근하여 있는 (그러나 아직 접촉하지는 않음) 위로 돌출된 점적 (22)을 갖는 도 24b의 미소유체 장치의 한 부분을 도시한다. 도 24d는 미소유체 장치의 위로 돌출된 점적 (22)이 관류 매니폴드 조립체의 아래로 돌출된 점적 (23)과 접촉하고 있는 (융합되어 있는) 도 24c의 미소유체 장치의 동일한 부분을 도시한다. 점적은 친수성 표면 상에 있지만 소수성 표면에 의해 속박될 때 제어된 방식으로 합쳐진다. 이전에 언급한 바와 같이, 미소유체 장치 (아래로 돌출된 점적을 가짐)가 관류 매니폴드 조립체 (위로 돌출된 점적을 가짐) 위에서 접근하는 실시양태 또한 고려된다.
- [0191] 도 25는 표면 처리만을 이용하여 (즉, 기하학적 형태, 예컨대 받침대 또는 개스킷없이) 연결된 점적-대-점적의 실시양태를 도시한다. 도 25a는 유체 채널 및 포트를 포함하는 관류 매니폴드 조립체의 실시양태를 도시한다. 천연적으로 소수성인 접합 표면의 다른 부분 (즉, 포트 주변 영역 이외의 부분)을 처리 (예를 들어, 플라즈마 처리)하여 친수성이 되도록 하는 경우에는, 플라즈마 처리 동안에 포트 주변 영역을 마스크 (도 25a에서 포트 및 포트 주변의 접합 표면의 작은 영역을 커버하는 부재 (41)로서 도시됨)로 보호하여 친수성이 되는 것을 방지한다. 플라즈마 처리 후에, 마스크를 제거한다 (예를 들어, 포트 주변의 접합 표면으로부터 박리함). 도 25b는 유체가 소정의 수준 (예를 들어, 유체 칼럼의 높이)으로 충전된 친수성 채널을 도시한다. 일부 실시양태에서, 형성된 점적은 유체 부피에 의해 가해지는 압력 (중력수두)에 저항할 수 있다. 이는 상부 점적의 적하를 최소화하고 그의 크기를 안정화시키면서 점적-대-점적 연결을 가능하게 할 수 있기 때문에 유리하다. 이론에 구애되지 않고, 유체 부피에 의해 가해진 압력이 점적의 표면 장력에 의해 균형을 이루기 때문에 점적은 상기 압력에 저항하고; 이 표면 장력은 부분적으로 점적 반경에 의해 결정되고, 점적 반경은 본원에 개시된 디자인 및 방법을 이용하여 제어될 수 있고; 예를 들어 점적이 포트 주변의 소수성 영역에 의해 속박될 때, 그의 표면의 반경은 유사하게 속박된다.
- [0192] 도 26은 (이론에 구애되지 않고) 포트 직경 (밀리미터)과 안정화된 점적이 지지할 수 있는 최대 정수두 (밀리미터) 사이의 관계를 도시하는 차트이며, 유체가 물과 동일한 표면 장력을 가진 것으로 가정한다 (상기 모델은 저장소 메니스커스를 포함하지 않음). 이는 채널에서 물기둥의 실질적인 부피를 지지할 수 있는 (일반적으로 실질적인 배압을 지지할 수 있는) 것을 선택하여, 사용자 조작에 대해 유의한 공정 범위 및 허용 오차를 제공하여, 다양한 포트 직경을 이용하여 작업할 수 있음을 보여준다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 유체에 대

한 압력을 조정함으로써 원하는 크기의 튀어나온 또는 돌출 점적을 달성한다.

[0193]

본 발명은 점적 크기, 배향 또는 방향을 제어하는 특별한 방법으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 안정한 점적을 형성하도록 가공된 표면을 사용하는 (또는 제조하는) 것을 고려한다. 이러한 표면은 본래 친수성 또는 소수성일 수 있거나, 또는 친수성 또는 소수성으로 처리될 수 있다. 본 발명이 임의의 한 기술로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 친수성 처리 (예를 들어, 저압 산소 플라즈마 처리, 코로나 처리 등)의 다양한 방법 중에서, 폴리(디메틸실록산) (PDMS) 미소유체 장치를 처리하기 위해 청정기술이 바람직하다. 한 실시양태에서, 본 발명은 대기 RF 플라즈마를 사용하여, 친수성 표면이 (일반적으로 소수성 물질인 것 위에) 생성될 수 있는 것을 고려한다. Hong et al., "Hydrophilic Surface Modification of PDMS Using Atmospheric RF Plasma," *Journal of Physics: Conference Series* 34 (2006) 656-661 (Institute of Physics Publishing)을 참고한다. 한 실시양태에서, 도 23에 도시된 바와 같이 마스크 (41)를 이러한 플라즈마 처리와 함께 사용한다. 예를 들어, 플라즈마 처리 이전에 마스크를 미소유체 장치 (16)의 표면 (예를 들어, PDMS 또는 다른 중합체로 제조됨)의 영역에 부착시켜 이러한 영역이 친수성이 되는 것을 방지할 수 있다 (이로써 친수성이 되는 PDMS 칩의 부분 및 소수성으로 유지되는 부분을 제거함). 플라즈마 처리 후에, 마스크 (41)를 제거할 수 있다 (도 24) (전형적으로 표면으로부터 마스크를 간단히 박리시킴). 여전히 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 표면의 소수성을 증가시키기 위해 플루오린화 환경에서 플라즈마 표면 처리를 이용하는 것을 고려한다. Avram et al., "Plasma Surface Modification for Selective Hydrophobic Control," *Romanian J. Information Science and Technology*, Vol. 11, Number 4, 2008, 409-422를 참고한다.

[0194]

대안적으로, 이러한 표면은 점적이 원하는 방식으로 형성되거나 거동하도록 하는 기하학적 특징부 또는 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 도 18에 도시된 바와 같이 접합 표면은 점적이 특별한 치수를 갖는 것을 가능하게 하는 기하학을 갖는 돌출부, 플랫폼 또는 받침대 (42)를 가질 수 있다. 도 19에 도시된 바와 같이 표면은 또한 점적이 돌출되는 포트를 둘러싸는 구조체, 예컨대 개스킷 (43) 또는 다른 기계적 밀봉부로 덮힐 수 있고, 이는 2개의 접합 표면들 (즉, 미소유체 장치로부터의 한 표면 및 관류 조립체로부터의 한 표면) 사이의 공간을 충전하여, 압축하에 있는 동안 누출을 방지한다.

[0195]

대안적으로 (도 20), 도 20 및 도 21에 도시된 바와 같이 점적의 일부분이 미소유체 장치의 접합 표면 (21) 아래에 있도록, 점적의 일부분이 오목부 또는 함몰부 (44)에 위치할 수 있다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 도 22a 및 22b에 도시된 바와 같이 접착성 패치 또는 스티커 (45)를 표면 상에 설치하여, 미소유체 장치의 접합 표면 상에 친수성 또는 소수성 영역을 생성할 수 있다.

[0196]

여전히 또 다른 실시양태에서, 기하학적 특징부 및 표면 처리의 조합을 적용할 수 있다. 예를 들어, 소수성 받침대 또는 개스킷을 사용하여 (또는 제조하여) 더 작은 점적 크기를 허용할 수 있다. 개스킷의 제조에 사용되는 대부분의 엘라스토머성 중합체는 소수성이다. 이러한 개스킷은 예를 들어 스톡웰 엘라스토머릭스, 잉크. (Stockwell Elastomerics, Inc., 미국 펜실베니아주 필라델피아)로부터 상업적으로 입수가능하다. 한편, 엠엔피 실링(M&P Sealing)은 폴리테트라플루오로에틸렌 ("PTFE"), 퍼플루오로알콕시 ("PFA"), 또는 플루오린화 에틸렌 ("FEP")과 같은 물질로 제조된 고품질 제품, 예컨대 연질 소수성 개스킷 (미국 텍사스주 오렌지)을 기계 가공한다. 이들은 또한 일부 실시양태에서 고려된다. 장치의 다른 부분 (즉, 받침대 또는 개스킷 이외의 부분)을 처리 (예를 들어, 플라즈마 처리)하여 친수성이 되도록 하는 경우에는, 플라즈마 처리 동안에 천연적으로 소수성인 받침대 또는 개스킷을 마스크로 보호하여 친수성이 되는 것을 방지할 수 있다.

[0197]

한 실시양태에서, 포트의 벽 (또는 미소유체 장치의 접합 표면에까지 이르는 적어도 그의 일부분)은 친수성이거나 친수성이 된다. 한 실시양태에서, 상응하는 포트의 벽 (또는 관류 조립체의 접합 표면에까지 이르는 적어도 그의 일부분)은 친수성이거나 친수성이 된다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치의 포트의 벽 및 관류 조립체의 상응하는 포트 (또는 그의 일부분) 모두 친수성이거나 친수성이 된다.

[0198]

한 실시양태에서, 본 발명은 (도 25에 도시된 바와 같이) 저장소에 있는 액체의 중량에 저항하는 점적을 보유하도록 표면을 고안되는 것을 고려한다. 이는 상부 장치에 놓이는 점적이 (즉, 제1 장치가 위에서 제2 장치로 접근하는 경우) 용이하게 생성되는 것을 허용하기 때문에 실제로 특히 중요하다. 이 실시양태는 측정된 양의 액체를 저장소에 간단히 놓는 것을 가능하게 하여 (예를 들어, 100uL, 75uL, 50uL 또는 일부 다른 양), 액체가 포트로 흘러서 점적을 형성하고 저절로 멈추게 한다. 중요하게는, 이 실시양태가 임의의 특별한 양의 액체로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 실제로 정확하게 측정된 양의 액체가 필요하지는 않다. 이 방법에 의해 점적을 형성하기 위해서는, 특정한 양이 특정한 역치보다 낮은 한 (물의 중량이 점적의 표면 장력을 압도하여 파괴하는 경우) 상기 특정한 양을 목표로 하는 것만으로도 충분하다. 이는 얼마나 많은 양의 액체가 그 위에서 밀

어내는지에 따라 다소 볼록할 수 있지만, 점적의 공간적 범위는 동일해야 한다.

[0199] 본 발명은 미소유체 장치의 점적-대-점적 연결에 대해 한 가지 방식만으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 한 실시양태에서, 도 15a에 도시된 바와 같이, 제1 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포의 하나 이상의 기능을 모방하는 (즉, 체내 장기에 있는 세포의 하나 이상의 기능, 예컨대 세포-세포 상호작용, 시토카인 발현 등을 모방하는) 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치가 위로 돌출된 점적을 갖는 반면에, 제2 미소유체 장치 상의 상응하는 점적은 아래로 돌출된다. 또 다른 실시양태에서, 제1 미소유체 장치, 예컨대 체내 장기에 있는 세포를 모방하거나 또는 장기의 적어도 하나의 기능을 모방하는 세포를 포함하는 칩 상의 장기 미소유체 장치는 아래로 돌출된 점적을 갖는 반면에, 제2 미소유체 장치 상의 상응하는 점적은 위로 돌출된다.

[0200] 운동량에 대한 논쟁을 제외하고, 중력만이 안정한 점적 형성에 소정의 역할을 한다. 예를 들어, 테이블 상에서 편평하게 놓인 칩은 중력으로 인한 유의한 힘을 받지 않는다. 예를 들어 맞물림 절차의 일부로서 장치를 기울이면, 유체가 더 높은 지점에서 더 낮은 지점으로 흐를 것이다. 따라서, 장치의 배향, 예컨대 장치가 위로 향하거나 아래로 향하는 경로를 갖는 것은 점적을 속박하는데 도움이 되는 또 다른 방법으로 고려될 수 있다.

[0201] 점적 부피를 제어하는 추가의 측면은 장치 채널의 유체 저항이다. 예를 들어 장치가 작은 채널을 갖는 경우, 장치로부터의 유체 흐름을 유도하는 힘 (예를 들어, 중력 또는 모세관력)이 있음에도 불구하고, 유체 저항은 시간에 걸쳐 거의 일정한 점적 부피를 유지할 만큼 충분히 높을 수 있다. 이는 높은 결합수의 경우에도 마찬가지이다. 유체 저항의 조정은 "점적을 한정하는" 단일 방법으로서 또는 액체 피팅 기하학을 제어하거나 표면의 습윤 성질을 제어하는 것과 같은 다른 방법과 조합하여 이용될 수 있고; 유체 저항을 이용하여 점적 부피를 제어하는 반면에, 표면의 습윤 성질의 제어는 점적 배치를 제어하는데 도움이 될 것이다.

B. 미소유체 장치

[0203] 본 발명은 미소유체 장치의 성질에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 그러나, 바람직한 미소유체 장치가 미국 특히 번호 8,647,861 (본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있고, 이들은 미소채널에 살아있는 세포, 예를 들어 소정의 유속으로 배양물 유체에 노출된 미소채널의 막 상의 세포를 포함하는 미소유체 "칩 상의 장기" 장치이다. 미소채널의 표면 및/또는 막은 세포 부착성 분자로 코팅되어 세포의 부착을 지지하고 조직으로 그들의 조직화를 촉진할 수 있다. 막이 사용되는 경우, 조직은 상부 표면, 하부 표면 또는 이를 둘 다에 형성될 수 있다. 한 실시양태에서, 상이한 세포가 상부 및 하부 표면 상에서 살아있으며, 이로써 막에 의해 분리된 1개 이상의 조직-조직 접속부를 생성한다. 막은 다공성, 가요성, 탄성 또는 이들의 조합일 수 있으며, 기체 및 작은 화학물질의 교환만을 허용하도록 충분히 큰 공극 또는 큰 단백질 뿐만 아니라 살아있는 전세포의 이동 및 채널 통과를 허용하도록 충분히 큰 공극을 갖는다. 한 실시양태에서, 막은 압력 또는 기계적 힘에 반응하여 선택적으로 팽창 및 수축하며, 이로써 살아있는 조직-조직 접속부의 기계적 힘을 생리학적으로 추가로 자극할 수 있다.

[0204] 도 33은 예시적인 미소유체 장치 또는 "칩 상의 장기" 장치의 개략도를 도시한다. 조립된 장치는 도 33a에 개략적으로 도시되며, 이는 다수개의 포트를 포함한다. 도 33b는 도 33a의 장치의 분해도를 도시하며, 평행 구성으로 채널 (98)을 갖는 하부 조각 (97), 및 다수개의 포트 (2)를 갖는 상부 조각 (99)을 도시하고, 조직-조직 접속부 자극 영역은 상부 조각 (99)과 하부 조각 (97) 사이에 막 (101)을 포함하고, 여기서 세포 거동 및/또는 기체, 화학물질, 분자, 입자 및 세포의 통과가 모니터링된다. 한 실시양태에서, 주입 유체 포트 및 배출 유체 포트는 제1 중심 미소채널과 소통하여, 유체가 제2 중심 미소채널과는 무관하게 제1 중심 미소채널을 통해 주입 유체 포트로부터 배출 유체 포트로 동적으로 이동할 수 있도록 한다. 또한, 주입 및 배출 유체 포트 사이의 유체 통과는 중심 미소채널들 사이에서 공유될 수 있음이 고려된다. 어느 실시양태에서나, 제1 중심 미소채널을 통과하는 유체 흐름의 특징, 예컨대 유속 등은 제2 중심 미소채널을 통과하는 유체 흐름 특징과는 독립적으로 제어 가능하며, 그 반대도 가능하다.

[0205] 도 34는 제1 채널에서 장치의 내부에 세포 (103)와 함께 2개의 막 (101 및 102)을 가지며, 유체 채널 (104 및 105)과 접촉하고 있는 실시양태를 도시하는 개략도이며, 화살표는 흐르는 방향을 도시한다. 상기 3개의 채널 장치는 세포, 예를 들어 립프구 세포, 혈관 세포, 신경 세포 등의 이동 또는 움직임을 추적할 수 있게 한다. 한 실시양태에서, 막 (101)은 그의 상부 표면 상에 립프성 내피로, 그의 하부 표면 상에 기질 세포로 코팅되고, 제2 다공성 막 (102) 또한 그의 상부 표면 상에 기질 세포로, 그의 하부 표면 상에 혈관성 내피로 코팅된다. 이들 혈관 및 기질 세포의 움직임을 모니터링할 수 있다. 대안적으로, 제3 유형의 세포를 중앙 (103)에 설치할 수 있고, 막을 통한 이동을 모니터링할 수 있다 (예를 들어, 영상화에 의해 또는 채널 또는 채널 유체에 있는 세포의 검출에 의해). 막은 다공성일 수 있거나 또는 세포가 막을 통과하도록 하는 흄을 가질 수 있다.

[0206] 한 실시양태에서, 상기 3개의 채널 장치를 사용하여 암 세포의 세포 거동을 측정한다. 종양 세포를 예를 들어 상부 및 하부 막의 표면 상의 기질 세포 층에 의해 상부 및 하부가 둘러싸인 중심 미소채널에 설치한다. 유체, 예컨대 세포 배양 배지 또는 혈액이 혈관 채널에 들어간다. 유체, 예컨대 세포 배양 배지 또는 램프가 램프 채널에 들어간다. 이 구성은 연구자가 암 전이 동안에 혈관 및 램프관으로 종양 성장 및 침습을 모방 및 연구하는 것을 가능하게 한다. 막은 다공성일 수 있거나 또는 세포가 막을 통과하도록 하는 흄을 가질 수 있다.

C. 장치를 세포로 시딩

[0208] 상기 기재된 여러 실시양태에서, 미소유체 칩 또는 다른 장치는 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 칩에 직접적으로 시팅된다. 그러나, 다른 실시양태에서, 칩은 캐리어 내에 함유되고, 캐리어는 세포 시팅을 용이하게 하기 위해 스텐드 상에 탑재된다. 도 35a-c는 "시팅 가이드" 및 스텐드의 한 실시양태를 도시한다. 한 실시양태에서, 시팅 가이드는 미소유체 칩을 함유하는 캐리어와 맞물리고, 시팅 및/또는 코팅 (예를 들어, ECM 코팅)의 다양한 단계에서 칩을 (예를 들어, 상부 채널 시팅을 위해) 똑바로 위로 및 (예를 들어, 하부 채널 시팅을 위해) 거꾸로 지탱하여, 무균 기술을 개선시킨다. 도 35a는 조립된, 즉 2개의 말단 캡 (106, 107)이 측면 패널 (108, 109)과 맞물리는 스텐드 (100)의 한 실시양태를 도시한다. 도 35b는 시팅 가이드가 스텐드 (100)로 접근하여 있는, 시팅 가이드에 의해 맞물리는 칩 (16) 및 캐리어 (17)를 도시한다. 도 35c는 스텐드 (100) 상에 탑재된 시팅 가이드와 각각 맞물린, 칩을 가진 6개의 캐리어 (17)를 도시한다. 시팅 가이드는 칩 캐리어를 (예를 들어, 스커트가 칩 캐리어와 맞물리는 것과 유사한 방식으로) 수용하도록 적합화되고; 코팅 및/또는 시팅 후에 동일한 칩 캐리어가 (시팅 가이드로부터 분리된 후에) 관류 매니폴드 조립체에 연결될 수 있다. 시팅 가이드는 포트가 테이블 윗면 또는 임의의 다른 표면과 접촉하지 않도록 칩을 (똑바로 위로 또는 거꾸로) 지탱하도록 고안된다. 이는 이러한 접촉을 통해 칩이 오염되는 것을 피하기 위함이다. 추가로, 시팅 가이드 또는 홀더는 피펫 및/또는 니들을 통해 칩에 접근하는 것을 용이하게 하고, 임의적으로 가이드 특징부를 이용하여 칩 포트로 삽입되는 것을 보조할 수 있다.

[0209] 한 실시양태에서, 본 발명은 a) i) 캐리어에 적어도 부분적으로 함유된 칩, ii) 세포, iii) 시팅 가이드 및 iv) 안정한 탑재 위치에서 적어도 1개의 시팅 가이드를 수용하도록 구성된 부분을 갖는 스텐드를 제공하는 단계; b) 상기 시팅 가이드를 상기 캐리어와 맞물리게 하여, 맞물린 시팅 가이드를 생성하는 단계; c) 상기 맞물린 시팅 가이드를 상기 스텐드 상에 탑재하는 단계, 및 d) 상기 시팅 가이드가 (캐리어 및 칩과 함께) 안정한 탑재 위치에 있는 동안 (예를 들어, 피펫 팁을 사용하여) 상기 세포를 상기 칩에 시팅하는 단계를 포함하는, 시팅 방법을 고려한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치 또는 칩은 상부 채널, 하부 채널, 및 상기 상부 및 하부 채널의 적어도 일부분을 분리시키는 막을 포함한다. 한 실시양태에서, 미소유체 장치 또는 칩은 단계 c)의 시팅 후에 막 상에 및/또는 1개 이상의 채널 내에 (또는 상에) 세포를 포함한다 (예를 들어, 상부 채널이 시팅됨). 이 방법의 한 실시양태에서, 다수개의 시팅 가이드는 스텐드 상에 탑재되고, 다수개의 칩이 세포로 시팅되는 것을 허용한다. 가이드는 a) 취급하는 동안 칩 표면을 멸균성으로 유지하고, b) 시팅하는 동안 피펫 팁을 포트로 적절히 가이드하고, c) 칩의 채널을 명확하게 표지하고 (예를 들어, 상부 채널과 하부 채널을 구별시키고), d) 채널에 있는 액체를 칩에 싣는 (뿐만 아니라 이미 시팅된 또는 ECM으로 관능화된 세포를 칩에 실음) 것을 허용하는 것을 비롯하여 수많은 기능을 갖는다. 스텐드 또한 a) 세포가 막을 균일하게 가로질러 분배하도록 칩 수준을 유지하고, b) 가이드가 하부 채널의 시팅을 위해 거꾸로 뒤집히는 것을 가능하게 하고, c) 사용자가 한 번에 여러 개의 시팅된 칩을 보유하고 보관하는 것을 가능하게 하는 것을 비롯하여 수많은 기능을 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 단계 c)의 시팅 후에, 상기 방법은 칩을 거꾸로 뒤집어서 하부 채널을 시팅하는 단계를 계속한다.

실험

실시예 1

[0212] 캡핑 층 (도 2, 부재 13)을 백플레이인 (14)에 결합시키기 위한 조건을 실험하였다. 압출된 SEBS 시트를 고온의 엠보싱된 플레이트에 결합시켰다. SEBS 시트는 고온 엠보싱 공정을 통해 COP에 형성된 채널에 대한 캡핑 층으로서 및 접합 부품에 대한 유체 및 기체 개스킷으로서 작용하도록 고안되었다. 시험에 의해, 1mm 두께의 SEBS 가 저장소와 백플레이인 사이의 유체 밀봉부로서 더 양호하다는 것이 확인되었다. 고온의 엠보싱된 플레이트는 제오노르 1420R로부터 제작되었다. 사용된 SEBS 물질은 다음과 같다:

[0213] A. 두께: 1mm, 물질: 크라톤(Kraton) G1643, Mfg 과정: 압출

[0214] B. 두께: 0.2mm, 물질: 크라톤 G1643 +5% 폴리프로필렌, Mfg 과정: 압출

[0215] 오븐 공정을 라미네이터와 비교하여 이용하였다. 라미네이터는 적절히 결합되지 않아 한계를 나타내었다. 그

러나, 오븐 공정은 다음과 같이 나타났다:

물질 두께	0.2mm SEBS	1mm SEBS
결합 온도 (C)	80	80
결합 시간	1시간 -24시간	
		0.5kg
		실리콘 코팅된 아크릴
클램핑 압력	없음	플레이트를 통해 인가됨 등각 적층/양호한 결합 생성을 위해 필요함
결합 품질	1시간: 양호한 결합 24시간: 우수한 결합	양호한 결합 예. 냉각하는 동안 ~30분
이방성 효과	현저하지 않음	동안 클램핑 압력을 유지시키는 것이 필요함

[0216]

[0217]

일부 실시양태에서, 유체 층을 필름으로 밀봉시켰다. 이 필름은 중합체성, 금속성, 생물학적 필름 또는 이들의 조합물 (예를 들어, 다중 물질의 라미네이트)일 수 있다. 물질의 예에는 폴리프로필렌, SEBS, COP, PET, PMMA, 알루미늄 등이 포함된다. 구체적으로, 필름은 엘라스토머성일 수 있다. 필름을 접착제, 열 적층, 레이저 용접, 클램핑, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 방법에 의해 유체 층에 고정시킬 수 있다. 필름은 추가의 구성 요소를 유체 층에 고정하고 잠재적으로 유체 연결시키기 위해 추가로 사용될 수 있다. 예를 들어, 필름은 1개 이상의 저장소를 유체 층에 부착시키기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 필름은 EVA 또는 EMA를 포함하는 열 적층 필름이다. 예시적인 실시양태에서, 필름을 먼저 열 처리를 이용하여 유체 층에 대해 적층시킨 다음, 두 번째 열 처리를 이용하여 1개 이상의 저장소를 유체 층에 부착시킬 수 있다. 상이한 실시양태에서, 필름에는 SEBS가 포함되고, 이는 열 처리 또는 1종 이상의 용매의 도움에 의해 폴리스티렌, COP, 폴리프로필렌 등을 비롯한 다양한 물질에 결합가능한 것으로 공지되어 있다. 이 실시예에서, SEBS 필름을 (열 처리 또는 용매의 도움을 이용하여) 유체 층에 적층시킬 수 있고, 두 번째 처리를 이용하여 1개 이상의 저장소를 유체 층에 결합시킬 수 있다. 엘라스토머성, 변형가능한 또는 유연성인 필름, 또는 결합 공정 동안에 리플로우(reflow)하는 필름을 사용하는 것에 대한 여러 잠재적 이점이 있다. 이들 이점에는 예를 들어 다음이 포함된다: 잠재적으로 유체 층 또는 다른 결합된 구성요소 (예를 들어, 저장소)에 합치되어 (예를 들어, 제조된 부품의 평탄도 또는 평면도에 대한) 제조 허용 오차를 완화시키고, 결합하는 동안 필요한 평행성 또는 정렬을 잠재적으로 단순화시키고 (예를 들어, 상기 필름이 변형되어 평행성에서의 오차를 흡수할 수 있음), 개스킷으로서 작용하여 예를 들어 유체 백플레인과 저장소 사이에 유체 밀봉부를 생성한다. SEBS는 적당한 온도하에 (전형적으로 100C 미만) 유의하게 리플로우하지 않으면서 결합할 수 있기 때문에 결합 필름으로서 특히 유리하다. 리플로우는 유체 채널을 충전하고 막히게 하는 위험을 안고 있어서 바람직하지 않을 수 있다. 유의한 리플로우가 없어서, SEBS는 리플로우 물질 (예를 들어, 전형적인 열 적층 필름)에 비해 유체 채널 및 유체 층의 다른 특징 부의 치수 및 구조를 더욱 양호하게 유지할 수 있다. 상이한 실시양태에서, 필름 두께는 10μm 내지 5mm의 범위일 수 있다. 필름은 다양한 유체 포트 또는 채널을 포함할 수 있다. 필름은 편평할 필요가 없고, 다양한 3차원 형태를 가질 수 있다.

[0218]

실시예 2

[0219]

이 실시예에서, 칩 활성화를 위한 프로토콜의 한 실시양태가 논의된다. 이 실시예는 모든 작업이 무균 기술을 이용하는 후드하에서 수행되고, 모든 작업 공간이 멸균성인 (또는 멸균성으로 만들어진) 것으로 가정하였다.

[0220]

파트 I: 칩의 제조

[0221]

A. 칩 팩키지의 외부에 70% 에탄올을 분무하고, 후드에 넣기 전에 와이핑한다.

[0222]

B. 후드 내부의 팩키지를 개방하고, 칩 캐리어의 칩을 꺼낸다 (이들을 함께 꺼냄).

[0223]

C. 칩 캐리어의 칩을 큰 멸균 디쉬 내에 둔다.

- [0224] i. 칩 캐리어는 그들의 왕으로만 취급한다. 칩을 취급하기 위해 항상 집게를 사용한다. 칩 표면을 세포 배양 구역에 연결한다. 칩 표면이 손과 접촉하는 것을 피하고, 편평해질 때까지 칩 유닛을 유지한다.
- [0225] D. 개방하기 전에 에뮬레이트 시약 1 (Emulate Reagent 1: ER1) 분말 (가교제 함유)의 바이알을 주위 온도로 완전히 평형화시켜, 보관 용기 내에서의 응축을 방지한다 - ER1은 수분 및 빛에 민감하다.
- [0226] E. 생물안전성 후드의 조명을 끈다.
- [0227] F. 분말을 시약 2로 재구성한다.
- [0228] i. 1 ml의 에뮬레이트 시약 2 (ER2) (완충제 함유)를 ER1 보관 용기에 바로 첨가하고, 3회 뒤집어서 철저히 혼합시킨다.
- [0229] ii. ER1 용액을 주석 호일로 커버하여 빛에 의한 열화를 방지한다.
- [0230] G. 칩을 세척한다.
- [0231] i. 후드 내에서 칩을 수평으로 배향시킨다.
- [0232] ii. 팁을 사용하여 100 ul의 ER2 용액을 피펫팅한다.
- [0233] iii. 피펫을 완전히 수직 위치로 놓고, 하부 채널에 삽입한다 - 포트를 찾기 어려운 경우에는, 포트 근처의 표면을 만져서 탐색한다.
- [0234] iv. 포트를 찾은 후에, 팁을 포트에 주입한다 (단단히 연결한다).
- [0235] v. 100 ul의 ER2 용액을 세척하고, 피펫 플런저를 계속 누르고 있다 (배출 유체가 나오는 것이 보이면, 세척이 성공적으로 수행된 것이고, 유체가 동일한 주입 포트에서 나오는 것이 보이면, 팁이 적절히 주입되지 않은 것이며 단계 iv를 반복한다).
- [0236] vi. 팁을 꺼내기 위해, 멀균성 집게를 이용하여 칩 바디를 가볍게 눌러서 팁을 꺼내고, 피펫 플런저는 계속 누르고 있다.
- [0237] vii. 배출구 흡기를 흡인해낸다.
- [0238] viii. 상부 채널 세척을 위해 동일한 절차를 반복한다.
- [0239] ix. 세척한 후, 흡인기에 의해 상부 채널을 먼저 비우고, 하부 채널을 비운다.
- [0240] H. ER1 용액을 두 채널 모두에 주입한다.
- [0241] i. 팁을 사용하여 30 ul의 ER1 용액을 피펫팅한다.
- [0242] ii. 포트 근처의 칩 표면 상부 상에서 피펫 팁을 사용하여 하부 채널의 주입 포트를 탐색한다.
- [0243] iii. 포트를 찾은 후에, 팁을 포트에 주입한다 (단단히 연결한다).
- [0244] iv. 30 ul의 ER1 용액을 주입하고, 피펫 플런저를 계속 누르고 있다 (배출 유체가 나오는 것이 보이면, 주입이 성공적으로 수행된 것이고, 유체가 동일한 주입 포트에서 나오는 것이 보이면, 팁이 적절히 주입되지 않은 것이며 단계 ii를 반복한다).
- [0245] v. 팁을 꺼내기 위해, 멀균성 집게를 이용하여 칩 바디를 가볍게 눌러서 팁을 꺼내고, 피펫 플런저는 계속 누르고 있다.
- [0246] vi. 과량의 유체를 칩 표면으로부터 흡인해낸다 (포트와 접촉하는 것은 피함).
- [0247] vii. 50 ul의 ER1 용액을 사용하여 상부 채널에 대해 동일한 절차를 반복한다.
- [0248] viii. 베블이 도입되는 것을 피한다. 현미경으로 채널을 검사하여 베블이 존재하지 않도록 보장하고, 베블이 존재하는 경우에는 ER1 용액을 다시 주입한다.
- [0249] I. 칩을 UV 램프 바로 아래에 두고, 후드 내에 UV 조명 장치가 있는지 조명이 켜지는지 확인하고, 버튼을 사용하여 설정을 "일정한" 상태로 다시 조정한다.
- [0250] J. UV 조명을 20분 동안 처리한다.

- [0251] K. UV 처리 후에, 채널에 용액이 없을 때까지 동일한 포트를 통해 채널로부터 ER1을 가볍게 흡인해낸다.
- [0252] L. 100 μl 의 ER2 용액으로 두 채널 모두를 세척한 다음, 200 μl 의 dPBS로 세척한다.
- [0253] 과정 II: 코팅
- [0254] A. 제조자의 지시에 따라 ECM을 제조한다. 제조자기 지시하는 경우에는 ECM을 분취하여 동결시키는 것이 권고된다. 여러 번의 동결-해동 주기는 피한다.
- [0255] B. ECM 용액의 총 부피를 계산한다.
- [0256] 채널에 대한 최소 부피
- [0257] i. 상부: 50 μl
- [0258] ii. 하부: 20 μl
- [0259] iii. ECM 희석제: ECM에 대해 사용자 정의되며, 얼음 상에서 제조한다.
- [0260] 마트리겔을 사용하는 경우에는, 마트리겔 프로토콜을 참고한다 (마트리겔 프로토콜은 "슬러시" 얼음을 갖고, 만지지 말고, 임의의 가온이 마트리겔을 파괴할 수 있음을 확실히 한다).
- [0261] C. 채널로부터 dPBS를 흡인해낸다.
- [0262] D. 채널을 ECM 용액으로 로딩한다.
- [0263] i. 팁을 사용하여 30 μl 의 저온 ECM 용액을 피펫팅한다.
- [0264] ii. 포트 근처의 칩 표면 상부에서 피펫 팁을 사용하여 하부 채널의 주입 포트를 탐색한다.
- [0265] iii. 포트를 찾은 후에, 팁을 포트에 수직으로 주입한다 (단단히 연결한다).
- [0266] iv. 30 μl 의 ECM 용액을 주입하고, 피펫 플런저를 계속 누르고 있다 (배출 유체가 나오는 것이 보이면, 주입이 성공적으로 수행된 것이고, 유체가 동일한 주입 포트에서 나오는 것이 보이면, 팁이 적절히 주입되지 않은 것이며 단계 ii를 반복한다).
- [0267] v. 팁을 꺼내기 위해, 멸균성 집게를 이용하여 칩 바디를 가볍게 눌러서 팁을 꺼낸다.
- [0268] vi. 과량의 유체를 칩 표면으로부터 흡인해낸다 (포트와 접촉하는 것은 피함).
- [0269] vii. 50 μl 의 ECM 용액을 사용하여 상부 채널에 대해 동일한 절차를 반복한다.
- [0270] E. 4°C에서 밤새 또는 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한다.
- [0271] F. 파라필름을 이용하여 코팅된 칩을 함유하는 디쉬를 밀봉한다.
- [0272] 실시예 3
- [0273] 이 실시예는 상부 채널의 칩 (이는 달리 지시되지 않는다면 수평으로 배향됨) 내부에 세포를 시딩하는 프로토콜의 한 실시양태를 제공한다. 이 실시예는 무균 기술 및 멸균 환경을 가정한다.
- [0274] 일부 세포가 매우 특이적인 시딩 조건을 필요로 하지만, 일반적으로 최적의 시딩 밀도는 세포가 평면 단층으로 가깝게 이격되어 있을 때 달성된다는 것을 주목해야 한다. 이러한 이격으로부터, 대부분의 일차 세포가 부착되어 전면생장 단층으로 퍼질 것이다.
- [0275] 하기 "중력 세척"을 참고한다. 이는 a) 채널의 한 측면에 있는 포트 상에 배지 (100 μL)의 점적 (볼루스)을 놓고, 포트 자체 내에 임의의 공기 버블이 도입되지 않도록 하고, b) 이를 칩을 통해 흐르게 하고, 항상 배출 포트로부터 과량의 배지를 흡인해내는 것을 포함한다.
- [0276] A. 칩을 후드로 옮긴다.
- [0277] B. 이를 멸균성 디쉬 (예를 들어, 15mm 배양물 디쉬)에 둔다.
- [0278] C. 칩을 가볍게 세척한다.
- [0279] i. 팁을 사용하여 200 μl 의 세포 배양 배지를 피펫팅한다.

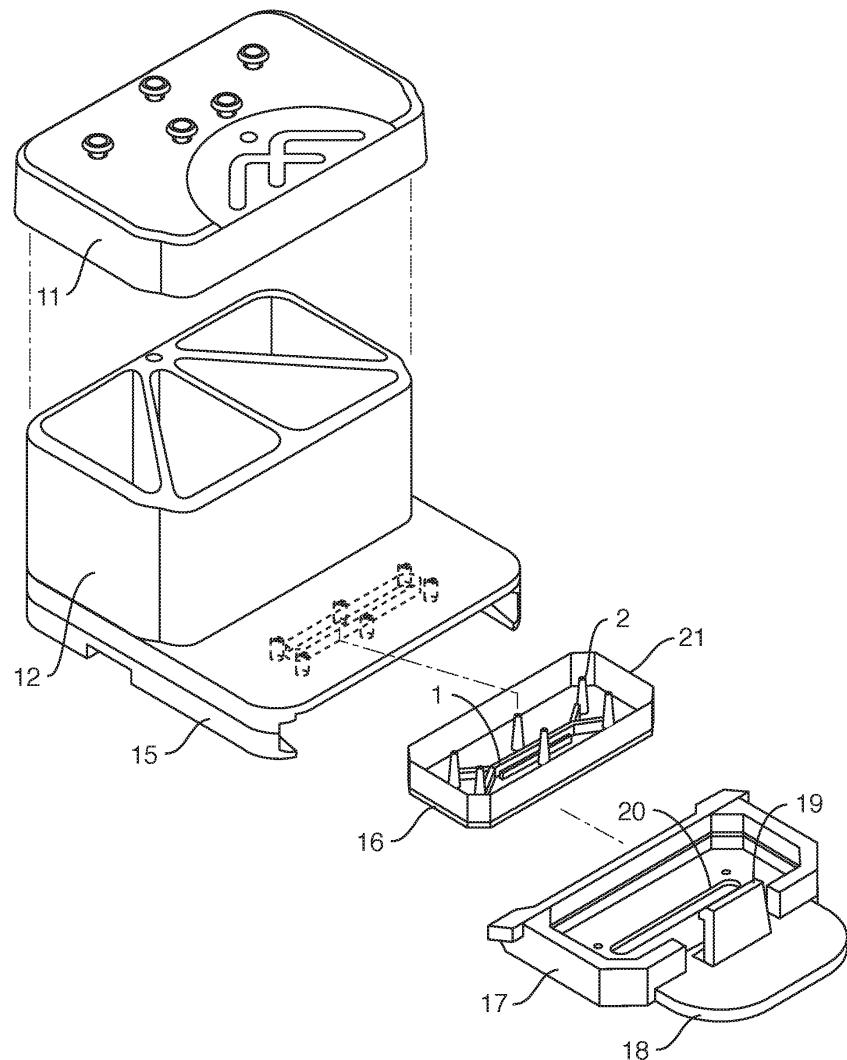
- [0280] i.i. 포트 근처의 칩 표면 상부 상에서 피펫 팁을 사용하여 하부 채널의 주입 포트를 탐색한다.
- [0281] i.iii. 포트를 찾은 후에, 팁을 포트에 수직으로 주입한다 (단단히 연결한다).
- [0282] iv. 200 μl 의 배지를 세척하고, 피펫 플런저를 계속 누르고 있다 (배출 유체가 나오는 것이 보이면, 세척이 성공적으로 수행된 것이고, 유체가 동일한 주입 포트에서 나오는 것이 보이면, 팁이 적절히 주입되지 않은 것이며 단계 iv를 반복한다).
- [0283] v. 팁을 꺼내기 위해, 멸균성 집게를 이용하여 칩 바디를 가볍게 눌러서 팁을 꺼내고, 피펫 플런저는 계속 누르고 있다.
- [0284] vi. 배출 유체를 흡인해낸다.
- [0285] vii. 상부 채널 세척을 위해 동일한 절차를 반복한다.
- [0286] viii. 두 채널 모두에 대해 세척 단계를 한 번 더 반복한다.
- [0287] ix. 주입 및 배출 포트에 배지 점적을 첨가한다 (각각 100 μl).
- [0288] D. 디쉬를 커버하고, 세포가 준비될 때까지 인큐베이터에 둔다.
- [0289] E. 세포 혼탁액을 제조하고, 세포 개수를 카운트한다.
- [0290] F. 시딩 밀도는 상부 및 하부 채널, 세포 유형, 및 사용자 정의된 요구에 따라 특이적이다.
- [0291] i. 상부 채널: 예를 들어 Caco2 세포 : 250만개 세포/ ml
- [0293] ii. 하부 채널: 예를 들어 HUVEC: 전면생장
- [0294] G. 세포를 카운팅한 후에, 세포 혼탁액을 적절한 밀도로 조정한다.
- [0295] H. 상부 채널 시딩을 위해, 칩을 함유하는 디쉬를 후드에 넣고, 칩 표면 상의 과량의 배지를 흡인해낸다 (칩 캐리어는 그들의 왕으로만 취급하고, 칩 캐리어를 편평하게 유지하고, 집어 들지 않는다! 이는 칩 배양물 막을 가로질러 세포의 균일한 분배를 보장할 것이다).
- [0296] I. 각각의 칩을 시딩하기 전에 세포 혼탁액을 가볍게 흡인해낸다.
- [0297] J. 50 μl 의 세포 혼탁액을 피펫팅하고, 상부 채널에 시팅한다 (칩이 수평 위치로 있을 때, 상부 채널은 오른쪽 아래 포트이다) (1개의 칩을 먼저 사용한다).
- [0298] i. 피펫을 완전히 수직 위치로 두고, 상부 채널에 삽입한다 (수직은 칩으로 부드럽게 도입되게 하고, 더욱 균일한 세포 분배를 보장한다).
- [0299] ii. 50 μl 의 세포 혼탁액을 주입하고, 피펫 플런저를 계속 누르고 있다 (배출 유체가 나오는 것이 보이면, 주입이 성공적으로 수행된 것이고, 유체가 동일한 주입 포트에서 나오는 것이 보이면, 팁이 적절히 주입되지 않은 것이며 단계 ii를 반복한다).
- [0300] iii. 피펫을 꺼내기 위해, 세포 배양 구역을 제외하고 멸균성 집게를 이용하여 칩 바디를 가볍게 눌러서 팁을 꺼내고, 플런저를 계속 누르고 있다.
- [0301] iv. 시팅된 팁을 사용하여 칩 표면으로부터 배출 유체를 즉시 흡인해낸다 (포트와 접촉하는 것은 피함).
- [0302] v. 시팅된 팁을 사용하여 칩 표면으로부터의 유출물을 즉시 제거하기 위해 피펫을 사용한다.
- [0303] 주입구 및 배출구 둘 다가 칩 표면과 균일하게 하여 정수압 흐름을 방지하도록 유출물을 제거한다.
- [0304] K. 디쉬를 커버하고, 현미경으로 옮겨서 밀도를 체크한다.
- [0305] L. 시팅 후에, 세포가 부착할 때까지 칩을 인큐베이터에 둔다.
- [0306] i. 소형 저장소 (15ml 또는 50ml 원추형 튜브 캡)를 PBS와 함께 디쉬의 내부에 두어서, 세포에 습도를 제공한다.
- [0307] ii. 부착 시간의 범위는 세포 유형에 따라 1~3시간이다.
- [0308] M. 세포가 부착된 후에, 채널을 통해 배지를 가볍게 세척함으로써 칩을 따뜻한 배지로 중력 세척한다.

- [0309] N. 다음 단계로 이동할 준비가 될 때까지 칩을 인큐베이터에 다시 넣는다.
- [0310] 실시예 4
- [0311] 이 실시예는 하부 채널의 칩 (이는 달리 지시되지 않는다면 수평으로 배향됨) 내부에 세포를 시딩하기 위한 프로토콜의 한 실시양태를 제공한다. 이 실시예는 무균 기술 및 멸균 환경을 가정한다.
- [0312] 일부 세포가 매우 특이적인 시딩 조건을 필요로 하지만, 일반적으로 최적의 시딩 밀도는 세포가 평면 단층으로 가깝게 이격되어 있을 때 달성된다는 것을 주목해야 한다. 이러한 이격으로부터, 대부분의 일차 세포가 부착되어 전면생장 단층으로 퍼질 것이다.
- [0313] 하기 "중력 세척"을 참고한다. 이는 a) 채널의 한 측면에 있는 포트 상에 배지 (100uL)의 점적 (블루스)을 놓고, 포트 자체 내에 임의의 공기 버블이 도입되지 않도록 하고, b) 이를 칩을 통해 흐르게 하고, 항상 배출 포트로부터 과량의 배지를 흡인해내는 것을 포함한다.
- [0314] A. 칩을 함유하는 디쉬를 후드에 넣고, 칩 표면 상의 과량의 배지를 흡인해낸다 (칩 캐리어는 그들의 원으로만 취급하고, 칩 캐리어를 편평하게 유지하고, 집어 들지 않는다! 이는 칩 배양물 막을 가로질러 세포의 균일한 분배를 보장할 것이다).
- [0315] B. 각각의 칩을 시팅하기 전에 세포 혼탁액을 가볍게 흡인해낸다.
- [0316] C. 20 μl 의 세포 혼탁액을 피펫팅하고, 하부 채널에 시팅한다 (칩이 수평 위치로 있을 때, 하부 채널은 오른쪽 위 포트이다) (1개의 칩을 먼저 사용한다).
- [0317] i. 20 ul 의 세포 혼탁액을 주입하고, 피펫 플런저를 계속 누르고 있다 (배출 유체가 나오는 것이 보이면, 주입이 성공적으로 수행된 것이고, 유체가 동일한 주입 포트에서 나오는 것이 보이면, 팁이 적절히 주입되지 않은 것이며 단계 ii를 반복한다).
- [0318] ii. 피펫 팁을 꺼내기 위해, 세포 배양 구역을 제외하고 멸균성 집게를 이용하여 칩 바디를 가볍게 눌러서 팁을 꺼내고, 플런저를 계속 누르고 있다.
- [0319] iii. 시팅된 팁을 사용하여 칩 표면으로부터 배출 유체를 즉시 흡인해낸다 (포트와 접촉하는 것은 피함).
- [0320] iv. 주입구 및 배출구 둘 다를 칩 표면과 균일하게 하여 정수압 흐름을 방지하도록 유출물을 제거한다.
- [0321] D. 디쉬를 커버하고, 현미경으로 옮겨서 밀도를 체크한다.
- [0322] E. 시팅 후에, 디쉬의 내부에서 칩을 뒤집고, 세포가 막 아래에 부착할 때까지 칩을 인큐베이터에 둔다.
- [0323] i. 부착 시간의 범위는 세포 유형에 따라 1~3시간이다.
- [0324] ii. 소형 저장소 (15ml 또는 50ml 원추형 튜브 캡)를 PBS와 함께 디쉬의 내부에 두어서, 세포에 습도를 제공한다.
- [0325] F. 세포가 부착된 후에, 칩을 다시 뒤집고, 채널을 통해 배지를 가볍게 주입함으로써 칩을 따뜻한 배지로 중력 세척한다.
- [0326] G. 다음 단계로 이동할 준비가 될 때까지 칩을 인큐베이터에 다시 넣는다 (유동 조건을 위해 관류 매니폴드에 연결될 준비가 될 때까지 정적 조건하에 세포를 칩에서 배양시킬 수 있다).
- [0327] i. 칩 표면으로부터 오래된 배지를 흡인해낸다.
- [0328] ii. 매일 채널을 통해 배지를 가볍게 주입함으로써 칩을 따뜻한 배지로 중력 세정하고, 상부 및 하부 채널에 대해 각각 200 ul , 주입 포트에서 배지를 적하시킨다.
- [0329] iii. 소형 저장소 (15 ml 또는 50 ml 원추형 튜브 캡)를 PBS와 함께 디쉬의 내부에 두어서, 세포에 습도를 제공한다.
- [0330] 실시예 5
- [0331] 이 실시예에서, 관류 일회용품 또는 "포드"를 제조하기 위한 프로토콜의 한 실시양태를 제공한다. 이는 무균 기술 및 멸균 환경을 가정한다.
- [0332] A. 배지를 37°C로 미리 가온시킨다.

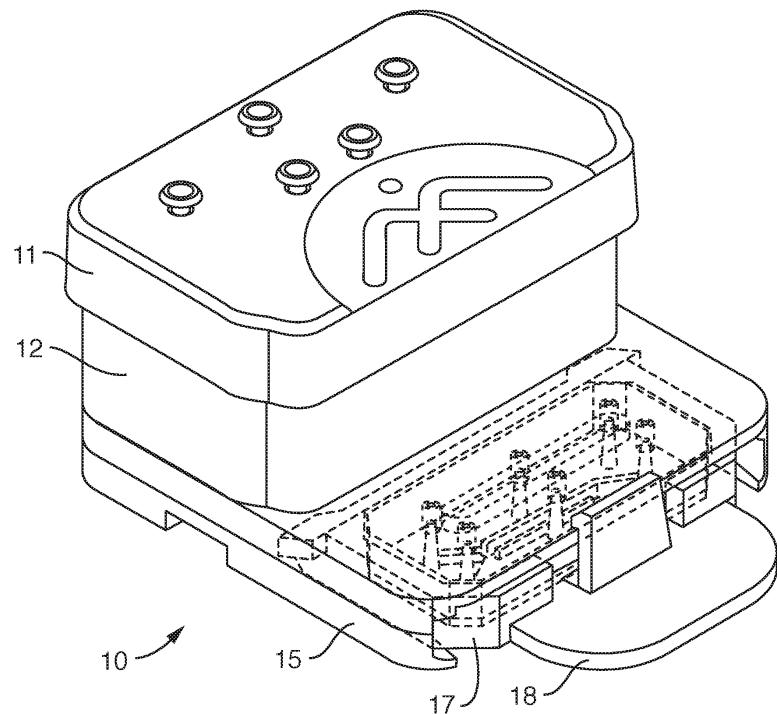
- [0333] B. 따뜻한 배지를 바이오후드로 옮긴다.
- [0334] C. 필요한 양 +5%를 50 mL 원추형 투브에 분취한다.
- [0335] D. 배지의 각각의 투브에 대해 1개의 스테리플립 진공 여과기를 살균하고 후드로 옮긴다.
- [0336] i. 포장으로부터 스테리플립을 꺼내고, 50 mL 배지 투브에 연결한다.
- [0337] ii. 후드 내부에서 진공에 연결하고 뒤집는다.
- [0338] iii. 타이머를 사용하여 최소 15분 동안 진공 탈기시킨다.
- [0339] E. 정확한 개수의 POD (실행가능한 칩의 개수를 기준으로)를 준비한다.
- [0340] F. 에몰레이트 네스트 및 트레이를 에탄올로 살균하고, 이들을 후드로 옮긴다.
- [0341] G. 실행가능한 각각의 칩에 대해 1개의 포장된 Pod를 에탄올로 살균하고, 후드로 옮긴다 (항상 엄지 및 중지로 POD의 옛지만을 잡고, POD의 덮개를 위에 유지하고, POD를 동시에 잡고 있으면서 검지를 이용하여 편평하게 한다).
- [0342] H. 저장소 덮개를 제거하고, 배지를 첨가한다. 이는 POD 및 칩의 점적-대-점적 맞물림에 적합한 점적을 생성해야 한다.
 - i. 주입구 저장소: 1-3 mL (최소 1 mL)를 채운다.
 - ii. 배출구 저장소: 300 uL
- [0343] I. 시딩된 칩을 인큐베이터로부터 옮겨서 후드로 가져온다.
- [0344] i. 가벼운 비틀림 동작을 이용하여 피펫 팁을 제거하고, 이들을 처분한다.
- [0345] ii. 200 μ L 피펫을 사용하여 10-50 μ L의 배지를 각각의 포트 상에 첨가한다 (포트 내부에 베블이 생성되는 것을 피함). 이는 POD 및 칩의 점적-대-점적 맞물림에 적합한 점적을 생성해야 한다.
- [0346] J. 칩+캐리어를 POD에 연결한다. 이 연결 공정은 단계 H 및 I에서 형성된 점적을 이용하여 POD 및 칩의 점적-대-점적 맞물림을 생성해야 한다.
 - i. 한 손으로 잡금 기구 상에 엄지가 있도록 하여 검지 및 엄지를 사용하여 칩 캐리어를 잡아서 캐리어를 꼭 짚는다.
 - ii. 다른 손으로 저장소 주변에서 엄지 및 중지로 Pod를 잡고, 검지를 덮개의 상부에 두어 이를 고정한다.
 - iii. "안을" 볼 수 있도록 Pod를 그의 내부의 트랙을 따라 배향시킨다.
 - iv. 캐리어를 계속 짚고 있으면서, 캐리어의 피트를 Pod 내부의 트랙을 따라 정렬시킨다.
 - v. 칩 캐리어를 Pod로 슬라이딩시킨다.
 - vi. 칩 캐리어에 대해 엄지를 사용하여, 제자리로 슬라이딩될 때까지 잡금 기구를 가볍게 눌러서, Pod 내부의 칩을 포획한다.
 - vii. 각각의 저장소 덮개가 각각의 Pod 상에 정확하게 있는지 확인한다.

도면

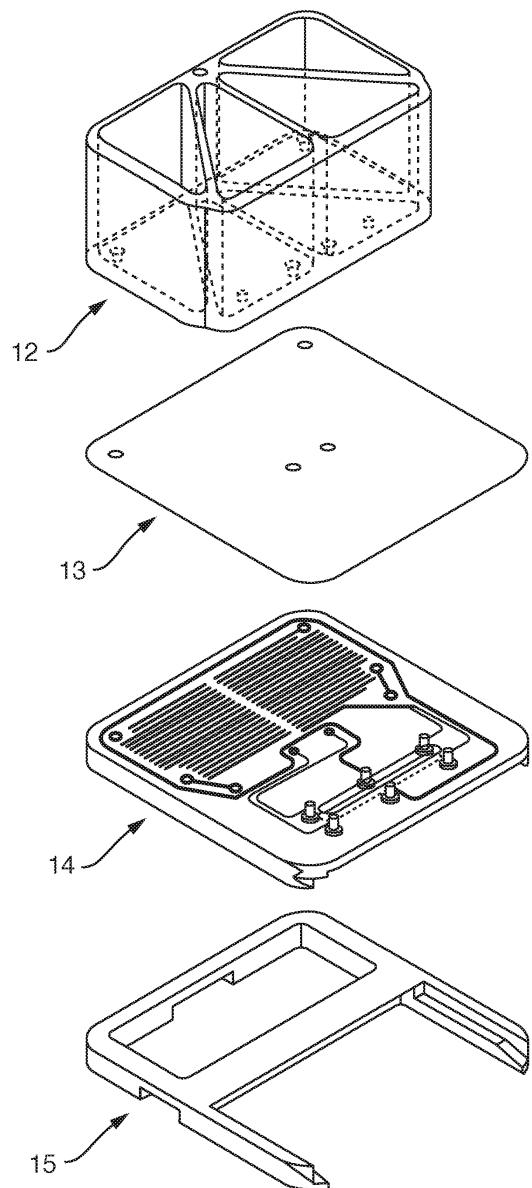
도면 1a



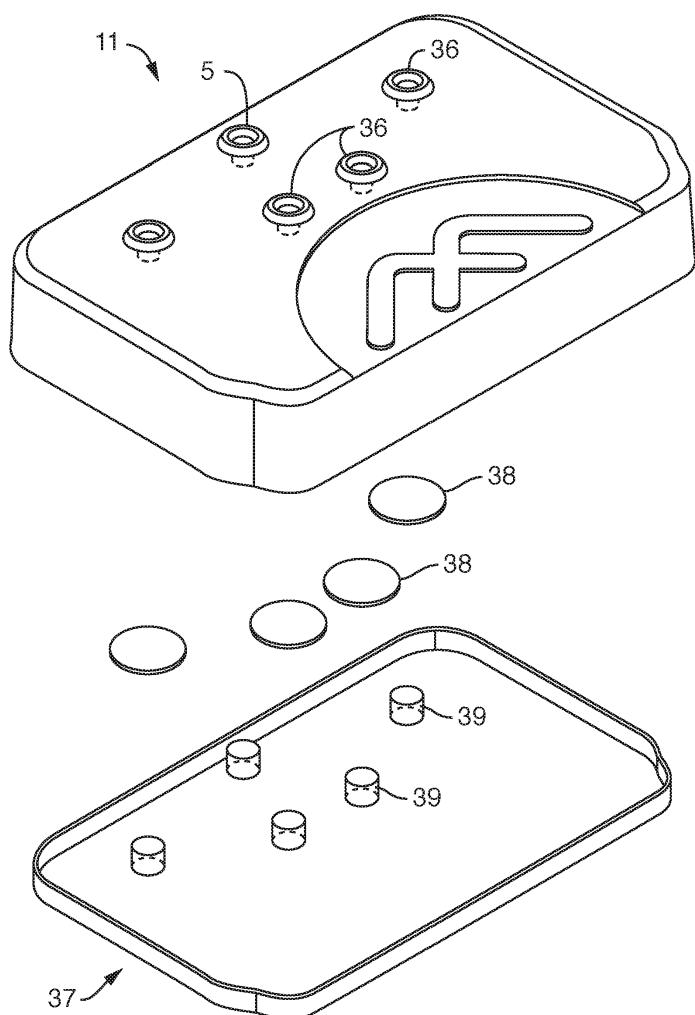
도면 1b



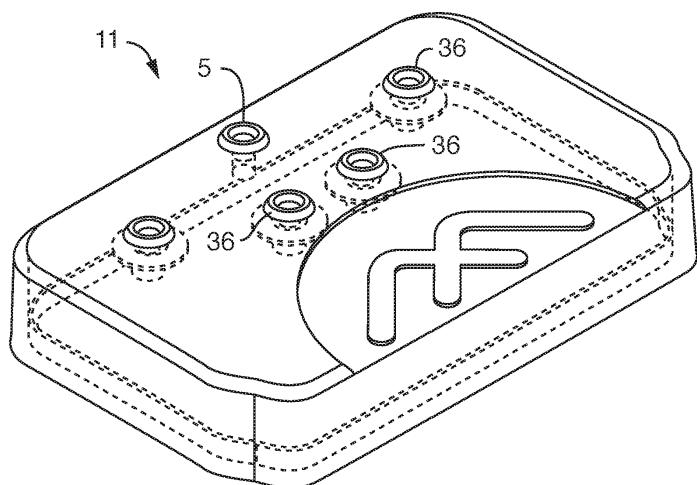
도면 1c



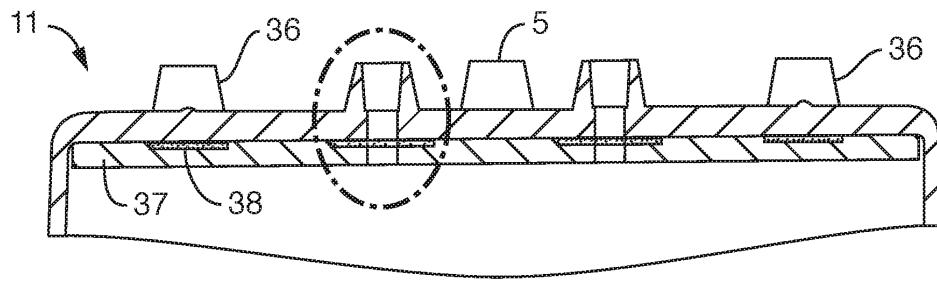
도면2a



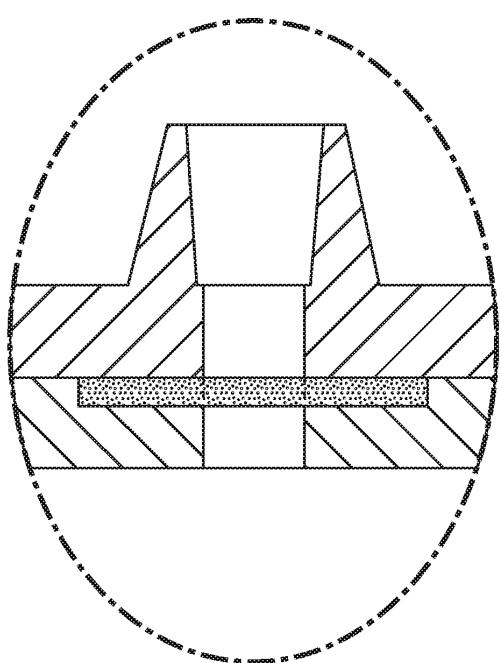
도면2b



도면2c

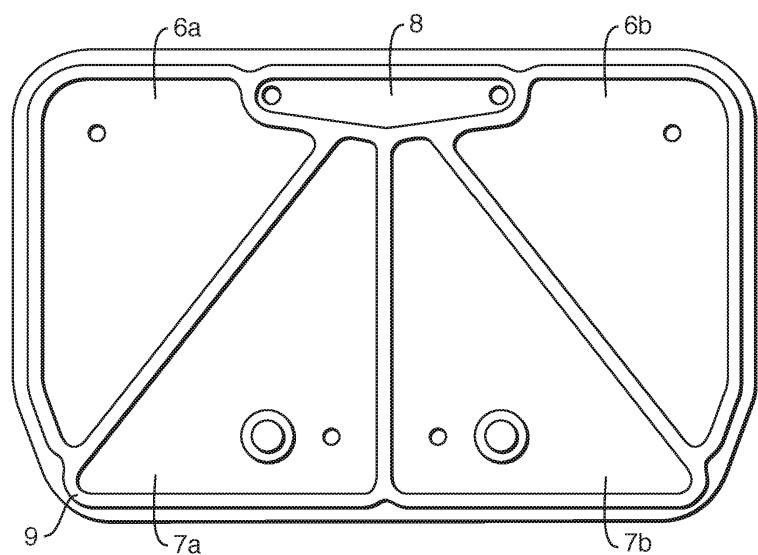


도 2c-1



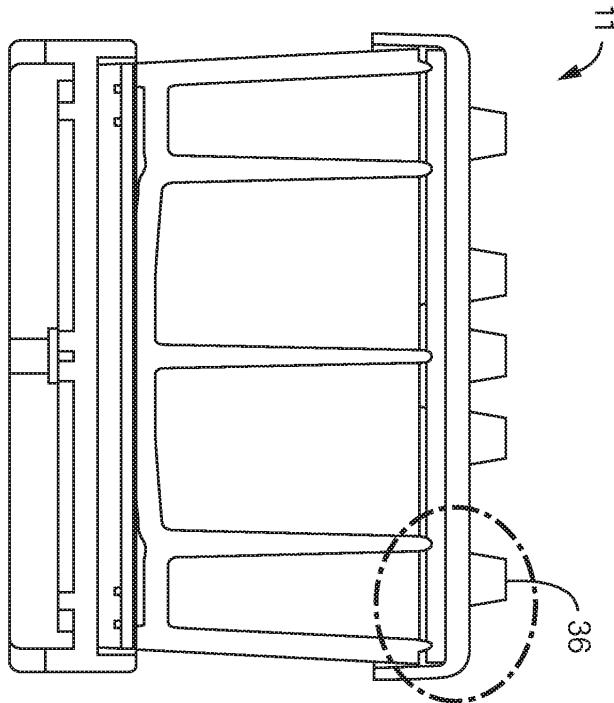
도 2c-2

도면2d

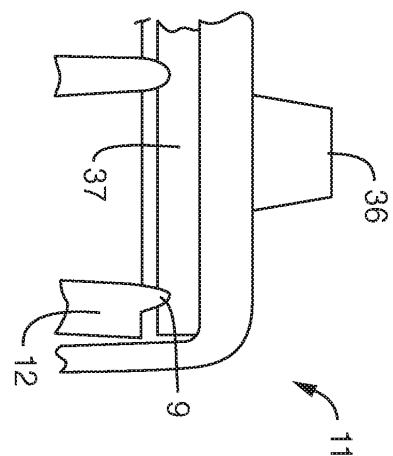


도면2e

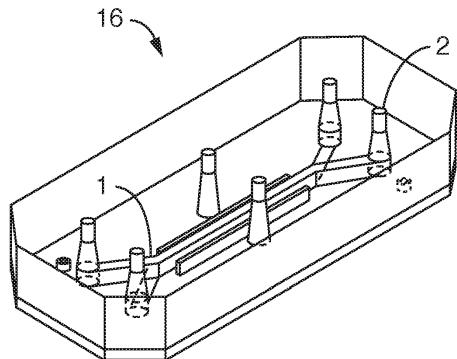
도 2e-1



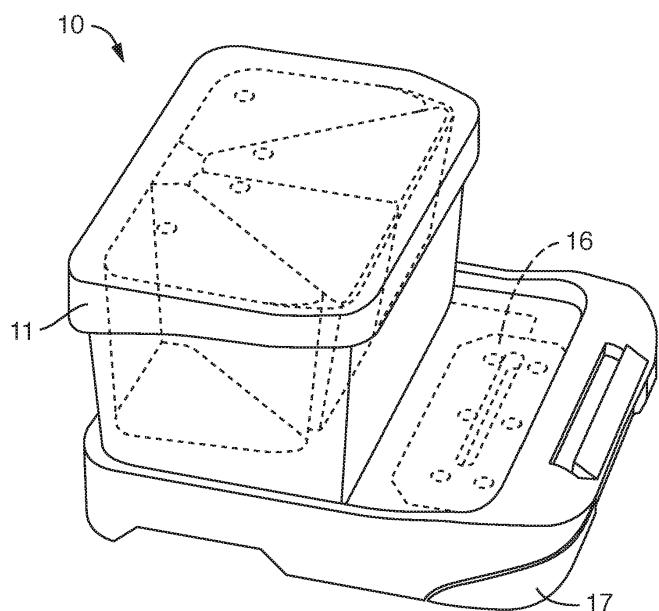
도 2e-2



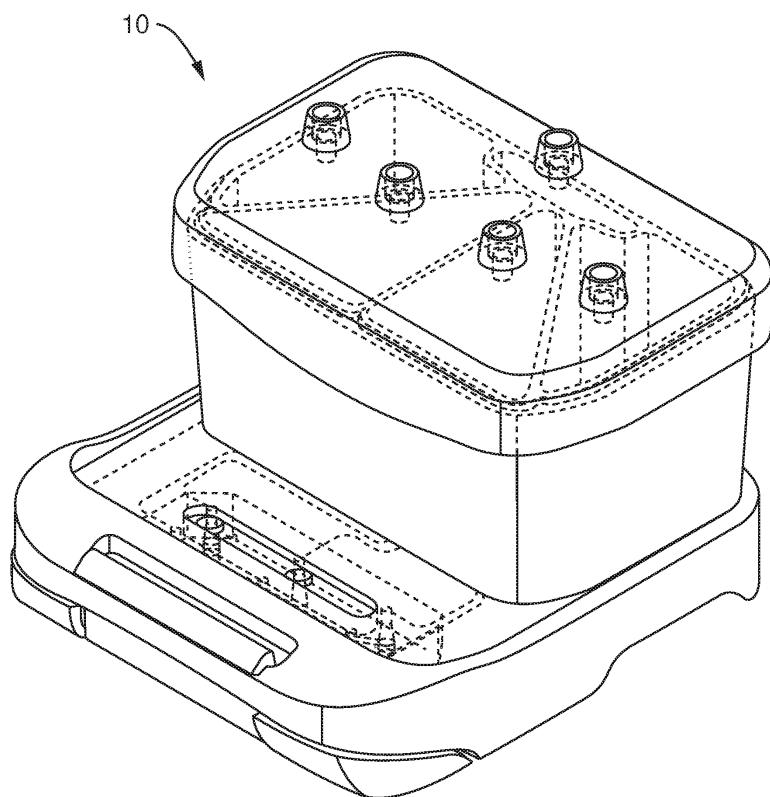
도면3a



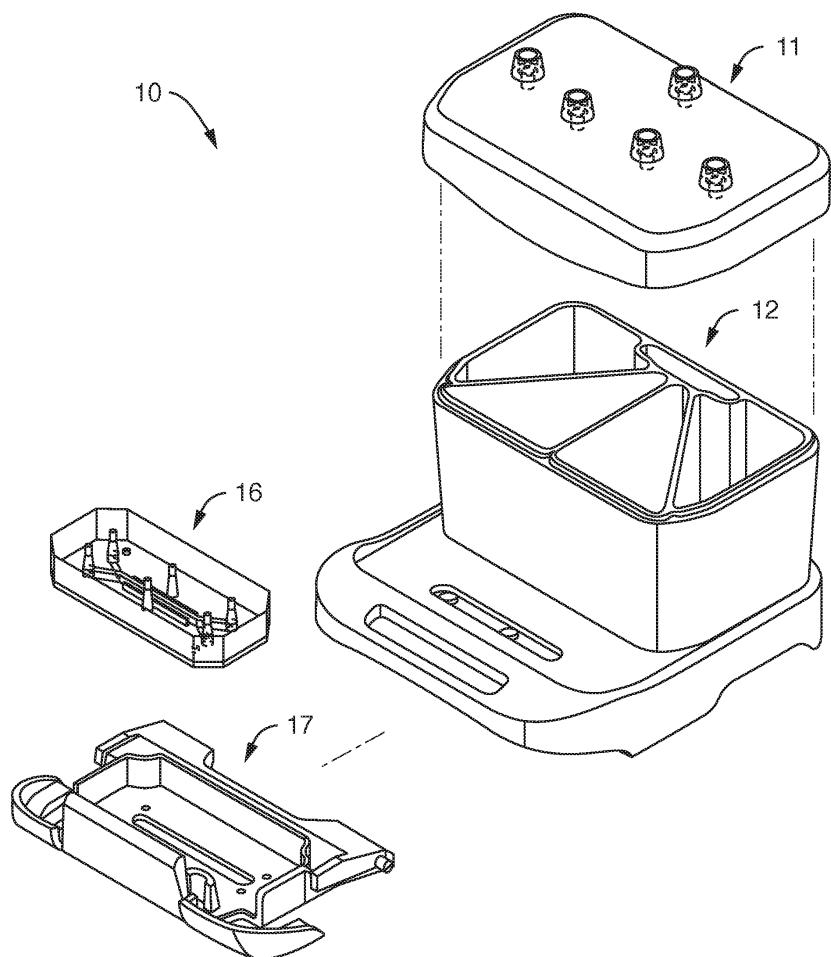
도면3b



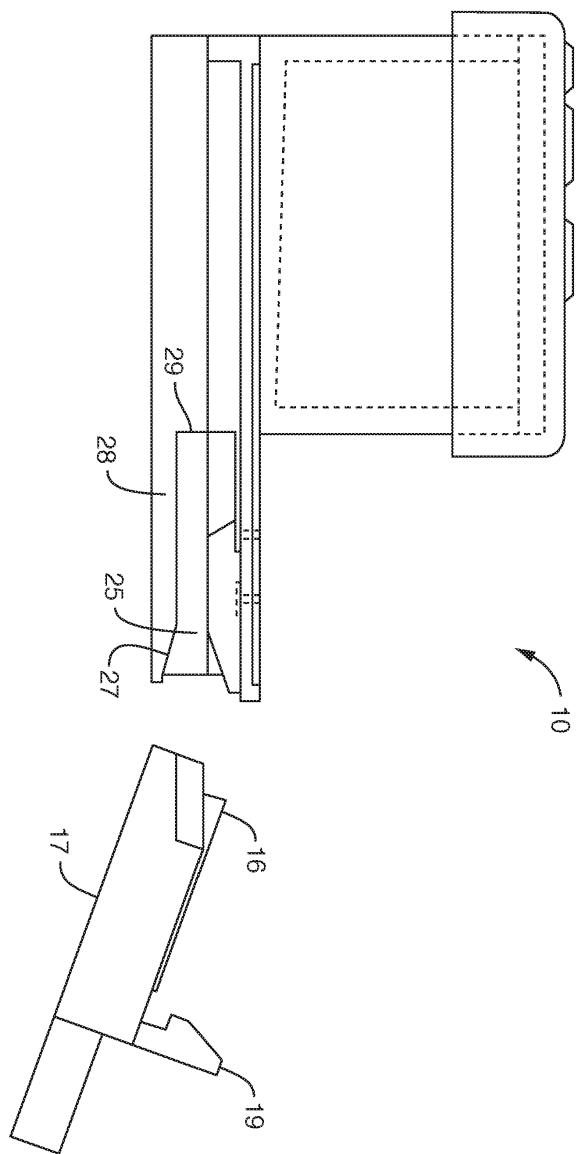
도면3c



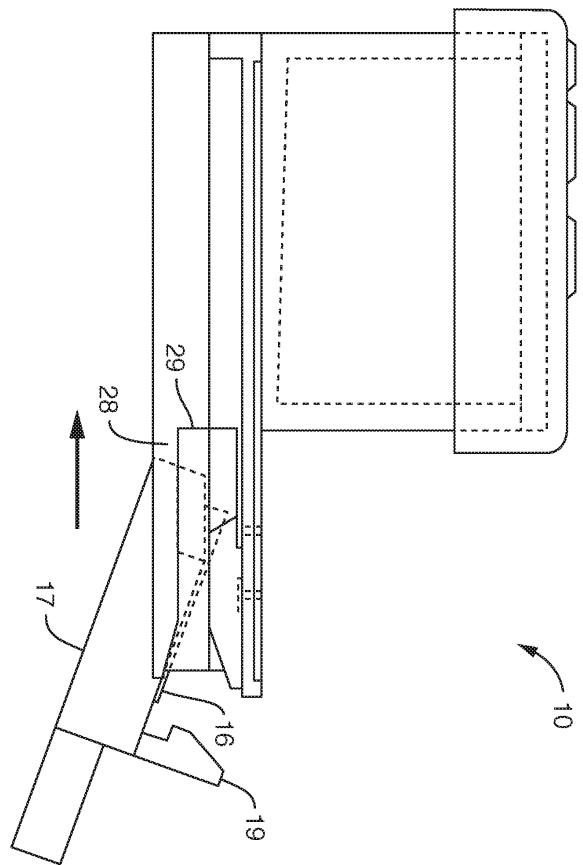
도면3d



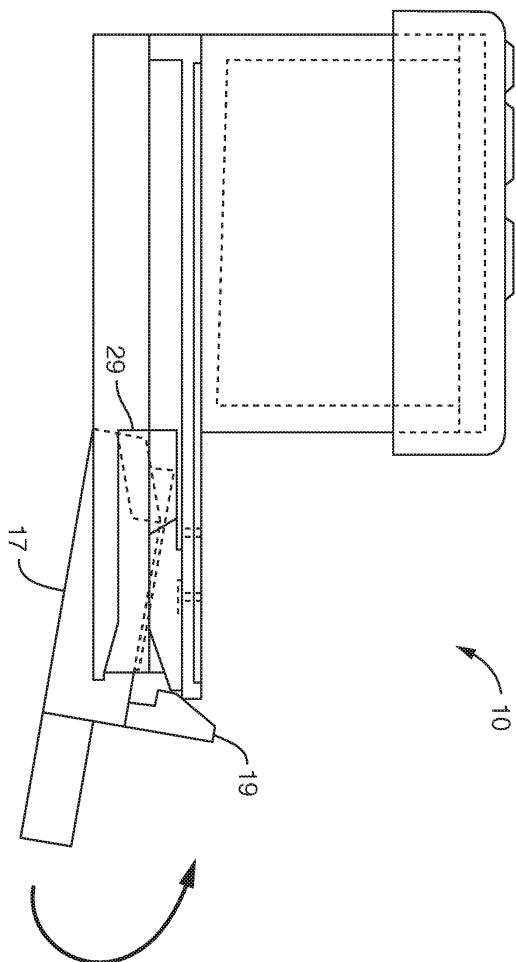
도면4a



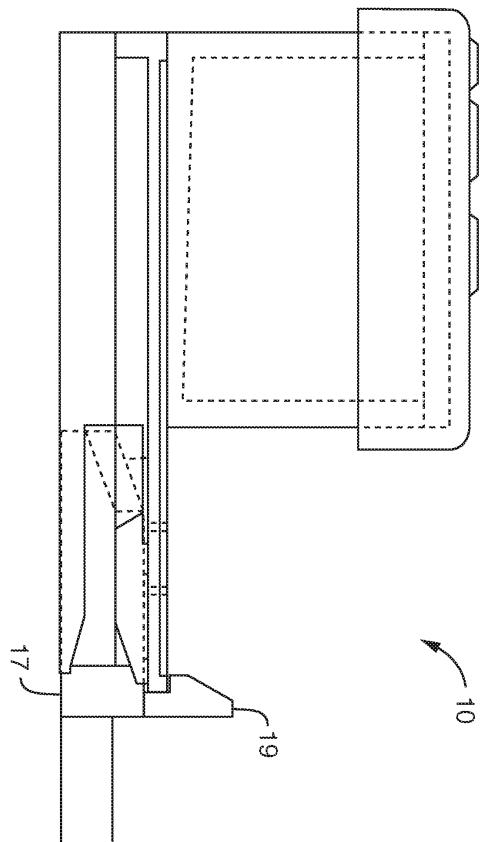
도면4b



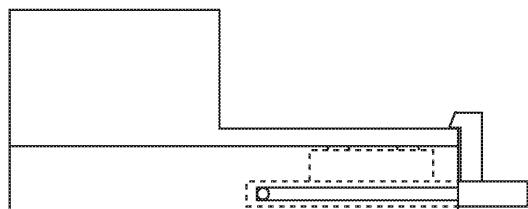
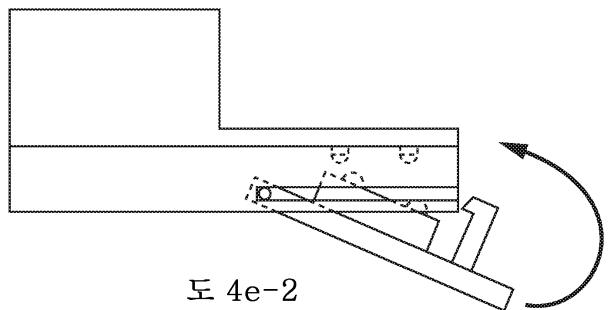
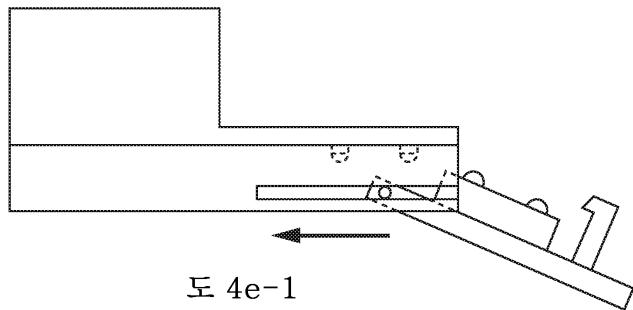
도면4c



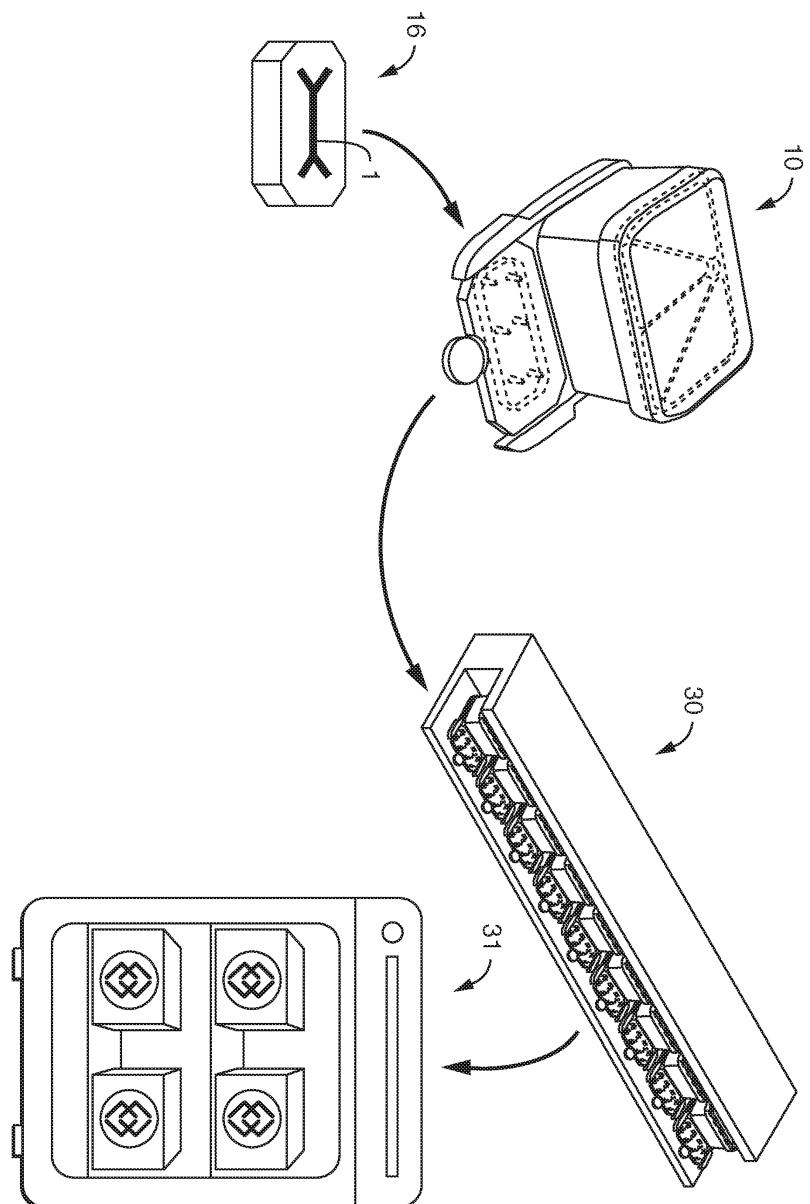
도면4d



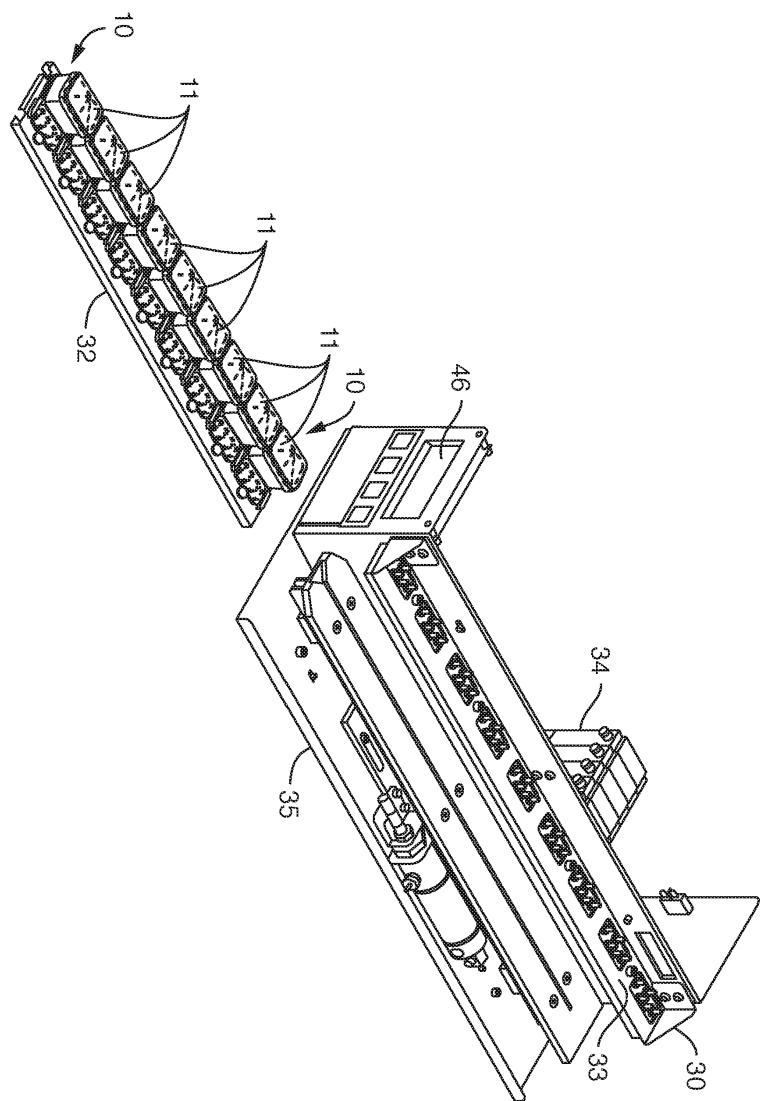
도면4e



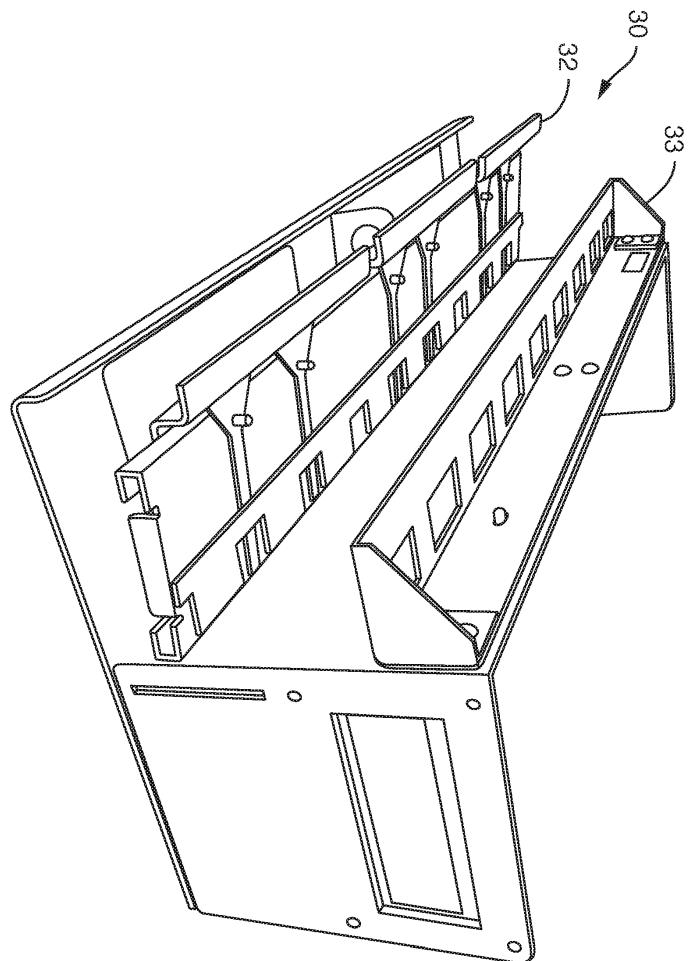
도면5



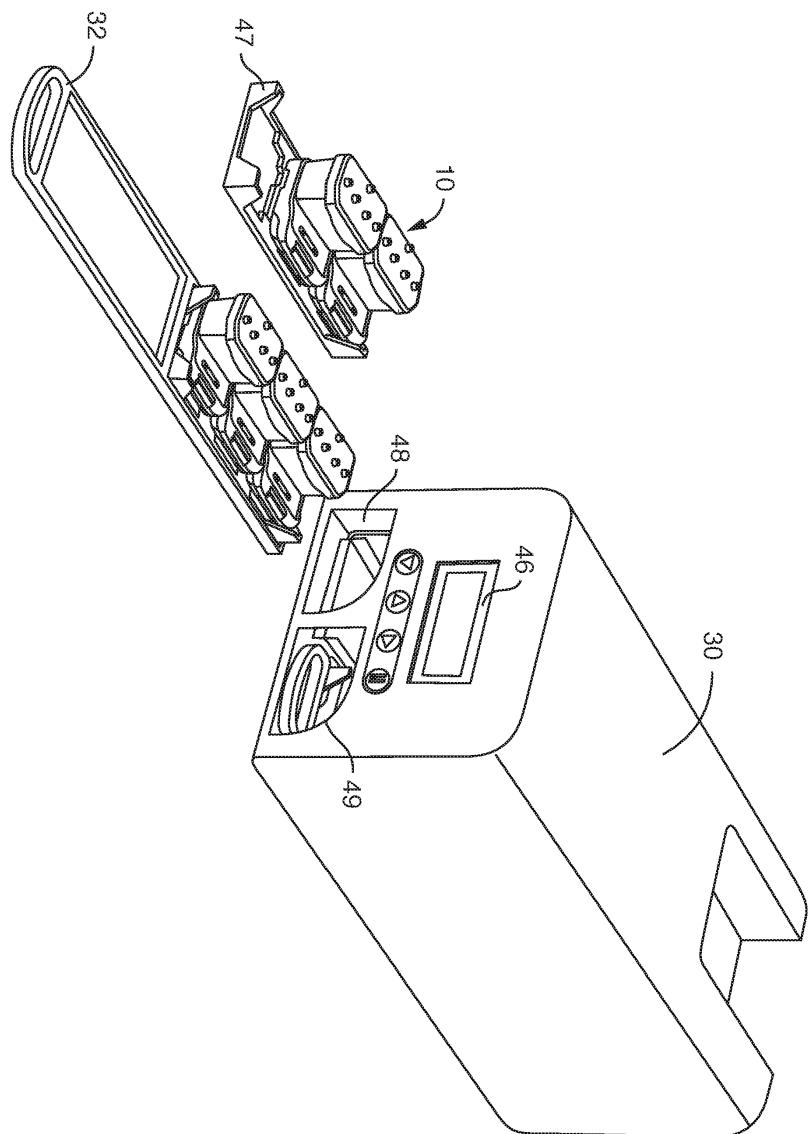
도면6



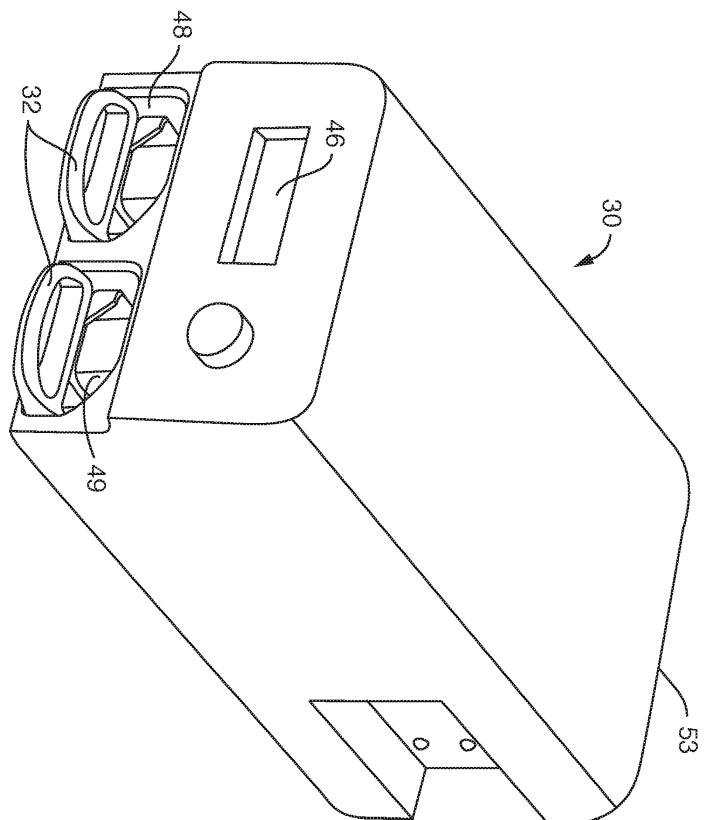
도면7



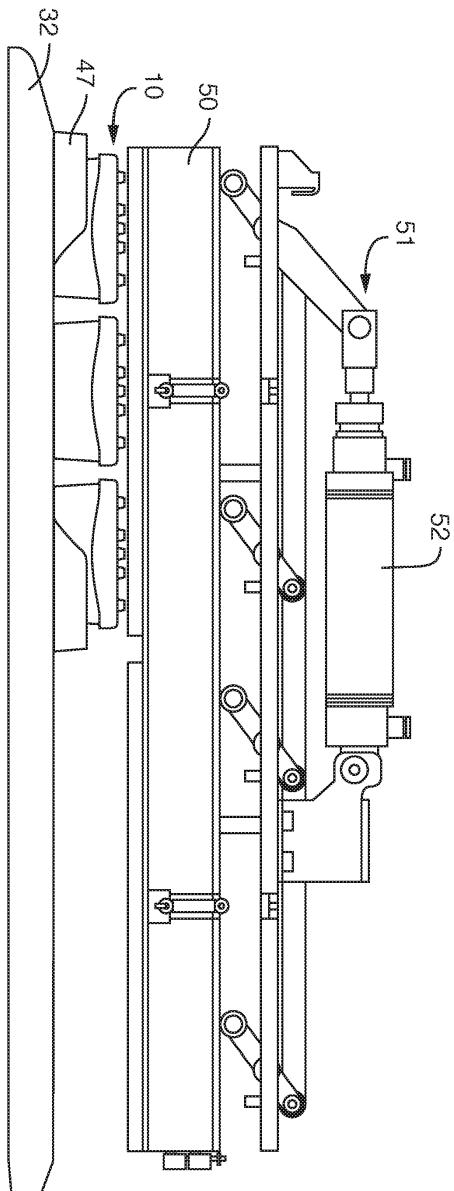
도면 8a



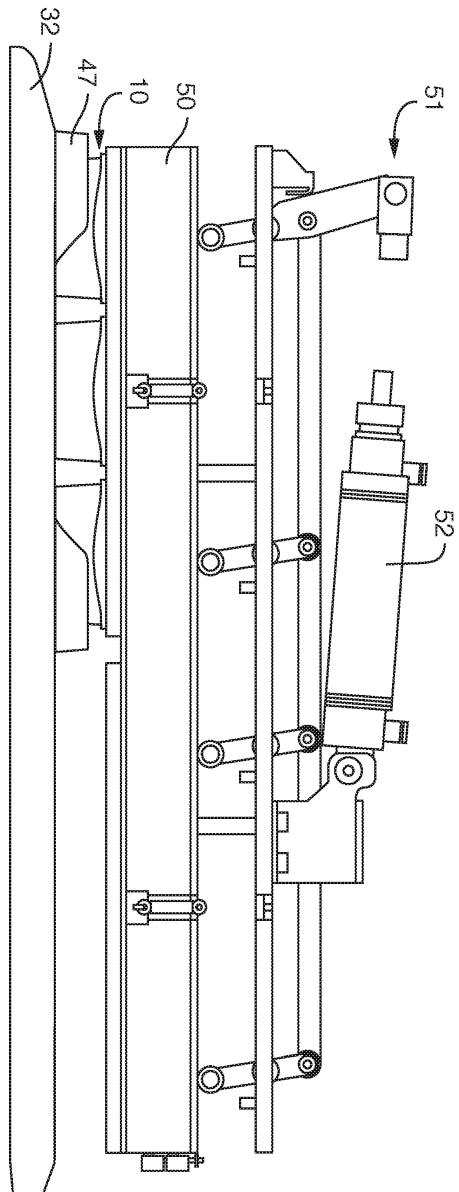
도면8b



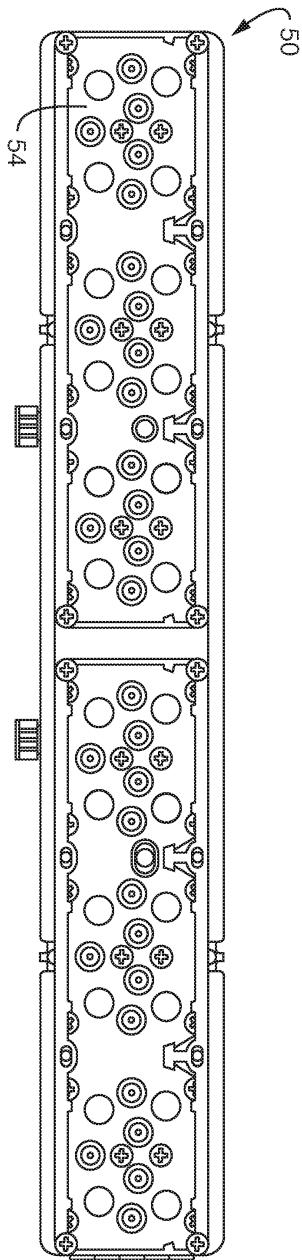
도면 9a



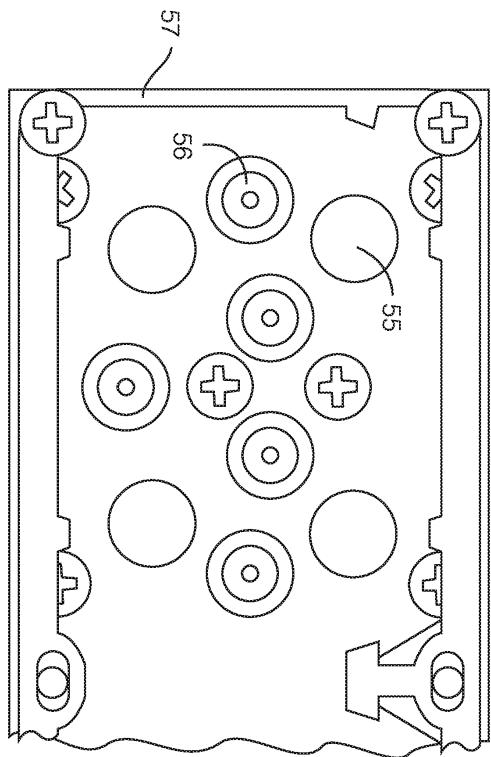
도면9b



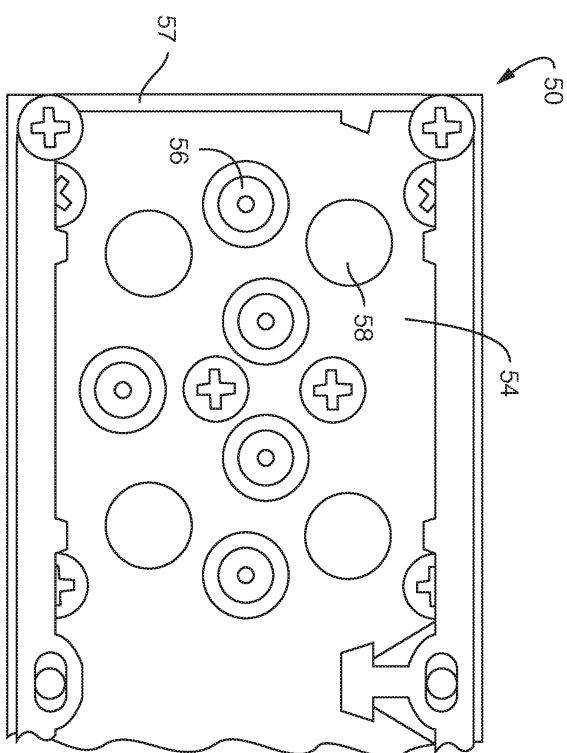
도면 10a



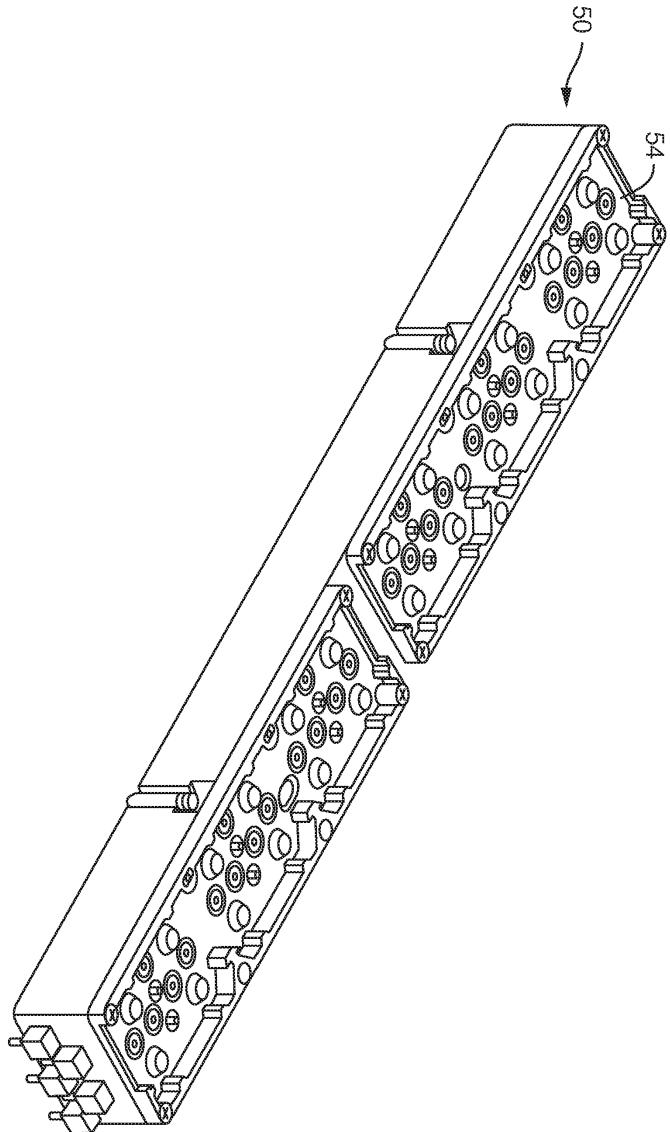
도면 10b



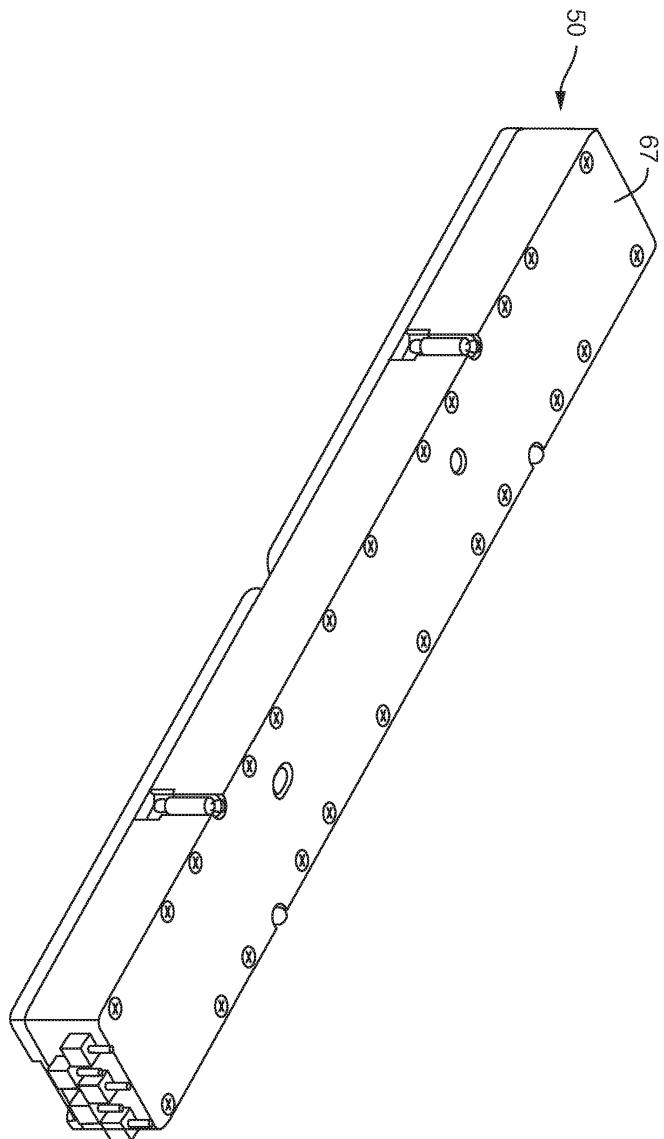
도면 10c



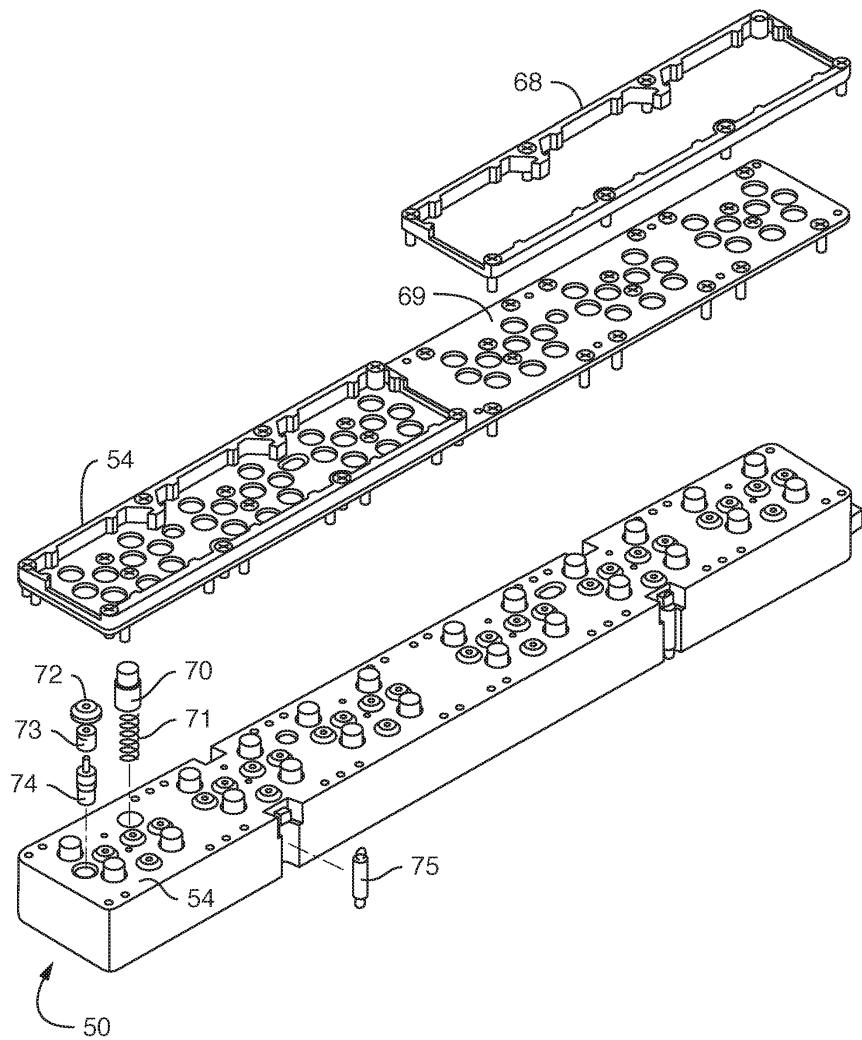
도면10d



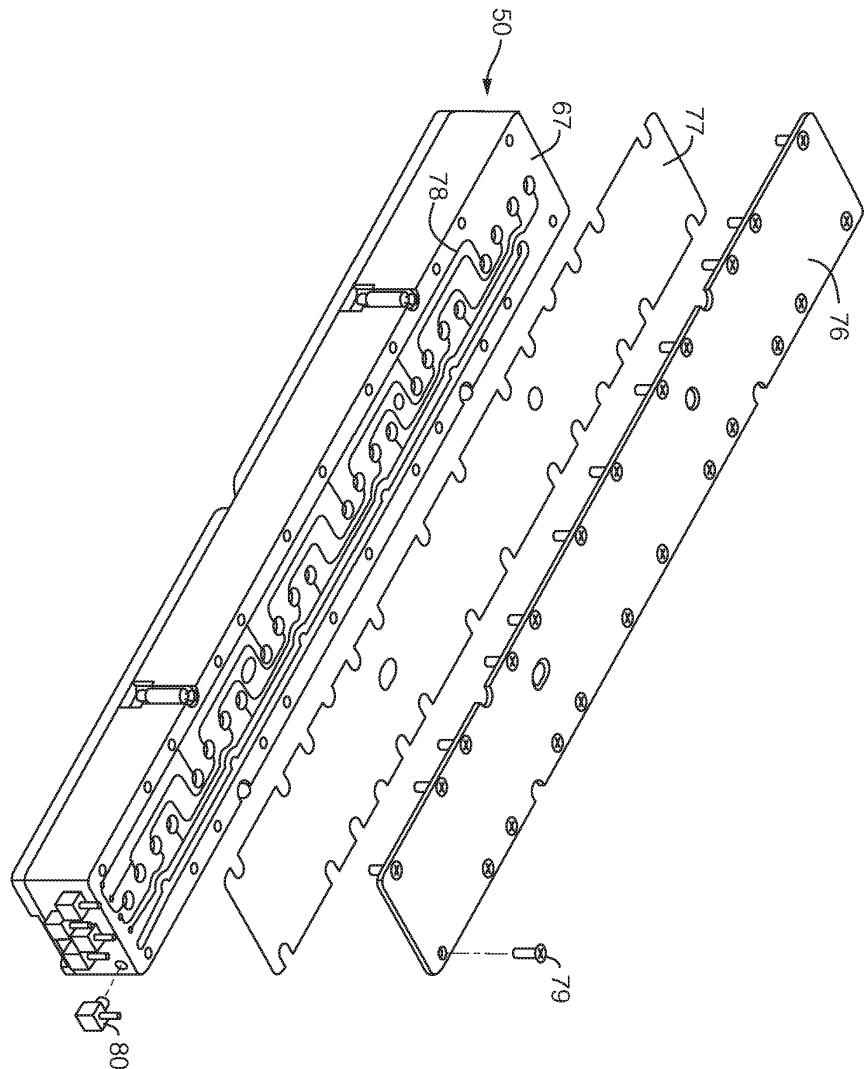
도면 10e



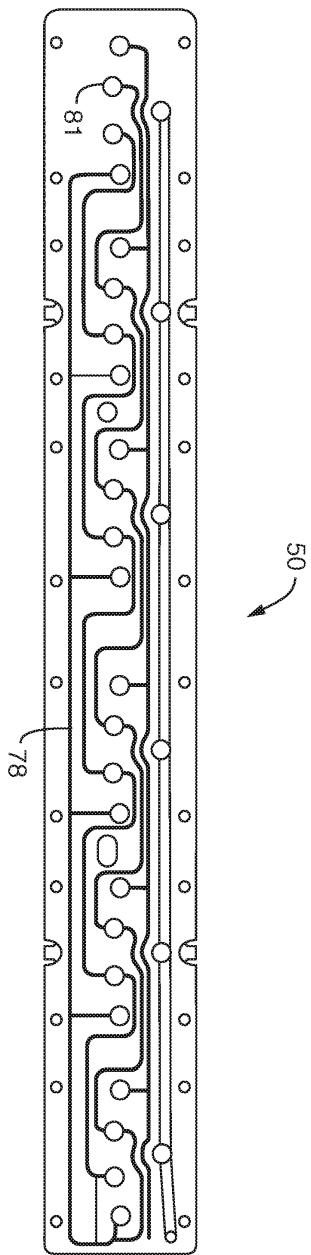
도면10f



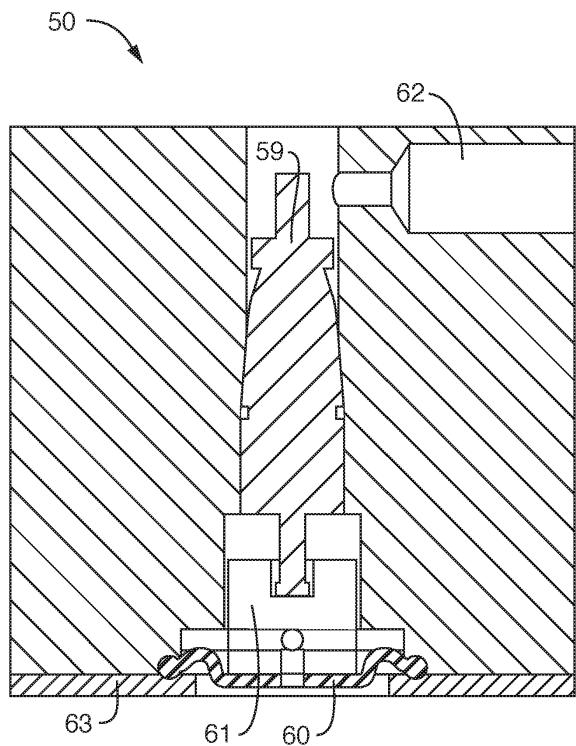
도면 10g



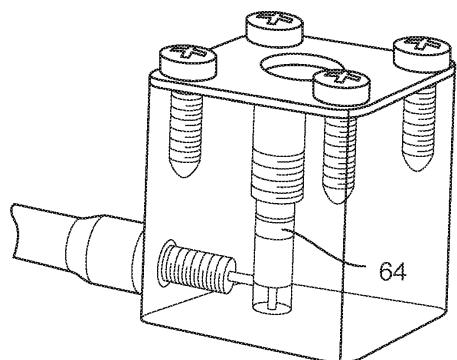
도면 10h



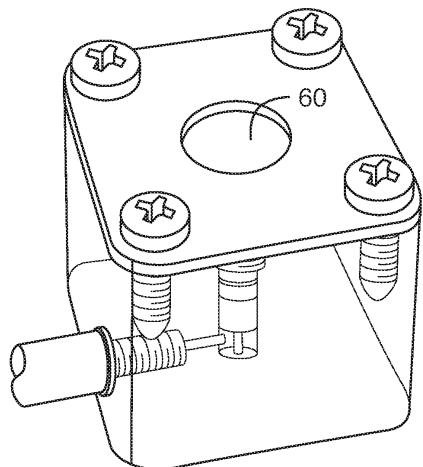
도면11a



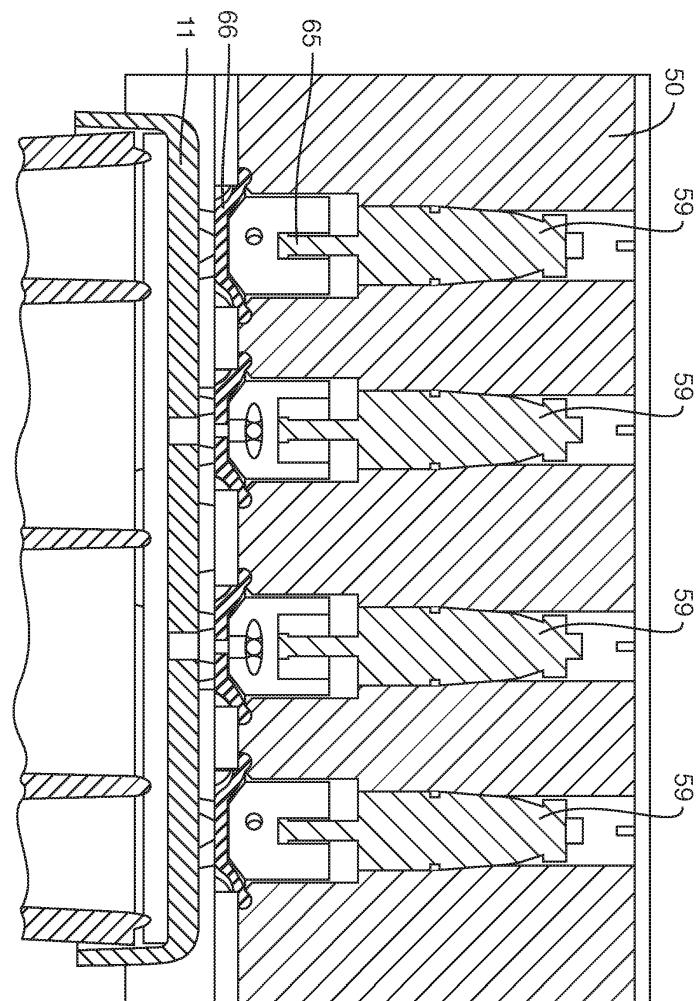
도면11b



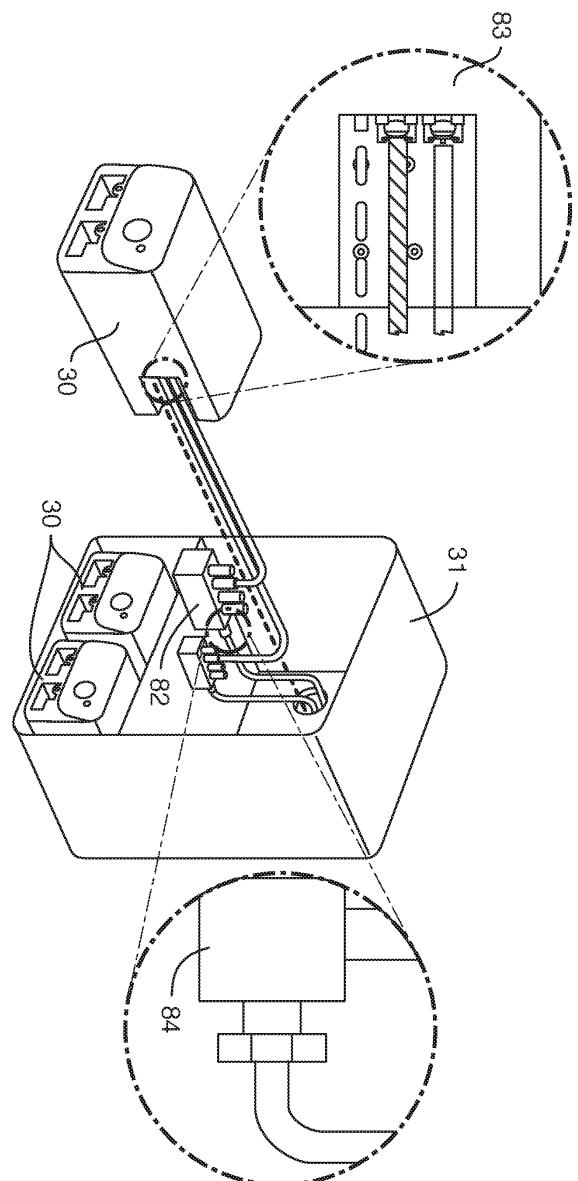
도면11c



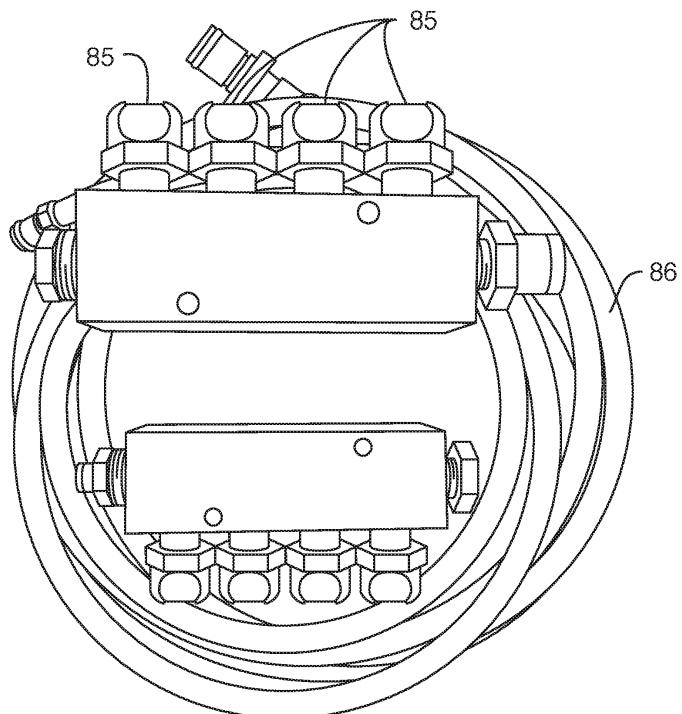
도면11d



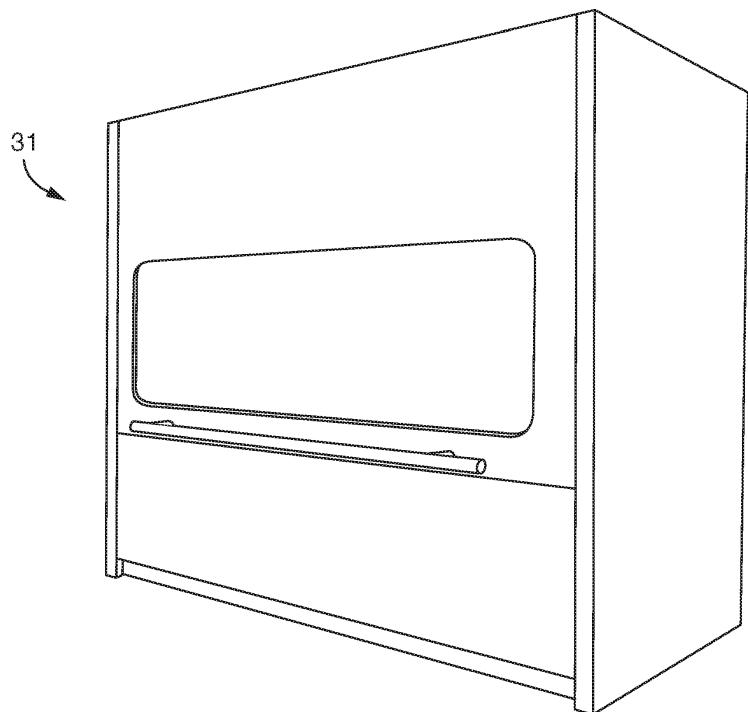
도면 12a



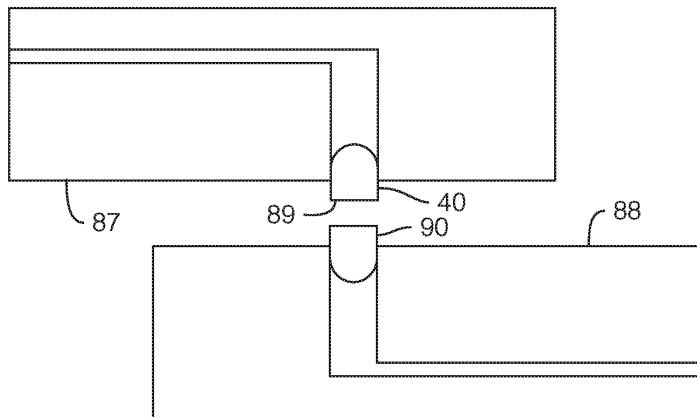
도면12b



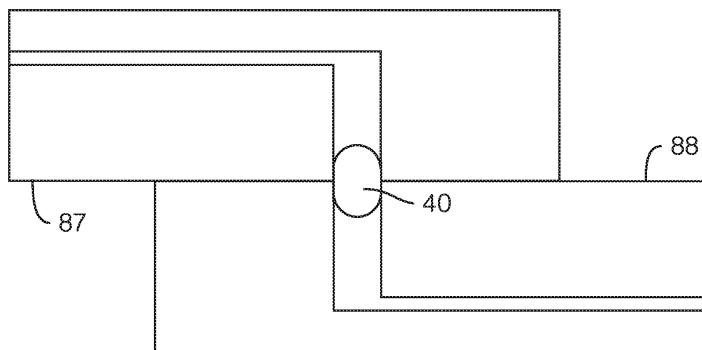
도면13



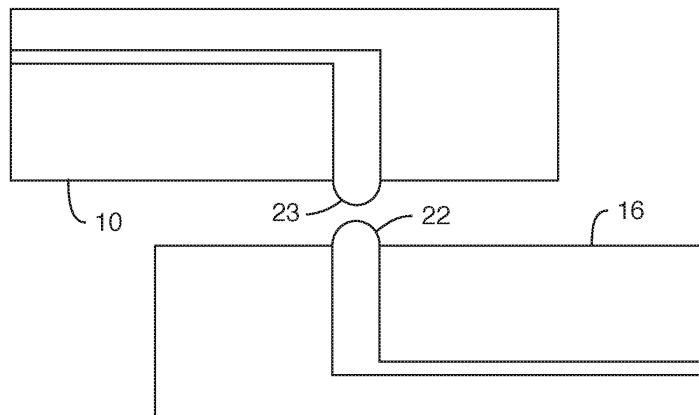
도면14a



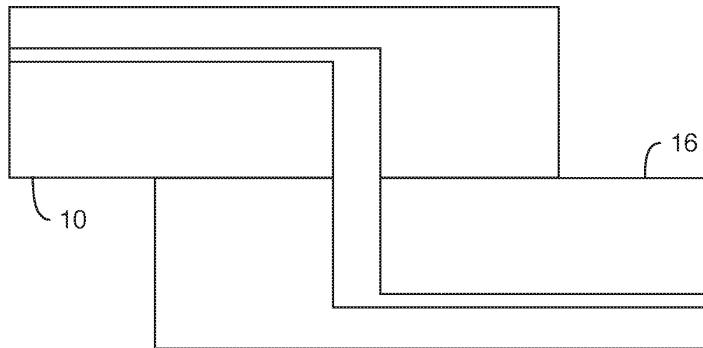
도면14b



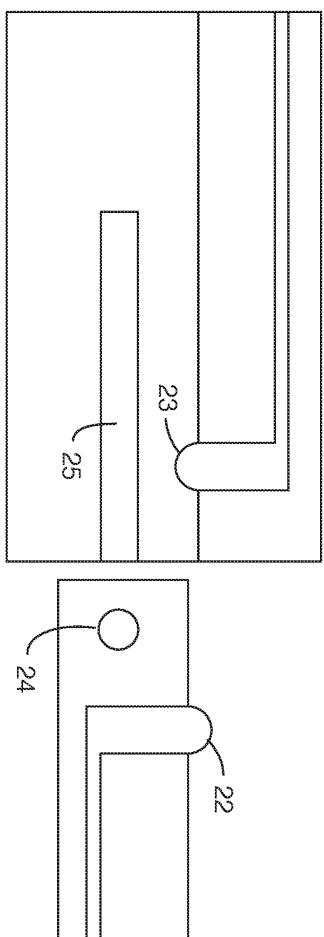
도면15a



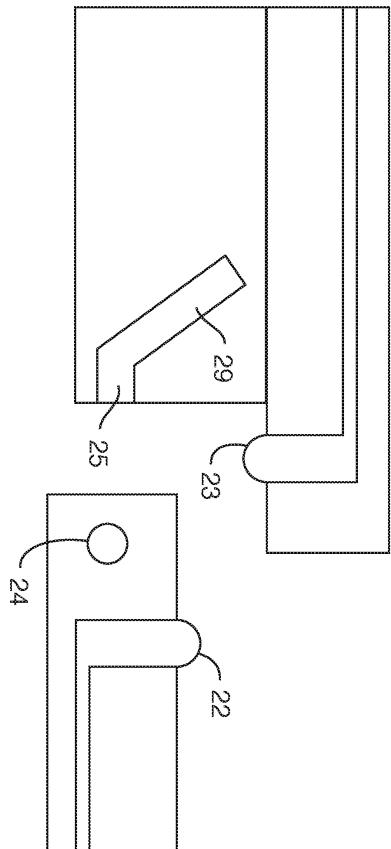
도면 15b



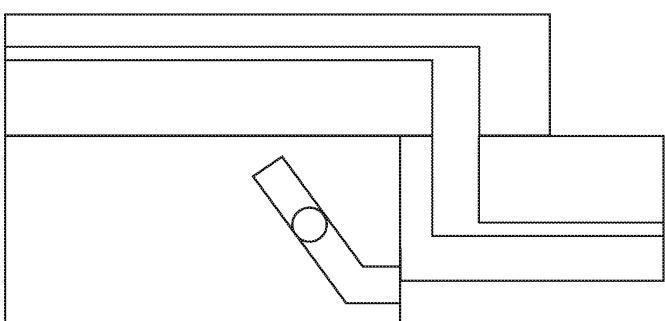
도면 16a



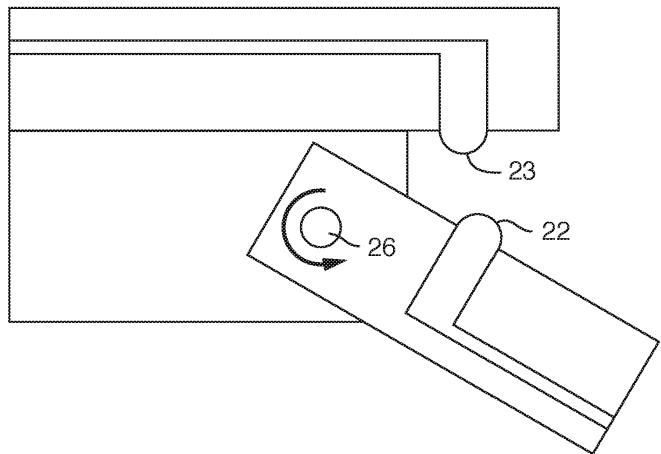
도면 16b



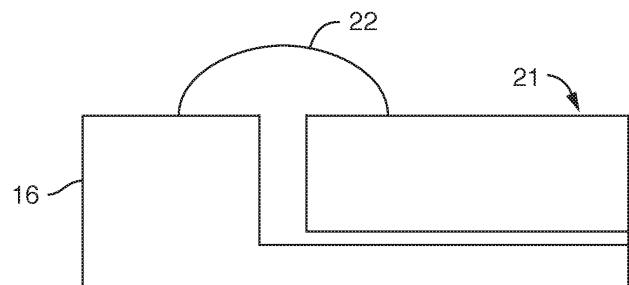
도면 16c



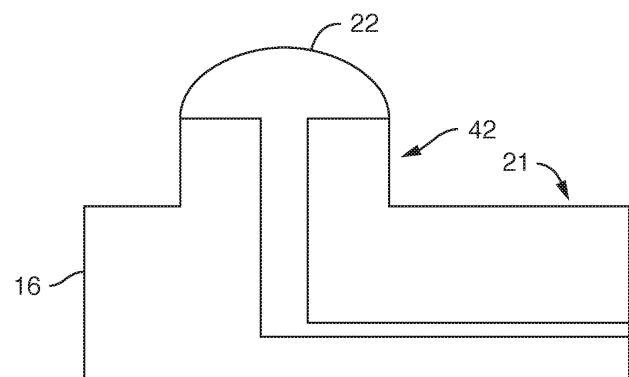
도면16d



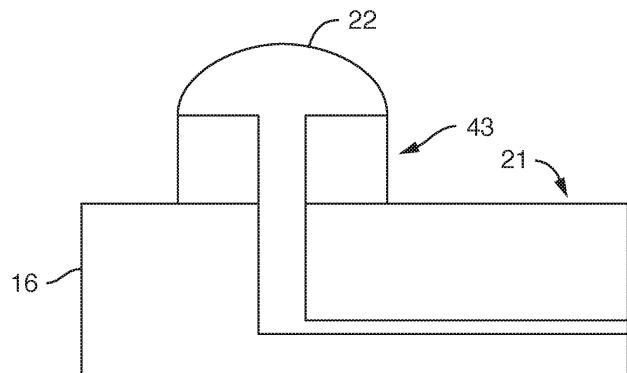
도면17



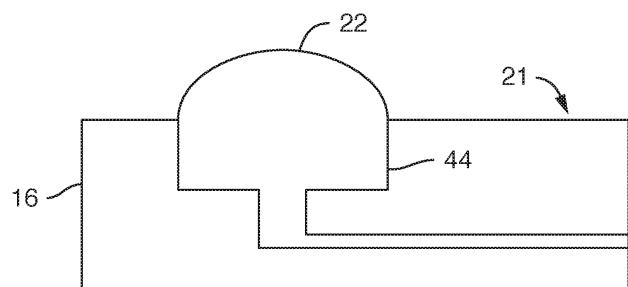
도면18



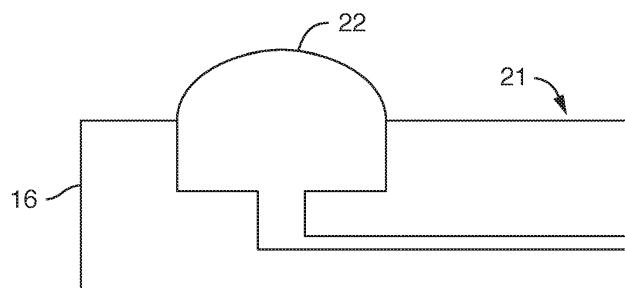
도면19



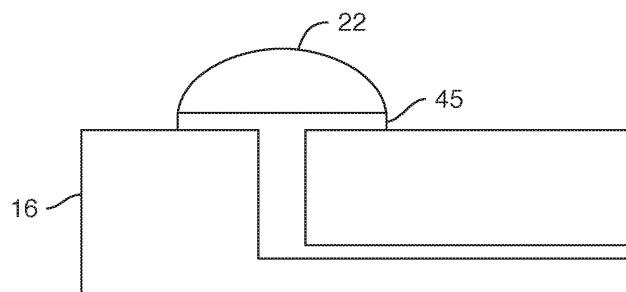
도면20



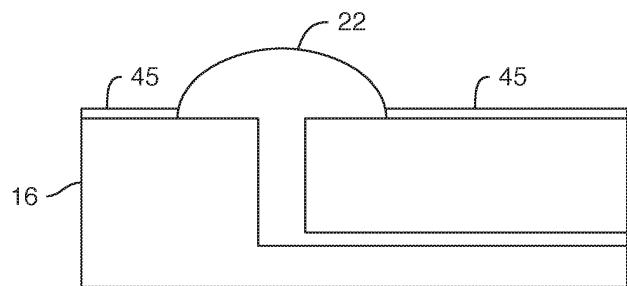
도면21



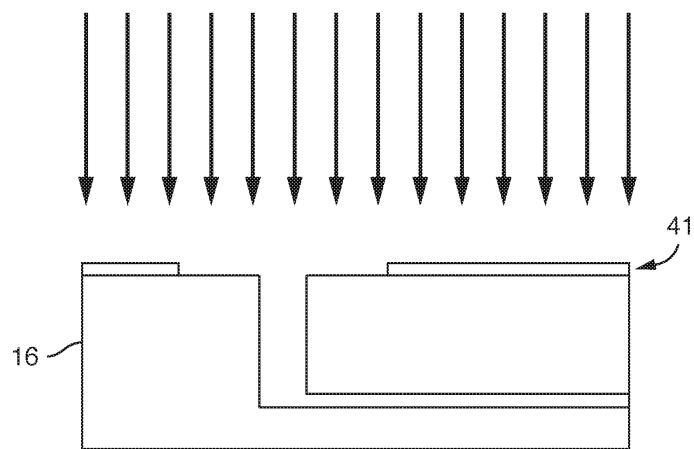
도면22a



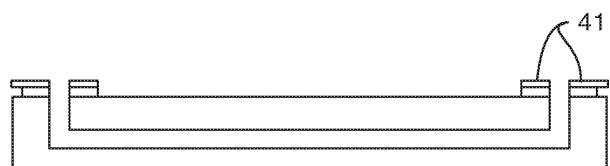
도면22b



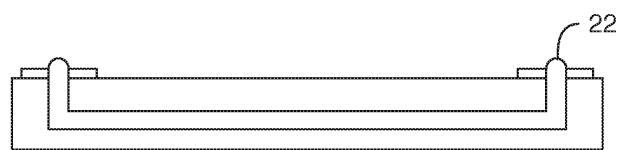
도면23



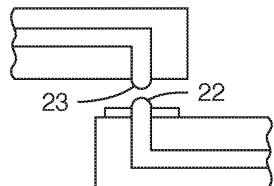
도면24a



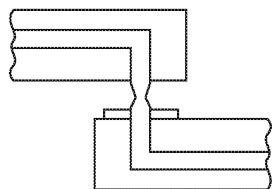
도면24b



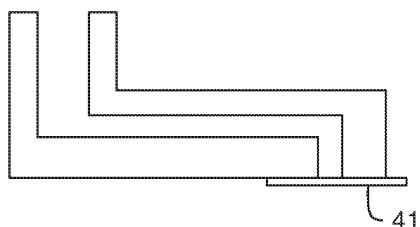
도면24c



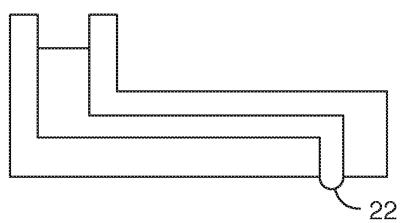
도면24d



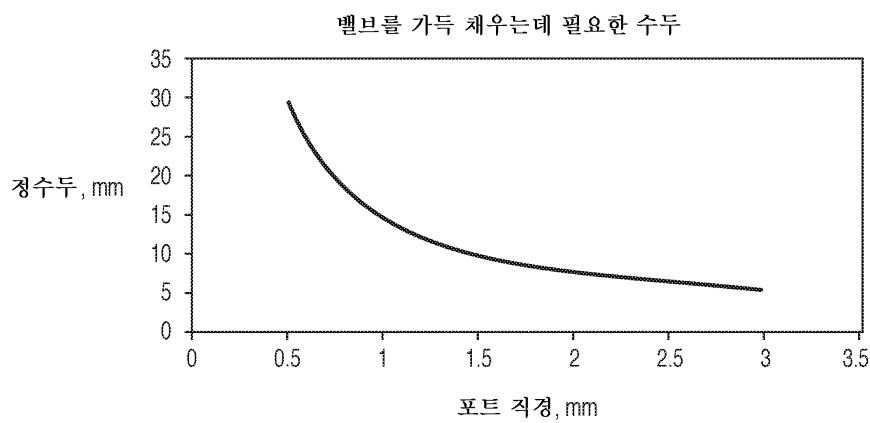
도면25a



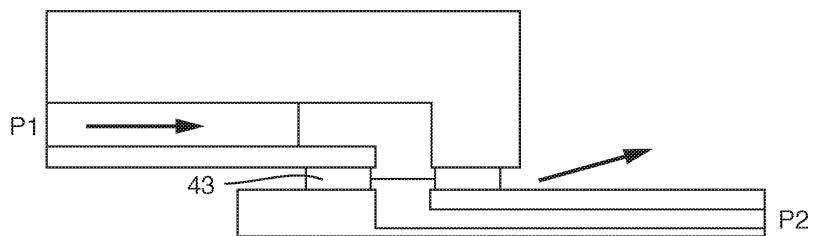
도면25b



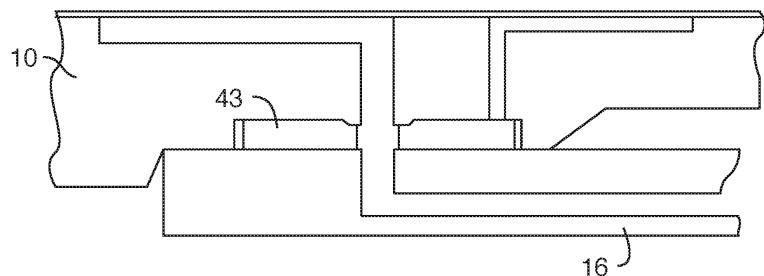
도면26



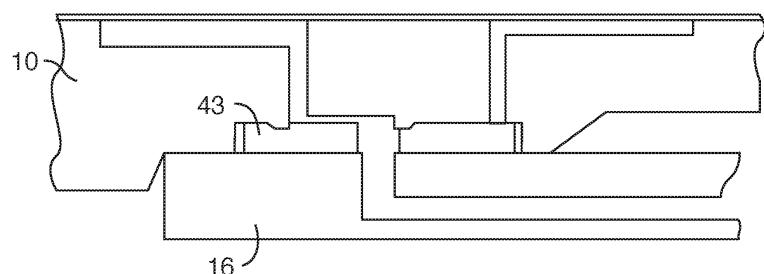
도면27



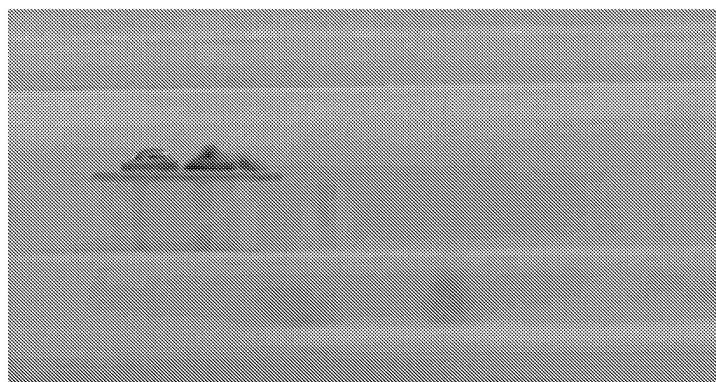
도면28



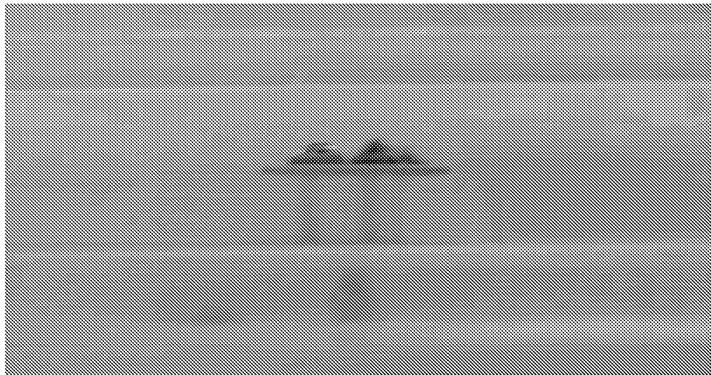
도면29



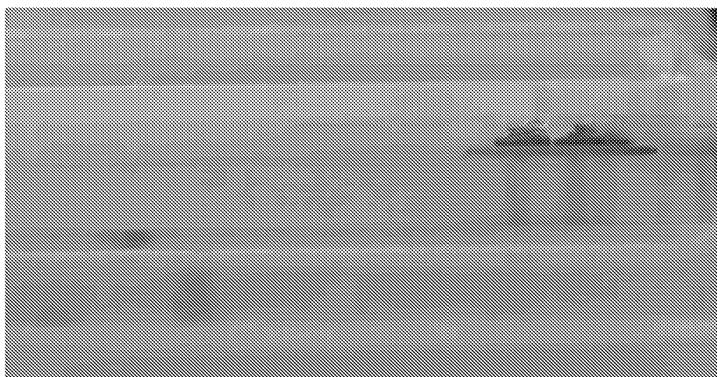
도면30a



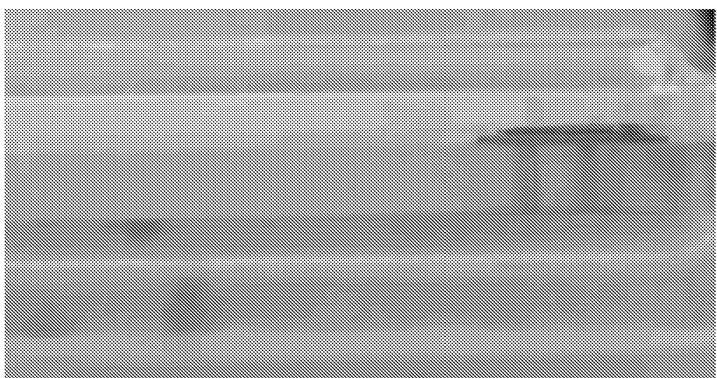
도면30b



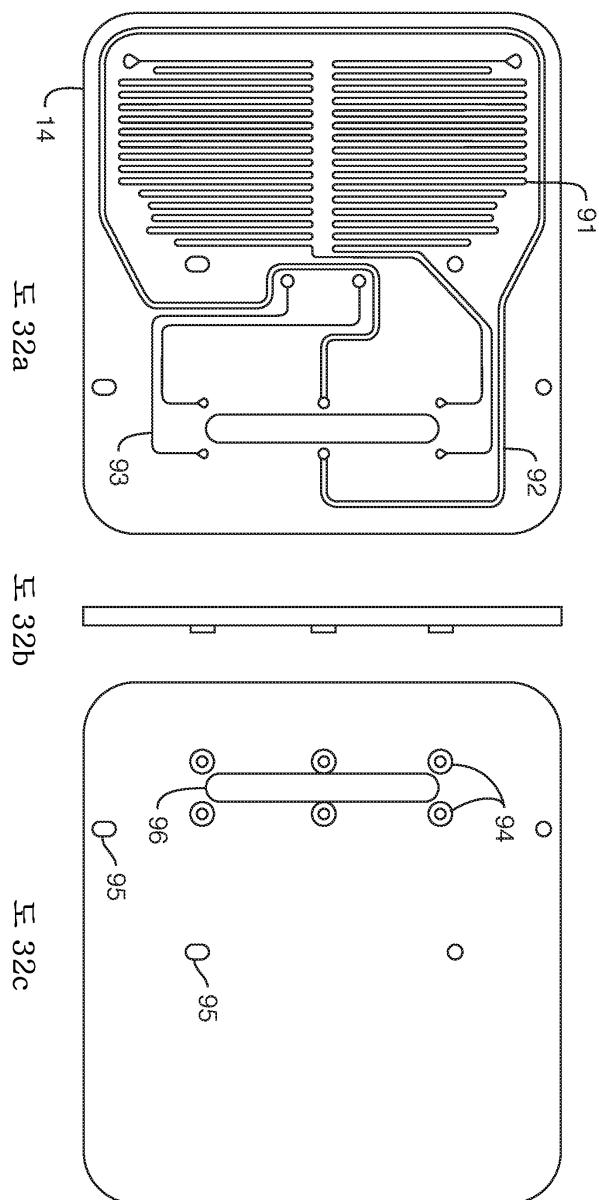
도면31a



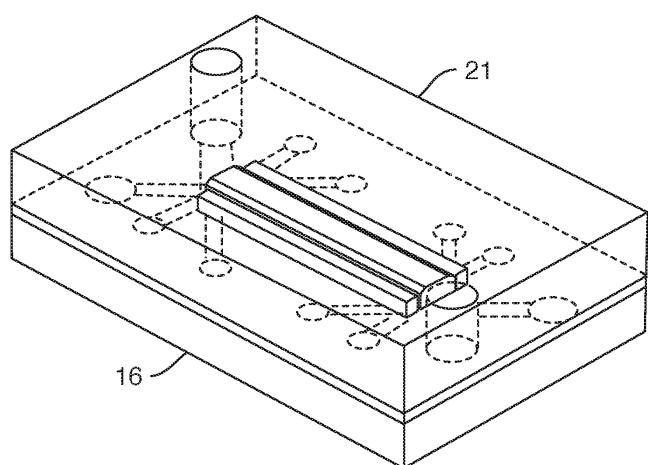
도면31b



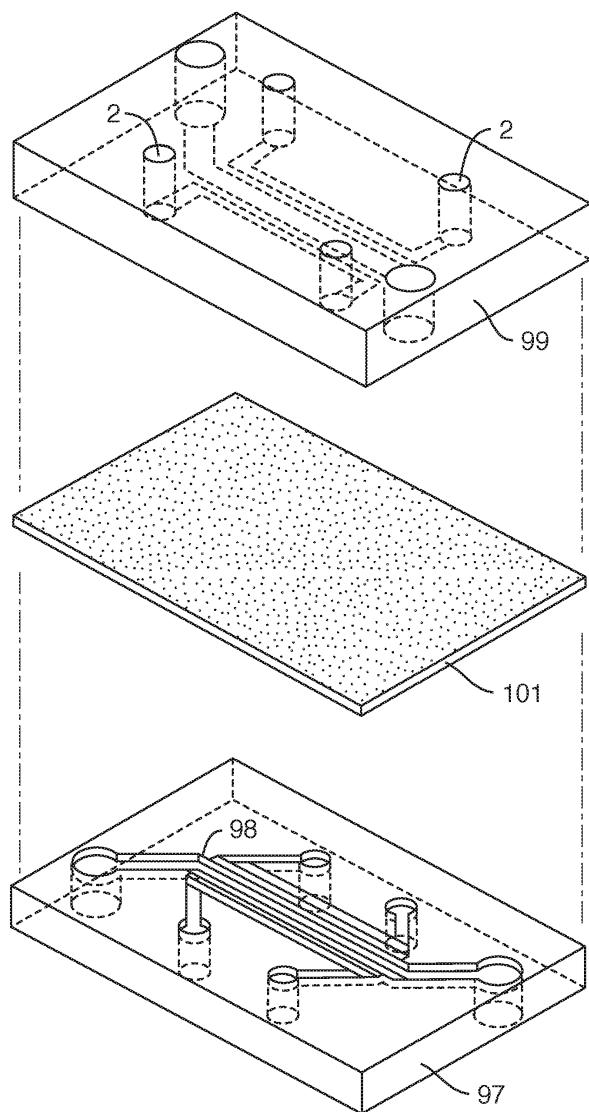
도면32



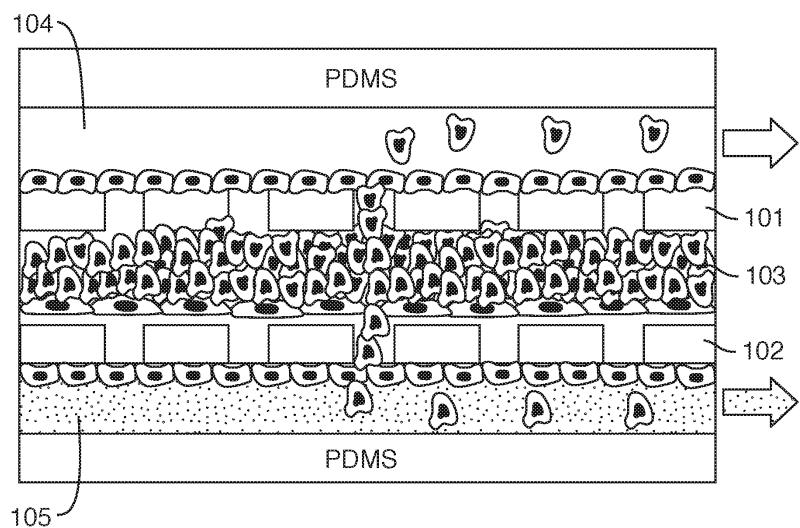
도면33a



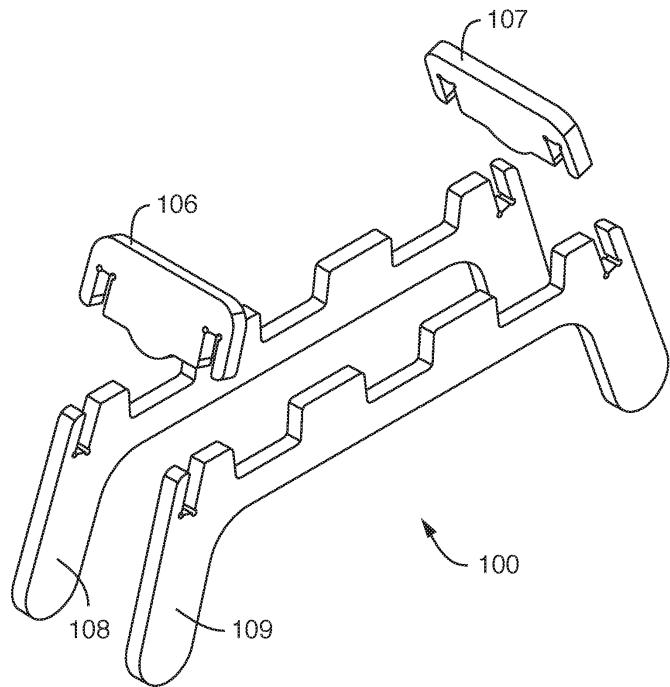
도면33b



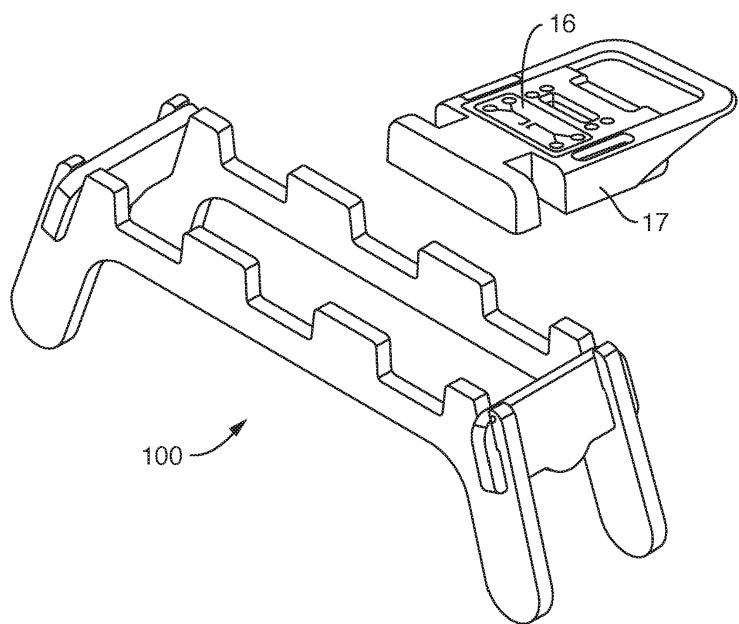
도면34



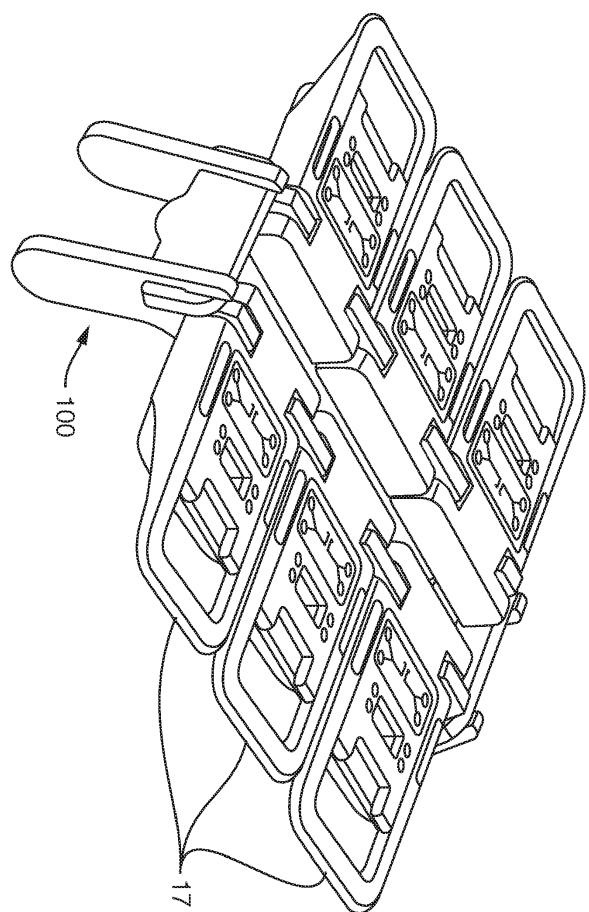
도면35a



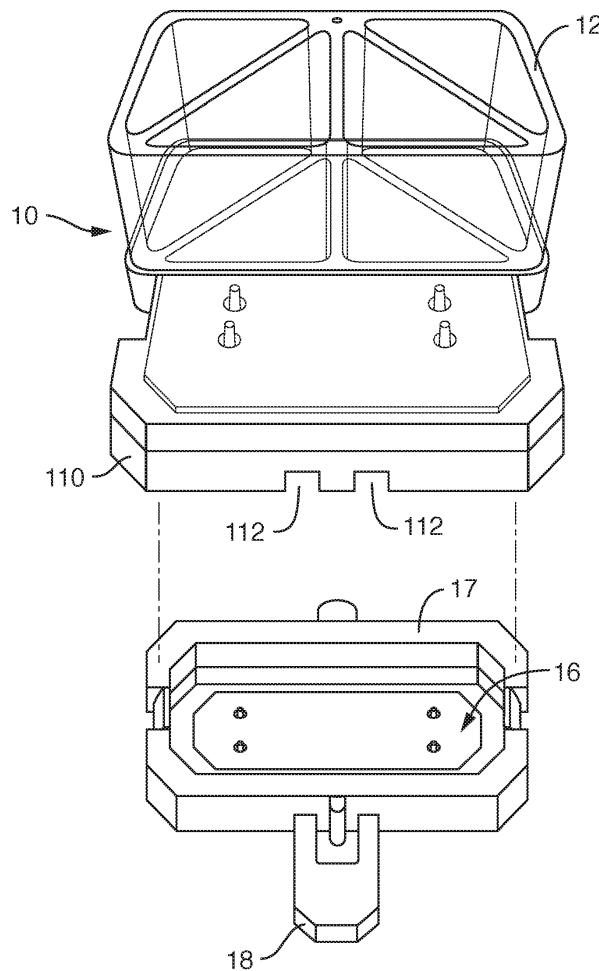
도면35b



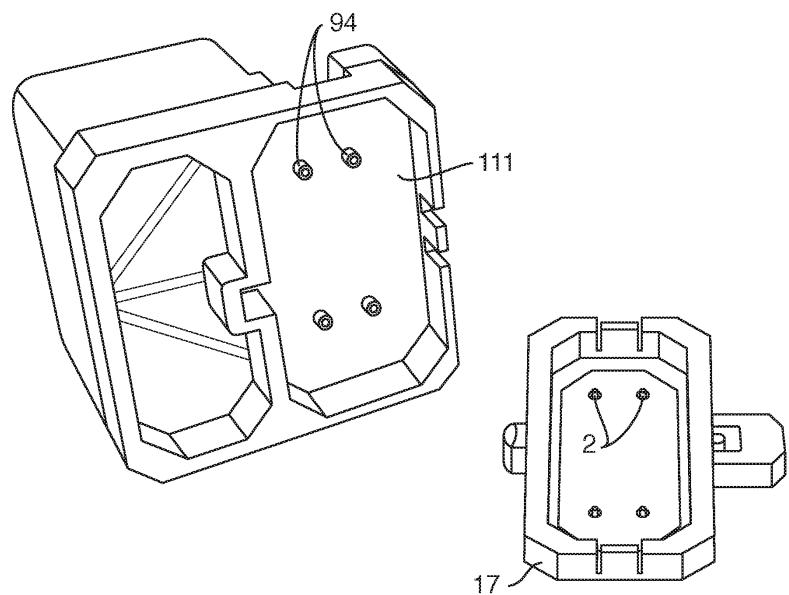
도면35c



도면36a



도면36b



도면36c

