



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107454862 A

(43)申请公布日 2017. 12. 08

(21)申请号 201680018849.9

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

(22)申请日 2016.02.04

代理人 胡强

(30)优先权数据

62/111978 2015.02.04 US

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

C12M 3/00(2006.01)

F16K 7/12(2006.01)

F16K 99/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.09.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/016666 2016.02.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/127009 EN 2016.08.11

(71)申请人 查尔斯斯塔克布料实验室公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M·J·梅西尔 J·R·科佩塔

A·J·斯宾塞 B·伊森伯格

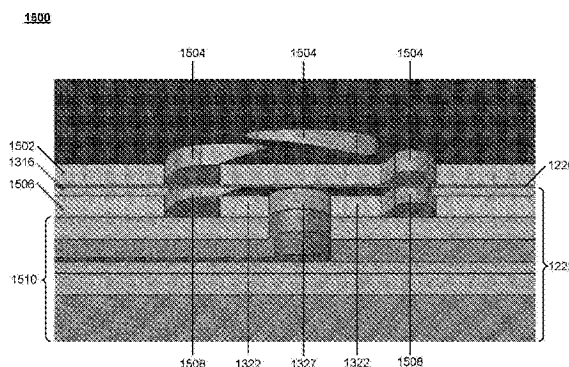
权利要求书2页 说明书20页 附图19页

(54)发明名称

微流体装置的致动阀或泵

(57)摘要

本文公开的系统和方法涉及包括流体流动板和微流体阀组件的装置。流体流动板包括多个聚合物层，其限定通过微流体阀组件的流体流动通道。微流体阀组件包括阀座、柔性膜、阀腔、阀头和致动器。致动器构造成选择性地控制由阀头施加到柔性膜的压力，使得在第一致动器状态下，阀头将柔性膜压入阀腔并与阀座接触，从而防止流体流过阀组件，并且在第二状态下，阀头和柔性膜基本上缩回到阀腔外，允许流体流过阀组件。在各种实施方式中，阀座和/或柔性膜包括弹性体层。



1. 一种装置,包括:

具有多个聚合物层的流体流动板,所述流体流动板限定出流经微流体阀组件的流体流动通道;和

阀组件,所述阀组件包括:

阀座;

包括弹性体层的柔性膜;

位于所述阀座和所述柔性膜之间的阀腔;

阀头;和

致动器,其构造成选择性地控制由所述阀头施加到所述柔性膜的压力,使得在第一致动器状态下,所述阀头将所述柔性膜压入所述阀腔并与所述阀座接触,从而防止流体流过所述阀组件,并且在第二状态下,所述阀头和所述柔性膜基本上缩回到所述阀腔外以允许流体流过所述阀组件。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述柔性膜是波纹状的。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述阀座呈环状,并且所述膜的波纹呈与所述阀座的环状部分同轴并位于其外部的同心环状来形成。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述流体流动板包括接合到柔性膜的面向阀座侧的柔性负载分布层,所述负载分布层具有在所述阀座上方的切口,其中所述负载分布层中的切口的直径大于所述阀座的外径并小于所述阀腔的直径。

5. 根据权利要求1所述的装置,包括抗静电涂层,其设置在柔性膜的面向阀头的表面中对应于阀头占据区的区域、柔性膜的面向阀座的表面中对应于阀座占据区的区域以及阀座的面向膜的表面中的至少一个上。

6. 根据权利要求1所述的装置,还包括由气密壳体和柔性膜的面向阀头的表面限定出的真空室。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中所述柔性膜在所述第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的拉伸应变量。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述阀座在所述第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的静止拉伸应变量。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述柔性膜还包括生物相容性金属层。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述弹性体层包括多个横向应力释放切口,其围绕弹性体层的对应于阀座占据区的区域径向设置。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中所述阀座包括弹性体层。

12. 一种装置,包括:

具有多个聚合物层的流体流动板,所述流体流动板限定出通过微流体阀组件的流体流动通道;和

阀组件,所述阀组件包括:

包括弹性体层的阀座;

柔性膜;

位于所述阀座和所述柔性膜之间的阀腔;

阀头;和

致动器,其构造成选择性地控制由所述阀头施加到所述柔性膜的压力,使得在第一致动器状态下,所述阀头将所述柔性膜压入所述阀腔并与所述阀座接触,从而防止流体流过所述阀组件,并且在第二状态下,所述阀头和所述柔性膜基本上缩回到所述阀腔外以允许流体流过所述阀组件。

13. 根据权利要求12所述的装置,其中所述柔性膜是波纹状的。

14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述阀座呈环状,并且所述膜的波纹呈与所述阀座的环状部分同轴并位于其外部的同心环状来形成。

15. 根据权利要求12所述的装置,其中所述流体流动板包括接合到柔性膜的面向阀座侧的柔性负载分布层,所述负载分布层具有在所述阀座上方的切口,所述负载分布层中的切口的直径大于所述阀座的外径并小于所述阀腔的直径。

16. 根据权利要求12所述的装置,包括抗静电涂层,其设置在柔性膜的面向阀头的表面中对应于阀头占据区的区域、柔性膜的面向阀座的表面中对应于阀座占据区的区域以及阀座的面向膜的表面中的至少一个上。

17. 根据权利要求12所述的装置,还包括由气密壳体和柔性膜的面向阀头的表面限定出的真空室。

18. 根据权利要求12所述的装置,其中所述柔性膜在所述第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的拉伸应变变量。

19. 根据权利要求12所述的装置,其中所述阀座在所述第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的静止拉伸应变变量。

20. 根据权利要求12所述的装置,其中所述柔性膜由弹性体和生物相容性金属中的至少一种形成。

21. 根据权利要求12所述的装置,其中所述膜包括第二弹性体层,并且该第二弹性体层包括多个横向应力释放切口,其围绕弹性体层的对应于阀座占据区的区域径向设置。

## 微流体装置的致动阀或泵

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年2月4日提交的临时美国专利申请62/111,978的优先权,其全部内容通过援引纳入本文。

### 背景技术

[0003] 人体组织的体外模型通常在分离的环境中作为单一培养物培养。组织培养物的分离消除了存在于体内系统中的组织培养物之间的相互作用。分离的组织环境使得难以在体外培养中研究系统性问题,例如药物给药。

### 发明内容

[0004] 根据本公开的一个实施方式,一种装置包括具有多个聚合物层的流体流动板。该流体流动板限定出通过微流体阀组件的流体流动通道。该阀组件包括阀座、具有弹性体层的柔性膜、位于阀座和柔性膜之间的阀腔以及阀头。阀组件还包括致动器,其构造成选择性地控制由阀头施加到柔性膜的压力。在第一致动器状态下,阀头将柔性膜压入阀腔并与阀座接触,从而防止流体流过阀组件。在第二状态下,阀头和柔性膜基本上缩回到阀腔外以允许流体流过阀组件。

[0005] 在一些实施方式中,柔性膜是波纹状的。在一些实施方式中,阀座呈环状,并且膜的波纹形成为与阀座的环形部分同轴并位于其外部的同心环状。

[0006] 在一些实施方式中,流体流动板包括接合到柔性膜的面向阀座侧的柔性负载分布层。该负载分布层可以具有在阀座上方的切口。负载分布层中的切口的直径大于阀座的外径并小于阀腔的直径。

[0007] 在一些实施方式中,该装置包括抗静电涂层,其设置在柔性膜的面向阀头的表面中对应于阀头占据区的区域、柔性膜的面向阀座的表面中对应于阀座占据区的区域以及阀座的面向膜的表面中的至少一个上。在一些实施方式中,该装置包括由气密壳体和柔性膜的面向阀头的表面限定出的真空室。

[0008] 在一些实施方式中,柔性膜在第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的拉伸应变量。在一些实施方式中,阀座在第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的静止拉伸应变量。在一些实施方案中,柔性膜包括生物相容性金属。

[0009] 在一些实施方式中,弹性体层包括多个横向应力释放切口,其围绕弹性体层的对应于阀座占据区的区域径向设置。在一些实施方式中,阀座包括弹性体层。

[0010] 根据另一个实施方式,该装置包括泵组件。该泵组件可以包括具有弹性体层的柔性膜、致动器、在柔性膜的第一侧上的泵头以及在柔性膜的相对于泵头来说的相对侧上的泵腔。在第一致动器状态下,泵组件的泵头将柔性膜压入泵腔并驱动来自泵腔的流体。在第二状态下,泵头和柔性膜基本上缩回到泵腔外以将流体引入泵腔。

[0011] 根据本公开的另一方面,一种装置包括具有多个聚合物层的流体流动板。流体流动板限定出通过微流体阀组件的流体流动通道。该阀组件包括具有弹性体层的阀座、柔性

膜、位于阀座和柔性膜之间的阀腔以及阀头。阀组件还包括致动器，其构造成选择性地控制由阀头施加到柔性膜的压力。在第一致动器状态下，阀头将柔性膜压入阀腔并与阀座接触，从而防止流体流过阀组件。在第二状态下，阀头和柔性膜基本上缩回到阀腔外以允许流体流过阀组件。

[0012] 在一些实施方式中，柔性膜是波纹状的。在一些实施方式中，阀座呈环状，并且膜的波纹形成为与阀座的环形部分同轴并位于其外部的同心环状。

[0013] 在一些实施方式中，流体流动板包括接合到柔性膜的面向阀座侧的柔性负载分布层。负载分布层可以具有在阀座上方的切口。负载分布层中的切口的直径可以大于阀座的外径并且小于阀腔的直径。

[0014] 在一些实施方式中，抗静电涂层设置在柔性膜的面向阀头的表面中对应于阀头占据区的区域、柔性膜的面向阀座的表面中对应于阀座占据区的区域以及阀座的面向膜的表面中的至少一个上。

[0015] 在一些实施方式中，该装置包括由气密壳体和柔性膜的面向阀头的表面限定出的真空室。在一些实施方式中，柔性膜在第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间拉伸应变变量。在一些实施方式中，阀座在第二状态下具有约0.25%至约2.0%之间的静止拉伸应变变量。在一些实施方式中，柔性膜由弹性体和生物相容性金属中的至少一种形成。在一些实施方式中，膜包括第二弹性体层，并且该第二弹性体层包括多个横向应力释放切口，其围绕弹性体层的对应于阀座占据区的区域径向设置。

## 附图说明

[0016] 本领域普通技术人员将理解本文描述的附图仅用于说明的目的。应当理解，在一些情况下，所描述实施方式的各个方面可以被夸大或放大地示出，以便理解所描述的实施方式。在附图中，相同的附图标记通常是指在各附图中相同特征、功能类似和/或结构相似的元件。附图不一定按比例绘制，而是强调说明教导的原理。附图并不旨在以任何方式限制本教导的范围。参考以下附图，可从下面的说明性描述中更好地理解该系统和方法，其中：

[0017] 图1是细胞培养系统的示意图。

[0018] 图2示出了可用于图1的细胞培养系统的示例性细胞培养平台的示意图。

[0019] 图3A和图3B示出了可用于图1的细胞培养系统的示例性细胞培养平台的实体模型。

[0020] 图4A至图4C示出可用于图1的细胞培养系统的示例性控制板的实体模型。

[0021] 图5A和图5B示出了可用于图1的细胞培养系统的示例性流体流动板的实体模型。

[0022] 图6A至图6D示出了可用于图1的细胞培养系统的细胞培养容器的示例性构造。

[0023] 图7A和图7B示出了示例性细胞培养容器的实体模型。

[0024] 图8示出了示例性细胞培养容器的实体模型。

[0025] 图9A示出了可用于图1的细胞培养系统的示例性致动器的示意图。

[0026] 图9B示出了致动器的示例性实施例的示意图，该致动器被构造为注入和抽出可用于图1的细胞培养系统的流体样品。

[0027] 图10示出了在图1的细胞培养系统中培养细胞的示例性方法的流程图。

[0028] 图11示出了图1的细胞培养系统的示例性用例的示意图。

- [0029] 图12A和图12B是根据示例性布置的阀组件的两种构造的横截面图。
- [0030] 图13A是包括应力减小层的第二阀组件的示意图。
- [0031] 图13B是包括波纹阀膜的第二阀组件的示意图。
- [0032] 图14是弹性体层的图示。
- [0033] 图15是第三阀组件的横截面图。
- [0034] 图16是泵组件的横截面图。

### 具体实施方式

[0035] 上面介绍并在下面更详细讨论的各种概念可以以许多方式中的任何一种来实施，因为所描述的概念不限于任何特定的实施方式。提供具体实施方式和应用的例子主要是用于说明目的。

[0036] 所公开的系统和方法大体与细胞培养系统有关。更具体地，该系统和方法能够在仿生环境中培养和互连多个组织类型。通过在仿生环境内培养器官特异组织类型并以生理学上有意义的方式互连每个器官系统，可以对基本上模拟体内细胞群反应的体外细胞进行实验。在一些实施方式中，该系统用于监测器官系统对药剂如毒素或药物如何反应。该系统能够精确和受控地递送这些药剂，在一些实施方式中，其允许模拟人体中药物的仿生剂量。

[0037] 图1示出了细胞培养系统100。细胞培养系统100包括培养器104内的细胞培养平台102。细胞培养系统100还包括多个传感器106和显微镜108，以监测细胞培养平台102内的细胞。控制计算机110使用控制器112来控制通过细胞培养平台102的液流和气体。液流和气流分别由至少一个液压泵114和至少一个气泵116引起。在流过细胞培养平台102之前，流体被储存在流体储器118中，并且该流体响应于流过细胞培养平台102而被储存在废物储器120中。

[0038] 如上所述，细胞培养系统100包括细胞培养平台102。细胞培养平台102及其部件通过参考图2-图9被进一步描述，但简言之，细胞培养平台102是用于培养细胞和/或组织的模块化平台。如下所述，细胞培养平台102包括控制板、流体流动板和多个细胞培养容器。在一些实施方式中，控制板是可重复使用的并且包括在细胞的培养和监测中使用的致动器、阀和传感器。在一些实施方式中，流体流动板和/或细胞培养容器是一次性的。

[0039] 细胞培养平台102容纳在培养器104内。培养器104保持细胞培养平台102内有利于培养细胞和/或组织的环境。在一些实施方式中，培养器104控制和/或维持预定的温度、湿度、二氧化碳水平、氧气水平或其任何组合。例如，培养器104可以被构造为保持细胞培养平台102内的模拟人体呼吸系统内的状况的条件。在另一个例子中，培养器104被构造为保持标准的(如细胞培养方案所概述的)细胞培养环境。例如，培养器104可以保持温度在约32°C至约37°C之间、湿度在约50%至约100%之间。在一些实施方式中，培养器104移除细胞培养平台102内的细胞所产生的气体。培养器104还包括多个进入端口(未示出)。该端口允许传感器连接件、流体管线和其它管线以从外部环境进入到培养器104的内部，而不影响培养器104内的受控环境。

[0040] 在这些实施方式的一些中，细胞培养系统100不包括独立的培养器104。在那些实施方式中，细胞培养平台102的细胞培养容器是被可逆地密封的，并且包括加热元件和在每个培养容器中保持适当环境条件的其它元件。

[0041] 细胞培养系统100还包括多个传感器106。在一些实施方式中,本文所述的传感器106中的一个或多个被容纳在细胞培养平台102(或该细胞培养平台的部件)内。在下文中进一步描述包括传感器106的使用和放置。简言之,传感器106可用于监测细胞培养平台102内的一个或多个参数。例如,传感器106可以监测生物标记物、流速、压力、温度、气体组成(例如氧气和二氧化碳水平)、化学组成(例如药物、毒素和代谢物浓度)、pH水平、电参数(例如反式上皮电阻)或其任何组合。在一些实施方式中,传感器由控制计算机110用作控制细胞培养平台102和/或培养器104内的系统参数(例如环境条件)中的反馈。

[0042] 还如图1所示,细胞培养系统100包括显微镜108。在一些实施方式中,细胞培养平台102的至少一部分被构造为允许对细胞培养平台102内的细胞和/或组织的目视检查。例如,细胞培养平台102的部件由基本上透明的材料制成和/或包括观察口。显微镜108用于观察在细胞培养平台102中培养的细胞和/或组织。在一些实施方式中,显微镜108被构造为在细胞培养平台102内记录细胞和/或组织的静止图像或运动图像。在一些实施方式中,显微镜108是光学显微镜、共焦显微镜、荧光显微镜或者大体是在细胞成像和分析领域中使用的任何类型的显微镜。

[0043] 细胞培养系统100还包括控制计算机110和控制器112。通常,控制计算机110控制细胞培养系统100在本文描述的部件。在一些实施方式中,控制计算机110是通用计算设备。例如,控制计算机110可以是笔记本电脑、平板计算机或智能电话。在其它实施方式中,控制计算机110是专用计算机设备,并且包括一个或多个处理器和至少一个计算机可读介质诸如硬盘驱动器、光盘或其它存储设备。处理器可执行指令被存储在计算机可读介质上。当指令被执行时,指令使控制计算机110执行本文描述的功能和方法。例如,控制计算机110通过控制液压泵114来控制流入和流出细胞培养平台102的液流。如上所述,在一些实施方式中,控制计算机110从多个传感器106接收数据并响应于接收到的数据维持系统条件。控制计算机110响应于来自用户的请求将传感器和其它数据存储在计算机可读介质上。在一些实施方式中,控制计算机110使得用户能够通过用户界面设置具体的系统参数。

[0044] 控制计算机110通过控制器112与细胞培养系统100的其它部件相接。在一些实施方式中,控制器112是控制计算机110或细胞培养平台102的部件,并且被实施为硬件和/或软件。在其它实施方式中,控制器112是通过USB、火线或类似连接与控制计算机110和细胞培养系统100的各部件相接的独立设备。

[0045] 控制器包括多个信号输入和多个信号输出,通过它们与细胞培养系统100的各部件相接。控制器112的多个信号输入和信号输出可以是数字的和/或模拟的信号输入和信号输出。在一些实施方式中,控制器112包括至少一个处理器。使用至少一个处理器,控制器112在将信号输入传送到控制计算机112之前对信号输入进行预处理。例如,控制器112可以在将传感器数据传送到控制计算机110之前“预过滤”或压缩传感器数据。在又一个的实施方式中,指令被加载到控制器112上,使得控制器112可以控制细胞培养系统100,而无需来自控制计算机110的指令。在一些实施方式中,当细胞培养系统100的行为偏离预定范围时,控制器112和/或计算机110向用户报警。例如,当控制计算机110检测到培养器104中的温度下降时,控制计算机110可以向用户发送警报。

[0046] 再次参考图1,细胞培养系统100包括至少一个流体泵114和至少一个气泵116。流体泵114和气泵116(统称为泵)使液体和/或气体流入并通过细胞培养平台102。多余的流体

被储存在流体储器118内,并且可以在流过细胞培养平台102之后沉积到废物储器中。在其它实施方式中,流体通过细胞培养平台102再循环。如图所示,泵独立于细胞培养平台102。如下所述,在一些实施方式中,将泵容纳在细胞培养平台102内。泵可以包括蠕动泵、注射泵、一系列致动器(即气动泵)或其任何组合。在一些实施方式中,泵被构造为产生通过细胞培养平台102的平滑流动、脉动流动、周期性流动或其任何组合。在其它实施方式中,泵是定向的,并且可以用作细胞培养平台102内的单向阀。例如,单向泵可以被包括在细胞培养平台102内,从而以预定方式强制流动并且不允许脉动流动期间的返流。

[0047] 上述泵使流体流过细胞培养平台102并进入下述的细胞培养容器中。示例性流体包括生长介质(或用于细胞生长和维持的其它流体)、试验试剂、毒素、药剂(例如抗生素、疫苗、生物制剂和医疗对策物)或其任何组合。在一些实施方式中,泵被构造成在细胞培养平台102内的细胞上诱导预定的剪切力。可以选择剪切力以模拟生理条件或用于实验目的。例如,当在合适的剪切力下培养时,上皮细胞可能形成更多的生理代表性细胞屏障。在一些实施方式中,泵使流体流动的流速被选择为模拟通常在部分循环系统中可见的血液流速。在一些情况下,系统可以包括细胞类型(原核和/或真核生物)的组合,以模拟生物用例,例如肠道上的微生物组织。在其它情况下,引入病毒、细菌或噬菌体以模拟生物过程如疾病状态。

[0048] 现在参考图2,图2是示出细胞培养平台102的部件的示意图。细胞培养平台102的各个部件参考图4-图9被详细描述。作为简要介绍,细胞培养平台102包括控制板202、流体流动板204以及多个细胞培养容器206(1)-(n)。将流体流动板204接合到控制板202,并且多个细胞培养容器206(1)-(n)接合在流体流动板204的顶部。细胞培养平台102还包括多个液体和/或气体的进入端口/排出端口208。如图所示,所述端口208是控制板202的部件。在其它实施方式中,控制板202、流体流板204和/或细胞培养容器206(1)-(n)各自都包括一个或多个端口208。

[0049] 继续概述细胞培养平台102,细胞培养平台102用于培养细胞和/或组织。在一些实施方式中,这包括培养来自不同器官系统的多种细胞和/或组织。在一些实施方式中,如下所述,细胞培养容器206被构造为包括支持和培养细胞和/或组织的三维细胞培养支架。细胞培养平台102的剩余板促进在细胞培养容器206(1)-(n)内培养的细胞/组织之间的相互作用(例如流体连通),并能使细胞培养容器206以生理学上有意义的方式相互连接。

[0050] 在一些实施方式中,细胞培养平台102的部件可逆地彼此接合。例如,细胞培养平台102的部件可以通过胶片、螺钉,经由真空、粘合剂或其任何组合彼此接合。在一些实施方式中,用于将细胞培养容器206接合到流体流动板204的接合元件(例如螺钉)穿过流体流动板204,以将流体流动板204也接合到控制板202。

[0051] 在某些实施方式中,细胞培养平台102的一个或多个部件是一次性的和/或可重复使用的。例如,控制板202可以容纳控制器112、传感器连接件、致动器、定制部件或其任何组合的控制连接件,旨在与一次性流体流动板204和一次性细胞培养容器206重复使用。

[0052] 在一些实施方式中,一次性元件包括使用诸如机械加工、注射成型或压花的低成本工艺所生产的被动结构。在一些实施方式中,这些被动结构通过控制板202内的致动器来控制。在一些实施方式中,控制板202提供了可以被模块地添加一次性流体流动板204和细胞培养容器206的基底。



[0053] 图3A更详细地示出细胞培养平台102的实体模型。如图所示,八个细胞培养容器206接合到流体流动板204,该流体流动板204又接合到控制板202。控制板202包括第一类型的细胞培养容器206(a)和第二类型的细胞培养容器206(b)。

[0054] 图3B是来自示出了图3A的细胞培养平台102的模型的侧视图。在一些实施方式中,细胞培养容器206用可逆接合的盖302和306密封。盖302包括端口304,其在一些实施方式中用于使气体和/或液体流入细胞培养容器206(b)。盖306是密封盖,并且不包括端口。如图所示,细胞培养容器206用螺钉308接合到流体流动板204。

[0055] 下面参考图4至图9进一步详细描述图2、图3A和图3B的控制板202、流体流动板204和细胞培养容器206。

[0056] 如上文参考图2,图3A和图3B所示,细胞培养平台102包括控制板202。通常,控制板202包括可重复使用的连接器、致动器和/或传感器,其与流体流动板204和/或细胞培养容器206相接。在一些实施方式中,将连接器、致动器和/或传感器放置在可重复使用的控制板202中降低了成本,因为与细胞直接相互作用的细胞培养平台102的部分可以在实验之后被处理掉,而更昂贵的部件可以重复使用。如下所述,在一些实施方式中,控制板202由塑料或多层印刷电路板制成。

[0057] 在一些实施方式中,控制板202包括5个至10个之间、10个至30个之间、30个至50个之间、50个至100个之间、或100个至200个之间的致动器。致动器用于控制通过流体流动板204和/或细胞培养容器206的流体流动,并且在一些实施方式中致动器用作泵。致动器通过启动阀来控制控制板202、流体流动板204和/或细胞培养容器206内的流体流动。在致动器被构造为泵的一些实施方式中,它们通过通道以约100nL/min至约500nL/min之间、约500nL/min至1000nL/min之间、或约1000nL/min至约2000nL/min之间的流速泵送流体。在其它实施方式中,泵可导致高达480,000nL/min的流速。由致动器泵引起的流动可以具有连续的、单一的和/或往复的流动分布。

[0058] 在一些实施方式中,泵被构造为将预定剂量的毒素、测试剂、药剂(例如抗生素、疫苗、生物制剂和医疗对策物)或其任何组合注入流体流动板204和/或细胞培养容器206。例如,以预定的周期(例如,每天一次、每天三次、每小时一次等),被构造为泵的致动器可以被构造为将胰岛素剂量递送到含有肝脏细胞的细胞培养容器。在一些实施方式中,被构造为泵的致动器从流体流动板204和/或细胞培养容器206中抽出预定的流体样本体积。例如,致动器可以每小时从细胞培养容器中抽出100nL,使得可以在细胞培养容器中确定药剂、分析物或毒素或其它生物相关的物质浓度。

[0059] 在各种实施方式中,致动器是气动致动器、电磁致动器、阀或其组合。参考图9A进一步描述了致动器致动的机理,并且参考图9B描述了致动器作为泵时注入或抽出流体样品的机理。简言之,致动器包括由活塞驱动的膜。当启动时,致动器将活塞和膜驱动到位于致动器上方的通道中。膜将通过通道的流体分流。在一些实施方式中,使用气动致动器,因为在一些实施方式中,电磁致动器的启动可引起可能干扰某些传感器应用例如跨上皮电阻的热或电磁噪声。

[0060] 致动器能够定制式控制流体通过细胞培养平台102。在致动器中使用膜能够将生物液体与控制板202的可重复使用的部件分离。在一些实施方式中,在致动器(和/或泵结构)中使用的柔性膜由聚酰亚胺和聚氨酯基材料(但不限于)制造。在一些实施方式中,控制

板202的整个顶表面或其至少大部分被膜覆盖。

[0061] 在一些实施方式中,控制板202包括与细胞培养容器206和/或流体流动板204接合(或配合)的固定形状规格。如下所述,流体流动板204和细胞培养容器206可以根据给定实验的需要而不同地配置。在这些实施方式中,控制板202的标准化形状规格使其它模块化部件能够与控制板202进行混合和匹配。

[0062] 如上所述,控制板202包括一个或多个传感器106和/或传感器连接件。例如,控制板202可以包括流量计、气体传感器、pH传感器、温度传感器、跨上皮电阻(TEER)传感器或其任何组合。在一些实施方式中,流量传感器是热流传感器。在某些实施方式中,传感器206安装在聚酰亚胺基底上,并通过上述膜与流体分离。

[0063] 在包括传感器连接件(或传感器扩展端口)的实施方式中,根据实验的要求将本文所述的传感器106添加到控制板202。例如,进行流量实验的研究者可以选择仅将流量传感器附接到控制板202,并且可以放弃其它传感器诸如pH传感器。在一些实施方式中,通过使传感器106与扩展端口分离来移除传感器106,通过能够在控制板202灭菌之前移除控制板202的精细部件,这促进控制板202的可重用性。在一些实施方式中,传感器扩展端口是用于控制器112的信号输入/信号输出端口,并且允许将定制传感器连接到控制板202。

[0064] 在一些实施方式中,控制板202包括至少一个加热元件。加热元件用于在一个或多个细胞培养容器206内保持可配置的温度。在一些实施方式中,加热元件和封闭的细胞培养容器206的使用使得能够在没有培养器104的情况下进行实验,因为可以在每个细胞培养容器206内保持预定的微条件。

[0065] 在其它实施方式中,控制板202包括辅助药剂递送模块。该模块连接到控制板,并能将具体的药剂剂量供到一个或多个细胞培养容器206。

[0066] 为了进一步描述上述控制板202,图4A至图4C示出了控制板202的示例性实施方式。本领域普通技术人员将认识到,下面描述的各种控制板的特征可以应用于本文所述的任何其它控制板。

[0067] 图4A是示出气动控制板400的俯视图。控制板400包括作用在流体流动板204内的流动通道上的多个致动器402。控制板400还包括控制多个致动器402的多个气动端口404。控制板400还包括用作流体电容器的多个电容器端口410,其中柔性阀或泵膜悬置在端口开口上方,在下文将更详细地讨论其操作。此外,真空入口408与分布在控制板400上的多个真空端口406流体接收连通。在操作中,在将控制板400放置在流体流动板204上后,吸力可以被施加到真空入口108并通过真空端口406分布。控制板400然后可以经由真空端口406抽吸地接合流体流动板204。在一些实施方式中,可以使用机械夹具或紧固件(例如螺钉、夹子等)以进一步加强控制板400与流体流动板204的接合。

[0068] 如上所述,控制板400包括多个气动致动器402。如图所示,控制板400包括被分成四组由4个端口和恒容泵412组成的组的二十个致动器。每个恒容泵412对应于流体流动板204中的两个通道的相交部分。致动器402(a)位于恒容泵412的中央,并且驱动流体(例如气体或液体)穿过交叉处的四个分支。每个致动器402(b)-405(e)控制流体流入该交叉处的相应分支。

[0069] 在一些实施方式中,一个或多个电容器端口410也用作观察端口。观察端口是通道(或通孔),其允许光学进入细胞培养容器206的背侧,最终接合到细胞培养平台102。在这种

实施方式中,一些观察端口还可以用作流体电容器(例如可以包括光学透明的阀或泵膜),而其它观察端口仅仅是观察端口(例如不含膜)。在一些实施方式中,控制板400、流体流动板204和/或细胞培养容器206由光学透明的材料制成,使得细胞培养物是可光学进入的,而不需要观察端口。在一些实施方式中,细胞培养系统100的部件基本上是光学透明的并且包括多个观察端口。

[0070] 图4B是示出控制板400的内部气流通道的横截面图。如图所示,控制板400包括通道414(1)-414(6)。通道414(1)对应于真空入口408。通道414(2)-414(6)各自对应于气动端口404中的一个,并且用作上述致动器402(a)-402(e)的控制通道。图4B示出了每个恒容泵412连接到相同的控制通道414(2)-414(6),从而一致地操作。在一些实施方式中,可单独控制控制板202的恒容泵412内的每个致动器402。

[0071] 通道414(1)包括多个杆以将流体(例如液体或气体)引导到真空端口406。与第二真空端口406(a)相比,第一真空端口406(b)包括相对较大的直径。因此,对应于较大的第一真空端口406(b)的杆416包括较大的直径以支撑通过真空端口406(b)的增加的流量。相比之下,对应于真空端口406(a)的杆418包括相对较小的直径。在一些实施方式中,杆416和418以及本文所述的流体流动通道具有约1-5mm、约5-10mm和约15-25mm的直径。

[0072] 如上所述,在一些实施方式中,致动器是电磁致动器。图4C是具有电磁致动器452的控制板450的等距视图。控制板450在印刷电路板454上制造,并且类似于控制板400,其包括多个电容器端口410。另外,控制板450包括膜456,该膜456保护控制板450的电子元件免受包含在上述层中的流体的影响。膜456还允许控制板450和流体流动板204之间的密封以保护电子器件免受环境湿气(例如在培养箱中的湿度)的影响。控制板450还包括多个电连接器458。如图所示,控制板450不包括流体流动通道。

[0073] 在一些实施方式中,与控制板400相比,电磁致动器能够实现更小的相对占据区(relative footprint)。在一些实施方式中,致动器452被实施为与用于其并入的活塞的固定机械止动件一起的双稳态操作。这使得致动器具有可再现的冲程容积,并且仅在接合-未接合转换期间需要电力。如上所述,在一些实施方式中,当需要在细胞培养平台102内没有或数量减少的电气部件时,使用具有气动致动器的控制板400。例如,如果实验者正在进行电-生理实验并且控制板202的电气部件干扰电生理记录,则实验者可以选择使用基于气动的系统。

[0074] 控制板450还包括多个连接器458。在一些实施方式中,为了启动致动器452,连接器458用于将控制板450电连接到控制器112。在其它实施方式中,使用连接器458以将传感器106连接到控制板450并最终连接到控制计算机110。在一些实施方式中,气动实施方式还包括用于连接传感器106的连接器458。

[0075] 返回参考图2、图3A和图3B,细胞培养平台102包括流体流动板204。流体流动板204包括穿过其限定出的多个流动通道和泵室。流体流动板204用作控制板202和细胞培养容器206之间的连接。例如,流体流动板204在其背侧与控制板400的致动器相接。然后流体流动借助控制板202被引导通过流体流动板204,在那里流体可以被引导至细胞培养容器206。

[0076] 在一些实施方式中,流体流动板204由透明的化学稳定和机械坚固的热塑性材料如聚苯乙烯、聚醚酰亚胺、聚酰亚胺、聚砜或其它类似材料构成。选择流体流动板204的材料以避免化学不稳定性和化学吸收。

[0077] 在一些实施方式中,使用上述控制板202的致动器来实现对穿过流体流动板204的流动的动态控制。例如,用户可以启动具体的致动器以关闭、控制流体的流速或引导流体离开通道。

[0078] 在一些实施方式中,流体流动板204是一次性的。在其它实施方式中,流体流动板204还包括如本文所述的致动器、传感器和/或“可重复使用”的部件。

[0079] 现在参考图5A,其示出了示例性流体流动板500的等距视图。流体流动板500的顶表面包括多个凹部(或榫眼)504。如下所述,细胞培养容器206包括配合的突起(或榫头)。榫眼504和榫头将细胞培养容器206与流动端口502互锁并恰当地对准。如图所示,流动端口502被包括在一组榫眼504中。在一些实施方式中,每个榫眼504包括一流动端口502。

[0080] 如图所示并参考回图3A和3B,流体流动板500支撑六个细胞培养容器206。在一些实施方式中,流体流动板500支撑1个至10个之间、10个至20个之间、20个至50个之间、50个至100个之间的细胞培养容器206。

[0081] 图5B示出了图5A中的流体流动板500的横截面图。如横截面图所示,流体流动板500包括多个流体流动通道508。在一些实施方式中,流体流动通道508将一个或多个流动端口502连接到其它流体流动通道508。因此,在一些实施方式中,流体流动通道508连接一个或多个细胞培养容器206和/或互连单个细胞培养容器206的不同部分。在一些实施方式中,流体流动板500包括多个层,每个层各自包括附加的流体流动通道508。例如,流体流动板500可以包括沿着第一轴线延伸的第一层流体流动通道508以及与第一轴线正交地延伸的第二组流体流动通道508。

[0082] 返回参考图2、图3A和图3B,细胞培养平台102包括多个细胞培养容器206(1)-(n),其中n是细胞培养容器的数量。如上所述,各细胞培养平台102可以支撑1个到10个之间、10个到20个之间、20个到50个之间、或50个到100个之间的细胞培养容器206。在一些实施方式中,细胞培养容器206被构造成容纳特异细胞类型和/或特异器官类型的细胞。在一些实施方式中,来自特定器官类型的细胞包括与特定器官相关的多个细胞类型。例如,当细胞培养容器206被构造成容纳器官细胞时,细胞培养容器可以被构造为培养亨利细段细胞环、小管细胞环、收集管细胞环和肾小球壁细胞环。在具有与特定器官类型相关的多种细胞类型的一些实施方式中,在可渗透膜上方培养与器官相关的第一细胞类型,并且在可渗透膜下方培养与该器官相关的第二细胞类型。

[0083] 在一些实施方式中,细胞培养容器206包括共用的外部形状规格,而与细胞培养容器206的内部构型无关。例如,每个细胞培养容器206可以包括上述榫眼和在预定位置处的流体端口,以使培养容器206可以放置在流体流动板202上的任何细胞培养容器槽中。

[0084] 在一些实施方式中,细胞培养容器206被构造成支撑特异的细胞和/或器官组织类型。在一些实施方式中,细胞培养容器206可以包括能够使特异的细胞和/或器官类型进行3维细胞生长的特定支架或结构。在其它实施方式中,细胞培养容器206被构造成通过向细胞培养容器206提供预定的流速和/或通过向细胞培养容器206提供预定的流体(例如特定培养基混合物)来支持特异的细胞和/或器官组织类型。例如,可以在具有多个输入端口和多个输出端口的细胞培养容器206中培养需要高剪切力的细胞类型。多个输入和输出端口使得相对较大体积的流体能够流过细胞培养容器206,从而在细胞培养容器206内向细胞施加相对较大的剪切力。在一些实施方式中,可以在具有单个端口的细胞培养容器中培养需要

很少或不需要剪切力的细胞,使得营养物在没有流体流动的力作用下通过单个端口扩散入细胞培养容器中。

[0085] 在其它实施方式中,基于细胞生理需要,在浸没在介质中或在空气-液体相接的膜上的支架中培养细胞。例如,来自肺的肺泡细胞可以放置在细胞培养容器206中,细胞培养容器206被设计成向细胞的顶侧提供空气,同时向细胞的背侧提供营养。在另一个例子中,可以在储器上方的可渗透膜上培养肝细胞,使得可以出现通过肝细胞层和膜进入到储器的扩散。

[0086] 如下面更详细描述,在一些实施方式中,细胞培养容器206包括用于一个或多个细胞培养插入物的槽。细胞培养插入物容纳培养在细胞培养容器206中的细胞。细胞培养插入物是可移除的,并使单独的培养物能够在细胞培养系统100外种植和生长。例如,公司可以销售预种的细胞培养插入物,研究者购买插入物然后将其插入细胞培养系统100。

[0087] 在一些实施方式中,细胞培养容器206包括被半透膜隔开的多个隔室。在一些实施方式中,膜可以包括表示体内组织的表面化学性质、机械硬度和孔隙度的具体基质组分。在一些实施方式中,细胞直接在膜上培养。

[0088] 与细胞培养平台102的其它部件一样,在一些实施方式中,细胞培养容器206是一次性的。细胞培养容器206由诸如聚苯乙烯和/或聚酰亚胺的光学透明材料制造。相对于常规微流体材料,细胞培养容器206材料是稳定的并且与细胞培养物和生物流体相容的。例如,在一些实施方式中,细胞培养容器206由PDMS制造。在一些实施方式中,一次性细胞培养容器部件由热塑性塑料例如聚苯乙烯、聚碳酸酯、环烯烃共聚物(COC)或其任何组合制造。在一些实施方式中,细胞培养容器206通过直接机械加工、压花加工、注塑成型或者可以使用其任何组合来制造。在一些实施方式中,控制板202和/或流体流动板204通过与上述那些类似的工艺和类似材料来制造。

[0089] 在一些实施方式中,细胞培养容器206和/或流体流动板204包括单向阀。单向阀使得细胞培养容器206在实验期间能够从流体流动板204暂时移除。例如,用户可以从细胞培养平台102移除细胞培养容器206,以在移除的细胞培养容器206内对细胞进行单独的实验或测试。

[0090] 在一些实施方式中,上述流体储器118和/或废物储器120可以具有与细胞培养容器206相同的形状规格,使得流体储器118和/或废物储器120能够模块化地添加到细胞培养平台102。然后,流体流动板204和控制板202可以使生长介质或其它流体(例如药物或毒素)从储器流动到细胞培养平台102的其它部件。

[0091] 如下所述,在一些实施方式中,细胞培养容器206包括用于每个生理系统模型的定制支架结构。在一些实施方式中,支架(也称为细胞培养插入物)使单个模型能够与细胞培养平台102分开开发,然后单独提供用于实际实施。

[0092] 在一些实施方式中,特定细胞培养容器206可能需要专门的药物储存和递送(例如,将胰岛素递送至培养肝细胞的细胞培养容器206)。这些实施方式可以包括装配至上述特定培养井的盖的定制模块。例如,参考图3B,盖302上的端口304可用于使药剂递送至细胞培养容器206(b)的内部。在一些实施方式中,递送模块由控制板202控制和/或直接由控制器112控制。

[0093] 图6A至图6D示出了各种示例性细胞培养容器的示意图。如图所示,每个细胞培养

容器600、610、620和630包括入口端口602和出口端口604。在一些实施方式中,细胞培养容器包括多个入口端口602和/或多个出口端口604。在某些实施方式中,通过使流体流动板204构造有控制板202中的一个或多个致动器4,细胞培养容器206的每个端口被构造为入口端口602或出口端口604。

[0094] 每个细胞培养容器600、610、620和630还包括细胞培养插入物606。如上所述,细胞培养插入物606能够进行细胞的平台外培养。细胞培养容器包括将细胞培养插入物606固定就位的槽。在一些实施方式中,细胞培养插入物的底面包括在其上培养细胞的半透膜。

[0095] 图6A示出了构造成用于基流608的细胞培养容器600。如上所述,一些细胞响应于特定的流动和/或剪切力。例如,如果暴露于剪切力,肝细胞的细胞群可能更贴切地模拟体内肝细胞。通过使用具有可渗透膜的细胞培养物插入物606,细胞培养容器600的构型使细胞的基底膜暴露于流动并因此暴露于上述剪切力。在一些实施方式中,基流允许背面暴露于气体。例如,这种构型可以用于模拟肺泡组织。在该例子中,肺泡上皮细胞被培养在细胞培养插入物606中。当细胞沿其顶表面暴露于气体时,营养物质通过基流608被供应至细胞。

[0096] 图6B和6C分别示出细胞培养容器610和620。细胞培养容器610和620被构造成提供顶部流动。细胞培养容器610包括升高的细胞培养插入物606。升高的细胞培养插入物606能够扩散通过细胞并进入位于插入物606 (b) 下方的储器空间611中。在一些实施方式中,细胞培养容器620的细胞培养构型用于培养肠上皮细胞。图6D示出了细胞培养容器630。细胞培养容器630被构造为允许在细胞培养插入物606上方和下方的流动。

[0097] 图7A示出了类似于图3A中的细胞培养容器206 (b) 的细胞培养容器630的一个示例性实施方式的等距视图。从外表上看,细胞培养容器700的每个壁包括用于将细胞培养容器700用拇指螺钉固定到流体流动板204的凹槽。细胞培养容器700的内部包括顶部流动区域704和细胞培养区域706。在一些实施方式中,细胞培养区域704的底部是半透膜。

[0098] 图7B示出了细胞培养容器700的等距剖视图。通过切开示出了细胞培养容器700包括下流动区域708。流体通过端口710流入和流出下流动区域708。箭头712示出通过细胞培养容器700的一种可能的流动模式。盖714可选择地接合到细胞培养容器700。盖714用与细胞培养容器700类似的材料制造。盖714允许气体交换,但保持类似的无菌性。在一些实施方式中,盖714是透明的以提供对细胞培养区域706内的细胞的光学进入。盖714还包括多个进入端口716。在一些实施方式中,进入端口716用于将气体和/或液体引入顶部流动区域704。在一些实施方式中,气体和/或液体通过控制板202和/或流体流板204被供应到进入端口716。在其它实施方式中,经进入端口716的气体 and/或液体供应独立于细胞培养平台102。在一些实施方式中,细胞培养容器700用于培养肺组织。例如,肺细胞被培养在细胞培养区域706内。下部流动区域中的营养物质通过细胞培养区域706的半透膜向细胞扩散。人体肺内的气体、模拟气体穿过进入端口716进入顶部流动区域704。

[0099] 图8示出了细胞培养容器206的另一个实施方式。图8示出了类似于图3A中的细胞培养容器206 (b) 的细胞培养容器800的俯视图。细胞培养容器800包括入口端口802。进入细胞培养容器800的流体流动围绕壁804并朝向出口806。出口806凹进槽808内,其与上述槽相似,用于固定细胞培养插入物。在细胞培养容器800中,一部分流体流动流过细胞培养插入物的细胞和膜以到达出口806。凹槽810能使过量的流体绕过细胞培养插入物并直接流到出口806。在一些实施方式中,类似于细胞培养容器800的细胞培养容器用于在存在剪切力的

情况下培养诸如肝细胞的细胞。

[0100] 图9A示出了适于包含在控制板202中用于控制流体流动板204中的流体路径的致动器900的横截面图。致动器900被容纳在控制板902内。包括流体通道906的流体流动板904被接合到控制板902。为了关闭流动通道906,致动器900向上驱动其活塞。如上所述,膜908将致动器与流体流动板904的流体隔离。一旦展开,活塞就撞入流动通道顶部的凹槽910中。这产生密封,从而关闭通道906。

[0101] 图9A还示出了流体电容器912。在一些实施方式中,一个或多个流体电容器912被包括在细胞培养平台102的流动通道中。流体电容器912使经过其所连接的通道的流体流动平稳。流体电容器912包括在空腔916上方的膜914。响应于脉动波(或其它非平稳流动),膜914变形入空腔916中。通道扩展入空腔916减缓了脉动波并使经过通道的流动平稳。

[0102] 图9B示出了被构造成注入和/或抽出用于细胞培养系统的流体样品的示例性致动器横截面视图。如图9B所示,流体通道950在细胞培养容器952下方延伸。注入/抽出(I/W)模块954接合到通道950的一端。I/W模块954包括第一致动器956,其在被启动时将I/W模块954从流体通道950密封隔开。第一致动器956的机理类似于图9A所示的上述致动器908。简言之,第一致动器956将膜962驱动入流体通道950的顶部的凹槽中,其形成密封并且将I/W模块954从流体通道950封闭隔开。I/W模块954还包括第二致动器958,其接合到第二膜964。I/W模块954还包括储器960,以储存用于注射和/或抽出后的流体。在一些实施方式中,I/W模块954还包括能够注入和/从储器960或抽出流体的进入端口(未示出)。

[0103] 为了从流体通道950抽出(也称为啜吸)样品,第一致动器954下降。随着第一致动器954下降,流体可以进入I/W模块954。第二致动器958缩回其活塞,并向上驱动第二膜964。膜964的向上运动在储器960中产生真空,其从流体通道950将流体吸入储器960。为了将流体注入流体通道950,发生类似的过程。在流体注入期间,第二致动器958伸出其活塞,从而形成建立在储器960中的压力。响应于第一致动器956打开通向流体通道950的入口,建立的压力驱动储器960中的流体离开I/W模块954并进入流体通道950。

[0104] 在一些实施方式中,I/W模块954不需要第二致动器958从流体通道950中抽出流体。例如,存在于流体通道950中的流动可以将流体驱动入储器960。在一些实施方式中,I/W模块954是上述流体流动板、细胞培养容器或控制板的部件。例如,I/W模块954可以是细胞培养容器的部件,并且注入或直接从细胞培养容器抽出流体。在其它实施方式中,I/W模块954是形成细胞培养平台的单独的模块,并且可以被模块化地添加到任何细胞培养容器和/或流体流动板。

[0105] 图10示出了用于培养多个细胞的方法1000的流程图。在一些实施方式中,方法1000被用于在体外测试器官系统间的相互作用。方法1000包括提供第一和第二细胞培养容器(步骤1001)。方法1000还包括提供细胞培养平台(步骤1002)。将第一类型细胞置于第一细胞培养容器中,将第二类型细胞置于第二细胞培养容器中(步骤1003)。然后,将细胞培养容器接合到细胞培养平台(步骤1004),将流体路径(也称为流体回路)配置到第一和/或第二细胞培养容器(步骤1005)。方法1000还包括使流体通过细胞培养平台流动到第一和第二细胞培养容器(步骤1006)。

[0106] 如上所述,方法1000开始于提供第一和第二细胞培养容器(步骤1001)和细胞培养平台(步骤1002)。第一和第二细胞培养容器可以类似于上面参考图2至图3B和图6A至图8所

描述的细胞培养容器。在一些实施方式中,第一和第二细胞培养容器被不同地构造。例如,第一细胞培养容器可以被构造从第一器官(例如肺组织)培养组织,而第二细胞培养容器可以被构造从第二器官(例如肝组织)培养组织。例如,第一细胞培养容器可以是图7A所示的细胞培养容器700,第二细胞培养容器可以是图8所示的细胞培养容器800。在一些实施方式中,细胞培养平台是上文所讨论的细胞培养平台。在一些实施方式中,在方法1000开始之前,一个或多个细胞培养容器已经被接合到细胞培养平台102。

[0107] 接下来,将第一类型的细胞置于第一细胞培养容器中,将并且第二类型的细胞置于第二细胞培养容器中(步骤1003)。在一些实施方式中,在步骤1001中选择的细胞培养容器构型响应于用户想要在步骤1003中使用的细胞类型。在一些实施方式中,用户能够通过将特定细胞类型与特定细胞培养容器构型相结合来模拟器官系统。例如,用户可以选择将肺泡细胞与提供液-气相接的细胞培养容器构型(例如,图7A和图7B所示的细胞培养容器700)相结合。

[0108] 在一些实施方式中,第一和第二细胞类型是不同的细胞类型。在这些实施方式中,用户可以结合不同的细胞类型和细胞培养容器构型以模拟多个器官系统。在一些实施方式中,器官系统对应于肝、肺或肾中的两个或更多个。如下所述,在一些实施方式中,多器官系统的模块化组合使得用户能够研究那些器官系统之间的相互作用。在其它实施方式中,用户可以使用培养多个相互关联的器官系统的细胞培养平台来研究药物给药和药物摄取。

[0109] 接下来,将第一和第二细胞培养容器接合至细胞培养平台(步骤1004)。在一些实施方式中,如上文参考图2至图3B所述,细胞培养容器被接合到作为控制板和细胞培养容器之间的相接面的流体流动板。在一些实施方式中,细胞培养容器可逆地接合到控制板和/或流体流动板。

[0110] 方法1000还包括在第一和第二细胞培养容器之间构造流体回路(步骤1005)。如上所述,在一些实施方式中,致动器接合到控制板(或在控制板内)。致动器的启动控制流体流动板和/或细胞培养容器中的至少一个阀。通过启动细胞培养平台中的一个或多个致动器,用户构造出在第一和第二细胞培养容器之间引导流体流动的流体回路。

[0111] 响应于将第一和第二细胞培养容器接合到控制板,使流体通过细胞培养平台流动到第一和第二细胞培养容器(步骤1006)。在一些实施方式中,流体在与流体流动板的相接处进入细胞培养平台。在另外的实施方式中,流体通过一个或多个细胞培养容器进入细胞培养平台。在一些实施方式中,使流体通过细胞培养平台流动构成了使流体再循环通过细胞培养平台。在一些实施方式中,流体是生长介质、血液、气体或其任何组合。

[0112] 在一些实施方式中,方法1000还包括将第三细胞类型置于第三细胞培养容器中,然后附加地或替代第一和第二细胞培养容器地将第三细胞培养容器接合至细胞培养平台。在其它实施方式中,方法1000还包括通过启动一个或多个致动器来重新构造在步骤1006中创建的流体回路。例如,通过启动一个或多个致动器,上述流体回路可以被重新构造包括第三细胞培养容器。在其它实施方式中,方法1000包括在细胞培养平台内重新布置和/或移除第一、第二和/或第三细胞培养容器。在又一个实施方式中,方法1000包括测量细胞培养平台102内的参数。例如,可以测量其中一个细胞培养容器的温度和/或通过流体回路的流速。在一些实施方式中,暂时地从细胞培养平台102移除细胞培养容器以进行测量。在其它实施方式中,永久地移除细胞培养容器,并置换为容纳类似或不同细胞或器官组织类型的



细胞培养容器。

[0113] 本领域普通技术人员将认识到,在一些实施方式中,方法1000的上述方法步骤可以以不同的顺序执行,或者可以省略其中的一个或多个方法步骤。例如,在一个实施方式中,可以在将细胞培养容器接合到细胞培养平台之前构造流体回路。在类似的例子中,用户可以购买包括预构造的流体流动通道的流体流动板,并且这因此不一定在接合到细胞培养平台时必须被构造。

[0114] 图11示出了上述系统的用例的示例性示意图。该示意图示出了在一些实施方式中用于调查候选药物的系统1100。系统1100对应于培养与四个器官系统对应的细胞的细胞培养平台。在一些实施方式中,每个器官系统对应于一个或多个细胞培养容器。系统1100的四个器官系统包括气管支气管组织1102、肺泡组织1104、小肠组织1106和肝组织1108。使用对应于控制板中的致动器的多个阀1110和恒容泵1112,在用于实施系统1100的流体流动板内创建两个循环回路。第一回路1114代表循环(或心血管)系统。第一回路1114向器官系统1102、1104、1106和1108中的每一个提供营养物质。在一些实施方式中,用于将营养物质和其它化学物质运送到器官系统1102、1104、1106和1108中的每一个的流体是生长介质、血液或血液分析物。第二回路1116(如虚线所示)仅接合到小肠组织1106和肝组织1108。第二回路1116、小肠组织1106和肝组织1108对应于淋巴系统并过滤来自第一回路1114的废物和其它材料。

[0115] 在系统1100中,每个用于实施系统1100的细胞培养容器都提供顶部流动和底部流动,类似于图6D所示的细胞培养容器630。例如,在对应于肺泡组织1104和气管支气管组织1102的细胞培养容器中,细胞通过来自于第一回路1114的流体提供营养,该流体流过细胞培养容器的下腔室。在细胞培养容器的顶部腔室中,肺泡组织1104和气管支气管组织1102暴露于氧气。在一侧暴露于氧气而在另一侧暴露于第一回路1114的流体,能使肺泡组织1104和气管支气管组织1102的细胞使流体含氧,同时还除去CO<sub>2</sub>。

[0116] 对应于小肠组织1106和肝组织1108的细胞培养容器中的底部流动也起源于第一回路1114。如上所述,来自第一回路1114的流体用于向各组织供应营养物质。在对应于小肠组织1106和肝组织1108的细胞培养容器中,顶部流动是来自第二回路1116的流动的分量。除了从第一回路1114的流体接收营养物,小肠组织1106和肝组织1108对第一回路1114的流体进行过滤,并且将过滤的废物运送到第二回路1116的流体,在那里可以将其从系统1100移除。

[0117] 通过在仿生环境(例如,如上所述的细胞培养容器内,其中温度、湿度和其它参数模拟体内条件)内培养器官特异组织类型并且以生理学上有意义的方式互连每个器官系统,可以在基本上模拟体内细胞群的反应的体外细胞上进行实验。例如,可以通过药物递送系统1120将预定剂量的药物引入系统1100。从药物递送系统1120开始,系统1100的第一回路1114将药物输送到每个器官系统1102、1104、1106和1108。箭头1250示出药物通过第一回路1114的路径。细胞在药物流过第一回路1114时吸收药物。另外,一些药物随着其循环通过系统1100而从第一回路1114的流体中过滤掉。例如,当肺泡细胞从第一回路1114的流体中移除CO<sub>2</sub>时,肺泡组织1104可以将一些药物作为废气去除。肝组织1108也可以将药物从第一回路1114的流体中过滤掉,然后将药物输送到第二回路1116的流体。

[0118] 当药物流过系统1100时,可以进行许多测量。例如,用户可以监测第一回路1114中

的流体的pH以确定药物是否导致流体变成碱性或酸性。用户可以对聚集在第二回路1116的流体中的废物进行采样,以确定药物剂量是否太高。例如,用户可以进行其中药物剂量降低至药物基本上不存在于第二回路1116的流体中的点的实验。在一些实施方式中,第二回路1116的流体中的大量药物表示太多的药物被引入到系统1100中。

[0119] 在一些实施方式中,用户可以暂时移除对应于组织系统之一的其中一个细胞培养容器,并用上述显微镜检查细胞培养容器中的细胞。例如,用户可以用显微镜检查细胞以确定药物是否造成细胞损伤。在一些实施方式中,用户可以检查细胞培养容器内的细胞,而不需要从细胞培养平台移除细胞培养容器。

[0120] 图12A和图12B是根据示例性布置的阀组件1200的两种构造的横截面图。阀组件1200可以被并入以在细胞培养平台例如图1-图3B所示的细胞培养平台102的流体通道内的一个或多个启动元件配合。例如,阀组件1200可用于实施被包括流体流动板204或在图11所示的阀1110内的任何阀。阀组件1200包括弹簧1212、电磁体1214、垫圈1216、阀头1218、阀膜1220和层堆叠1222。

[0121] 层堆叠1222包括形成微流体结构的多个粘合层或层压层,该微流体结构限定出从第一端的入口部到第二端的出口部的流体流动1224的路径。流体流1224可能经受足以改变流体流动方向(例如从入口部到出口部或从出口部到入口部)的流体压力的变化,并且因此流体流1224在操作中可以是双向的。也就是说,在一些实施方式中,在一些操作条件下,入口可以用作出口并且出口可以用作入口。在一些实施方式中,层堆叠1222可以形成细胞培养平台102的流体流动板204。

[0122] 层堆叠1222还可以附加地限定出被构造为与阀组件1200的其它部件相互作用的特征,例如构造成与阀膜1220可操作性地接合以阻止流体流动1224通过层堆叠1222(例如,防止流体流动1224在第二端处到达出口部)的阀座1223。层堆叠1222中的层可以由包括但不限于聚酰亚胺、聚醚酰亚胺、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚碳酸酯、环烯烃共聚物和通常用于微流体装置的其它聚合物的材料形成。这些层可以用粘合剂(例如酚醛丁基橡胶、R/flex® 1000、基于丙烯酸的粘合剂、基于氨基甲酸酯的粘合剂或硅氧烷基粘合剂)或热压(例如热结合)来粘合(例如通过等离子体处理)或层压。阀膜1220层叠在阀头1218和阀座1223之间的层堆叠1222的顶部。阀膜1220与阀座之间的空间在本文中称为“阀腔”。在各种实施方式中,阀膜1220可以形成为基于聚酰亚胺和聚氨酯的材料或生物相容性金属(例如钛、不锈钢、钴、钽等)的一个或多个薄层(例如具有的厚度为约25微米或更小)。在一些实施方式中,生物相容性材料是生物稳定的和非腐蚀性的。在一种布置中,阀膜1220是厚度在约12至约50微米之间的聚酰亚胺层。在一些布置中,阀膜1220具有(例如在0.25和2.0%之间的)静止拉伸应变特性。对于这种布置,在阀组件1200的制造期间,阀膜1220可以被拉伸或拉动直到达到期望的静止拉伸应变特性,然后被施加并结合到层堆叠1222的顶面。

[0123] 弹簧1212在其远端(即弹簧更靠近层堆叠1222定位的端部)操作性地接合到阀头1218和垫圈1216。弹簧1212被构造成将阀头1218的位置朝向阀座1223偏压。弹簧1212可以被实施为诸如螺旋弹簧、板簧、空气弹簧等的各种偏压元件中的任何一种。在所示的布置中,弹簧1212设置为由弹性和/或形状记忆材料(例如弹簧钢)形成的螺旋弹簧。阀头1218在远端处连接到弹簧1212的终端,并且形成为与阀座1223的形状和尺寸互补以选择性地提供流体密封。垫圈1216是围绕该弹簧环形地放置并且邻近阀头1218结合至该弹簧1212的磁响

应材料板。弹簧1212可移动地设置穿过电磁体1214,并且电磁体1214邻近垫圈1216放置。电磁体1214被构造为响应于电输入选择性地产生磁场。特别地,电磁体1214被构造在接收到电输入时磁吸引和接合垫圈1216。

[0124] 在操作中,阀组件1200选择性地打开形态1210和闭合形态1230之间切换。在打开形态中,将电输入提供给电磁体1214,电磁体1214磁吸引并接合垫圈1216。垫圈1216又压缩弹簧1212将阀头1218拉离阀座1223并离开阀腔。这样,流体流动1224可以从入口部通过阀座1223流到层堆叠1222的出口部。在闭合形态中,电磁体1214没有电输入,因此在电磁体1214和垫圈1216之间很少或没有磁吸引力。弹簧1212将阀头1218压入阀膜1220中,将阀膜1220压入阀腔并与阀座1223接触。阀膜1220与阀座1223的接合阻止流体流动1224到达层堆叠1222的出口部。阀组件1200的附加特征和布置将在下面讨论。

[0125] 图13A是根据示例性布置结合有负载分布层1316的第二阀组件1310的示意图。第二阀组件1310包括致动器1314、阀头1218、阀膜1220以及层堆叠1222的布置。类似于阀组件1200的弹簧1212和电磁体1214,致动器1314是构造成选择性地压力通过阀头1218施加到阀膜1220以阻止流体流1224流过第二阀组件1310的结构。流体流1224被迫使阀膜1220进入阀腔(形成在阀膜1220和阀座1322之间,在层堆叠1222内)并与阀座1322接触的阀头1218所阻挡。然而,与阀组件1200相比,在第二阀组件中,在断电状态下致动器1314可以被偏压,使得阀头1218处于打开位置,并且致动器1314的致动导致阀组件进入关闭状态。

[0126] 在一些布置中,致动器1314被包括在细胞培养平台例如细胞培养平台100的控制层202内,并且可以置于由阀膜1220的面向阀头的表面和周围的气密壳体1326限定出的真空室1312内。在一些布置中,气密壳体1326可以包括部分控制板202。在这种布置中,流体(例如气体)可以通过接合至真空室1312(例如,经由真空泵,其通过控制板202的一个或多个端口连通地接合到与真空室1312接合的流体通道)的一个或多个流体通道从真空室1312排出,以减小并保持其中的流体压力(例如为1/2至1/4个大气压)。在一些这样的布置中,真空室1312中的流体压力可以低于由层堆叠1222限定的流体通道1324中的流体压力。由于跨过阀膜1220的压力差,阀膜1220可以在没有由致动器1314提供的压力的情况下被朝向真空室1312偏压并且膨胀到真空室1312中(即,朝向阀头1218)。反过来,当施加来自致动器1314的压力时,阀头1218可以将阀膜1220压入阀腔并与阀座1322接触。在其它布置中,跨过阀膜1220的压力差可以在操作中向阀膜1220提供回复力。在这种布置中,在致动器已经关闭之后,压力差可以将阀膜1220偏压回到平坦的静止位置(即如图13A所示)。在一些实施方式中,可以使用真空室1312中存在的真空来代替弹簧使阀膜1220返回至远离阀座1322的打开位置。在一些实施方式中,真空的回复力可以与弹簧一起使用。

[0127] 在第二阀组件1310中,层堆叠1222包括负载分布层1316、支撑层1318和阀座层1320。层堆叠1222的层包括切口部,当粘合或层压在一起时,限定出在上述流体通道1324中的阀腔。阀座层1320包括限定出流体通道1324的一部分、阀座1322和出口1327的切口。在操作中,致动器1314使阀头1218将阀膜1220和负载分布层1316的边缘部分压入阀腔中,以通过将阀膜1220接合到阀座1322来关闭阀。在一些布置中,阀座1322具有静止拉伸应变特性(例如,如上关于阀膜1220所讨论的),以防止或减少在构造或操作过程中与下层分层。

[0128] 支撑层1318置于阀座层1320的顶部,并且包括在限定出流体通道1324的另一部分的阀座1322上方的至少一个切口。负载分布层1316是夹在阀膜1220和支撑层1318之间的柔

性层(例如弹性或弹性体层),并且包括被构造成在运行过程中减小施加在阀膜1220上的应力集中和扩展弯曲负载的至少一个切口。负载分布层1316的切口尺寸(例如,从负载分布层1316切口的一个边缘到切口的相对边缘测量的直径在约2.5mm至约3.0mm之间)小于支撑层1318的切口尺寸(例如,从支撑层1318切口的一个边缘到切口的相对边缘测量的直径约3.2mm)。在一些实施方式中,负载分布层1316中的切口居中地位于阀座1322的上方。这样,当阀头1218朝向阀座1322压入阀膜1220时,负载分布层1316的未受支撑部分与阀膜1220一起弯曲,从而在阀膜1220朝向阀座1322扩张时在阀膜1220的未受支撑边缘处提供增大的弯曲半径。相反,在不存在负载分布层1316的情况下,阀膜1220应力可以在阀膜1220朝向阀座1322扩张时更加急剧地集中在支撑层1318的切口边缘处。

[0129] 在各种实施方式中,类似于负载分布层1316的负载分布层和/或类似于图13A所示的真空室1312的真空室可以结合成本文所讨论的各种其它阀组件构造,而不脱离本公开的范围。

[0130] 图13B是根据示例性布置结合有波纹阀膜1325的第三阀组件1350的示意图。类似于第二阀组件1310,第三阀组件1350包括真空室1312、致动器1314、阀头1218以及包括支撑层1318和阀座层1320的层堆叠1222。然而,代替第二阀组件1310的负载分布层1316和阀膜1220,将波纹阀膜1325设置在支撑层1318的顶部。在一些实施方式中,第三阀组件也可以包括负载分布层,其类似于负载分布层1316,位于波纹阀膜1325和支撑层1318之间。如前所述的阀组件,波纹阀膜1325与被包括在阀座层1320中的阀座之间的空间被称为阀腔。波纹阀膜1325包括多个波纹以减轻操作应力。在一些布置中,波纹阀膜1325包括设置在支撑层1318的切口部分1317上方并且环绕波纹阀膜1325的平坦部分1319的同心波纹。在一些实施方式中,波纹阀膜1325的平坦部分1319居中地位于阀座1322的上方,并且具有与阀座1322的外径大致相同的直径。在一些实施方式中,平坦部分1319的直径大于阀座1322的外径。在一些实施方式中,平坦部分1319具有更大的厚度,在一些实施方式中,该厚度比波纹部分的厚度大几倍以限制平坦部分的弯曲。波纹可以通过压花、塑性变形或模制而形成在波纹阀膜1325中。在波纹阀膜1325由金属形成的一些布置中,波纹可以通过电铸或冲压形成。在一些布置中,波纹阀膜1325可以包括在平坦部分1319和支撑层1318的外边缘之间的约两个至约十个之间的波纹。另外,在各种布置中,每个波纹的深度可以比波纹阀膜1325的最大偏转更小,例如小于约100微米至约30000微米。在操作中,当通过阀头1218在波纹阀膜1325的平坦部分1319上施加压力时,正弦阀膜1325的平坦部分1319朝向阀座1322移位。代替膜拉伸以适应位移,正弦阀膜1325中的波纹可以通过在它们各自的角向外弯曲而膨胀。因此,在这种实施方式中,正弦阀膜1325上的负载主要可以是弯曲负载的形式,而不是拉伸负载(如图12A-13A所示的阀膜1220所施加的)。通过弯曲的膨胀可能比通过扩张而弯曲需要更少的力。此外,某些膜材料可能比弯曲而更容易受到扩张的损害。此外,波纹结构可以被设计成减小最大弯曲应力,特别是在切口1318的边缘处,在那里在没有波纹的情况下可以预期最大的弯曲应力。因此,包括波纹阀膜1325的实施方式可以更耐用。虽然图13B示出了具有大体正弦形状的波纹,但是在其它实施方式中,波纹可以具有其它轮廓,例如锯齿形或三角形轮廓、正方形波形或矩形轮廓、半圆形或其它弓形轮廓。此外,虽然仅在图13B中具体示出,但是应当理解,在不脱离本公开范围的情况下,可以用波纹阀膜替代在此讨论的其它阀组件中所示的膜。

[0131] 图14是根据示例性布置的弹性体层1400的图示。在各种布置中,弹性体层1400可以作为阀膜的一部分和/或层堆叠的部分被包括在阀组件中。例如,弹性体层1400可以用作或设置在阀膜1220、阀座层1320、负载分布层1316和支撑层1318中的一个或多个上(例如,层堆叠1222的任何其它层)。结合弹性体层1400的一个或多个实例可以提供阀膜与相应阀座的改善的一致性,并且改善阀组件的磨损特性。此外,将弹性体结合到阀组件中可以提供更紧密的密封,并因此在操作中提供更低的泄漏率。可以选择弹性体以使包括通过阀组件的流体流的流体介质成分的吸附和吸收最小化。在一些实施方式中,弹性体层1400可以由各种氟硅氧烷、氟橡胶或含氟聚合物弹性体(例如Kalrez®)形成。在各种实施方式中,弹性体层可以具有在约0.25mm和约0.5mm之间的厚度。

[0132] 此外,在各种布置中,弹性体层1400可以包括被构造为提高相关阀组件的耐久性和操作效率的附加特征,例如横向释放切口1402和抗静电涂层1404。横向释放切口1402是弹性体层1400的切开部段,其对应于围绕阀头1218和/或阀座1322的占据区的部分(例如,围绕阀头1218和/或阀座1322直接或可操作地接合弹性体层1400的那些表面)。横向释放切口1402构造成减少阀组件在那些可能经受弯曲负载或应变的部分处的弹性体材料的量(例如,阀膜1220的扩张部分、与阀座层1320的邻近的阀座1320的部分)。结果,横向释放切口1402可以降低净刚度(net stiffness)并增加弹性体层1400在相关联的阀组件中的特定位置处的弹性。例如,在弹性体层1400接合到阀膜1220的位置,横向释放切口1402可在阀膜1220扩张的部分提供增加的弹性。作为另一个例子,当弹性体层1400形成阀座层1320时,横向释放切口1402可防止阀座1322在制造或操作期间的分层。在各种布置中,横向释放切口1402避开弹性体层1400的一部分,该部分将弹性体层1400的完整中心部分(例如,对应于阀头1218的占用位置)连接至弹性体层1400的其余部分。

[0133] 抗静电涂层1404是在弹性体层1400的外表面上的减少静电的材料的薄涂层或薄膜(例如在约5.0和约50.0纳米厚之间),其可能经受与相关联的阀组件的另一部件的周期性物理接触。例如,阀膜1220可以在第一侧与阀头1218周期性接触,和/或在第二侧与阀座1322周期性接触。反过来,阀座1322可以与阀膜1220的第二侧周期性接触。抗静电涂层1404可以应用于任何这些相接的接触表面,以减少接触时的静电。抗静电涂层1404可以由各种类型的减少静电材料形成,例如钛、铝、金、铂或铬、或金属氧化物如氧化铝或二氧化钛。有机抗静电涂料也是可能的(例如含氟聚合物涂料)。抗静电涂层1404可以通过蒸发、原子层沉积或溅射添加到弹性体层1400中。在抗静电涂层1404由金或铂组成的一些布置中,可以在抗静电涂层1404和弹性体层1400之间使用由钛或铬形成的附着层以促进附着。在一些布置中,抗静电涂层1404形成为约10.0纳米厚的金属涂层。

[0134] 图15是根据示例性布置的第四阀组件1500的横截面图。第四阀组件1500包括第一弹性体层1502、阀膜1220以及层堆叠1222的布置。第一弹性体层1502设置在阀膜1220的第一侧的顶部(即,朝向阀头1218,未示出),并且包括第一组横向释放切口1504。层堆叠设置在阀膜1220的第二侧下方,并且包括负载分布层1316、第二弹性体层1506和多个支撑层1510。负载分布层1316夹在阀膜1220和第二弹性体层1506之间。在一些实施方式中,弹性体层1506包括对应于第一组横向释放切口1504并与其对准的第二组横向释放切口1508。负载分布层1316从第二组横向释放切口1508的边缘部分地延伸,并且可以在操作中弯入第二组横向释放切口1508,以增加阀膜1220的弯曲半径。在一些布置中,第二组横向释放切口1508

的一个或多个切口可以提供流体流动的一部分路径(例如可以与出口1327流体连通)。弹性体层1506还限定出阀座1322以及包括出口1327的一部分的部分流体通道。在各种布置中,第一弹性体层1502的顶侧包括抗静电涂层,以减少由与阀头周期性接合(例如,面向阀头并对应于阀头的占用位置)引起的磨损。此外,在各种布置中,阀膜1220的第二侧可以包括面向阀座并对应于阀座1322的尺寸的抗静电涂层。或者,阀座1322的顶表面包括面向阀膜1220的第二侧并且对应于阀座1322的占用位置的抗静电涂层。

[0135] 图16是根据示例性布置的泵组件1600的横截面图。在一些实施方式中,泵组件1600形成在诸如上述的控制板202的控制板中。泵组件1600包括第一阀组件1602(1)和第二阀组件1602(2)(各自通常称为阀组件1602)。泵组件1600还包括流体位移组件1630。

[0136] 类似于上面参考图12A所述的阀组件1200,每个阀组件1602包括弹簧1612、电磁体1614、垫圈1616、阀头1618、阀膜1620和层堆叠1622。类似于上面参考图13A讨论的阀组件1310,电磁体1614设置在真空室1613内。泵组件1600外部的真空通过真空管线向真空室1613施加真空。每个阀组件1602还包括阀座1623(其可以但不是必须由弹性体形成),其被构造成与阀膜1620操作性地接合以阻止流过层堆叠1622的流体流动。

[0137] 除了流体位移组件1630不包括阀座1623,流体位移组件1630以与阀组件1602类似的方式被构造。另外,代替阀头1618,流体位移组件1630包括泵头1619。当泵头1619被向下驱动时,阀膜1620不被驱动到阀座1623中以密封被限定在层堆叠1622中的流体通道1624的一部分。而是,流体位移组件1630的泵头1619的运动在泵室1632中产生相对的正压或负压。

[0138] 如上所述,电磁体1614控制阀头1618的状态。如图16所示,不向流体位移组件1630的电磁体1614提供电输入,因此在电磁体1614及其对应的垫圈1616之间很少或没有磁吸引力。这样,流体位移组件1630的弹簧1612将泵头1619压入阀膜1620,其在泵室1632中产生正压。泵室1632中的正压从而迫使流体离开泵室1632,并且通过层堆叠1622产生朝向打开的第二阀组件1602(2)的流体流1634,其中电输入被提供给相应的电磁体1614。为了防止流体通过层堆叠1622的逆流,第一阀组件1602(1)处于关闭位置。

[0139] 为了重新填充泵室1632,逆向地进行该过程。将第一阀组件1602(1)打开,将第二阀组件1602(2)关闭。电流输入被提供到流体位移组件1630的电磁体1614,其磁吸引并接合垫圈1616。垫圈1616又压缩弹簧1612,将阀头1618拉出泵室1632。阀膜1620的向上偏转在泵室1632中产生负压,其通过打开的第一阀组件1602(1)将流体吸入泵室1632。

[0140] 如图16所示,泵组件还可以包括作为膜的一部分的或膜与阀头1618和泵头1620之间的弹性体层1621。在一些实施方式中,在每个阀头1618和泵头1620上,弹性体层1621可以具有类似于图14所示的应变释放切口和/或抗静电涂层。另外地或替代地,在泵组件1600的一些实施方式中,阀膜在阀组件1602的每一个和/或在流体位移组件1630处可以包括类似于参考图13B所述的波纹。

[0141] 本发明可以在不脱离本发明的精神或必要特征的情况下以其它具体形式被实施。因此,前述实施方式在所有方面都被认为是说明性的,而不是限制本发明。

[0142] 如本文所用,术语“基本上”和类似术语旨在具有与本公开的主题相关的本领域普通技术人员的普遍和接受的用法相一致的广泛含义。阅读本公开的本领域技术人员应该理解,这些术语旨在允许描述所描述的某些特征,而不将这些特征的范围限制到所提供的精确数值范围。因此,这些术语应被解释为指示描述的主题的非实质或无关紧要的修改或变

更被认为在本公开的范围內。

[0143] 此外,如本文所用,术语“流体”旨在具有与本公开的主题涉及的本领域普通技术人员的共同和公认的用法相一致的广泛含义。特别地,阅读本公开的本领域技术人员应该理解,“流体”考虑到能够呈现流动的物质,并且可以包括气态物质、液态物质或处于各种状态的物质的组分的一些组合。

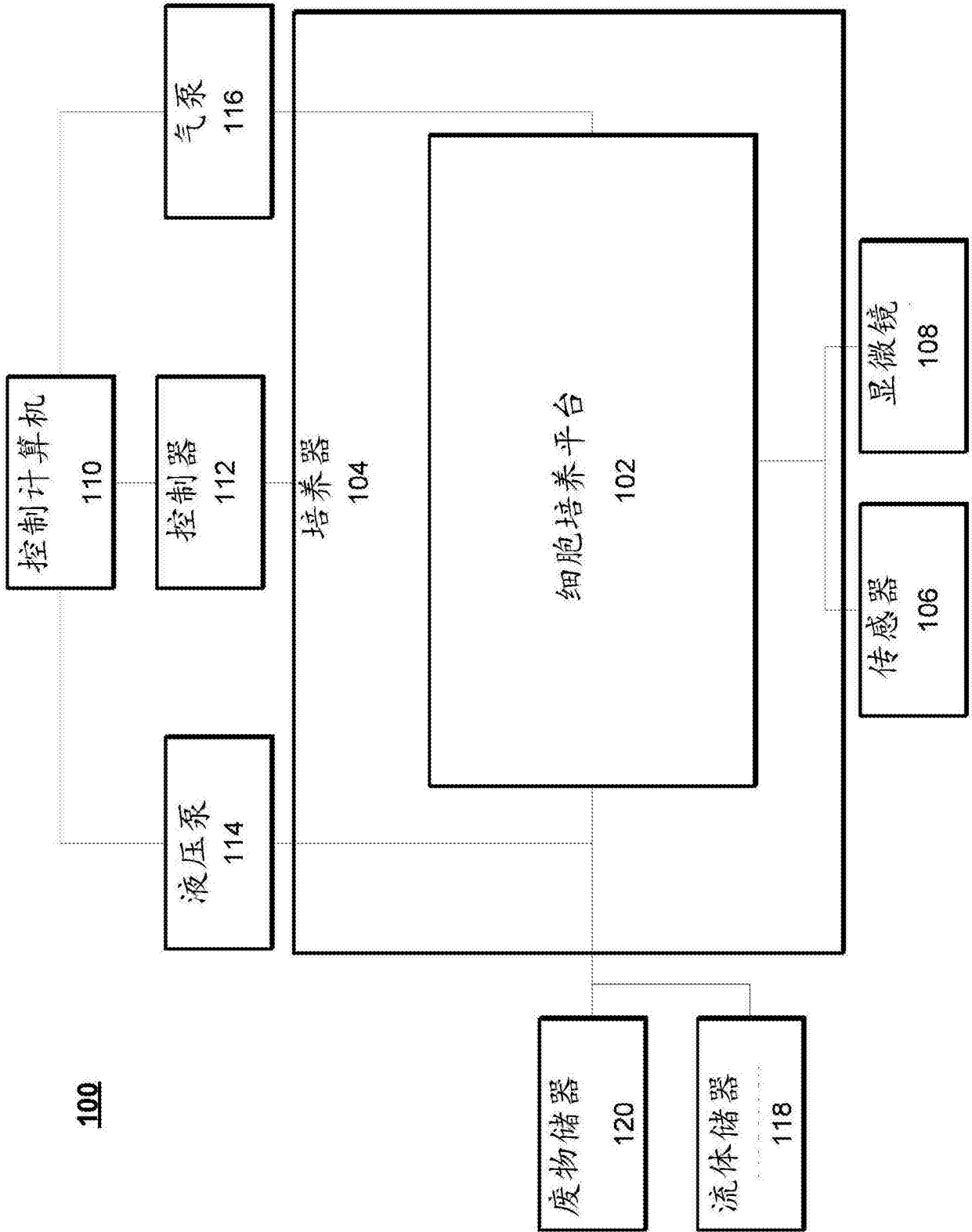
[0144] 应当注意,根据其它示例性实施例,各种元件的取向可能不同,并且这些变化旨在被本公开所涵盖。应当认识到,所公开的实施例的特征可以被结合到其它公开的实施例中。

[0145] 重要的是注意各种示例性实施例中所示的装置或其部件的构造和布置仅是说明性的。尽管在本公开中仅详细描述了几个实施例,但是阅读本公开的本领域技术人员可以理解,在不脱离所公开的主题的新颖教导和优点的情况下,许多修改是可能的(例如各种元件的大小、尺寸、结构、形状和比例,参数的值,安装布置,材料的使用,颜色,取向等的变化)。例如,整体形成的元件可以由多个部分或元件构成,元件的位置可以颠倒或以其它方式变化,并且分立元件的性质或数量或位置可以改变或变化。根据替代实施例,任何过程或方法步骤的顺序或次序可以变化或重新排序。在不脱离本公开范围的情况下,也可以在各种示例性实施例的设计、操作条件和布置中进行其它替换、修改、改变和省略。

[0146] 虽然本文已经描述和示出了各种发明实施例,但是本领域普通技术人员将容易地设想出用于执行功能和/或获得结果的各种其它机构和/或结构和/或所描述的一个或多个优点,并且这些变化和/或修改中的每一个被认为在本文所描述的创造性实施例的范围內。更一般地,本领域技术人员将容易地理解,除非另有说明,本文所述的任何参数、尺寸、材料和构造都是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和/或构造将取决于使用本发明教导的具体应用。本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验来确定本文所述的具体创造性实施例的许多等同物。因此,应当理解,前述实施例仅以举例的方式呈现,并且在所附权利要求书及其等同物的范围內,本发明的实施例可以不同于具体描述和要求保护的方式实施。本公开的创造性实施例涉及本文所述的每个单独特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法。此外,如果这些特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法不相互矛盾,则两个或更多个这样的特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法的任何组合都包括在本发明的创造性范围內。

[0147] 在本说明书和权利要求书中使用的不定冠词“一”应理解为“至少一个”,除非有明确的相反指示。

[0148] 除非另有说明,否则不应将权利要求书阅读为限于描述的顺序或元件。应当理解,在不脱离所附权利要求书的精神和范围的情况下,本领域普通技术人员可以对形式和细节进行各种改变。要求保护在所附权利要求书及其等同物的精神和范围内的所有实施例。



100

图1



**102**

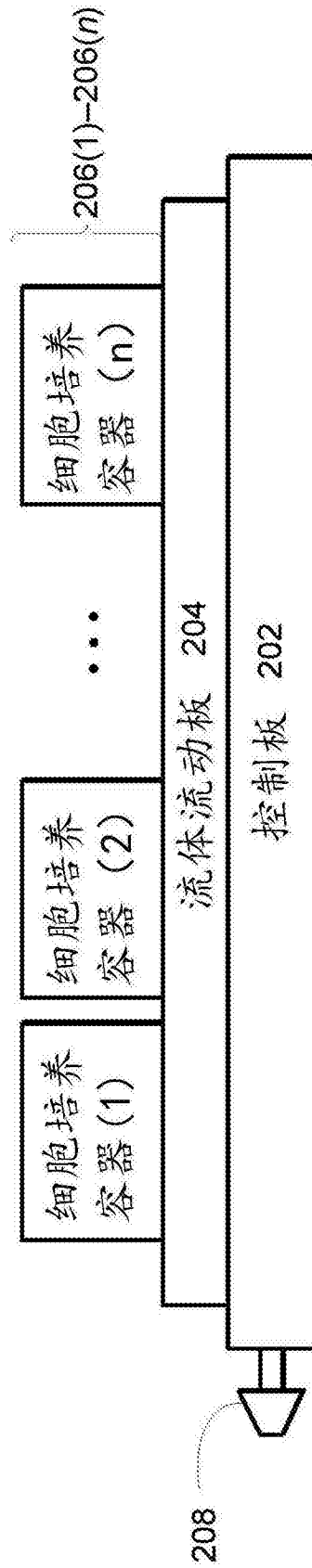


图2

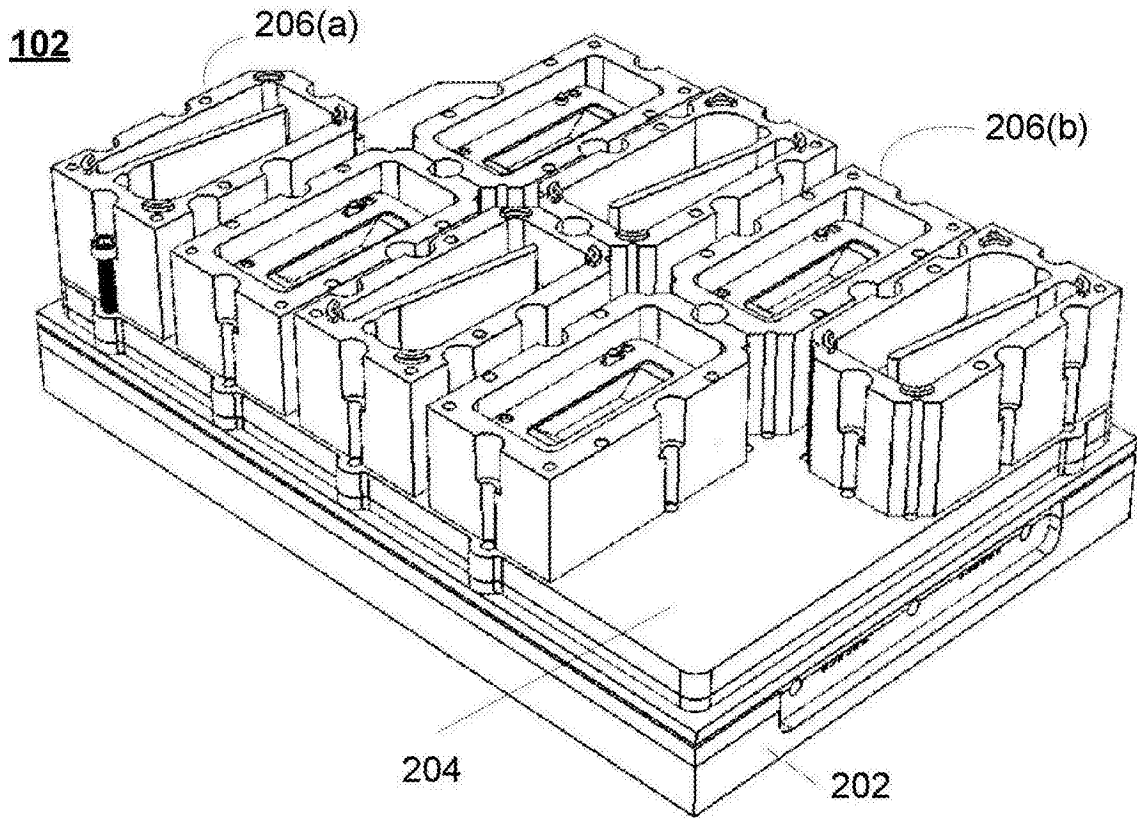


图3A

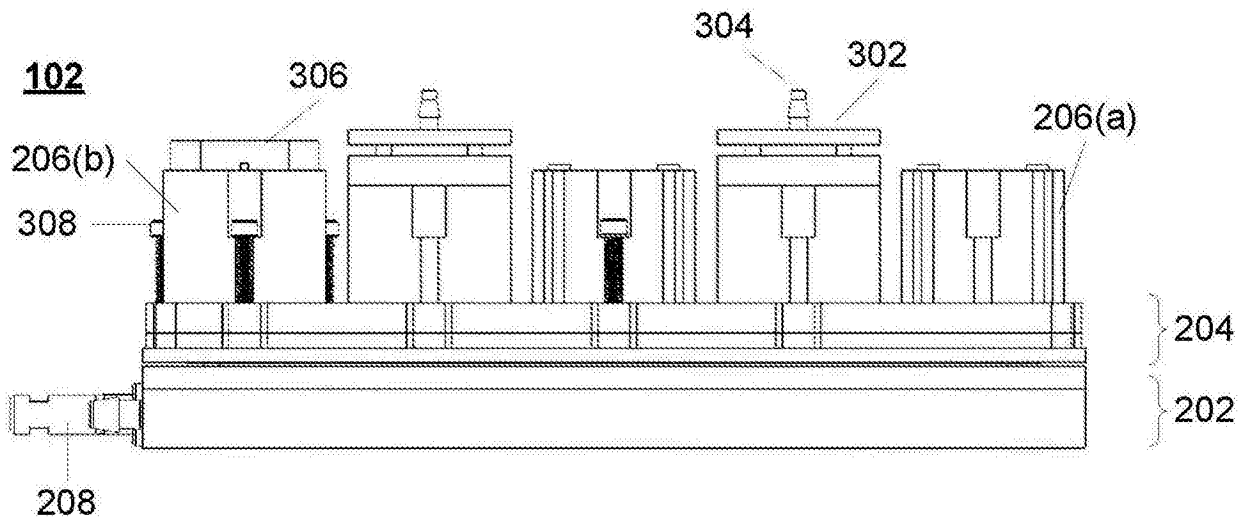


图3B

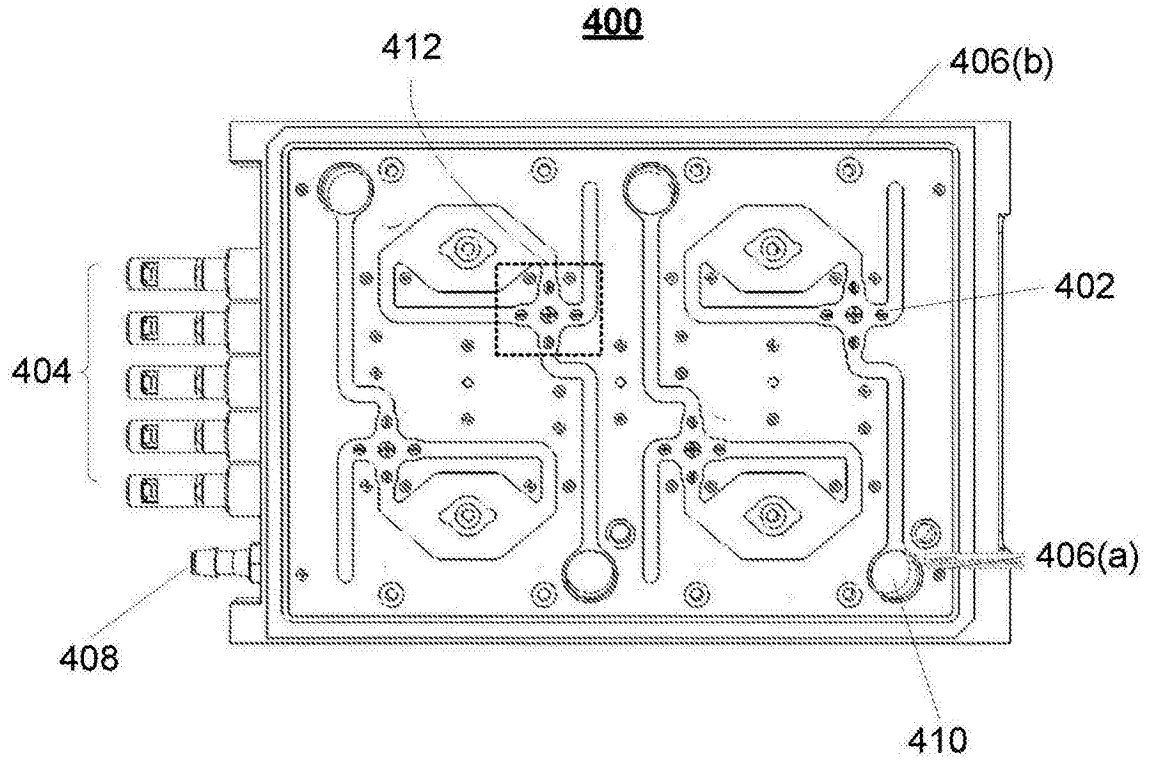


图4A

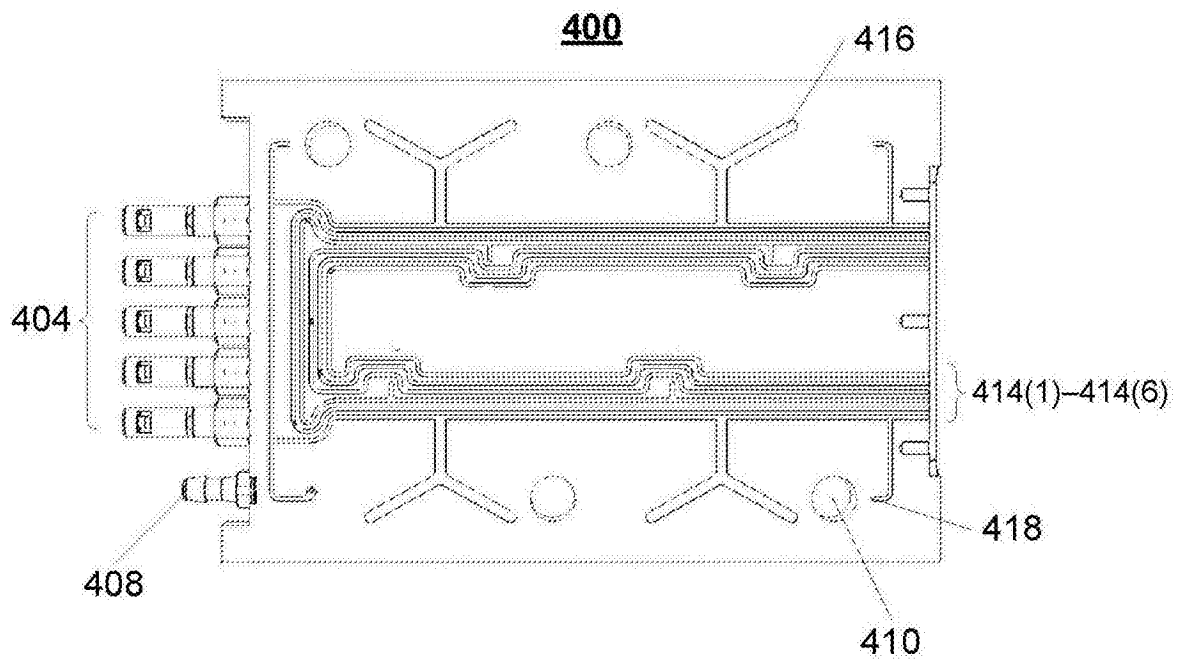


图4B

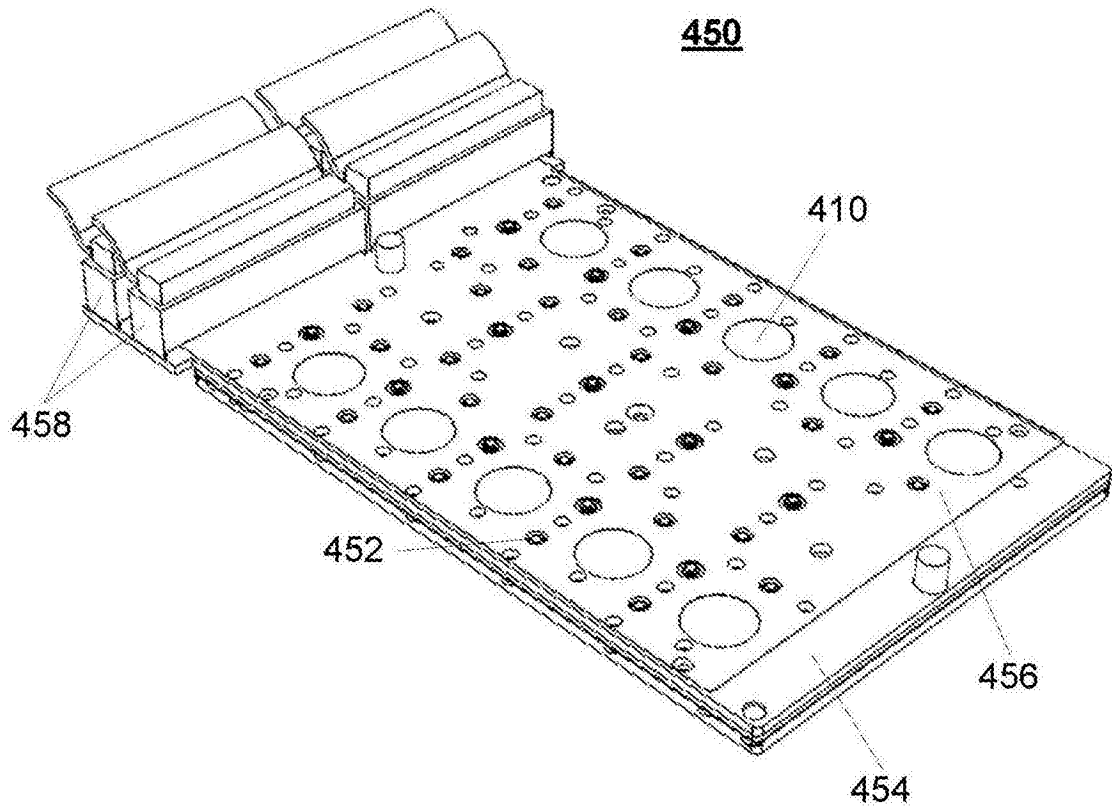


图4C

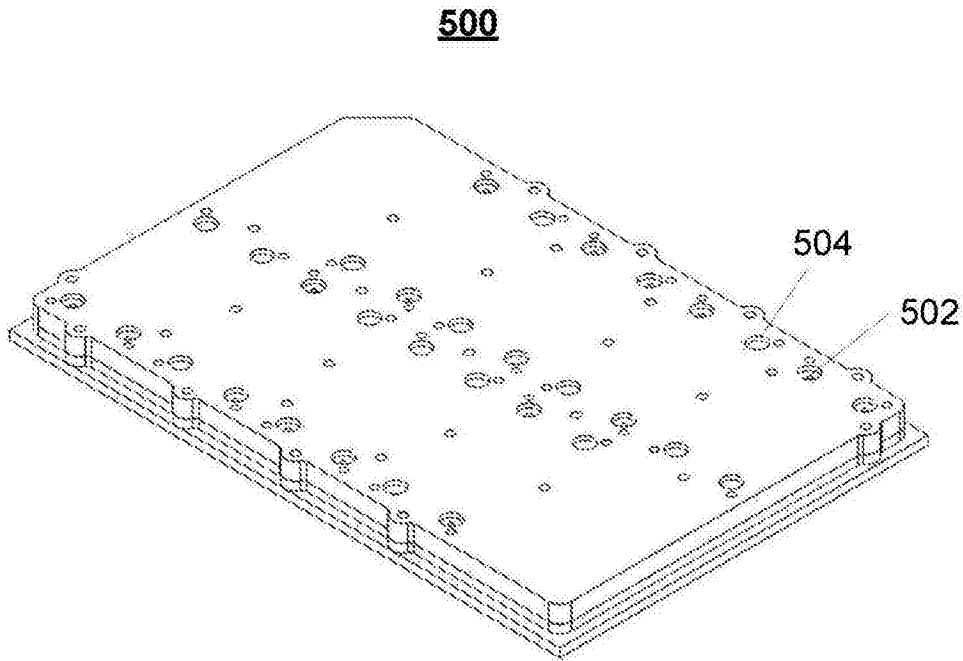


图5A

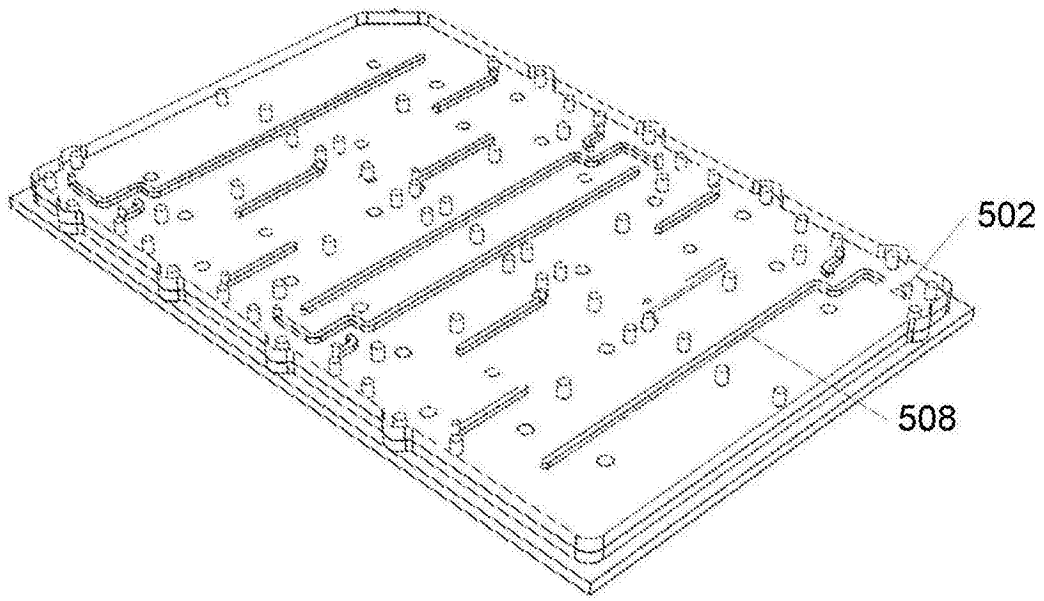


图5B

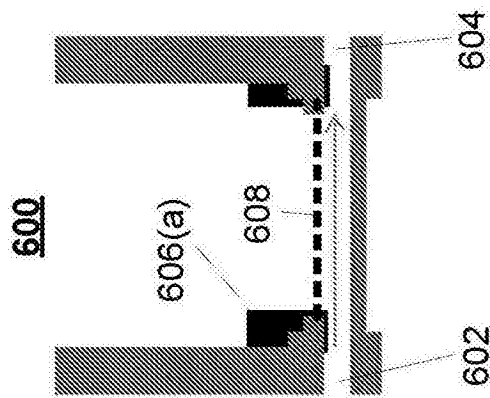


图6A

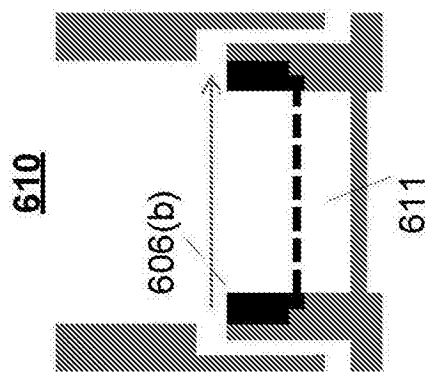


图6B

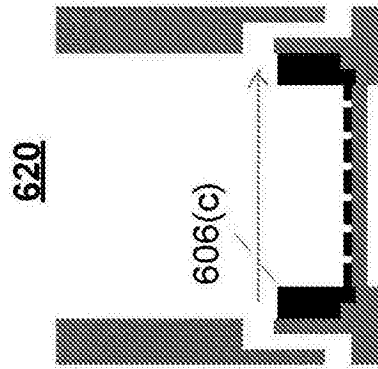


图6C

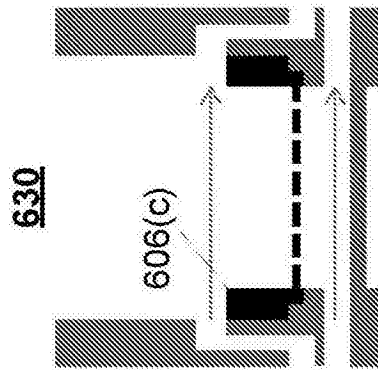


图6D

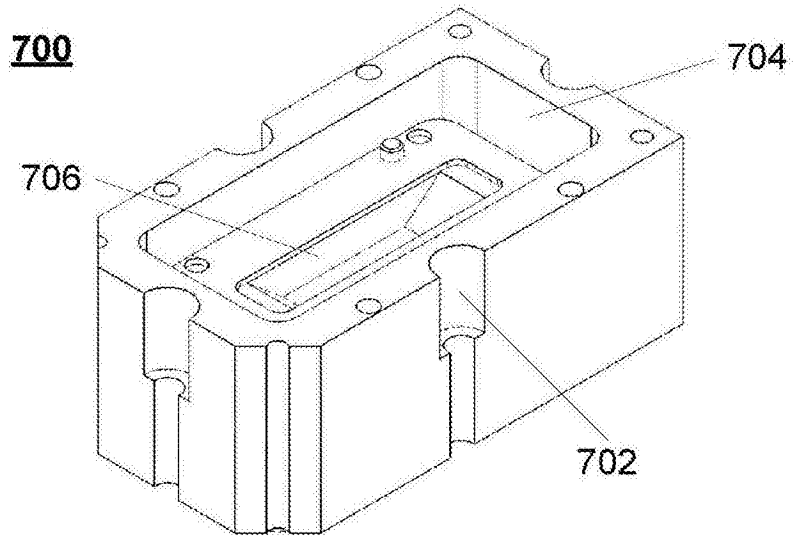


图7A

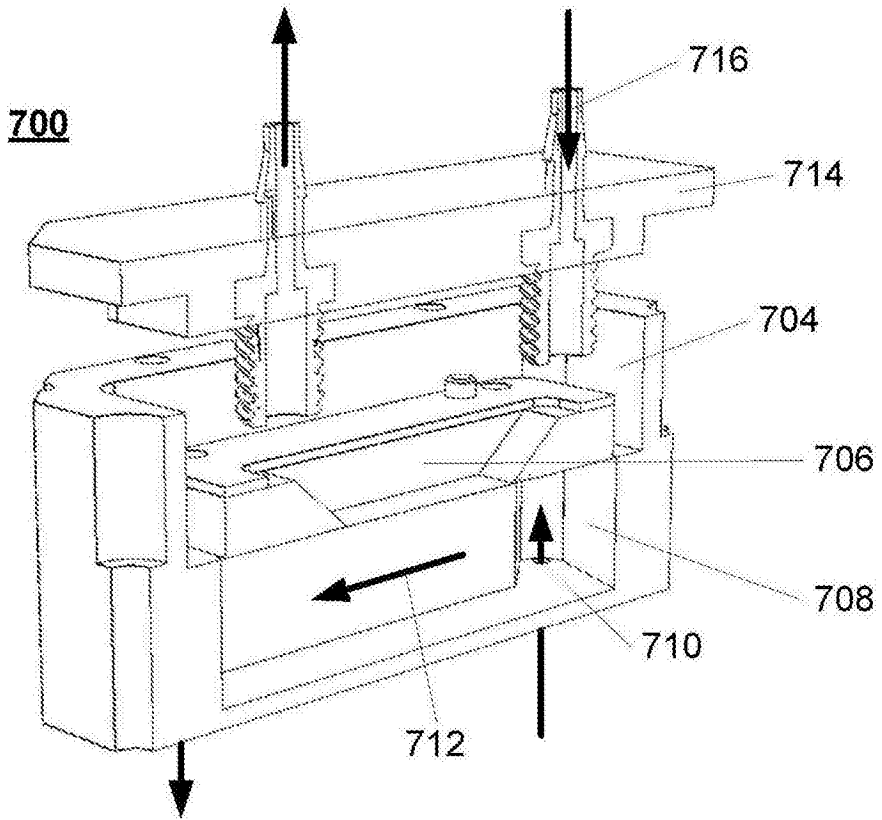


图7B

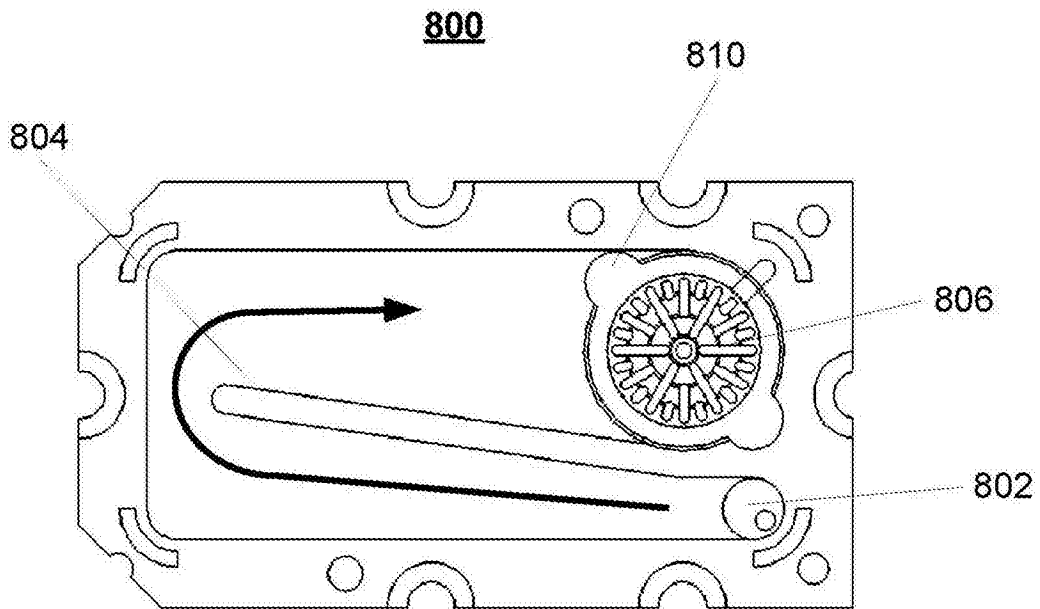


图8

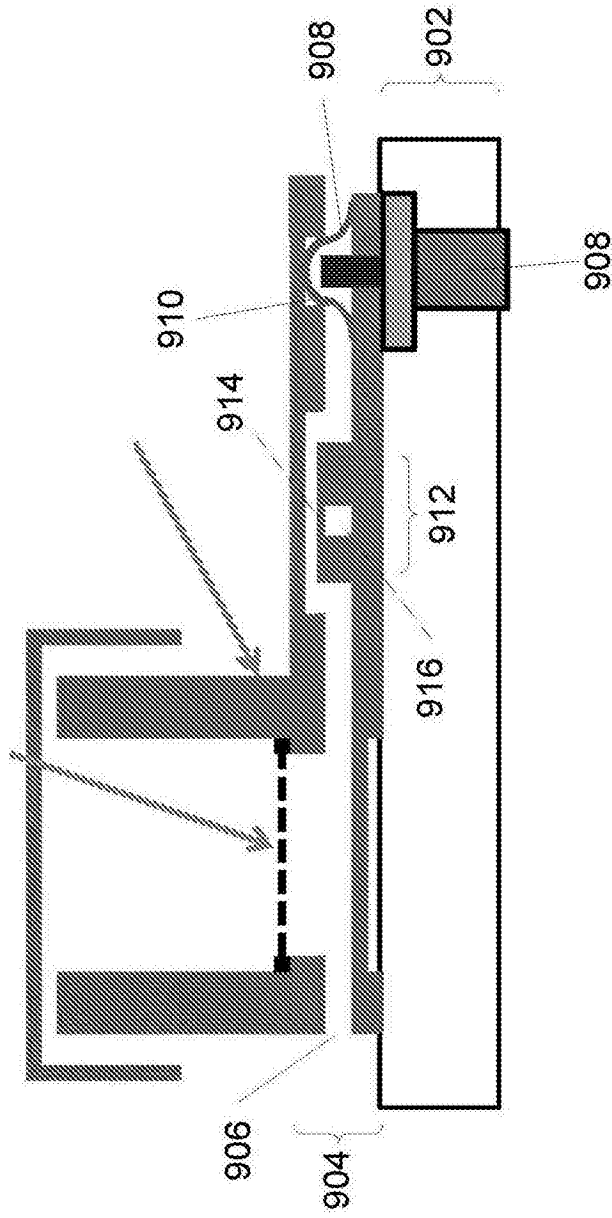


图9A



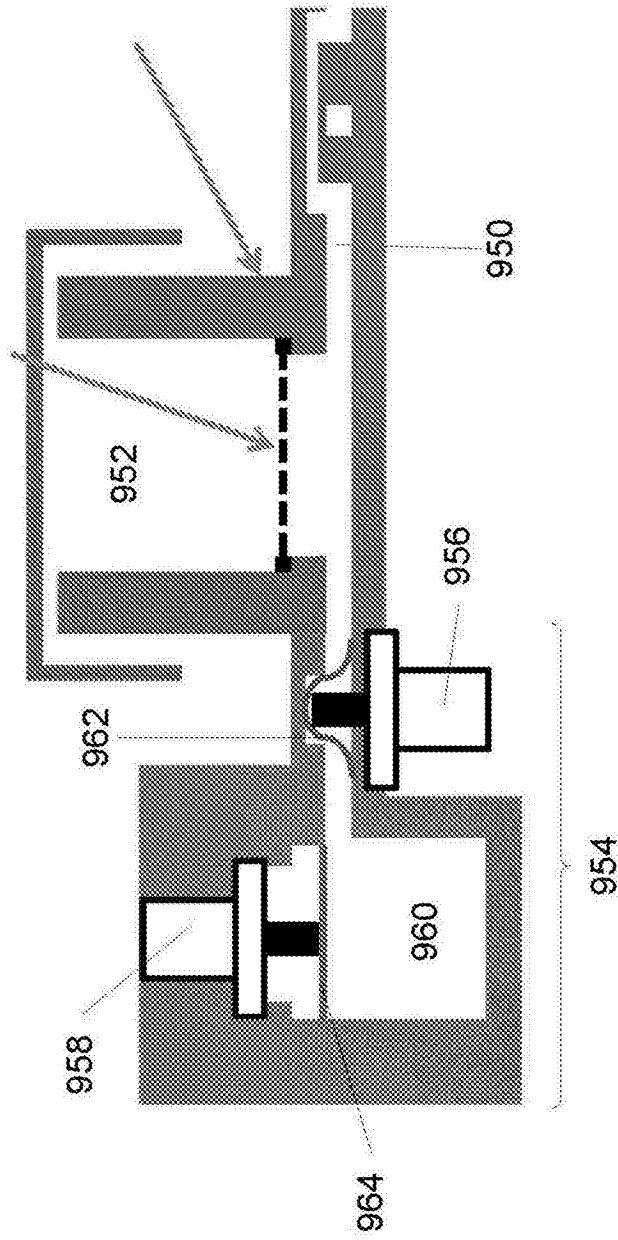


图9B

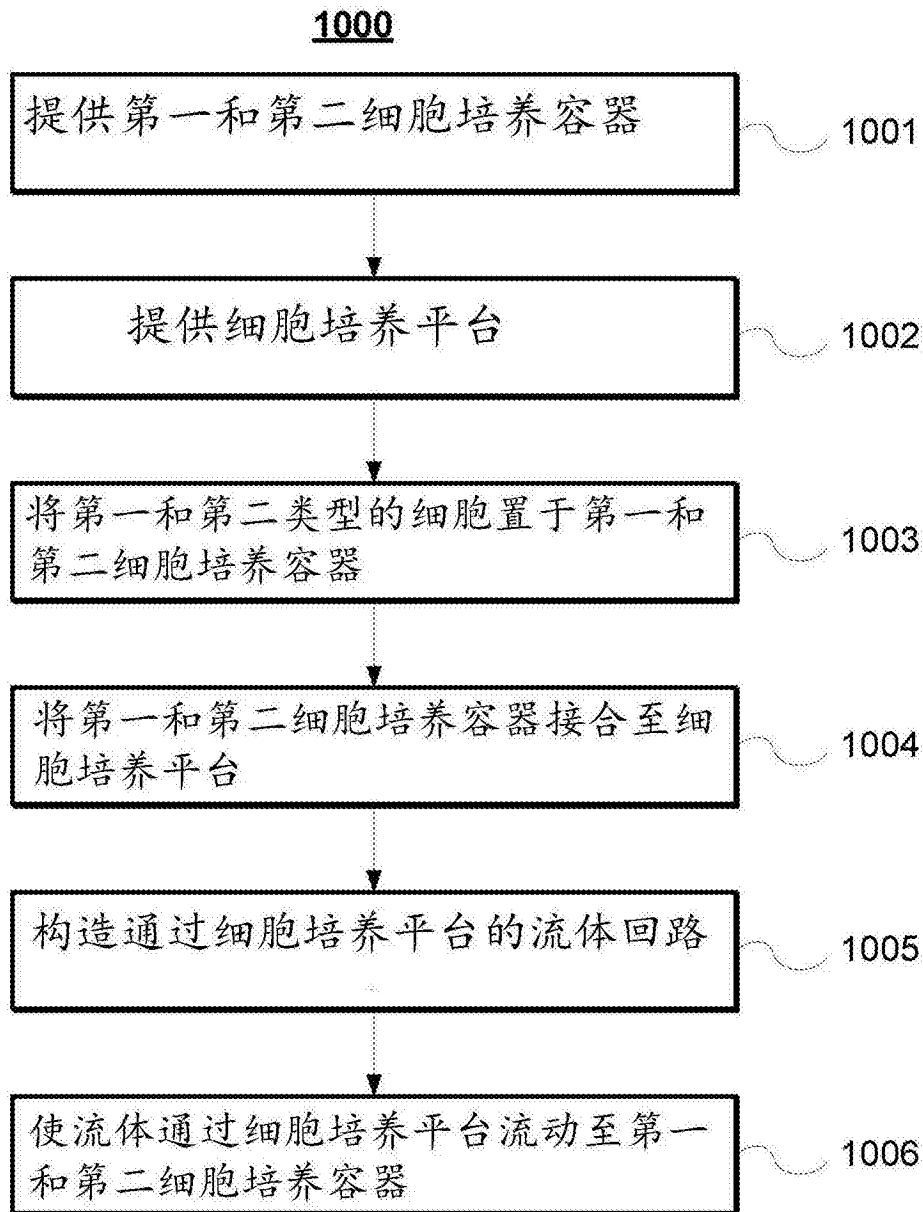


图10

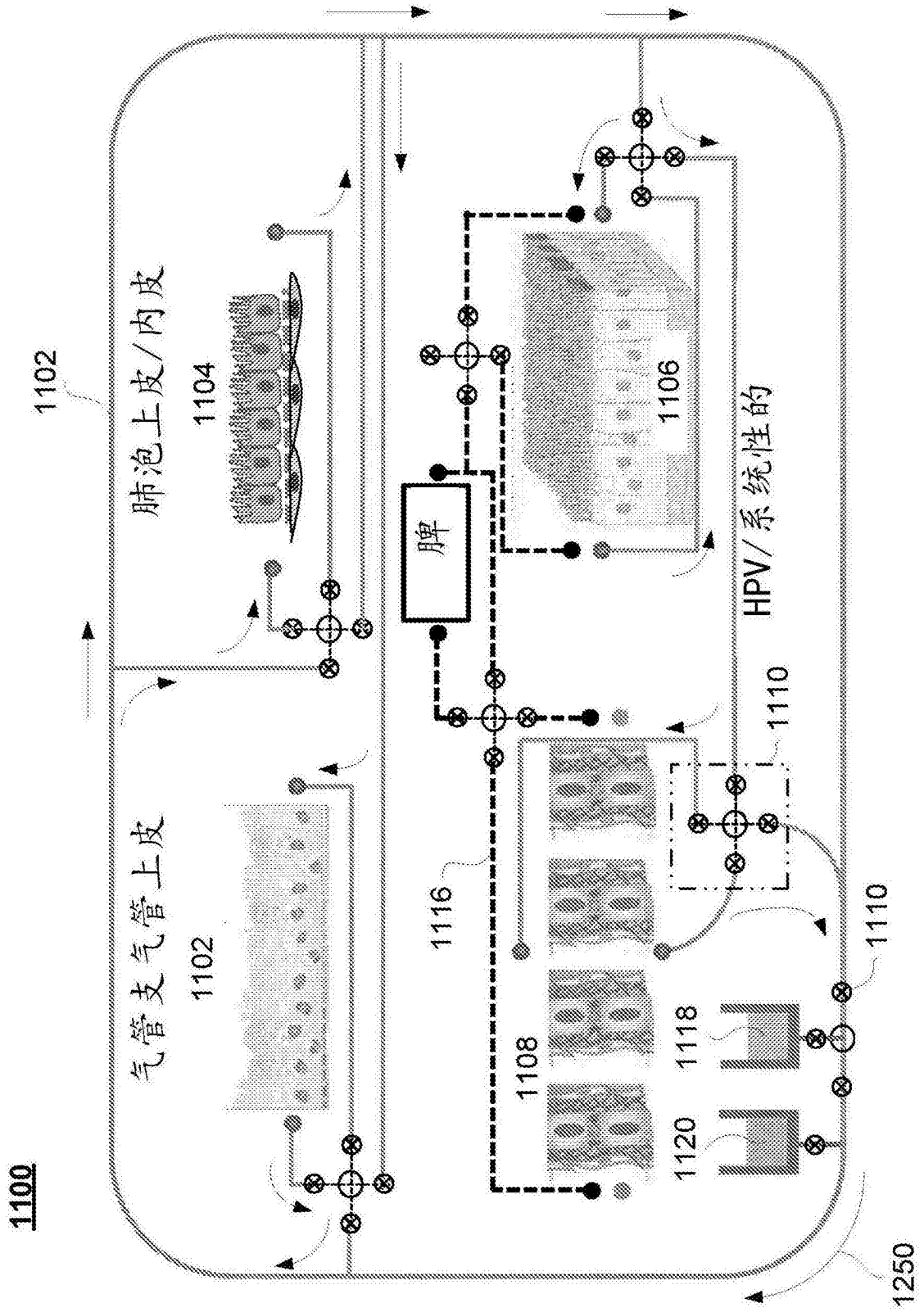


图11

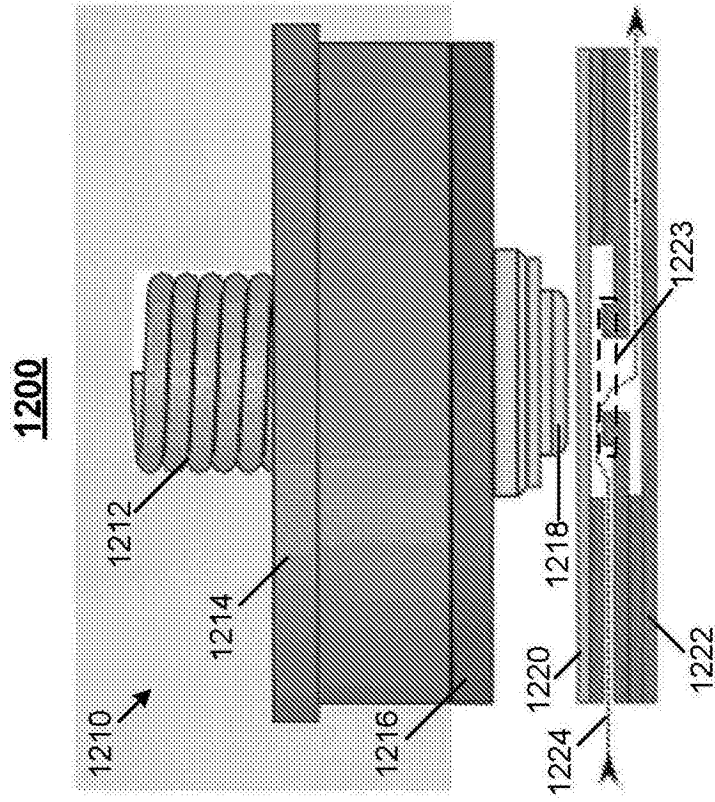


图12A

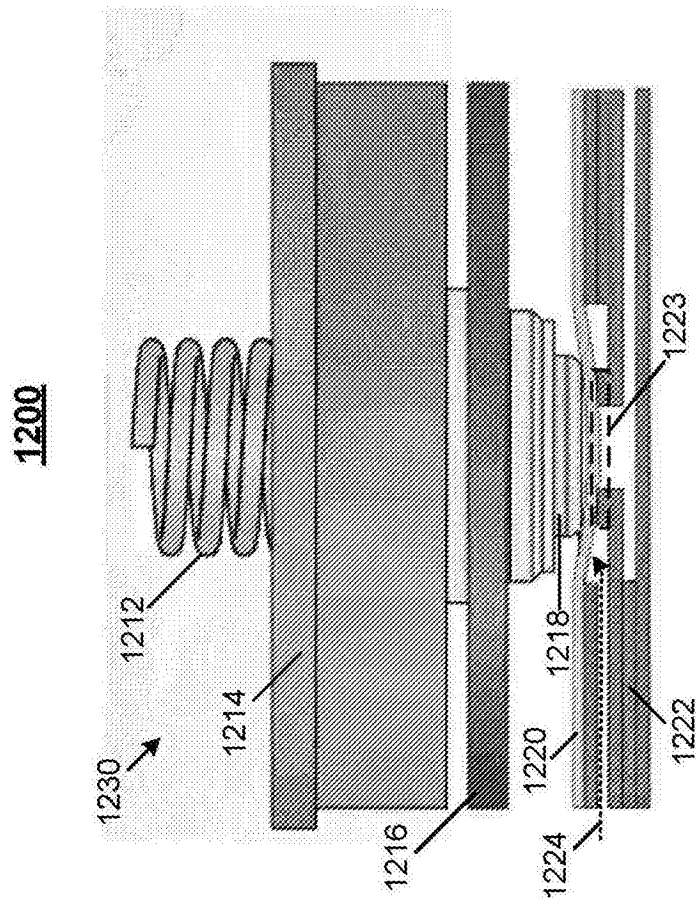


图12B

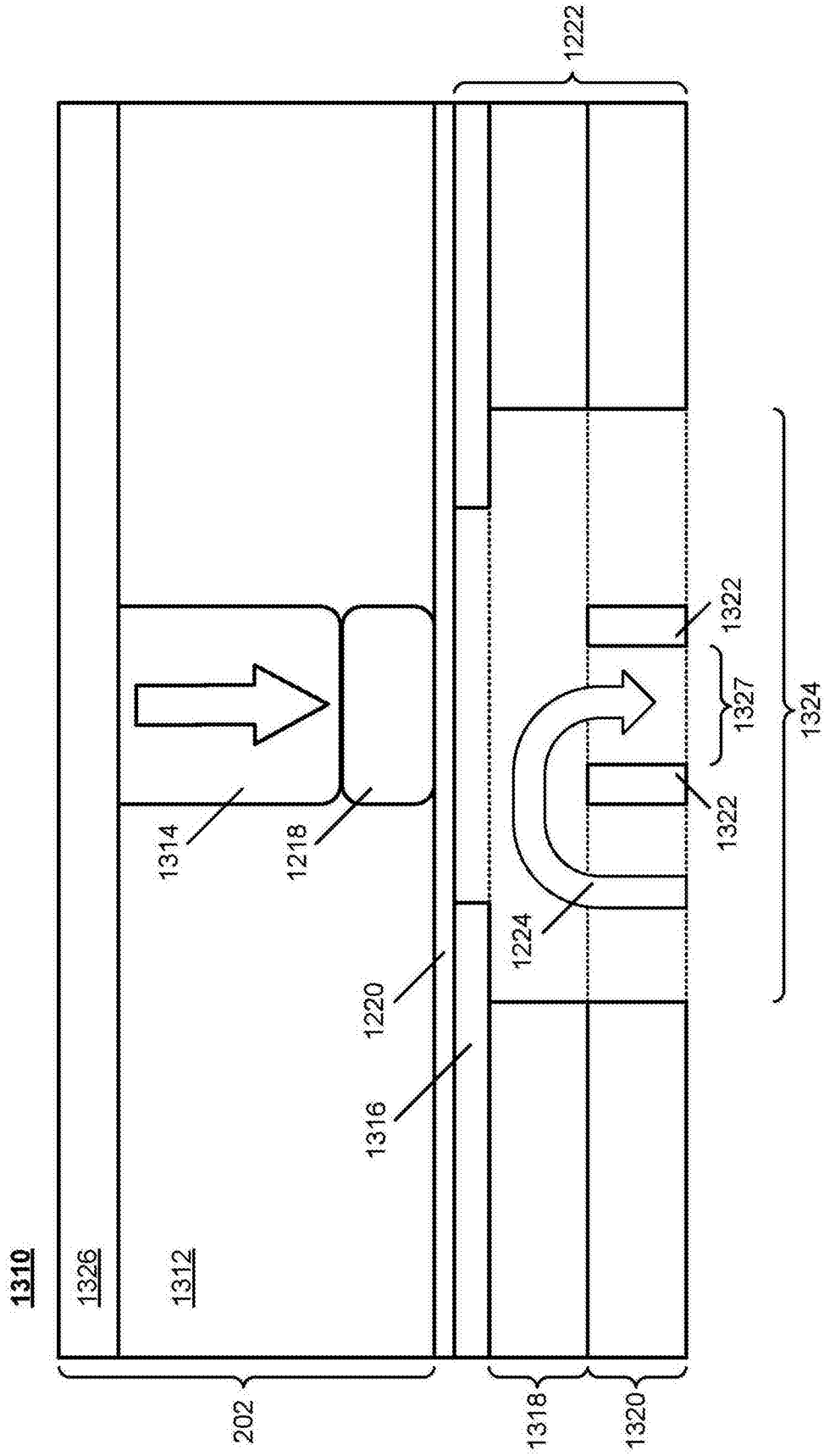


图13A

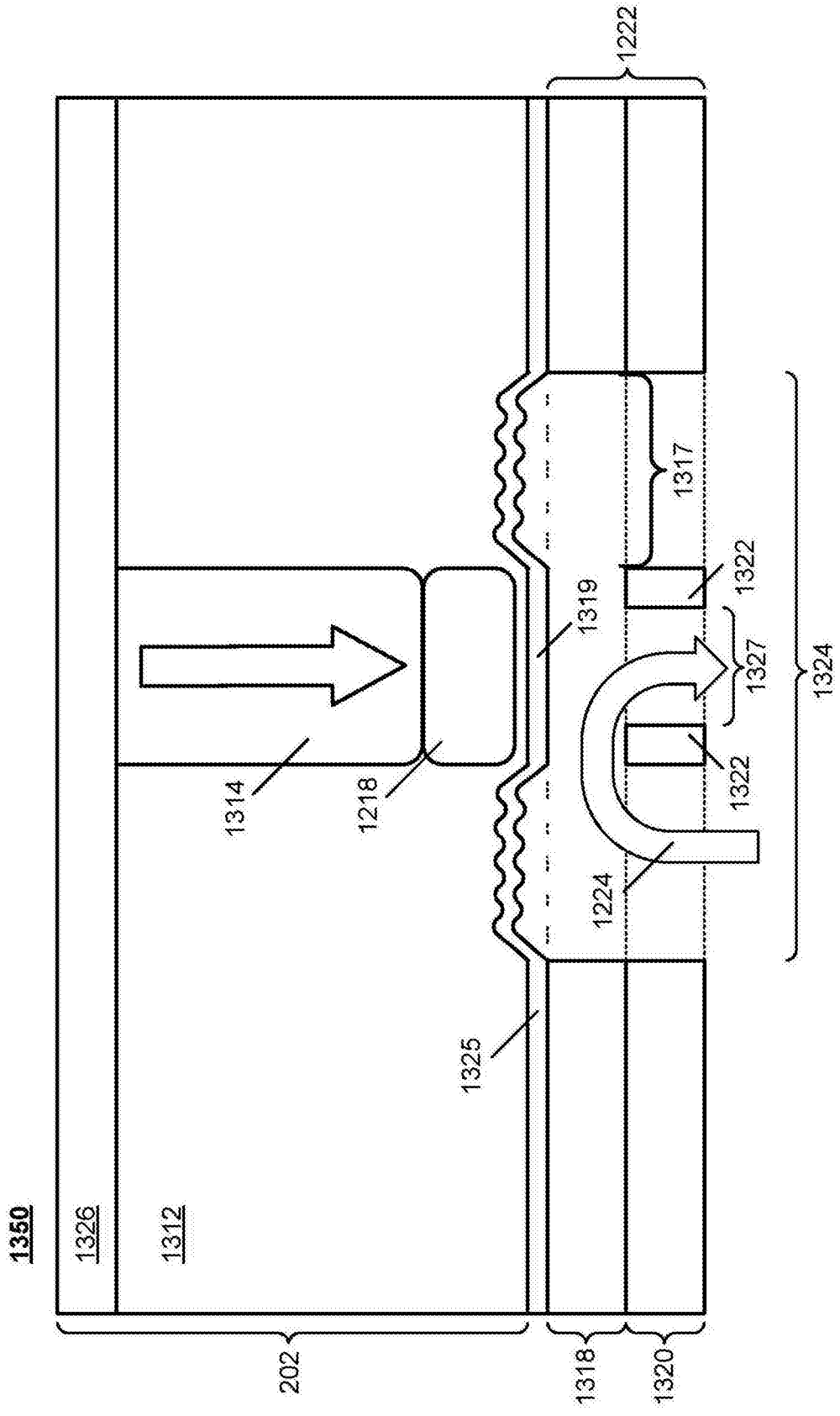


图13B

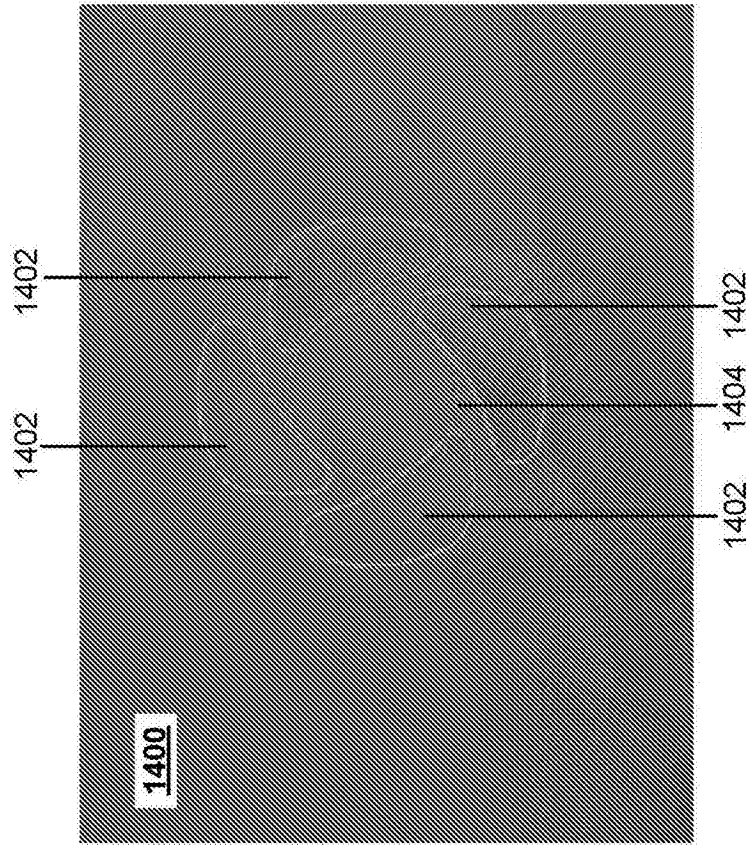


图14



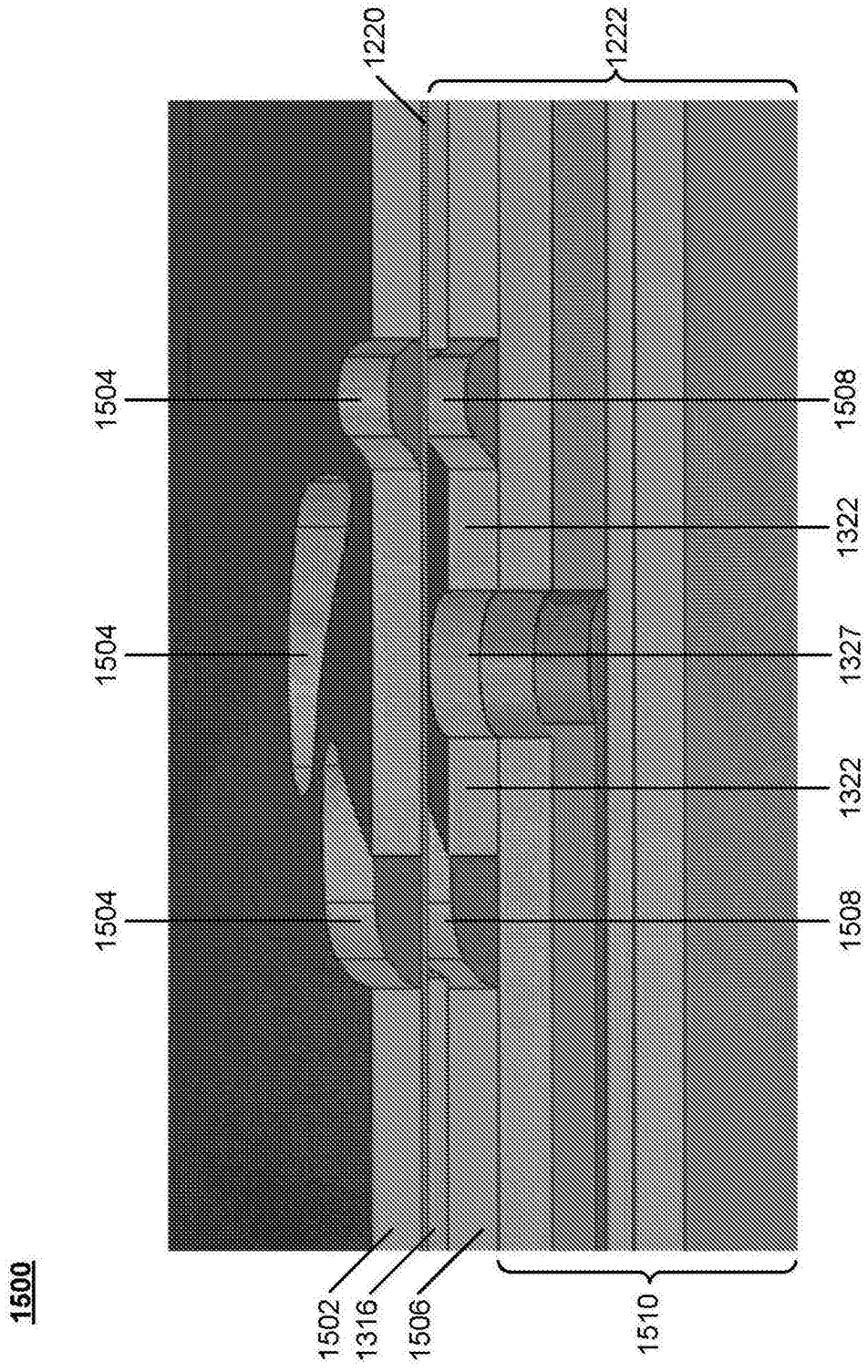


图15

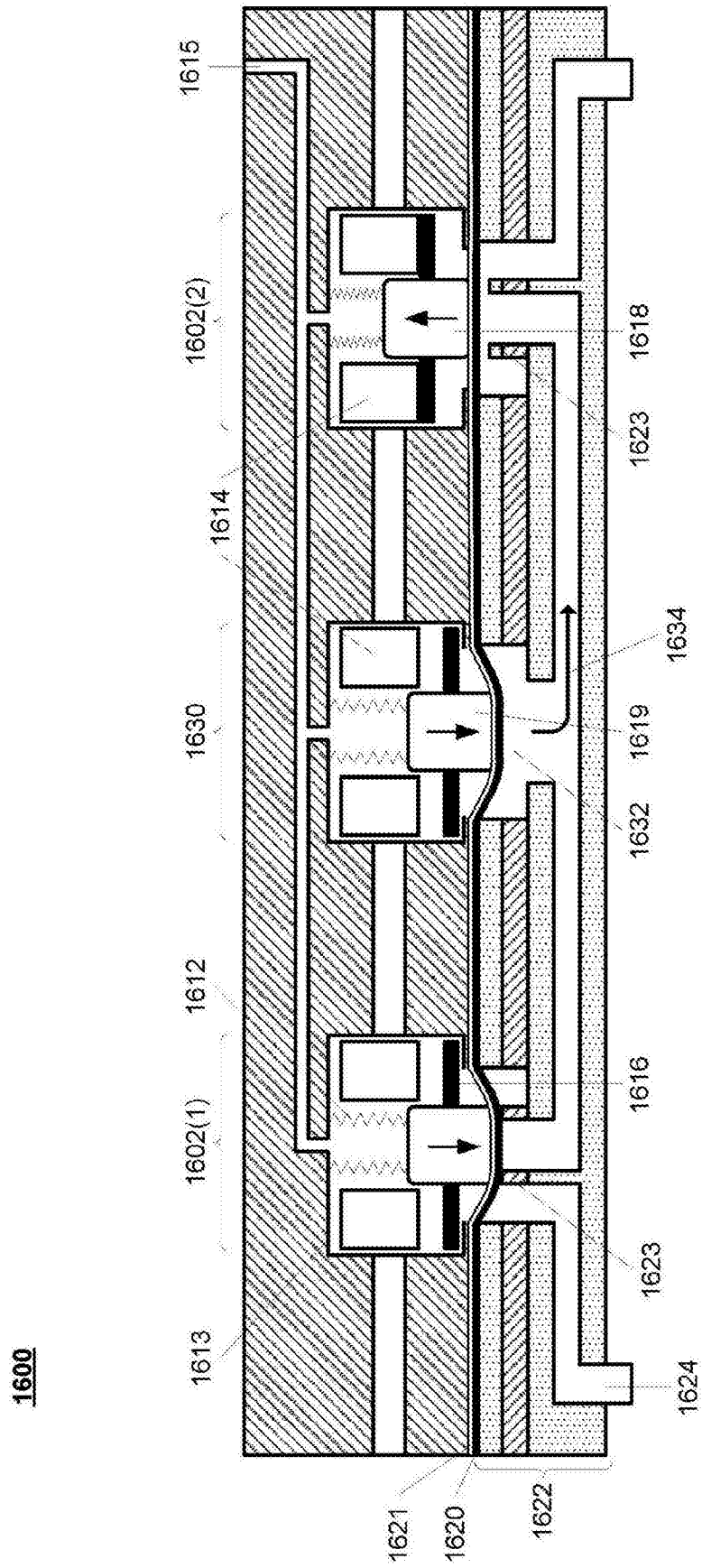


图16