



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0141751
(43) 공개일자 2023년10월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2023.01) B01L 7/00 (2023.01)
F04B 19/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
B01L 3/502715 (2013.01)
B01L 3/502761 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7016983
- (22) 출원일자(국제) 2021년10월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년05월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/055649
- (87) 국제공개번호 WO 2022/086991
국제공개일자 2022년04월28일
- (30) 우선권주장
63/093,640 2020년10월19일 미국(US)

- (71) 출원인
포플라트릭스, 아이엔씨
미국 매사추세츠 01730 베드퍼드 디안젤로 드라이브 10
- (72) 발명자
야마나, 카비르
미국 매사추세츠 01730 베드퍼드 디안젤로 드라이브 10 포플라트릭스, 아이엔씨 내
닐슨, 마이클
미국 매사추세츠 01730 베드퍼드 디안젤로 드라이브 10 포플라트릭스, 아이엔씨 내
- (74) 대리인
특허법인 무한

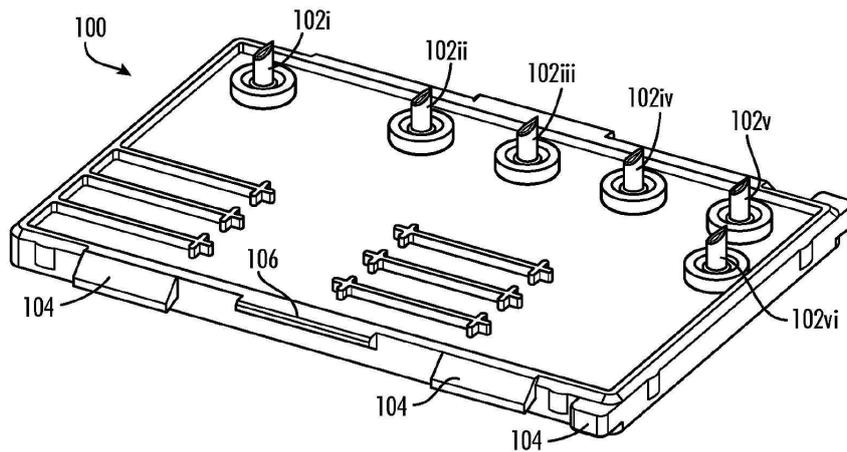
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 PCR 분석에 응답하기 위한 샘플을 위한 유체의 채널 기하학 구조들을 갖는 장치들, 및 이를 사용하는 방법들

(57) 요약

실시간 qPCR 시스템에서 사용하기 위한 칩에 대한 다양한 실시예들이 개시된다. 칩은, 샘플을 칩 안으로 수용하기 위한 적어도 하나의 포트; 적어도 하나의 포트와 유체 소통하는 적어도 하나의 채널; 샘플이 적어도 하나의 채널을 통과할 때, 샘플로부터 DNA/RNA를 캡처하는 적어도 하나의 채널 내에 배치된 복수 개의 자기적 활성 비드들; 및 자기 비드들 상에서 이전에 캡처된 용출된 DNA/RNA를 보유하는 샘플의 광학 분석을 수행하기 위해 적어도 하나의 채널과 유체 소통하는 광학 검사 영역을 포함할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

B01L 7/52 (2013.01)

F04B 19/006 (2013.01)

B01L 2200/027 (2013.01)

B01L 2200/16 (2013.01)

B01L 2300/044 (2013.01)

B01L 2300/0672 (2013.01)

B01L 2300/0883 (2013.01)

B01L 2400/043 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

실시간 qPCR 시스템에서 사용하기 위한 칩에 있어서,

샘플을 상기 칩 안으로 수용하기 위한 적어도 하나의 포트;

상기 적어도 하나의 포트와 유체 소통하는 적어도 하나의 채널;

상기 샘플이 상기 적어도 하나의 채널을 통과할 때, 상기 샘플로부터 DNA/RNA를 캡처하는 상기 적어도 하나의 채널 내에 배치된 복수 개의 자기적 활성화 비드들; 및

상기 자기 비드들 상에서 이전에 캡처된 상기 용출된 DNA/RNA를 보유하는 상기 샘플의 광학 분석을 수행하기 위해 상기 적어도 하나의 채널과 유체 소통하는 광학 검사 영역

을 포함하는 칩.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

세척 유체 및 용출 유체 중 적어도 하나를 상기 칩 안으로 수용하기 위한 적어도 하나의 추가적인 포트를 더 포함하는 칩.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 포트에 대응하고 상기 적어도 하나의 포트와 유체 소통하고 상기 칩의 상단 표면 상에 위치되는 적어도 하나의 입구를 더 포함하는 칩.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 자기적 활성화 비드들과 자기적으로 활성화되도록 구성된 적어도 하나의 자기적 활성화 영역을 더 포함하는 칩.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

어느 하나의 자기적 활성화 영역은 상기 광학 검사 영역의 상류에 위치되는 칩.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

적어도 하나의 가열된 영역을 더 포함하는 칩.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

어느 하나의 가열된 영역은 상기 광학 검사 영역의 각각의 측부 상에 위치되는 칩.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널 내에 배치된 적어도 하나의 필터를 더 포함하는 칩.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널은 0.5 mm의 깊이 및 0.5 mm의 너비인 칩.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

적어도 하나의 파열 밸브를 더 포함하는 칩.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 파열 밸브는 0.1 mm의 깊이 및 0.1 mm의 너비인 칩.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 칩의 외부 표면 상에 배치되고 상기 칩의 외부 표면으로부터 돌출된 적어도 하나의 칩 스톱을 더 포함하는 칩.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 칩으로부터 상기 샘플을 배출하기 위한 출구 밸브를 더 포함하는 칩.

청구항 14

카트리지와 칩 어셈블리에 있어서,

적어도 하나의 유체 저장소를 포함하는 카트리지;

상기 적어도 하나의 유체 저장소에 대응하는 입구 및 포트가 있는 상기 카트리지 아래에 배치된 칩; 및

상기 카트리지의 상단 상에 배치된 탄성 멤브레인을

포함하는 카트리지 및 칩 어셈블리.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 입구가 상기 적어도 하나의 유체 저장소와 유체 소통하지 않도록 상기 칩이 상기 카트리지의 적어도 하나의 하부 클립과 적어도 하나의 상부 클립 사이에 유지되는 제 1 형태를 갖는 카트리지 및 칩 어셈블리.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

상기 입구가 상기 적어도 하나의 유체 저장소와 유체 소통하도록 상기 카트리지의 적어도 하나의 상부 클립과 상기 카트리지 사이에 유지되는 제 2 형태를 갖는 카트리지 및 칩 어셈블리.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

상기 카트리지 및 칩 어셈블리를 제 1 형태로부터 제 2 형태로 전이하기 위해 상기 카트리지 상에 위치한 적어도 하나의 해제부를 더 포함하는 카트리지 및 칩 어셈블리.

청구항 18

제 14 항에 있어서,

상기 카트리지의 폐기물 영역과 유체 소통하는 상기 칩의 출구 및 출구 밸브를 더 포함하는 카트리지 및 칩 어셈블리.

청구항 19

제 14 항에 있어서,

적어도 하나의 포일 밀봉, 압축성 레이어, 및 광학적 투명 밀봉 중 적어도 하나를 더 포함하는 카트리지 및 칩 어셈블리.

청구항 20

카트리지 및 칩 어셈블리를 사용하는 방법에 있어서,

상기 카트리지 및 상기 칩 어셈블리의 카트리지의 샘플 저장소 안으로 샘플을 수집하고 삽입하는 단계;

상기 칩의 포트 및 입구에 의해 상기 샘플 저장소로부터 상기 카트리지 및 상기 칩 어셈블리의 칩 안으로 상기 샘플을 푸쉬하는 단계;

상기 샘플을 자기적 활성 비드들과 혼합한 다음 상기 비드들을 상기 칩에 트랩하는 단계;

상기 칩으로부터 다시 상기 저장소 안으로 상기 샘플을 철회하는 단계;

상기 카트리지에서 적어도 하나의 세척 유체 저장소로부터 적어도 하나의 세척 유체를 푸쉬하는 단계;

상기 적어도 하나의 세척 유체를 상기 칩으로부터 다시 상기 적어도 하나의 세척 유체 저장소 안으로 철회하는 단계;

탄성 멤브레인을 디프레스함으로써 상기 카트리지의 용출 저장소로부터, 또는

상기 카트리지의 PCR 저장소로부터

상기 칩 안으로 용출 버퍼를 푸쉬하는 단계;

상기 탄성 부재를 철회함으로써, 또는

상기 용출 버퍼를 상기 PCR 저장소 안으로 철회하고, 이에 따라 정제된 샘플을 생성함으로써

상기 용출 버퍼를 철회하는 단계;

상기 정제된 샘플을 회복시키고 상기 칩의 적어도 하나의 가열된 영역 안으로 상기 정제된 샘플을 당기는 단계;

상기 적어도 하나의 가열된 영역을 위한 온도를 설정하는 단계;

상기 칩의 광학 검사 영역을 지나 상기 정제된 샘플을 사이클링하는 단계; 및

상기 광학 검사 영역에서 상기 정제된 샘플로부터 취한 신호를 측정하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 상호 참조

[0002] 이 출원은 2020년 10월 19일에 제출되고 "Point of Collection qPCR System"이라는 제목의 미국 임시 특허출원 번호 제63/093,640호의 PCT 제8조 하의 우선권의 이익을 청구한다. 이 출원은 또한 "PCR 분석을 위한 유체 검출 및 제어 알고리즘(Fluidic Detection and Control Algorithm for PCR Analysis)", "시약 저장을 위한 일회용 카트리지 및 이를 사용하는 방법들(Disposable Cartridge for Reagent Storage and Methods Using Same)", 및 "분리 및 PCR 증폭을 달성하기 위한 유체 체적들을 제어하기 위한 방법 및 장치(Method and Apparatus for

Controlling Fluid Volumes to Achieve Separation and PCR Amplification)"이라는 제목의 PCT 출원들, 및 "칩의 유체 채널 기하학들(Fluidic Channel Geometries of a Chip)"이라는 제목의 미국 디자인 출원번호 제 29/812,034호와 관련이 있고, 모두 2021년 10월 19일에 동시에 출원되고 Formulatrix, Inc.라는 동일한 출원인으로 리스팅된다. 상기 위의 출원들의 내용들은 모두 본원에서 전체적으로 설명된 것처럼 참조로 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은, 이의 일부 실시예들에서, 실시간, 정량적 폴리메라아제(polymerase) 연쇄 반응(qPCR)에 관한 것이고, 보다 특별하게는, 그러나 전용적이지 않게, qPCR 프로세싱 및 분석의 효율성을 개선하기 위한 장치들 및 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 전체 샘플 추출, 정제, 및 RT-qPCR 프로세스들을 작고 일회용 포맷 상으로 줄이기 위한 다양한 상이한 접근 방식들이 있다. 하나의 구현은 Roche Cobas Liat 플랫폼 상에서 발견될 수 있다. 이 플랫폼은, 저장 버퍼(buffer)로부터 샘플 용액을 소모성의 시약 저장소 안으로 피펫(pipette)하기 위해 작은 일회용 전송 피펫을 이용한다. 분석(assay)을 실행하기 위해 요구되는 시약들은 분리된 섹션들이 있는 튜브에 밀봉되어 있다. 분석이 진행되는 중에, 적절한 시약들을 정확한 순서로 정확한 시간들에 도입하기 위해 특정 섹션들은 파열(rupture)된다. 이는, 시스템이 사용될 수 있기 전에 발생하는 복잡하고 수동적인 샘플 처리(handling)를 요구한다. 추가적으로, 유체적인 모든 것들은 유체 채널들이 없는 숨겨진 저장소들에서 일어난다.

[0006] 또 다른 접근 방식은, 오일 및 물/수성 같은 2개의 상의 유체들과 함께 전기습윤 접근 방식들을 사용하는 것이다. 이 접근 방식은, NGS 라이브러리 프렙(prepare) 별책(separate)을 위한 시약들을 구체적으로 유지하기 위해 그리고 기술된 전기습윤 염기 서열들로 시약들을 도입하기 위해, NuGen(Mondrian), Advanced Liquid Logic, Illumina(NeoPrep)에 의해 상용화되었다. 이것은, 일부 염기 서열들을 위해 작동하지만 대체로 상업적 실패였다. Baebies는, 그들의 FINDER 플랫폼과 함께 PCR 테스트를 위해 이 기술을 사용하기를 이제 시도 중이다.

[0007] QIAstat-Dx는, 액체들을 물리적으로 이동시키거나 지향하기 위해 다수 개의 물리적 파티션(partition)들, 및 물리적 이동 장벽들 또는 다른 구동(actuation) 피쳐들을 이용하는 시스템이다. 이 시스템의 기구는, 액체들을 소모품에 존재하는 채널들을 통해 한 영역으로부터 또 다른 영역으로 이동시키기 위해 소모품에서의 유체 운동을 직접적으로 또는 간접적으로 구동한다.

[0008] 또 다른 접근 방식은, 액체 운동을 달성하기 위해, 상이한 회전 속도, 인터페이스한 피쳐들을 사용하는 소위 "cd-마이크로유체들"이라고 하는 원심 장치이다. ufluidix.com/circle/whats-a-discman-and-how-is-it-a-medical-diagnostic-device-cd-microfluidics/를 참조하십시오. 이는, 일부 작업 흐름(workflow)들에 유용하지만, qPCR은 모든 열적 사이클에서 진행 중인 PCR 반응을 이미징하는 것에 의존한다. 게다가, DNA-Nudge 시스템은, 시약 첨가들의 순서를 제어하기 위해 회전 밸브를 사용하지만, 그런 다음 고정된 위치들에서 개별 체적들 상에서 궁극적으로 PCR을 수행한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 일부 실시예들의 일 양태에 따르면, 실시간 qPCR 시스템에서 사용하기 위한 칩에 있어서, 샘플을 칩 안으로 수용하기 위한 적어도 하나의 포트; 적어도 하나의 포트와 유체 소통하는 적어도 하나의 채널; 샘플이 적어도 하나의 채널을 통과할 때, 샘플로부터 DNA/RNA를 캡처하는 적어도 하나의 채널 내에 배치된 복수 개의 자기적 활성 비드들; 및 자기 비드들 상에서 이전에 캡처된 용출된 DNA/RNA를 보유하는 샘플의 광학 분석을 수행하기 위해 적어도 하나의 채널과 유체 소통하는 광학 검사 영역을 포함하는 칩이 제공된다.

[0010] 발명의 일 실시예에서, 칩은 세척 유체 및 용출 유체 중 적어도 하나를 칩 안으로 수용하기 위한 적어도 하나의 추가적인 포트를 더 포함한다. 발명의 일 실시예에서, 칩은 적어도 하나의 포트에 대응하고 적어도 하나의 포트와 유체 소통하고 칩의 상단 표면 상에 위치되는 적어도 하나의 입구를 더 포함한다.

[0011] 발명의 일 실시예에서, 칩은 자기적 활성 비드들과 자기적으로 활성화되도록 구성된 적어도 하나의 자기적 활성 영역을 더 포함한다.

[0012] 발명의 일 실시예에서, 어느 하나의 자기적 활성 영역은 광학 검사 영역의 상류에 위치된다.

- [0013] 발명의 일 실시예에서, 칩은 적어도 하나의 가열된 영역을 더 포함한다.
- [0014] 발명의 일 실시예에서, 어느 하나의 가열된 영역은 광학 검사 영역의 각각의 측부 상에 위치된다.
- [0015] 발명의 일 실시예에서, 칩은 적어도 하나의 채널 내에 배치된 적어도 하나의 필터를 더 포함한다.
- [0016] 발명의 일 실시예에서, 적어도 하나의 채널은 0.5 mm의 깊이 및 0.5 mm의 너비이다.
- [0017] 발명의 일 실시예에서, 칩은 적어도 하나의 파열(burst) 밸브를 더 포함한다.
- [0018] 발명의 일 실시예에서, 적어도 하나의 파열 밸브는 0.1 mm의 깊이 및 0.1 mm의 너비이다.
- [0019] 발명의 일 실시예에서, 칩은 칩의 외부 표면 상에 배치되고 칩의 외부 표면으로부터 돌출된 적어도 하나의 칩 스톱을 더 포함한다.
- [0020] 발명의 일 실시예에서, 칩은 칩으로부터 샘플을 배출하기 위한 출구 밸브를 더 포함한다.
- [0021] 본 발명의 일부 실시예들의 추가 양태에 따르면, 카트리지와 칩 어셈블리에 있어서, 적어도 하나의 유체 저장소를 포함하는 카트리지가; 적어도 하나의 유체 저장소에 대응하는 입구 및 포트가 있는 카트리지가 아래에 배치된 칩; 및 카트리지의 상단 상에 배치된 탄성 멤브레인을 포함하는 카트리지와 칩 어셈블리가 제공된다.
- [0022] 발명의 일 실시예에서, 어셈블리는 입구가 적어도 하나의 유체 저장소와 유체 소통하지 않도록 칩이 카트리지의 적어도 하나의 하부 클립과 적어도 하나의 상부 클립 사이에 유지되는 제 1 형태를 갖는다.
- [0023] 발명의 일 실시예에서, 어셈블리는 입구가 적어도 하나의 유체 저장소와 유체 소통하도록 카트리지의 적어도 하나의 상부 클립과 카트리지가 사이에 유지되는 제 2 형태를 갖는다.
- [0024] 발명의 일 실시예에서, 어셈블리는 카트리지와 칩 어셈블리를 제 1 형태로부터 제 2 형태로 전이하기 위해 카트리지가 상에 위치한 적어도 하나의 해제부를 더 포함한다.
- [0025] 발명의 일 실시예에서, 어셈블리는 카트리지의 폐기물 영역과 유체 소통하는 칩의 출구 및 출구 밸브를 더 포함한다.
- [0026] 발명의 일 실시예에서, 어셈블리는 적어도 하나의 포일 밀봉, 압축성 레이어, 및 광학적 투명 밀봉 중 적어도 하나를 더 포함한다.
- [0027] 본 발명의 일부 실시예들의 추가 양태에 따르면, 카트리지와 칩 어셈블리를 사용하는 방법에 있어서, 카트리지와 칩 어셈블리의 카트리지의 샘플 저장소 안으로 샘플을 수집하고 삽입하는 단계; 칩의 포트 및 입구에 의해 샘플 저장소로부터 카트리지와 칩 어셈블리의 칩 안으로 샘플을 푸쉬하는 단계; 샘플을 자기적 활성 비드들과 혼합한 다음 비드들을 칩에 트랩하는 단계; 칩으로부터 다시 저장소 안으로 샘플을 철회하는 단계; 카트리지에서 적어도 하나의 세척 유체 저장소로부터 적어도 하나의 세척 유체를 푸쉬하는 단계; 적어도 하나의 세척 유체를 칩으로부터 다시 적어도 하나의 세척 유체 저장소 안으로 철회하는 단계; 칩 안으로 용출 버퍼를 푸쉬하는 단계; 탄성 멤브레인을 디프레스함으로써 카트리지의 용출 저장소로부터, 또는 카트리지의 PCR 저장소로부터 용출 버퍼를 철회하는 단계; 탄성 부재를 철회함으로써, 또는 용출 버퍼를 PCR 저장소 안으로 철회하고, 이에 따라 정제된 샘플을 생성함으로써 정제된 샘플을 회복시키고 칩의 적어도 하나의 가열된 영역 안으로 정제된 샘플을 당기는 단계; 적어도 하나의 가열된 영역을 위한 온도를 설정하는 단계; 칩의 광학 검사 영역을 지나 정제된 샘플을 사이클링하는 단계; 및 광학 검사 영역에서 정제된 샘플로부터 취한 신호를 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0028] 달리 정의되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술 용어 및/또는 과학 용어들은 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 보통으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 여기에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법들 및 재료들이 발명의 실시예들의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법들 및/또는 재료들이 아래에 기재되어 있다. 충돌하는 경우, 정의들을 포함하여 특허 명세서가 통제한다. 또한, 재료들, 방법들 및 예시들은 예시에 불과하며 반드시 제한하려는 의도는 아니다.
- [0029] 발명의 실시예들의 방법 및/또는 시스템의 구현은 선택된 작업들을 수동적으로, 자동적으로, 또는 이들의 조합으로 수행하거나 완료하는 것을 수반할 수 있다. 더욱이, 발명의 방법 및/또는 시스템의 실시예들의 실제 기구 및 장비에 따르면, 몇몇의 선택된 작업들은 운영체제를 사용하여 하드웨어에 의해, 소프트웨어에 의해 또는 펌웨어에 의해 또는 이들의 조합에 의해 구현될 수 있다.

[0030] 예를 들어, 발명의 실시예들에 따라 선택된 작업들을 수행하기 위한 하드웨어는 칩 또는 회로로 구현될 수 있다. 소프트웨어로서, 발명의 실시예들에 따른 선택된 작업들은, 임의의 적합한 운영체제를 사용하는 컴퓨터에 의해 실행되는 복수 개의 소프트웨어 명령들로 구현될 수 있다. 발명의 일 예시적인 실시예에서, 본원에 기술된 바와 같은 방법 및/또는 시스템의 예시적인 실시예들에 따른 하나 이상의 작업은 복수 개의 명령들을 실행하기 위한 컴퓨팅 플랫폼과 같은 데이터 프로세서에 의해 수행된다. 선택적으로, 데이터 프로세서는 명령들 및/또는 데이터를 저장하기 위한 휘발성 메모리 및/또는 명령들 및/또는 데이터를 저장하기 위한 비휘발성 저장소, 예를 들어 자기 하드-디스크 및/또는 이동식 매체를 포함한다. 선택적으로, 네트워크 연결도 제공된다. 디스플레이 및/또는 키보드 또는 마우스와 같은 사용자 입력 장치도 선택적으로 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0031] 발명의 일부 실시예들은, 첨부 도면들을 참조하여 단지 예시에 의해, 본원에 설명된다. 이제 도면들을 상세히 구체적으로 참조하여, 도시된 특정사항들은 예시에 의한 것이고, 반드시 스케일에 대한 것은 아니고, 발명의 실시예들의 예시적인 논의의 목적들을 위한 것임이 강조된다. 이와 관련하여, 도면들과 함께 취해진 설명은 발명의 실시예들이 어떻게 실시될 수 있는지를 통상의 기술자에게 명백하게 한다.

도면들에서:

- 도 1은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 칩의 상단 사시도이다.
- 도 2는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 칩의 하단 사시도이다.
- 도 3은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 칩의 저면도이다.
- 도 4는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리의 분해도이다.
- 도 5는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리의 상단 사시도이다.
- 도 6은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리의 하단 사시도이다.
- 도 7a 및 도 7b는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 상이한 형태들에서의 카트리지 및 칩 어셈블리의 단면도이다.
- 도 8은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리를 사용하는 광학 검출 유닛의 사시도이다.
- 도 9는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른, 칩을 사용하는 방법의 흐름도이다. 그리고
- 도 10은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 입구의 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 발명은, 이의 일부 실시예들에서, 실시간, 정량적 폴리메라아제(polymerase) 연쇄 반응(qPCR)에 관한 것이고, 보다 특별하게는, qPCR 프로세싱 및 분석의 효율성을 개선하기 위한 장치들 및 방법들에 관한 것이지만 배타적이지는 않다.

[0033] 발명의 적어도 하나의 실시예를 상세하게 설명하기 전에, 발명은 하기 설명에 기재되고/되거나 도면들에 도시된 컴포넌트들 및/또는 방법들의 구성 및 배열의 세부사항들에 대한 적용에 있어서 반드시 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 발명은 다른 실시예들이 가능하거나 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다.

[0034] 일반적으로, 본원에 기술된 발명들은 벌크 시약 저장소들 및/또는 폐기물 영역으로의 액세스(access)가 있는 유체 채널들의 네트워크를 사용하는 하나의 일회용 소모품(예: 카트리지/칩 어셈블리)에서 qPCR 및 PCR의 프로세스를 완전히 자동화한다. 본원에 기술된 발명들은: 실험실 기구 요건들 및/또는 비용들을 최소화/단순화하고; PCR 증폭을 위한 샘플들 준비를 위한 샘플 추출 및/또는 정제의 프로세스를 가속화하고, 여전히 효과적인 레벨의 민감도(sensitivity)를 제공하면서 qPCR 프로세스를 가속화한다. 본원에서 예시적으로 상세히 설명된 바와 같이, 이러한 이점들을 제공하는 하나의 방법은, 적절한 시약들 및 샘플들을 정확한 순서로 칩 안으로 푸쉬하기 위해 (구동 모터와 결합된 시스템의 카트리지에서) 멤브레인-구동된 저장소들을 사용함에 의한 것이다. 지능적으로-계획된 채널 설계, 작은 수축부들("과열 밸브들"), 및 다른 채널 부분들, 액체들이 적절한 순서로 도입될 수 있을 뿐만 아니라 제어되고 예측 가능한 방식에서 칩의 적절한 영역들로도 도입될 수 있는, 구별되게 상이한(더 넓은/더 깊은) 이미징 영역들이 있다고 구상된다. qPCR 시스템의 다른 컴포넌트들은 관련된 출원들 섹션에서 상호 참조된 특허 출원들과 관련하여 설명된다. 이 컴포넌트들의 일부 또는 전부를 이용하는 예시적인 qPCR 시스

템은 매사추세츠 주 베드포드의 Formulatrix, Inc.로부터 qPCR 시스템으로서 이용 가능할 것이다.

- [0035] 도 1은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 칩(100)의 상단 사시도이다. 칩(100)은 더 큰 qPCR 시스템의 컴포넌트 부분이고, 함께 취해질 때 실시간 qPCR 분석을 수행함이 가능한 것이 이해되어야 한다. 발명의 일 실시예에서, 복수 개의 입구(102i, 102ii, 102iii, 102iv, 102v)들 및 출구(102vi)는 칩(100)에 제공되고, 여기서 유체들은 입구들을 통해, 칩으로 유입되고, 예를 들어, (도 4, 도 5, 도 7a 및 도 7b와 관련하여 아래에서 더 상세히 설명되는) 칩(100)과 함께 사용되는 카트리지(402)에 위치한 웰들 또는 유체 저장소들로부터 또는 출구(102vi)를 통해 칩을 빠져나간다. 원하는 유체들의 체적의 개수 또는 양에 의존하여 더 많거나 적은 입구들 제공될 수 있다. 발명의 일 실시예에서, 입구들은, 예를 들어 각진 컷(cut)에 의해 형성됨으로써, 천공의(puncturing)/예리한(sharp) 상향 단부로 구성된다. 발명의 일부 실시예들에서, 칩(100)은, 카트리지(402)의 대응-부분 피쳐들과 함께 사용되는 칩(100)의 외부의 둘레 주위에 칩-정지/정렬 피쳐들(104, 106)(도 7a 및 도 7b와 관련하여 아래에서 더 자세히 설명된 "클립들(clips)")로 구성된다. 발명의 일 실시예에서, 칩(100)은, 낮은 비용, 용이한 재현성(reproducible), 확장성(scalable) 및/또는 수정가능한 구축을 위해 주입 몰드(mold)된다.
- [0036] 도 2는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 칩(100)의 하단 사시도이다. 예시적인 채널 형태는 도 2에 도시되고 도 3과 관련하여 더 설명된다.
- [0037] 도 3은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 칩(100)의 저면도이다. 간결함을 위해, 도 3의 칩(100)은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따라, 칩(100)을 사용하는 방법의 흐름도(900)와 함께 설명된다. 샘플 스왑은 이전에 수집되고, 도 5에 더 자세히 도시되고 기술된 샘플 저장소(502i) 안으로 삽입(902)되고, 이는 동시에 세포들을 용해(lyse)하고 DNase 및 RNase 단백질 활동으로부터 노출된 DNA 및 RNA 파편들을 보호하기 위한 용해 에이전트(agent)를 보유한다. 샘플 및 용해 에이전트의 이 용액은, 칩(100) 및 그의 발명적인 유체 채널 구조에 용액을 도입하기 위해 샘플 저장소(502i)로부터 입구(102i) 안으로, 및 칩(100)의 샘플 포트(302i)를 통해 푸쉬(904i)된다. 도면들 전반에 걸쳐, 입구, 포트 및 저장소/웰 참조 부호들은 일관되게 사용된다는 것이 유의되어야 하고, 여기서 입구(102ii), 포트(302ii) 및 저장소(502ii)도 일 예시로서 대응하도록, 도 1의 입구(102i)는 도 3의 포트(302i)에 대응하고, 이 둘 모두는 도 5의 저장소(502i)에 대응하는 식이다.
- [0038] 발명의 일 실시예에서, 칩(100)은, 칩(100)이 막히는 가능성을 감소시키기 위해 샘플 용액이 푸쉬(904i)되는 채널 안으로 설계된 필터(304)를 갖는다. 필터(304)(즉, 필터(304)의 하류) 이후, 샘플 용액으로부터 DNA/RNA를 캡처하는 일 표면이 있는 실리카(silica) 또는 카르복실레이트(carboxylate) 자기 비드들의 건조된(dried-down) 용액을 포함하는 채널의 길이(306)가 있다. 샘플 용액은, 비드들을 샘플 용액 안으로 재-하이드레이트(hydrate)하기 위해, 핵산 물질이 비드들에 바인드하기 위한 시간을 갖기를 보장하기 위해, 반복된 굽힘(bend)을 통해, 이 채널 길이(306)를 몇 번 통과한다. 발명의 일 실시예에서, 칩 상의(on-chip) 자기 비드 추출은 RNA를 농축하고 낮은 마스터 믹스 사용을 하게 한다. 자기 비드 추출은, 본원에 설명된 대로 이용될 때, 탁월한 민감도를 드러내야 한다.
- [0039] 샘플 용액은 채널 아래로 진행함에 따라, 공칭(nominal) 채널보다 더 얇고 더 얇은 수축 영역(308)을 통과한다. 발명의 일 실시예에서, 칩 상의 공칭 채널은 대략 0.5 mm의 깊이 및 0.5 mm의 너비이다. 일 실시예에서, 이 더 작은 수축 영역은 0.1 mm x 0.1 mm의 너비이다. 이러한 수축 영역들, 또는 "파열 밸브들"는 푸쉬된 유체의 흐름을 제한하고, 칩(100)의 원하지 않는 영역들 안으로 들어가는 유체를 갖는 것을 회피, 및/또는 칩(100)의 원하는 영역 안으로 유체를 가이드하도록 설계된다. 이 칩의 설계에 의해, 자기 영역(310)의 단부에서 출구 밸브(302vi)로의 흐름은 일반적으로 원하게 되고, 이러한 것은 파열 밸브(308)와 같은 파열 밸브들의 칩(100)에서의 설계 및/또는 위치에 의해 유동적으로 권장된다.
- [0040] 샘플 용액은 칩(100) 및 자기 영역(310)을 통해 푸쉬된다. 이 유체 이동 중에, 자기 비드들은 qPCR 시스템에 존재된 자석에 대하여 채널의 벽에 끌어들여진다. 남아 있는 용액은 채널을 통해, 출구 밸브(302vi), 및 유체가 칩(100)으로 되돌아갈 수 없는 것으로부터 카트리지(402)의 큰 폐기물 영역(504)으로 나가는 출구 포트(502vi)를 통해 계속될 것이다. 이 푸시(904i) 후, 샘플 포트 상의 멤브레인(404)은, (공기에 추가로 또는 공기 대신에 압력을 생성하기 위해, 제 2 비혼화성 유체가 사용되는 일 실시예에서) 선택적으로 공기압 및/또는 수압 때문에, 샘플 용액을 다시 샘플 용액의 저장소(502i) 안으로 대응하게 철회(904ii)시키는, 관련된 출원들 섹션에서 가리켜진 출원들 중 적어도 하나의 출원에서 기술된, qPCR 시스템의 멤브레인-구동 모터에 의해 구동되는 특수하게 설계된 캄샤프트의 작동 때문에 철회한다.
- [0041] 작동 중에, 일부 샘플 용액은, 예를 들어 접합부(318)에서 의도되지 않은 파열 밸브들을 투과하고, 칩(100)의 다른 영역들 안으로 약간 진행하는 것은 예상치 못한 일이 아니다. 이와 관련하여, 파열 밸브들은 누출(leaky)

밸브들이다. 그러나, 이 현상은, 세척 저장소(502iii, 502iv)들로부터, 이 영역들 안으로 또한 "누출"되는 입구(102iii, 102iv)들을 통해 들어가는 계속되는 세척 액체들(이 실시예에서는 에탄올)에 의해 처리(handle)된다. 세척 액체들은 칩(100) 안으로 푸쉬되고(906i), 불순물들을 제거하고 폐기물 영역(504) 안으로 흐르는, 자기적으로 바인드된 비드들 위로 흐른다. 이 실시예에서, 칩(100) 안으로 푸쉬(906i)된 다음 (다시 멤브레인-구동 모터에 의해) 다시 철회(906ii)되는 세척 액체들을 보유하는 2개의 저장소(502iii, 502iv)들이 있지만, 다른 실시예들에서는 더 많거나 더 적을 수 있다. 선택적으로, 집합부(318)는 자기 비드들을 제 위치에 실질적으로 유지함으로써 누출 방지를 돕기 위해 자화된다.

[0042] 자기적으로 바인드된 비드들이 세척된 후, 그런 다음 용출 버퍼는 칩(100) 안으로, 및 자기 비드들 위로 푸쉬된다. 이 용출 버퍼는, 입구(102v)를 통해 용출 저장소(502v)로부터 오거나, PCR 혼합물 안으로의 용출을 원하는 경우, 입구(102ii)를 통해 PCR-혼합 저장소(502ii)로부터 대안적으로 올 수 있다. 용출 버퍼가 용출 저장소(502v)로부터 오는 일 실시예에서, PCR 저장소(502ii)는 비어 있을 것이고 멤브레인(404)은 디프레스(908i)되고 먼저 유지될 것이다. 이러한 방식으로, 용출 저장소(502v)에서의 유체는 자석 영역(310) 안으로 푸쉬될 것이고, PCR 저장소(502ii)에 대응하는 멤브레인(404)은 철회(908ii)한 다음, 용출된 정제된 샘플을 칩(314)의 PCR 영역 안으로 당길 것이다.

[0043] 용출 버퍼가 PCR 저장소(502ii)로부터 올 것인 실시예에서, 세척 단계들 후에, 용출 버퍼는 PCR 저장소(502ii)로부터 PCR 영역(314, 316)들을 통한 모든 길을 지나고 샘플을 용출하기 위한 자기 영역(310) 안으로 푸쉬(910i)될 것이고, 그런 다음 용출 후 PCR 저장소(502ii) 안으로 다시 철회(910ii)할 것이다.

[0044] 발명의 일 실시예에서, 이 예시적인 칩(100)의 마지막 기능적인 영역은, 또한 "복셀"이라 불리는 광학 검출 영역(312)이다. 광학 검출 영역(312)을 분석하기 위한 qPCR 시스템의 광학 검출 유닛(800)은 대표적인 예시로서도 8에 도시된다. 광학 검출 영역(312)은, 그를 둘러싸는 채널들의 동일한 치수들일 수 있거나, 형광성의 신호의 광학 검출을 향상시키기 위해 가변하는 깊이들 및 너비들을 가질 수 있다. 이 실시예에서, 광학 검출 영역은 그것을 둘러싸는 유체 채널들보다 더 넓고 더 깊은 것 둘 다인 것으로 도시된다. 이것은, 일부 실시예들에서, 특정 PCR 컴포넌트(프라이머(primer)들, 프로브들, 및 마스터믹스(mastermix))들을, 용출 용액들이 그 위로 통과함으로써, 차후 재하이드레이션을 위해 선택적으로 건조될 수 있는 영역이다.

[0045] 정제된 샘플들이 자기 영역으로부터 회복되고 PCR 영역(314, 316)들 안으로 당겨진(912) 후에, 유체 제어 및 운동은 간단하다. qPCR 시스템에서의 가열하는 요소들은 별도의 PCR 영역(314, 316)들을 원하는 프로토콜들을 위한 원하는 온도들로 가열하기 위해 원하는 온도들로 설정(914)된다. 발명의 일 예시적인 실시예에서, 고온 영역은 95°C 내지 98°C로 선택적으로 설정되고 냉온 영역은 55°C 내지 60°C로 선택적으로 설정되고, 가열하는 요소들에 의해 특정 온도들로 가열된다. 대부분의 RNA 워크플로우들 동안, 이것은 RNA를 상보적인 DNA(cDNA) 안으로 역전사할 수 있는 시간과 온도를 포함한다. 그런 다음, 사용 중인 PCR 시약들에 의존하여, PCR 효소들에 대한 억제제들을 제거하기 위해 요구되는 높여진 온도에서 "고온 시작(hot start)"을 위한 필요가 있을 수 있다. 발명의 일부 실시예들에서, 온도들은 DNA의 최적 증폭을 위해 규정된다. 다른 예시들에서는 가열하는 구역들의 가변성을 갖는 하나의 가열하는 요소가 사용될 수 있거나, 추가적인 예시들에서는 2개의 가열 요소들 보다 많은 가열하는 요소들이 사용될 수 있다.

[0046] 이러한 단계들은, 히터가 원하는 온도로 설정된 동안, 원하는 양의 시간 동안 어느 하나의 가열된 영역 위로 용출된 샘플 액체 체적, 또는 액체의 "슬러그(slug)"를 배치하는 것을 포함한다. 이러한 단계들 후에, 가열하는 요소들은 원하는 PCR 어닐링(annealing)/연장 및 변성 온도들로 설정(914)되고, 그런 다음 슬러그는, 원하는 효소적 활동의 완료를 보장하기 위한 각각의 섹션에서 프로그래밍 가능한 양의 시간 동안 휴지하는, 2개의 가열된 영역(314, 316)들 사이에서 사이클(916)된다. 슬러그의 각각의 사이클링(916)은 칩의 광학 검출 영역(312)을 통과하는 것의 결과가 된다. 이 전이 중에, 형광성의 신호는 신호의 qPCR 증폭을 특성화하기 위해 광학 검출 유닛(800)에 의해 측정(918)될 수 있다. 일단 측정(918)이 완료되면, 슬러그/샘플은 출구 밸브(302vi)를 통해 칩으로부터 및 폐기물 영역(504) 안으로 배출(920)된다.

[0047] 발명의 또 다른 실시예에서, 다수 개의 PCR 채널들(복수 개의 채널들)은 공통 PCR 가열하는 영역들을 통해 병렬로 실행한다. 그런 다음 이들은 모두 가열된 영역들 사이에 위치된 검출 영역을 통과할 수 있다.

[0048] 발명의 일부 실시예들에서, 정전 용량성 액체 감지 어레이들은, 칩(100)의 유체 채널들 내에서 유체의 추적용하게 하는 자기 비드들과 결합하는, PCR 영역(314, 316)들에 및/또는 PCR 영역(314, 316)들 주위에 배치된다. 일부 실시예들에서, 정전 용량성 감지 어레이들은 광학 검출 영역(312)의 각각의 측부 상에 배치된다. 그렇게 함으로써, 2개의 가열하는 영역들(가열된 PCR 영역(314, 316)들) 사이에서 사이클링의 상대적 위치는 결정될 수

있다. 더욱이, 정전 용량성 액체 감지 어레이들은 가열된 PCR 영역(314, 316)들의 입구 측부 및 출구 측부 상에 배치될 수 있고, 따라서 샘플이 증폭 프로세스를 통해 이동할 때 샘플의 전체 추적을 하게 한다. 정전 용량성 어레이들은 광학 검출 유닛(312)과 독립적으로 작동하거나, 멤브레인-구동의 모터 뿐만 아니라 기술자를 위한 스크린들 또는 진단들과 같은 기구를 제어하는 프로세싱 유닛(미도시)으로 신호들 또는 정보를 검출하고 전송하는 것과 결합하여 작동할 수 있다.

[0049] 도 4는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리(400)의 분해도이다. 도 4는 탄성 멤브레인(404), 포일 밀봉(406), 저장소들을 포함하는 카트리지(402), 제 2 포일 밀봉(406), 압축성 레이어(408), 칩(100), 및 (발명의 일부 실시예들에서, 광학 검출 유닛(800)에 의한 광학 검출 영역(312)의 스캐닝을 가능하게 하기 위해, 광학적으로 투명한)하단 밀봉(410)을 도시한다. 발명의 일 예시적인 실시예에서 및 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 멤브레인(404)은, 설명된 바와 같이 칩(100) 전체에 유체들을 이동시키기 위한 공기압 및/또는 수압을 유발하는, 유체 밀봉을 형성하기 위해 카트리지의 저장소들과 결합하여 동작한다.

[0050] 추가적으로, 압축성 레이어(408)는, 일단 카트리지 및 칩 어셈블리(400)가 완전히 구축되면, 카트리지(402)를 칩(100)으로 유체 밀봉하는 역할을 할 수 있다. 카트리지(402) 상의 유체 저장소들은, 유체 운동을 위해 사용되는 공기압 및/또는 수압을 야기하도록 그 안으로 변형하기 위한 멤브레인(404)을 위해 충분히 넓은 각각의 저장소의 상단이 있는 양 단부들 상에 개방된다. 각각의 저장소의 하단은, 칩(100) 상에 입구들의 천공의 피쳐보다 약간 더 큰 오리피스들을 보유한다. 오리피스는 그것의 프리(pre)-사용 상태로 밀봉된다.

[0051] 도 5는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른, 카트리지(402) 및 칩(100)(미도시)을 포함하는 카트리지 및 칩 어셈블리(400)의 상단 사시도이다. 발명의 일 실시예에서, 다양한 저장소(502i)(샘플 저장소), 저장소(502ii)(PCR 저장소), 저장소(502iii)(세척 1 저장소), 저장소(502iv)(세척 2 저장소), 저장소(502v)(용출 저장소), 및 폐기물 영역(504) 안으로의 출구 포트(502vi)는 도시된다.

[0052] 도 6은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리(400)의 하단 사시도이고, 칩(100)이 카트리지(402) 내에 장착되어 보일 수 있다.

[0053] 도 7a 내지 도 7b는, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 상이한 형태들에서의 카트리지 및 칩 어셈블리(400)의 단면도이다. 도 7a는, qPCR 시스템 안으로 어셈블리(400)의 삽입 전이지만 제조한 후의 칩 어셈블리(400)의 제 1 형태를 도시한다. 발명의 일 실시예에서, 카트리지(402)는 칩(100)을 카트리지(402)에 보관하기 위한 다양한 단방향(one-way) 클립들을 보유한다. 카트리지(402) 상의 하부 플렉서블 클립(702)들은 칩(100)의 칩-정지/정렬 피쳐(104)들과 맞물리고, 공장에서 카트리지 및 칩 어셈블리(400)의 초기 어셈블리 후 그것이 qPCR 시스템에 삽입될 때까지 카트리지(402)에 칩(100)을 보관한다. 이 제 1 형태에서, 하부 보관하는 클립(702)들은 카트리지(402)의 적어도 하나의 상부 보관하는 클립(704)에 대항하여 칩을 위로 유지한다. 이러한 상부 보관하는 클립(704)은, 칩(100) 상에 입구들의 천공의/예리한 상향 단부들이 제 2 포일 밀봉(406) 및 (카트리지(402)의 저장소들과 칩(100)의 채널들 사이에 의도치 않게 유체 연결을 확립할)카트리지(402)의 하단 상의 압축성 레이어(408)를 조기에 천공하는 것을 방지하기 위해 카트리지(402)로부터 충분히 멀리 칩(100)을 유지한다.

[0054] 발명의 일 실시예에서, 사용자는, 스왑 상의 또는 일부 다른 방법에 의해 그들의 샘플을 수집하고, 카트리지(402)의 샘플 저장소(502i) 안으로 샘플을 넣는다. 발명의 일 실시예에서, 스왑은 카트리지(402)에서 부서지거나 적어도 샘플을, 선택적으로 스왑과 맞물리는 샘플 저장소(502i)에서의 등록 피쳐가 있는, 카트리지에서 보관하고(deposit), 이는 카트리지(402)에서 스왑/샘플이 여전히 있는 부착된 뚜껑을 사용하여 샘플 저장소(502i)가 밀봉되도록 할 수 있게 한다. 이러한 방식으로, 스왑/샘플은 샘플 저장소(502i)에서 프리(pre)-저장된 습윤 시약들에 가라 앉힌다.

[0055] 도 7b는, 어셈블리(400)를 qPCR 시스템 안으로 삽입한 후의 어셈블리(400)의 제 2 형태를 도시한다. 발명의 일 실시예에서, 어셈블리(400)가 qPCR 시스템 안으로 삽입될 때, 시스템 하드웨어 피쳐들은, 상부 클립(704)들을 비맞물림/로크아웃(rock out) 하고 제 1 형태의 하부 위치에서 칩(100)을 보관하는 것으로부터 떨어진, 칩-스톱 해제부(708)들 상에서 안쪽으로 푸쉬한다. 그런 다음 qPCR 시스템은 해제부(708)들 상에 압력을 유지함으로써 칩(100)의 하단 상에 푸쉬하고, 상부 클립(704)들 및 하부 클립(702)들을 통해 칩(100)을 도 7b에 도시된 제 2 형태 안으로 상향으로 기계적으로 프레스한다. 이러한 운동 중에, 입구들의 천공의/예리한 상향 단부들은, 칩(100)과 카트리지(402) 사이의 압축성 레이어(408)를 관통하고, 그런 다음 밀봉 피쳐들이 압축성 레이어(408)에 대해 밀봉하는 동안 제 2 포일 레이어(406)를 나중에 천공한다. 이 시점에서, 카트리지(402)에 대항하여 밀봉된 칩(100)을 가지고, 그것은 또한 상부 보관하는 클립(704)들과 맞물린다. 칩-정지 기능은 또한, 칩(100)을 제 2 형태에서 보관하도록 작용하는 칩(100)의 측부 상의 (양각된 구조를 제공하는)칩-정지/정렬 구조(106)에 의해

유발된다.

- [0056] 발명의 일 실시예에서, 일단 칩(100)이 카트리지(402)와 유체적으로 맞물려지면, 핀들은 카트리지 저장소들에 보유된 액체들을 칩(100) 상의 채널 네트워크 안으로 이동시키기 위해 상단 플렉서블 멤브레인(404) 상에 푸쉬한다. 상부 보관하는 클립(704)들은 칩(100)을, 분석 실행 시간 동안 전반에 걸쳐 뿐만 아니라 이후에 안전한 폐기를 위해, 카트리지(402)에 맞물려지고 연결되게 유지한다.
- [0057] 도 8은, 발명의 일 예시적인 실시예에 따른 카트리지 및 칩 어셈블리(400)를 사용하는 광학 검출 유닛(800)의 사시도이다. 샘플이 칩(100)을 통해 이동함에 따라, 핀들은 멤브레인(404) 안으로 푸쉬하는 멤브레인-구동의 모터로부터 기인한 힘에 의해, 유체는 광학 검출 영역(312)을 가로지르고, 광학 검출 유닛(800)은 샘플에 대한 분석을 수행한다. 이러한 유형의 검출은, 광학 검출 유닛(800)이 유체가 사이클링할 때 검출을 수행함에 따라, 증폭이 실시간에서 발생함에 따라, 동적 검출로서 종종 언급된다.
- [0058] 도 10은, 천공의/예리한 상향 단부(1004) 및 카트리지의 저장소를 칩의 채널 네트워크에 유동적으로 연결하는 내부 루멘(1006)을 도시하는, 입구(1002)의 일 예시적인 실시예의 단면도이다. 발명의 일부 실시예들에서, 트레이(1008)(tray)는, 입구와 저장소 사이의 유체 연결을 관통/형성하는 것으로부터의 임의의 누출을 캡처하고 보관하기 위해 입구(1002) 주위에 제공된다.
- [0059] 용어들 "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포함하다(includes)", "포함하는(including)", "갖는(having)" 및 이들의 동사 활용어들은 "포함하지만 이에 제한되지 않는(including but not limited to)"을 의미한다.
- [0060] "~로 구성되는(consisting of)"이라는 용어는 "포함하고 제한되는(including and limited to)"을 의미한다.
- [0061] "~로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"이라는 용어는 조성물, 방법 또는 구조가 추가적인 성분들, 단계들 및/또는 파트들을 포함할 수 있지만, 추가적인 성분들, 단계들 및/또는 파트들이 청구된 구성, 방법 또는 구조의 기본적인이고 신규한 특성들을 실질적으로 변경하지 않는 경우에만 의미한다.
- [0062] "복수(plurality)"라는 용어는 "두 개 이상(two or more)"을 의미한다.
- [0063] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 참조들을 포함한다. 예를 들어, "화합물(a compound)" 또는 "적어도 하나의 화합물(at least one compound)"이라는 용어는 이들의 혼합물을 포함하는 복수 개의 화합물들을 포함할 수 있다.
- [0064] 본 출원 전반에 걸쳐, 이 발명의 다양한 실시예들은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식에서의 설명은 단지 편의와 간결함을 위한 것이고 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 설명은 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위 범위들 뿐만 아니라 해당 범위 내의 개별 수치 값들을 갖는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등 뿐만 아니라, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6과 같은 해당 범위 내의 개별 숫자들과 같은 구체적으로 개시된 하위 범위들을 갖는 것으로 고려되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용한다.
- [0065] 본원에서 수치 범위가 나타날 때 마다, 이는 나타낸 범위 내에서 임의의 인용된 부호(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 제 1 표시 번호와 제 2 표시 번호 "사이에 범위에 있는/사이에 있는 범위들(ranging/ranges between)" 및 제 1 표시 번호 "로부터(from)" 제 2 표시 번호 "로의(to) 범위에 있는/범위들(ranging/range s)"이라는 어구는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 나타낸 제 1 번호 및 제 2 번호 및 그 사이의 모든 분수 및 정수 번호들을 포함하는 것을 의미한다.
- [0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "방법(method)"은, 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야들의 실무자들에 의해 알려진 방식들, 수단들, 기술들 및 절차들로부터 알려지든, 쉽게 개발되든지 하는 이러한 방식들, 수단들, 기술들 및 절차들을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 주어진 작업을 성취하기 위한 방식들, 수단들, 기술들 및 절차들을 나타낸다.
- [0067] 명료함을 위해 별도의 실시예들의 맥락에서 설명된 발명의 특정 특징들은 단일 실시예에서 조합하여 제공될 수도 있음이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시예의 맥락에서 설명된 발명의 다양한 특징들은 별도로 또는 임의의 적절한 하위 조합으로 또는 발명의 임의의 다른 설명된 실시예들에서 적절하게 제공될 수도 있다. 다양한 실시예들의 맥락에서 설명된 특정 특징들은 실시예가 이러한 요소들 없이 작동하지 않는 경우가 아니라면,

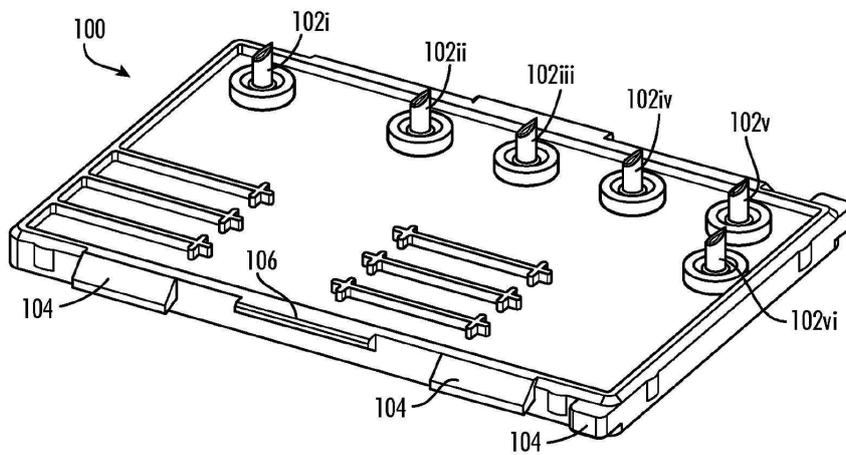
이러한 실시예들의 필수 특징들로 고려되지 않아야 한다.

[0068] 발명이 그 특정 실시예들과 함께 설명되었지만, 많은 대안들, 수정들 및 변형들이 통상의 기술자에게 명백할 것이 분명하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 사상과 넓은 범위에 속하는 모든 그러한 대안들, 수정들 및 변형들을 포괄하도록 의도된다.

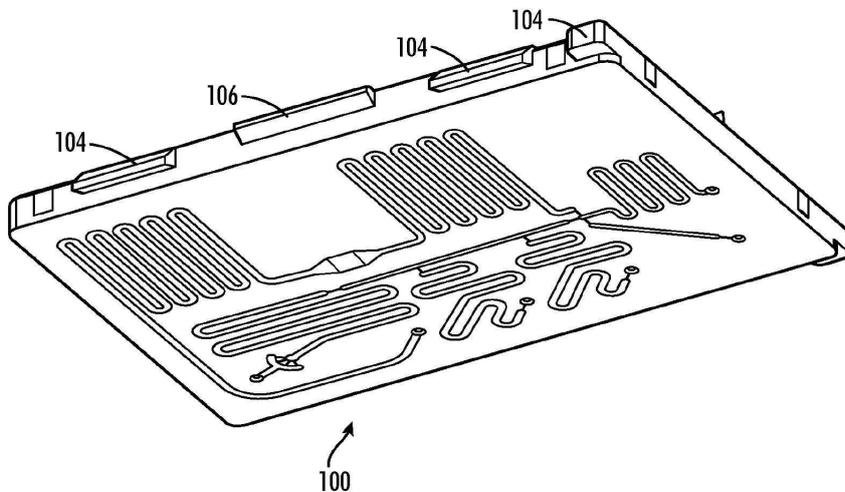
[0069] 이 명세서에 언급된 모든 공개공보들, 특허공보들 및 특허출원들은 각각의 개별 공개공보, 특허공보 또는 특허출원이 참조에 의해 여기에 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타낸 것과 동일한 정도로, 그 전체가 참조에 의해 명세서에 포함된다. 또한, 이 출원에서 임의의 참조의 인용 또는 식별은 그러한 참조가 본 발명에 대한 선행 기술로서 이용가능하다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 섹션 headings가 사용되는 범위로, 이들이 반드시 제한적인 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

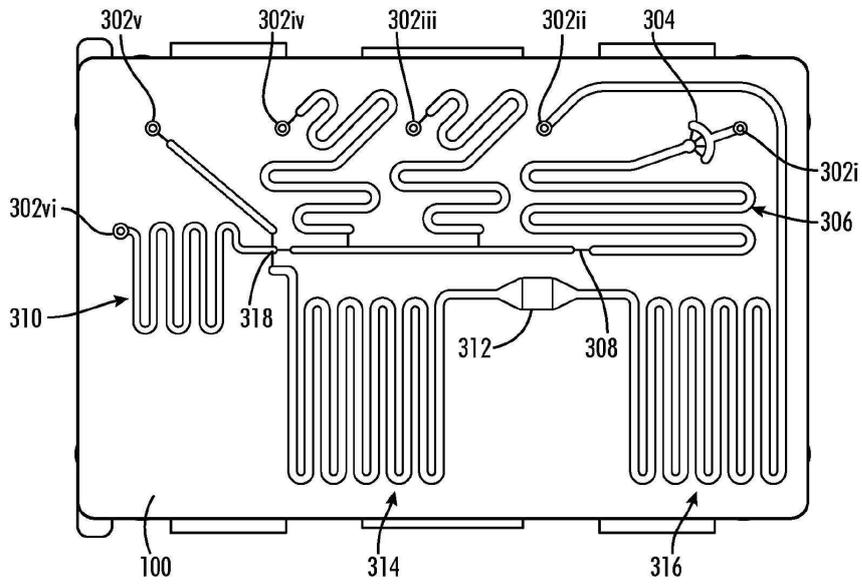
도면1



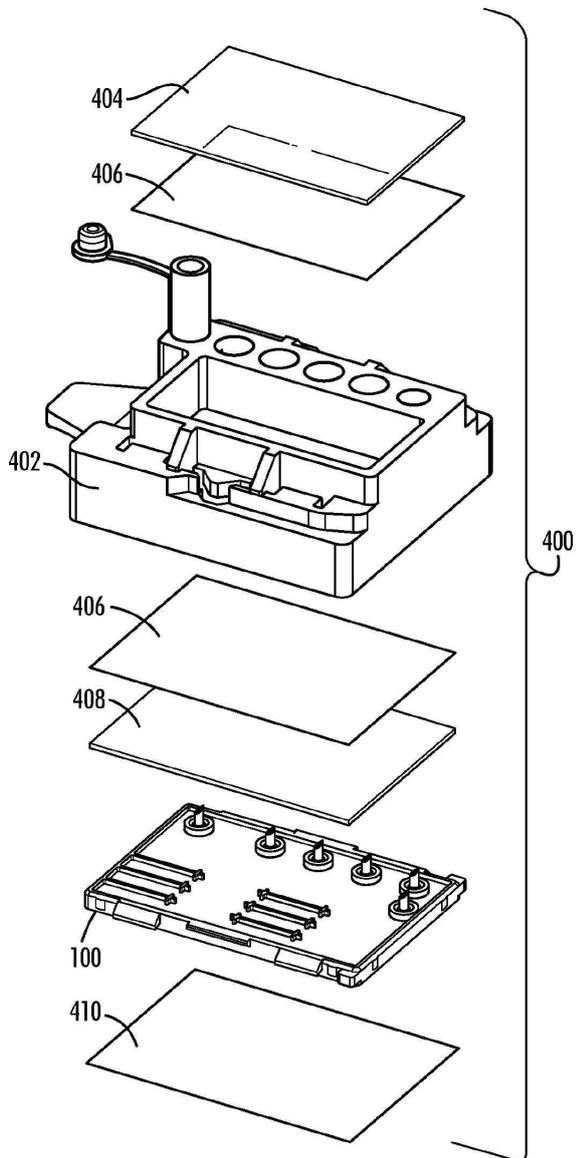
도면2



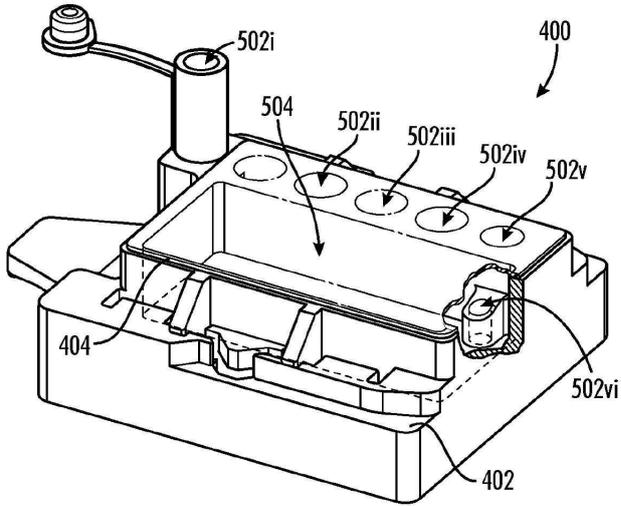
도면3



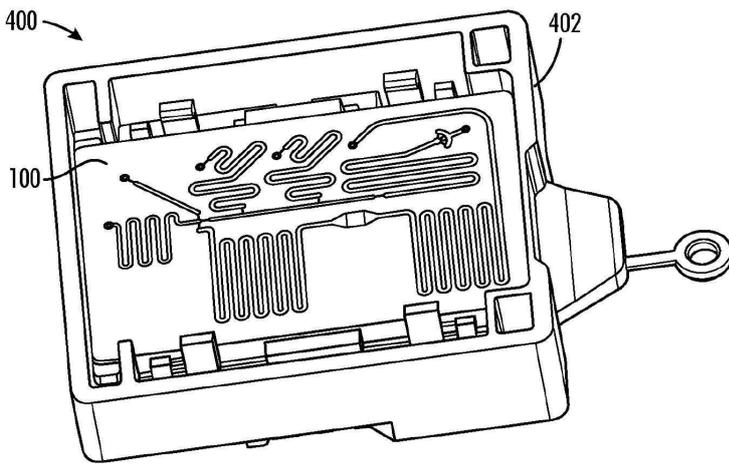
도면4



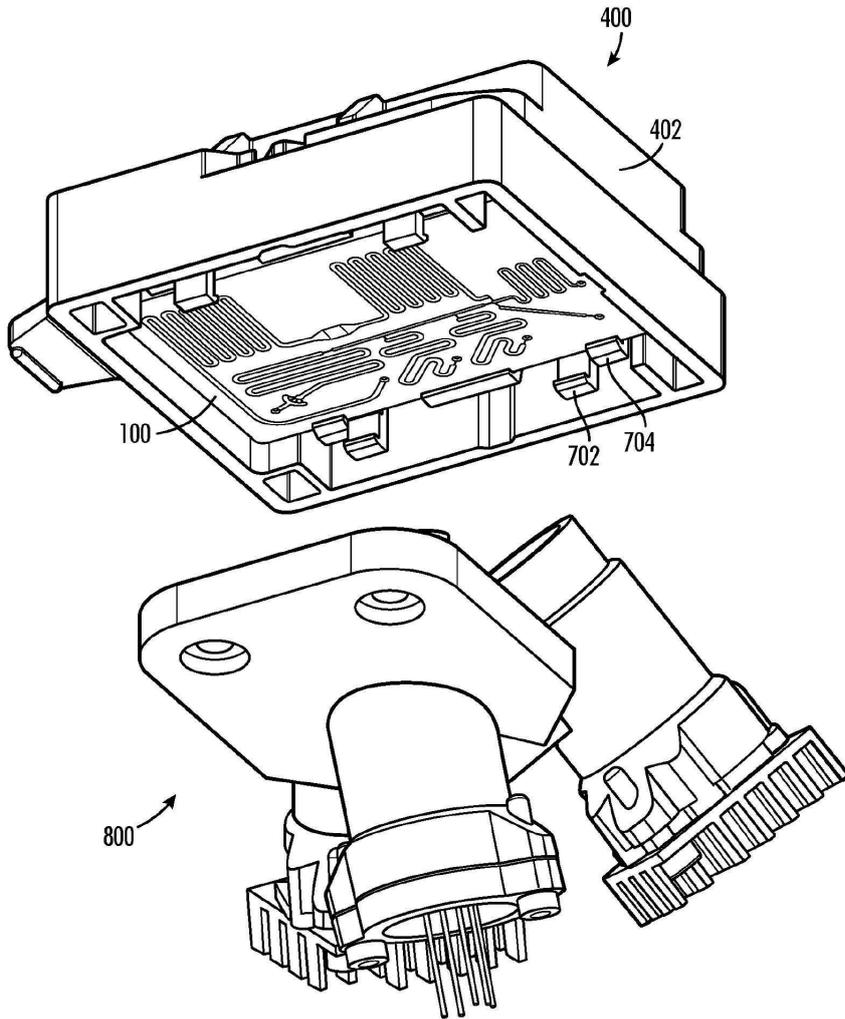
도면5



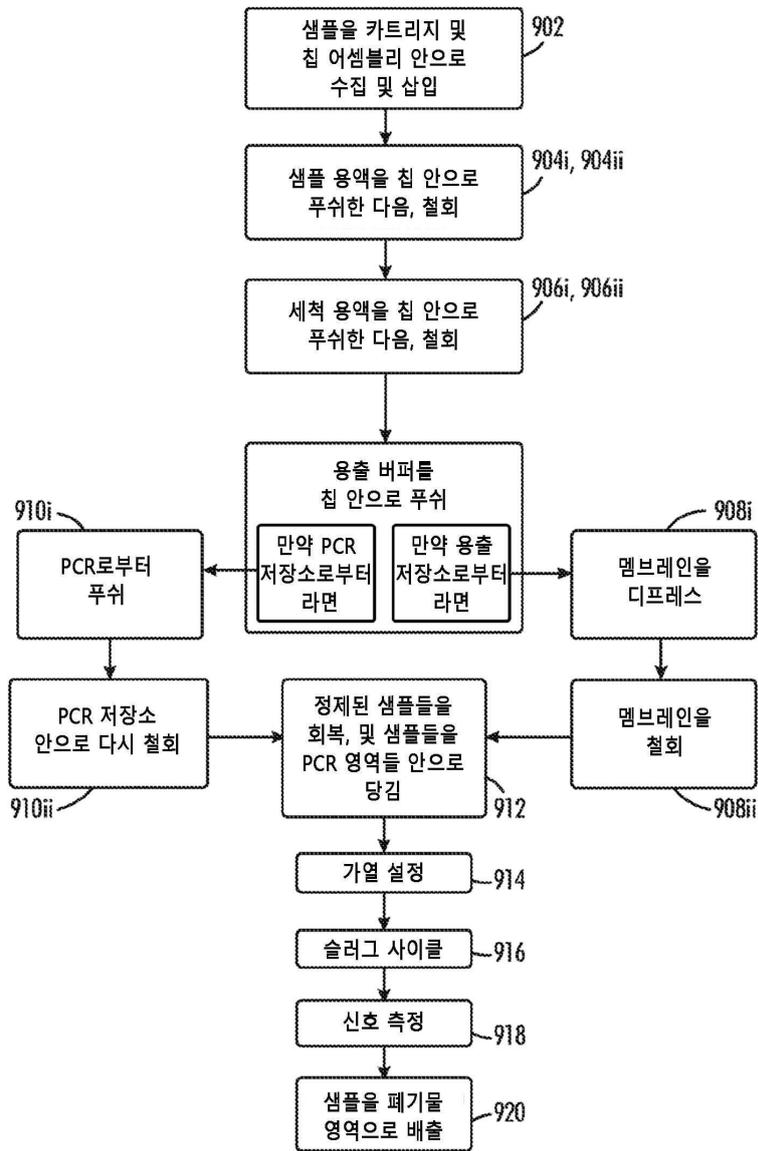
도면6



도면8



도면9



도면10

