



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0050150  
(43) 공개일자 2022년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 1/40 (2006.01) B01D 37/02 (2006.01)  
G01N 1/00 (2006.01) G01N 1/34 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
G01N 1/4077 (2013.01)  
B01D 37/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7008317  
(22) 출원일자(국제) 2020년08월12일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2022년03월11일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/046033  
(87) 국제공개번호 WO 2021/030507  
국제공개일자 2021년02월18일

(30) 우선권주장  
62/886,299 2019년08월13일 미국(US)

(71) 출원인  
드롭웍스 인코포레이티드  
미국 콜로라도주 80301 볼더 스위트 100 2560 55  
번 스트리트

(72) 발명자  
홀름 크리스토퍼  
미국 콜로라도주 80303 볼더 3925 아파치 코트 이  
스트  
던 매튜 라이언  
미국 매사추세츠주 02176 멜로즈 22 컴너 애비뉴  
라센 앤드류 칼  
미국 콜로라도주 80027 수퍼리어 1712 엘도라도  
드라이브

(74) 대리인  
특허법인아주

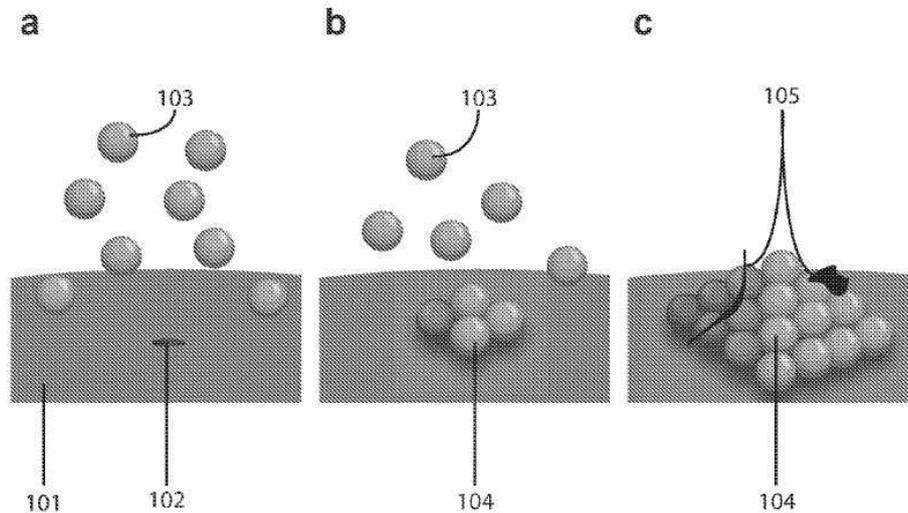
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 샘플 여과를 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

샘플을 추가로 조작하기 전에 예를 들어, 화학적, 생물학적 또는 기타 샘플을 여과하기 위한 새로운 여과 구조를 생성하기 위한 방법 및 조성물이 개시되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**G01N 1/34** (2013.01)

*B01D 2311/04* (2013.01)

*B01D 2321/2091* (2013.01)

*G01N 2001/002* (2013.01)

*G01N 2001/4088* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법으로서,

(i) 제1 액체 중 복수의 제1 마이크로입자의 제1 현탁액을 제공하는 단계로서, 상기 제1 마이크로입자는 1 um 내지 1000 um의 제1 유체역학적 직경을 갖는, 상기 제1 현탁액을 제공하는 단계;

(ii) 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 하나 이상의 비원형 개구에 제1 현탁액을 적용하는 단계로서, 상기 짧은 치수는 제1 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 상기 긴 치수는 제1 입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X이고, 이로써 상기 제1 마이크로입자는 축적되어 개구에서 제1 마이크로입자를 포함하는 제1 필터 요소를 형성하도록 하는, 상기 제1 현탁액을 적용하는 단계

를 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 현탁액은 제1 액체를 개구 내로 그리고 개구를 통해 흐르게 함으로써 적어도 하나의 수축부에 적용되는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 개구는 처리 시스템으로 이어지는 도관에 대한 개구를 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개구 밖으로 그리고 개구를 통해 제2 액체를 유동시켜 개구에서 마이크로입자를 분산시킴으로써 단계 (ii)에서 형성된 제1 필터 요소를 분산시키는 단계를 추가로 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 개구에서 제2 마이크로입자를 포함하는 제2 필터 요소를 형성하기 위해 제3 액체 중 복수의 제2 마이크로입자의 제2 현탁액을 적어도 하나의 개구에 적용함으로써 제2 필터 요소를 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 제2 마이크로입자는 1 um 내지 1000 um의 제2 유체역학적 직경을 갖고, 상기 개구의 짧은 치수는 제2 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 개구의 긴 치수는 제2 마이크로입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X인, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 개구 밖으로 그리고 개구를 통해 제4 액체를 유동시켜 수축부에서 마이크로입자를 분산시킴으로써 제2 필터 요소를 분산시키는 단계를 추가로 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 마이크로입자는 제1 액체의 적어도 하나의 구성요소를 흡착하는 표면을 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 마이크로입자는 핵산에 결합하지 않는 표면을 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표면은 플루오린화 표면(fluorinated surface)을 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도관은 내부 플루오린화 표면을 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 액체는 핵산을 포함하고 처리 시스템은 중합효소 연쇄 반응 시스템을 포함하는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 마이크로입자는 구형 또는 실질적으로 구형이고 개구는 직사각형 또는 실질적으로 직사각형 형상을 갖는, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 마이크로입자의 제1 현탁액을 복수의 개구에 적용하는 단계를 포함하고, 복수의 개구는 모두 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 비원형이고, 상기 짧은 치수는 제1 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 그리고 긴 치수는 제1 입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X인, 제1 필터 요소를 제공하기 위한 방법.

**청구항 14**

장치로서,

(i) 각각이 마이크로입자 및 마이크로입자가 현탁된 액체를 포함하는 복수의 샘플 용기로서, 상기 마이크로입자는 1 내지 1000 um의 유체역학적 직경을 갖는, 상기 복수의 샘플 용기;

(ii) 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 하나 이상의 비원형 개구를 갖는 도관으로서, 상기 짧은 치수는 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 상기 긴 치수는 마이크로입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X인, 상기 도관;

(iii) 상기 도관의 개구 또는 개구들을 복수의 샘플에 순차적으로 침지하도록 구성된 시스템;

(iv) 상기 액체를 개구 또는 개구들을 통해 도관으로 흐르게 하여, 마이크로입자가 축적되어 개구에서 마이크로입자를 포함하는 필터 요소를 형성하도록 구성된 시스템; 및

(v) 상기 개구에서 마이크로입자를 분산시키기 위해 개구 또는 개구들을 통해 제2 액체를 도관 밖으로 흐르게 하도록 구성된 시스템

을 포함하는, 장치.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 복수의 제1 마이크로입자는 10 um 내지 100 um 범위의 직경을 갖는, 장치.

**청구항 16**

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 제1 액체는 수성 액체인, 장치.

**청구항 17**

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마이크로입자는 구형 또는 실질적으로 구형인, 장치.

**청구항 18**

중합효소 연쇄 반응(PCR) 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법으로서,

(i) 수용액에서 핵산을 포함하는 복수의 샘플을 제공하는 단계로서, 상기 각각의 샘플은 복수의 마이크로입자를

추가로 포함하고, 상기 마이크로입자는 유체역학적 직경을 갖는, 상기 복수의 샘플을 제공하는 단계;

(ii) 샘플 도관을 복수의 샘플 중 제1 샘플에 배치하는 단계로서, 상기 도관은 개구를 갖고 개구는 제1 샘플 내의 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 작은 임계 치수를 갖고, 상기 도관은 PCR 분석 기구에 유동적으로 연결 되도록 구성되는, 상기 배치하는 단계;

(iii) 제1 샘플의 수용액 중 핵산을 도관의 개구 및 도관 내로 흐르게 하는 단계로서, 상기 제1 샘플 내의 마이크로입자는 도관 내로 흐를 수 없고 대신에 하나 이상의 마이크로입자를 포함하는 제1 필터 요소를 도관의 개구에서 형성하는, 상기 핵산을 도관의 개구 및 도관 내로 흐르게 하는 단계;

(iv) 단계 (iii) 후에, 도관을 통해 그리고 도관의 개구 밖으로 액체를 흐르게 하여 도관의 개구로부터 제1 샘플로부터 하나 이상의 마이크로입자를 제거하고 제1 필터 요소를 제거하는 단계;

(v) 상기 샘플 도관을 복수의 샘플 중 제2 샘플에 배치하고, 상기 제2 샘플은 제1 샘플과 상이하고, 상기 제2 샘플의 수용액 내의 핵산을 도관 내의 개구 및 도관 내로 유동시키는 단계로서, 상기 제2 샘플 내의 마이크로입자는 도관 내로 유동할 수 없고, 대신에 도관의 개구에 하나 또는 마이크로입자들을 포함하는, 제1 필터 요소와 상이한 제2 필터 요소를 형성하는, 상기 유동시키는 단계

를 포함하는, PCR 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

(vi) 단계 (v) 후에, 상기 도관을 통해 그리고 도관의 개구 밖으로 액체를 흐르게 하여 도관의 개구로부터 제2 샘플로부터 하나 이상의 마이크로입자를 제거하고 제2 필터 요소를 제거하는 단계를 추가로 포함하는, PCR 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법.

**청구항 20**

제18항 또는 제19항에 있어서, 적어도 10개의 상이한 샘플은 도관 및 PCR 분석 기구로 흘러 들어가서, 적어도 10개의 상이한 필터 요소를 형성 및 역전시키는, PCR 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법.

**청구항 21**

제18항 또는 제19항에 있어서, 적어도 100개의 상이한 샘플은 도관 및 PCR 분석 기구로 흘러 들어가, 적어도 100개의 상이한 필터 요소를 형성 및 역전시키는, PCR 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법.

**청구항 22**

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마이크로입자는 1um 내지 1000 um의 유체역학적 직경을 갖는, PCR 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법.

**청구항 23**

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플 또는 샘플들의 수용액으로부터 복수의 구획을 생성하는 단계를 추가로 포함하는, PCR 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 8월 13일자로 출원된 미국 가출원 제62/886,299호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이는 전체가 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

**배경 기술**

[0003] 신속하고, 높은 회수율을 제공하고, 오염 및 막힘에 강하고, 임의의 가능한 샘플 대 샘플 오염을 최소화하는 방식으로 소량에서 중간정도의 샘플 부피를 조작할 수 있는 미세유체 장치에 대한 분석 액체 처리 분야에서의 수

요가 증가하고 있다. 이러한 속성 중에는 저렴한 비용, 사용 용이성 및 미세유체 분석 액체 처리 작업 흐름 적용에 대한 적합성이 있으며, 다시 말해, 이들 해결책은 사용자의 작업 흐름에 방해가 되지 않아야 한다.

**발명의 내용**

[0004]

특정 구현예에서, 다음을 포함하는 제1 필터 요소를 제공하는 방법에 본 명세서에 제공된다: (i) 제1 액체 중의 복수의 제1 마이크로입자의 제1 현탁액을 제공하는 단계로서, 상기 제1 마이크로입자는 1 um 내지 1000 um의 제1 유체역학적 직경을 갖는 단계; (ii) 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 하나 이상의 비원형 개구에 제1 현탁액을 적용하는 단계로서, 상기 짧은 치수는 제1 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 상기 긴 치수는 제1 입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X(즉, 2배)이고, 이로써 상기 제1 마이크로입자는 축적되어 개구에서 제1 마이크로입자를 포함하는 제1 필터 요소를 형성하도록 하는 단계. 특정 구현예에서, 상기 제1 현탁액은 제1 액체를 개구 내로 그리고 개구를 통해 흐르게 함으로써 적어도 하나의 수축부에 적용된다. 특정 구현예에서, 상기 개구는 처리 시스템으로 이어지는 도관에 대한 개구를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 개구 밖으로 그리고 개구를 통해 제2 액체를 유동시켜 개구에서 마이크로입자를 분산시킴으로써 단계 (ii)에서 형성된 제1 필터 요소를 분산시키는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 개구에서 제2 마이크로입자를 포함하는 제2 필터 요소를 형성하기 위해 제3 액체 중 복수의 제2 마이크로입자의 제2 현탁액을 적어도 하나의 개구에 적용함으로써 제2 필터 요소를 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 제2 마이크로입자는 1 um 내지 1000 um의 제2 유체역학적 직경을 갖고, 상기 개구의 짧은 치수는 제2 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 개구의 긴 치수는 제2 마이크로입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X이다. 특정 구현예에서, 방법은 개구 밖으로 그리고 개구를 통해 제4 액체를 유동시켜 수축부에서 마이크로입자를 분산시킴으로써 제2 필터 요소를 분산시키는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 마이크로입자는 제1 액체의 적어도 하나의 구성요소를 흡착하는 표면을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 마이크로입자는 핵산에 결합하지 않는 표면을 포함한다. 특정 구현예에서 표면은 플루오린화 표면(fluorinated surface)을 포함한다. 특정 구현예에서 도관은 내부 플루오린화 표면을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 액체는 핵산을 포함하고 처리 시스템은 중합효소 연쇄 반응 시스템을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 마이크로입자는 구형 또는 실질적으로 구형이고 개구는 직사각형 또는 실질적으로 직사각형 형상을 갖는다. 특정 구현예에서, 방법은 상기 제1 마이크로입자의 제1 현탁액을 복수의 개구에 적용하는 단계를 포함하고, 복수의 개구는 모두 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 비원형이고, 상기 짧은 치수는 제1 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 그리고 긴 치수는 제1 입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X이다.

[0005]

본 명세서에서 제공된 특정 구현예에서 다음을 포함하는 장치이다: (i) 각각이 마이크로입자 및 마이크로입자는 현탁된 액체를 포함하는, 복수의 샘플 용기로서, 상기 마이크로입자는 1 내지 1000 um의 유체역학적 직경을 갖는, 복수의 샘플 용기; (ii) 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 하나 이상의 비원형 개구를 갖는 도관으로서, 상기 짧은 치수는 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 상기 긴 치수는 마이크로입자의 유체역학적 직경의 적어도 2X인, 도관; (iii) 도관의 개구 또는 개구들을 복수의 샘플에 순차적으로 침지하도록 구성된 시스템; (iv) 액체를 개구 또는 개구들을 통해 도관으로 흐르게 하여, 마이크로입자는 축적되어 개구에서 마이크로입자를 포함하는 필터 요소를 형성하도록 구성된 시스템; 및 (v) 개구에서 마이크로입자를 분산시키기 위해 개구 또는 개구들을 통해 제2 액체를 도관 밖으로 흐르게 하도록 구성된 시스템. 특정 구현예에서, 복수의 제1 마이크로입자는 10 um 내지 100 um 범위의 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 제1 액체는 수성 액체이다. 특정 구현예에서, 마이크로입자는 구형 또는 실질적으로 구형이다.

[0006]

본 명세서에서 제공된 특정 구현예에서 중합효소 연쇄 반응(PCR) 샘플을 디지털 PCR 분석 기구에 로딩하는 방법이고, 상기 방법은 다음을 포함한다: (i) 수용액에서 핵산을 포함하는 복수의 샘플을 제공하는 단계로서, 상기 각각의 샘플은 복수의 마이크로입자를 추가로 포함하고, 그리고 상기 마이크로입자는 유체역학적 직경을 갖는, 단계; (ii) 샘플 도관을 복수의 샘플 중 제1 샘플에 배치하는 단계로서, 상기 도관은 개구를 갖고 개구는 제1 샘플 내의 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 작은 임계 치수를 갖고, 그리고 상기 도관은 PCR 분석 기구에 유동적으로 연결되도록 구성되는, 단계; (iii) 제1 샘플의 수용액 중 핵산을 도관의 개구 및 도관 내로 흐르게 하는 단계로서, 상기 제1 샘플 내의 마이크로입자는 도관 내로 흐를 수 없고 대신에 하나 이상의 마이크로입자를 포함하는 제1 필터 요소를 도관의 개구에서 형성하는, 단계; (iv) 단계 (iii) 후에, 도관을 통해 그리고 도관의 개구 밖으로 액체를 흐르게 하여 도관의 개구로부터 제1 샘플로부터 하나 이상의 마이크로입자를 제거하고 제1 필터 요소를 제거하는 단계; (v) 샘플 도관을 복수의 샘플 중 제2 샘플에 배치하고, 상기 제2 샘플은 제1 샘플과 다르고, 그리고 제2 샘플의 수용액 내의 핵산을 도관 내의 개구 및 도관 내로 유동시키는 단계를 포함하며, 상기 제2 샘플 내의 마이크로입자는 도관 내로 유동할 수 없고, 대신에 도관의 개구에 하나 또는 마이크로

입자를 포함하는, 제1 필터 요소와 상이한 제2 필터 요소를 형성하는 단계. 특정 구현예에서, 방법은 (vi) 단계 (v) 후에, 도관을 통해 그리고 도관의 개구 밖으로 액체를 흐르게 하여 도관의 개구로부터 제2 샘플로부터 하나 이상의 마이크로입자를 제거하고 제2 필터 요소를 제거하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 10개의 상이한 샘플은 도관 및 PCR 분석 기구로 흘러 들어가, 적어도 10개의 상이한 필터 요소를 형성 및 역전시킨다. 특정 구현예에서, 적어도 100개의 상이한 샘플은 도관 및 PCR 분석 기구로 흘러 들어가, 적어도 100개의 상이한 필터 요소를 형성 및 역전시킨다. 특정 구현예에서, 마이크로입자는 1um 내지 1000 um의 유체역학적 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 방법은 샘플 또는 샘플들의 수용액으로부터 복수의 구획을 생성하는 단계를 추가로 포함한다.

[0007] **참조에 의한 통합**

[0008] 본 명세서에서 언급된 모든 공보, 특허 출원, 발행된 특허 및 기타 문서는, 마치 각 개별 공보, 특허 출원, 발행된 특허 또는 기타 문서가 전체가 참조에 의해 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

**도면의 간단한 설명**

[0009] 신규 특징 조성물 및 방법은 첨부된 청구범위에 구체적으로 설명되어 있다. 본 발명의 조성물 및 방법의 특징 및 이점에 대한 더 나은 이해는 조성물 및 방법 원리가 이용되는 예시적 구현예를 제시하는 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1은 새로운 필터 형성의 다양한 단계를 보여준다.

도 2는 새로운 필터 형성 및 필터 분산의 다양한 단계의 광현미경사진을 보여준다.

도 3은 샘플 도관의 개구가 슬릿이고 필터 형성용 입자는 구형체인 구현예를 보여준다.

도 4는 샘플 도관의 개구가 슬릿이고 필터 형성용 입자는 구형체이고, 그리고 슬릿의 긴 치수가 평균 구형체 직경의 몇 배인 구현예를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0010] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 액체 용액을 여과하는 방법, 및 보다 구체적으로 주문형, 미세다공성 필터 요소를 제조하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 마이크로입자의 액체 현탁액을 제공하는 단계, 현탁액 내의 입자 크기보다 작은 보어 홀을 갖는 노즐에 액체 현탁액을 적용하는 단계, 노즐 내로 액체를 끌어당겨 유동이 필터 요소를 파괴하도록 역전될 때까지 노즐의 보어 홀에서 미세다공성 필터 요소를 형성하는 단계를 포함한다. 전형적으로, 미세유체 적용을 위한 샘플 여과는 미세유체 장치를 사용하기 전이나 사용하는 동안 발생할 수 있다. 마이크로입자는 액체 용액에 대해 외인성일 수 있으며, 예를 들어 분석 샘플과 같은 샘플에 첨가되거나 샘플에 형성된 마이크로입자일 수 있다.

[0011] 전형적으로, 미세유체 장치를 사용하기 전에 여과가 수행되는 적용에서, 액체 용액은 사용되는 미세유체 장치에서 가장 작은 임계 치수보다 작은 기공 크기를 사용하는 적절한 여과 유닛으로 여과된다. 이것은, 장치에 들어가는 액체가 예를 들어 장치의 통로를 막음으로써 장치의 기능을 방해할 수 있는 잔해 및/또는 미립자를 충분히 제거하도록 한다. 그러나 여과된 액체를 그의 저장 용기로부터 장치 선상의 저장소로 전달하는 것, 및 공정의 다른 단계는 취급 동안 새로운 용기 표면, 공기, 또는 사용자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 많은 공급원으로부터 물질을 도입하는 것을 초래할 수 있다.

[0012] 이 문제를 극복하기 위해, 여과 유닛은 종종 장치의 유체 흐름에 통합되어 사용 중 연속 여과가 가능하다. 이러한 필터는 디스크, 메시(mesh) 또는 프릿 형태의 인라인 필터로 존재할 수 있거나 위어(weir) 필터, 기둥 필터, 교차유동 필터 또는 멤브레인 필터와 같은 미세유체 장치 자체로 제작된 구조적 특징일 수 있다. 이 방법의 일반적인 접근 방식은 어레이의 각 기둥 사이에 정의된 간격이 있는 미세 제작된 기둥이 장착된 미세유체 장치를 사용하는 것이다. 미세유체 기둥은 장치의 기능을 방해할 수 있는 더 큰 마이크로입자를 포획하면서 기둥간 거리보다 작은 유체역학적 직경을 가진 액체 구성요소의 통과를 허용한다. 그러나 모든 정적 여과 방법에서와 같이, 이 장치는 포획된 미립자가 축적됨에 따라 빠르게 오염되어 필터의 일부를 차단하고 개방 기공의 수를 감소시키는 경향이 있다. 이러한 차단은 장치가 더 이상 사용할 수 없을 때까지 오염된 필터를 가로지르는 유체역학적 저항을 효과적으로 변화시킨다. 또한, 동일한 미세유체 장치를 사용하여 다수의 후속 샘플을 사용하여 작업할 때, 필터-특징부 및/또는 막힌 파편은 샘플 구성물을 이전 샘플로부터 샘플 완전성을 손상시키는 후속 샘플

로 효과적으로 전달할 수 있다.

- [0013] 따라서 통합된 미세유체 배관을 갖는 대부분의 장치는 일회용 단일 사용 여과 유닛으로 샘플을 예비여과하는 것을 필요로 하거나 미세유체 자체가 샘플 사이의 교환을 필요로 하는 단일 사용 물품인 경향이 있다.
- [0014] 결과적으로, 연속 사용 미세유체 장치를 위한 일회용 미세유체 장치 또는 샘플 사전여과 유닛이 필요하지 않은 여과 전략이 필요하다.
- [0015] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 다수의 순차적인 샘플이 처리 시스템 내로 안내되도록 하며, 상기 샘플은 샘플링을 중단할 필요 없이, 예를 들어 필터 등을 교체하거나 세정할 필요없이, 그리고 여과로 인해 하나의 샘플로부터 다음 샘플로의 이송이 없거나 실질적으로 없이, 처리 시스템의 기능의 파괴를 회피하기에 충분히 여과되었다. 특정 구현예에서, 방법 및 조성물은 적어도 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 또는 5000개의 순차적인 샘플이 처리 시스템으로 향할 수 있도록 할 수 있고 상기 샘플은 샘플링을 중단할 필요 없이, 예를 들어 필터 등을 교체하거나 세정할 필요없이, 그리고 여과로 인해 하나의 샘플로부터 다음 샘플로의 이송이 없거나 실질적으로 없이, 처리 시스템의 기능의 파괴를 회피하기에 충분히 여과되었다. 특정 구현예에서, 이는 각각의 샘플에 외인성 마이크로입자를 첨가하거나 형성하는 것이 달성되고, 상기 마이크로입자는 예를 들어 그의 샘플 용기로부터 처리 시스템의 벌크로 샘플을 이동시키기 위해 사용되는 샘플링 도관에서 수축의 최대 치수 (예를 들어, 개구; 일반적으로, 용어 "수축" 및 "개구"는 달리 나타내지 않는 한 본 명세서에서 동의어로 사용됨)보다 더 큰 입계 치수, 예컨대 구형 입자에 대해 더 큰 직경을 갖는다. 특정 구현예에서, 마이크로입자는 구형 또는 실질적으로 구형이고, 수축부(예를 들어, 개구)는 비원형, 예를 들어 직사각형 또는 대략 직사각형이며, 마이크로입자의 직경은 비-원형 수축 (개구), 예를 들어 직사각형의 짧은 치수보다 크다. 특정 구현예에서, 직사각형 수축부는 짧은 치수의 적어도 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10x인 긴 치수를 갖는다. 그러나, 미세입자가 통과할 수 없도록 하는 방식으로 구성되는 한, 협착부의 임의의 적합한 기하구조가 사용될 수 있다. 마이크로입자는 수축부에 축적되어 마이크로입자 사이의 공간보다 큰 샘플의 입자는 샘플링 도관으로 이동하는 것을 방지하는 새로운 필터를 형성한다. 일반적으로 샘플 사이에 도관의 흐름이 역전되어 한 샘플의 모든 또는 실질적으로 모든 마이크로입자는 다음 샘플에 배치되기 전에 도관의 수축부로부터 멀리 이동한다. 그런 다음 공정은 다음 샘플에서 반복된다. 따라서 필터 요소는 각 샘플에서 새로 형성되고, 다음 샘플 전에 제거되기 때문에 필터 요소를 교체할 필요가 없다. 또한 한 샘플의 새로운 필터 요소가 다음 샘플로 넘어가지 않거나 실질적으로 없기 때문에 새로운 필터 요소에서 샘플 간 교차 오염이 없거나 실질적으로 없다. 예를 들어, 평균적으로 5, 2, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0005, 또는 0.0001% 미만의 새로운 필터 요소(예를 들어, 외인성으로 추가되거나 형성된 마이크로입자로부터 형성됨) 샘플은 다음 샘플로 이월된다.
- [0016] 따라서, 본 명세서에서 본 발명자는 미세유체 튜브, 채널 또는 도관 내부 또는 외부의 미리 결정된 위치에서 마이크로입자보다 작은 입계 치수의 수축 또는 오리피스에서 액체 용액의 마이크로입자 축적에 의해 제작된 동적으로 형성된 여과 유닛을 개시한다. 수축부에서 마이크로입자의 축적은, 액체 용액이 미세유체 장치로 들어가는 것을 방해하지 않으면서 마이크로입자는 여과 유닛을 통과하는 것을 방지하는 마이크로 크기의 여과 유닛을 생성한다. 필요한 양의 액체 용액을 회수한 후, 관심 임의의 액체 용액의 역 플러쉬(back flush)는 장치를 원래 상태로 되돌리는 마이크로입자 여과 유닛을 방해한다.
- [0017] 가장 넓은 양태에서, 본 발명은 미세다공성 요소를 생성함으로써 필터 요소를 제조하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 마이크로입자의 액체 용액을 제공하는 단계, 액체 현탁액을 현탁액 중 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 작은 하나 이상의 수축부에 적용하는 단계 및 수축부에서 마이크로입자의 축적을 유발하는 단계를 포함한다.
- [0018] 마이크로입자는 임의의 적합한 물질을 포함할 수 있지만, 특정 구현예에서, 물질은 수지, 플루오로폴리머, 세라믹, 금속, 실리케이트 및 이의의 유도체, 아가로스, 아크릴아마이드 등으로 이루어진 균으로부터 선택된다.
- [0019] 특정 예에서, 마이크로입자 표면의 재료는 마이크로입자를 통과하는 재료에서 관심 하나 이상의 구성요소; 예를 들어, 마이크로입자에 의해 생성된 새로운 필터에 의해 여과되는 수성 샘플과 같은 샘플의 하나 이상의 구성요소와 상호작용하지 않거나 실질적으로 상호작용하지 않는 재료이다. 핵산이 관심 대상인 샘플에서 그러한 물질은 핵산과 상호작용하지 않거나 실질적으로 상호작용하지 않는다. 단백질 또는 펩티드가 관심 대상인 샘플에서 이러한 물질은 단백질 또는 펩티드와 상호작용하지 않거나 실질적으로 상호작용하지 않는다. 특정 예에서, 물질은 샘플 흡착을 방지하기 위해 플루오린화된 표면을 포함한다. 적합한 수지는 폴리(테트라플루오로에틸렌)(PTFE) 및 대안적인 플루오로폴리머 수지 또는 플루오린화 표면으로 코팅된 유도체화된 실리카 마이크로입자

를 포함한다.

- [0020] 특정 예에서, 마이크로입자는 표면을 포함하며, 예를 들어, 장치에서 분석되는 분자에 대해 불활성이거나 실질적으로 불활성이면서 액체 용액이 마이크로입자 응집체를 통과할 때 액체 용액으로부터 특정 구성요소를 흡착하도록 유도체화된다. 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응과 관련된 적용 분야에서 마이크로입자는 일반적인 혈액 기반 PCR 억제제 예컨대 프로테아제, 뉴클레아제, 및 헴(heme) 또는 오일계 억제제 예컨대 흡산, 폴브산, 다당류, 및 폴리페놀에 선택적으로 결합할 수 있다.
- [0021] 미세유체 튜브, 채널 또는 도관은 임의의 적합한 재료를 포함할 수 있지만, 바람직한 재료는 실리카, 폴리에테르 에테르 케톤, 폴리디메틸실록산, 또는 플루오로폴리머 플라스를 포함한다.
- [0022] 특정 예에서, 튜브, 채널 또는 도관은 샘플 흡착을 방지하기 위해 플루오린화 표면을 포함한다. 적합한 재료는 PTFE, PFA 등과 같은 플루오로중합체 재료 또는 플루오린화 표면으로 유도체화된 코팅된 실리카 칩으로 제작된 튜브, 채널 또는 도관을 포함한다.
- [0023] 특정 예에서, 마이크로입자 크기는 100 nm 내지 2 mm, 또는 500 nm 내지 1 mm, 또는 1 um 내지 1000 um, 또는 1 um 내지 500 um, 또는 2 um 내지 500 um, 또는 2 um 내지 200 um, 또는 5 um 내지 500 um, 또는 5 um 내지 200 um의 범위의 직경일 수 있다. 특정 구현예에서, 범위는 유체역학적 직경이 10 um 내지 100 um일 수 있다. 마이크로입자는 구형이거나 실질적으로 구형인 구현예에서, 유체역학적 직경과 실제 직경은 동일하다는 것이 이해될 것이다.
- [0024] 수축부 또는 수축부의 관련 치수는 크기가 더 작으며, 예를 들어 마이크로입자는 수축부를 통과하거나 수축부 내부에 묻히지 않도록 하는 마이크로입자 유체역학적 직경보다 약간 더 작다. 수축(개구)의 관련 또는 임계 치수는 마이크로입자는 수축(개구)을 통과하기 위해 통과해야 하는 치수이다. 예를 들어, 원형 수축에서 관련 또는 임계 치수는 직경이고; 직사각형의 경우, 관련 또는 임계 치수는 짧은 변의 길이이다. 다른 형상에 대해서도 유사한 분석이 수행될 수 있다. 수축(개구)은 50 nm 내지 1 mm, 또는 100 nm 내지 1 mm, 또는 500 nm 내지 1 mm, 또는 1 um 내지 1000 um, 또는 1 um 내지 500 um, 또는 2 um 내지 500 um, 또는 2 um 내지 200 um, 또는 5 um 내지 500 um, 또는 5 um 내지 200 um 직경의 임계 치수를 가질 수 있다. 특정 예에서, 범위는 5 um 내지 95 um일 수 있다.
- [0025] 특정 예에서, 마이크로입자는 미세유체 튜브, 채널 또는 도관의 수축부와 동일한 형상일 수 있다. 다른 예에서, 마이크로입자는 수축부와 다른 형상을 가질 수 있다. 예를 들어, 마이크로입자는 구형 물체이고 수축부가 비구형인 경우 또는 그 반대의 경우, 현탁액에 있는 마이크로입자 중 하나의 상보적 형상 일치에 의해 수축부가 막힐 가능성이 더 낮다.
- [0026] 특정 예에서, 미세유체 튜브, 채널 또는 도관의 수축은 하나의(임계) 차원에서만 수축보다 작을 수 있다. 예를 들어, 수축부는 용액 내의 마이크로입자의 직경보다 작은 짧은 치수를 갖는 연장된 슬릿의 형태를 취할 수 있는 반면, 더 큰 슬릿 치수는 하나 이상의 마이크로입자의 배수보다 큰 크기일 수 있다. 예를 들어, 큰 치수는 짧은 치수의 적어도 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10x일 수 있다. 이 예는 수축 막힘의 가능성을 제한한다.
- [0027] 특정 예에서, 채널, 도관 또는 튜빙에는 유체가 미세유체 장치로 들어갈 수 있도록 하는 다중 보어 구멍(본 명세서에서 사용되는 개구 또는 수축부)이 있을 수 있다. 마이크로입자 현탁액을 미세유체 장치로 빼낼 때, 유체는 각각의 유체 유입구로 들어가서 다수의 마이크로입자 응집체를 생성한다. 유체 유입구 중 하나 이상이 막힌 경우, 방해받지 않은 나머지 유체 유입구는 장치의 계속 기능을 허용한다. 추가로, 유체 유입구의 증가된 수는 단일 유체 유입구와 비교하여 증가된 총 유량을 허용할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 복수의 수축부(개구)가 사용되며, 이들 모두는 마이크로입자보다 더 작은 임계 치수, 예컨대 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 또는 100개의 수축부(개구) 및/또는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 또는 150개의 수축부(개구)를 갖는다.
- [0028] 특정 예에서, 마이크로입자는 유체 흐름 이외의 힘을 통해 유체 유입구로 끌릴 수 있다. 이들의 비제한적인 예는 자성 및 자성 입자, 전기장 및 하전 입자, 유전영동 필드 및 상응하는 입자, 및 입자 베드에 튜브를 삽입하여 용기 바닥으로 침강되는 중력 및 입자를 포함할 수 있다.
- [0029] 액체 샘플의 분석 액체 처리의 경우, 마이크로입자는 원래 샘플의 일부이거나 외부 시약으로 추가되거나 용기에 미리 침착되어 상기 용기에 샘플을 추가할 때 재현탁될 수 있다.

- [0030] 용기 내로의 마이크로입자 소인(predispotion)의 한 가지 비제한적인 예는 소르비톨과 같은 담체 상에서 마이크로입자의 용액 또는 현탁액의 제형화, 상기 샘플의 미리 결정된 부피를 용기에 첨가한 다음, 건조될 때까지 용매를 동결건조시키는 것일 수 있다. 마이크로입자의 당질 매트릭스는 용매화된 샘플에 의해 용해될 때까지 용기에 효과적으로 결합된 상태로 남아 있다. 소르비톨은 예시일 뿐이며 임의의 적합한 담체 상(phase)이 동결건조될 수 있고, 샘플이 도입되는 처리 시스템에서 이들의 사용을 변경시키는 방식으로 사용될 가능성이 있는 샘플과 상호작용하지 않거나 실질적으로 상호작용하지 않는 한 사용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0031] 특정 구현예에서, 마이크로입자 여과 전략은 분석 액체 처리 시스템의 맥락에서 이용될 수 있다. 관심 물질이 효과적으로 크기 여과될 수 있는 임의의 분석 액체 처리 시스템은 이러한 방법 및 조성물과 함께 유용성을 찾을 수 있다.
- [0032] 분석 액체 처리 시스템의 한 가지 비제한적인 예는 디지털 PCR 기구이다. 이 예에서, PCR 샘플은 액체 처리 로봇 또는 사용자에게 의해 제조되고, 분석 액체 처리 시스템에 주입되고, 액적 생성기 및 연속 상 담체, 예컨대 플루오린화 오일 담체를 사용하여 예멸선으로 형질전환되고, 열 사이클링되어 PCR 반응을 수행하고, 이어서 검출기를 통과하여 임의의 적합한 수단에 의해 PCR 반응의 정도를 분석한다. 이 예에서 각 샘플은 높은 수준의 샘플 여과와 낮은 수준의 샘플 간 오염을 요구하는 동일한 분석 액체 처리 시스템을 통과한다. 샘플 수는 1에서 수천까지의 범위일 수 있다.
- [0033] 마이크로입자 여과 전략의 통합은 기재된 디지털 PCR 기구의 사용 용이성과 견고성에서 큰 발전을 나타낸다. 예를 들어, 2x 농축 PCR 마스터 믹스는 필요한 농도의 마이크로입자로 제형화될 수 있다. 필요한 양의 샘플, 프라이머 및 검출제로 일대일 희석 시, 샘플을 96-웰 플레이트에 추가하고 디지털 PCR 기구에 삽입할 수 있다. PCR 용액 중의 마이크로입자의 직경보다 보어(bore) 구멍이 있는 샘플 주입 튜브를 샘플에 담그고, 샘플을 튜브 표면에 마이크로입자 필터를 형성하는 기구로 빼내고, 샘플을 기기 내로 회수하여 디지털 PCR을 수행한다. 샘플 회수 후, 샘플 주입 튜브는 팁을 통해 세척 용액이 분배되는 세척 스테이션으로 이동되어 마이크로입자 필터를 효과적으로 제거하고 튜브에서 PCR 물질을 세척하고 샘플 주입 튜브를 샘플과 접촉하기 전에 원래 상태로 효과적으로 되돌린다.
- [0034] 따라서, 특정 구현예에서, 중합효소 연쇄 반응 (PCR) 샘플을 PCR 분석 기구, 예컨대 디지털 PCR 기구에 로딩하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 수용액에서 핵산을 포함하는 복수의 샘플을 제공하는 단계로서, 상기 각각의 샘플은 복수의 마이크로입자를 추가로 포함하고, 그리고 상기 마이크로입자는 유체역학적 직경을 갖는, 단계; (ii) 샘플 도관을 복수의 샘플 중 제1 샘플에 배치하는 단계로서, 상기 도관은 개구를 갖고 개구는 제1 샘플 내의 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 작은 임계 치수를 갖고, 그리고 상기 도관은 PCR 분석 기구에 유동적으로 연결되도록 구성되는, 단계; (iii) 제1 샘플의 수용액 중 핵산을 도관의 개구 및 도관 내로 흐르게 하는 단계로서, 상기 제1 샘플 내의 마이크로입자는 도관 내로 흐를 수 없고 대신에 하나 이상의 마이크로입자를 포함하는 제1 필터 요소를 도관의 개구에서 형성하는, 단계. 개구(수축부)는 임의의 적합한 형상일 수 있다. 특정 구현예에서, 개구는 원형 또는 실질적으로 원형이고 임계 치수는 직경이다. 특정 구현예에서, 개구는 직사각형 또는 실질적으로 직사각형이고, 임계 치수는 직사각형의 짧은 변의 길이이며; 그러한 경우에, 직사각형의 긴 변의 길이는 짧은 변의 길이의 임의의 적합한 길이, 예컨대 적어도 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 또는 20배일 수 있다. 특정 구현예에서, 방법은 (iv) 단계 (iii) 후에, 도관을 통해 그리고 도관의 개구 밖으로 액체를 흐르게 하여 도관의 개구로부터 제1 샘플로부터 하나 이상의 마이크로입자를 제거하고 제1 필터 요소를 제거하는 단계; 예를 들어, 유체를 도관 내로 개구부로부터 멀리 도입하고 유체를 도관을 통해 그리고 개구부 밖으로 유동시킴으로써, 마이크로입자를 변위시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 도관은 샘플이 제거된 샘플 용기에 남아 있고 이를 통해 흐르는 유체가 용기로 들어가고; 일부 경우에, 도관은 또 다른 용기, 예를 들어 폐기물 용기로 이동되고, 유체를 통해 유동하는 것이 다른 용기로 들어간다. 이 방법은 또한 (v) 샘플 도관을 복수의 샘플 중 제2 샘플에 배치하고, 상기 제2 샘플은 제1 샘플과 다르고, 그리고 제2 샘플의 수용액 내의 핵산을 도관 내의 개구 및 도관 내로 유동시키는 단계를 포함하며, 상기 제2 샘플 내의 마이크로입자는 도관 내로 유동할 수 없고, 대신에 도관의 개구에 하나 또는 마이크로입자를 포함하는, 제1 필터 요소와 상이한 제2 필터 요소를 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 과정은 임의의 적합한 횟수로 반복될 수 있고, 마이크로입자의 새로운 필터가 각각의 샘플에서 형성된 다음, 샘플 또는 샘플의 일부가 PCR 기구로 이동된 후에, 여과를 위한 임의의 추가의 단계를 수행할 필요 없이, 예를 들어 필터를 첨가 또는 변화시킬 필요 없이 분산될 수 있고(일반적인 의미에서); 새로운 또는 세정된 필터 요소를 추가하는 중단 없이 (새로운 필터를 형성하고 분산시킬 필요가 있음) 적어도 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000개의 샘플 및/또는 새로운 또는 세정된 필터 요

소를 추가하는 중단 없이 (새로운 필터를 형성하고 분산시킬 필요가 있음) 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000개 이하의 샘플을 샘플링한다. 대신, 각 샘플에 대해 새로운 필터 요소가 형성된 다음 역전된다. 마이크로입자는 본 명세서의 다른 곳에서 기재된 치수, 예를 들어 1 내지 1000  $\mu\text{m}$ 의 유체역학적 직경과 같은 개구 또는 개구들을 통과할 수 없는 한 임의의 적합한 치수를 갖는다. 마이크로입자는 임의의 적합한 형상, 예를 들어 구형 또는 실질적으로 구형일 수 있다. 도관 내의 임의의 적절한 개수는 예컨대 본 명세서에 기재된 수, 예를 들어, 1 내지 100개의 개구, 또는 1 내지 10개의 개구, 또는 1 내지 5의 개구, 또는 2 내지 100개의 개구, 또는 2 내지 10개의 개구, 또는 2 내지 5의 개구, 또는 3 내지 100개의 개구, 또는 3 내지 10개의 개구, 또는 3 내지 5의 개구, 또는 5 내지 100개의 개구, 또는 5 내지 50개의 개구, 또는 5 내지 10개의 개구, 또는 10 내지 100개의 개구, 또는 10 내지 50개의 개구일 수 있다.

[0035] 도 1은 특정 임계 직경(치수)의 채널, 도관 또는 오리피스를 포함하는 기관을 보여준다. 이 기관은 미세유체 채널을 포함하는 미세유체 칩 또는 튜빙일 수 있다. 기관에 있는 채널 또는 오리피스의 특정 임계 직경보다 더 큰 유체역학적 직경의 마이크로입자를 함유하는 용액은 채널 또는 오리피스를 통해 빼낸다. 용액을 빼면, 마이크로입자는 진입점에 축적되기 시작한다. 이러한 마이크로입자의 축적은 진입점에서 마이크로입자의 패킹 특성에 의해 지정된 크기의 기공 구멍이 있는 매트릭스를 형성한다. 이러한 기공 구멍은 미세유체 기관의 진입점보다 훨씬 작은 크기이다. 상기 미세유체 장치의 기능을 방해할 수 있는 상기 용액 내 마이크로입자의 진입은 축적된 마이크로입자 응집체에 의해 방지된다.

[0036] 도 2는 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 한 구현예의 시험을 보여준다. 내경이 0.01"인 1/16" OD 튜빙에 50  $\mu\text{m}$  금속 와이어를 삽입하고 가열하여 맞춤형 PFA 튜빙을 제조하였다. 가열 시 PFA 튜빙은 금속 와이어 주위에서 연화되고 변형된다. 금속 와이어를 제거하면, 튜빙은 50  $\mu\text{m}$  직경의 오리피스를 효과적으로 갖게 되었다. 맞춤형 튜브를 주사기 펌프에 부착한 다음, 현탁된 53 내지 63  $\mu\text{m}$  형광 폴리스티렌 마이크로구형체의 준비된 용액에 침지시킨다. 제조된 용액은 제조업체의 지침에 따라 10 mL의 탈이온수에 분산된 0.1g의 마이크로구형체의 농도였다. 튜브와 용액을 40x 배율의 형광 현미경 아래에 놓고 100  $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 속도로 a를 빼면서 이미지화하였다. 규정된 시간이 지나면 액체 흐름이 역전되었다. 비디오에서 프레임 선택하여 시간순으로 배치하였다. 화살표는 액체 흐름의 속도를 나타낸다. 시간  $t = 1$ 에서 액체 회수가 시작된다. 시간  $t = 5$ 에서 액체 역전이 시작된다. 튜빙 보어 구멍에서 마이크로입자의 빌드-업(build-up)은 시간이 지남에 따라 명백할 뿐만 아니라 액체 흐름의 역전 시 즉시 분산된다.

[0037] 도 3은 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 또 다른 구현예를 보여준다. 특정 예에서, 마이크로입자는 수축부와 동일한 형상일 수 있다. 다른 예에서, 마이크로입자는 수축부와 다른 형상을 가질 수 있다. 예를 들어, 마이크로입자는 구형 물체이고 수축부가 비구형인 경우 또는 그 반대의 경우, 수축부가 막힐 가능성이 더 낮다.

[0038] 한 구현예에서, 구형 마이크로입자의 액체 샘플은 용액 내의 마이크로입자보다 작은 임계 직경을 갖는 비원형 마이크로채널로 회수된다. 마이크로입자 용액이 비원형 채널로 회수됨에 따라, 마이크로입자는 유체 유입구에서 응집된다. 마이크로입자와 채널 사이의 형상이 일치하지 않으면 마이크로입자는 유체 유입구를 막을 수 없다.

[0039] 도 4는 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 추가 구현예를 보여준다. 특정 예에서, 수축은 단 하나의 임계 치수에서 마이크로입자보다 더 작을 수 있다. 예를 들어, 수축은 용액 내의 마이크로입자의 직경보다 작은 짧은 직경을 갖는 슬릿의 생성을 통해 형성되는 반면, 더 큰 슬릿 치수는 마이크로입자의 하나 이상의 배수보다 큰 크기일 수 있다. 이 예는 수축 막힘의 가능성을 제한하여 수축을 통한 액체 흐름을 방지한다.

[0040] 한 구현예에서, 구형 마이크로입자의 액체 샘플은 용액 내의 마이크로입자보다 더 작은 임계 직경(치수)을 갖는 세장형 마이크로채널로 회수된다. 세장형 마이크로채널은 마이크로입자 진입을 방지하지만 다중 마이크로입자가 전체 유입구에 걸치기에 충분히 큰 기하구조를 갖는다. 마이크로입자 용액이 세장형 채널로 회수됨에 따라, 마이크로입자는 유체 유입구에서 응집된다. 마이크로입자와 채널 사이의 형상이 일치하지 않으면 마이크로입자는 유체 유입구를 막을 수 있다.

[0041] 특정 구현예에서, 다음을 포함하는 제1 필터 요소를 제공하는 방법에 본 명세서에 제공된다: (i) 제1 액체 중의 복수의 제1 마이크로입자의 제1 현탁액을 제공하는 단계로서, 상기 제1 마이크로입자는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 범위, 예컨대 1  $\mu\text{m}$  내지 1000  $\mu\text{m}$ , 또는 10  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$ 의 제1 유체역학적 직경을 갖는 단계; (ii) 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 적어도 하나의 비-원형 개구, 예컨대 타원 또는 실질적으로 타원 형상, 또는 직사각형 또는 실질적으로 직사각형 형상에 제1 현탁액을 적용하는 단계로서, 상기 짧은 치수는 제1 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 상기 긴 치수는 제1 입자의 유체역학적 직경의 본 명세서에 기재

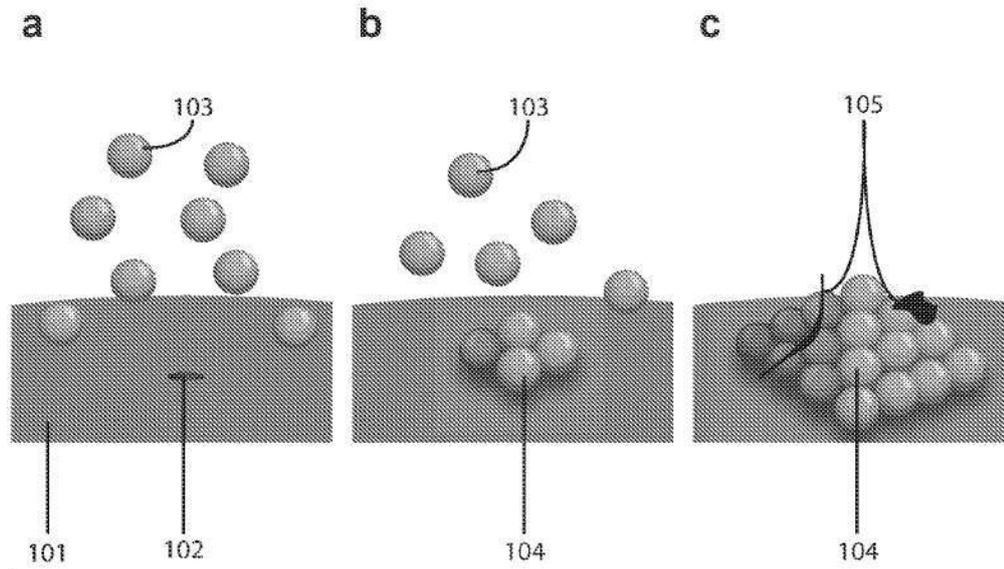
된 것과 같은 짧은 치수의 적합한 배수, 예를 들어, 적어도 1.5, 2, 3, 4, 또는 5X, 예를 들어, 적어도 2X이고, 이로써 상기 제1 마이크로입자는 축적되어 개구에서 제1 마이크로입자를 포함하는 제1 필터 요소를 형성하도록 하는 단계. 개구는 개구를 통과하는 액체 또는 액체의 구성요소를 처리하기 위해 기구로 이어지는 도관의 개구 이거나 기구로 연결되도록 배치되도록 구성될 수 있다. 액체는 임의의 적절한 방법, 예를 들어 액체를 흐르게 함으로써 개구를 통과할 수 있다. 특정 구현예에서, 단계 (ii)에서 형성된 필터 요소는 제2 액체를 개구를 통해 다시 통과시킴으로써(예를 들어, 개구를 통한 유체의 흐름 방향을 역전시킴으로써) 분산될 수 있다. 방법은 개구에서 제2 마이크로입자를 포함하는 제2 필터 요소를 형성하기 위해 제3 액체 중 복수의 제2 마이크로입자의 제2 현탁액을 적어도 하나의 개구에 적용함으로써 제2 필터 요소를 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 상기 제2 마이크로입자는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 범위, 예컨대 1 um 내지 1000 um, 또는 10 um 내지 100 um의 제2 유체역학적 직경을 갖고, 상기 개구의 짧은 치수는 제2 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 개구의 긴 치수는 제2 마이크로입자의 유체역학적 직경의 본 명세서에 기재된 것과 같은 짧은 치수의 적합한 배수, 예를 들어, 적어도 1.5, 2, 3, 4, 또는 5X, 예를 들어, 적어도 2X이다. 제2 필터는 어떤 경우에는 제1 필터와 유사하게 분산될 수 있다. 각 유체 내의 마이크로입자는 임의의 적절한 형상일 수 있고; 특정 경우에, 마이크로입자는 구형 또는 실질적으로 구형이다. 마이크로입자의 일부 또는 전부의 표면은 하나 이상의 액체의 특정 성분과 상호작용할 수 있고/있거나 상호작용하지 않거나 다른 성분과 실질적으로 상호작용하지 않도록 할 수 있다. 예를 들어, 분석할 핵산을 포함하는 액체의 경우, 마이크로입자는 핵산과 상호작용하지 않거나 실질적으로 상호작용하지 않는 표면을 가질 수 있고; 표면은 본 명세서의 다른 곳에서 기재된 바와 같이 다른 구성요소와 상호 작용할 수 있다. 일부 경우에 다수의 개구가 사용되며, 모두 임계 치수가 입자의 유체역학적 직경보다 작다.

[0042] 본 명세서에서 제공된 특정 구현예에서 다음을 포함하는 장치이다: (i) 각각이 마이크로입자 및 마이크로입자는 현탁된 액체를 포함하는, 복수의 샘플 용기로서, 상기 마이크로입자는 임의의 적합한 유체역학적 직경, 예를 들어 1 내지 1000 um, 또는 10 내지 100 um을 갖는, 복수의 샘플 용기; (ii) 짧은 치수 및 긴 치수를 갖는 하나 이상의 비원형 개구를 갖는 도관으로서, 상기 짧은 치수는 마이크로입자의 유체역학적 직경보다 더 작고, 상기 긴 치수는 마이크로입자의 유체역학적 직경의 마이크로입자의 유체역학적 직경의 임의의 적합한 배수, 예컨대 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 7, 또는 10X, 예를 들어, 적어도 2X인, 도관; (iii) 도관의 개구 또는 개구들을 복수의 샘플에 순차적으로 침지하도록 구성된 시스템, 예를 들어, 샘플링 시스템 예컨대 디지털 PCR 기구를 위한 샘플링 시스템; (iv) 액체를 개구 또는 개구들을 통해 도관, 예컨대 펌프로 흐르게 하여, 마이크로입자는 축적되어 개구에서 마이크로입자를 포함하는 필터 요소를 형성하도록 구성된 시스템; 및 (v) 개구에서 마이크로입자를 분산시키기 위해 개구 또는 개구들을 통해 제2 액체를 도관 밖으로 흐르게 하도록 구성된 시스템. 따라서, 장치는 샘플 용기로부터 물질을 순차적으로 샘플링하고, 각각의 샘플링 동안 필터를 형성하고, 샘플링이 완료된 후에 필터를 분산시키고, 용기에서 용기로 이동하도록 구성된다. 각 필터는 샘플이 추출된 용기에 다시 분산되거나 하나 이상의 폐기물 용기와 같은 다른 용기에 분산될 수 있다.

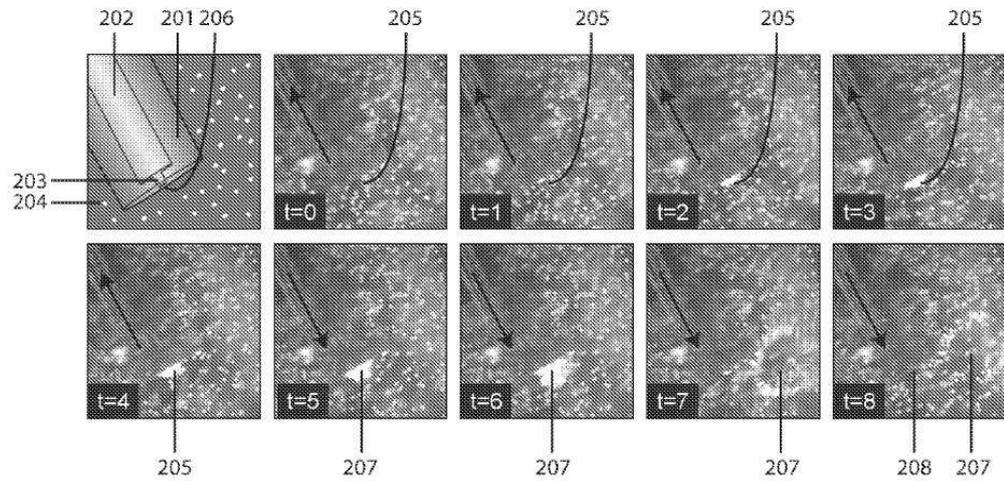
[0043] 본 발명의 조성물 및 방법의 바람직한 구현예가 본 명세서에서 보여지고 기재되었지만, 그러한 구현예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변형, 변경 및 대체가 이제 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물의 구현예에 대한 다양한 대안이 방법 및 조성물을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음 청구범위는 조성물 및 방법의 범위를 정의하고 이러한 청구범위 및 그 균등물의 범위 내의 방법 및 구조는 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

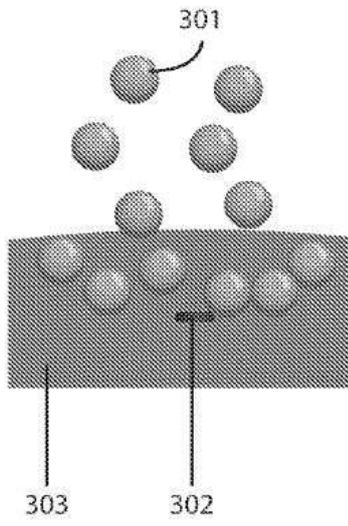
도면1



도면2



도면3



도면4

