



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0048558
(43) 공개일자 2018년05월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 1/34 (2006.01) G01N 1/38 (2006.01)
G01N 1/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 1/34 (2013.01)
B01L 3/502 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7000306
(22) 출원일자(국제) 2016년06월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년01월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/035634
(87) 국제공개번호 WO 2016/196875
국제공개일자 2016년12월08일
(30) 우선권주장
14/732,423 2015년06월05일 미국(US)

(71) 출원인
아반바이오 인코포레이티드
미국, 코네티컷 06811, 덴버리, 4 파인뷰 드라이브
(72) 발명자
리, 용메이
미국, 뉴저지 07405, 킨넬론, 5 조안나 웨이
리, 리
미국, 뉴저지 07405, 킨넬론, 5 조안나 웨이
(74) 대리인
특허법인(유)화우

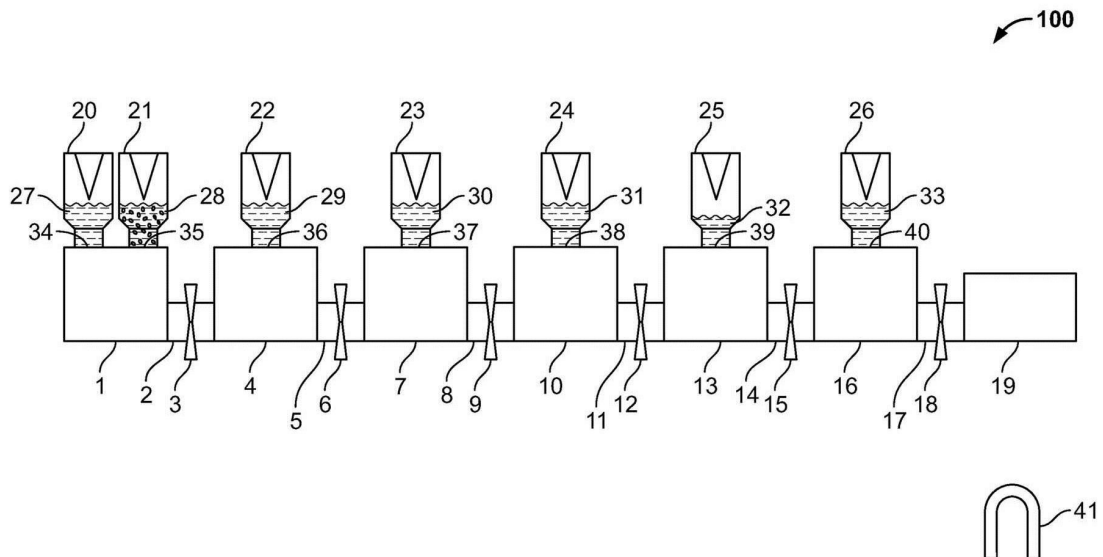
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하고 테스트하는 디바이스의 구성요소, 디바이스 및 방법

(57) 요약

본 발명은, 특히 생물학적 샘플들로부터 바이오분자들의 정제, 후속적인 전달 및 바이오분자들의 테스트를 위한, 기구의 일부분일 수 있는, 조작이 용이하고 완전 폐쇄된 구성요소, 또한 구성요소를 포함하는 기구, 그리고 구성요소를 이용하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

B01L 3/52 (2013.01)
B01L 3/561 (2013.01)
B01L 3/565 (2013.01)
G01N 1/38 (2013.01)
G01N 1/405 (2013.01)
B01L 2200/028 (2013.01)
B01L 2300/044 (2013.01)
B01L 2300/0636 (2013.01)
B01L 2300/087 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하기 위한 완전 폐쇄된 구성요소(fully closed component)에 있어서,

상기 구성요소는: 혼합 챔버들, 연결 튜브들, 보관 용기들, 시일링 멤브레인(sealing membrane)들, 압력 시일들 또는 스위치들, 정제된 샘플 수집 튜브들 또는 테스트 챔버들, 액체, 고체 또는 고체-액체 현탁액 형태의 생물학적 샘플, 자기 비드(magnetic bead), 용해/결합 완충액(lysis/binding buffer)(용해 완충액 또는 결합 완충액 중 어느 하나, 또는 둘 모두), 세척 용액, 선택적으로 용리액, 선택적으로 테스트 용액, 및 선택적으로 시일링 캡을 갖는 샘플 수집 디바이스를 포함하고;

각각의 혼합 챔버는 일회용 플라스틱 용기이고, 상기 혼합 챔버들은 시일링가능한 연결 튜브들 또는 스위치들인 연결 튜브들에 의해 서로 연결되며; 각각의 혼합 챔버는 옆에 있는 혼합 챔버에 인접하게 또한 수평 또는 수직으로 위치되고;

압력 시일들 또는 스위치들은 상기 연결 튜브들을 개방 및/또는 폐쇄하는 데 적합하게 되어 있어, 인접한 혼합 챔버들 사이에 액체 교환을 가능하게 하거나 차단(disable)하며, 각각의 연결 튜브 중간에 또한 그 주위에 위치되고;

혼합 챔버들 중 하나 이상은 액체 접촉하지 않고 물리적으로 하나 이상의 보관 용기와 연결되고, 연결된 혼합 챔버와 상기 보관 용기 사이에 시일링 멤브레인을 가지며, 상기 시일링 멤브레인은 주사기, 피펫, 모세관에 의해 또는 압력에 의해 천공될 수 있는 천공가능한 멤브레인(piercible membrane)이고;

상기 보관 용기의 상기 시일링 멤브레인은 상기 멤브레인이 천공되기 전에 상기 혼합 챔버로 생물학적 샘플의 전달을 방지하고;

상기 보관 용기들은 상이한 장소(예를 들어, 상이한 온도를 갖는 위치)에 보관될 수 있고, 작업 전에 혼합 챔버들 또는 테스트 챔버들에 부착될 수 있으며;

시일링 캡 및 천공 디바이스를 갖는 압축가능한 플라스틱 용기이고, 구성요소의 일부는 아니지만 샘플을 첨가하기 위해 상기 구성요소에 연결될 수 있는 샘플 수집 디바이스에 프리로딩될(pre-loaded) 수 있는 생물학적 샘플; 또는, 상기 생물학적 샘플은 시일링 멤브레인을 통해 또는 주사기 주입이나 피펫주입(pipetting)에 의해 보관 용기/혼합 챔버에 넣어질 수 있고; 또는, 상기 생물학적 샘플은 상기 구성요소에 첨가되기 전에 자기 비드 및 용해/결합 용액과 섞일 수 있고;

혼합 챔버 또는 테스트 챔버에 하나보다 많은 보관 용기가 장착되는 경우, 보관 용기들은 서로 옆에 위치되고;

각각의 보관 용기는 천자 디바이스(puncture device)를 포함하며;

하나 이상의 보관 용기는 세척 용액을 포함하고;

하나 이상의 보관 용기는 용리액을 포함하며;

하나 이상의 보관 용기는 용해 및/또는 결합 완충액을 포함하고; 하나 이상의 보관 용기는 자기 비드를 포함하며; 자기 비드 및 용해/결합 완충액은 동일한 보관 용기 또는 상이한 보관 용기들에 보관될 수 있고;

상기 혼합 챔버들 중 하나 이상은 시일링가능한 연결 튜브 또는 스위치인 연결 튜브 그리고 상기 연결 튜브 중간에 또한 그 주위에 있는 압력 시일에 의해, 하나 이상의 테스트 챔버/정제된 샘플 수집 튜브와 연결되어, 상기 혼합 챔버로부터 격리된 상기 생물학적 샘플이 테스트를 위해 하나 이상의 테스트 챔버로 전달되거나 수집을 위해 하나 이상의 샘플 수집 튜브로 전달되며,

하나 이상의 테스트 챔버 또는 하나 이상의 혼합 챔버에 부착된 하나 이상의 보관 용기는 테스트 용액 또는 건성 분말을 포함할 수 있고;

상기 자기 비드는 회전 또는 진동에 의해 상기 생물학적 샘플과 접촉하게 되고;

상기 구성요소는 완전히 폐쇄되는(즉, 시일링되는) 구성요소.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 구성요소는 기계의 일부분인 구성요소.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 보관 용기의 상기 시일링 멤브레인은 시일링된 포일, 플라스틱 또는 고무 마개인 구성요소.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 보관 용기들 중 하나 이상은 각각의 혼합 챔버 또는 테스트 챔버 위에 장착되는 구성요소.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상이한 세트의 자기 비드 및 용해/결합 완충액이 상이한 보관 용기들에 배치되고, 각각의 세트는 상이한 흡착 및 결합 프로파일을 가져, 각각의 상이한 세트는 저분자, 단백질 및/또는 핵산의 흡착 및 결합을 위한 것인 구성요소.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 바이오폴머는 핵산, 단백질 또는 저분자인 구성요소.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플은 혈액, 침, 구강 점막, 체액, 모근, 조직, 혈청, 대변, 인체 분비물, 및 배지(medium)로부터 구성되는 그룹으로부터 선택된 샘플인 구성요소.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

시일링 멤브레인을 통해 보관 용기 또는 혼합 챔버에 연결되거나, 시일링 캡을 통해 시일링 멤브레인에 연결되는 샘플 수집 디바이스를 더 포함하고, 상기 샘플 수집 디바이스는 손끝 채혈 디바이스(fingertip lancing device), 손끝 혈액 수집 바늘, 스왑, 흡수지(absorbent paper), 도말(smear), 모세관 또는 드로퍼(dropper)로 구성되는 그룹으로부터 선택된 혈액 수집 디바이스이며; 또는, 상기 샘플 수집 디바이스는 구강 점막 세포의 수집을 위한 스크레이퍼(scraper) 또는 칩 수집기이고; 또는, 상기 샘플 수집 디바이스는 마이크로-샘플 수집 디바이스인 구성요소.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

하나 이상의 검출 센서를 더 포함하는 구성요소.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

각각의 혼합 챔버는 옆에 있는 혼합 챔버에 인접하게 또한 수평 또는 수직으로 위치되는 구성요소.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

정성적 또는 정량적 분석이 상기 테스트 챔버들에서 더 수행되는 구성요소.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 정성적 또는 정량적 분석은 면역분석법, 핵산 검출 어세이 또는 생화학적 검출 어세이에 의해 수행되는 구성요소.

청구항 13

제 1 항의 구성요소, 자기 비드가 상이한 혼합 챔버들 사이에서 차례대로(orderly) 이동될 수 있도록 구성되는 이동 자기장, 모터, 상기 구성요소를 회전 또는 진동시키거나 기울이는 수단, 및 선택적으로 검출 센서를 포함하는 기구로서, 상기 기구는 전원 공급장치(AC 및/또는 DC)에 의해 전력이 공급되도록 구성되는 기구.

청구항 14

생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하는 방법에 있어서,

- a. 기계에 하우징되거나 단독으로 제 1 항의 구성요소를 제공하는 단계;
- b. 상기 구성요소 내로 생물학적 샘플을 첨가하는 단계; 및
- c. 상기 구성요소를 이용하여 바이오분자를 정제하는 단계를 포함하는 정제 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

- (d) 상기 구성요소를 이용하여 상기 바이오분자에 대해 테스트를 수행하는 단계를 더 포함하는 정제 방법.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

상기 구성요소에 상기 바이오분자를 보관하는 단계를 더 포함하는 정제 방법.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

상기 구성요소는 기계 내부에 하우징되는 정제 방법.

청구항 18

생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하는 방법에 있어서,

- (a) 기계에 하우징되거나 단독으로 제 1 항의 구성요소 및 자기장을 제공하는 단계;
- (b) 제 1 보관 용기에 생물학적 샘플을 배치함으로써 상기 구성요소에 상기 생물학적 샘플을 도입하고; 상기 제 1 보관 용기를 압축시켜, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 상기 생물학적 샘플, 자기 비드 및 용해/결합 완충액이 상기 구성요소의 가장 좌측 또는 가장 우측 챔버인 연결된 혼합 챔버(제 1 혼합 챔버) 내에서 혼합되게 하는 단계 - 결합 완충액 또는 용해 완충액 또는 둘 모두일 수 있는 용해/결합 완충액 및/또는 자기 비드가 샘플을 갖는 상기 제 1 보관 용기 또는 상기 제 1 혼합 챔버와 물리적으로 접촉해 있는 또 다른 보관 용기로부터 상기 제 1 혼합 챔버 내로 도입되고, 상기 보관 용기를 압축할 때 상기 천자 디바이스가 상기 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 상기 자기 비드 및 용해/결합 완충액이 상기 제 1 혼합 챔버 내로 넣어짐 -;
- (c) 회전 또는 진동에 의해 용액 내에 상기 생물학적 샘플, 자기 비드 및 용해/결합 완충액을 혼합하는 단계;

- (d) 상기 제 1 혼합 챔버 및 인접한 혼합 챔버(제 2 혼합 챔버) 사이의 압력 시일(제 1 압력 시일)을 개방함에 따라, 상기 챔버들 사이의 연결 튜브(제 1 연결 튜브)를 통해 2 개의 혼합 챔버들을 연결하는 단계;
- (e) 상기 샘플 및 상기 용액을 포함하는 상기 제 2 혼합 챔버 아래에 상기 자기장을 배치하여, 상기 자기 비드를 포집(capture)하고 이에 따라 따라 풍부화(enrich)하는 단계;
- (f) 액체가 상기 제 1 혼합 챔버 내로 유동하도록, 시일링된 구성요소를 기울이는 단계 - 상기 자기 비드는 상기 자기장으로 인해 상기 제 2 혼합 챔버에 남아 있음 -;
- (g) 상기 제 1 압력 시일을 폐쇄함에 따라, 상기 제 1 연결 튜브를 폐쇄하며, 상기 제 1 및 제 2 혼합 챔버들 간의 액체 유동을 막는 단계;
- (h) 상기 제 2 혼합 챔버에 연결된 보관 용기(제 2 보관 용기)를 압축시키는 단계 - 이때, 상기 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 온전성을 훼손함에 따라, 상기 제 2 혼합 챔버 내로 상기 제 2 보관 용기(상기 제 2 보관 용기는 세척 용액을 포함함) 내의 세척 용액을 도입하여, 상기 자기 비드 및 세척 용액이 상기 제 2 혼합 챔버 내에서 혼합되게 하고, 상기 자기 비드는 회전 또는 진동에 의해 세척됨 -;
- (i) 상기 제 2 혼합 챔버와, 상기 제 1 혼합 챔버가 아닌 인접한 혼합 챔버(제 3 혼합 챔버) 사이의 압력 시일을 개방하고, 상기 챔버들 사이의 연결 튜브(제 2 연결 튜브)를 통해 상기 제 2 및 제 3 혼합 챔버들을 연결하는 단계;
- (j) 상기 제 3 혼합 챔버 아래로 상기 자기장을 이동시켜, 상기 자기 비드를 포집하고 풍부화하는 단계;
- (k) 액체가 상기 제 2 혼합 챔버 내로 유동하도록, 상기 시일링된 구성요소를 기울이는 단계;
- (l) 상기 제 2 압력 시일을 재설정하고, 상기 제 2 연결 튜브를 폐쇄하여, 상기 제 2 및 제 3 혼합 챔버들 간의 액체 유동을 막는 단계;
- (m) 세척 단계 (d) 내지 (l)을 선택적으로 반복하여, 상기 제 2 혼합 챔버에 대해 멀지만 상기 제 3 혼합 챔버에 인접한 추가 혼합 챔버(들)의 불순물을 제거하는 단계;
- (n) 세척 후, 최종 세척이 수행된 끝에서 두 번째 혼합 챔버 내에 상기 자기 비드가 풍부화되며, 이 혼합 챔버와 이에 인접한 혼합 챔버(끝에서 세 번째 혼합 챔버) 사이의 상기 연결 튜브를 폐쇄하는 단계 - 상기 인접한 혼합 챔버는 자기 비드가 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버에 있기 전에 있었던 챔버이며, 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버는 상기 끝에서 세 번째 혼합 챔버보다 상기 제 1 혼합 챔버에 대해 더 멀리 있음 -;
- (o) 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버 위의 보관 용기(끝에서 두 번째 보관 용기)를 압축시키는 단계 - 상기 용기는 용리액을 포함하며, 상기 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 상기 자기 비드 및 용리액이 혼합되고, 상기 자기 비드 상에 결합된 물질들은 회전 또는 진동에 의해 자기 비드로부터 용리됨 -;
- (p) 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버로 상기 자기장을 이동시켜, 상기 자기 비드를 포집하고 풍부화하는 단계;
- (q) 상기 시일링된 구성요소를 기울여, 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버와 마지막 혼합 챔버 사이의 압력 시일(끝에서 두 번째 압력 시일)을 개방하고, 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버 및 상기 마지막 혼합 챔버를, 이 2 개의 혼합 챔버 사이의 개방된 연결 튜브(끝에서 두 번째 연결 튜브)와 연결하여, 액체가 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버로부터 상기 마지막 혼합 챔버 내로 유동하게 하는 단계;
- (r) 상기 끝에서 두 번째 압력 시일을 재설정하고, 상기 끝에서 두 번째 연결 튜브를 폐쇄하여, 상기 끝에서 두 번째 혼합 챔버와 상기 마지막 혼합 챔버 간의 액체 유동을 막는 단계;
- (s) 상기 마지막 혼합 챔버에 연결되는 테스트 용액/건성 분말을 포함하는 보관 용기(마지막 보관 용기)를 압축시키는 단계 - 이때, 상기 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 정제된 샘플이 회전 또는 진동에 의해 테스트 용액/건성 분말과 혼합되게 하는 단계;
- (t) 압력 시일(마지막 압력 시일)을 개방하고, 상기 마지막 연결 튜브를 통해 상기 마지막 혼합 챔버 및 테스트 챔버를 연결하는 단계 - 테스트 챔버는 상기 제 1 혼합 챔버로부터 가장 먼 챔버이며, 상기 시일링된 구성요소를 기울여지게 하여, 액체가 테스트를 위해 테스트 챔버 내로 유동하게 함 - 을 포함하고,
- (u) 또한, 정제된 샘플은, 바이오분자들이 자기 비드(단계 p)로부터 용리된 후, 테스트 용액/건성 분말 또는 테

스트의 추가 없이, 보관을 위해 정제된 샘플 수집 튜브에 수집될 수 있고,

(v) 용리 단계 또는 테스트 단계와 같이 앞서 언급된 몇몇 단계들이 생략될 수 있으며; 상기 방법은 효소, 항체 용액, 기질 용액 및/또는 추가 배양의 추가와 같이, 더 많은 단계들을 포함할 수 있고,

더 많은 또는 더 적은 수의 혼합 챔버, 연결 튜브, 보관 용기, 시일링 멤브레인, 압력 시일 또는 스위치, 및 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버가 존재할 수 있고, 더 많은 생물학적 샘플; 더 많은 자기 비드, 용해/결합 완충액, 세척 용액, 선택적으로 용리액, 및 선택적으로 테스트 용액이 추가될 수 있으며, 선택적으로 시일링 캡을 갖는 샘플 수집 디바이스가 추가될 수 있고, 선택적으로 가열기/냉각기가 추가될 수 있으며, 선택적으로 검출 센서가 추가될 수 있는 정제 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 구성요소는 기계 내부에 하우징되는 정제 방법.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 구성요소에서 상기 바이오분자의 테스트를 수행하는 단계를 더 포함하는 정제 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 생물학적 샘플(biological sample)로부터 바이오분자(biomolecule)를 정제하고 바이오분자를 테스트 하는 것과 관련된 의료 디바이스 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

생물학적 샘플들은 혈액, 침, 구강 점막, 체액, 모근, 대변 및 조직을 포함한다. 생물학적 샘플들로부터 핵산, 단백질 및 저분자(small molecule)를 포함하는 바이오분자들의 추출 및 정제는 진단과 같은 다수의 의료 적용에 요구된다. 통상적으로, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플들이 추출되며, 핵산, 단백질 또는 저분자의 분리 및 추출(즉, 정제), 이후에 후속되는 분석 및/또는 테스트를 위해 중앙 실험실로 보내진다. 이러한 생물학적 샘플들은 잠재적으로 감염성 바이러스 및 박테리아를 포함하기 때문에, 작업자들에게 건강 위험요소이다. 또한, 몇몇 정제 및 검출 시약들은 실험실 환경 및/또는 작업 인력의 건강에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 그러므로, 생물학적 샘플들에 대한 완전 폐쇄된(fully closed) 정제 및 테스트 시스템은 작업 인력이 감염원 및 유해 화학물질에 계속 노출되는 것을 효과적으로 방지할 수 있어, 샘플들 간의 교차-오염(cross-contamination)을 감소시키고, 진단 정확성을 개선할 수 있다. 또한, 조작이 용이하고 크기가 소형인 기구는 개별 실험실 및 현장에서의 테스트와 POC 진단(point-of-care diagnosis)에 대해 편리성을 제공한다.

[0003]

액체 첨가, 고체-액체 혼합, 자기 분리(magnetic separation) 및 샘플 전달(sample transfer)을 포함하는 기능들을 달성할 수 있는, 디바이스(즉, 기구 또는 기계)의 완전 폐쇄되고 조작이 용이한 구성요소(fully closed, easy-to-operate component)에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0004]

일 실시형태에서, 본 발명은 생물학적 샘플들로부터 바이오분자들을 정제하는 데 사용하기 위해, 디바이스(즉, 기구 또는 기계)의 일부분일 수 있거나 일부분이 아닐 수 있는 완전 폐쇄되고 조작이 용이한 구성요소를 제공함으로써 앞서 언급된 문제를 해결하며; 이러한 바이오분자들의 테스트(분석 포함) 또는 보관이 동일한 구성요소에서 수행될 수 있다. 구성요소 및 구성요소를 포함하는 기구는, 액체 첨가, 고체-액체 혼합, 자기 분리 및 샘플 전달을 포함하는 기능들을 가지며, 바이오분자들의 정제, 전달 및 테스트를 위해 사용될 수 있다. 완전 폐쇄되고 조작이 용이한 구성요소는: 혼합 챔버, 연결 튜브(또한, 커넥팅 튜브라고도 함), 보관 용기, 시일링 멤브레인(sealing membrane), 압력 시일 또는 스위치, 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버, 샘플(용액, 현탁액 또는 고체 형태의 생물학적 샘플), 자기 비드(magnetic bead), 용해/결합 완충액(lysis/binding buffer)(용해 완충액 및/또는 결합 완충액을 포함), 세척 용액, 선택적으로 용리액(eluent), 선택적으로 테스트 용액, 선

택적으로 시일링 캡을 갖는 샘플 수집 디바이스, 및 선택적으로 검출 센서를 포함한다.

[0005] 또 다른 실시형태에서, 이 구성요소를 포함하는 기구가 제공된다. 또한, 기구는 이동 자기장(moving magnetic field), 모터, 그리고 구성요소를 회전 및 진동시키고 기울이는 수단을 포함한다. 하지만, 구성요소는 기계 없이 수동으로 기능할 수 있다.

[0006] 또 다른 실시형태에서, 기구를 갖거나 갖지 않고, 본 발명의 기구의 구성요소를 이용하여 생물학적 샘플로부터 바이오분자들을 정제하고, 정제된 바이오분자들을 테스트하거나 보관하는 방법이 제공된다.

[0007] 본 발명의 이러한 실시형태들 및 다른 실시형태들에 따라 다수의 다른 실시형태들이 제공된다. 본 발명의 다른 특징들 및 실시형태들은 다음의 상세한 설명 및 첨부된 청구항들로부터 더욱 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 본 발명의 기구의 구성요소 및 자기장의 실시예들을 도시한 도면;

도 2는 본 발명의 실시예들에 따른, 본 발명의 기구의 구성요소 및 자기장의 실시예들을 이용하는 예시적인 추출 및 검출 공정의 수행을 도시한 도면;

도 3은 본 발명의 실시예들에 따른, 혈액 DNA를 추출 및 테스트하기 위한 본 발명의 기구의 구성요소의 실시예들을 도시한 도면;

도 4는 본 발명의 실시예들에 따른, 혈액 DNA를 추출하기 위한 본 발명의 기구의 구성요소의 실시예들을 도시한 도면; 및

도 5는 본 발명의 실시예들에 따른, ELISA를 이용하여 단백질을 추출 및 테스트하기 위한 본 발명의 기구의 구성요소의 실시예들을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 기계의 일부분일 수 있거나 일부분이 아닐 수 있는 본 발명의 구성요소는 다양한 생물학적 샘플들로부터 핵산, 단백질 또는 저분자와 같은 바이오분자들의 추출 및 정제를 위해 사용된다. 이 적용에는 테스트 용액 및 검출 센서가 요구되지 않는다. 정제된 바이오분자들을 얻은 후, 바이오분자들은 안정적으로 보관될 수 있다. 그러므로, 이는 공동 실험실(common laboratory) 또는 현장 등에서의 샘플 수집과 같이 대규모 생물학적 샘플 수집 및 보관에 특히 적합하다. 또한, 테스트 용액 및 검출 센서를 추가하면, 기구의 구성요소는 [유전형질분석(genotyping)뿐만 아니라, 감염성 질병, 암 및 다른 질병의 진단과 같은] POC 진단 테스트, 유전자 염기서열분석, 바이오분자의 정량화 및 다른 적절한 적용을 포함하는(단, 이로 제한되지 않음) 실험실 및 의료 용도를 위한 테스트에도 사용될 수 있다.

[0010] 일 실시형태에서, 본 발명은 기구(디바이스 또는 기계)의 일부분일 수 있거나 일부분이 아닐 수 있는 완전 폐쇄된(즉, 시일링된) 구성요소를 제공한다. 구성요소는 생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하는, 또한 가능하게는 테스트하는(분석을 포함) 시스템을 제공한다. 구성요소는: 혼합 챔버, 연결 튜브, 보관 용기, 시일링 멤브레인, 압력 시일 또는 스위치, 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버, 샘플(용액, 현탁액 또는 고체 형태의 생물학적 샘플), 자기 비드, 용해/결합 완충액(용해 완충액 및/또는 결합 완충액을 포함), 세척 용액, 선택적으로 용리액, 선택적으로 테스트 용액, 선택적으로 시일링 캡을 갖는 샘플 수집 디바이스, 및 선택적으로 테스트에 사용되는 검출 센서(들)를 포함한다. 검출 센서는 수행되는 테스트에 따라 달라지며, 여하한의 검출기 디바이스가 고려된다. 검출기 디바이스는 구성요소의 일부분일 수 있거나 일부분이 아닐 수 있으며, 기계의 일부분일 수 있거나 일부분이 아닐 수 있다. 구성요소의 여하한의 부분은 여하한의 적절한 재료로 만들어질 수 있으며, 여하한의 적절한 크기로 되어 있을 수 있다. 구성요소의 여하한의 부분은 압출성형(extrusion), 사출성형(injection molding), 취입 성형(blow molding) 및 3-D 프린팅과 같이 해당 기술분야에 알려진 여하한의 적절한 수단에 의해 만들어질 수 있다. 구성요소의 부분들은 해당 기술분야에 알려진 방법들에 의해 연계될 수 있다. 특정 실시예들에서, 구성요소는 플라스틱으로 만들어진다. 폴리염화비닐과 같은 여하한의 종류의 플라스틱이 고려된다. 특정 실시예들에서, 구성요소는 대략적으로 볼펜 크기이다. 특정 실시예들에서, 구성요소는 사용 전에 해당 기술분야에 알려진 방법들에 의해 살균될 수 있다.

[0011] 또 다른 실시형태에서, 기구(즉, 디바이스 또는 기계)가 제공된다. 기구는 본 발명의 구성요소를 하우징하도록 구성된다. 또한, 기구는 이동 자기장, 자기장을 이동시키는 수단, 모터, 구성요소를 회전 및 진동시키며 기울이는 수단, 전기 플러그, 전기 구성요소, 모터 및 그 기능에 필요한 다른 구성요소들을 포함할 수 있다. 기구

는 전원 공급장치(AC 및/또는 DC)에 연결되도록 구성된다. 기구는 검출 센서를 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 기구는 컴퓨터 프로세서를 포함하며, 이는 선택적으로 컴퓨터 판독가능한 매체, 예컨대 DVD, CD, 메모리 스틱을 포함한다. 특정 실시예들에서, 기구는 가열기/냉각기를 포함하거나, 가열기/냉각기에 연결된다. 여하한의 적절한 가열기/냉각기가 고려된다. 기계는 컨베이어 트랙 또는 로봇 아암과 같은 적절한 마운팅 수단 및 이송 수단을 포함할 수 있다. 여하한의 적절한 기계들이 고려되며, 여하한의 적절한 재료들을 이용하여 종래의 방법들에 의해 만들어질 수 있고, 여하한의 적절한 크기로 되어 있을 수 있다.

[0012] 특정 실시예들에서, 기구는 프로세서를 갖는 컴퓨터에 연결되고, 컴퓨터는 선택적으로 컴퓨터 판독가능한 매체를 포함한다. 컴퓨터 판독가능한 매체는 매체를 처리할 수 있는 프로세서를 갖는 컴퓨터 디바이스의 일부분일 수 있다. 컴퓨터는 데이터, 예컨대 바이오분자들의 테스트로부터 발생된 데이터를 처리하고 저장하기 위해, 또한 선택적으로 기계를 작동시키기 위해 사용될 수 있다. 컴퓨터는 랩톱, 태블릿, 폰, 메인프레임 컴퓨터 및 데스크톱 컴퓨터를 포함하는 여하한의 컴퓨터일 수 있다.

[0013] "컴퓨터 판독가능한 매체"는 컴퓨터 또는 컴퓨터-관련 기계 디바이스에 의해 판독가능한 포맷으로 데이터를 저장할 수 있는 매체를 일컫는다. 이러한 컴퓨터 판독가능한 매체의 예시들은 자기 매체, 예컨대 자기 디스크, 카드, 테이프, 드럼, 펀치 카드 및 페이퍼 테이프, 광학 디스크(예를 들어, CD, CD-ROM, CD-R, CD-RW, DVD 등), 온-라인 데이터 저장/전송, 및 해당 기술분야에 잘 알려진 다른 매체를 포함한다. 매체는, 예를 들어 테스트 데이터를 저장하는 데 사용될 수 있다.

[0014] 기구를 이용하여, 적용예들의 전부 또는 일부가 자동화 방식으로 수행될 수 있다. 또한, 구성요소는 기구가 없지만 자기장의 존재 시 수동으로 작동될 수 있다. 또한, 기계는 작업자에 의해 수동으로 적어도 부분적으로 작동될 수 있다.

[0015] 본 발명의 이들 및 다른 실시예들은 도 1 내지 도 5를 참조하여 아래에 설명되며, 동일한 참조번호들은 명세서 전반에 걸쳐 동일한 요소들을 나타내는 데 사용된다.

[0016] 도 1은 본 발명의 구성요소(100)의 실시예들을 도시한다. 구성요소는, 예를 들어 플라스틱과 같이 여하한의 적절한 재료로 만들어질 수 있다. 구성요소는 볼펜 크기와 같은 여하한의 적절한 크기일 수 있다. 또한, 자기장이 도시되어 있다. 구성요소와 자기장 둘 모두는 기계의 일부분일 수 있거나, 일부분이 아닐 수 있다.

[0017] 1. 복수의 혼합 챔버(1, 4, 7, 10, 13 및 16). 더 많은 혼합 챔버 또는 더 적은 혼합 챔버가 존재할 수 있다. 혼합 챔버들은 수평으로 인접하여 일렬로 위치된다. 또한, 혼합 챔버들은 다른 적절한 방식으로, 예컨대 수직으로 인접하여 위치될 수도 있다. 특정 실시예들에서, 혼합 챔버들은 일회용 플라스틱 용기이다.

[0018] 2. 복수의 연결 튜브(2, 5, 8, 11, 14 및 17). 더 많은 연결 튜브 또는 더 적은 연결 튜브가 존재할 수 있다. 각각의 연결 튜브는 2 개의 인접한 혼합 챔버들, 또는 혼합 챔버와 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버를 연결한다. 특정 실시예들에서, 연결 튜브는 시일링가능한 연결 튜브(sealable soft tube)이다. 다른 실시예들에서, 연결 튜브는 스위치이다. 여하한의 적절한 튜브 또는 여하한의 적절한 스위치가 고려된다. 튜브 또는 스위치는 여하한의 적절한 크기로 되어 있을 수 있으며, 해당 기술분야에 알려진 여하한의 적절한 수단에 의해 만들어질 수 있다.

[0019] 3. 복수의 보관 용기(20, 21, 22, 23, 24, 25 및 26). 더 많은 보관 용기 또는 더 적은 보관 용기가 존재할 수 있다. 특정 실시예들에서, 보관 용기는 압축식(compressible)이다. 보관 용기들 중 하나 이상이 각각의 혼합 챔버 위에 장착된다. 각각의 보관 용기는 그 아래에 있는 혼합 챔버와 직접적인 물리적 접촉을 갖지만, 직접적인 유체 접촉을 갖지는 않는다. 혼합 챔버에 장착된 하나 이상의 보관 용기가 존재하는 경우, 이들은 서로 옆에 위치된다. 또한, 보관 용기들은 다른 적절한 위치에 배치될 수도 있다. 각각의 보관 용기는 천자 디바이스(puncture device)를 포함한다. 하나 이상의 보관 용기는 자기 비드를 포함한다. 자기 비드는 저분자, 단백질 및/또는 핵산(예컨대, DNA 및/또는 RNA)의 흡착 및 결합을 위한 것이다. 특정 실시예들에서, 3 개 이상의 보관 용기들의 각각이 상이한 타입의 자기 비드를 포함하며, 하나는 핵산을 정제하기 위한 것이고, 하나는 단백질을 정제하기 위한 것이며, 하나는 저분자를 정제하기 위한 것이다. 적절한 용해/결합 완충액[세포들을 용해할 수 있는 완충액(용해 완충액) 및/또는 자기 비드에 바이오분자의 결합을 향상시킬 수 있는 완충액(결합 완충액)]이 제공된다. 핵산, 단백질 및 저분자들이 해당 기술분야에 알려져 있으며; 이들을 정제하는 상이한 자기 비드 또한 해당 기술분야에 잘 알려져 있다. 특정 실시예들에서, 보관 용기는: 용해/결합 완충액, 세포들을 용해할 수 있고 및/또는 자기 비드에 바이오분자의 결합을 향상시킬 수 있는 완충액; 세척 용액, 자기 비드에 비특이적으로 결합된 불순물들을 제거하기 위한 용액; 용리액, 자기 비드로부터 바이오분자를 용리하기 위한

용액; 정제된 바이오분자들의 정성적 또는 정량적 분석을 위한 테스트 용액/건성 분말 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 용해/결합 완충액은 용해 완충액과 결합 완충액 둘 모두를 포함하며, 하나의 보관 용기에 보관될 수 있다. 특정 실시예들에서, 용해/결합 완충액은 별개의 완충액일 수 있으며, 이는 상이한 보관 용기에 보관되거나, 하나의 완충액(용해 완충액 또는 결합 완충액)만이 사용된다. 특정 실시예들에서, 자기 비드 및 용해/결합 완충액은 상이한 보관 용기에 보관된다. 다른 특정 실시예들에서, 자기 비드 및 용해/결합 완충액은 동일한 보관 용기에 보관된다. 특정 실시예들에서, 보관 용기는 일회용 용기이다. 또 다른 특정 실시예들에서, 보관 용기는 압축식 일회용 용기이다. 특정 실시예들에서, 보관 용기는 일정량의 액체, 고체 또는 고체-액체 현탁액이 프리로딩된(preloaded) 플라스틱 용기이다. 특정 실시예들에서, 보관 용기의 부피는 약 0.01 ml 내지 약 15 ml이다. 보관 용기는 여하한의 적절한 재료들 및 방법들에 의해 만들어질 수 있고, 여하한의 적절한 부피를 유지하는 여하한의 적절한 크기로 되어 있을 수 있다. 보관 용기들은 상이한 장소(예를 들어, 상이한 온도를 갖는 위치)에 보관될 수 있으며, 작업 전에 혼합 챔버들 또는 테스트 챔버들에 부착될 수 있다.

[0020] 4. 복수의 시일링 멤브레인(34, 35, 36, 37, 38, 39 및 40). 더 많은 시일링 멤브레인 또는 더 적은 시일링 멤브레인이 존재할 수 있다. 혼합 챔버는 하나 이상의 보관 용기와 연결되며, 연결된 혼합 챔버와 보관 용기 사이에 시일링 멤브레인을 갖는다. 생물학적 샘플은 시일링 멤브레인(34)의 사용을 통해 구성요소 시스템에 넣어진다. 또한, 샘플은 단지 하나의 시일링 멤브레인이라기보다 다른 시일링 멤브레인들로부터 및/또는 보관 용기로부터 넣어질 수 있다. 특정 실시예들에서, 보관 용기(20) 내에 샘플을 첨가하기 위해 또는 시일링 멤브레인을 이용하여 혼합 챔버(1)에 바로 샘플을 첨가하기 위해 주사기 또는 피펫이 사용된다. 시일링 멤브레인은 천공가능한 멤브레인(piercible membrane)이며, 주사기, 피펫, 모세관에 의해 또는 압력에 의해 천공가능하다. 특정 실시예들에서, 보관 용기의 시일링 멤브레인은 시일링된 포일(sealed foil), 플라스틱 또는 고무 마개이다. 보관 용기의 시일링 멤브레인은 멤브레인이 천공되기 전에 혼합 챔버로 액체, 고체 또는 고체-액체 현탁액의 전달을 방지함에 따라, 멤브레인이 천공될 때까지 보관 용기 및 혼합 챔버가 유체 접촉하는 것을 방지한다. 시일링 멤브레인의 구조적 온전성(structural integrity)은 압축을 통하여 천공 디바이스에 의해 훼손될 수 있으며, 이로 인해 액체, 고체 또는 고체-액체 현탁액이 보관 용기로부터 혼합 챔버 내로 이동될 수 있다.

[0021] 5. 복수의 압력 시일(3, 6, 9, 12, 15 및 18). 더 많은 압력 시일 또는 더 적은 압력 시일이 존재할 수 있다. 각각의 압력 시일은 연결 튜브 상에서 인접한 혼합 챔버들, 또는 혼합 챔버와 정제된 샘플 수집 튜브/테스팅 챔버 사이에 위치된다. 압력 시일들은 연결 튜브를 개방 및/또는 폐쇄하여, 인접한 혼합 챔버들 또는 혼합 챔버와 정제된 샘플 수집 튜브/테스팅 챔버 사이에 액체 교환을 가능하게 하고 및/또는 차단(disable)하도록 구성된다. 압력 시일들은 여하한의 적절한 재료들 및 방법으로 만들어질 수 있으며, 여하한의 적절한 크기로 되어 있을 수 있다. 압력 시일 대신에 스위치가 사용될 수 있다.

[0022] 6. 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버(19). 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버(19)는 마지막 혼합 챔버(16)에 인접하게 위치된다. 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버는 혼합 챔버 아래 또는 위와 같이 여하한의 적절한 위치에 배치될 수 있으며, 여하한의 적절한 수의 샘플 수집 튜브/테스팅 챔버가 존재할 수 있다. 특정 실시예들에서, 혼합 챔버들 중 하나 이상이 하나 이상의 테스트 챔버 또는 하나 이상의 정제된 샘플 수집 튜브와 연결되어, 생물학적 샘플로부터 정제된 바이오분자들이 테스트를 위해 혼합 챔버로부터 테스트 챔버로 전달되거나, 수집을 위해 샘플 수집 튜브들로 전달된다. 특정 실시예들에서, 연결된 혼합 챔버들과 테스트 챔버들 또는 정제된 샘플 수집 튜브들 사이에 단방향 멤브레인(one-way membrane)이 존재하여, 생물학적 샘플이 혼합 챔버로부터 테스트 챔버 또는 정제된 샘플 수집 튜브들로 유동하도록, 하지만 혼합 챔버로 다시 유동하지 않도록 유도된다. 특정 실시예들에서, 혼합 챔버들 및 테스트 챔버들 또는 정제된 샘플 수집 튜브들은 시일링 가능한 연결 튜브인 연결 튜브를 이용하여 연결된다. 특정 실시예들에서, 혼합 챔버들 및 테스트 챔버들 또는 정제된 샘플 수집 튜브들은 스위치를 이용하여 연결된다. 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버는 여하한의 적절한 재료들 및 방법으로 만들어질 수 있으며, 여하한의 적절한 크기로 되어 있을 수 있다.

[0023] 7. 보관 용기(20)에 배치된 샘플 용액(27). 샘플 용액은 생물학적 샘플을 포함하고, 예를 들어 PMSF, 염, 완충액, 식염수(saline), 항응고제 등과 같은 다른 적절한 성분을 더 포함할 수 있다.

[0024] 8. 보관 용기(21)에 배치된 자기 비드 및 용해/결합 완충액(용해 완충액 및/또는 결합 완충액을 포함함)(28). 또한, 자기 비드 및 용액/결합 완충액은 별개의 보관 용기들에 배치될 수 있다.

[0025] 용해/결합 완충액은, 예를 들어 The Emerther Company(상하이, 중국), ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)로부터 시판되는 제품들과 같이 상업적으로 이용가능할 수 있다.

용해/결합 완충액은 자기 비드를 위한 여하한의 적절한 완충액이며, 세포들을 용해하고 및/또는 자기 비드에 특정 바이오분자의 결합을 향상시키는 용해-결합 완충액일 수 있다. 적용(즉, 상이한 바이오분자의 정제)에 따라, 해당 기술분야의 당업자는 상이한 용해/결합 완충액 및 자기 비드를 사용하는 것을 알 것이다. 예를 들어, 용해/결합 완충액은 다음의 성분: 3 내지 6 M 농도의 카오토로픽 염(chaotropic salt); 0.01 내지 3 M 농도의 염을 포함하는 단일 용액일 수 있고, 염은 알칼리 금속염 및 암모늄염과 같은 1가 염, 마그네슘 염 및 아연 염과 같은 2가 염, 또는 이들의 조합; 2 내지 5 % 농도(v/v)의 계면 활성제; 및 20 내지 50 % 농도(v/v)의 알코올을 포함하며, 상기 알코올은 에탄올 또는 이소프로판올이다. 이 용해/결합 완충액은 0 내지 100 mM, 바람직하게는 0.5 mM 내지 100 mM 농도의 킬레이트제를 더 포함할 수 있다. 또한, 용해/결합 완충액은 4 M 구아니딘염산, 2 % 트리톤 X-100, 0.1 % SDS, 0.01 % 메르캅토에탄올, 0.1 M NaCl, 0.6 M LiCl, 10 mM Tris-HCl(pH 5.5), 1 mM EDTA, 25 % 이소프로판올일 수 있다.

[0026] 자기 비드는 자기장을 통한 흡착을 통해 핵산, 단백질 및 저분자를 포함하는 바이오분자를 정제하는 데 사용된다. 올바른 조건 하에서, 바이오분자들은 자기장에서 자기 비드에 결합하고, 결합할 수 없는 물질들은 용액에 남아 있으며, 제거될 수 있다. 이후, 결합된 바이오분자들은 적절한 완충액에서 자기 비드로부터 용리될 수 있으며, 자기장을 이용하여 자기 비드로부터 분리될 수 있다. 여하한의 적절한 자기 비드(또한, 자기 입자, 자기 마이크로입자, 또는 자기 나노입자라고도 함)가 사용될 수 있다. 예시들은 상업적으로 이용가능한 실라놀 실리카 자기 마이크로입자, 아미노화 실리카 자기 마이크로입자, 카르복실화 실리카 자기 마이크로입자를 포함한다(단, 이로 제한되지 않음). 자기 비드는 생물학적 샘플의 분리 및 검출, 핵산 추출, 면역분석법 등에 사용되었다.

[0027] 9. 보관 용기(22, 23 및 24)에 각각 배치된 세척 용액(29, 30 및 31).

[0028] 세척 용액은, 예를 들어 The Emerther Company(상하이, 중국), ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)로부터 시판되는 제품들과 같이 상업적으로 이용가능할 수 있다. 세척 용액은 여하한의 적절한 세척 용액이다. 세척 용액은, 예를 들어 세정제 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세척 용액은 200 mM NaCl 용액, 0.8 M LiCl, 70 % 에탄올, 50 mM 트리스 완충액(pH 6.5)을 포함할 수 있다. 또는, 또 다른 예로, 세척 용액은 70 % 내지 75 % 에탄올을 포함할 수 있다.

[0029] 10. 보관 용기(25)에 배치된 용리액(32). 용리액은 자기 비드로부터 정제된 바이오분자를 용리하는 완충액을 포함한다. 특정 실시예들에 대하여, 용리액은 선택적이다.

[0030] 용리액은, 예를 들어 The Emerther Company(상하이, 중국), ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)로부터 시판되는 제품들과 같이 상업적으로 이용가능할 수 있다. 용리액은 여하한의 적절한 용리액이다. 예를 들어, 용리액은 1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl(pH 8.0), TE 완충액 pH 7.5 내지 8.5 또는 멸균수(sterile water)일 수 있다.

[0031] 11. 혼합 챔버에 부착된 보관 용기(26)에 배치된 테스트 용액(33). 또한, 특정 실시예들에서, 테스트 용액은 테스트 챔버에 부착된 보관 용기에 보관될 수 있으며, 따라서 테스트 용액이 테스트 챔버에 바로 첨가될 수 있다.

[0032] 해당 기술분야의 당업자는 수행되는 테스트에 따라 테스트 용액이 상이하며, 예를 들어 ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)로부터 시판되는 제품들과 같이 상업적으로 이용가능할 수 있다. 테스트 용액은 여하한의 적절한 테스트 용액이며, 또한 건성 분말일 수 있다.

[0033] 12. 이동 자기장(41)은 혼합 챔버(1, 4, 7, 10, 13 또는 16)에 또는 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버(19)에 배치될 수 있거나, 자기장이 시일 유닛들에 영향을 주지 않는 위치에 배치될 수 있다. 특정 실시예들에서, 이동 자기장은 기구의 일부본이며, 시일링된 구성요소의 일부본이 아니다. 자기장의 위치는 변경될 수 있으며, 이에 따라 자기 비드를 흡착할 수 있고, 자기 비드가 현탁되거나 끌어당겨지게 할 수 있으며, 혼합 챔버에 풍부화될 수 있다.

[0034] 구성요소는 완전 시일링되며(완전 폐쇄 시스템), 시일링된 구성요소와 개방된 외부 환경(예를 들어, 액체, 가스, 물, 산소 및 다른 확산 물질 등을 포함함) 사이에 물질 교환이 존재하지 않는다.

[0035] 도 2는 다음의 단계들(단계 1 내지 27)을 포함하는 본 발명의 폐쇄된 추출 및 검출 구성요소를 이용하는 예시적인 추출 및 검출 공정을 도시한다.

[0036] 1. 보관 용기들(20 및 21)을 압축시켜, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인(34 및 35)의 구조적 온전성을 훼손함

에 따라, 생물학적 샘플, 자기 비드 및 용해/결합 완충액이 혼합 챔버(1)에서 혼합될 수 있다. 용액 내에서 액체, (선택적으로 용액 내에서) 고체, 또는 고체-액체 현탁액인 생물학적 샘플, 자기 비드 및 용해/결합 완충액의 충분한 혼합이 회전 및 진동에 의해 달성되며, 이로 인해 바이오분자가 자기 비드에 결합할 수 있다. 바이오분자들을 정제하기 위해 자기장에서 자기 비드를 사용하는 것은 해당 기술분야에 잘 알려져 있다.

- [0037] 2. 압력 시일(3)을 개방하고, 연결 튜브(2)를 통해 혼합 챔버들(1 및 4)을 연결한다.
- [0038] 압력 시일을 개방하기 전에는, 액체가 혼합 챔버(1)에 그리고 압력 시일 앞까지 연결 튜브의 일부분에 수용된다.
- [0039] 3. 자기장(41)이 혼합 챔버(4)에 배치되어 자기 비드를 포집함에 따라 풍부화한다.
- [0040] 4. 시일링된 구성요소를 기울여, 액체가 혼합 챔버(1) 내로 유동하게 한다. 자기 비드는 자기장에 의해 잡힌 채로 혼합 챔버(4)에 유지된다.
- [0041] 5. 압력 시일(3)을 재설정하고, 연결 튜브(2)를 폐쇄하며, 혼합 챔버들(1 및 4) 간의 액체 유동을 막는다.
- [0042] 6. 보관 용기(22)를 압축시켜, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인(36)의 온전성을 훼손함에 따라, 자기 비드 및 세척 용액(29)이 혼합 챔버(4) 내에서 혼합되게 하며, 자기 비드가 회전 또는 진동에 의해 세척된다.
- [0043] 7. 압력 시일(6)을 개방하고, 연결 튜브(5)를 통해 혼합 챔버들(4 및 7)을 연결한다.
- [0044] 8. 자기장(41)을 혼합 챔버(7)로 이동시켜, 자기 비드를 포집함에 따라 풍부화한다.
- [0045] 9. 시일링된 구성요소를 기울여, 액체가 혼합 챔버(4) 내로 유동하게 한다.
- [0046] 10. 압력 시일(6)을 재설정하고, 연결 튜브(5)를 폐쇄하며, 혼합 챔버들(4 및 7) 간의 액체 유동을 막는다.
- [0047] 11 - 19. 도식된 바와 같이, 상기의 단계들을 반복하여 자기 비드를 세척해 혼합 챔버들(7, 10, 13) 내의 불순물을 제거한다.
- [0048] 20. 세척 후, 자기 비드가 혼합 챔버(13)에 풍부화되며, 연결 튜브(12)가 폐쇄된다.
- [0049] 21. 보관 용기(25)를 압축시켜, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인(39)의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 자기 비드 및 용리액(32)이 혼합되며, 결합된 물질들이 회전 또는 진동에 의해 자기 비드로부터 용리된다.
- [0050] 22. 자기장(41)을 혼합 챔버(13)로 이동시켜, 자기 비드를 포집함에 따라 풍부화한다.
- [0051] 23. 시일링된 구성요소를 기울이고, 압력 시일(15)을 개방하며, 연결 튜브(14)를 통해 혼합 챔버들(13 및 16)을 연결하여, 액체가 혼합 챔버(13)로부터 혼합 챔버(16) 내로 유동하게 된다.
- [0052] 24. 압력 시일(15)을 재설정하고, 연결 튜브(14)를 폐쇄하여 혼합 챔버들(13 및 16) 간의 액체 유동을 막는다.
- [0053] 25. 보관 용기(26)를 압축시켜, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인(40)의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 정제된 샘플이 회전 또는 진동에 의해 테스트 용액(33)과 혼합되게 한다.
- [0054] 26. 압력 시일(18)을 개방하고, 연결 튜브(17)를 통해 혼합 챔버(16) 및 테스트 챔버(19)를 연결하며; 이후, 시일링된 구성요소를 기울인 상태로 유지하여, 장착된 검출 센서(도시되지 않음)에 의한 테스트를 위해 액체가 테스트 챔버(19) 내로 유동한다.
- [0055] 27. 또는, 다음의 단계들: 압력 시일(18)을 재설정하고, 연결 튜브(17)를 폐쇄하는 단계 후에 장착된 센서에 의해 테스트가 수행될 수 있으며; 또한, 시일링된 유닛은 특정 위치로 되돌아갈 수 있다.
- [0056] 해당 기술의 당업자는 상기 공정 또는 변형을 갖는 상기 공정이 기계 없이 수동으로 또는 자동/반자동으로 수행될 수 있음을 알 것이며, 구성요소는 기계에 배치되거나 기계의 일부분이다.
- [0057] 도 1 및 도 2는 본 발명의 특정 실시예들의 일반적인 설명을 제공한다. 저분자, 핵산 및/또는 단백질과 같은 바이오분자들을 추출 및/또는 테스트하는 특이적 분석을 위해, 시스템 구성요소의 세팅 및 절차가 상황에 따라 적절하게 변동할 수 있으며, 이러한 상황은 일부 혼합 챔버들이 추가, 우회(bypass) 또는 생략될 수 있고; 보관 용기들이 개별 어세이에 대해 특이적인 상이한 시약을 수용할 수 있으며; 일부 보관 용기들이 비어 있을 수 있고; 하나 이상의 보관 용기가 제거될 수 있거나, 일부 혼합 챔버들 또는 테스트 챔버들에 추가되는 것 등을 포함할 수 있다(단, 이로 제한되지 않음).
- [0058] 구성요소 시스템의 구성요소의 특정 실시예들의 추가 변형들은: 예를 들어, 단일 테스트 챔버/정제된 샘플 수집

튜브(19)를 교체하여 복합 테스트/샘플 수집을 수행하기 위해 다중 병행 테스트 챔버들/정제된 샘플 수집 튜브들의 사용을 포함한다. 또한, 복합 분석은 복합 자기 비드 또는 시약을 이용하여 수행될 수도 있다. 테스트를 수행하기 위해 하나 이상의 검출 센서가 병행하여 설치될 수 있다.

- [0059] 또한, 시일링된 다중 구성요소들은 하나 이상의 샘플로부터 저분자, 핵산 및/또는 단백질과 같은 바이오분자들을 병행하여 추출하고 테스트하기 위해 하나의 디바이스에 설치될 수 있으며, 이는 DNA 및/또는 RNA를 병행하여 추출 및 테스트하고, DNA, RNA 및/또는 단백질을 병행하여 추출 및 테스트하는 것 등을 포함한다(단, 이로 제한되지 않음).
- [0060] 특정 실시예들에서, 구성요소(즉, 시스템 또는 유닛)는 추후 사용을 위해 정제된 샘플을 보존하기 위하여 테스트를 수행하지 않고 오직 저분자/핵산/단백질의 추출을 위해 사용될 수 있다. 이 경우에는 테스트 용액이 첨가되지 않는다. 정제된 샘플이 수집 튜브(19)에서 수집된 후에는, 수집 튜브(19)(즉, 샘플 수집 튜브)가 전체 유닛(즉, 구성요소)로부터 분리될 수 있으며, 보관을 위해 캡이 끼워질 수 있다(cap).
- [0061] 구성요소를 개봉하지 않고, 예컨대 천공가능한 시일을 통하여 피펫에 의해 도입되거나 주입에 의해 보관 용기 내로 여하한의 완충액 및 용액이 도입될 수 있다.
- [0062] 특정 테스트를 위해, 적절한 표준 및/또는 내부 기준을 포함하는 것이 유익할 수 있다.
- [0063] 특정 실시예들에서, 테스트는, 예를 들어 면역분석법, 핵산 검출 어레이 또는 생화학적 검출에 의해 수행된다. 여하한의 적절한 테스트들이 고려된다.
- [0064] 바이오분자는, 예를 들어 핵산, 단백질 및 저분자와 같은 여하한의 바이오분자를 포함한다.
- [0065] 생물학적 샘플은, 예를 들어 혈액, 침, 구강 점막, 체액, 모근, 조직, 혈청, 대변, 인체 분비물, 배지(medium) 및 식물을 포함한 여하한의 생물학적 샘플을 포함한다.
- [0066] 특정 실시예들에서, 구성요소는 생물학적 샘플을 수집하는 샘플 수집 디바이스를 더 포함한다. 특정 실시예들에서, 샘플 수집 디바이스는 보관 용기 또는 혼합 챔버에 연결된다. 특정 실시예들에서, 샘플 수집 디바이스는 천자 디바이스를 포함한다. 특정 실시예들에서, 샘플 수집 디바이스는 마이크로-샘플 수집 디바이스이다. 특정 실시예들에서, 환자(예를 들어, 인간 또는 동물)로부터 혈액을 수집하는 디바이스와 같은 샘플 수집 디바이스는 시일링 캡이 씌워지며, 샘플 수집 디바이스는 예를 들어 혼합 챔버(1)와 같은 혼합 챔버 상으로 나사결합되고, 시일링 멤브레인(34)과 같은 시일링 멤브레인의 일 측면에 위치되도록 구성된다. 샘플은 이 지점에서 혼합 챔버(1)와 유체 접촉하지 않는다. 압축 시, 천자 디바이스는 시일링 캡 및 시일링 멤브레인(34)의 구조적 온전성을 훼손시켜, 생물학적 샘플이 혼합 챔버(1) 안으로 유동하게 한다.
- [0067] 특정 실시예들에서, 샘플 수집 디바이스는 혈액 수집 디바이스이다. 특정 실시예들에서, 혈액 수집 디바이스는 손끝 채혈 디바이스(fingertip lancing device)이다. 특정 실시예들에서, 손끝 채혈 디바이스는 손끝 혈액 수집 바늘, 스왑, 흡수지(absorbent paper), 도말(smear), 모세관 또는 드로퍼(dropper)이다. 특정 실시예들에서, 샘플 수집 디바이스는 구강 점막 세포의 수집을 위한 스크레이퍼(scraper) 또는 칩 수집기이다. 혈액 샘플 수집 디바이스는 항응고제를 더 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 생물학적 샘플은 구성요소에 첨가되기 전에 샘플 수집 디바이스에서 자기 비드 및 용해/결합 완충액과 섞인다.
- [0068] 특정 실시예들에서, 구성요소는 미량의 샘플 수집을 더 포함한다. 특정 실시예들에서, 미량의 샘플 수집은 10 μ l 내지 5 ml의 액체 샘플이다. 특정 실시예들에서, 미량의 샘플 수집은 부피가 ≤ 2 ml, ≤ 1 ml, ≤ 0.5 ml이다.
- [0069] 구성요소는 혼합 및/또는 진동에 적합하게 되어 있다. 특정 실시예들에서, 기구는 기구의 폐쇄된 구성요소를 기울이는 데 적합하게 되어 있어, 용액이 더 높은 위치의 챔버로부터 더 낮은 위치의 챔버로 한 방향으로 유동한다.
- [0070] 정제된 바이오분자들에 대하여 해당 기술분야에 알려진 여하한의 적절한 테스트 및 분석이 고려된다. 핵산에 대해, 테스트 및 분석은 증폭, 염기서열 등을 포함한다. 단백질 및 폴리펩티드에 대해, 테스트 및 분석은 크기 결정, 면역분석법, 또 다른 분자와의 결합과 같은 기능 분석 등을 포함한다. 저분자에 대해, 테스트 및 분석은 분광 분석, 또 다른 분자와의 결합과 같은 기능 분석 등을 포함한다.
- [0071] 도 3은 혈액 DNA의 추출 및 테스트를 위한 본 발명의 방법 및 본 발명의 구성요소의 실시예들을 도시한다.
- [0072] 천공가능한 시일 A -- 천공가능한 시일(A)을 통해 혈액 샘플이 첨가된다.

- [0073] 보관 용기 B는 내부 표준(internal standard) 200 μ l를 포함한다.
- [0074] 보관 용기 C는 자기 비드 및 용해/결합 완충액: 1.5 ml의 용해/결합 완충액에 1 mg의 자기 비드를 포함한다.
- [0075] 보관 용기 D는 세척 용액 I: 1 ml를 포함한다.
- [0076] 보관 용기 E는 세척 용액 II: 1 ml를 포함한다.
- [0077] 보관 용기 F는 세척 용액 III: 1 ml를 포함한다.
- [0078] 보관 용기 G는 용리액 100 μ l를 포함한다. 그리고, 보관 용기 H는 qPCR 검출 용액 100 μ l를 포함한다.
- [0079] 자기 비드, 용해/결합 완충액, 내부 표준, 세척 용액 I, 세척 용액 II, 세척 용액 III, 용리액, qPCR 검출 용액 [PCR 완충액, HBV 프라미머 프로브(primer probe), Taq 중합효소]은 상업적으로 이용가능한 제품이다[예를 들어: The Emerther Company(상하이, 중국), ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)].
- [0080] 앞서 언급된 절차(도 2)에 기초하여 DNA를 추출하고 정제된 DNA 및 qPCR 검출 용액을 혼합한 후, 핵산 용액은 통상적인 증폭 어세이를 이용하여 핵산 증폭 및 검출을 위해 테스트 챔버(19)로 전달된다. 기구의 일부분일 수 있거나 일부분이 아닐 수 있는 가열기/냉각기가 테스트 챔버(19) 옆에 장착되어, qPCR 반응 사이클을 수행하기에 적합한 온도를 제공한다. 하나 이상의 테스트 챔버가 상이한 온도를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 광도계와 같은 검출 센서가 테스트 챔버(19) 옆에 장착되어, 리포터 다이(reporter dye)로부터의 실시간 형광 방출을 모니터링한다. 기구는 테스트 결과를 기록하고, 의학적 진단을 위해 HBV 유전자와 같은 유전자의 양의 최종 판독을 제공한다.
- [0081] 도 4는 혈액 DNA의 추출을 위한 본 발명의 방법 및 본 발명의 구성요소의 실시예들을 도시한다.
- [0082] 보관 용기 A는 정제된 생물학적 샘플 200 μ l를 포함한다.
- [0083] 보관 용기 B는 자기 비드 및 용해/결합 완충액: 1.5 ml의 용해/결합 완충액에 1 mg의 자기 비드를 포함한다.
- [0084] 보관 용기 C는 세척 용액 I: 1 ml를 포함한다.
- [0085] 보관 용기 D는 세척 용액 II: 1 ml를 포함한다.
- [0086] 보관 용기 E는 세척 용액 III: 1 ml를 포함한다.
- [0087] 그리고, 보관 용기 F는 용리액 100 μ l를 포함한다.
- [0088] 자기 비드, 용해/결합 완충액, 세척 용액 I, 세척 용액 II, 세척 용액 III, 용리액은 상업적으로 이용가능한 제품이다[예를 들어: The Emerther Company(상하이, 중국), ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)].
- [0089] 앞서 언급된 단계 1 내지 22(도 2)에 기초하여 DNA를 추출한 후, 시일링된 유닛(즉, 구성요소)이 기울어지고, 압력 시일들(15 및 18)이 개방되며, 혼합 챔버들(13, 16) 및 정제된 샘플 수집 튜브(19)가 연결 튜브들(14 및 17)을 통해 연결되어; 혼합 챔버(13)로부터 혼합 챔버(16)를 통해 정제된 샘플 수집 튜브(19) 내로 액체가 유동된다. 압력 시일들(15 및 18)이 재설정된다. 연결 튜브들(14 및 17)이 폐쇄된다. 정제된 샘플은 정제된 샘플 수집 튜브(19)에 수집되고, 정제된 샘플 수집 튜브(19)는 전체 유닛으로부터 분리될 수 있으며, 보관을 위해 캡이 씌워질 수 있다.
- [0090] 도 5는 ELISA를 이용하여 단백질을 추출 및 테스트하는 본 발명의 방법 및 본 발명의 구성요소의 실시예들을 도시한다.
- [0091] 보관 용기 A는 분석될 항원을 포함하는 플라즈마 샘플을 포함한다.
- [0092] 보관 용기 B는 자기 비드 및 결합 완충액을 포함한다.
- [0093] 보관 용기 C는 비-특이적으로 결합된 단백질을 제거하는 세척 용액 I를 포함한다.
- [0094] 보관 용기 D는 검출 항체 용액을 포함한다.
- [0095] 보관 용기 E는 비-특이적으로 결합된 단백질을 제거하는 세척 용액 II를 포함한다.
- [0096] 보관 용기 F는 기질 용액(substrate solution)을 포함한다.

- [0097] 검출 항체는 효소에 공유 결합될 수 있거나, 그 자체가 바이오결합(bioconjugation)을 통해 효소에 연결되는 2 차 항체에 의해 검출될 수 있다. 이 예시에서, 검출 항체는 효소에 공유 결합된다. 기질은 효소에 의해 촉매 화되어 가시 신호(visible signal)를 생성하며, 이는 샘플 내의 항원의 양을 나타낸다.
- [0098] 자기 비드, 결합 완충액, 세척 용액 I, 검출 항체 용액, 세척 용액 II, 기질 용액은 상업적으로 이용가능한 제품이다[예를 들어: The Emerther Company(상하이, 중국), ThermoFisher Scientific(월섬, 매사추세츠) 및 Beckman Coulter(저지 시티, 뉴저지)].
- [0099] 플라즈마 샘플, 자기 비드 및 결합 완충액은 먼저 적절한 온도에서 혼합 챔버(1)에서 혼합된다(가열기 또는 냉각기가 디바이스에 장착될 수 있음). 항원이 자기 비드에 결합된다. 자기 비드는 혼합 챔버(4)로 이동되며, 세척 용액 I로 세척된다. 그 후, 자기 비드는 혼합 챔버(7)로 이동되며, 적절한 온도에서 검출 항체 용액으로 배양된다(가열기 또는 냉각기가 디바이스에 장착될 수 있음). 그 후, 자기 비드는 혼합 챔버(10)로 이동되며, 세척 용액 II로 세척된다. 자기 비드는 혼합 챔버(13)로 이동되며, 기질 용액과 혼합된다. 비드 및 용액은 테스트 챔버(19)로 이동되며, 적절한 온도에서 배양된다(가열기 또는 냉각기가 디바이스에 장착될 수 있음). 항원의 수준을 정량화하기 위해 분광광도계(spectrophotometer)와 같은 검출 센서가 테스트 챔버(19) 옆에 장착될 수 있다.
- [0100] 특정 실시예들에서, 다음의 구성요소: 생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하는 완전 폐쇄된 구성요소가 제공되며, 상기 구성요소는: 혼합 챔버들, 연결 튜브들, 보관 용기들, 시일링 멤브레인들, 압력 시일들 또는 스위치들, 정제된 샘플 수집 튜브들 또는 테스트 챔버들, 액체, 고체 또는 고체-액체 현탁액 형태의 생물학적 샘플, 자기 비드, 용해/결합 완충액(용해 완충액 및/또는 결합 완충액을 포함함), 세척 용액, 선택적으로 용리액, 선택적으로 테스트 용액, 및 선택적으로 시일링 캡을 갖는 샘플 수집 디바이스를 포함하고;
- [0101] 각각의 혼합 챔버는 일회용 플라스틱 용기이고, 혼합 챔버들은 시일링가능한 연결 튜브들 또는 스위치들인 연결 튜브들에 의해 서로 연결되며; 각각의 혼합 챔버는 옆에 있는 혼합 챔버에 인접하게 또한 수평 또는 수직으로 위치되고;
- [0102] 압력 시일들 또는 스위치들은 연결 튜브들을 개방 및/또는 폐쇄하는 데 적합하게 되어 있어, 인접한 혼합 챔버들 사이에 액체 교환을 가능하게 하거나 차단하며, 각각의 연결 튜브 중간에 또한 그 주위에 위치되고;
- [0103] 혼합 챔버들 중 하나 이상은 액체 접촉하지 않고 물리적으로 하나 이상의 보관 용기와 연결되고, 연결된 혼합 챔버와 보관 용기 사이에 시일링 멤브레인을 가지며, 상기 시일링 멤브레인은 주사기, 피펫, 모세관에 의해 또는 압력에 의해 천공될 수 있는 천공가능한 멤브레인이고;
- [0104] 보관 용기의 시일링 멤브레인은 멤브레인이 천공되기 전에 혼합 챔버로 생물학적 샘플의 전달을 방지하고;
- [0105] 보관 용기들은 상이한 장소(예를 들어, 상이한 온도를 갖는 위치)에 보관될 수 있고, 작업 전에 혼합 챔버들 또는 테스트 챔버들에 부착될 수 있으며;
- [0106] 시일링 캡 및 천공 디바이스를 갖는 압축가능한 플라스틱 용기이고, 구성요소의 일부는 아니지만 샘플을 첨가하기 위해 구성요소에 연결될 수 있는 샘플 수집 디바이스에 프리로딩될(pre-loaded) 수 있는 생물학적 샘플; 또한, 생물학적 샘플은 시일링 멤브레인을 통해 또는 주사기 주입이나 피펫주입(pipetting)에 의해 보관 용기/혼합 챔버에 넣어질 수 있거나; 또한, 생물학적 샘플은 구성요소에 첨가되기 전에 자기 비드 및 용해/결합 용액과 섞일 수 있고;
- [0107] 혼합 챔버 또는 테스트 챔버에 하나보다 많은 보관 용기가 장착되는 경우, 이들은 서로 옆에 위치되고;
- [0108] 각각의 보관 용기는 천자 디바이스를 포함하며;
- [0109] 하나 이상의 보관 용기는 세척 용액을 포함하고;
- [0110] 하나 이상의 보관 용기는 용리액을 포함하며;
- [0111] 하나 이상의 보관 용기는 용해 및/또는 결합 완충액을 포함하고; 하나 이상의 보관 용기는 자기 비드를 포함하며; 자기 비드 및 용해/결합 완충액은 동일한 또는 상이한 보관 용기들에 보관될 수 있고;
- [0112] 혼합 챔버들 중 하나 이상은 시일링가능한 연결 튜브 또는 스위치인 연결 튜브, 및 연결 튜브 중간에 또한 그 주위에 있는 압력 시일에 의해, 하나 이상의 테스트 챔버/정제된 샘플 수집 튜브와 연결되어, 혼합 챔버로부터 격리된 생물학적 샘플이 테스트를 위해 하나 이상의 테스트 챔버로 전달되거나 수집을 위해 하나 이상의 샘플

수집 튜브로 전달되며,

- [0113] 하나 이상의 테스트 챔버 또는 하나 이상의 혼합 챔버에 부착된 하나 이상의 보관 용기는 테스트 용액 또는 생성 분말을 포함할 수 있고;
- [0114] 자기 비드는 회전 또는 진동에 의해 생물학적 샘플과 접촉하게 되고;
- [0115] 구성요소가 완전히 폐쇄된다(즉, 시일링된다).
- [0116] 또 다른 실시형태에서, 생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하는 방법이 제공되고, 상기 방법은:
- [0117] a. 본 명세서에 개시된 기구에 하우징되거나 단독으로(by itself) 본 발명의 구성요소를 제공하는 단계;
- [0118] b. 구성요소에 생물학적 샘플을 첨가하는 단계; 및
- [0119] c. 상기 구성요소를 이용하여 바이오분자를 정제하는 단계를 포함한다.
- [0120] 또 다른 실시예들에서, 본 방법은 정제된 분자들을 테스트하는 단계를 더 포함한다. 예를 들어, 정제된 핵산 분자들은 PCR 증폭 등을 거쳐 염기서열화될 수 있고; 정제된 단백질 분자들은 면역분석법 등과 같은 여하한의 어세이를 거칠 수 있다. 다른 추가적인 실시예들에서, 본 방법은 정제된 바이오분자들을 보관하는 단계를 더 포함한다. 특정 실시예들에서, 컴퓨터, 가열기/냉각기 등과 같은 다른 디바이스들이 이 기계에 연결될 수 있다.
- [0121] 본 발명의 교시에(teaching)들이 주어진다면, 해당 기술분야의 당업자는 각각의 적용에 맞게 본 실시형태의 방법을 변형할 수 있다.
- [0122] 또 다른 실시형태에서, 생물학적 샘플로부터 바이오분자를 정제하는 방법이 제공되고, 상기 방법은:
- [0123] (a) 본 발명에 개시된 기구에 하우징되거나 단독으로 본 발명의 구성요소 및 자기장을 제공하는 단계;
- [0124] (b) 예를 들어, 제 1 보관 용기에 생물학적 샘플을 배치함으로써 구성요소에 생물학적 샘플을 도입하고; 제 1 보관 용기를 압축시켜, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 생물학적 샘플, 자기 비드 및 용해/결합 완충액이 구성요소의 가장 좌측 또는 가장 우측 챔버(챔버는 혼합 챔버 또는 테스트 챔버 임)인 연결된 혼합 챔버(제 1 혼합 챔버) 내에서 혼합되게 하는 단계 - 결합 완충액 또는 용해 완충액 또는 둘 모두일 수 있는 용해/결합 완충액 및/또는 자기 비드가 샘플을 갖는 제 1 보관 용기 또는 제 1 혼합 챔버와 물리적으로 접촉하는 또 다른 보관 용기로부터 제 1 혼합 챔버 내로 도입되고, 그 보관 용기를 압축할 때 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 자기 비드 및 용해/결합 완충액이 제 1 혼합 챔버 내로 놓이지며, 생물학적 샘플은 본 명세서에 설명된 바와 같이 다른 방식에 의해 구성요소 내로 도입될 수 있고, 자기 비드 및 용해/결합 완충액은 동일한 보관 용기에 배치될 수 있거나, 상이한 보관 용기에 분리될 수 있음 -;
- [0125] (c) 회전 또는 진동에 의해 용액 내에 생물학적 샘플, 자기 비드 및 용해/결합 완충액을 혼합하는 단계;
- [0126] (d) 제 1 혼합 챔버 및 인접한 혼합 챔버(제 2 혼합 챔버) 사이의 압력 시일(제 1 압력 시일)을 개방함에 따라, 이들 사이의 연결 튜브(제 1 연결 튜브)를 통해 2 개의 혼합 챔버들을 연결하는 단계 - 적용에 따라, 더 많은 또는 더 적은 압력 시일, 더 많은 또는 더 적은 혼합 챔버, 및 더 많은 또는 더 적은 연결 챔버가 존재할 수 있음 -;
- [0127] (e) 샘플 및 용액을 포함하는 제 2 혼합 챔버 아래에 자기장을 배치하여, 자기 비드를 포집함에 따라 풍부화하는 단계;
- [0128] (f) 액체가 제 1 혼합 챔버 내로 유동하도록, 시일링된 구성요소를 기울이는 단계 - 자기 비드는 자기장으로 인해 제 2 혼합 챔버에 남아 있음 -;
- [0129] (g) 제 1 압력 시일을 폐쇄함에 따라, 제 1 연결 튜브를 폐쇄하며, 제 1 및 제 2 혼합 챔버들 간의 액체 유동을 막는 단계;
- [0130] (h) 제 2 혼합 챔버에 연결된 보관 용기(제 2 보관 용기)를 압축시키는 단계 - 이때, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 온전성을 훼손함에 따라, 제 2 혼합 챔버 내로 제 2 보관 용기(제 2 보관 용기는 세척 용액을 포함함) 내의 세척 용액을 도입하여, 자기 비드 및 세척 용액이 제 2 혼합 챔버 내에서 혼합되게 하고, 자기 비드는 회전 또는 진동에 의해 세척됨 -;

- [0131] (i) 제 2 혼합 챔버와, 제 1 혼합 챔버가 아닌 인접한 혼합 챔버(제 3 혼합 챔버) 사이의 압력 시일을 개방하고, 이들 사이의 연결 튜브(제 2 연결 튜브)를 통해 제 2 및 제 3 혼합 챔버들을 연결하는 단계;
- [0132] (j) 제 3 혼합 챔버 아래로 자기장을 이동시켜, 자기 비드를 포집하고 풍부화하는 단계;
- [0133] (k) 액체가 제 2 혼합 챔버 내로 유동하도록, 시일링된 구성요소를 기울이는 단계;
- [0134] (l) 제 2 압력 시일을 재설정하고, 제 2 연결 튜브를 폐쇄하여, 제 2 및 제 3 혼합 챔버들 간의 액체 유동을 막는 단계;
- [0135] (m) 세척 단계 (d) 내지 (l)을 선택적으로 반복하여, 제 2 혼합 챔버에 대해 멀지만 제 3 혼합 챔버에 인접한 추가 혼합 챔버(들)의 불순물을 제거하는 단계;
- [0136] (n) 세척 후, 최종 세척이 수행된 끝에서 두 번째 혼합 챔버 내에 자기 비드가 풍부화되며, 이 혼합 챔버와 이에 인접한 혼합 챔버(끝에서 세 번째 혼합 챔버) 사이의 연결 튜브를 폐쇄하는 단계 - 인접한 혼합 챔버는 자기 비드가 끝에서 두 번째 혼합 챔버에 있기 전에 있었던 챔버이며, 끝에서 두 번째 혼합 챔버는 끝에서 세 번째 혼합 챔버보다 제 1 혼합 챔버에 대해 더 멀리 있음 -;
- [0137] (o) 끝에서 두 번째 혼합 챔버 위의 보관 용기(끝에서 두 번째 보관 용기)를 압축시키는 단계 - 이 용기는 용리액을 포함하며, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 자기 비드 및 용리액이 혼합되고, 자기 비드 상에 결합된 물질들은 회전 또는 진동에 의해 자기 비드로부터 용리됨 -;
- [0138] (p) 끝에서 두 번째 혼합 챔버로 자기장을 이동시켜, 자기 비드를 포집하고 풍부화하는 단계;
- [0139] (q) 시일링된 구성요소를 기울여, 끝에서 두 번째 혼합 챔버와 마지막 혼합 챔버 사이의 압력 시일(끝에서 두 번째 압력 시일)을 개방하고, 끝에서 두 번째 혼합 챔버 및 마지막 혼합 챔버를, 이 2 개의 혼합 챔버 사이의 개방된 연결 튜브(끝에서 두 번째 연결 튜브)와 연결하여, 액체가 끝에서 두 번째 혼합 챔버로부터 마지막 혼합 챔버 내로 유동하게 하는 단계;
- [0140] (r) 끝에서 두 번째 압력 시일을 재설정하고, 끝에서 두 번째 연결 튜브를 폐쇄하여, 끝에서 두 번째 혼합 챔버와 마지막 혼합 챔버 간의 액체 유동을 막는 단계;
- [0141] (s) 마지막 혼합 챔버에 연결되는 테스트 용액/건성 분말을 포함하는 보관 용기(마지막 보관 용기)를 압축시키는 단계 - 이때, 천자 디바이스가 시일링 멤브레인의 구조적 온전성을 훼손함에 따라, 정제된 샘플이 회전 또는 진동에 의해 테스트 용액/건성 분말과 혼합되게 함 -;
- [0142] (t) 압력 시일(마지막 압력 시일)을 개방하고, 마지막 연결 튜브를 통해 마지막 혼합 챔버 및 테스트 챔버를 연결하는 단계 - 테스트 챔버는 제 1 혼합 챔버로부터 가장 먼 챔버이며, 시일링된 구성요소를 기울어지게 하여, 액체가 테스트를 위해 테스트 챔버 내로 유동하게 함 - 를 포함한다.
- [0143] (u) 또한, 정제된 샘플은, 바이오분자들이 자기 비드(단계 p)로부터 용리된 후, 테스트 용액/건성 분말 또는 테스트의 추가 없이, 보관을 위해 정제된 샘플 수집 튜브에 수집될 수 있다.
- [0144] (v) 몇몇 특이적 어세이를 위해, 앞서 언급된 몇몇 단계들, 예컨대 용리 단계 또는 테스트 단계가 생략될 수 있으며; 효소, 항체 용액, 기질 용액 및/또는 추가 배양의 추가와 같이, 더 많은 단계가 일부 추가될 수 있다.
- [0145] 특정 실시예들에서, 이 실시형태의 방법은 구성요소 상에 장착된 검출 센서에 의한 테스트를 더 포함하거나; 테스트는 다음의 단계들: 마지막 압력 시일을 재설정하는 단계 및 마지막 연결 튜브를 폐쇄하는 단계 이후에, 장착된 센서에 의해 수행될 수 있다. 검출 센서는 기구의 일부분일 수 있거나, 구성요소의 일부분일 수 있거나, 이 둘의 어느 것의 일부분도 아닐 수 있다. 본 발명의 교시예들이 주어진다면, 해당 기술분야의 당업자는 각각의 적용에 맞게 본 실시형태의 방법을 변형할 수 있다. 예를 들어, 더 많은 또는 더 적은 혼합 챔버, 더 많은 또는 더 적은 연결 튜브, 더 많은 또는 더 적은 보관 용기, 더 많은 또는 더 적은 시일링 멤브레인, 더 많은 또는 더 적은 압력 시일 또는 스위치, 및 더 많은 또는 더 적은 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버가 존재할 수 있다. 본 명세서에 개시된 하나 이상의 샘플 수집 디바이스, 하나 이상의 세척 단계 세트가 존재할 수 있다. 몇몇 경우에서는, 일부 혼합 챔버들이 추가, 우회 또는 생략될 수 있고; 보관 용기들이 개별 어세이에 대해 특이적인 상이한 시약을 수용할 수 있으며; 일부 보관 용기들이 비어 있을 수 있고; 하나 이상의 보관 용기가 제거될 수 있거나, 일부 혼합 챔버들 또는 테스트 챔버들 등에 추가될 수 있다. 추가 변형들은, 예를 들어: 단일 테스트 챔버/정제된 샘플 수집 튜브를 교체하여 복합 테스트/샘플 수집을 수행하기 위해 다중 병행 테스트 챔버들/정제된 샘플 수집 튜브들의 사용을 포함한다. 또한, 복합 분석은 복합 자기 비드 또는 시약을 이

용하여 수행될 수도 있다. 테스트를 수행하기 위해 하나 이상의 검출 센서가 병행하여 설치될 수 있다. 또한, 시일링된 다중 구성요소들이 하나 이상의 샘플로부터 저분자, 핵산 및/또는 단백질과 같은 바이오분자들을 병행하여 추출하고 테스트하기 위해 하나의 디바이스에 설치될 수 있으며, 이는 DNA 및/또는 RNA를 병행하여 추출 및 테스트하고, DNA, RNA 및/또는 단백질을 병행하여 추출 및 테스트하는 것 등을 포함한다(단, 이로 제한되지 않음). 더 많은 또는 더 적은 혼합 챔버, 연결 튜브, 보관 용기, 시일링 멤브레인, 압력 시일 또는 스위치, 및 정제된 샘플 수집 튜브 또는 테스트 챔버가 존재할 수 있고, 더 많은 생물학적 샘플; 더 많은 자기 비드, 용해/결합 완충액, 세척 용액, 선택적으로 용리액, 및 선택적으로 테스트 용액이 추가될 수 있으며, 선택적으로 시일링 캡을 갖는 샘플 수집 디바이스가 추가될 수 있고, 선택적으로 가열기/냉각기가 추가될 수 있으며, 선택적으로 검출 센서가 추가될 수 있다.

[0146] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 명사 앞의 "a" 또는 "복수"라는 용어는 하나 이상의 특정 명사를 나타낸다.

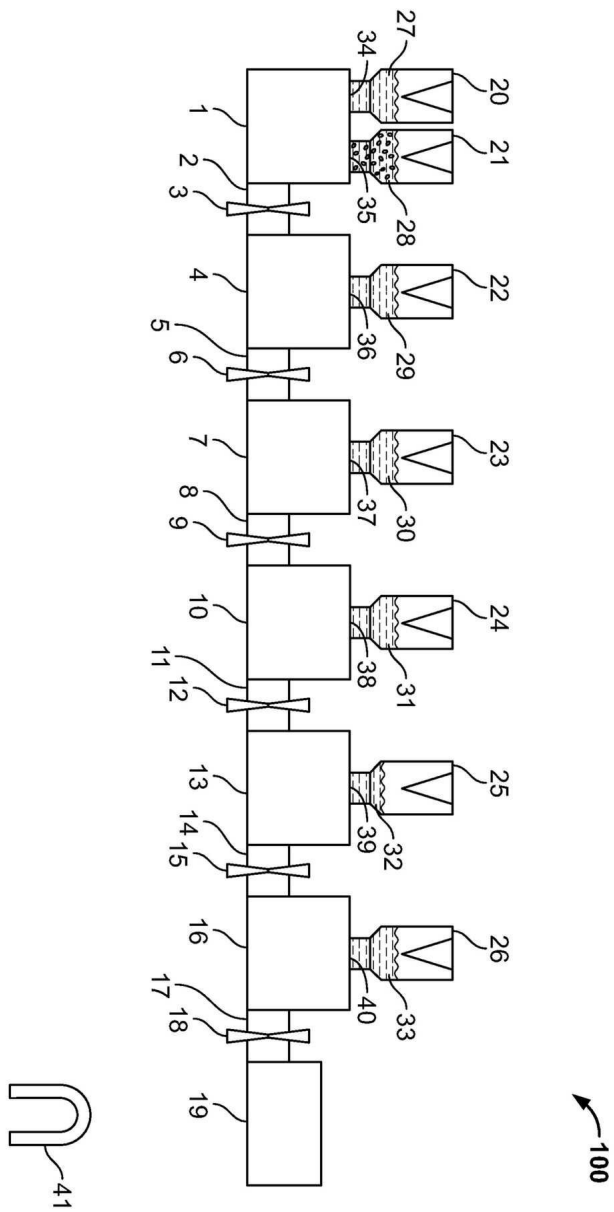
[0147] 달리 정의되지 않는다면, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속해 있는 해당 기술분야의 당업자가 보편적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법들 및 재료들은 본 발명에 사용하기 위해 본 명세서에 설명되며; 해당 기술분야에 알려진 다른 적절한 방법들 및 재료들이 사용될 수도 있다. 재료들, 방법들 및 예시들은 단지 예시를 위한 것으로 제한하려는 의도가 아니다.

[0148] 모든 공보, 특허 출원서, 특허, 시퀀스, 데이터베이스 엔트리, 그리고 본 명세서에 언급된 다른 참조들이 본 발명의 전문에 인용참조된다. 충돌하는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 지배할 것이다.

[0149] 상기의 설명은 단지 본 발명의 예시적인 실시예들만을 기술하고 있다. 본 발명은 상세한 설명과 연계하여 설명되었지만, 상기의 설명은 예시를 위한 것이지 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니며, 이는 첨부된 청구항들의 범위에 의해 정의됨을 이해할 것이다. 다른 실시형태, 장점 및 변형들이 첨부된 청구항들의 범위 내에 있다. 따라서, 본 발명의 특정한 특징들만이 예시되고 설명되었지만, 해당 기술분야의 당업자에게 다수의 변형 및 변경이 일어날 것이다. 그러므로, 첨부된 청구항들은 본 발명의 진정한 기술적 사상 내에 속하는 이러한 모든 변형 및 변경을 포괄하도록 의도된다.

도면

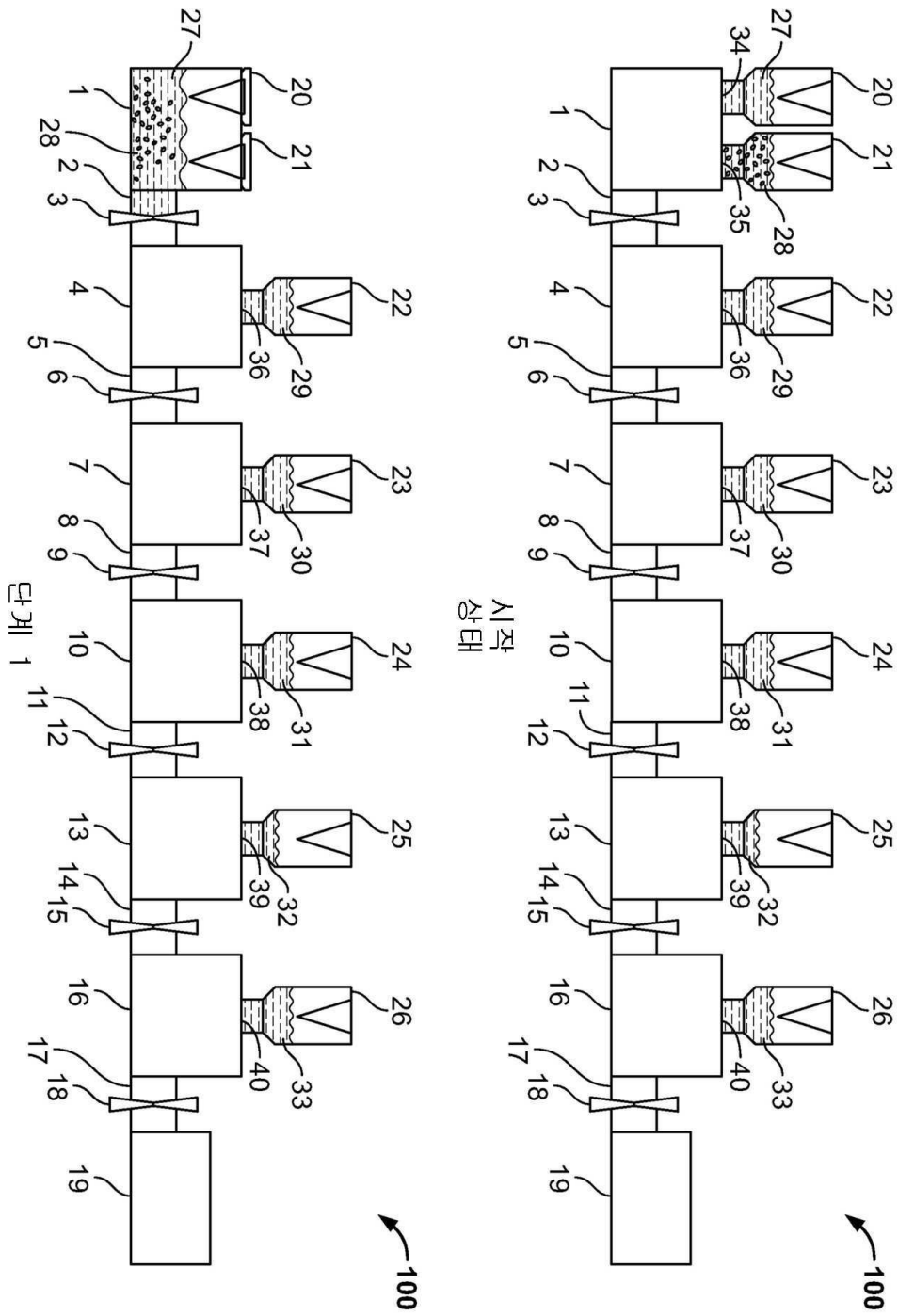
도면1



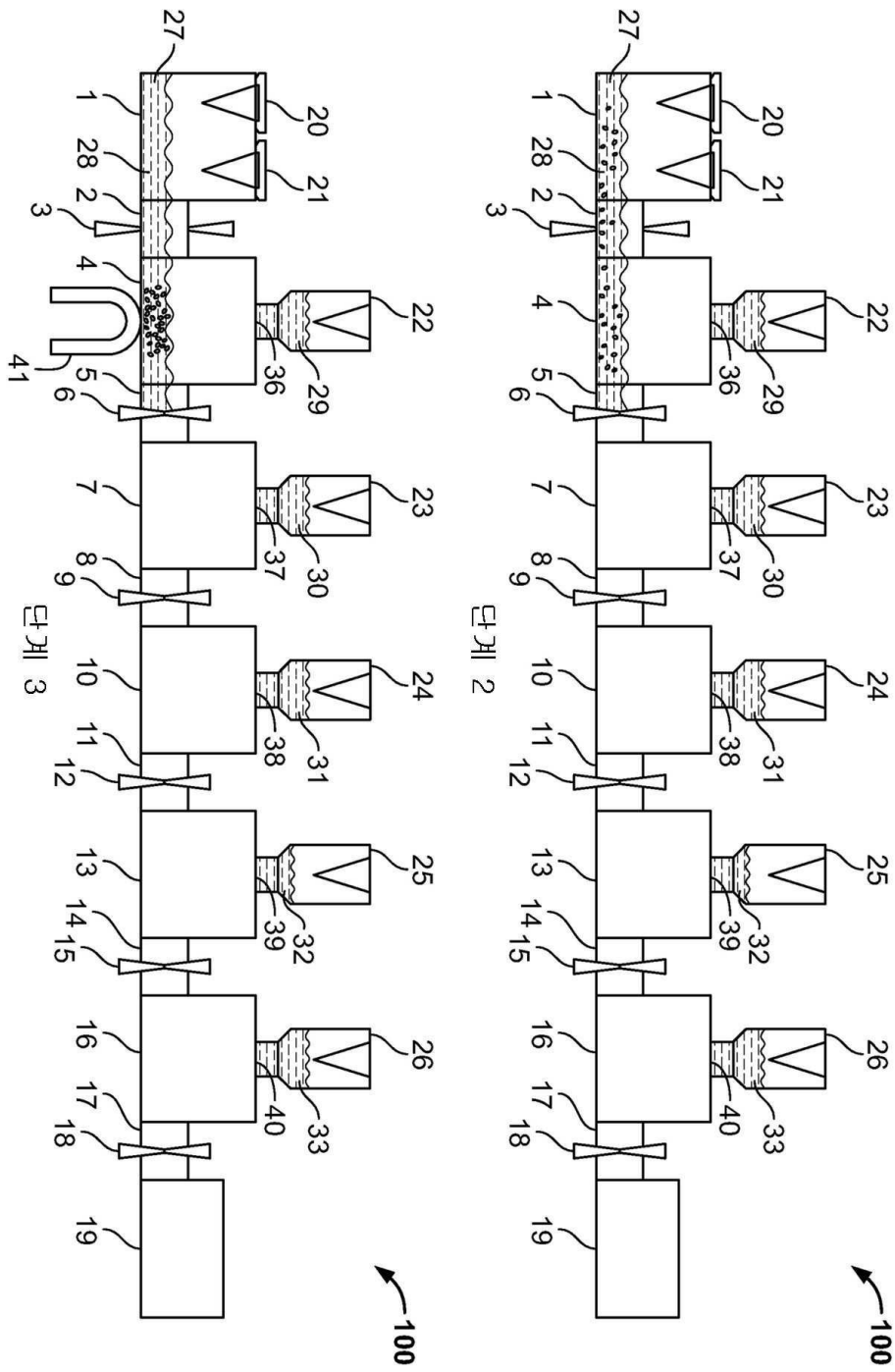
100

41

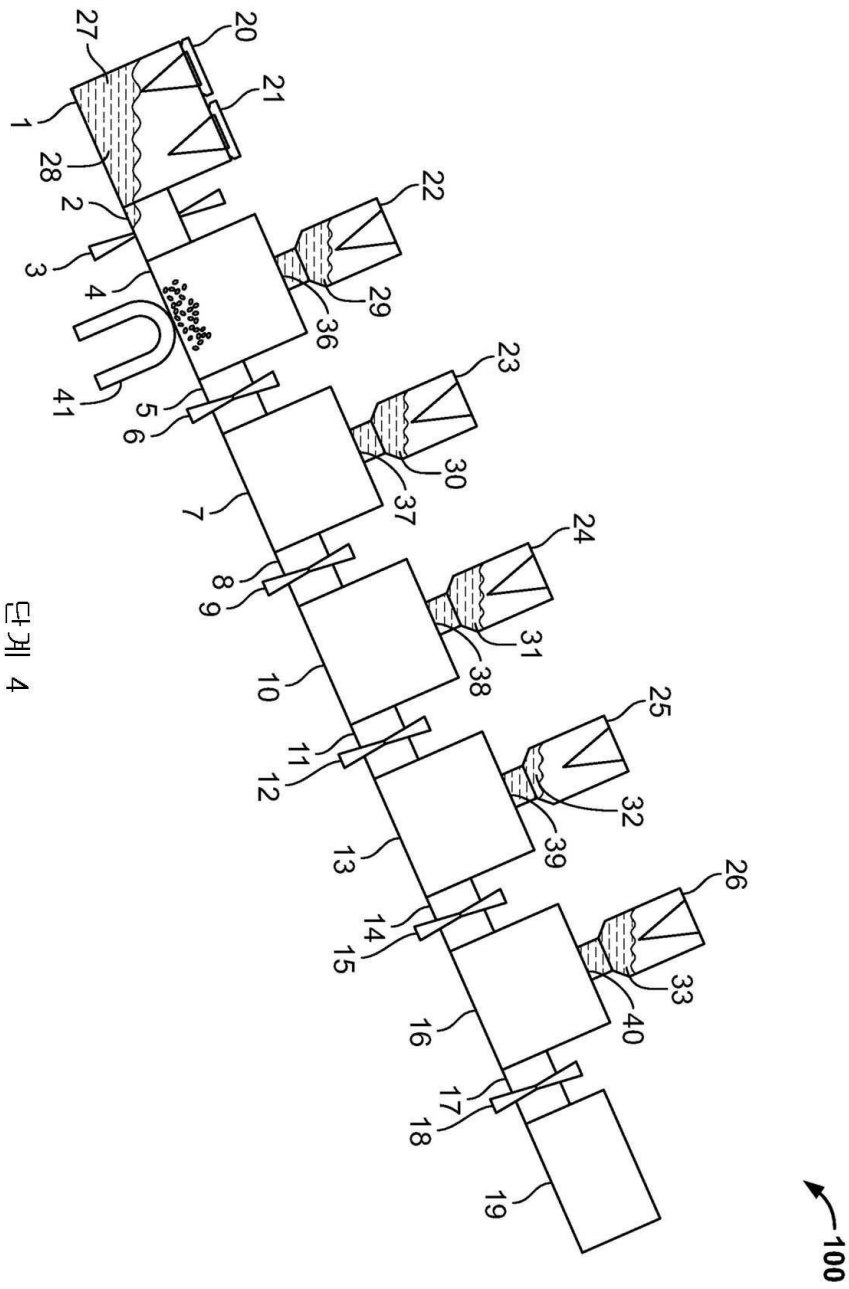
도면2a



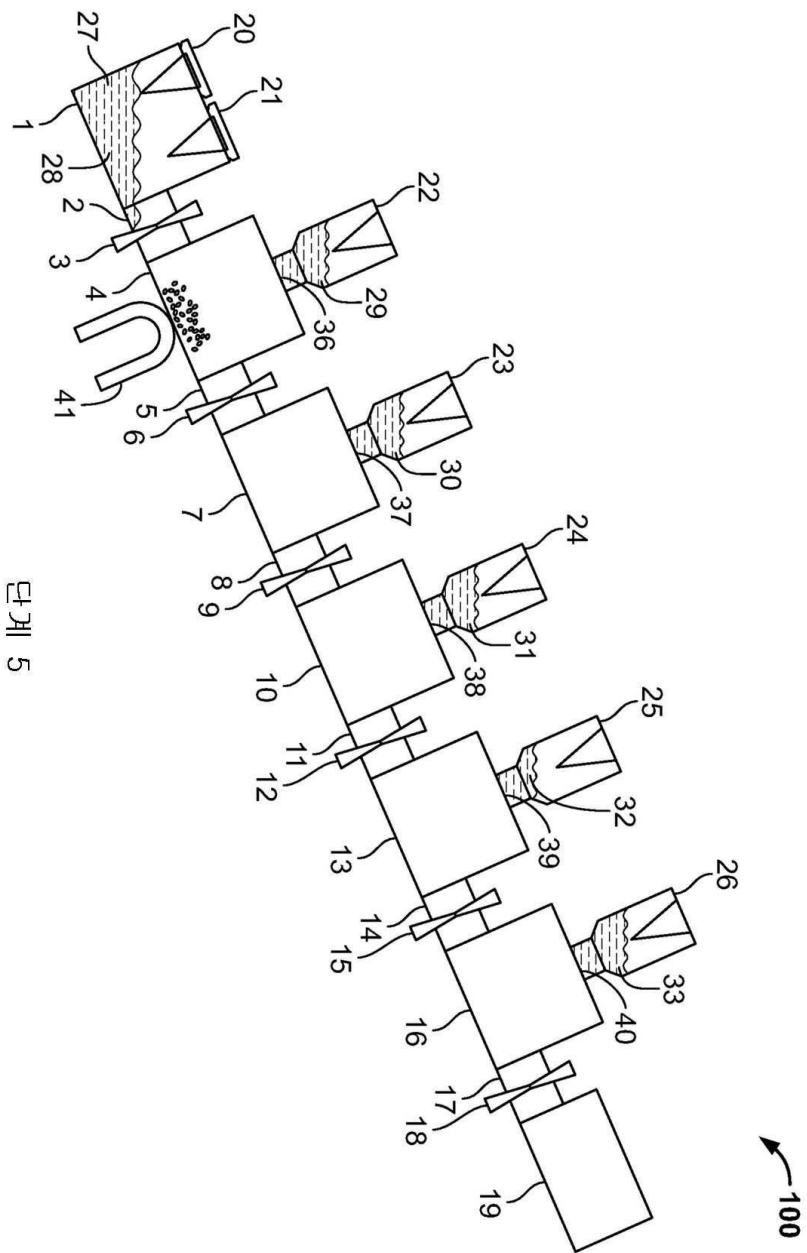
도면2b



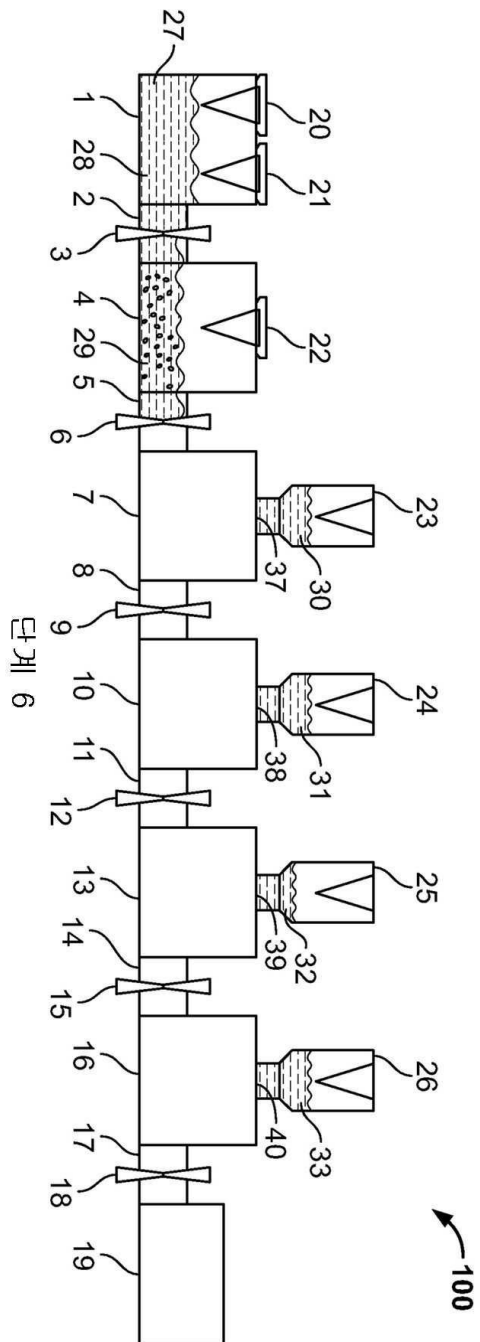
도면2c



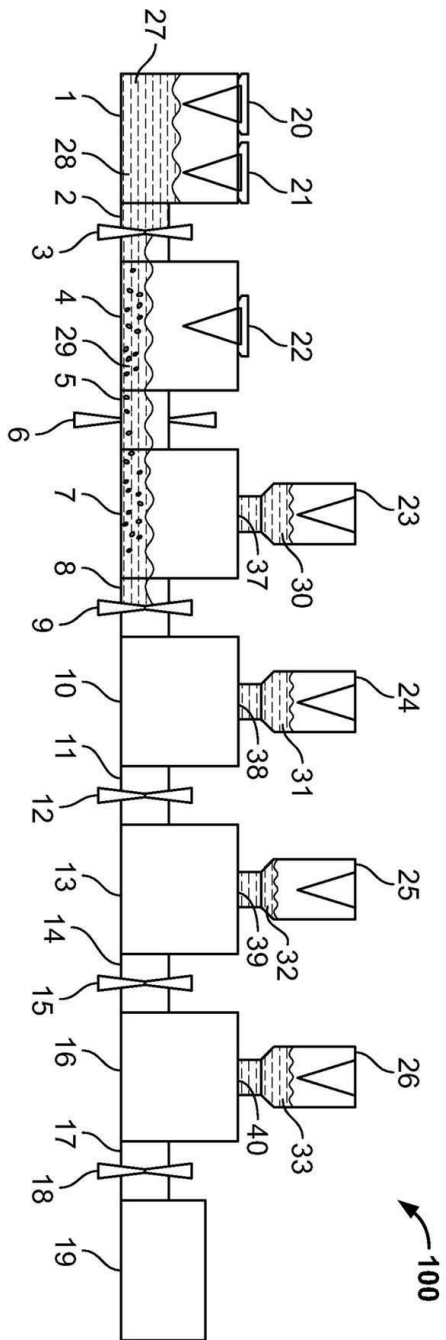
도면2d



도면2e

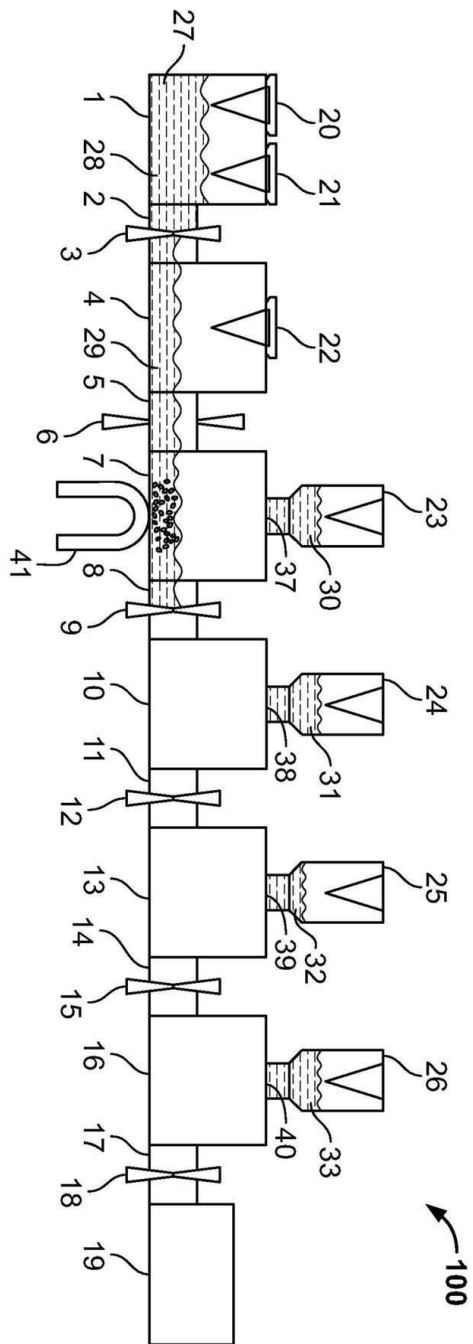


도면2f

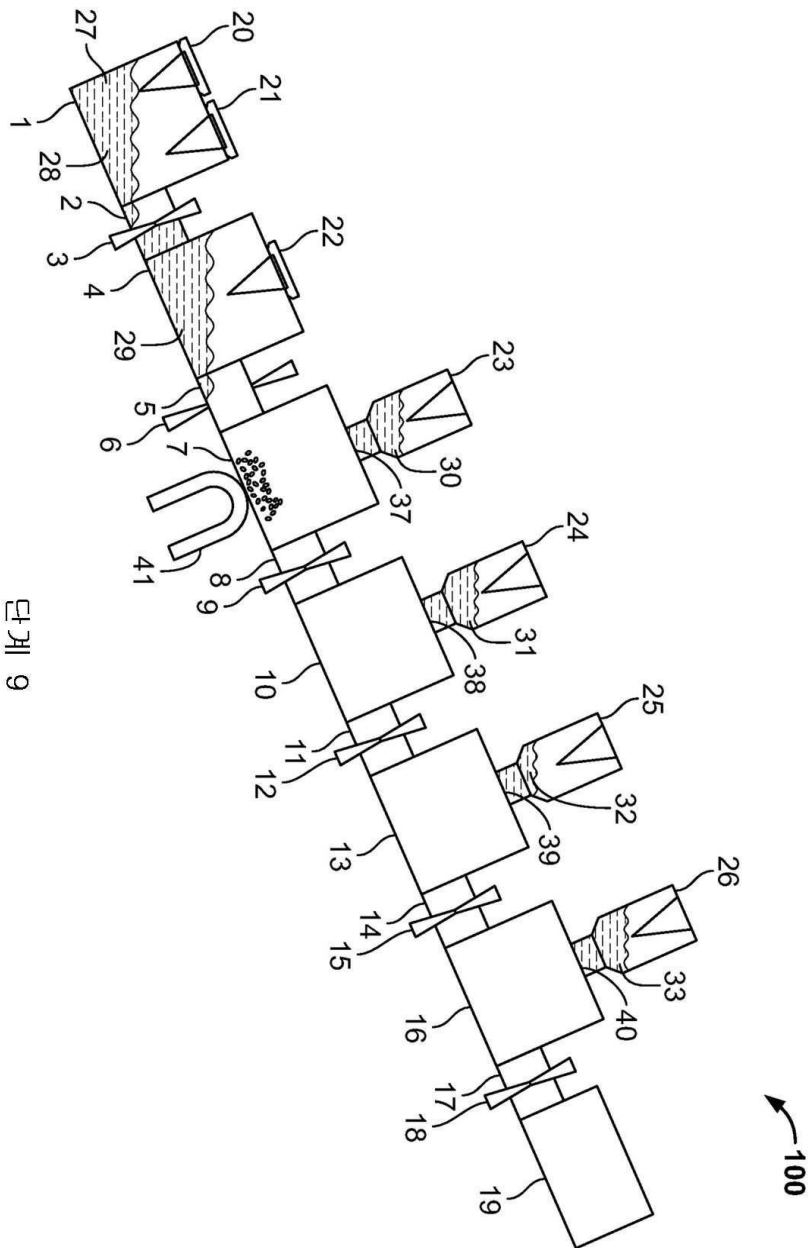


단계 7

도면2g

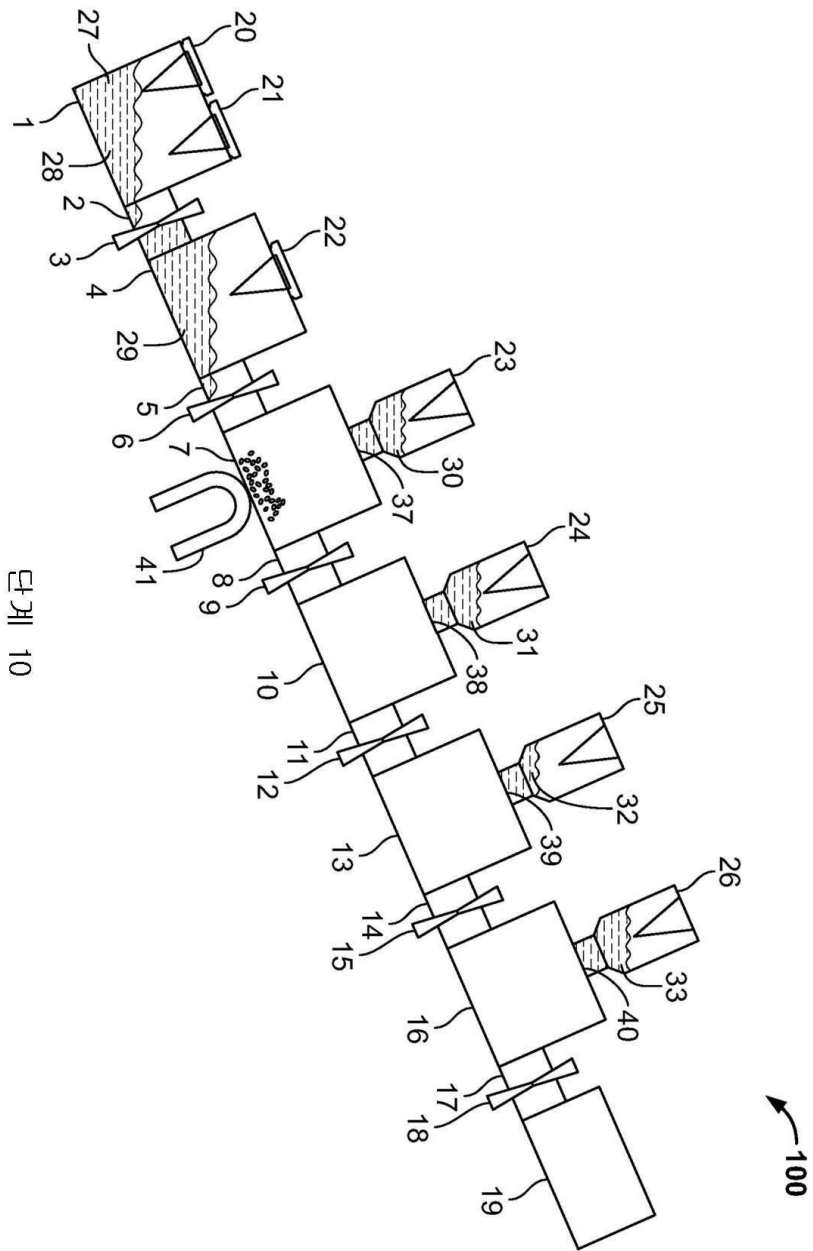


도면2h



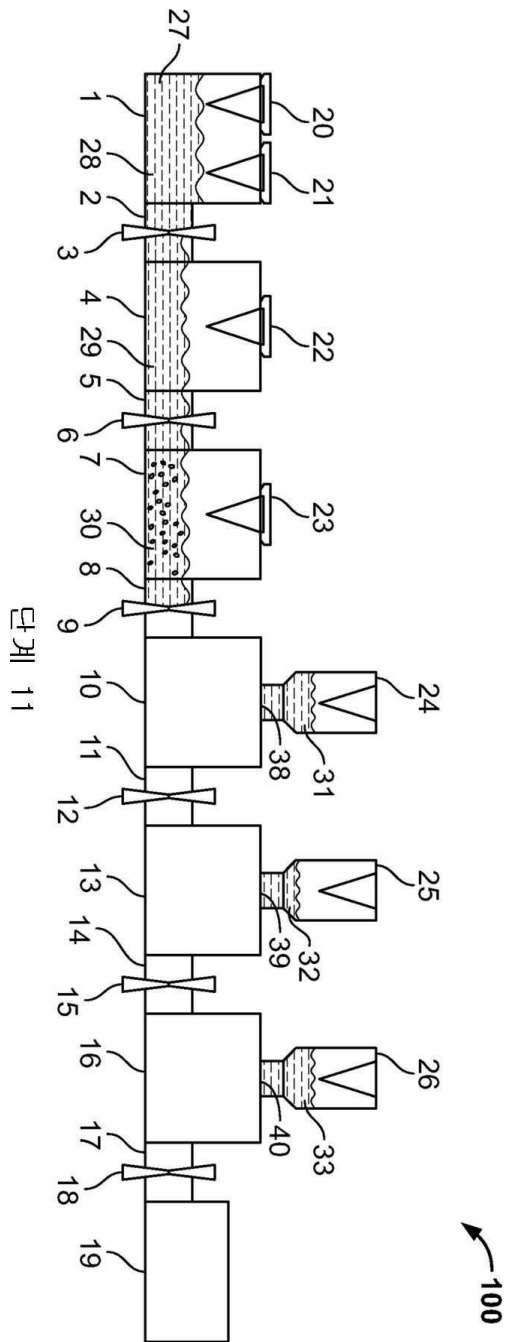
단 계 9

도면2i

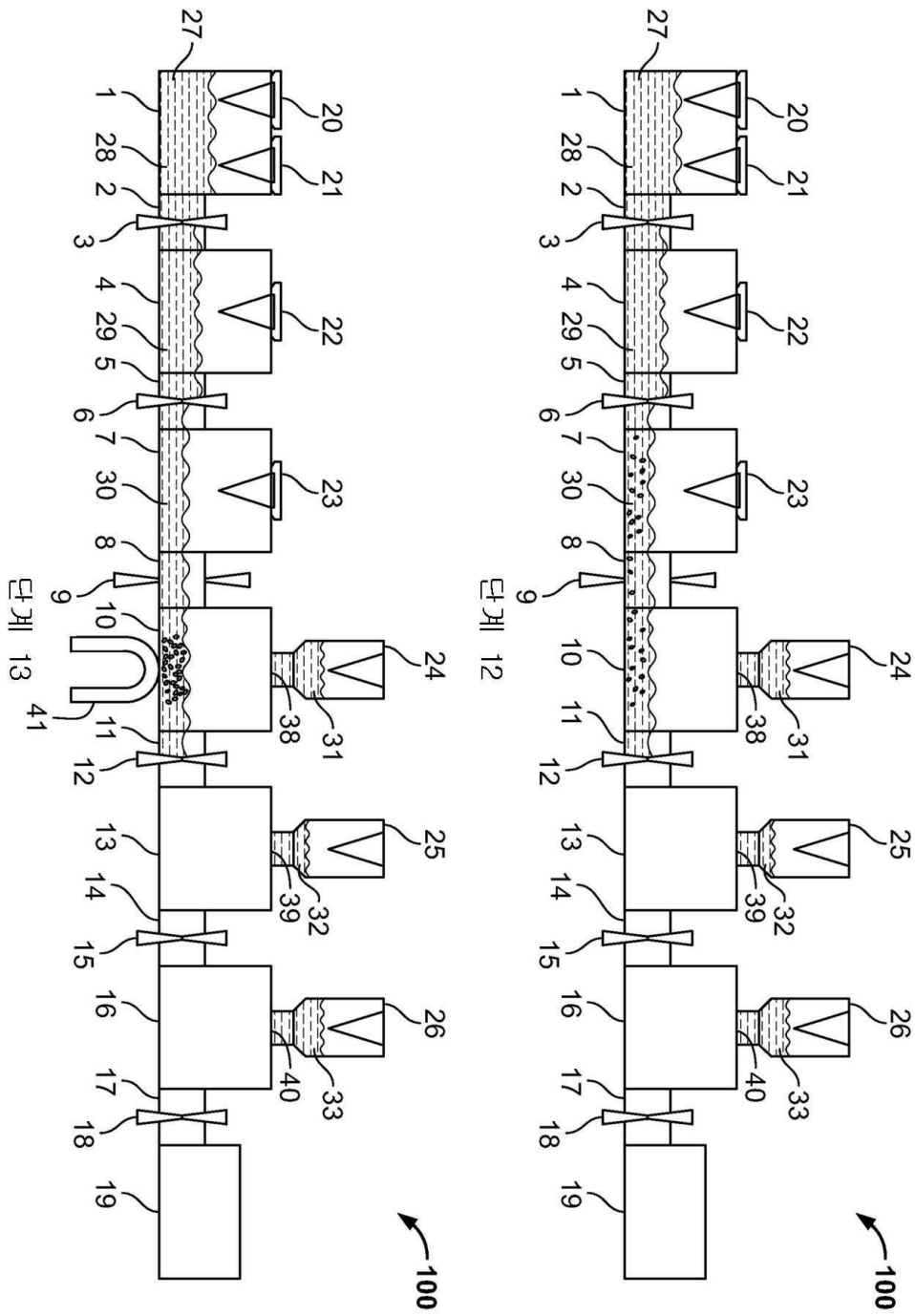


단계 10

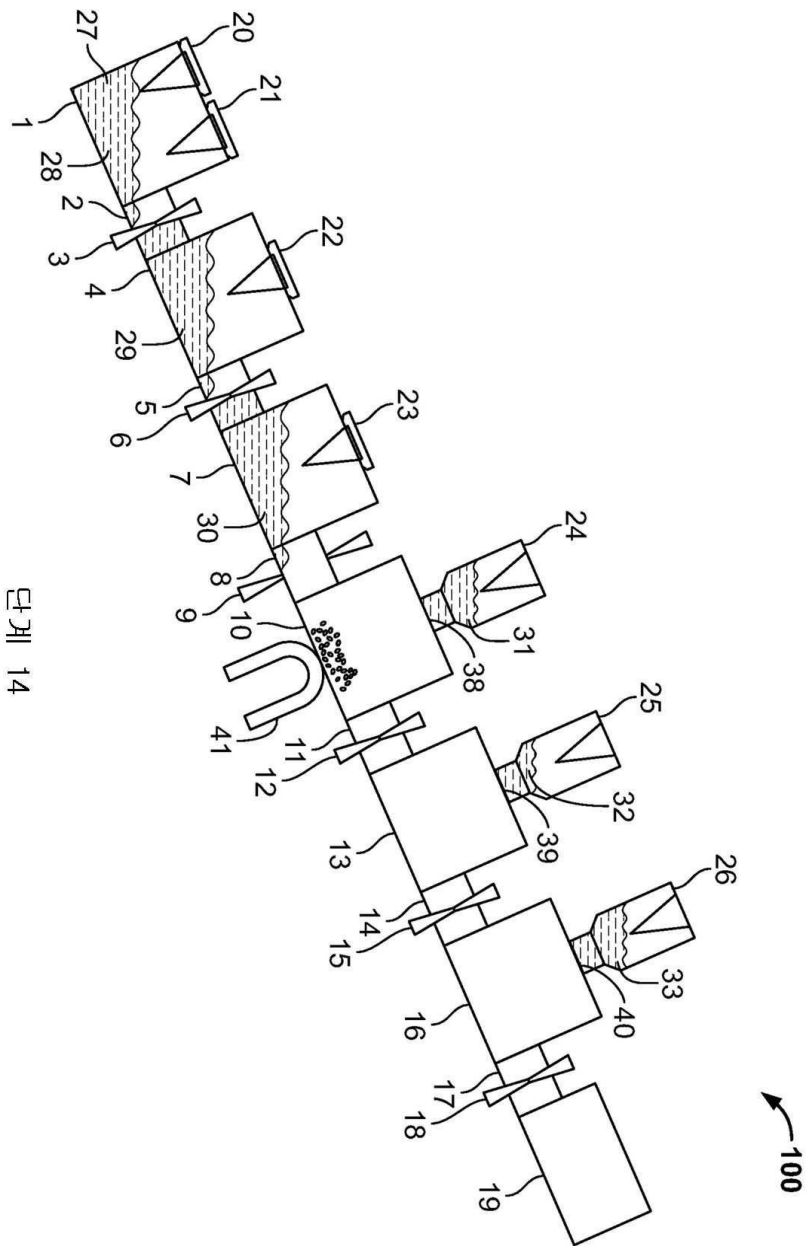
도면2j



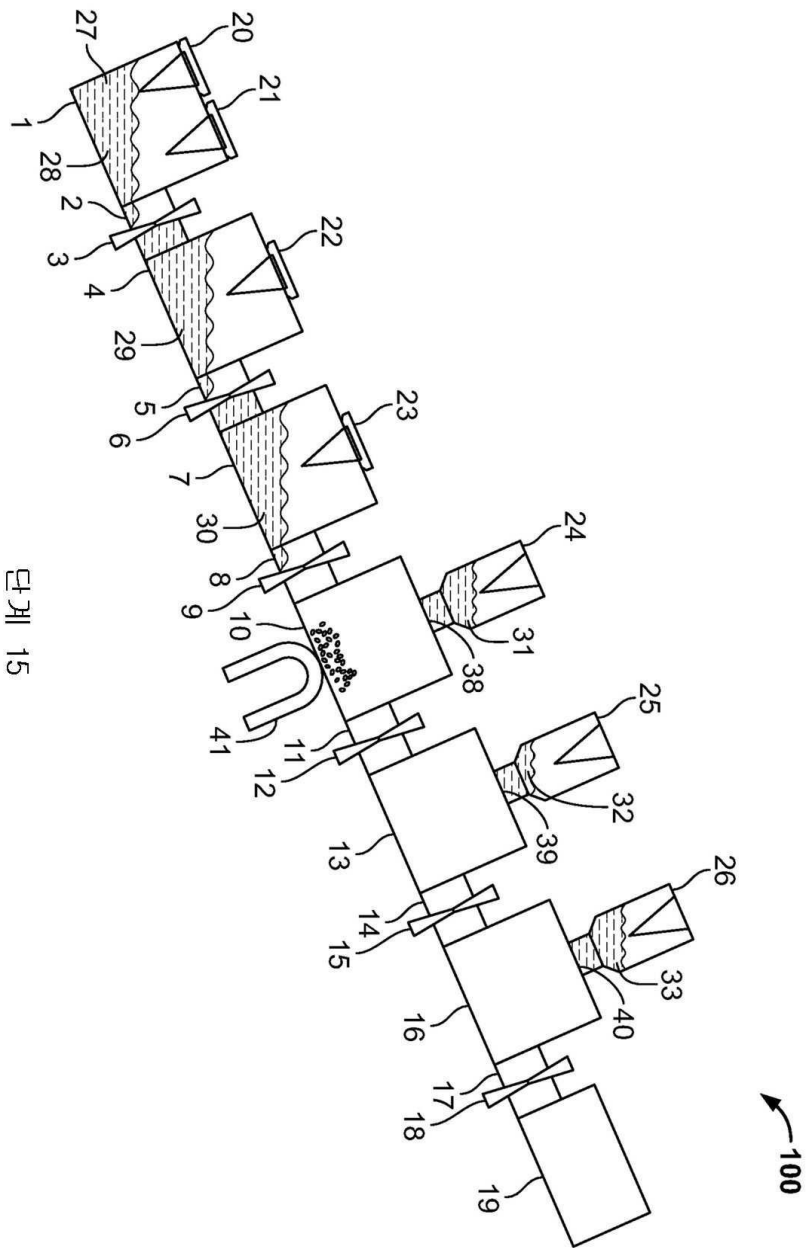
도면2k



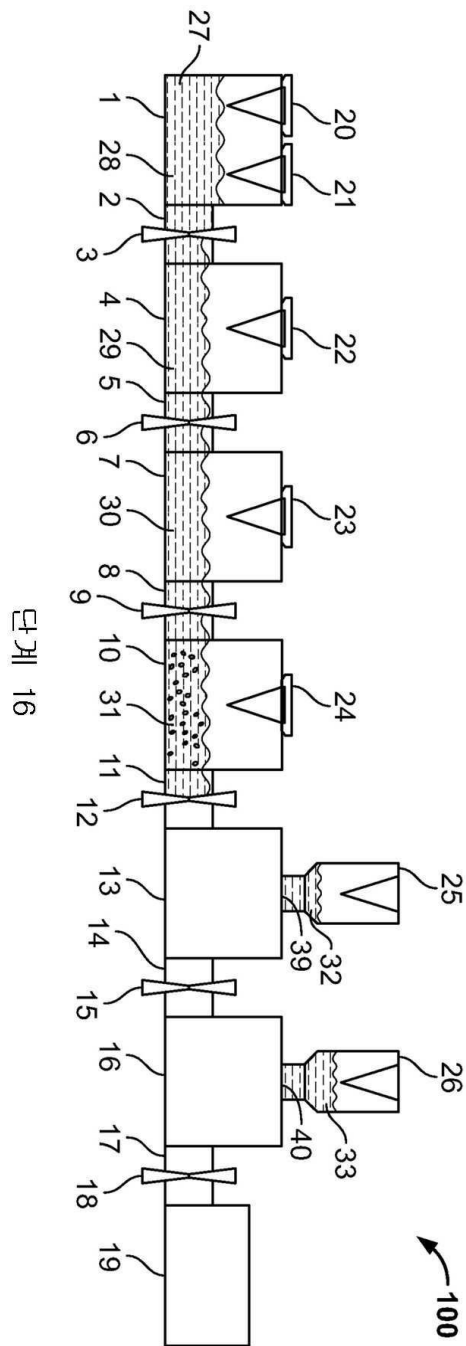
도면21



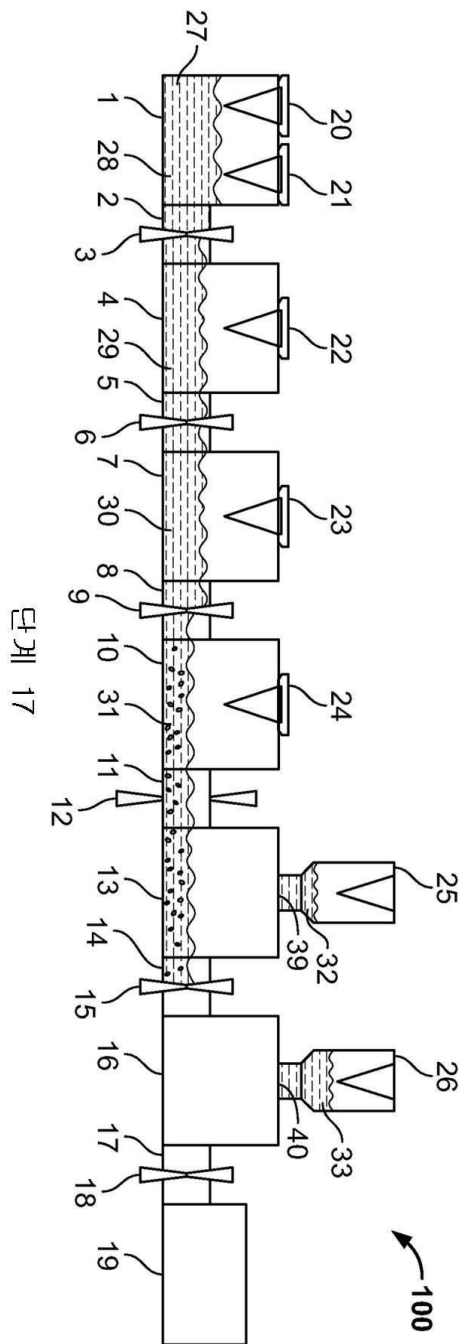
도면2m



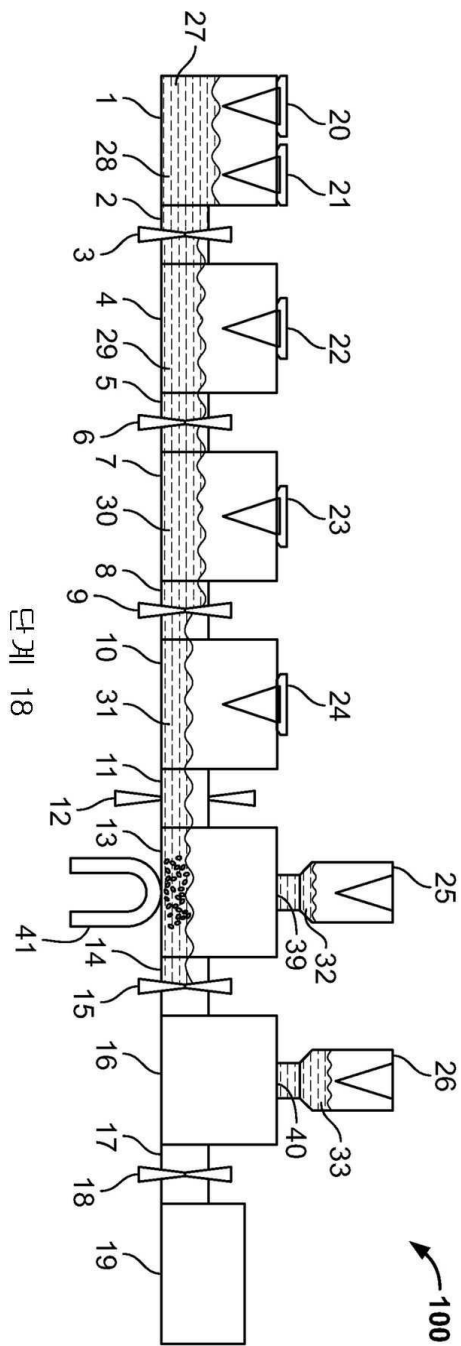
도면2n



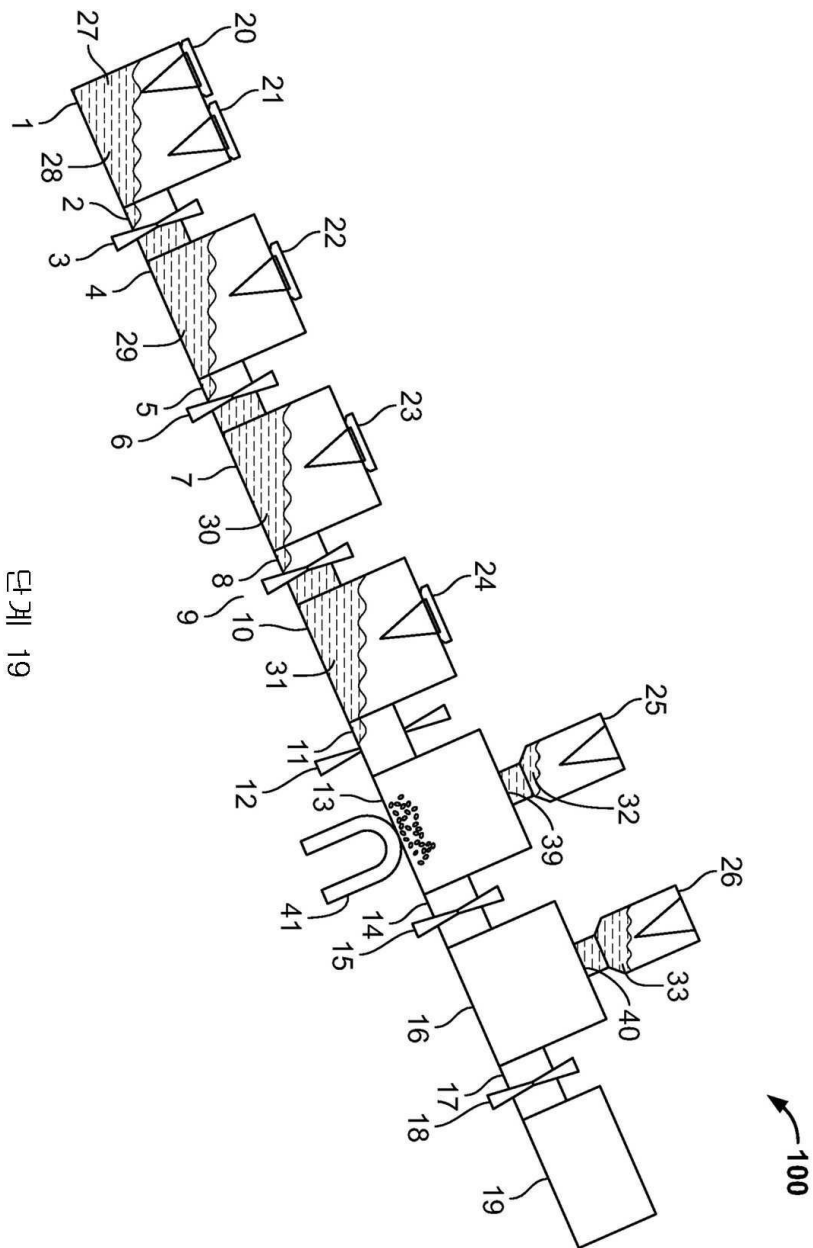
도면20



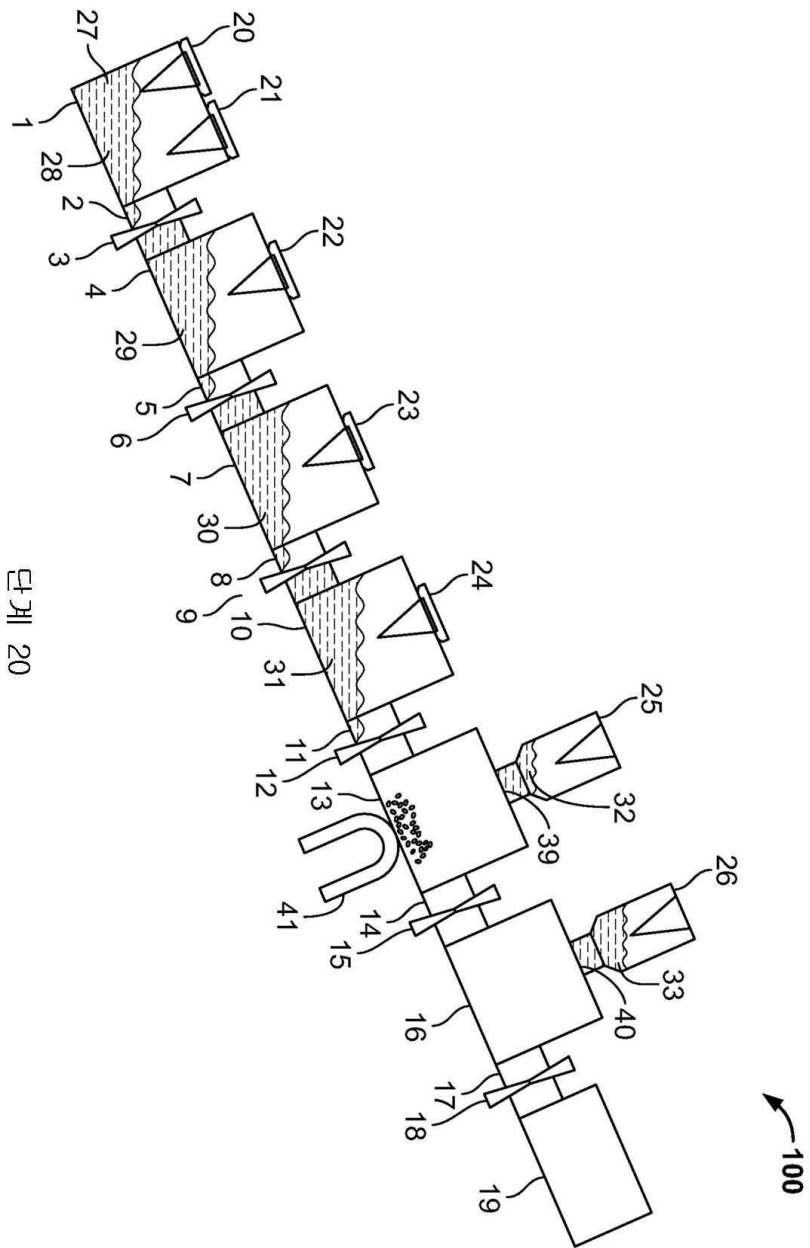
도면2p



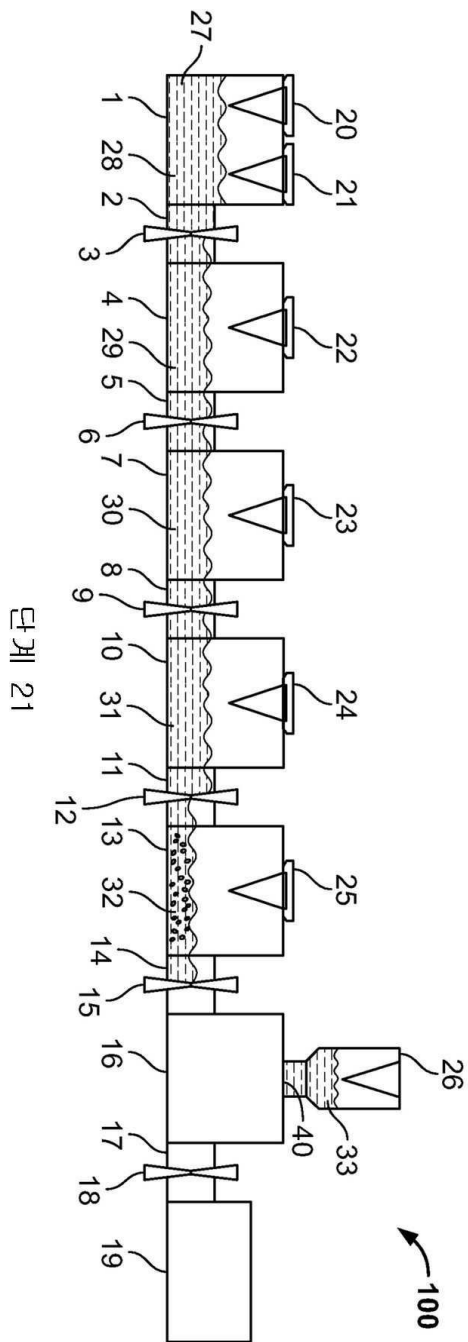
도면2q



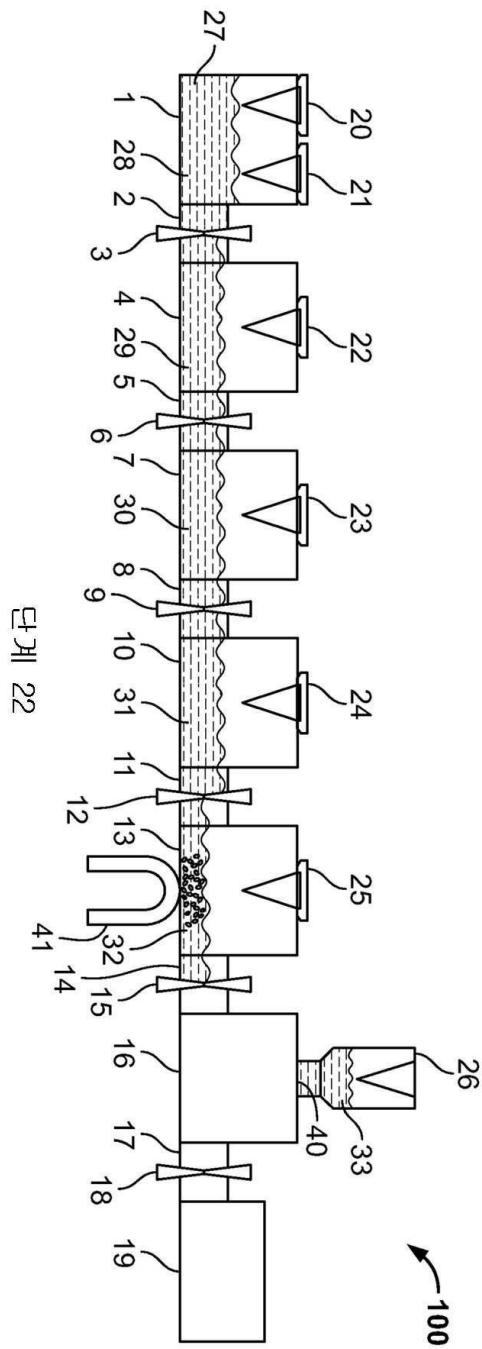
도면2r



도면2s

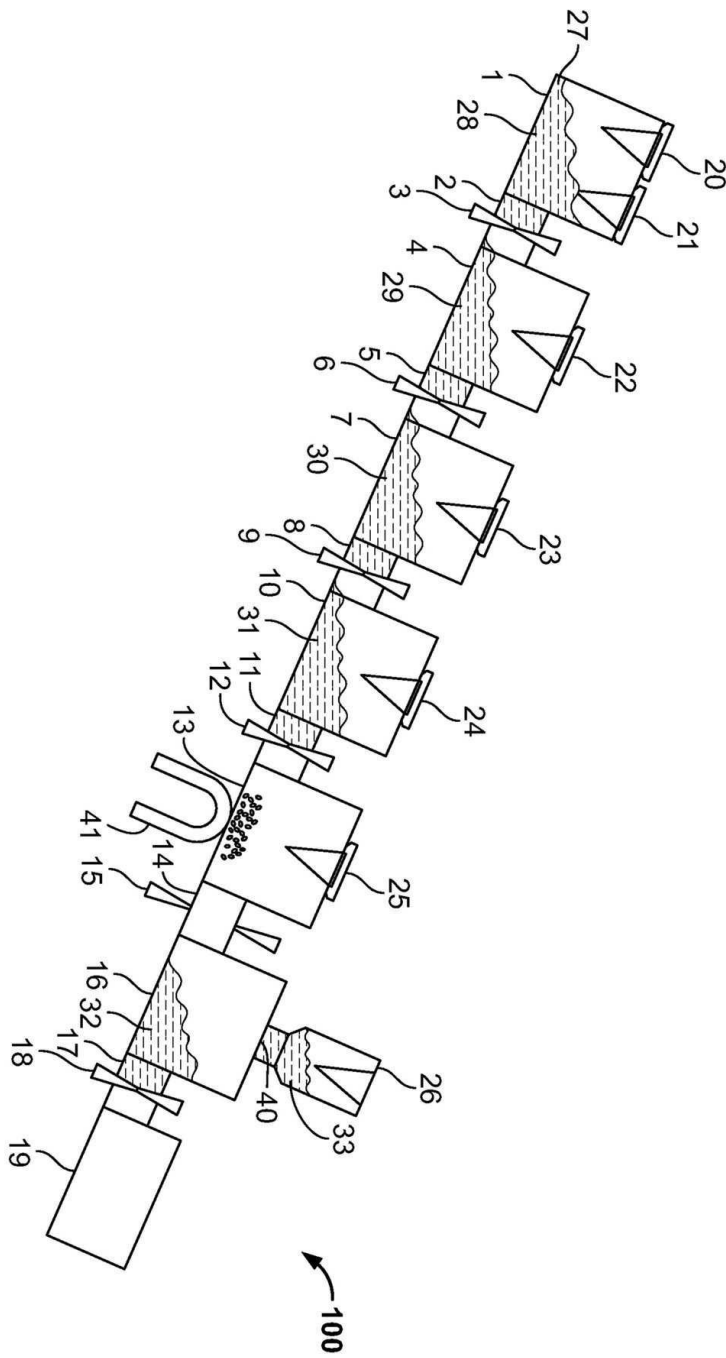


도면2t



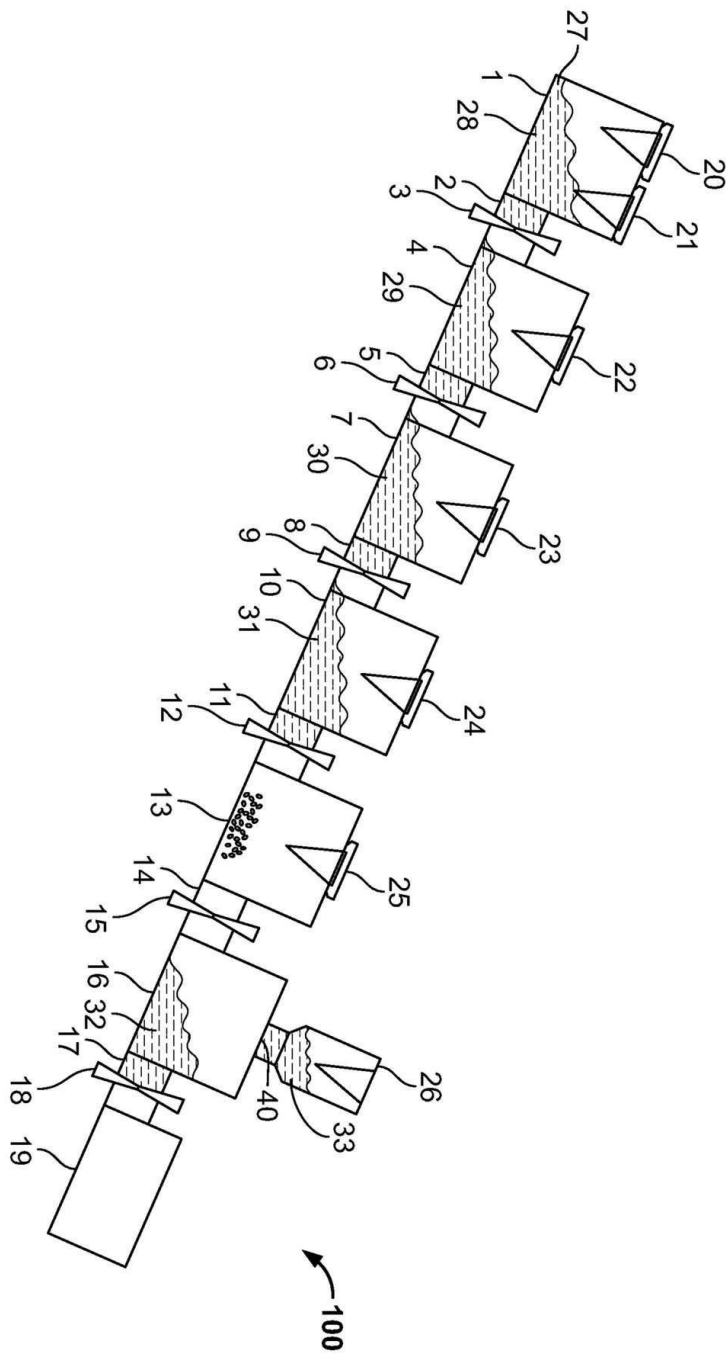
도면2u

단계 23



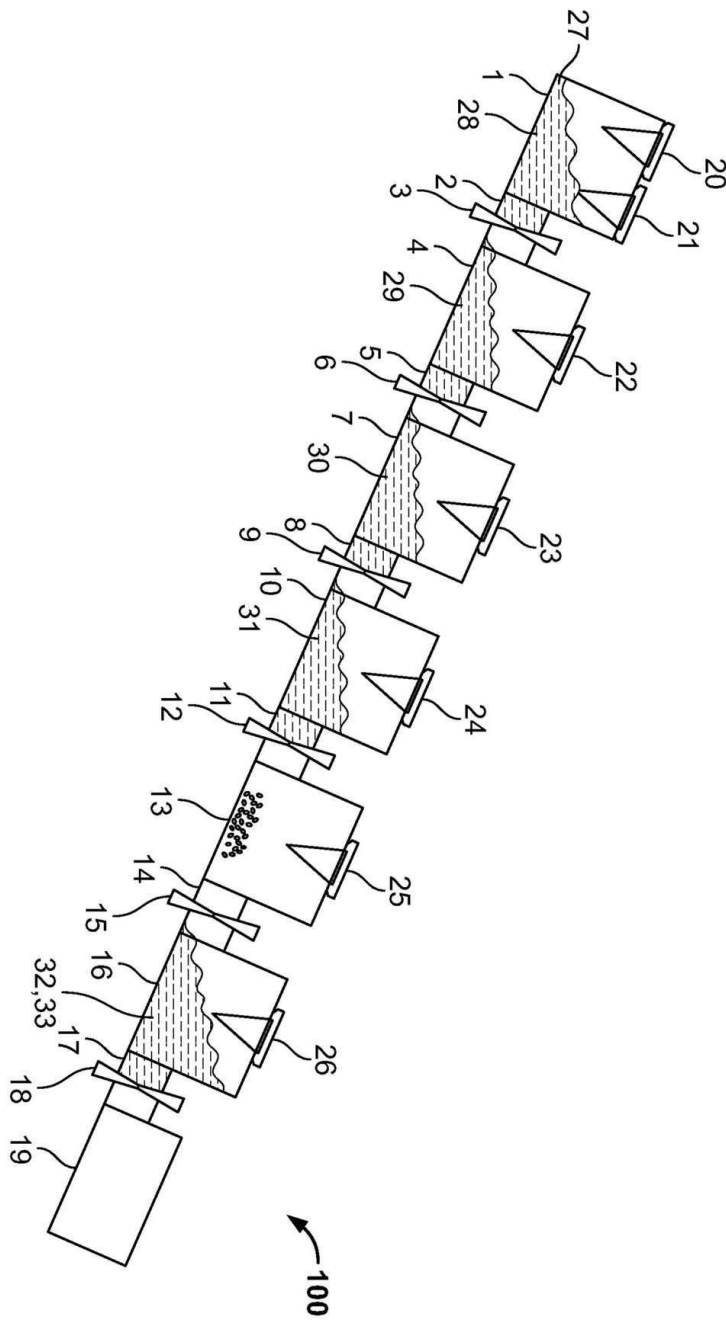
도면2v

단계 24

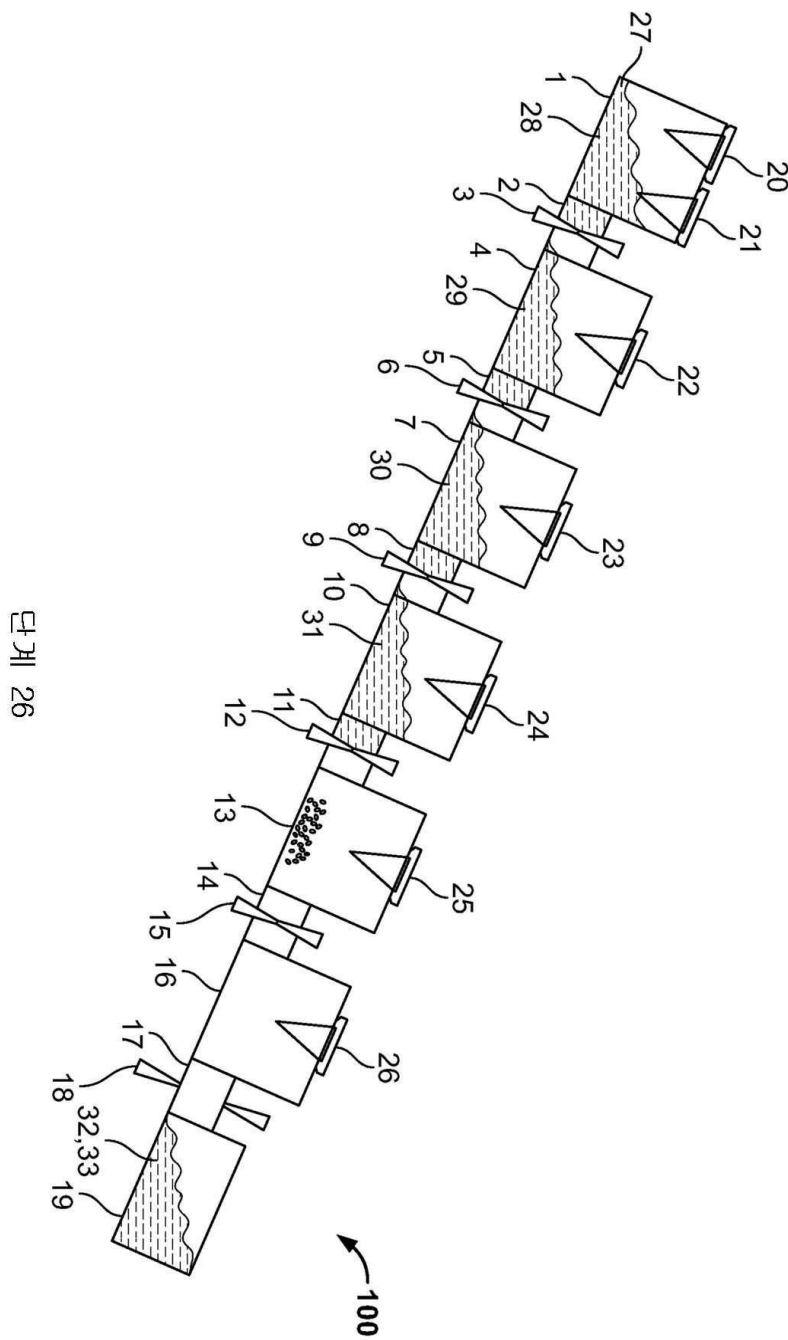


도면2w

단계 25

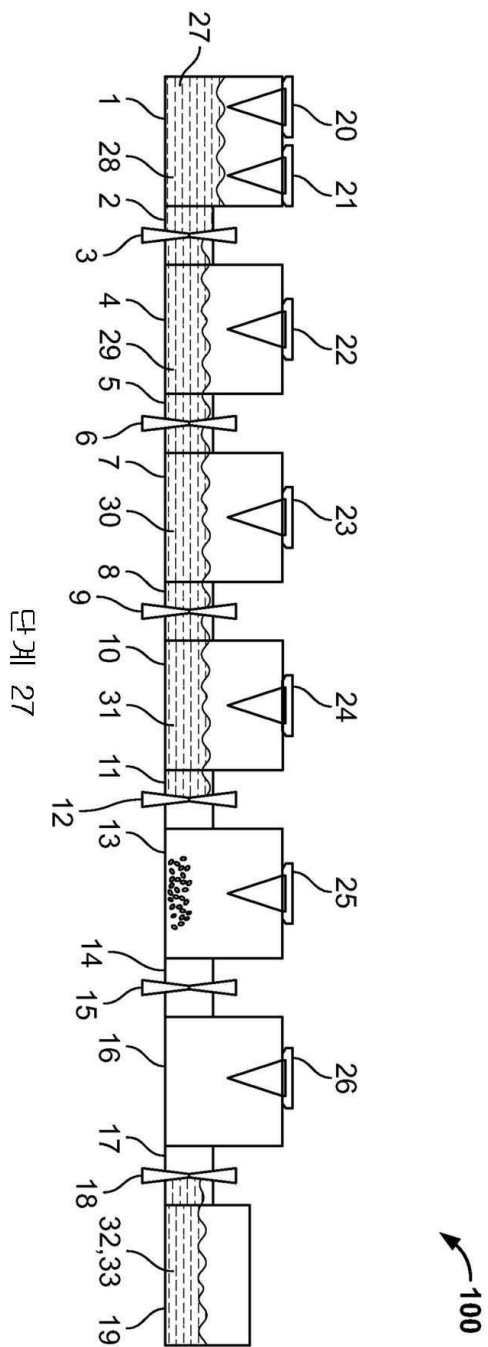


도면2x

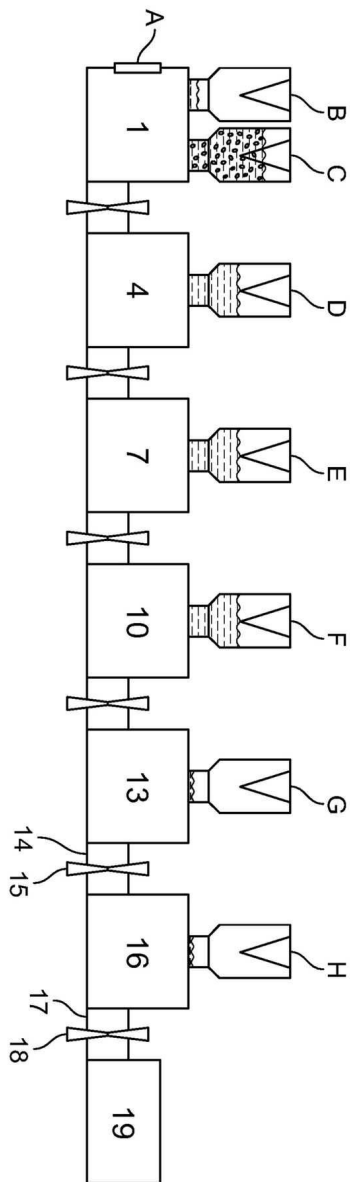


단계 26

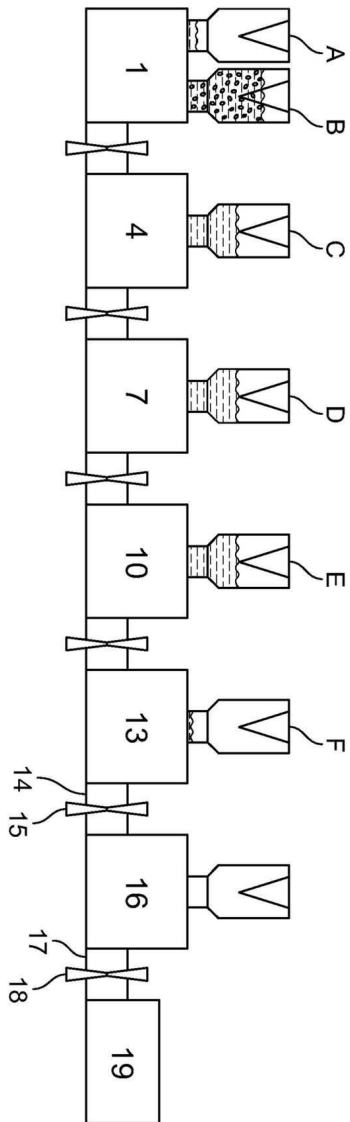
도면 2y



도면3



도면4



도면5

