(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0057446
(43) 공개일자 2019년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/497 (2006.01) *G01N 33/483* (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01) *G01N 33/58* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/497 (2019.01)
G01N 33/4833 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7014514(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년09월14일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7010496
원출원일자(국제) 2016년09월14일
심사청구일자 2018년05월25일
(85) 번역문제출일자 2019년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/051794
(87) 국제공개번호 WO 2017/048881
국제공개일자 2017년03월23일
(30) 우선권주장
62/218,455 2015년09월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
에센릭스 코프.
미국 뉴저지 08852 먼마우스 적션 스위트 알 디어 파크 드라이브 1
(72) 발명자
추 스티븐 와이.
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 폴렛 드라이브 7
딩 웨이
미국 08536 뉴저지주 플레인스보로 페즌트 홀로 드라이브 120
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 133 항

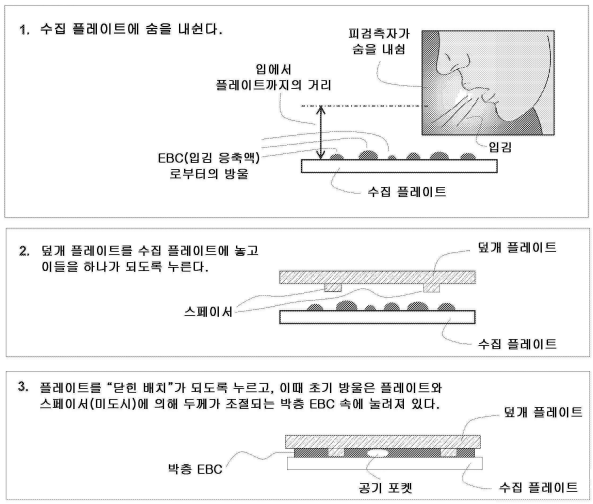
(54) 발명의 명칭 **증기 응축액 특히 입김 응축액을 수집 및 분석하기 위한 장치 및 시스템 그리고 이 장치 및 시스템을 사용하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 생물화학 감지, 평가 및 응용영역에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 싱글 드롭에서 10 fL (펨토리터) 만큼 작은 체적의 대상으로부터 소량의 증기응축액 (예를 들면 입김 응축액 (EBC)) 을 수집하고, 수집된 증기응축액 샘플의 증발을 방지 또는 현저하게 감소시키고, 샘플을 분석하고, 휴대폰을 통해 샘플을 분석하며, 어떤 전문기술이 없는 인원에 의해 이런 수집과 분석을 진행하는 것에 관한 것이다.

대 표 도

SiEBC(싱글 드롭 EBC 수집기/분석기)를 사용하여 입김 응축액(EBC)을 수집하는 예시적인 장치 및 방법



(52) CPC특허분류
G01N 33/53 (2018.05)
G01N 33/582 (2013.01)
G01N 2033/4975 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/293,188 2016년02월09일 미국(US)
62/305,123 2016년03월08일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

1개의 수집 플레이트와 1개의 커버 플레이트를 포함하되,

v. 상기 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고;

vi.하나 또는 두 플레이트가 유연성이며;

vii. 각 상기 플레이트는 그 대응하는 표면에 분석물을 함유하는 증기응축액 (VC) 샘플을 접촉하기 위한 샘플접촉구역을 가지고;

viii. 하나 또는 두 상기 플레이트는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 구비하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 일치한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간의 거리를 가지며, 적어도 하나의 상기 스페이서가 상기 샘플접촉구역 내에 위치한다..

여기서, 상기 배치 중의 하나는 오픈 배치이고, 상기 2개의 플레이트는 완전 또는 부분 분리되고, 상기 플레이트 사이의 간격은 상기 스페이서의 조절을 받지 않으며, 상기 VC샘플은 2개 플레이트 중의 1개 또는 2개에 침적되고; 그리고

여기서, 상기 배치 중의 다른 배치는 상기 오픈 배치 중 상기VC샘플이 침적된 후 배치한 닫힌 배치이며; 닫힌 배치에서: 상기VC샘플의 적어도 일부는 상기 두 플레이트 사이에 있으며 상기 두 플레이트와 접촉하고, 고도로 균일한 두께를 가지고, 상기 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들의 상기 두 샘플표면에 의해 조절되고, 30 μm보다 크지 않고, 변화가 작은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 2

청구항1의 장치에 있어서,

상기 장치는 하나 또는 두 상기 플레이트에 도포된 건성시약을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 3

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 하나 또는 두 상기 플레이트에 사전 설정된 구역을 가지는 건성 결합부위를 더 포함하되, 상기 건성 결합부위는 상기 샘플 중의 1가지 분석물과 결합 및 고정하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 4

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 하나 또는 두 상기 플레이트에 방출 가능한 건성시약과 방출시간제어재료를 더 포함하고, 상기 방출시간 제어재료는 상기 방출 가능한 건성시약이 상기 샘플 중에 방출되는 시간을 지연하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 5

청구항4의 장치에 있어서,

상기 방출시간 제어재료는 상기 건성 시약이 상기 샘플 중에 방출되기 시작하는 시간을 적어도 3초 지연하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 6

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 그 하나 또는 두 상기 플레이트에 1개 혹은 복수의 건성결합부위및/또는 1개 혹은 복수의 시약부위를 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 7

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서, 상기 샘플은 입김 응축액인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 8

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 샘플은 생물샘플, 환경샘플, 화학샘플 또는 임상샘플에서 오는 증기인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 9

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 분석물은 1가지 분자 (예를 들면, 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자) , 세포, 조직, 바이러스 및 다른 형상의 나노과립를 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 10

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 분석물은 휘발성 유기화합물(VOC)을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 11

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 분석물은 질소, 산소, CO2,H2O 및 비활성 기체를 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 12

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 분석물은 염색된것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 13

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

1개 상기 샘플 표면에 상기 수집 플레이트에 침적된 일부분 또는 전부 VC샘플을 둘러싸는 동봉스페이서를 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 14

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은0.5 μm보다 크지 않은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 15

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께는 0.5 μm 내지 1 μm범위 내의 값인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 16

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께는 1 μm 내지 2 μm범위 내의 값인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 17

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께는 2 μm 내지 10 μm범위 내의 값인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 18

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께는 10 μm 내지 20 μm범위 내의 값인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 19

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께는 20 μm 내지 30 μm범위 내의 값인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 20

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 두께는 오픈 배치 중 상기 수집 플레이트에 침적된 VC샘플의 두께보다 큰 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 21

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 상기 두께는 오픈 배치 중 상기 수집 플레이트에 침적된VC샘플의 상기 두께보다 작은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 22

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 플레이트를 직접 양각하거나 상기 플레이트을 사출성형하여 간격을 상기 플레이트에 고정된것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 23

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 플레이트와 상기 스페이서의 재료는 폴리스티렌, PMMA, PC, COC, COP혹은 다른 플라스틱으로부터 선택한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 24

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서간의 간격은1 μm 내지 200 μm범위 내의 값을 가지는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 25

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서간의 간격은200 μm 내지 1000 μm범위 내의 값을 가지는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 26

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 VC샘플은 인간 또는 동물에서 오는 입김 응축액인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 27

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 두께가 균일한 층을 조절하는 상기 스페이서는 적어도 1%의 충진계수를 가지고, 여기서 상기 충진계수는 두께가 균일한 상기 층에 접촉하는 스페이서 면적과 두께가 균일한 상기 층에 접촉하는 총 플레이트면적의 비율인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 28

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

두께가 균일한 상기 층을 조절하는 상기 스페이서는 상기 스페이서의 영률을 상기 스페이서의 상기 충진계수를 곱한 것은 10 MPa보다 작지 않고, 상기 충진계수는 두께가 균일한 상기 층에 접촉하는 스페이서 면적과 두께가 균일한 상기 층에 접촉하는 총 플레이트면적의 비율인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 29

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

유연성 플레이트에 있어서 상기 유연성 플레이트의 두께에 상기 유연성 플레이트의 영률을 곱한 것은 60 GPa-

μm 내지 750 GPa-μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 30

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

유연성 플레이트에 있어서 상기 스페이서간의 거리 (ISD) 의 4제곱을 상기 유연성 플레이트 (h) 의 두께 및 상기 유연성 플레이트의 영률 (E) 으로 나눈ISD4/(hE)는 10^6 μm^3/GPa보다 크지 않은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 31

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

하나 또는 두 상기 플레이트는 상기 플레이트의 1개 표면 또는 내부에 있는 위치표식을 포함하고, 이는 상기 플레이트의 1개 위치정보를 제공하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 32

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

하나 또는 두 상기 플레이트는 상기 플레이트의 1개 표면 혹은 내부에 있는 눈금표식을 포함하고, 이는 상기 샘플 및/또는 상기 플레이트의 구조의 가로방향 치수정보를 제공하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 33

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

하나 또는 두 상기 플레이트는 상기 플레이트의 1개 표면 혹은 내부에 있는 이미징표식을 포함하고, 이는 샘플 이미징를 보조하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 34

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서는 위치표식, 눈금표식, 이미징표식 혹은 그 임의조합으로 사용되는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 35

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 두께가 균일한 층의 평균두께는 상기 샘플 중 1가지 분석물의 최소치수와 대체로 같은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 36

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서간의 거리는 1 μm 내지 50 μm의 범위 내하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 37

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서간의 거리는50 μm 내지 120 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 38

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서간의 거리는120 μm 내지 200 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 39

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서간의 거리는 기본적으로 주기적인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 40

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서는 원형, 다각형, 환형, 정사각형, 사각형, 난형, 타원형 또는 그임의이조합으로부터 선택한 횡단면 형상을 가지는 기둥인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 41

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서는 기둥모양이고, 기본적으로 평탄한 윗표면을 가지되, 각 스페이서에 있어서, 상기 스페이서의 가로방향 치수와 그 높이의 비율는 적어도 1인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 42

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 각 스페이서의 가로방향 치수와 그 높이의 비율는 적어도 1인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 43

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서의 최소 가로방향 치수는 상기 샘플 중 1가지 분석물의 최소치수보다 작거나 실질적으로 같은 것.

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 44

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서의 상기 최소 가로방향 치수는 0.5 μm 내지 100 μm의 범위 내1인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 45

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서의 상기 최소 가로방향 치수는 0.5 μm 내지 10 μm의 범위 내에1인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 46

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서의 밀도는 적어도 100/mm^2인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 47

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 스페이서의 밀도는 적어도 1000/mm^2 인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 48

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 플레이트중의 적어도 1개 플레이트는 투명한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 49

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 플레이트중의 적어도 1개 플레이트는 1가지의 연성 폴리머로 제조된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 50

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 플레이트를 압축하는 압력에 대하여, 상기 스페이서는 압축불가 및/또는 독립되고, 다만 상기 플레이트의 1개 플레이트가 유연한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 51

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 유연성 플레이트의 두께는 10 μm 내지 200 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 52

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 변화는 30%보다 작은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 53

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 변화는 10%보다 작은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 54

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 변화는5%보다 작은 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 55

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 제1플레이트와 제2플레이트는 연결되며, 상기 플레이트를 접어 상기 오픈 배치에서 상기 닫힌 배치로 변화되도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 56

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 제1플레이트와 제2플레이트는 힌지를 통해 연결되고, 상기 힌지를 따라 상기 플레이트를 접어 상기 오픈 배치에서 상기 닫힌 배치로 변화되도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 57

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

제1플레이트 와 제2플레이트 상기 플레이트와 분리된 1가지의 재료인 1개 힌지를 통해 연결되고, 상기 힌지를 따라 상기 플레이트를 접어 상기 오픈 배치에서 상기 닫힌 배치로 변화되도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 58

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 제1플레이트와 제2플레이트는 낱개 재료로 제조되고,

상기 플레이트를 접어 상기 오픈 배치에서 상기 닫힌 배치로 변화되도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 59

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

두께가 균일한 샘플의 상기 층은 적어도 100 μm^2의 1개 가로방향 구역에서는 균일한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 60

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

두께가 균일한 샘플의 상기 층은 적어도 1 mm^2의1개 가로방향 구역에서는 균일한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 61

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 60초이하의 시간 내에 상기 샘플을 분석하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 62

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 닫힌 배치에서 상기 최종샘플 두께장치는 60초이하의 시간 내에 상기 샘플을 분석하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 63

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 1개 혹은 2개의 상기 플레이트에1개 혹은 복수의 확대부위를 더 포함하고, 상기 분석물 혹은 그 표기와 확대 사이트의 거리가500 nm이내인 경우, 각 상기 확대 사이트는 분석물 혹은 분석물의 표기로부터의 신호를 확대시킬 수 있는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 64

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 닫힌 배치에서 상기 최종샘플 두께장치는10초이하의 시간 내에 상기 샘플을 분석하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 65

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 건성결합부위는 포획제를 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 66

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 건성결합부위는 항체 혹은 핵산을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 67

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서, 상기 방출 가능한 건성시약은 표기된 시약인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 68

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 방출 가능한 건성시약은 형광표기시약인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 69

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 방출 가능한 건성시약은 형광표기항체인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 70

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 제1플레이트는 그 표면에 1개 제1예정측정부위와 1개 제2예정측정부위를 더 포함하고, 상기 플레이트가 닫힌 위치인 경우, 상기 측정부위의 상기 변두리 사이의 상기 거리는 기본적으로 상기 두께가 균일한 층의 상기 두께보다 크고, 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 상기 예정측정부위의 상방에 위치하며, 상기 샘플은 상기 샘플 중에서 확산가능한1가지 혹은 여러가지 분석물을 가한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 71

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 제1플레이트는 그 표면에 적어도 3개의 분석물측정부위 , 상기 플레이트가 닫힌 위치에인 경우, 임의의 2개의 인접한 측정부위의 상기 변두리 사이의 상기 거리는 기본적으로 상기 두께가 균일한 층의 상기 두께보다 크고, 상기 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 상기 측정부위 상방에 위치하며, 상기 샘플은 상기 샘플에서 확산가능한 1가지 혹은 여러가지 분석물을 가한 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 72

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 제1플레이트 그 표면에 적어도 2개의 인접한 분석물측정부위를 가지고, 상기 분석물 측정부위는 기본적으로 상기 플레이트가 상기 닫힌 위치인 경우의 상기 두께가 균일한 층의 상기 두께보다 큰 거리만큼 격리되지 않고, 상기 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 상기 측정부위 상방에 위치하고, 상기 샘플은 상기 샘플 중에 확산가능한1가지 혹은 여러가지 분석물을 가지는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 73

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 방출 가능한 건성시약은 일 세포 염색제인 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 74

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 광신호를 탐지하기 위한 광학탐지기를 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 75

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 장치는 상기 장치는 전기신호를 탐지하기 위한 전기탐지기를 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액 (VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치.

청구항 76

(a) 상기 청구항 중 임의의 1항의 장치;

(b) 이동통신장치로를 포함하며, 상기 이동통신장치는

i.증기 응축액 샘플을 탐지 및/또는 이미징하기 위한 1개 또는 복수의 카메라; 및

ii. 탐지된 신호 및/또는 증기 응축액 샘플의 이미지를 수신 및/또는 처리하고 원거리통신을 위한 전자장치, 신호프로세서, 하드웨어와 소프트웨어;를 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 77

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 시스템은 상기 이동통신장치 혹은 외부소스로부터의 광원을 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 78

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 플레이트 중의 1개 플레이트는 1가지 분석물을 결합하는 1개의 결합부위를 가지고, 상기 균일한 샘플두께층의 적어도 부분은상기 결합부위의 상방에 위치하며,기본적으로 상기 결합부위의 상기 평균측면선형치수보다 작은 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 79

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

(d) 상기 샘플을 유지하고 상기 이동통신장치에 장착되도록 구성된 하우징을 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 80

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 하우징은 상기 이동통신장치로 하여금 상기 샘플대한 이미징 및/또는 신호처리를 촉진하기 위한 광학소자와 , 상기 광학소자를상기 이동통신장치에 지지하도록 구성된 마운트를 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 81

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 하우징 내의 상기 광학소자의 1개 소자는 상기 하우징에 대하여 이동하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 82

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 검사결과를 의료전문가, 의료기구 또는 보험회사에 전송하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 83

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장비는 더 나아가서 테스트와 피검측자의 정보를 의료전문가, 의료기구 혹은 보험회사에 전송하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 84

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 더 나아가서 상기 테스트의 정보를 클라우드 네트워크에 전송하며, 클라우드 네트워크는 상기 정보를 처리하여 상기 검사결과를 세분하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 85

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 더 나아가서 상기 테스트의 정보를 클라우드 네트워크에 전송하며, 클라우드 네트워크는 상기 정보를 처리하여 상기 검사결과를 세분하며, 세분한 검사결과를 상기 피검측자으로 다시 송신하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 86

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 의료전문가으로부터 처방, 진단 혹은 추천을 접수하도록 구성된 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 87

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 하드웨어와 소프트웨어가 설치되어 있어,

(a) 상기 샘플의 영상을 포획하고;

(b) 영상 중의 테스트위치와 대조위치를 분석하고;

(c) 상기 테스트위치의 분석에 의하여 획득한 수치와 쾌속 진단 테스트를 의미하는 역치를 비교하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 88

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

적어도 1개의 상기 플레이트는 평가 시약을 저장하는 저장부위를 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 89

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

적어도 1개의 카메라는 상기 CROF장치으로부터의 신호를 읽는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 90

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 WiFi혹은 셀룰러 네트워크를 통해 상기 원거리위치와 통신하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 91

상기 시스템 청구항 중 임의의 1항의 시스템에 있어서,

상기 이동통신장치는 휴대폰인 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 증기응축액샘플을 쾌속분석하는 시스템.

청구항 92

a) 샘플을 상기 시스템 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 침적시키고;

b) 상기 장치에 침적된 샘플 중의 분석물을 평가하여 결과를 생성하고; 그리고

(c) 이동통신 장치으로 온 결과를 이동통신 장치에서 원격의 위치로 전송하는 것을 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 93

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석물은 분자 (예를 들면, 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자) , 세포, 조직, 바이러스 및 다른 형상의 나노과립를 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 94

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,상기 분석물은 백혈구, 적혈구 및 혈소판을 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 95

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 원거리 위치에서의 결괄ㄹ 분석하여, 분석결과를 제공하고; 그리고

상기 원거리 위치에서 온 상기 분석결과를 상기 이동통신장치로 전송하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 96

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석은 원거리위치에 위치하는 의료전문가에 의해 완성된 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 97

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 이동통신장치 원거리 위치에 위치한 의료전문가으로부터 처방, 진단, 혹은 추천을 접수하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 98

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 상기 두께가 오픈 배치 중 상기 수집 플레이트에 침적된VC샘플의 상기 두께보다 큰 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 99

상기 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 있어서,

상기 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 상기 두께는 오픈 배치 중 상기 수집 플레이트에 침적된VC샘플의 상기 두께보다 작은 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 100

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 평가단계는 상기 샘플 중의 분석물을 탐지하는 것을 포함하는 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 101

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,상기 분석물은 생물지표인 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 102

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석물은 단백질질, 핵산, 세포 혹은 대사산물이인 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 103

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

단계 (b) 에서 완성한 상기 평가는 결합평가 또는 생물화학 측정인 것

을 특징으로 하는 휴대폰을 이용하여 샘플 중 분석물을 쾌속 분석하는 방법

청구항 104

상기 장치 청구항 중 임의의 1항의 장치;

증기 응축액 샘플을 장치의 하나 또는 두 상기 플레이트에 침적시키고;

상기 플레이트들을 닫히 배치로 설치하고, 상기 플레이트들의 적어도 일부분에 외력을 가하며; 및

상기 플레이트가 상기 닫힌 배치일 때 상기 두께가 균일한 층 중의 상기 분석물을 분석하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 105

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서, 상기 방법은

(a) 샘플을 획득하는 단계;;

(b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트를 획득하는 단계, 그 중 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 두 플레이트 중의 하나 또는 두개는 유연성이며, 두 플레이트 중의 하나 또는 두개는 스페이서를 포함하고, 스페이서는 상응한 샘플접촉표면과 고정되고, 상기 스페이서는

vi. 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이,

vii. 실질적으로 균일한 횡단면 및 평탄한 윗면을 가지는 기둥모양;

viii. 폭 대 높이 비율이 1보다 작지 않고;

ix. 10 μm 내지 200 μm범위 내에 있는 사전 설정된 일정한 스페이서간의 거리;

x. 1%보다 작지 않은 충진계수; 그리고

(c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 플레이트에 상기 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

(d) , (c) 의 다음에, 2개의 플레이트를 이용하여 적어도 부분의 샘플을 기본적으로 두께가 균일한 층으로 압축하는 단계, 상기 층은 플레이트의 샘플접촉표면으로 제한하되, 당해 층의 두께의 균일은 스페이서와 플레이트로 조절하고, 30 μm보다 크지 않는 평균치를 가지며, 그 변화는 10%보다 작으며, 여기서 상기 압축은

2개의 플레이트를 함께 놓은 것이고; 그리고

최소 하나의 플레이트의 하나의 구역을 평행으로 또는 순차적으로 적형 가압하여 상기 플레이트들을 한데 눌러서 닫힌 배치를 형성하며, 그 중 적형 가압은 상기 샘플의 최소 일부분 상부의 상기 플레이트들 위에서 실질적으로 균일한 압력을 생성하며, 상기 누름은 상기 샘플의 최소 일부분을 가로방향에서 상기 플레이트들의 샘플접촉표면 사이에 전개하며, 그 중 상기 닫힌 배치는 균일한 두께 구역 층에서의 상기 플레이트들 사이 간격이 상기 스페이서들에 의하여 조절되는 배치이며; 그리고

(e) 플레이트가 닫힌 배치를 이룰 경우, 두께가 균일한 층 중의분석물을 분석하는 단계;를 포함하며,

그 중 충진계수는 스페이서 접촉면적과 총 플레이트 면적의 비율이고;

그 중 적형 압축은 플레이트의 외표면 변화를 막론하고 압력이 실질적으로 일정하게 하나의 구역에 부가되게 하는 방법이며; 및

그 중 평행 압축은 표적 구역에 동시에 압력을 부가하는 것이고, 순차적 압축은 표적 구역의 일부분에 압력을 부가하고 점차적으로 다른 구역에 이동하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 106

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 방법은 상기 플레이트가 상기 닫힌 배치에 처한 다음 외력을 제거하고; 상기 플레이트가 상기 닫힌 배치일 때 상기 두께가 균일한 층에서 상기 분석물을 이미징하고; 그리고 분석물 혹은 이미지구역 중의 상기 표식을 계산하는 것을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 107

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 방법은 상기 플레이트가 상기 닫힌 배치에 처한 다음 상기 외력을 제거하고; 상기 플레이트가 상기 닫힌 배치일 때 상기 두께가 균일한 층에서 광학신호를 측정하는 것을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 108

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 스페이서간의 거리는 20 μm 내지 200 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 109

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 스페이서간의 거리는 5 μm 내지 20 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 110

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 스페이서의 충진계수와 영률의 결과물은 2 MPa이상인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 111

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 표면변화는 50 nm보다 작은 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 112

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

샘플의 상기 관련체적 중의 1가지 분석물의 농도를 계산하는 단계를 더 포함하고, 여기서, 상기 계산은 상기 저장부위의 상기 예정구역에 의해 제한된 상기 관련샘플체적, 상기 닫힌 배치하의 균일한 샘플두께, 탐지된 목표 실체의 수량에 기초하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 113

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석단계는 상기 샘플 중의 상기 분석물을 카운트하는 것을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 114

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 이미징과 계산은

i. 상기 두께가 균일한 층 중의 세포를 밝게 해주고;

ii. CCD혹은 CMOS센서를 사용하여 상기 세포의 1개 혹은 복수의 이미지를 촬영하고;

iii. 컴퓨터를 사용하여 상기 이미지 중의 세포를 인식하고; 그리고

iv. 상기 이미지의 1개 구역 중의 세포을 카운트하는 것을 통해 완성되는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 115

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 외력은 사람손에 의해 제공하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 116

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 방법은 하나 또는 두 상기 플레이트에 도포된 건성 시약을 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 117

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 두께가 균일한 샘플층의 두께 균일성은 +/-5%만큼 높은 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 118

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서, 상기 스페이서는 원형, 다각형, 환형, 정사각형, 사각형, 난형, 타원형 혹은 그 임의의 조합으로부터 선택한 횡단면형상을 가지는 기둥인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 119

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 스페이서간 1가지 분석물의 상기 최소치수에 근사한 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 120

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

하나 또는 두 상기 플레이트는 샘플접촉구역에 1개 혹은 복수의 확대부위를 가지고, 상기 분석물 혹은 그 표기와 확대부위의 거리가 500 nm이내인 경우, 각 상기 확대부위는 상기 분석물 혹은 상기 분석물의 표기로부터의 신호를 확대시킬 수 있는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 121

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 샘플은 입김 응축액인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 122

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서, 상

기 샘플은 생물샘플, 환경샘플, 화학샘플 혹은 임상샘플로부터의 증기인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 123

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석물은 분자 (예를 들면, 1가지 단백질, 펩티드, DNA, RNA, 핵산 혹은 기타분자) , 세포, 조직, 바이러스 및 다른 형상의 나노과립을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 124

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,상

기 분석물은 휘발성유기화합물(VOC)을 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 125

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석물은 질소, 산소, 이산화탄소, 물 및 비활성기체를 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 126

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 분석물은 염색된 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 127

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 샘플표면에는 상기 수집 플레이트에 침적된 일부분 또는 전부 VC샘플을 둘러싸는 동봉스페이서를 더 포함하는 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 128

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은 0.5 μm보다 크지 않은 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 129

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은 0.5 μm 내지 1 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 130

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은 1 μm 내지 2 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 131

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은 2 μm 내지 10 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 132

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은 10 μm 내지 20 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법

청구항 133

상기 방법 청구항 중 임의의 1항의 방법에 있어서,

상기 고도로 균일한 두께의 값은 20 μm 내지 30 μm의 범위 내인 것

을 특징으로 하는 증기응축액샘플 중의 분석물을 분석하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **교차참조정보**

[0002] 본 출원은 2015년 9월14일 제출한 미국 임시 출원 제62/218,455호, 2016년2월9일 제출한 제62/293,188호, 2016년3월8일 제출한 제62/305,123호, 2016년 7월31일 제출한 제62/369호의 우선권을 요구하고, 본 출원은 또한 2016년8월20일 제출한 PCT출원 제PCT/US16/46437호의 우선권을 요구하며, 이 PCT출원은 2015년8월10일 제출한 제62/202,989호, 2015년9월14일 제출한 제62/218,455호, 2016년2월9일제출한 제62/293,188호, 2016년3월8일 제출한 미국 임시 출원 제62/305123호, 7월31일 제출한 제62/369,181호의 우선권을 주장하며, 여러가지 목적을 위해, 이 모든 출원은 전체 인용의 방식으로 본문에 합쳐진다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 생물화학 샘플링, 검측, 측정 및 응용 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 생물화학 증기 응축액 샘플분석에서, 특히 입김 응축액 (EBC) 은 샘플 수집과 측정과정을 간단화하고, 과정을 가속하고(예를 들어, 결합, 시약 혼합 등), 파라미터를 수량화하며 (예를 들면, 분석물의 농도, 샘플부피 등), 소부피의 샘플을 처리가능하고, 1분이내에 전부 평가를 진행하는 것을 허락하고, 스마트폰(휴대폰)을 통해 측정할 수 있는 것을 허락하며, 전문인원이 아닌 자아측정을 허락하며, 측정결과를 로컬, 원거리 또는 무선으로 다른 관계자에게 전송하는 것을 허락하는 것을 특징으로 하는 방법과 장치를 필요한다. 본 발명은 이런 수요를 만족시키는 방법, 장치, 및 시스템에 관한 것이다.

발명의 내용

[0006] 아래의 간략한 기술은 본 발명의 모든 특징 및 방면을 포함하려고 하지 않는다. 본 발명은 생물화학 감지, 평가 및 응용영역에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 한 방울 중 부피가10fL(펨토리터) 만큼 작은 대상으로부터 소량의 증기응축액(예를 들면, 입김 응축액(EBC))을 수집하고, 수집된 증기응축액 샘플의 증발을 방지 또는 현저하게 감소시키고, 샘플을 분석하며, 휴대전화를 통해 샘플을 분석하며, 어떤 전문지식도 가유지 않은 사람이 이런 수집과 분석을 행하는 것에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0007] 본 분야의 기술자들은 하기의 도면은 설명의 목적만을 위한 것임을 이해할 것이다. 도면은 임의의 방식으로 본 출원의 범위를 한정하려는 의도가 없다. 도면은 비율에 맞게 작성된 것이 아니다. 실험 수치점를 나타내는 도면에서 수치점를 연결하는 선은 수치를 관찰하는데 지도성적인 것이며 기타 의도가 없다.

도1은 SiEBCA(한 방울 입김 응축액 수집기 및 분석기)을 사용하여 입김 응축액(EBC)을 수집하는 예시적인 장치 및 방법의 일부 측면을 보여준다.

도2는 SiBBCA가 닫힌 배치일 때 스페이서 높이의 다른 구조의 EBC의 약도이며, 닫힌 배치1에서 오픈 배치일 때, 스페이서의 높이가 EBC의 평균 높이보다 작으면, 닫힌 배치에서, EBC는 수집 플레이트 및 덥개 플레이트과 동시에 접촉하는 연속적인 박막이 될 수 있으며, 그리고 공기격리포켓을 구비할 수 있다. 닫힌 배치2: 오픈 배치일 때 스페이서의 높이가 EBC의 평균 높이보다 크면, EBC는 수집 플레이트 및 덥개 플레이트과 접촉하는 격리퍼들이 되며, 그리고 오픈 배치일 때의 EBC보다 크고 적다.

도3은 SiEBCA(한 방울 EBC수집기/분석기)의 장치 및 방법의 실시형태의 도면이다.

도4는 “오픈 스페이서”와 “둘러싸인 스페이서”의 SiEBCA의 도면이고, 여기서 오픈 스페이서는 기둥모양(기둥)이고, 둘러싸인 스페이서는 링모양 스페이서(d)와 4실 격자 스페이서(e)이다.

도5는 하나의 수집 플레이트의 미처리 및 처리를 거친 (미처리된표면보다 더 좋은 습윤성을 얻는다)표면의 표면

습윤 특성이다.

도6은 인간의 손으로 SiEBCA의 플레이트를 압박하는 방법이다.

도7은 “오픈 배치”인(예를 들면, 수집 플레이트만 있고, 덥개 플레이트가 없는) 경우, 은 수집 플레이트(미처리된 PMMA막)위의 EBC액체방울 크기와 밀도의 실험 데이터에 위치한다.

도8은 플레이트가 오픈 배치인 경우, 수집 플레이트(표면처리된 PMMA막)에 위치하는 EBC가 형성한 실험 데이터이다.

도9 미처리 및 처리를 거친 PMMA플레이트위에서 수집한 EBC(피검측자이 직접 2s 호흡)의 사진과 측정한 증발시간(플레이트가 오픈 배치인 경우)

도10 스페이서 높이(각각 1μm, 2 μm, 10 μm 및 30 μm) 가 닫힌 배치일 때 SiEBCA를 사용하여 수집한 EBC에 주는 영향의 사진이다.

도11 스페이서 높이(각각 1μm, 2 μm, 10 μm 및 30 μm) 가 닫힌 배치일 때 SiEBCA를 사용하여 수집한 EBC에 주는 영향의 사진의 실험 데이터이다.

도12는 처리 및 미처리의 PMMA플레이트를 수집 플레이트로 사용하여 수집한 호흡의 사진이다.

도13은 처리 및 미처리된 PMMA수집 플레이트(a)과 호흡을 수집할 때 커버 플레이트를 폐쇠하는 시간지연(b)의 효과의 실험 데이터이다.

도14는 처리(미처리된 것보다 더욱 친수적)와 미처리의 수집 플레이트(PMMA)표면에 각각 대응되며, 수집 플레이트에 수집된 호흡(즉 EBC)의 양이 시간지연(호흡이 끝나서 부터 커버 플레이트를 덮을 때까지)에 대한 실험 데이터이다.

도15는 2개의 플레이트, 스페이서 및 압력(횡단면에 표시)을 사용하는 것을 통해 샘플 두께를 감소시켜, 결합 또는 믹스 시간을 감소시키도록 하는 것을 표시한다. 도(a)는 샘플 중의 실체를 고체 표면의 결합부위(X-(부피-표면)에 결합시키기 위한 시간을 표시한다. 도(a)는 샘플 중의 실체를 고체 표면의 결합부위(X-(부피-표면)에 결합시키기 위한 시간을 표시한다. 도(c)는 1개의 플레이트 표면에 저장되어 있는 시약을 이 플레이트와 기타 플레이트 사이에 끼어 있는 샘플에 첨가하기 위한 시간을 감소하는 것을 도시한다.

도16은 본 발명의 일 예시적인 실시형태, 즉 1개 CROF장치 중에서 1개 플레이트 위의 결합부위와 다른 플레이트 위의 복수의 저장부위를 사용하여 진행하는 다중 탐지을 예시적으로 도시한다. 도 (a) 와 (b) 는 각각 1개의 예시적 장치의 투사도와 횡단면도이다.

도17은 본 발명의 다른 예시적 실시형태 즉 낱개 CROF장치 중에서 1개의 플레이트 위의 1개의 저장부위와 다른 플레이트 위의 복수의 결합부위를 사용하여 진행하는 다중 탐지을 예시적으로 표시한다. 도 (a) 와 (b) 는 각각 1개의 예시적 장치의 투사도와 횡단면도이다.

도18은 본 발명의 다른 예시적 실시형태 즉 낱개 CROF장치 중에서 1개의 플레이트 위의 1개의 결합부위와 다른 플레이트 위의 대응되는 복수의 저장부위를 사용하여 진행하는 다중 탐지을 예시적으로 표시한다. 도 (a) 와 (b) 는 각각 1개의 예시적 장치의 투사도와 횡단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 아래의 본 발명의 일부 실시형태에 대한 상세한 설명은 예시적인 것이며 한정적인 것이 아니다. 본문이 사용하는 장절 제목과 임의의 부제는 조직의 목적만을 위한 것으로서, 임의의 방식으로 서술하는 주제를 제한하는 것으로 이해해서는 않된다. 장절 제목 및/또는 부제 아래의 내용은 장절 제목 및/ 또는 부제에 제한되지 않으며, 본 발명에 대한 전체적이 서술에 적용된다.

[0009] 임의의 출판물의 인용은 본 출원일 전에 공개되기 때문에 본 발명이 앞의 발명에 의해 그 출판물보다도 우선권이 없는 것을 인정하는 것으로 이해하여서는 안된다. 또한, 제공되는 공개일은 독립적으로 확인할 필요가 있는 실제 공개일과 다를 가능성이 있다.

[0010] 본 발명은 생물화학 감지, 평가 및 응용영역에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 한 방울 중 부피가10fL(펨토리터)만큼 작은 대상으로부터 소량의 증기응축액(예를 들면, 입김 응축액(EBC))을 수집하고, 수집된 증기응축액 샘플의 증발을 방지 또는 현저하게 감소시키고, 샘플을 분석하며, 휴대전화를 통해 샘플을 분석하며, 어떤 전문지

식도 가유지 않은 사람이 이런 수집과 분석을 행하는 것에 관한 것이다. 입김 응축액(EBC)과 기타 증기 응축액은 아주 많은 공동점을 가지기 때문에 본 발명은 EBC를 대표로 하여 본 발명의 특정 실시형태들을 설명하지만, 이러한 진술을 본 발명에 대한 제한으로 이해해서는 않된다.

[0011] **정의**

[0012] 따로 정의되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 모든 기술 및 과학용어는 본 공개가 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해하는 것과 같은 의미가 있다. 아래에 일부 예시적인 방법 및 재료를 설명하지만, 그 교시하는 실천 또는 실험에서는 본 명세서의 기재와 유사 또는 동일한 임의의 방법 및 재료를 이용할 수도 있다.

[0013] 용어 폴리뉴클레오티드", "뉴클레오티드", "뉴클레오티드 염기 서열", "핵산", "핵산분자", "핵산의 염기서열" 및 "올리고뉴클레오티드"는 호환 사용가능하며, 용어가 사용되는 문장의 흐름에 각각 근거하여, 각 단어의 복수를 포함할 수 있다.

[0014] 본문에서 사용하는 바와 같이, 용어" 포획제" 는 결합 멤버를 가리키되,예를 들면 핵산분자, 또는 폴리펩티드 분자, 혹는 그의 결합 파트너와 특이성 결합 가능한 임의의 기타 분자 또는 화합물을 가리키며, 예를 들면 제1 핵산분자와 튜클레오티드 염기 서열의 제2핵산분자, 특이성 항원을 인식하는 항체, 특이성 항체를 인식하는 항원, 특이성 표적분자와 결합 가능한 핵산앱타머 등을 포함한다.

[0015] 용어 “제2포획제” 는 “탐지 에이전트” 라고 해도 좋으며, 항원에 대해 고도의 특이성 친화력을 가지는 1개 그룹의 바이오 분자 또는 화학 화합물을 가리킨다. 상기 제2포획제는 광학적 탐지가능표기(예를 들어 효소, 형광표기)와 긴밀히 연결되거나, 자체가 광학적 탐지가능표기와 연결된 다른 탐지 에이전트에 의해 바이오컨주게이션을 통해 탐지될 수 있다 (Hermanson, "Bioconjugate Techniques" Academic Press, 제2판, 2008).

[0016] 용어" 포획제-반응 그룹" 은 하나의 분자 중에 화학기능을 가지는 일부를 가리키고, 이는 포획제와 반응하되, 즉 포획제 중의 일부(예를 들면, 수산기, 설프하이드릴기, 카르복시기 또는 아민기)와 반응하여 안정적이고 튼튼한 예를 들면 공유결합을 형성할 수 있다.

[0017] 용어" 특이성 결합" 과 “선택성 결합” 은 포획제가 다른 목표 분석물로 조성된 비균질 혼합물 중의 특정 표적 분석물과 우선적으로 결합하는 능력을 말한다. 특이성 또는 선택성 결합의 상호 작용은 샘플 중의 기대하는 (예를 들면 활성의) 및 기대하지 않는 (예를 들면 비활성의) 표적 분석물을 구분하며 일반적으로 약 10~100배 이상 (예를 들면 약 1000 또는 10, 000배를 초과) 이상을 초과한다.

[0018] 용어" 분석물" 은 다른 형상을 가지는 분자(예를 들면, 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자), 세포, 조직, 바이러스 및 나노과립을 의미한다.

[0019] 용어 " 측정" 은 샘플을 검사하여, 분석물의 존재 및/또는 풍부도를 탐지하는 것을 의미한다.

[0020] 본문에서 사용하는 바와 같이, 용어 “확정”, “측정”, “평가” 및 “분석” 은 호환 사용가능하며, 정량 및 정량 분석을 포함한다.

[0021] 본문에서 사용하는 바와 같이, 용어" 발광표기" 는 외부의 여기하에 발광이 가능한 표기를 의미한다. 이는 발광 (luminescence) 일 수도 있다. 형광표기(염료분자 또는 양자점을 포함)와 발광표기(예를 들면 전기 또는 화학발광표기)는 발광표기의 타입이다. 외부 자극은 형광을 위한 빛 (광자) , 전기 루미네선스를 위한 전류와 화학발광을 위한 화학반응이다. 외부 자극은 이상의 조합일 수 있다.

[0022] 단어 " 표기의 분석물" 은 발광표기로 탐지 가능하게 표기한 분석물을 의미하며, 평가표기의 존재를 통해 상기 분석물을 탐지할 수 있다. 표기된 분석물은 직접 표기되거나 (즉, 분석물 자체가 라벨에 직접 결합되거나, 예를 들면 강한 결합, 예를 들면 공유 결합 또는 비공유 결합) , 표기된 분석물은 간접적으로 표기 될 수도 있다 (즉, 분석물과 직접 표기된 제2포획제가 결합) .

[0023] 핵산에 관한 용어 “잡종” 와 “결합” 은 호환사용 가능하다.

[0024] 용어 “포획제/분석물복합체” 는 포획제와 분석물의 특이성 결합에 의하여 산생되는 복합체이다. 포획제와 포획제에 사용되는 분석물은 통상적으로 “특정결합조건” 또는 “특이성 결합에 적합한 조건” 아래에 서로 특이성 결합되며, 여기서 이런 조건(염농도, pH, 세제, 단백질농도, 온도 등으로 말하면)들은 포획제와 분석제가 용액 중에서 결합이 발생하는 것을 허락한다. 이러한 조건, 특히 항체 및 그들의 항원, 핵산 하이브리드화에 관한 조건은 본 기술분야에서의 공지 기술이다 (예를 들면 Harlow와 Lane (Antibodies：A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989) 와 Ausubel등, Short Protocols in Molecular

Biology, 제5판, Wiley&Sons, 2002) .

[0025] 피검측자는 임의의 인류 또는 비인류 동물이다. 피검측자는 본 방법을 수행하는 조작자, 환자 테스트 센터의 고객 등일 수 있다.

[0026] 본문에서 사용하는 바와 같이, “진단 샘플”은 피검측자의 신체 부산물(예를 들면 체액)로서의 임의의 생물 샘플을 의미한다. 진단 샘플은 액 체형식으로 직접 피검측자로부터 획득하거나, 또는 신체 부산물을 용액 (예를 들면 완충액) 에 넣어서 피검측자로부터 획득할 수 있다. 예시적인 진단 샘플은 타액, 혈청, 혈액, 타액, 소변, 땀액, 눈물, 정액, 대변, 입김, 생체조직, 점액 등을 포함하지만 이것들에 한정되어 있지 않다.

[0027] 본문에서 사용하는 바와 같이, “환경샘플”은 환경중에서 획득한 임의의 샘플을 의미한다. 환경 샘플은 강, 호수, 못, 바다, 빙하, 빙산, 비, 눈, 오수, 저수지, 수도물, 음용수등에서 채집한 체액샘플일 수도 있고; 토양, 퇴비, 모래, 암석, 콩크리트, 목재, 벽돌, 진창 등에서 채집한 고체 샘플일 수도 있고; 공기, 수하 열통풍구, 공업폐기, 차량 폐기 등에서 채집한 기체 샘플일 수도 있다. 일반적으로 본 발명의 방법으로 샘플을 분석하기 전에, 비액체 형식의 샘플은 액체형식의 샘플로 전화된다.

[0028] 본문에서 사용하는 바와 같이, “식품샘플” 은 동물의 소비, 예를들면 인류의 소비에 적합한 임의의 샘플을 의미한다. 식품 샘플은 원료, 익힌 음식, 동물 래원의 음식, 가공 음식 및 일부분 또는 전부 가공한 음식 등이다. 일반적으로 본 발명의 방법으로 샘플을 분석하기 전에, 비액체 형식의 샘플은 액체형식의 샘플로 전화된다.

[0029] 본문에서 사용하는 바와 같이, 용어“진단”은 한가지 방법 또는분석물을 사용하여,관심을 가지는 질환 또는 질환상황의 결과 및/또는 그에 대한 치료반응을 감정, 예측하는 것을 의미한다. 진단은 질병을 앓고 있음 또는 병태의 가능성 또는 경향을 예측하고, 질병을 앓고 있음 또는 병태의 엄중 정도를 평가하고, 질병을 앓고 있음 또는 병태의 진도의 리스크를 확인하고, 치료의 임상반응을 평가하고 및/또는 치료의 반응을 예측하는 것을 포함한다.

[0030] 본문에서 사용하는 바와 같이, “생물지표”는 관심을 가지는샘플에서 발견된 임의 분자 또는 화합물로서, 피검측자이 관심을 가지는 질환 또는 질환상황의 존재 또는 소인을 진단할 수 있거나, 피검측자이 관심을 가지는 질환 또는 질환상황의 존재 또는 소인과 관련되며, 상기 샘플은 상기 피검측자으로부터 취득한다. 생물지표는 관심 있는 질병 또는 병태와 관련되는 폴리펩티드 또는 그 복합체 (예를 들면 항원, 항체) , 핵산 (예를 들면 DNA, miRNA, mRNA) , 약물 대사물, 지방질, 탄수화합물, 호르몬, 비타민 등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0031] 본문에서 사용하는 바와 같이, 건간상황을 진단에 관련된 “상황”은 심리 또는 신체의 생리상태를 의미하며, 이는 기타 생리상태구역과 구분가능하다. 어떤 경우, 건강상황은은 질환으로 진단되지 않을 수도 있다. 예시적인 관심 있는 건강 상황은 영양 건강, 노화, 환경 독소, 살충제, 제초제, 합성 호르몬 유사물에 노출, 임산, 폐경, 남성 갱년기, 수면, 압력, 초기 당뇨병, 운동, 피로, 화학평형 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0032] 용어”실체”는 “결합부위”에 결합하게 되는 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산, (작거나 큰) 분자, 세포, 조직, 바이러스, 다른 형상의 나노과립을 의미하되 이에 제한되지 않는다. 실체는 포획제, 검출제 및 차단제를 포함한다. “실체”는 “분석물”을 포함하되, 이 2개의 용어는 호환사용 가능하다.

[0033] 용어 “결합부위”는 고체표면에 샘플 중의 “실체”를 고정할 수 있는 위치이다.

[0034] 용어 “실체 파트너”는 “결합부위”에서 실체에 결합하게 되는 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산, (작거나 큰) 분자, 세포, 조직, 바이러스 및 나노과립을 의미하되, 이에 제한되지 않는다. 실체는 포획제, 검출제, 제2검출제 또는 “포획제/분석물 복합체”를 가리키지만 이들에 한정되지 않는다.

[0035] 호환사용 가능한 용어 “스마트 폰” 또는 “휴대폰”은 카메라와 통신 하드웨어 및 소프트웨어를 가지는 휴대폰 타입을 의미하며, 이는 카메라를 사용하여 이미지를 촬영하고, 카메라가 촬영한 이미지를 처리하며, 데이터를 원거리지점에 전송할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스마트폰은 섬광등을 구비한다.

[0036] 용어 1구역의 “평균 선형 치수”는 구역면적에 4를 곱하고 구역 둘레길이로 나는 길이로 정의된다. 예를 들면, 이 구역이 사각형이고, 넓이가 w, 길이가 L이면, 이 사각형의 라인치수의 평균치는 4 * W * L/(2 * (L + W))(여기서 “*”는 곱하기, “/”는 나누기를 표시)이다. 이 정의에 의하여 평균선형치수는 각각 폭W의 정사각형의 W와 직경이 d인 원의 d이다. 구역은 결합부위 또는 저장부위의 구역을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0037] 주기성 구조배열의 용어 “주기”는 구조의 중심에서 가장 가깝게 인접하는 동일 구조의 중심까지의 거리를 의

미한다.

[0038] 용어" 저장부위" 는 플레이트상의 일구역의 사이트를 의미하되, 상기 사이트는 샘플에 첨가대기중의 시약을 함유하며, 상기 시약은 시약과 접촉하는 샘풀에 용해되어 샘플내에서 확산될 수 있다.

[0039] 용어" 관련" 은 분석물에 대한 탐지, 샘플 중 또는 플레이트 위의 분석물 또는 실체에 대한 정량 및/또는 제어, 샘플 또는 플레이트에 첨가대기 중인 시약에 대한 정량 또는 제어와 관련된 것을 의미한다.

[0040] 표면의 "친수성", "윤습성" 또는 "습윤성" 은 샘플이 표면위에서의 접촉각이 90도보다 작은 것을 의미한다.

[0041] 표면의 "소수성", "비윤습" 또는 "비습윤" 은 샘플이 표면위에서의 접촉각이 90도보다 크거나 같은 것을 의미한다.

[0042] 용어 양의 "변화" 는 양의 실제치와 기대치 도는 평균치의 차다. 용어 양의 "상대변화" 는 변화와 기대치 또는 양의 평균치의 비율를 의미한다. 예를 들면, 양의 기대치가 Q이면, 실제치는 (Q + □) 이고, □/(Q + □)는 상대변화이다. 용어 "상대샘플 두께변화" 는 샘플두께변화와 평균샘플두께의 비율를 의미한다.

[0043] 용어 "광학 투명하다" 는 광학 신호의 전송을 허락하는 재료를 이미하며, 별도로 규정한 것을 제외하고, 용어 "광학신호" 는 샘플, 플레이트, 스페이서, 눈금표기, 사용되는 임의의 구조 또는 그 임의의 조합의 성질의 광학신호를 이미한다.

[0044] 용어"무샘플체적" 은 CROF과정의 배치 중, 플레이트사이의 체적이 샘플에 의해 차지된 것이 아니라, 샘플이 아닌 기타 물체에 의해 차지된 것을 이미한다. 이러한 물체는 스페이서, 기포, 먼지 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. "비샘플 부피" 는 일반적으로 샘플의 내부에 혼합된다.

[0045] 용어 "포화배양시간" 은 2종의 분자(예를 들면 포획제와 분석물)사이의 결합이 평형에 이르기까지 필요한 시간을 의미한다. 표면 고정화 평가에 대하여, "포화배양시간" 은 샘플 중의 목표 분석물(실체)와 플레이트 표면위의 결합부위 사이의 결합이 평형에 이르기 까지 필요한 시간을 의미하며, 즉 결합부위에 의해 포획 및 고정된 목표분자(실체)의 평균수는 통계상 거의 불변에 도달하기까지 필요한 시간이다.

[0046] 어떤 경우, "분석물" 과 "결합실체" 는 "실체" 와 호환사용 가능하다.

[0047] 용어 "제1플레이트" 와 "수집 플레이트" 는 호환사용 가능하다. 용어 "제2플레이트" 와 "커버 플레이트" 는 호환사용 가능하다.

[0048] "프로세서", "통신장치", "이동장치" 는 기본 전자소자(메모리, 입력-출력 인터페이스, 중앙처리유닛, 지령, 네트워크 인터페이스, 전원 등 중의 하나 또는 복수개)를 포함하여, 운산임무를 수행하는 컴퓨터 시스템을 의미한다. 컴퓨터 시스템은 특정된 임무를 수행하는 명령을 포함하는 통용 컴퓨터일 수도 있고 전문용 컴퓨터일 수도 있다.

[0049] 신호 또는 데이터 통신의 "사이트" 또는 "위치" 는 장치 또는 대상이 소속되는 로컬 구역을 의미한다. 장소는 건축 구조 (예를 들면 병원) 내의 방, 또는 비교적 큰 지리상 정의한 구역내의 비교적 작은 지리상 정의한 구역을 가리킬 수 있다. 제2장소에서 떨어진 제1장소의 원격 장소 또는 원격 위치는 거리 및/또는 물리적 장애를 사이에 두고 물리적으로 제2장소에서 떨어진 제1장소이다. 원격 장소는 건축구조 중의 제2장소에서 떨어진 방안의 제1장소, 제2장소과 부동한 건축물 구조의 제1장소, 제2장소과 부동한 도시에 있는 제1장소이다.

[0050] 본문에서 사용하는 바와 같이, 용어 "샘플수집장소" 는 피검측자으로부터 샘플을 획득할 수 있는 하나의 위치를 의미한다. 샘플 수집 장소는 예를 들면 소매상 위치 (예를 들면 체인점, 약방, 슈퍼 또는 백화점) , 공급업체 사무실, 의사 사무실, 병원, 피검측자의 집, 군사 스테이션, 고용자 스테이션 또는 기타 스테이션 또는 스테이션의 조합일 수 있다. 본문에서 사용하는 바와 같이, 용어 "샘플수집장소" 는 이 사이트에 위치하거나 이 사이트와 관련된 기업, 서비스 또는 업체의 소유자 또는 대표를 의미할 수도 있다.

[0051] 본문에서 사용하는 바와 같이, "원시 데이터" 는 센서, 카메라 및 샘플의 성질 또는 특성을 탐지 또는 측정하는 기타 부품과 기구로부터의 신호와 직접 읽어내는 데이터를 포함한다.

[0052] 본문에서 사용하는 바와 같이, "프로세스 관리" 는 프로세스의 수행의 임의의 수량을 계획 및/또는 감시하기 위한 샘플 분석 프로세서와 같은 방법 및 시스템을 의미한다.

[0053] 본 분야의 기술자는 본 발명이 본 명세서 또는 도면에 제출된 구조의 세부, 부품의 배치, 유형의 선별, 가중치,

사전 설정된 신호의 제한 또는 단계의 응용에 한정되지 않는다. 본 발명은 기타 실시형태가 있을 수 있으며 많은 부동한 형태로 실천하거나 또는 수행할 수 있다.

[0054] 주의해야 할 것은 상하문에 별도로 명확하게 규정한 외에, 예를 들면 단어 “1개”가 사용될 때, 본문 및 부가 청구항에 사용되는 바와 같이, 홀수 형식”1”, “하나” 및 “당해”는 그 복수의 뜻을 포함하고 있다. 예를 들면, “분석물”을 언급할 때, 하나의 분석물과 복수의 분석물을 포함하고, “포획제”를 언급할 때, 하나의 포획제와 복수의 포획제를 포함하고, “탐지제”를 언급할 때, 하나의 탐지제와 복수의 탐지제를 포함하고, “시약”을 언급할 때, 하나의 시약과 복수의시약을 포함한다.

[0055] *증기 응축액 특히 입김 응축액을 수집 및 분석하기 위한 장치 및 시스템 그리고 이 장치 및 시스템을 사용하는 방법*

[0056] 본문은 증기 응축액(VC) 샘플을 수집 및 분석하기 위한 장치를 제공하고, 이 장치는

[0057] 1개의 수집 플레이트와 1개의 커버 플레이트를 포함하되,

[0058] i. 플레이트는 서로 상대적으로 운동하여 다른 배치를 이루고,

[0059] ii. 1개 플레이트 또는 2개 플레이트 모두가 유연하고;

[0060] iii. 각 플레이트는 그 대응하는 표면에 한가지 분석물을 포함하는 증기 응축액(VC)샘플과 접촉하기 위한1개의 샘플접촉구역을 가지고;

[0061] iv. 2개 플레이트 중의 1개 또는 2개는 대응하는 플레이트와 고정하는 스페이서를 포함하되, 상기 스페이서는 사전 설정된 기본적으로 일치한 높이와 사전 설정된 불변의 스페이서 간격을 가지며, 적어도 1개의 스페이서는 상기 샘플접촉구역 내에 위치하고;

[0062] 여기서, 상기 배치 중의 하나는 오픈 배치이고, 상기 2개의 플레이트는 완전 또는 부분 분리되고, 상기 플레이트 사이의 간격은 상기 스페이서의 조절을 받지 않으며, 상기 VC샘플은 2개 플레이트 중의 1개 또는 2개에 침적되고; 그리고

[0063] 상기 배치 중의 또 다른 배치는 오픈 배치 중 VC샘플이 침적된 후 배치된 닫힌 배치이고, 닫힌 배치에서 VC샘플의 적어도 일부가 2개의 플레이트 사이에 있으며 2개의 플레이트와 접촉하며, 고도로 균일한 두께를 가지고, 상기 두께는 스페이서와 플레이트의 2개의 샘플표면으로 조절하되 3μm보다 크지 않으며, 변화가 크지 않다.

[0064] 일부 실시형태에 있어서, 상기 장치는 또 하나 또는 두 상기 플레이트에 1개 또는 복수의 마른 결합부위 및/또는 복수의 시약부위를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 샘플은 입김 응축액이다.

[0065] 일부 실시형태에 있어서, 샘플은 바이오샘플, 환경샘플, 화학샘플 또는 임상 샘플의 증기이다. 일부 실시형태에 있어서,, 상기 분석물은 분자((예를 들면, 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자), 세포, 조직, 바이러스 및 다른 형상의 나노과립이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 분석물은 휘발성 유기화합물(VOC)를포함한다.일부 실시형태에 있어서, 상기 분석물은 질소, 산소, CO2,H2O 및 비활성 기체를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 분석물은 염색된다.

[0066] 일부 실시형태에 있어서, 상기 장치는 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개에 도포된 건성시약을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 건성시약은 혈액속의 분석물을 결합할 수 있고, 분석물을 2개의 플레이트 중의 하나 또는 두 표면에 고정한다. 이러한 실시형태에서 상기 시약은 예를 들면 항체 또는 기타 특이성 결합제일 수 있다. 당해 건성시약은 사전 설정된 1개 구역을 가질 수 있고, 기타 실시형태에서, 당해 장치는 1개 또는 복수의 플레이트에 방출 가능한 건성시약, 예를 들면 세포염색제의 표기제, 또는 항체 또는 그 유사물의 표기의 탐지제를 포함할 수 있다. 일부 경우, 플레이트에는 방출 가능한 건성시약을 함유하는 방출시간제어재료가 존재할 수 있고, 방출시간제어재료는 방출 가능한 건성시약이 혈액심플 속에 방출되는 시간을 지연한다. 일부 경우, 방출시간제어재료는 건성시약을 혈액샘플중에 방출하기 시작하는 시간을 적어도 3초, 예를 들면 적어도 5초 또는 적어도10초 지연시킨다. 일부 실시형태에서 구동기는 복수의 건조한 결합부위 및/또는 복수의 시약부위를 포함하여 복수의 측정이 수행되도록 할 수 있다. 어떤 경우, 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 건조한 시약이 점한 구역은 시약부위가 점한 구역과 마주할 수 있다.

[0067] 일부 실시형태에 있어서, 상기 시약은 표기제 또는 염색제를 포함한다.

[0068] 일부 실시형태에 있어서, 균일한 두께의 층을 조절하는 스페이서(즉, 플레이트가 층에서 서로 멀어지게 하는 스

페이서)는 적어도 1% 예를 들면 적어도 2% 또는 적어도 5% “충진계수”를 가지며, 여기서 충진계수는 두께가 균일한 층과 접촉하는 스페이서의 면적 대비 두께가 균일한 층과 접촉하는 총 플레이트 면적의 비율이다. 일부 실시형태에 있어서, 균일한 두께의 층을 조절하는 스페이서의 영률에 대해 스페이서의 충진계수를 곱하면, 10 MPa이상, 예를 들면 적어도15 MPa 또는 적어도20 MPa로서, 여기서 충진계수는 두께가 균일한 층과 접촉하는 스페이서의 면적 대비 두께가 균일한 층과 접촉하는 총 플레이트 면적의 비율이다. 일부 실시형태에 있어서, 연성 플레이트의 두께에 연성 플레이트의 영률을 곱하면,60 내지 750 GPa-μm사이의 범위이고, 예를 들면,100 내지 300 GPa-μm, 300 내지 550 GPa-μm 또는 550 내지 750 GPa-μm이다. 일부 실시형태에 있어서, 유연성 플레이트에 대해, 스페이서 간격 (ISD) 의 4차 곱수에 유연성 플레이트의 두께 (h) 와 유연성 플레이트이 영률 (E) 을 나누면, ISD4/(hE)는 10^6 μm^3/GPa보다 크지 않으며, 예를 들면10^5 μm^3/GPa보다 작고, 10^4 μm^3/GPa보다 작거나 10^3 μm^3/GPa보다 작다.

[0069] 일부 실시형태에 있어서, 2개 플레이트 중의 1개 또는 2개는 플레이트 표면 또는 내부에 위치하는 위치표식을 포함하며, 이는 당해 플레이트의 위치정보를 제공하되, 예를 들면 분석하게 되는 위치 또는 혈액이 그 위에 침적되어야 하는 위치를 제공한다. 일부 경우, 하나 또는 두 상기 플레이트는 플레이트 표면 또는 내부의 눈금 표기물을 포함할 수 있고, 이는 혈액샘플 및/또는 플레이트의 구조의 가로방향 치수 정보를 제공한다. 일부 실시형태에서 하나 또는 두 상기 플레이트는 플레이트의 표면 또는 내부의 이미징 표식을 포함하며 이미징 표식은 샘플의 이미징을 보조한다. 예를 들면 이미징 표식은 이미징 장치를 장치 상의 한 위치에 초점을 맞추거나 그 위치까지 인도하는 것을 보조할 수 있다. 일부 실시형태에서 스페이서는 위치표식, 눈금 표식, 이미징 표식 또는 그 임의의 조합으로 할 수 있다.

[0070] 일부 실시형태에 있어서, 샘플의 표면에는 수집 플레이트에 침적된 일부분 또는 전부VC샘플을 둘러싸는 1개의 동봉스페이서를 더 포함한다.

[0071] 일부 실시형태에 있어서, 상기 고도로 균일한 두께의 값은 0.5 μm보다 크지 않다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 고도로 균일한 두께의 값은 0.5 μm 내지 1 μm, 1 μm 내지 2 μm, 2 μm 내지 10 μm, 10 μm 내지 20 μm 또는 20 μm 내지 30 μm의 범위 내에 있다.

[0072] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 두께는 오픈 배치 중 수집 플레이트에 침적된 VC샘플의두께보다 크다.

[0073] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 두께는 오픈 배치 중 수집 플레이트에 침적된 VC샘플의두께보다 작다.

[0074] 일부 실시형태에 있어서, 직접 플레이트를 양각하거나 플레이트의 사출성형을 통해 스페이서를 플레이트에 고정한다.

[0075] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트와 스페이서의 재료는 폴리스티렌, PMMA, PC, COC, COP 또는 다른 플라스틱으로부터 선택된다.

[0076] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리는 1 μm 내지 50 μm, 50 μm 내지 100 μm, 100 μm 내지 200 μm 또는 200 μm 내지 1000 μm의 범위 내에 있다.

[0077] 일부 실시형태에 있어서, VC샘플은 인체 또는 동물이 입김 응축액이다.

[0078] 일부 실시형태에 있어서, 균일한 두께의 층을 조절하는 스페이서는적어도1%의 충진계수를 가지되, 충진계수는 균일한 두께의 층과 접촉하는 스페이서 면적 대비 균일한 두께의 층과 접촉하는 총 플레이트 면적의 비율이다.

[0079] 일부 실시형태에 있어서, 균일한 두께의 층을 조절하는 스페이서에 대해, 스페이서의 영률에 스페이서의 충진계수를 곱하면, 10 MPa이상으로서, 충진계수는 균일한 두께의 층과 접촉하는 스페이서 면적 대비 균일한 두께의 층과 접촉하는 총 플레이트 면적의 비율이다.

[0080] 일부 실시형태에 있어서, 유연성 플레이트에 대해, 유연성 플레이트의 두께에 유연성 플레이트의 영률을 곱하면 80 내지 750 GPa-μm의 범위 내에 있다.

[0081] 일부 실시형태에 있어서, 유연성 플레이트에 대해, 스페이서간의 거리 (ISD) 의 4제곱을 유연성 플레이트 (h) 의 두께 및 연성 플레이트의 영률 (E) 으로 나누면, $ISD^4/(hE)$는10^6 μm^3/GPa이하이다.

[0082] 일부 실시형태에 있어서, 하나 또는 두 상기 플레이트는 플레이트표면또는 내부에 위치하는 위치표식을 포함하

고, 이는 당해 플레이트의 위치정보를 제공한다.

[0083] 일부 실시형태에 있어서, 하나 또는 두 상기 플레이트는 플레이트 표면 또는 내부에 위치하는 눈금 표기물을 포함하되, 이는 샘플 및/또는 플레이트의 구조의 가로방향 치수 정보를 제공한다.

[0084] 일부 실시형태에 있어서, 하나 또는 두 상기 플레이트는 플레이트 표면 또는 내부에 위치하는 이미징표식을 포함하되, 이는 샘플의 이미징를 보조한다. 일부 실시형태에 있어서, 스페이서는 위치표식, 눈금표식, 이미징표식 또는 기타 임의의 조합으로 사용된다.

[0085] 일부 실시형태에 있어서, 두께가 균일한 층의 평균두께는 대체로 샘플 중 분석물의 최소치수와 동일하다.

[0086] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리는 1 μm 내지 50 μm, 50 μm 내지 120 μm 또는 120μm 내지 200 μm의 범위 내에 있다.

[0087] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리는 기본적으로 주기성인 것이다.

[0088] 일부 실시형태에서 상기 스페이서들은 원형, 다각형, 고리형, 정사각형, 직사각형, 난형, 타원형 또는 이들의 임의의 조합에서 선정한 횡단면 형상의 기둥이다.

[0089] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서는 기둥모양의 형상을 가지며, 기본적으로 평탄한 윗표면을 가지며, 여기서, 각 스페이서에 대해, 스페이서의 가로방향 치수와 높이의 비율는 적어도 1이다.

[0090] 일부 실시형태에 있어서, 각 스페이서의 가로방향 치수와 높이의 비율는 적어도 1이다.

[0091] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서의 최소 가로방향 치수는 샘플 중 분석물의 최소치수보다 작거나 기본적으로 같다.

[0092] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서의 최소 가로방향 치수는 0.5 μm 내지 100 μm의 범위 내에 있다.

[0093] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서의 최소 가로방향 치수는 0.5 μm 내지 10 μ의 범위 내에 있다.

[0094] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서는 적어도 100/mm^2의 밀도를 가진다.

[0095] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서는 적어도 1000/mm^2의 밀도를 가진다.

[0096] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 플레이트는 투명하다.

[0097] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 플레이트는 연성 중합체로 제조된다.

[0098] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트를 압축하는 압력에 대하여, 스페이서는 압축 및 독립이 불가능하며, 단 1개만의 플레이트가 유연한 것이다.

[0099] 일부 실시형태에 있어서, 유연성 플레이트의 두께는 10 μm 내지 200 μm (예를 들면, 약 10 μm, 25 μm, 50 μm, 75 μm, 100 μm, 125 μm, 150 μm, 175 μm) 의 범위 내에 있다.

[0100] 일부 실시형태에 있어서, 변하는 30%, 10%, 5%, 3% 또는 1%보다 작다.

[0101] 일부 실시형태에서 제1플레이트와 제2플레이트는 상호 연결되며, 플레이트를 접어서 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변하게 배치되었다.

[0102] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트 및 제2플레이트는 힌지연결되며, 힌지를 따라 플레이트를 접는 것을 통해 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화하도록 구성된다.

[0103] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트 및 제2플레이트 플레이트와별개로 된 재료와의 힌지연결을 통해, 힌지를 따라 플레이트를 접는 것을 통해 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화하도록 구성된다.

[0104] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트 및 제2플레이트는 낱개의 재료조 제조되며,플레이트를 접는 것을 통해 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화하도록 구성된다.

[0105] 일부 실시형태에 있어서, 두께가 균일한 샘플의 층은 적어도 100 $μm^2$의 가로방향 구역에서는 균일하다.

[0106] 일부 실시형태에 있어서, 두께가 균일한 샘플의 층在적어도 1 mm^2的의 가로방향 구역에서는 균일하다.

[0107] 일부 실시형태에 있어서, 당해 장치는 60초 이하의 시간 내에 샘플을분석하도록 구성된다.

[0108] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치에서, 최종샘플의 두께장치는60초 이하의 시간 내에 샘플을분석하도록 구성된다.

[0109] 일부 실시형태에 있어서, 2개 플레이트 중의 1개 또는 2개에 1개 또는 복수의 확대 사이트를 더 포함하고, 분석물 또는 그 표기와 확대 사이트의 거리가 500㎚이내에 있는 경우, 각 상기 확대 사이트는 분석물 또는 분석물의 표기물로부터의 신호를 확대시킬 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치에서 최종샘플 두께장치는 10초이하의 시간 내에 샘플을 분석하도록 구성된다.

[0111] 일부 실시형태에 있어서, 건성결합부위는 포획제를 포함한다.

[0112] 일부 실시형태에 있어서, 건성결합부위는 항체 또는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 표기의 시약이다.일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 형광표기의 시약이다.일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 염료이다. 일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 비드이다. 일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 양자점이다. 일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 형광표기한 항체이다.

[0113] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트는 그 표면에 제1예정측정부위와 제2예정측정부위를 더 포함하되, 플레이트가 닫힌 위치에 위치하는 경우, 측정부위의 변두리 사이의 거리는 기본적으로 두께가 균일한 층의 두께보다 크고, 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 예정 측정부위의 상방에 위치하며, 상기 샘플에는 상기 샘플 중에서 확산가능한 1가지 또는 복수의 분석물을 가지고 있다.

[0114] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트는 그 표면에 적어도 3개의 분석물 측정부위를 더 포함하되, 플레이트가 닫힌 위치에 위치하는 경우, 임의의 인접한 측정부위의 변두리 사이의 거리는 기본적으로 두께가 균일한 층의 두께보다 크고, 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 상기 측정부위의 상방에 위치하며, 상기 샘플에는 상기 샘플 중에서 확산가능한 1가지 또는 복수의 분석물을 가지고 있다.

[0115] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트는 그 표면에 적어도 2개의 인접한 분석물측정부위를 가지고, 이는 거리에 의해 격리되지 않고, 상기 거리는 기본적으로 플레이트가 닫힌 위치일 경우 두께가 균일한 층의 두께보다 크고, 상기 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 상기 측정부위의 상방에 위치하며, 상기 샘플에는 상기 샘플 중에서 확산가능한 1가지 또는 복수의 분석물을 가지고 있다.

[0116] 일부 실시형태에 있어서, 방출 가능한 건성시약은 세포 염색제이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 장치는 탐지기를 더 포함하되,당해 탐지기는 광신호를 탐지하기 위한 광학탐지기이다.일부 실시형태에 있어서, 상기 장치는 탐지기를 더 포함하되, 당해 탐지기는 전기신호를 탐지하기 위한 전기탐지기이다.

[0117] 휴대폰을 사용하여 증기 응축액 샘플을 쾌속분석하는 시스템으에 있어서,

[0118] (a) 상기 청구항 중 임의의 1항의 장치;

[0119] (b) 이동통신장치로서,

[0120] i.증기 응축액 샘플을 탐지 및/또는 이미징하기 위한 1개 또는 복수의 카메라; 및

[0121] ii. 탐지된 신호 및/또는 증기 응축액 샘플의 이미지를 수신 및/또는 처리하고 원거리통신을 위한 전자장치, 신호프로세서, 하드웨어와 소프트웨어;를 포함한다.

[0122] 일부 실시형태에 있어서, 상기 시스템은 이동통신장치 또는 외부원의 광원을 더 포함한다.

[0123] 일부 실시형태에 있어서, 그 중 1개의 플레이트는 분석물을 결합하는 결합부위를 가지고, 여기서 균일한 샘플 두께층은 적어도 부분이 결합부위에 위치하며, 기본적으로 결합부위의 평균 측면선형치수보다 작다.

[0124] 일부 실시형태에 있어서,

[0125] (d) 샘플을 유지하고 이동 통신장치에 안착되도록 구성된 하우징을 더 포함한다.

[0126] 일부 실시형태에 있어서, 상기 하우징은 이동통신장치를 통해 샘플에 대해 이미징 및/또는 신호처리를 행하기 위한 광학부품 및 광학부품이 이동통신장치에 유지되도록 구성된 마운트를 포함한다.

[0127] 일부 실시형태에 있어서, 하우징에서 상기 광학부품의 소자는 하우징에 대하여 이동할 수 있다.

[0128] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 검사 결과를 의료전문가, 의료업체 또는 보험회사에 전송하도록 구성된다.

[0129] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 나아가서 테스트와 피검측자의 정보를 의료전문가, 의료업체, 또는 보험회사에 전송하도록 구성된다.

[0130] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 더 나아가서 테스트의 정보를 클라우드 네트워크에 전송하고, 클라우드 네트워크는 당해 정보를 처리하여 검사 결과를 세분하도록 구성된다.

[0131] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 더 나아가서 테스트와 피검측자에 관련된 정보를 클라우드 네트워크에 전송하고, 클라우드 네트워크는 당해 정보를 처리하여 검사결과를 세분하며, 세분된 검사결과는 피검측자으로 다시 발송하게끔 구성된다 。

[0132] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 의료전문가으로부터 처방, 진단 및 추천을 받도록 구성된다.

[0133] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 하드웨어와 소프트웨어가 구성되어 있어,

[0134] a. 샘플의 이미지를 포획하고;

[0135] b. 이미지 속의 검사위치와 대조위치를 분석하고; 그리고

[0136] c. 검사위치의 분석을 통해 획득한 값과 쾌속진단테스트의 역치를 비교한다.

[0137] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 플레이트는 평가시약을 저장하는 저장위치를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 카메라가 CROF장비로부터 신호를 읽어낸다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 WiFi 또는 셀룰러 네트워크를 통해 원거리위치와 통신한다.

[0138] 일부 실시형태에 있어서, 상기 이동통신장치는 휴대폰이다.

[0139] 휴대폰을 이용하여 샘플 중의 분석물을 빨리 분석하는 방법에 있어서,

[0140] a) 샘플을 상기 시스템 청구항 중의 임의의 1항의 장치에 침적시키고;

[0141] b) 상기 장치에 침적된 샘플 중의 분석물을 평가하여 결과를 생성하고; 그리고

[0142] c) 이동통신장치로부터의 결과를 이동통신장치와 멀리 떨어진 위치로 전송하는 것을 포함한다.

[0143] 일부 실시형태에 있어서, 상기 분석물은 분자(예를 들면, 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자) , 세포, 조직, 바이러스 및 다른 형상의 나노과립를 포함한다.

[0144] 일부 실시형태에 있어서, 분석물은 백혈구, 적혈 및 혈소판을 포함한다.

[0145] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은

[0146] a. 원거리위치에서의 결과를 분석하여 분석결과를 제공하고, 그리고 b.원거리위치로부터의 분석결과를 이동통신장치에 전송하는 것을 포함한다.

[0147] 일부 실시형태에 있어서, 분석은 원거리위치의 의료전문가에 의해 완성된다. 일부 실시형태에 있어서, 이동통신장치는 원거리위치의 의료전문가으로부터 처방, 진단, 또는 추천을 받을 수 있다.

[0148] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치 중 VC샘플의 적어도 일부의 두께는 오픈 배치 중 수집 플레이트에 침적된 VC샘플의두께보다 크다.

[0149] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치에서VC샘플의 적어도 일부의 두께는 오픈 배치의 수집 플레이트에 침적된 VC샘플의 두께보다 작다.

[0150] 일부 실시형태에 있어서, 평가 단계는 샘플 중의 분석물을 탐지하는 것을 포함한다.일부 실시형태에 있어서, 상기 분석물은 바이오 표기물이다. 일부 실시형태에 있어서, 분석물은 단백질, 핵산, 세포 또는대사물이다.일부 실시형태에 있어서, 단계 (b) 에서 진행되는 평가는 결합평가 또는 바이오화학 평가이다.

[0151] 증기 응축액 샘플 중의 분석물을 분석하는 방법에 있어서,

[0152] (a) 상기 청구항 중 임의의 1항의 장치를 획득하고;

[0153] 증기 응축액 샘플을 장치의 하나 또는 두 상기 플레이트에 침적시키고;

[0154] 상기 플레이트들을 닫히 배치로 설치하고, 상기 플레이트들의 적어도 일부분에 외력을 가하며; 및

[0155] 두께가 균일한 층에서의 분석물을 분석하는 것을 포함하되, 플레이트는 닫힌 배치이다.

[0156] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은

[0157] (a) 샘플을 획득하는 단계;

[0158] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트를 획득하는 단계, 그 중 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 두 플레이트 중의 하나 또는 두개는 유연성이며, 두 플레이트 중의 하나 또는 두개는 스페이서를 포함하고, 스페이서는 상응한 샘플접촉표면과 고정되고, 상기 스페이서는

[0159] i. 사전 설정된 기본적으로 균일한 높이를 가지고,

[0160] ii. 실질적으로 균일한 횡단면과 평탄한 윗면의 립주의 형상을 가지고; 폭과 높이의 비율는 1보다 작지 않으며;

[0161] iv.범위가10 μm 내지 200 μm이내의 사전 설정된 불변의 스페이서간의 거리 ;

[0162] v. 1%이상의 충진계수; 그리고

[0163] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 플레이트에 상기 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0164] (d) , (c) 의 다음에, 2개의 플레이트를 이용하여 적어도 부분의 샘플을 기본적으로 두께가 균일한 층으로 압축하는 단계, 상기 층은 플레이트의 샘플접촉표면으로 제한하되, 당해 층의 두께의 균일은 스페이서와 플레이트로 조절하고, 30 μm보다 크지 않는 평균치를 가지며, 그 변화는 10%보다 작으며, 여기서 상기 압축은

[0165] 2개의 플레이트를 함께 놓은 것이고; 그리고

[0166] 최소 하나의 플레이트의 하나의 구역을 평행으로 또는 순차적으로 적형 가압하여 상기 플레이트들을 한데 눌러서 닫힌 배치를 형성하며, 그 중 적형 가압은 상기 샘플의 최소 일부분 상부의 상기 플레이트들 위에서 실질적으로 균일한 압력을 생성하며, 상기 누름은 상기 샘플의 최소 일부분을 가로방향에서 상기 플레이트들의 샘플접촉표면 사이에 전개하며, 그 중 상기 닫힌 배치는 균일한 두께 구역 층에서의 상기 플레이트들 사이 간격이 상기 스페이서들에 의하여 조절되는 배치이며; 그리고

[0167] (e) 플레이트가 닫힌 배치를 이룰 경우, 두께가 균일한 층 중의분석물을 분석한다.

[0168] 그 중 충진계수는 스페이서 접촉면적과 총 플레이트 면적의 비율이고;

[0169] 그 중 적형 압축은 플레이트의 외표면 변화를 막론하고 압력이 실질적으로 일정하게 하나의 구역에 부가되게 하는 방법이며; 및

[0170] 그 중 평행 압축은 표적 구역에 동시에 압력을 부가하는 것이고, 순차적 압축은 표적 구역의 일부분에 압력을 부가하고 점차적으로 다른 구역에 이동하는 것이다.

[0171] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은

[0172] 상기 플레이트가 상기 닫힌 배치에서 외력을 제거하고;

[0173] 플레이트가 닫힌 배치일 때 분석물을 두께가 균일한 층에 이미징시키고; 그리고

[0174] 이미지 구역 내의 분석물 또는 표기의 수량을 카운트한다.

[0175] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은

[0176] 상기 플레이트가 상기 닫힌 배치에서 외력을 제거하고;

[0177] 플레이트가 닫힌 배치일 때 두께가 균일한 층에서의 광학신호를 측정한다.

[0178] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리在20 μm 내지 200 μm의 범위 내에 있다.일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리는 5 μm 내지 20 μm의 범위 내에 있다.

[0179] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서의 충진계수와 영률의 곱은2 MPa이상이다.

[0180] 일부 실시형태에 있어서, 표면변화는 50 nm보다 작다.

[0181] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 관련된 샘플 체적 중 분석물의 농도를 계산하는 단계를 더 포함하되, 상기 계산은 저장부위의 예정구역에 의해 제한된 관련샘플체적, 닫힌 배치에서의 균일한 샘플두께, 탐지된 목표실체의 수량을 기초로 한다.

[0182] 일부 실시형태에 있어서, 분석단계는 샘플 중의 분석물의 수량을 계산하는 것을 포함한다.

[0183] 일부 실시형태에 있어서, 이미징과 카운트는

[0184] i. 두께가 균일한 층 중의 세포를 밝혀 주고;

[0185] ii. CCD 또는 CMOS센서를 이용하여 세포의 1개 또는 복수의 이미지를 촬상하고;

[0186] iii. 컴퓨터를 이용하여 이미지 중의 세포를 인식하고; 그리고

[0187] iv. 이미지의 1개 구역내의 세포를 계산하는 것을 통해 진행된다.

[0188] 일부 실시형태에 있어서, 외력은 사람의 손에 의해 제공된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 하나 또는 두 상기 플레이트에 도포된 건선시약을 더 포함한다.

[0189] 일부 실시형태에 있어서, 두께가 균일한 샘플 층은 +/-5%만큼 높은 두께 균일성을 가진다.

[0190] 일부 실시형태에서 상기 스페이서들은 원형, 다각형, 고리형, 정사각형, 직사각형, 난형, 타원형 또는 이들의 임의의 조합에서 선정한 횡단면 형상의 기둥이다.

[0191] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리는 분석물의 최소치수에 근사된다.

[0192] 앞의 청구항 중 임의의 1항에 있어서, 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면에는 하나 또는 복수의 확대부위를 포함하고, 상기 분석물 또는 라벨의 하나의 확대부위에서 500 nm 이내에 있는 경우, 각 확대부위는 상기 분석물 또는 상기 분석물의 라벨의 신호를 확대시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 액체 샘플을 분석하는 방법.

[0193] 일부 실시형태에 있어서, 샘플은 입김 응축액이다. 일부 실시형태에 있어서, 샘플은 바이오샘플, 환경샘플, 화학샘플 또는 임상 샘플의 증기이다. 일부 실시형태에 있어서, 분석물은 분자 (예를 들면, 단백질,펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자) , 세포, 조직, 바이러스 및 나노입자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 분석물은 휘발성 유기화합물을 포함한다 (VOC) . 일부 실시형태에 있어서, 분석물은 질소, 산소, CO2, H2O 및 비활성기체를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 분석물은 염색된다.

[0194] 일부 실시형태에 있어서, 샘플의 표면에는 수집 플레이트에 침적된 일부분 또는 전부VC샘플을 둘러싸는 1개의 동봉스페이서를 더 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 고도로 균일한 두께의 값은 0.5 μm보다 크지 않다. 일부 실시형태에 있어서, 고도로 균일한 두께는 0.5 μm 내지 1 μm범위 내의 값이다. 일부 실시형태에 있어서, 고도로 균일한 두께는 1 μm 내지 2 μm범위 내의 값이다. 일부 실시형태에 있어서, 고도로 균일한 두께는 2 μm 내지 10 μm범위 내의 값이다. 일부 실시형태에 있어서, 고도로 균일한 두께는 10 μm 내지 20 μm 범위 내의 값이다. 일부 실시형태에 있어서, 고도로 균일한 두께는 20 μm 내지 30 μm범위 내의 값이다.

[0195] 일부 실시형태에 있어서, 샘플의 표면에는 수집 플레이트에 침적된 일부분 또는 전부VC샘플을 둘러싸는 1개의 동봉스페이서를 더 포함한다.

[0196] **실시형태 (EBC) 1, SiEBCA (싱글드럽의 입김 응축액 수집기및 분석기)**

[0197] 입김 응축액 (EBC) 분석은 주로 하호흡기로부터의 바이오표기물을 탐지하는 비침습성 방법이다. EBC 은 입김안개의 냉각와 응축의 산물로서, 평온한 호흡 중에 수집된다.

[0198] 도1에 도시하는 바와 같이, SiEBCA (싱글드럽 입김 응축액수집기 및 분석기)를 이용하여 입김 응축액 (EBC) 을 수집하는 예시적인 방법은 아래와 같은 기본단계를 포함한다.

[0199] (1) 수집 플레이트에 숨을 내쉰다.(도1-1) 。 피검측자 (예를 들면, 사람) 은 “수집 플레이트”로 부르는 플레이트에 호흡하며, 상기 호흡은 호흡시간에 따라 다른 크기의 방울형상의 EBC로 응축된다. 호흡시간이 비교적 짧은 경우, 대부분 방울은 서로 분리된다. EBC를 수집하는 수집 플레이트의 표면은 샘플표면이라고 한다.

[0200] (2) 1개의 덥개 플레이트를 수집 플레이트에 놓고 이들을 하나가되도록 누른다. (도1-2) 。 상기 샘플표면에 스페이서를 가지는 (덥개 플레이트와 기판플레이트 사이의 간격을 조절하기 위한) 덥개 플레이트를 놓고;그리고

[0201] (3) 플레이트를 “닫힌 배치(도1-3)”가 되도록 누른다. 덥개 플레이트와 기판플레이트는 하나로 압축되어 있고, 플레이트 사이에는 적어도 일부의 EBC가 있다.

[0202] 도1의 방법에서, 초기방울은 플레이트와 스페이서(미도시)에의해 두께를 조절하는 박층EBC속에 눌러져 있다.

[0203] SiEBCA에서 단어 “싱글드럽”을 사용하는 원인은 원칙상SiEBCA는 플레이트에 침적된EBC의 싱글드럽을 탐지 및 분석하는데 있다.

[0204] 본 발명의 서술에 있어서, “기판플레이트” 및 “덥개 플레이트”는각각 “제1플레이트” 및 “제2플레이트”와 호환사용할 수 있다.

[0205] 일부 실시형태에 있어서,플레이트는 냉각되어 수집된 EBC의증발을 감소시키도록 한다.

[0206] **A1 EBC를 수집하는 방법,** 도1에 도시하는 바와 같이 피검측자으로부터 EBC를 수집하는 본 발명의 기본 실시형태은

[0207] (a) 서로에 대해 다른 배치를 형성하도록 이동하는 수집 플레이트와 덥개 플레이트를 획득하는 단계로서, 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 그에 각각 고정된 스페이서(도1에는 도시하지 않지만, 도2에는 도시되어 있음)를 포함하고, 상기 스페이서는 사전 설정된 100,㎛이하의 평균높이를 가지며;

[0208] (b) 상기 플레이트가 오픈 배치로 구성된 경우, 피검측자이 상기수집 플레이트을 향해 숨을 내쉬는 것을 통해 EBC샘플을 침적하는 단계로서,

[0209] (i) 수집표면의 표면윤습특성에 따라서, 입김은 수집 플레이트의 수집표면에 응축되어 다른 가로방향 치수와 다른 높이를 가지는 방울 및/또는 수체를 형성하고;

[0210] (ii) 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서에 의해 조절되지 않는 배치이며;

[0211] (c) 는 (b) 다음 덥개 플레이트를 수집 플레이트의 수집표면에 덮고, 플레이트를 눌러 2개의 플레이트가 닫힌 배치가 되도록 하는 단계로서;여기서

[0212] (i) 닫힌 배치는 스페이서의 적어도 일부가 덥개 플레이트와 수집 플레이트 사이에 있고, 수집 플레이트의 수집표면의 관련구역은 덥개 플레이트에 의해 덮혀지며, 스페이서에 의해 조절되는 플레이트 간격을 가지고; 그리고

[0213] (ii) 닫힌 배치의 관련구역에서, 단계(b) 의 오픈 배치에서 형성된 대량 또는 전부의 방울 또는 수체는 (1)더욱 큰 가로방향 치수를 가유지만, 수량적으로 오픈 배치보다 적고 (2)덥개 플레이트와 수집 플레이트의 2개의 내표면에 접촉하는 수체로 합병되기 때문에 수체의 두께는 플레이트의 내표면에 제한되어 내표면 사이의 간격과 같으며,환경에 노출된 침적된 EBC의 총 표면적이 현저하게 감소되고;

[0214] 플레이트 간격은 덥개 플레이트와 수집 플레이트의 2개의 내표면(서로 상대하는 2개의 표면)의 간격이고, 관련구역은 수집표면의 일부 또는 전부 표면이며, 수집표면은 수집 플레이트의 일부 또는 전부표면이다.

[0215] 우리는 실험 (실시형태에서 상세하게 서술)으로부터 플레이트가 닫힌 배치에 처한 경우, 우리는 SiEBCA에 의해 수집된EBC의 최종형식은 스페이서의 높이에 의해 결정된다는 것을 발견했다. 실험에서 (도13 참고) , 도2에 나타내는 바와 같이 우리는 아래의 사실을 발견했다.

[0216] (1) SiEBCA의 닫힌 배치에서 플레이트의 내표면 사이의 간격이오픈 배치 하의 EBC방울 또는 수체의 평균높이보다 작으면, EBC방울 또는 수체는 수집 플레이트와 덥개 플레이트에 의해 연속된 막으로 압축되며, 두께는 오픈 배치보다 더 얇고, 당해 막에는 기공이 존재할 수도 있고; 그리고

[0217] (2) 아닌 경우 (즉, 간격이 오픈 배치 하의 EBC방울 또는 수체의 평균높이보다 작지 않으면) , 방울 및/또는 수체는 오픈 배치보다 수량이 적지만 가로방향 치수(면적)이 더 큰 이산된 수체를 자아로 형성하고, 덥개 플레이트와 수집 플레이트의 샘플접촉표면에 동시에 접촉되고, 상기 플레이트의 내표면에 의해 제한된 두께를 가지며, 당해 두께는 내표면의 간격과 같다. 이런 경우, 닫힌 배치에서 EBC샘플의 두께는 오픈 배치의 EBC샘플의 평균두께보다 작지 않다. 우리가 실험에서 관찰한 바와 같이, 닫힌 배치에서의 EBC수체두께의 증가는 플레이트와 EBC샘플 사이의 상호작용으로 인한 것이다.

[0218] **EBC-1.2. EBC를 수집하기 위한 장치**

[0219] **도3**은 SiEBCA (싱글드럽 입김 응축액 수집기 및 분서기) 의 장치 및 방법의 실시형태의 도면으로서, **(a)** 1개의 제1플레이트와 1개의 제2플레이트를 가지되, 1개 또는 2개의 플레이트는 스페이서를 가지며 (도시하는 바와 같이, 제1의 플레이트만이 스페이서를 가진다.) ; **(b)** 오픈 배치인 경우, 제1플레이트 (도시) 또는 제2플레이트 (미도시) 또는 양자(미도시)에 샘플 (다만 수많은 EBC드롭 중의 1개를 도시) 을 침적시키고 ; 그리고 **(c)** (i) 상기 2개의 플레이트를 이용하여, 샘플(플레이트 사이의 샘플 유동)을 전개시켜 샘플의 두께를 감소시키고, (ii) 在닫힌 배치에서 스페이서와 플레이트를 사용하여 샘플의 두께를 조절한다.

[0220] **A2 EBC를 수집하는 장치,** 도1에 나타내는 바와 같이, 피검측자으로부터 EBC샘플을 수집하는 본 발명의 실시형태에 있어서,

[0221] i. 1개의 제1플레이트 및 1개의 제2플레이트로서, 상기 플레이트는 서로 상대적으로 다른 배치로 이동할 수 있고, 하나 또는 두 상기 플레이트는 연성인 것인 1개의 제1플레이트 및 1개의 제2플레이트와;

[0222] ii. 각 플렝트의 대응하는 표면에 EBC샘플을 접촉하기 위한 1개의 샘플접촉구역과,

[0223] iii. 2개의 플레이트 중의 하나 또는 두 스페이서로서, 상기스페이서는 대응하는 플레이트에 고정되어 있고, 1개의 사전 설정된 기본적으로 균일한 30 μm이하의 높이 및 1개의 사전 설정된 불변의 250 μm이하의 스페이서 간의 거리를 가지며, 적어도 1개의 스페이서는 샘플접촉구역 내에 위치하는 2개의 플레이트 중의 하나 또는 두 스페이서;를 포함하되;

[0224] 상기 배치 중의 하나는 오픈 배치이고, 상기 2개의 플레이트는분리되며, 상기 플레이트의 간격은 상기 스페이서의 조절을 받지 않으며, 상기 EBC샘플은 피검측자으로부터의 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개에 침적되고; 그리고

[0225] 상기 배치 중의 다른 배치는 닫힌 배치이고, 상기 EBC샘플이 오픈 배치에서 침적된 후 배치하며; 닫힌 배치에서 EBC샘플의 적어도 일부가 2개의 플레이트에 의해 두께 높이가 균일한 층으로 압축되고, 상기 층의 두께는 균일하게2개의 플레이트의 내표면과 접촉함과 동시에 이에 제한되며, 플레이트와 스페이서에 의해 조절된다.

[0226] 단락A1와 A2의 일부 실시형태에 있어서, EBC샘플의 침적은 피검측자에 의해 1개의 플레이트에 직접 내쉬는 것을 통해 진행된다.

[0227] 단락A1와 A2의 일부 실시형태에 있어서, EBC샘플의 침적은피검측자에 의해 2개의 플레이트에 직접 내쉬는 것을 통해 진행된다.

[0228] “커버시간지연”은 단락A1의 단계 (b) EBC의 침적은 단락A1의 단계 (c) 에서 끝나며, 즉 덥개 플레이트와 수집 플레이트가 닫힌 배치를 이루기까지 걸리는 시간을 의미한다.

[0229] 단락A1의 방법에 있어서, 상기 커버시간지연은 될수록 짧아 침적된 EBC의 증발을 감소시키도록 한다. 바람직한 일 실시형태에 있어서,커버시간지연은 2초보다 크지 않다. 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 지연은5초보다 크지 않다. 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 커버시간지연은 10초보다 크지 않다. 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 커버시간지연은 30초보다 크지 않다. 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 커버시간지연은 30초 내지 300초 (예를 들면 30 내지 80초, 80초 내지 120초 또는 120초 내지 300초) 의 범위 내에 있다.

[0230] **EBC-1.3. EBC증발속도를 현저히 저하시킨다.**

[0231] 단락A1와 A2중 방법 및 장치의 관건 장점은 수집 플레이트와 덥개 플레이트의 오픈 배치와 비교하면, 플레이트의 닫힌 배치는 환경에 노출되는 EBC의 표면적을 현저하게 감소시켜, EBC샘플의 증발속도를 현저하게 저하시키며, EBC샘플이 액체형식에 머무르는 시간(즉, EBC샘플이 완전하게 증발되지 않은 시간)을 현저히 증가시킨다. 예를 들면, 우리는 오픈 배치에서 건조시간 (EBC샘플이 완전히건조하는데 걸리는 시간) 이 30초로부터 70분까지 140배 길이로 증가한 것을 관찰하였다.

[0232] **EBC-1.4. 가드링 (둘러싸인 스페이서) .**

[0233] EBC샘플의 증발속도를 더 저하시키기 위해, 밀폐 스페이서 또는 가드링을 사용하여 샘플을 포위하여 샘플과 환경을 격리시킨다. 가드링은 오픈 배치 중 침적된EBC샘플의 크기와 같거나, 더 크거나, 더 작은 1개의 구역을 둘러쌀 수 있다. 가드링은 더 나아가서 EBC샘플을 복수의 챔버로 분리하도록 구성될 수 있다. **(도4)** 。

[0234] **도 4**는 “오픈스페이서” 및 “둘러싸인 스페이서”를 가지는 SiEBCA의 도면으로서,오픈스페이서는 봉 (기둥) 이고, 둘러싸인 스페이서는 링이다. 둘러싸인 스페이서가 둘러싸인 스페이서 내부에 수집된EBC의 증발을 감소시

키는 것은, 닫힌 배치에서 둘러싸인 스페이서, 덥개 플레이트 및 수집 플레이트가 밀폐된 챔버를 형성하기 때문이고, 만약 오픈스페이서만 있고 둘러싸인 스페이서가 없으면, 플레이트의 닫힌 배치에서 수집된EBC는 덥개 플레이트가 없을 때보다 아주 천천히 증발하지만 여전히 EBC가 형성한 막의 변두리로부터 증발한다.

[0235] 단락A1와 A2의 방법 및 장치에 있어서, 상기 스페이서는 오픈스페이서일 수도 있고, 둘러싸인 스페이서일 수도 있고, 또는 그 조합일 수도 있다.

[0236] 본 공개의 다른 부분에서는 EBC두께의 균일함을 유지하는 장치 및 방법의 자세한 내용이 제공되어 있다.

[0237] **EBC-2. EBC분석**

[0238] 본 발명의 또 다른 현저한 장점은 단락A1-2의 방법 및 장치는 단독으로 혹은 일부 수정을 통해 EBC분석기로 사용될 수 있는 것이다. EBC분석기는 EBC중의 1개 또는 복수의 목표 분석물을 분석한다. 상기 표적 분석물은 제3절에서 토론할 것이다.....

[0239] 단락1-2의 방법 및 장치에서 행한 수정은 아래의 것을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 단독사용(개체) 또는 조합사용 가능하다.

[0240] (1) **결합부위.** 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 1개 또는 복수의 결합부위를 가진다.

[0241] 각 (타입) 의 시약은 모두 분리가 양호한 위치에 처해 있다(상기 양호한 분리는 후문에서 정의할 것이다).

[0242] (2) **저장부위.** 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 1개 또는 복수의 결합부위를 가진다.

[0243] 각 (타입) 의 시약은 모두 분리가 양호한 위치에 처해 있다(상기 양호한 분리는 후문에서 정의할 것이다).

[0244] (3) **확대부위.**

[0245] (4) **분석물탐지의 다중화**

[0246] 본 공개의 다른 부분에는 결합부위, 저장부위, 확대부위, 및 다중사이트 그리고 이들이 VC와EBC분석에 이용되는 더 많은 자세한 내용이 제공되어 있다.

[0247] **A-3 EBC를 분석하는 방법** 피검측자으로부터의 피검측자의 EBC를 분석하는 방법에 있어서,

[0248] (a) 서로 상대적으로 다른 배치를 이루도록 이동할 수 있는 1개의 수집 플레이트와 1개의 덥개 플레이트를 획득하는 단계로서, 2개 플레이트 중의 1개 또는 2개는 각각 플레이트에 고정되어 있는 스페이서(도1에 미도시, 도2에 도시)를 포함하며, 상기 스페이서는 사전 설정된 100 μm이하의 평균높이를 가지는 단계;

[0249] (b) 상기 플레이트가 오픈 배치로 구성된 경우, 피검측자이 상기수집 플레이트을 향해 숨을 내쉬는 것을 통해 EBC샘플을 침적하는 단계로서,

[0250] (i) 수집표면의 표면윤습특성에 따라서, 입김은 수집 플레이트의 수집표면에 응축되어 다른 가로방향 치수와 다른 높이를 가지는 방울 및/또는 수체를 형성하고;

[0251] (ii) 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되며 플레이트 사이의 간격이 스페이서에 의해 조절되지 않는 배치이며;

[0252] (c) 는 (b) 다음, 덥개 플레이트를 수집 플레이트의 수집표면에덮은 다음 플레이트를 눌러 2개의 플레이트가 닫힌 배치를 이루도록 하는 단계;

[0253] (i) 닫힌 배치는 적어도 일부의 스페이서가 덥개 플레이트와 수집 플레이트 사이에 있고, 수집 플레이트의 수집표면의 관련구역은 덥개 플레이트에 의해 덮어지며, 스페이서로 조절되는 플레이트 간격을 가지는 배치이며; 그리고

[0254] (ii) 닫힌 배치의 관련구역에서, 단계 (b) 의 오픈 배치에서 형성된 대량 또는 전부의 방울 또는 수체는 (1)더욱 큰 가로방향 치수를 가유지만 수량적으로 오픈 배치보다 적고 (2)덥개 플레이트와 수집 플레이트의 2개의 내표면과 접촉하는 수체로 합병되기 때문에 수체의 두께는 플레이트의 내표면에 의해 제한되며 내표면사이의 간격과 같으며, 환경에 노출되어 있는 침적된 EBC의 총 표면적이 현저하게 감소하고;

[0255] (d) EBC을 분석하는 단계를 포함한다.

[0256] 여기서 플레이트 간격은 덥개 플레이트와 수집 플레이트의 2개의 내표면(서로 상대하는 2개의 면)의 간격이고,

관련구역은 수집표면의 일부 또는 전체면이며, 수집표면은 수집 플레이트의 일부 또는 전체면이다.

[0257] 수집 플레이트는 일반적으로 환경과 동일한 온도를 가지도록 유지되지만, 일부 실시형태에 있어서, 상기 온도는 환경과 다를 수 있고, 수집한 목표에 따라서 더 높거나 더 낮을 수 있다.

[0258] 예를 들면, 환경온도보다 낮은 온도를 이용하여EBC증발을 감소시킬 수 있고, 환경온도보다 높은 온도를 이용하여 환경온도일 때보다 증발이 더 많게 할 수 있다.

[0259] **EBC-3. 응용**

[0260] EBC분석은 만성기도질환(만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식 및 낭포성 섬유증(CF)와 같은) 상태를 반영하는 염증 표기물을 탐지하는데 이용할 수 있고, EBC분석은 또한 대사, 단백질 조성학 및 호흡유전체 지문의 식별에 이용할 수 있으며, 목적이 호흡계통질환의 조기진단에만 제한되는 것이 아니라 전신성질환도 포함한한다.

[0261] **EBC-3.1. EBC분석**

[0262] 호흡검사는 임상진단, 질환상태감시, 건강감시와 환경노출평가에 이용할 수 있는 침습성이 가장 작은 방법의 하나이다.

[0263] 피검측자으로부터의 호흡기질은 질소, 산소, CO2, H2O 및 비활성기체의 혼합물이다. 나머지 소부분은 1000가지 이상의 미량 휘발성 유기화합물(VOC)로 조성되며, 체적농도가 백만분의 몇 (ppm) 내지 만억분의 몇 (ppt) 의 범위 내에 있다. 그 원천으로 말하면, 이런 휘발성 물질은 가능하게 체내에서생성(내원성)되거나 환경으로부터의 오염물로서 흡수(외원성)된 것이다. 인간과 인간 사이의 호흡에서VOC의 성분은 질과 양에서 모두 크게 다르다.

[0264] 지금까지 인류 호흡에서 발견된 VOC의 종류가1000을 초과하지만 소수의 VOC만이 모든 사람에게서 흔히 볼 수 있다. 이런 흔히 볼 수 있는 VOC는 이소프렌, 아세톤, 에탄, 및 메탄올을 포함하되, 핵심대사과정의 산물로서, 임상진단에 매우 유용하다. 폐부 혈-기 계면에서 호흡 중 대량의 기질과 미량VOC는 혈액과 폐포 기체 사이에서 교환된다. NO은 한가지 예외로서, 기도염증의 경우 기도에 방출된다.

[0265] 사람의 호흡 중 발견된 무기기체 (NO, CO) , VOC (예를 들면, 이소프렌, 에탄, 펜탄, 아세톤) 와 같은 내원성 화합물 및 아이소프라스탄, 퍼옥시나이트, 또는 세포인자와 같은 기타 전형적인 비휘발성 물질은 호흡 응축액에서 측정할 수 있다. 내원성 화합물의 탐지는 가능한 질환상태와 관련된 가치 있는 정보를 제공할 수 있다. 또한, 외원성 분자 특히 할로겐화 유기화합물은 최근 약물 혹은 환경오염물에 노출된 것을 나타낼 수 있다.

[0266] 휘발성 유기화합물 (VOC) 는 고증기압을 가지는 유기물질이기 때문에 실온에서 증발할 수 있다. 본 발명을 통해 제공할 수 있는 방법 및 장치가 표적 분석물로 평가하는 VOC는 생물학에서 생성한 VOC (예를 들면, 테르펜, 이소프렌, 메탄, 생엽휘발물)과 인위적인 VOC(예를 들면, 아세토산에틸, 글리콜 에테르, 아세톤과 같은 페인트와 코팅에 사용되는 전형적인 용제, 염화 메틸렌, MTBE, 및 포름알데히드와 같은 접착제, 코팅, 접착제 제거제, 건축재료 등에서 생성된 증기, 드라이크리닝에 사용되는 클로로플루오르카본 및 퍼클로로에틸렌, 벤젠 및 일산화탄소와 같은 화석연료에서 생성된 증기와 배기)를 포함하지 이에 제한되지 않는다.

[0267] 표1에는 일부 바이오표기물에 관한 상세토론이 주어져 있다.

	질환 혹은 응용	호흡표기물
산화스트레스	자질과산화 천식, COPD, 기관지확장, ARDS	펜탄, 에탄 H_2O_2 호흡 메틸화 알칸 윤곽
폐질환	천식 COPD 낭포성섬유화 폐의 동종이시기편 기능장애 폐암 폐이식수용체 급성 거부반응	NO, CO, H_2O_2, 아이소프로스탄, 아질산염/질산염 NO, H_2O_2, 아이코사노이드(이소프로스탄, 프로스타노이드, 이소 프로스탄), 이소 프로스탄 NO, CO, H_2O_2, 아이소프로스탄, 아질산염/질산염 NO NO 대쉬는 황화카르보닐
신진대사	당뇨병	아세톤
위장 질환	소화와 흡수장애 (유당분해효소결핍증, 이당류와 단당류 흡수불량, 전분흡수불량 및 소장세균과다증식) 위염, 십이지장궤양, 위궤양 및 위암	H_2 탄소 동위원소 (^{13}C 또는 ^{14}C)
VOC 에 노출된 평가		염화비닐과 시스-1, 2- 다이클로로에테인, 클로로포름과 브로모디클로로메탄, 트라이클로로에틸렌
기타	호흡감시약물의 배설	CO2/O2 비율

[0268]

[0269] **EBC-3.2. 기타 증기응축액의 수집과 분석**

[0270] 본 발명의 일부 실시형태은 EBC외의 증기응축액인 SiEBCA를 수집 및 분석하기 위한 방법과 장치의 응용에 관한 것이다.

[0271] 기타 수분은 안개, 구름, 증기 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이런 증기 응축의 목표분석은 다른 목적의 환경감시, 배출제어 등에 사용될 수 있고, 일부 실시형태에 있어서, 상기 샘플은 바이오 샘플, 환경샘플, 화학샘플 또는 임상샘플로부터의 증기이다.

[0272] **EBC-3.3. 자동 및 고 처리량**

[0273] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 장치 및 방법은 자동적이고 고속이며, 기계를 통해 단계가 수행된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 플레이트는 시트롤의 형식이며, 플레이트의 특정구역을 오픈 배치 또는 닫힌 배치가 되도록 롤러로 제어한다.

[0274] **EBC-4. EBC 연결 및 분석실험의 더 많은 예시**

[0275] 본 발명의 부가적인 예시적 실험 테스트와 관찰 및 부가적인 바람직한 실시형태을 제공한다.

[0276] 제4절(예)에서 묘사한 모든 본 발명의 시범적인 실험테스트와 논증은 모두 아래의 조건하에서 진행되며, 이하의 공동의 관찰결과를 공유한다.

[0277] **플레이트.** SiEBCA장치의 2개의 플레이트 중의 1개의 “X플레이트”라고 하는 플레이트는 당해 플레이트의 샘플 표면에 고정된 스페이서를 가지고, 다른 “기판 플레이트”라고 하는 플레이트는 평탄한 표면을 가지고 스페이서가 없다. 기판 플레이트를 수집 플레이트로 사용하고, X-플레이트를 덥개 플레이트로 사용한다. 상기 플레이트와 여러가지 플레이트 두께에 이용되는 다양한 소재(유리, PMMA (폴리메타크릴산에스테르) 및 PS (폴리스티렌) 을 포함)를 이미 테스트하였다.

[0278] 플레이트의 평탄한 표면은 일반적으로 30nm보다 작은 표면거칠기를 가진다.

[0279] **스페이서.** X플레이트에 사용되는 스페이서는 주기성배열된 사각형기둥이고 고정된 내부 스페이서 거리(ISD)와 균일한 스페이서 높이를 가진다. 기둥 스페이서는 직각측벽을 가지며, 법선과의 경사각도는 5도보다 작다. 다른 스페이서 높이, 치수, 스페이서간의 거리, 형상 및 재료를 테스트한다.

[0280] **스페이서의 제조.** 스페이서는 플라스틱 플레이트에 나노압인하는 것을 통해 제조된것으로, 주형은 직접 플레이트에 눌러 들어간다. 상기 주형은 평판과 식각을 통해 제조된 것이다. SiEBCA플레이트 위의 스페이서의 예시이다. 스페이서는 주형을 직접 플라스틱 플레이트 표면에 각인시켜 제조한 것으로, 그 넓이, 길이 및 높이 치수는 각각30 μm, 40 μm, 2 μm이다.

[0281] **EBC샘플침적** 인류피검측자으로 하여금 직접 수집 플레이트에 숨을 내쉬는 것을통해, 모든 EBC샘프이 모두 수집 플레이트에 침적되며, 수집 플레이트는 피검측자과 몇인치 떨어진 곳에 놓여진다.

[0282] EBC샘플 침적은 표준 실내 조건하에서 진행되고, 어떤 특수한 온도제어 또는 먼지제거필터도 없다. 우리의 실험에 있어서, 먼지는 큰 샘플구역에서 예정의 최종샘플두께를 달성하는데 영향이 없으며,닫힌 배치에서 먼지구역이 아닌 샘플두께는 스페이서에 의해 조절되는 것을 발견됐다. 이는 우리가 CROF를 위한 실시형태이 본 발명이 기대하는 결과를 달성한 것을 증명하였다.

[0283] **플레이트의 표면 윤습특성.** 특별히 설명한 외에, 플레이트의 모든 샘플표면(즉, 샘플과 접촉하는 내표면)은 모두 처리하지 않은 것이다. 작은 방울의 샘플을 플레이트표면에 떨구어, 샘플과 플레이트의접촉각을 측정하고, 우리는 이미 이런 미처리된 표면의 윤성특성을 테스트한 바, 습윤특성은 플레이트재료(유리, PMMA 및 PS), 표면구조(평면 또는 스페이서를 가짐) 및 샘플타입(물, PBS 완충제 및 혈액)에 따라서 변화한다. 실험을 통해, 다른 샘플의 다른 표면에서의 윤습각도는 아래와 같은 것을 발견했다. 물, PBS 및 혈액 이런 액체에 대해, 미처리된 유리의 접촉각은 약 46도이고, 미처리된 PMMA표면의 접촉각은 60도이고, 미처리된PS (폴리스티렌) 의 접촉각은 60도이고, 미처리된PMMA X플레이트의 접촉각은 약61도이다. 따라서, 이들은 모두 친수적이다. 하지만, 이들 표면의 윤습특성은 표면처리를 통해 친수성 또는 소수성으로 바꿀 수 있다. 양호한 증기응축액 수집효과를 얻기 위해, 친수표면이 바람직하고, 일정량의 응축액으로 말하면,상기 친수표면은 손으로 압박할 때보다 더욱 작은 표면적을 가진다. 본 절에서의 모든 실험에 있어서, SiEBCA과정 중의 플레이트는 함께 놓여지며 사람의 손으로 플레이트의 닫힌 배치로 압박한다. SiEBCA플레이트의 큰 구역에서 최종 압박을 하여 균일한 샘플두께를 얻는 경우, 일반적으로 엄지로 1개의 구역을 압박하여 CROF플레이트의 다른구역까지 마찰하여, 우수한 샘플두께균일성이 관찰되었으며, 상세한 것은 아래와 같다. 손으로SiEBCA장치 (플레이트) 를 닫힌 배치로 압박하는 과정을" 핸드압박" 이라고 한다.

[0284] 도5에는 사람손으로 SiEBCA플레이트를 압박하는 예시적인 방법이 주어져 있다. SiEBCA는 (a) SiEBCA을 일 표면에 놓고, 엄지로SiEBCA의 1개위치를 압박하고, 기타 위치까지 압박 마찰하거나, (b) SiEBCA을 엄지와 1개의 손가락사이에 놓고 압박 및 마찰하는 방식으로 압박한다. 일부 경우, 양손을 사용할 수도 있다.

[0285] **자아 유지.** 자아유지는 SiEBCA장치 (플레이트) 가 외력(예를 들면 손의 힘)에 의해 닫힌 배치로 압축된 다음, 그리고 외력을 제거한 다음, SiEBCA장치가 샘플두께가 변하지 않도록 자기절로 유지하는 것을 의미한다. 실험이 증명한 바와 같이, 모든 실험에서 모든 SiEBCA장치와 과정(특별히 설명한 외) 모두 자아유지 가능한 것이 관찰되었다. 우리의 또 다른 실험테스트는 그 중의 하나의 플레이트가 친수성이면, SiEBCA플레이트는 자아유지가 가능한 것을 표명하였다.

[0286] **EBC-4.1. 오픈 및 닫힌 배치에서 수집 플레이트 위의 EBC의 형성**

[0287] **4.1.1 미처리 및 표면처리된 PMMA수집 플레이트 위의 EBC방울크기**

[0288] 도 6의 "오픈 배치" (즉, 수집 플레이트만 있고 덥개 플레이트가 없는) 인경우, 수집 플레이트 (미처리된PMMA막) 위의 EBC방울크기와 밀도의 **실험 데이터.** 이 사진은 피검측자이 플레이트에 직접 호흡한 4가지 다른 호흡시간즉 (a) 호흡1초, (b) 호흡2초, (c) 호흡5초, 및 (d) 호흡10초 후에, 수집 플레이트에 수집된 EBC를 나타낸다. 호흡한 다음 즉시 사진을 촬영한다.

[0289] 당해 표는 측정된 평균방울크기를 나타내며, 획득한 평균방울크기, 계산해낸 평균방울높이, 평균방울체적, 측정한 방울밀도 및 계산해낸 수집 플레이트 (PMMA) 의 1평방미리미터 구역에서의 총 액체표면적을 보여준다. 실험데이터는 (1) 미처리된PMMA막을 수집 플레이트의 수집표면으로 이용하고, 직접 피검측자에서 온EBC는 다른 크기의 방울을 형성하며, 대다수 방울에 대하여, 이들은 서로 잘 분리되며; (2) 수집 플레이트 (PMMA) 의 1평방

미럼터 구역에서 측정한 평균방울크기, 계산해낸 평균방울높이, 평균방울체적, 방울밀도 및 총 액체표면적은 은 최초로 호흡시간을 따라 증가하지만, 호흡5 s후에는 아마 포화된 것을 보여준다. 이는 가능하게 실험 중 호흡5초후에는 호흡의 EBC침적속도와 현재EBC의 증발속도는 평형에 이른 것이다.

[0290] 상기 실험에서 평균방울높이의 계산은 PMMA의 물의 윤습접촉각에 기초하며, 평균방울체적에 측정된 방울밀도를 곱하는 것을 통해 체적밀도를 계산한다.

[0291] 이 표는 호흡시간이 1 s, 2 s, 5 s 및 10 s일 때, 평균EBC체적은각각 평방미리미터 당 수집 플레이트구역내의 172 pL, 250 pL, 491 pL 및 507 pL인 것을 보여준다.

[0292] 도 7의 플레이트 오픈 배치에서, 표면처리된 PMMA막 (처리는 당해 막표면으로 하여금 미처리된PMMA막의 표면보다 더욱 친수적이도록 한다) 인 수집 플레이트의 EBC가 형성한 **실험 데이터.** 이 사진은 피검측자이 직접 플레이트에 호흡하는 4개의 다른 호흡시간, 즉 (a) 호흡1초, (b) 호흡2초, (c) 호흡5초, 및 (d) 호흡10초이후, 수집 플레이트에 수집된 EBC를 보여준다. 호흡한 다음 즉시 사진을 촬영한다. 처리된 표면을 가지는 수집 플레이트 및 미처리된 표면을 가지는 수집 플레이트에 침적된EBC양이 동일하다고 가정하기 때문에, 평균액체두께는 총 체적을 1 mm^2의 수집 플레이트에서 관찰된 액체샘플면적으로 나누는 것을 통해 계산한다. 당해 표는 단위 표면적 당 체적밀도, 계산해낸 평균액체두께 및수집 플레이트 (PMMA) 의 1 mm^2면적에서의 총 액체 표면적을 보여준다.

[0293] 도7의 실험 데이터는 (1) 처리된 PMMA의 친수표면이 비교적 작은 접촉각 (도8에상세한 내용이 주어진다) 을 가지기 때문에, 직접 피검측자으로부터 수집 플레이트에 침적된 EBC는 오픈 배치하에 형성한 몇개의 큰 면적의 EBC수체로서, 수많은 작은 방울이 아니며; (2) 표면처리된 수집 플레이트 (때문에 더욱 좋은 윤습효과) 를 이용하여 수집한 EBC가 1평방미리미터 면적에서의 총 액체 (EBC) 표면적은 표면처리되지 않은 것의 4분의 1인 것;을 명확하게 보여준다.

[0294] 도8의 미처리 및 처리를 거친 PMMA플레이트 위에서 수집한 EBC(피검측자이 직접 2s 호흡)의 사진과 측정한 증발시간(플레이트가 오픈 배치인 경우). 사진은, 미처리된 PMMA수집 플레이트에 수집된 EBC가 형성한수많은완전분리된 작을 방울 (a) , 처리된 PMMA수집 플레이트에 수집된 EBC가 형성한 소량의 박막과 큰 틈새를 가지는 대수체 (b) 를 보여준다. 계산해낸 미처리된 표면에 수집된 EBC의 표면적은 처리된 표면의 4배이다. 미처리된 표면에 수집된 EBC의 총 증발시간은 7 s로서, 처리된 표면에 수집된 EBC총 증발시간보다 약4배 줄었으며, 후자는 30 s이다. 증발시간의 더 많은 연구는 도13과 도 14에서 제공하며, 이후에묘사한다.

[0295] **4.1.2 플레이트가 닫힌 배치인 경우EBC의 형성**

[0296] 실험에서 플레이트가 닫힌 배치에 처해 있는 경우, SiEBCA에 의해수집된EBC의 최종형식은 스페이서의 높이에 의해 결정된다.

[0297] **도9 및 도10**은 스페이서 높이 (각각1 μm, 2 μm, 10 μm 및30 μm) 가 닫힌 배치일 때 SiEBCA를 사용하여 수집한 EBC에 대한 영향의 사진과 실험 데이터를 각각 보여준다. 호흡시간은2 s이고, 커버시간지연은 대략0 s이다. 스페이서는 기둥모양으로서, 상단면 및 바닥면이 평탄한 균일한횡단면 (30 μm×38 μm) 및 80 μm과 82 μm (X 및 Y방향) 의 변하지 않는 스페이서간의 거리를 가진다. 커버 플레이트는 175 μm 두께의 PMMA막이 형성한 미처리된X플레이트이고, 수집 플레이트는 평면유리판 (25 mm×25 mm×1 mm) 이다. 계산을 통해 얻은 바와 같이, 오픈 배치에서 2초간의 호흡 중에 미처리된 표면에 수집된 방울의 평균높이는 1.7 μm이다.

[0298] 여기서 실험은

[0299] (1) 테스트한 모든 스페이서 높이는 (도9에 나타내는 바와 같이) , 수집 플레이트의 EBC는 플레이트가 오픈 배치일 때의 방울에 의해 플레이트가 닫힌 배치일 때보다 수량이 더 적지만 가로방향 치수가 더 큰 수체로 합병되고;

[0300] (2) 1 μm간격 의 X장치는 최적액체균일성과 연속박막의 최대량을 가지는 호흡액을 수집하며;

[0301] (3) 틈새가 1 μm보다 큰X장치는는 수집한 호흡액이 적어 자아유지하기 어렵기 때문에, 액체두께의 균일성이 더 나쁘고, 기둥높이와 편차가 있음을 표명한다.

[0302] 때문에, 우리는 실험을 통해

[0303] (1) SiEBCA의 닫힌 배치에서 만약 플레이트의 샘플표면 사이의간격이 오픈 배치 하의 EBC방울 혹은 수체의 평

균높이 (예를 들면 간격이1 μm, 평균높이가1.7 μm) 보다 작으면, EBC액체방울 또는 수체가 수집 플레이트와 덥개 플레이트에 의해 연속된 막으로 압축되며,두께는 오픈 배치일 때보다 더 얇고, 당해 막에는 기공이 존재할 수도 있으며; 그리고

[0304] (2) 아니면 (예를 들면, 기둥높이가 각각 2 μm, 10 μm 또는30 μm이지만, 오픈 배치에서 EBC는 다만 높이가 1.7 μm이다.) , 방울 및/또는 수체는 우선 상승하여 덥개 플레이트 및 수집 플레이트의 샘플접촉(내)표면에 접촉한 다음, 자동으로 수량이 더 적지만 가로방향 치수(면적)이 오픈 배치일 때보다 큰 이산수체에 나타나며, 그 두께는 내표면에 의해 제한되되, 내표면 사이의 간격과 같다는 것을 증명하였다. 이런 경우, 닫힌 배치에서의 EBC샘플의 두께 오픈 배치에서의 EBC의 평균두께보다 작지 않다. 우리가 실험에서 관찰한 바와 같이, 닫힌 배치에서의 EBC수체두께의 증가는 플레이트와 EBC샘플 사이의 상호작용으로 인한 것이다.

[0305] **4.1.3 EBC증발시간의 커버지연시간에 따른 변화**

[0306] 도11과 도12는 (a) 처리 및 미처리된PMMA수집 플레이트와 (b) 덥개 플레이트을 폐쇄하는 시간지연이 호흡수집에 대한 영향의 사진과 실험 데이터를 각각 보여준다. 실험에서, EBC는 수집 플레이트 (PMMA 25 mm × 25 mm × 1 mm) 에서의 피검측자의 2초호흡 중 직접 수집되며; 일부 수집 플레이트는 미처리됐지만, 일부 수집 플레이트는 처리되어 미처리된PMMA수집 플레이트보다 더 좋은 친수성을 가지도록 하며 ; 덥개 플레이트는PMMA의 X플레이트로서, 정사각형 격자의 윗면이 평탄한 기둥모양의 스페이서 (높이1 μm, 넓이30 μm 및 길이38 μm) 를 가지되, 스페이서간의 거리가 x및y방향에서 각각 80 μm 및82 μm 이고, 75 μm 두껍고; 테스트용 덥개 플레이트가 수집 플레이트를 덮는 2개의 다른 시간지연이 테스트되었으며: 호흡이 완성된 후 즉시 또는 호흡 후 5초 ; 그리고, 액체두께, 수집된 액체체적, 액체두께와 높이의 편차, 액체두께균일성 및 기타 파라미트 (예를 들면, 25 mm x 25 mm수집 플레이트에서의 액체면적 (mm^2) , (총면적-스페이서구역) 의 (액체면적)) 은 모두 플레이트가 닫힌 배치일 때 측정한다.

[0307] 실험연구를 통해, 우리는 아래와 같은 사실을 발견했다.

[0308] (1) 미처리된PMMA수집 플레이트와 비교하면, 처리된 수집 플레이트 (더 좋은 윤습성) 는 “즉시 가압” 및 “5초 가압”의 지연시간일 때 더 많은 호흡액을 수집한다.

[0309] (2) 미처리된 수집 플레이트 (친수성이 비교적 작음) 를 사용하면, 커버지연시간이 5초일 때, 거의 절반의 액체가 증발한다.

[0310] (3) 모든 샘플에 대하여, 핸드프레싱 후SiEBCA중의 플레이트는 자아유지할 수 있다.

[0311] (4) 대다수 경우, 닫힌 배치에서 대부분지연시간에 대하여, 측정된 EBC평균두께와 스페이서 높이의 편차는 7.4%보다 크지 않다. 그리고,측정된EBC두께 균일성 (즉 변화) 은8.4%보다 크지 않다.

[0312] 하지만, 수집표면이 미처리 (친수성이 비교적 낮음) 되고 덥개 플레이트를 덮는 시간지연이5 s인 경우, 평균EBC 두께와 스페이서 높이의 편차는 비교적 크며 (1.52 μm로서, 1 μm에 비하여, 52%의 상대편차를 야기한다) , 두께균일성이22%의 변화로서 나쁘다.

[0313] 도13의 수집 플레이트 (PMMA) 표면이 처리된 경우 (미처리된 수집 플레이트표면보다 더욱 친수적이다) 와 미처리된 경우,수집 플레이트에 수집된 호흡량 (즉EBC) 대비 시간지연 (호흡의 종료로부터 덥개 플레이트 덮는) 의 실험 데이터이다. 실험에서, 호흡시간은 2 s이다. 수집된 호흡량은 덥개 플레이트와 수집 플레이트가 닫힌 배치로 압박된 다음 측정된 것이다.

[0314] 실험에서, 우리는 아래와 같은 사실을 발견했다.

[0315] (1) 규정된 시간지연에 대하여, 처리된 표면을 가지는 수집 플레이트 (미처리된 것보다 습윤성이 좋다) 는 더 많은 호흡액을 수집한다.

[0316] (2) 수집 플레이트를 덮지 않은 경우, 2 s 호흡한 EBC는 미처리된 표면을 가지는 수집 플레이트에 대해 7 s만을 유지하지만, 처리된 표면을 가지는 수집 플레이트에 대해서는 30 s로서, 4배가 증가되었다.

[0317] 관찰 (2) 는 , 수집 플레이트가 더 좋은 윤습성표면을 가지는 경우, 플레이트에 침적된 EBC의 총표면적은 미처리된 구역의 표면적보다 작기 때문에, 처리된 표면에서의 건조시간 (즉, 완전히 마르기 전의 시간) 이 더 길다는 것을 진일보 보여준다,

[0318] **4.1.4 플레이트가 오픈 및 닫힌 배치일 때의 EBC증발시간**

[0319] 우리는 실험을 통해, 덥개 플레이트를 EBC의 상부에 덮지 않은 경우와 덮은 경우, 수집 플레이트에 침적된 EBC 증발시간 (즉, 플레이트가 오픈 및 닫힌 배치일 때의 EBC증발시간) 을 연구하였다.

[0320] 도8에서는 오픈 배치의 수집 플레이트에서의 EBC증발속도를 보여주고 묘사한다.

[0321] 도14의 수집 플레이트 (PMMA) 표면이 처리된 경우 (미처리된 것보다 친수성이 더 강하다) 과 미처리된 경우, 그리고 스페이서 높이가 다른 경우, “닫힌 배치”일 때, SiEBCA가 수집한 EBC의 건조시간의 실험 데이터이다. 실험에서, 호흡시간은 2s이며, 호흡이 끝난 다음 즉시 덥개 플레이트를 덮는다. 실험은 1 μm스페이서를 가지는 처리된 PMMA수집 플레이트가 허락하는 건조시간이 70 s지만, 스페이서가 10 μm이면, 건조시간은 45 s로 단축된다. 10 μm 스페이서인 경우 건조시간이 비교적 짧은 원인은 닫힌 배치하에 EBC가 수많은 격리된 수체를 형성하되, 1개 또는 몇개의 큰 EBC구역을 가지며 스페이서높이가 1 μm인 SiEBCA의 경우보다 환경에 노출되는 더욱 큰 표면적을 가진다.

[0322] 우리는 분리된 스페이서를 제외하고, 둘러싸인 스페이서를 이용하여서도 SiEBCA의 닫힌 배치하의 EBC증발속도를 더욱 저하시킬 수 있는 것을 알게 되었다.

[0323] 처리 및 미처리된 수집 플레이트의 건조속도. 처리 및 미처리된 수집 플레이트를 사용하는 2개의 실험에 대하여, EBC의 건조속도를 계산하였으며, 이는 닫힌 배치하의 X장치 중 액체 샘플 변두리 단위시간 당의 수축길이로 정의된다. 계산에서 보여주는 바와 같이, 미처리된 PMMA수집 플레이트 (117 μm/min) 와 비교할 때, 처리된 PMMA수집 플레이트를 사용하면, 액체샘플은 비교적 낮은 속도 (74 μm/min) 로 건조된다.

[0324] 표면처리. 산소플라즈마를 이용하여 10 nm의 이산화규소를 침적하여 PMMA플레이트의 표면을 처리하고,일부 실시형태에 있어서, 트리메톡시실란을 이용하여 화학처리하였다.

[0325] **“압축조절 오픈플루” (CROF)**

[0326] 본 발명의 많은 실시형태은 “압축조절 오픈풀루”라고 하는 방법과 CROF를 수해하는 장치를 이용하여, 샘플 및/또는 시약의 기하학적 치수, 위치, 접촉면적 및 혼합을 조종한다.

[0327] 용어”압축오픈플루 (COF) ”는 (i) 다른 플레이트를 적어도일부 샘플의 상부에 놓고, (ii) 그 다음 2개의 플레이트를 서로를 향해 미는 것을 통해 2개의 플레이트 사이의 샘플을 압축하되, 당해 압축은 적어도 일부 샘플의 두께를 감소시켜, 상기 샘플이 플레이트 사이의 오픈공간으로 흘러 들어가는 방식으로 플레이트에 침적된 유동가능한 샘플의 형상을 변화시키는 방법을 의미한다.

[0328] 용어“압축오픈플루” 혹은 “CROF” (혹은 “자아수정 압축오픈플루” 혹은 “SCOF”혹은 “SCCOF”) 는 특정 타입의 COF를 의미하며, 압축한 후의 일부분 또는 전부 샘플의 최종 두께는 스페이서를 통해 ”조절”되며, 스페이서는 2개의 플레이트 사이에 놓여진다.

[0329] CROF에서, 용어“부분 또는 전체 샘픔의 최종 두께는 스페이서를통해 조절한다”는 CROF기간에서, 일단 특정의 샘플두께에 도달하면, 2개의 플레이트의 상대운동은 정지됨으로써, 샘플두께의 변화도 정지되며, 특정두께는 스페이서에 의해 결정된다.

[0330] 도 1-4에 나타내는 바와 같이, CROF방법의 일 실시형태은 아래와 같은 단계를 포함한다.

[0331] (a)유동하는 샘플을 획득하는 단계;

[0332] (b)상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트를 획득하는 단계, 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘은 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 높이를 가지고 있고, 상기 스페이서들은 상응하는 샘플접촉표면에 있으며;

[0333] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트가 일부분 또는 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격이 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0334] (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 배치하여 상기 샘플을 전개하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하며, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있으며, 상기 샘플의 상기 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 중 상기 관련부피는 상기 샘플의 적어도 일부분이고, 상기 샘플이 전개되는 기간 상기 샘플은 상기 두 플레이트 사이에서 가로방향으로

흐른다.

[0335] 별도로 설명하지 않는 한, 용어 “플레이트”는 CROF과정에서 사용하는 사용가능한 표면을 가지는 고체인 플레이트를 의미하며, 이는 다른 플레이트와 함께 2개의 플레이트 사이에 위치하는 샘플을 압축하여 샘플의 두께를 감소시킨다.

[0336] 용어“플레이트”혹은 “당해 두 플레이트”是指CROF과정에서의 2개의 플레이트를 의미한다.

[0337] 용어“제1플레이트” 혹은 “제2플레이트”는 CROF과정에서 사용하는 플레이트를 의미한다.

[0338] 용어 “플레이트들이 상호 마주한다”는 것은 한 쌍의 플레이트의 최소 일부분이 상호 마주하는 경우를 가리킨다.

[0339] 별도로 설명하지 않는 한, 용어 “스페이서” 혹은 “스톱퍼”는 2개의 플레이트 사이에 놓여질 때, 2개의 플레이트를 하나로 압축하는 경우 달성할 수 있는 2개의 플레이트의 최소간격한계를 설정하는 기계적 물체를 의미한다. 즉 압축하는 과정에서 스페이서는 두 플레이트의 상대적 운동을 막아서 플레이트 간격이 사전 설정값(즉, 사전 설정된 수치) 보다 작게 한다. 스페이서는 “오픈스페이서”와 “둘러싸인 스페이서” 두가지 타입이 있다.

[0340] 용어 “오픈스페이서”는 당해 스페이서가 액체로 하여금 스페이서의 전체 변두리를 돌아 스페이서를 흘러 지나게 하는 형상을 가지는 것을 의미한다. 예를 들면 기둥은 오픈 스페이서이다.

[0341] 용어 “둘러싸인 스페이서”는 당해 스페이서가 액체로 하여금 스페이서의 전체 변두리를 돌아 스페이서를 흘러 지나지 못하게 하는 형상을 가지는 것을 의미한다. 예를 들면 고리형 스페이서는 환내의 액체를 위한 닫힌 스페이서이며, 고리형 스페이서내의 액체는 환내에 보류되고 외부(외둘레)에 도달할 수 없다.

[0342] 용어 “스페이서는 사전 설정된 높이를 가진다” 및 “스페이서는 사전 설정된 스페이서간의 거리를 가진다”는 각각 스페이서 높이 및 스페이서간의 거리의 값이 CROF과정 이전에는 이미 알려진 것을 의미한다. 스페이서 높이와 스페이서간 거리의 수치는 CROF과정 전에 이미 알고 있지 않았으면 사전이 설정한 것이 아니다. 예를 들면 비드를 플레이트 위에 널어서 스페이서로 하는 경우, 비드는 플레이트의 임의의 위치에 떨어지고, 스페이서간 거리는 사전 설정한 것이 아니다. 사전 설정되지 않은 스페이서간 거리의 다른 하나의 실례는 스페이서가 CROF과정에서 이동한다.

[0343] CROF과정에서의 용어 “스페이서는 대응하는플레이트에 고정되어 있다”는 스페이서가 대응하는 플레이트의 어느 위치에 부착되며, CROF기간에 이 위치와의 부착을 유지 (즉, 대응하는 플레이트에서의 스페이서의 위치는 변하지 않는다) 하는 것을 의미한다. “스페이서가 대응하는 플레이트와 고정된다”의 일 실시예는 스페이서가 하나의 플레이트재료로 전체 제조되며, CROF기간 동안에 스페이서가 플레이트 표면에 대한 위치가 변하지 않는다.

[0344] “스페이서가 대응하는 플레이트와 고정되지 않는다”의 일 실시예는, 스페이서가 접착제를 통해 플레이트에 접착되지만, 플레이트를 사용할 때, CROF기간 동안 접착제는 스페이서를 플레이트 표면의 원시위치에 유지할 수 없어, 스페이서는 플레이트표면에서의 원치위치로부터 이동된다.

[0345] 용어 “스페이서는 일체로 플레이트에 고정된다”는 것은 스페이서 및 플레이트의 행위가 하나의 물체와 같으며, 사용기간 동안, 스페이서가 플레이트에서의 원시위치로부터 이동 또는 분리되지 않는 것을 의미한다.

[0346] CROF과정에서의 플레이트의 용어 “오픈 배치”는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전히 분리되며, 플레이트 사이의 간격은 스페이서의 조절을 받지 않는 배치인 것을 의미한다.

[0347] CROF과정에서의 2개의 플레이트의 용어 “닫힌 배치”는 닫힌 배치에서, 플레이트가 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하며, 샘플의 관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서로 조절하고, 관련체적은 상기 샘플의 전체 체적의 적어도 일부인 것을 의미한다.

[0348] CROF과정의 용어 “플레이트 및 스페이서를 통해 샘플두께를 조절한다”는 것은 플레이트, 샘플, 스페이서와 플레이트의 압축방법의 주어진 조건을 의미하며, 플레이트의 닫힌 배치에서 적어도 일부 샘플의 두께는 스페이서 및 플레이트의 특성에 근거하여 예정할 수 있다.

[0349] CROF장치 중의 플레이트의 용어 “내표면” 혹은 “샘플표면”은 샘플을 접촉하는 플레이트의 표면을 가리키며, 플레이트의 다른 표면 (샘플을 접촉하지 않는다) 은 “외표면”이라고 한다.

[0350] CROF장치의 용어 “X플레이트”는 플레이트의 샘플표면에 사전 설정된 스페이서간의 거리 및 스페이서 높이를 가지는 스페이서를 포함하는 플레이트를 가리키며, 적어도 하나의 상기 스페이서가 샘플접촉구역 내에 위치한다.

[0351] 용어 “CROF장치”는 CROF과정을 수행하는 장치를 가리킨다. 용어 “CROF에 의해”는 CROF과정을 사용하는 것을 의미한다. 예를 들면, 용어 “1개의 샘플이 CROF에 의해”는 샘플을CROF장치 내에 넣어, CROF과정을 행하고, 별도로 설명하지 않는 한 당해 샘플을 CROF의 최종배치에 유지하는 것을 의미한다.

[0352] 용어 “CROF플레이트”는 CROF을 수행하는 과정에서 사용하는 2개의 플레이트를 가리킨다.

[0353] 평탄표면에 관한 용어 “표면 평활도” 혹은 “표면평활도변화”는 평탄표면과 완벽한 평탄표면이 수수 마이크로미터에에 근사하거나 그 보다 작은 단거리에서의 평균편차를 의미한다. 표면 평활도는 표면 평탄도 변화와 다르다. 평탄한 표면은 양호한 표면 평탄도를 가지나 표면 평활도는 차할 수 있다.

[0354] 평탄표면에 관한 용어“표면 평면도” 혹은 “표면 평면도변화”는 평탄표면과 완벽한 평탄표면이 10 μm에 근사하거나 큰 장거리에서의 평균편차를 가리킨다. 표면 평탄도 변화는 표면평활도와 다르다. 평탄한 표면은 양호한 표면평활도를 가지나, 표면 평탄도는 차할 수 있다 (즉, 표면 평탄도 변화가 크다) .

[0355] 플레이트 혹은 샘플에 관한 용어“상대표면평면도”는 플레이트 표면평면도변화와 최종샘플두께의 비율이다.

[0356] 별도로 설명하지 않는 한, CROF과정에서의 용어 “최종샘플두께”는 CROF과정에서 플레이트가 닫힌 배치에서의 샘플의두께를 가리킨다.

[0357] CROF주의 용어 “압축방법”은 2개의 플레이트를 오픈 배치로부터닫힌 배치로 변화시키는 방법을 가리킨다.

[0358] 플레이트에 관한 용어 “관심구역” 혹은 “관심을 가지는 구역”은 플레이트가 수행하는 기능과 관련된 플레이트구역을 가리킨다.

[0359] 용어 “제일 많아서”는 “작거나 같다”는 것을 의미한다. 예를 들면 스페이서 높이는 최대 1μm이다는 스페이서 높이가 1μm이하임을 의미한다.

[0360] 용어 “샘플면적”은 샘플이 플레이트 사이의 공간에서의 대체로 스페이서와 평행되며 샘플두께와 수직하는 방향에서의 면적을 의미한다.

[0361] 용어 “샘플두께”는 서로 대면하는 플레이트의 표면에 수직하는 방향 (예를 들면, 플레이트 사이의 간격의 방향)에서의 샘플치수를 의미한다.

[0362] 용어 “플레이트간격”은 2개의 플레이트의 내표면 사이의 거리를 가리킨다.

[0363] CROF중의 용어 “최종샘플두께편차”는 사전 설정된 스페이서 높이 (스페이서의 제조에 의해 결정된다) 와 최종샘플두께의 평균치 간의 차를 의미하고, 평균 최종샘플두께는 주어진 구역의 평균치 (예를 들면, 1.6 cm × 1.6 cm의 구역에서 25개의 다른 (4 mm 떨어진) 포인트들의 평균치) 이다.

[0364] CROF과정에서의 용어 “측정한 최종샘플두께의 균일성”은 주어진 샘플구역에서 측정한 최종샘플두께의 표준편차 (예를 들면 평균치에 대한 표준편차) 를 의미한다.

[0365] CROF과정에서의 용어 “샘플의 관련체적” 및 “샘플의 관련면적”은 각각 CROF과정 기간에 플레이트에 침적된 샘플의 일부 혹은 전부 체적과 면적을 가리키며, 이는 대응하는 방법 혹은 장치가 수행하는 기능과 관련된 것으로, 기능은 분석물 혹은 실체의 결합시간의 감소, 분석물의 탐지, 체적의 정량, 농도의 정량, 시약의 혼합 혹은 농도(분석물, 실체 혹은 시약)의 제어를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0366] 특별히 설명하지 않는 한, 용어 “일부 실시형태”, “일부 실시형태에서”, “본 발명의 일부 실시형태에서”, “실시형태”, “일 실시형태”, “또 다른 실시형태”, “어떤 실시형태”, “많은 실시형태” 등 은 전체 공개 (즉 전체 발명) 에 응용되는 실시형태을 가리킨다.

[0367] 특별히 설명하지 않는 한, CROF관련 과정에서 대상의 용어 “높이” 혹은 “두께”는 대상이 플레이트 표면에 수직하는 방향에서의 치수를 가리킨다. 예를 들면 스페이서 높이는 스페이서의 플레이트 표면에 수직되는 방향의 치수이고, 스페이서 높이와 스페이서 두께는 동일한 것을 가리킨다.

[0368] 특별히 설명하지 않는 한, CROF 관련 과정에서 대상의 용어 “면적”은 플레이트 표면에 평행하는 대상의 면적을 가리킨다. 예를 들면 스페이서 면적은 스페이서가 플레이트 표면에 평행되는 면적을 가리킨다.

[0369] 특별히 설명하지 않는 한, CROF 관련 과정에서의 용어 “측면” 혹은 “측면으로”는 플레이트표면에 평행하는 방향을 가리킨다.

[0370] 특별히 설명하지 않는 한, CROF 관련 과정에서의 용어 “넓이”는스페이서의 가로방향 치수를 가리킨다.

[0371] 용어 “샘플 내의 스페이서”는 샘플에 둘러싸인 스페이서 (예를 들면, 샘플내의 기둥모양의스페이서) 를 가리킨다.

[0372] CROF관련 과정에서 플레이트의 용어 “임계밴딩스팬”은 2개의 유지부재 사이의 플레이트의 스팬 (즉, 거리) 을 가리키며, 주어진 유연성 플레이트, 샘플, 압력에 대하여, 플레이트의 밴딩과 허락하는 밴딩은 동일하다. 예를 들면, 주어진 유연성 플레이트, 샘플, 압력에 대하여, 만약 허락하는 밴딩이 50 nm이고, 임계밴딩스팬은 40 μm이면, 40 μm 떨어진 2개의 인접한 스페이서 사이의 플레이트의 밴딩은50 nm가 되며, 만약 2개의 인접한 스페이서가 40 μm보다 작으면, 밴딩이 50 nm보다 작게 된다.

[0373] 샘플에 관련된 용어 “유동가능하다”는 것은 샘플두께가 감소할 때, 그가로방향 치수가 증가하는 것을 의미한다. 예를 들면 대변 샘플은 유동성으로 인식된다.

[0374] 본 발명의 일부 실시형태에 있어서, 샘플 두께는 CROF과정에서 감소할 수 있기 때문에, 샘플이 CROF과정에서 이익을 얻게끔 유동가능한 것이 아니여도 좋다. 예를 들면, CROF플레이트의 표면에 염료를 놓아 조직을 염색시키고, CROF과정은 조직의 두께를 감소시켜, 염료염색의 포화배양시간을 가속시킬 수 있다.

[0375] **1. 결합 혹은 혼합시간을 감소(단축) (X)**

[0376] 평가 혹은 기타 화학반응의 배양/반응시간을 감소시키는 것이 바람직하다. 예를 들면, 표면 고정화 평가에서, 플레이트표면에 고정된 (즉 고체상) 의 포획제로 샘플 중의 표적 분석물을 포획하여, 당해 표적 분석물을 탐지하는데 있어서, 통상적으로 샘플 중의 표적 분석물을 포획하기 위한 포화배양시간이 비교적 짧거나, 포획제와 탐지제를 플레이트 표면의 용제에 고정시키는 시간이 비교적 짧거나 양자 모두가 짧기를 원한다. 다른 일 실례는 포획제를 플레이트의 표면에 코팅하는 시간을 단축시킬 것을 필수로 한다.

[0377] 다른 하나의 실례는 시약과 샘플을 혼합하는 시간을 단축시키는 것을 필수로 한다. 본 발명은 샘플 중의 실체가 고체표면에 결합되기까지 필요한 포화배양시간 (즉, 실체가 체적으로부터 표면이 되는 시간) 을 감소(단축)시키는 방법 및 장치를 제공한다. 본 발명의 다른 일 방면은 플레이트의 표면에 저장한 실체를 다른 일 플레이트의 표면상의 결합부위에 결합하는데 걸리는 시간 (즉 실체가 하나의 표면으로부터 다른 일 표면으로의 시간) 을 감소시킨다. 본 발명의 다른 일 방면은 표면에 저장한 시약을 일정한 부피의 샘플에 첨가/혼합하는데 걸리는 시간 (즉 표면으로부터 일정한 부피의 샘플에 시약을 첨가/혼합하는 시간) 을 감소시킨다.

[0378] 본 발명은 샘플(혹은 액체)을 더 얇은 두께로 확산하는 장치 및 방법을 사용하는 것을 통해 평가 중 결합 및/또는 혼합의 포화배양시간을 감소시켜, 실체가 샘플두께에서 확산하는 시간을 감소시키며, 재료 (예를 들면, 액체 혹은 고체 혹은 반고체) 에서 실체의 확산시간과 확산거리의 평방은 정비율되기 때문에, 샘플두께의 감소는 확산거리를 감소시킬 수 있고, 확산시간과 포화배양시간의 급격한 감소를 일으킨다. 두께가 얇을 수록 (예를 들면 협소한 한정된 공간) 실체와 재료 중의 기타 실체의 충돌 빈도를 증가시키므로, 진일보 결합과 혼합을 증강시킨다. 본 발명의 방법은 샘플 두께의 감소를 정확, 균일, 쾌속, 간단(조작단계가 더 적고)하고, 샘플두께를 마이크로미터 혹은 나노미터의 두께로 감소하는데 적용된다. 이런 발명은 쾌속, 저원가, PoC, 진단 및 화학/방이오 분석면에서아주 높은 실용성을 가진다. 도1-4는 본 발명의 몇가지 실시형태의 도면이다.

[0379] **1.1 샘플의 두께를 감소시키는 것을 통해 샘플 중의 실체를 고체표면의 결합부위에 결합하는데 필요한 포화배양시간을 감소시킨다.**

[0380] X1. 도1-4 및 도15는 샘플 중의 목표실체를 플레이트 표면의 결합부위에 결합하는데 필요한 포화배양시간을 감소하기 위한 방법을 도시하되, 이 방법을 아래와 같은 단계를 포함한다.

[0381] (a) 유동가능하고 샘풀 중에 확산가능한 목표실체를 함유하는 샘플을 획득하고;

[0382] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획뙥하되, 제1플레이트는 표면에 결합목표실체로 배치된 결합부위를 가지고, 2개의 플레이트中중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서와 대응하는 플레이트 서로 고정되며,사전 설정된 높이를 가지고;

[0383] (c) 플레이트가 오픈 배치를 나타낼 경우, 2개의 플레이트 중의1개 혹의 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 혹은 완전 분리되어, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를

가리키고; 그리고

[0384] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치가 되게 하여 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서 플레이트는 서로 대면하고, 서로 대면 , 스페이서 및 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하며고, 결합부위와 관련체적은 서로 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트 및 스페이서에 의해 조절되며, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치안 경우의 샘플의 최대두께보다 얇고;

[0385] 여기서, 관련체적은 샘플의 일부 또는 전부 체적이고; 그리고

[0386] 여기서 감소된 샘플두께는 관련체적 중의 목표실체 결합부위에 결합하기 위한 포화배양시간을 감소시킨다.

[0387] 주어진 샘플체적에 대하여, CROF는 샘플두께를 감소시키지만, 샘플의 가로방향 치수를 증가시킨다. 본 발명은 이상과 같은 사실을 이용하여 (a) 일부 샘플의 로컬 결합 혹은 혼합을 행하고, (b) 유체 바리어가 없는 상황에서 복수의 결합부위 혹은 혼합사이트를 다중화하여 샘플 유체를 다른 격리 액상포켓으로 격리하도록 한다.

[0388] X2. 도1-4 미치 도15는 샘플관련체적중의 목표실체를 표면에 결합하는데 필요한 포화배양시간을 감소시키기 위한 장치를 보여주되, 상기 장치는

[0389] 아래 특징의 제1플레이트와 제2플레이트를 구비한다. (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있고, (b) 각 플레이트는 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하며, 상기 샘플은 샘플의 관련부피에 표적실체를 구비하며, (c) 플레이트 중 하나는 표적실체를 결합하는 결합부위를 구비하고, (d)플레이트들 중의 최소 하나는 스페이서들을 포함하고, 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 그에 상응하는 표면에 고정되었고, 스페이서들 중 최소 하나는 샘플접촉구역내에 있고;

[0390] 배치 중 하나는 오픈 배치로서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며,

[0391] 여기서 다른 배치는 닫힌 배치로서, 이는 샘플이 오픈 배치 중 침적된 후 구성하고, 닫힌 배치에서 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하며, 결합부위와 관련체적은 접촉하며, 샘플관련체적的두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플의 최대두께보다 얇으며; 관련체적은 샘플의 일부분 또는 전부 체적이고; 샘플의 감소된 두께는 관련체적 중의 목표실체가 결합부위와 결합하는 포화배양시간을 감소시킨다.

[0392] **1.2 플레이트 표면에 저장된 실체를 다른 플레이트 표면의 결합부위에 결합하는데 필요한 포화배양시간을 감소한다.**

[0393] X3. 도1-4 및 도15b에 나타내는 바와 같이, 플레이트의 저장부위에 저장된 실체를 다른 플레이트의 관련결합부위에 결합하기 위한 포화배양시간을 감소시키는 방법으로서, 아래와 같은 단계를 포함한다.

[0394] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 표면에 결합부위를 가지고, 제2플레이트는 표면에 저장부위를 가지고, 당해 사이트는 결합부위에 결합대기 중인 실체를 함유하고; 결합부위의 면적 및 저장부위의 면적은 그 대응하는 플레이트의 면적보다 작으며, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되고 사전 설정된 높이를 가진다.

[0395] (b) 이전매체를 획득하되, 저장부위의 실체는 이전매체에 용해될 수 있고, 이전매체 중에 확산될 수 있으며;

[0396] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개에 이전매체를 침적하되; 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치이며;

[0397] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치가 되게 하여 이전매체를 전개하되, 닫힌 배치에서 플레이트 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 적어도 일부 이전매체는 플레이트 사이에 위치하며, 결합부위와 저장부위의 적어도 일부가 서로 겹쳐지고, 이전매체는 결합부위 및 저장부위의 적어도 일부와 서로 접촉하고, 이전매체의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 플레이트가 오픈 배치인 경우, 당해 두께는 이전매체의 최대두께보다 얇으며;

[0398] 여기서, 이전매체의 감소된 두께는 제2플레이트에 저장된 실체가 제1플레이트의 사이트에 결합하는데 필요한 시간을 감소시킨다.

[0399] X4. 도1-4및 도15b는1개의 플레이트의 저장부위에 저장된 실체를 다른 플레이트의 결합부위에 결합시키는 포화

배양시간을 감소시키기 위한 장치를 보여주되, 상기 장치는 이하를 포함한다.

[0400] 제1플레이트 및 제1플레이트는 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능하되, 여기서 제1플레이트는 표면에 결합부위를 가지고, 제2플레이트는 표면에 결합부위에 결합대기 중인 실체를 함유하는 저장부위를 가지며; 결합부위의 면적 및 저장부위의 면적은 대응하는 플레이트의 면적보다 작으며, 2개의 플레이트중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서와 대응하는 플레이트는 고정되며, 예정의 높이를 가지며;

[0401] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 상기 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 이전매체는 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 침적되며, 저장부위의 실체는 이전매체 중에 용해되고 이전매체 중에 확산될 수 있으며,

[0402] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서, 이는 이전매체가 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위와 최소 일부분 이전매체는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위와 저장부위는 적어도 일부분이 상호 중첩되며, 이전매체와 결합부위 및 저장부위의 적어도 일부분은 상호 접촉하고, 이전매체의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 이전매체의 최대 두께보다 얇고;

[0403] 이전매체의 감소된 두께는 제2플레이트의 저장부위의 실체를 제1플레이트의 결합부위에 결합시키는데 필요한 포화 배양시간을 감소시킨다.

[0404] 단락X3의 방법과 단락X4의 장치에서, 일부 실시형태에 있어서, 이전매체는 실체 혹은 시약 혹은 양자의 확산을 허락하는 액체를 포함한다.

[0405] 단락X3의 방법과 단락X4의 장치에서, 일부 실시형태에 있어서, 이전매체는 샘플이고, 당해 샘플은 결합부위와 결합하는 분석물 (표적 분석물이라고도 한다) 를 포함한다.

[0406] 단락X3의 방법 및 단락X4의 장치에서, 일부 실시형태에 있어서, 이전매체는 샘플이고, 당해 샘플은 결합부위와 결합하는 분석물 (표적 분석물이라고도 한다) 를 포함하고, 시약은 분석물과 결합하는 탐지제이다.

[0407] **1.3 표면에 저장된 시약을 액체샘플에 첨가해 넣는 (혼합해 넣는) 데 필요한 시간을 감소시킨다.**

[0408] 많은 측정은 샘플 (액체 포함) 에 시약을 첨가하여야 한다. 일반적으로 샘플 또는 액체에 첨가하는 시약의 농도를 제어하여야 한다. 이러한 시약 첨가와 농도 제어의 새 방법을 간단하고/또는 저렴하게 수행할 필요가 있다. 시약의 첨가가 필요한 두 실례는 (a) 항응고제 및/또는 염색 시약을 혈액샘플에 첨가하는 혈구 계산, 및 (b) 검출제를 첨가하여 용액 중의 표적 분석물과 결합시키는 면역측정이다.

[0409] 본 발명의 일 방면은 시약 첨가와 시약 농도 제어가 간단하고 및/또는 비용이 저렴한 방법, 장치와 시스템이다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 우선 시약층 (예를 들면 건조한 시약층) 을 CROF장치의 플레이트표면에 놓고, 샘플을CROF장치에 침적한 다음, CROF과정을 이용하여 샘플과 시약이 접촉하도록 하고, 샘플두께를 CROF플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플두께보다 얇도록 한다. 샘플 두께를 감소시켜, 시약이 표면으로부터 전체 샘플에 확산되는 확산 시간을 감소시시키고 따라서 시약과 샘플의 혼합 시간시간을 감소시킨다.

[0410] X5. 도1-4및 도15c는 플레이트 표면에 저장된 시약이 샘플과 혼합되는데 필요한 시간을 감소시키기 위한 방법을 도시하되, 상기 방법은 아래와 같은 단계를 포함한다.

[0411] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 그 표면에 샘플에 첨가대기 중인 시약을 함유하는 저장부위를 가지고, 당해 시약은 샘플 중에 용해되고 샘플 중중에 확산될 수 있고, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서와 대응하는 플레이트는 고정되고 예정의 높이를 가지고;

[0412] (b) 샘플을 획득하고 ;

[0413] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리킨다.

[0414] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치가 되게 하는 것을 통해 모든 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서 플레이트 서로 대면하고, 스페이서, 저장부위 및 샘플의 적어도 일부는 플레이트 사이에 위치하고, 샘플은 저장부위의 적어도 일부에 접촉하고, 저장부위에서의 샘플두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플의 최대두께보다 얇고 ;

[0415] 샘플의 감소된 두께는 저장부위의 시약이 샘플과 혼합하는데 걸리는 시간을 감소시킨다.

[0416] X5단락에서의 방법에서 진일보 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 진행하는 배양 단계를 포함하고, 샘플 중에 용해된 대량의 시약이 샘플의 관련부피에 포함되도록 배양시간을 선정하며, 관련부피는 저장부위에 있는 샘플의 부피를 가리키고, 배양은 시약이 샘플 중에 용해되고 확산되도록 하는 과정을 가리킨다.

[0417] 단락X5의 방법은, 단계 (d) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플을 일정시간동안 배양하되, 상기 시간는 인자에 확산시간을 곱한 것보다 크지 않고, 상기 확산시간은 시약이 닫힌 배치하의 플레이트에 의해 조절한 샘플두께에서 확산되는 시간이고, 그 다음 배양을 정지하되, 당해 배양은 시약이 샘플 중에 확산되는 것을 허락하며, 상기 인자는 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 100, 1000, 10,000 혹은 이런 값들의 임의의 2개 사이의 범위인 단계를 더 포함한다. 예를 들면, 만약 인자가1.1, 확산시간이20초이면, 배양시간은 22초보다 크지 않다. 일 바람직한 실시형태에서 인자는 0.1, 1, 1.5 혹은 이런 값들 사이의 임의의 범위이다.

[0418] X6. 도1-4및 도15c 플레이트 표면에 저장된 시약을 샘플 중에 첨가하는데 필요한 시간을 감소시키는 장치를 도시하며, 상기 장치는

[0419] 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트, 여기서, 제1플레이트는 그 표면에 샘플 중에 첨가대기 중인 시약을 함유하는 저장부위를 가지며, 시약은 샘플 속에 용해될 수 있고, 샘플 속에 확산되며; 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하되, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지며;

[0420] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0421] 또 다른 배치는 닫힌 배치로서, 이는 이전매체가 오픈 배치하에 침적된 후 배치되고; 닫힌 배치에서 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서, 저장부위 및 샘플의 적어도 일부는 플레이트 사이에 위치하며, 샘플은 저장부위의 적어도 일부에 접촉하고, 저장부위에서의 샘플두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플의 최대두께보다 얇으며;

[0422] 샘플의 감소된 두께는 저장부위의 시약이 샘플과 혼합하는데 걸리는 시간을 감소시킨다.

[0423] 단락X1-8중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 일부 실시형태에서, 샘플의 관련체적은 결합부위 또는 저장부위에 위치하는 (즉, 상부에 위치하는) 샘플의 체적이다.

[0424] 단락X1-6중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 일부 실시형태에서, 샘플의 관련체적是位于결합부위 또는저장부위의 전체 구역 혹은 부분구역에 위치하는 (즉, 상부에 위치하는) 샘플의 체적이다.

[0425] 단락X1-6중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 일부 실시형태에서, 결합부위 또는 저장부위의 가로방향 치수와 닫힌 배치하의 샘플두께의 비율는 1.53이상, 3이상, 5이상, 10이상, 20이상, 30이상, 50이상, 100이상, 200이상, 1000이상, 10,000이상이고, 또는 이런 값들 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0426] 단락X1-6중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 결합부위 또는 저장부위의 가로방향 치수와 닫힌 배치하의 샘플두께의 비율는 바람직한 실시형태에서 3내지20 사이이고, 또 다른 바람직한 실시형태에서는 20내지100 사이이고, 또 다른 바람직한 실시형태에서는 100내지 1000사이이고, 그리고 또 다른 바람직한 실시형태에서는 1000내지 10,000 사이이다.

[0427] 단락X1 및 X3중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서, 최종 감소된 샘플두께는 결합부위의 구역에서의 샘플두께보다 현저하게 작으며, 이는 결합부위 이외의 샘플구역 중의 실체가 결합부위에 결합하는데 더 긴 시간을 필요하도록 한다. 배양시간을 적당히 선정하는 경우, 결합부위에 결합하는 실체는 주로 결합부위 (즉 마침 결합구역 위에 있는 샘플 부피) 의 샘플 부피 중의 실체이다. 그 후, 샘플 중의 실체 농도의 계산은 샘플 두께와 결합부위의 면적에 의거한다.

[0428] X5 단락의 방법에서, 일부 실시형태에서 최종 감소된 샘플 두께는 저장부위의 면적의 샘플 두께보다 현저히 작으며, 이는 결합부위에 있는 샘플 구역 중의 실체가 더 긴 시간을 들여 결합부위에 결합하게 한다. 배양시간을 적당히 선정하는 경우, 결합부위에 결합하는 실체는 주로 결합부위 (즉 마침 결합구역 위에 있는 샘플 부피) 의 샘플 부피 중의 실체이다. 그 후, 샘플 중의 실체 농도의 계산은 샘플 두께와 결합부위의 면적에 의거한다.

[0429] 단락X2, X4, X6중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 압축장치를 더 포함하되, 상기 압축장치는 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키고, 일부 실시형태에 있어서, 상기 압축장치는 본 공개에서 묘사한 실시형태 중의 하나 또는 임의의 조합이다.

[0430] 단락X2, X4, X6중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 플레이트를 오픈 배치에서 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치 및 플레이트를 닫힌 배치에 유지하도록 구성된 유지장치를 더 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 유지 장치는 본 공개에서 묘사한 실시형태 중의 하나 또는 임의의 조합이다.

[0431] 단락X2, X4, X6중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 플레이트를 오픈 배치에서 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치 및 플레이트를 닫힌 배치에 유지하도록 구성된 유지장치를 더 포함하되, 유지시간은 0.001초이하, 0.01초이하, 0.1초이하, 1초이하, 5초이하, 10초이하, 20초이하, 30초이하, 40초이하, 1분이하, 2분이하, 3분이하, 5분이하, 10分이하, 20분이하, 30분이하, 60분이하, 90분이하, 120분이하, 180분이하, 250이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0432] 단락X2, X4, X6중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 플레이트를 오픈 배치에서 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치 및 플레이트를 닫힌 배치에 유지하도록 구성된 유지장치를 더 포함하되, 바람직한 실시형태에서, 유지시간은0.001초이하, 0.01초이하, 0.1초이하, 1초이하, 5초이하, 10초이하, 20초이하, 30초이하, 40초이하, 1분이하, 2분이하, 3분이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0433] **배양시간.** 단락X1 및 X3중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 다음과 같은 단계를 더 포함한다. 단계 (d) 다음 플레이트가 닫힌 배치에 처한 경우, 샘플을 일정한 시간 배양한 다음, 다음 배양을 정지하되, 상기 시간은 인자를 확산시간에 곱한 것보다 크지 않고, 상기 확산시간은 실체가 닫힌 배치하의 플레이트에 의해 조절한 샘플두께 중의 확산시간이며, 상기 배양은 실체가 결합부위에 결합하는 것을 허락하되,여기서 상기 인자는0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 100, 1000, 10,000또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다. 예를 들면 계수가 1.1이고, 확산 시간이 20초이면, 배양시간이 22초 이하이다. 일 바람직한 실시형태에서, 인자는 0.1, 1, 1.5 또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0434] 단락X5중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 다음과 같은 단계를 더 포함한다. 단계 (d) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플을 한동안 배양한 다음 배양을 정지하되, 상기 시간은 인자를 확산시간에 곱한 것보다 크지 않으며, 상기 확산시간은 실체가 닫힌 배치하의 플레이트에 의해 조절된 샘플두께에서 확산하는 시간이고, 당해 배양은 실체가 결합부위에 결합하는 것을 허락하되;여기서 상기 인자는 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 100, 1000, 10,000또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다. 예를 들면, 상기 인자는 1, 확산시간은 20초이면, 배양시간22초보다 작거나 같다. 일 바람직한 실시형태에서, 인자는0.1, 1, 1.5또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0435] 단락X1, X3 및 X5중 임의의 일 단락의 방법 혹은 단락X2, X4 및X8중 임의의 일 단락의 장치에서, 적어도 하나의 상기 스페이서가 샘플 접촉구역 내에 위치한다.

[0436] 단락X1, X3 및 X5중 임의의 일 단락의 방법 혹은 단락X2, X4 및 X6중 임의의 일 단락의 장치에서, 스페이서는 사전 설정된 스페이서간의 거리를 가진다.

[0437] 단락X1, X3, X5중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 플레이트가 닫힌 배치인 경우의 배양단계를 더 포함하고, 포화배양시간은 0.001초이하, 0.01초이하, 0.1초이하, 1초이하, 5초이하, 10초이하, 20초이하, 30초이하, 40초이하, 1분이하, 2분이하, 3분이하, 5분이하, 10분이하, 20분이하, 30분이하, 60분이하, 90분이하, 120분이하, 180분이하, 250이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0438] 단락X1, X3, X5중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 닫힌 배치에서 샘플두께가 감소된 후의 포화배양시간은 0.001초이하, 0.01초이하, 0.1초이하, 1초이하, 5초이하, 10초이하, 20초이하, 30초이하, 40초이하, 1분이하, 2분이하, 3분이하, 5분이하, 10분이하, 20분이하, 30분이하, 60분이하, 90분이하, 120분이하, 180분이하, 250이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0439] 일부 실시형태에서 먼저 포획제를 결합부위에 고정한 후, 샘플을 결합부위에 접촉시키고, 샘플 중의 실체는 포획제에 의해 포획시키고, 마지막으로 검출제를 첨가하여 포획한 실체와 결합시키고, 검출제의 신호 (예를 들면 광학방법 또는 전기학 방법 또는 조합) 를 읽어낸다. 일부 실시형태에서 포획제 및 검출제 이외의 기타 시약 (예를 들면 차단제) 를 첨가한다.

[0440] 예를 들면 PoC의 많은 응용에서는 간단하고 및/또는 비용이 저렴하며 추가적인 시약을 샘플 중에 첨가하는 장치

와 방법이 있을 것을 희망한다. 본 발명의 하나의 방법은 간단하고 및/또는 비용이 저렴하며 추가적인 시약을 샘플 중에 첨가하는 장치와 방법에 관한 것이다. 첨가한 추가적인 시약은 검출제, 차단제, 광신호 증강제, 광신호 소광제 또는 기타 시약을 포함한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 동일한 위치에 저장한 시약의 부동한 방출시간을 이용하여 측정 과정을 제어한다. 부동한 용해 속도를 가지고 있는 기타 재료를 첨가하여, 부동한 방출시간을 부여한다.

[0441] 어떤 실시형태에서 샘플 두께 (예를 들면 샘플 두께와 저장부위 면적의 비율 및/또는 혼합시간을 제어한다) 를 제어하여 샘플 중에 혼합한 시약 농도를 제어할 수 있다.

[0442] **2, 플레이트, 스페이서, 눈금표식, 샘플두께 조절**

[0443] **2.1 플레이트 배치 및 샘플두께조절**

[0444] **오픈 배치.** 일부 실시형태에서 오픈 배치에서 두 플레이트 (즉 제1플레이트와 제2플레이트) 는 서로 분리된다. 일부 실시형태에 있어서, 플레이트의 모든 조작기간 (오픈 및 닫힌 배치를 포함) 에서 2개의 플레이트는 함께 연결되어 있는 변을 가지며, 2개의 플레이트의 오픈 및 폐쇄는 책과 유사하다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 직사각형 (또는 정사각형) 이며, 플레이트의 모든 조작 기간에 직사각형의 양변은 연결되어 있다.

[0445] 일부 실시형태에 있어서, 오픈 배치는 플레이트가 서로 멀리 떨어진 배치를 가지고,샘플이 1쌍의 플레이트 중의 1개에 침적되는데 당해 1쌍의 플레이트 중의 다른 플레이트를 방해하지 않도록 한다.

[0446] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 플레이트가 상호 이격된 형태를 포함하고,다른 하나의 플레이트가 존재하지 않는 듯이 샘플이 직접 하나의 플레이트에 침적되도록 한다.

[0447] 일부 실시형태에 있어서, 오픈 배치는 1쌍의 플레이트의 간격이적어도10 nm, 적어도 100 nm, 적어도 1000 nm, 적어도 0.01 cm, 적어도 0.1 cm, 적어도 0.5 cm, 적어도 1 cm, 적어도 2 cm 또는 적어도 5 cm이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위인 배치를 가진다.

[0448] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 한 쌍의 플레이트가 부동한 방향으로 향한 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서 오픈 배치는 한 쌍의 플레이트 사이에서 샘플을 첨가할 수 있도록 한정된 통로틈의 배치를 포함한다.

[0449] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 각 플레이트는 샘플접촉표면을 구비하고, 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때 플레이트의 최소 하나의 접촉표면이 노출된 배치를 포함한다.

[0450] **닫힌 배치와 샘플 두께조절.** 본 발명에서 두 플레이트의 닫힌 배치는 두 플레이트의 내표면 사이의 간격 (즉 거리) 이 두 플레이트 사이의 스페이서에 의하여 조절되는 배치이다. CROF과정의 압축단계의 기간에서, 플레이트의 내표면 ("샘플표면" 이라고도 한다) 이 샘플과 접촉하기 때문에, 닫힌 배치에서샘플두께는 스페이서에 의해 조절된다.

[0451] 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 전환하는 과정에서, 플레이트는 상호 마주하고 (최소 일부분 플레이트가 상호 마주한다) , 힘을 가하여 두 플레이트를 한데 모이게 한다. 2개의 플레이트가 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화할 때, 2개의 플레이트의 내표면은 플레이트에 침적된 샘플을 압축하여 샘플두께를 감소시키며 (동시에 샘플이 플레이트 사이에서 측면으로 개방유동한다) , 샘플의 관련체적의 두께는 스페이서, 플레이트및 사용하는 방법 그리고 샘플의 기계/유체특성에 의해 결정된다. 지정된 샘플과 지정된 스페이서, 플레이트와 플레이트 압축 방법에 관하여 닫힌 배치에서의 두께를 사전 설정할 수 있다.

[0452] 용어 "스페이서를 통해 플레이트 내표면 사이의 간격을 조절" 또는 "플레이트와 스페이서를 통해 조절되는 샘플두께" 또는 "샘플두께는 스페이서 및 플레이트에 의해 조절된다" 는 것은 CROF과정에서 샘플두께는 주어진 플레이트, 스페이서, 샘플 및 가압방법에 의해 결정된다는 것을 의미한다.

[0453] 일부 실시형태에서 닫힌 배치에서 조절된 샘플 두께와 스페이서의 높이는 동일하며; 이런 경우, 닫힌 배치에서 스페이서가 직접 두 플레이트에 접촉한다 (하나의 플레이트는 스페이서에 고정한 플레이트이고, 다른 일 플레이트는 스페이서와 접촉하는 플레이트이다) .

[0454] 어떤 실시형태에서 닫힌 배치에서 조절된 샘플 두께는 스페이서의 높이보다 크고; 이런 경우, 닫힌 배치에서 스페이서는 단지 그 스페이서가 고정되거나 부착된 표면을 가지고 있는 플레이트에만 직접 접촉하고, 다른 일 플레이트와는 간접적으로 접촉한다 (즉 비직접적인 접촉) . 용어 플레이트 "간접접촉" 느 스페이서와 플레이트가 "잔여샘플층" 이라고 하는 얇은 샘플에 의해 분리된 것을 가리키며, 당해샘플 중의 두께는 "잔여물두께" 라고 한다. 지정된 스페이서와 플레이트, 지정된 플레이트 압축 방법과 지정된 샘플에 있어서 잔여 두께를 사전 설정

하여 (사전 설정은 닫힌 배치에 도달하기 전을 가리킨다) ,샘플 두께가 닫힌 배치에서 사전 설정되게 한다 . 이는 지정된 조건 (샘플, 스페이서, 플레이트와 압력) 에서 잔여물층의 두께는 동일하고, 사전에 수정하고/또는 계산할 수 있기 때문이다. 조절된 샘플 두께는 대략 스페이서 높이에 샘플 잔여물 두께를 합한 것과 같다.

[0455] 많은 실시형태에 있어어, 사용하는 전 기중의 크기와 형상은 미리특정되어 (즉 예정되어) 있다. 상기 사전 설정된 정보는 후속의 평가, 예를 들어 샘플체적 (혹은 관련체적) 및 기타의 확정에 이용된다.

[0456] 일부 실시형태에서 샘플 두께의 조절은 플레이트에 닫힘 (압축) 힘을 가하여 플레이트 사이의 간격을 유지하는 것을 포함한다.

[0457] 일부 실시형태에 있어서, 샘플두께의 조절은 스페이서를 통한 플레이트 사이의 간격의 수립, 플레이트에 대한 폐쇄력의 인가, 및 샘플의 물리특성을 포함하되, 샘플의 물리특성은 임의로 점도 및 압축가능성 중의 적어도 1항을 포함한다.

[0458] **2.2 플레이트**

[0459] 본 발명에서, 통상적으로 CROF의 플레이트는 (i) 스페이서와 함께 샘플의 일부 또는 전부 체적의 두께를 조절하는데 이용될 수 있고; (ii) 샘플, 평가 혹은 플레이트가 달성하려고 하는 목표에 대하여, 현저하게 불리한 영향이 없는 재료로 만들어진다.

[0460] 그러나 어떤 실시형태에서 특정된 재료 (따라서 그 특성) 를 플레이트에 사용하여 어떤 목적을 구현한다. 일부 실시형태에 있어서, 2개의 플레이트는 플레이트재료, 플레이트두께, 플레이트형상, 플레이트면적, 플레이트유연성, 플레이트표면특성 및 플레이트 광학투명도 등 파라미트 중의 각각에 대하여, 동일하거나 다른 파라미트를 가진다.

[0461] **플레이트 재료.** 플레이트는 단일 재료, 복합 재료, 여러가지 재료, 다층 재료, 합금 또는 그들의 조합으로 제조되었다. 플레이트에 사용되는 각종 재료는 무기 재료, 유기 재료 또는 그 혼합이며, 재료의 실례는 Mat-1, Mat-2 단락에서 지정한다.

[0462] Mat-1. 플레이트에 사용되는 무기 재료는 유리, 석영, 산화물, 이산화규소, 질화규소, 산화하프늄 (HfO) , 산화알루미늄 (AlO) , 반도체 (규소, GaAs, GaN등) , 금속 (예를 들면 금, 은, 동, 알루미늄, 티탄, 니켈 등) , 도자기 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0463] Mat-2 스페이서에 이용되는 유기재료는 중합체(예를 들면 플라스틱) 또는 무정형 유기재료를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 스페이서에 이용되는 중합체 재료는 아크릴산 에스테르 중합체, 비닐 중합체, 올레핀 중합체, 셀룰로오스 중합체, 비셀룰로오스 중합체, 폴리에스테르 중합체, 나일론, 환형 올레핀 공중합체 (COC) , 폴리 (메틸 메타크릴산 메틸) (PMMA) , 폴리 카보네이트 (PC) , 환형 올레핀 중합체 (COP) , 액정 중합체 (LCP) , 폴리 아미드 (PA) , 폴리에틸렌 (PE) , 폴리이미드 (PI) , 폴리프로필렌 (PP) , 폴리 (페닐렌 에테르) (PPE) ,폴리스티렌 (PS) , 폴리옥시메틸렌 (POM) , 폴리에테르에테르케톤 (PEEK) , 폴리 에테르 술톤 (PES) , 폴리에틸렌프탈산염 (PET) , 폴리테르라폴로로에틸 (PTFE) ,폴리염화비닐 (PVC) , 폴리플루오르화비닐리덴 (PVDF) , 폴리부틸렌 테레프탈레이트 (PBT) , 플루오르화에틸렌 (FEP) , 페르플루오트 알케인 (PFA) , 폴리디메틸실록산 (PDMS) , 고무 혹은 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0464] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트는 각자별로 유리, 플라스틱, 세라믹, 및 금속 중의 적어도 1가지으로 제조된다. 일부 실시형태에서 각 플레이트는 각각 유리, 플라스틱, 도자기와 금속 중의 최소 하나를 포함함다.

[0465] 일부 실시형태에 있어서, 1개의 플레이트는 측면적, 두께, 형상, 재료 혹은 표면처리 면에서 다른 플레이트와 다르다. 일부 실시형태에서 하나의 플레이트는 측면적, 두께, 형상, 재료 또는 표면처리 방면에서 다른 하나의 플레이트와 동일하다.

[0466] 플레이트에 이용되는 재료는 딱따하거나, 유연하거나 양자 사이의 임의의 유연도를 가진다. 강도 (즉 경도) 또는 유연도는 플레이트를 닫힌 배치로 전환시키는 압력에 상대적으로 말하는 것이다.

[0467] 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치하에 샘플두께 균일성을 제어하는 요구에 의해 딱딱하거나 유연한 플레이트를 선택한다.

[0468] 일부 실시형태에서 두 플레이트 중의 최소 하나는 (빛에 대하여) 투명하다. 일부 실시형태에서 두 플레이트 중의 하나 또는 두개의 적어도 일부분 또는 복수의 부분은 투명하다. 일부 실시형태에서 플레이트는 투명하지 않

다.

[0469] **플레이트의 두께.** 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 플레이트의 평균두께는 2 nm이하, 10 nm이하, 100 nm이하, 500 nm이하, 1000 nm이하, 2 μm (미리미터) 이하, 5 μm이하, 10 μm이하, 20 μm이하, 50 μm이하, 100 μm이하, 150 μm이하, 200 μm이하, 300 μm이하, 500 μm이하, 800 μm이하, 1 mm (미리미터) 이하, 2 mm이하, 3 mm이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0470] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 플레이트의 평균두께는 많아서3 mm (미리미터) , 많아서 5 mm, 많아서 10 mm, 많아서 20 mm, 많아서 50 mm, 많아서 100 mm, 많아서 500 mm이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0471] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트의 두께는 플레이트에서 균일하지 않다. 부동한 위치에서 부동한 플레이트 두께를 사용하면 플레이트의 휨, 접기, 샘플 두께 조절 등을 제어할 수 있다.

[0472] **플레이트의 형상과 면적.** 일반적으로 플레이트는 임의의 형상을 가질 수 있으며, 상기 형상이 샘플의 압축 오픈 흐름과 샘플 두께 조절을 할 수 있을 정도이면 된다. 그러나 어떤 실시형태에서는 특정된 형상이 유리할 수 있다. 플레이트의 형상은 원형, 타원형, 직사각형, 삼각형, 다각형, 고리형 또는 이상의 형상들의 임의의 중첩일 수도 있다.

[0473] 일부 실시형태에 있어서, 2개의 플레이트는 동일하거나 다른 크기 혹은 형상을 가질 수 있다. 플레이트의 면적은 그 용용에 의하여 결정된다. 플레이트의 면적은 최대 1 mm2 (平方미리미터) , 최대 10 mm2, 최대 100 mm2, 최대 1 cm2 (平方厘米) , 최대 5 cm2, 최대 10 cm2, 최대 100 cm2, 최대 500 cm2, 최대 1000 cm2, 최대 5000 cm2, 최대 10, 000 cm2 또는10, 000 cm2보다 크거나 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다. 플레이트의 형상은 직사각형, 정사각형, 원형 또는 기타 형상일 수 있다.

[0474] 일부 실시형태에서 플레이트의 적어도 하나는 넓이, 두께 및 길이를 가지는 벨트 (혹은 스트립) 의 형식이다. 폭은 최대0.1 cm (센티미터) , 최대 0.5 cm, 최대 1 cm, 최대 5 cm, 최대 10 cm, 최대 50 cm, 최대 100 cm, 최대 500 cm, 최대 1000 cm, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다. 길이는 수요에 따라 길 수 있다. 띠는 감아서 두루마리를 형성할 수 있다

[0475] **플레이트의 표면 평탄도.** 많은 실시형태에서 플레이트의 내표면은 평탄한 것이며 또는 매우 평탄하다. 어떤 실시형태에서 2개의 내표면은 닫힌 배치에서 상호 평행된다. 평탄한 내표면은 사전 설정된 스페이서 높이만 이용하여 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 정량 및/또는 제어할 수 있게 한다. 플레이트의 평탄하지 않은 내표면에 관하여서는 스페이서의 높이를 알아야 할 뿐만아니라 내표면의 토폴로지도 알아서 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 정량 및/또는 제어하도록 하여야 한다. 표면의 토폴로지를 알려면 부가적인 측량 및/또는 수정을 걸쳐야 하며 이는 복잡하고 시간이 걸리며 비용이 많이 든다.

[0476] 플레이트 표면의 평탄도는 최종샘플두께 (최종두께는 닫힌 배치하의 두께) 와 관련되며, 통상적으로 용어 “상대표면평탄도”로 표시하되, 이는 플레이트 표면평탄도변화와 최종샘플두께의 비이다.

[0477] 일부 실시형태에 있어서, 상대표면은 0.01%보다 작고, 0.1%보다 작고, 0.5%보다 작고, 1%보다 작고, 2%보다 작고, 5%보다 작고, 10%보다 작고, 20%보다 작고, 30%보다 작고, 50%보다 작고, 70%보다 작고, 80%보다 작고, 100%보다 작거나, 이런 값들 의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0478] **플레이트의 표면 평행도.** 일부 실시형태에 있어서, 플레이트의 2개의 표면은 현저하게 서로 평행되고, 일부 실시형태에서, 플레이트的 2개의 표면은 서로 평행되지 않는다.

[0479] **플레이트의 유연도.** 일부 실시형태에서 CROF 과정의 압축하에서 플레이트는 유연성이다. 일부 실시형태에서 CROF 과정의 압축하에서 두 플레이트는 전부 유연성이다. 일부 실시형태에 있어서, CROF과정의 압축에 있어서, 1개의 플레이트는 딱딱하고, 다른 플레이트 유연하다. 일부 실시형태에 있어서, 2개의 플레이트는 모두 딱딱하고,일부 실시형태에 있어서, 2개의 플레이트는 모두 유연하지만, 다른 유연도를 가진다.

[0480] **플레이트의 광학 투명도.** 일부 실시형태에서 플레이트는 광학적으로 투명하다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 전부 광학적으로 투명하다. 일부 실시형태에서 하나의 플레이트는 학적으로 투명하고 다른 일 플레이트는 불투명하다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 전부 불투명하다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 전부 광학적으로 투명하지만 광학 투명도는 부동하다. 플레이트의 광학 투명도는 플레이트의 일부분 또는 전체 구역에 관한 것이다.

[0481] **표면 습윤 특성.** 플레이트 내표면의 습윤은 플레이트의 일부분 또는 전체 구역에 관한 것이다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 전부 샘플, 내표면 또는 이 양자를 젖게 하는 내표면을 구비하며, 동일하거나 부동한 습윤도를 가지고 있다. 일부 실시형태에서 하나의 플레이트는 샘플, 내표면 또는 이 양자를 젖게 하는 내표면을 구비하며, 다른 하나의 플레이트는 젖지 않은 내표면 (즉 접촉각이 90도 이하) 을 구비한다. 플레이트 내표면의 습윤은 플레이트의 일부분 또는 전체 구역에 관한 것이다.

[0482] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트의 내표면은 기타 나노 혹은 마이크로구조를 가져, CROF기간에 샘플의 측면유동을 제어한다. 나노 또는 미세 구조는 채널, 펌프 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 나노 및 미세 구조는 내표면의 습윤 특성을 제어하는데도 사용된다.

[0483] **2.3 스페이서**

[0484] **스페이서의 기능.** 본 발명에서 스페이서는 이하의 기능과 특성 중의 하나 또는 임의의 조합을 구비하도록 배치되었다. 스페이서는 (1) 플레이트와 함께 샘플 두께 또는 샘플의 관련부피를 제어하게끔 설치되었고 (바람직하게는 관련구역의 두께 제어는 정확하거나 균일하거나 또는 정확하고 균일하다) ; (2) 샘플이 플레이트의 표면에서 압축조절오픈흐름 (CROF) 이 있게 하고; (3) 지정된 샘플 구역 (부피) 에서 비교적 큰 표면적 (부피) 을 점하지 않고; (4) 샘플 중의 입자 또는 분석물이 침적되는 효과를 감소시키거나 증가시키며; (5) 플레이트 내표면의 습윤 특성을 개변시키고/또는 제어하며; (6) 플레이트의 위치, 치수의 비율 및/또는 플레이트와 관련되는 정보를 식별하고, 또는 (7) 상기 임의의 조합을 수행하도록 배치되었다.

[0485] **스페이서의 체계적 구조와 형상.** 희망하는 샘플 두께의 감소와 제어를 구현하기 위하여, 어떤 실시형태에서는 스페이서는 그 상응하는 플레이트에 고정된다. 일반적으로 스페이서는 임의의 형상을 가질 수 있으며, 스페이서가 CROF 과정기간에 샘플 두께를 조절할 수만 있으면 되나 어떤 형상은 어떤 기능을 구현하는데 있어서 우선적이다. 예를 들면 더 좋은 균일도, 가압 시 더 적은 과도 가압 등 기능에 있어서 우선적이다.

[0486] 스페이서는 싱글 스페이서 혹은 복수의 스페이서 (예를 들면, 어레이) 이다. 복수의 스페이서의 일부 실시형태는 스페이서 (예를 들면 기둥) 의 어레이이며, 스페이서간 거리가는 주기성적이거나 또는 비주기성적이고, 또는 플레이트의 어떤 구역에서는 주기성적이거나 또는 비주기성적이고, 또는 플레이트의 부동한 구역에는 부동한 거리가 있다.

[0487] 스페이서는 “오픈 스페이서”와 “둘러싸인 스페이서”의 두가지 유형이 있다. 오픈 스페이서는 샘플이 스페이서를 흘러 지나가게 하며 (즉 샘플이 스페이서 예를 들면 스페이서로써의 기둥을 에돌아 지나간다) , 둘러싸인 스페이서는 샘플의 유동을 막는 스페이서이다 (즉 샘플이 스페이서 예를 들면 고리형 스페이서를 흘러지나지 못하고, 샘플이 환안에 있다) . 두가지 유형의 스페이서는 높이로 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께를 조절한다.

[0488] 일부 실시형태에서 스페이서는 단지 오픈 스페이서이다. 일부 실시형태에서 스페이서는 단지 둘러싸인 스페이서이다. 일부 실시형태에서 스페이서는 오픈 스페이서와 둘러싸인 스페이서의 조합이다.

[0489] 용어 “기둥모양 스페이서” 는 스페이서가 기둥모양을 나타내는 것을 의미하며, 기둥모양은 샘플이 압축오픈플로 기간에 그 주위를 흐르는 것을 허락하는 높이 및 측면형상을 가지는 물체이다.

[0490] 일부 실시형태에 있어서, 기둥모양 스페이서의 측면형상은 (i) 원형, 타원형, 사각형, 삼각형, 다변형, 환형, 별모양, 문자모양 (예를 들면, L형, C형, 문자A부터Z) , 숫자모양 (0, 1, 2, 3, 4, ……에서9 와 같은 모양) ; (ii) 적어도 1개의 원각을 가지는 (i) 중의 형상 ; (iii) 지그재그 혹은 거칠은 변두리를 가지는 (i) 중의 형상 ; 및 (iv) (i) , (ii) 및 (iii) 의 임의의 중첩형의 그룹에서 선택한 형상이다. 복수의 스페이서에 있어서, 부동한 스페이서는 부동한 가로방향 형상, 치수 및 인접한 스페이서와의 부동한 거리를 가질 수 있다.

[0491] 일부 실시형태에서 스페이서는 막대기 모양, 원기둥모양, 비드 모양, 구형 및/또는 기타 적합한 기하학적 형상일 수 있다. 스페이서의 가로방향 형상과 치수 (즉 상응하는 플레이트의 표면의 가로방향) 는 임의의 것일 수 있으며, 일부 실시형태를 제외하고 (i) 스페이서의 기하학적 구조는 샘플 두께와 부피를 측량할 때 현저한 오차를 일으키지 않고; 또는 (ii) 스페이서의 기학적 구조는 플레이트 사이의 샘플이 흘러나가는 것을 막지 않는 (즉 둘러싸인 형식이 아님) 등 제한이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서는 일부 스페이서가 둘러싸인 스페이서여서 샘플의 유동을 제한할 필요가 있다.

[0492] 일부 실시형태에서 스페이서의 형상은 둥근 모서리를 가지고 있다. 예를 들면, 1개의 사각형 형상의 스페이서는 1개 혹은 몇개의 원각을 가지거나, 모든 각이 원각 (원형과 비슷하지만 90도가 아닌 각) 이다. 둥근 모서리는 일반적으로 스페이서의 제조를 용이하게 하며, 어떤 경우 생물 재료에 대한 손해가 적다.

[0493] 기둥의 측벽은 곧을 수도, 굽을 수도, 경사질 수도 있고, 측벽의 다른 부분에서 다른 형상을 가질 수도 있다. 일부 실시형태에 있어서, 스페이서는 다양한 측면형상, 측벽 및 기둥 높이 대 기둥 측면적의 비율를 가지는 기둥이다.

[0494] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 오픈 유동을 가능하게 하는 기둥 형상을 가지고 있다.

[0495] **스페이서의 재료.** 본 발명에서 스페이서는 일반적으로 2개의 플레이트와 함께 샘플의 관련부피의 두께를 조절하는 임의의 재료로 제조하였다. 일부 실시형태에서 스페이서 재료는 플레이트 재료와 부동하다. 일부 실시형태에서 스페이서의 재료는 적어도 최소 하나의 플레이트에 사용되는 재료의 일부분과 동일하다.

[0496] 스페이서는 단일재료, 복합재료, 다종재료, 다층재료, 합금 혹은그 조합으로 제조된다. 플레이트에 사용되는 각종 재료는 무기 재료, 유기 재료 또는 그 혼합일 수 있으며, 재료의 실례는 Mat-1, Mat-2단락에서 지정한다. 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 CROF에 사용되는 플레이트 재료와 동일한 재료로 제조되었다.

[0497] **스페이서의 기계적강도와 유연도.** 일부 실시형태에 있어서, 스페이서의 기계적 강도는 충분히 강하여, 플레이트의 압축과 닫힌 배치 기간에서 스페이서의 높이를 플레이트가 오픈 배치일 때의 높이와 동일하거나 현저하게 동일하도록 한다.일부 실시형태에 있어서, 오픈 배치와 닫힌 배치사이의 스페이서의 차이가 묘사되고 예정될 수 있다.

[0498] 스페이서의 재료는 강성, 유연성 또는 강성과 유연성 사이의 임의의 유연성을 가지고 있다. 딱딱함은 플레이트가 닫힌 배치가 되도록 하는 압력에 비교하여 말하는 것으로, 만약 압력 하에 공간 높이의 변형이 1%를 초과하지 않으면, 스페이서 재료가 딱딱하다고 여기고, 아니면 유연하다고 여긴다. 스페이서가 유연성 재료로 제조되었을 때에도 압력과 스페이서의 기계 특성에 근거하여 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께를 사전 설정할 수 있다.

[0499] **샘플내의 스페이서.** 희망하는 샘플 두께의 감소와 제어를 구현하기 위하여, 특히 양호한 샘플 두께의 균일도를 구현하기 위하여, 어떤 실시형태에서는 스페이서는 샘플내 또는 샘플의 관련부피내에 설치한다. 일부 실시형태에서 샘플 또는 샘플의 관련부피내에는 하나 또는 복수의 스페이서를 구비하며, 이는 적당한 스페이서간 거리를 가지고 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서 중의 적어도 하나는 샘플 내에 위치하고, 스페이서 중의 적어도 2개는 샘플 또는 샘플의 관련체적 내에 위치하거나, 적어도 “n”개의 스페이서가 샘플 혹은 샘플의 관련체적 내에 위치하되, 여기서 “n”는 CROF기간의 샘플두께 균일성 또는 필요한 샘플유동특성에 의해 결정된다.

[0500] **스페이서 높이.** 일부 실시형태에서 전부의 스페이서는 동일한 사전 설정된 높이를 가지고 있다. 일부 실시형태에서 스페이서는 부동한 사전 설정된 높이를 가지고 있다. 일부 실시형태에서 스페이서는 조 또는 구역으로 나뉠 수 있으며, 여기서 각 조 또는 구역은 각자의 스페이서 높이를 가지고 있다. 그리고, 어떤 실시형태에서 스페이서의 사전 설정된 높이는 스페이서의 평균 높이이다. 일부 실시형태에서 스페이서는 대체로 동일한 높이를 가지고 있다. 일부 실시형태에서 일정한 백분율 수량의 스페이서는 동일한 높이를 가지고 있다.

[0501] 조절된 최종 샘플 두께와 잔여 샘플 두께의 기대치에 의거하여 스페이서의 높이를 선택한다. 스페이서 높이 (예정스페이서높이) 및/또는 샘플두께가 3 nm이하, 10 nm이하, 50 nm이하, 100 nm이하, 200 nm이하, 500 nm이하, 800 nm이하, 1000 nm이하, 1 μm이하, 2 μm이하, 3 μm이하, 5 μm이하, 10 μm이하, 20 μm이하, 30 μm이하, 50 μm이하, 100 μm이하, 150 μm이하, 200 μm이하, 300 μm이하, 500 μm이하, 800 μm이하, 1 mm이하, 2 mm이하, 4 mm이하, 또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0502] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서 높이 및/ 또는 샘플두께는 1 nm내지 100 nm사이에 있고, 다른 바람직한 실시형태에서는 100 nm내지 500 nm이고, 단독의 바람직한 실시형태에서는 500 nm내지 1000 nm에 있고, 또 다른 바람직한 실시형태에서는 1 μm (즉 1000 nm) 내지 2 μm이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 2 μm내지3 μm이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 3 μm내지5 μm이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 5 μm내지10 μm이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 10 μm내지 50 μm이고, 단독의 바람직한 실시형태에서는 50 μm내지 100 μm이다.

[0503] 일부 실시형태에서 스페이서 높이 및/또는 샘플 두께는 (i) 분석물의 최소 치수에 비교하여 동일하거나 약간 초과하고, 또는 (ii) 분석물의 최대 치수. 와 동일하거나 약간 초과한다. “약간 크다”는 1%내지 5%정도 크고, 2개의 값 사이의 임의의수를 의미한다.

[0504] 일부 실시형태에서 스페이서 높이 및/또는 샘플 두께는 분석물 (예를 들면 이방성 형상의 분석물) 의 최소 치수보다 크지만 분석물의 최대 치수 미만이다.

[0505] 예를 들면 적혈구는 최소 치수는 2μm (원판 두께) , 최대 치수는 11μm (원판 직경) 인 원판 형상을 가지고 있

다. 본 발명의 일 실시형태에서 스페이서는 관련구역 중의 플레이트의 내표면 간격 일 실시형태에서는 2μm (와 같다최소 치수) , 다른 일 실시형태에서는 2.2μm, 또는 다른 일 실시형태에서는 3 (최소 치수보다 50% 크다) 이나 적혈구의 최대 치수보다 작게끔 선택한다. 이러한 실시형태는 혈구 계산에서 일정한 우점이 있다. 일 실시형태에서, 적혈구 계산에 있어서 내표면 간격이 2μm 또는 3μm 및 이 두 수치 사이의 임의의 수치로 되게 하고, 미희석된 전혈 샘플의 평균을 간격에 한정하고, 각 적혈구 (RBC) 가 기타 적혈구와 중첩되지 않게 하여 적혈구에 대하여 직관적으로 정확한 계산을 진행할 수 있다. (RBC사이의 중첩이 너무 많으면 심각한 카운트 오차를 초래할수 있다) .

[0506] 본 발명에서 일부 실시형태에서는 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 플레이트와 스페이서를 이용하여 샘플 두께를 조절할 뿐만 아니라, 샘플 중의 분석물/실체의 방향 및/또는 표면 밀도도 조절한다. 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 얇은 샘플 두께는 각 표면적의 분석물 /실체가 더 적게 한다 (즉 더 작은 표면농도) .

[0507] **스페이서의 가로방향 치수.** 오픈스페이서에 대해, 가로방향 치수는 x및 y 2개의 직교방향에서의 그의 가로방향 치수 (때로는 넓이라고 한다) 로 묘사할 수 있다. 스페이서의 각 방향의 가로방향 치수는 동일 또는 부동할 수 있다. 일부 실시형태에서 각 방향 (x 또는 y) 의 가로방향 치수는…이다.

[0508] 일부 실시형태에 있어서, x 및 y방향에서의 가로방향 치수의 비는1, 1.5, 2, 5, 10, 100, 500, 1000, 10,000이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다. 일부 실시형태에서 부동한 비율을 이용하여 샘플 유동 방향을 조절하고; 비율이 클수록 유동은 하나의 방향에 집중된다 (더 큰 치수의 방향) .

[0509] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서가 x 및 y방향에서의 다른 가로방향 치수는 (a) 스페이서를 눈금표식로 사용하여 플레이트의 방향을 지시하고, (b) 스페이서를 이용하여, 바람직한 방향에서 유동하는 더 많은 샘플를 설립하는데 사용되거나, 양자 모두 포함함다.

[0510] 일 바람직한 실시형태에서, 주기, 넓이, 높이. (원문에 주어가 없음)

[0511] 일부 실시형태에 있어서, 모든 스페이서는 동일한 형상과 크기를가진다. 일부 실시형태에서 각 스페이서는 부동한 가로방향 치수를 가지고 있다.

[0512] 둘러싸인 스페이서에 대하여, 일부 실시형태에 있어서, 내부의 측면형상과 크기는 둘러싸인 스페이서에 의해 폐쇠되기를 기다리는 샘플의 총체적에 기초하여 선택하되, 체적크기는 본 공개에서 이미 서술하였고; 일부 실시형태에서 외부 측면형상과 크기는 필요한 강도에 기초하여 선택하여, 액체가 스페이서에 대한 압력과 플레이트을 압박하는 압축압력을 지지하도록 한다.

[0513] **기둥모양 스페이서의 높이 대 평균 가로방향 치수의 비율.**

[0514] 일부 실시형태에서, 기둥모양 스페이서의 높이와 평균가로방향 치수의종횡비는100,000, 10,000, 1,000, 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001, 0.00001이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0515] **스페이서 높이의 정밀도.** 스페이서 높이는 정확하게 제어되어야 한다. 스페이서의 상대 정밀도 (즉, 스페이서 높이에서 일탈되는 비) 는 0.001%이하, 0.01%이하, 0.1%以下；0.5%이하, 1%이하, 2%이하, 5%이하, 8%이하, 10%이하, 15%이하, 20%이하, 30%이하, 40%이하, 50%이하, 60%이하, 70%이하, 80%이하, 90%이하, 99.9%이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0516] **스페이서간 거리.** 스페이서는 플레이트 또는 샘플의 관련구역 중의 단일 스페이서 또는 복수의 스페이서이다. 일부 실시형태에서 플레이트의 스페이서는 어레이 형식으로 구성되고/또는 배열되었고, 어레이는 주기성적이거나, 비주기성적이거나 또는 플레이트의 일부 위치에서 주기성적이고 기타 위치에서는 비주기성적이다.

[0517] 일부 실시형태에서 스페이서의 주기성 어레이는 정사각형, 직사각형, 삼각형, 육각형, 다각형 또는 이들의 임의의 조합의 격자를 구비하며, 그 중 조합은 플레이트의 부동한 위치에 부동한 스페이서 격자를 가지고 있음을 표시한다.

[0518] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서 어레이의 스페이서간의 거리는 어레이의 적어도 일 방향에서 주기적이다 (즉, 스페이서간의 거리가 균일하다) . 일부 실시형태에서 스페이서간 거리는 닫힌 배치에서의 플레이트 간격 사이의 균일도를 개선하게끔 배치된다.

[0519] 인접된 스페이서간의 거리 (즉, 스페이서간의 거리) 는 1 μm이하, 5 μm이하, 10 μm이하, 20 μm이하, 30 μm이하, 40 μm이하, 50 μm이하, 60 μm이하, 70 μm이하, 80 μm이하, 90 μm이하, 100 μm이하, 200 μm이하, 300 μm이하, 400 μm이하이거나, 또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0520] 어떤 실시형태에서 스페이서간 거리는 400이하, 500이하, 1 ㎜이하, 2 ㎜이하, 3 ㎜이하, 5 ㎜이하, 7 ㎜이하, 10 ㎜이하, 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다. 어떤 실시형태에서 스페이서간 거리는 10 ㎜이하, 20 ㎜이하, 30 ㎜이하, 50 ㎜이하, 70 ㎜이하, 100 ㎜이하, 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다.

[0521] 인접된 스페이서간의 거리 (즉, 스페이서간의 거리) 선택하여, 플레이트와 샘플의 주어진 특성에 대하여, 플레이트의 닫힌 배치에서 2개의 인접한 스페이서 사이의 샘플두께 변화는 일부 실시형태에서 많아서 0.5%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 80%이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다. 또는 일부 실시형태에서, 많아서 80%, 100%, 200%, 400%이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0522] 두 인접한 스페이서 사이의 지정된 샘플의 두께 변화를 유지하기 위하여 더 유연한 플레이트를 사용할 때 당연히 더 가까운 스페이서간 거리가 필요한다.

[0523] 스페이서간 거리의 정확도를 지정한다.

[0524] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주기적인 정사각형 어레이로서, 스페이서는 높이가2 μm 내지 4 μm이고, 평균가로방향 치수가 5 μm 내지 20 μm이고, 스페이서간의 거리가 1 μm 내지 100 μm의 기둥이다.

[0525] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주기적인 정사각형 어레이로서, 스페이서는 높이가 2 μm 내지 4 μm이고, 평균가로방향 치수가 5 μm 내지 20 μm이고, 스페이서간의 거리가 100 μm 내지 250 μm의 기둥이다.

[0526] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주기적인 정사각형 어레이로서, 스페이서는 높이가 4 μm 내지 50 μm이고, 평균가로방향 치수가 5 μm 내지 20 μm, 스페이서간의 거리가 1 μm 내지 100 μm의 기둥이다.

[0527] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주기적인 정사각형 어레이로서, 스페이서는 높이가4 μm 내지 50 μm이고, 평균가로방향 치수가 5 μm 내지 20 μm이고, 스페이서간의 거리가100 μm 내지 250 μm인 기둥이다.

[0528] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서 어레이는 주기는1 nm到100 nm사이이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 100 nm내지 500 nm사이이고, 단독의 바람직한 일 실시형태에서는 500 nm내지 1000 nm사이이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 1 μm (즉 1000 nm) 내지 2 μm사이이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 2 μm내지 3 μm사이이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 3 μm내지 5 μm사이이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 5 μm내지 10 μm사이이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 10 μm내지 50 μm사이이고, 단독의 바람직한 실시형태에서는 50 μm내지 100 μm사이이고, 단독의 바람직한 일 실시형태에서는 100 μm내지 175 μm사이이고, 단독의 바람직한 일 실시형태에서는 175 μm내지 300 μm사이이다.

[0529] **스페이서 밀도.** 대응하는 플레이트上에 배열된 스페이서의 표면밀도는 μm^2 당1개보다 크고, 10 μm^2 당1개보다 크고, 100 μm^2당1개보다 크고, 500 μm^2 당1개보다 크고, 每1000 μm^2 당1개보다 크고, 5000 μm^2 당1개보다 크고, 0.01 mm^2 당1개보다 크고, 0.1 mm^2당1개보다 크고, 1 mm^2 당1개보다 크고, 5 mm^2 당1개보다 크고, 10 mm^2 당1개보다 크고, 100 mm^2 당1개보다 크고, 1000 mm^2 당1개보다 크고, 10000 mm^2 당1개보다 크거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0530] (3) 스페이서는 지정된 샘플 면적 (부피) 에서 현저한 표면적 (부피) 을 차지하지 않도록 배치된다.

[0531] **스페이서 부피와 샘플 부피의 비율.** 많은 실시형태에서 스페이서 부피 (즉, 스페이서의 부피) 와 샘플 부피 (즉, 샘플의 부피) 의 비율 및/또는 샘플의 관련부피내의 스페이서의 부피와 샘플의 관련부피의 비율은 어떤 장점을 얻도록 제어된다. 장점은 샘플 두께 제어의 균일도, 분석물의 균일도, 샘플 유동 특성 (즉, 흐름 속도, 흐름 방향 등) 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0532] 일부 실시형태에서, 스페이서 체적r과 샘플체적의 비율 및/또는샘플의 관련체적 내부의 스페이서 체적과 샘플의 관련체적의 비율는 100%보다 작고, 많아서 99%, 많아서 70%, 많아서 50%, 많아서 30%, 많아서 10%, 많아서 5%, 많아서 3%, 많아서 1%, 많아서 0.1%, 많아서 0.01%, 많아서 0.001%이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0533] **플레이트에 고정된 스페이서.** 본 발명에서 핵심역할을 하는 스페이서간의 거리와 스페이서의 지향은 바람직하게 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 되는 기간에 유지 및/혹은 바람직하게 오픈 배치에서 닫힌 배치로 변하는 과정이전에 사전 설정된다.

[0534] 본 발명의 일부 실시형태에서 플레이트가 닫힌 배치로 되기 전에 스페이서를 플레이트 중의 하나에 고정한다.

용어 “스페이서와 대응하는 플레이트와 고정” 은 스페이서가 플레이트에 부착되는 것을 의미하며, 플레이트를 사용하는 기간에 부착을 유지한다. “스페이서는 대응하는 플레이트와 고정된다” 의 일 실례는, 스페이서가 1개의 플레이트재료로 전체 제조되며, 스페이서가 플레이트 표면에 대한 위치는 변하지 않는다. “스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되지 않는다” 의 일 실례는스페이서가 접착제를 통해 플레이트에 접착되지만, 플레이트를 사용할 때, 접착제는 스페이서를 플레이트 표면의 원시위치에 유지할 수 없다 (즉, 스페이서는 플레이트 표면에서의 원시위치로부터 이동된다) .

[0535] 일부 실시형태에서 스페이서 중의 최소 하나는 상응하는 플레이트에 고정된다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개의 스페이서는 대응하는 플레이트에 고정되고, 일부 실시형태에서, 대다수 스페이서는 그들과 대응하는 플레이트에 고정된다. 일부 실시형태에서, 모든 스페이서는 그들과 대응하는 플레이트에 고정된다.

[0536] 일부 실시형태에서 스페이서는 플레이트에 일체로 고정된다.

[0537] 일부 실시형태에서 스페이서는 부착, 점착, 융합, 압인 및 식각 등 방법 및/또는 형태 중의 하나 또는 이들의 임의의 조합으로 상응하는 플레이트에 고정된다.

[0538] 용어 “압인” 은 1조각의 재료를 압인 (즉, 엠보싱) 하는 것을 통해 플레이트 표면에 스페이서를 형성하여, 스페이서와 플레이트를 하나로 고정하는 것을 의미한다. 재료는 단일층 재료 또는 다층 재료일 수 있다.

[0539] 용어 “식각” 1조각의 재료를 식각하는 것을 통해 플레이트표면에스페이서를 형성하여, 스페이서와 플레이트를 하나로 고정하는 것을 의미한다. 재료는 단일층 재료 또는 다층 재료일 수 있다.

[0540] 용어 “융합” 는 스페이서와 플레이트를 함께 부착하여 하나로 고정하고, 스페이서와 플레이트의 원재료가 서로 융합하며, 융합한 다음의 2개의 재료 사이에 명확한 재료 경계가 존재하는 것을 의미한다.

[0541] 용어 “접착” 은 결합을 통해 스페이서와 플레이트를 함께 점착하여 , 스페이서와 플레이트를 하나로 고정하는 것을 의미한다.

[0542] 용어 “부착” 은 스페이서와 플레이트가 함께 연결되는 것을 의미한다.

[0543] 일부 실시형태에서 스페이서와 플레이트는 동일한 재료로 제조한 것이다. 다른 일 실시형태에서 스페이서와 플레이트는 부동한 재료로 제조한 것이다. 다른 일 실시형태에서 스페이서와 플레이트는 한 조각으로 형성된다. 다른 일 실시형태에서 스페이서의 일단은 그에 상응하는 플레이트에 고정하고, 단부는 오픈하여 두 플레이트의 부동한 형태를 용납한다.

[0544] 다른 일 실시형태에서 각 스페이서는 부착, 점착, 융합, 압인, 식각 중의 최소 한가지 방식으로 상응하는 플레이트에 독립적으로 연결된다. 용어 “독립적으로” 는 1개의 스페이서가 대응하는 플레이트에 부착, 점착, 융합, 압인 및 식각에서 선택한 동일하거나 다른 방법을 통해 대응하는 플레이트에 고정된다.

[0545] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 2개의 스페이서 사이의 적어도 1개의 거리는 사전 설정된다 (“사전 설정된 스페이서간의 거리” 는 사용자가 플레이트를 사용할 때, 이 거리는 알려진 것이다) .

[0546] 본문에서 서술한 모든 방법 및 장치의 일부 실시형태에 있어서, 고정된 스페이서를 제외하고, 부가된 스페이서가 있다.

[0547] **특정 샘플 두께.** 본 발명에서 작은 플레이트 간격 (지정된 샘플 구역에 대한) 또는 큰 샘플 구역 (지정된 플레이트 간격에 대한) , 또는 양자 전부는 큰 플레이트 유지력을 얻을 수 있음을 관찰하였다 (즉, 두 플레이트를 하나로 유지하는 힘) .

[0548] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트 중의 적어도 1개가 관련구역을 둘러싼 구역에서는 투명하고, 각 플레이트는 내표면을 가지되, 이는 닫힌 배치에서 샘플을 접촉하도록 배치되고, 닫힌 배치에서 플레이트의 내표면은 서로 평행되고; 스페이서를 가지는 위치를 제외하고, 플레이트의 내표면은 기본적으로 평탄하거나; 그 임의의 조합이다.

[0549] **2.4 최종샘플두께와 균일성**

[0550] 일부 실시형태에 있어서, 현저하게 평탄하다는 것은 최종샘플두께에대응하여 확정된 것으로, 실시형태 및 응용에 의해 결정되며, 샘플두께와의 비율가0.1%보다 작고, 0.5%보다 작고, 1%보다 작고, 2%보다 작고, 5%보다 작거나, 10%보다 작거나 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0551] 일부 실시형태에 있어서, 샘플두께에 대한 평탄도는 0.1%보다 작을 수 있고, 0.5%보다 작고, 1%보다 작고, 2

%보다 작고, 5%보다 작고, 10%보다 작고, 20%보다 작고, 50%보다 작거나 100%보다 작거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0552] 일부 실시형태에 있어서, 현저하게 평탄하다는 것은 가능하게 표면 평탄도변화 자체 (평균두께로 측정) 가 0.1%보다 작고, 0.5%보다 작고, 1%보다 작고, 2%보다 작고, 5%보다 작거나 10%보다 작거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다. 통상적으로, 플레이트두께에 대한 평탄도는 0.1%보다 작을 수 있고, 0.5%보다 작고, 1%보다 작고, 2%보다 작고, 5%보다 작고, 10%보다 작고, 20%보다 작고, 50%보다 작거나100%보다 작거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0553] **2.5 스페이서 제조방법**

[0554] 석판인쇄, 식각, 엠보싱(나노압인), 침적, 박리, 융합 또는 그 조합을사용하여 플레이트에 각종 방식으로 스페이서를 제조한다. 일부 실시형태에서 스페이서는 플레이트에 직접 양각 또는 압인한다. 일부 실시형태에 있어서, 스페이서는 플레이트에 침적된 재료 (예를 들면 플라스틱) 에 각인된다. 일부 실시형태에서 스페이서는 직접 CROF판의 표면에 엠보되어 제조된다. 나노압인은 롤러 인쇄기의 롤-롤 기술을 사용하는 것을 통해 완성되거나, 평면의 나노 임프린트로 둥글게 만다. 이러한 과정은 매우 좋은 경제적 우세가 있으므로 비용을 감소시킨다.

[0555] 일부 실시형태에서 스페이서는 플레이트에 침적된다. 상기 침적은 증발, 점착 또는 박리일 수 있다. 점착할 때, 먼저 캐리어 위에서 스페이서를 제조하고, 그 후, 스페이서를 캐리어로부터 플레이트에 이동시킨다. 박리할 때, 먼저 플레이트에 제거할 수 있는 재료를 침적시키고, 그 재료에 구멍을 내어 구멍 밑부분에 플레이트의 표면이 노출되도록 한다. 그 후, 스페이서 재료를 구멍에 침적시키고, 그 후,제거할 수 있는 재료를 제거하여 스페이서만 플레이트의 표면에 남긴다. 일부 실시형태에서 플레이트에 침적된 스페이서는 플레이트와 융합된다. 일부 실시형태에서 스페이서와 플레이트는 동일한 과정에서 제조된다. 상기 동일한 과정은 압인 (즉, 양각, 주형) 또는 합성을 포함한다.

[0556] 일부 실시형태에서 부동한 제조 방법으로 스페이서 중의 적어도 2개를 그에 상응하는 플레이트에 고정하고, 그 중 부동한 제조 방법은 침적, 점착, 융합, 압인 및 식각 중의 최소 하나를 포함한다.

[0557] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서 중의 1개 또는 복수는 점착, 융합, 각인이나 그 임의의 조합의 제조방법을 통해 대응하는 플레이트에 고정된다.

[0558] 일부 실시형태에서 플레이트에 형성된 이러한 일체로 된 스페이서의 제조 방법은 점착, 융합, 압인, 식각 또는 이들의 임의의 조합된 방법을 포함한다.

[0559] **2.6 눈금표식**

[0560] 용어 “눈금표식” 은 관련구역 및/또는 샘플의 관련체적에 대한 정량 (즉, 치수측정) 또는 제어를 보조하는 눈금표식을 가리킨다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 제1플레이트 또는 제2플레이트, 두 플레이트, 플레이트의 하나의 표면, 플레이트의 두 표면, 플레이트 사이, 플레이트 부근 또는 이들의 임의의 조합에 있다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 제1플레이트 또는 제2플레이트, 두 플레이트, 플레이트의 하나의 표면, 플레이트의 두 표면, 플레이트 사이, 플레이트 부근 또는 이들의 임의의 조합에 고정되었다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 제1플레이트 또는 제2플레이트, 두 플레이트, 플레이트의 하나의 표면, 플레이트의 두 표면, 플레이트 사이, 플레이트 부근 또는 이들의 임의의 조합에 침적되었다. 일부 실시형태에서 일부 스페이서는 고정되었고, 일부 스페이서는 침적되었다.

[0561] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표기는 식각눈금표기, 침적재료, 또는 인쇄 재료이며, 일부 실시형태에서, 당해 재료는 광흡수, 광반사, 광발사를 하거나, 그 임의의 조합의 재료이다.

[0562] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 알려진 크기 및/ 또는 알려진 간격 거리를 가지는 1개 또는 복수의 대상이다. 대상의 실례는 직사각형, 원기둥형 또는 원형을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0563] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 나노미터 (nm) , 마이크로미터 (μm) , 미리미터 (mm) 또는 기타 크기 범위 내의 크기를 가진다.

[0564] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 자로서, 이는 대상의 치수 측정하도록 구성된 눈금 눈금표식을 가진다. 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 나노미터 (nm) , 마이크로미터 (μm) , 미리미터 (mm) 또는 기타 크기의 범위 내에 있다. 일부 실시형태에 있어서, 눈금표기는 식각눈금표기, 침적재료,또는 인쇄재료이다. 일부 실시형

태에 있어서, 눈금표식의 재료는 광흡수, 광반사, 광난사, 광간섭, 광회절, 광발사를 하거나, 그 임의의 조합의 재료이다.

[0565] 일부 실시형태에 있어서, 표기물은 스페이서로서, 이는 “샘플두께조절” 및 “눈금 표기 및/또는 치수 측정”의 이중 기능을 가진다.

[0566] 예를 들면 기지의 치수를 가지는 직사각형 스페이서 또는 기지의 간격을 가지는 두 스페이서로 스페이서 주위의 샘플과 관련되는 치수를 측량한다.

[0567] 측량한 샘플 치수를 통하여 샘플의 관련부피의 부피를 계산할 수 있다.

[0568] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 적어도 부분적으로 샘플관련체적의 경계를 정의하도록 배치된다.

[0569] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 눈금표식은 샘플관련체적 가로방향 구역의 평면과 평행하는 알려진 치수를 가지도록 배치된다.

[0570] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1싸의 눈금표식은 분리되며,가로방향 구역의 평면과 평행하는 알려진 거리를 두고 있다.

[0571] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 광학탐지에 이용되도록 배치된다.

[0572] 일부 실시형태에 있어서, 각 눈금표식은 독립적으로 광흡수, 광반사, 광난사, 광회절 및 광발사 중의 적어도 1개의 기능을 가진다.

[0573] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식은 알려진 측면간격으로 규칙적인 어레이로 배열된다.

[0574] 일부 실시형태에 있어서, 각 눈금표식은 독립적으로 정사각형,사각형, 다변형, 및 원형 중의 적어도 1개의 형상의 측면 윤곽을 가진다.

[0575] 일부 실시형태에 있어서, 눈금표식 중의 적어도 1개은 플레이트의 1개에 부착, 점착, 융합, 각인, 식각된다.

[0576] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 눈금표식은 스페이서중의 1개이다.

[0577] 일부 실시형태에서 일부 스페이서는 눈금 표식의 역할을 하여 샘플의 관련부피를 정량한다.

[0578] 일부 실시형태에서, (분석물을 고정하기 위한) 결합부위, 저장부위은 눈금표식로 사용된다. 일 실시형태에서 기지의 가로방향 치수의 부위와 검출 가능한 신호를 발생할 수 있는 광 상호작용이 있고, 상기 신호는 상기 부위의 기지의 가로방향 치수를 반영하므로, 눈금 표식으로 사용한다.

[0579] 다른 실시형태에 있어서, CROF과정 이전에 사이트의 치수가 예정되고, 플레이트가 닫힌 배치일 때 당해 사이트에 위치하는 부분 샘플의 두께는 당해 사이트의 측면평균치수보다 현저하게 작고, 다음 배양시간을 제어하는 것을 통해, 배양한 다음, (1) 결합부위와 결합하는 대부분 분석물/실체가 결합부위 상부에 위치하는 샘플체적에서 오게 하거나, (2) 결합부위 상부에 위치하는 샘플체적 중에 대부분 혼합(확산)되는 시약은 저장부위에서 온다. 이런 경우, 시약과 결합 또는 혼합하는 샘플의 샘플관련체적은 사전 설정된 사이트 면적에 당해 사이트의 샘플 두께를 곱한 것과 대체로 같다. 이에 관하여 가능한 관건적인 원인은 지정된 배양시간에 관하여 관련부피 외에 샘플 부피 중의 분석물/실체는 결합부위에 확산하는 시간이 부족하거나, 또는 저장부위의 시약이 관련부피 외의 샘플 부피 중에 확산되는 시간이 충족하지 못한 것이다.

[0580] 알려진 치수를 가지는 사이트를 사용하고 배양시간을 제한하는 것을 통해, 관련면적과 체적을 측정 및/또는 제어하는 방법의 일 실례에 있어서, 평가는 CROF과정에서 제1플레이트 (그 표면이 결합부위보다 크다) 에는 1.000 μm × 1.000 μm의 결합부위 (즉 포획제를 가지는 구역) 가 있고; 플레이트의 닫힌 배치에서 분석물을 가지는 샘플은 결합부위를 넘어 있고, 당해 샘플은 대략20 μm의 두께 (결합부위구역) 및 결합부위보다 큰 면적을 가지고, 목표 분석물/실체가 샘플두께를 지나는 확산시간과 같은 시간만큼 배양된다. 이런 경우, 결합부위와 결합하는 대부분 분석물/실체는 결합부위 상부의 샘플체적에서 오고, 1,000 μm × 1000 μm × 20 μm = 0.02 p인 것은 결합부위와 20 μm 떨어진 곳의 샘플부분이 결합부위까지 확산되는 시간이 없기 때문이다(통계학적으로). 이런 경우, 결합부위에서 포획한 분석물/실체에 의하여 산생된 신호를 배양 후 측량하면 (결합부위에서 제공하는) 관련구역과 관련부피의 정보에서 샘플관련구역과 관련부피 중의 분석물/실체 농도를 확정할 수 있다. 분석물 농도는 결합부위에서 포획한 분석물의 수량을 관련부피로 나누어서 정량한다.

[0581] 일부 실시형태에서 관련부피는 대략 결합부위 면적에 샘플 두께를 곱한 것과 같으며, 샘플 중의 표적 분석물 농도는 대략 결합부위에서 포획한 분석물의 수량을 관련샘플 부피로 나눈 것과 같다. 표적 분석물 부피의 정량방

법의 정확성은 결합부위 치수와 샘플 두께의 비율이 커짐에 따라 더 좋아진다 (배양시간은 대략 샘플 중의 표적 분석물이 샘플 두께의 거리에 확산되는데 걸리는 시간이다) .

[0582] **CROF 중의 전개 시간.** 본 발명에서 두 플레이트로 샘플을 전개하는 전부의 단락의 방법과 장치에서 닫힌 배치에서 샘플을 최종 두께로 전개하는데 걸리는 시간은 0.001초 이하, 0.01초, 0.1초, 1초, 5초, 10초, 20초, 30초, 60초, 90초, 100초, 150초, 200초, 300초, 500초, 1000초, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0583] 2개의 플레이트를 통해 샘플을 전개하는 모든 단락의 방법 및 장치에 있어서,일 바람직한 실시형태에서, 닫힌 배치 하에 샘플을 최종두께로 전개하는데 필요한 시간은 0.001초이하, 0.01초, 0.1초, 1초, 3초, 5초, 10초, 20초, 30초, 60초, 90초, 100초, 150초 또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0584] 두 플레이트로 샘플을 전개하는 전부의 단락의 방법과 장치에서 일 바람직한 실시형태에서 닫힌 배치에서 샘플을 최종 두께로 전개하는데 걸리는 시간은 0.001초 이하, 0.01초, 0.1초, 1초, 3초, 5초, 10초, 20초, 30초, 60초, 90초, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0585] 두 플레이트로 샘플을 전개하는 전부의 단락의 방법과 장치에서 일 바람직한 실시형태에서 닫힌 배치에서 샘플을 최종 두께로 전개하는데 걸리는 시간은 0.001초 이하, 0.01초, 0.1초, 1초, 3초, 5초, 10초, 20초, 30초, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0586] 두 플레이트로 샘플을 전개하는 전부의 단락의 방법과 장치에서 일 바람직한 실시형태에서 닫힌 배치에서 샘플을 최종 두께로 전개하는데 걸리는 시간은 0.001초 이하, 0.01초, 0.1초, 1초, 3초, 5초, 10초, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0587] 2개의 플레이트를 통해 샘플을 전개하는 모든 단락의 방법 및 장치에 있어서, 일 바람직한 실시형태에서, 닫힌 배치 하에 샘플을 최종두께로 전개하는데 필요한 시간은 0.001초 또는 이하, 0.01초, 0.1초, 1초, 3초 또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0588] 제3절에 묘사한 실시형태 및 그 임의의 조합의 실시형태은 전체 묘사 중인 본 발명의기타 실시형태에 응용 (즉 이에 결합)된다.

[0589] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하여 얇은 플라스틱막을 엠보싱(예를 들어 나노엠보싱)하는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하고, 동일한 재료로 제조한다.

[0590] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하여 얇은 플라스틱막을 엠보싱(예를 들어 나노엠보싱)하는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하고, 동일한 재료로 제조하고, X-플레이트의 두께는 50 μm 내지 500 μm이다.

[0591] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하여 얇은 플라스틱막을 엠보싱(예를 들어 나노엠보싱)하는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하고, 동일한 재료로 제조하며, X-플레이트의 두께는 50 μm 내지 250 μm이다.

[0592] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 전체적으로 X-플레이트에 제조하고, 동일한 재료로 제조하며, X-플레이트의 두께는 50 μm 내지500 μm이다.

[0593] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서 주형과 얇은 플라스틱막을사용하는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하고, 동일한 재료로 제조하며, X-플레이트의 두께는 50 μm 내지 250 μm이다.

[0594] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하여 얇은 플라스틱막을 엠보싱(예를 들어 나노엠보싱)하는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하며, 동일한 재료로 제조하되, 당해 플라스틱막은 PMMA (폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS (폴리스티렌) 이다.

[0595] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하여 얇은 플라스틱막을 엠보싱(예를 들어 나노엠보싱)하는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하며, 동일한 재료로 제조하되, 당해 플라스틱막은 PMMA (폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS (폴리스티렌) 이고, X-플레이트의 두께는 50 μm 내지 500 μm이다.

[0596] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하는 것을 통해 얇은 플라스틱막을 엠보싱(예를 들어 나노엠보싱)는 것을 통해, 전체적으로 X-플레이트에 제조하며, 동일한 재료로 제조하되, 당해 플라스틱막은PMMA (폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS (폴리스티렌) 이고, X-플레이트의 두께는 50 μm 내지250 μm이다.

[0597] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 주형을 이용하여 얇은 플라스틱막을 엠보싱 (예를 들면 나노엠보싱) 하는 것을 통해 전체적으로X-플레이트에 제조하며, 동일한 재료로 제조하되, 당해 플라스틱막은PMMA (폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS (폴리스티렌) , 스페이서는 정사각형 또는 사각형의 형상을 가지며, 동일한 스페이서 높이를 가진다.

[0598] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 정사각형 또는 사각형의 형상을 가진다 (원각이 있거나 없다) .

[0599] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 정사각형 또는 사각형의기둥을 가지고, 기둥넓이(각 측면에서의 스페이서 넓이)는 1 μm 내지 200 μm 사이에 있고, 기둥주기 (즉, 스페이서주기) 는 2 μm 내지 2000 μm 사이에 있고, 기둥높이 (즉, 스페이서높이) 는 1 μm 내지 100 μm 사이에 있다.

[0600] 일 바람직한 실시형태에서, PMMA 또는 PS로 제조된 스페이서는 정사각형 또는 사각형의 기둥을 가지며, 기둥 넓이 (각 측면에서의 스페이서 넓이) 는 1 μm 내지 200 μm 사이에 있고; 기둥 주기 (즉, 스페이서 주기는 2 μm -2000 μm사이에 있고, 기둥 높이 (즉, 스페이서 높이) 는 1 μm - 100 μm 사이에 있다.

[0601] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 전체로 X-플레이트에 제조하고, 플라스틱 재료로 제조하며, 상기 스페이서는 정사각형 또는 사각형의 기둥을 가지며, 기둥넓이 (각 측면에서의 스페이서넓이) 는 1 μm 내지 200 μm사이에 있고, 기둥주기 (즉, 스페이서 주기) 는 2 μm - 2000 μm사이에 있고,기둥 높이 (즉, 스페이서 높이) 는 1 μm - 100 μm사이에 있다.

[0602] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 전체로 X-플레이트에 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, 상기 스페이서는 정사각형 또는 사각형의 기둥을 가지며, 기둥넓이 (각 측면에서의 스페이서넓이) 는 1 μm 내지 200 μm사이에 있고; 기둥주기 (즉, 스페이서 주기) 는 2 μm - 2000 μm사이에 있고; 기둥 높이 (즉, 스페이서 높이) 는 1 μm - 10 μm 사이에 있다.

[0603] 일 바람직한 실시형태에서, 스페이서는 전체로 X-플레이트에 제조하고, PMMA 또는 PS으로부터 선택하거나 기타 플라스틱의 동일한 재료로 제조하며, 상기 스페이서는 정사각형 또는 사각형의 기둥을 가지며, 기둥넓이 (각 측면에서의 스페이서넓이) 는 1 μm 내지 200 μm 사이에 있고; 기둥주기 (즉, 스페이서 주기) 는 2 μm - 2000 μm사이에 있고, 기둥 높이 (즉, 스페이서 높이) 는10 μm - 50 μm 사이에 있다.

[0604] CROF장치의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 1개의 플레이트는 X-플레이트이고, 다른 플레이트는 평면박막이되, 적어도 1개의 플레이트의 두께가 10 μm 내지250 μm의 범위 내에 있으며; 스페이서는 X-플레이트에 고정되며, 플레이트와 스페이서는 동일하거나 다른 재료를 가질 수 있고, PMMA (폴리메타크릴산 메틸) , PS (폴리스티렌) 로 제조되거나, PMMA 또는 PS와 비슷한 기계적특성을 가지는 유사한 재료로 제조된다.

[0605] CROF장치의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 1개의 플레이트는 X-플레이트이고, 다른 플레이트는 평면박막이되, 적어도 1개의 플레이트의 두께는 250 μm 내지 500 μm의 범위 내에 있고; 스페이서는 X-플레이트에 고정되고, 플레이트와 스페이서는 동일하거나 다른 재료를 가질 수 있고, PMMA (폴리메타크릴산 메틸) , PS (폴리스티렌) 로 제조되거나, PMMA 또는 PS와 비슷한 기계적특성을 가지는 유사한 재료로 제조된다.

[0606] CROF장치의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 1개의 플레이트는 X-플레이트이고, 다른 플레이트는 평면박막이되, 적어도 1개의 플레이트의 두께는 10 μm 내지 250 μm의 범위 내에 있고; 스페이서는 X-플레이트에 고정되며, 스페이서는 정사각형 또는 사각형 기둥의 어레이이고, 기둥넓이 (각 측면방향에서의 스페이서 넓이) 는 1 μm 내지200 μm사이에 있고; 기둥주기 (즉, 스페이서 주기) 는 2 μm-2000 μm사이에 있고, 기둥 높이 (즉, 스페이서 높이) 는 1 μm-100 μm 사이에 있고, 플레이트와 스페이서는 동일하거나 다른 재료를 가질 수 있으며, PMMA (폴리메타크릴산 메틸) , PS (폴리스티렌) 로 제조되거나, PMMA 또는 PS와 비슷한 기계적특성을 가지는 유사한 재료로 제조된다.

[0607] 이상 단락에서의 “비슷하다”는 것은 기계적 특서의 차이가 60%이내 인 것을 의미한다.

[0608] 가드링. 일부 실시형태는 샘플이 플레이트의 표면에서 흘러나가는 것을 방지하기 위한 가드링을 구비한다. 가드링의 일부 실시형태는 샘플 구역을 감싼 둘러싸인 벽이다. 벽의 높이는 스페이서 높이와 같거나 스페이서 높이와 다르다. 벽은 샘플 측량 구역에서 비교적 멀리 떨어졌다.

[0609] CROF과정에서의 이동가능한 플레이트는 힌지, 스테이지 또는 일부 기타 측위시스템을 포함 및/또는 결합되되, 플레이트를 오픈 배치와 닫힌 배치 사이에서 전환하도록 배치된다. 최소 하나의 조인트 및/또는 최소 하나의 플레이트가 충분히 유연하여 상기 오픈 및 닫힌 배치를 구현할 수 있는 경우, 이동 가능한 플레이트는 플레이트간의 공간에 들어가는데 사용되는 개구 (예를 들면 샘플을 끼우기 및/또는 제거용) 를 남기는 혁식으로 하나 또는

복수의 조인트를 통하여 하나로 결합될 수 있다. 멤브레인 펌프는 이동할 수 없는 플레이트로 인식된다.

[0610] **3. 분석물, 실체, 결합부위, 저장부위,**

[0611] 본 발명에서 실체는 단백질, 아미노산, 핵산, 지방질, 탄수화합물, 대사물, 세포 또는 나노 입자 중의 1가지를 포함하지만 이에 한정되지 않는다

[0612] 일부 실시형태에서 결합부위는 상응하는 실체에 결합되도록 배치된 결합 파트너를 포함한다.

[0613] 일부 실시형태에 있어서, 결합부위는 당해 결합부위에 결합된 실체를 포함한다. 일부 실시형태에서 샘플을 놓는 것은 샘플을 결합부위내에 놓는 것을 포함한다.

[0614] 일부 실시형태에 있어서, 시약은 단백질, 아미노산, 핵산, 지방질,탄수화물 및 대사물 중의 적어도 1가지를 포함한다.

[0615] 일부 실시형태에서, 저장부위는 건조한 시약을 포함한다.

[0616] 일부 실시형태에 있어서, 저장부위는 샘플과 접촉한 다음 저장부위로부터 방출되도록 구성된 시약을 포함한다.

[0617] 일부 실시형태에서 제1저장부위와 제2저장부위는 하나의 공동의 저장부위에 있다.

[0618] 일부 실시형태에 있어서, 이전매체는 샘플이다.

[0619] 일부 실시형태에서 이전매체는 액체이고, 시약 또는 실체는 상기 액체 중에 용해되고 확산될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 플레이트는 복수의 저장부위를 가진다.

[0620] 다른 일 실시형태에서, 하나의 저장부위에는 여러가지 시약이 있다.

[0621] **부동한 방출시간.** 일부 실시형태에서 플레이트는 플레이트의 부동한 위치에 복수의 저장부위를 가지고 있거나 또는 하나의 저장부위에 여러가지 시약을 저장하며, 시약은 저장부위에서 샘플과 접촉한 후 방출되나 동일한 저장부위의 부동한 시약 또는 부동한 저장부위의 시약은 부동한 시간에 방출된다.

[0622] 일부 실시형태에서 제1시약은 샘플과 접촉한 후 제1평균방출시간내에 제1저장부위로부터 방출하고, 제2시약은 샘플과 접촉한 후 제2평균방출시간내에 제2저장부위로부터 방출되며, 제1평균방출시간은 제2평균방출시간보다 작다.

[0623] 일부 실시형태에 있어서, 제1시약은 샘플과 접촉한 다음 제1저장부위로부터 방출되도록 배치되며, 제2시약은 결합시약이다.

[0624] 일부 실시형태에서 침적은 최소 1가지 시약을 상응하는 플레이트에 결합시키는 것을 포함한다.

[0625] 일부 실시형태에서 접촉은 최소 1가지 시약을 상응하는 플레이트로부터 방출시키는 것을 포함한다.

[0626] 일부 실시형태에 있어서, 침적은 제1시약 및 제2 시약을 침적하는 것을 포함하며, 접촉은 제2시약 이전에 제1시약을 방출하는 것을 포함한다.

[0627] 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1개의 플레이트는 저장부위를 포함하고, 당해 저장부위는 샘플관련체적에 첨가대기 중인 시약을 포함한다.

[0628] 일부 실시형태에 있어서, 시약은 단백질, 아미노산, 핵산, 지방질, 탄수화물 및 대사물 중의 적어도 1가지를 포함한다.

[0629] 일부 실시형태에서 저장부위는 건조한 시약을 포함한다.

[0630] 일부 실시형태에 있어서, 저장부위는 샘플과 접촉한 다음 저장부위로부터 방출되도록 구성된 시약을 포함한다.

[0631] 일부 실시형태에서 저장부위는 제1저장부위이고, 시약은 제1시약이고, 장치는 제2저장부위를 포함하며, 샘플의 관련부피 중에 참가되는 제2시약을 포함하며, 그 중 제2저장부위는 플레이트에 있다.

[0632] 일부 실시형태에서 제1저장부위와 제2저장부위는 하나의 공동의 저장부위에 있다.

[0633] 일부 실시형태에서 제1시약은 샘플과 접촉한 후 제1평균방출시간내에 제1저장부위로부터 방출하고, 제2시약은 샘플과 접촉한 후 제2평균방출시간내에 제2저장부위로부터 방출되며, 제1평균방출시간은 제2평균방출시간보다 작다.

[0634] 일부 실시형태에서 최소 1가지 시약이 상응하는 플레이트상에서 건조된다.

[0635] 키트의 일부 실시형태에서 최소 1가지 시약이 상응하는 플레이트에 결합된다.

[0636] 시약 키트의 일부 실시형태에 있어서, 적어도 1가지 시약은 샘플과 접촉한 후 대응하는 플레이트로부터 방출되도록 배치된다.

[0637] 시약 키트의 일부 실시형태에 있어서, 제1시약은 플레이트 중의하나 또는 두 위에 있고, 제2시약은 플레이트 중의 하나 또는 두 위에 있으며, 제1시약은 샘플과 접촉한 다음 제1평균방출시간 내에 대응하는 플레이트로부터 방출하도록 배치되며, 제2시약은 샘플과 접촉한 다음 제2평균방출시간 내에 대응하는 플레이트로부터 방출하도록 배치되며, 제1평균방출시간은 제2평균방출시간보다 작다.

[0638] 장치의 일부 실시형태에서, 저장부위는 제1저장부위이고, 시약은 제1시약이고, 그 중 장치는 제2저장부위를 포함하며 샘플의 관련부피 중에 첨가되는 제2시약을 포함하며, 그 중 제2저장부위는 플레이트상에 있다.

[0639] **4.일부분 샘플 중에서의 국부적 결합 또는 혼합 (P)**

[0640] 일부 응용에서, 결합부위를 가져, 샘플의 전체에 있는 것이 아니라 일부에만 있는 분석물을 포획(즉, 결합)하기를 바란다. 어떤 경우 시약을 전체가 아닌 일부분 샘플에 첨가 (즉, 혼합) 할 것을 희망한다. 일반적으로 샘플의 일부분과 샘플의 기타 부분 사이에는 유체 격리가 존재하지 않는다. 일부 다중탐지에서 이런 요구는 바람직하거나 필수적이다.

[0641] 본 발명은 CROF방법 및 장치를 이용하는 것을 통해 샘플을 두께가 부분 샘플가로방향 치수보다 초박막으로 성형하여, 상술한 요구를 위해 해결책을 제공하고, 여기서, 샘플의 일부 내의 분석물만 포획되게 하거나, 당해 부분 샘플만 시약과 혼합되게 한다. 이러한 방식의 작업원리는 샘플 두께가 일부분 샘플의 가로방향 치수보다 작을 때, 표면으로 분석물을 포획하거나 또는 표면에 놓은 시약의 혼합은 주로 분석물과 시약의 두께 방향에서의 확산에 의하여 제한되며, 그 중 가로방향 확산이 상대적으로 현저하지 않다. 예를 들면, 만약 샘플을 다시5 μm두께의 박막으로 성형하고, 만약 샘플 중 분석물을 포획해야 하거나 혼합해야 하는 시약의 부분이 5 ㎜ × 5 ㎜의 가로방향 치수를 가지고, 만약 분석물 또는 시약이 5 μm에서의 확산시간이 10초이면, 분석물 또는 시약이 5 ㎜ 거리에서의 측면확산은1,000,000초 (확산시간은 확산거리의 평방과 정비율되기 때문이다) 이다. 이는 샘플의 관심을 가지는 부분의 가로방향 치수와 샘플두께의 적당한 비율를 선택하는 것을 통해, 일정한 시간 간격 내에 포획한 분석물은 주로 관심을 가지는 샘플부분에서 오거나, 주로 관심 가지는 샘플부분에 혼합되는 것을 의미한다.

[0642] **4.1 샘플의 일부 중의 실체는 표면의 국부와 결합한다 (P : 체적에서 표)**

[0643] P1. 샘플의 관련부피 중의 표적실체를 국부적으로 표면의 결합부위에 결합시키는 방법은

[0644] (i) 단락X1의 방법 중의 (a) 내지 (d) 의 단계를 수행하되, 닫힌 배치 하의 샘플두께는 결합부위의 평균선형치수보다 현저하게 작고; 관련체적은 플레이트가 닫힌 배치에 처해있는 경우 결합부위에 위치하는샘플체적이고;

[0645] (ii) 단계 (i) 다음, 그리고 플레이트가 닫힌 배치인 경우 :

[0646] (1) 관련시간 길이로 샘플을 배양하고, 그 후, 배양을 정지하고; 또는

[0647] (2) 用大于혹은 等于관련시간길이의 최소치보다 크거나 같은 시간으로 샘플을 배양한 다음, 관련시간길이의 최대치보다 작거나 같은 시간 길이 내에 목표실체가 결합부위로의 결합을 평가하고;

[0648] 관련시간 길이는

[0649] i. 목표실체가 닫힌 배치에서 균일한 두께층의 두께를 확산통과하는 시간과 같거나 더 길고; 및

[0650] ii. 목표실체가 결합부위의 최소 가로방향 치수을 측면확산통과하는시간이 현저하게 더 짧고;

[0651] 그 중 (1) 중의 배양이 완료될 때 또는 (2) 중의 평가기간에 결합부위와 결합하는 대부분의 표적실체가 샘플의 관련부피로부터 오며;

[0652] 여기서 배양은 목표실체와 결합부위의 결합을 허락하되, 관련체적은 닫힌 배치 하에 결합부위에 위치하는 샘플의 일부이다.

[0653] 단락P2의 방법, 용어 “샘플관련체적의 두께는 결합부위의 최소평균치수보다 현저하게 작다” 는 것은 결합부위의 최소평균치수와 샘플두께의 비율 (“길이두께비율” 라고 한다) 는 적어도 3, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 20,

적어도 50, 적어도 100, 적어도 500, 적어도 1,000, 적어도 10,000, 적어도 100,000이거나, 이런 값들 사이의 임의의 범위이다. 바람직한 실시형태에서, 길이두께비율는 적어도 3, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 20, 적어도 50, 적어도 100, 적어도 500, 또는 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0654] 단락P2의 방법에서 용어 "목표실체가 결합부위의 최소 가로방향 치수를 측면확산통과하는데 걸리는 시간보다 현저하게 더 짧다" 는 것은 결합부위의 최소 가로방향 치수를 확산통과하는 시간과 샘플두께를 확산통과하는 시간의 비율 ("길이와 두께의 확산시간의 비율") 는 적어도 3, 적어도 10, 적어도 50, 적어도 10, 적어도 100, 적어도 1, 적어도 10,000, 적어도 100,000, 적어도 1,00,000이거나, 이런 값들 사이의 임의의 범위이다. 바람직한 실시형태에서, 길이와 두께의 확산시간의 비율는 적어도 3, 적어도 10, 적어도 50, 적어도 10, 적어도 100, 적어도 1,000, 적어도 10,000이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0655] P2. 샘플의 관련부피 중의 실체를 국부적으로 표면의 결합부위에 결합하는 장치는

[0656] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0657] 그 중 제1플레이트의 표면에는 면적이 플레이트 면적보다 작은 결합부위가 있으며, 결합부위는 샘플 중의 표적실체와 결합되게끔 배치되었고, 그 중 표적실체는 샘플 중에서 확산될 수 있으며, 그 중 하나 또는 두개의 플레이트는 전부 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응하는 플레이트에 고정되었고 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;

[0658] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 상기 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0659] 여기서 다른 배치는 닫힌 배치로서, 샘플이 오픈 배치 중 침적된 후 배치하고; 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위 및 적어도 일부샘플은 플레이트 사이에 위치하며, 샘플은 적어도 일부의 결합부위와 접촉하며, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 플레이트가 오픈 배치인 경우, 두께는 샘플의 최대두께보다 얇으며; 관련체적은 샘플이 결합부위에 위치하는 체적이고;

[0660] 스페이서의 선택하여, 닫힌 배치 하에 관련체적의 두께를 적어도 결합부위의 평균선형치수보다 3배 작도록 조절한다.

[0661] 관련부피의 두께를 결합부위의 평균선형치수보다 3배 작게끔 조절하여 실체가 샘플 두께에서의 확산 시간이 결합부위 평균선형치수와 동일한 거리에서의 확산 시간보다 9배 작게끔 한다. 이런 두께조절은 배양시간을 선택하는 것이 가능하도록 하여 배양은 아래와 같은 결과를 초래하게 한다. (i) 관련체적 중 현저한 수량의 목표실체와 결합부위의 결합 및 (ii) 결합부위에 결합되는 현저한 수량의 목표실체는 샘플의 관련체적에서 오며, 배양은 목표실체가 결합부위에 결합되는 과정이다.

[0662] 예를 들면 배양시간을 실체가 샘플의 관련부피의 두께에서의 확산 시간과 같게 설정하면, 배양 한 후, 관련부피 내의 대부분의 실체는 이미 결합부위에 도달하며, 속도 방정식에 따라 결합하며, 최초에 (즉, 배양 전) 관련부피 외에 있는 실체는 관련부피의 주변에만 (상대적으로 작은 부피) 확산되며, 이 부피의 중요성이 저하되며 이는 결합부위의 평균선형치수와 관련부피 두께의 비율이 커지기 때문이다.

[0663] **4.2 플레이트 표면에 저장된 실체가 국부로 다른 플레이트 표면의 결합부위에 결합 (표면에서 표면으로)**

[0664] P3. 플레이트의 저장부위에 저장된 실체를 다른 일 플레이트의 결합부위에 국부적으로 결합시키는 방법은

[0665] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트의 표면에 결합부위를 가지고, 제2플레이트 표면에 저장부위를 가지며, 당해 사이트는 결합부위에 결합대기 중인 실체를 포함하고; 결합부위의 면적과 시약부위의 면적은 그 대응하는 플레이트의 면적보다 작고, 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고; ;

[0666] (b) 이전매체를 획득하되, 이 실체는 이전매체에 용해가능하고이전매체에서 확산되고;

[0667] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개에 이전매체를 침적하되; 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치이며;

[0668] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치로 되게 하여 이전매체를 전개하되, 닫힌 배치에서 플레이트 서로 대

면하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 이전매체의 적어도 일부는 플레이트 사이에 위치하고; 적어도 일부 저장부위는 결합부위와 직접대면하고, 그 가운데 일부의 이전매체가 있고, 이전매체의 관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇으며, 플레이트 표면방향에서의 관련체적의 평균선형치수보다 현저하게 작고; 그리고

[0669] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때 한동안 배양한후 배양을 정지하되, 배양시간을 선택하여, 현저한 수량의 결합부위와 결합하는 실체가 저장부위로부터 오게 하며, 여기서 관련체적은 결합부위에 위치히는 이전매체의 체적이고, 배양은 실체가 결합부위로의 결합을 허락하는 과정이다.

[0670] 용어 “적어도 일부저장부위는 결합부위에 직접 대면한다”는것은 당해 부분의 한점에서 결합부위까지의 최단거리가 플레이트 닫힌 배치하의 관련체적의 두께와 같다는 것을 의미한다.

[0671] P4..하나의 플레이트의 저장부위에 저장한 실체를 다른 하나의 플레이트의 관련결합부위에 결합시키는 장치는

[0672] 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 표면에 결합부위를 가지는 제1플레이트 및 표면에 결합부위에 결합대기중인 실체를 포함하는 저장부위를 가지는 제2플레이트에 있어서, 결합부위의 면적 및 저장부위의 면적은 대응하는 플레이트의 면적보다 작고; 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서플 포함하고, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되고, 사전 설정된 높이를 가지고;

[0673] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이며, 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 이전매체는 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 침적되며, 저장부위의 실체는 이전매체 중에 용해되고 이전매체 중에 확산될 수 있으며,

[0674] 다른 배치는 닫힌 배치로서, 이전매체는 오픈 배치에서 침적된 후배치되고; 닫힌 배치에서 플레이트 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 이전매체의 적어도 일부는 플레이트 사이에 위치하고; 적어도 일부저장부위는 결합부위에 직접 대면하고, 그 사이에 일부 이전매체가 있고, 이전매체의 관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇고;

[0675] 그 중 관련부피는 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 저장부위에 저장되어 있는 이전매체의 부피이고; 및

[0676] 스페이서의 선택하여, 닫힌 배치 하에 관련체적의 두께를 적어도 결합부위의 평균선형치수보다 3배 작도록 조절한다.

[0677] 그 중 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있고;

[0678] 스페이서는 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있다.

[0679] **4.3 1개 플레이트의 복수의 저장부위에서의 실체를 국부적으로 다른 플레이트의 복수의 대응하는 결합부위에 결합하기 위한 방법**

[0680] P5. 하나의 플레이트의 복수의 저장부위에 저장된 실체를 다른 하나의 플레이트의 복수의 대응되는 결합부위에 국부적으로 결합시키는 방법은

[0681] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 的제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트의 표면은 복수의 결합부위를 가지고, 제2플레이트의 표면은 복수의 대응하는 저장부위를 가지고; 각 대응하는 저장부위는 제2플레이트의 결합부위의 위치에 대응하는 위치에 있어, 2개의 플레이트를 대면하여 놓은 경우, 각 결합부위는 다만 1개의 저장부위와 중첩되고, 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고;

[0682] (b) 이전매체를 획득하고, 저장부위에서의 실체는 이전매체속에 용해될 수 있고, 이전매체에서 확산되고;

[0683] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개에 이전매체를 침적하되; 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치이며;

[0684] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치가 되도록 하여 이전매체를 전개하고,닫힌 배치에서 2개의 플레이트 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 적어도 일부 이전매체는 플레이트 사이에 위치하며, 각 결합부위 다만 대응하는 1개의 저장부위에 직접 대면하고, 이전매체 각 결합부위의 적어도 일부와 저장부위의 일부를 접촉하고, 이전매체 관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가오픈 배치일 때의 이전매체의 최대두께보다 얇으며, 결합부위의 평균선형치수보다 현저하게 작고; 그리고

[0685] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때, 일정 시간동안배양한 후 배양을 정지하고, 배양시간을 선택하

여, 각 결합부위와 결합하는 현저한 수량의 실체가 대응하는 저장부위로부터 오게 하고, 관련체적은 결합부위에 위치한 이전매체의 체적이고, 배양은 실체가 결합부위에 결합하는 것을 허락하는 과정이다.

[0686] 일부 실시형태에 있어서, 간격은 샘플결합구역에 제한된다.

[0687] 방법P5의 일부 실시형태에 있어서, 이전매체는 표적 분석물을 가지는 샘플이고, 결합부위는 포획제를 포함하고, 저장부위 중의 실체는 탐지제이고, 표적 분석물은 포획제와 탐지제를 결합하여 포획제-분석물-탐지제 샌드위치를 형성한다.

[0688] 방법P5는 측정단계를 간단화 하였고, 비교적 작은 스페이서 높이를 사용하여 측정시간을 단축하였고, 따라서 분석물과 검출제가 짧은 포화 측정시간을 위한 비교적 얇은 샘플 두께와 짧은 수직 확산 시간을 구비할 수 있게 한다.

[0689] P6.하나의 플레이트의 복수의 저장부위에 저장한 실체를 다른 하나의 플레이트의 복수의 대응되는 결합부위에 국부적으로 결합시키는 장치는

[0690] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0691] 여기서, 제1플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 가지고, 제2플레이트의 표면에는 복수의 대응하는 저장부위 가지되; 각 대응하는 저장부위는 제2플레이트에서의 결합부위의 위치에 대응하는 위치에 있어, 2개의 플레이트가 상대배치할 때, 각 결합부위는 다만 1개의 저장부위와 중첩하되; 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정되며, 예정의 높이를 가지고;

[0692] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이며, 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 이전매체는 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 침적되며, 저장부위의 실체는 이전매체 중에 용해되고 이전매체 중에 확산될 수 있으며,

[0693] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 오픈 배치에서 이전매체가 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서 두 플레이트는 상호 마주하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 최소 일부분 이전매체는 플레이트들 사이에 있고, 각 결합부위는 하나의 상응하는 저장부위와만 마주하며, 이전매체는 각 결합부위의 적어도 일부분과 각 저장부위의 일부분에 접촉하고, 이전매체 관련부피의 두께는 플레이트와 스페이서에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때의 이전매체의 최대 두께보다 얇고;

[0694] 그 중 관련부피는 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 저장부위에 저장되어 있는 이전매체의 부피이고; 및

[0695] 그 중 사전 설정된 스페이서 높이는 상기 닫힌 배치에서 상기 관련부피의 두께를 조절하여 결합부위의 평균선형치수보다 현저히 작게끔 선택한다.

[0696] **4.4 표면에 저장된 시약을 샘플의 일부에 국부로 첨가 (표면에서 체적으로)**

[0697] P7.시약을 샘플의 관련부피에 국부적으로 첨가하는 방법은

[0698] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 그 표면에 저장부위를 가지고, 당해 저장부위는 샘플관련체적에 첨가 대기 중인 시약을 함유하고, 당해 시약은 샘플에 용해가능하며 샘플 중에서 확산하고, 저장부위의 면적은 플레이트의 면적보다 작고; 여기서 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서 포함하며, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지며 ;

[0699] (b) 샘플을 획득하고 ;

[0700] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리킨다.

[0701] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되; 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고; 스페이서, 저장부위 및 샘플의 적어도 일부는 플레이트 사이에 위치하고; 샘플은 저장부위의 적어도 일부에 접촉하며, 이가 플레이트에 접촉하는 면적은 이가 저장부위에 접촉하는 면적보다 크고;샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇으며, 플레이트 표면방향에서의 관련체적의 평균선형치수보다 현저하게 작고; 그리고

[0702] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때 일정 시간동안 배양한 후 배양을 정지하되, 배양시간을 선택하여, (i) 샘플 중에 용해된 대량의 시약이 샘플의 관련체적에 존재하게 하고, 그리고 (ii) 시약이 당해 관련

체적의 현저한 부분에 위치하되, 관련체적은 플레이트가 닫힌 배치에 처한 경우 결합부위에 위치한 샘플의 체적이고, 배양은 실체가 결합부위에 결합하는 것을 허락하는 과정이다.

[0703] P8.플레이트의 표면에 저장한 시약을 샘플의 관련부피에 국부적으로 첨가시키는 장치는

[0704] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0705] 그 중 상기 제1플레이트의 표면에는 샘플의 관련부피 중에 첨가하기 위한 시약을 함유하는 저장부위가 있고, 상기 시약은 샘플에 용해되고 확산될 수 있으며; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고 ;

[0706] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0707] 다른 배치는 닫힌 배치이되, 샘플이 오픈 배치 중 침적된후 배치하고; 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로를 대향하고, 스페이서, 저장부위 및 적어도 일부 샘플이 플레이트 상이에 위치하고, 샘플은 적어도 일부 저장부위 및 저장부위 이외의 적어도 일부의 플레이트 표면에 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 플레이트가 오픈 배치인 경우, 이 두께는 샘플의 최대두께보다 작고; 여기서 관련체적은 플레이트가 닫힌 배치에 처해 있을 때 샘플이 저장부위에 위치한 체적이고; 여기서 스페이서 높이를 선택하여 플레이트가 닫힌 배치에서의 관련체적의 두께를 관련체적이 플레이트 표면방향에서의 방향에서의 평균선형치수보다 적어도 3배 작도록 조절한다.

[0708] **5.결합부위에서 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성 (W)**

[0709] 본 발명의 일 방면은 CROF과정을 이용하고 결합부위을 1개 플레이트에 위치시키는 것을 통해, 탐지제를 저장한 저장부위를 다른 플레이트의 대응 위치에 위치시켜, 단일 단계로 고체표면의 결합부위에 포획-분석물-탐지 샌드위치를 형성한다.

[0710] **5.1 단일 단계 배양으로 결합부위에 포획-분석물-탐지 샌드위치(일반) (W) 형성**

[0711] W1.플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 방법은

[0712] (a) 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하되, 표적 분석물은 샘플 중에 확산될 수 있고;

[0713] (b) 포획제를 획득하고, 탐지제를 획득하되, 상기 포획제와 탐지제는 표적 분석물에 결합(될 수 있어)되어, 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치를 형성하고;

[0714] (c) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되; 제1플레이트는 결합부위를 가지고, 포획제는 당해 사이트에 고정되고, 제2플레이트는 탐지제를 저장하는 저장부위를 가지되, 저장부위가 샘플과 접촉할 때, 탐지제는 샘플 중에 용해되고, 샘플 중에서 확산될 수 있고; 여기서 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되며,사전 설정된 높이를 가지고;

[0715] 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고;

[0716] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하고, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치에 처할 때의 샘플두께보다 얇고, 샘플은 결합부위와 저장부위에 접촉하고; 그리고

[0717] (f) 단계 (e) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때 일정 시간동안 배양하여 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치의 형성을 허락하고;

[0718] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0719] W2. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 장치는

[0720] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0721] 그 중 제1플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2플레이트는 검출제를 저장

하는 저장부위를 구비하고, 그 중 포획제와 검출제는 샘플 중의 표적 분석물과 결합(할 수 있어)하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성할 수 있으며; 그 중 저장부위가 샘플에 접촉할 때 상기 검출제는 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산될 수 있으며; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고 ;

[0722] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0723] 다른 배치는 닫힌 배치이고, 샘플이 오픈 배치에서 침적된후 배치하고, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고 , 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 있고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇고,샘플은 결합부위와 저장부위에 접촉하고; 그리고

[0724] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0725] **5.2 일부 샘플에서 온 분석물 (즉, 국부적으로) 을 이용하여,한 단계 배양으로 결합부위에 포획-분석물-탐지 샌드위치를 형성한다.**

[0726] W3.일부분 샘플로부터 온 분석물을 이용하여 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 방법은

[0727] (a) 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하되, 표적 분석물은 샘플 중에 확산될 수 있고;

[0728] (b) 포획제를 획득하고, 탐지제를 획득하되, 상기 포획제와 탐지제는 표적 분석물에 결합하여 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치를 형성할 수 있고;

[0729] (c) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되; 제1플레이트는 결합부위를 가지고, 포획제는 당해 사이트에 고정되어 있고, 제2플레이트는 탐지제를 저장하는 저장부위를 가지고, 저장부위가 샘플과 접촉할 때, 탐지제는 샘플 중에 용해 가능하고 샘플 중에서 확산되되; 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되고,사전 설정된 높이를 가지며 ;

[0730] 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고;

[0731] (e) 단계 (d) 다음 , 플레이트를 닫힌 배치로 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위 및 저장부위는 플레이트 사이에 위치하고, 결합부위 및 저장부위는 샘플의 관련체적과 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇고; 결합부위의 평균선형치수보다 현저하게 작고; 및

[0732] (f) 단계 (e) 다음, 플레이트가 닫힌 배치일 때 일정 시간 동안 배양한 후 배양을 정지하되, 배양시간을 선택하여 , 현저한 수량의 결합부위에 형성된 포획-분석물-탐지 샌드위치는 샘플관련체적에서 온 분석물을 함유하고, 관련체적은 결합부위에 위치하는 샘플체적이고, 배양은 포획-분석물-탐지 샌드위치를 형성하는 것을 허락하는 과정이다.

[0733] 일부 실시형태에 있어서, 간격과 사이트 치수의 비율는 1/5보다작을 수 있다.

[0734] W4. 일부분 샘플에서 온 분석물에 의하여 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층를 형성하는 장치는

[0735] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0736] 그 중 제1플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 그 중 포획제와 검출제는 샘플 중의 표적 분석물과 결합(할 수 있어)하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성할 수 있으며; 그 중 저장부위가 샘플에 접촉할 때 상기 검출제는 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산될 수 있으며; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고 ;

[0737] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플

레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0738] 다른 배치는 닫힌 배치이고, 샘플이 오픈 배치에서 침적된 후 배치하고, 닫힌 배치에서 : 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위 및 저장부위는 플레이트 사이에 위치하고, 결합부위와 저장부위는 샘플관련체적과 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇고; 관련체적은 결합부위에 위치하는 샘플의 체적이고; 그리고

[0739] 그 중 스페이서 높이는 상기 닫힌 배치에서 상기 관련부피의 두께를 조절하여 상기 결합부위의 평균선형치수보다 현저히 작게끔 조절한다.

[0740] **5.3 확산거리를 감소시키는 것을 통해 결합부위에 포획-분석물-탐지 샌드위치를 형성하는 시간을 감소시키는 방법 (W, X) .**

[0741] W5. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 시간을 감소시키는 방법은

[0742] (a) 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하되, 표적 분석물은 샘플 중에 확산될 수 있고;

[0743] (b) 포획제를 획득하고, 탐지를 획득하되, 상기 포획제와 탐지제는 표적 분석물에 결합되어 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치를 형성할 수 있고;

[0744] (c) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되; 제1플레이트는 결합부위를 가지고, 포획제는 당해 사이트에 고정되어 있고, 제2플레이트는 탐지제를 저장하는 저장부위를 가지고, 저장부위가 샘플과 접촉할 때, 탐지제는 샘플 중에 용해 가능하고 샘플 중에서 확산되되; 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되고,사전 설정된 높이를 가지며 ;

[0745] 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고;

[0746] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위 및 저장부위는 플레이트 사이에 위치하고, 결합부위와 저장부위는 중첩되고, 결합부위 및 저장부위는 샘플의 관련체적과 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇기 때문에; 감소된 샘플두께는 분석물과 탐지제가 샘플두께에서 수직확산하는 시간을 감소시키되, 관련체적은 전체 샘플체적의 적어도 일부이다.

[0747] 그 중 관련부피 중의 표적실체가 결합부위에 결합되게 하는 시간은 닫힌 배치가 아닌 때보다 짧다.

[0748] -이 방법은 세척단계를 더 포함하여, 플레이트 사이의 샘플을 제거하되, 세척단계는 플레이트가 닫힌 배치 혹은 오픈 배치일 때 수행한다.

[0749] -이 방법은 리딩단계를 더 포함하되, 이 단계는 결합부위에 고정된 포획-분석물-탐지 샌드위치로부터 신호를 읽어낸다.

[0750] 세정 후 또는 임의의 세정이 없는 경우 판독을 진행한다.

[0751] 상기 또는 하기에 기재하는 바와 같이 상기 방법은 진일보 다중화된다.

[0752] W6. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 시간을 감소시키는 장치는

[0753] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0754] 그 중 제1플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 그 중 포획제와 검출제는 샘플 중의 표적 분석물과 결합(할 수 있어)하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성할 수 있으며; 그 중 저장부위가 샘플에 접촉할 때 상기 검출제는 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산될 수 있으며; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고 ;

[0755] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0756] 다른 배치는 닫힌 배치이고, 이는 샘플이 오픈 배치에서 침적된 후 배치하며, 닫힌 배치에서 : 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서, 결합부위 및 저장부위는 플레이트 사이에 있고, 결합부위와 저장부위는 중첩하고, 결합부

위 및 저장부위는 샘플의 관련체적과 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇기 때문에; 감소된 샘플두께는 분석물과 탐지제가 샘플두께에서 수직으로 확산하는 시간을 감소하되, 관련체적은 전체 샘플체적의 적어도 일부이다.

[0757] 이상의 실시형태에서,상기 방법은 포획제를 플레이트에 부착하고, 그 중 부착은 포획제와 플레이트상의 반응기의 화학반응에 의하여 완성된다. 다른 일 플레이트는 플레이트가 닫힌 후 부착된 포획제와 검출제가 상호 마주하게 되는 위치에 건조한 검출제 패치를 포함할 수 있다. 다음으로, 상술한 바와 같이, 이 방법은 표적 분석물을 함유하는 샘플을 장치와 접촉시키고 플레이트를 폐쇄하는 것을 포함할 수 있다. 검출제는 샘플 중에 용해되고 확산된다. 표적 분석물이 용액 중에 있기에 표적 분석물은 포획제를 그 중 하나의 플레이트의 표면에 결합하여 고정한다. 검출제는 포획제에 결합하기 전에 또는 결합한 후에 표적 분석물에 결합된다. 어떤 경우에는 방법은 임의의 포획제와 결합하지 않은 표적 분석물, 또는 임의의 미결합된 검출제를 제거하는 것을 포함하고 (예를 들면 결합 완충액에서 플레이트의 표면을 세정) ; 검출제는 광학적으로 검출 가능한 라벨과 결합할 수 있기 때문에 표적 분석물을 검출하는 방법을 제공한다. 임의로 표적 분석물에 결합되지 않은 탐지제를 제거한 후, 당해 시스템을 읽어(예을 들면 리딩시스템을 사용), 플레이트에 결합된 탐지제로부터 광신호 (예를 들면, 파장범위가 300 nm 내지 200 nm의 빛)를 읽어낼 수 있다. 상술한 바와 같이 검출제는 직접 표기되거나 (이런 경우, 검출제는 그 중 하나의 플레이트에 침적되기 전에 발광 라벨과 긴밀히 연결) , 또는 간접적으로 표기 (즉, 검출제와 제2포획제에 결합되는 것을 이용, 예를 들면 표기된 2차 항체 또는 표기된 핵산, 제2포획제가 검출제에 특이성 결합하고 발광 라벨과 연결) 될 수 있다. 일부 실시형태에서 상기 방법은 차단제를 포함하여 포획제와 비표적 분석물의 비특이성 결합을 차단한다 . 표적 분석물이 기타 시약과 특의성 결합의 적당 조건은 적당한 온도, 시간, 용액PH값, 환경광 수준, 습도, 화학시약농도, 항원-항체비율 등을 포함하고, 이런 것들은 모두 주지되거나, 본 공개로부터 알수 있다. 포획제와 결합파트너 (분석물 포함) 사이의 분자 상호 작용의 통상의 방법은 본 분야에서 잘 알려진 것이다 (예를 들면 Harlow등참조, 항체 : A Laboratory Manual, 제1판(1988) Cold spring Harbor, N.Y.;Ausubel, et al, Short Protocols in Molecular Biology, 제3판, Wiley & Sons, 1995) . 상하문에 기재한 방법은 예시적인 것이며 본 명세서의 방법은 유일한 측정 방법이 아니다.

[0758] 어떤 실시형태에서 핵산 포획제는 단백질 분석물을 포획하는데 사용할 수 있다 (예를 들면 DNA 또는 RNA결합 단백) . 대체적인 실시형태에서, 단백질 포획제 (예를 들면 DNA 또는 RNA결합 단백) 은 핵산 분석물을 포획하는데 사용할 수 있다.

[0759] 샘플은 세포, 조직 또는 체액 등 임상 샘플일 수 있다. 관심 가지는 체액은 양수, 방수, 유리체액, 혈액(예를 들면, 전혈,부분혈액, 혈장, 혈청 등), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀지), 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 임파액, 점액(비항 인류액과 점액질을 포함), 심포액, 복막액, 흉막액, 농액, 염증성분비물, 타액, 피지(스킨오일), 정액, 가래, 땀, 활액, 눈물, 구토물, 오줌 및 입김 응축액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0760] 당해 평가의 일 실시형태에서, 플레이트를 표적 분석물 (예를 들면, 목표단백질) 을 함유하는 샘플과 접촉시킨 다음, 플레이트를 닫는다. 샘플은 특이성 결합에 적합한 전부의 필수 시약 (예를 들면 소금 등) 조건을 포함하거나 포함하도록 수정된다. 포획제(예를 들면 항체)와 검출제가 샘플 중의 표적 분석물에 특이성 결합하여 표기된 분석물 패치가 검출되도록 한다

[0761] 임의의 실시형태과 같이, 샘플 중 표적 분석물의 양을 측정하여, 샘플 중 표적 분석물의 양의 정성 또는 정량측정을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 신호의 등급은 샘플 중 표적 분석물 양의 정량측정을 제공한다. 어떤 경우에는 평가와 어떤 경우 기지 농도에 있을 수 있는 표준곡선 (예를 들면 제2 분석물 또는 분석물을첨가한 표준곡선) 과 비교할 수 있다. 부동한 밀도 (예를 들면 부동한 농도) 로 포획제를 침적시키고 각 포획제 패치로부터 신호를 판독하여 상기 비교를 추진한다.

[0762] **6. 소부피 (V) 샘플과 시약을 결합 및 첨가**

[0763] 많은 응용에서, 될수록 소체적의 샘플 또는 시약을 사용하기를크게 기대하고 있다. 하지만, 마이크로유체 터널장치 (현재 작은 샘플을 사용하는 가장보편적인 방법) 에서, 장치의 입구로부터 테스트 (탐지)구역으로 흘러가는 기간에 대량의 체적의 샘플을 낭비하여, 테스트 위치보다 큰 체적의 샘플체적을 필요하게 한다. 본 발명의 일 방면은 플레이트에 미소 부피의 샘플 또는 시약을 침적시킨 후, 상기 부피를 작은 두께이지만 전의 면적보다 큰 박막으로 재형성하여 테스트에 사용되는 샘플 또는 시약의 부피를 현저히 감소시킨다. 이러한 재형성은 반응이 더 빠르게 한다.

[0764] **6-1 샘플의 전개를 통해, 소체적샘 플 중의 목표실체를 표면결합부위에 결합시킨다.**

[0765] V1. 샘플 중의 표적실체를 결합부위에 결합시키는 방법은

[0766] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 그 표면에 결합부위를 가지는고, 여기서 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 가지며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되고, 사전 설정된 높이를 가지고;

[0767] (b) 결합부위에 결합될 목표실체를 함유하는 샘플을 획득하고 ;

[0768] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치 중 : 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격은 스페이서의 조절을 받지 않으며, 침적된 샘플은 결합부위의 구역 혹은 부분구역을 덮고;

[0769] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치 중: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 플레이트가 오픈 배치인 경우보다 샘플이 결합부위의 더 많은 구역을 접촉하며, 결합부위에서 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 여기서 관련체적은 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0770] V2. 샘플 중의 표적실체를 표면 결합부위에 결합시키는 장치는

[0771] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0772] 여기서, 제1플레이트는 그 표면에 샘플 중의 목표실체와 결합하는 결합부위를 가지되, 상기 결합부위는 샘플이 다만 그 가운데의 하나인 플레이트에 침적되고, 다른 플레이트와 접촉하지 않은 경우, 결합부위는 샘플접촉구역보다 더 큰 구역을 가지고;

[0773] 其中 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하되, 각 스페이서는 그 대응하는플레이트와 고정되며 예정의 높이를 가지고;

[0774] 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 상기 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 샘플은 두 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고, 침적될 때 결합부위를 덮지 않거나 또는 결합부위의 일부분 구역을 덮으며;

[0775] 여기서 다른 배치는 닫힌 배치로서, 이 배치는 샘플이 오픈 배치 중 침적된 후 진행되고; 그리고 닫힌 배치에서 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플이 플레이트 사이에 있으며, 플레이트가 오픈 배치인 경우보다, 샘플이 결합부위의 더 많은 구역을 접촉하며, 결합부위에서 샘플의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절된다.

[0776] **6-2 샘플의 전개를 통해 시약을 소체적 샘플 중에 첨가**

[0777] V3. 샘플 중의 표적실체를 결합부위에 결합시키는 방법은

[0778] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 그 표면에 샘플 중에 첨가대기 중인 시약을 함유하는 저장부위를 가지고, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 ;

[0779] (b) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치 중, 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격은 스페이서의 조절을 받지 않으며, 침적된 샘플은 저장부위의 구역 또는 부분 구역에 접촉하지 않고;

[0780] (c) 단계 (b) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서 : 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하며, 플레이트가 오픈 배치인 경우보다, 샘플이 저장부위의 더 많은 구역을 접촉하며, 결합부위에서의 샘플관련체적의 두께는 스페이서에 의해 조절되고, 여기서 관련체적은 저장부위에 설치된 샘플의 일부이다.

[0781] V4. 샘플 중의 표적실체를 결합부위에 결합하는 장치는

[0782] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0783] 여기서, 제1플레이트는 그 표면에 샘플 중에 첨가대기 중인 시약을 함유하는 저장부위를 가지고, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높

이를 가지고 ;

[0784] 其中 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하되, 각 스페이서는 그 대응하는플레이트와 고정되며 예정의 높이를 가지고;

[0785] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 상기 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0786] 다른 배치는 닫힌 배치로서, 이 배치는 샘플이 오픈 배치 중 침적된후 진행되고, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고 , 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하며, 플레이트가 오픈 배치인 경우보다, 샘플이 저장부위의 더 많은 구역을 접촉하며, 결합부위에서 샘플관련체적의 두께는 스페이서로 조절하고; 여기서 관련체적은 저장부위에 설치된 샘플의 일부이다.

[0787] 단락V1과 V2의 방법 및 단락V3과 V4의 장치에서, 일부 경우,샘플의 소체적과 표면의 습윤특성으로 인해, 샘플이 결합부위구역 혹은 저장 구역에 침적되더라도, 침적상태의 샘플과 플레이트의 접촉면적은 결합부위 혹은 저장부위의 면적보다 작게 된다.

[0788] 따라서, 전개하여야 하며, 특히 정밀하게 전개하여야 한다.

[0789] 샘플의 드롭은 여러 방울일 수 있으며, 닫힌 배치에서 드롭은 두께가 최대두께보다 작은 박막에 합쳐진다.

[0790] 본 발명에서, 단락V1내지 V7의 방법 및 단락V2내지 V8의 장치에서, 낱개 플레이트 혹은 복수의 플레이트에 침적된 샘플의 체적 (“샘플체적”) 은 많아서 0.001 pL (1조분의 1리터) , 많아서 0.01 pL, 많아서 0.1 pL, 많아서 1 pL, 많아서 10 pL, 많아서 100 pL, 많아서 1 nL (나노리터) , 많아서 10 nL, 많아서 100 nL, 많아서 1 μL (마이크로리터) , 많아서 10 μL, 많아서 100 μL, 많아서 1 mL (미리리터) , 많아서 10 mL이거나, 이런 값들 중 임의 2개 사이의 범위이다.

[0791] **7 균일한 샘플두께를 이용하여 시약을 균일하게 결합 혹은 첨가 (UAB)**

[0792] 평가 및 화학반응에 대하여, 상당히 큰 구역에서 얇은 샘플두께를 균일하게 하는 것이 유리하다. 이러한 실례는 샘플의 실체를 표면 결합부위에 결합하는 것, 시약을 샘플에 첨가하는 것, 샘플의 관련부피를 정량하는 것, 분석물 정량, 및 기타 등을 포함한다. 두 플레이트를 사용하여 샘플의 관련부피 (일부분 또는 전부의 부피) 의 두께를 감소시키고 조절하는 방법에 있어서, 정밀, 균일, 용이한 사용은 필수적이다.

[0793] 본 발명의 일 방면은 2개의 플레이트를 사용하는 것을 통해 샘플을 압축하여 샘플관련체적두께를 조절하는 방법 및 /또는 장치의 정밀도, 균일성, 사용용이성을 개선한다.

[0794] **7.1 샘플 중의 실체를 샘플의 결합부위에 균일하게 결합하는 방법**

[0795] UAB1. 샘플 중의 실체를 플레이트의 결합부위에 균일하게 결합시키는 방법은

[0796] (a) 샘플 중에 확산가능한 목표실체를 함유하는 샘플을 획득하고;

[0797] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 그 표면에 결합목표실체로 배치된 결합부위를 가지고, 여기서 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고;

[0798] (c) 플레이트가 오픈 배치를 나타낼 경우, 2개의 플레이트 중의1개 혹의 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 혹은 완전 분리되어, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고; 그리고

[0799] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하고, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 우치하고, 결합부위와 관련체적은 서로 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플의 최대두께보다 얇으며, 결합부위에서 더욱 균일하고;

[0800] 여기서 스페이서와 플레이트는플레이트가 닫힌 배치하에서의 관련체적의 조절두께가 오픈 배치보다 더 균일하도록 배치되며, 관련체적은 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0801] - 제2플레이트는 균일한 샌드위치를 형성하기 위해 결합부위와 대면하는 플레이트에 저장부위를 더 가진다.

[0802] UAB2. 샘플 중의 실체를 플레이트의 결합부위에 균일하게 결합하기 위한 장치는

[0803] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0804] 그 중 제1플레이트의 표면에는 표적실체에 결합되도록 배치된 결합부위가 있고, 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고 ;

[0805] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0806] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 샘플관련 부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위는 관련부피에 접촉하며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며 결합부위에서 더 균일하며;

[0807] 스페이서와 플레이트는 플레이트가 닫힌 배치에서의 관련부피의 조절 두께가 오픈 배치하에서보다 더 균일하게 되도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0808] **7.2 플레이트에서의 시약을 샘플 중에 균일하게 첨가하는 방법**

[0809] UAB3. 시약을 샘플의 관련부피에 균일하게 첨가하는 방법은

[0810] (a) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되, 제1플레이트는 그 표면에 샘플관련체적에 첨가대기 중인 시약을 함유하는 저장부위를 가지고, 당해 시약은 샘플 중에 용해가능하고 샘플 중에 확산되되; 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정되며, 사전 설정된 높이를 가지고;

[0811] (b) 샘플을 획득하고 ;

[0812] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리킨다.

[0813] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트사이에 위치하고, 저장부위와 관련체적은 접촉하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플의 최대 두께보다 얇고;

[0814] 여기서, 스페이서와 플레이트는 샘플관련체적의 두께가 플레이트오픈 배치일 때보다 플레이트닫힌 배치일 때의 관련체적의 구역에서 더 균일하도록 배치되며; 여기서 관련체적은 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0815] UAB4. 시약을 샘플의 관련부피에 균일하게 첨가하는 장치는

[0816] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0817] 그 중 상기 제1플레이트의 표면에는 샘플의 관련부피 중에 첨가하기 위한 시약을 함유하는 저장부위가 있고, 상기 시약은 샘플에 용해되고 확산될 수 있으며; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고 ;

[0818] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0819] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 샘플관련 부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 저장부위는 관련부피에 접촉하며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 상기 두께는 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며 ;

[0820] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역

에서 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0821] **7.3 포획-분석물-탐지 샌드위치를 균일하게 형성하는 방법**

[0822] UAB5. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-탐지 샌드위치 균일하게형성하는 방법에 있어서,

[0823] (a) 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하고;

[0824] (b) 포획제를 획득하고, 탐지제를 획득하되, 상기 포획제와 탐지제는 표적 분석물에 결합(될 수 있어)되어, 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치를 형성하고;

[0825] (c) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되; 제1플레이트는 결합부위를 가지고, 포획제는 상기 사이트에 고정되고, 제2플레이트는 탐지제를 저장하는 저장부위를 가지고, 저장부위가 샘플과 접촉할 때, 시약은 샘플 중에 용해되고, 샘플 중에서 확산될 수 있으며; 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하되, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되어 사전 설정된 높이를 가지고 ;

[0826] 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전분리되고, 플레이트 사이의 간격스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고;

[0827] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트를 닫힌 배치로 진입시켜, 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇고, 샘플은 결합부위 및 저장부위에 접촉하고;

[0828] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0829] UAB6. 플레이트 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 균일하게 형성하는 장치는

[0830] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0831] 그 중 제1플레이트는 결합부위를 구비하고 결합부위에 고정된 포획제를 구비하며, 그 포획제는 샘플 중의 표적 분석물에 결합할 수 있고;

[0832] 그 중 제2플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 그 저장부위는 (a)저장부위가 샘플에 접촉할 때, 검출제가 샘플 중에 용해되고 샘플 중에 확산되게 하며; (b)표적 분석물과 결합하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성하도록 하며;

[0833] 其中 2개의 플레이트 중의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하되, 각 스페이서는 그 대응하는플레이트와 고정되며 예정의 높이를 가지고;

[0834] 그 중 상기 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 상기 오픈 배치에서 두 상기 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0835] 다른 하나나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 상기 샘플 두께보다 얇고, 상기 샘플은 상기 결합부위와 상기 저장부위에 접촉하며;

[0836] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0837] **7.4 2개의 플레이트 사이의 샘플의 관련체적의 두께를 균일하게 조절.**

[0838] UAB7. 샘플의 관련부피의 두께를 조절하는 방법은

[0839] (a) 샘플을 획득하되, 샘플관련체적의 두께는 조절되며;

[0840] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 2개의 플레이트를 획득하되, 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 상기 스페이서는 사전 설정된 스페이서간의 거리와 높이를 가지고, 각 스페이서와 대응하는 플레이트는 고정되고;

[0841] (c) 플레이트가 오픈 배치를 나타낼 경우, 2개의 플레이트 중의1개 혹의 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 혹은 완전 분리되어, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고; 그리고

[0842] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치로 진입시켜 상기 샘플을 전개하고, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇고;

[0843] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0844] UAB8. 샘플의 관련부피의 두께를 조절하는 장치는

[0845] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0846] 플레이트의 1개 또는 2개는 스페이서를 포함하고, 스페이서는예정의 스페이서간의 거리와 높이를 가지며, 각 스페이서는 대응하는 플레이트와 고정되고; 그 중의 일 배치는 오픈 배치이고, 여기서 2개의 플레이트는 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격은 스페이서의 조절을 받지 않으며, 샘플은 2개의 플레이트의 1개 혹은 2개에 침적되고;

[0847] 다른 배치는 닫힌 배치이고, 이는 샘플이 오픈 배치 중 침적된 후 배치하고; 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고; 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇고;

[0848] 여기서, 스페이서와 플레이트를 배치하여 샘플관련체적의 두께로 하여금 플레이트의 닫힌 배치일 때의 관련체적의 구역이 플레이트의 오픈 배치일 때보다 더 균일하도록 하고; 여기서 관련체적은 샘플의 일부분 또는 전부체적이다.

[0849] 단락U1내지 U5의 방법 및 장치에서, 샘플관련체적의 두께를 균일하게 하는 스페이서와 플레이트의 배치는 본 공개에서 서술한 실시형태을 가진다.

[0850] **샘플 두께의 균일도.** 단락U1내지 U8의 방법 및 방법에서, 샘플의 관련체적의 두께균일성은 닫힌 배치에서의 샘플두께의 상대변화가 많아서 0.001%, 많아서 0.01%, 많아서 0.05%, 많아서 0.1%, 많아서 0.5%, 많아서 1%, 많아서 2%, 많아서 5%, 많아서 10%, 많아서 20%, 많아서 30%, 많아서 50%, 많아서 75%, 많아서 90%, 100%보다 작거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위가 되게 한다.

[0851] 단락U1내지 U8의 방법 및 방법에서, 샘플의 관련체적의 두께균일성은 닫힌 배치에서의 샘플두께의 상대변화가 많아서 0.1%, 많아서 0.5%, 많아서 1%, 많아서 2%, 많아서 5%, 많아서 10%, 많아서 20%, 많아서 30%, 많아서 50%이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위가 되게 한다.

[0852] 다른 포화배양시간을 감소시키는데 아주 중요한 파라미터는 샘플두께의 균일성으로서, 만약 두께가 결합부위에서 아주 큰 변화를 가지면, 포화배양시간은 결합부위에서 위치를 따라 변화하고, 포화배양시간이 더 길어지게 하여, 결합부위 중의 모든 위치가 포화에 이르도록 한다.

[0853] **8 확대표면**

[0854] 현재 PoC진단과 임의의 소부피 샘플을 사용하는 측정의 주요 장애 중의 하나는 민감도가 차한 것이다. 측정 신호를 증강할 것을 희망한다. 본 발명의 하나의 방면은 결합부위를 신호증폭표면 (SAS) 에 설치하여 신호를 증폭시켜 더 높은 민감도를 구현하는 장치와 방법에 관한 것이다. 신호증폭표면은 신호증폭층 (SAL) 이라고도 칭한다.

[0855] SAL의 일반적인 구조는 나노급 금속-유전체/반도체-금속구조를 포함하며 국부적 표면 전계 및 구배와 광신호를 증폭시킨다. 금속구조의 날카로운 (즉, 곡률이 큰) 변두리와 두 금속구조의 작은 틈 사이 위치의 증폭율은 크다. 최대의 증강 구역은 날카로운 변두리와 작은 틈을 구비하는 구역이다. 전부의 금속, 비금속 마이크로/나노

구조의 치수는 일반적으로 SAL증폭된 빛의 파장 (즉, 서브파장) 보다 작다.

[0856] 일부 실시형태에서 SAL층은 될수록 많은 금속 날카로운 변두리와 작은 틈을 구비한다. 밀집된 한 조의 금속나노 구조가 필요하며, 나노 구조 사이에는 작은 틈을 구비한다. SAL구조는 여러가지 부동한 층을 포함할 수 있다. 또한, SAL층 자체는 일 과정을 통해 더욱 개선할 수 있고, 당해 과정은 나아가서 예리한 변두리와 작은 틈새를 가지지 않는 금속재료부분을 덮을 수 있고, 2013년3월15일 제출한 미국 임시출원계열번호No.61/801,424호 및 2014년3월15일 제출한 PCT출원WO2014197096은 , 여러가지 목적을 위해, 상기 출원은 인용의 방식으로 본문에 합치고, 또한 PCT/US2014/028417 (Chou등 인원, “Analyte Detection Enhancement By Targeted Immobilization, Surface Amplification, and Pixelated Reading And Analysis”) , 여러가지 목적을 위해, 상기 출원을 인용의 방식으로 본문에 합친다.

[0857] M1. 일부 실시형태에 있어서, 확대표면은 결합부위 표면 또는 부근의 금속층이다.{2]

[0858] 샘플의 관련부피 중의 측정표적실체의 신호를 증폭하는 방법은

[0859] (a) 목표실체를 함유하는 샘플을 획득하고;

[0860] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 2개의 플레이트를 획득하되, 1개 플레이트는 그 표면에 결합부위를 포함하고, 당해 사이트는 신호확대표면을 포함하고, 당해 신호확대표면은 목표실체를 결합하고 신호확대표면 또는 그 부근의 광학신호를 확대하도록 배치되고; 여기서 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 대응하는 플레이트에 위치하며, 사전 설정된 높이를 가지고;

[0861] (c) 플레이트가 오픈 배치일 때, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 분리되며, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치이고;

[0862] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇고, 샘플관련체적은 결합부위에 접촉하고; 그리고

[0863] (e) 단계 (d) 다음, 플레이트의 닫힌 배치에서 일정 시간동안 배야하여, 샘플관련체적중의 목표실체가 결합부위에 결합하는 것을 허락하되; 관련체적은 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플이 결합부위에 접촉하는 부분이다.

[0864] M2. .샘플의 관련부피 중 표적실체를 측정하는 신호를 증폭시키는 장치는

[0865] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1플레이트와 제2플레이트; 를 포함하며,

[0866] 여기서, 제1플레이트는 그 표면에 1개의 결합부위를 포함하며, 당해 결합부위는 신호확대표면을 포함하고, 이는 (i) 샘플 중의 목표실체를 결합하고, (ii) 신호확대표면 또는 그 부근의 광학신호를 확대하도록 배치되고;

[0867] 여기서 하나 또는 두 상기 플레이트는 스페이서를 포함하며, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트에 위치하며 예정의 높이를 가지고;

[0868] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 상기 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

[0869] 다른 배치는 닫힌 배치이고, 이는 샘플이 오픈 배치 중 침적된 후 배치하고; 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서 및 샘플관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고; 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플두께보다 얇고;

[0870] 그 중 관련부피는 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 상기 샘플이 상기 결합부위에 접촉하는 부분이다.

[0871] 일부 실시형태에서 신호증폭표면은 금속-유전나노 구조, 금속-반도체 나노 구조 및 디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이 중의 최소 하나를 포함한다.

[0872] 일부 실시형태에서 신호증폭표면은 금속층을 포함한다.

[0873] **9. 체적 및/또는 농도의 탐지 및/또는 정량 (Q)**

[0874] 샘플관련체적의 정량 및/또는 제어는 샘플 중 화학화합물 (분석물, 실체, 시약 등을 포함) 의 농도의 정량 및/

또는 제어에 대하여 유용한 것이다.

[0875] 샘플체적 정량을 위한 상용방법은 계량피펫트 (예를 들면Eppendorf's “Research plus pipette, adjustable, 0.5-10μL”, SKU#3120000020) 또는 기하구조를 사용하는 것을 포함한다. PoC (임상현장) 또는 가정에서의 사용에 있어서 이러한 계량장치는 사용이 편리하지 못하고/ 또는 비용이 높다. 간단하고 저렴한 방법과 장치로 샘플 부피 및/또는 농도를 정량하고/또는 제어하여야 한다.

[0876] 본 발명의 하나의 방면은 계량용 피펫 및/또는 고정 미소 유체 통로를 이용하지 않고 플레이트에 침적되는 샘플의 관련부피를 정량 및/또는 제어하는 방법, 장치와 시스템이다. 관련부피는 샘플의 일부분 또는 전부부피일 수 있고, 샘플 중 표적 분석물 및/또는 실체의 농도의 정량 및/또는 제어에 관련된다. 본 발명의 방법, 장치와 시스템을 사용이 용이하고, 비용이 저렴하다.

[0877] **9.1 샘플관련체적을 정량하는 방법**

[0878] Q1. 샘플의 관련부피를 정량하는 방법은

[0879] (a) 샘플을 획득하며, 여기서 샘플관련체적은 정량되게 되고;

[0880] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 2개의 플레이트를 획득하되, 플레이트 중의 1개 또는 2개는 모두 스페이서를 포함하고, 상기 스페이서는 예정의 스페이서간의 거리와 높이를 가지고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정하고;

[0881] (c) 플레이트가 오픈 배치를 나타낼 경우, 2개의 플레이트 중의1개 혹의 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 혹은 완전 분리되어, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고; 그리고

[0882] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시켜 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치인 경우의 샘플의 최대두께보다 얇고, 스페이서 중의 적어도 2개는 샘플 내에 위치하고;

[0883] (e) 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플관련체적을 정량하고;

[0884] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0885] Q2. 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피를 정량하는 방법은

[0886] (a) 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하고;

[0887] (b) 2개의 플레이트 사이에서 정량대기 중인 샘플을 제작하고;

[0888] (c) 2개의 플레이트를 압축하여 샘플형상을 변형시키고 (따라서 샘플두께를 감소) , 플레이트 사이에서 샘플을 측면으로 전개하고; 그리고

[0889] (d) 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플관련체적을 정량하고;

[0890] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0891] **9.2 샘플 중의 관련체적을 정량하기 위한 플레이트**

[0892] Q3. 샘플 중의 관련부피를 정량하는 플레이트는

[0893] 플레이트, 당해 플레이트는 표면에 (i) 예정의 스페이서 사이의거리 및 높이를 가지며 표면에 고정된 스페이서, 및 (ii) 관련체적을 정량대기 중인 샘플에 접촉하기 위한 샘플접촉구역을 가지고, 여기서 적어도 1개 스페이서는 샘플접촉구역 내에 위치한다.

[0894] **9.3 샘플 중의 관련체적을 정량하기 위한 장치**

[0895] Q4. 샘플 중의 관련부피를 정량하는 장치는

[0896] 제1플레이트와 제2플레이트를 포함하며, 제1플레이트와 제2플레이트는 (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있고, (b) 정량하기 위한 관련부피를 구비하는 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하며,

[0897] 그 중 하나 또는 두개의 플레이트의 표면에는 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서

간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0898] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서,상기 오픈 배치에서 두 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플은 두 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고,

[0899] 그 중 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 닫힌 배치에서 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 샘플관련 부피는 플레이트들 사이에 있고, 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 그 두께는 플레이트가 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇고, 최소 하나의 플레이트가 샘플 내부에 있고;

[0900] 그 중 상기 샘플의 상기 관련부피는 상기 닫힌 배치에서 정량되며, 상기 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0901] **9-5. 샘플의 관련부피를 측량**

[0902] MS1. 본 발명中, 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플의 관련체적을 정량하기 위한 실시형태은 아래의 5개를 포함하지만 그 각각에 제한되지 않는다.

[0903] (a) 기계, 광학, 전기학 또는 그 임의의 조합의 방법을 통해샘플의 관련체적을 측정하고;

[0904] (b) 기계, 광학, 전기학 또는 그 임의의 조합의 방법에서 선택한 방법을 사용하여 독립적으로 샘플의 관련체적과 관련된 1개 또는 복수의 파라미트를 측정하고;

[0905] (c) 샘플관련체적과 관련되 예정의 1개 또는 몇개의 파라미트 (즉, 플레이트가 닫힌 배치 이전에 확정한 샘플의 파라미트) 를 사용하고;

[0906] (d) (i) 플레이트가 닫힌 배치일 때 관련체적과 관련된 1개 또는 몇개의 파라미트를 측정하고, 그리고 (ii) 플레이트가 닫힌 배치 이전에 미리 관련체적과 관련된 기타 파라미트를 확정하는 방식으로 샘플의 관련체적을 확정하고;

[0907] (e) 비샘플체적을 확정하고;

[0908] (f) 이상 (즉 a, b 및 c) 의 임의의 조합이다.

[0909] 단락MS1의 방법에서, 기계방법은 스페이서 (즉, 기판의 내표면과덥개 플레이트 사이의 간격을 예정값으로 조절하는 기계적 장치) , 기계적 프로브 또는 자, 음파 (예를 들면, 초음파의 반사 및/또는 간섭으로 간격을 측정) , 또는 그 임의의 조합을 사용하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0910] 단락MS1의 방법에서, 광학방법은 광간섭 혹은 광학 이미징 (예를 들면, 샘플의 2D (2차원) /3D (3차원) 이미지를 여러번 광학 촬영하고 (다른 시각, 다른 파장, 다른 위상 및/또는 다른 편광) ,이미지 처리 또는 그 임의의 조합을 사용하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0911] 전기학 방법은 전기용량 또는 저항 또는 임피던스 측량, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0912] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플두께의 측정은 2개의 플레이트의 내표면 사이의 간격을 측정한다.

[0913] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서, 샘플관련체적과 관련된 예정의 1개 또는 몇개의 파라미트를 사용하되, 예정의 파라미트는 플레이트가 닫힌 배치일 때 스페이서에 의해 조절하는 예정의 샘플두께이다.

[0914] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플관련체적과 관련된 예정의 1개 또는 몇개의 파라미트를 사용하되, 예정의 파라미트는 예정의 스페이서 높이이다.

[0915] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련체적과 관련된 파라미트는 닫힌 배치 하의 파라미트로서, (i) 제1플레이트 및 제2플레이트의 내표면 사이의 간격 (CROF에서) , (ii) 샘플두께, (iii) 샘플구역의 전부 또는 관련부분, (iv) 샘플체적의 전부 또는 관련부분 또는 (v) 그 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0916] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플 부피 또는 관련 샘플 부피를 정량하는 것은 이하의 단계를 포함한다. 즉 (i) 샘플 두께에 전부 샘플면적을 곱하여 전부 샘플 부피를 획득하고, (ii) 샘플 두께에 관련샘플면적을 곱하여 관련 샘플 부피를 획득하고, 또는 (iii) 관련샘플 두께에 전부 또는 관련샘플면적을 곱하여 관련

샘플 부피를 획득한다.

[0917] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 측정은 관련체적의 3D (3차원) 이미지의 촬영이다.

[0918] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플관련체적의 측면적을 측정하고, 이를 관련체적두께와 함께 샘플관련체적의 체적을 확정하는데 사용하는 것을 통해 샘플의 관련체적을 정량하되; 관련체적의 두께는 스페이서의 정보로 확정하고, 스페이서의 정보는 스페이서 높이를 포함하고;

[0919] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플과 스페이서의 관련체적의 가로방향 구역을 함께 측정하여 샘플의 관련체적을 정량한 다음 이를 관련체적두께 및 스페이서 체적과 함께 샘플관련체적의 체적을 확정하는데 사용하는 것을 통해 샘플의 관련체적을 정량하되, 관련체적의 두께는 스페이서의 정보로 확정하고;

[0920] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플관련체적의측면적과 두께를 측정하여 샘플관련체적을 정량하고;

[0921] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 광학적으로 샘플관련체적의 체적을 측정하여 샘플관련체적을 정량한다.

[0922] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 눈금표기는 플레이트가 닫힌 배치일 때 샘플관련체적의 정량을 협조하는데 사용되고, 눈금표식의 일부 실시형태에 있어서, 그 사용 및 측정 등은 제2절에서 서술한다.

[0923] 단락MS1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 샘플관련체적의정량은 비샘플체적을 빼는 단계를 더 포함하되, 일부 실시형태에서 비샘플체적은 본 공개에서 서술한 실시형태으로 확정한다.

[0924] **9-4. 샘플관련체적 중 분석물농도를 정량하는 방법**

[0925] Q5. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0926] (a) 단락Q1의 방법 주의 단계를 수행하고; 그리고

[0927] (b) 단계 (a) 다음 관련체적에서 온 분석물과 관련된 신호를 측정하되, 관련체적은 적어도 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0928] Q6. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0929] (a) 단락Q2의 방법 중의 단계를 수행하고; 그리고

[0930] (b) 단계 (a) 다음 관련체적에서 온 분석물과 관련된 신호를 측정하되, 관련체적은 적어도 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0931] 단락 Q5-6 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 일부 실시형태에서 진일보 샘플의 관련부피에서 나온 분석물에 관련되는 신호를 관련부피의 부피로 나누어서 분석물 농도를 계산하는 단계를 포함한다.

[0932] 단락Q5-6중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 하나 또는 두 상기 플레이트는 결합부위, 저장부위 또는 양자를 포함한다.

[0933] 단락Q5-6중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 분석물과 관련되 신호는 직접 분석물에서 오거나 분석물에 부착된 표기의 신호이다.

[0934] Q7. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0935] (a)단락Q1의 방법 중의 단계를 수행하되, 하나 또는 두 상기 플레이트는 1개의 결합부위를 더 포함하고, 그리고

[0936] (b) 단계 (a) 다음 관련체적에서 온 분석물과 관련된 신호를 측정하되, 관련체적은 적어도 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0937] Q8.

[0938] 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0939] (a)단락Q2의 방법 중의 단계를 수행하되, 하나 또는 두 상기 플레이트는 1개의 결합부위를 더 포함하고; 그리고

[0940] (b) 단계 (a) 다음 관련체적에서 온 분석물과 관련된 신호를 측정하되, 관련체적은 적어도 샘플의 일부분 또는 전부 체적이다.

[0941] 단락Q7-8중의 임의의 일 단락의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서 분석물과 관련된 신호는 직접 결합부위에 결합된 분석물에서 오는 신호이거나 결합부위에 결합된 분석물에 부착된 표기의 신호이다.

[0942] **9.5 샘플의 관련체적 중의 분석물농도를 정량하기 위한 플레이트**

[0943] Q9. 샘플의 관련체적 중의 분석물농도를 정량하기 위한 플레이트로서,

[0944] 플레이트는 그 표면에 (i) 예정의 스페이서간의 거리와 높이를 가지는 스페이서, 및 (ii) 관련샘플체적에서의 분석물농도를 정량대기 중인 샘플을 접촉하기 위한 샘플접촉구역을 가지되, 적어도 하나의 상기 스페이서가 샘플접촉구역 내에 있다.

[0945] **9.6 샘플관련체적 중 분석물 농도를 정량하기 위한 장치**

[0946] 샘플 중 표적 분석물 및/또는 실체의 수량을 정량하고, 샘플의 관련부피를 정량하면, 샘플 중의 표적 분석물 및/또는 실체의 농도을 정량 또는 제어할 수 있다.

[0947] Q10. 샘플의 관련부피 중의 분석물 농도를 정량하는 장치는

[0948] (a)상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성하고, (b)전부 샘플접촉구역을 구비하여 관련부피 중 정량할 분석물 농도의 샘플에 접촉하며, 그 중 하나 또는 두개의 플레이트의 표면에는 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지는 스페이서가 있고, 각 스페이서는 이와 상응한 플레이트와 고정된 제1플레이트와 제2플레이트를 포함하며,

[0949] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서,상기 오픈 배치에서 두 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플은 두 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고,

[0950] 그 중 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 닫힌 배치에서 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 샘플관련 부피는 플레이트들 사이에 있고, 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 그 두께는 플레이트가 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇고, 최소 하나의 플레이트가 샘플 내부에 있고;

[0951] 그 중 샘플의 관련부피 중의 분석물 농도는 닫힌 배치에서 정량되며, 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0952] 단락 Q9와 Q10 중 임의의 일 단락의 장치에서, 플레이트는 진일보 결합부위 또는 저장부위 또는 이 양자를 포함한다.

[0953] 결합부위의 일 실시형태는 결합샘플 중의 분석물의 결합부위이다.

[0954] 단락Q9 및 Q10중 임의의 일 단락의 장치에서, 플레이트는 1개또는 복수의 눈금표식을 포함하되, 눈금표식의 일부 실시형태은 제2절에서 서술한다.

[0955] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 측정장치는 영상장치와 카메라 중의 적어도 1개를 포함한다.

[0956] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 측정장치는 샘플관련체적의 가로방향 구역을 이미징하도록 배치된다.

[0957] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 측정장치는 샘플관련체적의 가로방향 구역을 밝혀주는 광원을 포함한다.

[0958] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 농도를 계산하는 단계는 총표적 분석물 또는 실체를 관련샘플체적으로 나눈다.

[0959] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 측량신호는 광학영상 형성장치로 표적 분석물 또는 실체를 계산한 수량이다.

[0960] 예를 들면 측량은 광학 현미경을 이용하여 혈액샘플 중의 혈구 (적혈구, 백혈구, 혈소판) 를 측량할 수 있다.

[0961] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서, 샘플 중 표적 분석물 또는 실체의 수량을 측정하는 실시형태은 표면의 표적 분석물을 포획하거나 실체의 표면 고정화 평가하는 것일 수 있다.

[0962] 일부 실시형태에서 샘플 부피 또는 샘플 중의 분석물을 검출/정량하는 설비는 단락 Q1-10 중의 임의의 장치, 이

에 (1) 광학영상 형성장치, 및/또는 (2) 광원 및 광학영상형성장치 등을 가한 것을 포함한다.

[0963] 광학영상형성장치는 광전센서, 광학렌즈, 필터, 편광기, 파장판, 광선분할기, 기계안착장치 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0964] 일부 실시형태에서 관련샘플면적 또는 부피의 측량은 (i) 제1플레이트, 덮개판, 이 양자 사이 또는 이들의 임의의 조합에는 지표를 구비하고, (ii) 광학영상을 찍고 (예를 들면 샘플의 2D (2차원) /3D (3차원) 영상을 찍고, 부동한 시각, 부동한 파장, 부동한 위상 및/또는 부동한 편광으로 여러번 영상을 찍는다) , 및 (iii) 표지와 샘플에 의거하여 영상을 처리한다.

[0965] 관련수단은 표적 분석물 농도를 확정하는 것과 관련된다.

[0966] **스캔.** 일부 실시형태에서 샘플에서 신호을 읽는 것은 주사방법을 사용한다.그 중 판독기 (예를 들면 광검출기또는 카메라) 는 샘플 (또는 플레이트) 의 일부분을 읽고, 그 후, 샘플 (또는 플레이트) 의 다른 일부분에 이동하며, 그 과정은 샘플 (또는 플레이트) 의 어떤 사전에 지정한 부분이 판독될 때까지 지속된다. 샘플의 주사판독은 샘플 (또는 플레이트) 의 전부 또는 일부분 샘플 (또는 플레이트) 을 커버한다. 일부 실시형태에서 주사판독은 샘플 (또는 플레이트) 위치를 지시하는 위치 지표에 의하여 보조된다. 위치표식의 일례는 고정된 주기와 위치를 가지는 주기성 스페이서이거나, 샘플 또는 플레이트의 위치를 지시하기 위한 예정의 위치와 치수를 가지는 관련구역의 표기물이다.

[0967] **10 분석물 및 기타 탐지 및 정량 (D)**

[0968] 일부 실시형태中, 분석물과 관련된 신호를 측정하는 것을 통해 분석물을 탐지 및/또는 정량(예를 들면, 평가)하되, 신호는 광학신호, 전기신호, 기계적신호, 화학-물리신호 또는 그 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서 CROF장치 중의 두 플레이트는 상호 접근할 때 분석물 측정을 수행한다. 일부 실시형태에서 CROF장치 중의 두 플레이트가 상로 갈라질 때 분석물 측정을 수행한다.

[0969] 광학신호는 빛 (즉 광자) 의 반사, 난사, 투사, 흡수, 스펙트럼, 색, 발사, 강도, 파장, 위치, 편광, 발광, 형광, 전장발광, 화학발광, 전기화학발광 또는 그 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 광학 신호는 광학영상 (즉 광신호 대 샘플 또는 장치의 위치) 으로 표현되거나 또는 지정된 면적 또는 부피의 전부의 광자의 총 수량으로 표현된다 . 빛의 바람직한 파장은 400 nm~1100 nm의 범위내, 50 nm~400 nm의 범위내, 1 nm~50 nm의 범위내 또는 1100 nm~30000 nm의 범위내이다. 다른 일 바람직한 파장은 테라헤르츠이다.

[0970] 전기신호는 전하, 전류, 임피던스, 용량, 저항 또는 그 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 기계신호는 기계파, 음파, 충격파 또는 진동을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 화학물리신호는 반응 중에서 발생된 PH 수치, 이온, 열량, 기포, 색상변화를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0971] 예를 들면, 표기는 비드이고, 상기 표기는 분석물 특의성 결합과정을 통해 (예를 들면, 탐지제를 사용하여 비드을 분석물에 결합시키고, 포획제를 사용하여 비드을 가지는 분석물을 포획하고, 포획제를 사용하여 분석물을 결합하며, 이어서 탐지제를 사용하여 비드과 부착하거나, 기타 방법) 표기에 부착된다. 포획제와 검출제는 분석물에 특이성 결합된다)에 부착되고, 그 후, 측량을 이용하여 분석물에 부착된 각 비드에 대하여 계산을 진행한다.

[0972] 일부 실시형태에서 광학수단에 의하여 각 분석물 또는 비드를 검출하고 통계한다 (예를 들면 (i) 광학라벨 및 라벨의 판독, (ii) 표면 플라즈마의 공진, (iii) 광학간섭, (iv) 전기학 방법 (예를 들면 전기용량, 저항, 임피던스등) 또는 기타) . 센서는 제1플레이트 및/또는 제2플레이트의 표면에 있을 수 있다.

[0973] 어떤 실시형태는 (a) 표면고정측정, (b) 대량의 측정 (예를 들면 혈구 계산) 및 (c) 기타 중의 분석물 농도에 대한 확정을 포함한다. 일부 실시형태에서 샘플 부피, 샘플의 관련부피 또는 농도의 방법은 스마트폰을 사용한다.

[0974] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 일부 실시형태에서, 신호측정은 샘플 중 분석물의 수량을 측정하거나,샘플 중의 분석물에 부착된 표기의 수량을 측정한다. 단락Q5의 다른 실시형태에서 “신호측정”은 (a) 각 분석물 또는 각 분석물에 부착된 표기를 인식하고, (b) 그들의 수량을 카운트하는 것이다.

[0975] 일부 실시형태에 있어서, 분석물탐지는 전극이 제1플레이트 및 제2플레이트의 1개 또는2개에 놓인 경우의 전기학적 방법이다. (이는 CROF를 사용하는 임의의 방법 및 장치이다) . 전극은 샘플의 전하, 전류, 전기용량, 임피던스 또는 저항 또는 이들의 임의의 조합을 측량한다. 전극은 샘플 중의 전해질을 측량한다. 전극의 두께는 스

페이서의 두께 이하이다. 일부 실시형태에서 전극는 스페이서의 일부분으로 사용된다. 전극은 각종 전도성 재료로 제조되었다. 바람직한 전극재료는 금, 은, 알루미늄, 동, 백금, 탄소나노튜브 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0976] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 측정이 사용하는 장치는 카메라 혹은 광검출기에 측정하도록 배치된 옵션프로세서를 가한 것이다.

[0977] 단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 일부 실시형태에서, 농도확정장치는 측정값 (체적, 면적, 두께, 분석물수량, 강도) 에 근거하여 농도를 확정하도록 배치된 프로세서를 포함한다.

[0978] 在단락Q1-10중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에 있어서, 일부 실시형태에서, 측정한 가로방향 구역, 두께, 및 측정한 목표분자의 양에 근거하여 관련체적 중 표적 분석물의 농도를 확정하도록 배치된 농도확정장치를 더 포함한다.

[0979] **화소리딩 및 분석을 이용한 더 많은 신호탐지**

[0980] 본 발명에 있어서, 일부 실시형태에서, 샘플, 분석물, 실체, 결합부위, 시약 , CROF플레이트에서 오는 신호 또는 그 임의의 조합의 신호를 탐지 및 분석한다. 본 공개에서 기술하는 화소화 판독과 분석을 이용하는 신호검출의 일부 실시형태, 기타 일부 실시형태는 공개번호 WO2014144133A와 출원번호 PCT/US2014/028417 (Chou등, “Analyte Detection Enhancement By Targeted Immobilization, Surface Amplification, And Pixelated Reading And Analysis”) 에 기재되며, 임의의 목적을 위하여 상기 출원을 인용하는 방식으로 본 명세서에 기재한다.

[0981] 일부 실시형태에서 신호는 전자기 신호이며, 부동한 주파수, 광도, 형광, 색도, 발광성 (전기 및 화학발광) , 라만 산란, 시간분별신호 (깜빡임) 를 구비하는 전기 및 광신호를 포함한다. 신호는 플레이트와 판독장치 사이의 국부적 전기, 국부적 기계, 국부적 생물 또는 국부적 광학 상호 작용에 의하여 생기는 힘일 수 있다. 신호는 신호의 공간(즉 위치), 시간 및 분광 분포도 포함한다. 검출신호는 흡수될 수도 있다.

[0982] 분석물은 단백질, 펩티드, DNA, RNA, 핵산, 소분자, 세포, 부동한 형상의 나노 입자를 포함한다. 표적 분석물은 용액일 수 있고, 기체 또는 가스 위상일 수도 있다. 감지는 존재의 검출, 농도의 정량 및 표적 분석물의 상태의 확정을 포함한다. 일부 실시형태에서 전계를 이용하여 분자 선택 또는 결합 및 검출을 보조한다.

[0983] **검출/판독 방법**

[0984] 광학탐지 (즉, 전자기 방사를 통해 탐지) 의 일부 실시형태의 방법에 있어서, 원거리장 광학방법, 근거리장 광학방법, 에피형광스펙트롬학, 공초현미경, 이광자현미경 및 전내부반사현미경 방법을 포함하되, 표적 분석물은 전자기 방사체에 표기되며, 이런 현미경 중의 신호는 CROF플레이트의 확대표면을 통해 확대할 수 있다.

[0985] 일부 실시형태에서 신호는 상기 신호의 위치정보, 국부적 강도, 국부적 스펙트럼, 국부적 편광, 국부적 위상, 국부적 라만 특징 정보 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0986] 일부 실시형태에서 신호의 검출은 하나의 구역에 나온 총합 신호를 측량한다 (즉 구역의 어떠한 위치든지 구역의 신호) .

[0987] 일부 실시형태에서 신호의 탐지는 1개 구역의 이미지 (즉 신호와 위치) 를 측정하되; 즉 당해 구역은 복수의 화소로 나누어지며, 당해 구역의 각 화소 중의 신호를 단독 측정하고, 이는 “PIX” 또는 “화소화 이미징 탐지”라고도 한다. 각 화소의 단독 측량은 병행 또는 순차 또는 혼합되어 진행할 수 있다.

[0988] 일부 실시형태에 있어서, 리딩은 적당한 탐지시스템을 사용하여 순차 또는 평행 또는 그들의 조합으로 신호를 탐지하고, 순차탐지에서 1회에 1개 또는 몇개 화소를 탐지하며, 스캐너는 탐지를SAL의 기타 구역으로 이동하는데 사용되게 된다. 평행탐지에서, 이미징 카메라 (예를 들면CCD카메라) 와 같은 다화소 탐지어레이를 사용하여 다른 화소로부터의 신호를 동시에 탐지한다. 주사는 단일 경로 또는 복수의 경로로 진행될 수 있으며, 각 경로의 화소 크기는 부동하다. PCT/US2014/028417의 도2C는 x, y, z 단계의 화소화 판독을 개략적으로 표시한다.

[0989] 판독/검출하는 화소 크기는 광학 해상도 및 총 판독시간의 평형을 일도록 조절된다.비교적 작은 화소 크기는 긴 시간에 거쳐SAL의 전체 또는 일부분을 판독/주사된다. 전형적인 화소치수는 1 μm내지 10 μm이다. 화소는 부동한 형상 즉 원형, 정사각형 및 직사각형을 구비한다. 화소 크기의 하한은 현미경 시스템의 광학 해상도에 의하여 확정되며, 화소 크기의 상한은 영상형성장치의 불균일한 광학 영향 (광행차, 조명 균일도등) 에 의한 판독 오차를 피면하도록 확정된다.

[0990] **판독시스템**

[0991] PCT/US2014/028417의 도면을 참조하면, 리딩 시스템의 일 실시형태은 (a) CROF를 위한 1개 또는 복수의 플레이트; (b) 상기 플레이트의 표면에서 발사한 신호의 이미지를 생성하기 위한 리딩장치**205**로서, 신호는 단독의 표적 분석물 결합사건이고; (c) 플레이트 및 영상장치의 장비부품**300**; (d) 상기 이미지를 저장하기 위한 전자장비 및 데이터 저장기**301**; 및 (e) 이미지의 1개 구역 중의 단독결합사건을 인식 및 카운트하기 위한 프로그래밍을 포함하는 컴퓨터;를 포함한다.

[0992] 장치부품(300)은 3개 (x, y, z) 의 직교방향 중의 최소 하나의 직교방향에서 플레이트와 판독장치의 상대 위치를 제어 또는 개변하여 신호를 판독한다. 장치부품의 실시형태은 스캐너(301)를 포함한다.

[0993] 일부 실시형태에서 스캐너(301)은 3개 (x, y, z) 직교방향 중의 최소 하나를 주사한다. 일부 실시형태에 있어서, 리딩장치**302**는 CCD카메라이고, 일부 실시형태에 있어서, 리딩장치**302**는 광학필터**303**, 분광계, 렌즈**304**, 조리개, 빔 스플리터**305**, 미러**308**, 편광자**307**, 웨이브플레이트 및 셔터에서 선택한 광학장치를 포함하는 광전탐지기이다. 일부 실시형태에서 판독장치(302)는 스마트폰 또는 휴대전화이고, 로컬 및 원격 통신 능력을 구비한다. 판독장치는 기 신호의 위치, 국부적 강도, 국부적 스펙트럼, 국부적 편광, 국부적 위상, 국부적 라만 특징, 또는 이들의 임의의 조합을 수집한다.

[0994] 일부 실시형태에 있어서, 광학필터**303**, 광빔 스플리터**305**, 광섬유, 광전탐지기 (예를 들면 pn접합, 다이오드, PMT (광전자배증관) 또는APD (애벌란시 포토다이오드) , 이미징 카메라 (예를 들면, CCD카메라 또는 휴대폰 카메라)) , 및 분광계는 장치조합301이 제공하는 스캐너와 함께 원거리장 공초점 세팅 또는 광시야각 세팅를 이용한 현미경시스템에 결합된다.

[0995] 일부 실시형태에서 공초점 설치에서 1회에 하나 또는 복수의 화소의 휘도, 시간 변화와 광스펙트럼 변화를 기록하고 SAL의 전체 관심 있는 구역을 래스터 주사하여 판독을 진행한다. 일부 실시형태에서 광시야 설치에서, 카메라를 이용하여 1회에 전체 또는 일부분 SAL구역의 휘도와 시간 변화를 기록한다. 일부 실시형태에서 적합한 광학필터와 광선 조작기 (편광기, 광선분할기, 광섬유 등) 를 이용하여 필요한 신호만 수집되고 검출되게 확보한다. PCT/US2014/028417의 도9는 이 시스템의 부품의 일종 배치를 개략적으로 표시한다. 일부 실시형태에 있어서, 분석은 이미징 과정방법을 포함하되, Open-CV 혹은 Image-J중의 방법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0996] **화소화 분석 (PIX) .** PIX의 일부 실시형태에서, 화소화 방식으로 검출된 신호를 분석하여, 특정 화소 또는 여러 개의 화소에서의 특정 분자의 수량 및/또는 유형을 확정하고, 이는 반대로 표적 분석물의 유형 및/또는 농도를 정량하는데 사용된다. 용어 “화소화 방식으로 탐지된 신호”는 이런 방법을 가리키되, 신호를 가지는 구역은 복수의 화소로 분리되며, 당해 구역에서 온 각 화소의 신호는 단독으로 측정되고, 당해 신호도 “PIX” 또는 “화소화 이미징 탐지 ”라고 한다. 각 화소의 단독 측량은 병행 또는 순차 또는 혼합되어 진행할 수 있다.

[0997] 일부 실시형태에서 분석은 분석신호의 공간, 속도, 스펙트럼 정보를 포함한다. 일부 실시형태에서 분석은 통계분석, 비교, 통합 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. PCT/US2014/028417의 도5는 이 방법의 일 실시형태의 흐름도를 표시한다.

[0998] **11 표기**

[0999] 전체 공개에 기술한 광학 라벨의 실시형태의 하나의 또는 임의의 조합은 본 발명의 전체설명에 기술한 전부의 방법과 장치 전부에 적용한다.

[1000] 일부 실시형태에 있어서, 표기는 탐지제, 분석물 또는 실체 (연결물) 에 부착된다.

[1001] 어떤 실시형태에서 라벨은 광학라벨, 전기 라벨, 광학 또는 전자 신호를 발생하는 효소, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[1002] 어떤 실시형태에서 검출제, 분석물 또는 실체 (연결체) 는 연결분자 (예를 들면 단백질, 핵산 또는 기타 화합물) 에 부착되었고, 그 분자는 후에 라벨에 부착된다.

[1003] 일부 실시형태에서, 세포 (예를 들면 혈액세포, 세균 등) 또는 나노과립은 표기염색된다.

[1004] 일부 실시형태에 있어서, 광학표기는 광학신호를 생성할 수 있는물체로서, 광학신호의 생성은 광(즉 광자)의 반사, 난사, 투사, 흡수, 스펙트럼, 색, 발사, 강도, 파장, 위치, 편광, 발광, 형광, 전장발광, 광루미네선스(형광), 화학발광, 전기화학발광 또는 그 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1005] 일부 실시형태에서 광학 신호는 광학영상 (즉 광신호와 샘플 또는 장치의 위치) 또는 지정된 면적 또는 부피에

서 나오는 전부의 광자의 총 수량의 형식이다.

[1006] 빛의 바람직한 파장은400 nm 내지 1100 nm의 범위 내에 있고, 50 nm 내지 400 nm의 범위 내에 있고, 1 nm 내지 50 nm의 범위 내에 있거나, 1100 nm 내지 30,000 nm의 범위 내에 있다.

[1007] 다른 일 바람직한 파장은 테라헤르츠이다.

[1008] **비드, 나노 입자와 양자점.**

[1009] 일부 실시형태에서 광학라벨은 비드, 나노 입자, 양자점 또는 이들의 임의의 조합이다.

[1010] 일부 실시형태에 있어서, 비드, 나노과립 또는 양자점의 직경은1 nm이하, 2 nm이하, 5 nm이하, 10 nm이하, 20 nm이하, 30 nm이하, 40 nm이하, 50 nm이하, 60 nm이하, 70 nm이하, 80 nm이하, 100 nm이하, 120 nm이하, 200 nm이하, 300 nm이하, 500 nm이하, 800 nm이하, 1000 nm이하, 1500 nm이하, 2000 nm이하, 3000 nm이하, 5000 nm이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1011] 일부 실시형태에 있어서, 비드 혹은 양자점은 표기로 이용되며, 미리 CROF의 플레이트에 도포되며, 2개의 플레이트 사이의 내부간격은 1 μm이하, 10 μm이하, 50 μm이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1012] 일부 실시형태에서 용액에서 비드사이의 분리

[1013] - 확산시간。

[1014] (이전매체의 관련부피의 두께는 광학 라벨의 전체 두께에세의 확산 시간이 1 ms미만이 되게 하며,

[1015] - 용해시간는 제어할 수 있다.

[1016] 광자, 열량 또는 기타 여기 및 그 조합으로 제어한다.

[1017] 여기 에너지를 부가하기 전에 용해는 시작되지 않는다.

[1018] 일부 실시형태에 있어서, 표기는 직경이10 nm이상인 나노 과립이다.

[1019] 이런 큰 직경의 나노과립은 소분자 (질량<1000 Da) 및 대분자 (질량=1,000 내지 1,000,000돌턴 (da)) 보다 더 작은 확산파라미트를 가져, 주어진 용액과 거리에 대하여 확산시간이 더 길게 한다.

[1020] 확산 시간을 감소시키는 것은 확산거리를 감소시키는 것이다.

[1021] 광학표기의 직경이 수 나노미터보다 큰 비드이거나 기타 나노과립인 경우, 이는 기존기술에 대하여 특별한 장점을 가진다.

[1022] 이는 액체 중 물체의 확산 상수가 일차 근사(the first order approximation)하며, 물체의 직경에 반비율하기 때문이다 (아인슈타인-스토크스 방정식) .

[1023] 예를 들면, 직경이 각각20 nm, 200 nm 및 2000 nm인 비드모양광학표기는 2 nm의 비드보다 10, 100 및 1000배 큰 확산파라미트를 가진다 (따라서, 확산시간도 10, 100 및 1000배 길다) .

[1024] 현재 측정에 사용되는 전형적인 확산거리는 PoC (임상현장) 에 대한 응용에서 실제상 포화 배양시간이 길게 한다.

[1025] 하지만, 본 발명은 직경이 수 나노미터보다 큰 광학표기의 배양시간이 긴 문제를 해결하였다.

[1026] 본 발명은 광학 라벨을 플레이트의 표면에 저장하고, 그 후, 저장표면을 서브 미리미터, 마이크로미터 또는 심지어 나노급 이격거리 (양자 사이) 의 결합부위 부근에 설치하고, 이전매체로 이격 틈을 채운다 (그 중 저장한 광학 라벨은 이전매체 중에 용해되고 결합부위에 확산된다) .

[1027] 본 발명은 스페이서 기술을 용이하게 사용하여 큰 결합부위 구역에서 이러한 작은 거리를 균일하게 제어할 수 있다.

[1028] 분석물을 표기하는 것은 예를 들면 표지제를 사용하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면 라벨을 검출할 수 있는 분석물 특이성 결합 요소.

[1029] 탐지가능한 표기는 형광표기, 비색표기, 화학발광표기, 효소결합시약, 다색시약, 아비딘-스트렙타아비딘 결부

탐지제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1030] 어떤 실시형태에서 검출할 수 있는 라벨은 형광 라벨이다.

[1031] 형광 라벨은 형광 탐지기로 검출된 라벨 부분일 수 있다.

[1032] 예를 들면 형광 라벨과 관심 분석물의 결합은 관심 분석물이 형광 탐지기에 의하여 검출되도록 한다.

[1033] 형광 라벨의 실례는 시약과 접촉 후의 형광의 형광분자, 전자기 방출 (예를 들면 UV, 가시광선, X선 등) 로 조사 할 때의 형광의 형광 분자 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1034] 일부 실시형태에서, 표기에 이용되는 적합한 형광분자(형광단)은 IRDye800CW, 알렉사 790, 다이라이터 800, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시안산염, 카르복시 플루오레세인의 숙신이미딜 에스테르, 플루오레세인의 숙신이미딜 에스테르, 디클로로트리아의 5-이성체, 격리된 카르복시플루오레세인의-알라닌-카르복사미트, 오리건 그린 488, 오리건 그린 514 ; 루시퍼옐로 (Lucifer Yellow) , 아크리딘오렌지, 로다민, 테트라메틸로다민, 텍사스 레드 (Texas Red) , 프로피디움 요오드화물, JC-1 (5,5', 6,6'-테트라클로로-1,1',3,3'-테트라에틸 벤지미다조일 카보시아닌 요오드화물) , 테트라브로모로다민123, 로다민6G, TMRM (테트라메틸 로다민 메틸에스테르) , TMRE (테트라메틸 로다민 에틸에스테르) , 테트라메틸로다민, 로다민B와 4-디메틸아미노테트라메틸로다민, 녹색형광단백질, 청색-이동 녹색형광단백질,시안-이동 녹색형광단백질, 적색-이동 녹색형광단백질, 황색-이동-녹색형광단백질, 4-아세트아미도-4'-이소티오시안아토스틸벤-2,2'-디술폰산; 아크린딘, 아크리딘 이소티오시안산염과 같은 아크리딘 및 그 파생물, ; 5- (2'-아미노에틸) 아미노나프탈렌-1-황산 (EDANS) ; 4-아미노-N-W[3-비닐술포닐) 페닐]나프타-아리미드-3,5-디술폰산염; N- (4-아니리노-1-나프틸) 마레이미드; 안트라닐아미드; 4,4-디플루오로-5- (2-티에닐) -4-보라-3a,4a디아자-5-인다센-3-프로피온산BODIPY; 폭포청; 명황색; 쿠머린 및 그 파생물: 쿠머린, 7-아미노-4-메틸쿠머린 (AMC, 쿠머린120) , 7-아미노-4-트리플루오로메틸쿠머린 (쿠머린151) ; 시아닌 물감; 청색소; 4',6-디아미니디노-2-페닐인돌 (DAPI) ; 5',5"-디브로모피로갈롤-술포나프탈레인 (브로모피로갈롤 레드) ; 7-디에틸아미노-3- (4'-이소티오시아네토페닐) -4-메틸쿠머린; 디에틸렌 트리아민 펜타 아세트산염; 4,4'-디이소티오시아네토 디히드로스틸벤 -2,2'-디술폰산; 4,4'-디이소티오시아네토 스틸벤-2,2'-디술폰산 ; 5- (디메틸아미노]나프탈렌-1-술포닐염화물 (DNS, 단실염화물) ; 4-디메틸아미노 페닐 아조 페닐-4'-이소티오시안산염 (DABITC) ; 에오신 및 그 파생물 : 에오신, 에오신 이소티오시안산염 ; 에리트로신 및 그 파생물 : 에리트로신B, 에리트로신, 이소티오시안산염; 에티듐; 플루오레세인 및 그 파생물 : 5-카르복시플루오레세인 (FAM) , 5- (4,6-디클로트리아진-2-기) 아미노-플루오레세인 (DTAF) , 2',7'-디메톡시-4,5'-디클로로-6-카르복시플루오레세인 (JOE) , 플루오레세인, 이소티오시안산 플루오레세인, QFITC, (XRITC) ; 플루오레사민; IR144 ; IR1446; 말라카이트 그린 이소티오시안산염; 4-메틸 벨리 페로네오토 크레졸프탈레인; 니트로트로신; 파라로자니린; 페놀 레드; B-피코에리트린; 오프탈 디알데히드; 피렌 및 파생물: 피렌, 낙산피렌, 석신이미딜1-피렌; 낙산염양자점; 활성 레드4 (Cibacron™ Brilliant Red 3B-A) 로다민 및 그 파생물 : 6-카르복시-X-로다민 (ROX) , 6-카르복시 로다민 (R6G) , 리자민 로다민B술포닐염산로다민 (Rhod) , 로다민B, 로다민123, 로다민X이소티오시안산염, 술포로다민B, 술포닐로다민101, 술포닐로다민101의 술포닐 염화물 파생물 (텍사스 레드) ; N,N,N',N'-테트라메틸 -6-카르복시로다민 (TAMRA) ; 테트라메틸 로다민 ; 테트라메틸 이소티오시안산 로다민 (TRITC) ; 리보플라빈 ; 5- (2'-아미노 에틸) 아미노 나프탈렌-1-황산 (EDANS) , 4- (4'-디메틸아미노페닐라조) 벤조산 (DABCYL) , 로졸산; CAL 플루오르 오렌지 560; 테르븀 킬레이트 파생물;Cy 3 ; Cy 5 ; Cy 5.5 ; Cy 7 ; IRD 700 ; IRD 800 ; 라 졸라 블루 (La Jolla Blue) ; 프달로 시아닌; 및 나프탈렌 시아닌, 쿠머린 및 관련염료, 그리고 로돌, 레조루핀, 비만, 아크리딘, 이소인돌, 단실 염료와 같은 크산텐염료, 루미놀및 이소루미놀파생물과 같은 아미노프탈산 하이드라지드, 아미노 프탈이미드, 아미노 나프탈이미드, 아미노벤조퓨란, 아미노 퀴놀린, 디시아노히드로퀴논, 형광유로퓸 및 테르븀 복합물 및 그 조합 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1035] 적당한 형광단백질 및 발색단백질은 녹색형광단백질 (GFP) 을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 녹색형광단백질 (GFP) 은 아콰리아 빅토리아 또는 그 파생물에서 온 GFP, 에를 들면,강화형 GFP와 같은 "인간적" 파생물; 다른 물종 (예를 들면 레닐라 레니포르미스, 레닐라 뮬러 또는 혹은 프키로사쿠스 구얼니(Ptilosarcus guernyi) 에서 온 GFP ; 인간적" 재조합GFP (hrGFP) ; 산호충류에서 온 여러가지 형광과 유색단백질; 그 조합 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1036] 일부 실시형태中, 염료는 혈액세포를 염색하느데 사용되고, 염료는 라이트의 염색제 (에오신, 메틸렌 블루) , 김자염색제 (에오신, 메틸렌블루 및 하늘B) , ay-Grunwald염색제, 리슈만염색제 ("다색" 메틸렌 블루 (예를 들어, 디메틸화하여 여러가지 하늘색으로) 와 에오신) , 에리트로신B염색제 (에리트로신B) , 및 기타 형광염색제, 이런 형광염색제는 아크리딘 오렌지 염료, 3,3-디헥실옥사카보시아닌 (DiOC6) , 프로피디움

요오드화물 (PI) , 이소티오시안산 플루오레세인 (FITC) 과 기본 오렌지21 (BO21) 염료, 브롬화 에티듐, 브릴리언트 술파플라빈과 스틸벤 디술폰산 파생물, 에리트로신B 또는 트리판 블루, 훽스트33342, 트리히드로염화물, 삼수화물과 DAPI (4',6-디아미이노-2-페닐인돌, 디히드로클로라이드) 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1037] 일부 실시형태에서 표기제는 관심 가지는 분석물을 특이성 결합하도록 배치되고, 일부 실시형태에서 표기제는 샘플을 CROF장치에 응용하기 이전에 CROF장치에 존재할 수 있다. 기타 실시형태에서 표기제는 샘플을 CROF장치에 적용한 다음 CROF장치에 적용하고, 일부 실시형태에서 샘플을 CROF장치에 적용한 후, CROF장치를 세척하여 모든 결합하지 않은 조성분, 예를 들면, 샘플 중의 결합하지 않은 분석물과 기타 비분석물 조성분을 제거할 수 있고, 세척한 다음 표기제를 CROF장치에 적용하여 결합된 분석물을 표기한다. 일부 실시형태에 있어서, CROF장치는 표기제가 분석물-포획제 복합물과 결합한 후 세척하여, CROF장치로부터 분석물-포획제복합물과 결합하지 않은 임의의 과량의 표기제를 제거한다.

[1038] 일부 실시형태에서 분석물과 CROF장치가 결합한 다음, 분석물은표기되고, 예를 들면 CROF장치에서 (즉 샌드위치식측정 중) 분석물이 결합되어 있는 포획제와 동시에 분석물에 결합될 수 있는 표기결합제를 사용한다. 일부 실시방안에서, 핵산분석물은 CROF장치에 포획될 수 있으며, 표기된 핵산은 CROF장치 중의 핵산분석물이 결합되어 있는 포획제와 동시에 분석물과 잡종될 수 있다.

[1039] 일부 방면에서 CROF장치는 탐지가능표기가 생성한 광신호, 예를들면 형광 또는 발광을 향상시키되, 당해 탐지가능표기는 분석물에 직접 또는 간접으로 결합되고, 분석물은 CROF장치에 다시 결합된다. 어떤 실시형태에서 신호증폭의 물리 과정을 통하여 신호를 증강시킨다. 일부 실시형태에서 나노 플라즈마 효과 (예를 들면, 표면 증강형 라만 산란) 를 통하여 광신호를 증강시킨다. 예를 들면, 나노플라즈마효과를 통해 신호를 향상시키는 실례는 Li 등 인원의Optics Express 2011 19: 3925-3936 및WO2012/024006에 서술되어 있으며, 이런 문장은 인용의 방식으로 본문에 합쳐진다. 일부 실시형태에서, 신호향상은 생물/화학 확대를 사용하지 않은 상황에서 실현된 것이다. 신호의 생물/화학확대는 신호의 효소 확대(예를 들면, 효소결합면역흡착평가(ELISA)에 이용) 및 신호의 폴리메라아제 연쇄반응(PCR)확대를 포함할 수 있다. 기타 실시형태에서, 신호 증강은 물리과정과 생물/화학증폭을 통하여 구현된다.

[1040] **민감도.** 일부 실시형태中, CROF장치는 탐지민간도가 0.1 nM이하로 배치되고, 예를 들면10 pM이하, 혹은 1 pM이하, 혹은 100 fM이하이고, 예를 들면10 fM이하이고, 1 fM이하, 혹은 0.5 fM이하, 혹은 100 aM이하, 혹은 50 aM이하, 혹은 20 aM이하를 포함하고, 일부 실시형태에서 CROF장치는 10 aM내지 0.1 nM범위 내의 탐지민간도를 가지도록 배치되고, 예를 들면20 aM내지 10 pM, 50 aM내지 1 pM이고, 100 aM내지 100 fM를 포함한다. 일부 경우, CROF장치는 농도가 1 ng/mL이하인 분석물을 탐지할 수 있도록 배치되고, 예를 들면100 pg/mL이하이고, 10 pg/mL이하, 1 pg/mL이하, 100 fg/mL이하, 10 fg/mL이하 혹은 5 fg/mL이하를 포함하고, 일부 경우, CROF장치는 농도범위가1 fg/mL내지1 ng/mL인 분석물을 탐지할 수 있도록 배치되고, 예를 들면5 fg/mL내지100 pg/mL이고, 10 fg/mL내지 10 pg/mL를 포함한다. 어떤 실시형태에서 CROF장치는 5개 수량급 이상의 동태적 범위를 구비하도록 배치되며, 예를 들면 6개 수량급 이상, 7개 수량급 이상을 포함한다.

[1041] **판독.** 어떤 실례에서 샘플을 CROF장치에 응용하여 CROF장치를 판독하는 시간길이 범위는 1초~30分일 수 있으며, 예를 들면 10초~20분, 30초~10분, 1분~5분을 포함한다. 어떤 경우에는 샘플을 신호증강탐지기에 응용하여 장치가 접수할 수 있는 출력을 생성하는 시간길이는 1시간 이하, 30분 이하, 15분 이하, 10분 이하, 5분 이하, 3분 이하, 1분 이하, 50초 이하, 40초 이하, 30초 이하, 20초 이하, 10초 이하, 5초 이하, 2초 이하, 1초 이하, 심지어 더 짧을 수 있다. 어떤 실례에서 샘플을 신호증강 탐지기에 응용하여 장치가 접수할 수 있는 출력을 생성하는 시간 길이는100밀리세컨드 이상일 수 있으며, 200밀리세컨드 이상을 포함하여 예를 들면 500밀리세컨드 이상, 1초 이상, 10초 이상, 30초 이상, 1분 이상, 5분 이상 또는 더 길 수 있다.

[1042] 임의의 적합한 방법을 이용하여 CROF장치를 읽어 샘플 중 분석물의 양을 측정한다. 일부 실시형태에 있어서, CROF장치의 읽기는 CROF장치 중의 분석물과 결합하는 탐지가능표기로부터 전자기신호를 취득하는 것을 포함한다. 어떤 실시형태에서 전자기 신호는 광신호이다. 취득한 광신호는 광의 강도, 광의 파장, 광원의 위치 등을 포함할수 있다. 특정 실시형태에서 라벨에 의하여 생성된 광신호의 파장은300 nm~900 nm의 범위내이다. 일부 실시형태에서, CROF장치의 가시적 이미지의 형식으로 광신호를 읽는다.

[1043] 일부 실시형태에서, CROF장치의 읽기는 전자기방사원(예를 들면 광원)을 제공하여, CROF장치 중의 생물지표과 결합하는 탐지가능표기의 여기원으로 하는 것을 포함한다. 광원은 검출 가능한 라벨을 여기시키는 임의의 적합한 광원일 수 있다. 예시적인 광원은 일광, 환경광, UV등, 형광등, 발광다이오드 (LED) , 광다이오드, 백열등등, 할로겐등등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1044] CROF장치의 읽기는 임의의 적합한 방법을 통해 실현할 수 있고,샘플 중에 존재하며 CROF장치에 결합된 분석물의 양을 측정하도록 하고, 일부 실시형태에서, CROF장치 중의 분석물과 결합한 탐지가능표기로부터 광신호를 취득하도록 배치된 장치를 사용하여, CROF장치를 읽는다. 어떤 경우에는 이 장치는 휴대식 장치 예를 들면 휴대전화 또는 스마트폰일 수 있다. CROF장치를 읽도록 배치된 임의의 적합한 소형장치는 본 발명의 장치, 시스템 및 방법에 사용될 수 있다. CROF장치를 읽도록 배치된 일부 장치실시형태은 예를 들면 2014년10월21일 제출한 미국 임시출원계열번호62/066,777에서 서술하고, 이는 인용을 통해 본문에 합쳐진다.

[1045] 일부 실시형태에 있어서, 장치는 광학기록장비를 포함하고, 이는CROF장치로부터 광신호를 취득하도록 배치되고, 예를 들면 CROF장치의 영상을 취득한다. 어떤 실례에서 이 광학기록설비는 카메라, 예를 들면 디지털 카메라이다. 용어 “디지털카메라”는 주요부품이 광학이미지를 형성하기 위한 이미지 촬영렌즈시스템을 가지는 이미지촬영장비, 광학이미지를 전기신호로 전환시키는 이미지 센서, 및 기타부품을 포함하는 임의의 카메라를 가리키고, 이런 카메라의 실례는 디지털 스틸카메라, 디지털 뮤비카메라 및 웹 카메라(즉, 공개 혹은 사적으로 네트워크에 연결된 장비와 연결되어 이미지 교환을 허락하는 카메라로서, 직접 네트워크와 연결된 카메라와 장비(예를 들면 정보처리능력을 가지는 개인컴퓨터)를 통해 네트워크와 연결된 카메라을 포함한다. 일례에서, CROF장치를 읽는 것은 비디오이미징를 포함할 수 있고, 이는 시간에 따른 변화를 포획할 수 있다. 예를 들면, 비디오를 취득하여 CROF장치에 적용되는 샘플 중의 다이나믹 변화의 평가를 제공할 수 있다.

[1046] 어떤 실시형태에서 광학기록설비의 민감도는 연구/임상실험실에 설치하여 사용되는 고민감도 광학기록설비의 민감도보다 낮다. 일부 경우, 본 발명의 방법에서 사용하는 광학기록장비의 민감도는 연구/임상 실험실 세팅에 사용하는 고민감도 광학기록장비의 민감도보다 적어도 10배이상 낮고, 예를 들면100배이상, 200배이상, 500배이상 혹은 1000배이상 낮은 것을 포함한다.

[1047] 어떤 실시형태에서 이 장치는 영상 디스플레이를 구비할 수 있다. 비디오 디스플레이는 사용자가 감지할 수 있은 방식으로 표시화면을 표시할 수 있는 부품 예를 들면, 컴퓨터모디터, 브라운관, 액정디스플레이, 발광 다이오드 디스플레이, 터치패드 또는 터치스크린 디스플레이 및/또는 본 영역에서 알려진 시각적으로 감지가능한 출력을 내는 기타 장치를 포함할 수 있고, 일부 실시형태에서 장치는 정보를 표시하며, 피검측자이 정보 예를 들면, 탐지기로부터 취득한 입력데이터 및/또는 처리된 데이터로부터 생성된 보고를 입력하는 것을 허락하는 터치스크린이 구비되어 있다.

[1048] **12 다중화**

[1049] 본문에서 서술한 임의의 실시형태에서, 시스템은 다중 평가를 진행하도록 디자인될 수 있고, 마찬가지로 복수의 저장부위, 복수의 결합부위 혹은 복수의 저장부위와 복수의 결합부위를 함유할 수 있어, 1개의 플레이트의 표면의 다른 구역에서 다른 측정을 진행할 수 있도록 한다. 예를 들면 일 실시형태에서, 하나의 플레이트는 복수의 결합부위를 포함할 수 있으며, 각 결합부위는 부동한 포획제를 포함하여 동일한 측정에서 샘플 중의 복수의 분석물을 측정하도록 한다. 이상의 부위는 공간상 상호 분리되나 인접된다.

[1050] 도16은 본 발명의 일 예시적 실시형태즉 낱개CROF장치에서 1개 플레이트에서의 1개 결합부위와 다른 플레이트에서의 복수의 저장부위를 사용하여 진행하는 다중탐지를 개략적으로 도시한다. 도 (a) 와 (b) 는 각각 1개의 예시적 장치의 투사도와 횡단면도이다. 예시적 경우,멀티플렉스CROF장치는 제1플레이트와 제2플레이트를 포함하되, 제1플레이트의 1개 표면에는 1개의 결합부위를 가지고, 제2플레이트의 1개 표면에는 복수의 저장부위를 가지고; 다른 저장부위에는 다른 농도의 동일한 탐지제를 가질 수 있거나, 동일하거나 다른 농도의 다른 탐지제를 가질 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 결합부위의 면적은 각 저장부위의 면적보다 크고, 일부 실시형태에 있어서, 결합부위면적은 모든저장부위의 총면적보다 크고, 및/또는 결합부위구역과 저장부위구역이 나란하도록 한다(즉, 이들은 서로의 윗부분에 있고, 즉 결합부위와 저장부위의 포인트 사이의 최단거리가 같거나 거의 같다) .

[1051] 도17는 본 발명의 다른 예시적 실시형태, 즉 낱개CROF장치에서 1개 플레이트에서의 1개 저장부위와 다른 플레이트에서의 복수의 결합부위를 사용하여 진행하는 다중탐지를 예시적으로 보여준다. 도 (a) 와 (b) 는 각각 예시적 장치의 투사도와 횡단면도이고,예시적 경우, 다중화 CROF장치는 제1플레이트 및 제2플레이트를 포함하고, 제1플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 가지되; 제2플레이트의 1개 표면에는 1개 저장부위를 가지고; 그리고, 다른 결합부위는 다른 농도의 동일한 포획제 혹은 동일하거나 다른 농도의 다른 포획제를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서 저장부위의 면적은 각 결합부위의 면적보다 크다. 일부 실시형태에서 저장부위의 면적은 전부의 결합부위의 총 면적보다 크며, 및/또는 저장부위 구역과 결합부위을 일치하게 한다 (즉 상호의 상부에 위치한

다) .

[1052] 도18은 본 발명의 다른 예시적 실시형태 즉 낱개 CROF장치에서 1개 플레이트에서의 복수의 결합부위와 다른 플레이트에서의 대응하는 복수의 저장부위를 사용하여 진행하는 다중탐지를 예시적으로 보여준다. 도 (a) 와 (b)는 각각 1개의 예시적 장치의 투사도와 횡단면도이다. 다중화CROF장치는 제1플레이트 및 제2플레이트를 포함하되, 제1플레이트의 1개 표면에는 복수의 결합부위를 가지고; 제2플레이트의 1개 면에는 복수의 대응하는 저장부위를 가지고;각 대응하는 저장부위는 제1플레이트의 결합부위의 위치와 대응하는 제2플레이트의 일 위치에 있고, 플레이트를 대면하여 놓은 경우, 각 결합부위는 다만 1개의 저장부위와 중첩되며,각 저장부위는 다만 1개의 저장부위와 중첩되고; 다른 저장부위는 다른 농도의 탐지제를 가질 수 있거나 동일 또는 다른 농도의 다른 탐지제를 가질 수 있고; 그리고 다른 저장부위는 다른 농도의 동일 포획제를 가지거나, 동일 또는 다른 농도의 다른 포획제를 가질 수 있다.

[1053] 일부 실시형태에서, 도10, 11 및 12 중 임의의 장치에 있어서, 제1플레이트는 그 표면에 제1예정측정부위와 1개의 제2예정측정부위를 더 포함하고, 플레이트가 폐쇄우치에 처해 있을 때, 복수의 측정부위와 인접한 변두리 사이의 거리는 기본적으로 두께가 균일한 층의 두께보다 크고, 샘플의 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 예정측정부위에 위치하며, 샘플은 샘플 중에 확산가능한1가지 혹은 여러가지 분석물을 가진다. 측정된 포화배양은 2개의 인접사이트 사이의 현저한 상호확산 사이에서 완성될 수 있으므로, 인접한 복수의 측정부위의 변두리사이의 거리를 샘플두께보다 크게 하여, 샘플의 다른 부분들을 유동적으로 격리하지 않고, 복수의 결합부위를 가지는 것이 가능하게 한다. 인접거리와 샘플두께의 비율 적당하게 선택하며 , 측정포화배양시간보다 길지만 2개의 인접사이트 사이의 현저한 상호확산시간보다 짧은 어간의 측정시간을 적당하게 선택하는 것을 통해, CROF를 통해 다중화하되, 샘플의 다른 부분을 격리하지 않는다. 일부 실시형태에 있어서, 닫힌 배치하의 인접거리와 샘플두께의 비율는1.5이상, 3이상, 5이상, 10이상, 20이상, 30이상, 50이상, 100이상, 200이상, 1000이상, 10,000이상이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다. 일 바람직한 실시형태에서, 비율는3이사이고, 또 다른 실시형태에서는 5이상이고, 어느 바람직한 실시형태에서는 10이사이고, 다른 바람직한 실시형태에서는 30이상이고, 그리고 또 다른 바람직한 실시형태에서는 100이상이다.

[1054] 일부 실시형태에서, 도10, 11 및 12중 임의의 장치에 있어서, 제1플레이트는 그 표면에 적어도 3개의 분석물 측정부위를 가지며, 플레이트가 닫힌 위치에 처한 경우, 임의의 2개의 인접측정부위 사이의 거리는 모두 기본적으로 두께가 균일한 층의 두께보다 크고, 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 측정부위에 있으며, 샘플은 샘플 중에 확산될 수 있는1가지 혹은 여러가지 분석물을 가진다.

[1055] 일부 실시형태에서, 도10, 11 및 12중 임의의 일 장치에 있어서,상기 제1플레이트는 그 표면에 적어도 2개의 인접한 분석물측정부위를 가지고, 상기 분석물 측정부위는 기본적으로 상기 플레이트가 상기 닫힌 위치일 때의 상기 두께가 균일한 층의 두께보다 큰 거리를 두지 않고, 상기 두께가 균일한 층의 적어도 일부는 상기 측정부위에 위치하며, 상기 샘플은 상기 샘플 중에서 확산될 수 있는 1가지 혹은 여러가지 분석물을 가진다.

[1056] 단락U1-6, X-6, P1-8, W1-6, V1-4, UAB1-8, M1-2, S1-2, Q110, H1중 임의의 일 단락의 방법 혹은 장치 및 그 임의의 조합에 있어서, 제1플레이트 및 제2플레이트는 결합부위와 저장부위를 더 포함하고, 도10, 도11혹은 도12에서 도시하는 바와 같이다중화측정에 사용된다.

[1057] 일부 실시형태에서, 당해 장치는 유동적격리가 없는 경우(즉, 측정구역 사이에 형성된 물리적 장벽이 없음), 액체샘플을 비교,다중화, 평가하는데 사용될 수 있다. 당해 장치는 제1플레이트 및 제2플레이트를 포함할 수 있고, 여기서 : i.플레이트 서로에 대하여 다른 배치로 이동할 수 있고; 플레이트 중의 1개 또는 양자는 유연하고; ii.플레이트 중의 1개혹은 양자는 대응하는 플레이트와 고정된 스페이서를 포함하되, 스페이서는 사전 설정된 실질적으로 일치한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간의 거리를 가지고; iii.각 플레이트는 각자의 표면에 샘플을 접촉하기 위한 샘플접촉구역을 가지고, 당해 샘플은 1가지 혹은 여러가지 샘플 중에 확산될 수 있는 표적 분석물을 가지는 샘플이고, iii. 제1플레이트는 그 표면에 1개 혹은 복수의 결합부위를 가지고, 각 결합부위는 포획제를 포함하는 예정구역을 가지고, 당해 포획제는 샘플의 대응 표적 분석물을 결합 및 고정하고; 그리고 iv.제2플레이트는 그 표면에 1개 혹은 복수의 대응하는 저장부위를 가지고, 저장부위는 각각 사전 설정된 구역을 가지고 일정 농도의 탐지제를 가지되, 당해 농도의 탐지제는 샘플에 접촉하면 샘플 중에 용해되어 샘플 중에서 확산되고, 각 포획제, 표적 분석물 및 대응하는 탐지제는 제1플레이트의 결합부위에서 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치를 형성하고, 배치 중의 1가지는 오픈 배치로서: 2개의 플레이트는 부분 혹은 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격은 스페이서에 의해 조절되지 않고, 샘플은 플레이트 중의 하나 혹은 양자에 침적되며, 다른 배치는 닫힌 배치이고, 이는 샘플이 오픈 배치에서 침적된 후 배치되고; 그리고 닫힌 배치에서: i.적어도 부

분샘플은 두께가 균일한 층으로 압축되고, 당해 층은 2개의 플레이트의 내표면과 접촉하고 이에 제한되며 1개 혹은 복수의 결합부위 및 1개 혹은 복수의 저장부위를 덮고 있고, ii. 1개 혹은 복수의 대응하는 저장부위는 1개혹은 복수의 결합부위를 덮고, 및 iii.층의 균일한 두께는 스페이서와 플레이트에 의해 조절되고, 이는 250 μm보다 작고, 기본적으로 각 저장부위의 예정구역의 선형치수보다 작고, 및 iv.결합부위 및/또는 저장부위 사이에는 유동적격리가 없고, 인접한저장부위의 변두리 사이의 분리와 인접하는 결합부위의 변두리 사이의 분리는 표적 분석물 혹은 탐지제가 관련시간 내에 확산가능한 거리보다 크며, 결합부위 및/또는 저장부위 사이에는 유동적격리가 없다.

[1058] 일부 실시형태에 있어서, 제1플레이트는 그 표면에 복수 (적어도 2개, 적어도 4개 혹은 적어도 6개 혹은 이상)의 결합부위를 가진다.

[1059] 일부 실시형태에서 복수의 결합부위 중의 각 결합부위는 부동한 표적 분석물에 결합한다.

[1060] 일부 실시형태에 있어서, 제2플레이트는 그 표면에 복수 (적어도 2개, 적어도 4개 혹은 적어도 18개 혹은 이상) 의 대응하는 저장부위를 가진다.

[1061] 일부 실시형태에서 복수의 대응되는 저장부위 중의 각 저장부위는 부동한 표적 분석물에 결합한다.

[1062] 일부 실시형태에서 제1플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 제2플레이트의 표면에는 복수의 대응되는 저장부위가 있고, 그 중 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 각 결합부위는 하나의 대응되는 저장부위에 마주한다.

[1063] 일부 실시형태에서 제1플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 제2플레이트의 표면에는 하나의 저장부위가 있고, 그 중 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 결합부위 중의 적어도 일부분 결합부위는 저장부위 중의 하나의 구역에 마주한다.

[1064] 일부 실시형태에서 제1플레이트의 표면에는 하나의 결합부위가 있고, 제2플레이트의 표면에는 복수의 저장부위가 있고, 그 중 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 저장부위 중의 적어도 일부분 저장부위는 결합부위 중의 하나의 구역에 마주한다.

[1065] 일부 실시형태에서 제1플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 그 중 결합부위에는 부동한 포획제를 함유하고, 포획제는 동일한 표적 분석물에 결합하고 고정한다.

[1066] 일부 실시형태에서 제1플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 그 중 결합부위에는 동일한 포획제를 함유한다.

[1067] 일부 실시형태에서 포획제는 부동한 결합부위에서 밀도가 부동하다.

[1068] 이상의 실시형태는 샘플 중 분석물의 양을 정량하는 방법을 제공한다.

[1069] 일부 실시형태에서 두개의 인접한 결합부위 또는 두개의 인접한 저장부위 사이에는 간격이 존재하고, 닫힌 배치에서 그 간격과 샘플 두께의 비율은 적어도 3이며, 예를 들면 최소 5, 최소 10, 최소 20 또는 최소 50이다.

[1070] 일부 실시형태에 있어서, 스페이서간의 거리는1 μm 내지 120 μm범위 내에 있다.일부 실시형태에 있어서, 유연성 플레이트의 두께는20 μm 내지 250 μm범위 내 (예를 들면50 μm 내지 150 μm범위 내에 있고) 에 있으며, 영률은 범위0.1 Gpa내지5 GPa (예를 들면, 0.5 Gpa내지 2 GPa의 범위 내에 있다) 에 있다.

[1071] 일부 실시형태에 있어서, 유연성 플레이트의 두께에 유연성 플레이트의영률을 곱하면80 GPa-μm 내지 750 GPa-μm의 범위 내에 있다.

[1072] 일부 실시형태에 있어서, 당해 방법은 아래와 같은 단계를 포함한다. (a) 샘플 중에 확산가능한 1가지 혹은 여러가지 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하고; (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 제1플레이트 및 제2플레이트를 획득하되 : i.플레이트 중의 1개 혹은 2개는 대응하는 플레이트와 고정된 스페이서를 포함하며, 플레이트 중의 1개 혹은 2개는 유연하고, ii.스페이서는 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간의 거리를 가지고, iii.제1플레이트는 그 표면에 1개 혹은 복수의 결합부위를 가지고, 상기 결합부위 중의 각 결합부위는 사전 설정된 구역을 가지고, (a) 의 대응하는표적 분석물을 결합하고 고정하는 포획제를 포함하고; 그리고,iv.제2플레이트는 그 표면에 1개 혹은 복수의 대응하는 저장부위를 가지고, 각 저장부위는 사전 설정된 구역을 가지고 일정 농도의 탐지제를 포함하고,당해 탐지제는 샘플에 접촉한 다음 샘플에 용해되고 샘플 중에 확산되며, 각 포획제, 표적 분석물 및 대응하는 탐지제는 제1플레이트의 결합부위에서 포획제

-표적 분석물-탐지제 샌드위치를 형성하고; (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 샘플을 플레이트 의 1개 혹은 2개에 침적하고, 여기서 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 혹은 완전 분리되며, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치이고; (d) 단계 (c) 다음, 2개의 플레이트를 닫힌 배치로 진입시켜 샘플을 압축하고, 여기서 닫힌 배치는 i.적어도 부분 샘플이 두께가 균일한 층으로 압축되어 2개의 플레이트의 내표면과 접촉하며 2개의 플레이트에 의해 제한되며, 1개 혹은 복수의 결합부위 및 1개 혹은 복수의 저장부위와 접촉하고, ii. 1개 혹은 복수의 대응하는 저장부위는 1개 혹은 복수의 결합부위 윗면에 있고, 그리고iii.층의 균일한 두께는 스페이서와 플레이트에 의해 조절되고, 250 μm보다 작으며, 각 저장구역의 예정구역의 선형치수보다 대체로 작고; (e) 단계 (d) 다음, 플레이트가 닫힌 배치인 경우: (1) 샘플을 관련시간길이동안 배양한 다음, 배양을 정지하거나, (2) 관련시간길이의 최소치와 같거나 긴 시간을 이용하여 샘플을 배양한 다음, 관련시간길이의 최대치와 같거나 짧은 시간길이 내에 각 표적 분석물에서 결합부위으로의 결합을 평가하고; 여기서 관련시간길이는:

[1073] (a) 표적 분석물이 닫힌 배치에서 두께가 균일한 층의 두께를 확산통과하는 데 소비한 시간보다 크거나 같으며; ii. (a) 표적 분석물이 저장부위 혹은 결합부위의 예정구역의 최소 선형치수를 측면확산 통과하는데 소비한 시간보다 현저하게 작고; 따라서 반응이 발생하고, 여기서 (1) 에서 배양이 종료될 때 혹은 (2) 의 평가기간에, 각 결합부위와 결합하는 포획제-표적 분석물-탐지제 샌드위치의 대부분은 샘플의 대응관련체적에서 오고; 배양은 각 표적 분석물이 결합부위 및 탐지제와 결합하게 하고, 대응하는 관련체적은 닫힌 배치일 때, 저장부위 위의 부분 샘플에 대응하고, 저장부위 위의 부분 샘플에 대응하고, 인접한 저장부위 변두리 사이의 간격과 인접하는 결합부위 변두리 사이의 간격은 표적 분석물 혹은 탐지제가 관련시간 내에 확산할 수 있는 거리보다 크고, 그리고 결합부위 및/혹은 저장부위 사이에는 유동적격리가 없다.

[1074] 상기 다중화 측정장치의 임의의 실시형태는 전부 이런 방법에 사용할 수 있다.

[1075] **13 비샘플체적으로 인해 발생한 영향을 보정하여 정량 (C)**

[1076] CROF과정에서, 샘플은 일반적으로 비샘플 부피와 혼합하며, 비샘플 부피는 비샘플 물체에 의하여 발생하는 것이므로 스페이서, 기포, 먼지 또는 이들의 임의의 조합 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 샘플 침적 또는 CROF과정 중의 다른 하나의 과정으로 기포 또는 먼지를 소개할 수 있다. 이상의 비샘플 물체는 부피를 점유하며 샘플 내부에 있고, 샘플의 관련부피 (관심 있는 부피) 를 확정할 때 수정되어야 한다. 본 발명의 일 방면에서는 두 플레이트 사이의 샘플의 관련부피내의 비샘플 부피에 의하여 발생하는 영향을 수정하며, 그 중 관련부피의 두께는 스페이서에 의하여 조절된다.

[1077] C1. 두 플레이트 사이의 샘플의 관련부피를 확정할 때 비샘플재료에 의하여 발생하는 영향을 수정하는 방법은

[1078] (a) 샘플을 획득하며, 여기서 샘플관련체적은 정량되게 되고;

[1079] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 2개의 플레이트를 획득하되, 플레이트 중의 1개 또는 2개는 모두 스페이서를 포함하고, 상기 스페이서는 예정의 스페이서간의 거리와 높이를 가지고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정하고;

[1080] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리킨다.

[1081] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시키되, 닫힌 배치에서 : 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇으며, 관련체적은 비샘플재료의 체적을 함유하고;

[1082] (e) 플레이트가 닫힌 배치일 때, (i) 샘플의 관련체적의 측면적및 (ii) 비샘플재료의 체적을 측정하고; 그리고

[1083] (f) 스페이서에 의해 조절되는 관련체적두께을 이용하여 샘플의 관련체적을 계산하고, 비샘플재료의 영향을 보정하고;

[1084] 관련체적은 적어도 샘플의 일부분 또는 전부 체적이며, 비샘플재료는 샘플에서 온 재료가 아니다.

[1085] -두 플레이트 사이의 샘플에 대하여 이미징하여 비샘플 부피를 측량한다.

[1086] **14 간격의 이중검사를 통해 정확하게 정량**

[1087] CROF에서, 주어진 조건들에 대하여, 스페이서와 플레이트는 닫힌 배치하에 예정의 샘플두께를 제공할 수 있지만, 특정의 CROF기간에서, 실제의 조건들은 예상과 다를 수 있어, 예정의 최종샘플두께가 오차를 가지게 한다. 이런 오차를 감소시키기 위해, 본 발명의 일 방면은 닫힌 배치하에서 최종샘플두께를 이중검사한다.

[1088] C2.

[1089] 두 플레이트 사이의 샘플의 관련부피두께를 확정하고 체크하는 방법은

[1090] (a) 샘플을 획득하며, 여기서 샘플관련체적은 정량되게 되고;

[1091] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 2개의 플레이트를 획득하되, 플레이트 중의 1개 또는 2개는 모두 스페이서를 포함하고, 상기 스페이서는 예정의 스페이서간의 거리와 높이를 가지고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정하고;

[1092] (c) 플레이트가 오픈 배치인 경우, 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 또는 완전 분리되고, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리킨다.

[1093] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치에 진입시키되, 닫힌 배치에서 : 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트 사이에 위치하고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇으며, 관련체적은 비샘플재료의 체적을 함유하고;

[1094] (e) 플레이트가 닫힌 배치일 때, (i) 샘플의 관련체적의 측면적및 (ii) 비샘플재료의 체적을 측정하고; 그리고

[1095] (f) 비샘플재료의 영향을 보정하여 샘플의 관련체적을 계산하고;

[1096] 관련체적은 적어도 샘플의 일부분 또는 전부 체적이며, 비샘플재료는 샘플에서 온 재료가 아니다.

[1097] **15 세척 (WS)**

[1098] 본 발명에 있어서, 본 발명의 전체 명세서에서 서술한 모든 방법과 장치는 본문이 서술한 플레이트 압박 및 유지의 실시형태 중의 1개 혹은 임의의 조합을 사용한다.

[1099] 평가 중 세척단계를 위한 방법으로서,

[1100] (a) 상기 방법의 1가지 혹은 임의의 조합 중의 단계를 수행하고; 그리고

[1101] (b) 플레이트 사이의 샘플 혹은 이전매체을 세척하는 것을 포함한다.

[1102] CROF를 사용하는 방법에서, 세척은 플레이트를 닫힌 배치에 유지하는 것을 통해 진행된다.

[1103] CROF를 사용하는 방법에서, 세척은 닫힌 배치하의 플레이트를 분리하는 것을 통해 진행된다.

[1104] **16 다중스텝을 포함하는 평가 (MA)**

[1105] 본 발명에서, 본 공개가 서술한 실시형태 (즉, 모든 장절) 은 (a) 일 실시형태을 기타 실시형태과 조합하고 (b) 동일 실시형태을 1회보다 더 사용하고, 그리고 (c) (a) 및 (b) 의 임의의 조합을 통해 조합사용할 수 있다.

[1106] **MA1.** 샘플중 분석물을 평가하는 방법으로서,

[1107] (a) 분석물을 가지는 샘플을 획득하고;

[1108] (b) CROF을 사용하는 방법을 수행하고; 그리고

[1109] (c) 플레이트를 분리하고, CROF을 사용하는 방법을 수행한다.

[1110] 단락MA1의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서, MA1의 단계 (c) 다음에, MA1의 방법의 모든 단계와 같은 단계를 적어도 한번 중복하는 단계를 더 포함한다.

[1111] **MA2.** 샘플중 분석물을 평가하는 방법으로서,

[1112] (a) 분석물을 가지는 샘플을 획득하고;

[1113] (b) CROF을 사용하는 방법을 수행하고;

[1114] (c) 플레이트를 분리하여 CROF를 사용하는 방법 (세척) 을 수행하고;

[1115] (d) CROF을 사용하는 방법을 수행한다.

[1116] 단락A2의 방법에 있어서, 일부 실시형태에서, A2의 단계 (d) 다음, A2의 방법의 모든 단계와 같은 단계를 적어도 1회 중복하는 단계를 더 포함한다.

[1117] 단락A2의 방법에 있어서,일부 실시형태에서, A2의 단계 (c) 다음, MA1의 방법의 모든 단계와 같은 단계를 적어도 1회 중복하는 단계를 더 포함한다.

[1118] **MA3.** 샘플 중의 분석물을 평가하는 시약 키트로서,

[1119] CROF를 사용하는 제1CROF장치 ; 및

[1120] 제1CROF장치의 플레이트가 분리될 때, 제1CROF장치의 1개 플레이트와 조합하여, 1개의 제2CROF장치를 형성하는 1개의 제3플레이트를 포함한다.

[1121] **MA4.** 샘플 중의 분석물을 평가하는 시약 키트로서,

[1122] CROF를 사용하는 제1CROF장치 ;

[1123] CROF장치의 플레이트의 샘플접촉구역에 위치하는 적어도 1개의 결합부위 혹은 저장부위; 및

[1124] 제1CROF장치의 플레이트가 분리될 때, 제1CROF장치의 1개 플레이트와 조합하여, 1개의 제2CROF장치를 형성하는 1개의 제3플레이트;

[1125] 그 중 결합부위는 표적 분석물을 플레이트의 표면에 결합시키고, 저장부위에는 시약이 있고, 그 시약은 샘플과 접촉한 후 샘플 중에 용해되고 샘플 중에 확산된다.

[1126] 이미징은 스마트폰을 사용하는 것을 포함한다. 이 부분의 방법은 진일보 광원으로 비추는 단계를 포함한다. 광원은 레이저, LED, 등 또는 카메라 섬광일 수 있다.

[1127] 샘플 중의 목표실체를 평가하기 위한 시약 키트 (MQXA)

[1128] 샘플 중의 표적실체를 측정하기 위한 키트는

[1129] a. 표면에 1개 혹은 복수의 결합부위을 가지고, 목표실체를 고정할 수 있으며, 결합부위에 목표실체를 결합하는 결합파트너를 가지는 제1플레이트;

[1130] b. 덥개 플레이트 ;

[1131] c. 덥개 플레이트와 제1플레이트 사이의 내부 공간에 위치하는 샘플로서, 이 샘플은 샘플에서 이동가능한 목표실체를 포함하고, 샘플의 형상은 변형가능하고, 제1플레이트 및 제2플레이트는 서로에 대하여 이동가능하고, 샘플의 형상은 기본적으로 내표면과 일치하고, 적어도 일부의 샘플이 결합부위와 접촉하며, 배양기간에 내부간격은 일정의 거리보다 작고, 샘플이 상기 결합부위와 접촉하고;

[1132] d. 제1플레이트 표면 및/또는 덥개 플레이트 표면을 이미징하는이미징장치 ; 및

[1133] e. 내부공간의 간격을 측정할 수 있는 측정장치를 포함한다.

[1134] 본 절의 방법은 스마트폰을 사용하는 것을 포함한다.

[1135] 본 절의 방법은 조명장치를 사용하는 것을 포함한다.

[1136] 조명장치는 레이저, LED, 등 또는 카메라 섬광등을 포함할 수 있다.

[1137] **17 플레이트 압박 및 유지 (H)**

[1138] **압력.** CROF과정에서 , 힘을 2개의 플레이트를 압박하는데 사용하여, 플레이트를 오픈 배치에서 닫힌 배치가 되게 한다. 압력은 플레이트 내표면 사이의 간격을 감소시키고, 따라서 플레이트 사이의 샘플 두께를 감소시킨다. 본 발명에서 압력은 기계력, 모세관력 (표면 장력에 의하여 발생) , 정전기력, 전자기력 (빛을 포함) , 및 그 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1139] 플레이트를 오픈 배치에서 닫힌 배치로 되게 하는 일부 실시형태에 있어서, 외력을 가하여 밀어 제1플레이트 및 제2플레이트를 서로를 향하게 한다.

[1140] 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 일부 실시형태에서, 외부압력이 제1플레이트와 제2플레이트의 외부에 부가되어 플레이트들을 상호 상대방쪽으로 밀며, 상기 외부압력은 플레이트내의 압력보다 크다. 장치를 이용하여 플레이트 외부의 압력이 플레이트내의 압력보다 크게 한다. 그 장치는 밀봉 장치에 한정된다.

[1141] 일부 실시형태에서 압력은 최소 일부분이 모세관력에 의하여 제공되며, 이는 제1플레이트와 제2플레이트 사이의 액체 및 그에 상응하는 표면 장력과 플레이트들의 상호작용에 의한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 액체는 샘플자체이거나, 액체와 혼합된샘플이고,일부 실시형태에서, 모세관력은 기타 력과 함께 사용한다. 많은 경우, 샘플을 보통 액체 안에 있고, 표면장력은 모세관력을 삽입하는데 적합하고, 일부 실시형태에 있어서, 모세관력이 샘플을 변형하는데 필요한 힘과 같은 경우, 플레이트가 초래한 샘플변형은 자동으로 정지될 수 있다.

[1142] 어떤 실시형태에서 제1플레이트와 제2플레이트 사이의 압력 (내부 압력) 을 플레이트 외부 (외부 압력) 와 격리시켜 압력을 발생하며 (샘플 변형도 마찬가지) , 내부 압력을 외부 압력보다 작게 한다. 격리는 진공 밀봉 부재 또는 기타 장치로 수행한다.

[1143] 일부 실시형태에서 이는 상기 방법의 조합이다.

[1144] **점차적으로 누른다.** 일부 실시형태에서, 플레이트를 닫힌 배치로 변화시키는 압력은 “점차 압박”이라고 하는 과정에서 응용되고, 우선 플레이트의 1개 위치에 압박을 가한 (즉 압력을 가하고) 다음, 점차 샘플의 기타 위치에 적용하고, 점차압박의 일부 실시형태에 있어서, 在샘플이 1개 위치에서 기대하는 두께만큼 변형된 다음, 당해 위치의 압력 (샘플자체의 모세관력을 제외하고) 은 : (i) 압박 및 샘플변형의 모든 과정에서 유지하고, (ii) 기타위치가 압박될 때 제거되거나 (iii) (i) 플레이트의 어느 일부에 이용되고 (ii) 샘플의 다른 부분에 이용된다.

[1145] 점차적으로 누르는 일 실시형태에서, 하나의 롤을 사용하여 제1플레이트와 제2플레이트 (샘플은 플레이트 사이에 있고, 플레이트는 약간 유연하다) 를 다른 하나의 롤 또는 평탄한 표면에 접근시킨다.

[1146] 다른 일 실시형태에서, 사람의 손가락은 플레이트 (샘플도 마찬가지) 를 누르는 공구이다. 압박은 사람손의 일부를 인체의 기타 부분 (사람손의 기타 부분을 포함) 에 맞대거나 사람손을 물체 (예를 들면 테이블표면) 에 맞댄다. 일 실시형태에서 압박은 샘플의 1개 위치에서 시작되어 점차 샘플의 기타위치로 이동된다.

[1147] 점차적으로 누르는 일 실시형태에서, 압축 기체 분사는 먼저 플레이트 쌍의 하나의 위치 (예를 들면 중심) (제1플레이트와 제2플레이트 사이에 위치하고, 그 중 하나의 플레이트는 약간 유연하다) 에 유도되고, 그 압력은 점차적으로 플레이트 쌍의 다른 일부분으로 연장된다.

[1148] 다른 일 실시형태에서, 제1플레이트와 제2플레이트 중의 하나 또는 두개의 는 유연성이고 샘플의 하나의 위치에 접촉하며, 그 후 그 위치의 모세관력이 플레이트 쌍을 한 곳에 당겨 (상호 상대방쪽으로) 샘플을 변형시킨다.

[1149] 점차압박의 장점은 비교적 작은 힘을 사용하여 샘플을 변형(힘이 같기 때문에 압박면적이 작을수록 압력이 더 크다)시키는 것을 허락하고; 샘플의 운동(변형) 및/또는 샘플 중의 기포의 감소에 도움이 되는 것이다. 단위 압력이 클수록 샘플변형이 크다. 점차 누르는 것은 변형된 샘플의 두께 균일도를 개선하는데 유리하다.

[1150] **가압 장치.** CROF중의 샘플변형의 압력을 확정하기 위한 장치는 여러가지 실시형태이 있다. 일부 실시형태는 사람 손으로 누르며, 예를 들면 사람 손가락으로 누른다. 어떤 실시형태는 가압 장치를 사용하며, 그 중 가압 장치는 사람의 손, 기계 클립, 기계 압력기, 기계 클램프, 기계 슬라이더, 기계 장치, 전자기 장치, 표면에서 회전하는 롤, 두 상호 마주하는 롤, 유체 압력기, 액압 장치 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태 가압 액체 (가압공기 포함) 를 이용하여 제1플레이트 및/또는 제2플레이트를 직접 또는 간접적으로 누른다. “직접”은 가압액체를 직접 제1플레이트 및/또는 제2플레이트에 응용하는 것을 의미하고; “간접”은 제3물체를 통해 응용하는 것을 의미한다. 누르는 어떤 실시형태는 가압 장치와 방법의 상기 실시형태의 조합을 이용한다.

[1151] 샘플변형의 일부 실시형태에서 누름과 샘플변형이 감시된다. 감시는 누름과 샘플 변형을 제어하는데 사용된다. 변형에 대한 감시는 기계 방법, 전기학, 광학, 화학, 자성 및 그 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 기계 방법은 기계 측량기, 스페이서 (기계 스토퍼, 아래에서 상세히 토론) 및 음파를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1152] CROF에서, 간격제어장치는 기계압축기, 기계전송대, 사람 손가락, 플레이트가 서로를 향하도록 끄는 모세관력을 제공하는 액체, 플레이트에 압력을 가하는 액체(공기 포함) 또는 그 조합을 포함한다.

[1153] 어떤 실시형태에서 (평행이동 및/또는 회전) 기계적 재물대는 샘플변형과 샘플 두께의 제어에 사용되며 감시 시스템과 함께 작동한다.

[1154] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트를 하나로 압박하여 닫힌 배치를 형성하도록 하는 압력은 압축 (플레이트를 닫힌 배치가 되게 하는장치) 장치가 적어도 일부를 제공한다。

[1155] 일부 실시형태에서 플레이트는 사람을 이용하여 누른다. 사람은 피검측자 또는 테스트를 진행하는 사람일 수 있고 또는 샘플을 채집하는 사람일 수도 있다.

[1156] 일부 실시형태에서 플레이트를 눌러서 두 플레이트를 한데 유지하는 것은 모세관력을 이용한다. 모세관력은 하나 또는 두 상기 플레이트의 내표면의 적어도 일부가 친수성을 가지도록 하여 생성된 것이다. 일부분 또는 전부의 플레이트를 닫힌 배치로 압박하는 힘 (모세관력 제외) 을 제거하더라도 적당한 모세관력에 의하여 두 플레이트는 플레이트의 최초 닫힌 배치일 때와 동일한 플레이트 간격과 동일한 샘플의 관련부피의 두께를 유지할 수 있다.

[1157] 일부 실시형태에 있어서, 플레이트의 외표면에 압력을 가하여 플레이트 내표면 간격을 감소시키는 장치는 플레이트 외표면과 일치한 접촉표면을 가지고, 장치의 접촉표면은 플레이트 외표면을 접촉하는 장치의 표면이고, “플레이트의 외표면의 적합성”은 장치 표면이 압축과정에서 변형되고, 그 형상이 플레이트 외표면의 형상과 일치한 것을 의미하고, 일 예시적 실시형태에서, 압축장치는 사람 손가락이다. 다른 일 예시적인 실시형태에서, 압축장치능 유연성 플라스틱 또는 고무로 제조한 접촉표면이다.

[1158] **자아유지 (압력을 제거한 후 최종의 샘플두께를 유지) .**

[1159] 일부 CROF에서 압박하는 실시형태에 있어서, 닫힌 배치하에 샘플이 변형한 다음 , 일부 압력이 제거되며, 샘플은 압력이 아직 존재할 때와 동일한 최종샘플두께를 유지한다. 이런 경우를 “자아유지”라고 한다. 자아유지의 하나의 원인은 플레이트 쌍의 외부로부터 삽입된 압력을 제거한 후, 플레이트의 내표면 사이에는 기타 힘 (예를 들면 모세관력) 이 여전히 존재하여 플레이트 쌍을 한테 유지하기 때문이다. 모세관력은 플레이트에서의 샘플의 윤습특성으로 인해 생성된 것이다.

[1160] 자아유지성을 가지기 위해, 플레이트 표면의 윤습특성, 샘플과 플레이트의 총 접촉면적, 닫힌 배치하의 최종샘플두께 혹은 그 조합을 제어할 필요가 있다.

[1161] 자아유지를 달성하기 위한 일부 실시형태에 있어서, 플레이트 내표면의 1개 혹은 2개는 친수적이다. 즉 플레이트 중의 임의의 하나는 친수성 내표면을 구비하고, 또는 두 플레이트가 전부 친수성 내표면을 구비한다.

[1162] 모세관력은 액체표면의 곡률 반경에 의하여 결정되고, 곡률이 작을 수록 모세관력이 더 크다. 두 플레이트 (즉, 플레이트 쌍) 사이에 비교적 작은 간격 (샘플 두께도 마찬가지) 을 사용하여 비교적 작은 곡률을 구현한다. 일부 실시형태에 있어서, 자아유지를 달성하기 위한 최종샘플두께는10 nm이하, 100 nm이하, 100 nm이하, 500 nm이하, 1 μm (마이크로미터) 이하, 2 μm이하, 3 μm이하, 5 μm이하, 10 μm이하, 20 μm이하, 50 μm이하, 70 μm이하, 100 μm이하, 150 μm이하, 300 μm이하, 500 μm이하, 700 μm이하, 1000 μm이하, 1200 μm이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1163] 일부 실시형태에 있어서, 자아유지 플레이트와 접촉하는 샘플의 면적은 많아서 10 μm2, 많아서 100 μm2, 많아서 200 μm2, 많아서 500 μm2, 많아서 1000 μm2, 많아서 2000 μm2, 많아서 5000 μm2, 많아서 8,000 μm2, 많아서 0.01 mm2, 많아서 0.05 mm2, 많아서 0.1 mm2, 많아서 0.5 mm2, 많아서 1 mm2, 많아서 5 mm2, 많아서 10 mm2, 많아서 50 mm2, 많아서 100 mm2, 많아서 500 mm2, 많아서 1,000 mm2, 많아서 2,000 mm2, 많아서 5,000 mm2, 많아서 10,000 mm2, 많아서 100,000 mm2이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1164] 일부 실시형태에 있어서, 더 좋은 자아유지를 위해, 플레이트 내표면의 1개 혹은 2개의 윤습특성은 수정된다.

[1165] HS.1 일부 실시형태에 있어서, 在CROF과정에서 , 장치를 사용하여 압력을삽입하여 플레이트를 닫힌 배치가 되게 하고, 닫힌 배치에 도달한 후, 장치로 인한 압력은 제거되고, 샘플두께 및 플레이트의 내표면의 간격은 장치로 인한 압력을 제거하기 이전과 대체로 동일하다. 일부 실시형태에서, 앞의 단락의 방법에 있어서, 플레이트 혹은 플레이트 사이로부터 신호를 읽는 단계를 더 포함하고, 신호는 분석물, 실체, 표기, 샘플체적, 물질 (즉 화학물질) 의 농도 혹은 그 임의의 조합과 관련된 신호를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1166] 단락SH.1의 방법에서, 장치는 사람손, 기접집게, 기계압력기, 기계클램프, 기계슬라이드, 기계장치, 전자기장치, 표면에서 회동하는 롤러, 2개의 서로 대면하는 롤러, 유체압력기, 유압식장치 혹은 그 임의의 조합

이다.

[1167] 단락SH.1의 방법에서, 일부 실시형태에 있어서, “샘플두께와 플레이트의 내표면간격은 장치에 의한 압력을 제거하기 이전에 대체로 동일하다”는 압력을 제거하기 이전과 이후의 샘플두께와 플레이트 내표면간격의 상대차이가0.001%이하, 0.01%이하, 0.1%이하; 0.5%이하, 1%이하, 2%이하, 5%이하, 8%이하, 10%이하, 15%이하, 20%이하, 30%이하, 40%이하, 50%이하, 60%이하, 70%이하, 80%이하, 90%이하, 99.9%이하이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1168] 단락SH.1의 방법에서, 일부 실시형태에 있어서, 장치에 의한 압력을 제거한 후의 샘플두께와 플레이트 내표면간격은 예정되고, 예정은 압력을 제거한 이후의 두께와 간격이 주어진 압축 조건에서 압력을 가하기 이전에 이미 알고 있는 것을 의미한다.

[1169] H1. 샘플의 관련부피두께를 감소시키고 그 감소된 두께를 유지하는 방법은

[1170] (a) 샘플을 획득하되, 샘플관련체적의 두께는 감소되고;

[1171] (b) 서로에 대하여 다른 배치로 이동가능한 2개의 플레이트를 획득하되, 플레이트 중의 1개 또는 2개는 모두 스페이서를 포함하고, 상기 스페이서는 예정의 스페이서간의 거리와 높이를 가지고, 각 스페이서는 그 대응하는 플레이트와 고정하고;

[1172] (c) 플레이트가 오픈 배치를 나타낼 경우, 2개의 플레이트 중의1개 혹의 2개에 샘플을 침적하되, 오픈 배치는 2개의 플레이트가 부분 혹은 완전 분리되어, 플레이트 사이의 간격이 스페이서의 조절을 받지 않는 배치를 가리키고; 그리고

[1173] (d) 단계 (c) 다음, 플레이트를 닫힌 배치가 되게 하는 압박장치를 사용하여 상기 샘플을 전개하되, 닫힌 배치에서: 플레이트는 서로 대면하고, 스페이서와 샘플의 관련체적은 플레이트사이에 있고, 샘플관련체적의 두께는 플레이트와 스페이서에 의해 조절되고, 당해 두께는 플레이트가 오픈 배치일 때의 샘플의 최대두께보다 얇고, 스페이서 중의 적어도 1개는 샘플이내에 있고; 그리고

[1174] (e) 단계 (d) 다음, 장치를 방출하고, 압박장치를 방출한 후, 플레이트 사이의 간격은 장치를 응용할 때와 같거나 대체로 같다.

[1175] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[1176] 단락H1의 방법에서, 플레이트 사이의 간격과의 대체 동일율은많아서 1%, 많아서 2%, 많아서 5%, 많아서 10%, 많아서 20%, 많아서 50%, 많아서 60%, 많아서 70%, 많아서 80%, 많아서 90%이거나, 이런 값들 중에서 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1177] 예를 들면, CROF에서 사람손을 사용하여 2개의 플레이트를 닫힌 위치까지 압축한 다음 손과 손에 의한 압력을 제거하지만, 최종샘플두께는 계속 손에 의한 압력이 존재할 때와 같다.

[1178] **18 기타 조합**

[1179] 본 발명에서, 본 공개의 각 실시형태 (즉, 모든 장절) 은 (a) 단독으로 사용하고, (b) 기타 실시형태과 조합하여 사용하고, (c) 여러번 사용하고, 그리고 (d) 단계 (a) 내지 (c) 의 임의의 조합으로 사용할 수 있다.

[1180] 본 발명이 공개한 방법 및 장치는 단독으로 사용하거나 그 임의의조합으로 사용할 수 있다. 용어 “QMAX” 방법 혹은 장치는 본문에서 서술한 실시형태의 방법혹은 장치를 가리킨다.

[1181] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명이 공개한 방법 및 장치는 Q, X, A, M, QX, QA, QM, XA, XM, AM, QXA, QAM, XAM 및 QXAM의 형식으로 사용할 수 있다.

[1182] 표면 고정화 평가에서 Q, X, A 및M을 응용하는 일부 실시형태은

[1183] a.제1플레이트를 가지되, 제1플레이트 표면은 적어도 1개의 알려진 깊이와 체적의 우물을 가지며, 상기 우물의 바닥면은 1개 또는 복수의 목표실체를 샘플 내에 고정할 수 있는 결합부위를 가지고;

[1184] b.우물체적과 대체로 같은 샘플은 우물 안에 침적시키고, 상기 샘플은 목표실체를 함유하고, 목표실체는 샘플 중에서 이동가능하고, 샘플형상은 변형가능하고, 샘플은 부분우물 (때문에 우물깊이보다 더 큰 샘플두께를 가진다) 만 덮고;

[1185] c. 덥개 플레이트를 가지고;

[1186] d. 제1플레이트와 덥개 플레이트를 서로 대면시키고, 샘플은 제1플레이트와 제2플레이트의 내표면 사이에 있고;

[1187] e. 제1플레이트와 제2플레이트의 내표면 사이의 간격을 감소시켜, 샘플두께를 감소시키고; 그리고

[1188] f.감소된 샘플두께에서 샘플 일정시간 배양하고;

[1189] 이상의 방법의 하나의 변체는 하나 또는 복수의 상기 단계를96웰 플레이트 또는 기타 플레이트에 응용하는 것이다.

[1190] 본 발명의 1, 2, 3, 5절에서 공개한 방법과 장치는 단독으로 사용할 수 있거나 또는 그 임의의 조합으로 사용할 수 있다.

[1191] 구체적으로 말하면, Q로 제1절과 제2절에서 공개한 발명을 가리키고, A로 제3절과 제5절에서 공개한 발명을 가리키고, X로 제4절과 제5절에서 공개한 발명을 가리키고, M를 사용하여 제8절에서 공개한 발명을 가리킨다. 때문에 제1, 2, 3 및 5절에서 공개한 발명의 방법 및 장치는 Q, X, A, M, QX, QA, QM, XA, XM, AM, QXA, QAM, XAM 및 QXA의 형식으로 사용할 수 있다.

[1192] 표면 고정화 측정에서 Q, X, A,M를 응용하는 일부 실시형태는

[1193] a.제1플레이트를 가지되, 제1플레이트 표면은 적어도 1개의 알려진 깊이와 체적의 우물을 가지며, 상기 우물의 바닥면은 1개 또는 복수의 목표실체를 샘플 내에 고정할 수 있는 결합부위를 가지고;

[1194] b.우물체적과 대체로 같은 샘플은 우물 안에 침적시키고, 상기 샘플은 목표실체를 함유하고, 목표실체는 샘플 중에서 이동가능하고, 샘플형상은 변형가능하고, 샘플은 부분우물 (때문에 우물깊이보다 더 큰 샘플두께를 가진다) 만 덮고;

[1195] c. 덥개 플레이트를 가지고;

[1196] d. 제1플레이트와 덥개 플레이트를 서로 대면시키고, 샘플은 제1플레이트와 제2플레이트의 내표면 사이에 있고;

[1197] e. 제1플레이트와 제2플레이트의 내표면 사이의 간격을 감소시켜, 샘플두께를 감소시키고; 그리고

[1198] f.

[1199] 감소된 샘플두께에서 샘플을 일정시간 배양한다.

[1200] 이상의 방법의 하나의 변체는 하나 또는 복수의 상기 단계를96웰 플레이트 또는 기타 플레이트에 응용하는 것이다.

[1201] 상기 방법, 장치 및 시스템의 복수의 실시형태은 체적정량 (Q) , 시약첨가 (A) 및/또는 평가 가속 (X) (대응하는 두음자모QA, QX, AX 및 QAX라고 해도 된다) 의 1개 또는 복수의 특징을 조합한 것이다.

[1202] Q, A, X, QA, QX, AX,QAX방법과 장치의 일부 실험은 아래와 같다.

[1203] **19 시약**

[1204] 별도로 설명하지 않는 한, 용어 " 시약 은 1가지 혹은 여러가지 생물제, 생화학제, 및/또는 화학제이다. 예를 들면 시약은 포획제, 검출제, 화학화합물, 광학라벨, 방사성 라벨, 효소, 항체, 단백질, 핵산, DNA, RNA, 지방질, 탄수화합물, 소금, 금속, 표면 활성제, 용제 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[1205] 일부 실시형태에서 플레이트의 시약은 액체, 고체, 분자 증기 또는 그들의 조합의 형식으로 존재한다. 시약의 침적은 침적, 방치, 인쇄, 각인, 액체 분산, 증발 (열증발, 증기증발, 사람의 입김) , 화학기상침적 및/또는 스퍼터링을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 부동한 시약은 부동한 위치에 있을 수 있다. 시약은 시약 소점의 형식으로 인쇄 및/또는 침적되어 있다.

[1206] 일부 실시형태에 있어서, 우선 시약을 액체 혹은 증기의 형식으로플레이트에 침적시킨 다음, CROF과정 이전에 건조시켜 플레이트 상의 건성시약이 되게 한다.

[1207] **시약의 방출 시간을 제어.** A방법은 진일보 시약의 방출시간을 제어하는 단계를 포함할 수 있다 (즉 시약이 어느 만큼 빠른 속도로 샘플중에 용해되는지의 시간을 측량한다) . 시약의 시약방출시간을 제어하는 일부 실시형태은 시약의 상부에 시약방출(샘플에 진입)을 영향하는1가지 또는 여러가지 "방출제어재료"를 혼합 또는 도포하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서 방출제어재료는 다른 한가지 시약일 수 있다. 예를 들면 A, B의 두가지 시약이 있으며, 시약A를 시약B의 상부에 코팅하며, 일정한 조건에서 시약A는 시약B 전에 샘플 중에 용해된다.

[1208] 제1플레이트와 제2플레이트의 표면 특성을 이용하여 시약의 방출을 제어할 수 있다. 하나의 실례는 표면 습윤 특성을 제어한다. 많은시약에 있어서, 소수성 표면은 시약에 잘 결합되므로 시약이 샘플 중에 천천히 방출되거나 방출되지 않게 하며(시약층의 두께에 의해 결정된다), 친수성 표면은 시약과 잘 결합하지 못하므로 시약이 샘플 중에 빨리 방출되게 한다.

[1209] **시약의 건조.** 일부 실시형태에서 시약 침적단계 (c) 이 후, 샘플침적단계 (d) 전에, A-방법은 진일보 건조단계 (c) 에서 일부분 또는 전부 시약을 침적시키는 단계를 포함한다.

[1210] **시약의 위치.** 시약은 2개의 플레이트 중의 1개 혹은 2개에 응용 및/또는 마련될 수 있다. 시약은 플레이트의 저장부위 (위치) 에 위치할 수 있으며, 각 저장부위에는 한가지 또는 여러가지 시약을 포함한다. 부동한 저장부위에는 부동한 시약, 동일한 시약 또는 한가지 또는 여러가지 통상의 시약을 포함할 수 있다.

[1211] 첨가하는 시약의 농도를 제어한다. 일부 실시형태에서 상기 방법은 진일보 저장부위 (즉 具有시약의 표면) 의 샘플 두께를 제어하여 첨가하는 시약의 농도를 제어하는 단계를 포함할 수 있다.

[1212] 본 발명에 사용되는 시약은 측정에 필요한 임의의 적합한 시약일 수 있으며, 예를 들면 표기되거나 표기되지 않은 항체,표기되거나 표기되지 않은핵산, 친화성 모이어티를 포함하거나 포함하지 않는 효소 등일 수 있다. 일부 실시형태에서 상술한 바와 같이 저장한 시약은 혈액 또는 기타 체액샘플 중 분석물의 존재를 테스트하기 위해 설계된 측정 성분일 수 있다. 예를 들면 염화 이온은 이하의 임의의 방법을 통하여 측량할 수 있으며, 이러한 측정성분은 저장부위에 존재할 수 있다. 비색법 : 염화 이온은 티오시안산제이수은에서 티오시안산염을 대체한다. 프리 티오시안산은 제2철이온과 반응하여 유색복합물-티오시안산철을 형성하고, 광도측정으로 측정한다. 칼로리미터법 : 은전극 사이에 일정한 직류를 통과시켜 은 이온을 생성하고, 은 이온과 염화 이온이 반응하여 염화은을 생성한다. 전부의 염화물과 이온이 결합한 후, 유리 은이온이 축적되어 전극 사이의 전류가 증가되고 반응의 종점을 나타낸다. 수은양법: 염화물에 수은이온의 표준용액 적정시켜HgCl2용성복합물을 형성한다. 과량의 수은이온이 지시제염료 디페닐카르바존과 결합하여 파란색을 형성할 때, 비색을 통해 반응의 적정종점을 탐지한다. 마찬가지로, 마그네슘은 마그네슘과 반응한 후 홍자색으로 변하는 칼슘마그네슘(calmagite) 시약을 사용하여 비색으로 측정할 수 있고; 포르마잔염료를 통해 테스트하고; 마그네슘 또는 마그네슘과 결합하여 파란색복합물을 형성하는 메틸티몰불루와 반응하는 경우 600nm에서 발광한다. 마찬가지로, O-크레졸프탈레인의 비색기술을 사용하여 칼슘을 탐지할 수 있고, O-크레졸프탈레인복합물은 칼슘과 반응하여 보라색으로 변한다. 마찬가지로,탄산수소이온은 이중염색법으로 테스트할 수 있고, 이는 에놀피루빈산인산카르복실라제 (PEPC) 가 촉매작용하는 반응에서 탄산수소이온 ($HCO3^-$) 과 포스포에놀피루브산염 (PEP) 은 옥살로아세테이트와 인산이온으로 전환된다. 말산탈수소효소 (MD) 를 이용하여 옥살로아세테이트를 말산염으로 환원하며, 감소된 니코틴아미드 아데닌디뉴클레오티드 (NADH) 의 동반산화를 동반한다. NADH의 이러한 산화는 380/410 nm에서 이색 측량한 샘플 중탄산염의 함량과 비율되는 반응 혼합물의 흡수광을 절감시킨다.

[1213] 혈액요소질소는 비색실험에서 탐지될 수 있고, 디아세틸 혹은 페로센은 요소와 함께 황색의 색원체를 생성하며, 광도측정법으로 정량할 수 있고, 또는 요소를 암모니아 또는 탄산으로 전환하는 효소우레아제를 여러번 사용하되, 이는 i) 암모니아와 α-케토글루타르산과 반응하는 경우 340 nm에서의 흡광도가 저하하고, ii) 요소가 가수분해하는 용액의 도전성 증가율을 측정하는 것을 통해 평가한다. 마찬가지로, 크레아티닌은 비색측정할 수 있고, 알칼리성피크르산염용액으로 샘플을 처리하여 빨간색 복합물을 얻고, 그리고, 크레아틴은 비Jaffe반응으로 측정가능하고, 이 반응은 크레아티닌이 크레아티닌 가수분해효소에 의해 가수분해되어 생성된 암모니아를 측정한다. 포도당은 혈액을 고정량의 포도당 옥시다제에 일정한 시간 폭로시켜 농도를 측정하는 측정에서 측량할 수 있다. 특정된 시간이 지난 후 과량의 혈액을 제거하고 현색하게 하여 포도당의 농드롤 추정한다. 예를 들면 포도당 옥세다제는 포도당과 반응하여 초기 산소를 형성하며, 초기 산소는(여과지에서) 요드화 칼륨을 요드로 전화시켜 갈색을 형성한다. 당화 헤모글로빈의 농도는 혈액 중 포도당 수준의 간접 판독에 이용한다. 적혈구의 용혈산물에 대해 크로마토그래프 분석을 할 때, 메인 헤모글로빈 A피그 이전에 용출된 3개이상의 작은 피크는 헤모글로빈A1a, A1b 및 A1c라고 한다. 이상의 “쾌속 ” 헤모글로빈은 2단계의 반응에서 포도당과 헤모글로빈의 불가역적 부착에 의하여 형성되는 것이다 . 헥소키나아제는 아데노신3인산 (ATP) 와 마그네슘 이온의 존재하에 헥소키나아제 (HK) 를 통해 포도당을 인산화하여 생성한 포도당-6-인산과 아데노신2인산 (ADP) 의 평가에서 측정한다. 포도당-6-인산 탈수소 효소 (G6P-DH) 는특의적으로 포도당-6-인산을 포도당산-6-인산으로 산화하고, 동시에 NAD+을NADH로 환원한다. 340 nm의 흡수광의 증가는 샘플 중의 포도당 농도와 정비율된다. HDL, LDL, 트리글리세리는 Abell-Kendall방법을 사용하여 측정할수 있고, 상기 방법은 Liebermann-Burchard 시약 (무수아세트산, 빙초산과 진한 황산의 혼합시약) 이 620 nm에서 가수분해하고 콜레스테롤을 추출한 후의 발색에 관한 것

이다. 형광 분석을 이용하여 트리글리세리드 참고치를 확정할 수 있다. 혈장 고밀도 지질단백질 콜레스테롤 (HDL-C) 측정은 헤파린-염화망간을 통해 전혈장 (LDL和VLDL) 중의 지질단백질B가 들어있는 아포단백질 침전한 다음, 혈장 총콜레스테롤을 측정하는 것과 동일한 방법으로 측정한 것이다. 이런 화합물은 정량 콜레스테롤 에스테르와유리 콜레스테롤의 효소 주도반응에 기초하는 평가에서 비색탐지될 수 있다. 콜레스테롤 에스테르는 콜레스테롤 에스테르 요소 가수분해에 의하여 콜레스테롤로 되고, 그 후, 콜레스테롤옥세다제에 의해 산화되어 케톤 콜레스트-4-en-3-1+과산화 수소로 된다. 그 후, 높이가 특이한 비색 탐침으로 과산화 수소를 검측한다. 겨자무 과산화효소는 프로브와 과산화수소 사이의 반응에 촉매작용하고, 양자는 1:1의 비율로 결합한다. 샘플은 기지 농도의 콜레스테롤 표준하에서 비교한다.

[1214] **데이터 처리.**

[1215] 일부 실시형태에서, 본 발명의 장치는 CROF장치의 리딩에서 유래한 데이터를 처리하도록 구성된다. 상기 장치는 임의의 적합한 방식으로 본 발명의 방법 중의 데이터를 처리하도록 배치되었다. 어떤 실시형태에서 상기 장치는 데이터를 저장하는 저장부위 및/또는 데이터 처리 및/또는 저장 데이터 베이스에 사용되는 저장명령을 구비한다. 데이터는 임의의 적합한 형식으로 메모리에 저장된다.

[1216] 어떤 실시형태에서 상기 장치는 데이터를 처리하는 프로세서를 구비한다. 어떤 실시형태에서 데이터를 처리하는 명령은 프로세서에 저장되거나 또는 독립적인 메모리 위치에 저장될 수 있다. 일부 실시형태에서 상기 장치는 처리를 수행하는 소프트웨어를 포함할 수 있다.

[1217] 일부 실시형태에서, CROF장치에서 취득한 데이터를 처리하도록 구성된 장치는 처리를 수행하는 소프트웨어 실시형태을 포함한다. 소프트 웨어 실행방법은 영상회득 알고리즘; 영상처리 알고리즘; 사용자와 계산장치사이의 대화를 촉진시키고, 데이터 수집, 전송 및 분석을 위한 수단 및 통신규약으로 사용하는 사용자 인터페이스 방법; 및 데이터 처리 알고리즘 중의 하나 또는 복수를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 영상처리 알고리즘은 입자 계산, LUT (표 검색) 필터, 입자필터, 패턴 인식, 형태학 확정, 히스토그램, 선윤곽, 지형표시, 이진전환 또는 색일치 프로필 중의 하나 또는 복수를 포함할 수 있다.

[1218] 어떤 실시형태에서 상기 장치는 표시 페이지가 장치의 메모리에 저장되어 있는 소프트웨어에 의하여 해석될 때 비디오 디스플레이 또는 터치스크린 디스플레이에 정보를 표시하도록 배치되었다. 본문에서 서술한 표시화면은 임의의 적합한 소프트웨어 언어로 창립될 수 있고, 예를 들면, 하이퍼텍스트 마크업 언어 (“HTML”), 다이나믹 하이퍼텍스트 마크업 언어 (“DHTML”), 확장가능 하이터텍스트 마크업 언어 (“XHTML”), 확장가능 마크업 언어 (“XML”) 혹은 비디오 또는 기타 사용자가 감지가능한 디스플레이에서 표시할 수 있는 컴퓨터 파일을 창립하기 위한 기타 소프트웨어 언어를 포함한다. 로직,코드, 데이터, 명령에 의한 임의의 컴퓨터 가독매체는 임의의 소프트웨어 또는 단계 또는 방법을 수행할 수 있다. 네트워크는 인터넷을 포함하는 경우, 표시 페이지에는 적당한 유형의 웹페이지를 포함할 수 있다.

[1219] 본 발명의 표시화면은 저장장비에 저장된 소프트웨어 프로그램을 가지는 삽입식기능 예를 들면, VBScript루틴, JScript루틴, JavaScript루틴, Java응용, ActiveX컴포넌트, ASP.NET, AJAX, Flash응용, Silverlight응용 혹은 AIR루틴을 포함할 수 있다.

[1220] 표시화면은 그래픽 유저 인터페이스 기술의 주지된 특징, 예를 들면, 프레임, 윈도우, 스크롤 바, 버튼, 아이콘 및 하이퍼링크, 그리고 “클릭” 인터페이서 또는 터치스크린 인터페이스와 같은 주지된 특징을 포함할 수 있다. 그래픽 유저 인터페이스의 버튼, 아이콘, 메뉴 선택항목 또는 하이퍼링크를 포인팅 및 클릭하는 것은 “선택”버튼, 선택항목 또는 하이퍼링크이라고도 한다 본 발명의 표시 페이지는 미디어 특징, 멀티터치, 화소 센스, IR LED의 표면에 의한 카메라를 구비하거나 구비하지 않는 시각에 의한 대화를 포함할 수 있다.

[1221] 사용자 인터페이스는 영상 디스플레이 및/또는 표시 페이지에 표시할 수 있다. 사용자 인터페이스는 샘플에 관련되는 분석 데이터에 의하여 생성된 보고를 표시할 수 있으며, 진일보 아래에서 기술한 바와 같다.

[1222] 프로세서는 임의의 적합한 방식으로 구성되어 본 발명의 방법에 사용되는 데이터를 처리한다. 데이터는 예를 들면 분리된 데이터, 변화된 데이터 (예를 들면 푸리에 변환을 통하여 주파수 영역으로 변환된 시간 영역 데이터), 또는 기타 데이터와 조합 등으로 처리될 수 있다. 상기 처리는 데이터 의 형식의 수정을 포함하여 데이터를 기대하는 형식으로 변화킨다. 처리는 샘플에 온 신호를 탐지하고, 샘플을 탐지하는 장치 혹은 시약에 대한 수학조작 또는 보정 및/또는 교정에 기초한 보정원시데이터; 값, 예를 들면 농도값의 계산; 비교 (예를 들면, 기준라인, 역치, 표준곡선, 히스토리데이터 또는 기타 탐지기에서 온 데이터) ; 테스트의 정밀여부를 확정하고, 이상한 값 또는 원인을 주목할만한 값 또는 결과 (예를 들면, 정상보다 높거나 낮거나 접수가능한 범위, 또는

지시이상상황) 를 돌출시키고 ; 또는 이상상황이 존재하는 결과의 조합을 공동으로 지시하고; 곡선맞춤; 데이터를 수학 또는 기타 분석추리의 기초 (연역, 귀납, 베이즈이론 또는 기타 추리) 로 이용하고; 그리고 기타 적합한 형식의 처리를 포함하고,일부 실시형태에서, 처리는 처리한 데이터와 장비에 저장된 데이터베이스와 비교하여 대상이 수행해야 하는 동작과정의 지령을 검색하는 것을 포함할 수 있다.

[1223] 어떤 실시형태에서 장치는 입력한 데이터와 메모리에 저장되어 있는 데이터 베이스를 비교하여 피검측자가 실행하는 행동코스의 명령을 얻어 입력 데이터를 처리하도록 배치된다. 일부 실시형태에서 데이터 베이스는 관심 분석물의 역치를 포함하는 저장된 정보를 포함할 수 있다. 역치는 하나 또는 복수의 분석물의 존재 또는 농도를 확정하는데 이용할 수 있다. 역치는 하나 또는 복수의 분석물의 존재 또는 농도를 확정하는데 이용할 수 있다. 데이터 저장유닛은 샘플에 관련되는 보고의 생성에 이용될 수 있는 기록 또는 기타 정보를 포함할 수 있다.

[1224] 어떤 실시형태에서 장치는 CROF장치로부터 기원한 데이터를 접수하도록 구성될 수 있다. 따라서, 어떤 경우 장치는 피검측자가 제공하는 샘플과는 무관하지만 진단에 관련되는 데이터를 수신하도록 구성될 수 있다. 이런 데이터들은 연령, 성별, 신장, 개인 및/또는 가족병력 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 당해 장치는 CROF장치에 응용되는 샘플에서 유래되거나 독립적으로 온 데이터를 처리하도록 구성된다.

[1225] **20 포장**

[1226] 본 발명의 또 다른 방법은 포장에 관한 것으로, 이는 사용하는 시약의 수명을 연장하고, 사용이 더 쉽게 한다.

[1227] 일부 실시형태에 있어서, CROF에서 시약을 가지거나 가지지 않는 플레이트는 포장내에 넣어두고, 포장 당 1개 플레이트 또는 포장 당 1개 플레이트보다 많다. 일 실시형태에서, 제1플레이트 및 제2플레이트는 사용이전에 다른 포장 내에 포장된다. 실시형태에 있어서, 다른 평가는 공동의 제1플레이트 또는 공동의 제2플레이트를 공용한다.

[1228] 일부 실시형태에 있어서, 각 포장은 밀폐된 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 밀폐는 포장외부의 공기, 화확물질, 습기, 오염 혹은 그 임의의 조합이 포장내부에 진입하는 것을 막기 위한 것이고, 일부 실시형태에 있어서, 포장은 진공밀폐이거나 질소 또는 비활성기체가 충전되어 있다. 일부 실시형태에서 플레이트 및/또는 시약 (포획제, 검출제 등 포함) 의 저장 수명을 연장시킬 수 있는 재료는 플레이트와 함께 포장내에 넣는다.

[1229] 일부 실시형태에 있어서, 포장재료는 박층형식으로 되어, 사람손으로 쉽게 찢게 한다.

[1230] **21.신호증폭표면을 이용하는 균질측정**

[1231] 측정의 많은 응용에서 특히는 PoC 또는 기타 쾌속 측정에서 세정단계를 피면할 것을 기대한다. 본 발명의 하나의 방면은 측정의 세정을 피면할 수 있는 장치, 시스템과 방법에 관한 것이다.

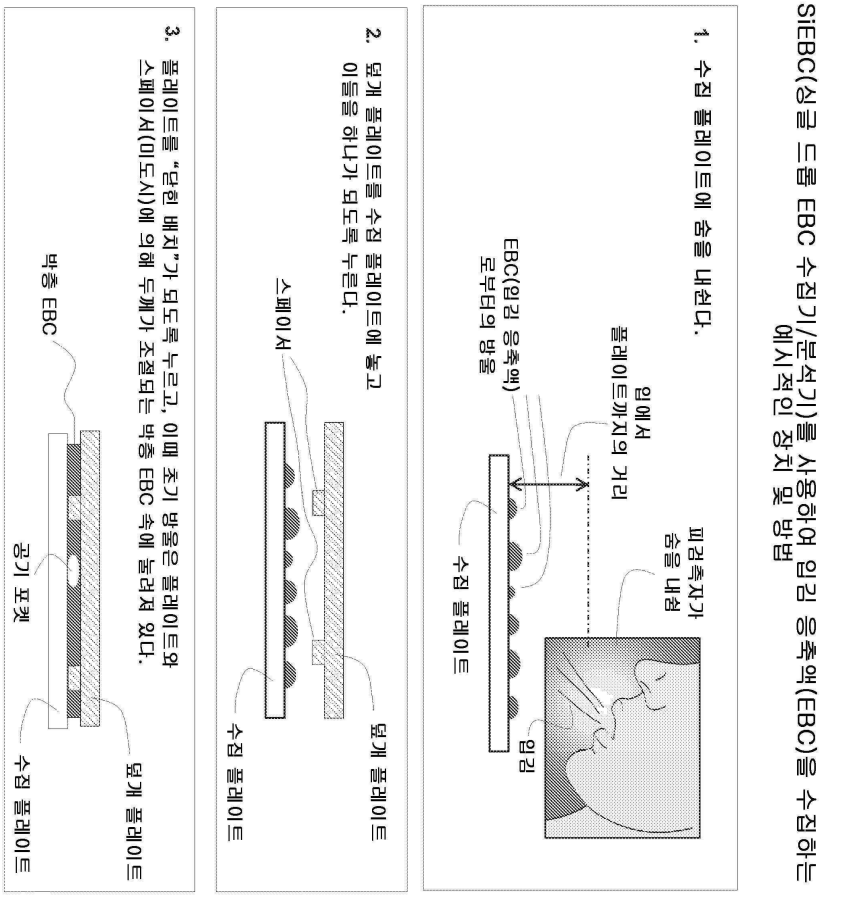
[1232] 공개한 장치, 시스템과 방법은 신호증폭표면을 포함/또는 이용하여 세정하지 않고 측정을 실행하는 것을 추진한다. 표면 확대표면은 표면과 비교적 작은 거리를 둔 곳에서 발광되는빛 (예를 들면, 20 nm, 혹은 50 nm, 혹은 100 nm) 만 확대할 수 있다. 표면증폭층의 하나의 실례는 D2PA이다.

[1233] 첨부한 아래의 청구범위는 특별히 공개한 발명 중 하나의 일부 조합 및 서브 조합을 지정하였고, 이는 신규적인 것이고 용이한 것이 아니다. 특징, 기능, 소재 및/또는 특성의 기타 조합과 서브 조합으로 구현한 발명은 본 청구범위를 수정하거나 또는 본 출원 또는 관련 출원에서 새로운 청구범위를 형성하여 보호를 요구할 수 있다. 이와 같이 수정하거나 새로운 청구항은 이들이 부동한 발명 또는 동일한 발명에 대하여 원 청구항의 범위와 비교하여 부동하거나, 더넓거나, 더 좁거나 동일할지라도 전부 본 공개의 발명의 표적물에 포함된다고 보아야 할 것이다.

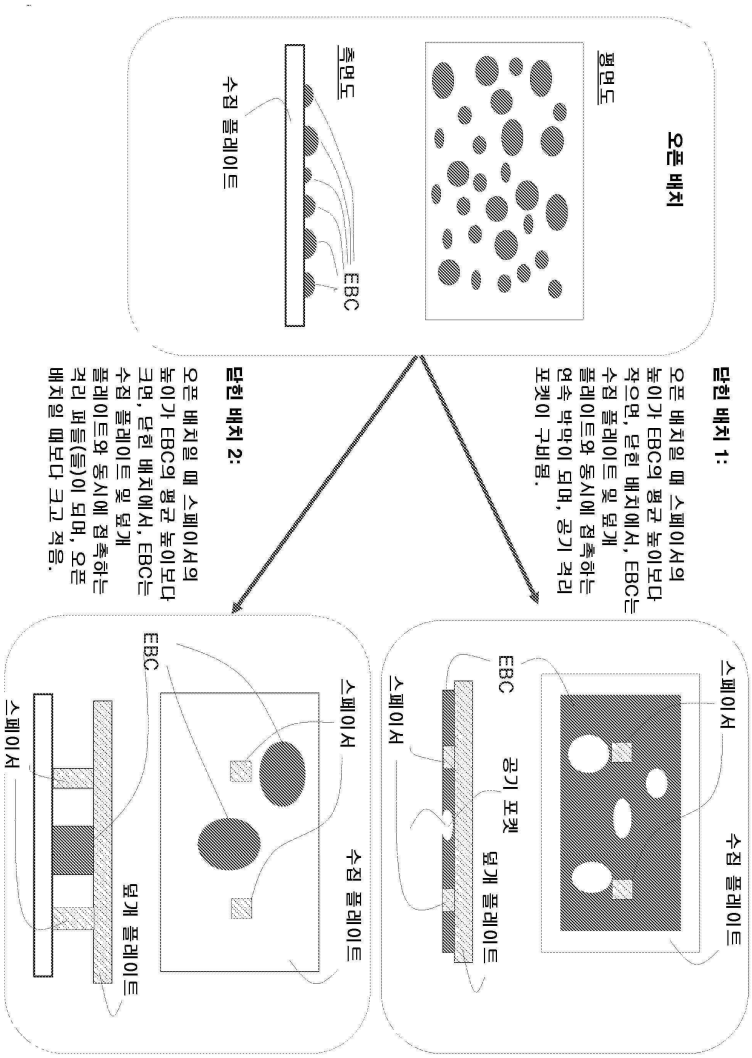
도면

도면1

SiEBC(싱글 드롭 EBC 수집기/분석기)를 사용하여 입김 응축액(EBC)을 수집하는 예시적인 장치 및 방법

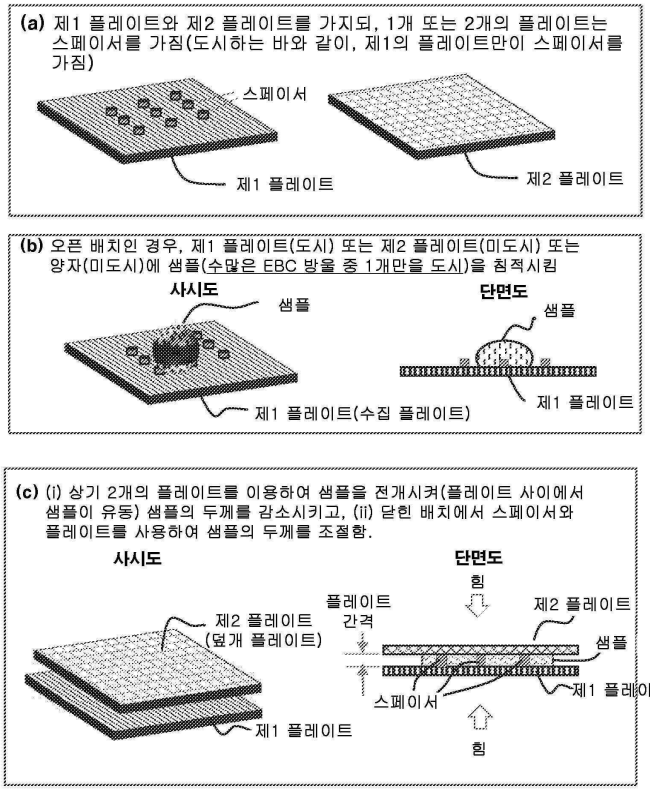


도면2

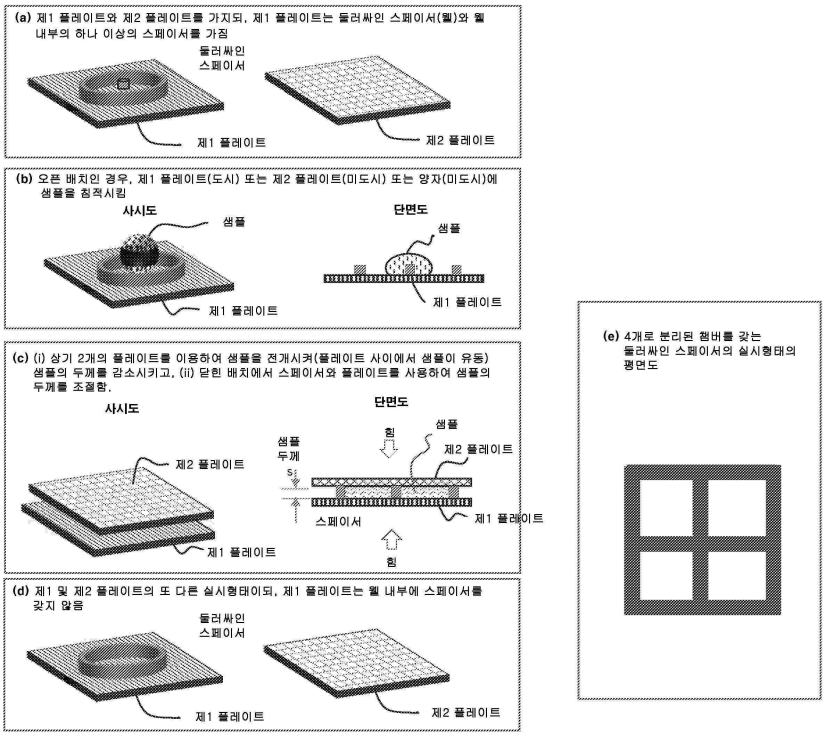

SiEBCA가 닫힌 배치일 때 다른 구조의 EBC는 스페이서 높이에 따라 의존함
오픈 배치
평면도
측면도
수집 플레이트
EBC
닫힌 배치 1:
오픈 배치일 때 스페이서의 높이가 EBC의 평균 높이보다 작으면, 닫힌 배치에서, EBC는 수집 플레이트 및 덮개 플레이트와 동시에 접촉하는 연속 박막이 되며, 공기 격리 포켓이 구비됨.
닫힌 배치 2:
오픈 배치일 때 스페이서의 높이가 EBC의 평균 높이보다 크면, 닫힌 배치에서, EBC는 수집 플레이트 및 덮개 플레이트와 동시에 접촉하는 격리 피들(들)이 되며, 오픈 배치일 때보다 크고 적음.
스페이서
수집 플레이트
EBC
공기 포켓
덮개 플레이트

도면3

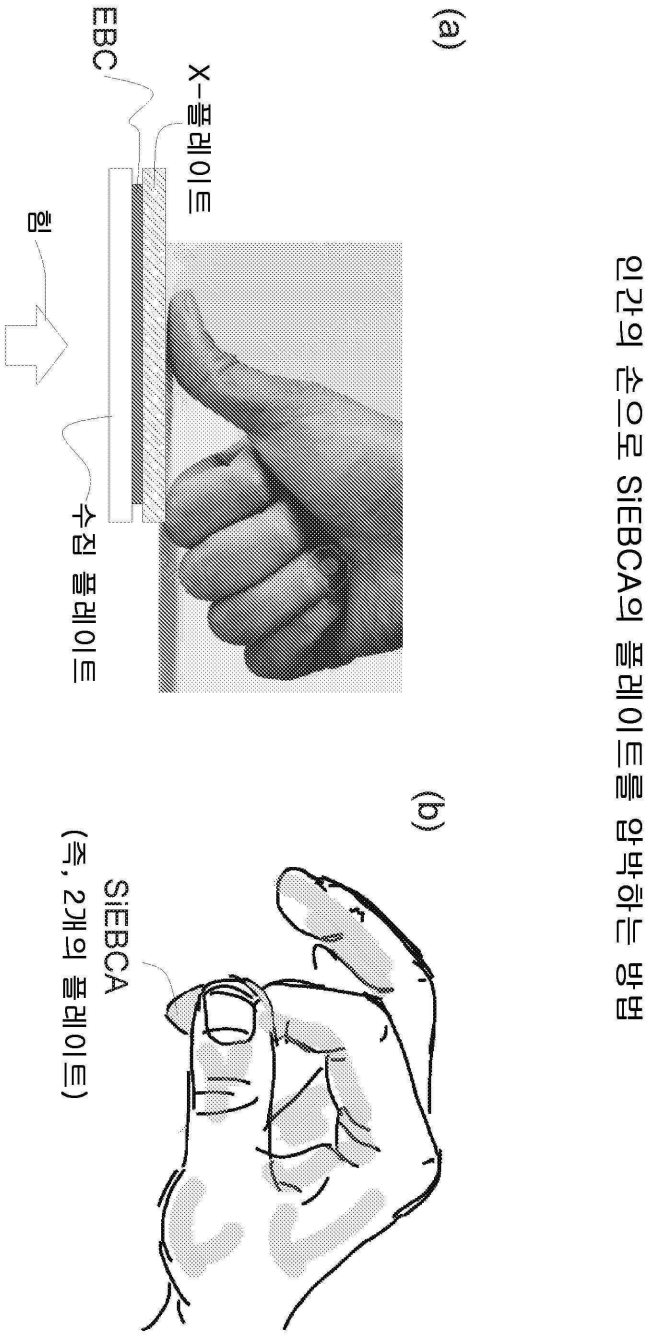
SiEBC(싱글 드롭 EBC 수집기/분석기) 실시형태의 도면



도면4



도면5

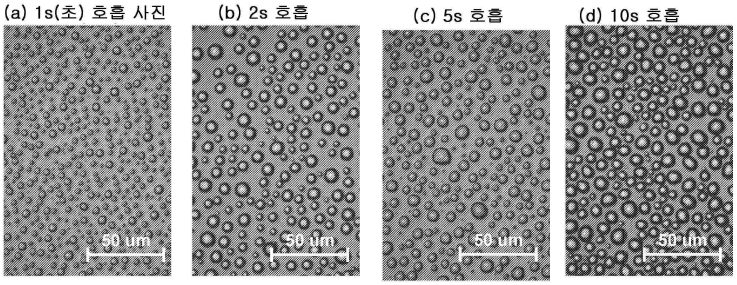


인간의 손으로 SiEBCA의 플레이트를 압박하는 방법

도면6

"오픈 배치"인 경우, 수집 플레이트(미처리된 PMMA막) 위의 EBC 방울 크기와 밀도의 실험 데이터

(a) 1s(초) 호흡 사진 (b) 2s 호흡 (c) 5s 호흡 (d) 10s 호흡



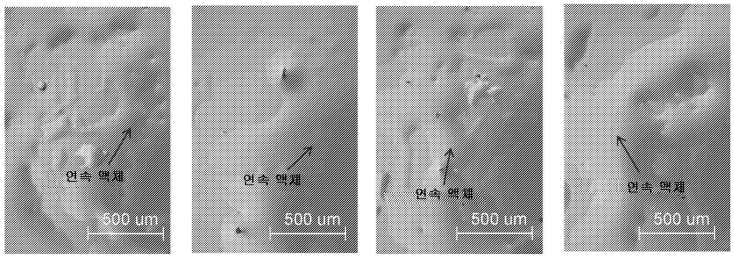
	평균 방울 크기(um)	계산된 평균 방울 높이(um)	평균 방울 체적(pL)	방울 밀도 (/mm²)	체적 밀도 (pL/mm²)	1mm² PMMA 면적 상의 총 액체표면적(mm²)
1s 호흡	4.2	1.2	0.008	22000	172	0.4
2s 호흡	5.9	1.7	0.022	11500	250	0.42
5s 호흡	7.1	2	0.038	13000	491	0.7
10s 호흡	7.0	2	0.036	14000	507	0.7

. 미처리된 PMMA 수집 플레이트 상에 호흡
. 계산된 평균 방울 높이는 PMMA의 물의 습윤 접촉각에 기초
. 체적 밀도 = 평균 방울 체적 x 방울 밀도

도면7

플레이트 오픈 배치에서, 수집 플레이트(처리된 PMMA막)의 EBC 방울 크기와 밀도의 실험 데이터

(a) 1s 호흡 사진 (b) 2s 호흡 (c) 5s 호흡 (d) 10s 호흡

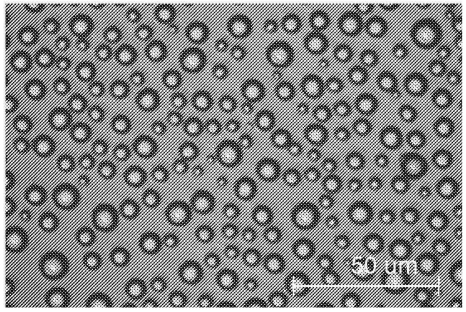


	주로 연속 호흡액	체적 밀도 (pL/mm²) (이전과 동일하게 추정)	1mm² PMMA 면적 상의 총 액체표면적(mm²)	계산된 평균 액체 높이(um)
1s 호흡	막 형성 (구멍있음)	172	~ 0.1	1.7
2s 호흡		250	~ 0.1	2.5
5s 호흡		491	~ 0.2	4.6
10s 호흡		507	~ 0.2	5.1

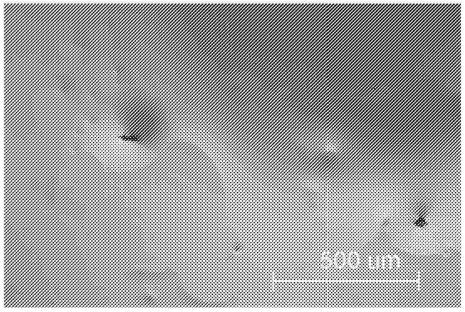
. 처리된 PMMA 수집 플레이트 상에 호흡
. 계산된 평균 액체 두께 = 체적/면적

플레이트가 오픈 배치인 경우, 미처리 및 처리된 PMMA 플레이트 위의 EBC의 사진과 증발 시간

(a) 미처리된 PMMA 상에 2s 호흡



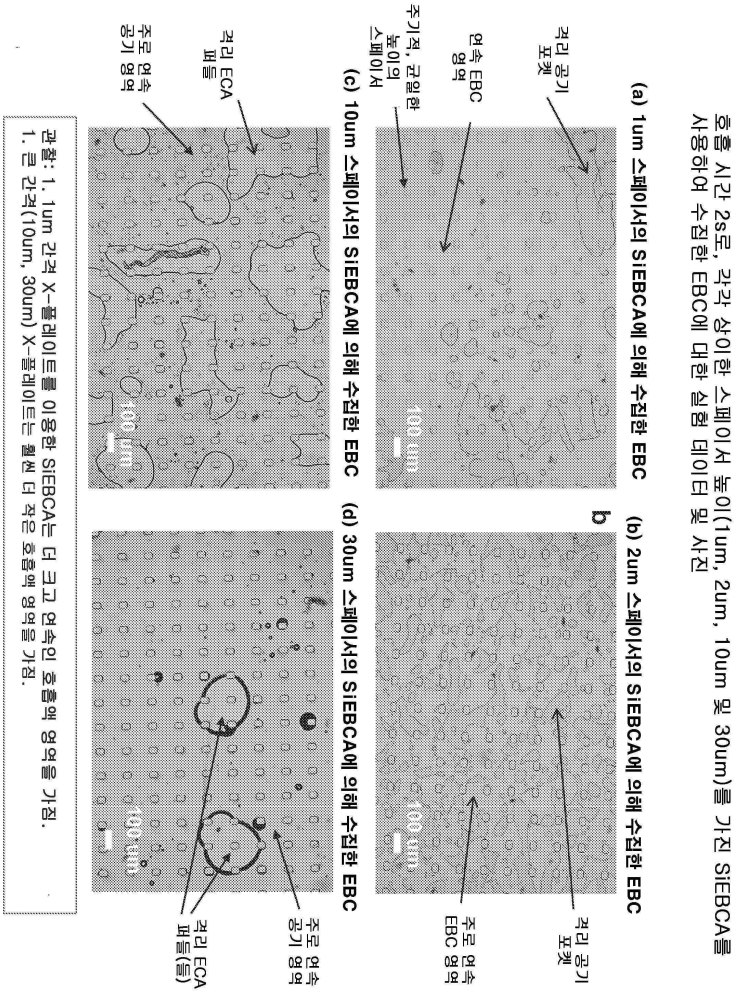
(b) 처리된 PMMA 상에 2s 호흡



2s 호흡	호흡 상태	1mm^2 수집 면적 상의 계산된 총 액체표면적(mm^2)	25mm x 25mm PMMA 상의 EBC의 실험적 총 증발 시간
미처리된 PMMA	방울	*0.42*	*7 s*
처리된 PMMA	연속 막	*~ 0.1*	*30 s*

도면8

도면9


호흡 시간 2s로, 각각 상이한 스페이서 높이(1um, 2um, 10um 및 30um)를 가진 SiEBCA를 사용하여 수집한 EBC에 대한 실험 데이터 및 사진
(a) 1um 스페이서의 SiEBCA에 의해 수집한 EBC
(b) 2um 스페이서의 SiEBCA에 의해 수집한 EBC
(c) 10um 스페이서의 SiEBCA에 의해 수집한 EBC
(d) 30um 스페이서의 SiEBCA에 의해 수집한 EBC
격리 공기 포켓
연속 EBC 영역
주기적, 균일한 높이의 스페이서
주로 연속 공기 영역
격리 ECA 패들
격리 ECA 패들(들)
100 um
b
관찰: 1. 1um 간격 X-플레이트를 이용한 SiEBCA는 더 크고 연속인 호흡액 영역을 가짐.
1. 큰 간격(10um, 30um) X-플레이트는 훨씬 더 작은 호흡액 영역을 가짐.

도면10

각각 1um, 2um, 10um 및 30um 높이의 주기적 스페이서의 SiEBCA로 수집한 EBC에 대한 실험 데이터

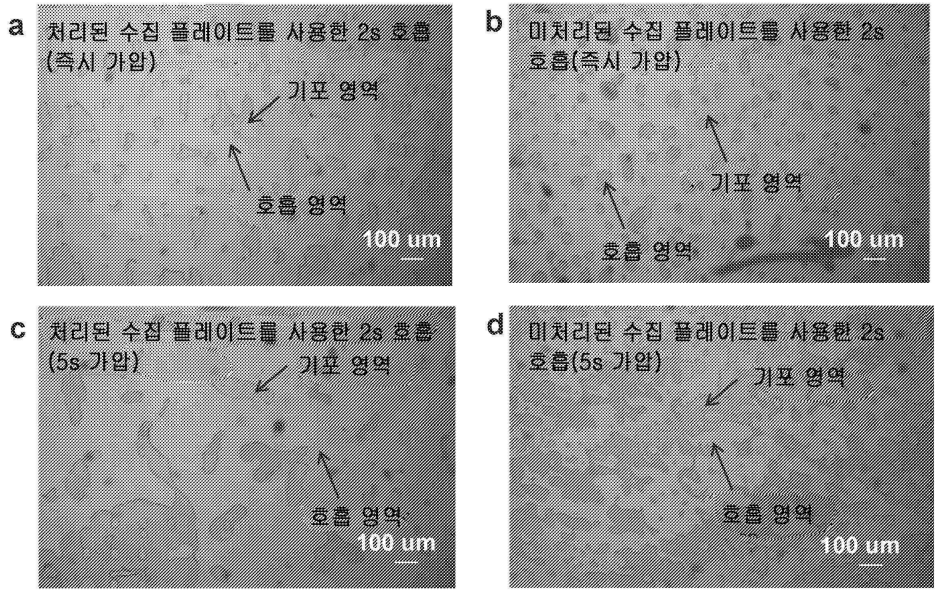
· 수집 플레이트(유리 25mm x 25mm x 1mm) 상에 2s 흐름
· X-플레이트 파라미터:

재료	두께 (um)	기둥 크기 (W x L) (um)	기둥간 거리 (um)	비율 (IPC/폭)
PMMA	175	30 x 38	80 / 82	2.7 / 2.2

	X-플레이트	X-정지 성능 (2cm x 2cm 면적에서 측정)						
	기둥 높이	흐름액 상태	25mm x 25mm 수집 플레이트의 액체 면적(mm^2)	(액체 면적)/(총 면적 - 스페이서 면적)	액체 두께 (um)	수집된 흐름액 체적 (uL)	기둥 높이로부터의 액체 두께 편차	액체 두께 균일성
1	1 um	연속	546	87%	1.05	0.57	5.0%	4.4%
2	2 um	연속	196	31%	2.38	0.47	19%	12%
3	10 um	섬	31	5%	13.7	0.42	37%	29%
4	30 um	섬	9	1%	45	0.41	50 %	35%

1. 1um 간격 X-정지는 대부분의 흐름액이 우수한 간격 균일성을 갖도록 수집할 수 있음.
2. 1um보다 큰 간격을 갖는 X-정지는 수집되는 흐름액이 적어 자아 유지가 어렵기 때문에 나쁜 간격 편차와 균일성을 가짐.

처리 및 미처리된 PMMA 수집 플레이트를 사용한 관찰된 호흡 수집의 사진



1. 처리된(습윤) PMMA 수집 플레이트를 사용하여, “즉시 가압” 및 “5s 가압” 경우에서 모두 더 많은 호흡액을 수집할 수 있음.

도면11

(a) 처리 및 미처리된 PMMA 수집 플레이트와 (b) 호흡을 수집할 때 덮개 플레이트를 폐쇄하는 시간 지연의 효과에 대한 실험 데이터

. 수집 플레이트(PMMA 25mm x 25mm x 1mm) 상에 2s 호흡

X-플레이트 파라미터:

재료	두께 (um)	기둥 크기 (W x L) (um)	기둥간 거리 (um)	기둥 높이 (um)	비율 (폭/높이)	비율 (IPC/폭)
PMMA	175	30 x 38	80 / 82	1	30 / 38	2.7 / 2.2

	수집 플레이트	가압 전 대기 시간	SiEBCA-장치 성능 (2cm x 2cm 면적에서 측정)					
	표면 처리		25mm x 25mm 수집 플레이트의 액체 면적(mm^2)	(액체 면적)/(총 면적 – 스페이서 면적)	액체 두께 (um)	수집된 호흡액 체적 (uL)	기둥 높이로부터의 액체 두께 편차	액체 두께 균일성
1	처리	즉시	405	65%	1.03	0.42	3.3%	4.7%
2	처리	5s	366	59%	1.07	0.39	7.4%	6.4%
3	미처리	즉시	370	59%	1.05	0.39	5.2%	5.7%
4	미처리	5s	138	30%	1.52	0.21	52 %	22%

1. 미처리된 PMMA 수집 플레이트와 비교하여, 처리된 수집 플레이트(더 우수한 습윤)가 "즉시 가압" 및 "5s 가압"의 지연 시간 모두에서 더 많은 호흡액이 수집됨.
2. 미처리된 수집 플레이트(친수성이 덜함)를 사용하여 5s 지연 시간 동안 덮은 경우, 액체의 거의 절반이 증발되었음.

도면12

도면13

처리 및 미처리된 수집 플레이트를 이용한 수집된 호흡 체적 대 시간(가압 전 상이한 시간 대기)

수집-플레이트 파라미터:

재료	두께 (um)	플레이트 크기 (mm)
PMMA	250	25 x 25

- 호흡 시간: 2s
- 시간(t)에 SiEBCA에 의해 체적을 측정
- 처리된 수집 플레이트(습윤)를 사용하여, 더 많은 호흡액을 수집할 수 있음
- 가압 전, 호흡액은 미처리된 수집 플레이트(7s) 상에서보다 처리된 수집 플레이트(30s) 상에서 더 오래 유지될 수 있음

"닫힌 배치"일 경우 SiEBCA에 의해 수집된 EBC의 건조 시간에 대한 실험 데이터

. 수집 플레이트(PMMA 25mm x 25mm x 250um) 상에 2s 호흡

. X-플레이트 파라미터(25mm x 25mm x 175um):

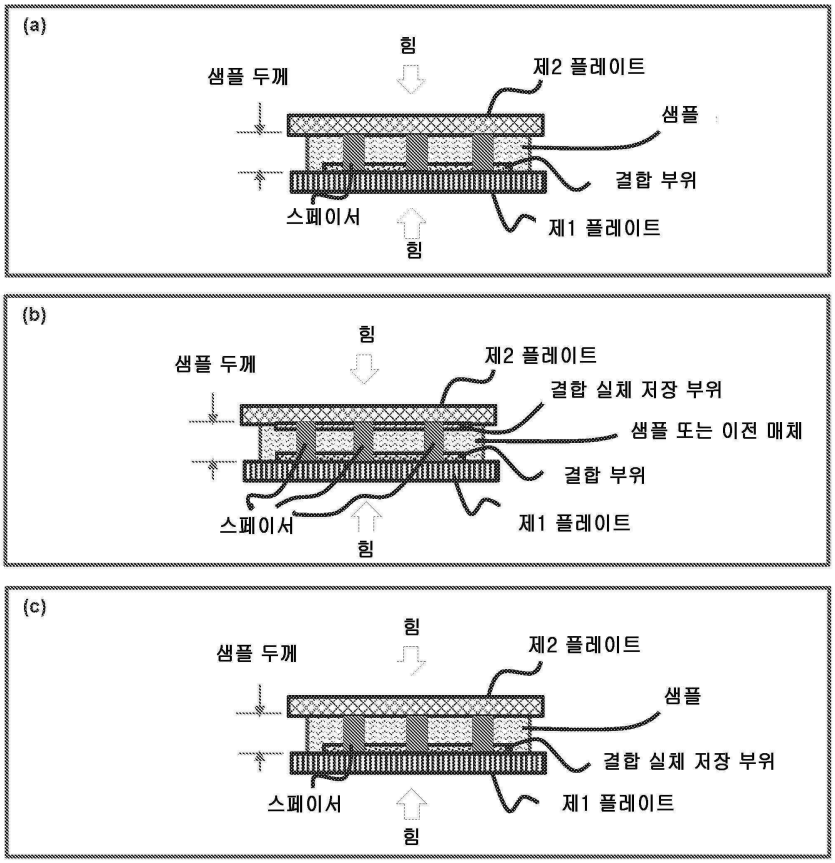
재료	두께 (um)	기둥 크기 (W x L) (um)	기둥간 거리 (um)	비율 (폭/높이)	비율 (IPC/폭)
PMMA	175	30 x 38	80 / 82	30 / 38	2.7 / 2.2

SiEBCA 내부의 EBC의 관찰된 건조 시간

수집 플레이트 표면 처리	X-플레이트 높이 (um)	건조 시간(분)	평균 건조 속도 (mm^2/분)
처리	1	70	8.9
처리	10	45	13.9
미처리	1	40	15.6
미처리	10	10	62.5

도면14

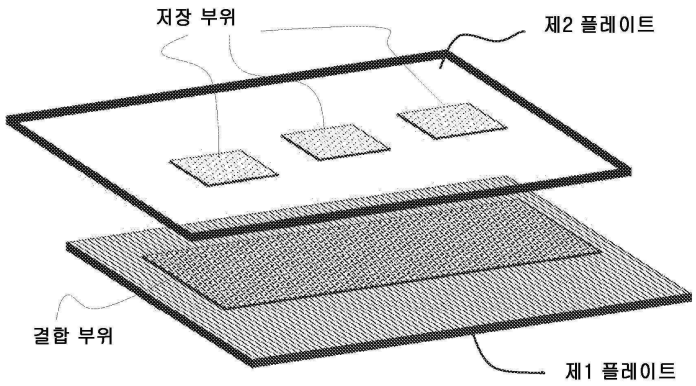
도면15


(a)
힘
샘플 두께
제2 플레이트
샘플
결합 부위
스페이서
제1 플레이트
힘
(b)
힘
샘플 두께
제2 플레이트
결합 실체 저장 부위
샘플 또는 이전 매체
결합 부위
스페이서
제1 플레이트
힘
(c)
힘
샘플 두께
제2 플레이트
샘플
결합 실체 저장 부위
스페이서
제1 플레이트
힘

도면16

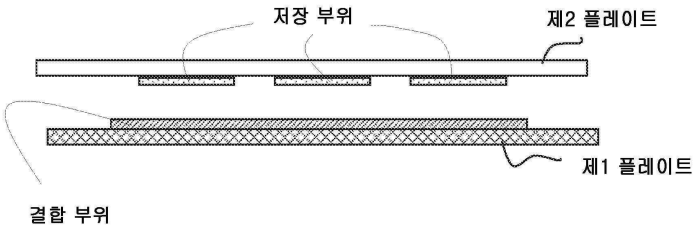
케이스 1. 다중화. 하나 또는 복수의 저장 부위를 위한 하나의 결합 부위
상이한 저장 부위는 상이한 농도이되 동일한 검출제 또는 동일하거나 상이한 농도의 상이한 검출제를 가질 수 있음

a



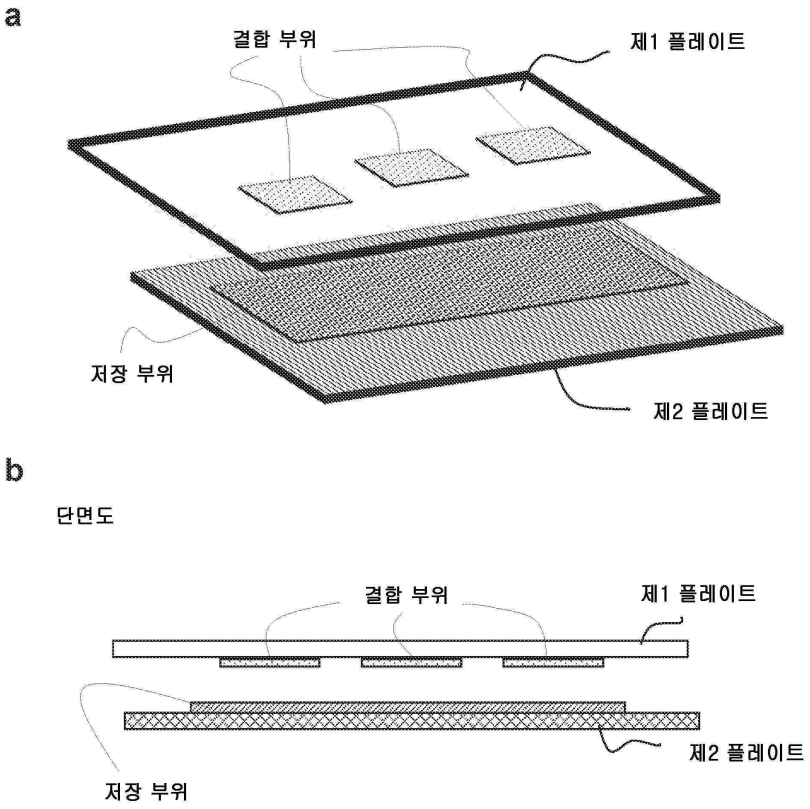
b

단면도



도면17

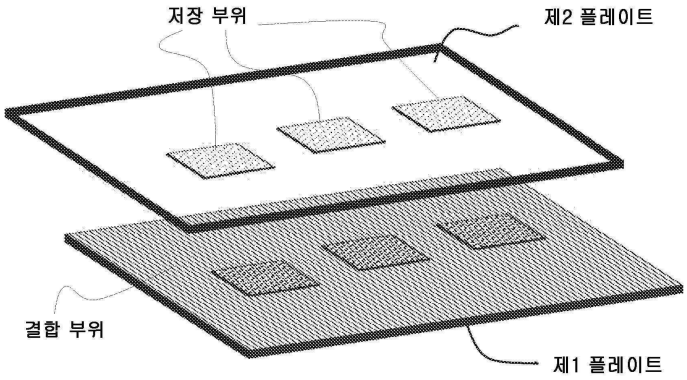
케이스 2. 다중화. 하나 또는 복수의 결합 부위를 위한 하나의 저장 부위
상이한 저장 부위는 상이한 농도이되 동일한 검출제 또는 동일하거나 상이한 농도의 상이한 검출제를 가질 수 있음



도면18

케이스 3. 다중화. 복수의 결합 부위 및 복수의 상응 저장 부위
상이한 저장 부위는 상이한 농도이되 동일한 검출제 또는 동일하거나 상이한 농도의 상이한 검출제를 가질 수 있음

a



b

단면도

