(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월24일
(11) 등록번호 10-1982332
(24) 등록일자 2019년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/487 (2006.01) *G01N 1/28* (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01) *G01N 21/65* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01) *G01N 33/543* (2006.01)
G01N 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/487 (2013.01)
G01N 1/2813 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7007001
(22) 출원일자(국제) 2016년08월10일
심사청구일자 2018년04월18일
(85) 번역문제출일자 2018년03월09일
(65) 공개번호 10-2018-0048699
(43) 공개일자 2018년05월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/046437
(87) 국제공개번호 WO 2017/027643
국제공개일자 2017년02월16일
(30) 우선권주장
62/202,989 2015년08월10일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US9084995 B2
US20120108787 A1
WO2014049116 A1

(73) 특허권자
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 08540 뉴저지주 프린스턴 윈드리지 코트 6311
(74) 대리인
김진희, 김태홍

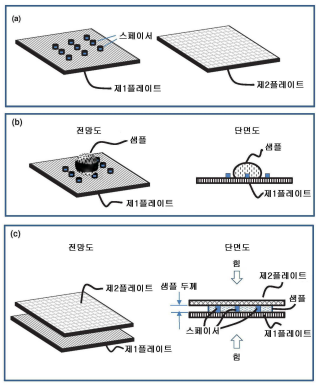
전체 청구항 수 : 총 77 항 심사관 : 양경식

(54) 발명의 명칭 **단계 간단화, 소량 샘플, 속도 가속화, 사용이 용이한 생물화학 측정장치 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 생물화학 샘플링, 검출, 측정 및 응용 분야에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 샘플링, 검출, 측정을 어떻게 간단화하고, 결과가 빨리 나오게 하고, 고감도, 사용이 용이하게 하고, 미소한 샘플 부피(예를 들면 0.5 μL이하)를 사용할 수 있으며, 전문지식을 구비하지 않은 개인이 조작할 수 있고, 핸드폰으로 결과를 읽어낼 수 있고, 비용이 적게 하거나 이러한 효과들의 조합을 얻을 수 있는가에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 21/6452 (2013.01)
G01N 21/658 (2013.01)
G01N 33/49 (2019.01)
G01N 33/543 (2013.01)
G01N 35/00029 (2013.01)
G01N 35/00871 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/218,455 2015년09월14일 미국(US)
62/293,188 2016년02월09일 미국(US)
62/305,123 2016년03월08일 미국(US)
62/369,181 2016년07월31일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 분석물을 함유한 샘플을 획득하는 단계;

(b) 서로에 대해 상이한 배치로 이동할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계로서, 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 유연성이며, 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 각각의 샘플접촉표면에 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 기둥 모양, 실질적으로 평평한 상부면, 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 가지고 있으며, 상기 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리는 분석물 치수보다 2배 이상 크고, 상기 스페이서의 영률(Young's modulus)에 상기 스페이서의 충진계수를 곱한 값이 2 MPa 이상이고, 상기 충진계수는 상기 플레이트의 총 면적에 대한 상기 스페이서 접촉면적의 비율인 단계;

(c) 상기 플레이트들이 오픈 배치로 구성될 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 상기 샘플을 침적시키는 단계로서, 상기 오픈 배치는 두 플레이트가 부분적으로 또는 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치인 단계;

(d) 단계(c) 이후, 두 플레이트를 함께 닫힌 배치로 놓는 단계로서, 여기서 상기 샘플의 적어도 일부분은 플레이트들의 샘플접촉표면에 의해 한정되는 실질적으로 균일한 두께의 층을 형성하고, 상기 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의해 조절되는 단계; 및

(e) 상기 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 상기 균일한 두께 층의 분석물을 분석하는 단계

를 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계(d)의 후 단계(e) 전에 상기 방법은,

상기 플레이트가 상기 닫힌 배치로 된 후 가압력을 제거하는 단계로서, 상기 가압력을 제거한 후, 상기 균일한 두께의 층의 두께는 (i) 상기 가압력을 제거하기 전의 상기 균일한 두께의 층의 두께와 실질적으로 동일하고, (ii) 상기 스페이서 높이에서 10% 미만으로 편차가 있는 것인 단계

를 추가로 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단계(c)의 샘플 침적은 임의의 이송장치를 사용하지 않고 피검측자로부터 상기 플레이트로의 직접적인 침적인, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단계(c)의 침적 동안에 상기 플레이트에 침적되는 상기 샘플의 양은 미지수인, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 분석단계(e)는 관련 샘플 부피의 측면적을 측정하여 상기 관련 샘플 부피의 부피를 계산하는 단계, 및 상기 측면적과 사전 설정된 스페이서 높이로부터 상기 부피를 계산하는 단계를 포함하며, 상기 관련 샘플 부피는 분석 영역 내 균일한 두께의 층의 부피인, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 분석단계(e)는

i. 광루미네선스, 전기루미네선스 및 전기화학발광으로부터 선택되는 루미네선스,

ii. 표면 라만 산란,

iii. 저항, 전기용량 및 인덕턴스로부터 선택되는 전기적 임피던스, 또는

iv. i-iii의 임의의 조합

을 측정하는 것을 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 분석단계(e)는 분석물의 판독, 영상분석 또는 계수, 또는 이들의 조합을 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 샘플은 하나 또는 복수의 분석물을 포함하고, 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면은 각각의 분석물을 각각 결합 및 고정시키는 하나 또는 복수의 결합부위를 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면은 각각 하나 이상의 시약을 저장하는 하나 또는 복수의 저장부위를 포함하고, 상기 시약은 단계(c) 동안 또는 그 후에 상기 샘플 중에 용해되고 확산되는 것인, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면은 하나 또는 복수의 증폭부위를 포함하고, 분석물 또는 상기 분석물의 라벨이 하나의 증폭부위에서 500 nm 이내에 있는 경우, 각 증폭부위는 상기 분석물 또는 상기 분석물의 라벨로부터의 신호를 증폭시킬 수 있는 것인, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

i. 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면은 각각의 분석물을 각각 결합 및 고정시키는 하나 또는 복수의 결합부위를 포함하거나;

ii. 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면은 각각 하나 이상의 시약을 저장하는 하나 또는 복수의 저장부위를 포함하고, 단계(c) 동안 또는 그 후 상기 시약은 상기 샘플 중에 용해되고 확산되며, 상기 샘플은 하나 또는 복수의 분석물을 함유하거나;

iii. 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면은 분석물 또는 상기 분석물의 라벨이 증폭부위로부터 500 nm 이내에 있는 경우, 각각 상기 분석물 또는 상기 분석물의 라벨로부터의 신호를 증폭시킬 수 있는 하나 또는 복수의 증폭부위를 포함하거나; 또는

iv. i 내지 iii의 임의의 조합인

액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 액체샘플은 양수, 수양액, 유리체액, 혈액(예를 들면, 전혈, 분획된 혈액, 혈장, 또는 혈청), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀에지), 유미, 미즙, 내임파액, 외임파액, 대변, 입김, 위산, 위액, 림파액, 점액(비강 배출액과 가래를 포함), 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 점막 분비물, 타액, 입김 응축물, 피지, 정액, 담, 땀, 활액, 눈물, 구토물 및 소변에서 선택되는 생물학적 샘플인, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 닫힌 배치에서의 상기 균일한 두께의 층이 150㎛보다 작은, 액체샘플을 분석

하는 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계(d)가 사람의 손으로 행해지는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계(d)가 가압액체, 가압기체 또는 등각재료를 사용하여 행해지는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 분석은 상기 균일한 두께의 층 중의 세포를 계수하는 것을 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 분석은 상기 균일한 두께의 층에서 측정을 수행하는 것을 포함하는 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 측정은 결합측정 또는 생물화학측정인 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 침적된 샘플의 총 부피는 0.5 μL보다 작은, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 여러 방울의 샘플이 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 침적되는, 액체샘플을 분석하는 방법.

청구항 21

제1 플레이트, 제2 플레이트, 및 스페이서들을 포함하고,

i. 상기 플레이트들은 서로에 대해 상이한 배치로 이동할 수 있고;

ii. 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이고;

iii. 각 플레이트는 그의 각각의 표면에, 분석물을 함유한 샘플에 접촉하기 위한 샘플접촉구역을 구비하고,

iv. 상기 플레이트 중의 하나 또는 두개는 각각의 샘플접촉구역에 고정되는 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 기둥 모양, 실질적으로 평평한 상부면, 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하며, 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리는 분석물 치수보다 2배 이상 크고, 상기 스페이서들 중 적어도 하나는 상기 샘플접촉구역 내에 있으며, 상기 스페이서의 영률에 상기 스페이서의 충진계수를 곱한 값이 2 MPa 이상이고;

상기 충진계수는 상기 플레이트의 총 면적에 대한 상기 스페이서 접촉면적의 비율이며;

상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 이 경우 상기 두개의 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고; 및

상기 배치 중 다른 하나는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서 상기 샘플의 적어도 일부분은 상기 두개의 플레이트에 의하여 압축되어 실질적으로 균일한 두께의 층이 되며, 상기 층의 균일한 두께는 상기 플레이트들의 샘플접촉표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되는 것인,

액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 스페이서간 거리가 1㎛~120㎛의 범위 내인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 유연성 플레이트의 두께가 20㎛~250㎛의 범위 내이고, 영률이 0.1 Gpa~5 GPa의 범위 내인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 유연성 플레이트의 경우, 상기 유연성 플레이트의 두께에 상기 유연성 플레이트의 영률을 곱한 값이 60 GPa-㎛~750 GPa-㎛의 범위 내인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 25

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 균일한 두께의 샘플 층은 적어도 1 mm^2인 측면적에 걸쳐 균일한 것인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 26

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 균일한 두께의 샘플 층은 최대 +/-5%의 두께 균일도를 갖는, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 27

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서는 원형, 다각형, 고리형, 정사각형, 직사각형, 계란형, 타원형 또는 이들의 임의의 조합에서 선택되는 횡단면 형상을 갖는, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 28

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서는 기둥 모양이고, 실질적으로 평평한 상부면을 가지고 있고, 실질적으로 균일한 횡단면을 가지고 있으며, 각 스페이서에 대해, 상기 스페이서의 높이에 대한 스페이서의 가로방향 치수의 비율은 적어도 1인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 29

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서간 거리가 주기적인 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 30

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서의 충진계수는 1% 이상이고, 상기 충진계수는 상기 플레이트의 총 면적에 대한 상기 스페이서 접촉면적의 비율인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 31

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서의 영률에 상기 스페이서의 충진계수를 곱한 값이 20MPa보다 크거나 동일하고, 상기 충진계수는 상기 플레이트의 총 면적에 대한 상기 스페이서 접촉면적의 비율인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 32

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 닫힌 배치에서의 상기 두 플레이트 사이의 간격이 200㎛보다 작은, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 33

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 닫힌 배치에서의 상기 두 플레이트 사이의 간격이 1.8㎛ ~3.5㎛ 에서 선택되는 값인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 34

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서는 상기 플레이트를 직접 양각하거나 상기 플레이트를 사출성형함으로써 플레이트 상에 고정되는, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 35

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 플레이트와 상기 스페이서의 재료는 폴리스티렌, PMMA, PC, COC, 및 COP로 구성되는 군에서 선택되는, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 36

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서는 기둥 모양이고, 상기 스페이서의 측벽 모서리는 원형이고, 상기 원형의 곡률 반경은 적어도 1㎛인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 37

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서의 밀도는 적어도 1000/㎟인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 38

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 플레이트 중 적어도 하나는 투명한 것인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 39

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 스페이서를 제조하는데 사용되는 금형은 (a) 직접 반응성 이온에칭 또는 이온 빔 에칭에 의해, 또는 (b) 반응성 이온에칭 또는 이온 빔 에칭된 특징형상(feature)의 복제 또는 다중 복제에 의해 제조된 특징형상을 포함하는 금형으로 제조된 것인, 액체샘플을 분석하는 장치.

청구항 40

(a) 혈액샘플을 획득하는 단계;

(b) 서로에 대해 상이한 배치로 이동할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계로서, 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 유연성이며, 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 각각의 샘플접촉표면에 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은

i. 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이,

ii. 실질적으로 균일한 횡단면 및 평탄한 상부면을 갖는 기둥모양;

iii. 5 ㎛~200 ㎛ 범위 내의 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리;

iv. 1% 이상의 충진계수; 및

v. 스페이서의 충진계수와 영률을 곱한 값이 2 MPa 이상을 가지고;

(c) 상기 플레이트들이 오픈 배치로 구성될 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 상기 혈액샘플을 침적시키는 단계로서, 상기 오픈 배치는 두 플레이트가 부분적으로 또는 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치인 단계;

(d) 단계(c) 이후, 두 플레이트를 함께 닫힌 배치로 놓는 단계로서, 여기서 상기 혈액샘플의 적어도 일부분은 상기 플레이트들의 샘플접촉표면에 의해 한정되는 실질적으로 균일한 두께의 층으로 압축되며, 상기 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 10% 미만의 편차를 갖는 1.8 ㎛~3 ㎛ 범위 내의 평균 값을 가지는 단계; 및

(e) 상기 플레이트들이 닫힌 배치인 동안 상기 균일한 두께의 층 내의 혈액을 분석하는 단계

를 포함하며,

상기 충진계수는 상기 플레이트의 총 면적에 대한 상기 스페이서 접촉면적의 비율인, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 방법은

(f) 상기 플레이트들이 닫힌 배치로 놓여진 후 외력을 제거하고;

상기 플레이트가 상기 닫힌 배치인 동안 혈액 세포를 상기 실질적으로 균일한 두께의 층에서 이미징시키고;

상기 이미징에 의해 얻어진 영상의 하나의 구역 중의 혈액 세포의 수를 계수하는 단계

를 추가로 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 스페이서간 거리는 20㎛~200㎛의 범위 내인, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 43

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 스페이서간 거리가 5㎛~20㎛의 범위 내인, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 44

제40항 또는 제41항에 있어서, 표면 편차는 30 nm보다 작은, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 45

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 단계(b)의 혈액샘플은 항응고제를 첨가하지 않은, 희석하지 않은 전혈인, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 46

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 침적단계(c)는

i. 사람의 피부를 찔러 혈액 방울을 피부 상에 방출하는 단계, 및 ii.혈액 전송 도구를 이용하지 않고 상기 혈액 방울을 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개와 접촉시키는 단계에 의해 수행되는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 47

제41항에 있어서, 상기 계수 단계는 적혈구의 수를 계수하는 것을 포함하는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 48

제41항에 있어서, 상기 계수 단계는 백혈구의 수를 계수하는 것을 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 49

제41항에 있어서, 상기 계수 단계는 상기 샘플 중의 세포를 염색하는 단계, 및 호중구, 림프구, 단핵세포, 호산구 및 호염기성 세포의 수를 계수하는 단계를 포함하는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 50

제41항에 있어서, 상기 이미징 및 계수 단계는

i. 상기 균일한 두께의 층 중의 혈액 세포를 조사(illuminating)하는 단계;

ii. CCD 또는 CMOS 센서로 상기 혈액 세포의 하나 이상의 영상을 촬영하는 단계;

iii. 컴퓨터로 상기 영상 중의 세포를 식별하는 단계; 및

iv. 상기 영상의 하나의 구역 중의 혈액 세포의 수를 계수하는 단계

에 의하여 수행되는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 51

제40항 또는 제41항에 있어서, 단계(c)에서 상기 두 플레이트가 함께 닫힌 배치로 되도록 하기 위해 외력이 적용되며, 상기 외력은 사람의 손에 의하여 제공되는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 52

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 균일한 두께의 층 중의 나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 혈액요소, 질소, 마그네슘, 크레아티닌, 포도당, 칼슘, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 수치 및/또는 트리글리세리드 수치를 측정하는 단계를 추가로 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 53

제40항 또는 제41항에 있어서, 하나 또는 두개의 플레이트 상에 코팅된 건조 시약을 추가로 포함하는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 54

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 균일한 두께의 샘플의 층은 최대 +/-5%의 두께 균일도를 갖는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 55

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 스페이서들은 원형, 다각형, 고리형, 정사각형, 직사각형, 계란형, 타원형 또는 이들의 임의의 조합에서 선택되는 횡단면 형상을 갖는 기둥인, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 56

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 스페이서간의 간격은 적혈구(RBC)의 평균 두께와 유사한, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 57

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 분석단계는 상기 혈액 중의 세포를 이미징시키는 것을 포함하는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 58

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액샘플은 적혈구, 백혈구 또는 혈소판을 포함하는, 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 59

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액을 분석하는 단계는 상기 혈액 중의 암세포, 바이러스 또는 세균을 이미징시키는 것을 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 60

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액을 분석하는 단계는 단백질 또는 핵산을 검출하는 것을 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 61

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액을 분석하는 단계는

상기 스페이서를 이용하여 상기 샘플 두께를 결정하는 단계, 이미징하여 측면적을 결정하는 단계, 및 2D 영상을 이용하여 적혈구의 면적을 계산하는 단계를 포함하는 혈구 측정 단계를 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 62

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액을 분석하는 단계는 상기 혈액 중의 적혈구 농도를 측정하는 것을 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 63

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액을 분석하는 단계는 상기 혈액 중의 백혈구 농도를 측정하는 것을 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 64

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 혈액을 분석하는 단계는 상기 혈액 중의 혈소판의 농도를 측정하는 것을 포함하는 혈액샘플을 분석하는 방법.

청구항 65

제1 플레이트와 제2 플레이트를 포함하고,

i. 상기 플레이트들은 서로에 대해 상이한 배치로 이동할 수 있고;

ii. 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이며;

iii. 각 플레이트는 각각의 표면에, 혈액샘플을 접촉시키기 위한 샘플접촉구역을 구비하고;

iv. 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 각각의 플레이트에 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 기둥 모양, 실질적으로 평평한 상부면, 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서 간 거리를 구비하고, 상기 스페이서간 거리는 7㎛~200㎛의 범위 내이며, 상기 스페이서의 영률에 상기 스페이서의 충진계수를 곱한 값이 2 MPa 이상이고, 상기 충진계수는 상기 플레이트의 총 면적에 대한 상기 스페이서 접촉면적의 비율이며; 적어도 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있으며;

상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 이 경우 상기 두개의 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고;

상기 배치 중 다른 하나는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서 상기 샘플의 적어도 일부분은 상기 두개의 플레이트에 의하여 압축되어 실질적으로 균일한 두께의 층이 되며, 상기 층의 균일한 두께는 상기 두 플레이트의 내부 표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 편차가 적은 1.8㎛~3㎛ 범위의 평균 값을 구비하는

액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 스페이서간 거리는 14㎛~200㎛의 범위 내인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 스페이서간 거리는 7㎛~20㎛의 범위 내인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스페이서들은 원형, 다각형, 고리형, 정사각형, 직사각형, 계란형, 타원형 또는 이들의 임의의 조합에서 선택되는 횡단면 형상을 갖는 기둥인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 69

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스페이서는 기둥 모양이고, 실질적으로 평평한 상부면을 구비하고, 각 스페이서에 대해, 상기 스페이서의 높이에 대한 스페이서의 가로방향 치수의 비율은 적어도 1인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 70

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스페이서는 기둥 모양이고, 상기 스페이서의 측벽 모서리는 원형이고, 상기 원형의 곡률 반경은 적어도 1 ㎛인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 71

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스페이서의 밀도는 적어도 1000/㎟인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 72

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플레이트 중 적어도 하나는 투명한 것인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 73

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플레이트 중 적어도 하나는 유연성 폴리머로 제조된 것인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 74

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스페이서는 압축 가능하지 않고/않거나 독립적으로 상기 플레이트들 중의 하나만 유연성인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 75

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유연성 플레이트의 두께는 50㎛～200㎛의 범위 내인, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 76

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 두개의 플레이트 상에 코팅된 건조 시약을 추가로 포함하는 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 77

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 편차가 10%보다 작은, 액체샘플을 측정하기 위한 장치.

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

청구항 241

삭제

청구항 242

삭제

청구항 243

삭제

청구항 244

삭제

청구항 245

삭제

청구항 246

삭제

청구항 247

삭제

청구항 248

삭제

청구항 249

삭제

청구항 250

삭제

청구항 251

삭제

청구항 252

삭제

청구항 253

삭제

청구항 254

삭제

청구항 255

삭제

청구항 256

삭제

청구항 257

삭제

청구항 258

삭제

청구항 259

삭제

청구항 260

삭제

청구항 261

삭제

청구항 262

삭제

청구항 263

삭제

청구항 264

삭제

청구항 265

삭제

청구항 266

삭제

청구항 267

삭제

청구항 268

삭제

청구항 269

삭제

청구항 270

삭제

청구항 271

삭제

청구항 272

삭제

청구항 273

삭제

청구항 274

삭제

청구항 275

삭제

청구항 276

삭제

청구항 277

삭제

청구항 278

삭제

청구항 279

삭제

청구항 280

삭제

청구항 281

삭제

청구항 282

삭제

청구항 283

삭제

청구항 284

삭제

청구항 285

삭제

청구항 286

삭제

청구항 287

삭제

청구항 288

삭제

청구항 289

삭제

청구항 290

삭제

청구항 291

삭제

청구항 292

삭제

청구항 293

삭제

청구항 294

삭제

청구항 295

삭제

청구항 296

삭제

청구항 297

삭제

청구항 298

삭제

청구항 299

삭제

청구항 300

삭제

청구항 301

삭제

청구항 302

삭제

청구항 303

삭제

청구항 304

삭제

청구항 305

삭제

청구항 306

삭제

청구항 307

삭제

청구항 308

삭제

청구항 309

삭제

청구항 310

삭제

청구항 311

삭제

청구항 312

삭제

청구항 313

삭제

청구항 314

삭제

청구항 315

삭제

청구항 316

삭제

청구항 317

삭제

청구항 318

삭제

청구항 319

삭제

청구항 320

삭제

청구항 321

삭제

청구항 322

삭제

청구항 323

삭제

청구항 324

삭제

청구항 325

삭제

청구항 326

삭제

청구항 327

삭제

청구항 328

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] [교차참조정보]

[0002] 본 출원은 2017년2월8일 제출한 미국임시출원 제62/456, 504호, 2017년2월16일 제출한 미국임시출원 제62/460062호의 권익을 주장하며, 2015년8월10일 제출한 임시출원 제62/202,989호, 2015년9월14일 제출한 임시출원 제62/218,455호, 2016년2월9일 제출한 제62/293,188호, 2016년3월8일 제출한 임시출원 제62/305,123 및 2016년7월31일 제출한 임시출원 제62/369,181호의 권익을 주장하는 2016년8월10일 제출한 PCT출원 제PCT/US2016/046437호의 우선권을 주장하며, 모든 목적하에 이상의 전부 출원의 전문을 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병하였다.

[0003] [기술분야]

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

배 경 기 술

[0005] 많은 생물화학 검출 및 실험(예를 들면, 면역측정, 핵산측정, 혈구계산 등), 화학반응 및 기타 과정에서는 과정을 가속화(예를 들면, 시약의 결합, 혼합 등)하고, 파라미터(예를 들면, 분석물 농도, 샘플 부피 등)을 정량화하고, 샘플수집 및 측량 과정을 간단화하고, 소부피의 샘플을 처리할 수 있고, 전체 측정이 1분내에 수행 가능하며, 스마트폰(예를 들면, 휴대전화)으로 측정 가능하고, 비전문가가 스스로 측정 수행가능하며, 실험결과를 로컬, 원격, 또는 무선으로 부동한 관계자에게 전송 가능하게 하는 방법 및 장치가 필요하다. 본 발명은 이런 수요를 만족시키는 방법, 장치, 및 시스템에 관한 것이다.

발명의 내용

[0006] 이하의 개요는 본 발명의 모든 특징 및 측면을 포함하는 것이 아니다. 본 발명은 종래의 많은 검측 방법 및 장치에 비교하여 생물화학 검출(면역측정, 핵산측정, 전해질 분석 등을 포함하지만 이것들에 한정되지 않는다)을 보다 빠르고, 보다 민감하고, 단계가 보다 적고, 수행하기 쉽고, 필요한 샘플의 양이 보다 적고, 전문적인 지원에 대한 수요가 보다 적거나 감소하고(또는 불필요), 및/또는 비용이 낮은 방법, 장치 및 시스템에 관한 것이다.

[0007] 현재의 많은 실험실 실험의 목표는 샘플 중의 분석물의 절대농도를 정확히 확정하는 것이다. 예를 들면, 적혈구(RBC) 테스트는 소정량의 전혈 중의 적혈구의 수를 계산한 후, 전혈에서 1마이크로리터 당 적혈구 수량을 계산하는데 관한 것이다. 그러나 이러한 검사는 통상 전문적인 측정기 및/또는 소부피의 생체액을 정확하게 측정할 수 있는 정밀측정장치(정밀한 피펫 등)를 필요로 하기 때문에, 전문적인 테스트 센터를 이용하지 않은 경우(즉"집에서", "약국에서" 또는 "임상현장"의 환경에서), 측정이 어려울 수 있다.

[0008] *부피에 관한 측정*

[0009] 많은 측정은 샘플 중 일종 분석물의 절대농도를 제공한다. 그러나 소부피 (예를 들면, 100nL~10μl)만을 분석할 경우, 이러한 측정 결과는 실질적으로 불정확해진다. 이는 소부피를 정확히 분배 및/또는 측정하기 어렵기

때문이다.

[0010] 일부 측정에서는 액체샘플을 스페이서에 의해 분리한 두 플레이트 사이에 놓고 분석할 수 있다. 이론상 분석하는 샘플의 부피는 분석하는 샘플의 면적에 분석하는 샘플의 두께를 곱하여 계산할 수 있다. 그러나 실제상 이러한 추산은 용이하게 수행할 수 없으며, 여러가지 원인에 의하여 상단히 불정확하다. 예를 들면, 일부 장치는 비드를 이용하여 플레이트들을 이격한다. 그 중 비드(bead) 또는 여러 상기 플레이트들 중 하나는 변형이 가능하다. 이런 장치는 이하의 원인에 의하여 불정확해지기 쉽다.

[0011] ● 구형 스페이서와 플레이트들의 접촉 면적은 훨씬 작다(거의 하나의 점이다). 이런 장치에서 훨씬 작은 접촉 면적에 의하여 플레이트와 구체와의 접촉 구역에 가해지는 단위당 부가되는 압력이 훨씬 크다. 이러한 비교적 큰 압력은 구형체 및/또는 플레이트(유연한 것인 경우)를 변형시키며, 이는 임의의 측정이든지 왜곡시킨다.

[0012] ● 구형 스페이서는 일반적으로 두 플레이트 사이에 임의로 분포되어 있다. 구형 스페이서가 임의로 분포되어 있으므로 스페이서 사이의 거리는 크게 변화되고, 일부 거리는 실질적으로 크게 된다. 이는 스페이서 및/또는 플레이트(유연한 것인 경우)를 일부 구역에서 다른 구역보다 훨씬 크게 변형시키고 따라서 결과도 왜곡시킨다.

[0013] ● 임의로 구성되어 서로 근접한 스페이서는 분석물(예를 들면, 세포)의 이동을 방해하는 장해물이 될 수 있고, 따라서 더 많은 곤란을 일으킬 가능성이 있는 분석물 또는 세포의 "덩어리"를 생성하는 우려가 있다.

[0014] ● 상기 플레이트들 중 하나가 크게 변형하면 세포의 용해를 초래할 가능성이 있어, 이는 세포 수량 헤아림 작업에서 에러를 일으킬 가능성이 있다.

[0015] ● 분석 구역의 구형 스페이서 수량 및 구형 스페이서 및/또는 플레이트들 중 1개의 변형정도가 샘플에 따라 다르므로, 부피 계산은 불정확하다.

[0016] ● 변형은 분자가 플레이트들 중 1개의 플레이트의 표면에 확산하는데 필요한 시간이 변화게 한다.

[0017] 구형 스페이서를 사용한 장치에서 분석된 샘플의 일부분 부피는 a) 분석된 샘플의 부피 중의 구체 수량을 계산하고, b) 한 층의 샘플 두께를 실험적으로 추정(예를 들면, 기지 농도의 수정물질(calibrant)을 함유한 비혼합성 액체 등플레이트 사이 거리를 계산하기 위한 내부표준을 첨가한다.) 하는 것을 통하여 잠재적으로 추정할 수 있다. 그러나 이런 별도의 단계는 수행하기 불편하고, 또한 상부 플레이트 및/또는 스페이서가 사용중에 현저히 변형되기 때문에 이런 장치로부터 취득한 측정 값은 여전히 그다지 정확하지 않다.

[0018] 이에 비교하면 본 발명의 방법 및 장치의 실시형태는 실질적으로 균일한 높이, 거의 균일한 횡단면(예를 들면, 곧은 측벽을 포함하는 기둥) 및 평면의(예를 들면 "평평한") 상부를 포함하는 스페이서에 의한 것이며, 이러한 스페이서들은 규칙적인 패턴으로 1개 이상의 플레이트에 고정되었다. 그 중 스페이서들은 일치한 정의된 거리(즉, poisson 통계에 의한 임의의 위치가 아니다)를 사이두고 서로 분리되어 있다. 본 방법 및 장치의 일부 실시형태를 사용하는 과정에서, 스페이서 및 플레이트의 어떠한 치수도 현저하게 압축 또는 변형하지 않으며, 적어도 플레이트가 닫힌 위치에서 모세관력에 의해 한데 모아지는 동안 현저하게 압축 또는 변형하지 않았다. 본 장치는 본 장치를 사용함에 있어서 데이터를 취득할 수 있는 샘플의 일부분의 부피(즉, "관련부피"또는 분석되는 구역 샘플 부분의 부피)를 매우 용이하고 정확하게 계산할 수 있고, 어떤 경우에는 미지량의 샘플이 장치에 침적되어도 측정을 시작하기 전에 계산할 수 있다. 닫힌 위치에서 플레이트는 실질적으로 평탄 (샘플의 두께가 균일함을 의미한다)하고, 분석 구역의 스페이서의 수량 및 치수는 이미 알고 있으므로 분석 구역의 샘플의 부피를 용이하고 고정확도로 계산할 수 있다. 측정한 후 구역내의 스페이서를 세거나 또는 샘플 두께를 추정할 필요가 없이 관련부피의 샘플을 확정할 수 있다. 또한 특정 량의 샘플을 장치내에 침적시켜야 한다. 그리고 배양을 시작할 때 분석물 분자를 한 구역에 비교하여 다른 한 구역에 집중하는 것이 아니라, 전부의 관련부피내에(poisson 통계에 허용되는 정도까지) 균일하게 분포시켜야 한다.

[0019] *단축된 반응 시간*

[0020] 수성 환경에서 많은 분석물의 확산 상수는 매우 낮고, 따라서 많은 측정에서 긴 배양 시간(경상적으로 몇시간, 경우에 따라서는 몇일)과 교반이 필요하고, 혼합 추진용 작용제 또는 힘을 사용하여야 한다. 이러한 측정은 분석물이 플레이트들 중 한 플레이트에서 최초의 위치부터 먼 곳의 목적지에 가로방향으로 확산하게 설계된다(예를 들면, Wei등, Nucl. Acids Res. 33: e78 및 Toegl등, J. Biomol. Tech. 200314:197- 204를 참조). 이런 시스템은 결과를 취득하는데 몇시간 걸리기 때문에 제한을 받는다. 그리고 결과는 취득하지만 일반적으로 반응

종료 시 반응이 평형에 달하였음을 확정하기 어렵다. 이러한 불확정은 특히 샘플 중 분석물의 절대농도를 추정하는 것이 불가능한 것이다.

[0021] 아래에서 더욱 상세히 설명하는 바와 같이 본 방법 및 장치의 일부 실시형태에서, 스페이서의 높이 및 측정 종말점은 측정 기간에 분석물이 가로방향으로 확산하는 양을 제한하게끔 선택할 수 있다. 이런 경우 이런 측정(전형적으로는 결합측정) 은 극히 짧은 시간내에 수행할 수 있다. 또한, 샘플 전체를 분석하지 않았거나 또는 샘플 전체의 부피가 미지 양이여도 샘플 중 분석물의 농도를 매우 정확하게 추정할 수 있다.

[0022] 이 실시형태에 있어서, i, 표적실체가 닫힌 배치의 균일한 두께 층의 두께를 확산하는데 걸리는 시간 이상일 때(즉, 분석물이 하나의 플레이트로부터 다른 플레이트에 수직으로 확산하는데 걸리는 시간보다 짧은 시간) ii, 표적실체가 결합부위의 소정의 면적의 선형 치수를 가로방향으로 확산하는데 걸리는 시간보다 짧은 시간 (즉, 분석물이 결합부위에 일측에서 다른 일측에 가로방향까지 확산하는데 걸리는 시간)의 시간점에서 측정을 정지 및/또는 측정결과를 판독할 수 있다. 이러한 "국부 결합" 구성에서, 샘플의 부피가 마침 분석 구역 위에 있으므로 데이터를 취득하는 샘플의 일부분 부피 ("관련부피")를 정확하고 합리하게 추정할 수 있다. 실제상 측정을 시작하기 전에 데이터를 취득하는 샘플의 일부분 부피를 알 수 있다. 이러한 "국부 결합" 실시형태는 샘플을 임의로, 임의의 검출제를 결합부위에서 눌러서 얇은 층을 구성하며, 그러므로 샘플을 눌러서 얇은 층을 구성하지 않은(예를 들면, 한 방울의 샘플을 간단히 결합부위를 가지고 있는 플레이트의 상부에 놓은 경우) 실시형태와 비교하면 임의의 분석물 및/또는 검출제의 사이의 결합이 보다 빨리 평형에 달성하는 부가적인 우점이 있다. 따라서 많은 경우 몇분이 아니고 몇초내에 결합 평형에 달할 수 있으며, 그러므로 많은 측정 특히는 결합측정은 매우 신속히 완료될 수 있다(예를 들면 1분미만).

[0023] *다중화*

[0024] 또한, "국부 결합"구성은 부동한 반응을 서로 유체적으로 격리하지 않고 다중측정하는 것을 가능하게 한다. 다시 말하면 복수의 측정이 측정을 서로 격리하지 않은(즉, 유체적 격리 없음) 개방 환경에서 수행될 수 있다. 예를 들면 국부 결합의 실시형태에서는 동일한 샘플 중 2가지 부동한 분석물을 병행으로 측정할 수 있으며, 한가지 분석물이 하나의 측정구역에서 다른 측정구역까지 확산되기 전에 측정을 정지 및/또는 측정결과를 읽어내므로 샘플 중 분석물이 서로 유체적으로 격리되지 않아도 각 분석물의 절대 농도를 각각 단독으로 확정할 수 있다.

[0025] 샘플을 간단히 두 플레이트의 사이에 끼워 확산을 제한 방식으로 측정하므로써, 유체적 격리 없이 한 샘플에 대하여 복수 측정을 진행하는 것은 몇가지의 이점이 있다. 예를 들면, 부피가 미지인 한 방울의 샘플 (예를 들면, 혈액)을 간단히 적하하여 샘플과 플레이트를 한데 눌러서 샘플을 플레이트 위에서 전개한 후 샘플을 일정한 시간 배양하고, 그 후 장치내의 복수의 위치에서 판독하여 측정을 완료할 수 있다. 이런 방법을 실시할 경우, 정확한 유체 이송 및/또는 측정장치가 없이 수행하기 어려운 규정량의 샘플을 체임버에 이송하는 과정이 필요가 없다. 한편 상기의 이유에 의하여 측정은 매우 신속히 진행된다. 그리고 플레이트를 "벽"을 포함하도록 제조할 필요가 없으므로 장치의 제조가 용이하다. 마지막으로 임의의 플레이트에도 장치가 닫힌 위치에 있을 때 잠재적으로 샘플 또는 시약을 첨가 또는 제거하기 위한 출입구가 필요없다.

[0026] *증폭된 표면*

[0027] 또한 본 장치 및 방법의 일부 실시형태에서, 장치는 "증폭된 표면" 예를 들면, 검출제에 의해 생성된 형광 또는 발광과 같은 신호를 강화시킨 표면을 포함할 수 있다. 어떤 경우에는 나노 플라즈마 효과 (예를 들면 표면증강형 라망 산란)에 의해 신호를 증강시킬 수 있다. 예를 들면 Li등의 Optics Express 201119:3925-3936 및 WO2012/024006에 증폭 표면에 의하여 신호를 증강시킨 실례를 기재하고 있으며, 상기 문장의 내용을 인용방식으로 본 명세서에 합병한다. 어떤 경우에는 증폭 표면은 미국 특허 제9,013,690.호에 기재된 디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이(disk-coupled dots-on-pillar antenna array, D2PA)일 수 있다. 사용 과정에서 신호를 증강 가능하게 구성되지 않은 탐지기와 비교하여 증폭 표면을 포함하는 장치는 신호를 10^3배 이상 증폭시킬 수 있으므로, 매우 높은 감도로 분석물을 검출할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 예를 들면 WO2014144133에 기재된 방법을 이용하여 샘플의 관련부피 중의 분석물 (특히 샌드위치 측정법을 이용하는 비세포분석물)의 양을 수자로 계산할 수 있다. 어떤 경우에는 증폭 표면을 사용하면 스마트폰 등을 이용하여 측정치를 판독할 수 있다.

[0028] *기타 특징*

[0029] 본 장치의 실시형태에 있어서, 플레이트를 수성 환경에 담그는 경우, 1개이상의 플레이트에 고정된 스페이서의 위치가 변경되거나 또는 스페이서가 흘러가지 않는다. 스페이서는 구형이 아니고, 정전기력, 중력과 같은 약한

힘으로 플레이트의 표면에 고정하지 않았다. 일부 실시형태에 있어서, 스페이서를 구비하는 플레이트는 일체형일 수 있다. 많은 실시형태에서, 스페이서는 사전 제조하여 플레이트에 고정(예를 들면, 플레이트에 접착) 하지 않는다. 반대로 양각 및/또는 미세가공 (예를 들면, 사진석판술)프로세스를 이용하여 플레이트상에 스페이서를 성장 및/또는 에칭할 수 있다.

[0030] 닫힌 위치에서 상부 플레이트(유연성 구비)가 분석되는 샘플의 일부분(샘플의 "관련부피") 위에서 현저히 변형되지 않게 하기 위하여 스페이서의 파라미터 (예를 들면, 그 단면, 간격 및 밀도 등)을 최적화할 수 있다. 어떤 경우에는 스페이서의 파라미터는 상부 플레이트의 유연성에 따라 조절할 수 있다. 예를 들면, 상부 플레이트가 유연성이 강할 수록 스페이서는 더 가까워질 수 있다. 마찬가지로, 상부 플레이트의 유연성이 낮을 수록 스페이서는 보다 멀어질 수 있다.

[0031] 그리고 본 장치의 많은 실시형태의 사용에 있어서, 장치를 끈 후, 분석물은 장치에서 방향이 있게 이동하지 않는다. 그러므로 Austin(미국 특허 제6, 632, 652호)에 기재하는 바와 같이 닫힌 배치에서 분석물은 선별 또는 분획되지 않고, 분석물은 강제적으로 장치내에서 흐르지 않는다 (예를 들면, 중력 또는 전기영동에 의해). 많은 경우, 장치를 전원에 결합하여 기전력을 발생시킬 필요가 없다. 많은 실시형태에 있어서, 샘플을 전개할 때 분석물 (세포)의 통과를 방해하는 "장애물"이 없으므로, 분석물은 한 구역에 비교하여 다른 한 구역에 집중되지 않고, 전체 관련부피에 (포이손(poisson) 통계에 허용되는 정도에 도달) 균일하게 분포된다. 그리고 기타 장치에서 덮개판의 기능은 액체의 누출을 방지하기 위하여 장치를 밀폐하는 것이므로, 임의의 플레이트에도 샘플이 없을 경우 덮개판은 기판의 상부에 설치할 수 있다. 이런 장치는 액체를 펼친 플레이트 표면에 밀어서 분석할 수 있는 얇은 샘플 층을 생성하지 않는다. 또한 기타 장치에서 기둥의 중요한 기능은 나노 입자 (예를 들면 세포 등)을 "여과" 또는 분류하는 것이다. 따라서 기둥간 거리는 분류된 나노 입자에 의해 결정되며, 그 목적은 덮개판과 기판 사이의 간격을 균일하게 하려는 것이 아니다. 마지막으로, Austin의 장치와 같은 많은 장치에서, 분류의 정확도는 주로 플레이트 사이 간격이 아니라 기둥간 거리에 의해 제어되며, 플레이트의 사이 간격 제어는 중요하지 않다. 따라서 이러한 공개 내용에 의하면 기둥의 사이즈, 형상, 기둥간 거리 등을 개변하여 플레이트 사이 간격의 균일도를 수정하지 않는다.

[0032] 이상의 기술에 의하면, 본 장치와 방법은 사용이 용이하고, 저렴하고, 제조가 용이하며 쾌속으로 액체샘플 중 1가지 분석물(또는 장치 및 방법이 다중 방식으로 실시되는 경우는 여러가지 분석물)의 절대농도를 확정하는 방식을 제공한다.

[0033] 본 발명의 일 방면은 한 쌍의 상호 이동할 수 있는 특수 플레이트를 이용하여 소부피 샘플 또는 1가지 이상의 시약 또는 이상의 양자를 조작하여 보다 간단하고, 빠르고, 양호한 측정을 진행하는 장치이다. 조작은 샘플 형태를 재형성하는 것, 샘플을 유동시키는 것, 샘플을 시약에 접촉시키는 것, 샘플 부피를 측량하는 것, 확산 거리를 감소시키는 것, 충돌 빈도를 증가시키는 것과 같은 모든 어떤 측정에 유익한 효과를 가지고 있는 조작을 포함하며 이에 한정되지 않는다. 본 발명에서 플레이트의 특수한 특징 및 성질, 플레이트를 처리하는 특수방법, 시약 및 샘플을 처리하는 특수방식은 전부 측정 방면의 우점을 제공한다.

[0034] 본 발명의 일 방면은 플레이트 위에 침적된 적어도 일부분의 작은 방울의 액체샘플을 박막으로 변하게 하는 장치이며, 그 박막의 두께는 제어할 수 있고, 사전 설정되고, 큰 구역에서 균일한 것이다. 균일한 두께는 1㎛ 미만이다. 또한 본 발명은 장기간 동일하고 균일한 두께를 유지할 수 있고 환경속에 증발하지 않게 한다.

[0035] 본 발명의 다른 일 방면은 임의의 피펫을 사용하지 않고 본 발명에 의하여 형성된 사전 설정된 균일하게 얇은 샘플 두께를 이용하여 샘플의 일부분 또는 전체 부피를 확정하는 장치이다.

[0036] 본 발명의 다른 일 방면은 스페이서(두 플레이트 사이의 간격을 제어하는)의 일 실시형태로서, 상기 스페이서는 기둥 모양이고 평평한 상부와 거의 균일한 횡단면을 가지고 있다. 샘플 두께를 제어하는 방면에 있어서 구형 스페이서(비드)와 비교하여 이러한 스페이서는 많은 우점을 제공한다.

[0037] 본 발명의 다른 일 방면은 스페이서(두 플레이트 사이의 간격을 제어하는)의 일 실시형태로서, 상기 스페이서는 기둥 모양이고 평평한 상부와 거의 균일한 횡단면을 가지고 있다. 샘플 두께를 제어하는 방면에 있어서 구형 스페이서(비드)와 비교하여 이러한 스페이서는 많은 우점을 제공한다.

[0038] 본 발명의 다른 일 방면은 샘플의 부동한 부분 사이에서 유체 격리를 사용하지 않고 어떤 화학반응(또는 혼합) 이주로 샘플의 작은 부분에서만 발생하게 하고 샘플의 다른 일 부분에서는 발생하지 않게 하는 장치이다.

[0039] 본 발명의 다른 일 방면은 샘플의 부동한 부분 사이에서 유체 격리를 사용하지 않고 여러가지 화학반응(또는 혼합)이 주로 샘플의 각 소부분에서만 발생하고 샘플의 다른 일부분에서는 발생하지 못하게 하는 장치이다. 따라

서 본 발명은 유체 격리가 없이 부동한 반응 위치에서 작은 한 방울의 샘플로 동시에 다중 측정을 진행할 수 있다.

[0040] 본 발명의 다른 일 방면은 측정(예를 들면 면역측정, 핵산측정 등)을 더 빨리는 장치이다. 예를 들면 포화 배양 시간(분자간의 결합이 평형에 도달하는 시간)을 몇시간으로부터 60초 미만으로 감소시킨다.

[0041] 본 발명의 다른 일 방면은 여러가지 방법의 조합을 통하여 표면 증폭, 크고 밝은 라벨 등을 포함하는 검측 감도를 향상시키는 장치이다.

[0042] 본 발명의 다른 일 방면은 극소량의 샘플(예를 들면 0.5 uL(마이크로리터) 이하)을 이용하여 측정하는 장치이다.

[0043] 본 발명의 다른 일 방면은 피검사자로부터 온 미량의 체액을 직접 테스트 또는 샘플 구역에 침적시켜 측정을 간단화 시키는 장치이다.

[0044] 본 발명의 다른 일 방면은 플레이트에 시약을 사전 코팅하여 측정을 간단화 시키고 가속화하는 장치이다. 예를 들면 포획제와 검출제를 플레이트에 사전 코팅하고, 그 후 건조시킨다. 다른 일 실례는 모든 필요한 검출제를 플레이트에 사전 코팅한 후, 기타 시약을 침적시키지 않고 사전 코팅한 플레이트에 샘플을 침적시켜 검출을 완료한다.

[0045] 본 발명의 다른 일 방면은 핸드폰으로 측정결과를 판독하는 장치이다.

[0046] 본 발명의 다른 일 방면은 한 사람이 자신의 체액(예를 들면 타액)을 직접 한 쌍의 플라스틱 제품 사이에 침적시킨 후 핸드폰으로 사진을 찍어서 60초내에 자체로 자신의 생물지표를 테스트하는 장치이다.

도면의 간단한 설명

[0047] 본 분야의 기술자들은 하기의 도면은 설명의 목적만을 위한 것임을 이해할 것이다. 도면은 임의의 방식으로 본 출원의 범위를 한정하려는 의도가 없다. 도면은 비례에 맞게 작성된 것이 아니다. 실험 수치점를 나타내는 도면에서 수치점를 연결하는 선은 수치를 관찰하는데 지도성적인 것이며 기타 의도가 없다.

도1은 CROF(압축 조절 오픈류) 실시형태의 도면이다. 도1 중 (a)부분은 제1 플레이트와 제2 플레이트를 표시하였고, 제1 플레이트는 스페이서를 구비한다. 도1 중 (b)부분은 오픈 배치에서 제1 플레이트(표시) 또는 제2 플레이트(미표시) 또는 이 양자(미표시)에 샘플을 침적한 상황을 나타낸다. 도1 중 (c)부분은 (i) 두 플레이트를 이용하여 샘플을 전개하여(샘플이 플레이트 사이에서 유동) 샘플 두께를 감소시키고, (ii) 스페이서와 플레이트를 이용하여 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 조절하는 것을 나타낸다. 각 플레이트의 내표면에는 1개 이상의 결합부위 및/또는 저장부위(도면 미표시)를 구비한다.

도2는 결합부위 또는 저장부위를 구비하는 플레이트를 나타낸다. 도2 중 (a)부분은 하나의 결합부위를 구비하는 플레이트를 나타낸다. 도2 중 (b)부분은 하나의 시약 저장부위를 구비하는 플레이트를 나타낸다. 도2 중 (c)부분은 하나의 결합부위를 구비하는 제1 플레이트와, 하나의 시약 저장부위를 구비하는 제2 플레이트를 나타낸다. 도2 중 (d)부분은 복수의 부위(결합부위 및/또는 저장부위) 를 구비하는 플레이트를 나타낸다.

도3은 샘플의 두께를 감소시켜 측정 배양 시간을 단축하는 방법의 흐름도 및 개략도이다. 도3 중 (a)부분은 기판 표면에 적어도 1개의 결합부위를 구비하는 제1 플레이트를 나타낸다. 도3 중 (b)부분은 제2 플레이트(제1 플레이트와 다른 치수를 가질 수 있다)를 나타낸다. 도3 중 (c)부분은 기판 표면(표시) 또는 덮개판(도면 미표시) 또는 그 양자(도면 미표시) 에 샘플(표적 결합 실체를 포함)을 침적시킨 상태를 나타낸다. 도3 중 (d)부분은 제1, 제2 플레이트를 서로 마주하게 이동시키고, 플레이트간의 간격을 감소시켜 샘플의 두께를 감소시킨 상태를 나타낸다. 두께가 감소된 샘플을 배양한다. 샘플의 두께가 감소되면 배양 시간이 단축된다. 상기 방법의 일부 실시형태는 스페이서(도면 미표시)를 이용하여 간격을 조절한다.

도4는 2개의 플레이트, 스페이서 및 압축(횡단면에 도면 미표시)을 이용하여 샘플 두께를 감소시켜 결합 또는 혼합 시간을 단축시킨 것을 나타낸다. 도4 중 (a)부분은 샘플중의 실체를 고체 표면의 결합부위에 (X- (Volume to Surface))결합시키는 시간을 단축하는 것을 나타낸다. 도4 중 (b)부분은 플레이트 표면에 저장된 실체 (예를 들면, 시약)를 다른 표면의 결합부위에 (X- (Surface to Surface))결합하는 시간을 단축하는 것을 나타낸다. 도4 중 (c)부분은 플레이트 표면에 저장된 시약을 상기 플레이트와 다른 플레이트 사이에 끼워져 있었던 샘플에 (X- (Surface to Volume)) 첨가하기 위한 시간을 단축시키는 것을 내타낸다.

도5는 유연성 플레이트의 국부 굽힘을 방지하거나 절감시키는 방법을 나타낸다. 도5 중 (a)부분은 한 조의 샘플

및 압축 조건하에서 유연성 플레이트(제2 플레이트, 예를 들면 플라스틱 필름)에 있어서, 스페이서간 거리가 지나치게 크고 제1 플레이트가 강성이면 닫힌 배치에서상기 유연성 플레이트는 두 인접하는 스페이서 사이에서 국부적으로 처지는 (즉, 안쪽으로 구붐) 것을 나타낸다. 플레이트간의 샘플은 표시하지 않았다. 도5 중 (b)부분은 적절한 스페이서간 거리 및 적절한 압축력을 이용함으로써, (a)부분의 유연성 플레이트의 국부적 구붐 (처짐)을 감소시키거나 실질적으로 피면하는 것을 나타낸다. 플레이트간의 샘플은 표시하지 않았다.

도6은 큰 먼지의 플레이트 간격(샘플의 두께) 조절에 대한 저하 효과를 나타낸다. 도6의 (a)부분은 두의 강성 플레이트를 사용할 경우, 두께가 스페이서의 높이보다 큰 먼지가 스페이서에 의하여 한정된 의도된 플레이트 간격조절을 파괴할 수 있는 것을 나타낸다(따라서 의도된 샘플 두께 조절을 파괴한다). 플레이트간의 샘플은 표시하지 않았다. 도6의 (b)부분은 적절한 유연성 플레이트와 적절한 스페이서간 거리를 이용하여 먼지의 영향을 먼지 주변의 작은 구역에 격리시키고, 기타 구역에서의 플레이트 간격 (따라서 샘플의 두께)은 먼지에 의해서가 아니고 스페이서에 의해 조절하는 것을 나타낸다. 이 도면에의 제1 플레이트는 강성이며, 제2 플레이트는 유연성이며, 스페이서는 최초에 제1 플레이트에 고정된다. 도6의 (c)부분은 적절한 유연성 플레이트 및 적절한 스페이서간 거리를 이용하여 먼지의 영향을 먼지 주변의 작은 구역에 격리시키고, 다른 구역에서는 플레이트 간격 (따라서 샘플의 두께)은 먼지에 의해서가 아니고 스페이서에 의해 조절되는 것을 나타낸다. 이 도면에서 제1 플레이트는 강성이며, 제2 플레이트는 유연성이며, 스페이서는 최초에 제2 플레이트에 고정된다.

도7은 적절한 스페이서 배열 및 (복수의) 유연성 플레이트를 사용함으로써 플레이트의 표면 평탄도 변화의 영향을 절감시키는 것을 나타낸다. 도7의 (a)부분은 기대하는 샘플 두께에 비교하여 표면 평탄도 변화가 매우 크므로 샘플의 두께를 확정할 때 오차를 발생하는 것을 나타낸다. 이 도면에서 하나의 플레이트만 큰 평탄도 변화가 있다 (실제상 두 플레이트는 모두 큰 평탄도 변화가 있다). 플레이트간의 샘플은 표시하지 않았다. 도7의 (b)부분은 플레이트의 표면 평탄도 변화 거리를 나타내고, 이는 표면 높이의 국부 최대치로부터 인접하는 국부 최소치까지의 거리이다. 도7의 (c)부분은 2개의 플레이트 중 1개 또는 양자가 전부 유연성이고, 적절한 스페이서간 거리 및 적절한 압력을 이용하여 닫힌 배치에서 그들이 오픈 배치에 있을 때의 최초 표면 평탄도 변화를 어떻게 수정하여 작은 표면 평탄도 변화를 구현하는지를 나타낸다. 플레이트간의 샘플은 표시하지 않았다. 도7의 (d)부분은 유연성 제2 플레이트 및 적절한 스페이서간 거리를 이용하여 샘플 두께 변화를 플레이트의 최초 표면 평탄도 변화보다 작게 하는 것을 나타낸다. 유연성 플레이트와 강성 플레이트의 윤곽은 일치하다. 플레이트간의 샘플은 표시하지 않았다.

도8은 샘플 두께 조절을 위한 플레이트 및 폐쇄 스페이서(웰(well))를 나타낸다. 도8의 (a)부분은 제1 플레이트 및 제2 플레이트를 나타내고, 여기에서 제1 플레이트는 폐쇄 스페이서(웰)를 가지고 있다. 도8의 (b)부분은 오픈 배치에서 제1 플레이트(도면 표시)또는 제2 플레이트(도면 미표시) 또는 그 양자(도면 미표시) 에 샘플을 침적시키는 것을 나타낸다. 도8의 (c)부분은 (i) 두 플레이트를 이용하여 샘플을 전개 (샘플이 플레이트 사이에서 흐름) 하여 샘플 두께를 감소시키고, (ii)스페이서 및 플레이트를 이용하여 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 조절하는 것을 나타낸다.

도9는 폐쇄 스페이서(웰)를 이용하여 샘플 두께를 조절하는 다른 실시형태를 나타낸다. 도9의 (a)부분은 제1 플레이트 및 제2 플레이트를 나타내고, 여기에서 제1 플레이트는 폐쇄 스페이서(웰)을 갖고 있고, 웰(well)내에는 적어도 1개의 스페이서가 있다. 도9 중 (b)부분은 오픈 배치에서 제1 플레이트(표시) 또는 제2 플레이트(미표시) 또는 이 양자(미표시)에 샘플을 침적한 상황을 나타낸다. 도9의 (c)부분은 (i) 2개의 플레이트를 이용하여 샘플을 전개하여(샘플이 플레이트 사이에서 흐름) 샘플 두께를 감소시키고, (ii)스페이서 및 플레이트를 이용하여 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 조절하는 것을 나타낸다. 도9의 (d)부분은 제1 플레이트 및 제2 플레이트의 다른 일 실시형태를 나타내고, 여기에서 제1 플레이트의 웰(well)에는 스페이서가 없다.

도10은 본 발명의 예시적인 실시형태, 즉 단일 CROF 장치에서 하나의 플레이트에서 1개의 결합부위, 다른 하나의 플레이트에서 복수 저장부위를 사용하여 진행하는 다중검출을 개략적으로 나타낸다. 도10의 (a) 및 (b)부분은 각각 예시적인 장치의 입체도 및 단면도이다.

도11은 본 발명의 다른 일 예시적인 실시형태, 즉 단일 CROF 장치에서 하나의 플레이트에서 1개의 저장부위, 다른 하나의 플레이트에서 복수 결합부위를 이용하여 진행하는 다중 검출을 개략적으로 나타낸다. (a) 및 (b)부분은 각각 예시적인 장치의 입체도 및 단면도이다.

도12는 본 발명이 다른 일 예시적인 실시형태, 즉 단일 CROF 장치에서 하나의 플레이트에서 복수 결합부위와 다른 하나의 플레이트에서 복수 대응하는 저장부위를 이용하여 진행하는 다중검출을 개략적으로 나타낸다. (a) 및 (b)부분은 각각 예시적인 장치의 입체도 및 단면도이다.

도13A는 QMAX측정을 개략적으로 나타냈으며, QMAX측정은 30㎛의 스페이서 높이의 스페이서 어레이를 구비하는 CROF를 이용하여 포화 배양 시간이 30초 미만인 측정을 구현한다.

도13B는 포획된 라벨의 신호 대 배양 시간의 신호 측정 그래프를 나타내며, 도13A에 기재된 QMAX측정의 포화 배양 시간이 30초미만인 것를 나타낸다.

도14는 세정 (불균일 측정)하거나 세정하지 않는(균일 측정) 경우 30㎛의 틈(CROF 장치에 대하여)을 구비하는 QAX 및 QMAX측정의 실험적으로 측정된 LoD(검출 한계)를 나타낸다.

도15는 (i)유리기판에 소량의 샘플을 적하하고, (ii) 샘플 구역이 CROF의 닫힌 배치에서 확장되는 경우의 표면도 및 단면도를 나타낸다.

도16는 본 명세서에서 사용하는 일부 용어의 의미를 나타낸다.

도17는 플레이트 위의 스페이서를 나타낸다. (a)기둥 스페이서의 치수가 46㎛×46㎛이고, 기둥 사이 간격이 54㎛인 사진의 평면도이며, (b)기둥 스페이서의 치수가 10㎛×70㎛이고, 기둥 사이 간격이 10㎛인 사진의 평면도이며, (c)기둥 스페이서의 치수가 30㎛×40㎛인 시물레이션 전망도이고, 스페이서의 높이가 2㎛이고, (d)기둥 스페이서의 치수가 30㎛×40㎛이고 스페이서의 높이가 30㎛인 시물레이션 전망도이다.

도18은 ISDISD 및 플레이트의 두께와 재료의 샘플 두께에 대한 영향을 나타낸다. 부동한 플레이트와 스페이서 재료, 부동한 플레이트의 두께와 부동한 샘플에 관한 측량된 샘플의 두께 편차와 균일도 대 스페이서간 거리(ISDISD) 그래프를 나타낸다. CROF 장치의 기판은 250㎛ 두께의 미처리된 평면PMMA(치수가 25.4mm×25.4mm이다)이다. X-플레이트는 주기적인 기둥 스페이서 어레이를 포함하고, 스페이서는 높이가 5㎛이며, 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수(lateral size)가 10×10㎛이며, 단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가 20㎛, 50㎛, 100㎛, 200㎛, 500㎛이며, 치수가 25.4mm×25.4mm의 PMMA또는 PS로 제조된다. 샘플은 2μL의 혈액(손가락과 직접 접촉하여 적하), 타액 또는 PBS(피펫으로 적하)이며, CROF 장치를 손으로 누르면서 1인치×1인치 구역에 마찰시키고 누른 후 자아유 ―■― 은 혈액샘플을 사용하는 175㎛두께의 PMMA용 라벨이며, 라벨 ―●― 은 타액샘플을 사용하는 175㎛두께의 PMMA용 라벨이며, 라벨 ―▲― 은 PBS샘플을 사용하는 125㎛두께의 PS용 라벨이며, 라벨 ―▼― 은 혈액샘플을 사용하는 50㎛두께의 PMMA용 라벨이며, 라벨 ―◀―은 혈액샘플을 사용하는 25㎛두께의 PS용 라벨이다.

도19는 측량한 샘플의 두께 편차와 균일도 대 X-플레이트의 $ISD^4/(h^xE)$ (개략도 중 x=1) 값의 그래프를 나타낸다. ISD는 간격 거리이며, h는 재료의 높이(두께)이며, E는 재료의 영률이며, x는 전형적인 범위가 1~3인 피팅 파라미터이다. 상기 테스트에서는, CROF 장치의 기판은 250㎛두께의 미처리PMMA(치수는 25.4mm×25.4mm)이며, X-플레이트는 175㎛두께의 미처리PMMA, 125㎛두께의 미처리PS, 50㎛두께의 미처리PMMA 및 25㎛두께의 미처리PS(치수는 25.4mm×25.4mm이다)이며, 주기적인 기둥 스페이서 어레이를 포함하고, 스페이서의 높이가 5㎛이며, 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수가 10×10㎛이며, 횡단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가 20㎛, 50㎛, 100㎛, 200㎛, 500㎛이며, 샘플은 2μL의 혈액(손가락과 직접 접촉하여 적하), 타액 또는 PBS(피펫으로 적하)이며, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하며 누른 후 자아보유시킨다. $ISD^4/h^{x=1}/E$의 계산에 있어서PMMA의 영률은 2.5GPa, PS의 영률은 3.3Gpa이다. $ISD^4/(hE)$의 값이10^6 um^3/Gpa보다 클 경우, ―■― 은 혈액샘플을 사용하는 175㎛두께의 PMMA용의 라벨이며, 라벨 ―●― 은 타액샘플을 사용하는 175㎛두께의 PMMA용의 라벨이며, 라벨 ―▲―은 PBS샘플을 사용하는 125㎛두께의 PS용의 라벨이며, 라벨 ―▼― 은 혈액샘플을 사용하는 50㎛두께의 PMMA용의 라벨이며, 라벨 ―◀―은 혈액샘플을 사용하는 25㎛두께의 PS용의 라벨이다.

도20은 X-플레이트 상의 부동한 기둥 스페이서의 치수와 높이에 관한 측량된 샘플의 두께 편차와 균일도 대 스페이서간 거리의 그래프를 나타낸다. CROF 장치의 기판은 1mm 두께의 미처리 유리(치수는 25.4mm×25.4mm)이며, X-플레이트는 125㎛두께의 미처리PS(치수는 25.4mm×25.4mm이다)이며, 그것은 스페이서의 높이가 5㎛이며 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수가 10×10㎛이며, 단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가 20㎛, 50㎛, 100㎛, 200㎛, 500㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨CROF 장치의 성능은 악화되다. 도면에 ―■―)과, 기둥의 가로방향 치수가 40×40㎛이며, 스페이서간 거리가 60㎛, 150㎛, 및 200㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ―●―)과, 스페이서의 높이가 12㎛이며, 형상이 직사각형이며, 기둥의 가로방향

치수가 40×40㎛이며, 스페이서간 거리가 150㎛, 200㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ▲)과, 스페이서의 높이가 22㎛이며, 형상이 직사각형이며, 기둥의 가로방향 치수가 40×40㎛이며, 스페이서간 거리가 150㎛, 200㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ▼)를 포함하고, 샘플은PBS(피펫으로 적하)이며, 5㎛두께의 CROF의 경우는 2μL의 샘플을 사용하고, 12㎛두께의 CROF의 경우는 5μL의 샘플을 사용하고, 22㎛두께의 CROF의 경우는 9μL의 샘플을 사용하고, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하며 누른 후 자아보유시킨다. (도면 중의 선은 관찰 유도를 위한 것이다.)

도21은모든 샘플에ISD를150㎛미만으로 보유하는 경우의 측량된 샘플 두께 편차와 균일도 대 기둥의 폭과 기둥의 높이 비율의 그래프를 나타낸다. CROF 장치의 기판은 1mm 두께의 미처리 유리(치수가 25.4mm×25.4mm)이다. CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하며 누른 후 자아보유시킨다. 윗 도면에서 라벨을 구비한 샘플은 아래와 같다.

A.125㎛두께의 PS로 제조된 X-플레이트(라벨 ■ 을 구비), 왼쪽에서 오른쪽으로 1:X-플레이트 기둥치수 10×10㎛, 높이 22㎛, ISD 100㎛, 9μL PBS완충액, 비례(w/h)=0.45; 2:X-플레이트 기둥치수 10×10㎛, 높이 12㎛, ISD 100㎛, 5μL PBS완충액, 비례(w/h)=0.83; 3:X-플레이트 기둥치수 40×40㎛, 높이 22㎛, ISD 150㎛, 9μL PBS완충액, 비례(w/h)=1.81; 4:X-플레이트 기둥치수 40×40㎛, 높이 5㎛, ISD 100㎛, 2μL PBS완충액, 비례(w/h)=2; 5:X-플레이트 기둥치수 40×40㎛, 높이 12㎛, ISD 150㎛, 5μL PBS완충액, 비례(w/h)=3.33; 6:X-플레이트 기둥치수 40×40㎛, 높이 5㎛, ISD 150㎛, 2μL PBS완충액, 비례(w/h)=8; 7:X-플레이트 기둥치수 70×70㎛, 높이 5㎛, ISD 150㎛, 2μL PBS완충액, 비례(w/h)=14;

B:175㎛두께의 PMMA로 제조된 X-플레이트(라벨 ● 을 구비), 왼쪽에서 오른쪽으로 1:X-플레이트 기둥치수 10×10㎛, 높이 22㎛, ISD 100㎛, 5μL 혈액, 비례(w/h)=0.45; 2:X-플레이트 기둥치수 10×10㎛, 높이 5㎛, ISD 50㎛, 2μL 혈액, 비례(w/h)=2; 3:X-플레이트 기둥치수 30×30㎛, 높이 30㎛, ISD 80㎛, 12μL 혈액, 비례(w/h)=1; 4:X-플레이트 기둥치수 30×30㎛, 높이 10㎛, ISD 80㎛, 1μL 혈액, 비례(w/h)=3; 5:X-플레이트 기둥치수 30×30㎛, 높이 2㎛, ISD 80㎛, 1μL 혈액, 비례(w/h)=15;

C.50㎛두께의 PMMA로 제조된 X-플레이트(라벨 ▲ 을 구비), 왼쪽에서 오른쪽으로 X-플레이트 기둥치수 10×10㎛, 높이 5㎛, ISD 50㎛, 2μL 혈액, 비례(w/h)=2;

D.25㎛두께의 PS로 제조된 X-플레이트(라벨 ▼ 을 구비), 왼쪽에서 오른쪽으로1：X-플레이트 기둥치수 10×10㎛, 높이 5㎛, ISD 50㎛, 2μL 혈액, 비례(w/h)=2;

도22는 측량된 샘플의 두께 편차와 균일도 대 X-플레이트의 스페이서간 거리 및 기둥의 치수/높이의 그래프를 나타내며, CROF 장치의 기판은 1mm 두께의 미처리 유리(치수는 25.4mm×25.4mm이다)이며, X-플레이트는 125㎛두께의 미처리PS(치수는 25.4mm×25.4mm이다)이며 스페이서의 높이가 5㎛이고, 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수가 10×10㎛이며, 단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가 20㎛, 50㎛, 100㎛, 200㎛, 500㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ■); 기둥의 가로방향 치수가 40×40㎛이며, 스페이서간 거리가 60㎛, 150㎛, 및 200㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ●); 스페이서의 높이가 12㎛이며, 형상이 직사각형이며, 기둥의 가로방향 치수가 40×40㎛이며, 스페이서간 거리가 150㎛, 200㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ▲); 및 스페이서의 높이가 22㎛이며, 형상이 직사각형이며, 기둥의 가로방향 치수가 40×40㎛이며, 스페이서간 거리가 150㎛, 200㎛인 주기적인 기둥 스페이서 어레이(라벨 ▼)를 포함하고; 샘플은 PBS(피펫으로 적하)이며, 5㎛두께의 CROF의 경우는 2μL의 샘플을 사용하고, 12㎛두께의 CROF의 경우는 5μL의 샘플을 사용하고, 22㎛두께의 CROF의 경우는 9μL의 샘플을 사용하고, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하고, 누른 후 자아보유시킨다. (도면 중의 선은 관찰 유도를 위한 것이다.)

도23은 일정한 기둥의 치수(30×38㎛), 기둥의 높이(2㎛) 및 스페이서간 거리(80×82㎛)를 구비하고 미처리한 PMMA로 제조된 X-플레이트의 부동한 두께(25㎛～525㎛)에 대한 측량된 샘플의 두께 편차와 균일도의 그래프를 나타내고, 여기에서 기판은 1mm 두께의 미처리 유리(치수는 25.4mm×25.4mm이다)이며, 샘플은 손가락과 직접 접촉시켜 적하한 1μL의 혈액이며, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하며 누른 후 자아보유시킨다.

도24는 측정된 CROF 장치의 간격 치수의 편차/균일도 (라벨 ●— 을 구비한 친수성-친수성 및 라벨 —■— 을 구비한 친수성-소수성의 부동한 조합쌍)을 나타내고, 혈액량이 0.1μL~0.5μL이며, X-플레이트 기둥치수(30×38㎛), 기둥의 높이(2㎛) 및 스페이서간 거리(80×82㎛)가 동일하고, 여기에서 기판은 1㎜ 두께의 유리(치수가 25.4 ㎜×25.4㎜이다)이며, X-플레이트는 175㎛두께의 PMMA로 제조되었고, 치수가 25.4㎜×25.4㎜이다. 혈액은 손가락과 직접 접촉시켜 적하하고, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하며 누른 후 자아보유시킨다.

도25은 미처리한 라벨D.25㎛두께의 PS로 제조된 X-플레이트(라벨서 라벨지 —■—을 구비한1 ㎜두께의 유리 또는 미처리한 라벨 ●— 을 구비한 250㎛두께의 PMMA로 제조한 플레이트(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)에 대한 측량한 샘플 두께 편차 및 균일도의 그래프를 나타내고, 그 중 X-플레이트는 175㎛두께의 미처리한 PMMA(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)이고 주기적인 기둥 형상 스페이서 어레이를 포함하고, 스페이서 높이는 5㎛이고, 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수가 10×10㎛이며, 단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가50㎛, 100㎛, 200㎛, 500㎛이고, 샘플은 2 μL 혈액이고(직접 손가락에 접촉하여 적하시킴), CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하고, 누른 후 자아보유시킨다.

도26는 부동한 시간(0 s~60 s)으로 손으로 압력하여진행한 테스트에 대한 측량한 샘플 두께 편차와 균일도 그래프를 나타내며, 그 중 CROF 장치의 기판은 미처리한 250㎛ 두께의 PMMA(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)이고, X-플레이트는 175㎛두께의 미처리한 PMMA(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)이며 주기적인 기둥 형상 스페이서 어레이를 포함하고, 스페이서 높이는 2㎛이고, 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수가30×38㎛, 단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가80㎛이고, 샘플은 1 μL의 혈액으로서 직접 접촉하여 침적시키고, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하고, 누른 후 자아보유시킨다.

도27는 임의의 구형 스페이서 또는 규칙적인 기둥형 스페이서(X-플레이트)를 사용한 평균 ISD에 대한 측량한 샘플 두께 편차와 균일도의 그래프를 나타내며, 그 중 CROF 장치의 기판은 미처리한 1 ㎜두께의 유리(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)이고, X-플레이트는 175㎛두께의 미처리한 PMMA(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)이고, 주기적인 기둥 형상 스페이서 어레이를 포함하며, 스페이서 높이는 5㎛이고 형상이 직사각형이며 (기둥의 가로방향 치수가 10×10㎛이고, 단면이 거의 균일하고 둥근 모서리), 스페이서간 거리가20㎛, 50㎛, 100㎛이고, 샘플은 2 μL PBS이며, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하고, 누른 후 자아보유시킨다. 상기 구체는 PBS 중의 편균 직경이 4㎛(치수변화 5%)인 소다석회 미세구체이다. 미세구체는 4×105/μL, 0.9×105/μL和0.2×105 /μL의 농도로 PSB에 분포되어 있으며, 각각 20㎛, 50㎛, 100㎛의 누른 후의 평균 스페이서간 거리에 대응된다. 미처리한 220㎛ 두께의 유리(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)와 미처리한 175㎛ 두께의 PMMA(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜) 두가지 덥개판을 사용한다. 모든 장치는 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하고 누른 후 자아보유시킨다. 라벨 —■— 은 X-플레이트를 사용하는 경우를 표시하고, 라벨 ●— 는 비드를 스페이서로 사용하고 220㎛ 두께의 유리편을 덥개판으로 사용하는 경우를 표시하고, 라벨 —▲— 은 비드를 스페이서로 사용하고 175㎛ 두께의 PMMA막을 덮개판으로 사용하는 경우를 표시한다.

도28은 부동한 X-플레이트 두께(25㎛~350㎛) 및 기판 두께(25㎛~750㎛)에 대한 측량한 샘플 두께 편차 및 균일도의 그래프를 나타낸다. X-플레이트는 고정된 기둥 치수(30×38㎛), 기둥 높이(10㎛) 및 스페이서간 거리(80×82㎛)를 가지고 있으며, 두께가 25㎛, 175㎛, 350㎛인 미처리한 PMMA로 제조되었고, 그 중 기판은 두께가 25㎛, 50㎛, 175㎛, 250㎛, 750㎛인 미처리한 PMMA(치수는 25.4 ㎜×25.4 ㎜)로 제조되었다. 샘플은 4 μL의 직접 손가락에 접촉하여 적하시킨 혈액이고, CROF 장치를 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역에서 마찰하고, 누른 후 자아보유시킨다. 도면에서 라벨 —■— 은 25㎛ 두께의 X-플레이트를 사용하는 경우를 표시하고, 라벨 ●— 은 175㎛ 두께의 X-플레이트를 사용하는 경우를 표시하고, 라벨 —▲— 는 350㎛ 두께의 X-플레이트를 사용하는 경우를 표시하한다.

도29는 (a)플레이트 간격(따라서 샘플 뚜께도 마찬가지)이 1㎛, 2㎛, 3㎛, 5㎛ 인 X-장치에서의 혈구의 현미경 사진(40×)을 나타낸다. 1㎛ 간격의 X-장치는 대부분(99%) 적혈구(RBC)를 용해하고, 혈소판은 용해되지 않았다. 2㎛ 간격의 X-장치는 각 RBC를 잘 분리하였고 RBC의 단층을 형성하였다. 3㎛ 간격의 X-장치에서 일부 쌓인 RBC가 관찰되었고, 5㎛ 간격의 X-장치에서는 더 많은 쌓인RBC가 관찰되었다. 단층 세포(2㎛의 X-장치)는 계산에 선호된다. 도29의 (b)부분은 적혈구 면적(2D 측면도에서 측량)과 CROF 플레이트의 총 측면적의 비례를 나타낸다. 그 비례는 2㎛의 플레이트 간격(즉 샘플 두께)에서 가장 크며, 2㎛보다 작을 때 일부 RBC는

용해되고, 2㎛보다 클 때 RBC는 중첩되고 회전하므로 이 모든 상황은 2D 영상에서의 RBC 면적을 작게 한다.

도30은 스파트폰으로 찍은 BCI(CROF와 이미징으로 진행한 혈구계산)의 개략도(a)와 장치의 사진이다(b). 스마트폰-BCI을 이용하는 혈액 테스트에서는 한 사람이 먼저 카드를 가지고(1) 손가락을 찌른(2) 후 카드에 접촉하여 손가락으로부터 소량의 혈액을 직접 CROF 카드(2)에 침적시키고, 카드(3)를 접고, 손가락으로 누른(4) 후 손을 놓고(5), 카드를 광학 어댑터에 끼운 후(5), 나중에 스마트폰으로 그 카드의 사진을 찍어서(6), 소프트웨어가 찍은 영상로부터 혈액 부피와 혈구 수량(계산) 및 기타 파라미터를 측량한다(6). (b)는 실제 스마트폰의 사진과 p-BCI의 어댑터를 나타낸다.

도31은 부동한 최종 틈을 가지고 있는 CROF카드 중의 신선한 미희석 전혈(a)과 저장된 미희석 전혈(b)의 명시야 광학현미경 이미지 및 부동한 제한성 틈에 대응하는 RBC 행위를 나타낸다. 찔린 손가락으로부터 채취한 신선한 혈액은 항응혈제를 가지고 있고, 상업적 공급자로부터 온 저장된 혈액도 항응혈제를 가지고 있다. (a-1~a-6)과 (b-1~b-6)에 있어서, 각각g=2, 2.2, 2.6, 3, 5 및 10㎛이다. (c)는 횡단면과 평면도의 개략도를 나타내며, (1)RBC가 서로 분리하고, 2㎛의 틈의 CROF에는 관찰가능한 중첩이 존재하지 않고, (2)틈이 2㎛보다 큰 CROF에서는 RBC가 서로 겹치는 것을 나타낸다.

도32는 광학 어댑터를 구비한 스마트폰(a)과 디지털DSLR카메라의 고해상도 현미경(b)으로 찍은 동일한 샘플(CROF 카드에서 찍은 신선한 혈액)의 명시야(1) 및 형광(2)영상을 나타낸다. 사진에서 나타내는 바와 같이 광학 어댑터를 구비한 스마트폰은 고해상도 현미경 및 사진기와 유사한 혈구 사진 품질을 가지고 있다.

도33은 전형적인 WBC와 PLT의 측량된 광강도 대 이러한 분리된 세포들의 위치의 그래프를 나타낸다. WBC의 직경(FWHM)은 12㎛ 좌우이고, PLT의 직경(FWHM)은 2㎛좌우이다. WBC의 최대강도는 PLT보다 3배 좌우 크다. 강도와 면적은 WBC의 전체적인 강도가 PLT보다 108배 좌우 크게 한다. 따라서, 비교적 낮은 확대배수(예를 들면 4×)를 사용하면 WBC의 면적이 작아지고, 전체적인 강도가 낮아진다. 이런 경우, PLT의 신호는 무시할 수 있다.

도34는 (a)녹색 채널 빛의 강도 대 홍색 채널 빛의 강도의 점도이고, (b)는 영상내의 594개 WBC의 홍색/녹색 채널의 강도 비율의 히스토그램이다.

이 영상에서 세포가 3개의 주요한 백혈구 부분모집단에 대응되는 3개의 부동한 구역(음영영역은 지향용이다)에 집중됨을 알 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 아래의 본 발명의 일부 실시형태에 대한 상세한 설명은 예시적인 것이며 한정적인 것이 아니다. 본 명세서에서 사용하는 장절 표제와 임의의 작은 표제는 단지 문장을 조직하기 위한 것이며 그 것이 임의의 형식으로 기술하는 주제를 한정하기 위한 것이 아님으로 이해하여야 한다. 장절 표제와 임의의 작은 표제하의 내용은 단지 장절 표제와/ 또는 임의의 작은 표제에만 제한된 것이 아니라 본 발명의 전체 기술에 적용된다.

[0049] 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.

[0050] 본 발명은 특히 샘플중의 분석물 및/또는 실체의 정량화, 결합 및/또는 검측을 개량 및/또는 가속화하는 방법, 장치 및 시스템에 관한 것이다.

[0051] 정의

[0052] 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.

[0053] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산 폴리머를 가리키고 본 명세서에 교환하여 사용할 수 있다. 폴리머는 직접 사슬 또는 가지사슬로 수식된 아미노산을 포함할 수도 있고, 비아미노산에 의해 차단될 수도 있다. 상기 용어는 예를 들면 이황화물 결합 형성, 글리코실화, 지방질화, 아세틸화, 인산화 또는 표지 성분과의 결합 등과 같은 임의의 조작에 의한 이미 수식된 아미노산 폴리머를 더 포함한다. 본 명세서에 사용한 기술용어 "아미노산"은 천연적인 및/또는 비천연적인 또는 합성된 아미노산이며, 글리신, D 또는 L 광학 광학 이성체, 아미노산 유사체와 펩티도미메틱를 포함한다.

[0054] 용어 "폴리뉴클레오티드", "뉴클레오티드", "뉴클레오티드 서열", "핵산", "핵산분자", "핵산서열", "올리고뉴

클레오티드"는 상호 교환하여 사용할 수 있으며, 각각 사용하는 용어의 문맥에 따라 각 단어의 복수 형태를 포함할 수 있다. 이 것들은 임의의 길이의 뉴클레오티드의 폴리머 형태를 포함하며 디옥시 리보 뉴클레오티드(DNA)또는 리보 뉴클레오티드(RNA), 또는 그 유사체를 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 임의의 3D 구조를 구비하고 기지 또는 미지의 임의의 기능을 수행할 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 비제한성 실례로는 유전자 또는 유전자 조각의 코딩 또는 비코딩 구역, 링트 분석으로 정의되는 유전자 위치, 엑슨, 인트론, 메신저 RNA(mRNA), 전이 RNA(TRNA), 리보솜 RNA, 리보 핵산, 작은 간섭 RNA(sirnasableRNA), 미세RNA(miRNA), 소핵 RNA(snRNA), cDNA, 재조합 폴리뉴클레오티드, 분기된 폴리뉴클레오티드, 플라스미드, 매개체, 임의의 서열을 가지고 있는 분리된 DNA(A, B와 Z 구조NA), 잠긴 핵산(LNA), TNA(트레오스 핵산), 임의의 서열을 가지고 있는 분리된 RNA, 핵산 탐침 및 프리머가 있다. LNA는 일반적으로 접근 불가능한 RNA로 언급되는 경우가 많은데 이는 수정된 RNA뉴클레오티드이다. LNA 뉴클레오티드의 리보스 모이어티는 2' 및 4' 탄소를 연결하는 추가 브리지로 수정한다. 브리지는 일반적으로DNA 또는 RNA의 A형에서 발견할 수 있는 3'-엔도 구조 중의 리보스를 잠그어 안정성을 현저히 높일 수 있다.

[0055] 본 명세서 합 중의 용어"포획제"는 결합요소, 예를 들면 핵산분자, 폴리펩티드분자 또는 결합 파트너에 특이성 결합하는 임의의 기타 분자 또는 화합물, 이를 테면 제1핵산분자와 상호 보완하는 뉴클레오티드 서열의 제2핵산분자, 항원을 특이성 식별하는 항체,항체에 의하여 특이성 식별되는 항원,표적분자에 특이성 결합하는 핵산 앱타머 등을 가리킨다. 포획제는 표적분자에 특이성 결합되어 부동한 분자의 불균질 혼합물에서 표적분자를 집중시킨다. 결합은 비공유결합 또는 공유결합일 수 있다. 복합체 중의 상호 특이성 결합일 때 결합요소 와 그에 특이성 결합의 결합 파트너 사이의 친화력의 특징은 K_D(해리상수)가 10^{-5}M 이하, 10^{-6}M 이하, 예를 들면 10^{-7}M 이하이며, 包括10^{-8}M 이하, 예를 들면 10^{-9}M 이하, 10^{-10}M 이하, 10^{-11}M 이하, 10^{-12}M 이하, 10^{-13}M 이하, 10^{-14}M 이하, 10^{-15}M 이하이며, 10^{-16}M이하를 포함한다. "친화력"은 결합의 강도, 결합 친화력의 증가 와 K_D의 저하에 관련된다.

[0056] 용어 "제2포획제"는 "검출제"라고도 칭하며, 항원에 대하여 높은 특이성 친화력을 구비하는 1조의 생물분자 또는 화학화합물을 의미한다. 제2포획제는 광학적으로 검출 가능한 라벨(예를 들면 효소, 형광 라벨)과 긴밀히 연결될 수 있으며, 또는 자체가 생물적 결합을 통하여 광학검출 가능한 라벨과 연결되어 다른 검출제에 의하여 검출될 수 있다(Hermanson, "Bioconjugate Techniques" Academic Press, 제2판, 2008).

[0057] 용어 "포획제-반응기"는 하나의 분자에서 화학 기능을 구비하며 포획제와 반응하는 부분을 의미하며, 즉 포획제 중의 일부분(예를 들면 수산기, 메르캅토기, 카르복시기 또는 아민)과 반응하여 안정적이고 강한 예를 들면 공유결합을 생성한다.

[0058] 용어 "특이성 결합"과 "선택성 결합"은 포획제가 부동한 표적 분석물을 구비하는비균질 혼합물 중의 특정 표적 분석물에 우선적으로 결합하는 능력을 의미한다. 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.

[0059] 본 명세서에서 사용하는 용어 "항체"는 실질적으로 식별된 면역 글로불린 유전자의 전부 또는 일부분에 의하여 암호화된 하나 또는 복수의 폴리펩티드로 조성된 단백질을 의미한다. 식별된 면역 글로불린 유전자는 예를 들면 인체내에서 함께 무수한 가변 구역의 유전자의 kappa(κ), lambda(λ)와 중연쇄 유전자 위치, 및 구역의 유전자 mu(μ), delta(δ), gamma(γ), sigma(σ), alpha(α)를 형성하며, IgM, IgD, IgG, IgE, IgA항체의 "동형" 또는 "유형"을 암호화한다. 본 명세서 중의 항체는 전체 길이의 항체와 항체 단편을 포함하며, 임의의 생물체로부터 온 천연적인 항체, 공학적 항체 또는 실험, 치료 또는 기타 목적을 위하여 조재합하여 생성한 항체도 의미할 수 있다. 용어 "항체"는 본 분야의 기지의 전체 길이의 항체와 항체 단편을 포함하며, 예를 들면 Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv 또는 항체의 기타 항원 결합 서브서열, 이들은 완전한 항체를 수정하거나 조재합 DNA 기술을 이용하여 새로 합성할 수 있다.

[0060] 용어 "항체 에피토프", "에피토프", "항원"은 본 명세서에서 상호 바꾸어 사용할 수 있으며 항체에 결합되는 생물분자를 의미한다. 항체 에피토프는 단백질, 탄수화합물, 핵산, 호르몬, 수용체, 종양 지표 등과 그 혼합물을 포함할 수 있다. 항체 에피토프는 1조의 항체 에피토프, 예를 들면 사이즈 배체 크로마토그래피 칼럼에서 용리한 특정 부분의 단백질을 의미할 수도 있다. 항체 에피토프는 표현 라이브러리 또는 임의의 에피토프 라이브러리 중의 지정된 클론으로 식별될 수도 있다.

[0061] 본 명세서에서 사용하는 용어 "알레르겐"은 개체가 예를 들면 피부 접촉, 섭입, 흡입, 눈 접촉 등 모종 물질 중에 폭로된 경우개체에서 알레르기성 염증 반응을 일으키는 물질이다. 알레르겐은 공동으로 알레르기 반응을 일으키는 1조의 물질을 포함할 수 있다. 알레르겐은 천연 및 인조섬유(면화, 아마, 양모, 실크, 티크 등, 목재, 짚과 기타 먼지); 나무 화분(오리나무, 자작나무, 개암나무, 오크, 포플러, 종려나무 등); 잡초와 꽃(돼지풀, 쑥 등); 풀과 곡식(김의털, 티모시, 호밀, 밀, 옥수수, 블루그래스 등); 약물 (항생소, 항균 약물, 진통약 비스테로이드 항염증제, 마취제와 근이완제, 호르몬 등); 표피와 동물 알레르겐(동물의 상피조직, 조류의 털, 혈청 등); 곰팡이와 효모균(페니실륨 노페이션(Penicillium notation), 클라도스포리움 소스(Cladosporium spp.), 아스페르질루스 (Aspergillus fumigatus), 무코 라세모수스(Mucor racemosus)등); 곤충 독액; 방부제(부틸파라벤, 소브르산, 벤조산염등); 정액(사정); 기생충과 먼지진드기 알레르겐(회충, 집 먼지진드기(Dermatophagoides pteronyssinus), 분말 먼지진드기 (Dermatophagoides farinae), 에우로글리프스 마이네이(Euroglyphus maynei)등); 직업 및 취미 알레르겐(커피콩, 프름 알데히드, 라텍스, 클로라민, 염료 등); 식품 알레르겐(난제품, 유제품과 치즈, 고기 제품, 생선, 해산물, 콩제품, 버섯, 면가루와 곡물, 야채, 멜론과 박류, 콩류, 향심료, 견과, 감귤과 기타 과일, 장과, 차와 초약, 영양 보조품 등 제품)등.

[0062] 용어 "하이브리드화"는 하나 또는 복수의 폴리뉴클레오티드 반응에 의하여 뉴클레오티드의 잔기 사이의 수소 결합에 의하여 결합된 안정적인 복합체를 형성하는 반응이다. 수소 결합은Watson-Crick염기대합, Hoogstein결합 또는 임의의 기타 서열 특이성 방식으로 발생할 수 있다. 그 복합체는 이중 구조를 형성하는 두 가닥, 다중 가닥 복합체를 구성하는 3가닥 이상의 가닥, 단일의 자아 하이브리드화 가닥 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0063] 본 분야의 기술자들이 알고 있는 바와 같이 하이브리드화는 엄격한 조건하에서 진행될 수 있다. 적합한 하이브리드화 조건은 포획 서열과 표적 핵산 사이의 식별 상호작용이 충분히 특이하고 충분히 안정하도록 한다. 하이브리드화 반응의 엄격성을 증가시키는 조건은 본 분야에서 공지한 것이고 공개된 것이다 예를 들면 Green등의 (2012)을 참조, 아래에서 기술한다.

[0064] 용어 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 폴리머형, 즉 2개보다 더 많은 아미노산, 약 5개보다 더 많은 아미노산, 약 10개보다 더 많은 아미노산, 약 20개보다 더 많은 아미노산, 약 50개보다 더 많은 아미노산, 약 100개보다 더 많은 아미노산, 약 200개보다 더 많은 아미노산, 약 500개보다 더 많은 아미노산, 약 1000개보다 더 많은 아미노산,약 2000개보다 더 많은 아미노산, 일반적으로 약 10,000개 이하의 아미노산, 코딩화된 아미노산과 코딩화되지 않은 아미노산, 화학 또는 생물화학 수정 또는 유도된 아미노산 및 수정된 펩티드 백본을 구비하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 상기 용어는 융합단백질을 포함하며, 이종 아미노산 서열을 가진 융합단백질, N-말단 메티오닌 잔기의 이종 및 동종의 리더 서열의 융합체; 면역 표지 단백질; 검출 가능한 융합 파트너의 융합 단백질, 예를 들면 형광 단백, β-갈락토시다아제, 발광효소 등 융합 파트너로 되는 융합 단백질 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이상의 용어는 세포 중에서 번역한 후 수정된 폴리펩티드, 예를 들면 글리코실화, 할렬, 분비, 프렌일화, 카르복실화, 인산화된 폴리펩티드, 및 2차구조 또는 3차구조를 가진 폴리펩티드 및 (예를 들면 공유결합 또는 비공유결합으로)기타 부분(예를 들면 기타 폴리펩티드, 원자, 보조 인자 등)과 강하게 결합하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0065] 본 명세서에서 사용하는 용어 "상호 보완"은 수소 결합을 통하여 관심 있는 표적 핵산에 염기대합되는 뉴클레오티드 서열에 관한 것이다. 표준 Watson-Crick염기대합에서 DNA에서 아데닌(a)은 테민(T)과 염기쌍을 형성하고, 구아닌(g)은 시토신(c)과 염기쌍을 형성한다. RNA에서 테민은 우라실(U)에 의하여 대체된다. 따라서, A는 T와 상호 보완하고, G는C와 상호 보완한다. 일반적으로 "상호 보완"은 관심 있는 표적과 완전히 상호 보완하는 뉴클레오티드 서열을 의미하며, 이는 서열 중의 각 뉴클레오티드과 표적 핵산 중의 각 뉴클레오티드가 상응하는 위치에서 상호 보완하게 한다. 뉴클레오티드 서열은 비표적 서열이 완전 상호 보완(100%상호 보완)되지 않을 때, 그 뉴클레오티드 서열의 특정 서열과 비표적 서열의 상호 보완성에 의하여 의연히 비표적 서열과 염기대합을 이루며, 상호 보완 백분율을 계산하여 비특이성 (탈표적) 결합의 가능성을 평가할 수 있다. 일반적으로 50%이하의 상호 보완 백분율은 비특이성 결합을 일으키지 않는다. 70%이하의 상호 보완 백분율은 엄격한 하이브리드화 조건에서 비특이성 결합을 일으키지 않을 수 있다.

[0066] 본 명세서에서 사용한 용어 "리보스핵산"과 "RNA"는 리보 뉴클레오티드로 조성된 폴리머를 의미한다.

[0067] 본 명세서에서 사용한 용어 "디옥시리보스핵산"과 "DNA"는 디옥시 리보 뉴클레오티드로 조성된 폴리머를 의미한다.

[0068] 본 명세서에서 사용한 용어 "올리고뉴클레오티드"는 길이에 뉴클레오티드가 약 10~200개이며, 300개까지 달하

거나, 또는 더 긴(예를 들면 길이에 뉴클레오티드가 500개까지 되거나 더 긴)의 단일 가닥 뉴클레오티드 멀티머를 의미한다. 올리고뉴클레오티드는 합성한 것일 수 있으며, 어떤 실시형태에서 그 길이에서 뉴클레오티드가 300개 미만이다.

[0069] 본 명세서에서 사용한 용어 "부착"은 하나의 분자가 다른 하나의 분자와 (예를 들면 공유결합 또는 비공유결합)강하게 연결되는 것을 의미한다.

[0070] 본 명세서에서 사용한 용어 "표면 부착"은 분자가 강렬하게 한 표면에 부착하는 것을 의미한다.

[0071] 본 명세서에서 사용한 용어 "샘플"은 1가지 또는 여러가지 관심 분석물 또는 실체를 함유하는 재료 또는 재료의 혼합물이다. 특정 실시형태에서 샘플은 생물 샘플(예를 들면 세포, 조직, 체액, 대변)에서 획득할 수 있다. 관심 체액는 양수, 수양액, 유리체액, 혈액(예를 들면 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청등), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀에지), 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액(비강 배출액 및 가래 포함), 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지(피부 오일), 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변 및 입김 응축물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서 샘플은 피검측자(예를 들면 사람)로부터 획득한 것일 수 있으며 피검측자 측정에 사용하기 전에 먼저 처리할 수 있다. 예를 들면 분석하기 전에 사용하기 전에 조직샘플에서 단백질/핵산을 추출할 수 있으며 추출 방법은 기지의 방법이다. 특정의 실시형태에서 샘플은 이를 테면 환자로부터 수집한 샘플과 같은 임상샘플일 수 있다.

[0072] 용어 "분석물"은 부동한 형상의 분자(예를 들면 단백질, 펩티드, DNA, RNA, 핵산 또는 기타 분자), 세포, 조직, 바이러스, 나노 입자이다.

[0073] 용어 "측정"은 샘플을 테스트하여 분석물의 존재 및/또는 존재량을 검출하는 것을 의미한다.

[0074] 본 명세서에 사용하는 용어 "확정", "측량"과 "평가"는 "측정"과 상호 바꾸어 사용할 수 있으며 정량 및 정성적 확정을 포함한다.

[0075] 본 명세서에 사용하는 용어"광발사 라벨(light-emitting label)"은 외부 자극하에서 빛을 발사할 수 있는 라벨을 말한다. 이는 발광(luminescence)일 수도 있다. 형광 라벨(색소분자 또는 양자점)와 발광 라벨(예를 들면 전기 또는 화학 발광 라벨)은 광발사 라벨의 유형이다. 외부 자극은 형광을 위한 빛(광자), 전기 루미네선스를 위한 전류와 화학 발광을 위한 화학반응이다. 외부 자극은 이상의 조합일 수 있다.

[0076] "표기된 분석물"은 발광 라벨을 이용하여 측정할 수 있도록 표기된 분석물을 가리키며, 라벨의 존재를 평가하여 상기 분석물을 검출할 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).

[0077] 핵산에 관한 용어 "하이브리드화"와 "결합"는 상호 교환하여 사용된다.

[0078] 용어 "포획제/분석물복합체"는 포획제와 분석물의 특이성 결합에 의하여 산생되는 복합체이다. 포획제와 포획제에 사용되는 분석물은 "특정된 결합조건" 또는 "특이성 결합에 적합한 조건"하에서 상호 특이성 결합되는 것으로서 그 중 이러한 조건(염분 농도, pH, 세제, 단백질 농도, 온도 등)은 포획제와 분석물 사이의 결합이 용액중에서 발생하게 하는 조건이다. 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).

[0079] 본 명세서에서 포획제와 분석물의 결합(예를 들면 생물지표, 생물분자, 합성 유기 화합물, 무기 화합물 등)에 사용한 용어 "특이성 결합조건"와 "결합에 적합한 조건"은 상호 특이성 결합의 분자쌍을 함유하는 핵산 이중 결합체 또는 단백질/단백질(예를 들면 항체/항원)복합체, 단백질/화합물 복합체, 앱타머/타겟 복합체를 산생하는 동시에 상호 불특이성 결합하는 분자 사이에 복합체를 형성하는 조건에 유리하지 않다. 특이성 결합조건은 하이브리드화 및 세정 조건의 총합 또는 조합(전체)이며, 수요에 의하여 세정과 차단단계를 포함한다. 핵산 하이브리드화를 위하여, 용액에서 42℃ 미만에서 배양하여 특이성 결합조건 즉 50%포름아미드, 5×SSC(150 mM NaCl, 15mM구연산 삼나트륨), 50 mM인산 나트륨(pH 7.6), 5×Denhardt's용액, 10%덱스트란 황산과 20㎍/ml변성, 잘라낸 연어 정자DNA, 그 후, 약 65℃의 0.1×SSC에서 여과물을 세정하는 것을 구현할 수 있다.

[0080] 항체와 항원을 결합하기 위하여, 차단 용액 중에서 항체를 포함하는 제1 플레이트(예를 들면 3% BSA 또는 스킴밀크를 포함하는 PBS)를 차단하고, 그 후, 희석된 차단 완충액에서 분석물을 함유하는 샘플과 함께 배양하여 특

이성 결합조건을 구현한다. 배양 후, 제1 플레이트를 세정액(예를 들면 PBS + TWEEN 20)에서 세정하고, 제2포획 항체(검출항체, 식별항원 중의 제2부위)과 함께 배양한다. 제2포획항체는 광학 검출가능 라벨(예를 들면 형광단, 예를 들면 IRDye800CW, Alexa 790, Dylight 800)에 결합된다. 다른 한번의 세정 후, 결합된 2차 포획 항체의 존재를 검출할 수 있다. 본 기술분야의 기술자라면 파라미터를 수정하여 검출된 신호를 증가시키고 배경 노이즈를 감소시킬 수 있음을 요해할 것이다.

[0081] 피검측자는 임의의 인류 또는 비인류 동물이다. 피검측자는 본 방법을 수행하는 조작자, 환자 테스트 센터의 고객 등일 수 있다.

[0082] 본 명세서에서 사용하는 "분석물"은 본 방법에서 테스트하는 임의의 물질이다.

[0083] 본 명세서에서 사용하는 "진단 샘플"은 피검측자로부터 채집한 신체 부산물(예를 들면 체액)의 임의의 생물 샘플이다. 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.

[0084] 본 명세서에서 사용하는 "환경 샘플"은 환경에서 획득한 임의의 샘플을 가리킨다. 환경 샘플은 강, 호수, 못, 바다, 빙하, 빙산, 비, 눈, 오수, 저수지, 수도물, 음용수등에서 채집한 액체샘플일 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.

[0085] 본 명세서에서 사용하는 "식품 샘플"은 동물이 소모하기에 적합한 예를 들면 인류가 소모하기에 적합한 임의의 샘플이다. 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.

[0086] 본 명세서에 사용되는 용어 "진단"은 한가지 방법 또는 분석물로 관심 있는 질병 또는 병태의 결과 및/또는 치료 반응을 식별하고 예측하는 것을 가리킨다. 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.

[0087] 본 명세서에서 사용하는 "생물지표"는 관심 있는 피검측자로부터 채집한 샘플에서 발견한 임의의 분자 또는 화합물이며, 이는 피검측자가 관심 있는 질병을 앓고 있음 또는 병태, 또는 관심이 있을 수 있다. 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.

[0088] 본 명세서에서 건강 상황을 진단하는데 사용한 "조건"은 일종 정신 또는 신체의 생리적 상태를 가리키며 이는 기타 생리적 상태와 구별된다. 어떤 경우 일종 건강 상황은 질병으로 진단하지 않는다. 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. 용어 "비오틴 모이티"은 비오틴 또는 비오틴 유사체(예를 들면 데스티오비오틴, 옥시비오틴, 2'-이미노비오틴, 디아미노비오틴, 비오틴 설폭시드, 바이오시틴 등)를 포함하는 친화제를 가리킨다. 비오틴 모이티는 최소 10^{-8}M의 친화력으로 스트렙타아비딘 친화제에 결합한다. 비오틴 친화제는 링커 예를 들면 —LC-비오틴, —LC-LC-비오틴, -SLC-비오틴 또는 —PEGn-비오틴 등을 포함할 수 있으며, n는 3-12이다.

[0089] 용어 "스트렙타아비딘"은 스트렙타아비딘과 아비딘, 및 고친화력으로 비오틴에 결합할 수 있는 임의의 변체를 가리킨다.

[0090] 생물 샘플을 묘사하는 용어 "지표"는 일종 분석물을 가리키며, 그 것의 생물 샘플 중의 존재 또는 존재량은 질병 또는 병태에 관련된다.

[0091] 용어 "결합"은 공유결합과 비공유결합을 포함하며, 수소 결합, 이온 결합 및 반데어발 력(van der Waal force)에 의하여 산생되는 결합을 포함한다.

[0092] 용어 "증폭"은 신호 폭의 증가(예를 들면 신호가 최소 10배 증가, 최소 100배 증가, 최소 1000배 증가, 최소 10000배 증가 또는 최소 100000배 증가)를 가리킨다.

[0093] 용어 "실체"는 "결합부위"에 결합하는 단백질, 펩티드, DNA, RNA, 핵산, 분자(작거나 큰), 세포, 조직, 바이러스, 부동한 형상의 나노 입자를 포함할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다. 실체는 포획제, 검출제 및 차단제를 포함한다. "실체"는 "분석물"을 포함하며, 이 두 용어는 상호 교환하여 사용된다.

[0094] 용어 "결합부위"는 고체표면에 샘플 중의 "실체"를 고정할 수 있는 위치이다.

[0095] 용어 "실체 파트너" 는 "결합부위"에 있으며 실체에 결합된 단백질, 펩티드, DNA, RNA, 핵산, 분자(소 또는 대), 세포, 조직, 바이러스, 부동한 형상의 나노 입자를 가리키지만 이들에 한정되지 않는다. 실체는 포획제, 검출제, 제2검출제 또는 "포획제/분석물 복합체"를 가리키지만 이들에 한정되지 않는다.

[0096] 용어 "표적 분석물" 또는 "표적실체"는 특별 분석된 (즉 검출)된 특정된 분석물, 또는 결합부위에 특이성 결합된 특정 실체이다.

[0097] 상호 교환하여 사용할 수 있는 용어 "스마트폰" 또는 "휴대전화"는 카메라 및 통신 하드웨어와 소프트웨어를 구비한 핸드폰 유형이며, 카메라로 찍은 영상을 조작하고, 데이터를 원격 지점에 전송할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스마트폰은 섬광등을 구비한다.

[0098] 특별히 설명하지 않는 한 용어 "빛"은 부동한 파장을 가지는 전자기 복사를 가리킨다.

[0099] 용어 한 구역의 "평균 선형 치수"는 일정한 길이로 정의하였고 상기 구역의 면적에 4를 곱하고 상기 구역의 둘레의 길이를 나눈 값이다. 예를 들면 상기 구역은 직사각형으로서 폭은 w, 길이는 L이면, 상기 직사각형의 선형 치수의 평균치는 4*W*L/(2*(L+W))(여기에서 "*"는 곱하기, "/"는 나누기이다). 이 정의에 의하여 평균선형치수는 각각 폭W의 정사각형의 W와 직경이 d인 원의 d이다. 구역은 결합부위 또는 저장부위의 구역을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0100] 용어 주기성 구조 어레이의 "주기"는 하나의 구조의 중심으로부터 최근의 인접된 유사 구조의 중심사이의 거리이다.

[0101] 용어 "저장부위"는 플레이트 상의 하나의 구역의 부위이고, 여기에서 상기 부위는 샘플 중에 첨가하는 시약을 포함하며, 상기 시약은 시약에 접촉하는 샘플 중에 용해(dissolving)될 수 있으며 샘플 중에 확산될 수 있다.

[0102] 용어 "관련"은 분석물의 검출, 샘플 중 또는 플레이트 상의 분석물 또는 실체를 정량 및/또는 제어하는 것, 또는 샘플 중 또는 플레이트 상에 첨가하는 시약을 정량 또는 제어하는 것과 관련된다.

[0103] 용어 하나의 표면의 "친수", "젖다" 또는 "습윤"은 샘플이 상기 표면상에서의 접촉각이90도보다 작은 것을 의미한다.

[0104] 용어 하나의 표면의 "소수", "젖지 않다" 또는 "습윤하지 않다"는 샘플의 표면상에서의 접촉각이 90도 이상임을 의미한다.

[0105] 용어 양의 "변화"는 양의 실제치와 기대치 도는 평균치의 차다. 용어 양의 "상대적 변화"는 변화와 양의 기대치 또는 평균치의 비율이다. 예를 들면, 하나의 양의 기대치가 Q이고 실체치는 (Q+Δ)이면, Δ는 변화이고, Δ/(Q+Δ)는 상대적 변화이다. 용어 "상대적 샘플 두께 변화"는 샘플 두께변화와 평균 샘플 두께의 비율을 가리킨다.

[0106] 용어 "광학 투명"은 재료가 광학 신호를 투과시키는 것을 의미하며, 별도로 설명하지 않는 한 용어 "광학 신호"는 샘플, 플레이트, 스페이서, 눈금 표식, 사용한 임의의 구조 또는 이들의 임의의 조합의 특성의 광학 신호를 가리킨다.

[0107] 용어 "비샘플 부피"는 CROF과정의 닫힌 배치에서, 플레이트 사이의 부피가 샘플에 의하지 않고 비샘플의 기타 물체에 의하여 점유된 것을 가리킨다. 이러한 물체는 스페이서, 기포, 먼지 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. "비샘플 부피"는 일반적으로 샘플의 내부에 혼합된다.

[0108] 용어 "포화 배양시간"은 2가지 분자(예를 들면 포획제와 분석물)사이의 결합이 평형에 이르는데 걸리는 시간을 가리킨다. 표면 고정화 측정에 있어서, "포화 배양시간"은 샘플 중 표적 분석물(실체)과 플레이트의 표면상의 결합부위 사이의 결합이 평형에 이르는데 걸리는 시간을 가리키며, 즉 결합부위에 의하여 포획되거나 고정된 표적 분자(실체)의 평균수는 통계상 규정된 필요 시간에 도달한다.

[0109] 어떤 경우, "분석물", "결합실체"와 "실체"는 상호 교환하여 사용할 수 있다.

[0110] "프로세서", "통신장치", "이동장치"은 기본적인 전자부품(메모리, 입력-출력 인터페이스, CPU, 명령, 네트워크

인터페이스, 전원 등 중의 하나 또는 복수)를 포함하여 계산 임무를 수행하는 컴퓨터 시스템을 가리킨다. 컴퓨터 시스템은 특정된 임무를 수행하는 명령을 포함하는 통용 컴퓨터일 수도 있고 전문용 컴퓨터일 수도 있다.

[0111] 신호 또는 데이터 통신을 묘사하는 "장소" 또는 "위치"는 장치 또는 주체가 소재하는 로컬의 구역을 가리킨다. 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.

[0112] 본 명세서에 사용하는 용어"샘플 수집 장소"는 피검측자로부터 획득한 샘플의 하나의 위치를 가리킨다. 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.본 명세서에 사용하는 용어"샘플 수집 장소"는 상기 또는 상기 장소 또는 상기 장소에 부속되는 업무, 서비스 또는 기관의 소유자 또는 대표를 가리킬 수 있다.

[0113] 본 명세서에서 사용한 "최초의 데이터"는 검출기, 카메라 및 샘플의 성질 또는 특성을 검출 또는 측량하는 기타 부품과 기기의 신호와 직접 읽어낸 데이터를 포함한다.예를 들면 최초의 데이터는 검출기, 탐지기, 계수기, 카메라 또는 기타부품 또는 장치의 전압 또는 전류의 출력을 포함하며; 최초의 데이터는 검출기, 탐지기, 계수기, 카메라 또는 기타부품 또는 장치로부터 출력한 수자 또는 아날로그 수치 출력을 포함하며; 최초의 데이터는 또한검출기, 탐지기, 계수기, 카메라 또는 기타부품 또는 장치의 데이터화 또는 여과 출력을 포함할 수 있다. 예를 들면 최초의 데이터는 광도계의 출력을 포함하며, 이는 상기 광도계가 검출한 광자의 수량에 관련된 "상대적인 광 단위"의 출력을 포함할 수 있다. 최초의 데이터는 카메라가 산생한 JPEG, 비트맵 또는 기타 영상파일을 포함할 수 있다. 최초의 데이터는 세포 수량 통계; 광도(특정된 파장에서, 또는 파장 범위 또는 파장범위내); 탐지기가 출력한 변화율; 2회의 유사한 측량사이의 차; 검출된 복수의 사건; 사전 설정한 범위내에서 검출된 사건의 수량 또는 사전 설정한 표준에 부합되는 사건의 수량; 일정한 시간내 또는 하나의 시야내에서 측량한 최소치; 일정한 시간내 또는 하나의 시야내에서 측량한 최대치; 및 기타 데이터를 포함할 수 있다. 최초의 데이터가 충분한 경우, 진일보 처리 또는 분석이 없이 사용할 수 있다. 기타 경우, 최초의 데이터는 진일보 처리하거나 또는 샘플, 피검측자 또는 기타 목적에 관련된 진일보 분석을 진행할 수 있다.

[0114] "대표적인 샘플"의 출력신호 또는 최초의 데이터에서 사용한 "샘플 대표"는 샘플 또는 그 일부분을 반영하는 특성을 측량하는 출력신호 또는 최초의 데이터를 가리키며, 예를 들면 샘플 중에 존재하는 관심 분석물의 양을 반영한다. 예를 들면 샘플 대표인 형광신호의 강도는 관심 분석물을 더 많이 함유한 형광표기샘플 중에서 적은 분석물을 함유한 형광표기샘플의 형광신호의 강도보다 더 강할 수 있다.

[0115] 본 명세서에서 사용하는 "임상 실험실 개선 수정안"과 "CLIA"는 42 U.S.C., F 부분의 내용을 가리키며, 예를 들면 제2차부분, 제263a~263a7절, 연방법규42 CFR 제W장(제493.1~493.2001절) 및 관련 법률, 법규와 수정안을 가리킨다. CLIA의 법규에 의하면 미국 위생과 공중복무부의 의료보험과 의료보조복무센터(CMS)에서 관리한다.

[0116] 본 명세서에서 사용하는 "과정 관리"는 계획 및/또는 감시 과정에 수행하는 임의의 수량의 방법과 시스템을 가리키며, 예를 들면 샘플분석 과정을 가리킨다.

[0117] 본 분야의 기술자가 본 공개의 내용을 열독한 후 본 명세서에서 제시한 범위와 사상을 벗어나지 않고 본 명세서에 기술한 각 단독의 실시형태가 이산된 조성과 특징을 가지고 있으며, 이들을 기타 여러개의 실시형태 중의 임의의 하나의 특징과 분리하거나 조합할 수 있음은 용이한 것이다. 임의의 상기 방법은 전부 상기 사건의 순서 또는 논리상 가능한 임의의 기타 순서로 수행할 수 있다.

[0118] 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.

[0119] 따로 설명하지 않는 한 본 공개 내용의 각 실시방안의 실천은 본 분야의 기술 범위내의 면역학, 생물화학, 화학, 분자생물학, 미생물학, 세포생물학, 유전체학 및 조재합DNA의 통상의 기술을 사용한다.Green과Sambrook, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 제4판 (2012); CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY(F. M. Ausubel등 편저, (1987)); METHODS IN ENZYMOLOGY계열(Academic Press, Inc.); PCR2: A PRACTICAL APPROACH(M. J. MacPherson, B. D. Hames와 G. R. Taylor편저(1995)); Harlow와Lane편저(1988)ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL; 및 ANIMAL CELL CULTURE(R. I. Freshney편저(1987))를 참조.

[0120] 여기에서 상하 문맥에서 명확히 규정하지 않는 한(예를 들면 단어 "단일"이 사용될 때), 본 명세서 및 청구범위에서 사용한 단수 형식의 "일", "하나의"와 "상기"는 복수 의미도 포함한다. 예를 들면 "일 분석물"을 언급한 경우, 단일의 분석물과 복수의 분석물을 포함하며; "일 포획제"를 언급한 경우, 단일의 포획제와 복수의 포획제를 포함하며; "하나의 검출제" 를 언급한 경우, 단일의 검출제와 복수의 검출제를 포함하며; "하나의 시약" 를 언급한 경우, 단일의 시약과 복수의 시약을 포함한다.

[0121] **"압축조절오픈흐름"(CROF)**

[0122] 측정 과정에서 샘플 또는 시약의 조작은 측정을 개선할 수 있다. 상기 조작은 샘플 및/또는 시약의 기학적 구조 및 위치, 샘플과 시약의 혼합 또는 결합, 및 시약 또는 샘플과 플레이트의 접촉 면적을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0123] 본 발명의 많은 실시형태는 "압축조절오픈흐름(CROF)"의 방법과 CROF를 수행하는 장치를 이용하여 샘플 및/또는 시약의 기하 치수, 위치, 접촉면적과 혼합을 조작한다.

[0124] 용어 "압축오픈흐름(COF)"은 이하의 방식으로 플레이트에 침적되는 유동성 샘플의 형상을 개변하는 방법을 가리킨다.(i)다른 플레이트를 최소 일부분 샘플의 위에 놓고, (ii)그 후, 2개의 플레이트를 상호 상대방쪽으로 눌러서 2개의 플레이트 사이의 샘플을 압축하며; 그 중 상기 압축은 최소 일부분 샘플의 두께를 감소시켜, 상기 샘플이 플레이트 사이의 오픈 공간에 흘러 들게 한다.

[0125] 용어 "압축조절오픈흐름" 또는 "CROF"(또는 "자아 수정 압축오픈흐름" 또는 "SCOF" 또는 "SCCOF")은 일종 특정된 유형의 COF를 의미하므로써, 그 중 압축 후의 일부분 또는 전부의 샘플의 최종 두께는 스페이서를 이용하여 "조절"하는 것이고, 스페이서는 두 플레이트 사이에 설치하였다.

[0126] CROF에서, 용어 "일부분 또는 전부의 샘플의 최종 두께는 스페이서를 이용하여 하여 조절"한다는 것은 CROF 기간에 일단 특정 샘플 두께에 달하면, 두 플레이트의 상대적 운동을 정지하여, 샘플 두께 변화도 정지하고, 그 중 특정 두께는 스페이서에 의하여 결정됨을 의미한다.

[0127] 도1에 나타내는 바와 같이 CROF방법의 일 실시형태는

[0128] (a) 유동하는 샘플을 획득하는 단계;

[0129] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 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;

[0130] (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;

[0131] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 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 중 관련부피는 상기 샘플의 전체 부피의 적어도 일부분이고, 샘플의 전개 기간에 샘플은 가로방향으로 두 플레이트 사이에서 유동한다.

[0132] 따로 설명하지 않는 한 용어 "플레이트"는 CROF과정에 사용되는 플레이트를 가리키며, 상기 플레이트는 사용할 수 있는 표면을 구비한 고체이고, 다른 플레이트와 함께 공동으로 두 플레이트 사이에 놓인 샘플을 압축하여 샘플 두께를 감소시킨다.

[0133] 용어 "플레이트들" 또는 "상기 플레이트 쌍"은 CROF과정의 두 플레이트를 가리킨다.

[0134] 용어 "제1 플레이트" 또는 "제2 플레이트"는 CROF과정에 사용되는 플레이트를 가리킨다.

[0135] 용어 "플레이트들이 상호 마주한다"는 것은 한 쌍의 플레이트의 최소 일부분이 상호 마주하는 경우를 가리킨다.

[0136] 따로 설명하지 않는 한 용어 "스페이서들" 또는 "스토퍼들"은 두 플레이트 사이에 놓은 경우, 두 플레이트를 한데 압축할 때 도달할 수 있는 두 플레이트의 최소 간격의 제한을 설정하는 기계 물체이다. 즉 압축하는 과정에서 스페이서는 두 플레이트의 상대적 운동을 막아서 플레이트 간격이 사전 설정 값(즉, 사전 설정된 수치)보다

작게 한다. 스페이서는 "오픈 스페이서"와 "폐쇄 스페이서"의 2가지 유형이 있다.

[0137] 용어 "오픈 스페이서"는 상기 스페이서가 액체가 스페이서의 전체 변두리를 에돌아 흐르면서 스페이서를 흘러 지나가게 하는 형상을 가짐을 의미한다. 예를 들면 기둥은 오픈 스페이서이다.

[0138] 용어 "폐쇄 스페이서"는 상기 스페이서가 액체가 상기 스페이서의 전체 변두리를 에돌아 흐를 수 없고 스페이서를 흘러 지나갈 수 없는 형상을 의미한다. 예를 들면 고리형 스페이서는 환내의 액체를 위한 폐쇄 스페이서이며, 고리형 스페이서내의 액체는 환내에 보류되고 외부(외둘레)에 도달할 수 없다.

[0139] 용어 "스페이서는 사전 설정된 높이를 가지고 있다 "와 "스페이서는 사전 설정된 스페이서 간 거리를 가지고 있다"는 각각 스페이서 높이와 스페이서간 거리 수치가 CROF과정 전에 이미 알고 있음을 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 CROF 과정에서 이동한다.

[0140] CROF 과정 중의 용어 "스페이서는 상응하는 플레이트에 고정된다"는 스페이서가 플레이트의 어떤 위치에 연결되고, CROF 기간에 상기 위치와의 연결(즉, 각 플레이트 상 스페이서의 위치는 변하지 않는다)을 유지한다는 것을 의미한다. "스페이서는 이와 상응한 플레이트와 고정된다"의 하나의 실례에서, 스페이서는 하나의 플레이트 재료로 하나로 제조되었고, CROF 기간에 스페이서가 플레이트 표면에 상대적으로 위치가 변하지 않는다. "스페이서가 그에 상응한 플레이트와 고정하지 않다"의 일 실례는 스페이서가 점착제로 플레이트에 부착한 경우이나, 플레이트를 사용하는 경우에는 CROF 기간에 점착제는 스페이서를 플레이트의 표면의 최초의 위치에 유지할 수 없고, 스페이서는 플레이트의 표면에서의 최초의 위치로부터 이동한다.

[0141] 용어 "스페이서는 전체적으로 플레이트에 고정한다"는 스페이서와 플레이트의 행위가 단일체의 물체와 같이 사용 기간에 스페이서가 플레이트 위의 최초의 위치로부터 이동하거나 또는 분리하지 않는다는 것을 의미한다.

[0142] CROF과정 중의 용어 두 플레이트의 "오픈 배치"는 두 플레이트의 일부분 또는 전체가 완전히 분리한 형태를 가리키며, 플레이트들 사이의 간격이 스페이서에 의해 조절되지 않는다.

[0143] CROF과정 중의 용어 두 플레이트의 "닫힌 배치"는 플레이트들이 상호 마주한 배치를 가리키며, 스페이서들과 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0144] CROF과정의 용어 "플레이트와 스페이서로 샘플 두께를 조절한다"는 것은 플레이트, 샘플, 스페이서와 플레이트의 압축방법에 대한 소정의 조건이며, 플레이트의 닫힌 배치에서, 최소 일부분 샘플의 두께는 스페이서와 플레이트의 특성에 따라 사전 설정된다.

[0145] CROF 장치 중의 플레이트에서, 용어 "내표면" 또는 "샘플표면"은 플레이트가 샘플에 접촉하는 표면을 가리키며, 플레이트의 다른 표면(불접촉샘플)은 "외표면"라고 칭한다.

[0146] 용어 CROF 장치의 "X-플레이트"는 플레이트의 샘플표면에 스페이서를 포함하는 플레이트를 가리키고, 그 중 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 스페이서 높이를 가지고 있고, 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있다.

[0147] 용어 "CROF 장치"는 CROF과정을 수행하는 장치이다. 용어 "CROF된다"는 CROF과정을 이용함을 의미한다. 예를 들면 용어 "하나의 샘플은 CROF된다"는 샘플을 CROF 장치내에 넣고CROF과정을 수행하는 것을 의미하며 별도로 설명하지 않는 한 상기 샘플은 CROF의 최종 형태에서 유지된다.

[0148] 용어 "CROF플레이트"는 CROF를 수행하는 과정에 사용되는 두 플레이트이다.

[0149] 평탄한 표면에 관한 용어 "표면 평활도" 또는 "표면 평활도 변화"는 평탄한 표면과 완벽히 평탄한 표면의 몇 마이크로미터에 근사하거나 이보다 짧은 거리에서의 평균 편차를 가리킨다. 표면 평활도는 표면 평탄도 변화와 다르다. 평탄한 표면은 양호한 표면 평탄도를 가지나 표면 평활도는 차할 수 있다.

[0150] 평탄한 표면에 관한 용어 "표면 평탄도" 또는 "표면 평탄도 변화"는 평탄한 표면과 완벽히 평탄한 표면의 10㎛에 근사하거나 이보다 큰 거리에서의 평균편차를 가리킨다. 표면 평탄도 변화는 표면평활도와 다르다. 평탄한 표면은 양호한 표면평활도를 가지나, 표면 평탄도는 차할 수 있다(즉, 표면 평탄도 변화가 크다).

[0151] 플레이트 또는 샘플에 관한 용어 "상대적 표면 평탄도"는 플레이트 표면의 평탄도 변화와 최종 샘플 두께의 비율을 가리킨다.

[0152] 별도로 설명하지 않는 한 CROF과정 중의 용어 "최종 샘플 두께"는 CROF과정에서 플레이트가 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 가리킨다.

[0153] CROF 중의 용어 "압축 방법"은 두 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 방법이다.

[0154] 플레이트에 관한 용어 "관심 구역" 또는 "관심 있는 구역"은 플레이트의 수행 기능과 관련되는 플레이트 구역을 가리킨다.

[0155] 용어 "최대"는 "작거나 동일하다(이하)"를 가리킨다. 예를 들면 스페이서 높이는 최대 1㎛이다는 스페이서 높이가 1㎛이하임을 의미한다.

[0156] 용어 "샘플면적"은 샘플의 플레이트 사이의 공간에 거의 평행되고 샘플 두께에 수직되는 방향에서의 면적을 가리킨다.

[0157] 용어 "샘플 두께"는 상호 마주하는 플레이트에 수직되는 표면의 방향(예를 들면 플레이트 사이의 간격의 방향)의 샘플 치수를 가리킨다.

[0158] 용어 "플레이트 간격 "은 두 플레이트의 내표면 사이의 거리를 가리킨다.

[0159] CROF 중의 용어 "최종 샘플 두께 편차"는 사전 설정된 스페이서 높이(스페이서의 제조에 의하여 결정)와 최종 샘플 두께의 평균치 사이의 차를 가리키며, 평균 최종 샘플 두께는 지정된 구역의 평균치(예를 들면 1.6 cm× 1.6 cm 구역에서 25개 부동한 점(4 mm 간격)의 평균치)이다.

[0160] CROF과정 중의 용어 "측량한 최종 샘플 두께의 균일도"는 지정된 샘플 구역에서 측량한 최종 샘플 두께의 표준편차(예를 들면 평균치에 상대적인 표준편차)를 가리킨다.

[0161] CROF과정 중의 용어 "샘플의 관련부피"와 "샘플의 관련면적"은 각각 CROF과정 기간에 플레이트에 침적되는 샘플의 일부분 또는 전부 부피와 면적을 가리키며, 상응하는 방법 또는 장치로 수행하는 기능과 관련되며, 여기서 기능은 분석물 또는 실체의 결합시간의 감소, 분석물의 검출, 부피의 정량, 농도의 정량, 시약의 혼합 또는 농도(분석물, 실체 또는 시약) 제어를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0162] 특별히 설명하지 않는 한 용어 "일부 실시형태 ", "일부 실시형태에서", "본 발명의 일부 실시형태에서", " 실시형태 ", "일 실시형태 ", "다른 일 실시형태 ", "어떤 실시형태 ", "많은 실시형태 "등은 전체 공개내용(즉 전체 발명)의 실시형태를 가리킨다.

[0163] 특별히 설명하지 않는 한 CROF과정 중의 대상에 관한 용어 "높이" 또는 "두께"는 대상의 플레이트의 표면에 수직되는 방향의 치수를 가리킨다. 예를 들면 스페이서 높이는 스페이서의 플레이트 표면에 수직되는 방향의 치수이고, 스페이서 높이와 스페이서 두께는 동일한 것을 가리킨다.

[0164] 특별히 설명하지 않는 한 CROF과정 중의 대상에 관한 용어 "면적"은 대상의 플레이트 표면에 평행되는 면적을 가리킨다. 예를 들면 스페이서 면적은 스페이서가 플레이트 표면에 평행되는 면적을 가리킨다.

[0165] 특별히 설명하지 않는 한 CROF과정에 관한 용어 "가로방향 " 또는 "가로방향으로"는 플레이트 표면에 평행되는 방향을 가리킨다.

[0166] 특별히 설명하지 않는 한 CROF과정에 관한 용어 "폭"은 스페이서의 가로방향 치수를 가리킨다.

[0167] 용어 "샘플내의 스페이서"는 스페이서가 샘플에 포위된 것(예를 들면 샘플내의 기둥모양 스페이서)을 가리킨다.

[0168] CROF과정에 관한 플레이트의 용어 "임계 휨 범위"는 두 지지부재 사이의 플레이트의 범위(즉 거리)가 플레이트의 휨에 있어서 지정된 유연성 플레이트, 샘플, 압축력에 관련하여 용허되는 휨과 동등한 것을 가리킨다. 예를 들면 지정된 유연성 플레이트, 샘플과 압력에 관하여, 용허되는 휨이 50 nm, 임계 휨 범위가 40㎛이면, 40㎛ 간격의 두 인접된 스페이서 사이의 플레이트의 휨은 50 nm이며, 두개의 인접한 스페이서가 40㎛보다 작으면, 휨이 50 nm보다 작게 된다.

[0169] 샘플에 관한 용어 "유동성 "은 샘플 두께가 감소될 때, 가로방향 치수가 증가됨을 가리킨다. 예를 들면 대변 샘플은 유동성으로 인식된다.

[0170] 본 발명의 일부 실시형태에서, 샘플 두께는 CROF과정에서 감소될 수 있고, CROF과정 중의 샘플은 유동성이 아닐

수 있어, 과정에서 이익을 받는다. 예를 들면 CROF 플레이트의 표면에 염료를 놓아 조직을 염색시켜 CROF과정에서 조직 두께를 감소시킬 수 있어, 염료로 염색하는 포화 배양시간을 가속화한다.

[0171] **1.결합 또는 혼합시간을 감소(X)**

[0172] 측정 또는 기타 화학 반응의 배양/반응시간을 감소시키는 것은 수요에 맞다. 예를 들면 플레이트 표면(즉 고체 양상)에 고정한 포획제로 샘플 중의 표적 분석물을 포획하는 표면 고정화 측정에서 일반적으로 포획샘플 중의 표적 분석물에 사용하는 포화 배양시간이 짧거나, 또는 포획제와 검출제를 플레이트의 표면의 용액 중에 고정하는 시간이 짧거나 양자가 전부 짧을 것을 희망한다. 다른 일 실례는 포획제를 플레이트의 표면에 코팅하는 시간을 단축시킬 것을 필수로 한다. 다른 하나의 실례는 시약과 샘플을 혼합하는 시간을 단축시키는 것을 필수로 한다.

[0173] 본 발명은 샘플 중의 실체를 고체표면에 결합하는 결합부위에 필요한 포화 배양시간(즉 실체를 부피로부터 표면으로 전환하는 시간)을 감소(즉 단축)시키는 방법과 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.

[0174] 본 발명은 샘플(또는 액체)를 더 얇은 두께로 전개하는 장치와 방법을 이용하여 측정 중의 결합 및/또는 혼합의 포화 배양시간을 감소시켜, 실체의 샘플 두께에서 확산되는 시간을 감소시킨다. 재료(예를 들면 액체 또는 고체 또는 반고체) 중 실체의 확산 시간과 확산거리의 평방은 정비례이므로, 샘플 두께의 감소는 확산거리를 감소시킬 수 있고, 확산 시간과 포화 배양시간이 급격히 감소되게 한다. 두께가 얇을 수록(예를 들면 협소한 한정된 공간) 실체와 재료 중의 기타 실체의 충돌 빈도를 증가시키므로, 진일보 결합과 혼합을 증강시킨다. 본 발명 중의 방법은 샘플 두께의 감소를 정확하고 균일하고, 쾌속으로 간단하게(조작 단계가 더 적다) 그리고 샘플 두께를 마이크로미터 또는 나노미터 두께가지 감소시키는데 적용한다. 이러한 발명은 쾌속이고 비용이 적게 들며 PoC, 진단과 화학/생물 분석방면에서 매우 높은 실용성이 있다. 도1-4은 본 발명의 몇 실시형태를 나타낸다.

[0175] **1.1 샘플 두께를 감소시켜 샘플 중의 실체를 고체표면의 결합부위에 결합시키는데 걸리는 포화 배양시간을 감소시킨다.**

[0176] X1.도1-2, 3a, 4a에 표시한 샘플 중의 표적실체를 플레이트의 표면의 결합부위에 결합시키는데 걸리는 포화 배양시간을 감소시키는 방법은

[0177] (a) 유동성이며 샘플 중에서 확산될 수 있는 표적실체를 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0178] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 제1 플레이트의 표면에는 표적실체를 결합하도록 배치된 결합부위가 있고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘은 스페이서들을 포함하며, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되고 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;.

[0179] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며; 및

[0180] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위는 관련부피와 상호 접촉하고, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며;

[0181] 관련부피는 샘플의 일부분 또는 전부 부피이며;

[0182] 감소된 샘플 두께는 관련부피 중의 표적실체를 결합부위에 결합시키는 포화 배양시간을 감소시킨다.

[0183] 지정된 샘플 부피에 있어서, CROF는 샘플 두께를 감소시키나 샘플의 가로방향 치수를 증가시킨다. 본 발명은 상술한 사실을 이용하여 (a) 샘플의 일부분 중의 국부 결합 또는 혼합, (b)유체 장애가 없이 복수의 결합 또는 혼합부위의 다중화를 실시하여 샘플 유체를 부동한 격리 액낭으로 격리시킨다.

[0184] X2.도1-2, 3a 및 4a는 샘플의 관련부피 중의 표적실체를 표면에 결합시키는데 필요한 포화 배양시간을 감소시키는 장치를 표시하였다. 상기 장치는

[0185] 아래 특징의 제1 플레이트와 제2 플레이트를 구비한다. (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성하고, (b)각 플레이트는 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하며, 상기 샘플은 샘플의 관련부피에 표적실체를 구비하며, (c) 상기 플레이트들 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;

[0186] 배치 중 하나는 오픈 배치로서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며,

[0187] 다른 한 배치는 닫힌 배치로서, 오픈 배치에서 샘플이 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위는 관련부피에 접촉하고, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전체 부피이고; 감소된 샘플 두께는 관련부피 중의 표적실체를 결합부위에 결합시키는데 필요한 포화 배양시간을 감소시킨다.

[0188] **1.2 플레이트의 표면에 저장한 실체를 다른 하나의 플레이트의 표면에 결합시키는데 걸리는 포화 배양시간을 감소**

[0189] X3. 도1, 3c와 4b는 하나의 플레이트의 저장부위에 저장한 실체를 다른 일 플레이트의 관련 부위에 결합하는 포화 배양시간을 감소시키는 방법을 나타내었으며,

[0190] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 제1 플레이트의 표면에는 결합부위가 있고, 제2 플레이트의 표면에는 저장부위가 있고, 저장부위에는 결합부위에 결합되는 실체를 포함하며; 상기 결합부위의 면적과 상기 저장부위의 면적은 그에 상응하는 플레이트의 면적보다 작고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0191] (b) 이전매체를 획득하는 단계, 저장부위의 실체는 이전매체 중에 용해되고 이전매체 중에 확산되며;

[0192] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 이전매체를 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0193] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 이전매체를 전개하는 단계를 포함하고, 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;

[0194] 상기 이전매체의 감소된 두께는 제2 플레이트에 저장한 실체를 제1 플레이트의 결합위치에 결합시키는데 걸리는 시간을 감소시킨다.

[0195] 원인 해석. 조직 염색을 포함한다. 샘플의 두께에서 수직으로 확산되는 표적실체를 해석한다.

[0196] X4. 도1, 3c 및 4b는 하나의 플레이트의 저장부위에 저장된 실체를 다른 하나의 플레이트의 결합부위에 결합하는 포화 배양시간을 감소시키는 장치를 표시하였고, 그 장치는

[0197] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트, 제1 플레이트의 표면에는 결합부위가 있고; 제2 플레이트의 표면에는 저장부위가 있고, 저장부위에는 결합부위에 결합되는 실체를 포함하며; 상기 결합부위의 면적과 상기 저장부위의 면적은 그에 상응하는 플레이트의 면적보다 작으며; 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0198] 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,

[0199] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서, 이는 이전매체가 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;

[0200] 이전매체의 감소된 두께는 제2 플레이트의 저장부위의 실체를 제1 플레이트의 결합부위에 결합시키는데 필요한 포화 배양시간을 감소시킨다.

[0201] X3 단락에서의 방법과 X4 단락에서의 장치에서, 일부 실시형태에서 이전매체는 실체 또는 시약 또는 양자가 확산할 수 있는 액체를 포함한다.

[0202] X3 단락에서의 방법과 X4 단락에서의 장치에서, 일부 실시형태에서 이전매체는 샘플이고, 상기 샘플에는 결합부위에 결합하는 분석물을 포함한다(표적 분석물라고도 함).

[0203] X3 단락에서의 방법과 X4 단락에서의 장치에서, 일부 실시형태에서 이전매체는 샘플이고, 상기 샘플에는 결합부위에 결합하는 분석물을 포함하며(표적 분석물라고도 함), 시약은 분석물에 결합하는 검출제이다.

[0204] **1.3 표면에 저장된 시약을 액체샘플에 첨가(혼합)하는데 걸리는 시간을 감소**

[0205] 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.

[0206] 본 발명의 일 방면은 시약 첨가와 시약 농도 제어가 간단하고 및/또는 비용이 저렴한 방법, 장치와 시스템이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 먼저 시약층(예를 들면 건조한 시약층)을 CROF 장치의 플레이트의 표면에 놓은 후, 샘플을 CROF 장치에 침적시킨 후, CROF과정을 이용하여 샘플과 시약을 접촉시키고, 샘플 두께가 CROF플레이트가 오픈 배치 일 때의 샘플 두께보다 얇게 한다. 샘플 두께를 감소시켜, 시약이 표면으로부터 전체 샘플에 확산되는 확산 시간을 감소시시키고 따라서 시약과 샘플의 혼합 시간시간을 감소시킨다.

[0207] X5.도1, 3b 및 4c플레이트의 표면에 저장된 시약이 샘플과 혼합되는데 필요한 시간을 감소시키는 방법을 나타냈고, 그 방법은

[0208] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 제1 플레이트의 표면에는 샘플 중에 첨가하는 시약을 함유하는 저장부위가 구비되고, 상기 시약은 샘플 중에 용해되고 샘플 중에 확산될 수 있으며; 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0209] (b) 샘플을 획득하는 단계;

[0210] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0211] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서, 저장부위와 샘플의 적어도 일부분이 플레이트 사이에 있고, 샘플이 저장부위의 적어도 일부분에 접촉하며, 저장부위의 샘플 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇고;

[0212] 샘플의 감소된 두께는 저장부위의 시약이 샘플과 혼합하는데 걸리는 시간을 감소시킨다.

[0213] X5단락에서의 방법에서 진일보 플레이트가 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.

[0214] X5 단락의 방법에서 진일보 아래의 단계를 포함한다. (d) 이 후 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플을 계수에 확산 시간을 곱한 시간 이하의 시간으로 배양하고, 확산 시간은 시약이 닫힌 배치의 플레이트에 의하여 조졸되

는 샘플 두께에서 확산되는 시간이며, 그 후, 배양을 정지하고; 상기 배양은 시약이 샘플에 확산되도록 하며; 상기 계수는 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 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다. 예를 들면 계수가 1.1이고, 확산 시간이 20초이면, 배양시간이 22초 이하이다. 일 바람직한 실시형태에서 계수는 0.1, 1, 1.5 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다.

[0215] X6.도1, 3b 및 4c에서 플레이트의 표면에 저장된 시약을 샘플 중에 첨가하는데 걸리는 시간을 감소시키는 장치를 나타냈다. 그 장치는

[0216] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 포함하며, 제1 플레이트의 표면에는 샘플 중에 첨가하는 시약을 함유하는 저장부위가 구비되고, 상기 시약은 샘플에 용해되고 확산될 수 있으며; 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0217] 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;

[0218] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 오픈 배치에서 이전매체가 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서, 저장부위와 샘플의 적어도 일부분이 플레이트 사이에 있고, 샘플이 저장부위의 적어도 일부분에 접촉하며, 저장부위의 샘플 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇고;

[0219] 샘플의 감소된 두께는 저장부위의 시약이 샘플과 혼합하는데 걸리는 시간을 감소시킨다.

[0220] X1-6 단락 중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피는 결합부위 또는 저장부위(즉 그 상부에 위치)의 샘플의 부피이다.

[0221] X1-6 단락 중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피는 결합부위 또는 저장부위의 전체 구역 또는 일부분 구역에 있는(즉 그 상부에 위치) 샘플의 부피이다.

[0222] X1-6 단락 중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 일부 실시형태에서 결합부위 또는 저장부위의 가로방향 치수와 닫힌 배치에서의 샘플 두께의 비율은 1.5 3이상, 3이상, 5이상, 10이상, 20이상, 30이상, 50이상, 100이상, 200이상, 1000이상, 10,000이상, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0223] X1-6 단락 중의 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서, 결합부위 또는 저장부위의 가로방향 치수와 닫힌 배치에서의 샘플 두께의 비율은 바람직한 실시형태에서 3~20 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서 20~100 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서 100~1000 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서 1000~10,000 사이이다.

[0224] X1, X3 단락 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 일부 실시형태에서 최종 감소된 샘플 두께는 결합부위의 면적부위의 샘플 두께보다 현저히 작고, 결합부위 외의 샘플 구역에 있는 실체가 더 많은 시간을 들여 결합부위에 결합되게 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.

[0225] 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.

[0226] X2, X4, X6 단락중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치를 포함한다. 일부 실시형태에서 압축장치는 본 공개에서 기술한 실시형태 중의 하나의 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0227] X2, X4, X6 단락중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치와 플레이트를 닫힌 배치로 유지시키는 유지장치를 포함한다. 일부 실시형태에서 유지장치는 본 공개에서 기술한 실시형태 중의 하나의 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0228] X2, X4, X6 단락 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치와 플레이트를 닫힌 배치로 유지시키는 유지장치를 포함하며, 유지시간은 0.001초 이하, 0.01초 이하,

0.1초 이하, 1초 이하, 5초 이하, 10초 이하, 20초 이하, 30초 이하, 40초 이하, 1분 이하, 2분 이하, 3분 이하, 5분 이하, 10분 이하, 20분 이하, 30분 이하, 60분 이하, 90분 이하, 120분 이하, 180분 이하, 250분 이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0229] X2, X4, X6 단락중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 압축장치와 플레이트를 닫힌 배치로 유지시키는 유지장치를 포함하고, 바람직한 실시형태에서, 유지시간은 0.001초 이하, 0.01초 이하, 0.1초 이하, 1초 이하, 5초 이하, 10초 이하, 20초 이하, 30초 이하, 40초 이하, 1분 이하, 2분 이하, 3분 이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0230] **최종 샘플 두께.** 플레이트가 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께는 포화 배양시간을 감소시키는 중요한 요소일 수 있다.

[0231] 플레이트의 조절된 간격에 관하여 토론한 바와 같이, 샘플 두께가 감소/변형 후의 최종 샘플 두께는 실체 및 샘플의 특성과 그 응용에 의하여 결정된다.

[0232] 일부 실시형태에서 최종 샘플 두께은 약0.5㎛(마이크로미터)미만, 약 1㎛미만, 약 1.5㎛미만, 약 2㎛미만, 약 4㎛미만, 약 6㎛미만, 약 8㎛미만, 약 10㎛미만, 약 12㎛ 미만, 약 14㎛ 미만, 약 16㎛ 미만, 약 18㎛ 미만, 약 20㎛ 미만, 약 25㎛ 미만, 약 30㎛미만, 약 35㎛ 미만, 약 40㎛ 미만, 약 45㎛ 미만, 약 50㎛ 미만, 약 55㎛ 미만, 약 60㎛ 미만, 약 70㎛ 미만, 약 80㎛ 미만, 약 90㎛ 미만, 약 100㎛ 미만, 약 110㎛ 미만, 약 120㎛ 미만, 약 140㎛ 미만, 약 160㎛ 미만, 약 180㎛ 미만, 약 200㎛ 미만, 약 250㎛ 미만, 약 300㎛, 약 350㎛, 약 400㎛, 약 450㎛, 약 500㎛, 약 550㎛, 약 600㎛ 미만, 약 650㎛ 미만, 약 700㎛ 미만, 약 800㎛ 미만, 약 900㎛ 미만, 약 1000㎛(1 ㎜)미만, 약 1.5 ㎜ 미만, 약 2 ㎜미만, 약 2.5 ㎜ 미만, 약 3 ㎜ 미만, 약 3.5 ㎜ 미만, 약 4 ㎜ 미만, 약 5 ㎜ 미만, 약 6 ㎜ 미만, 약 7 ㎜ 미만, 약 8 ㎜ 미만, 약 9 ㎜ 미만, 약 10 ㎜ 미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0233] 어떤 실시형태에서 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께는0.5㎛(마이크로미터)미만, 1㎛ 미만, 5㎛ 미만, 10㎛ 미만, 20㎛ 미만, 30㎛ 미만, 50㎛ 미만, 100㎛ 미만, 200㎛ 미만, 300㎛ 미만, 500㎛ 미만, 800㎛ 미만, 200㎛ 미만, 1 ㎜(미리미터)미만, 2 ㎜(미리미터)미만, 4 ㎜(미리미터)미만, 8 ㎜(미리미터)미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0234] 어떤 실시형태에서 Q방법은 최종 샘플 두께가 균일하게 하며 제1 플레이트와 제2 플레이트의 평탄한 표면을 이용하였다.

[0235] 본 발명에서 샘플배양은 부동한 온도, 습도, 기체 환경과 부동한 지속 시간하에 진행되며, 진동이 있는 경우와 없는 경우를 모두 포함한다.

[0236] **배양시간.** X1, X3 단락 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 (d)이 후 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플을 계수에 확산 시간을 곱한 시간 이하의 시간으로 배양하는 단계를 포함하며, 확산 시간은 실체가 닫힌 배치에서 플레이트에 의하여 조절되는 샘플 두께 중에서 확산되는 시간이며, 그 후, 배양을 정지하고, 상기 배양은 실체가 결합부위에 결합되도록 하며; 상기 계수는 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 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다. 예를 들면 계수가 1.1이고, 확산 시간이 20초이면, 배양시간이 22초 이하이다. 일 바람직한 실시형태에서 계수는 0.1, 1, 1.5 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다.

[0237] X5 단락 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 아래의 단계를 포함한다. (d) 이 후 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플을 계수에 확산 시간을 곱한 시간 이하의 시간으로 배양하고, 확산 시간은 실체가 닫힌 배치에서 플레이트에 의하여 조절되는 샘플 두께 중에서 확산되는 시간이며, 그 후, 배양을 정지하고, 상기 배양은 실체가 결합부위에 결합되도록 하며; 상기 계수는 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 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다. 예를 들면 계수가 1.1이고, 확산 시간이 20초이면, 배양시간이 22초 이하이다. 일 바람직한 실시형태에서 계수는 0.1, 1, 1.5 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다.

[0238] X1, X3 및 X5 단락 중의 임의의 일 단락의 방법 또는 X2, X4 및 X6 단락 중의 임의의 일 단락의 장치에서, 최소 하나의 스페이서가 샘플접촉구역내에 있다.

[0239] X1, X3 및 X5 단락 중의 임의의 일 단락의 방법 또는 X2, X4 및 X6 단락 중의 임의의 일 단락의 장치에서, 스페이서는사전 설정된 스페이서간 거리를 가지고 있다.

[0240] X1, X3, X5 단락 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 진일보 플레이트가 닫힌 배치 일 때의 배양 단계를 포함하고, 포화 배양시간은 0.001초 이하, 0.01초 이하, 0.1초 이하, 1초 이하, 5초 이하, 10초 이하, 20초 이하, 30초 이하, 40초 이하, 1분 이하, 2분 이하, 3분 이하, 5분 이하, 10분 이하, 20분 이하, 30분 이하, 60분 이하, 90분 이하, 120분 이하, 180분 이하, 250분 이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0241] X1, X3, X5 단락 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 닫힌 배치에서 샘플 두께가 감소 후의 포화 배양시간은 0.001초 이하, 0.01초 이하, 0.1초 이하, 1초 이하, 5초 이하, 10초 이하, 20초 이하, 30초 이하, 40초 이하, 1분 이하, 2분 이하, 3분 이하, 5분 이하, 10분 이하, 20분 이하, 30분 이하, 60분 이하, 90분 이하, 120분 이하, 180분 이하, 250분 이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0242] 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.

[0243] 예를 들면 PoC의 많은 응용에서는 간단하고 및/또는 비용이 저렴하며 추가적인 시약을 샘플 중에 첨가하는 장치와 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.

[0244] 어떤 실시형태에서 샘플 두께(예를 들면 샘플 두께와 저장부위 면적의 비율 및/또는 혼합시간을 제어한다)를제어하여 샘플 중에 혼합한 시약 농도를 제어할 수 있다.

[0245] **2. 플레이트, 스페이서, 눈금 표식, 샘플 두께 조절**

[0246] **2.1 플레이트 배치와 샘플 두께 조절**

[0247] **오픈 배치** 일부 실시형태에서 오픈 배치에서 두 플레이트(즉 제1 플레이트와 제2 플레이트)는 서로 분리된다. 어떤 실시형태에서 플레이트의 모든 조작 기간에(오픈 및 닫힌 배치 포함), 두 플레이트는 서로 연결된 일 변을 구비하고, 두 플레이트의 오픈 및 닫힘은 책과 유사하다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 직사각형(또는 정사각형)이며, 플레이트의 모든 조작 기간에 직사각형의 양변은 연결되어 있다.

[0248] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 플레이트가 상호 이격된 형태를 포함하고,이는 샘플이 상기 쌍의 플레이트 중의 다른 하나의 플레이트의 방해를 받지 않고 한 쌍의 플레이트 중의 하나 위에 침적되도록 한다.

[0249] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 플레이트가 상호 이격된 형태를 포함하고,다른 하나의 플레이트가 존재하지 않는 듯이 샘플이 직접 하나의 플레이트에 침적되도록 한다.

[0250] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 한 쌍의 플레이트의 간격이 최소 10 nm, 최소 100 nm, 최소 1000 nm, 최소 0.01 cm, 최소 0.1 cm, 최소 0.5 cm, 최소 1 cm, 최소 2 cm 또는 최소 5 cm, 또는 임의의 2개 치 사이의 범위인 배치를 포함한다.

[0251] 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.

[0252] 일부 실시형태에서 오픈 배치는 각 플레이트는 샘플접촉표면을 구비하고, 플레이트가 오픈 배치에 있을 때 플레이트의 최소 하나의 접촉표면이 노출된 배치를 포함한다.

[0253] **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 압축 단계 기간에 플레이트의 내표면("샘플표면" 라고도 칭함.)이 샘플과 접촉하므로 닫힌 배치에서 샘플 두께는 스페이서에 의하여 조절한다.

[0254] 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 전환하는 과정에서, 플레이트들은 상호 마주하고(플레이트들의 최소 일부분이 상호 마주한다), 힘을 가하여 두 플레이트를 한데 모이게 한다. 두 플레이트가 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 전환할 때, 두 플레이트의 내표면은 플레이트에 침적된 샘플을 압축하여 샘플 두께를 감소하고(동시에 샘플은 플레이트 사이에서 가로방향의 오픈 유동이 있다), 샘플의 관련부피의 두께는 스페이서, 플레이트와 사용하는 방법 및 샘플의 기계적/유체 특성에 의하여 결정된다. 지정된 샘플과 지정된 스페이서, 플레이트와 플레

이트 압축 방법에 관하여 닫힌 배치에서의 두께를 사전 설정할 수 있다.

[0255] 용어 "스페이서에 의하여 플레이트 내표면 사이의 간격을 조절" 또는 "플레이트와 스페이서에 의하여 샘플 두께를 조절" 또는 "샘플 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절"은 CROF과정에서 샘플 두께는 지정된 플레이트, 스페이서, 샘플과 가압 방법에 의하여 결정됨을 의미한다.

[0256] 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).

[0257] 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 플레이트와 "간접 접촉"은 스페이서와 플레이트가 "잔여 샘플층"로 불리는 얇은 샘플층에 의하여 분리됨을 의미하고, 상기 샘플층의 두께는 "잔여물 두께"로 부른다. 지정된 스페이서와 플레이트, 지정된 플레이트 압축 방법과 지정된 샘플에 있어서 잔여 두께를 사전 설정하여(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.

[0258] 많은 실시형태에서 사용하기 전에 기둥의 치수와 형상은 사전에 특징지어 진것이다(즉 사전 설정된 것이다). 사전 설정된 정보는 후속 측정, 예를 들면 샘플 부피(또는 관련부피) 및 기타 확정에 사용된다.

[0259] 일부 실시형태에서 샘플 두께의 조절은 플레이트에 닫힘(압축)힘을 가하여 플레이트들 사이의 간격을 유지하는 것을 포함한다.

[0260] 일부 실시형태에서 샘플 두께의 조절은 스페이서에 의하여 플레이트들 사이의 간격을 만들고, 플레이트에 폐쇄력을 가하고, 샘플의 물리 특성에 의하여 조절하며, 샘플의 물리 특성은 임의의 선택적으로 점착성과 압축성을 포함한다.

[0261] **2.2 플레이트들**

[0262] 본 발명에서 일반적으로 CROF의 플레이트는 (i)스페이서와 함께 샘플의 일부분 또는 전부 부피의 두께를 조절하는데 사용하며, (ii) 샘플, 측정 또는 플레이트에 대하여 구현하려는 목표가 현저한 불리한 영향이 없는 재료로 제조한다. 그러나 어떤 실시형태에서 특정된 재료(따라서 그 특성)를 플레이트에 사용하여 어떤 목적을 구현한다.

[0263] 일부 실시형태에서 두 플레이트는 플레이트 재료, 플레이트 두께, 플레이트 형상, 플레이트 면적, 플레이트의 유연도, 플레이트의 표면 특성과 플레이트 광학 투명도 등 각 파라미터에 있어서 동일하거나 부동한 파라미터를 가진다.

[0264] **플레이트들의 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.

[0265] 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.

[0266] Mat-2 스페이서에 사용되는 유기 재료는 폴리머(예를 들면 플라스틱) 또는 무정형 유기 재료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 스페이서에 사용되는 폴리머재료는 아크릴 폴리머, 비닐 폴리머, 올레핀 폴리머, 셀룰로오스 폴리머, 비셀룰로오스 폴리머,폴리 에스테르, 나일론, 사이클릭 올레핀(COC), 폴리메타크릴산 메틸(PMMA), 폴리키보네이트(PC), 사이클릭 올레핀(COP), 액체 결정성 폴리머(LCP), 폴리아미드(PA), 폴리에틸렌(PE), 폴리이마인,(PI), 폴리프로필렌(PP), 폴리에틸렌에테르(PPE), 폴리스티렌(PS), 폴리옥시메틸렌(POM), 폴리에틸렌에테르에테르케톤(PEEK), 폴리에테르 설폰(PES), 폴리에틸렌 프탈레이트(PET), 폴리 테트라 플루오로 에틸렌(PTFE), 염화 비닐(PVC), 폴리비닐리덴 플루오르화 규소(PVDF), 폴리 부틸렌 데레프탈레이트(PBT), 불연소된 에틸렌 프로필린(FEP), 과플루로로로 옥시알칸(PFA), 폴리디메틸 실록산(PDMS), 고무, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0267] 일부 실시형태에서 플레이트는 각각 유리, 플라스틱, 도자기와 금속 중의 최소 하나로 제조된다. 일부 실시형태에서 각 플레이트는 각각 유리, 플라스틱, 도자기와 금속 중의 최소 하나를 포함함다.

[0268] 일부 실시형태에서 하나의 플레이트는 측면적, 두께, 형상, 재료 또는 표면처리 방면에서 다른 하나의 플레이트와 부동하다. 일부 실시형태에서 하나의 플레이트는 측면적, 두께, 형상, 재료 또는 표면처리 방면에서 다른 하나의 플레이트와 동일하다.

[0269] 플레이트에 사용되는 재료는 강성이고, 유연성이고 또는 이 양자 사이의 임의의 유연도를 가지고 있다 강도(즉 경도) 또는 유연도는 플레이트를 닫힌 배치로 전환시키는 압력에 상대적으로 말하는 것이다.

[0270] 일부 실시형태에서 닫힌 배치에서 샘플 두께의 균일도를 제어하는 요구에 근거하여 강성 또는 유연성 플레이트를 선정한다.

[0271] 일부 실시형태에서 두 플레이트 중의 최소 하나는(빛에 대하여)투명하다. 일부 실시형태에서 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개의 적어도 일부분 또는 복수의 부분은 투명하다. 일부 실시형태에서 플레이트는 투명하지 않다.

[0272] **플레이트의 두께.** 일부 실시형태에서 최소 하나의 플레이트의 평균두께가 2 nm이하, 10 nm이하, 100 nm이하, 500 nm이하, 1000 nm이하, 2㎛(마이크로미터)이하, 5㎛이하, 10㎛이하, 20㎛이하, 50㎛이하, 100㎛이하, 150㎛이하, 200㎛이하, 300㎛이하, 500㎛이하, 800㎛이하, 1 ㎜(미리미터)이하, 2 ㎜이하, 3 ㎜이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0273] 일부 실시형태에서 최소 하나의 플레이트의 평균두께가 최대 3 ㎜(미리미터), 최대 5 ㎜, 최대 10 ㎜, 최대 20 ㎜, 최대 50 ㎜, 최대 100 ㎜, 최대 500 ㎜, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0274] 일부 실시형태에서 플레이트의 두께는 플레이트에서 균일하지 않다. 부동한 위치에서 부동한 플레이트 두께를 사용하면 플레이트의 휨, 접기, 샘플 두께 조절 등을 제어할 수 있다.

[0275] **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.

[0276] 일부 실시형태에서 두 플레이트는 동일 또는 부동한 치수 또는 형상을 가지고 있을 수 있다. 플레이트의 면적은 그 용용에 의하여 결정된다. 플레이트의 면적은 최대 1 $㎟$(평방미리미터), 최대 10 $㎟$, 최대 100 $㎟$, 최대 1 $㎠$(평방센티미터), 최대 5 $㎠$, 최대 10 $㎠$, 최대 100 $㎠$, 최대 500 $㎠$, 최대 1000 $㎠$, 최대 5000 $㎠$, 최대 10,000 $㎠$ 또는 10,000 $㎠$보다 크거나 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다. 플레이트의 형상은 직사각형, 정사각형, 원형 또는 기타 형상일 수 있다.

[0277] 어떤 실시형태에서 플레이트 중의 최소 하나는 폭, 두께와 길이를 가지고 있는 띠(또는 끈)의 형식이다. 폭은 최대0.1 ㎝(센티미터), 최대 0.5 ㎝, 최대 1 ㎝, 최대 5 ㎝, 최대 10 ㎝, 최대 50 ㎝, 최대 100 ㎝, 최대 500 ㎝, 최대 1000 ㎝, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다. 길이는 수요에 따라 길 수 있다. 띠는 감아서 두루마리를 형성할 수 있다

[0278] **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.

[0279] 플레이트의 표면의 평탄도는 최종 샘플 두께(최종 두께是닫힌 배치에서의 두께)에 상대적인 것이며, 일반적으로 용어 "상대 표면 평탄도"로 표현하여, 이는 플레이트의 표면 평탄도 변화와 최종 샘플 두께의 비율이다.

[0280] 일부 실시형태에서 상대적 표면은0.01%, 0.1% 미만, 0.5% 미만, 1% 미만, 2% 미만, 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 30% 미만, 50% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 100% 미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0281] **플레이트의 표면 평행도.** 일부 실시형태에서 플레이트의 두 표면은 현저히 상호 평행된다. 어떤 실시형태에서

플레이트의 두 표면은 상호 평행되지 않는다.

[0282] **플레이트의 유연도.** 일부 실시형태에서 CROF 과정의 압축하에서 플레이트는 유연성이다. 일부 실시형태에서 CROF 과정의 압축하에서 두 플레이트는 전부 유연성이다. 일부 실시형태에서 CROF 과정의 압축하에서 하나의 플레이트는 강성이며, 다른 일 플레이트는 유연성이다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 전부 강성이다. 일부 실시형태에서 두 플레이트는 전부 유연성이지만, 유연도가 부동하다.

[0283] **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.

[0284] **표면 습윤 특성.** 일부 실시형태에서 플레이트는 샘플, 이전액체 또는 양자를 젖게 하는(즉 접촉각이90보다 작다) 내표면을 구비한다. 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.

[0285] 일부 실시형태에서 플레이트의 내표면은 기타 나노 또는 미세 구조를 가지고 있어 CROF 기간에 샘플의 가로방향의 유동을 제어한다. 나노 또는 미세 구조는 채널, 펌프 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 나노 및 미세 구조는 내표면의 습윤 특성을 제어하는데도 사용된다.

[0286] ### 2.3 스페이서

[0287] **스페이서의 기능**

[0288] 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.

[0289] **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.

[0290] 스페이서는 단일 스페이서 또는 복수의 스페이서이다.(예를 들면 어레이). 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.

[0291] 스페이서는 "오픈 스페이서"와 "폐쇄 스페이서"의 두가지 유형이 있다. 오픈 스페이서는 샘플이 스페이서를 흘러 지나가게 하며(즉 샘플이 스페이서 예를 들면 스페이서로써의 기둥을 에돌아 지나간다), 폐쇄 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.

[0292] 일부 실시형태에서 스페이서는 단지 오픈 스페이서이다. 일부 실시형태에서 스페이서는 단지 폐쇄 스페이서이다. 일부 실시형태에서 스페이서는 오픈 스페이서와 폐쇄 스페이서의 조합이다.

[0293] 용어 "기둥모양 스페이서"는 스페이서는 기둥 모양임을 가리키며, 기둥모양은 샘플이 압축오픈흐름 기간에 그 주위에서 유동할 수 있는 높이와 가로방향 형상을 가지고 있는 물체이다.

[0294] 일부 실시형태에서 기둥모양 스페이서의 가로방향 형상은 이하의 조 중의 형상이다.(i)원형, 타원형, 직사각형, 삼각형, 다각형, 고리형, 별형, 자모형(예를 들면 L형, C형, 자모 A~Z), 수자형 (예를 들면 0, 1, 2, 3, 4,

.....~9등 형상); (ii)조 (i) 중의 형상은 최소 하나의 둥근 모서리; (iii)조 (i) 중의 형상은 톱날 또는 거친 변두리; 및(iv)(i), (ii) 및 (iii)의 임의의 중첩. 복수의 스페이서에 있어서, 부동한 스페이서는 부동한 가로방향 형상, 치수 및 인접한 스페이서와의 부동한 거리를 가질 수 있다.

[0295] 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 폐쇄 스페이서여서 샘플의 유동을 제한할 필요가 있다.

[0296] 일부 실시형태에서 스페이서의 형상은 둥근 모서리를 가지고 있다. 예를 들면 하나의 직사각형 형상의 스페이서는 하나 또는 여러개의 둥근 모서리일 수 있고, 또는 전부 모서리가 둥근 모서리일 수 있다(원형에 유사하고 90도 각이 아니다). 둥근 모서리는 일반적으로 스페이서의 제조를 용이하게 하며, 어떤 경우 생물 재료에 대한 손해가 적다.

[0297] 기둥의 측벽은 곧거나, 휘거나, 경사진 것일수 있고, 측벽의 부동한 부분에는 부동한 형상이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서 스페이서는 여러가지 가로방향 형상, 측벽과 기둥 높이와 기둥 측면적의 비율을 가지고 있다.

[0298] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 오픈 유동을 가능하게 하는 기둥 형상을 가지고 있다.

[0299] **스페이서들의 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.

[0300] 스페이서는 단일 재료, 복합 재료, 여러가지 재료, 다층 재료, 합금 또는 그들의 조합으로 제조되었다. 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.

[0301] **스페이서들의 기계적 강도와 유연도.** 일부 실시형태에서 스페이서의 기계적 강도는 실질적으로 커서 플레이트의 압축 및 닫힌 배치 기간에 스페이서의 높이는 플레이트가 오픈 배치 일 때의 높이와 동일하거나 또는 현저히 동일하다.일부 실시형태에서 오픈 배치와 닫힌 배치의 스페이서의 차이는 특정지었고 사전 설정되었다. 스페이서의 재료는 강성, 유연성 또는 강성과 유연성 사이의 임의의 유연성을 가지고 있다.

[0302] 강성은 플레이트를 닫힌 배치로 되게 하는 압력에 상대적인것이으로서, 압력하에서 공간 높이의 변형가 1%를 초과하지 않으면 스페이서 재료는 강성이고, 그렇지 않으면 유연성이다. 스페이서가 유연성 재료로 제조되었을 때에도 압력과 스페이서의 기계 특성에 근거하여 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께를 사전 설정할 수 있다.

[0303] **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. 어떤 실시형태에서 스페이서 중의 최소 하나는 샘플내에 있고, 스페이서 중의 최소 2개는 샘플 또는 샘플의 관련부피내에 있고, 또는 최소 "n"개 스페이서는 샘플 또는 샘플의 관련부피내에 있고, 여기서 "n"는 CROF 기간의 샘플 두께의 균일도 또는 필요한 샘플 유동 특성에 의하여 결정된다.

[0304] **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.

[0305] 조절된 최종 샘플 두께와 잔여 샘플 두께의 기대치에 의거하여 스페이서의 높이를 선택한다. 스페이서 높이(사전 설정된 스페이서 높이) 및/또는 샘플 두께는 3 nm이하, 10 nm이하, 50 nm이하, 100 nm이하, 200 nm이하, 500 nm이하, 800 nm이하, 1000 nm이하, 1㎛이하, 2㎛이하, 3㎛이하, 5㎛이하, 10㎛이하, 20㎛이하, 30㎛이하, 50㎛이하, 100㎛이하, 150㎛이하, 200㎛이하, 300㎛이하, 500㎛이하, 800㎛이하, 1 mm이하, 2 mm이하, 4 mm이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0306] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서 높이 및/또는 샘플 두께는 1nm~100 nm 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 100 nm~500nm, 하나의 단일 바람직한 실시형태에서는 500 nm~1000 nm이고, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 1㎛(즉 1000 nm)~2㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 2㎛~3㎛이고, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 3㎛~5㎛이고, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 5㎛~10㎛, 이고 다른 일 바람직한 실시형태에서는 10㎛~50㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 50㎛~100㎛이다.

[0307] 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 초과"는 1%~5% 좌우 크것과 이 두 수치 사이의 임의의 수치를 가리킨다.

[0308] 일부 실시형태에서 스페이서 높이 및/또는 샘플 두께는 분석물(예를 들면 이방성 형상의 분석물)의 최소 치수보다 크지만 분석물의 최대 치수 미만이다.

[0309] 예를 들면 적혈구는 최소 치수는 2㎛(원판 두께), 최대 치수는 11㎛(원판 직경)인 원판 형상을 가지고 있다. 본 발명의 일 실시형태에서 스페이서는 관련구역 중의 플레이트의 내표면 간격 일 실시형태에서는 2㎛(와 같다최소 치수), 다른 일 실시형태에서는 2.2㎛, 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 2㎛ 또는 3㎛ 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 지나치게 많으면 엄중한 계산 오차를 일으킬 수 있다).

[0310] 본 발명에서 일부 실시형태에서는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 플레이트와 스페이서를 이용하여 샘플 두께를 조절할 뿐만 아니라, 샘플 중의 분석물/실체의 방향 및/또는 표면 밀도도 조절한다. 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 얇은 샘플 두께는 각 표면적의 분석물 /실체가 더 적게 한다(즉 더 작은 표면농도).

[0311] **스페이서의 가로방향 치수.** 오픈 스페이서에 있어서, 가로방향 치수(lateral dimension)는 x, y 두 상호 수직되는 방향의 가로방향 치수(어떤 때는 "폭"이라고 칭한다)로 특정할 수 있다. 스페이서의 각 방향의 가로방향 치수는 동일 또는 부동할 수 있다.일부 실시형태에서 각 방향(x 또는 y)의 가로방향 치수는쪈이다.

[0312] 일부 실시형태에서 x와 y방향의 가로방향 치수의 비율은 1, 1.5, 2, 5, 10, 100, 500, 1000, 10000, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다. 일부 실시형태에서 부동한 비율을 이용하여 샘플 유동 방향을 조절하고; 비율이 클수록 유동은 하나의 방향에 집중된다(더 큰 치수의 방향).

[0313] 일부 실시형태에서 스페이서의 x, y방향의 부동한 가로방향 치수는 (a)스페이서를 눈금 표식으로 하여 플레이트의 방향을 지시하고, (b)스페이서를 이용하여 바람직한 유동 방향에서의 더 많은 샘플을 구축하는데 이용하거나 또는 양자에 이용된다.

[0314] 일 바람직한 실시형태에서 주기, 폭 및 높이.

[0315] 일부 실시형태에서 전부의 스페이서는 동일한 형상과 치수를 가지고 있다. 일부 실시형태에서 각 스페이서는 부동한 가로방향 치수를 가지고 있다.

[0316] 폐쇄 스페이서에 있어서, 일부 실시형태에서는 내부의 가로방향 형상과 치수는 폐쇄 스페이서에 의하여 둘러싸인 샘플의 총 부피에 의거하여 선택하며, 그 중 부피 치수는 본 공개에서 기술하였고; 어떤 실시형태에서 외부의 가로방향 형상과 치수는 필요한 강도에 의거하여 선택하여 액체 압력을 스페이서와 플레이트를 누르는 압력에 저항하도록 지지하게끔 한다.

[0317] **기둥모양 스페이서의 높이 대 평균 가로방향 치수의 비율.**

[0318] 어떤 실시형태에서 기둥모양 스페이서의 높이와 평균 가로방향 치수의 높이 대 폭 비율은 100,000, 10,000, 1,000, 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001, 0.00001, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0319] **스페이서 높이의 정밀도.** 스페이서 높이는 정확히 제어하여야 한다.스페이서의 상대적 정밀도(즉 기대하는 스페이서 높이에 대한 편차 비율)은 0.001%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%이하, 또는 임의의 이상의 수치들 사이의 범위이다.

[0320] **스페이서간 거리.** 스페이서는 플레이트 또는 샘플의 관련구역 중의 단일 스페이서 또는 복수의 스페이서이다. 일부 실시형태에서 플레이트의 스페이서는 어레이 형식으로 구성되고/또는 배열되었고, 어레이는 주기성적이거

나, 비주기성적이거나 또는 플레이트의 일부 위치에서 주기성적이고 기타 위치에서는 비주기성적이다.

[0321] 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.

[0322] 일부 실시형태에서 스페이서 어레이의 스페이서간 거리는 어레이의 최소 하나의 방향에서 주기성적이다(즉 스페이서간 거리가 균일하다). 일부 실시형태에서 스페이서간 거리는 닫힌 배치에서의 플레이트 간격 사이의 균일도를 개선하게끔 배치된다.

[0323] 인접한 스페이서 사이의 거리(즉 스페이서간 거리가)는 1㎛이하, 5㎛이하, 10㎛이하, 20㎛이하, 30㎛이하, 40㎛이하, 50㎛이하, 60㎛이하, 70㎛이하, 80㎛이하, 90㎛이하, 100㎛이하, 200㎛이하, 300㎛이하, 400㎛이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0324] 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.

[0325] 인접한 스페이서 사이의 거리(즉 스페이서간 거리가)는 플레이트와 샘플에 지정된 특성이 플레이트의 닫힌 배치에서, 일부 실시형태에서는 두 인접한 스페이서 사이의 샘플 두께 변화가 최대 0.5%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 80% 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위로 되고; 또는 어떤 실시형태에서는 최대 80%, 100%, 200%, 400%, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위로 되게끔 선택한다.

[0326] 두 인접한 스페이서 사이의 지정된 샘플의 두께 변화를 유지하기 위하여 더 유연한 플레이트를 사용할 때 당연히 더 가까운 스페이서간 거리가 필요한다.

[0327] -스페이서간 거리의 정확도를 지정한다.

[0328] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이며, 여기서 스페이서는 높이는 2㎛~4㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 1㎛~100㎛인 기둥이다.

[0329] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이고, 여기서 스페이서는 높이가 2㎛~4㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 100㎛~250㎛인 기둥이다.

[0330] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이고, 여기서 스페이서는 높이가 4㎛~50㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 1㎛~100㎛인 기둥이다.

[0331] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이고, 여기서 스페이서는 높이가 4㎛~50㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 100㎛~250㎛인 기둥이다.

[0332] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서 어레이의 주기는 1 nm~100 nm 사이이고, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 100 nm~500 nm이고, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 500 nm~1000 nm이고, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 1㎛(즉, 1000 nm)~2㎛이고, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 2㎛~3㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 3㎛~5㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 5㎛~10㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 10㎛~50㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 50㎛~100㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 100㎛~175㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 175㎛~300㎛이다.

[0333] **스페이서 밀도.** 상응한 플레이트에 배열된 스페이서의 표면 밀도는 1$㎛^2$ 당 하나를 초과하고, 10$㎛^2$ 당 하나를 초과하고, 100$㎛^2$ 당 하나를 초과하고, 500$㎛^2$ 당 하나를 초과하고, 1000$㎛^2$ 당 하나를 초과하고, 5000$㎛^2$ 당 하나를 초과하고, 0.01 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 0.1 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 1 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 5 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 10 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 100 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 1000 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 10000 $㎟$ 당 하나를 초과하고, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0334] (3)스페이서는 지정된 샘플 면적(부피)에서 현저한 표면적(부피)을 차지하지 않도록 배치된다.

[0335] **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 방

향 등)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0336] 어떤 실시형태에서 스페이서 부피와 샘플 부피의 비율r, 및/또는 샘플의 관련부피내부의 스페이서 부피와 샘플의 관련부피의 비율은 100% 미만, 최대 99%, 최대 70%, 최대 50%, 최대 30%, 최대 10%, 최대 5%, 최대 3%, 최대 1%, 최대 0.1%, 최대 0.01%, 최대 0.001%, 또는 임의의 이러한 수치 사이의 범위이다.

[0337] **플레이트의 스페이서에 고정.** 본 발명에서 관건적인 작용을 하는 스페이서의 스페이서간 거리와 방향은 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 전환하는 과정에서 유지하고, 및/또는 바람직하게는 상기 과정에서 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 전환하기 전에 설정한다.

[0338] 본 발명의 일부 실시형태는 플레이트를 닫힌 배치로 전환시키기 전에 스페이서를 상기 플레이트들 중 하나의 플레이트에 고정한다. 용어 "스페이서가 그에 상응한 플레이트와 고정한다"는 스페이서를 플레이트에 부착하고 플레이트의 사용 기간에 부착을 유지함을 의미한다. "스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정한다"의 하나의 실례는 스페이서는 하나의 플레이트 재료로 일체로 제조하였고 스페이서의 위치는 플레이트의 표면에 상대적으로 변하지 않는다. "스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정하지 않는다"의 하나의 실례는 스페이서를 점착제로 플레이트에 붙이나, 플레이트를 사용할 때 점착제는 스페이서를 플레이트의 표면에서의 최초의 위치에 유지하지 못한다(즉 스페이서는 플레이트의 표면의 최초의 위치로부터 이동한다).

[0339] 일부 실시형태에서 스페이서 중의 최소 하나는 상응하는 플레이트에 고정된다. 어떤 실시형태에서 스페이서 중의 적어도 2개는 상응하는 플레이트에 고정된다. 어떤 실시형태에서 대부분의 스페이서는 전부 상응하는 플레이트에 고정된다. 어떤 실시형태에서 전부의 스페이서는 전부 그 상응하는 플레이트에 고정된다.

[0340] 일부 실시형태에서 스페이서는 플레이트에 일체로 고정된다.

[0341] 일부 실시형태에서 스페이서는 부착, 점착, 융합, 압인 및 식각 등 방법 및/또는 형태 중의 하나 또는 이들의 임의의 조합으로 상응하는 플레이트에 고정된다.

[0342] 용어 "압인"는 한 덩이의 재료를 압인(즉 양각)하여 플레이트의 표면에 스페이서를 형성하여 스페이서와 플레이트를 일체로 고정하는 것을 의미한다. 재료는 단층재료 또는 다층 재료일 수 있다.

[0343] 용어 "식각"은 한덩이의 재료를 식각하여 플레이트의 표면에 스페이서를 형성하여 스페이서와 플레이트를 일체로 고정하는 것을 의미한다. 재료는 단일층 재료 또는 다층 재료일 수 있다.

[0344] 용어 "융합"은 스페이서와 플레이트를 상호 부착하여 스페이서와 플레이트를 일체로 고정하는 것을 의미하며, 스페이서와 플레이트의 원재료는 상호 융합되어, 융합 후의 두 재료 사이에는 선명한 재료 변계가 존재한다.

[0345] 용어 "점착"은 스페이서와 플레이트를 하나로 점착하여 결합하여 스페이서와 플레이트를 일체로 고정하는 것을 의미한다.

[0346] 용어 "부착"은 스페이서와 플레이트를 하나로 연결되는 것을 의미한다.

[0347] 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.

[0348] 다른 일 실시형태에서 각 스페이서는 부착, 점착, 융합, 압인, 식각 중의 최소 한가지 방식으로 상응하는 플레이트에 독립적으로 연결된다. 용어 "독립적으로"는 하나의 스페이서를 상응하는 플레이트에 부착, 점착, 융합, 압인 및 식각하는 방법 중에서 선택한 동일 또는 부동한 방법에 의하여 상응하는 플레이트에 고정되는 것을 의미한다.

[0349] 일부 실시형태에서 두 스페이서 사이의 최소 하나의 거리는 사전 설정된 것이다("사전 설정된 스페이서간 거리"는 사용자가 플레이트를 사용할 때 상기 거리가 기지수임을 의미한다).

[0350] 본 명세서에 기재한 전부의 방법과 장치의 일부 실시형태에서 고정한 스페이서 외에 부가한 스페이서가 있다.

[0351] **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).

[0352] 일부 실시형태에서 플레이트 중의 최소 하나는 관련구역을 둘러싼 구역은 투명하고, 각 플레이트는 표면은 닫힌

배치에서 샘플에 접촉하도록 배치되고; 닫힌 배치에서 플레이트의 내표면은 실질적으로 상호 평행되고, 스페이서가 있는 위치 외에 플레이트의 내표면은 실질적으로 평탄하며; 또는 이들의 임의의 조합을 이룬다.

[0353] **2.4 최종 샘플 두께와 균일도** 일부 실시형태에서 현저한 평탄은 최종 샘플 두께에 상대적으로 확정되는 것으로, 실시형태와 응용에 의하여 결정되며, 샘플 두께와의 비율은0.1% 미만, 0.5% 미만, 미만 1%, 2% 미만, 5% 미만 또는10% 미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0354] 일부 실시형태에서 샘플 두께에 상대적인 평탄도는0.1% 미만, 0.5% 미만, 1% 미만, 2% 미만, 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 50% 미만 또는100% 미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0355] 일부 실시형태에서 현저한 평탄은 표면 평탄도 변화 자체(평균 두께로 측량)가0.1% 미만, 0.5% 미만, 1% 미만, 2% 미만, 5% 미만 또는10% 미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위를 의미한다. 일반적으로 플레이트 두께에 상대적인 평탄도는0.1% 미만, 0.5% 미만, 1% 미만, 2%미 만, 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 50% 미만 또는100% 미만, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위일 수 있다.

[0356] **2.5 스페이서의 제조 방법.** 석판인쇄, 식각, 양각(나노 압인), 침적, 박리, 융합 또는 이들의 조합을 이용하여 플레이트에서 여러가지 방식으로 스페이서를 제조한다. 일부 실시형태에서 스페이서는 플레이트에 직접 양각 또는 압인한다. 일부 실시형태에서 스페이서는 플레이트에 침적된 재료(예를 들면 플라스틱)에 압인한다. 어떤 실시형태에서 스페이서는 CROF플레이트의 표면을 직접 양각하여 제조한다. 나노 압인은 롤 압인기계를 사용하는 롤 대 롤 기술로 완성하거나 평면 나노 압인물로 감을 수 있다. 이러한 과정은 매우 좋은 경제적 우세가 있으므로 비용을 감소시킨다.

[0357] 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.

[0358] 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.

[0359] 일부 실시형태에서 스페이서 중의 하나 또는 복수는 점착, 융합, 압인 또는 식각 또는 이들의 임의의 조합된 제조 방법으로 상응하는 플레이트에 고정된다.

[0360] 일부 실시형태에서 플레이트에 형성된 이러한 일체로 된 스페이서의 제조 방법은 점착, 융합, 압인, 식각 또는 이들의 임의의 조합된 방법을 포함한다.

[0361] **2.6 눈금 표식** 용어 "눈금 표식"는샘플의 관련구역 및/또는 상대적 부피에 대한 정량(즉, 치수측량) 또는 제어를 보조할 수 있는 눈금 표식을 가리킨다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 제1 플레이트 또는 제2 플레이트, 두 플레이트, 플레이트의 하나의 표면, 플레이트의 두 표면, 플레이트 사이, 플레이트 부근 또는 이들의 임의의 조합에 있다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 제1 플레이트 또는 제2 플레이트, 두 플레이트, 플레이트의 하나의 표면, 플레이트의 두 표면, 플레이트 사이, 플레이트 부근 또는 이들의 임의의 조합에 고정되었다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 제1 플레이트 또는 제2 플레이트, 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.

[0362] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 식각된 눈금 표식, 침적된 재료 또는 인쇄한 재료이다. 어떤 실시형태에서 상기 재료는광흡수,광반사,광발사 또는 이들의 임의의 조합을 구비하는 재료이다.

[0363] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 기지의 치수 및/또는 기지의 간격 거리 중 하나 또는 복수의 대상을 구비한다. 대상의 실례는 직사각형, 원기둥형 또는 원형을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0364] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 나노 (nm), 마이크로미터(㎛) 또는 미리미터(㎜) 또는 기타 치수 범위내의 치수를 구비한다.

[0365] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 대상의 치수를 측량하는 눈금 표식으로 배치된 자이다. 일부 실시형태에서 눈금

표식은 나노(㎚), 마이크로미터(㎛) 또는 미리미터(㎜) 또는 기타 치수의 범위내에 있다. 일부 실시형태에서 눈금 표식은 식각된 눈금 표식, 침적의 재료 또는 인쇄한 재료이다. 일부 실시형태에서 눈금 표식의 재료는 광흡수,광반사,광산란,광간섭,광회절,광발사 또는 이들의 임의의 조합을 구비하는 재료이다.

[0366] 일부 실시형태에서 상기 표식은 "샘플 두께 조절"와 "눈금 표기 및/또는 치수 측량"의 이중 기능을 가지는 스페이서이다. 예를 들면 기지의 치수를 가지는 직사각형 스페이서 또는 기지의 간격을 가지는 두 스페이서로 스페이서 주위의 샘플과 관련되는 치수를 측량한다. 측량한 샘플 치수를 통하여 샘플의 관련부피의 부피를 계산할 수 있다.

[0367] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 최소 부분적으로 샘플의 관련부피의 변계를 정의하도록 배치되었다.

[0368] 일부 실시형태에서 최소 하나의 눈금 표식은 샘플의 관련부피의 가로방향 구역의 평면과 평행되는 기지의 치수를 구비하도록 배치되었다.

[0369] 일부 실시형태에서 최소 한 쌍의 눈금 표식은 분리되어 가로방향 구역의 평면에 평행되는 기지의 거리로 이격되었다.

[0370] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 광학 검출에 사용되도록 배치되었다.

[0371] 일부 실시형태에서 각 눈금 표식은독립적으로 광흡수, 광반사, 광산란, 광회절 및 광발사 중의 최소 하나의 기능을 구비한다.

[0372] 일부 실시형태에서 눈금 표식은 기지의 가로방향 간격으로 규칙적인 어레이로 배열되었다.

[0373] 일부 실시형태에서 각 눈금 표식은 독립적으로 정사각형, 직사각형, 다각형, 원형 중의 최소 하나의 형상의 가로방향 윤곽을 가지고 있다.

[0374] 일부 실시형태에서 눈금 표식 중의 최소 하나는 플레이트 중 하나에 부착, 점착, 융합, 압인, 식각된다.

[0375] 일부 실시형태에서 최소 하나의 눈금 표식은 스페이서 중의 하나이다.

[0376] 일부 실시형태에서 일부 스페이서는 눈금 표식의 역할을 하여 샘플의 관련부피를 정량한다.

[0377] 어떤 실시형태에서 (분석물을 고정하기 위한)결합부위, 저장부위 등을 눈금 표식으로 사용한다. 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.

[0378] 다른 일 실시형태에서 CROF과정 전에 부위의 치수를 사전 설정하고, 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 상기 부위의 샘플 부분의 두께는 현저히 상기 부위의 가로방향 평균치수보다 작게 한다. 그 후, 배양시간을 제어하여 배양한 후 (1)결합부위와 결합하는 대부분의 분석물/실체는 결합부위 상부의 샘플 부피로 부터 오거나, 또는 (2)결합부위 상부의 샘플 부피 중에 혼합(확산)되는 대부분의 시약은 저장부위에서 온다. 이런 경우 결합되거나 또는 시약과 혼합되는 샘플의 관련부피는 대략 사전 설정된 부위 면적에 상기 부위의 샘플 두께를 곱한 것과 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.

[0379] 기지의 치수를 가지고 있는 부위와 배양 시간을 제한하여 측량하거나 및/또는 관련면적과 부피를 제어하는 방법의 하나의 실례는 측정 중 CROF과정에서 제1 플레이트(그 표면이 결합부위보다 크다)에 1000㎛×1000㎛의 결합부위(즉, 포획제를 구비한 구역)를 구비하고; 플레이트의 닫힌 배치에서 분석물을 구비한 샘플은 결합부위에 있고, 상기 샘플이 약 20㎛의 두께(결합부위 구역에서)와 결합부위보다 큰 면적을 가지고 있으며 배양되고, 배양시간이 표적 분석물/실체의 샘플 두께에서의 확산 시간과 동일하다. 이런 경우, 결합부위와 결합하는 대부분의 분석물/실체는 결합부위 상부의 샘플 부피에서 온 것이고 1,000㎛×1000㎛×20㎛ = 0.02 p이며, 결합부위부터 20㎛ 떨어진 샘플이 결합부위까지 확산될 시간이 없다(통계학상). 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.

[0380] 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).

[0381] **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.

[0382] 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, 100초, 150초, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0383] 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.

[0384] 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.

[0385] 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.

[0386] 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, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0387] 제3절에서 기술한 실시형태와 임의의 조합은 본 발명의 전부 기술에 응용하는 기타 실시형태에 응용된다(즉, 그와 결합).

[0388] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 얇은 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조한다.

[0389] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, X-플레이트의 두께가 50㎛~500㎛이다.

[0390] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, X-플레이트의 두께가 50㎛~250㎛이다.

[0391] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, X-플레이트의 두께가 50㎛~500㎛이다.

[0392] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형과 얇은 플라스틱막으로 X-플레이트에 일체로 제조하고, 동일한 재료로 제조하며, X-플레이트의 두께가 50㎛~250㎛이다.

[0393] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, 상기 플라스틱막은 PMMA(폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS(폴리스티렌)이다.

[0394] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, 상기 플라스틱막은 PMMA(폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS(폴리스티렌), X-플레이트의 두께가 50㎛~500㎛이다.

[0395] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, 상기 플라스틱막은 PMMA(폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS(폴리스티렌), X-플레이트의 두께가 50㎛~250㎛이다.

[0396] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 금형으로 플라스틱막을 양각(예를 들면 나노 압인)하여 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조하고, 상기 플라스틱막은 PMMA(폴리메타크릴산 메틸) 또는 PS(폴리스티렌),

스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 형상을 가지고 있으며, 동일한 스페이서 높이를 가지고 있다.

[0397] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 형상 (둥근 모서리가 있거나 없다)을 가지고 있다.

[0398] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 기둥이고, 기둥 폭(각 가로방향의 스페이서 폭)은 1㎛~200㎛ 사이이고, 기둥 주기(즉, 스페이서 주기)는 2㎛~2000㎛ 사이이고, 기둥 높이(즉, 스페이서 높이)는 1㎛~100㎛ 사이이다.

[0399] 일 바람직한 실시형태에서 PMMA 또는 PS로 제조한 스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 기둥이고, 기둥 폭(각 가로방향의 스페이서 폭)은 1㎛~200㎛ 사이이고; 기둥 주기(즉, 스페이서 주기)는 2㎛~2000㎛ 사이이고, 기둥 높이(즉, 스페이서 높이)는 1㎛~100㎛ 사이이다.

[0400] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 X-플레이트에 일체로 제조하며, 플라스틱 재료로 제조하며, 상기 스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 기둥이고, 기둥 폭(각 가로방향의 스페이서 폭)는 1㎛~200㎛ 사이이고; 기둥 주기(즉, 스페이서 주기)는 2㎛~2000㎛ 사이이고, 기둥 높이(즉, 스페이서 높이)는 1㎛~100㎛ 사이이다.

[0401] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 X-플레이트에 일체로 제조하며, 동일한 재료로 제조되고, 상기 스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 기둥이고, 기둥 폭(각 가로방향의 스페이서 폭)은 1㎛~200㎛ 사이이고; 기둥 주기(즉, 스페이서 주기)는 2㎛~2000㎛ 사이이고, 기둥 높이(즉, 스페이서 높이)는 1㎛~10㎛ 사이이다.

[0402] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 X-플레이트에 일체로 제조하며, PMMA 또는 PS 또는 기타 플라스틱에서 선정한 동일한 재료로 제조하고,상기 스페이서는 정사각형 또는 직사각형의 기둥이고, 기둥 폭(각 가로방향의 스페이서 폭)은 1㎛~200㎛ 사이이고; 기둥 주기(즉, 스페이서 주기)는 2㎛~2000㎛ 사이이고, 기둥 높이(즉, 스페이서 높이)는 10㎛~50㎛ 사이이다.

[0403] CROF 장치의 하나의 바람직한 실시형태에서, 하나의 플레이트는 X-플레이트이고, 다른 일 플레이트는 평면의 얇은 막이고, 최소 하나의 플레이트의 두께는 10㎛~250㎛의 범위내이고; 스페이서는 X-플레이트에 고정하였고, 플레이트와 스페이서는 동일 재료 또는 부동한 재료이고, PMMA(폴리메타크릴산 메틸), PS(폴리스티렌) 또는 PMMA 또는 PS와 유사한 기계 특성을 가진 재료로 제조하였다.

[0404] CROF 장치의 하나의 바람직한 실시형태에서, 하나의 플레이트는 X-플레이트이고, 다른 일 플레이트는 평면의 얇은 막이고, 최소 하나의 플레이트의 두께는 250㎛~500㎛의 범위내이고; 스페이서는 X-플레이트에 고정하였고, 플레이트와 스페이서는 동일의 재료 또는 부동한 재료이고, PMMA(폴리메타크릴산 메틸), PS(폴리스티렌) 또는 PMMA 또는 PS와 유사한 기계 특성을 가진 재료로 제조하였다.

[0405] CROF 장치의 하나의 바람직한 실시형태에서, 하나의 플레이트는 X-플레이트이고, 다른 일 플레이트는 평면의 얇은 막이고, 최소 하나의 플레이트의 두께는 10㎛~250㎛의 범위내이며; 스페이서는 X-플레이트에 고정하였고, 스페이서는 정사각형 또는 직사각형 기둥의 어레이이며, 기둥 폭(각 가로방향 방향의 스페이서 폭)은 1㎛~200㎛ 사이이고; 기둥 주기(즉, 스페이서 주기)는 2㎛~2000㎛ 사이이고, 기둥 높이(즉, 스페이서 높이)는 1㎛~100㎛ 사이이고, 플레이트와 스페이서는 동일의 재료 또는 부동한 재료이고, PMMA(폴리메타크릴산 메틸), PS(폴리스티렌) 또는 PMMA 또는 PS와 유사한 기계 특성을 가진 재료로 제조하였다.

[0406] 이상 단락 중의 "유사"는 기계 특성의 차이가 60% 이내임을 의미한다.

[0407] **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 또는 스페이서 높이와 부동하다. 벽은 샘플 측량 구역에서 비교적 멀리 떨어졌다.

[0408] CROF과정 중의 이동할 수있는 플레이트는 경첩, 스테이지 또는 일부 기타 측위 시스템을 포함하고, 또는 이들에 결합할 수 있으며, 플레이트를 오픈 배치와 닫힌 배치 사이에서 전환시키도록 배치되었다. 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.

[0409] **균일한 플레이트 간격과 샘플 두께(U)**

[0410] CROF과정의 많은 응용에서, 특히 간격이 마이크로미터 및/또는 나노 수준일 경우, 플레이트 간격의 균일도를 개

선할 것을 희망하며 따라서 닫힌 배치에서의 샘플 두께를 개선한다. 양호한 균일도는 측정의 균일도를 개선한다. 본 발명은 균일도를 개선하는 방법을 제공한다.

[0411] CROF 중 플레이트 간격의 균일도를 저하시킬 수 있는 요소로는(a)플레이트의 국부적 휨, (b)플레이트의 내표면의 불평탄, 및 (c)먼지를 포함한다.

[0412] 최종 플레이트 간격이 작을 수록 이상의 요소의 영향이 더 엄중한다. 간격 (따라서 샘플 두께)균일도를 개선하기 위하여 본 발명은 플레이트에서 특히 어떤 설계(기계강도, 두께 등), 스페이서 치수, 스페이서 수량, 스페이서 레이아웃, 스페이서간 거리, 스페이서 높이의 정밀도 등을 사용하여 불균일을 초래하는 요소를 극복한다.

[0413] **내표면 평활도**

[0414] **3.1 스페이서간 거리를 이용하여 유연성을 구현하는 플레이트의 균일한 샘플 두께**

[0415] 일부 응용에서 CROF플레이트 중의 하나 또는 두개가 전부 유연성일 것을 기대한다. 그러나 도5a에 나타내는 바와 같이 유연성 플레이트(예를 들면 플라스틱 박막)에 관하여, 스페이서간 거리가 너무 크면, CROF과정 기간에 플레이트의 유연성은 두 인접한 스페이서 사이의 위치의 국부적 휨(예를 들면 꺼짐, 즉 안쪽으로 휨)을 초래하며, 샘플 두께의 균일도가 차하게 한다. 샘플 두께의 균일도가 조성하는 불이익은 매우 많다. 예를 들면, 샘플 부피 및/또는 분석물 농도를 확정할 때 오차가 비교적 크거나, 배양시간의 변화 등.

[0416] 본 발명의 일 실시형태는 적당한 스페이서간 거리를 이용하여 국부적 휨을 작게 하므로써 최종 샘플 두께 변화를 감소시키는 해결방안을 제공한다. 도5에 나타내는 바와 같이 스페이서간 거리가 너무 크면 CROF 장치는평탄한 샘플표면을 구비하는 하나의 강성 플레이트와두 인접한 스페이서 사이에서 국부적으로 휘는 하나의 유연성 플레이트(도5a)를 구비한다. 국부적 휨을 감소시키기 위하여 스페이서간 거리는 유연성 플레이트의 임계 휨 범위(도5b) 이하로 설치한다. 두 플레이트가 전부 유연성일 때, 스페이서간 거리는 두 플레이트의 임계 휨 범위 중의 최소치보다 작다.

[0417] U1. 2개의 플레이트를 이용하여 샘플의 관련부피의 두께를 균일하게 조절하는 방법은

[0418] (a) 샘플을 획득하는 단계, 그 중 샘플의 관련부피의 두께는 조절되며;

[0419] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 하나 또는 두개의 플레이트는 전부 유연성이고; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0420] (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;

[0421] (d) (c)이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 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;

[0422] 지정된 플레이트에 있어서, 상기 스페이서들은 샘플의 관련부피의 두께가 지정된 면적에서의 변화가 사전 설정된 수치보다 작고; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0423] 단락 U1의 방법에서, 스페이서들의 배치는 적당한 스페이서간 거리를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서 스페이서간 거리는 용허하는 샘플 두께변화, 지정된 두 플레이트 및 압축 방법에 관하여, 압축 방법하에서의 두 플레이트의 휨이 용허하는 샘플 두께 변화 이하로 되게끔 선택한다. 닫힌 배치에 있을 때 조절한 샘플 두께는 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇다.

[0424] U2. 샘플의 관련부피의 두께를 조절하는 장치는

[0425] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성하는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 포함하며;

[0426] 하나 또는 두개의 플레이트는 전부 유연성이고; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0427] 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;

[0428] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 오픈 배치에서 샘플이 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;

[0429] 지정된 플레이트에 있어서, 상기 스페이서들은 샘플의 관련부피의 두께의 하나의 구역내의 두께 변화가 사전 설정된 수치보다 작게끔 구성되고; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0430] 단락 U2의 장치에서 스페이서와 플레이트의 형태는 적당한 스페이서간 거리를 선택하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서 스페이서간 거리는 용허하는 샘플 두께 변화, 지정된 두 플레이트, 및 압축 방법에 있어서, 압축 방법하에서 두 플레이트의 휨이 용허하는 샘플 두께변화 이하이다. 닫힌 배치에 있을 때 조절한 샘플 두께는 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇을 수 있다.

[0431] 일부 실시형태에서 스페이서간 거리를 두 스페이서 사이의 플레이트의 휨보다 작게 하여, 작은 스페이서간 거리가 유연성 박막(예를 들면 100㎛ 두께의 플라스틱片)을 사용할 수 있게 한다.

[0432] 일부 실시형태에서 닫힌 배치에서의 큰 구역에 균일한 샘플 두께가 있게 하기 위하여, 지정된 유연성 플레이트에 용허하는 최대 휨, 스페이서간 거리와 플레이트의 임계 휨 범위의 비율은 최대 0.001%, 최대 0.001%, 최대 0.001%, 최대 0.01%, 최대 0.1%, 최대 1%, 최대 10%, 최대 20%, 최대 50%, 최대 70%, 최대 100%, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0433] **3.2 유연성 플레이트와 스페이서를 사용하여 CROF 중의 먼지의 영향을 극복한다**

[0434] CROF과정에서 극복하여야 하는 하나의 문제는 두께가 스페이서 높이보다 큰 먼지는 스페이서의 기대하는 최종 플레이트 간격 (따라서 샘플의 최종 두께)을 얻기 위한(도6a에 표시)조절을 파괴하는 것이다. 두 강성 플레이트를 사용할 때, 이러한 먼지는 전체 플레이트 구역의 스페이서 조절을 파괴할 수 있다.

[0435] 본 발명의 어떤 실시형태는 적당한 유연성 플레이트와 스페이서간 거리를 이용하여 먼지 주위의 작은 구역의 먼지의 영향을 제어하며, 작은 구역 외의 구역이 스페이서에 의하여 설정되는(조절) 최종 플레이트 간격과 샘플 두께를 가지게 하며 상기 문제를 해결한다.

[0436] 예를 들면 도6b에 나타내는 바와 같이 먼지의 영향을 극복하기 위하여, 적당한 유연도의 유연성 플레이트를 이용하여 먼지 면적을 제한하며, 고정된 스페이서를 구비하는 강성 플레이트와 함께 사용한다. 도6c는 먼지의 영향을 감소시키는 다른 일 실시형태를 나타내며, 스페이서는 유연성 플레이트에 고정하였다.당연히 다른 일 해결방안은 2개의 플레이트가 전부 유연성이다.

[0437] 플레이트의 두께와 기계 특성에서 CROF과정에서의 먼지의 영향이 최소화되게 하는 적당한 플레이트의 유연도를 선택한다. 실례에 나타내는 테스트에 근거하면 바람직한 실시형태는 아래와 같다.

[0438] U3. 샘플의 관련부피의 두께 조절에 대한 먼지의 영향을 최소화시키는 방법은

[0439] (a) 샘플을 획득하는 단계, 그 중 샘플의 관련부피의 두께는 조절되며;

[0440] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 하나 또는 두개의 플레이트는 전부 유연성이고; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0441] (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;

[0442] (d) (c)이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 샘플의 관련부피와 두께가 스페이서 높이보다 큰 하나 또는 복수의 먼지는 상기 플레이트들 사이에 있으며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며;

[0443] 상기 스페이서들과 플레이트들은 두 플레이트 사이가 먼지의 영향을 받는 구역이 최소화되게끔 구성되었고; 먼지 영향을 받는 구역은 먼지가 상기 스페이서들이 상기 플레이트들의 닫힌 배치에서의 해당 구역에서의 상기 플레이트간의 최종 간격을 먼지가 없는 듯이 조절하는 것을 막는 구역이며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분

또는 전부부피이다.

[0444] 단락 U3의 방법에서, 먼지영향 최소화 구역의 스페이서와 플레이트의 배치는 유연성 플레이트의 적당한 두께와 기계 특성을 선택하는 것을 포함한다.

[0445] 일부 실시형태에서 스페이서간 거리는 용허하는 샘플 두께 변화, 지정된 두 플레이트, 및 압축 방법에 있어서, 압축 방법하에서 두 플레이트의 휨이 용허하는 샘플 두께변화 이하로 되게끔 선택한다. 닫힌 배치에 있을 때 조절한 샘플 두께는 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇을 수 있다.

[0446] U4. 샘플의 관련부피의 두께 조절에 대한 먼지의 영향을 최소화시키는 장치는

[0447] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트, 각 플레이트는 접촉샘플의 샘플접촉표면을 구비하고, 그 중 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이며; 및

[0448] 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플접촉표면의 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0449] 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;

[0450] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 샘플의 관련부피와 하나 또는 복수의 두께는 스페이서 높이보다 큰 먼지는 상기 플레이트들 사이에 있고, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며;

[0451] 상기 스페이서와 플레이트는 두 플레이트 사이가 먼지의 영향을 받는 구역이 최소화되게끔 구성되었고; 먼지 영향을 받는 구역은 상기 플레이트들과 상기 스페이서들이 먼지가 없는 구역처럼 샘플 두께를 조절할 수 없는 상기 플레이트들의 내표면의 구역이고; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0452] **3.3 스페이서로 표면 평탄도 변화의 영향을 감소시킨다.**

[0453] 실제상 임의의 어떠한 플레이트의 표면도 완전히 평탄하지 못하다. 도7a에 나타내는 바와 같이 CROF에서 기대하는 샘플 두께와 비교하면 표면 평탄도 변화는 매우 클 수 있으며, 이는 샘플 두께를 확정할 때 큰 오차를 초래할 수 있다. CROF 중의 최종 샘플 두께는 매우 얇아지고(예를 들면 마이크로미터 또는 나노 배열), 표면 평탄도 변화는 점점 더 현저한 오차를 초래할 수 있다.

[0454] 표면 평탄도 변화는 플레이트의 표면 평탄도 변화 거리로 나타낼 수 있으며, λ는 표면 높이의 국부적 최대치부터 인접한 국부적 최소치까지의 거리이다(도7b에 나타내는 바와 같다).

[0455] 본 발명은 CROF과정에서 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께 변화가 플레이트가 오픈 배치에 있을 때 존재하는 플레이트 샘플표면의 표면 평탄도 변화보다 작게 하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 최종 샘플 두께의 균일도를 구현하는 관건적인 방법은 유연성 플레이트, 적당한 스페이서간 거리와 적형 가압력 이다(도7c와 7d에 나타내는 바와 같다).

[0456] CROF과정에서 하나의 강성 플레이트와 하나의 유연성 플레이트를 사용하는 경우를 고려하면, 플레이트의 오픈 배치하에서, 강성 플레이트의 샘플표면은 양호한 평탄도를 가지고 있으나, 유연성 플레이트의 샘플표면은 현저한 표면 평탄도 변화가 있다(즉 기대하는 최종 샘플 두께와 비교하면 더 현저하다), 도7a와 7b에 표시하는 바와 같다. 본 발명은 이하의 방식을 통하여 오픈 배치하의 샘플표면의 최초 평탄도 변화를 수정한다(예를 들면 평탄도 변화를 더 작게 한다) : (i)최초 표면 평탄도 변화거리보다 작은 스페이서간 거리; (ii)닫힌 배치에서 샘플과 플레이트 사이의 적당한 압축력 및/또는 적당한 모세관력에 의하여 유연성 플레이트를 변형시키고; (iii)유연성 플레이트의 적당한 유연성에 의하여 플레이트의 최종 배치하에서 유연성 플레이트의 샘플표면을 변형시키며 강성 플레이트의 평탄한 표면의 윤곽과 일치하다(도7c). 그리고 최종 샘플 두께 변화를 감소시키기 위하여, 스페이서간 거리는 상기 유연성 플레이트의 임계 휨 범위보다 작아야 한다.

[0457] 상기 표면 평탄도 변화를 수정하는 방법은 이하의 경우에도 적용한다. (a)강성 플레이트는 현저한 최초 샘플표면 평탄도 변화가 있고, 유연성 플레이트는 평활한 샘플표면을 가지고 있으며; (b)유연성 플레이트와 강성 플레이트는 전부 그 기대하는 샘플표면에 현저한 평탄도 변화를 가지고 있고; (c)두 플레이트는 전부 유연성이고, 하나 또는 두개의 플레이트의 샘플표면은 현저한 표면 평탄도 변화를 가지고 있다(도7d).

[0458] U5. CROF과정에서 샘플의 관련부피의 최종 두께 균일도에 대한 플레이트의 표면 평탄도 변화의 영향을 감소시키는 방법은

[0459] (a) 샘플을 획득하는 단계, 그 중 샘플의 관련부피의 두께는 조절되며;

[0460] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 하나 또는 두개의 플레이트는 전부 유연성이고; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 표면 평탄도 변화를 가지고 있고; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 높이를 가지고 있고, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0461] (c) 플레이트가 오픈 배치일 때 두 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;

[0462] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 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;

[0463] 상기 스페이서들과 상기 플레이트들은 닫힌 배치에서의 상기 샘플의 상기 관련부피의 두께 변화를 상기 플레이트들의 오픈 배치하의 표면 평탄도 변화보다 작게 구성되었고, 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0464] U6. 샘플의 관련부피의 두께 조절 균일도에 대한 플레이트의 표면 평탄도 변화의 영향을 감소시키는 장치는

[0465] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트, 그 중 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이고, 하나 또는 두개의 플레이트는 표면 평탄도 변화를 가지고 있으며; 및

[0466] 하나 또는 두개의 플레이트에 고정한 사전 설정된 높이를 가지고 있는 스페이서; 를 포함하며

[0467] 그 중 배치 중 하나는 오픈 배치이고, 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;

[0468] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 오픈 배치에서 샘플이 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;

[0469] 상기 스페이서들과 상기 플레이트들은 닫힌 배치에서의 상기 샘플의 상기 관련부피의 두께 변화가 상기 플레이트들의 오픈 배치하의 표면 평탄도 변화보다 작게끔 배치되었고, 그 중 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이고, 상기 관련부피의 평균치수는 상기 오픈 배치하의 플레이트의 표면 평탄도 변화보다 크다.

[0470] 단락 U5의 방법과 단락 U6의 장치에서, 샘플의 관련부피의 최종 두께의 균일도에 대한 플레이트의 표면 평탄도 변화의 영향을 감소시키는 스페이서와 플레이트의 배치는 적당한 스페이서간 거리(ISD)를 사용하는 것을 포함한다. 하나의 바람직한 실시형태는 ISD가 오픈 배치하의 플레이트의 최초 표면 평탄도 변화거리 이하이다.

[0471] 단락 U5와 U6의 방법과 장치에서 일부 실시형태에서 (1)닫힌 배치에서 스페이서는 샘플 내부에 있고, (2)스페이서는 상응한 플레이트와 고정하고, (3)스페이서간 거리는 짧고, 또는 (4)이들의 임의의 조합이다. 단락 U1~U8 중의 방법과 장치에서 샘플의 관련부피의 두께를 균일하게 하는 스페이서와 플레이트의 배치는 상기 실시형태를 포함한다. 일부 실시형태에서 사전 설정된 스페이서간 거리는 두 스페이서 사이의 플레이트의 국부적 휨을 제한하도록 배치되었고, 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0472] 이는 하나 또는 두개의 플레이트가 전부 유연성인 경우와 부동한 유연성을 가지고 있는 경우를 포함한다.(예를 들면 100㎛ 두께의 PMMA 또는 PS).

[0473] 일 바람직한 실시형태에서 하나의 플레이트는 PMMA이다. 일 바람직한 실시형태에서 하나의 플레이트(제1 플레이트)는 0.5-1.5 ㎜두께의 유리로서, 스페이서를 구비하지 않고, 다른 일 플레이트(제2 플레이트)는 175㎛ 두께의 PMMA막으로서, 스페이서 어레이를 구비하며, 여기서 스페이서는 둥근 모서리를 구비하는 직사각형기둥(치수는 x 방향에서는 40㎛이고, y방향에서는 30㎛)이고, 주기는 x방향에서는 120㎛이고, y방향에서는 110㎛(스페이서간 거리는 x, y방향에서 전부 80㎛이다)이다.

[0474] 제3절의 방법과 장치에서 닫힌 배치에서 샘플내의 스페이서의 일부 실시형태에서는 스페이서의 재료와 플레이트는 제2절의 실시형태이다.

[0475] 단락 U1-6의 방법과 장치에서 일부 실시형태에서 기둥 폭(또는 가로방향 평균치수)과 기둥 높이의 비율은 0.01 이상, 0.1이상, 1이상, 1.5이상, 2이상, 3이상, 5이상, 10이상, 50이상, 100이상, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0476] 단락 U1-6의 방법과 장치에서 바람직한 실시형태에서, 기둥 폭(또는 가로방향 평균치수)과 기둥 높이의 비율은 1, 1.5, 2, 10, 20, 30, 50, 100, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0477] 단락 U1-6의 방법과 장치에서 일부 실시형태에서 기둥 주기와 기둥 폭(또는 가로방향 평균치수)의 비율은 1.01, 1.1, 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 5, 7, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 10,000, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0478] 단락 U1-6의 방법과 장치에서 바람직한 실시형태에서, 기둥 주기와 기둥 폭(또는 가로방향 평균치수)의 비율은 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0479] 단락 U1-6의 방법과 장치에서 바람직한 실시형태에서, 기둥 주기와 기둥 폭(또는 가로방향 평균치수)의 비율은 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 5, 7, 10, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0480] c)예를 들면 혈구 계산 응용에서 바람직한X-플레이트 기둥 높이는 1㎛~5㎛ 사이, 기둥 폭은 2㎛~30㎛ 사이, 기둥 주기는 4㎛~300㎛ 사이이다.

[0481] d)예를 들면 면역측정 응용에서 바람직한X-플레이트 기둥 높이는 5㎛~50㎛ 사이, 기둥 폭은 10㎛~250㎛ 사이, 기둥 주기는 20㎛~2500㎛ 사이이다.

[0482] 제3절에서 묘사한 실시형태와 임의의 조합은 본 발명의 전부 기술에 응용하는 기타 실시형태에 응용된다(즉, 그와 결합).

[0483] 일부 실시형태에서는 기타 요소도 이용하여 샘플 두께의 균일도를 제어한다. 상기 기타 요소는샘플면적, 플레이트의 기계 특성, 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께 및 플레이트의 표면 습윤 특성 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0484] 이하는 제1절과 기타 공개 내용 중의 방법과 장치의 일부 바람직한 실시형태이다.

[0485] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이며, 여기서 스페이서는 높이는 2㎛~4㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 1㎛~100㎛인 기둥이다.

[0486] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이고, 여기서 스페이서는 높이가 2㎛~4㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 100㎛~250㎛인 기둥이다.

[0487] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이고, 여기서 스페이서는 높이가 4㎛~50㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 1㎛~100㎛인 기둥이다.

[0488] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서는 주기성적인 정사각형 어레이이고, 여기서 스페이서는 높이가 4㎛~50㎛, 평균 가로방향 치수는 5㎛~20㎛, 스페이서간 거리는 100㎛~250㎛인 기둥이다.

[0489] 일 바람직한 실시형태에서 스페이서 어레이의 주기는 1 nm~100 nm 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 100 nm~500 nm, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 500 nm~1000 nm, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 1㎛(즉, 1000 nm)~2㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 2㎛~3㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 3㎛~5㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 5㎛~10㎛, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 10㎛~50㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 50㎛~100㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 100㎛~175㎛, 일 단일의 바람직한 실시형태에서는 175㎛~300㎛이다.

[0490] **4. 샘플과 침적**

[0491] CROF과정을 사용하는 본 발명의 방법과 장치에서 몇가지 방법 또는 이상의 방법의 조합을 통하여 샘플을 침적시킨다. 침적의 일 실시형태에서 샘플은 하나의 플레이트에만 침적된다. 어떤 실시형태에서 샘플은 두 플레이트(즉, 제1 플레이트와 제2 플레이트)에 침적된다.

[0492] 샘플은 플레이트가 오픈 배치에 있을 때 침적된다. 일부 실시형태에서 제1 플레이트와 제2 플레이트는 샘플이

침적되는 기간에 상호 잘 분리되어 샘플이 하나의 플레이트에 용이하게 침적되어 다른 일 플레이트를 방해하지 않도록 한다. 예를 들면 제1 플레이트와 제2 플레이트는 상호 멀리 떨어져서 샘플이 다른 하나의 플레이트가 존재하지 않는 것처럼 직접 제1 플레이트 또는 제2 플레이트에 떨어지도록 한다. 샘플 침적의 어떤 실시형태에서 제1 플레이트와 제2 플레이트는 플레이트의 오픈 배치하에 상호 일정한 거리로 이격되고, 그 후, 샘플은 플레이트에 침적된다(예를 들면 가로방향 흐름 또는 기타 적하 방법). 어떤 실시형태에서 두 플레이트는 플레이트의 전부의 조작과정에서 전부 연결된 하나의 변(예를 들면 변두리)을 가지고 있으며(도30); 두 플레이트의 오픈과 닫힘은 책의 오픈과 닫힘과 유사하다.

[0493] 샘플의 침적은 한방울의 적하 또는 여러 방울의 적하일 수 있다. 여러 방울은 하나의 플레이트 또는 두 플레이트의 하나의 위치 또는 복수의 위치에 떨굴 수 있다. 액체 방울은 상호 잘 분리되거나 연결되거나 또는 그들의 조합을 형성할 수 있다.

[0494] 일부 실시형태에서 샘플은 1가지 이상의 재료를 포함하며, 상기 재료는 함께 또는 분리되어 침적된다. 상기 재료는 각각 평행되거나 순차로 침적된다.

[0495] 장치를 이용하여 또는 직접 피검측자로부터 플레이트(즉, 제1 플레이트와 제2 플레이트)에 침적시킬 수 있다. 일부 실시형태에서는 장치를 이용하여 샘플을 침적시킨다. 장치는 피펫, 바늘, 스틱, 면봉, 튜브, 분사기, 액체 디스펜서, 팁(tips), 스틱, 잉크젯, 인쇄기, 분사장치 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태에서 샘플은 샘플 래원의 샘플과 CROF 플레이트 사이의 직접적 접촉을 통해 침적되며, 임의의 장치도 사용하지 않는다(즉 샘플과 플레이트를 하나로 합쳐서 양자 사이의 접촉을 형성하는 것). 이는 용어상 "직접 샘플 침적"라고 칭한다.

[0496] 샘플을 직접 플레이트에 침적시키는 실례로는 (a)찌른 손가락(또는 기타 신체 부위)과 플레이트 사이의 직접 접촉, (b)타액을 플레이트에 뱉는 것, (c)눈물과 플레이트 사이의 직접 접촉을 통하여 사람 눈에서 눈물을 수집하는 것, (d)땀액과 플레이트 사이의 직접 접촉, 및 (e)플레이트에 직접 입김을 불어 입김을 채집하는 것 등. 이러한 직접 침적 방법은 인류와 동물에 사용할 수 있다.

[0497] 일부 실시형태에서 직접 및 간접(장치를 이용)적인 샘플 침적을 전부 사용한다.

[0498] 본 발명에서 단일 플레이트 또는 복수의 플레이트에 침적되는 샘플의 부피("샘플 부피")는 최대 0.001 pL(피코 리터), 최대 0.01 pL, 최대 0.1 pL, 최대 1 pL, 최대 10 pL, 최대 100 pL, 최대 1 nL(나노 리터), 최대 10 nL, 최대 100 nL, 최대 1 μL(마이크로 리터), 최대 10 μL, 최대 100 μL, 최대 1 mL(미리 리터), 최대 10 mL 또는 이러한 수치 중 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0499] 일부 실시형태에서 샘플의 침적은 아래의 단계를 포함한다.(a) 샘플을 하나 또는 두개의 플레이트에 놓는다. (b) CROF과정 중의 제2 플레이트의 압축 이외의 방식을 이용하여 샘플을 전개한다. 샘플을 전개하는 수단은 다른 하나의 장치(예를 들면 막대기, 칼날), 공기 분사 또는 기타를 포함한다.

[0500] **샘플 변형.**

[0501] CROF과정에서, 일부 실시형태에서 샘플은 압축할 수 없는 액체(형상 변형하에서 고정된 부피를 유지하는 액체)로 나타되므로 샘플 두께 변화는 샘플 면적의 변화를 초래한다. 일부 실시형태에서 샘플은 압축할 수 있는 액체와 같이 나타지만 CROF과정에서 두께가 감소될 때 측면적이 의연히 확장된다. 어떤 실시형태에서 샘플은 액체, 겔 또는 연고체이며, CROF과정에서 그 두께가 감소될 때 측면적이 확장되기만 하면 된다.

[0502] 본 발명의 공개에서, "제1 플레이트와 제2 플레이트에 마주하다"는 제1 플레이트 또는 제2 플레이트 또는 양자의 위치와 방향을 조작하여 샘플이 제1 플레이트와 제2 플레이트의 내표면 사이에 놓이게 하는 과정이다. 일부 실시형태에서 "제1 플레이트와 제2 플레이트에 마주하다"는 동작은 사람 손, 어떤 장치를 쥔 사람 손 또는 사람 손이 필요 없는 자동 장치를 통하여 수행한다.

[0503] 일부 실시형태에서는 두께가 최대 1 ㎜, 최대 100㎛, 최대 20㎛, 최대 10㎛ 또는 최대 2㎛이다. 일부 실시형태에서 두께는 적어도 0.1 ㎛이다. 일부 실시형태에서 진일보 두께 측량을 포함한다.

[0504] 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피의 두께 변화는 관련구역의 유효 직경의 최대 300%, 최대 100%, 최대 30%, 최대 10%, 최대 3%, 최대 1%, 최대 0.3% 또는 최대 0.1%이다.

[0505] 일부 실시형태에서 두께의 최소 일부분은 사전 설정된 높이에 의하여 결정된다.

[0506] **5. 분석물, 실체, 결합부위, 저장부위와 이전매체**

[0507] 본 발명에서 실체는 단백질, 아미노산, 핵산, 지방질, 탄수화합물, 대사물, 세포 또는 나노 입자 중의 1가지를 포함하지만 이에 한정되지 않는다

[0508] 일부 실시형태에서 결합부위는 상응하는 실체에 결합되도록 배치된 결합 파트너를 포함한다.

[0509] 일부 실시형태에서 결합부위는 상기 결합부위에 결합되는 실체를 포함한다.

[0510] 일부 실시형태에서 샘플을 놓는 것은 샘플을 결합부위내에 놓는 것을 포함한다.

[0511] 일부 실시형태에서 시약은 단백질, 아미노산, 핵산, 지방질, 탄수화합물 및 대사물 중의 최소 1가지를 포함한다.

[0512] 어떤 실시형태에서 저장부위는 건조한 시약을 포함한다.

[0513] 일부 실시형태에서 저장부위는 샘플과 접촉한 후 저장부위로부터 방출한 시약을 포함한다.

[0514] 일부 실시형태에서 제1저장부위와 제2저장부위는 하나의 공동의 저장부위에 있다.

[0515] 일부 실시형태에서 이전매체는 샘플이다. 일부 실시형태에서 이전매체는 액체이고, 시약 또는 실체는 상기 액체 중에 용해되고 확산될 수 있다.

[0516] 일부 실시형태에서 플레이트는 복수의 저장부위를 가지고 있다. 다른 일 실시형태에서, 하나의 저장부위에는 여러가지 시약이 있다.

[0517] **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.

[0518] 일부 실시형태에서 제1시약은 샘플과 접촉한 후 제1평균방출시간내에 제1저장부위로부터 방출하고, 제2시약은 샘플과 접촉한 후 제2평균방출시간내에 제2저장부위로부터 방출되며, 제1평균방출시간은 제2평균방출시간보다 작다.

[0519] 일부 실시형태에서 제1시약은 샘플과 접촉한 후 제1저장부위로부터 방출되고, 그 중 제2시약은 결합 시약이다.

[0520] 일부 실시형태에서 침적은 최소 1가지 시약을 상응하는 플레이트에 결합시키는 것을 포함한다.

[0521] 일부 실시형태에서 접촉은 최소 1가지 시약을 상응하는 플레이트로부터 방출시키는 것을 포함한다.

[0522] 일부 실시형태에서 침적은 침적제1시약과 제2시약을 침적시키는 것을 포함하고, 그 중 접촉은 제2시약보다 제1시약을 먼저 방출하는 것을 포함한다.

[0523] 일부 실시형태에서 최소 하나의 플레이트는 저장부위를 포함하고, 상기 저장부위는 샘플의 관련부피에 첨가하는 시약을 포함한다.

[0524] 일부 실시형태에서 시약은 단백질, 아미노산, 핵산, 지방질, 탄수화합물 및 대사물 중의 최소 1가지를 포함한다.

[0525] 일부 실시형태에서 저장부위는 건조한 시약을 포함한다.

[0526] 일부 실시형태에서 저장부위는 샘플과 접촉한 후 저장부위로부터 방출한 시약을 포함한다.

[0527] 일부 실시형태에서 저장부위는 제1저장부위이고, 시약은 제1시약이고, 장치는 제2저장부위를 포함하며, 샘플의 관련부피 중에 참가되는 제2시약을 포함하며, 그 중 제2저장부위는 플레이트에 있다.

[0528] 일부 실시형태에서 제1저장부위와 제2저장부위는 하나의 공동의 저장부위에 있다.

[0529] 일부 실시형태에서 제1시약은 샘플과 접촉한 후 제1평균방출시간내에 제1저장부위로부터 방출되게끔 배치되고, 제2시약은 샘플과 접촉한 후 제2평균방출시간내에 제2저장부위로부터 방출되게끔 배치되고, 제1평균방출시간은 제2평균방출시간보다 작다.

[0530] 일부 실시형태에서 최소 1가지 시약이 상응하는 플레이트상에서 건조된다.

[0531] 키트의 일부 실시형태에서 최소 1가지 시약이 상응하는 플레이트에 결합된다.

[0532] 키트의 일부 실시형태에서 최소 1가지 시약이 샘플과 접촉한 후 상응하는 플레이트로부터 방출되도록 배치된다.

[0533] 키트의 일부 실시형태에서 제1시약은 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 있으며, 제2시약은 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 있으며, 그 중 제1시약은 샘플과 접촉한 후 제1평균방출시간내에 상응하는 플레이트로부터 방출되도록 배치되었고, 제2시약은 샘플과 접촉한 후 제2평균방출시간내에 상응하는 플레이트로부터 방출되도록 배치되었고, 그 중 제1평균방출시간은 제2평균방출시간보다 작다.

[0534] 장치의 일부 실시형태에서, 저장부위는 제1저장부위이고, 시약은 제1시약이고, 그 중 장치는 제2저장부위를 포함하며 샘플의 관련부피 중에 첨가되는 제2시약을 포함하며, 그 중 제2저장부위는 플레이트상에 있다.

[0535] **6. 일부분 샘플 중에서의 국부적 결합 또는 혼합(P)**

[0536] 일부 응용에서 전체 샘플 중의 분석물이 아니라 샘플의 일부분만 포획(즉, 결합)하는 결합부위를 구비할 것이 기대된다. 어떤 경우 시약을 전체가 아닌 일부분 샘플에 첨가(즉, 혼합)할 것을 희망한다. 일반적으로 샘플의 일부분과 샘플의 기타 부분 사이에는 유체 격리가 존재하지 않는다.

[0537] 어떤 다중 검출에서 이러한 요구는 기대하는 것이거나 또는 필수적인 것이다. 본 발명은 CROF방법과 장치를 이용하여 샘플을 다시 두께가 샘플의 일부분 가로방향 치수보다 작은 초박막으로 형성하여 상기 요구에 대하여 해결방안을 제공한다. 그 중 샘플의 일부분의 내부의 분석물만 포획되거나 또는 상기 부분의 샘플만 시약과 혼합된다. 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 샘플을 5㎛ 두께의 박막으로 다시 형성하면, 만약 샘플 중의 포획될 분석물 부분 또는 혼합될 시약은 5 ㎜×5 ㎜의 가로방향 치수를 가지고 있고, 만약 분석물 또는 시약의 5㎛에서의 확산 시간이 10초이면, 분석물 또는 시약의 5㎜거리에서의 가로방향 확산은 1,000,000초이다(확산 시간과 확산거리의 평방이 정비례이기 때문이다). 이는 샘플의 관심 있는 부분의 가로방향 치수와 샘플 두께의 적당한 비례를 선택하여, 일정한 시간간격내에 포획하는 분석물은 주로 관심 있는 샘플 부분으로부터 오거나 또는 시약이 주로 관심 있는 샘플 부분에 혼합됨을 의미한다.

[0538] **6.1 샘플의 일부분 중의 실체와 표면의 국부 결합(P : 부피로부터 표면)**

[0539] P1. 샘플의 관련부피 중의 표적실체를 국부적으로 표면의 결합부위에 결합시키는 방법은

[0540] (i) 단락 X1의 방법 중의 (a)~(d)를 수행하는 단계, 닫힌 배치에서의 샘플 두께는 현저히 결합부위의 평균선형 치수보다 작고; 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 결합부위의 샘플 부피에 있으며;

[0541] (i i)(i)이 후 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때

[0542] (1)관련시간 길이로 샘플을 배양하고, 그 후, 배양을 정지하고; 또는

[0543] (2)관련시간 길이의 최소치 이상의 시간으로 샘플을 배양한 후, 관련시간 길이의 최대치 이하의 시간내에 표적실체가 결합부위에 결합한 것을 평가하는; 단계를 포함하며,

[0544] 관련시간 길이는

[0545] i. 표적실체가 닫힌 배치하에서 균일한 두께층의 두께를 확산하여 통과하는 시간 이상이고;

[0546] ii. 표적실체가 가로방향으로 결합부위의 최소 가로방향 치수를 확산하여 통과하는 시간보다 현저히 더 짧으며;

[0547] 그 중 (1) 중의 배양이 완료될 때 또는 (2) 중의 평가기간에 상기 결합부위와 결합하는 대부분의 표적실체가 상기 샘플의 상기 관련부피로부터 오며;

[0548] 그 중 배양은 상기 표적실체가 상기 결합부위에 결합하게 하고, 그 중 상기 관련부피는 상기 닫힌 배치에서 상기 결합부위에 있는 상기 샘플의 일부분이다.

[0549] 단락 P2의 방법에서, 용어 "샘플의 관련부피의 두께는 결합부위의 최소 평균치수보다 현저히 작다"는 결합부위의 최소 평균치수와 샘플 두께의 비율("길이 두께 비율")이 최소 3, 최소 5, 최소 10, 최소 20, 최소 50, 최소 100, 최소 500, 최소 1,000, 최소 10,000, 최소 100,000, 또는 이러한 수치 사이의 임의의 범위이다. 바람직한 실시형태에서, 길이와 두께의 비율은 최소 3, 최소 5, 최소 10, 최소 20, 최소 50, 최소 100, 최소 500, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0550] 단락 P2의 방법에서, 용어 "표적실체가 결합부위의 최소 가로방향 치수를 확산하여 통과하는데 걸리는 시간보다 현저히 짧은 시간"은 결합부위의 최소 가로방향 치수를 확산하여 통과하는 시간과 샘플 두께를 확산하여 통과하

는 시간의 비율("길이와 두께 확산 시간 비율"라고 칭한다)이 최소 3, 최소 10, 최소 50, 최소 10, 최소 100, 최소 1,000, 최소 10,000, 최소 100,000, 최소 1,00,000, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위임을 의미한다. 바람직한 실시형태에서, 길이와 두께 확산 시간 비율은 최소 3, 최소 10, 최소 50, 최소 10, 최소 100, 최소 1, 000, 최소 10, 000, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0551] P2. 샘플의 관련부피 중의 실체를 국부적으로 표면의 결합부위에 결합하는 장치는

[0552] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트; 를 포함하며,

[0553] 그 중 제1 플레이트의 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 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응하는 플레이트에 고정되었고 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;

[0554] 배치 중 하나는 오픈 배치이며, 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;

[0555] 다른 한 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서, 결합부위와 최소 일부분 샘플은 플레이트 사이에 있고, 샘플은 최소 일부분 결합부위에 접촉되며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며; 그 중 관련부피는 결합부위에 있는 샘플의 부피이고;

[0556] 스페이서 높이는 닫힌 배치에서 관련부피의 두께를 조절하여 최소 결합부위의 평균선형치수보다 3배 작게 되게끔 선택한다.

[0557] 관련부피의 두께를 결합부위의 평균선형치수보다 3배 작게끔 조절하여 실체가 샘플 두께에서의 확산 시간이 결합부위 평균선형치수와 동일한 거리에서의 확산 시간보다 9배 작게끔 한다. 이러한 두께 조절은 배양시간을 선택할 수 있게 하며, 획득배양결과 (i)관련부피 중의 현저한 수량의 표적실체가 결합부위에 결합되고, (ii)결합부위에 결합된 현저한 수량의 표적실체가 샘플의 관련부피로부터 오게 하며, 그 중 배양은 상기 표적실체가 상기 결합부위에 결합되도록 하는 과정이다.

[0558] 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.

[0559] **6.2 하나의 플레이트의 표면에 저장된 실체를다른 하나의 플레이트의 표면의 결합부위에 국부적으로 결합시킨다 (표면으로부터 표면)**

[0560] P3. 플레이트의 저장부위에 저장된 실체를 다른 일 플레이트의 결합부위에 국부적으로 결합시키는 방법은

[0561] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 결합부위가 있고, 제2 플레이트의 표면에는 저장부위가 있고, 저장부위에는 결합부위에 결합될 실체를 포함하고; 그 중 결합부위의 면적과 시약부위의 면적은 그에 상응하는 플레이트의 면적보다 작고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0562] (b) 이전매체를 획득하는 단계, 그 중 상기 실체는 상기 이전매체 중에 용해될 수 있으며 상기 이전매체 중에서 확산될 수 있으며;

[0563] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 이전매체를 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0564] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화하여 상기 이전매체를 전개하는 단계, 그 중 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 결합부위, 상기 저장부위 및 상기 이전매체의 적어도 일부분은 플레이트들 사이에 있고; 최소 일부분 상기 저장부위는 직접 상기 결합부위에 마주하고 그 사이

에는 일부분 상기 이전매체가 있고, 상기 이전매체의 상기 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 상기 샘플의 최대 두께보다 얇으며, 상기 플레이트의 표면방향에서의 관련부피의 평균선형치수보다 현저히 작으며;

[0565] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 일정한 시간 배양하고 배양을 정지하는 단계;를 포함하며, 상기 배양시간은 현저한 수량의 상기 결합부위에 결합하는 상기 실체가 상기 저장부위로부터 오게끔 선택하고, 그 중 상기 관련부피는 상기 결합부위의 상기 이전매체의 부피이고, 상기 배양은 상기 실체를 상기 결합부위에 결합하게 하는 과정이다.

[0566] 용어 "저장부위의 적어도 일부분은 결합부위에 직접 마주한다"는 상기 부분의 한 점으로부터 결합부위까지의 최단 거리와 플레이트가 닫힌 배치에서의 관련부피의 두께가 동일함을 의미한다.

[0567] P4. 하나의 플레이트의 저장부위에 저장한 실체를 다른 하나의 플레이트의 관련결합부위에 결합시키는 장치는

[0568] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 결합부위가 있고; 제2 플레이트의 표면에는 저장부위가 있고, 저장부위에는 결합부위에 결합되는 실체를 포함하며; 그 중 상기 결합부위의 면적과 상기 저장부위의 면적은 그에 상응하는 플레이트의 면적보다 작으며; 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0569] 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,

[0570] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 오픈 배치에서 이전매체가 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 결합부위, 상기 저장부위 및 상기 이전매체의 적어도 일부분은 플레이트 사이에 있고; 최소 일부분 상기 저장부위는 직접 상기 결합부위에 마주하고, 그 사이에는 일부분 상기 이전매체가 있고, 상기 이전매체의 상기 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며;

[0571] 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 저장부위에 저장되어 있는 이전매체의 부피이고; 및

[0572] 스페이서 높이는 닫힌 배치에서 관련부피의 두께를 조절하여 최소 결합부위의 평균선형치수보다 3배 작게 되게끔 선택하며;

[0573] 그 중 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있고;

[0574] 스페이서는 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있다.

[0575] **6.3 하나의 플레이트의 복수의 저장부위의 실체를 다른 하나의 플레이트의 복수의 대응되는 결합부위에 결합시키는 방법**

[0576] P5. 하나의 플레이트의 복수의 저장부위에 저장된 실체를 다른 하나의 플레이트의 복수의 대응되는 결합부위에 국부적으로 결합시키는 방법은

[0577] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 복수의 결합부위가 있고, 제2 플레이트의 표면에는 복수의 대응되는 저장부위가 있으며; 그 중 각 대응되는 저장부위는 제2 플레이트의 대응되는 결합부위에 위치한 위치에 있으며, 두 플레이트가 상호 마주하였을 때 각 결합부위는 하나의 저장부위와만 중첩되며; 그 중 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응하는 플레이트를 고정하고, 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;

[0578] (b) 이전매체를 획득하는 단계,그 중 저장부위의 실체는 이전매체 중에 용해되고 이전매체 중에 확산되며;

[0579] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 이전매체를 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0580] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 이전매체를 전개하는 단계, 닫힌 배치에서 두 플레이트는 상호 마주하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 최소 일부분 이전매체는 상기 플레이트들 사이에 있

고, 각 결합부위는 하나의 상응하는 저장부위만 직접 마주하고, 이전매체는 각 결합부위의 적어도 일부분과 각 저장부위의 일부분에 접촉하며, 이전매체 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 이전매체의 최대 두께보다 얇으며 결합부위의 평균선형치수보다 작으며;

[0581] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 일정한 시간 배양하고 배양을 정지하는 단계;를 포함하며, 그 중 배양시간은 현저한 수량의 각 결합부위에 결합하는 실체는 대응되는 저장부위로부터 오며, 그 중 관련부피는 결합부위의 이전매체의 부피이고, 배양은 실체가 결합부위에 결합되게 하는 과정이다.

[0582] 일부 실시형태에서 간격은 샘플결합구역에 한정된다.

[0583] 방법P5의 일부 실시형태에서, 이전매체는 표적 분석물을 구비한 샘플이며, 결합부위는 포획제를 포함하며, 저장부위 중의 실체는 검출제이며, 그 중 표적 분석물은 포획제와 검출제를 결합시켜 포획제-분석물-검출제 샌드위치층을 형성한다. 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.

[0584] P6. 하나의 플레이트의 복수의 저장부위에 저장한 실체를 다른 하나의 플레이트의 복수의 대응되는 결합부위에 국부적으로 결합시키는 장치는

[0585] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트; 를 포함하며,

[0586] 그 중 제1 플레이트의 표면에는 복수의 결합부위가 있고, 제2 플레이트의 표면에는 복수의 대응되는 저장부위가 있으며; 그 중 각 대응되는 저장부위는 제2 플레이트의 대응되는 결합부위에 위치한 위치에 있으며, 두 플레이트들이 상호 마주하였을 때 각 결합부위는 하나의 저장부위와만 중첩되며; 그 중 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응하는 플레이트를 고정하고, 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;

[0587] 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,

[0588] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 오픈 배치에서 이전매체가 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 두 플레이트는 상호 마주하고, 스페이서, 결합부위, 저장부위 및 최소 일부분 이전매체는 상기 플레이트들 사이에 있고, 각 결합부위는 하나의 상응하는 저장부위와만 마주하며, 이전매체는 각 결합부위의 적어도 일부분과 각 저장부위의 일부분에 접촉하고, 이전매체 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 이전매체의 최대 두께보다 얇고;

[0589] 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 저장부위에 저장되어 있는 이전매체의 부피이고;

[0590] 그 중 사전 설정된 스페이서 높이는 닫힌 배치에서 관련부피의 두께를 조절하여 결합부위의 평균선형치수보다 현저히 작게끔 선택한다.

[0591] **6.4 표면에 저장된 시약을 샘플의 일부분에 국부적으로 첨가한다(표면으로부터 부피로)**

[0592] P7. 시약을 샘플의 관련부피에 국부적으로 첨가하는 방법은

[0593] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 샘플의 관련부피 중에 첨가하기 위한 시약을 함유하는 저장부위가 있고, 상기 시약은 샘플 중에 용해되고 샘플 중에 확산될 수 있으며, 저장부위의 면적은 플레이트의 면적보다 작고; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0594] (b) 샘플을 획득하는 단계;

[0595] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0596] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계; 닫힌 배치에서 상기 플레

이트들은 상호 마주하고; 스페이서, 저장부위 및 샘플의 적어도 일부분은 플레이트 사이에 있고; 샘플이 저장부위의 적어도 일부분에 접촉하며, 그 플레이트에 접촉하는 면적은 그 것이 저장부위에 접촉하는 면적보다 크며; 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며 플레이트의 표면방향에서의 관련부피의 평균선형치수보다 현저히 작고;

[0597] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 일정한 시간 배양하고 배양을 정지하는 단계;를 포함하며, 그 중 배양시간은 (i) 샘플 중에 용해된 대량의 시약이 샘플의 관련부피 중에 함유되고, (ii)시약은 상기 관련부피의 현저한 부분에 있게 하도록 선택하며, 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 결합부위에 있는 샘플의 부피이고, 배양은 실체를 결합부위에 결합시키는 과정이다.

[0598] P8. 플레이트의 표면에 저장한 시약을 샘플의 관련부피에 국부적으로 첨가시키는 장치는

[0599] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0600] 그 중 제1 플레이트의 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;

[0601] 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;

[0602] 다른 한 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서, 저장부위와 최소 일부분 샘플은 플레이트 사이에 있고, 샘플은 최소 일부분 저장부위와 저장부위 외의 적어도 일부분 플레이트의 표면에 접촉하고,샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며 플레이트가 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 작고; 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플이 저장부위에 있는 부피이며;

[0603] 그 중 스페이서 높이는 플레이트의 닫힌 배치에서 관련부피의 두께를 조절하여 최소로 플레이트의 표면방향의 관련부피의 평균선형치수보다 3배 작게끔 선택한다.

[0604] **7. 결합부위에서 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성(W)**

[0605] 본 발명의 일 방면은, CROF과정을 사용하고 결합부위를 하나의 플레이트에 설치하고, 검출제를 저장한 저장부위를 다른 하나의 플레이트의 상응한 위치에 설치하는 것을 통하여 단일 단계에서 고체표면의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성한다.

[0606] **7.1 단일 단계로 배양하여 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성한다(통상)(W)**

[0607] 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 방법은

[0608] (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0609] (b) 포획제를 획득하고 검출제를 획득하는 단계, 상기 포획제와 상기 검출제는 상기 표적 분석물에 결합(할 수 있어)되어 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성하며;

[0610] (c) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계; 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 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;

[0611] (d) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0612] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 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 오

픈 배치 일 때의 상기 샘플 두께보다 얇고, 상기 샘플은 상기 결합부위와 상기 저장부위에 접촉하며; 및

[0613] (f) (e) 이 후 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 일정한 시간 배양하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층이 형성되게 하는 단계; 를 포함하며

[0614] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0615] W2. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 장치는

[0616] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0617] 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 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;

[0618] 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;

[0619] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 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;

[0620] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0621] **7.2 일부분 샘플로부터 온 분석물(즉, 국부적으로)을 이용하여 단일 단계로 배양하여 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성한다.**

[0622] W3. 일부분 샘플로부터 온 분석물을 이용하여 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 방법은

[0623] (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0624] (b) 포획제를 획득하고 검출제를 획득하는 단계, 상기 포획제와 상기 검출제는 상기 표적 분석물에 결합하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성할 수 있으며;

[0625] (c) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계; 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 상기 저장부위가 상기 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;

[0626] (d) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0627] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 결합부위 및 상기 저장부위는 상기 플레이트들 사이에 있고, 상기 결합부위와 상기 저장부위는 상기 샘플의 관련부피에 접촉하며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 상기 샘플 두께보다 얇고 상기 결합부위의 평균선형치수보다 현저히 작으며;

[0628] (f) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 일정한 시간 배양하고 배양을 정지하는 단계;를 포함하며, 그 중 상기 배양시간은 현저한 수량의 상기 결합부위에 형성된 상기 포획-분석물-검출 샌드위치층에 상기 샘플의 관련부피로부터 온 상기 분석물이 함유되도록 선택하며, 그 중 관련부피는 상기 결합부위에 있는 상기 샘플의 부피이고, 상기 배양은 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하게 하는 과정이다.

[0629] 일부 실시형태에서 간격과 부위 치수의 비율은 1/5 미만이다.

[0630] W4. 일부분 샘플에서 온 분석물에 의하여 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층를 형성하는 장치는

[0631] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0632] 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 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;

[0633] 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;

[0634] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 결합부위 및 상기 저장부위는 상기 플레이트들 사이에 있고, 상기 결합부위와 상기 저장부위는 상기 샘플의 관련부피에 접촉하며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 상기 샘플 두께보다 얇고; 그 중 관련부피는 결합부위에 있는 샘플의 부피이며;

[0635] 그 중 스페이서 높이는 닫힌 배치에서 관련부피의 두께를 조절하여 결합부위의 평균선형치수보다 현저히 작게끔 조절한다.

[0636] **7.3 확산거리를 감소시켜서 결합부위에 형성하는 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 시간을 감소시키는 방법(W, X).**

[0637] W5. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 시간을 감소시키는 방법은

[0638] (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0639] (b) 포획제를 획득하고 검출제를 획득하는 단계, 상기 포획제와 상기 검출제는 상기 표적 분석물에 결합하여 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성할 수 있으며;

[0640] (c) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 상기 저장부위가 상기 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;

[0641] (d) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0642] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 결합부위 및 상기 저장부위는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위는 저장부위에 중첩되며, 결합부위와 저장부위는 샘플의 관련부피에 접촉하며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 상기 샘플 두께보다 얇고; 이에 의하여 감소된 샘플 두께는 분석물과 검출제가 샘플 두께에서 수직으로 확산되는 시간을 감소시키며, 그 중 관련부피는 전체 샘플 부피의 적어도 일부분이다.

[0643] 그 중 관련부피 중의 표적실체가 결합부위에 결합되게 하는 시간은 닫힌 배치가 아닌 때보다 짧다.

[0644] - 상기 방법은 진일보 플레이트 사이의 샘플을 제거하는 세정단계를 포함할 수 있으며, 세정단계는 플레이트가 닫힌 배치 또는 오픈 배치 일 때 수행한다.

[0645] - 상기 방법은 진일보 결합부위에 고정된 포획-분석물-검출 샌드위치층으로부터 신호를 읽어내는 판독단계를 포함한다. 세정 후 또는 임의의 세정이 없는 경우 판독을 진행한다.

[0646] 상기 또는 하기에 기재하는 바와 같이 상기 방법은 진일보 다중화된다.

[0647] W6. 플레이트의 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 형성하는 시간을 감소시키는 장치는

[0648] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0649] 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 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;

[0650] 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;

[0651] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서, 상기 결합부위 및 상기 저장부위는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위는 저장부위에 중첩되며, 결합부위와 저장부위는 샘플의 관련부피에 접촉하며, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 상기 샘플 두께보다 얇고; 이에 의하여 감소된 샘플 두께는 분석물과 검출제가 샘플 두께에서 수직으로 확산하는 시간을 감소시키며, 그 중 관련부피는 전체 샘플 부피의 적어도 일부분이다.

[0652] 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. 그리고 상술한 바와 같이 상기 방법은 표적 분석물을 함유하는 샘플을 장치와 접촉시키고 플레이트를 닫는 것을 포함한다. 검출제는샘플 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. 표적 분석물에 미결합된 검출제를 임의로 제거한 후이 시스템은 플레이트에 결합된 검출제로부터 광 신호(예를 들면 파장 범위가 300 nm~1200 nm인 빛)를 판독할 수 있다(예를 들면 판독 시스템을 이용하여). 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 특이성 결합하는 적당한 조건은 적당한 온도, 시간, 용액pH치, 환경 광조도, 습도, 화학시약 농도, 항원-항체 비율 등을 포함하며 이상은 전부 잘 알려지거나 앞의 공개 내용에서 알 수 있는 것이다. 포획제와 결합파트너(분석물 포함)사이의 분자 상호 작용의 통상의 방법은 본 분야에서 잘 알려진 것이다(예를 들면 Harlow등참조, *Antibodies:A Laboratory Manual,* 제1판(1988) Cold spring Harbor, N.Y.; Ausubel 등, *Short Protocols in Molecular Biology*, 제3판, Wiley & Sons, 1995). 상하문에 기재한 방법은 예시적인 것이며 본 명세서의 방법은 유일한 측정 방법이 아니다.

[0653] 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.

[0654] 샘플은 세포, 조직 또는 체액 등 임상 샘플일 수 있다. 관심 체액은 양수, 수양액, 유리체액, 혈액(예를 들면 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청등), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀에지), 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액(비강 배출액 및 가래 포함), 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지(피부 오일), 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변 및 입김 응축물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0655] 상기 측정의 일 실시형태에서, 플레이트를 표적 분석물(예를 들면 표적 단백질)을 함유한 샘플과 접촉하고, 그 후, 플레이트를 닫는다. 샘플은 특이성 결합에 적합한 전부의 필수 시약(예를 들면 소금 등)조건을 포함하거나

포함하도록 수정된다. 포획제(예를 들면 항체)와 검출제는 샘플 중의 표적 분석물에 특이성 결합하여 표기된 분석물 패치가 검출되도록 한다.

[0656] 임의의 실시형태에서와 같이 샘플 중의 표적 분석물의 양을 측량할 수 있기에 샘플 중 표적 분석물의 양의 정성 또는 정량 측량을 제공한다. 일부 실시형태에서 신호의 폭에 의하여 샘플 중 표적 분석물 양의 정량 측정을 제공한다. 어떤 경우에는 평가와 어떤 경우 기지 농도에 있을 수 있는 표준곡선(예를 들면 제2 분석물 또는 분석물을 첨가한 표준곡선)과 비교할 수 있다. 부동한 밀도(예를 들면 부동한 농도)로 포획제를 침적시키고 각 포획제 패치로부터 신호를 판독하여 상기 비교를 추진한다.

[0657] **8. 소부피(V) 샘플과 시약을 결합 및 첨가**

[0658] 많은 응용에서 될수록 소부피의 샘플 또는 시약을 사용할 것을 매우 기대한다. 그러나 미소 유체 통로 장치(현재 소샘플을 사용하는 가장 보편적인 방법)에서 장치의 입구로부터 테스트(검출)구역으로 흐르는 기간에 대량 부피의 샘플을 낭비하게 되어 테스트 위치의 부피보다 큰 샘플 부피가 필요한다. 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.

[0659] **8-1 샘플을 전개하여 소부피 샘플 중의 표적실체를 표면 결합부위에 결합한다.**

[0660] V1. 샘플 중의 표적실체를 결합부위에 결합시키는 방법은

[0661] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 결합부위가 있고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0662] (b) 결합부위에 결합하는 표적실체를 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0663] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 그 중 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 침적된 샘플은 결합부위의 구역 또는 일부분 구역을 덮지 않으며;

[0664] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 플레이트가 오픈 배치에 있을 때에 비교하여 샘플은 결합부위의 더 많은 구역에 접촉하며, 결합부위에서 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0665] V2. 샘플 중의 표적실체를 표면 결합부위에 결합시키는 장치는

[0666] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0667] 그 중 제1 플레이트의 표면에는 샘플 중의 표적실체와 결합하는 결합부위가 있고, 그 중 샘플이 플레이트 중 하나에만 침적되고 다른 하나의 플레이트와 접촉되지 않을 때 결합부위는 샘플접촉구역보다 더 큰 구역을 포함한다.

[0668] 그 중 하나 또는 두개의 플레이트는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 이와 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있다.

[0669] 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;

[0670] 그 중 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 샘플은 플레이트들 사이에 있고, 플레이트가 오픈 배치에 있을 때에 비교하여 샘플은 결합부위의 더 많은 구역에 접촉하며, 결합부위의 샘플의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절된다.

[0671] **8-2 샘플을 전개하여 시약을 소부피 샘플에 첨가한다**

[0672] V3. 샘플 중의 표적실체를 결합부위에 결합시키는 방법은

[0673] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 샘플 중에 첨가하는 시약을 함유하는 저장부위가 구비되고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0674] (b) 플레이트가 오픈 배치에 있을 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 샘플을 침적시키는 단계, 그 중 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 침적된 샘플은 저장부위의 구역 또는 일부분 구역에 접촉하지 않으며;

[0675] (c) (b) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 플레이트가 오픈 배치에 있을 때와 비교하여 샘플은 저장부위의 더 많은 구역에 접촉하며, 결합부위의 샘플의 관련부피의 두께는 스페이서에 의하여 조절되며, 그 중 관련부피는 저장부위에 설치한 샘플의 일부분이다.

[0676] V4. 샘플 중의 표적실체를 결합부위에 결합하는 장치는

[0677] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0678] 그 중 제1 플레이트의 표면에는 샘플 중에 첨가하는 시약을 함유하는 저장부위가 구비되고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0679] 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0680] 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;

[0681] 그 중 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 플레이트가 오픈 배치에 있을 때와 비교하여 샘플은 저장부위의 더 많은 구역에 접촉하며, 결합부위의 샘플의 관련부피의 두께는 스페이서에 의하여 조절되며, 그 중 관련부피는 저장부위에 설치한 샘플의 일부분이다.

[0682] 단락 V1와 V2의 방법 및 V3와 V4의 장치에서 어떤 경우에는 샘플의 소부피 및 표면의 습윤 특성에 의하여, 샘플이 결합부위구역 또는 저장구역에 침적되어도 침적 상태의 샘플과 플레이트의 접촉면적은 결합부위 또는 저장부위의 면적보다 작다. 따라서, 전개하여야 하며, 특히 정밀하게 전개하여야 한다.

[0683] 샘플의 적하는 여러 방울 적하할 수 있으며, 닫힌 배치에서 적하하여 융합되는 두께는 최대 두께의 박막보다 작다.

[0684] 본 발명에서 단락 V1~V7의 방법 및 단락 V2~V8의 장치에서 단일 플레이트 또는 복수의 플레이트에 침적된 샘플의 부피("샘플 부피")는 최대 0.001 pL(피코 리터), 최대 0.01 pL, 최대 0.1 pL, 최대 1 pL, 최대 10 pL, 최대 100 pL, 최대 1 nL(나노 리터), 최대 10 nL, 최대 100 nL, 최대 1 μL(마이크로 리터), 최대 10 μL, 최대 100 μL, 최대 1 mL(미리 리터), 최대 10 mL 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0685] **9. 균일한 샘플 두께로 구역에 시약을 균일하게 결합 또는 균일하게 첨가한다(UAB)**

[0686] 측정 및 화학반응에 있어서 실질적으로 큰 구역에서 얇은 샘플 두께를 균일하게 하는 것은 유리하다. 이러한 실례는 샘플의 실체를 표면 결합부위에 결합하는 것, 시약을 샘플에 첨가하는 것, 샘플의 관련부피를 정량하는 것, 분석물 정량, 및 기타 등을 포함한다.

[0687] 두 플레이트를 사용하여 샘플의 관련부피(일부분 또는 전부의 부피)의 두께를 감소시키고 조절하는 방법에 있어서, 정밀, 균일, 용이한 사용은 필수적이다.

[0688] 본 발명의 일 방면은 두 플레이트를 이용하여 샘플을 압축하여 샘플의 관련부피의 두께를 조절하는 방법 및/또는 장치의 정확도, 균일도 또는 사용 용이성을 개선한다.

[0689] **9.1 샘플 중의 실체를 샘플의 결합부위에 균일하게 결합시키는 방법**

[0690] 샘플 중의 실체를 플레이트의 결합부위에 균일하게 결합시키는 방법은

[0691] (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 표적실체를 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0692] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 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;

[0693] (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;

[0694] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 결합부위는 관련부피와 상호 접촉하고, 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;

[0695] 스페이서와 플레이트는 플레이트가 닫힌 배치에서의 관련부피의 조절 두께가 오픈 배치하에서보다 더 균일하게 되도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0696] -제2 플레이트는 결합부위에 마주하는 플레이트에는 균일한 샌드위치층을 형성하기 위한 저장부위를 더 구비한다.

[0697] UAB2.샘플 중의 실체를 플레이트의 결합부위에 균일하게 결합하기 위한 장치는

[0698] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0699] 그 중 제1 플레이트의 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;

[0700] 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;

[0701] 다른 하나의 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;

[0702] 스페이서와 플레이트는 플레이트가 닫힌 배치에서의 관련부피의 조절 두께가 오픈 배치하에서보다 더 균일하게 되도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0703] **9.2 플레이트의 시약을 샘플에 균일하게 첨가하는 방법**

[0704] 시약을 샘플의 관련부피에 균일하게 첨가하는 방법은

[0705] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 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] (b) 샘플을 획득하는 단계;

[0707] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에

의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0708] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 상기 스페이서들과 상기 샘플의 관련부피는 상기 플레이트들 사이에 있고, 저장부위는 관련부피와 상호 접촉하고, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며;

[0709] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트가 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0710] UAB4.시약을 샘플의 관련부피에 균일하게 첨가하는 장치는

[0711] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0712] 그 중 제1 플레이트의 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;

[0713] 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;

[0714] 다른 하나의 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;

[0715] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트가 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0716] **9.3 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 균일하게 형성하는 방법**

[0717] 플레이트결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 균일하게 형성하는 방법은

[0718] UAB5.(a)표적 분석물을 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0719] (b) 포획제를 획득하고 검출제를 획득하는 단계, 상기 포획제와 상기 검출제는 상기 표적 분석물에 결합(할 수 있어)되어 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성하며;

[0720] (c) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계; 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고, 포획제가 상기 결합부위에 고정되고, 제2 플레이트는 검출제를 저장하는 저장부위를 구비하고, 저장부위가 샘플에 접촉할 때 시약은 샘플 중에 용해되고 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;

[0721] (d) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0722] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 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;

[0723] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트가 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전

부부피이다.

[0724] UAB6.플레이트 결합부위에 포획-분석물-검출 샌드위치층을 균일하게 형성하는 장치는

[0725] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0726] 그 중 제1 플레이트는 결합부위를 구비하고 결합부위에 고정된 포획제를 구비하며, 그 포획제는 샘플 중의 표적 분석물에 결합할 수 있고;

[0727] 그 중 제2 플레이트는 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;

[0728] 그 중 하나 또는 두개의 플레이트는 스페이서를 포함하고, 각 스페이서는 이와 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;

[0729] 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;

[0730] 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 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;

[0731] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트가 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0732] **9.4 두 플레이트 사이의 샘플의 관련부피의 두께를 균일하게 조절.**

[0733] UAB7.샘플의 관련부피의 두께를 조절하는 방법은

[0734] (a) 샘플을 획득하는 단계, 그 중 샘플의 관련부피의 두께는 조절되며;

[0735] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0736] (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;

[0737] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 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 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며;

[0738] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트가 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0739] UAB8. 샘플의 관련부피의 관련부피를 조절하는 장치는

[0740] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0741] 그 중 하나 또는 두개의 플레이트에는 전부 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0742] 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;

[0743] 다른 하나의 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, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 상기 두께는 플레이트들이 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇으며;

[0744] 그 중 스페이서와 플레이트는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때의 관련부피의 구역에서 플레이트가 오픈 배치에 있을 때보다 더 균일하도록 배치되며; 상기 관련부피는 상기 샘플의 일부분 또는 전부부피이다.

[0745] 단락 U1~U8의 방법과 장치에서 샘플의 관련부피의 두께가 균일하게 하는 스페이서와 플레이트의 배치는 본 공개에서 기술한 실시형태를 가지고 있다.

[0746] **샘플 두께의 균일도.** 단락 U1~U8 중의 방법과 장치에서 샘플의 관련부피의 두께의 균일도는 닫힌 배치 중의 샘플 두께의 상대적 변화가 최대 0.001%, 최대 0.01%, 최대 0.05%, 최대 0.1%, 최대 0.5%, 최대 1%, 최대 2%, 최대 5%, 최대 10%, 최대 20%, 최대 30%, 최대 50%, 최대 75%, 최대 90%, 미만 100%, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위로 되게 한다.

[0747] 단락 U1~U8 중의 방법과 장치의 하나의 바람직한 실시형태에서, 샘플의 관련부피의 두께의 균일도는 닫힌 배치 중의 샘플 두께의 상대적 변화가 최대 0.1%, 최대 0.5%, 최대 1%, 최대 2%, 최대 5%, 최대 10%, 최대 20%, 최대 30%, 최대 50%, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위로 되게 한다.

[0748] 다른 하나의 포화 배양시간을 감소시키는데 매우 중요한 파라미터는 샘플 두께의 균일도이다. 두께가 결합부위에서 큰 변화가 있으면 포화 배양시간은 결합부위에서 위치에 따라 변화하며, 포화 배양시간을 더 길게 하여 결합부위 중의 전부의 위치가 전부 포화에 달하게 한다.

[0749] **10 증폭표면**

[0750] 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.

[0751] 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.

[0752] 일부 실시형태에서 SAL층은 될수록 많은 금속 날카로운 변두리와 작은 틈을 구비한다. 밀집된 한 조의 금속나노구조가 필요하며, 나노 구조 사이에는 작은 틈을 구비한다. SAL구조는 여러가지 부동한 층을 포함할 수 있다. SAL층 자체는 한 과정을 거쳐 진일보 개선될 수 있으며 그 과정은 진일보 날카로은 변두리와 작은 틈을 구비하지 않는 금속재료 부분을덮을 수 있다. 예를 들면 2013년 3월 15일에 제출한 미국임시출원제61/801, 424호 및 2014년3월15일에 제출한 PCT출원 WO2014197096에 기재한 바와 같이 여러가지 목적을 위하여 상기 출원을 인용하는 방식으로 본 명세서에 기재하였으며, PCT/US2014/028417(Chou등, "Analyte Detection Enhancement By Targeted Immobilization, Surface Amplification, and Pixelated Reading And Analysis"), 여러가지 목적을 위하여 상기 출원을 인용하는 방식으로 본 명세서에 기재하였다.

[0753] 신호증폭표면의 하나의 특정 실시형태는 D2PA어레이 (디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이)로서, 상기 금속 점구조, 상기 금속판 및/또는 상기 금속 뒤판 및 임의로 분석물에 특이성 결합되는 포획제 중의 적어도 일부분을 덮는 분자 점착층을 포함할 수 있으며, 상기 포획제는 D2PA 어레이의 분자점착층에 연결된다. 상기 분석물이 포획제에 결합될 때, 나노 센서는 분석물에서 나오는 광신호를 증폭시킬 수 있다. 일부 실시형태에서 SAL의 하나, 몇개 또는 전부의 임계 금속과 유전 소재의 치수는 검측하는 빛의 파장보다 작다. 디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이의 물리 구조의 세부, 그 제조 방법, 포획제를 디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이에 결합하는 방법 및 디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이를 사용하여 분석물을 검출하는 방법은 WO2012024006, WO2013154770, Li등(Optics Express 2011 19, 3925-3936), Zhang등(Nanotechnology 2012 23：225-301); 및 Zhou등(Anal. Chem. 2012 84：4489)을 포함하는 각종 출판물에 기재되어 있으며, 여러가지 목적을 위하여 상기 출판물들은 인용하는 방식으로 본 명세서에 기재한다.

[0754] **10.1 샘플의 관련부피 중의 측정표적실체의 신호를 증폭**

[0755] 샘플의 관련부피 중의 측정표적실체의 신호를 증폭하는 방법은

[0756] (a) 표적실체를 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[0757] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 하나의 플레이트의 표면에는 결합부위를 포함하고, 그 결합부위는 신호증폭표면을 포함하며, 그 신호증폭표면은 결합표적실체를 결합하고 신호증폭표면 또는 그 부근의 광학 신호를 증폭하도록 배치되고; 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응하는 플레이트에 있고 사전 설정된 높이를 가지고 있으며;

[0758] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트가 오픈되고 플레이트 사이의 간격이 스페이서에 의하여 조절되지 않는 배치를 의미하며;

[0759] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 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 두께보다 얇고 샘플의 관련부피는 결합부위에 접촉하며;

[0760] (e) (d) 이 후, 플레이트의 닫힌 배치에서 일정한 시간 배양하여 샘플의 관련부피 중의 표적실체가 결합부위에 결합되도록 하는 단계; 를 포함하며

[0761] 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플이 결합부위에 접촉하는 부분이다.

[0762] M2.샘플의 관련부피 중 표적실체를 측정하는 신호를 증폭시키는 장치는

[0763] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0764] 그 중 제1 플레이트의 표면에는 하나의 결합부위를 포함하고, 그 결합부위는 신호증폭표면을 포함하며 (i) 샘플 중의 표적실체에 결합되고, (ii) 신호증폭표면 또는 그 부근의 광학 신호를 증폭시키도록 배치되었고;

[0765] 그 중 하나 또는 두개의 플레이트는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응하는 플레이트에 있으며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0766] 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;

[0767] 다른 하나의 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, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇고;

[0768] 그 중 관련부피는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플이 결합부위에 접촉하는 부분이다.

[0769] 일부 실시형태에서 신호증폭표면은 금속-유전나노 구조, 금속-반도체 나노 구조 및 디스크 결합 도트 온 필라 안테나 어레이 중의 최소 하나를 포함한다.

[0770] 일부 실시형태에서 신호증폭표면은 금속층을 포함한다.

[0771] **11 쾌속결합에서의 측정 중 시약 부피를 절약(S)**

[0772] 시약 중의 실체를 표면의 결합부위에 결합하는 경우(예를 들면 포획제로 플레이트를 코팅하거나 또는 생물 샘플 표면을 염색한다) 짧은 배양시간을 기대한다. 짧은 배양시간을 획득하는 방법은 시약 중의 실체 농도를 현저히 증가시킨다. 그러나 이런 방법은 실체를 낭비하므로 비용이 많이 들며, 짧은 배양시간내에 시약 중 결합부위에 접근하는 일 소부분의 실체만 결합부위에 도달하여 결합할 수 있으므로 기타 실체는 거리가 너무 멀고 결합부위에 확산되어 결합할 수 없으므로 쓸모 없고 낭비된다. 일반 용액 중의 일반 시약의 전형적인 확산 상수는 1 s (초), 10 s와 100 s의 배양시간에 전형적인 확산길이는 각각 약10㎛, 33㎛와 100㎛이다. 전형적인 표면에 적하한 전형적인 두께는 2.5 ㎜로서, 상기 확산길이보다 최소5배 두껍고, 배양시간이 100 s이하이면 현저한 낭비를 초래한다(비싸다). 본 발명의 일 방면은 시약 방울을 전개하여 그 면적이 크나 두계가 매우 얇게(자연적인 적하보다 더 얇다) 하여 시약을 절약하여 비용을 절감시킨다.

[0773] **11-1 시약을 전개하여 표면 결합부위에 결합되는 표적실체를 함유하는 시약을 절약하는 방법.**(부피가 결합부위보다 작은 자연 접촉구역을 구비한다)

[0774] S1.표면 결합부위에 결합하는 표적실체를 함유하는 시약을 절약하는 방법은

[0775] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 결합부위가 있고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0776] (b)(i)결합부위에 결합하는 표적실체를 함유하고, (ii)결합부위에 침적되는 시약의 접촉면적이 결합부위의 면적보다 작고 다른 일 플레이트에 접촉하지 않게 하는 부피와 습윤 특성을 구비하는 시약을 획득하는 단계;

[0777] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[0778] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 샘플은 플레이트 사이에 있고, 플레이트가 오픈 배치에 있을 때에 비교하여 샘플은 결합부위의 더 많은 구역에 접촉하며, 결합부위의 샘플 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇다.

[0779] 단락 S1의 방법에서 진일보 이하의 단계를 포함한다.(d) 이 후 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 일정한 시간 배양하고 배양을 정지하며, 그 중 배양시간은 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 표적실체가 최대 샘플 두께를 확산하여 통과하는 시간과 유사하게 같고, 그 중 배양은 실체결합부위와 결합하게 하는 과정이다.

[0780] S2.표면 결합부위에 결합하는 표적실체를 함유하는 시약을 절약하는 장치는

[0781] 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트;를 포함하며,

[0782] 그 중 제1 플레이트의 표면에는 시약 중의 표적실체를 결합시키는 결합부위를 구비하고, 그 중 시약이 플레이트 중 하나에만 침적되고 다른 하나의 플레이트에 접촉하지 않을 때, 결합부위는 시약 접촉 구역보다 더 큰 면적을 구비하며;

[0783] 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 스페이서들을 포함하고, 각 스페이서는 그에 상응한 플레이트와 고정되며 사전 설정된 높이를 가지고 있고;

[0784] 배치 중 하나는 오픈 배치로서, 상기 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 시약은 두 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되며;

[0785] 그 중 다른 하나의 배치는 닫힌 배치로서 시약이 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 상기 플레이트들은 상호 마주하고, 스페이서와 시약은 플레이트들 사이에 있고, 플레이트가 오픈 배치일 때와 비교하여 시약은 결합부위의 더 많은 구역에 접촉하며, 결합부위의 시약의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇다.

[0786] **12 부피 및/또는 농도의 검출 및/또는 정량(Q)**

[0787] 샘플의 관련부피의 정량 및/또는 제어는 샘플 중 화학화합물 (분석물, 실체, 시약 등을 포함)의 농도의 정량 및/또는 제어에 있어서 유용하다.

[0788] 샘플 부피의 정량에 사용하는 상용 방법은 계량용 피펫(예를 들면 Eppendorf's "Research plus pipette, adjustable, 0.5-10 μL", SKU#3120000020) 또는 기하구조를 이용하는 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.

[0789] 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.

[0790] **12.1 샘플의 관련부피를 정량하는 방법**

[0791] Q1.샘플의 관련부피를 정량하는 방법은

[0792] (a) 샘플의 관련부피가 정량된 샘플을 획득하는 단계;

[0793] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0794] (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;

[0795] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 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 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇고, 스페이서 중의 최소 하나는 샘플내에 있으며;

[0796] (e)플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플의 관련부피를 정량하는 단계; 를 포함하며

[0797] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0798] Q2.일부 실시형태에서 샘플의 관련부피를 정량하는 방법은

[0799] (a) 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계;

[0800] (b) 두 플레이트 사이에서 정량하기 위한 샘플을 제조하는 단계;

[0801] (c) 두 플레이트를 압축하여 샘플형상을 변형시켜 샘플 두께를 감소시키고 플레이트 사이의 가로방향에서 상기 샘플을 전개하는 단계;

[0802] (d) 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플의 관련부피를 정량화하는 단계; 를 포함하며,

[0803] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0804] **12.2 샘플 중의 관련부피를 정량하는 플레이트**

[0805] Q3. 샘플 중의 관련부피를 정량하는 플레이트는

[0806] 플레이트를 포함하고, 그 플레이트의 표면에는 (i)사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 구비하고 표면에 고정한 스페이서, 및 (ii)관련부피의 정량될 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 포함하고, 최소 하나의 스페이서가 샘플접촉구역내에 있다.

[0807] **12.3 샘플 중의 관련부피를 정량하는 장치**

[0808] Q4. 샘플 중의 관련부피를 정량하는 장치는

[0809] 제1 플레이트와 제2 플레이트를 포함하며, 제1 플레이트와 제2 플레이트는(a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성하고, (b)정량하기 위한 관련부피를 구비하는 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하며,

[0810] 그 중 하나 또는 두개의 플레이트의 표면에는 스페이서를 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[0811] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서,이 경우 두 상기 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 샘플은 두 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고,

[0812] 그 중 다른 하나의 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, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇고, 최소 하나의 플레이트가 샘플 내부에 있고;

[0813] 그 중 샘플의 관련부피는 닫힌 배치에서 정량되며, 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0814] **12-5. 샘플의 관련부피를 측량**

[0815] MS1.본 발명에서 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플의 관련부피를 정량하는 것은

[0816] (a) 기계, 광학, 전기학 또는 이들의 임의의 조합의 방법으로 샘플의 관련부피를 측량하는 실시방식;

[0817] (b) 기계, 광학, 전기학 또는 이들의 임의의 조합에서 선택한 방법으로 샘플의 관련부피에 관련되는 하나 또는 복수의 파라미터를 독립적으로 측량하는 실시방식;

[0818] (c) 샘플의 관련부피에 관련되는 사전 설정된 하나의 또는 여러개의 파라미터(즉 플레이트가 닫힌 배치 전에 확정하는 샘플 파라미터)를 사용하는 실시방식;

[0819] (d)(i)플레이트가 닫힌 배치에 있을 때관련부피에 관련되는 하나 또는 여러개의 파라미터를 측량, 및 (ii)플레이트가 닫힌 배치에 있기 전에 관련부피에 관련되는 기타 파라미터를 사전에 확정하는 방식으로 샘플의 관련부피를 확정하는 실시방식;

[0820] (e) 비샘플 부피를 확정하는 실시방식;

[0821] (f) 이상(즉, a, b, c)의 임의의 조합 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0822] 단락 MS1의 방법에서, 기계 방법은 스페이서(즉 기판의 내표면과 덮개판 사이의 간격을 사전 설정된 수치로 조절하는 장치), 기계탐침 또는 자, 음파(예를 들면 초음파의 반사 및/또는 간섭으로 간격을 측량), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0823] 단락 MS1의 방법에서, 광학방법은 광간섭 또는 광학 이미징(예를 들면 샘플의 2D(2차원)/3D(3차원) 영상 촬영, 여러회의(부동한 시각, 부동한 파장, 부동한 위상 및/또는 부동한 극성을 가진다) 광학이미징, 영상처리또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0824] 전기학 방법은 전기용량 또는 저항 또는 임피던스 측량, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0825] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플 두께의 측량은 두 플레이트의 내표면사이의 간격을 측량한다.

[0826] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피에 관련되는 사전 설정된 하나의 또는 여러개의 파라미터를 사용하며, 그 중 사전 설정된 파라미터는 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 스페이서로 조절하는 사전 설정된 샘플 두께이다.

[0827] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피에 관련되는 사전 설정된 하나의 또는 여러개의 파라미터를 사용하며, 그 중 사전 설정된 파라미터는 사전 설정된 스페이서 높이이다.

[0828] MS1 단락의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피에 관련괴는 파라미터는 닫힌 배치에서의 파라미터이며, 이 파라미터는(i) 제1 플레이트와 제2 플레이트의 스페이서간 거리(CROF에서), (ii) 샘플 두께, (iii) 샘플 구역의 전부 또는 관련부분, (iv) 샘플 부피의 전부 또는 관련부분 또는 (v)그 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0829] 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.

[0830] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 측량은 관련부피의 3D(3차원)영상을 촬영한다.

[0831] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 이하의 과정을 통하여 샘플의 관련부피를 정량한다. 즉, 샘플의 관련부피의 측면적을 측량하고, 그 후, 상기 측면적과 관련부피 두께를 함께 샘플의 관련부피의 부피를 확정하는데 사용하며, 그 중 관련부피의 두께는 스페이서의 정보로 확정하고, 스페이서의 정보는 스페이서의 높이를 포함한다.

[0832] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 이하의 과정을 거쳐 샘플의 관련부피를 정량한다. 즉 샘플의 관련부피와 스페이서의 측면적을 동시에 측량하고, 그 후, 샘플의 관련부피와 스페이서의 측면적을 관련부피 두께, 스페이서 부피와 함께 샘플의 관련부피의 부피를 확정하는데 사용하며, 그 중 관련부피의 두께는 스페이서의 정보로 확정한다.

[0833] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피의 측면적과 두께를 측량하여 샘플의 관련부피를 정량한다.

[0834] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피의 부피를 광학적으로 측량하여 샘플의 관련부피를 정량한다.

[0835] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 눈금 은 플레이트가 닫힌 배치에서 샘플의 관련부피를 정량하는 것을 보조할 때 사용하며, 그 중 눈금 표식의 일부 실시형태에서, 그 사용과 측량 등은 제2절에서 기술한다.

[0836] 단락 MS1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피의 정량은 비샘플 부피를 감소시키는 단계를 포함하며, 그 중 일부 실시형태에서 비샘플 부피는 본 공개에서 기술한 실시형태에 의하여 결정된다.

[0837] **12-4. 샘플의 관련부피 중의 분석물 농도를 정량하는 방법**

[0838] Q5. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0839] (a) 단락 Q1의 방법 중의 단계를 수행하는 단계;

[0840] (b) 단계(a) 이 후 측량 관련부피에서 나온 분석물에 관련되는 신호를 측량하는 단계를 포함하며,

[0841] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0842] Q6. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0843] (a) 단락 Q2의 방법 중의 단계를 수행하는 단계;

[0844] (b) 단계(a) 이 후 측량 관련부피에서 나온 분석물에 관련되는 신호를 측량하는 단계를 포함하고,

[0845] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0846] 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.

[0847] 단락 Q5-6 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 하나 또는 두개의 플레이트는 진일보 결합부위, 저장부위 또는 이양자를 포함한다.

[0848] 단락 Q5-6 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 일부 실시형태에서 분석물에 관련되는 신호는 직접 분석물또는 분석물에 부착된 라벨에서 나오는 신호이다.

[0849] Q7. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0850] (a) 단락 Q1의 방법 중의 단계를 수행하고, 그 중 플레이트의 하나 또는 두개의 진일보 하나의 결합부위를 포함하며;

[0851] (b) 단계(a) 이 후 관련부피에서 나온 분석물에 관련되는 신호를 측량하는 단계를 포함하며,

[0852] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0853] Q8. 샘플의 관련부피 중의 분석물을 정량하는 방법은

[0854] (a) 단락 Q2의 방법 중의 단계를 수행하고, 그 중 플레이트의 하나 또는 두개의 진일보 하나의 결합부위를 포함하고,

[0855] (b) 단계(a) 이 후 측량 관련부피에서 나온 분석물에 관련되는 신호를 측량하는 단계를 포함하며,

[0856] 관련부피는 상기 샘플 전체 부피의 적어도 일부분이다.

[0857] 단락 Q7-8 중의 임의의 일 단락의 방법에서, 일부 실시형태에서 분석물에 관련되는 신호는 결합부위에 결합된 분석물 또는 결합부위에 결합된 분석물에 부착된 라벨에서 직접 나오는 신호이다.

[0858] **12.5 샘플 중의 관련부피 중의 분석물 농도를 정량하는 플레이트**

[0859] Q9. 샘플 중의 관련부피 중의 분석물 농도를 정량하는 플레이트는

[0860] 플레이트를 포함하며, 그 플레이트의 표면에는(i)사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 구비하는 스페이서, 및 (ii)관련샘플 부피 중의 정량될 분석물 농도의 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하며, 그 중 최소 하나의

스페이서는 샘플접촉구역내에 있다.

[0861] **12.6 샘플의 관련부피 중의 분석물 농도를 정량하기 위한 장치**

[0862] 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.

[0863] Q10. 샘플의 관련부피 중의 분석물 농도를 정량하는 장치는

[0864] (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 제1 플레이트와 제2 플레이트를 포함하며,

[0865] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서,이 경우 두 상기 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 샘플은 두 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고,

[0866] 그 중 다른 하나의 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, 상기 샘플의 관련부피의 두께는 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며; 그 두께는 상기 플레이트들이 오픈 배치 일 때의 두께보다 얇고, 최소 하나의 플레이트가 샘플 내부에 있고;

[0867] 그 중 샘플의 관련부피 중의 분석물 농도는 닫힌 배치에서 정량되며, 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[0868] 단락 Q9와 Q10 중 임의의 일 단락의 장치에서, 플레이트는 진일보 결합부위 또는 저장부위 또는 이 양자를 포함한다. 결합부위의 일 실시형태는 결합샘플 중의 분석물의 결합부위이다.

[0869] 단락 Q9와 Q10 중 임의의 일 단락의 장치에서, 플레이트는 진일보 하나 또는 복수의 눈금 표식을 포함하며, 그 중 눈금 표식의 일부 실시형태는 제2절에서 기술한다.

[0870] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 측량장치는 영상형성장치와 카메라 중의 최소 하나를 포함한다.

[0871] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 측량장치는 샘플의 관련부피의 가로방향 구역에 대하여 이미징하도록 배치된다.

[0872] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 측량장치는 샘플의 관련부피의 가로방향 구역을 밝게 비추는 광원을 포함한다.

[0873] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 농도를 계산하는 단계는 총 표적 분석물 또는 실체를 관련되는 샘플 부피로 나누는 것이다.

[0874] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 측량신호는 광학영상 형성장치로 표적 분석물 또는 실체를 계산한 수량이다. 예를 들면 측량은 광학 현미경을 이용하여 혈액샘플 중의 혈구(적혈구, 백혈구, 혈소판)를 측량할 수 있다.

[0875] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 샘플 중 표적 분석물 또는 실체의 수량을 측량하는 것은 표면의 표적 분석물 또는 실체를 포획하는 표면고정측정의 실시형태일 수 있다.

[0876] 일부 실시형태에서 샘플 부피 또는 샘플 중의 분석물을 검출/정량하는 설비는 단락 Q1-10 중의 임의의 장치, 이에 (1)광학영상 형성장치, 및/또는 (2)광원 및 광학영상형성장치 등을 가한 것을 포함한다. 광학영상형성장치는 광전센서, 광학렌즈, 필터, 편광기, 파장판, 광선분할기, 기계안착장치 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0877] 일부 실시형태에서 관련샘플면적 또는 부피의 측량은 (i) 제1 플레이트, 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. 관련수단은 표적 분석물 농도를 확정하는 것과 관련된다.

[0878] **주사.** 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 주사 판독은 샘플(또는 플레이트)의 전부 또는 일부분 샘플(또는 플레이트)을 커버한다. 일부 실시형태에서 주사 판독은 샘플(또는 플레이트) 위치를 지시하는 위치 지표에 의하여 보조된다. 위치표지의 하나의 실례는 주기성 스페이서이며, 주기성 스페이서는 고정된 주기와 위치, 또는 관련구역의 표지를 구비하며, 또한 샘플 또는 플레이트의 위치를 지시하는 사전 설정된 위치와 치수를 구비한다.

[0879] **13 분석물 및 기타 검출과 정량(d)**

[0880] 어떤 실시형태에서는 분석물에 관련되는 신호의 검출을 통하여 분석물을 정량(즉, 측정)하며, 그 중 신호는 광학 신호, 전기 신호, 기계 신호, 화학-물리 신호 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시형태에서 CROF 장치 중의 두 플레이트는 상호 접근할 때 분석물 측정을 수행한다. 일부 실시형태에서 CROF 장치 중의 두 플레이트가 상로 갈라질 때 분석물 측정을 수행한다.

[0881] 광학 신호는 빛(즉, 광자)의 반사, 산란, 투사, 흡수, 광스펙트럼, 색상, 발사, 강도, 파장, 위치, 편광, 발광, 형광, 전기루미네선스, 화학발광, 전기화학발광 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 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.

[0882] 전기신호는 전하, 전류, 임피던스, 전기용량, 저항또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 기계신호는 기계파, 음파, 충격파 또는 진동을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 화학물리신호는 반응중에서 발생된 PH 수치, 이온, 열량, 기포, 색상변화를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0883] 예를 들면 라벨은 비드이며, 상기 라벨은 분석물의 특이성 결합과정을 통하여 라벨(예를 들면 검출제를 이용하여 비드를 분석물에 결합시키고, 포획제를 이용하여 비드를 구비한 분석물을 포획하며, 포획제를 이용하여 분석물을 결합하고 검출제를 이용하여 비드에 부착하거나, 또는 기타 방법. 포획제와 검출제는 분석물에 특이성 결합된다)에 부착되고, 그 후, 측량을 이용하여 분석물에 부착된 각 비드에 대하여 계산을 진행한다.

[0884] 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 제1 플레이트 및/또는 제2 플레이트의 표면에 있을 수 있다.

[0885] 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.

[0886] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 신호의 측량은 샘플 중 분석물의 수량을 측정하거나, 또는 샘플 중 분석물에 부착된 라벨의 수량을 측량한다. 단락 Q5의 다른 일 실시형태에서, "신호 측량"은 (a)각 분석물 또는 각 분석물에 부착된 라벨을 식별, 및 (b)그들의 수량을 계산한다.

[0887] 일부 실시형태에서 분석물 검출은 전극이 제1 플레이트와 제2 플레이트의 하나 또는 두개에 설치되어 있을 때의 전기학 방법이다(이는 CROF를 사용하는 임의의 방법과 장치에 사용하기 적합하다). 전극은 샘플의 전하, 전류, 전기용량, 임피던스 또는 저항 또는 이들의 임의의 조합을 측량한다. 전극은 샘플 중의 전해질을 측량한다. 전극의 두께는 스페이서의 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.

[0888] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서는 측량에 사용하는 장치는 카메라 또는 광검출기에 측량할 수 있게끔 배치된 선택성 프로세서이다.

[0889] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 농도확정장치는 측량치(부피, 면적, 두께, 분석물 수량, 강도)에 근거하여 농도를 확정하게끔 배치된 프로세서를 포함한다.

[0890] 단락 Q1-10 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치에서 일부 실시형태에서 진일보 농도확정장치를 포함하고, 그 장치는 측량한 측면적, 두께와 측량한 표적 분자의 양에 의거하여 관련부피 중의 표적 분석물의 농도를 확정하게끔 배치되었다.

[0891] **화소화 판독과 분석을 이용하는 더 많은 신호검출**

[0892] 본 발명에서 일부 실시형태에서 샘플, 분석물 및 실체, 결합부위, 시약, CROF플레이트 또는 이들의 임의의 조합에서 나오는 신호를 검출하고 분석된다. 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.

[0893] 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), 일시적 및 분광적 분포를 포함한다. 검출신호는 흡수될 수도 있다.

[0894] 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.

[0895] 일부 실시형태에서 전계를 이용하여 분자 선택 또는 결합 및 검출을 보조한다.

[0896] **검출/판독 방법**

[0897] 광학검출(즉, 전자기 방사 검출)의 일부 실시형태에서, 원거리 광학방법, 근거리 광학방법, 에피플루오리센스 분광법, 공초점 현미경 검사법, 2광자 현미경 검사법 및 완전 내반사 현미경 검사법 방법을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 그 중 표적 분석물은 전자기 방사 발사기에 의하여 표기되고 이상의 현미경의 신호는 CROF 플레이트의 증폭표면에 의하여 증폭된다.

[0898] 일부 실시형태에서 신호는 상기 신호의 위치정보, 국부적 강도, 국부적 스펙트럼, 국부적 편광, 국부적 위상, 국부적 라만 특징 정보 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0899] 일부 실시형태에서 신호의 검출은 하나의 구역에 나온 총합 신호를 측량한다(즉 구역의 어떠한 위치든지 구역의 신호).

[0900] 어떤 실시형태에서 신호의 검출은 하나의 구역의 영상(즉, 신호 대 위치)을 거물하고; 즉 상기 구역이 복수의 화소로 나뉘고, 단독으로 상기 구역의 각 화소의 신호를 측량하며, "PIX" 또는 "화소화 이미징 검출"이라고도 한다. 각 화소의 단독 측량은 병행 또는 순차 또는 혼합하여 진행할 수 있다.

[0901] 일부 실시형태에서 판독은 적당한 검출시스템으로 순차 또는 병행 또는 그 조합으로 신호를 검출한다. 순차 검출에서는 1회에 하나 또는 몇개의 화소를 검출하고, 주사기(스캐너)를 이용하여 SAL의 기타 구역으로 이동하여 검출한다. 병행 검출에서는 예를 들면 이미징 카메라(예를 들면 CCD카메라)의 복수의 화소탐지기 어레이로 동시에 부동한 화소에서 나오는 신호를 검출한다. 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.

[0902] 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 화소 크기는 1㎛~10㎛이다. 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.

[0903] **판독시스템**

[0904] PCT/US2014/028417 의 도면을 참조하면 판독 시스템의 일 실시형태는 (a) CROF를 위한 하나 또는 복수의 플레이트; (b)플레이트의 표면으로부터 발사하는 신호의 영상을 생성하는 판독장치(205), 그 중 신호는 단독적인 표적 분석물의 결합사건을 의미하며; (c) 유지 플레이트와 영상형성장치의 장치부품(300); (d) 상기 영상을 저장하기 위한 전자설비와 데이터 메모리(301); 및 (e) 영상의 하나의 구역의 단독 결합사건을 식별하고 통계하기 위한 프로그래밍하는 컴퓨터를 포함한다.

[0905] 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.

[0906] 일부 실시형태에서 스캐너(301)은 3개(x, y, z)직교방향 중의 최소 하나를 주사한다. 일부 실시형태에서 판독장치(302)는 CCD카메라이다. 일부 실시형태에서 판독장치(302)는 광검출기이고, 이는 광학필터(303), 분광계, 렌

즈(304), 조리개, 광선분할기(305), 반사경(306), 편광기(307), 파장판 및 셔터에서 선택한 하나 또는 복수의 광학장치를 포함한다. 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.

[0907] 일부 실시형태에서 광학필터(303), 광선분할기(305), 광섬유, 광검출기(예를 들면 pn 접합, 다이오드, PMT(광전증배관) 또는 APD(눈사태 광 다이오드), 이미징카메라(예를 들면 CCD카메라 또는 핸드폰 카메라)), 및 분광계가 장치부품(301)가 제공하는 스캐너와 함께 원거리 공초점 설치 또는 광시야 설치된 현미경 시스템에 결합된다.

[0908] 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.

[0909] **화소화 분석(PIX).** PIX의 일부 실시형태에서, 화소화 방식으로 검출된 신호를 분석하여, 특정 화소 또는 여러개의 화소에서의 특정 분자의 수량 및/또는 유형을 확정하고, 이는 반대로 표적 분석물의 유형 및/또는 농도를 정량하는데 사용된다. 용어 "화소화 방식으로 검출된 신호"는 아래와 같은 방법이다. 즉 그 중 신호의 구역은 복수의 화소로 나뉘고 상기 구역의 각 화소의 신호는 단독으로 측량되며, "PIX" 또는 "화소화 이미징 검출"로 칭할 수 있다. 각 화소의 단독 측량은 병행 또는 순차 또는 혼합되어 진행할 수 있다.

[0910] 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.

[0911] **분석-1방법** 신호분석의 일 실시형태 (분석-1)는 (1)국부적 배경 신호강도를 확정하고, (2)하나의 레벨, 두 라벨의 국부적 신호강도를 확정하고; 및 (3)이미징 구역 중의 라벨의 총 수를 확정한다.

[0912] 배경 신호는 기타 샘플과 같이 정확한 조건하에 발생하는 신호를 의미하며, 예외로는 샘플이 임의의 표적 분석물을 포함하지 않는다.

[0913] 분석-1의 일 실시형태는 EM-CCD를 이용하여 공간 분포 생물측정 신호 강도를 기록한다. 다른 일 실시형태에서, 핸드폰(스마트폰, 휴대전화)은 신호의 이미징에 사용된다.

[0914] 분석-1의 일부 상세한 내용은 아래와 같다.

[0915] (1)국부적 배경 신호강도를 확정한다. 배경 신호를 확정하기 위하여 참고 샘플을 사용한다. 그 참고 샘플은 임의의 분석물도 고정하지 않은 플레이트이고, 동일한 기계 조합을 이용하여 동일한 플레이트에서의 생물분석 실험 조건하에서 이미징을 진행한다. 그 후, 영상 중의 전부의 화소의 강도를 히스토그램에 그리고, 그 히스토그램은 어떤 신호강도하의 화소 수량을 지정한다. 그 후, 가장 상응하는 화소 수량의 신호강도를 배경 신호(Background)로 확정한다. 이 배경 강도와 그 표준차(s.d.)는 함께 국부적 배경과 국부적 과열점의 역치를 정의하는데 사용되며, 그 중 Threshold=Background+n*s.d이다. n은 역치를 조절하는 파라미터인 정수이다. 일반적으로 이 동작에서, n은 3, 5 또는 7로 설정된다.

[0916] (2)단일의 밝은 화소($I_{x,y}$ > Threshold)에 있어서, 라벨의 국부적 신호강도는 두 단계로 확정된다. 1, 샘플의 시간에 따른 이미징을 이용하여 단일 라벨(분석물)을 구비하는 과열점을 찾는다. 이미징 총 시간은 10초를 척도로, 해상도는 10밀리세컨드를 척도로 한다. 단일 분석물의 과열점에 있어서, 과열점 형광 강도가 선명한 ON/OFF 2진 행위가 관찰된다. 이러한 행위를 나타내는 화소는 먼저 단일 라벨/분석물로 통계된다. 따라서 그들의 영상 및 강도 좌표가 기록된다. 그 후, 이러한 과열점의 평균 강도는 플레이트의 측정에서의 단일 라벨의 휘도로 사용된다.

[0917] 2, 따라서 이러한 2진 행위를 나타내지 않는 밝은 화소는 복수의 라벨/분석물을 표시한다. 그 후, 우리는 그 신호 강도와 단일 라벨의 평균 휘도를 비교하여 국부적 과열점의 라벨 수량을 계산한다. 또는 푸아송 통계 원리에 의하여 다른 하나의 간단화한 과정을 이용한다. 분석물의 저농도(<1 pM)하에서, 소량의 분석물이 고밀도 플라즈마 과열점(약2.5×10^{7} mm^{-2})에 고정되어 있는 확률은 푸아송 분포가 관찰되며, 이는 2개 이상의 분석물이 동일한 플라즈마 과열점에 위치하는 가능성이 낮음을 의미한다. 예를 들면 1 fM의 표적 분석물에서, 2개 이상의 라벨의 우리의 이미징 구역내에 있는 확률은 0.01%(추정)이다. 따라서, 단일 라벨 행위를 나타내지 않는 전부의 밝은

과열점은 두 라벨만 포함하고 있다고 추정할 수 있다.

[0918] (3)(1)과 (2) 이 후, 과열점 화소 좌표, 강도와 상응한 라벨 수량의 리스트를 열거할 수 있다. 각 밝은 화소의 라벨 수량에 대하여 SUM를 수행하여 라벨 총수량을 획득한다.

[0919] **분석-2 방법.** 신호분석의 일 실시형태 (분석-2)은 (1) 국부적 배경 신호 스펙트럼을 확정하고, (2) 하나의 라벨, 두 라벨등의 국부적 신호스펙트럼을 확정하고; 및 (3) 이미징구역 중의 라벨 총 수량을 확정하는 것을 포함한다.

[0920] 분석-2는 고해상도 분광계를 이용하여, 공초점 현미경 설비를 결합하여 사용하여 생물측정신호 스펙트럼의 공간분포를 기록한다. 분석-2의 일부 세부 내용은 아래와 같다.

[0921] (1) 배경 신호를 확정하기 위하여 참고 샘플을 사용한다. 이 참고 샘플은 임의의 분석물을 고정하지 않은 감지 플레이트로서, 동일한 기계 조합을 사용하여 동일한 감지 플레이트의 생물분석 실험 조건하에서 이미징한다. 그 후, 공초점 현미경으로 국부적 생물측정신호 스펙트럼을 측량한다. 검출구역은 고해상도 분광계 앞의 핀홀 사이즈와 현미경 대물렌즈의 개구수에 의하여 결정된다. 공초점 현미경은 플레이트의 전체 감지 부위를 래스터 주사 감지하여 배경 신호 스펙트럼I(x, y, λ)의 공간분포를 획득한다. 그 후, 특정 스펙트럼 모먼트($\int I(\lambda)d\lambda$)를 구비하는 화소의 수량을 지정하는 히스토그램을 그린다. 분석-1단계(1)와 유사하게 최대 화소를 구비하는 스펙트럼 모먼트를 배경 신호로 하고 그 표준차로 역치를 확정한다. $I(\lambda)_{threshold} = I(\lambda)_{background} + n*s.d(\lambda)$. n은 역치를 조절하는 파라미터인 정수이다. 일반적으로 이 동작에서, n은 3, 5 또는 7로 설정된다. (2)고해상도 분광계에 결합하는 공초점 현미경 설비로 단일의 밝은 화소의 스펙트럼을 수집한다. 단계(1)과 유사하게 판독을 진행한다. 단일 분자의 스펙트럼은 노출 시간이 몇초인 고민감도CCD을 이용하여야만 확식하게 검출해 낼수 있으므로 충족한 시간 해상도를 제공하여 단일 라벨의 과열점에서의 2진 행위를 확정할 수 없다. 따라서,밝은 화소상의 라벨 수량을 확정하기 위하여 부동한 밝은 화소 사이의 스펙트럼 모먼트를 비교한다. 감지 플레이트의 대폭 증폭에 의하여 단일 또는 복수의 라벨은 배경과 구분할 수 있다. 따라서 과열점내의 분석물의 수량을 확정할 수 있다.

[0922] (3) (1) 및 (2)를 완료한 후 과열점 화소의 좌표, 스펙트럼 모먼트 및 상응한 라벨 수량의 리스트를 열거할 수 있다. 각 밝은 화소의 라벨 수량에 대하여 SUM를 수행하여 라벨 총수량을 획득한다. 분석-3(화소화 SERS신호에 의하여 감지한다).신호분석의 일 실시형태 (분석-3)는 (1)국부적 배경 신호의 "표면 향상 라만 산란"(SERS)특징을확 정하고, (2)하나의 라벨, 두 라벨등의 국부적 SERS신호를 확정하고; 및 (3)이미징구역 중의 라벨 총수량을 확정하는 것을 포함한다.

[0923] **분석-3**은 고해상도 분광계를 잉용하여 공초점 현미경 설비를 결합하여 사용하여 생물측정신호SERS스펙트럼의 공간분포를 기록한다. 분석-3의 일부 구체적 내용은 아래와 같다.

[0924] (1) 배경 신호를 확정하기 위하여 참고 샘플을 사용한다. 이 참고 샘플은 임의의 분석물을 고정하지 않은 감지 플레이트로서, 동일한 기계 조합을 사용하여 동일한 감지 플레이트의 생물분석 실험 조건하에서 이미징한다. 그 후,공초점 현미경으로 국부적 생물측정SERS스펙트럼을 측량한다. 검출구역은 고해상도 분광계 앞의 핀홀 사이즈와 현미경 대물렌즈의 개구수에 의하여 결정된다. 공초점 현미경은 플레이트의 전체 감지 부위를 래스터 주사센셍하여 배경 신호스펙트럼I(x, y, cm^{-1})의 공간분포를 획득한다. 특정된 생물분자에 대하여, 그 분자의 독특한 SERS특징 강도I(cm^{-1})를 구비하는 화소의 수량을 지정하는 히스토그램을 그린다. 분석1단계(1)와 유사하게 최대 화소를 구비하는 스펙트럼 모먼트를 배경 신호로 하고 그 표준차로 역치를 확정한다. I(cm^{-1})threshold = I(cm^{-1})background + n*s.d(cm^{-1}). n은 역치를 조절하는 파라미터인 정수이다. 일반적으로 이 동작에서, n은 3, 5 또는 7로 설정된다.

[0925] (2) 국부적 과열점의 위치를 찾기 위하여, 공초점 현미경 설비를 이용하여 (1)의 방식과 유사하게 감지 플레이트의 전체 감지 위치를 래스터 주사한다. 분석-1 또는 분석-2와 달리 SERS는 무라벨 검출방법으로서, 단분자 SERS신호는 2진 행위를 나타내지 않는다. 따라서, 밝은 화소의 라벨 수량을 확정하기 위하여, 단일 밝은 화소 사이의 SERS특징I(cm^{-1})을 비교한다. 감지 플레이트의 대폭 증폭에 의하여 단일 또는 복수의 분석물은 배경과 구분할 수 있다. 그 후, 과열점내의 분석물의 수량을 확정할 수 있다.

[0926] (3) (1) 및 (2)를 완료한 후 과열점화소의 좌표, SERS특징강도와 상응한 라벨 수량의 리스트를 열거할 수 있다. 각 밝은 화소의 라벨 수량에 대하여 SUM를 수행하여 라벨 총수량을 획득한다.

[0927] **분석-4 방법.** 신호 분석의 일 실시형태(분석-4)는 (1) 스마트폰으로 플레이트 관련구역의 영상(즉, 픽쳐)을 찍고; (2) 로컬에서 데이터 분석(동일한 스마트폰으로 분석한다), 원격 분석(데이를 원격 스테이션에 전송하여 분석한다) 또는 양자를 수행하며; (3) 스마트폰에 데이터와그 데이터의 미에 대한 전문가 의견을(또는 전문가 소견이 없이) 표시한다. 일부 실시형태에서 분석은 이미징 과정방법을 포함하며, Open-CV 또는 Image-J 중의 방법을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0928] **14 라벨**

[0929] 전체 공개에 기술한 광학 라벨의 실시형태의 하나의 또는 임의의 조합은 본 발명의 전체설명에 기술한 전부의 방법과 장치 전부에 적용한다.

[0930] 일부 실시형태에서 라벨은 검출제, 분석물 또는 실체(연결체)에 부착되었다. 어떤 실시형태에서 라벨은 광학라벨, 전기 라벨, 광학 또는 전자 신호를 발생하는 효소, 또는 이들의 임의의 조합이다. 어떤 실시형태에서 검출제, 분석물 또는 실체(연결체)는 연결분자(예를 들면 단백질, 핵산 또는 기타 화합물)에 부착되었고, 그 분자는 후에 라벨에 부착된다.

[0931] 일부 실시형태에서 광학라벨은 광학 신호를 발생할 수 있는 물체이며, 그 중 광학 신호의 발생은 빛의(즉, 광자의)반사, 산란, 투사, 흡수, 스펙트럼, 색상, 발사, 강도, 파장, 위치, 편광, 발광, 형광, 전기루미네선스, 광루미네선스(형광), 화학발광, 전기화학발광 또는 이들의 임의의 조합을 호함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서 광학 신호는 광학영상(즉 광신호와 샘플 또는 장치의 위치) 또는 지정된 면적 또는 부피에서 나오는 전부의 광자의 총 수량의 형식이다. 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.

[0932] **비드, 나노 입자와 양자점.** 일부 실시형태에서 광학라벨은 비드, 나노 입자, 양자점 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0933] 일부 실시형태에서 비드, 나노 입자 또는 양자점의 직경은 1 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 nm이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0934] 일부 실시형태에서 비드 또는 양자점은 라벨로 이용되며, 양자점은 CROF의 플레이트에 코팅되고, 두 플레이트 사이의 내부 간격은1㎛이하, 10㎛이하, 50㎛이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[0935] 일부 실시형태에서 용액에서 비드사이의 분리

[0936] - 확산 시간. (이전매체의 관련부피의 두께는 광학 라벨의 전체 두께에세의 확산 시간이 1 ms미만이 되게 하며,

[0937] - 용해시간은 제어할 수 있다. 광자, 열량 또는 기타 여기 및 그 조합으로 제어한다. 여기 에너지를 부가하기 전에 용해는 시작되지 않는다.

[0938] 일부 실시형태에서 라벨은 10 nm 이상의 직경을 가지는 나노 입자이다. 이러한 큰 직경의 나노 입자는 소분자(질량<1000 Da)와 대분자(질량=1,000~1,000,000돌턴(da))보다 더 작은 확산 상수를 가지고 있으며, 지정된 용액과 거리에 비교하여, 확산 시간이 더 길게 된다. 확산 시간을 감소시키는 것은 확산거리를 감소시키는 것이다.

[0939] 단락 Q1-Q2 중 임의의 일 단락의 방법에서, 그 중 하나 또는 복수의 오픈 배치는 플레이트가 상호 이격된 배치를 포함하고,이는 샘플을 다른 하나의 플레이트가 존재하지 않는 듯이 하나의 플레이트에 침적시키도록 한다.

[0940] Q1.단락 Q1의 방법에서, 그 중 하나 또는 복수의 오픈 배치는 플레이트상호 이격된 배치를 포함하고,이는 샘플이 상기 쌍의 플레이트의 다른 하나의 플레이트를 방해하지 않고 한 쌍의 플레이트 중의 하나 위에 침적되도록 한다.

[0941] 광학 라벨은 직경이 몇 나노보다 큰 비드 또는 기타 나노 입자일 때 현재 기술에 비교하여 상대적으로 특별한 우세를 가지고 있다. 이는 액체 중 물체의 확산 상수가 일차 근사(the first order approximation)하며, 물체의 직경에 반비례하기 때문이다(아인슈타인-스토크스 방정식).

[0942] 예를 들면 직경이 각각 20 nm, 200 nm, 2000 nm인 비드 모양 광학라벨은 2 nm의 비드보다 10, 100,1000배 큰 확산상수를 구비한다(따라서 확산 시간도 10, 100,1000배 크다). 현재 측정에 사용되는 전형적인 확산거리는

PoC(임상현장)에 대한 응용에서 실제상 포화 배양시간이 길게 한다.

[0943] 그러나 본 발명은 직경 몇 나노보다 큰 광학라벨의 배양시간이 긴 문제를 해결하였다. 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). 본 발명은 스페이서 기술을 용이하게 사용하여 큰 결합부위 구역에서 이러한 작은 거리를 균일하게 제어할 수 있다.

[0944] 분석물을 표기하는 것은 예를 들면 표지제를 사용하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면 라벨을 검출할 수 있는 분석물 특이성 결합 요소. 검출할 수 있는 라벨은 형광 라벨, 색도 라벨, 화학발광 라벨, 효소 결합 시약, 다색 라벨, 아비딘-스트렙타아비딘 친화제 관련 검출제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태에서 검출할 수 있는 라벨은 형광 라벨이다. 형광 라벨은 형광 탐지기로 검출된 라벨 부분일 수 있다. 예를 들면 형광 라벨과 관심 분석물의 결합은 관심 분석물이 형광 탐지기에 의하여 검출되도록 한다. 형광 라벨의 실례는 시약과 접촉 후의 형광의 형광분자, 전자기 방출 (예를 들면 UV, 가시광선, X선 등)로 조사 할 때의 형광의 형광분자 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0945] 어떤 실시형태에서 표기하는데 사용하는 적합한 형광분자(형광단)은 IRDye800CW, Alexa 790, Dylight 800, 플루오레세인(fluorescein), 플루오레세인 이소티오시안산염(fluorescein isothiocyanate), 카복시플루오레세인의 석신이미딜 에스터(succinimidyl esters of carboxyfluorescein), 플루오레세인의 석신이미딜 에스터(succinimidyl esters of fluorescein), 5-플루오레세인 디츠로로트리아젠 이소머(5-isomer of fluorescein dichlorotriazine), 케이지된 카르복시풀루 레세인알라닌카르복시드(caged carboxyfluorescein-alanine-carboxamide), 오리건 그린(Oregon Green) 488, 오리건 그린(Oregon Green) 514, 루시퍼 엘로우(Lucifer Yellow), 아크리딘오렌지(acridine Orange), 로다민(rhodamine), 테트라메틸호다민(tetramethylrhodamine), 텍사스레드(Texas Red), 프로피디움 요오드화물(propidium iodide), JC-1 (5, 5', 6, 6'-테트라클로로-1, 1', 3, 3'-테트라 에틸 벤지마조일 카르보시아닌요오드화물 (JC-1 (5, 5', 6, 6'-tetrachloro-1, 1', 3, 3'-tetraethylbenzimidazoylcarbocyanine iodide)), 테트라브로모로호다민(tetrabromorhodamine) 123, 로다민 6G(rhodamine 6G), 테트 메틸 로다민 메틸 에스테르(TMRM (tetramethyl rhodamine methyl ester)), 테트라 메틸 로다민 에틸 에스테르(TMRE (tetramethyl rhodamine ethyl ester)), 테트라 메틸 알로사민(tetramethylrosamine), 로다민 B(rhodamine B)와 디메틸 아미노 테트라 메틸 사민(4-dimethylaminotetramethylrosamine), 녹색 형광 단백질(green fluorescent protein), 청색 변이형 녹색 형광 단백질(blue-shifted green fluorescent protein), 시안 변이형 형광 단백질(cyan-shifted green fluorescent protein), 홍색 변이형 녹색 형광 단백질(red-shifted green fluorescent protein), 황색 변이형 녹색 형광 단백질(yellow-shifted green fluorescent protein), 4-아세타미도-4'-이소 티오 카스틸벤 2(4-acetamido-4'-isothiocyanatostilbene-2), 2'디설 포인산(2'disulfonic acid); 아크리딘(acridine) 및 이소티오시안산 아크리딘(acridine isothiocyanate)과 같은 아크리딘 및 유도체; 5-(2'-아미노 에틸)아미노나플탈렌-1-술폰산(EDans)(5-(2'-aminoethyl)aminonaphthalene-1-sulfonic acid (EDANS)); 5 이황화4-아미노-N-₩[3-비닐설포닐)페닐]나프스-아리미드-3(4-amino-N-₩[3-vinylsulfonyl)phenyl]naphth- alimide-3, 5 disulfonate); N-(4-아닐리노-1-나프틸)말레이 미드(N-(4-anilino-1-naphthyl)maleimide); 안트라닐산(anthranilamide); 4,4-디플루오로-5-(2-티닐기)-4-보드-4a, 4a-diaza-indacene-3-propionic-BODIO 산(4, 4-difluoro-5-(2-thienyl)-4-bora-3a, 4a diaza-5-indacene-3-propioni-c acid BODIPY); 캐스케이드 블루(cascade blue); 브릴리언트 옐로(Brilliant Yellow); 쿠마린(coumarin) 및 쿠마린 유도체(쿠마린, 7-아미노-4-메틸 쿠마린(AMC, 쿠마린 120) (7-amino-4-methylcoumarin (AMC, Coumarin 120)), 7-아미노-4-트리포로 메틸구 마린(쿠마린 151) (7-amino-4-trifluoromethylcoumarin (Coumarin 151)); 시아닌 물감(cyanine dyes); 시아노신(cyanosine); 4', 6-디아 미니도노-2-페닐 도일(DAPI)(4', 6-diaminidino-2-phenylindole (DAPI)); 5', 5"-디브로미로필-설포나프탈린(브로모 필 레드)(5', 5"-dibromopyrogallol-sulfonaphthalein (Bromopyrogallol Red)); 7-디에틸 아마이노-3-(4'-이소 티오 카나토 페닐)-4-메틸 쿠마린(7-diethylamino-3-(4'-isothiocyanatophenyl)-4-methylcoumarin); 디에틸네트리아마민펜타 아세트산(diethylenetriaamine pentaacetate); 4,4'-디이소티아나치아토디히드로 스틸벤-2,2'-디설폰산(4, 4'-diisothiocyanatodihydro-stilbene-2- , 2'-disulfonic acid); 4,4'-디이소티아뇨 카스틸벤젠, 2'-디설폰산(4, 4'-diisothiocyanatostilbene-2, 2'-disulfonic acid); 5-(디메틸아미노)나프탈렌-1-설포닐 염화물(DNS, Dansilchloride)(5-(dimethylamino]naphthalene-1-sulfonyl chloride (DNS, dansylchloride)); 4-디메틸아미노페닐라조페닐-4'-이소티오시안산염(4-dimethylaminophenylazophenyl-4'-isothiocyanate (DABITC)); 에오신 및 파생물: 에오신, 에오신 이소티오시안산염(eosin and derivatives: eosin, eosin isothiocyanate), 에리트로신(erythrosine) 및 파생물: 에리트로신 B, 에리트로신, 이소티오시안

산염(isothiocyanate); 에티듐(ethidium); 플루오레스케인(fluorescein) 및 파생물: 5-카르복시플루레 세신(5-carboxyfluorescein (FAM)), 5-(4,6-다이 클로로 아리진-2-ml)아미노-플루오레스신(DTAF)(5-(4, 6-dichlorotriazin-2-yl)amino- -fluorescein (DTAF)), 2', 7'dimethoxy-4'5'-dichloro-6-카르복시인(joE)(2', 7'dimethoxy-4'5'-dichloro-6-carboxyfluorescein (JOE)), 플루오레스케인(fluorescein), 이소티오시안산 플루오레스케인(fluorescein isothiocyanate), QFITC, (XRITC), QFITC, (XRITC)); 플루오레스카민(fluorescamine); IR144; IR1446; Malachite Green isothiocyanate(말라치트 그린 이소티오시안산염); 4-메틸 벨리 페로네오토 크레솔칼레인(4-methylumbelli-feroneortho cresolphthalein); 니트로티로신(nitrotyrosine); 파라로사닐린(pararosaniline); 페놀 레드(Phenol Red); B-피코에리 트린(B-phycoerythrin); 오르토 프탈디알데이드(o-phthaldialdehyde); 피렌과 그 유도체(pyrene and derivatives): 피린(pyrene), 낙산 페린(pyrene butyrate), 숙시니미디릴 1-페린(succinimidyl 1-pyrene); 낙산 양자점(butyrate quantum dots); 반응성 레드 4(Cibacron 쩨BrilliantRedS6-A)로다민 및 파생 모델(Reactive Red 4 (Cibacron쩨 Brilliant Red 3B-A) rhodamine and derivatives): 6-카르복시 엑스 로다민(ROX)(6-carboxy-X-rhodamine (ROX)), 6-카르복시로다민(R6G)(6-carboxyrhodamine (R6G)), 리사민 로다민 B설포닐 염화 로다민(로드산)(lissamine rhodamine B sulfonyl chloride rhodamine (Rhod)), 로다민 B(rhodamine B), 로다민123(rhodamine 123), 로다민X이소 티오 시안산염(rhodamine X isothiocyanate), 술포로다민 B(sulforhodamine B), 술포로다민101(sulforhodamine 101), 설포닐 염화 설포로다민 101(텍사스 레드)(sulfonyl chloride derivative of sulforhodamine 101 (Texas Red)); N, N, N', N'-테트라 메틸-6-카르복시로 다민(TAMRA)(N, N, N', N'-tetramethyl-6-carboxyrhodamine (TAMRA)); 테트라 메틸 로다민(tetramethyl rhodamine); 테트라 메틸 호다민 이소 티오 시안산염(TRITC)(tetramethyl hodamine isothiocyanate (TRITC)); 리보 플래빈(riboflavin); 5-(2'-아미노 에틸)아미노나플탈렌-1-술폰산(EDans)(5-(2'-aminoethyl) aminonaphthalene-1-sulfonic acid (EDANS)), 4-(4-디메틸 아미노페닐라조)벤조 산(DABC/BCO4)(4-(4'-dimethylaminophenylazo)benzoic acid (DABCYL)), 로솔산(rosolic acid); CALF오렌지 560(CAL Fluor Orange 560); 테르븀 킬레이트 유도체(terbium chelate derivatives); Cy 3; Cy 5; Cy 5.5; Cy 7; IRD 700; IRD 800; 라 졸라 블루(La Jolla Blue); 프탈로 시아닌(phthalo cyanine); 나프탈로 시아닌(naphthalo cyanine), 쿠마린(coumarins) "I 관련 염료, 크산텐 염료: 로돌(rhodols), 레조루 핀(resorufins), 바이만(bimanes), 아크리딘(acridines), 이소인돌(isoindoles), 단실 염료(dansyl dyes): 루미놀 (luminol), 및 이소루미놀 유도체과 같은아미노프탈리스 히드라 지드(aminophthalic hydrazides), 아미노 프탈리미드, 아미노 아프탈리미드, 아미노 벤조 페란, 아미노취놀린, 디시안 히드로퀴논, 형광 유로피엄과 테르븀 복합체; 및 그 조합등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 적당한 형광단백질과 색원체 단백질은 녹색 형광단백(GFP)을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 애쿠워리아 벡토리아(Aequoria victoria) 또는 그 유도물 GFP에서 유도된GFP, 예를 들면 증강형GFP와 같은 "인원화된(humanized)" 유도물, 다른 한가지 종류(예를 들면 레니라 레니포미스(Renilla reniformis), 레니라 물레리(Renilla mulleri) 또는 프티로사쿠스 구얼니(Ptilosarcus guernyi)의 GFP; "인원화" 조재합GFP(hrGFP);산호충류에서 온 각종 형광과 유색 단백질; 그 조합 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0946] 어떤 실시형태에서 표지제는 관심 분석물에 특이성 결합되도록 배치된다. 어떤 실시형태에서 표지제는 샘플을 CROF 장치에 응용하기 전에 CROF 장치에 존재할 수 있다. 기타 실시형태에서, 표지제는 샘플을 CROF 장치에 응용한 후 CROF 장치에 응용할 수 있다. 어떤 실시형태에서 샘플을 CROF 장치에 첨가한 후, CROF 장치를 세정하여 전부의 미결합 성분(예를 들면 샘플 중의 미결합의 분석물과 기타 비분석물 성분)을 제거할 수 있으며, 세정한 후 표지제를 CROF 장치에 사용하여 결합된 분석물을 표기할 수 있다.

[0947] 일부 실시형태에서 CROF 장치는 표지제가 분석물-포획제 복합체에 결합된 후 세정하여 CROF 장치에서 미결합 분석물-포획제 복합체의 임의의 과량의 표지제를 제거할 수 있다. 어떤 실시형태에서 분석물이 CROF 장치와 결합한 후, 분석물은 표기되며, 예를 들면 CROF 장치에서(즉, 샌드위치층 식 측정에서) 분석물과 결합할 수 있는 포획제와 동시에 분석물에 결합하는 표지 결합제를 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서 핵산 분석물은 CROF 장치에 포획될 수 있으며, 표기된 핵산은 CROF 장치 중의 핵산 분석물과 결합된 포획제와 동시에 분석물과 하이브리드화한다.

[0948] 어떤 방면에서, CROF 장치는 검출할 수 있는 라벨이 생성한 광신호, 예를 들면 형광 또는 발광을 증강시킬 수 있으며, 그 검출할 수 있는 라벨은 분석물에 직접 또는 간접적으로 결합되고, 분석물은 CROF 장치에 결합된다. 어떤 실시형태에서 신호증폭의 물리 과정을 통하여 신호를 증강시킨다. 일부 실시형태에서 나노 플라즈마 효과(예를 들면, 표면 증강형 라만 산란)를 통하여 광신호를 증강시킨다. 나노 플라즈마 효과를 통하여 신호를 증강시키는 실례는 예를 들면 Li 등의 Optics Express 2011 19: 3925-3936 및 WO2012/024006이며, 이상의 문장은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다. 어떤 실시형태에서 신호 증강은 신호의 생물/화학증폭을 사용하지 않

고 구현한다. 신호의 생물/화학증폭은 신호의 효소적 증폭(예를 들면 효소 결합 면역 흡착 측정(ELISA))과 신호의 중합 효소 연쇄 반응(PCR)증폭에 사용된다. 기타 실시형태에서, 신호 증강은 물리과정과 생물/화학증폭을 통하여 구현된다.

[0949] 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 CROF 장치표면 부근에서의 검출할 수 있는 라벨의 신호를 10^3 배 이상 증강시키고, 예를 들면 10^4배 이상, 10^5배 이상, 10^6배 이상, 10^7배 이상, 10^8배 이상을 포함할 수있으며, 그 중 CROF 장치 표면에 근접하지 않는 검출할 수 있는 라벨과 비교하여 즉 통상의 ELISA 플레이트, 통상의 핵산 미세어레이, 용액 중에 떠 있는 분석물에 결합된 검출 가능한 라벨과 비교하여 신호 증강의 범위은 10^3~10^9배, 예를 들면 10^4~10^8배 또는 10^5~10^7배일 수 있다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 CROF 장치 표면 근처의 검출 가능한 라벨의 신호를 10^3배 이상, 예를 들면 10^4배 이상, 10^5배 이상, 10^6배 이상, 10^7배 이상, 10^8배 이상를 포함하여 증각시키도록 배치되며, 그 중 상기 물리 증폭과정을 이용하여 신호를 증강하도록 배치되지 않은 분석물 검출 어레이와 비교하여, 신호 증강의 범위는 10^3~10^9배, 예를 들면 10^4~10^8배 또는 10^5~10^7배일 수 있다.

[0950] **민감도.** 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 검출민감도가 0.1 nM이하, 예를 들면 10 pM이하, 또는 1 pM이하 또는 100 fM이하, 예를 들면 10 fM이하로 배치되며, 1 fM이하 또는 0.5 fM이하, 또는 100 aM이하, 또는 50 aM이하 또는 20 aM이하를 포함한다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 검출 민감도 범위가 10 aM~0.1 nM 사이, 예를 들면 20 aM~10 pM, 50 aM~1 pM로 되도록 배치되며, 100 aM~100 Fm를 포함한다. 어떤 경우에는 CROF 장치는 농도1 ng/mL이하의 분석물을 검출할 수 있게 구성되며, 예를 들면 100 pg/mL, 10 pg/mL이하, 1 pg/mL이하, 100 fg/mL이하, 10 fg/mL이하 또는 5 fg/mL이하를 포함한다. 어떤 경우에는 CROF 장치는 농도범위가 1 fg/mL~1 ng/mL인 분석물을 검출할 수 있도록 배치되며, 예를 들면 5 fg/mL~100 pg/mL, 10 fg/mL~10 pg/mL을 포함한다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 5개 수량급 이상의 동태적 범위를 구비하도록 배치되며, 예를 들면 6개 수량급 이상, 7개 수량급 이상을 포함한다.

[0951] **판독.** 어떤 실례에서 샘플을 CROF 장치에 응용하여 CROF 장치를 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.

[0952] 임의의 적당한 방법을 이용하여 CROF 장치를 판독하여 측량샘플 중 분석물의 양을 측량할 수 있다. 일부 실시형태에서 판독CROF 장치는 CROF 장치 중의 분석물에 결합하는 검출 가능한 라벨로부터 전자기 신호를 획득할 수 있다. 어떤 실시형태에서 전자기 신호는 광신호이다. 획득한 광신호는 빛의 강도, 빛의 파장, 광원의 위치 등을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서 라벨에 의하여 생성된 광신호의 파장은300 nm~900 nm의 범위내이다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치의 가시 영상의 형식으로 광신호를 판독한다.

[0953] 어떤 실시형태에서 CROF 장치를 판독하는 것은 전자기 방출원(예를 들면 광원)을 제공하여 CROF 장치 중의 생물지표와 결합하는 검출 가능한 라벨의 여기원으로 한다. 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.

[0954] CROF 장치에 대한 판독은 임의의 적당한 방법을 통하여 구현하여 샘플 중에 존재하며 CROF 장치에 결합하는 분석물의 양을 측량한다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치 중의 분석물과 결합하는 검출 가능한 라벨에서 광신호를 획득할 수 있는 장치를 이용하여 CROF 장치를 판독할 수 있다. 어떤 경우에는 이 장치는 휴대식 장치 예를 들면 휴대전화 또는 스마트폰일 수 있다. CROF 장치를 판독하도록 배치된 임의의 적합한 휴대식 장치는 본 발명의 장치, 시스템과 방법에 사용될 수 있다. CROF 장치를 판독하도록 배치된 장치는 예를 들면 2014년 10월 21일에 제출한 미국임시출원번호62/066,777에 기재한 내용은 인용하여 본 명세서에 병합한다.

[0955] 일부 실시형태에서 장치는 광학기록설비를 포함하며, 이는 CROF 장치에서 광신호를 획득하도록 배치되고 예를 들면 CROF 장치의 영상을 획득하도록 배치된다. 어떤 실례에서 이 광학기록설비는 카메라, 예를 들면 디지털 카메라이다. 용어 "디지털 카메라"는 주요 부품이 광학영상을 형성하는데 사용되는 영상촬영 렌즈 시스템을 구비하는 영상촬영설비, 광학영상을 전기신호로 전환하기 위한 영상센서, 및 기타 부품의 임의의 카메라이며, 이러

한 카메라의 실례는 디지털 정지 카메라, 디지털 영화 카메라, 및 네트워크 카메라(즉 공개 또는 사적으로 내트워킹 설비와 연결하여 영상을 교환할 수 있게 하는 카메라, 네트워크와 상호 연결하고 설비(예를 들면 정보처리 능력을 구비하는 개인 컴퓨터)를 통하여 네트워크에 상호 연결하는 카메라)를 포함한다. 일 실례에서 CROF 장치를 판독하는 것은 시간의 변화를 포획할 수 있는 영상 이미징을 포함할 수 있다. 예를 들면 영상을 획득하여 CROF 장치에 적용하는 샘플 중 동태적 변화의 평가를 제공한다.

[0956] 어떤 실시형태에서 광학기록설비의 민감도는 연구/임상실험실에 설치하여 사용되는 고민감도 광학기록설비의 민감도보다 낮다. 어떤 경우 본 발명의 방법에 사용되는 광학기록설비의 민감도는 연구/임상실험실에 설치하여 사용되는 고민감도광학기록설비의 민감도보다 예를 들면 200배 이상, 500배 이상 또는 1000배 이상 을 포함하여 100배 이상 낮으며, 최소 10배 이상 낮다.

[0957] 어떤 실시형태에서 이 장치는 영상 디스플레이를 구비할 수 있다. 영상 디스플레이는 사용자가 감지할 수 있는 방식으로 표시할 수 있는 화면을 표시할 수 있는 부품, 예를 들면 컴퓨터 디스플레이, 음극선관, 액정 디스플레이, 발광다이오드 디스플레이, 터치패드 또는 터치스크린 디스플레이 및/또는 본 분야의 기지의 시각으로 감지할 수 있는 출력을 발사하는 기타 장치를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 장치는 정보를 표시하고 (예를 들면 탐지기에서 획득한 영상 및/또는 이미 처리한 데이터로 생성한 보고), 피검측자로부터 정보를 입력하게 하는 터치스크린을 구비한다.

[0958] **15.다중화**

[0959] 본 명세서에 기재한 임의의 실시형태에서, 시스템은 다중 측정을 진행하도록 설계되었고, 역시 복수의 저장부위, 복수의 결합부위 또는 복수의 저장부위와 복수의 결합부위를 포함하여, 그 중 하나의 플레이트의 표면의 부동한 구역에서 부동한 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.

[0960] 도10은 본 발명의 예시적인 실시형태, 즉 단일 CROF 장치에서 하나의 플레이트에 1개의 결합부위, 다른 하나의 플레이트에는 복수 저장부위를 사용하여 진행하는 다중검출을 개략적으로 나타낸다. 도10의 (a) 및 (b)부분은 각각 예시적인 장치의 입체도 및 단면도이다. 예시적인 경우, 다중화CROF 장치는 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고, 그 중 제1 플레이트의 하나의 표면에는 하나의 결합부위를 구비하고; 그 중 제2 플레이트의 하나의 표면에는 복수의 저장부위를 구비하고; 및 그 중 부동한 저장부위엔느 부동한 농도의 동일 검출제를 구비할 수 있고 또는 동일 또는 부동한 농도의 부동한 검출제를 구비할 수 있다. 일부 실시형태에서 결합부위의 면적은 각 저장부위의 면적보다 크다. 일부 실시형태에서 결합부위의 면적은 전부의 저장부위의 총 면적보다 크고, 및/또는 결합부위 구역을 저장부위와 일치하게 한다(즉 상호의 상부 즉 결합부위와 저장부위의 점사이의 최단 거리는 동일하거나 또는 거의 동일하다).

[0961] 도11은 본 발명이 다른 일 예시적인 실시형태, 즉 단일 CROF 장치에서 하나의 플레이트에 1개의 저장부위, 다른 하나의 플레이트에 복수 결합부위를 이용하여 진행하는 다중 검출을 개략적으로 나타낸다. (a) 및 (b)부분은 각각 예시적인 장치의 입체도 및 단면도이다. 예시적인 경우, 다중화 CROF 장치는 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고, 그 중 제1 플레이트의 하나의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고; 그 중 제2 플레이트의 하나의 표면에는 하나의 저장부위를 구비하고; 및 그 중 부동한 결합부위는 부동한 농도의 동일 포획제를 구비하거나 또는 동일 또는 부동한 농도의 부동한 포획제를 구비할 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 위치한다).

[0962] 도12는 본 발명이 다른 일 예시적인 실시형태, 즉 단일 CROF 장치에서 하나의 플레이트의 복수 결합부위와 다른 하나의 플레이트에 복수 대응하는 저장부위를 이용하여 진행하는 다중검출을 개략적으로 나타낸다. (a) 및 (b) 부분은 각각 예시적인 장치의 입체도 및 단면도이다. 예시적인 경우, 다중화CROF 장치는 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고, 그 중 제1 플레이트의 하나의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고; 그 중 제2 플레이트의 하나의 표면에는 복수의 상응하는 저장부위를 구비하고; 그 중 각 상응하는 저장부위는 제1 플레이트의 결합부위의 위치에 대응되는 제2 플레이트의 하나의 위치에 있고, 플레이트들이 상호 마주 놓여졌을 때, 각 결합부위는 하나의 저장부위와만 중첩되고, 각 저장부위는 하나의 저장부위와만 중첩되며; 그 중 부동한 저장부위는 부동한 농도의 동일 검출제를 구비할 수 있거나 또는 동일 또는 부동한 농도의 부동한 검출제를 구비할 수 있고; 및 그 중 부동한 저장부위엔느 부동한 농도의 동일 포획제를 구비할 수 있거나 또는 동일 또는 부동한 농도의 부동한 포획제를 구비한다.

[0963] 어떤 실시형태에서 도10, 11, 12 중 임의의 하나의 장치에서, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 진일보 하나의 제1사전설정측정부위와 하나의 제2사전설정측정부위를 포함하고, 그 중 플레이트가 닫인 위치에 있는 경우 인접한 복수의 측정부위의 변두리 사이의 거리는 실질적으로 균일한 두께 층의 두께보다 크며, 그 중 샘플의 균일한 두께 층의 적어도 일부분은 사전 설정된 측정부위에 있고, 그 중 샘플은 샘플 중에서 확산할 수 있는 한가지 또는 여러가지 분석물을 구비할 수 있다. 측정하는 포화 배양은 두 인접한 부위 사이의 현저한 상호 확산 사이에서 완성될 수 있으므로, 인접한 복수의 측정부위의 변두리 사이의 거리를 샘플 두께보다 크게 하는 것을 통하여 샘플의 부동한 부분을 유체로 격리하지 않고도 복수의 결합부위를 구비할 수 있게 한다. 인접한 거리와 샘플 두께의 비율을 적당히 선택하고, 측정 포화 배양시간보다 길고 두 인접한 부위 사이의 현저한 상호 확산 시간보다 짧은 사이의 측량시간을 적당히 선택하는 것을 통하여, 샘플의 부동한 부분을 격리하지 않고도CROF를 통하여 다중화를 진행할수 있다. 일부 실시형태에서 닫힌 배치에서 인접한 거리와 샘플 두께의 비율은 1.5이상, 3이상, 5이상, 10이상, 20이상, 30이상, 50이상, 100이상, 200이상, 1000이상, 10,000이상, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다. 하나의 바람직한 실시형태에서, 비율은 3이상, 다른 일 실시형태에서는 5이상, 어떤 바람직한 실시형태에서는 10이상, 다른 일 바람직한 실시형태에서는30이상, 및 于다른 일 바람직한 실시형태에서는100이상이다.

[0964] 어떤 실시형태에서 도10, 11, 12 중 임의의 하나의 장치는 그 중 제1 플레이트의 표면에는 적어도 3개의 분석물 측정부위가 있고, 플레이트가 닫인 위치에 있는 경우 임의의 2개의 인접되는 측정부위의 변두리 사이의 거리는 전부 실질적으로 균일한 두께 층의 두께보다 크며, 그 중 균일한 두께 층의 적어도 일부분은 측정부위에 있고, 그 중 샘플은 샘플 중에서 확산할 수 있는 한가지 또는 여러가지 분석물을 구비한다.

[0965] 어떤 실시형태에서 도10, 11, 12 중 임의의 하나의 장치, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 적어도 두개의 인접한 분석물 측정부위가 있고, 분석물 측정부위는 일정 거리 이격되지 않았고, 상기 거리는 실질적으로 플레이트가 닫힌 위치에 있을 때의 균일한 두께 층의 두께보다 크며, 그 중 균일한 두께 층의 적어도 일부분은 측정부위에 있고, 그 중 샘플은 샘플 중에서 확산할 수 있는 한가지 또는 여러가지 분석물을 구비한다.

[0966] 단락 U1-6, X-6, P1-8, W1-6, V1-4, UAB1-8, M1-2, S1-2, Q110, H1 중 임의의 일 단락의 방법 또는 장치 및 그 임의의 조합은, 그 중 제1 플레이트와 제2 플레이트는 진일보 결합부위와 저장부위를 포함하며, 도10, 도11 또는 도12에 기재하는 바와 같이 다중화 검출에 사용한다.

[0967] 이상의 실시형태에서, 상기 장치는 유체 격리 없이(즉 측정구역 사이에 물리 장벽을 형성하지 않음), 체액 샘플을 다중화, 측정하는데 사용할 수 있다. 상기 장치는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 포함할 수 있으며, 여기에서, i. 상기 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고;플레이트 중 하나 또는 양자는 유연성이고; ii. 하나 또는 두 플레이트는 상응한 플레이트와 고정한 스페이서를 포함하며; 스페이서는 사전 설정된 실질적으로 일치한 높이와 사전 설정된 고정된 스페이서간 거리를 구비하고; iii. 각 플레이트는 각자의 표면에 하나의 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하고, 샘플은 1가지 또는 여러가지 샘플 중에 확산할 수 있는 표적 분석물을 함유하고, iii. 제1 플레이트는 표면에 하나 또는 복수의 결합부위가 있고, 각 결합부위는 포획제를 포함하는 사전 설정된 구역을 구비하고, 그 포획제는 샘플의 상응하는 표적 분석물에 결합하며; iv. 제2 플레이트는 표면에 하나 또는 복수의 상응하는 저장부위를 구비하고, 각 저장부위에는 사전 설정된 구역을 구비하고 일종 농도의 검출제를 포함하며, 그 농도의 검출제는 샘플에 접촉할 때 샘플 중에 용해되고 샘플 중에서 확산되며, 그 중 각종 포획제, 표적 분석물과 상응하는 검출제는 제1 플레이트의 결합부위에서 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층를 형성하고; 배치 중 하나는 오픈 배치이며, 오픈 배치에서 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 샘플은 플레이트 중 하나 또는 양자에 침적되고, 다른 한 배치는 닫힌 배치로서 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며; 상기 닫힌 배치에서 i. 최소 부분샘플은 두께 균일한 층으로 압축되며, 그 층은 두 플레이트의 내표면에 접촉하고 이에 의하여 하나 또는 복수의 결합부위와 하나 또는 복수의 저장부위를 한정하고 덮으며, ii. 하나 또는 복수의 상응하는 저장부위는 하나 또는 복수의 결합부위 위에 있고, 및 iii. 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며 250㎛미만이고, 실질적으로 각 저장부위의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 작고; iv. 결합부위 및/또는 저장부위 사이에는 유체로 격리하지 않고, 그 중 인접한 저장부위의 변두리 사이의 분리와 인접한 결합부위의 변두리 사이의 분리는 표적 분석물 또는 검출제가 관련시간 내에 확산되는 거리보다 크며, 그 중 결합부위 및/또는 저장부위 사이는 유체로 격리되지 않았다.

[0968] 일부 실시형태에서 제1 플레이트의 표면에는 복수의 (최소 2개, 최소 4개 또는 최소 16개또는 이상)결합부위가 있다.

[0969] 일부 실시형태에서 복수의 결합부위 중의 각 결합부위는 부동한 표적 분석물에 결합한다.

[0970] 일부 실시형태에서 제2 플레이트의 표면에는복수의 (최소 2개, 최소 4개 또는 최소 16개 이상)대응되는 저장부위가 있다.

[0971] 일부 실시형태에서 복수의 대응되는 저장부위 중의 각 저장부위는 부동한 표적 분석물에 결합한다.

[0972] 일부 실시형태에서 제1 플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 제2 플레이트의 표면에는 복수의 대응되는 저장부위가 있고, 그 중 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 각 결합부위는 하나의 대응되는 저장부위에 마주한다.

[0973] 일부 실시형태에서 제1 플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 제2 플레이트의 표면에는 하나의 저장부위가 있고, 그 중 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 결합부위 중의 적어도 일부분 결합부위는 저장부위 중의 하나의 구역에 마주한다.

[0974] 일부 실시형태에서 제1 플레이트의 표면에는 하나의 결합부위가 있고, 제2 플레이트의 표면에는 복수의 저장부위가 있고, 그 중 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 저장부위 중의 적어도 일부분 상기 저장부위는 결합부위 중의 하나의 구역에 마주한다.

[0975] 일부 실시형태에서 제1 플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 그 중 결합부위에는 부동한 포획제를 함유하고, 포획제는 동일한 표적 분석물에 결합하고 고정한다.

[0976] 일부 실시형태에서 제1 플레이트의 표면에는 복수의 결합부위를 구비하고, 그 중 결합부위에는 동일한 포획제를 함유한다.

[0977] 일부 실시형태에서 포획제는 부동한 결합부위에서 밀도가 부동하다. 이상의 실시형태는 샘플 중 분석물의 양을 정량하는 방법을 제공한다.

[0978] 일부 실시형태에서 두개의 인접한 결합부위 또는 두개의 인접한 저장부위 사이에는 간격이 존재하고, 상기 닫힌 배치에서 그 간격과 샘플 두께의 비율은 적어도 3이며, 예를 들면 최소 5, 최소 10, 최소 20 또는 최소 50이다.

[0979] 일부 실시형태에서 스페이서간 거리는 1㎛~120㎛의 범위내이다.

[0980] 일부 실시형태에서 유연성 플레이트의 두께는 20㎛~250㎛ 범위내(예를 들면 50㎛~150㎛ 범위내), 양율은 범위 0.1 GPa~5 GPa(예를 들면 在0.5 GPa~2 GPa의 범위내)이다.

[0981] 일부 실시형태에서 유연성 플레이트의 두께에 유연성 플레이트의 양율을 곱한 수치는 60 GPa-㎛~750 GPa-㎛의 범위이다.

[0982] 일부 실시형태에서 상기 방법은 (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 1가지 또는 여러가지 표적 분석물의 샘플을 획득하는 단계; (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 여기에서, i.플레이트 중의 하나 또는 두개는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 유연성이고, ii.스페이서는 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 가지고 있고, iii.제1 플레이트의 표면에는 하나 또는 복수의 결합부위가 있고, 상기 결합부위 중의 각 결합부위는 하나의 사전 설정된 구역을 구비하며 (a)의 상응한 표적 분석물을 결합하고 고정하는 포획제를 포함하며; iv.제2 플레이트의 표면에는 하나 또는 복수의 상응하는 저장부위를 구비하고, 그 중 각 저장부위에는 사전 설정된 구역을 구비하며 일정한 농도의 검출제를 포함하며, 그 검출제는 샘플에 접촉한 후 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산되며, 그 중 각 포획제, 표적 분석물 및 상응한 검출제는 제1 플레이트의 결합부위에서 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성하며; (c) 플레이트가 오픈 배치에 있을 때 샘플을 플레이트의 하나 또는 두개에 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 그 중 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치이고; (d) (c)이 후, 두 플레이트를 닫힌 배치로 변화하여 샘플을 압축하는 단계, 그 중 닫힌 배치는 여기에서, i.최소 일부분 샘플이 압축되어 균일한 두께의 층을 이루고, 그 것이 두 플레이트의 내표면과 접촉하고 두 플레이트에 의하여 한정되며, 하나 또는 복수의 결합부위 및 하나 또는 복수의 저장부위에 접촉하는 배치이며, ii.하나 또는 복수의 상응하는 저장부위는 하나 또는 복수의 결합부위 위에 있고, 및 iii.층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 250㎛ 미만이고, 대체로 각 저장구역의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 작고; (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때, (1) 샘플을 일정한 관련시간길이 배양하고, 그 후, 배양을 정지하고; 또는 (2) 샘플을 관련시간길이의 최소치 이상의 시간 배양하

고, 그 후, 관련시간길이 최대치 이하의 지속시간내에 각종 표적 분석물과 결합부위의 결합을 평가하는 단계를 포함하며; 그 중 관련시간길이는i.(a)표적 분석물이 닫힌 배치에서 균일 두께 층의 두께를 확산하여 통과하는 시간 이상; ii. 선명히 (a)표적 분석물이 가로방향으로 저장부위 또는 결합부위의 사전 설정된 구역의 최소 선형 치수를 확산하여 통과하는 시간보다 짜르며; 따라서 반응을 발성하며, 그 중 (1)에서 배양이 결속 될 때 또는 (2) 중의 평가기간에 각 결합부위에 결합하는 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층의 대부분은 샘플의 상응한 관련부피에서 나오고; 그 중 배양은 각종 표적 분석물이 결합부위 및 검출제와 결합되게 하며, 그 중 대응하는 관련부피는 닫힌 배치에서 저장부위의 일부분 샘플에 대응되며, 그 중 인접한 저장부위 변두리 사이의 간격과 인접한 결합부위 변두리 사이의 간격은 표적 분석물 또는 검출제가 관련시간내에 확산되는 거리보다 크며, 및 그 중 결합부위 및/또는 저장부위 사이는 유체로 격리되지 않았다.

[0983] 상기 다중화 측정장치의 임의의 실시형태는 전부 이런 방법에 사용할 수 있다.

[0984] **16 넓은 웰(well) 중의 소부피 샘플 또는 시약의 측정/화학반응(e)**

[0985] 일부 응용에서 플레이트의 웰을 이용하여 샘플을 테스트하고, 그 샘플의 부피는 웰이 반드시 커버해야 하는 면적보다 상대적으로 작다. 본 발명의 일 방면은 넓은 웰에서 소량의 샘플 또는 시약의 측정 및 기타 화학반응을 하게 하는 방법과 장치이다. 용어 "웰"은 표면에 있는 중공 간격부, 오목구역 또는 구멍을 의미하며, 웰은 웰의 고체 바닥과 둘러싸인 측벽을 이용하여 웰내의 액체가 웰 밖에 흐르는 것을 방지한다(도8). 웰의 면적은 측벽에 의하여 둘러싸인 면적이다. 용어 "소부피 샘플"와 "넓은 웰"은 샘플이 웰 바닥면에 적하되고 임의의 장치도 샘플을 산포하지 않는 경우 웰 바닥면의 샘플의 부피와 웰 바닥면은 접촉구역이 있고, 그 접촉 구역이 웰 면적보다 작은 것을 의미한다(즉, 소위 "소", "넓다"는 샘플의 자연 접촉면적과 웰 바닥면의 면적에 비교하여 일컷는 것이다). 웰은 폐쇄 스페이서(e)의 역할을 한다.

[0986] 도8, 9는 샘플 두께 조절에 사용하는 플레이트와 폐쇄 스페이서(웰)의 어떤 실시형태를 표시한다. 두 예시적인 실시형태 즉(a) 제1 플레이트가 웰내에 하나의 폐쇄 스페이서(웰)과 최소 하나의 스페이서를 구비하는 경우(도9), (b) 제1 플레이트가 웰내에 스페이서를 포함하지 않는 경우(도8)를 표시한다. 다른 일 실시형태는 제1 및 제2 플레이트가 닫힌 상태에 있기 전에 폐쇄 스페이서가 그 중 하나의 플레이트에 위치하고, 분리된 스페이서가 다른 일 플레이트에 위치하고; 플레이트의 닫힌 배치에서, 분리된 스페이서가 웰내에 있다.

[0987] 일 실시형태에서, 플레이트에 침적되는 웰 중의 샘플의 부피는 대략 웰 내부 부피와 동일한 사전 설정된 부피(즉 부피를 비부피로 계량한다)(즉 웰 내면적에 웰 높이를 곱하기)를 가지고 있어, 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플이 웰을 거의 채우고, 웰에서 흘러나오는 샘플이 없거나 거의 없다.

[0988] 다른 일 실시형태에서,플레이트 웰에 침적된 샘플의 부피는 측량되지 못하며, 플레이트의 닫힌 배치에서 일부분 샘플이 거의 전부 웰을 채우고, 다른 일부분 샘플은 웰에서 흘러 나온다.

[0989] 다른 일 실시형태에서, 복수의 웰이 하나의 플레이트에 구비된다. 일부 실시형태에서 웰 사이에는 웰에서 넘쳐 나오는 샘플을 위한 도랑(덤핑 공간)이 존재한다. 덤핑 공간은 웰에서 넘쳐 나온 샘플이 기타 웰에 흘러드는 것을 방지한다.

[0990] E1. 도8에 나타내는 바와 같이, 넓은 웰에서 소부피 샘플로 측정 및/또는 화학반응시키는 방법은

[0991] (a) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 제1 플레이트의 표면에는웰을 구비하고, 그 웰은 사전 설정된 치수(웰 바닥, 웰 싶이와 변두리 길이를 포함)를 가지고 있고, 웰 바닥에는 결합부위를 구비하며;

[0992] (b) 샘플을 획득하는 단계, 그 샘플은 (i)결합부위에 결합되고 샘플 중에 확산될 수 있는 표적실체를 함유하며, 및 (ii)웰 바닥면에 침적된 샘플의 접촉면적만 웰 바닥면의 면적보다 작으며 제2 플레이트에 접촉하지 않는 부피와 습윤 특성을 구비하며;

[0993] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 샘플을 웰내 또는 제2 플레이트의 상응한 구역, 또는 양자에 침적시키는 단계; 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 제2 플레이트와 웰 바닥사이의 간격이 웰 변두리(즉, 웰 깊이)에 의하여 조절되지 않는 배치이며;

[0994] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계를 포함하며, 그 중 닫힌 배치에서 제2 플레이트는 웰 위를 덮으며, 결합부위의 샘플 두께는 웰과 제2 플레이트에 의하여 조절되며, 샘플과 웰 바닥의 접촉면적은 플레이트가 오픈 배치에 있을 때의 면적보다 크며;

[0995] 그 중 제2 플레이트의 상응한 구역은 닫힌 배치에서 상기 웰 상부 및 상기 웰 변두리내의 구역이다.

[0996] 단락 E1의 방법에서, 플레이트는 진일보 웰내의 최소 하나의 분리된 스페이서(즉, 웰 스페이서)를 포함한다.

[0997] 단락 E1의 방법에서, 일부 실시형태에서 샘플 부피가 측량된다(예를 들면 선택한 부피를 구비하기 위하여). 측향한 부피는 웰의 부피와 같거나, 웰의 부피에 비교하여 작거나 또는 크다.

[0998] 단락 E1 중의 방법에서, 일부 실시형태에서 플레이트 외부로부터 오는 압축력은 플레이트가 닫힌 배치를 유지하게끔 배치된다.

[0999] 단락 E1 중의 방법에서, 일부 실시형태에서 모세관력은 플레이트가 닫힌 배치를 유지하게끔 배치된다.

[1000] 도8d에 나타내는 바와 같이 단락 E1의 방법에서, 일부 실시형태에서 웰 바닥, 제2 플레이트의 상응한 구역, 또는 양자 는 사전 설정된 높이의 스페이서에 부착되며, 그 중 닫힌 배치에서 샘플 두께는 스페이서, 변두리, 또는 양자 조절에 의하여 조절된다.

[1001] 일부 실시형태에서 스페이서 높이는 웰 깊이와 같거나, 웰 깊이에 비교하여 작거나 또는 크다. 웰 바닥은 평면이거나(즉, 평탄한) 또는 휘었다. 일부 실시형태에서 스페이서는 (1)사전 설정된 스페이서간 거리를 가지고 있고, (2) 샘플 내부에 있고, (3)상응하는 플레이트에 고정되었고, 또는 이들의 임의의 조합을 이룬다.

[1002] 일부 실시형태에서 샘플의 관련부피는 대략 웰의 부피에서 스페이서 부피를 던 것과 같다. 일부 실시형태에서 제2 플레이트는 웰을 밀봉하도록 배치된다.

[1003] 일부 실시형태에서 웰면적과 웰 깊이의 평방의 비율은 3이상, 5이상, 10이상, 20이상, 30이상, 50이상, 100이상, 200이상, 1000이상, 10,000이상, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1004] 일 바람직한 실시형태에서 웰면적과 웰 깊이의 평방의 비율은 3～20 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 20～100 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 100～1000 사이, 다른 일 바람직한 실시형태에서는 1000～10,000 사이이다.

[1005] 장치를 기술하고 주장할 필요가 있다. 부피는 작고 미지수이다

[1006] **17. 비샘플 부피에 의하여 발생하는 영향을 수정하여 정확하게 정량한다(c)**

[1007] 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.

[1008] C1.두 플레이트 사이의 샘플의 관련부피를 확정할 때 비샘플재료에 의하여 발생하는 영향을 수정하는 방법은

[1009] (a) 샘플의 관련부피가 정량된 샘플을 획득하는 단계;

[1010] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[1011] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[1012] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 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 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇고, 관련부피는 비샘플재료의 부피를 포함할 수 있으며.

[1013] (e) 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 (i) 샘플의 관련부피의 측면적 및 (ii)비샘플재료의 부피를 측량하는 단계; 및

[1014] (f) 스페이서에 의하여 조절되는 관련부피의 두께를 이용하여 샘플의 관련부피를 계산하고 비샘플재료의 영향를

수정하는 단계;를 포함하며

[1015] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부부피이며, 비샘플재료는 샘플 재료가 아니다.

[1016] -두 플레이트 사이의 샘플에 대하여 이미징하여 비샘플 부피를 측량한다.

[1017] **18 간격을 2중 체크하여 적확히 정량한다.**

[1018] CROF에서 지정된 1조의 조건에 관하여, 스페이서와 플레이트가 닫힌 배치에서 사전 설정된 샘플 두께를 제공하더라도 특정CROF기간에는 실제의 1조의 조건은 기대와 다를 수 있으며 사전 설정된 최종 샘플 두께에 오차가 있게 될 수 있다. 이러한 오차를 감소시키기 위하여, 본 발명의 일 방면은 닫힌 배치에서 최종 샘플 두께를 2중 체크한다.

[1019] C2.두 플레이트 사이의 샘플의 관련부피두께를 확정하고 체크하는 방법은

[1020] . (a) 샘플의 관련부피가 정량된 샘플을 획득하는 단계;

[1021] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[1022] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 상기 플레이트들 중 하나 또는 둘에 샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[1023] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 전개하는 단계, 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 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇고, 관련부피는 비샘플재료의 부피를 포함할 수 있다.

[1024] (e) 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 (i) 샘플의 관련부피의 측면적 및 (ii)비샘플재료의 부피를 측량하는 단계; 및

[1025] (f) 비샘플재료의 영향을 수정하여 샘플의 관련부피를 계산하는 단계;를 포함하며

[1026] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부부피이며, 비샘플재료는 샘플 재료가 아니다.

[1027] **19 세정(WS)**

[1028] 본 발명에서 본 발명의 전부에 기재하는 방법과 장치에서 본 명세서에 기재한 플레이트 압인 및 유지의 실시형태의 하나의 또는 임의의 조합을 이용한다.

[1029] 측정에서 세정단계를 위한 방법은

[1030] (a) 상기 방법의 하나 또는 임의의 조합 중의 단계를 실행하는 단계, 및

[1031] (b) 플레이트 사이의 샘플 또는 이전매체를 세척하는 단계를 포함한다.

[1032] CROF를 사용하는 방법에서, 세정은 플레이트를 닫힌 배치로 유지하여 수행한다.

[1033] CROF를 사용하는 방법에서, 세정은 닫힌 배치하의 플레이트를 분리하여 진행한다.

[1034] 스펀지

[1035] **20 다중 단계에 의한 측정(MA)**

[1036] 본 발명에 관하여 본 공개에서 기술한 실시형태(즉 전부의 장절)는 (a)일 실시형태를 기타 실시형태와 조합하여 사용할 수 있으며, (b)동일한 실시형태(들을)를 여러번 사용하여, 및 (c)(a)와 (b)의 임의의 조합을 사용할 수 있다.

[1037] **MA1.**

[1038] 샘플 중 분석물을 측정하는 방법은

[1039] (a) 분석물을 구비하는 샘플을 획득하는 단계;

[1040] (b) CROF를 이용하는 방법을 수행하는 단계; 및

[1041] (c)플레이트를 분리하여 CROF를 이용하는 방법을 수행하는 단계를 포함한다.

[1042] 단락 MA1의 방법에서, 일부 실시형태에서 MA1의 단계(c) 이 후 진일보 최소 MA1의 방법에서 전부 단계 중의 동일한 단계들을 최소 1회 중복하는 것을 포함한다.

[1043] **MA2.** 샘플 중 분석물을 측정하는 방법은

[1044] (a) 분석물을 구비하는 샘플을 획득하는 단계;

[1045] (b) CROF를 이용하는 방법을 수행하는 단계;

[1046] (c) 플레이트를 분리하여 CROF를 이용하는 방법을 수행(세정)하는 단계; 및

[1047] (d) CROF를 이용하는 방법을 수행하는 단계를 포함한다.

[1048] 단락 MA2의 방법에서, 일부 실시형태에서 MA2의 단계(d) 이 후 진일보 최소 MA2의 방법에서 전부 단계 중의 동일한 단계들을 최소 1회 중복하는 것을 포함한다.

[1049] 단락 MA2의 방법에서, 일부 실시형태에서 MA2의 단계(c) 이 후 진일보 최소 MA1의 방법에서 전부 단계 중의 동일한 단계들을 최소 1회 중복하는 것을 포함한다.

[1050] **MA3.** 샘플 중 분석물을 측정하는 키트는

[1051] CROF를 이용하는 제1CROF 장치; 및

[1052] 제3플레이트를 포함하며, 제1CROF 장치의 플레이트가 분리될 때 제3플레이트는 제1CROF 장치의 하나의 플레이트와 조합하여 하나의 제2CROF 장치를 형성한다.

[1053] **MA4.** 샘플 중 분석물을 측정하는 키트는

[1054] CROF를 이용하는 제1CROF 장치;

[1055] CROF 장치의 플레이트의 샘플접촉구역에 있는 최소 하나의 결합부위 또는 저장부위; 및

[1056] 제3플레이트를 포함하며, 제1CROF 장치의 플레이트가 분리될 때 제3플레이트는 제1CROF 장치의 하나의 플레이트와 조합하여 하나의 제2CROF 장치를 형성하고;

[1057] 그 중 결합부위는 표적 분석물을 플레이트의 표면에 결합시키고, 저장부위에는 시약이 있고, 그 시약은 샘플과 접촉한 후 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산된다.

[1058] 이미징은 스마트폰을 사용하는 것을 포함한다. 이 부분의 방법은 진일보 광원으로 비추는 단계를 포함한다. 광원은 레이저, LED, 등 또는 카메라 섬광일 수 있다.

[1059] <u>샘플 중의 표적실체를 검출하는 측정을 수행하기 위한 키트(MQXA)</u>

[1060] 샘플 중의 표적실체를 측정하기 위한 키트는

[1061] a.하나의 제1 플레이트, 그 중 제1 플레이트의 하나의 표면에는 하나 또는 복수의 결합부위가 있고, 결합부위는 표적실체를 고정할 수 있으며, 결합부위에는 표적실체를 결합시키는 결합 파트너를 구비하며;

[1062] b.하나의 덮개판;

[1063] c.샘플, 덮개판과 제1 플레이트 사이의 내부 공간에 위치하며, 그 중 샘플은 샘플 중에서 이동할 수 있는 표적실체를 포함하고, 샘플의 형상은 변형할 수 있으며, 제1 플레이트와 제2 플레이트는 상호 상대적으로 이동할 수 있고, 샘플의 형상은 실질적으로 내표면과 공형이며(conformal), 최소 일부분의 샘플은 결합부위에 접촉하고, 배양기간에 내부 간격은 일정한 거리보다 작고, 샘플은 결합부위에 접촉하며;

[1064] d.이미징장치, 제1 플레이트의 표면 및/또는 덮개판의 표면을 이미징할 수 있고; 및

[1065] e., 내부 공간의 간격을 측량할 수 있는 측량장치를 포함한다.

[1066] 본 절의 방법은 스마트폰을 사용하는 것을 포함한다.

[1067] 본 절의 방법은 조명장치를 사용하는 것을 포함한다.

[1068] 조명장치는 레이저, LED, 등 또는 카메라 섬광등을 포함할 수 있다.

[1069] **21 플레이트 누르기와 유지(h)**

[1070] **압축.** CROF과정에서, 힘으로 두 플레이트를 압축하여 플레이트를 오픈 배치에서 닫힌 배치로 변화시킨다. 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.

[1071] 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 일부 실시형태에서, 외력을 부가하여 제1 플레이트와 제2 플레이트를 상호 상대방쪽으로 민다.

[1072] 플레이트를 오픈 배치로부터 닫힌 배치로 변화시키는 일부 실시형태에서, 외부압력이 제1 플레이트와 제2 플레이트의 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.

[1073] 일부 실시형태에서 압력은 최소 일부분이 모세관력에 의하여 제공되며, 이는 제1 플레이트와 제2 플레이트 사이의 액체 및 그에 상응하는 표면 장력과 플레이트들의 상호작용에 의한 것이다. 일부 실시형태에서 액체는 샘플 자체이거나 또는 액체와 혼합한 샘플이다. 어떤 실시형태에서 모세관력은 기타 힘과 함께 사용된다. 많은 경우, 샘플은 보통 액체 중에 있고 표면 장력이 모세관력을 삽입하는데 적합하다. 일부 실시형태에서 모세관력이 샘플을 변형시키는데 필요한 힘과 동일한 경우, 플레이트에 의한 샘플 변형은 자동적으로 정지된다.

[1074] 어떤 실시형태에서 제1 플레이트와 제2 플레이트 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.

[1075] 일부 실시형태에서 이는 상기 방법의 조합이다.

[1076] **점차적으로 누른다.** 어떤 실시형태에서 플레이트를 닫힌 배치로 변화시키는 압력은 "점차적으로 누르는" 과정에서 부가되며, 이는 먼저 플레이트의 하나의 위치에 압력을 가하고(즉, 압력을 부가), 그 후 점차 샘플의 기타 위치에 부가한다. 점차적으로 누르는 일부 실시형태에서, 샘플의 하나의 위치에서 그 샘플이 기대하는 두께로 변형된 후 상기 하나의 위치의 압력(샘플 자체의 모세관력 이 외)은 (i) 누르고 샘플 변형의 전체 과정에서 유지되며, (ii)기타 위치가 눌리울 때 해소되고, 또는 (iii)(i)플레이트의 어떤 일부분에 사용되거나, 및 (ii) 샘플의 다른 일부분에 사용된다.

[1077] 점차적으로 누르는 일 실시형태에서, 하나의 롤을 사용하여 제1 플레이트와 제2 플레이트(샘플은 플레이트 사이에 있고, 플레이트는 약간 유연하다)를 다른 하나의 롤 또는 평탄한 표면에 접근시킨다.

[1078] 다른 일 실시형태에서, 사람의 손가락은 플레이트(샘플도 마찬가지)를 누르는 공구이다. 누르는 것은 사람 손의 일부분으로 인체의 다른 일부분 (사람 손의 다른 일부분)에 대한 접촉이고 또는 사람 손의 물체(예를 들면 테이블 표면)에 대한 접촉이다. 일 실시형태에서,누르는 것은 샘플의 하나의 위치에서 시작되어 점차적으로 샘플의 기타 위치로 이동한다.

[1079] 점차적으로 누르는 일 실시형태에서, 압축 기체 분사는 먼저 플레이트 쌍의 하나의 위치(예를 들면 중심)(제1 플레이트와 제2 플레이트 사이에 위치하고, 그 중 하나의 플레이트는 약간 유연하다)에 유도되고, 그 압력은 점차적으로 플레이트 쌍의 다른 일부분으로 연장된다.

[1080] 다른 일 실시형태에서, 제1 플레이트와 제2 플레이트 중의 하나 또는 두개의 는 유연성이고 샘플의 하나의 위치에 접촉하며, 그 후 그 위치의 모세관력이 플레이트 쌍을 한 곳에 당겨(상호 상대방쪽으로) 샘플을 변형시킨다.

[1081] 점차적으로 누르는 우점은 비교적 작은 힘으로 샘플이 변형되도록 하며(힘이 동일하기에, 누르는 면적이 작을수록 단위 압력이 더 크다), 이는 샘플의 운동(변형)에 유리하며, 및/또는 샘플 중의 기포를 감소시킨다. 단위 압력이 클수록 샘플변형이 크다. 점차 누르는 것은 변형된 샘플의 두께 균일도를 개선하는데 유리하다.

[1082] **누름장치.** CROF 중의 샘플변형의 압력을 확정하는 장치는 여러가지 실시형태가 있다. 일부 실시형태는 사람 손으로 누르며, 예를 들면 사람 손가락으로 누른다. 어떤 실시형태는 누름장치를 사용하며, 그 중 누름장치는 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 제1 플레이트 및/또는 제2 플레이트를 직접 또는 간접

적으로 누른다. "직접"은 가압액체를 직접 제1 플레이트 및/또는 제2 플레이트에 부가하는 것을 의미하며; "간접 "은 제3물체를 통하여 부가하는 것을 의미한다. 누르는 어떤 실시형태는 누름장치와 방법의 상기 실시형태의 조합을 이용한다.

[1083] 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.

[1084] CROF에서 간격 제어장치는 기계 압력기, 기계 이동 스테이션, 사람의 손가락, 플레이트를 상호 상대방쪽으로 당기는 모세관력을 제공하는 액체, 플레이트에 압력을 부가하는 액체(공기 포함), 또는 그들의 조합을 포함한다.

[1085] 어떤 실시형태에서 (평행이동 및/또는 회전)기계적 재물대는 샘플변형과 샘플 두께의 제어에 사용되며 감시 시스템과 함께 작동한다.

[1086] 일부 실시형태에서 압력의 최소 일부분은 압력기(플레이트를 닫힌 배치로 변화시키는 장치)에 의하여 제공되고, 이는 플레이트들을 한데 눌러 닫힌 배치를 형성하게끔 배치된다.

[1087] 일부 실시형태에서 플레이트는 사람 손을 이용하여 누른다. 사람은 피검측자 또는 테스트를 진행하는 사람일 수 있고 또는 샘플을 채집하는 사람일 수도 있다.

[1088] 일부 실시형태에서 플레이트를 눌러서 두 플레이트를 한데 유지하는 것은 모세관력을 이용한다. 모세관력은 하나 또는 두개의 플레이트의 내표면의 적어도 일부분이 친수성을 구비하여 발생한다. 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.

[1089] 일부 실시형태에서 플레이트의 외표면에 압력을 부가하여 플레이트 내표면 간격을 감소시키는 장치는 플레이트 외표면에 공형인 접촉표면을 포함하며, 그 중 장치의 접촉표면은 플레이트 외표면에 접촉하는 장치의 표면이며, "플레이트의 외표면에 공형"은 장치의 표면이 압축 과정에서 변형할 수 있고 그 형상이 플레이트 외표면의 형상과 일치함을 의미한다. 하나의 예시적인 실시형태에서, 압축장치는 사람의 손가락이다. 다른 일 예시적인 실시형태에서, 압축장치능 유연성 플라스틱 또는 고무로 제조한 접촉표면이다.

[1090] **자아유지(압력을 제거한 후 최종의 샘플 두께를 유지).** CROF에서 누르는 일부 실시형태에서, 닫힌 배치에서 샘플이 변형된 후, 일부 압력이 제거되고, 샘플은 압력이 존재할 때와 동일한 최종 샘플 두께를 유지한다. 이러한 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 플레이트 위의 샘플의 습윤 특성에 의하여 발생한다.

[1091] 자아유지를 위하여 플레이트의 표면습윤 특성, 샘플과 플레이트의 총 접촉면적, 닫힌 배치에서의 최종 샘플 두께 또는 그들의 조합을 제어하여야 한다.

[1092] 자아유지를 얻기 위한 일부 실시형태에서, 플레이트 내표면의 하나 또는 두개는 친수성이다. 즉 플레이트 중의 임의의 하나는 친수성 내표면을 구비하고, 또는 두 플레이트가 전부 친수성 내표면을 구비한다.

[1093] 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 실시형태에서 자아유지를 달성하기 위한 최종 샘플 두께는 10 nm이하, 100 nm이하, 100 nm이하, 500 nm이하, 1 ㎛(마이크로미터)이하, 2㎛이하, 3㎛이하, 5㎛이하, 10㎛이하, 20㎛이하, 50㎛이하, 70㎛이하, 100㎛이하, 150 ㎛이하, 300㎛이하, 500㎛이하, 700㎛이하, 1000㎛이하, 1200㎛이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1094] 일부 실시형태에서 자아유지하는 플레이트와 접촉하는 샘플의 면적은 최대 10㎛^{2}, 최대 100㎛^{2}, 최대 200㎛^{2}, 최대 500㎛^{2}, 최대 1000㎛^{2}, 최대 2000㎛^{2}, 최대 5000㎛^{2}, 최대 8,000㎛^{2}, 최대 0.01 ㎟, 최대 0.05 ㎟, 최대 0.1 ㎟, 최대 0.5 ㎟, 최대 1 ㎟, 최대 5 ㎟, 최대 10 ㎟, 최대 50 ㎟, 최대 100 ㎟, 최대 500 ㎟, 최대 1,000 ㎟, 최대 2,000 ㎟, 최대 5,000 ㎟, 최대 10,000 ㎟, 최대 100,000 ㎟, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1095] 일부 실시형태에서 더 잘 자아유지하기 위하여, 플레이트 내표면 중의 하나 또는 두개의 습윤 특성은 수정된다.

[1096] HS.1일부 실시형태에서 CROF과정에서, 장치를 이용하여 압력을 삽입하여 플레이트를 닫힌 배치로 변화시키고, 닫힌 배치로 된 후, 장치에 의한 압력를 제거하며, 샘플 두께와 플레이트의 내표면 간격은 장치에 의한 압력을 제거하기 전과 대체로 동일하다. 일부 실시형태에서 앞의 단락의 방법에서, 진일보 플레이트 또는 플레이트 사이에서 신호를 판독하는 단계를 포함하며, 그 중 신호는 분석물, 실체, 라벨, 샘플 부피, 물질(즉, 화학물질)의 농도, 또는 이들의 임의의 조합에 관련되는 신호를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1097] 단락 SH.1의 방법에서, 장치는 사람의 손, 기계 클립, 기계 압력기, 기계 클램프, 기계 슬라이더, 기계 장치, 전자기 장치, 표면에서 회전하는 롤, 두 상호 마주하는 롤, 유체 압력기, 액압장치 또는 이들의 임의의 조합이다.

[1098] 단락 SH.1의 방법에서, 일부 실시형태에서 "샘플 두께와 플레이트의 내표면 간격은 장체에 의한 압력을 제거하기 전과 동일하다"는 압력을 제거하기 전과 후의 샘플 두께와 내표면 간격의 상대적 차가 0.001%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%이하, 또는 임의의 이상의 수치들 사이의 범위이매을 의미한다.

[1099] 단락 SH.1의 방법에서, 일부 실시형태에서 장체에 의한 압력을 제거한 후의 샘플 두께와 플레이트 내표면 간격은 사전 설정되었고, 그 중 "사전 설정"은 압력을 제거한 후의 두께와 간격이 지정된 압축조건하에서 압력을 제거하기 전이 이미 기지수임을 의미한다.

[1100] H1.샘플의 관련부피두께를 감소시키고 그 감소된 두께를 유지하는 방법은

[1101] (a) 샘플을 획득하는 단계, 샘플의 관련부피의 두께는 감소될 것이며;

[1102] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 두 플레이트를 획득하는 단계; 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 전부 스페이서들을 포함하며, 상기 스페이서들은 사전 설정된 스페이서간 거리와 높이를 가지고 있으며, 각 스페이서는 상응하는 플레이트에 고정되고;

[1103] (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;

[1104] (d) (c) 이 후 상기 플레이트들을 닫힌 배치로 변화시키는 누름장치를 이용하여 상기 샘플을 전개하는 단계, 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 상기 오픈 배치에 있을 때의 샘플의 최대 두께보다 얇고, 스페이서 중의 최소 하나는 샘플내에 있으며; 및

[1105] (e) (d) 이 후, 장치를 해소하는 단계를 포함하며, 그 중 누름장치를 해소한 후 플레이트 사이의 간격은 장치를 응용할 때와 동일 또는 대체로 동일하다.

[1106] 그 중 관련부피는 최소로 샘플의 일부분 또는 전부 부피이다.

[1107] 단락 H1의 방법에서, 플레이트들 사이의 간격과 대체로 동일한 비율은 최대 1%, 최대 2%, 최대 5%, 최대 10%, 최대 20%, 최대 50%, 최대 60%, 최대 70%, 최대 80%, 최대 90%, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위이다.

[1108] 예를 들면 CROF에서 사람의 손을 이용하여 두 플레이트를 닫힌 위치까지 압축하고, 그 후, 손과 손이 생성한 압력을 제거하지만 최종 샘플 두께는 손에 의한 압력이 존재할 때와 동일한다.

[1109] **22. 기타 조합**

[1110] 본 발명에서 본 공개의 각 실시형태(즉 전부의 장절)는 (a)단독으로 사용, (b)기타 실시형태 조합하여 사용, (c)여러회 사용, 및 (d)(a)~(c)의 임의의 조합으로 사용할 수 있다.

[1111] 본 발명에서 공개한 방법과 장치는 단독으로 사용할 수 있거나 또는 그 임의의 조합으로 사용할 수 있다. 용어 "QMAX"방법 또는 장치는 본 명세서에 기재한 실시형태의 방법 또는 장치이다.

[1112] 일부 실시형태에서,

[1113] 구체적으로 Q를 이용하여 제1절과 제2절에서 공개한 발명을 가리키고, A를 이용하여제3절과 제5절에서 공개한 발명을 가리키고, X를 이용하여제4절과 제5절에서 공개한 발명을 가리키고, M를 이용하여제6절에서 공개한 발명을 가리킨다. 따라서 제1, 2, 3, 5절에서 공개한 본 발명의 방법과 장치는 Q, X, A, M, QX, QA, QM, XA, XM, AM, QXA, QAM, XAM,QXAM의 형식으로 사용할 수 있다.

[1114] 표면 고정화 측정에서 Q, X, A,M를 응용하는 일부 실시형태는

[1115] a.제1 플레이트를 구비하며, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 최소 하나의 기지의 깊이와 부피의 웰을 구비하고, 상기 웰의 바닥면에는 하나 또는 복수의 표적실체를 샘플내에 고정할 수 있는 결합부위를 구비하고;

[1116] b.웰부피와 대체로 동일한 샘플을 웰에 침적시키고, 상기 샘플은 표적실체를 함유하며, 표적실체는 샘플 중에서 이동할 수 있고, 샘플형상은 변형 가능하며, 샘플은 일부분 웰만 덮으며(따라서 웰 깊이보다 더 큰 샘플 두께를 구비한다);

[1117] c.덮개판을 구비하며;

[1118] d.제1 플레이트와 덮개판은 상호 마주하고, 그 중 샘플은 제1 플레이트와 제2 플레이트의 내표면 사이에 있으며;

[1119] e.제1 플레이트와 제2 플레이트 내표면 사이의 간격을 감소시켜 샘플 두께를 감소시키며; 및

[1120] f.감소된 샘플 두께에서 샘플을 일정한 시간 배양시킨다.

[1121] 이상의 방법의 하나의 변체는 하나 또는 복수의 상기 단계를96웰 플레이트 또는 기타 플레이트에 응용하는 것이다. 본 발명의 1, 2, 3, 5절에서 공개한 방법과 장치는 단독으로 사용할 수 있거나 또는 그 임의의 조합으로 사용할 수 있다. 구체적으로 Q를 이용하여 제1절과 제2절에서 공개한 발명을 가리키고, A를 이용하여제3절과 제5절에서 공개한 발명을 가리키고, X를 이용하여제4절과 제5절에서 공개한 발명을 가리키고, M를 이용하여제6절에서 공개한 발명을 가리킨다. 제1, 2, 3, 5절에서 공개한 본 발명의 방법과 장치는 Q, X, A, M, QX, QA, QM, XA, XM, AM, QXA, QAM, XAM,QXAM의 형식으로 사용할 수 있다.

[1122] 표면 고정화 측정에서 Q, X, A,M를 응용하는 일부 실시형태는

[1123] a.제1 플레이트를 구비하고, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 최소 하나의 기지의 깊이와 부피의 웰을 구비하고, 상기 웰의 바닥면에는 하나 또는 복수의 표적실체를 샘플내에 고정할 수 있는 결합부위를 구비하고;

[1124] b.웰부피와 대체로 동일한 샘플을 웰에 침적시키고, 상기 샘플은 표적실체를 함유하며, 표적실체는 샘플 중에서 이동할 수 있고, 샘플형상은 변형 가능하며, 샘플은 일부분 웰만 덮는다(따라서 웰 깊이보다 더 큰 샘플 두께를 구비한다);

[1125] c.덮개판을 구비하며;

[1126] d.제1 플레이트와 덮개판은 상호 마주하고, 그 중 샘플은 제1 플레이트와 제2 플레이트의 내표면 사이에 있으며;

[1127] e.제1 플레이트와 제2 플레이트 내표면사이의 간격을 감소시켜 샘플 두께를 감소시키며; 및

[1128] f.감소된 샘플 두께에서 샘플을 일정한 시간 배양시킨다.

[1129] 이상의 방법의 하나의 변형은 하나 또는 복수의 상기 단계를96웰 플레이트 또는 기타 플레이트에 응용하는 것이다.

[1130] 상기 방법, 장치 및 시스템의 복수의 실시형태 는 샘플 부피의 정량(Q), 시약 첨가(a) 및/또는 측정 가속(X)(상응한 첫자모의 약어QA, QX, AX,QAX) 중의 하나 또는 복수의 특징을 조합하였다. Q, A, X, QA, QX, AX,QAX방법과 장치의 일부 실험은 아래와 같다.

[1131] **23. 시약**

[1132] 따로 설명하지 않는 한 용어 "시약"은 1가지 또는 여러가지 생물 작용제, 생물화학작용제 및/또는 화학 작용제이다. 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.

[1133] 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.

[1134] 일부 실시형태에서 먼저 시약을 액체 또는 증기의 형식으로 플레이트에 침적시키고, 그 후, CROF과정 전에 플레이트 상의 건조시약으로 건조시킨다.

[1135] **시약의 방출 시간을 제어.** A방법은 진일보 시약의 방출시간을 제어하는 단계를 포함할 수 있다(즉 시약이 어느 만큼 빠른 속도로 샘플중에 용해되는지의 시간을 측량한다). 시약의 시약 방출 시간을 제어하는 일부 실시형태는 시약 상부에 시약의 방출(샘플에 진입)에 영향을 주는 한가지 또는 여러가지 "방출제어재료"를 혼합하거나 코팅하는 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.

[1136] 제1 플레이트와 제2 플레이트의 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.

[1137] 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 액체샘플 중 분석물의 존재를 테스트하기 위해 설계된 측정 성분일 수 있다. 예를 들면 염화 이온는 이하의 임의의 방법을 통하여 측량할 수 있으며, 이러한 측정성분은 저장부위에 존재할 수 있다. 비색법 : 염화 이온은 티오시안산제이수은에서 티오시안산염을 대체한다. 유리 티오시안산염은 철 이온과 반응하여 유색 복합철 티오시안산염를 형성하며 이를 광도법으로 측량한다. 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. 수은 측정법 : 수은 이온의 표준 용액으로 염화물을 적정하여 $HgCl_2$ 수용성 복합체를 형성한다. 과량의 수은 이온은 지표 염료 디페닐가르바존과 결합하여 남색을 형성할 때 비색법에 의하여 반응의 적정 종점을 측정할 수 있다. 마찬가지로 마그네슘도 칼마자이트를 이용하여 비색법으로 측량할 수 있으며, 칼마자이트는 마그네슘과 반응하여 자홍으로 변한다. 포르자만 염료 테스트에 의하여; 마그네슘과 반응한 후 또는 마그네슘과 결합하여 남색 복합체 메틸티몰 블루를 형성할 때 600 nm 에서 방출한다. 마찬가지로 O-크레졸프탈린을 이용하고 비색법에 의하여 칼슘을 검출할 수 있으며, O-크레졸프탈린 복합체는 칼슘과 반응하여자색으로 변한다. 마찬가지로 중탄산염은 이색법으로 테스트할 수 있다. 왜냐 하면 포스포에놀피루브산 카르복실라아제 (PEPC) 촉매 반응에서 중탄산염(HCO_3^-)과 포스포에놀피루브산염(PEP)은 옥살로아세테이트과 인산염으로 전환하기 때문이다. 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 비례되는 반응 혼합물의 흡수광을 절감시킨다. 혈액 요소 질소는 비색 테스트에서 검출될 수 있으며, 그 중 디아세틸 또는 페아론은 뇨소와 함께 황색 색원체를 생성하며, 광도법에 의하여 정량할 있거나, 뇨소를 암모니아 또는 탄산을 전환시키는효소 우레아제를 여러번 사용하여 예를 들면 i)암모니아와 α-케토글루타르산이 반응할 때 340 nm에서 흡광도가 절감되고, ii)요소가 용해된 용액의 전도성의 증가율를 측량하여 측정할 수 있다. 마찬가지로 크레아티닌은 비색 측량할 수 있으며 알칼리성 피크르산염 용액으로 샘플을 처리하여 홍색 복합체를 얻을 수 있다. 크레아틴은 비Jaffe반응을 이용하여 측량할 수 있으며, 이 반응측량은 크레아티닌이 크레아티닌이미노히드롤라아제에 의해 가수분해될 때 생성하는 암모니아를 측량한다. 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 색층 분석할 때 메인 헤모글로빈A 피크 앞에 3개이상의 작은 피크가 용해되며 이 3개의 작은 피크는 헤모글로빈A1a, A1b, A1c라고 칭한다. 이상의 "쾌속 " 헤모글로빈은 2단계의 반응에서 포도당과 헤모글로빈의 불가역적 부착에 의하여 형성되는 것이다. 헥소키나아제은 아데노신 3인산 (ATP)과 마그네슘 이온이 존재할 때 헥소키나아제(HK)에 의하여 포도당

이 인산화되어 포도당-6-인산과 아데노신 2인산 (ADP)을 생성하는 측정에서 측량할 수 있다. 포도당-6-인산탈수소효소(G6P-DH)은 포도당-6-인산을 글루코산-6-인산으로 산화시키고, 동시에 NAD+를 NADH로 환원시킨다. 340 nm의 흡수광의 증가는 샘플 중의 포도당 농도와 정비례된다. HDL, LDL, 트리글리세리드는 Abell-Kendall법으로 측량할 수 있으며, 이 방법은 콜레스테롤을 가수분해 및 추출한 후 Liebermann-Burchard시약(무수 초산, 빙초산 및 농축 황산의 혼합 시약)을 이용하여 620 nm에서 현색하는 것에 관한 것이다. 형광 분석을 이용하여 트리글리세리드 참고치를 확정할 수 있다. 혈장 고비중 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 측정은 헤파린-염화 마그네슘으로 전혈장(LDL和VLDL) 중의 아포단백질B을 함유한 지질단백질을 침전시킨 후 혈장 총 콜레스테롤과 동일한 방법으로 측량한다. 이상의 화합물은 콜레스테롤 에스테르와 유리 콜레스테롤을 정량화하는 효소 구동 반응에 기초한 측정에서 비색하여 검출할 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 과산화 효소는 탐침과 과산화 수소 사이의 반응에 촉매 작용을 하며, 양자는 1:1의 비율로 결합한다. 샘플은 기지 농도의 콜레스테롤 표준하에서 비교한다.

[1138] **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.

[1139] **시약의 위치.** 시약은 하나 또는 두개의 플레이트 위에 응용 및/또는 배치할 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.

[1140] 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.

[1141] **24. 응용, 샘플과 더 많은 생물/화학 생물지표**

[1142] 본 발명의 응용은 (a) 어떤 질병의 단계에 관련되는 화합물 또는 생물지표의 검출, 정제 및 정량, 질병은 예를 들면 정염병, 기생충병, 손상, 심혈관 질병, 암증, 정신장애, 신경정신 질병 및 기질성 질병(예를 들면 폐병, 신장병); (b) 미생물의 검출, 정제 및 정량, 예를 들면 환경에서 오는 바이러스,진균, 세균,환경은 물, 토양 또는 생물 샘플(예를 들면 조직, 체액); (c) 음식물 안전 또는 국가 안전에 위험을 형성하는 화합물 또는 생물 샘플의 검출과 정량, 예를 들면 유독한 폐료, 탄저; (d)의학 또는 생리감시 중의 중요 파라미터의 정량, 예를 들면 포도당, 혈액속 산소 수준, 전혈 통계; (e)생물 샘플 중 특정DNA 또는 RNA의 검출과 정량, 생물 샘플은 예를 들면 세포, 바이러스, 체액; (f)게놈 분석을 위한 염색체와 미토콘드리아 중 DNA의 유전자 서열 배열과 비교; 또는 (g)예를 들면 약물 합성 또는 정제 기간의 반응산물의 검출, 등 이상의 (a)~(g)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1143] 검출은 부동한 샘플 기질 예를 들면 세포, 조직, 체액, 대변 중에서 수행할 수 있다. 관심 체액는 양수, 수양액, 유리체액, 혈액(예를 들면 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청등), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀에지), 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액(비강 배출액 및 가래 포함), 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지(피부 오일), 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변 및 입김 응축물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서 상기 샘플은 인간의 체액을 포함한다.

[1144] 일부 실시형태에서 샘플은 세포, 조직, 체액, 대변, 양수, 수양액, 유리체액, 혈액, 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청, 모유, 뇌척수액, 귀지, 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액, 비강 배출액, 가래, 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지, 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변, 입김 응축물 중의 최소 1가지를 포함한다.

[1145] 실시형태에서, 샘플은 생물 샘플, 환경샘플, 생물화학샘플 중의 최소 하나이다.

[1146] **응용, 샘플과 더 많은 생물/화학 생물지표**

[1147] 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 부동한 분야의 부동한 응용에 사용되며, 샘플 중 하나 또는 복수의 분석물의 존재 또는 결실 및/또는 양을 확정할 것을 기대한다. 예를 들면 본 발명의 방법은 단백질, 펩티드, 핵산, 합성 화합물, 무기 화합물 등을 검출하는데 사용한다. 상기 각 분야는 인류, 수의, 농업, 식품, 환경, 약물 테스트 및 기타를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1148] 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법은 핵산, 단백질 또는 샘플 중 기타 생물분자를 검출하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 방법은 샘플 중의 1조의 생물지표, 예를 들면 두 또는 복수의 부동한 단백질 또는 핵산생

물지표를 검출하는 것을 포함한다. 예를 들면 방법은 생물 샘플 중의 2가지 이상 질병생물지표의 쾌속 임상검출에 이용되며, 예를 들면 피검측자 중의 질병 상황을 진단하는데 사용되거나, 또는 진행 중의 피검측자의 질병 상태의 관리와 치료 등에 이용될 수 있다. 상술한 바와 같이 의사 또는 기타 의료 제공자와의 통신은 의사 또는 기타 의료 제공자가 가능한 고려사항을 알고 인식하는 것을 더 잘 확보할 수 있고, 따라서 더 잘 적당한 행동을 취할 수 있다.

[1149] 본 발명의 장치, 시스템과 방법의 응용은 (a)어떤 질병의 단계에 관련되는 화합물 또는 생물지표의 검출, 정제 및 정량, 질병은 예를 들면 정염병, 기생충병, 손상, 심혈관 질병, 암증, 정신장애, 신경정신 질병 및 기질성 질병(예를 들면 폐병, 신장병); (b) 미생물의 검출, 정제 및 정량, 예를 들면 환경에서 오는 바이러스, 진균, 세균, 환경은 물, 토양 또는 생물 샘플(예를 들면 조직, 체액); (c) 음식물 안전 또는 국가 안전에 위험을 형성하는 화합물 또는 생물 샘플의 검출과 정량, 예를 들면 유독한 폐료, 탄저; (d) 의학 또는 생리감시 중의 중요 파라미터의 정량, 예를 들면 포도당, 혈액속 산소 수준, 전혈 통계; (e) 생물 샘플 중 특정DNA 또는 RNA의 검출과 정량, 생물 샘플은 예를 들면 세포, 바이러스, 체액; (f) 게놈 분석을 위한 염색체와 미토콘드리아 중 DNA의 유전자 서열 배열과 비교; 또는 (g) 반응 산물의 검출, 예를 들면 약물 합성 또는 정제 기간, 이상의 (a)~(g)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 장치, 시스템과 방법의 일부 구체적인 응용을 더 상세히 설명한다.

[1150] 본 발명의 응용은 (a) 어떤 질병의 단계에 관련되는 화합물 또는 생물지표의 검출, 정제 및 정량, 질병은 예를 들면 정염병, 기생충병, 손상, 심혈관 질병, 암증, 정신장애, 신경정신 질병 및 기질성 질병(예를 들면 폐병, 신장병); (b) 미생물의 검출, 정제 및 정량, 예를 들면 환경에서 오는 바이러스,진균, 세균,환경은 물, 토양 또는 생물 샘플(예를 들면 조직, 체액); (c) 음식물 안전 또는 국가 안전에 위험을 형성하는 화합물 또는 생물 샘플의 검출과 정량, 예를 들면 유독한 폐료, 탄저; (d) 의학 또는 생리감시 중의 중요 파라미터의 정량, 예를 들면 포도당, 혈액속 산소 수준, 전혈 통계; (e) 생물 샘플 중 특정 DNA 또는 RNA의 검출과 정량, 생물 샘플은 예를 들면 세포, 바이러스, 체액; (f) 게놈 분석을 위한 염색체와 미토콘드리아 중 DNA의 유전자 서열 배열과 비교; 또는 (g) 반응 산물의 검출, 예를 들면 약물 합성 또는 정제 기간, 이상의 (a)~(g)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다

[1151] 검출은 부동한 샘플 기질 예를 들면 세포, 조직, 체액, 대변 중에서 수행할 수 있다. 관심 체액는 양수, 수양액, 유리체액, 혈액(예를 들면 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청등), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀에지), 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액(비강 배출액 및 가래 포함), 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지(피부 오일), 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변 및 입김 응축물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.일부 실시형태에서 샘플은 사람의 체액을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 샘플은 세포, 조직, 체액, 대변, 양수, 수양액, 유리체액, 혈액, 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청, 모유, 뇌척수액, 귀지, 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액, 비강 배출액, 가래, 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지, 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변, 입김 응축물 중의 최소 1가지를 포함한다.

[1152] 일부 실시형태에서 샘플은 생물 샘플, 환경 샘플, 생물화학샘플 중의 최소 1가지 이다.

[1153] 본 발명 중의 장치, 시스템과 방법의 실시는 a) 샘플을 획득하고, b) 샘플 중의 분석물과 포획제의 결합에 적합한 조건하에서 샘플을 결합표적 분석물의 포획제를 함유한 CROF 장치에 응용하고, c) CROF 장치를 세정하고, d) CROF 장치를 판독하여 샘플 중 분석물의 양의 측량결과를 획득하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 분석물은 생물지표, 환경지표 또는 식품지표일 수 있다. 어떤 실례 중의 샘플은 액체샘플이며, 진단 샘플(예를 들면 타액,혈청, 혈액, 타액, 소변, 땀액, 눈물, 정액 또는 점액); 강, 바다, 호수, 비, 눈, 하수, 하수처리 유출물, 농업 유출물, 공업 유출물, 수도물 또는 음용수에서 획득한 환경 샘플; 또는수도물, 음용수, 조리식품, 가공식품 또는 생식품으로부터 획득한 식품 샘플일 수도 있다.

[1154] 임의의 실시형태에서, CROF 장치는 미세유체장치에 설치하고 단계b)는 샘플을 CROF 장치를 포함하는 미세유체장치에 응용하는 것을 포함할 수 있다.

[1155] 임의의 실시형태에서, 판독단계d)는 CROF 장치에서 나오는 형광 또는 발광신호를 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[1156] 임의의 실시형태에서, 판독단계d)는 CROF 장치를 판독하도록 배치된 휴대식 장치로 CROF 장치를 판독하는 것을 포함할 수 있다. 휴대식 장치는 스마트폰과 같은 휴대전화일 수 있다.

[1157] 임의의 실시형태에서, CROF 장치는 CROF 장치에 결합될 수 있는 분석물-포획제 복합체의 표지제를 포함할 수 있다.

[1158] 임의의 실시형태에서, 본 발명 중의 장치, 시스템과 방법은 c)와 d) 사이에 진일보 ROF장치에 결합된 분석물-포획제 복합체의 표지제를 CROF 장치에 응용하는 단계를 포함할 수 있으며 CROF 장치를 세정한다.

[1159] 임의의 실시형태에서, 판독단계d)는 CROF 장치의 식별자를 판독하는 것을 포함할 수 있다. 식별자는 광학바코드, RFID 태그 또는 그들의 조합일 수 있다.

[1160] 임의의 실시형태에서, 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 진일보 대조샘플을 결합분석물의 포획제를 함유하는 대조CROF 장치에 응용하는 것을 포함할 수 있으며, 그 중 대조샘플은 기지의 측량할 수 있는 분석물을 포함하고, 대조CROF 장치를 판독하여 샘플 중 기지의 측량할 수 있는 분석물의 대조측량치를 획득할 수 있다.

[1161] 임의의 실시형태에서, 샘플피검측자로부터 획득한 진단샘플일 수도 있고, 분석물은 생물지표일 수 있고, 샘플 중 측량하는 분석물의 양은 질병 또는 병태를 진단할 수 있다.

[1162] 임의의 실시형태에서, 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 진일보 피검측자와의 사이에서 보고를 접수하거나 발송하는 것을 포함하며, 그 보고는 생물지표의 측량양, 무질병 또는 병태의 리스크 또는 리스크가 낮은 개체내의 생물지표 측량치의 범위, 그 중 측량치 범위의 생물지표의 측량양은 질병 또는 병태를 진단할 수 있다.

[1163] 임의의 실시형태에서, 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 진일보 샘플 중 생물지표의 측량양을 포함하는 정보에 근거하여 피검측자를 진단하는 것을 포함한다. 어떤 경우에는 진단단계는 원격 위치에 생물지표 측량양을 포함하는 데이터를 발송하고 그 측량을 포함하는 정보에 근거하여 원격 위치로부터 진단을 접수하는 것을 포함한다.

[1164] 임의의 실시형태에서, 생물지표는 표B1, B2, B3 또는 B7에서 선택할 수 있다. 일부 실례에서 생물지표는 표B1, B2 또는 B3의 단백질에서 선택할 수 있다. 일부 실례에서 생물지표는 표B2, B3 또는 B7의 핵산에서 선택할 수 있다. 일부 실례에서 생물지표는 표B2의 감염원에 기원하는 생물지표에서 선택할 수 있다. 일부 실례에서 생물지표는 표B7의 微RNA(miRNA)에서 선택할 수 있다.

[1165] 임의의 실시형태에서, 응용단계b)는 샘플 중에서 miRNA를 분리하여 분리된 miRNA샘플을 생성하고 분리된 miRNA샘플을 디스크 결합 도트 온 필라 안테나(CROF 장치)어레이에 응용하는 것을 포함할 수 있다.

[1166] 임의의 실시형태에서, CROF 장치는 여러가지 포획제, 각종 포획제 결합은 표1, 2, 3 및/또는 7에서 선택한 생물지표를 결합하며, 그 중 판독단계d)는 샘플 중 복수의 생물지표의 측량양을 획득하는 것을 포함하고, 그 중 샘플 중의 여러가지 생물지표의 양은 질병 또는 병태를 진단할 수 있다.

[1167] 임의의 실시형태에서, 포획제는 항체 에피토프일 수 있고, 생물지표는 항체 에피토프에 결합하는 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서 항체 에피토프는 표B4, B5 또는 B6에서 선택한 생물분자 또는 그 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서 항체 에피토프는 표5에서 선택한 알레르겐 또는 그 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서 항체 에피토프는 표6에서 선택한 감염원에 기원하는 생물분자 또는 그 단편일 수 있다.

[1168] 임의의 실시형태에서, CROF 장치는 표B4, B5 및/또는 B6에서 선택한 여러가지 항체 에피토프를 포함할 수 있고, 그 중 판독단계d)는 샘플 중 여러가지 에피토프 결합 항체의 측량양을 획득하는 것을 포함하며, 그 중 샘플 중의 여러가지 에피토프 결합 항체의 양은 질병 또는 병태를 진단할 수 있다.

[1169] 임의의 실시형태에서, 샘플은 환경 샘플일 수 있으며, 그 중 분석물은 환경지표일 수 있다. 일부 실시형태에서 환경지표는 표B8에서 선택한다.

[1170] 임의의 실시형태에서, 상기 방법은 피검측자가 샘플을 획득한 환경 중에 폭로되어 있는 안전성과 위해성을 나타내는 보고를 접수하거나 제공하는 것을 포함한다.

[1171] 임의의 실시형태에서, 상기 방법은 환경지표 측량양을 포함한 데이터를 원격 위치에 발송하고, 피검측자가 샘플을 획득한 환경 중에 폭로되어 있는 안전성과 위해성을 나타내는 보고를 접수하는 것을 포함한다.

[1172] 임의의 실시형태에서, CROF 장치 어레이는 여러가지 포획제를 포함할 수 있고, 각종 포획제는 표B8에서 선택한 환경지표에 결합되며, 그 중 판독단계d)는 샘플 중 여러가지 환경지표의 측량양을 획득하는 것을 포함할 수 있다.

[1173] 임의의 실시형태에서, 샘플는 식품 샘플일 수 있고, 그 중 분석물은 식품지표일 수 있으며, 그 중 샘플 중의 식품지표의 양은 소비용 식품의 안전성과 관련된다. 일부 실시형태에서 식품지표는 표B9로부터 선택한다.

[1174] 임의의 실시형태에서, 상기 방법은 피검측자가 샘플을 획득한 식품을 소비하는 안전성과 위해성을 나타내는 보고를 접수하고 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[1175] 임의의 실시형태에서, 상기 방법은 식품지표 측량양을 포함한 데이터를 원격 위치에 발송하고, 피검측자가 샘플을 획득한 식품을 소비하는 안전성과 위해성을 나타내는 보고를 접수하는 것을 포함할 수 있다

[1176] 임의의 실시형태에서, CROF 장치 어레이는 여러가지 포획제를 포함할 수 있고, 각종 포획제는 표B9에서 선택한 식품지표에 결합되며, 그 중 획득은 샘플 중 여러가지 식품지표의 측량양을 획득하는 것을 포함할 수 있으며, 그 중 샘플 중 여러가지 식품지표의 양은 소비용 식품의 안전성과 관련된다.

[1177] 본 명세서는 본 발명의 장치, 시스템과 방법을 구현하는 키트를 더 제공한다.

[1178] 임의의 부피의 샘플이 CROF 장치에 응용될 수 있다. 부피의 실례는 약10 mL이하, 5 mL이하, 3 mL이하, 1마이크로 리터(μL, 여기에서는"uL"로도 기재)이하, 500 μL이하, 300 μL이하, 250 μL이하, 200 μL이하, 170 μL이하, 150 μL이하, 125 μL이하, 100 μL이하, 75 μL이하, 50 μL이하, 25 μL이하, 20 μL이하, 15 μL이하, 10 μL이하, 5 μL이하, 3 μL이하, 1 μL이하, 0.5 μL이하, 0.1 μL이하, 0.05 μL이하, 0.001 μL이하, 0.0005 μL이하, 0.0001 μL이하, 10 pL이하, 1 pL이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

[1179] 일 바람직한 실시형태에서 CROF 장치 및 그 변체에 응용되는 샘플 부피는 약 100 μL이하, 75 μL이하, 50 μL이하, 25 μL이하, 20 μL이하, 15 μL이하, 10 μL이하, 5 μL이하, 3 μL이하, 1 μL이하, 0.5 μL이하, 0.1 μL이하, 0.05 μL이하, 0.001 μL이하, 0.0005 μL이하, 0.0001 μL이하, 10 pL이하, 1 pL이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[1180] 다른 일 바람직한 실시형태에서, CROF 장치및 그 변체에 응용되는 샘플 부피는 약 10 μL이하, 5 μL이하, 3 μL이하, 1 μL이하, 0.5 μL이하, 0.1 μL이하, 0.05 μL이하, 0.001 μL이하, 0.0005 μL이하, 0.0001 μL이하, 10 pL이하, 1 pL이하, 또는 이러한 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[1181] 샘플의 양은 약 1방울의 샘플일 수 있다. 샘플의 양은 찌른 손가락 또는 손끝에서 채집한 양일 수 있다. 샘플의 양은 현미침 또는 정맥 채취에서 채집한 양일 수 있다.

[1182] 샘플 래원에서 획득한 후 샘플은 진일보의 처리를 거치지 않고 사용하거나 또는 처리하여 관심있는 분석물을 많이 함유하고, 큰 입자 물질, 용해되거나 떠 있는 고체 샘플을 제거 등을 구현할 수 있다.

[1183] 임의의 적당한 방법을 이용하여 샘플을 CROF 장치에 응용할 수 있다. 적당한 방법은 피펫, 점적기, 주사기 등을 사용할 수 있다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 계량봉 형식의 지지부재에 구비되어 있고, 상술한 바와 같이 샘플은 계량봉의 샘플접수구역을 샘플에 담그어 CROF 장치에 응용할 수 있다.

[1184] 샘플은 1회 또는 복수 회에 채집할 수 있다. 시간을 경과하여 채집되는 샘플은 (본 명세서에 기재하는 바와 같이, CROF 장치에 응용하고 샘플 중 분석물의 측량양을 획득한다) 집중되고(/또는) 처리된다. 일부 실례에서 시간을 경과하여 획득하는 측량결과는 집중될 수 있으며, 또는 시간에 따른 종단적 분석에 이용하여 선정, 진단, 치료 및/또는 질병 예방을 추진할 수 있다.

[1185] 상술한 바와 같이 임의의 편리한 방식으로 CROF 장치를 세정하여 미결합된 샘플 성분을 제거할 수 있다. 어떤 실시형태에서 결합완충액으로 CROF 장치의 표면을 세정하여 미결합된 샘플성분을 제거한다.

[1186] 분석물의 검출 가능한 표기는 임의의 편리한 방법을 통하여 완성할 수 있다. 분석물은 직접 또는 간접적으로 표기할 수 있다. 직접 표기에서 샘플 중의 분석물은 샘플을 CROF 장치에 응용하기 전에 표기한다. 간접 표기에서는 아래의 기술과 같이 표기되지 않은 샘플 중의 분석물은 샘플을 CROF 장치에 응용한 후 표기하여 미표기된 분석물을 포획한다.

[1187] **데이터 처리.**

[1188] 어떤 실시형태에서 본 발명의 장치는 CROF 장치를 판독한 데이터를 처리하도록 배치되었다. 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.

[1189] 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.

[1190] 어떤 실시형태에서 CROF 장치에서 획득한 데이터을 처리하도록 배치된 장치는 처리를 수행하는 소프트 웨어 실행방법을 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.

[1191] 어떤 실시형태에서 상기 장치는 표시 페이지가 장치의 메모리에 저장되어 있는 소프트웨어에 의하여 해석될 때 비디오 디스플레이 또는 터치스크린 디스플레이에 정보를 표시하도록 배치되었다. 본 명세서에 기재한 표시 페이지는 임의의 적합한 소프트웨어, 예를 들면 하이퍼텍스트 표기언어("HTML"), 동태적 하이퍼텍스트 표기언어("DHTML"), 확장 가능한 하이퍼텍스트 표기언어("XHTML"), 확장 가능한 표기언어("XML") 또는 기타 비디오 또는 기타 사용자가 일정하게 이해할 수 있는 디스플레이에 표시하는 컴퓨터 파일을 제작할 수 있는 소프트웨어 언어로 제작될 수 있다. 로직,코드, 데이터, 명령에 의한 임의의 컴퓨터 가독매체는 임의의 소프트웨어 또는 단계 또는 방법을 수행할 수 있다.

[1192] 네트워크는 인터넷을 포함하는 경우, 표시 페이지에는 적당한 유형의 웹페이지를 포함할 수 있다.본 발명의 표시 페이지는 삽입식 기능을 포함할 수 있으며 저장장치에 저장한 소프트웨어 프로그램, 예를 들면 VBScript루틴, JScript루틴, JavaScript루틴, Java소프로그램, ActiveX부품, ASP.NET, AJAX, Flash소프로그램, Silverlight소프로그램 또는 AIR루틴을 포함한다.

[1193] 표시 페이지는 그래픽 사용자 인터페이스 기술의 널리 알려진 특징, 예를 들면 프레임, 윈도우, 스크롤 바, 버튼, 아이콘과 하이퍼링크, 및 "지시와 클릭" 인터페이스 또는 터치스크린 인터페이스와 같은 널리 알려진 특징을 포함할 수 있다. 도형화한 사용자 인터페이스의 버튼, 아이콘, 메뉴 옵션 또는 하이퍼링크를 지시하고 클릭하는 것은 버튼, 옵션 또는 하이퍼링크를 "선택"한다고도 한다. 본 발명의 표시 페이지는 미디어 특징, 멀티터치, 화소 센스, IR LED의 표면에 의한 카메라를 구비하거나 구비하지 않는 시각에 의한 대화를 포함할 수 있다.

[1194] 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.

[1195] 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 샘플에서 나오는 신호의 검출, 샘플의 검출에 사용되는 장치 또는 시약의 수학 운산 또는 수정 및/또는 교정에 의한 최초의 데이터 수정; 수치(예를 들면 농도 수치)의 계산; 비교(예를 들면 기준선, 역치, 표준곡선, 역사 데이터, 또는 기타 센서에서 나오는 데이터); 테스트가 정확한지 여부의 확정, 이상치 또는 관심을 가지는 원인의 수치 또는 결과(예를 들면 정상 또는 접수할 수 있는 범위보다 높거나 낮거나 또는 이상 상황을 지시)를 돌출히 하는 것; 또는 이상 상황이 존재하는 결과의 조합을 공동으로 지시; 곡선 맞추기; 데이터를 수학 또는 기타 분석 추리의 기초로 하는 것(연역, 귀납, 베이스, 또는 기타 추리) 및 기타 적합한 처리를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 처리는 처리하는 데이터와 장치에 저장되어 있는 데이터 베이스를 비교하여 피검측자가 실행하는 행동코스의 명령을 얻는다.

[1196] 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 경보를 사용할 수 있는 상황을 검출하는데 이용할 수 있다.

[1197] 데이터 저장유닛은 샘플에 관련되는 보고의 생성에 이용될 수 있는 기록 또는 기타 정보를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 장치는 CROF 장치로부터 기원한 데이터를 접수하도록 구성될 수 있다. 따라서, 어떤 경우 장치는 피검측자가 제공하는 샘플과는 무관하지만 진단에 관련되는 데이터를 수신하도록 구성될 수 있다. 이상의 데이터는 연령, 성별, 키, 체중, 개인 및/또는 가정 병력을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태에서 상기 장치는 CROF 장치에 기원 또는 독립되는 샘플의 데이터를 처리하도록 구성된다.

[1198] **네트워크.**

[1199] 어떤 실시형태에서 장치는 예를 들면LAN, WAN(예를 들면 인터넷), 개인 구역 네트워크, 통신 네트워크(예를 들면 전화 네트워크), 핸드폰 네트워크, 이동 네트워크, 무선 네트워크, 데이터 제공 네트워크 또는 임의의 기타 종류의 네트워크에서 통신하도록 구성될 수 있다. 어떤 실시형태에서 장치는 무선 기술, 예를 들면 블루투스 또는 RTM 기술을 이용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서 장치는 각종 통신방법, 예를 들면 모뎀으로 전화 접속연결, 예를 들면 TI, 종합 서비스 디지털 네트워크(ISDN) 또는 케이블 등의 직접연결을 이용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서 무선연결은 예시적인 무선네트워크, 예를 들면 무선통시망, 위성 또는 무선호출 네트워크, 일반 패킷 무선 서비스(GPRS), 또는 로컬데이터 전송시스템, 예를 들면 어더넷 또는 LAN의 토큰링을 이용할 수 있다.

[1200] 일부 실시형태에서 상기 장치는 적외선 통신부품을 이용하여 무선통신할 수 있다. 어떤 실시형태에서 상기 장치는 컴퓨터 파일을 수신하도록 배치되며, 상기 파일은 메모리에 저장되어 있고 네트워크를 통하여 서버로부터 발송한다. 장치는 유형의 컴퓨터 가독매체를 수신할 수 있고, 컴퓨터 가독매체는 장치의 영구적 또는 임시 메모리에 저장하거나 또는 장치에 의하여 영향 또는 작동을 발기할 수 있는 명령, 로직, 데이터 또는 코드를 포함할 수 있다. 하나 또는 복수의 장치는 기타 컴퓨터의 파일에 접근할 수 있는 컴퓨터 파일 또는 링크를 통신할 수 있다.

[1201] 일부 실시형태에서 장치는 개인 컴퓨터, 서버, 노트북 컴퓨터, 이동장치, 태블릿, 휴대전화, 핸드폰, 위성전화, 스마트폰(예를 들면 애플, 안드로이, 블랙베리, Palm, 심비안, Windows), 개인 휴대 정보 단말기, 블루투스장치, 무선호출기, 고정전화, 또는 기타 네트워크장치이다. 이런 장치는 통신할 수 있는 장치일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "휴대전화"는 무선전화 네트워크, IP전화(VoIP)네트워크(예를 들면 세션개시프로토콜(SIP)) 또는 802.11x프로터컬을 이용하는 무선LAN(WLAN)또는 이들의 임의의 조합에서 사용하는 휴태전화이다. 어떤 실시형태에서 상기 장치는 휴대용이고 작은 것이며, 소비자의 지갑 및/또는 호주머니에 넣을 수 있다(예를 들면 호주머니 크기).

[1202] **미세유체 통로**

[1203] 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 일체로 구성된 미세유체 플랫폼 또는 장치이다. 미세유체장치는 부동한 샘플 수신 구역을 구비하고, CROF 장치로 샘플 중의 분석물을 검출하고, 수조 중의 폐기 재료 등을 수집하도록 구성될 수 있다. 따라서, 어떤 실시형태에서 상술한 바와 같이 미세유체 통로 플랫폼은 미세유체장치의 샘플수신구역에 응용하는 샘플을 분석물을 검출하도록 구성된 CROF 장치로 인도하는 유체처리부품을 포함할 수 있다. 유체처리부품은 1가지 또는 여러가지 유체를 미세유체장치를 통과하도록 인도한다. 일부 실례에서 유체처리부품은 예를 들면 샘플용액, 완충액 등에 한정되지 않는 유체를 인도하도록 구성된다. 액체처리부품은 패시브 펌프와 미세유체 통로를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 경우에는 패시브 펌프는 모세관 구동하는 미세 흐름 처리에 사용되어 유체가 본 명세서에서 공개한 미세유체장치를 통과하도록 경로를 정하도록 구성된다. 어떤 실례에서 미세유체 유체처리부품은 소부피의 유체, 예를 들면 1 mL이하, 예를 들면 500 μL이하, 100 μL이하를 포함, 예를 들면 50 μL이하, 또는 25 μL이하, 또는 10 μL이하, 또는 5 μL이하, 또는 1 μL이하를 배달하도록 구성된다. 따라서, 어떤 실시형태에서는 외부의 전원으로 미세유체장치를 조정하고 본 발명 중의 장치, 시스템과 방법을 실행할 필요가 없다.

[1204] 어떤 실시형태에서 미세유체장치의 치수 범위는 5 mm×5 mm ~100 mm×100 mm이며, 50 mm×50 mm이하의 치수를 포함하고, 예를 들면 25 mm×25 mm이하, 또는 10 mm×10 mm이하이다. 어떤 실시형태에서 미세유체장치의 두께 범위는 5 mm~0.1 mm, 예를 들면 3 mm~0.2 mm이고, 2 mm~0.3 mm, 또는 1 mm~0.4 mm를 포함한다.

[1205] 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 용기내, 예를 들면 다웰 플레이트의 웰내에 설치한다. CROF 장치는 진일보 다웰 플레이트의 바닥 또는 웰벽에 일체로 구성할 수 있다.

[1206] 일부 실시형태에서 CROF 장치(예를 들면 미세유체장치 또는 다웰플레이트)를 포함하는 지지부재는 지지부재 중에 포함된 CROF 장치의 식별자를 구비할 수 있다. 식별자는 지지부재(예를 들면 미세유체장치)에 형성된 물체일 수 있다. 상술한 바와 같이 식별자는 휴대식 장치, 예를 들면 휴대전화 또는 스마트폰에 의하여 판독될 수 있다.일부 실시형태에서 카메라는 식별자의 영상을 포획할 수 있으며, 상기 영상은 분석되어 미세유체장치에 포함된 CROF 장치를 식별할 수 있다.일 실례에서 식별자는 바코드이다. 바코드는 1D 또는 2D바코드일 수 있다. 일부 실시형태에서 식별자는 신호증강탐지기를 식별할 수 있는 하나 또는 복수의 식별 가능한 신호를 발사할 수 있다. 예를 들면 식별자는CROF 장치의 표식을 지시할 수 있는 적외선, 초음파, 광, 소리, 전기, 또는 기타 신호

를 제공할 수 있다. 식별자는 전파식별(RFID) 태그를 이용할 수 있다.

[1207] 식별자는 미세유체장치 또는 다웰 플레이트에 존재하는 CROF 장치의 특정 유형을 확정하도록 하는 정보를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 식별자는 데이터 베이스의 비밀번호를 제공하며, 데이터 베이스는 각 식별자 비밀번호를 미세유체장치 또는 다웰플레이트 중에 존재하는 CROF 장치 유형의 특정 정보와 연관시킨다. CROF 장치 유형의 특정 정보는 CROF 장치가 검출하도록 구성된 분석물의 표식, CROF 장치에 결합될 수 있는 특정 분석물의 위치 좌표, 각 분석물의 검출 민감도 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 데이터 베이스는 특정CROF 장치에 관련되는 유효기간, 생산번호를 포함하는 기타 정보를 포함할 수 있다. 데이터는 휴대식 장치에 존재할 수 있고, 컴퓨터 가독매체, 또는 휴대식 장치에 의하여 접근할 수 있는 원격 서버에 제공될 수 있다.

[1208] 본 발명의 방법의 진일보 방면은 분석물 측량 양 및 획득한 분석물의 래원에 관련되는 기타 정보, 예를 들면 진단샘플의 진단 또는 건강 상황, 환경 샘플 노출 리스크, 식품 샘플의 건강 리스크 등을 지시하는 보고를 제공하거나 수신하는 것을 포함한다. 임의의 편리한 형식으로 보고를 제공 또는 수신될 수 있다. 그 형식은 장치의 스크린에 표시한 보고를 보는 것, 피검측자에게 발송한 전자메일 또는 서류 정보를 보는 것, 장치가 생성한 오디오 정보를 듣는 것, 장치가 생성한 진동 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1209] 상기 보고는 분석물을 획득한 래원과 래원과 관련되는 임의의 적합한 정보를 포함할 수 있다.일부 실례에서 보고는 광도, 파장, 편광를 포함하는 광데이터, 및 기타 빛의 데이터, 예를 들면 광학 탐지기에서 나오는(예를 들면 광전증배관, 광다이오드, 전하 결합장치, 광도계, 분광계, 카메라) 및 기타 감광센서부품과 장치의 출력, 이를 테면 흡수율 데이터, 투과율 데이터, 탁도 데이터, 광도 데이터, 파장 데이터 (하나, 두개 또는 더 많은 파장 또는 일정한 파장 범위를 포괄), 반사율 데이터, 굴절율 데이터, 복굴절율 데이터, 편광 및 기타 광데이터; 영상데이터, 예를 들면 디지털 카메라로부터 나오는 데이터; 데이터를 획득하기 위한 CROF 장치와 관련되는 식별자정보; 상기와 같이 처리하는 데이터 등를 포함할 수 있다. 상기 보고는 샘플의 정성 또는 정량 방면을 대표할 수 있다.

[1210] 어떤 방면에서, 보고는 피검측자에세 분석물의 존재 또는 결실, 분석물의 농도, 기지의 분석물의 존재 또는 수준과 관련되는 제2질환상황의 존재 또는 결실, 기지의 분석물의 존재 또는 수준과 관련되는 제2질환상황의 확율 또는 가능성, 기지의 분석물의 존재 또는 수준과 관련되는 제2질환상황을 발생할 수 있는 가능성, 기지의 분석물의 존재 또는 수준과 관련되는 제2질환상황을 발생할 수 있는 가능성의 변화, 기지의 분석물의 존재 또는 수준과 관련되는 제2질환상황의 진도 등을 지시할 수 있다. 기지의 분석물의 존재 또는 수준과 관련되는 제2질환상황은 진단샘플의 질병 또는 건강 상황, 환경 샘플의 독성 또는 기타 유해 환경, 식품 샘플의 변질 또는 오염된 음식 등을 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 보고는 사용자에게 조치를 취할 것을 단촉하거나 소견하는 지시 예를 들면 의학적 도움을 청구, 약을 사용, 활동을 정지, 활동을 개시 등 지시를 포함한다. 상기 보고는 경보를 포함할 수 있다. 경보의 하나의 실례는 장치에서 착오를 검출해냈는지 여부 또는 분석물 농도가 사전 설정된 역치를 초과하였는지 여부 등일 수 있다. 보고의 내용은 임의의 적당한 형식, 이를 테면 문자, 도표, 도형, 동영상, 소리, 음성, 진동 등으로 표현할 수 있다.

[1211] 어떤 실시형태에서 보고는 본 발명장치(예를 들면 휴대전화)의 사용자에게 행동 제안을 제공한다. 이상의 소견은 장치(예를 들면 탐지기와 휴대전화)의 테스트 데이터에 근거하여 하나 또는 복수의 데이터의 집합과 함께 제공된다. 이상의 데이터 집합은 이동장치에 사전에 설치된 일자, 접근할 수 있는 저장장치의 데이터을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 그 중 저장장치는 로컬에서 사용할 수 있는 것이거나 또는 원격에서 접근할 수 있는 것일 수 있다.

[1212] 어떤 실시형태에서 휴대전화 디스플레이에서 상기각 제안은 각자의 색상이 있다.

[1213] 어떤 실시형태에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 원격 위치에 분석물 측량양을 포함하는 데이터를 발송하고, 원격 위치로부터 분석을 수신하는 것을 포함한다(예를 들면 진단, 안전정보 등). 상술한 바와 같이 임의의 편리한 방법데이터를 원격 위치에 전송한다. 상기 전송은 전자신호, 무선주파신호, 광신호, 무선전화 신호 또는 유선이거나 무선으로 연결하여 전송하는 임의의 기타 유형의 신호를 이용할 수 있다. 임의의 데이터 전송과 또는 전자 데이터의 기술 또는 본 명세서의 기타 부분에 기술한 전송은 전자신호, 무선주파신호, 광신호, 무선전화신호 또는유선이거나 무선으로 연결하여 전송하는 임의의 기타 유형의 신호를 통하여 진행할 수 있다. 전송되는 데이터는 CROF 장치에서 얻는 데이터 및/또는 이미 처리된 데이터 및/또는 생성된 보고를 포함할 수 있다. 전송되는 데이터는 CROF 장치에서 발생한 것이 아닌 데이터를 포함할 수 있으며, 즉 피검측자로부터 획득한 샘플의 일 방면을 표현하지 않지만 상술한 바와 같이 샘플을 획득한 피검측자의 기타 방면의 데이터를 표현한다.

[1214] 본 공개의 진일보 방면은 다중화CROF 장치와 같은 여러가지 분석물에 결합하는 여러가지 포획제를 포함하는 CROF 장치를 포함한다. 이런 실례에서, 여러가지 포획제를 함유하는 CROF 장치는 부동한 유형의 분석물(단백질, 핵산, 항체 등)을 검출하도록 구성될 수 있다. 어레이내의 위치, 부동한 분석물에 결합하는 검출 가능한 라벨의 발사 파장 또는 상기의 조합에 의거하여 부동한 분석물은 어레이에서 상호 구분된다.

[1215] 어떤 실시형태에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 대조샘플을 결합분석물의 포획제를 함유하는 대조CROF 장치에 응용하는 것을 포함하며, 그 중 대조샘플은 기지의 측량할 수 있는 분석물을 함유하고, 대조CROF 장치를 판독하여 샘플 중 기지의 측량할 수 있는 분석물 의 대조측량치 을획득한다. 어떤 실시형태에서 CROF 장치가 미세유체장치에 존재할 때, 대조CROF 장치는 테스트샘플을 응용하는 CROF 장치와 동일한 장치 중에 존재할 수 있다. 어떤 실시형태에서 대조샘플로부터 획득한 대조측량결과는 테스트샘플 중 분석물의 절대량을 획득하는데 이용할 수 있다. 어떤 실시형태에서 대조샘플로부터 획득한 대조측량결과는 테스트샘플 중 분석물의 표준화 상대량을 획득하는데 이용할 수 있다.

[1216] **유용성**

[1217] 본 발명의 방법은 각종 부동한 응용에 이용되어 샘플 중 하나 또는 복수의 분석물의 존재 또는 결실 및/또는 양을 확정할 것을 기대된다.예를 들면 본 발명의 방법은 단백질, 펩티드, 핵산, 합성 화합물, 무기 화합물 등을 검출하는데 사용한다.

[1218] 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법은 핵산, 단백질 또는 샘플 중 기타 생물분자를 검출하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 방법은 샘플 중의 1조의 생물지표, 예를 들면 두 또는 복수의 부동한 단백질 또는 핵산생물지표를 검출하는 것을 포함한다.예를 들면 방법은 생물 샘플 중의 2가지 이상 질병생물지표의 쾌속 임상검출에 이용되며, 예를 들면 피검측자 중의 질병 상황을 진단하는데 사용되거나, 또는 진행 중의 피검측자의 질병 상태의 관리와 치료 등에 이용될 수 있다. 상술한 바와 같이 의사 또는 기타 의료 제공자와의 통신은 의사 또는 기타 의료 제공자가 가능한 고려사항을 알고 인식하는 것을 더 잘 확보할 수 있고, 따라서 더 잘 적당한 행동을 취할 수 있다.

[1219] 본 발명의 장치, 시스템과 방법의 응용은 (a) 어떤 질병의 단계에 관련되는 화합물 또는 생물지표의 검출, 정제 및 정량, 질병은 예를 들면 정염병, 기생충병, 손상, 심혈관 질병, 암증, 정신장애, 신경정신 질병 및 기질성 질병(예를 들면 폐병, 신장병); (b) 미생물의 검출, 정제 및 정량, 예를 들면 환경에서 오는 바이러스,진균, 세균,환경은 물, 토양 또는 생물 샘플(예를 들면 조직, 체액); (c) 음식물 안전 또는 국가 안전에 위험을 형성하는 화합물 또는 생물 샘플의 검출과 정량, 예를 들면 유독한 폐료, 탄저; (d) 의학 또는 생리감시 중의 중요 파라미터의 정량, 예를 들면 포도당, 혈액속 산소 수준, 전혈 통계; (e) 생물 샘플 중 특정DNA 또는 RNA의 검출과 정량, 생물 샘플은 예를 들면 세포, 바이러스, 체액; (f) 게놈 분석을 위한 염색체와 미토콘드리아 중 DNA의 유전자 서열 배열과 비교; 또는 (g) 예를 들면 약물 합성 또는 정제 기간에 반응산물을 검출 등 이상의 (a)~(g)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 장치, 시스템과 방법의 일부 구체적인 응용을 더 상세히 설명한다.

[1220] **진단방법**

[1221] 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법은 생물지표를 검출하는데 이용된다. 일부 실시형태에서 본 발명에서 CROF의 장치, 시스템과 방법을 이용하여 특정 생물지표의 존재 또는 결실, 및 혈액, 혈장, 혈청 또는 기타 체액 또는 분비물 중 특정 생물지표 농도의 증가 또는 감소를 검출하며, 체액 또는 분비물은 소변, 혈액, 혈청, 혈장, 타액, 정액, 전립선액, 유두 흡입액, 눈물, 땀액, 대변, 얼굴샘플, 뇌척수액, 세포용해물 샘플, 양수, 위장액, 생체조직 등이지만 이에 한정되지 않는다. 따라서, 샘플, 예를 들면 진단 샘플은 부동한 종류의 액체상태 또는 고체상태 샘플을 포함할 수 있다.

[1222] 일부 실례에서 샘플은 진단할 피검측자의 체액샘플일 수 있다. 일부 실례에서 고체 또는 반고체의 샘플을 제공할 수 있다. 이상의 샘플은 피검측자로부터 채집한 조직 및/또는 세포를 포함할 수 있다. 샘플은 생물 샘플일 수 있다. 생물 샘플의 실례는 혈액, 혈청, 혈장, 콧물, 비인두 세척물, 타액, 소변, 위액, 척수액, 눈물, 대변, 점액, 땀액, 귀에지, 오일, 선상 분비물, 뇌척수액, 조직, 정액, 질액, 종양조직에서 나온 간질성 액체, 안액, 척수액, 인후면봉, 호흡, 머리카락, 손톱, 피부, 바이옵시, 태반액, 양수, 제대혈, 림파액, 강수, 가래, 고름, 미생물군, 태분, 모유, 배기성 응축액 및/또는 기타 분비물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 샘플은 비인두 세척물을 포함할 수 있다. 콧물, 인후면봉, 대변샘플, 머리카락, 손톱, 귀에지, 입김 및 기타 고체, 반고체 또는 액체샘플은 예를 들면 분석하기 전에 고정되거나 가변의 시간으로 추출 완충액에서 처리할 수 있다. 필요하

면 완충액 또는 그와 동일한 양의 샘플은 그 후 기타 액체샘플에 대하여 유사한 처리를 할 수 있다. 피검측자의 조직샘플의 실례는 결체조직, 근육조직, 신경조직, 상피조직, 연골, 암샘플 또는 뼈를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1223] 일부 실례에서 진단샘플을 채취받은 피검측자는 건강한 개체일수도 있고 또는 최소 질병 또는 건강 상황이 의심받는 개체일 수 있다. 일부 실례에서 피검측자는 환자일 수 있다.

[1224] 어떤 실시형태에서 CROF 장치는 피검측자에 의하여 제공되는 샘플내의 생물지표에 특이성 결합하는 포획제를 포함하도록 구성된다. 어떤 실시형태에서 생물지표는 단백질일 수 있다. 어떤 실시형태에서 생물지표 단백은 CROF 장치내에 존재하는 항체 포획제에 의하여 특이성 결합한다. 어떤 실시형태에서 생물지표는 CROF 장치내에 존재하는 항원 포획제에 의하여 특이성 결합하는 항체이다. 어떤 실시형태에서 생물지표는 핵산 포획제에 의하여 특이성 결합하는 핵산이고, 상기 핵산 포획제는 이중 가닥 핵산생물지표의 단일 가닥 또는 이중 가닥과 상호 보완하거나, 또는 단일 가닥 생물지표와 상호 보완한다. 어떤 실시형태에서 생물지표는 핵산결합단백을 통하여 특이성 결합하는 핵산이다. 어떤 실시형태에서 생물지표 단백질은 앱타머를 통하여 특이성 결합한다.

[1225] 생물지표의 존재 또는 결실 또는 생물지표 농도의 현저한 변화는 질병 리스크, 개체의 질병의 존재를 진단하거나, 또는 개체 체내 질병의 치료하는데 이용된다. 예를 들면 특정 생물지표 또는 생물지표 패널의 존재는 개체의 약물 치료 또는 요법관리의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 잠재적인 약물 요법을 평가할 때 생물지표는 예를 들면 존활 또는 불가역적 질병 등 자연 종말점의 대체물로 사용될 수 있다. 치료가 생물지표를 개변하면, 이는 건강을 개선하는데 직접적 관련이 있으며 생물지표는 특정치료 또는 요법관리의 임상 수익을 평가하는 대리 종말점으로 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 개체내에서 검출한 특정 생물지표 또는 생물지표 패널의 개성화 진단과 치료를 추진한다. 상술한 바와 같이 본 발명의 장치, 시스템과 방법의 고민감도는 질병과 관련되는 생물지표의 조기 진단을 추진한다. 이동장치로 여러가지 생물지표를 검출하는 능력은 예를 들면 스마트폰은 민감도, 확장성을 결합하였고 사용이 용이하며, 본 공개의 방법은 휴대식 및 임상현장 또는 쾌속 진단의 분자진단에 이용될 수 있다.

[1226] 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법은 질병 또는 질병 상태의 생물지표를 검출하는데 이용된다. 어떤 실례에서 본 발명의 방법은 생물지표를 검출하는데 이용되며, 이상의 생물지표는 세포신호경로의 표지 및 세포내통신에 이용되며, 약물의 전송과 백신 개발에 이용된다. 예를 들면 본 발명의 방법은 질병, 건강 또는 양성 샘플 중 생물지표의 검출 및/또는 정량에 이용된다. 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법은 정염병 또는 질병 상태의 생물지표를 검출하는데 이용된다. 어떤 경우에는 생물지표는 예를 들면 단백질, 핵산, 탄수화합물, 소분자 등에 한정되지 않는 분자생물지표일 수 있다.

[1227] 본 발명의 방법은 예를 들면 상기의 생물지표의 검출 및/또는 정량; 일정한 간격으로 무증상 피검측자의 샘플을 선택 측정; 예상측정, 생물지표의 존재와 수량은 가능한 질병과정을 예측; 층화측정, 피검측자의 부동한 약물 치료에 대한 반응을 예측 가능; 효과측정, 약물 치료의 효과를 감시; 등에 한정되지 않는 진단 측정에 이용된다.

[1228] 일부 실시형태에서 피검측자 생물 센서는 샘플 병원체 중의 표적 핵산을 검출하여 병원체 감염을 진단할 수 있다. 표적 핵산은 예를 들면 인류면역결핍 바이러스1,2(HIV-1,HIV-2), 인류T-세포 백혈병 바이러스1,2(HTLV-1,HTLV-2), 호흠기 세포융합 바이러스(RSV), 아데노바이러스, B형간염 바이러스(HBV), C형간염 바이러스(HCV), EB바이러스(EBV), 인유두종 바이러스(HPV), 수두 대상포진 바이러스(VZV), 거대 세포 바이러스(CMV), 단순 헤르퍼스 바이러스 1 및 2(HSV-1 및 HSV-2), 인류 헤르퍼스 바이러스8(HHV-8, 라고도 칭함. 카포시육종 헤르퍼스 바이러스), 및 황열 바이러스, 뎅기열 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 및 에볼라 바이러스를 포함하는 플라비 바이러스에서 선택한 바이러스에서 온 것일 수 있다. 그러나 본 발명은 핵산(예를 들면 DNA 또는 RNA), 상기 바이러스의 서열을 검출하는데 한정되지 않고, 당연히 기타 수의학 및/또는 사람용 의약에서 중요한 병원체에 응용할 수 있다.

[1229] DNA서열의 동원성에 의하여 인유두종 바이러스(HPV)는 진일보 70종 이상의 유형으로 나뉜다. 이상의 유형은 부동한 질병을 초래한다.1, 2, 3, 4, 7, 10, 26-29형HPV은 양성 사마귀를 초래한다 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25,46-50형HPV는 면역 체계가 약화된 환자에게 병변을 일으킬 수 있다. 6, 11, 34, 39, 41-44,51-55형은 생식기 구역의 점막과 호흠도 점막에 양성 뾰족사마귀를 초래한다. 16,18형HPV는 의학상 특별히 관심하는 것으로서, 이는 생식기 점막 상피의 형성이상을 일으키며, 자궁경부, 질, 외음부 및 항문관의 침입성 암과 높은 비율의 관련이 있다. 인유두종 바이러스DNA의 통합은 자궁경부암의 발암에 결정적인 요인으로 간주된다. 인유두종 바이러스은 예를 들면 그 외피 단백질 L1, L2의 DNA서열에서 검출해낼 수 있다. 상응하게 본 발명의 방법은 조

직샘플 중 16 및/또는 18형 HPV의 DNA서열을 검출하여 평가 발암의 리스크를 평가하는데 적합하다.

[1230] 본 발명의 장치, 시스템과 방법을 이용하여 진단 샘플 중 검출된 기타 병원체는 수두 대상포진, 표피 포도상구균, 대장간균, 메티실린 내성(耐性) 황색 포도 구균(MSRA), 황색 포도상구균, 사람 포도상구균, 엔테로코커스 패칼리스, 녹농균, 스타필로코커스 캐피티스, 스태필로코커스 와르네리, 폐렴간균, 인플루엔자균, 스타필로콕쿠스 시뮬란스, 폐렴사슬알균 및 칸디다 알비칸스; 임질(임질 나이세리균), 매독(매독담창구), 클라미디아(트라코마 클라미디아), 비임질성 요도염(유레아라즘 우레아리티컴(Ureaplasm urealyticum))), 연성 하감(헤모필루스 듀크레이), 트리코모나스 질염(질편모충염), 녹농균, 메티실린 내성(耐性) 황색 포도 구균(MRSA), 폐렴간균, 인플루엔자균,황색 포도상구균, 스테노트로포모나스 말토필리아, 혈우병 인플루엔자균, 대장균, 엔테로코커스 패칼리스, 적변 세균, 혈우병파라헤몰리티쿠스, 배설강 장구균, 칸디다 알비칸스, 모락셀라 카타랄리스, 폐렴사슬알균, 시트로박터 프룬디균, 엔테로코커스 패시움, 클렙셀라 옥시토카,슈도모나스 플루오센스, 나이세리아 메닝기디 데스,고름사슬알균(스트렙토콕쿡스피오게네스), 카리니 폐렴균, 페렴간균레지오넬라 뉴모필라(Klebsella pneumoniae Legionella pneumophila,), 폐렴미코플라스마, 및 결핵균등과 표B2, B6에 표시한 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1231] 어떤 경우에는 CROF 장치는 낮은 농도로 존재하는 생물지표를 검출하는데 이용할 수 있다. 예를 들면 CROF 장치는 용이하게 얻을 수 있는 체액(예를 들면 혈액, 타액, 소변, 눈물등)에서 암증 항원을 검출, 용이하게 얻은 체액에서 조직 특이성 질병의 생물지표(예를 들면 신결 시스템이 혼란한 생물지표(이를 테면 알츠하이머병의 항원))를 검출, 감염(특히 낮은 적정 수준의 잠복 바이러스의 검출, 예를 들면 HIV)의 검출, 모체 혈액 중의 태아 항원 검출, 피검측자 예를 들면 혈액 중의 외원성 화합물 (예를 들면 약물 또는 오염물)의 검출에 이용할 수 있다.

[1232] 아래의 표B1~B3은 본 발명의 CROF 장치(적당한 단일 클론 항체, 핵산 또는 기타 포획제와 결합하여 사용할 때)를 이용하여 검출해낸 생물지표 및 그 관련질병의 리스트를 제공한다. 생물지표의 하나의 잠재적 래원(예를 들면 "CSF"; 뇌척수액)도 표에 표시하였다. 많은 경우 본 발명의 생물센서는 표시한 부동한 체액 중의 생물지표를 검출할 수 있다. 예를 들면 뇌척수액(CSF)에서 발견한 생물지표는 소변, 혈액 또는 타액에서 식별될 수 있다. 본 분야의 기술자는 본 발명의 CROF 장치는 많은 본 분야의 기지의 질병 또는 건강 상황 진단에 유리한 더 많은 생물지표를 포획하고 검출하도록 구성될 수 있음을 잘 요해할 것이다.

[1233] 특별한 설명이 없는 한 생물지표는 단백질 또는 핵산(예를 들면 mRNA) 생물지표일 수 있다. 특별한 설명이 없는 한 진단은 샘플 중 생물지표의 수준의 증가 또는 저하와 관련된다. 2015년 9월 29일에 제출한 미국 임시 특허출원 제62/234, 538호의 표1과 표2는 생물지표를 기재하였으며, 상기 생물지표는 진단하는 질병에 이용될 수 있고, 그 중 생물지표를 검출해낼 수 있는 샘플의 리스트, 상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다.

[1234] 일부 실례에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 샘플 래원의 피검측자에게 그의 건강 상황을 알리는데 이용된다. 본 발명 중의 장치, 시스템과 방법이 진단 또는 측량하는 건강 상황은 화학평형, 영양건강, 운동, 피로, 수면, 압력, 전기 당뇨병, 알레르기. 노쇠, 환경독소중에 폭로, 살충제, 제초제, 합성 호르몬 유사체, 임산, 폐경, 남성 갱년기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 2015년 9월 29일에 제출한 미국 임시특허출원 제62/234,538호의 표3은 CROF 장치(적당한 단일 클론 항체, 핵산 또는 기타 포획제와 결합하여 사용할 때)을 이용하여 검출될 수 있는 생물지표 및 그 관련건강 상황의 리스트를 제공하였고, 상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다.

[1235] 일부 실례에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법이 검출할 수 있는 생물지표는 샘플 중의 항체이며, 예를 들면 진단 샘플은 샘플 래원 피검측자의 질병 또는 건강 상황을 증명할 수 있다. 항체 분석물을 검출하도록 구성된 CROF 장치는 항체 에피토프를 함유할 수 있으며, 항체분석물은 포획제로서 항체 에피토프와 특이성 결합한다. 어떤 경우에는 질병 또는 건강 상황은 자체 면역성 질병과 관련되며, 그 중 자체의 항체(자기항체)가 자체 면역반응을 유발한다. 일부 실시형태에서 관심 있는 항체 분석물은 항체IgA, IgM, IgE, IgD 또는 IgG항체이다. 일부 실례에서 표지제는 항체분석물 구역에 특이성 결합되는 부분을 포함할 수 있으며, 그 항체분석물은 특정 유형의 항체에 대하여 특이성이 있다. 예를 들면 펩티드M, SSL7 또는 자칼린(Jacalin)을 함유한 표지제는 IgA에 특이성 결합될 수 있고, 단백질G을 함유하는 표지제는 IgG에 특이성 결합될 수 있다. 단백질L는 전부 유형의 항체에 결합될 수 있다.

[1236] 표B4는 자체 항체표적 리스트를 제공하였고, 그 전체 또는 에피토프 단편은 본 발명의 장치, 시스템과 방법 중의 포획제로 이용하여 샘플 중 에피토프 결합 항체분석물의 양을 측량할 수 있으며, 이에 의하여 관련 질병 또

는 건강 상황, 예를 들면 자체 면역질병을 진단할 수 있다. 어떤 경우에는 질병 또는 건강 상황은 알레르겐의 면역반응과 관련된다. 표B5는 항원 리스트를 제공하였고, 그 전체 또는 에피토프 단편은 본 발명의 장치, 시스템과 방법 중의 포획제로 이용하여 샘플 중 에피토프 결합 항체분석물의 양을 측량할 수 있으며, 이에 의하여 관련질병 또는 건강 상황, 예를 들면 알레르기를 진단할 수 있다. 어떤 실례에서 질병 또는 건강 상황은 전염병과 관련되며, 그 중 전염제는 전염제(예를 들면 리포폴리당류, 독소, 단백질 등)에서 오는 하나 또는 복수의 에피토프의 항체의 측량양 정보에 의하여 진단할 수 있다. 표B6는 전염제어서 나오는 에피토프의 리스트를 제공하였고, 그 전체 또는 에피토프 단편은 본 발명의 장치, 시스템과 방법 중의 포획제로 이용하여 샘플 중 에피토프 결합 항체분석물의 양을 측략할 수 있으며, 이에 의하여 관련질병 또는 건강 상황, 예를 들면 감염을 진단할 수 있다. 본 진단 방법에 적용하는 기타 에피토프 또는 항원은 예를 들면 PCT출원WO 2013164476에 기재하였고,상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다. 본 분야의 기술자는본 발명CROF 장치는 많은 질병 또는 건강 상황진단에 유리한 더 많은 항체분석물을 포획하고 검출하도록 구성될 수 있음을 잘 요해할 것이다. CROF 장치는 CROF 장치에 존재하는 에피토프가 상호 반응하지 않고, 즉 에피토프는 CROF 장치에 존재하는 많은 에피토프 비특이성 결합의 항체와 결합하게끔 구성될 수 있다.

[1237] 2015년 9월 29일에 제출한 미국 임시특허출원 제62/234, 538호의 표4-6(각각)는 본 방법을 이용하여 검출할 수 있는 전형적인 자기항체 에피토프, 알레르겐 에피토프 및감염제에서 유도된 에피토프의 리스트를 기재하였고, 상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다.

[1238] 일부 실례에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법에 의하여 검출되는 생물지표는 질병 또는 건강 상황에 관련되는 미소 RNA(miRNA)생물지표이다. 아래의 표B7는 본 CROF 장치(적당한 상호 보완하는 핵산 또는 기타 포획제와 결합하여 사용할 때)를 이용하여 검출하는 미소RNA(miRNA)생물지표와 그에 관련되는 질병/건강 상황의 리스트를 제공하였다. 2015년 9월 29일에 제출한 미국 임시특허출원 제62/234, 538호의 표7은 예시적인 미소RNA(miRNA)표지와 미소 RNA를 이용하여 진단할 수 있는 질병의 리스트를 기재하였고, 상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다.

[1239] 본 발명의 방법은 검증 측정에도 사용된다. 예를 들면 검증 측정은 잠재적인 질병 생물지표는 많은 개체 사이의 질병의 존재 또는 결실의 믿음직한 지표임을 검증 또는 확인하는데 이용된다. 본 발명의 방법은 측정 시간이 짧고, 최소의 시간내에 복수의 샘플을 선별하기 위한 처리량의 증가를 추진시킬 수 있다.

[1240] 일부 실례에서 본 발명의 방법은 실험실을 설립하지 않고 사용할 수 있다. 상당한 분석 연구실험실 장비와 비교하여 본 발명의 방법은 휴대용 시스템내에서 비교할 만한 분석민감도를 제공할 수 있다. 어떤 경우에는 무게와 조작 비용이 전형적인 고정 실험실 장비보다 더 적다. 본 발명의 방법은 의학 훈련을 받지 않은 사람이 비처방전 가정환경에서 운용하여 샘플 중 하나 또는 복수의 분석물을 검출할 수 있다. 본 발명의 방법은 임상환경(예를 들면 병실침대옆)에서 이용하여, 쾌속 진단하거나 고정 연구 실험실 설비가 비용 또는 기타 원인에 의하여 제공되지 않는 환경에서 이용할 수 있다.

[1241] 상술한 바와 같이 본 발명CROF 장치는 샘플 중의 핵산을 검출하는데 이용될 수 있다. 상기 진단 응용 외에 본 발명의CROF 장치는 여러가지 약물 연구와 연구 응용에 이용할 수 있다. 예를 들면 본 발명CROF 장치는 질병 또는 병태(그 중 핵산의 존재는 질병 또는 병태의 생물지표를 제공한다)의 진단 또는 감시; 약물 표적 (그 중 예를 들면 핵산은 질병 또는 병태에서 부동하게 표현되며 약물 치료의 표적으로할 수 있다)의 발견; 약물 선택(그 중 핵산의 수준을 감시하여 약효과를 감시한다); 약물 민감성 확정(약물 민감성은 핵산의 특정 형태와 관련); 및 기본 연구(그 중 샘플 중 핵산의 존재를 식별할 것을 기대하며, 또는 어떤 실시형태에서 2개 이상 샘플에서 특정 핵산의 상대적 수준을 확정한다)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 여러가지 응용에 이용될 수 있다.

[1242] 어떤 실시형태에서 2개 이상의 부동한 핵산샘플 중 핵산의 상대적 수준은 상기 방법을 이용하여 획득하고 비교할 수 있다. 이상의 실시형태에서, 상기 방법에서 획득한 결과는 일반적으로 샘플 중 핵산 의 총량(예를 들면 RNA 조성)으로 표준화되며, 비교한다. 이는 비율 비교 또는 기타 방법으로 진행할 수 있다. 특정 실시형태에서 2개 이상의 부동한 핵산샘플의 핵산 형태를 비교하여 특정 질병 또는 병태와 관련되는 핵산을 확정할 수 있다.

[1243] 일부 실례에서 부동한 샘플은 "실험"샘플, 즉 관심 있는 샘플, 및 "대조"샘플을 포함할 수 있고, 실험 샘플은 그와 비교할 수 있다. 많은 실시형태에서, 부동한 샘플은 세포 유형 쌍 또는 그 성분, 하나의 세포 유형은 관심 세포 유형, 예를 들면 이상 세포, 다른 하나의 세포 유형은 대조세포 유형, 예를 들면 정상 세포이다. 세포의 두 성분을 비교하면, 상기 성분은 일반적으로 두 세포의 동일 성분이다. 그러나 어떤 실시형태에서 동일 세포의 두 성분을 비교할 수 있다. 예시적인 세포 유형 쌍은 예를 들면 조직 생검에서(예를 들면 병환 조직, 이를 테면 결장, 젖, 전립선, 폐, 피부암, 또는 병원체에 감염된 조직 등) 분리한 세포와 동일 조직의 정상 세포, 일반적

으로 동일 환자에서 채취; 조직 배양한 영생(죽지 않는)세포(예를 들면 증생성 돌변 또는 영생성 이식 유전자를 구비하는 세포), 병원체에 감염되거나 또는 처리한(예를 들면 환경 또는 화학시약, 이를 테면 퀩티드, 호르몬, 온도변화, 생장조건, 물리압력, 세포전환 등) 세포와 정상세포(예를 들면 비영생, 미감염 또는 미처리 등을 제외한 기타 실험 세포와 완전히 동일); 발암, 질병에 걸린 포유동물, 나이 든 포유동물 또는 일종 조건에 폭로된 포유동물에서 분리한 세포와 동일한 포유동물의 세포, 바람직하게는 동족의, 건간하고 어린 포유동물; 및 동일 포유동물의 분화 세포와 미분화 세포(예를 들면 하나의 포유동물에서 하나의 세포는 다른 하나의 세포의 조상 세포이다). 일 실시형태에서, 부동한 유형의 세포, 예를 들면 신경원과 비신경원 세포, 또는 부동한 상태의 세포(예를 들면 자극 받기 전후의 세포)가 이용될 수 있다. 본 발명의 다른 일 실시형태에서, 실험 재료는 병원체에 쉽게 감염되는 세포이고, 병원체는 바이러스과 같은 예를 들면 인류면역결핍 바이러스(HIV)등이며, 대조재료는 병원체 감염에 저항력을 가지는 세포이다. 본 발명의 다른 일 실시형태에서, 샘플 쌍은 미분화 세포(예를 들면 줄기세포)와 분화 세포로 표시한다.

[1244] 상술한 바와 같이 본 발명의 방법의 방면은 샘플 중 분석물(예를 들면 생물지표)의 측량양을 나타내는 보고를 제공하거나 수신한다. 어떤 경우에는 샘플은 진단 샘플이며, 보고는 질병 또는 병태 리스크 또는 리스크가 낮은 개체내의 생물지표 측량치의 범위를 포함할 수 있고, 그 중 건강한 개체에서 획득한 측량치의 범위에 상대적으로 피검측자로부터 획득한 진단 샘플 중 생물지표의 측량양은 질병 또는 병태를 진단할 수 있다. 이상의 실례에서 피검측자에 의하여 제공되는 샘플 중 생물지표의 측량치가 건강한 개체의 생물지표 기대치 범위이면 그 피검측자는 더 높은 비율로 병에 걸리거나 또는 질병에 걸렸거나 또는 병태일 수 있다. 어떤 경우에는 생물지표의 측량양과 건강한 개체의 수치 범위는 사전 설정된 표준으로 표준화되어 비교된다.

[1245] 어떤 방면에서, 보고는 피검측자에게 생물지표의 존재 또는 결실, 생물지표의 농도, 질병 또는 병태의 존재 또는 결실, 피검측자가 질병을 앓고 있거나 또는 병태의 확율 또는 가능성, 질병 또는 병태의 발전 가능성, 질병 또는 병태의 변화의 발전 가능성, 질병 또는 병태의 진도 등을 나타낼 수 있다. 보고되는 질병 또는 병태는 암증, 관절염과 같은 염증, 당뇨병과 같은 대사 질환, 중풍 또는 심장병과 같은 허혈성 질환, 알츠하이머병과 파킨슨 병과 같은 신경퇴행성 질병, 신쇠퇴 또는 간쇠퇴와 같은 기관 쇠퇴, 약물 과량, 압력, 피로, 근육손상, 비침투적 태아 검사와 같은 임신 관련 증상을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태에서 보고는 환자에게 조치를 취할 것을 단촉하거나 소견하는 지시 예를 들면 의학적 도움을 청구, 약 사용, 활동 정지, 활동 개시 등 지시를 포함한다. 상기 보고는 경보를 포함할 수 있다. 경보의 하나의 실례는 장치에서 착오를 검출해냈는지 여부 또는 분석물 농도가 사전 설정된 역치를 초과하였는지 여부 등일 수 있다. 보고의 내용은 임의의 적당한 형식, 이를 테면 문자, 도표, 도형, 동영상, 소리, 음성, 진동 등으로 표현할 수 있다.

[1246] 어떤 실시형태에서 보고는 본 발명장치(예를 들면 휴대전화)의 사용자에게 행동 제안을 제공한다. 이상의 소견은 장치(예를 들면 탐지기와 휴대전화)의 테스트 데이터에 근거하여 하나 또는 복수의 데이터의 집합과 함께 제공된다. 이상의 데이터 집합은 이동장치에 사전에 설치된 일자, 접근할 수 있는 저장장치의 데이터을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 그 중 저장장치는 로컬에서 사용할 수 있는 것이거나 또는 원격에서 접근할 수 있는 것일 수 있다.

[1247] 소견은 (i)정상 (좋은 하루); (ii)빈번히 감시하여야 함; (iii)이하의 파라미터는 응당 세심히 검사하여야 함(파라미터 열거); (iv)피검측자의 특정 파라미터가 임계치에 있기에 매일 검사하여야 함; (v)특정파라미터가 약간 역치에 도달하기 에 며칠내에 의사를 봐야 함; (vi)인차 의사를 봐야 함; 및 (vii)인차 응급실에 가야함 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다

[1248] 일부 실시형태에서장치기 피검측자가 의사를 봐야 한다거나 또는 응급실에 가야 한다는 결론을 얻었을 때 장치는 자동적으로 그 청구를 의사와 응급실에 발송한다.

[1249] 일부 실시형태에서 장치가 자동으로 발송한 청구가 의사 또는 응급실의 응답을 받지 못했을 때, 장치는 일정한 시간 간격내에 중복하여 청구를 발송한다.

[1250] 어떤 실시형태에서 보고는 임의의 모순되는 경고를 제공할 수 있으며, 모순은 피검측자가 제공한 샘플에서 획득한 정보의 건의와 피검측자의 건강 역사 또는 자료의 임의의 사용금지사유 사이에서 발생할 수 있다.

[1251] 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법은 정보에 의거하여 피검측자를 진단하는 것을 포함하며, 정보는 피검측자에 의하여 제공되는 샘플 중 생물지표의 측량양을 포함한다. 샘플 중 측량의 생물지표에 관련되는 데이터 (예를 들면 생물지표의 유형, 샘플 중 생물지표의 양)외에, 피검사자를 진단하는데 사용하는 정보는 상기 피검측자와 관련되는 기타 데이터는 피검측자의 연령, 성별, 키, 체중, 또는 개인 및/또는 가정 병력 등을 포함하지만 이에

한정되지 않는다.

[1252] 일부 실시형태에서 진단 단계는 원격 위치에 생물지표 측량양을 포함한 데이터를 발송하고, 원격 위치에서 진단을 수신하는 것을 포함한다. CROF 장치가 검출한 생물지표의 정보에 근거하여 피검측자를 진단하는 것은 임의의 적합한 방법을 통하여 진행할 수 있다. 어떤 실시형태에서 진단은 건강관리 전문가를 통하여 진행하며, 건강관리 전문가는 피검측자와 함께 있거나 또는 원격 위치에 있을 수 있다. 기타 실시형태에서, 건강관리 전문가는 제3위치에서 상기 장치에 의하여 전송된 데이터에 접근할 수 있으며, 그 제3위치는 원격 위치 또는 피검측자의 위치와 다르다. 건강관리 전문가는 건강관리 시스템과 관련되는 사람 또는기관일 수 있다. 건강관리 전문가는 의약 건강관리 제공자일 수 있다. 건강관리 전문가는 의사일 수 있다. 건강관리 전문가는 시스템의 방식으로 개인, 가정 및/또는 지역사회에 예방성, 치료성, 선정성 또는 복원성 건강관리 서비스를 제공하는 개인 또는 기관일 수 있다. 건강관리 전문가의 실례는 의사(일반 의사 또는 전문의사), 치과 의사, 의사 보조자, 간호사, 산파, 약물 학자/약제사, 영양사, 치료사,심리의사, 척추 지압사, 임상 의사, 물리 치료사, 사혈 전문의사, 작업 요법사, 검안사,응급 의료 기사, 긴급의료원, 의료 실험실 기술자, 의료 보조 기술자, 방사선 촬영기사, 사회 복지사 및 광법한 범위의 기타 훈련을 받고 어떤 종류의 건강관리 서비스를 제공하는 인력자원을 포함할 수 있다. 건강관리 전문가는 처방전을 작성할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 건강관리 전문가는 병원, 건강관리 센터와 가타 서비스 공급기관에서 일하거나 부속되거나, 또는 학술 훈련, 연구와 관리하는 일을 할 수도 있다. 일부 건강관리 전문가는 개인 저택에서 환자에게 관리 또는 치료 서비스를 제공할 수도 있다. 지역 사회 건강관리 전문가는 정식으로 건강관리 기관 밖에서 일할 수 있다. 건강관리 서비스, 의료 리록의 관리자와 건강정보 기술자와 기타 서포트 인원은 건강관리 전문가로써 또는 건강관리 제공자에 종속될 수도 있다.

[1253] 일부 실시형태에서 건강관리 전문가는 피검측자와 잘 알거나 또는 피검측자와 이미 소통하였다. 피검측자는 건강관리 전문가의 환자일 수 있다. 일부 실례에서 건강관리 전문가는 피검측자가 임상 테스트를 받을 것을 규정할 수 있다. 일 실례에서 건강관리 전문가는 피검측자의 초급 관리의사일 수 있다. 건강관리 전문가는 피검측자의 임의의 종류의 의사(일반 의사와 전문 의사 포함)일 수 있다.

[1254] 따라서, 건강관리 전문가는 CROF 장치에서 광신호를 획득한 장치가 생성한 보고, 또는 그 장치로부터 전송한 데이터 및/또는 원격 위치에서 분석한 결과를 분석하고 평가할 수 있다. 어떤 실시형태에서 건강관리 전문가는 장치가 전송 및/또는 원격 위치에서 분석힌 데이터의 지시 또는 소견을 피검측자에게 발송할 수 있다.

[1255] **환경 테스트**

[1256] 상술한 바와 같이 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 환경 샘플(예를 들면 수도물, 토양, 공업폐물 등 샘플) 중의 환경지표의 존재를 분석하는데 이용할 수 있다. 환경지표는 임의의 적합한 지표일 수 있으며, 표B8에 나타내는 바와 같이 포획제를 구비하는 CROF 장치 중의 환경지표에 특이성 결합하는 포획제를 통하여 포획할 수 있다. 환경 샘플은 임의의 적합한 래원 예를 들면 강, 바다, 호수, 비, 눈, 하수, 하수처리 유출물, 농업 유출물, 공업 유출물, 수도물 또는 음용수 등에서 획득할 수 있다. 일부 실시형태에서 샘플 중 환경지표의 존재 또는 결실, 또는 정량 수준은 획득한 샘플의 환경 상태를 나타낼 수 있다. 어떤 경우에는 환경지표는 환경 중에 폭로된 유기체 유독 또는 유해 물질일 수 있고, 유기체는 이를 테면 인류, 애완 동물, 식물 등이 있다. 어떤 경우에는 환경지표는 환경 중에 폭로된 일부 개체내의 알레르기 반응을 일으키는 알레르겐일 수 있다. 일부 실례에서 샘플 중 환경지표의 존재 또는 결실, 또는 정량 수준은 환경의 총체적 건강과 관련된다. 이런 경우 환경의 총체적 건강은 이를 테면 몇주일, 몇개월, 몇년 또는 몇십년과 같은 일정한 시간으로 측량할 수 있다.

[1257] 일부 실시형태에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 진일보 보고를 수신 또는 제공하는 것을 포함하며, 보고는 환경지표 측량 수량의 정보에 의거하여 피검측자가 샘플을 획득한 환경 중에 폭로되어 있는 안전성과 위해성을 나타낸다. 안전 리스크 또는 환경 건강을 평가하는 정보는 환경지표 유형과 측량양 이외의 데이터를 포함할 수 있다. 이상의 기타 데이터는 위치, 해발고, 온도, 일/월/년 시간, 기압, 습도, 바람의 방향과 속도, 날씨 등을 포함할 수 있다. 데이터는 일정한 시간(몇분, 몇시간, 며칠, 몇주일, 몇달, 몇년 등)의 평균치 또는 추세, 또는 단기간(몇밀리세컨드,몇초,몇분 등)내의 순간치를 대표할 수 있다.

[1258] 보고는 판독CROF 장치에 접근하도록 구성된 장치로 생성될 수 있고, 또는 원격 위치에서 환경지표 측량양을 포함한 데이터를 발송한 후 생성할 수 있다. 어떤 경우에는 전문가는 원격 위치에 있거나 또는 원격위치에 발송된 데이터에 접근할 수 있고, 데이터를 분석하거나 평가하여 보고를 생성할 수 있다. 전문가는 정부기관(예를 들면 미국 질병제어센터(CDC) 또는 미국환경 보호부서(EPA)), 연구기관(예를 들면 대학교), 또는 개인회사의 과학자 또는 관리자일 수 있다. 어떤 실시형태에서 전문가는 장치로 전송한 및/또는 원격 위치에서 분석한 데이터의 지시 또는 소견을 사용자에게 발송할 수 있다.

[1259] 2015년 9월 29일에 제출한 미국 임시특허출원 제62/234, 538호의 표8은 예시적인 환경지표의 리스트를 기재하였고, 상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다.

[1260] **식품 테스트**

[1261] 위에서 요약한 바와 같이 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 식품 샘플(예를 들면 날음식, 가공식품, 조리 식품, 음용수 등의 샘플)중 식품지표의 존재를 분석하는데 이용할 수 있다. 식품지표는 임의의 적합한 지표일 수 있으며, 이를 테면 표B9에 나타내는 바와 같이 포획제를 구비하는 CROF 장치 중의 식품지표에 특이성 결합하는 포획제에 의하여 포획될 수 있다. 식품 샘플은 임의의 예를 들면 수도물, 음용수, 준비된 음식, 가공식품 또는 날음식 등 적합한 래원에서 획득할 수 있다. 일부 실시형태에서 샘플 중 식품지표의 존재 또는 결실, 또는 양화수준은 식품의 소비가 피검측자에 대한 안전성 또는 위해성을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서 식품지표는 병원체 또는 미생물로부터 얻은 것이며, 샘플을 획득한 식품 중 유기물의 존재를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서 식품지표는 피검측자가 소비하면 독성 또는 유해물질이다. 일부 실시형태에서 식품지표는 생물활성 화합물이며, 피검측자가 소비하면 무의식적으로 또는 의외로 생리 기능이 개변될 수 있다. 일부 실시형태에서 식품지표는 식품 획득의 방식 (심기, 획득, 포획, 수확, 가공, 조리 등)을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서 식품지표는 식품의 영양성분을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서 식품지표는 알레르겐이며, 알레르겐은 샘플을 획득한 식품이 피검측자에 의하여 소비되면 알레르기 반응을 일으킬 수 있다.

[1262] 일부 실시형태에서 본 발명의 장치, 시스템과 방법은 진일보 보고를 수신 또는 제공하는 것을 포함하며, 보고는 식품지표 측량수량을 포함하는 정보에 의거하여 피검측자가 획득한 샘플의 식품을 소비하는 안전성 또는 위해성을 표시한다. 소비용 식품의 안전 정보는 식품지표 유형과 측량양을 제외한 데이터를 포함할 수 있다. 이상의 기타 데이터는 소비자와 관련되는 임의의 건강 상황(알레르기, 임신, 만성 또는 급성 병, 현재 처방약 등)을 포함할 수 있다.

[1263] 보고는 CROF 장치를 판독하도록 구성된 장치에 의하여 생성되거나, 또는 원격 위치에서 식품지표 측량양을 포함한 데이터를 발송하여 생성할 수 있다. 어떤 경우에는 식품 안전전문가는 원격 위치에 있거나 또는 원격위치에 발송한 데이터에 접근할 수 있으며, 데이터를 분석하고 평가하여 보고를 생성할 수 있다. 식품 안전전문가는 정부기관(예를 들면 미국식품 및 약물 관리국(FDA) 또는 질병제어센터(CDC)), 연구기관(예를 들면 대학교), 또는 개인회사의 과학자 또는 관리자일 수 있다. 어떤 실시형태에서 식품 안전전문가는 장치로 전송한 및/또는 원격위치에서 분석한 데이터의 지시 또는 소견을 사용자에게 발송할 수 있다.

[1264] 2015년 9월 29일에 제출한 미국 임시특허출원 제62/234, 538호의 표8은 전형적인 식품지표의 리스트를 기재하였고, 상기 출원은 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병한다.

[1265] **키트**

[1266] 상술한 바와 같이 본 공개의 방면은 본 발명장치, 시스템과 방법을 조작하는 키트를 포함한다. 어떤 실시형태에서 키트는 분석물과 특이성 결합하는 CROF 장치를 포함하며, 분석물은 예를 들면 표B1, B2, B3, B7, B8 또는 B9에서 선택한 분석물, 또는 표B4, B5,B6에 열거한 에피토프에 특이성 결합하는 항체 분석물이다. 어떤 실시형태에서 키트는 휴대식 장치예를 들면 핸드폰을 이용하여 본 발명의 방법을 연습할 수 있는 사용설명서를 포함할 수 있다. 이상의 설명은 여러가지 형식으로 본 발명의 키트에 존재하며, 키트에는 하나 또는 더 많은 사용설명서가 있을 수 있다. 이상의 사용 기반에 인쇄한(예를 들면 정보를 1쪽 이상의 종이에 인쇄) 정보, 키트 포장 상의 정보, 약품 설명서 중의 정보 등일 수 있다. 다른 하나의 기관은 정보를 기록 또는 저장할 수 있는 컴퓨터 가독매체는 예를 들면 디스켓, CD, DVD, 블루레이, 컴퓨터 가독기억체 등이다. 다른 한가지 기관이 있을수 있다. 즉 인터넷을 통하여 다른 하나의 사이트에서 정보에 접근할 수 있는 사이트 주소이다. 키트는 장치에서 분석물을 측량하는 방법을 실행하는 소프트웨어를 포함할 수 있으며, 따라서 위에 기재한 바와 같이 컴퓨터 가독매체에 제공한다.키트에는 임의의 편리한 유닛이 존재한다.

[1267] 어떤 실시형태에서 키트는 검출제를 포함하며, 검출제는 검출 가능한 라벨을 포함하며, 검출제는 예를 들면 관심 분석물과 특이성 결합하는 형광표기항체 또는 올리고뉴클레오티드로서 관심 분석물을 표기하기 위한 것이다. 검출제는 CROF 장치의 분리용기에서 제공될 수 있으며, 또는CROF 장치에서 제공될 수도 있다.

[1268] 어떤 실시형태에서 키트는 샘플 중 검출의 기지의 수량을 검출 가능한 분석물을 포함하는 대조샘플을 포함한다. 대조샘플은 용기에 제공할 수 있으며, 기지의 농도로 용해될 수 있고, 또는 감압 동결건조 또는 동결건조와 같은 임의의 건조형으로 제공될 수 있다. 키트는 건조형으로 제공될 수 있으며 대조샘플을 용해하는 완충액을 포함할 수도 있다.

[1269] **25. 혈액 테스트**

[1270] 본 발명의 응용의 일부 예시적인 실시형태는 스마트폰을 이용하여 간단하고 쾌속으로 혈구를 통계한다.

[1271] 일부 실시형태에서 제1 플레이트와 제2 플레이트는 상대적으로 평탄한 표면을 구비하는 유리 슬라이드(예를 들면 0.2 ㎜ 두께), 또는 얇은 플라스틱막(예를 들면 15 ㎜ 두께)에서 선택하며, 각 플레이트는 대략0.5 ㎝~10 ㎝의 길이와 폭의 구역을 구비한다. 스페이서는 유리, 플라스틱 또는 기타 압력하에서 현저히 변형되지 않는 재료로 제조되었다. 샘플이 침적되기 전에 스페이서는 제1 플레이트, 제2 플레이트 또는 양자에 놓이며, 제1 플레이트, 제2 플레이트 또는 양자에는 선택적으로 혈액계산을 추진하는 시약(염료 및/또는 항응고제)이 코팅되어 있다. 제1 플레이트와 제2 플레이트는 임의로 가방에 밀봉되어 운송이 편리하고 저장기간을 연장할 수 있다.

[1272] 혈액세포통계 검출에서 샘플에는 약 1 uL(마이크로 리터)(또는 약 0.1 uL~3 uL) 혈액만 있으며, 혈액은 손가락 또는 기타 인체 부위에서 획득한 것이다. 혈액샘플은 인체(예를 들면 손가락)로부터 직접 제1 플레이트와 제2 플레이트에 침적되고 임의의 희석도 진행하지 않는다. 그 후, 제1 플레이트와 제2 플레이트는 상호 마주시켜 혈액샘플이 제1 플레이트와 제2 플레이트의 내표면 사이에 놓이게 한다. 선택 가능한 시약이 사전에 침적시킨 것이면(착색 염료 또는 항응고제), 시약은 내표면에 침적되어 샘플과 혼합된다. 그 후, 제1 플레이트와 제2 플레이트는 손가락 또는 간단한 기계 장치(예를 들면 스프링으로 압축하는 클립)로 압축된다. 내부 간격은 압축하에서 감소되며, 내부 간격의 감소는 최종 스페이서 높이의 설정치에서 정지되며 일반적으로 최종 내부 간격과 동일한 최종 샘플 두께에 도달한다. 최종 내부 간격은 기지수이므로 최종 샘플 두께도 기지수이며, 이런 방법으로 정량(측량)한다.

[1273] 혈액샘플이 희석되지 않으면 압축된샘플 변형) 후, 스페이서의 최종 샘플 두께는 예를 들면1㎛미만, 2㎛미만, 3㎛미만, 4㎛미만, 5㎛미만, 7㎛미만, 10㎛미만, 15㎛미만, 20㎛미만, 30㎛미만, 40㎛미만, 50㎛미만, 60㎛미만, 80㎛, 100㎛미만, 150㎛미만, 또는 이상의 수치 중의 임의의 2개 사이의 범위까지 얇게 된다. 얇은 최종 샘플는 유용한 것이다. 왜냐 하면 최종 샘플의 두께가 두꺼우면 많은적혈구가 영상을 찍을 때 중첩되어 세포 통계가 정확하지 못하게 된다. 예를 들면 대략4㎛ 두께의 희석하지 않은 전혈은 대략 한 층의 혈액 적혈구를 제공한다.

[1274] 누른 후, 샘플은 스마트폰으로 직접 또는 부가된 광학부품(예를 들면 필요한 렌즈, 필터 또는 광원)으로 영상을 이룬다. 샘플의 영상은 처리되어 세포 유형과 세포 번호를 식별한다. 이미징 처리과정은 영상을 찍은 동일한 스마트폰으로 로컬에서 진행되거나 또는 원격에서 진행되어 최종 결과를 스마트폰(영상이 원격 위치에 전송되어 거기서 처리됨.)에 전송해 온다. 스마트폰은 특정 세포의 세포 번호를 나타낸다. 어떤 경우에는 어떤 소견을 나타낸다. 소견은 테스트하기 전에 스마트폰에 저장되거나, 또는 원격 기계 또는 전문가로부터 온 것일 수 있다.

[1275] 어떤 실시형태에서 제5절(시약혼합)의 방법과 장치를 이용하며, 시약은 在제1 플레이트 및/또는 제2 플레이트의 내표면에 놓인다.

[1276] 혈액테스트에 사용하는 장치 또는 방법은 아래의 (a), (b)를 포함한다. (a)이 부분에서 기술한 장치 또는 방법, 및 (b)닫힌 배치에서의 플레이트 간격 (예를 들면 두 플레이트 내표면 사이의 거리) 또는 그 간격을 이용하며, 그 중 플레이트 간격에서 미희석된 전혈의 적혈구(RBC)의 가로방향 평균세포간 거리는 RBC원판모양 평균 직경보다 크다.

[1277] 비구형 세포의 방향을 배열하는 장치 또는 방법은 아래의 (a), (b)를 포함한다.(a)이 부분에서 기술한 장치 또는 방법, 및(b)닫힌 배치에서의 플레이트 간격 (예를 들면두 플레이트 내표면 사이의 거리) 또는 그 간격을 이용하며, 그 중 간격 은 그 세로방향에서의 평균 세포 치수(세로방향은 세포의 최대 치수의 방향)보다 작다. 이러한 배열은 샘플 부피(예를 들면 적혈구 부피)의 측량을 개선할 수 있다.

[1278] 본 발명에서 혈액 테스트에서의 분석물은 단백질표지를 포함하며, 그 리스트는 미국 임상화학협회의 사이트에서 찾아 볼 수 있다).

[1279] **26. 포장**

[1280] 본 발명의 다른 일 방면은 포장에 관한 것으로서 포장은 사용하는 시약의 수명을 연장시키고 사용을 간편하게 한다.

[1281] 일부 실시형태에서 CROF중 시약을 구비하거나 구비하지 않는 플레이트가 포장내에 있으며, 하나의 플레이트가 하나의 포장이거나 또는 하나보다 많은 플레이트가 하나의 포장을 이룬다. 일 실시형태에서, 제1 플레이트와 제2 플레이트는 사용 전에 부동한 포장내에 있다. 일부 실시형태에서 부동한 측정은 공통의 제1 플레이트 또는 공

통의 제2 플레이트를 공용한다.

[1282] 일부 실시형태에서 각 포장은 밀봉된 것이다. 일부 실시형태에서 밀봉은 포장 외부의 공기, 화학물질, 습기 오염 또는 이들의 임의의 조합이 포장 내부에 침입하는 것을 막기 위함인다. 일부 실시형태에서 포장은 진공 밀봉하거나 질소 또는 내부기체가 채워져 있다. 일부 실시형태에서 플레이트 및/또는 시약(포획제, 검출제 등 포함)의 저장 수명을 연장시킬 수 있는 재료는 플레이트와 함께 포장내에 넣는다.

[1283] 일부 실시형태에서 포장재료는 얇은 층 형식으로서 포장이 사람 손에 의하여 용이하게 찢어질 수 있게 한다.

[1284] **27. 현장간호, 스마트폰과 네트워크**

[1285] 본 발명의 하나의 방면은 피검측자의 건강 상황을 감시하는 방법으로서 피검측자에 의하여 제공되는 샘플을 CROF에 의한 탐지기에 응용하며, 샘플을 대표하는 출력을 표시하며; 탐지기의 출력을 획득하여 입력 데이터로 하고 입력 데이터를 분석하여 보고를 생성하는 장치로 탐지기의 출력을 처리하며; 및 보고를 수신하는 것을 포함한다. 신호증강탐지기는 쾌속 검출, 간단한 열람(예를 들면 스마트폰으로 대형의 전통적인 열람기를 대체) 및 비용을 절감시키는 우점을 제공한다.

[1286] **체액**

[1287] 어떤 실시형태에서 샘플은 부동한 액체 상태 또는 고체 상태 샘플을 포함할 수 있다. 일부 실례에서 샘플은 피검측자의 체액샘플일 수 있다. 일부 실례에서 고체 또는 반고체의 샘플을 제공할 수 있다. 이상의 샘플은 피검측자로부터 채집한 조직 및/또는 세포를 포함할 수 있다. 샘플은 생물 샘플일 수 있다. 생물 샘플의 실례는 종양조직, 안액, 척수액, 인후면봉, 호흡, 머리카락, 손톱, 피부, 바이옵시, 태반액, 양수, 제대혈, 림파액, 강수, 가래, 고름, 미생물군, 태분, 모유 및/또는 기타 분비물 의 혈액, 혈청, 혈장, 콧물, 비인두 세척물, 타액, 소변, 위액, 척수액, 눈물, 대변, 점액, 땀액, 귀에지, 오일, 선상 분비물, 뇌척수액, 조직, 정액, 질액, 간질액을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 샘플은 비인두 세척물을 포함할 수 있다. 콧물, 인후면봉, 대변샘플, 머리카락, 손톱, 귀에지, 입김 및 기타 고체, 반고체 또는 액체샘플은 예를 들면 분석하기 전에 고정되거나 가변의 시간으로 추출 완충액에서 처리할 수 있다. 필요하면 완충액 또는 그와 동일한 양의 샘플은 그 후 기타 액체샘플에 대하여 유사한 처리를 할 수 있다. 피검측자의 조직샘플의 실례는 결체조직, 근육조직, 신경조직, 상피조직, 연골, 암샘플 또는 뼈를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1288] 어떤 실시형태에서 피검측자는 인류 또는 비인류 동물일 수 있다. 피검측자는 포유동물, 척수동물, 예를 들면 쥣과 동물, 류인원, 인류, 농축, 스포츠 동물 또는 애완 동물일 수 있다. 일부 실시형태에서 피검측자는 환자일 수 있다. 기타 실시형태에서, 피검측자는 질병을 진단해내거나, 또는 피검측자가 질병을 진단해내지 못할 수 있다. 일부 실시형태에서 피검측자는 건강한 피검측자일 수 있다.

[1289] ***장치판독***

[1290] 상술한 바와 같이 본 방법의 하나의 방면은 탐지기의 출력을 획득하여 입력 데이터로 하고 입력 데이터를 처리하여 보고를 생성하는장치로 신호증강탐지기의 출력을 처리한다. 임의의 탐지기의 출력을 획득하여 입력 데이터로 하고 입력데이터를 처리하여 보고를 생성하는 장치를 이용할 수 있다. 일부 실시형태에서 장치는 광학 탐지기의 출력을 획득하여 입력 데이터로 하는 광학 기록설비일 수 있다. 어떤 실례에서 이 광학 기록설비는 카메라, 예를 들면 디지털 카메라이다. 용어 "디지털 카메라"는 주요 부품이 광학영상을 형성하는데 사용되는 영상촬영 렌즈 시스템을 구비하는 영상촬영설비, 광학영상을 전기신호로 전환하기 위한 영상센서, 및 기타 부품의 임의의 카메라이며, 이러한 카메라의 실례는 디지털 정지 카메라, 디지털 영화 카메라, 및 네트워크 카메라(즉 공개 또는 사적으로 내트워킹 설비와 연결하여 영상을 교환할 수 있게 하는 카메라, 네트워크와 직접 상호연결하고 설비(예를 들면 정보처리 능력을 구비하는 개인 컴퓨터)를 통하여 네트워크에 상호 연결하는 카메라)를 포함한다. 일 실례에서 입력 데이터는 시간에 따른 변화를 캡처할 수 있는 동영상 이미징을 포함할 수 있다. 예를 들면 동영상을 획득하여 샘플 중의 동태적 변화에 대한 평가를 제공할 수 있다.

[1291] 어떤 실시형태에서 광학기록설비의 민감도는 연구/임상실험실에 설치하여 사용되는 고민감도 광학기록설비의 민감도보다 낮다. 어떤 경우 본 발명의 방법에 사용되는 광학기록설비의 민감도는 연구/임상실험실에 설치하여 사용되는 고민감도광학기록설비의 민감도보다 예를 들면200배 이상, 500배 이상 또는 1000배 이상 을 포함하여100배 이상 낮으며, 최소 10배 이상 낮다.

[1292] 어떤 실시형태에서 장치는 어댑터를 통하여 검출기의 출력을 얻을 수 있으며, 그 어댑터는 장치와 검출기 사이에서 인터페이스를 형성한다.어떤 실시형태에서 인터페이스는 통용으로서 임의의 본 발명의 방법을 실행하는데

적합한 장치와 호환할 수 있다. 관심 있는 인터페이스는 USB, 파이어와이어, 이더넷 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태에서 장치는 무선전화, 블루투스, WiFi등 무선통신방식의 탐지기를 통하여 출력할 수 있다.

[1293] 어떤 실시형태에서 이 장치는 영상 디스플레이를 구비할 수 있다. 영상 디스플레이는 사용자가 감지할 수 있는 방식으로 표시할 수 있는 화면을 표시할 수 있는 부품, 예를 들면 컴퓨터 디스플레이, 음극선관, 액정 디스플레이, 발광다이오드 디스플레이, 터치패드 또는 터치스크린 디스플레이 및/또는 본 분야의 기지의 시각으로 감지할 수 있는 출력을 발사하는 기타 장치를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 장치는 정보를 표시하고(예를 들면 탐지기에서 획득한 입력 데이터 및/또는이미 처리한 데이터로 생성한 보고),피검측자로부터 정보를 입력하게 하는 터치스크린을 구비한다.

[1294] 어떤 실시형태에서 장치는 진동 기능을 구비하여 피검측자를 제시하는 방식으로 한다. 예를 들면 탐지기의 출력을 처리하여 보고를 생성하거나 또는 탐지기에서 출력을 획득하는 등.

[1295] 어떤 실시형태에서 본 발명장치는 신호증강탐지기에서 획득한 입력 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.

[1296] 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.

[1297] 어떤 실시형태에서 탐지기로부터 획득한 입력 데이터를 처리하도록 구성된 장치는 소프트웨어 실시방법을 포함하여 상기 처리를 진행한다. 소프트 웨어 실행방법은 영상회득 알고리즘; 영상처리 알고리즘; 사용자와 계산장치사이의 대화를 촉직시키로 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 통계, LUT(표 검색)필터, 입자필터, 패턴 인식, 형태학 확정, 히스토그램, 선윤곽, 지형표시, 이진전환 또는 색일치 프로필 중의 하나 또는 복수를 포함할 수 있다.

[1298] 어떤 실시형태에서 상기 장치는 표시 페이지가 장치의 메모리에 저장되어 있는 소프트웨어에 의하여 해석될 때 비디오 디스플레이 또는 터치스크린 디스플레이에 정보를 표시하도록 배치되었다. 본 명세서에 기재한 표시 페이지는 임의의 적합한 소프트웨어, 예를 들면 하이퍼텍스트 표기언어("HTML"), 동태적 하이퍼텍스트 표기언어("DHTML"), 확장 가능한 하이퍼텍스트 표기언어("XHTML"), 확장 가능한 표기언어("XML") 또는 기타 비디오 또는 기타 사용자가 일정하게 이해할 수 있는 디스플레이에 표시하는 컴퓨터 파일을 제작할 수 있는 소프트웨어 언어로 제작될 수 있다. 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.

[1299] 본 발명의 표시 페이지는 삽입식 기능을 포함할 수 있으며 저장장치에 저장한 소프트웨어 프로그램, 예를 들면 VBScript루틴, JScript루틴, JavaScript루틴, Java소프로그램, ActiveX부품, ASP.NET, AJAX, Flash소프로그램, Silverlight소프로그램 또는 AIR루틴을 포함한다.

[1300] 표시 페이지는 그래픽 사용자 인터페이스 기술의 널리 알려진 특징, 예를 들면 프레임, 윈도우, 스크롤 바, 버튼, 아이콘과 하이퍼링크, 및 "지시와 클릭" 인터페이스 또는 터치스크린 인터페이스와 같은 널리 알려진 특징을 포함할 수 있다. 도형화한 사용자 인터페이스의 버튼, 아이콘, 메뉴 옵션 또는 하이퍼링크를 지시하고 클릭하는 것은 버튼, 옵션 또는 하이퍼링크를 "선택"한다고도 한다. 본 발명의 표시 페이지는 미디어 특징, 멀티터치, 화소 센스, IR LED의 표면에 의한 카메라를 구비하거나 구비하지 않는 시각에 의한 대화를 포함할 수 있다.

[1301] 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.

[1302] 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 샘플에서 나오는 신호의 검출, 샘플의 검출에 사용되는 장치 또는 시약의 수학 운산 또는 수정 및/또는 교정에 의한 최초의 데이터 수정; 수치(예를 들면 농도 수치)의 계산; 비교(예

를 들면 기준선, 역치, 표준곡선, 역사 데이터, 또는 기타 센서에서 나오는 데이터); 테스트가 정확한지 여부의 확정, 이상치 또는 관심을 가지는 원인의 수치 또는 결과(예를 들면 정상 또는 접수할 수 있는 범위보다 높거나 낮거나 또는 이상 상황을 지시)를 돌출히 하는 것; 또는 이상 상황이 존재하는 결과의 조합을 공동으로 지시; 곡선 맞추기; 데이터를 수학 또는 기타 분석 추리의 기로로 하는 것(연역, 귀납, 베이스, 또는 기타 추리) 및 기타 적합한 처리를 포함할 수 있다.

[1303] 어떤 실시형태에서 처리는 처리하는 데이터와 장치에 저장되어 있는 데이터 베이스를 비교하여 피검측자가 실행하는 행동코스의 명령을 얻는다. 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 경보를 사용할 수 있는 상황을 검출하는데 이용할 수 있다. 데이터 저장유닛은 샘플에 관련되는 보고의 생성에 이용될 수 있는 기록 또는 기타 정보를 포함할 수 있다.

[1304] 어떤 실시형태에서 장치는 신호증강탐지기 외에서 출력한 데이터를 획득하도록 구성된다. 따라서, 어떤 경우 장치는 피검측자에 의하여 제공되는 샘플을 대표하지 않지만 여전히 피검측자를 대표하는 데이터를 획득하도록 구성된다. 이상의 데이터는 연령, 성별, 키, 체중, 개인 및/또는 가정 병력 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 실시형태에서 장치는 탐지기의 출력에서 획득한 입력 데이터를 처리하도록 배치되었으며, 상기 탐지기의 출력은 탐지기의 출력에서 독립적으로 획득한 데이터를 결합하였다. 어떤 실시형태에서 장치는 예를 들면 LAN, WAN(예를 들면 인터넷), 개인 구역 네트워크, 통신 네트워크(예를 들면 전화 네트워크), 핸드폰 네트워크, 이동 네트워크, 무선 네트워크, 데이터 제공 네트워크 또는 임의의 기타 종류의 네트워크에서 통신하도록 구성될 수 있다. 어떤 실시형태에서 장치는 무선 기술, 예를 들면 블루투스 또는 RTM 기술을 이용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서 장치는 각종 통신방법, 예를 들면 모뎀으로 전화접속연결, 예를 들면 TI, ISDN 또는 케이블 등의 직접연결을 이용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서 무선연결은 예시적인 무선네트워크, 예를 들면 무선통시망, 위성 또는 무선호출 네트워크, GPRS, 또는 로컬데이터 전송시스템, 예를 들면 어더넷 또는 LAN의 토큰링을 이용할 수 있다. 일부 실시형태에서 상기 장치는 적외선 통신부품을 이용하여 무선통신할 수 있다.

[1305] 어떤 실시형태에서 상기 장치는 컴퓨터 파일을 수신하도록 배치되며, 상기 파일은 메모리에 저장되어 있고 네트워크를 통하여 서버로부터 발송한다. 장치는 유형의 컴퓨터 가독매체를 수신할 수 있고, 컴퓨터 가독매체는 장치의 영구적 또는 임시 메모리에 저장하거나 또는 장치에 의하여 모종 영향 또는 작동을 발기할 수 있는 명령, 로직, 데이터 또는 코드를 포함할 수 있다. 하나 또는 복수의 장치는 기타 컴퓨터의 파일에 접근할 수 있는 컴퓨터 파일 또는 링크를 통신할 수 있다.

[1306] 일부 실시형태에서 장치는 개인 컴퓨터, 서버, 노트북 컴퓨터, 이동장치, 태블릿, 휴대전화, 핸드폰, 위성전화, 스마트폰(예를 들면 애플, 안드로이, 블랙베리, Palm, 심비안, Windows), 개인 휴대 정보 단말기, 블루투스장치, 무선호출기, 고정전화, 또는 기타 네트워크장치이다. 이런 장치는 통신할 수 있는 장치일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "휴대전화"는 무선전화 네트워크, IP전화(VoIP)네트워크(예를 들면 세션 개시 프로토콜(SIP)) 또는 802.11x프로터컬을 이용하는 무선LAN(WLAN)또는 이들의 임의의 조합에서 사용하는 휴태전화이다. 어떤 실시형태에서 상기 장치는 휴대용이고 작은 것이며, 소비자의 지갑 및/또는 호주머니에 넣을 수 있다(예를 들면 호주머니 크기).

[1307] 어떤 실시형태에서 방법은 샘플에서 온 데이터를 전송된 데이터를 분석하는 원격 위치에 전송한다. 원격 위치는 장치가 있는 위치와 부동한 위치일 수 있다. 원격 위치는 병원, 의사 사무실 또는 기타 의료시설, 또는 연구실 험실을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실례에서 원격 위치에는 네트워크를 통하여 장치와 통신(예를 들면 장치로부터 정보를 수신하고 장치에 정보를 전송하도록 구성된 컴퓨터 (예를 들면 서버)를 구비할 수 있다. 일부 실시형태에서 장치는 클라우드 컴퓨터에 데이터를 전송할 수 있다. 장치는 클라우드 계산기초시설에 접근할 수 있다. 일부 실시형태에서 수요에 따라 계산소스(데이터, 소프트웨어)를 제공하는 것은 컴퓨터 네트워크를 통하여 발생하며, 로컬의 컴퓨터에서 발생하지 않는다. 장치는 매우 적은 소프트웨어 또는 데이터(또는 조작 시스템과 네트워크 브라우저만 포함할 수 있다)를 포함할 수 있으며 인테넷에 연결하는 기초 표시단말기로 사용된다. 클라우드는 잠재적인 전송수단일 수 있으므로 클라우드에 의한 응용과 서비스는 임의의 유형의 소프트웨어 응용 또는 서비스를 서포트할 수 있다. 장치에 의하여 제공되는 정보 및/또는 장치를 통하여 접근하는 정보는 여러가지 계산소스에 고정되어 있을 수 있다. 대체 방안으로 정보는 하나 또는 복수의 고정저장

유닛 또는 데이터 베이스에 저장할 수 있다.

[1308] 어떤 실시형태에서 원격 위치는 장치에서 전송한 데이터를 수신하고 분석하는 데이터 저장유닛에 저장되어 있는 중앙 데이터 베이스를 포함한다. 데이터 저장유닛은 코드, 로직, 또는 프로세서가 하나 또는 복수의 단계를 실행하는 명령을 포함하는 컴퓨터 가독매체를 저장할 수 있다. 일부 실시형태에서 수신한 데이터는 중앙 데이터 베이스에 함유된 데이터와 비교하는 방식으로 분석되며, 결과는 피검측자에게 되돌려 보낸다. 분석은 샘플의 검출에 사용되는 장치 또는시약의 수학 운산 또는 수정 및/또는 교정에 의한 최초의 데이터 수정;수치(예를 들면 농도 수치)의 계산; 비교(예를 들면 기준선, 역치, 표준곡선, 역사 데이터, 또는 기타 센서에서 나오는 데이터);테스트가 정확한지 여부의 확정, 이상치 또는 관심을 가지는 원인의 수치 또는 결과(예를 들면 정상 또는 접수할 수 있는 범위보다 높거나 낮거나 또는 이상 상황을 지시)를 돌출히 하는 것;곡선 맞추기; 데이터를 수학 또는 기타 분석 추리의 기초로 하는 것(연역, 귀납, 베이스, 또는 기타 추리) 및 기타 적합한 처리를 포함할 수 있다.

[1309] 어떤 실시형태에서 분석은 분석하는 데이터와 원격 위치의 데이터 저장유닛에 저장되어 있는 데이터 베이스를 비교하여 피검측자가 실행하는 행동코스의 명령을 얻는다. 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. 데이터 저장유닛은 임의의 샘플의 제조 또는 샘플에 대하여 진행하는 임상 테스트와 관련되는 기타 정보를 포함할 수 있다. 데이터 저장유닛은 분석하는 데이터에 관련되는 보고를 생성하는데 이용되는 기록 또는 기타 정보를 포함할 수 있다.

[1310] 어떤 실시형태에서 건강관리 전문가는 원격 위치에 있다. 기타 실시형태에서, 건강관리 전문가는 원격 위치 또는 장치의 위치와 부동한 제3위치에서 장치가 전송한 데이터에 접근할 수 있다. 건강관리 전문가는 건강관리 시스템과 관련되는 사람 또는기관일 수 있다. 건강관리 전문가는 의약 건강관리 제공자일 수 있다.건강관리 전문가는 의사일 수 있다. 건강관리 전문가는 시스템의 방식으로 개인, 가정 및/또는 지역사회에 예방성, 치료성, 선정성 또는 복원성 건강관리 서비스를 제공하는 개인 또는 기관일 수 있다. 건강관리 전문가의 실례는 의사(일반 의사 또는 전문의사), 치과 의사, 의사 보조자, 간호사, 산파, 약물 학자/약제사, 영양사, 치료사,심리의사, 척추 지압사, 임상 의사, 물리 치료사, 사혈 전문의사, 작업 요법사, 검안사,응급 의료 기사, 긴급의료원, 의료 실험실 기술자, 의료 보조 기술자, 방사선 촬영기사, 사회 복지사 및 광법한 범위의 기타 훈련을 받고 어떤 종류의 건강관리 서비스를 제공하는 인력자원을 포함할 수 있다. 건강관리 전문가는 처방전을 작성할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 건강관리 전문가는 병원, 건강관리 센터와 가타 서비스 공급기관에서 일하거나 부속되거나, 또는 학술 훈련, 연구와 관리하는 일을 할 수도 있다. 일부 건강관리 전문가는 개인 저택에서 환자에게 관리 또는 치료 서비스를 제공할 수도 있다. 지역 사회 건강관리 전문가는 정식으로 건강관리 기관 밖에서 일할 수 있다. 건강관리 서비스, 의료 리록의 관리자와 건강정보 기술자와 기타 서포트 인원은 건강관리 전문가로써 또는 건강관리 제공자에 종속될 수도 있다.

[1311] 일부 실시형태에서 건강관리 전문가는 피검측자와 잘 알가나 또는 피검측자와 이미 소통하였다. 피검측자는 건강관리 전문가의 환자일 수 있다. 일부 실례에서 건강관리 전문가는 피검측자가 임상 테스트를 받을 것을 규정할 수 있다. 일 실례에서 건강관리 전문가는 피검측자의 초급 관리의사일 수 있다.

[1312] 건강관리 전문가는 피검측자의 임의의 종류의 의사(일반 의사와 전문 의사 포함)일 수 있다. 따라서, 건강관리 전문가는 장치에서 전송한 데이터 및/또는 원격 위치에서 분석한 결과를 분석하거나 평가할 수 있다. 어떤 실시형태에서 건강관리 전문가는 장치가 전송 및/또는 원격 위치에서 분석힌 데이터의 지시 또는 소견을 피검측자에게 발송할 수 있다.

[1313] **피검측자의 건강을 감시하는 방법**

[1314] 본 발명의 방법을 실행할 때 피검측자에 의하여 제공되는 샘플은 임의의 적합한 방법으로 신호증강탐지기에 응용될 수 있다. 예를 들면 피펫, 점적기, 주사기 등을 이용하여 샘플이 신호증강탐지기의 샘플접수구역에 접촉하게 한다. 어떤 실시형태에서 신호증강탐지기가 계량봉 형식의 지지부재 위에 있으면, 상술한 바와 같이 샘플은 계량봉의 샘플수신 구역을 샘플에 담그어 신호증강탐지기에 응용할 수 있다.

[1315] 피검측자는 임의의 부피의 샘플을 제공할 수 있다. 부피의 실례는 약 10 mL이하, 5 mL이하, 3 mL이하, 1마이크로 리터(μL, 여기에서 "uL"라고도 한다)이하, 500 μL이하, 300 μL이하, 250 μL이하, 200 μL이하, 170 μL이하, 150 μL이하, 125 μL이하, 100 μL이하, 75 μL이하, 50 μL이하, 25 μL이하, 20 μL이하, 15

μL이하, 10 μL이하, 5 μL이하, 3 μL이하, 1 μL이하를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 샘플의 양은 약 1 방울의 샘플일 수 있다. 샘플의 양은 찌른 손가락 또는 손끝에서 채집한 양일 수 있다. 샘플의 양은 현미침 또는 정맥채취에서 채집한 양일 수 있다. 임의의 부피는 여기에서 기술한 것을 포함하여 신호증강탐지기에 응용할 수 있다.

[1316] 피검측자는 1가지 이상, 2가지 이상의, 3가지 이상, 4가지 이상, 5가지 이상, 6가지 이상, 7가지 이상, 8가지 이상, 10가지 이상, 12가지 이상, 15가지 이상, 또는 20가지이상의 부동한 종류의 샘플을 제공할 수 있다. 피검측자는 동시에 또는 부동한 시간에 단일 종류의 샘플 또는 복수 종류의 샘플을 제공할 수 있다. 피검측자는 동시에 또는 부동한 시간에 단일 종류의 샘플 또는 복수 종류의 샘플을 제공할 수 있다.

[1317] 피검측자로부터 온 샘플은 일회으로 수집하거나 여러회에 걸쳐수집할 수 있다. 데이터는 이산된 시간점에서 수집하거나 지속된 지속시간내에 수집될 수 있다. 지속시간내에 수집한 데이터는 집중되거나 처리될 수 있다. 일부 실례에서 데이터는 집중되며, 시간에 따른 종향 분석에 이용되어, 진단, 치료 및/또는 질병 예방을 추진시킬 수 있다.

[1318] 어떤 실례에서 샘플을 신호증강탐지기에 응용하여서부터 장치에 의하여 수신될 수 있는 출력을 생성하기까지의 시간길이 범위는 예를 들면1분 ~5분을 포함하는10초~20초, 30초~10분과 같은 1초~30분일 수 있다. 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 신호증강탐지기에 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.

[1319] 어떤 실시형태에서 본 발명의 방법는 장치로 탐지기의 출력을 처리하여 보고를 생성하는 것을 포함한다. 상술한 바와 같이 탐지기의 출력은 장치가 임의의 적합한 방법으로 처리하여 보고를 생성할 수 있다.

[1320] 방법의 실시형태는 장치가 생성한 보고를 수신하는 것을 더 포함할 수 있다. 보고는 임의의 편리한 형식으로 수신될 수 있다. 상기 편리한 형식은 장치의 디스플레이에 표시한 보고를 보는것,피검측자에게 발송한 전자메일 또는 서류 정보를 보는 것, 장치가 생성한 오디오 정보를 듣는 것, 장치가 생성한 진동 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1321] 상술한 바와 같이 임의의 편리한 방법데이터를 원격 위치에 전송한다. 상기 전송은 전자신호, 무선주파신호, 광신호, 무선전화 신호 또는 유선이거나 무선으로 연결하여 전송하는 임의의 기타 유형의 신호를 이용할 수 있다. 임의의 데이터 전송과 또는 전자 데이터의 기술 또는 본 명세서의 기타 부분에 기술한 전송은 전자신호, 무선주파신호, 광신호, 무선전화신호 또는유선이거나 무선으로 연결하여 전송하는 임의의 기타 유형의 신호를 통하여 진행할 수 있다. 전송되는 데이터는 입력 데이터 및/또는 이미 처리된 데이터 및/또는 생성된 보고를 포함할 수 있다. 전송되는 데이터는 살술한 바와 같이 신호증강탐지기에서 획득하지 않은 데이터, 즉 피검측자로부터 획득한 샘플의 모방면을 대표하지 않으나 피검측자의 기타 방면의 데이터를 대표하는를 포함할 수 있다.

[1322] 어떤 실시형태에서 방법은 이미 분석되 데이터를 수신하는 것을 포함한다. 이미 분석된 데이터는 피검측자에 의하여 임의의 편리한 방법으로 수신할 수 있다. 그 편리한 방법은 장치의 디스플레이에 표시한 이미 분석된 데이터를 보는것, 피검측자에게 발송한 전자메일 또는 텍스트 정보를 보는것, 장치가 생성한 오디오 정보를 듣는 것, 장치가 생성한 진동 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1323] **시스템**

[1324] 위에서 요약한 바와 같이 본 발명의 방면은 본 발명의 방법을 실천하는 시스템을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 시스템은, 신호증강탐지기의 출력 데이터를 수신하여 입력 데이터로 하고; 입력 데이터를 처리하여 보고를 생성하고; 및 보고를 수신하도록 구성된 장치를 포함하며, 그 중 신호증강탐지기는 피검측자에 의하여 제공되는 샘플을 획득하고 샘플을 대표하는 출력을 생성하여 출력을 표시하도록 배치되었다.

[1325] 일부 실시형태에서 신호증강탐지기는 액체처리부품, 예를 들면 미세유체 유체처리부품을 포함한다. 유체처리부품은 1가지 또는 여러가지 유체가 신호증강탐지기를 통과하도록 인도한다. 일부 실례에서 유체처리부품은 예를 들면 샘플용액, 완충액 등에 한정되지 않는 유체를 인도하도록 구성된다. 액체처리부품은 패시브 펌프와 미세유체 통로를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 경우에는 패시브 펌프는 모세관 구동하는 미세 흐름 처리에 사용되어 유체가 본 명세서에서 공개한 신호증강탐지기를 통과하도록 경로를 정하도록 구성된다. 어떤 실례에서

미세유체유체처리부품은 소부피의 유체, 예를 들면 1 mL이하, 예를 들면 500 μL이하, 100 μL이하를 포함하며, 예를 들면 50 μL이하, 또는 25 μL이하, 또는 10 μL이하, 또는 5 μL이하, 또는 1 μL이하를 배달하도록 구성된다. 따라서, 어떤 실시형태에서외부의 에너지 조작시스템이 필요없다.

[1326] 어떤 실시형태에서 신호증강탐지기의 치수 범위는 5 ㎜×5 ㎜~100 ㎜×100 ㎜이며, 50 ㎜×50 ㎜이하의 치수를 포함하며, 예를 들면 25 ㎜×25 ㎜이하, 또는 10 ㎜×10 ㎜이하이다. 어떤 실시형태에서 신호증강탐지기의 두께 범위는 예를 들면 3 ㎜~0.2 ㎜와 같은 5 ㎜~0.1 ㎜이며, 2 ㎜~0.3 ㎜, 또는 1 ㎜~0.4 ㎜를 포함한다.

[1327] 일부 실시형태에서 신호증강탐지기는 식별자를 구비할 수 있다. 식별자는 신호증강탐지기에 형성된 물체일 수 있다. 예를 들면 식별자는 본 발명시스템의 장치에 의하여 판독될 수 있다. 따라서, 일부 실례에서 신호증강탐지기의 출력은 식별자를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 카메라는 식별자의 영상을 캡처할 수 있으며, 영상은 분석되어 신호증강탐지기를 식별할 수 있다. 일 실례에서 식별자는 바코드이다. 바코드는 1D 또는 2D바코드일 수 있다. 일부 실시형태에서 식별자는 신호증강탐지기를 식별할 수 있는 하나 또는 복수의 식별 가능한 신호를 발사할 수 있다. 예를 들면 식별자는 신호증강탐지기의 표식을 지시할 수 있는 적외선, 초음파, 광, 소리, 전기, 또는 기타 신호를 제공할 수 있다. 식별자는 전파식별(RFID) 태그를 이용할 수 있다.

[1328] 식별자는 신호증강탐지기의 메모리에 저장할 수 있다. 일 실례에서 식별자는 컴퓨터 가독매체이다. 식별자는 장치가 신호증강탐지기의 출력을 획득하고 출력을 처리하여 샘플을 대표하는 출력을 생성하는 신호증강탐지기의 특정 유형을 확정하는 신호를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 식별자는 데이터 베이스의 비밀번호를 제공하며, 데이터 베이스는 각 식별자 비밀번호를 샘플을 대표하는 출력을 생성하는 신호증강탐지기 유형의 특정 정보와 연관시킨다. 신호증강탐지기 유형의 특정 정보는 신호증강탐지기가 결합되도록 구성된 분석물의 표식, 신호증강탐지기에 결합될 수 있는 특정 분석물의 위치 좌표, 각 분석물의 검출 민감도 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 데이터 베이스는 특정 신호증강탐지기에 관련되는 유효기간, 생산번호를 포함하는 기타 정보를 포함할 수 있다. 데이터는 장치에 존재할 수 있고, 컴퓨터 가독매체, 또는 원격 서버 상의 장치에 의하여 접근할 수 있다.

[1329] 어떤 실시형태에서 시스템은 물리신호증폭과정이 없지만 고민감도 실험급 리더를 사용하는 시스템보다 10배 이상 높은 미감도를 구비하며,100배 이상을 포함하며, 예를 들면 200배 이상, 500배 이상, 1000배 이상, 또는 더 높다. 어떤 실시형태에서 시스템은 물리신호 증폭과정이 없지만 고민감도 실험급 리더를 사용하는 시스템보다10~1000배 높은 민감도를 구비하며, 예를 들면 100~5000배이며, 200~2000배, 또는 500~1000배를 포함한다.

[1330] 시스템의 실시형태 신호증강탐지기의 출력을 처리하고 보고를 생성하고, 보고를 피검측자에게 제공하도록 구성된 장치를 포함한다. 일부 실시형태에서 보고는 피검측자 상황(예를 들면 질병)에 관한 진단 정보를 포함할 수 있다. 어떤 실시형태에서 시스템의 진단 정확율은 75% 이상, 예를 들면 80% 이상이며, 85% 이상, 또는 90% 이상을 포함한다.

[1331] **유용성**

[1332] 본 발명의 방법과 시스템은 여러가지 부동한 응용에 이용되어, 샘플 중 하나 또는 복수의 분석물의 존재 또는 결실 및/또는 양을 확정하고, 및/또는 개체의 건강을 감시할 것을 기대한다. 예를 들면 본 발명시스템과 방법은 단백질, 펩티드, 핵산 등을 검출하는데 이용한다.

[1333] 어떤 경우에는 본 발명시스템과 방법은 단백질을 검출하는데 이용한다. 일부 실시형태에서 본 발명시스템과 방법은 핵산, 단백질 또는 샘플 중 기타 생물분자를 검출하는데 이용한다. 방법은 샘플 중의 1조의 생물지표, 예를 들면 두 또는 복수의 부동한 단백질 생물지표를 검출하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면 방법은 생물 샘플 중의 2가지 이상 질병의 생물지표의 쾌속 임상검출에 이용되며, 예를 들면 피검측자 중의 질병 상황을 진단하는데 사용되거나, 또는 진행 중의 피검측자의 질병 상태의 관리와 치료 등에 이용될 수 있다. 상술한 바와 같이 의사 또는 기타 의료 제공자와의 통신은 의사 또는 기타 의료 제공자가 가능한 고려사항을 알고 인식하는 것을 더 잘 확보할 수 있고, 따라서 더 잘 적당한 행동을 취할 수 있다.

[1334] 어떤 실시형태에서 본 발명시스템과 방법은 생물지표를 검출하는데 이용한다. 어떤 경우에는 본 발명시스템과 방법은 특정 생물지표의 존재 또는 결실, 및 혈액, 혈장, 혈청 또는 기타 체액 또는 분비물 중 특정 생물지표 농도의 증가 또는 감소을 검출하는데 이용하고, 체액 또는 분비물은 예를 들면 소변, 혈액, 혈청, 혈장, 타액, 정액, 전립선액, 유두 흡입액, 눈물, 땀액, 대변, 얼굴샘플, 뇌척수액, 세포용해물 샘플, 양수, 위장액, 생체조직 등이지만 이에 한정되지 않는다.

[1335] 생물지표의 존재 또는 결실 또는 생물지표 농도의 현저한 변화는 질병 리스크, 개체의 질병의 존재를 진단하거

나, 또는 개체 체내 질병의 치료하는데 이용된다. 예를 들면 특정 생물지표 또는 생물지표 패널의 존재는 개체의 약물 치료 또는 요법관리의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 잠재적인 약물 요법을 평가할 때 생물지표는 예를 들면 존활 또는 불가역적 질병 등 자연 종말점의 대체물로 사용될 수 있다.치료가 생물지표를 개변하면, 이는 건강을 개선하는데 직접적 관련이 있으며 생물지표는 특정치료 또는 요법관리의 임상 수익을 평가하는 대리 종말점으로 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명시스템과 방법을 통하여 개체내의 검출된 특정 생물지표 또는 생물지표 패널에 의한 개인화 진단과 치료를 추진시킨다. 상술한 바와 같이 본 발명 장치와 시스템의 고민감도에 의하여 질병에 관련되는 생물지표의 조기 검출이 추진된다. 이동장치로 여러가지 생물지표를 검출하는 능력에 의하여 예를 들면 스마트폰은 민감도, 확장성을 결합하였고 사용이 용이하며, 본 공개의 시스템과 방법은 휴대식 및 임상현장 또는 쾌속 진단의 분자진단에 이용될 수 있다.

[1336] 어떤 실시형태에서 본 발명시스템과 방법은 질병 또는 질병 상태의 생물지표를 검출하는데 이용된다. 어떤 실례에서 본 발명시스템과 방법은 생물지표를 검출하는데 이용되며, 이상의 생물지표는 세포신호경로의 표지 및 세포내통신에 이용되며, 약물의 전송과 백신 개발에 이용된다. 예를 들면 본 발명시스템과 방법은 질병, 건강 또는 양성 샘플 중 생물지표의 검출 및/또는 정량에 이용된다. 어떤 실시형태에서 본 발명시스템과 방법은 정염병 또는 질병 상태의 생물지표를 검출하는데 이용된다. 어떤 경우에는 생물지표는 예를 들면 단백질, 핵산, 탄수화합물, 소분자 등에 한정되지 않는 분자 생물지표일 수 있다.

[1337] 본 발명시스템과 방법은 예를 들면 상기의 생물지표의 검출 및/또는 정량; 일정한 간격으로 무증상 피검측자의 샘플을 선택 측정; 예상측정, 생물지표의 존재와 수량은 가능한 질병과정을 예측; 층화측정, 피검측자의 부동한 약물 치료에 대한 반응을 예측 가능; 효과측정, 약물 치료의 효과를 감시; 등에 한정되지 않는 진단 측정에 이용된다.

[1338] 본 발명시스템과 방법은 검증 측정에도 이용된다. 예를 들면 검증 측정은 잠재적인 질병 생물지표는 많은 개체 사이의 질병의 존재 또는 결실의 믿음직한 지표임을 검증 또는 확인하는데 이용된다. 본 발명의 시스템과 방법은 측정시간이 짧고, 최소의 시간내에 복수의 샘플을 선별하기 위한 처리량의 증가를 추진시킬 수 있다.

[1339] 일부 실례에서 본 발명시스템과 방법은 실험실을 설립하지 않고 사용할 수 있다. 등가분석 연구실험실 장비와 비교하여 본 발명 장치와 시스템은 휴대용 시스템내에서 비교할 만한 분석민감도를 제공할 수 있다. 어떤 경우에는 무게와 조작 비용이 전형적인 고정 실험실 장비보다 더 적다. 본 발명시스템과 방법은 의학 흔련을 받지 않은 사람이 처방전이 없이 가정환경에서세 운용하여 샘플 중 하나 또는 복수의 분석물을 검출할 수 있다. 본 발명시스템과 장치은 임상환경(예를 들면 병실침대옆)에서 이용하여, 쾌속 진단하거나 고정 연구 실험실 설비가 비용 또는 기타 원인에 의하여 제공되지 않는 환경에서 이용할 수 있다.

[1340] **키트**

[1341] 본 발명의 방면은 키트를 포함하며, 상기 키트는 피검측자의 건강을 감시하는 신호증강검출제와 휴대식 장치(예를 들면 휴대전화)로 본 발명의 방법을 훈련하는 사용설명서를 제공한다. 이상의 설명은 여러가지 형식으로 본 발명의 키트에 존재하며, 키트에는 하나 또는 더 많은 사용설명서가 있을 수 있다. 이상의 사용 기반에 인쇄한(예를 들면 정보를 1쪽 이상의 종이에 인쇄) 정보, 키트 포장 상의 정보, 약품 설명서 중의 정보 등일 수 있다. 다른 하나의 기관은 정보를 기록 또는 저장할 수 있는 컴퓨터 가독매체는 예를 들면 디스켓, CD, DVD, 블루레이, 컴퓨터 가독기억체 등이다. 다른 한가지 기관이 있을수 있다. 즉 인터넷을 통하여 다른 하나의 사이트에서 정보에 접근할 수 있는 사이트 주소이다. 키트는 장치에서 피검측자의 건강을 감시하는 방법을 실행하는 소프트웨어를 포함할 수 있으며, 따라서 위에 기재한 바와 같이 컴퓨터 가독매체에 제공한다. 키트에는 임의의 편리한 유닛이 존재한다.

[1342] **샘플, 건강 상황과 응용**

[1343] 아래에서는 진일보 본 발명의 피검측자로부터 온 샘플, 피검측자의 건강 및 기타 응용을 기술한다. 예시적인 샘플, 건강 상황과 응용은 예를 들면 미국 공개 제2014/0154668호와 제2014/0045209호에 공개되었고, 상기 특허는 인용하는 방식으로 본 명세서에 합병된다.

[1344] 본 발명은 여러가지 응용에 이용되며, 이상의 응용은 일반적으로 분석물의 검출 응용이며, 그 중 최소 제공된 샘플 중의 특정분석물은 정량하지 않는 경우 정성 검출한다. 분석물을 검출측정하는 협의는 이미 본 분야의 기술자들이 잘 요해하고 있는 것이고 여기에서 매우 상세히 기술할 필요가 없다. 일반적으로 분석물이 그에 상응하는 센서에 묶여 있는 포획제에 결합된 경우 관심 분석물을 함유하는 샘플이 본 발명의 나노센서의 표면에 접촉된다고 의심된다. 포획제는 표적관심분자에 대하여 높은 특이성 친화력을 구비한다. 친화력은 항원-항체반응

일 수 있으며, 그 중 항체는 항원의 특정 에피토프에 결합하며; 또는 DNA/RNA 또는 DNA/RNA하이브리드화 반응, 핵산의 2 또는 복수의 대응 가닥사이에 서열 특이성을 구비한다. 따라서, 샘플에 관심 있는 항원이 존재하면 그 항원은 포획제의 부위과 센서에 결합하며 센서의 표면에서 복합체를 형성한다. 즉 포획된 항원은 센서의 표면에 고정된다. 미결합된 항원을 제거한 후, (예를 들면 표기한 제2포획제를 이용하여)센서의 표면에서 이런 결합복합체의 존재(예를 들면 고정된 관심 있는 항원)를 검출한다.

[1345] 특정관심분석물검출 적용은 핵산 포획제를 사용하는 하이브리드화측정 및 항체와 같은 폴리펩티드를 사용하는 단백질결합측정을 포함한다. 이상의 측정에서는 먼저 샘플을 제조하고, 샘플을 제조한 후 샘플을 특이성 결합조건하에서 본 발명의 나노센서와 접촉시켜 복합체가 센서의 표면에 접촉하는 포획제와 상호 보완하는 표적 핵산 또는 폴리펩티드(또는 기타 분자) 사이에 형성된다.

[1346] 일 실시형태에서,포획 올리고뉴클레오티드는 20-100개의 베이스 길이의 합성 단일 가닥 DNA이고, 그 일단은 티올레이트화 한 것이다. 이상의 분자는 나노 장치의 표면에 고정되어, 고정 포획DNA와 상호 보완하는 서열을 구비하는 표적 단일 가닥 DNA(50 bp 길이 일 수도 있다)을 포획한다. 하이브리드화 반응 후, 서열이 표적 DNA 의 미점용 핵산과 상호 보완하는 검출 단일 가닥 DNA(20-100 bp길이 일 수도 있다)은 표적과 함께 하이브리드화에 첨가된다. 검출DNA의 일단이 형광 라벨에 결합시기고, 그 형광 라벨의 발사 파장은 나노 장치의 플라스몬 공명 내에 있다. 따라서,나노 장치표면의 형광발광을 검출하는 것을 통하여 표적 단일 가닥 DNA를 정확하게 검출하고 정량할 수 있다. DNA를 포획하고 검출하는 길이는 용해온도(뉴클레오티드의 가닥은 용해 온도보다 높을 때 분리된다), 짝짓기오류의 정도(가닥이 길수록 짝짓기오류도 더 적다)에 의하여 결정된다. 상호 보완 결합하는 길이를 선택하는데 있어서 고려할 것은 짝짓기오류를 최소화 하고 용해온도를 될 수록 높게 유지하는 것이다. 하이브리드화 길이의 총 길이를 최적의 신화증폭을 얻을 수 있도록 확정한다.

[1347] 피검측자센서의 질병 또는 병태를 진단하는데 이용되는 방법은 (a)~(g)를 포함한다. 즉, (a) 질병을 앓고 있거나 병태로 의심되는 환자로부터 액체샘플을 획득하고, (b) 샘플을 피검측자의 나노센서와 접촉시키며, 그 중 나노센서의 포획제는 질병의 생물지표와 특이성 결합하며, 그 중 접촉은 생물지표와 포획제의 특이성 결합에 적합한 상태에서 진행한다; (c) 임의의 포획제와 결합하지 않은 생물지표를 제거하고; 및 (d) 의연히 나노센서와 결합힌 생물지표에서 광신호를 판독하며, 그 중 광신호는 환자가 그 질병을 앓고 있거나 또는 병태임을 표시하며, 그 중 방법은 진일보 생물지표와 포획제가 결합하기 전 또는 후에 발광 라벨로 생물지표를 표기하였다. 아래에서 상세히 설명하는 바와 같이 환자는 암증이 있는 것으로 의심되며, 항체는 암증 생물지표와 결합할 수 있다. 기타 실시형태에서, 환자는 신경시스템문란이 의심되고, 항체는 신경시스템문란의 생물지표와 결합한다.

[1348] 본 발명센서의 응용은 아래의 (a)~(g)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. (a)어떤 질병의 단계에 관련되는 화합물 또는 생물지표의 검출, 정제 및 정량, 질병은 예를 들면 정염병, 기생충병, 손상, 심혈관 질병, 암증, 정신장애, 신경정신 질병 및 기질성 질병(예를 들면 폐병, 신장병); (b) 미생물의 검출, 정제 및 정량, 예를 들면 환경에서 오는 바이러스,진균, 세균,환경은 물, 토양 또는 생물 샘플(예를 들면 조직, 체액); (c) 음식물 안전 또는 국가 안전에 위험을 형성하는 화합물 또는 생물 샘플의 검출과 정량, 예를 들면 유독한 폐료, 탄저; (d) 의학 또는 생리감시 중의 중요 파라미터의 정량, 예를 들면 포도당, 혈액속 산소 수준, 전혈 통계; (e) 생물 샘플 중 특정DNA 또는 RNA의 검출과 정량, 생물 샘플은 예를 들면 세포, 바이러스, 체액; (f) 게놈 분석을 위한 염색체와 미토콘드리아 중 DNA의 유전자 서열 배열과 비교; 또는 (g) 예를 들면 약물 합성 또는 정제 기간의반응산물의 검출.

[1349] 검출은 부동한 샘플 기질 예를 들면 세포, 조직, 체액, 대변 중에서 수행할 수 있다. 관심 체액는 양수, 수양액, 유리체액, 혈액(예를 들면 전혈, 분할 혈액, 혈장, 혈청등), 모유, 뇌척수액(CSF), 귀지(귀에지), 유미, 식미, 내임파액, 외임파액, 대변, 위산, 위액, 림파액, 점액(비강 배출액 및 가래 포함), 심장막액, 복막액, 흉막액, 고름, 발염성 분비물, 타액, 피지(피부 오일), 정액, 타액, 땀액, 활액, 눈물, 구토물, 소변 및 입김 응축물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1350] 일부 실시형태에서 본 발명생물센서는 검출샘플병원체 중의 표적 핵산을 검출하여 병원체 감염의 진단에 이용할 수 있다. 표적 핵산은 예를 들면 인류면역결핍 바이러스1,2(HIV-1,HIV-2), 인류T-세포 백혈병 바이러스 1,2(HTLV-1,HTLV-2), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 아데노바이러스, B형간염 바이러스(HBV), C형간염 바이러스(HCV), EB바이러스(EBV), 인유두종 바이러스(HPV), 수두 대상포진 바이러스(VZV), 거대 세포 바이러스(CMV), 단순 헤르퍼스 바이러스1 및 2(HSV-1 및 HSV-2), 인류 헤르퍼스 바이러스8(HHV-8, 라고도 칭함. 카포시육종 헤르퍼스 바이러스), 및 황열 바이러스, 뎅기열 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 및 에볼라 바이러스를 포함하는 플라비바이러스에서 선택한 바이러스에서 온 것일 수 있다. 그러나 본 발명은 핵산(예를

들면 DNA 또는 RNA), 상기 바이러스의 서열을 검출하는데 한정되지 않고, 당연히 기타 수의학 및/또는 사람용 의약에서 중요한 병원체에 응용할 수 있다.

[1351] DNA서열의 동원성에 의하여 인유두종 바이러스(HPV)는 진일보 70종 이상의 유형으로 나뉜다. 이상의 유형은 부동한 질병을 일으킨다. 1, 2, 3, 4, 7, 10, 26-29형HPV은 양성사마귀를 일으킨다. 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25,46-50형HPV는 면역 체계가 약화된 환자에게 병변을 일으킬 수 있다. 6, 11, 34, 39, 41-44,51-55형은 생식기 구역의 점막과 호흠도 점막에 양성 뾰족사마귀를 일으킨다. 16,18형HPV는 의학상 특별한 관심 있는 것으로서, 이는 생식기 점막 상피의 형성이상을 일으키며, 자궁경부, 질, 외음부 및 항문관의 침입성 암과 높은 비율의 관련이 있다. 인유두종 바이러스DNA의 통합은 자궁경부암의 발암에 결정적인 요인으로 간주된다. 인유두종 바이러스은 예를 들면 그 외피 단백질 L1, L2의 DNA서열에서 검출해낼 수 있다. 상응하게 본 발명의 방법은 조직샘플 중 16 및/또는 18형 HPV의 DNA서열을 검출하여 평가 발암의 리스크를 평가하는데 적합하다.

[1352] 어떤 경우에는 나노센서는 낮은 농도로 존재하는생물지표를 검출하는에 이용할 수 있다. 예를 들면 나노센서는 용이하게 얻을 수 있는 체액(예를 들면 혈액, 타액, 소변, 눈물등)에서 암증 항원을 검출, 용이하게 얻은 체액에서 조직 특이성 질병의 생물지표(예를 들면 정신시스템문란의 생물지표(이를 테면 알츠하이머병의 항원)),를 검출, 감염(특히 낮은 적정 수준의 잠복 바이러스의 검출, 예를 들면 HIV)의 검출, 모체 혈액 중의 태아 항원 검출,피검측자 예를 들면 혈액 중의 외원성 화합물 (예를 들면 약물 또는 오염물)의 검출에 이용할 수 있다.

[1353] 아래의 표는 본 발명의 나노센서(적당한 단일 클론 항체와 결합하여 사용할 때)를 이용하여 검출해낸 단백질 생물지표 및 그 관련질병의 리스트를 제공한다. 생물지표의 하나의 잠재적 래원(예를 들면 "CSF"; 뇌척수액)도 표에 표시하였다. 많은 경우 본 발명의 생물센서는 표시한 부동한 체액 중의 생물지표를 검출할 수 있다. 예를 들면 뇌척수액(CSF)에서 발견한 생물지표는 소변, 혈액 또는 타액에서 식별될 수 있다.

[1354]

지표	질병
Aβ42, 아밀로이드 β 단백 (CSF)	알츠하이머병
페투인 A (CSF)	다발성 경화증
τ (CSF)	C 형 니만피크병
세크레토 그레닌(cretogranin)II (CSF)	조울증
프리온 단백질 (CSF)	알츠하이머병,프리온 질병
세포계수 (CSF)	인류면역결핍 바이러스 (HIV) 관련 신경인지장애
α-시누클레인 (CSF)	파킨슨병 (신경퇴행성질병)
τ 단백 (CSF)	파킨슨병
신경미세섬유경쇄 (CSF)	축삭변성
파킨 (parkin) (CSF)	신경퇴행성질병
포스파타아제 (PTEN) 유도성 추정상 키나제 1 (CSF)	파킨슨병
DJ-1 (CSF)	파킨슨병
류신 풍부 반복 키나제 2 (CSF)	파킨슨병
변이 ATP13A2 (CSF)	Kufor-Rakeb 병
Apo H (CSF)	파킨슨병 (PD)
셀룰로플라즈민 (CSF)	PD
확산자 활성 수용체 감마 과산화소체 공활성화 인자-1 α (PGC-1α) (CSF)	PD
트렌스티레틴 (CSF)	CSF 비루 (코수술샘플)
비타민 D 결합단백 (CSF)	다발성 경화증 진도
프로아폽토틱 키나제 R (PKR) 와 그 인산화 PKR (pPKR) (CSF)	AD
CXCL13 (CSF)	다발성 경화증
IL-12p40, CXCL13 与 IL-8 (CSF)	척추강내 염증
Dkk-3 (정액)	전립선암
p14 endocan 단편 (혈액)	폐혈증 : 활성화한 폐혈관내피 세포 특이성 분비하는 endocan, 폐염증 반응을 제어하는 제어에서 관건적 작용을 한다로 인식.
혈청 (혈액)	시속척수염
ACE2 (혈액)	심혈관 질병
CD25 자기항체 (혈액)	식도편평세포암의 조기 진단
hTERT (혈액)	폐암
CAI25 (MUC 16) (혈액)	폐암

VEGF (혈액)	폐암
sIL-2 (혈액)	폐암
오스테오폰틴 (혈액)	폐암
인류 부고환 단백 4 (HE4) (혈액)	난소암
알파태아단백 (혈액)	임신
알부민 (소변)	당뇨병
알부민 (소변) 뇨	단백뇨
미량 알부민뇨	신장누출(kidney leaks)
AFP (소변)	미러태아 AFP 수준(mirror fetal AFP levels)
호중성의 젤라티나제 관련 리포칼린 (NGAL) (소변)	급성 신부전
인터류킨 18 (IL-18) (소변)	급성 신부전
신장 부상 분자 1 (KIM-1) (소변)	급성 신부전
간 지방산 결합단백 (L-FABP) (소변)	급성 신부전
LMP1 (타액)	엡스타인바 (Epstein-Barr) 바이러스 단백 (비인두암)
BARF1 (타액)	엡스타인바 (Epstein-Barr) 바이러스 단백 (비인두암)
IL-8 (타액)	구강암 생물지표
암배 항원 (CEA) (타액)	구강 또는 타액 악성종양
BRAF, CCNI, EGRF, FGF19), FRS2, GREB1 및 LZTS1 (타액)	폐암
α-아밀라아제 (타액)	심혈관 질병
암배항원 (타액)	구강악성종양
CA 125 (타액)	난소암
IL8 (타액)	척무막암
티오레독신 (타액)	척무막암
β-2 미세구체단백 수준-바이러스 활성 감시 (타액)	HIV
종양괴사인자 α-수용체-바이러스 활성감시 (타액)	HIV
CA15-3 (타액)	유선암

[1355]

[1356] 본 발명의 방법, 장치와 시스템에 의하여 진단 또는 측량한 건강 상황은 화학평형, 영양건강, 운동, 피로, 수면, 압력, 전기 당뇨병, 알레르기. 노쇠, 환경독소중에 폭로, 살충제, 제초제, 합성 호르몬 유사체, 임산, 폐경, 남성 갱년기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1357] 어떤 실시형태에서 2개 이상의 부동한 핵산샘플 중 핵산의 상대적 수준은 상기 방법을 이용하여 획득하고 비교할 수 있다. 이상의 실시형태에서, 상기 방법에서 획득한 결과는 일반적으로 샘플 중 핵산 의 총량(예를 들면 RNA 조성)으로 표준화되며, 비교한다. 이는 비율 비교 또는 기타 방법으로 진행할 수 있다. 특정 실시형태에서 2개 이상의 부동한 핵산샘플의 핵산 형태를 비교하여 특정 질병 또는 병태와 관련되는 핵산을 확정할 수 있다.

[1358] 일부 실례에서 부동한 샘플은 "실험"샘플, 즉 관심 있는 샘플, 및 "대조"샘플을 포함할 수 있고, 실험 샘플은 그와 비교할 수 있다. 많은 실시형태에서, 부동한 샘플은 세포 유형 쌍 또는 그 성분, 하나의 세포 유형은 관심 세포 유형, 예를 들면 이상 세포, 다른 일 세포 유형은 대조세포 유형, 예를 들면 정상 세포이다. 세포의 두 성분을 비교하면, 상기 성분은 일반적으로 두 세포의 동일 성분이다. 그러나 어떤 실시형태에서 동일 세포의 두 성분을 비교할 수 있다. 예시적인 세포 유형 쌍은 예를 들면 조직 생검에서(예를 들면 병환 조직, 이를 테면 결장, 젖, 전립선, 폐, 피부암, 또는 병원체에 감염된 조직 등) 분리한 세포와 동일 조직의 정상 세포, 일반적으로 동일 환자에서 채취; 조직 배양한 영생세포(예를 들면 증생성 돌변 또는 영생성 이식 유전자를 구비하는 세포), 병원체에 감염되거나 또는 처리한(예를 들면 환경 또는 화학시약, 이를 테면 펩티드, 호르몬, 온도변화, 생장조건, 물리압력, 세포전환 등) 세포와 정상세포(예를 들면 비영생, 미감염 또는 미처리 등을 제외한 기타 실험 세포와 완전히 동일); 발암, 질병에 걸린 포유동물, 나이 든 포유동물 또는 일종 조건에 폭로된 포유동물에서 분리한 세포와 동일한 포유동물의 세포, 바람직하게는 동족의, 건간하고 어린 포유동물; 및 동일 포유동물의 분화 세포와 미분화 세포(예를 들면 하나의 포유동물에서 하나의 세포는 다른 하나의 세포의 조상 세포이다). 일 실시형태에서, 부동한 유형의 세포, 예를 들면 신경원과 비신경원 세포, 또는 부동한 상태의 세포(예를

들면 자극 받기 전후의 세포)가 이용될 수 있다 . 본 발명의 다른 일 실시형태에서, 실험 재료는 병원체에 쉽게 감염되는 세포이고, 병원체는 바이러스과 같은 예를 들면 인류면역결핍 바이러스(HIV)등이며, 대조재료는 병원체 감염에 저항력을 가지는 세포이다. 본 발명의 다른 일 실시형태에서, 샘플 쌍은 미분화 세포(예를 들면 줄기세포)와 분화 세포로 표시한다.

[1359] **고체 양상 측정**

[1360] 제1 플레이트의 표면(즉, 고체양상)에 고정된 포획제로 샘플 중의 표적 분석물을 포획하는 표면 고정화 측정에서 일반적으로 샘플 중 포획된 표적 분석물의 포화 배양시간이 짧고, 또는 포획제, 검출제 또는 용액 중의 기타 파트너를 제1 플레이트의 표면에 고정시키는 시간이 짧을 것을 희망한다.

[1361] 표면고정측정과 기타 측정에서 한가지 시약을 쾌속히 샘플에 첨가하고 혼합하여 샘플 중의 표적실체에 결합하여야 한다. 다시 말하면 잘 혼합되는데 필요한 시간을 감소시켜야 한다.

[1362] 본 발명의 하나의 방면은 또는 샘플 또는 액체 두께를 감소시키고/또는 제어하고, 및/또는 샘플 두께를 통일하여 포화 배양시간을 감소시킬 수 있는 장치, 시스템과 방법에 관한 것이다. 본 발명의 관건적인 우점은 쾌속, 간편화, 비용이 저렴한 것이다. 예를 들면 본 발명은 포화 배양시간을 미세유체 통로에서의 시간 이하로 되게 하므로써 임의의 복잡한 사전에 제조한 미세유체통로와 펌프를 사용하지 않으며, 사용이 용이하며, 비용이 적게 든다.

[1363] 본 발명의 하나의 기본원칙은 아래의 사실에 의한 것이다. 즉 표면 고정화 측정에서 결합부위구역의 치수(최소)가 샘플 두께보다 크면, 결합부위의 표적 분석물/실체 고정화의 포화 배양시간은 실질적으로 샘플 중 표적 분석물/실체가 샘플 두께 거리에서 확산되는 시간(즉 분석물/실체 확산 시간)에 의하여 결정된다. 샘플 중 실체의 거리의 확산 시간은 거리의 평방에 정비례되며, 실체확산상수와 반비례된다. 따라서, 샘플 두께를 감소시켜, 확산 시간을 많이 감소시킨다.

[1364] **28. 스페이서를 사용하지 않는 샘플 두께의 제어 및 측량**

[1365] 본 발명의 일부 실시형태에서, 샘플 또는 샘플의 관련부피를 조절하는 스페이서는 (a)플레이트간 거리를 측량할 수 있는 위치센서; 및 (b)플레이트 위치를 제어하고, 센서에 의하여 제공되는 정보에 의거하여 플레이트를 희망하는 플레이트간 거리까지 이동하는 장치에 의하여 대체될 수 있다. 일부 실시형태에서 전부의 스페이서는 이동대, 감시센서 및 피드백 시스템에 의하여 대체된다.

[1366] **광학 방법을 이용하여 간격 및/또는 샘플 두께를 측량.** 일부 실시형태에서 내표면간 거리의 측량(f)은 광간섭을 이용하는 것을 포함한다. 광간섭은 여러가지 파장을 이용할 수 있다. 예를 들면 제1 플레이트와 제2 플레이트의 내표면에 반사하는 빛의 간섭에 의한 광신호는 빛의 파장으로 진동한다. 진동에 의하여 내표면 사이 거리를 확정할 수 있다. 간섭 신호를 증강시키기 위하여, 내표면 중의 하나 또는 두개에 전부 반광재료를 코팅할 수 있다.

[1367] 일부 실시형태에서 내표면 사이 거리의 측량(f)은 광학영상(예를 들면 샘플의 2D(2차원)/3D(3차원)영상을 찍고, 부동한 시각, 부동한 파장, 부동한 위상 및/또는 부동한 편광으로 여러번 찍는다)을 찍는 것 및 영상을 처리하는 것을 포함한다.

[1368] **광학방법으로 전체 샘플면적 또는 부피를 측량하는 방법.** 일부 실시형태에서 전체 샘플면적 또는 부피의 측량(f)은 광학영상(예를 들면 샘플의 2D(2차원)/3D(3차원)영상을 찍으며, 부동한 시각, 부동한 파장, 부동한 위상 및/또는 부동한 편광으로 여러번 찍는다)을 찍는 것, 및 영상을 처리하는 것을 포함한다. 샘플면적은 제1 플레이트 및 제2 플레이트와 대체로 평행되는 방향에서의 면적을 의미한다. 3D영상은 프린지 물체의 3차원(3D)영상을 획득하는 가장 보편적인 방법중 하나인 투영법(FPP)을 이용할 수 있다.

[1369] 일부 실시형태에서 영상으로 샘플면적 또는 부피를 측량하는 것은(a)기지의 면적 또는 부피의 샘플을 이용하여 영상 스케일을 교정하는 것(예를 들면 영상형성장치는 스마트폰이며, 핸드폰으로 찍은 영상의 치수는 샘플영상과 동일한 핸드폰으로 찍은 기지의 치수의 샘플과 비교하여 교정한다); (b)영상을 제1 플레이트 및 제2 플레이트(본 명세서 중 진일보 토론)에 놓거나 접근하는 눈금 지표(자)와 비교하는 것; 및 (c)그 조합을 포함한다.

[1370] 본 명세서에서 사용하는 바와 같이 빛은 가시광선, 자외선, 적외선 및/또는 근적외선을 포함할 수 있다. 빛은 범위가 20 nm~20000 nm인 파장을 포함할 수 있다.

[1371] **29. 기타 실시형태의 기술**

[1372] 하기의 방법, 장치와 시스템을 제공한다. 이상의 실시형태는 임의의 이상 또는 이하에 기술한 부품, 재료, 파라미터 또는 단계를 이용하여 실시할 수 있다. 이하 실시형태는 CROF플레이트를 사용할 수 있다.

[1373] 실시형태 1. 액체샘플을 분석하는 방법은

[1374] (a) 분석물을 함유한 샘플을 획득하는 단계;

[1375] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 유연성이며, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응한 샘플접촉표면에 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 가지고 있으며, 상기 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리는 분석물 치수보다 최소 대략 2배 커서 200㎛(마이크로미터)에 달하며;

[1376] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 상기 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;

[1377] (d) (c) 이 후 두 플레이트로 최소 일부분의 상기 샘플을 실질적으로 균일한 두께의 층으로 압축시키는 단계, 상기 균일한 두께의 층은 상기 플레이트들의 샘플접촉표면에 의하여 한정되며, 그 중 상기 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 그 중 압축은

[1378] 두 플레이트를 한데 놓고; 및

[1379] 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; 및

[1380] (e) 상기 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 상기 균일한 두께 층의 분석물을 분석하는 단계; 를 포함하며,

[1381] 그 중 적형 가압은 상기 플레이트들의 외표면 변화를 막론하고 압력이 실질적으로 일정하게 하나의 구역에 부가되게 하는 방법이며; 및

[1382] 그 중 평행 압축은 표적 구역에 동시에 압력을 부가하는 것이고, 순차적 압축은 표적 구역의 일부분에 압력을 부가하고 점차적으로 다른 구역에 이동하는 것이다.

[1383] 실시형태 2. 액체샘플을 분석하는 장치는

[1384] 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고,

[1385] i. 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고;

[1386] ii. 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이고;

[1387] iii. 각 플레이트는 그의 상응하는 표면에 분석물을 함유한 샘플에 접촉하는 하나의 샘플접촉구역을 구비하고,

[1388] iv. 상기 플레이트 중 의 하나 또는 두개는 상응한 샘플접촉구역과 고정되는 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하며, 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리는 분석물 치수보다 최소 대략 2배 커서 200㎛에 달하며, 그 중 최소 하나의 스페이서는 상기 샘플접촉구역내에 있으며;

[1389] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서,이 경우 두 상기 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고; 및

[1390] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서 상기 샘플의 적어도 일부분은 두 상기 플레이트에 의하여 압축되어 고도로 균일한 두께의 층을 형성하며, 상기 층의 균일한 두께는 상기 플레이트들의 샘플접촉표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절된다.

[1391] 실시형태 3. 혈액샘플을 분석하는 방법은

[1392] (a) 혈액샘플을 획득하는 단계;

[1393] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 각 플레이트는 실질적으로 평탄한 샘플접촉표면을 구비하고, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 유연성이며, 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응한 샘플접촉표면과 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은

[1394] i. 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이,

[1395] ii. 실질적으로 균일한 횡단면 및 평탄한 상부면의 기둥모양;

[1396] iii. 1 이상의 폭 대 높이 비율;

[1397] iv. 범위10 m~200 m내의 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리;

[1398] v. 1% 이상의 충진계수; 및

[1399] vi. 스페이서의 충진계수와 양율의 적은 2 MPa이상;을 가지고 있고,

[1400] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 플레이트에 혈액샘플을 침적시키는 단계, 상기 오픈 배치는 두 플레이트의 일부분 또는 전부가 완전히 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않는 배치를 가리키며;

[1401] (d) (c) 이 후 두 플레이트로 최소 일부분 혈액샘플을 실질적으로 균일한 두께의 층으로 압축시키는 단계, 상기 균일한 두께는 상기 플레이트들의 샘플접촉표면에 의하여 한정되며, 상기 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 평균치 범위는 1.8㎛~3㎛ 사이이고, 변화는 10% 미만이며, 그 중 압축은

[1402] 두 플레이트를 한데 놓고; 및

[1403] 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; 및

[1404] (e) 상기 플레이트들이 닫힌 배치에 있을 때 상기 균일한 두께 층의 혈액을 분석하는 단계; 를 포함하며

[1405] 그 중 상기 충진계수는 상기 스페이서 접촉면적과 총 플레이트 면적의 비율이고;

[1406] 그 중 적형 가압은 상기 플레이트들의 외표면 변화를 막론하고 압력이 실질적으로 일정하게 하나의 구역에 부가되게 하는 방법이며; 및

[1407] 그 중 평행 압축은 표적 구역에 동시에 압력을 부가하는 것이고, 순차적 압축은 표적 구역의 일부분에 압력을 부가하고 점차적으로 다른 구역에 이동하는 것이다.

[1408] 실시형태 4. 액체샘플을 분석하는 장치는

[1409] 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고,

[1410] v. 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고;

[1411] vi. 하나 또는 두 플레이트는 전부 유연성이며;

[1412] vii. 각 플레이트는 상응하는 표면에 하나의 혈액샘플에 접촉하기 위한 샘플접촉구역을 구비하고;

[1413] viii. 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 포함하고, 그 중 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하고, 상기 스페이서간 거리는 7㎛~200㎛의 범위내이며, 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있으며;

[1414] 상기 배치 중 하나는 오픈 배치로서,이 경우 두 상기 플레이트는 분리되고, 상기 플레이트들 사이의 간격은 상기 스페이서들에 의하여 조절되지 않으며, 상기 샘플이 두 상기 플레이트 중 하나 또는 두개에 침적되고; 및

[1415] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌

배치에서 상기 샘플의 적어도 일부분은 두 상기 플레이트에 의하여 압축되어 고도로 균일한 두께의 층을 형성하며, 그 중 층의 균일한 두께는 상기 두 플레이트의 샘플내표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 1.8㎛~3 ㎛ 범위의 소폭 변화가 있는 평균치를 구비한다.

[1416] 실시형태 5.

[1417] 표적실체를 액체샘플의 일부분에 국부적으로 결합시키는 방법은

[1418] (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 표적실체를 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[1419] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응하는 플레이트에 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이를 구비하고, 상기 제1 플레이트의 표면에는 사전 설정된 구역을 구비하고 상기 표적실체에 결합되어 고정되는 결합부위를 포함하며;

[1420] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 상기 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;

[1421] (d) (c) 이 후 두 상기 플레이트를 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 압축하는 단계, 상기 닫힌 배치는 상기 샘플의 최소 일부분이 균일한 두께의 층으로 압축된 배치이고, 균일한 두께의 층은 두 상기 플레이트의 내표면에 접촉하며 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되며,또한 상기 결합부위와 접촉하며, 그 중 상기 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 250㎛미만이고, 실질적으로 상기 결합부위의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 작으며;

[1422] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때

[1423] (1)관련시간 길이로 샘플을 배양하고, 그 후, 배양을 정지하고; 또는

[1424] (2)관련시간 길이의 최소치 이상의 시간으로 샘플을 배양한 후, 관련시간 길이의 최대치 이하의 시간내에 표적실체가 결합부위에 결합한 것을 평가하는 단계; 를 포함하며

[1425] 관련시간 길이는

[1426] i. 표적실체가 닫힌 배치하에서 균일한 두께층의 두께를 확산하여 통과하는 시간 이상이고;

[1427] ii. 표적실체가 가로방향으로 결합부위의 최소 가로방향 치수를 확산하여 통과하는 시간보다 현저히 더 짧으며;

[1428] 그 중 (1) 중의 배양이 완료될 때 또는 (2) 중의 평가기간에 상기 결합부위와 결합하는 대부분의 표적실체가 상기 샘플의 상기 관련부피로부터 오며;

[1429] 그 중 배양은 상기 표적실체가 상기 결합부위에 결합하게 하고, 그 중 상기 관련부피는 상기 닫힌 배치에서 상기 결합부위에 있는 상기 샘플의 일부분이다.

[1430] 실시형태 6. 표적실체를 액체샘플의 일부분에 국부적으로 결합시키는 장치는

[1431] 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고,

[1432] i. 상기 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고; 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이며;

[1433] iii. 각 플레이트는 그의 상응하는 표면에 샘플 중에 확산할 수 있는 실체를 함유한 샘플에 접촉하는 하나의 샘플접촉구역을 구비하고,

[1434] iv. 상기 플레이트들 중 하나의 샘플접촉구역에는 결합부위를 구비하고, 결합부위에는 사전 설정된 구역을 구비하며 표적실체가 결합되어 고정되며;

[1435] v. 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 포함하고, 그 중 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하고, 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있으며;

[1436] 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 두개

에 침적되고, 및

[1437] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서, 상기 샘플의 적어도 일부분은 두 플레이트에 의하여 균일한 두께의 층으로 압축되며, 그 중 상기 균일한 두께층의 적어도 일부분은 상기 결합부위에 있으며, 상기 층의 균일한 두께는 두 플레이트의 샘플내표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 250㎛ 미만이고, 실질적으로 상기 결합부위의 사전 설정된 구역의 평균선형치수보다 작다.

[1438] 실시형태 7. 액체샘플의 일부분에 국부적으로 시약을 방출하는 방법은

[1439] (a) 샘플을 획득하는 단계;

[1440] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 및 제2 플레이트를 획득하는 단계, 여기에서,

[1441] (i) 하나 또는 두개의 플레이트는 상응한 플레이터와 상호 고정된 스페이서들을 포함하고,

[1442] (ii) 상기 스페이서들은 사전 설정된 균일한 높이를 가지고 있으며;

[1443] (iii) 제1 플레이트는 표면에 저장부위를 포함하고, 상기 저장부위에는 사전 설정된 구역이 있고 시약을 포함하며, 상기 시약은 샘플에 접촉한 후 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산되며;

[1444] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 상기 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;

[1445] (d) (c) 이 후 두 상기 플레이트를 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 압축시키는 단계, 상기 닫힌 배치는 상기 샘플의 최소 일부분이 균일한 두께의 층으로 압축된 배치이고, 균일한 두께의 층은 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되고 저장부위를 덮으며, 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 250 ㎛ 미만이고, 저장부위의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 실질적으로 작으며;

[1446] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때 관련시간길이로 샘플을 배양한 후 배양을 정지하는 단계;를 포함하며

[1447] 관련시간 길이는

[1448] i.대략 표적실체가 닫힌 배치하에서 균일한 두께층의 두께를 확산하여 통과하는 시간 이상이고;

[1449] ii. 표적실체가 가로방향으로 상기 결합부위의 사전 설정된 구역의 선형치수를 확산하여 통과하는 시간보다 짧으며;

[1450] 따라서, 배양 한 후, 최초에 상기 저장부위에 있던 대부분의 상기 시약은 상기 샘플의 상기 관련부피에 있으며,

[1451] 그 중 배양은 상기 시약이 상기 샘플과 결합 또는 혼합하게 하는 과정이며, 그 중 상기 관련부피는 상기 닫힌 배치에서 상기 결합부위에 있는 상기 샘플의 일부분이다.

[1452] 실시형태 8. 시약을 국부적으로 액체샘플의 일부분에 방출하는 장치는

[1453] 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고,

[1454] i. 상기 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고; ii. 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이며;

[1455] vi. 각 플레이트는 그의 상응하는 표면에 샘플에 접촉하는 샘플접촉구역을 구비하고;

[1456] vii. 상기 플레이트들 중 하나는 상기 샘플접촉구역에 저장부위를 포함하며, 상기 저장부위에는 사전 설정된 구역이 있고 시약을 포함하며, 시약은 샘플에 접촉한 후 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산되며, 표적실체에 결합되며;

[1457] viii. 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 포함하고, 그 중 스페이서들은 (a)사전 설정된 실질적으로 균일한 250 ㎜이하의 높이, 그 높이는 실질적으로 시약부위의 사전 설정된 구역의 평균선형치수보다 작고, 및 (b)사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하며, 스페이서간 거리는 200 ㎜이하의 범위내이고, 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있으며;

[1458] 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;

[1459] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서, 상기 샘플의 적어도 일부분은 두 플레이트에 의하여 균일한 두께의 층으로 압축되며, 그 중 상기 균일한 두께층의 적어도 일부분은 상기 결합부위에 있으며, 상기 층의 균일한 두께는 두 플레이트의 샘플내표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절된다.

[1460] 실시형태 9. 샘플의 관련부피 중의 표적실체를 플레이트의 표면의 결합부위에 결합하는 시간을 감소시키는 방법은

[1461] (a) 샘플 중에서 확산할 수 있는 표적실체를 함유하는 샘플을 획득하는 단계;

[1462] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 그에 상응한 플레이터와 상호 고정된 스페이서들을 포함하고, 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이고, 그 중 상기 스페이서들은 사전 설정된 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하고, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 사전 설정된 구역을 포함하며 표적실체의 결합부위에 결합되어 고정되며;

[1463] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 상기 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;

[1464] (d) (c) 이 후 두 상기 플레이트를 닫힌 배치로 변화시켜 상기 샘플을 압축시키는 단계를 포함하며, 그 중 닫힌 배치는 샘플의 관련부피의 두께가 플레이트 오픈 배치에 비교하여 감소되고 가로방향 구역이 적어도 1 ㎟인 실질적으로 균일한 두께의 층의 배치이고, 균일한 두께 층은 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되고 결합부위를 덮으며, 그 중 상기 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 미만 250㎛, 실질적으로 상기 결합부위의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 작으며; 그 중 관련부피는 샘플 부피의 일부분 또는 전부이고;

[1465] 그 중 샘플의 관련부피의 두께의 감소는 결합부위와 관련부피 중의 표적실체사이의 결합이 평행에 도달하는 시간을 감소시킨다.

[1466] 실시형태 10. 표적실체를 액체샘플의 일부분에 국부적으로 결합시키는 장치는

[1467] 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고,

[1468] i. 상기 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고; 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이며;

[1469] iii. 각 플레이트는 그의 상응하는 표면에 샘플 중에 확산할 수 있는 실체를 함유한 샘플에 접촉하는 하나의 샘플접촉구역을 구비하고,

[1470] iv. 상기 플레이트들 중 하나의 샘플접촉구역에는 결합부위를 구비하고, 결합부위에는 사전 설정된 구역을 구비하며 표적실체가 결합되어 고정되며;

[1471] v. 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 포함하고, 그 중 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하고, 최소 하나의 스페이서는 샘플접촉구역내에 있으며;

[1472] 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;

[1473] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서, 상기 샘플의 적어도 일부분은 두 플레이트에 의하여 균일한 두께의 층으로 압축되며, 그 중 상기 균일한 두께층의 적어도 일부분은 상기 결합부위에 있으며, 상기 층의 균일한 두께는 두 플레이트의 샘플내표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며, 250㎛ 미만이고, 실질적으로 상기 결합부위의 사전 설정된 구역의 평균선형치수보다 작으며; 및

[1474] 그 중 샘플의 관련부피의 두께의 감소는 결합부위와 관련부피 중의 표적실체사이의 결합이 평행에 도달하는 시간을 감소시킨다.

[1475] 실시형태 11. 유체격리가 없이 액체샘플을 비교하고, 다중화, 측정하는 방법은

[1476] (a) 샘플 중에 확산할 수 있는 하나 또는 복수의 표적 분석물을 함유한 샘플을 획득하는 단계;

[1477] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 여기에서

[1478] i. 하나 또는 두개의 플레이트는 상응한 플레이터와 상호 고정된 스페이서들을 포함하고, 하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이고,

[1479] ii. 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이 및 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하고,

[1480] iii. 제1 플레이트의 표면에는 하나 또는 복수의 결합부위가 있고, 각 결합부위에는 (a)의 대응되는 표적 분석물이 결합하고 고정되는 포획제를 포함하는 사전 설정된 구역을 구비하고; 및

[1481] iv. 제2 플레이트의 표면에는 하나 또는 복수의 저장부위를 포함하고, 각 저장부위에는 사전 설정된 구역이 있고 일 농도의 검출제를 포함하며, 샘플에 접촉한 후 상기 검출제는 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산되며,

[1482] 그 중 각 포획제, 표적 분석물과 대응되는 검출제는 제1 플레이트의 결합부위에서 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성할 수 있으며;

[1483] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 상기 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;

[1484] (d) (c) 이 후, 두 플레이트를 닫힌 배치로 형성하여 샘플을 압축시키는 단계, 그 중 닫힌 배치는 아래와 같은 배치이며,

[1485] i. 최소 일부분 샘플이 압축되어 균일한 두께의 층을 이루고, 균일한 두께의 층은 두 플레이트의 내표면과 상호 접촉하며 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되며, 하나 또는 복수의 결합부위는 하나 또는 복수의 저장부위에 접촉하며,

[1486] ii. 하나 또는 복수의 대응되는 저장부위는 하나 또는 복수의 결합부위에 있고, 및

[1487] iii. 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 250㎛ 미만이고 실질적으로 각 저장부위의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 작으며;

[1488] (e) (d) 이 후 상기 플레이트들이 상기 닫힌 배치에 있을 때

[1489] (1)관련시간 길이로 샘플을 배양하고, 그 후, 배양을 정지하고; 또는

[1490] (2)관련시간길이의 최소치 이상의 시간으로 샘플을 배양한 후 관련시간길이의 최대치 이하의 지속시간내에 각 표적 분석물의 결합부위에서의 결합을 평가하는 단계;를 포함하며

[1491] 관련시간 길이는

[1492] i. (a)의 표적 분석물이 닫힌 배치에서 균일한 두께 층의 두께를 확산하여 통과하는 시간 이상이고; 및

[1493] ii.(a)의 표적 분석물이 가로방향으로 저장부위 또는 결합부위의 사전 설정된 구역의 최소 선형 치수를 확산하여 통과하는 시간보다 더 짧으며;

[1494] 따라서 반응이 일어나며, 그 중 (1)에서 배양이 완료되고 또는 (2)에서 평가하는 기간에 각 결합부위에 결합된 대부분의 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층은 샘플 중의 대응되는 관련부피에서 오며;

[1495] 그 중 배양은 각 표적 분석물이 결합부위와 검출제에 결합되도록 하며, 그 중 대응되는 관련부피는 닫힌 배치에서 대응되는 저장부위의 부분 샘플이고, 그 중 인접한 저장부위의 변두리 사이의 간격과 인접한 결합부위의 변두리 사이의 간격은 표적 분석물 또는 검출제가 관련시간내에 확산될 수 있는 거리보다 크며, 그 중 결합부위 및/또는 저장부위 사이에는 유체 격리가 없다.

[1496] 실시형태 12. 유체 격리가 없이 액체샘플을 비교하고, 다중화, 측정하는 장치는 하나의 제1 플레이트와 하나의 제2 플레이트를 포함하고, 여기에서,

[1497] i. 상기 플레이트들은 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고;하나 또는 두개의 플레이트는 유연성이며;

[1498] ii. 플레이트 중의 하나 또는 두개는 상응한 플레이트와 고정된 스페이서들을 포함하고, 상기 스페이서들은 사전 설정된 실질적으로 균일한 높이와 사전 설정된 일정한 스페이서간 거리를 구비하고;

[1499] iii. 상기 각 플레이트의 상응한 표면에는 상기 샘플 중에 확산될 수 있는 하나 또는 복수의 표적 분석물을 함유한 샘플에 접촉하는 샘플 접촉구역이 있고,

[1500] iv. 제1 플레이트의 표면에는 하나 또는 복수의 결합부위가 있고, 각 결합부위에는 샘플의 대응되는 표적 분석물에 결합되고 고정되는 포획제를 포함하는 사전 설정된 구역을 구비하고; 및

[1501] v. 제2 플레이트의 표면에는 하나 또는 복수의 저장부위를 포함하고, 각 저장부위에는 사전 설정된 구역이 있고 일 농도의 검출제를 포함하며, 샘플에 접촉한 후 상기 검출제는 상기 샘플 중에 용해되고 상기 샘플 중에 확산되며,

[1502] 그 중 각 포획제, 표적 분석물과 대응되는 검출제는 제1 플레이트의 결합부위에서 포획제-표적 분석물-검출제 샌드위치층을 형성하며;

[1503] 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;

[1504] 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 닫힌 배치에서,

[1505] i. 최소 일부분 샘플이 압축되어 균일한 두께의 층을 이루고, 균일한 두께의 층은 두 플레이트의 내표면에 접촉하고 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되며 하나 또는 복수의 결합부위와 하나 또는 복수의 저장부위를 덮으며,

[1506] ii. 하나 또는 복수의 대응되는 저장부위는 하나 또는 복수의 결합부위에 있고, 및

[1507] iii. 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 250㎛ 미만이고, 실질적으로 저장부위의 사전 설정된 구역의 선형 치수보다 작고; 및

[1508] iv. 결합부위 및/또는 저장부위 사이에는 유체 격리가 없다.

[1509] 그 중 인접한 저장부위 변두리사이의 간격과 인접한 결합부위 변두리사이의 간격은 표적 분석물 또는 검출제가 관련시간내에 확산할 수 있는 거리보다 크며, 그 중 결합부위 및/또는 저장부위 사이에는 유체 격리가 없다.

[1510] 실시형태 13A. 휴대전화를 이용하여 샘플을 쾌속 분석하는 시스템은

[1511] (a) CROF 장치, 그 중 CROF 장치의 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치로 될 수 있고;여기에서,

[1512] i. 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, 및

[1513] ii. 다른 하나의 상기 배치는 닫힌 배치로서 이는 상기 샘플이 상기 오픈 배치에서 침적된 후 배치되며, 상기 닫힌 배치에서, 상기 샘플의 적어도 일부분은 두 플레이트에 의하여 균일한 두께의 층으로 압축되며, 그 중 균일한 두께의 층은 두 플레이트의 내표면에 접촉하며 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되며 상기 플레이트들과 상기 스페이서들에 의하여 조절되며;

[1514] (b) 이동통신 장치,아래의 i, ii를 포함하며,

[1515] i. 샘플을 검출 및/또는 이미징을 위한 하나 또는 복수의 카메라;

[1516] ii. 검출된 신호 및/또는 샘플의 영상을 수신 및/또는 처리하고 원격 통신을 위한 전자설비, 신호처리기, 하드

웨어와 소프트웨어;

[1517] (c) 상기 이동통신 장치 또는 외부 래원의 광원을 포함한다.

[1518] 실시형태 13B. 휴대전화를 이용하여 샘플을 쾌속 분석하는 방법은

[1519] (a) 샘플을 실시형태 13A의 시스템의 CROF 장치에 침적시키는 단계;

[1520] (b) CROF 장치에 침적된 샘플을 측량하여 결과를 생성하는 단계; 및

[1521] (c) 이동통신 장치으로 온 결과를 이동통신 장치에서 원격의 위치로 전송하는 단계를 포함한다.

[1522] 실시형태 14. 액체샘플을 분석하는 방법은

[1523] (a) 샘플 중에 확산할 수 있는 분석물을 함유한 샘플을 획득하는 단계;

[1524] (b) 상호 상대적으로 이동하여 부동한 배치를 형성할 수 있는 제1 플레이트와 제2 플레이트를 획득하는 단계, 그 중 두 상기 플레이트들 중 하나 또는 두개는 상응하는 플레이트에 고정된 스페이서들을 포함하고, 그 중 상기 스페이서들은 사전 설정된 균일한 높이를 구비하고, 그 중 제1 플레이트의 표면에는 사전 설정된 구역을 구비하는 분석물 측정구역을 포함하고;

[1525] (c) 상기 플레이트들이 오픈 배치일 때 하나 또는 두개의 상기 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;

[1526] (d), (c) 이 후, 두 플레이트로 최소 일부분 샘플을 균일한 두께의 층으로 압축하는 단계, 층의 두께는 두 플레이트의 내표면에 의하여 한정되며, 그 중 최소 층의 일부분이 분석물 측정구역에 있고, 그 중 상기 층의 균일한 두께는 상기 스페이서들과 상기 플레이트들에 의하여 조절되며, 실질적으로 분석물구역의 사전 설정된 가로방향 구역의 선형 치수보다 작고, 그 중 압축은

[1527] 두 플레이트를 한데 놓고; 및

[1528] 플레이트의 외표면에 힘을 부가하여 플레이트를 한데 눌러서 닫힌 배치를 형성하며, 그 중 힘은 최소 일부분 샘플 상부의 플레이트에 압력을 형성하며, 압력은 샘플의 적어도 일부분을 가로방향으로 플레이트의 내표면 사이에 전개하며, 그 중 상기 닫힌 배치는 균일한 두께 구역 층에서의 상기 플레이트들 사이 간격이 상기 스페이서들에 의하여 조절되는 배치이며;

[1529] (e) 플레이트가 닫힌 배치에 있을 때 샘플을 아래의 시간으로 배양하는 단계:(i)분석물이 균일한 두께의 층의 두께를 확산하여 통과하는데 걸리는 시간 이상이고, (i)분석물이 분석물 측정구역을 확산하여 통과하는데 걸리는 시간보다 현저히 짧은 시간; 및

[1530] (f), (e) 이 후 인차 배양과 측량을 정지하는 단계;를 포함하며,

[1531] 측정구역의 분석물, 또는 플레이트가 닫힌 배치일 때 계속하여 배양하며, 분석물이 분석물 측정구역을 확산하여 통과하는데 걸리는 시간보다 현저히 짧은 시간내에 측정구역 중의 분석물을 측량한다.

[1532] 상술한 바와 같이 아래의 기술은 실시형태 1-14에 응용될 수 있다.

[1533] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서는 샘플 구역내에 있을 수 있고 샘플의 관련구역내에 구비되어 샘플 두께 제어의 양호한 균일도를 얻을 수 있다.

[1534] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 최소 하나 또는 두개의 플레이트는 두께가 1㎛~50㎛인 얇은 플라스틱막일수 있다.

[1535] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 최소 하나 또는 두개의 플레이트는 두께가 50㎛~100㎛인 얇은 플라스틱막일수 있다.

[1536] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 최소 하나 또는 두개의 플레이트는 두께가 100㎛~150㎛인 얇은 플라스틱막일수 있다.

[1537] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 최소 하나 또는 두개의 플레이트는두께가 150㎛~250㎛인 얇은 플라스틱막일수 있다.

[1538] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 두 플레이트는 각 플레이트 두께가 10㎛~300㎛에서 독립적으로 선택한

얇은 플라스틱막일수 있다.

[1539] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 두 플레이트는 각 플레이트 두께가 100㎛~200㎛에서 독립적으로 선택한 얇은 플라스틱막일수 있다.

[1540] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 두 플레이트는 각 플레이트 두께가 10㎛~100㎛에서 독립적으로 선택한 얇은 플라스틱막일수 있다.

[1541] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 5 nm~100 nm의 범위 사이일수 있다.

[1542] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 100 nm~500 nm의 범위 사이일수 있다.

[1543] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 500 nm~1㎛의 범위 사이일수 있다.

[1544] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 1㎛~2㎛의 범위 사이일수 있다.

[1545] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 2㎛~5㎛의 범위 사이일수 있다.

[1546] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 5㎛~10㎛의 범위 사이일수 있다.

[1547] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 10㎛~30㎛의 범위 사이일수 있다.

[1548] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 30㎛~50㎛의 범위 사이일수 있다.

[1549] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트에서 스페이서의 높이는 50㎛~100㎛의 범위 사이일수 있다.

[1550] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서간 거리가(ISD) 200㎛보다 작다.

[1551] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서간 거리가(ISD) 150㎛보다 작다.

[1552] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서간 거리가(ISD) 100㎛보다 작다.

[1553] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서간 거리가(ISD) 80㎛보다 작고, 예를 들면 60㎛ 보다 작고, 40㎛보다 작고, 또는 20㎛보다 작다.

[1554] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서의 폭 대 높이 비율은 최소 1.5(예를 들면 최소 2, 최소 3, 최소 4 또는 최소 5)이다.

[1555] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 기둥 폭 대 기둥 높이의 비율은 최소 1, 최소 2, 최소 5, 또는 최소 10일 수 있다.

[1556] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트 사이의 거리는 2-50㎛의 범위 사이일 수 있고, 임의의 측정은 1분간의 포화 시간을 구비할 수 있다.

[1557] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 방법은 세정을 포함한다.

[1558] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 방법은 세정을 포함하지 않는다.

[1559] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 1분 미만의 배양 후 방법은 1 nM 미만의 민감도, 예를 들면 0.1 nmol, 10 pmol, 1 pmol, 0.1 pmol, 10 fmol, 1 fmol 또는 0.1 fmol를 구비한다.

[1560] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 특히 기둥 높이가 100㎛ 미만일 때, 주기와 스페이서의 폭 비율은7.0(예를 들면 약 7.0~1.0)미만일 수 있다.

[1561] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 플레이트는 20-200㎛의 두께를 가질 수 있고, 예를 들면 10-50㎛ 또는 50-200㎛이다.

[1562] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 샘플 부피는 0.5㎛미만일 수 있고, 예를 들면 미만 0.5㎛, 미만 0.4㎛, 미만 0.3㎛, 미만 0.2㎛, 또는 미만 0.1㎛이다.

[1563] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 스페이서간 거리는 200㎛미만일 수 있고, 예를 들면 20-200㎛, 20-50㎛ 또는 50-200㎛일 수 있다.

[1564] CROF를 사용하는 임의의 실시형태에서, 장치는 손으로 1분간 미만, 예를 들면 10 s 미만 압축할 수 있다.

[1565] **30. 신호증폭표면을 이용하는 균질측정**

[1566] 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.

[1567] 공개한 장치, 시스템과 방법은 신호증폭표면을 포함/또는 이용하여 세정하지 않고 측정을 실행하는 것을 추진한다. 표면증폭표면은 표면에서 비교적 가까운 거리에서 발사하는 빛만 증폭시킬 수 있다(예를 들면 20 nm, 또는 50 nm, 또는 100 nm). 표면증폭층의 하나의 실례는 D2PA이다.

[1568] **31. 고리형 스페이서를 구비하는 CROF측정 가속 실례**

[1569] 측정 가속의 실험을 진행하였는데 폴리스티렌 박막을 하나의 CROF플레이트로 하고, 얇은 유리를 다른 하나의 플레이트로 하였고, 왁스링을 스페이서로 하여 폴리스티렌 플레이트에 고정하였다. CROF과정에서, 고리형 스페이서내(중심에서 적하할 때 작은 액체 방울을 형성한다)에 2 uL(마이크로 리터)의 샘플을 적하시키고 두 플레이트를 눌러서 더 얇은 막을 형성하고, 플레이트간 거리는 고리형 스페이서로 조절한다(즉 두 CROF플레이트의 닫힌 배치). 플레이트는 손으로 누른다. 샘플 두께가 플레이트가 닫힌 배치에서는 균일함을 발견하였다. 균일한 하나의 주요 원인은 샘플의 부피는 고리형 스페이서와 두 플레이트 사이의 부피와 동일하기 때문이다. 면역측정법과 DNA하이브리드화측정을 전부 테스트하였다.

[1570] 면역측정법 테스트에서(높이가 약40㎛이고, 직경이0.8 cm인 왁스링 스페이서), 단백질A를 포획제로 하여 폴리스티렌 표면에 코팅하였고 표식된IgG를 분석물로 하였다. 단백질A와 표기된 IgG를 배양하여 결합시킨 후, 미결합의 IgG를 세척해 버리고 포획된 IgG의 라벨을 측량한다. 부동한 배양시간으로 테스트한다. 우리의 실험에서 결합은 1 min 미만의 배양시간내에 포화된다 (즉, 1 min 후 포획된 IgG는 배양시간에 따라 변화하지 않음). 이렇게 짧은 포화 배양시간은 40㎛의 간격(샘플 두께도 마찬가지임)에 이용될 것을 기대된다. 이는 IgG는 용액에서 40㎛거리의 확산 시간이 대략 몇초이기 때문이다.

[1571] 3㎜두께의 샘플 두께의 정상 96 구멍 플레이트에서 이렇게 직접적인 배양을 테스트한 결과 전형적인 포화 배양시간이 약 120 min임을 발견하였다. 배양과정이 표기된 IgG의 확산에 의하여 제한되면 샘플 두께를 3 ㎜로부터 40㎛로 감소시켜 배양시간을 약 120 min下터 1.28 sec로 감소시킬 수 있으며, 이는 1 min이하의 포화 배양시간의 관찰과 일치한다.

[1572] DNA하이브리드화 테스트(왁스링 간격은 높이가 약 52㎛이고, 직경은 0.7 cm)에서, 스트렙타아비딘-BSA는 폴리스티렌 기질의 분자연결층이고, 비오틴 포획가닥에 연결되며, 포획가닥은 하이브리드화를 통하여 표기된 표적가닥을 포획한다. 배양 후 미하이브리드화한 표적가닥을 세정해 버리고 라벨신호를 테스트한다. 부동한 배양시간으로 테스트한다. 우리의 실험은 하이브리드화는 30 sec의 배양시간내에 포화됨을 발견하였다(즉, 1 min 후 포획된 IgG신호는 배양시간에 따라 변화지 않는다). 이렇게 짧은 포화배양시간은 52㎛의 간격(샘플 두께도 마찬가지)에 이용될 것이 기대된다. 이는 표적 탐침이 용액에서 52㎛거리의 확산 시간이 대략 몇초이기 때문이다. (실험의 더 많은 구체적인 내용은 예를 들면 임시특허출원제62/202, 989호에 공개되었다)

[1573] 참고로 더 두께운 샘플 두께의 동일한 측정을 실행하여 1㎜두께의 샘플에 있어서 20 min를 거쳐 포화배양에 이르는 것을 발견하였다.

[1574] (실험의 더 많은 구체적인 내용은 예를 들면 임시특허출원제62/202, 989호에 공개되었다)

[1575] **32. 기둥모양 스페이서를 구비하는 CROF측정가속(QAX와 QMAX)의 실례**

[1576] **E-1.1스페이서 높이가 30㎛인 기둥모양 스페이서 어레이를 구비하는 CROF의 QMAX측정를 이용하여 포화 배양시간을 30초미만으로 구현한다.**

[1577] 테스트는 CROF의 QAX를 통하여 약 30 sec의 포화 시간을 구현한다. 도13.a, 13.b는 이 실험을 나타낸다. 실험에서 CROF과정전에 한 쌍의 CROF플레이트에 사전에 포획제와 표기된 검출제를 침적시키고 건조시킨 후, 샘플을 플레이트에 적하시키고 CROF과정을 이용하여 다른 하나의 플레이트로 닫는다. 샘플을 적하시키는데 몇초 걸리고, CROF과정은 10초 미만 걸린다. 우리의 실험은 30㎛의 스페이서 높이에 대하여 포화 배양시간은 30초 이내임을 발견하였다.

[1578] **플레이트, 샘플, 시약.** (1) CROF는 자아유지CROF 장치를 이용하며, (i)2.5 cm×2.5 cm면적의 X-플레이트, 175 ㎛ 두께의 PMMA막으로 제조되었고, 샘플접촉구역에는 스페이서 어레이를 구비하고, 스페이서 어레이는 일정한 주기 120㎛/110㎛의 직사각형격자(각각 x和y가로방향 방향)를 구비하며, 전부의 스페이서는 기둥모양이고 동일한 직사각형 형상을 구비하며, 동일한 30㎛높이의 스페이서 높이 및 x방향 40㎛, y방향30㎛의 폭을 구비하며, 스페이서는 플레이트와 동일한 샘플재료(PMMA)로 제조되었고 금형으로 PMMA막을 나노 압인하여 제조하였으며(따

라서 스페이서는 사전 설정된 스페이서 높이와 80㎛의 스페이서간의 간격으로 플레이트에 고정되었다); 및 (ii)표면평탄한 유리 플레이트(1 mm 두께, 3 cm×5 cm)를 포함한다. X-플레이트의 표면과 유리 플레이트는 처리하지 않고 샘플에 대하여 친수성이다. (2) 샘플 적하와 CROF과정전에 유리 플레이트에 사전에 건조한 항-IgG의 포획제(cAb)를 코팅하고; (3) 샘플 적하와 CROF과정 전에 X-플레이트에 사전에 건조한 항 IgG검출제(dAb)를 코팅하고; 및 (4) 샘플은 BSA완충액에서 부동한 소정 농도의 인류IgG이다.

[1579] **실험 단계와 결과.** 분석물(인류IgG)을 구비하는 소부피의 샘플을 E2-1에 기재한 CROF 장치 중 하나의 플레이트의 표면에 적하한다. 최초의 플레이트 위의 샘플은 퍼들(puddle)를 이루나 CROF 장치의 다른 하나의 플레이트를 퍼들 위에 놓고 두 플레이트를 한데 눌러서 원래의 혈액체를 스페이서 어레이에 의하여 조절되는 대면적이나 얇은 샘플막(약 30㎛)을 형성하며, 그 중에는 전개된 샘플이 있다.

[1580] 그 후, 사람의 손으로 유리 플레이트를 마주하여 X-플레이트를 균일하게 액체 방울(중심을 중심에 마주하여)위에 5-10s 누르고 손을 놓고 30s 기다리며 플레이트는 닫힌 배치를 유지한다. 그 후, 부동한 샘플(부동한 CROF 장치와 함께)은 부동한 시간내에 배양하고 세정하고 측량한다(광학 신호). 결과는 도13.b에 표시하며 도13.a에 기재한 QMAX측정의 포화 배양시간이 30초 미만임을 나타낸다.

[1581] **E.1.2 QMAX측정과 균질측정**

[1582] 신호를 증복시키기 위하여 M-플레이트(예를 들면 D2PA)를 이용하여 실험성적으로 QMAX 를 테스트하였다. QMAX측정은 MOPate신호증폭이 없이 QAX측정과 비교한다. 테스트는 불균질(세정)과 균질(세정하지 않음) 측정을 테스트한다. 테스트측정은 QAX와 QMAX를 이용하는 인류IgG형광면역측정이다.

[1583] 재료와 방법 : X-플레이트(30㎛기둥 높이, 30㎛×40㎛기둥치수, 80㎛ ISD)25 mm×25 mm; M-플레이트, 치수25 mm×25 mm; 및 측정시약(코팅순서로)는 (a)DSU, 단백-A, 항인류IgG(기판 플레이트에 코팅하고 건조시킨다), (b)인류IgG(분석물), 및 (c)항인류IgG-IR800시약(X-플레이트의 저장부위에 코팅하고 건조시킨다)

[1584] 결과(도 도14에 표시한다) : 우리의 실험은 닫힌 배치에서 30㎛간격의 CROF 장치는 포화 배양이 1min 이내이고, QMAX세정의 경우, 총판독민감도는 LoD = 2 pM, QMAX无세정(불균질)의 경우, 총판독민감도는 LoD = 10 pM이고; QAX세정의 경우, 총판독민감도는 LoD = 200 pM, QAX无세정(불균질)의 경우, 총판독민감도는 LoD = (판독할 수 없다, 부동한 분석물의 농도가 무차별).

[1585] **33. 부가 예시적 실험 테스트 및 바람직한 실시형태**

[1586] 이 부분에서는 본 발명의 부가 예시적인 실험 테스트와 관찰 및 부가 바람직한 실시형태를 기재하며 이하의 조적에서 테스트를 실행하고 아래의 공동적 관찰을 공유한다.

[1587] **침적샘플의 부피.** 따로 설명하지 않는 한 전부의 CROF플레이트에 침적된 샘플은 미지의 부피를 가지고 있으며, 즉 확실한 부피는 침적시에는 미지수이다.

[1588] **플레이트들.** 본 부분에서 사용하는 CROF 장치에서 따로 설명하지 않는 한 두 플레이트 중의 하나는 "X-플레이트"로 칭하며 유일한 스페이서를 구비하는 플레이트이다. 다른 일 플레이트는 "기판 플레이트"로 칭하며 평탄한 표면을 가지고 있고 임의의 스페이서도 구비하지 않는다. 상기 플레이트와 스페이서, 각종 플레이트 두께와 스페이서의 기하구조(형상과 치수)의 각종 재료(유리, PMMA(폴리메타크릴산 메틸), PS(폴리스티렌)를 포함)은 이미 테스트하였다. 각 플레이트의 샘플접촉표면은 표면평활도 변화가 일반적으로 30 nm 미만인 평탄한 표면(돌출한 스페이서는 제외)이지만 많은 평탄한 표면에는 플레이트의 유연도, 고유의 표면 평탄도(플레이트의 유연도와 무관), 또는 양자에 의하여 표면 평탄도 변화가 있다. 일부 플레이트는 30㎛보다 큰 내표면 평활도 변화를 가진다. 따로 설명하지 않는 한 실례에 사용되는 플레이트는 전형적인 치수가 최소 25 mm의 폭, 최소 25 mm의 길이이다.

[1589] **스페이서들.** 따로 설명하지 않는 한 부분 중의 전부의 스페이서는 (i)X-플레이트의 샘플표면에 고정하고, 표면을 양각하여 제조하였고(따라서 스페이서의 재료는 X-플레이트와 동일하다); (ii)기둥모양 어레이이며, 거의 균일하고 직사각형 또는 둥근 모서리의 정사각형 횡단면 형상이며, 법선과 5도 미만의 경사각을 이루는 거의 곧은 측벽, 평탄한 상부표면, 및 균일한 스페이서 높이를 가지고; (iii)X, Y방향에서 고정된 스페이서간 거리(ISD)(X방향의 간격은 Y방향의 간격과 부동할 수 있다)(도17.b 참조)를 가지고 있다. 기둥모양 스페이서의 가로방향 형상은 정사각형 또는 둥근 모서리의 직사각형이고; 부동한 스페이서 높이, 치수, 스페이서간 거리, 형상 및 재료를 테스트하였다.

[1590] **스페이서들의 제조.** X-플레이트의 표면에 양각한 스페이서는 나노 압인을 통하여 제조하였고, 그 중 금형은 직

접 플레이트내에 압인하며 최초의 완전히 평탄한 표면이 압인하여 평탄한 표면을 이루며 표면으로부터 돌출한 기둥모양 스페이서를 구비하게 된다. 양각할 때 사용하는 온도는 플라스틱 재료의 유리전이온도보다 높고, 그 중 플라스틱 재료는 압인하에서 유동할 수 있다. 금형은 석판인쇄와 에칭으로 제조되고, 어떤 경우에는 마스터 금형에 전기도금하여 이루어 제조된다. 금형은 규소, 이산화규소 또는 니켈로 제조되었다.

[1591] 도17은 플레이트에 제조한 스페이서의 실례이다. 스페이서는 금형을 직접 플라스틱 플레이트의 표면에 압인하여 제조되었다. 도17(a), 도17(b)은 정사각형 스페이서 격자의 광학 현미경 사진 평면도이다. (a)기둥 스페이서의 치수가 46㎛×46㎛이고, 기둥 사이 간격이 54㎛이며, (b)기둥 스페이서의 치수가 10㎛×70㎛이고, 기둥 사이 간격이 10㎛인 사진의 표면도이며, (c)기둥 스페이서의 치수가 30㎛×40㎛이고, 스페이서의 높이가 2㎛이고, (d)기둥 스페이서의 치수가 30㎛×40㎛이고 스페이서의 높이가 30㎛인 시뮬레이션 전망도이다. 현미경 사진은 (1)기둥모양 스페이서의 상단이 매우 평탄하고, (2)스페이서는 거의 균일한 횡단면을 가지고 있고, (3)기둥모양 스페이서의 각은 둥글고 대략1㎛의 곡률 반경을 구비하는 것을 나타낸다. 바람직하게는 큰 곡률 반경이며(예를 들면 비교적 작은 뾰족 변두리), 이는 원형 변두리와 비교하여 뾰족 변두리는 세포를 용해시키고 또는 유체의 흐름에 영향을 준다.

[1592] 우리는 표면조면계를 이용하여 X-플레이트 위의 2 ㎝×2㎝구역의 기둥 높이를 측량하였다. 상기 방법으로 제조한 X-플레이트의 기둥모양 스페이서 높이의 전형적인 균일도는 평균변화가 4 ㎚, 10 ㎚ 및 100 ㎚이고, 상대적 평균변화는 0.2%, 0.2% 및 0.33%로서, 각각 스페이서 높이2㎛, 5㎛ 및 30㎛에 대응된다.

[1593] **전형적인 실험 과정.** 도15에서 나타내는 바와 같이 먼저 소부피(몇 μL 이하)의 샘플이 기판 또는 X-플레이트에 침적되어 작은 퍼들을 형성한다. 2, 플레이트를 한데 놓고 플레이트의 샘플표면에 한데 중첩시킨다. 3, 손으로 플레이트를 눌러서 닫힌 배치를 구성하고, 그 중 샘플은 면적이 최초의 퍼들 박막보다 훨씬 크게 된다. 4, 손과 연관된다. 5, 닫힌 배치에서 부동한 측량을 실행한다. 단계의 어떤 세부 내용은 아래에 기술한다.

[1594] **샘플침적방법.** 2가지 샘플침적방법을 이용하였다. 1가지 방법은 피펫으로 샘플을 플레이트에 침적시키는 것이다. 다른 1가지 방법에서는 피검측자의 혈액을 플레이트에 접촉시켜 직접 피검측자의 손가락(공구로 채집)으로부터 혈액샘플을 침적한다. 직접 손가락으로부터 플레이트에 침적한 혈액은 희석하지 않았다. 우리의 실험에서 지정하지 않는 한 최종 실험 결과는 샘플침적방법과 분리되어 독립적이다.

[1595] 샘플침적은 실내于에서 표준실내조건에서 진행되며 임의의 특수한 온도제어 또는 방진 여과가 없다. 이런 조건하에서 샘플에 떨어진 먼지는 최종 측량결과에 영향을 주지 않는다. 왜냐 하면 (1) 사용하는 유연성 플레이트가 먼지에 잘 견디어 기타 구역의 샘플 두께는 의연히 스페이서에 의하여 조절되고 샘플 두께의 자아유지에 영향을 주지 못하게 되며, (2) 먼지 있는 구역은 단지 총 이용 가능 구역의 매우 작은 일부분이고 측량은 먼지 영향을 받지 않는 구역에서 진행되기 때문이다. 먼지 없는 구역의 선택은 광학 이미징을 통하여 실행되었다.

[1596] 어떤 경우에는 두 플레이트는 표면 보호 덮개를 구비형 플레이트에 떨어지는 먼지 수량을 감소시킨다. 어떤 경우에는 두 플레이트와 샘플표면을 한데 놓아 먼지와 기타 오염을 방지한다.

[1597] **플레이트의 표면 습윤 특성.** 우리는 예시적인 실험에 사용한 부동한 플레이트의 표면의 습윤 특성을 측량하였다. 아래의 표는 미처리 또는 이미 처리한 부동한 플레이트 재료(유리, PMMA와 PS)의 표면에 놓인 5 μL샘플의 측량한 접촉각을 제공하였으며, 부동한 샘플 유형(물, PBS완충액(인산완충식염수),혈액)은 부동한 표면 기하구조(평탄한 표면과 X-플레이트 샘플표면)를 구비하고, 그 중 X-플레이트는 175㎛ 두께의 PMMA이고, 그 샘플표면은 2㎛ 높이, 30㎛×40㎛가로방향 치수와 주기는110㎛/120㎛(즉 스페이서간 거리는 80)의 기둥모양 어레이(즉 스페이서)이다.

[1598]

플레이트 재료와 표면	물	PBS	혈액
미처리한 평탄한 유리	45°	46°	46°
미처리한 평탄한 PMMA	60°	57°	59°
미처리한 평탄한 PS	61°	59°	58°
미처리한 X-플레이트 (PMMA)	62°	60°	58°

[1599] 실험은 (1)전부의 미처리한 유리표면, PMMA, PS는 친수성 표면을 구비하고(즉 접촉각가 90보다 작다); (2)미처리한 유리표면은 미처리한 PMMA, PS와 비교하여 비교적 작은 적심각을 구비하며(비교적 큰 친수성); (3)물, PBS, 혈액의 접촉각은 비슷하고, 혈액은 물, PBS와 비교하여 약간 우수한 습윤성을 구비하고; (4)미처리한 PMMA

X-플레이트는 미처리한 PMMA 플레이트와 거의 동일한 샘플 접촉각을 가지며; (5)기대하는 바와 같이, 표면 습윤성은 표면처리를 통하여 현저히 개변하여 친수성을 더 구비하게 하거나 또는 소수성을 더 구비하게 할 수 있음을 나타내었다.

[1600] 플레이트의 표면 친수성은 표면처리하여 개변할 수 있다. 예를 들면 PMMA X-플레이트에 대하여 산소플라즈마에서 표면을 노출하여 친수성을 더 구비하게 하고, 트리데카프루오로(tridecauoro) -1, 1, 2, 2-테트라하이주로옥틸트리코로로시렌(tetrahydrooctyltrichlorosilane)으로 표면을 처리하여 소수性을 더 구비하게 할 수 있다. 각각 물, PBS완충액과 혈액샘플에 대하여 소수성 처리를 한 X-플레이트 접촉각은 25, 27, 28도이고, 친수성 처리를 한 X-플레이트는 105, 104,103도이다.

[1601] 아래의 토론에서는 특별히 설명하지 않는 한 플레이트의 전부의 샘플표면(즉, 샘플에 접촉하는 내표면)은 전부 미처리한 것이다.

[1602] **샘플을 침적하는 면적과 높이.** 물 샘플을 피펫을 이용하여 오픈 배치의 플레이트에 침적시킨 후 우리는 플레이트의 샘플면적과 높이를 측량하였다.

[1603]

액체부피	기판	미처리한 유리	미처리한 PMMA
1 uL	직경 (mm) :	2.4	2
	예상높이 (mm) :	0.5	0.6
2 uL	직경 (mm) :	3.0	2.5
	예상높이 (mm) :	0.6	0.8
5 uL	직경 (mm) :	4.1	3.5
	예상높이 (mm) :	0.9	1.0

[1604] 실험은 오픈 배치에서 플레이트에 침적된 전형적인 샘플은 닫힌 배치에서보다 훨씬 큰 두께를 가지고 있음을 나타내었다.

[1605] 플레이트가 닫힌 배치에서(1) 총 샘플 구역이 몇 미리미터의 직경으로부터 몇 센치미터 직경(스페이서 높이에 의하여 결정됨)으로 확대되고, (2)스페이서 어레이가 정사각형 격자를 구비하면 플레이트가 닫힌 배치에서 샘플의 구역도 근사 정사각형이고, 그 중 샘플 변두리는 스페이서의 정사각형 격자의 방향과 마침 일치함을 관찰하였다. 따라서, 닫힌 배치에서의 최종 샘플 구역은 스페이서의 부동한 간격을 이용하여 구성하고 제어할 수 있음을 증명하였다. 스페이서가 직사각형 격자를 구비하면 닫힌 배치에서의 최종 샘플 구역은 반드시 직사각형이다. 스페이서는 반지름 방향 원형구조이면 닫힌 배치에서의 최종 샘플 구역은 원형이다.

[1606] **손 가압.** 제30절 중의 전부의 실험에서 CROF과정의 플레이트는 한데 놓고 사람손으로 눌러서 플레이트의 닫힌 배치를 이룬다. CROF플레이트의 큰 구역에서 마지막으로 압력을 가하여 최후에 균일한 샘플 두께를 얻을 때 일반적으로 엄지로 하나의 구역을 누르고 CROF플레이트의 부동한 구역에까지 마찰한다. 손으로 CROF장치(플레이트)를 눌러서 닫힌 배치를 이루는 과정을 "손 착"이라고 칭한다.

[1607] **자아 유지.** 따로 설명하지 않는 한 CROF플레이트를 최종 형태로 누른 후 압력을 해제한(예를 들면 손을 누른다) 후, 두 플레이트 사이의 샘플 두께는 의연히 스페이서 높이에 의하여 조절되며 긴 시간을 일정한 두께로 유지하는(샘플이 나중에 건조될때까지) 것을 관찰하였다. 그 관찰 결과를 "자아 유지"라 칭한다. 자아 유지는 플레이트, 액체샘플 및 환경(예를 들면 공기) 사이의 모세관력이 그 표면 장력에 의해 발생한다. CROF장치의 손 가압과 자아 유지는 극히 훌륭한 샘플 두께을 제공하였고, E-1에 표시하는 바와 같다.

[1608] **플레이트 간격과 샘플 두께의 측량.**

[1609] 아래의 전부 실험에서 닫힌 배치에서 두 플레이트 내표면(즉, 샘플표면) 사이의 거리는 플레이트 내표면의 파프리-페로 공동 공명(FP공진)(Fabry-Perot cavity resonance(FP resonance))에 의하여 측량하였다. 샘플(과 공기)과 내표면 사이의 광학지수가 차하므로 플레이트의 각 내표면은 분광반사경으로서 작용하며 두 내표면에 광학 공진기를 형성한다. FP공명 스펙트럼은 주기성적이며 광학측량점의 내표면 간격 h (따라서 샘플 두께도 마찬가지)는 아래와 같이 계산하여 얻을 수 있다.

$$h = \frac{c}{2n\Delta v}$$

[1610]

[1611] 그 중 c는 광속이고, Δv는 주파수 영역 중의 주기이고, n은 플레이트 사이의 샘플의 굴절율이다.

[1612] FP공진 테스트에서 광원은 약 2㎛×2㎛좌우의 면적을 가진다. 일반적으로 우리는 CROF 장치의 중심 주위의 1.6 cm×1.6 cm구역 중의 25개 부동한 점에서 플레이트 내표면 간격을 측량하며, 그 중 25개 점은 4 mm주기(즉, 두 인접한 점 사이 거리)의 5×5정사각형 격자를 구비하고 있다. 측량은 스페이서(즉, 기둥)에 점유된 구역을 포함하지 않는다.

[1613] 플레이트의 닫힌 배치에서 내표면이 샘플과 접촉하므로 측량의 내표면 간격은 측량점의 샘플 두께와 동일하다.

[1614] **평균샘플 두께, H.** 평균샘플 두께 H는 5개 점에서 측량한 플레이트 간격과 아래의 공식을 이용하여 계산한다.

$$H = \frac{\sum_{i=1}^{25} h_i}{25}.$$

[1615]

[1616] **샘플두께편차**는 사전 설정된 스페이서 높이H_0의 지정된 구역의 샘플평균두께H의 편차 ($H - H_0$)이다. 상대적 샘플 두께편차는 사전 설정된 스페이서 높이를 나눈 편차[($H - H_0$)/H_0]이다. 정 두께 편차는 샘플이 평균적으로 스페이서 높이보다 두꺼운 것을 의미하며, 부 두께편차는 샘플이 평균적으로 스페이서 높이보다 얇은 것을 의미한다.

[1617] **샘플 두께의 균일도.** 지정된 구역의 샘플 두께()의 균일도는 지정된 구역에서의 샘플 두께의 표준편차로 정의한다.

$$\Delta = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{25}(h_i - H)^2}{25}}$$

[1618]

[1619] **32.1 손 가압, 자아 유지 CROF에서의 샘플두께편차와 균일도**

[1620] 실험에서 우리는 CROF 장치와 과정에서 플레이트가 닫힌 배치에서 손을 놓은 후 샘플두께편차와 균일도의 파라미터를 연구하였다. 우리는 파라미터는 스페이서간 거리(ISD), 스페이서의 형상과 치수(예를 들면 스페이서의 가로방향 치수, 스페이서 높이, 스페이서의 폭 대 높이 비율, 스페이서구역의 충진계수(스페이서 면적과 총 면적의 비율 또는 스페이서 주기와 폭 비율), 스페이서와 플레이트의 재료의 기계강도(양율), 플레이트 두께, 및 각 플레이트의 표면 평탄도를 포함하지만 이에 한정되지 않는다는 것을 발견하였다. 아래에서는 실험에서 얻은 어떤 발견과 바람직한 실시형태를 제공한다. 스페이서 높이, ISD, 주기, 및 스페이서가로방향 치수의 정의는 도16에서 제공한다.

[1621] **E-1.1 ISD(스페이서간 거리) 및 플레이트의 두께와 재료가 샘플 두께에 대한 영향.** 실험에서 우리는 주기성 스페이서 어레이의 스페이서간 거리가(ISD) CROF과정에서 닫힌 배치에서 샘플두께편차(스페이서 높이로부터)와 균일도에 현저히 영향을 주는 것을 발견하였다.

[1622] 도18은 ISD 및 플레이트의 두께와 재료의 샘플 두께에 대한 영향을 나타낸다. 부동한 플레이트와 스페이서 재료, 부동한 플레이트 두께와 부동한 샘플의 측량샘플두께편차와 균일도 대 스페이서간 거리(ISD).스페이서는 주기성 어레이이고, 5㎛의 스페이서 높이, 평탄한 상단, 및 정사각형 형상(10×10㎛)의 기둥이로방향 치수, 거의 균일한 횡단면, 및 둥근 모서리)을 가지고 있다. ISD는 각각 20㎛, 50㎛, 100㎛, 200㎛ 및 500㎛이다. 기판은 미처리한 250㎛ 두께의 평탄한 표면(면적은 1인치×1인치)의 PMMA플레이트이다. 위에 직접 스페이서를 제조한 X-플레이트는 각각 미처리한 175㎛, 50㎛ 두께의 PMMA플레이트, 미처리한 125㎛, 25㎛ 두께의 PS이다. 샘플은 각각2 μL혈액(직접 손가락에 접촉하여 적하), 타액 또는 PBS(피펫으로 적하)이다. CROF 장치는 손으로 누르고 1인치×1인치의 구역을 마찰하여 압력을 부가하며 누른 후 자아 유지한다. 샘플 두께는 CROF 장치가 닫힌 배치에서 측량한다.

[1623] 도18은 지정된 실험조건과 정사각형 형상의 스페이서(10×10㎛기둥이로방향 치수, 거의 균일한 횡단면, 및 둥근

모서리)에 있어서

[1624] (1)ISD가 20㎛, 50㎛, 100㎛일 때 평균최종 샘플 두께는 5.1㎛~5.2㎛, 5㎛의 사전 설정된 스페이서 높이 매우 접근하고, 4%보다 작은 두께편차와 균일도를 가지고 있다(즉 ISD는 120㎛이하이면 편차와 균일도는 4%보다 작다).

[1625] (2)하지만 ISD가 200㎛, 50㎛일 때 평균최종 샘플 두께는 각각 4.3㎛, 3.5㎛이고, 사전 설정된 스페이서 높이(5㎛)보다 현저히 작고, 각각 -13.9%, -30.9%의 두께편차를 가지고 있으며 각각 10.9%, 27.7%인 균일도를 가지고 있다. 이는 ISD가 약 200㎛이상일 때 두께의 평균치가 현저히 저하될 뿐만 아니라 균일도가 매우 차하다.

[1626] 40㎛×40㎛가로방향 치수의 기둥간격 어레이(도18)에 있어서 ISD가 60㎛, 150㎛, 100㎛일 때 평균 최종 샘플 두께는 5.1㎛~5.2㎛로서 5㎛의 사전 설정된 스페이서 높이에 매우 접근하며, 4%보다 작은 두께편차와 균일도 (즉 ISD가 100㎛이하이면 편차와 균일도는 4%보다 작다)을 구비한다.

[1627] **E-1.2 ISD/(Eb^3)가 샘플 두께에 대한 영향**

[1628] 우리의 실험은(예를 들면 도19), 작은 샘플 두께차이와 양호한 균일도를 달성하기 위하여 X-플레이트의 $SD^4/(h^xE)$(도中x=1) 값은 10^6㎛^3/Gpa 미만이여야 함을 나타냈으며, 그 중 ISD는 간격 거리, h는 재료의 높이(두께), E는 재료의 양율이다.

[1629] CROF를 이용하는 전부의 방법과 장치에서 어떤 실시형태에서 $SD^4/(hxE)$(도中x=1)의 값은 10^6㎛^3/GPa 미만, 5×10^5 미만, 1×10^6, 5×10^6 미만 등이다.

[1630] 임의의 실시형태에서, 유연성 플레이트는 20㎛~250㎛ 범위내의 두께(예를 들면 50㎛~150㎛ 범위내)를 구비하고,양율은 범위0.1~5 GPa(예를 들면 0.5~2 GPa의 범위내)이다.

[1631] 임의의 실시형태에서, 유연성 플레이트의 두께에 유연성 플레이트의 양율을 곱한 값은 60~750 GPa-㎛의 범위내이다.

[1632] **E-1.3 스페이서 치수와 높이가 샘플 두께에 대한 영향**

[1633] 우리의 실험(예를 들면 도20)은 작은 샘플두께편차를 이루기 위해 지정된 플레이트 두께, 샘플과 누름에 있어서 ISD은 응당 대략 150㎛ 이하여야 임을 나타냈다.

[1634] **E-1.4 스페이서 폭 대 높이의 샘플 두께에 대한 영향**

[1635] 우리의 실험은(예를 들면 도21) 작을 샘플두께편차를 달성하기 위해 지정된 플레이트 두께, 샘플과 누름 및 20㎛~150㎛ 사이의 ISD에 있어서 기둥의 폭 대 높이 비율(WRH)은 1보다 커야 하며, 어떤 실시형태에서 바람직하게는 2이상임을 나타냈다.

[1636] 이는 WHR가 약 1 이상일 때 스페이서는 손 가압의 누름과 마찰을 충족한 강도로 유지할 수 있고, 그렇지 않으면 전부의 ISD에 있어서 편차와 균일도가 전부 좀 차하며 크게 됨을 의미한다.

[1637] **E-1.5 스페이서충진계수의 샘플 두께에 대한 영향**

[1638] 우리의 실험은(예를 들면 도22), 비교적 작은 샘플두께편차와 양호한 두께 균일도를 달성하기 위해 지정된 플레이트 두께, 샘플에 있어서, 스페이서 충진계수는 약 2.3 이상이여야 함을 나타냈다.

[1639] 예를 들면 도22에서 달성한 4%보다 작은 편차와 균일도는 지정된 기둥 면적과 ISD, 및 지정된 스페이서구역 충진계수(예를 들면 기둥모양 횡단면적과 총 면적 비율)에 있어서, PS기둥은 손 가압의 누름과 마찰을 출분한 강도로 서포트할 수 있다. PS기둥 변형은 아래와 같이 추정할 수 있으며 우리의 실험 관찰과 일치하다. 즉 엄지 압력이 약 1~10 kg/cm2 (10^5 Pa), PS의 양율이 약 3 GPa, 20㎛ 폭의 기둥모양 스페이서 및 100㎛ ISD의 충진계수는 약 4%은 기둥이 엄지의 누름하에서의 상대적 변형(응변)이 1%~0.1%되게 한다.

[1640] **E-1.6 플레이트 두께의 샘플 두께에 대한 영향**

[1641] 우리의 실험은(예를 들면 도23) (i)작은 샘플두께편차(보다 작고 또는 와 같다5%)와 양호한 두께 균일도를 달성하기 위해 지정된 플레이트 두께, 샘플, 최소 상기 플레이트들 중 하나는 응당 200㎛ 미만의 플레이트 두께를 구비하여야 하고 (ii)X-플레이트와 기판이 전부 200㎛ 두께이면 과도하게 강성이어서 먼지를 극복할 수 없고 더 차한 스페이서 균일도/편차를 초래함을 나타냈다.

[1642] **E-1.7. 기판 플레이트의 샘플 두께에 대한 영향**

[1643] 우리의 실험은(예를 들면 도25), 비교적 두께운 (1 ㎜)유리기판 플레이트를 사용하면 비교적 작은 샘플두께편와 양호한 샘플 두께의 균일도의 최대 ISD은 PMMA기판에 대하여 150㎛으로부터 200㎛까지 연장됨을 나타냈다.

[1644] **E-1.8 플레이트의 표면습윤 특성의 수정의 자아유지에 대한 영향**

[1645] 우리의 실험은 아래의 상황을 발견하였다(예를 들면 도24). (1) CROF 장치의 양호한 자아유지는 CROF 장치의 두 내표면의 최소 하나는 친수성일 것이 필요하다. (2) CROF 장치의 두 내표면이 전부 친수성이면 가장 좋은 자아유지 및 샘플 두께조절과 균일도를 제공한다. (3) CROF 장치의 하나의 내표면이 친수성이고 다른 하나의 내표면은 소수性이면 샘플 구역은0.5 cm2보다 커야 양호한 자아유지를 이룰 수 있다. (4)두 내표면이 전부 소수성이면 자아유지는 차하거나 또는 실패한다(불안정한다). (도면 중의 선은 관찰 유도를 위한 것이다.)

[1646] **E-1.9 손으로 누르는 시간 대 샘플 두께의 영향**

[1647] 우리의 실험은 CROF 장치가 압축시간1 s~60 s내에 자아유지하며, 유사한 양호한 성능을 가지고 있음을 발견했다. 압축이 없으면(0 s 누른다), CROF 장치는 성능이 차하고 자아유지하지 못한다.

[1648] **E-1.10. 주기성 기둥모양 스페이서와 임의의 구형 스페이서의 샘플 두께에 대한 영향의 비교**

[1649] 도27의 측량결과는 지정된 실험 조건, 주기성 기둥모양 스페이서를 구비하는 CROF 장치는 임의의 구형(예를 들면 비드)스페이서보다 더 작은 샘플두께편차와 더 양호한 균일도(전부 5% 미만)임을 나타냈다. 구체적으로 20㎛, 50㎛, 100㎛의 ISD에 대하여 주기성이고 균일한 횡단 기둥모양 스페이서의 평균두께편차와 균일도는 2.3%와 약3.4%이다. 그러나 평균ISD가 20㎛, 50㎛, 100㎛인 임의의 구형 스페이서를 이용할 때 220㎛ 두께의 유리 덮개판을 이용할 때의 평균두께편차와 균일도는 11.2%와 12.5%이며, 175㎛ 두께의 PMMA덮개판을 이용할 때의 평균두께편차와 균일도는 10.8%와 20%이며 약 5배 이상의 샘플두께편차와 더 차한 균일도를 구비한다.

[1650] **E1.12. 기타 발견**

[1651] 도28는 부동한 X-플레이트 두께와 기판 두께의 샘플 두께에 대한 영향을 나타낸다.

[1652] 우리의 실험은 피펫을 이용한 것과 직접 손가락으로부터 적하한 액체는 최종 샘플 두께와 균일도에서 유사한 표현을 가짐을 발견했다.

[1653] 우리의 실험은 기판 또는 X-플레이트에 적하한 액체는 측량한 샘플 두께와 균일도에서 유사한 표현을 가짐을 발견했다.

[1654] **32.2 자아유지 CROF를 이용한 미희석 전혈 중의 전혈 통계**

[1655] **E2.1에서 사용한 CROF 장치**

[1656] 실례32.2의 전부의 실험에 사용되는 CROF 장치는 X-플레이트와 평탄한 유리 플레이트를 포함한다. X-플레이트는 2.5 cm×2.5 cm면적의 175㎛ 두께의 PMMA막이고, 샘플접촉구역에 주기성 스페이서 어레이를 구비한다. 유리 플레이트는 1 ㎜ 두께와 3 cm×5 cm면적을 구비하는 평탄한 표면이다. X-플레이트의 스페이서는 직접 최초 평탄한 PMMA막에 양각하며, 따라서 이들은 PMMA로 제조되고(X-플레이트와 동일한 재료), X-플레이트와 접촉한다.

[1657] 각 스페이서는 기둥이고, 거의 균일한 가로방향 횡단면, 평탄한 상부, 및 x, y가로방향에서 폭이 각각 40㎛와 30㎛인 직사각형 형상을 구비한다. 지정된 X-플레이트의 전부의 스페이서는 동일한 스페이서 높이를 구비한다. 주기성 스페이서 어레이는 일정한 주기가 120㎛, 110㎛(각각 x, y에서)인 직사각형 격자이고, 지정된 일정한 스페이서간 거리(ISD)는 80㎛이다.

[1658] X-플레이트의 표면과 유리 플레이트는 미처리한 것이고, 표면에 적하한 인류혈액은 친수성이고, 그 접촉각은 40~50도이다. 두 플레이트는 전부 가시광선에 대하여 투명하다.

[1659] **E2.2 샘플, 제조, 침적, CROF과정, 자아유지**

[1660] 따로 설명하지 않는 한 전부의 혈액샘플은 건강피검측자로부터 온 것이고, 신선하며, 직접 CROF 플레이트에 침적시키고,희석하지 않으며 항응고제를 첨가하지 않는다.

[1661] 실례3의 전부의 실험에서 특별히 따로 설명하지 않는 한 혈액은 인류 손가락으로부터 온 것이고, 혈액은 혈액과 플레이트 사이의 직접 접촉에 의하여 CROF 플레이트에 침적된다. 일반적으로 직접 플레이트의 표면에 약 0.1~1 μL부피의 혈액을 침적시킨다. 혈액을 침적시킨 후 대략 60 초내에 CROF과정을 응용하여 혈액샘플을 박막내에

압축시키고, 그 후, 측량을 실행한다. 특별히 설명하지 않는 한 항응고제 및 액체는 전부 혈액샘플을 첨가하지 않는다.

[1662] WBC를 염색할 필요가 있는 어떤 실험에서 혈액 테스트 전에 시약(즉, 건조한 아크리딘 오렌지 염료층)을 사전에 CROF 장치 중의 하나의 플레이트의 내표면(샘플접촉표면)에 코팅한다. 건조한 염료층의 코팅은 순서에 따라 아래의 (a)~(c) 단계를 포함한다.(a)물 중의 30 μL 아크리딘 오렌지 염료(농도는 20 μg/mL)를 유리 플레이트에 적하하고, (b)이를 약 1 cm^2의 구역에 확산시키고, 및 (c)대략 1시간 건조시킨다.

[1663] CROF 플레이트 중 하나에 1 μL 이하의 부피의 혈액을 침적시키는 방법은, 플레이트 위의 침적 상태는 몇 미리미터 또는 더 작은 직경의 혈액체를 형성한다. 그 후, CROF 장치의 두 플레이트는 손으로 닫힌 배치를 구성하게 하고 손으로 몇 초동안 누르며, 그 중 최초의 혈액체는 두 플레이트에 의하여 큰 면적의 얇은 혈막으로 압축된다(가로방향 치수대략1-3 cm). 우리는 전부의 실례3에서 특별히 따로 설명하지 않는 한 손으로 누른 CROF 장치는 스페이서에 희하여 조절되는 균일한 샘플 두께를 구비하며, 손을 놓은 후 균일한 샘플 두께를 자아유지할 수 있음을 발견하였다. 샘플은 일반적인 실내조건에서 침적된다. 우리는 먼지는 큰 샘플 구역의 사전 설정된 최종 샘플 두께을 달성하는데 영향을 주지 않는다. 우리는 또 혈액샘플이 전개되어 나중에 둥근 모서리의 직사각형 형상을 구성함을 발견하였고, 우리는 이는 주기성 스페이서의 직사각형 격자에 의한 것이라고 믿는다. 이 단계는 도15에서 표시한다.

[1664] 플레이트에서 건조한 염료에 사용되는 샘플에 있어서, 샘플은 임의의 측량 전에 30s 동안 대기한다.

[1665] 직접 플레이트에 침적된 혈액샘플은 임의의 액체의 희석을 거치지 않으며(즉, 액체 희석이 없다), 단지 플레이트에 코팅한 건조한 시약과만 혼합한다.

[1666] 전부의 스페이서는 동일한 직사각형 형상, 동일한 스페이서 높이인 2㎛ 높이를 가진다.

[1667] 2㎛의 스페이서 높이를 선택하여 CROF 장치의 닫힌 배치에서 최종 혈액샘플 간격이 약 2㎛되게 하며, 이는 약 적혈구(RBC)의 두께(2-2.5㎛)와 동일하나, RSC의 직경(6.2-8.2㎛)보다는 훨씬 작다. 이러한 최종 샘플 두께는 CROF가 닫힌 배치에서, 각 RBC는 양호하게 분리되고, 부동한 RBC 사이의 중첩 또는 전적형성이 없으며, 샘플 구역의 영상을 찍어 RBC에 대하여 정확하게 수량 계산을 할 수 있게 한다.

[1668] **E2.3 혈구의 이미징**

[1669] 따로 설명하지 않는 한 닫힌 배치에서의 두 CROF플레이트 사이의 샘플을 이용하고, 각각 상용 DSLR카메라(Nikon)와 iPhone를 이용하여 실례3 중의 혈액샘플의 이미징을 진행한다. 각 유형 카메라의 결과는 유사하다. 따로 설명하지 않는 한 영상은 투명한 플레이터 중 하나를 투과한 샘플의 평면도이다(즉 플레이트의 표면에 평행되는 평면상의 샘플의 2차원 영상).

[1670] **Nikon카메라.** 샘플은 두 필터(하나의 470 ± 20 nm 대역필터를 여기필터로, 하나의 500 m 롱패스필터를 발사필터로), 하나의 광원(크세논 램프) 및 하나의 증폭/포커스렌즈 세트의 통상의 상용 DSLR카메라(Nikon)를 통하여 관찰한다. 명시야 형식에서 광대역 백색 광원은 임의의 필터를 사용하지 않는다. 형광 형식에서 470 ± 20 nm의 필터를 크세논 램프 앞에 놓아 약 470 nm파장의 협대역 여기원을 만들고, 500 nm 롱 파스 필터를 카메라 앞에 놓아 500 nm 미만 파장의 빛이 카메라에 진입하는 것을 막는다.

[1671] **휴대전화.** 우리의 실험은 iPhone-6를 사용한다.

[1672] **E2.4 스페이서 높이(샘플 두께)의 혈구와 RBC 수량 통계에 대한 영향**

[1673] 우리의 실험에서 샘플 두께를 스페이서 높이와 동일하게 제어한다. 우리는 실험실적으로 CROF과정에서 스페이서 높이(샘플 두께도 마차나지)의 혈구 및 그 이미징과 수량 통계에 대한 영향을 조사하였다. 사용한 CROF 장치와 과정 및 혈액침적은 본 장절의 최초의 실례2에서 기술한 바와 같다. 혈액샘플은 동일한 건강의 피검측자로부터 온 것이다. 우리의 하나의 실험에서 4개의 부동한 스페이서 높이(1㎛, 2㎛, 3㎛, 5㎛)를 테스트하였다.

[1674] 도29는 4개의 부동한 CROF 장치내에서 CROF처리된 혈액샘플의 광학현미경 사진(명시야 광학현미경 사진)의 평면도로서, 그 중 각 CROF 장치는 하나의 주기성 스페이서의 직사각형 격자를 구비하고 부동한 일정한 스페이서 높이1㎛ (a), 2㎛ (b), 3㎛ (c) 및 5㎛ (d)를 구비한다. 혈액샘플은 피검측자가 손가락을 통하여 직접 CROF 장치의 플레이트에 침적되고, 혈액에는 항응고제 또는 액체 희석제를 첨가하지 않았다.

[1675] 명시야 광학현미경에서 RBC세포는 WBC보다 훨씬 더 용이하게 보인다. 적혈구(RBC)는 영어로erythrocytes라고도 칭하며 거의 6.2-8.2 ㎛의 원판 직경 및 2-2.5 ㎛의 최대두께점 두께(원판 의 변두리 부근), 및 0.8-1 ㎛의 중

심의 최소 두께를 가진다.

[1676] 우리의 광학현미경 관찰은 1㎛의 스페이서 높이에 있어서, 약 99%의 RBC는 용해되었다. 예를 들면 도29(a)는 RBC만 관찰 구역에 남아 있다. 1㎛의 스페이서 높이는 평균RBC두께보다 현저히 작다. 이 실험은 CROF 장치와 과정은 최종 플레이트 스페이서(스페이서 높이를 제어하여)를 세포의 최소 치수보다 작게 하여 세포를 용해시킬 수 있음을 증명하였다

[1677] 우리의 광학 현미경 관찰은(예를 들면 도29) 2㎛스페이서의 높이(샘플 두께)에 대하여 RBC는 상호 분리되고 그 사이에는 실제상 중첩이 존재하지 않으며 원형에 가깝고 대칭되는 형상을 구비한다. 2D현미경 사진 중의 각 RBC 완전한 고리형 흑색 변계선(즉 변계선은 완전히 각 (하나만)세포을 둘러싼다)에 의하여 각 BRC사이의 간격을 선명하게 볼 수 있다. 현미경 관찰은똔 RBC의 중심은 세포 중심에서 변두리보다 더 어두운 것을 나타내고, 2㎛의 스페이서 높이(샘플 두께)에서, RBC의 중심이 의연히 변두리보다 얇음를 나타냈다.

[1678] 우리의 광학 현미경 관찰은(예를 들면 도29) 스페이서 높이(따라서 샘플 두께도 마찬가지)가 3㎛일 때 혈액샘플의 영상이 2㎛스페이서 높이의 영상과 일부 방면에서 완전히 부동한함을 나타냈지만 아래의 (1), (2)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. (1)RBC현저히 중첩되고, 2㎛스페이서 높이에 존재할 때와 달리 대부분 RBC는 각 세포를 분리시키는 완전한 고리형의 흑색변계선을 구비하지 않지만 반대로 일부분 RBC는 단일의 더는 고리형이 아닌 흑색변계선을 공유하며; (2), 일부RBC는 2㎛ 스페이서 높이에서와 같이 될수록 근사한 원형으로 나타나지 않고 더 타원형의 형상으로 나타나며, 2㎛ 스페이서 높이에서 선명한 각 RBC의 중심흑색원판이 더 잘 보이지 않게 된다. 스페이서 높이가 5㎛로 변할 때 RBC는 더 많은 중첩되고 더 많은 RBC는 비원형 모양 및 거의 보이지 않는 흑색중심을 구비한다(예를 들면 도29).

[1679] 주지하는 바와 같이 공간에서 제한이 없는 혈액에서 RBC는 상호 중첩되는 것을 더 호응한다(예를 들면 롤룩스). 스페이서 높이와 플레이트로 두 간격이 2㎛인 평탄한 플레이트 사이를 한정하는 혈액샘플를 이용하여 혈액 두께는 대략 RBC의 최대두께점(2-2.5 ㎛임)과 동일하므로 플레이트의 표면의 지정된 위치에서 하나의 RBC만 두 플레이트 사이에서 나가도록 한정하며, RBC가 플레이트의 표면에 평행되는 원판에 대해 정향하게 하고, RBC 사이의 양호한 분리, 완전한 고리형의 흑색변계선 및 톱뷰광학현미경을 이용할 때 원형에 근사한 형상을 구성하도록 한다.

[1680] 스페이서 높이와 이에 의한 샘플 두께가 커질 때 예를 들면 3㎛~5㎛의 스페이서 높이에서 샘플 두께는 두 플레이트 사이에서 하나보다 많은 RBC가 플레이트의 어떤 위치에 있게 하며, RBC중첩되고 및 각 RBC가 명확히 정의한 변계가 사라지게 하며; RBC가 두 플레이트 사이에서 회전하고 및 플레이트의 표면위치와 평행되는 원판에서 회전하여 사라지게 하며, RBC 평면도가 비원형을 나타나게 한다.

[1681] RBC통계 (예를 들면 RBC농도측량에 이용된다)에 있어서, 우리의 실험은 샘플 두께를 2㎛ 두께(예를 들면 2㎛의 스페이서 높이를 이용)로 하는 경우 샘플 두께가 3㎛, 5㎛인 경우보다 더 용이하고 더 정확하게 한다.

[1682] 스페이서 높이(따라서 두 플레이트 사이 거리와 혈액샘플 두께도 마찬가지)를 약 2㎛로 대략 적혈구(RBC)두께(2-2.5 ㎛)와 같으나 RBC의 직경(6.2-8.2 ㎛)보다 많이 작게 하여 혈구 계산를 더 큰 샘플 두께일 때보다 더 용이하고 더 정확하게 한다.

[1683] 최종 샘플 두께가 (2-2.5 ㎛), 또는 바람직한 1.9㎛~2.2㎛일 때 CROF를 닫힌 배치로 되게 하여 각 RBC가 상호 분리하고, 부동한 RBC사이에 중첩 또는 롤룩스가 존재하지 않으며, 샘플 구역의 영상을 찍어 RBC를 정확하게 수량 통계할 수 있다.

[1684] 다른 일 방면에서 우리는 1㎛스페이서 높이의 CROF 장치에서, 대부분의RBC는 는 용해되나 WBC 또는 혈소판은 용해되지 않는다. 우리의 실험에서는 CROF상단(즉 CROF플레이트는 현미경영상형성장치 또는 카메라의 이미징 평면이 거의 평행)의 광학 이미징에서 (a)하나의 구역 중의 세포 수량 및 (b)그 구역의 가로방향의 확실한 치수를 확정하였다. CROF 장치의 가로방향 치수는 사전교정(pre-calibration)을 통하여 확정할 수 있다. 또는 CROF 장치 구역의 가로방향 치수는 이미징 기간에 확정하고 있으며, 스페이서의 가로방향 치수를 지표로 할 수 있다. 우리의 실험에서 우리는 양자를 사용하였다.

[1685] 실례2의 실험에서 지정된 CROF플레이트에 대하여 두 CROF 플레이트간의 간격(따라서 혈액샘플 두께도 마찬가지)은 스페이서 높이의 5% 이내 또는 더 좋은 정도와 같다. 이러한 샘플 두께정보 및 광학이미징으로 확정한 지정된 구역의 가로방향 치수를 이용하여 지정된 구역에 관련된 샘플 부피는 샘플 측면적에 샘플 두께를 곱한 것과 같다. 기지의 샘플 부피와 부피내 세포의 수량(이미징에 의하여 확정)을 알면 우리는 그 샘플 부피내의 세포

농도를 확정할 수 있다.

[1686] 도29b는 (b)적혈구 면적(2D평면도에서 측량)와 CROF플레이트의 총 측면적의 비율을 나타낸다. 그 비례는 2㎛의 플레이트 사이(즉 샘플 두께)에서 가장 크므로 2㎛보다 작을 때 일부 RBC는 용해되고, 2㎛보다 클 때 RBC는 중첩되어 회전하여 이는 2D 영상에서의 RBC 면적을 작게 한다.

[1687] 아래 실험의 하나의 결론은 CROF 장치의 혈구 계산 (RBC와 WBC)의 최적화한 간격 치수는 1.9㎛ ~ 2.2㎛, 또는 2㎛~2.2㎛, 또는 2㎛~2.1㎛이다.

[1688] 우리의 다른 일 실험은 두 플레이트 사이의 1㎛ 간격의 CROF 장치는 대부분의 RBC를 용해하나 WBC는 용해하지 않는 것을 발견하였다.

[1689] **CROF 장치**

[1690] 우리는 CROF 장치의 틈간격이 RBC 두께보다 훨씬 작을 때(예를 들면 1㎛플레이트 간격), RBC가 용해된다는 것을 발견하였다. WBC는 탄성이 더 강하며 대부분 WBC는 의연히 관찰되며 용해되지 않았을 수 있다.

[1691] **E3.5 RBC(적혈구) 통계.**

[1692] 하나의 실시형태에서 명시야 형식에서 임의의 필터를 구비하지 않고 RBC를 통계하였다. A 4x, 10x, 20x 또는 40x 확대율로 사진을 찍는다. 각 확대된 X-플레이트의 틈간격(t)과 시야(a)는 기지의 (스페이서와 그 주기를 눈금 지표로 사용(즉, 자)하여 혈액샘플 중의 RBC농도를 계산한다. 예를 들면 한 시야의 N RBC의 통계에 있어서 혈액 중 RBC농도(c)는 $C = N/t/A$. 이 계산방법은 WBC, PLT의 농도 측량에서 적용한다.

[1693] **E2.6. WBC와 혈소판 통계**

[1694] 각 백혈구(WBC)는 백혈세포(leukocyte) 백혈구(leucocyte)라고도 하며 전형적인 10-15 ㎛에 근사한 원판 직경을 가지고 있다. 전형적인 혈소판(PLT)은 1-2㎛의 전형적인 치수를 가지고 있다. WBC와 PLT 자체가 보이는 색소를 가지고 있지 않으므로 일반 현미경에서는 RBC보다 관찰하기 어렵다. WBC와 PTL를 통계시 더 잘 보이게 하기 위하여 일 실시형태에서는 아크리딘오렌지(AO) 염료로 WBC와 PTL를 염색시킨다.

[1695] 아크리딘오렌지는 핵산에 대하여 천연적인 친화력을 가지는 안정적인 염료이다. DNA에 결합될 때 AO는 단량체의 형태로 DNA에 삽입되고 남색광 여기하에서 강렬한 녹색 형광(WBC에 대하여, 470 nm로 여기, 525 nm녹색광 발사)을 생성한다. RNA와 단백질에 결합될 때 아크리딘오렌지는 중합형식의 정전 복합체를 생선하며, 이는 남색광 여기하에서 홍색 형광을 생성한다(WBC, PLT에 대하여, 470 nm 여기, 685 nm 홍색 발사). RBC는 핵산을 가지고 잇지 않으므로 염색되지 않는다. WBC은 핵을 가지고 있고, DNA와 RNA양자도 핵을 가지고 있기에 강하게 염색된다. PLT는 경량의 RNA를 가지고 있으므로 미약하게 염색된다. 도33 참조.

[1696] WBC는 470 ± 20 nm 여기 필터의 형광형식에서 통계되며, 발사필터는 500 nm 롱 파스 필터이며, 사진을 찍을 때 4x, 10x, 20x 또는 40x의 확대율을 선택한다. 이상의 실시형태를 이용하여 WBC와 PLT에 대하여 적당한 계산을 진행한다.

[1697] **E2.7 부동한 WBC의 측량**

[1698] WBC는 5개의 주요한 서브 유형 즉 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단구로 나뉘거나, 또는 과립성 백혈구, 림프구 및 단구의 3대류로 나뉜다. 피검측자 혈액의 각종 유형의 농도는 임상적 의미를 가질 수 있다. 이는 바이러스, 세균, 또는 진균, 또는 알레르기 부동한 감염에 의하여 모종 WBC 서브 유형의 농도의 농도를 개변할 수 있기 때문이다.

[1699] WBC는 핵을 가지므로 핵을 제거한 적혈구 및 혈소판과 구분된다. 부동한 WBC의 서브 유형은 부동한 DNA, RNA와 단백질 비율을 가지며 이들은 적당한 염료를 사용하여 각각 DNA, RNA를 염색하여 상응하게 구분될 수 있다.

[1700] 예를 들면 AO 염료는 단량체의 형태로 DNA에 삽입되고 남색광 여기하에서 강렬한 녹색 형광을 생성한다(WBC에 대하여 470 nm 여기, 525 nm녹색 발사). RNA와 단백질에 결합될 때 아크리딘오렌지는 중합형식의 정전 복합체를 생선하며, 이는 남색광 여기하에서 홍색 형광을 생성한다(WBC, PLT에 대하여, 470 nm 여기, 685 nm 홍색 발사). 따라서, 부동한 WBC는 AO에 의하여 염색된 후 부동한 R/G 색상 비율을 가진다(녹색 발사와 홍색 발사).

[1701] AO 염료는 과립성 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구를 포함), 림프구, 단구. 3가지 WBC를 구분할 수 있다 우리는 직접 카메라(또는 iPhone)의 내장 RGB필터 세트를 이용하여 하나의 찍은 사진 중의 G 채널과 R 채널의 녹색과 홍색 발사를 구분할 수 있다. 따라서, 우리는 2개의 독립적인 필터 세트(525 nm, 685 nm대역필터)가 필요 없

다.

[1702] 도34에 나타내는 바와 같이 총 594개의 WBC가 통계되어 그려졌다. 우리는 세포가 3개의 부동한 구역(음영구역는 방향을 표시하는데 사용)이 3개의 주요한 백혈구 부분모집단에 대응됨을 분명히 볼 수 있다. 각 부분모집단의 백분율은 표에서 나타내는 바와 같이 정상적인 인류 혈액치와 양호하게 매칭된다.

[1703] **E2.8. 적혈구 용적 측량**

[1704] 적혈구 용적(Ht 또는 HCT)은 충전세포용적(PCV) 또는 적혈구부피비(EVF)라고도 하며, 이는 혈액 중 적혈구의 부피 백분율이다(%). X-CBC 설치에서 우리는 각 RBC를 기판과 X-플레이트로 팽팽하게 다지는 2㎛의 틈간격을 이용한다. 따라서, 이런 경우, HCT는 전부 혈액부피 중의 RBC부피와 같다.

[1705] **E2.10. 건조한 AO염료로 WBC를 염색하는 속도**

[1706] 30 s, 10 min, 30 min, 90 min 이 후 WBC는 건조한 AO염료로 염색된다. 플레이트의 표면에서 건조한 AO염료를 이용하는 CROF과정에서, AO염료는 1 min내에 WBC를 완전히 염색할 수 있으며 오랜 시간 후에도 기타에 영향을 주지않거나 또는 기타 부분을 과도 염색하지 않는다. 그리고 결합된 AO형광이 미결합된 염료보다 더 밀집하므로 세정 단계가 필요없다.

[1707] **E2.11. WBC를 염색하는 기타 비형광 염료**

[1708] WBC를 염색하는 비형광 염료는 WBC 수량 통계단계를 간단화한다. 크리스털 바이올렛 또는 겐티아나 바이올렛(메틸바이올렛10B 또는헥사 메틸 파라로 사닐린 염화물라고도 칭함)는 WBC의 핵을 염색시키는데 이용할 수 있는 트리아릴메탄 염료이다. AO염료와 유사하게 우리는 물 중의 1 mg/mL, 30 μL의 아크리딘 오렌지 염료를 유리 슬라이드1 cm^2의 면적내에서 1시간 건조시킨다. 그 후, X-CBC실험 과정을 중복한다. WBC는 자색으로 염색된다. 이런 방법의 하나의 결점은 WBC의 부분모집단을 구분하기 어렵다는 점이다.

[1709] **E2.12. CROP에 의한 항응고제가 필요하지 않은 혈액 테스트**

[1710] 실험 관찰에 의하면 본 발명의 하나의 우점은 항응고제를 이용할 필요없이 통계할 수 있다는 점이다. 우리의 실험에서는 CROF 장치에서 간격이2㎛, 3㎛ 및 10㎛이고 혈액구역이 1 cm×1 cm인 X-플레이트의 혈액샘플을 테스트하였다.0 min~80 min의 지속시간내에, 10 min에 한번씩 샘플의 중심으로부터 변두리까지의 5개 전형적인 점의 사진을 찍는다. 전부의 피테스트 샘플은 모두 항응고제를 함유하지 않는다. 지정된 실험 조건에서 닫힌 배치에서 혈액샘플은 관찰 기간에 응고되지 않는다. 이것은 (1)약 2㎛간격 (닫힌 배치에서의 샘플 두께)의 CROF는 혈구를 상호 분리시키고, (2) CROF 플레이트가 대부분의 혈구가 산소와 접촉하지 않게끔 보호하기 때문이다.

[1711] **E2.13. CROF와 iPhone를 이용하는 혈구 계산 중의 기타 실험.**

[1712] 기타 실험에서 우리는 개인 자체가 그가 사용하는 스마트폰을 이용하여 1방울 미만의 혈액(< 1 μL)으로 20 s내에 혈구 계산를 진행할 수 있는 기술과 소형의 용이하게 사용할 수 있는 장치를 테스트 하였다.개인이 해야 할 것은 찌른 손가락에서 나온 미량의(임의의 미지량)의 혈액을 카드에 접족시키고, 카드를 닫고 스마트폰으로 사진을 찍는 것이 전부이다.

[1713] 본 발명의 일 방면은 혈액을 다시 균일한 혈액층으로 만들고 관찰하는 것으로서, 균일한 혈액층은 하나의 적혈구 두께(약 2㎛)이며 두 플레이트 사이에 의하여 한정되며, 이는 혈구 계산에 전에 없던 우점을 제공한다. 우점은 (i)임의의 항응고제를 첨가하지 않은 신선한 미희석된 전혈이므로, 혈구는 양호하게 상호 분리되고 응고되지 않으므로 이미징을 통하여 식별하기 쉬우며; (ii)샘은 0에 가까운 증발량을 가지고 있고(테스트 구역에서), 긴 지속시간내에 혈구농도의 일정함을 유지하는 것을 포함한다. 우리가 개발한 제2의 관건적 기술은 "압축조절오픈흐름"(CROF)라 칭하며, 이는 CROF-카드(접을수 있고 일회용으로써 우표의 크기의 (폭 1인치, 종이만큼 얇다)를 이용하여 손조작하는 플라스틱막이다)로 혈액의 형태 재형성을 실행하며, 형태 재형성된 혈액샘플 두께(따라서 부피도 마찬가지)를 측량하고 사전 코팅된 거조한 시약을 혈액에 혼합한다(필요하면)(그리로 5초내에 일거에 전부의 기능을 완료한다). 여기에서 보고된 마지막 2가지 기술은 스마트폰 이미징용의 소형매칭박스 치수의 광학 어댑터, 및 스마트폰과 영상 분석에 이용되는 소프트웨어이다. 스마트폰의 방법으로("CROF를 이용하는 혈구 계산와 이미징" 또는 BCI), 표준상업기계, 상업수동혈구 계산기기 및 현미경 이미징(스마트폰을 대체)와 비교하여 유효함을 검증했다. 각 방법의 42회 이상의 테스트에서 2가지 유형(저장한 것과 피검측자로부터의 신선한 것)의 혈액을 사용하여 적혈구(RBC), 백혈구(WBC), 혈소판, 3가지 WBC 유형, 적혈구 용적(HCT) 및 평균 적혈구 부피(MCV)를 측량하였다. 검증은 스마트폰을 이용한 BCI는 상업수동혈구 계산기기와 동일하거나 더 훌륭한 정확도

(진일보 개선될 수 있음)와 상업기기와 동일한 일상 안정성을 가지고 있음을 나타냈다. BCI 기술은 세포이미징, 면역측정, 핵산측정, 개인건강감시 및 기타 생물화학검출에서 광범위하고 중요한 응용이 있다.

[1714] BCI장치는 3개의 하드웨어 부품 즉 1회용 우표 치수의 플라스틱CROF 카드 (면적1×1, 종이처럼 얇다), 스마트폰, 및 성냥갑 치수의 광학 어댑터 (1.5×1.5×0.7 (L×W×H)); 및 스마트폰을 제어하고 사용자 인터페이스를 창설하고 혈구를 분석하는 소프트웨어를 포함한다. 이상의 전부(스마트폰은 제외)는 작자가 설계하고 개발한 것이다. 광학 어댑터(" 어댑터 ")는 렌즈, 반사경 및 필터를 포함하며, 스마트폰에 설치하고 스마트폰의 섬광등과 카메라가 각각 광원 및 테스트용 영상형성장치를 구성하도록한다. 광학 어댑터는 카메라 앞부분에 위치한 CROF 카드를 적당한 위치에 슬라이딩하는 홈을 구비한다(도30). 우리 현재의 테스트에서는 iPhone-6을 사용한다.

[1715] BCI를 사용하는 혈액 테스트에서(도30), 사람이 먼저 손가락을 찌른 후 카드에 접촉하여 소량의(임의의 미지의 부피) 혈액(예를 들면 1 방울 미만(<1 μL))을 손가락으로부터 직접 CROF 카드에 침적시키고, 카드를 닫고, 카드를 광학 어댑터에 끼우고,나중에 스마트폰으로 그 카드의 사진을 찍는다. 소프트웨어는 찍은 사진을 분석하고 혈구 계산와 기타 파라미터를 제공한다. 혈액을 CROF 카드에 침적시키는 때부터 스마트폰에서 혈구 계산 결과를 표시하기까지의 총 시간은 약 12s～19s이며, 그 중 1-2s는 혈액을 CROF 카드에 침적시키는데 걸리고, 3-5s는 카드를 닫는데 걸리고, 약 2-4s는 카드를 어댑터에 끼우는데 걸리고, 약 3-5s는 영상을 찍는데 걸리고, 3s는 분석을 완료하고 혈구 계산 결과를 표시하는데 걸린다.

[1716] BCI의 하나의 관건적인 발명은 우리 연구의 CROF 카드 기술이다[참고]. CROF 카드는 2조각의 플라스틱을 포함하며, 각 면적이 약 1인치×1인치, 1장의 두께까 좀 두께운 종이가 다른 1장의 종이와 하나의 변으로 축 연결되었다(도30)(여기에서 축연결은 필수적인 것이 아니고 편리를 위한 것이다). CROF 카드는 아래의 혈액샘플을 처리할 때의 관건적인 기능을 제공한다.(i) CROF의 두 플레이트에 의하여 한정된 현저한 구역에서(약 500 mm^2), 신속히(예를 들면 1초)침적 형상으로부터 (예를 들면 2 ㎜직경과 0.4 ㎜높이의 혈액체) 혈액샘플을 전개하여 균일한 2㎛ 두께의 막(약 최초의 두께의 1/200)을 형성하고; (ii)2㎛의 샘플 두께를 이룬 후, 임의의 진일보의 두께 감소를 정지하고; (iii)손을 누르기로부터 해제하여도 균일한 2㎛두께를 유지하며(즉, 자아유지, 혈액과 플레이트 사이의 모세관력에 의함); 및 (iv) 샘플이 이처럼 얇은 두께에서 증발하는 것을 방지한다(즉 두 플레이트로 한정하여 증발이 혈액막의 변두리에만 발생하고, 샘플의 테스트구역은 장기간 0 증발). 실험에서 광간섭을 이용하여(즉 CROF 카드의 두 내표면의 패브리-페로 공동 효과에 의하여), 우리는 Essenlix 회사의 CROF 카드는 최소 20 ㎜×20 ㎜의 면적내에서 2㎛의 균일 두께를 유지하며, 균일도는 5%임(즉, 100 ㎚)을 발견하였다.

[1717] 현재의 방법과 비교하여 CROF 카드는 일부 혈구 계산에 있어서 관건적인 전에 없었던 우점을 제공한다. 가장 현저한 우점은 우리의 관찰 결과, 즉 피방울이 다시 하나만의 적혈구 두께(약 2㎛)의 두 플레이트 사이에 한정된 균일한 혈액층으로 형태 재형성되었을 때, (i)임의의 항응고제를 미첨가한 신선한 미희석된 전혈 중의 혈구는 상호 잘 분리되고, 0 응고이며, 훨씬 적은 혈구 운동을 가지고 있으며, 이미징을 통하여 용이하게 식별할 수 있으며; 및 (ii) 혈액샘플은 테스트구역에서 0에 접근하는 증발량을 가지므로, 긴 지속시간내에 혈구농도의 일정함을 유지한다.

[1718] CROF 카드의 두번째 관건적인 우점은 혈액샘플 부피의 "자동"측량이다(샘플 두께는 이미 확정되었으므로). 세번째 관건적인 우점은 최소량의 혈액샘플을 이용하는 것이다(유체의 유입이나 유출이 없고, 또는 임의의 샘플 이전통로 및/또는 장치가 없으므로). 기타 우점은 (i)몇초내에 CROF 카드 표면의 건조한 시약과 샘플을 혼합할 수 있고; (ii)간단하고 신속하며 손으로 조작할 수 있으며 (iii)편리하고 비용이 저렴한 것이다.

[1719] 두 플레이트 사이에 한정된 혈액샘플을 이미징하여 혈구 계산을 하는 방법은 150년의 역사를 가지고 있고, 상업 수동혈구 계산기기에 기초한 것이지만 우리가 알고 있는 범위에서 아무도 하나만의 적혈구 두께의 균일 두께의 플레이트를 이용하여 한정한 혈액층을 이용하여 혈구 계산를 실행한 적이 없으며, 두께가 하나 또는 대략 하나의 적혈구의 균일하게 한정된 혈액샘플 중에서 혈구의 행위를 검사한 적이 없다. 이전의 이미징에 의한 방법에서는 혈액샘플의 한정 간격이 적혈구 두께보다 크기 때문에 혈액샘플은 반드시 희석(보통 항응고제를 이용)하여 적혈구의 중첩을 피면한다(따라서 잘못 통계한다). 우리의 연구에서는 혈구의 전혈 샘플에서의 재밌는 행위를 관찰하였고, 상기 전혈 샘플은 두 플레이트 사이에 한정되었고 균일한 샘플 두께를 가지고 있다. 즉 하나만의 적혈구 두께 또는 적혈구 두께보다 약간 크거나 약간 작다. CROF 카드 의 한정 틈(즉, 샘플 두께)에 의하여 혈구 행위는 완전히 다르다.

[1720] 먼저 찌른 손가락으로부터 CROF 카드에 옮기고 임의의 항응고제도 첨가하지 않은 미희석 전혈을 본다(도31.a). 한정 틈 2㎛에 있어서 광학현미경 사진에서는 전부의 혈구(RBC, WBC, PLT)가 샘플 평면에서 상호 분리되고(즉, 중첩이 없음), 각 RBC는 중심에 음영이 있는 세포를 둘러싼 명확한 변두리를 가지고 있고, 각 변두리는 기타

RBC의 변두리와 교차되지 않는다. 이미징 기간에는 거의 관찰되는 세포 운동이 없다. 이런 행위의 하나의 해석은 2㎛한정 간격이 적혈구의 평균 두께보다 좀 작고 각 RBC는 한정 플레이트에 의하여 약간 눌리우기 때문에 기타 세포에게 중첩의 공간을 제공하지 않아서 움직일 수 없는 것이다. 세포의 2㎛ 틈내의 행위는 이미징을 통하여 세포을 통계하는데 최적의 조건을 제공하였음이 분명하다.

[1721] 그러나 2.2㎛의 틈에서 일부 RBC는 기타 RBC와 중첩되기 시작하나 혈소판 중첩은 관찰되지 않았다. 하나의 가능한 원인은 혈소판과 PLT가 중첩될 수 있는 충족한 공간이 주어지지 않았기 때문이다. 2.6㎛와 3㎛의 틈에서는 RBC의 중첩은 더 많으며 3개RBC의 중첩이 관찰되며, 혈소판과 RBC가 중첩된다. 이상의 중첩은 틈의 증가에 따라 증가된다. 이미징을 통하여 혈구를 통계하는 것은 2.2㎛, 2.6㎛ 및 3㎛의 틈에서는 가능하지만 틈의 증가에 따라 정확성이 약해진다. 5㎛, 10㎛의 틈에서 대량의 세포 중첩(예를 들면 응결), RBC의 롤룩스가 보이고, RBC가 이미징 플레이트에 상대적으로 회전하기에(큰 틈은 회전할 수 있게 한다) 많은RBC는 좁은 타원형이다., 말할나위 없이 이러한 틈 중의 혈구를 정확히 계산하는 것은 불가능한 것이 아니면 매우 어려운 것이다. 저장한 항응고제를 함유하는 희석하지 않은 전혈(상업서비스(Bioreclamation회사)를 통하여 채집한 피검측자)을 보면, 우리의 연구는(도31.b) 희석하지 않은 항응고제를 미함유한 신선한 혈액와 비교하여 CROF 카드의 한정 틈에 대하여 부동한 반응을 한다. 2㎛틈에 대하여 저장된 혈액 중의 혈구 행위는 항응고제를 미함유한 신선한 혈액과 유사하다. 그러나 더 큰 틈에 대하여서는 저장된 항응고제를 함유한 혈액은 항응고제를 미함유한 신선한 혈액과 다른 2D 영상을 가진다. 항응고제를 함유하고, 2㎛보다 큰 한정 틈에에 의하여 RBC는 응결되지 않지만 (a) 상호의 상부에 중첩되며; 및 (b) 2D 평면사진에서 회전하여 좁은 타원형을 형성하였고, 이런 현상은 세포통계의 정확성을 많이 저하시킨다.

[1722] 본 명세서에 기재한 스마트폰BCI를 이용하는 혈구 계산에서 CROF 카드의 한정 틈(따라서 샘플 두께도 마찬가지)은 사전에 2㎛로 설정하고, 정확도는 5%보다 높다. 샘플 부피는 CROF 카드에 사전 설정한 샘플 두께 및 스파트폰으로 찍은 관련구역 영상에 의하여 확정한다. 혈구농도(RBC, WBC, PLT)는 스마트폰으로 찍은 영상의 관련구역의 세포를 통계하고 관련부피를 나누어 확정한다. RBC의 평균 적혈구 부피(MCV)는 2D평면도의 각 RBC의 면적 및 각 RBC에 관련되는 평균 총부피에 의하여 확정되며, 그 중 사전 설정한 샘플 두께2㎛를 사용한다. 적혈구 용적은 MCV와 RBC 농축 산물에 의하여 확정한다.

[1723] 3가지 WBC 유형(과립성 백혈구, 림프구, 단구)에 대하여 수량 계산을 한다. 우리는 건조한 아크리딘오렌지(AO) 염색제 층을 CROF 카드 중 하나의 표면에 설치하여 혈액샘플을 염색한다. AO가 핵산과 염색DNA, RNA를 부동하게 염색하므로, WBC와 PLT만 염색되며, 각 세포 중의 DNA와 RNA의 수량과 비율에 의하여 부동하게 염색되며 RBC는 염색되지 않는다. 염색의 부동함은 부동한 형광파장 (예를 들면 염색DNA에 대하여, 525 nm녹색을 발사, 염색RNA에 대하여 685 nm 홍색 발사)과 강도를 발생하여 3가지 WBC 중의 각종과 PLT를 식별할 수 있게 한다. 우리는 CROF 카드를 이용하여 작은 샘플두께와 이에 의한 짧은 염료 확산 시간에 의하여 WBC는 5초 미만내에 사전에 코팅된 AO염료층에 의하여 염색된 것을 발견하였다. WBC에 대한 염료와 그 형광의 제공에 있어서 명시야 현미기술외에 다른 1가지 방법은 WBC을 측량하고 이하의 검증에서 사용한다.

[1724] 광학 어댑터가 용허하는 유효 시야는 RBC에 대하여서는 4 ㎜×0.63 ㎜이고, WBC에 대하여서는 2.8 ㎜×2.1 ㎜이고, PLT에 대하여서는 0.2 ㎜의 원반경이다. 현재 광학 어댑터는 슬라이더에서 이동하여 RBC와 WBC를 분리하여야 하며 약 5초의 부가적 조작 시간이 필요하다. 차일대에서 슬라이더가 필요없는 결합식 광학 어댑터가 연구개발될 것이다. 전부의 영상분석, 사용자 인터페이스, 및 iPhone제어에 이용되는 소프트웨어는 우리 자체의 코드를 편집하고 어떤 개방된 소스 코드를 통하여 구축되었다. 현재 본 명세서에 기재한 전부의 혈구 분석은 우리의 소프트웨어를 통하여 이미징으로부터 혈액계산까지를 2초 미만에 완성하며(PLT분석을 제외),이는 우리의 차일대 에서 5초 미만에 완성될 것이다.

[1725] 스마트폰BCI를 검증하기 위하여 우리는 이를 아래의 4가지 부동한 참고방법(RM)과 비교한다. RM-1는iPhone과 광학어댑터를 사용하지 않고 고해상도 현미경(Nikon투사 도치 현미경)(Nikon Diaphot Inverted Microscope)과 디지털 DSLR 카메라(Nikon D5100)를 이용하여 CROF 카드의 현재 iPhone BCI와 동일한 판독구역을 판독한다. RM-2는 RM-1동일하며 예외로는 CROF 카드의 판독구역은 8mm주기의 3×3어레이 (총 9개 판독구역)를 구비하도록 확장되고, 평균 16 ㎜×16 ㎜의 CROF 카드의 구역에 분포되었다. RM-3는 수동 상용 혈구 계산기기(Sigma-Aldrich에서 구입, Z359629) 및 RM 1, 2와 동일한 현미경과 카메라로 이미징하며, 그 이미징 구역은 3 ㎜×3 ㎜이다. 수동혈구 계산기는 두 챔버를 가지고 있으며, 각 측량구역은 3 ㎜×3 ㎜ 및 틈 100㎛)이다. 100배의 혈액 희석과 용해RBC를 필요로 하며 PLT를 측량한다. RM-4는 상용 PoC혈구 계산기기(가장 큰 혈액테스트기기 회사에서 제조)를 이용하며, 유동혈구 계산기기를 이용하며, 치수는 약 1입방피트, 및 총량은 약 20파운드, 비용은 약 $20,000이다. PoC기계는 최소 10 μL부피의 혈액(10 방울 이상), 혈액 희석, 3가지 액체 시약(용해, 희석 및 세

정), 5분간의 조작시간과 30분간의 일상 교정이 필요하다. 비교를 통하여 우리는 각 단독 기능, 및 CROF 카드와 광학 어댑터와 스마트폰의 이미징, 현미경의 이미징을 통하여 이들이 혈액통계에서 표현한 결합작용을 검사할 수 있다.

[1726] 검증에서 두가지 유형의 혈액을 사용하였다. 즉 (i) 저장된 혈액, 상업공급사(Boreclamation회사)로부터 구입, 항응고제(EDTA)와 혼합된 것; 및. (ii) 신선한 혈액, 2명의 지원자의 손가락에서 뽑은 혈액(각 테스트 기간에 손가락에서 뽑은 혈액은 즉시 직접 손가락에서 (a) CROF 카드 테스트용 CROF 카드와 (b)상업 PoC의 수동 혈구 계산기용의 EDTA를 코팅한 파이프에 침적시킨다). 며칠간 각종 방법으로 총 42개 샘플을 테스트하였다.

[1727] 부동한 4일(3, 3, 3 및 15개샘플)에 총 24개 샘플을 테스트하였고, 전 3일에 혈액샘플은 테스트 중의 동일한 차수(lot)에 형성된 것이나, 마지막 날에는 부동한 차수에 형성된 것이다. 신선한 혈액샘플에서 부동한 3일에 총 18개 샘플(6, 6 및 6개 샘플)을 테스트 하였다.

[1728] 테스트 결과는 많은 중요한 사실을 나타냈다. (1)지정된 혈액샘플에 대하여 스마트폰BCI(p-BCI)와 전부의 4가지 참고방법의 혈구 계산의 일상 평균치는 각자의 일상 CV는 상호 일치하다(변화계수, 표준차와 평균치의 비율).

[1729] (2)p-BCI와 RM-1의 비교에서 나타내는 바와 같이 지정된 CROF 카드 샘플에 대하여 iPhone와 우리가 연구제작한 광학 어댑터의 혈구 계산은 고해상도 현미경 및 DSLR카메라를 사용할 때와 동일한 정확도(CV)(예를 들면 RBC에 대하여, 각각 약12%의 CV)(도32)를 가진다.

[1730] (3)RM-1과 RM-2의 비교에서 나타내는 바와 같이 CROF 카드 다시야 이미징은 현재의 단일시야 이미징보다 더 높은 정확도를 얻을 것이다. RBC에 있어서, CV는 약 12%로부터 약 6%로 제고된다. 다시야의 조사 능력은 우리의 차일대 스마트폰BCI에서 실시하여 더 높은 정확도를 얻을 것이다.

[1731] (4)RM-2와 RM-3의 비교에 나타나는 바와 같이 (i) CROF 카드는 사용이 많이 간단하고, 혈구 계산에서 상용 수동 혈구 계산기기 이상의 세포통계 정확도를 제공하며; (ii)(i) 중의 사실과 RM1과RM2의 비교를 고려하여 혈구 계산에서 다시야 스마트폰BCI는 상용 수동혈구 계산기 이상의 정화도를 구비한다는 결론을 나타낸다. 우리는 이러한 변화는 현재의 CROF 카드와 수동 혈구 계산기기에서 동일한 것이나 부동한 원인에 의한 것임을 지적하려고 한다. 혈구 계산기기에서 이러한 변화는 희석, 용해 및 수동 통계에 의한 것이고, CROF 카드에 있어서 현재의 변화(RBC에 대하여서느 약 7%)는 주로 샘플 두께변화에 의한 것이며(약5%), 진일보 개선할 수 있다.

[1732] (5)스마트폰BCI는 염색하고 각 WBC세포의 강도비를 측량하여 3가지 WBC 유형의 각 유형을 식별할 수 있으며 강도비는 녹색과 홍색의 형광도비에 따라 변한다. 표준차는 기타 혈구 측량 결과와 유사하다. 이는 백혈구의 각 서브 유형이 형광 색상에서 특정 비율을 가지고 있으며(그 RNA(홍색 형광)과 DNA(녹색 형광)의 관련양과 비율에 의하여 결정된다); 과립성 백혈구는 대량의 RNA와 입자(높은 홍색 형광과 낮은 녹색 형광을 구비)를 구비하며; 림프구는 소량의 RNA과 대량의 DNA(따라서 낮은 홍색 형광 및 높은 녹색 형광); 및 단구는 과립성 백혈구와 림프구 사이의 홍색과 녹색 비율을 가지고 있기 때문이다.

[1733] (6)통계학 의미에서 테스트한 전부의 5가지 방법의 일간(즉, 매일)변화는 실질적으로 동일하며, 스마트 BCI가 테스트한 며칠간 매우 안정적임을 나타냈다.

[1734] 나중에, (7)우리 현재의 광학이미징 하드웨어와 소프트웨어를 이용하여 이미징을 통하여 진행하는 혈구 계산는 상업 유동 혈구 계산기 PoC기계보다도 정확하지 않다(예를 들면 RBC에 대하여 약7%, 1%). 그러나 (i)현재의 정확도로만은 본 명세서에서 설명한 p-BCI가 건강감시 방면에서 중요한 가치를 가지고 있고 원격 지역 또는 발전중 국가에 대한 임상 가치를 가지고 있으며; (ii)p-BCI의 정확도는 진일보 개량되어 더 높은 정확도를 얻을 수 있다는 이 두가지 사실을 인식하여야 한다. 당연히 BCI기술은 세포 이미징, 면역측정, 핵산측정, 개인건강감시 및 기타 생물화학검출에서 광범하고 중요한 응용이 있다.

[1735] 본 발명의 어떤 방면은 아래의 문헌에서 기술되며 아래의 문헌은 각종 목적에 의하여 인입하는 방식으로 본 명세서에 합병된다.

[1736] 2013년 3월 15일에 제출한 미국특허출원 제13/838, 600호(NSNR-003), 이 출원은 2012년 4월 10일에 제출한 미국임시출원 제61/622, 226호의 권익을 주장하며 2013년 6월 13일에 제출한 미국특허출원제13/699, 270호의 부분 계속출원이며, 그 출원은 2011년 5월 20일에 제출한 US2011/037455호의 § 371파일이며, 2010년 5월 21일에 제출한 미국임시출원 제61/347, 178호의 권익을 주장한다.

[1737] 2013년 6월 13일에 제출한 미국 특허출원 제13/699, 270호(NSNR-001), 이 출원은 2011년 5월 20일에 제출한 국제출원 제US2011/037455호의 § 371파일이며, 이 출원은 2010년 5월 21일에 제출한 미국임시출원 제61/347,

178호의 권익을 주장한다.

[1738] 2013년 3월 15일에 제출한 미국임시출원 제61/801, 424호(NSNR-004PRV), 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/801, 096호(NSNR-005PRV), 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/800, 915호(NSNR-006PRV), 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/793, 092호(NSNR-008PRV), 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/801, 933호(NSNR-009PRV), 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/794, 317호(NSNR-010PRV), 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/802, 020호(NSNR-011PRV) 및 2013년 3월 15일에 제출한 임시출원 제61/802, 223호(NSNR-012PRV).

[1739] 본 공개의 창조적 표적물의 진일보 실례는 아래에 열거한 단락에서 기술한다.

[1740] 본 명세서에 사용한 기술용어"적용", "구성"은 소자, 부품 및/또는 인용된 기타 표적물이 지정된 기능을 실행하도록 설계 및/또는 실행하려고 시도하는 것을 의미한다. 따라서 용어 "이용", "구성"의 사용은 지정된 소자, 부품 및/또는 인용된 기타 표적물이 단지 지정된 기능을 실행 "가능"하기만 한 것으로 이해하여서는 안되며, 소자, 부품 및/또는 인용된 기타 표적물이 기능을 실행하는 목적으로 특정적으로 선택, 창조, 실시, 이용, 프로그램 편성, 및/또는 설계된 것으로 이해하여야 한다. 본 공개의 범위내에는 특정 기능을 실행하도록 맞춰진 것으로 인용된 소자, 부품 및/또는 인용된 기타 표적물은 부가적으로 또는 대체가능하게 그 기능을 실행하도록 구성된 것으로 기술되었고, 반대로도 마찬가지이다. 유사하게 특정 기능을 실행하도록 구성된 것으로 인용된 표적물은 부가적으로 또는 대체가능하게 그 기능을 실행하도록 조작하는 것으로 기술되었다.

[1741] 본 명세서에서 사용하는 바와 같이 본 공개의 하나 또는 복수 부품, 특징, 세부, 구조, 실시형태 및/또는 방법을 언급할 때 단어결합 "예를 들면", 단어결합 "실례로.하다" 및/또는 용어 "실례"와 "예시적인"는 기술하는 부품, 특징, 세부, 구조, 실시형태 및/또는 방법은 본 공개의 부품, 특징, 세부, 구조, 실시형태 및/또는 방법의 예시적이고 비배타적인 실례에 의한 것임을 전달하려는 의도이다. 따라서, 기술한 부품, 특징, 세부, 구조, 실시형태 및/또는 방법은 한정, 요구 또는 배타/궁극을 의도하지 않으며; 기타 부품, 특징, 세부, 구조, 실시형태 및/또는 방법은 구조상 및/또는 기능상 유사하고 및/또는 등가의 부품, 특징, 세부, 구조, 실시형태 및/또는 방법을 포함하며 역시 본 공개의 범위내에 있다.

[1742] 본 명세서에서 사용하는 바와 같이 하나 이상의 실체 리스트의 단어결합 "쪈쪈 중의 최소 하나"와 "쪈쪈 중의 하나 또는 복수 "는 실체 리스트 중의 임의의 하나 또는 복수의 실체를 의미할 수 있고, 각각 최소 하나에 한정되지 않고, 각 실체는 실체 리스트내에 특정하여 열거한다. 예를 들면 "A와 B 중의 최소 하나 "(또는 등가적으로 "A 또는 B 중의 최소 하나" 또는 등가적으로 "A 및/또는 B 중의 최소 하나")는 단독으로 A, 단독으로 B, 또는 A와 B의 조합을 의미할 수 있다.

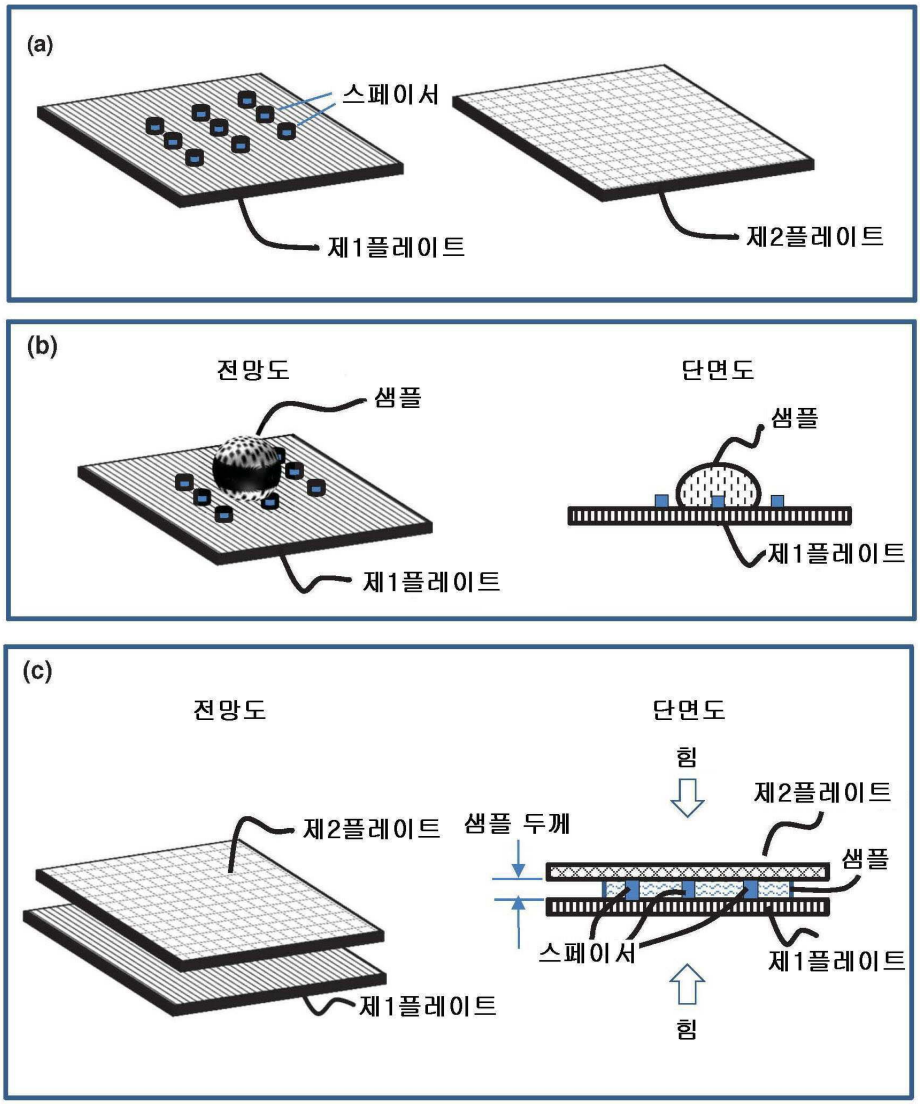
[1743] 본 명세서에서 사용하는 바와 같이 제1실체와 제2실체 사이의 용어 "및/또는"는 (1) 제1실체, (2) 제2실체 및 (3) 제1실체와 제2실체 이 3가지 중 하나를 의미한다. "및/또는"으로 열거된 복수의 실체는 동일한 방식으로 이해해야 하며, 즉 "하나 또는 복수" 실체가 결합된 것으로 이해해야 한다. "및/또는"으로 특정된 실체 외에 이러한 특정된 실체에 관련되거나 관련되지 않는 기타 실체가 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한성 실례로써 개방성 언어 이를 테면 "포함"과 이어서 이용될 때 언급된 "A 및/또는 B"는 일부 실시예에서는 A만 의미할 수 있고(임의로 B 이외의 실체를 포함할 수 있다), 일부 실시예에서는 B만 의미할 수 있고(임의로 A 이외의 실체를 포함할 수 있다),다른 일부 실시예에서는 A와 B 양자를 의미할 수 있다(임의로 기타 실체를 포함할 수 있다). 이상의 실체는 부품, 동작, 구조, 단계, 조작, 값 등일 수 있다.

[1744] 임의의 특허, 특허출원 또는 기타 참고서류는 인용방식으로 본 명세서에 합병하고, (1)일치하지 않는 방식으로 용어를 정의하고, 및/또는 (2) 기타 방식으로 본 공개의 비이용부분 또는 임의의 기타 인용 참고서류와 일치하지 않으면 본 공개의 비인용 부분은 응당 제한되어야 하며, 본 명세서 중의 용어 또는 여기에 합병된 공개는 정의된 용어 및/또는 합병된 공개의 최초의 기재만 참고하여 제한하여야 할 것이다.

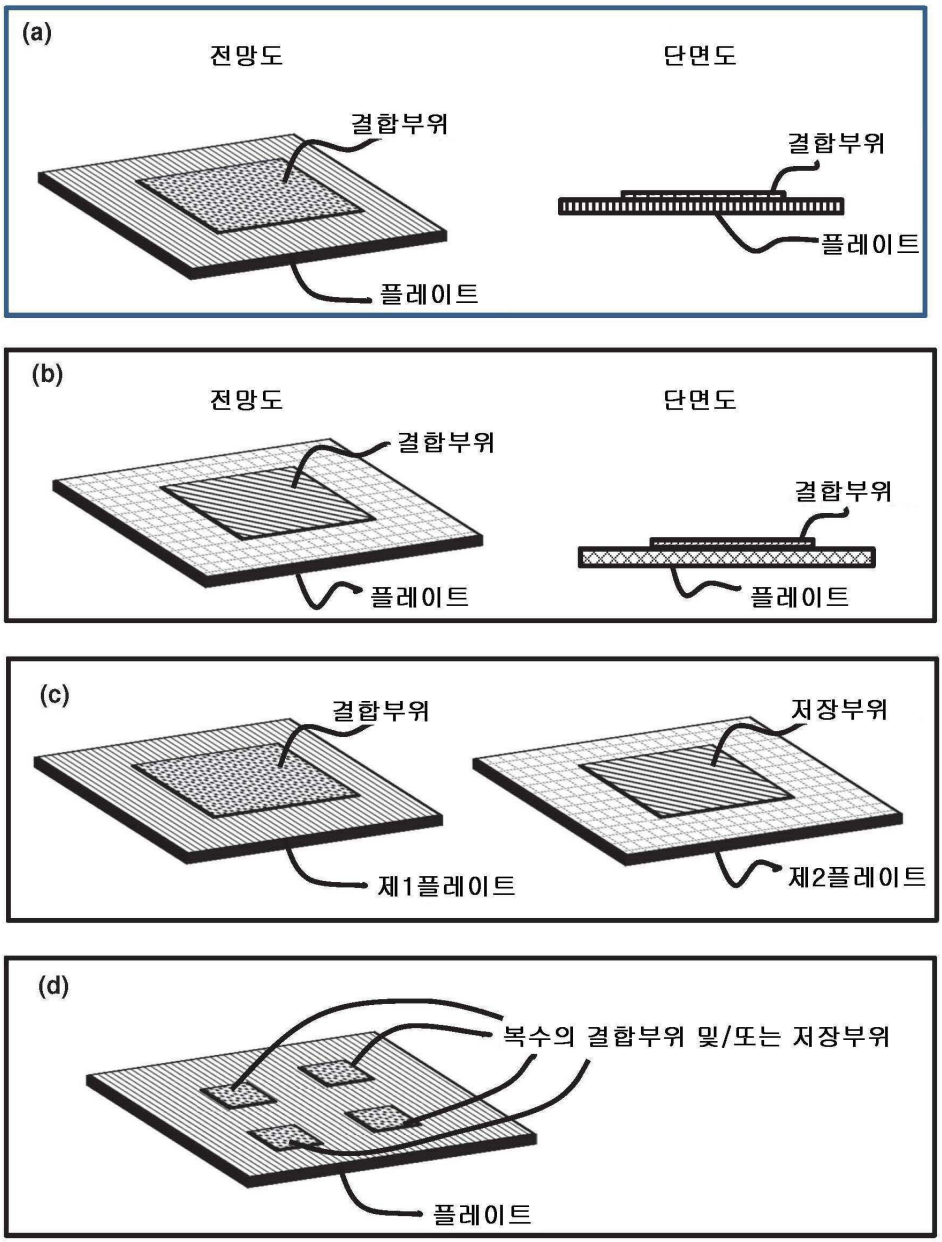
[1745] 첨부한 아래의 청구범위는 특별히 공개한 발명 중 하나의 일부 조합 및 서브 조합을 지정하였고, 이는 신규적인 것이고 용이한 것이 아니다. 특징, 기능, 소재 및/또는 특성의 기타 조합과 서브 조합으로 구현한 발명은 본 청구범위를 수정하거나 또는 본 출원 또는 관련 출원에서 새로운 청구범위를 형성하여 보호를 요구할 수 있다. 이와 같이 수정하거나 새로운 청구항은 이들이 부동한 발명 또는 동일한 발명에 대하여 원 청구항의 범위와 비교하여 부동하거나, 더넓거나, 더 좁거나 동일할지라도 전부 본 공개의 발명의 표적물에 포함된다고 보아야 할 것이다.

도면

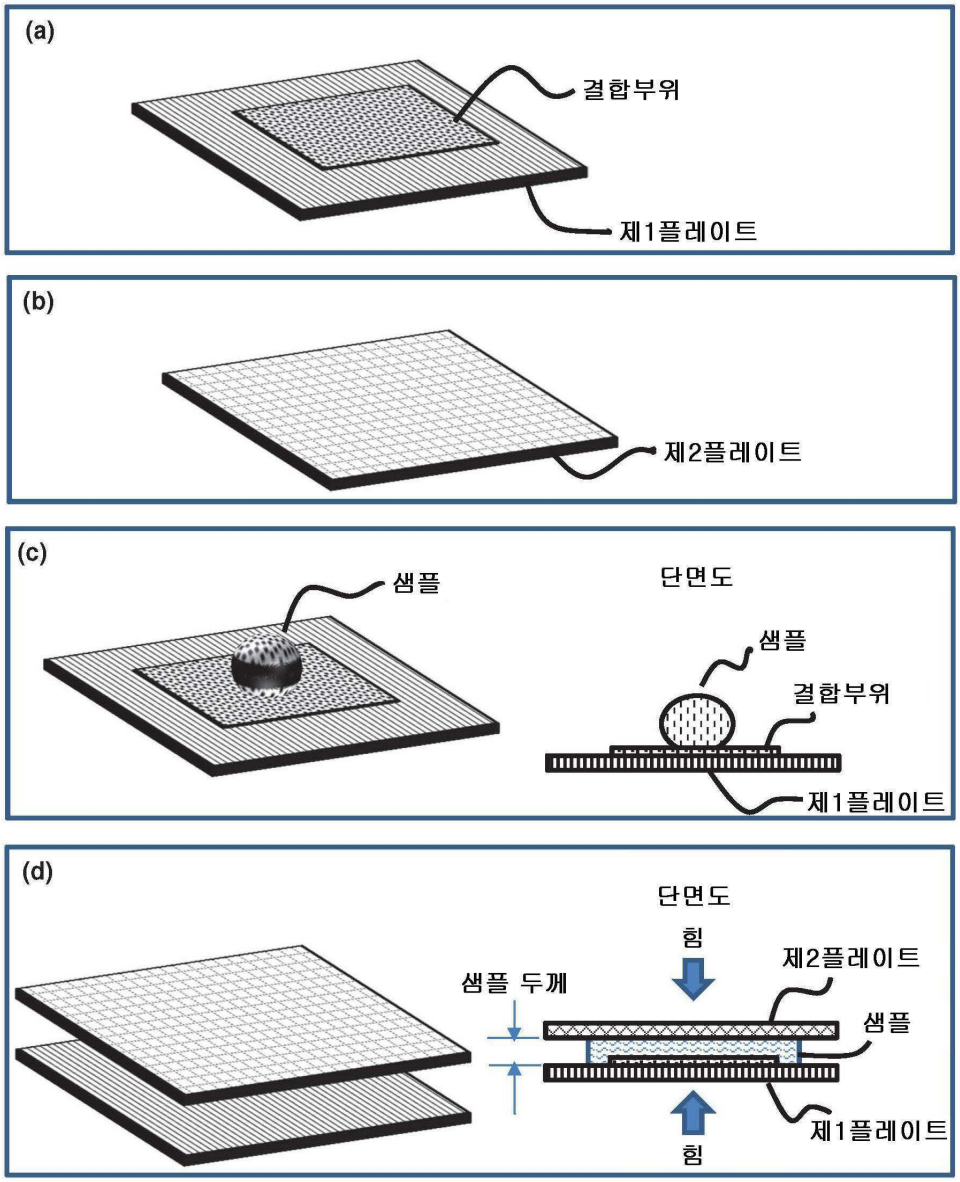
도면1


(a)
스페이서
제1플레이트
제2플레이트
(b)
전망도
샘플
제1플레이트
단면도
샘플
제1플레이트
(c)
전망도
제2플레이트
제1플레이트
단면도
힘
제2플레이트
샘플 두께
샘플
스페이서
제1플레이트
힘

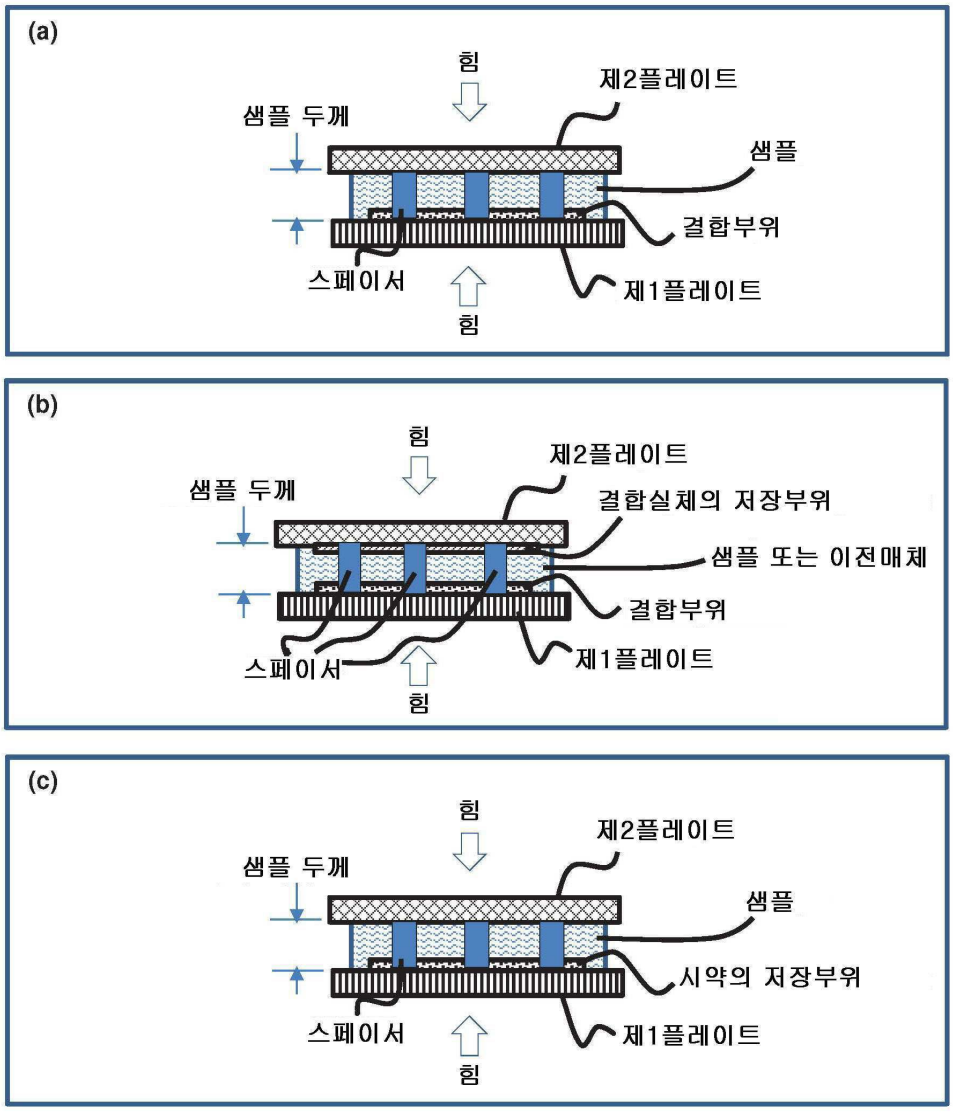
도면2


(a)
전망도
단면도
결합부위
플레이트
결합부위
플레이트
(b)
전망도
단면도
결합부위
플레이트
결합부위
플레이트
(c)
결합부위
제1플레이트
저장부위
제2플레이트
(d)
복수의 결합부위 및/또는 저장부위
플레이트

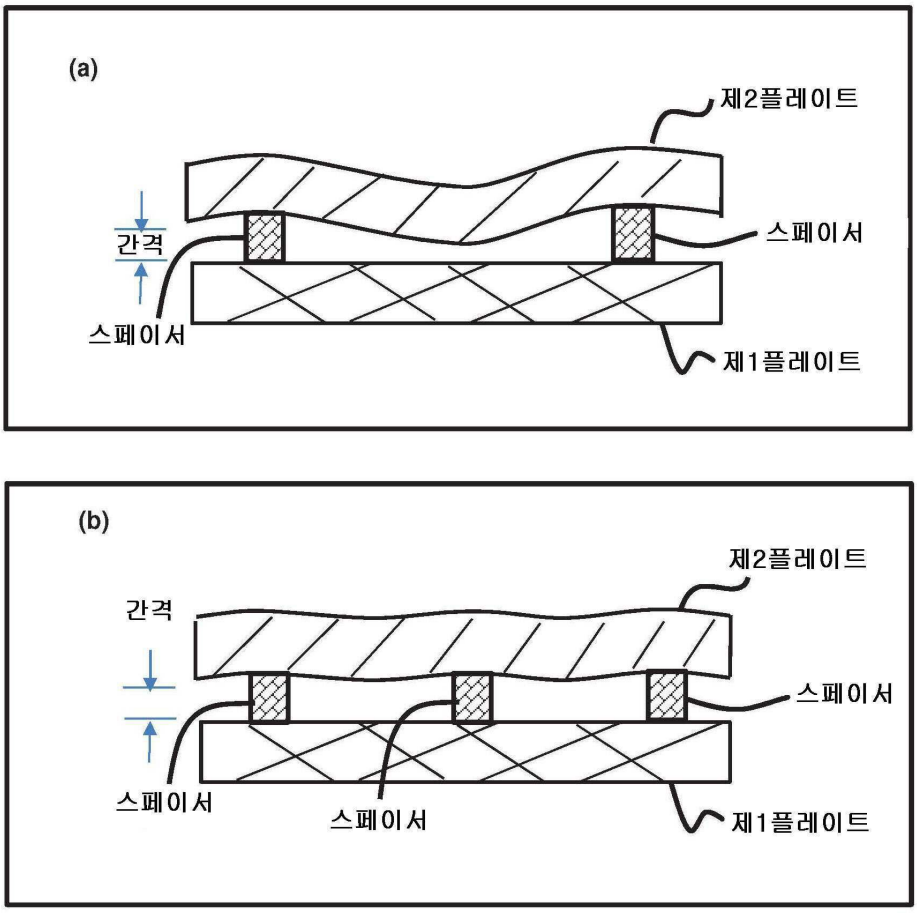
도면3


(a)
결합부위
제1플레이트
(b)
제2플레이트
(c)
샘플
단면도
샘플
결합부위
제1플레이트
(d)
단면도
힘
제2플레이트
샘플 두께
샘플
제1플레이트
힘

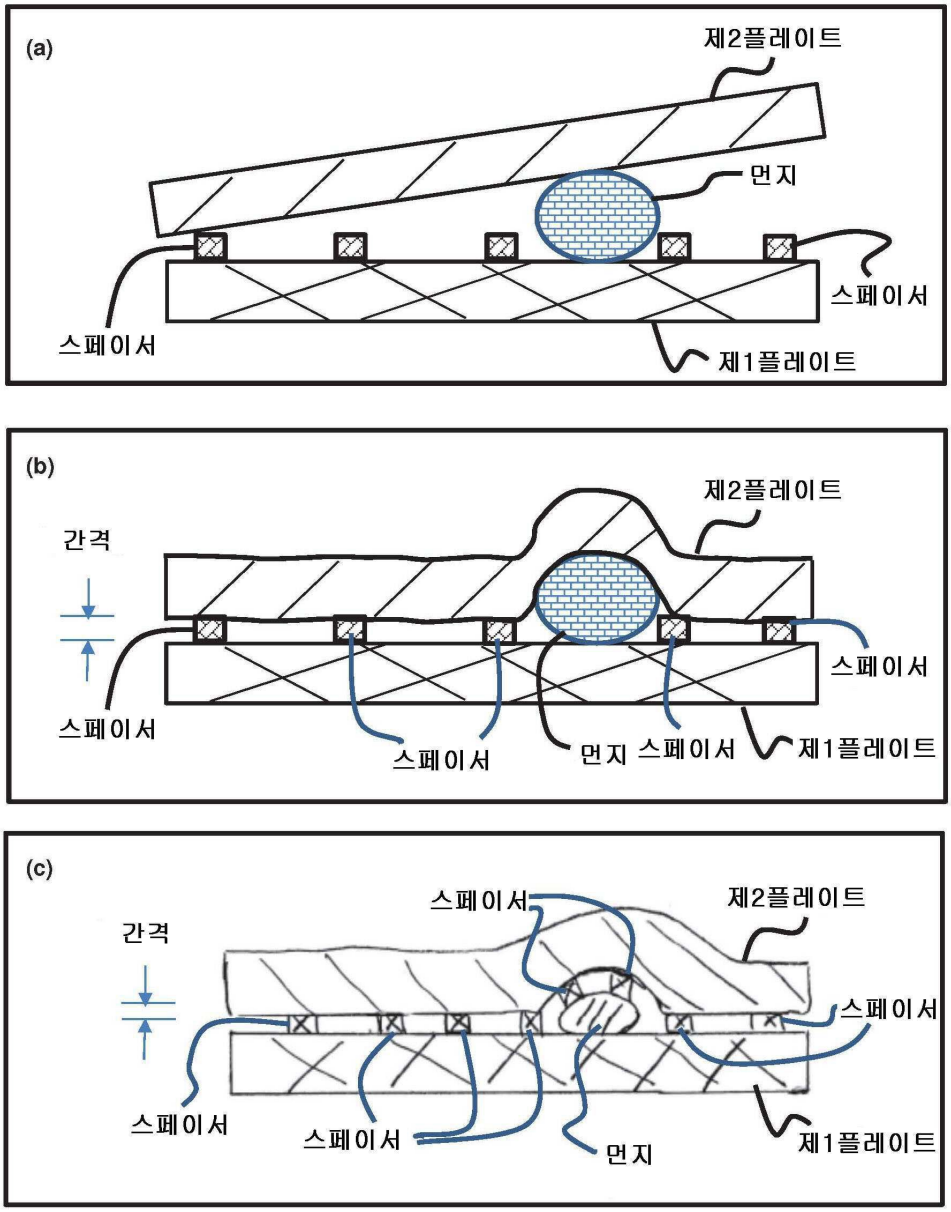
도면4


(a)
힘
제2플레이트
샘플 두께
샘플
결합부위
스페이서
제1플레이트
힘
(b)
힘
제2플레이트
샘플 두께
결합실체의 저장부위
샘플 또는 이전매체
결합부위
스페이서
제1플레이트
힘
(c)
힘
제2플레이트
샘플 두께
샘플
시약의 저장부위
스페이서
제1플레이트
힘

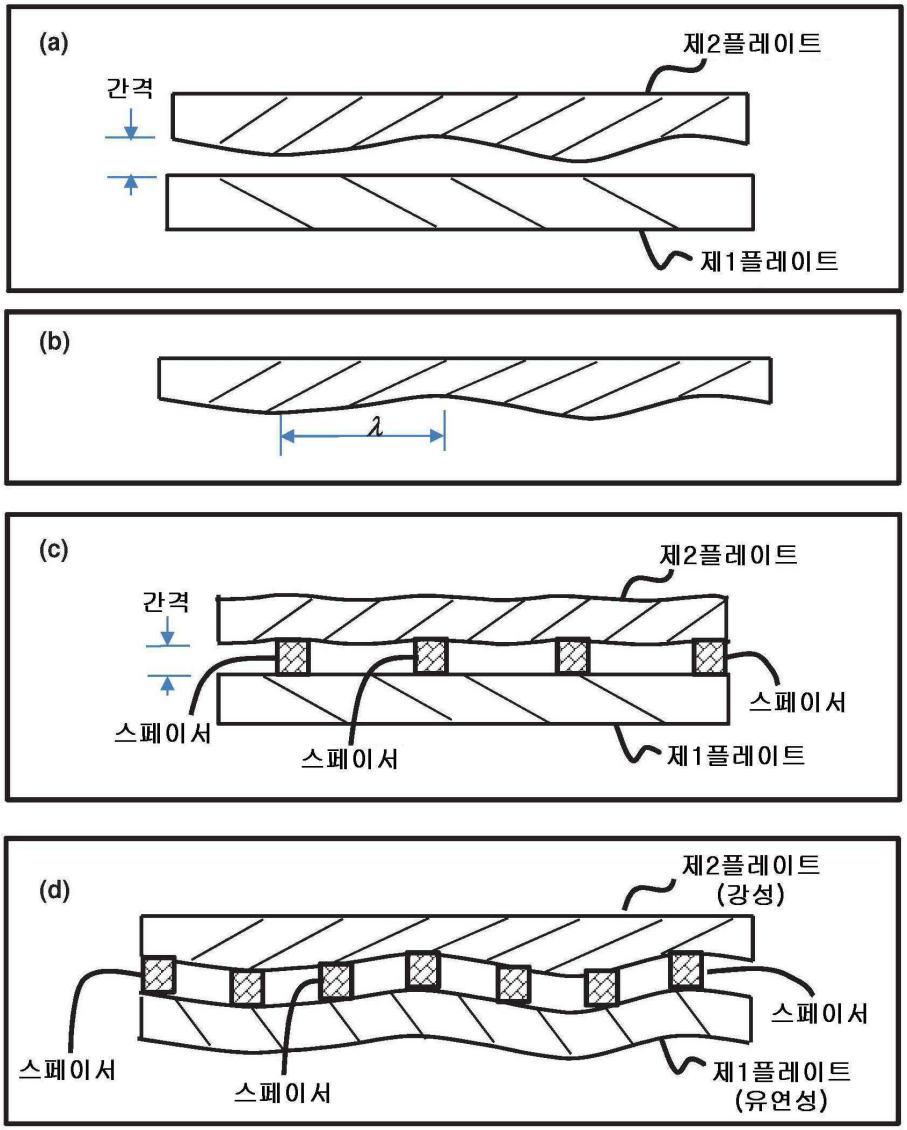
도면5


(a)
제2플레이트
스페이서
간격
스페이서
제1플레이트
(b)
제2플레이트
간격
스페이서
스페이서
스페이서
제1플레이트

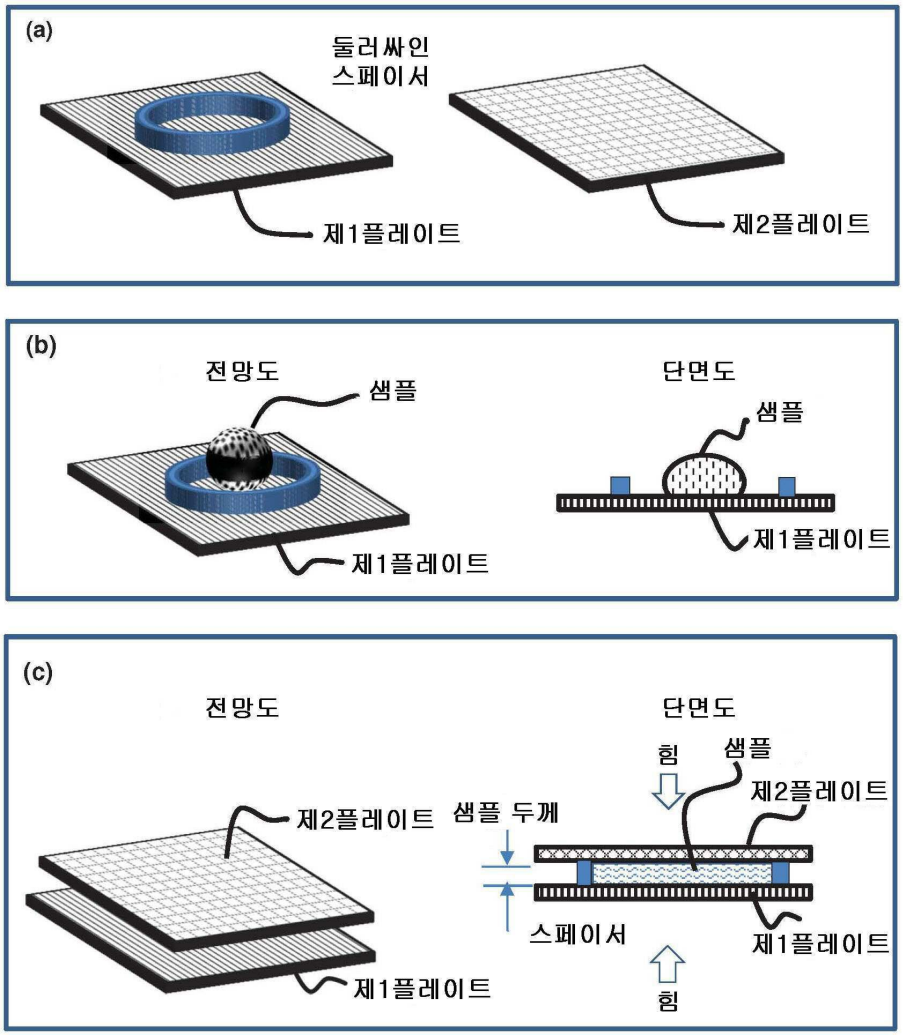
도면6


(a)
제2플레이트
먼지
스페이서
스페이서
제1플레이트
(b)
제2플레이트
간격
스페이서
스페이서
스페이서
먼지
스페이서
제1플레이트
(c)
스페이서
제2플레이트
간격
스페이서
스페이서
스페이서
먼지
제1플레이트

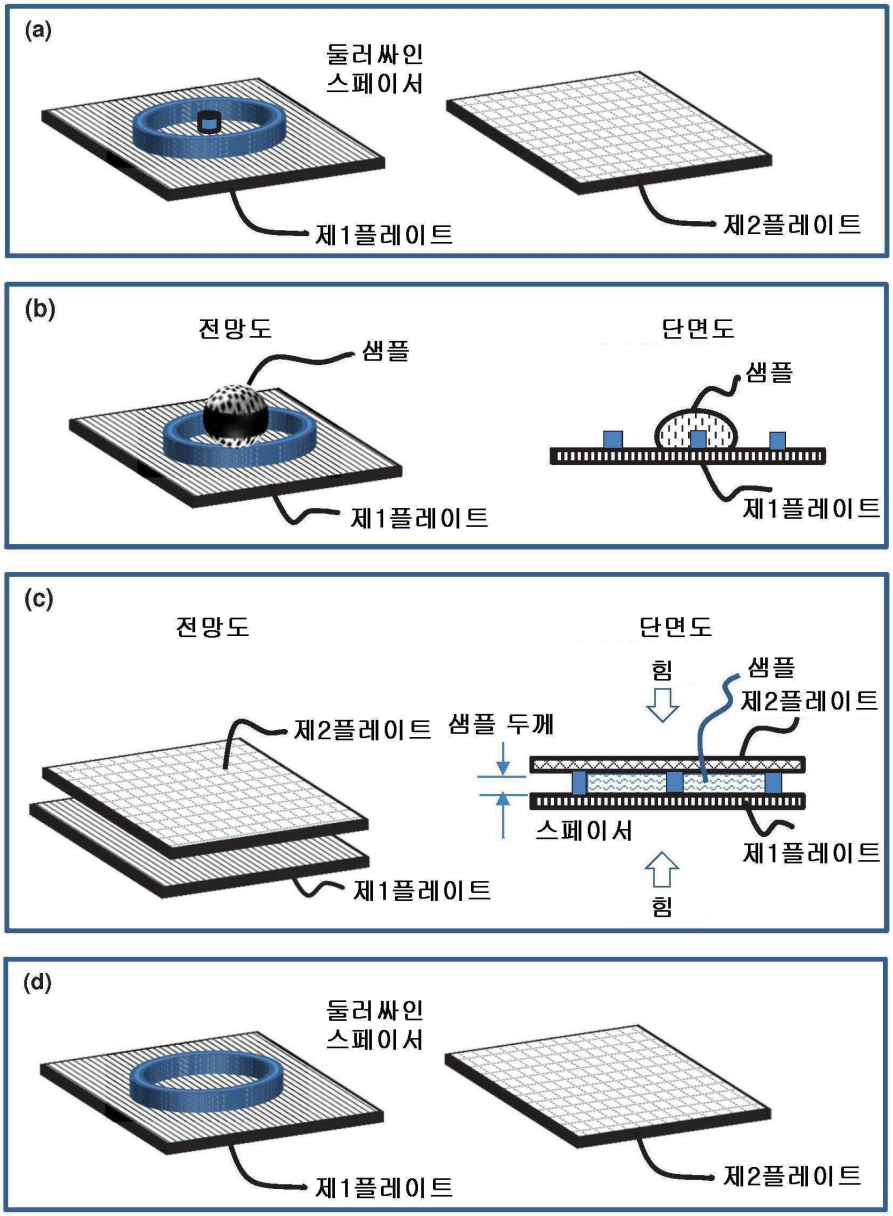
도면7


(a)
제2플레이트
간격
제1플레이트
(b)
λ
(c)
제2플레이트
간격
스페이서
스페이서
스페이서
제1플레이트
(d)
제2플레이트
(강성)
스페이서
스페이서
스페이서
제1플레이트
(유연성)

도면8


(a)
둘러싸인
스페이서
제1플레이트
제2플레이트
(b)
전망도
샘플
제1플레이트
단면도
샘플
제1플레이트
(c)
전망도
제2플레이트
제1플레이트
단면도
힘
샘플
제2플레이트
샘플 두께
스페이서
제1플레이트
힘

도면9

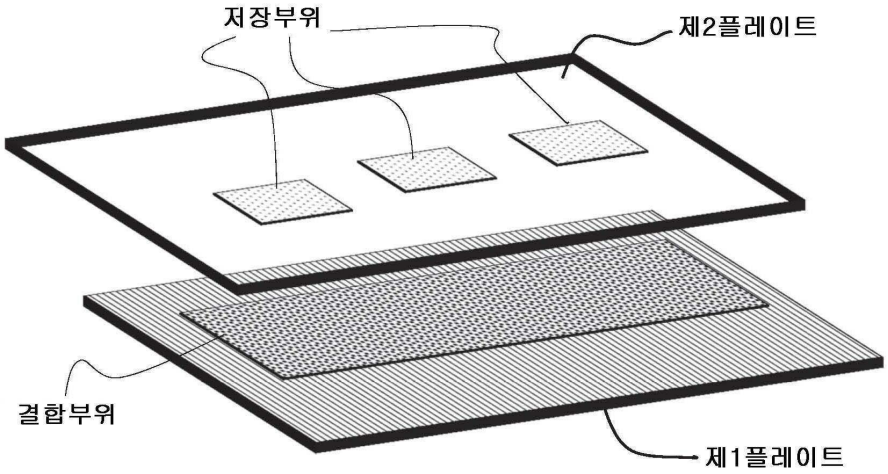

(a)
둘러싸인
스페이서
제1플레이트
제2플레이트
(b)
전망도
샘플
제1플레이트
단면도
샘플
제1플레이트
(c)
전망도
제2플레이트
제1플레이트
단면도
힘
샘플
제2플레이트
샘플 두께
스페이서
제1플레이트
힘
(d)
둘러싸인
스페이서
제1플레이트
제2플레이트

도면10

경우1. 다중화. 하나 이상의 저장부위를 위한 하나의 결합부위

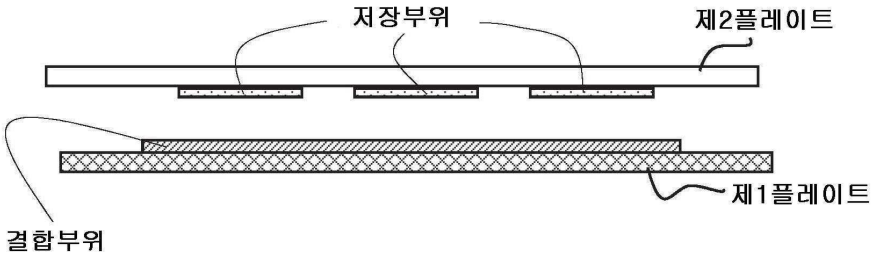
부동한 결합부위는 부동한 농도를 가지고 있는 동일한 검출제 또는 같거나 부동한 농도의 부동한 검출제를 구비할 수 있다.

a



b

단면도

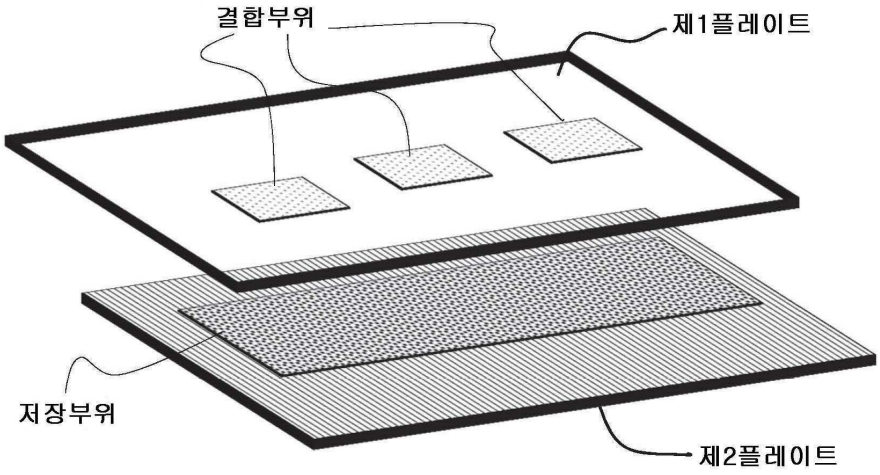


도면11

경우2. 다중화. 하나 이상의 결합부위를 위한 하나의 저장부위

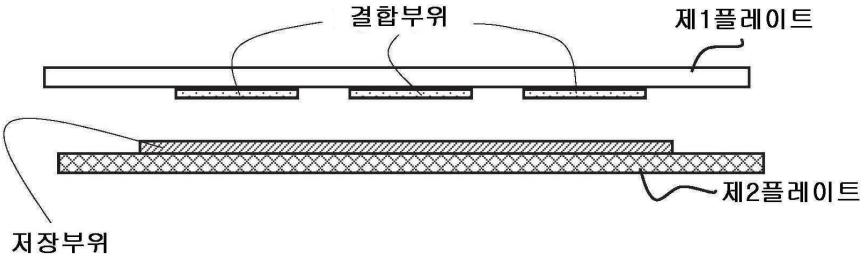
부동한 결합부위는 부동한 농도를 가지고 있는 동일한 검출제 또는 같거나 부동한 농도의 검출제를 구비할 수 있다.

a



b

단면도

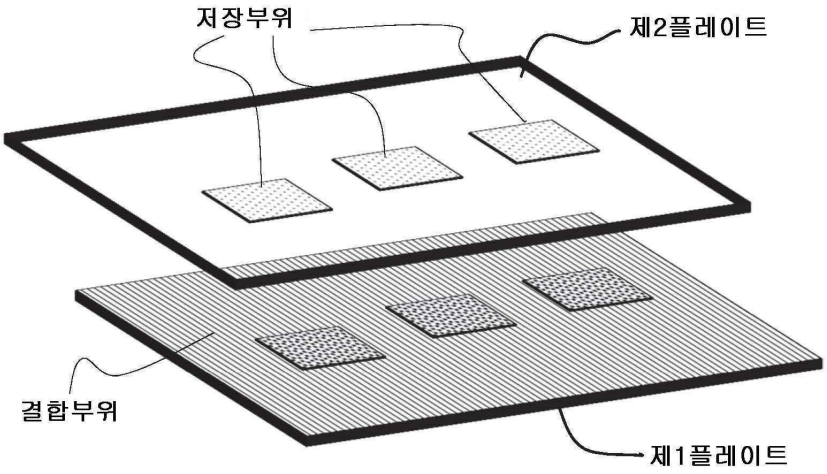


도면12

경우3. 다중화. 복수의 결합부위와 복수의 대응되는 저장부위

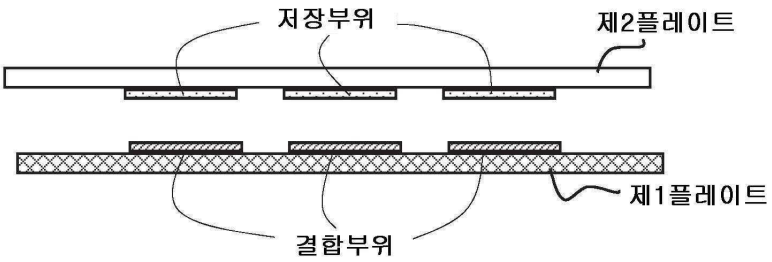
부동한 결합부위는 부동한 농도를 가지고 있는 동일한 검출제 또는 같거나 부동한 농도의 검출제를 구비할 수 있다.

a

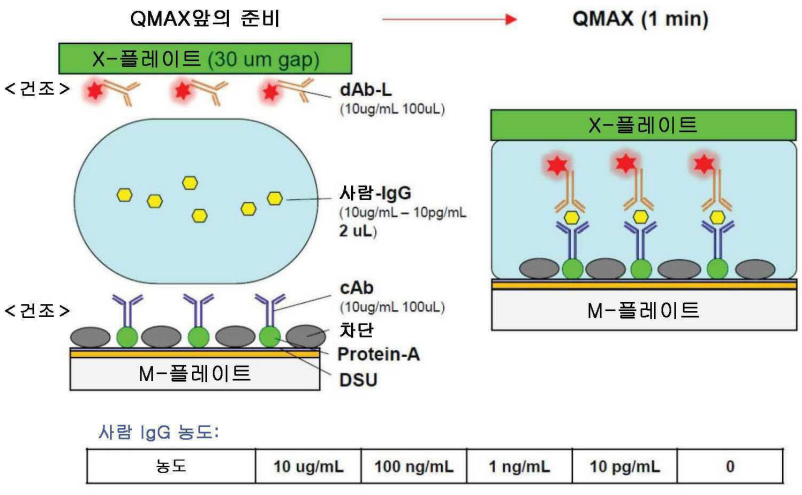


b

단면도



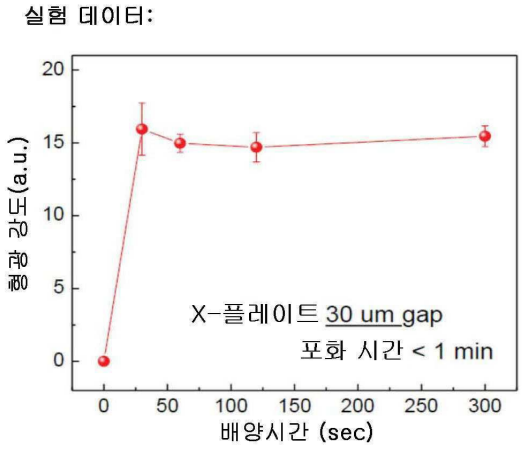
도면13a



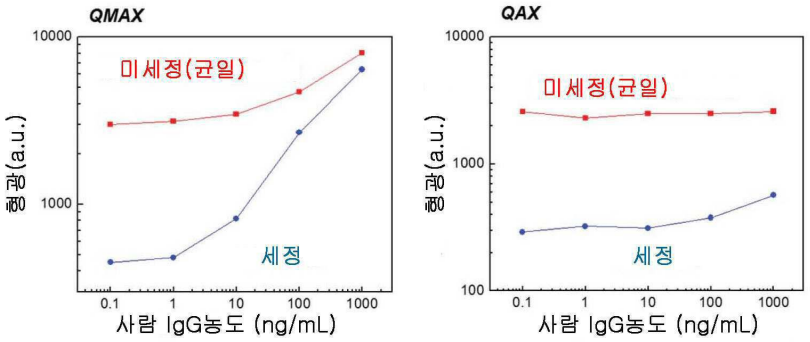
사람 IgG 농도:

농도	10 ug/mL	100 ng/mL	1 ng/mL	10 pg/mL	0

도면13b

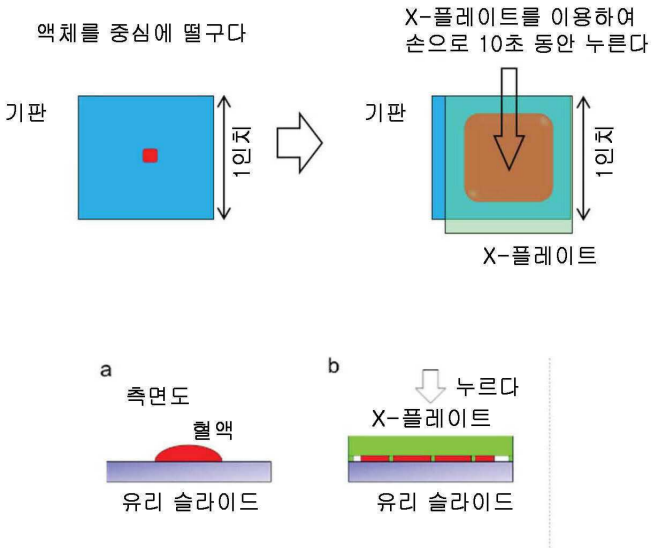


도면14

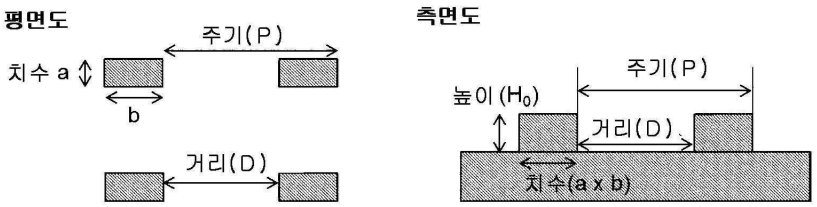


No.	장치	세정 또는 미세정	LoD
1	QMAX	세정	2 pM (300 pg/mL)
2	QMAX	미세정	10 pM (1.5 ng/mL)
3	QAX	세정	200 pM (30 ng/mL)
4	QAX	미세정	---

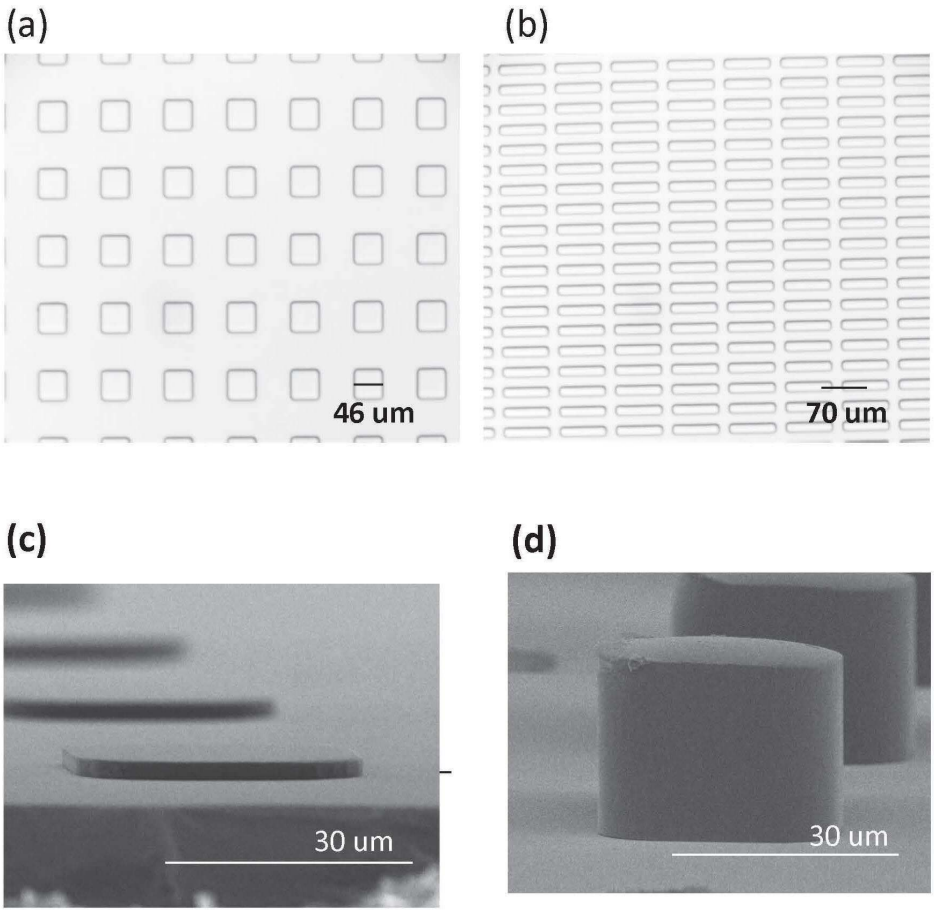
도면15



도면16

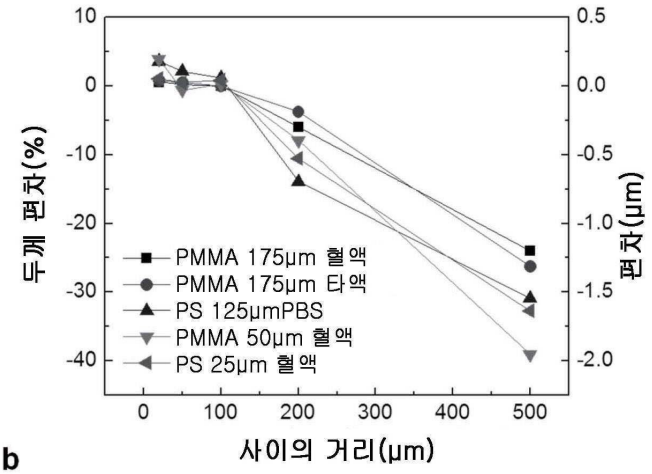

평면도
주기(P)
치수 a
b
거리(D)
측면도
주기(P)
높이 (H_0)
거리(D)
치수(a x b)

도면17

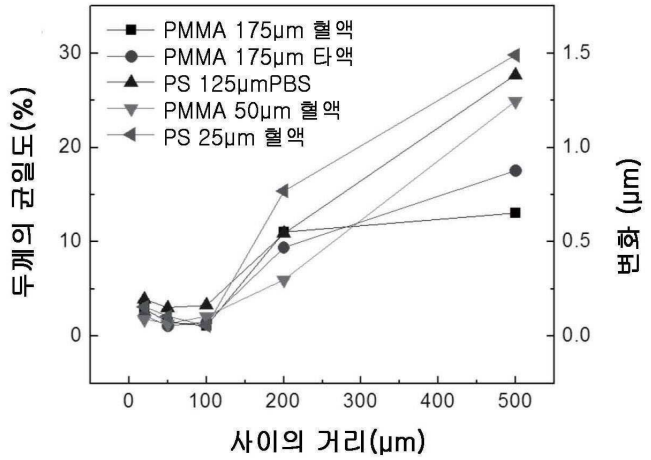

(a)
46 um
(b)
70 um
(c)
30 um
(d)
30 um

도면18

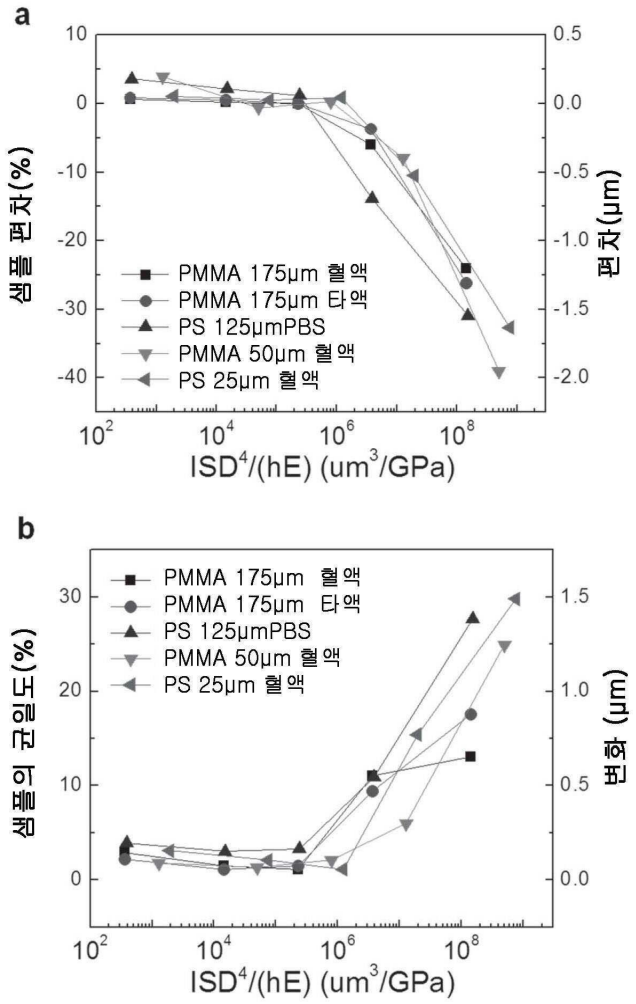
a


두께 편차(%)
편차(μm)
사이의 거리(μm)
PMMA 175μm 혈액
PMMA 175μm 타액
PS 125μmPBS
PMMA 50μm 혈액
PS 25μm 혈액

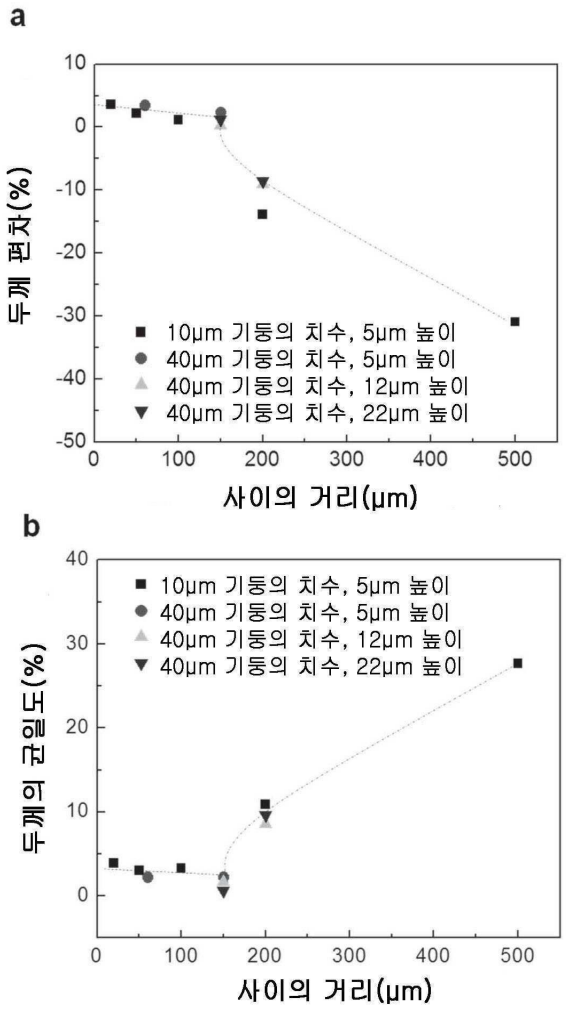
b


두께의 균일도(%)
변화 (μm)
사이의 거리(μm)
PMMA 175μm 혈액
PMMA 175μm 타액
PS 125μmPBS
PMMA 50μm 혈액
PS 25μm 혈액

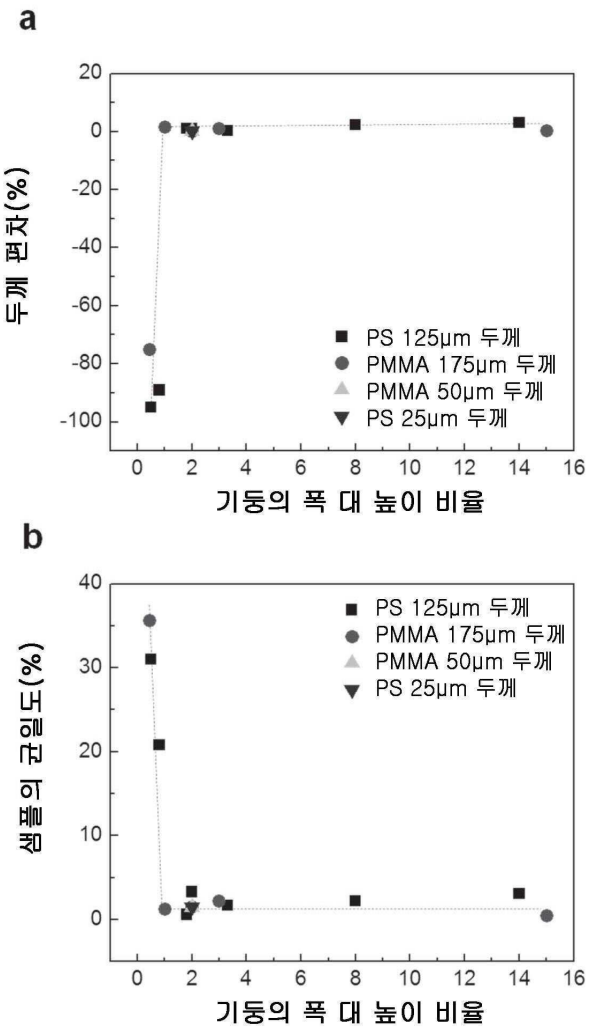
도면19


a
샘플 편차(%)
편차(μm)
PMMA 175μm 혈액
PMMA 175μm 타액
PS 125μmPBS
PMMA 50μm 혈액
PS 25μm 혈액
ISD4/(hE) (um3/GPa)
b
샘플의 균일도(%)
변화 (μm)
PMMA 175μm 혈액
PMMA 175μm 타액
PS 125μmPBS
PMMA 50μm 혈액
PS 25μm 혈액
ISD4/(hE) (um3/GPa)

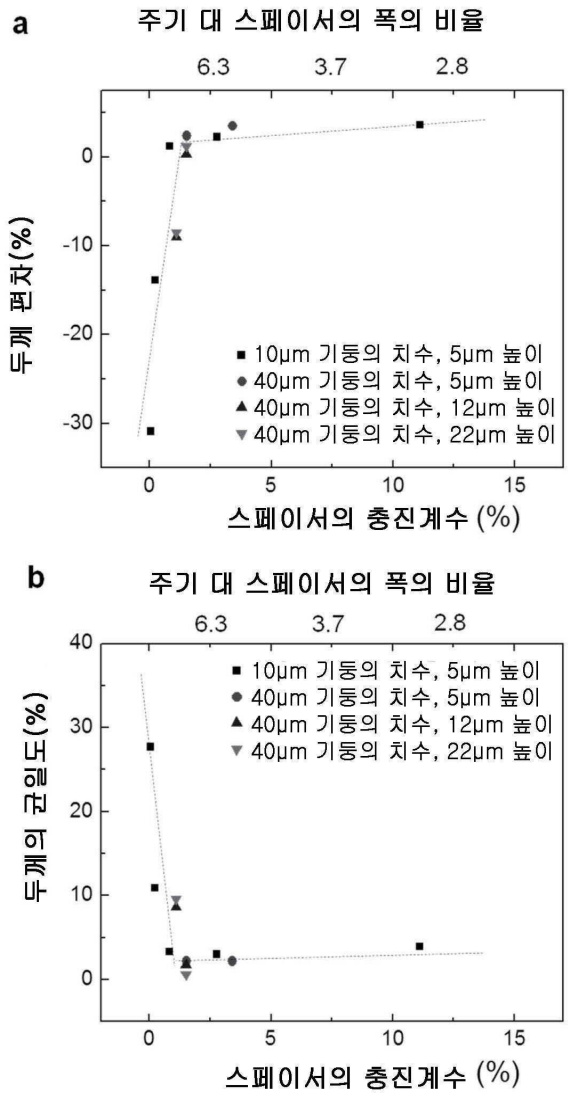
도면20


a
두께 편차(%)
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
0
100
200
300
400
500
사이의 거리(μm)
10μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 12μm 높이
40μm 기둥의 치수, 22μm 높이
b
두께의 균일도(%)
40
30
20
10
0
0
100
200
300
400
500
사이의 거리(μm)
10μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 12μm 높이
40μm 기둥의 치수, 22μm 높이

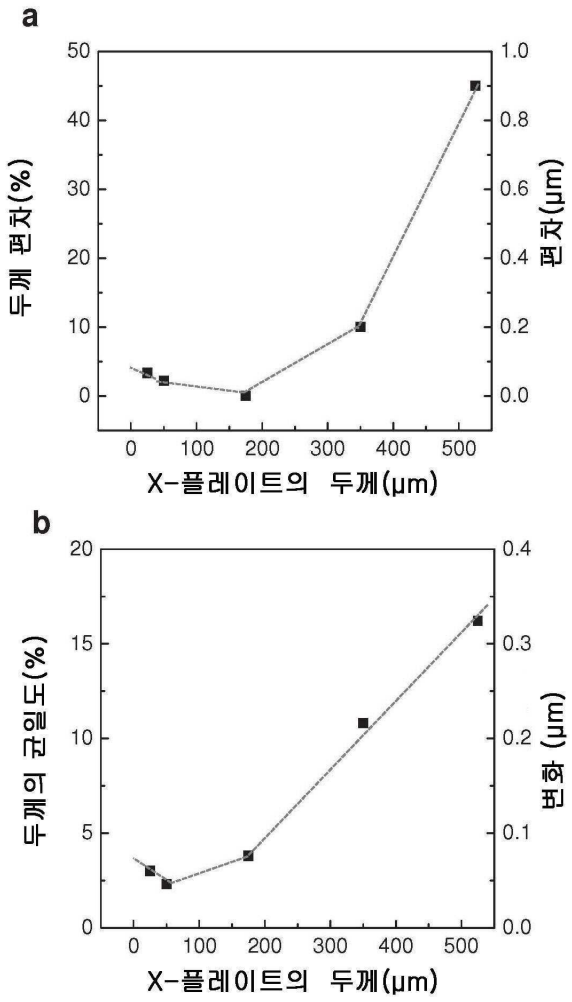
도면21


a
두께 편차(%)
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
기둥의 폭 대 높이 비율
PS 125μm 두께
PMMA 175μm 두께
PMMA 50μm 두께
PS 25μm 두께
b
샘플의 균일도(%)
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
기둥의 폭 대 높이 비율
PS 125μm 두께
PMMA 175μm 두께
PMMA 50μm 두께
PS 25μm 두께

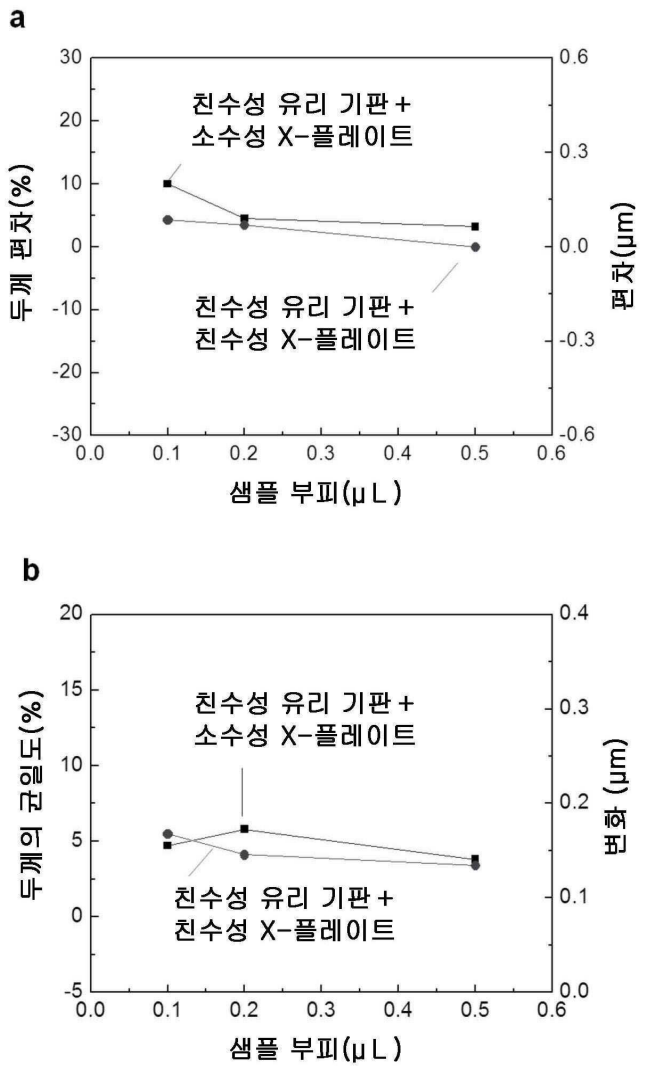
도면22


a
주기 대 스페이서의 폭의 비율
6.3
3.7
2.8
두께 편차(%)
0
-10
-20
-30
0
5
10
15
스페이서의 충진계수 (%)
10μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 12μm 높이
40μm 기둥의 치수, 22μm 높이
b
주기 대 스페이서의 폭의 비율
6.3
3.7
2.8
두께의 균일도(%)
40
30
20
10
0
0
5
10
15
스페이서의 충진계수 (%)
10μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 5μm 높이
40μm 기둥의 치수, 12μm 높이
40μm 기둥의 치수, 22μm 높이

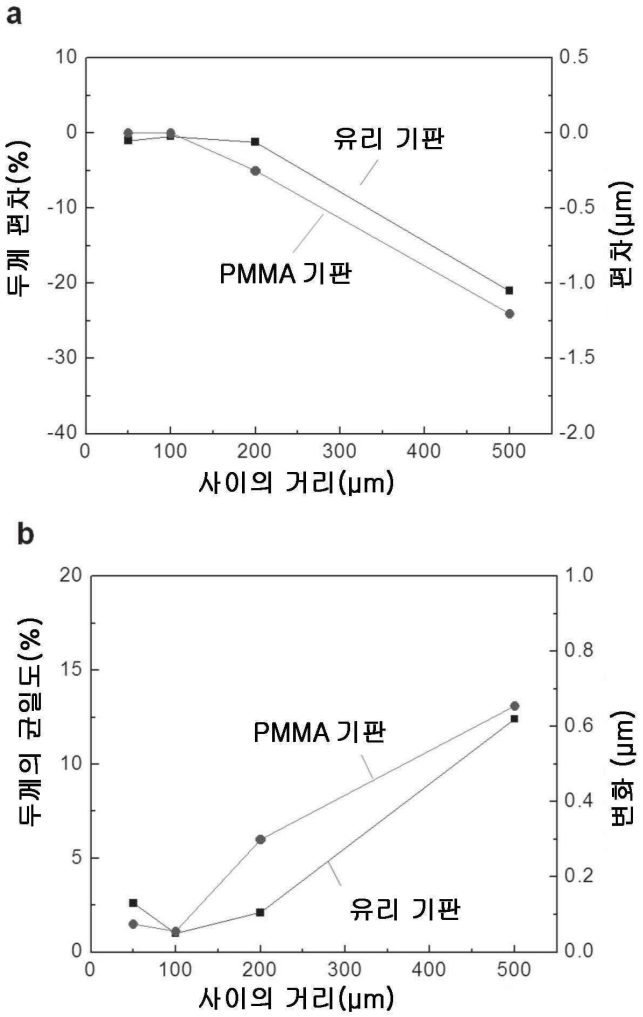
도면23


a
50
40
30
20
10
0
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
100
200
300
400
500
두께 편차(%)
편차(μm)
X-플레이트의 두께(μm)
b
20
15
10
5
0
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
100
200
300
400
500
두께의 균일도(%)
변화 (μm)
X-플레이트의 두께(μm)

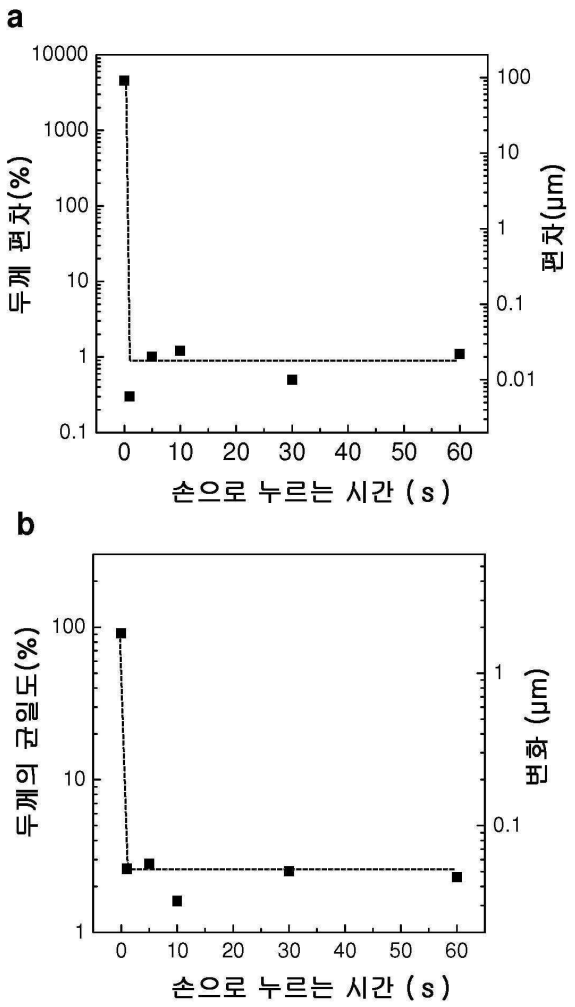
도면24


a
친수성 유리 기판 +
소수성 X-플레이트
친수성 유리 기판 +
친수성 X-플레이트
두께 편차(%)
편차(μm)
샘플 부피(μL)
b
친수성 유리 기판 +
소수성 X-플레이트
친수성 유리 기판 +
친수성 X-플레이트
두께의 균일도(%)
변화 (μm)
샘플 부피(μL)

도면25

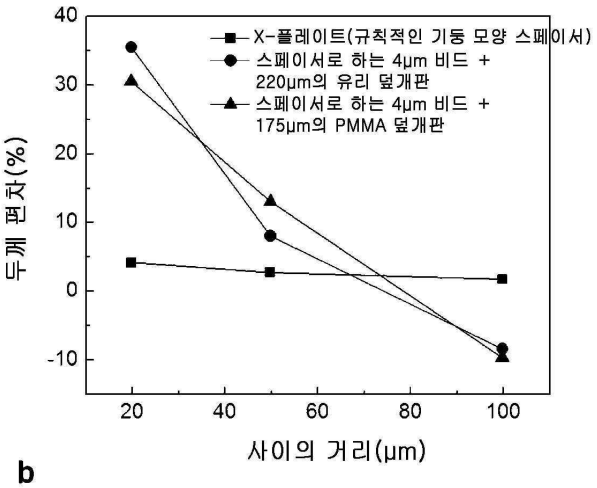

a
10
0
-10
-20
-30
-40
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
0
100
200
300
400
500
두께 편차(%)
편차(μm)
사이의 거리(μm)
유리 기판
PMMA 기판
b
20
15
10
5
0
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
두께의 균일도(%)
변화 (μm)
사이의 거리(μm)
PMMA 기판
유리 기판

도면26

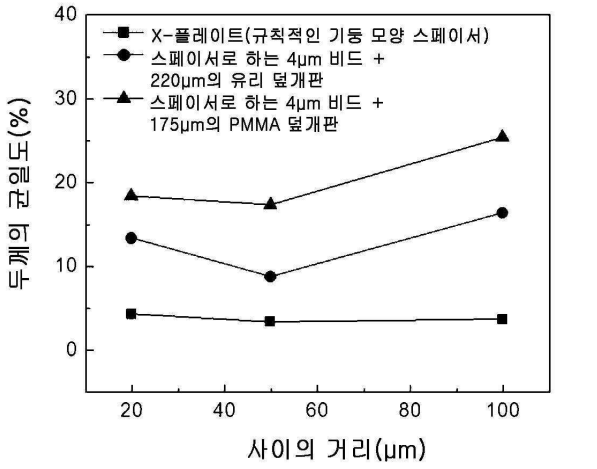

a
10000
1000
100
10
1
0.1
두께 편차(%)
100
10
1
0.1
0.01
편차(μm)
0
10
20
30
40
50
60
손으로 누르는 시간 (s)
b
100
10
1
두께의 균일도(%)
1
0.1
변화 (μm)
0
10
20
30
40
50
60
손으로 누르는 시간 (s)

도면27

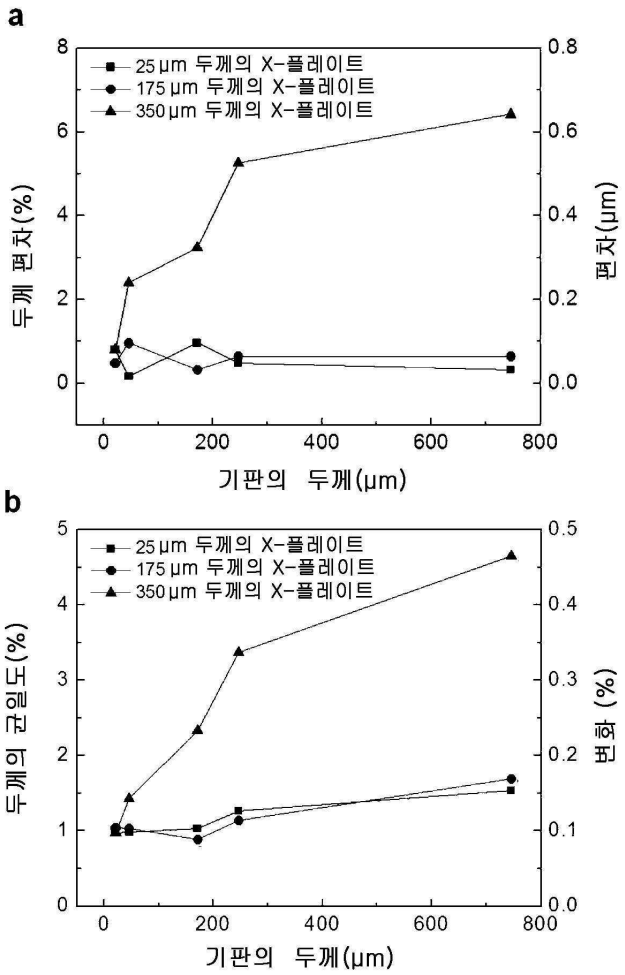
a


X-플레이트(규칙적인 기둥 모양 스페이서)
스페이서로 하는 4μm 비드 +
220μm의 유리 덮개판
스페이서로 하는 4μm 비드 +
175μm의 PMMA 덮개판
두께 편차(%)
사이의 거리(μm)
40
30
20
10
0
-10
20
40
60
80
100

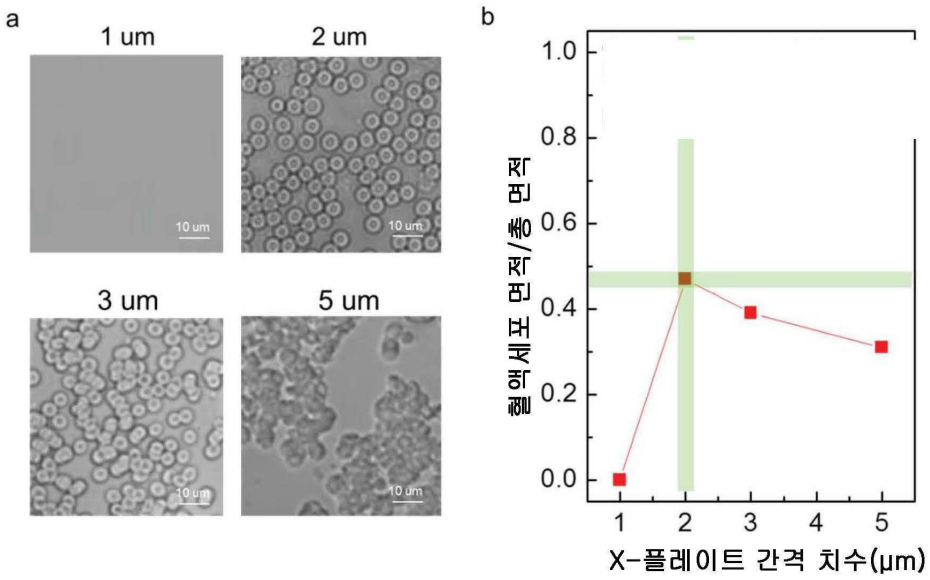
b


X-플레이트(규칙적인 기둥 모양 스페이서)
스페이서로 하는 4μm 비드 +
220μm의 유리 덮개판
스페이서로 하는 4μm 비드 +
175μm의 PMMA 덮개판
두께의 균일도(%)
사이의 거리(μm)
40
30
20
10
0
20
40
60
80
100

도면28

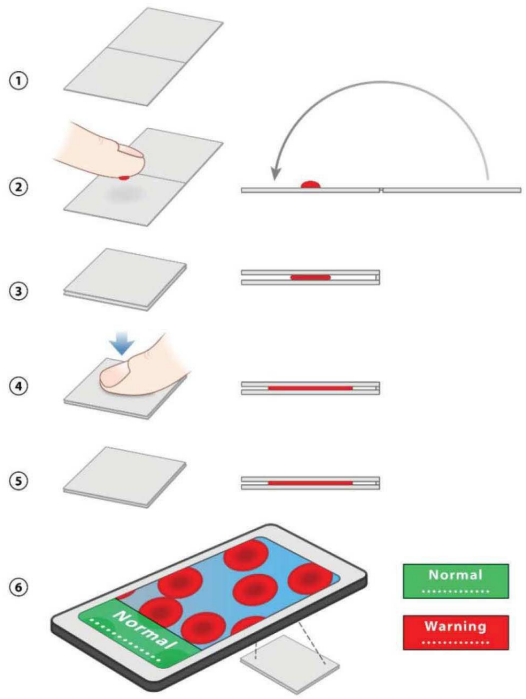

a
25 μm 두께의 X-플레이트
175 μm 두께의 X-플레이트
350 μm 두께의 X-플레이트
두께 편차(%)
편차(μm)
기판의 두께(μm)
b
25 μm 두께의 X-플레이트
175 μm 두께의 X-플레이트
350 μm 두께의 X-플레이트
두께의 균일도(%)
변화 (%)
기판의 두께(μm)

도면29


a
1 um
2 um
3 um
5 um
10 um
b
혈액세포 면적/총 면적
X-플레이트 간격 치수(μm)

도면30

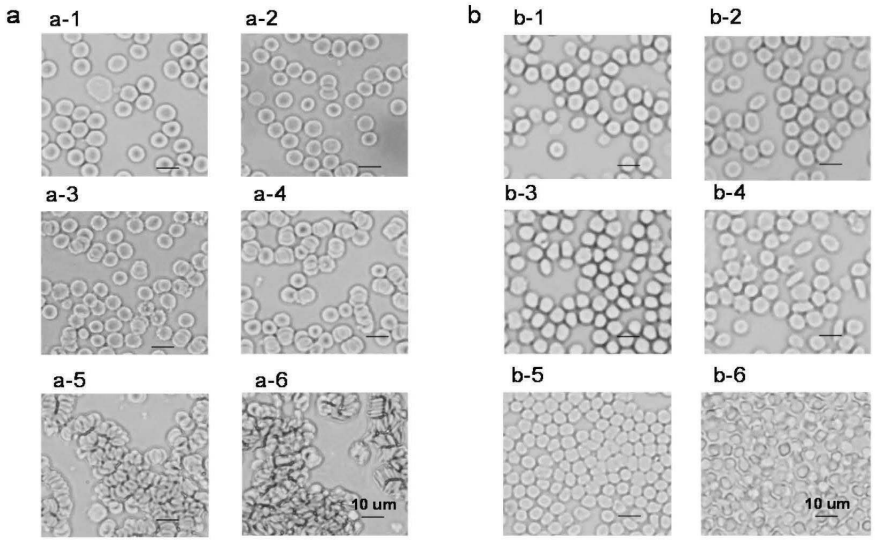
(a)



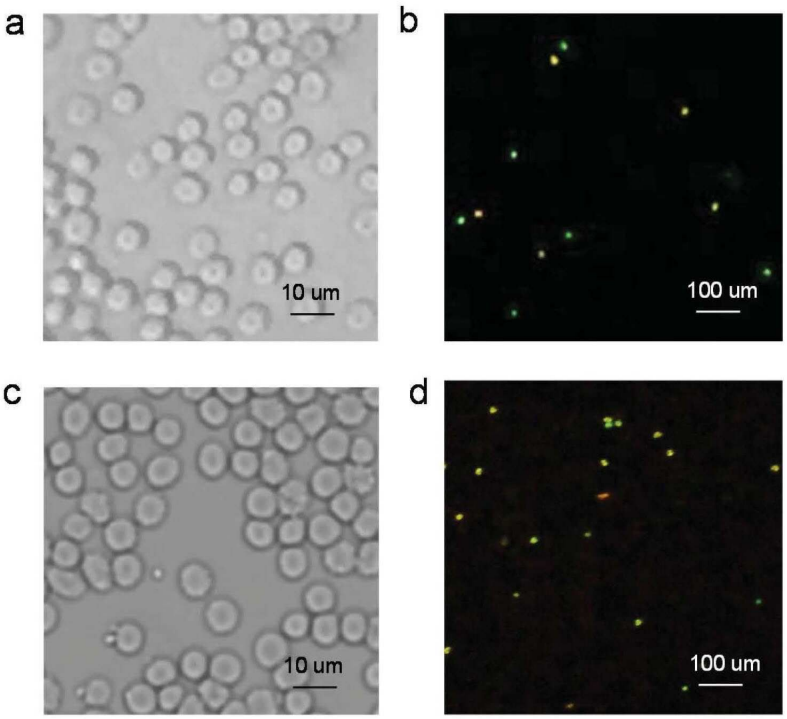
(b)



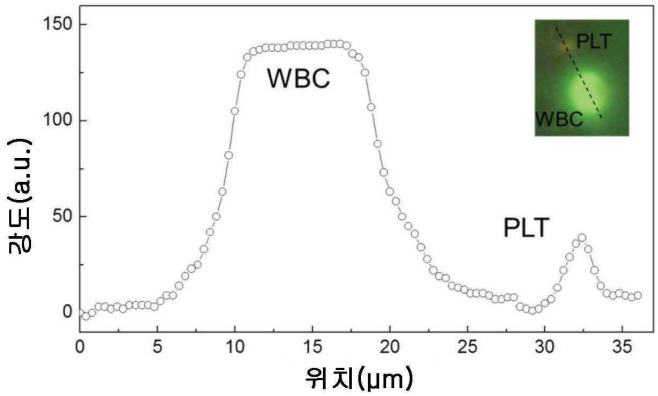
도면31


a
a-1
a-2
a-3
a-4
a-5
a-6
10 um
b
b-1
b-2
b-3
b-4
b-5
b-6
10 um

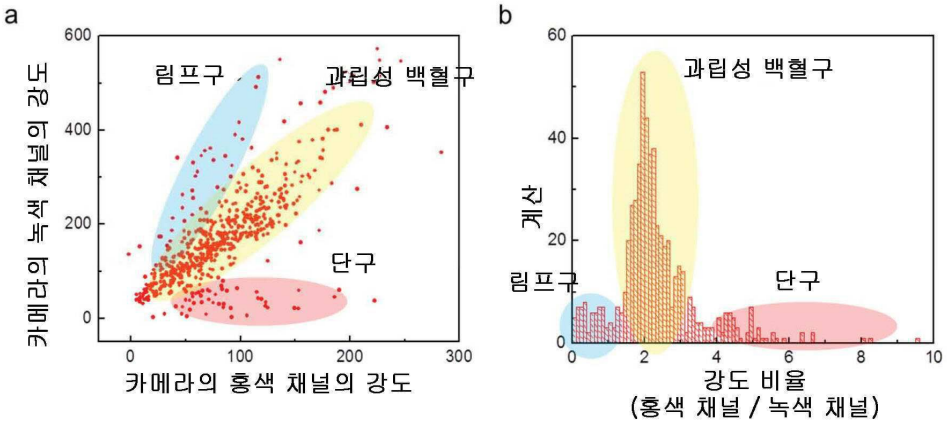
도면32


a
10 um
b
100 um
c
10 um
d
100 um

도면33



도면34



	과립성 백혈구	림프구	단구
계산치	70 %	22 %	8 %
정상치	50-70 %	25-35 %	3-9 %