



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0086302  
(43) 공개일자 2020년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 35/00 (2006.01) A61B 5/15 (2006.01)  
A61B 5/157 (2006.01) G01N 1/38 (2006.01)  
G01N 21/76 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)  
G01N 35/10 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
G01N 35/00029 (2013.01)  
A61B 5/150022 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7015821  
(22) 출원일자(국제) 2018년09월02일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2020년06월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/IL2018/050972  
(87) 국제공개번호 WO 2019/087176  
국제공개일자 2019년05월09일  
(30) 우선권주장  
62/580,496 2017년11월02일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
메메드 다이어그노스틱스 리미티드  
이스라엘 3508504 티라트 하카르멜 파크 하이-테크  
노스 나훔 헤스 스트리트 5  
(72) 발명자  
살로몬, 노가  
이스라엘 하이파 3481403 메나헴 멘델 베일리스  
스트리트 23/3  
오브드, 크피르  
이스라엘 호프 하카멜 3087500 모샤브 메가담 피  
오박스 205 하갈림 스트리트 5  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인다나

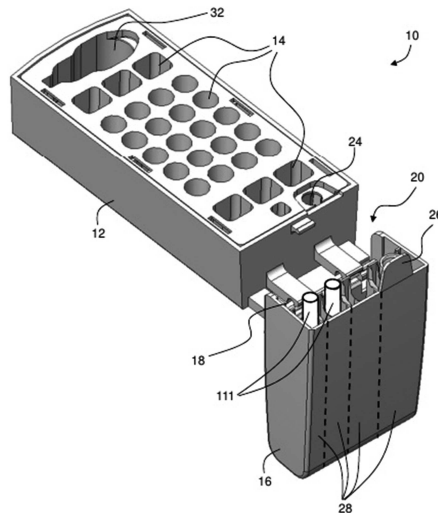
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **체액 분석용 카트리지 및 시스템**

(57) 요약

체액을 분석용 카트리지 장치는 분석을 수행하기 위한 복수의 웰을 갖는 제 1 부재, 및 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 수용하기 위한 구획을 갖는 제 2 부재를 포함한다.

대표도 - 도1d



(52) CPC특허분류

*A61B 5/150251* (2013.01)  
*A61B 5/150305* (2013.01)  
*A61B 5/150343* (2013.01)  
*A61B 5/157* (2013.01)  
*G01N 1/38* (2013.01)  
*G01N 21/76* (2013.01)  
*G01N 33/54366* (2013.01)  
*G01N 35/0099* (2013.01)  
*G01N 35/10* (2013.01)

(72) 발명자

**할핀, 야나**

이스라엘 하이파 3269427 아바 힐렐 시버 스트리트  
 46/6

**카체넬슨, 오메르 나훔**

이스라엘 아틀리트 3033512 나할 바르칸 스트리트  
 24

**겔만, 아미르**

이스라엘 키부츠 닐-다비드 1080300 키부츠 닐-다  
 비드

**브루크 루디쉬, 모란**

이스라엘 엠.피. 미스가브 2015500 모샤브 야아드

**나본, 로이**

이스라엘 텔-아비브 6423313 브에리 스트리트 47  
 아파트먼트 11

**코헨-도탄, 아사프**

이스라엘 나타니아 4265930 두두 도탄 스트리트  
 2/51

**에텐, 에란**

이스라엘 하이파 3498233 골다 스트리트 31

**차반, 살리트**

이스라엘 노피트 3600100 에이타님 스트리트 212

**장빌, 아르논**

이스라엘 텔 아비브-야포 6803282 샤아레이 니카노  
 르 스트리트 52

**할브라이쉬, 오페르**

이스라엘 텔-아ιβ 6964317 아하론 베커 스트리트  
 9

**펜윅, 매튜**

오스트레일리아 빅토리아 3149 마운트 웨이블리 블  
 랙번 로드 495

**스캇-머피, 아드리안 찰스 이안**

오스트레일리아 빅토리아 3127 서리 힐즈 바눌 로  
 드 17

**영, 매튜 호우-포우**

오스트레일리아 빅토리아 3131 년어웨딩 밀튼 스트  
 리트 16

**루터, 제임스 윌리엄**

이탈리아 밀란 20135 비아 아디제 13

**토르나기, 바바라**

이탈리아 몬자 20900 비아 프란세스코 프리시 16

**베사나, 안드레아**

이탈리아 세베소 20822 비아 콘팔로니에리 15

**크루그나일, 토마스 사벨리**

오스트레일리아 리스터필드 3156 펜 코트 2

(30) 우선권주장

62/581,728 2017년11월05일 미국(US)  
 62/694,083 2018년07월05일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

체액 분석용 카트리지 장치로서, 카트리지는:

분석을 수행하기 위한 복수의 웰을 갖는 제 1 부재; 및

상기 제 1 부재에 연결되고, 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 유지하는 구획을 갖는 제 2 부재를 포함하는 장치.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제 2 부재는 상기 제 1 부재에 힌지 연결되는 장치.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 제 2 부재는 상기 제 1 부재에 슬라이드 가능하게 연결되는 장치.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 제 2 부재의 상기 구획은 상기 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 일반적으로 수직 방향으로 유지하도록 배향된 장치.

#### 청구항 5

제 2 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 2 부재의 상기 구획은 상기 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 일반적으로 수직 방향으로 유지하도록 배향되는 장치.

#### 청구항 6

체액 분석용 키트로서, 키트는:

분석을 수행하기 위한 복수의 웰을 갖는 제 1 부재; 및

상기 제 1 부재에 연결되고, 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 유지하는 구획을 갖는 제 2 부재를 포함하는 키트.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 웰을 커버하는 개방 가능하거나 또는 천공 가능한 커버링 구조물을 추가로 포함하는 장치.

#### 청구항 8

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 웰을 커버하는 개방 가능하거나 또는 천공 가능한 커버링 구조물을 추가로 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 9

제 1 항에 있어서, 폐기물 수집 챔버를 추가로 포함하는 장치.

#### 청구항 10

제 2 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 폐기물 수집 챔버를 추가로 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 11

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 수분 흡수제를 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 수분 흡수제를 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 13

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 수분 흡수제를 포함하는 장치.

#### 청구항 14

제 10 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 수분 흡수제를 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 15

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 뚜껑에 의해 커버되는 장치.

#### 청구항 16

제 11 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 뚜껑에 의해 커버되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 17

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 일방향 밸브에 의해 잠겨지는 장치 또는 키트.

#### 청구항 18

제 10 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 일방향 밸브에 의해 잠겨지는 장치 또는 키트.

#### 청구항 19

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 방향 구조물을 사용하여 액체 유출을 방지하는 장치.

#### 청구항 20

제 10 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 방향 구조물을 사용하여 액체 유출을 방지하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 21

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 천공 가능한 장벽에 의해 커버되는 장치.

#### 청구항 22

제 10 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 천공 가능한 장벽에 의해 커버되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 23

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 상기 제 2 부재에 연결되거나 연장되는 뚜껑에 의해 커버되어, 상기 제 2 부재가 일반적으로 수직 방향으로 힌지될 때 노출되는 장치.

#### 청구항 24

제 10 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 상기 제 2 부재에 연결되거나 연장되는 뚜껑에 의해 커버되어, 상기 제 2 부재가 일반적으로 수직 방향으로 힌지될 때 노출되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 25

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 서브-챔버로 세분화되는 장치.

#### 청구항 26

제 10 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 서브-챔버로 세분화되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 27

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 하나 이상의 진입점을 포함하는 장치.

#### 청구항 28

제 10 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 하나 이상의 진입점을 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 29

제 9 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 상기 웰 아래로 연장되는 장치.

#### 청구항 30

제 10 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐기물 수집 챔버는 상기 웰 아래로 연장되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 31

제 1 항에 있어서, 상기 제 2 부재는 각각이 하나의 피펫 팁을 유지하도록 구성된 복수의 격벽으로 분할되는 장치.

#### 청구항 32

제 2 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 2 부재는 각각이 하나의 피펫 팁을 유지하도록 구성된 복수의 격벽으로 분할되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 33

제 31 항에 있어서, 상기 격벽의 수는 적어도 상기 분석법의 수와 동일한 장치.

#### 청구항 34

제 1 항에 있어서, 상기 복수의 웰은 고체 자성 담체 상에 고정된 제 1 항체를 함유하는 적어도 하나의 웰, 및 표지 물질로 표지된 제 2 항체를 함유하는 적어도 하나의 웰을 포함하고, 상기 항체는 체액의 표적 물질에 특이적으로 결합하도록 선택되는 장치.

#### 청구항 35

제 2 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 웰은 고체 자성 담체 상에 고정된 제 1 항체를 함유하는 적어도 하나의 웰, 및 표지 물질로 표지된 제 2 항체를 함유하는 적어도 하나의 웰을 포함하고, 상기 항체는 체액의 표적 물질에 특이적으로 결합하도록 선택되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 36

제 34 항에 있어서, 상기 표지 물질은 효소이고, 상기 항체 및 상기 효소는 샌드위치 ELISA 테스트에 의해 상기 표적 물질을 검출하도록 선택되는 장치.

#### 청구항 37

제 35 항에 있어서, 상기 표지 물질은 효소이고, 상기 항체 및 상기 효소는 샌드위치 ELISA 테스트에 의해 상기 표적 물질을 검출하도록 선택되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 38

제 34 항 및 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 TRAIL 단백질, CRP 단백질 및 IP-10 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단백질에 특이적으로 결합하도록 선택되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 39

제 34 항 및 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 PCT, IL-6, BNP, 트로포닌, 트로포닌 I, 트로포닌 T, 고감도 트로포닌, 고감도 CRP, IL1RA, CKB, RSAD2, MX1, TREM-1, PTH 및 Ubiquitin C-말단 Hydrolase-L1(UCH-L1)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단백질에 특이적으로 결합하도록 선택되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 40

제 1 항에 있어서, 상기 구획 내에 상기 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 추가로 포함하는 장치.

#### 청구항 41

제 2 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구획 내에 상기 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 추가로 포함하는 장치 또는 키트.

#### 청구항 42

제 40 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 일회용 피펫 팁 항체는 상기 일회용 피펫 팁 내의 고체 자성 담체에 고정화되는 장치.

#### 청구항 43

제 41 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 일회용 피펫 팁 항체는 상기 일회용 피펫 팁 내의 고체 자성 담체에 고정화되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 44

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 부재 또는 제 2 부재는 공동을 포함하고, 이는 체액을 함유하는 용기를 수용하고 끼워맞게 유지하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 45

제 2 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 부재 또는 제 2 부재는 공동을 포함하고, 이는 체액을 함유하는 용기를 수용하고 끼워맞게 유지하도록 구성되는 장치 또는 키트.

#### 청구항 46

체액 분석용 카트리지 장치로서, 카트리지는:

테이퍼링된 베이스를 각각 갖는 제 1 복수의 웰; 및

테이퍼링 되지 않은 베이스를 각각 갖는 제 2 복수의 웰;을 포함하고,

상기 제 1 및 제 2 복수의 웰은 모두 모놀리식 구조로 형성된 카트리지 장치.

#### 청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 제 1 복수의 웰 중 적어도 하나의 웰은 시약을 함유하는 카트리지 장치.

#### 청구항 48

제 46 항에 있어서, 상기 제 2 복수의 웰 중 적어도 하나의 웰은 체액을 함유하도록 표시되는 카트리지 장치.

#### 청구항 49

체액 분석용 키트로서, 키트는 별도의 포장으로 제 44 항 및 제 47 항 중 어느 한 항의 장치 및 상기 용기를 포함하는 키트.

#### 청구항 50

제 49 항에 있어서, 상기 용기의 부피는 약 5  $\mu\text{l}$  내지 약 500  $\mu\text{l}$ 인 키트.

#### 청구항 51

제 49 항에 있어서, 상기 용기의 부피는 약 5  $\mu\text{l}$  내지 약 500  $\mu\text{l}$ 인 키트.

#### 청구항 52

제 49 항 및 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 플랫폼 베이스에 부착될 수 있는 키트.

#### 청구항 53

제 49 항 및 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 뚜껑을 포함하는 키트.

#### 청구항 54

제 53 항에 있어서, 상기 뚜껑은 접을 수 있는 키트.

#### 청구항 55

제 53 항 및 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뚜껑은 천공 가능한 키트.

#### 청구항 56

제 53 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뚜껑은 상기 용기를 밀봉하는 키트.

#### 청구항 57

제 49 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 가시광에 대해 투명한 키트.

#### 청구항 58

제 49 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기의 내벽은 항응고제로 적어도 부분적으로 코팅된 키트.

#### 청구항 59

체액 분석용 시스템에 있어서, 시스템은:

제 1 항에 따른 카트리지 장치를 수용하도록 구성된 카트리지 홀더;

분석 챔버를 갖고, 상기 분석 챔버에 내장될 때 체액을 분석하도록 구성된 내부 분석기 시스템;

피펫을 운반하는 로봇 암 시스템; 및

상기 로봇 암 시스템을 제어하여, 상기 카트리지 장치와 상기 피펫 사이의 상대 운동을 설정하여, 적어도 상기 피펫이 상기 팁 구획을 방문하고, 상기 구획으로부터 팁을 픽업하고, 카트리지 장치, 상기 분석 챔버 및 상기 구획을 방문하고, 상기 피펫의 팁을 상기 구획 내로 다시 방출하는 제어를 포함하는 시스템.

#### 청구항 60

체액 분석용 시스템에 있어서, 시스템은:

제 2 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 따른 카트리지 장치를 수용하도록 구성된 카트리지 홀더;

분석 챔버를 갖고, 상기 분석 챔버에 내장될 때 체액을 분석하도록 구성된 내부 분석기 시스템;

피펫을 운반하는 로봇 암 시스템; 및

상기 로봇 암 시스템을 제어하여, 상기 카트리지 장치와 상기 피펫 사이의 상대 운동을 설정하여, 상기 피펫이 적어도 상기 팁 구획을 방문하고, 상기 구획으로부터 팁을 픽업하고, 카트리지 장치, 상기 분석 챔버 및 상기 구획을 방문하고, 상기 피펫의 팁을 상기 구획 내로 다시 방출하는 제어를 포함하는 시스템.

#### 청구항 61

제 59 항에 있어서, 레버 시스템을 추가로 포함하여, 상기 수용에 응답하여 상기 제 2 부재를 자동으로 힌지하

는 시스템.

#### 청구항 62

제 60 항에 있어서, 레버 시스템을 추가로 포함하여, 상기 수용에 응답하여 상기 제 2 부재를 자동으로 힌지하는 시스템.

#### 청구항 63

체액 분석용 시스템에 있어서, 시스템은:

분석을 수행하는 복수의 웰을 갖는 제 1 카트리지 부재를 수용하도록 구성된 제 1 카트리지 홀더;

적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 유지하는 구획을 갖는 제 2 카트리지 부재를 수용하도록 구성된 제 2 카트리지 홀더;

분석 챔버를 갖고, 상기 분석 챔버에 내장될 때 체액을 분석하도록 구성된 내부 분석기 시스템;

피펫을 운반하는 로봇 암 시스템; 및

상기 로봇 암 시스템을 제어하여, 상기 카트리지 부재와 상기 피펫 사이의 상대 운동을 설정하여, 상기 피펫이 적어도 상기 팁 구획을 방문하고, 상기 구획으로부터 팁을 픽업하고, 상기 웰, 상기 분석 챔버를 방문하고, 상기 피펫의 팁을 상기 구획 내로 다시 방출하는 제어를 포함하는 시스템.

#### 청구항 64

제 59 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카트리지 장치는 천공 가능한 필름을 포함하여 상기 웰을 커버하고, 상기 제어기는 상기 로봇 암 시스템을 제어하여 상기 카트리지 장치를 방문하는 동안 상기 필름을 천공하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 65

제 59 항 및 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카트리지 장치는 폐기물 수집 챔버를 포함하고, 상기 제어기는 상기 로봇 암 시스템을 제어하여 상기 폐기물 수집 챔버를 방문하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 66

제 59 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 2 부재는 복수의 구획으로 분할되고, 상기 제어기는 상기 로봇 암 시스템을 제어하여, 상이한 구획으로 상이한 피펫 팁을 픽업 및 방출하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 67

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 부재는 공동을 포함하고, 이는 체액을 함유하는 용기를 수용하고 유지하도록 구성되며, 상기 제어기는 상기 로봇 암 시스템을 제어하여, 상기 용기를 방문하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 68

제 59 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 웰은 고체 자성 담체 상에 고정된 제 1 항체를 함유하는 적어도 하나의 웰, 및 표지 물질로 표지된 제 2 항체를 함유하는 적어도 하나의 웰을 포함하고, 상기 항체는 체액 내의 표지 물질에 특이적으로 결합하며, 상기 제어기는 상기 상대 운동을 설정하도록 구성되어, 상기 피펫이 체액, 상기 고정된 제 1 항체 및 상기 표지된 제 2 항체를 상기 팁 내로 흡인하고, 상기 시스템은 자기 시스템을 포함하며, 상기 팁 내의 다른 구획으로부터, 상기 고체 자성 담체 이에 따라, 상기 표지 물질을 또한 분리시키도록 구성된 시스템.

#### 청구항 69

제 59 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서, 가열 시스템을 추가로 포함하는 시스템.

#### 청구항 70

제 69 항에 있어서, 상기 가열 시스템은 스테이지를 포함하며, 이는 상기 카트리지 장치의 상기 수용에 응답하



여 상기 카트리지 장치와 자동으로 인터페이스하도록 구성되는 시스템.

#### 청구항 71

제 59 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분석 챔버는 암실이고, 상기 분석기 시스템은 광학 분석기이며, 상기 피펫 팁이 상기 암실에 있을 때 상기 피펫 팁으로부터 화학 발광(chemiluminescent) 신호를 검출하도록 구성된 시스템.

#### 청구항 72

제 71 항에 있어서, 상기 암실의 내벽은 반사 코팅에 의해 적어도 부분적으로 코팅되는 시스템.

#### 청구항 73

체액의 분석 방법으로서, 상기 방법은:

체액을 함유하는 피펫 팁, 및 효소에 접합된 항체 및 상기 팁 내에서 상기 항체와 상기 체액의 반응 동안 화학 발광 신호를 생성하는 기질을 제공하는 단계, 및

광학 분석기를 작동시켜 상기 피펫 팁으로부터 상기 화학 발광 신호를 검출하는 단계를 포함하는 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 연방 정부 후원 연구 또는 개발에 대한 진술(STATEMENT REGARDING FEDERALLY SPONSORED RESEARCH OR DEVELOPMENT)

[0002] 본 발명은 국방 위협 감소국(Defense Threat Reduction Agency)에 의해 수여된 계약 번호 HDTRA1-17-C-0011 및 미 육군 의료 연구 조달 활동(U.S. Army Medical Research Acquisition Activity)에 의해 수여된 허가 번호 W81XWH-17-1-0694하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 가진다.

[0003] 본 출원은 2017년 11월 2일에 출원된 미국 예비특허 출원 번호 62/580,496, 2017년 11월 5일에 출원된 62/581,728 및 2018년 7월 5일에 출원된 62/694,083의 우선권의 이익을 주장하며, 그 내용은 전체적으로 참조로서 본 명세서에 통합된다.

[0004] 본 발명은 일부 실시예에서 의료 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 이에 제한되는 것은 아니지만 혈액과 같은 체액 샘플을 분석하기 위한 카트리지 및 시스템에 관한 것이지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

#### 배경 기술

[0005] 다수의 질병 바이오 마커의 발견과 소형화된 의료 시스템의 확립은 현장 진단(point-of-care, POC) 환경에서 질병의 예측, 진단 및/또는 치료의 모니터링을 용이하게 한다. 현장 진단 시스템은 의료진, 다른 의료 전문가 및 환자에게 테스트 결과를 신속하게 제공할 수 있다. 질병이나 질병의 진행에 대한 조기 진단을 통해 의료진은 적시의 방법으로 치료를 시작하거나 수정할 수 있다.

[0006] 다중 바이오 마커 측정은 환자의 상태에 대한 추가 지식을 제공할 수 있다. 예를 들어, 약물의 효과를 모니터링할 때, 3개 이상의 바이오 마커를 병렬로 측정할 수 있다. 전형적으로, 마이크로 타이터 플레이트(microtiter plate) 및 다른 유사한 장치를 사용하여 다중 분리 기반 분석을 수행하였다. 마이크로 타이터 플레이트는 다수의 분석을 병렬로 수행할 수 있다.

[0007] 미국 특허 번호 제8,409,872호는 평행하게 배열된 2개 이상 라인의 웰(well) 그룹을 갖는 카트리지를 개시하며, 각 웰 그룹은 희석 웰 및 샘플의 성분이 물질과 반응하는 반응 웰을 포함한다. 각 웰 그룹의 희석 웰에는 희석 용액이 충전되고, 이 후 카트리지가 밀봉된다. 카트리지 밀봉부를 천공하고 샘플을 각 웰 그룹의 희석 웰에 분배하여 샘플을 희석시킨다. 희석된 샘플의 성분을 물질과 반응시키고, 반응 생성물의 양을 측정한다.

[0008] 추가적인 배경 기술은 미국 공개 출원 번호 제20130287651호 및 제20140017712호 및 미국 특허 번호 제7,157,047호, 제7,473,396호, 제8,142,737호, 제8,211,386호, 제8,333,930호, 제8,383,421호, 제8,476,080호, 제8,697,377호, 제9,335,339호, 및 제9,446,406호를 포함한다.

## 발명의 내용

- [0009] 본 발명의 일부 실시예의 한 양태에 따르면, 이에 제한되는 것은 아니지만 체액과 같은 액체를 분석하기 위한 카트리지가 제공된다. 카트리는 분석을 수행하기 위한 복수의 웰을 갖는 제 1 부재; 및 상기 제 1 부재에 연결되고, 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 일반적으로 수직 방향으로 유지하기 위한 구획을 갖는 제 2 부재를 포함한다.
- [0010] 이하의 실시예는 체액에 특히 중점을 두고 설명되었지만, 본 명세서에서 설명된 장치, 키트, 시스템 및 방법은 또한 본 발명의 일부 실시예에서 이에 제한되는 것은 아니지만, 강, 하수도, 저수지, 식품 등으로부터의 액체와 같은 다른 유형의 액체를 분석하기 위해 사용될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0011] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 2 부재는 제 1 부재에 힌지 결합된다.
- [0012] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 2 부재는 제 1 부재에 슬라이드 가능하게 연결된다.
- [0013] 선택적으로, 제 1 및 제 2 부재는 서로 연결되지 않으며 액체를 분석하는 시스템에 개별적으로 로딩된다.
- [0014] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 2 부재는 일회용 피펫 팁(들)을 일반적으로 수직 방향으로 유지하도록 배향된다.
- [0015] 본 발명의 일부 실시예의 한 양태에 따르면, 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 키트가 제공된다. 키트는 분석을 수행하기 위한 복수의 웰을 갖는 제 1 부재; 및 상기 제 1 부재에 연결될 수 있고, 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 유지하기 위한 구획을 갖는 제 2 부재를 포함한다.
- [0016] 본 발명의 일부 실시예의 한 양태에 따르면, 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 카트리지 장치가 제공된다. 카트리지 장치는 테이퍼링된 베이스(tapered base)를 각각 갖는 제 1 복수의 웰; 및 제 2 복수의 웰을 포함한다. 2 개의 복수의 웰은 모놀리 식 구조로 형성된다. 제 1 복수의 웰의 웰 중 적어도 일부는 그 안에 시약을 함유한다. 본 발명의 일부 실시예에서, 제 1 복수의 웰의 하나 이상의 웰은 비어있다. 제 2 복수의 웰의 하나 이상의 웰은 비어있다. 사용시, 제 2 복수의 웰의 빈 웰 중 하나 이상은 선택적으로 및 바람직하게는 이에 제한되는 것은 아니지만 체액과 같은 분석될 액체가 보관된다. 선택적으로, 제 2 복수의 웰의 하나 이상의 웰은 그 안에 시약을 함유한다.
- [0017] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 상기 장치는 웰을 커버하는 커버 구조물을 포함하고, 커버 구조물은 천공 가능한 호일, 비가요성 개방 가능한 뚜껑, 가요성 개방 가능한 뚜껑, 일방향 밸브, 미로 구조물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0018] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 웰 중 일부는 개방되어 있으며 호일로 커버되지 않는다.
- [0019] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 적어도 일부 웰의 바닥은 일반적인 원뿔 형상으로 형성된다.
- [0020] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 적어도 일부 웰의 바닥은 일반적으로 구형의 둥근 형상으로 형성된다.
- [0021] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 웰의 바닥 형상은 일부 웰의 경우 구형이고, 일부 다른 웰의 경우 원뿔이다.
- [0022] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 상기 장치는 폐기물 수집 챔버를 포함한다.
- [0023] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 천공 가능한 호일, 비가요성 개방 가능한 뚜껑, 가요성 개방 가능한 뚜껑, 및 일방향 밸브로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구조물에 의해 커버된다.
- [0024] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 수분 흡수제를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 제 2 부재에 연결되거나 연장되는 뚜껑에 의해 커버되어, 제 2 부재가 일반적으로 수직 방향으로 힌지될 때 노출된다.
- [0026] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 호일에 의해 커버되고, 이는 폐기물을 폐기하기 전에 폐기물 수집 챔버를 노출시키도록 천공된다.
- [0027] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 다수의 챔버로 구성되며, 각각은 한 번의 폐기물 처리에 대한 단일 사용 챔버이다.
- [0028] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 여러 개의 진입점을 갖는 하나의 챔버로 구성된다.

- [0029] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버 밀봉 호일은 동일한 위치에서 여러 번 천공될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버 밀봉 호일은 라벨로 커버된다.
- [0031] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버 커버링 라벨은 패턴을 따라 스코어링되어, 패턴에 따라 정의된 취약한 천공 위치를 형성한다.
- [0032] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 각각의 복수의 스코어링된 패턴에 의해 정의되는 복수의 취약한 천공 위치가 존재한다.
- [0033] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 적어도 2개의 인접한 스코어링된 패턴은 서로 분리되어 있다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 임의의 2개의 인접한 스코어링된 패턴은 서로 분리된다.
- [0034] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 적어도 하나의 스코어링된 패턴은 십자형 형상을 갖는다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 십자형은 직각 십자형, 예를 들어 더하기 기호의 형상이다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 십자형은 예각 십자형, 예를 들어 X 기호의 형상이다.
- [0035] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 적어도 2개의 인접한 스코어링된 패턴은 상이하게 배향된 십자형 또는 상이하게 형상화된 십자형의 형상을 가지며, 상기 스코어링된 패턴은 서로 분리되도록 보장한다.
- [0036] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 스코어링된 패턴은 교대 방식으로 직각 십자형, 예를 들어 더하기 기호의 형상과 예각 십자형, 예를 들어 X 기호의 형상을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 웰 아래로 연장된다.
- [0038] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 제 1 부재의 일부이다.
- [0039] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 폐기물 수집 챔버는 제 2 부재의 일부이다.
- [0040] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 상기 장치는 제 1 부재의 일부인 제 1 폐기물 수집 챔버 및 제 2 부재의 일부인 제 2 폐기물 수집 챔버를 포함한다.
- [0041] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 2 부재는 복수의 격벽으로 분할되고, 각각은 하나의 피켓 팁을 유지하도록 구성된다.
- [0042] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 격벽은 서로 분리되지 않는다.
- [0043] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 격벽은 서로 분리된다.
- [0044] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 구획의 수는 적어도 분석의 수와 동일하다.
- [0045] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 웰은 고체 자성 담체 상에 고정된 제 1 항체를 함유하는 하나 이상의 웰, 및 표지 물질로 표지된 제 2 항체를 함유하는 하나 이상의 웰을 포함하고, 항체는 액체(예를 들어 체액) 중의 표지 물질에 특이적으로 결합하도록 선택된다.
- [0046] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 표지 물질은 효소이고, 항체 및 효소는 샌드위치 ELISA 테스트에 의해 표지 물질을 검출하도록 선택된다.
- [0047] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 항체는 TRAIL 단백질, CRP 단백질 및 IP-10 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단백질에 특이적으로 결합하도록 선택된다.
- [0048] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 상기 장치는 구획 내에 일회용 피켓 팁을 포함한다.
- [0049] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 1 부재는 공동을 포함하고, 이는 액체(예를 들어, 체액)를 함유하는 용기를 수용하고 끼워맞춰 유지하도록 구성된다.
- [0050] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 수평면을 따라 다각형 단면에 의해 정의된 형상을 갖는다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 직육면체 형상을 갖는다.
- [0051] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 수평면을 따라 둥근 단면에 의해 정의된 형상을 갖는다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 원통형 또는 원통형 섹터의 형상을 갖는다.
- [0052] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 복수의 연결 가능한 모듈형 부품을 포함하며, 각각은 상이한 분석을 수행하도록 구성된다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 각각의 모듈형 부품은 제 1 및 제 2 부재의 각

각의 부분을 가지며, 상이한 분석을 수행하도록 구성된다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 적어도 하나의 모듈형 부품은 제 1 부재의 각각의 부분을 가지며, 하나의 모듈형 부품은 제 2 부재로서 기능한다.

- [0053] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 키트가 제공되며, 상기 키트는 별도의 포장으로 카트리지 장치 및 용기를 포함한다.
- [0054] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 용기는 약  $5\ \mu\text{l}$  내지 약  $500\ \mu\text{l}$  또는 약  $50\ \mu\text{l}$  내지 약  $350\ \mu\text{l}$  또는 약  $100\ \mu\text{l}$  내지 약  $300\ \mu\text{l}$ 의 부피를 갖는다.
- [0055] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 용기는 플랫폼 베이스를 갖는다.
- [0056] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 용기는 뚜껑을 포함한다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 뚜껑은 접을 수 있는 뚜껑이다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 뚜껑은 천공 가능하다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 뚜껑은 천공 가능하고 접을 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 뚜껑은 용기에 힌지 연결된다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 뚜껑은 천공 가능하고 용기에 힌지 연결된다.
- [0057] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 용기는 가시광에 대해 투명하다.
- [0058] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 용기의 내벽은 항응고제로 적어도 부분적으로 코팅된다.
- [0059] 본 발명의 일부 실시예의 양태에 따르면, 이에 제한되는 것은 아니지만 체액과 같은 액체를 분석하기 위한 시스템을 제공한다. 시스템은 카트리지 장치를 수용하도록 구성되고 수용에 응답하여 제 2 부재를 자동으로 힌지하기 위한 레버 시스템을 갖는 카트리지 홀더를 포함한다. 상기 시스템은 내부 분석 시스템을 추가로 포함하며, 이는 분석 챔버를 가지며, 분석 챔버 내에 내장될 때 액체(예를 들어, 체액)를 분석하도록 구성된다. 상기 시스템은 피펫을 운반하는 로봇 암 시스템; 및 로봇 암 시스템을 제어하여, 카트리지 장치와 피펫 사이의 상대 운동을 설정하여, 피펫이 적어도 카트리지 장치, 분석 챔버 및 구획을 순차적으로 방문하고, 피펫의 팁을 구획 내로 방출하도록 구성된 제어기를 추가로 포함한다.
- [0060] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 시스템을 제공한다. 상기 시스템은 분석을 수행하기 위한 복수의 웰을 갖는 제 1 카트리지 부재를 수용하도록 구성된 제 1 카트리지 홀더; 및 적어도 하나의 일회용 피펫 팁을 유지하기 위한 구획을 갖는 제 2 카트리지 부재를 수용하도록 구성된 제 2 카트리지 홀더를 포함하고, 상기 제 1 및 제 2 카트리지 홀더는 선택적으로 및 바람직하게는 서로 분리되어 있다. 시스템은 분석 챔버를 가지며, 분석 챔버 내에 내장될 때 액체(예를 들어, 체액)를 분석하도록 구성된 내부 분석 시스템 및 피펫을 운반하는 로봇 암 시스템을 추가로 포함한다. 시스템은 로봇 암 시스템을 제어하여, 카트리지 장치와 피펫 사이의 상대 운동을 설정하여, 피펫이 적어도 팁 구획을 방문하고, 구획으로부터 팁을 픽업하고, 웰, 분석 챔버를 방문하고, 피펫의 탐을 다시 구획 내로 방출하도록 구성된 제어기를 추가로 포함할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 시스템은  $X\text{cm} \times Y\text{cm} \times Z\text{cm}$ 의 치수를 가지며,  $X$ ,  $Y$  및  $Z$  각각은 약 75 내지 약 125, 예를 들어, 약 100이다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 시스템은  $X\text{cm} \times Y\text{cm} \times Z\text{cm}$ 의 치수를 가지며,  $X$ ,  $Y$  및  $Z$  각각은 약 35 내지 약 65, 예를 들어, 약 50이다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 시스템은  $X\text{cm} \times Y\text{cm} \times Z\text{cm}$ 의 치수를 가지며,  $X$ ,  $Y$  및  $Z$  각각은 약 16 내지 약 30, 예를 들어, 약 23이다. 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 시스템은  $X\text{cm} \times Y\text{cm} \times Z\text{cm}$ 의 치수를 가지며,  $X$  및  $Y$  각각은 약 20 내지 약 26, 예를 들어, 약 23이고,  $Z$ 는 약 26 내지 약 34, 예를 들어, 약 30이다.
- [0062] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 웰을 커버하는 천공 가능한 필름을 포함하고, 제어기는 로봇 암 시스템을 제어하여, 카트리지 장치를 방문하는 동안 필름을 천공하도록 구성된다.
- [0063] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 카트리지 장치는 폐기물 수집 챔버를 포함하고, 제어기는 로봇 암 시스템을 제어하여, 분석 챔버를 방문한 후 폐기물 수집 챔버를 방문하도록 구성된다.
- [0064] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 2 부재는 복수의 구획으로 분할되고, 제어기는 로봇 암 시스템을 제어하여, 상이한 피펫 팁을 상이한 구획으로 방출하도록 구성된다.
- [0065] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제 1 부재는 액체(예를 들어, 체액)를 함유하는 용기를 수용하고 끼워맞춰 유지하도록 구성된 공동을 포함하고, 제어기는 로봇 암 시스템을 제어하여, 용기를 방문하도록 구성된다.
- [0066] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 웰은 고체 자성 담체 상에 고정된 제 1 항체를 함유하는 하나 이상의 웰, 및 표지 물질로 표지된 제 2 항체를 함유하는 하나 이상의 웰을 포함하고, 항체는 액체(예를 들어 체액) 내의 표적 물질에 특이적으로 결합하도록 선택되고, 제어기는 상대 운동을 설정하도록 구성되며, 피펫이 액체(예를 들어

체액), 고정된 제 1 항체 및 표지된 제 2 항체를 상기 팁 내로 흡인하고, 상기 시스템은 자기 시스템을 포함하며, 고체 자성 담체 이에 따라, 상기 팁 내의 다른 구획으로부터 표적 물질을 또한 분리시키도록 구성된다.

[0067] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 시스템은 가열 시스템을 포함한다.

[0068] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 가열 시스템은 카트리지 장치의 수용에 응답하여 아래로부터 카트리지 장치를 자동으로 맞물리도록 구성된 스테이지를 포함한다.

[0069] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 가열 시스템은 전도에 의해 카트리지를 가열하도록 구성된다.

[0070] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 가열 시스템은 전도에 의하지 않고 복사 또는 대류에 의해 카트리지 장치를 가열하도록 구성된다.

[0071] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 분석 챔버는 암실이고, 분석기 시스템은 광학 분석기이며, 이는 피펫 팁이 암실에 있을 때, 피펫 팁으로부터 화학 발광 신호를 검출하도록 구성된다.

[0072] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 암실의 내벽은 반사 코팅에 의해 적어도 부분적으로 코팅된다.

[0073] 다르게 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및/또는 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시예의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 재료가 아래에 설명된다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 특허 명세서가 우선한다. 또한, 재료, 방법 및 예는 단지 예시적인 것이며 반드시 제한하려는 것은 아니다.

[0074] 본 발명의 실시예의 방법 및/또는 시스템의 구현은 선택된 작업을 수동, 자동 또는 이들의 조합으로 수행 또는 완료하는 것을 포함할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 방법 및/또는 시스템의 실시예의 실제 계측 및 장비에 따르면, 몇몇 선택된 작업은 하드웨어, 소프트웨어 또는 펌웨어 또는 운영 체제를 사용하는 이들의 조합에 의해 구현될 수 있다.

[0075] 예를 들어, 본 발명의 실시예에 따라 선택된 작업을 수행하기 위한 하드웨어는 칩 또는 회로로서 구현될 수 있다. 소프트웨어로서, 본 발명의 실시예에 따른 선택된 작업은 임의의 적절한 운영 체제를 사용하여 컴퓨터에 의해 실행되는 복수의 소프트웨어 명령어로서 구현될 수 있다. 본 발명의 예시적인 실시예에서, 본 명세서에 기술된 방법 및/또는 시스템의 예시적인 실시예에 따른 하나 이상의 작업은 복수의 명령어를 실행하기 위한 컴퓨팅 플랫폼과 같은 데이터 프로세서에 의해 수행된다. 선택적으로, 데이터 프로세서는 명령어 및/또는 데이터를 저장하기 위한 휘발성 메모리 및/또는 명령어 및/또는 데이터를 저장하기 위한 자기 하드 디스크 및/또는 착탈식 매체와 같은 비휘발성 저장 장치를 포함한다. 선택적으로 네트워크 연결도 제공된다. 키보드 및 마우스와 같은 디스플레이 및/또는 사용자 입력 장치도 선택적으로 제공된다.

## 도면의 간단한 설명

[0076] 본 발명의 일부 실시예는 첨부된 도면을 참조하여 단지 예로서 본 명세서에 설명된다. 이하 도면을 상세히 구체적으로 참조하면, 도시된 세부 사항은 예로서 그리고 본 발명의 실시예의 예시적인 논의의 목적으로 강조된다. 이와 관련하여, 도면과 함께 이루어진 설명은 본 발명의 실시예가 어떻게 실시될 수 있는지 당업자에게 명백하다.

도면에서,

도 1a 내지 도 1i는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 제 1 부재 및 제 2 부재를 갖는 카트리지 장치의 평면도(도 1a), 측면도(도 1b, 도 1h 및 도 1i) 및 사시도(도 1c 및 도 1d 내지 도 1g)의 개략도이다;

도 2a 내지 도 2i는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 도 1a 내지 도 1d에 도시된 장치의 부재 내에서 격벽의 배열을 위한 비제한적인 예의 개략도이다;

도 3a 내지 도 3k는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 도 1a 내지 도 1i에 도시된 장치의 공동에 로딩되기에 적합한 용기의 개략도이다;

도 4는 본 발명의 일부 실시예에 따른 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 시스템의 개략도이다;

도 5a 내지 도 5d는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 도 4에 도시된 시스템의 부분적으로 공개된 도면을 도시한 개략도이다;



도 5e 내지 도 5g는 도 4에 도시된 시스템 내에서 캡의 운동 전(도 5e), 동안(도 5f) 및 후(도 5g)의 가열 시스템의 스테이지의 위치를 도시하는 개략도이다;

도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 일부 실시예에 따른 로봇 암 시스템의 개략도이다;

도 7은 본 발명의 일부 실시예에 따른 내부 분석기 시스템의 분해도를 도시 하는 개략도이다;

도 8a 내지 도 8c는 본 발명의 일부 실시예에 따른 내부 분석기 시스템의 수평면을 따른 단면의 개략도이다;

도 9는 본 발명의 일부 실시예에 따라 수행된 실험에서 얻어진 바와 같은, 피펫 팁이 일정한 수평 위치에서 수직으로 이동할 때, 피펫 팁으로부터 검출된 광학 신호를 도시하는 그래프이다;

도 10은 본 발명의 일부 실시예에 따라 수행된 실험 동안 얻어진 바와 같은, 피펫 팁의 수평 위치에 따른 세기 감소의 의존성을 나타내는 그래프이다.

도 11a 내지 도 11c는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 도 4에 도시된 시스템의 작동 절차의 개략도이다;

도 12는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 취약한 피어싱 위치를 형성하기 위해 복수의 패턴으로 스코어링된 커버 링 라벨의 개략도이다;

도 13a 및 13b는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 제 1 부재 및 제 1 부재에 슬라이드 가능하게 연결된 제 2 부재를 갖는 카트리지 장치의 개략도이다;

도 14a 및 14b는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 각 행에서 웰과 팁은 서로 공선(co-linear)인 웰이 행으로 배열된 카트리지 장치의 개략도이다;

도 15a 및 15b는 장치가 실린더 형상을 갖는 본 발명의 실시예에서 카트리지 장치의 개략도이다;

도 16a 내지 도 16d는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 피펫 팁을 위한 구획 및 폐기물 수집 챔버를 포함하는 카트리지 장치의 부재의 개략도이다;

도 17a 내지 도 17f는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 액체(예를 들어, 체액)를 수용하기 위한 용기의 개략도이다;

도 18a 내지 도 18c는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 도 17a 내지 도 17f의 용기를 수용하기에 적합한 카트리지 장치의 개략도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 본 발명은 일부 실시예에서 의료 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 이에 제한되는 것은 아니지만 혈액과 같은 액체(예를 들어, 체액)의 샘플을 분석하기 위한 카트리지 및 시스템에 관한 것이지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0078] 본 발명의 적어도 하나의 실시예를 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 이하의 설명에서 제시되며 및/또는 도면 및/또는 실시예에서 도시되는 장치 및/또는 방법의 구조 및 배열의 상세한 설명에 대한 적용에 반드시 제한되는 것은 아니라는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 실시예들이 가능하거나 다양한 방식으로 실시 또는 수행될 수 있다.
- [0079] 본 실시예의 기술은 대상체로부터 체액을 분석하기 위한 효과적인 수단을 선택적이고 바람직하게 제공할 수 있다. 본 실시예의 기술은 특정 생물학적 과정, 생리학적 조건, 장애 또는 장애 단계와 관련된 분석물의 식별 및 정량화를 포함하는 다양한 환경에서 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 실시예의 기술은 예를 들어 박테리아 및 바이러스 감염 사이의 구별, 질병 진단, 약물 스크리닝, 계통 발생학적 분류, 부모 및 법의학적 식별, 질병 발병 및 재발, 치료 대 인구 기반에 대한 개별 반응 및 치료 모니터링에서의 광범위한 유용성을 갖는다.
- [0080] 본 실시예의 기술은 박테리아 감염, 바이러스 감염 및 비박테리아, 비바이러스성 질병의 진단을 위한 단백질을 측정하는데 특히 유용하다. 본 실시예의 기술은 대상체가 앓고 있는 감염 유형의 식별을 위해 패턴 인식 알고리즘을 선택적으로 및바람직하게는 사용할 수 있으며, 이는 이어서 적절한 치료 요법의 선택을 허용한다. 본 발명의 다양한 실시예는 (i) 광범위한 병원체에 대한 정확한 진단을 허용하고; (ii) 신속한 진단이 가능하고(몇분 이내); (iii) 비병원성 박테리아 및 바이러스의 존재에 민감하지 않으며(따라서 거짓 양성 문제를 감소시킴); 및 (iv) 병원체의 직접 샘플링의 필요성을 제거하여, 접근 불가능한 감염의 진단을 가능하게 한다. 따라서, 본 발명의 일부 방법은 항생제 치료가 요구되는 대상체의 선택을 허용하고, 바이러스 감염 또는 비감염성 질환만을

갖는 대상체의 불필요한 항생제 처리를 방지한다. 본 발명의 일부 방법은 또한 항바이러스 치료가 유리한 대상체의 선택을 허용한다.

- [0081] 본 명세서에 기재된 일부 실시예는 박테리아 감염, 바이러스 감염 및 비박테리아, 비바이러스성 질병 구별의 진단에 관한 적용에 관한 것이지만, 많은 다른 적용이 본 실시예의 기술로부터 이익을 얻을 수 있으며, 따라서 본 개시의 적어도 일부 실시예에 의해 포함되는 것을 이해해야 한다.
- [0082] 도 1a 내지 도 1i는 본 발명의 일부 실시예에 따른, 액체(예를 들어, 체액)를 분석하는데 적합한 카트리지 장치(10)의 평면도(도 1a), 측면도(도 1b, 도 1h 및 도 1i) 및 사시도(도 1c 및 도 1d 내지 도 1g)의 개략도이다. 카트리지 장치(10)는 이에 제한되는 것은 아니지만 자동 POC 시스템과 같은 분석을 자동적으로 수행하도록 구성된 시스템에 로딩하는데 특히 유용하다. 카트리지 장치(10)를 수용하기에 적합한 시스템의 대표적인 예가 아래에 제공된다. 카트리지 장치(10)는 임의의 유형의 체액, 특히 포유 동물 체액, 예를 들어 인간의 체액의 분석 중에 사용될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 일부 실시예에 따라 고려되는 체액의 대표적인 예는 이에 제한되는 것은 아니지만, 전혈, 전혈 분획, 모세 혈, 혈청, 혈장, 소변, 타액, 정액, 대변, 가래, 뇌척수액, 눈물, 땀, 간질액, 점액, 코 점액, 양수, 코 면봉에 의해 수집된 샘플 등을 포함한다. 본 발명의 일부 실시예에서 카트리지 장치(10)는 인간의 전혈을 분석하는 동안 사용되며, 본 발명의 일부 실시예에서 카트리지 장치(10)는 인간의 전혈의 분획을 분석하는 동안 사용되고, 본 발명의 일부 실시예에서 카트리지 장치(10)는 인간의 모세 혈을 분석하는 동안 사용되며, 본 발명의 일부 실시예에서 카트리지 장치(10)는 인간의 혈청을 분석하는 동안 사용되고, 본 발명의 일부 실시예에서 카트리지 장치(10)는 인간의 혈장을 분석하는 동안 사용된다. 카트리지 장치(10)는 이에 제한되는 것은 아니지만 하천으로부터의 액체 샘플, 하수로부터의 액체 샘플, 물 저장소로부터의 액체 샘플, 식품으로부터의 액체 샘플 등과 같은 체액 이외의 액체를 분석하는데 또한 적합하다.
- [0084] 카트리지 장치(10)는 선택적으로 및 바람직하게는 분석을 수행하기 위한 복수의 웰(14)을 갖는 제 1 부재(12)를 포함한다. 웰(14)은 직사각형 배열로 배열된 것으로 도시되어 있지만, 다른 배열(예를 들어, 원형 배열, 벌집 배열 등)도 고려된다.
- [0085] 웰(14)의 적어도 일부는 분석을 수행하기 위해 액체(예를 들어, 체액)와 혼합하기 위한 물질을 함유한다. 전형적으로, 하나 이상의 웰은 반응성 물질(예를 들어, 항체)을 포함할 수 있으며, 이는 각각의 웰 내의 반응성 물질과 체액 사이에 접촉이 일어나면, (예를 들어, 면역 복합체를 형성함으로써) 체액 내의 하나 이상의 표적 물질(예를 들어, 항원)과 반응한다. 하나 이상의 웰은 또한 세척 완충제를 함유하여, 세척 단계를 포함하는 분석을 수행할 수 있다. 제한적인 것으로 간주되지 않는 대표적인 예로서, 웰(14a)은 반응성 물질을 함유할 수 있으며, 웰(14b)은 희석제를 함유할 수 있고, 웰(14c)은 세척 완충제를 함유할 수 있지만, 임의의 웰(14)은 상기 물질 또는 원하는 다른 물질 중 임의의 것을 잠재적으로 포함할 수 있다.
- [0086] 바람직하게는, 카트리지 장치(10)는 웰(14)을 덮는 천공 가능한 필름(22)을 포함하여 웰(14)을 밀봉하고 웰(14) 내에 각각의 물질을 유지함으로써, 장치(10)의 운송 동안, 선택적으로 및 바람직하게는, 또한 이에 제한되는 것은 아니지만 POC 시스템과 같은 수신 시스템에 장치(10)를 로딩하는 동안 증발, 유출, 낙하 및/또는 오염을 방지한다. 천공 가능한 필름(22)은 이에 제한되는 것은 아니지만 알루미늄 라미네이트 호일, 플라스틱 필름 등과 같은 임의의 유형일 수 있다.
- [0087] 웰(14) 내의 물질은 항원-항체 반응을 이용하는 면역학적 분석법에 사용하는데 선택적이고 바람직하게 선택된다. 본 실시예에 적합한 면역학적 분석법의 대표적인 예는 이에 제한되는 것은 아니지만, 효소-결합 면역 흡착 분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 특히 만드시 그러한 것은 아니지만, 샌드위치 ELISA, 화학 발광 면역 분석법(chemiluminescent immunoassay), 면역 형광 분석법(immunofluorescence assay), 방사선 면역 분석법(radioimmunoassay), 면역 크로마토그래피법(immunochromatography) 및 면역비탁법(immunonephelometry)을 포함한다.
- [0088] 예를 들어, 웰(14)은 고체 담체, 선택적으로 및 바람직하게는 고체 자성 담체 상에 고정된 제 1 항체를 함유하는 하나 이상의 웰, 및 표지 물질로 표지된 제 2 항체를 함유하는 하나 이상의 웰을 포함할 수 있으며, 제 1 및 제 2 항체는 체액 내의 표적 물질에 특이적으로 결합하도록 선택된다. 표지 효소 및 항체는 샌드위치 ELISA에 의해 표적 물질을 검출하기 위해 선택적으로 및 바람직하게 선택된다.
- [0089] 본 발명의 일부 실시예에 따라 사용하기에 적합한 표지 물질은 이에 제한되는 것은 아니지만 효소, 자유 라디칼, 방사성 동위 원소, 형광 염료, 박테리오파지 또는 코엔자임을 포함한다. 적합한 효소의 대표적인 예는

이에 제한되는 것은 아니지만 호스래디쉬 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase) 및 알카라인 포스파타제(alkaline phosphatase)를 포함한다. 적합한 형광 표지의 대표적인 예는 이에 제한되는 것은 아니지만 플루오레세인, 알렉사, 녹색 형광 단백질 및 로다민을 포함한다.

[0090] 항체는 모노클로날, 폴리클로날, 키메라 또는 상기의 단편일 수 있고, 반응 생성물을 검출하는 단계는 임의의 적합한 면역 분석법으로 수행될 수 있다.

[0091] 본 발명의 일부 실시예에 따른 사용에 적합한 항체의 적합한 공급원(source)는 이에 제한되는 것은 아니지만 예를 들어, Abazyme, Abnova, AssayPro, Affinity Biologicals, AntibodyShop, Aviva bioscience, Biogenesis, Biotechnie, Biosense Laboratories, Calbiochem, Cell Sciences, Chemicon International, Chemokine, Clontech, Cytolab, DAKO, Diagnostic BioSystems, eBioscience, Endocrine Technologies, Enzo Biochem, Eurogentec, Fusion antibodies, Genesis Biotech, GloboZymes, Haematologic Technologies, Immunodetect, Immunodiagnostik, Immunometrics, Immunostar, Immunovision, Biogenex, Invitrogen, Jackson ImmunoResearch Laboratory, KMI Diagnostics, Koma Biotech, LabFrontier Life Science Institute, Lee Laboratories, Lifescreen, Maine Biotechnology Services, Mediclone, MicroPharm Ltd., ModiQuest, Molecular Innovations, Molecular Probes, Neoclone, Neuromics, New England Biolabs, Novocastra, Novus Biologicals, Oncogene Research Products, Orbigen, Oxford Biotechnology, Panvera, PerkinElmer Life Sciences, Pharmingen, Phoenix Pharmaceuticals, Pierce Chemical Company, Polymun Scientific, Polysciences, Inc., Promega Corporation, Proteogenix, Protos Immunoresearch, QED Biosciences, Inc., R&D Systems, Repligen, Research Diagnostics, Roboscreen, Santa Cruz Biotechnology, Seikagaku America, Serological Corporation, Serotec, SigmaAldrich, StemCell Technologies, Synaptic Systems GmbH, Technopharm, Terra Nova Biotechnology, TiterMax, Trillium Diagnostics, Upstate Biotechnology, US Biological, Vector Laboratories, Wako Pure Chemical Industries, Zeptomatrix, Thermo Fischer scientific, Invitrogen, ATCC, Novus biologicals, Hytest, Medix, 및 Biospecific과 같은 시판하는 공급원을 포함한다. 그러나, 당업자는 본 명세서에 기재된 임의의 단백질에 대한 항체를 일반적으로 제조할 수 있다.

[0092] 단백질 측정을 위한 폴리클로날 항체는 다음 중 하나 이상의 활성 면역화에 의해 혈청으로부터 생성된 항체를 제한없이 포함한다: 토끼, 염소, 양, 닭, 오리, 기니피그, 생쥐, 당나귀, 낙타, 쥐 및 말.

[0093] 추가 반응성 물질의 예는 제한 없이: scFv, dsFv, Fab, sVH, F(ab')<sub>2</sub>, 사이 클릭 펩티드, Haptamers, 단일 도메인 항체, Fab 단편, 단일쇄 가변 단편, Affibody 분자, Affilin, Nanofitins, 안티calins, Avimers, DARPin, Kunitz 도메인, Fynomers 및 Monobody를 포함한다.

[0094] 본 발명의 일부 실시예에서, 체액 중 표적 물질은 TRAIL이다. TRAIL 측정에 적합한 항체에는 제한 없이: 마우스, 모노클로날(55B709-3) IgG(Thermo Fisher Scientific); 마우스, 모노클로날(2E5) IgG1(Enzo Lifesciences); 마우스, 모노클로날(2E05) IgG1; 마우스, 모노클로날(M912292) IgG1 kappa(My BioSource); 마우스, 모노클로날(IIIF6) IgG2b; 마우스, 모노클로날(2E1-1B9) IgG1(EpiGentek); 마우스, 모노클로날(RIK-2) IgG1, kappa(BioLegend); 마우스, 모노클로날 M181 IgG1(Immunex Corporation); 마우스, 모노클로날 VI10E IgG2b(Novus Biologicals); 마우스, 모노클로날 MAB375 IgG1(R&D Systems); 마우스, 모노클로날 MAB687 IgG1(R&D Systems); 마우스, 모노클로날 HS501 IgG1(Enzo Lifesciences); 마우스, 모노클로날 클론 75411.11 마우스 IgG1(Abcam); 마우스, 모노클로날 T8175-50 IgG(X-Zell Biotech Co); 마우스, 모노클로날 2B2.108 IgG1; 마우스, 모노클로날 B-T24 IgG1(Cell Sciences); 마우스, 모노클로날 55B709.3 IgG1(Thermo Fisher Scientific); 마우스, 모노클로날 D3 IgG1(Thermo Fisher Scientific); Goat, Polyclonal C19 IgG; 토끼, Polyclonal H257 IgG(Santa Cruz Biotechnology); 마우스, 모노클로날 500-M49 IgG; 마우스, 모노클로날 05-607 IgG; 마우스, 모노클로날 B-T24 IgG1(Thermo Fisher Scientific); Rat, 모노클로날(N2B2), IgG2a, kappa(Thermo Fisher Scientific); 마우스, 모노클로날(1A7-2B7), IgG1(Genxbio); 마우스, 모노클로날(55B709.3), IgG(Thermo Fisher Scientific); 마우스, 모노클로날 B-S23\* IgG1(Cell Sciences), 인간 TRAIL/TNFSF10 Mab(클론 75411), 마우스 IgG1(R&D Systems); 인간 TRAIL/TNFSF10 Mab(클론 124723), 마우스 IgG1(R&D Systems) 및 인간 TRAIL/TNFSF10 Mab(클론 75402), 마우스 IgG1(R&D Systems)을 포함한다.

[0095] TRAIL을 측정하기 위한 항체는 TRAIL을 측정하기 위한 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체를 포함한다. TRAIL을 측정하기 위한 항체는: 마우스 골수종 세포주 NSO 유래 재조합 인간 TRAIL(Thr95Gly281 수탁 번호 P50591), 마우스 골수종 세포주, NSO 유래 재조합 인간 TRAIL(Thr95Gly281, Nterminal Met 및 6His 태그 수탁 번호 P50591), E. coli 유래, (Val114-Gly281, N-말단 Met 수탁 번호 Q61BA9의 유무에 관계없이), 인간 혈장 유래



TRAIL, 인간 혈청 유래 TRAIL, 최초의 아미노산이 85-151 위치 사이이고, 마지막 아미노산이 249-281 위치인 재조합 인간 TRAIL로 이루어진 목록으로부터 에피토프(epitope)를 표적하도록 개발된 항체를 포함한다.

[0096] 본 발명의 일부 실시예에서, 체액 중 표적 물질은 CRP이다. CRP 측정에 적합한 모노클로날 항체의 예는 제한 없이: 마우스, 모노클로날(108-2A2); 마우스, 모노클로날(108-7G41D2); 마우스, 모노클로날(12D-2C-36), IgG1; 마우스, 모노클로날(1G1), IgG1; 마우스, 모노클로날(5A9), IgG2a kappa; 마우스, 모노클로날(63F4), IgG1; 마우스, 모노클로날(67A1), IgG1; 마우스, 모노클로날(8B-5E), IgG1; 마우스, 모노클로날(B893M), IgG2b, lambda; 마우스, 모노클로날(C1), IgG2b; 마우스, 모노클로날(C11F2), IgG; 마우스, 모노클로날(C2), IgG1; 마우스, 모노클로날(C3), IgG1; 마우스, 모노클로날(C4), IgG1; 마우스, 모노클로날(C5), IgG2a; 마우스, 모노클로날(C6), IgG2a; 마우스, 모노클로날(C7), IgG1; 마우스, 모노클로날(CRP103), IgG2b; 마우스, 모노클로날(CRP11), IgG1; 마우스, 모노클로날(CRP135), IgG1; 마우스, 모노클로날(CRP169), IgG2a; 마우스, 모노클로날(CRP30), IgG1; 마우스, 모노클로날(CRP36), IgG2a; 토끼, 모노클로날(EPR283Y), IgG; 마우스, 모노클로날(KT39), IgG2b; 마우스, 모노클로날(N-a), IgG1; 마우스, 모노클로날(N1G1), IgG1; 모노클로날(P5A9AT); 마우스, 모노클로날(S5G1), IgG1; 마우스, 모노클로날(SB78c), IgG1; 마우스, 모노클로날(SB78d), IgG1 및 래빗, 모노클로날(Y284), IgG, 인간 C-반응성 단백질/CRP Biot MAb(C1 232024), 마우스 IgG2B, 인간 C-반응성 단백질/CRP MAb(클론 232007), 마우스 IgG2B, 인간/마우스/돼지 C-반응성 단백질/CRP MAb(C1 232026), 마우스 IgG2A, 마우스, C-반응성 단백질(CRP) 모노클로날 항체(클론 A58014501); 마우스, C-반응성 단백질(CRP) 모노클로날 항체(클론 A58015501)을 포함한다.

[0097] CRP를 측정하기 위한 항체는 CRP를 측정하기 위한 모노클로날 항체 및 CRP를 측정하기 위한 폴리클로날 항체를 포함한다.

[0098] CRP를 측정하기 위한 항체는 또한: 인간 혈장 유래 CRP, 인간 혈청 유래 CRP, 마우스 골수종 세포주 NSO 유래 재조합 인간 C-반응성 단백질/CRP(Phe17-Pro224 수탁 번호 P02741)으로 이루어진 목록으로부터 에피토프를 표적으로 하도록 개발된 항체를 포함한다.

[0099] 본 발명의 일부 실시예에서, 체액 중 표적 물질은 IP-10이다. IP-10 측정에 적합한 모노클로날 항체의 예는 제한 없이: IP-10/CXCL10 마우스 안티-인간 모노클로날(4D5) 항체(LifeSpan BioSciences), IP-10/CXCL10 마우스 안티-인간 모노클로날(A00163.01) 항체(LifeSpan BioSciences), 마우스 안티 인간 IP-10(AbD Serotec), 토끼 안티 인간 IP-10(AbD Serotec), IP-10 인간 mAb 6D4(Hycult Biotech), 마우스 안티-인간 IP-10 모노클로날 항체 클론 B-C50(Diaclone), 마우스 안티-인간 IP-10 모노클로날 항체 클론 B-C55(Diaclone), 인간 CXCL10/IP-10 MAb 클론 33036(R&D Systems), 인간 CXCL10/IP-10/CRG-2 MAb 클론 33021(R&D Systems), 인간 CXCL10/IP-10/CRG-2 MAb 클론 33033(R&D Systems), CXCL10/INP10 항체 1E9(Novus Biologicals), CXCL10/INP10 항체 2C1(Novus Biologicals), CXCL10/INP10 항체 6D4(Novus Biologicals), CXCL10 모노클로날 항체 M01A 클론 2C1(Abnova Corporation), CXCL10 모노클로날 항체(M05), 클론 1E9(Abnova Corporation), CXCL10 모노클로날 항체, 클론 1(Abnova Corporation), IP10 항체 6D4(Abcam), IP10 항체 EPR7849(Abcam), IP10 항체 EPR7850(Abcam)을 포함한다.

[0100] IP-10을 측정하기 위한 항체는 IP-10을 측정하기 위한 모노클로날 항체 및 IP-10을 측정하기 위한 폴리클로날 항체를 포함한다.

[0101] IP-10을 측정하기 위한 항체는 또한: 재조합 인간 CXCL10/IP-10, 77개 아미노산(aa 22-98) 및 N-말단 His 태그 인터페론 감마 유도성 단백질 10(125a)를 함유하는 비당화 단백질 사슬, 77개 아미노산 단편(22-98)을 함유하고 아미노-말단 헥사히스티딘 태그를 갖는 8.5kDa의 총 분자 질량을 갖는 E. Coli에서 생성된 P-10 His 태그 인간 재조합 IP-10, N-말단 Met을 갖는 E. Coli 유래 인간 IP-10(Val22-Pro98), 인간 혈장 유래 IP-10, 인간 혈청 유래 IP-10, 첫 번째 아미노산은 1-24 위치 사이이고 마지막 아미노산은 71-98 위치에 있는 재조합 인간 IP-10으로 이루어진 목록으로부터 에피토프를 표적으로 하도록 개발된 항체를 포함한다.

[0102] 박테리아성 및 바이러스성 감염을 구별하는 것을 돕기 위한 본 발명의 일부 실시예에서 측정될 수 있는 체액 내의 추가의 예시적인 표적 물질은: IL1RA, Mac-2BP, B2M, BCA-1, CHI3L1, Eotaxin, IL1a, MCP, CD62L, VEGFR2, CHP, CMPK2, CORO1C, EIF2AK2, ISG15, RPL22L1, RTN3, CD112, CD134, CD182, CD231, CD235A, CD335, CD337, CD45, CD49D, CD66A/C/D/E, CD73, CD84, EGFR, GPR162, HLA-A/B/C, ITGAM, NRG1, RAP1B, SELI, SPINT2, SSEA1, IgG 비특이적 결합 분자, IL1, I-TAC, TNFR1, L11, CD8A, IL7, SAA, TREM-1, PCT, IL-8, IL-6, ARG1, BCA-1, BRI3BP, CCL19/ MIP3b, MCP-2, ABTB1, ADIPOR1, ARHGDIB, ARPC2, ATP6V0B, C1orf83, CD15, CES1, CORO1A, CRP, CSDA, EIF4B, EPSTI1, GAS7, HERC5, IFI16, KIAA0082, IFIT1, IFIT3, IFITM1, IFITM2, IFITM3,

LIPT1, IL7R, ISG20, LOC26010, LY6E, LRDD, LTA4H, MAN1C1, MBOAT2, MX1, NPM1, OAS2, PARP12, PARP9, QARS, RAB13, RAB31, RAC2, RPL34, PDIA6, PTEN, RSAD2, SART3, SDCBP, SMAD9, SOCS3, TRIM 22, UBE2N, XAF1 및 ZBP1을 포함한다.

[0103] 본 발명의 일부 실시예에서, 체액 내의 표적 물질은 박테리아, 바이러스, 기생충(예를 들어, 독소 플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*)) 또는 진균을 포함하는 미생물로부터 유래되거나 분비된다. 이들 표적 단백질은 예를 들어 구조 단백질, 기능성 단백질 및 효소(예를 들어, 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌(hemagglutinin) 및 뉴라미니다제(neuraminidase)), 분비된 단백질 및 미생물 독소(예를 들어 박테리아 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)으로부터 생성된 보툴리눔 독소(botulinum toxin))를 포함하는 임의의 유형의 박테리아, 바이러스 또는 진균 단백질일 수 있다. 바이러스의 예는 이에 제한되는 것은 아니지만: 인플루엔자 A 바이러스(Flu A), 인플루엔자 B 바이러스(Flu B), 호흡기 세포 융합 바이러스 A(RSV A), 호흡기 세포 융합 바이러스 B(RSV B), 독감 A-H1, 독감 A-H1pdm09, 독감 A-H3, 아데노바이러스(AdV), 엔테로바이러스(HEV), 파라인플루엔자 바이러스 1(PIV 1), 파라 인플루엔자 바이러스 2(PIV 2), 파라 인플루엔자 바이러스 3(PIV 3), 파라 인플루엔자 바이러스 4(PIV 4), 메타뉴모바이러스(MPV), 보카 바이러스(HBoV), 리노바이러스(HRV), 코로나바이러스 NL63(CoV NL63), 코로나바이러스 229E(CoV 229E), 코로나바이러스 OC43(CoV OC43), 로타바이러스(Rotavirus), 천연두(Smallpox), 에볼라 바이러스(Ebola virus), A형 간염 바이러스, C형 간염, B형 간염, 풍진 바이러스(Rubella virus), 수두-대상포진 바이러스(Varicella-Zoster Virus), 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus), 단순 포진 바이러스(Herpes Simplex Virus), 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus), 홍역 및 유행성 이하선염(Measles and Mumps)을 포함한다.

[0104] 박테리아의 예는 이에 제한되는 것은 아니지만: 마이코플라스마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*, MP), 클라미도필라 뉴모니에(*Chlamydia pneumoniae*, CP), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*, LP), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*, HI), 스트렙토코커스 뉴에니에(*Streptococcus pneumoniae*, SP), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*, BP), 보르데텔라 파라페르투스시스(*Bordetella parapertussis*, BPP), 그룹 A 연쇄상 구균(Group A streptococcus), 그룹 B 연쇄상 구균(Group B streptococcus), 대장균, 바실러스 탄저균(*Bacillus anthracis*), 프란시엘라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 버크홀더리아 슈도말레이(*Burkholderia pseudomallei*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 보렐리아 부르그도 페리(*Borrelia burgdorferi*) 및 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)를 포함한다.

[0105] 본 발명의 일부 실시예에서, 미생물 표적 물질의 측정을 사용하여, 체액에서 특정 병원성 또는 비병원성 미생물의 존재를 검출한다. 본 발명의 일부 실시예에서, 미생물 표적 물질의 측정을 사용하여, 체액에서 특정 병원성 또는 비병원성 미생물의 수준을 정량화하여 바이러스 또는 박테리아 로딩을 평가한다.

[0106] 본 실시예의 기술은 또한 다른 유형의 생리학적 마커를 측정하는데 사용될 수 있으며, 이는 다양한 질병 상태, 치료에 대한 반응, 부상 및 생물 위협 노출을 진단 또는 모니터링하는데 도움을 줄 수 있으며, 예를 들어 염증성 마커, 심장 마커, 대사 마커, 내분비 마커, 신경 퇴행 마커, 뉴런 마커 및 암 마커를 포함한다. 생리학적 마커의 예는: Troponin, Troponin I, TroponinT, Highly sensitive troponin, BNP, IGF-1, CK-MB, Myoglobin, CPK, AP, PTH, Galectin-3, Galectin-1, 고감도 CRP, 유비퀴틴 C-말단 가수 분해 효소(Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1, UCH-L1), 글리아 섬유질 산성 단백질(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP), CKB, 헤모글로빈 A 및 헤모글로빈 B를 포함한다.

[0107] 본 발명의 일부 실시예에서, 하나 이상의 웰은 이에 제한되는 것은 아니지만, 금속 킬레이트제, 예를 들어, EDTA 또는 EGTA와 같은 억제 용액, 또는 효소 억제제, 예를 들어 테포닐(theophylline), 바나데이트(vanadate) 또는 비소(arsenate)를 함유한다.

[0108] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 웰 중 적어도 하나는 테이퍼링된(예를 들어, 원뿔형) 베이스를 갖는다. 테이퍼링된 베이스 형상을 갖는 웰은 밀폐된 액체의 높은 표면 장력을 보장함으로써, 예를 들어 운송 동안 액체가 웰의 상부에 축적되는 것을 방지하는 이점을 갖는다. 본 발명자들은 시약이 웰 내에 이미 포함되어 있는 동안 카트리지가 이송되기 때문에, 시약(예를 들어, 항체)을 함유하는 하나 이상의 웰이 테이퍼링된 경우에 특히 유리하다는 것을 밝혀내었다.

[0109] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 웰 중 적어도 하나는 테이퍼링되지 않은 베이스를 갖는다. 이러한 형상은 테이퍼링된 웰과 비교하여, 예를 들어 분석 동안 피펫팅에 의해 액체가 웰에 도입될 때 기포 형성의 위험이 더 낮다는 이점을 갖는다. 본 발명자들은 분석이 일반적으로 액체(예를 들어, 체액) 샘플을 웰에 첨가함으로써 수행되기 때문에, 액체를 함유하도록 지정된 웰이 테이퍼링되지 않은 경우에 특히 유리하다는 것을 밝혀내었다.

- [0110] 따라서, 본 실시예는 데이퍼링된 베이스를 각각 갖는 제 1 복수의 웰; 및 제 2 복수의 웰을 포함하는 카트리지 장치를 고려한다. 2개의 복수의 웰은 모놀리 식 구조로 형성된다. 제 1 복수의 웰의 웰 중 적어도 일부는 그 안에 시약을 함유한다. 본 발명의 일부 실시예에서, 제 1 복수의 웰의 하나 이상의 웰은 비어있다. 제 2 복수의 웰의 하나 이상의 웰은 비어있다. 사용시, 제 2 복수의 웰의 빈 웰 중 하나 이상은 선택적으로 및 바람직하게는 이에 제한되는 것은 아니지만 채액과 같은 분석될 액체를 보관한다. 선택적으로, 제 2 복수의 웰의 하나 이상의 웰은 그 안에 시약을 함유한다.
- [0111] 다시 도 1a 내지 도 1i를 참조하면, 카트리지 장치(10)는 선택적으로 및 바람직하게는 폐기물 수집 챔버(24)를 포함한다(도 1d 참조). 폐기물 수집 챔버(24)는 선택적으로 및 바람직하게는, 반드시 필수적인 것은 아니지만, 수분 흡수제(미도시) 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만 흡습성 재료, 스펀지, 셀룰로오스 섬유, 숯, 활성탄, 분자체 및/또는 제한 없이 염, 염화 리튬, 염화 칼슘, 염화 마그네슘, 오산화 인, 실리카겔, 제올라이트, 황산 나트륨, 활성화된 알루미늄 및 활성화된 탄소를 포함하는 하나 이상의 수분 흡수성 물질을 포함할 수 있다. 흡습성 물질의 사용은 생물학적 위험의 가능성을 감소시키는 것을 돕기 때문에 특히 유리하다. 오염된 유체는 흡습성 물질 내에 포집되기 때문에, 폐기물 챔버에서 빠져 나올 가능성이 적다. 본 발명의 일부 실시예에서, 폐기물 수집 챔버(24)는 웰(14) 아래로 연장되지만 이로부터 물리적으로 분리되어 있다.
- [0112] 폐기물 수집 챔버는 선택적으로 및 바람직하게는 이에 제한되는 것은 아니지만 천공 가능한 호일, 비가요성 개방 가능 뚜껑, 가요성 개방 가능 뚜껑, 및 일방향 밸브와 같은 구조물(미도시)에 의해 커버된다. 예를 들어, 폐기물 수집 챔버를 커버하는 구조물은 호일일 수 있으며, 폐기물을 이곳에 폐기하기 전에 폐기물 수집 챔버를 노출시키도록 천공된다. 밀봉 호일은 선택적으로 동일한 위치에서 여러 번 천공될 수 있다.
- [0113] 커버링 구조물은 선택적으로 및 바람직하게는 미로의 형태일 수 있어서, 본 장치가 매우 특정한 방식으로 회전되고 뒤집힐 때, 폐기물이 카트리지를 빠져나갈 수 있다. 이를 통해 액체가 카트리지를 실수로 빠져나올 가능성을 크게 감소시킨다. 이러한 커버링 구조물은 폐기물 수집 챔버(24)만, 또는 웰(24)만 또는 폐기물 수집 챔버(24) 및 웰(14) 모두를 커버하는데 사용될 수 있다.
- [0114] 도 1d는 단일 챔버를 갖는 폐기물 수집 챔버(24)를 도시하지만, 이는 반드시 그럴 필요는 없으며, 이는 본 실시예가 다수의 분리된 챔버 또는 서브 챔버를 갖는 폐기물 수집 챔버를 고려할 수 있으며, 이는 예를 들어 폐기물을 흡수하는 스펀지 또는 흡습성 격벽에 의해 서로 분리된 이들 사이가 연결될 수 있기 때문이다. 이들 실시예는 동일한 폐기물 수집 챔버에 접근하는 것이 바람직하며, 동일한 폐기물 수집 챔버를 한 번을 초과하는 것을 방지할 때 특히 유용하며, 이 경우 각 챔버는 단일 사용 챔버이고, 폐기물이 단일 폐기된다. 대안적으로 또는 추가로, 폐기물 수집 챔버는 몇몇 진입점을 포함할 수 있다.
- [0115] 폐기물 수집 챔버 밀봉 호일 또는 웰 밀봉 호일은 도 12에 도시된 바와 같이 라벨(200)에 의해 커버될 수 있다. 선택적으로 및 바람직하게는 커버링 라벨(200)은 패턴(202)을 따라 스코어링되거나 부분적으로 절단되어, 패턴(202)에 의해 정의된 부서지기 쉬운 천공 위치를 형성한다. 선택적으로 및 바람직하게는 복수의 부서지기 쉬운 천공 위치가 존재하며, 각각은 도 12에 도시된 바와 같이 각각의 스코어링된 패턴에 의해 정의된다. 2개 이상의 인접한 스코어링된 패턴(예를 들어, 인접한 스코어링된 패턴의 각각의 쌍)은 서로 분리될 수 있다. 스코어링된 패턴은 예를 들어 십자형 또는 별 형상을 갖는다. 십자형은 직각 십자형, 예를 들어 더하기 기호의 형상, 또는 예각 십자형, 예를 들어 X 기호 형상일 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에서, 2 개 이상의 인접한 스코어링된 패턴(예를 들어, 인접한 스코어링된 패턴의 각각의 쌍)은 상이하게 배향된 십자형 또는 상이하게 형성된 십자형의 형상을 가지며, 스코어링된 패턴이 서로 분리되도록 보장한다. 스코어링된 패턴 사이를 분리하는 것은 챔버에 대한 상이한 입구 위치 또는 상이한 웰 사이의 크로스 토크(cross-talk)를 방지한다는 관점에서 유리하다.
- [0116] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 스코어링된 패턴은 직각 십자형, 예를 들어 더하기 기호의 형상, 예각 십자형, 예를 들어 X 기호의 형상이 교대로 배열되어있다.
- [0117] 카트리지 장치(10)는 선택적으로 및 바람직하게는 제 2 부재(16)를 포함한다. 본 발명의 일부 실시예에서 제 2 부재(16)는 제 1 부재(12)에 연결된다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 제 2 부재(16)는 힌지(18)에 의해 제 1 부재(12)에 연결되어(도 1d), 힌지(18)에 대한 다른 부재에 대해 두 부재(12 및 16) 중 하나의 회전을 허용한다. 바람직하게는, 힌지(18)는 회전을 허용하도록 구성되며, 부재(12 및 16) 사이에서 적어도 70° 또는 적어도 80° 또는 적어도 90°의 각도를 형성한다.
- [0118] 제 2 부재(16)는 본 발명의 일부 실시예에서, 도 13a 및 도 13b에 개략적으로 도시된 바와 같이, 제 1 부재(12)에 슬라이드 가능하게 연결될 수 있다. 이들 실시예에서, 상기 장치(10)는 제 2 부재(16)가 제 1 부재(12)를

커버하거나 부분적으로 커버하는 상태에서 사용자에게 분배될 수 있다. 사용시에, 제 2 부재(16)는 제 1 부재를 넘어 슬라이딩 되어 웰(또는 이에 제한되는 것은 아니지만 사용시 웰을 커버하는 밀봉 호일 또는 라벨과 같은 구조물)을 노출할 수 있다. 이러한 슬라이딩 후에, 제 2 부재(16)는 제 1 부재(12)로부터 완전히 분리될 수 있거나, 도 1d 및 도 1f에 도시된 것과 유사한 방식으로 제 1 부재(12)에 힌지된 상태로 유지될 수 있다. 제 2 부재(16)가 제 1 부재(12)를 넘어 슬라이딩되는 실시예에서, 상기 장치(10)의 길이는 부재(12 및 16)가 힌지(18)에 의해 연결되는 실시예에서 보다 짧다.

[0119] 제 2 카트리지 부재는 본 발명의 일부 실시예에서 이들이 연결되지 않은 방식으로 제 1 카트리지 부재와 분리될 수 있다. 이들 실시예는 이에 제한되는 것은 아니지만 자동 POC 시스템과 같이 분석을 자동으로 수행하도록 구성된 시스템에 2 개의 카트리지 부재를 개별적으로 로딩하는 것이 바람직한 경우에 유용하다.

[0120] 제 2 부재(16)는 선택적으로 및 바람직하게는 적어도 하나의 일회용 피켓 팁(111)(도 1a, 1b 및 1d에 도시됨)을 유지하기 위한 구획(20)(도 1d 및 1e에 도시 됨)을 포함한다. 선택적으로, 도 1d에 도시된 바와 같이, 1 부재(12)가 수평으로 유지되고 제 2 부재(16)가 힌지(18)를 중심으로 아래쪽으로 회전될 때, 구획(20)은 피켓 팁을 일반적으로 수직 방향(예를 들어, 중력 방향에 대해  $\pm 20^\circ$  의 편차)으로 유지한다. 다양한 예시적인 실시예에서, 하나 이상의 일회용 피켓 팁(111)은 부재(12 및 16) 중 하나의 전술한 회전 전에 이미 구획(20) 내에 바람직하게는 무균 상태로 존재한다(도 1a 및 1b 참조).

[0121] 본 발명의 일부 실시예에서, 폐기물 수집 챔버(24)는 제 2 부재(16)에 연결되거나 연장되는 뚜껑(26)으로 커버된다. 이들 실시예에서, 도 1d에 도시된 바와 같이, 제 2 부재(16)가 일반적으로 수직 방향으로 힌지될 때, 뚜껑(26)은 제 2 부재(16)와 함께 힌지되고, 수집 챔버(24)는 노출된다.

[0122] 본 실시예는 또한 폐기물 수집 챔버(24)가 제 2 부재(16)의 일부인 구조를 고려한다. 이들 실시예의 대표적인 예는 도 16a 내지 도 16d에 도시된다. 또한, 제 1 부재(12)의 일부인 제 1 폐기물 수집 챔버(24) 및 제 2 부재(16)의 일부인 제 2 폐기물 수집 챔버가 있는 실시예 또한 고려된다.

[0123] 카트리지 장치(10)는 선택적으로 및 바람직하게는 그 외벽 중 하나에 배치 된 하나 이상의 식별자(34)를 포함할 수 있다. 제한적인 것으로 간주되지 않는 도 1a 및 도 1c의 도시에서, 식별자(34)는 부재(16)의 상부 벽에 있지만, 임의의 다른 벽이 식별자(34)를 제공하는데 사용될 수 있다. 또한, 하나 이상의 식별자가 하나의 벽 이상 각각에 사용될 수 있다. 식별자(34)는 엠보싱되거나, 디보싱되거나 또는 프린팅될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 기계 판독 가능 심볼 세트, 예를 들어 1차원 또는 바코드 심볼, 2차원 또는 매트릭스 또는 영역 코드 심볼 또는 이들의 조합과 같은 임의의 유형일 수 있다. 제한 없이 자기 기록 장치, 이에 한정되는 것은 아니지만 RFID 칩과 같은 전자 칩을 포함하는 다른 유형의 식별자가 고려된다.

[0124] 식별자(34)는 웰(14)의 내용물 및/또는 체액을 분석할 대상체의 신원과 관련된 정보를 선택적으로 및 바람직하게 인코딩할 수 있다. 식별자(34)는 본 발명의 일부 실시예에서, 이에 제한되는 것은 아니지만 분석될 표적 물질의 유형에 관한 정보, 시약 관리 정보 및 분석에 사용되는 교정 곡선에 관한 정보와 같은 다른 유형의 정보를 인코딩할 수 있다. 자동 시스템, 예를 들어 POC 시스템에 식별자(34)로부터 정보를 판독하는 장치가 제공될 때, 시스템의 작업자는 종래의 POC 설정에서 오류의 주요 원인인 작업 시트를 수동으로 작동할 필요없이 그러한 장치에 카트리지 장치(10)를 로딩할 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에서, 카트리지 장치(10)가 사용되면, 식별자(34)에 대한 정보의 기록은 파괴되도록 구성되어, 특정 카트리지 장치 아이템이 사용되었는지 또는 사용되지 않는지를 판정할 수 있다. 이것은, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만 분석을 수행하기 전에 천공되거나 파열될 필요가 있는 필름(22)과 같은 필름의 밀봉에 식별자(34)를 제공함으로써 수행될 수 있다.

[0125] 본 발명의 일부 실시예에서, 제 2 부재(16)의 구획(20)은 복수의 격벽(28)으로 분할되며, 각각은 각각 하나의 피켓 팁을 유지하도록 구성된다. 격벽은 서로 분리될 수 있다(즉, 이들 사이에서 유체 연통이 없는 상태). 대안적으로, 격벽은 부분적일 수 있으며, 격벽(28)이 서로 분리되지 않고 그 사이에서 약간의 유체 연통을 허용한다.

[0126] 격벽(28)은 구획(20) 내에 임의의 기하학적 배열로 배열될 수 있다. 부재(16) 내의 격벽(28)의 배열에 대한 비제한적인 예는 도 2a 내지 도 2i에 도시된다. 도 2a, 도 2d 및 도 2g는 구획(20) 내의 격벽(28)의 내부 배열을 도시한다. 도 2b, 도 2e 및 도 2h 각각은 부재(16)가 힌지되지 않은 경우의 카트리지 장치를 도시하고, 도 2c, 도 2f 및 도 2i 각각은 수직 배향으로 힌지될 때의 부재(16)의 사시도를 도시한다. 도 2a 내지 도 2c에서, 격벽(28)의 단면은 사다리꼴의 측면을 따라 배열된다. 도 2d 내지 도 2f에서, 격벽(28)의 단면은 정사각형의 측면을 따라 배열된다. 도 2g 내지 도 2i에서, 격벽(28)의 단면은 직선을 따라 배열된다. 다른 기하학적 형태를 형성하



기 위한 배열이 또한 고려된다. 도 2a 내지 도 2i 모두가 구획(20)에 4 개의 격벽을 나타내지만, 이는 반드시 그럴 필요는 없으며, 이는 일부 적용에서 4 개 이하의 격벽이 사용될 수 있기 때문이다. 바람직하게는, 격벽의 수는 적어도 장치(10)가 사용될 분석의 수와 동일하다.

- [0127] 웰(14) 내의 물질과 구획(20) 내의 일회용 팁(111)을 유지하기 위해, 상기 장치(10)는 바람직하게는 액체(예를 들어, 체액)를 유지하도록 구성된다. 이것은 여러 가지 방법으로 수행될 수 있다.
- [0128] 본 발명의 일부 실시예에서, 상기 장치(10)는 액체(예를 들어, 체액)를 유지하기 위한 샘플 챔버(30)를 포함한다. 챔버(30)는 웰(14) 중 하나에 의해 수립 될 수 있거나, 필요에 따라 장치(10)의 추가 챔버일 수 있다. 카트리지 장치(10)가 천공 가능한 필름(22)을 포함하는 실시예에서, 필름(22)은 바람직하게는 도 2b, 도 2e 및 도 2h에 도시된 바와 같이 챔버(30)를 제외한 모든 웰(14)을 커버한다.
- [0129] 본 발명의 일부 실시예에서, 액체(예를 들어, 체액)는 별도의 용기에 제공된다. 이들 실시예에서, 장치(10)의 제 1 부재(12)는 선택적으로 및 바람직하게는 액체(예를 들어, 체액)를 함유하는 용기(40)(도 1a 내지 도 1d에 미도시하고, 도 3a 내지 도 3k 참조)를 수용하고 끼워맞게 유지하도록 구성된 공동(32)을 포함한다.
- [0130] 액체(예를 들어, 체액)를 장치(10) 내로 도입하기 위한 임의의 상기 구조는 임의의 유형의 액체(예를 들어, 체액)에 사용될 수 있다. 한정적인 것은 아니지만 바람직한 용기(40)의 사용은 체액이 전혈 또는 모세 혈관 혈액 샘플일 때이고, 한정적인 것은 아니지만 바람직한 챔버(30)의 사용은 다른 유형의 체액, 예를 들어 혈청, 비강 점액 샘플 등이다. 체액을 장치(10)에 로딩하는 절차는 선택적으로, 반드시 그럴 필요는 없지만 작동이 이루어지는 임상 설정에 기초하여 선택 될 수 있다. 예를 들어, 용기(40)의 사용은 POC 클리닉에서 유리하고, 챔버(30)의 사용은 중앙 실험실(예를 들어, 병원 또는 연구 시설)을 갖춘 시설에서 유리하다.
- [0131] 카트리지 장치(10)는 본 발명의 일부 실시예에서 챔버(30) 및 공동(32)을 모두 포함할 수 있다. 이들 실시예에서, 카트리지 장치(10)가 챔버(30)에 함유된 액체(예를 들어, 체액)의 분석을 위해 의도된 경우(예를 들어, 병원에서 채취 한 혈청 분석용), 공동(32)은 선택적으로 밀봉되고 사용되지 않으며, 카트리지 장치(10)가 용기(40)에 함유된 액체(예를 들어, 체액)의 분석을 위해 의도된 경우(예를 들어, POC 설비에서 수집된 모세 혈관 혈액의 분석용), 챔버(30)는 선택적으로 밀봉되고 사용되지 않는다. 본 발명의 일부 실시예에서, 카트리지 장치(10)는 사용 설명서를 동반한다. 예를 들어, 공동(32)이 밀봉될 때, 설명서는 액체(예를 들어, 체액)가 챔버(30) 내로 도입되고, 공동(32)이 사용되지 않아야 한다는 지시를 포함할 수 있고, 챔버(30)가 밀봉될 때, 설명서는 액체(예를 들어, 체액)가 장치(10)의 공동(32)에 로딩될 별도의 용기(예를 들어, 후술되는 용기(40))로 도입되고, 챔버(30)가 사용되지 않아야 한다는 지시를 포함할 수 있다.
- [0132] 작업자가 용기(40)와 챔버(30) 모두를 사용할 수 있는 실시예가 또한 고려된다. 이들 실시예에서, 용기(40)와 챔버(30)는 선택적으로 및 바람직하게는 다른 유형의 액체(예를 들어, 다른 유형의 체액)를 함유한다. 이에 제한되는 것은 아니지만 상기 열거된 체액의 유형과 같이 상이한 유형의 액체의 임의의 조합이 고려된다. 하나 이상의 표적 물질의 존재를 검출하거나 수준을 측정하는 것이 요구되는 경우 2개의 상이한 유형의 체액을 동일한 카트리지 장치에 로딩하는 것이 유용하며, 적어도 2개의 표적 물질은 상이한 유형의 체액에 존재할 수 있다. 예를 들어, 한 유형의 체액은 잠재적 감염에 대한 대상체의 반응을 나타내는 표적 물질의 존재를 검출하거나 그 수준을 측정하는데 사용될 수 있고, 다른 유형의 체액은 이에 제한되는 것은 아니지만 미생물(예를 들어, 박테리아, 바이러스 또는 곰팡이)과 같은 질병 유발체의 존재 또는 수준을 나타내는 표적 물질의 존재를 검출하거나 수준을 측정하는데 사용될 수 있다. 제한적인 것으로 간주되지 않는 대표적인 예로서, 용기(40)는 모세혈 혈액 샘플을 함유할 수 있고, 챔버(30)는 코 점액 샘플을 함유할 수 있다. 용기(40) 내의 모세혈 혈액 샘플은 예를 들어 숙주 단백질을 검출하기 위해 분석될 수 있고, 코 점액 샘플은 예를 들어 미생물 관련 단백질을 검출하기 위해 분석될 수 있다.
- [0133] 본 실시예는 또한 2개의 부재(12 및 16)가 서로 공선인 구조를 고려한다. 이러한 구조는 도 14a 및 도 14b에 도시된다. 웰이 열로 배열된 구조가 도시되며, 각 행에서 웰(14)과 격벽(28)은 서로 공선이다. 각 행은 단일 분석에 사용될 물질과 팁을 제공한다. 구체적으로, 특정 열의 웰(14)은 분석에 사용될 물질을 함유하고, 특정 열의 격벽(28)은 후술하는 바와 같이 분석이 실행될 팁(111)을 포함한다. 용기(40)를 수용하기 위한 공동(32)과 폐기물 수집 챔버(24)는 별도의 열에 배치될 수 있다.
- [0134] 장치(10)는 몇몇의 연결 가능한 모듈형 부품을 포함할 수 있으며, 각각은 선택적으로 제 1 및 제 2 부재의 각각의 부분을 가지며, 상이한 분석을 수행하도록 구성된다. 예를 들어, 웰(14)과 격벽(28)이 서로 공선이고 열로 배열될 때, 열은 모듈형 부품을 실행할 수 있다. 이 실시예는 도 14b에 도시되며, 복수의 웰(14)을 갖는 부재

(12) 및 팁을 유지하기 위한 구획(20)을 갖는 부재(16)를 갖는 단일 열 형태의 모듈형 부품(11a)을 나타낸다. 몇몇의 그러한 모듈형 부품(11a)은 함께 조립될 수 있고, 팁(111)은 각각의 모듈형 부품(11a)의 구획(20) 내로 도입될 수 있다. 모듈형 부품(11a)은 용기(40) 및 폐기물 수집 챔버(24)를 수용하기 위한 공동(32)을 포함하는 추가의 모듈형 부품(11b)과 추가로 조립되어, 도 14b의 우측 패널에 도시된 카트리지를 형성할 수 있다. 모듈형 접근 방식은 제조 라인 및 제품 파이프 라인과의 유연성을 허용하므로 이점이 있다. 예를 들어, 하나의 모듈형 부품(11a)은 한 세트의 단백질(예를 들어, CRP, IP10 및 TRAIL)을 검출하기 위해 제조될 수 있고, 다른 모듈형 부품(11a)은 다른 세트의 단백질(예를 들어, CRP, PCT, ILFLUENZA 관련 단백질 및 MX1)을 검출하기 위해 제조될 수 있다.

[0135] 상기 장치(10)는 임의의 형상을 가질 수 있다. 바람직하게는, 형상은 장치(10)를 수용하고 분석을 수행하는 시스템의 카트리지를 홀더와 호환 가능하다(도 11a 도 11c 참조). 도 1a 내지 도 2i 및 도 14a 및 도 14b는 장치(10)가 수평면을 따라 일반적으로 다각형 단면에 의해 정의된 형상을 갖는 실시예를 도시한다. 예를 들어, 상기 장치(10)는 바람직하게 둥근 모서리를 갖는 직육면체의 형상, 또는 바람직하게 둥근 모서리를 갖는 여러 개의 직육면체를 가질 수 있다(예를 들어, 부재(12 및 16) 각각은 둥근 모서리를 갖는 직육면체로 형성됨). 그러나, 반드시 그럴 필요는 없으며, 이는 본 발명의 일부 실시예는 수평면을 따라 둥근 단면에 의해 정의된 형상을 갖는 카트리지를 고려하기 때문이다. 이들 실시예는 도 15a 및 도 15b에 도시된다. 도 15a에 도시된 실시예에서 상기 장치(10)는 원통의 형상을 갖지만, 상기 장치(10)가 원통형 섹터의 형상 또는 다른 둥근 형상을 갖는 실시예도 고려된다.

[0136] 상기 장치(10)(예를 들어, 도 15a에 도시된 바와 같이)가 수평면을 따라 둥근 단면에 의해 정의된 형상을 갖는 실시예에서, 이는 또한 복수의 모듈형 부품으로부터 조립될 수 있다. 예를 들어, 각각의 모듈형 부품은 도 15b에 도시된 바와 같이 원통형 섹터의 형상을 가질 수 있다. 도 15a에 도시된 실시예에서, 부재(12)는 몇몇 모듈형 부품(11a)으로부터 조립되고, 각각은 복수의 웰(14) 및 팁(도시되지 않음)을 유지하기 위한 구획(20)을 함유하지만, 다른 배열도 본 발명의 일부 실시예에 따라 고려된다.

[0137] 도 3a 내지 도 3k는 본 발명의 일부 실시예에 따른 장치(10)의 공동(32)에 로딩되기에 적합한 용기(40)의 개략도이다.

[0138] 본 발명의 일부 실시예에서 용기(40)는 플랫폼 베이스(46)를 갖는다. 이들 실시예의 이점은 플랫폼 베이스(46)는 용기(40)가 책상과 같은 표면 상에 안정적으로 배치될 수 있다는 것을 보장한다. 다른 장점은 플랫폼 베이스가 이에 제한되는 것은 아니지만 식별 라벨과 같은 라벨 및 스티커를 부착하기 위한 더 많은 영역을 제공한다는 점이다. 용기(40)는 선택적으로 및 바람직하게는 액체(예를 들어, 체액)를 유지하기 위한 내부 구획(42)을 갖는다. 구획(42)은 전형적으로 부피가 약  $5\ \mu\text{l}$  내지 약  $500\ \mu\text{l}$  또는 약  $50\ \mu\text{l}$  내지 약  $350\ \mu\text{l}$  또는 약  $100\ \mu\text{l}$  내지 약  $300\ \mu\text{l}$ 이다. 이러한 부피는 특히 대상체가 어린이일 때 심리학적으로 위협받지 않는 것으로 간주되기에 충분히 작지만, 다수의 표적 물질의 정확한 측정을 허용하기 위해 여전히 충분히 많다. 구획(42)의 내벽은 선택적으로 및 바람직하게는 적어도 부분적으로 항응고제로 코팅된다.

[0139] 바람직하게는, 구획(42)은 가시광에 대해 투명하여, 실험자에게 액체(예를 들어, 체액)의 뷰(view)를 제공한다. 높이 기준 마크(44)가 선택적으로 및 바람직하게 구획(42)의 벽에 제공되어, 구획(42) 내의 액체(예를 들어, 체액)의 권장 최대 및 최소 충전 높이를 표시한다.

[0140] 용기(40)는 바람직하게는 뚜껑(48)을 포함하며, 이는 내부 구획(42)을 밀봉하여, 용기(40)를 운송하는 동안 및 선택적으로 및 바람직하게는 용기(40)를 장치(10)의 공동(32)으로 로딩하는 동안 응고, 증발, 유출, 낙하 및/또는 오염을 방지한다. 뚜껑(48)은 선택적으로 및 바람직하게는 항응고제가 산소에 노출되는 것을 방지하여, 응고를 방지하는 효능을 보존한다. 뚜껑(48)은 또한 생물학적 위험 노출이 감소되거나 전혀 없이, 용기(40)를 한 곳에서 다른 곳으로 운반 할 수 있기 때문에 유용하다. 뚜껑(48)은 또한 원격 위치(예를 들어, 소아 병동, 퇴직 가정)에서 여러 샘플을 수집하는 데 유용하다.

[0141] 뚜껑(48)은 용기(40)의 몸체에 접을 수 있거나 힌지식으로 연결될 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에서 뚜껑(48)은 천공 가능하여, 분석을 위해 구획(42)으로부터 액체(예를 들어, 체액)의 샘플을 추출할 수 있다. 이는 예를 들어 구획(42) 위에 천공 가능한 필름(50)의 형태로 뚜껑(48)의 일부를 형성함으로써 달성될 수 있다. 필름(50)은 이에 제한되는 것은 아니지만 알루미늄 라미네이트 호일, 플라스틱 필름 등과 같은 임의의 유형일 수 있다.

[0142] 본 발명의 일부 실시예에서, 용기(40)에는 파지 리브(52)가 제공되어, 작동자가 용기(40)를 편안한 방식으로 유

지할 수 있게 한다.

- [0143] 도 17a 내지 도 17f는 본 발명의 다른 실시예에서의 용기(40)의 개략도이다. 이들 실시예에서, 액체(본 예시에서 혈액)는 그 위에 밀봉 부재(172)(예를 들어, 밀봉 고무)를 갖는 모세관 수집기(170)에 의해 신체 밖으로 배출된다(도 17a). 용기(40)는 2개의 공동을 가질 수 있다: 제 1 공동(180)은 모세관 수집기(170)를 수용하고, 제 2 공동(182)은 제 1 공동(180)과 유체 연통하고, 제 1 공동(180)으로부터, 모세관 수집기(170)로부터 인출된 액체(186)를 수용하도록 구성된다.
- [0144] 액체가 모세관 수집기(170) 내에 있으면, 모세관 수집기가 용기(40)의 개구부(174)로 도입되어(도 17b), 밀봉 부재(172)가 용기의 몸체와 맞물리고 개구부(174)를 밀봉한다(도 17c). 용기(40)는 선택적으로 및 바람직하게는 밀봉 호일(178)에 의해 커버된 다른 개구부(176)를 갖는다. 사용시, 팁(111)은 장치(10)의 부재(16)로부터 당겨지고(도 17e), 부재(172)와 접촉하여 부재(172)를 천공한다(도 17d). 공기 또는 희석제는 팁(111) 밖으로 배출되어, 액체(예를 들어, 체액)를 모세관 수집기(170)로부터 용기(40)의 공동 내로 추출한다(도 17d). 그 후, 팁(111)은 호일(178)과 접촉하여 호일(178)을 천공하고, 용기(40)로부터 체액을 흡입한다(도 17f). 이 실시예에 적합한 장치(10)의 구성의 대표적인 예가 도 18a 내지 도 18c에 도시된다. 이들 실시예에서, 용기(40)를 수용하기 위한 공동(32)은 제 2 부재(16)에 형성되고, 용기(40)는 수평 방향으로 공동으로 도입된다. 부재(16)가 힌지되면, 용기(40)는 일반적으로 수직 배향하는 것으로 가정하고, 도 17d 내지 도 17f에 기술된 절차가 실행된다.
- [0145] 상기 장치(10) 및 용기(40)는 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 키트로서 제공될 수 있다. 키트는 상기 장치(10) 및 용기(40)를 동일한 포장에 또는 보다 바람직하게는 별도의 포장에 포함할 수 있다.
- [0146] 키트를 사용할 때, 용기(40)의 뚜껑(48)이 개방되고, 액체(예를 들어, 체액)는 바람직하게는 대상체로부터 직접 구획(42)으로 이송된다. 예를 들어, 체액이 혈액인 경우, 대상체의 손가락 내의 혈관이 천공될 수 있으며 대상체의 손가락이 구획(42)을 커버하도록 안내되어 혈관 혈액이 혈관을 빠져 나가고 구획(42) 내로 들어간다. 그 후 뚜껑(48)이 폐쇄되어 구획(42)을 밀봉하고, 용기(40)는 장치(10)의 공동(32)에 배치된다. 바람직하게는, 용기(40)가 예를 들어 용기(40) 및/또는 공동(32)에 장착된 스냅인 메커니즘(snap-in mechanism)(미도시)에 의해 그 위치에 적합하게 배치될 때 음향 표시(예를 들어, 클릭) 또는 기계적 멈춤쇠가 수행된다. 따라서, 용기(40)는 대상체로부터 직접 액체를 수집한 다음 카트리지 장치(10)에 있는 그대로 배치된다. 이는, 예를 들어, 모세관 장치에 의해 혈액이 먼저 수집된 다음 모세관 장치로부터 용기로 이송되는 2-단계 작동을 필요로 하는 종래의 혈액 수집 장치보다 유리하다.
- [0147] 카트리지 장치(10)와 별도의 부품으로서 용기(40)를 갖는 이점은 상이한 샘플 유형에 대해 동일한 카트리지를 사용할 수 있어, 제조 문제를 제거한다는 것이다. 예를 들어, 동일한 유형의 카트리지 장치(10)는 혈청, 혈액, 타액 등과 함께 사용될 수 있다. 다른 장점은 액체 샘플이 없는 카트리지는 냉장고에 저장될 수 있고, 카트리지로부터 액체를 샘플링하기 위해 용기(40)를 사용할 수 있다는 점이다.
- [0148] 카트리지 장치(10) 및/또는 용기(40)는 일회용 장치 분야에 공지된 임의의 재료로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 카트리지 장치(10) 및/또는 용기(40)의 부품 중 적어도 하나는 중합체 재료로 구성된다. 본 실시예에 적합한 재료의 비 제한적인 예는 폴리스티렌, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 폴리디메틸실록산(PDMS), 폴리우레탄, 폴리염화비닐(PVC), 폴리 설편, 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA), 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌(ABS) 및 유리를 포함한다.
- [0149] 카트리지 장치(10) 및/또는 용기(40) 또는 그의 하나 이상의 하위 부품은 제한 없이 스탬핑, 사출 성형, 엠보싱, 캐스팅, 블로우 성형, 기계 가공, 용접, 초음파 용접, 열 접합 및 3차원 프린팅을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 카트리지 장치(10) 및/또는 용기(40)의 하위 부품은 제한 없이 열 접합, 초음파 용접, 마찰 피팅(압입 피팅), 접착제, 또는 두 구성 요소 사이의 자연 접착을 포함하는 임의의 공지된 기술에 의해 서로 부착될 수 있다.
- [0150] 도 4 내지 도 7은 본 발명의 일부 실시예에 따른 액체(예를 들어, 체액)를 분석하기 위한 시스템(100)의 개략도이다. 시스템(100)은 POC 시스템으로서 사용될 수 있다. 시스템(100)은 이에 제한되는 것은 아니지만 카트리지 장치(10)와 같은 카트리지 장치를 수용하도록 구성된 카트리지 홀더(102), 및 분석 챔버(106)를 가지며, 분석 챔버(106)에 내장될 때 액체(예를 들어, 체액)를 분석하도록 구성된 내부 분석기 시스템(104)을 포함한다. 부재(12 및 16)가 서로 분리되는 실시예에서, 시스템(100)은 바람직하게는 2개의 카트리지 홀더(102)를 포함하여, 부재(12 및 16) 각각이 시스템(100)에 개별적으로 로딩된다. 표시의 명확성을 위해 도 4 내지 도 7는 하나의 카트리지 홀더만을 표시하지만, 본 명세서에 기술된 세부 사항이 제공되는 경우 당업자는 부재(12 및 16) 각각이

별도의 카트리지 홀더에 로딩되는 경우에 시스템(100)을 조정하는 방법을 알고 있을 것이다.

- [0151] 시스템(100)은 또한 로봇 암 시스템(108)을 포함하여, 일회용 팁(111)을 갖는 피펫(110)을 운반할 수 있다. 피펫(110)은 당업계에 공지된 바와 같이 제어 가능한 공기 치환 피펫일 수 있고, 팁(111)은 피펫(110)으로부터 분리 가능할 수 있다. 시스템(100)은 추가로 제어기(112)를 포함하며, 이는 로봇 암 시스템(108)을 제어하여, 장치(10)와 피펫(110) 사이의 상대 운동을 설정하여, 피펫(110)의 팁(111)이 적어도 카트리지 장치(10) 및 분석 챔버(106)를 순차적으로 방문한다. 제어기(112)는 선택적으로 및 바람직하게는 피펫(110)이 웰(14) 및 용기(40) 또는 챔버(30)를 방문하기 전에 장치(10)의 구획(20) 내에 팁(111) 중 하나와 연결되고 픽업하도록 보장하고(도 1d 참조), 분석 챔버(106)를 방문한 후 피펫(110)이 팁(111)을 구획(20) 내로 방출하도록 보장한다. 제어기(112)는 또한 선택적으로 및 바람직하게는 피펫(110)을 제어하여(예를 들어, 피펫(110) 내에서 피스톤 운동을 제어함으로써) 액체를 팁(111) 내로 흡입하거나 및/또는 액체를 팁(111) 밖으로 분배하도록 구성된다. 제어기(112)는 선택적으로 및 바람직하게는 데이터 프로세서(113)로부터 신호를 수신한다. 바람직하게는, 반드시 그럴 필요는 없지만 제어기(112)와 데이터 프로세서(113) 모두는 동일한 제어 보드(138) 상에 장착된다.
- [0152] 시스템(100)은 선택적으로 및 바람직하게는 그 위에 정보를 표시하기 위한 디스플레이(114)를 포함한다. 예를 들어, 디스플레이(114)는 내부 분석기 시스템(104)으로부터 디스플레이 명령어를 수신하여, 내부 분석기 시스템(104)에 의해 수행된 분석 결과를 디스플레이할 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템(100)은 예를 들어, 식별자(34)에 의해(미도시, 예를 들어, 도 1a 참조) 장치(10)에 저장된 정보를 판독하기 위한 판독기 장치(136)를 포함한다. 판독기 장치(136)는 장치(10)의 저장 유형과 호환 가능하다. 예를 들어, 장치(10)가 바코드 형태의 식별자를 포함할 때, 판독기 장치(136)는 광학 바코드 판독기 장치로서 구현될 수 있고, 장치(10)가 전자 칩, 예를 들어 RFID 칩의 형태로 식별자를 포함하는 경우 판독기 장치(136)는 RFID 판독기 장치로서 구현될 수 있다.
- [0153] 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템(100)은 예를 들어, 데이터 프로세서(113)에 의해 액세스 가능한 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록된 프로토콜 목록으로부터 프로토콜을 선택함으로써 판독기 장치(136)에 의해 판독된 정보에 기초한 분석 프로토콜을 사용한다. 대안적으로, 프로토콜 목록은 외부 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있으며, 이 경우 판독기 장치(136)에 의해 판독된 정보는 선택적으로 및 바람직하게는 네트워크를 통해 프로토콜 목록으로부터 프로토콜을 선택하는 외부 컴퓨터(미도시)로 전송되고, 이는 시스템(100)에 전송된다. 시스템(100)에 의해 실행되는 프로토콜은 제어기(112)에 대한 명령어를 포함하여, 이에 제한되는 것은 아니지만 실행될 특정 분석과 수행될 검출 방법을 포함하는 프로토콜을 수행할 수 있다.
- [0154] 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템(100)은 자기장을 인가하기 위한 자석(150)을 포함한다. 자석(150)은 필요에 따라 영구 자석 또는 전자석일 수 있다. 자석(150)은 장치(10)의 웰(14)이 고체 자성 담체 상에 고정된 항체를 함유하는 하나 이상의 웰을 포함할 때 특히 유용하다. 자석(150)에 의해 생성된 자기장은 이후 추가로 전술하고 상세히 설명된 바와 같이 피펫(110)의 팁(111)에서 다른 부품으로부터 표적 물질을 분리하기 위해 사용될 수 있다.
- [0155] 본 발명의 일부 실시예에서, 하나 이상의 자석이 존재하여, 팁(111)의 다른 부품으로부터 표적 물질을 분리하는 작업의 일부 또는 전부를 수행한다.
- [0156] 본 발명의 일부 실시예에 따른 카트리지 홀더(102)를 도시한 시스템(100)의 부분적인 개방도는 도 5a에 제공된다. 도시된 바와 같이, 이들 실시예에서, 카트리지 홀더(102)는 레버 시스템(116)을 포함하여, 카트리지 홀더(102)가 장치(10)를 수용할 때, 장치(10)의 제 2 부재(16)를 자동으로 힌지한다. 장치(10)의 제 1 및 제 2 부재가 슬라이딩 가능하게 연결된 실시예에서, 레버 시스템(116)은 제 1 부재 위로 제 2 부재를 자동으로 슬라이딩시키고, 제 2 부재를 힌지하도록 구성된다. 레버 시스템(116)은 바람직하게는 홀더(102)에 의해 장치(10)를 수용하면 자동으로 제어기(112)에 의해 제어된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 제어기(112)는 레버 시스템(116)을 제어하여, 제 2 부재(16)의 힌지 이전에 방향(118)을 따라 장치(10)를 안쪽으로 끌어당긴다. 리세스(120)는 선택적으로 및 바람직하게 제공되어, 부재(16)가 레버 시스템(116)에 의해 힌지된 후에 제 2 부재(16)를 수직 위치에 고정한다. 카트리지 장치(10)가 그 위치에 놓이면, 제어기(112)는 바람직하게는 레버 시스템(116)을 제어하여 장치(10)로부터 예를 들어 방향(122)을 따라 상향 및 전방으로 분리시킨다.
- [0157] 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템(100)은 가열 시스템(124)을 포함한다. 가열 시스템(124)은 임의의 유형일 수 있다. 가열 시스템은 전도, 복사 및/또는 대류에 의해 카트리지를 가열하도록 구성될 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에서, 가열 시스템은 전도에 의해 카트리지 장치를 가열한다. 대안적으로, 가열 시스템은 전도를 제외하고 복사 또는 대류에 의하여 카트리지 장치를 가열한다.



- [0158] 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템(124)은 저항 가열 부재(128)를 포함한다. 저항 가열이 사용될 때, 가열 시스템(124)은 바람직하게는 장치(10) 아래에 위치되고 이와 열 연통한다. 바람직하게는, 가열 시스템(124)은 스테이지(126)를 포함하며, 이는 일단 카트리지 장치(10)가 그 위치에 있으면, 카트리지 장치(10)를 아래로부터 자동으로 맞물리도록 구성된다. 이것은 한 가지 방법을 초과하여 수행될 수 있다.
- [0159] 예를 들어, 일 실시예에서, 도 5b 내지 도 5c에 도시된 바와 같이, 캠(130) 및 롤러(132)가 사용되어, 가열 부재(128)를 상승시킨다. 이들 실시예에서, 가열 시스템(124)은 또한 카트리지 장치(10)의 정렬을 용이하게 할 수 있으며, 이 경우 캠(130)은 또한 더 나은 정렬을 위해 데이터 특징부(134)를 부재(16) 내로 결합시킨다. 도 5c는 가열 시스템(124)의 분해도를 도시한다.
- [0160] 다른 실시예에서, 도 5d 내지 도 5g에서, 스테이지(126)는 스프링(미도시)에 의해 위로 바이어스되지만, 캠(130)에 의해 더 낮은 위치에 유지된다. 일단 카트리지 장치(10)가 수용되면, 캠(130)은 장치(10)에 의해 푸시되고, 스테이지(126)를 해제하여 위로 이동시킨다. 도 5e 내지 도 5g는 캠(130)의 이동의 완료 전(도 5e) 및 도중(도 5f) 및 완료 후(도 5g)의 스테이지(126)의 위치를 도시한다.
- [0161] 본 발명의 일부 실시예에 따른 로봇 암 시스템(108)을 도시한 시스템(100)의 추가 부분 배치도는 도 6a 내지 도 6c에 제공된다. 운동의 3개의 직교 데카르트 축 X, Y 및 Z가 도시되며, Z는 수직 방향을 따른다. 본 발명의 일부 실시예에서, 로봇 암 시스템(108)은 Y-Z 평면에서 평면 경로를 따라 피켓(110)을 이동시키고, 홀더(102)를 X 축을 따라 선형으로 및 선택적으로 왕복 운동하도록 구성된다. 이들 실시예는 도 6a 및 도 6b에 도시된다. 본 발명의 대안적인 실시예에서, 로봇 암 시스템(108)은 X-Z 평면에서 평면 경로를 따라 피켓(110)을 이동시키고, 홀더(102)를 Y 축을 따라 선형으로 및 선택적으로 왕복 운동하도록 구성된다. 이들 실시예는 도 6c에 도시된다. 임의의 경우에, 로봇 암 시스템(108)의 운동은 바람직하게는 피켓(110)의 팁(111)이 장치(10)의 각 웰(14)을 방문하고, 부재(16)의 구획(20)을 방문하고, 분석 챔버(106)를 방문하고, 적어도 하나의 용기(40)(장치(10)의 공동(32)에 로딩될 때) 및 챔버(30)(액체를 함유할 때)를 방문하도록 선택된다. 구획(20)이 격벽(28)으로 분할되면, 제어기(112)는 바람직하게는 로봇 암 시스템(108)을 제어하여 상이한 격벽으로부터 상이한 피켓 팁을 픽업하고 상이한 피켓 팁을 상이한 격벽으로 방출하도록 구성된다.
- [0162] 카트리지 장치(10)가 폐기물 수집 챔버(24)를 포함하는 실시예에서, 시스템(100)의 제어기(112)는 바람직하게는 로봇 암 시스템(108)을 제어하여, 분석 챔버(106)를 방문한 후 폐기물 수집 챔버(24)를 방문하도록 구성된다. 용기(40)가 카트리지 장치(10)의 공동(32)에 위치되는 실시예에서, 제어기(112)는 로봇 암 시스템(108)을 제어하여 용기(40)를 방문하도록 구성된다. 용기(40) 및/또는 카트리지 장치(10)가 천공 가능한 필름을 포함할 때, 제어기(112)는 바람직하게는 로봇 암 시스템(108)을 제어하여, 피켓(110)의 팁(111)에 의하여 필름을 천공하도록 구성된다.
- [0163] 도 7은 본 발명의 일부 실시예에 따른 내부 분석기 시스템(104)의 분해도를 도시한 개략도이다. 바람직하게는, 분석 챔버(106)는 암실이고 내부 분석기 시스템(104)은 광학 분석기이며, 이는 피켓 팁이 암실(106)에 있을 때 피켓 팁(111)(도 7에 미도시)으로부터 화학 발광 신호를 검출하도록 구성된다. 도시된 실시예에서, 암실(106)은 관형이며 튜브 홀더(140)에 의해 유지된다. 이에 제한되는 것은 아니지만 광전자증배관(photomultiplier tube, PMT)과 같은 광학 검출기(142)는 광학 신호가 챔버(106)로부터 개구(146)를 통해 광 검출기(142)로 전파하기 위한 개구부(146)를 갖는 장각 구조물(144)에 의해 챔버(106)의 측벽 상에 장착된다. 밀봉 링(148)은 선택적으로 및 바람직하게는 개구부(146)에 도입되어, 미광이 광학 검출기(142)로 들어가는 것을 방지한다.
- [0164] 본 발명자들은 챔버(106) 내의 피켓 팁의 위치의 변화, 특히 광학 검출기(142)로부터의 팁 거리의 변화에 따라 검출 감도가 변화한다는 것을 발견하였다. 도 8a 내지 도 8c는, 일단 조립된 내부 분석기 시스템(104)의 수평면을 따른 단면의 개략도이다. 챔버(106)로 일단 도입된, 피켓(110)의 팁(111)의 3 개의 상이한 수평 위치가 또한 도시된다. 도 8a 내지 도 8c에서 피켓(110)의 팁(111)과 광학 검출기(142) 사이의 거리는  $\Delta X$ 에 의해 표시된다. 도 8a 내지 도 8c는 3 개의 상이한  $\Delta X$ 의 값, 예를 들어 도 8a에서 약 5 mm, 도 8b에서 약 10 mm, 및 도 8c에서 약 15 mm에 대응한다.
- [0165] 도 9는 Hamamatsu Photonics K.K에서 구입한 PMT를 사용하여 본 발명의 일부 실시예에 따라 수행된 실험에서 얻어진, 피켓 팁이 일정한 수평 위치에서 수직으로(Z 방향을 따라) 이동할 때 검출된 광 신호를 나타내는 그래프이다. 도 9의 각 곡선은  $\Delta X$ 의 상이한(일정한) 값에 대응하며, 광학 검출기의 센서로부터의 실제 거리는 약  $8 + \Delta X$  mm이다. 약 3.5의 최대 감쇠가 관찰되었다. ET Enterprises Ltd.에서 구입한 PMT의 경우 Hamamatsu PMT의 탐지 창이 ET PMT의 탐지 창보다 작기 때문에 1.8의 작은 감쇠가 관찰되었다. 도 9에 증명된 바와 같이, 팁의 수직 위치는 수평 위치보다 덜 영향을 미친다. 본 발명자들은 또한 검출이 Y 축을 따라(광학 검출기(142)의

광축에 대해 수직으로) 팁의 수평 위치의 변화에 덜 민감하다는 것을 발견했다.

- [0166] 본 발명자들은 챔버(106)의 내벽이 적어도 부분적으로 반사 코팅에 의해 코팅되면, 팁과 광학 검출기 사이의 수평 거리의 변화에 대한 감도가 감소된다는 것을 발견하였다.
- [0167] 반사 코팅은 예를 들어 알루미늄 호일(선택적으로 및 바람직하게는 매트면), 종이 반사 코팅, 금속 반사 코팅일 수 있다. 반사 코팅은 이에 제한되는 것은 아니지만 열적 배치 또는 증기 배치, 도금 등을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 기술에 의해 챔버(106)의 내벽 상에 증착될 수 있다. 반사 코팅은 또한 호일 또는 리프(leaf)의 형태일 수 있다. 반사 코팅은 선택적으로 및 바람직하게는 적용 후 연마될 수 있거나, 연마할 필요없이 높은 수준의 반사를 생성하는 방식으로 적용될 수 있다. 보호층은 선택적으로 및 바람직하게는 반사 코팅 위에 형성되거나 증착될 수 있다. 예를 들어, 보호 산화물 유전체 코팅은 예를 들어 실리콘 제조 공정에서 패시베이션 층을 형성하기 위해 일반적으로 채용되는 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 산화물은 하부 반사 코팅에 환경 보호를 제공할 수 있다. 산화물은 추가로 또는 대안적으로 필터로서 기능하여, 특정 정의된 파장 또는 파장 범위의 반사를 보장하면서, 다른 파장 또는 파장 범위의 반사를 감소시키거나 제거할 수 있다. 따라서, 이점으로 필요 없는 파장을 억제할 수 있다.
- [0168] 도 10은 알루미늄 호일(도 10에서 "MattAllie"로 지정됨) 반사 코팅, 종이 반사 코팅 및 무반사 코팅(대조군)의 매트 면을 사용하여 본 발명의 일부 실시예에 따라 수행된 실험 동안 얻어진 광학 검출기에서의 센서로부터의 실제 거리가  $8 + \Delta X$  mm 인 경우,  $\Delta X$ 의 함수로서 강도 감쇠를 나타내는 그래프이다. 도시된 바와 같이, 강도 곡선은 반사 코팅이 없는 것보다 반사 코팅에 의한 것이 상당히 얇다. 감도는 이들 곡선의 구배에 정비례하기 때문에, 도 10은 반사 코팅의 사용이 로봇 암 시스템(108)에 필요한 위치 정확도를 감소시킨다는 것을 입증한다.
- [0169] 암실(106)은 임의의 형상 또는 형태를 가질 수 있지만, 광학 검출기(142)를 향한 반사를 향상시키는 특정 형상이 바람직하다. 바람직하게는, 암실(106)의 내부는 피펫 팁 내에서 반응에 의해 발생된 광자의 적어도 일부를 광학 검출기(142)로 반사하거나 그렇지 않으면 지향하도록 할 수 있는 물리적 형태를 갖는다. 이러한 반사는 암실(106)의 내벽으로 하나 이상의 오목한 내부 표면을 사용하여 달성될 수 있다. 적어도 일부 예에서, 오목한 내부 표면은 예를 들어 도 7에 도시된 바와 같이 일반적으로 타원형 또는 원통형일 수 있다. 암실(106)의 내벽이 일반적으로 구형 또는 반구형인 실시예가 또한 고려된다.
- [0170] 시스템(100)의 대표적인 작동 절차가 이하 도 11a 내지 도 11c를 참조하여 설명될 것이다. 분석을 수행하기 위한 물질로 채워진 웰, 힌지된 제 2 부재(16)의 구획(20) 내에 배치된 멸균 일회용 팁, 및 공동(32) 내에 배치된 용기(40)를 갖는 카트리지 장치(10)는 작업자(160)에 의해 홀더(102)로 도입되고(도 11a), 용기(40)는 이미 액체(예를 들어, 체액)를 함유한다. 대안적으로, 공동(32) 내의 용기(40) 대신에, 챔버(30)가 상술한 바와 같이 액체(예를 들어, 체액)를 포함할 수 있다. 또한 대안적으로, 장치(10)는 용기(40)에 하나의 유형 및 챔버(30)에 다른 유형의 두 가지 유형의 액체가 로딩될 수 있다. 비제한적인 예는 모세관 혈액 샘플이 용기(40) 내로 도입된 다음 장치(10)의 공동(32)에 로딩되어, 숙주(환자) 단백질의 측정을 허용하고, 코 점액 샘플(코 면봉에 의해 수집됨)이 동일한 장치(10)의 챔버(30) 내에 도입되어 미생물(예를 들어, 박테리아, 바이러스, 진균) 관련 단백질, 예를 들어 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌(hemagglutinin) 및 뉴라미니다제(neuraminidase)의 존재, 부재 또는 레벨의 측정을 허용하는 시나리오를 포함한다. 이 특정한 예시적인 실시예에서, 장치(10)는 잠재적 감염에 대한 숙주 반응 모드를 모니터링하고 질병 유발체의 존재를 검출 또는 정량화하는데 사용된다. 웰은 고체 자성 담체에 고정화된 항체, 표지된 항체 및 세척 완충제를 함유할 수 있다.
- [0171] 카트리지 장치(10)는 이후 선택적으로 및 바람직하게는 카트리지 장치(10)가 적절하게 삽입되었다는 것을 나타내기 위해 음향 표시(예를 들어, 클릭) 또는 기계적 멈춤 쇄가 실행될 때까지 시스템(100)(도 11b) 내로 전방으로 푸시된다. 레버 시스템(116)(미도시, 도 5a 참조)은 카트리지 장치(10)를 더 안쪽으로 끌어 당기고, 장치(10)의 제 2 부재(16)(도 11a 내지 도 11c에 미도시, 도 5a 내지 도 5b 참조)를 힌지시킨다. 전술한 바와 같이 가열 시스템(124)는 장치(10)의 하부에 맞물린다.
- [0172] 선택적으로, 로봇 암은 로봇 암 맨드릴을 용기의 팁 중 하나 이내로 구동함으로써 팁이 팽창되어 마찰에 의해 로봇 암에 부착됨으로써 팁 용기로부터 팁 중 하나를 픽업한다. 이후 로봇 암은 팁을 조작하여, 임의의 장애물 없이 용기를 떠나도록 한다.
- [0173] 선택적으로, 식별자(34)(미도시)에 대한 정보는 판독기(136)에 의해 판독된다. 제어기(112)는 장치(10)와 피펫(110) 사이의 상대 운동을 설정하여, 피펫(110)이 구획(20)을 방문하고, 구획(20)의 새로운 팁 중 하나에 연결

된다(도 11a 내지 도 11c에 미도시, 도 1a, 1b, 1d, 5a 및 5b 참조). 이어서, 제어기(112)는 장치(10)와 피펫(110) 사이의 상대 운동을 설정하여, 용기(40) 또는 챔버(30) 및 각각의 웰을 방문함으로써, 피펫(110)이 팁(111)으로 액체(용기(40) 또는 챔버(30)로부터) 뿐만 아니라 고체 자성 담체에 고정된 항체를 흡입한다. 제어기(112)는 또한 피펫(110)이 각각의 웰로부터 세척 완충제를 팁(111) 이내로 흡입하고, 팁(111)이 자석(150)(미도시, 도 4 참조)에 근접하도록 피펫(110)을 이동시킨다. 자석(150)에 의해 생성된 자기장은 피펫(110)의 팁(111)에서 다른 성분들로부터 고체 자성 담체, 따라서 또한 표적 물질을 분리시키며, 고체 자성 담체는 피펫(110)의 팁(111)의 측벽에 집중된다. 고체 자성 담체가 측벽에 위치하는 동안, 제어기(112)는 피펫(110)이 자성 담체에 고정되지 않은 임의의 성분을 포함하여, 세척 완충제를 팁(111)으로부터 장치(10)의 폐기물 수집 챔버 내로 방출하게 한다.

- [0174] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 2개의 자석이 사용되어 다른 물질로부터 표적 물질의 분리를 달성할 수 있다. 하나의 자석은 고체 담체를 팁 벽으로 끌어 당기는 데 사용될 수 있고, 다른 자석이 이후 사용되어 자기장을 변화시키며, 피펫이 폐기물을 방출할 때, 고체 담체를 끌어당기는데 사용된 자기장으로 달성할 수 있는 것보다 큰 효능으로 표적 물질이 유지된다.
- [0175] 이어서 제어기(112)는 피펫(110)이 각각의 웰로부터 표지된 항체를 팁(111) 이내로 흡입하게 한다. 표지된 항체는 자성 담체 상의 표적 물질에 결합한다. 이어서 제어기(112)는 선택적으로 및 바람직하게는 피펫(110)의 팁(111)을 억제 용액에 의해 팁(111)의 외벽과 접촉시키기 위해 억제 용액을 함유하는 웰 내로 이동시킬 수 있다. 바람직하게는, 억제 용액은 팁으로 들어가지 않는다. 이것은 억제 용액을 팁(111)으로 흡입하도록 피펫(110)을 작동시키지 않음으로써 보장될 수 있다.
- [0176] 제어기(112)는 내부 분석기 시스템(104)에 의한 분석을 위해 피펫(110)의 팁(111)을 챔버(106) 내로 이동시키며, 이는 분석을 위해 프로세서(113)를 선택적으로 및 바람직하게 사용한다. 예를 들어, 프로세서(113)는 시스템(104)의 광학 검출기로부터 신호를 수신하고, 신호의 강도에 기초하여 액체(예를 들어, 체액) 내의 표적 물질의 존재, 부재 또는 레벨을 결정할 수 있다.
- [0177] 팁(111)의 외벽이 억제 용액과 접촉되면, 팁(111)은 바람직하게는 상기 접촉 직후 챔버(106)로 진입한다. 놀랍게도 본 발명자들은 이러한 절차가 비특이적 효소 활성의 가능성을 상당히 감소시킨다는 것을 발견하였다.
- [0178] 분석이 완료되면, 제어기(112)는 피펫(110)의 팁(111)이 장치(10)의 힌지된 제 2 부재(16)의 구획(20)(도 11a 내지 도 11c에 미도시, 도 1a, 도 1d, 도 5a 참조)에 들어갈 때까지 장치(10)와 피펫(110) 사이의 상대 운동을 설정한다. 제어기(112)는 피펫(110)의 팁(111)을 구획(20) 내로 방출한다.
- [0179] 선택적으로, 본 발명의 일부 실시예에서, 구획(20) 내의 지정된 위치에 팁을 배치한 후, 팁은 로봇에 의해 방출되고, 이후 팁의 너비 보다는 좁으나 로봇 암 맨드릴의 너비보다 넓은, 고정된 또는 움직이는 기계적 포크형 구조물을 통해 위로 이동한다. 이후 팁은 맨드릴에서 멀어지고, 로봇 암이 기계식 포크형 구조물을 통해 운동을 계속하면 팁이 방출된다.
- [0180] 선택적으로 및 바람직하게는, 제어기(112)는 로봇 암(108)이 구획(20)으로부터 다른 새로운 피펫 팁을 픽업하게 하고, 동일한 작동 카트리지의 다른 웰 세트에 상기 작동 프로토콜을 반복함으로써 다른 분석을 수행한다. 프로세서(113)는 디스플레이(114)를 지시하여, 수행된 분석 중 하나 이상으로부터 획득된 결과를 디스플레이할 수 있다.
- [0181] 선택적으로 및 바람직하게는, 시스템은 카트리지가 시스템에 로딩될 필요가 있을 때 및 장치로부터 카트리지가 배출될 때 개방되는 도어 메커니즘을 갖는다. 다른 모든 경우에는 도어가 폐쇄되어, 작업자가 분석기의 내부 부품에 접근하는 것을 방지한다.
- [0182] 본 발명의 일부 실시예에서, 장치(10) 및 시스템(100)은 교정 및 테스트 절차를 거친다. 카트리지 장치(10) 및 시스템(100)을 테스트하기 위한 교정 액체 및 보조 액체는 점적기에 저장되고, 피펫의 사용을 피하기 위해 액적으로 카트리지 장치(10)에 넣는다. 교정 액체를 포함하는 바이알은 노즐이 있는 바이알 내에 보관될 수 있다. 작업자는 바이알 노즐을 샘플 챔버(30) 내로 기울이고, 샘플 챔버(30)에 미리 결정된 수의 액적을 적용할 수 있다. 본 발명자들은 이것이 교정 유체를 샘플 웰에 분배할 때, 기포 형성 가능성을 감소시킨다는 것을 발견하였다.
- [0183] 시스템(100)의 일부 실시예에 따르면,  $X_{cm} \times Y_{cm} \times Z_{cm}$ 의 치수를 가지며, X, Y 및 Z 각각은 약 75 내지 약 125, 예를 들어, 시스템의 일부 실시예에 따르면,  $X_{cm} \times Y_{cm} \times Z_{cm}$ 의 치수를 가지며, X, Y 및 Z 각각은 약 35 내지 약 65, 예를 들어, 약 50이다. 시스템의 일부 실시예에 따르면  $X_{cm} \times Y_{cm} \times Z_{cm}$ 의 치수를 가지며, X, Y 및

Z 각각은 약 16 내지 약 30, 예를 들어, 약 23이다. 시스템의 일부 실시예에 따르면  $X_{cm} \times Y_{cm} \times Z_{cm}$ 의 치수를 가지며, X 및 Y 각각은 약 20 내지 약 26, 예를 들어, 약 23이고, Z은 약 26 내지 약 34, 예를 들어, 약 30이다.

- [0184] 본 명세서에 사용된 용어 "약(about)"은  $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0185] "예시적인(exemplary)"이라는 단어는 본 명세서에서 "예, 사례 또는 예시로서 제공하는(serving as an example, instance or illustration)"을 의미하는 것으로 사용된다. "예시적인" 것으로 설명된 임의의 실시예는 반드시 다른 실시예보다 바람직하거나 유리한 것으로 해석되거나 및/또는 다른 실시예로부터 특징의 통합을 배제하는 것은 아니다.
- [0186] "선택적으로(optionally)"라는 단어는 본 명세서에서 "일부 실시예에서 제공되고 다른 실시예에서는 제공되지 않음(is provided in some embodiments and not provided in other embodiments)"을 의미하는 것으로 사용된다. 본 발명의 임의의 특정 실시예는 그러한 특징이 충돌하지 않는 한 복수의 "선택적" 특징을 포함할 수 있다.
- [0187] 용어 "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포함하다(includes)", "포함하는(including)", "갖는(having)" 및 이들의 조합은 "포함하지만 이에 제한되지 않는(including but not limited to)"을 의미한다.
- [0188] 용어 "구성되는(consisting of)"은 "포함하고 이에 제한되는(including and limited to)"을 의미한다.
- [0189] 용어 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"은 조성물, 방법 또는 구조가 추가 성분, 단계 및/또는 부분을 포함할 수 있지만, 추가 성분, 단계 및/또는 부분이 청구된 구성, 방법 또는 구조의 기본 및 신규 특성을 실질적으로 변경하지 않는 경우에만 포함한다.
- [0190] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나(a)", "하나(an)" 및 "그(the)"는 문맥상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한 복수의 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "하나의 화합물(a compound)" 또는 "적어도 하나의 화합물(at least one compound)"은 이들의 혼합물을 포함하는 복수의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0191] 본 출원 전체를 통해, 본 발명의 다양한 실시예는 범위의 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 설명은 단지 편의성 및 간결성을 위한 것이며, 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 모든 가능한 하위 범위 및 그 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등등, 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [0192] 수치 범위가 본 명세서에서 표시될 때마다, 이는 표시된 범위 내에 임의의 인용된 숫자(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 문구 제 1 표시 번호와 제 2 표시 번호 사이의 "범위/범위(ranging/ranges between)" 및 제 1 표시 번호에서 제 2 표시 번호 "까지(to)"의 "범위/범위(ranging/ranges from)"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되며, 제 1 및 제 2 지시 번호와 그 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하도록 의도된다.
- [0193] 명확성을 위해, 별도의 실시예들과 관련하여 설명된 본 발명의 특정 특징들은 또한 단일 실시예에서 조합하여 제공될 수 있다는 것이 이해된다. 반대로, 간결성을 위해, 단일 실시예와 관련하여 설명된 본 발명의 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위 조합으로 또는 본 발명의 임의의 다른 실시예에서 적합한 것으로 제공될 수 있다. 다양한 실시예들과 관련하여 설명된 특정 특징들은 실시예들이 그러한 부재 없이도 동작하는 한, 이들 실시예들의 필수 특징으로 간주되지 않아야 한다.
- [0194] 부속서(ANNEX)
- [0195] 본 명세서에 제시된 단백질 명칭은 예로서 주어진다는 것이 이해될 것이다. 많은 대안적인 명칭, 별칭, 변형, 이성질체 및 변형이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 모든 대안적인 단백질 명칭, 별칭, 변형 이성질체 및 변형을 포함하도록 의도된다.
- [0196] 유전자 생성물은 국제 인간 게놈 기구 명명위원회(HGNC)가 지정한 공식 문자 약어 또는 유전자 기호에 따라 식별되며 Entrez Gene로 잘 알려져 있는 미국 국립 생명 공학 정보 센터(NCBI) 웹 사이트에서 제출한 날짜에 기재되어 있다.
- [0197] **TRAIL**: 이 유전자에 의해 암호화된 TNF 관련 세포 사멸 유발 리간드(TNF Related Apoptosis Inducing Ligand, TRAIL) 단백질은 중앙 피사 인자(TNF) 리간드 계열에 속하는 사이토카인이다. 유전자의 다른 이름은 AP02L,



TNF-관련 세포 사멸-유발 리간드, TNFSF10 및 CD253을 제한없이 포함한다. TRAIL은 멤브레인 결합 형태 및 가용성 형태로 존재하며, 이들 모두는 형질 전환된 종양 세포와 같은 상이한 세포에서 세포사멸을 유도할 수 있다. 이 단백질은 TNFRSF10A/TRAILR1, NFRSF10B/TRAILR2, NFRSF10C/TRAILR3, TNFRSF10D/TRAILR4 및 가능하면 NFRSF11B/OPG와 같은 TNF 수용체 슈퍼 패밀리의 일부 구성원에 결합한다. 이 단백질의 활성화는 세포 사멸을 유도할 수 없는 NFRSF10C/TRAILR3, TNFRSF10D/TRAILR4 및 NFRSF11B/OPG와 같은 디코이(decoy) 수용체에 결합함으로써 조절될 수 있다. MAPK8/JNK, caspase 8 및 caspase 3의 활성화를 유도하기 위해 이 단백질의 수용체에 결합하는 것으로 보여진다. 다른 이성체를 암호화하는 대안적으로 스플라이싱된 전사 변이가 이 유전자에서 발견되었다. TRAIL은 균질 구조를 갖는 가용성 형태를 생성하기 위해 세포 표면으로부터 단백질 가수분해에 의해 절단될 수 있다.

[0198] 일부 실시예에 따르면, 웰(14) 중 적어도 하나는 가용성(즉, 분비된) 형태의 TRAIL과 결합하는 항체를 함유한다.

[0199] 일부 실시예에 따르면, 웰(14) 중 적어도 하나는 TRAIL의 막 형태와 결합하는 항체를 포함한다.

[0200] 일부 실시예에 따르면, 웰(14) 중 적어도 하나는 TRAIL의 막 형태와 결합하는 항체를 함유하고, 웰(14) 중 적어도 하나는 분비된 형태의 TRAIL과 결합하는 항체를 함유한다.

[0201] **IP10:** 이 유전자는 CXC 서브 패밀리의 케모카인 및 수용체 CXCR3에 대한 리간드를 암호화한다. 이 단백질을 CXCR3에 결합시키면 단핵 세포의 자극(stimulation of monocytes), 자연 살해자(natural killer) 및 T 세포 이동(T-cell migration), 및 접착 분자 발현 조절(modulation of adhesion molecule expression)을 포함하는 다면발현효과가 나타난다. 유전자의 다른 이름은 제한 없이: IP-10, CXCL10, 감마-IP10, INP10 및 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 10을 포함한다.

[0202] **CRP:** C-반응성 단백질; CRP의 다른 별칭에는 제한 없이 RP11-419N10.4 및 PTX1이 포함된다. 이 유전자에 의해 암호화되는 단백질은 펜타신 패밀리에 속한다. 그것은 외부 병원체 및 숙주의 손상된 세포를 인식하고 혈액 내의 체액성 및 세포성 이펙터 시스템과 상호 작용하여 그들의 제거를 시작하는 능력에 기초하여 여러 가지 숙주 방어 관련 기능에 관여한다. 따라서 조직 손상, 감염 또는 기타 염증성 자극에 대한 급성기 반응에서 혈장 내 단백질의 레벨이 크게 증가한다. CRP는 숙주 방어와 관련된 몇 가지 기능을 다음과 같이 나타낸다: 이는 포스포릴콜린에 대한 칼슘 의존성 결합을 통해 응집, 박테리아성 캡슐 팽창, 식균 작용 및 보완 고정을 촉진한다.

[0203] **IL1RA:** 이 유전자에 의해 암호화되는 단백질은 인터루킨 1 수용체 패밀리에 속하는 사이토카인 수용체이다. 이 단백질은 인터루킨 알파(IL1A), 인터루킨 베타(IL1B) 및 인터루킨 1 수용체, 타입 I(IL1R1/IL1RA)의 수용체이다. 이는 많은 사이토카인 유도 면역 및 염증 반응에 관여하는 중요한 중재자이다. 유전자의 추가적인 이름은 제한 없이 CD121A, IL-1RT1, p80, CD121a 항원, CD121A, IL1R 및 IL1ra를 포함한다.

[0204] **PCT:** 프로칼시토닌(Procalcitonin, PCT)은 호르몬 칼시토닌의 펩타이드 전구체이며 후자는 칼슘 항상성과 관련이 있다. 프로칼시토닌(Procalcitonin, "pCT")은 116 개의 아미노산으로 구성되고 약 13,000달톤의 분자량을 갖는 단백질이다. 이는 갑상선의 C 세포에 의해 정상적인 대사 조건하에서 생성되고 분비되는 칼시토닌의 프로호르몬이다. pCT 및 칼시토닌 합성은 141개의 아미노산을 포함하는 전구체 펩타이드인 프리-칼시토닌(pre-pCT)의 전사에 의해 개시된다. 인간 pre-pCT의 아미노산 서열은 1984년 Moulic et al. FEB Letters, 167:93-97에 게재되었다. pCT는 신호 펩타이드(pre-pCT의 처음 25개 아미노산)의 절단 후에 형성된다.

[0205] **SAA:** 아포리포단백질(apolipoproteins)의 혈청 아밀로이드 A 패밀리의 구성원을 암호화한다. 암호화된 단백질은 염증 및 조직 손상에 대한 반응으로 고도로 발현되는 주요 급성기 단백질이다. 이 단백질은 또한 HDL 대사 및 콜레스테롤 항상성에 중요한 역할을 한다. 이 단백질의 높은 수치는 동맥 경화증, 류마티스 관절염, 알츠하이머병 및 크론병과 같은 만성 염증성 질환과 관련이 있다. 이 단백질은 특정 종양의 잠재적인 바이오 마커일 수도 있다. 교대로 스플라이싱하면 동일한 단백질을 암호화하는 여러 가지 전사 변이가 생긴다.

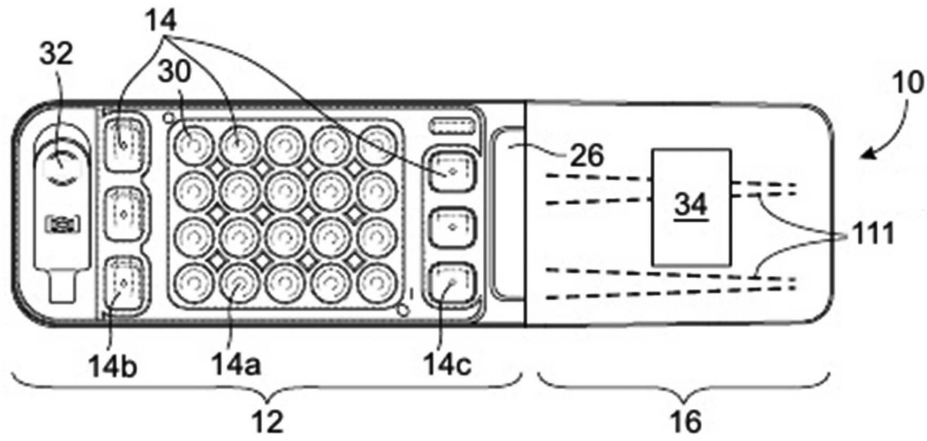
[0206] 본 발명이 이의 특정 실시예와 관련하여 설명되었지만, 많은 대안, 수정 및 변형이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 첨부된 청구 범위의 사상 및 넓은 범위에 속하는 모든 그러한 대안, 수정 및 변형을 포함하도록 의도된다.

[0207] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 참조로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참고로 전체적으로 포함된다. 또한, 본 출원에서 임의의 참조의 인용 또는 식별은 이러한 참조가 본 발명의 선행 기술로서 이용 가능하다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 섹션의 제목이 사용되는 한, 반드시 제목을 제한하는 것은

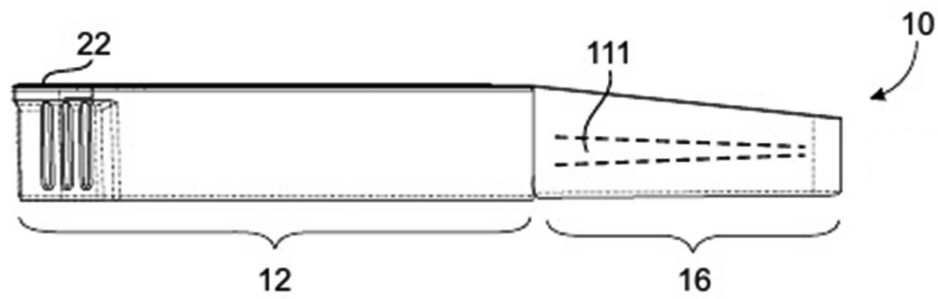
로 해석해서는 안된다.

도면

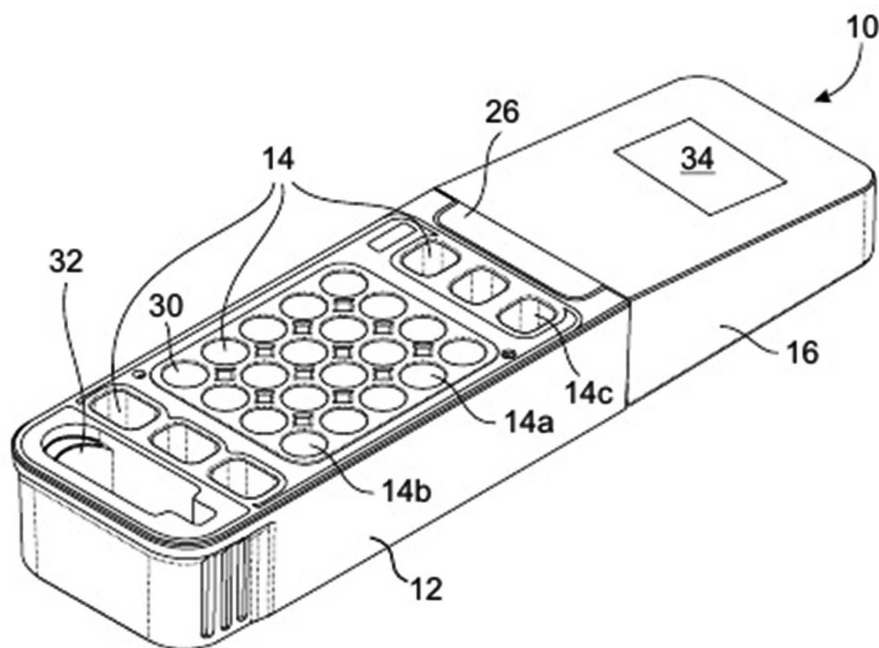
도면1a



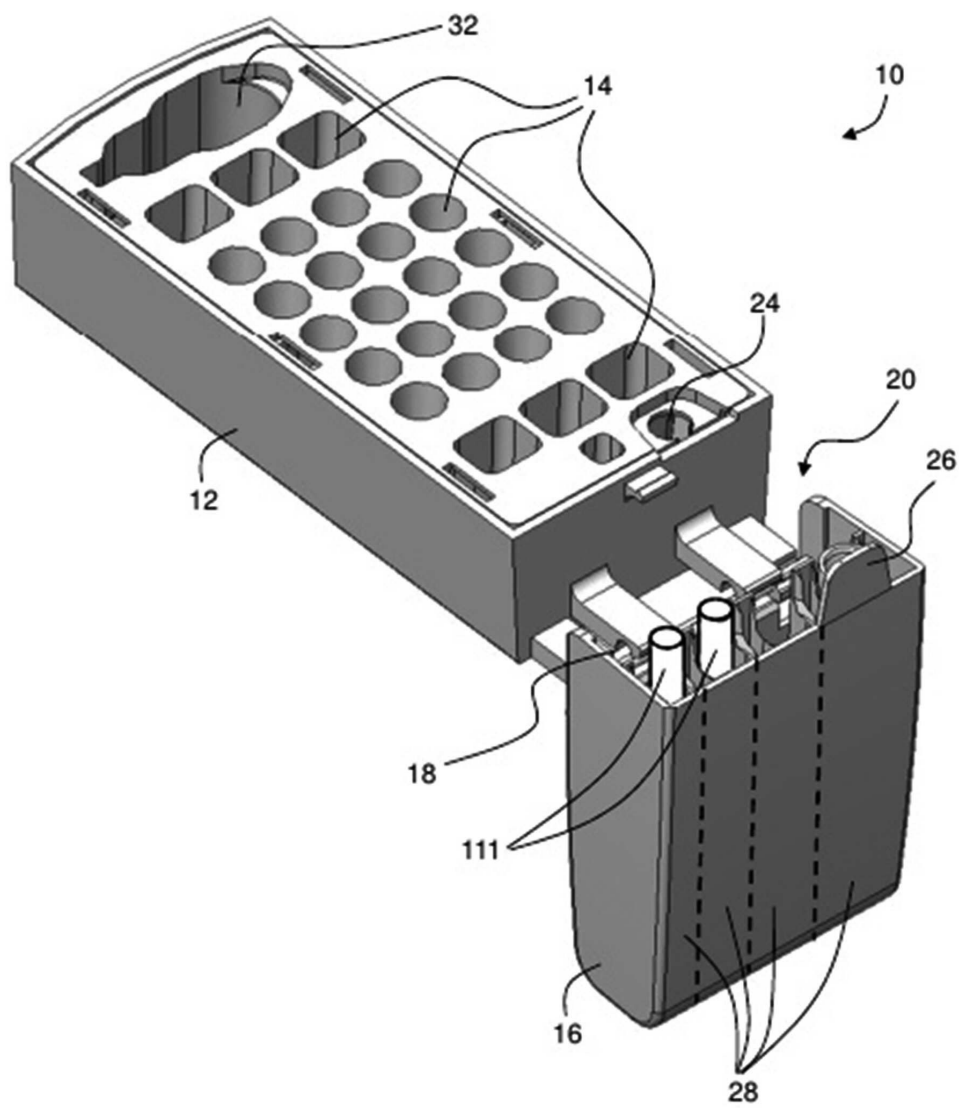
도면1b



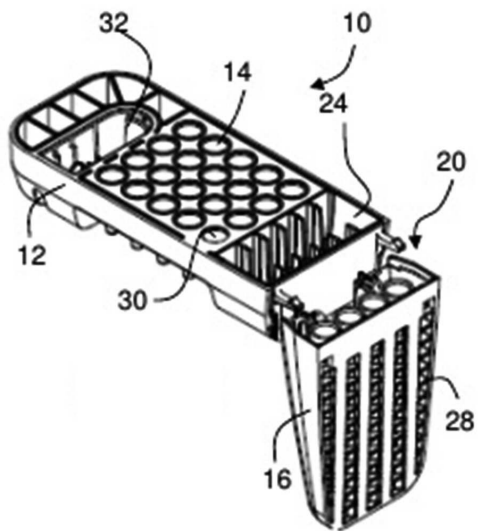
도면1c



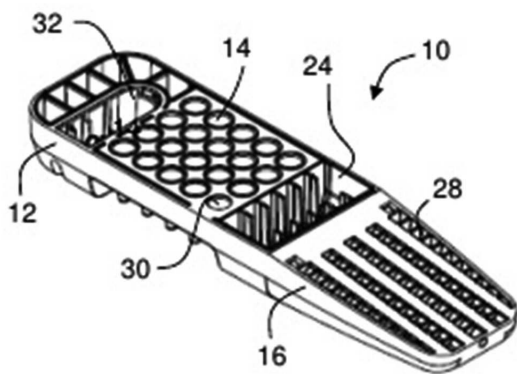
도면1d



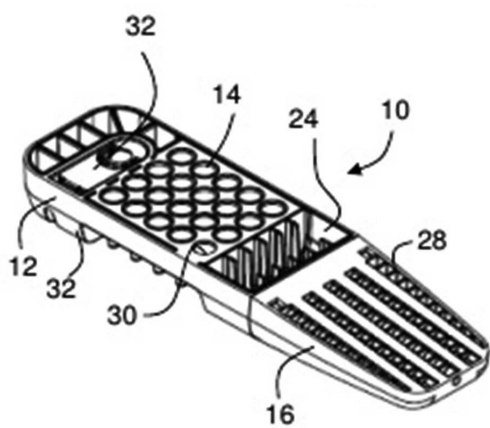
도면1e



도면1f

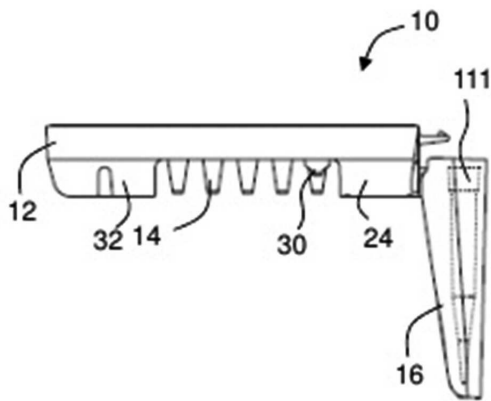


도면1g

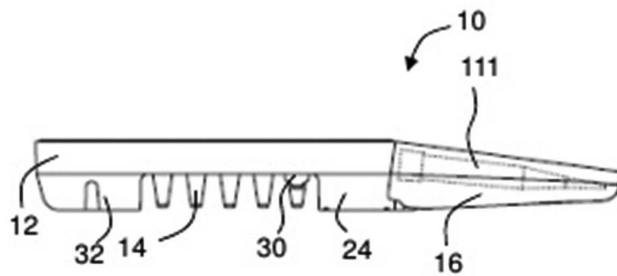




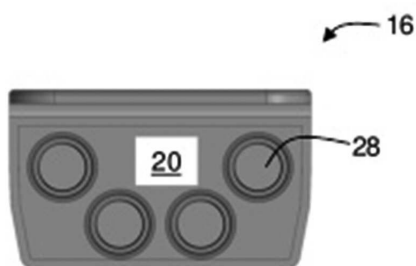
도면1h



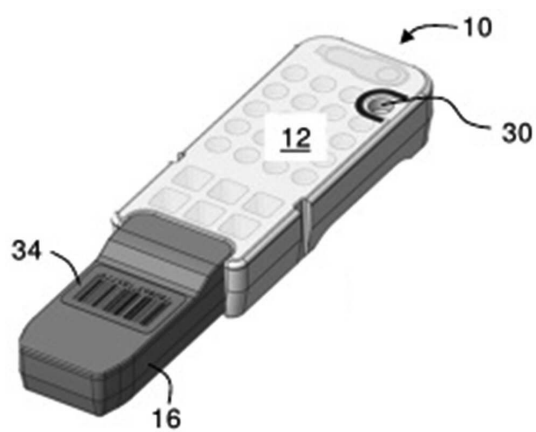
도면1i



도면2a



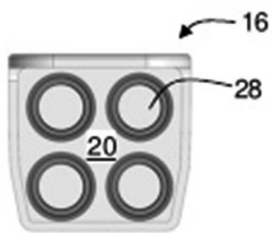
도면2b



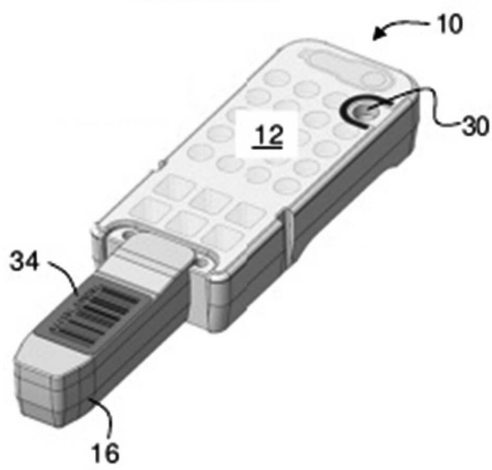
도면2c



도면2d



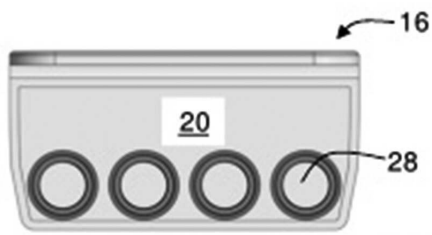
도면2e



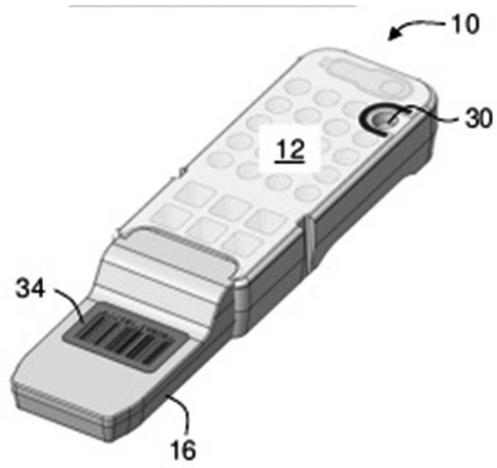
도면2f



도면2g



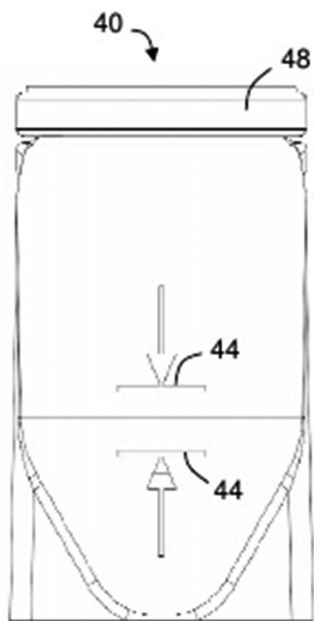
도면2h



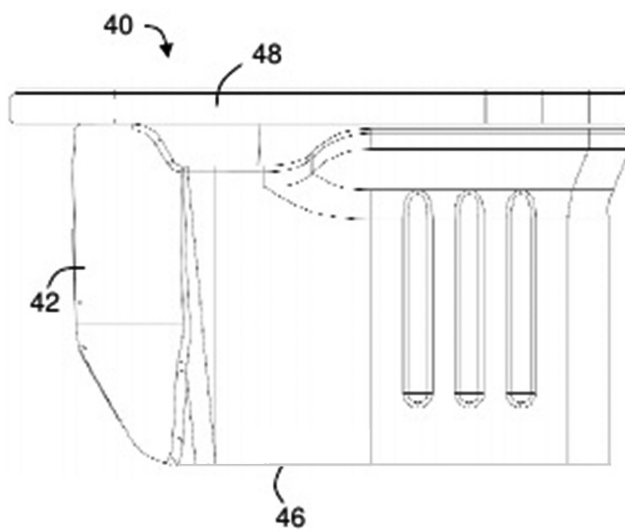
도면2i



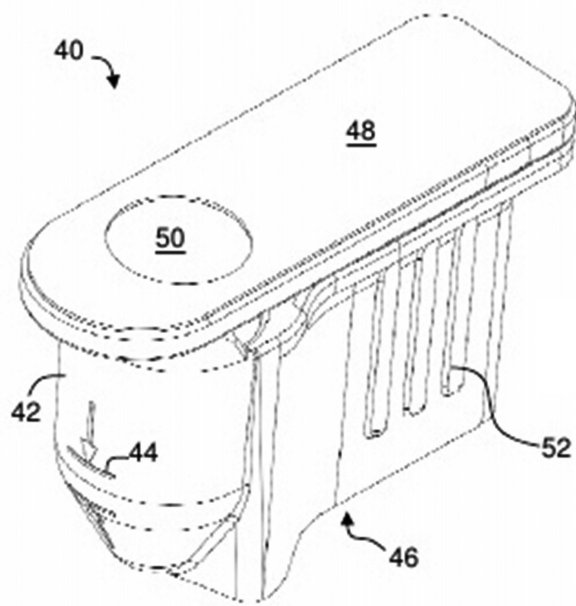
도면3a



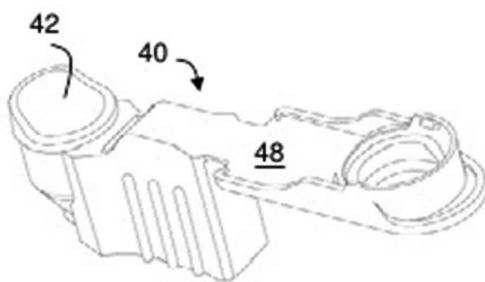
도면3b



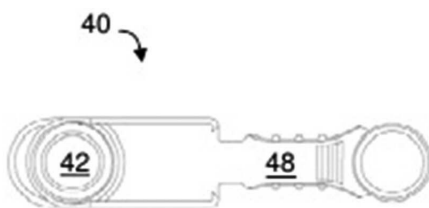
도면3c



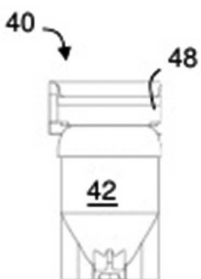
도면3d



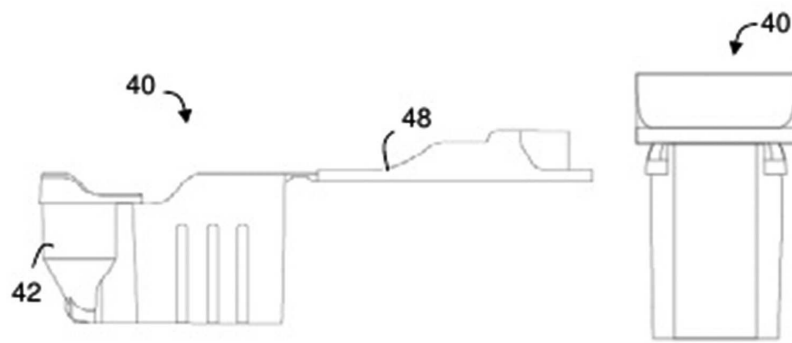
도면3e



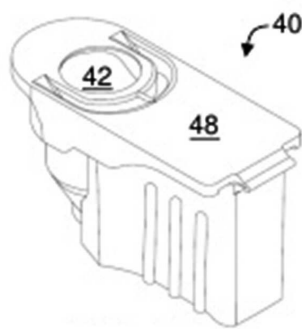
도면3f



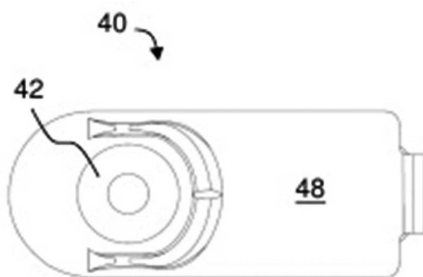
도면3g



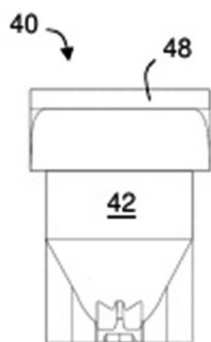
도면3h



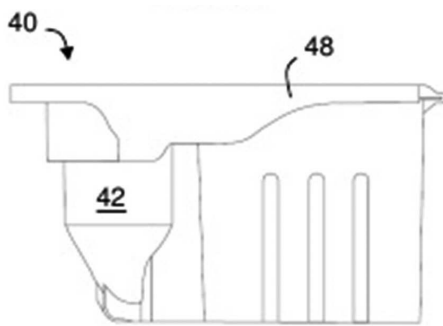
도면3i



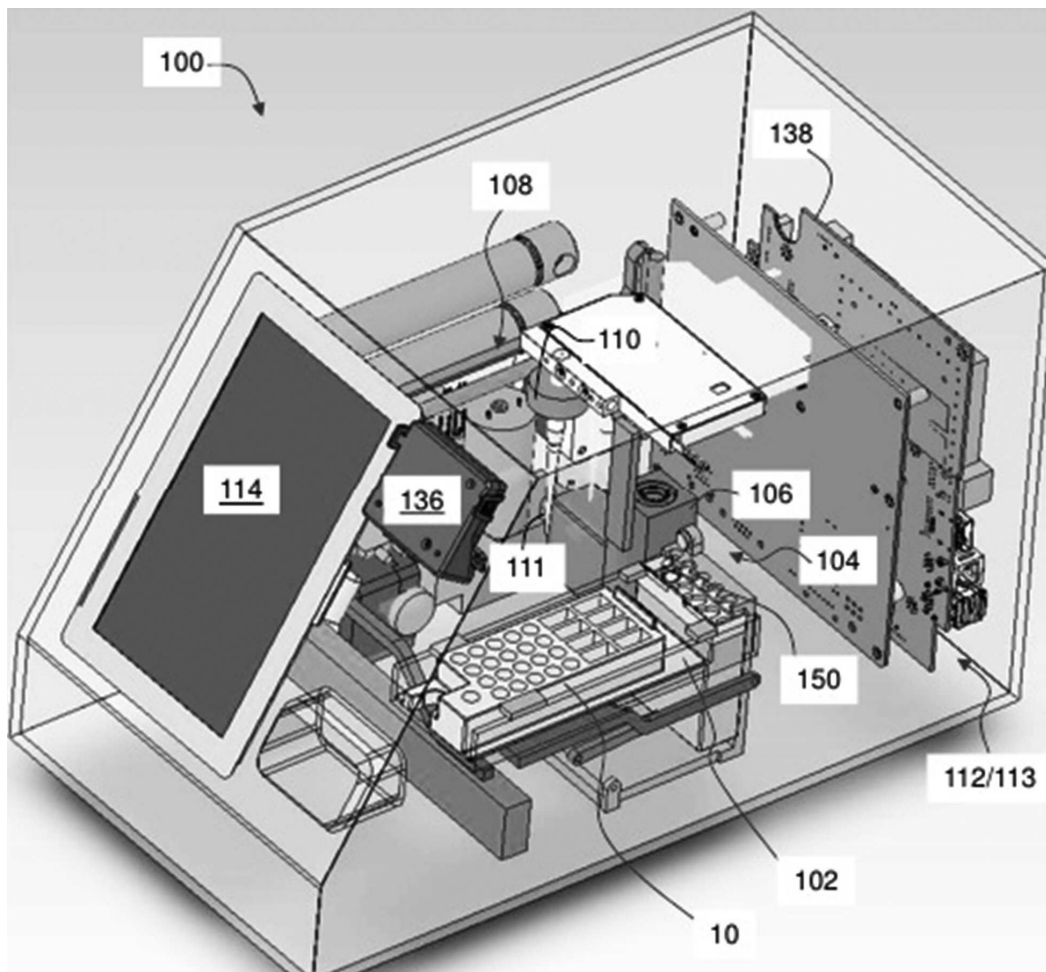
도면3j



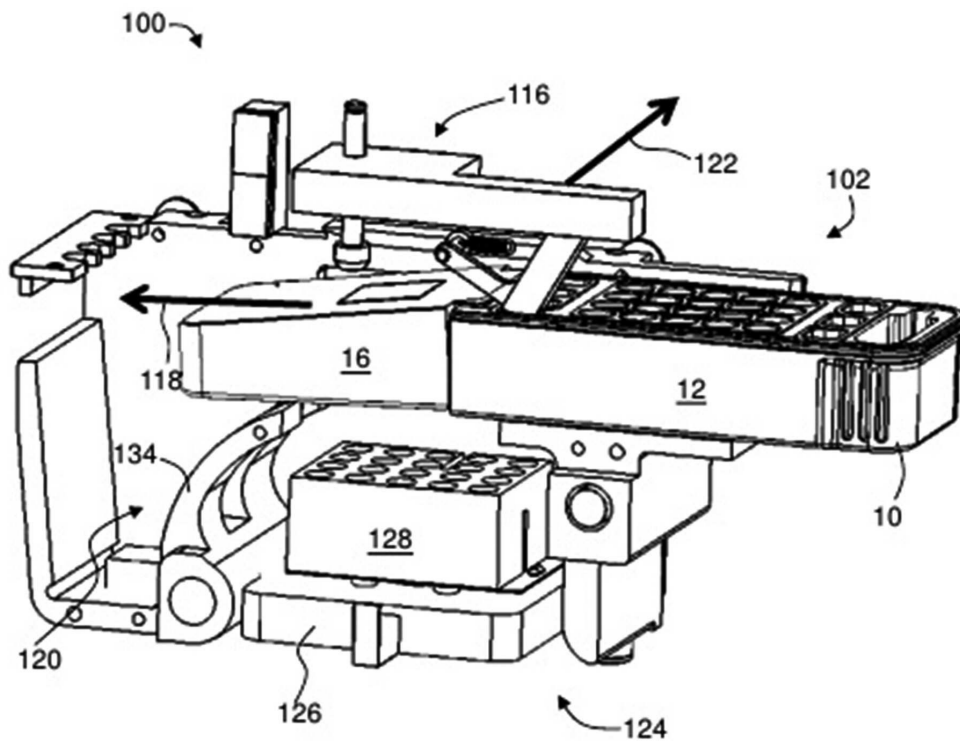
도면3k



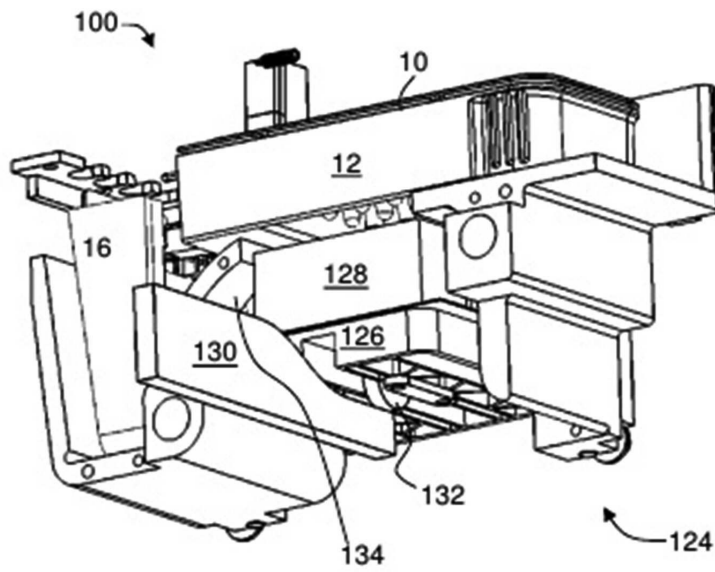
도면4



도면5a

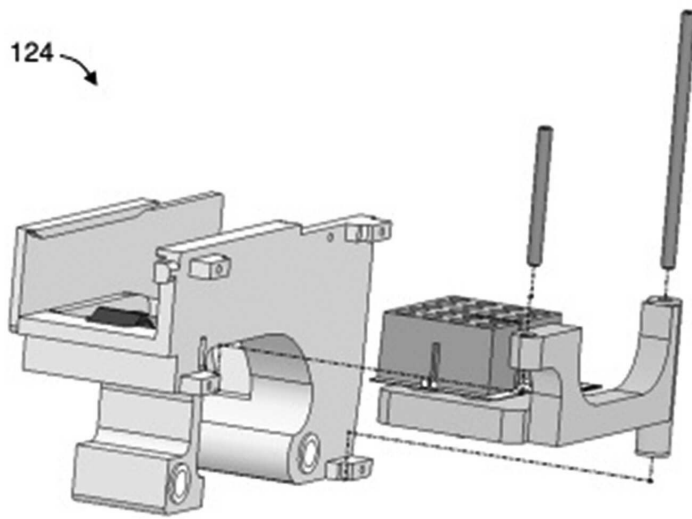


도면5b

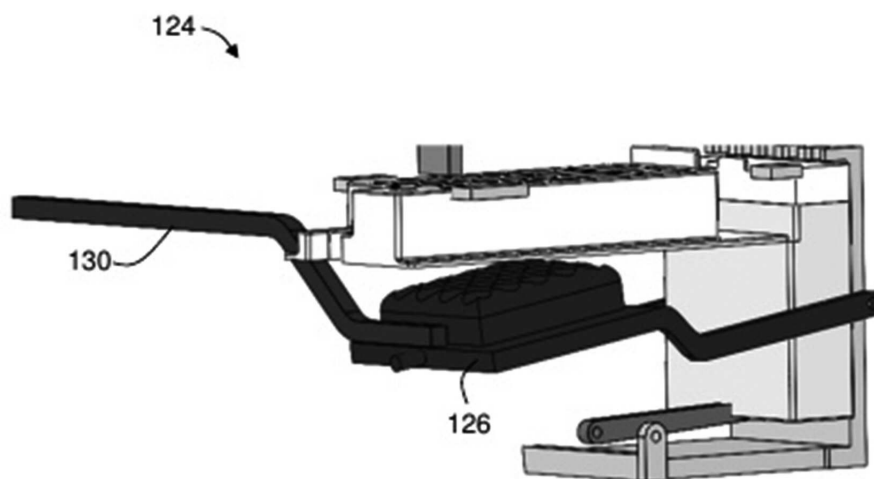




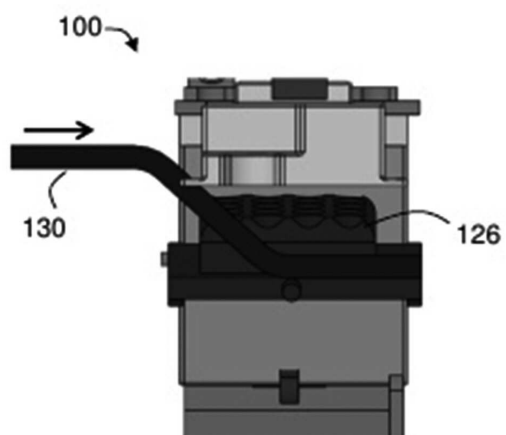
도면5c



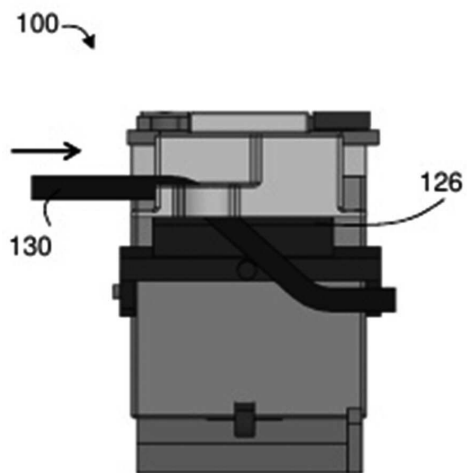
도면5d



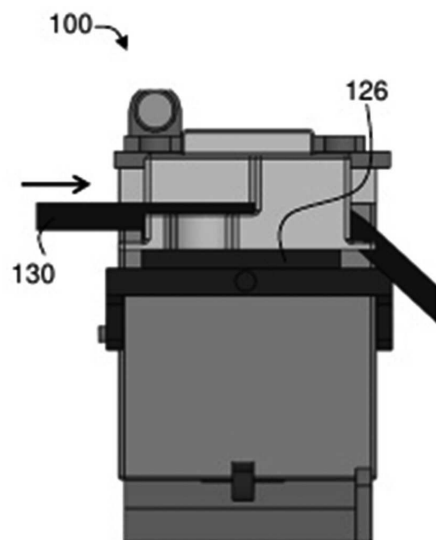
도면5e



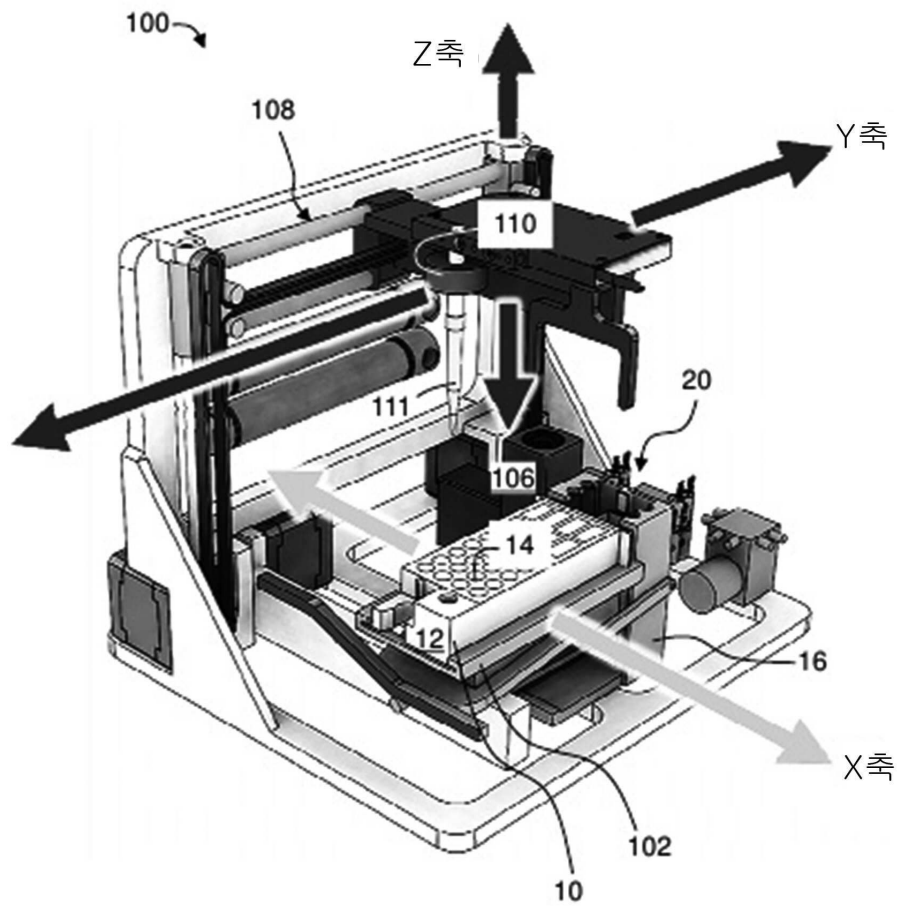
도면5f



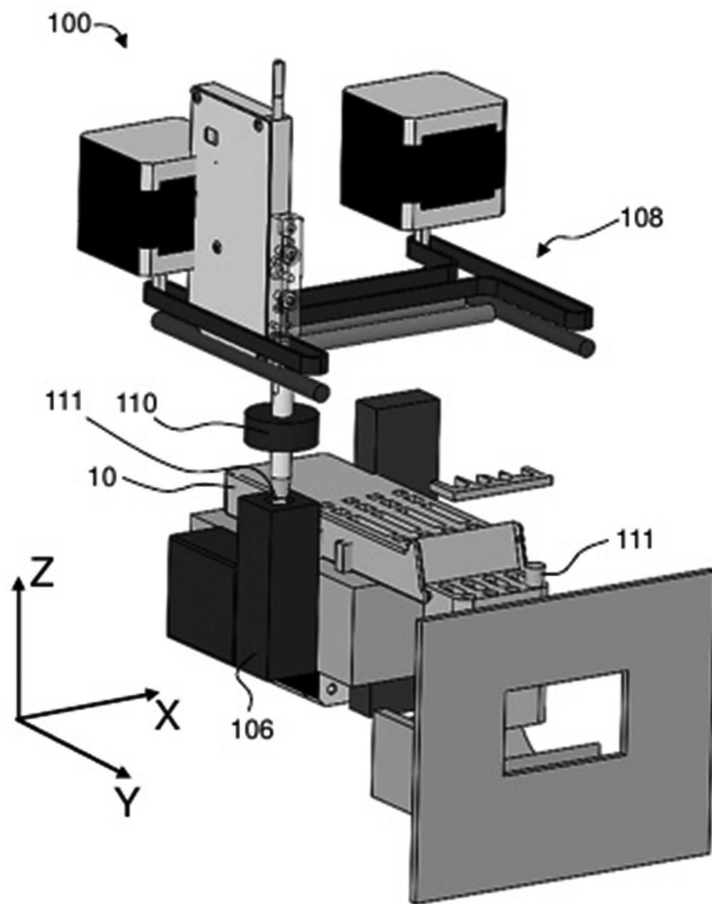
도면5g



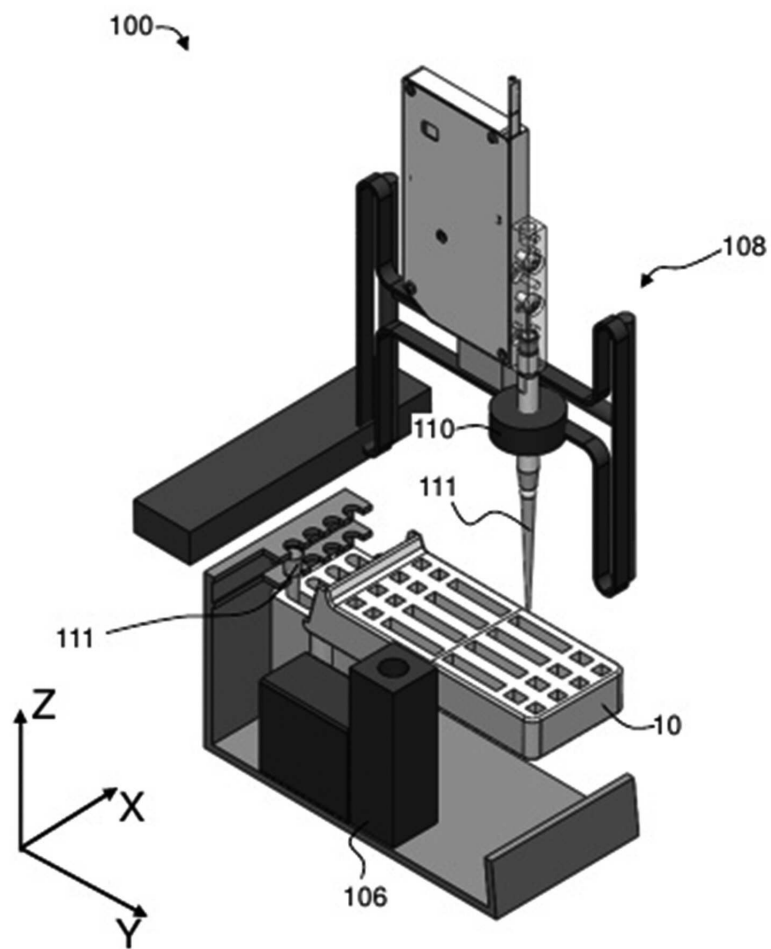
도면6a



도면6b

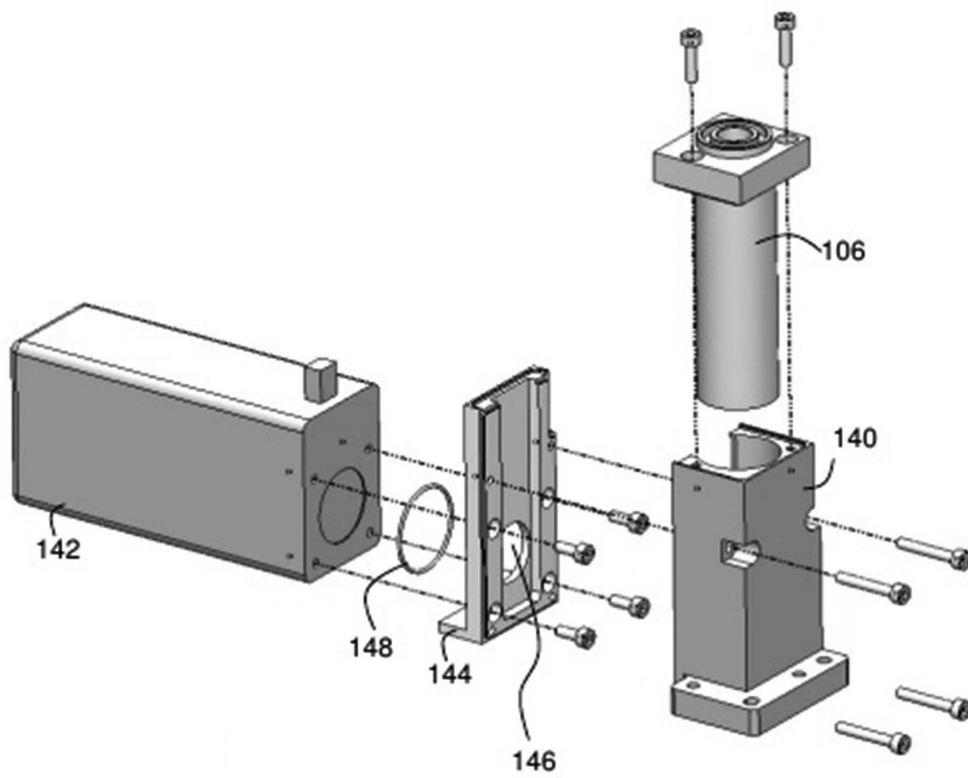


도면 6c

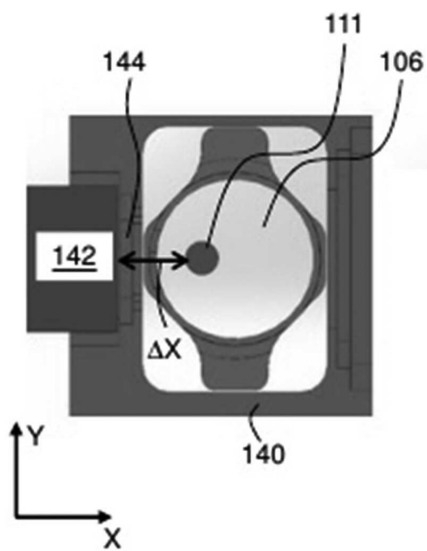




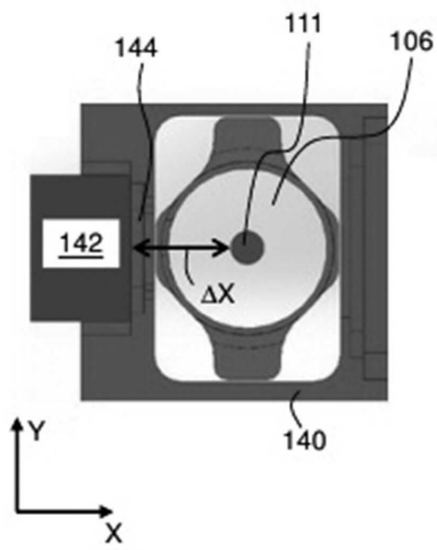
도면7



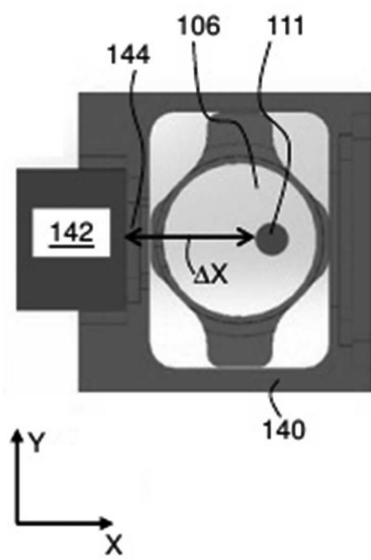
도면8a



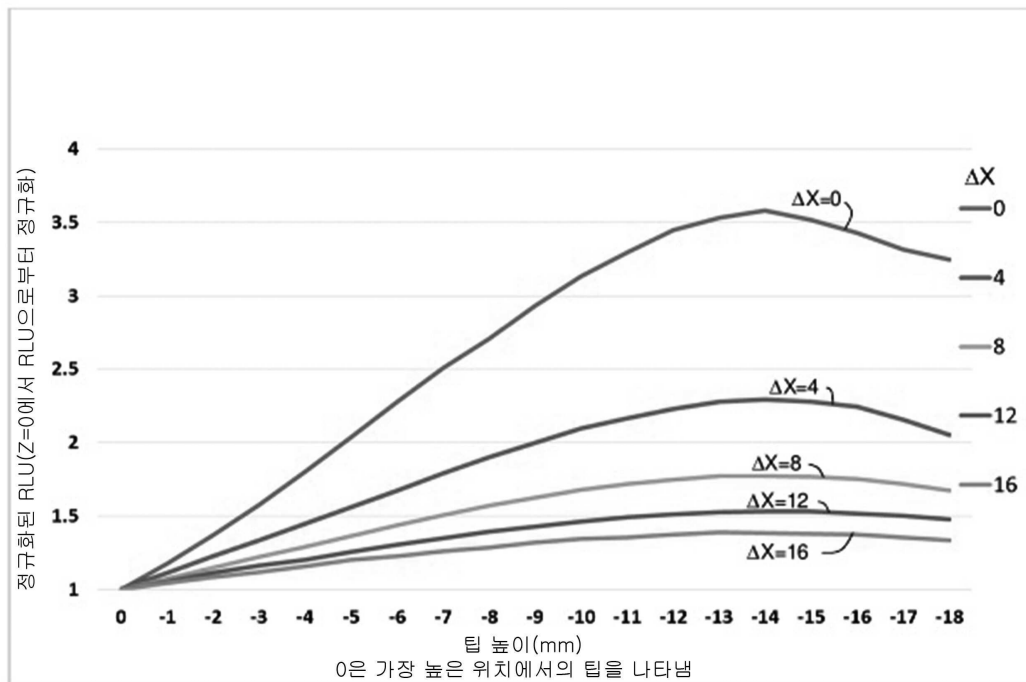
도면8b



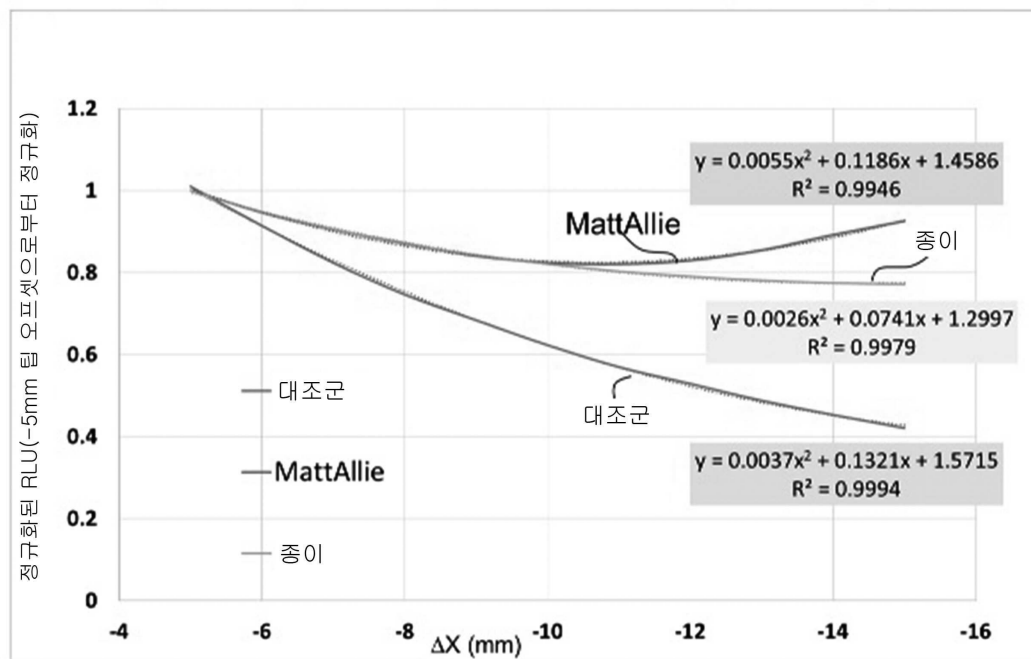
도면8c



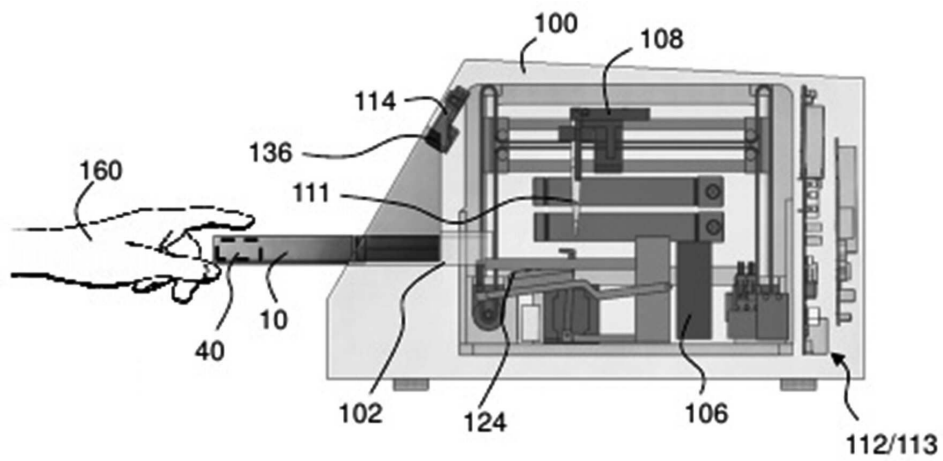
도면9



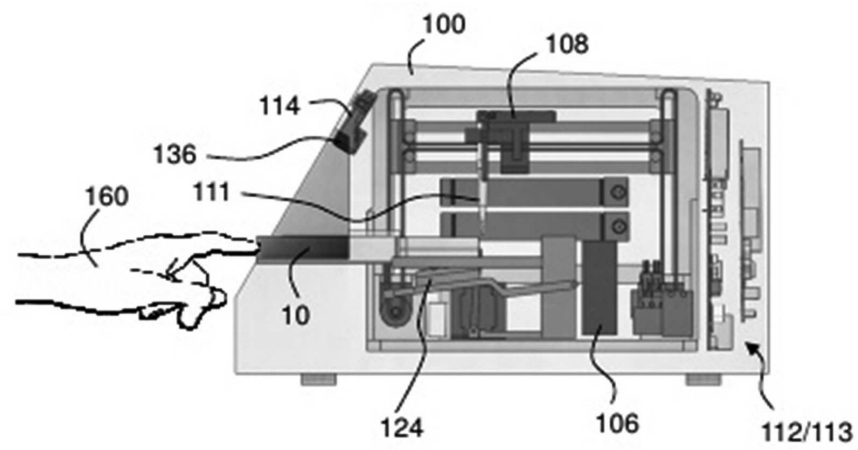
도면10



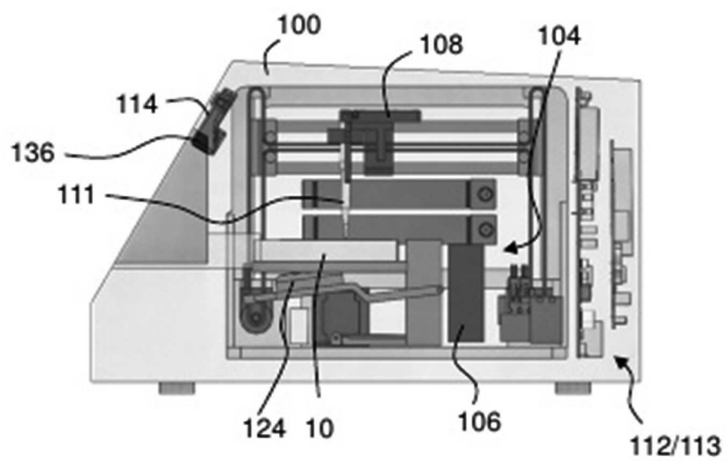
도면11a



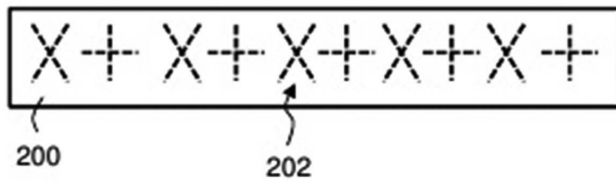
도면11b



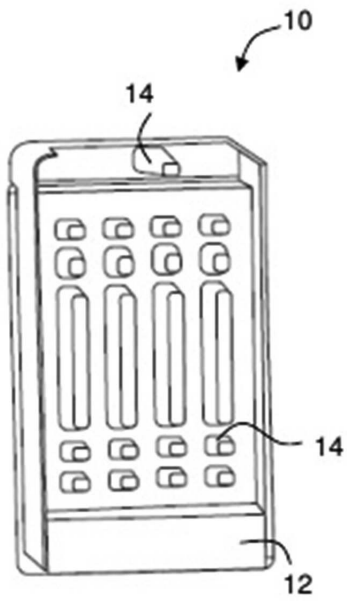
도면11c



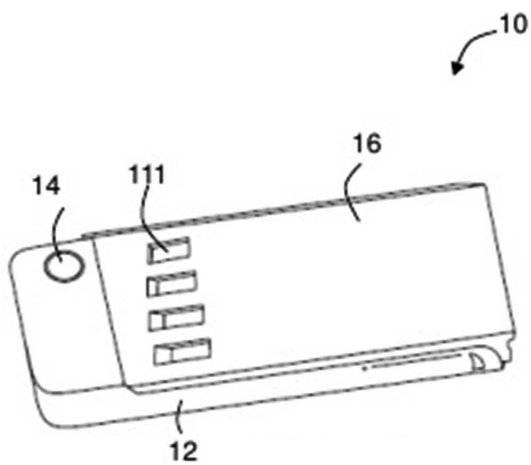
도면12



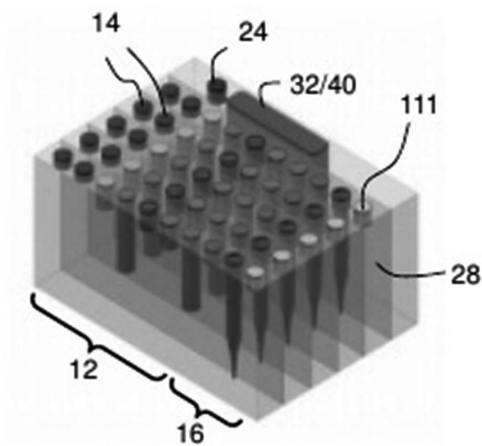
도면13a



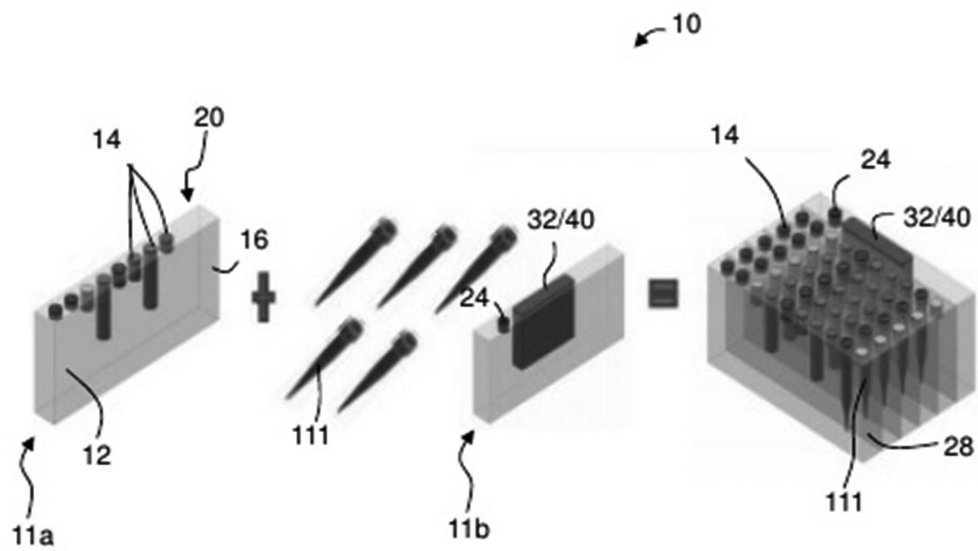
도면13b



도면14a

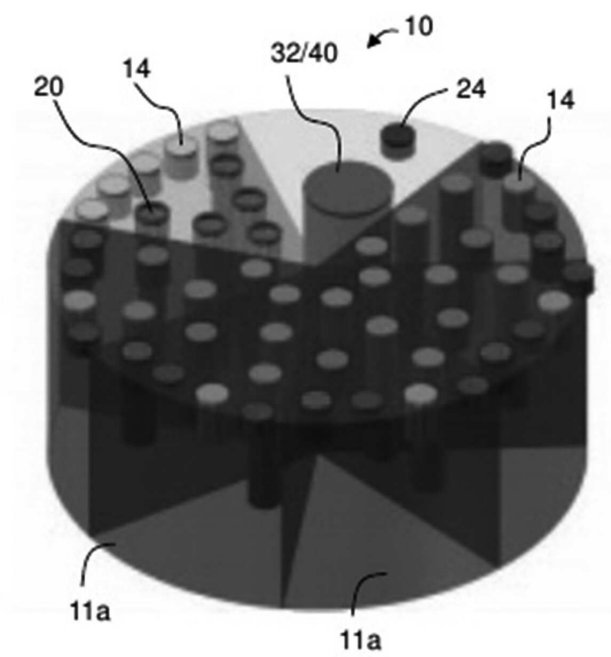


도면14b





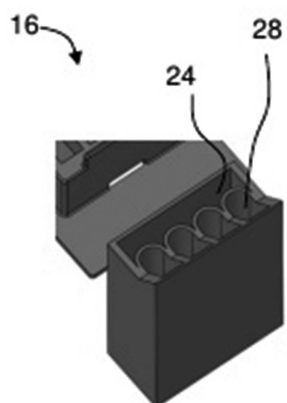
도면15a



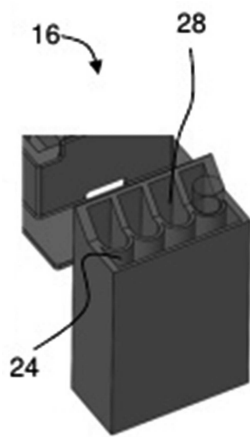
도면15b



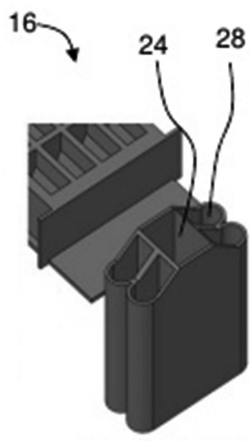
도면16a



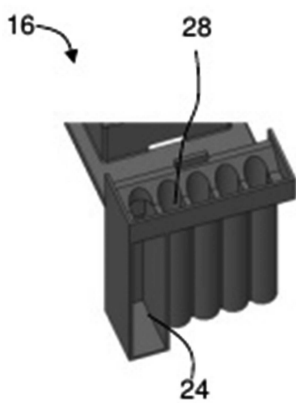
도면16b



도면16c



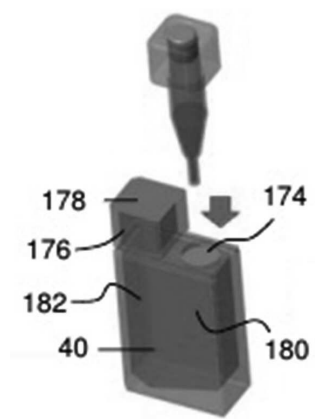
도면16d



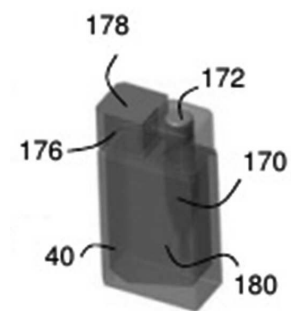
도면17a



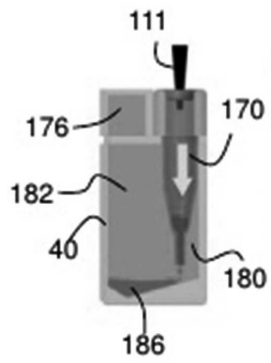
도면17b



도면17c



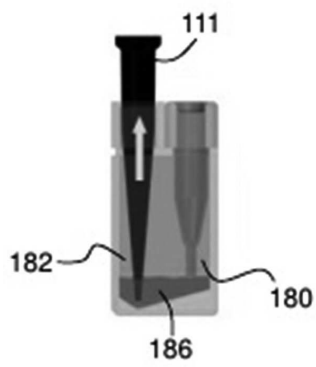
도면17d



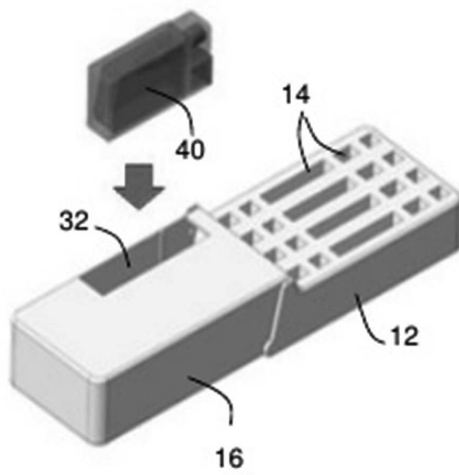
도면17e



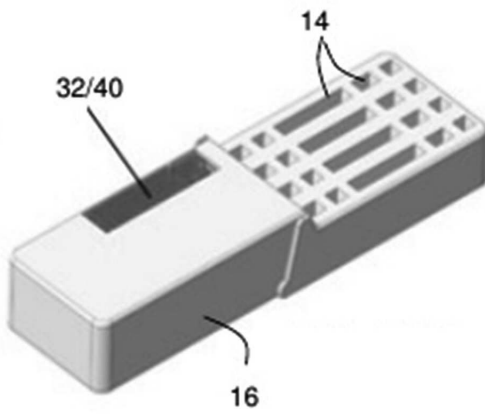
도면17f



도면18a



도면18b



도면18c

