



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0003737
(43) 공개일자 2015년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2006.01) B01L 3/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7028890
(22) 출원일자(국제) 2013년03월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년10월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/032107
(87) 국제공개번호 WO 2013/138724
국제공개일자 2013년09월19일
(30) 우선권주장
61/612,005 2012년03월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
라이프 테크놀로지스 코포레이션
미국 캘리포니아주 92008 칼스베드 반 알렌 웨이 5791
(72) 발명자
팔라스, 마이클 씨.
미국 캘리포니아주 92008 칼스베드 반 알렌 웨이 5791 라이프 테크놀로지스 코포레이션
너스, 제임스
미국 캘리포니아주 92008 칼스베드 반 알렌 웨이 5791 라이프 테크놀로지스 코포레이션
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

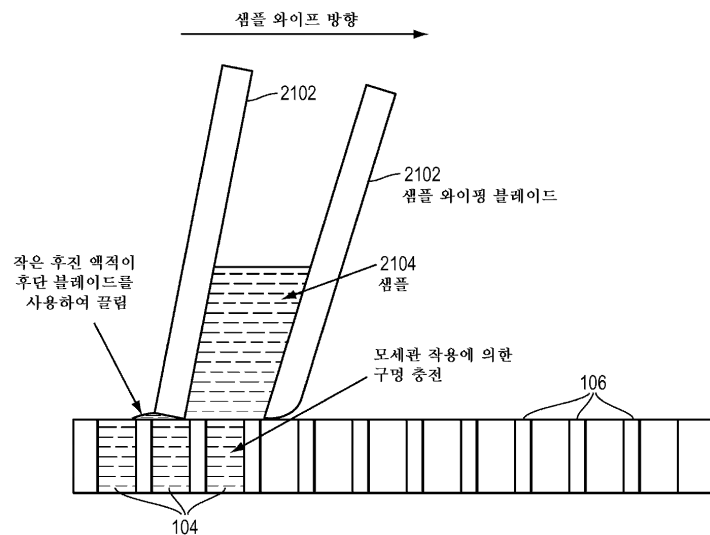
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 액체 샘플을 로딩하기 위한 시스템 및 방법

(57) 요약

기관 내 다수의 반응 부위에 액체 샘플을 로딩하기 위한 샘플 로더가 제공된다. 샘플 로더는 제1 블레이드, 및 제1 블레이드에 결합된 제2 블레이드를 포함한다. 샘플 로더는 다수의 반응 부위를 포함하는 기관에 액체 샘플을 분배하도록 구성된, 제1 블레이드와 제2 블레이드 사이의 유동 경로를 추가로 포함한다. 추가로, 다양한 실시양태에서 액체 샘플은 제1 및 제2 블레이드와의 전진 접촉각 85 +/- 15도를 갖는다. 또한, 유동 경로로부터 분배된 액체 샘플을 다수의 반응 부위에 로딩하는 것은 모세관 작용을 기초로 할 수 있다.

대표도



(72) 발명자

림, 개리

미국 캘리포니아주 92008 칼스베드 반 알렌 웨이
5791 라이프 테크놀로지스 코퍼레이션

스트라우브, 시어도어

미국 캘리포니아주 92008 칼스베드 반 알렌 웨이
5791 라이프 테크놀로지스 코퍼레이션

포스터, 에반

미국 캘리포니아주 94401 산 마테오 엔. 아이다호
스트리트 852

(30) 우선권주장

61/612,008 2012년03월16일 미국(US)

61/612,087 2012년03월16일 미국(US)

61/723,658 2012년11월07일 미국(US)

61/723,738 2012년11월07일 미국(US)

61/723,759 2012년11월07일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

제1 블레이드;

제1 블레이드가 결합된 제2 블레이드;

다수의 반응 부위를 포함하는 기관에 액체 샘플을 분배하도록 구성된, 제1 블레이드와 제2 블레이드 사이의 유동 경로

를 포함하는, 액체 샘플을 기관 내 다수의 반응 부위에 로딩하기 위한 샘플 로더.

청구항 2

제1항에 있어서,

유동 경로에 유체적으로 연결되며, 반응 부위의 어레이에 로딩하기 위해 투입된 액체 샘플을 수용하도록 구성된 저장소

를 추가로 포함하는 샘플 로더.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 및 제2 블레이드가 폴리올레핀, 폴리우레탄 및 실록산으로 이루어진 군 중의 하나로 구성된 것인 샘플 로더.

청구항 4

제1항에 있어서, 제1 및 제2 블레이드가 함께 테이퍼링되어 팁을 형성하며, 팁에서의 제1 블레이드와 제2 블레이드 사이의 거리가 100 μm 미만인 샘플 로더.

청구항 5

제1항에 있어서, 제1 및 제2 블레이드가 기관과 접촉하여 액체 샘플을 유동 경로로부터 분배하는 것인 샘플 로더.

청구항 6

제1항에 있어서, 액체 샘플이 제1 및 제2 블레이드와의 전진 접촉각 85 \pm 15도를 갖는 것인 샘플 로더.

청구항 7

제1항에 있어서, 유동 경로로부터 분배된 액체 샘플을 다수의 반응 부위에 로딩하는 것이 모세관 작용을 기초로 하는 것인 샘플 로더.

청구항 8

제1항에 있어서, 전진 접촉각과 후진 접촉각 사이의 히스테리시스 0-30도인 샘플 로더.

청구항 9

액체 샘플을 샘플 로더의 저장소에 투입하고;

다수의 반응 부위를 포함하는 기관에 샘플 로더를 접촉시키고;

샘플 로더를 다수의 반응 부위 상에서 측방으로 이동시키면서 샘플 로더를 기관에 접촉시켜 액체 샘플이 다수의 반응 부위 상에 투입되도록 하는 것

을 포함하는, 액체 샘플을 기관 내 다수의 반응 부위에 로딩하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 액체 샘플의 부피가 모세관 작용에 의해 각 반응 부위 내로 끌려 들어가는 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 샘플 로더가 제1 블레이드 및 제2 블레이드를 포함하고, 제1 및 제2 블레이드가 제1 및 제2 블레이드 사이의 액체 샘플을 다수의 반응 부위에 투입하도록 구성된 것인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 액체 샘플이 샘플 로더와의 전진 접촉각 $85 \pm 15^\circ$ 를 갖는 것인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 전진 접촉각과 후진 접촉각 사이의 히스테리시스가 $0-30^\circ$ 인 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 샘플 로더가 폴리올레핀, 폴리우레탄 및 실록산으로 이루어진 군으로부터의 물질로 구성된 것인 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 기관에 투입되기 전에 액체 샘플이 제1 및 제2 블레이드 사이의 유동 경로를 통해 저장소로부터 이동하는 것인 방법.

청구항 16

제9항에 있어서, 기관 및 다수의 반응 부위의 표면이 친수성인 방법.

청구항 17

케이스;

다수의 액체 샘플이 로딩된 기관 및 다수의 반응 부위를 포함하는 칩을 수용하도록 구성된, 케이스 내 보류 부피; 및

케이스와 인접 관계에 있도록 구성되며, 칩이 깔때기 가이드를 통과하는 동안 칩과 접촉함으로써 다수의 액체 샘플을 다수의 반응 부위에 로딩하는 것을 용이하게 하도록 구성된 깔때기 가이드

를 포함하는, 다수의 액체 샘플을 기관에 로딩하기 위한 장치.

청구항 18

제17항에 있어서, 보류 부피가 캡슐화 매질을 포함하는 것인 장치.

청구항 19

제18항에 있어서, 캡슐화 매질이 다수의 액체 샘플의 증발을 최소화하도록 구성된 것인 장치.

청구항 20

제18항에 있어서, 캡슐화 매질이 보류 부피 내 칩을 둘러싸는 기포를 최소화하도록 구성된 것인 장치.

청구항 21

제18항에 있어서, 캡슐화 매질이 완전 가교되지는 않은 폴리디메틸 실록산 (PDMS)인 장치.

청구항 22

제21항에 있어서, PDMS가 완전 경화된 것인 장치.

청구항 23

제21항에 있어서, PDMS가 0.8 중량%의 가교제를 포함하는 것인 장치.

청구항 24

제18항에 있어서, 생물학적 반응이 수행된 후에 다수의 샘플 중 1개 이상이 칩으로부터 취출되도록 캡슐화 매질이 구성된 것인 장치.

청구항 25

제17항에 있어서, 깔때기 가이드가 소수성인 장치.

청구항 26

제17항에 있어서, 다수의 액체 샘플이 기관에 포함된 다수의 관통 구멍에 로딩되는 것인 장치.

청구항 27

제17항에 있어서, 다수의 관통 구멍이 각각 약 1 나노 리터의 부피를 갖는 것인 장치.

청구항 28

액체 샘플을 깔때기 가이드에 투입하고;

칩과 접촉할 뿐만 아니라 칩이 깔때기 가이드를 통과하는 것을 허용하도록 구성된 깔때기 가이드에, 기관 및 다수의 반응 부위를 포함하는 칩을 삽입하고;

칩을 깔때기 가이드에 통과시켜 깔때기 가이드에 투입된 액체 샘플을 다수의 반응 부위에 로딩하며, 여기서 깔때기 가이드와 칩의 접촉은 액체 샘플의 로딩을 용이하게 하는 것

을 포함하는, 다수의 액체 샘플을 기관에 로딩하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

캡슐화 매질을 포함하는 기관 보류 부피 내로 칩을 통과시키는 것

을 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 다수의 반응 부위 중 적어도 일부가 약 1 나노 리터인 방법.

청구항 31

제28항에 있어서, 칩이 30,000개 이상의 반응 부위를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제28항에 있어서, 액체 샘플이 다수의 반응 부위 중 80% 이상에 로딩되는 것인 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 캡슐화 매질이 보류 부피에 사전로딩되는 것인 방법.

명세서

기술분야

<관련 출원에 대한 상호 참조>

본원은 2012년 3월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/612,005, 2012년 3월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/612,087, 2012년 11월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/723,759, 2012년 3월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/612,008, 2012년 11월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/723,658 및 2012

년 11월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/723,738을 우선권 주장하며, 이들 모두는 또한 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0003] 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)은 표적 DNA 서열을 증폭하는 방법이다. 이전에, PCR은 일반적으로 96- 또는 384-웰 마이크로플레이트에서 수행되었다. 보다 높은 처리량이 바람직한 경우에는, 종래의 마이크로플레이트에서의 PCR 방법은 비용 효과적이지 않거나 효율적이지 않다. 다른 한편으로는, PCR 반응 부피를 감소시키는 것은 시약의 소비를 낮추고, 반응 부피의 감소된 열 질량으로 인해 증폭 시간을 감소시킬 수 있다. 이러한 전략은 어레이 형식 ($m \times n$)으로 구현되어, 다수의 보다 작은 반응 부피를 생성할 수 있다. 또한, 어레이를 사용하는 것은 증가된 정량화 감수성, 동적 범위 및 특이성을 갖는 측정가능한 고처리량 분석을 위해 감안된다.
- [0004] 어레이 형식은 또한 디지털 폴리머라제 연쇄 반응 (dPCR)을 수행하는데 사용되었다. dPCR로부터의 결과는 희귀 대립유전자의 농도를 검출 및 정량화하고, 핵산 샘플의 절대적 정량화를 제공하고, 핵산 농도의 낮은 배수-변화를 측정하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 반복의 수를 증가시키는 것은 dPCR 결과의 정확도 및 재현성을 증가시킨다.
- [0005] 대부분의 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (qPCR) 플랫폼에서의 어레이 형식은 샘플별 검정 실험을 위해 설계되며, 여기서 PCR 결과는 구동후 분석을 위해 지정가능한 것일 필요가 있다. 그러나, dPCR에 대해, 각 PCR의 결과의 특정한 위치 또는 웰은 중요하지 않을 수 있으며, 단지 샘플당 양성 및 음성 반복의 수만이 분석될 수 있다.
- [0006] dPCR에서, 상대적으로 작은 수의 표적 폴리뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 용액을 다수의 작은 시험 샘플로 세분하여, 각 샘플이 일반적으로 표적 뉴클레오타이드 서열의 하나의 분자를 함유하거나 또는 표적 뉴클레오타이드 서열의 어떠한 것도 함유하지 않도록 할 수 있다. 샘플이 후속적으로 PCR 프로토콜, 절차 또는 실험에서 열 순환되는 경우에, 표적 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 샘플은 증폭되어 양성 검출 신호를 생성하는 반면에, 표적 뉴클레오타이드 서열을 함유하지 않는 샘플은 증폭되지 않아 검출 신호를 생성하지 않는다.
- [0007] 상기 언급된 바와 같은 적용을 위해, 반응 부피를 계속 감소시키는 것은, 예를 들어 어레이에 샘플 부피를 로딩하고, 샘플 부피의 물리적 단리를 유지함에 있어서의 신뢰에 관한 과제로 이어질 수 있다. 즉, 가능한 한 많은 웰 또는 관통 구멍에 샘플 부피를 로딩하고, 웰 또는 관통 구멍 사이의 교차-소통을 감소시키는 것이 중요하다.

발명의 내용

- [0008] 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 액체 샘플을 기관 내 다수의 반응 부위에 로딩하기 위한 샘플 로더가 제공된다. 샘플 로더는 제1 블레이드, 및 제1 블레이드에 결합된 제2 블레이드를 포함한다. 샘플 로더는 다수의 반응 부위를 포함하는 기관에 액체 샘플을 분배하도록 구성된, 제1 블레이드와 제2 블레이드 사이의 유동 경로를 추가로 포함한다. 추가로, 다양한 실시양태에서 액체 샘플은 제1 및 제2 블레이드와의 전진 접촉각 $85^\circ \pm 15^\circ$ 를 갖는다. 또한, 유동 경로로부터 다수의 반응 부위에 분배된 액체 샘플의 로딩은 모세관 작용을 기초로 할 수 있다.
- [0009] 본원에 기재된 다른 실시양태에서, 액체 샘플을 기관 내 다수의 반응 부위에 로딩하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 액체 샘플을 샘플 로더의 저장소에 투입하는 것을 포함한다. 상기 방법은 이어서 다수의 반응 부위를 포함하는 기관에 샘플 로더를 접촉시키는 것을 포함한다. 상기 방법은 샘플 로더를 다수의 반응 부위 상에서 측방으로 이동시키면서 샘플 로더를 기관에 접촉시켜 액체 샘플이 다수의 반응 부위 상에 투입되도록 하는 것을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1a는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 기관 내의 예시적인 어레이를 예시하고;
- 도 1b는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 기관 내의 어레이의 절단면도를 예시하고;
- 도 2는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 어레이에서의 샘플 부피의 로딩을 예시하고;
- 도 3a는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른, 액체 샘플을 어레이에 로딩하기 위한 케이스이고;
- 도 3b는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른, 어레이를 포함하는 삽입 기관에 액체 샘플을 로딩하기 위한 케이스의 예시적인 도식이고;

- 도 3c는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른, 어레이를 포함하는 삽입 기관에 액체 샘플을 로딩하기 위한 케이스의 또 다른 예시적인 도식이고;
- 도 4는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따라 어레이에 액체 샘플을 로딩하는 예시적인 방법을 예시하고;
- 도 5a는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른, 액체 샘플을 로딩하기 위한 케이스의 예시적인 부품을 예시하고;
- 도 5b는 본원에 기재된 실시양태에 따른, 액체 샘플을 로딩하기 위한 케이스의 어레이 홀더 부분을 예시하고;
- 도 5c는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른, 로딩을 위한 조립된 케이스를 예시하고;
- 도 6은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른, 어레이에 액체 샘플을 로딩하기 위한 하나의 예시적인 케이스를 예시하고;
- 도 7은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른, 어레이에 액체 샘플을 로딩하기 위한 또 다른 예시적인 케이스를 예시하고;
- 도 8a는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른, 어레이에 액체 샘플을 로딩하기 위한 또 다른 예시적인 케이스를 예시하고;
- 도 8b는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른, 도 8a에 예시된 어레이에 액체 샘플을 로딩하기 위한 예시적인 케이스의 또 다른 도식을 예시하고;
- 도 9a는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 예시적인 깔때기 가이드의 하나의 도식을 예시하고;
- 도 9b는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른, 도 8a에 예시된 예시적인 깔때기 가이드의 단면도를 예시하고;
- 도 10은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른, 1개 초과 샘플을 로딩하기 위한 예시적인 칩을 예시하고;
- 도 11은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 로딩 장치를 예시하고;
- 도 12는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 또 다른 로딩 장치를 예시하고;
- 도 13은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 샘플 로더를 예시하고;
- 도 14a는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 샘플 로더의 측면도를 예시하고;
- 도 14b는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 샘플 로더의 팁의 도식을 예시하고;
- 도 15는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 또 다른 샘플 로더를 예시하고;
- 도 16은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 또 다른 로딩 장치를 예시하고;
- 도 17은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 또 다른 로딩 장치를 예시하고;
- 도 18a-18c는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 로딩 방법을 예시하고;
- 도 19a-19b는 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 케이스 밀봉 방법을 예시하고;
- 도 20은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 후진 및 전진 집측각을 예시하고;
- 도 21은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 샘플 로더에 의한 반응 부위의 로딩을 예시하고;
- 도 22는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기기를 예시하는 블록 다이어그램이며, 이에 따라 본 발명의 교시의 실시양태가 구현될 수 있고;
- 도 23은 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따라 로딩된 샘플의 열 순환 결과를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

본 발명의 보다 충분한 이해를 제공하기 위해, 하기 설명은 다수의 구체적 세부사항, 예컨대 구체적 구성, 파라미터, 예 등을 제시한다. 그러나, 이러한 설명은 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니며, 예시적 실시양태의 보다 우수한 설명을 제공하려는 것이다.

- [0012] 본 발명은 기관 내 어레이에 샘플, 샘플 부피 또는 반응 부피를 로딩하기 위한, 보다 특히 기관 내 개별 반응 부위의 어레이에 샘플을 로딩하기 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다.
- [0013] 다양한 실시양태에서, 샘플을 물품에 로딩하기 위한 장치, 기기, 시스템 및 방법은 다수의 작은 부피 샘플 내 표적을 검출하는데 사용된다. 이들 표적은 DNA 서열 (세포-무함유 DNA 포함), RNA 서열, 유전자, 올리고뉴클레오타이드, 분자, 단백질, 바이오마커, 세포 (예를 들어, 순환 종양 세포) 또는 임의의 다른 적합한 표적 생체분자를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 생물학적 표적일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 이러한 생물학적 성분은 다양한 PCR, qPCR 및/또는 dPCR 방법 및 시스템과 함께 태아 진단, 멀티플렉스 dPCR, 바이러스 검출 및 정량화 표준, 유전자형 결정, 서열분석 확인, 돌연변이 검출, 유전자 변형 유기체의 검출, 희귀 대립유전자 검출, 및/또는 카피수 변이와 같은 적용에 사용될 수 있다.
- [0014] 일반적으로는 다수의 샘플이 처리되고 있는 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (qPCR)에 적용가능하지만, 임의의 적합한 PCR 방법이 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따라 사용될 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 적합한 PCR 방법은, 예를 들어 디지털 PCR, 대립유전자-특이적 PCR, 비대칭 PCR, 라이게이션-매개 PCR, 멀티플렉스 PCR, 네스티드 PCR, qPCR, 캐스트 PCR, 게놈 위킹 및 브리지 PCR을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0015] 아래 기재된 것처럼, 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따라, 반응 부위는, 예를 들어 관통 구멍, 샘플 유지 영역, 웰, 함입부, 스폿, 공동 및 반응 챔버를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0016] 또한, 본원에 사용된 열 순환은, 예를 들어 열 순환기, 등은 증폭, 열 대류, 적외선 매개 열 순환 또는 헬리카제 의존성 증폭을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 칩은 내장 가열 부재와 통합될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 칩은 반도체와 통합될 수 있다.
- [0017] 다양한 실시양태에 따르면, 표적의 검출은, 예를 들어 단독으로 또는 조합으로 형광 검출, 양성 또는 음성 이온의 검출, pH 검출, 전압 검출 또는 전류 검출일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0018] 본원에 기재된 다양한 실시양태는 특히 디지털 PCR (dPCR)에 적합화된다. 디지털 PCR에서, 상대적으로 작은 수의 표적 폴리뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 용액을 다수의 작은 시험 샘플로 세분하여, 각 샘플이 일반적으로 표적 뉴클레오타이드 서열의 하나의 분자를 함유하거나 또는 표적 뉴클레오타이드 서열의 어떠한 것도 함유하지 않도록 할 수 있다. 샘플이 후속적으로 PCR 프로토콜, 절차 또는 실험에서 열 순환되는 경우에, 표적 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 샘플은 증폭되어 양성 검출 신호를 생성하는 반면에, 표적 뉴클레오타이드 서열을 함유하지 않는 샘플은 증폭되지 않아 검출 신호를 생성하지 않는다. 포아송(Poisson) 통계를 사용하여, 최초 용액 중 표적 뉴클레오타이드 서열의 수를 양성 검출 신호를 생성하는 샘플의 수와 상호연관시킬 수 있다.
- [0019] 본원에 기재된 실시양태에 따른 칩 상에서의 예시적인 dPCR 결과는 도 23에 제시된다.
- [0020] 전형적인 dPCR 프로토콜, 절차 또는 실험을 수행하기 위해, 간단하고 비용 효과적인 방식으로 초기 샘플 용액을, 각각 수 나노리터, 1 나노리터 또는 약 1 나노리터, 또는 1 나노리터 미만의 부피를 갖는 수만 또는 수십만개의 시험 샘플로 분할할 수 있는 것이 유리하다. 표적 뉴클레오타이드 서열의 수가 매우 적을 수 있기 때문에, 이러한 환경에서는 초기 용액의 전체 함량이 다수의 반응 부위를 차지하고 이에 함유되는 것이 또한 중요할 수 있다.
- [0021] 본원에 기재된 실시양태는 모든 또는 본질적으로 모든 샘플 용액을 처리하는 방식으로 초기 샘플 용액을 다수의 반응 부위에 분배함으로써 이들 및 다른 dPCR 설계 제약을 해결한다.
- [0022] 고처리량 PCR 검정 및 dPCR 방법을 위해, 액체 샘플의 반응 부피를 감소시키면서 한번에 수행되는 반응의 수를 증가시키는 어레이 형식을 사용하는 전략이 사용될 수 있다. 액체 샘플의 반응 부피의 어레이는 기관 내 다수의 반응 부위에 존재할 수 있다. 반응 부위는 본원에 기재된 다양한 실시양태 따라 비제한적으로 관통 구멍, 웰, 함입부, 스폿, 공동, 반응 챔버, 또는 샘플을 보유할 수 있는 임의의 구조일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 관통 구멍 또는 웰은 직경이 테이퍼링될 수 있다.
- [0023] 액체 샘플의 반응 부피의 감소는 보다 높은 반응 부피 밀도를 허용하여, 보다 많은 반응이 주어진 영역 내에서 수행될 수 있도록 할 수 있다. 예를 들어, 기관 내 300 μm 직경 관통 구멍으로 구성된 반응 부위의 어레이는 약 30 nL의 반응 부피를 함유할 수 있다. 예를 들어, 어레이에서의 각 관통 구멍의 크기를 직경 60-70 μm 로 감소시킴으로써 각 반응 부피는 액체 샘플 100 pL 일 수 있다. 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 반응 부피는 액체 샘플 약 1 pL 내지 30 nL 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 반응 부위의 어레이는 동적 범위를 증가시키기 위해 다양한 상이한 부피의 반응 부위로 구성될 수 있다. 또한, 동적 범위는 액체 샘플의 하나 초

과의 회석물을 사용함으로써 증가될 수 있다.

- [0024] 도 1a는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 어레이를 포함하는 칩(100)을 예시한다. 칩(100)은, 예를 들어 물품, 장치, 어레이, 슬라이드 또는 플레이트로서 지칭될 수 있다. 칩(100)은 기관(110) 및 반응 부위의 어레이(120)을 포함한다. 기관(110)은, 예를 들어 금속, 유리, 세라믹, 규소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다양한 물질일 수 있다. 어레이(120)은 다수의 반응 부위(104)를 포함한다. 다수의 반응 부위(104)는, 예를 들어 관통 구멍, 웰, 함입부, 스폿, 공동 또는 반응 챔버일 수 있다. 각 반응 부위는, 예를 들어 다양한 단면 기하구조, 예컨대 원형, 삼각형 또는 육각형을 또한 가질 수 있다. 다른 기하구조를 갖는 것은 보다 밀집 패킹된 반응 부위를 허용하여, 주어진 영역에서의 반응의 수를 추가로 증가시키게 할 수 있다.
- [0025] 도 1b는 다양한 실시양태에 따른 반응 부위(104)의 어레이의 단면도를 예시한다. 칩(100)은 제1 표면(112) 및 제2 표면(114)을 갖는다. 각 반응 부위(104)는 제1 표면(112)의 개구부로부터 제2 표면(114)의 개구부로 연장된다. 반응 부위(104)는 모세관 작용에 의해 충분한 표면 장력을 제공하여 처리 또는 검사할 생물학적 샘플을 함유하는 각각의 액체 샘플을 보유하도록 구성될 수 있다. 칩(100)은 USPN 6,306,578; 7,332,271; 7,604,983; 7,682,565; 6,387,331; 또는 6,893,877 (본원에 완전히 제시된 것과 마찬가지로 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 중 임의의 것에 개시된 바와 같은 일반적 형태 또는 구성을 가질 수 있다. 도 1b에 예시된 예에서, 반응 부위는 관통 구멍이다.
- [0026] 다양한 실시양태에서, 제1 표면(112) 및 제2 표면(114)은 친수성 물질을 포함하고, 반응 부위(104)의 표면도 친수성 물질을 포함한다. 이들 실시양태에서, 모세관 작용은 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하는 것을 용이하게 한다. 추가로, 모세관 작용은 액체 샘플을 반응 부위에 보유시킨다.
- [0027] 다양한 실시양태에서, 제1 표면(112) 및 제2 표면(114)은 소수성 물질을 포함하고, 반응 부위(104)의 표면도 소수성 물질을 포함한다. 이들 실시양태에서, 모세관 작용은 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하는 것을 용이하게 한다. 추가로, 모세관 작용은 액체 샘플을 반응 부위에 보유시킨다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 반응 부위(104)의 표면은 친수성 물질 포함하는 반면, 제1 표면(112) 및 제2 표면(114)은 소수성 물질을 포함한다. 이러한 방식으로, 액체 샘플은 친수성 표면에 대한 경향을 가질 것이기 때문에, 액체 샘플을 반응 부위(104)에 로딩하는 것이 용이하게 된다. 더욱이, 반응 부위(104)에 로딩된 액체 샘플 사이의 교차-오염 또는 교차-소통이 최소화된다. 이러한 친수성 영역의 어레이는 소수성 표면 상에 친수성 섬을 포함할 수 있고, 침착, 플라즈마, 마스킹 방법, 전사 인쇄, 스크린 인쇄, 스폿팅 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 광범위한 미세제조 기술을 사용하여 기관(102) 상에 형성될 수 있다.
- [0029] 예시된 실시양태에서, 기관(110)은 제1 표면(112)과 제2 표면(114) 사이의 두께 300 마이크로미터를 가져, 각 반응 부위(104)는 약 1.3 나노리터의 부피를 갖는다. 대안적으로, 각 반응 부위의 부피는, 예를 들어 반응 부위(104)의 직경 및/또는 기관(102)의 두께를 감소시킴으로써 1.3 나노리터 미만일 수 있다.
- [0030] 따라서, 각 반응 부위는 1 나노리터 이하, 100 피코리터 이하, 30 피코리터 이하 또는 10 피코리터 이하인 부피를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 반응 부위의 일부 또는 모두의 부피는 1 내지 20 나노리터 범위이다. 다양한 실시양태에 따르면, 다수의 반응 부위는 동적 범위를 증가시키기 위해 다양한 상이한 부피를 포함할 수 있다.
- [0031] 특정 실시양태에서, 반응 부위(104)의 밀도는 제곱 밀리미터당 100개 이상의 반응 부위일 수 있다. 다른 실시양태에서, 보다 높은 반응 부위 밀도가 존재할 수 있다. 예를 들어, 칩(100) 내 반응 부위(104)의 밀도는 제곱 밀리미터당 150개 이상의 반응 부위, 제곱 밀리미터당 200개 이상의 반응 부위, 제곱 밀리미터당 500개 이상의 반응 부위, 제곱 밀리미터당 1,000개 이상의 반응 부위 또는 제곱 밀리미터당 10,000개 이상의 반응 부위일 수 있다.
- [0032] 특정 실시양태에서, 관통 구멍의 밀도는 제곱 밀리미터당 100개 이상의 반응 부위일 수 있다. 다른 실시양태에서, 보다 높은 관통 구멍 밀도가 존재할 수 있다. 예를 들어, 칩(100) 내 관통 구멍의 밀도는 제곱 밀리미터당 150개 이상의 관통 구멍, 제곱 밀리미터당 200개 이상의 관통 구멍, 제곱 밀리미터당 500개 이상의 관통 구멍, 제곱 밀리미터당 1,000개 이상의 관통 구멍 또는 제곱 밀리미터당 10,000개 이상의 관통 구멍일 수 있다.
- [0033] 칩(100)의 다른 실시양태는 2012년 3월 16일에 출원된 가출원 61/612,087 (도켓 번호 LT00655 PRO) 및 2012년 11월 7일에 출원된 61/723,759 (도켓 번호 LT00655 PRO 2) (이들은 모든 목적을 위해 본원에 포함됨)에 추가로 기재되어 있다.

- [0034] 상기 언급된 바와 같이, 반응 부위의 크기를 감소시키는 것은 액체 샘플을 각 반응 부위에 로딩하는 것과 연관된 과제로 이어질 수 있다.
- [0035] 상기 언급된 바와 같이, 잔류 액체 샘플이 거의 없거나 또는 전혀 없도록 액체 샘플을 로딩하는 것이 바람직하다. 칩을 로딩하기 위한 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 로딩을 위해 칩에 적용된 액체 샘플의 부피 중 75% 이상이 다수의 반응 부위에 로딩된다. 일부 실시양태에서, 로딩을 위해 칩에 적용된 액체 샘플의 부피 중 90% 이상이 다수의 반응 부위에 로딩된다. 다양한 실시양태에서, 로딩을 위해 칩에 적용된 액체 샘플의 부피는 칩 상의 다수의 반응 부위의 부피 합과 동일하다. 일부 실시양태에서, 칩에 적용된 액체 샘플의 부피는 칩 상의 다수의 반응 부위의 부피 합에서 1개의 반응 부위의 부피를 뺀 부피이다.
- [0036] 도 2와 관련하여, 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 액체 샘플의 부피를 칩(100) 상에 투입함으로써 반응 부위(104)의 어레이가 로딩될 수 있다. 가요성 물질로 구성된 샘플 로더(206)를 사용하여 어레이(104)와 접촉시키고, 어레이(104)의 모세관 로딩을 용이하게 하기에 충분한 압력으로 반응 부위(104)의 어레이 상에 액체 샘플을 도포할 수 있다. 충분한 압력은 측방 스위핑 방식으로 적용되는 경우에 표면의 소수성/친수성 특성을 극복하기에 충분한 힘일 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플 로더(206)를 고정된 채로 유지하면서, 액체 샘플이 어레이(104) 상에 도포되도록 칩(100)을 이동시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 칩(100)을 고정된 채로 유지하면서, 반응 부위(104)의 어레이의 로딩을 위해 샘플 로더(206)를 어레이(104) 상에서 이동시킬 수 있다. 또한, 이러한 방식으로, 과량의 액체 샘플을 또한 칩(100)으로부터 제거할 수 있다.
- [0037] 추가로, 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 칩이 케이스 또는 캐리어로 이동될 때 다수의 반응 부위가 로딩될 수 있다. 케이스는 액체 샘플의 증발을 방지하는 것을 보조할 수 있고, 열 순환 동안 각 반응 부위의 안정성을 또한 증가시킬 수 있다.
- [0038] 도 3a, 3b 및 3c는 본원에 개시된 다양한 실시양태에 따른 반응 부위의 어레이를 로딩하기 위한 예시적인 케이스(300)의 다양한 도식을 예시한다. 케이스(300)은 제1 부분(302) 및 제2 부분(304)을 포함할 수 있다. 제1 부분(302) 및 제2 부분(304)은 이동가능하게 연결되어, 폐쇄된 상태에서 제1 부분(302) 및 제2 부분(304)이 칩(100)을 봉입하도록 구성된다.
- [0039] 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따르면, 칩 내 반응 부위를 로딩하기 위한 방법은 도 4에 예시된다. 단계(402)에서, 액체 샘플을 샘플 로더에 투입한다. 다양한 실시양태에서, 샘플 로더는 액체 샘플이 샘플 로더 내의 저장소에 보유되도록 액체 샘플을 투입하기 위한 접근 포트를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서는, 반응 부위의 어레이를 함유하는 칩 상에 액체 샘플을 직접 투입한다. 단계(404)에서, 샘플 로더를 칩과 접촉시킨다. 단계(406)에서, 칩의 표면을 가로질러 측방으로 샘플 로더를 이동시켜 반응 부위의 모세관 작용을 허용하기에 충분한 압력으로 액체 샘플을 반응 부위와 접촉시켜, 액체 샘플을 반응 부위에 로딩한다. 단계(408)은 임의로 수행될 수 있다. 단계(408)에서, 샘플 로더에 의해 칩의 표면 상에 투입되고 반응 부위에 로딩되지 못한 임의의 과량의 액체 샘플의 제거는, 열의 적용에 의해 용이해질 수 있다. 칩을 가열 표면에 의해 가열할 수 있다. 과량의 액체 샘플의 제거는, 예를 들어 액체 샘플 내의 생체분자의 증폭 동안 발생할 수 있는 오류를 감소시키는 것을 보조할 수 있다.
- [0040] 도 5b에 관하여, 제1 부분(302)는 칩(100)을 보유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 칩(100)은 포트(310)에 적용된 접착제에 의해 케이스(300)의 제1 부분(302)에 보유될 수 있다. 접착제는, 예를 들어 글루 또는 UV 접착제 유형일 수 있다. 다른 실시양태에서, 칩(100)은, 예를 들어 패스너 또는 클립에 의해 제1 부분(302)에 보유될 수 있다.
- [0041] 다양한 실시양태에 따르면, 깔때기 가이드(308)는 케이스(300)의 제2 부분(304)과 인접 관계에 있어, 칩(100)의 반응 부위 내로의 샘플의 도입을 용이하게 한다. 깔때기 가이드(308)는 반응 부위의 로딩을 위해 칩(100)과 접촉하고 이에 압력을 가하기에 충분히 가요성인 소수성 물질일 수 있다. 깔때기 가이드(308)은, 예를 들어 실리콘, RTV, 폴리우레탄, 천연 고무, 다른 엘라스토머 또는 폴리올레핀으로 구성될 수 있다. 깔때기 가이드(308)은 칩(100)이 깔때기 가이드(308)을 지나 이동할 때 액체 샘플이 칩(100) 상에 도포되어 개별 반응 부위를 로딩하도록 구성된다. 깔때기 가이드(308)은 또한 가스켓이도록 구성될 수도 있다.
- [0042] 이러한 방식으로, 본원 전체, 특히 도 4에서 논의된 방식으로의 샘플 물질의 도입이 용이하게 되며, 필요한 샘플의 최소 부피가 감소될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 깔때기 가이드(308)은 케이스에 통합되거나 또는 결합된다. 대안적으로, 깔때기 가이드(308)은 분리 또는 제거가능한 품목일 수 있다.
- [0043] 깔때기 가이드(308)은 다양한 형상 및 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 깔때기 가이드(308)

8)은 도 9a 및 9b에 예시된 바와 같은 좁은 슬릿(904)를 갖는 고랑의 형태를 취할 수 있다. 슬릿(904)는 액체 샘플이 깔때기 가이드(308)에 놓이는 경우에 액체 샘플이 이를 통과하지 않도록 충분히 좁은 폭을 갖는다. 슬릿(904)는 케이스의 제2 부분(304) 내에 위치한 보류 부피(312) 내로 칩(100)이 통과하도록 한다. 일부 실시양태에서, 박막은, 예를 들어 슬릿(904)를 덮어 보류 부피(312)를 봉입된 채로 유지하여 찌꺼기 또는 공기가 차단 되도록 할 수 있다. 칩(100)이 깔때기 가이드(308)을 통해 삽입될 때, 칩(100)은 슬릿(904)를 덮는 막을 파괴할 수 있다.

[0044] 제2 부분(304)에는 또한 샘플 포트(306)이 결합되어 있다. 칩(100)을 로딩하기 위해 액체 샘플을 샘플 포트(306)에 투입할 수 있다. 샘플 포트(306)에 투입된 액체 샘플은 깔때기 가이드(308)에서 보유될 수 있다. 추가로, 깔때기 가이드(308)은 샘플의 로딩을 용이하게 하기 위해 그의 길이를 따라 여러 지점에 샘플 물질을 수용하도록 구성될 수 있다. 깔때기 가이드의 길이를 따라 존재하는 여러 샘플 로딩 포트는 액체 샘플의 효율적인 로딩을 용이하게 할 수 있다. 깔때기 가이드의 길이를 따라 존재하는 여러 로딩 포트는 칩(100)과 함께 작동하도록 구성될 수 있다.

[0045] 칩(100)은 처리량을 증가시키기 위해 칩의 개별 부분에 다수의 샘플을 로딩하도록 개별 영역으로 세분될 수 있다. 도 10은 2개 이상의 샘플을 포함하도록 구성된 칩(1000)을 예시한다. 파티션(1004)는 반응 부위의 제1 어레이(1006)를 반응 부위의 제2 어레이(1008)로부터 분리시킨다. 이러한 방식으로, 제1 액체 샘플이 제1 어레이(1006)에 로딩되고, 제2 액체 샘플이 제2 어레이(1008)에 로딩되도록 칩이 로딩될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 액체 샘플은 샘플의 하나의 희석물로 존재할 수 있고, 제2 액체 샘플은 샘플의 또 다른 희석물로 존재할 수 있다.

[0046] 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 액체 샘플은, 예를 들어 도 3a-3c 또는 도 8a-8b에 예시된 케이스에 의해 칩(1000)에 로딩될 수 있다. 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 케이스를 사용하여, 액체 샘플이 깔때기 가이드에 로딩됨으로써, 칩 상의 목적하는 어레이에 로딩될 수 있다. 대조적으로, 칩(1002)는 다양한 실시양태에 따른 다수의 샘플 영역의 단일 어레이를 포함하는 칩을 예시한다.

[0047] 상기 언급된 바와 같이, 깔때기 가이드(308)은 고랑형 웰을 형성하여 액체 샘플이 보유되고 칩(100)과 접촉되도록 하는 구성을 가질 수 있다.

[0048] 상기 언급된 바와 같이, 제2 부분(304)는 보류 부피(312)를 포함할 수 있다. 케이스(300)이 폐쇄된 상태인 경우에 칩이 보류 부피(312)에 보유된다. 다양한 실시양태에서, 보류 부피(312)는 침지 유체로 충전될 수 있다. 침지 유체는 또한 캡슐화 매질로서 지칭될 수 있다. 캡슐화 매질은, 반응 부위(104)에 함유된 액체 샘플과 혼합되지 않고, 반응 부위(104)에 함유된 액체 샘플의 증발을 방지하거나 감소시키도록 구성된 혼화성 유체 (예를 들어, 액체 또는 겔)일 수 있다.

[0049] 다양한 실시양태에 따르면, 캡슐화 매질은 폴리디메틸 실록산 (PDMS)일 수 있다. PDMS는 반응 부위에 로딩된 액체 샘플을 오염시키지 않으면서 칩(100)의 반응 부위를 충분히 캡슐화하도록 불완전-가교될 수 있다.

[0050] PDMS는 이를 PCR과 함께 사용하기에 적합하도록 하는 여러 특성을 갖는다. 예를 들어, PDMS는 매우 낮은 자가 형광성이며, PCR 온도에서 열적으로 안정하고, 중합 공정에 대해 비-억제성이다. 또한, PDMS는 수성 샘플을 함유할 수 있지만, 수증기에 대해 기체 투과성일 수 있다.

[0051] PDMS는 불완전-가교될 수 있지만, 완전 경화된다. 한 실시양태에서, 캡슐화 매질은 0.8 중량%의 가교제가 첨가된 PDMS이다. 전형적으로, 완전 가교된 PDMS는 10 중량%로 첨가된 가교제를 갖는다. 다른 적합한 캡슐화 매질은 다른 PCR 상용성 점탄성 물질일 수 있다.

[0052] PDMS를 불완전 가교시킴으로써, 이는 완전 가교된 물질과 통상적으로 연관된 속성 모두를 보유하면서 적합한 캡슐화제로서 작용할 수 있다. 예를 들어, PDMS는 10 퍼센트 미만인 가교제의 양을 사용함으로써 불완전 가교될 수 있다. 예를 들어, 1% 이하의 가교 수준은 특정의 PCR 적용을 위한, 예컨대 특정의 dPCR 적용을 위한 특정의 설계 요구사항을 충족시킨다. 0.8% 이하인 가교제의 양으로 캡슐화된 편평 플레이트(100)를 사용하여 다수의 dPCR 반응이 입증되었다. 추가로, 플루오리너트(Fluorinert)에 비하여 보다 높은 점도의 불완전 가교 PDMS 물질로 인하여, PDMS 캡슐화 매질은 그 자체에 패킹 요구사항 및 맞춤 작업흐름 해결책을 부여할 수 있다.

[0053] 칩(100)이 샘플 및 깔때기 가이드(308)의 슬릿을 통과할 때, 반응 부위는 샘플로 충전되고, 보류 부피(312) 내로 통과할 것이다. 보류 부피(312)가 칩(100)의 삽입 전에 캡슐화 매질로 충전되는 경우에, 충전된 반응 부위가 공기에 노출되는 시간의 양 및 샘플 증발의 양이 최소화된다.

- [0054] 케이스는 생물학적 반응과 상용성인, 예컨대 PCR 상용성인 다양한 물질로 제조될 수 있다. 예를 들어, PCR 상용성이기 위해, 케이스는 낮은 자가 형광성이며, PCR 반응에 대해 비-억제성이고, PCR을 위한 여기 및 검출 파장에 대해 광학적으로 투명하고, PCR 온도에서 열적으로 안정할 수 있다.
- [0055] 케이스용 물질의 예는 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리 시클릭 올레핀, 시클릭 올레핀 또는 다른 이러한 중합체 물질일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 보류 부피(312)는 케이스에서의 포켓 내에 존재한다. 포켓은 보류 부피(312) 내에 캡슐화 매질을 함유하도록 구성될 수 있다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 캡슐화 매질은 칩(100)이 삽입되기 전에 포켓에 사전로딩될 수 있다. 칩(100)은 사전로딩된 부피 내로 가압될 수 있으며, 그 동안 이는 캡슐화 매질에 의해 캡슐화된다. 케이스의 폐쇄, 제1 부분(302)과 제2 부분(304)의 조립, 및 보류 부피(312) 내 캡슐화 매질 중에서의 칩(100)의 캡슐화 동안, 가스켓(308)이 제1 부분(302)에 의해 추가로 압축되어 보류 부피(312)의 밀봉을 형성할 수 있다.
- [0058] 다른 실시양태에서, 보류 부피(312) 내 포켓은 밀봉될 수 있고, 공기가 결여되어 칩(100)이 보류 부피(312) 내로 밀리는 경우에 포켓이 개방되도록 할 수 있다. 이러한 방식으로, 무급유 방법 및 케이스가 칩을 위해 사용될 수 있다.
- [0059] 다양한 실시양태에서, 깔때기 가이드(308)은 폴리디메틸 실리콘 또는 유사 물질로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 실리콘 오일이 깔때기 가이드(308)에 또한 포함될 수 있다. 예를 들어, 실리콘 오일은 PD5일 수 있다. 상기 중합체 물질을 사용하여, 실리콘 오일은 시간 경과에 따라 중합체 매트릭스로부터 천천히 방출된다. 실리콘 오일은 깔때기 가이드(308) 윤활성을 제공하여 칩(100)이 깔때기 가이드(308)을 통해 보다 용이하게 밀리도록 할 수 있다. 이들 실시양태에서, 깔때기 가이드(308)은 칩(100)이 깔때기 가이드(308)을 지나 이동할 때 액체 샘플을 칩(100) 상에 도포하여 개별 반응 부위가 로딩되도록 구성된다. 또한, 칩(100)이 케이스(300)에 로딩될 때 이를 실리콘 오일로 코팅하여 샘플의 증발을 감소시키거나 또는 방지할 수 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 실리콘 오일의 코팅이 샘플의 손실을 방지하는데 충분하기 때문에 캡슐화 매질은 필요하지 않을 수 있다.
- [0060] 다양한 실시양태에 따르면, 침지 유체는 엘라스토머, 중합체 또는 오일일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 침지 유체는 로딩을 보조하고, 샘플 증발을 감소시키고, 기포를 방지할 수 있다. 케이스 내부의 공기는, 예를 들어 샘플의 생물학적 반응을 방해할 수 있거나 또는 영상화 부정확성을 유발할 수 있다.
- [0061] 일부 적용을 위한 침지 유체의 한 예는 쓰리엠 캄파니(3M Company)에 의해 시판되는 플루오리너트이다. 그러나, 플루오리너트는 PCR 순환 동안 나중에 방출될 수 있는 공기를 용이하게 흡수하여 원치 않는 기포의 형성을 유발하는 그의 경향으로 인하여 특정의 PCR 적용에 대해 문제가 될 수 있다.
- [0062] 도 3b는 칩(100)을 칩 보류 부피(312) 내에 포함하는 케이스를 예시한다. 제1 부분 및 제2 부분은 폐쇄된 상태이다. 도 3c는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 폐쇄된 케이스의 또 다른 사시도이다.
- [0063] 도 4는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따라 다수의 반응 부위를 로딩하는 방법(400)을 도시하는 흐름도를 예시한다. 단계(402)에서, 액체 샘플을 깔때기 가이드에 투입한다. 도 9a 및 9b에 도시된 바와 같이, 깔때기 가이드는 액체 샘플을 보유하기 위한 고랑형일 수 있다. 다양한 실시양태에 따르면, 깔때기 가이드는 소수성 물질로 구성될 수 있다.
- [0064] 단계(404)에서, 칩을 깔때기 가이드 내로 삽입하며, 여기서 칩은 상기 기재된 바와 같은 기관 및 다수의 반응 부위를 포함한다. 깔때기 가이드는 칩이 깔때기 가이드를 통과할 때 칩과 접촉되도록 구성된다.
- [0065] 단계(406)에서, 칩을 깔때기 가이드에 통과시켜 다수의 반응 부위에 액체 샘플을 로딩한다. 깔때기 가이드의 접촉은 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하는 것을 용이하게 한다. 상기 언급된 바와 같이, 깔때기 가이드는 측방 스위핑 방식으로 적용되는 경우에 표면의 소수성/친수성 특성을 극복하기에 충분한 힘으로 칩과 접촉한다. 이러한 방식으로, 깔때기 가이드는 과량의 액체 샘플을 깔때기 가이드에 유지시킴으로써, 기관 상에 남아있을 수 있는 과량의 액체 샘플을 또한 감소시킨다.
- [0066] 칩을 로딩하기 위한 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 로딩을 위해 칩에 적용된 액체 샘플의 부피 중 75% 이상이 다수의 반응 부위에 로딩된다. 일부 실시양태에서, 로딩을 위해 칩에 적용된 액체 샘플의 부피 중 90% 이상이 다수의 반응 부위에 로딩된다. 다양한 실시양태에서, 로딩을 위해 칩에 적용된 액체 샘플의 부피는 칩 상의 다수의 반응 부위의 부피 합과 동일하다. 일부 실시양태에서, 칩에 적용되는 액체 샘플의 부피

는 칩 상의 다수의 반응 부위의 부피 합에서 1개의 반응 부위의 부피를 뺀 부피이다.

[0067] 또한, 다양한 실시양태에서, 반응 부위 및 기관은 소수성 물질로 코팅될 수 있거나 또는 이로 구성될 수 있다. 이러한 방식으로, 반응 부위의 모세관력은, 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하고 액체 샘플을 반응 부위 내에 함유함에 있어서의 실질적인 요인이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 반응 부위는 친수성 물질로 코팅되거나 또는 이로 구성될 수 있는 반면, 기관은 소수성 물질로 코팅되거나 또는 이로 구성될 수 있다. 이에 따라, 깔때기 가이드에 의해 제공되는 힘과 조합하여, 액체 샘플의 로딩은 훨씬 더 효율적일 수 있다. 칩은 다양한 코팅 방법, 예컨대 침착, 플라즈마, 마스킹 방법, 전사 인쇄, 스크린 인쇄, 스프레이로 코팅될 수 있다. 코팅 방법 및 특성은 2012년 11월 7일에 출원된 가출원 도cket 번호 LT00668 PRO (이는 모든 목적을 위해 본원에 포함됨)에 또한 기재되어 있다.

[0069] 도 8a 및 8b는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 반응 부위의 어레이를 포함하는 칩을 로딩하기 위한 케이스의 또 다른 예를 예시한다. 케이스(802)는 깔때기 가이드(806) 및 칩 보류 부피(808)를 포함한다. 칩(100)은 칩 보류 부피(808) 내로 삽입된다. 칩(100)의 샘플 로딩은 깔때기 가이드(806)에 의해 용이하게 된다. 상기 기재된 바와 같이, 칩 보류 부피(808)은 샘플의 증발, 샘플 간의 교차-소통 및 기포를 최소화하는 것을 보조하기 위해 침지 유체 또는 캡슐화 매질로 충전될 수 있다. 도 8b는 칩(100)이 칩 보류 영역(808)에 로딩되는 상태의 케이스 8B를 예시한다. 이 케이스 예에서, 케이스의 폐쇄 및 칩(100)의 로딩 동안 상하 부분이 함께 슬라이딩되는 것과 연관된 오류를 감소시키기 위해 케이스(802)의 상하 이동가능한 부분은 사전조립된다. 케이스(802)는 칩(100)의 로딩 및 캡슐화에서의 용이성을 증가시킬 수 있다.

[0070] 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따라 칩(100) 내 다수의 반응 부위(104)를 로딩하기 위해 다른 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 다수의 반응 부위(104)는 진공 로딩될 수 있다. 예를 들어, 칩은 부압 하의 케이스 또는 물질 내에 존재할 수 있다. 부압 충전된 케이스를 샘플이 충전된 니들로 천공하여 액체 샘플이 니들에서 반응 부위 내로 끌려 나오도록 다수의 반응 부위가 로딩된다.

[0071] 또한, 일부 실시양태에 따르면, 칩은 원심력에 의해 로딩될 수 있다. 예를 들어, 칩은 회전 플레이트 상에 탑재될 수 있다. 플레이트의 회전은 샘플이 칩의 관통 구멍을 통해 칩 상에 투입되도록 할 수 있다.

[0072] 또 다른 예시적인 로딩 장치는 도 11에 예시된다. 이 장치를 사용함으로써, 로딩 동작은 칩의 여러 로딩에 걸쳐 보다 균일할 수 있다. 로딩 장치를 사용하여, 사용자는 수동으로 칩을 로딩할 수 있다. 대안적으로, 로딩 장치는 자동화될 수 있다. 로딩 장치는 로딩할 칩이 놓일 수 있는 칩 홀더(1102)를 포함할 수 있다. 칩 홀더는 로딩 기재(1104)에 포함될 수 있다. 샘플 로더(1106)은 샘플 로더 홀더(1108)에 놓일 수 있다. 이러한 방식으로, 샘플 로더(1106)은 칩을 로딩하도록 일관되게 위치된다. 샘플 로더 홀더(1108)을 칩 상에서 측방으로 이동시킴으로써, 샘플 로더는 상기 기재된 바와 같이, 샘플 부피를 칩 상에 밀고 반응 부위를 로딩할 것이다.

[0073] 다양한 실시양태에서, 사용자는 액체 샘플을 칩 상에 투입할 수 있다. 이어서 사용자는 샘플 로더를 유지시키고, 샘플 로더를 칩 상에서 측방으로 이동시켜 반응 부위에 액체 샘플을 로딩할 수 있다. 수동 및 자동화 로딩 방법 둘 다에 대해, 샘플 로더를 칩에 대해 0-90도의 각으로 위치시키면서 칩 상에서 측방으로 이동시켜 반응 부위를 로딩할 수 있다.

[0074] 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따르면, 샘플 로더는 다양한 물질로 구성될 수 있다는 것을 인지해야 한다. 예를 들어, 샘플 로더는 폴리올레핀, 폴리우레탄, 실록산 등으로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플 로더는 저밀도 폴리에틸렌인 다우(Dow) 722로 구성될 수 있다. 그러나, 샘플 로더 물질과 액체 샘플 사이에 5-179도의 물 접촉각을 생성할 임의의 물질이 샘플 로더를 위한 허용가능한 물질일 수 있다는 것을 인지해야 한다.

[0075] 액체 샘플 특성, 샘플 로더 물질 특성 및 샘플 로더의 물리적 기하구조와, 반응 부위의 물리적 특성 및 반응 부위 뿐만 아니라 칩의 표면의 소수성/친수성 특성은 상호작용적이며, 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따라 샘플을 로딩하는 장치를 위한 완전한 시스템으로서 모두 고려되어야 한다.

[0076] 샘플 로더로부터의 액체 샘플의 도포는 액체 샘플의 물 접촉각에 따라 달라진다. 물 접촉각은 샘플 로더의 물질 특성과 액체 샘플의 특성과의 관계로부터 생성된다. 물 접촉각이 90도 미만인 경우에, 액체 샘플과 기관 표면 사이의 관계는 친수성이고, 샘플은 기관 표면과의 응집 상호작용을 나타내며, 이는 샘플을 관통 구멍 내로 끌어당기기 위한 모세관 작용에 필요하다. 예를 들어 50도 미만의 물 접촉각을 갖는 과도하게 친수성인 기관은, 예를 들어 기관 표면 상의 과량의 액체 샘플의 증가된 풀링 또는 반응 부위의 불충분한 로딩을 유도할 수 있다. 추가로, 낮은 접촉각은 액체 샘플이 일부 반응 부위 내로 너무 빠르게 이동하도록 하여 다수의 반응

부위에서의 액체 샘플의 불균일한 분포를 초래할 수 있다.

- [0077] 대조적으로, 물 접촉각이 90도 초과인 경우에, 기관 표면과 액체 샘플 사이의 관계는 소수성이고, 모세관력이 음성일 것이기 때문에 액체 샘플이 반응 부위 내로 이동하지 않을 것이다. 이 상황은 기관 표면 상의 액체 샘플의 풀링 및 일부 반응 부위에 대한 액체 샘플 로딩의 방지로 또한 이어질 수 있다. 이에 따라, 기관 및 반응 부위의 표면은 액체 샘플에 관하여 기관 및 반응 부위 표면의 소수성 및 친수성이 균형을 이루도록 설계된다.
- [0078] 이들 특성과 관련하여, 다양한 실시양태에 따르면, 액체 샘플과의 전진 접촉각이 액체 샘플과의 후진 접촉각과 유사하도록 샘플 로더를 구성함으로써 효율적인 로딩이 달성될 수 있다. 도 20에 관하여, 전진 및 후진 접촉각이 예시된다. 물 액적(2002)가 기관(2000) 상에 제시된다. 기관이 경사진 경우에, 물 액적(2002)는 전진 접촉각(2006) 및 후진 접촉각(2004)을 가질 것이다.
- [0079] 다양한 실시양태에 따르면, 전진 접촉각은 85 +/- 15도이며, 후진 접촉각은 85 +/- 15도이다.
- [0080] 칩에 대한 샘플 로더의 하향력은 물질 유형, 샘플 로더 두께, 및 칩 두께 및 물질에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 하향력은 칩과 접촉하기 위한 힘에서 칩을 파괴하기 위해 필요한 힘까지의 범위일 수 있다 (규소의 두께가 하나의 요인으로서 고려될 것임). 또한, 다양한 실시양태에서, 칩을 가로지르는 샘플 로더의 스윙핑 속도는 2.0초/mm 내지 0.2초/mm일 수 있다.
- [0081] 도 12에 제시된 로딩 장치의 또 다른 예시적인 실시양태에서, 이중 샘플 로더(1208)이 칩을 로딩하는데 사용될 수 있다. 이 로딩 장치는 도 11에서와 같은 칩 홀더(1202), 로딩 기재(1204) 및 샘플 로더 홀더(1208)를 포함할 수 있다. 칩 홀더(1402)는 로딩할 칩을 보유한다. 칩 홀더(1202)는 로딩 기재(1204)에 보유될 수 있다. 샘플 로더 홀더(1208)은 이중 샘플 로더(1206)를 보유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 사용자는 칩 홀더(1202) 내 칩 상에서 측방으로 샘플 로더 홀더(1208)을 수동으로 밀 수 있다. 다른 실시양태에서, 샘플 로더 홀더(1208)에 의한 이동은 모터를 사용함으로써 자동화될 수 있다.
- [0082] 이중 샘플 로더(1206)는 다수의 반응 부위에 로딩되는 샘플 부피를 증가시킬 수 있다. 다양한 실시양태에서, 로딩할 샘플 부피는 이중 샘플 로더(1206)의 2개의 샘플 로더 사이에 투입될 수 있다. 이러한 방식으로, 이중 샘플 로더(1206)의 각 샘플 로더는 샘플 부피가 칩을 가로질러 로딩되도록 안내하는 것을 보조하여 샘플 부피를 다수의 반응 부위에 로딩한다.
- [0083] 상기 언급된 바와 같이, 이중 샘플 로더를 사용하여 샘플 부피를 로딩하는 것은 칩 상에 투입된 샘플 부피 중 75% 이상을 반응 부위에 로딩할 수 있다. 다른 실시양태에서, 이중 샘플 로더를 사용하여 샘플 부피를 로딩하는 것은 칩 상에 투입된 샘플 부피 중 90% 이상을 반응 부위에 로딩할 수 있다. 다른 실시양태에서, 이중 샘플 로더를 사용하여 샘플 부피를 로딩하는 것은 칩 상에 투입된 샘플 부피 100%를 반응 부위에 로딩할 수 있다.
- [0084] 도 13은 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 또 다른 샘플 로더(1300)를 예시한다. 샘플 로더(1300)은 제1 블레이드(1302) 및 제2 블레이드(1304)를 포함할 수 있다.
- [0085] 샘플 로더(1300)은 기관, 예컨대 칩에 포함된 반응 부위의 어레이에 로딩할 액체 샘플이 투입될 수 있는 접근 포트(1306)를 또한 포함할 수 있다. 접근 포트(1306)에 투입된 액체 샘플은 샘플이 반응 부위에 로딩될 때까지 제1 블레이드(1302)와 제2 블레이드(1304) 사이의 저장소(1308) 내에 보유될 수 있다. 액체 샘플은 유동 경로(1310) 내에서 유동하여 샘플 로더(1300)의 틈입 유동 경로의 말단에서 분배될 수 있다.
- [0086] 상기 언급된 바와 같이, 샘플 로더(1300)은 일부 실시양태에 따라 반응 부위를 수동으로 로딩하기 위해 사용자에게 의해 유지될 수 있다. 다른 실시양태에서, 샘플 로더(1300)은 로딩 장치에 설치될 수 있으며, 반응 부위를 로딩하는데 사용될 수 있다.
- [0087] 제1 블레이드(1302) 및 제2 블레이드(1304)는 서로에 대해 테이퍼링되어 액체 샘플이 제1 블레이드(1302) 및 제2 블레이드(1304)의 폭의 가장자리를 따라 흡윤되도록 구성된다. 이러한 방식으로, 칩의 표면을 가로질러 액체 샘플의 균일한 분포가 존재하여, 칩을 가로질러 샘플 로더(1300)을 스윙핑할 때 액체 샘플이 반응 부위에 효율적으로 로딩되도록 할 수 있다.
- [0088] 도 21에 관하여, 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따라 샘플 로더에 의해 반응 부위를 로딩하는 것이 예시된다. 반응 부위(104)에 로딩할 액체 샘플(2104)은 샘플 로더(2102) 내에 존재한다. 샘플 로더(2102)는 표면(106)을 가로질러 측방으로 이동된다. 이것이 이동될 때, 모세관 작용에 의해 액체 샘플(2104)이 반응 부위(104)에 로딩된다.

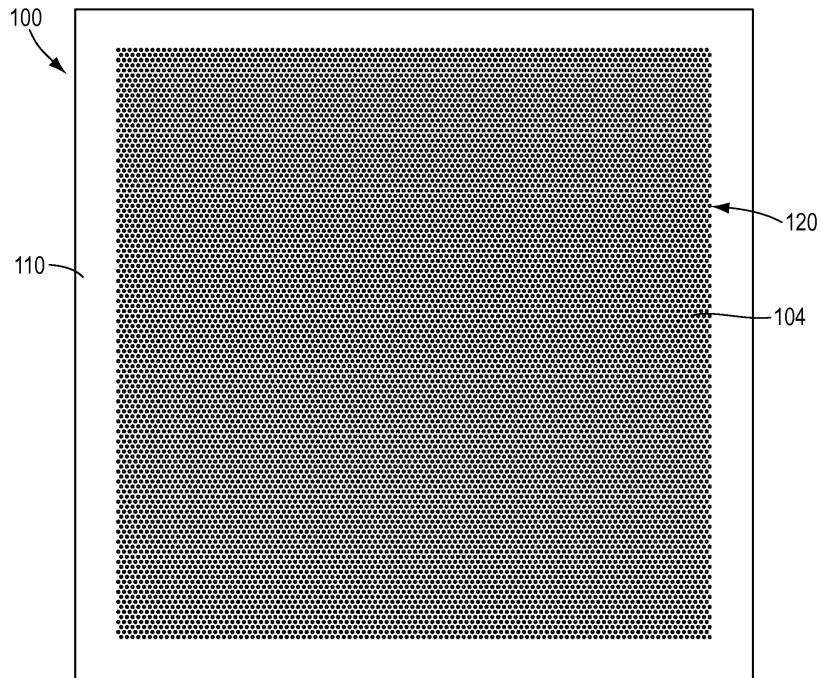
- [0089] 도 14a는 샘플 로더(1300)의 측면도를 예시한다. 이 도식에서, 저장소(1308)이 제시된다. 상기 기재된 바와 같이, 액체 샘플을 샘플 로더(1300)에 투입하는 경우에, 액체 샘플이 반응 부위에 로딩될 때까지 액체는 저장소(1308)에 보유될 수 있다. 저장소(1308)에 투입될 수 있는 액체 샘플의 부피는 10-20 μ L일 수 있다. 다른 실시양태에서, 반응 부위에 로딩된 액체 샘플의 부피는 0.5 μ L 내지 100 μ L일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 반응 부위에 로딩된 액체 샘플의 부피는 100 μ L 초과일 수 있다. 반응 부위에 로딩된 액체 샘플의 부피는, 예를 들어 상기 기재된 바와 같이 샘플 로더의 물질의 특성, 액체 샘플의 특성, 및 샘플 로더와 액체 샘플 사이의 관계에 따라 달라질 수 있다.
- [0090] 도 14b는 샘플 로더(1300)의 제1 블레이드(1302) 및 제2 블레이드(1304)의 확대도를 예시한다. 제1 블레이드(1302)와 제2 블레이드(1304) 사이의 테이퍼링이 제시된다. 다양한 실시양태에서, 테이퍼링 각은 0.1-15도일 수 있다. 일부 실시양태에서, 테이퍼링 각은 1.5-2도일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 테이퍼링은 팁에서의 제1 블레이드(1302)와 제2 블레이드(1304) 사이의 거리가 0.5 μ m 내지 100 μ m일 수 있도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 블레이드(1302)와 제2 블레이드(1304) 사이의 거리는 100 μ m 내지 2 mm일 수 있다.
- [0091] 추가로, 다양한 실시양태에 따르면, 샘플 로더(1300)의 팁은 칩과 65 \pm 3도의 각으로 접촉할 수 있다. 다양한 실시양태에 따르면, 칩과 접촉하는 경우에 샘플 로더(1300)의 팁은 0-.004 인치 편향될 수 있다. 추가로, 칩을 가로지르는 샘플 로더(1300)의 스위핑 이동은 선형일 수 있다. 즉, 최소의 피치, 롤 또는 요가 존재할 것이다. 스프레더(1300)은, 예를 들어 2-3 mm/초의 속도로 칩을 가로질러 이동시킬 수 있다.
- [0092] 도 15는 본원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 또 다른 샘플 로더(1500)을 예시한다. 샘플 로더(1500)은 도 16에 예시된 바와 같은 로딩 장치에 연결될 수 있다. 도 13과 유사하게, 샘플 로더(1500)은 제1 블레이드(1502) 및 제2 블레이드(1504)를 또한 가질 수 있다. 또한 도 13과 유사하게, 반응 부위에 로딩할 액체 샘플은 접근 포트(1508)에 투입될 수 있다. 액체 샘플은 유동 경로(1512)를 통해 샘플 로더(1500)의 팁으로 유동할 수 있다. 유동 경로(1512)는 제1 블레이드(1502) 및 제2 블레이드(1504)에 의해 형성된다.
- [0093] 한 예시적인 로딩 장치(1600)이 도 16에 제시된다. 로딩 장치(1600)은 샘플 로더 홀더(1606) 상에 설치된 샘플 로더(1604)를 포함한다. 샘플 로더 홀더(1606) 및 샘플 로더(1604) 조립체는 반응 부위의 어레이를 포함하는 칩(1602)에 액체 샘플을 로딩하도록 구성된다. 다양한 실시양태에서, 샘플 로더 홀더(1606)을 수동으로 이동시켜, 샘플 로더(1604)가 칩(1602)을 가로질러 측방으로 이동하여 액체 샘플을 칩(1602) 상에 투입하도록 함으로써 칩(1602) 내 반응 부위를 로딩한다. 다른 실시양태에서, 샘플 로더 홀더는 칩(1602) 상에서 이동하는 샘플 로더(1604)에 대한 제어 시스템에 의해 기계적으로 제어될 수 있다.
- [0094] 도 4에 관하여 기재된 바와 같이, 칩은 일부 실시양태에서 과량의 액체 샘플의 제거를 용이하게 하기 위해 가열될 수 있다. 과량의 액체 샘플의 제거는 교차 오염 또는 반응 부위 사이의 가교를 감소시키는 것을 보조할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 다른 환경 요인, 예컨대 상대 습도는 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하는 것을 용이하게 하도록 조절될 수 있다.
- [0095] 도 17은 본 발명의 교시의 다양한 실시양태에 따른 또 다른 로딩 장치(1700)을 예시한다. 로딩 장치(1700)은 칩(1704) 상의 반응 부위를 로딩하기 위한 조립체 뿐만 아니라, 칩(1704)이 봉입되어 오염을 방지하고 칩(1704)의 취급을 용이하게 하도록 칩을 케이스 내에 밀봉하기 위한 조립체를 포함한다. 로딩 장치(1700)은 칩(1704)이 칩 기재(1702)에 보유될 수 있도록 구성된 칩 기재(1702)를 포함한다. 따라서, 샘플 로더(1708)이 칩(1704)에 포함된 반응 부위에 액체 샘플을 투입할 수 있도록 하는 위치에 칩(1704)이 존재한다. 샘플 로더(1708)은 샘플 로더 커넥터(1706)를 통해 설치된다. 샘플 로더 커넥터(1706)은 칩(1704)과 접촉하기 위한 위치로 샘플 로더(1708)을 클리핑하도록 구성된 클립일 수 있다. 샘플의 오염을 방지하기 위해 1회 사용 또는 수회 사용 후에 샘플 로더(1708)이 교체될 필요가 있을 수 있다.
- [0096] 샘플 로더 커넥터(1706)은 메카니즘 하우징(1710)에 결합되어 있다. 메카니즘 하우징(1710)은 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하기 위해 칩(1704)을 가로질러 샘플 로더(1708)을 이동시키기 위한 메카니즘을 봉입할 수 있다. 메카니즘 하우징(1710)에 봉입된 메카니즘은, 샘플 로더(1708)을 칩(1704)과 접촉하도록 위치시키고, 칩(104)를 가로질러 측방으로 샘플 로더(1708)을 이동시키도록 구성된 스프링 및 기어를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 레버(1712)의 활성화는 로딩을 시작하기 위한 초기 위치에 샘플 로더(1708)을 위치시킬 수 있다. 다양한 실시양태에 따르면, 칩을 가로지르는 샘플 로더(1708)의 이동을 시작하도록 레버 방출 버튼(1714)이 활성화되어 액체 샘플의 로딩을 시작한다. 레버(1712)가 방출될 때, 칩(1704)을 가로질러 샘플 로더(1708)을 이동시키도록 메카니즘이 구성된다. 액체 샘플을 반응 부위에 로딩하는 한 예는 도 18a-18c에 예시된다.

- [0097] 로딩 장치(1700)은 네스트(1716)에 결합된 아암(1718)을 포함하는 조립체를 또한 포함할 수 있다. 네스트(1716)은 커버(1720)을 보유하여 칩(1704)를 밀봉하도록 구성된다.
- [0098] 메카니즘 하우징(1710) 내의 메카니즘은 로딩 후에 커버(1720)이 칩(1704)를 덮도록 아암(1718)을 이동시킬 것이다. 칩(1704)를 덮는 방법은 도 19a-19b에 제시된다.
- [0099] 상기 언급된 바와 같이, 도 18a-18c는 칩(1704)를 가로질러 샘플 로더(1708)을 이동시켜 칩(1704)에 포함된 반응 부위의 어레이를 로딩하는 공정을 예시한다. 로딩 공정을 시작하기 위해, 샘플 로더(1708)은 도 18a에 제시된 바와 같이 한 말단에서 칩(1704)와 접촉하도록 위치된다. 액체 샘플이 샘플 로더(1708)에 투입된다. 도 18b에 예시된 바와 같이, 메카니즘 하우징(1710)에 함유된 로딩 메카니즘이 작동되고, 샘플 로더(1708)이 칩(1704) 상으로 이동된다. 샘플 로더가 칩(1704)를 가로질러 이동하여 액체 샘플을 반응 부위에 투입하면, 도 18c에 제시된 바와 같이 샘플 로더(1708)은 칩(1704)에서 들어올려져 제거된다. 다양한 실시양태에서, 로딩 방법은 액체 샘플을 로딩하는 것을 한번에 완결할 수 있다. 다른 실시양태에서, 반응 부위에 액체 샘플을 로딩하는 것의 실질적 완결을 보장하기 위해 도 18a-18c의 로딩 방법은 2회 반복될 수 있다. 다른 실시양태에서, 도 18a-18c에 예시된 로딩 방법은 다수의 횟수로 완결될 수 있다.
- [0100] 다양한 실시양태에 따르면, 샘플 로더(1708)의 틱은 칩과 65 +/- 3도의 각으로 접촉할 수 있다. 다양한 실시양태에 따르면, 칩과 접촉하는 경우에 샘플 로더(1708)의 틱은 0-.004 인치 편향될 수 있다. 추가로, 칩을 가로지르는 샘플 로더(1708)의 스위핑 이동은 선형일 수 있다. 즉, 최소의 피치, 롤 또는 요가 존재할 것이다. 샘플 로더(1708)은, 예를 들어 2-3 mm/초의 속도로 칩을 가로질러 이동시킬 수 있다. 그러나, 샘플 로더(1708)을 다른 속도로 이동시켜 반응 부위를 로딩하는 것이 가능하다. 추가로, 다양한 실시양태에서, 샘플 로더(1708)은 1회 초과로 반응 부위 상에서 이동하여 보다 많은 반응 부위를 계속 로딩할 수 있다.
- [0101] 도 19a-19b는 커버(1720)을 위치시키고, 칩(1704)를 커버(1720)으로 밀봉하는 것을 예시한다. 도 19a는 칩(1704)를 향한 아암(1718)의 이동을 예시한다. 도 19b는 커버(1720)을 포함하며, 칩 하의 기재 (제시되지 않음)와 접촉하여 기재 및 커버(1720)으로 구성된 케이스에 칩(1704)를 밀봉하는, 아암(1718) 및 네스트(1716)의 조립체를 예시한다. 아암(1718)은 커버(1720)을 칩(1704) 상에 부착하기에 충분한 하향력을 제공한다. 예를 들어 테이프 또는 스냅을 사용하여 기재에 커버(1720)을 결합시켜, 칩(1704)를 봉입할 수 있다. 스냅을 사용하는 경우에, 일부 실시양태에서, 아암(1718)은 커버(1720)을 기재에 스냅핑하기에 충분한 힘을 전달할 수 있다.
- [0102] 상기 기재된 바와 같이, 로딩 장치(1700)은 반응 부위에 로딩되지 않은 과량의 액체 샘플의 제거를 용이하게 하기 위해 칩을 가열하기 위한 가열 부재를 또한 포함할 수 있다. 가열 부재는 다양한 실시양태에서 칩 기재에 포함될 수 있다. 과량의 액체 샘플의 제거는 교차-오염 및 반응 부위 사이의 가교를 감소시킬 수 있다.
- [0103] 상기 언급된 바와 같이, 다양한 실시양태에 따라 이용될 수 있는 기기는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기기이지만, 이에 제한되지는 않는다. 도 20은 PCR 기기(2000)를 예시하는 블록 다이어그램이며, 이에 따라 본 발명의 교시의 실시양태가 구현될 수 있다. PCR 기기(2000)는 샘플 지지 장치 (제시되지 않음)에 함유된 다수의 샘플 (2012) 상에 놓인 가열 커버(2010)를 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 샘플 지지 장치는 다수의 반응 부위를 갖는 칩, 물품, 기관, 또는 유리 또는 플라스틱 슬라이드일 수 있으며, 이 반응 부위는 반응 부위와 가열 커버(2010) 사이에 커버를 갖는다. 샘플 지지 장치의 일부 예는 다중-웰 플레이트, 예컨대 표준 마이크로타이터 96-웰, 384-웰 플레이트 또는 마이크로카드, 또는 실질적으로 평면인 지지체, 예컨대 유리 또는 플라스틱 슬라이드를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서 반응 부위는 기관의 표면 상에 형성된 규칙적이거나 또는 불규칙적인 어레이로 패턴화된 함몰부, 함입부, 용기부 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0104] 액체 샘플 부피가 다수의 반응 부위에 로딩되면, 생물학적 반응이 반응 부위 내에서 개시될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 생물학적 반응은 PCR 반응일 수 있다. 이에 따라, 칩은 PCR 기기 상에서 열 순환될 수 있다.
- [0105] PCR 기기의 다양한 실시양태는 샘플 블록(2014), 가열 및 냉각 부재(2016), 열 교환기(2018), 제어 시스템(2020) 및 사용자 인터페이스(2022)를 포함한다. 본 발명의 교시에 따른 열 블록 조립체의 다양한 실시양태는 도 20의 PCR 기기(2000)의 부품(2014-2018)을 포함한다.
- [0106] 특정의 샘플 지지체를 위해 구성된 기기에서, PCR 기기(2000)이 다양한 실시양태에 따른 칩(100)을 사용할 수 있도록 어댑터가 제공될 수 있다. 어댑터는 칩(100) 내의 샘플에 충분한 열 전달을 허용하도록 구성된다.

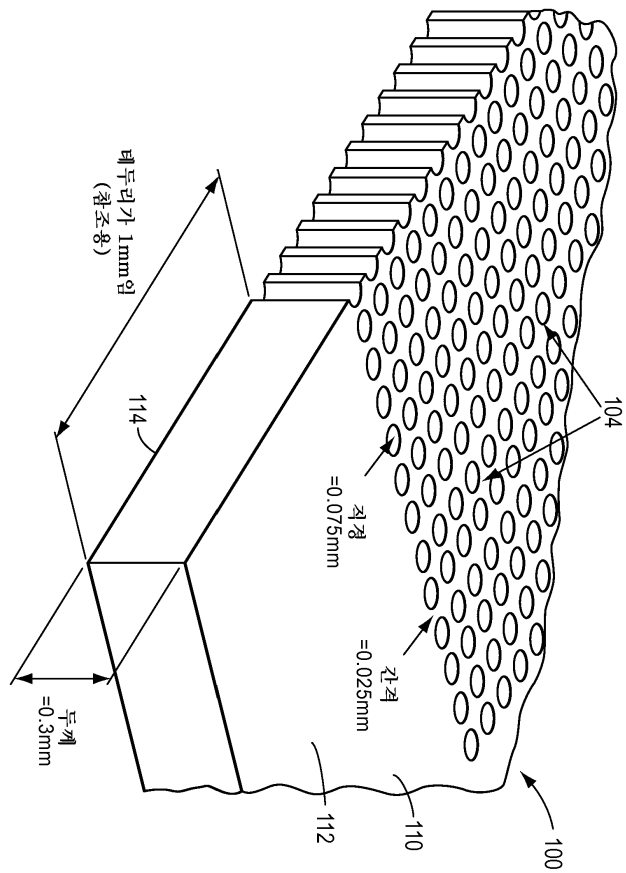
- [0107] 도 20에서의 PCR 기기(2000)의 실시양태에 대해, 제어 시스템(2020)이 검출 시스템, 가열 커버 및 열 블록 조립체의 기능을 제어하기 위해 사용될 수 있다. 제어 시스템(2020)은 도 20에서의 PCR 기기(2000)의 사용자 인터페이스(2022)를 통해 최종 사용자에게 접근가능할 수 있다. 또한, 컴퓨팅 시스템 (제시되지 않음)은 도 20에서의 PCR 기기(2000)의 기능, 뿐만 아니라 사용자 인터페이스 기능의 제어를 제공하는 역할을 할 수 있다. 추가로, 컴퓨팅 시스템은 데이터 처리, 디스플레이 및 보고 준비 기능을 제공할 수 있다. 이러한 모든 기기 제어 기능이 PCR 기기에 국부적으로 제공될 수 있거나, 또는 컴퓨팅 시스템이 후속적으로 보다 상세히 논의되는 바와 같은 제어, 분석 및 보고 기능의 일부 또는 모두의 원격 조종을 제공할 수 있다.
- [0108] 본 발명의 교시의 다양한 구현에 대한 하기 기재는 예시 및 설명의 목적으로 제시되었다. 이는 철저하지 않고, 본 발명의 교시를 개시된 정밀한 형태로 제한하지 않는다. 변형 및 변경은 상기 교시에 비추어 가능하거나 또는 본 발명의 교시의 실시로부터 획득될 수 있다. 추가로, 기재된 구현은 소프트웨어를 포함하지만, 본 발명의 교시는 하드웨어 및 소프트웨어의 조합으로서 또는 하드웨어 단독으로 구현될 수 있다. 본 발명의 교시는 객체-지향 및 비-객체-지향 프로그래밍 시스템 둘 다로 구현될 수 있다.
- [0109] 본원에 기재된 다양한 실시양태에 관한 방법을 위한 예시적인 시스템은 하기 미국 특허 가출원에 기재된 것을 포함한다:
- [0110] · 2012년 3월 16에 출원된 미국 가출원 번호 61/612,087; 및
 - [0111] · 2012년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/723,759; 및
 - [0112] · 2012년 3월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 61/612,005; 및
 - [0113] · 2012년 3월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 61/612,008; 및
 - [0114] · 2012년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/723,658; 및
 - [0115] · 2012년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/723,738; 및
 - [0116] · 2012년 6월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 61/659,029; 및
 - [0117] · 2012년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/723,710; 및
 - [0118] · 2013년 3월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 61/774,499; 및
 - [0119] · 2013년 3월 15일에 출원된 라이프 테크놀로지스(Life Technologies) 도CKET 번호 LT00655 PCT; 및
 - [0120] · 2013년 3월 15일에 출원된 라이프 테크놀로지스 도CKET 번호 LT00656 PCT; 및
 - [0121] · 2013년 3월 15일에 출원된 라이프 테크놀로지스 도CKET 번호 LT00657 PCT; 및
 - [0122] · 2013년 3월 15일에 출원된 라이프 테크놀로지스 도CKET 번호 LT00668 PCT; 및
 - [0123] · 2013년 3월 15일에 출원된 라이프 테크놀로지스 도CKET 번호 LT00699 PCT.
- [0124] 이들 출원 모두는 또한 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0125] 다양한 실시양태가 특정의 예시적인 실시양태, 예 및 적용에 관하여 기재되었지만, 다양한 변형 및 변화가 본 발명의 교시로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

도면

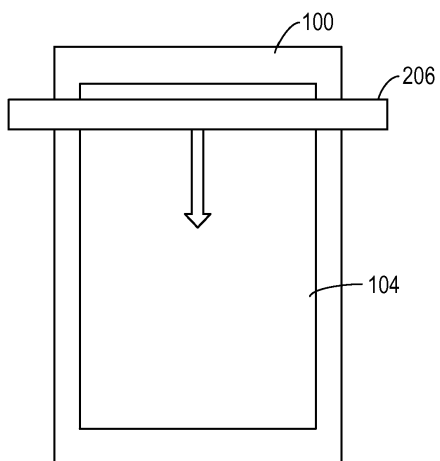
도면1a



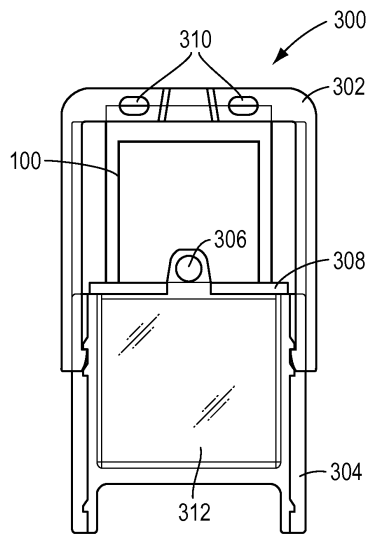
도면1b



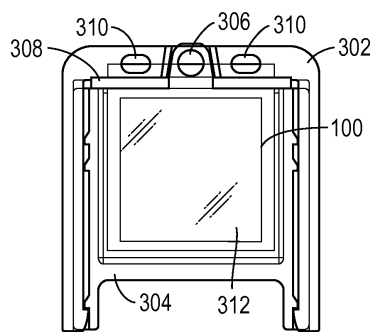
도면2



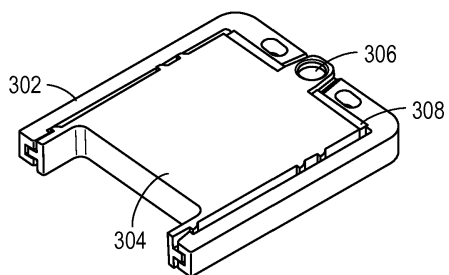
도면3a



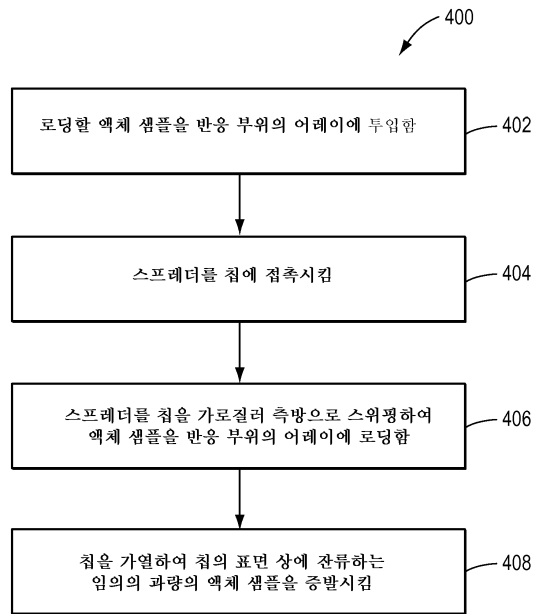
도면3b



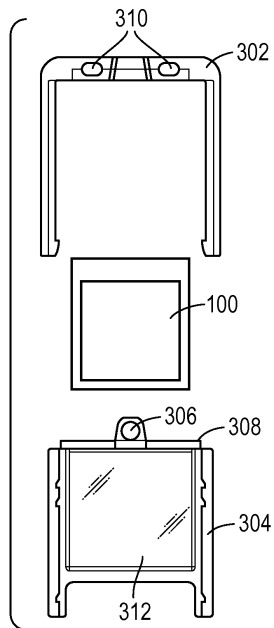
도면3c



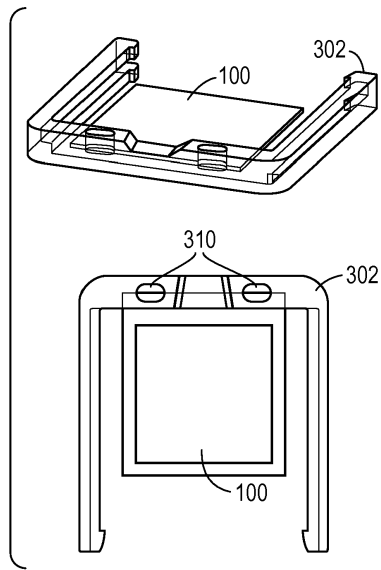
도면4



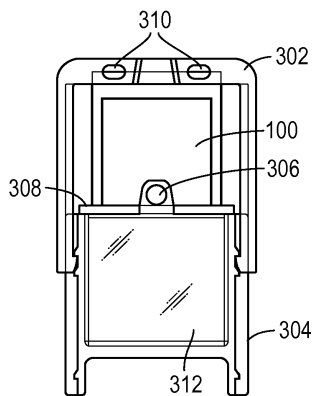
도면5a



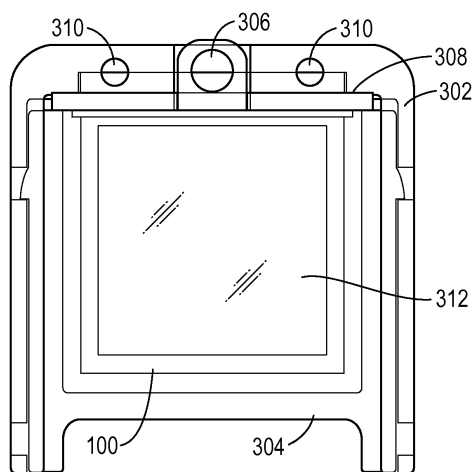
도면5b



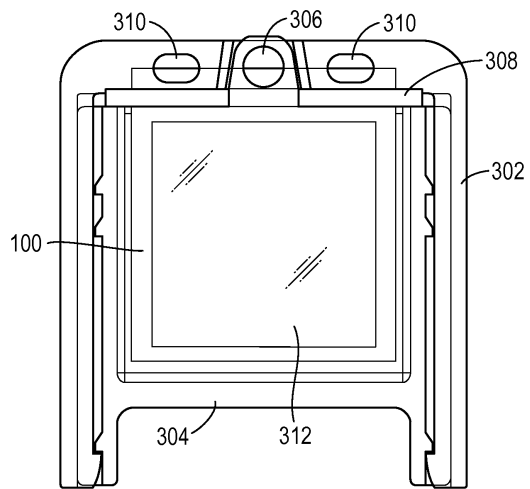
도면5c



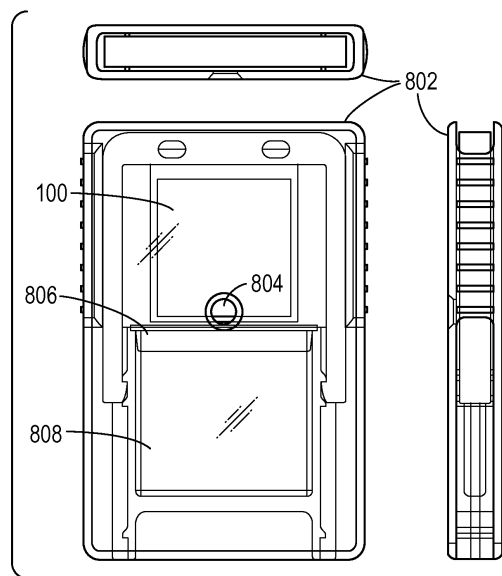
도면6



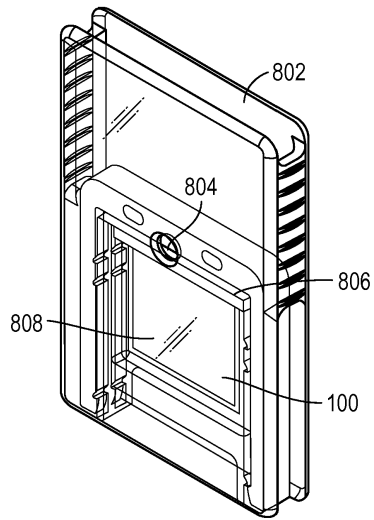
도면7



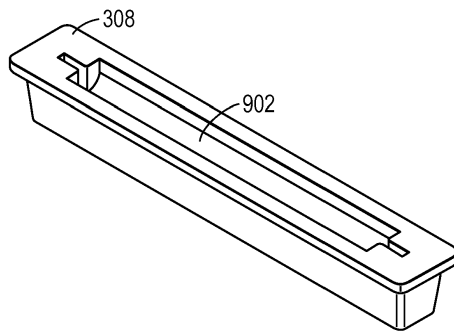
도면8a



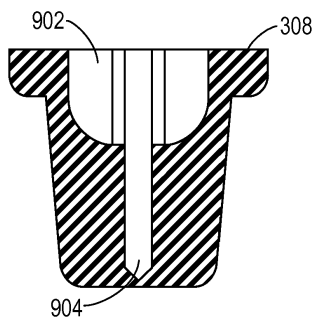
도면8b



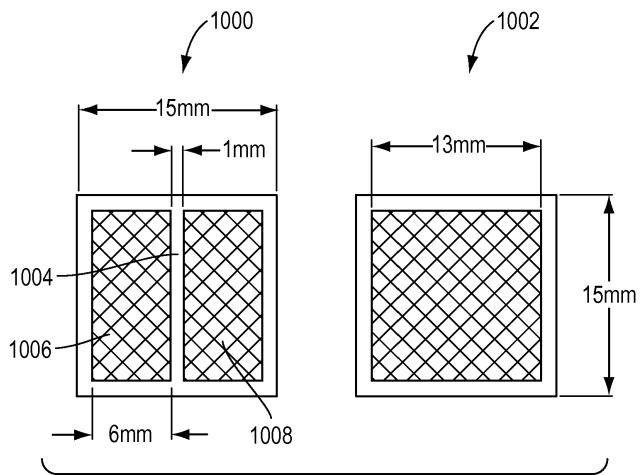
도면9a



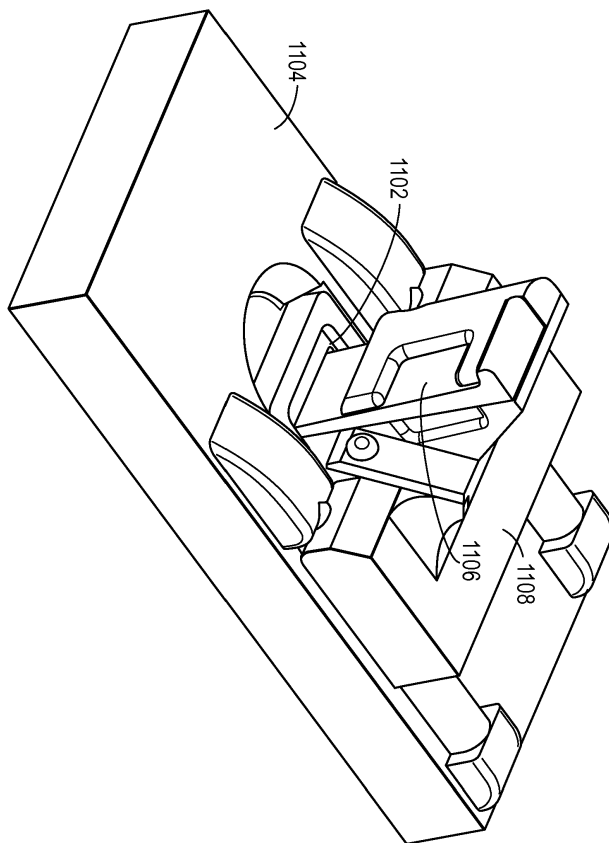
도면9b



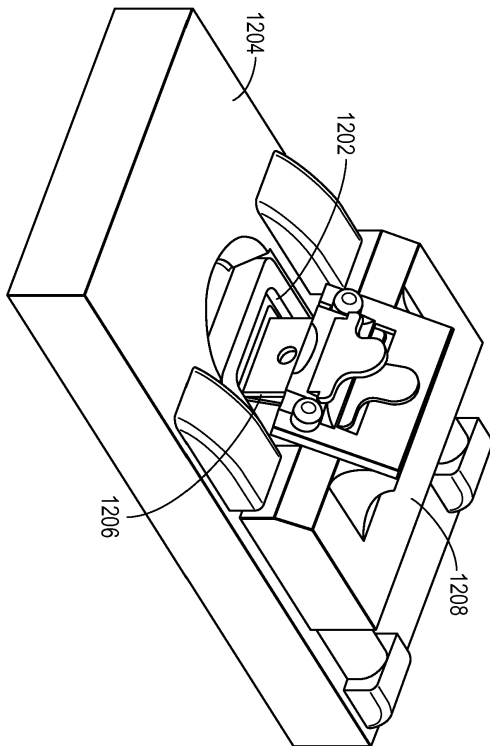
도면10



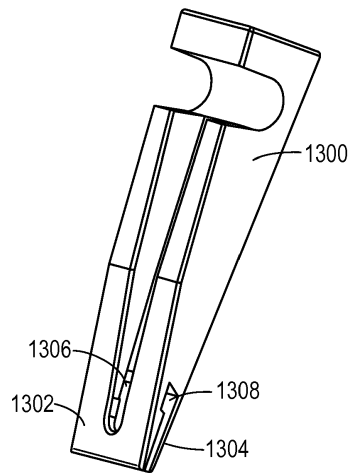
도면11



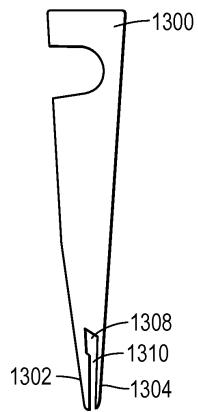
도면12



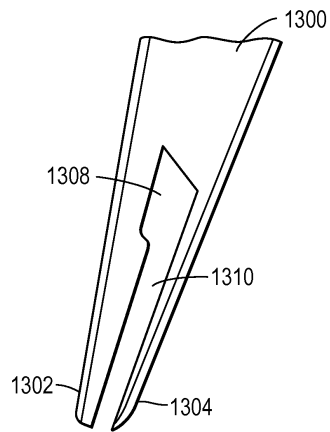
도면13



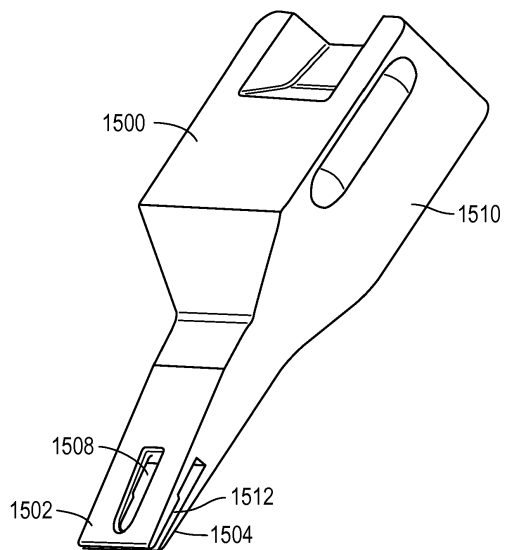
도면14a



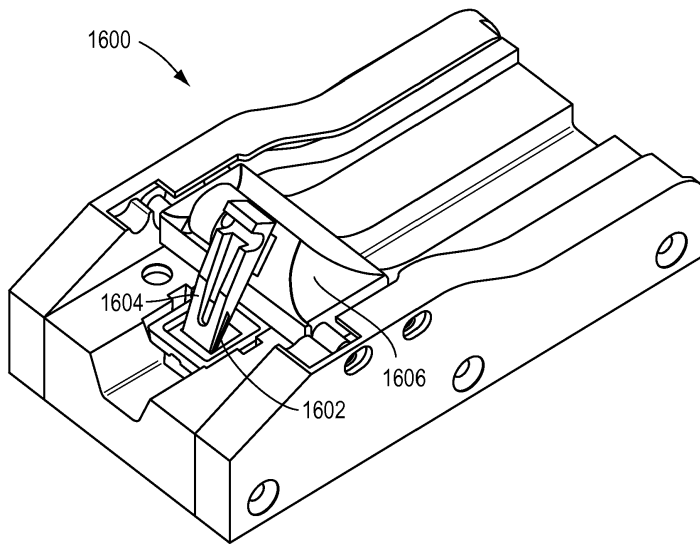
도면14b



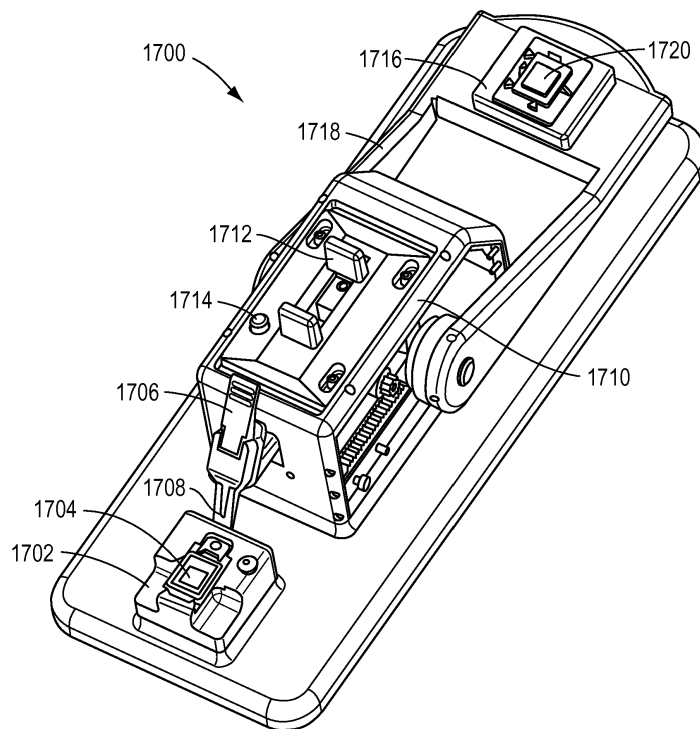
도면15



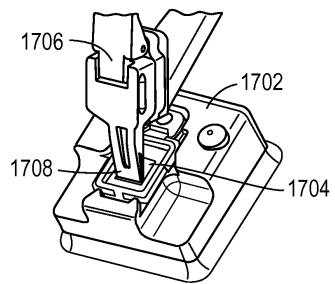
도면16



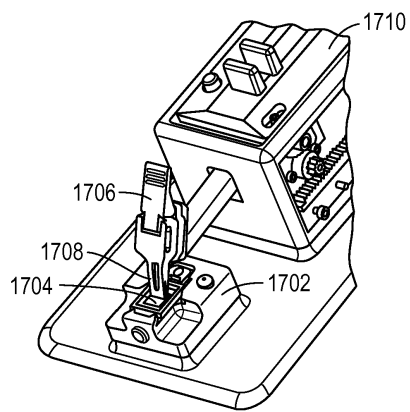
도면17



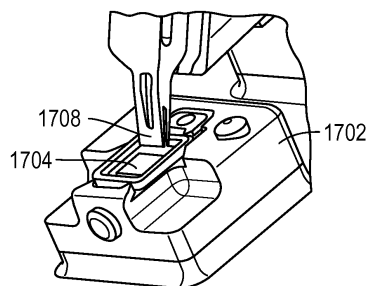
도면18a



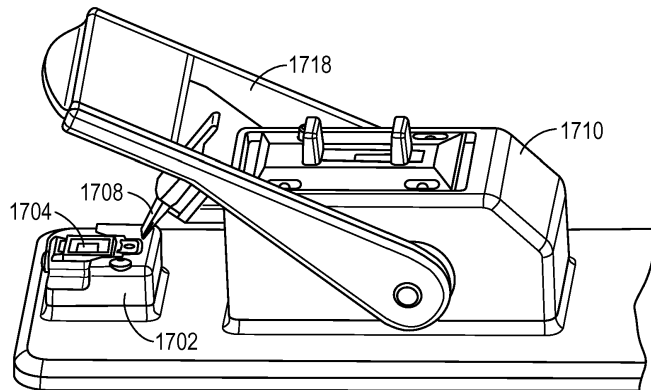
도면18b



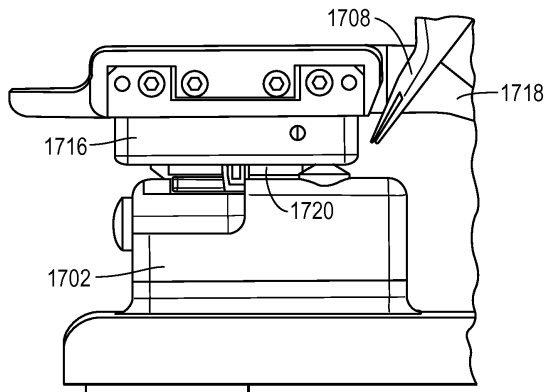
도면18c



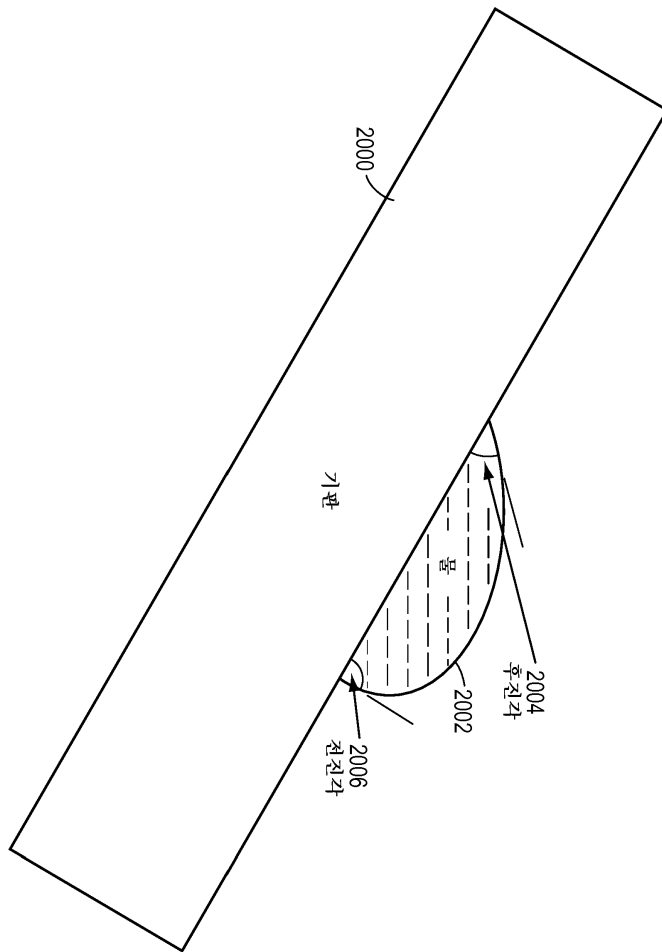
도면19a



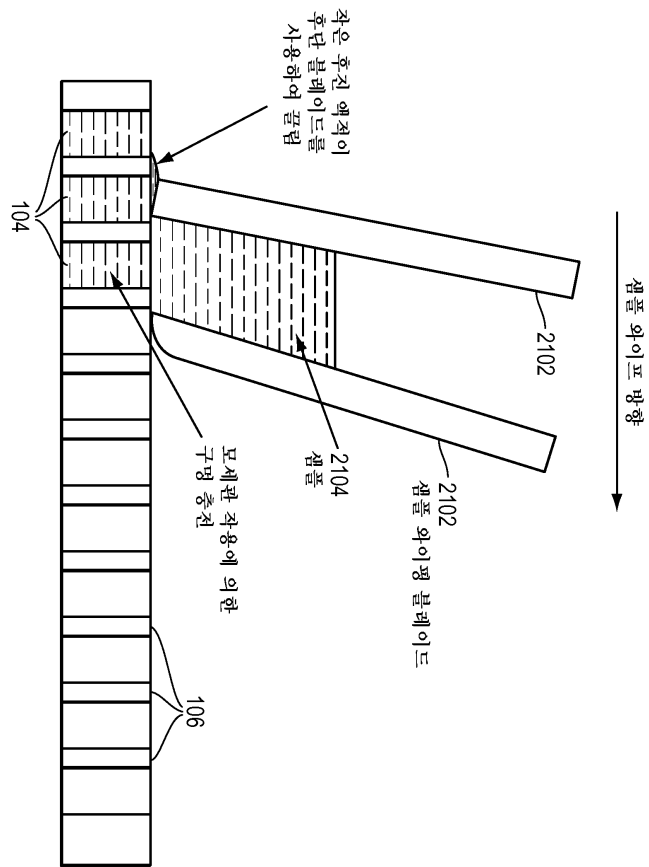
도면19b



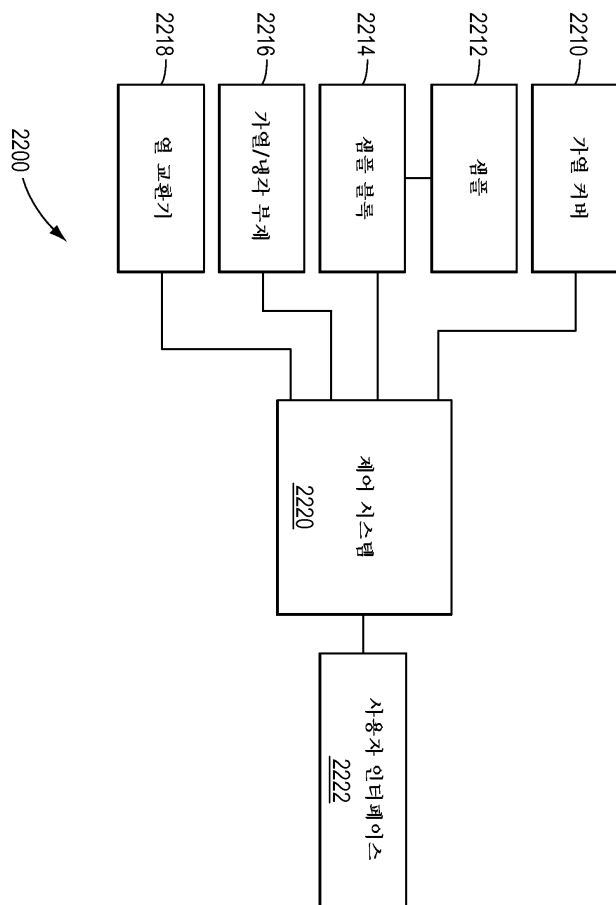
도면20



도면21



도면22



도면23

