



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월27일
(11) 등록번호 10-0886264
(24) 등록일자 2009년02월23일

(51) Int. Cl.
G01N 1/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2001-7000234
(22) 출원일자 2001년01월06일
심사청구일자 2003년03월27일
번역문제출일자 2001년01월06일
(65) 공개번호 10-2001-0071768
(43) 공개일자 2001년07월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/015281
국제출원일자 1999년07월07일
(87) 국제공개번호 WO 2000/02031
국제공개일자 2000년01월13일
(30) 우선권주장
60/092,029 1998년07월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US5471994 A
US4845025 A
W0199420385 A1
US5000922 A

(73) 특허권자
라미나 인코포레이티드
미국 버지니아 20171 현돈 스위트 100 폭스 밀 로
드 2190
(72) 발명자
엘-아민마리아나
미국메릴랜드20817베데스다몬톡애비뉴10008
거어귀스라우프에이.
미국버지니아22182비엔나메도우미어드라이브9700
사만나셰드
미국메릴랜드20876저먼타운플라워톤플레이스11414
(74) 대리인
리앤특허법인

전체 청구항 수 : 총 9 항

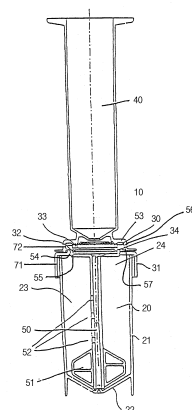
심사관 : 정진수

(54) 표본 시료를 혼합하고 처리하는 개선된 방법

(57) 요약

본 발명은 미세 물질을 유체로부터 분리하는 장치와 방법에 관한 것으로, 장치는 수집 용기, 하우징에 위치하고 액체내의 미세 물질을 수집 장소에 수집하는 데 적합한 다공성 설비, 펌프, 및 표본 용기를 수용하기에 적합한 회전하는 수용체를 가지는 혼합기를 포함한다. 상기 장치는 제 1의 위치에서 고정된 부분과 제 2의 위치에서 자유롭게 회전 가능한 부분을 가지는 덮개를 포함한다.

대표도 - 도1



(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 그라나다, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

유체내에 미세 물질을 포함하는 시료를 덩개와 분산 요소를 가지는 표본 용기에서 혼합하고 처리하고, 분산 요소는 상기 덩개에 대하여 고정되어 있고, 상기 덩개는 표본 용기에 대하여 회전 가능한 것을 특징으로 하는 방법에 있어서,

표본 용기를 혼합장비상의 수용체에 놓는 단계;

표본 용기에 대하여 상대적인 회전 운동을 위하여 상기 덩개를 상기 표본 용기와 맞물리는 단계;

혼합장비를 작동시켜 표본 용기가 상기 덩개에 맞물려 회전하도록 하여 미세 물질을 분산 요소에 의하여 시료 전반에 걸쳐 분산시키는 단계;

상기 혼합기의 작동을 멈추는 단계;

상기 덩개 위에 있는 하우징에 위치한 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 상기 시료를 인출하는 단계로서, 그에 의해 상기 미세 물질을 수집 장소에 실질적으로 일정한 층으로 포획하는 단계;

상기 하우징을 개방하여 수집 장소 상에 상기 미세 물질 층을 노출시키는 단계;

상기 미세 물질 노출층을 현미경 슬라이드와 접촉시켜 포획된 미세 물질을 상기 수집 장소로부터 상기 현미경 슬라이드로 전달하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 덩개는 상기 표본 용기에 대하여 회전 가능한 제 1부분, 상기 표본 용기에 대하여 고정 가능한 제 2부분, 상기 제 1부분과 제 2부분사이에서 부서지기 쉬운 봉합을 포함하고, 상기 제 1부분과 제 2부분이 서로에 대하여 회전할 수 있도록 상기 표본 용기를 수용체에 넣기 전에 상기 봉합을 파괴하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 덩개는 표본 용기내의 시료와 유체 소통하는 펌프를 포함하고, 상기 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 인출하는 상기 단계가 표본 용기에 흡인력을 일으키는 펌프를 작동시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 펌프는 주사기를 포함하고, 상기 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 인출하는 상기 단계가 주사기의 플런저를 끌어당기는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 2항에 있어서, 상기 덩개는 표본 용기내의 시료와 유체 소통하는 펌프를 포함하고, 상기 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 인출하는 상기 단계가 표본 용기에 흡인력을 일으키는 펌프를 작동시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 펌프는 주사기를 포함하고, 상기 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 인출하는 상기 단계가 주사기의 플런저를 끌어당기는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1항, 제 2항, 제 4항 또는 제 6항에 있어서, 상기 표본 용기와 상기 덩개를, 혼합기의 작동을 멈춘 후에 혼합기로부터 제거하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 포획된 미세 물질을 상기 수집 장소로부터 상기 현미경 슬라이드로 전달하는 단계 이후에,

상기 필터 어셈블리를 제 2의 필터 어셈블리와 교체하는 단계; 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 제 2 필터 어셈블리를 통하여 끌어내어 미세 물질을 제 2의 수집 장소에 포획하는 단계; 및

상기 제 2의 수집 장소를 현미경 슬라이드와 접촉시켜 포획된 미세 물질을 제 2의 수집 장소로부터 제 2의 현미경 슬라이드로 전달하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1항, 제 2항, 제 4항, 제 6항 또는 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포획된 미세 물질을 상기 현미경 슬라이드에 고정시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 개선된 세포학적인 프로토콜(protocol)에 사용하기 적합한 체액으로부터 일정한 층의 세포를 수집하기 위한 개선된 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 다양한 기술분야에서, 물질, 전형적으로 미립자 물질을 액체로부터 분리하는 능력 및/또는 설비는 액체내에 물질의 존재를 시험하기 위한 능력에 있어서 중요한 요소이다. 자주는, 시료 준비와 관련된 장애물은 공정이 충분히 신뢰할 수 없거나 너무 비용이 많이 들게 할 정도로 목표 세포를 불명료하게 한다. 장애물을 감소시키는 것은 주로 점액성의 덩어리 및 세포 집단을 충분히 분리하고 분산하는 것의 함수이다.
- <3> 비슷한 시나리오가, 몇몇 예를 들자면, 환경적인 시험, 방사능 연구, 암 스크리닝, 세포학적 조사, 미생물 시험, 독성 폐기물 오염을 포함하는 탐지 및/또는 진단에 관여하는 많은 다른 분야에 적용된다.
- <4> 시료의 세포학적인 조사를 위해 필요한 모든 것은 세포 시료를 환자로 부터 얻는 것이며, 그것은 경부의 시료의 경우에서 처럼 전형적으로 환부를 긁거나 면봉으로 닦음으로써, 혹은 흉강, 방광, 혹은 척추관으로부터 얻어진 것과 같은 체액을 수집함으로써, 혹은 미세침 흡인에 의하여 행해진다. 전통적인 수동 세포 조사학적인 조사에서, 유체내의 세포는 그 후 관찰을 위하여 유리 슬라이드상으로 옮겨진다. 전통적인 자동화된 세포학적인 조사에서, 필터를 액체 현탁액에 넣고, 그 필터는 세포를 분산시키고 동시에 세포를 필터에 수집하고, 필터를 분리한 다음 현미경 슬라이드에 놓는다.
- <5> 이 모든 시도에서, 시료 준비 프로토콜에서 한계 요소는 고체 물질을 그 유체 운반체 (예를 들면, 생리학적인, 생물학적인 및 환경적인 다양한 액체)로부터 충분히 분리하여, 현미경 조사에 쉽게 이용할 수 있는 형태로 고체 물질을 쉽고 효과적으로 수집하고 농축하는 것이다. 몇몇 형태의 생물학적 유체, 특히 타액의 경우, 점성 덩어리 및 세포집단을 파쇄하기 위한 여러가지 단계는 유체내에서 세포들을 골고루 분산시켜서 유체의 일부분의 현미경 조사가 유체내의 미세 물질속의 모든 세포의 대표적인 시료가 될 수 있도록 디자인 되어 있다.
- <6> 종래의 기술은 유체내에서 세포를 분산시키기 위하여 여러가지 방법, 장치, 구조를 포함한다. 예를 들면, 미국 특허 제5,143,627호는 시료 용기를 열고 분산성분을 액체 현탁액속에 넣고 수분간 분산성분을 회전한다. 종래 기술의 다른 예에서는, 사코마노 (Saccomanno) 방법을 사용하여 타액을 처리하는데, 이는 시간이 많이 걸리는 공정으로 많은 처리단계를 거친다. 미국특허 제5,471,994호에서 주사기는 시료 용기로부터 유체를 시료 용기의 덮개에 부착된 하우스징내의 필터 어셈블리를 통하여 끌어내는 데에 사용된다. 본 발명은 상기 유체를 그 속에 있는 분산된 미세 물질에 혼합하는 것에 관한 것이 아니다.
- <7> 정량적인 배양 결과, 오줌 분석 및 현미경 검사의 정확도를 확보하기 위하여전통적으로 오줌에서 신선한 세포를 얻기 위하여 신속한 처리가 추천되어져 왔다. 신선한 세포는 저장되었던 오줌에 있는 세포보다 유리면에 잘 부착되고 유리표면에 매끄럽게 분포한다. 처리 지연, 입원 환자나 외래 환자에 있어서 태만한 감독, 냉장 부재 등

은 최적화 되지 못한 슬라이드 준비로 이어진다. 처리 지연에 대한 한 알려져 있는 해결방법은 오줌을 화학적인 방부제로 처리하는 것이다. 그러나, 오줌 표본에 액체 방부제가 존재하면, 표본의 비중을 측정할 수 없는 수준으로 증가시키고, 현미경 조사와 같은 여러가지의 전통적인 정량분석에 오줌을 사용할 수 있는 가능성을 떨어뜨릴 수도 있다.

<8> 다양한 오줌 및 다른 생물학적 유체 표본 용기들이 개발되어 액체상 생물학적 표본을 오줌이나 생물학적 유체의 용기의 뚜껑을 제거하지 않고 시험할 수 있도록 해 준다. 종래의 기술은 세포들이 취해지는 유체를 보존함과 동시에 세포가 조사용 슬라이드에 일정한 층을 형성하도록 하는 문제를 해결하지 못하고 있다.

<9> 현재는, 체액 시료는 특수한 표본을 이용하여 세포 조사를 위해 수집된다. 이러한 용기들은 보통 수집한 장소로부터 세포학 실험실로 배달되는 동안 세포 표본을 저장하기 위한 방부제 용액을 포함하고 있다. 더욱 더, 면봉, 도말, 물로 씻어내림 혹은 술을 사용하여 체강으로부터 수집한 세포 표본은 착색 혹은 조사를 위하여 세포를 슬라이드 혹은 막위에 옮기기 전에 고정액 (예를 들면, 알코올 혹은 아세톤 고정액)과 함께 특수한 용기에 저장된다.

<10> 진단 미생물학 및/또는 세포학, 특히 임상병리학의 분야에서는 진단을 세포의 현미경 조사 및 다른 현미경 분석에 기초하여 수행한다. 진단의 정확도 및 최적화된 해석가능한 표본의 준비는 전형적으로 충분한 시료의 준비에 의존한다. 면역세포화학 및 상분석과 같은 새로운 방법들은 재현가능하고, 신속하고, 생물학적 위험이 없고, 비용이 저렴한 준비를 요구한다. 본 발명에 의한 다른 세포 준비 기술은 일정하지 않은 세포 밀도, 일정하지 않은 세포 분포 및 공기 건조 인공물 (air dry artifact)과 같은 문제들에 관해 논하고 있다. 이런 방법으로 준비하면 그 결과 세포는 양질의 형태를 가지고 일정하게 분포하고, 이는 광 현미경 시각화문제를 개선시키고 세포상 측정 장비에 사용될 수 있도록 한다.

<11> 본 발명의 고체상 준비 기술은 일정하지 않은 물질 밀도, 일정하지 않은 물질 분포, 시료 준비에 관계되는 많은 단계에 기인한 시료의 손실등의 문제를 논하고 있다. 본 발명에 의한 준비의 결과 양질의 형태를 가지고, 시각화 문제를 개선 시키고, 시료를 더 조작하거나 준비할 필요가 없이 광 흡수 분석을 위하여 쉽게 이용가능한 일정한 고체 분포를 가지게 된다.

발명의 상세한 설명

<12> 본 발명은 감지, 분석, 정량, 및/또는 시각화를 위해 물질을 수집하는 장비의 용도에 관한 것이고, 특히 생물학적, 생리학적 및 환경적인 유체로부터 물질을 분리하고, 세포 조사를 위해 개선된 방식으로 미세 물질을 제공하는 데 적합하다. 본 발명의 장치나 방법은 특히 타액이나 다른 대단히 점성인 유체를 처리하는 데 적합하다.

<13> 본 발명은 수집 용기의 덮개의 일부분에 관여하는 구조 및 수집 용기를 회전하기 위한 하나 이상의 구조를 포함하는 장치에 관한 것이다. 상기 장치는 하나의 혹은 하나 이상의 시료 용기 처리할 수 있도록 구성될 수도 있고, 수동적으로, 반자동적으로, 혹은 자동적으로 작동될 수도 있다.

<14> 본 발명의 몇몇 실시예에서, 덮개는 외부의 정지된 것과 내부의 회전가능한 것을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 내외부의 덮개는 첫번째 위치에서는 서로에 대하여 회전 가능하지 않으나, 두번째 위치에서는 서로에 대하여 자유롭게 회전 가능하다.

<15> 본 발명의 장치는 시료 용기를 회전하기 위한 구조나 요소 및, 시료 용기의 일부분 예를 들면 덮개의 일부분에 맞물리고 그 부분을 한곳에 고정시키기 위한 다른 구조나 요소를 포함한다.

<16> 본 발명은 세포 수집 장비나 검사 모듈(module)에서 오줌이나 다른 생물학적 유체 표본으로부터 일정한 층의 세포를 수집하는 장비 및 방법에 관한 것으로, 상기 수집 장비나 검사 모듈은 슬라이드에 응용하기 위해 수집용기로부터 제거하여 분리될 수도 있다. 상기 수집물을 취급하는 환자나 의료인은 분리된 용기를 봉합할 수도 있다. 세포 수집 장비 내에 세포를 수집하면 방부제, 작업자 혹은 외부의 물질에 의한 세포의 오염없이 일정한 세포 슬라이드를 얻을 수 있다. 수집 용기로부터 세포 수집 장비로 옮기는 것은 수집된 표본을 붓거나 피펫을 사용하지 않고 수행될 수 있다. 바람직하게는, 일단 시료가 수집되면, 본 발명의 장치는 유체로부터 미세 물질을 분리하기 위하여 열 필요가 없다. 즉 본 발명의 장치는 폐쇄된 시스템이며 미세 물질은 폐쇄된 시스템을 이용하여 수집될 수 있다.

<17> 본 발명은 시료가 채취된 순간부터 미세 물질이 수집 장소에서 포획되는 순간까지 바람직하게 폐쇄되어 있는 세포 수집 및 분포 장비의 용도에 관한 것이다. 일단 시료가 처리되면, 즉 시료가 채취되면, 유체내의 미세 물질은 분산되고, 그 유체내의 미세 물질은 수집 장소에서 수집에 의하여 유체로부터 분리되며, 상기 장치는 바람직

하게는 해체되어 그 장치로부터 현미경 조사를 위한 슬라이드로 세포를 면에서 면으로의 전달을 가능하게 한다. 본 발명은 현미경 슬라이드로 전달될 수 있는 한층의 세포를 수집하는 개선된 장비와 방법을 제공한다.

- <18> 본 발명의 장치는 숙련된 기술자가 적절하게 시료 기질을 준비할 필요가 없게 한다. 따라서, 시료 준비 프로토콜에서 중요한 요소로서 시간, 비용, 전문적 기술을 제거하거나 감소시켜 준다.
- <19> 본 발명은 또한 시료 준비를 함에 있어서 유리한 점을 제공한다. 왜냐하면, 상기 장치와 방법은 신선한, 처리되지 않은 세포, 변경되지 않은 세포에 사용하기에 적합하고 특히 얇은 일정한 층의 고체물질 (약 40 마이크론 혹은 그 이상)을 제공하도록 디자인되어 있다. 본 발명은 산부인과 과정, 예를 들면 펩테스트 (pap smear)를 위해 세포를 수집하는 데 및 액체내에 점성의 덩어리를 가지고 있는 타액과 같은 액체를 처리하는 데 특히 유용하다.
- <20> 본 발명은 또한 세포 수집 및 상술한 세포 수집 장비를 포함하는 시험용 키트(kit)에 관한 것이다. 세포 수집 키트는 치환 필터, 치환 일회용품 및/또한 세포 조사중에 사용되는 다른 요소나 용액을 포함할 수도 있다.
- <21> 본 발명은 전통적인 미생물학 및 혈액학에 위해 많은 이점을 가지고 있다. 수집된 세포는 미리 예정된 장소에 있고, 본 발명의 몇몇 실시예에서, 발광하는 광원 및 파장 흡수기에 쉽게 사용될 수 있다. 세포는 한 층에 집중하여 존재하므로, 세포는 거의 대부분의 경우 하나의 초점면에 있고, 이는 다른 입자들에 의한 장애물을 제거하거나 감소시키고 적절하게 판독하기 위한 기술자의 시간과 전문적 기술을 거의 완전히 불필요하게 한다. 최소한의 물질 중복은, 중요한 고체가 중복되는 고체나 파편에 의하여 흐려지는 가능성이 거의 없이 모든 물질이 쉽게 조사되는 것을 보장한다. 관련된 장치들은 자동화된 장치를 사용하여 주어진 집단내의 어떤 고체 물질도 감지 분석하는 것을 가능케 한다. 본 발명은 또한 물질의 화학적 조성의 상세한 분석도 가능하게 한다.
- <22> 더욱 더, 회전 가능한 부분을 가지는 용기 덮개를 제공함으로써 교반기기를 시료내에 주입할 필요없이 미세 물질을 교반하거나 분산시키는 것도 가능하며, 따라서 현재 상업적으로 입수할 수 있는 장치들에 문제가 되는 오염의 원인을 제거한다.
- <23> 첨부된 도면은 본 발명의 실시예를 예시하며, 그들로부터 상기 목적과 다른 목적, 신규한 특징 및 이점이 쉽게 이해될 질 것이다.

실시예

- <31> 본 발명의 장치는 적어도 하나의 시료 용기를 배치하고 회전하기 위한 용기 지지대 및 분산요소와 소통하는 용기의 부분에 관여하고 고정시키는 슬리브 (sleeve) 혹은 클램프 (clamp)를 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 슬리브는 내부 덮개와 맞물린다.
- <32> 본 발명의 실시예는 분산 요소와 소통하는 제 1부분을 가지고, 시료 용기와 소통하며 상기 제 1부분에 연관되어 시료 용기를 회전하는 제 2 부분을 가지며, 상기 제 1부분은 짝을 이루어 맞물리는 상기 제 2부분을 구비하는 덮개; 시료 용기와 맞물려 회전하는 용기 지지대; 상기 덮개의 제 2부분과 맞물려 고정하는 슬리브;를 포함한다.
- <33> 상기 용기 및/또는 용기속의 시료와 관련하여 교반기를 회전하는 구조 및 수단을 제공하는 것이 또한 중요하다. 이하에서 더 상세히 기술하는 바와 같이, 본 발명에 따른 대표적인 장치는 덮개내의 덮개를 포함하고, 여기서 교반기는 움직이지 않는 내부 덮개와 용기에 고정되어 있고, 외부 덮개는 자유롭게 회전한다. 그러한 상대적인 운동은 교반기를 시료와 관련하여 움직이고 액체내의 미세 물질을 분산시킨다.
- <34> 본 발명에 따른 기구는 바람직하게는 각각의 세포 표본에 대해 신선한 시료용 작은 병, 미사용된 필터 어셈블리, 미사용된 현미경 슬라이드를 사용한다. 게다가, 상대적으로 간단한 작동 및 상기 기구가 수행하는 많은 기능은 조작자가 참작할 것과 조작자가 반드시 있어야 할 시간을 줄이며, 뿐만 아니라 정비 및 준비를 최소화 한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 시료 용기는 처리과정 전반을 통하여 시료내의 미세 물질이 수집장소에 수집될 때까지 폐쇄되어 있다.
- <35> 본 발명은 또한 생물학적, 생리학적 혹은 환경적인 유체 등과 같은 유체를 수집하고, 원심분리를 하지 않고 원하는 물질을 유체로부터 제거하고, 그 물질을 규명하고 시험하는 장치와 방법을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 미세 물질은 수집 장소에서 수집된다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 미세 물질은 한개의 층으로 그리고 미리 예정된 공간적 배치로 수집된다.
- <36> 본 발명은 또한 미세 물질을 포함하는 액체를 처리하는 개선된 기구 및 방법을 포함한다. 상기 기구 및 방법은 바람직하게는 고정된 교반기 등의 주위로 시료 용기를 회전함으로써 시료내의 미세 물질을 분산시키는 것을 포

함한다. 상기 기구는 시료 용기에 맞물려 회전하는 하나 이상의 구조물을 포함하고, 교반기 혹은 분산요소와 소통하거나 이를 포함하는 시료 용기의 덮개의 부분에 맞물려 고정시키는 하나 이상의 구조를 포함한다.

<37> 본 발명은 또한 유체, 전형적으로 생물학적 유체를 수집하는 개선된 장치로서, 상기 장치는 다음중 하나 이상을 구비하는 미세 물질 수집 챔버(chamber)를 포함한다: 수집 장소; 미세 물질을 액체로부터 분리하는 막; 다공성 지지대; 적어도 하나의 관통 구멍을 가지는 다공성 지지대, 바람직하게는 구멍은 상기 다공성 지지대의 원주 주위에 위치하고, 상기 구멍은 부가적인 표면장력을 제공하여, 후속처리를 위하여 하우징이 개방되어 막에 노출될 때 필터막은 상기 다공성 지지대상에 지지되도록 한다; 상기 수집 챔버를 통하여 적어도 두개의 유체 흐름을 설정하는 다공성 설비; 동심원상의 채널을 가지는 수집 챔버; 하나 혹은 그 이상의 탄성부재를 가지는 채널; 하나 혹은 그 이상의 탄성 부재를 가지는 챔버 시트; 포스트를 구비한 챔버 시트 혹은 기저부; 하나 혹은 그 이상의 미리 예정된 표면 개조를 구비한 챔버 시트; 수집 장소에서 미세 물질의 미리 예정된 공간적 배치를 조장하는 하나 혹은 그 이상의 시트; 및 상기 액체가 상기 챔버를 통하여 흐르는 것을 증대시키는 구조물.

<38> 본 발명에 따른 장치는 또한 상기 수집 챔버에서 수집된 견본을 혼합하도록 구성 및/또는 적응되는 구조물을 포함할 수도 있다. 대표적인 구조물은 회전 가능한 덮개 혹은 회전하는 덮개의 부분을 구비한 수집 챔버; 수집 용기에 대하여 움직일 수 있는 덮개 혹은 덮개 부분; 및 표본을 혼합하는 하나 혹은 그 이상의 요소를 포함하며 수집 챔버내로 연장되는 튜브 혹은 유사물;을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 상기 덮개는 또한 액체가 새지 않도록 봉합되어 덮개의 부분을 잘 맞물리도록 장착되는 부분을 포함한다. 상기 덮개는 또한 액체가 새지 않도록 그러나 유체는 셀수 있는 방식으로 봉합되어 덮개의 부분에 잘 맞도록 맞물리는 부분을 포함한다.

<39> 본 발명의 장치는 또한 펌프나 주사기 부분을 포함할 수 있다. 상기 부분은 미리 예정된 양의 유체를 펌프나 주사기내에 담을 수 있는 구조로 된 하나 혹은 그 이상의 요소를 선택적으로 포함한다. 본 발명에 따른 장치는 또한 유체를 필터 어셈블리를 통하여 끌어 낼수 있도록 진공 펌프나 유사물과 소통하기에 적합한 구조물을 포함한다.

<40> 본 발명의 장치와 방법은 수동으로 작동하는 시스템이나 구조, 부분적으로 자동화된 시스템이나 구조, 혹은 완전 자동화된 시스템이나 구조로 구성될 수 있다.

<41> 본 발명의 장치와 방법은 생물학적 유체와 같은 유체로부터 세포와 같은 미세 물질을 제거하는 최초의 완전히 폐쇄된 시스템을 나타낸다. 본 발명에 따르면, 일단 시료가 시료 용기에 수집되고 덮개가 제 1부분 (아래에서 더 상세히 설명됨)으로 이동하면, 상기 용기나 시스템은 미세 물질이 수집 장소에서 수집되고 현미경 슬라이드로 이동될 준비가 될 때까지 개방될 필요가 없다.

<42> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 장치를 사용하여 유체를 처리함으로써 현미경 조사를 위하여 유체를 준비하는 것을 포함하고, 장치내의 수집 장소에 미세 물질을 수집하는 것을 포함한다.

<43> 본 발명은 또한 수집 용기에 시료를 수집하고, 물질을 수집 요소상에 수집하고, 수집 요소상에 수집된 상기 물질을 현미경 슬라이드 혹은 유사물로 이동시키는 것을 포함하여 물질을 분석하는 방법을 포함한다. 바람직하게는 두 수집 단계는 같은 하우징내에서 행해질 수 있다.

<44> 본 발명에 따른 장치는 하나 혹은 그 이상의 분리된 요소를 포함할 수도 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 상기 장치는 분리 가능한 다공성 설비 하우징을 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 상기 장치는 상기 하우징의 상부가 적어도 다공성 설비의 부분을 유지하도록 구성된 다공성 설비 하우징을 포함한다.

<45> 본 발명은 또한 검사 모듈을 가지는 키트를 포함하고, 이는 본 발명에 따른 물질 수집 요소, 유체 표본 컵, 검사 모듈을 통하여 액체 흐름을 유도하는 펌프를 포함한다.

<46> 본 발명의 바람직한 실시예에서, 표본 컵은 액체 표본을 수집하기 위한 챔버, 상기 챔버와 유체 소통을 하는 유체 내에서 미세 물질을 분리하고 수집 지역에서 분리된 미세 물질을 수집하는 미세 물질 분리 챔버를 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 상기 분리된 미세 물질은 수집 지역에서 하나의 층으로 수집된다. 본 발명의 바람직한 실시예는 또한 미세 물질 분리 챔버와 유체 소통을 하는 중공 튜브를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 중공 튜브는 표본을 혼합하고 표본내의 미세 물질을 분산하는 수단을 포함한다. 대표적인 수단은 교반기, 핀(fin), 슐, 스왑, 빗자루, 스펀저, 혹은 그 유사물을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

<47> 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 기구는 표본 용기 및 상술한 미세 물질 분리 챔버, 그리고 펌프 혹은 주사기 혹은 그 유사물을 포함한다. 본 발명의 이 실시예에서, 다양한 구조물은 표본 용기로부터 상기 미세 물질 분리 챔버를 통하여 주사기 속으로의 액체 흐름 통로를 제공한다.

- <48> 본 발명에서 사용되는 바와 같이, '시료'는 미세 물질과 같은 고체 물질과의 조합되는 모든 유체를 칭하고, 시료내의 미세 물질의 정제 및 존재를 확립하기 위하여 시료로부터 미세 물질을 수집할 수 있는 것이 바람직하다. 전형적으로, 상기 시료의 유체 성분은 액체일 것이다. 그러나, 상기 유체는 공기 혹은 가스일 수도 있다. 예를 들어, 오줌과 같은 생물학적 유체내에 있는 암세포 혹은 소정의 단백질의 존재를 결정하는 것이 바람직할 수도 있다. 다른 예에서, 전자업계에서 사용되는 초(ultra)-순수 물내의 분자성 오염물과 같은 오염물의 성질을 평가하는 것이 바람직할 수도 있다. 다른 예의 유체는 몇몇 예를 들자면 혈액, 척수액 혹은 양막액과 같은 체액; 기관지 세척액; 타액; 미세 바늘로 흡입한 체액; 지하수; 공업용 처리액; 전자 혹은 의료용 투석액;을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 본 발명은 처리되는 유체의 형태에 한정되지 않도록 의도되었다.
- <49> 본 발명에서 사용되는 바와 같이, '미세 물질'은 수집 및 평가, 바람직하게는 세포학적 조사를 가능하게 하는 유체내의 모든 물질을 칭한다. 대표적인 미세 물질은 세포 혹은 세포 조각, 단백질, 분자, 폴리머, 고무, 안정제, 산화방지제, 촉진제, 실리콘, 알키드(alkyds), 티오클(thiocols), 파라핀, 열가소제, 박테리아, 살충제, 제초제를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 구체적인 폴리머 물질의 예는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소부틸렌, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐클로라이드, 폴리스티렌, 폴리설파이드, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 비스페놀 A (널리 알려진 환경 오염물질), 에틸 셀룰로오스, 니트로셀룰로오스, 폴리우레탄, 및 나일론을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 구체적인 생물학적 물질의 예는 전이성 및 일반적인 암세포를 구분하는 것을 포함하는 암세포; 단백질, 핵산, 항체 혹은 유사물;을 포함한다. 본 발명은 처리되는 물질의 형태에 의하여 한정되지 않도록 의도된다.
- <50> 본 발명에 따른 세포 수집 장비는 모든 생물학적 유체에 사용될 수 있는 반면에, 오줌 및 펩테스트 혹은 타액과 관련되는 세포들로부터 시험 시료를 준비하는 데에 특히 유용하다. 세포학에서 세포의 변화를 보기 위한 가장 널리 사용되는 착색법은 파파니콜라우 (Papanicolau) 착색법이다. 산부인과 및 산부인과가 아닌 응용 모두에 사용되는 이 색소는 기초적으로 푸른 핵 및 오렌지, 적색 및 초록색의 세포질 대조염색으로 구성되어 있다. 상기 핵 색소는 정상 및 비정상 세포와 관계되는 색 패턴을 나타내고 반면에 세포질 색소는 세포 원형을 나타내도록 한다. 이과정의 성공적인 점은 핵의 상세한 부분과 세포 분열의 정의를 포함하여 다양한 인자를 관찰할 수 있는 능력에 기인한다. 이 착색 과정은 또한 아마도 눈의 피로감을 감소시켜 눈을 즐겁게 하는 다양한 색을 가지도록 준비할 수 있게 한다.
- <51> 본 발명은 처리되는 물질의 형태에 의해 한정되지 않도록 의도된다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 유체는 오줌이고 미세 물질은 세포이다.
- <52> 본 발명의 미세 물질 처리 장비는 또한 생물학적 유체로부터 신선한 세포 및/또는 미생물을 분리 수집하여 일단 세포를 적당한 완충용액으로 용혈시키면 DNA 조사 및 크로모솜 분석을 수행할 수 있게 한다.
- <53> 본 발명에서 사용되는 바와 같이, '소통에 적합한', '소통하는' 혹은 비슷한 용어는 당업자에게 잘 알려져 있는 바와 같이 시스템을 통하여 유체 흐름을 확립시키기 위한 모든 수단, 구조, 혹은 방법을 칭한다. 대표적인 구조는 도면에 도시되어 있다. 예를 들면, 관은 다른 관상에 있는 짝을 이루는 연결기를 수용하거나 연결되도록 만들어진 연결기를 가질 수도 있다. 여기에서 사용되는 바와 같이, 연결기는 결합을 형성하거나 자신을 다른 부분에 결합시키는 데 사용되는 모든 구조를 칭한다. 이러한 연결기나 연결은 상기 장비, 어셈블리, 혹은 시스템의 다양한 요소들을 통하여 유체 흐름 통로를 확립한다. 전형적인 연결은 루에(Luer) 형, 스크류 형, 마찰 형과 같은 짝을 이루는 연결 혹은 서로 결합되는 연결을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- <54> 여기에서 사용되는 바와 같이, '맞물리기에 적합한', '맞물림', '맞물리는' 혹은 유사용어는 서로 가까이, 서로 대향하여, 서로간에 정렬하거나, 맞물리거나, 짝을 이루거나 기대어 있을 수 있는 상보적인 구조물을 칭한다.
- <55> 본 발명의 가장 바람직한 한 예에서, 표본이나 시료는 아래에 기술한 디자인 및 기능을 가지는 시료 용기에 수집된다. 상기 시료 용기는 전형적으로 뚜껑으로 덮여지며, 필터 어셈블리에 맞물리기에 적합한 부분을 가지고 있다. 본 발명의 바람직한 실시예들에서, 상기 용기나 덮개는 상기 필터 어셈블리를 수용하기에 적합한 중앙이 움푹 들어간 부분을 포함한다. 본 발명의 몇몇 바람직한 예에서, 상기 중앙이 움푹 들어간 부분은 또한 표본 용기로 연장되는 중공 튜브와 소통하거나 맞물린다. 선택적으로, 상기 튜브의 일부분은 교반하는 분산 요소 혹은 교반기를 포함한다.
- <56> 본 발명의 대표적인 실시예는 도 1에 도시되어 있으며, 본 발명은 미세 물질분리 장치(10), 미세 물질 분리 하우징(30) 및 주사기의 형태로 펌프(40)를 포함하고, 상기 미세 물질 분리 장치(10)는 표본 수집 용기(20)를 포

합하며, 상기 표본 수집 용기(20)는 수집 챔버(23)를 한정하며, 상기 미세 물질 분리 하우징(30)은 다공성 설비(33)를 위한 하우징을 정의한다. 도 1에는 분산 요소(51)를 포함하는 본 발명의 실시예에 있는 중공 튜브(50)가 도시되어 있다. 도 3에는 용기(20)의 하부를 수용하기에 적합한 플랫폼(41)의 형태로 회전 가능한 용기 지지대를 가지는 혼합기(80)를 포함하는 완전 혼합 어셈블리가 도시되어 있다. 용기(20)는 덮개, 바람직하게는 용기(20)와 함께 회전 가능한 제 1부분(71) 및 고정된 제 2부분(72)을 갖는 덮개를 포함한다. 덮개의 제 2부분(72)은 용기(20)내로 연장되는 튜브(50)를 포함하거나, 맞물리거나, 소통하고, 다공성 설비의 하우징의 하부(32)를 포함한다. 도시된 바와 같이, 제 2부분(72)은 펌프(40)의 단부 부분과 일체적으로 구성되어 있거나, 그 단부 부분에 맞물리기에 적합하다. 본 발명에 따른 기구는 또한 주사기-용기 어셈블리를 덮을 수 있기에 적합한 슬리브(64) 혹은 유사물을 포함하고, 바람직하게는 상기 용기 및 주사기가 용기 지지대상에 정렬되는 것을 유지시킨다. 슬리브(64)는 바람직하게는 슬리브내에 주사기(40)에 맞물려 위치를 잡도록 하기 위한 개스킷(61) 혹은 유사물을 포함한다. 선택적으로, 슬리브(64)는 덮개(62)를 포함할 수 있다. 한 바람직한 실시예에서, 슬리브내에 있는 개스킷은 덮개의 일부분에 짝을 지어 맞물린다.

<57> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 표본 수집 및 처리 어셈블리는 복수의 용기 지지대, 및 복수의 슬리브 혹은 복수의 개스킷을 가지는 단일 슬리브와 함께 사용되도록 개조될 수 있다.

<58> 본 발명의 바람직한 실시예에서, 표본 용기는 액체 표본을 수집하기 위한 챔버 및, 유체로부터 미세 물질을 분리하고 수집 장소에 미세 물질을 수집하기 위하여 상기 챔버와 필터 어셈블리사이에 유체 소통을 확립하는 덮개를 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 실시예들에서, 분리된 상기 미세 물질은 본 발명에 따라 막상에 단층으로 수집된다. 본 발명의 바람직한 실시예들은 또한 시료와 필터 어셈블리사이의 유체 소통을 확립하는 중공 튜브를 가지는 덮개를 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 중공 튜브는 표본을 혼합하고 및/또는 표본내의 미세 물질을 분산시키는 수단을 포함한다.

<59> 이러한 요소들의 각각을 보다 상세히 설명한다.

<60> 본 발명에 따라, 용기 지지대는 축 주위로 회전 가능하다. 상기 지지대의 움직임을 쉽게하는 베어링이 제공될 수도 있고, 벨트 드라이브, 기어 혹은 유사물과 같은 변속장치를 사용하여 회전 할 수 있고, 스텝퍼 혹은 유사물을 사용하여 수직으로 이동가능 할 수도 있다.

<61> 플랫폼(41)는 표본 용기(20)의 하부를 수용하기에 적합한 바람직하게는 하나, 선택적으로는 복수의 소켓(42)을 구비한다. 표본 용기(20)는 소켓(42)에 알맞게 끼워질 수 있거나, 소켓(42)은 표본 용기를 제 위치에 위치시켜 지지하는 다양한 탄성 부재중의 하나를 포함할 수 있다. 대표적인 탄성 부재는 O-링이나 고무 개스킷을 포함한다.

<62> 표본 용기는 본 발명에 따른 장비내에서 후속처리를 위해 용기 지지대에 수동으로 혹은 기계적으로 위치시킬 수도 있다. 용기 지지대는 바람직하게는 실질적으로 평면인 플랫폼, 디스크, 시트(sheet), 선반, 트레이 혹은 유사물이다. 본 발명의 바람직한 실시예들에서, 시료 용기는 하나 혹은 그 이상의 표본 용기를 위치시키거나 유지시키기에 적합한 가이드를 포함한다. 본 발명의 보다 바람직한 실시예에서 용기 지지대는 적어도 한 사이즈의 시료 용기를 수용하기에 적합한 하나 이상의 리세스 혹은 공동을 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 용기 지지대는 적어도 두개의 다른 사이즈를 가지는 시료 용기를 수용할 적어도 두개의 리세스를 포함한다. 상기 용기 지지대는 바람직하게는 이동 가능하다. 즉 축 주위로 회전 가능하고, 따라서 표본 용기를 회전시킨다.

<63> 도 3에 도시한 바와 같이, 플랫폼(41)은 하우징(44)상에 놓여 있거나 하우징(44)의 일부를 형성한다. 하우징(44)은 중앙에 위치한 드라이브, 태양 기어(sun gear), 모터(43) 혹은 유사물을 포함한다. 모터(43)는 소켓(42) 혹은 용기(20)와 소통하거나 그에 상응하기에 적합한 복수의 혹성 기어(planet gear)에 맞물리기에 적합할 수도 있다. 상기 소켓의 일부는 벨트 혹은 유사물에 맞물리기에 적합한 기어나 톱니를 초함하여 상기 플랫폼이 회전 가능하도록 할 수 있다. 상기한 바와 같이, 이 벨트에 의하여 구동된 회전운동은 표본 용기로 전달되어서 용기로 연장되는 교반기가 시료를 교반한다.

<64> 본 발명의 바람직한 실시예에서, 연결 막대(45)의 회전운동은 소켓(42)을 회전시키고, 소켓(42)은 핀(53)에 대하여 있는 용기(20)를 회전시킨다. 다른 방법으로, 연결 막대(45)는 핀(53)에 맞물려 회전하는 요소를 포함하기도 한다.

<65> 본 발명에 따라, 표본 용기(20)는 유체, 바람직하게는 생물학적 유체를 담기에 적합한 용기를 포함한다. 전형적인 용기는 조합되어 유체를 수집하고, 담고, 저장하는 개방단부(24)를 가지고 있는 챔버(23)를 제공하는 측벽

(21) 및 하벽(22)을 포함한다. 전형적인 유체는 체액, 폐수 유체 혹은 유사물과 같은 생물학적 유체를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 오줌 혹은 혈액, 뇌척수액(CSF), 기관지 세척액, 타액, 미세 바늘로 흡입한 체액과 같은 다른 생물학적 체액을 포함한다.

<66> 용기(본 발명에 따른 장치를 포함하는 요소들 중의 어느 것이든)를 제작하는 데 사용되는 구조와 물질은 다양한 물질, 형태, 크기일 수 있다. 예를 들면, 용기는 처리되는 유체와 양립할 수 있는 물질로 구성될 수 있다. 용기 및 측벽과 하부벽의 어셈블리는 전통적인 어셈블리일 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 도 1에 보여주는 것처럼 하부벽 (22)은 원주형 부재이다. 선택적으로, 하부벽(22) 혹은 측벽(21)은 챔버속으로 연장되는 하나 혹은 이상의 핀 또는 유사물(미도시)을 포함할 수 있다. 그러한 핀은 용기 속의 시료가 용기의 회전에 의하여 혼합되는, 이하에서 보다 상세히 기술되는 본 발명의 실시예에서 바람직할 수도 있다.

<67> 도 1 내지 3에서 보여주는 것처럼, 본 발명에 따른 장치는 덮개 혹은 뚜껑(31)을 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 예에서, 상기 덮개는 다공성 장비 하우징의 하부 부분(32)을 수용하도록 하는 구조를 갖거나 적합할 수 있다. 상기 덮개(31)용기(20)의 측벽(21)에 맞물리도록 구성된 하부로 연장되는 요소(71)를 포함할 수도 있다. 덮개(31)은 용기(20)의 개방단부(24)을 은폐하거나 봉합하는 구성이나 형태일 수 있다.

<68> 상기 덮개는 또한 상기 다공성 설비 하우징의 하부 부분(32)을 수용하기에 적합한 개구부를 가지는 정상 부분(53)을 포함할 수도 있다. 상기 정상 부분(53)과 하부 부분(32) 사이의 맞물림은 다양하게 구성될 수 있을지라도, 하부 부분(32)은 바람직하게는 정상 부분(53)에 돌출부(54)를 수용하기에 적합한 홈(55)을 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 상기 맞물림은 다공성 장치 하우징 부분(32)과 하우징 부분(32)을 회전하도록 하는 돌출부(54) 사이의 맞물림과 함께 스냅 핏(snap fit)이다. 이 구성은 바람직하게는 액체가 새지 않도록 하며, 본 발명의 가장 바람직한 실시예에서, 상기 봉합은 액체가 새지 않는 것이나 유체(예를 들면 공기)가 새지 않는 것은 아니다.

<69> 상기 덮개(31)의 대체적인 구조는 도 2에 보여 주고 있다. 상기 덮개는 원하는 기능을 달성할 수 있도록 다양하게 구성될 수 있다. 본 발명의 이 실시예에서, 덮개(31)는 상기 덮개의 외부 부분을 내부 부분에 연관되어 움직일 수 있도록 하는 구조나 수단을 포함한다. 도시된 바와 같이, 덮개(31)는 외부 덮개(71) 및 내부 덮개(72)를 포함한다. 내부 덮개(72)는 바람직하게는 튜브(50)에 고정되어 있거나 유체 소통되어 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 용기(23)에 단단히 쥘 때, 덮개(71)는 내부 덮개(72) 및 튜브(50) 주위를 회전한다. 외부 덮개(71)와 내부 덮개(72)사이의 그러한 상대적인 운동은 교반기(51)에 관련하여 용기(23) 내에 있는 시료를 움직인다.

<70> 본 발명의 가장 바람직한 실시예는 내부 부분 혹은 덮개 및, 외부 부분 혹은 덮개를 가지는 덮개를 포함한다. 여기서 상기 덮개가 자유롭게 회전 가능하도록 상기 덮개를 닫고 덮개나 부분들 중의 하나를 여는 것은 다단계로 일어난다. 내부 및 외부 덮개를 사용하여 용기를 봉합했을 때, 내부 및 외부 덮개는 각각에 관련하여 자유롭게 회전하지 않는다. 두 덮개는 용기의 제 1위치까지 봉합한다. 제 2위치에서, 걸쇠(catcher) 혹은 봉합 혹은 유사물은 외부 덮개를 부가적으로 회전하여 부서지고, 따라서 외부 덮개를 내부 덮개와의 관계로부터 자유롭게 한다. 제 2 위치에서, 외부 덮개는 내부 덮개에 관련하여 자유롭게 회전한다.

<71> 도 5는 또한 틈을 가지고, 그 틈을 통하여 교반기나 술을 용기내에 위치시킬 수 있는 덮개에 관련되는 본 발명의 다른 실시예를 도시한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 덮개내의 틈이나 개구부는 용기를 사용할 준비가 될 때까지 용기의 내부를 오염으로부터 보호하는 제거 가능하거나 관통 가능한 카버링(covering)으로 덮혀질 수 있다. 예를 들면, 술 혹은 유사물을 사용하여 경부 시료를 수집할 수 있고, 상기 카버링을 덮개로부터 분리할 수 있고, 술은 용기에 위치시킬 수 있다.

<72> 본 발명에 따라서, 본 발명의 장치는 다양하게 구성될 수 있는 미세 물질 분리 하우징을 포함한다. 미세 물질 수집 어셈블리(33)를 수용하기에 적합한 모든 하우징(30)을 사용할 수 있다.

<73> 도 1에 도시한 바와 같이, 미세 물질 분리 하우징(30)은 바람직하게는 정상 부분(53) 및 하부 부분(32)에 의하여 형성된 두 조각의 하우징이다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 정상 부분(53)은 분리할 수 있게 하부 부분(32)에 맞물린다; 다공성 장비(35)에 접근 가능한 모든 하우징 구성 혹은 어셈블리가 사용가능하다. 정상 부분(53) 및 하부 부분(32)은 액체나 유체를 새지 않게 딱 맞는 장치, 예를 들면, 루에형(나사선의 혹은 비나사선의) 스크류 나사선형, 마찰형, 점감적인 짝을 이루는 연결, 혹은 스냅 핏(도시된 바와 같이)을 제공하는 모든 짝을 이루는 연결 혹은 수단에 의하여 각각에 연결되거나 고정될 수 있다.

<74> 하부 부분(32)은 다공성 설비(33)를 얹히기에 적합한 측벽 및 하부벽을 포함한다. 하부 부분(32)은 또한 중공

튜브(52)와 소통하는 중앙의 구멍(34)을 포함할 수도 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 중공 튜브(52)는 표본 용기(20)내로 연장될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 하부 부분(32)은 기저부(31a)에서 회전 가능한 분리된 구조물일 수 있다. 액체가 새지 않는 어셈블리를 유지시키는 한편 원심성 회전을 쉽게 하기 위하여, 하부 부분(32)은 텅엔 그루브(tongue and groove) 배치를 통하여 기저 부분(32)은 기저부(31a)와 짝을 이루어 맞물린다 (도 1 및 3을 참조하라). 다른 방법으로, 덮개는 내부 덮개 및 외부 덮개(도 2 및 4) 혹은 각각에 관련되어 움직일 수 있는 부분을 포함할 수도 있다.

<75> 본 발명의 실시예에 따라서, 상기 다공성 설비 하우징의 기저 부분(32)은 하부벽 혹은 시트(seat, 39)를 포함한다. 도 6에 도시한 바와 같이, 시트(39)는 하나 혹은 이상의 공간만큼 떨어진 림(ribs) 혹은 용기부(60)를 포함한다. 용기부(60)는 바람직하게는 다공성 설비(35)가 시트(39)와 정면으로 접촉하는 것을 방지하기에 충분한 구성, 크기, 형태이다. 도 6에 도시한 실시예에서, 용기부(60)는 동심원상의 링이다.

<76> 대체될 수 있는 구성을 아래에서 상세히 기술한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 용기부(60)는 다음중 하나 혹은 이상의 기능을 한다: 용기부(60)는 다공성 설비(35)와 시트(39) 사이의 표면 장력을 파괴하여, 사용중 다공성 설비(35)가 시트(39)로부터 끌어 당겨 질 때, 제 1 다공성 매체(36)는 시트(39)와 접촉된 채로 있지 않는다; 용기부(60)는 하우징내의 다공성 설비의 압력을 일정하게 분포시킬 수 있다; 용기부(60)는 다공성 설비의 압축을 방지하거나 억제할 수도 있다; 및 용기부(60)는 미리 예정된 구성 혹은 공간적 분포로 모든 수집된 미세 물질을 분산시키도록 구성될 수도 있다.

<77> 본 발명에 따라서, 시트(39)의 표면은 다공성 설비가 시트로부터 분리되는 것을 촉진시키고, 수집 장소에 미세 물질이 미리 예정된 공간적 분포로 되도록 촉진시키고 및/또는 다공성 설비의 압축을 방지하거나 억제하는 하나 혹은 이상의 구조, 구성, 표면조직을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 실시예는 상술한 바와 같은 용기부(60)와 같은 동심원상의 용기부를 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 시트의 표면은 해시계 혹은 시계면 구조로 구성되어 있다. 이러한 실시예들 양자는, 여기에 개시된 다른 표면 구성뿐만 아니라, 수집 장소 상에서 미리 예정된 공간적 배치로 미세 물질의 수집을 촉진시킨다. 다른 구성은 석쇠, 크로스 해칭(cross-hatching) 혹은 유사형태, 동심원 혹은 사각형, 혹은 일련의 연속적이거나 분리된 구조, 결절, 용기, 파립 혹은 유사형태를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 시트의 표면에 조직을 제공하는 모든 요소, 구조 혹은 화학적 성질은 본 발명에 사용하기에 적합하도록 의도되었다.

<78> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 시트(39) 및/또는 하부 부분(32)은 선택적으로 채널 혹은 유사물을 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 시트(39)는 채널을 향하여 다소 바깥쪽으로 경사를 가지고 있다. 시트와 채널이 다소 경사를 가지는 것은 하우징을 통하여 유체의 흐름을 증대시키고 시트의 표면 장력을 감소시킨다. 이들 양자는 다공성 설비가 다공성 설비 하우징의 하부 부분(32)으로부터 떨어져 나가는 능력을 촉진시킨다. 본 발명의 이러한 태양은 다공성 설비의 분리를 촉진시키는 다른 구조이다.

<79> 본 발명에 따라서, 미세 물질 분리 챔버(30)는 미세 물질을 포함하는 유체가 챔버(30)를 통과하면서 제 1 다공성 매체상(36)의 미세 물질 수집 장소로 하여금 미세 물질을 수집하기에 적합하도록 하는 다공성 설비(33)를 수용하도록 구성되어 있다.

<80> 도 7에 도시하는 바와 같이, 제 1 다공성 매체(36), 즉 필터막이 제 2 다공성 매체(37)에 보유되도록, 하나 이상의 관통공(73)을 제 2 다공성 매체(37)에 위치시킬 수도 있다.

<81> 물질을 수집하도록 만들어진 제 1 다공성 매체(36)를 가지는 다공성 설비(33)는 유체 흐름 경로를 가로 질러서 위치될 수 있고, 수집 장소는 중공 튜브(50)와 소통한다. 물질 분리 챔버내의 다공성 설비(33)는 바람직하게는 적어도 제 1 및 제 2 가지(branch)를 가지고, 제 1 가지는 수집장소를 관통하여 연장되고 제 2 가지는 수집 장소를 우회하여 지나가는 하나의 유체 흐름 경로를 한정하기에 적합하다.

<82> 다공성 매체를 만드는 데 사용되는 물질의 성질, 다공성 물질을 위해 선택된 물질을 다른 물질 및 처리되는 유체와 양립할 수 있도록 하는 것은 주어진 용도에서 다공성 매체를 위하여 구체적인 물질을 선택하는 데 있어서 고려되어야 할 모든 인자이다.

<83> 바람직한 실시예에서, 본 발명은 물질이 통과하는 것을 방지하는 데 적합한 제 1 다공성 매체(36), 유체가 통과하도록 하는 데 적합한 제 2 다공성 매체(37)를 가지는 다공성 설비(33)를 포함한다. 제 2 다공성 매체는 유체로부터 미세 물질을 제거하는 기능을 할 수도 안할 수도 있다. 이것은 구체적인 장치의 필요에 따른 디자인상의 선택이다. 바람직한 실시예에서, 제 1 다공성 매체는 미세 물질을 포획하는 데 적합하다. 더욱 바람직하게는 고체 물질을 일정하게 단층으로 포획하거나 수집하는 데 적합하다. 바람직한 실시예는 또한 제 1 다공성 매체를

지지는 수단으로 적합한 제 2 다공성 매체를 포함할 수도 있다.

- <84> 바람직한 실시예에서, 다공성 설비는 세포가 관통해 가는 것을 방지하는 데 적합한 다공성 폴리카보네이트막을 포함하는 제 1 다공성 매체를 포함한다. 다공성 설비는 뎀스 필터(depth filter)를 포함하는 제 2 다공성 매체를 더 포함할 수도 있다. 뎀스 필터는 폴리프로필렌 혹은 고밀도 폴리에틸렌 포렉스(POREX; 등록상표) 다공성 플라스틱으로 제조될 수 있다. 주변 부분(63)은 그것을 다공성 장비 하우징에 위치시켰을 때, 다공성 설비의 압축을 감소시키거나 완화시키는 구조물 및 구성이 되도록 의도 되었다.
- <85> 명심해야 할 점은 다양한 형태의 다공성 설비는 본 발명의 다공성 설비와 대체되어 사용될 수 있다. 폴리카보네이트 막을 본 발명의 세포 수집 장치에 특히 사용할 때, 다른 다공성 막도 또한 적합하다. 대표적인 다공성 막은 이 분야의 기술에서는 잘 알려져 있고, 미국특허 제5,471,994호 및 제 5,301,685호에 개시되어 있다. 다공성 막은 바람직하게는 약 0.22 미크론 내지 약 8 미크론의 구멍 크기를 가지고 있고, 더 바람직하게는 약 1 미크론 내지 약 6 미크론이며, 더욱 바람직하게는 약 2미크론이고, 이로써 크기가 3 미크론 이상인 세포를 포집하게 된다. 제 2 다공성 매체는 유체를 관통하여 흐르게 하는 데 적합하며 또한 유체로부터 미세 물질을 제거할 수도 있다. 제 2 다공성 매체의 구멍크기는 약 5 미크론 내지 약 60 미크론의 범위이고, 바람직하게는 약 15 미크론 내지 45 미크론이며, 가장 바람직하게는 35 미크론이다.
- <86> 당업자가 인정하게 되는 바, 다공성막 및 다공성 뎀스 필터를 처리되는 물질의 형태 및/또는 크기에 따라 조절하면 수집 장소(14)상에서 물질의 수집을 가능케 한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 구멍크기는 일정한 물질의 층, 바람직하게는 물질의 단일층이 수집 장소상에서 형성되도록 선택된다. 예를 들면, 약 3 μ m 내지 약 40 μ m 이상이 효과적이라는 것이 증명되었으나, 본 발명은 구멍크기의 범위에 한정되지 않도록 의도되었다.
- <87> 본 발명의 다른 실시예에서, 웰(well, 32), 튜브(50), 및 핀(51)은 일체의 한 집단을 형성하고, 기저(31)로부터 분리되어 집단 구조를 용기(20)으로부터 제거하는 것을 쉽게 할 수 있다. 본 발명의 실시예의 대표적인 구조는 도 5에 도시되어 있다.
- <88> 본 발명에 따라서, 표본 용기(10)는 펌프(40)를 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 펌프(40)는 유체가 표본 용기를 통하여 움직일 수 있도록 장치내에 차별되는 압력을 변화시키기 위한 주사기나 유사물이다.
- <89> 본 발명에 따라서, 펌프는 다양하게 구성될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 펌프(40)는 다공성 설비 하우징의 정상 부분(53)을 형성하는 단부를 포함한다. 정상 부분(53)은 다공성 설비(33)의 하부로 흐르는 부분에 맞물리도록 구성된 시트 혹은 유사물을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 시트는 다공성 설비(33)가 사용중에 움직이지 않도록 하우징내에서 다공성 설비(33)의 위치를 정해준다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 시트는 다공성 설비를 미세 물질 수집 챔버(30)내에서 위치를 정하고, 다공성 설비에 대하여 실질적으로 일정한 분포를 촉진시키고, 다공성 설비를 통해 유체의 흐름과 간섭하여 다공성 설비의 압축을 감소시키거나 방지하는 크기, 형태, 갯수의 다양한 돌출부 혹은 포스트를 포함한다.
- <90> 본 발명의 바람직한 실시예에서, 정상 부분(53)은 제거할 수 있도록 기저 부분(32)에 맞물려 다공성 설비 하우징을 형성한다. 정상 부분(53)은 정상 부분(53)이 기저 부분(32)을 떼어 놓는 것을 허용하는 어떤 방식이나 구조로 하부 부분(32)에 맞물릴 수도 있다. 도 1에 도시된 본 발명의 바람직한 실시예에서, 정상 부분(53)은 기저 부분(32)상의 숄더(shoulder, 46) 혹은 유사물에 분리할 수 있도록 및/또는 탄성적으로 맞물리기에 적합한 플랜지(flange, 57) 혹은 유사물을 가지는 하부로 연장되는 측벽(56)을 포함한다. 제넥스사(Genex Corporation)에서 제작한 오토비얼 스펀글래스 필터(autovial spunglass filter)와 같은 어떤 적합한 펌프형태의 장치를 사용할 수 있다. 또한 본 발명의 범위에는 세포 수집 장비를 통하여 유체를 주사기속으로 밀어 넣도록 압착될 수 있는 표본 용기와 같은 유연한 조립식의 용기를 사용하는 것도 포함된다.
- <91> 유체원(source of fluid)과 유체의 목적지 사이의 압력 차이를 유지시킴으로써 시스템을 통하여 유체를 이동시키는 효과가 발생한다. 이러한 압력 차이를 발생시키는 대표적인 수단은 하우징내의 흡입구상에 있는 시스템의 일부분에 압력을 인가하는 것(예를 들면, 수집 컵)일 수 있다; 하우징의 배출구상에 있는 시스템의 일부분에 진공을 인가하는 것(예를 들면, 주사기); 제넥스에 의하여 제조된 오토비얼 스펀글래스 필터와 같은 모든 형태의 펌프; 중력 헤드(head); 세포 수집 장비를 통하여 유체를 주사기속으로 밀어 넣도록 압착될 수 있는 표본 용기와 같은 유연하고 조립식의 용기. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 주사기는 유체를 수집 컵으로부터 하우징을 통하여 끌어 낼 수 있다.
- <92> 본 발명의 바람직한 실시예에 따라, 표본 용기(10)는 유체를 수집 챔버로부터 미세 물질 분리 챔버(30)속으로 끌어 넣기 위한 튜브(50) 혹은 유사물을 포함한다. 전형적으로, 튜브(50)는 속이 비어 있고 양쪽이 개방되어 있

거나 개방될 수 있다. 튜브(50)는 수집 챔버(23)의 하부 가까이 있는 개방단부(51)를 포함하고, 튜브(50)로 통하는 하나 혹은 이상의 구멍(52)을 포함할 수도 있다. 개방단부(51) 및/또는 구멍(52)은 유체가 수집 챔버로부터 끌어 내어 질 때 침전물뿐만 아니라 다른 유체층이 동시에 시험되는 것을 허용한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 튜브와 내부 덮개의 연결은 그 연결을 봉합하기 위한 워셔(washer), 개스킷, 혹은 유사물로 봉합될 수 있다. 다른 방법으로, 봉합은 튜브 주위를 폐쇄하는 튜브 봉합용 격막을 포함할 수도 있다.

<93> 본 발명의 다른 실시예에 따라, 속이 빈 튜브(50)는 도 1에 도시한 바와 같이, 적어도 하나의 교반기 돌출부 혹은 핀(51) 또는 유사물을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 중공 튜브(50)는 회전 가능하고, 교반기 핀(51)은 액체 표본을 저어주며, 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서 세포 및/또는 미세 물질을 분산시키고/시키거나 점성체와 같은 커다란 미세 물질을 파괴시킨다. 교반기는 튜브(50)와 독립적이고 시료를 저어주기 위하여 자기장 혹은 전기장에 의하여 유도되는 물체를 포함한다.

<94> 본 발명의 대체적인 실시예에서, 교반기는 파이버, 솔, 스왑, 빗자루 혹은 유사물을 포함할 수도 있다. 바람직하게는, 그러한 파이버나 솔은 시료가 교반기, 솔 혹은 빗자루에 대해서 소용돌이칠 때 미세 물질을 용기속에서 분산시키는 데 적합하다. 본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 상기 솔 혹은 빗자루, 예를 들면 경부 솔 혹은 빗자루 혹은 유사물은 또한 환자로부터 미세 물질을 수집하는 데 사용하기에 적합하다. 상기 솔은 덮개의 일부분에 고정될 수 있고, 덮개는 솔의 다른 쪽 끝에 있는 핸들의 일부분과 짝을 지어서 맞물리도록 틸 혹은 유사물을 포함할 수도 있다.

본 발명의 가장 바람직한 한 실시예에서, 중공 튜브(50) 및 하부 부분(32)은 하나의 구조물로 되어 있고, 하부 부분(32), 튜브(50) 및 핀(51)은 회전 가능한 표본 용기(20)에 관하여 정지상태에 있다. 예를 들면, 상기 용기가 회전하면, 용기의 측벽 및/또는 하부벽에 있는 선택적인 핀은 용기내에 시료의 동심원 운동을 촉발시키고, 그 운동은 핀(51)의 존재하에서 중단된다. 다른 방법으로, 하부 부분(32), 튜브(50), 및 핀(51)은 정지해 있는 용기내에서 회전될 수 있다.

<95> 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 혼합기는 각각의 표본 용기에 있는 각 시료를 저어주는 교반기를 포함할 수도 있다. 상기한 바와 같이, 각각의 헤드(head)는 시료속으로 연장되는 교반 요소에 맞물리는 부분을 포함할 수도 있다. 각 헤드의 이 부분은 운동 전달기, 예를 들면 각 헤드의 상기 부분을 회전시키는 벨트 혹은 유사물을 회전 시키는 모터에 연결되기에 적합하다. 운동 전달기는 하나의 헤드, 혹은 바람직하게는 모든 헤드에 맞물릴 수 있다. 운동 전달기의 벨트는 다른 방법으로 표본 용기 지지대가 축 주위로 회전함으로써 작동될 수 있다.

<96> 당업자는 회전 속도와 시간은 분산량 및 시료내의 덩어리 혹은 점성체를 파괴시키는 정도에 영향을 미친다는 것을 이해할 것이다. 회전 속도가 높으면 높을수록 지속시간은 더 짧다는 것은 잘 알려져 있다. 여기서 기술된 장비와 고정액을 사용하여, 본 발명자는 높은 속도의 회전을 이용하면 시료내에 최적의 세포분포를 제공한다는 것을 발견하였다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 예를 들면 타액과 같은 높은 점성체를 가지는 시료의 경우, 회전 속도는 3000 rpm이고 지속 시간은 약 5분이다. 물론, 더 쉽게 분산되는 물체를 가지는 시료는 주어진 회전 속도에서 짧은 지속 시간을 요구한다.

<97> 본 발명은 또한 일체적인 유닛으로서 수집용기를 포함하는 미세 물질 수집 및 시험 키트에 관한 것이다. 아래에서 더 상세히 기술하는 바와 같이, 키트는 적어도 하나의 표본 용기, 적어도 하나의 미세 물질 분리 어셈블리, 적어도 하나의 펌프, 및 적어도 하나의 다공성 설비를 포함한다. 본 발명에 따른 키트는 또한 교체 필터, 교체 일회용품, 및/또는 다른 구성요소 혹은 미세 물질 시험 혹은 조사, 예를 들면 세포 조사중에 전형적으로 사용되는 용액을 포함한다. 예를 들면, 키트는 또한 세척액, 고정제 및/또는 완충용액을 포함할 수도 있다. 경추 키트는 솔, 빗자루 및 상기 솔에 있는 미세 물질을 필터 어셈블리를 통하여 처리할 때까지 사용된 솔을 저장하기에 적당한 유체를 포함할 수 있다.

<98> 본 발명의 실시예들에 따라, 장치는 자동화된 장치의 요소를 선택적으로 이동하고 위치하거나, 상기 장치의 작동을 개시하거나 정지시키거나, 혹은 상기 장치의 작동의 진행과정을 모니터링하기 위한 하나 혹은 이상의 조절기를 포함할 수 있다. 바람직한 조절기의 예는 컴퓨터나 컴퓨터 프로그램이다. 조절기의 다른 용도는 당업자에게 자명할 것이고, 본 발명내에 포함된다.

<99> 본 발명에 따른 장치는 또한 다양한 벨트, 모터, 폴리, 내마찰성 요소, 리프터, 운송수단, 및 지지대, 또한 도관, 행거거나 세척하는 헤드 및 행거거나 세척하는 용액의 출처 혹은 공급처, 고정제 도포기 및 고정용액의 출처 혹은 공급처(예를 들면, 용기) 및 유사물을 포함하여 상기 장치의 요소들의 작동을 효과적으로 한다. 다른 부가적이거나 대체적인 구조는 당업자에게 자명하고, 본 발명에 포함된다.

- <100> 상기 장치의 다양한 요소를 기술함으로써 대단히 다양한 작동 방법이 사용될 수도 있음은 명백하다. 대표적인 작동 모드는 아래에 기술되고, 그 성질, 순서 단계의 수는 예시를 위한 것이다.
- <101> 각각의 시료를 포함하는 표본 용기의 군은 용기 지지대에 수동으로 혹은 장작기에 의하여 배치된다. 본 발명의 몇몇 실시예에서, 기술자는 각 표본 용기에 대한 다음 매개변수중 하나 이상을 조절기에 입력한다: 표본 형태(예를 들면, 타액, 혈액, 오줌, 골수액 등), 혼합 속도, 혼합 시간, 흡입 정도, 흡입 시간, 고정제(예를 들면, 예 혹은 아니오의 값) 및 건조 시간. 적절한 매개변수를 장치에 입력한 후, 상기 장치는 시료 처리를 개시한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 바코드 판독기는 각 용기의 바코드를 읽고 조절기는 각 용기상의 바코드에 기초하여 적절한 매개변수를 선택한다.
- 작동시, 기술자는 용기(20)에 액체 시료를 놓거나 수집하고, 용기를 덮개(31)/펌프(40) 어셈블리와 함께 닫는다. 용기(20)의 하부 부분은 그리고 나서 소켓(42)에 위치된다. 기술자는 그런 후에 태양 기어를 회전하는 모터 혹은 유사물을 작동시키고, 태양 기어는 행성 기어를, 행성 기어는 용기(20)를 축주위로 차례로 작동시킨다. 혼합이 완결되었을 때, 플런저는 펌프 물체로부터 끌어내어 진다. 상기 플런저의 운동은 용기(20)내에 있는 시료를 미세 물질 분리 하우징 및 다공성 설비를 통하여 끌어내어 펌프(40)내에 있는 챔버속으로 보낸다. 이 단계의 각각은 원하는 만큼 자주 반복될 수 있다.
- <102> 본 발명은 또한 유체로부터 미세 물질을 제거하고 세포와 같은 현미경 슬라이드로 미세 물질을 전달하는 방법을 포함한다. 현재 사용되고 있는 방법과는 대조적으로, 막을 사용하여 여과하는 것은 현미경 슬라이드에 최소의 중복으로 세포를 일정하게 쌓는 방법을 제공한다. 이 것은 분명한 관찰과 최적의 진단 정확도를 가능케 한다.
- <103> 한 방법은 수집 용기(20)에 미세 물질을 함유하는 유체 시료를 포함한다. 용기(20)는 그런 후에 다음중 하나 이상을 포함하는 어셈블리로 뚜껑을 덮는다; 기저부(31a), 미세 물질 분리 챔버(30), 및 펌프(40). 펌프(40)는 그런 후에 작동되어 유체를 용기(20)로부터 미세 물질 분리 챔버(30)를 통하여 끌어내어, 예를 들면 주사기의 피스톤을 끌어 당김으로써, 펌프(40)로 보낸다.
- <104> 내부 및 외부 덮개를 포함하는 본 발명의 실시예에서, 바람직하게는 상기 내부 및 외부 덮개는 서로를 맞물리게 되어 있어 각각의 덮개는 용기상의 덮개가 마지막으로 닫힐 때까지 회전하지 않는다. 적어도 초기에는 각각의 덮개는 일체적인 덮개로 작동하도록 되어 있다. 그러나, 상기 덮개가 미리 예정된 위치로 조여졌을 때, 외부 덮개에 관련되어 내부 덮개를 고정시키는 구조는 파괴되거나 분리되어서 외부 및 내부 덮개는 서로에 대하여 자유롭게 회전한다. 그러한 구성은 이 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들면 덮개는 부분적으로 열린 제 1의 위치로 열리고 그 후 추가 압력으로 제 2의 혹은 완전히 자유로운 위치로 이동될 수 있다.
- <105> 유체가 수집 컵(20)으로부터 펌프로 인출될 때, 유체는 다공성 설비(33)를 통하여 흘러서 미세 물질의 단층이 수집 장소(36)에 형성된다. 일단 단층의 세포가 형성되면, 유체 흐름은 다공성 설비(33)의 중앙에서 감소되고, 다공성 설비의 주변으로 갈수록 증가한다. 이것은 아마도 수집된 세포들이 다공성 설비의 표면에 단층을 형성하면서 그들에 의한 유체 흐름이 방해받기 때문일 것이다. 단층이 다공성 설비의 표면을 거의 덮게 될 때, 상기 유체 흐름은 제 1 다공성 매체를 우회하고 제 2 다공성 매체의 연장된 측면을 통과한다. 따라서, 상부 부분의 주변의 끝 벽을 넘어서 연장되는 제 2 다공성 매체의 구역은 세포들이 누적되거나 단층 이상으로 수집되는 것을 예방하는 통기구(흐름에 대해 낮은 저항성을 가지고)로서 작용한다. 유체는 다공성 설비를 통하여 원하는 만큼 여러번 앞뒤로 통과될 수도 있다.
- <106> 펌프(40)는 그런 후에 기저부(31)로부터 분리되고, 그림으로서 다공성 설비(33)를 노출시킨다. 일단 다공성 설비(33)가 웰(32)로부터 제거되면, 제 1 다공성 매체에 쉽게 접근할 수 있다. 다른 방법으로, 펌프(40)로부터 정상 부분(53)을 제거하는 것은 웰(32)로부터 다공성 설비(33)를 제거하는 것을 포함한다.
- <107> 제 1 다공성 매체는 그런 후에 현미경 슬라이드에 압착되어 수집 장소상의 미세 물질 수집이 슬라이드상으로 수집되면서 전달되도록 한다. 이 것은 세포들에 대한 조사가 막에 있는 구멍들과의 간섭없이 혹은 처리 요구 조건에 기인한 지연없이 수행자에 의하여 수행되는 것을 허용한다.
- <108> 세포의 세부는 고정제 의존하기 때문에, 슬라이드에 쌓은 후에는 곧 고정시키는 것이 바람직하다. 준비하고 고정시키는 것 사이에 너무 오랫동안 지연되면, 세포가 건조하게 될 수도 있고, 이 점은 세포의 구조를 손상시킬 수도 있다. 더욱이, 공기건조의 인공요소는 후속 색소 처리 결과에 악영향을 미칠 수도 있다. 한 예외는 세포가 라이트-짐사(Wright-Giemsa)로 색소 처리를 하였을 때이고, 여기서 공기 건조가 고정 단계로 사용된다.
- <109> 본 발명의 다른 실시예에서, 세포의 단층은 수집 장소에 직접 고정시킬 수도 있다. 이 것은 상술한 바와 같이

세포 수집 장치의 수집 장소에 단층의 세포를 먼저 쌓고 계속해서 알코올이나 아세톤과 같은 고정제를 함유하는 용액을 세포 수집 장치에 통과시킴으로써 수행될 수 있다.

<110> 본 발명에 따른 과정은 다음 단계의 하나 혹은 이상을 포함할 수 있다.

<111> 1. 환자에게 표본 용기와 덮개를 제공한다. 상기 덮개는 적재용 덮개, 즉 상기 용기를 봉합하지만 어떤 회전 부분도 포함하지 않는 덮개 혹은 상술한 바와 같이, 제 1 회전 부분과 제 2 회전 부분을 가지는 덮개;

<112> 2. 환자는 시료를 표본 용기에 담고, 적재용 덮개가 제공되면 그 덮개를 닫는다. 여기에 기술된 바와 같이 두 부분으로 된 덮개가 제공되면 그 덮개의 제 1 위치까지 닫는다.

<113> 3. 봉합된 시료 용기는 그런 후에 실험실로 보내 진다.

<114> 4. 시료 용기가 수송용 덮개를 포함하면, 그 덮개는 기술자가 제거하고 회전가능한 부분과 정지상태의 부분을 가지는 덮개로 대체한다. 시료 용기가 두 부분으로 된 덮개를 포함하면, 기술자는 외부 덮개를 제 2 위치까지 닫고, 따라서 회전 가능 덮개와 정지상태의 덮개사이의 봉합을 파괴한다.

<115> 5. 덮어져 있는 시료 용기는 그런 후에 혼합기 장치상의 수용체에 넣어지고, 슬리브는 주사기 위로 위치하여 주사기, 내부 덮개, 분산요소를 한자리에 고정시킨다.

<116> 6. 혼합된 장치를 전원을 켜거나 작동시켜서 표본 용기를 분산요소에 관련하여 회전시킨다. 이 회전은 기술자에 의하여 선택된 시료내의 덩어리와 점성체를 분산시키고 시료전체를 통하여 세포를 분산시키기에 충분한 속도와 시간 동안 일어난다.

<117> 7. 미리 예정된 시간에, 혼합기의 전원을 끄거나 작동을 멈추고, 미세 물질 분리 어셈블리를 혼합기로부터 분리할 수 있다.

<118> 8. 그런 후에 주사기의 플런저를 당겨서 유체를 함유하는 미세 물질을 여과 어셈블리를 통하여 끌어 낸다. 이 단계는 원하는 대로 반복될 수 있다.

<119> 9. 일단 미세 물질이 수집 표면에 포획되면, 펌프 어셈블리를 분해시키고 수집 장소를 노출시킨다.

<120> 10. 그런 후에 수집 장소는 현미경 슬라이드와 접촉하게 위치시킨다. 그런 후에 수집 장소상의 모든 미세 물질은 현미경 슬라이드로 옮겨지고, 전통적인 세포학적 혹은 조직학적 기술을 사용하여 고정 등을 시킬 수 있다.

<121> 11. 원한다면, 같은 표본 시료를 사용하고 새로운 필터 어셈블리를 사용하여 다른 현미경 슬라이드를 준비할 수 있다.

본 발명에 따른 과정에 있어서, 상기 덮개는 상기 표본 용기에 대하여 회전 가능한 제 1부분, 상기 표본 용기에 대하여 고정 가능한 제 2부분, 상기 제 1부분과 제 2부분사이에 부서지기 쉬운 봉합을 포함하고, 상기 제 1부분과 제 2부분이 서로에 대하여 회전할 수 있도록 상기 표본 용기를 수용체에 넣기 전에 상기 봉합을 파괴하는 단계를 더 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 과정에 있어서, 상기 덮개는 표본 용기내의 시료와 유체 소통하는 펌프를 포함하고, 상기 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 인출하는 상기 단계가 표본 용기에 흡인력을 일으키는 펌프를 작동시키는 단계를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 과정에 있어서, 상기 펌프는 주사기를 포함하고, 상기 필터 어셈블리를 통하여 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 인출하는 상기 단계가 주사기의 플런저를 끌어당기는 단계를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 과정에 있어서, 상기 표본 용기와 상기 덮개를, 혼합기의 작동을 멈춘 후에 혼합기로부터 제거하는 단계를 더 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 과정에 있어서, 상기 포획된 미세 물질을 상기 수집 장소로부터 상기 현미경 슬라이드로 전달하는 단계 이후에,

상기 필터 어셈블리를 제 2의 필터 어셈블리와 교체하는 단계; 분산된 미세 물질을 함유하는 시료를 제 2 필터 어셈블리를 통하여 끌어내어 미세 물질을 제 2의 수집 장소에 포획하는 단계; 및

상기 제 2의 수집 장소를 현미경 슬라이드와 접촉시켜 포획된 미세 물질을 제 2의 수집 장소로부터 제 2의 현미경 슬라이드로 전달하는 단계를 더 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 과정에 있어서, 상기 포획된 미세 물질을 상기 현미경 슬라이드에 고정시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

- <122> 본 발명은 단계 E 내지 K를 약 2분만에 수행할 수 있다. 이에 비하여, 사코마노(Saccommanno) 과정은 유체로부터 미세 물질을 여과하지 않고 시료를 준비하는데 15분이 걸린다.
- <123> 본 발명의 다른 태양에 따라, 물질 수집 장비는 또한 유체를 처리하기 위하여, 제거 가능한 혹은 일체적이든, 부가적인 모듈을 포함할 수 있다. 예를 들면, 유체는, 파편 제거 모듈, 크로마토그래피 모듈, 검사 모듈, 혹은 이들의 조합 및 다른 장비와 조합하여, 물질 수집 모듈로 처리될 수 있다. 이러한 및 다른 모듈 혹은 처리 프로토콜은 본 발명에 따라 시료 준비 장비에 통합되는 것이 바람직한 특징을 제공한다.
- <124> 상기한 물질 수집 장비 혹은 모듈은 다른 적당한 여과 혹은 처리 장비와 조합하여 사용될 수 있다. 그런 장비의 예는 다른 파편 및/또는 하우징(10)에 부착될 수 있는 검사 장비 혹은 모듈을 포함한다. 전형적으로 이러한 부가적인 모듈은 흡입구와 배출구를 가지는 하우징을 포함할 것이고 하우징내의 유체 흐름을 가로 질러 위치한 여과, 검사, 혹은 감지 요소를 포함할 것이다. 예를 들면, 상기 장치는 흡입구와 배출구 사이의 흐름 경로를 한정하는 흡입구 및 배출구 포트를 포함하는 하우징; 유체 흐름을 가로 질러 위치한 필터; 및 필터의 배출구 측에 위치한 기질 비즈(beads)와 같은 자유롭게 움직일 수 있는 크로마토그래피/분석 요소;를 포함할 수 있다. 크로마토그래피/분석 요소는 유체내에서 물질과 자유롭게 혼합할 수 있고, 물질을 포획할 수 있고, 그런 후에 물질의 존재를 검사할 수 있다. 적당한 장비는 미국특허 제4,953,561호; 제5,224,489호; 제5,016,644호; 제5,139,031호; 제5,301,685호; 제5,042,502호; 및 제5,137,031호에 개시된 것들을 포함한다.
- <125> 본 발명의 범위에 포함되어, 한 환자 시료로부터 단일 슬라이드, 한 환자 시료로부터 복수의 슬라이드, 혹은 복수의 환자 시료로부터 복수의 슬라이드를 생성한다. 한 환자 시료는 한꺼번에, 배치로, 혹은 연속적인 방법으로 처리될 수 있도록 의도된다. 착색을 위한 다른 슬라이드는 쉽게 준비될 수 있다. 예를 들면, 면역세포화학 혹은 그 자리에서의 혼성화와 같은 더욱 새로운 방법들에 의한 인간의 파필로마(papilloma) 바이러스 시험은 부가적인 슬라이드상에서 수행될 수 있다. 암유전자 생성물 혹은 다른 면역세포화학적 시험이 개발됨에 따라, 더 많은 슬라이드가 필요할 수도 있다. 이러한 시험이 요구하는 다른 고정은, 준비단계에서 슬라이드를 오직 한 방법으로만 고정시키는 것이 요구되지 않으므로 상기 방법에 쉽게 통합될 수 있다.
- <126> 이러한 같은 슬라이드 준비 방법은 거의 모든 형태의 세포학에 사용될 수 있다. 게다가, 완비된 일회용 요소를 사용하면 생물학적 위험을 내포하는 우려를 제거할 수 있다. 최종적으로, 세포를 보다 나은 형태로 준비하여 세포학적인 해석을 개선시킴으로써 더욱 일관되고 신뢰할 수 있는 환자 진단을 제공하여 세포학의 역할을 증대시킬 수 있다.
- <127> 세포학에서 세포 변화를 관찰하기 위하여 가장 넓게 사용되는 착색방법은 파파니콜라우(Papanicolaou) 착색 방법이다. 산부인과 및 비산부인과적 응용에서 사용되는 이 착색방법은 기초적으로 푸른 핵의 및 오렌지색의, 붉고 초록인 세포질내의 대조염색으로 구성되어 있다. 핵 착색은 정상 및 비정상 세포와 관련된 색형태를 보여주는 한편, 세포질내의 착색은 세포 근원을 나타내는 것을 도와 준다. 이 방법이 성공적인 것은 핵의 세부와 세포 분열의 정의를 포함하여 다양한 인자를 관찰할 수 있는 능력이 기인한다고 할 수 있다. 또한 이 착색 과정의 결과 심미적인, 가능하면 눈의 피로를 덜어 주는 다색으로 준비할 수 있다.
- <128> 또한 포획된 미생물은 배양 매체에서 배양될 수 있다. 단층의 세포를 세포 수집 장비에 수집한 후에, 유체는 수집 장소를 다시금 씻어내리는데 사용될 수 있고, 그럼으로써 수집 장소로부터 수집된 미생물을 전달한다.
- <129> 박테리아 시험에서, 제 1 다공성 매체는 켈처(Qualture) 장비(미도시)로 배양하는 데 사용하여 구체적인 박테리아 군집의 존재를 결정할 수 있다. 켈처 장비는 필터막 및 무수의 선택된 매체의 네개의 패드를 함유하는 플라스틱 캡슐이다.
- <130> 켈처 기술은 한천 판 방법보다 더 민감한 방법으로 추정 진단을 측정하는 데에 더 빠르다. 상기 장비는 한 단계로 가끔 4 내지 6 시간내에 박테리아 고딤물을 스크린하고, 분리하고, 추정적으로 진단한다. 시험 결과에 의하면 유체 50 밀리리터로부터 회수는 우수하고 민감하다는 것이 밝혀졌다.
- <131> 이러한 같은 슬라이드 준비 과정은 거의 모든 형태의 세포학에서 사용될 수 있다. 게다가, 완비된 일회용 요소를 사용하면 생물학적 위험을 내포하는 우려를 제거할 수 있다. 최종적으로, 세포를 보다 나은 형태로 준비하여 세포학적인 해석을 개선시킴으로써 더욱 일관되고 신뢰할 수 있는 환자 진단을 제공하여 세포학의 역할을 증대시킬 수 있다.

<132> 본 발명에 따라, 본 발명의 장비와 방법은 타액을 처리하는 데 사용될 수 있고, 특히 타액을 처리하는 복잡하고 시간이 소모되는 사코마노 방법을 대체할 수 있다. 따라서, 본 발명의 장비와 방법은 폐암 시료 및 산부인과 시료를 스크리닝하는 데 적합하다. 본 발명의 몇몇 실시예에서, 표본 시료를 처리하는 데 고정액을 사용하는 것이 바람직할 수도 있다. 모든 상업적으로 입수할 수 있는 고정액은 본 발명의 장비와 방법과 함께 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 고정 조성물은 하나 이상의 용매, 바람직하게는 약 35 부피% 내지 약 45 부피% 사이의 알칸올; 약 2 부피% 내지 약 3 부피% 사이의 케톤; 약 1 부피% 내지 3 부피%의 희석제, 바람직하게는 디올 혹은 트리올; 약 0.2 부피% 내지 4 부피%의 가교제, 바람직하게는 알데히드; 약 0.5 부피% 내지 약 2 부피%의 글리세롤; 약 0.01 부피% 내지 0.05 부피%의 하나 혹은 이상의 세척제 및/또는 분산제, 바람직하게는 비이온성; 및 약 45 내지 약 65 부피%의 완충용액;을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 상기 조성물의 pH는 약 4와 약 7 사이이다.

<133> 표 1에 본 발명에 따른 고정제 배합의 성분의 범위와 바람직한 농도를 요약한다.

<134> 표 1

성분	범위(부피%)	바람직한 경우(부피%)	실시예
용매	35 - 45	37 - 42	알코올
케톤	2.0 - 3.0	2.1 - 2.4	아세톤
세포 코팅	1.0 - 3.0	1.6 - 1.9	PEG
폴리올	0.5 - 2.0	0.8 - 1.2	글리세롤
가교제	0.2 - 4.0	0.6 - 0.8	포름알데히드 글루타르알데히드
세척제	0.01 - 0.05	0.02	노니덱(Nonidet) P40
완충용액	45 - 65	50 - 55	트리스(Tris)
점액 용해제	0.1 - 1.0 (그램%)	0.2 - 0.5 (그램%)	디티오쓰레이톨 아세틸시스틴

<136> 본 발명에 유용한 고정제 배합을 위한 조성물의 대표적인 배합은 알코올 약 40 부피%(예를 들면 이소프로판올 및 메탄올), 약 2 - 3% 아세톤, 약 1.0 - 3.0% 폴리에틸렌 글리콜; 포름알데히드 약 2 부피%(예를 들면, 때때로 메틸 알코올을 포함하는 상업적으로 입수 가능한 포르말린 3 - 37% 부피/부피 수용액); 및 완충용액 약 58 부피%(예를 들면 트리스)를 포함한다. 이 배합의 바람직한 pH는 5.0 ± 0.5 이다.

<137> 다른 유용한 배합은 알코올 40% (메탄올 및 이소프로판올); 아세톤 2.2%; 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 1.8%; 포름알데히드 0.7%; 글리세롤 1%; 노니덱(Nonidet) P40 0.02%; 및 트리스(Tris) 완충용액 54% (pH 7.4 - 7.8). 모든 양은 대략적인 부피%이다.

<138> 삭제

도면의 간단한 설명

<24> 도 1은 본 발명의 실시예에 의한 단면도이다.

<25> 도 2는 본 발명의 실시예에 의한 용기 덮개의 단면도이다.

<26> 도 3은 본 발명에 따른 혼합기의 단면도이다.

<27> 도 4는 본 발명에 따른 표본 용기 및 다른 덮개의 단면도이다.

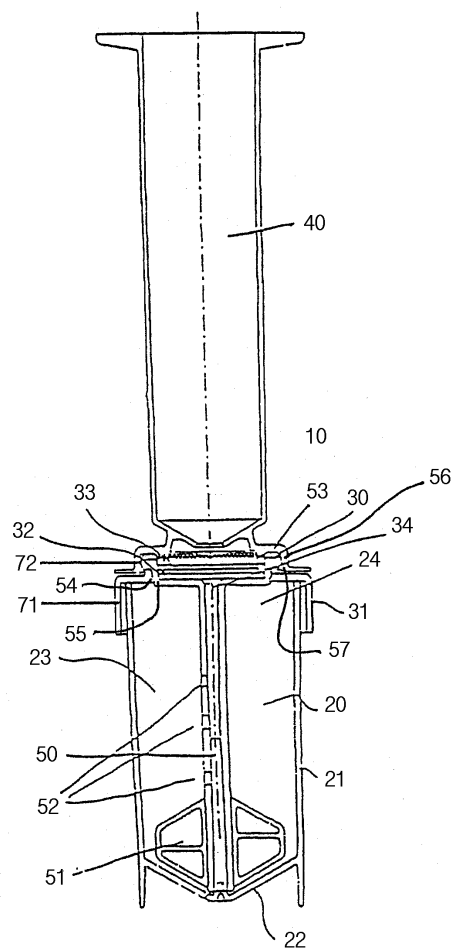
<28> 도 5는 해체된 기부, 중공 튜브, 및 용기의 단면도이다.

<29> 도 6은 필터 어셈블리 하우징 시트(filter assembly housing seat)의 평면도이며, 몇몇 실시예에서 내부 덮개의 상부의 평면도이다.

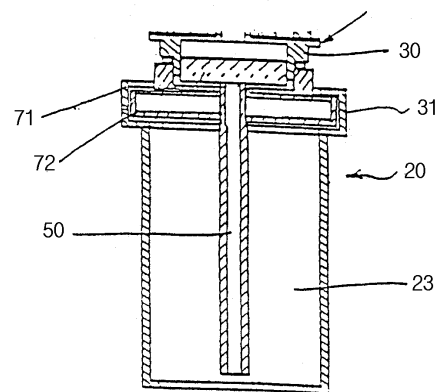
<30> 도 7은 본 발명에 따른 다른 다공성 설비의 평면도 및 단면도이다.

도면

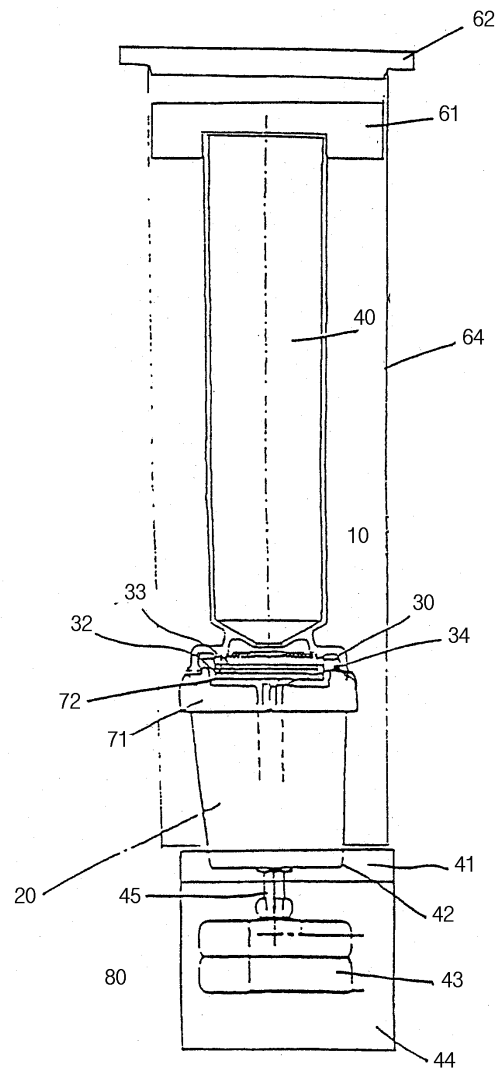
도면1



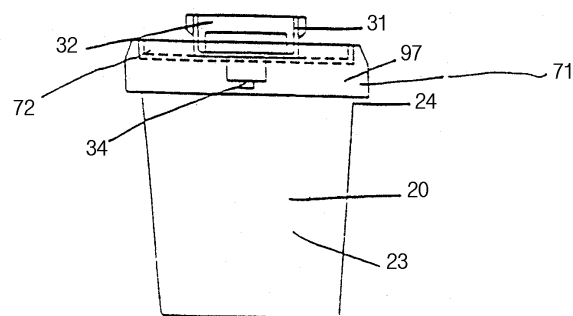
도면2



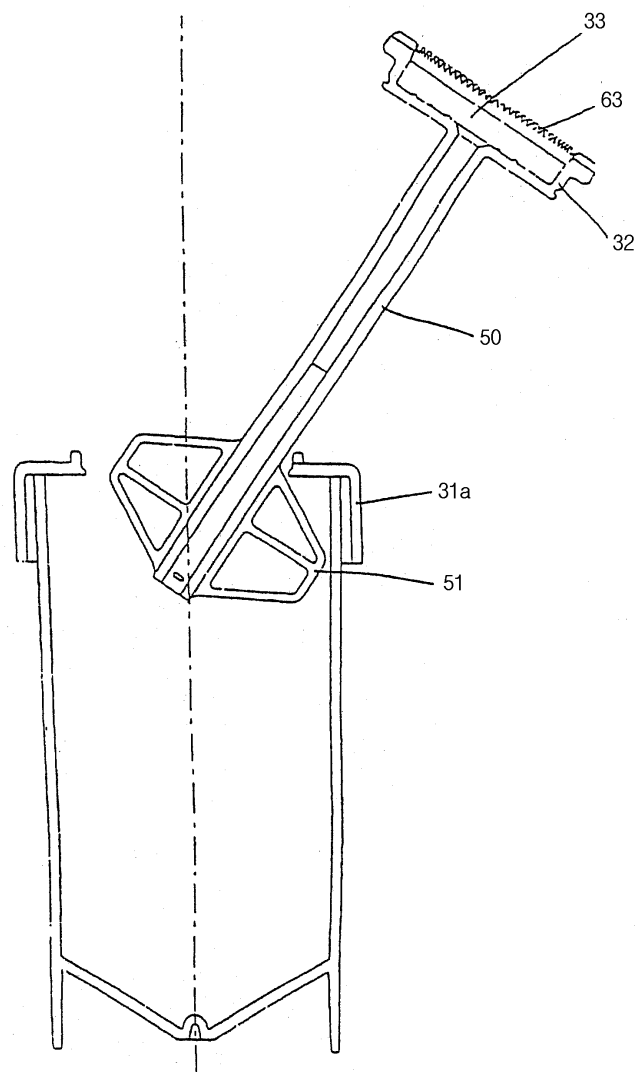
도면3



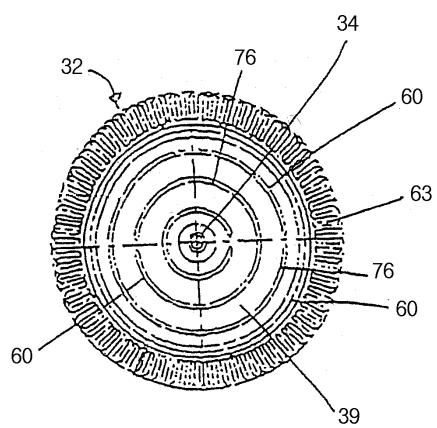
도면4



도면5



도면6



도면7

