(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월23일
(11) 등록번호 10-1321658
(24) 등록일자 2013년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C12M 3/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7017409
(22) 출원일자(국제) 2007년01월17일
심사청구일자 2012년01월16일
(85) 번역문제출일자 2008년07월17일
(65) 공개번호 10-2008-0087004
(43) 공개일자 2008년09월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/001170
(87) 국제공개번호 WO 2008/018904
국제공개일자 2008년02월14일
(30) 우선권주장
60/760,087 2006년01월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US6232464 B1
US20040029260 A1
US5851492 A
전체 청구항 수 : 총 23 항

(73) 특허권자
**아고스 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드**
미국 노쓰 캐롤라이나 27704 더럼 테크놀로지 드라이브 4233
(72) 발명자
**스펜스, 시몬 조나돈**
호주 3122 빅토리아주 호쏜 뮈어 스트리트 1/1
**그랜트, 리차드 알렉산더**
호주 2182 빅토리아주 세인트 킬다 웨스트 파크 스트리트 56
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**이석재, 김성완, 장수길**

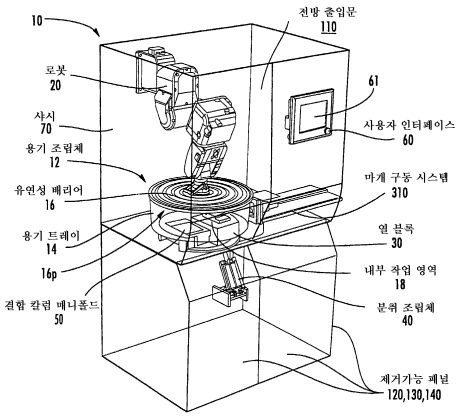
심사관 : 김희승

(54) 발명의 명칭 **폐쇄 용기에서 샘플을 처리하기 위한 시스템 및 방법, 및관련 소자**

## (57) 요 약

핵산 및 다른 샘플을 자동 처리하기 위한 시스템 및 방법은 트레이 및 유연성 배리어를 포함하는 일회용 용기를 포함한다. 배리어는 트레이의 상부 가장자리를 밀봉하여 밀봉된 트레이 내에 폐쇄된 무균 작업 영역을 제공하도록 구성된다. 피펫 헤드 및/또는 다른 샘플 조작 소자가 배리어의 내부에 부착될 수 있고, 배리어는 로봇 팔 또는 다른 소자를 위한 인터페이스를 포함할 수 있다. 배리어가 트레이 위를 밀봉할 때, 배리어는 트레이의 내용물을 로봇 또는 다른 조작 소자로부터 분리한다. 배리어는 유연성일 수 있고, 로봇 팔이 피펫 헤드를 트레이의 작업 영역 전체에 걸쳐 이동시키는 것을 허용한다. 핵산 샘플을 처리하기 위한 모든 샘플, 시약, 피펫 팁 및 다른 도구 또는 소자는 처리 동안 용기에 의해 제공된 폐쇄 구획 내에 있을 수 있다.

*대 표 도* - 도1



(72) 발명자

**필레, 티모티 도일**

미국 27604 노쓰캐롤라이나주 랄레이 캐슬 파인스 드라이브 1957

**헌터, 윌리암 사무엘**

호주 3228 빅토리아주 잔 주크 오션 불러버드 14

**애브델모텔레브, 아쉬라프 에프.**

호주 3156 빅토리아주 페른트리 걸리 오스틴 스트리트 37 유닛 1

**닌, 데이비드 토마스**

호주 3121 빅토리아주 리치몬드 콜 스트리트 3

**네일, 로버트 앨리스터**

호주 3128 빅토리아주 박스 힐 사우쓰 해이그 스트리트 4에이

**해리스, 시몬**

호주 3173 빅토리아주 키스버러 라트로브 애비뉴 10

## *특허청구의 범위*

**청구항 1**

조작될 다수의 물품을 보유하도록 구성된 내부 구역을 갖는 용기;

용기에 밀봉가능하게 부착하도록 구성되고, 용기의 내부 구역의 작업 공간을 포함하도록 구성되고 그러한 치수를 갖고, 바깥쪽 주변부에 합체되는 중앙부를 가지는 유연성 배리어; 및

용기의 내부 구역의 밀봉 상태를 파괴하지 않고 유연성 배리어에 부착되면서, 나란히 그리고 위아래로 이동할 수 있도록 구성된 유연성 배리어에 부착되고, 제 1 인터페이스 및 제 2 인터페이스를 갖는 도구

를 포함하고, 상기 유연성 배리어의 중앙부가 내부 구역의 밀봉 상태를 유지하면서 바깥쪽 주변부에 대해 이동할 수 있고, 상기 제 1 인터페이스가 용기의 내부 구역 외부의 배리어의 제 1 측에서 로봇장치에 부착하도록 구성되고, 상기 제 2 인터페이스가 용기의 내부 구역 안에 유연성 배리어 아래에 배치되고, 유연성 배리어가 용기에 밀봉가능하게 부착될 때 내부 구역에서 물품을 조작하도록 구성된 것인 폐쇄 용기에서 물품을 조작하기 위한 장치.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 다수의 물품이 핵산 샘플을 포함하고, 도구가 유연성 배리어의 중앙부에 부착되고, 유연성 배리어가 충분한 유연성을 가지는 용기에 밀봉가능하게 부착되어 유연성 배리어의 중앙부를 삼차원으로 병진이동시키고 도구의 이동에 따라 모양을 변화시킬 수 있으며, 유연성 배리어의 바깥쪽 주변부가 용기에 밀봉가능하게 부착된 채로 있어서 용기의 내부 구역 안의 제 2 인터페이스가 수직 방향으로 약 4 내지 24 인치 사이에서, 그리고 대략 용기의 길이 및 폭 사이에서 이동하도록 로봇장치가 도구를 이동시키는 것을 허용하는 것인 장치.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 도구가 피펫팅 소자의 구성품을 포함하는 것인 장치.

**청구항 4**

조작될 다수의 물품을 보유하도록 구성된 내부 구역을 갖는 용기;

용기에 밀봉가능하게 부착하도록 구성된 유연성 배리어;

유연성 배리어와 통합되거나 또는 유연성 배리어 내에 통합되고 제 1 인터페이스 및 제 2 인터페이스를 갖는 도구; 및

상기 용기의 기부를 밀봉하고 열 블록 안에 끼워 넣어지도록 설계된 단일 웰 또는 다수 웰 베슬 (vessel)

을 포함하고, 상기 제 1 인터페이스가 용기의 내부 구역 외부의 배리어의 제 1 측에서 로봇장치에 부착하도록 구성되고, 상기 제 2 인터페이스가 용기의 내부 구역 안에 유연성 배리어 아래에 배치되고 유연성 배리어가 용기에 밀봉가능하게 부착될 때 내부 구역에서 물품을 조작하도록 구성되며, 상기 베슬이 용기의 내부 구역으로부터 접근할 수 있는 것인 폐쇄 용기에서 물품을 조작하기 위한 장치.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 용기가 용기의 측벽에 밀봉가능하게 커플링되고 측벽의 개구부를 지나서 뻗어서 폐쇄된 유연성 측면 진입 채널을 한정하는 유연성 밀봉재를 더 포함하고; 상기 유연성 측면 진입 채널이, 마개가 유연성 밀봉재 내부에서 측벽의 개구부 안으로 및 밖으로 왕복 운동하고, 마개가 베슬 위에 접근하여 베슬을 덮도록 수직 이동하는 것을 허용하는 치수를 갖고; 이렇게 하여 유연성 밀봉재가 용기 내에 폐쇄 환경을 유지하면서 마개가 용기의 내부 구역 안으로 및 밖으로 이동하는 것을 허용하는 것인 장치.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 용기 및 유연성 배리어가 폐쇄 시스템을 한정하고, 용기로부터 바깥쪽으로 뻗고 용기의 내부 구역과 유체 소통하는 다수의 분취관을 더 포함하며, 상기 다수의 분취관이 처리된 유체 샘플을 수납하도록 구성된 것인 장치.

**청구항 7**

제3항에 있어서, 피펫팅 소자가

용기 내에 저장된 피펫 팁과 탈착가능하게 맞물리기 위한 피펫 팁 어댑터;

밀봉 폐쇄 시스템 용기의 외부에 있는 유체 펌프와 소통하기 위한 작업 유체 챔버; 및

작업 유체 챔버를 피펫 팁 어댑터로부터 분리하고 유체 펌프로부터 피펫 팁 어댑터로 압력을 전하기 위한 격막 또는 필터

를 포함하는 것인 장치.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 샘플을 정량하기 위한 분광광도계를 더 포함하고, 용기가 기부에 대해 아래로 비스듬한 측벽을 포함하고 큐벳으로 용기의 기부를 밀봉하기 위한 연결자를 포함하고, 상기 큐벳이 분광광도계에 의해 정량될 샘플을 보유하도록 구성된 것인 장치.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 유연성 배리어로 용기를 밀봉할 때 용기의 내부 구역 내에 밀폐된 공기를 폐쇄 루프로 순환시키도록 구성된 재순환 진공 시스템을 더 포함하는 장치.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 재순환 진공 시스템이 한번 사용하는 일회용 진공 헤드 및 유연성 튜빙을 포함하는 것인 장치.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 밀봉된 용기 내에서 습도 및/또는 증기 농도를 제어하기 위한 하나 이상의 열 교환 소자를 더 포함하는 장치.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 용기 및 배리어가 한번 사용하는 일회용이며, 장치가 제 1 인터페이스에 부착된 로봇장치이고 밀봉 용기 내부 공간의 제 1 인터페이스에 의해 보유된 피펫 팁을 아래쪽으로 비스듬한 비-수직 배향으로 이동시켜 팁의 하부가 폐쇄 용기 내 수납 베슬의 수납 표면에 근접하게 위치하도록 구성된 로봇 팔을 더 포함하는 장치.

**청구항 13**

제6항에 있어서, 처리된 유체가 폐쇄 시스템의 폐쇄 상태에 영향을 주지 않고 용기가 밀봉된 채로 있으면서 용기로부터 방출되고, 용기 및 배리어가 사용 동안 및 사용 후에 밀봉된 채로 있어 일회용 폐쇄 시스템을 한정하는 것인 장치.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 폐쇄 용기와 소통하는 압력 센서, 및 밀봉 완전성을 확증하기 위해 폐쇄 용기 내의 압력을 모니터하도록 구성된 압력 센서와 소통하는 제어 회로를 더 포함하는 장치.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 배리어-밀봉 용기 내부에 보유된 샘플 용기의 예정된 위치 쪽으로 신호를 투사하도록 구성된 하나 이상의 방출기;

신호가 샘플 용기와 상호작용한 후 신호를 수신하도록 구성된 하나 이상의 수신기; 및

수신기 및 샘플 용기와 소통하는 유체 전달 소자

를 포함하고, 상기 수신기에 의해 수신된 신호 변화가 상기 예정된 위치 아래로 유체가 떨어진 때를 알리고, 상기 유체 전달 소자가, 수신기가 상기 예정된 위치 아래로 유체가 떨어졌음을 검출할 때 샘플 용기로부터 제거된

유체 부피를 결정하는 것인 유체 부피 측정 시스템을 더 포함하는 장치.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 방출기가 발광기이고, 신호가 빛을 포함하는 것인 장치.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 빛을 방출하기 위한 하나 이상의 광원;

광원으로부터 빛을 수광하기 위한 하나 이상의 수광기;

용기에 의해 보유된 큐벳이 유체를 함유함 또는 비어 있음에 의존해서 광 경로의 변화가 검출될 수 있는 큐벳; 및

수광기와 소통하며 수광기가 큐벳이 비어 있음을 검출할 때 큐벳으로부터 제거된 유체의 부피를 결정하는 유체 전달 소자

를 포함하는 유체 부피 측정 장치를 더 포함하는 장치.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 유연성 배리어 바깥쪽 주변부가, 밀봉된 폐쇄 내부 챔버를 한정하기 위해 용기의 위쪽으로 뻗는 측벽의 상부 주변부를 밀봉하도록 구성된 바깥쪽 가장자리 부분을 갖고, 이 유연성 배리어가 엘라스토머를 포함하고 배리어의 중앙부에서 제 1 인터페이스에 밀봉가능하게 부착된 것인 장치.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 유연성 배리어가 다수의 방사상 주름을 포함하는 것인 장치.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 도구의 제 1 인터페이스에 부착된 로봇장치이고 폐쇄 작업 공간 외부에 있는 로봇 팔을 더 포함하는 장치.

**청구항 21**

조작될 다수의 물품을 보유하도록 구성된 내부 구역을 둘러싸는 바깥쪽 벽을 갖는 용기;

바깥쪽 주변부 및 중앙부를 갖는 덮개를 한정하는 유연성 배리어; 및

유연성 배리어의 중앙부에 밀봉가능하게 부착되고 제 1 인터페이스 및 제 2 인터페이스를 갖는 도구

를 포함하고, 유연성 배리어 바깥쪽 주변부가 용기의 내부 구역 내의 밀봉된 폐쇄 용기 작업 공간을 포함하도록 용기 바깥쪽 벽에 밀봉가능하게 부착되고, 상기 제 1 인터페이스가 용기의 내부 구역 외부의 배리어의 제 1 측에서 로봇장치에 부착하도록 구성되고, 상기 제 2 인터페이스가 용기의 내부 구역 안에 유연성 배리어 아래에 배치되고 유연성 배리어가 용기에 밀봉가능하게 부착될 때 내부 구역에서 물품을 조작하도록 구성되며,

유연성 배리어의 중앙부를 삼차원으로 병진이동시키고 유연성 배리어의 바깥쪽 부분에 대해 이동시킬 수 있으며, 유연성 배리어의 바깥쪽 부분이 용기에 밀봉가능하게 부착된 채로 있어서 로봇장치가 도구를 수직 방향으로, 그리고 대략 용기의 길이 및 폭 만큼 이동시키는 것을 허용하는 것인 폐쇄 용기에서 물품을 조작하기 위한 장치.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 삼차원의 도구를 용기의 내부 구역에 이동시키도록 구성된 도구의 제 1 인터페이스에 부착된 로봇장치를 더 포함하며, 용기가, 보다 낮은 실질적으로 평면인 기부에 합체되고 아래쪽으로 뻗는 오목한 측벽에 의해 한정된 원형의 개방 공간을 갖는 상부를 포함하고, 유연성 배리어는 용기 상부를 지나서 있고 용기의 상부에 밀봉가능하게 부착된 것인 장치.

**청구항 23**

다수의 처리 스테이션을 포함하는 내부를 갖는 한번 사용하는 일회용 용기를 제공하고;

용기 안에 하나 이상의 시약 및 하나 이상의 샘플을 탑재하고;

용기 내부 내의 피펫 팁과 맞물리기 위한 유연성 배리어의 한 측으로부터 뻗는 피펫 팁 어댑터 및 로봇 팔의 피펫 헤드 어댑터를 수납하기 위한 유연성 배리어의 반대 측에 있는 수납통을 가지며, 유연성 배리어와 통합되거나 또는 유연성 배리어 내에 통합되는 피펫 헤드를 포함하는 유연성 배리어로 용기를 밀봉하고;

로봇 팔이 밀봉된 용기 외부에 있도록 로봇 팔의 피펫 헤드 어댑터를 피펫 헤드에 부착하고;

용기 외부에서 로봇 팔을 이용하여 피펫 헤드를 조작하여 용기 내의 처리 스테이션 중 하나 이상 사이에서 샘플 및 시약을 전달하고;

처리 스테이션 중 하나 이상에서 하나 이상의 샘플을 처리하는

것을 포함하는 샘플 처리 방법.

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

**청구항 57**

삭제

**청구항 58**

삭제

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

삭제

**청구항 61**

삭제

**청구항 62**

삭제

**청구항 63**

삭제

**청구항 64**

삭제

**청구항 65**

삭제

**청구항 66**

삭제

**청구항 67**

삭제

# 명 세 서

## 기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2006년 1월 18일자로 출원된 미국 가출원 60/760,087을 우선권 주장의 기초로 하는 출원이고, 이 가출원은 본원에 전부 상술한 것처럼 참고로 본원에 인용한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 샘플 및 물질의 자동 처리에 관한 것이고, 폐쇄 환경에서 핵산을 처리하는 데 특히 적당할 수 있다.

## 배 경 기 술

[0005] 핵산 기반 증폭 반응은 연구 및 임상 실험실에서 질병 진단 및/또는 시험 샘플의 병원체 확인을 돕기 위해 널리 이용된다. 또, 이러한 증폭 반응은 예를 들어 환자 자신의 종양 세포로부터 유래된 자가 백신을 포함하는 백신 개발에도 이용될 수 있다. 종양 조직으로부터 단리된 핵산의 증폭은 심지어 작은 종양으로부터도 자가 백신 생산을 허용하고, 따라서 최소의 종양 부하량을 갖는 환자를 치료할 기회를 제공한다.

[0006] 일반적으로 말하자면, 현재 알려진 증폭 체계는 효소 증폭 반응이 변성 온도, 프라이머 어닐링 온도 및 앰플리콘(핵산의 효소 중폭의 생성물) 합성 온도 사이에서 연속적 온도 순환에 의해 추진되는가 또는 온도가 효소 증폭 과정 전반에 걸쳐 일정하게 유지되는가(등온 증폭)를 토대로 하여 넓게 두 부류로 분류할 수 있다. 전형적인 순환식 핵산 증폭 기술(열 순환)은 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 및 리가제 연쇄 반응(LCR)이다. 이러한 반응의 특이적 프로토콜은 예를 들어 문헌[Short Protocols in Molecular Biology, 2nd Edition, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology(Eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons, New York, 1992), chapter 15]에서 논의되어 있다. 등온 반응은 전사 매개 증폭(TMA), 핵산 서열 기반 증폭(NASBA) 및 가닥 치환 증폭(SDA)을 포함한다.

[0007] 핵산 증폭은 예를 들어 미국 특허 4,683,195, 4,683,202, 5,130,238, 4,876,187, 5,030,557, 5,399,491, 5,409,818, 5,485,184, 5,409,818, 5,554,517, 5,437,990, 및 5,554,516에서 논의되어 있다. 이들 특허에 기술된 것들과 같은 방법들은 클로닝을 필요로 함이 없이 핵산의 증폭 및 검출을 가능하게 하고, 핵산 서열에 대한 민감한 검정을 담당한다고 알려져 있다. 그러나, 핵산 증폭으로 가능한 검출의 민감성과 함께, 미량의 원하지않는 외인성 핵산 서열에 의한 오염 위험성이 극도로 크다는 것도 마찬가지로 잘 인식되어 있다. 증폭 반응의 유용성은 원하지않는 외인성 핵산 및 다른 오염물의 도입을 통제하는 방법들에 의해 향상될 수 있다.

[0008] 특히, 예를 들어 자가 치료를 위한 백신 같은 치료제 생산을 포함하여 생물학적 샘플을 처리하는 경우, 미국 의약품 제조 품질 관리 기준(GMP)은 전형적으로 무균 환경에서의 제조를 요구한다.

[0009] 따라서, 당업계에서는 핵산 및 다른 샘플을 처리하기 위한 자동화 시스템 및 방법을 제공하는 것이 필요하다.

## 발명의 상세한 설명

[0010] 발명의 실시태양에 대한 요약

[0011] 본 발명의 실시태양은 하나 이상의 샘플을 자동 처리하기 위한 시스템, 장치 및 방법에 관한 것이다. 이 시스템은 폐쇄 환경에서 물품을 조작하는 데 이용될 수 있고, 의학, 진단학, 바이오기술, 전자공학 및 나노기술 분야에서 특히 유용할 수 있다. 본 발명의 실시태양은 조직, 혈액, 혈액 제제, 핵산(예: RNA, DNA), 단백질, 세포 배양물 및 기타 등등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적 샘플의 처리에 특히 적절할 수 있다.

[0012] 본 발명의 실시태양은 폐쇄 용기에서 하나 이상의 물품을 조작하기 위한 장치를 제공한다. 본원에서 "격리 용기"라고도 부르는 용기는 조작할 물품을 얼마든지 보유하도록 구성된 내부 챔버를 한정하는 트레이, 및 내부 영역을 덮고 용기 트레이를 밀봉하도록 구성되고 그러한 치수를 갖는 유연성 배리어를 포함한다. 내부 영역 내에서 물품을 조작하기 위한 도구는 유연성 배리어에 부착되거나 또는 유연성 배리어와 또는 유연성 배리어 내에 통합된다.

[0013] 이 도구는 로봇장치에 부착하도록 구성되고 배리어의 외측으로부터 접근할 수 있는 제 1 인터페이스를 가질 수 있다. 또, 이 도구는 유연성 배리어가 용기를 밀봉할 때 내부 영역 내에 배치되도록 배리어의 반대 측으로부터

뻗을 수 있는 제 2 인터페이스를 포함할 수 있다. 이 도구는 로봇장치가 제 1 인터페이스에 부착될 때 용기 내의 물품을 조작하도록 구성될 수 있다. 일부 실시태양에서, 폐쇄 용기 내의 하나 이상의 물품은 예를 들어 핵산, 다른 샘플, 시약, 세척액, 피펫 팁, 베슬(vessel), 다른 소모품 및/또는 이들의 어떠한 조합 중 어느 것도 포함한다. 또, 다른 도구 또는 소자, 예를 들어 용기 내의 샘플 또는 다른 물품을 처리, 조작, 측정, 분석, 샘플링 및/또는 저장하기 위한 도구 또는 소자도 용기 내에 배치될 수 있다.

[0014] 일부 실시태양에서, 핵산 및 다른 샘플을 자동 처리하기 위한 시스템 및 방법은 트레이 및 트레이를 밀봉하도록 구성된 유연성 배리어를 가지고, 이렇게 하여 밀봉 트레이 내에 폐쇄 작업 영역을 제공하는 한번 사용하는 일회용 격리 용기 조립체를 포함한다. 폐쇄 작업 영역은 무균성일 수 있다.

[0015] 피펫 헤드 및/또는 다른 샘플 조작 소자가 배리어의 내부에 부착될 수 있고, 배리어는 밀봉된 작업 영역 내에서 물품을 조작하는 데 이용되는 로봇 팔 또는 다른 소자를 위한 인터페이스를 포함할 수 있다. 배리어가 트레이 위를 밀봉할 때, 배리어는 트레이의 내용물을 로봇 또는 다른 조작 소자로부터 분리시킨다. 배리어는 유연성이 있어서, 로봇 팔이 피펫 헤드 또는 다른 샘플 조작 소자를 트레이의 작업 영역 전체에 걸쳐서 이동시키는 것을 허용한다. 핵산 샘플을 처리하기 위한 모든 샘플, 시약, 피펫 팁 및 다른 소모품, 도구 또는 소자는 처리 동안 격리 용기에 의해 제공된 폐쇄 구획 내에 있을 수 있다.

[0016] 다른 한 실시태양에서, 핵산(예: RNA 및/또는 DNA)을 처리하는 방법은 원하지않는 생물학적 물질, 예를 들어 작업자, 다른 피시험체 또는 외부 환경으로부터 유래하는 원하지않는 생물학적 물질로 피시험체를 오염시킬 위험성을 감소시키기 위해 일회용(한번 사용) 격리 용기를 이용한다. 일부 실시태양에서, 격리 용기는 종양 조직, 혈액, 혈액 제제, 세포, 병원균 등 중의 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적 샘플로부터의 RNA 단리에 예정된다. 특별한 실시태양에서, 생물학적 샘플은 종양 균등질을 포함하고, 시스템은 맑은 종양 균등질을 시험관내 전사(IVT) RNA로 전환하는 모든 특징 및 기능을 제공한다.

[0017] 전형적으로, 격리 용기의 내부만 피시험체에 노출되고, 이렇게 함으로써 처리 시스템의 가능한 오염을 방지하고 시스템에 의해 처리되는 연속 피시험체 샘플 사이에서의 세정 요건을 감소시킨다. 일부 실시태양에서, 처리 시스템은 한번에 1 개의 격리 용기에서 샘플을 처리한다. 다른 실시태양에서, 시스템은 2 개 이상의 격리 용기에서 실질적으로 동시에 샘플을 처리하도록 구성될 수 있다.

[0018] 일부 실시태양에서, 본 발명은 격막에 의해 샘플 소자로부터 분리된 작업 유체 및 작업 유체 펌프를 포함하는 유체 전달 장치를 제공한다. 사용시, 작업 유체 펌프가 작업 유체의 압력을 변화시킬 때 예를 들어 격막의 이동에 의해 격막을 가로질러서 전해지는 압력 변화에 의해 샘플 또는 다른 유체를 샘플 소자 안으로 끌어들이거나 또는 샘플 소자로부터 내보낼 수 있다. 한 실시태양에서, 샘플 소자는 유체 샘플을 흡입, 분주 및/또는 혼합하기 위한 및/또는 샘플, 시약 또는 다른 유체를 한 위치에서 다른 위치로 전달하기 위한 피펫 팁 또는 다른 관이다. 피펫 팁 또는 관은 적당한 어떠한 모양 및 크기도 될 수 있다.

[0019] 다른 실시태양에서, 본 발명은 하나 이상의 광원 또는 방출기 및 하나 이상의 수광기; 큐벳이 유체를 함유함 또는 비어 있음과 관련된 광 경로 변화를 수광기가 검출할 수 있는 광 경로를 갖도록 구성된 큐벳; 및 수광기와 소통하여 큐벳으로부터 제거된 유체의 부피를 결정하는 유체 전달 소자를 포함하는 유체 부피 측정 장치를 제공한다.

[0020] 다른 실시태양은 생물학적 샘플 처리 용기에 관한 것이다. 이 용기는 열 블록에서 인큐베이션하기 위한 베슬(예를 들어, 단일 관, 다중 웰 플레이트 또는 스트립, PCR 플레이트 등)을 보유하도록 구성된 제 1 작업 스테이션, 시약을 보유하도록 구성된 제 2 작업 스테이션, 및 피펫을 보유하도록 구성된 제 3 작업 스테이션을 갖는 실질적으로 강직성인 몸체를 갖는 한번 사용하는 일회용 트레이를 포함한다.

[0021] 일부 실시태양은 트레이를 밀봉하여 밀봉된 폐쇄 내부 챔버를 한정하도록 구성된 바깥쪽 가장자리 부분을 갖는 유연성 배리어에 관한 것이다. 유연성 배리어는 엘라스토머를 포함하고, 배리어의 중앙 부분에서 로봇 팔 인터페이스에 밀봉가능하게 부착된다.

[0022] 다른 실시태양은 자동 피펫 팁 맞물림 해제 시스템에 관한 것이다. 이 시스템은 (a) 측벽을 갖는 트레이, 및 (b) 트레이 측벽과 접촉하도록 구성된 바깥쪽으로 뻗는 레버를 갖는 조작 도구에 합체하는 로봇 팔을 포함하고, 측벽과의 접촉이 강제로 레버를 선회하게 하여 조작 도구에 의해 보유된 각각의 사용된 피펫 팁을 방출하게 한다. 일부 실시태양에서, 트레이는 조작 도구 레버와 접촉하는 비스듬한 측벽을 갖는다.

[0023] 일부 실시태양은 액체 처리 시스템에 관한 것이다. 이 시스템은 (a) 로봇 팔, 및 (b) 로봇 팔과 협력하며, 피펫 팁과 탈착가능하게 맞물리고 자동으로 병진 이동하여 베슬 위의 덮개를 상이한 이격된 위치에 여러 번 꿰뚫

은 후 덮개의 꿰뚫린 구멍 중 하나를 통해 베슬로부터 유체를 회수하도록 구성된 조작 도구를 포함한다.

[0024] 다른 실시태양은 용출 트레이에 관한 것이다. 트레이는 다수의 이격된 저장소를 갖는 멸균 생체적합성 용출 트레이이고, 다수는 위쪽으로 뻗는 배리어의 제 1 측에 있고 다수는 배리어의 반대 측에 있다. 저장소는 각 측에서 뻗고, 주요 관형 부분의 방향으로 아래쪽으로 끝이 가늘어지는 채널을 갖는다.

[0025] 다른 실시태양은 자동 처리 시스템과 함께 사용하기 위한 키트에 관한 것이다. 이 키트는 (a) 트레이 및 트레이에 밀봉가능하게 부착되도록 구성된 유연성 배리어를 포함하는 한번 사용하는 일회용 용기, (b) 용기 안에 제 1 작업 스테이션에 있도록 구성된 한번 사용하는 일회용 시약 랙, (c) 용기 안에 있도록 구성된 한번 사용하는 일회용 결합 칼럼 매니폴드, 및 (d) 용기 안에 있도록 구성된 한번 사용하는 일회용 피펫 랙을 포함한다.

[0026] 일부 실시태양은 액체 전달 방법에 관한 것이다. 이 방법은 (a) 프로그램에 의해 로봇 팔에게 피펫 팁을 탈착가능하게 보유하는 인터페이스 도구를 이동하도록 명령하고, (b) 표적 액체를 보유하는 베슬 상의 밀봉재를 자동으로 피펫 팁을 이용하여 여러 번 꿰뚫고, (c) 이어서, 꿰뚫린 밀봉재를 갖는 베슬로부터 자동으로 피펫 팁을 이용하여 액체를 회수하는 것을 포함한다.

[0027] 일부 실시태양은 피펫으로부터 액체를 방출하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 (a) 프로그램에 의해 로봇 팔에게 피펫을 탈착가능하게 보유하는 인터페이스 도구를 이동시켜서 팁이 폐쇄 용기 내의 수납 표면에 근접하게 피펫을 아래쪽으로 뻗는 비스듬한 배향으로 배향하도록 명령하고, (b) 이어서, 아래쪽으로 배향된 비스듬한 피펫을 피펫으로부터 유동성 물질을 방출하면서 평면을 따라서 실질적으로 직선으로 자동으로 이동시키는 것을 포함한다.

[0028] 다른 실시태양은 액체를 피펫 안으로 흡입하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 (a) 프로그램에 의해 로봇 팔에게 피펫을 탈착가능하게 보유하는 인터페이스 도구를 이동시켜서 폐쇄 용기 내의 표적 유체를 보유하는 베슬과 맞물리도록 명령하고, (b) 이어서, 베슬 내부에서 피펫을 자동으로 이동시켜서 베슬 내의 액체를 혼합하고, (c) 이어서, 혼합 액체를 피펫 안으로 흡입하는 것을 포함한다.

[0029] 일부 실시태양에서, 이 방법은 (한 번 또는 여러 번) 액체를 흡입 및 분주하여 액체를 혼합하는 것을 포함할 수 있다.

[0030] 다른 실시태양은 폐쇄 시스템에서 샘플을 처리하는 자동화 방법에 관한 것이다. 이 방법은 (a) 유연성 배리어를 갖는 밀봉가능하게 폐쇄된 용기에 샘플을 제공하고, (b) 프로그램에 의해 로봇 팔에게 유연성 배리어와 협력하여 폐쇄 용기가 밀봉된 채로 있는 동안 일련의 작업을 통해 폐쇄 용기 내부에서 인터페이스를 이동시켜서 샘플을 처리하도록 명령하는 것을 포함한다.

[0031] 또, 이 방법은 임의로 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (c) 증폭 동안 여러 번 샘플의 부피 및 농도를 전자적으로 자동 측정함, (d) 사용 전, 사용 후 및/또는 사용 동안 폐쇄 용기의 밀봉 완전성을 전자적으로 자동 모니터함, 및 (e) 폐쇄 시스템의 밀봉 상태를 파괴하지 않고 분취 베슬에 하나 이상의 증폭된 RNA 샘플을 포집함.

[0032] 본 발명의 다른 실시태양은 폐쇄 용기에서 물품을 조작하는 장치에 관한 것이다. 이 장치는 (a) 조작될 다수의 물품을 보유하도록 구성된 내부 구역을 갖는 용기, 및 (b) 용기의 내부 구역 내에 밀봉된 공기를 폐쇄 루프로 순환시키도록 구성된 재순환 진공 시스템을 포함한다.

[0033] 본 발명의 방법 양상에 관해서는 본원의 일부 실시태양에서 기술하지만, 본 발명은 또한 시스템 및 컴퓨터 프로그램 제품으로서 구현될 수도 있음을 이해할 것이다. 또, 시스템, 장치, 방법 또는 컴퓨터 프로그램과 같은 한 유형의 청구항과 관련해서 청구된 특징 중 어느 것도 다른 유형의 청구된 작업 또는 특징 중 어느 것으로도 청구될 수 있거나 또는 수행될 수 있다.

[0034] 본 발명의 실시태양에 따르는 다른 시스템, 방법, 시스템 구성품 및/또는 컴퓨터 프로그램 제품은 다음 도면 및 상세한 설명을 검토할 때 당업계 숙련자에게 자명하거나 또는 자명해질 것이다. 이러한 모든 추가의 시스템, 방법 및/또는 컴퓨터 프로그램 제품은 이 설명에 포함되고, 본 발명의 범위 내에 있으며, 수반하는 특허 청구범위에 의해 보호되는 것임을 의도한다.

## 도면의 간단한 설명

[0035] 본 발명의 다른 특징은 수반하는 도면과 함께 읽을 때 예시적인 실시태양에 대한 다음 상세한 설명으로부터 더

쉽게 이해될 것이고, 도면에서 같은 참조부호는 같은 요소를 나타낸다. 도면은 단독으로 또는 다른 특징과 함께 이용될 수 있는 일부 특징을 예증하기 위한 예시적인 것에 지나지 않고, 본 발명은 나타낸 실시태양으로 제한되지 않아야 한다. 한 실시태양 또는 도면과 관련하여 나타낸 특징은 다른 실시태양 또는 도면과 함께 이용될 수 있다.

[0036] 도 1은 본 발명의 실시태양에 따르는 처리 시스템의 투시도.

[0037] 도 2는 작업면에 격리 용기를 포함하는 도 1의 시스템의 상부의 측면도.

[0038] 도 3은 격리 용기 없이 도시된 도 1의 시스템의 작업면의 한 실시태양의 투시도.

[0039] 도 4는 본 발명의 실시태양에 따르는, 유연성 배리어가 아직 부착되지 않은 격리 용기 조립체의 투시도.

[0040] 도 5는 본 발명의 실시태양에 따르는 격리 용기 조립체의 일부를 잘라낸 투시도.

[0041] 도 6은 도 5의 격리 용기 조립체의 일부를 잘라낸 투시도.

[0042] 도 7A 및 7B는 본 발명의 실시태양에 따르는 시린지 펌프 시스템의 측면도.

[0043] 도 8A 및 8B는 본 발명의 실시태양에 따르는 유체 펌프 시스템과 협력하도록 적합화된 피펫 헤드의 횡단 측면도.

[0044] 도 8C는 본 발명의 실시태양에 따르는 도 8A의 피펫 헤드에 사용되는 유연성 격리 격막의 상면도.

[0045] 도 8D는 도 8C에 나타낸 유연성 격리 격막의 횡단면도.

[0046] 도 9A 및 9B는 각각 본 발명의 실시태양에 따르는 유연성 배리어의 투시도 및 횡단면도.

[0047] 도 9C 및 9D는 각각 유연성 배리어의 다른 실시태양의 투시도 및 횡단면도.

[0048] 도 9E는 본 발명의 실시태양에 따르는 일체형 커플러(배리어의 커플러는 부분 단면도로 나타냄)를 갖는 유연성 배리어의 투시도.

[0049] 도 9F는 본 발명의 실시태양에 따르는 도 9E에 나타낸 배리어 커플러와 맞물리도록 구성된 커플러를 갖는 로봇 팔의 일부의 투시도.

[0050] 도 9G는 내부 구성품을 덮는 외부 하우징을 투명하게 파선으로 나타낸 도 9E 및 9F(유연성 배리어가 없음)에 나타낸 구성품들의 조립체의 투시도.

[0051] 도 9H는 본 발명의 실시태양에 따르는 유연성 배리어가 부착된 도 9G에 나타낸 조립체의 투시도.

[0052] 도 10은 본 발명의 실시태양에 따르는 PCR 플레이트 및 열 사이클러 마개 조립체의 횡단면도.

[0053] 도 11은 본 발명의 실시태양에 따르는 열 사이클러 마개 구동 시스템을 갖는 열 사이클러 조립체의 투시도.

[0054] 도 12는 본 발명의 실시태양에 따르는 용기의 유연성 열 사이클러 마개 밀봉재와 함께 이용하는 도 11의 열 사이클러 마개 구동 시스템의 투시도.

[0055] 도 13A 및 13B는 본 발명의 실시태양에 따르는 용기의 작업 공간 안으로 및 밖으로 열 마개가 이동하는 동안의 도 12의 마개 밀봉재의 횡단면도.

[0056] 도 13C는 도 13A 및 13B에 나타낸 마개 밀봉재 및 용기의 일부를 잘라낸 측면 투시도.

[0057] 도 14는 본 발명의 실시태양에 따르는 DNA 및 RNA 결합 칼럼을 넣어 보관하기 위한 매니폴드의 투시도.

[0058] 도 15는 본 발명의 실시태양에 따라 스테이션 사이에서 매니폴드를 이동시키기 위해 피펫 헤드와 맞물릴 때의 도 14의 매니폴드의 투시도.

[0059] 도 16은 본 발명의 실시태양에 따르는 격리 용기와 함께 사용하기 전의 폐쇄 진공 시스템을 도시하는 개략적인 측면도.

[0060] 도 17은 본 발명의 실시태양에 따르는 격리 용기와 함께 사용하는 동안의 도 16의 진공 시스템의 개략적인 측면도.

[0061] 도 18은 본 발명의 실시태양에 따르는 습도 및 증기 농도 제어를 위한 냉각 유닛을 나타내는 격리 트레이의 일부를 잘라낸 처리 시스템 작업면의 투시도.

[0062] 도 19A는 본 발명의 실시태양에 따르는 격리 트레이에 부착된 큐벳의 횡단면 투시도.

[0063] 도 19B는 본 발명의 실시태양에 따르는 분광광도계 큐벳 측정 시스템의 협력 구성품의 측면 투시도.

[0064] 도 20A - 20D는 본 발명의 실시태양에 따르는 부피 측정 큐벳으로 부피를 측정하는 시스템의 작업의 예를 나타내고, 각 도면은 부피 측정 큐벳 측정 시스템의 단면도임.

[0065] 도 20E는 본 발명의 실시태양에 따라 도 20A - 20D에 관해 기술한 바와 같이 작업할 수 있는 다중 큐벳 부피 측정 시스템의 상면 및 측면 투시도.

[0066] 도 20F는 본 발명의 실시태양에 따르는 용기의 경계 아래로 뻗는 큐벳을 도시하는 도 4 및 5에 나타낸 용기의 저면 투시도.

[0067] 도 21A는 본 발명의 실시태양에 따르는 시약 랙의 투시도.

[0068] 도 21B는 본 발명의 실시태양에 따르는 꿰뚫는 기술을 도시하는 도 21A에 나타낸 시약 랙의 개략적인 상면 투시도.

[0069] 도 22는 본 발명의 실시태양에 따르는 분취관 메카니즘의 작업을 보여주는 일련의 개략도.

[0070] 도 23A는 본 발명의 실시태양에 따르는 격리 용기 트레이에 탑재될 수 있는 구성품을 나타내는 도면.

[0071] 도 23B는 본 발명의 실시태양에 따르는 도 23A에 나타낸 키트 구성품을 이용하여 부분 조립된 용기의 상면 투시도.

[0072] 도 23C는 도 23B에 나타낸 부분 조립된 키트의 저면도.

[0073] 도 23D는 본 발명의 실시태양에 따라 사용 부위에 키트 구성품이 부착되기 전의 도 23A에 나타낸 키트의 용기의 상면도.

[0074] 도 24는 본 발명의 실시태양에 따라 유연성 배리어로 트레이를 밀봉하는 것을 도시하는 도 23A의 격리 용기 트레이의 분해도.

[0075] 도 25는 본 발명의 실시태양에 따라 수행될 수 있는 작업의 흐름도.

[0076] 도 26A 및 26B는 본 발명의 실시태양에 따르는 레버를 갖는 피펫 헤드의 확대된 측면 투시도.

[0077] 도 26C는 본 발명의 실시태양에 따라 용기의 내면과 맞물려서 피펫 팁을 방출하는 것을 나타낸 도 26A 및 26B에 나타낸 레버의 측면 투시도.

[0078] 도 27은 본 발명의 실시태양에 따라 기기 상에 용기를 탑재하는 데 이용될 수 있는 트롤리의 상면 투시도.

[0079] 도 28A는 본 발명의 실시태양에 따라 용기를 강제로 로봇 팔과 정렬하게 할 수 있는 편향 조립체 형태를 갖는 작업면의 확대된 측면 투시도.

[0080] 도 28B는 본 발명의 실시태양에 따라 용기를 강제로 요망되는 방향으로 이동시키는 데 이용되는 스프링을 도시하는 도 28A에 나타낸 작업면의 일부의 저면 투시도.

[0081] 도 29A는 본 발명의 실시태양에 따르는 용출 트레이의 상면도.

[0082] 도 29B는 도 29A에 나타낸 트레이의 저면 투시도.

[0083] 도 29C는 도 29A에 나타낸 트레이의 상면 투시도.

[0084] 도 30A는 폐기 트레이 덮개의 상면 투시도.

[0085] 도 30B는 도 30A에 나타낸 트레이 덮개의 저면 투시도.

[0086] 도 31은 본 발명에 의해 고려되는 자동화 시스템에 이용되는 회로의 블록 도표.

[0087] 도 32는 본 발명의 실시태양에 따르는 데이터 처리 시스템의 블록 도표.

[0088] 상세한 설명

[0089] 본 발명을 변형 및 대체 형태로 변화시킬 수 있지만, 본 발명의 특이적 실시태양들을 예로서 도면에 나타내고 상세히 기술할 것이다. 그러나, 본 발명을 게재된 특별한 형태로 제한하려는 의도가 없고, 반대로, 본 발명이

본 발명의 정신 및 범위 내에 드는 모든 변형, 균등물 및 대체형을 망라하는 것을 의도함을 이해해야 한다. 도면에 대한 설명 전반에 걸쳐서 같은 참조 부호는 같은 요소를 의미한다.

[0090] 도면에서, 일부 선, 층, 구성품, 요소 또는 특징의 두께는 명확하게 하기 위해 과장될 수 있다. 파선은 달리 명시되지 않으면 임의의 특징 또는 작업 또는 가려진 구성품을 예시한다. 특허 청구의 범위에서, 청구된 방법은 열거된 단계들의 순서로 제한되어야 한다고 언급되지 않으면 열거된 어떠한 단계들의 순서로도 제한되지 않는다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어는 특별한 실시태양만을 기술하는 것을 목적으로 하고, 본 발명을 제한하려는 의도는 없다. 본원에서 사용되는 단수형 관사("a", "an", "the")는 문맥이 명확하게 다른 것을 가리키지 않는다면 복수형도 포함하는 것을 의도한다. "포함한다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어가 본 명세서에서 사용될 때, 그 용어는 언급된 특징, 정수, 단계, 작업, 요소 및/또는 구성품의 존재를 명시하지만 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계, 작업, 요소, 구성품 및/또는 기의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다는 것을 추가로 이해할 것이다. 본원에서 사용되는 "및/또는"이라는 용어는 관련 목록의 항목들 중 하나 이상의 모든 조합을 포함한다. 본원에서 사용되는 "X 내지 Y" 및 "약 X 내지 Y"와 같은 어구는 X 및 Y를 포함하는 것으로 해석하여야 한다. 본원에서 사용되는 "약 X 내지 Y"와 같은 어구는 "약 X 내지 약 Y"를 의미한다. 본원에서 사용되는 "약 X 내지 Y"와 같은 어구는 "약 X 내지 약 Y"를 의미한다.

[0092] 달리 정의되지 않으면, 본원에 사용된 모든 용어(기술 및 과학 용어 포함)는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 기술을 가진 자가 흔히 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 흔히 이용되는 사전에서 정의된 것들과 같은 용어는 명세서 문맥 및 관련 분야에서의 그들의 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하고, 이상화되거나 또는 지나치게 형식적인 의미로 명백하게 본원에서 정의되어 있지 않으면 그렇게 해석되지 않아야 한다는 것을 추가로 이해할 것이다. 잘 알려진 기능 또는 구조는 간략성 및/또는 명확성을 위해 상세하게 기술할 수 없다.

[0093] 용어 제 1, 제 2 등등은 본원에서 다양한 요소, 구성품, 구역, 층 및/또는 부분을 기술하는 데 이용될 수 있지만, 이들 요소, 구성품, 구역, 층 및/또는 부분은 이들 용어에 의해 제한되지 않아야 한다는 것을 이해할 것이다. 이들 용어는 하나의 요소, 구성품, 구역, 층 또는 부분을 다른 하나의 구역, 층 또는 부분과 구별하는 데만 이용된다. 따라서, 아래에서 논의되는 제 1 요소, 구성품, 구역, 층 또는 부분은 본 발명의 가르침에서 벗어남이 없이 제 2 요소, 구성품, 구역, 층 또는 부분이라고 부를 수 있다. 작업(또는 단계)의 순서는 구체적으로 달리 지시되지 않으면 특허 청구 범위 또는 도면에 제시된 순서로 제한되지 않는다.

[0094] "폐쇄 시스템" 또는 "폐쇄 용기"라는 용어는 처리 동안 시스템 또는 용기 안으로(또는 밖으로) 외인성 또는 외부 물질의 도입을 억제 또는 방지하기 위해 완전히는 아니지만 실질적으로 폐쇄된 방식으로 밀봉되고 작업하는 시스템 및 용기를 의미한다. 폐쇄 시스템은 오염을 억제 또는 방지하도록 구성될 수 있다. 일부 실시태양에서, 폐쇄 시스템 또는 용기의 구성품은 제조 부위에서 사용하기 전에 미리 멸균될 수 있고/있거나, 사용 시점에서 멸균될 수 있고/있거나, 각 폐쇄 시스템이 조립되어 폐쇄된 후 사용 전에 멸균될 수 있다. 폐쇄 시스템 또는 용기는 어떤 일정 분위기 조건에서 어떤 목표 또는 예정 누출 속도가 되도록 압력이 새지 않거나 또는 진공이 새지 않을 수 있다. 누출 속도는 진공 또는 압력 센서 시험 또는 다른 누출 검사 시스템 및 기타 등등을 이용하여 내부 및/또는 외부 센서에 의해 검출될 수 있다. 전형적인 분위기 조건은 해수면에서부터 더 높은 고도까지의 장치의 위치에 따라 변할 수 있다. 그러나, 본 발명의 실시태양에 의해 고려되는 폐쇄 시스템은 해양(수면 아래, 심해), 비행 및/또는 우주 환경에서도 또한 이용될 수 있고, 밀봉은 이러한 분위기 조건에서 목표 누출 속도를 실질적으로 유지하기에 충분하다. 폐쇄 시스템 또는 용기는 폐쇄 시스템의 완전성을 침해함이 없이 각각의 의도된 목적을 위해 이용될 수 있다. 폐쇄 시스템 또는 용기는 무균성을 유지하면서 안으로 및 밖으로 표적 유체 샘플의 유체 전달이 일어나도록 적합화될 수 있고/있거나 폐쇄 시스템의 완전성을 유지하면서 다른 폐쇄 시스템에 연결될 수 있다. 처리 동안 분위기 또는 다른 구성품에 개방될 수 있는 흐름 경로에 임의로 필터가 이용될 수 있다. 필터는 폐쇄 상태를 촉진하기 위해 요망되는 청정도 수준 또는 클래스로 구성될 수 있고, 예를 들어 클래스 100,000, 클래스 10,000, 클래스 1000 필터 또는 심지어 클래스 100 필터일 수 있다.

[0095] "격리 용기"라는 용어는 내부 구성품을 보유하고/하거나 둘러싸고/싸거나 격리하고, 외부 병원균, 미생물 및 기타 등등 및/또는 외부 환경에 존재할 수 있는 다른 물질로부터 그 안에 보유된 하나 이상의 물품 또는 샘플의 처리를 격리하도록 구성된 용기를 의미한다. 격리 용기는 한번 사용하는 일회용 용기일 수 있다. 일부 실시태양에서, 격리 용기 중의 샘플은 핵산, 예를 들어 조직(예: 맑은 종양 균등질) 중의 핵산을 IVT RNA로 처리하기

위한 핵산이거나 또는 핵산을 포함한다.

[0096] "한번 사용하는 일회용"이라는 용어는 재사용될 수 없는 구성품을 의미한다. 즉, 그의 의도된 용도, 즉 표적 샘플 또는 샘플(들)의 처리 또는 제조를 완결한 후, 그것은 폐기된다. 격리 용기는 한번 사용하는 일회용일 수 있고(그렇게 표지될 수 있고), 따라서 격리 용기는 그 안에 보유된 내부 구성품과 함께 폐쇄된 밀봉 상태로 폐기되는 폐쇄 시스템이어서 표적 생성물 처리/제조 후 내부 내용물(들)의 어떠한 부주의한 외부 방출 또는 노출도 억제한다.

[0097] "분취량"이라는 용어는 표적 유체의 요망되는 양을 의미하고, 유체의 양은 예정된 및/또는 특정 범위에 있을 수 있다. "분취관"이라는 용어는 용기로부터 유체 분취량의 제거를 가능하게 하는 관을 의미한다. 전형적으로, "분취관"이라는 용어는 격리 용기의 폐쇄 상태 또는 밀봉 완전성을 침해함이 없이 격리 용기의 내부와 소통하여 하나 이상의(및 전형적으로는 다수의) 유체 분취량을 수납하는 관을 의미한다. 분취관은 유연성 및 멸균성일 수 있고, 엘라스토머, 예를 들어 PVC를 포함할 수 있다.

[0098] "큐벳"이라는 용어는 그 베슬에 함유된 물질, 전형적으로는 유체의 기계적, 전기적 또는 광학적 측정(들) 및 전형적으로 농도 또는 부피 측정을 가능하게 하도록 구성된 베슬을 의미한다. 큐벳은 상대적으로 적은 양의 유체, 전형적으로는 약 0.001 mL 내지 약 5.0 mL의 범위의 유체를 보유하도록 하는 크기를 가질 수 있다.

[0099] "피펫 팁"이라는 용어는 유체, 전형적으로는 작은 부피, 전형적으로는 약 0.1 μL 내지 약 1000 μL의 양의 액체를 흡입 및/또는 방출할 수 있는 양쪽 말단이 개방된 관을 의미한다. 이 관은 불규칙 또는 일정한 주변 모양 또는 크기를 가질 수 있고, 전형적으로 헤드로부터 더 낮은 팁으로 아래로 갈수록 점점 가늘어진다. "피펫"은 다수의 짝을 이루는 구성품에 의해 한정될 수 있다. 즉, 피펫은 팁 부분 및 헤드 부분을 포함할 수 있다. 헤드 부분은 처리 동안 상이한 피펫 팁에 탈착가능하게 부착되는 로봇장치에(간접적으로) 부착되는 조작 도구에서 한정될 수 있다. 단일의 용기/처리 시스템에서 상이한 부피 크기의 피펫이 이용될 수 있다.

[0100] "인간 기계 인터페이스(HMI)"라는 용어는 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있고, 작업자가 입력하고 명령하고 기계와 상호작용하는 것을 허용하는 인터페이스를 의미하고, 전형적으로, 프로그램에 의해 작업자에게 정보를 제공하고 작업자로부터 제어 지시를 받아들이는 "그래픽 사용자 인터페이스(GUI)"를 갖는 전자 디스플레이를 포함한다.

[0101] "무균성"이라는 용어는 외부 병원성 미생물 및/또는 원하지않는 외인성 물질에 의해 용기의 내부 처리 공간 내의 표적 샘플이 오염되는 것을 억제 또는 방지하고/하거나 용기의 내용물로 근접 외부 환경이 오염되는 것을 억제 또는 방지하는 처리 조건을 의미한다.

[0102] "결합 칼럼"이라는 용어는 샘플 또는 그의 유도체의 성분들을 분리하는 데 이용될 수 있는 여과/용출 칼럼을 의미한다. 일부 실시태양에서, 결합 칼럼은 핵산(예: DNA 및/또는 RNA) 단리 또는 정제에 이용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 결합 칼럼은 실리카막을 함유할 수 있다.

[0103] "트레이"라는 용어는 하나 이상의 구성품을 보유하기에 충분한 강직성을 갖는 기재를 의미한다. 트레이는 실질적으로 편평할 수 있거나 또는 보울(bowl)형 모양을 가질 수 있다. 또, 트레이는 다른 모양 및 형태를 가질 수 있다. 트레이는 일체형 웰(well) 또는 보유 구역을 한정하도록 구성될 수 있거나 또는 소자 또는 용기, 전형적으로 하나 이상의 처리 작업 스테이션과 관련 있는 구성품들과 밀봉가능하게 짝을 이루고/이루거나 그들을 보유하도록 구성될 수 있다.

[0104] "사용자"라는 용어는 작업자, 프로그래머 및/또는 관리자를 총칭하는 용어이다.

[0105] "로봇"이라는 용어는 요망되는 방향으로 병진 이동하여 정의된 처리 단계 또는 작업을 수행하도록 프로그램에 의해 명령받을 수 있는 자동 소자를 의미한다. "로봇"이라는 용어는 광범위하게 사용되고, 다축 병진이동을 하는 정지형 장착 로봇 팔 뿐만 아니라 완전 이동형 로봇 및 다른 적당한 로봇장치를 포함한다.

[0106] 본 발명은 시스템, 방법 및/또는 컴퓨터 프로그램 제품으로서 구현될 수 있다. 따라서, 본 발명은 하드웨어 및/또는 소프트웨어(펌웨어, 상주형 소프트웨어, 마이크로코드 등을 포함함)에서 구현될 수 있다. 게다가, 본 발명은 명령어 실행 시스템에 의해 또는 명령어 실행 시스템과 연결하여 사용하기 위해 매체에 구현된 컴퓨터에 의해 사용가능한 또는 컴퓨터에 의해 읽기가능한 프로그램 코드를 갖는 컴퓨터에 의해 사용가능한 또는 컴퓨터에 의해 읽기가능한 저장 매체 상의 컴퓨터 프로그램 제품의 형태를 취할 수 있다. 이 명세서의 맥락에서, 컴퓨터에 의해 사용가능한 또는 컴퓨터에 의해 읽기가능한 매체는 명령어 실행 시스템, 장치 또는 소자에 의해 또는 명령어 실행 시스템, 장치 또는 소자와 연결하여 사용하기 위해 프로그램을 함유, 저장, 소통, 전파 또는 전

송할 수 있는 어떠한 매체라도 될 수 있다.

[0107] 컴퓨터에 의해 사용가능한 또는 컴퓨터에 의해 읽기가능한 매체는 예를 들어 전자, 자기, 광학, 전자기, 적외선 또는 반도체 시스템, 장치, 소자 또는 전파 매체일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 컴퓨터에 의해 읽기가능한 매체의 더 특이적인 예(비제한적인 목록)는 다음을 포함한다: 하나 이상의 와이어를 갖는 전기 연결자, 휴대용 컴퓨터 디스켓, 랜덤 액세스 메모리(RAM), 읽기 전용 메모리(ROM), 소거 및 프로그래밍가능 읽기 전용 메모리(EPROM 또는 플래쉬 메모리), 광섬유, 및 휴대용 컴팩트 디스크 읽기 전용 메모리(CD-ROM). 프로그램이 예를 들어 종이 또는 다른 매체의 광학 스캐닝에 의해 전자 포착되고, 이어서 필요하면, 편집, 해석 또는 다른 방법으로 적당한 방식으로 처리되고, 이어서 컴퓨터(전자) 메모리에 저장될 수 있기 때문에, 컴퓨터에 의해 사용가능한 또는 컴퓨터에 의해 읽기가능한 매체는 심지어는 프로그램이 인쇄된 종이 또는 다른 적당한 매체일 수 있다.

[0108] 폐쇄 환경에서 자동 처리하는 장치 및 방법을 아래에서 논의한다. 이 시스템은 예를 들어 폐쇄 환경에서 무엇이든 처리, 제작, 조립 또는 다른 방법으로 조작하는 데 이용될 수 있고, 의학, 포렌식스(forensics), 치료학, 진단학, 생명공학, 전자공학 및 나노기술 분야에서 특히 유용하다. 설명의 편의상, 본원에서는 본 발명의 다양한 양상 및 특징을 핵산 처리 시스템과 관련해서 기술한다. 그러나, 당업계 숙련자는 다음 설명이 본 발명을 제한하는 것이 아니라 본 발명을 단지 예시하는 것임을 의도한다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어 폐쇄 용기에서 어떠한 물품이든 이것을 제작, 조립, 처리 또는 다른 방식으로 조작하기 위한 시스템 및 방법을 포함해서 다양한 다른 응용이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0109] 예시적인 자동화 시스템에 대한 개요

[0110] 도 1을 보면, 시스템 (10)은 내부 챔버(내부 작업 영역 또는 구역이라고도 기술함; 여기서, "영역"이라는 단어는 2 차원적 수학적 방식이 아니라 넓은 의미로 이용됨)를 갖는 폐쇄 용기 조립체 (12) 내에서 하나 이상의 물품을 조작하는 로봇 팔 (20)을 갖도록 구성될 수 있다. 일부 실시태양에서, 용기 조립체 (12)는 처리 및/또는 다른 방식으로 조작될 다수의 물품을 보유하도록 구성된 내부 구역 (18)을 갖는다. 유연성 배리어 (16)은 용기 트레이 (14)의 내부를 덮고 밀봉하도록 구성되고 그러한 치수를 가질 수 있다. 챔버 내에서 물품을 조작하는 도구가 유연성 배리어 (16)에 부착되거나 또는 그 내부에 통합되고, 배리어 (16)이 트레이 (14)에 부착될 때 내부 구역 안으로 뻗을 수 있다. 이 도구는 배리어가 용기 트레이를 밀봉하거나 또는 다른 방식으로 트레이에 부착될 때 도구가 용기의 외부에서 로봇장치에 의해 조작될 수 있도록 배리어의 외측에서 접근할 수 있는 어댑터 또는 다른 인터페이스를 가질 수 있다. 트레이 (14)는 폐쇄 용기에 하나 이상의 물품 또는 처리 성분 또는 유체를 보유하기 위한 하나 이상의 작업 공간, 영역, 스테이션, 랙, 홀더, 수납통, 웰 또는 다른 소자를 포함하도록 구성될 수 있다. 또, 다른 도구 또는 소자가 용기 내에 배치되거나 또는 다른 방식으로 용기 내에서부터 접근할 수 있고, 예를 들어 샘플 또는 다른 물품을 처리, 조작, 측정, 분석, 샘플링 및/또는 저장하기 위한 도구 또는 소자가 용기의 챔버 내에 있을 수 있다.

[0111] 이제, 도면을 참조하면, 도 1은 한 예시적인 자동화 핵산 처리 시스템 (10)을 나타낸다. 시스템 (10)은 용기 조립체 (12)를 포함할 수 있다. 용기 조립체 (12)는 격리 용기 (12)일 수 있다. 또, 시스템 (10)은 용기 조립체 (12) 내의 및/또는 용기와 결합된 물품을 조작하기 위한 로봇 (20)(전형적으로, 로봇 팔) 또는 다른 자동화 또는 수동으로 명령받을 수 있는 소자를 포함한다. 용기 조립체 (12)는 트레이 (14) 및 유연성 배리어 (16)을 포함한다. 배리어 (16)은 트레이 (14)를 밀봉하거나 또는 다른 방법으로 트레이에 부착하도록 구성된다. 배리어 (16)의 바깥쪽 주변 가장자리 부분 (16p)가 용기 트레이 (14)와 밀봉가능하게 맞물려서 용기 조립체 (12) 내에 폐쇄된 무균 작업 영역 (18)을 제공할 수 있다. 일부 실시태양에서, 용기 조립체 (12) 또는 그의 어떠한 부분도 한번 사용하는 일회용이다. 특별한 실시태양에서는, 샘플이 밀봉된 용기를 개봉하지 않고 용기의 외부로 방출되거나, 수집되거나 또는 포집될 수 있고, 밀봉된 용기 (12)는 나머지 내부 내용물과 함께 "손상되지 않은 상태로" 폐기될 수 있다.

[0112] 트레이 (14)는 실질적으로 강직성일 수 있고, 몰딩된 몸체일 수 있다. 일부 실시태양에서, 트레이 (14)는 의료 등급(예를 들어, USP 클래스 VI 또는 다른 적당한 등급) 몰딩된 중합체를 포함한다. 트레이 (14)의 몸체는 내부를 볼 수 있게 하는 광학 가시성을 위한 하나 이상의 실질적으로 맑거나, 반투명하거나 또는 투명한 광택이 나는 영역을 포함할 수 있다. 트레이 (14)는 미생물 존재량 및 미립자를 억제 및/또는 최소화하는 청정실 금형 및 청정실 몰딩 설비에서 몰딩될 수 있다. 트레이 (14)는 유연성 배리어 (16)으로 밀봉하기 전 또는 밀봉한 후에 예를 들어 VHP(기상 과산화수소)를 이용한 표면 오염 제거, 감마선 조사 또는 산화에틸렌 증기 과산화수소와 같은 통상의 멸균 기술을 이용함으로써 멸균할 수 있다. 수송을 위해, 트레이 (14)는 밀봉된 이중 플라스틱 랩

핑(wrapping)/배깅(bagging)과 같은 이중 엘라스토머성 멸균 포장재로 둘러쌀 수 있다.

[0113] 배리어 (16)은 용기 조립체 (12)의 밀봉 완전성을 파괴하지 않고 로봇 (20)이 밀봉 용기 조립체 (12)의 작업 영역 (18) 내부에서 도구를 수직으로 약 4 내지 24 인치, 수평으로 적어도 대략 트레이 (14)의 폭 및 길이 만큼 이동시키는 것을 허용 하도록 구성될 수 있다. 일부 실시태양에서, 로봇 (20)은 밀봉재의 밀봉 완전성을 파괴함이 없이 밀봉 용기 조립체 (12)에서 6 내지 12 인치 수직 이동하도록 내부 인터페이스에 명령할 수 있다. 트레이 (14)에 대해서 배리어 (16)은 용기 (12)의 내부 부피를 지나치게 압박하거나 또는 압박을 지나치게 완화하지 않고 로봇 (20)의 요망되는 이동 범위를 허용하는 충분한 부피의 공기를 제공하도록 하는 크기를 가지고 그렇게 구성될 수 있다.

[0114] 일부 실시태양에서, 시스템 (10)은 조직, 혈액, 혈액 제제, 핵산, 단백질, 세포 배양물 및 기타 등등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적 샘플을 용기 조립체 (12) 내부에서 처리하는 데 이용된다. 이러한 실시태양에서, 용기 (12)는 물품, 예를 들어 생물학적 샘플, 시약, 세척액, 피펫, 피펫 팁, 베슬, 다른 소모품 또는 이들의 어떠한 조합도 포함할 수 있다.

[0115] 나타낸 바와 같이, 시스템 (10)은 자립형 자급자족형 유닛일 수 있다. 시스템 (10)은 격리 용기 조립체 (12), 및 예를 들어 로봇 (20), 열 블록 (30)(예: 가열 블록 및/또는 냉각 블록 등), 처리된 샘플을 수집하기 위한 분취액 보충 조립체 (40) 및 관련 메카니즘, 사용자 인터페이스 (60), 및 다음 부분에서 기술하는 다양한 다른 구성품 및 메카니즘과 같은 자동화 시스템 (10)의 다른 구성품들을 지지하기 위한 하우징 또는 샤시 (70)을 포함할 수 있다. 열 블록 (30)은 예를 들어 도 10, 11에 나타낸 바와 같은 열 블록 조립체 (1000)과 협력할 수 있다.

[0116] 처리 시스템 (10)의 일부 실시태양에서, 작업자 또는 관리자는 정상 작업을 위해 시스템 (10)의 전방에 접근하는 것만을 필요로 할 수 있다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 격리 용기 (12)를 설치 또는 제거할 때 접근용이성을 제공하기 위해 하나 이상의 출입문 (110)을 예를 들어 실질적으로 수직으로 들어올리거나 또는 옆으로 또는 다른 한 방향으로 열어서 열 수 있다.

[0117] 일부 실시태양에서, 시스템 (10)의 자동화 특성 때문에, 문 (110)은 작업자가 작업하는 동안 시스템의 부품을 이동시키는 것을 막을 수 있다. 시스템 (10)은 시스템이 작업 중에 있을 때 작업자가 문 (110)을 여는 것을 억제하거나 또는 방지하는 전자 제어 연동장치 또는 다른 메카니즘을 혼입할 수 있다. 연동된 보호기를 열 수 있도록 수동 보조 작동기가 제공될 수 있고, 이러한 보조 작동기는 예를 들어 전력을 이용할 수 없는 경우에 이용될 수 있다. HMI(인간 기계 인터페이스)라고도 부르는 사용자 인터페이스 (60)은 작업자가 처리 작업을 개시하거나 또는 다른 방법으로 시스템 (10)을 제어하는 것을 허용하도록 구성될 수 있고, 샤시 (70)의 전방에 출입문 (110) 옆에 장착될 수 있다. 한 실시태양에서는, 사용자가 서서 그것을 보고 작업하는 것을 허용하기 위해 HMI의 디스플레이 스크린 (61) 및 제어기(터치스크린, 키패드 또는 다른 입력기)가 있을 수 있다. 일부 실시태양에서는, 작업자가 일상적으로 시스템 (10)의 후방 및 측방에 접근할 필요가 없다. 따라서, 시스템은 벽 또는 다른 시스템에 마주 대어 위치할 수 있다.

[0118] 일부 실시태양에서, 샤시 (70)의 하부 부분은 작업자와의 상호작용을 필요로 하지 않을 수 있는 전자 제어 시스템, 전력 공급기 및 다른 구성품을 함유할 수 있다. 이들 구성품은 구성품들을 우발적인 유체 침입으로부터 보호하고 작업자를 가능한 전기적 위험으로부터 보호하는 전용 인클로저에 넣어 보관할 수 있다. 인클로저 내부의 전기적 구성품 및/또는 다른 구성품에의 접근을 제공하기 위해 제거가능 패널 (120), (130), (140)을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서는, 훈련된 인력만이 이들 인클로저 내부에 접근하는 것이 허락되거나 또는 요구된다. 예를 들어, 패널이 제거될 때 시스템이 계속 작업하는 것을 허용하거나 또는 허용하지 않기 위해 서비스 접근 패널들이 연동되거나 또는 연동되지 않을 수 있다.

[0119] 도 2는 작업면 (200) 상에 격리 용기 (12)를 포함하는 시스템 (10)의 상부 부분의 확대 측면도를 나타낸다. 피펫 헤드 (220) 및/또는 다른 조작 소자는 예를 들어 나타낸 바와 같이 배리어가 트레이 (14)에 부착될 때 피펫 헤드 (220)의 적어도 일부가 용기 (12)의 내부 작업 영역 (18) 안으로 뻗도록 배리어 (16)에 부착되거나 또는 배리어와 통합되거나 또는 배리어 내에 통합될 수 있다. 피펫 헤드 (220)은 로봇장치 (20)의 팔 (230)의 말단부에 있는 어댑터 (210)과 탈착가능하게 연결하도록 구성된 인터페이스를 배리어 (16)의 반대 측에 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 피펫 헤드 (220) 또는 다른 조작 소자는 배리어 (16)을 실제로 통과하지 않고, 반드시 어댑터를 통해 로봇 또는 다른 소자와 연결될 필요가 없을 수 있다. 오히려, 이러한 피펫 헤드는 배리어 내부에 부착되거나 또는 다른 방법으로 배리어 내부와 통합될 수 있고, 배리어 (16)의 반대 측으로부터 예를 들어 배리어의 반대 측에 부착된 로봇 팔 (230)을 이용해서 작업 또는 조작할 수 있다. 다른 실시태양에서, 배리어

(16)(실질적으로 불투과성일 수 있음)과 통합된 피펫 헤드 또는 다른 샘플 조작 소자는 배리어 (16)을 통해 조작 소자를 지원하고/하거나 조작 소자와 소통하는 자석 또는 다른 소자에 의해 작업할 수 있다.

[0120] 배리어 (16)이 트레이 (14) 위를 밀봉할 때, 배리어 (16)은 트레이 (14)의 내용물을 피펫 헤드 (220)을 조작하는 로봇 (20) 또는 다른 소자로부터 분리시킨다. 배리어 (16) 및 트레이 (14) 사이의 밀봉은 기밀성일 수 있고, 따라서 용기 (12) 내에 폐쇄 환경을 제공한다. 일부 실시태양에서, 배리어 (16)은 유연성이어서, 로봇 팔 (230)이 트레이 (14) 내의 작업 영역 (18) 전체에 걸쳐 피펫 헤드 (220)을 이동시키는 것을 허용한다. 예를 들어 생물학적 샘플, 시약, 피펫 팁 또는 다른 소모품, 및 샘플을 처리하기 위한 다른 도구 또는 소자를 포함하는 핵산 샘플 처리에 관련된 모든 물품 또는 물질이 처리 동안에 폐쇄 작업 영역 (18) 내에 있을 수 있다. 트레이 (14)는 이러한 물품을 수용하기 위해 트레이 (14)의 기부 (240) 또는 트레이 (14)의 다른 부분에 몰딩되거나, 형성되거나, 부착되거나 또는 다른 방법으로 통합될 수 있는 많은 특징 또는 스테이션 (242)를 포함할 수 있다.

[0121] 나타낸 바와 같이, 로봇장치 (20)은 샤시 (70)의 벽에 부착될 수 있다. 다른 실시태양에서, 로봇장치 (20)은 작업면 (200) 또는 다른 지지 구조에 부착된 팔, 갠트리(gantry) 또는 연결 시스템을 포함할 수 있다. 적당한 로봇장치는 당업계에 알려져 있다. 비제한적 예는 스타우블리(Staubli) TX90 로봇, 엡슨(Epson) E2L 스카라(Scara) 로봇, 카와사키(Kawasaki) F 시리즈 로봇, 야마하(Yamaha) YKL 스카라 로봇, ST 로봇틱스(Robotics) R17 로봇 등을 포함한다. 일부 실시태양에서, 로봇장치 (20)은 패누크 엘알 메이트(FANUC LR MATE) 200iB 5C, 6-축 로봇 또는 다른 적당한 다축 로봇장치이고, 예를 들어 피펫 팁을 이용하여 유체를 흡입하고 전달하고 또는 샘플 처리 동안 결합 칼럼 매니폴드를 미끄럼가능하게 움직이거나 또는 들어올리는 것과 같은 요망되는 조작을 폐쇄 용기 (12) 내부에서 자동으로 수행하는 데 이용된다.

[0122] 다축 로봇 팔은 흡입 또는 분주할 때 액체를 혼합하는 것을 돕기 위해 피펫을 많은 상이한 방향으로 배향시키도록 피펫을 탈착가능하게 보유하는 인터페이스 도구를 이동시키는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 피펫은 팁이 폐쇄 용기의 수납 베슬의 수납면에 근접하게 아랫쪽으로 뻗는 비스듬한 배향으로 배향될 수 있고, 이렇게 함으로써, 아래쪽으로 배향된 비스듬한 피펫은 자동으로 피펫으로부터 유동성 물질을 방출하면서 평면을 따라서 실질적으로 직선으로 이동할 수 있다(전형적으로 머스타드를 층화하거나 또는 분주하는 것과 유사함). 다른 실시태양에서, 로봇 팔은 흡입 전에 베슬에서 액체를 혼합하도록 피펫을 자동으로 이동시킬 수 있고, 이어서 혼합된 액체를 피펫 안으로 흡입할 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 일부 실시태양에서, 액체를 한 번 이상 흡입 및 분주해서 액체를 혼합할 수 있다. 일부 실시태양에서, 수납 또는 분주 베슬은 립(lip)을 가지고, 로봇 팔은 피펫 팁에게 립의 주변 둘레에서 이동하도록 명령하도록 구성된다.

[0123] 도 3에 나타낸 바와 같이, 예를 들어 전방 출입문 (110)의 내부에 위치할 수 있는 수평 작업면 (200)은 격리 용기 (12)와 상호작용하는 다양한 구성품 및 메카니즘을 지지한다. 작업면 (200)은 조립체 지지 트롤리 (399)(도 27) 상의 구성품들과 맞물려서 용기를 정렬하는 가이드 슬롯 (390s), 또는 처리 동안에 격리 용기 (12)를 배향시키고 탈착가능하게 고정하는(예를 들어, 도 2의 기부 (240)에) 다른 위치지정 특징을 포함할 수 있는 하나 이상의 가이드 (390)을 포함할 수 있다.

[0124] 도 27에 나타낸 바와 같이, 용기 조립체 (12)는 시스템 (10)과 도킹할 수 있는 트롤리 (399) 상에서 제조될 수 있다. 트롤리 (399)는 시스템 (10)의 지지면 상에 가이드 (390)에 의해 한정된 슬롯 (390s)와 정렬하는 슬롯 (399s)를 포함할 수 있다. 용기 조립체 (12)를 시스템 (10)에 전달하기 위해, 작업자는 트롤리 (399)가 시스템 (10)의 가이드 (390)과 정렬하도록 트롤리를 시스템 (10)에 인접하게 굴릴 수 있다. 용기 조립체 (12)는 작업자가 용기 조립체 (12)를 위로 들어올릴 필요 없이 시스템 (10)의 슬롯 (390s) 안의 적절한 작업 위치로 미끄럼가능하게 움직일 수 있다.

[0125] 도 28A 및 28B에 나타낸 바와 같이, 작업면 (200)은 용기 (12)가 제 위치에 있을 때 용기의 하부와 접촉하는 롤러 가이드 (381),(382)를 포함할 수 있다. 롤러 가이드 (382)는 작업 스테이션 위치들의 정합을 위해 로봇 팔과 요망되는 정렬을 하도록 가장 안쪽 슬롯 벽 (390)에 마주 대어 잘 맞도록 하기 위해 용기 (12)를 안쪽으로 편향시킬 수 있는 스프링 (383)과 소통할 수 있다.

[0126] 다시, 도 3을 보면, 작업면 (200)은 예를 들어 구역, 베슬, 또는 용기 내의 표적 물체 또는 위치를 가열 및/또는 냉각하기 위한 인큐베이션 소자와 같은 온도 제어 소자를 지지할 수 있다. 이러한 소자는 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있다. 한 실시태양에서, 시스템 (10)은 일부 핵산 증폭 반응 또는 다른 반응 또는 과정 동안 PCR 플레이트 (610)(도 6), 다른 베슬 또는 구성품의 온도를 제어하기 위한 열 사이클러 (30), 및 이러한 반응 동안 열 사이클러 (30)을 선택적으로 덮기 위한 열 사이클러 마개 메카니즘 (310)을 포함한다. 한 실시태양에서, 진

공 펌프 조립체 (320) 및 핀치 밸브 조립체 (330)은 처리 동안 격리 용기 (12) 내의 진공 제어 및 공기 순환을 제공한다. 진공 펌프 조립체 (320)은 한번 사용하는 일회용 진공 헤드 (1602) 및 관련 튜빙 (1650) (도 23B)과 탈착가능하게 맞물릴 수 있다. 또, 작업면 (200)은 추가로 논의되는 바와 같이 분광 광도계 (1900s)가 용기 조립체 (12)에 의해 보유된 구성품들과 소통하는 것을 허용하도록 용기 조립체 (12)를 보유할 수 있다.

[0127] 피펫 헤드 (220)(도 2)의 흡입 및 분주 작용을 추진하는 데 하나 이상의 시린지 펌프 (350)(예를 들어, 2 개의 펌프로 나타냄)가 이용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 시린지 펌프 (350)은 작업 유체를 예를 들어 저장소 (340)으로부터 피펫 헤드 (220)의 작업을 위해 진공 및 압력을 제공하는 도 2에 나타낸 피펫 헤드 어댑터 (210)을 통해서 끌어올리는 데 이용될 수 있다. 작업 유체는 실질적으로 비압축성일 수 있고, 예를 들어 약 50% 에탄올 수용액을 포함할 수 있다. 다른 유체, 심지어 공기도 이용될 수 있다. 펌프 메카니즘 및 피펫 헤드 (220)의 예시적인 실시태양에 대한 추가의 세부 사항은 도 7 및 8과 관련해서 아래에서 더 상세히 기술한다.

[0128] 도 3을 다시 보면, 큐벳 홀더 (360)(또한, 도 19A의 분광광도계 큐벳도 참조함)을 전형적으로 샤시 (70)의 하부 부분에 있는 분광광도계 (1900s)와 커플링함으로써 처리 동안의 요망되는 작업에 자동 농도 측정값을 제공할 수 있다. 임의로, 작업면 (200)은 하나 이상의 냉각 특징, 예를 들어 냉각기와 같은 열 교환기를 포함할 수 있거나 또는 펠티에 냉각 플레이트 (370) 및 (372)가 격리 용기 (12)의 일부분과 맞물리도록 놓여서 밀봉 용기 (12) 내의 습도 및 증기 농도 제어를 돕는다. 격리 용기를 작업면 (200) 상에 제자리에 고정하는 데 레버 (380) 또는 다른 메카니즘 또는 소자가 이용될 수 있다.

[0129] 일부 실시태양에서, RNA 처리 시스템은 더 큰 제조 시스템 및 데이터 관리 도구 또는 시스템으로부터 격리된 독립적 방식으로 작업할 수 있다. 내부 또는 외부 컴퓨터 시스템이 하위 시스템의 자동화 구성품을 제어 및/또는 모니터할 수 있다. 사용자는 시스템을 작동하고 상태를 모니터하기 위해 예를 들어 인터페이스 (60)과 상호작용할 수 있다. 다른 실시태양에서, 시스템 (10)은 다른 시스템 또는 모니터 스테이션(상이한 방에 있을 수 있거나 또는 심지어는 상이한 시설에 있을 수 있음)과 소통할 수 있다.

[0130] 다양한 구성품 및 조립체, 및 예시적인 사용 방법에 대한 추가의 세부 사항은 다음 부분에서 기술한다.

[0131] 예시적인 격리 용기

[0132] 격리 용기 조립체 (12)와 관련해서, 트레이 (14) 및 유연성 배리어 (16)을 더 상세하게 기술한다. 트레이 (14)는 내부 작업 영역 (18)을 포함하고, 예를 들어 요망되는 검정 또는 처리를 위해 베슬, 피펫 팁, 결합 칼럼, 다른 기재 및/또는 다른 소모품 또는 소자를 보유하기 위한 하나 이상의 랙, 매니폴드 또는 다른 홀더를 포함해서 용기 (12) 내에 물품을 보유하기 위한 많은 인서트, 함몰부, 랙 또는 랙 장착 특징 및/또는 스테이션 (242)를 포함할 수 있다. 물질을 요망되는 최종 상태 또는 생성물로 처리하는 데 이용되는 모든 물품이 용기 내에 보유될 수 있고, 즉, 용기 내부 오염 위험을 최소화하거나 또는 샘플이 환경 또는 사용자를 오염시키는 것을 방지하기 위해 처리 동안에 시스템의 소모품들은 자급자족되고 밀봉될 수 있다. 배리어 (16)은 트레이 (14)를 예를 들어 도 5에 나타낸 트레이 (14)의 환상 가장자리 (452)를 둘러서 탈착가능하게 또는 영구적으로 밀봉하도록 구성될 수 있는 가장 바깥쪽 주변부 (16p)(도 5 참조)를 가질 수 있다. 배리어 (16)이 트레이 (14)를 밀봉할 때, 피펫 헤드 (220) 및/또는 다른 샘플 조작 도구 또는 소자의 적어도 일부가 배리어 (16)으로부터 작업 영역 (18) 안으로 뻗는다.

[0133] 일부 실시태양에서, 배리어 (16)은 강직성 상부 가장자리 (452)(도 5)를 따라서 트레이 (14)와 맞물린다. 배리어 (16)의 가장 바깥쪽 주변부 (16p)는 상부 가장자리 (452) (도 5)에 마주 대어 있을 수 있다. 상부 가장자리 (452)는 배리어 (16)을 죄어서 배리어로 트레이 (14)를 밀봉하는 O-고리(나타내지 않음)를 수납하는 갭 공간을 갖는 꼿꼿한 립으로서 구성될 수 있다.

[0134] 폐쇄 시스템 또는 환경을 만들기 위해, 격리 용기 트레이 (14) 및 배리어 (16)은 용기 (12) 내의 물품과 용기 내의 물품을 처리하는 데 이용되는 장비의 외부 소자, 메카니즘 및 부품 사이에 물리적 장벽을 형성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 4에 나타낸 바와 같이 유연성 열 사이클러 마개 밀봉재 (430)이 트레이 (14)의 벽 (450) 내에 통합될 수 있다. 이러한 밀봉재 (430)은 마개 (1010)(도 11)을 수납하는 슬리브(sleeve) 또는 폐쇄 채널을 둘러싸서 한정하고, 용기 (12)의 내부 영역 (18) 내에서 마개 메카니즘 (310)과 물품 사이에 물리적 장벽을 제공하면서 열 사이클러 마개 메카니즘 (310)이 마개를 트레이 (14)의 측벽에 있는 개구부 (14a) (도 5) 안으로 뻗어서 열 사이클러 블록 (30)에 의해 가열되는 동안 샘플을 덮는 것을 허용하는 데 이용될 수 있다.

[0135] 또, 격리된 작업 영역 내에서 어떠한 물품과도 접촉하지 않으면서 용기 (12) 내에 온도 변화를 부여하기 위해 냉각 플레이트 (370),(372)가 트레이 (14)의 외표면의 일부와 맞물릴 수 있다. 일부 실시태양에서는, 격리된

작업 영역/공간 내부에 보유된 물품(예: 시약)의 온도를 제어하기 위해 냉각 플레이트가 트레이 (14) 및/또는 용기 (12)의 외표면의 일부와 맞물릴 수 있다.

[0136] 마찬가지로, 도 3에 나타낸 바와 같이, 큐벳 홀더 (360)이 농도 및/또는 부피 측정을 수행하기 위해 트레이 (14)의 기부 (240)으로부터 뻗는 큐벳 (660)(도 6)과 선택적으로 맞물릴 수 있지만, 홀더 (360)은 용기 (12) 내의 어떠한 물품과도 접촉할 수 없다. 따라서, 일부 실시태양에서는, 샘플과 직접 접촉하는 것이 요구되는 시약, 소모품 및 도구 또는 소자만 격리 용기 내에 함유된다. 이러한 형태는 몇가지 이익을 가질 수 있다. 예를 들어, 샘플이 그 자신의 격리된 환경에서 처리될 수 있고/있거나 용기 외부에 있는 처리 장비가 샘플과 접촉하지 않을 것이고, 따라서 가능한 오염으로부터 보호된다. 처리가 끝났을 때, 아래에서 추가로 논의하는 바와 같이, 예를 들어, 수집된 샘플 또는 격리 용기의 완전성을 손상시키지 않고 요망되는 양의 분취량이 분취관 (440)(도 4)에 수집되어 용기 (12)로부터 제거될 수 있다. 일부 실시태양에서, 예를 들어, 처리 사이클 후 밀봉된 격리 용기 (12)가 샘플 물질에 의해 오염된 구성품들과 함께 폐기될 수 있다.

[0137] 도 5 및 6은 격리 트레이 (14) 및 유연성 배리어 (16)을 포함해서 예시적인 격리 용기 (12)의 일부 구성품의 추가의 세부 사항을 나타낸다. 내부 작업 영역 (18)은 예를 들어 기부 (240) 및 하나 이상의 벽 (450)에 의해 포위될 수 있다. 배리어 (16)은 아래의 별도의 부분에서 더 상세히 기술하는 피펫 헤드 (220) 또는 다른 소자 또는 도구를 포함할 수 있다. 배리어 (16)이 트레이 (14)를 밀봉할 때 작업 영역 (18)이 전형적으로 기밀성인 폐쇄 구획이 되도록 배리어 (16)은 예를 들어 트레이 (14)의 환상 가장자리 (452)를 따르는 밀봉재 (510)에서 트레이 (14)를 덮어서 밀봉하도록 구성될 수 있다.

[0138] 트레이 (14)는 실질적으로 강직성일 수 있고, 수용하도록 트레이에 몰딩될 수 있거나, 형성될 수 있거나, 부착될 수 있거나 또는 다른 방법으로 트레이와 통합될 수 있는 많은 특징 및/또는 스테이션 (242)를 포함한다. 다음 구성품들 중 일부 또는 전부가 트레이 (14)에 통합될 수 있는 특징의 예이다:

[0139] · 용출 스테이션 (630) 및 폐기 스테이션 (632);

[0140] · 진공 유입구 및 유출구;

[0141] · 분광광도계(농도) 큐벳 (660) (도 19A);

[0142] · 다른 베슬 또는 큐벳, 예를 들어 부피 측정 큐벳 (2060)(도 20A -E);

[0143] · 온도 제어 소자로 가열 및/또는 냉각될 수 있는 열 사이클러 PCR 플레이트 (610) 및/또는 다른 기재 또는 베슬;

[0144] · 랙 (620) 중의 시약 베슬 (622);

[0145] · 랙 (650) 중의 피펫 팁 (651);

[0146] · 하나 이상의 추가의 팁 랙 (650) 또는 다른 처분 용기, 예를 들어 사용된 피펫 팁 (653)을 위한 것;

[0147] · 결합 칼럼 매니폴드 (50), 예를 들어 핵산 처리를 위한 하나 이상의 결합 칼럼을 포함할 수 있는 것;

[0148] · 생성물, 예를 들어 핵산(예를 들어 DNA, RNA, 종양 전체 RNA 및/또는 증폭된 종양 시험관내 전사 RNA 및 기타 등등), 미생물, 세포, 의약 등을 처리하기 위한 하나 이상의 분취관 (440).

[0149] 일부 실시태양에서, 유연성 배리어 (16)은 배리어의 한 측의 로봇장치 (20)과 인터페이스로 접속하고 배리어 (16) 내부의 내부 구성품과 인터페이스로 접속하는 조작 도구를 밀봉하고 지지한다. 이 도구는 피펫 헤드 (220) 및 추가의 조작 특징, 예를 들어 핸들 (520) 또는 내부 구성품과 맞물리기 위한 다른 특징 또는 메카니즘, 예를 들어 폐기 스테이션 (632)와 용출 스테이션 (630) 사이에 매니폴드를 전달하기 위한 결합 칼럼 매니폴드 (50) 상의 핸들(50h) (도 5)을 포함할 수 있다. 유연성 배리어 (16)은 피펫 헤드 (220)이 트레이 (14)에 의해 수용된 요망되는 모든 내부 구성품에 접근하도록 충분히 이동하는 것을 허용할 수 있다. 또, 헤드 (220)은 결합 칼럼 매니폴드를 폐기 스테이션 (632) 및 용출 스테이션 (630)으로 및/또는 그로부터 전달할 수 있도록 결합 칼럼 매니폴드 (50)과 맞물릴 수 있다. 나타내지는 않았지만, 내부 인터페이스는 다수의 직렬로 부착될 수 있는 인터페이스일 수 있다. 즉, 피펫 헤드 또는 제 1 인터페이스가 탈착가능하게 보유되어 폐쇄 용기 내부에서 다른 조작 도구와 상호교환될 수 있다. 선택된 조작 도구는 트레이 (14) 및/또는 내부 조작 도구 랙(나타내지 않음)에 의해 보유될 수 있다.

[0150] 예를 들어, 요망되는 생물학적 샘플 또는 다른 물질(나타내지 않음)과 같은 액체 또는 샘플을 혼합, 균질화, 분

리 또는 다른 방법으로 블렌딩 또는 처리하기 위해 혼합기 및/또는 원심분리기가 트레이와 협력할 수 있거나 또는 트레이에 통합될 수 있다. 다른 실시태양에서는, 출발 물질을 미리 혼합한 후 랙 (620) 또는 다른 위치에 둘 수 있다. 혼합기는 요망되는 물질을 혼합할 수 있는 회전 헤드 혼합기, 자석 혼합기 또는 균질화기일 수 있다.

[0151] 예시적인 피펫팅 시스템

[0152] 도 7A 및 7B를 보면, 피펫 헤드 (220) 및 어댑터 (210) 조립체를 포함하는 피펫팅 시스템 (700)을 이용해서 격리 용기 (12) 내부에서 액체 전달을 수행할 수 있다. 폐쇄된 격리 용기 디자인과 조화되어, 피펫 헤드 (220)은 전달될 유체와 피펫 펌프 메카니즘 사이에 장벽을 유지하도록 구성될 수 있다. 필터 및/또는 유연성 격막 (710)이 격리 용기 (12)의 내부와 외부 사이에 물리적 오염 방지 장벽을 제공할 수 있다.

[0153] 일부 실시태양에서는, 높은 부피 측정 정확도를 제공하기 위해, 피펫팅 시스템 (700)이 2 개의 정변위 시린지 펌프 (350-1),(350-2)를 이용할 수 있고, 예를 들어 하나는 적은 부피(예: 약 1 ㎕ 내지 약 50 ㎕) 전달에, 하나는 많은 부피(예: 약 51 ㎕ 내지 약 1000 ㎕) 전달에 이용할 수 있다. 다른 실시태양에서, 작업 유체를 계량하는 수단과 함께 여러 개의 저장소 또는 단일의 저장소를 갖는 단일의 펌프 챔버가 이용될 수 있다. 펌프 챔버는 (실질적으로 강직성) 튜빙 및 완충 용액(작업 유체)를 이용하여 유연성 격막 (710)에 수력학적으로 연결될 수 있다. 완충 용액은 피펫팅 시스템 (700)의 탄성을 감소하거나 또는 최소화할 수 있는 실질적으로 또는 완전히 비압축성인 수력학적 유체일 수 있다. 로봇 팔 (230)을 이용해서 피펫 헤드 (220)을 작업 공간의 요망되는 위치에 둔다. 피펫 전달 동안에 시약이 이월될 잠재성을 감소시키기 위해, 유체 취급에 일회용 팁 (651)이 이용될 수 있다. 즉, 매번 전달 후마다, 사용된 팁을 "쓰레기" 수납통에, 전형적으로는 사용된 랙에 배출할 수 있고, 그 다음 전달에는 멸균 랙 또는 공급 스테이션으로부터 새로운 상이한 멸균 팁을 이용할 수 있다. 피펫팅 시스템 (700)의 예시적인 실시태양의 다른 구성품들은 도 7A 및 7B에 나타나 있다.

[0154] 일부 실시태양에서, 피펫팅 시스템 (700)은 처음 사용 전에 액체를 도입하고 피펫 라인으로부터 공기를 제거하여 프라이밍(priming)되고, 상이한 피펫 헤드 (220)이 피펫 헤드 어댑터 (210)에 매번 연결되기 전에, 예를 들어 새로운 폐쇄 용기 (12)의 처리를 시작할 때, 프라이밍될 수 있다. 예를 들어, 배출 라인이 솔레노이드 밸브 (741)을 매개로 하여 피펫 헤드의 배출구를 작업 유체 저장소에 연결한다. 프라이밍 순서가 진행되는 동안에 밸브 (741)을 열어서 공기가 펌프 (350)으로부터 유체 라인 (222),(223)(도 8A) 및 피펫 헤드 (220)을 통해서 다시 작업 유체 저장소 (340)으로 배출되는 것을 허용할 수 있다. 프라이밍 동안 피펫 헤드 (220)의 유체 라인들이 비스듬하게 되도록 그들을 배향시키도록 로봇 팔 (230)에게 명령할 수 있다. 일단 시스템 (700)이 프라이밍되면, 배출 밸브 (741)이 폐쇄될 수 있고 피펫 헤드 (220)이 유체 전달을 수행할 준비를 갖춘다. RNA 처리를 완결했을 때, 배출 밸브 (741)을 이용해서 유체 라인 (222),(223) 및 피펫 헤드 (220)을 배액할 수 있다. 유체 라인을 공기로 충전하는 것은 피펫 헤드가 분리된 동안에 유체가 흘릴 가능성을 방지할 수 있다.

[0155] 도 8A 및 8B는 피펫 헤드 (220)을 통해 피펫 팁 (651),(653)에 압력을 전달하는 압력 전달 메카니즘 (800)의 작업의 횡단면도를 나타낸다. 일부 실시태양에서는, 수력학적 작업 유체, 예를 들어 저장소 (340)으로부터의 수력학적 작업 유체가 유연성 격리 격막 (710)(또한, 도 8C 및 8D 참조)을 작동시켜서, 작업 유체와 피펫에 의해 흡입될 유체 사이에 물리적 분리를 유지하면서 피펫팅 작용을 추진시킨다. 작업 유체의 저장소는 격막 (710)의 한 측에 있을 수 있고, 격막은 다른 한 측에서 작업 공기로부터 밀봉된다. 유연성 격막 (710)은 헤드 (220)에서 작업 유체 (340)과 내부 피펫 팁 어댑터 (220a)(즉, 피펫 헤드) 및 흡입된 유체 사이에 있다. 도 15는 격막 및 상부 조립체가 없이 어댑터 (220a)를 도시한다.

[0156] 도 8A 및 8B를 다시 보면, 격막 (710)의 변위가 격막 (710) 아래 및 피펫 팁 어댑터 (220) 안에 있는 작업 공기 부피 (700a)에 영향을 주고, 따라서 피펫 팁이 (전형적으로는 계량된) 일정 양의 액체를 흡입 또는 방출하게 한다. 피펫팅 시스템 (700)의 전체 탄성은 분주 정확도와 직접적인 관계가 있다. 일부 실시태양에서는, 공기 부피 (700a)를 감소시키는 것이 피펫팅 정확도 및 정밀도 둘 모두를 개선할 수 있다.

[0157] 일부 실시태양에서는, 시약 베슬, 분광광도계 큐벳 (660) 및 PCR 웰 내에서 유체의 완전 혼합을 촉진하기 위해, 반복된 흡입/분주 사이클을 이용할 수 있고/있거나 피펫의 팁을 다축 병진이동으로 이동시키도록 로봇 팔 (230)에 명령할 수 있다.

[0158] 일부 실시태양에서, 트레이 (14) 및/또는 피펫 헤드 (220)은 사용된 팁 (653)을 피펫 팁 어댑터 (220a)(도 8B)로부터 제거될 수 있게 하는 하나 이상의 ㅌ특징을 포함할 수 있다. 도 26A - 26C에 나타낸 바와 같이, 피펫 헤드 (220)은 사용된 피펫 랙 (650)에 근접하는 용기의 한 부분과 접촉할 때 선회하는 레버 (221)을 포함할 수

있다. 도 26C에 나타낸 바와 같이, 용기 측벽 (14w) 또는 거기에 보유된 부재는 그것이 레버 (221)의 바깥쪽 말단과 접촉할 때 레버 (221)이 선회하여 사용된 피펫 팁 (653)을 어댑터 (220a)로부터 랙 (650) 내의 수납 공간 안으로 밀어내도록 비스듬할 수 있다. 즉, 피펫 헤드 (220)이 사용된 랙 (650)을 향해서 아래쪽으로 이동할 때, 레버 (221)이 벽 (14w)와 접촉하고, 이 때문에 레버의 한 말단이 위쪽에, 피펫 팁 (653) 위의 말단이 아래쪽에 있게 되어 사용된 팁을 랙 (650) 안으로 밀어내게 된다. 또, 다른 탈착 형태도 이용될 수 있다. 예를 들어, 사용된 랙 (650)은 어댑터 (220a)로부터 팁을 당기거나, 밀거나 또는 다른 방식으로 강제로 제거하도록 피펫 팁 (653)이 위쪽으로 이동하는 것을 제한하도록 구성될 수 있다.

[0159] 피펫 헤드 (220) 및/또는 어댑터 (210)은 유체 라인, 및 유연성 배리어 (16)를 제거하기 위해 들어올릴 수 있는 하중 셀 배선, 및 샤시 (70)에 다시 연결된 유연성 회로에 부착할 수 있다. 하중 셀 배선은 멸균 또는 새로운 피펫 팁과 소통하는 하중 센서와 소통한다. 하중 셀은 어댑터 (220a)에 새로운 피펫의 탑재를 제어하는 데 이용되는 데이터를 제공한다. 예를 들어, 로봇 팔은 피펫 헤드 (220)이 약 5N 내지 약 50N의 힘으로 아래로 전진하게 하여 피펫 팁 (651)이 적절하게 부착되어 있음을 알릴 수 있다. 또, 어댑터 (210)은 어댑터 (210)을 피펫 헤드 (220)에 채우고 풀기 위한 칼라(collar)를 예를 들어 맞물림/풀림 핸들 메카니즘에 대한 비제한적 대안으로서 포함할 수 있다.

[0160] 예시적인 유연성 배리어

[0161] 도 9A - 9E는 본 발명의 실시태양에 따르는 예시적인 유연성 배리어 (16)을 도시한다. 배리어로는 적당한 어떠한 물질도 이용될 수 있다. 배리어 (16)은 공기, 수분, 및 에탄올 증기에 대해 실질적으로 불투과성일 수 있다. 배리어 (16)은 충분한 유연성을 잃지 않고 또한 투과도에 영향을 주지 않고 몰딩될 수 있다. 일부 실시태양에서, 배리어 (16)은 저밀도 폴리에틸렌을 포함하지만, 다른 대안들은 어느 일정 범위의 우레탄 물질을 포함할 수 있다. 특별한 실시태양에서, 유연성 배리어는 아이엘씨 도버 컴퍼니(ILC Dover Company)(미국 델라웨어주 프레데리카 소재)로부터 입수가능한 "아모르플렉스"(ARMORFLEX) 물질이거나 또는 그를 포함한다.

[0162] 유연성 배리어 (16)의 형성된 형상은 충분한 로봇 움직임을 허용할 수 있고, 제한 없이 또는 다른 방식으로 유연성 배리어를 죄거나 또는 붙잡지 않고 피펫 헤드(또는 다른 내부 인터페이스)가 격리 용기 (12)의 내부에 접근하게 할 수 있다. 일단 유연성 배리어 (16)이 트레이 (14)를 밀봉하여 격리 용기 (12)를 형성하면, 몰딩된 유연성 배리어 (16)의 모양은 실질적으로 자기지지형일 수 있다(예: 그것은 격리 용기 안으로 접어지지 않을 것이다).

[0163] 일부 실시태양에서, 배리어 (16)의 한 부분 (910)은 예를 들어 피펫 헤드 (220), 다른 유체 전달 소자, 및/또는 다른 조작 도구와 같이 용기 내에서 샘플을 조작하기 위한 소자와 통합되거나, 그것을 수납하거나, 그것을 보유하거나, 그것에 부착하거나, 그것과 짝을 이루거나, 그것을 밀봉하거나, 그것을 지지하거나 또는 다른 방식으로 그것과 상호작용하도록 적합화될 수 있다. 이 부분 (910)은 실질적으로 중앙부일 수 있다. 배리어 (16)은 "회선"(920)이라고 기술한 한 번 이상의 접힘, 주름 또는 기복을 포함할 수 있고, 이들 중 일부는 다른 일부와 실질적으로 동심성일 수 있다. 도 9B는 부분 (910)이 일련의 실질적으로 수직 배향된 계단형 부분 ($17_1$),($17_2$),($17_3$)로 나타낸 하나 이상의 계단형 부분 (17)을 포함할 수 있음을 도시한다.

[0164] 일부 실시태양에서, 예를 들어 도 9C 및 9D에 나타낸 바와 같이, 배리어 (16)은 하나 이상의 방사상 회선 (930)을 포함할 수 있다. 방사상 및/또는 동심성 회선은 피펫 헤드(또는 다른 내부 조작 도구 인터페이스)의 충분한 범위의 이동을 조장하는 것을 도울 수 있고, 피펫 헤드가 움직이는 동안 배리어 형상을 제어하는 것을 도울 수 있다. 테두리 (940), 플랜지 또는 다른 특징은 배리어 (16)을 트레이 (14)에 클램프로 죄거나, 밀봉하거나, 고정하거나, 접착하거나, 또는 다른 방식으로 부착하기 위한 표면을 제공할 수 있다.

[0165] 도 9C 및 9D에 나타낸 바와 같이, 유연성 배리어 (16)은 헤드 (220)의 요망되는 이동을 허용할 수 있는 일련의 실질적으로 동심성인 접힘, 주름 또는 회선으로 형성되거나 또는 펴진 단위형 시트상 물질을 포함할 수 있다. 배리어 시트의 바깥쪽 주변 구역 (16t)는 중앙 구역 (16c)와 상이한 두께를 가질 수 있다. 일부 특별한 실시태양에서는, 제작시 진공 형성 동안에 더 두꺼운 물질을 중앙에 드로잉 다운하여 배리어 시트 (16)의 얇은 중앙 구역 및 두꺼운 주변 구역의 형성을 유발시킨다. 중앙 구역 (16c)는 배리어 (16)이 작업 공간 (18)로부터 멀어지게 움직임에 따라 작은 것에서부터 큰 것으로 배열되는 일련의 칼럼형 계단 $17_1$-$17_3$을 포함할 수 있다. 다른 실시태양에서, 유연성 배리어 (16)은 단위형 시트상 물질이라기보다는 오히려 다수의 동일 또는 상이한 적당한 물질의 함께 접합된 밀봉된 세그먼트를 포함할 수 있다.

[0166] 도 9E는 로봇 팔 (20)과의 후속 맞물림을 위해 피펫 헤드 (220)의 하부에 밀봉가능하게 부착된 유연성 배리어

(16)을 도시한다. 로봇 팔 커플러 (910c)가 배리어 (16)의 외부에 있다. 도 9F는 커플러 (910c)와 맞물리도록 구성된 협력적 커플러 (210c)를 도시한다. 도 9G에 나타낸 바와 같이, 핑거 (211)은 커플러 몸체 (910a)의 개구부에 들어가서 배리어 (16)과 탈착가능하게 맞물리도록 구성된다. 조립체가 도 9H(하부 용기 트레이 (14)는 없음)에 나타나 있다.

[0167] 예시적인 열 블록 조립체

[0168] 도 10에 나타낸 바와 같이, 핵산 처리 시스템은 열 블록 조립체 (1000) 또는 다른 어떠한 온도 제어 소자도 혼입할 수 있다. 예를 들어, 핵산 처리 시스템은 핵산을 합성 및 증폭하기 위한 열 사이클러를 혼입할 수 있다. 열 블록 조립체 (1000)은 예를 들어 PCR 플레이트 (610)과 같은 다중 웰 스트립 또는 플레이트를 수납하도록 구성될 수 있는 열(가열) 블록 (30), 및 PCR 플레이트 (610)을 덮는 마개 메카니즘 (310)에 의해 작동시킬 수 있는 열 사이클러 가열 마개 (1010)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 열 사이클러 조립체는 처리의 cDNA 합성, cDNA 증폭, IVT RNA 합성 및 DNA 제거 단계에 이용된다. 다양한 유형의 열 블록 및/또는 열 사이클러 소자가 입수가능하다.

[0169] 도 10에 나타낸 바와 같이, PCR 플레이트 (610)은 격리 용기 트레이 (14) 안으로 혼입될 수 있다. 일부 실시태양에서는, PCR 플레이트 (610)의 주변으로 트레이 (14)의 기부에 형성된 개방(실질적으로 직사각형) 구역을 밀봉할 수있다. 플레이트 (610)의 하부 부분이 트레이의 기부로부터 아래쪽으로 뻗어서 열 사이클러 가열 블록 (30)과 맞물리고(전형적으로 그 안에 있고), 한편 플레이트 (610)의 웰 (611)의 개구부를 밀봉 용기 (12)의 내부에서부터 접근할 수 있다. PCR 플레이트 (610)은 웰 (611)의 아래쪽으로 뻗는 부분들이 열 사이클러 또는 온도 제어 소자와 직접 접촉할 수 있도록 격리 용기 트레이 (14)를 밀봉할 수 있다.

[0170] 일부 실시태양에서는, 격리 용기 트레이 (14)에 PCR 플레이트 (610)을 부착하는 데 순응성 가스켓, O-고리 또는 다른 밀봉 메카니즘이 이용될 수 있다. 순응성 가스켓은 열 스웨이징(swaging)되는 클램핑 특징으로 부착될 수 있다. 일부 실시태양에서는, 도 10에 나타낸 바와 같이 PCR 플레이트 (610)을 격리 용기 트레이 (14)에 부착해서 그것을 밀봉하는 데 오버몰딩된 열가소성 엘라스토머 (TPE) 밀봉재 (1030)이 사용된다. 다른 실시태양에서는, PCR 플레이트 특징이 격리 용기 트레이 기재에 형성될 수 있고, 예를 들어 몰딩되고/되거나 기계가공될 수 있다. 다른 실시태양에서는, 풀, 테이프 및/또는 접착제가 PCR 플레이트 (610)을 트레이 (14)에 부착하는 데 이용될 수 있다.

[0171] 증발에 의한 반응 유체 손실을 감소하기 위해 마개, 예를 들어 가열되는 열 사이클러 마개 (1010)이 이용될 수 있다. 증발된 유체가 일부 또는 모든 PCR 웰 (611)로부터 빠져나가는 것을 억제하고/하거나 용기 (12)의 내부의 격리를 유지하기 위해 마개 (1010)을 예를 들어 유연성 밀봉재 (430)으로 라이닝(lining)할 수 있다. 마개 (1010)은 반응 혼합물 이외의 다른 마개 또는 어떠한 표면에서의 증기 응축을 억제하도록 가열될 수 있다. 모든 PCR 웰에 접근하기 위해, 열 사이클러 마개 (1010)을 수직으로 들어올려서 밀봉 압력을 방출한 후 유연성 마개 밀봉재 (430)과 함께 실질적으로 수평으로 뒤로 물러나게 한다.

[0172] 마개 (1010)의 자동 이동을 제어하기 위한 구동 시스템 (310)이 도 3에 나타낸 바와 같이 처리 시스템 (10)의 작업면 (200)에 장착될 수 있다. 다른 실시태양에서, 마개 구동 시스템 (310)은 작업면 (200) 위 또는 아래의 다른 위치에 장착될 수 있다. 이제, 도 11을 보면, 마개 (1010)이 뒤로 물러난 상태로 있는 예시적인 마개 구동 시스템 (310)이 나타나 있다. 팔 (1122)가 마개 (1010)에 연결되고, 모터 (1150)과 소통하고; 이로 인해, 예를 들어 도 12에 나타낸 바와 같이 마개 밀봉재(슬리브로서 기술할 수 있음)가 마개 (1010)과 용기 내부 사이에 배치된 트레이 (14)의 벽의 측면 진입/탈출 개구부 (14a)를 통해 용기 (12) 안으로 및 밖으로 마개 (1010)이 이동하게 된다. 로봇 도구 또는 수동 입력기도 또한 밀봉재 (430)을 경유할 수 있다.

[0173] 도 13A는 내밀었을 때 용기 안에 마개 밀봉재 (430)의 챔버 (430c)의 내부에 있는 마개 (1010)의 예시적인 형태를 도시한다. 도 13B는 뒤로 물러난 형태의 용기 (12) 외부에 있는 마개 (1010)을 도시한다.

[0174] 팔 (1122)는 마개 (1010)이 수직으로 뿐만 아니라 수평으로 향해 이동하도록 구성될 수 있다. 도 11 및 12에 나타낸 실시태양에서, 구동 시스템 (310)은 예를 들어 마개 (1010)이 용기 (12) 내에서 PCR 플레이트 (610) 위에 있일 때 마개 (1010)의 수직 이동을 제공하는 수직 이동 메카니즘 (1124)를 포함한다. 수직 이동 메카니즘 (1124)는 마개 (1010)으로 플레이트 (610) 및/또는 블록 (30)(도 10)을 예를 들어 하나 이상의 편향 부재 (1152)를 이용하여 밀봉하기에 충분한 하향력을 제공할 수 있다. 수평 및/또는 수직 이동을 구동하는 데 하나 이상의 모터 (1150), 작동기, 기어, 링크 또는 다른 전자기계 소자가 이용될 수 있다. 도 12에 나타낸 바와 같이, 구동 시스템 (310)은 슬롯 (1123s)를 갖는 상부 플레이트 (1123)을 포함한다. 팔 (1122)는 슬롯 (1123s)

안에서 미끄럼가능하게 움직이는 킬(keel)(1122k)를 포함한다. 구동 시스템 (310)은 또한 선회축 (1127) 및 편향 부재 (1152)를 이용하여 상부 플레이트 (1123)에 부착된 하부 플레이트 (1126)을 포함한다. 수직 구동 메카니즘 (1124)는 상부 플레이트 (1123) 및 하부 플레이트 (1126)에 부착되고, 일단 마개 (1010)이 내민 형태로 용기 내부에 있으면 상부 플레이트 (1123)을 아래로 당겨서 마개 (1010)을 강제로 내려가게 하도록 구성된다.

[0175] 밀봉재 (430)이 마개 (1010)과 함께 적절히 이동하는 것을 촉진하기 위해 구동 시스템 (310)의 일부가 슬리브 또는 마개 밀봉재 (430)의 내부 표면에 물리적으로 부착될 수 있다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 일부 실시태양에서는, 유연성 마개 밀봉재 (430)과 맞물려서 열 사이클러 마개 (1010)의 수직 및 수평 이동 동안에 밀봉재 (430)이 제위치에 있게 하기 위해 진공 컵 (1140)이 마개 (1010) 상에 혼입될 수 있다. 다른 실시태양에서, 마개 밀봉재 (430)은 다른 방법으로 부착될 수 있거나, 또는 충분히 유연성이어서 마개 (1010)과 합치하여 그와 일치하게 이동할 수 있다.

[0176] 일부 실시태양에서는, 격리 용기 (12)와 유연성 마개 밀봉재 (430) 사이에 신뢰성 있는 밀봉을 촉진하기 위해, 밀봉재 (430)의 가장자리 부분에 마주 대어 예를 들어 트레이 (14)의 외벽에 마주 대어 마개 밀봉재 상에 있는 하나 이상의 밀봉 립(rib)(나타내지 않음)을 이용해서 압착하는 데 클램프 플레이트 또는 다른 클램핑 부재가 이용될 수 있다. 다른 실시태양에서, 마개 밀봉재 (430)은 예를 들어 PCR 플레이트 (610)에 관해서 위에서 논의한 TPE를 이용해서 트레이 (14)에 오버몰딩될 수 있다. 마개 밀봉재 (430) 및 트레이 (14)의 밀봉된 연결을 제공하는 데 O-고리, 가스켓, 접착제, 테이프 및 장착 또는 밀봉 부재가 이용될 수 있다. 도 13A는 맞물린 상태의 트레이 (18)의 내부 구역으로 내민 마개 (1010) 및 밀봉재 (430)을 갖는 마개 메카니즘 (310)을 나타내고, 한편, 도 13B는 용기 (14)의 벽을 통해 밖으로 뒤로 물러난 마개 (1010)을 나타낸다. 도 13A는 열 사이클러 및 96-웰 플레이트 위의 제 위치에 있는 마개 (1010)을 도시한다. 도 13C는 마개 (1010)이 용기 (18)의 내부 구역 안으로 내민 마개 메카니즘 (310)의 절취된 부분 측면 투시도를 도시한다.

[0177] 예시적인 폐기 및 용출 시스템

[0178] 핵산, 단백질, 세포, 조직 및 기타 등등과 같은 샘플을 처리하는 데 다양한 정제 수단이 이용될 수 있다. 이러한 정제 소자는 자성 비드, 크기 배제 막, 결합 플레이트, 필터 및 결합 칼럼을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 소자는 당업계 숙련자에게 알려져 있다.

[0179] 한 실시태양에서, 처리 시스템 (10)은 종양 전체 RNA 단리, cDNA 정제 및 IVT RNA 정제를 위한 결합 칼럼으로부터 용출하는 기술을 이용한다. 결합 칼럼 (1410)(도 14)은 실리카막을 함유할 수 있다. 진공 용출 프로토콜이 격리 용기 디자인에 통합될 수 있다. 다른 실시태양에서는, 자기 용출 프로토콜이 용기에 통합될 수 있다.

[0180] 하나 이상의 유형/크기의 결합 칼럼이 이용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 결합 칼럼(예: 치아젠 알엔이지(등록상표)(Qiagen RNeasy™) 칼럼)이 처리되는 RNA, cDNA 및 IVT RNA의 양에 적당한 결합 용량을 가지기 때문에 이용된다. RNA 농축 능력을 제공하기 위해 추가의 더 작은 치아젠 "미니" 칼럼이 포함될 수 있다.

[0181] 폐유체가 용출 베슬을 오염시키는 것을 억제하기 위해, 폐기 스테이션 (632) 및 용출 스테이션 (630)이 예를 들어 도 6에 나타낸 바와 같이 분리될 수 있다. 일부 실시태양에서는, 결합 칼럼을 보유하는 데 매니폴드 (50)이 이용된다(도 14 및 15 참조). 매니폴드 (50)은 하나 이상의 다양한 크기/유형의 결합 칼럼, 예를 들어 치아젠 맥시-, 미디-, 및/또는 미니-결합 칼럼 (1410)을 보유하도록 구성될 수 있다. 매니폴드 (50)은 각 결합 칼럼을 위한 웰 (50w), 피펫 헤드 (220)을 들어올리기 위해 피펫 헤드 (220)을 위한 리프트 부재 또는 리프트 부재를 형성하는 팔 (50h), 및 사용되지 않은 결합 칼럼을 폐쇄하는 데 이용될 수 있는 하나 이상의 미끄럼가능하게 움직일 수 있는 마개 (1430)을 포함할 수 있다. 마개 (1430)은 헤드 (220)이 마개 (1430)을 요망되는 방향으로 미끄럼가능하게 움직이는 것을 허용할 수 있는 핸들 (1430h)를 포함할 수 있다. 다른 실시태양에서, 매니폴드 (50)은 요망되는 처리 동안에 이용되는 다른 유형의 기재 또는 소자를 보유하도록 구성될 수 있다. 리프트 부재 (50h)는 스테이션 사이에서의 매니폴드 (50)의 이동을 촉진하는 하나 이상의 핸들(도시됨), 날개, 플랜지, 또는 다른 특징을 포함하는 어떠한 적당한 리프트로도 구성될 수 있다.

[0182] 도 15는 용기 (12)의 둘 이상의 스테이션 또는 영역 사이에서, 예를 들어 폐기 스테이션 (632)와 용출 스테이션 (630) 사이에서, 매니폴드 (50)을 이동시키기 위한 메카니즘 및 방법의 한 예를 나타낸다. 피펫 헤드 (220) 및 로봇 (20)이 결합 칼럼 매니폴드 (50) 및 칼럼 (1410)을 왔다갔다, 즉 두 스테이션 사이에서 이동시키는 데 이용될 수 있다. 나타낸 실시태양에서, 매니폴드 (50)은 피펫 헤드 (220) 상의 상응하는 특징 (520)과 인터페이스로 접속하는 핸들 (50h), 날개 또는 다른 특징을 포함할 수 있고, 로봇 (20)과 결합 매니폴드 (50) 사이의 맞

물림을 단순화하는 데 이용된다.

[0183] 각 단리 및 정제 과정은 상이한 세트의 칼럼을 이용할 수 있고, 피펫 헤드 로봇이 적당한 세트의 사용되지 않은 칼럼을 폐쇄하기 위해 마개 (1430)의 위치를 바꾸는 데 이용될 수 있다. 이것은 매니폴드 (50)을 통하는 공기 흐름을 감소 또는 최소화하여, 펌프가 단리 및/또는 정제 처리 단계 동안에 충분히 높은 진공을 생성하는 것을 허용한다. 멸균 후 결합 칼럼 (1410)을 작업자가 취급하는 것을 감소시키기 위해, 칼럼 (1410)을 매니폴드 (50) 안에 탑재할 수 있고, 조립체를 적당한 포장재로 밀봉하고 매니폴드 (50)에서 감마 멸균할 수 있다. 사용 및/또는 조립체 설비(예: 적당한 청정실에서)에 격리 용기를 탑재할 때, 작업자는 결합 칼럼을 직접 취급할 필요가 전혀 없이 매니폴드 (50)으로부터 포장재를 제거하고 그것을 폐기 스테이션 (632) 안에 넣을 수 있다.

[0184] 폐기 및 용출 스테이션 형태는 유연성 및/또는 확장성일 수 있다. 매니폴드 (50) 디자인은 96-웰 포맷, 또는 다른 유형의 플레이트, 웰 또는 칼럼에 적합하도록 변형 또는 사용을 허용하거나 또는 맥시-, 미디- 및 미니-칼럼 (1410)의 조합의 변화를 허용하기에 충분할 정도로 클 수 있다.

[0185] 이제, 도 16 및 17을 보면, 용출 스테이션 (630)은 결합 칼럼의 최종 생성물(예: DNA, RNA 등을 함유하는 유체)을 포집하도록 구성된 용출 트레이 (1610)을 포함할 수 있다. DNA와 RNA 사이의 가능한 교차오염을 억제 및/또는 방지하기 위해, 각 결합 칼럼 (1410)은 용출 트레이 (1610)에서 그 아래에 자신의 수납통을 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, 용출 처리는 고진공을 이용하고, 이는 결합 칼럼(들) (1410)을 통해 상당한 공기 흐름을 발생할 수 있다. 용출 수납통 (1612)는 튀는 유체가 있는 경우 튀는 유체가 흘러서 수집 베슬에 고이는 것을 허용하고 공기 스트림을 고인 유체로부터 편향시키도록 하는 모양을 가질 수 있다. 추가의 특징은 한 수납통으로부터 다른 한 수납통을 지나서 통과하는 공기 흐름을 감소 또는 최소화할 수 있다. 트레이 (1610)의 추가의 논의는 도 29A - 29C와 관련해서 제공될 것이다.

[0186] 폐기 스테이션 (632)는 폐기 트레이 (1630) 및 폐기 트레이 덮개 (1640)을 포함할 수 있다. 폐기 트레이 덮개 (1640)은 폐기 스테이션 (632)에 함유된 폐유체의 증발을 최소화하기 위해 폐기 트레이 (1630)에 혼입될 수 있다. 폐기 트레이 덮개 (1640)은 모든 폐유체가 하나 이상의 배액 구멍 (1641)(중앙에 위치하는 것으로 나타냄) 안으로 흘러 내려가게 하는 모양을 가질 수 있고, 여기서는 그것이 폐기 스테이션 (632) 내부에서 덮개 (1640) 아래의 주된 공기 흐름으로부터 보호된다. 도 30A 및 30B는 용출 트레이 (1610)과 실질적으로 유사한 모양을 가지는 트레이 덮개를 이용하는 다수의 폐액 배액 구멍 (1641)을 이용하는 폐기 트레이 덮개 (1640)의 다른 한 실시태양을 도시한다. 폐기 트레이 덮개 (1640) 아래의 가려진 환경에서, 폐유체 바로 위의 공기는 높은 습도를 유지할 수 있고, 따라서 추가 증발을 감소시킬 수 있다. 트레이 덮개 (1640)에 관한 추가의 논의는 도 30A 및 30B와 관련해서 제공한다.

[0187] 일부 실시태양에서는, 진공 시스템 (1600)이 용기 (12)를 통해 공기를 순환시킨다. 일부 실시태양에서, 격리 용기 진공 시스템 (1600)은 필터의 필요성을 제거하도록 구성된다. 진공 시스템은 펌프 헤드 (1602)에서부터 예를 들어 핀치 밸브 (330)(도 17)을 경유하여 폐기 스테이션 (632) 및 용출 스테이션 (630)까지 연결된 튜빙 (1650), 전형적으로는 유연성 튜빙을 포함할 수 있다. 펌프 헤드의 유출구는 흡입된 공기를 격리 용기 (12) 안으로 다시 돌려보낸다.

[0188] 도 17은 진공 시스템 (1600)의 한 실시태양에 따르는 순환 경로를 나타낸다. 이 실시태양에서는, 제조 동안에 격리 용기 트레이 (14)에 튜빙 (1650) 및 일회용 펌프 헤드 (1602)를 부착할 수 있다. 이들은 격리 용기 트레이 (14)와 결합된 조립체의 부분으로서 멸균되고 수송될 수 있다. 일단 격리 용기 (12)가 탑재되어 밀봉되면, 진공 시스템 (1600)이 처리 과정의 나머지 전체에 걸쳐서 폐쇄된 채로 있을 수 있다. 격리 용기를 처리 시스템 (10)에 설치할 때, 진공 튜빙 (1650)을 핀치 밸브 (330) 안으로 삽입할 수 있고, 일회용 펌프 헤드 (1602)를 진공 펌프 (320)에 연결한다. 일부 실시태양에서는, 진공이 요구될 때만 펌프 (320)이 작동한다. 핀치 밸브 (330)은 진공을 적당한 스테이션으로 향해 가게 하는 데 이용될 수 있다. 처리가 완결될 때, 튜빙 (1650)을 밸브 (330)으로부터 뽑아낼 수 있고, 펌프 헤드 (1602)를 펌프 (320)으로부터 분리한다. 튜빙 (1650) 및 펌프 헤드 (1602)는 격리 용기 (12)의 나머지와 함께 한번 사용하는 일회용일 수 있다.

[0189] 도 18은 처리 시스템 (10)의 작업면 (200) 상의 제자리에 있는 트레이 (14)의 일부를 잘라낸 도면을 나타내고, 핀치 밸브 (330) 및 일회용 펌프 헤드 (1602)의 예시적인 위치를 보여준다. 펠티에 플레이트 (370) 및 (372)는 각각 트레이 (14)의 후방 벽 (14p)의 한 세그먼트 및 트레이 (14)의 기부의 폐기 스테이션 유역 (catchment)에 냉각을 제공할 수 있다. 벽 세그먼트 (14p)는 실질적으로 평면일 수 있고(전형적으로, 실질적으로 수직일 수 있고, 하지만 비스듬할 수 있음), 안쪽으로 돌출하여 플레이트 (372)의 수납 공간을 한정한다. 벽 (14p)는 플레이트 (372)와 협력하여 응축벽을 한정하도록 구성될 수 있다. 도 18에, 마개가 용기 안으로 내밀어 있고 밀

봉재 (430)이 제자리에 없는 열 사이클러 마개 구동 시스템 (310)이 나타나 있고, 유연성 진공 펌프 튜빙 (1650)이 제자리에 없는 일회용 펌프 헤드 (1602)가 나타나 있음을 주목한다.

[0190] 예시적인 처리 제어 및/또는 수율 측정 시스템

[0191] 일부 실시태양에서는, 예를 들어 도 19A 및 도 20F에 나타낸 바와 같이 일회용 큐벳 (660),(2060)이 이용될 수 있다. 하나 이상의 큐벳 (660),(2060)이 격리 용기 트레이 (14)에 예를 들어 큐벳 (660),(2060)이 트레이 (14)의 저부로부터 아래로 수직으로 뻗도록 고정되게 또는 탈착가능하게 장착될 수 있다.

[0192] 일부 실시태양에서, 샘플, 예를 들어 핵산 또는 단백질의 농도 및/또는 순도는 분광광도계 (1900s)(도 3, 도 19B) 및 큐벳 (660)(도 19A, 도 20F)을 이용하여 측정할 수 있거나, 또는 농도 측정을 위한 다른 광학 방법, 예를 들어 형광계가 시스템에 유사하게 혼입될 수 있다.

[0193] 일부 실시태양에서는, 도 19A에 나타낸 바와 같이, 하나 이상의 일회용 농도 큐벳 (660)이 유연성 밀봉 부재 (1918), 예를 들어 가스켓 또는 O-고리를 이용하여 트레이 (14)에 밀봉가능하게 장착된다. 트레이 (14)는 클램프 (1920)과 맞물려서 큐벳 (660)을 밀봉 부재 (1918)에 마주 대어 꼭 끼게 보유함으로써 큐벳 (660)로 트레이 (14)를 밀봉하고 격리 용기 내부에 밀봉된 처리 환경을 유지하는 장착 부재 (14m)을 포함한다. 나타낸 바와 같이, 큐벳 (660)은 강직성 상부 립 (661)로서 형성된 바깥 가장자리를 포함할 수 있다. 클램프 (1920)은 립 (1901)에 마주 대어 있는 안쪽의 꼿꼿하게 선 팔 (1921), 및 장착 부재 (14m)과 맞물려서 큐벳 (660)을 강제로 트레이 (14)에 두는 바깥쪽 팔 (1922)를 포함한다. 큐벳 (660)은 큐벳 측정 윈도우 (660w)을 전형적으로는 하부 부분에 포함한다.

[0194] 별법으로, 큐벳 (660)(또는 큐벳 (2060))은 트레이 내에 몰딩될 수 있거나, 오버몰딩되거나, 기계적으로 클램핑되거나, 솔벤트 결합되거나, 접착제로 부착되거나 또는 기타 등등일 수 있다. 분광광도계 (1900s)(도 3)는 처리 시스템 (10)에 예를 들어 격리 용기 (12) 아래에 장착될 수 있다. 분광광도계 (1900s)는 격리 용기 외부에 있으면서 큐벳 (660)(도 20F)을 통해 흡광도를 측정하도록 구성될 수 있다.

[0195] 일부 실시태양에서는, 큐벳을 재사용할 필요가 없도록 측정에 한 번씩만 이용되는 큐벳 (660),(2060)이 있다. 처리 시스템 (10)은 요구되는 대로 측정시마다 매번 분광광도계 큐벳 홀더 (36)(참조: 예를 들어 도 3, 도 19B)를 큐벳(660)에서 큐벳 (660)으로 이동시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시태양에서는, 큐벳 (660) 및/또는 (2060)을 트레이 (14)로부터 제거해서 세척하고 후속 트레이 (14)에 재사용할 수 있다. 다른 실시태양에서, 제거가능한 큐벳 (660),(2060)은 오직 한번 사용하는 일회용이다(즉, 한번 사용하는 일회용임).

[0196] 다양한 유형의 분광광도계가 알려져 있고, 핵산 농도 및 순도 측정에 이용될 수 있다. 분광광도계 (1900s)는 처리 시스템 (10)과 결합된 제어기와 소통하고 그에 의해 제어될 수 있다. 예를 들어, 처리 시스템 (10)은 분광광도계 (1900s)가 측정을 행하도록 명령할 수 있고, 분광광도계 (1900s)는 흡광도 측정값, 전형적으로 자외선 파장, 예를 들어 약 260 및/또는 280 nm, 또는 다른 어떠한 관심 파장에서의 흡광도 측정값을 보낼 수 있다. 추가로, 분광광도계 (1900s)의 기하, 특히 큐벳 홀더 (360)의 기하는 전체 시스템의 다른 구성품들과 통합될 수 있다.

[0197] 도 19B는 도 20F에 4 개의 큐벳 (660)으로 나타낸 많은 큐벳 (660) 사이에서 단일의 검출기 헤드를 이동시키는 데 이용되는 분광광도계 헤드 메카니즘을 도시한다. 예를 들어, 큐벳 (660)을 올리고 내리고 큐벳 (660) 사이에서 횡단하도록 분광광도계 큐벳 홀더 (360)을 위치 지정하는 데 로봇 작업 플랫폼이 이용될 수 있다. 분광광도계 (1900s) 및 광원이 시스템의 전기 캐비넷 안에, 예를 들어 시스템의 왼쪽 또는 오른쪽에 장착될 수 있다. 분광광도계 (1900s) 및 광원이 정지 상태로 있으면서 큐벳 홀더 (360)이 이동할 수 있게 하는 데 광섬유가 이용될 수 있다. 즉, 도 19B에 나타낸 바와 같이, 단일의 검출기 헤드 (1900h)를 이동시켜서 상이한 큐벳 (660) 각각을 연속해서 보유하도록 하는 데 분광광도계 구동 메카니즘이 이용될 수 있다. 검출기 헤드 (1900h)의 검출기는 다수(전형적으로 2 개)의 광섬유를 이용하여 분광광도계 (1900s)에 커플링될 수 있다. 다른 실시태양에서는, 각 큐벳 (660)이 개별 큐벳 홀더 (360)에 위치할 수 있고, 측정을 위해 분광광도계와 소통하는 다수의 큐벳 홀더(나타내지 않음)에 광원을 연결하는 광섬유들 사이에서 광원이 개폐될 수 있다.

[0198] 샘플의 부피 측정값(들)을 농도 측정값(들)과 함께 이용해서 수율을 결정할 수 있다. 일부 실시태양에서, 부피 측정 유닛 (2000)은 예를 들어 도 20A - 20E에 나타낸 바와 같이 전용 베슬에 있는 유체 센서 및 피펫팅 시스템을 이용한다. 예를 들어, 다음과 같다:

[0199] · 도 20A는 검출기 헤드 (2002) 안에 있는 빈 큐벳 (2060)을 나타내고, 여기서는 2 개의 IR 방출기 (2010)으로

부터 나오는 빛이 큐벳 (2060)을 통과하지 않고, 반사된 빛을 위한 2 개의 IR 수광기 (2020)에 의해 수광된다.

[0200] · 측정할 유체 (2040)이 예를 들어 도 20B에 나타낸 바와 같이 부피 측정 큐벳 (2060) 안에 고여 있을 때는, 2 개의 IR 방출기 (2010)으로부터 나오는 빛이 큐벳 (2060) 및 유체 (2040)을 통해 투광되고, 반사된 빛을 위한 2 개의 IR 수광기 (2020)에 의해 수광되지 않는다.

[0201] · 제어 시스템이 측정 베슬 (2060)의 저부에 시스템 (2000)에 의해 검출되는 유체의 존재를 모니터하는 동안, 도 20C에 나타낸 바와 같이 피펫 헤드 (220)을 이용해서 샘플 (2040)을 피펫 팁 (651)에 흡입한다.

[0202] · 도 20D에 나타낸 바와 같이, 센서 시스템 (2000)이 유체가 없음을 보고할 때, 시린지 펌프 (350)(도 3)이 정지될 수 있고, 흡입된 부피를 전자적으로 결정하여 기록할 수 있다. 따라서, 큐벳 (2060)은 저부에 프리즘 디자인을 갖는다. 광원을 검출기와 함께 이용할 때, 기기가 반사도를 기초로 하여 큐벳 (2060)에 액체의 존재 또는 부재를 결정할 수 있다. 이것은 피펫팅 소자와 함께 액체가 존재하지 않다는 신호를 받을 때까지 그것이 제거하고 있는 액체를 측정함으로써 부피를 결정한다. 도 20E는 시스템 (2000)이 다수의 이격된 검출기 블록 (2002)를 이용할 수 있음을 도시하고, 각 블록은 그 자신의 1 쌍의 투광기 (2010)을 갖는다. 각 블록 (2002)는 부피 측정 시스템 (2000)을 이용하여 부피 측정값을 얻기 위해 각 큐벳 (2060)을 보유하고 그것과 협력하도록 구성될 수 있다.

[0203] 도 20F에 나타낸 바와 같이, 트레이 (14)는 다수의 부피 큐벳 (2060)(예: 부피 측정 큐벳) 및 다수의 분광광도계 큐벳 (660)(큐벳 (660)은 농도 측정에 이용될 수 있음)을 둘 다 포함할 수 있다. 분광광도계 큐벳 (660)은 표준 자외-가시선 일회용 플라스틱일 수 있고, 예를 들어 바이오래드(BioRad) "트루유뷰 큐벳"(trUView cuvettes)일 수 있다. 소자 (10)은 측정을 위해 분광광도계 구성품을 포함할 수 있다. 적당한 분광광도계 구성품은 오션 옵틱스(Ocean Optics)(미국 플로리다주 두네딘에 사무소를 둠)로부터 얻을 수 있다.

[0204] 예시적인 처리 구성요소 저장 시스템

[0205] 일부 실시태양에서는, 격리 용기 (12) 내에 시약, 샘플 및 혼합 부피의 유체 조합을 함유하는 데 시약 베슬이 이용된다. 처리 동안에 사용되는 유체 부피의 범위를 수용하는 데 다양한 상이한 용량을 갖는 시약 베슬이 이용될 수 있다.

[0206] 시약 오염, 증발 또는 엎지름이 발생할 위험을 감소시키기 위해, 시약을 함유하는 각 베슬은 트레이 (14) 안에 탑재하기 전에 전형적으로 상부 표면 위를 예를 들어 폴리프로필렌으로 라이닝된 호일로 밀봉할 수 있다. 밀봉재는 피펫 팁 (651)에 의해 뚫리도록 구성될 수 있다. 밀봉재는 오염, 엎지름 또는 증발이 발생할 위험 없이 시약이 탑재되고 적당한 시약 베슬 안에 밀봉되고 저장될 수 있게 한다.

[0207] 시약 랙 (620)의 한 예가 도 21A에 나타나 있다. 랙 (620)은 요망되는 어떠한 레이아웃(layout)도 가질 수 있고, 어떠한 시약 베슬 크기도 수용할 수 있고, 어떠한 처리에도 적합화될 수 있다. 나타낸 예에서, 시약 트레이 또는 랙 (620)은 예를 들어 샘플 및 시약을 함유할 수 있는 상이한 크기의 많은 베슬 (2110), (2112), (2114), 전형적으로는 관 뿐만 아니라 혼합 베슬을 넣어 보관하기 위한 기부 (2100)을 포함한다. 각 베슬은 기부 (2100) 내에 지지될 수 있고, 베슬이 제자리에 단단히 유지되는 것을 보장하기 위해 덮개 (2120)이 랙 (620) 상에 클립 고정되거나 또는 다른 방법으로 부착될 수 있다. 덮개 (2120)은 피펫 팁이 그 아래에 보유된 베슬에 접근하는 것을 허용하는 개구부를 포함한다.

[0208] 일부 실시태양에서는, 하위 조립체로서 랙 (620)에 시약, 샘플, 또는 다른 유체를 탑재할 수 있고, 이어서 랙 (620)을 트레이 (14)에 탑재한다. 일부 실시태양에서, 시약 랙 (620)의 디자인은 그것이 격리 용기 트레이에 한 배향으로만 놓일 수 있도록 하는 것이다. 별법으로, 시약 랙 (620)은 격리 용기 트레이 (14)으 일체형 부분으로서 몰딩되거나 또는 다른 방법으로 일체형 부분으로 만들 수 있다. 시약은 일체형 시약 트레이 안에 직접 탑재될 수 있거나, 또는 시약을 함유하는 관 또는 다른 베슬을 시약 트레이에 놓을 수 있다. 베슬 (2110), (2112) (2114)를 한정된 랙 위치(주소)에 놓음으로써 로봇 인터페이스가 자동으로 그 처리에서 정확한 시각에 정확한 베슬(시약)과 맞물릴 수 있다.

[0209] 일부 실시태양에서, 이 트레이 레이아웃은 피펫 팁이 다른 상이한 시약을 지나야 할 필요 없이 모든 베슬에 접근하는 것을 허용하고, 따라서 시약 교차오염의 기회를 감소시킨다. 물론, 다른 형태도 예를 들어 수행될 요망되는 처리에 의존해서 이용될 수 있다.

[0210] 도 21B는 (시약) 액체를 회수하기 전에 베슬 (2110),(2112),(2114) 상의 밀봉재를 개방하는 데 다지점(3-지점으로 나타냄) 꿰뚫음 순서를 이용할 수 있음을 도시한다. 즉, 피펫 (651)은 피펫팅 정확도를 돕기 위해 실제 회

수를 위한 뚫음(전형적으로 중앙 위치)으로 이동하기 전에 2 개의 바깥쪽 위치에서 밀봉재 덮개를 꿰뚫도록 명령받을 수 있다.

[0211] 예시적인 분취액 제거 시스템

[0212] 시스템 (10)에서 자동 처리 동안에, 처리 평가, 제어, 품질 시험 및/또는 추가 처리를 위한 저장(예: 도 4 및 5의 분취관 (440) 참조)을 위해 샘플 및/또는 생성물의 하나 이상의 분취액이 이용될 수 있다.

[0213] 일부 실시태양에서, 격리 용기 (12) 및 처리 시스템 (10)은 격리 용기 (12)의 밀봉 성질을 손상시킴이 없이 처리 동안에 분취액 제거를 허용한다. 다수의 유연성 관이 용기 (12)의 내부 샘플 포집 구역과 유체 소통할 수 있고, 작업자가 외부에서 접근할 수 있도록 시스템 (10)으로부터 뻗을 수 있다. 각 유연성 관은 미리 밀봉되거나, 또는 폐쇄 말단부를 갖는다. 각 분취액은 용기 (12)가 폐쇄된 채로 있는 동안 개별 표지된 용기 (440), 예를 들어 관에 흡입될 수 있다. 작업자 또는 자동 밀봉기가 예를 들어 RF 관 밀봉기 또는 다른 밀봉 폐쇄 메카니즘을 이용함으로써 분취액을 관 (440) 안에 넣어서 예를 들어 포집된 유체 분취액의 상류에서 밀봉할 수 있다. 일단 밀봉되면, 분취관을 격리 용기로부터 분리해서 저장, 시험 또는 추가의 처리를 위해 가져갈 수 있다.

[0214] 일부 실시태양에서는, 분취 조립체 (40)이 분취 유체를 관 (440) 안으로 흡입하는 데 이용되고, 클램핑 부재 및 분취관 (440)의 탄성을 이용하여 유체를 용기 (12) 내부로부터 관 안으로 끌어들인다. 이 메카니즘은 관이 짧은 시간 동안에 클램프로 고정되는 것을 촉진하도록 자동화될 수 있고, 따라서 클램핑 변형으로 인해 일어나는 관의 탄성의 어떠한 변화 가능성도 감소시킨다.

[0215] 도 22는 분취 조립체 (40)을 이용하는 예시적인 방법 (2200)을 도시하고, 분취관 (440)에 분취 유체 (445)를 탑재하는 데 이용될 수 있는 일련의 단계(왼쪽에서 오른쪽으로, 위에서 아래로)를 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 폐쇄 말단 (441)을 갖는 분취관 (440)은 트레이 (14)의 웰 (14w) 아래에 밀봉가능하게 부착된다. 이 예에서, 클램핑 부재(관 익스프레서(expressor)) (2210)을 하나 이상의 분취관 (440)에 마주 대고 눌러서 관으로부터 공기를 내보낸다(두 번째 및 세 번째 그림으로 나타냄). 관이 클램프 (2210)에 의해 완전 압축되는(상부 클램핑 부재 (2211)이 관 및 다른 클램프 표면에 마주 대고 강제로 아래로 움직임) 것에 응답하여 공기가 방출되는 동안 또는 그 후에, 분취 물질 (445)를 관 (440)과 소통하는 웰 (14w)에 넣거나 또는 분주한다. 이어서, 클램핑 고정력을 해제할 때, 유체 (445)의 분취액을 탄성 관 내의 부압력에 의해 관 (440) 안으로 끌어들인다. 관 내의 샘플 (445)를 격리하기 위해 밀봉재의 상부에서 분취관을 밀봉하고((442)에서) 임의로 절단하는 데 관 밀봉기 (2220)(예: RF 용접기)이 이용될 수 있다. 또, 다른 밀봉재 메카니즘도 이용될 수 있다.

[0216] 예시적인 용기 조립 방법

[0217] 도 23A는 작업자가 폐쇄 처리 시스템을 제조하는 것을 허용하기 위해 제공될 수 있는 키트 (2500)의 분해도이다. 키트 (2500)은 트레이 (14), 결합 매니폴드 (50), 피펫 팁 랙 (650)(및 피펫 팁 (651)) 및 큐벳 (2060),(660)을 포함할 수 있다. 분취관 (440)이 부착되고/되거나 부피 헤드 및 관련 튜빙이 부착된 채로 트레이 (14)가 포장되어 사용 부위로 수송될 수 있다. 구성품들은 멸균되고, 수송 및 취급을 위해 멸균 패키지에 포장될 수 있다(또는 포장된 후 멸균될 수 있다). 구성품들은 사용 시점에서 표면 멸균될 수 있고, 구성품들의 조립체는 클래스 10,000, 1000, 또는 심지어 100 청정실에 있을 수 있다. 또, 구성품들은 별도로 제공될 수 있거나 또는 다른 조합으로 미리 탑재될 수 있다.

[0218] 도 23B는 도 23A에 나타낸 키트의 부분 조립도이다. 도 23C는 도 23B에 나타낸 부분 조립된 키트의 저면도이다. 도 23D는 용기 또는 트레이 (14)와 함께 또는 그와 별도로 수송되는 독립 구성품들을 조립하기 전의 도 23A에 나타낸 용기 (14)의 상면도이다.

[0219] 도 24는 본 발명의 실시태양에 따르는 격리 용기 (12)(예를 들어, 하나 이상의 생물학적 샘플로부터 핵산을 무균 처리하기 위함)를 밀봉하는 예시적인 방법을 도시한다. 이러한 무균 처리를 위해, 격리 용기 조립체 (12)의 배리어 (16) 및 트레이 (14) 부분들은 개별적으로 미리 포장되고 멸균될 수 있다. 처리에 격리 용기 (12)가 필요할 때, 트레이 (14) 및 배리어 (16)은 탑재를 위해 생물학적 안전 캐비넷 또는 균등한 청정하고 제어된 영역으로 전달될 수 있다.

[0220] 도 23A에 나타낸 바와 같이, 격리 용기 (12)의 트레이 (14)에 요망되는 처리에서 이용될 샘플 및 시약을 포함하는 하나 이상의 시약 트레이 (620)을 탑재할 수 있다. 트레이 (14)의 조립 및/또는 탑재는 트레이 (14)가 위에서 논의한 트롤리 (399)(도 27) 상에 있는 상태에서 일어날 수 있다. 또, 하나 이상의 피펫 팁 랙 (650) 및 결합 칼럼 매니폴드 (50)을 트레이 (14)의 작업 영역 (18) 안에 탑재할 수 있다. 일부 실시태양에서는, 하나 이

상의 큐벳 (660),(2060)이 트레이의 기부에 예를 들어 도 20F에 나타낸 바와 같이 부착된다. 수행될 요망되는 검정 또는 처리에 의존해서, 다른 샘플, 분석물, 시약, 베슬, 다른 소모품, 소자, 도구 및/또는 다른 물품을 트레이 (14) 안에 탑재할 수 있다.

[0221] 일부 실시태양에서는, 요망되는 모든 물품을 트레이 (14) 내에 놓거나 또는 부착한 후, 예를 들어 도 24에 나타낸 바와 같이 배리어 (16)을 트레이 (14)에 부착하여 조립된 격리 용기를 밀봉할 수 있다. 일부 실시태양에서는, 유연성 배리어 (16)을 트레이 (14)에 밀봉하는 데 O-고리 (2400)이 이용될 수 있다. O-고리를 강제로 배리어 (16)에 끼워 넣고 트레이 (14) 상의 주변 슬롯 안으로 끼울 수 있다. 다른 실시태양에서는, 하나 이상의 가스켓, 클립, 클램프, 결찰도구, 접착제 및/또는 다른 부착 수단이 이용될 수 있다.

[0222] 도 27에 나타낸 바와 같이, 트레이 (14)는 운반 동안 트롤리 상의 보유 표면에 고정될 수 있다. 트레이 (14)를 탑재하고 배리어 (16)으로 밀봉한 후, 격리 용기 (12)를 처리 시스템 (10)의 작업면 (200)으로 전달할 수 있다. 별법으로, 격리 용기는 조립되어 멸균될 수 있다. 이어서, 시약 및 샘플을 표준 무균 전달 방법을 이용해서 또는 다른 폐쇄 수단에 의해 밀봉 격리 용기에 도입할 수 있다. 또, 트롤리는 조립 동안 트레이 (14)를 보유하는 데 이용될 수 있다. 별법으로, 격리 용기 (12)(나타내지 않음)를 조립할 때 별도의 배리어 격리체-트롤리 조립 카트가 이용될 수 있다. 이러한 배리어 격리체 트롤리는 배리어 격리체 그 자체에 통합될 수 있고, 위에서 논의한 운반 트롤리와 짝을 이룰 수 있다.

[0223] 격리 용기 조립체 (12)를 시스템 (10)에 설치하고 샘플 처리에 이용되는 각 장비 부품에 연결할 수 있다. 정확한 정렬을 보장하기 위해, 강직성 트레이 (14)를 작업면 (200)에 클램프로 고정할 수 있다. 유연성 배리어 (16) 및 피펫 헤드 (220)은 로봇 피펫 헤드 어댑터 (210)(예: 도 2 참조)에 연결할 수 있다. 예를 들어 도 12에 나타낸 바와 같이, 열 사이클러 증발성 밀봉재 (430)을 열 사이클러 마개 (1010)에 예를 들어 진공 컵 (1140) 또는 다른 결찰도구 또는 부착 수단을 이용해서 연결할 수 있고, 폐기 스테이션 및 용출 스테이션을 위한 진공 튜빙 및 일회용 펌프 헤드를 상응하는 밸브 및 펌프에 끼워 넣는다. 격리 용기를 제거하기 위해서는, 반대 절차를 이용할 수 있다.

[0224] 도 25는 본 발명의 실시태양에 따라서 제조 부위에서 수행될 수 있는 작업의 흐름도이다. 나타낸 바와 같이, 입력 샘플 (3000)이 제공된다(전형적으로는 환자 채취 부위 또는 피시험체의 검체 저장 부위로부터 제공됨). 시간 민감성일 때, 검체는 12 - 48 시간 내에(예: 하룻밤 사이에) 제조 부위에서 받도록 수송될 수 있다. 제조 부위에서, 격리 용기 (12)가 배리어 격리체에서 제조되고(블록 3010), 또한 샘플도 용기(예를 들어, 균질화, 혼합 및/또는 원심분리)에 놓기 전에 제조될 수 있다(블록 3000p). 격리 용기 구성품, 예를 들어 트레이 (14), 배리어 (16) 및 용기 내용물의 외부 포장을 멸균할 수 있다(블록 3002). 조립되어 밀봉된 격리 용기를 조립하고(블록 3004), 밀봉 상태를 확인하기 위해 완전성 시험을 할 수 있다(블록 3006)).

[0225] 폐쇄된 조립 격리 용기를 처리를 위해 기기로 이동시킬 수 있다(블록 3020). 나타낸 바와 같이, 환자 샘플로부터의 RNA는 실리카막 칼럼 및 적당한 RNA 결합 및 용출 시약을 이용하여 단리할 수 있다(블록 3022). 농도 및 부피 결정을 수행하여 수율을 계산하고 농도를 정규화한다(블록 3024). cDNA를 역전사(RT) 반응에 의해 합성하고, PCR을 통해 증폭하고, 실리카막 칼럼 및 적당한 cDNA 결합 및 용출 시약을 이용하여 정제한다(블록 3026). 농도 및 부피 결정을 수행하여 수율을 계산하고 농도를 정규화한다(블록 3028). 생성된 cDNA로부터 IVT RNA를 제조하고, DN아제로 처리하고, 실리카막 칼럼 및 적당한 RNA 결합 및 용출 시약을 이용하여 정제한다(블록 3030). 농도 및 부피 결정을 수행하여 수율을 계산하고, 농도를 정규화하여(블록 3032), 최종 증폭 RNA를 얻는다(블록 3034). 시스템이 여전히 밀봉되고 환경으로부터 격리되어 처리 동안 확실히 오염이 없었는지를 확인하기 위해 일회용 RNA에 대해 완전성 검사를 할 수 있다(블록 3036). 중간 및/또는 최종 생성물을 하나 이상의 분취액으로서 출력할 수 있다(블록 3050).

[0226] 도 29A - 29C는 예시적인 용출 트레이 (1610)을 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 수납통 (1612)들은 각 수납통 (1612)를 사용하는 동안 튀는 것을 억제하기 위해 이격되고 비스듬하다. 위쪽으로 뻗는 배리어 (1614)의 양측에 각각 2 개 이상의 수납통 (1612)가 있고, 주요 관형 수납 부분 (1615)가 얕은 채널 (1616)에 합체되고, 채널 (1616)은 아래쪽으로 끝이 가늘어지고, 그것이 관형 몸체 부분 (1615) 쪽으로 감에 따라 더 깊어지고 더 좁아진다. 또한, 채널 (1616)의 전방부가 안쪽으로 및 아래쪽으로 끝이 가늘어져서 튄 액체를 붙잡고 액체가 주요 관형 부분 (1615)로 흐르게 한다.

[0227] 도 30A - 30B는 폐기 트레이 덮개 (1640)의 유사한 형태를 도시하지만, 수납통 팁 (1632)는 폐물을 폐기 스테이션 (632)(도 16)으로 배액하기 위해 개방되거나 또는 개구부를 갖는다.

[0228] 도 31은 구성품의 자동 제어(가열기, 냉각기, 로봇 팔 움직임 및 기타 등등)를 허용하기 위해 용기 내부의 상태를 모니터하거나 또는 요망되는 피드백을 제공하는 데 이용될 수 있는 센서 (4010),(4020),(4030)과 소통하는 제어 회로 (4000)의 개략도이다. 나타낸 바와 같이, 제어 회로 (4000)은 사용자 인터페이스 (61)(도 1)과 소통할 수 있다. 센서는 하중 센서 (4010), 온도 센서 (4020), 및 압력 센서 (4030)을 포함할 수 있다. 하중 센서 (4010)은 새로운 피펫 랙과 소통하여, 새로운 피펫과 맞물리는 로봇 팔에 의해 적용된 맞물림 힘을 제어하는 데 이용되는 하중 힘 데이터를 제공할 수 있다. 온도 센서 (4020)은 내부 환경 또는 폐쇄 용기 환경 내의 특정 위치(예: 하나 이상의 작업 스테이션)에 관한 온도 데이터를 제공할 수 있다. 압력 센서 (4030)은 단리 또는 정제 과정 동안 폐쇄 환경의 밀봉 완전성 상태 및/또는 진공을 모니터하는 데 이용될 수 있다. 상기 센서 중 모두 또는 일부의 다수의 센서를 이용할 수 있고, 다른 센서도 이용할 수 있다. 제어 회로 (4000)은 전적으로 또는 부분적으로 시스템 (10) 내에 있을 수 있거나, 또는 전적으로 또는 부분적으로 용기 (12)와 함께 또는 그 위에 있을 수 있다.

[0229] 당업계 숙련자가 인식하는 바와 같이, 본 발명의 실시태양은 방법, 시스템, 데이터 처리 시스템, 또는 컴퓨터 프로그램 제품으로 구현될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에서는 모두 일반적으로 "회로" 또는 "모듈"이라고 부르는 전적으로 소프트웨어만 다루는 실시태양, 또는 소프트웨어 및 하드웨어 양상을 조합한 실시태양의 형태를 취할 수 있다. 게다가, 본 발명은 매체에 구현된 컴퓨터에 의해 사용가능한 프로그램 코드를 갖는 컴퓨터에 의해 사용가능한 저장 매체 상의 컴퓨터 프로그램 제품 형태를 취하거나 또는 이용할 수 있다. 하드 디스크, CD-ROM, 광학 저장 소자, 인터넷 또는 인트라넷을 지원하는 것과 같은 통신 매체, 또는 자기 또는 다른 전자 저장 소자를 포함해서 어떠한 적당한 컴퓨터 읽기가능 매체가 이용될 수 있다.

[0230] 본 발명의 작업을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램 코드는 그래프(Graph), 래더(Ladder) 또는 SLC와 같은 PLC 코드로 쓸 수 있다. 그러나, 컴퓨터 코드는 별법으로 또는 추가로 자바(Java), 스몰톡(Smalltalk) 또는 C++ 및/또는 통상의 절차적 프로그래밍 언어, 예를 들어 "C" 프로그래밍 언어와 같은 객체 지향 프로그래밍 언어로 또는 비쥬얼베이직(Visual Basic)과 같은 시각 지향 프로그래밍 환경으로 쓸 수 있다.

[0231] 프로그램 코드의 일부분(또는 전부)는 전적으로 시스템의 컴퓨터(들) 중 하나 이상으로, 부분적으로 시스템 컴퓨터(들)로, 자립형 소프트웨어 패키지로서, 부분적으로 시스템 컴퓨터(들) 및 부분적으로 원격 컴퓨터로, 또는 전적으로 원격 컴퓨터로 실행할 수 있다. 후자의 시나리오에서, 원격 컴퓨터는 근거리 통신망(LAN) 또는 광역 통신망 (WAN)을 통해 시스템 컴퓨터에 연결될 수 있거나, 또는 그 연결이 외부 컴퓨터와 이루어질 수 있다(예를 들어, 인터넷 서비스 제공업체를 이용하여 인터넷을 통해). 일부 실시태양에서, 어떤 프로그램 코드는 로컬 컴퓨터에서 실행할 수 있고, 어떤 프로그램 코드는 하나 이상의 로컬 및/또는 원격 서버에서 실행할 수 있다. 통신은 실시간으로 또는 실시간에 가깝게 또는 오프라인으로 영상 기법으로부터 제공된 부피 데이터 세트를 이용해서 이루어질 수 있다.

[0232] 본 발명은 본 발명의 실시태양에 따르는 방법, 시스템, 컴퓨터 프로그램 제품 및 데이터 및/또는 시스템 구조 구성물에 대한 흐름도 및/또는 블록 도표에 관해 일부 기술한다. 도표의 각 블록 및/또는 블록의 조합은 컴퓨터 프로그램 명령어로 실시할 수 있음을 이해할 것이다. 이들 컴퓨터 프로그램 명령어는 기계를 제조하기 위해 범용 컴퓨터, 특수 목적 컴퓨터, 또는 다른 프로그램밍가능 데이터 처리 장치의 프로세서에 제공될 수 있고, 따라서 컴퓨터 또는 다른 프로그래밍가능 데이터 처리 장치의 프로세서를 통해 수행하는 명령어는 블록 또는 블록들에 명시된 기능/작용을 실시하기 위한 수단을 생성한다.

[0233] 이들 컴퓨터 프로그램 명령어는 또한 컴퓨터 또는 다른 프로그래밍가능 데이터 처리 장치에 특별한 방식으로 기능을 하도록 명령할 수 있는 컴퓨터 읽기가능 메모리 또는 저장 매체에 저장될 수 있고, 이렇게 함으로써, 컴퓨터 읽기가능 메모리 또는 저장 매체에 저장된 명령어가 블록 또는 블록들에 명시된 기능/작용을 실시하는 명령 수단을 포함하여 제조품을 생성한다.

[0234] 컴퓨터 프로그램 명령어는 또한 컴퓨터 또는 다른 프로그래밍가능 데이터 처리 장치에 로딩되어서 일련의 작업 단계가 컴퓨터 또는 다른 프로그래밍가능 장치로 수행되게 하여 컴퓨터로 실시되는 방법을 생성함으로써 컴퓨터 또는 다른 프로그래밍가능 장치로 실행하는 명령어가 블록 또는 블록들에 명시된 기능/작용을 실시하는 단계들을 제공한다.

[0235] 도 32에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시태양은 프로세서 회로 (4100), 메모리 (4136) 및 입력/출력 회로 (4146)을 포함할 수 있고 렌더링(rendering) 작업을 수행하거나 또는 명령하는 데 이용될 수 있는 데이터 처리 시스템 (4116)으로서 구성될 수 있다. 데이터 처리 시스템은 예를 들어 프로그래밍가능 로직 제어기(PLC), 개인용 컴퓨터, 워크스테이션, 서버, 라우터 또는 기타 등등 중 하나 이상에 혼입될 수 있다. 시스템 (4116)은

하나의 기계 상에 있거나 또는 다수의 기계 사이에 있을 수 있다. 프로세서 (4100)은 어드레스/데이터 버스 (4148)를 매개로 메모리 (4136)과 소통하고, 어드레스/데이터 버스 (4149)를 매개로 입력/출력 회로 (4146)과 소통한다. 입력/출력 회로 (4146)은 메모리(메모리 및/또는 저장 매체) (4136)과 다른 컴퓨터 시스템 또는 네트워크 사이에서 예를 들어 인터넷 프로토콜 (IP) 접속을 이용하여 정보를 전달하는 데 이용될 수 있다. 이들 구성품은 본원에 기술된 바와 같이 작업하도록 구성될 수 있는 많은 통상의 데이터 처리 시스템에 사용되는 것들과 같은 통상의 구성품일 수 있다.

[0236] 특히, 프로세서 (4100)은 상업적으로 입수가능하거나 또는 맞춤형 마이크로프로세서, 마이크로컨트롤러, 디지털 시그날 프로세서 또는 기타 등등일 수 있다. 메모리 (4136)은 본 발명의 실시태양에 따라 사용되는 기능성 회로 또는 모듈을 실시하는 데 이용되는 소프트웨어 및 데이터를 함유하는 어떠한 메모리 소자 및/또는 저장 매체도 포함할 수 있다. 메모리 (4136)은 다음 유형의 소자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: ROM, PROM, EPROM, EEPROM, 플래쉬 메모리, SRAM, DRAM 및 자기 디스크. 본 발명의 일부 실시태양에서, 메모리 (4136)은 내용 지정 메모리(CAM)일 수 있다.

[0237] 도 32에 추가로 도시된 바와 같이, 메모리(및/또는 저장 매체) (4136)은 데이터 처리 시스템에 이용되는 수 개의 카테고리의 소프트웨어 및 데이터를 포함할 수 있다: 운영 체계 (4152); 응용 프로그램 (4154); 입력/출력 소자 드라이버 (4158); 및 데이터 (1456). 당업계 숙련자에 의해 인식되는 바와 같이, 운영 체계 (4152)는 데이터 처리 시스템과 함께 사용하기에 적당한 어떠한 운영 체계라도 될 수 있고, 예를 들어 IBM(등록상표), OS/2(등록상표), AIX(등록상표) 또는 zOS(등록상표) 운영 체계 또는 마이크로소프트(등록상표) 윈도우즈(등록상표) 95, 윈도우 즈 98, 윈도우즈 2000, 윈도우즈 XP 또는 윈도우즈 CE 운영 체계, 유닉스 또는 리눅스(등록상표)이다. IBM, OS/2, AIX 및 zOS는 미국, 다른 나라 또는 양자 모두에서 인터내셔날 비지니스 머쉰즈 코포레이션(International Business Machines Corporation)의 상표이고, 한편 리눅스는 미국, 다른 나라 또는 양자 모두에서 리누스 토르발드(Linus Torvalds)의 상표이다. 마이크로소프트 및 윈도우즈는 미국, 다른 나라, 또는 양자 모두에서 마이크로소프트 코포레이션의 상표이다. 입력/출력 소자 드라이버 (4158)은 전형적으로 입력/출력 회로 (4146) 및 일부 메모리 (4136) 구성품과 같은 소자와 소통하기 위해 응용 프로그램 (4154)에 의해 운영 체계 (4152)를 통해 접근하는 소프트웨어 루틴을 포함한다. 응용 프로그램 (4154)는 본 발명의 일부 실시태양에 따라 회로 및 모듈의 다양한 특징을 실시하는 프로그램을 예시한다. 최종적으로, 데이터 (4156)은 응용 프로그램 (4154), 운영 체계 (4152), 입력/출력 소자 드라이버 (4158), 및 메모리 (4136)에 있을 수 있는 다른 소프트웨어 프로그램에 의해 이용되는 정적 및 동적 데이터를 나타낸다.

[0238] 데이터 (4156)은 (실질적으로 실시간, 아카이브(archive)에 수록된 또는 저장된) 프로세스 시퀀스 데이터 세트 (4126) 및/또는 폐쇄 환경 센서 피드백 데이터 (4127)을 포함할 수 있다. 도 32에 추가로 도시된 바와 같이, 본 발명의 일부 실시태양에 따르면, 응용 프로그램 (4154)는 자동화 처리 시퀀스 및 모니터링 모듈 (4125)를 포함한다. 응용 프로그램 (4154)는 로컬 서버 (또는 프로세서) 및/또는 데이터베이스 또는 원격 서버(또는 프로세서) 및/또는 데이터베이스, 또는 로컬 및 원격 데이터베이스 및/또는 서버의 조합에 위치할 수 있다.

[0239] 본 발명을 도 32의 응용 프로그램 (4154)에 관해서 도시하지만, 당업계 숙련자들이 인식하는 바와 같이, 다른 형태도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예를 들어, 응용 프로그램 (4154)보다는 오히려 이들 회로 및 모듈도 또한 데이터 처리 시스템의 운영 체계 (4152) 또는 다른 이러한 종류의 논리적 디비젼(division)에 혼입될 수 있다. 게다가, 응용 프로그램 (4154)가 단일 데이터 처리 시스템에 도시되어 있지만, 당업계 숙련자들이 인식하는 바와 같이, 이러한 기능성은 하나 이상의 데이터 처리 시스템을 가로질러서 예를 들어 상기한 클라이언트/서버 배열의 유형으로 분배될 수 있다. 따라서, 데이터 처리 시스템 사이에서 기능의 다른 배열 및/또는 분할에 의해 제공될 수 있기 때문에, 본 발명은 도 32에 도시된 형태로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 도 32는 다양한 회로 및 모듈을 갖는 것으로 도시하지만, 본 발명의 범위에서 벗어남이 없이 이들 회로 또는 모듈 중 하나 이상이 조합 또는 분리될 수 있다.

[0240] 기타 실시태양

[0241] 상기 예시적인 시스템 (10)은 본 발명의 다양한 양상 및 특징을 예시하기 위해 제공된 것이고, 본 발명의 범위를 핵산 처리를 위한 시스템, 소자 및 방법에 제한하려는 의도는 없다. 오히려, 당업계 숙련자는 예를 들어 전형적으로 폐쇄 용기에서 어떠한 물품을 제작, 조립, 처리 또는 다른 방법으로 조작하기 위한 시스템 및 방법을 포함해서 다양한 다른 응용이 본 발명의 범위 내에 속한다는 것을 인식할 것이다. 다음 부분은 본 발명의 장치 및 방법이 이용될 수 있는 추가의 응용 예를 제공한다.

[0242] 기타 생물학적 및/또는 약학적 응용의 예

[0243] 다른 양상으로서, 본 발명은 폐쇄 환경 내에서 물질, 예를 들어 유체를 공급원으로부터 목표물로 전달하는 방법을 제공하고, 여기서 폐쇄 환경은 본원에 기술된 장치의 용기의 내부 구역 또는 챔버로 정의된다. 전달될 유체는 예를 들어 생물학적 물질, 약물, 독소, 단리물, 방사성 동위원소, 바이러스, 세균, 진핵 세포, 추출물, 분석물, 생물학적 검체, 예를 들어 혈액, 혈장, 타액 등, 백신, 핵산, 단백질, 음식물, 및 기타 등등을 그의 현탁액, 혼합물 및 기타 등등을 포함해서 함유할 수 있다.

[0244] 본 발명의 시스템 및 방법의 응용은 예를 들어 용기 외부 환경에 잠재적으로 존재할 가능성이 있는 물질에 의해 폐쇄 환경 내부에서 전달될 물질이 오염되는 것을 피해야 하는 경우에서 찾을 수 있다. 일부 실시태양에서, 시스템 및 방법은 예를 들어 임상 응용에서 이용될 생물학적 물질의 순도를 시험하기 위해 멸균성 평가, 포렌식 분석, 또는 품질 관리 검정과 같은 진단 검정을 위한 물질의 제조 또는 처리에 관한 것일 수 있다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 실험적 및/또는 임상적 이용을 위한 약물 및 생물학적 물질, 예를 들어 백신, 및 핵산의 제조 또는 생산에 관한 것일 수 있다. 본 발명의 시스템 및 방법에 이용하기에 적당할 수 있는 다양한 평가 및 방법이 예를 들어 다음 문헌[United States Pharmacopeia, United States Pharmacopeia and National Formulary(USP 29-NF 24)(2006), U.S. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice(September 2004)]에 기술된 바와 같이 당업계 숙련자에게 알려져 있고, 이들 문헌은 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0245] 당업계 숙련자들은 유체가 전달되는 목표물이 전달된 유체를 보유하도록 의도된 어떠한 수납통이라도 될 수 있고, 예를 들어 관, 바이알, 베슬 및 기타 등등일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시태양에서, 목표물은 기재, 예를 들어 결합 칼럼, 크기 배제 칼럼, 크로마토크래피 매질 또는 필터, 또는 기타 등등이다. 그러나, 제공된 방법에서 특별한 응용에 의존해서, 어떠한 유통 소자, 즉 전달된 유체의 하나 이상의 성분을 유체의 다른 한 성분으로부터 포집 및/또는 분리 및/또는 농축하는 것이 의도된 어떠한 소자도 이용될 수 있다.

[0246] 도 14는 폐쇄 환경에 놓인 결합 칼럼 (1410)이 예를 들어 핵산을 함유하는 전달되는 유체의 목표물인 한 예시적인 장치의 형태의 한 예를 제공한다. 다른 실시태양에서, 도 14에 기술된 매니폴드는 위에서 논의된 필터 또는 다른 소자를 끼워 넣도록 적합화될 수 있다.

[0247] 일부 실시태양에서, 본 발명에 의해 제공되는 시스템 및 방법은 세포 추출물로부터 RNA를 단리하는 단계 및 단리된 RNA로부터의 하나 이상의 RNA 분자로부터 핵산 생성물을 증폭하는 단계를 포함하는 증폭된 핵산 생성물의 무균성 제조를 허용할 수 있고, 여기서 단리 및 증폭 단계는 본원에서 기술된 장치의 용기의 내부 구역 또는 챔버로 정의되는 폐쇄 환경에서 수행되고, 이렇게 함으로써 증폭된 핵산 생성물이 무균 제조된다.

[0248] 증폭된 핵산 생성물의 무균 제조의 일부 실시태양에서, 증폭된 핵산 생성물은 병원균으로부터, 예를 들어 바이러스 병원균으로부터 유래한다. 일부 실시태양에서, 증폭된 핵산 생성물은 인간 종양 RNA로부터 유래한다. 인간 종양 RNA로부터 유래하는 증폭된 핵산 생성물은 예를 들어 백신 제조 또는 면역치료에 이용될 수 있다.

[0249] 본 발명의 방법은 한 물질, 예를 들어 미국 연방 규정집의 제21편에서 정의된 생물학적 물질, 핵산 및/또는 단백질 및 기타 등등을 무균 조건 하에서 멸균하는 데 이용될 수 있다. 임상 응용을 위한 이러한 물질의 제조에 관한 지침은 예를 들어 문헌[U.S. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice (September 2004)]에 기술되어 있다.

[0250] 따라서, 일부 실시태양에서는 한 물질을 포함하는 유체를 공급원으로부터 필터로 전달하고, 필터를 통과한 후 물질을 수납통에 수집하는 것을 포함하는 물질의 멸균 방법을 제공하고, 여기서, 공급원, 필터 및 수납통은 본원에 기술된 장치의 용기의 내부 챔버 또는 구역으로 정의된 폐쇄 환경에 함유된다. 멸균을 위한 필터는 상업적으로 입수가능하고, 예를 들어 와트만 인크.(Whatman Inc.)(미국 뉴저지주 플로르햄 파크)로부터 입수가능하다.

[0251] 또, 물질을 전달하는 것, 예를 들어 물질을 바이알에 분주하는 것은 그 물질이 HIV 바이러스와 같은 병원균 또는 다른 미생물을 포함하거나 또는 생물학적 독소 또는 방사활성 물질을 포함하는 경우이면 위험할 수 있다. 본 발명의 실시태양에 정의된 바와 같은 폐쇄 환경에서 이러한 물질을 수납통에 전달하는 것을 이용함으로써 전달을 행할 개인에게 위험 물질이 잠재적으로 노출될 가능성을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시태양에서, 본원에 기술된 장치의 용기에서와 같은 폐쇄 환경에서 위험 물질을 공급원으로부터 목표물에 전달하는 방법이 제공된다. 당업계 숙련자에게 알려진 바와 같이, 이들 방법은 위험 물질이 공급원과 목표물 사이에서 전달되는 다양한 절차 및 검정에 적용할 수 있다.

[0252] 본 발명의 장치는 단백질 정제, 핵산 정제, 및 다른 분자 생물학 과정에 전형적인 다른 응용에 이용될 수 있다. 이러한 응용은 세포 용해(예: 세포의 기계적 용해, 무질서 유발제에 의한 용해, 열적 용해, 또는 효소적 용해), 마크로분자 정제(예: 이온 교환, 비드, 분자량 컷오프), 및 회수(실리카 용출, 비드 용출, 막 용출)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0253] 예시적인 리소그래피, 마이크로제작 및 관련 응용

[0254] 본 발명의 실시태양은 예를 들어 리소그래피 및 조립 공정과 같이 청정실 조건이 이용되거나 또는 격리가 요망되는 어떠한 상황에도 이용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 장치는 청정실 등급 분류에 관한 미국 연방 표준(U.S. Federal Standard) 209b에 기재된 클래스 1, 클래스 10, 클래스 100, 클래스 1000, 클래스 10,000 또는 클래스 100,000의 조건을 만족시킨다. 문헌[Federal Standard 209B 1992 "Clean Room and Work Station Requirements, Controlled Environment", 1973년, 4월 24일]를 참조하고, 이 문헌은 전체를 본원에 참고로 인용한다. 이와 같이 하여, 본 발명의 실시태양은 청정실 환경을 이용하는 넓은 범위의 처리에 이용될 수 있다. 이러한 처리는 웨이퍼 패터닝(또한 포토마스킹, 마스킹, 포토리소그래피, 마이크로리소그래피로도 알려져 있음), 도핑(예: 열 확산, 이온 이식), 열 처리(예: 열, 방사선)과 같은(하지만, 이에 제한되지 않음) 리소그래피 공정을 포함한다. 본 발명의 장치에서 수행될 수 있는 특이적인 패터닝 공정은 (i) 레지스트 응용(포지티브 또는 네가티브), (ii) 고압 수은, X-선 또는 E-빔에의 노출(예: 접촉, 근접, 주사 투사, 및 스테퍼), (iii) 영상화(예: 단층 레지스트, 다층 레지스트, 반사방지층 응용, 사입사 조명, 평탄화, 대비 향상), 및 (iv) 식각(예: 습식 화학-액체/증기, 건식, 플라즈마, 리프트-오프(lift-off), 이온 밀링, 반응성 이온 식각을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특이적 열 처리 공정은 핫 플레이트, 대류, 급속 열 처리(RTP), 및 적외선을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이들 리소그래피 공정에 대한 더 많은 설명은 문헌[Van Zant, Microchip Fabrication, Fourth Edition, Chapter 4, 2000, McGraw-Hill, New York]에 기술되어 있고, 이것은 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0255] 통상의 리소그래피 기술에 추가하여, 본 발명의 장치는 극자외선 리소그래피, X-선 리소그래피(예: LIGA), 대전입자 빔 리소그래피(예: 전자빔, 이온빔), 주사 탐침 리소그래피(예: 주사 터널링 현미경 리소그래피, 원자 현미경 리소그래피, 주사 전자화학 현미경 리소그래피), 소프트 리소그래피(예: 복제 몰드, 마이크로접촉 인쇄, 모세관내 마이크로몰딩, 마이크로전달 몰딩, 용매 조력 마이크로몰딩, 엘라스토머성 위상반전 마스크를 이용하는 근거리 등각 포토리소그래피) 및 삼차원 리소그래피(예: 홀로그래픽 리소그래피, 비평면 기재 상에서의 리소그래피)와 같은 차세대 리소그래피를 위한 장소를 제공하는 데 이용될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Madou, Fundamentals of Microfabrication, Second Edition, 2002, CRC Press LLC Boca Raton, Florida, pp48-68]에 기술되어 있고, 이 문헌은 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0256] 본 발명의 실시태양은 예를 들어 비특이적 단백질 흡수가 면역 센서의 검출 부위를 차지하려고 경쟁하는 문제에 역점을 두고 다루는 단백질 패터닝 마이크로리소그래픽 기술에 이용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Clementi et al., Structure and Motion: Membranes, Nucleic Acids, and Proteins, Adenine Press, Schenectady, New York, 1985]을 참조하고, 이 문헌은 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0257] 본 발명의 소자, 시스템, 장치 및 방법은 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Chapter 2 of Madou Fundamentals of Microfabrication, Second Edition, 2002, CRC Press LLC Boca Raton, Florida]에 게재된 바와 같은 물리적 식각(예: 이온 식각, 스퍼터링, 이온빔 밀링), 플라즈마 식각(예: 라디칼 식각), 물리적/화학적 식각, 깊은 반응성 이온 식각, 플라즈마 없는 기상 식각, 건식 식각 및 단결정 반응성 식각 금속화(SCREAM)와 같은 건식 식각 기술을 수행하는 데 이용할 수 있다.

[0258] 본 발명의 장치는 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Chapter 3 of Madou Fundamentals of Microfabrication, Second Edition, 2002, CRC Press LLC Boca Raton, Florida]에 게재된 바와 같은 실리콘 성장, 실리콘 도핑, 실리콘 산화, 물리적 기상 확산(예: 열 증발, 스퍼터링, 분자빔 에피텍시, 레이저 스퍼터 증착, 용발 증착, 이온 도금, 클러스터 빔 기술), 화학적 기상 증착, 실크 스크리닝(스크린 인쇄), 졸-겔 증착, 플라즈마 분사, 분무 열분해, 및 플라즈마빔 증착과 같은 추가 기술로 패턴 전사를 수행하는 데 이용될 수 있다.

[0259] 본 발명의 실시태양은 종종 어떤 유형의 어레이 형태로 배열되는 화학적 및 생물학적 센서를 위한 유기 물질을 침착하는 기술을 포함하는 바이오멤스(BIOMEMS) 분야에 이용되는 증착 및 어레이 방법에 특히 유용할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어 유기 기체 투과성 막, 이온 선택성 막, 히드로겔, 실온 기체 센서에 필요한 유기 모노레이어, 이온 선택성 전극, 효소 센서, 면역 센서, 및 DNA 및 단백질 어레이를 제조하는 데 이용될 수 있다.

본 발명의 장치로 실시할 수 있는 바이오멤스 분야의 특이적 기술은 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Madou Fundamentals of Microfabrication, Second Edition, pp.159-167, 2002, CRC Press LC Boca Raton, Florida]에 게재된 바와 같은 스핀 코팅, 딥 코팅, 가소성 분사, 캐스팅, 타입 캐스팅, 글로 방전(플라즈마) 중합, 랑뮈어-블로짓((Langmuir-Blogett) 공정, 잉크젯팅, 마이크로스폿팅, 및 기계적 마이크로스폿팅이다.

[0260] 본 발명의 실시태양은 소형 소자(예: 집적 회로)의 패키징과 같은 다른 청정실 응용에 이용될 수 있다. 본 발명의 장치를 이용하여 수행할 수 있는 특이적 패키징 기술은 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Madou Funadamentals of Microfabrication, Second Edition, pp.478-508, 2002, CRC Press LLC Boca Raton, Florida]에 게재된 집적 회로 패키징, 다이싱, 캐비티 밀봉 및 본딩, 멀티칩 패키징, 및 파티셔닝을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0261] 본 발명의 실시태양은 리소그래피 공정에서 포토레지스트 적용에 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 장치는 청정실 환경에서 기재에 포지티브 또는 네가티브 포토레지스트를 적용하는 데 이용될 수 있다. 이와 같이 하여, 레지스트 스핀 코팅, 소프트베이크, 하드베이크, 현상, 후노출 베이크, 및 다층 레지스트 공정과 같은 단계들을 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Levinson, Principles of Lithography, SPIE Press, Bellingham, Washington, 2001, Chapter 3]에 기술된 바와 같이 본 발명의 장치에서 수행할 수 있다. 본 발명의 장치는 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Microlithography, Micromachining, and Microfabrication, ed., Rai-Choudhury, SPIE Press, Bellingtham, Washington, 2001, Chapter 1- 6]에 기술된 바와 같은 광학 리소그래피, 전자빔 리소그래피, x-선 리소그래피, 깊은-UV 레지스트 적용, 포토마스크 제작, 뿐만 아니라 포토리소그래피의 계측 방법과 같은 리소그래피 공정에 이용될 수 있다. 본 발명의 시스템, 소자, 장치 및 방법은 본원에 전체를 참고로 인용하는 문헌[Handbook of Photovoltaic Science and Engineering, Luque and Gegedu eds., John Wiley & Sons, West Sussex, England, 2003, pp. 271-279]에 게재된 바와 같은 인 확산, 가장자리 분리, ARC 증착, 전면 접촉 인쇄, 후면 접촉 인쇄, 공소결, 시험 및 분류를 포함하지만 이에 제한되지 않는 광전지 제작에 이용되는 방법들을 실시하는 데 이용될 수 있다.

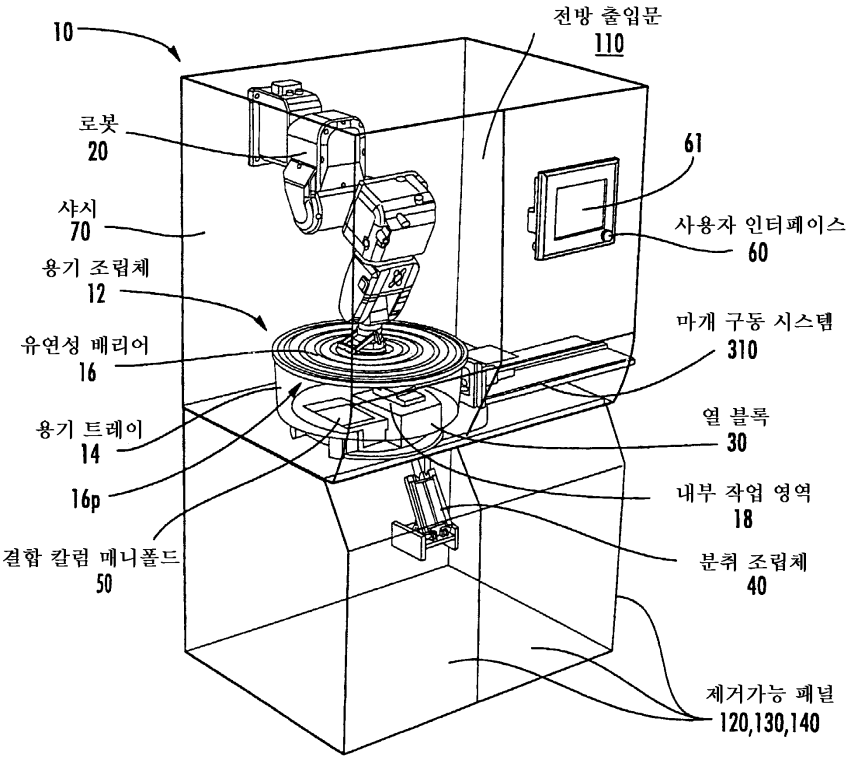
[0262] 본원에 언급된 모든 참고 문헌은 각 개별 간행물 또는 특허 또는 특허 출원이 전체를 참고로 인용한다고 구체적으로 및 개별적으로 가리키는 것처럼 동일한 정도로 전체를 본원에 참고로 인용한다. 그러나, 참고 문헌에 의해 인용된 것들은 계류중인 출원 또는 등록된 어떠한 특허의 청구 요소에 대한 해석을 좁게 하는 데 이용되지 않아야 한다.

[0263] 상기 설명 및 도면은 본 발명의 실시태양을 나타내지만, 수반하는 특허 청구범위에 정의된 본 발명의 정신 및 범위로부터 벗어남이 없이 다양한 첨가, 변형 및 대체를 행할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 당업계 숙련자에게는 본 발명의 정신 또는 본질적 특성으로부터 벗어남이 없이 본 발명이 다른 특이적 형태, 구조, 배열, 비율로 다른 요소, 물질 및 구성품과 함께 구현될 수 있음이 명백할 것이다. 따라서, 본원에 게재된 실시태양은 모든 면에서 예시적인 것이고 제한적이지 않으며, 본 발명의 범위는 첨부된 특허 청구의 범위에 의해 지시되고, 상기 설명으로 제한되지 않는 것으로 간주되어야 한다.

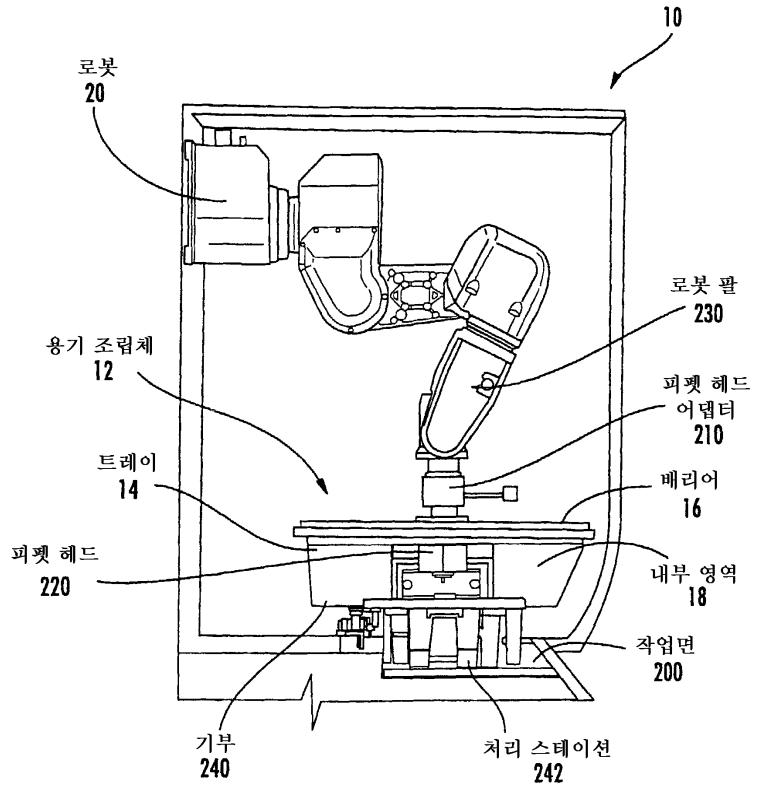
[0264]

## 도면

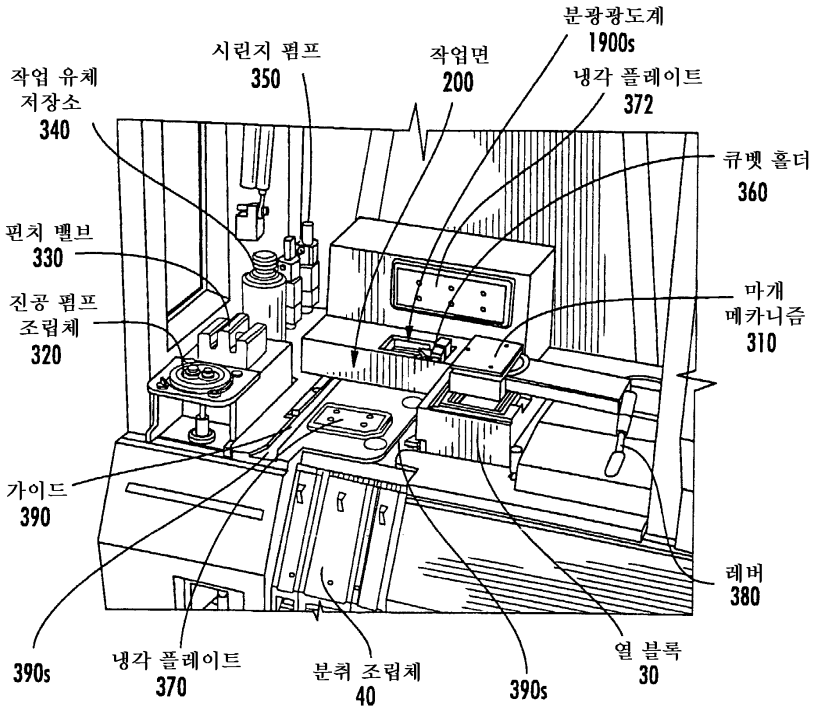
### 도면1


10
전방 출입문
110
로봇
20
61
샤시
70
사용자 인터페이스
60
용기 조립체
12
마개 구동 시스템
310
유연성 배리어
16
열 블록
30
용기 트레이
14
내부 작업 영역
18
16p
분취 조립체
40
결합 칼럼 매니폴드
50
제거가능 패널
120,130,140

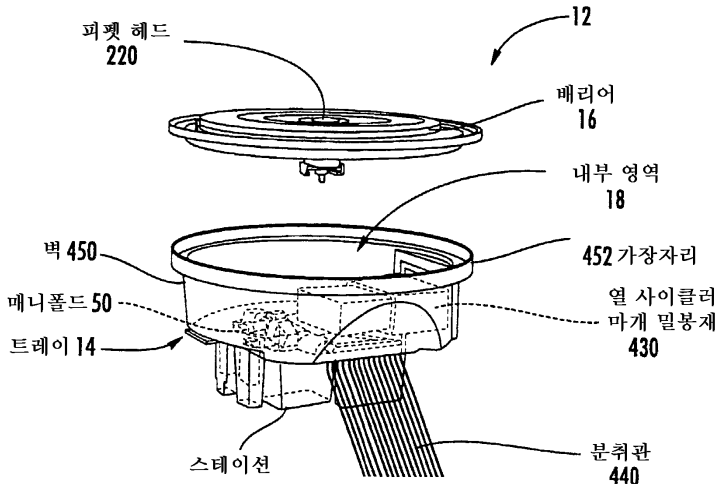
도면2


10
로봇
20
로봇 팔
230
용기 조립체
12
피펫 헤드
어댑터
210
트레이
14
배리어
16
피펫 헤드
220
내부 영역
18
작업면
200
기부
240
처리 스테이션
242

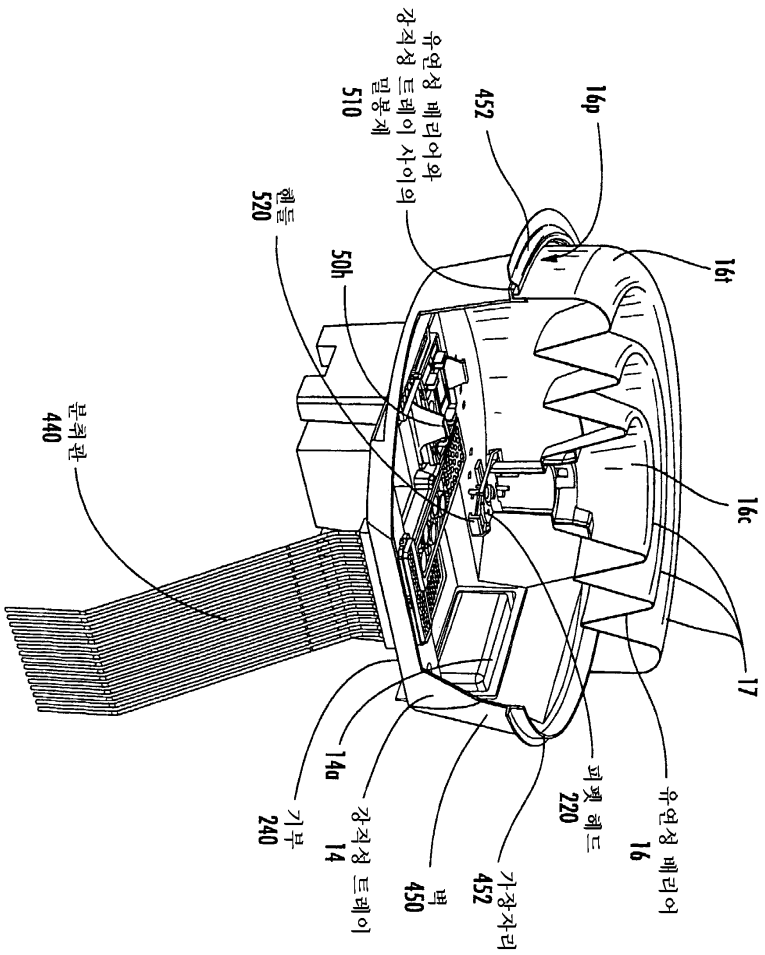
도면3


분광광도계
1900s
시린지 펌프
350
작업면
200
작업 유체
저장소
340
냉각 플레이트
372
큐벳 홀더
360
핀치 밸브
330
마개
메카니즘
310
진공 펌프
조립체
320
가이드
390
레버
380
390s
냉각 플레이트
370
분취 조립체
40
390s
열 블록
30

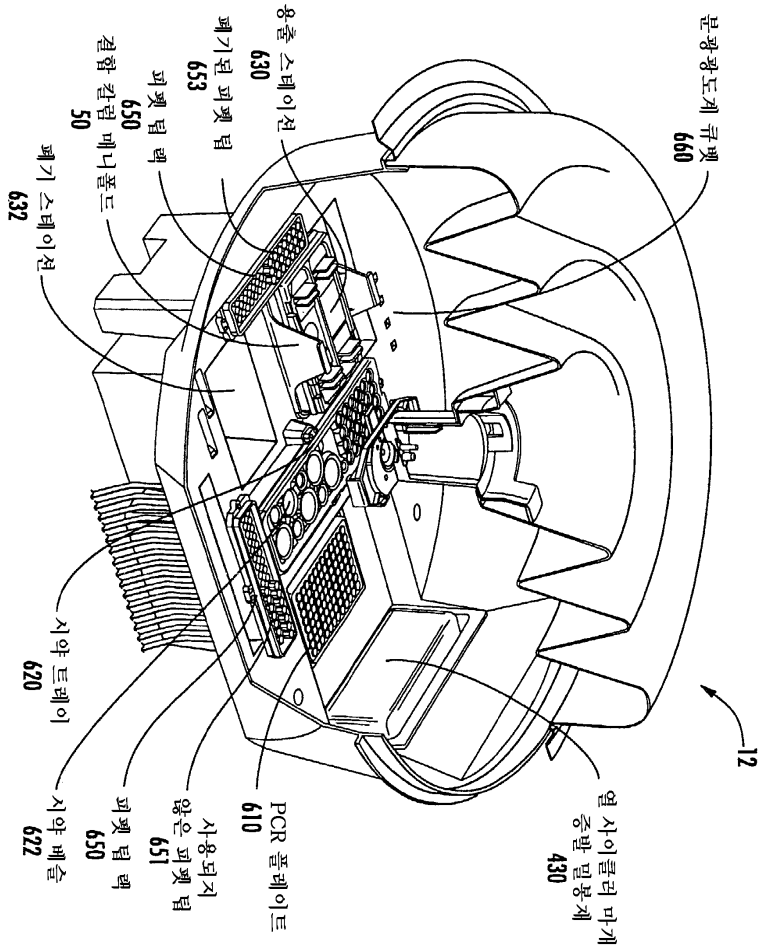
도면4


피펫 헤드
220
12
베리어
16
내부 영역
18
벽 450
452 가장자리
매니폴드 50
열 사이클러
마개 밀봉재
430
트레이 14
스테이션
분취관
440

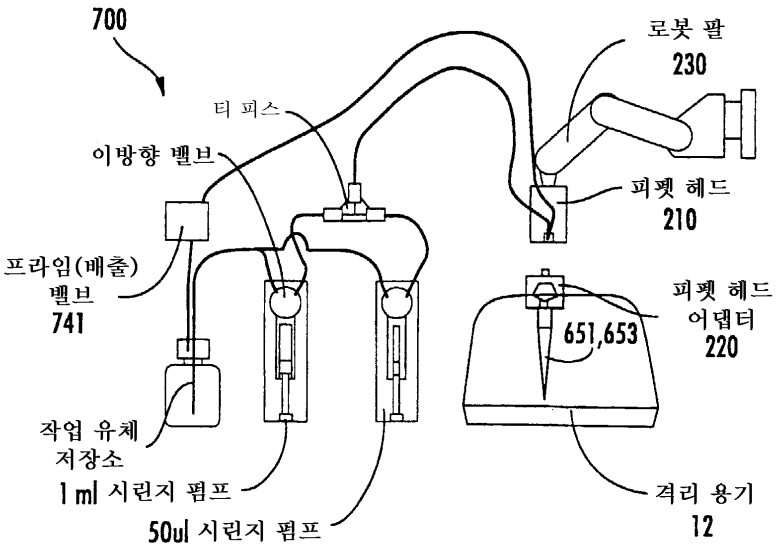
도면5


유연성 베리어와
강직성 트레이 사이의
밀봉재
510
452
16p
웰들
520
50h
16t
분취관
440
16c
17
14a
기부
240
강직성 트레이
14
벽
450
가장자리
452
피펫 헤드
220
유연성 베리어
16

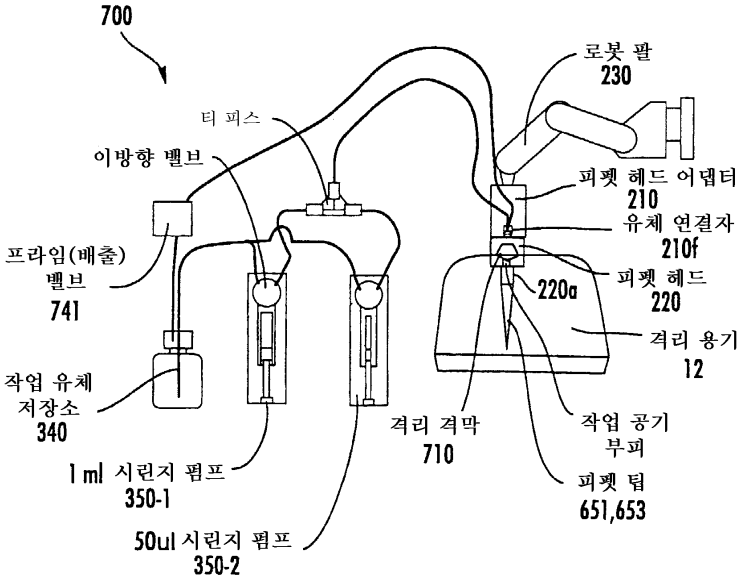
도면6


분광광도계 큐벳
660
용출 스테이션
630
폐기된 피펫 팁
653
피펫 팁 랙
650
결합 칼럼 매니폴드
50
폐기 스테이션
632
시약 트레이
620
시약 베슬
622
피펫 팁 랙
650
사용되지 않은 피펫 팁
651
PCR 플레이트
610
열 사이클러 마개 증발 밀봉재
430
12

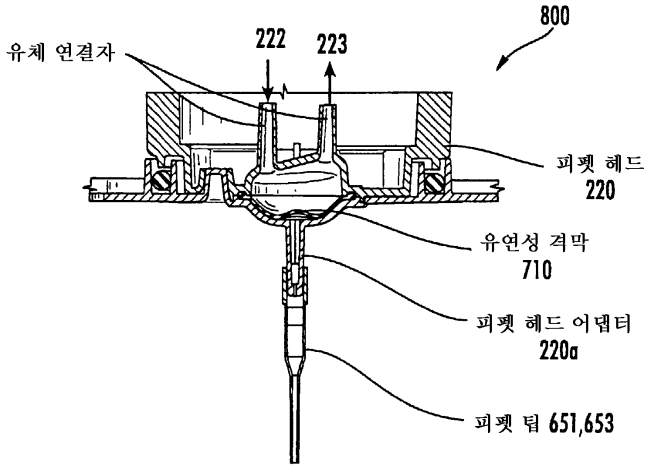
도면7A


700
로봇 팔
230
티 피스
이방향 밸브
피펫 헤드
210
프라임(배출) 밸브
741
피펫 헤드 어댑터
220
651,653
작업 유체 저장소
1 ml 시린지 펌프
50ul 시린지 펌프
격리 용기
12

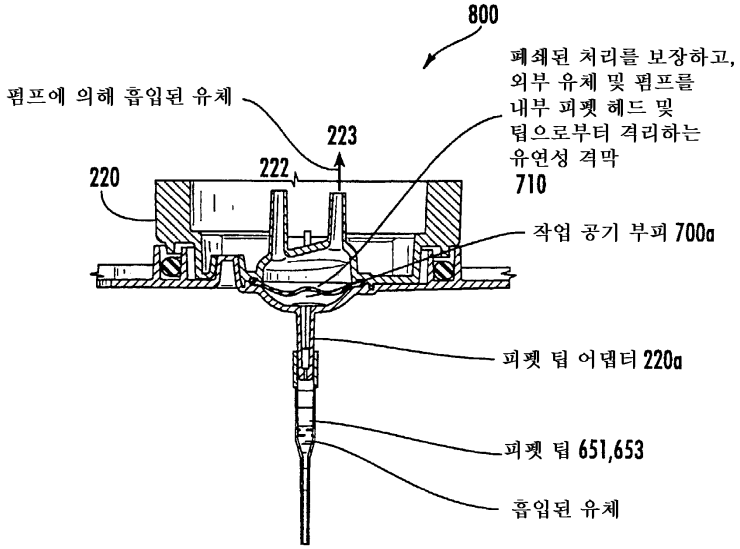
도면7B


700
로봇 팔
230
티 피스
이방향 밸브
피펫 헤드 어댑터
210
유체 연결자
210f
프라임(배출)
밸브
741
220a
피펫 헤드
220
격리 용기
12
작업 유체
저장소
340
격리 격막
710
작업 공기
부피
1 ml 시린지 펌프
350-1
피펫 팁
651,653
50ul 시린지 펌프
350-2

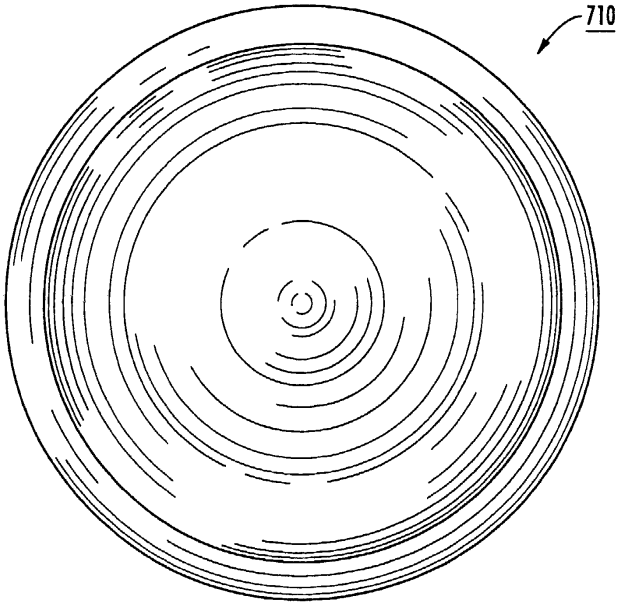
도면8A


800
222
223
유체 연결자
피펫 헤드
220
유연성 격막
710
피펫 헤드 어댑터
220a
피펫 팁 651,653

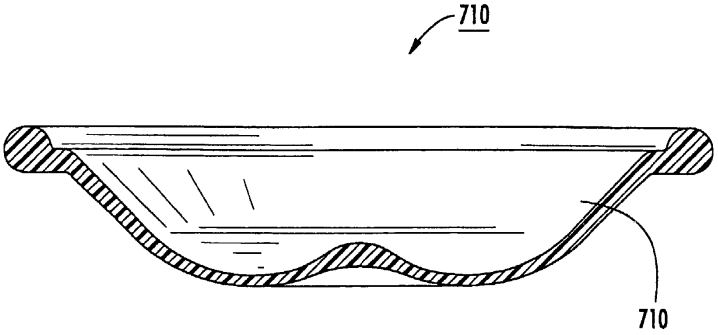
도면8B


800
폐쇄된 처리를 보장하고,
외부 유체 및 펌프를
내부 피펫 헤드 및
팁으로부터 격리하는
유연성 격막
710
펌프에 의해 흡입된 유체
223
222
220
작업 공기 부피 700a
피펫 팁 어댑터 220a
피펫 팁 651,653
흡입된 유체

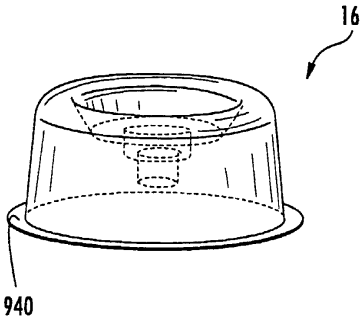
도면8C


710

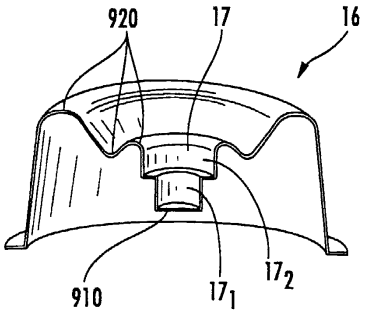
도면8D



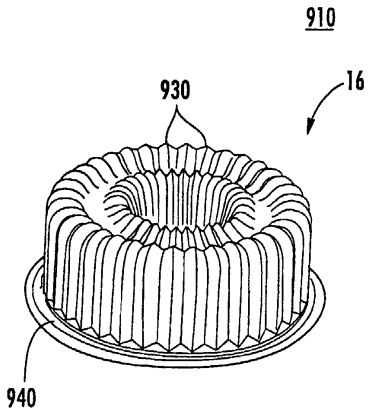

도면9A



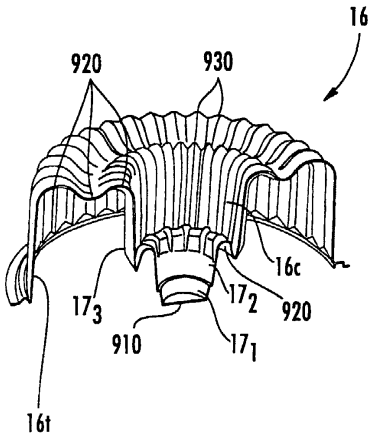

도면9B



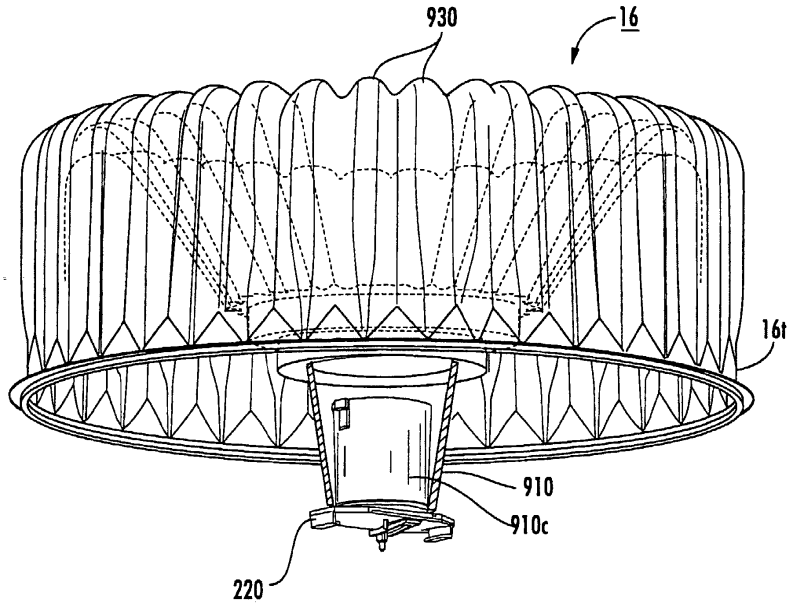
도면9C



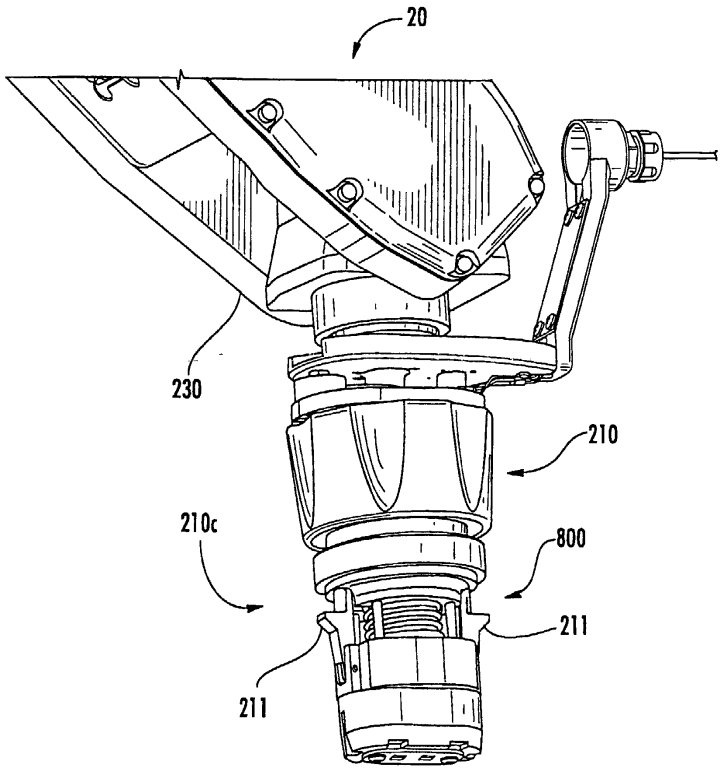

도면9D



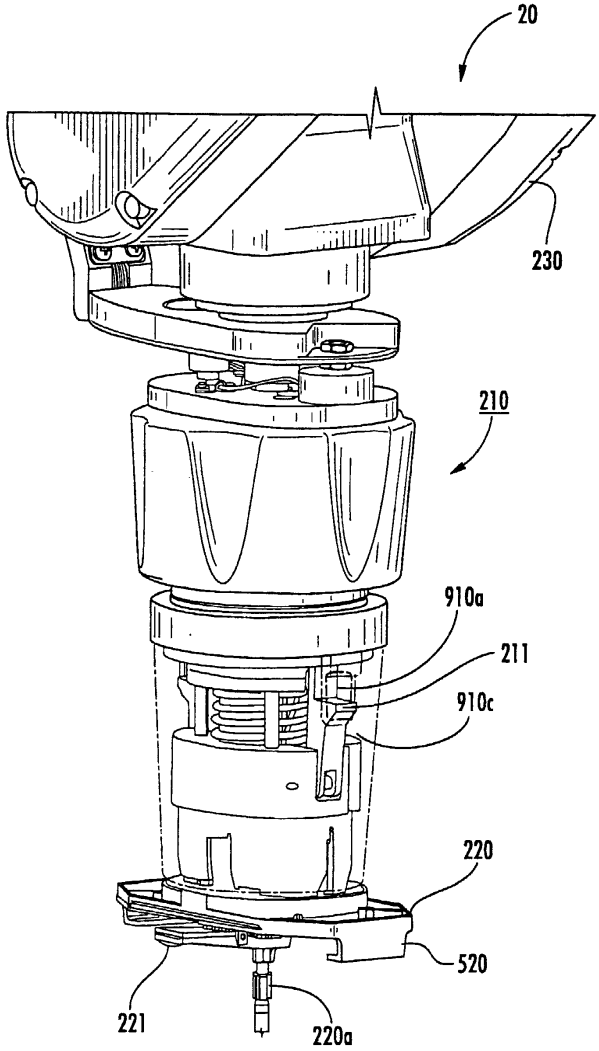
도면9E



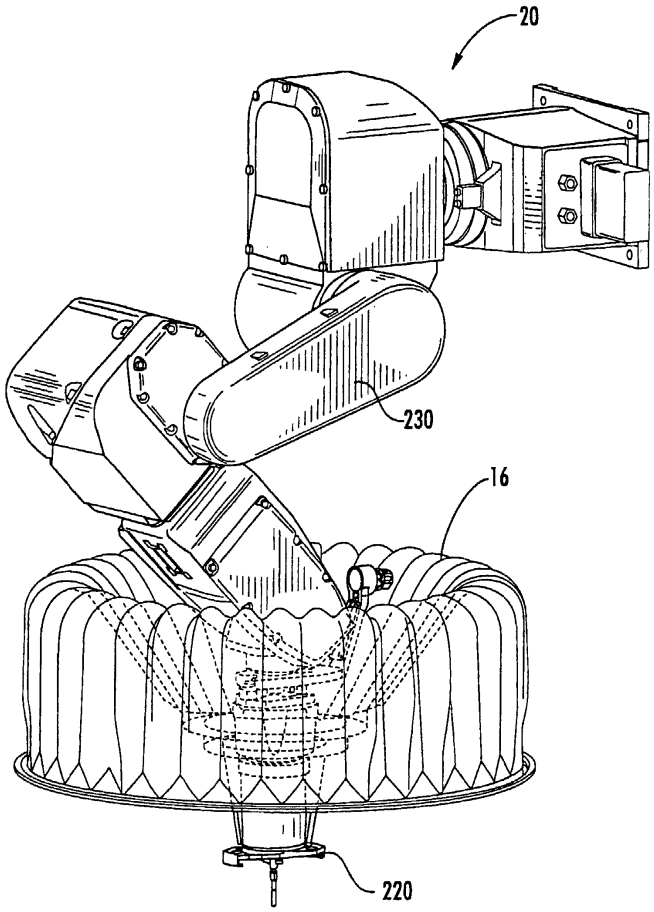

도면9F



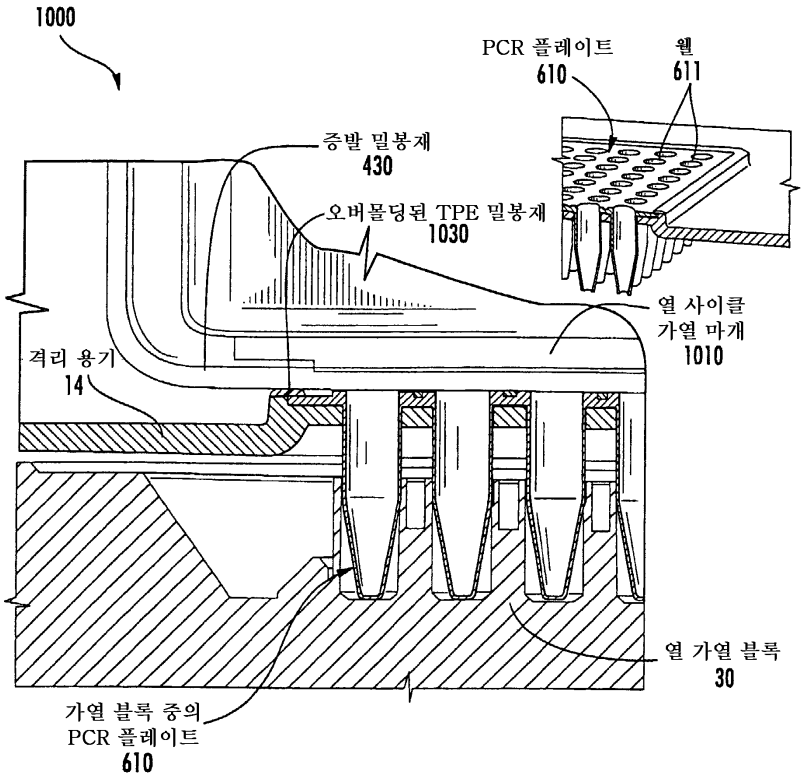
도면9G



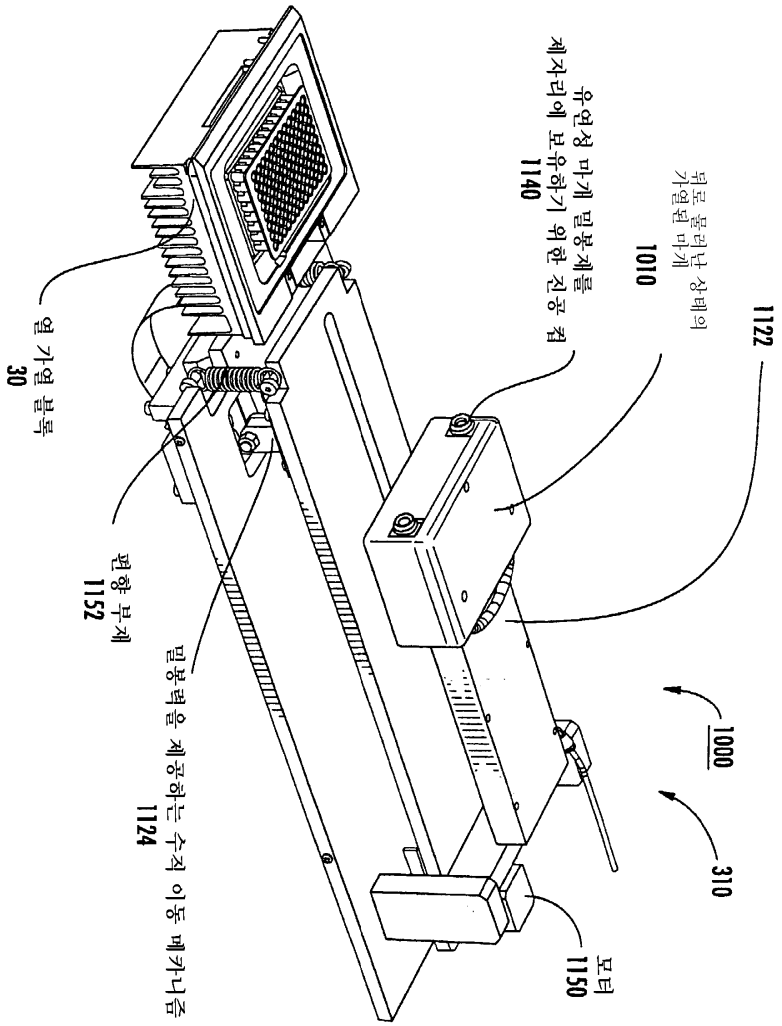
도면9H



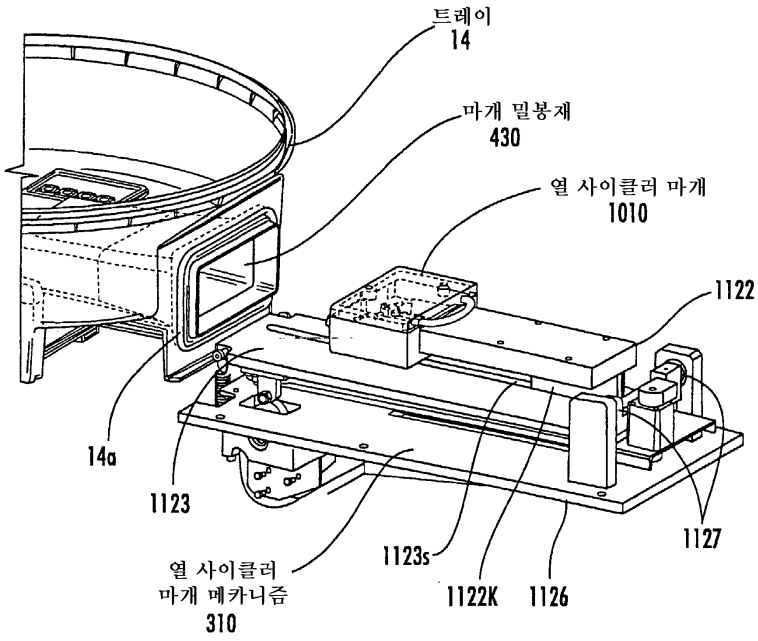
도면10


1000
PCR 플레이트
610
웰
611
증발 밀봉재
430
오버몰딩된 TPE 밀봉재
1030
열 사이클
가열 마개
1010
격리 용기
14
열 가열 블록
30
가열 블록 중의
PCR 플레이트
610

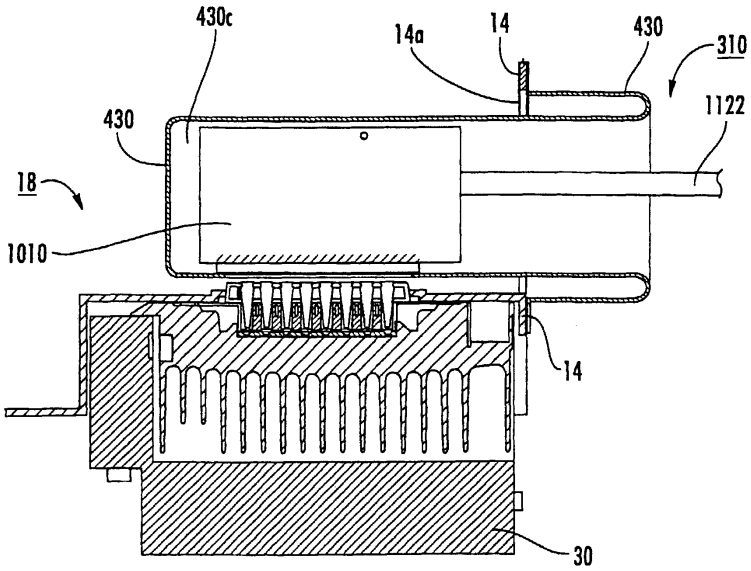
도면11


열 가열 블록
30
유연성 마개 밀봉재를
제자리에 보유하기 위한 진공 컵
1140
뒤로 물러난 상태의
가열된 마개
1010
1122
편향 부재
1152
밀봉력을 제공하는 수직 이동 메카니즘
1124
1000
310
모터
1150

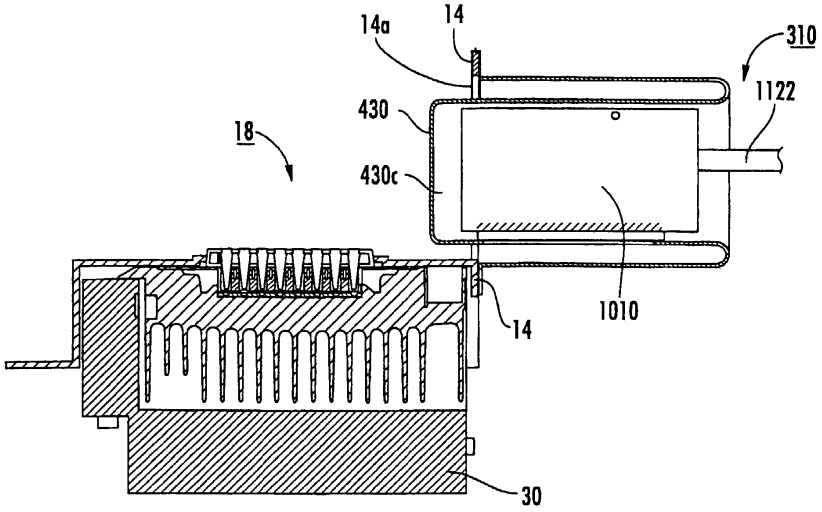
도면12


트레이
14
마개 밀봉재
430
열 사이클러 마개
1010
1122
14a
1123
1123s
1122K
1126
1127
열 사이클러
마개 메카니즘
310

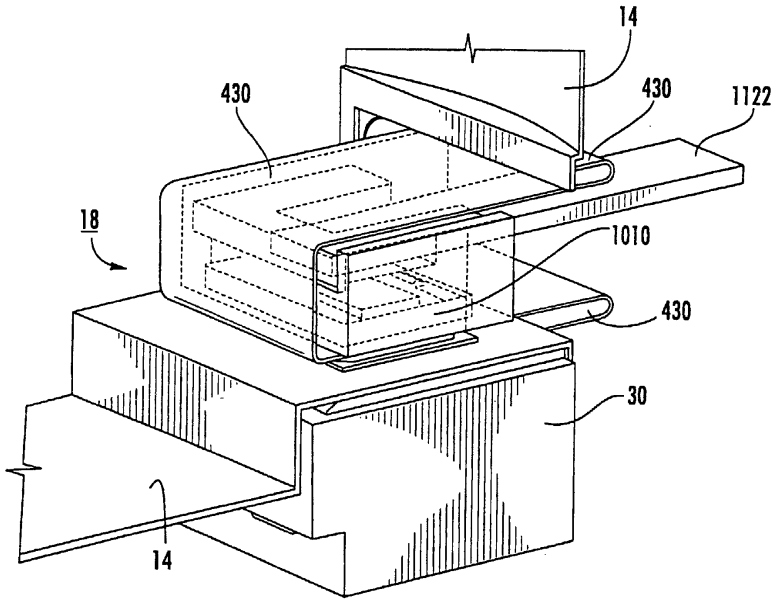
도면13A


430c
14a
14
430
310
1122
430
18
1010
14
30

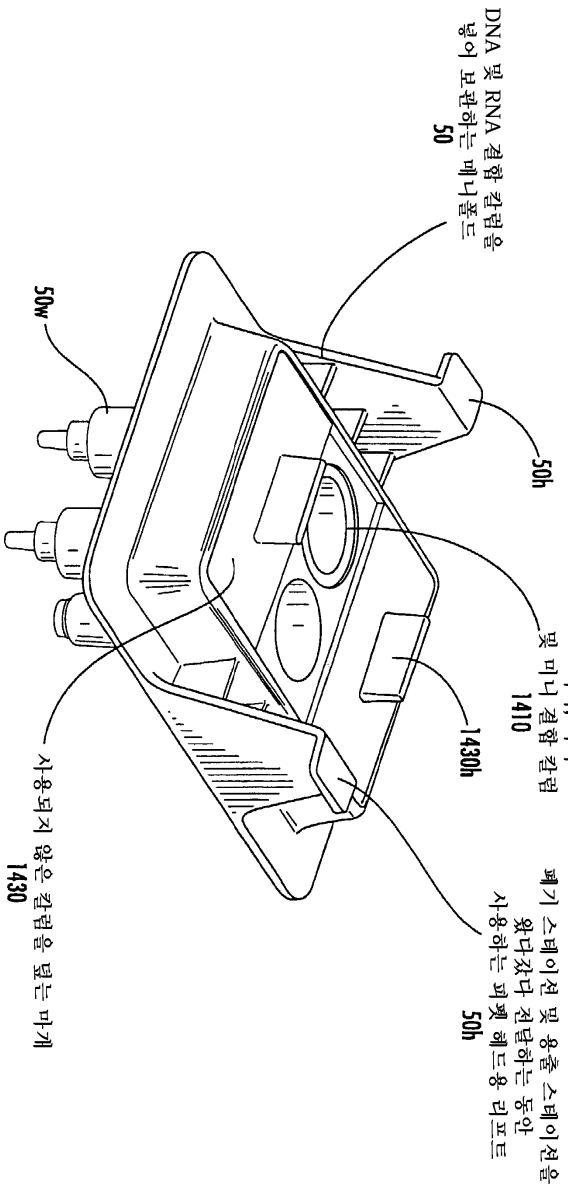
도면13B


14a
14
310
1122
430
18
430c
1010
14
30

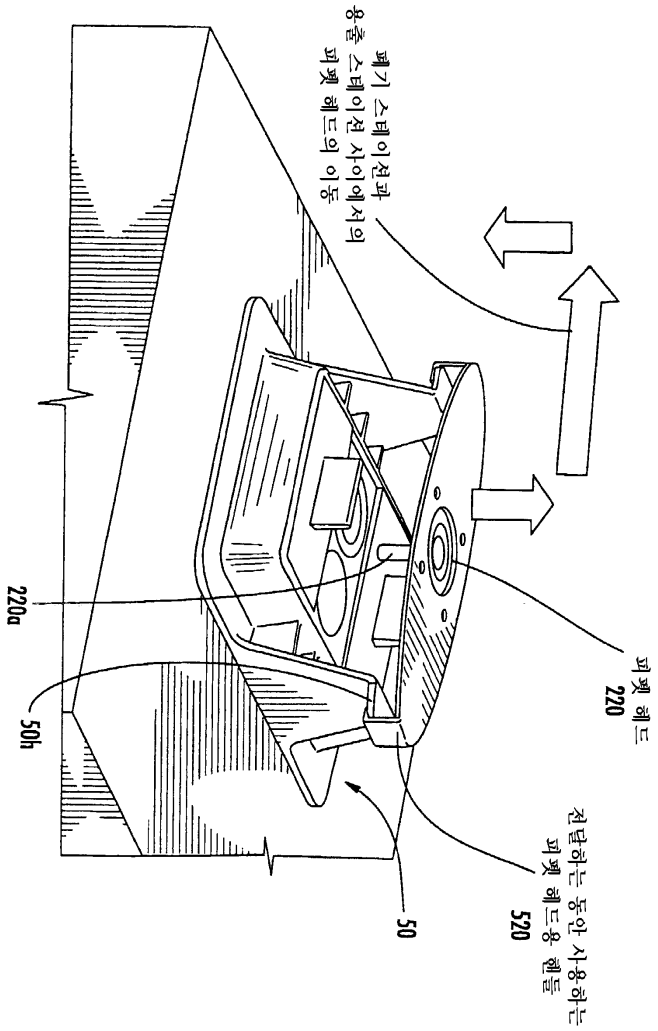
도면13C


14
430
430
1122
18
1010
430
30
14

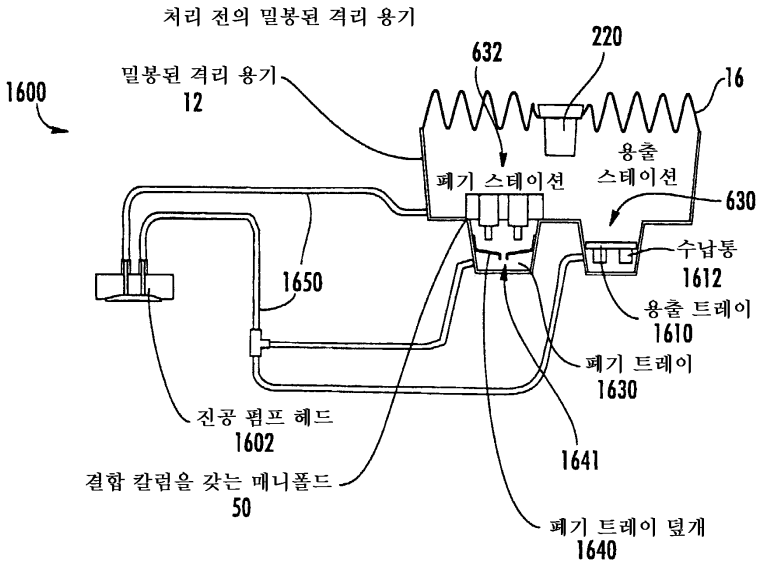
도면14


DNA 및 RNA 결합 칼럼을
넣어 보관하는 메니폴드
50
50w
50h
멕시, 미디
및 미니 결합 칼럼
1410
1430h
폐기 스테이션 및 용출 스테이션을
왔다갔다 전달하는 동안
사용하는 피펫 헤드용 리프트
50h
사용되지 않은 칼럼을 넣는 마개
1430

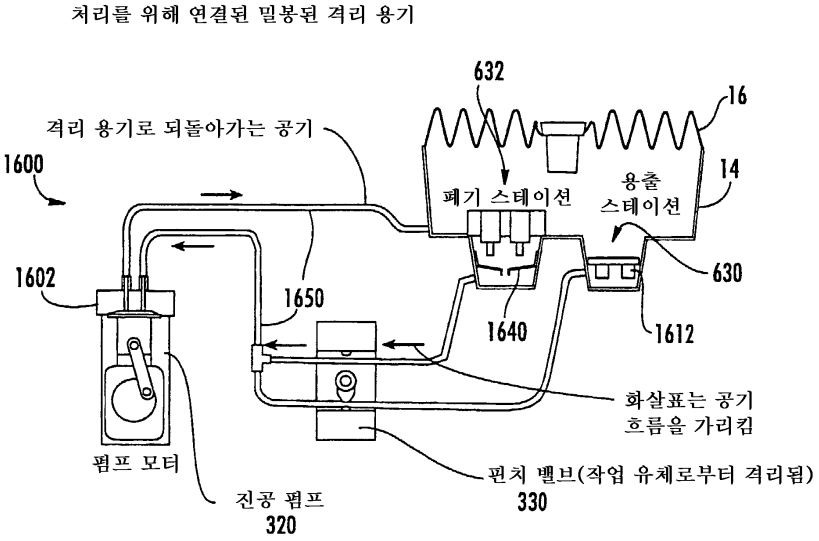
도면15


폐기 스테이션과
용출 스테이션 사이에서의
피펫 헤드의 이동
220a
50h
피펫 헤드
220
50
전달하는 동안 사용하는
피펫 헤드용 핸들
520

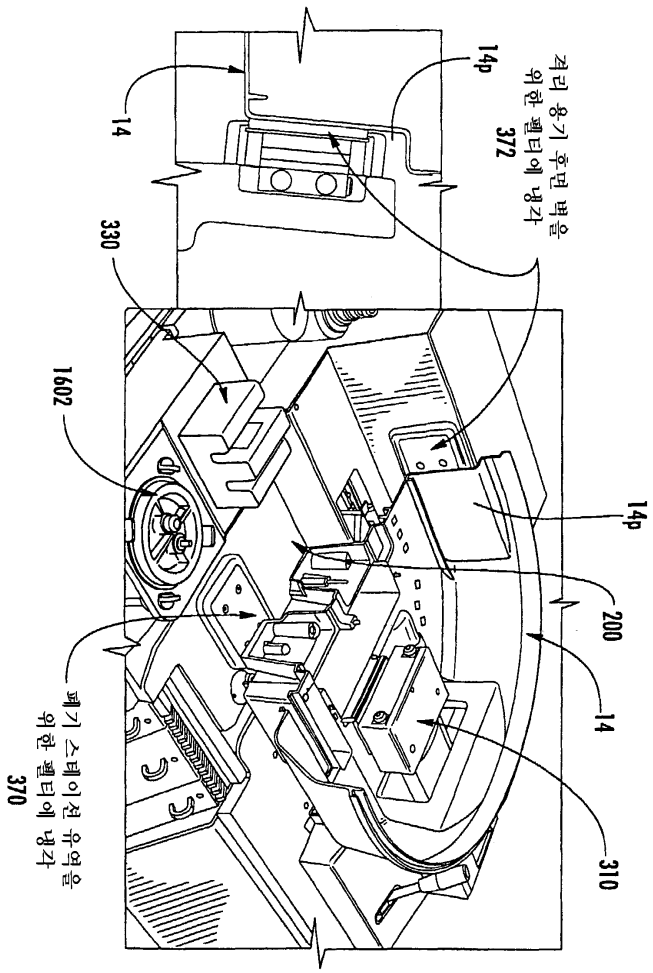
도면16


처리 전의 밀봉된 격리 용기
1600
밀봉된 격리 용기
12
632
220
16
용출
스테이션
폐기 스테이션
630
수납통
1612
1650
용출 트레이
1610
폐기 트레이
1630
진공 펌프 헤드
1602
1641
결합 칼럼을 갖는 매니폴드
50
폐기 트레이 덮개
1640

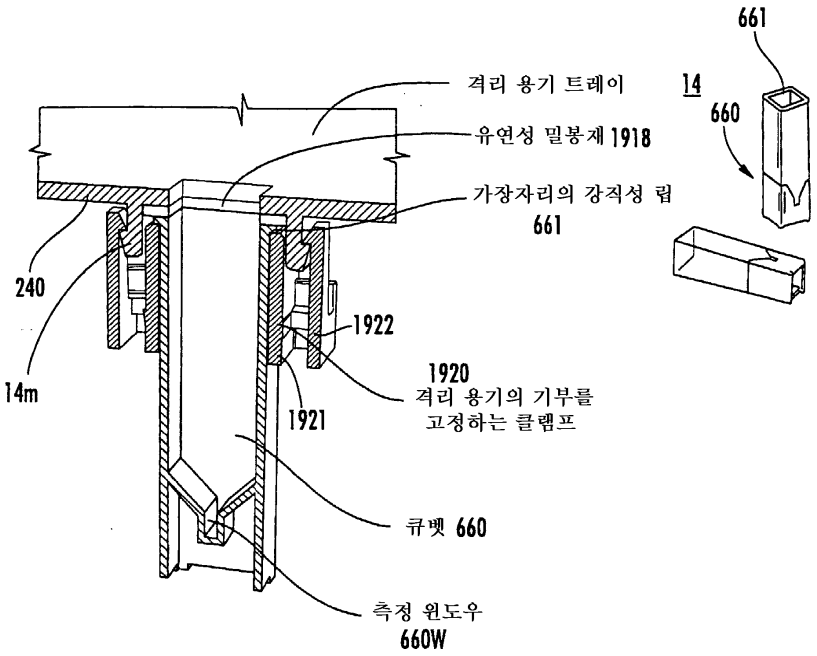
도면17


처리를 위해 연결된 밀봉된 격리 용기
632
16
격리 용기로 되돌아가는 공기
1600
14
폐기 스테이션
용출
스테이션
630
1602
1650
1640
1612
화살표는 공기
흐름을 가리킴
펌프 모터
진공 펌프
320
핀치 밸브(작업 유체로부터 격리됨)
330

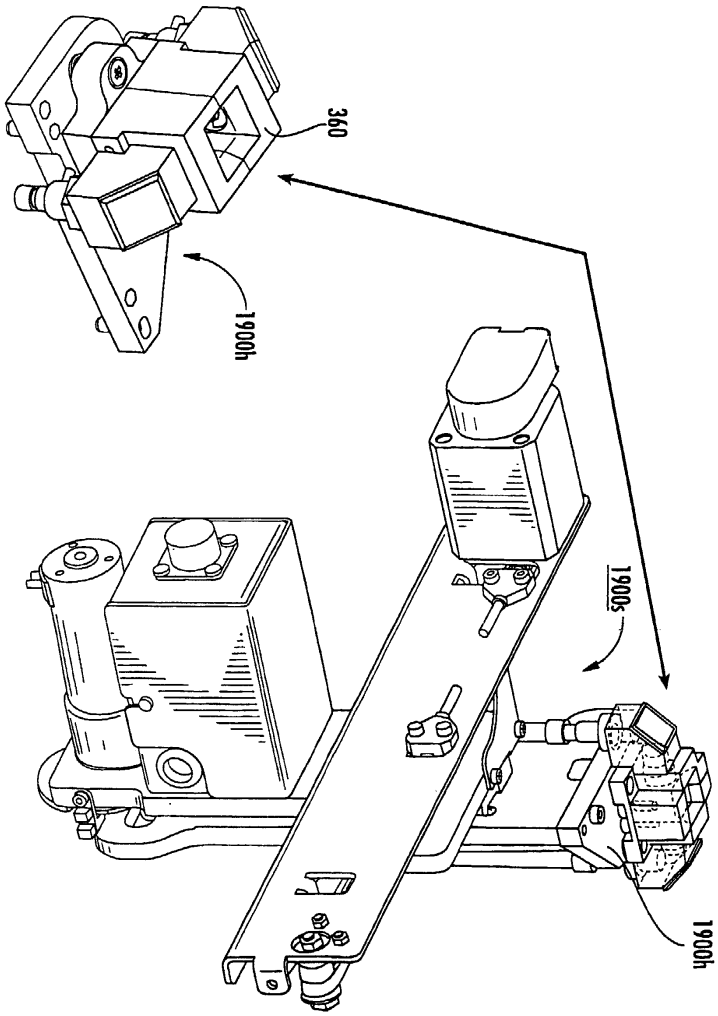
도면18


14
14p
격리 용기 후면 벽을
위한 펠티에 냉각
372
330
1602
14p
200
14
310
폐기 스테이션 유역을
위한 펠티에 냉각
370

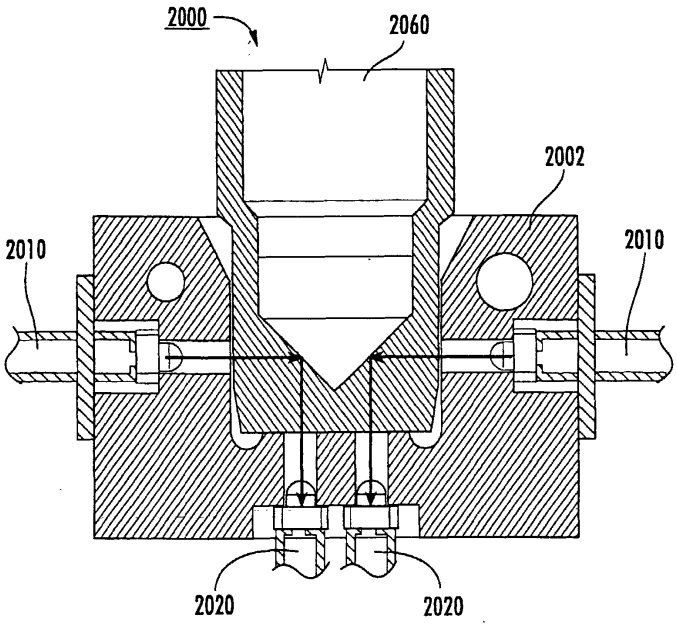
도면19A


661
14
660
격리 용기 트레이
유연성 밀봉재 1918
가장자리의 강직성 립
661
240
1922
14m
1920
격리 용기의 기부를
고정하는 클램프
1921
큐벳 660
측정 윈도우
660W

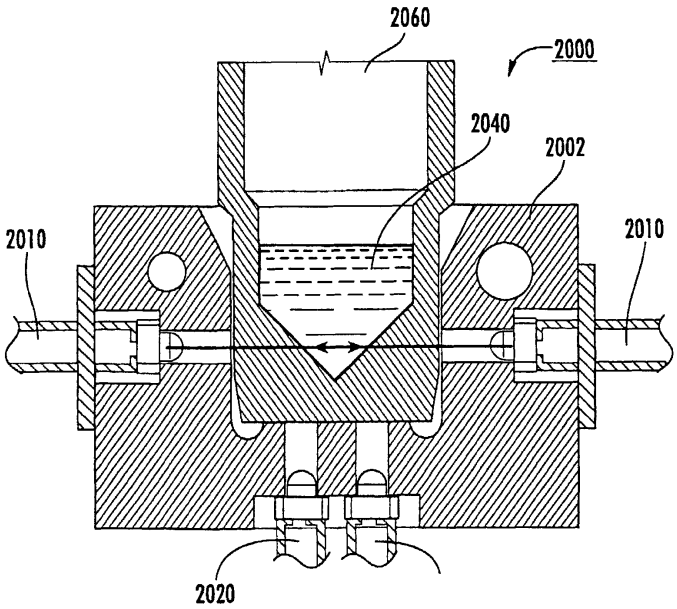
도면19B



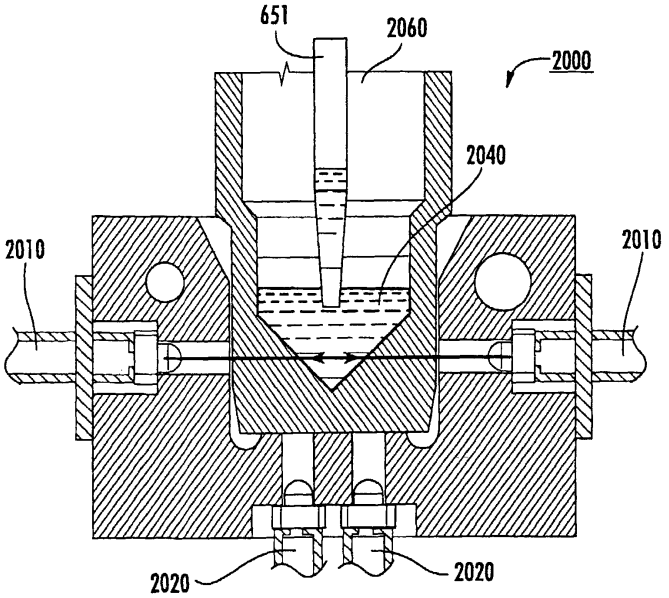
도면20A


2000
2060
2002
2010
2010
2020
2020

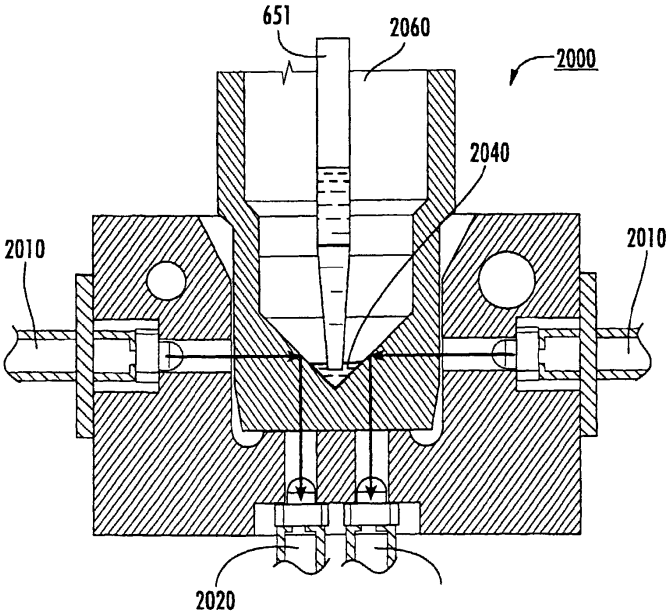
도면20B


2060
2000
2040
2002
2010
2010
2020

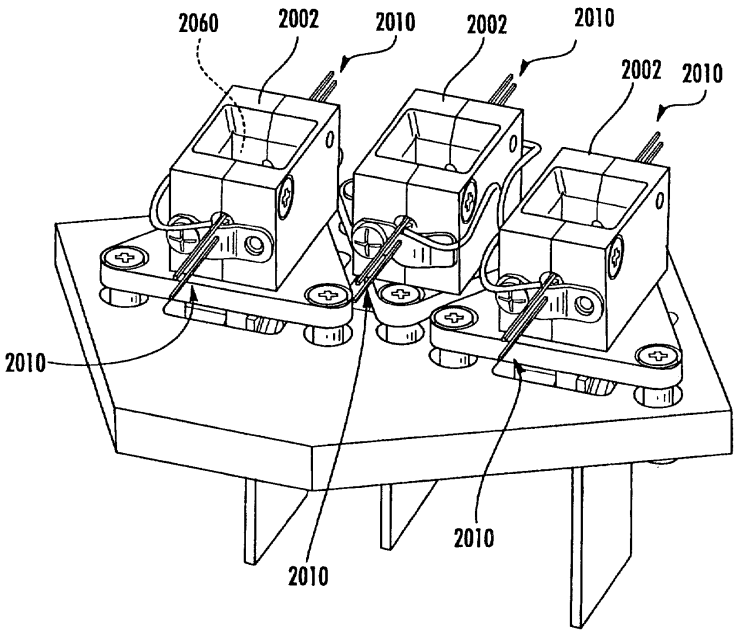
도면20C


651
2060
2000
2040
2010
2010
2020
2020

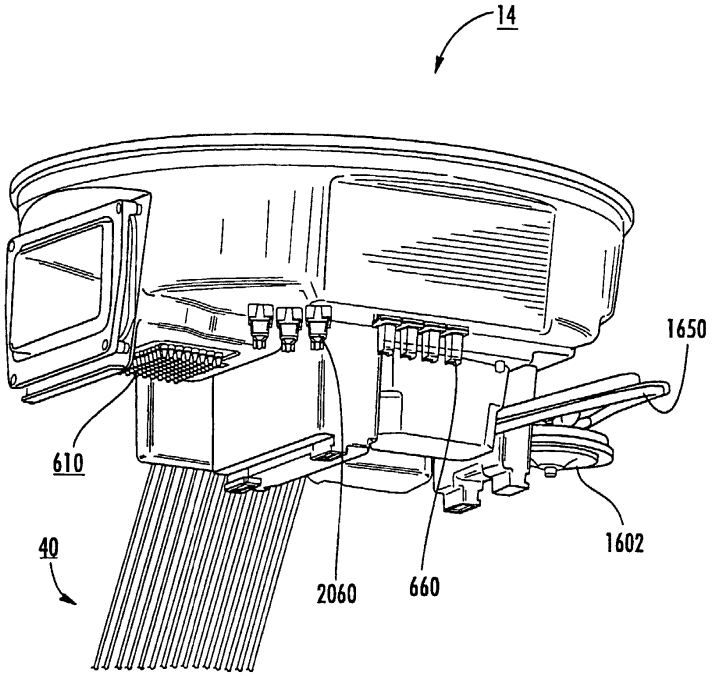
도면20D


651
2060
2000
2040
2010
2010
2020

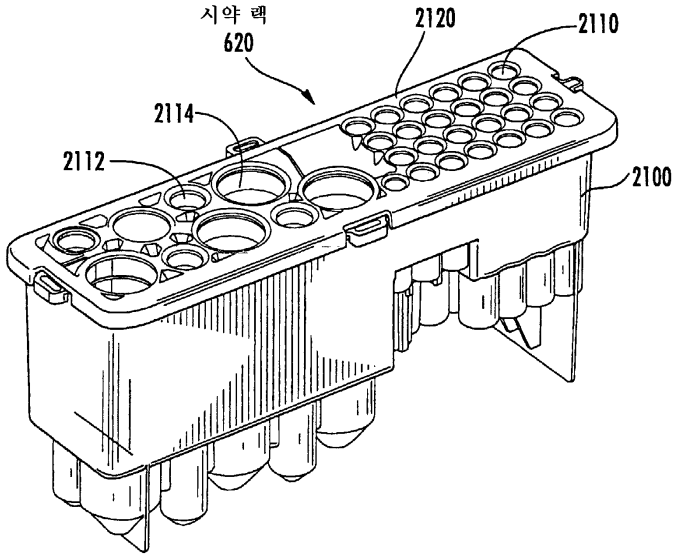
도면20E


2060
2002
2010
2002
2010
2002
2010
2010
2010
2010

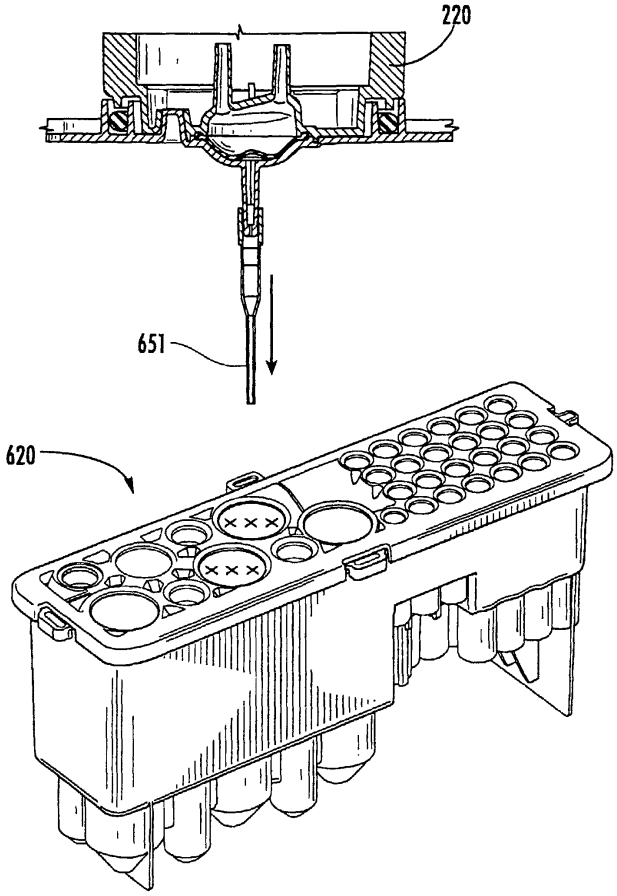
도면20F


14
1650
610
1602
40
2060
660

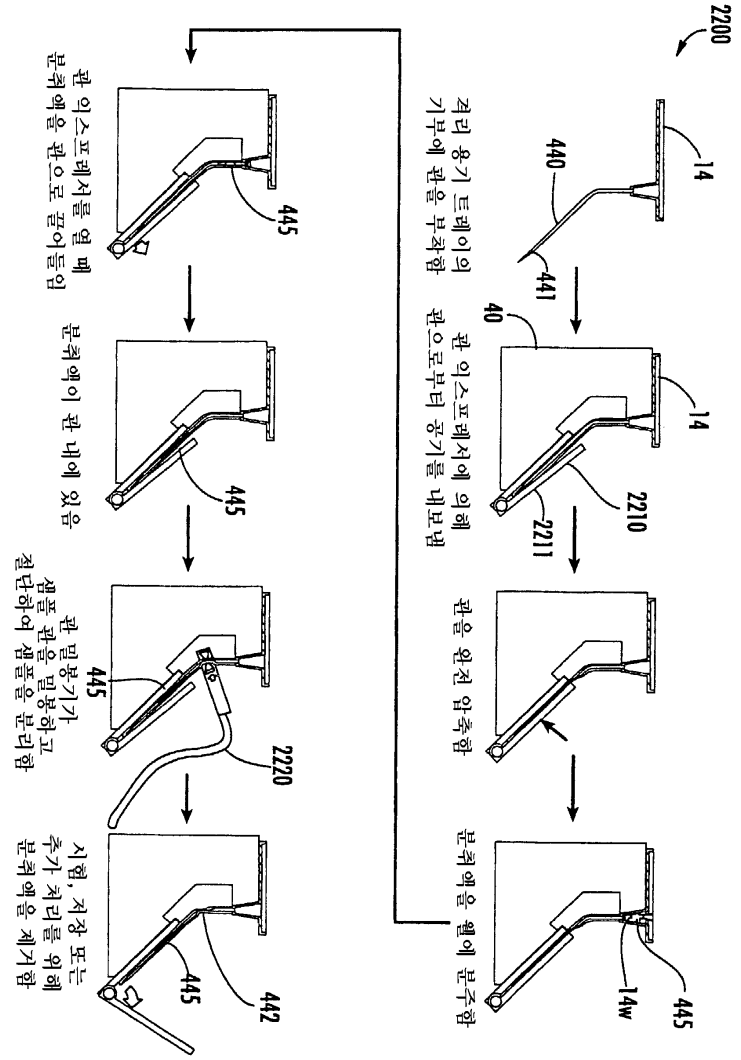
도면21A



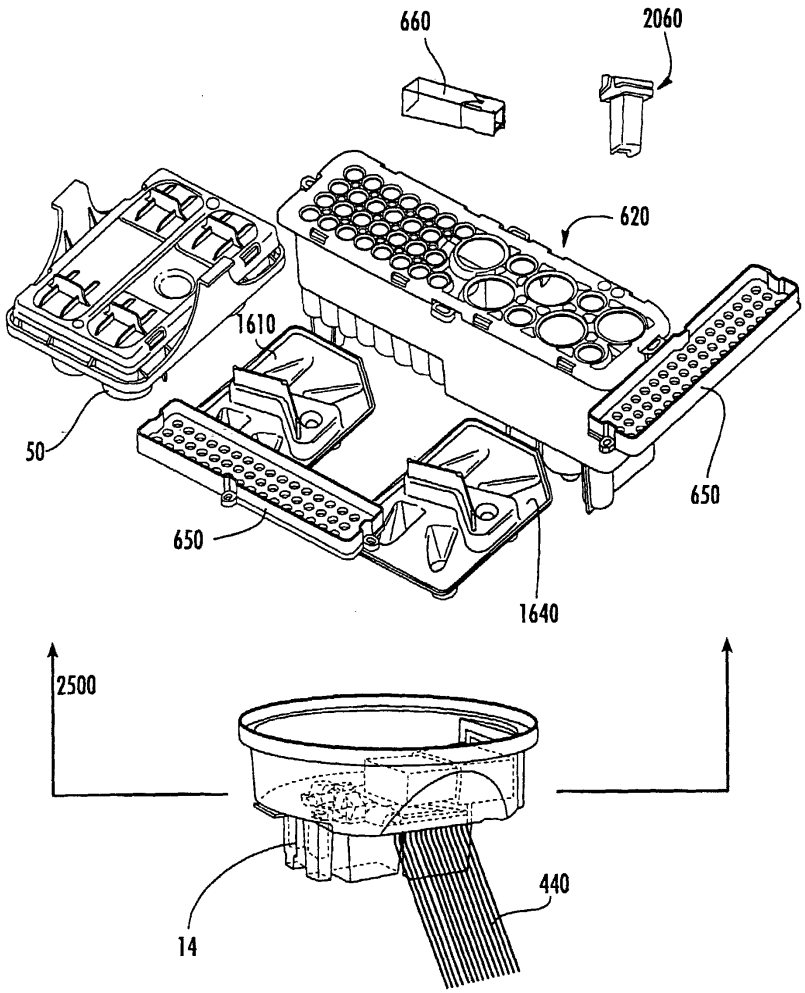

도면21B



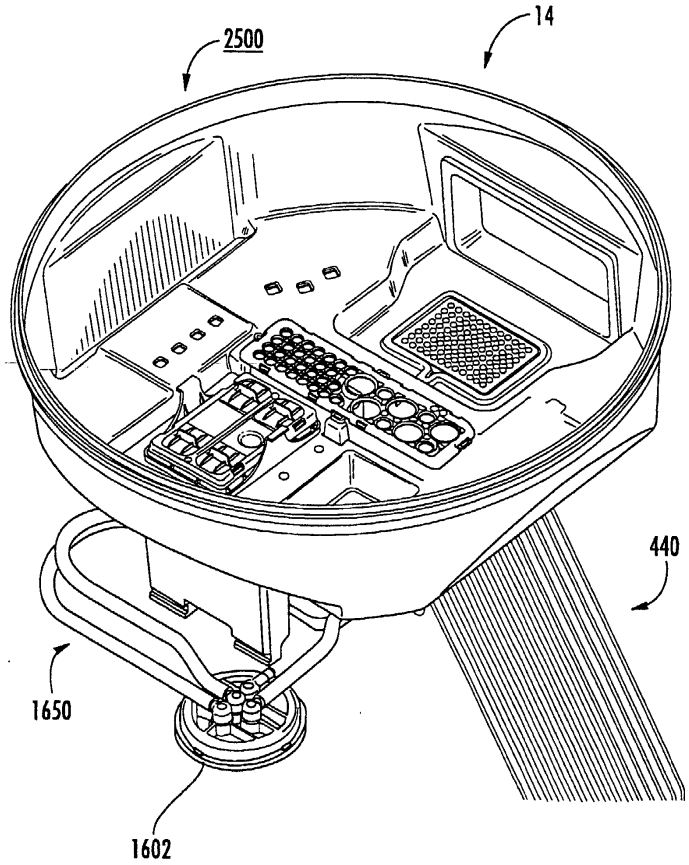
도면22


2200
14
440
441
겨리 용기 트레이의 기부에 관을 부착함
40
관 익스프레서에 의해 관으로부터 공기를 내보냄
2210
2211
관을 완전 압축함
분취액을 웰에 분주함
14w
445
관 익스프레서를 열 때 분취액을 관으로 끌어들임
분취액이 관 내에 있음
관 밀봉기가 샘플 관을 밀봉하고 절단하여 샘플을 분리함
2220
시험, 저장 또는 추가 처리를 위해 분취액을 제거함
442

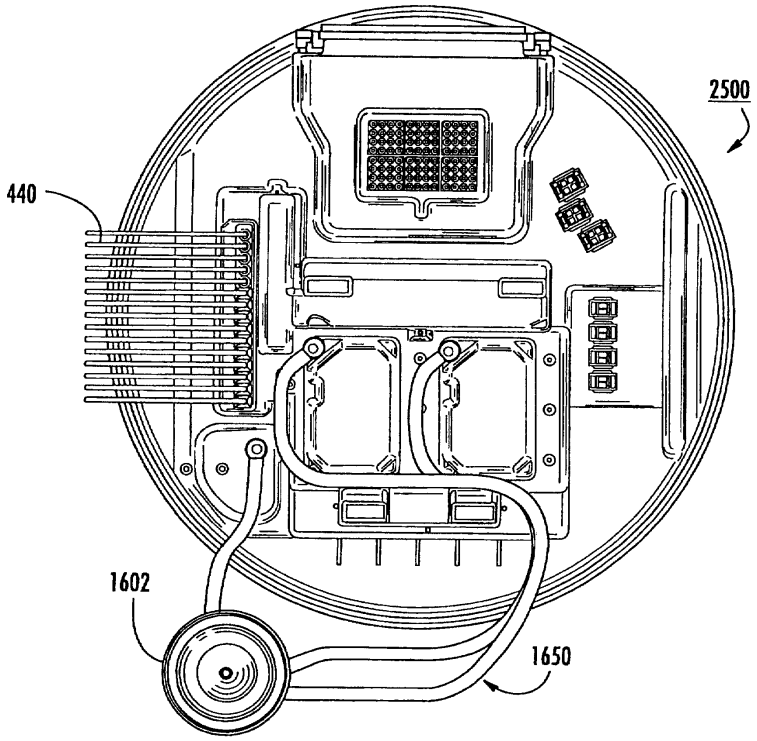
도면23A



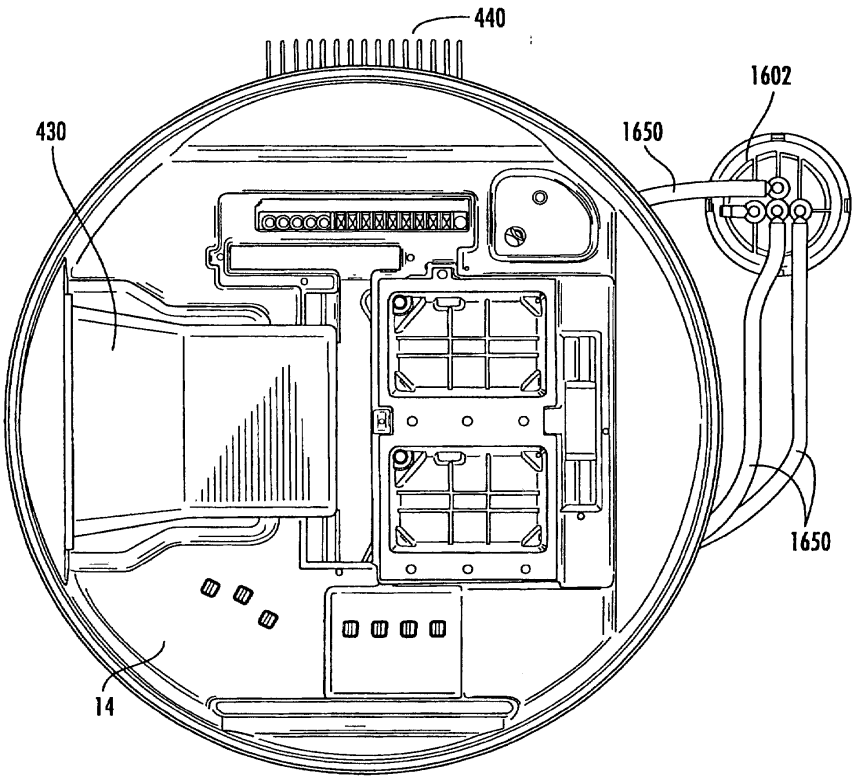
도면23B



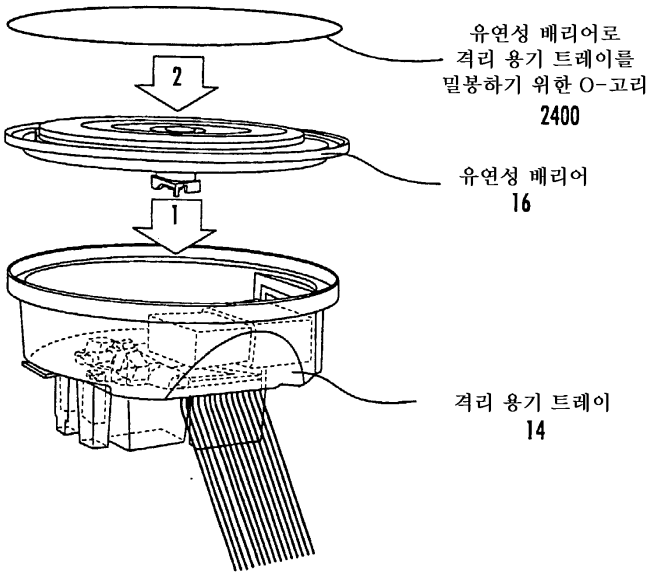
도면23C



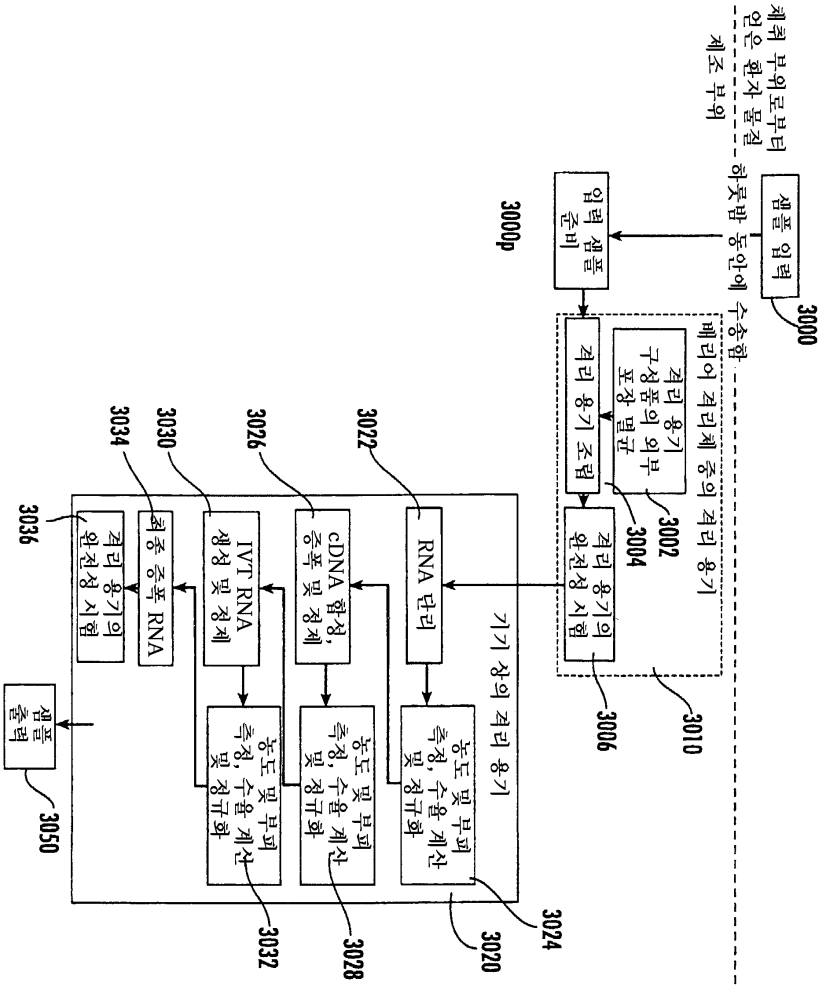

도면23D



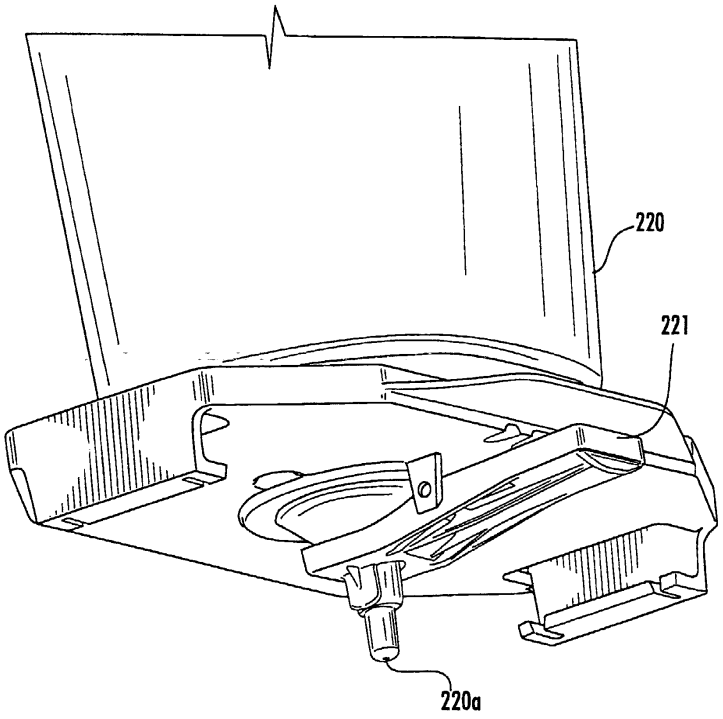
도면24



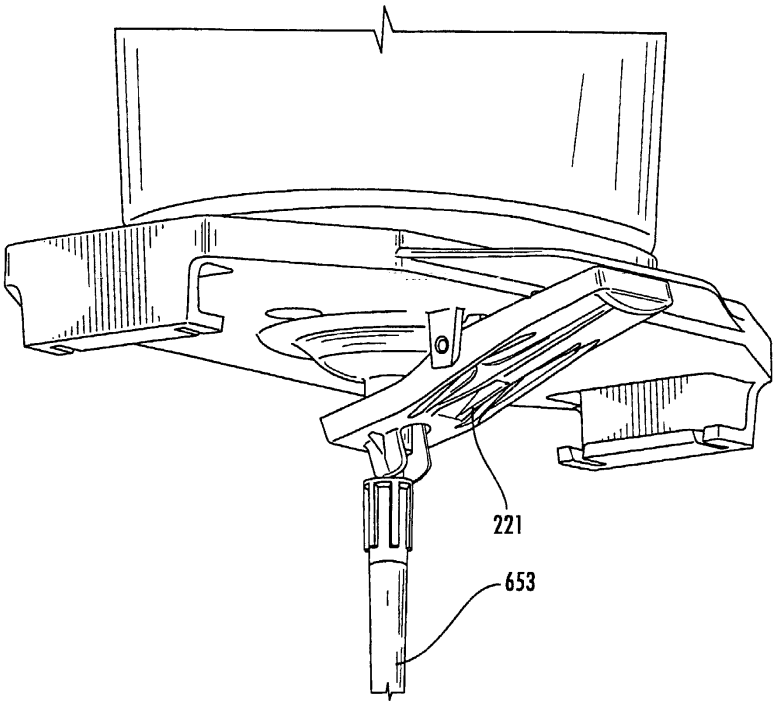
도면25


체취 부위로부터 얻은 핵자 물질
제조 부위
하룻밤 동안에 수송함
베리어 격리체 중의 격리 용기
샘플 입력
3000
입력 샘플 준비
3000p
격리 용기 조립
격리 용기 구성품의 외부 포장 멸균
3002
3004
격리 용기의 완전성 시험
3006
3010
기기 상의 격리 용기
RNA 단리
농도 및 부피 측정, 수율 계산 및 정규화
3020
3022
3024
cDNA 합성, 증폭 및 정제
농도 및 부피 측정, 수율 계산 및 정규화
3026
3028
IVT RNA 생성 및 정제
농도 및 부피 측정, 수율 계산 및 정규화
3030
3032
최종 증폭 RNA
격리 용기의 완전성 시험
3034
3036
샘플 출력
3050

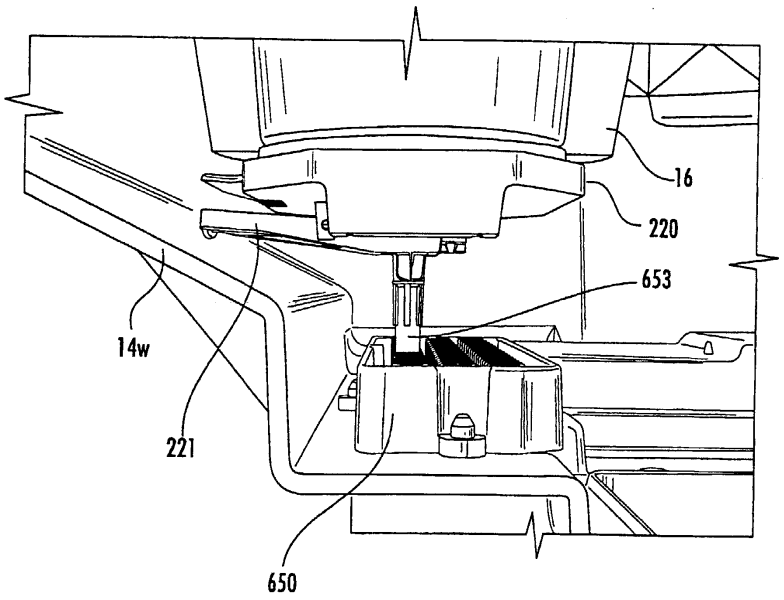
도면26A



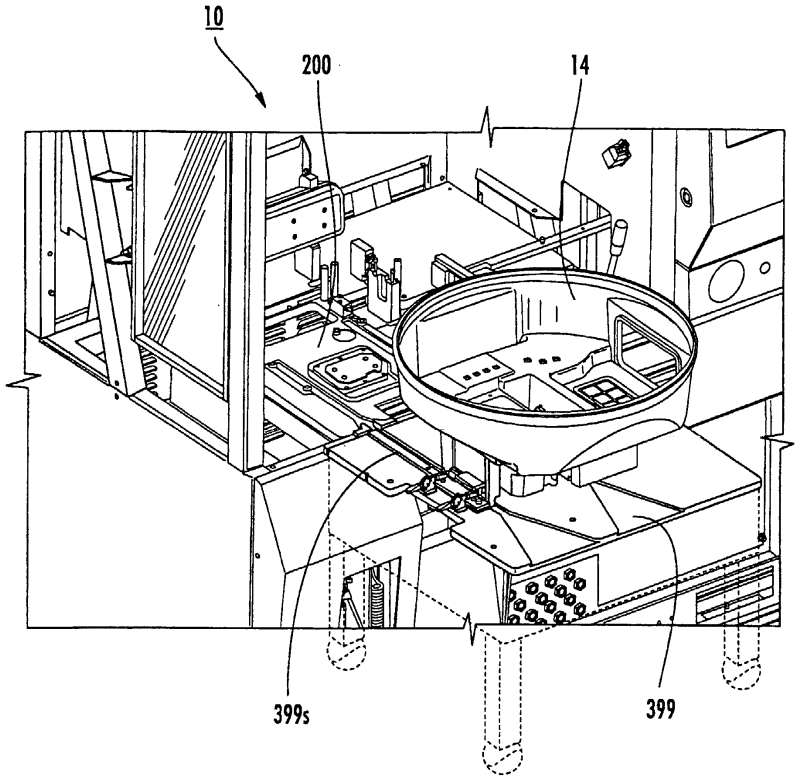

도면26B



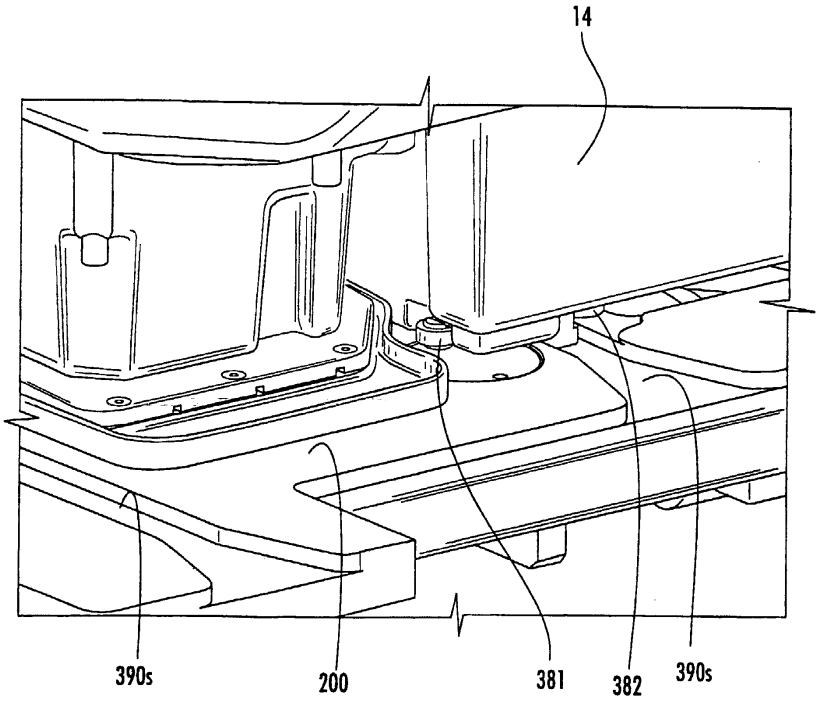
도면26C



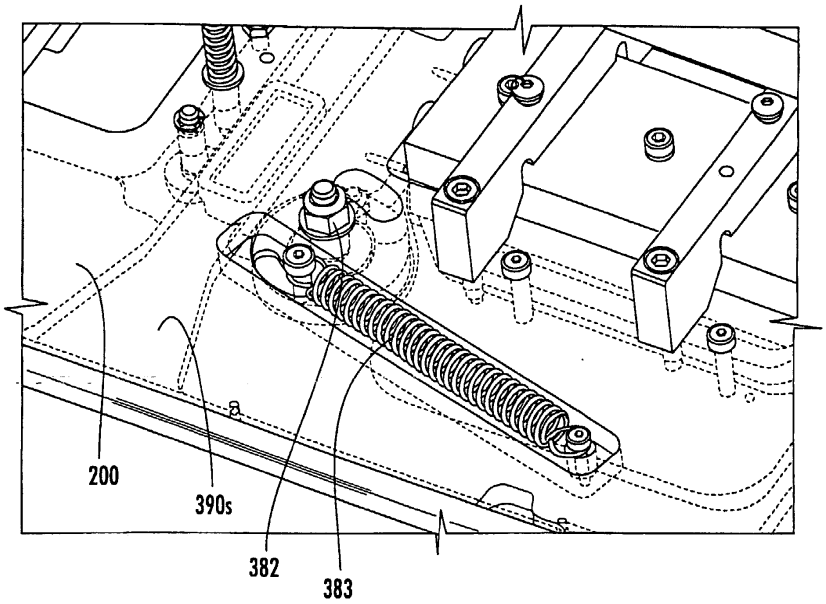

도면27



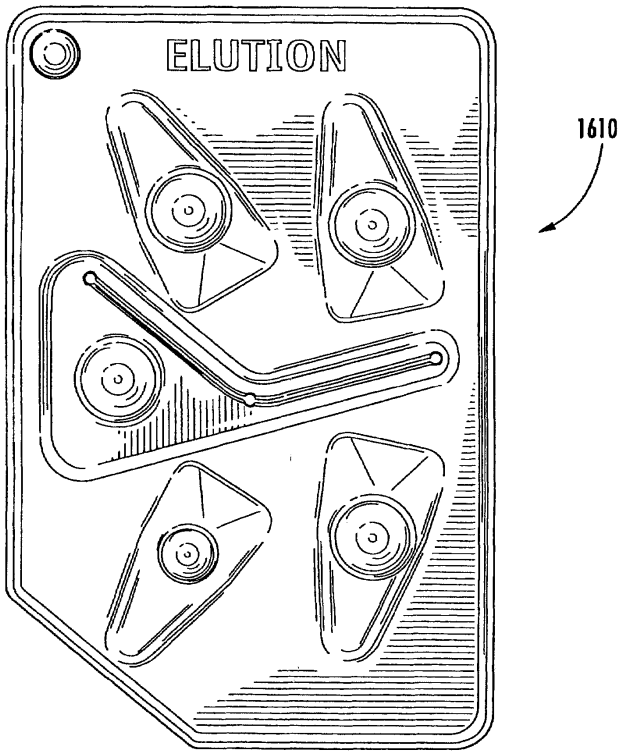
도면28A



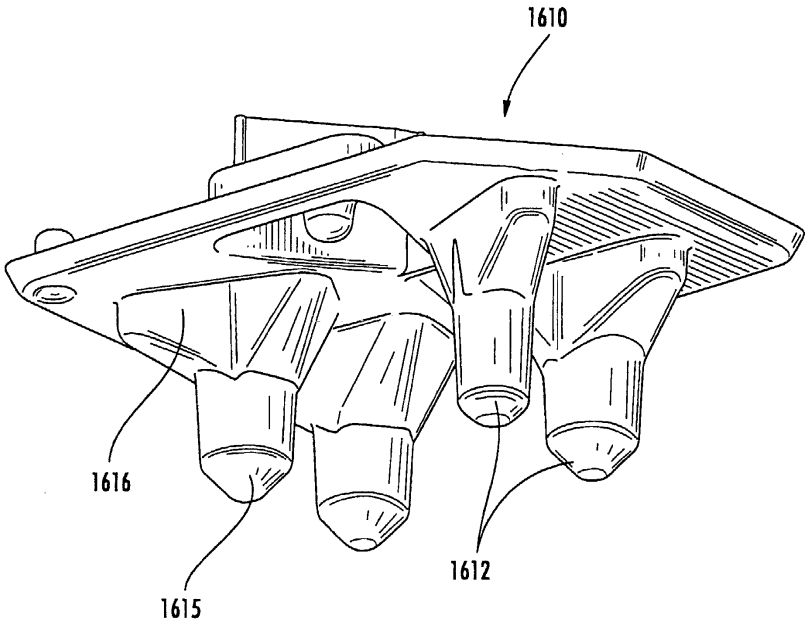

도면28B



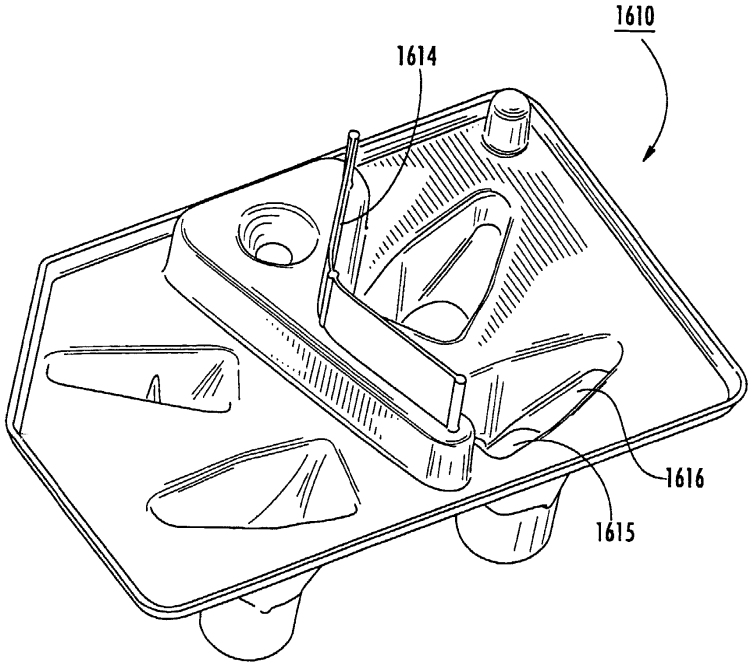
도면29A



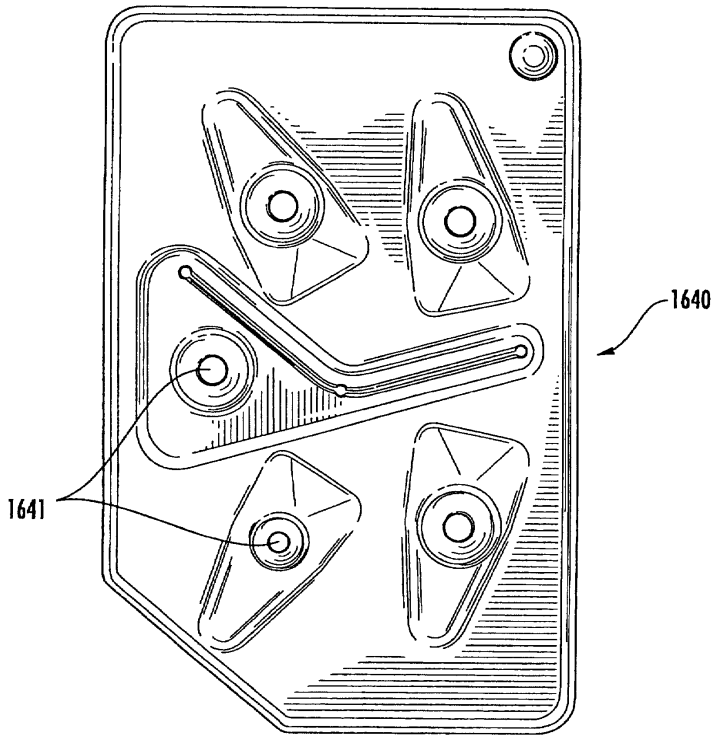

도면29B



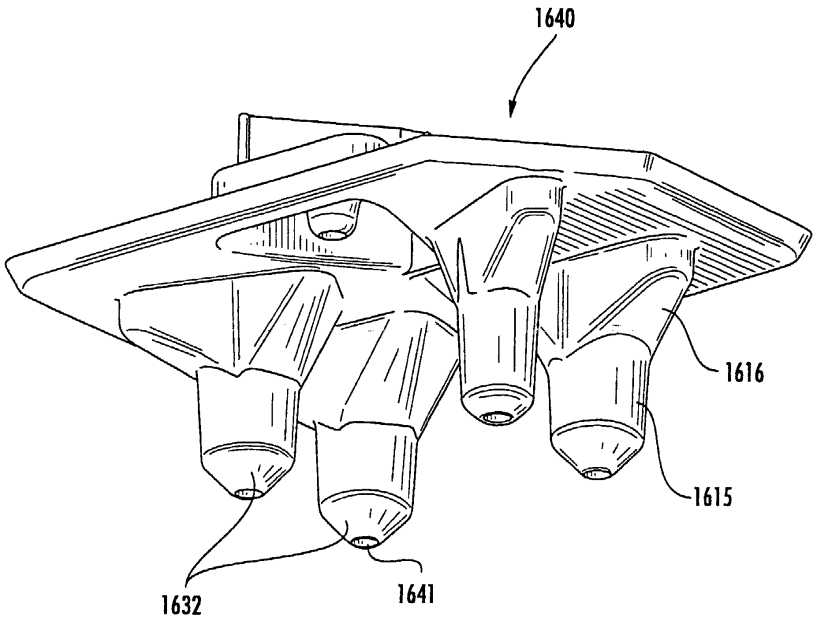
도면29C



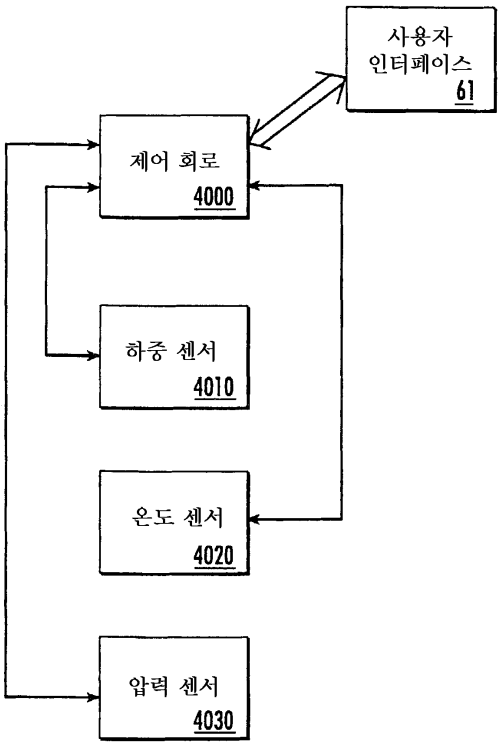

도면30A



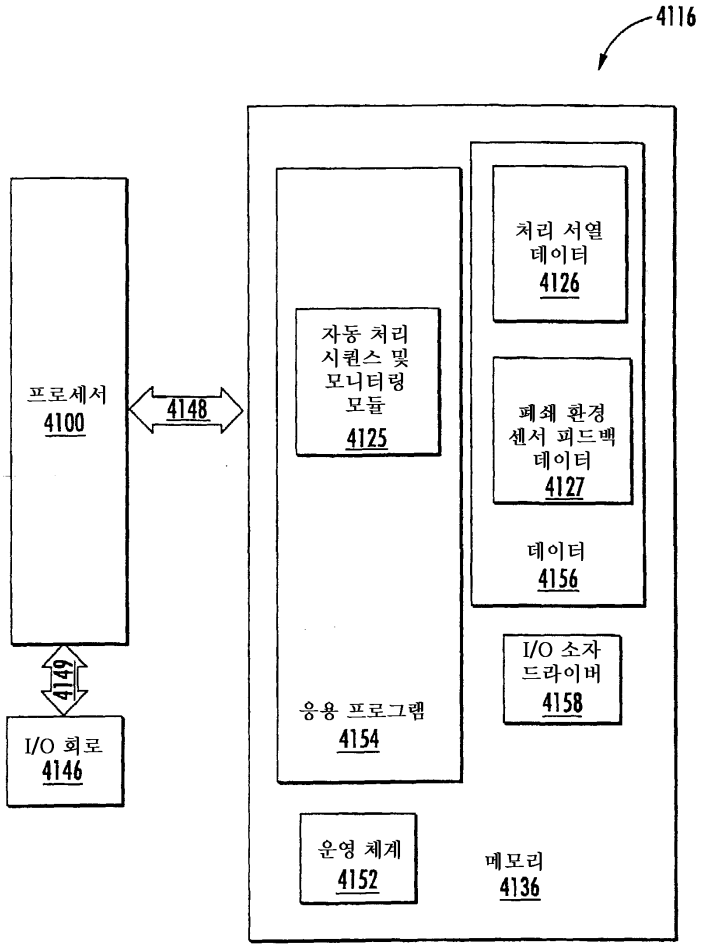
도면30B


1640
1616
1615
1632
1641

도면31


사용자
인터페이스
61
제어 회로
4000
하중 센서
4010
온도 센서
4020
압력 센서
4030

도면32


4116
프로세서
4100
4148
4149
I/O 회로
4146
자동 처리 시퀀스 및 모니터링 모듈
4125
응용 프로그램
4154
처리 서열 데이터
4126
폐쇄 환경 센서 피드백 데이터
4127
데이터
4156
I/O 소자 드라이버
4158
운영 체계
4152
메모리
4136