



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월24일

(11) 등록번호 10-2513883

(24) 등록일자 2023년03월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01F 33/452 (2022.01) *B01F 101/23* (2022.01)
B01F 33/25 (2022.01) *B01F 33/81* (2022.01)
B01F 35/90 (2022.01) *B01L 7/00* (2023.01)
C12M 1/06 (2006.01) *H01F 7/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
B01F 33/452 (2022.01)
B01F 33/251 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7010091(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년06월05일
 심사청구일자 2022년03월28일
- (85) 번역문제출일자 2022년03월25일
- (65) 공개번호 10-2022-0044381
- (43) 공개일자 2022년04월07일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7001571
 원출원일자(국제) 2015년06월05일
 심사청구일자 2020년03월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/034332
- (87) 국제공개번호 WO 2015/195357
 국제공개일자 2015년12월23일
- (30) 우선권주장
 62/013,648 2014년06월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US4911555 A
 US20020154570 A1
 JP2004521739 A

- (73) 특허권자
 루미넥스 코포레이션
 미합중국 텍사스주 78727-6115 오스틴시 테크놀로지 불리버드가 12212
- (72) 발명자
 휘트먼, 더그
 미합중국, 78681 텍사스, 라운드 록, 레이스 오크 루프 1204
 하이슬러, 제임스
 미합중국, 78727 텍사스, 오스틴, 테크놀로지 불리버드가 12212, 루미넥스 코포레이션 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 19 항

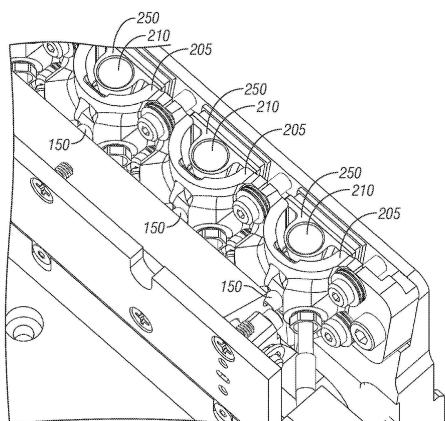
심사관 : 김소희

(54) 발명의 명칭 자기 혼합 장치 및 방법

(57) 요약

본 발명은 자기 혼합 장치 및 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태들은 챔버에서 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키기 위하여 자장을 인가하는 것에 관한 것이다.

대표도 - 도9



(52) CPC특허분류

B01F 33/813 (2022.01)

B01F 35/90 (2022.01)

B01L 7/52 (2013.01)

C12M 27/02 (2013.01)

H01F 7/00 (2013.01)

B01F 2035/99 (2022.01)

B01F 2101/23 (2022.01)

(72) 발명자

보자르스, 콜린

미합중국, 78731 텍사스, 오스틴, 웨스트 37번째
스트리트 1910비

씨유, 저메인

미합중국, 78727 텍사스, 오스틴, 테크놀로지 불리
버드 12212, 루미넥스 코포레이션 내

콜린스, 찰스

미합중국, 78717 텍사스, 오스틴, 에코 힐스 드라
이브 15616

스미스, 에릭

미합중국, 78729 텍사스, 오스틴, 앨빈 하이 레인
8413

명세서

청구범위

청구항 1

시약들을 혼합하는 방법으로서,

자기적으로 반응하는 부품과 시약들을 포함하는 챔버;

가열 모듈;

(i) 상기 챔버를 수용하고, (ii) 상기 가열 모듈에서 상기 챔버로 열 에너지를 전도하도록 구성된 인서트; 및 회전 샤프트에 결합된 자석;을 포함하는 장치로서,

상기 샤프트는 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로 이동하도록 구성되고;

상기 제1 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 챔버로부터 멀리 있고;

상기 제2 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 챔버에 근접하는; 장치를 형성하는 단계; 및 상기 샤프트를 제1 위치로부터 제2 위치로 이동시키는 단계;를 포함하며,

상기 자기적으로 반응하는 부품이 상기 챔버 내에서 제1 위치로부터 제2 위치로 이동함으로써 시약들을 혼합하며,

상기 챔버는 바닥면과 측면을 포함하고, 상기 자기적으로 반응하는 부품은 제1 위치에서 바닥면에 접촉하고 제2 위치에서 측면에 접촉하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 자기적으로 반응하는 부품은 제1 위치로부터 제2 위치로 이동되고 제2 위치에 대략 3초 동안 유지되며;

상기 자기적으로 반응하는 부품은 제2 위치로부터 제1 위치로 이동되고 제1 위치에 대략 3초 동안 유지되는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 자기적으로 반응하는 부품은 제1 위치와 제2 위치 사이에서 대략 90초 동안 순환하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 시약들의 적어도 하나는 동결 건조 형태로 제공되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 챔버의 측면은 테이퍼진 형상이고 상기 챔버의 바닥면은 굽은 형상인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 바닥면은 제1 반경으로 굽어있고;

상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 제2 반경을 갖는 구형 볼이며;

제1 반경은 제2 반경보다 큰, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

중합효소 연쇄 반응을 시작하기 전에 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

중합효소 연쇄 반응의 적어도 일부 동안 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 자기적으로 반응하는 부품의 이동은 온도 경사 페이스 동안 발생하는, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

제1 위치로부터 제2 위치로의 자기적으로 반응하는 부품의 이동이 챔버 내의 온도 구배를 감소시키는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

중합효소 연쇄 반응 전 및 동안에 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

역의 전사 반응 시작 전에 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

역의 전사 반응의 적어도 일부 동안 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

중합효소 연쇄 반응 전 및 동안에 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

시약들을 혼합하는 방법으로서,

자기적으로 반응하는 부품과 시약들을 포함하는 챔버; 및

회전 샤프트에 결합된 자석;을 포함하는 장치로서,

상기 샤프트는 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로 이동하도록 구성되고;

상기 제1 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 챔버로부터 멀리 있고;

상기 제2 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 챔버에 근접하는; 장치를 형성하는 단계; 및

상기 샤프트를 제1 위치로부터 제2 위치로 이동시키는 단계;를 포함하며,

상기 자기적으로 반응하는 부품이 상기 챔버 내에서 제1 위치로부터 제2 위치로 이동함으로써 시약들을 혼합하

고,

제1 위치로부터 제2 위치로의 자기적으로 반응하는 부품의 이동은 챔버 내의 왁스층을 역전시키는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 자기적으로 반응하는 부품은 구인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 구는 대략 0.0625인치 직경을 가지는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 자기적으로 반응하는 부품은 제1 직경을 가지는 구 또는 디스크이며, 상기 자기적으로 반응하는 부품의 제1 위치로부터 제2 위치까지의 거리는 제1 직경의 2배 내지 5배인, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 시약들은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 시약들인, 방법.

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 이 출원은 그 내용이 여기에 참조를 위하여 통합되는 2014년 6월 18일자 미국 임시 특허출원 제62/013,648호에 대해 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명의 실시형태들은 자장을 이용하여 부품들을 혼합하는 것에 관한 것이다. 특정 실시형태들은 하나 이상의 챔버들에 자장을 인가하고 챔버(들) 내의 내용물을 혼합하기 위하여 각각의 챔버 내의 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 이하의 상세한 설명과 예들은 이 부분에 포함됨으로써 종래 기술로서 인정된다.

[0004] 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 포함하는 화학 및 생물학적인 반응들은 통상적으로 하나 이상의 물리 상태들에서 다양한 유형의 시약들을 이용한다. 예컨대, 결과물의 효율 및/또는 일관성을 증대시키기 위하여 반응 부품들을 혼합하는 것이 바람직한 경우가 많다. 특히, 동결 건조된 시약들은 반응 용적 내에 시약들을 재수화시키고 분배하기 위하여 액체보다 더욱 연장된 혼합을 필요로 할 수 있다. PCR을 고려하면, 예컨대, 시약들은 여러 번 액체를 상하로 흔들어서 보통 혼합된다.

[0005] PCR 공정 동안 또는 그 전에 부품들을 혼합하는 것은 여러 문제들을 야기할 수 있다. 예컨대, 동봉된 샘플-응답 시스템에서 혼합 메커니즘을 통합하는 것은 어려울 수 있다. 또한, 반응 부품들의 에멀선화를 위하여 일정한 공정들의 부품들을 정확하게 제어된 방식으로 혼합하는 것이 바람직할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 예시적인 실시형태들은 정밀하게 제어된 방식으로 부품들의 혼합을 제공한다. 또한, 예시적인 실시형태들은 PCR 조립체들의 공간 한도 내에 통합될 수 있다.

- [0007] 본 발명의 실시형태들은 챔버 내외에 위치하는 부품들 사이의 자기적인 결합을 통해 챔버의 내용물을 혼합하는 시스템 및 방법에 관한 것이다.
- [0008] 특정 실시형태들은 챔버에서 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키기 위하여 자장을 인가하는 것에 대한 것이다. 예컨대, 자기적으로 반응하는 부품은 볼, 디스크, 또는 로드일 수 있다. 구체적인 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품을 이용한 자기적인 혼합은: 반응 용적의 바닥 또는 측면들로부터 공기 버블들을 변위시키거나, 동결 건조된 시약들의 재현탁, 및/또는 왁스-재현탁 버퍼 계면에서 표면 장력을 손상시킴으로써 자연적으로 역전되지 않은 왁스를 역전시키는 것의 하나 이상을 지원한다. 특정 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 또한 표면 장력을 손상시키며, 이로써 공기 버블들은 보다 용이하게 액체로부터 배출될 수 있다. 더욱이, 자기 혼합이 연속으로 또는 단속적으로 반응 용적에서의 온도 구배를 감소시키기 위하여 이용될 수 있다. 예컨대, 이것은 챔버의 가열 및/또는 냉각을 포함하는 PCR과 같은 어플리케이션들에 효과적일 수 있다. 특정 실시형태들에서, 혼합 공정 동안, 자석은 챔버를 향하여 이동하고, 액체의 곡면 바로 아래로 자기적으로 반응하는 부품을 들어올리고, 이어서 자석은 자기적으로 반응하는 부품을 자기적인 인력에 의하여 챔버 바닥으로 인도하는 이동에 의하여 또는 중력에 의하여 자기적으로 반응하는 부품이 챔버 바닥으로 낙하하는 운동에 의하여 챔버로부터 떨어지게 이동시킨다. 특정 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 약 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5초 동안 상부 위치(예컨대, 곡면 근처)에 유지되고, 하부 위치(예컨대, 챔버의 바닥에서)에 약 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5초 동안 유지된다. 상부 및 하부 위치들 사이에서의 자기적으로 반응하는 부품의 이동은 챔버 내의 내용물을 혼합하기 위하여 약 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 또는 360초 동안, 또는 약 15 내지 180초, 30 내지 120초, 또는 약 60 내지 120초, 또는 약 60 내지 240초 또는 약 60 내지 360초 동안 계속될 수 있다. 특정 실시형태들에서, 상부 및 하부 위치들 사이에서의 자기적으로 반응하는 부품의 이동은 챔버 내에서의 반응 시간에 걸쳐 연속적이거나 단속적이다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 25 μ 와 2 ml 사이, 25 μ 와 1 ml 사이, 25 μ 와 500 μ 사이, 25 μ 와 100 μ 사이, 50 μ 와 2 ml 사이, 50 μ 와 1 ml 사이, 또는 50 μ 와 500 μ 사이의 용적을 가진다.
- [0009] 특정 실시형태들은 제1 단부와 제2 단부 그리고 제1 단부와 제2 단부 사이로 연장하는 세로방향 축(longitudinal axis)을 포함하는 샤프트; 상기 샤프트에 결합되고, 상기 샤프트의 세로방향 축 둘레로 상기 샤프트를 회전시키도록 구성된 모터; 상기 샤프트에 결합되고, 상기 샤프트의 세로방향 축에 근접한 제1 단부와 상기 샤프트의 세로방향 축에서 먼 제2 단부를 포함하는 자석, 및 챔버를 수용하도록 구성된 하우징을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 샤프트는 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로 이동하도록 구성되고, 제1 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 하우징으로부터 멀리 있고; 및 제2 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 하우징에 근접하여 있다.
- [0010] 구체적인 실시형태에서, 샤프트는 제1 샤프트 위치에서 제2 샤프트 위치로 회전하도록 구성된다. 일부 실시형태들에서, 하우징은 상기 챔버를 수용하도록 구성된 인서트를 포함한다. 어떤 실시형태들은, 하우징 내에 수용된 챔버와 챔버 내의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품을 더 포함할 수 있다. 특정 실시형태들에서, 상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 상기 샤프트가 제1 샤프트 위치에 있을 때 제1 위치에 있으며, 상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 상기 샤프트가 제2 샤프트 위치에 있을 때 제2 위치에 있다.
- [0011] 일부 실시형태들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품이 제1 위치에 있을 때, 상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 상기 챔버의 바닥면에 접촉하며, 및 상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품이 제2 위치에 있을 때, 상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 상기 챔버의 측면(그리고 바닥면이 아닌)에 접촉한다. 구체적인 실시형태에서, 상기 하우징은 열전 쿨러(TEC)를 포함한다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 안정화된 동결건조된 생물 제제 조성물을 포함한다. 특정 실시형태들에서, 챔버의 측면은 테이퍼 형상으로, 상기 챔버의 바닥면은 굽어진다. 어떤 실시형태에서, 바닥면은 제1 반경으로 굽어지고, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 제2 반경을 가진 구형 볼이며 및 제1 반경은 제2 반경보다 크다. 특정 실시형태들에서, 제2 반경은 제1 반경(즉, 바닥면)의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% (100% 보다 작은) 이다.
- [0012] 특정 실시형태들에서, 상기 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 볼, 디스크, 또는 로드이다. 일부 측면들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 약 0.5 mm 내지 약 5mm, 또는 약 1mm 내지 약 2mm 사이의 최대 디멘션의 직경 또는 길이를 가질 수 있다. 일부 실시형태들에서, 로드는 대략 0.0625 인치 내지 0.125인치 사이의 길이를 가진다. 구체적인 실시형태에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 스테인레스강 볼이다. 특정 실시형태에서, 스테인레스강 볼은 400 시리즈 스테인레스 강 볼이다. 일부 실시형태들에서, 볼은 약 1.6mm 직경을 가진다. 일부 실시형태들에서, 스테인레스강 물체(예컨대, 볼, 디스크, 또는 로드)는 해리 철 또는 다른 합입물을 그 표면으로부터 제거하기 위하여 부동태화된다(passivate). 스테인레스강은 예컨대, 표면으로부터 해리 철 이

온 및 다른 함입물을 세척하는, 일련의 산 배쓰에 의하여 부동태화될 수 있으며 스테인레스강을 부식으로부터 보호하는 균일한 자연 산화물층을 형성한다. 자기적으로 반응하는 부품은 바람직하게 또는 적어도 부품이 존재하는 반응 조건에 불활성인 재료로 코팅되거나 제조된다. 일정 측면들에서, 자성 또는 자기적으로 반응하는 재료들은 반응 환경과의 상호 작용을 방지하기 위하여 비-자기적으로 반응하는 재료에 의하여 코팅되거나 내장될 수 있다. 예컨대, 자성 또는 자기적으로 반응하는 재료는 세라믹, 유리, 또는 플라스틱(예컨대, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 폴리에텐, 폴리프로필렌, 네오프렌, 폴리(테트라플루오르에틸렌))으로 코팅되거나 용기에 내장될 수 있다.

[0013] 어떤 실시형태들에서, 챔버는 중합효소 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭 공정에 사용하기 적합한 내용물을 포함하며 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 부동태화되어 챔버 내의 내용물과 반응하지 않는 산화물층을 형성한다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 중합 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭 공정에 사용하기 적합한 시약들을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태들에서, 제1 샤프트 위치는 제2 샤프트 위치로부터 대략 15, 20, 25, 30, 35, 50, 60, 70, 80, 또는 90도에 있다. 일부 실시형태들에서, 제1 샤프트 위치는 제2 샤프트 위치로부터 약 15 내지 90도, 20 내지 50도, 또는 20 내지 30도 사이에 있다. 구체적인 실시형태는 추가로 제1 샤프트 위치와 제2 샤프트 위치 사이의 샤프트의 회전을 제한하도록 구성된 스위치를 더 포함한다. 특정 실시형태들에서, 스위치는 샤프트에 결합된 디스크를 포함하는 광학 스위치이다. 특정 실시형태들에서, 장치는 샤프트의 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로의 회전을 제어하도록 구성된 중합효소 연쇄반응(PCR) 제어 모듈에 결합된다. 일부 실시형태들에서, PCR 제어 모듈은, 이동가능한 자기적으로 반응하는 상기 부품이 대략 0, 1, 2, 3, 4, 5초(또는 그 안의 소정 범위) 동안 제1 위치에 유지되고 이어서 제2 위치로 이동되고 제2 위치에 대략 0, 1, 2, 3, 4, 5(또는 그 안의 소정 범위)초 동안 유지된다. 특수한 실시들에서, PCR 제어 모듈은 상기 샤프트의 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로의 회전을 제어하도록 구성되므로 이동가능한 자기적으로 반응하는 상기 부품은 대략 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 또는 360초(또는 그 안의 소정 범위) 동안 제1 위치와 제2 위치 사이에서 순환된다. 일부 실시형태들에서, PCR 제어 모듈은, PCR의 시작과 함께 그 전에(예컨대, RT-PCR이면 초기의 변성 단계 또는 역 전사 위상 동안), PCR 동안 단속적으로(예컨대, 반응에서 온도 구배를 감소시키기 위하여 온도 변화 동안 혼합), 또는 PCR의 모든 또는 상당한 부분 동안 연속으로 제1 및 제2 위치들 사이에서 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품이 순환하도록 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로의 샤프트의 회전을 제어하도록 구성된다.

[0015] 특정 실시형태들에서, 자석은 48 내지 54 사이의 Megagauss-0ersteds (MGOe)의 최대 에너지 적(BHmax)을 가진다. 일부 실시형태들에서, 자석은 대략 52 MGOe의 최대 에너지적(product)을 가진다. 구체적인 실시형태들에서, 자석의 제2 단부는 회전 샤프트의 세로방향 축으로부터 대략 0.70, 0.75, 0.80, 0.82, 0.85, 또는 0.90 인치(또는 그 안의 소정 범위)에 위치된다. 일부 실시형태들에서, 자석의 제2 단부는 시스템이 제1 샤프트 위치에 있을 때 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품의 중심으로부터 대략 0.10, 0.15, 0.20, 0.21, 0.22, 또는 0.25 인치(또는 그 안의 소정 범위)에 위치된다. 자석이 제2 위치에 있을 때 자기적으로 반응하는 부품을 자석이 자기적으로 당기기에 충분히 근접하도록 장치는 구성될 수 있으며, 또는 자석이 제2 위치 및 제1 위치에 모두 있을 때 자기적으로 반응하는 부품을 자석이 자기적으로 당기기에 충분히 근접하도록 장치는 구성될 수 있다. 하부 위치로 자기적으로 반응하는 부품을 자기적으로 당기면, 필요하면, 중력만의 경우보다 더욱 신속하게 하부 위치로 자기적으로 반응하는 부품을 이동시킬 수 있는 성능을 제공한다. 구체적인 실시형태에서, 자석은 세로방향으로 자화된다. 특정 실시형태들에서, 자석은 네오디뮴(neodymium)으로 제조된다. 구체적인 실시형태들에서, 자석은 대략 0.125인치 직경과 0.375인치 길이를 갖는 원통형 형상이다. 일부 실시형태들에서, 하우징은 샤프트가 제2 샤프트 위치에 있을 때 자석의 제2 단부가 제1 개구 내로 연장하도록 자석을 수용하도록 구성된 제1 개구를 포함한다. 특정 실시형태들에서, 자석의 제2 단부는 또한 샤프트가 제1 샤프트 위치에 있을 때 자석의 제2 단부가 제1 개구 내로 연장하도록 자석을 수용하도록 구성된 제1 개구를 하우징이 포함한다. 구체적인 실시형태들에서, 자석의 제2 단부는 또한 샤프트가 제1 샤프트 위치에 있을 때 제1 개구 내로 완전히 또는 부분적으로 연장할 수 있다. 특수한 실시예들에서, 하우징은 챔버를 수용하도록 구성된 제2 개구를 포함한다. 특정 실시형태들에서, 하우징은 섬유-광 케이블을 수용하도록 구성된 제3 개구를 포함한다. 일부 실시형태들에서, 하우징은 제2 섬유-광 케이블을 수용하도록 구성된 제4 개구를 포함한다. 특정 실시형태들에서, 하우징은 원추형 공간을 형성하는 인서트를 포함한다.

[0016] 일부 실시형태들은 제1 및 제2 단부와 상기 제1 및 제2 단부들 사이로 연장하는 세로방향 축을 포함하는 샤프트; 상기 샤프트에 결합되고, 상기 샤프트의 세로방향 축 둘레로 상기 샤프트를 회전시키도록 구성된 모터; 상기 샤프트의 세로방향 축을 따라 상기 샤프트에 결합된 복수의 자석들로서, 각각의 자석은 상기 샤프트의 세로방향 축에 근접한 제1 단부와 상기 샤프트의 세로방향 축에서 먼 제2 단부를 포함하는 복수의 자석들; 및 선

형 축을 따라 배치된 복수의 하우징들을 포함하는 모듈을 포함하는 장치를 포함한다. 모듈은 예컨대, 4 내지 24 개의 하우징들, 4 내지 12개의 하우징들, 4내지 8개의 하우징들, 4 내지 6개의 하우징들, 6 내지 24개의 하우징들, 또는 6 내지 12개의 하우징들을 포함할 수 있다. 구체적인 실시형태들에서, 샤프트의 세로방향 축은 복수의 하우징들의 선형 축과 실질적으로 평행이며; 복수의 자석들의 각각의 자석은 복수의 하우징들의 각각의 대응하는 하우징에 정렬된다.

[0017] 특정 실시형태들에서, 샤프트는 각각의 자석의 제2 단부가 대응하는 하우징으로부터 멀리 있는 제1 샤프트 위치로부터 회전하도록 구성되고; 샤프트는 각각의 자석의 제2 단부가 대응하는 하우징으로부터 근접한 제2 샤프트 위치로 회전하도록 구성된다. 특정 실시형태들은 추가로 복수의 하우징들의 각각의 하우징 내에 배치된 챔버; 및 각각의 챔버 내에 배치된 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품을 포함한다. 일부 실시형태들에서, 각각의 자석의 제2 단부는 샤프트가 제1 위치에 있을 때 챔버의 측면으로부터 멀리 있고; 각각의 자석의 제2 단부는 샤프트가 제2 위치에 있을 때 챔버의 바닥면으로부터 멀리 있고 챔버의 측면에 근접한다. 구체적인 실시형태들에서, 각 챔버의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 샤프트가 제1 샤프트 위치에 있을 때 챔버의 바닥면에 접하는 제1 위치에 있으며; 샤프트가 제2 위치에 있을 때 각 챔버의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 챔버의 측면에 접하고 챔버의 바닥면에 접하지 않는 제2 위치에 있다.

[0018] 특정 실시형태들에서, 각각의 챔버의 측면은 테이퍼되고 각 챔버의 바닥면은 굽어진다. 특정 실시형태들에서, 하우징은 열전 쿨러(TEC)를 포함한다. 일부 실시형태들에서, 각각의 챔버는 뉴클레오시드 트리포스페이트(NTPs)와 중합 효소를 포함하는 동결 건조된 펠렛을 포함하는 안정화된 동결 건조된 생물 시약들의 조성물을 포함한다. 특정 실시형태들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 스테인레스강 구이다. 일부 측면들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 약 0.5mm 내지 약 5mm, 또는 약 1mm 내지 약 2mm 사이의 그의 최대 디멘션의 직경 또는 길이를 가질 수 있다. 일부 실시형태들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 대략 0.0625인치 직경을 갖는 구체(볼)이다. 구체적인 실시형태들에서, 각각의 챔버는 중합효소 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭 공정에 사용하기 적합한 내용물을 포함하며 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 부동태화되어 챔버 내의 내용물과 반응하지 않는 산화물층을 형성한다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 중합 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭 공정에 사용하기 적합한 시약들을 포함한다. 특정 실시형태들에서, 각각의 챔버는 액체를 추가로 포함한다.

[0019] 일부 실시형태들에서, 각 챔버의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 샤프트가 제1 샤프트 위치에 있을 때 챔버의 바닥면에 접한 제1 위치에 있고; 각 챔버의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 샤프트가 제2 위치에 있을 때 챔버의 측면에 접하는 제2 위치에 있으며; 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품의 제2 위치는 챔버 바닥면과 액체 표면 사이에 있다. 구체적인 실시형태들에서, 제1 샤프트 위치는 제2 샤프트 위치로부터 대략 15, 20, 25, 30, 35, 50, 60, 70, 80, 또는 90도에 있다. 일부 실시형태들에서, 제1 샤프트 위치는 제2 샤프트 위치로부터 약 15 내지 90도, 20 내지 50도, 또는 20 내지 30도 사이에 있다.

[0020] 특정 실시형태들은 추가로 제1 샤프트 위치와 제2 샤프트 위치 사이에서 샤프트의 회전을 제한하도록 구성된 스위치를 포함한다. 특정 실시형태에서, 스위치는 샤프트에 결합된 디스크를 포함하는 광학 스위치이다. 일부 실시형태들에서, 장치는 제1 샤프트 위치와 제2 샤프트 위치 사이에서 샤프트의 회전을 제어하도록 구성된 중합 연쇄반응(PCR) 제어모듈에 결합된다. 구체적인 실시형태들에서, PCR 제어 모듈은 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로의 샤프트의 회전을 제어하도록 구성되므로 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품이 대략 0, 1, 2, 3, 4, 5초(또는 그 안의 소정 범위) 동안 제1 위치에 유지되고 이어서 제2 위치로 이동되고 제2 위치에 대략 0, 1, 2, 3, 4, 5초(또는 그 안의 소정 범위) 동안 유지된다. 특정 실시형태들에서, PCR 제어 모듈은 상기 샤프트의 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로의 회전을 제어하도록 구성되므로 이동가능한 자기적으로 반응하는 상기 부품은 대략 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 또는 360초(또는 그 안의 소정 범위) 동안 제1 위치와 제2 위치 사이에서 순환된다. 일부 실시형태들에서, PCR 제어 모듈은, PCR의 시작과 함께 그 전에(예컨대, RT-PCR이면 초기의 변성 단계 또는 역 전사 위상 동안), PCR 동안 단속적으로(예컨대, 반응에서 온도 구배를 감소시키기 위하여 온도 변화 동안 혼합), 또는 PCR의 모든 또는 상당한 부분 동안 연속으로 제1 및 제2 위치들 사이에서 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품이 순환하도록 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로의 샤프트의 회전을 제어하도록 구성된다.

[0021] 다른 실시형태들은 여기 개시된 장치를 이용하여 시약들을 혼합하는 방법들을 포함한다. 이 방법은 예컨대, 자기적으로 반응하는 부품과 시약들을 포함하는 챔버; 및 회전 샤프트에 결합된 자석을 포함하는 장치를 획득하고, 여기서, 상기 샤프트는 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로 이동하도록 구성되고; 제1 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 챔버로부터 멀리 있고; 및 제2 샤프트 위치에서, 상기 자석의 제2 단부는 상기 챔버에 근접하고; 및 제1 위치로부터 제2 위치로 상기 샤프트를 이동시키는 것을 포함하며, 상기 자기

적으로 반응하는 부품은 상기 챔버 내에서 제1 위치로부터 제2 위치로 이동함으로써 시약들을 혼합한다. 시약들은, 예컨대, PCR 시약들 및/또는 역전사 시약들이다. 일부 실시형태들에서, 시약들은 효소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태들에서, 효소는 중합제, 엔도뉴클리아제, 또는 엑소뉴클리아제일 수 있다. 특정 실시형태들은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 동안 시약들을 혼합하는 방법을 포함한다. 구체적인 실시형태들에서, 이 방법은 자기적으로 반응하는 부품과 PCR에 적합한 시약들을 포함하는 챔버와, 챔버의 제1 위치와 챔버의 제2 위치 사이에서(예컨대, 챔버의 바닥면과 챔버의 측면 사이) 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키도록 구성된 자석을 포함하는 장치를 획득하는 것을 포함한다. 특정 실시형태들은 제1 샤프트 위치로부터 제2 샤프트 위치로 이동하도록 구성된 샤프트를 회전시키도록 결합된 자석을 포함할 수 있으며, 제1 샤프트 위치에서, 자석의 제2 단부는 챔버로부터 멀리 있고, 제2 샤프트 위치에서 자석의 제2 단부는 챔버로부터 멀리 있다. 특정 실시형태들에서, 이 방법은 샤프트를 제1 위치로부터 제2 위치로 이동시키는 것을 포함하며, 자기적으로 반응하는 부품은 챔버 내에서 제1 위치로부터 제2 위치로 이동되므로, 시약들을 혼합한다.

[0022] 특정 실시형태들에서, 챔버는 바닥면과 측면을 포함하고, 자기적으로 반응하는 부품은 제1 위치에서 바닥면을 포함하고 자기적으로 반응하는 부품은 제2 위치에서 측면에 접한다. 일부 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 제1 위치로부터 제2 위치로 이동되어 제2 위치에 대략 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5초(또는 그 속의 소정 범위) 동안 유지되고; 자기적으로 반응하는 부품은 제2 위치로부터 제1 위치로 대략 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5초(또는 그 속의 소정 범위) 동안 유지된다. 구체적인 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 또는 360초(또는 그 속의 소정 범위) 동안 제1 및 제2 위치들 사이에서 순환된다. 특정 실시형태들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은, PCR의 시작과 함께 또는 그 전에(예컨대, RT-PCR이면 초기의 변성 단계 또는 역 전사 위상 동안), PCR 동안 단속적으로(예컨대, 반응에서 온도 구배를 감소시키기 위하여 온도 변화 동안 혼합), 또는 PCR의 모든 또는 상당한 부분 동안 연속으로 제1 및 제2 위치들 사이에서 순환된다. 특정 실시형태들에서, 적어도 하나의 시약은 동결 건조 형태로 제공된다. 일부 실시형태들에서, 챔버의 측면은 테이퍼 되고 챔버의 바닥면은 굽어진다. 본 발명 방법의 구체적인 실시형태들에서, 바닥면은 제1 반경으로 굽어지고; 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 제2 반경을 갖는 구형 볼이고; 제1 반경이 제2 반경보다 더 크다. 이 방법의 특정 실시형태들은 제1 PCR 사이클을 시작하기 전에 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것을 포함한다. 특정 실시형태들은 각각의 PCR 사이클의 적어도 일부 동안 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태들에서, 온도 경사 페이스 동안 자기적으로 반응하는 부품의 이동이 발생한다. 구체적인 실시형태들에서, 제1 위치로부터 제2 위치로의 자기적으로 반응하는 부품의 이동에 의하여 챔버 내의 온도 구배가 감소된다. 특정 실시형태들은 중합효소 연쇄 반응 이전에 및 그 동안 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것을 포함한다. 특정 실시형태들은 역 전사 반응 시작 전에 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태들은 역 전사 반응의 적어도 일부 동안 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것을 포함한다. 구체적인 실시형태들은 중합효소 연쇄 반응 전에 그리고 그 동안 자기적으로 반응하는 부품을 이동시키는 것을 포함한다.

[0024] 특정 실시형태들에서, 제1 위치로부터 제2 위치로의 자기적으로 반응하는 부품의 이동에 의하여 챔버 내의 용융된 왁스층이 역전된다. 이 방법들의 특정 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 구이다. 이 방법의 구체적인 실시형태들에서, 구(sphere)는 대략 0.0625인치 직경을 가진다. 이 방법의 구체적인 실시형태들에서, 자기적으로 반응하는 부품은 제1 직경을 가지는 구 또는 디스크이며, 자기적으로 반응하는 부품의 제1 위치로부터 제2 위치로의 거리는 제1 직경의 2 내지 5 배이다. 특정 실시형태들에서, 시약들은 중합 연쇄 반응(PCR) 시약들이다. 특정 실시형태들에서, 시약들은 역 전사 시약들이다. 일부 실시형태들에서, 시약들은 효소를 포함하고, 구체적인 실시형태들에서, 효소는 중합제, 엔도뉴클리아제, 또는 엑소뉴클리아제를 포함한다.

[0025] 특정 실시형태들은 하우징; 챔버를 수용하도록 구성되고 하우징 내에 배치된 인서트; 인서트 위의 제1 위치에 근접한 제1 전자석; 및 인서트 위의 제2 위치에 근접한 제2 전자석을 포함하는 장치를 포함한다. 특정 실시형태들에서, 제1 및 제2 전자석들은 인서트 위의 제1 및 제2 위치에 교대로 그리고 각각 자기력을 인가하도록 구성된다. 일부 실시형태들에서, 인서트는 제1 단부 및 제2 단부를 가지는 테이퍼된 측면에 의하여 형성된 원추형 공간을 포함하며; 제1 단부는 제2 단부보다 직경이 더 크며; 제1 단부는 개방되고 제2 단부는 폐쇄되며; 인서트 위의 제1 위치는 인서트의 제1 단부와 제2 단부 사이에 위치되고; 제2 위치는 인서트의 제2 단부에 근접해서 위치된다.

[0026] 일부 실시형태들은 추가로: 인서트 내에 수용된 챔버; 및 챔버 내의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품을 포함한다. 구체적인 실시형태들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 제1 전자석이 작동되어 자력을 인가

할 때 제1 위치에 있으며; 제2 전자석이 작동되어 자력을 적용할 때 제2 위치에 있다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 중합효소 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭공정에 사용하기 적합한 내용물을 포함하고 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 부동태화되어 챔버 내의 내용물과 반응하지 않는 산화물층을 형성한다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 중합 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭공정에 사용하기 적합한 시약을 포함한다.

[0027] 특정 실시형태들은 하우징과; 하우징 내에 배치된, 챔버를 수용하도록 구성된 인서트; 인서트 위의 제1 위치에 근접하고, 인서트 위의 위치에 자기력을 교대로 적용하도록 구성된 전자석을 포함한다. 구체적인 실시형태들에서, 인서트는 제1 단부와 제2 단부를 가지는 테이퍼된 측면에 의하여 규정된 원주형 공간을 포함하며; 제1 단부는 제2 단부보다 직경이 더 크며; 제1 단부는 개방되고 제2 단부는 폐쇄되고; 인서트 위의 제1 위치는 인서트의 제1 단부와 제2 단부 사이에 위치된다.

[0028] 특정 실시형태들은 추가로: 인서트 내에 수용된 챔버; 및 챔버 내에 배치된 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품을 포함한다. 특정 실시형태에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 전자석이 작동되어 자력을 적용할 때 제1 위치에 있으며; 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 전자석이 자력을 적용하도록 구동되지 않을 때 제2 위치에 있다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 중합효소 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭 공정에 사용하기 적합한 내용물을 포함하며 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품은 부동태화되어 챔버 내의 내용물과 반응하지 않는 산화물층을 형성한다. 특정 실시형태들에서, 챔버는 중합효소 연쇄반응(PCR) 핵산 증폭 공정에 사용하기 적합한 시약을 포함한다.

[0029] "결합된(coupled)"이란 용어는, 비록 반드시 직접적이지는 않고, 그리고 반드시 기계적은 아니더라도 연결된 것으로 규정된다. 두 가지 물품(item)들은 그들이 서로 결합될 수 있으면 "결합가능(coupleable)"하고, 결합될 때, 여전히 "결합가능한"것으로 특징지워진다. 문맥이 달리 명확하게 요구하지 않으면, 결합가능한 물품들은 또한 분리가능(de-coupleable)하고, 역 또한 같다. 제1 구조가 제2 구조에 결합가능한 하나의 비제한적인 방식은 제1 구조가 제2 구조에 결합되도록 구성(또는 결합가능하게 구성)된 것이다.

[0030] "하나(a)" 및 "하나(an)"의 용어들은 본 발명이 명확히 다른 것을 요구하지 않으면 하나 또는 그 이상으로 규정된다.

[0031] "실질적으로(substantially)"와 그 변형(예컨대, "대략(approximately)"과 "약(about)"은 이 기술 분야의 보통의 전문가에 의하여 이해되는 바와 같이, 특정된 것 모두를 반드시 포함하는 (및 특정된 것 전부를 포함하는) 것은 아니지만 대체로 포함하는 것으로 규정된다. 일정한 개시된 실시형태에서, "실질적으로(substantially)"와 "대략(approximately)"과, "약(about)"이라는 용어는 특정된 것의 "내(within)[aud 퍼센트]"로서 대체될 수 있으며, 퍼센트는 .1, 1, 5, 및 10퍼센트이다.

[0032] "포함한다(comprise)"(및 "포함한다(comprises)", 및 "포함하는(comprising)"과 같은 포함한다의 변형), "가진다(have)"(및 "가진다(has)"와 "가지는(having)"과 같은 가지다의 변형), "포함한다(include)", 및 "포함한다(contain)"(및 "포함한다(contains)"와 "포함하는(containing)"과 같은 포함한다의 변형) 라는 용어는 개방된 단부의 연결 동사들이다. 따라서, 하나 이상의 단계들 또는 요소들을 "포함하고(comprises)", "가지고(has)", "포함하고(includes)", "포함하는(contains)" 방법 또는 장치는 하나 이상의 단계들 또는 요소들을 소유하나, 단지 하나 이상의 요소들을 소유하는 것에 제한되지 않는다. 유사하게, 하나 이상의 특징들을 "포함하고(comprises)", "가지고(has)", "포함하거나(includes)", "포함하는(contains)" 방법 또는 장치는 하나 이상의 특징들을 소유하나, 단지 그들 하나 이상의 특징들을 소유하는 것에 제한되지 않는다. 예컨대, 초음파 트랜듀서를 포함하는 시스템은 하나의 샘플 리저버 유닛을 가지나, 하나 이상의 초음파 트랜듀서를 가질 수 있다.

[0033] 더욱이, 일정한 방식으로 구성된 장치 또는 구조는 해당 방식으로 적어도 구성될 수 있으나, 또한 열거되지 않은 방식들로 구성될 수 있다. 미터 단위들은 전환을 적용하고 최근사 밀리미터로 근사하여 제공된 영문 단위로부터 구해질 수 있다.

[0034] 본 명세서 또는 실시형태들의 특성에 의하여 명확하게 금지되지 않으면, 비록 설명되거나 도시되지 않더라도 일 실시형태의 특징 또는 특징들은 다른 실시형태들에 적용될 수 있다.

[0035] 개시된 장치 및 방법들의 실시형태는 설명된 요소들 및/또는 특징들 및/또는 단계들로 구성되거나 기본적으로 구성될 수 있다. 이와 같이, 일정한 특허청구범위에서, "구성되는(consisting of)" 또는 "기본적으로 구성되는(consisting essentially of)"라는 용어는 달리 표현하면 그러하였을 일정한 특허청구범위의 범위를 개방-단부의 연결 동사를 사용하여 변경하기 위하여, 위에 설명된 어느 형태의 개방-단부 연결 동사의 어느 것으로 대체될 수 있다.

[0036] 다른 특징들과 연관된 이점들은 첨부 도면들과 관련되는 특수한 실시예들의 이하의 상세한 설명을 참조하여 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0037] 이하의 도면들은 제한하려는 것이 아니고 단지 예로서 도시한다. 간략성과 명확성을 위하여, 일정한 구조의 각각의 특징은 해당 구조가 도시되는 각각의 도면에 표시되지는 않는다. 동일한 참조 번호들이 반드시 동일한 구조를 표시하지는 않는다. 오히려, 동일한 참조 부호가 동일하지 않은 참조 번호들과 같이 유사한 기능을 가진 특징 또는 유사한 특징을 표시하기 위하여 사용될 수 있다.

도 1은 본 발명의 예시적인 실시예들에 따른 자기 작동(magnetic actuation) 조립체와 열전 쿨러 보조 조립체를 포함하는 중합효소 연쇄반응(PCR) 모듈 조립체의 사시도이다.

도 2는 도 1의 실시예의 자기 작동 조립체의 사시도이다.

도 3은 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)의 사시도이다.

도 4는 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 자기 작동 조립체의 제1의 사시도이다.

도 5는 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 부분 자기 작동 조립체의 제2의 사시도이다.

도 6은 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 자기 작동 조립체의 제3의 사시도이다.

도 7은 제1 위치의 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 자기 작동 조립체의 부분 단면도이다.

도 8은 제2 위치의 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 자기 작동 조립체의 부분 단면도이다.

도 9는 제1 위치의 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 자기 작동 조립체의 부분 사시도이다.

도 10은 제2 위치의 도 1의 실시예의 보조 조립체(TEC)와 자기 작동 조립체의 부분 사시도이다.

도 11은 도 1의 실시예에 의하여 실행되는 PCR 사이클에 대해 도시된 PCR 동안 검출된 상대 형광 유닛(RFU)의 그래프이다.

도 12는 도 1의 실시예에 의하여 실행되는 온도에 대해 도시된 용융 동안 검출된 델타 상대 형광 유닛(RFU)의 그래프이다.

도 13은 보조 조립체(TEC)와 부분 자기 작동 조립체의 사시도이다.

도 14는 도 13의 실시예의 부분 단면도이다.

도 15는 전자석들을 포함하는 PCR 모듈 조립체의 부분 단면도이다.

도 16은 단일 전자석을 포함하는 PCR 모듈 조립체의 부분 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 첨부 도면들과 이하의 상세한 설명에서 예시된 비제한적인 실시예들을 참조하여 다양한 특징들과 유리한 상세한 내용들이 더욱 완전히 설명될 것이다. 그러나, 본 발명의 실시예들을 가리키는 상세한 설명과 특정 예들은 단지 예로서 제공된 것이며, 제한하려는 것이 아닌 것이 이해되어야 한다. 이 기술 분야의 통상의 전문가들에게는 다양한 대체들, 수정들, 첨가들, 및/또는 재배치들이 명백해질 것이다.

[0039] 이하의 상세한 설명에서, 많은 특징의 세부 사항들이 개시된 실시예들의 완전한 이해를 제공하기 위하여 제공된다. 그러나, 이 기술 분야의 보통의 기술자들은 본 발명이 하나 이상의 특정 세부 사항들 없이, 또는 다른 방법들, 부품들, 재료들, 등을 구비하여 실시될 수 있는 것을 인식할 것이다. 다른 예들에서, 주지의 구조들, 재료들, 또는 동작들이 본 발명의 측면들을 불명확하게 하지 않도록 상세하게 도시되거나 설명되지 않는다. 명료성을 위하여, 각 도면에서 도시된 모든 부품들에 대해 모든 참조 부호들이 도시되지 않은 것이 이해되어야 한다.

[0040] 이제 도 1-6을 참조하면, 핵산 증폭을 위하여 구성된 중합 효소 연쇄반응(PCR) 모듈 조립체는 열전 쿨러(TEC) 보조 조립체(200)에 결합된 자기 작동 조립체(100)를 포함한다. 도시된 실시예에서, PCR 모듈 조립체(50)는 또한, 예컨대, 자기 작동 조립체(100)의 샤프트(110)의 이동 또는 회전을 포함하는 자기 작동 조립체(100)를 제어하도록 구성된 PCR 제어모듈(60)을 포함한다.

- [0041] 이제 특히 도 2-6을 참조하면, 자기 작동 조립체(100)는 커플링(125)(예컨대, 벨로우즈 커플링)을 통해 전기 모터(120)에 결합된다. 도시된 실시예에서, 자기 작동 조립체(100)는 또한 지지판(130)과, 샤프트(110)를 지지하는 지지 부재(135)를 포함한다. 특별한 실시예들에서, 지지 부재(135)들은 플라스틱 부싱을 포함하는 베개 블록들로서 구성될 수 있다. 자기 작동 조립체(100)는 또한 이하 보다 구체적으로 설명되는 바와 같이 샤프트(110)의 회전을 제한할 수 있는 하나 이상의 스위치(115)들을 포함할 수 있다.
- [0042] 도시된 실시예에서, 샤프트(110)는 제1 및 제2 단부들 사이로 연장하는 세로방향 축을 갖는 제1 단부(111)와 제2 단부(112)를 포함한다. 도시된 실시예는 또한 세로방향 축(113)을 따라 샤프트(110)에 결합된 복수의 자석(150)들을 포함한다.
- [0043] 자기 작동 조립체(100)의 동작과 저촉하는 다른 부품(예컨대, 섬유-광 케이블)들을 방지하도록 구성된 복수의 보유 부재(160)들을 포함한다. 도 4와 5 도시와 같이, TEC 보조 조립체(200)는 또한 가열 모듈(201)과 히트 싱크(202)를 포함할 수 있다.
- [0044] 도 3 및 6 도시와 같이, TEC 보조 조립체(200)는 각각 하우징(205) 내에 배치된 복수의 인서트(250)들을 포함한다. 예시적인 실시예들에서, 인서트(250)는 도 7과 8 도시와 같이, 열 에너지를 챔버(230)(예컨대, PCR 튜브)로 전도하도록 구성된 알루미늄 TEC 블록으로서 구성될 수 있다. 하우징(205)은 예시적인 실시예들에서 TEC 블록 절연체(insulator)로서 구성될 수 있다.
- [0045] 도 7과 8 도시와 같이, 인서트(250)가 챔버(230)를 수용하도록 구성될 수 있다. 특별한 실시예들에서, 인서트(250)는 챔버(230)를 수용하도록 구성된 원추형 공간을 포함한다. 도시된 실시예에서, 인서트(250)의 원추형 공간(210)은 더 넓고 개방된 제1 단부(271), 및 더 작고 폐쇄된 제2 단부(272)를 가지는 테이퍼되는 측면(270)에 의하여 규정된다. 도시된 실시예에서, 복수의 하우징(205)들이 샤프트(110)의 세로방향 축(113)에 실질적으로 평행인(도 5 도시와 같이) 직선 축(217)을 따라 배치된다. 도시된 실시예에서, 각각의 자석(150)은 대응하는 하우징(205)에 정렬된다.
- [0046] 특별한 실시예들에서, 각각의 챔버(230)는 테이퍼되는 측면(211)과 굽어진 바닥면(212)을 포함하므로, 측면(211)과 바닥면(212)이 일반적으로 원추형 구조를 형성한다. 본 명세서에서 사용된 "측면"과 "바닥면"이라는 용어들은 도면들에 대해 단지 참고를 위하여 사용된다. 예컨대, 바닥면(212)은 챔버(230)의 정위에 따라, 반드시 절대적인 최하부에 존재할 필요는 없다. 작동 동안, 챔버(230)들은 PCR 핵산 증폭을 위하여 사용되는 많은 다른 부품들을 포함할 수 있다. 예컨대, 챔버(230)들은 버퍼, 뉴클레오티드, 변형 뉴클레오티드, 프라이머, 프로브들, 효소, 설탕, 및 안정화제들을 포함할 수 있다.
- [0047] 특정 예들에서, PCR 공정에서 효율과 정확성을 증대시키기 위하여 시약들이 충분히 같이 혼합되는 것을 보장하는 것이 바람직할 것이다. 그러나, 부품들의 혼합은 또한 바람직하지 않은 효과를 생성할 수 있다. 예컨대, 혼합은 섬유-광 케이블(161)에 의한 광 검출과 저촉하는 버블들을 생성할 수 있다. 또한, 일정한 PCR 공정은 증발을 감소시키기 위하여 시약들 위에 절연층(예컨대, 오일 또는 왁스 층)을 포함할 수 있다. 특수한 실시예들에서, 절연층(213)은 도코산(docosane) 왁스 또는 광물 오일 25 μ 를 포함할 수 있다. 혼합 공정이 적절하게 제어되지 않으면, 절연층(213)은 시약들에 의하여 에멀션화될 수 있어서, PCR 검출 및 분석에서 증발을 증가시키고 정확성을 감소시킨다.
- [0048] 본 발명의 실시예들은 제어된 방식으로 PCR 시약들의 혼합을 위하여 제공되므로, 바람직하지 않은 버블의 생성 가능성 또는 절연층(213)과 시약(214)들의 에멀션화를 감소시킬 수 있다. 특별한 실시예들은 챔버(230) 내에 배치된 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)을 포함한다. 특정 실시예들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 비반응성 산화물층을 형성하도록 부동태화된 강자성 400 시리즈 스테인레스강(예컨대, 440C 급) 볼로 구성될 수 있다. 특수한 실시예들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(component)(220)은 챔버(230)의 바닥면(212)의 디텐션에 관련해서 형성될 수 있다. 예컨대, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 테이퍼된 측면(212)과 동시에 결합하지 않도록 바닥면(212)(예컨대, 절연층(213)으로부터 멀리 있는 부분)의 최하부와 결합하도록 형성된 자성 볼일 수 있다. 특히, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 바닥면(212)의 반경(R2)보다 작은 반경(R1)을 갖는 구(sphere) 또는 볼 형상일 수 있다. 이로써 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 바닥면(212)과 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220) 사이의 버블들에 포획되지 않고 챔버(230)를 관통해서 내용물과 결합하여 혼합될 수 있다. 특수한 실시예들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 1/16(0.0625) 인치 직경(즉, 1/32 또는 0.03125 인치 반경)을 갖는 구형 볼로서 구성될 수 있다.

- [0049] 이제 도 7-10을 참조하면, 자기 작동 조립체(100)는, 샤프트(110)가 제1 샤프트위치(117)로부터 제2 샤프트 위치(119)로 이동(예컨대, 회전)하도록 작동될 수 있다. 도 7과 8 도시와 같이, 자석(150)은 샤프트(110)의 축(113)으로부터 자석(150)을 분리시키는 커플러(155)를 통해 샤프트(110)에 결합된다. 이 실시예에서, 각각의 자석(150)은 세로방향 축(113)에 근접한 제1 단부(151)와 세로방향 축(113)에 근접한 제2 단부(152)를 포함한다. 그러한 구조에 의하여 제2 단부(152)는 샤프트(110)가 회전됨에 따라 더 넓은 회전 아크로서 선회할 수 있다.
- [0050] 도시된 실시예에서, 스위치(115)(도 2 도시)는 제1 샤프트 위치(117)와 제2 샤프트 위치(119) 사이에서 샤프트(110)의 회전을 제한할 수 있다. 특별한 실시예에서, 스위치(115)는 제1 샤프트 위치와 제2 샤프트 위치 사이에서 대략 25도 샤프트(110)의 회전을 제한하는 광학 스위치로서 구성될 수 있다. 특수한 실시예들에서, 스위치(115)는 샤프트(110)의 회전을 제어하기 위하여 스위치(115) 내에서 광학 경로를 손상하는 디스크(116)를 포함할 수 있다.
- [0051] 제1 샤프트 위치(117)(도 7 및 도 9에 도시)에서, 자석(150)의 제2 단부(152)는 챔버(230)로부터 멀리 있다. 제1 위치에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 또한 챔버(230)의 바닥면(212)에 접한다. 특별한 실시예들에서, 자석(150)은 축방향으로-자화된 자석일 수 있다. 그러한 구조에 의하여 자석(150)은 샤프트(110)가 제1 위치에 있을 때 바닥면(212)을 향하여 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)에 자력을 인가할 수 있다. 이로써 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)과 시약들 사이의 점성 항력(drag force)이 극복될 수 있으며 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)이 바닥면(212)에 접하도록 지원할 수 있다. 일정한 경우들에서, 중력만으로는 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)과 바닥면(212) 사이의 접촉을 보장하는 점성력을 극복하기에 충분하지 않을 수 있다.
- [0052] 샤프트(110)의 제2 샤프트 위치에서(도 8과 10 도시), 자석(150)의 제2 단부(152)는 챔버(230)에 근접하고 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 자석(150)에 의하여 가해진 자력에 의하여 챔버(230)의 측면(211)에 접한다. 도 8 도시와 같이, 제2 샤프트 위치(119)에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 절연층(213)과 시약(214)의 계면(215) 아래(예컨대, 계면(215)과 바닥면(211) 사이)에 위치된다. 바닥면(212)에 접하는 제1 위치와 측면(211)에 접하는 제2 위치 사이의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)의 재배치에 의하여 챔버(230)의 내용물의 혼합이 증가될 수 있다.
- [0053] 도 3, 9 및 10 도시와 같이, 각각의 하우징(205)은 자석(205)을 향하는 개구 또는 슬롯을 포함할 수 있다. 도 9 도시의 제1 위치에서, 자석(150)은 개구(206)의 하부 부분에 근접하고, 도 10 도시의 제2 위치에서, 자석(150)은 개구(206) 내로 연장하고 개구(206)의 상단부에 근접한다. 개구(206)는 자석(150)을 수용하도록 구성되므로 자석(150)의 제2 단부(152)는 샤프트(110)가 제2 샤프트 위치(119)에 있을 때 개구(206) 내로 연장한다.
- [0054] 일정한 실시예들에서, 하우징(205)은 가열 모듈(201)에 의하여 제공된 챔버(230)에 열 에너지를 보유하기 위한 절연체 또는 히트 블록으로 기능할 수 있다. 또한, 하우징(205)은 섬유-광 케이블(161)을 수용하고 결합하기 위한 개구(207)를 포함할 수 있다. 또한, 하우징(205)은 챔버(230)와 챔버(230)의 측면(270)에 결합하도록 구성된 테이퍼 벽(일반적으로 원추형상의 형상을 규정)을 수용하기 위한 개구(208)를 포함할 수 있다.
- [0055] 특별한 실시예들에서, 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 대략 3초 동안 제2 위치에 유지되고, 이어서 대략 3초 동안 제1 위치로 복귀 이동되어, 챔버(230)의 내용물을 혼합할 수 있다. 일정한 실시예들에서, 이러한 제1 위치와 제2 위치 사이에서의 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)의 순환은 대략 90초 동안 반복될 수 있다. 특별한 실시예들에서, 제1 샤프트 위치와 제2 샤프트 위치 사이에서의 샤프트(110)의 회전은 PCR 모듈 조립체(50)의 PCR 제어 모듈(60)에 의하여 제어될 수 있다.
- [0056] 특수한 실시예들에서, 챔버(230)는 주위 온도에서 본래 불안정하고 동결 건조에 의하여 설탕에 의하여 안정화되는 생물 시약들을 포함할 수 있다. 생물학적 시약들의 동결 건조에 의하여 낮은 습도의 함량(예컨대, 5퍼센트 아래)을 가진 재료를 생성하고 건조 보관되지 않으면 동결 건조된 재료의 기능성은 충족된다. 그러므로 동결 건조된 재료의 연속 안정성은 제2 용기, 건조 습도 환경 하의 보관, 등을 포함하는 수분 흡수를 방지하기 위한 방법들을 필요로 한다. 특정 예들에서, 왁스층은 동결 건조된 시약들의 안정성을 향상시키는 동결 건조된 재료의 수분 장벽을 생성하도록 사용될 수 있다.
- [0057] 특정 실시예들에서, 동결 건조된 재료는 절연층(213)에 의하여 안정화될 수 있으며, 이로써 낮은 습도 환경에 대한 특수한 요건이 없는 주위 상태에서의 샘플 추출 카세트의 보관이 필요로 할 수 있다. 이미 설명된 바와 같이, 절연층(213)은 또한 증발을 감소시키거나 또는 방지하기 위하여 PCR 동안 증기 장벽으로서 사용될 수 있다. PCR 사이클링 후에, 절연층(213)(예컨대, 왁스)은 또한 응고하여 잠재적인 앰플리콘(amplicon)의 오염에 대한

완전하거나 부분적인 장벽을 생성할 수 있다. 앰플리콘은 실험실을 오염시키고 고체 왁스가 그러한 발생의 기회를 상당히 감소시키면 제거하기 어려울 수 있다.

[0058] 여기 설명된 혼합 공정은 절연층-재현택 버퍼 계면에서의 표면 장력을 손상시킴으로써 자연적으로 역전되지 않은 절연층(213)의 역전을 지원할 수 있다. 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품(220)은 또한 표면 장력을 손상시킬 수 있으며, 재현택된 버퍼에 함침되는 공기 버블들이 이탈하여 상부로 상승할 수 있도록 한다. 또한, 여기 설명된 자기 혼합 공정은 재현택 버퍼와 동결 건조된 케이크를 혼합하기 위하여 사용될 수 있으며 부품들의 균일한 배분을 증대시킬 뿐더러 챔버(230) 내의 온도 구배를 감소시킬 수 있다.

[0059] 챔버(230)의 내용물의 혼합 이점들의 예들은 도 11과 12에 예시될 수 있다. 도 11에서, PCR 동안 검출된 상대 형광 유닛(RFU)이 PCR 사이클에 대해 도시된다. 도 12는 2차 용융 곡선에서의 온도에 대해 작성된 RFU 중의 델타를 예시한다. 도 11과 12에서, 더 밝은/점선은 PCR 챔버에서 혼합되지 않은 내용물로부터의 결과를 예시하지만, 더 어두운(점선이 아닌) 선들은 혼합된 내용물로부터의 결과들을 예시한다. 도 11은 혼합되지 않은 결과들은 대략 18-20 사이클이 실행되고 혼합 결과와 비혼합 결과들 사이의 전이부(shoulder)에 지연이 있기 전까지 소정의 베이스라인의 RFU 값에 도달하지 못하였음을 보여준다. 도 12는 혼합된 결과들과 비교해서 혼합되지 않은 결과들에서 델타 RFU가 상당히 감소된 것을 보여준다.

[0060] 다른 예시적인 실시예들은 위에 개시된 것들과 다른 부품들 또는 구조를 이용할 수 있다. 예컨대, 일정한 예시적인 실시예들은 회전 로드와 결합된 복수의 자석들보다 회전하는 자기 로드를 포함할 수 있다. 이제 도 13-14를 참조하면, TEC(200)는 브래킷(460 및 470)들에 의하여 지지되는 회전 자기 로드(450)를 포함하는 자기 작동 조립체(400)에 결합된다. 도 14의 축방향 도면에 도시된 바와 같이, 자기 로드(450)는 반경방향으로 자화되므로 자장의 북극(N)은 로드 둘레 위의 위치로부터 연장하고 자장의 남극(S)은 북극으로부터 둘레로 180도 위치로부터 연장한다. 따라서, 자기로드(450)가 축(413)을 따라 회전함에 따라, 북극과 남극(N 및 S)들은 인서트(250) 내로 삽입된 PCR 챔버(도시없음)와 인서트(250)를 향하도록 될 것이다. 이전에 설명되었던 실시예들과 같이, 교류 자장은 인서트(250) 내에 배치된 PCR 챔버 내에 수용된 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품의 이동을 인도할 수 있다. 그러한 이동은, 예컨대, 부품들을 혼합하거나 또는 온도 구배를 감소시키기 위하여 다수의 목적으로 이용될 수 있다.

[0061] 이전에 설명된 실시예들에 부가해서, 일정한 실시예들이 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품들을 포함하는, PCR 챔버의 내용물에 자력을 적용하도록 전자석을 이용할 수 있다. 도 15를 참조하면, 핵산 증폭을 위하여 구성된 중합 효소 연쇄반응(PCR) 모듈 조립체(40)가 제1 전자석(351)과 제2 전자석(352)을 포함한다. 이전 실시예들과 유사하게, 이 실시예 또한 하우징(205)과 인서트(250)를 포함한다. 멸균성을 위하여, 인서트(250)의 모든 특징들이 도 15에 표시되지 않았지만, 도 15의 인서트(250)는 도 7과 8 도시(예컨대, 더 크고 개방된 제1 단부(271)와, 더 작고 폐쇄된 제2 단부(272)를 갖는 테이퍼된 측면(270)을 포함하는)들과 같은 특징들을 포함하는 것이 이해되어야 한다.

[0062] 이 실시예에서, 제1 전자석(351)은 제1 단부(271)와 제2 단부(272) 사이에 위치되는 인서트(250) 위의 제1 위치(261)에 근접한다. 제2 전자석(352)은 인서트(250)의 제2 단부(272)에 근접한 제2 위치(262)에 근접한다. 제1 및 제2 전자석(351 및 352)들은 인서트(250) 위의 제1 및 제2 위치(261 및 262)들에 자력을 교대로 각각 적용하도록 구성된다. 예컨대, 제1 전자석(351)은 구동되어 자력을 제1 위치(261)에 적용하고 제2 전자석(352)은 자력을 인가하도록 구동되지 않을 수 있다. 이어서, 제2 전자석(352)이 제2 위치(262)에 자력을 적용하도록 구동되면서 제1 전자석(351)이 자력을 인가하도록 구동되지 않을 수 있다. 이러한 패턴은 반복되므로 자력은 제1 및 제2 위치(261 및 262)들에 교대로 인가된다.

[0063] 따라서, 제1 및 제2 전자석(351 및 352)들이 제1 및 제2 위치(261 및 262)들에 각각 자력을 적용하도록 교대로 구동됨에 따라, 자장은 인서트(250) 내에 삽입된 PCR 챔버(도시 없음) 및 인서트(250) 내에서 변동할 것이다. 이전에 설명된 실시예와 같이, 교대적인 자장은 인서트(250) 내에 배치된 PCR 챔버 내에 수용된 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품의 이동을 인도할 수 있다. 그러한 이동은 예컨대, 부품들을 혼합하거나, 또는 인서트 내에 배치된 챔버 또는 인서트 내의 온도를 감소시키기 위한 것을 포함하여, 다양한 목적으로 사용될 수 있다.

[0064] 이제 도 16을 참조하면, 또 다른 예시적인 실시예가 단일 전자석(551)을 포함한다. 이 실시예는 도 15에 도시된 실시예와 유사하나, 중력으로 하여금 자기적으로 반응하는 부품(220)을 챔버(230)(제2 전자석에 의하여 적용된 자력 대신)의 바닥면(212)으로 인도하는 점이 다르다. 이 실시예에서, 전자석(551)은 구동되어 자력을 적용하고 자기적으로 반응하는 부품(220)을 챔버(230)의 측면(211)으로 인도한다. 전자석(551)은 이어서 자기적으로 반응

하는 부품(220)에 적용된 자력을 감소시키거나 또는 제거하기 위하여 작동 중지될 수 있으며, 이로써 자기적으로 반응하는 부품(220)이 챔버(230)의 바닥면(212)으로 낙하할 수 있다. 전자석(551)은 볼을 제1 위치(예컨대, 측면(211))로부터 제2 위치(예컨대, 바닥면(212))로 이동시키기 위하여 교대로 구동되고 구동 중지될 수 있다. 그러한 이동은, 예컨대, 부품들을 혼합하거나 인서트 내에 배치된 챔버 또는 인서트 내의 온도를 감소시키기 위하여 이용될 수 있다.

[0065] 여전히 다른 실시예들은 다른 구조의 전자석들을 포함할 수 있다. 예컨대, 일정한 실시예들은 동일 레벨에서 두 개의 전자석들을 포함할 수 있으나, 반대 극성으로 와이어 연결되므로 자속이 전자석들 사이의 갭을 점프한다(스파크 플러그의 스파크와 유사하게). 다른 실시예들은 PCR 챔버 구역에서 자속을 집중시키기 위하여, 인접한 PCR 챔버들의 어레이를 따라 극성이 교체하는 전자석들을 포함할 수 있다. 일정한 실시예들은 자속의 장의 형상을 제어하기 위하여 다양한 지지 철 구조를 가진 전자석들을 포함할 수 있다.

[0066] 본 발명의 장치 및 방법들은 개시된 특수 형태에 제한되는 것이 아님이 이해되어야 한다. 오히려, 본 발명은 특허청구범위의 범위에 속하는 모든 변형들, 균등물들, 및 대체물들을 포함하려는 것이다. 예컨대, 일정한 실시예들에서, 자석들 및 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품의 다른 구조들이 사용될 수 있다. 더욱이, 다른 실시예들은 샤프트 및 이동가능한 자기적으로 반응하는 부품을 다른 위치들에 유지하기 위하여 다른 시간 주기를 사용할 수 있다.

[0067] 위의 명세서와 예들은 구조와 예시적인 실시예의 용도의 완전한 설명을 제공한다. 일정한 실시예들이 일정한 정도의 특수성으로, 또는 하나 이상의 개별적인 실시예들을 참조하여 설명되었지만, 이 기술 분야의 통상의 전문가들은 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 개시된 실시예들에 대해 다양한 변형들을 실시할 수 있다. 따라서, 본 발명 장치의 예시적인 실시예는 개시된 특정 형태로 제한하려는 것이 아니다. 오히려, 그들은 특허청구범위의 범위 내에 속하는 모든 변형들과 대체물들을 포함하고 도시된 실시예와의 다른 실시예들은 도시된 실시예들의 특징들의 일부 또는 모두를 포함할 수 있다. 더욱이, 적절하다면, 위에 설명된 예들의 소정의 측면들이 비교할만하거나 다른 특성들을 가지며 동일하거나 다른 문제를 제기하는 추가적인 예들을 형성하기 위하여 설명된 다른 예들의 소정의 측면들과 결합될 수 있다. 유사하게, 위에 설명된 이익들과 이점들은 일 실시예에 관련될 수 있거나 또는 여러 실시예들에 관련될 수 있음이 이해될 것이다.

[0068] 각각 "을 위한 수단(means for)" 또는 "을 위한 단계(step for)" 의 문구(들)을 사용하여 일정한 청구항에서 그러한 제한이 명확하게 표현되지 않는 한, 이러한 특허청구범위는 수단 플러스 또는 단계 플러스 기능의 제한들을 포함하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0070] 참고문헌

[0071] 이하의 공보들이 여기 참고를 위하여 포함된다:

[0072] 미국 특허 제5,352,036호;

[0073] 미국 특허 제6,176,609호;

[0074] 미국 특허 제6,357,907호;

[0075] 미국 특허 제5,578,201호;

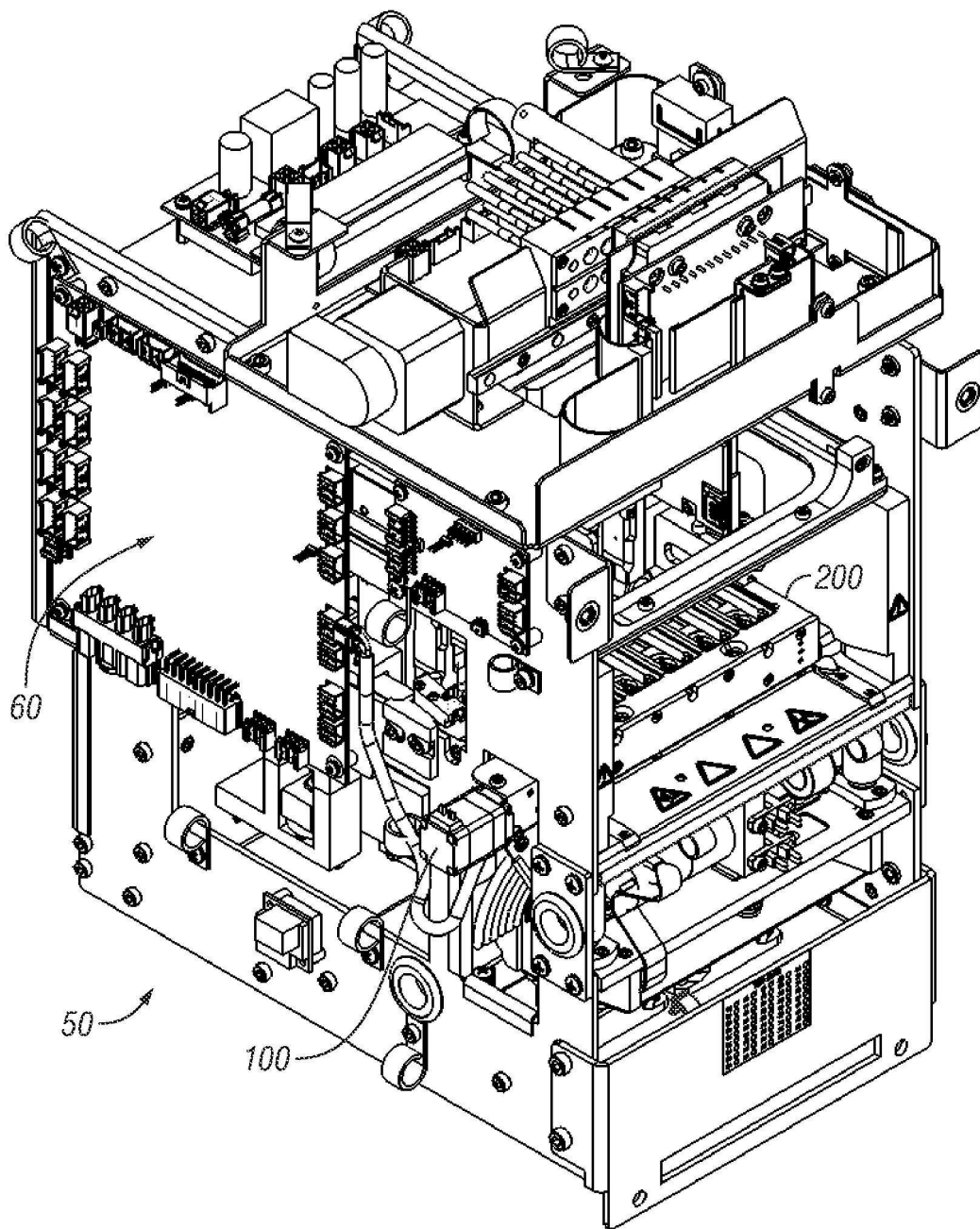
[0076] 미국 특허 제8,048,375호;

[0077] 미국 특허 제8,052,929호;

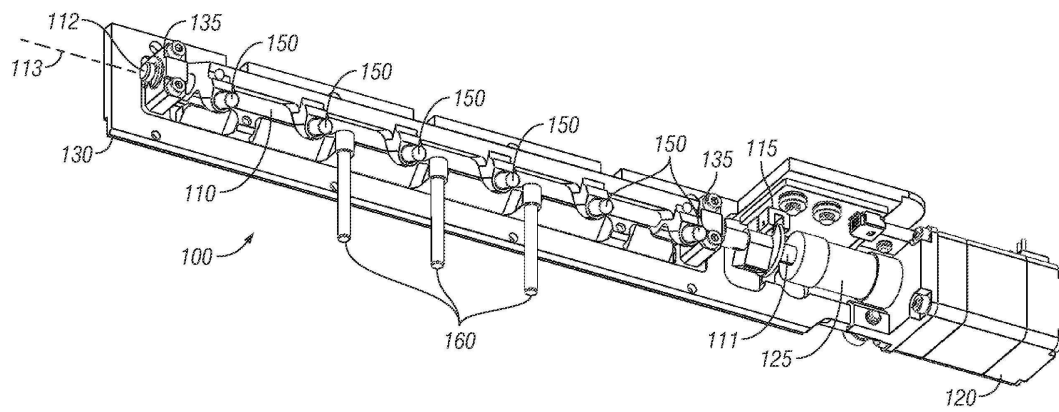
[0078] 미국 특허 제8,550,694호.

도면

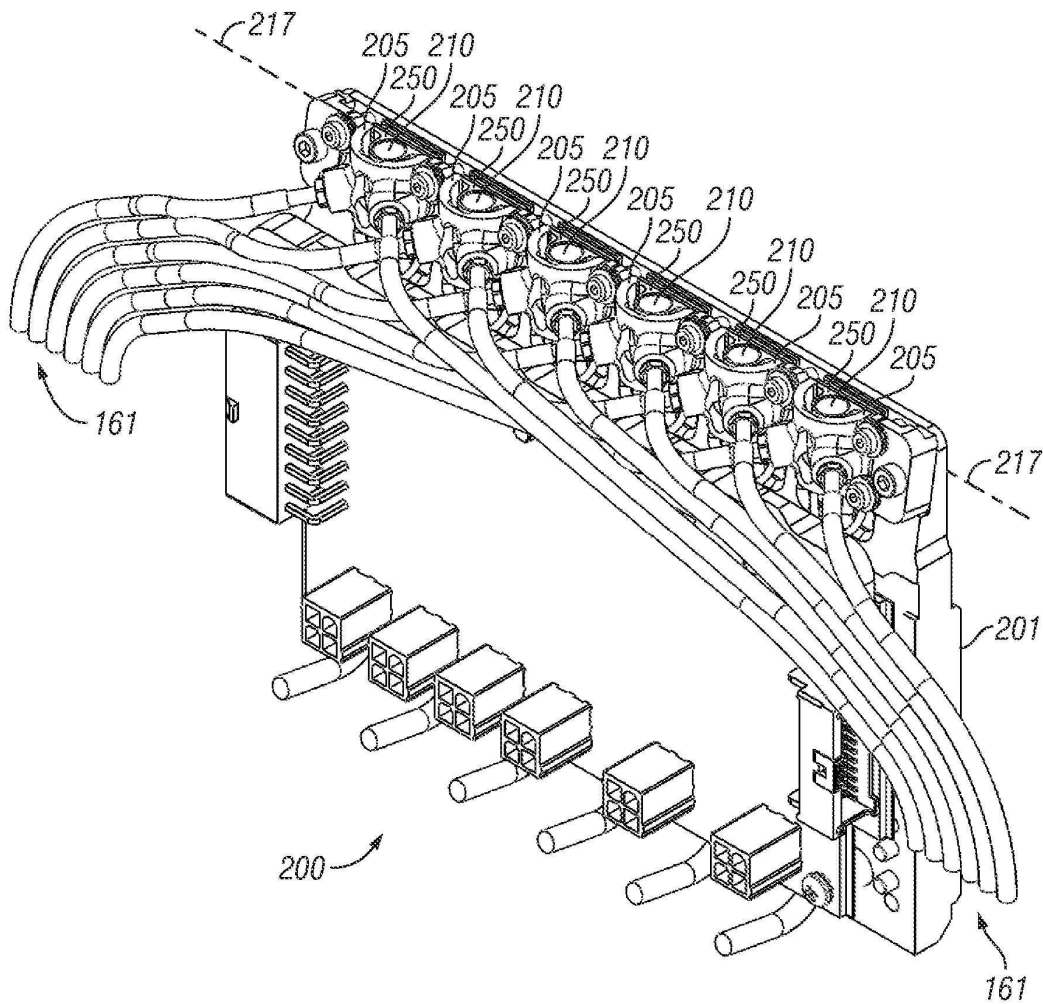
도면1



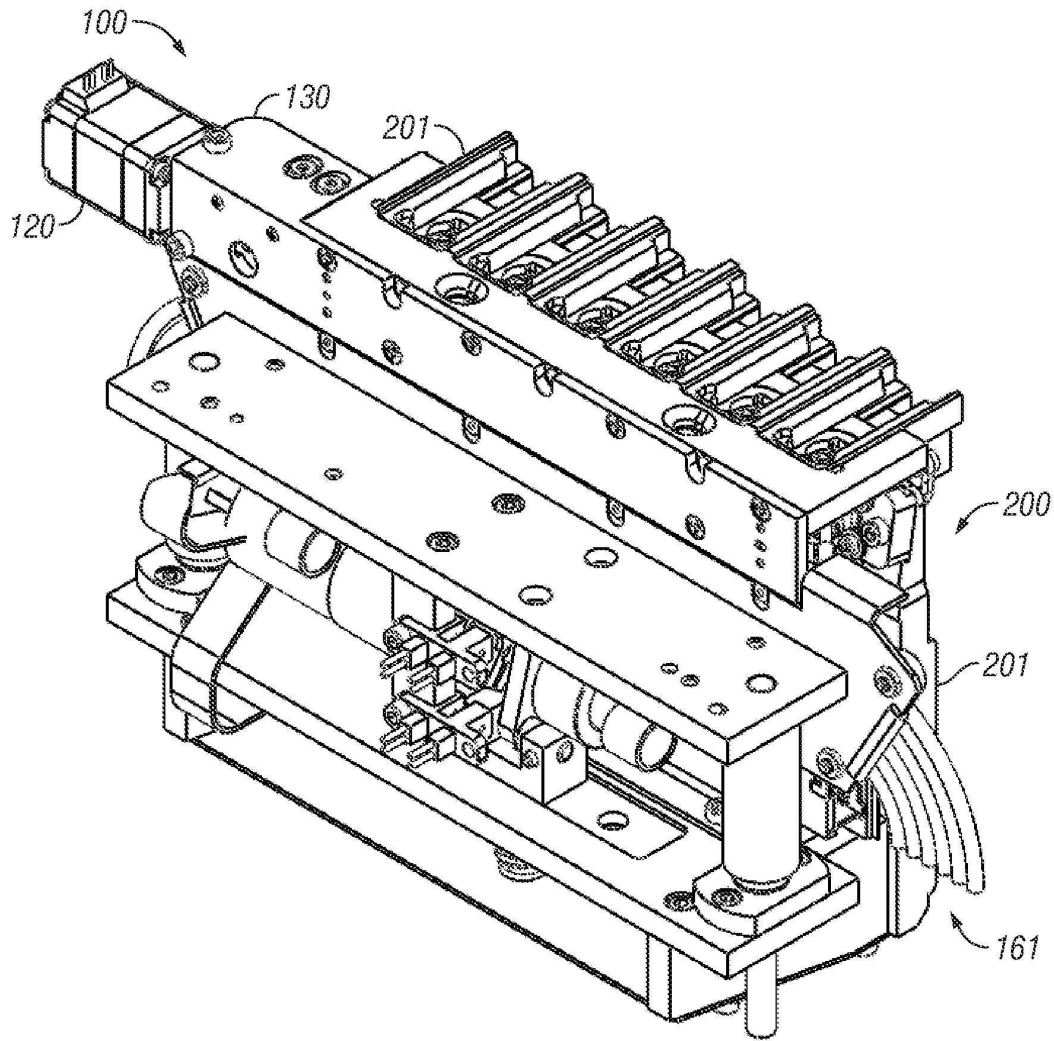
도면2



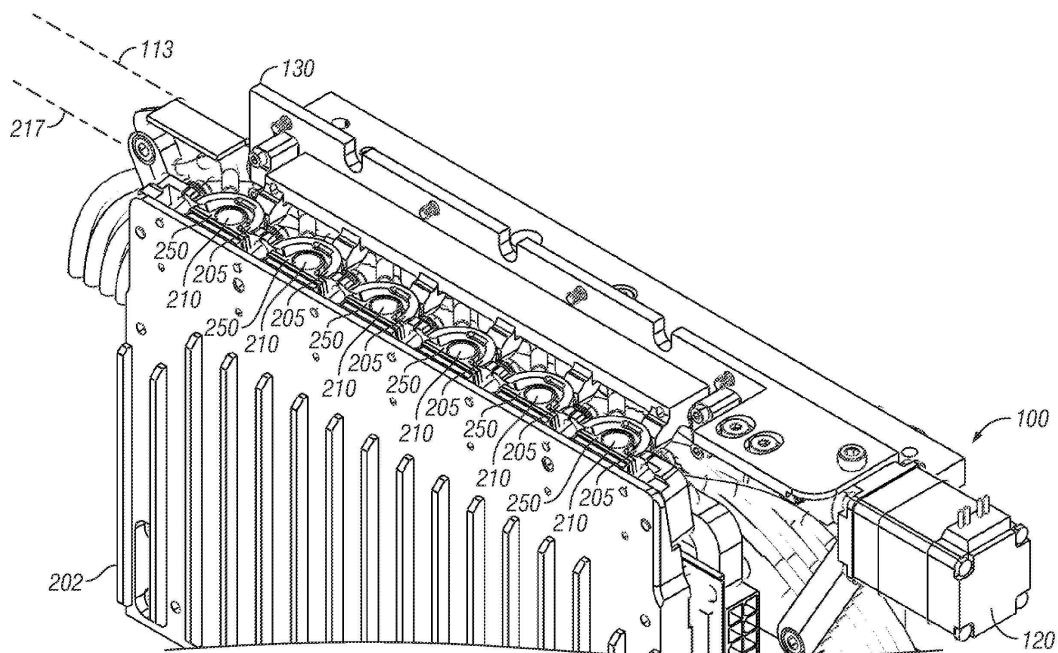
도면3



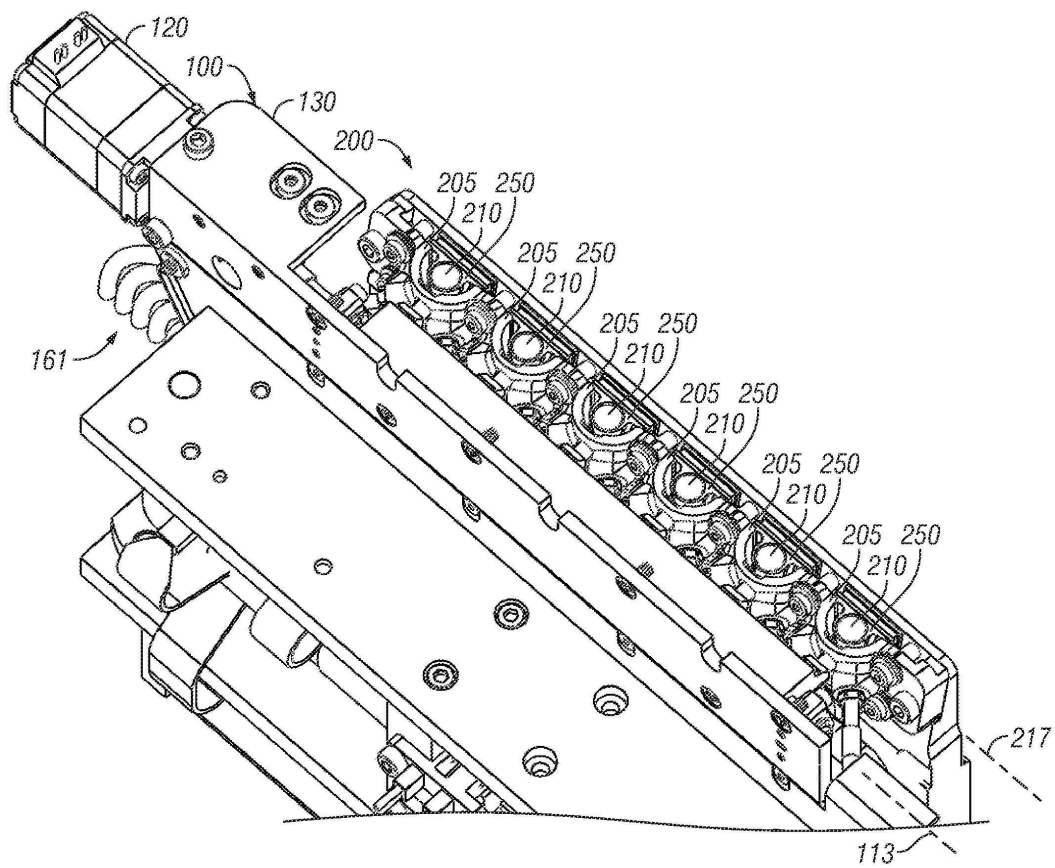
도면4



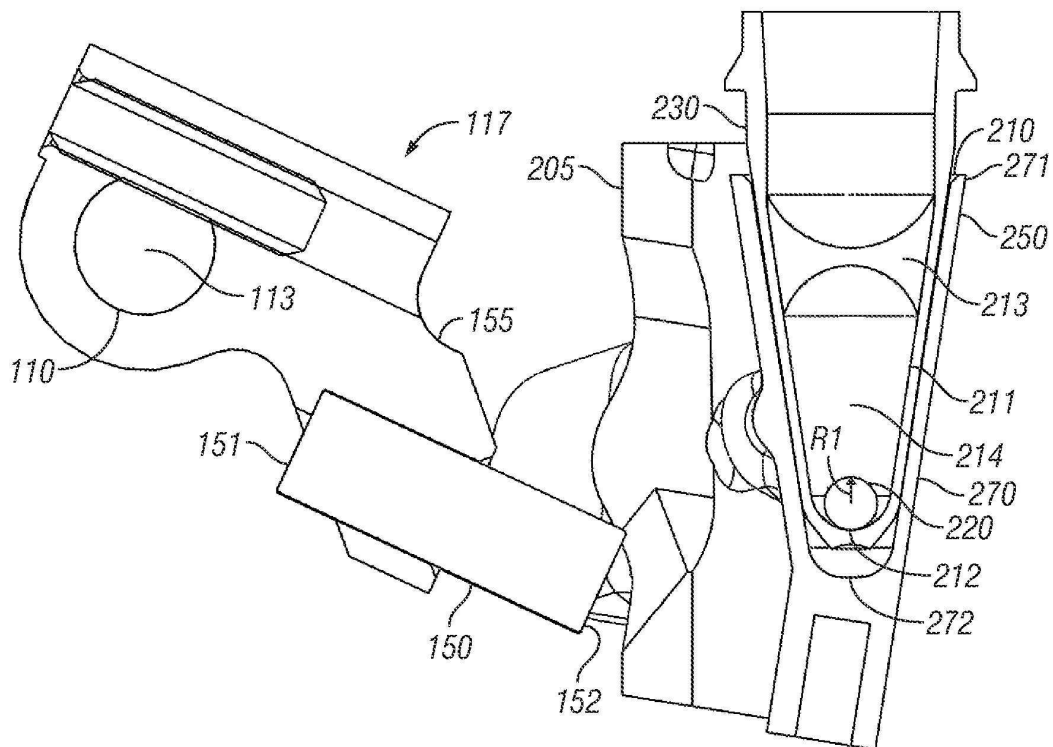
도면5



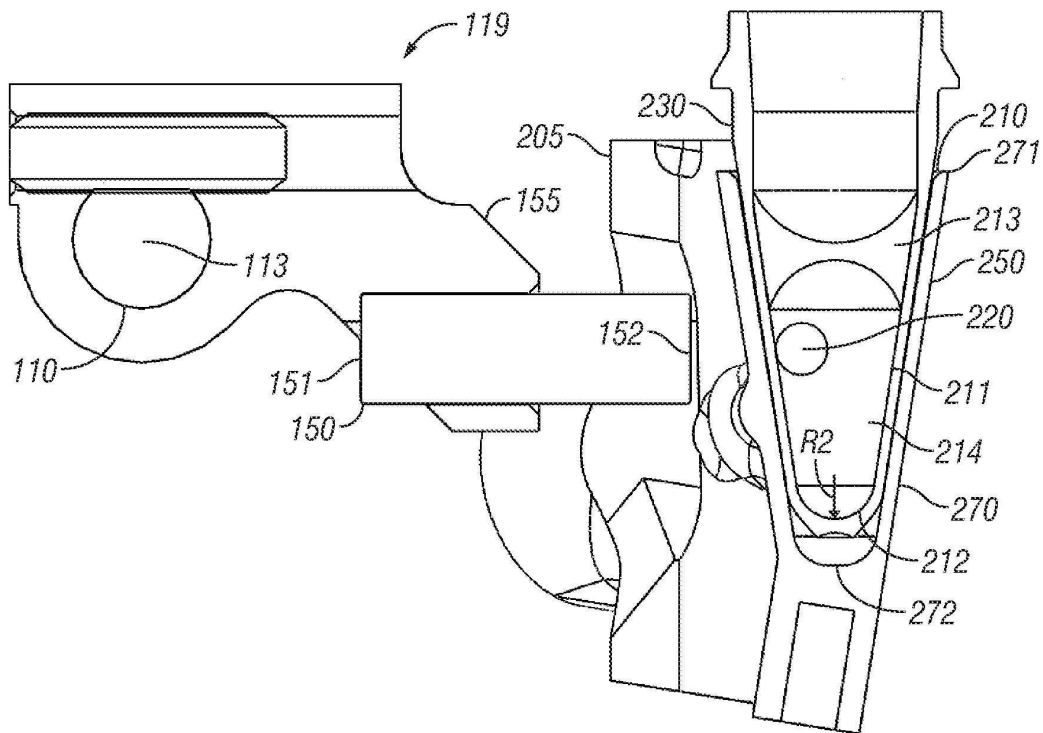
도면6



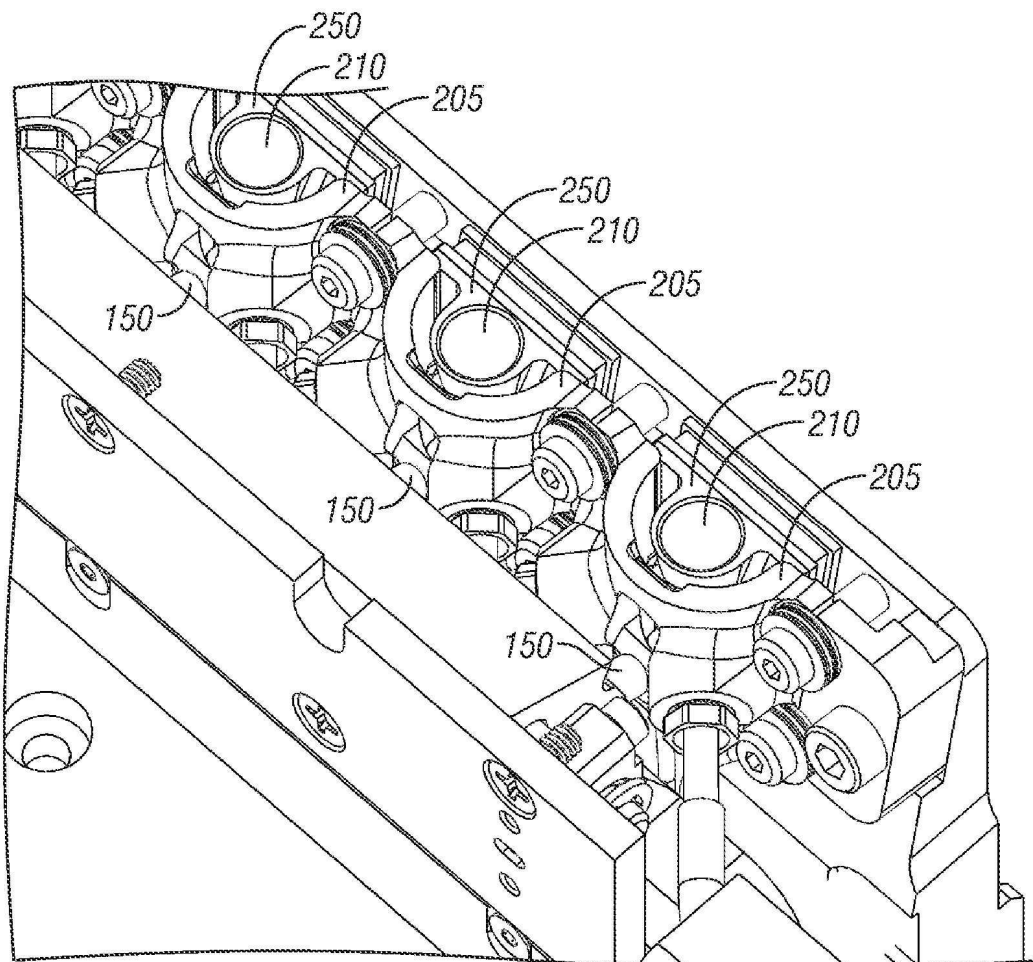
도면7



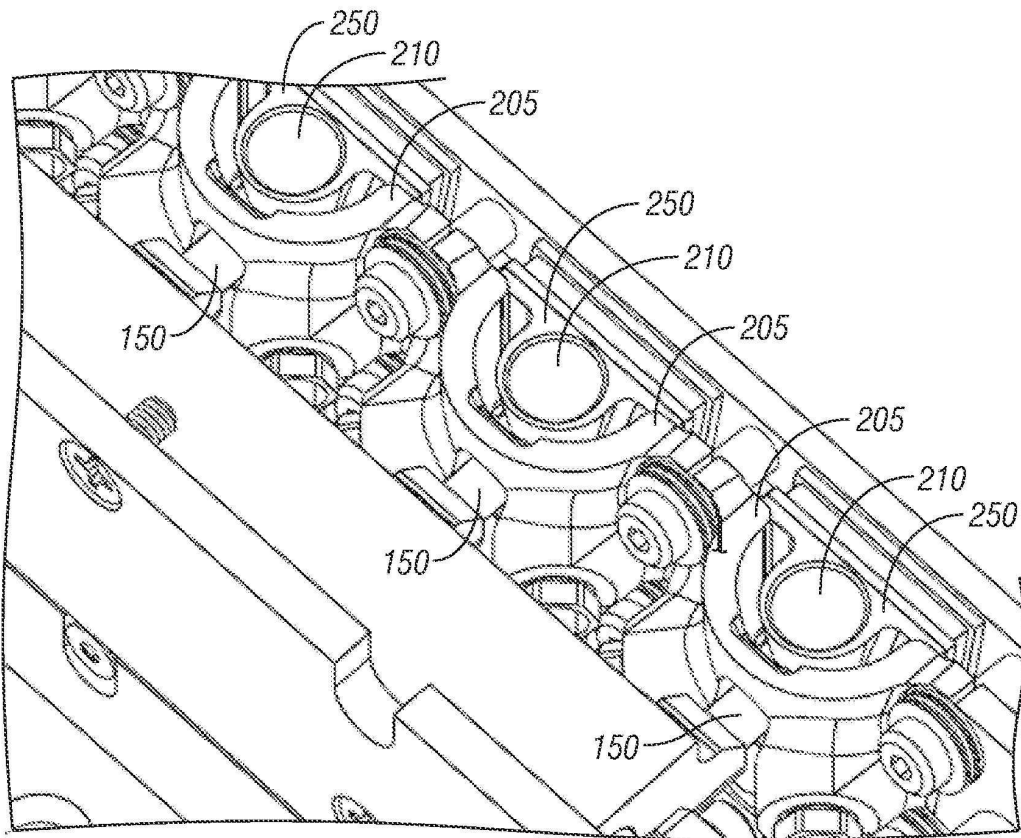
도면8



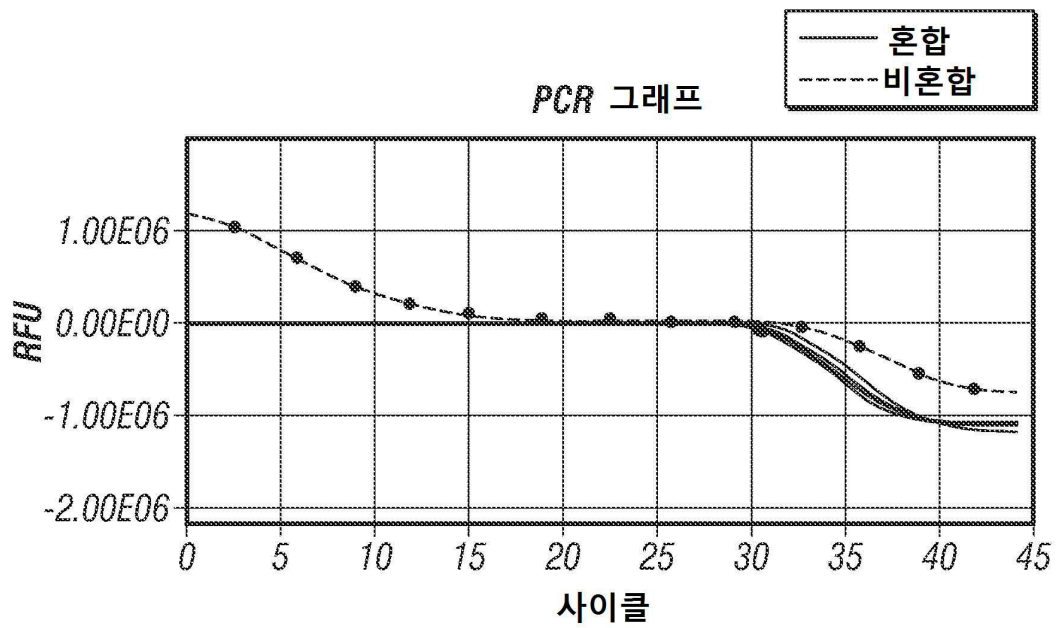
도면9



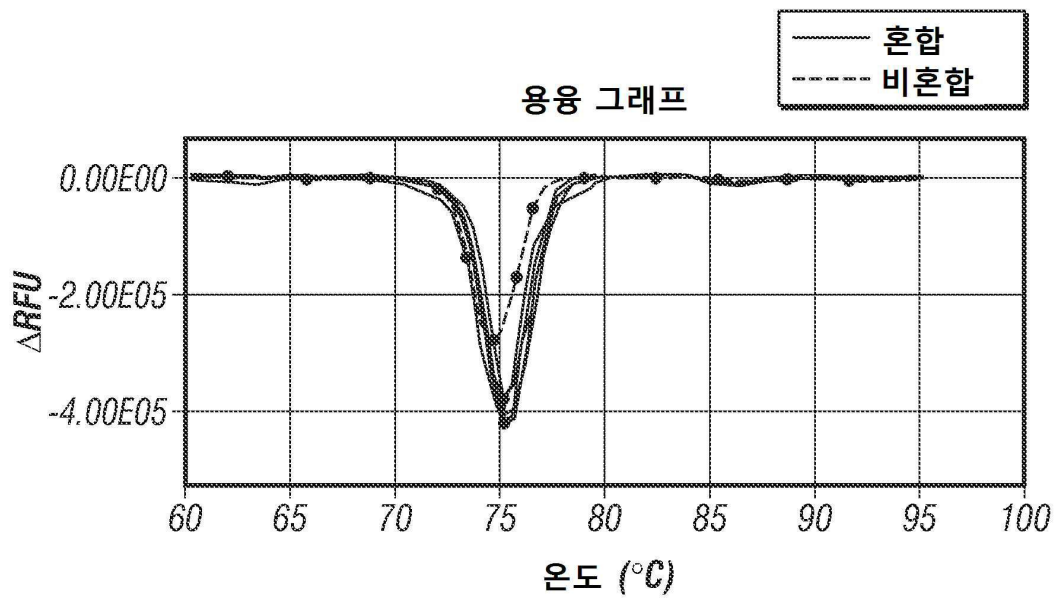
도면10



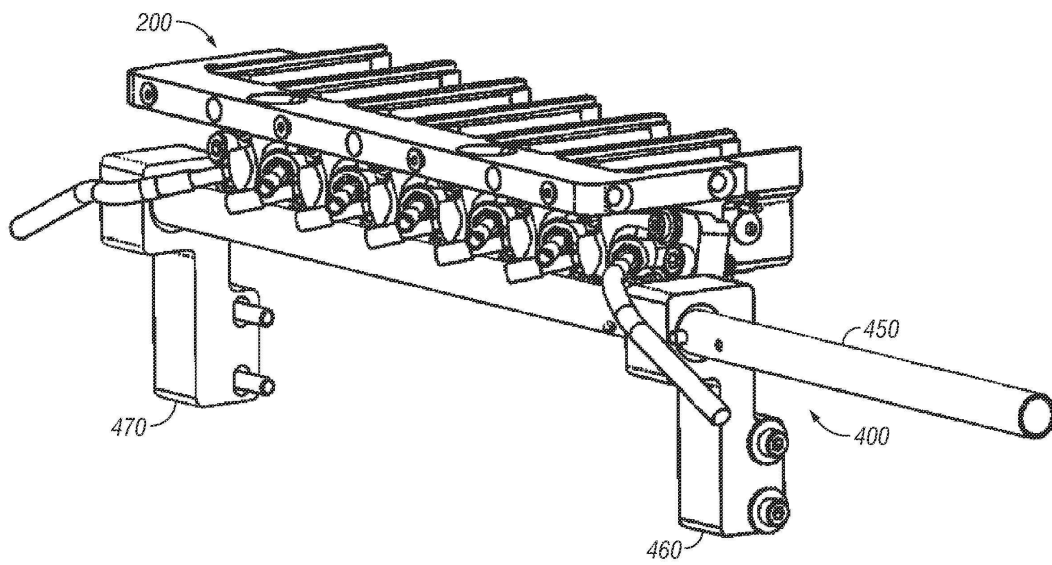
도면11



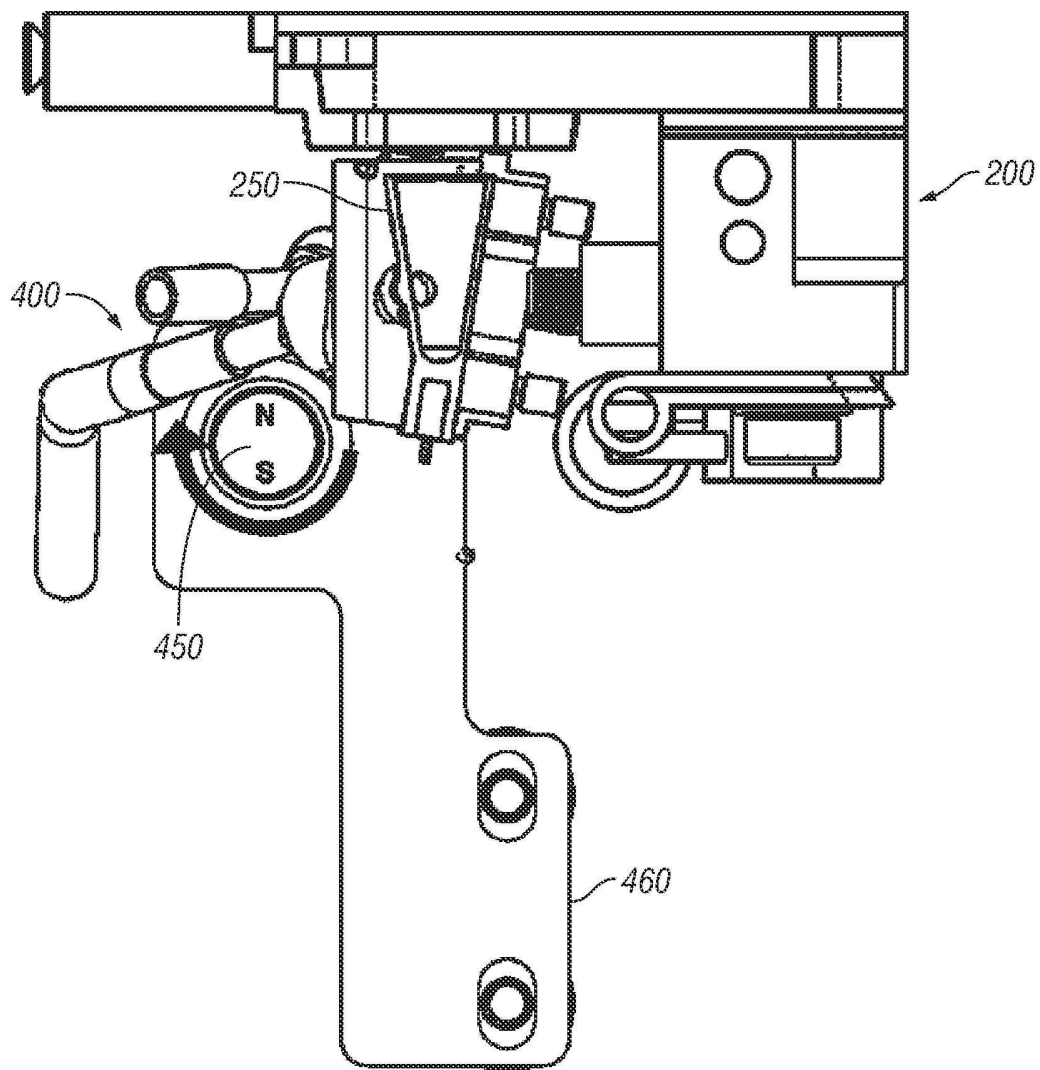
도면12



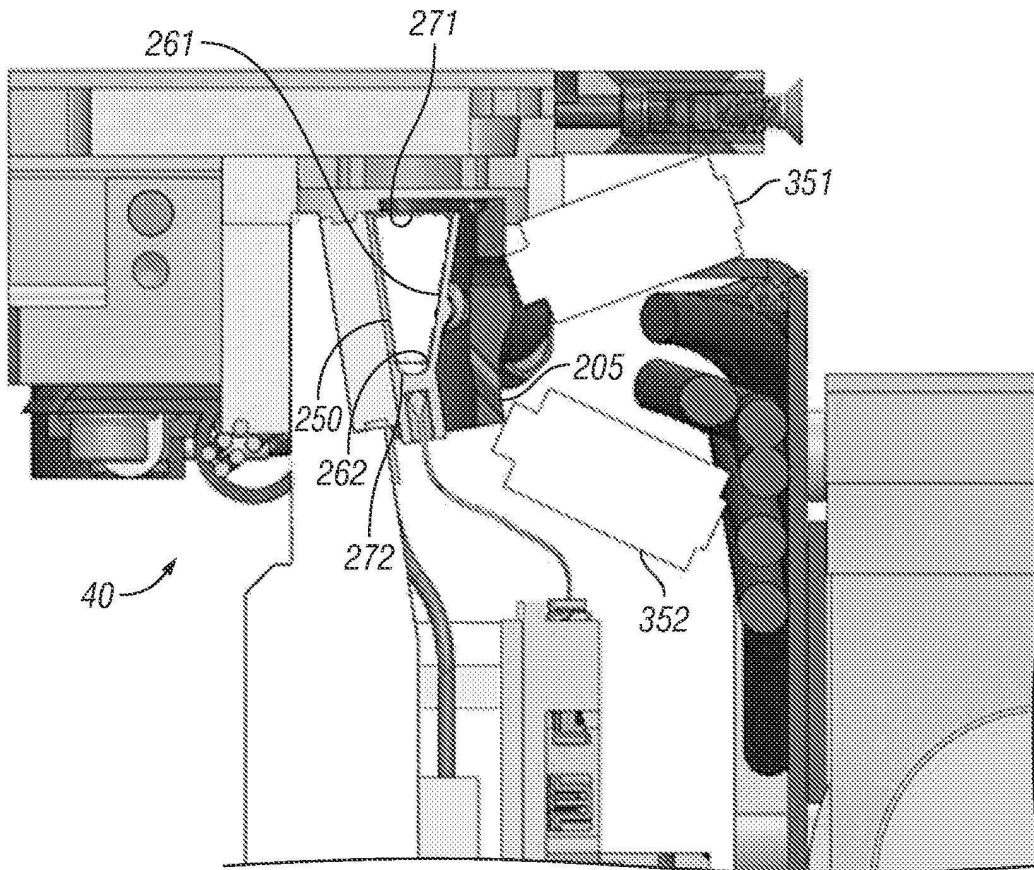
도면13



도면14



도면15



도면16

