



등록특허 10-2113990



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년05월25일

(11) 등록번호 10-2113990

(24) 등록일자 2020년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/543 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 33/543 (2013.01)

B01L 3/502761 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7010553

(22) 출원일자(국제) 2014년10월22일

심사청구일자 2019년10월21일

(85) 번역문제출일자 2016년04월21일

(65) 공개번호 10-2016-0068804

(43) 공개일자 2016년06월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/061848

(87) 국제공개번호 WO 2015/061506

국제공개일자 2015년04월30일

(30) 우선권주장

61/996,973 2013년10월22일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문현

US20110262906 A1

WO2007024701 A2

WO2007008609 A2

WO2010005593 A1

(73) 특허권자

버클리 라잇츠, 임크.

미국, 캘리포니아 94608, 에머리빌, 스위트 320,
호턴 스트리트 5858

(72) 발명자

캐프만 케빈 티

미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 370 훌
리스 스트리트 5885

말레오 다니엘레

미국 캘리포니아주 94608 에머리빌 스위트 370 훌
리스 스트리트 5885

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 양경식

(54) 발명의 명칭 생물학적 활성물 분석용 미세 유체 소자

(57) 요 약

미세 유체 소자의 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물은 생물학적 활성물에 의해 생성된 특정 관심 대상 재료에 결합하는 포획용 물체를 상기 홀딩 펜 내에 위치시킴으로써 분석할 수 있다. 이후, 각 포획용 물체에 결합하는 관심 대상의 생물학적 재료는 미세 유체 소자 내에서 또는 포획용 물체를 미세 유체 소자로부터 내보낸 후에 평가할 수 있다. 평가를 이용하여 각 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물을 특징지을 수 있다. 생물학적 활성물은 관심 대상의 생물학적 재료를 생성하는 것일 수 있다. 따라서, 생물학적 활성물은 하나 이상의 생물학적 세포에 상응할 수 있거나 하나 이상의 생물학적 세포로부터 일어날 수 있다. 홀딩 펜 내의 생물학적 세포는 클론 세포의 개체군일 수 있다. 각 클론 세포 개체군의 생물학적 활성물은 각 개체군의 클론 상태를 유지하면서 분석할 수 있다.

(52) CPC특허분류

C12M 41/46 (2013.01)
G01N 33/54326 (2013.01)
B01L 2200/0652 (2013.01)
B01L 2200/0668 (2013.01)
B01L 2300/0864 (2013.01)
B01L 2400/0424 (2013.01)
B01L 2400/0433 (2013.01)
B01L 2400/0454 (2013.01)

(72) 발명자

네빌 제이 테너

미국 84608 캘리포니아주 에머리빌 홀리스 스트리트 5885

쇼트 스티븐 더블유

미국 84608 캘리포니아주 에머리빌 홀리스 스트리트 5885

로레이로 엠 히메나

미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 320 호턴 스트리트 5858

화이트 마크 피

미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 370 홀리스 스트리트 5858

(30) 우선권주장

61/996,969	2013년10월22일	미국(US)
61/996,962	2013년10월22일	미국(US)
62/058,658	2014년10월01일	미국(US)
14/520,510	2014년10월22일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법 (100, 400) 으로서,

미세 유체 소자의 홀딩 펜(holding pen) 내에서 하나 이상의 생물학적 세포를 배양하는 단계 (104, 402) 로서, 상기 하나 이상의 세포는 관심 대상의 생물학적 재료를 생성하고, 상기 미세 유체 소자는 하우징을 포함하며, 상기 하우징은,

기재;

상기 기재 상에 배치된 미세 유체 구조; 및

복수의 홀딩 펜들을 포함하고,

상기 미세 유체 구조 및 상기 기재는 채널 및 상기 복수의 홀딩 펜들을 포함하는 흐름 영역을 한정하며,

상기 복수의 홀딩 펜들의 각각의 홀딩 펜은 상기 기재 상에 배치되고, 단일 개구를 갖는 격리 영역, 및 연결 영역을 포함하고, 상기 연결 영역은 상기 채널로의 근위 개구 및 상기 격리 영역으로의 원위 개구를 갖고, 상기 연결 영역의 길이는 상기 홀딩 펜의 외측의 상기 채널에서 흐르는 흐름의 침투 깊이보다 크며, 이로 인해 상기 연결 영역은 상기 채널과 상기 격리 영역 사이에서 실질적으로 확산성 유체 연통만을 가능하게 하여, 상기 홀딩 펜의 상기 격리 영역이 상기 미세 유체 소자의 비일소된 영역이도록 하는, 상기 하나 이상의 생물학적 세포를 배양하는 단계 (104, 402);

상기 복수의 홀딩 펜들의 상기 홀딩 펜으로 하나 이상의 포획용 미세 물체를 주입하는 단계 (102, 404) 로서, 각각의 상기 포획용 물체는 상기 관심 대상의 생물학적 재료와 특이적으로 결합하는 결합 물질을 포함하는, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 주입하는 단계 (102, 404);

상기 하나 이상의 생물학적 세포에 의해 생성된 상기 관심 대상의 생물학적 재료가 상기 홀딩 펜 내의 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합하는 것을 허용하는 단계; 및

상기 관심 대상의 생물학적 재료가 상기 포획용 미세 물체에 결합되는지 여부를 검출하는 단계 (110, 412) 를 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 관심 대상의 생물학적 재료가 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합하는 것을 허용하는 단계 이후에, 하지만 상기 관심 대상의 생물학적 재료가 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합되는지 여부를 검출하는 단계 이전에, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 상기 홀딩 펜으로부터 제거하는 단계 (106, 408) 를 더 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 상기 미세 유체 소자 내에 위치한 분석 영역으로 이동시키는 단계를 포함하고,

상기 분석 영역은, 상기 미세 유체 소자에서의 상기 채널 내에 위치한 스톱으로서, 상기 스톱은 상기 채널 내의 매질의 흐름에 대항하여 미세 물체를 제자리에 유지하도록 구성된, 상기 스톱; 및 상기 미세 유체 소자 내에 위치한 캠버를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나일 수 있는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는,

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 상기 미세 유체 소자 내의 상기 채널로 이동시키는 단계; 및

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 상기 미세 유체 소자로부터 배출하는 단계를 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는,

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 둘러싸는 광 패턴을 상기 미세 유체 소자의 내부 표면상에 투사시킴으로써 상기 홀딩 웨이브 내의 하나 이상의 상기 포획용 미세 물체를 포집하는 광 트랩(light trap)을 생성하고, 상기 광 트랩을 상기 홀딩 웨이브로부터 상기 미세 유체 소자 내의 상기 채널 내로 이동시키는 단계;

광 패턴을 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 인접한 상기 미세 유체 소자의 내부 표면상에 투사시킴으로써 상기 홀딩 웨이브 내의 하나 이상의 상기 포획용 미세 물체에 인접한 광 유도된 유전영동 전극들을 활성화하고, 상기 광 패턴을 상기 홀딩 웨이브로부터 상기 미세 유체 소자 내의 상기 채널 내로 이동시켜, 활성화된 상기 유전영동 전극들이 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체를 상기 채널 내로 밀어내는 단계; 및

상기 미세 유체 소자에 자기장을 인가하는 단계로서, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체는 자성을 띤, 상기 미세 유체 소자에 자기장을 인가하는 단계

를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나를 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관심 대상의 생물학적 재료가 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합되는지 여부를 검출하는 단계는,

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합된 상기 관심 대상의 생물학적 재료의 유형을 결정하는 단계;

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합된 상기 관심 대상의 생물학적 재료의 활동을 결정하는 단계; 및

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합된 상기 관심 대상의 생물학적 재료의 양을 결정하는 단계

를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 결정하는 단계는,

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합된 상기 관심 대상의 생물학적 재료에 분석 재료를 결합시키는 단계로서, 상기 분석 재료는 검출 가능한 방사선을 생성할 수 있는, 상기 분석 재료를 결합시키는 단계; 및

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체와 상기 분석 재료로부터 발생하는 방사선 간의 연관성을 검출하는 단계를 포함하고,

상기 결정하는 단계는 선택적으로 상기 분석 재료를 상기 관심 대상의 생물학적 재료에 결합시키는 단계 이후에, 하지만 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체와 상기 분석 재료로부터 발생하는 방사선 간의 연관성을 검출하는 단계 이전에, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체로부터 미결합된 분석 재료를 세정해 내는 단계를 더 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관심 대상의 생물학적 재료가 항체와 같은 단백질인, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 검출하는 단계가 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체가 상기 홀딩 웨이브에 존재하는 동안에 수행되는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체의 상기 결합 물질이 상기 관심

대상의 생물학적 재료에 대해 적어도 $1 \mu\text{M}$ 의 결합 친화도를 갖는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 훌딩 펜 내의 상기 하나 이상의 생물학적 세포는 생물학적 세포의 클론 개체군; 및 단일 세포를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나를 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체가 단일 포획용 미세 물체이거나, 복수의 포획용 미세 물체를 포함하고, 이들 각각은 상기 복수의 포획용 미세 물체 중의 다른 포획용 미세 물체의 결합 물질과는 상이한 결합 물질을 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 관심 대상의 생물학적 재료가 항체이고,

상기 복수의 미세 물체는,

상기 복수의 포획용 미세 물체 각각이 상기 복수의 것 중의 다른 포획용 미세 물체의 결합 물질에 의해 결합되는 항체 아이소타입과는 상이한 항체 아이소타입에 결합하는 결합 물질을 포함하는 것;

상기 복수의 포획용 미세 물체 각각이 상기 항체에 의해 인식되는 항원의 에피토프에 대응되는 결합 물질을 포함하는 것; 및

상기 복수의 것 중 하나의 포획용 미세 물체가 상기 항체에 의해 인식되는 항원 또는 이의 에피토프에 대응되는 결합 물질을 포함하며, 상기 복수의 것 중 이와 다른 포획용 미세 물체 각각은 상이한 종으로부터의 상기 항원의 동족체 또는 이의 에피토프에 대응되는 결합 물질을 포함하는 것

을 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나인, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 세포는 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료를 생성하고;

상기 하나 이상의 포획용 미세 물체는 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체를 포함하고, 상기 각각의 유형의 포획용 미세 물체는 상기 관심 대상의 상기 n개의 상이한 생물학적 재료 중 하나에 특이적으로 결합하는 결합 물질을 포함하며;

상기 허용하는 단계는 상기 하나 이상의 생물학적 세포에 의해 생성된 상기 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료가 상기 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체에 결합하는 것을 허용하는 단계를 포함하고; 및

상기 검출하는 단계는 상기 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료와 상기 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체 간의 결합을 평가하는 단계를 포함하는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 훌딩 펜의 상기 연결 영역의 상기 근위 개구는 상기 채널로 측 방향으로 개방되는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 훌딩 펜 각각에 하나 이상의 생물학적 세포가 존재하고, 상기 방법은 상기 복수의 훌딩 펜 각각 내의 상기 하나 이상의 생물학적 세포를 분석하는 단계를 포함하며, 선택적으로, 상기 복수의 훌딩 펜 각각 내의 상기 하나 이상의 생물학적 세포는 병렬로 분석되는, 미세 유체 소자 내에서의 생물학적 활동의 분석 방법.

청구항 17

미세 유체 소자 (200)로서,

하우징 (202) 및 채널 (252, 253), 복수의 홀딩 펜 (256), 및 분석 영역 (1156) 을 포함하는 엔클로저를 포함하고,

상기 하우징은,

기재 (206); 및

상기 기재 상에 배치된 미세 유체 구조 (204) 를 포함하며,

상기 미세 유체 구조 및 상기 기재는 상기 채널 및 상기 복수의 홀딩 펜을 포함하는 흐름 영역 (240) 을 한정하고,

상기 복수의 홀딩 펜 각각은 상기 기재 상에 배치되고, 단일 개구를 갖는 격리 영역 (508), 및 연결 영역 (510) 을 포함하고, 상기 연결 영역은 상기 채널로의 근위 개구 및 상기 격리 영역으로의 원위 개구를 갖고, 상기 연결 영역의 길이는 각각의 상기 홀딩 펜의 외측에서 흐르는 흐름의 침투 깊이보다 크며, 이로 인해 상기 연결 영역은 상기 흐름 영역과 상기 격리 영역 사이에서 실질적으로 확산성 유체 연통만을 가능하게 하여, 상기 홀딩 펜의 상기 격리 영역이 상기 미세 유체 소자의 비일소된 영역이도록 하며;

상기 분석 영역은 상기 복수의 홀딩 펜 중 하나에 인접하여 위치하는, 미세 유체 소자.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 분석 영역은,

상기 채널 내에 위치한 스톱 (258) 으로서, 상기 스톱은 상기 채널 내의 매질의 흐름에 대항하여 미세 물체를 제자리에 유지하도록 구성된, 상기 스톱;

상기 채널로의 개구를 갖는 분석 챔버로서, 상기 분석 챔버는 상기 홀딩 펜 측면에 위치하는, 상기 분석 챔버; 및

상기 채널로의 개구를 갖는 분석 챔버로서, 상기 분석 챔버로의 상기 개구는 상기 홀딩 펜의 상기 연결 영역의 상기 근위 개구로부터 상기 채널을 직접 가로질러 위치하는, 상기 분석 챔버

를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나를 포함하는, 미세 유체 소자.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 분석 챔버는 실질적으로 격리 영역이 결여되어 있는, 미세 유체 소자.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 미세 유체 소자는 상기 엔클로저 내에 자기력을 생성하기 위한 수단을 더 포함하는, 미세 유체 소자.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 홀딩 펜의 상기 연결 영역의 상기 근위 개구는 상기 채널로 측방향으로 개방되는, 미세 유체 소자.

청구항 22

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하우징은,

제 1 전극;

제 2 전극; 및

전극 활성화 기판을 더 포함하고,

상기 제 1 전극은 상기 하우징의 제 1 벽의 부분이고, 상기 제 2 전극 및 상기 전극 활성화 기판은 상기 하우징의 제 2 벽의 부분이며,

상기 전극 활성화 기판은 복수의 DEP 전극 영역을 포함하는 표면을 갖고,

상기 전극 활성화 기판의 상기 표면은 상기 흐름 영역의 내부 표면인, 미세 유체 소자.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 전극 활성화 기판은 광도전성 물질인, 미세 유체 소자.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 전극 활성화 기판은 반도체 재료를 포함하는, 미세 유체 소자.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 반도체 재료는 반도체 집적 회로를 형성하는 복수의 도핑층, 전기 절연층 및 전기 전도층을 포함하는, 미세 유체 소자.

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

발명의 설명

기술 분야

배경기술

[0001] 생명과학 및 관련 분야에서, 세포와 같은 미세 물체(micro-object)의 생물학적 활성물을 분석하는 것은 유용할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태는 미세 유체 소자의 홀딩 펜(holding pen) 내에서 생물학적 활성물을 분석하는 장치 및 방법을 포함한다.

발명의 내용

[0002] 발명의 개요

[0003] 일부 실시양태에서, 본 발명은 미세 유체 소자 내에서 생물학적 활성물을 분석하는 방법을 제공한다. 생물학적 활성물은 예컨대 생물학적 세포에 의한 관심 대상의 생물학적 재료의 생산물일 수 있다. 따라서, 본 방법은 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내에서 관심 대상의 생물학적 재료를 생성하는 하나 이상의 생물학적 세포를 배양하는 단계를 포함할 수 있다. 본 방법은 하나 이상의 포획(capture)용 미세 물체를 홀딩 펜 내로 주입하는 단계 및 하나 이상의 생물학적 세포에 의해 생성된 관심 대상의 생물학적 재료를 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 포획용 미세 물체는, 예를 들어, 상기 관심 대상의 생물학적 재료에 특이적으로 결합하는 결합 물질을 포함할 수 있다. 또한, 본 방법은 또한 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대하여 포획용 미세 물체를 평가하는 단계를 포함할 수 있다.

[0004] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 포획용 미세 물체는 관심 대상의 생물학적 재료를 상기 하나 이상의 포획용 미세 물체에 결합시키는 단계 후에, 한편 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대하여 포획용 미세 물체를 평가하는 단계 이전에 홀딩 펜으로부터 제거된다. 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는, 하나 이상의 포획용 미세 물체를 미세 유체 소자 내에 위치한 분석 영역으로 이동시키는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 분석 영역은 미세 유체 소자 내의 채널 내에 위치한 스톱(stop), 미세 유체 소자 내에 위치한 챔버 등이다. 이와는 상관없이, 분석 영역은 하나 이상의 포획용 미세 물체가 제거되는 홀딩 펜에 인접하여 위치할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는 하나 이상의 포획용 미세 물체를 미세 유체 소자 내의 채널로 이동시키는 단계, 및 이후 하나 이상의 포획용 미세 물체를 상기 미세 유체 소자로부터 배출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0005] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는 하나 이상의 포획용 미세 물체가 홀딩 펜 내에 존재할 때에 이를 포집하는 광 트랩(light trap)을 생성하는 단계를 포함한다. 광 트랩은 하나 이상의 포획용 미세 물체를 둘러싸서 미세 유체 소자 내의 전극, 예컨대 유전영동(DEP) 전극을 활성화시키는, 미세 유체 소자의 내부 표면에 투영된 광 패턴을 포함할 수 있다. 홀딩 펜의 광 트랩을 미세 유체 소자의 채널 및/또는 분석 영역으로 이동시키면 이에 따라 가두었던 포획용 미세 물체도 이동시킬 수 있게 된다.

[0006] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 포획용 미세 물체는 자성이 있다. 관련 실시양태에서, 하나 이상의 포획용 미세 물체를 제거하는 단계는 미세 유체 소자에 자기장을 적용하는 단계와 관련될 수 있다.

[0007] 특정 실시양태에서, 홀딩 펜으로부터 제거된 포획용 미세 물체는 홀딩 펜과 여전히 관련되어 있을 수 있다. 예

를 들어, 포획용 미세 물체와 이들이 제거되는 홀딩 펜 사이에는 상관관계가 유지될 수 있다. 이러한 방식으로, 미세 유체 소자가 복수개의 홀딩 펜을 포함하고 있는 경우, 이들 홀딩 펜으로부터 제거된 포획용 미세 물체에서 수득한 데이터는 적절한 홀딩 펜에 대하여 역추적될 수 있다.

[0008] 특정 실시양태에서, 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대해 포획용 미세 물체를 평가하는 단계는 상기 포획용 미세 물체가 홀딩 펜 내에 존재할 때에 수행된다.

[0009] 특정 실시양태에서, 포획용 미세 물체에 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대해 포획용 미세 물체를 평가하는 단계는 상기 포획용 미세 물체에 결합된 관심 대상의 생물학적 재료의 유형을 측정하는 단계와 관련될 수 있다. 특정 실시양태에서, 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대해 포획용 미세 물체를 평가하는 단계는 상기 포획용 미세 물체에 결합된 관심 대상의 생물학적 재료의 활성을 측정하는 단계와 관련될 수 있다. 특정 실시양태에서, 포획용 미세 물체에 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대해 평가하는 단계는 상기 포획용 미세 물체에 결합된 관심 대상의 생물학적 재료의 양을 측정하는 단계와 관련될 수 있다. 이러한 임의의 측정은 분석 재료와 포획용 미세 물체에 결합된 관심 대상의 생물학적 재료를 혼합 (및/또는 결합)시키는 단계 및 상기 포획용 미세 물체와 분석 재료 간의 연관성을 감지하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 분석 재료가 감지 가능한 방사선을 생성할 수 있는 경우에는, 측정은 포획용 미세 물체와 분석 재료에서 발생하는 방사선 사이의 연관성을 감지하는 단계와 관련된다. 측정은 미세 물체와 분석 재료에서 발생하는 방사선 사이의 연관성을 감지하기 전에 결합되지 않은 분석 재료 및/또는 반응하지 않은 분석 재료를 포획용 미세 물체로부터 세척하는 단계와 추가적으로 관련될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 측정은 포획용 미세 물체와 연관된 방사선이 예정된 특성과 상응하는지의 여부를 측정하는 단계와 추가적으로 관련될 수 있다. 예를 들어, 방사선은 특징적인 파장을 가질 수 있다.

[0010] 특정 실시양태에서, 관심 대상의 생물학적 재료는 단백질, 예컨대 치료 단백질, 항체, 성장 인자, 사이토카인, 암 항원, 바이러스 또는 기타 병원체와 관련된 감염성 항원, 분비된 단백질, 또는 생물학적 세포에 의해 생성되고/되거나 방출된 임의의 기타 단백질이다. 특정 실시양태에서, 관심 대상의 생물학적 재료는 단백질, 핵산, 탄수화물, 지질, 호르몬, 대사산물, 소분자, 중합체, 또는 이들의 임의의 조합이다. 특정 실시양태에서, 포획용 미세 물체의 결합 물질은 관심 대상의 생물학적 재료에 대해 적어도 1 μM , 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM 또는 그 이상의 결합 친화도를 가진다.

[0011] 특정 실시양태에서, 홀딩 펜 내에는 단일 생물학적 세포가 존재한다. 다른 실시양태에서, 홀딩 펜 내에는 2개 이상의 생물학적 세포가 존재한다. 특정 실시양태에서, 홀딩 펜 내의 생물학적 세포는 클론 개체군이다. 특정 실시양태에서, 단일 포획용 미세 물체를 홀딩 펜 내로 주입한다. 다른 실시양태에서, 2개 이상(예를 들어, 복수개)의 포획용 미세 물체는 홀딩 펜 내로 주입한다. 이들 후자의 실시양태들에 있어서, 복수개의 포획용 미세 물체 각각은 복수개의 다른 포획용 미세 물체의 결합 물질과 상이한 결합 물질을 가질 수 있다.

[0012] 특정 실시양태에서, 관심 대상의 생물학적 재료는 항체, 예컨대 후보 치료 항체이다. 관련 실시양태에서, 방법은 복수개의 포획용 미세 물체를 포함할 수 있고, 이의 각각은 상이한 아이소타입 항체에 결합하는 결합 물질을 가진다. 다른 관련 실시양태에서, 방법은 복수개의 포획용 미세 물체를 포함할 수 있고, 이의 각각은 항체에 의해 인식되는 항원의 상이한 에피토프에 상응하는 결합 물질을 갖는 복수개의 포획용 미세 물체를 포함할 수 있다. 또 다른 관련 실시양태에서, 방법은 복수개의 포획용 미세 물체를 포함할 수 있는데, 이들 중 하나는 상기 항체에 의해 인식되는 항원 또는 이의 에피토프에 상응하는 결합 물질을 갖는다. 복수개의 잔여 포획용 미세 물체는 항원의 동족체 또는 이의 에피토프에 상응하는 결합 물질을 가질 수 있다. 동종성 항원 또는 이의 에피토프는 상이한 종으로부터 유래할 수 있다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본 발명은 미세 유체 소자 내에서 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료의 생성을 분석하는 방법을 제공한다. 본 방법은 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내에서 하나 이상의 생물학적 세포를 배양하는 단계를 포함할 수 있고, 이 경우 하나 이상의 세포는 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료를 생성한다. 본 방법은 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체를 홀딩 펜 내로 주입하는 단계 (이의 각 유형은 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료 중 하나에 특이적으로 결합하는 결합 물질을 가짐), 및 상기 생물학적 세포에 의해 생성되는 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료를 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체에 결합시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 방법은 관심 대상의 결합된 생물학적 재료에 대해 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체를 평가하는 단계를 포함할 수도 있다. 특정 실시양태에서, 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료 중 1개 이상이 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체 중 하나에 특이적으로 결합하는 경우, 이러한 평가의 결과는 양성인 것이다. 다른 실시양태에서, 이러한 평가 결과는, 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료 중 2

개 이상이 각각 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체 중 하나에 특이적으로 결합하는 경우에 긍정적이다. 또 다른 실시양태에서, 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료가 모두 각각 n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체 중 하나에 특이적으로 결합하는 경우, 이러한 평가의 결과는 양성인 것이다.

[0014] 특정 실시양태에서, n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체를 홀딩 펜 내로 동시에 주입한다. 다른 실시양태에서, n개의 상이한 유형의 포획용 미세 물체를 홀딩 펜 내로 순차적으로 주입한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 미세 유체 소자 내에서 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료의 생성을 분석하는 방법은 하나 이상의 y개-물질 포획용 미세 물체를 홀딩 펜 내로 주입하는 단계를 포함하고, 여기서 y개-물질 포획용 미세 물체는 각각 y개의 상이한 결합 물질을 가지며, 이들 각각은 하나 이상의 생물학적 세포에 의해 생성된 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료 중 하나에 특이적으로 결합한다. 본 방법은 하나 이상의 생물학적 세포에 의해 생성된 관심 대상의 n개의 상이한 생물학적 재료를 상기 y개-물질 포획용 미세 물체에 결합시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 방법은 결합된 관심 대상의 생물학적 재료에 대해 y개-물질 포획용 미세 물체를 평가하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 전술한 방법들 중 임의의 한 방법에 있어서, 미세 유체 소자는 연속적으로 또는 동시 병렬적으로 분석될 수 있는, 하나 이상의 생물학적 세포를 각각 포함하는 복수개의 홀딩 펜을 포함할 수 있다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본 발명은 미세 유체 소자를 제공한다. 미세 유체 소자는 채널, 홀딩 펜 및 분석 영역을 갖는 엔클로저(enclosure)를 포함할 수 있다. 홀딩 펜은 격리 영역 및 연결 영역을 포함할 수 있는데, 이 경우 상기 연결 영역은 채널로 통하는 근위부 개구 및 격리 영역으로 통하는 원위부 개구를 가진다. 분석 영역은 홀딩 펜에 인접하여 위치할 수 있다. 예를 들어, 분석 영역은 채널 내부에 위치한 스톱을 포함할 수 있다. 스톱은 연결 영역의 근위부 개구로부터 또는 이의 바로 외부에서 채널을 직접 가로질러 내부에 위치할 수 있다. 대안적으로, 분석 영역은 분석 챔버를 포함할 수 있다. 분석 챔버는 홀딩 펜 측면에 또는 홀딩 펜의 연결 영역의 근위부 개구의 채널 바로 건너편에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 챔버는 실질적으로 격리 영역이 결여되어 있다 (예를 들어, 분석 챔버 용적의 50% 미만이 채널을 통해 흐르는 매질의 벌크 흐름으로부터 격리될 수 있음). 특정 실시양태에서, 미세 유체 소자는 엔클로저 내부에 자기력을 발생시키는 수단도 포함할 수 있다. 이러한 수단은, 예를 들어, 자석일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 일부 실시양태에 따른 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내에서 생물학적 활성물을 분석하는 방법의 일례를 나타낸 것이다.

도 2a는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 1의 방법이 수행될 수 있는 미세 유체 소자의 사시도를 나타낸 것이다.

도 2b는 도 2a의 미세 유체 소자의 측단면도를 나타낸 것이다.

도 2c는 도 2a의 미세 유체 소자의 상단면도를 나타낸 것이다.

도 3a는 본 발명의 일부 실시양태에 따라 선택기가 유전영동 (DEP) 장치로 구성된, (용이한 도해를 위해) 배리어와 스톱을 없앤 도 2a-2c의 미세 유체 소자의 일부 측단면도를 나타낸 것이다.

도 3b는 도 3a의 일부 상단면도를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 홀딩 펜 내에서 세포의 생물학적 활성물이 분석될 수 있는 방법의 일례를 나타낸 것이다.

도 5a는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4의 배양 단계의 일례를 도시한 것이다.

도 5b는 격리 영역 및 연결 영역을 갖는 홀딩 펜 내에서 생물학적 세포가 배양되는 도 4의 배양 단계의 일례를 도시한 것이다.

도 6은 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4의 이동 단계의 일례를 도시한 것이다.

도 7a는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4의 이동 단계의 또 다른 일례를 도시한 것이다.

도 7b는 포획용 물체들이 홀딩 펜이 인접한 채널을 통해 흐를 때 이들을 인도하기 위해 디플렉터(deflector)가 사용되는 도 7a의 미세 유체 소자의 변형예를 도시한 것이다.

도 8 및 9는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4에서의 배양을 지속하는 단계의 일례를 나타낸 것이다.

도 10은 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4의 제거 단계의 일례를 도시한 것이다.

도 11a는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4의 제거 단계의 또 다른 일례를 도시한 것이다.

도 11b는 포획용 물체가 생물학적 세포를 포함하는 홀딩 펜으로부터 제거되어 분석 펜 내로 배치되는 도 4의 제거 단계의 변형을 도시한 것이다.

도 11c는 포획용 물체가 생물학적 세포를 포함하는 홀딩 펜으로부터 제거되어 분석 펜 내로 배치되는 도 4의 제거 단계의 또 다른 변형예를 도시한 것이다.

도 12 내지 14는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 4의 평가 단계의 일례를 나타낸 것이다.

도 15는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 제1수인 n개의 특성 및 이후 제2수인 m개의 특성에 대하여 미세 유체 소자 내의 홀딩 펜에서 생물학적 활성물을 시험하는 방법의 일례를 도시한 것이다.

도 16은 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 15의 방법에 있어서 n개의 특성을 및/또는 m개의 특성에 대한 시험 방법의 일례를 나타낸 것이다.

도 17은 본 발명의 일부 실시양태에 따른 도 15의 방법에 있어서 n개의 특성을 및/또는 m개의 특성에 대한 시험 방법의 또 다른 일례를 나타낸 것이다.

도 18은 본 발명의 일부 실시양태에 따라 각각 상이한 관심 대상 재료에 결합하도록 구성된 x개의 포획용 물체를 순차적으로 또는 동시에 병렬적으로 홀딩 펜 내로 이동시키는 단계의 일례를 도시한 것이다.

도 19는 본 발명의 일부 실시양태에 따라 복수개의 상이한 y개의 관심 대상 재료에 결합하도록 구성된 포획용 물체를 홀딩 펜 내로 이동시키는 일례를 나타낸 것이다.

도 20a-20c는 생물학적 세포를 배양하기 위한 영역 및 포획용 미세 물체를 배치하기 위한 별도의 영역을 갖는 홀딩 펜의 일례를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 예시적인 실시양태의 상세한 설명

본 명세서는 본 발명의 예시적인 실시양태 및 본 발명의 적용례에 대해 설명한다. 그러나, 본 발명은 이러한 대표적인 실시양태 및 적용례에 제한되지 않으며, 또는 대표적인 실시예 및 적용례가 본 명세서에서 운용되거나 설명되는 방식에 한정되지 않는다. 아울러, 도면들은 단순화되거나 부분적인 도면만을 도시할 수 있으며, 명확하게 표현하기 위해서 도면에서의 부재들의 치수는 과장될 수 있거나 아니면 비율이 맞지 않을 수 있다. 또한, "~위에 (on)", "~에 부착된" 또는 "~에 결합된"과 같은 용어가 본 명세서에 사용될 때, 하나의 부재가 다른 부재 바로 위에 있거나, 다른 부재에 직접 부착되거나, 다른 부재에 직접 결합되는지의 여부, 또는 하나의 부재와 다른 부재 사이에 하나 이상의 개재하는 부재가 있는지의 여부에 관계없이, 하나의 부재 (예를 들어, 재료, 층, 기판 등)가 다른 부재 "위에" 있거나, 다른 부재에 "부착"되거나 또는 다른 부재에 "결합"될 수 있다. 또한, 만일 방향성 (예를 들어, 위, 아래, 상부, 하부, 측부, 위로, 아래로, 아래에, 위에, 상부에, 하부에, 수평, 수직, "x", "y", "z" 등)이 제공되는 경우 이들은 상대적이며 단지 예로서 그리고 예시 및 논의의 편의를 위하여 제공되는 것이지 한정하기 위해 제공되지 않는다. 또한, 부재들의 목록 (예를 들어, 부재 a, b, c)이 언급되는 경우, 이러한 언급은 그 자체의 열거된 부재들 중 임의의 하나, 열거된 모든 부재보다 적은 임의의 조합 및/또는 열거된 모든 부재들의 조합을 포함하는 것을 의미한다.

[0021] 본원에서, "실질적으로"라는 말은 의도된 목적으로 작용하기에 충분하다는 것을 의미한다. 따라서, "실질적으로"라는 용어는 당업계의 숙련자가 예상할 수 있으나 전반적인 성능에는 큰 영향을 주지 않는 것과 같은 절대적이거나 완전한 상태, 치수, 수치, 결과 등의 작고 무의미한 변형만을 허용한다. 절대값으로 표현될 수 있는 수치 또는 파라미터 또는 특성들이 사용되는 경우에는, "실질적으로"라는 용어는 10% 이내를 의미한다. 복수형으로 된 용어는 하나 이상을 의미한다.

[0022] 본원에서, "포획용 물체 (capture object)" 및 "포획용 미세 물체 (capture micro-object)"라는 용어는 상호 교환되어 사용되며, 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 무생물인 미세 물체, 예컨대 미세입자, 미세비드 (예를 들어, 폴리스티렌 비드, 루미넥스 (Luminex™) 비드 등), 자성 비드, 미세막대, 마이크로와이어, 양자점 등; 생체 미세 물체, 예컨대 세포 (예를 들어, 조직 또는 유체 샘플로부터 수득된 세포, 혈액 세포, 하이브리도마,

배양된 세포, 세포주의 세포, 암세포, 감염된 세포, 형질감염된 세포 및/또는 형질전환된 세포, 리포터 세포 등), 리포좀 (예를 들어, 합성되거나 막 제제로부터 유도됨), 지질 나노래프트 등; 또는 무생물 미세 물체와 생체 미세 물체의 조합 (예를 들어, 세포에 부착된 미세비드, 리포좀 코팅된 미세비드, 리포좀 코팅된 자성 비드 등). 지질 나노래프트는 예를 들어, 문헌 [Ritchie et al. (2009) "Reconstitution of Membrane Proteins in Phospholipid Bilayer Nanodiscs," Methods Enzymol., 464:211-231]에 기술된 바 있다.

[0023] 본원에서, "특이적 결합" 및 "특이적으로 결합"이라는 용어는 리간드의 특정 표면이 수용체 상의 특정 표면과 결합하여 이온 결합, 수소 결합 및/또는 반데르발스 힘이 리간드와 수용체를 특정 구조로 함께 잡아 끓는 리간드와 수용체 간의 상호작용을 지칭한다. 리간드는 관심 대상의 생물학적 재료, 예컨대 단백질 (예를 들어, 치료 단백질, 항체, 성장 인자, 사이토카인, 암 항원, 바이러스 또는 기타 병원체와 관련된 감염성 항원, 분비된 단백질, 또는 생물학적 세포에 의해 생성되고/되거나 방출된 임의의 기타 단백질), 핵산, 탄수화물, 지질, 호르몬, 대사산물, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 수용체는 결합 물질, 예를 들어, 생체 분자 또는 화학적 분자, 예컨대 단백질 (예를 들어, 치료 단백질, 항체, 성장 인자, 사이토카인, 암 항원, 바이러스 또는 기타 병원체와 관련된 감염성 항원, 분비된 단백질, 또는 생물학적 세포에 의해 생성되고/되거나 방출된 임의의 기타 단백질), 핵산, 탄수화물, 지질, 호르몬, 대사산물, 소분자, 중합체, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 수용체에 대한 리간드의 특이적 결합은 정량화할 수 있는 결합 친화도와 관련이 있다. 결합 친화도는 예를 들어, 해리 상수 (K_d)로 나타낼 수 있다.

[0024] 본원에서 액체와 관련하여 사용되는 "흐름 (flow)"이라는 용어는, 주로 확산 이외의 임의의 메카니즘으로 인한 액체의 벌크성 이동을 지칭한다. 예를 들어, 매질의 흐름은 두 지점의 압력 차이로 인한 유체 매질의 한 지점에서 다른 지점으로의 이동을 포함할 수 있다. 이러한 흐름은 액체의 연속형, 펄스형, 주기형, 랜덤형, 간헐성 또는 반복성 흐름을 포함한다. 한 유체 매질이 다른 유체 매질로 흘러 들어가는 경우, 난류 및 매질의 혼합이 생길 수 있다.

[0025] "실질적으로 흐르지 않는다"라는 말은 재료 (예를 들어, 관심 대상의 분석물)의 성분들이 액체 내로 또는 액체 내에서 확산하는 속도 미만인 액체의 흐름 속도를 의미한다. 이러한 재료 성분의 확산 속도는, 예를 들어 온도, 성분들의 크기 및 성분들과 유체 매질 간의 상호작용의 강도에 따라 다를 수 있다.

[0026] 본원에서 유체 매질과 관련하여 사용되는 "확산되다" 및 "확산"이라는 말은 유체 매질 성분이 농도 기울기를 따라 열역학적으로 이동하는 것을 지칭한다.

[0027] 본원에서 미세 유체 소자 내에 상이한 영역들과 관련하여 사용되는 "유체 연통"이라는 말은, 상이한 영역들이 유체 매질과 같은 유체로 실질적으로 채워져 있는 경우, 각 영역의 유체가 단일 유체를 형성하기 위해 연결되어 있는 것을 의미한다. 이는 상이한 영역에 존재하는 유체 (또는 유체 매질)의 조성이 반드시 동일하다는 것을 의미하는 것은 아니다. 오히려, 미세 유체 소자의 유체 연통된 상이한 영역들의 유체는 다른 조성 (예를 들어, 상이한 농도의 용질, 예컨대 단백질, 탄수화물, 이온, 또는 다른 분자들)을 가질 수 있으며, 이들의 조성은 용질이 이들의 각 농도 기울기를 따라 이동하고/하거나 유체가 소자를 통해 흐를 때 변화한다.

[0028] 본 발명의 미세 유체 소자 또는 장치는 "일소된(swept)" 영역 및 "비일소된(unswept)" 영역을 포함할 수 있다. 유체 연통이 일소된 영역과 비일소된 영역 간의 매질의 확산은 가능하게 하지만 실질적으로 매질이 흐르지 않도록 구축된다면, 비일소된 영역은 일소된 영역과 유체 연통일 수 있다. 따라서, 미세 유체 장치는 일소된 영역과 비일소된 영역 간에 실질적으로 확산성 유체 연통만을 가능하도록 하면서, 비일소된 영역을 일소된 영역의 매질의 흐름으로부터 실질적으로 격리시키도록 구축될 수 있다.

[0029] 생물학적 세포의 개체군은, 재생산할 수 있는 개체군 내의 모든 살아있는 세포들이 단일 모세포로부터 유래한 딸세포인 경우, 클론이다. "클론 세포"라는 용어는 동일한 클론 개체군의 세포를 지칭한다.

[0030] 본 발명의 일부 실시양태에서, 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물은 생물학적 활성물에 의해 생성된 특정 관심 대상 재료에 결합하는 포획용 물체를 상기 홀딩 펜 내에 배치함으로써 분석될 수 있다. 이후, 각 포획용 물체에 결합된 관심 대상 재료는 미세 유체 소자 내에서 평가될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내에서 일어나는 생물학적 활성물을 효율적으로 분석할 수 있다. 더불어, 생물학적 활성물이 홀딩 펜들 중 하나의 펜에서 특정 관심 대상의 생물학적 재료를 각각 생성하는 클론 세포의 개체군을 포함하는 경우, 본 발명의 일부 실시양태는 미세 유체 소자 내에서 각 클론 개체군을 유지하면서 (예를 들어, 재생산할 수 있는 임의의 한 개체군의 세포를 임의의 다른 개체군과 혼합하지 않으면서) 관심 대상 재료를 생성하는 각 개체군의 능력을 평가할 수 있다.

[0031] 도 1은 분석 방법(100)의 일례를 도시한 것이다. 도 2a-2c는 방법(100)을 수행하기 위한 미세 유체 소자(200)의 일례를 도시한 것이고, 도 3a 및 3b는 미세 유체 소자(200)의 일부가 될 수 있는 유전영동 (DEP) 소자의 일례를 도시한 것이다.

[0032] 도 1에 나타난 바와 같이, 단계(102)에서, 방법(100)은 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내로 포획용 물체를 이동시킬 수 있고, 단계(104)에서, 방법(100)은 특정 관심 대상의 생물학적 재료를 생성하는 각각의 홀딩 펜 내에서 생물학적 활성물을 배양할 수 있다. 홀딩 펜은 비일소된 영역을 포함할 수 있고, 생물학적 활성물은 이러한 비일소된 영역 내에 위치할 수 있거나 배치될 수 있다. 생물학적 활성물은 하나 이상의 세포, 예컨대 난모세포, 정자, 조직에서 분리된 세포, 혈액 세포 (예를 들어, B 세포, T 세포, 대식세포 등), 하이브리도마, 배양된 세포, 세포주의 세포, 암세포, 감염된 세포, 형질감염된 및/또는 형질전환된 세포, 리포터 세포 등의 일부이거나 또는 이들로 이루어질 수 있다. 포획용 물체는 각각 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 포획용 물체의 결합 물질은 적어도 약 1 mM 또는 그 이상 (예를 들어, 약 100 μM, 10 μM, 1 μM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM, 1 nM 또는 그 이상)의 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 대한 친화도 (예를 들어, Kd)를 가질 수 있다. 이러한 친화도는 예를 들어, 특정 관심 대상의 생물학적 재료 (또는 적어도 홀딩 펜 및/또는 미세 유체 소자 내에 존재하는 임의의 기타 관심 대상의 생물학적 재료) 이외의 임의의 재료에 대한 친화도보다 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 강할 수 있다. 따라서, 각 포획용 물체들은 하나 이상의 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 결합하지만 홀딩 펜 내의 다른 생물학적 재료에는 실질적으로 결합하지 않는다고 말할 수 있다. 일정 시간 후, 포획용 물체는 단계(106)에서 홀딩 펜으로부터 제거될 수 있고, 제거된 포획용 물체와 각 포획용 물체가 제거되는 펜 간의 상관관계는 단계(108)에서 유지될 수 있다. 단계(110)에서, 각 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물은 홀딩 펜으로부터 제거된 포획용 물체에 결합된 생물학적 재료를 분석함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 단계(110)에서, 방법(100)은 홀딩 펜에 대하여 제거된 포획용 물체에 의해 결합된 생물학적 재료의 양을 측정함으로써 각 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물을 평가할 수 있다. 평가는 예를 들어, 각 홀딩 펜 내의 개체군이 관심 대상 재료를 임계량으로 또는 임계량 이상으로 생성하는지의 여부를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 평가는 각 홀딩 펜 내의 개체군에 의해 생성되는 관심 대상 재료의 양을 정량화할 수 있다.

[0033] 도 1은 일례이고, 방법(100)의 여러 가지 변형들이 고려된다. 예를 들어, 방법(100)은 홀딩 펜 내에 포획용 물체를 보유하면서 단계(110)에서 생물학적 활성물을 평가할 수 있으며, 이에 따라 일부 변형에 있어 방법(100)은 단계(106, 108)을 포함할 필요가 없거나 또는 단계(106, 108)을 건너뛸 수도 있다. 또 다른 예로서, 단계(102-110)은 도 1에 나타난 순서로 수행될 필요는 없다. 예를 들어, 단계(102 및 104)는 역전될 수 있다.

[0034] 도 2a-2c는 방법(100)이 수행될 수 있는 미세 유체 소자(200)의 일례를 도시한 것이다. 보이는 바와 같이, 미세 유체 소자(200)는 하우징(202), 선택기(222), 검출기(224), 흐름 조절기(226) 및 컨트롤 모듈(230)을 포함할 수 있다.

[0035] 보이는 바와 같이, 하우징(202)은 액체 매질(244)을 보유하기 위한 하나 이상의 흐름 영역(240)을 포함할 수 있다. 도 2B는 매질(244)이 고르고 (예를 들어, 편평하고) 단조롭게 배치될 수 있는 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)을 도시하고 있다. 그러나, 다르게는 내부 표면(242)은 고르지 않게 (예를 들어, 편평하지 않게) 될 수 있으며, 단자와 같은 특징을 포함한다 (도시하지 않음).

[0036] 하우징(202)은 매질(244)이 흐름 영역(240) 내로 투입될 수 있는 하나 이상의 주입구(208)를 포함할 수 있다. 주입구(208)는 예를 들어, 투입 포트, 개구, 밸브, 또 다른 채널, 유체 연결기 등을 수 있다. 또한, 하우징(202)은 매질(244)이 제거되는 하나 이상의 배출구(210)를 포함할 수도 있다. 배출구(210)는 예를 들어, 배출 포트, 개구, 밸브, 채널, 유체 연결기 등을 수 있다. 또 다른 예로서, 배출구(210)는 2013년 4월 4일에 출원된 미국 특허 출원 제13/856,781호 (변호사 사건 일람번호 BL1-US)에 개시된 임의의 배출 메커니즘과 같은 액적 배출 메커니즘을 포함할 수도 있다. 모든 하우징(202) 또는 하우징의 일부는 기체 투과성이어서, 기체 (예를 들어, 주변 공기)가 흐름 영역(240)으로 유입되어 배출될 수 있도록 할 수 있다.

[0037] 또한, 하우징(202)은 기재(206) (예를 들어, 기판) 상에 배치된 미세 유체 구조(204)를 포함할 수도 있다. 미세 유체 구조(204)는 기체 투과성을 수 있는 유연성 물질, 예컨대 고무, 플라스틱, 탄성체, 실리콘 (예를 들어, 패턴화 가능한 실리콘), 폴리디메틸실록산 ("PDMS") 등을 포함할 수 있다. 다르게는, 미세 유체 구조(204)는 강성 재료를 포함하는 기타의 재료를 포함할 수 있다. 기재(206)는 하나 이상의 기판을 포함할 수 있다. 기재(206)는 단일 구조로 도시되어 있지만, 다중 기판과 같은 상호연결된 다중 구조를 포함할 수 있다. 미세 유체 구조(204)

4)도 마찬가지로 상호연결될 수 있는 다중 구조를 포함할 수 있다. 예를 들어, 미세 유체 구조(204)는 구조 내의 다른 재료와 동일하거나 이와는 상이한 물질로 제조된 커버 (도시하지 않음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0038] 미세 유체 구조(204)와 기재(206)는 흐름 영역(240)을 한정할 수 있다. 하나의 흐름 영역(240)을 도 2a-2c에 나타내었지만, 미세 유체 구조(204)와 기재(206)는 매질(244)을 위한 여러 가지 흐름 영역을 한정할 수 있다. 흐름 영역(240)은 미세 유체 회로를 형성하기 위해 상호연결될 수 있는 채널 (도 2c에서 252 및 253) 및 챔버를 포함할 수 있다. 하나 이상의 흐름 영역(240)을 포함하는 엔클로저에 있어서, 각 흐름 영역(240)은 각각 흐름 영역(240)으로 매질(244)을 투입하고 이로부터 제거하기 위한 하나 이상의 주입구(208) 및 하나 이상의 배출구 (210)와 연결될 수 있다.

[0039] 도 2b 및 2c에 보이는 바와 같이, 홀딩 펜(256)은 흐름 영역(240) 내에 배치될 수 있다. 예를 들어, 각 홀딩 펜(256)은 부분 엔클로저를 형성하는 배리어(254)를 포함할 수 있다. 부분 엔클로저는 비흐름 공간 (또는 격리 영역)을 한정할 수 있다. 따라서, 각 홀딩 펜(256) 내부 중 일부는 채널(252)의 매질(244)은, 비어있는 흐름 영역 (240)이 초기에 매질(244)로 채워져 있는 경우를 제외하고는, 직접적으로 흘러 들어가지 않는 비흐름 공간일 수 있다. 예를 들어, 각 홀딩 펜(256)은 부분 엔클로저를 형성하는 하나 이상의 배리어(254)를 포함할 수 있으며, 그 내부는 비흐름 공간을 포함할 수 있다. 따라서, 홀딩 펜(256)을 한정하는 배리어(254)는, 흐름 영역(240)에 매질(244)이 채워지길 하지만, 매질(244)이 채널(252)의 임의의 홀딩 펜(256)의 보호된 내부로 직접 흐르는 것을 방지할 수 있다. 예를 들어, 흐름 영역(240)이 매질(244)로 채워지는 반면, 펜(256)의 배리어(254)는 채널 (252)로부터 펜(256)의 비흐름 공간 내로의 매질(244)의 벌크 흐름을 실질적으로 방지할 수 있으며, 대신에 채널(252)의 매질과 펜(256) 내부의 비흐름 공간의 매질이 실질적으로 혼합되어 혼합하는 것만을 허용하게 된다. 따라서, 홀딩 펜(256) 내의 비흐름 공간과 채널(252) 사이에 영양분과 폐기물의 교환은 실질적으로 혼합에 의해서만 일어날 수 있다.

[0040] 전술한 것은 펜(256) 내부로의 개구가 없이 펜(256)을 채널(252) 내의 매질(244)의 흐름에 직접 대면하도록 배향시킴으로써 달성을 수 있다. 예를 들어, 매질의 흐름이 도 2c의 채널(252) 내에서 주입구(208)로부터 배출구 (210)로 (따라서 좌측에서 우측으로) 이루어지는 경우, 각각의 펜(256)은 채널(252)로부터 펜(256) 내부의 매질 (244)의 직접적인 흐름을 실질적으로 방해하는데, 이는 도 2c에서 각 펜(256)의 개구가 이러한 흐름 속으로 직접 들어가도록 원쪽으로 대면하고 있지 않기 때문이다.

[0041] 흐름 영역(240) 내에 임의의 패턴으로 배치된 이러한 홀딩 펜(256)들이 여러 가지로 존재할 수 있으며, 홀딩 펜(256)은 여러 가지 임의의 상이한 크기와 형태를 가질 수 있다. 도 2c에 보이는 바와 같이, 홀딩 펜(256)의 개구는 하나 이상의 펜(256)의 개구에 인접한 공간일 수 있는 채널(252, 253)과 인접하여 배치될 수 있다. 각 홀딩 펜(256)의 개구는 채널(252, 253) 내에서 흐르는 액체 매질(244)의 자연적인 교환을 허용할 수 있지만, 다르게는 각 홀딩 펜(256)은 임의의 하나의 펜(256) 내의 미세 물체 (도시하지 않음), 예컨대 생물학적 세포가 임의의 또 다른 펜(256) 내의 미세 물체와 혼합되는 것을 방지하기 위해 충분히 밀폐될 수 있다. 8개의 펜(256)과 2개의 채널(252, 253)이 나타나 있지만, 이보다 더 많거나 적을 수도 있다. 매질(244)은 홀딩 펜(256) 내의 개구를 지나 채널(252, 253)로 흐를 수 있다. 채널(252, 253)에서 매질(244)의 흐름은, 예를 들어, 홀딩 펜(256) 내의 대상 생체 물체 (도시하지 않음)에 영양분을 제공할 수 있다. 또 다른 예로서, 공통의 흐름 공간(252, 253)에서 매질(244)의 흐름은 또한 홀딩 펜(256)으로부터 폐기물을 제거할 수도 있다.

[0042] 도 2c에 보이는 바와 같이, 스탉(258)도 흐름 영역(240), 예를 들어, 채널(252, 253) 내에 배치될 수 있다. 각 스탉(258)은 채널(252, 253) 내의 매질(244)의 흐름에 맞서 미세 물체 (도시하지 않음)를 고정하도록 설치될 수 있다. 스탉(258)과 펜(256)의 배리어(254)는 미세 유체 구조(204)와 관련하여 상기 논의된 임의 유형의 재료를 포함할 수 있다. 스탉(258)과 배리어(254)는 미세 유체 구조(204)와 동일한 재료 또는 상이한 재료를 포함할 수 있다. 배리어(254)는 도 2b에 보이는 바와 같이 기재(206)의 표면(242)으로부터 흐름 영역(240) 전반에 걸쳐 미세 유체 구조(204)의 상부 벽 (표면(242)의 맞은편)까지 신장될 수 있다. 다르게는, 하나 이상의 배리어(254)는 단지 흐름 영역(240)의 일부분에만 걸쳐 신장되므로, 미세 유체 구조(204)의 표면(242) 또는 상부 벽까지 전반적으로 신장되지는 않는다. 도시하지는 않았지만, 스탉(258) 및/또는 배리어(254)는 매질(244)이 통과할 수 있는 하나 이상의 상대적으로 작은 개구와 같은 추가의 특징부를 포함할 수 있다. 이러한 개구 (도시하지 않음)는 미세 물체가 통과하는 것을 방지하기 위해 미세 물체보다 작을 수 있다 (도시하지 않음).

[0043] 선택기(222)는 매질(244) 내의 미세 물체 (도시하지 않음) 상에 선택적으로 동전기력을 생성하도록 설치될 수 있다. 예를 들어, 선택기(222)는 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)에서 전극을 선택적으로 활성화 (예를 들어, 턴 온(turn on)) 및 비활성화 (예를 들어, 턴 오프(turn off))시키도록 설치될 수 있다. 전극은 매질(244) 내에

서 미세 물체 (도시하지 않음)을 끌어당기거나 밀어내는 매질(244) 내의 힘을 생성할 수 있으며, 따라서 선택기(222)는 매질(244) 내에서 하나 이상의 미세 물체를 선택하여 이동시킬 수 있다. 전극은 예를 들어, 유전영동 (DEP) 전극일 수 있다.

[0044] 예를 들어, 선택기(222)는 [예를 들어, 본 명세서에서 참고로 그 전문이 포함되는 미국 특허 제7,612,355호 또는 미국 특허 출원 제14/051,004호 (변호사 사건 일람번호 BL9-US)에 개시된 바와 같은] 하나 이상의 광학 (예를 들어, 레이저) 핀셋 (tweezer) 장치 및/또는 하나 이상의 광전자 핀셋 (OET) 장치를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 선택기(222)는 하나 이상의 미세 물체가 혼탁된 매질(244)의 액적을 이동시키기 위한 하나 이상의 장치 (도시하지 않음)를 포함할 수 있다. 이러한 장치 (도시하지 않음)는 (예를 들어, 미국 특허 제6,958,132호에 개시된 바와 같은) 광전 습윤 (OEW, optoelectric wetting) 장치와 같은 전기 습윤 (electrowetting) 장치 또는 기타의 전기 습윤 장치를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서 선택기(222)는 DEP 장치일 수 있다.

[0045] 도 3a 및 3b는 선택기(222)가 OET DEP 소자(300)를 포함하는 일례를 도시하고 있다. 보이는 바와 같이, DEP 소자(300)는 제1 전극(304), 제2 전극(310), 전극 활성화 기판(308), 전원(312) (예를 들어, 교류 (AC) 전원) 및 광원(320)을 포함할 수 있다. 흐름 영역(240) 내의 매질(244)과 전극 활성화 기판(308)은 전극(304, 310)을 분리할 수 있다. 광원(320)의 광 패턴(322) 변화는 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)의 영역(314)에서 DEP 전극의 패턴의 변화를 선택적으로 활성화 및 비활성화시킬 수 있다 (이하에서, 영역(314)은 "전극 영역"으로 지칭한다).

[0046] 도 3b에 도시된 예에서, 내부 표면(242) 상으로 향하는 광 패턴(322')은 보이는 것과 같이 빛금을 교차하여 음영 처리된 전극 영역(314a)을 정사각형 형태로 비추고 있다. 다른 전극 영역(314)은 비춰지지 않아서 이하에서 "어두운" 전극 영역(314)으로 지칭한다. 각 어두운 전극 영역(314)으로부터 제2 전극(310)까지 전극 활성화 기판(308)에 걸친 상대적인 전기 임피던스는 제1 전극(304)으로부터 흐름 영역(240) 내의 매질(244)에 걸쳐 어두운 전극 영역(314)에 이르는 상대적 임피던스보다 크다. 그러나, 전극 영역(314a)을 비추게 되면 비춰진 전극 영역(314a)으로부터 제2 전극(310)까지의 전극 활성화 기판(308)에 걸친 상대적 임피던스는, 제1 전극(304)으로부터 흐름 영역(240) 내의 매질(244)에 걸쳐 비춰진 전극 영역(314a)까지의 상대적 임피던스 미만으로 감소한다.

[0047] 전원(312)이 활성화되면, 상기한 것들은 비춰진 전극 영역(314a) 및 인접하는 어두운 전극 영역(314) 사이의 매질(244) 내에 전기장 구배를 형성하고, 이는 결과적으로 매질(244) 내의 주변 미세 물체 (도시하지 않음)를 끌어당기거나 밀어내는 국소적인 DEP 힘을 생성하게 된다. 따라서, 매질(244) 내의 미세 물체를 끌어당기거나 밀어내는 DEP 전극은, 광원(320) (예를 들어, 레이저 광원, 고에너지 방전 램프, 또는 기타 유형의 광원)으로부터 투사된 광 패턴(322)을 미세 유체 소자(300) 내로 비춰지도록 변화시킴으로써, 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)의 이러한 여러 가지 상이한 전극 영역(314)에서 선택적으로 활성화되고 비활성화될 수 있다. DEP 힘이 주변 미세 물체를 끌어당기거나 밀어내는지의 여부는 전원(312)의 주파수 및 매질(244) 및/또는 미세 물체 (도시하지 않음)의 유전 특성과 같은 파라미터에 따라 달라질 수 있다.

[0048] 도 3b에 도시된 비춰진 전극 영역(314a)의 정사각형 패턴(322')은 일례일 뿐이다. 임의의 패턴의 전극 영역(314)은 소자(300) 내에 투사된 광 패턴(322)으로 비춰질 수 있으며, 비춰진 전극 영역의 패턴(322')은 광 패턴(322)을 변화시킴으로써 반복적으로 변화될 수 있다.

[0049] 일부 실시양태에서, 전극 활성화 기판(308)은 광전도성 물질일 수 있고, 내부 표면(242)은 단조로울 수 있다. 이러한 실시양태에서, DEP 전극(314)은 광 패턴(322)에 따라 흐름 영역(240)의 내부 표면(242) 상의 어디에든 그리고 어떠한 패턴으로도 형성될 수 있다 (도 3a 참조). 따라서, 전극 영역(314)의 수와 패턴은 고정되어 있는 것이 아니고, 광 패턴(322)에 상응하게 된다. 전술한 미국 특허 제7,612,355호에서 이러한 예들이 도시되어 있는데, 여기서는 특허의 도면에 도시된 도핑되지 않은 비정질 실리콘 물질(24)이 전극 활성화 기판(308)을 구성할 수 있는 광전도성 물질의 한 예가 될 수 있음이 나타나 있다.

[0050] 다른 실시양태에서, 전극 활성화 기판(308)은 반도체 기술 분야에서 알려진 바와 같은 반도체 집적 회로를 형성하는 복수의 도핑층, 전기 절연층 및 전기 전도층을 포함하는 반도체 재료와 같은 회로 기판을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 전기 회로 부재는 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)의 전극 영역(314)과 광 패턴(322)에 의해 선택적으로 활성화 및 비활성화될 수 있는 제2 전극(310) 간에 전기적 연결부를 형성할 수 있다. 각 전기적 연결부는, 활성화되지 않을 때에는, 상응하는 전극 영역(314)으로부터 제2 전극(310)까지의 상대적 임피던스가 제1 전극(204)으로부터 매질(244)을 통해 상응하는 전극 영역(314)까지의 상대적 임피던스보다 더 크도록, 높은 임피던스를 가질 수 있다. 그러나, 광 패턴(322) 내에서 광에 의해 활성화될 때, 각 전기적 연결부는 상응

하는 전극 영역(314)으로부터 제2 전극(310)까지의 상대적 임피던스가 제1 전극(304)으로부터 매질(244)을 통해 상응하는 전극 영역(314)까지의 상대적 임피던스보다 더 작도록, 작은 임피던스를 가질 수 있어, 이로써 앞서 거론한 바와 같이 상응하는 전극 영역(314)에서 DEP 전극을 활성화시킨다. 따라서, 매질(244) 내에서 미세 물체 (도시하지 않음)을 끌어당기거나 밀어내는 DEP 전극은 광 패턴(322)에 의해 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)의 여러 가지 상이한 전극 영역(314)에서 선택적으로 활성화 및 비활성화될 수 있다. 이러한 구성을 갖는 전극 활성화 기판(308)의 비제한적인 예로서는 미국 특허 제7,956,339호의 도 21 및 22에 도시된 광트랜지스터 기반의 OET 장치(300) 및 전술한 미국 특허 출원 제14/051,004호의 도면을 통해 예시된 OET 장치를 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 제1 전극(304)은 하우징(202)의 제1 벽(302) (또는 커버)의 일부일 수 있고, 전극 활성화 기판(308)과 제2 전극(310)은 일반적으로 도 3a에 도시된 바와 같이 하우징(202)의 제2 벽(306) (또는 기재)의 일부일 수 있다. 도시된 바와 같이, 흐름 영역(240)은 제1 벽(302)과 제2 벽(306) 사이에 존재할 수 있다. 그러나, 전술한 것은 단지 일례이다. 다른 실시양태에서, 제1 전극(304)은 제2 벽(306)의 일부일 수 있고, 전극 활성화 기판(308) 및/또는 제2 전극(310) 중 하나 또는 양자 모두는 제1 벽(302)의 일부일 수 있다. 또 다른 예로서, 제1 전극(304)은 전극 활성화 기판(308) 및 제2 전극(310)과 동일한 벽(302 또는 306)의 일부일 수 있다. 예를 들어, 전극 활성화 기판(308)은 제1 전극(304) 및/또는 제2 전극(310)을 포함할 수 있다. 더불어, 광원(320)은 다르게는 하우징(202) 아래에 위치할 수 있다.

[0052] 도 3a 및 3b의 DEP 소자(300)로서 구성되면, 선택기(222)는 이에 따라 소자(300) 내로 광 패턴(322)을 투사하여 흐름 영역(240)의 내부 표면(242)의 전극 영역(314)의 하나 이상의 DEP 전극을 미세 물체를 둘러싸서 포획하는 패턴으로 활성화시킴으로써, 매질(244) 내의 미세 물체 (도시하지 않음)을 선택할 수 있다. 이후, 선택기(222)는 소자(300)에 대하여 광 패턴(322)을 이동시킴으로써 포획용 미세 물체를 이동시킬 수 있다. 다르게는, 소자(300)는 광 패턴(322)에 대해 상대적으로 이동될 수 있다.

[0053] 홀딩 웨인(256)을 한정하는 배리어(254)가 도 2b 및 2c에 도시되어 있고, 상기에서는 물리적 배리어로서 논의되어 있지만, 배리어(254)는 다르게는 광 패턴(322)에 의해 활성화된 DEP 힘을 포함하는 가상 배리어일 수 있다. 스톱(258)도 마찬가지로 물리적 배리어 및/또는 광 패턴(322)에 의해 활성화된 DEP 힘을 포함하는 가상 배리어를 포함할 수 있다.

[0054] 다시 도 2a-2c를 참조하면, 검출기(224)는 흐름 영역(240) 내의 사건들을 감지하기 위한 기구일 수 있다. 예를 들어, 검출기(224)는 매질 내의 미세 물체 (도시하지 않음)의 (예를 들어, 형광 또는 발광으로 인한) 하나 이상의 방사선 특성을 감지할 수 있는 광검출기를 포함할 수 있다. 이러한 검출기(224)는 예를 들어, 매질(244) 중 하나 이상의 미세 물체 (도시하지 않음)가 전자기 방사선 및/또는 방사선에 근접한 파장, 휙도, 강도 등을 방사하는 것을 감지하도록 구성될 수 있다. 적절한 광검출기의 예로서는, 이제 제한되지는 않지만, 광전증배관 (photomultiplier tube) 검출기 및 아발란치 (avalanche) 광검출기를 포함한다.

[0055] 검출기(224)는 다르게는 또는 그밖에 매질(244) 내의 미세 물체 (도시하지 않음)을 포함하는 흐름 영역(240)의 디지털 이미지를 캡처하기 위한 영상 장치를 포함할 수 있다. 검출기(224)가 포함할 수 있는 적절한 영상 장치의 예로서는 디지털 카메라 또는 광센서, 예컨대 전하 결합 소자 및 상보성 금속 산화막 반도체 영상 장치를 포함한다. 이미지는 이러한 소자를 이용하여 (예를 들어, 컨트롤 모듈(230) 및/또는 인간 작동자에 의해) 캡쳐되어 분석된다.

[0056] 흐름 조절기(226)는 흐름 영역(240) 내의 매질(244)의 흐름을 조절하도록 설치될 수 있다. 예를 들어, 흐름 조절기(226)는 흐름의 방향 및/또는 속도를 조절할 수 있다. 흐름 조절기(226)의 비제한적인 예로서는 하나 이상의 펌프 또는 유체 작동기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흐름 조절기(226)는 예컨대 흐름 영역(240) 내의 매질(244)의 흐름 속도를 감지하기 위한 하나 이상의 센서 (도시하지 않음)와 같은 추가의 구성요소를 포함할 수 있다.

[0057] 컨트롤 모듈(230)은 선택기(222), 검출기(224), 및/또는 흐름 조절기(226)로부터 신호를 받아 이를 조절하도록 설치된다. 보이는 바와 같이, 컨트롤 모듈(230)은 컨트롤러(232) 및 메모리(234)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 컨트롤러(232)는 디지털 전자 장치, 광학 장치, 또는 자성 메모리 장치일 수 있는 메모리(234) 내에 비일시적인 신호로 저장된 기계 판독 지시어 (예를 들어, 소프트웨어, 펌웨어, 마이크로코드 등)에 따라 작동하도록 설정된 디지털 전자식 컨트롤러 (예를 들어, 마이크로프로세서, 마이크로컨트롤러, 컴퓨터 등)일 수 있다. 다르게는, 컨트롤러(232)는 하드웨어드 (hardwired) 디지털 회로망 및/또는 아날로그 회로망, 또는 기계 판독 지시어에 따라 작동하는 디지털 전자식 컨트롤러와 하드웨어드 디지털 회로망 및/또는 아날로그 회로망의 조합을 포함할 수 있다.

- [0058] 언급한 바와 같이, 미세 유체 소자(200)는 방법(100)을 수행하기 위해 사용될 수 있는 장치의 일례이다. 예를 들어, 단계(102)에서, (예를 들어, 도 3a 및 2b에 보이는 바와 같이 구성된) 선택기(222)는 흐름 영역(240)의 매질(244) 내에서 포획용 물체 (도시하지 않음)을 선택하여, 선택된 포획용 물체를 홀딩 펜(256) 내로 이동시킬 수 있다. 단계(104)에서, 영양분은 채널(252, 253) 중의 매질(244)의 흐름 속에 있는 펜(256) 내의 생체 미세 물체 (도시하지 않음)에게 제공될 수 있다. 단계(106)에서, 선택기(222)는 펜(256)에서 포획용 물체 (도시하지 않음)을 선택하여 이동시킬 수 있으며, 단계(108)에서, 검출기(224)와 컨트롤러(232)는 각각의 제거된 포획용 물체 (도시하지 않음)과 포획용 물체가 제거되는 펜(256)을 연관지을 수 있다. 예를 들어, 검출기(224)는 포획용 물체 (도시하지 않음)과 펜(256)의 이미지를 캡쳐할 수 있고, 컨트롤러(232)는 상관관계를 디지털 데이터로서 메모리(234) 내에 저장할 수 있다. 단계(110)에서, 제거된 각 포획용 물체 (도시하지 않음)에 결합된 생물학적 재료는 미세 유체 소자(200) 내에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 검출기(224)는 제거된 포획용 물체 (도시하지 않음)의 이미지를 캡쳐하거나 이들의 특성을 감지하여 제거된 포획용 물체에 결합된 생물학적 재료를 평가할 수 있다.
- [0059] 도 4는 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내에서 생물학적 활성물을 분석하는 방법(400)의 또 다른 예를 도시하고 있다. 방법(400)은 더 일반적인 방법(100)보다 협소한 예일 수 있는데, 도 4의 방법(400)에서 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물을 세포의 클론 개체군에 의한 관심 대상의 생물학적 재료의 생성이다. 예시와 논의를 더욱 용이하게 하기 위해, 방법(400)을 선택기(222)가 도 3a 및 3b에 도시된 바와 같이 구성될 수 있는 도 2a-2c의 미세 유체 소자(200)와 관련하여 하기에서 설명한다. 그러나, 방법(400)은 그렇게 제한적이지 않으며, 따라서 다른 미세 유체 소자 상에서 수행될 수도 있다.
- [0060] 도 4에 보이는 바와 같이, 단계(402)에서, 방법(400)은 미세 유체 소자(200)의 홀딩 펜(256) 내에서 클론 세포 개체군의 생성물을 배양할 수 있다. 도 5a (도 6, 7a, 8-11b 및 12-14와 마찬가지로 도 2a-2c의 미세 유체 소자(200)의 일부 흐름 영역(240)의 상단면도를 도시함) 및 도 5b에서는 이러한 예들을 도시하고 있다.
- [0061] 도 5a 및 5b에 보이는 바와 같이, 생물학적 세포(502)는 적어도 일부의 펜(256)의 개구에 인접한 채널(252) 내의 액체 매질(244) 흐름(506)에 의해 하나 이상의 홀딩 펜(256) 내에서 배양될 수 있다. 흐름(506) 내의 영양분은 홀딩 펜(256) 내의 생물학적 활성물을 배양할 수 있다. 또한, 흐름(506)은 펜(256)으로부터 폐기물을 제거할 수도 있다. 유사한 흐름이 소자(200) 내의 다른 펜(256)의 개구에 인접한 다른 채널들 (예를 들어, 도 2c에 나타난 253)에게도 제공될 수 있다.
- [0062] 도 5b는 격리 영역(508) 및 연결 영역(510)을 갖는 펜을 나타내고 있다. 알려진 바와 같이, 펜(256)의 근위부 개구를 지나는 미세 유체 채널(252) 내 유체 매질(244)의 흐름(506)은 매질(244)의 펜 내로 들어가는 제2 흐름 및/또는 펜으로부터 나오는 제2 흐름을 유도할 수 있다. 펜(256)의 격리 영역(508) 내의 미세 물체(502)를 제2 흐름으로부터 격리시키기 위해서는, 근위부 개구로부터 원위부 개구까지의 격리 펜(256)의 연결 영역(510) 길이가, 채널(252) 내의 흐름(506)의 속도가 최대(max)인 경우 제2 흐름의 연결 영역(510)으로의 최대 투과 깊이 (D_p)보다 클 수 있다. 채널(252) 내의 흐름(506)이 최대 속도(V_{max})를 초과하지 않는 한, 흐름(506) 및 이로써 생성된 제2 흐름은 이에 따라 채널(252)과 연결 영역(510)으로 제한되어 격리 영역(508)으로 들어가지 않을 수 있다. 따라서, 채널(252) 내의 흐름(506)이 격리 영역(508)으로부터 생체 미세 물체(502) (또는 임의의 기타 미세 물체)을 끌어당기지 못할 것이다. 따라서, 격리 영역(508) 내의 생체 미세 물체(502)은 채널(252) 내의 흐름(506)과는 관계없이 격리 영역(508) 내에 머물게 될 것이다.
- [0063] 단계(402)에서 배양은 각 펜(256) 내의 세포(들)(502)의 증식을 촉진하여 각 펜(256) 내에서 세포(502)의 개체군(500)을 생성할 수 있다. 각 펜(256)은 자기의 세포(502)를 다른 모든 펜(256)의 세포(502)로부터 충분히 격리시켜, 임의의 한 펜(256) 내에 있는 세포(502)가 임의의 또 다른 펜(256) 내에 있는 세포(502)와 혼합되는 것을 방지할 수 있다. 더불어, 각 홀딩 펜(256)에서 생성된 개체군(500)은 펜(256) 내에서 단일 세포(502)로 출발할 수 있다. 따라서, 각 펜(256) 내의 세포(502)의 개체군(500)은 클론일 수 있다.
- [0064] 또한, 단계(402)에서의 배양은 분석될 특정 관심 대상 재료(504)의 생성을 촉진할 수 있다. 관심 대상 재료(504)의 비제한적인 예로서는 단백질, 핵산, 탄수화물, 지질, 호르몬, 대사산물 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 관심 대상 단백질로는 예를 들어, 치료 단백질, 항체, 성장 인자, 사이토카인, 암세포 특이적 항원, 바이러스 또는 기타 병원체와 관련된 항원, 분비된 단백질, 또는 생물학적 세포에 의해 생성되고/되거나 방출된 임의의 기타 단백질을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 세포(502)는 단백질 (예를 들어, 항체) 생성 세포일 수 있으며, 관심 대상 재료(504)는 특정 단백질 (예를 들어, 특정 항체)일 수 있다. 예를 들어, 관심 대상 재료는 면역글로불린 G (IgG) 동형의 항체일 수 있다. 관심 대상 재료(504) 이외의 생물학적 재료를 비롯한 재료들

도 펜 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 세포(502)는 관심 대상 재료(504) 이외의 다른 재료들도 생성할 수 있다.

[0065] 일부 실시양태에서, 단계(402)에서의 배양은 여러 가지 유형의 배양을 수반할 수 있다. 예를 들어, 제1형의 매질(244)의 제1 흐름(506)은 각 펜(256)에서 세포(502)의 성장 및 분열을 배양할 수 있다. 이후, 제2형의 매질(244)의 제2 흐름은 각 펜(256)에서 세포(502)에 의해 관심 대상 재료(504)의 생성을 배양할 수 있다.

[0066] 도 4의 단계(404)에서, 방법(400)은 포획용 물체(602)를 홀딩 펜(256) 내로 이동시킬 수 있다(도 6 참조). 포획용 물체(602)는 예를 들어, 무생물 미세 물체, 예컨대 미세입자, 미세비드 (예를 들어, 폴리스티렌 비드, 루미넥스™ 비드 등), 자성 비드, 미세막대, 마이크로와이어, 양자점 등일 수 있다. 일부의 경우에 있어서, 포획용 물체(602)는 무생물 미세 물체와 생체 미세 물체의 조합 (예를 들어, 리포좀 코팅된 미세비드, 리포좀 코팅된 자성 비드, 세포에 부착된 미세비드 등)일 수 있다. 또 다른 경우에 있어서, 포획용 물체(602)는 생체 미세 물체, 예컨대 세포, 리포좀, 지질 나노래프트 등일 수 있다. 더불어, 각 포획용 물체(602)는 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 특이적으로 결합하는 특정 결합 물질을 포함할 수 있다. 포획용 물체(602)는 예를 들어, 적어도 약 1 mM 또는 그 이상 (예를 들어, 약 100 μM, 10 μM, 1 μM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM, 1 nM 또는 그 이상)의 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 대한 친화도 (예를 들어, Kd)를 가지는 특정 결합 물질을 포함할 수 있다. 이러한 친화도는 예를 들어, 특정 관심 대상의 생물학적 재료 (또는 적어도 홀딩 펜 및/또는 미세 유체 소자 내에 존재하는 임의의 기타 관심 대상의 생물학적 재료) 이외의 임의의 재료에 대한 친화도보다 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 강할 수 있다. 예를 들어, 관심 대상 재료(504)가 특정 항체인 경우, 포획용 물체(602)는 홀딩 펜(256) 및/또는 미세 유체 소자 내의 임의의 기타 재료에 있어서 보다 특정 항체에 대해 보다 큰 친화도를 갖는 결합 물질 (예를 들어, 항원 또는 이의 에피토프)을 포함할 수 있다. 언급했듯이, 관심 대상 재료(504)는 IgG 항체일 수 있는데, 이러한 경우, 포획용 물체(602)의 결합 물질은 IgG 항체와 결합하기 위한 IgG Fc 수용체를 갖는 재료를 포함할 수 있다. 도 6-8은 단계(404)의 일례를 도시한 것이다.

[0067] 도 6에 보이는 바와 같이, 포획용 물체(602)는 펜(256)으로 향하는 개구에 인접한 채널(252) 내에 배치될 수 있다. 도 7a-7b 및 8에 보이는 바와 같이, 개개의 포획용 물체(602)는 특정 펜(256) 내로 이동될 수 있다.

[0068] 포획용 물체(602)는 주입구(208)를 통해 미세 유체 소자(200) 내로 주입되어 (도 2a-2c 참조), 도 6에 보이는 바와 같이 흐름(506)과 함께 채널(252)로 이동될 수 있다. 도 7a는 도 3a-3b의 DEP 소자(300)와 같이 구성된 선택기(222) (도 2a-2c 참조)가 개개의 포획용 물체(602)를 가둘 수 있는 광 트랩(702)을 생성하는 일례를 도시한 것이다. 이후, DEP 소자(300)는 광 트랩(702)을 하나의 펜(256) 내로 이동시키고, 이로써 포집된 포획용 물체(602)를 펜(256) 내로 이동시킨다. 광 트랩(702)은 도 3a 및 3b와 관련하여 상기 논의된 바와 같이 미세 유체 소자(300)의 흐름 영역(240)의 내부 표면(242) 상에 투사되는 변화하는 광 패턴(322)의 일부일 수 있다. 일단 포획용 물체(602)이 펜(256) 내에 존재하면, 포획용 물체(602)에 상응하는 광 트랩(602)은 도 8에 도시된 바와 같이 턴 오프될 수 있다. 검출기(224)는 흐름 영역(240) 모두 또는 그 일부의 이미지를 캡쳐할 수 있으며, 이러한 이미지들은 개개의 포획용 물체(602)를 특정 펜(256) 내로 가두고 이동시키는 것을 용이하게 할 수 있다. 따라서, 특정한 개수 (예를 들어, 하나 이상)의 포획용 물체(602)이 식별되고, 선택되어 각 펜(256) 내로 이동될 수 있다.

[0069] 도 7a에 보이는 바와 같이, 매질(244)의 흐름(506)은 흐름(506)이 채널(252) 내로 포획용 물체(602)를 운반시킨 후에 중단될 수 있다. 흐름(506)을 중단시키는 것은 개개의 포획용 물체(602)의 식별 및 선택을 용이하게 할 수 있다. 도 8에 보이는 바와 같이, 일단 포획용 물체(602)이 펜(256) 내에 존재하면, 흐름(506)은 재개될 수 있다. 다르게는, 흐름(506)을 중단시키기보다는, 채널(252) 내에서 검출기(224)가 개개의 포획용 물체(602)를 감지하고 선택기(222)가 이를 가두어 이동시키기에 충분히 느린 속도로 단지 흐름(506)만을 늦출 수 있다. 또 다른 대안으로서는, 검출기(224)가 개개의 포획용 물체(602)를 감지하고 선택기(222)가 이를 가두어 이동시키기에 충분히 느린 일반적인 일정한 속도로 흐름(506)을 시작하여 이를 유지할 수 있다. 이러한 경우, 흐름(506)은 각각 도 6, 7a 및 8에서의 일반적으로 일정한 속도로 유지할 수 있다.

[0070] 도 7a가 트랩(702) 당 하나의 포획용 물체(602)를 포집하는 것을 도시하고 있으나, 트랩(702)은 하나 이상의 포획용 물체(602)를 포획할 수 있다. 이와 유사하게, 도 8이 각 펜(256) 내에 하나의 포획용 물체(602)를 보여주고 있지만, 하나 이상의 포획용 물체(602)이 펜(256) 내로 이동할 수 있다. 이와는 상관없이, 공지된 특정한 개수 (예를 들어, 하나 이상)의 포획용 물체(602)를 각 펜(256) 내로 이동시킬 수 있다. 일반적으로 말하면, 방법 (100 및 400)에 있어서 각 단계들의 순서는 중요하지 않으며, 따라서 예컨대, 단계(404 및 402)의 순서는 역전

될 수도 있다. 예를 들어, 포획용 물체(602)는 심지어 제1 세포(502)가 펜(256) 내에 배치되기 전에 홀딩 펜(256) 내에 배치될 수도 있다. 이러한 경우, 방법은 생물학적 활성물 (예를 들어, 생물학적 세포(502))을 홀딩 펜(256) 내로 이동시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0071] 능동적으로 포획용 물체(602)를 선택하여 홀딩 펜(256) 내로 이동시키는 것의 대안으로서, 도 7b는 포획용 물체(602)를 홀딩 펜(256) 내에 로딩하기 위한 보다 수동적인 접근에 대해 도시하고 있다. 도 7b의 미세 유체 소자는, 디플렉터(754)가 채널(252) 내에서 홀딩 펜(256) 바로 바깥에 위치한다는 점을 제외하고는 도 7a에 나타난 것과 유사하다. 포획용 물체(602)이 미세 유체 소자 내로 채널(252)을 통해 흐르는 경우, 소분획의 포획용 물체(602)이 채널(252)의 주변부로 운반될 것이다. 채널(252)의 주변부에서 흐름(506)에 의해 운반되는 포획용 물체(602)는 디플렉터(754)에 의해 걸려 전향되면서 홀딩 펜(256) 내로 들어갈 수 있다. 특정 포획용 물체(602)를 선택하여 특정 홀딩 펜(256) 내로 이동시키기 위해 광 트랩을 사용하는 접근법과는 달리, 도 7b에 나타낸 디플렉터의 사용은 정확히 어떤 포획용 물체(602)이 또는 얼마나 많은 포획용 물체(602)이 각 홀딩 펜(256) 내로 이동되는지에 대한 세심한 조절을 감안하고 있지는 않다. 그러나, 디플렉터(754)의 사용은 동시에 다수의 홀딩 펜의 로딩을 용이하게 할 수 있다.

[0072] 도 7b에 나타낸 디플렉터(754)는 배리어(254)와 동일한 재료, 또는 본원에 논의된 임의의 기타 적절한 재료로 제조될 수 있다. 또한, 디플렉터(754)는 (도시된 바와 같이) 배리어(254)와 분리되거나, 또는 배리어에 부착될 수 있다. 디플렉터(754)는 채널(252)의 전체 길이만큼 신장되거나, 또는 채널을 통해 부분적으로만 신장될 수 있어서, 홀딩 펜(256) 내로 전향되는 포획용 물체(602) (또는 생체 미세 물체, 예컨대 세포) 수를 잠재적으로 줄일 수 있다. 더불어, 디플렉터(754)는 채널(252)의 표면(242)에 집중된 광에 의해 생성된 가상 배리어일 수 있다. 이러한 광은 전극 (예를 들어, DEP 전극)을 활성화시킴으로써, 상기 논의된 광 트랩의 방식으로 포획용 물체(602) (또는 세포(502))에 대한 배리어를 생성할 수 있다. 이러한 가상 디플렉터는 임계수의 포획용 물체(602)이 일단 홀딩 펜(256) 내로 전향하여 들어가면 턴 오프될 수 있기 때문에 유리할 수 있다. 예를 들어, 인간 사용자 또는 컨트롤러(232)는, 일단 포획용 물체(602)이 임계수에 도달하게 되면, 임의의 특정 홀딩 펜(256) 내로 전향되어 들어간 포획용 물체(602)의 수를 모니터링한 후, 전극을 활성화시키고 (이에 따라 디플렉터를 작동시키는) 광을 턴 오프할 수 있다.

[0073] 능동적으로 포획용 물체(602)를 선택하여 홀딩 펜(256) 내로 이동시키는 것의 또 다른 대안으로서, 채널(252) 내에서 고속의 매질(244) 흐름(506)을 사용하여 홀딩 펜(256)으로 유입되는 제2 흐름의 침투 깊이(Dp)를 증대시킬 수 있다. 따라서, 채널(252) 내에 매질(244)의 흐름(506) 속도를 증가시킴으로써, 포획용 물체(602)는 홀딩 펜(256) 내로 들어갈 수 있다. 일부 실시양태에서, 미세 유체 소자는 약 3,000 내지 6,000 μm^3 또는 약 2,500 내지 4,000 μm^3 의 단면적을 갖는 채널(252)을 가진다. 포획용 물체(602)를 홀딩 펜(256) 내로 로딩하는데 적절한 매질(244)의 흐름(506)의 속도는, 이러한 미세 유체 소자에 있어서, 예를 들어, 약 0.05 내지 5.0 $\mu\text{L/sec}$ (예를 들어, 약 0.1 내지 2.0, 0.2 내지 1.5, 0.5 내지 1.0 $\mu\text{L/sec}$ 또는 약 1.0 내지 2.0 $\mu\text{L/sec}$)이다.

[0074] 도 4의 단계(406)에서, 펜(256) 내에서 세포(502)를 배양하는 단계는 세포(502)가 관심 대상 재료(504)를 계속 증식 및/또는 생산할 수 있는 기간 동안에는 지속할 수 있다. 도 9에 도시된 바와 같이, 특정 펜(256) 내의 포획용 물체(602)는 펜(256) 내에서 세포(502)에 의해 생성된 관심 대상 재료(504)에 결합할 수 있다. 따라서, 도 9는 펜(256) 내의 포획용 물체(602)에 결합된 관심 대상 재료(504)를 나타내고 있다.

[0075] 일부 실시양태에서, 도 4의 분석 방법(400)의 목적은 펜(256) 내에서 최소 임계량으로 관심 대상 재료(504)를 생성하는 세포 개체군(500)을 식별하는 것일 수 있다. 이러한 실시양태에서, 하나 이상의 포획용 물체(602)이 임의의 하나의 펜(256) 내에서 결합할 수 있는 관심 대상 재료(504)의 양 및 단계(406)의 시간은, 관심 대상 재료(504)를 최소 임계량 이상으로 생성하는 개체군(500)이 펜(256) 내에 포획용 물체(들)(602)을 포획시키기에 충분한 관심 대상 재료(504)를 생성하게끔 하는 정도일 수 있다.

[0076] 다른 실시양태에서, 분석 방법(400)의 목적은 펜(256) 내에서 생성된 관심 대상 재료(504)의 양을 측정하는 것일 수 있다. 이러한 실시양태에서, 하나 이상의 포획용 물체(602)이 하나의 펜(256) 내에서 결합할 수 있는 관심 대상 재료(504)의 양 및 단계(406)의 시간은 관심 대상 재료(504)를 생성하는 개체군(500)이 가능한 가장 빠른 속도에서도 펜(256) 내에 포획용 물체(들)(602)을 포획시키지 못하는 정도일 수 있다.

[0077] 도 5-14에서 페이지 오른쪽의 홀딩 펜(256)에 도시된 바와 같이, 방법(400)은 홀딩 펜(256) 내에서 단일 생체 대상물(502) (예를 들어, 단일 생물학적 세포)을 분석할 수 있다. 생물학적 세포를 분석하는 공지된 기법들은, 예를 들어, 단일 세포에 의해 생성된 재료를 분석하기에는 충분히 민감하지 않은 것으로 여겨지기 때문에, 홀딩 펜(256) 내에서 단일 생체 대상물(502)을 분석하는 능력은 의미가 있다.

[0078] 도 4에 도시된 바와 같이, 상기 논의된 단계(406)의 시간 이후, 단계(408)에서, 방법(400)은 특정 펜(256)의 개별 포획용 물체(602)를 선택하여 상기 선택된 포획용 물체(602)를 펜(256)으로부터 제거할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 제거된 포획용 물체(602)는 채널(252) 내로 이동될 수 있다. 도 10 및 11A는 단계(408)의 일례를 나타낸다.

[0079] 도 10에 나타난 바와 같이, 개개의 포획용 물체(602)는, 특정 펜(256) 내에서 상기 논의된 광 트랩(702)과 유사 할 수 있는 광 트랩(1002)을 이용하여 선택될 수 있다. 도 11a에 나타난 바와 같이, 간한 포획용 물체(602)는 펜(256)으로 제거되어 펜(256)의 개구에 인접한 채널(252) 내에 배치될 수 있다. 예를 들어, 광 트랩(1002)은 펜(256)으로부터 채널(252) 내로 이동될 수 있다. 또한 도 11a에도 나타낸 바와 같이, 포획용 물체(602)는, 논의된 바와 같이 흐름 영역(240) 내의 매질(244)의 흐름(506)에 맞서 위치하여 포획용 물체(602)를 붙잡을 수 있는 채널(252) 내의 스톱(258)으로 이동될 수 있다. 일단 제거된 포획용 물체(602)이 스톱(258)으로 이동하게 되면, 광 트랩(1002)은 턴 오프될 수 있다. 다르게는, 광 트랩(1002)은 예를 들어, 매질(244)의 흐름(506)에 맞서 위치하여 제거된 포획용 물체(602)를 붙잡아 계속 유지할 수 있다. 이러한 경우, 스톱(258)은 소자(200)의 흐름 영역(240) 내에 포함될 필요가 없다. 이와는 상관없이, 흐름(506)은 단계(408)가 수행되는 동안 늦춰지거나 심지어 중단될 수도 있다. 또 다른 대안으로서, 포획용 물체(602)는, 일단 채널(252) 내로 옮겨지면 차후의 분석을 위해 소자로부터 내보내질 수 있다. 포획용 물체를 내보내기 위한 적절한 방법은 예를 들어, 미국 특허 출원 제14/520,150호 (2014년 10월 22일 출원, 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. 포획용 물체(602)는 개별적으로, 동일한 홀딩 펜(256)의 포획용 물체 그룹과 함께, 또는 복수개의 홀딩 펜(256)의 포획용 물체(602)를 포함하는 그룹과 함께 내보내질 수 있다. 후자의 경우, 포획용 물체(602)는 이들의 식별 및 이들이 제거된 홀딩 펜(256)과의 연관을 용이하게 해주는 식별자를 가질 수 있다. 예를 들어, 루미넥스™ 비드를 포획용 물체(602)로 사용함으로써, 특정 홀딩 펜(256)의 포획용 물체(602)를 다른 홀딩 펜(256)의 포획용 물체와 구별되도록 할 수 있다.

[0080] 도 11b에 나타난 바와 같이, 포획용 물체(602)를 채널(252) 내의 스톱(258)으로 이동시키는 것의 대안은 포획용 물체(602)를 분석 영역(1156)으로 이동시키는 단계를 수반한다. 분석 영역(1156)은 홀딩 펜(256)에 인접해 위치함으로써, 포획용 물체(602)를 이동시키는데 요구되는 시간을 줄일 수 있고, 포획용 물체(602)와 이것이 제거된 홀딩 펜(256) 간 상관관계의 유지를 용이하게 할 수 있다. 분석 영역은 배리어(254)와 동일한 재료, 또는 본원에서 논의된 임의의 기타 적절한 재료로 제조될 수 있는 배리어(1154)에 의해 한정될 수 있다. 분석 영역(1156)은 홀딩 펜(256)과 동일한 크기와 형태를 갖는 것으로 나타나 있지만, 더 작을 수도 있고/있거나 다른 형태를 가질 수도 있다. 예를 들어, 분석 영역(1156)은 더 작을 수도 있고, 격리 영역을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다. 따라서, 예를 들어, 분석 영역(1156)은 실질적으로 격리 영역을 결여할 수 있다 (예를 들어, 분석 영역 용적의 50% 미만이 채널(252) 내의 매질(244)의 흐름(506)의 제2 흐름으로부터 격리될 수 있다). 격리 영역의 실질적 결여는, 특정 실시양태에서, 포획용 물체(602)로부터 분석 재료의 세척 제거를 용이하게 할 수 있다 (하기에서 추가로 논의됨).

[0081] 광 트랩(1002)을 사용하여 홀딩 펜(256)으로부터 포획용 물체(602)를 꺼내 이동시키기 위한 것에 대한 대안으로서, 자석과 같은 자기력을 이용하여 자성 포획용 물체(602)를 펜(256)으로부터 내보낼 수 있다. 도 11c에 나타난 바와 같이, 미세 유체 소자(1100)는 홀딩 펜(256)에 대한 개구로부터 채널(252)을 가로질러 건너편에 위치한 분석 영역(1156)을 포함할 수 있다. 홀딩 펜(256)으로부터 자성 포획용 물체(602)를 꺼내어 분석 영역(1156) 내로 이동시키기 위해서는, 자기력을 미세 유체 소자에 적용시켜 상기 자성 포획용 물체(602)를 분석 영역(1156) 내로 끌어당기거나 밀어넣도록 할 수 있다. 이러한 단계를 수행하는 동안, 채널(252) 내의 매질(244)의 흐름(506)은 늦춰지거나 중단될 수 있다.

[0082] 위에서 언급한 바와 같이, 도 10 및 11a-11c에서는 하나의 포획용 물체(602)이 각 펜(256)으로부터 제거되는 것으로 나타나 있지만, 단계(404)에서 하나 이상의 포획용 물체(602)이 펜(256) 내에 위치할 수 있으며, 이러한 경우, 따라서 단계(408)에서 하나 이상의 포획용 물체(602)이 펜(256)에서 제거될 수 있다.

[0083] 다시 도 4를 참고하면, 단계(410)에서, 방법(400)은 단계(408)에서 펜(256)으로부터 제거된 각 포획용 물체(602)와 포획용 물체(602)이 제거된 펜(256) 간의 상관관계를 유지할 수 있다. 예를 들어, 컨트롤러(232)는 검출기(224)에 의해 제공된 이미지로부터 포획용 물체(602) 및 펜(256)의 위치를 확인하여 추적할 수 있으며, 컨트롤러(232)는 채널(252) 내의 개개의 제거된 포획용 물체(602)와 각각의 포획용 물체(602)이 제거된 펜(256) 간의 상관관계를 메모리(234) 내에 저장할 수 있다. 표 1은 메모리(234) 내에 저장될 수 있는 디지털 표의 일례로서, 이는 포획용 물체(602)의 채널(252) 내에서의 위치와 포획용 물체(602)이 제거된 펜(256)을 연관짓고 있다. 표 1의 예에서, 스톱 A로 식별된 스톱(258)의 포획용 물체(602)는 3번으로 표기된 펜(256)으로부터 취해진

것이다. 이와 유사하게, 스톱(258) B의 포획용 물체(602)는 1번으로 표기된 펜(256)으로부터 취해진 것이며, 스톱(258) C의 포획용 물체(602)는 2번으로 표기된 펜(256)으로부터 취해진 것이다. 분석 영역(1156) 내의 포획용 물체(602) 및 포획용 물체(602)이 제거된 훌딩 펜(256)의 위치와 관련된 데이터를 저장하는데 이에 상응하는 표가 사용될 수 있다. 이와 유사하게, 분석을 위해 미세 유체 소자로부터 꺼내진 포획용 물체(602)에 있어서, 특정 포획용 물체(602) 및 이러한 포획용 물체(602)이 제거된 훌딩 펜(256)과 관련된 식별자에 관한 데이터를 저장하는데 표를 사용할 수 있다.

표 1

[0084]

포획용 물체 위치	펜
스톱 A	펜 3
스톱 B	펜 1
스톱 C	펜 2

[0085]

도 4의 단계(412)에서, 방법(400)은 채널(252) 내에서 제거된 포획용 물체(602)에 결합된 관심 대상 재료(504)를 평가할 수 있다. 예를 들어, 방법(400)은 펜(256) 내의 세포의 개체군(500) 또는 단일 세포(502)에 의해 생성된 관심 대상 재료(504)의 양 및/또는 질을 측정함으로써 단계(412)에서 관심 대상 재료(504)를 평가할 수 있다. 또 다른 예로서, 방법(400)은 펜(256) 내의 세포(502)의 개체군(500) 또는 단일 세포(502)에 의해 생성된 재료(504)의 유형을 단계(412)에서 평가할 수 있다. 또 다른 예로서, 방법(400)은 펜(256) 내의 세포(502)의 개체군(500) 또는 단일 세포(502)에 의해 생성된 재료(504)의 활성을 단계(412)에서 평가할 수 있다. 포획용 물체(602)에 결합된 관심 대상 재료(504)가 포획용 물체(602)이 단계(408)에서 제거된 펜(256) 내에서의 생물학적 활성물에 의해 생성되었기 때문에, 단계(412)에서 제거된 포획용 물체(602)에 결합된 관심 대상 재료(504)의 평가는 펜(256) 내의 생물학적 활성물이 평가될 수 있는 정보를 제공할 수 있다. 도 12-14는 단계(412)의 일례를 도시한 것이다.

[0086]

도 12에 나타난 바와 같이, 단계(412)에서, 분석 재료(1202)는 채널(252)을 통해 흐를 수 있다(506). 분석 재료(1202)는 제거된 포획용 물체(602) 상의 관심 대상 재료(504)에 결합하여 검출가능한 뚜렷한 거동을 나타내기도 한다. 예를 들어, 분석 재료(1202)는 관심 대상의 생물학적 재료(504) (예를 들어, 포획용 물체(602)에 의해 결합된 위치와는 다른 관심 대상 재료(504) 상의 위치)에 특이적으로 결합하는 결합 물질을 포함하는 라벨을 포함할 수 있다. 관심 대상의 생물학적 재료(504)가 항체인 경우, 라벨은 Fc 수용체를 포함할 수 있으며, 포획용 물체(602)는 항체에 의해 결합된 항원을 포함할 수 있거나, 또는 이와 반대의 경우도 될 수 있다. 도 12-14에 나타난 예에서, 분석 재료(1202)는 포획용 물체 상의 관심 대상 재료(504)에 결합하여 도 14에 나타난 바와 같이 에너지(1402)를 방사하는 라벨을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 분석 재료(1202)는 관심 대상의 생물학적 재료(504)에 특이적으로 결합하고 발색단에 결합된 결합 물질을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 분석 재료(1202)는 예를 들어, 관심 대상의 생물학적 재료(504)에 특이적으로 결합하는 루시퍼라제 결합된 결합 물질을 포함할 수 있다. 후자의 경우, 분석 재료(1202)는 적절한 루시퍼라제 기질 (예를 들어, 루시페린 기질)을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 분석 재료(1202)는 형광을 내거나 또는 발광할 수 있다. 이와는 상관없이, 분석 재료(1202)는, 분석 재료(1202)가 제거된 포획용 물체(602)에 결합된 실질적으로 모든 관심 대상 재료(504)에 결합하기에 충분한 양과 충분한 시간 동안 제거된 포획용 물체(602)에 제공될 수 있다.

[0087]

도 13에 나타난 바와 같이, 이후, 제거된 포획용 물체(602) 중 하나에 결합되지 않은 분석 재료(1202)는 채널(252)에서 제거할 수 있다. 예를 들어, 분석 재료(1202)의 흐름(506)은 채널(252) 내에 매질(244) (또는 임의의 세척 재료)의 흐름을 수반할 수 있는데, 이로써 제거된 포획용 물체(602) 상의 관심 대상 재료(504)에 결합하지 않은 실질적으로 모든 분석 재료(1202)를 채널(252)에서 세척하여 제거할 수 있다. 도 13에 나타난 바와 같이, 채널(252) 내의 포획용 물체(602)는 이제 포획용 물체(602)에 결합된 관심 대상 재료(504) 및 관심 대상 재료(504)에 결합된 분석 재료(1202)를 포함할 수 있다.

[0088]

도 14에 나타난 바와 같이, 분석 재료(1202)는 검출기(224)에 의해 감지될 수 있는 에너지(1402)를 방사할 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 재료(1202)는 에너지(1402)의 방사를 촉발시키기 위하여 (예를 들어, 광 또는 기타 방사선으로, 또는 화학적 촉매 또는 기질 (이들은 채널(252)을 통해 흐를 수 있음))로 자극될 필요는 없다. 제거된 포획용 물체(602)로부터 방사된 에너지(1402)의 감지가능한 특성들, 예컨대 강도, 휘도, 색상 (예를 들어, 특정 파장) 등은 제거된 포획용 물체(602)에 결합된 분석 재료(1202)의 양에 상응할 수 있으며, 이는 제거된 포획용 물체(602)에 결합된 생물학적 재료의 양에 상응할 수 있고, 결과적으로 이는 포획용 물체(602)이

제거된 펜(256) 내의 세포 개체군(500)의 관심 대상 재료(504)를 생산하는 능력에 상응할 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 재료는 반복적으로 자극받을 수 있다. 예를 들어, 광 자극은 주기적으로 가할 수 있으며, 각 자극 이후에는 결과적으로 방사선이 검출된다. 다르게는, 화학적 촉매 또는 기질 (예를 들어, 루시페린)이 채널(252)내로 흐를 수 있는데, 이 때문에 검출가능한 방사선이 검출될 수 있다. 채널(252)에서는 적절한 시간 이후에 화학적 촉매를 제거할 수 있으며, 이후 방법은 반복될 수 있다.

[0089] 단계(412)는 단계(408)에서 펜(256)으로부터 제거된 각각의 개별 포획용 물체(602)에서 방사되는 에너지(1402)의 수준을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 검출기(224)는 채널(252) 내에서 제거된 각 포획용 물체(602)의 에너지(1402)의 수준을 검출할 수 있다. 단계(410)와 관련하여 언급한 바와 같이, 제거된 각 포획용 물체(602)와 포획용 물체(602)이 제거된 펜(256) 간의 상관관계는 예를 들어 상기 표 1과 같은 디지털 표에서 유지될 수 있다. 단계(412)의 일부로 검출된, 제거된 각 포획용 물체(602)로부터 방사된 에너지(1402)의 수준은 하기 표 2에 보이는 바와 같이 검출된 에너지 수준에 대한 컬럼을 포함할 수 있는 이러한 표로 저장될 수 있다.

표 2

[0090]

포획용 물체 위치	펜	에너지 수준
스톱 A	펜 3	ZZ 수준
스톱 B	펜 1	XX 수준
스톱 C	펜 2	YY 수준

[0091]

도 4의 단계(414)에서, 방법(400)은 바람직한 세포 개체군(500)을 갖는 홀딩 펜(256)을 식별할 수 있으며, 통상적인 환경에서도, 적어도 바람직하지 못한 세포 개체군(500)을 갖는 홀딩 펜(256)을 식별할 수 있다. 예를 들어, 단계(414)에서, 방법(400)은 제거된 포획용 물체(602) 중 어느 것이 임계 수준 초과 (또는 미만)의 에너지를 방사하였는지를 측정할 수 있으며, 제거된 포획용 물체(602)와 연관된 홀딩 펜(256)은 바람직한 세포 개체군(500)을 갖는 것으로 식별될 수 있다. 임계 수준 미만으로 에너지(1402)를 방사하는 제거된 포획용 물체(602)와 연관이 있는 홀딩 펜(256)은 바람직하지 못한 세포 개체군(500)을 함유하는 것으로 식별될 수 있다.

[0092]

단계(414)에서 단지 바람직하고 바람직하지 못한 세포 개체군(500)을 갖는 홀딩 펜(256)을 식별하는 것보다는, 다른 실시양태에서, 방법(400)은, 제거된 포획용 물체(602)에 상응하는 각 홀딩 펜(256) 내에서 세포 개체군(500)을 정량적으로 평가할 수 있다. 예를 들어, 방법(400)은 제거된 각 포획용 물체(602)에 의해 방사된 에너지(1402)를 검출하여 정량할 수 있으며, 이로써 포획용 물체(602)이 제거된 각 홀딩 펜(256) 내에서 세포 개체군(500)의 관심 대상 재료(504)를 생산하는 능력을 평가할 수 있다.

[0093]

일부 실시양태에서, 검출기(224)는 인간 작동자 또는 컨트롤러(232)가 포획용 물체(602) 중 하나가 제거된 각 홀딩 펜(256) 내에서 세포(502)의 수를 계수하거나 근사치를 낼 수 있는 이미지를 캡처할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 방법(400)은 단계(412)의 일부로 검출된 방사된 에너지(1402) 수준 (또는 다른 특성, 예컨대 색상, 휘도 등) 및 홀딩 펜(256) 내의 세포수를 이용하여 특정 홀딩 펜(256) 내에서 세포(502)의 개체군(500)이 관심 대상 재료(504)를 생산하는 능력을 세포(502) 당 비율로서 측정할 수 있다. 이후, 방법(400)은 상기한 것들을 이용하여 단계(414)에서 바람직한 세포 개체군(500)을 갖는 홀딩 펜(256)을 식별할 수 있다.

[0094]

이와는 상관없이, 단계(414) 후에, 바람직한 세포 개체군(500)은 추가의 공정, 분석, 시험 또는 사용을 위하여, 각각 이들의 홀딩 펜(256)으로부터 제거되어 소자(200) 내의 다른 위치 또는 다른 소자 (도시하지 않음)로 보내질 수 있다. 예를 들어, 바람직한 세포 개체군(500)은 미국 특히 출원 제14/520,150호 (2014년 10월 22일 출원되어 본 출원과 동일한 양수인에게 양도됨)에 보이는 바와 같이 선택되어 이동될 수 있다.

[0095]

도 4는 일례이며, 방법(400)에는 여러 가지 변형들이 고려된다. 예를 들어, 방법(400)은 포획용 물체(602)이 홀딩 펜(256) 내에 존재하는 동안 단계(412)에서 생물학적 활성물을 평가할 수 있다. 따라서 일부 변형에 있어서, 방법(400)은, 단계(408, 410)를 포함할 필요가 없거나, 또는 단계(408, 410)는 생략될 수 있다. 또 다른 예로서, 모든 단계들(402-414)은 도 4에 나타낸 순서대로 수행될 필요는 없다.

[0096]

도 15는 미세 유체 소자의 홀딩 펜 내의 생물학적 활성물을 분석하는 방법(1500)의 또 다른 예를 도시한 것이다. 방법(1500)은 더 일반적인 방법(100)보다 협소한 예일 수 있는데, 도 15의 방법(1500)에서는 생물학적 활성물을 제1수인 n개의 특성에 대해 시험한 후, 제2수인 m개의 특성에 대해 시험하는데, 이때 상기 n과 m (동일한 수이거나 상이한 수일 수 있음)은 각각 1 이상인 임의의 자연수일 수 있다. 예시와 논의를 더욱 용이하게 하기 위해, 방법(1500)을 선택기(222)가 도 3A 및 3B에 도시된 바와 같이 구성될 수 있는 도 2a-2c의 미세 유체

소자(200)와 관련하여 하기에서 설명한다. 그러나, 방법(1500)은 그렇게 제한적이지 않으며, 따라서 다른 미세 유체 소자 상에서 수행될 수도 있다.

[0097] 도 15에 나타난 바와 같이, 단계(1502)에서, 방법(1500)은 미세 유체 소자 내의 홀딩 펜의 생물학적 활성물을 배양할 수 있다. 단계(1502)는 도 1의 단계(104) 또는 도 4의 단계(402)와 같이 수행될 수 있다. 예를 들어, 일 반적으로 상기 도 4에서 논의된 바에 따르면, 생물학적 활성물은 도 2a-2c의 미세 유체 소자(200)의 각 펜(256) 내에서 하나 이상의 생물학적 세포에 의한 하나 이상의 상이한 관심 대상 재료의 생성일 수 있다. 단계(1502)에서의 배양은 방법(1500)을 시행하는 내내 연속적으로 수행될 수 있으며, 따라서 단계(1502)에서의 배양은 단계(1504 및/또는 1506)를 수행하는 동안 지속될 수 있다.

[0098] 단계(1504)에서, 방법(1500)은 각각 상이한 특성이 될 수 있는 n개의 특성들에 대해 각 홀딩 펜(256)에서 생물학적 활성물을 시험할 수 있다. n개의 특성들은 상기 논의된 바와 같은 도 1 및 4의 방법(100) 또는 방법(400)에서 시험한 임의의 특성들 또는 생물학적 활성물의 기타 특성들일 수 있다. 이러한 방식으로 다중 특성들을 평가하는 것은 항체 특성화를 비롯하여 수많은 용도를 위해 바람직하다. 따라서, 예를 들어, 상기 다중 평가는 하기한 것들 중 임의의 하나에 도움이 될 수 있다: 구조 특이적 항체를 동정하는 것 (예를 들어, 상이한 특성들은 특정 항원의 상이한 구조에 결합하는 항체 분석물의 능력이 될 수 있음); 항체 분석물의 에피토프 맵핑 (예를 들어, 상이한 특성들은 여러 가지 유전학적 및 화학적으로 변형된 형태의 항원에 결합하는 능력이 될 수 있음); 항체 분석물의 종 교차반응성의 평가 (예를 들어, 상이한 특성들은 상이한 종들, 예컨대 인간, 마우스, 래트, 및/또는 기타 동물들 (예를 들어, 실험 동물)에서 기원한 동종성 항원에 결합하는 항체 분석물의 능력이 될 수 있음); 및 항체 분석물의 IgG 아이소타이핑 (예를 들어, 상이한 특성들은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgE 및/또는 IgD에 결합하는 능력이 될 수 있음). 항체의 에피토프 맵핑을 위한 화학적으로 변형된 항원의 생성에 대해서는 예를 들어, 문헌 [Dhungana et al. (2009), Methods Mol. Biol. 524: 119-34]에 기술된 바 있다. 다중 특성의 평가로부터 이익을 볼 수 있는 기타 용도로는, 예를 들어, 세포 건강, 암, 감염 (예를 들어, 바이러스, 박테리아, 기생충 감염 등), 염증, 치료제에 대한 반응과 연관이 있는 마커를 검출하는 것 등을 포함한다.

[0099] 단계(1504)에서, 방법(1500)은 각 펜(256) 내의 생물학적 활성물이 n개의 특성을 갖는지의 여부를 나타내는 시험을 수행할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 생물학적 활성물이 n개의 특성들 중 단 하나의 특성을 갖는 경우, 펜(256) 내의 생물학적 활성물은 단계(1504)에서 양성 반응을 보이는 것으로 간주된다. 다른 실시양태에서, 생물학적 활성물이 n개의 특성을 모두 갖는 경우에만, 펜(256) 내의 생물학적 활성물은 단계(1504)에서 양성 반응을 보이는 것으로 간주되며, 또 다른 실시양태에서, 생물학적 활성물이 n개의 특성들 중 q개를 갖는 경우 (여기서, q는 1 초과이지만, n 미만임), 펜(256) 내의 생물학적 활성물은 단계(1504)에서 양성 반응을 보이는 것으로 간주된다.

[0100] 단계(1506)에서, 방법(1500)은 각기 다른 특성일 수 있는 상이한 m개의 상이한 특성들에 대해 단계(1504)에서 양성 반응을 나타냈던 각 홀딩 펜(256) 내의 생물학적 활성물을 시험할 수 있다. 단계(1506)에서 시험된 m개의 특성들은 단계(1504)에서 시험된 n개의 특성들과는 다를 수 있다. m개의 특성들은 상기 논의된 바와 같은 도 1 및 4의 방법(100) 또는 방법(400)에서 시험한 임의의 특성들 또는 생물학적 활성물의 기타 특성들일 수 있다. 다르게는, 단계(1506)에서 시험된 m개의 특성들과 단계(1504)에서 시험된 n개의 특성들은 중첩될 수 있다.

[0101] 단계(1506)은 단계(1504)를 수행하는데 있어서 상기 논의된 임의의 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 단계(1506)에서, 방법(1500)은 단계(1504)에서 양성 반응을 나타냈던 각 펜(256) 내의 생물학적 활성물이 m개의 특성들 중 임의의 하나 이상의 특성을 갖는지의 여부를 나타내는 시험을 수행할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 생물학적 활성물이 m개의 특성들 중 단 하나의 특성을 갖는 경우, 펜(256) 내의 생물학적 활성물은 단계(1506)에서 양성 반응을 보이는 것으로 간주된다. 다른 실시양태에서, 생물학적 활성물이 m개의 특성들을 모두 갖는 경우에만, 펜(256) 내의 생물학적 활성물은 단계(1506)에서 양성 반응을 보이는 것으로 간주되며, 또 다른 실시양태에서, 생물학적 활성물이 m개의 특성들 중 p개를 갖는 경우 (여기서, p는 1 초과이지만, m 미만임), 펜(256) 내의 생물학적 활성물은 단계(1506)에서 양성 반응을 보이는 것으로 간주된다.

[0102] 도 16 및 17은 도 15의 단계(1504) 및/또는 단계(1506)를 수행할 수 있는 방법(1600, 1700)의 예들을 도시한 것이다.

[0103] 먼저 도 16을 보면, 단계(1602)에서, 방법(1602)은 미세 유체 소자(200)의 각 펜(256) 내로 x개의 포획용 물체를 이동시킬 수 있다. 예를 들어, 수 x는 1 내지 n (n 포함)일 수 있다. 도 18 (도 2a-2c의 미세 유체 소자(200)의 흐름 영역(240) 일부의 상단면도를 나타냄)이 일례를 도시하고 있다. 보이는 바와 같이 x개의 포획용

물체(1812)가 펜(256) 내로 이동될 수 있다. 포획용 물체(1812)은 순차적으로, 동시 병렬적으로, 또는 순차적 및 동시 병렬의 조합으로 펜(256) 내로 이동될 수 있다. 또한 보이는 바와 같이, 생체 미세 물체(1802)은 펜(256) 내에 존재할 수 있다. 비록 3개의 생체 미세 물체(1802)만이 펜(256) 내에 나타나 있지만, 1개, 2개 또는 3개 이상이 존재할 수 있다. 생체 미세 물체(1802)은, 예를 들어, 하나 이상의 관심 대상 재료를 생성하는 생물학적 세포일 수 있다.

[0104] 각 포획용 물체(1812)은 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 특이적으로 결합하는 결합 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 결합 물질은 적어도 약 1 mM 또는 그 이상 (예를 들어, 약 100 μM, 10 μM, 1 μM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM, 1 nM 또는 그 이상)의 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 대한 친화도 (예를 들어, Kd)를 가질 수 있다. 이러한 친화도는 예를 들어, 특정 관심 대상의 생물학적 재료 (또는 적어도 홀딩 펜 및/또는 미세 유체 소자 내에 존재하는 임의의 기타 관심 대상의 생물학적 재료) 이외의 임의의 재료에 대한 친화도보다 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 강하다. 따라서, 예를 들어, 각 포획용 물체(1812)는 도 15의 단계(1502)에 의해 펜(256) 내에서 배양된 생물학적 활성물에 의해 존재하거나 생산될 수 있는 상이한 관심 대상 재료에 대하여 이렇게 매우 우세한 친화도를 갖는 상이한 결합 물질을 포함할 수 있다. 아니면, 포획용 물체(1812)는 일반적으로 포획용 물체(602)와 유사할 수 있으며, 포획용 물체(1812)는 포획용 물체(602)를 선택하여 이동시키는 것에 대해 상기 논의된 임의의 방식으로 선택되어 이동될 수 있다.

[0105] 단계(1604)에서, 방법은 단계(1602)에서 펜(256) 내로 이동된 x개의 각 포획용 물체에 의해 포획된 생물학적 재료를 평가할 수 있다. 단계(1604)는 도 1의 단계(110) 또는 도 4의 단계(414)와 관련하여 상기 논의된 임의의 방식과 유사하게 또는 그러한 방식으로 수행될 수 있다.

[0106] 도 16에 도시된 바와 같이, 방법(1600)은 선택적으로 임의의 횟수로 반복될 수 있다. 수 x는 단계(1602)의 반복된 각 수행에서와 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 방법(1600)은 n개의 포획용 물체 (각각은 상이한 결합 물질을 가질 수 있음)이 단계(1602)에서 펜 내로 이동되어 단계(1604)에서 평가될 때까지 1회 이상 수행될 수 있다. 따라서, 방법(1600)을 1회 이상 수행하는 것은, 단계(1602)를 1회 이상 수행함으로써 각 펜 내에 n개의 포획용 물체를 모두 이동시키고, 단계(1604)를 1회 이상 수행함으로써 n개의 포획용 물체에 의해 포획된 생물학적 재료들을 평가하게 되는 결과를 유도할 수 있다. 예를 들어, 단계(1602)의 각각의 반복된 수행에 있어서, x 값은 1 내지 n-1 사이의 임의의 수가 될 수 있으며, 방법(1600)은 단계(1602)의 반복된 각 수행에서의 x 값의 합이 n 이상이 될 때까지 반복될 수 있다.

[0107] 지적한 바와 같이, 도 15의 단계(1504) 및/또는 단계(1506)는 도 16의 방법(1600)에 의해 수행될 수 있다. 단계(1506)가 수행되는 경우, 숫자 m은 도 16의 상기 논의된 n을 대체한다.

[0108] 이하에서, 도 17을 참고하면, 단계(1702)에서, 방법(1700)은 y개-물질 포획용 물체를 미세 유체 소자(200)의 펜(256) 내로 이동시킬 수 있는데, 이때 각 y개-물질 포획용 물체는 y개의 상이한 결합 물질을 포함할 수 있다. 숫자 y는 2 내지 n (n 포함) 사이의 수일 수 있다. 도 19 (도 2a-2c의 미세 유체 소자(200)의 흐름 영역(240) 일부의 상단면도를 나타냄)은 일례를 도시하고 있다. 보이는 바와 같이 y개-물질 포획용 물체(1912)는 하나 이상의 생체 미세 물체(1802)를 갖는 펜(256) 내로 이동할 수 있는데, 이는 상기 논의된 바와 같을 수 있다.

[0109] 당해 y개-물질 포획용 물체(1912)는 각각 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 특이적으로 결합하는 y개의 상이한 결합 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 각 결합 물질은 적어도 약 1 mM 또는 그 이상 (예를 들어, 약 100 μM, 10 μM, 1 μM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM, 1 nM 또는 그 이상)의 특정 관심 대상의 생물학적 재료에 대한 친화도 (예를 들어, Kd)를 가질 수 있다. 이러한 친화도는 예를 들어, 특정 관심 대상의 생물학적 재료 (또는 적어도 홀딩 펜 및/또는 미세 유체 소자 내에 존재하는 임의의 기타 관심 대상의 생물학적 재료) 이외의 임의의 재료에 대한 친화도보다 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 높다. 그렇지 않으면, y개-물질 포획용 물체(1912)는 일반적으로 포획용 물체(602)와 유사할 수 있으며, 포획용 물체(1912)는 포획용 물체(602)를 선택하여 이동시키는 것에 대해 상기 논의된 임의의 방식으로 선택되어 이동될 수 있다.

[0110] 단계(1704)에서, 방법(1700)은 각 펜(256) 내에서 y개-물질 포획용 물체(1912)에 의해 포획된 생물학적 재료를 평가할 수 있다. 단계(1704)는 도 1의 단계(110) 또는 도 4의 단계(414)와 관련하여 상기 논의된 임의의 방식과 유사하게 또는 그러한 방식으로 수행될 수 있다.

[0111] 도 17에 도시된 바와 같이, 방법(1700)은 선택적으로 임의의 횟수로 반복될 수 있다. 수 y는 단계(1702)의 반복

된 각 수행에 있어서와 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 방법(1700)은 단계(1702)의 각 수행에서의 y 값의 합이 n 이상이 될 때까지 반복될 수 있다. 예를 들어, 단계(1702)의 반복된 각 수행에 있어서, y 값은 2 내지 n-2 사이의 임의의 수가 될 수 있으며, 방법(1700)은 단계(1702)의 반복된 각 수행에서의 y 값의 합이 n 이상이 될 때까지 반복될 수 있다.

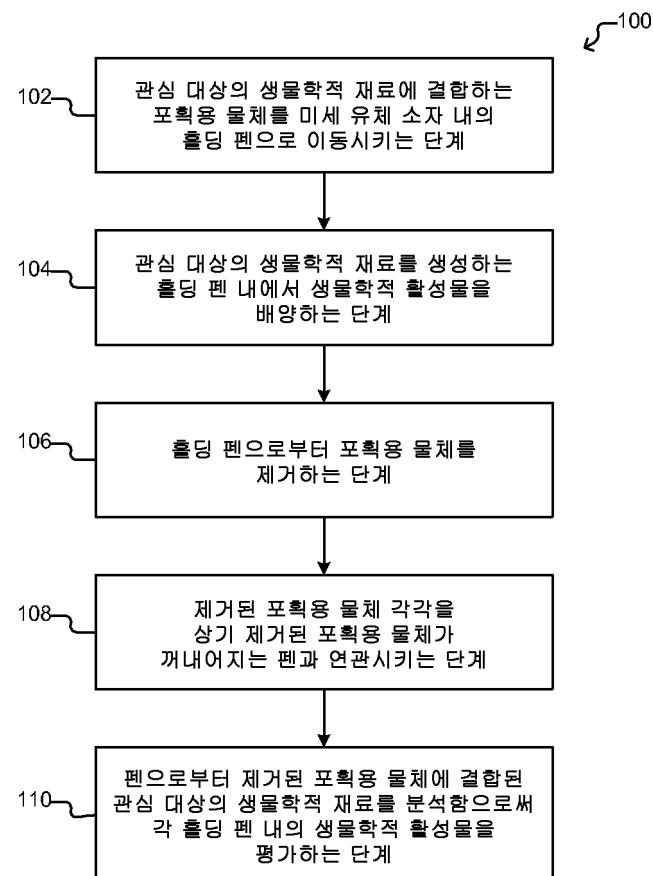
[0112] 지적한 바와 같이, 도 15의 단계(1504) 및/또는 단계(1506)는 도 17의 방법(1700)에 의해 수행될 수 있다. 단계(1506)가 수행되는 경우, 숫자 m은 도 17의 상기 논의된 n을 대체한다.

[0113] 도 20a-20c는 본 발명의 미세 유체 소자 및 방법에서 사용될 수 있는 홀딩 펜의 형태에 대한 변형들을 나타낸다. 각각의 경우, 홀딩 펜은 생물학적 활성물 (예를 들어, 하나 이상의 생물학적 세포)을 포함하는데 사용될 수 있는 영역 및 포획용 물체(602)를 포함하는데 사용될 수 있는 또 다른 영역을 포함한다. 예를 들어, 도 20A에서, 홀딩 펜(256)은 생물학적 세포(502)를 포함할 수 있는 좌측부 및 포획용 물체(602)를 포함할 수 있는 우측부를 포함하는 격리 영역(508)을 가진다. 홀딩 펜(256)은 채널(252)로 향하는 근위부 개구 및 격리 영역(508)으로 향하는 원위부 개구를 갖는 연결 영역(510)을 추가로 포함한다. 도 20b에서는, 유사한 배치로 되어 있으나, 홀딩 펜(256)이 (연결 영역(510)의 깊이의 관점에서) 더 길고 더 얕다. 도 20c에서는, 홀딩 펜(256)은 생물학적 세포(502)를 포함할 수 있는 좌측부와 포획용 물체(602)를 포함할 수 있는 우측부로부터 분리시키는 얇은 벽을 포함한다. 얇은 벽은 투과성이어서 홀딩 펜(256)의 좌측부 및 우측부 간에 관심 대상의 생물학적 재료가 확산되는 것이 가능한데, 이로써 생물학적 활성물 (예를 들어, 생물학적 세포(502))이 포획용 물체(602)에 접촉하는 것을 방지할 수 있다.

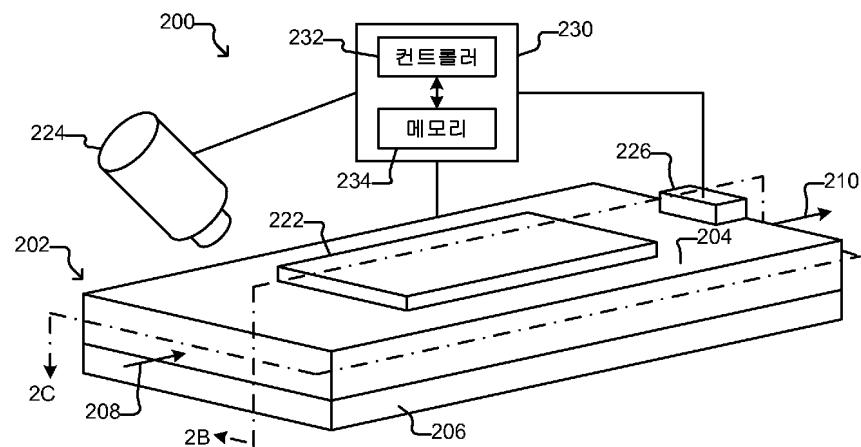
[0114] 본 명세서에서는 본 발명의 특정 실시양태들과 적용 양태들에 대해 기술하였지만, 이러한 실시양태들과 적용 양태들은 단지 예시를 든 것이며, 여러 가지 변형이 가능하다.

도면

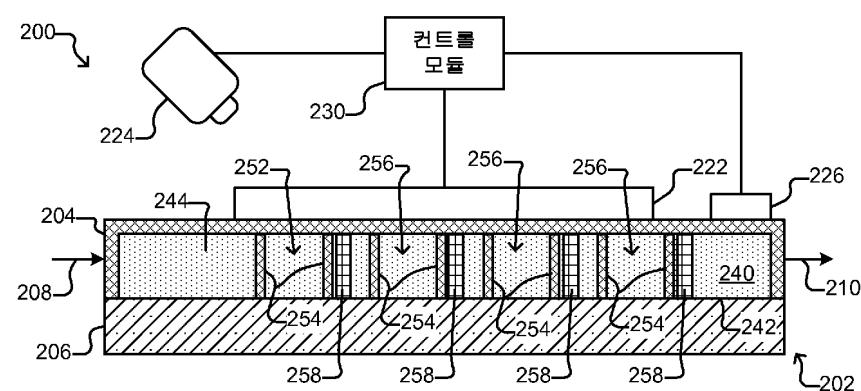
도면1



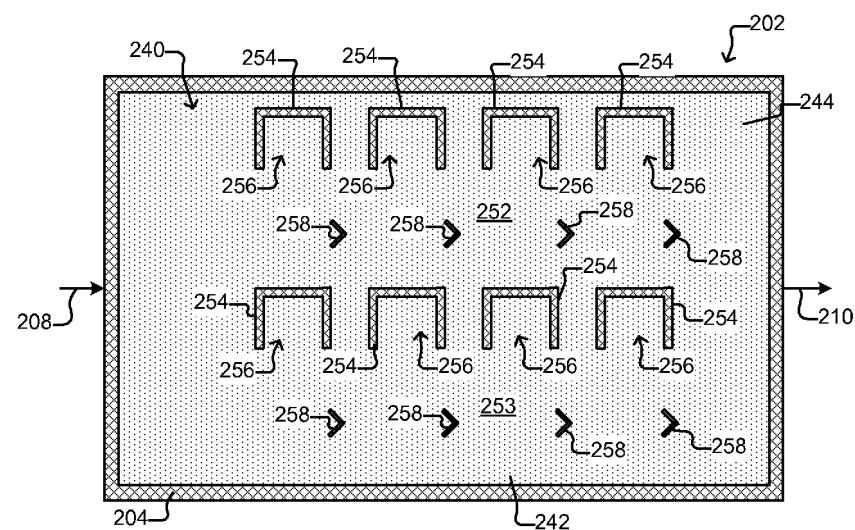
도면2a



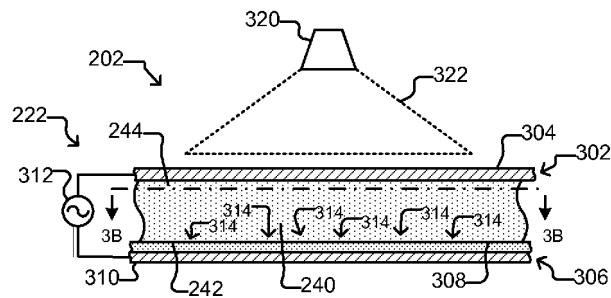
도면2b



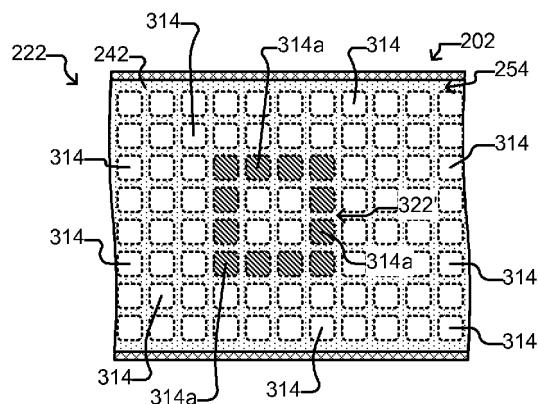
도면2c



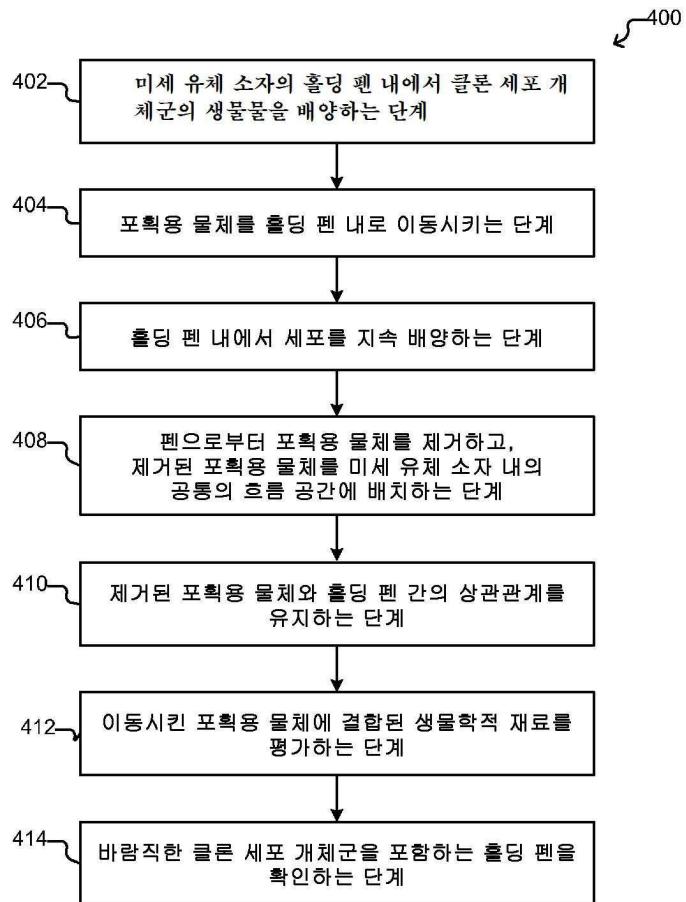
도면3a



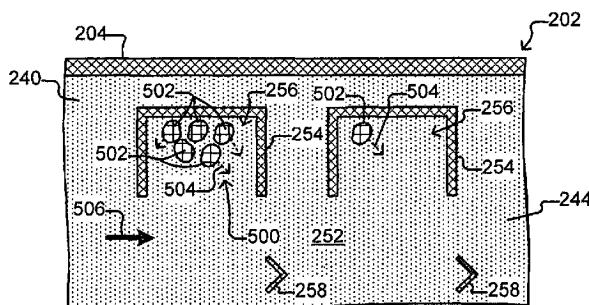
도면3b



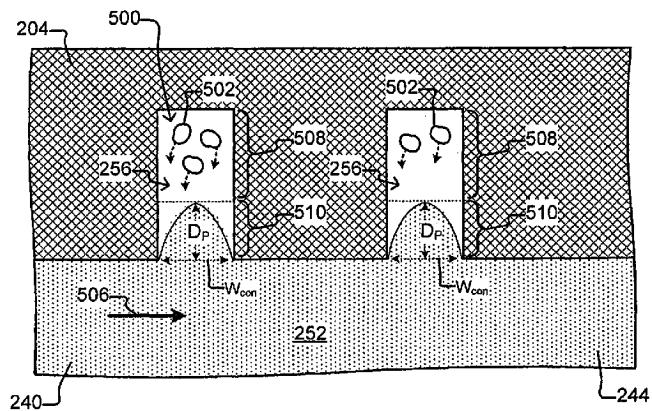
도면4



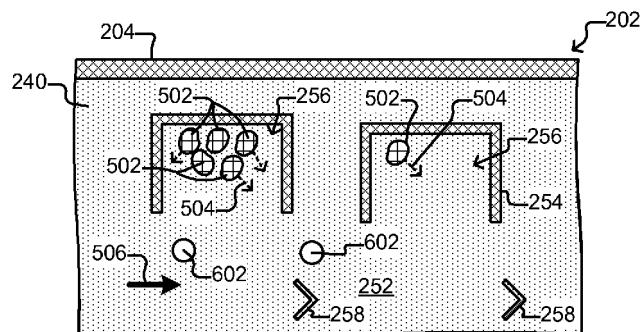
도면5a



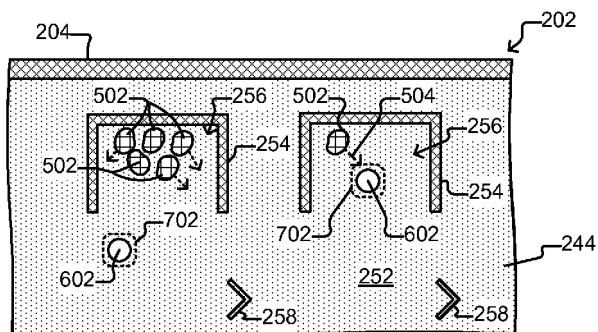
도면5b



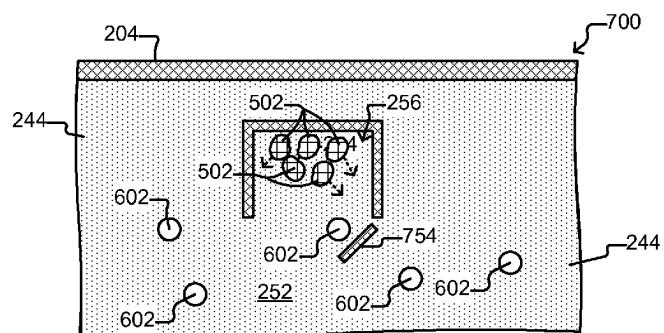
도면6



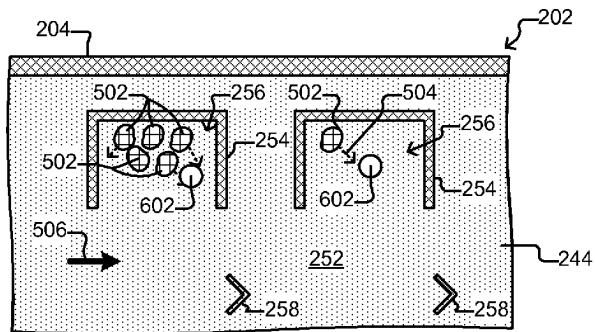
도면7a



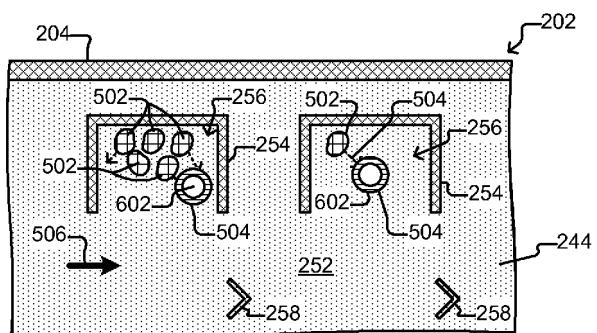
도면7b



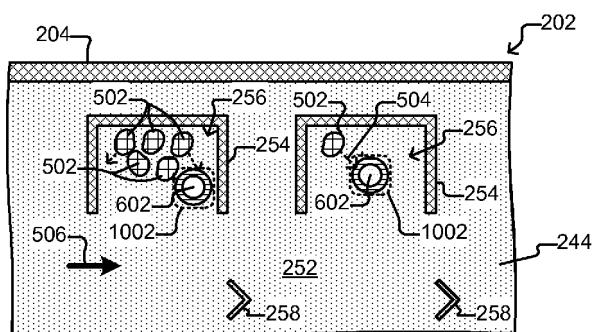
도면8



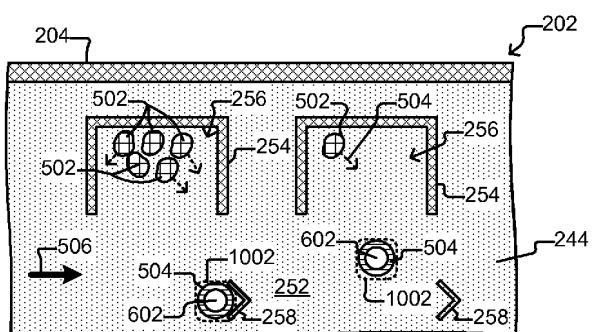
도면9



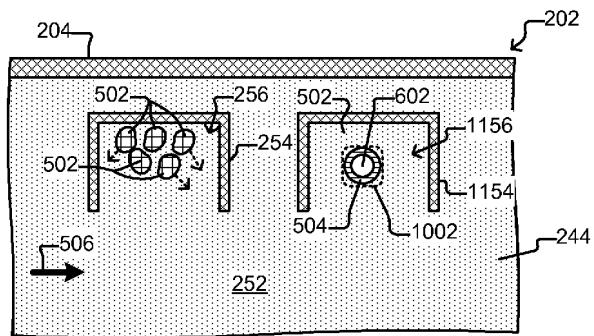
도면10



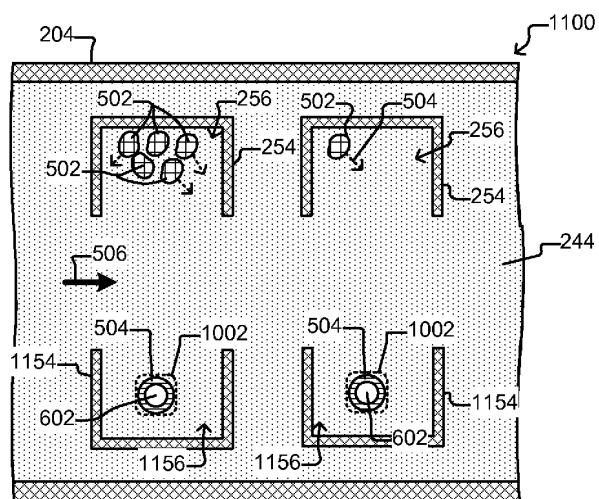
도면11a



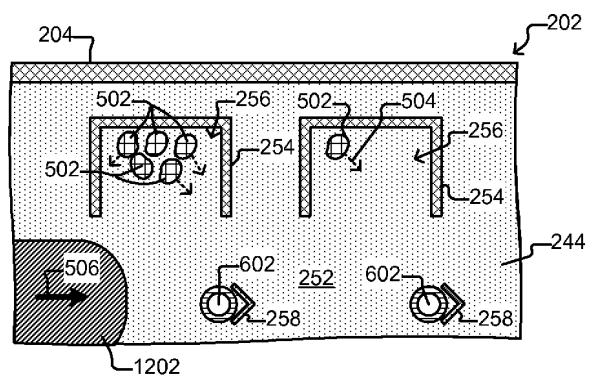
도면11b



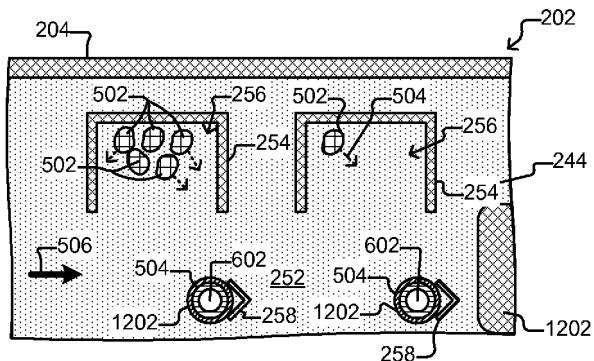
도면11c



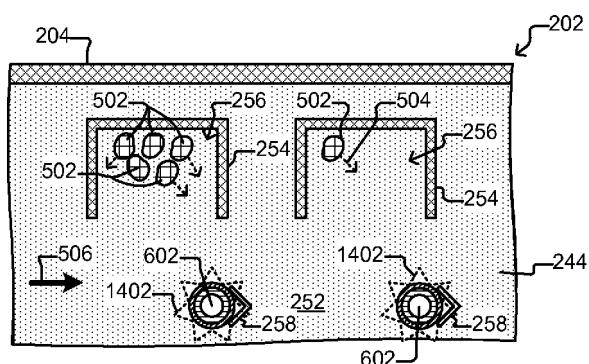
도면12



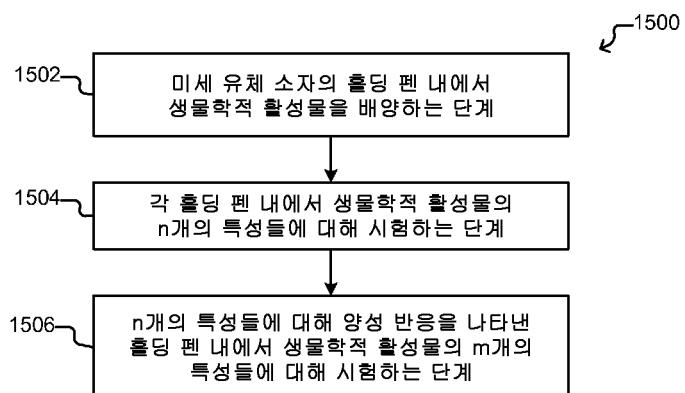
도면13



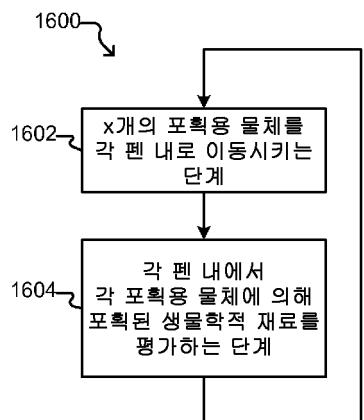
도면14



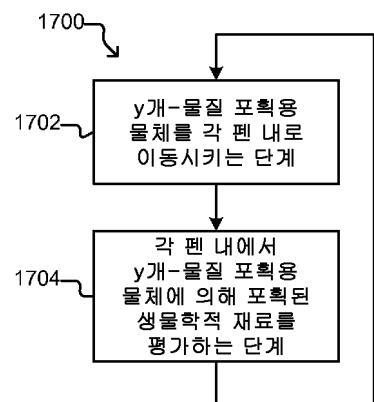
도면15



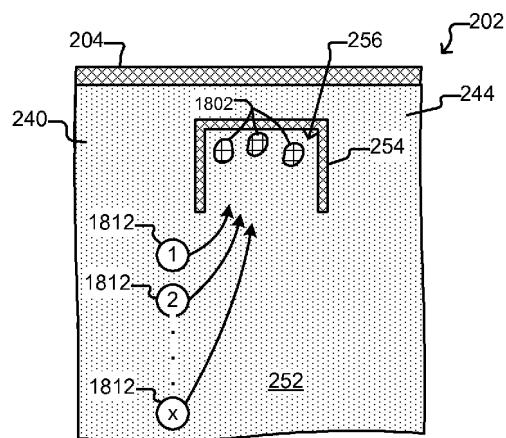
도면16



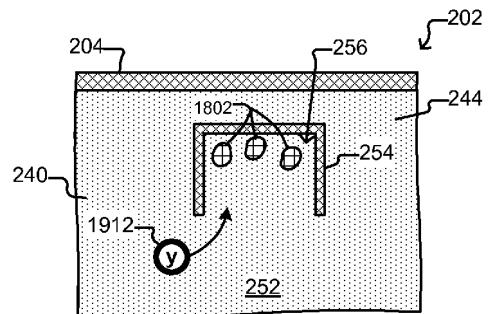
도면17



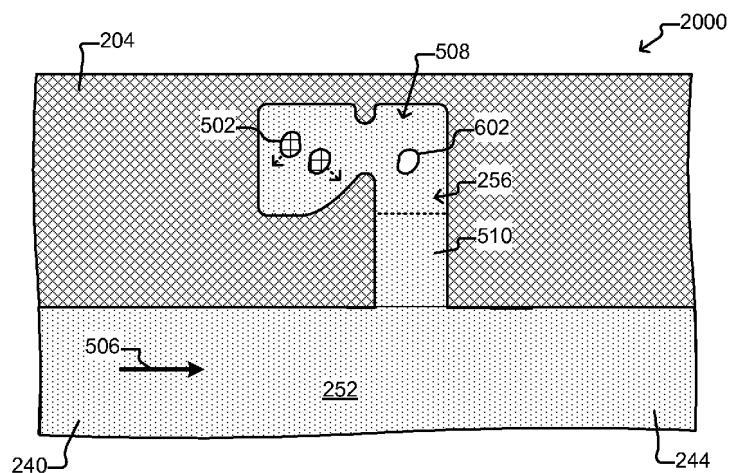
도면18



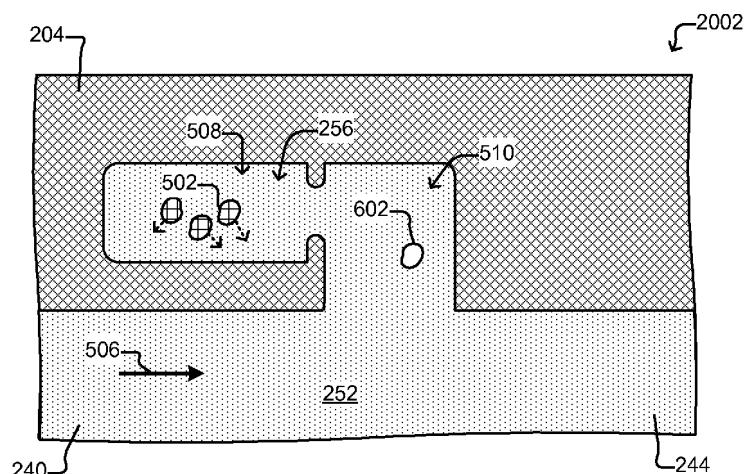
도면19



도면20a



도면20b



도면20c

