



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0111183
(43) 공개일자 2022년08월09일

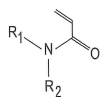
- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C08F 265/06</i> (2006.01) <i>C08F 2/38</i> (2006.01)
 <i>C08F 220/54</i> (2006.01) <i>C08F 220/60</i> (2006.01)
 <i>C09D 133/24</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C08F 265/06</i> (2013.01)
 <i>C08F 2/38</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7030728
 (22) 출원일자(국제) 2020년12월01일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년09월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/084163
 (87) 국제공개번호 WO 2021/110700
 국제공개일자 2021년06월10일
 (30) 우선권주장
 62/942,527 2019년12월02일 미국(US)
 2024749 2020년01월24일 네덜란드(NL)</p> | <p>(71) 출원인
 일루미나 케임브리지 리미티드
 영국 케임브리지 씨비21 6디에프 그렛 애빙턴 19
 그랜타 파크</p> <p>(72) 발명자
 아르티올리, 지안루카 안드레아
 영국 케임브리지셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
 그렛 애빙턴 19 그랜타 파크
 조지, 웨인 엔.
 영국 케임브리지셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
 그렛 애빙턴 19 그랜타 파크
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인 광장리앤코</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 33 항

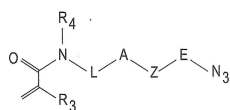
(54) 발명의 명칭 **하이드로겔**

(57) 요약

하이드로겔은 2 내지 30개의 아암(arm)을 갖는 수지상(dendritic) 코어, 및 각각의 아암 내에 혼입된 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체를 포함한다. 제1 아크릴아미드 단량체는



(여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로부터 선택됨)이고; 제2 아크릴아미드 단량체는



(여기서, R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소 또는 알킬이고; L은 탄소, 산소 및 질소로부터 선택되는 2 내지 20개의 원자의 선형 사슬, 및 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 N 치환된



아미드: $\text{---} \text{C}(=\text{O})\text{N} \text{---}$ 이며, R₅는 수소 또는 알킬이고; E는 탄소, 산소 및 질소로부터 선택되는 1 내지 4개의 원자의 선형 사슬이며 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)이다.

(52) CPC특허분류

C08F 220/54 (2013.01)

C08F 220/603 (2022.08)

C09D 133/24 (2013.01)

(72) 발명자

본 하텐, 썬비에르

영국 케임브리지셔셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
그렛 애빙턴 19 그랜타 파크

리체즈, 알렉산드레

영국 케임브리지셔셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
그렛 애빙턴 19 그랜타 파크

브라운, 앤드류 에이.

영국 케임브리지셔셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
그렛 애빙턴 19 그랜타 파크

필킹턴, 콜린

영국 케임브리지셔셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
그렛 애빙턴 19 그랜타 파크

피트캐언, 켄

영국 케임브리지셔셔셔 씨비21 6디에프 케임브리지
그렛 애빙턴 19 그랜타 파크

명세서

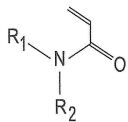
청구범위

청구항 1

하이드로겔로서,

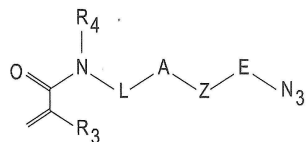
2개의 아암(arm) 내지 30개의 아암을 갖는 수지상(dendritic) 코어;

상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제1 아크릴아미드 단량체:

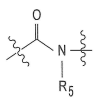


(여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제2 아크릴아미드 단량체:



(여기서, R_3 은 수소 또는 알킬이고; R_4 는 수소 또는 알킬이고; L은 2개의 원자 내지 20개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소, 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬 및 상기 사슬 내의 임의의

탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조 를 갖는 N 치환된 아미드이며, R_5 는 수소 또는 알킬이고; E는 1개의 원자 내지 4개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬이며 상기 사슬 내의 임의의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)를 포함하는, 하이드로겔.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 아크릴아미드 단량체는 *N,N*-다이메틸아크릴아미드인, 하이드로겔.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수지상 코어는 각각의 아암 내에 티오키아르보닐티오 기를 함유하는, 하이드로겔.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 티오키아르보닐티오 기는 다이티오벤조에이트, 트라이티오키아르보네이트, 및 다이티오키아르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하이드로겔.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 수지상 코어는 3,5-비스(2-도데실티오키아르보노티오일티오)-1-옥소프로폭시)벤조산, 1,1,1-트리스[(도데실티오키아르보노티오일티오)-2-메틸프로피오네이트]에탄, 및 펜타에리트리톨 테트라키스[2-(도데실티오키아르보노티오일티오)-2-메틸프로피오네이트]로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하이드로겔.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수지상 코어는 각각의 아암 내에 원자 이동 라디칼 중합 개시제를 포함하는, 하이드로겔.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 수지상 코어는 비스[2-(2'-브로모아이소부티릴옥시)에틸]다이설파이드, 2-브로모아이소부티르산 무수물, 에틸렌 비스(2-브로모아이소부티레이트), 펜타에리트리톨 테트라키스(2-브로모아이소부티레이트), 다이펜타에리트리톨 헥사키스(2-브로모아이소부티레이트), 및 1,1,1-트리스(2-브로모아이소부티릴옥시메틸)에탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하이드로겔.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수지상 코어는

다작용성 중심 분자; 및

상기 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 원자 이동 라디칼 중합 모노-개시제를 포함하는, 하이드로겔.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 원자 이동 라디칼 중합 모노-개시제는 2-아지도에틸 2-브로모아이소부티레이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 메틸 에테르 2-브로모아이소부티레이트, 2-(2-브로모아이소부티릴옥시)에틸 메타크릴레이트, 도데실 2-브로모아이소부티레이트, 2-하이드록시에틸 2-브로모아이소부티레이트, 1-(프탈이미도메틸) 2-브로모아이소부티레이트, 및 프로파르길 2-브로모아이소부티레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하이드로겔.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수지상 코어는 각각의 아암 내에 니트록사이드 매개 중합 개시제를 포함하는, 하이드로겔.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 수지상 코어는 1,3,5-트리스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤젠 및 1,3,5-트리스((3,5-비스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤질)옥시)벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하이드로겔.

청구항 12

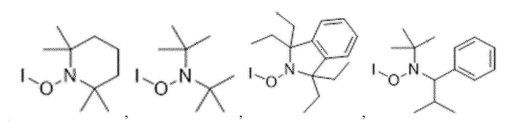
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수지상 코어는

다작용성 중심 분자; 및

상기 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 니트록사이드 매개 중합 모노-개시제를 포함하는, 하이드로겔.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 복수의 니트록사이드 매개 중합 모노-개시제의 각각은



및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가지며;

여기서, I는 , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 하이드로겔.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 아크릴아미드 단량체 및 상기 제2 아크릴아미드 단량체는 상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 블록 공중합체, 랜덤 공중합체, 통계 공중합체, 또는 교호 공중합체를 형성하는, 하이드로겔.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 아크릴아미드 단량체는 아지도 아세트아미도 펜틸 아크릴아미드인, 하이드로겔.

청구항 16

플로우 셀로서,

기재(substrate); 및

상기 기재 상의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 하이드로겔을 포함하는, 플로우 셀.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 기재는 간극 영역(interstitial region)에 의해 분리된 복수의 함몰부를 포함하고, 상기 하이드로겔은 각각의 상기 함몰부 내에 위치되는, 플로우 셀.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 중합체성 하이드로겔에 그래프팅된 증폭 프라이머를 추가로 포함하는, 플로우 셀.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기재는 채널을 포함하고, 상기 하이드로겔은 상기 채널 내에 위치되는, 플로우 셀.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 아크릴아미드 단량체 및 상기 제2 아크릴아미드 단량체는 상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 랜덤 공중합체를 형성하거나; 또는

상기 제1 아크릴아미드 단량체 및 상기 제2 아크릴아미드 단량체는 상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 통계 공중합체를 형성하거나; 또는

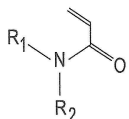
상기 제1 아크릴아미드 단량체 및 상기 제2 아크릴아미드 단량체는 상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 교호 공중합체를 형성하거나; 또는

상기 제1 아크릴아미드 단량체 및 상기 제2 아크릴아미드 단량체는 상기 수지상 코어의 각각의 아암 내에 블록 공중합체를 형성하는, 플로우 셀.

청구항 21

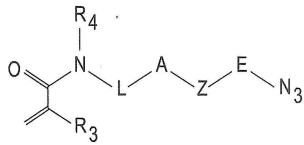
2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 다중-아암 수지상 코어 성분의 각각의 아암 내에 공중합체를 혼입하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 공중합체는 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체를 포함하고,

상기 제1 아크릴아미드 단량체는 하기 구조:



(여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 갖고;

상기 제2 아크릴아미드 단량체는 하기 구조:



(여기서, R_3 은 수소 또는 알킬이고; R_4 는 수소 또는 알킬이고; L은 2개의 원자 내지 20개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소, 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬 및 상기 사슬 내의 임의의



탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조  를 갖는 N 치환된 아미드이며, R_5 는 수소 또는 알킬이고; E는 1개의 원자 내지 4개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬이며 상기 사슬 내의 임의의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)를 갖는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 혼입하는 단계는 상기 다중-아암 성분의 존재 하에 상기 제1 아크릴아미드 단량체와 상기 제2 아크릴아미드 단량체의 혼합물을 중합하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 혼입하는 단계는

i) 상기 다중-아암 성분의 존재 하에 상기 제1 아크릴아미드 단량체를 갖는 제1 블록을 중합하여 개질된 다중-아암 성분을 형성하고;

이어서, 상기 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 상기 제2 아크릴아미드 단량체를 갖는 제2 블록을 중합하거나; 또는

ii) 상기 다중-아암 성분의 존재 하에 상기 제2 아크릴아미드 단량체를 갖는 제1 블록을 중합하여 개질된 다중-아암 성분을 형성하고;

이어서, 상기 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 상기 제1 아크릴아미드 단량체를 갖는 제2 블록을 중합함으로써, 상기 다중-아암 성분의 존재 하에 블록 공중합체를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼입하는 단계는 가역성 부가-단편화 사슬 이동 중합 또는 원자 이동 라디칼 중합 또는 니트로사이드 매개 중합을 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 하이드로겔로 코팅된 의료 장치.

청구항 26

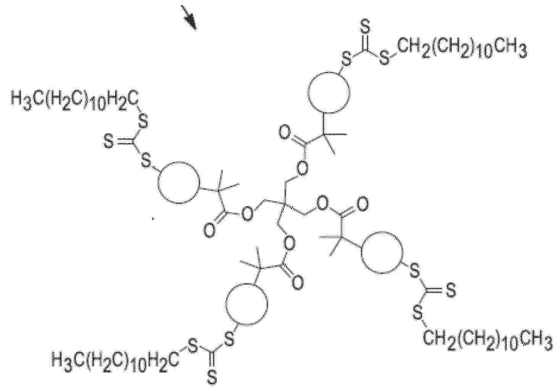
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 하이드로겔로 코팅된 상처 드레싱.

청구항 27

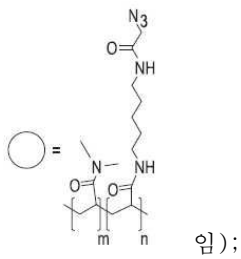
서열분석에 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 하이드로겔로 코팅된 기재.

청구항 28

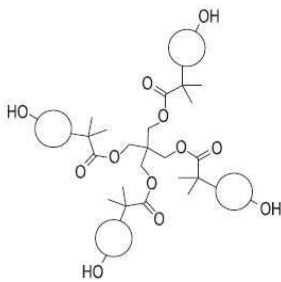
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조(10):



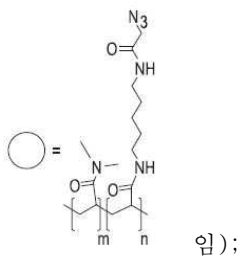
(여기서,



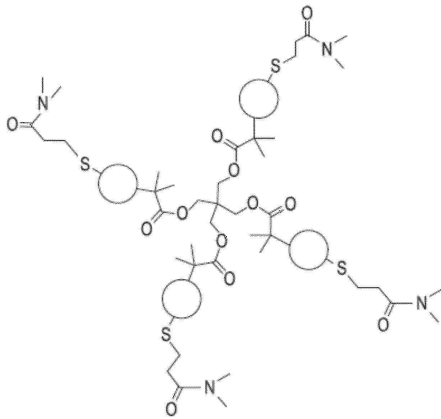
또는 본 명세서의 도 1b 또는 도 1c에 도시된, 하기 구조:



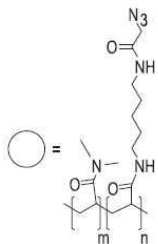
(여기서,



또는 하기 구조:



(여기서,



임)를 갖는, 하이드로겔.

청구항 29

제1항 내지 제15항, 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 분산도가 2.5 미만, 특히 1.8 내지 2.0, 바람직하게는 1.7 미만, 더욱 바람직하게는 1.3 미만인, 하이드로겔.

청구항 30

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수지상 코어는 페닐 기, 벤조산, 펜타에리트리톨, 및 포스파젠 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 다작용성 중심 분자를 갖는, 하이드로겔.

청구항 31

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수지상 코어는 2개의 아암, 3개의 아암, 4개의 아암, 6개의 아암 또는 8개의 아암을 갖는, 하이드로겔.

청구항 32

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중-아암 성분은 다작용성 중심 분자를 포함하고 이의 각각의 아암은 티오펜카르보닐티오 기, 또는 원자 이동 라디칼 중합(ATR) 개시제 및 니트로사이드 매개 중합 모노-개시제로 이루어진 군으로부터 선택되는 개시제를 포함하는, 방법.

청구항 33

제22항 내지 제24항, 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 아크릴아미드 단량체는 아지드 기를 포함하고, 상기 방법은

형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아지드 기의 반응에 의해 기재의 표면에 상기 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 부착하는 단계;

형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아지드 기의 반응에 의해 상기 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아암에 프라이머를 부착하는 단계; 및

형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아지드 기의 반응에 의해 상기 형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔 (10)을 가교결합하는 단계 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

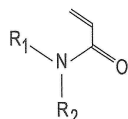
[0002] 본 출원은 2019년 12월 2일자로 출원된 미국 가출원 제62/942,52호, 및 2020년 1월 24일자로 출원된 네덜란드 출원 제N2024749호의 이득을 주장하며; 이들 각각의 내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 중합체 또는 하이드로겔-코팅된 기재(substrate)는 다수의 기술적 응용에 사용된다. 하나의 예에서, 이식가능한 의료 장치는 생물학적으로 불활성인 중합체로 코팅될 수 있다. 다른 예에서, 상처 드레싱은 얇은 하이드로겔 층으로 코팅될 수 있다. 또 다른 예에서, 중합체 또는 하이드로겔 코팅된 기재는 생물학적 분자의 제조 및/또는 분석에 사용될 수 있다. 소정의 핵산 서열분석 방법과 같은 일부 분자 분석은 핵산 가닥을 기재의 중합체 또는 하이드로겔-코팅된 표면에 부착하는 것을 포함한다.

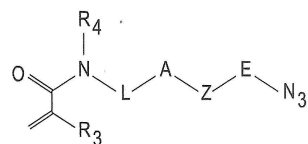
발명의 내용

[0004] 2개의 아암(arm) 내지 30개의 아암, 예를 들어 2 내지 20개, 또는 2 내지 10개의 아암을 갖는 수지상(dendritic) 코어, 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제1 아크릴아미드 단량체:



[0005]

[0006] (여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제2 아크릴아미드 단량체:



[0007]

[0008] (여기서, R₃은 수소 또는 알킬이고; R₄는 수소 또는 알킬이고; L은 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 원자 내지 20개의 원자의 선형 사슬, 및 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적



인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조  를 갖는 N 치환된 아미드이며, R₅는 수소 또는 알킬이고; E는 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 원자 내지 4개의 원자의 선형 사슬이며 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)을 포함하는 하이드로겔이 본 명세서에 개시된다.

[0009] 제1 아크릴아미드 단량체는 N,N-다이메틸아크릴아미드일 수 있다.

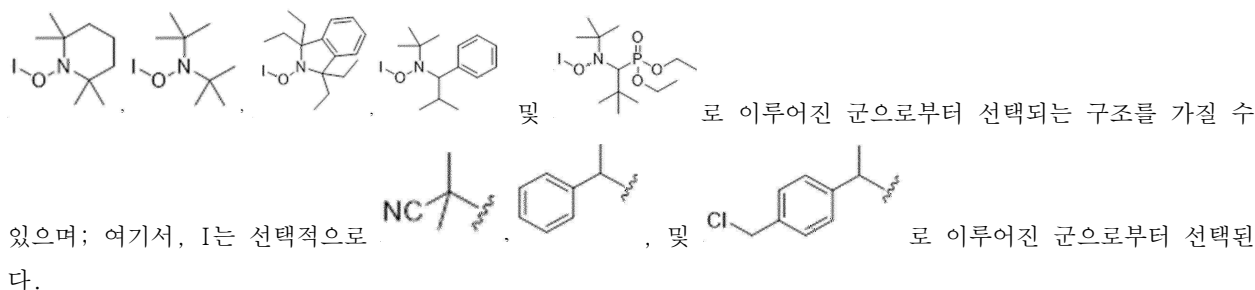
[0010] 수지상 코어는 선택적으로 각각의 아암 내에 티오카르보닐티오 기를 함유한다. 티오카르보닐티오 기는 다이티오벤조에이트, 트라이티오카르보네이트, 및 다이티오카르바메이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 수지상 코어는 3,5-비스(2-도데실티오카르보노티오일티오-1-옥소프로폭시)벤조산, 1,1,1-트리스[(도데실티오카르보노티오일티오)-2-메틸프로피오네이트]에탄, 및 펜타에리트리톨 테트라키스[2-(도데실티오카르보노티오일티오)-2-메틸프로피오네이트]로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0011] 수지상 코어는 각각의 아암 내에 원자 이동 라디칼 중합 개시제를 포함할 수 있다. 수지상 코어는 비스[2-(2'-브로모아이소부티릴옥시)에틸]다이설파이드, 2-브로모아이소부티르산 무수물, 에틸렌 비스(2-브로모아이소부티레이트), 펜타에리트리톨 테트라키스(2-브로모아이소부티레이트), 다이펜타에리트리톨 헥사키스(2-브로모아이소부티레이트), 및 1,1,1-트리스(2-브로모아이소부티릴옥시메틸)에탄으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0012] 수지상 코어는 다작용성 중심 분자; 및 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 원자 이동 라디칼 중합 모노-개시제를 포함할 수 있다. 원자 이동 라디칼 중합 모노-개시제는 2-아지도에틸 2-브로모아이소부티레이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 메틸 에테르 2-브로모아이소부티레이트, 2-(2-브로모아이소부틸옥시)에틸 메타크릴레이트, 도데실 2-브로모아이소부티레이트, 2-하이드록시에틸 2-브로모아이소부티레이트, 1-(프탈이미도메틸) 2-브로모아이소부티레이트, 및 프로파르길 2-브로모아이소부티레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0013] 수지상 코어는 각각의 아암 내에 니트록사이드 매개 중합 개시제를 포함할 수 있다. 특정 예에서, 수지상 코어는 1,3,5-트리스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤젠 및 1,3,5-트리스((3,5-비스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤질)옥시)벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0014] 수지상 코어는 다작용성 중심 분자; 및 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 니트록사이드 매개 중합 모노-개시제를 포함할 수 있다. 복수의 니트록사이드 매개 중합 모노-개시제의 각각은

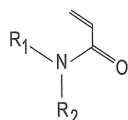


[0015] 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 블록 공중합체, 랜덤 공중합체, 통계 공중합체, 또는 교호 공중합체를 형성할 수 있다.

[0016] 제2 아크릴아미드 단량체는 선택적으로 아지도 아세트아미도 펜틸 아크릴아미드이다.

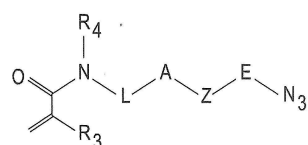
[0017] 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 임의의 특징들은, 예를 들어, 실온(예를 들어, 약 18℃ 내지 약 25℃)에서 건식 저장에 노출된 후에도 적합한 서열분석 성능을 나타내는 중합체성 하이드로겔을 생성하는 것을 비롯하여, 본 개시 내용에 기술된 바와 같은 이점을 달성하기 위해 임의의 바람직한 방식 및/또는 구성으로 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0018] 기재; 및 기재 상의 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀이 또한 개시되며, 다중-아암 중합체성 하이드로겔은 2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 수지상 코어; 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제1 아크릴아미드 단량체:



[0019]

[0020] (여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 수치상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제2 아크릴아미드 단량체:



[0022] (여기서, R₃은 수소 또는 알킬이고; R₄는 수소 또는 알킬이고; L은 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터

선택되는 2개의 원자 내지 20개의 원자의 선형 사슬, 및 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적



인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조  를 갖는 N 치환된 아미드이며, R₅는 수소 또는 알킬이고; E는 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 원자 내지 4개의 원자의 선형 사슬이며 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)를 포함한다.

[0023] 기재는 선택적으로 간극 영역(interstitial region)에 의해 분리된 복수의 함몰부를 포함하며, 하이드로겔은 각각의 함몰부 내에 위치된다.

[0024] 플로우 셀은 선택적으로 하이드로겔에 그래프팅된 증폭 프라이머를 추가로 포함한다.

[0025] 기재는 선택적으로 채널을 포함하며, 하이드로겔은 선택적으로 채널 내에 위치된다. 플로우 셀은 추가로 선택적으로 하이드로겔에 그래프팅된 증폭 프라이머를 포함한다.

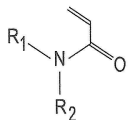
[0026] 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 랜덤 공중합체를 형성할 수 있거나; 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 통계 공중합체를 형성할 수 있거나; 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 교호 공중합체를 형성할 수 있거나; 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 블록 공중합체를 형성할 수 있다.

[0027] 제1 아크릴아미드 단량체는 선택적으로 N,N-다이메틸아크릴아미드이다.

[0028] 제2 아크릴아미드 단량체는 선택적으로 아지도 아세트아미도 펜틸 아크릴아미드이다.

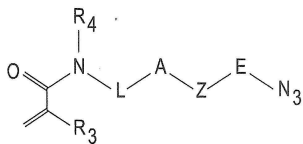
[0029] 플로우 셀의 임의의 특징들은 임의의 바람직한 방식으로 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다. 더욱이, 플로우 셀 및/또는 하이드로겔의 특징들의 임의의 조합은, 예를 들어 개선된 서열분석 지표(metrics)를 비롯한, 본 개시 내용에 기술된 바와 같은 이점들을 달성하기 위해 본 명세서에 개시된 임의의 예와 함께 사용될 수 있고/있거나 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0030] 2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 다중-아암 수지상 코어 성분의 각각의 아암 내에 공중합체를 혼입하는 단계를 포함하는 방법이 또한 본 명세서에 개시되며, 공중합체는 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체를 포함하고, 제1 아크릴아미드 단량체는 하기 구조:



[0031]

[0032] (여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 갖고; 제2 아크릴아미드 단량체는 하기 구조:



[0033]

[0034] (여기서, R₃은 수소 또는 알킬이고; R₄는 수소 또는 알킬이고; L은 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 원자 내지 20개의 원자의 선형 사슬, 및 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적



인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조  를 갖는 N 치환된 아미드이며, R₅는 수소 또는 알킬이고; E는 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 원자 내지 4개의 원자의 선형 사슬이며 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)를

갖는다.

[0035] 혼입하는 단계는 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체와 제2 아크릴아미드 단량체의 혼합물을 중합하는 단계를 포함할 수 있다.

[0036] 혼입하는 단계는 i) 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체를 갖는 제1 블록을 중합하여 개질된 다중-아암 성분을 형성하고; 이어서, 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 제2 아크릴아미드 단량체를 갖는 제2 블록을 중합하거나; 또는 ii) 다중-아암 성분의 존재 하에 제2 아크릴아미드 단량체를 갖는 제1 블록을 중합하여 개질된 다중-아암 성분을 형성하고; 이어서, 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체를 갖는 제2 블록을 중합함으로써, 다중-아암 성분의 존재 하에 블록 공중합체를 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0037] 혼입하는 단계는 가역성 부가-단편화 사슬 이동 중합 또는 원자 이동 라디칼 중합 또는 니트로사이드 매개 중합을 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 하이드로겔을 포함하는 상처 드레싱 및 의료 장치에 관한 것이다.

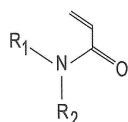
[0038] 본 방법의 임의의 특징들은 임의의 바람직한 방식으로 함께 조합될 수 있음이 이해되어야 한다. 더욱이, 본 방법의 특징들 및/또는 플로우 셀 및/또는 하이드로겔의 특징들의 임의의 조합은, 예를 들어 하이드로겔의 분자량 분포를 제어하는 것을 비롯한, 본 개시 내용에 기술된 바와 같은 이점들을 달성하기 위해 본 명세서에 개시된 임의의 예와 함께 사용될 수 있고/있거나 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0039] 본 발명은, 또한, 하기의 항목들을 포함한다:

[0040] 1. 하이드로겔로서,

[0041] 2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 수지상 코어;

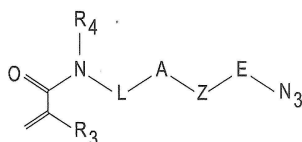
[0042] 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제1 아크릴아미드 단량체:



[0043]

[0044] (여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

[0045] 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제2 아크릴아미드 단량체:



[0046]

[0047] (여기서, R₃은 수소 또는 알킬이고; R₄는 수소 또는 알킬이고; L은 2개의 원자 내지 20개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소, 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬 및 사슬 내의 임의의 탄소



원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조  를 갖는 N 치환된 아미드이며, R₅는 수소 또는 알킬이고; E는 1개의 원자 내지 4개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬이며 사슬 내의 임의의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임을 포함하는, 하이드로겔.

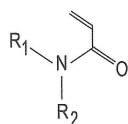
[0048] 2. 제1 아크릴아미드 단량체는 *N,N*-다이메틸아크릴아미드인, 항목 1에 정의된 바와 같은 하이드로겔.

[0049] 3. 수지상 코어는 각각의 아암 내에 티오카르보닐티오 기를 함유하는, 항목 1 또는 항목 2에 정의된 바와 같은 하이드로겔.

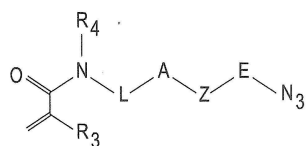
[0050] 4. 티오카르보닐티오 기는 다이티오벤조에이트, 트라이티오카르보네이트, 및 다이티오카르바메이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 3에 정의된 바와 같은 하이드로겔.

- [0051] 5. 수지상 코어는 3,5-비스(2-도데실티오펜트오일티오-1-옥소프로폭시)벤조산, 1,1,1-트리스[(도데실티오펜트오일티오)-2-메틸프로피오네이트]에탄, 및 펜타에리트리톨 테트라키스[2-(도데실티오펜트오일티오)-2-메틸프로피오네이트]로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 3에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0052] 6. 수지상 코어는 각각의 아암 내에 원자 이동 라디칼 중합 개시제를 포함하는, 전술한 항목들 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0053] 7. 수지상 코어는 비스[2-(2'-브로모아이소부티릴옥시)에틸]다이설파이드, 2-브로모아이소부티르산 무수물, 에틸렌 비스(2-브로모아이소부티레이트), 펜타에리트리톨 테트라키스(2-브로모아이소부티레이트), 다이펜타에리트리톨 헥사키스(2-브로모아이소부티레이트), 및 1,1,1-트리스(2-브로모아이소부티릴옥시메틸)에탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 6에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0054] 8. 수지상 코어는
- [0055] 다작용성 중심 분자; 및
- [0056] 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 원자 이동 라디칼 중합 모노-개시제를 포함하는, 전술한 항목들 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0057] 9. 원자 이동 라디칼 중합 모노-개시제는 2-아지도에틸 2-브로모아이소부티레이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 메틸 에테르 2-브로모아이소부티레이트, 2-(2-브로모아이소부티릴옥시)에틸 메타크릴레이트, 도데실 2-브로모아이소부티레이트, 2-하이드록시에틸 2-브로모아이소부티레이트, 1-(프탈이미도메틸) 2-브로모아이소부티레이트, 및 프로파르길 2-브로모아이소부티레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 8에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0058] 10. 수지상 코어는 각각의 아암 내에 니트록사이드 매개 중합 개시제를 포함하는, 전술한 항목들 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0059] 11. 수지상 코어는 1,3,5-트리스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤젠 및 1,3,5-트리스((3,5-비스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤질)옥시)벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 10에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0060] 12. 수지상 코어는
- [0061] 다작용성 중심 분자; 및
- [0062] 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 니트록사이드 매개 중합 모노-개시제를 포함하는, 전술한 항목들 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0063] 13. 복수의 니트록사이드 매개 중합 모노-개시제의 각각은
-
- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가지며; 여기서, I는
-
- NC
-
- 및
-
- 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항목 12에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0064] 14. 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 블록 공중합체, 랜덤 공중합체, 통계 공중합체, 또는 교호 공중합체를 형성하는, 전술한 항목들 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0065] 15. 제2 아크릴아미드 단량체는 아지도 아세트아미도 펜틸 아크릴아미드인, 전술한 항목들 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 하이드로겔.
- [0066] 16. 플로우 셀로서,

- [0067] 기재; 및
- [0068] 기재 상의 전술한 항목들 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔을 포함하는, 플로우 셀.
- [0069] 17. 기재는 간극 영역에 의해 분리된 복수의 함몰부를 포함하고, 하이드로겔은 각각의 함몰부 내에 위치되는, 항목 16에 정의된 바와 같은 플로우 셀.
- [0070] 18. 중합체성 하이드로겔에 그래프팅된 증폭 프라이머를 추가로 포함하는, 항목 16 또는 항목 17에 정의된 바와 같은 플로우 셀.
- [0071] 19. 기재는 채널을 포함하고, 하이드로겔은 채널 내에 위치되는, 항목 16 내지 항목 18 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 플로우 셀.
- [0072] 20.
- [0073] 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 랜덤 공중합체를 형성하거나; 또는
- [0074] 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 통계 공중합체를 형성하거나; 또는
- [0075] 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 교호 공중합체를 형성하거나; 또는
- [0076] 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체는 수지상 코어의 각각의 아암 내에 블록 공중합체를 형성하는, 항목 16 내지 항목 19 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 플로우 셀.
- [0077] 21.
- [0078] 2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 다중-아암 수지상 코어 성분의 각각의 아암 내에 공중합체를 혼입하는 단계를 포함하는 방법으로서, 공중합체는 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체를 포함하고,
- [0079] 제1 아크릴아미드 단량체는 하기 구조:



- [0080]
- [0081] (여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티오, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 갖고;
- [0082] 제2 아크릴아미드 단량체는 하기 구조:



- [0083]
- [0084] (여기서, R_3 은 수소 또는 알킬이고; R_4 는 수소 또는 알킬이고; L은 2개의 원자 내지 20개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소, 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬 및 사슬 내의 임의의 탄소



원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_5 \end{array}$ 를 갖는 N 치환된 아미드이며, R_5 는 수소 또는 알킬이고; E는 1개의 원자 내지 4개의 원자(여기서, 각각의 원자는 독립적으로 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택됨)의 선형 사슬이며 사슬 내의 임의의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)를 갖는, 방법.

- [0085] 22. 혼입하는 단계는 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체와 제2 아크릴아미드 단량체의 혼합

물을 중합하는 단계를 포함하는, 항목 21에 정의된 바와 같은 방법.

23. 혼입하는 단계는

i) 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체를 갖는 제1 블록을 중합하여 개질된 다중-아암 성분을 형성하고;

이어서, 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 제2 아크릴아미드 단량체를 갖는 제2 블록을 중합하거나; 또는

ii) 다중-아암 성분의 존재 하에 제2 아크릴아미드 단량체를 갖는 제1 블록을 중합하여 개질된 다중-아암 성분을 형성하고;

이어서, 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체를 갖는 제2 블록을 중합함으로써, 다중-아암 성분의 존재 하에 블록 공중합체를 형성하는 단계를 포함하는, 항목 21 또는 항목 22에 정의된 바와 같은 방법.

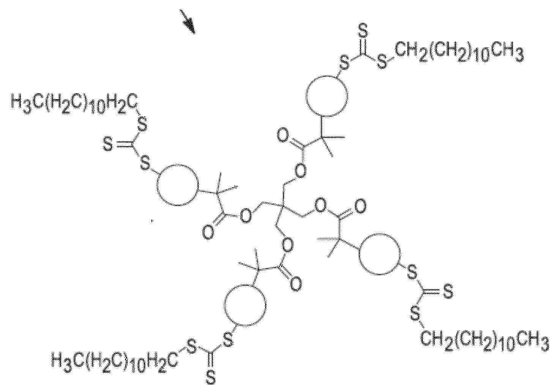
24. 혼입하는 단계는 가역성 부가-단편화 사슬 이동 중합 또는 원자 이동 라디칼 중합 또는 니트록사이드 매개 중합을 포함하는, 항목 21 내지 항목 23 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 방법.

25. 항목 1 내지 항목 15 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔로 코팅된 의료 장치.

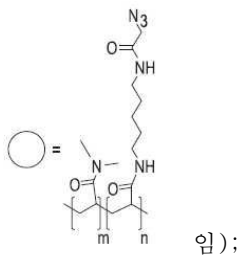
26. 항목 1 내지 항목 15 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔로 코팅된 상처 드레싱.

27. 서열분석에 사용하기 위한 항목 1 내지 항목 15 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔로 코팅된 기재.

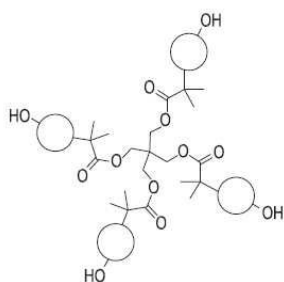
28. 하기 구조(10):



(여기서,

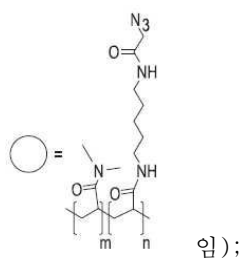


[0099] 또는 본 명세서의 도 1b 또는 도 1c에 도시된, 하기 구조:



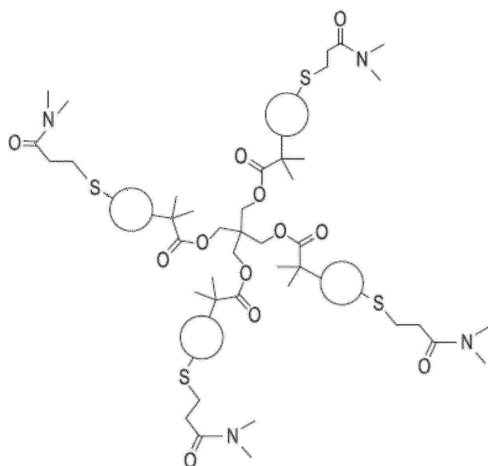
[0100]

[0101] (여기서,



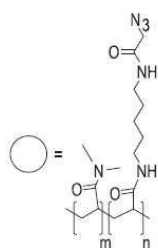
[0102]

[0103] 또는 하기 구조:



[0104]

[0105] (여기서,



[0106]

[0107] 입을 갖는, 항목 1 내지 항목 15 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔.

[0108] 29. 분산도가 2.5 미만, 특히 1.8 내지 2.0, 바람직하게는 1.7 미만, 더욱 바람직하게는 1.3 미만인, 항목 1 내지 항목 15, 항목 28 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔.

[0109] 30. 수지상 코어는 페닐 기, 벤조산, 펜타에리트리톨, 및 포스파젠 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 다작용성 중심 분자를 갖는, 항목 1 내지 항목 15 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔.

[0110] 31. 수지상 코어는 2개의 아암, 3개의 아암, 4개의 아암, 6개의 아암 또는 8개의 아암을 갖는, 항목 1 내지 항

목 15 중 임의의 항목에 따른 하이드로겔.

- [0111] 32. 다중-아암 성분은 다작용성 중심 분자를 포함하고 이의 각각의 아암은 티오펜보닐티오 기, 또는 원자 이동 라디칼 중합(ATR) 개시제 및 니트로사이드 매개 중합 모노-개시제로 이루어진 군으로부터 선택되는 개시제를 포함하는, 항목 22 내지 항목 24 중 임의의 항목에 정의된 바와 같은 방법.
- [0112] 33. 제2 아크릴아미드 단량체는 아지드 기를 포함하고, 본 방법은
- [0113] 형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아지드 기의 반응에 의해 기재의 표면에 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 부착하는 단계;
- [0114] 형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아지드 기의 반응에 의해 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아암에 프 라이머를 부착하는 단계; 및
- [0115] 형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 아지드 기의 반응에 의해 형성된 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10) 을 가교결합하는 단계 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 항목 22 내지 항목 24, 항목 32 중 임의의 항목에 정 의된 바와 같은 방법.

도면의 간단한 설명

- [0116] 본 발명의 예의 특징은 동일한 도면 참조부호가 유사하지만 아마도 동일하지 않은 구성요소에 대응하는 하기의 상세한 설명 및 도면을 참조함으로써 명백해질 것이다. 간결함을 위해, 이전에 설명된 기능을 갖는 도면 참조 부호 또는 특징부는 이들이 나타나는 다른 도면과 관련하여 설명되거나 설명되지 않을 수 있다.
- 도 1a는 하이드로겔, 예컨대, 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 하나의 예의 형성을 예시하는 화학식이고;
- 도 1b는 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 다른 예를 예시하는 화학 구조이고;
- 도 1c는 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 또 다른 예를 예시하는 화학 구조이고;
- 도 2a는 플로우 셀의 예의 평면도이고;
- 도 2b는 유동 채널 내에 위치한 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 예를 포함하는 플로우 셀의 유동 채널의 예의 확대 부분 절단면도이고;
- 도 2c는 유동 채널 내에 형성된 함몰부 내에 위치한 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 예를 포함하는 플로우 셀의 유동 채널의 예의 확대 부분 절단면도이고;
- 도 3은 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교예 중합체성 하이드로겔에 대한 분산도 (D)를 도시하는 막대 그래프이고;
- 도 4는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교예 중합체성 하이드로겔에 대한 건식 스테 이징(dry staging)의 영향을 도시하는 그래프(A, B, 및 C로 표시됨)를 포함하고;
- 도 5a는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 및 비교예 중합체성 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀에 대한 품질 지표 백분율을 도시하는 그래프이고;
- 도 5b는 하나의 예에서 실시예 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 및 비교예 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀에 대한 프리페이징(pre-phasing)의 백분율을 도시하는 그래프이고;
- 도 6a는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 및 비교예 중합체성 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀에 대한 제1 판독(read)에 대해 각각의 서열분석 사이클에 대한 오류율을 도시하는 그래프이고;
- 도 6b는 하나의 예에서 실시예 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 및 비교예 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀에 대한 제2 판독에 대해 각각의 서열분석 사이클에 대한 오류율을 도시하는 그래프이고;
- 도 7a는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 레인(lane) 및 비교예 중합체성 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀 레인에 대한 제1 또는 초기 서열분석 사이클(C1) 후의 평균 형 광 강도를 도시하는 막대 그래프이고;
- 도 7b는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 레인 및 비교예 중합체성

하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀 라인에 대한 평균 오류율을 도시하는 막대 그래프이고;

도 8a는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 실시예 플로우 셀 라인 및 비교예 중합체성 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀 라인에 대한 서열분석 사이클 동안 검출되는 중복 판독의 백분율을 도시하는 그래프이고;

도 8b는 하나의 예에서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 플로우 셀 라인 및 비교예 중합체성 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀 라인에 대한 서열분석 사이클 동안 검출되는 패드 호핑(pad hopping)의 백분율을 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0117] 하이드로겔이 본 명세서에 개시된다. 본 명세서에 기술된 하이드로겔의 하나의 예는 중합체성 하이드로겔이다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔은 다중-아암 중합체성 하이드로겔일 수 있다. 하이드로겔의 예는 덴드리머성(dendrimeric) 코어를 포함한다. 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 제조 동안, 덴드리머성 코어의 아암의 수가 중합체의 분지도를 한정할 수 있으며, 따라서 가교결합의 제어를 제공할 수 있다. 다시 말해, 하이드로겔의 가교결합 상태는 사용되는 덴드리머성 코어에 따라 정해지며 제한된다. 더욱이, 분지들 사이의 임의의 가교결합이 단량체 선택을 통해 조정될 수 있다. 다수의 파라미터(예를 들어, 개시제 농도, 이동제 등)를 조정하는 능력은 (예를 들어, 자유 라디칼 중합 공정에 비하여) 분산도에 대한 더 많은 제어를 가능하게 하며, 따라서, 얻어지는 생성물은 비교적 좁은 분자량 분포를 갖는다(예를 들어, 분산도가 5 이하, 또는 일부 경우에 4 이하, 또는 2.5 이하, 또는 1.7 이하, 또는 1.3 이하이다). 이와 같이, 하이드로겔은 한 배치(batch)에서 다음 배치까지 일관되게 생성될 수 있다. 본 발명에서 언급되는 바와 같은 분산도는 M_w 와 M_n 사이의 비로서 정의되며, 여기서 M_w 는 하이드로겔의 중량 평균 분자량이고 M_n 은 수 평균 분자량이다. M_w 및 M_n 은 겔 투과 크로마토그래피를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0118] 더욱이, 하이드로겔의 예는 실온(예를 들어, 약 18°C 내지 약 25°C)에서 건식 저장에 노출된 후에도 적합한 서열분석 성능을 나타낸다. 예를 들어, 건식 저장 동안, 중합체 가닥의 바람직하지 않은 분자내 및 분자간 상호작용이 하류 서열분석 성능에 해로운 영향을 미칠 수 있다. 일부 구현 형태에서, 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 아크릴아미드 단위는, 중합체 가닥들 사이의 수소 결합을 적어도 감소시킬 수 있어서 하류 서열분석 성능에 부정적인 영향을 주지 않고서 하이드로겔이 건식 저장되게 할 수 있는 작용기를 포함한다.
- [0119] 정의
- [0120] 본 명세서에 사용되는 용어들은 달리 명시되지 않는 한 관련 기술 분야에서의 그들의 통상의 의미를 취할 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용되는 몇몇 용어 및 그 의미가 이하에 제시되어 있다.
- [0121] 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.
- [0122] 용어 '포함하는', '비롯한', '함유하는' 및 이들 용어의 다양한 형태는 서로 동의어이며 동등하게 넓은 의미이다.
- [0123] 용어 '상부', '하부', '하측', '상측', '~ 상에' 등은 플로우 셀 및/또는 플로우 셀의 다양한 구성요소를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 이러한 방향 용어는 구체적인 배향을 의미하고자 하는 것이 아니라, 구성요소들 사이의 상대적인 배향을 지정하는 데 사용되는 것으로 이해되어야 한다. 방향 용어의 사용이 본 명세서에 개시된 예를 임의의 구체적인 배향(들)으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬"은 완전히 포화된(즉, 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는) 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예시적인 알킬 기에는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 3차 부틸, 펜틸, 헥실 등이 포함된다. 예로서, 명칭 "C1-C6 알킬"은 알킬 사슬 내에 1 내지 6개의 탄소 원자가 존재함을 나타내며, 즉 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0125] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬아미노"는 하나 이상의 수소 원자가 아미노 기로 대체된 알킬 기를 지칭하며, 여기서, 아미노 기는 $-NR_aR_b$ 기를 지칭하고, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, C3-C7 카르보사이클, C6-C10 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 및 5원 내지 10원 헤테로사이클로부

터 선택된다.

- [0126] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬아미도"는 하나 이상의 수소 원자가 C-아미도 기 또는 N-아미도 기로 대체된 알킬 기를 지칭한다. "C-아미도" 기는 $-C(=O)N(R_aR_b)$ 기를 지칭하며, 여기서 R_a 및 R_b 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클, 아르알킬, 또는 (헤테로알리사이클)알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. "N-아미도" 기는 $RC(=O)N(R_a)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_a 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클, 아르알킬, 또는 (헤테로알리사이클)알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 임의의 알킬아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0127] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬티오"는 RS-를 지칭하며, 여기서 R은 알킬이다. 알킬티오는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0128] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예시적인 알케닐 기에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등이 포함된다.
- [0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킨" 또는 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다.
- [0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환체로서 연결된 아릴 기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌 및 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 예에는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬, 및 나프틸알킬이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0131] 용어 "아릴"은 고리 골격 내에 탄소만을 함유하는 방향족 고리 또는 고리 시스템(즉, 2개의 인접한 탄소 원자를 공유하는 2개 이상의 융합된 고리)을 지칭한다. 아릴이 고리 시스템일 때, 시스템 내의 모든 고리는 방향족이다. 아릴 기는 6 내지 18개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 아릴 기의 예에는 페닐, 나프틸, 아줄레닐, 및 안트라세닐이 포함된다. 임의의 아릴은 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 탄소 이외의 원소(예를 들어, 질소, 산소, 황 등)를 고리 골격 내에 갖는 헤테로아릴일 수 있다.
- [0132] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "부착된"은 2개가 직접적으로 또는 간접적으로 서로 결합, 체결, 접착, 연결 또는 결속된 상태를 지칭한다. 예를 들어, 핵산은 작용화된 중합체에 공유 결합 또는 비공유 결합에 의해 부착될 수 있다. 공유 결합은 원자들 사이에 전자쌍을 공유하는 것을 특징으로 한다. 비공유 결합은 전자쌍의 공유를 수반하지 않는 물리적 결합이며, 예를 들어 수소 결합, 이온 결합, 반 데르 발스 힘, 친수성 상호작용 및 소수성 상호작용을 포함할 수 있다.
- [0133] "아지드" 또는 "아지도" 작용기는 $-N_3$ 를 지칭한다.
- [0134] "블록 공중합체"는 2개 이상의 단량체가 함께 클러스터링되어 반복 단위의 블록을 형성할 때 형성되는 공중합체이다. 각각의 블록은 인접한 블록들에 존재하지 않는 적어도 하나의 특징부를 가져야 한다. 블록 공중합체의 구체적인 예가 하기에 추가로 설명될 것이다.
- [0135] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "카르보사이클"은 고리 시스템 골격 내에 단지 탄소 원자만을 함유하는 비방향족 환형 고리 또는 고리 시스템을 의미한다. 카르보사이클이 고리 시스템인 경우에, 융합된, 가교된 또는 스피로-연결된 방식으로 2개 이상의 고리가 함께 결합될 수 있다. 고리 시스템 내의 적어도 하나의 고리가 방향족이 아니라면, 카르보사이클은 임의의 포화도를 가질 수 있다. 따라서, 카르보사이클에는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 사이클로알키닐이 포함된다. 카르보사이클 기는 3 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 카르보사이클 고리의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 2,3-다이하이드로-인텐, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 아다만틸, 및 스피로[4.4]노나닐이 포함된다. 임의의 카르보사이클은 고리 골격 내에 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클일 수 있다.
- [0136] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 완전히 포화된(이중 또는 삼중 결합이 없는) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리들은 융합된 방식으로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알킬 기는 고리(들) 내에 3 내지 10개의 원자를 함유할 수 있다. 일부 예에서, 사이클로알킬 기는 고리(들) 내에 3 내지 8개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 예시적인 사이클로알킬 기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥

실, 사이클로헥틸, 및 사이클로옥틸이 포함된다.

- [0137] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알케닐" 또는 "사이클로알켄"은 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 카르보사이클 고리 또는 고리 시스템을 의미하며, 여기서 고리 시스템 내의 고리는 방향족이 아니다. 예에는 사이클로헥세닐 또는 사이클로헥센 및 노르보르네닐 또는 노르보르넨이 포함된다.
- [0138] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬닐" 또는 "사이클로알킨"은 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 카르보사이클 고리 또는 고리 시스템을 의미하며, 여기서 고리 시스템 내의 고리는 방향족이 아니다. 예는 사이클로옥틸이다. 다른 예는 바이사이클로노닌이다.
- [0139] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "수지상 코어"는 하이드로젤의 중심을 지칭한다. 수지상 코어는 분지형, 그리고 일부 경우에는 트리형태 구조를 갖는 합성 중합체이다. 수지상 코어는 어디에든 2개의 아암(분지) 내지 30개의 아암을 가질 수 있다.
- [0140] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "침착"은 수동 또는 자동일 수 있는 임의의 적합한 적용 기술을 지칭하며, 일부 경우에 표면 특성의 개질을 초래한다. 일반적으로, 침착은 증착 기술, 코팅 기술, 그래프팅 기술 등을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 구체적인 예에는 화학 증착(CVD), 분무 코팅(예를 들어, 초음파 분무 코팅), 스핀 코팅, 덩크(dunk) 또는 딥(dip) 코팅, 닥터 블레이드 코팅, 퍼들 분배(puddle dispensing), 관류식(flow through) 코팅, 에어로졸 인쇄, 스크린 인쇄, 미세접촉 인쇄, 잉크젯 인쇄 등이 포함된다.
- [0141] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "함몰부"는 기재 또는 패턴화된 수지의 간극 영역(들)에 의해 적어도 부분적으로 둘러싸인 표면 개구를 갖는 기재 또는 패턴화된 수지 내의 별개의 오목한 특징부를 지칭한다. 함몰부는, 예로서 원형, 타원형, 정사각형, 다각형, 별 형상(임의의 개수의 꼭짓점을 가짐) 등을 비롯하여, 표면 내의 그의 개구에서 임의의 다양한 형상을 가질 수 있다. 표면과 직교하게 취해진 함몰부의 단면은 만곡형, 정사각형, 다각형, 쌍곡면, 원추형, 각진 형 등일 수 있다. 예로서, 함몰부는 웰(well) 또는 2개의 상호연결된 웰일 수 있다. 함몰부는 또한 리지(ridge), 스텝 특징부 등과 같은 더 복잡한 구조를 가질 수 있다.
- [0142] 용어 "각각"은 품목들의 집합과 관련하여 사용될 때, 집합 내의 개별 품목을 식별하도록 의도되지만, 반드시 집합 내의 모든 품목을 지칭하지는 않는다. 명시적 개시 또는 문맥이 명백히 달리 지시하면 예외들이 발생할 수 있다.
- [0143] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "플로우 셀"은 반응이 수행될 수 있는 챔버(예컨대, 유동 채널), 챔버로 시약(들)을 전달하기 위한 입구, 및 챔버로부터 시약(들)을 제거하기 위한 출구를 갖는 용기를 의미하고자 한다. 일부 예에서, 챔버는 챔버 내에서 일어나는 반응의 검출을 가능하게 한다. 예를 들어, 챔버는 어레이, 광학적으로 표지된 분자 등의 광학적 검출을 허용하는 하나 이상의 투명 표면을 포함할 수 있다.
- [0144] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "유동 채널" 또는 "채널"은 액체 샘플을 선택적으로 수용할 수 있는 2개의 접합된 구성요소들 사이에 한정되는 영역일 수 있다. 일부 예에서, 유동 채널은 패턴화된 또는 패턴화되지 않은 기재와 덮개 사이에 한정될 수 있어서, 패턴화된 수지 내에 한정된 하나 이상의 함몰부와 유체 연통할 수 있다. 유동 채널은 또한 함께 접합되는 2개의 패턴화된 또는 패턴화되지 않은 기재 표면들 사이에 한정될 수 있다.
- [0145] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원, 최대 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭, 및 트라이사이클릭 고리 시스템을 지칭하는데, 탄소 원자가 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께 상기 고리 시스템을 구성한다. 헤테로알리사이클릭 고리 시스템은 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템이 모든 고리에 걸쳐 발생하지는 않는 방식으로 위치된 하나 이상의 불포화 결합을 선택적으로 함유할 수 있다. 헤테로원자는 독립적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된다. 헤테로알리사이클릭 고리 시스템은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 작용기를 추가로 함유할 수 있어서, 이 정의에는 락탐, 락톤, 환형 이미드, 환형 티오이미드, 및 환형 카르바메이트와 같은 옥소-시스템 및 티오-시스템이 포함된다. 고리들은 융합된 방식으로 함께 결합될 수 있다. 부가적으로, 헤테로알리사이클릭 내의 임의의 질소가 4차화될 수 있다. 헤테로알리사이클 또는 헤테로알리사이클릭 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 그러한 "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클" 기의 예에는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이트올, 1,3-다이트올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트라이옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이속사졸린, 아이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리

돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폰사이드, 티아모르폴린 설폰, 및 이들의 벤조-융합된 유사체(예컨대, 벤즈이미다졸리딘, 테트라하이드로퀴놀린, 3,4- 메틸렌다이옥시페닐)가 포함된다.

[0146] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환체로서 연결된 헤테로아릴 기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 예에는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이속사졸릴알킬, 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 벤조-융합된 유사체가 포함된다.

[0147] "(헤테로알리사이클릭)알킬"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환체로서 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릭 기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릭)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로사이클 또는 헤테로사이클은 치환 또는 비치환될 수 있다. 예에는 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸, 및 (1,3-티아지난-4-일)메틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0148] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0149] 용어 "글리콜"은 말단기 $-(CH_2)_nOH$ 를 지칭하며, 여기서 n 은 2 내지 10의 범위이다. 구체적인 예로서, 글리콜은 에틸렌 글리콜 말단기 $-CH_2CH_2OH$, 프로필렌 글리콜 말단기 $-CH_2CH_2CH_2OH$, 또는 부틸렌 글리콜 말단기 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 일 수 있다.

[0150] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "간극 영역"은, 예컨대, 함몰부를 분리하는 기재, 패터화된 수지, 또는 다른 지지체의 영역을 지칭한다. 예를 들어, 간극 영역은 어레이의 하나의 함몰부를 어레이의 다른 함몰부로부터 분리할 수 있다. 서로 분리된 2개의 함몰부는 별개의 것일 수 있으며, 즉 서로 물리적 접촉이 결여된 것일 수 있다. 다수의 예에서, 간극 영역은 연속적인 반면, 함몰부는, 예를 들어, 달리 연속적인 표면에서 한정된 복수의 함몰부의 경우와 같이 별개의 것이다. 다른 예에서, 간극 영역 및 특징부는, 예를 들어 각각의 간극 영역에 의해 분리된 복수의 트렌치의 경우와 같이 별개의 것이다. 간극 영역에 의해 제공되는 분리는 부분적인 또는 완전한 분리일 수 있다. 간극 영역은 표면에서 한정된 함몰부의 표면 재료와는 상이한 표면 재료를 가질 수 있다. 예를 들어, 함몰부는 중합체 및 그 안에 놓인 제1 프라이머를 가질 수 있고, 간극 영역은 중합체 및 그 상에 놓인 제2 프라이머를 가질 수 있다. 다른 예의 경우, 어레이의 함몰부는 그 내에 비드를 가질 수 있는 반면, 간극 영역은 그 상에 비드를 갖지 않는다.

[0151] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "뉴클레오타이드"는 질소 함유 헤테로사이클릭 염기, 당, 및 하나 이상의 포스페이트 기를 포함한다. 뉴클레오타이드는 핵산 서열의 단량체 단위이다. 리보핵산 RNA에서, 당은 리보스이고, 데옥시리보핵산 DNA에서, 당은 데옥시리보스, 즉 리보스의 2' 위치에 존재하는 하이드록실 기가 결여된 당이다. 질소 함유 헤테로사이클릭 염기(즉, 핵염기)는 퓨린 염기 또는 피리미딘 염기일 수 있다. 퓨린 염기는 아데닌(A) 및 구아닌(G), 그리고 이들의 변형된 유도체 또는 유사체를 포함한다. 피리미딘 염기는 시토신(C), 티민(T), 및 우라실(U), 그리고 이들의 변형된 유도체 또는 유사체를 포함한다. 데옥시리보스의 C-1 원자는 피리미딘의 N-1 또는 퓨린의 N-9에 결합된다. 핵산 유사체는 포스페이트 골격, 당, 또는 핵염기 중 임의의 것이 변경된 것일 수 있다. 핵산 유사체의 예에는, 예를 들어, 유니버설 염기 또는 포스페이트-당 골격 유사체, 예컨대 펩티드 핵산(PNA)이 포함된다.

[0152] "패터화된 수지"는 그 안에 한정된 함몰부를 가질 수 있는 임의의 중합체를 지칭한다. 수지 및 수지를 패터화하기 위한 기술의 구체적인 예가 본 명세서에서 추가로 설명될 것이다.

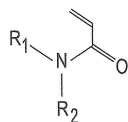
[0153] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "프라이머"는 단일 가닥 핵산 서열(예컨대, 단일 가닥 DNA 또는 단일 가닥 RNA)로서 정의된다. 본 명세서에서 증폭 프라이머로 지칭되는 일부 프라이머는 주형 증폭 및 클러스터 생성을 위한 시작점으로서의 역할을 한다. 본 명세서에서 서열분석 프라이머로 지칭되는 다른 프라이머는 DNA 또는 RNA 합성을 위한 시작점으로서의 역할을 한다. 프라이머의 5' 말단은 중합체의 작용기 또는 비드 표면과의 커플링 반응을 허용하도록 변형될 수 있다. 프라이머 길이는 임의의 수의 염기 길이일 수 있으며, 다양한 비-천연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 예에서, 서열분석 프라이머는 10 내지 60개의 염기, 또는 20 내지 40개의 염기의 범위의 짧은 가닥이다.

[0154] 용어 "기재"는 플로우 셀의 다양한 성분(예를 들어, 하이드로겔, 프라이머(들) 등)이 첨가될 수 있는 구조체를 지칭한다. 기재는 웨이퍼, 패널, 직사각형 시트, 다이, 또는 임의의 다른 적합한 구성일 수 있다. 기재는 일반적으로 강성이고 수성 액체에 불용성이다. 기재는, 함몰부를 변형시키는 데 사용되거나 함몰부 내에 존재하

는 화학 물질에 대해 불활성일 수 있다. 예를 들어, 기재는 중합체를 형성하거나, 프라이머(들)를 부착하는 등에 사용되는 화학 물질에 대해 불활성일 수 있다. 기재는 단층 구조 또는 다층 구조(예를 들어, 지지체 및 지지체 상의 패턴화된 수지를 포함함)일 수 있다. 적합한 기재의 예가 본 명세서에서 추가로 설명될 것이다.

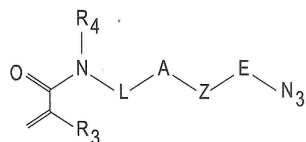
[0155] 다중-아암 중합체성 하이드로겔

[0156] 본 명세서에 기술된 하이드로겔의 하나의 예는 다중-아암 중합체성 하이드로겔이다. 다중-아암 중합체성 하이드로겔은 2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 수지상 코어; 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제1 아크릴아미드 단량체:



[0157]

[0158] (여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티올, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 수지상 코어의 각각의 아암 내에 혼입되며 하기 구조를 갖는 제2 아크릴아미드 단량체:



[0159]

[0160] (여기서, R_3 은 수소 또는 알킬이고; R_4 는 수소 또는 알킬이고; L은 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 원자 내지 20개의 원자의 선형 사슬, 및 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적



인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조  를 갖는 N 치환된 아미드이며, R_5 는 수소 또는 알킬이고; E는 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 원자 내지 4개의 원자의 선형 사슬이며 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임)를 포함한다.

[0161] 다중-아암 중합체성 하이드로겔은 2개의 아암 내지 30개의 아암을 갖는 다중-아암 성분의 각각의 아암 내에 공 중합체를 혼입함으로써 제조될 수 있으며, 공중합체는 제1 아크릴아미드 단량체 및 제2 아크릴아미드 단량체를 포함한다. 다중-아암 성분 내로의 아크릴아미드 단량체의 혼입은 통계적, 랜덤적, 교호적, 또는 블록일 수 있다. 다중-아암 성분 내로의 아크릴아미드 단량체의 혼입은 가역성 부가-단편화 사슬 이동(RAFT) 중합, 원자 이동 라디칼 중합(ATRP), RAFT 또는 ATRP와 조합된 니트록사이드 매개 라디칼(NMP) 중합, 추가 가교결합 단계를 갖는 NMP, 코발트-매개 중합, 기 이동 중합(GTP), 개환 중합(ROP), 또는 직접적으로 또는 간접적으로 다중-아암 구조를 산출하는 임의의 다른 중합 공정 및 각각의 아암 내로의 아크릴아미드 단량체 혼입(통계적으로, 랜덤으로, 교호적으로, 또는 블록으로)을 포함하는 다양한 기술에 의해 달성될 수 있다. 간접적인 공정의 하나의 예로서, NMP에 이어서 RAFT 중합이 뒤따를 수 있다.

[0162] 도 1a는 하이드로겔의 하나의 예를 생성하기 위한 RAFT 중합의 예를 도시하며, 하이드로겔은 이러한 예에서 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)이다.

[0163] 도 1a에 나타나 있는 예에서, 수지상 코어(12)는 중심 분자/화합물(13) 및 중심 분자/화합물(13)로부터 연장되는 아암(14)(또는 분지)을 포함한다. 수지상 코어(12)는 중합체 구조에서의 한정된 아암 길이 및 중합체 구조들 사이에서의 적어도 실질적으로 균일한 아암 길이를 야기하는 제어된 중합 메커니즘을 가능하게 하는 임의의 다작용성 성분일 수 있다. 예에서, 수지상 코어(12)의 아암들은 서로 동일하다.

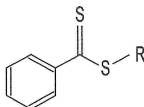
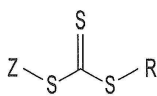
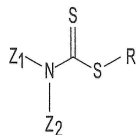
[0164] 수지상 코어(12)의 중심 분자/화합물(13)은 임의의 다작용성 분자, 예컨대 매크로사이클(예를 들어, 사이클로헥스트린, 포르피린 등), 연장된 파이-시스템(예를 들어, 페닐렌, 풀러렌 등), 금속-리간드 착물, 중합체성 코어 동일 수 있다. 수지상 코어(12)의 중심 분자/화합물(13)의 일부 구체적인 예에는 페닐 기, 벤조산, 펜타에리트

리튬, 포스파젠 기 등이 포함된다.

[0165] 언급된 바와 같이, 수지상 코어(12)는 중심 분자/화합물(13)로부터 연장되는 아암(14)을 포함한다.

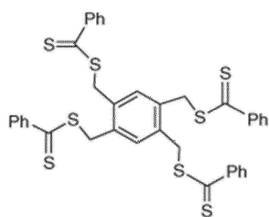
[0166] 하나의 예에서, 수지상 코어(12)는 각각의 아암(12) 내에 티오펜카르보닐티오 기를 함유하며, 따라서 가역성 부가-단편화 사슬 이동체(RAFT제)이다. 수지상 코어(12)의 이러한 예는 2개의 아암 내지 30개의 아암을 가질 수 있으며, 이들 각각은 각각의 아암의 말단에 또는 그 부근에 티오펜카르보닐티오 기를 포함한다. 일부 예에서, 티오펜카르보닐티오 기를 포함하는 수지상 코어(12)는 2개의 아암, 3개의 아암, 4개의 아암, 6개의 아암, 또는 8개의 아암을 갖는다.

[0167] 각각의 RAFT제는 중합 반응 동역학 및 구조 제어 정도에 영향을 미치는 치환체 R 및 Z를 갖는 티오펜카르보닐티오 기(S=C-S)를 포함한다. 예로서, 수지상 코어(12)의 각각의 아암(14) 내의 티오펜카르보닐티오 기는 다이티오벤조

에이트: , 트라이티오카르보네이트: , 및 다이티오카르바메이트: 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 도 1a에 나타나 있는 수지상 코어(12)는 각각의 아암(14) 내에 트라이티오카르보네이트 기를 포함한다.

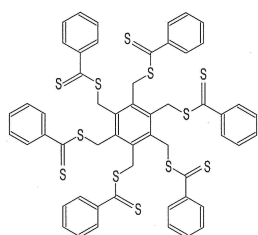
[0168] RAFT제 내의 R-기는 자유 라디칼 이탈기이며, Z-기(들)는 C=S 결합 반응성을 제어하고 라디칼 부가 및 단편화의 속도에 영향을 미친다.

[0169] 일부 예에서, 각각의 아암(14) 내에 티오펜카르보닐티오 기를 포함하는 수지상 코어(12)는 R-기 구성을 가지며, 여기서 중심 분자(13)는 사슬 이동 공정 시에 이탈기이다. R-기 RAFT제 구성을 갖는 수지상 코어의 2가지 예는 다음과 같다:



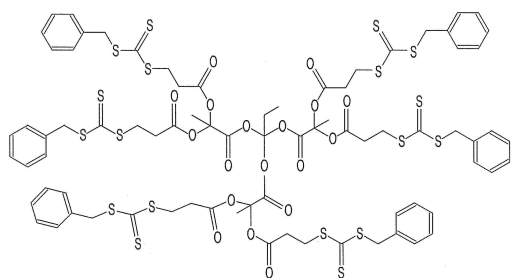
[0170]

[0171] (여기서, Ph는 페닐 기, 및



[0172] 임).

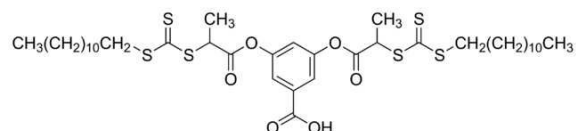
[0173] 다른 예에서, 각각의 아암(14) 내에 티오펜카르보닐티오 기를 포함하는 수지상 코어(12)는 Z-기 구성을 갖는다. 이러한 예에서, 반응성 중합체 아암(14)은 성장 동안 중심 분자/화합물(13)로부터 분리되고, 사슬 이동을 겪도록, 다시 중심 분자/화합물(13)에서 반응한다. Z-기 RAFT 구성을 갖는 수지상 코어의 하나의 예는 다음과 같다:



[0174]

[0175]

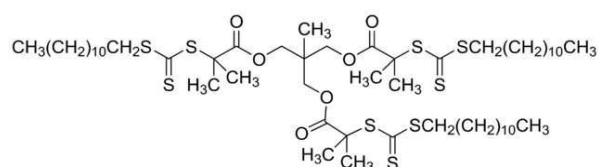
예에서, 각각의 아암(14) 내에 티오펜티오 카르보닐티오 기를 포함하는 수지상 코어(12)는 3,5-비스(2-도데실티오펜티오 카르보노티오일티오-1-옥소프로폭시)벤조산:



[0176]

[0177]

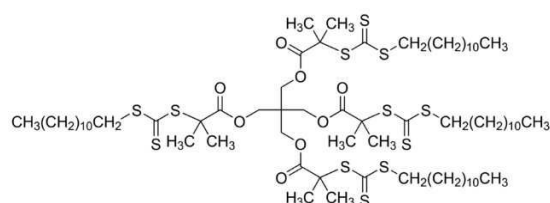
(2-아암 수지상 코어의 예); 1,1,1-트리스[(도데실티오펜티오 카르보노티오일티오)-2-메틸프로피오네이트]에탄:



[0178]

[0179]

(3-아암 수지상 코어의 예); 및 펜타에리트리톨 테트라키스[2-(도데실티오펜티오 카르보노티오일티오)-2-메틸프로피오네이트]:



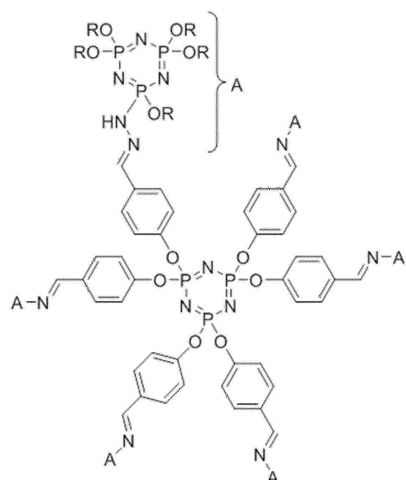
[0180]

[0181]

(4-아암 수지상 코어의 예)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0182]

중심 분자/화합물(13)로서 포스파젠 고리를 포함하는 수지상 코어(12)의 예는 다음과 같다:



[0183]

[0184]

(여기서, 각각의 R은 트라이티오펜티오 카르보닐 기임). 이는 30개의 아암을 포함하는 수지상 코어(12)의 하나의 예이다.

[0185]

각각의 아암(14) 내에 티오펜티오 카르보닐티오 기를 포함하는 수지상 코어(12)의 또 다른 예는 아크릴아미드와 가교결

합제로서의 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드)(BisAM)와 3-(((벤질티오)카르보노티오일)티오)프로판산의 RAFT 중합 후에 상이한 수준의 아크릴아미드를 사용한 사슬 연장을 통해 생성될 수 있다.

[0186] 다른 예에서, 수지상 코어(12)는 각각의 아암(14) 내에 원자 이동 라디칼 중합(ATRP) 개시제를 포함한다. 이러한 예시적인 수지상 코어(12)는 2개의 아암 내지 30개의 아암을 가질 수 있으며, 이들 각각은 각각의 아암(14)의 단부에 또는 그 부근에 ATRP 개시제를 포함한다. 일부 예에서, ATRP 개시제를 포함하는 수지상 코어는 2개의 아암, 3개의 아암, 4개의 아암, 6개의 아암, 또는 8개의 아암을 갖는다.

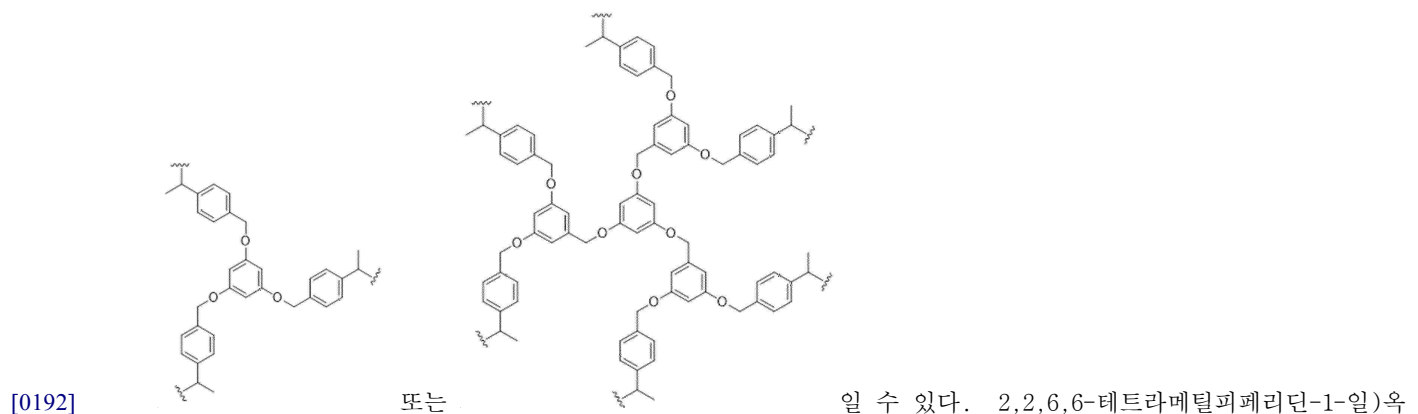
[0187] 일부 예에서, 원자 이동 라디칼 중합(ATRP) 개시제를 포함하는 수지상 코어(12)는 다작용성 개시제이다. 이러한 예에서, 수지상 코어(12)는 비스[2-(2'-브로모아이소부티릴옥시)에틸]다이설파이드, 2-브로모아이소부티르산 무수물, 에틸렌 비스(2-브로모아이소부티레이트), 펜타에리트리톨 테트라키스(2-브로모아이소부티레이트), 다이펜타에리트리톨 헥사키스(2-브로모아이소부티레이트), 및 1,1,1-트리스(2-브로모아이소부티릴옥시메틸)에탄으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

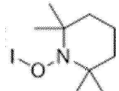
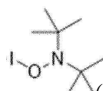
[0188] 다른 예에서, 1작용성 개시제는 비-ATRP 다작용성 중심 분자에 부착되어, 각각의 아암 내에 원자 이동 라디칼 중합(ATRP) 개시제를 포함하는 수지상 코어(12)를 생성한다. 비-ATRP 다작용성 중심 분자는 본 명세서에 기술된 다작용성 중심 분자(13)의 임의의 예일 수 있다.

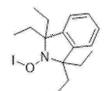
[0189] ATRP 모노-개시제의 예에는 2-아지도에틸 2-브로모아이소부티레이트, (다양한 분자량의) 폴리(에틸렌 글리콜) 메틸 에테르 2-브로모아이소부티레이트, 2-(2-브로모아이소부티릴옥시)에틸 메타크릴레이트, 도데실 2-브로모아이소부티레이트, 2-하이드록시에틸 2-브로모아이소부티레이트, 1-(프탈이미도메틸) 2-브로모아이소부티레이트, 프로파르길 2-브로모아이소부티레이트 등이 포함된다. 이들 모노-개시제는 본 명세서에 개시된 중심 분자/화합물(13)의 임의의 예에 부착되어, 각각의 아암 내에 원자 이동 라디칼 중합(ATRP) 개시제를 포함하는 수지상 코어(12)를 형성할 수 있다.

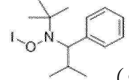
[0190] 또 다른 예에서, 수지상 코어(12)는 각각의 아암(14) 내에 니트록사이드(아미노옥실) 매개 중합(NMP) 개시제를 포함한다. 이러한 예시적인 수지상 코어는 2개의 아암 내지 30개의 아암을 가질 수 있으며, 이들 각각은 각각의 아암(14)의 단부에 또는 그 부근에 NMP 개시제를 포함한다. 일부 예에서, NMP 개시제를 포함하는 수지상 코어는 2개의 아암, 3개의 아암, 4개의 아암, 6개의 아암, 또는 8개의 아암을 갖는다.

[0191] 일부 예에서, NMP 개시제를 포함하는 수지상 코어(12)는 다작용성 개시제이다. 예로서, 다작용성 개시제(I)는

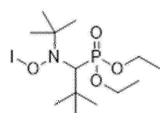


실(TEMPO):  (여기서, I는 다작용성 개시제임), 다이-*t*-부틸 니트록사이드:  (여기서, I는 다

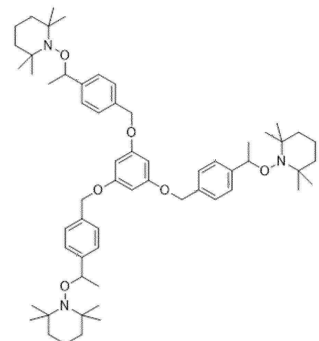
작용성 개시제임), 1,1,3,3-테트라에틸아이소인돌린-N-옥실 테트라에틸아이소인돌린 니트록사이드:  (여

기서, I는 다작용성 개시제임), 2,2,5-트라이메틸-4-페닐-3-아자헥산-3-니트록사이드(TIPNO):  (여기

서, I는 다작용성 개시제임), N-tert-부틸-N-[1-다이에틸포스포노-(2,2-다이메틸프로필)]니트록사이드(SG1):



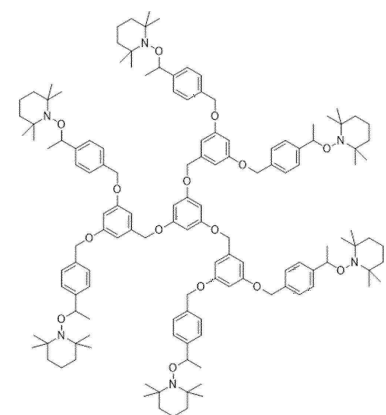
(여기서, I는 다작용성 개시제임)와 같이, 상기한 니트록사이드 말단기(들)가 이러한 개시제의 각각의 아암에 부착될 수 있다. 예에서, 수지상 코어(12)는 1,3,5-트리스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤젠:



[0193]

[0194]

및 1,3,5-트리스((3,5-비스((4-(1-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시)에틸)벤질)옥시)벤질)옥시)벤젠:

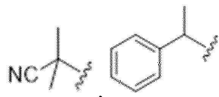
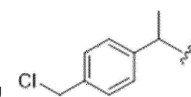


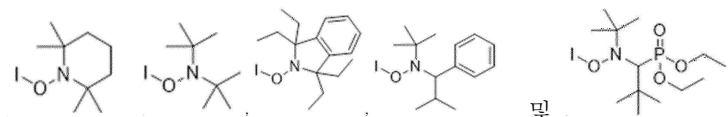
[0195]

으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

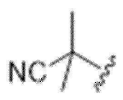
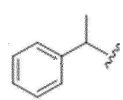
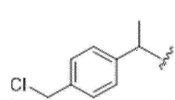
[0196]

다른 예에서, 복수의 1작용성 NMP 개시제는 비-NMP 다작용성 중심 분자에 부착되어 각각의 아암 내에 NMP 개시제를 포함하는 수지상 코어(12)를 생성한다. 비-NMP 다작용성 중심 분자는 본 명세서에 기술된 다작용성 중심

분자(13)의 임의의 예일 수 있다. NMP 모노-개시제의 예에는 , 및 가 포함된다. 본 명세서에 기술된 임의의 니트록사이드 말단 기(들)가 NMP 모노-개시제에 부착될 수 있음이 이해되어야 한다. 예에서, 비-NMP 다작용성 중심 분자에 부착된 복수의 니트록사이드 매개된 중합 모노-개시제 각각은:



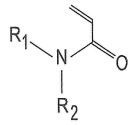
로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가지

며; 여기서, I는 , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 임의의 이러한 모노-개시제는 본 명세서에 개시된 중심 분자/화합물(13)의 임의의 예에 부착되어, 각각의 아암 내에 NMP 개시제를 포함하는 수지상 코어(12)를 형성할 수 있다.

[0197]

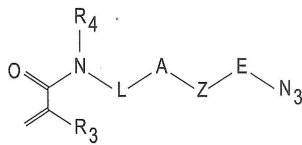
수지상 코어(12)의 몇몇 예가 기술되었지만, 수지상 코어(12)의 구조는 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)을 생성하는 데 사용될 중합 공정에 따라 좌우될 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 티오카르보닐티오 기-함유 수지상 코어(12)는 RAFT 중합에 사용될 수 있는 반면, ATRP 개시제-함유 수지상 코어(12)는 ATRP에 사용될 수 있고, NMP 개시제-함유 수지상 코어(12)는 NMP에 사용될 수 있다. 다른 수지상 코어(12)가 제조 또는 입수될 수 있고, ROP 등과 같은 다른 중합 공정에서 사용될 수 있다.

[0198] 본 명세서에 개시된 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 예에서, 제1 아크릴아미드 단량체(16) 및 제2 아크릴아미드 단량체(18)가 수지상 코어(12)의 아암(14) 내에 혼입된다.



[0199] 제1 아크릴아미드 단량체(16)는 구조: 를 가지며, 여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 알킬, 알킬아미노, 알킬아미도, 알킬티올, 아릴, 글리콜, 및 이들의 선택적으로 치환된 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된다. R₁ 및 R₂는 아암(14)에 더 소수성인 골격을 제공하도록 선택된다. R₁ 및 R₂ 기는 중합체 가닥들 사이에 수소 결합을 형성할 수 없으며; 이는 하류 서열분석 작업에 유해한 영향을 주지 않고서 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 건식 저장 능력을 증가시키는 데 도움이 될 수 있다. 하나의 예에서, 제1 아크릴아미드 단량체(16)는 N,N-다이메틸아크릴아미드이다.

[0200] 제2 아크릴아미드 단량체(18)는 하기 구조를 갖는다:



[0201]

[0202] (여기서, R₃은 수소 또는 알킬이고; R₄는 수소 또는 알킬이고; L은 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 원자 내지 20개의 원자의 선형 사슬, 및 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적



인 치환체를 포함하는 연결기이고; A는 구조 를 갖는 N 치환된 아미드이며, R₅는 수소 또는 알킬이고; E는 탄소, 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 원자 내지 4개의 원자의 선형 사슬이며 사슬 내의 탄소 원자 및 임의의 질소 원자 상의 선택적인 치환체를 갖고; Z는 선택적인 질소 함유 헤테로사이클임).

[0203] 제2 아크릴아미드 단량체(18)의 아지드 기는 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 가교결합에 참여할 수 있고, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)을, 예를 들어 플로우 셀의 표면에 부착시킬 수 있고(예를 들어, 도 2a 참조), 프라이머를 부착시킬 수 있다(예를 들어, 도 2b 및 도 2c 참조).

[0204] R₃ 및/또는 R₄가 알킬인 경우, 탄소수는 1 내지 6 또는 1 내지 4의 범위일 수 있다.

[0205] 제2 아크릴아미드 단량체(18)에서, E는 선택적으로 치환된 C1-C4 알킬렌일 수 있으며, 각각의 탄소는 예를 들어 C1-C4 알킬, -OH, -OC1-C4 알킬 또는 =O로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 예로서, E는 비치환된 C1-C4 알킬렌, 예를 들어 CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃ 또는 (CH₂)₄일 수 있다.

[0206] 다른 예에서, E는 에테르, 에스테르 또는 아미드를 포함할 수 있다. 예를 들어, E는 -CH₂CH₂OCH₂-, -COCNHCH₂- 또는 -CH₂COOCH₂-를 포함할 수 있다.

[0207] 제2 아크릴아미드 단량체(18)에서, L은 -C2-C20 알킬렌- 또는 3 내지 20개의 원자의 선형 헤테로알킬렌인 선형 사슬을 포함하는 연결기일 수 있으며, 각각은 -C1-C4 알킬, -OH, -OC1-C4 알킬, 또는 =O로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. L은 하나 이상의 -C1-C4 알킬, -OH, -OC1-C4 알킬, 또는 =O 치환체로 선택적으로 치환된 -C2-C6 알킬렌-인 선형 사슬을 갖는 연결기일 수 있다. L은 비치환된 -C2-C6 알킬렌-(또한 -(CH₂)₂₋₆-으로 도시됨)일 수 있으며, 예를 들어 L은 비치환된 -C3-C4 알킬렌-, 예를 들어 -(CH₂)₃- 또는 -(CH₂)₄-일 수 있다.

[0208] 다른 예에서, L은 -C1-C4 알킬, -OH, -OC1-C4 알킬, 또는 =O로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 3 내지 20개의 원자의 선형 헤테로알킬렌인 선형 사슬을 포함하는 연결기일 수 있다. L은 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. L은 -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_x-OCH₂CH₂-일 수 있으며, 여기서, x는 0 내지 10이다. 하나의 예에서, x는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. L은 하나 이상의 아미드 기를 포함할 수

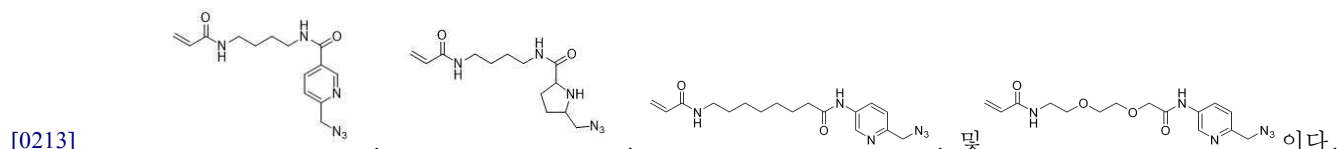
있다. 예를 들어, L은 -C2-C6 알킬-NHC(O)-C2-C6 알킬-일 수 있거나, L은 $-(CH_2)_2-NHC(O)-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-NHC(O)-(CH_2)_2-$ 일 수 있다. L은 하나 이상의 천연 또는 비천연 아미노산을 포함할 수 있으며, 예를 들어 L은 글리신, 알라닌, 발린, 아이소류신, 류신, 라이신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 아스파라긴 또는 글루타민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, L은 1, 2, 또는 3개의 아미노산 단위를 포함할 수 있다.

[0209] 제2 아크릴아미드 단량체(18)에서, N 치환된 아미드 A는 2개의 가능한 구성으로 L 및 Z에 결합될 수 있으며, 예를 들어, A의 카르보닐 탄소는 L에 결합될 수 있고 A의 아미드 질소는 Z에 결합될 수 있다. 대안적으로, A의 카르보닐 탄소는 Z에 결합될 수 있고 A의 아미드 질소는 L에 결합될 수 있다.

[0210] 제2 아크릴아미드 단량체(18)에서, Z는 5 내지 10개의 고리 구성원(5 내지 10개의 원자)을 갖는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 5 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 포함할 수 있으며, 여기서 고리 구성원은 헤테로사이클릭 고리의 골격을 형성하는 원자이다. Z는 단일 환형 구조 또는 둘 이상의 고리 시스템을 포함하는 융합된 구조를 포함할 수 있다. 단일 환형 구조의 경우에, Z는 5 또는 6개의 고리 구성원을 포함할 수 있으며, 예컨대, Z는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리일 수 있다. 융합된 구조의 경우에, Z는 9 또는 10개의 고리 구성원을 포함할 수 있다. 질소 함유 헤테로사이클은 하나 초과와 헤테로원자, 예를 들어 하나 이상의 추가 질소 헤테로원자, 또는 하나 이상의 산소 헤테로원자, 또는 하나 이상의 황 헤테로원자, 또는 그러한 헤테로원자들의 임의의 적합한 조합을 포함할 수 있다. 질소 함유 헤테로사이클은 방향족, 예를 들어 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐일 수 있다. 질소 함유 헤테로사이클은 지방족, 예를 들어 사이클로알킬일 수 있다. 지방족 질소 함유 헤테로사이클은 포화될 수 있거나, 또는 방향족이 아니면서 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 하나의 예에서, 지방족 질소 함유 헤테로사이클은 피롤리디닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐일 수 있다.

[0211] 제2 아크릴아미드 단량체(18)(도 1a에 나타나 있는 바와 같으며, Z를 포함하지 않음)의 하나의 예는 아지도 아세트아미도 펜틸 아크릴아미드, 및 구체적으로 N-(5-아지도아세트아미드펜틸)아크릴아미드이다. N-(5-아지도아세트아미드펜틸) 아크릴아미드의 변이체가 또한 사용될 수 있으며, 예를 들어, 알킬 사슬 $-(CH_2)_n$ 는 1 내지 20개의 범위일 수 있고/있거나, $-(CH_2)_n$ 의 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0212] Z를 포함하는 제2 아크릴아미드 단량체(18)의 일부 다른 예는



[0214] 도 1a에 나타나 있는 예에서, 아크릴아미드 단량체(16, 18)의 혼합물은 다중-아암 성분(예컨대, 수지상 코어(12))의 존재 하에 중합된다. 이러한 예에서, 다중-아암 성분은 4개의 트라이티오카르보네이트 기를 함유하는 4-아암 RAFT제이며, 제1 아크릴아미드 단량체(16)는 N,N-다이메틸아크릴아미드이고, 제2 아크릴아미드 단량체는 아지도 아세트아미도 펜틸 아크릴아미드(18)이다.

[0215] 단량체(16, 18)의 혼합물은 물 및 공용매(예컨대, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 다이메틸 포름아미드(DMF), 다이메틸 설펍사이드(DMSO), 아세트니트릴(MeCN), 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 아이소프로필 알코올(IPA), 다이옥산, 아세톤, 다이메틸아세트아미드(DMAc) 등)를 포함할 수 있다. 혼합물은 또한 pH의 바람직하지 않은 변화를 적어도 실질적으로 방지하기 위하여 완충제를 포함할 수 있다. 혼합물의 pH는 산성(7 미만)일 수 있다. 적합한 완충제의 예에는 TRIS(트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 또는 트라이즈마(Trizma)(등록상표)), 비스-트리스 메탄 완충제, ADA 완충제(쓰비터이온성 완충제), MES(2-에탄설폰산), MOPS(3-(N-모르폴리노)프로판설폰산), 또는 다른 산성 완충제가 포함된다.

[0216] 중합 반응은 약 50℃ 내지 약 80℃의 범위의 온도에서 약 1 시간 내지 약 48시간의 범위의 시간 동안 일어날 수 있다. 아조비스아이소부티로니트릴 또는 2,2'-아조비스[2-(2-이미다졸린-2-일)프로판]다이하이드로클로라이드(한 가지 구매가능한 예는 후지필름(FujiFilm)으로부터의 VA-044임)와 같은 아조 개시제를 포함하는 개시제가 또한 혼합물에 포함될 수 있다.

[0217] 일부 예에서, 도 1a에 도시된 공정은 아크릴아미드 단량체(16, 18)를 각각의 아암(14) 내에 랜덤하게 혼입하지만, 다른 단량체 혼입 시나리오(예를 들어, 통계, 교호 등)가 가능하다. 랜덤 혼입은 각각의 단량체(16 및/또

는 18)의 일부 블록을 생성할 수 있다. 이와 같이, 하나의 예에서, 제1 아크릴아미드 단량체(16) 및 제2 아크릴아미드 단량체(18)는 수지상 코어(12)의 각각의 아암(14) 내에 랜덤 공중합체를 형성한다. 단량체(16) 대 단량체(18)의 몰비는 약 5:95 내지 약 1:50, 또는 약 5:95 내지 약 50:1의 범위일 수 있다.

[0218] 다른 예에서, 아크릴아미드 단량체(16, 18)는 제어된 블록으로 각각의 아암(14) 내에 혼입될 수 있다. 이러한 예에서, 블록 공중합체는 다중-아암 성분(예를 들어, 수지상 코어(12))의 존재 하에 형성될 수 있다. 이러한 방법의 하나의 예는 다중-아암 성분(예컨대, 수지상 코어(12))의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체(16)를 갖는 제1 블록을 중합하여 (각각의 아암(14) 내에 제1 블록을 포함하는) 개질된 다중-아암 성분을 형성하는 단계; 및 이어서, 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 제2 아크릴아미드 단량체(18)를 갖는 제2 블록을 중합하여 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)(이는 각각의 아암(14) 내에 둘 모두의 블록을 포함함)의 예를 형성하는 단계를 포함한다. 이러한 방법의 다른 예는 다중-아암 성분(예컨대, 수지상 코어(12))의 존재 하에 제2 아크릴아미드 단량체(18)를 갖는 제1 블록을 중합하여 (각각의 아암(14) 내에 제1 블록을 포함하는) 개질된 다중-아암 성분을 형성하는 단계; 및 이어서, 개질된 다중-아암 성분의 존재 하에 제1 아크릴아미드 단량체(16)를 갖는 제2 블록을 중합하여 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)(이는 각각의 아암(14) 내에 둘 모두의 블록을 포함함)의 예를 형성하는 단계를 포함한다. 이러한 예에서, 제1 아크릴아미드 단량체(16) 및 제2 아크릴아미드 단량체(18)는 수지상 코어(12)의 각각의 아암(14) 내에 블록 공중합체를 형성한다.

[0219] 또 다른 예에서, 다른 블록이 블록 공중합체에 첨가될 수 있다. 이 블록은 다른 블록에는 이용되지 않은 단량체 단위를 포함할 수 있다. 일 예에서, 생성된 블록 공중합체는 삼중-블록 공중합체이다.

[0220] 또 다른 예에서, 아크릴아미드 단량체(16, 18)는 통계적으로 각각의 아암(14)에 혼입될 수 있으며, 여기서 단량체 단위의 순차적 분포는 공지된 통계 법칙을 따른다.

[0221] 또 추가의 예에서, 아크릴아미드 단량체(16, 18)는 길이를 따라 교번하도록 각각의 아암(14)에 혼입될 수 있다.

[0222] 또 다른 예에서, 단백질 및/또는 나노입자 및/또는 다른 중합체가 수지상 코어(12)의 각각의 아암(14)의 말단에 컨쥬게이션될 수 있다. 이러한 단위는 단량체 단위와 공중합될 수 있거나, 또는 중합 후에 도입될 수 있다.

[0223] 도 1a에서 반복되는 "n" 및 "m" 특징부의 배열은 대표적인 것이며, 단량체 서브유닛(16, 18)은 임의의 순서로 (랜덤하게, 통계적으로, 교호 단위로, 블록 공중합체로 등) 존재할 수 있음이 이해되어야 한다. 예에서, n은 1 내지 2,500 범위의 정수이고, m은 1 내지 2,500 범위의 정수이다. 다른 예에서, n + m은 2 내지 5,000 범위의 정수이다.

[0224] 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)을 포함하는, 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 임의의 예는 중합체 분자당 단일 가교결합을 포함할 수 있다.

[0225] 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)을 포함하는, 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 임의의 예의 분자량은, 적어도 부분적으로는, 출발 재료 및 전환 백분율에 따라 달라질 수 있다. 하나의 예로서, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 분자량은 약 850,000 g/mol이다.

[0226] 다른 예에서, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 중합체 말단기는 절단되어, 아암이 적합한 말단기로 캡핑된 채로 남을 수 있다. 절단은 임의의 적합한 공정, 예컨대 과산화물과의 반응(알코올 말단기를 생성함), 아자이드와의 반응, 라디칼 유도 말단기 제거, UV 유도 제거, 산화-유도 제거, 또는 임의의 다른 적합한 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 도 1b 및 도 1c는, 도 1a에 나타나 있는 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 중합체 말단기가 절단되어 있으며 아암이 상이한 말단기로 캡핑되어 있는 2가지 예를 도시한다.

[0227] 플로우 셀

[0228] 본 명세서에 개시된 하이드로겔은 플로우 셀(20)에 사용될 수 있으며, 그 예가 도 2a에 도시되어 있다. 플로우 셀(20)은 기재(22) 및 기재(22) 상의 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)을 포함한다.

[0229] 기재(22)는 단일 층/재료일 수 있다. 적합한 단일 층 기재의 예에는 예폭시 실록산, 유리 및 개질된 또는 기능화된 유리, 플라스틱(아크릴, 폴리스티렌 및 스티렌과 다른 재료의 공중합체, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리부틸렌, 폴리우레탄, 폴리테트라플루오로에틸렌(예컨대, 케무어스(Chemours)로부터의 테플론(TEFLON)(등록상표)), 환형 올레핀/사이클로-올레핀 중합체(COP)(예컨대, 제온(Zeon)으로부터의 제오노르(ZEONOR)(등록상표)), 폴리아미드 등을 포함), 나일론(폴리아미드), 세라믹/세라믹 산화물, 실리카, 용융 실리카, 또는 실리카계 재료, 규산알루미늄, 규소 및 개질된 규소(예컨대, 붕소 도핑된 p+ 규소), 질화규소(Si₃N₄), 산화규소(SiO₂), 오

산화탄탈럼(Ta_2O_5) 또는 다른 산화탄탈럼(들)(TaO_x), 산화하프늄(HfO_2), 탄소, 금속, 무기 유리 등이 포함된다. 기재(22)는 또한 다층 구조일 수 있다. 다층 구조의 일부 예는 산화탄탈럼 또는 다른 세라믹 산화물의 코팅 층이 표면에 있는 유리 또는 규소를 포함한다. 다층 구조의 다른 예는 패터화된 수지가 상부에 있는 하부 지지체(예컨대, 유리 또는 규소)를 포함한다. 다층 기재의 또 다른 예는 SOI(silicon-on-insulator) 기재를 포함할 수 있다.

[0230] 예에서, 기재(22)는 약 2 mm 내지 약 300 mm 범위의 직경, 또는 최대 약 10 피트(약 3 미터)의 최대 치수를 갖는 직사각형 시트 또는 패넌을 가질 수 있다. 예에서, 기재(22)는 직경이 약 200 mm 내지 약 300 mm의 범위인 웨이퍼이다. 다른 예에서, 기재(22)는 폭이 약 0.1 mm 내지 약 10 mm인 다이이다. 예시적인 치수가 제공되었지만, 임의의 적합한 치수를 갖는 기재(22)가 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 다른 예의 경우, 300 mm 원형 웨이퍼보다 큰 표면적을 갖는 직사각형 지지체인 패넌이 사용될 수 있다.

[0231] 도 2a에 도시된 예에서, 플로우 셀(20)은 유동 채널(24)을 포함한다. 몇몇 유동 채널(24)이 도시되어 있지만, 임의의 개수의 채널(24)이 플로우 셀(20) 내에 포함될 수 있음이 이해되어야 한다(예컨대, 단일 채널(24), 4개의 채널(24) 등). 각각의 유동 채널(24)은 2개의 접합된 구성요소(예를 들어, 기재(22)와 덮개 또는 2개의 기재(22)) 사이에 한정되는 영역이며, 이는 그에 도입되고 그로부터 제거되는 유체(예컨대, 본 명세서에 기술된 것들)를 가질 수 있다. 각각의 유동 채널(24)은 임의의 특정 유동 채널(24) 내로 도입된 유체가 임의의 인접한 유동 채널(24) 내로 유동하지 않도록 각각의 다른 유동 채널(24)로부터 격리될 수 있다. 유동 채널(24) 내로 도입되는 유체의 일부 예는 반응 성분(예를 들어, 폴리머라제, 서열분석 프라이머, 뉴클레오타이드 등), 세척 용액, 탈블로킹제(deblocking agent) 등을 도입할 수 있다.

[0232] 유동 채널(24)은 부분적으로는 기재(22)의 재료(들)에 따라 좌우되는 임의의 적합한 기술을 사용하여 기재(22) 내에 한정될 수 있다. 하나의 예에서, 유동 채널(24)은 유리 기재(22) 내에 에칭된다. 다른 예에서, 유동 채널(24)은 포토리소그래피, 나노임프린트 리소그래피 등을 사용하여 다층 기재(22)의 수지 내에 패터화될 수 있다. 또 다른 예에서, 별도의 재료를 기재(22)에 적용하여, 별도의 재료(도시되지 않음)가 유동 채널(24)의 벽을 한정하고 기재(22)가 유동 채널(24)의 하부를 한정하도록 할 수 있다.

[0233] 예에서, 유동 채널(24)은 직선형 구성을 갖는다. 유동 채널(24)의 길이 및 폭은 각각, 기재(22)의 길이 및 폭보다 작을 수 있어서, 유동 채널(24)을 둘러싸는 기재 표면의 일부는 덮개(도시되지 않음) 또는 다른 기재(22)에 대한 부착에 이용가능하다. 일부 경우에, 각각의 유동 채널(24)의 폭은 적어도 약 1 mm, 적어도 약 2.5 mm, 적어도 약 5 mm, 적어도 약 7 mm, 적어도 약 10 mm 또는 그 이상일 수 있다. 일부 경우에, 각각의 라인(20)의 길이는 적어도 약 10 mm, 적어도 약 25 mm, 적어도 약 50 mm, 적어도 약 100 mm 또는 그 이상일 수 있다. 각각의 유동 채널(24)의 폭 및/또는 길이는 상기에 명시된 값보다 크거나, 그보다 작거나, 그 사이에 있을 수 있다. 다른 예에서, 유동 채널(24)은 정사각형(예컨대, 10 mm $\times$ 10 mm)이다.

[0234] 마이크로접촉, 에어로졸 또는 잉크젯 인쇄가 유동 채널 벽을 한정하는 별도의 재료를 침착하는데 사용되는 경우 각각의 유동 채널(24)의 깊이는 단층 두께만큼 작을 수 있다. 다른 예의 경우, 각각의 유동 채널(24)의 깊이는 약 1 μ m, 약 10 μ m, 약 50 μ m, 약 100 μ m 또는 그 이상일 수 있다. 예에서, 깊이는 약 10 μ m 내지 약 100 μ m의 범위일 수 있다. 다른 예에서, 깊이는 약 10 μ m 내지 약 30 μ m의 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 깊이는 약 5 μ m 이하이다. 각각의 유동 채널(24)의 깊이는 상기에 명시된 값보다 크거나, 그보다 작거나, 그 사이에 있음이 이해되어야 한다.

[0235] 플로우 셀(20)의 유동 채널(24) 내의 구조의 상이한 예가 도 2b 및 도 2c에 도시되어 있다.

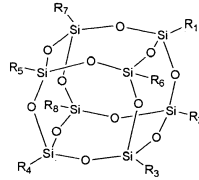
[0236] 도 2b에 도시된 예에서, 플로우 셀(20)은 단일 층 기재(22A), 및 단일 층 기재(22A) 내에 한정된 유동 채널(24)의 일부분을 포함한다. 이러한 예에서, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)은 유동 채널(24) 내에 위치된다.

[0237] 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)(또는 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 임의의 예)을 유동 채널(24) 내로 도입하기 위해, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 혼합물을 생성하고 이어서 기재(22)(유동 채널(24)이 내부에 한정됨)에 적용할 수 있다. 하나의 예에서, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)은 (예컨대, 물과의, 또는 에탄올 및 물과의) 혼합물로 존재할 수 있다. 이어서, 스핀 코팅, 또는 침지 또는 딥 코팅, 분무 코팅, 또는 양압 또는 음압 하에서의 재료의 유동, 또는 다른 적합한 기술을 사용하여 혼합물을 기재 표면(유동 채널(들)(24) 포함)에 적용할 수 있다. 이러한 유형의 기술은 촉매적 중합체성 하이드로겔(16')을 기재(24) 상에(예를 들어, 유동 채널(26) 내에 그리고 간극 영역(28) 상에) 전면적으로 침착한다. 촉매적 중합체성 하이드로겔(16')을 간극 영역(28) 상에는 침착하지 않고 유동 채널(26) 내에 특이적으로 침착하도록 다른 선택적 침착

기술(예컨대, 마스크, 제어된 인쇄 기술 등을 포함함)이 사용될 수 있다.

- [0238] 일부 예에서, 기재 표면(유동 채널(24)에서 노출되는 부분을 포함함)을 활성화시킬 수 있고, 이어서 (다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)과 같은 하이드로겔을 포함하는) 혼합물을 그에 적용할 수 있다. 하나의 예에서, 실란 또는 실란 유도체(예를 들어, 노르보르넨 실란)가 증착, 스핀 코팅 또는 다른 침착법을 사용하여 기재 표면 상에 침착될 수 있다. 다른 예에서, 기재 표면을 플라즈마 애싱(plasma ashing)에 노출시켜, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)과 같은 하이드로겔에 부착할 수 있는 표면 활성화제(들)(예를 들어, -OH 기)를 생성할 수 있다.
- [0239] 사용되는 하이드로겔에 따라, 적용된 혼합물을 경화 공정에 노출시킬 수 있다. 예에서, 경화는 실온(예를 들어, 약 25℃) 내지 약 95℃ 범위의 온도에서 약 1 밀리초 내지 약 수일간의 범위의 시간 동안 일어날 수 있다. 하이드로겔의 재료에 따라, 다른 적합한 경화 조건이 또한 가능하다.
- [0240] 이어서, 유동 채널(들)(24) 내의 표면 상에 하이드로겔은 적어도 실질적으로 온전하게 남겨두면서, 유동 채널(들)(24)의 주연부에서 간극 영역(34)으로부터 하이드로겔, 예컨대 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)을 제거하기 위해 폴리싱을 수행할 수 있다.
- [0241] 플로우 셀(20)은 또한 증폭 프라이머(26)를 포함한다.
- [0242] 유동 채널(24) 내의 하이드로겔, 예컨대, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)에 증폭 프라이머(26)를 그래프팅하기 위해 그래프팅 공정이 수행될 수 있다. 예에서, 증폭 프라이머(26)는 프라이머(26)의 5' 말단에서 또는 그 부근에서 단일점 공유 부착에 의해 하이드로겔에 고정될 수 있다. 이러한 부착은 i) 프라이머(26)의 어댑터-특이적 부분이 그의 동족 서열분석-준비된 핵산 단편에 자유롭게 어닐링하도록 하고, ii) 프라이머 연장(primer extension)을 위해 3' 하이드록실 기가 자유롭게 남아있게 한다. 임의의 적합한 공유 부착이 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 종결된 프라이머의 예에는 하이드로겔의 아지드 모이어티에 부착될 수 있는 알킨 종결된 프라이머가 포함된다. 적합한 프라이머(26)의 구체적인 예에는 하이세크(HiSeq)TM, 하이세크엑스(HiSeqX)TM, 마이세크(MiSeq)TM, 마이세크디엑스(MiSeqDX)TM, 미니세크(MiniSeq)TM, 넥스트세크(NextSeq)TM, 넥스트세크TM DXTM, 노바세크(NovaSeq)TM, 게놈 애널리저(Genome Analyzer)TM, ISEQTM 및 다른 인스트루먼트 플랫폼(instrument platform)에서 서열분석하기 위해, 일루미나 인코포레이티드(Illumina Inc.)에서 판매되는 시판용 플로우 셀의 표면에 사용되는 P5 및 P7 프라이머가 포함된다.
- [0243] 예에서, 그래프팅은 관류식 침착(예를 들어, 일시적으로 결속되거나 영구적으로 결속된 덮개를 사용함), 덩크 코팅, 분무 코팅, 퍼들 분배, 또는 프라이머(들)(26)를 유동 채널(24) 내의 하이드로겔에 부착시킬 다른 적합한 방법을 포함할 수 있다. 이들 예시적인 기술의 각각은 프라이머(들)(26), 물, 완충제 및 촉매를 포함할 수 있는 프라이머 용액 또는 혼합물을 이용할 수 있다. 임의의 그래프팅 방법에 의해, 프라이머(26)는 유동 채널(24) 내의 하이드로겔의 반응성 기와 반응하며, 주위 기재(22)에 대해 친화성을 갖지 않는다. 이와 같이, 프라이머(26)는 유동 채널(24) 내의 하이드로겔에 선택적으로 그래프팅된다.
- [0244] 도 2c에 도시된 예에서, 플로우 셀(20)은 지지체(28) 및 지지체(28) 상에 위치한 패턴화된 재료(30)를 포함하는 다층 기재(22B)를 포함한다. 패턴화된 재료(30)는 간극 영역(34)에 의해 분리된 함몰부(32)를 형성한다.
- [0245] 도 2c에 도시된 예에서, 패턴화된 재료(30)는 지지체(28) 상에 위치된다. 함몰부(32) 및 간극 영역(34)을 형성하도록 선택적으로 침착되거나, 침착되고 패턴화될 수 있는 임의의 재료가 패턴화된 재료(30)에 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0246] 하나의 예로서, 무기 산화물이 증착, 에어로졸 인쇄, 또는 잉크젯 인쇄를 통해 지지체(28)에 선택적으로 적용될 수 있다. 적합한 무기 산화물의 예에는 산화탄탈럼(예컨대, Ta₂O₅), 산화알루미늄(예컨대, Al₂O₃), 산화규소(예컨대, SiO₂), 산화하프늄(예컨대, HfO₂) 등이 포함된다.
- [0247] 다른 예로서, 수지가 지지체(28)에 적용되고 이어서 패턴화될 수 있다. 적합한 침착 기술에는 화학 증착, 덩크 코팅, 덩크 코팅, 스핀 코팅, 분무 코팅, 퍼들 분배, 초음파 분무 코팅, 닥터 블레이드 코팅, 에어로졸 인쇄, 스크린 인쇄, 미세접촉 인쇄 등이 포함된다. 적합한 패턴화 기술에는 포토리소그래피, 나노임프린트 리소그래피(NIL), 스탬핑 기술, 엠보싱 기술, 성형 기술, 미세에칭 기술, 인쇄 기술 등이 포함된다. 적합한 수지의 일부 예에는 다면체 올리고머성 실세스퀴옥산 수지(POSS)계 수지, 비-POSS 에폭시 수지, 폴리(에틸렌 글리콜) 수지, 폴리에테르 수지(예컨대, 개환된 에폭시), 아크릴 수지, 아크릴레이트 수지, 메타크릴레이트 수지, 무정형 플루오로중합체 수지(예컨대, 벨렉스(Bellex)로부터의 사이탑(CYTOP)(등록상표)), 및 이들의 조합이 포함된다.

[0248] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "다면체 올리고머상 실세스퀴옥산"(POSS)은 실리카(SiO_2)와 실리콘(R_2SiO) 사이의 하이브리드 중간체(예를 들어, $\text{RSiO}_{1.5}$)인 화학 조성물을 지칭한다. POSS의 예는 전체적으로 참고로 포함된 문헌[Kehagias et al., Microelectronic Engineering 86 (2009), pp. 776-778]에 기술된 것일 수 있다. 예에서, 조성물은 화학식 $[\text{RSiO}_{3/2}]_n$ 을 갖는 유기규소 화합물이며, 여기서 R 기는 동일하거나 상이할 수 있다. POSS에 대해 예시적인 R 기는 에폭시, 아지드/아지도, 티올, 폴리(에틸렌 글리콜), 노르보르넨, 테트라진, 아크릴레이트, 및/또는 메타크릴레이트, 또는 추가로, 예를 들어, 알킬, 아릴, 알콕시, 및/또는 할로알킬기를 포함한다. 본 명세서에 개시된 수치 조성물은 단량체 단위로서 하나 이상의 상이한 케이지 또는 코어 구



조를 포함할 수 있다. 다면체 구조는 와 같은 T_8 구조일 수 있으며 로 표시될 수 있다. 이러한 단량체 단위는 전형적으로 작용기 R_1 내지 R_8 의 8개의 아암을 갖는다.

[0249] 단량체 단위는, 와 같이, T_{10} 로 지칭되는, 10개의 규소 원자 및 10개의 R 기를 갖는 케이지 구조를 가



질 수 있거나, 와 같이, T_{12} 로 지칭되는, 12개의 규소 원자 및 12개의 R 기를 갖는 케이지 구조를 가질 수 있다. POSS계 재료는 대안적으로 T_6 , T_{14} , 또는 T_{16} 케이지 구조를 포함할 수 있다. 평균 케이지 함량은 합성 동안 조정될 수 있고/있거나 정제 방법에 의해 제어될 수 있고, 단량체 유닛(들)의 케이지 크기의 분포가 본 명세서에 개시된 예에서 사용될 수 있다.

[0250] 본 명세서에 개시된 POSS 예의 일부에서, R_1 내지 R_8 또는 R_{10} 또는 R_{12} 중 적어도 하나는 에폭시를 포함한다. R_1 내지 R_8 또는 R_{10} 또는 R_{12} 는 동일할 수 있거나 동일하지 않을 수 있으며, 일부 예에서 R_1 내지 R_8 또는 R_{10} 또는 R_{12} 중 적어도 하나는 에폭시를 포함하고 R_1 내지 R_8 또는 R_{10} 또는 R_{12} 중 다른 적어도 하나는 비-에폭시 작용기이다. 비-에폭시 작용기는 (a) 수지를 증폭 프라이머, 중합체, 또는 중합체에 커플링시키기 위한 핸들로서 역할을 하는, 에폭시 기에 직교 반응성(orthogonally reactive)인(즉, 에폭시 기와는 상이한 조건 하에서 반응하는) 반응성 기일 수 있거나; 또는 (b) 수지의 기계적 또는 기능적 특성을 조정하는, 예컨대, 표면 에너지를 조정하는 기일 수 있다. 일부 예에서, 비-에폭시 작용기는 아지드/아지도, 티올, 폴리(에틸렌 글리콜), 노르보르넨, 테트라진, 아미노, 하이드록실, 알킬닐, 케톤, 알데하이드, 에스테르 기, 알킬, 아릴, 알콕시, 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0251] 도 2c에 도시된 바와 같이, 패터화된 재료(30)는 내부에 한정된 함몰부(32), 및 인접한 함몰부(32)들을 분리하는 간극 영역(34)을 포함한다. 규칙적인 패턴, 반복 패턴 및 비규칙적인 패턴을 포함하여, 함몰부(32)의 많은 상이한 레이아웃이 예상될 수 있다. 예에서, 함몰부(32)는 최밀 충전(close packing) 및 밀도 개선을 위해 육각 격자에 배치된다. 다른 레이아웃에는, 예를 들어, 직선형(직사각형) 레이아웃, 삼각형 레이아웃 등이 포함될 수 있다. 일부 예에서, 레이아웃 또는 패턴은 행(row) 및 열(column)로 있는 함몰부(32)의 x-y 포맷일 수 있다. 일부 다른 예에서, 레이아웃 또는 패턴은 함몰부(32) 및/또는 간극 영역(34)의 반복 배열일 수 있다. 또 다른 예에서, 레이아웃 또는 패턴은 함몰부(32) 및/또는 간극 영역(34)의 랜덤 배열일 수 있다. 패턴은 스폿, 패드, 웰, 포스트, 줄무늬, 소용돌이, 선, 삼각형, 직사각형, 원, 호, 체크, 격자무늬, 대각선, 화살표, 정사각형, 및/또는 크로스-해치를 포함할 수 있다.

[0252] 함몰부(32)의 레이아웃 또는 패턴은 한정된 영역 내의 함몰부(32)의 밀도(함몰부(32)의 개수)와 관련하여 특징지어질 수 있다. 예를 들어, 함몰부(32)는 대략 2백만개/ mm^2 의 밀도로 존재할 수 있다. 밀도는, 예를 들어, 약 100개/ mm^2 , 약 1,000개/ mm^2 , 약 십만개/ mm^2 , 약 백만개/ mm^2 , 약 2백만개/ mm^2 , 약 5백만개/ mm^2 , 약 천만개/ mm^2 , 약 5천만개/ mm^2 의 밀도, 또는 그 이상, 또는 그 이하를 포함하는 상이한 밀도로 조정될 수 있다. 패터화된 재료(30) 내의 함몰부(32)의 밀도는 상기 범위로 부터 선택되는 하부값 중 하나와 상부값 중 하나 사이에 있을 수 있는 것으로 또한 이해되어야 한다. 예로서, 고밀도 어레이는 함몰부(32)들이 약 100 nm 미만만큼 분리된 것을 특징으

로 할 수 있고, 중간 밀도 어레이는 함몰부(32)들이 약 400 nm 내지 약 1 μm 만큼 분리된 것을 특징으로 할 수 있고, 저밀도 어레이는 함몰부(32)들이 약 1 μm 초과만큼 분리된 것을 특징으로 할 수 있다. 예시적인 밀도가 제공되었지만, 임의의 적합한 밀도가 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 함몰부(32)의 밀도는 부분적으로는 함몰부(32)의 깊이에 따라 좌우될 수 있다. 일부 경우에, 함몰부(32)들 사이의 간격이 본 명세서에 열거된 예보다 훨씬 더 큰 것이 바람직할 수 있다.

[0253] 함몰부(32)의 레이아웃 또는 패턴은 또한 또는 대안적으로 평균 피치, 또는 함몰부(32)의 중심으로부터 인접한 함몰부(32)의 중심까지의 간격(중심간 간격) 또는 하나의 함몰부(32)의 에지로부터 인접한 함몰부(32)의 에지까지의 간격(에지간 간격)의 관점에서 특징지어질 수 있다. 패턴은 규칙적일 수 있어서, 평균 피치 주위의 변동 계수가 작거나, 또는 패턴은 비규칙적일 수 있으며, 이 경우에 변동 계수는 비교적 클 수 있다. 어느 경우든, 평균 피치는, 예를 들어, 약 50 nm, 약 0.1 μm , 약 0.5 μm , 약 1 μm , 약 5 μm , 약 10 μm , 약 100 μm , 또는 그 이상 또는 그 이하일 수 있다. 특정 패턴의 함몰부(32)의 평균 피치는 상기 범위로부터 선택되는 하부값 중 하나와 상부값 중 하나 사이에 있을 수 있다. 예에서, 함몰부(32)는 약 1.5 μm 의 피치(중심간 간격)를 갖는다. 예시적인 평균 피치 값이 제공되었지만, 다른 평균 피치 값이 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0254] 각각의 함몰부(32)의 크기는 그의 부피, 개구 면적, 깊이, 및/또는 직경에 의해 특징지어질 수 있다.

[0255] 각각의 함몰부(32)는 유체를 가둘 수 있는 임의의 부피를 가질 수 있다. 최소 또는 최대 부피는 예를 들어 플로우 셀(20)의 하류측 사용에 대해 예상되는 처리량(예를 들어, 다중성(multiplexity)), 분해능, 표지된 뉴클레오타이드, 또는 분석물 반응성을 수용하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 부피는 적어도 약 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m}^3$, 적어도 약 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m}^3$, 적어도 약 0.1 μm^3 , 적어도 약 1 μm^3 , 적어도 약 10 μm^3 , 적어도 약 100 μm^3 , 또는 그 이상일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 부피는 최대 약 $1 \times 10^4 \mu\text{m}^3$, 최대 약 $1 \times 10^3 \mu\text{m}^3$, 최대 약 100 μm^3 , 최대 약 10 μm^3 , 최대 약 1 μm^3 , 최대 약 0.1 μm^3 , 또는 그 이하일 수 있다.

[0256] 각각의 함몰부 개구가 차지하는 면적은 부피에 대해 전술된 것과 유사한 기준에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 각각의 함몰부 개구에 대한 면적은 적어도 약 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m}^2$, 적어도 약 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m}^2$, 적어도 약 0.1 μm^2 , 적어도 약 1 μm^2 , 적어도 약 10 μm^2 , 적어도 약 100 μm^2 , 또는 그 이상일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 면적은 최대 약 $1 \times 10^3 \mu\text{m}^2$, 최대 약 100 μm^2 , 최대 약 10 μm^2 , 최대 약 1 μm^2 , 최대 약 0.1 μm^2 , 최대 약 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m}^2$, 또는 그 이하일 수 있다. 각각의 함몰부 개구가 차지하는 면적은 상기에 명시된 값보다 크거나, 그보다 작거나, 그 사이에 있을 수 있다.

[0257] 각각의 함몰부(32)의 깊이는 하이드로겔, 예컨대 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10)의 일부를 수용하기에 충분히 클 수 있다. 예에서, 깊이는 적어도 약 0.1 μm , 적어도 약 0.5 μm , 적어도 약 1 μm , 적어도 약 10 μm , 적어도 약 100 μm , 또는 그 이상일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 깊이는 최대 약 $1 \times 10^3 \mu\text{m}$, 최대 약 100 μm , 최대 약 10 μm , 또는 그 이하일 수 있다. 일부 예에서, 깊이는 약 0.4 μm 이다. 각각의 함몰부(32)의 깊이는 상기에 명시된 값보다 크거나, 그보다 작거나, 그 사이에 있을 수 있다.

[0258] 일부 경우에, 각각의 함몰부(32)의 직경 또는 길이 및 폭은 적어도 약 50 nm, 적어도 약 0.1 μm , 적어도 약 0.5 μm , 적어도 약 1 μm , 적어도 약 10 μm , 적어도 약 100 μm , 또는 그 이상일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 직경 또는 길이 및 폭은 최대 약 $1 \times 10^3 \mu\text{m}$, 최대 약 100 μm , 최대 약 10 μm , 최대 약 1 μm , 최대 약 0.5 μm , 최대 약 0.1 μm , 또는 그 이하(예컨대, 약 50 nm)일 수 있다. 일부 예에서, 직경 또는 길이 및 폭은 약 0.4 μm 이다. 각각의 함몰부(32)의 직경 또는 길이 및 폭은 상기에 명시된 값보다 크거나, 그보다 작거나, 그 사이에 있을 수 있다.

[0259] 도 2c에 도시된 예에서, 하이드로겔(예를 들어, 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10))은 각각의 함몰부(32) 내에 위치된다. 다중-아암 중합체성 하이드로겔(10) 또는 본 명세서에 개시된 하이드로겔의 임의의 다른 예는, 하이드로겔이 함몰부(32) 내에 존재하고 주위 간극 영역(34) 상에는 존재하지 않도록, 도 2b를 참조하여 기술된 바와 같이 적용될 수 있다.

[0260] 도 2c에 도시된 예에서, 프라이머(26)는 각각의 함몰부(32) 내의 하이드로겔에 그래프팅될 수 있다. 프라이머(26)는 도 2b를 참조하여 기술된 바와 같이 적용될 수 있으며, 따라서 하이드로겔에는 그래프팅될 것이고 주위 간극 영역(34)에는 그래프팅되지 않을 것이다.

- [0261] 도 2a, 도 2b, 또는 도 2c에 도시되지는 않았지만, 플로우 셀(20)은 또한 기재(22)에 부착된 덮개를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다. 예에서, 덮개는 기재(22)의 적어도 일부분에, 예를 들어 간극 영역(34) 중 일부에 접합될 수 있다. 덮개와 기재(22) 사이에 형성되는 접합은 화학적 접합, 또는 기계적 접합(예를 들어, 체결구 등을 사용함)일 수 있다.
- [0262] 덮개는 기재(22)를 향해 지향되는 여기광을 투과시키는 임의의 재료일 수 있다. 예로서, 덮개는 유리(예를 들어, 봉규산업, 용융 실리카 등), 플라스틱 등일 수 있다. 적합한 봉규산업 유리의 구매가능한 예는 스코트 노스아메리카 인코포레이티드(Schott North America, Inc.)로부터 입수가 가능한 D 263(등록상표)이다. 적합한 플라스틱 재료, 즉, 사이클로올레핀 중합체의 구매가능한 예는 제온 케미칼즈 엘.피.(Zeon Chemicals L.P.)로부터 입수가 가능한 제오노르(ZEONOR)(등록상표)이다.
- [0263] 덮개는 레이저 접합, 확산 접합, 양극 접합, 공정 접합(eutectic bonding), 플라즈마 활성화 접합, 유리 프릿 접합 또는 당업계에 공지된 다른 방법과 같은 임의의 적합한 기술을 사용하여 기재(22)에 접합될 수 있다. 예에서, 덮개를 기재(22)에 접합시키기 위해 스페이서 층이 사용될 수 있다. 스페이서 층은 기재(22)와 덮개의 적어도 일부를 함께 밀봉할 임의의 재료일 수 있다. 일부 예에서, 스페이서 층은 기재(22)와 덮개의 접합에 도움이 되는 방사선-흡수 재료일 수 있다.
- [0264] 다른 예에서, 플로우 셀(20)은 또한 기재(22)에 부착된 추가적인 패턴화된 또는 패턴화되지 않은 기재(22)를 포함할 수 있다.
- [0265] *서열분석 방법*
- [0266] 플로우 셀(20)의 예는 합성(SBS)에 의한 서열분석과 같은 앙상블(ensemble) 서열분석 기술에 사용될 수 있다. 앙상블 서열분석에서, 프라이머(26)를 사용하여 플로우 셀 상에 서열분석될 주형 폴리뉴클레오티드 사슬(도시되지 않음)을 형성할 수 있다. 주형 폴리뉴클레오티드 사슬 형성의 초기에, 임의의 핵산 샘플(예컨대, DNA 샘플 또는 RNA 샘플)로부터 라이브러리 주형을 제조할 수 있다. DNA 핵산 샘플을 단일-가닥의 유사한 크기(예를 들어, 1000 bp 미만)의 DNA 단편으로 단편화할 수 있다. RNA 핵산 샘플은 상보적 DNA(cDNA)를 합성하는 데 사용될 수 있고, cDNA는 단일-가닥의 유사한 크기(예를 들어, 1000 bp 미만)의 cDNA 단편으로 단편화될 수 있다. 제조 동안, 어댑터가 이들 단편의 말단에 부가될 수 있다. 감소된 사이클 증폭을 통해, 다양한 모티프가 어댑터, 예를 들어 서열분석 결합 부위, 인덱스, 및 함몰부(32) 내의 프라이머(26)에 상보적인 영역에서 도입될 수 있다. 최종 라이브러리 주형은 양측 말단에 DNA 또는 cDNA 단편 및 어댑터를 포함한다. 일부 예에서, 단일 핵산 샘플로부터의 DNA 또는 cDNA 단편은 그에 부가된 동일한 어댑터를 갖는다. DNA 또는 cDNA 단편은 서열화될 최종 라이브러리 주형의 부분을 나타낸다.
- [0267] 복수의 라이브러리 주형이 플로우 셀(20)에 도입될 수 있다. 다수의 라이브러리 주형이, 예를 들어, 유동 채널(24) 내에 또는 함몰부(32) 내에 고정된 2가지 유형의 프라이머(26) 중 하나에 혼성화된다.
- [0268] 이어서 클러스터 생성이 수행될 수 있다. 클러스터 생성의 하나의 예에서, 라이브러리 주형은 고충실도 DNA 폴리머라제를 사용하여 3' 연장에 의해 혼성화 프라이머로부터 카피(copy)된다. 원래의 라이브러리 주형은 변성되어, 카피가 유동 채널(24) 내에 또는 함몰부(32) 내에 고정된 채로 남는다. 등은 브리지 증폭 또는 일부 다른 증폭 형태를 사용하여 고정된 카피를 증폭시킬 수 있다. 예를 들어, 카피된 주형은 인접한 상보적 프라이머(26)에 루프되어 혼성화되고, 폴리머라제는 카피된 주형을 카피하여 이중 가닥 브리지를 형성하고, 이는 변성되어 2개의 단일 가닥으로 된 가닥을 형성한다. 이들 2개의 가닥은 인접한 상보적 프라이머(26)에 루프되어 혼성화되고, 다시 연장되어 2개의 새로운 이중 가닥 루프를 형성한다. 이 프로세스는 밀도가 높은 클론 클러스터를 생성하기 위해 등은 변성 및 증폭의 사이클에 의해 각각의 주형 카피에서 반복된다. 이중 가닥 브리지의 각각의 클러스터는 변성된다. 예에서, 역방향 가닥은 특정 염기 절단에 의해 제거되어, 정방향 주형 폴리뉴클레오티드 가닥을 남긴다. 클러스터링은 유동 채널(24)에서 또는 각각의 함몰부(32)에서 몇몇 주형 폴리뉴클레오티드 사슬의 형성을 야기한다. 클러스터링의 이러한 예는 브리지 증폭이며, 수행될 수 있는 증폭의 하나의 예이다. 배제 증폭(Examp) 작업 흐름(일루미나 인코포레이티드)과 같은 다른 증폭 기술이 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0269] 주형 폴리뉴클레오티드 사슬 상의 상보적 서열에 혼성화되는 서열분석 프라이머가 도입될 수 있다. 이러한 서열분석 프라이머는 주형 폴리뉴클레오티드 사슬을 서열분석할 준비가 되게 한다.
- [0270] 서열분석을 개시하기 위해, 혼입 믹스(incorporation mix)가 플로우 셀(20)에 첨가될 수 있다. 하나의 예에서, 혼입 믹스는 액체 담체, 폴리머라제, 및 형광 표지된 뉴클레오티드를 포함한다. 형광 표지된 뉴클레오티드는

3' OH 블로킹 기를 포함할 수 있다. 혼입 믹스가 플로우 셀(20) 내로 도입될 때, 유체는 유동 채널(24) 및/또는 함몰부(32)(주형 폴리뉴클레오티드 사슬이 존재함)로 들어간다.

[0271] 형광 표지된 뉴클레오티드를 주형 의존 방식으로 서열분석 프라이머에 첨가하여(그에 의해 서열분석 프라이머를 연장시켜), 서열분석 프라이머에 첨가된 뉴클레오티드의 순서 및 유형의 검출을 사용하여 주형의 서열을 결정할 수 있다. 더 구체적으로, 뉴클레오티드들 중 하나는 각각의 폴리머라제에 의해, 서열분석 프라이머를 연장시키며 주형 폴리뉴클레오티드 사슬에 상보적인 초기(nascent) 가닥에 혼입된다. 다시 말해, 플로우 셀(20)을 가로지르는 주형 폴리뉴클레오티드 사슬의 적어도 일부에서, 각각의 폴리머라제는 혼입 믹스 내의 뉴클레오티드 중 하나에 의해 혼성화된 서열분석 프라이머를 연장시킨다.

[0272] 뉴클레오티드의 혼입은 이미징 이벤트를 통해 검출될 수 있다. 이미징 이벤트 동안, 조명 시스템(도시되지 않음)은 유동 채널(24) 및/또는 함몰부(32)에 여기광을 제공할 수 있다.

[0273] 일부 예에서, 뉴클레오티드는, 일단 뉴클레오티드가 서열분석 프라이머에 부가되면, 추가의 프라이머 연장을 종결시키는 가역적 종결 특성(예컨대, 3' OH 블로킹 기)을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 탈블로킹제가 전달되어 모이어티를 제거할 때까지 후속 연장이 발생할 수 없도록, 가역적 종결인자 모이어티를 갖는 뉴클레오티드 유사체가 서열분석 프라이머에 부가될 수 있다. 따라서, 가역적 종결을 사용하는 예의 경우, 탈블로킹 시약은 검출이 일어난 후에 플로우 셀(20)로 전달될 수 있다.

[0274] 다양한 유체 전달 단계들 사이에서 세척(들)이 일어날 수 있다. 이어서, n개의 뉴클레오티드에 의해 서열분석 프라이머를 연장시키도록 SBS 사이클을 n회 반복하여, 길이 n의 서열을 검출할 수 있다.

[0275] SBS가 상세히 설명되었지만, 본 명세서에 기술된 플로우 셀(20)은 다른 서열분석 프로토콜과 함께, 유전자형 결정을 위해, 또는 다른 화학적 및/또는 생물학적 응용에서 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 일부 경우에, 플로우 셀의 프라이머는, 순방향 및 역방향 가닥 둘 모두가 하이드로겔 상에 존재하여, 각각의 판독의 동시 염기 콜링(base calling)을 가능하게 하는 동시 페어드-엔드(paired-end) 서열분석을 가능하게 하도록 선택될 수 있다. 순차적 및 동시 페어드-엔드 서열분석은 게놈 재배열 및 반복적 서열 요소뿐만 아니라 유전자 융합 및 신규 전사체의 검출을 용이하게 한다. 다른 예에서, 본 명세서에 개시된 플로우 셀(10)은 온-셀(on-cell) 라이브러리 생성에 사용될 수 있다.

[0276] 본 발명을 추가로 예시하기 위해, 실시예가 본 명세서에 주어진다. 이들 실시예는 예시적인 목적으로 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다.

[0277] 비제한적인 실시예

[0278] 실시예 1

[0279] 도 1에 도시된 반응식에 따라 RAFT 중합을 사용하여 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 실시예를 제조하였다.

[0280] 자유 라디칼 합성을 사용하여 아크릴아미드와 N-(5-아지도아세트아미드헨틸) 아크릴아미드를 공중합하여 비교용 중합체성 하이드로겔(폴리(N-(5-아지도아세트아미드헨틸)아크릴아미드-코-아크릴아미드))을 제조하였다.

[0281] 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교용 중합체성 하이드로겔의 분산도를 계산하였다. 결과가 도 3에 나타나 있으며, 여기서 실시예 중합체성 하이드로겔의 중앙값은 약 1.9였고, 비교용 중합체성 하이드로겔의 중앙값은 약 3.3이었다. 도시된 바와 같이, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔의 분산도는 비교용 중합체성 하이드로겔보다 훨씬 더 낮았으며, 따라서 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔은 비교용 중합체성 하이드로겔보다 좁은 분자량 분포를 갖는다.

[0282] 실시예 2

[0283] 실시예 1의 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교용 중합체성 하이드로겔을 각각의 유리(구체적으로 용융 실리카) 슬라이드 상에 유동 채널 내에 코팅하고, 0.1 내지 50 μ M 올리고뉴클레오티드 프라이머를 각각의 중합체 층 상에 그래프팅하였다. 플로우 셀을 60°C에서 20일 동안 저장하였다.

[0284] 저장 후에, PhiX 라이브러리를 사용하여 각각의 채널에서 300회의 서열분석 사이클을 수행하였다.

[0285] 수집된 서열분석 데이터는 페이징(백분율, 도 4에 A로 도시됨), 품질 점수(Q30 초과와 백분율, 도 4에 B로 도시됨), 및 오류율(백분율)(도 4에 C로 도시됨)을 포함하였다. 페이징은 클러스터 내의 단일 분자들이 서로 간의 동조성을 잃는 비율이다. 따라서, 더 낮은 페이징 백분율이 더 바람직하다. Q30은 부정확한 염기 콜이 1000회

중 1회일 확률과 동등하다. 이는 염기 콜 정확도(즉, 정확한 염기 콜의 확률)가 99.9%임을 의미한다. 99%의 더 낮은 염기 콜 정확도(Q20)는 부정확한 염기 콜 확률이 100 중 1일 것이며, 이는 100개의 염기쌍 서열분석 판독마다 오류를 포함할 가능성이 있음을 의미한다. 서열분석 품질이 Q30에 도달하면, 사실상 모든 판독이 완벽하여, 오류 및 모호성이 0일 것이다. 도 4에 도시된 바와 같이, A, B, 및 C에서, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔은 페이징, Q30, 및 오류율에 관하여 비교예보다 더 우수하게 수행되었다. 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 페이징 결과는 심지어 더 긴 기간 동안, 예를 들어 14일 및 20일 동안 저장된 경우에도 0.19% 이하로 유지되었다. 대조적으로, 비교예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 페이징 결과는 14일에 약 0.26%로 그리고 20일에는 약 0.39%로 증가하였다. 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 Q30 결과는 심지어 더 긴 기간 동안 저장된 경우에도 85% 이상으로 유지되었다. 대조적으로, 비교예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 Q30 결과는 14일에 약 70%로 그리고 20일에는 거의 40%로 감소하였다. 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 오류율 결과는 심지어 더 긴 기간 동안 저장된 경우에도 2% 이하로 유지되었다. 대조적으로, 비교예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 오류율 결과는 14일에 약 2.5%로 그리고 20일에는 거의 14%로 감소하였다. 모든 이러한 결과는 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔이 비교예 중합체성 하이드로겔보다 건식 스테이징의 결과로서의 비가역적 변화에 더 저항성임을 나타낸다.

[0286] 더욱이, 다중-아암 중합체성 하이드로겔 구조는 또한 클러스터링 및/또는 서열분석 동안 다중-아암 중합체성 하이드로겔과 DNA 사이의 상호작용을 최소화할 수 있으며, 이는 개선된 서열분석 성능/지표에 기여할 수 있다.

[0287] 실시예 3

[0288] 실시예 1의 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교용 중합체성 하이드로겔을 2개의 상이한 패턴화된 플로우 셀의 4개의 유리(구체적으로 용융 실리카) 유동 채널(레인)의 함몰부 내에 각각 코팅하고, 0.1 내지 50 μ M 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 함몰부 내의 중합체 상에 그래프팅하였다.

[0289] PhiX 라이브러리를 사용하여 각각의 유동 채널에서 300회 초과의 서열분석 사이클을 수행하였다.

[0290] 수집된 서열분석 데이터는 품질 점수(Q30 초과와 백분율, 도 5a에 도시됨) 및 프리페이징(백분율, 도 5b에 도시됨)을 포함하였다. 도 5a에 도시된 바와 같이, 품질 지표는 비교예 중합체성 하이드로겔에 대해서보다 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대해 더 느리게 감소하였으며, 이는 특히 다수의 사이클에 대해 더 우수한 서열분석 실행을 초래하였다. 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 Q30 결과는 모든 사이클에 대해 55% 이상, 그리고 약 200 사이클에 대해 85% 이상으로 유지되었다. 대조적으로, 비교예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 Q30 결과는 약 175 사이클에서 80% 미만으로 감소하였고, 이어서 약 240 사이클에서 55% 미만으로 떨어졌다. 도 5b에 도시된 바와 같이, 프리페이징은 비교예 중합체성 하이드로겔과 비교할 때 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대해 상당히 감소되었으며, 이는 더 우수한 서열분석 실행을 초래한다. 4개 레인에 걸친 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 평균 프리페이징 결과는 약 0.11%인 반면, 4개의 레인에 걸친 비교예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 평균 프리페이징 결과는 약 0.17%였다.

[0291] 실시예 4

[0292] 실시예 1의 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교용 중합체성 하이드로겔을 다층 기재의 수지 층의 함몰부 내에 각각 코팅하고, 0.1 내지 50 μ M 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 각각의 중합체 층 상에 그래프팅하였다.

[0293] 1% PhiX 라이브러리를 갖는 인간 라이브러리를 사용하여 유동 채널의 각각에서 151회의 서열분석 사이클을 판독 1(R1) 및 판독 2(R2) 동안 수행하였다.

[0294] 수집된 서열분석 데이터는 오류율(백분율, R1에 대해 도 6a에 그리고 R2에 대해 도 6b에 도시됨)을 포함하였다. 도 6a 및 도 6b에 도시된 바와 같이, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 오류율은 각각의 판독 동안 비교예 중합체성 하이드로겔과 비교하여 상당히 감소되었다. 비교용 중합체성 하이드로겔을 갖는 비교용 플로우 셀에 대한 0.93과 비교하여, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 갖는 플로우 셀에 대한 평균 오류율은 0.65였다.

[0295] 실시예 5

[0296] 실시예 1의 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교용 중합체성 하이드로겔을 2개의 상이한 패턴화된 플로우 셀의 4개의 유리(구체적으로 용융 실리카) 유동 채널(레인)의 함몰부 내에 각각 코팅하고, 0.1 내지 50 μ M 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 각각의 중합체 층 상에 그래프팅하였다.

[0297] 1% PhiX 라이브러리를 갖는 인간 라이브러리를 사용하여 유동 채널의 각각에서 151회의 서열분석 사이클을 수행하였다.

[0298] 수집된 서열분석 데이터는 제1 사이클(C1) 강도, 필터 통과율(PF)(백분율), 페이징(%), 프리페이징(%), Q30, 및 오류율을 포함하였다. 필터 통과율(PF)은, 순 임계치(chastity threshold)를 통과하며 서열분석 데이터의 추가의 처리 및 분석에 사용되는 클러스터를 설명하는 데 사용되는 지표이다. 더 높은 % 필터 통과율 결과는 서열분석 데이터에 사용되는 고유 클러스터의 증가된 수율을 나타낸다. 재현가능한 데이터가 플로우 셀의 라인에 걸쳐 관찰되었다. 각각의 플로우 셀의 라인 중 하나에 대한 서열분석 데이터가 표 1에 나타나 있다.

[0299] [표 1]

중합체	C1 강도	PF (%)	페이징 (%)	프리페이징 (%)	Q30 (%)	오류율 (%)
예시적인 다중-아암 중합체성 하이드로겔	239	75.97	0.120	0.105	76.64	0.72
비교용 중합체성 하이드로겔	238	52.18	0.116	0.115	69.84	1.12

[0300]

[0301] 표 1에 도시된 바와 같이, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔에 대한 서열분석 결과는 비교예 중합체성 하이드로겔보다 더 우수하거나(예를 들어, PF%, Q30, 오류율) 또는 그에 필적하였다(예를 들어, C1 강도, 페이징 및 프리페이징). 모든 라인에 대한 평균 C1 강도가 도 7a에 도시되어 있다. 실시예 중합체성 하이드로겔의 평균 C1 강도는 약 275인 반면, 비교예 중합체성 하이드로겔의 평균 C1 강도는 약 250이었다. 이들 결과는 실시예 중합체성 하이드로겔의 강도가 비교예 중합체성 하이드로겔만큼 양호하며 심지어 그보다 더 우수함을 나타낸다. 모든 라인에 대한 평균 오류율이 도 7b에 도시되어 있다. 실시예 중합체성 하이드로겔의 평균 오류율은 비교예 중합체성 하이드로겔의 평균 오류율보다 약 1.5배 더 작았다. 따라서, 모든 라인에 대해, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔은 C1 강도 및 오류율의 면에서 비교예 중합체성 하이드로겔보다 더 우수하게 수행되었다.

[0302] 실시예 6

[0303] 실시예 1의 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔 및 비교용 중합체성 하이드로겔을 또한 본 실시예에서 사용하였다. 각각의 하이드로겔을 2개의 패턴화된 플로우 셀의 4개의 유리(구체적으로 용융 실리카) 유동 채널(라인)의 함몰부 내에 각각 코팅하고, 0.1 내지 50 μm 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 각각의 중합체 층 상에 그래프팅하였다.

[0304] 1% PhiX 라이브러리를 갖는 인간 라이브러리를 사용하여 유동 채널의 각각에서 수회의 서열분석 사이클을 수행하였다.

[0305] 중복 판독 데이터를 서열분석 사이클에 걸쳐 실시예 플로우 셀의 하나의 라인에 대해 그리고 비교예의 플로우 셀의 하나의 라인에 대해 수집하였다. 순방향 판독 및 역방향 판독 둘 모두가 동일한 시작 위치를 갖는 경우에 서열분석 판독들이 중복되는 것으로 결정될 수 있다. 더 낮은 백분율의 중복이 바람직하다. 중복 판독 결과도 도 8a에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 실시예 플로우 셀은 서열분석 실행에 걸쳐 몇 개의 중복 판독을 나타내었다. 특히, 실시예 플로우 셀에 대한 중복 판독의 백분율은 약 2.5% 내지 약 12%의 범위였다. 대조적으로, 비교용 플로우 셀은 약 10% 내지 약 24% 범위의 훨씬 더 높은 백분율의 중복 판독을 가졌다.

[0306] 패드 호핑 데이터를 또한 서열분석 사이클에 걸쳐 실시예 플로우 셀의 하나의 라인에 대해 그리고 비교예의 플로우 셀의 하나의 라인에 대해 수집하였다. 패드 호핑은 클러스터 생성 동안 인접한 함몰부로의 주형 "호핑(hopping)"으로 인해, 동일한 주형 서열로부터 몇몇 인접한 함몰부가 증폭되는 프로세스를 지칭한다. 더 낮은 백분율의 패드 호핑이 바람직하다. 패드 호핑 결과가 도 8b에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 실시예 다중-아암 중합체성 하이드로겔을 포함하는 실시예 플로우 셀은 서열분석 실행에 걸쳐 패드 호핑을 거의(예를 들어, 약 1% 미만) 내지 전혀 나타내지 않았다. 대조적으로, 비교예 중합체성 하이드로겔을 포함하는 비교용 플로우 셀은 약 1% 내지 약 27% 범위의 훨씬 더 높은 패드 호핑 수준을 나타내었다.

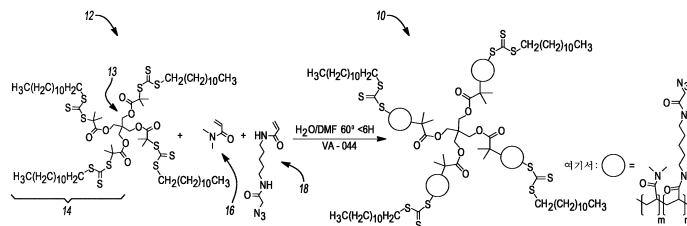
[0307] 모든 실시예의 결과는 다중-아암 중합체성 하이드로겔이 다양한 상이한 플로우 셀 구조에서 사용될 수 있고, 서열분석 지표를 개선할 수 있고, 또한 건식 저장 안정성을 개선할 수 있음(예를 들어, 서열분석 성능은 건식 저장의 기간 후에도 악영향을 받지 않음)을 나타낸다.

[0308] 추가적인 주석

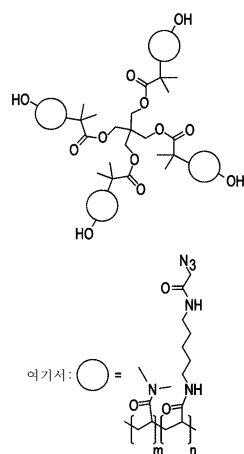
- [0309] 하기에 더 상세히 논의되는 전술한 개념들 및 추가의 개념들의 모든 조합은 (그러한 개념들이 상호 불일치하지 않는다면) 본 명세서에 개시된 발명 요지의 일부인 것으로 고려됨이 이해되어야 한다. 특히, 본 명세서의 끝부분에 나타나는 청구된 발명 요지의 모든 조합은 본 명세서에 개시된 발명 요지의 일부인 것으로 고려된다. 참고로 포함된 임의의 개시내용에서 또한 나타날 수 있는 본 명세서에서 명시적으로 사용된 용어는 본 명세서에 개시된 특정 개념과 가장 일치하는 의미가 부여되어야 함이 또한 이해되어야 한다.
- [0310] 본 명세서 전체에 걸쳐 "하나의 예", "다른 예", "예" 등에 대한 언급은 그 예와 관련하여 설명된 특정 요소(예를 들어, 특징, 구조, 및/또는 특성)가 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 예에 포함되고, 다른 예에 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있음을 의미한다. 게다가, 임의의 예에 대해 설명된 요소는 그 문맥에 달리 명확히 나타나 있지 않는 한 다양한 예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0311] 본 명세서에 제공된 범위는 언급된 범위 및 언급된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위를, 그러한 값 또는 하위 범위가 명시적으로 언급된 것처럼, 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 약 200 mm 내지 약 300 mm의 범위는 약 200 mm 내지 약 300 mm의 명시적으로 언급된 한계뿐만 아니라, 약 240 mm, 약 250.5 mm 등과 같은 개별 값, 및 약 225 mm 내지 약 275 mm 등과 같은 하위 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 더욱이, "약" 및/또는 "실질적으로"가 값을 설명하는 데 이용되는 경우, 이들은 언급된 값으로부터 작은 변동(최대 +/- 10%)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0312] 몇몇 예가 상세하게 설명되었지만, 개시된 예는 변경될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 전술한 설명은 비제한적인 것으로 여겨져야 한다.

도면

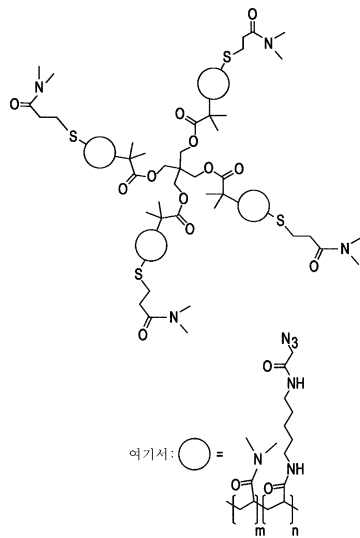
도면1a



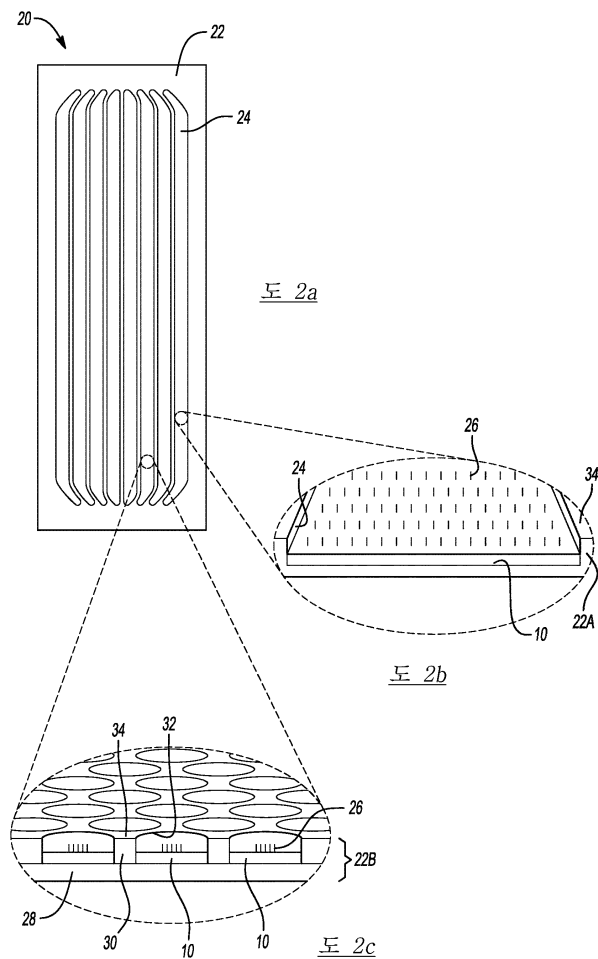
도면1b



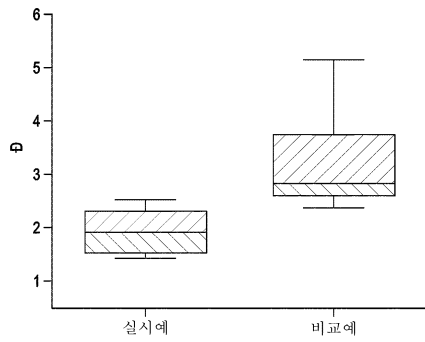
도면1c



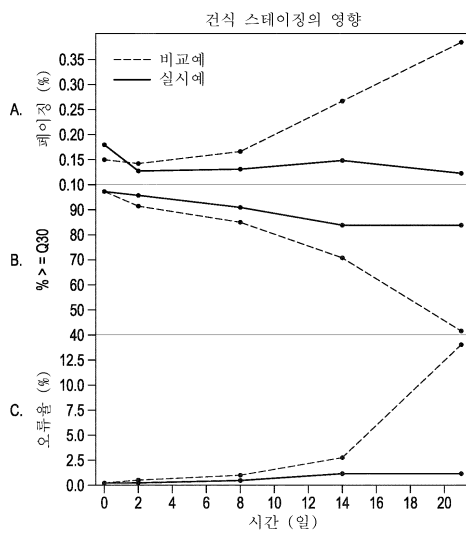
도면2



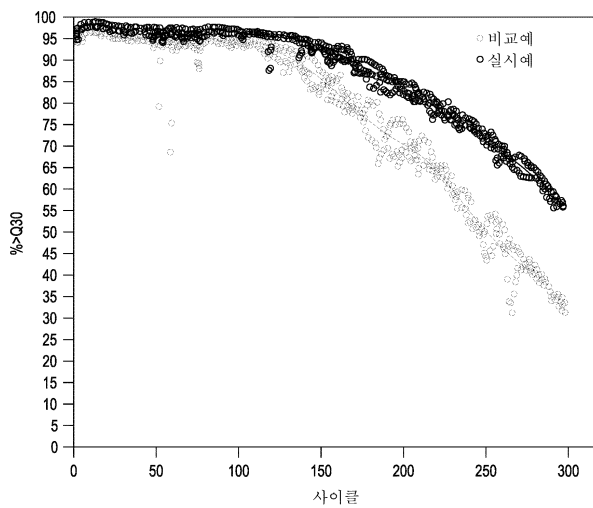
도면3



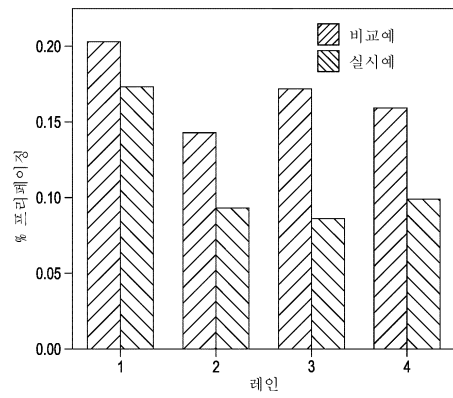
도면4



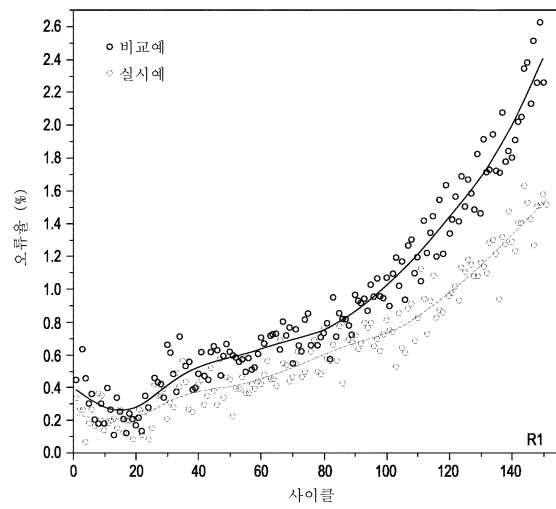
도면5a



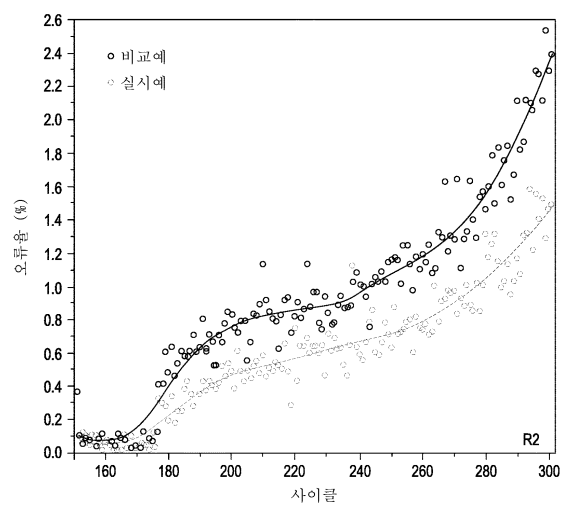
도면5b



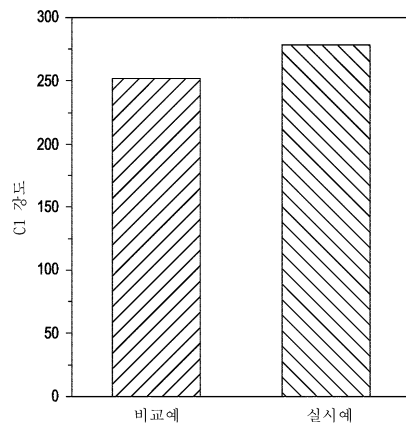
도면6a



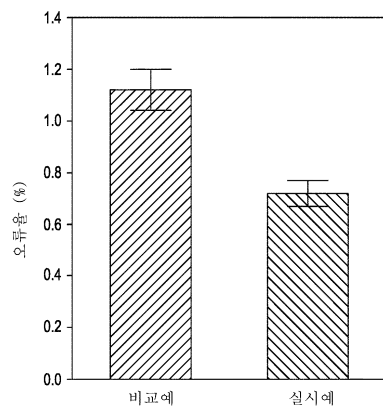
도면6b



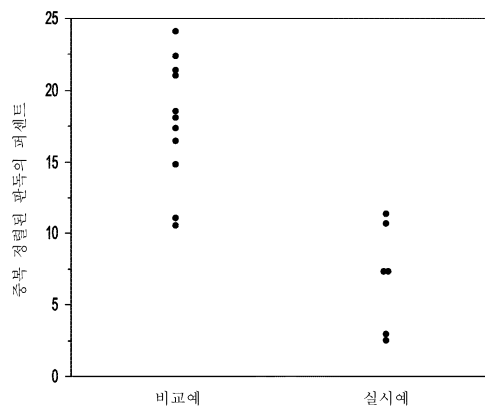
도면7a



도면7b



도면8a



도면 8b

