



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월16일
(11) 등록번호 10-1858780
(24) 등록일자 2018년05월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 1/10 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7022449
(22) 출원일자(국제) 2011년11월16일
심사청구일자 2016년10월26일
(85) 번역문제출일자 2013년08월26일
(65) 공개번호 10-2014-0033340
(43) 공개일자 2014년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/061075
(87) 국제공개번호 WO 2012/102779
국제공개일자 2012년08월02일
(30) 우선권주장
61/461,925 2011년01월24일 미국(US)
61/491,829 2011년05월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP0007506 Y*
JP2004069666 A*
JP61045957 A*
WO2000000265 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에이디, 닐스 비.
미국, 유타 84108, 솔트 레이크 시티, 1730 네바다 스트리트
가이어스바하, 케서린 비.
미국, 유타 84109, 솔트 레이크 시티, 3576 사우스 크레스트우드 드라이브
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
에이디, 닐스 비.
미국, 유타 84108, 솔트 레이크 시티, 1730 네바다 스트리트
가이어스바하, 케서린 비.
미국, 유타 84109, 솔트 레이크 시티, 3576 사우스 크레스트우드 드라이브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구, 김현석

전체 청구항 수 : 총 25 항

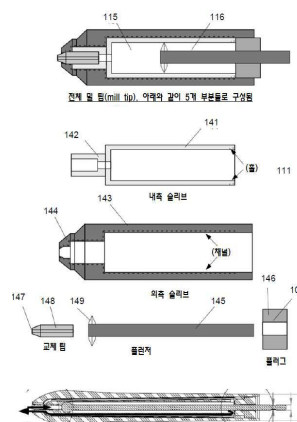
심사관 : 전형태

(54) 발명의 명칭 재료 샘플로부터 재료를 추출하기 위한 장치, 시스템, 및 방법

(57) 요약

본 발명에 따르면, 샘플로부터 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치, 시스템 및 관련 방법들이 제공된다. 예를 들어, 한 형태에서, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법은: 실질적으로 평면인 표면 위에 배치된 생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 생물학적 재료의 영역을 식별하는 단계; 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 파쇄하기 위해 생물학적 재료의 영역에 추출 공구를 제공하는 단계; 그리고, 생물학적 재료의 영역에 액체를 분배하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 상기 방법은 생물학적 샘플로부터 파쇄된 생물학적 재료와 액체를 흡입하는 단계를 포함할 수 있다.

대표도 - 도8



(73) 특허권자

허만, 마크

미국, 유타 84010, 바운티폴, 1171 이스트 2200 사
우스

페리, 로버트 제이.

미국, 유타 84098, 파크 시티, 5317 샌드힐 코트

(72) 발명자

허만, 마크

미국, 유타 84010, 바운티폴, 1171 이스트 2200 사
우스

페리, 로버트 제이.

미국, 유타 84098, 파크 시티, 5317 샌드힐 코트

명세서

청구범위

청구항 1

생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은:

생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 생물학적 재료의 영역을 식별하는 단계;

생물학적 재료의 영역에 추출 공구를 제공하는 단계;

추출 공구에서 분배 포트를 이용하여 생물학적 재료의 영역에 액체를 분배하는 단계; 및

추출 공구에서 흡입 포트를 이용하여 생물학적 샘플로부터 파쇄된 생물학적 재료와 액체를 흡입하는 단계를 포함하되;

상기 추출 공구는:

하우징을 포함하며;

모터에 의해 회전 구동될 수 있도록 구성되고 상기 하우징에 회전 가능하게 결합된 절단 팁을 포함하되, 상기 절단 팁은 샘플 영역으로부터 재료를 파쇄하도록 작동가능하고;

상기 절단 팁에 인접하게 위치되며 하우징에 결합된 액체 분배 포트를 포함하되, 상기 액체 분배 포트는 절단 팁에서 액체를 분배하도록 작동가능하며;

상기 절단 팁에 인접하게 위치되고 하우징에 결합된 액체 흡입 포트를 포함하되, 상기 액체 흡입 포트는 절단 팁에 인접한 영역으로부터 파쇄된 생물학적 재료와 액체를 흡입하도록 작동가능한 것을 특징으로 하는, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

추출 공구는 생물학적 재료의 영역에 절단 운동(cutting motion)을 제공하는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 절단 운동은 회전, 진동, 슬라이싱(slicing) 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된 운동을 포함하는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

절단 운동은 회전 운동인 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

액체는 추출 공구와 생물학적 재료의 영역 사이의 경계면에 분배되는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

액체는 동시에 분배되고 흡입되는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

액체는 추출 공구에 의해 분배되고 흡입되는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 생물학적 재료의 영역을 식별하는 단계는, 추가로:

생물학적 샘플의 실시간 디지털 영상을 획득하는 단계;

생물학적 재료의 영역에 상응하는 디지털 영상 위에 관심 영역을 형성하는 단계를 포함하되,

생물학적 샘플의 운동은 생물학적 재료에 대한 관심 영역의 위치를 유지하기 위해 디지털 영상 또는 관심 영역의 운동에 의해 반영되는(reflected) 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 생물학적 샘플은 일련의 생물학적 섹션들을 가지는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 10

생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치에 있어서, 상기 장치는:

하우징을 포함하며;

모터에 의해 회전 구동될 수 있도록 구성되고 상기 하우징에 회전 가능하게 결합된 하나 이상의 절단 팁을 포함하되, 상기 절단 팁은 샘플 영역으로부터 재료를 파쇄하도록 작동가능하고;

상기 절단 팁에 인접하게 위치되며 하우징에 결합된 하나 이상의 액체 분배 포트를 포함하되, 상기 액체 분배 포트는 절단 팁에서 액체를 분배하도록 작동가능하며;

상기 절단 팁에 인접하게 위치되고 하우징에 결합된 하나 이상의 액체 흡입 포트를 포함하되, 상기 액체 흡입 포트는 절단 팁에 인접한 영역으로부터 파쇄된 생물학적 재료와 액체를 흡입하도록 작동가능한, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치.

청구항 11

제10항에 있어서,

하나 이상의 액체 분배 포트와 하나 이상의 액체 흡입 포트는 절단 팁과 함께 회전하는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치.

청구항 12

제10항에 있어서,

하나 이상의 액체 분배 포트와 하나 이상의 액체 흡입 포트는 동시에 기능하도록 작동가능한 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치.

청구항 13

제10항에 있어서, 하나 이상의 절단 팁은 크기가 10 μm 내지 1 mm의 생물학적 재료의 영역을 파쇄하도록 크기가 정해지는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치.

청구항 14

제10항에 있어서, 하나 이상의 절단 팁은 크기가 100 μm 내지 250 μm 의 생물학적 재료의 영역을 파쇄하도록 크기가 정해지는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치.

청구항 15

생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템에 있어서,

상기 시스템은:

- 지지 기관을 작동 가능하게 향하고(operational face) 상기 지지 기관 위에 배열된 생물학적 샘플과 결합하도록 위치된 제10항의 추출 장치;
- 절단 팁을 회전시키도록 작동가능하며 추출 장치에 작동 가능하게 결합된 모터;
- 추출 장치에 결합되고 유체를 액체 분배 포트에 전달하며 액체 제거 포트로부터 유체를 빼내도록 작동가능한 유체공학 시스템; 및
- 추출 장치에 결합되고 추출 장치의 절단 팁을 지지 기관에 대해 이동시키거나 지지 기관을 절단 팁에 대해 이동시키도록 작동가능한 위치 이동 시스템을 포함하는, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 시스템은 지지 기관 위에 배열된 생물학적 샘플의 시각적 디스플레이를 제공하도록 위치된 시각화 시스템을 추가로 포함하고, 상기 시각화 시스템은 디지털 이미저(digital imager), 광학 이미저(optical imager), 현미경, 도립현미경, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된 구성을 포함하는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 17

제16항에 있어서,

지지 기관은 투명한 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 18

제17항에 있어서,

시각화 시스템은 절단 팁의 맞은편에 있는 지지 기관의 한 측면으로부터 시각적 디스플레이를 제공하도록 위치된 도립현미경인 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 19

제16항에 있어서,

시각화 시스템은 추출 공정 동안 절단 팁의 실시간 시각적 디스플레이를 제공하도록 작동가능한 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 20

제15항에 있어서, 상기 시스템은 위치 이동 시스템에 기능적으로 결합되고 사용자가 절단 팁 또는 지지 기관을 서로에 대해 이동시킬 수 있도록 작동가능한 수동 조작 시스템을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 21

제15항에 있어서, 상기 시스템은 위치 이동 시스템에 기능적으로 결합되고 절단 팁 또는 지지 기관을 서로에 대해 자동으로 이동시키도록 작동가능한 자동 조작 시스템을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 시스템은 자동 조작 시스템에 기능적으로 결합된 프로세싱 시스템을 추가로 포함하되, 상기 프로세싱 시스템은:

생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 생물학적 재료의 미리 정해진 영역을 식별하고 배치하도록 작동가능하며;
자동 조작 시스템에 의해 생물학적 재료를 추출하기 위하여 절단 팁 또는 지지 기관을 서로에 대해 이동시키도록 작동가능한 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템.

청구항 23

재료 추출 장치에 있어서, 상기 재료 추출 장치는:

- a) 플런저를 가진 튜브를 포함하되, 상기 플런저는 튜브의 내부에 수축 밀봉부를 형성하며;
- b) 튜브의 비-플런저 단부에 위치한 환형 밀봉부를 포함하되, 상기 환형 밀봉부는 상기 튜브의 비-플런저 단부와 플런저 사이에서 액체가 새지 않는 밀봉부를 형성하며 플런저가 튜브의 축을 따라 환형 밀봉부에 대해 이동될 수 있게 하고, 상기 수축 밀봉부, 환형 밀봉부, 및 튜브는 제 1 챔버를 형성하며;
- c) 상기 튜브의 외측과 제 1 챔버 사이에서 유체 소통(fluid communication)을 가능하게 하는 환형 밀봉부에 근접한 부분에 대해 튜브 벽 내에 위치한 하나 이상의 포트를 포함하고;
- d) 환형 밀봉부로부터 튜브의 맞은편 단부에 위치한 에지를 포함하되, 튜브가 회전될 때 표면으로부터 재료를 이동시킬 수 있으며;
- e) 튜브의 맞은편 단부에 위치한 상기 에지와 제 1 챔버 내의 하나 이상의 포트 사이에서 유체 소통을 제공하는 하나 이상의 채널을 포함하고;
- f) 수축 밀봉부의 맞은편에서 튜브 내에 위치한 제 2 챔버를 포함하며;
- g) 플런저를 튜브로부터 철회함으로써 제 1 챔버로부터 이동된 제 1 챔버 내에 위치한 액체를 포함하되, 액체는 포트와 채널을 통해 튜브의 에지로 이동되고 상기 액체는 플런저의 운동에 의해 제 2 챔버 내로 유입되는(pulled into) 것을 특징으로 하는 재료 추출 장치.

청구항 24

생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은:

생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 생물학적 재료의 영역을 식별하는 단계;

생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 파쇄하기 위해 생물학적 재료의 영역에 추출 공구를 제공하는 단계; 및

생물학적 샘플로부터 파쇄된 생물학적 재료를 복원하는 단계를 포함하되;

상기 추출 공구는:

하우징을 포함하며;

모터에 의해 회전 구동될 수 있도록 구성되고 상기 하우징에 회전 가능하게 결합된 절단 팁을 포함하되, 상기 절단 팁은 샘플 영역으로부터 재료를 파쇄하도록 작동가능하고;

상기 절단 팁에 인접하게 위치되며 하우징에 결합된 액체 분배 포트를 포함하되, 상기 액체 분배 포트는 절단 팁에서 액체를 분배하도록 작동가능하며;

상기 절단 팁에 인접하게 위치되고 하우징에 결합된 액체 흡입 포트를 포함하되, 상기 액체 흡입 포트는 절단 팁에 인접한 영역으로부터 파쇄된 생물학적 재료와 액체를 흡입하도록 작동가능한 것을 특징으로 하는, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항 또는 제24항에 있어서,

생물학적 샘플은 평면 표면 위에 배열된 것을 특징으로 하는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 특허출원은 2011년 1월 24일에 출원된 미국 가특허출원번호 61/461,925호 및 2011년 5월 31일에 출원된 61/491,829호를 기초로 우선권을 주장하는데, 이 두 미국 가특허출원은 본 명세서에서 참조문헌으로서 인용된다.

[0002] 본 발명은 샘플로부터 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치, 시스템, 및 관련 방법들을 제공한다.

배경 기술

[0003] 조직 섹션(tissue section)들이 장착된 슬라이드로부터 특정 영역을 절단하기 위해 통상적으로 사용되는 2개의 기술은 수동 거시절단법(Manual Macrodissection)과 레이저 캡처 미세절단법(Laser Capture Microdissection: LCM)이다. 수동 거시절단법은 비용이 매우 싸고, 상대적으로 빠르며, 일반적으로 많은 수량의 샘플이 수득되기 때문에 병리학 분야에서 많이 사용된다. 하지만, 정밀도의 한계를 정할 수 있는 하한(lower limit)은 약 1 mm이며, 수동으로 수행되기 때문에 오류가 많이 나고 기록도 부실하다. LCM은 캡처 해상도(capture resolution)가 최소 5 μ m이고 따라서 단일 세포를 표적으로 삼도록 기능하기 때문에 공간적으로 정확하다. 하지만, 이 장치는 매우 비싸고 속도가 느리며 숙련된 운영자에 의한 전체 시간 상호작용을 필요로 하며, 작은 수량의 복원된 샘플로는 공간 정밀도가 구현되지 않아, 하위 생화학적 분석이 어렵고 종종 광범위하게 확장되어 결과를 왜곡시킬 수 있다. 미세조작기(micromanipulator)와 바늘(needle)을 이용하는 세 번째 절단법은 어렵고 인력이 많이 소모되기 때문에 다용도로 수용되지 않는다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 샘플로부터 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치, 시스템, 및 관련 방법들을 제공한다. 예를 들어, 한 형태에서, 샘플, 가령, 생물학적 샘플로부터 재료, 가령, 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법은: 샘플로부터 추출되어야 하는 재료의 영역을 식별하는 단계; 샘플로부터 재료를 파쇄하기(disrupt) 위해 재료의 영역에 추출 공구를 제공하는 단계; 그리고, 재료의 영역에 액체를 분배하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 상기 방법은 샘플로부터 파쇄된 재료와 액체를 흡입하는 단계를 포함할 수 있다.

[0005] 추출 공구는 샘플로부터 재료를 파쇄하기 위해 다양한 운동(motion)을 이용할 수 있는데, 재료를 파쇄할 수 있는 임의의 운동도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 한 형태에서, 예를 들어, 추출 공구는 재료의 영역에 절단 운동을 제공할 수 있다. 임의의 절단 운동도 고려될 수 있는데, 비-제한적인 예에는 회전, 진동, 슬라이싱(slicing), 및 이들의 조합이 포함된다. 한 특정 형태에서, 절단 운동은 회전 운동이다.

[0006] 액체를 분배하고 액체와 파쇄된 재료를 흡입하는 다양한 방법들이 고려된다. 한 형태에서, 예를 들어, 액체는 추출 공구와 재료의 영역 사이의 경계면(interface)에 분배될 수 있다. 이런 방식으로, 파쇄된 재료는 재료가 파쇄될 때 액체와 용이하게 혼합된다. 또 다른 형태에서, 액체는 동시에 분배되고 흡입된다. 따라서, 파쇄된 재료는 샘플로부터 흡입된 액체에 의해 신속하게 제거될 수 있다. 또 다른 형태에서, 액체는 추출 공구에 의해 분배되고 흡입되거나, 또는, 달리, 말하면, 액체는 추출 공구에 결합되거나, 그 외의 경우, 추출 공구와 연결되거나 또는 일체형으로 형성된 포트들로부터 분배되고 흡입된다.

[0007] 또한, 재료, 가령, 생물학적 재료의 한 영역을 식별하기 위한 다양한 기술들이 고려된다. 한 형태에서, 예를 들어, 재료의 영역을 식별하는 단계는: 샘플의 실시간 디지털 영상을 수득하는 단계 및 재료의 영역에 상응하는 디지털 영상 위에 관심 영역(area of interest)을 형성하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 샘플의 운동은 재료에 대한 관심 영역의 위치를 유지하기 위해 디지털 영상 및/또는 관심 영역의 운동에 의해 반영된다(reflected). 또 다른 형태에서, 샘플은 일련의 섹션(section)들이고, 관심 영역은 상이한 섹션으로부터 재료의 영역에 상응하는 한 섹션 위에 형성된다.

- [0008] 본 발명은 다양한 재료 추출 장치들을 추가로 제공한다. 한 형태에서, 예를 들어, 샘플, 가령, 생물학적 샘플로부터 재료, 가령, 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 장치는: 하우징 및 모터에 의해 회전 구동될 수 있도록 구성되고 상기 하우징에 회전 결합된 하나 이상의 절단 팁을 포함한다. 상기 절단 팁은 샘플 영역으로부터 재료를 파쇄하도록 작동가능하다. 상기 재료 추출 장치는 절단 팁에 인접하게 위치되며 하우징에 결합된 하나 이상의 액체 분배 포트를 추가로 포함할 수 있고, 상기 액체 분배 포트는 절단 팁에 액체를 분배하도록 작동가능하다. 또한, 절단 팁에 인접하게 위치되고 하우징에 결합된 하나 이상의 액체 흡입 포트를 포함하고, 상기 액체 흡입 포트는 절단 팁에 인접한 영역으로부터 액체와 파쇄된 생물학적 재료를 흡입하도록 작동가능하다. 또 다른 형태에서, 하나 이상의 액체 분배 포트와 하나 이상의 액체 흡입 포트는 절단 팁과 함께 회전한다. 또 다른 형태에서, 하나 이상의 액체 분배 포트와 하나 이상의 액체 흡입 포트는 동시에 기능하도록 작동가능하다.
- [0009] 절단 팁은 원하는 절단 임무에 따라 임의의 크기로 구성될 수 있다. 한 형태에서, 예를 들어, 절단 팁은 크기가 약 10 μm 내지 크기가 약 1 mm의 생물학적 재료의 영역을 파쇄하도록 크기가 정해진다. 또 다른 형태에서, 절단 팁은 크기가 약 100 μm 내지 크기가 약 250 μm 의 재료의 영역을 파쇄하도록 크기가 정해진다.
- [0010] 본 발명은 샘플로부터 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템을 추가로 제공한다. 한 형태에서, 예를 들어, 샘플, 가령, 생물학적 샘플로부터 재료, 가령, 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템은 위에서 기술한 것과 같이 지지 기판(support substrate)을 작동 가능하게 향하고(operationaly face) 상기 지지 기판 위에 배열된 샘플과 결합하도록 위치된 추출 장치를 포함할 수 있다. 모터가 절단 팁을 회전시키도록 작동가능하며 추출 장치에 작동 가능하게 결합된다. 유체공학 시스템(fluidics system)이 추출 장치에 작동가능하게 결합될 수 있고 유체를 액체 분배 포트로 전달하며 액체 제거 포트로부터 유체를 빼내도록 작동가능하다. 게다가, 위치 이동 시스템이 추출 장치에 결합되고 추출 장치의 절단 팁을 지지 기판에 대해 이동시키거나 지지 기판을 절단 팁에 대해 이동시키도록 작동가능하다.
- [0011] 사용 동안 재료 추출 공정을 시각화하는 것이 이득일 수 있다. 이에 따라, 한 형태에서, 지지 기판 위에 배열된 샘플, 가령, 생물학적 샘플의 시각적 디스플레이를 제공하도록 위치된 시각화 시스템이 포함된다. 상기 시각화 시스템은 디지털 이미저(digital imager), 광학 이미저(optical imager), 현미경, 도립현미경(inverted microscope), 및 이들의 조합으로 구성된 다양한 시각화 장치를 포함할 수 있는데, 이들에만 제한되는 것은 아니다. 한 특정 형태에서, 지지 기판은 투명하다. 또 다른 형태에서, 시각화 시스템은 절단 팁의 맞은편에 있는 투명한 지지 기판의 한 측면으로부터 시각적 디스플레이를 제공하도록 위치된 도립현미경이다. 또 다른 형태에서, 시각화 시스템은 추출 공정 동안 절단 팁의 실시간 시각적 디스플레이를 제공하도록 작동가능하다.
- [0012] 또 다른 형태에서, 샘플, 가령, 생물학적 샘플로부터 재료, 가령, 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템은 수동 조작 시스템을 추가로 포함할 수 있다. 상기 수동 조작 시스템은 위치 이동 시스템에 기능적으로 결합되고(functionally coupled) 사용자가 절단 팁 및/또는 지지 기판을 서로에 대해 이동시킬 수 있게 작동가능하다.
- [0013] 또 다른 형태에서, 샘플, 가령, 생물학적 샘플로부터 재료, 가령, 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템은 자동 조작 시스템을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 자동 조작 시스템은 위치 이동 시스템에 기능적으로 결합되고 절단 팁 및/또는 지지 기판을 서로에 대해 자동으로 이동시키도록 작동가능하다. 또 다른 형태에서, 자동 시스템은 자동 조작 시스템에 기능적으로 결합된 프로세싱 시스템(processing system)을 추가로 포함한다. 상기 프로세싱 시스템은 샘플로부터 추출되어야 하는 재료의 미리 정해진 영역을 식별하고 배치하도록 작동가능하며 자동 조작 시스템을 통해 생물학적 재료를 추출하도록 서로에 대해 절단 팁 및/또는 지지 기판을 이동시키게끔 작동가능하다.
- [0014] 따라서, 본 발명의 보다 중요한 특징들이 보다 광범위하게 개략적으로 기술되었으며, 이에 따라 밑에 기술되는 본 발명의 상세한 설명을 더 잘 이해될 수 있고 현재 기술에 대한 공헌도 보다 잘 이해될 수 있을 것이다. 본 발명의 그 외의 다른 특징들은 첨부된 도면들과 하기 청구범위를 참조하여 본 발명의 상세한 설명으로부터 보다 명백하게 되거나 본 발명을 실시함으로써 알게 될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 본 발명의 한 실시예에 따른 재료 추출 장치를 도시한 측면도이다.
- 도 2a는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 재료 추출 장치를 도시한 도면이다.
- 도 2b는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 재료 추출 장치를 사용하고 있는 것을 도시한 도면이다.

도 3은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 재료 추출 장치를 사용하고 있는 것을 도시한 도면이다.

도 4는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 재료 추출 장치의 절단 팁을 도시한 도면이다.

도 5는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 재료 추출 시스템을 개략적으로 도시한 도면이다.

도 6a-d는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 재료 추출 장치에 의해 추출된 조직의 영상을 보여주는 도면들이다.

도 7a-b는 본 발명의 또 다른 실시예에 따라 형성된 관심 영역을 가진 조직의 영상을 보여주는 도면이다.

도 8은 본 발명의 한 실시예에 따라 분리된 다양한 구성요소들을 가진 재료 추출 장치를 도시한 횡단면도이다.

도 9는 본 발명의 한 실시예에 따른 재료 추출 시스템을 도시한 측면도이다.

이 도면들은 밑에서 본 발명의 상세한 설명과 관련하여 자세하게 설명될 것이다. 또한, 이 도면들은 반드시 실측으로 도시될 필요는 없으며 수치와 기하학적 형상들이 상기 예시된 실시예로부터 변경될 수 있도록 오직 예시적인 목적으로 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명을 기술하고 설명하기 이전에, 본 발명은 특정 구성, 공정 단계, 또는 본 명세서에 기술된 재료들에만 제한되는 것이 아니며 당업자들이 용이하게 인식할 수 있는 본 발명에 대한 균등예들에도 확장될 수 있다는 사실을 이해할 수 있을 것이다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시예들을 예시하기 위한 목적으로만 사용될 뿐 상기 특정 실시예들에만 제한하려는 것이 아니라는 사실도 이해해야 한다.

[0017] 본 발명의 상세한 설명과 하기 청구범위에서 사용되는 것과 같이, 단수형의 정관사 및 부정관사는 문맥에서 명백하게 지시되지 않는 한 복수의 형태들도 포함한다는 것을 유의해야 한다. 따라서, 가령, 예를 들어, 용어 "절단 팁(cutting tip)"은 하나 또는 그 이상의 절단 팁을 가리키며 용어 "액체 포트(liquid port)"는 하나 또는 그 이상의 액체 포트를 가리킨다.

[0018] 용어 정의(Definitions)

[0019] 본 발명을 설명하고 청구하는데 있어서, 본 발명의 용어들은 밑에서 설명하는 것과 같이 용어 정의에 따라 사용될 것이다.

[0020] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "실질적으로(substantially)"는 작용, 특징, 성질, 상태, 구성, 아이템, 또는 결과의 정도 또는 전체적이거나 거의 전체적인 수준을 가리킨다. 절대적 전체성으로부터 유래된 변형예의 정확히 허용가능한 정도는 몇몇 경우에서 특정 문맥에 따를 수 있다. 하지만, 일반적으로 말해서, 거의 전체적인 것도 절대적이고도 전반적인 전체성이 구현된 것처럼 동일한 전체적인 결과를 가질 수 있게 할 것이다. 용어 "실질적으로"의 사용은 작용, 특징, 성질, 상태, 구성, 아이템, 또는 결과가 없거나 거의 없음을 가리키는 부정적인 함축의미에 사용될 때에도 동일하게 적용된다. 예를 들어, 입자가 실질적으로 없는 조성은 입자가 완전히 없거나 또는 입자가 거의 없어서 입자가 완전히 없을 때와 똑같은 효과를 가지는 조성일 것이다. 달리 말하면, 요소 또는 구성요소가 실질적으로 없는 조성은, 해당 조성의 성질에 측정가능한 어떤 영향도 끼치지 못한다면, 이러한 요소들을 실제로 포함할 수도 있다.

[0021] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "약(about)"은 주어진 값이 "~보다 약간 더" 또는 "~보다 약간 아래"일 수 있는 숫자 범위의 단부지점에 대한 융통성을 제공하도록 사용되는데, 이러한 융통성 있는 정도를 가진 단부지점은 당업자들에게 일반적으로 인식될 수 있을 것이다. 또한, 용어 "약"은, 특별히 언급되지 않는 한, 정확한 단부지점을 명확하게 포함한다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 복수의 아이템, 구성 요소, 조성 요소, 및/또는 재료들은 편의상 일반적인 리스트에 나타날 수 있다. 하지만, 이러한 리스트들은 리스트의 각각의 구성원(member)이 개별적이고 고유한 구성원으로서 독립적으로 식별되는 것처럼 간주되어야 한다. 따라서, 이러한 리스트의 어떠한 개별 구성원도 반대의 사실 표시 없이는 전적으로 공통 그룹에서 표현되는 것에 따라 똑같은 리스트의 그 외의 다른 임의의 구성원의 사실상의 균등예로서 고려되어야 한다.

[0023] 농도, 수량, 및 그 외의 다른 수치 데이터는 본 명세서에서 범위 형태로 나타나거나 표현될 수 있다. 이러한 범

위 형태의 표현 방식은 단지 편리하고 간결하다는 이유로 사용되는 것이며 범위의 한계들과 같이 명백하게 표시된 수치값들을 포함할 뿐만 아니라 각각의 수치값과 하위-범위가 명백하게 표시된 것처럼 범위 내에 포함된 모든 개별 수치값 또는 하위-범위들을 포함하는 것을 해석되어야 하는 것을 이해할 수 있을 것이다. 한 예시로서, "약 1 내지 약 5"의 수치 범위는 약 1 내지 약 5의 명백하게 표시된 값들을 포함할 뿐만 아니라 상기 표시된 범위 내에 개별 값들과 하위-범위들도 포함하는 것을 해석되어야 한다. 따라서, 상기 수치 범위에는, 개별값들, 가령, 2, 3, 및 4와 하위-범위, 가령, 1-3, 2-4, 및 3-5 등도 포함되며, 또한 1, 2, 3, 4, 및 5도 개별적으로 포함된다. 이러한 원칙은 가령 최소값 또는 최대값과 같이 오직 하나의 수치값으로 표시되는 경우에도 동일하게 적용된다. 또한, 이러한 해석 방법은 본 명세서에 기술된 특징 또는 범위의 폭에 상관없이 적용되어야 한다.

[0024] **발명(The Invention)**

[0025] 본 발명은 재료 샘플로부터 재료를 제거하기 위한 장치, 시스템, 및 방법들에 관한 것이다. 몇몇 경우에서, 추출된 재료는 추가적인 처리 또는 분석을 위해 사용된다. 이는 범죄수사(forensics), 재료 순도 실험, 조직병리학(histopathology), 코어 샘플링(core sampling) 등에 포함된 절차(procedure)를 위한 경우일 수 있다. 몇몇 경우에서, 재료 샘플의 일련 섹션들은 하나의 섹션이 파괴되어 샘플링(destructive sampling)될 수 있으면서도 추가적인 분석을 위해 인접한 섹션들로부터 구성 특징들이 남아 있도록 생성될 수 있다.

[0026] 이러한 실험이 이득이 될 수 있는 한 예는 조직병리학 분야 또는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료가 제거되는 그 외의 다른 생물학 분야에서이다. 그러나, 하기 기술된 내용의 대부분이 성질상 생물학적 분야에 대한 것이지만, 본 발명의 범위는 이러한 생물학적 분야에만 제한되는 것이 아니라는 사실을 유의해야 한다. 대신, 본 발명은 이러한 형태들에 관한 임의의 재료 및/또는 실험 절차에 적용된다.

[0027] 한 형태에서, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법에서, 생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 생물학적 재료의 영역이 식별된다. 몇몇 경우에서, 생물학적 샘플은 표면, 가령, 예를 들어, 실질적으로 평면인 표면 또는 평면 표면 위에 배치된다. 그 외의 다른 경우들에서, 생물학적 샘플은 블록(block) 또는 그 외의 다른 3차원 물체 형태로 구성될 수 있다. 생물학적 재료는 임의의 생물학적 재료일 수 있으며 다양한 생물학적 유기체, 가령, 동물, 사람, 식물, 곰팡이류 등으로부터 추출될 수도 있다(derived). 생물학적 샘플 자체는 생물학적 유기체로부터 추출된 임의의 재료, 가령, 조직, 조직 섹션, 기관, 기관 섹션, 세포, 배양 세포, 배양 조직, 식물 물질(plant matter), 분비물(secretion), 배출물(excretion) 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 또한, 생물학적 재료는 매트릭스(matrix), 가령, 플라스틱, 파라핀, 젤, 또는 재료를 고형, 반고형 또는 현탁 형태로 형성하기에 유용한 그 외의 다른 임의의 재료 또는 제제 내에 매립될 수 있으며(embedded), 신선하거나 동결된 생물학적 샘플 또는 샘플 섹션들을 포함할 수 있다. 따라서, 생물학적 재료의 영역은 생물학적 재료가 생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 영역이다.

[0028] 상기 방법은 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 파쇄시키기(disrupt) 위해 생물학적 재료의 영역에 추출 공구를 제공하는 단계(applying)를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 형태들에서, 추출 공구는 식별된 영역에서 생물학적 샘플과 접촉하며 상기 영역으로부터 생물학적 재료를 파쇄한다. 생물학적 재료를 파쇄시킬 수 있는 추출 공구는 어떤 형상의 추출 공구라도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 또한, 다양한 파쇄 운동(disruptive motion)도 고려된다. 한 형태에서, 예를 들어, 상기 파쇄 운동은 절단 운동(cutting motion)이다. 비-제한적인 절단 운동의 예들은 회전, 진동, 슬라이싱(slicing) 및 이들의 조합을 포함한다. 한 특정 형태에서, 상기 절단 운동은 회전 운동이다.

[0029] 또한, 상기 방법은 생물학적 재료의 영역에 액체를 분배하는 단계(dispensing)를 포함할 수 있다. 상기 액체는 생물학적 샘플의 한 부분에 분배될 수 있거나 상기 액체는 전체 샘플 또는 실질적으로 전체적인 샘플에 걸쳐 분배될 수 있다. 한 형태에서, 액체는 추출 공구와 생물학적 재료의 영역 사이에 있는 경계면(interface)에 분배된다. 액체는 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 추출하기에 이득이 되는 임의의 액체일 수 있다. 액체는 파쇄된 생물학적 재료와 혼합할 수 있는 임의의 액체 매질(liquid medium)을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에서, 액체는 오직 생물학적 재료와 혼합되도록 구성될 수도 있다. 그 외의 다른 경우들에서, 액체는 생물학적 재료 및/또는 생물학적 샘플과 반응하도록 조성될 수 있다. 예를 들어, 액체는 생물학적 재료를 용이하게 파쇄시키거나 및/또는 파괴하기 위해 효소 또는 그 외의 다른 화학족(chemical moieties)을 함유할 수 있다. 이에 따라, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료가 추출됨에 따라, 추가적인 처리 단계들이 촉진될 수 있다. 일반적으로, 액체는 하나 또는 그 이상의 다양한 용매, 효소, 완충제(buffer) 등을 함유할 수 있다. 한 형태에서, 액체는 물 또는 정제수일 수 있다.

- [0030] 또한, 상기 방법은 생물학적 샘플로부터 파쇄된 생물학적 재료의 적어도 일부분과 액체를 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서, 파쇄된 생물학적 재료는 액체와 혼합되며, 액체와 생물학적 재료는 둘 다 추가적인 처리 또는 폐기를 위해 제거될 수 있다. 임의의 효소 반응 외에도, 액체는 생물학적 샘플로부터 용이하게 제거하기 위해 생물학적 재료의 슬러리 또는 현탁물(suspension)을 생성한다. 제거단계는 다양한 메커니즘, 가령, 흡입(aspiration), 위킹(wicking), 중력 흐름(gravity flow) 등을 통해 수행될 수 있는데, 이들에만 제한되는 것은 아니다. 한 특정 형태에서, 제거단계는 흡입에 의해 수행된다. 액체 제거단계는 액체를 분배한 후에 수행될 수 있거나 또는 액체 제거단계는 분배단계와 동시에 수행될 수도 있다. 한 특정 형태에서, 액체는 동시에 분배되고 흡입된다. 또한, 몇몇 경우에서, 액체의 분배단계와 제거단계는 추출 공구로부터 개별적으로 수행된다. 한 형태에서, 액체는 추출 공구에 의해 분배되고 흡입된다.
- [0031] 재료를 파쇄시켜서 액체를 분배하고 제거하는 단계가 수행된다고 기술하였지만, 이러한 파쇄 단계는 액체가 없을 때에도 수행될 수 있으며 파쇄된 재료를 제거하는 그 외의 다른 임의의 물리적 방법도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다는 사실을 유의해야 한다. 예를 들어, 파쇄된 재료는 진공을 이용하여 표면으로부터 제거되어 공기 필터 위에 복원될 수 있다.
- [0032] 본 발명은 샘플로부터 재료를 추출하기 위한 공구를 추가로 제공한다. 한 형태에서, 예를 들어 도 1에 도시된 것과 같이, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 추출 장치가 제공된다. 이러한 추출 장치는 하나 이상의 절단 팁(14)과 상기 추출 장치의 여러 구성요소들을 포함하기 위한 하우징(12)을 포함한다. 앞에서 기술된 것과 같이, 절단 팁(14)은 다양한 절단 운동, 가령, 예를 들어, 회전, 슬라이딩, 진동, 펀칭(punching) 등을 사용하여 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 파쇄시킬 수 있다. 한 특정 형태에서, 절단 운동은 회전 운동이다. 이러한 경우에서, 절단 팁(14)은 모터(도시되지 않음)에 의해 회전 가능하게 구동되고 16에 결합될 수 있도록 구성되며 하우징(12)에 회전 가능하게 결합된다. 따라서, 절단 팁이 생물학적 샘플과 접촉할 때 회전 운동이 생물학적 재료를 파쇄시킨다.
- [0033] 상기 추출 장치는 절단 팁(14)에 인접한 위치에 위치되고 하우징(12)에 결합된 하나 이상의 액체 분배 포트(18)를 추가로 포함할 수 있다. 액체 분배 포트(18)는 액체를 절단 팁(14)에 분배하고 이와 같이 액체를 절단 팁(14)에 분배하면 절단 공정을 수행하기 위해 필요한 액체의 부피가 감소할 수 있다. 게다가, 추출 장치는 절단 팁(14)에 인접한 위치에 위치되고 하우징(12)에 결합된 하나 이상의 액체 흡입 포트(19)를 포함할 수 있다. 이와 같이, 액체 흡입 포트(19)는 절단 팁(14)에 인접한 영역으로부터 상기 파쇄된 생물학적 재료와 액체를 흡입하여, 생물학적 재료와 액체가 그 외의 다른 생물학적 샘플 영역들에서 접촉하는 것을 최소화시킨다.
- [0034] 한 형태에서, 액체 분배 포트와 액체 흡입 포트는 절단 팁과 함께 회전된다. 이러한 형상의 한 형태가 도 2a 및 2b에 도시된다. 도 2a는 절단 팁(22), 액체 분배 포트(24), 및 상기 절단 팁(22)과 연결된 액체 흡입 포트(26)가 있는 추출 장치(20)의 한 형태를 도시한다. 액체 분배 포트(24)와 액체 흡입 포트(26)가 둘 다 절단 팁과 함께 회전되도록 절단 팁(22)과 연결되어 있다는 사실을 유의해야 한다. 따라서, 액체는 공정 동안 분배되고 생물학적 샘플과 절단 팁 사이의 경계면에 위치될 것이다. 도 2a의 화살표는 사용 동안에 액체가 액체 분배 포트(24)로부터 나와서 액체 흡입 포트(26)로 들어가는 흐름 경로를 나타낸다.
- [0035] 도 2b는 사용 중에 있는 도 2a의 절제 장치(excision device)의 횡단면을 도시한다. 이 경우, 생물학적 샘플(27)이 실질적으로 평면인 표면(28) 위에 배치되고 회전하는(25) 절단 팁(22)은 생물학적 샘플과 접촉하게 된다. 절단 팁(22)과 생물학적 샘플(27) 사이의 경계면에 액체를 제공하기 위해 액체가 절단 팁(22)과 연결된 액체 분배 포트(24)들로부터 분배된다. 생물학적 재료는 생물학적 샘플로부터 파쇄되고 상기 경계면에서 액체와 혼합된다. 액체와 생물학적 재료 혼합물은 액체 흡입 포트(26)를 통해 상기 경계면으로부터 흡입된다. 화살표(29)는 추출 장치와 액체 흡입 포트(26)를 통해 흡입되는 생물학적 재료와 액체를 도시한다.
- [0036] 또 다른 형태에서, 액체 분배 포트와 액체 흡입 포트는 동시에 기능하도록 작동할 수 있다. 이러한 기능을 구현하도록 다양한 디자인이 사용될 수 있으며 임의의 디자인도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다는 사실을 유의해야 한다. 예를 들어, 한 형태에서, 액체를 액체 분배 포트로부터 빨아들임과 동시에 액체 흡입 포트를 통해 액체를 내부로 흡입하기 위해 개별 펌프가 사용될 수 있다. 그 외의 다른 형태들에서, 동시에 기능할 수 있도록 충분한 유체를 가진 단일 펌프도 사용될 수 있다. 도 3에 도시된 한 대표적인 형태에서, 추출 공구의 내부 형상으로 인해 동시에 기능할 수 있게 된다. 도 3의 좌측 패널에서, 액체(32)와 접촉하도록 추출 장치(30)가 액체 수용 용기(31) 내에 위치된다. 추출 장치(30) 내에서 밀봉부(seal)를 형성하는 플런저(plunger)(33)가 액체 분배 용기(32)를 향하는 방향으로 눌러진다(depressed). 이렇게 눌러지면, 액체(32)는 액체 분배 포트와 상기 액체 분배 포트에 연결된 분배 채널(34)을 통해 이동하여 추출 공구 내에 있는 액체 분배 리저버(reservoir)(35)를 채우게 된다.

따라서, 플런저(33)의 운동에 의해 생성된 음압(negative pressure)이 액체 분배 리저버(35)를 액체로 채운다. 그 뒤, 도 3의 중앙 패널에 도시된 것과 같이, 추출 공구(30)는 실질적으로 평면의 표면 위에서 생물학적 샘플에 대해 위치되고 회전되어 생물학적 재료를 파쇄시킨다. 상기 장치가 회전하는 동안, 플런저(33)는 액체 분배 리저버(35) 내에 양압(positive pressure)을 생성하기 위해 실질적으로 평면인 표면(36)으로부터 멀어지는 방향으로 철회될 수 있다(withdrawn). 상기 양압은 액체가 분배 채널(34)을 통과하여 절제 장치와 생물학적 샘플 사이에 있는 경계면(37)에서 액체 분배 포트로부터 나가게 한다. 이와 동시에, 플런저(33)를 제거하면, 액체 흡입 리저버(38) 내에 음압이 생성되게 하여 경계면(37)에 있는 액체가 액체 흡입 포트 및 상기 액체 흡입 포트에 연결된 흡입 채널(39)을 통해 흡입될 수 있게 하여 이에 따라 액체 및 파쇄된 생물학적 재료로 액체 흡입 리저버를 채우게 된다. 도 3의 우측 패널은 플런저(33)가 절단 팁(40)을 향해 눌러져서(depressed), 액체 흡입 리저버(38) 내에 양압이 생성되어 액체와 생물학적 재료가 액체 수용 용기(31) 내로 배출되는 것을 도시한다. 상기 액체 수용 용기는 내부를 통해 추출 장치가 채워지는 액체 수용 용기와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0037] 절제 장치의 다양한 구성요소들이 다양한 재료, 가령, 금속, 폴리머, 고무 등으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 밀봉부는 유연성 재료(compliant material), 가령, 연성 플라스틱 또는 고무로 제작될 수 있으며, 주사기(syringe tube)와 절단 팁은 견고한 재료, 가령, 예를 들어, 강성 플라스틱 또는 금속으로 제작될 수 있고, 플런저는 보통의 유연성 재료로 제작될 수 있다. 액체와 접촉하려고 하는 재료들이 사용되는 액체에 대해 일정 수준의 비-반응성(non-reactivity)을 가지는 것이 유용할 수 있다.

[0038] 다양한 절단 팁 디자인이 고려되는데, 이러한 디자인은 처리되는 재료의 형상 및/또는 타입에 따라 변경될 수 있을 뿐만 아니라 사용되는 시스템의 전체 디자인에 따라 변경될 수 있다. 비-제한적인 절단 팁 타입의 예들은 블레이드, 스크레이퍼, 플레이너(planer), 거친 표면(roughed surface), 후크(hook), 톱니(serration), 및 이들의 조합을 포함한다. 예를 들어, 샘플로부터 재료를 파쇄시키기 위해, 거친 표면, 가령, 그라인딩 휠(grinding wheel)이 사용될 수 있다. 한 형태에서, 유용한 절단 비트(cutting bit) 디자인이 도 4에 도시된다. 도 4는 회전식 절단 팁(44)이 결합된 추출 장치 하우징(42)을 도시한다. 상기 절단 팁은 절단 비트(48)를 가진 하나 이상의 측면-배열 개구(46)를 가진다. 절단 비트는 절단 팁(44)의 하측면 표면(49)으로부터 약간 돌출된다. 이 형태에서, 끊어진(broken) 원형의 절단 팁(44)은 수용 댐(retaining dam)으로서 효율적으로 기능한다.

[0039] 액체는 하우징(42) 내에 위치한 액체 분배 포트(45)로부터 분배된다. 액체는 개구(46)를 통해 "댐"에 유입될 뿐만 아니라 하측면 표면(49)과 지지 기관(support substrate), 가령, 슬라이드(slide) 사이에 유입된다. 그 뒤, 액체는 절단 비트(48)에 인접한 절단 팁의 중앙을 통해 흡입된다(흡입 홀들은 도시되지 않음). 따라서, 재료, 가령, 생물학적 재료는 절단 팁(44)이 회전될 때 절단 비트(48)에 의해 파쇄되며, 파쇄된 재료는 추출 공구에 의해 액체와 함께 흡입된다. 또 다른 형태에서, 절단 팁에는 개구가 없으며, 주로 액체는 지지 기관과 하측면 표면(49) 사이에서 절단 팁(44)의 내부 속으로 빨려들어 갈 것이다. 이러한 디자인은 지지 기관 표면 위에서 파쇄된 재료의 손실을 최소화시킬 수 있다.

[0040] 또한, 절단 팁의 크기는 본 장치의 원하는 사용 용도에 따라 매우 넓게 변경될 수 있다. 이에 따라, 임의의 크기의 절단 팁도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 하지만, 한 형태에서, 절단 팁은 크기가 약 10 μm 내지 크기가 약 1 mm의 생물학적 재료의 영역을 파쇄하도록 크기가 정해진다. 또 다른 형태에서, 절단 팁은 크기가 약 100 μm 내지 크기가 약 250 μm 의 생물학적 재료의 영역을 파쇄하도록 크기가 정해진다.

[0041] 재료 추출 장치 및 시스템의 다양한 사용 방법도 고려되는데, 임의의 이득이 되는 사용 방법도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 한 형태에서, 본 발명은 생물학적 재료가 장착된 슬라이드로부터 해당 특정 영역, 가령, 조직 섹션을 절단하고 하위에서 생화학적 분석을 위해 조직 단편(tissue fragment)을 복원하기 위한 시스템, 장치, 및 방법들을 포함한다. 구체적으로는, 용이하게 절단하기 위해 한 추출 장치가 본 명세서에 기술된 것과 같이 사용될 수 있다. 한 형태에서, 상기 추출 장치를 포함하는 시스템이 실질적으로 평면인 기관, 가령, 슬라이드를 고정하고 상기 기관을 X축 및 Y축 방향 모두로 이동시키기 위한 플랫폼(platform)을 추가로 포함할 수 있다. 상기 시스템은 슬라이드 위에 위치한 헤드 피스를 추가로 포함할 수 있는데, 상기 헤드 피스는 추출 장치가 결합되어 Z축 방향으로도 운동할 수 있다. 따라서, 추출 장치는 슬라이드 표면으로부터 생물학적 재료의 특정 영역들을 이동시킬 수 있다(displace). 몇몇 형태들에서, 현미경이 슬라이드 밑에서 절단 공정을 볼 수 있도록 하기 위한 방향으로 위치될 수 있다. 그 외의 다른 형태들에서, 이동되어야 하는 관심 영역을 표시하기 위해 특정 소프트웨어가 통합될 수도 있다(incorporated).

[0042] 위에서 논의된 절단 팁 외에도, 비트의 회전 운동이 표면 또는 샘플로부터 재료를 이동시킨다는 점에서 특정 절

단 비트가 밀 비트(mill bit)와 비슷할 수 있다. 절단 비트가 액체 분배 포트와 액체 흡입 포트를 포함하는 형태들에서, 절단 비트는 흡입된 액체에 생물학적 재료의 이동된 단편들을 복원시키기 위하여 절단 표면 위에 직접 액체를 흡입하고 이와 동시에 분배할 수 있다. 위에서 고려되고 기술된 절단 팁 디자인 외에도, 절단 비트는 주사기 플런저의 밀봉부가 주사기 바디(syringe body)를 두 챔버로 분리시키는 변형된 주사기일 수 있으며, 상기 두 챔버 중 한 챔버는 플런저 밀봉부의 한 측면 위에 위치된다. 플런저가 철회될 때, 플런저 측면 챔버로부터 나온 액체는 주사기 바디의 외측면 위에 있는 채널을 통해 따라가고 이동하며 플런저로부터 주사기 바디의 맞은편 단부 위에 위치된 절단 팁의 바로 근처에서 슬라이드 위에 분배된다. 또한, 플런저의 철회 작동은 분배된 액체를 주사기 바디 내에서 슬라이드로부터 주사기 챔버 내로 흡입한다. 주사기 플런저가 철회되는 동안, 절단 비트는 회전될 뿐만 아니라 슬라이드 표면 위에서 X축 및 Y축 방향으로 이동되어, 조직 단편들을 이동시킨다. 따라서, 조직이 슬라이드 표면으로부터 절단될 때, 상기 조직은 액체의 흐름에 의해 픽업되고(picked up) 절단 비트에 의해 캡처된다(captured). 절단된 후에, 상기 플런저는 눌러져서(depressed) 절단 유체가 튜브 내로 배출되게 하고 이에 따라 절단되고 흡입된 조직 단편들이 복원될 수 있게 한다(예를 들어, 도 3을 참조하라). 다수의 크기의 절단 비트가 보다 정확하게 절단될 수 있게 하거나 보다 신속하게 절단될 수 있게 한다. 물론, 이러한 주사기-타입 실시예는 단지 대표적인 실시예이며 이 실시예에만 제한되는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0043] 본 발명은 재료 샘플로부터 재료를 추출하기 위한 시스템들을 추가로 제공한다. 가령, 예를 들어, 도 5에 도시된 것과 같은 한 형태에서, 생물학적 샘플로부터 생물학적 재료를 선택적으로 추출하기 위한 시스템이 지지 기관(54) 위에 배열된 생물학적 샘플과 결합되고 작동가능하게 지지 기관(54)을 향하도록(face) 위치된 추출 장치(52)를 포함할 수 있다. 지지 기관(54)은 본 명세서에서 개략적으로 설명한 것과 같이 기능하고 생물학적 샘플을 지지할 수 있는 임의의 기관일 수 있다. 비-제한적인 예들은 현미경 슬라이드(microscope slide), 클램프(clamp), 페트리접시(Petri dish), 견고한 지지 표면 등을 포함할 수 있다. 몇몇 형태들에서 지지 기관은 적어도 실질적으로 평면일 수 있다. 그 외의 다른 형태들에서, 지지 기관은 투명하거나 반투명일 수 있다. 이러한 투명 기관은 기관의 하부로부터 절단 공정을 볼 수 있게 한다.

[0044] 또한, 본 시스템은 추출 장치(52)에 작동 가능하게 결합된 모터(56)를 포함할 수 있다. 상기 모터는 절단 팁(57)을 회전시키도록 구성될 수 있다. 이렇게 절단 팁을 회전시킬 수 있는 임의의 모터가 고려될 수 있는데 임의의 모터도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 이러한 모터는 단일속도(single speed), 가변속도(variable speed), 가역속도(reversible speed) 모터, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 게다가, 모터(56)는 임의의 기능 타입의 연결부, 가령, 벨트, 직접 구동부(direct dirve), 기어 등을 통해 추출 장치(52)에 작동 가능하게 결합될 수 있다.

[0045] 또한, 본 시스템은 액체 제거 포트(도시되지 않음)로부터 유체를 빼내고 액체 분배 포트에 유체를 전달하도록 작동될 수 있는 추출 장치(52)에 결합된 유체공학 시스템(fluidics system)(55)을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에서, 유체공학 시스템(55)은 가령 예를 들어 본 명세서에 기술된 것과 같이 추출 장치(52) 내에 통합될 수 있다(incorporated). 그 외의 다른 형태들에서, 유체공학 시스템(55)은 추출 장치로부터 분리될 수 있으며 추출 장치에 유체적으로 결합될 수 있다(fluidically coupled).

[0046] 또 다른 형태에서, 상기 시스템은 추출 장치(52)에 결합되고 지지 기관(54)에 대해 추출 장치(52)의 절단 팁(7)을 이동시키거나 절단 팁(57)에 대해 지지 기관(54)을 이동시키도록 작동가능한 위치 이동 시스템(53)을 포함할 수 있다. 도면부호 53a는 추출 장치(52)에 결합된 위치 이동 시스템을 도시하고 도면부호 53b는 지지 기관(54)에 결합된 위치 이동 시스템을 도시한다. 제공된 시스템은 이러한 위치 이동 시스템 중 하나 또는 둘 모두를 가질 수 있다. 따라서, 상기 위치 이동 시스템은 추출 장치, 지지 기관, 또는 추출 장치와 지지 기관 둘 모두를 서로에 대해 이동시킬 수 있다. 상기 위치 이동 시스템은 수동 컨트롤(munual control) 또는 자동 컨트롤(automatic control) 하부에 위치될 수 있다. 한 형태에서, 예를 들어, 위치 이동 시스템은 수동 컨트롤 하부에 위치될 수 있다. 이러한 경우에서, 사용자는 지지 기관의 축방향 운동(예컨대, X축 및 Y축) 뿐만 아니라 57에서 54까지의 접촉 상태를 조절하기 위한 수직방향 운동(Z축)을 조절할 수 있다. 이와 비슷하게, 그 외의 다른 형태들에서, 사용자는 추출 장치의 축방향 및 수직방향 운동을 조절할 수 있다. 한 형태에서, 이러한 컨트롤은 조이스틱 또는 그 외의 다른 수동 조작 기기를 통해 구현될 수 있다. 따라서, 사용자는 공정을 안내하기 위해 현미경으로부터 실시간 영상을 사용하여 슬라이드 표면으로부터 생물학적 재료 영역들을 추출할 수 있다. 도 5는 지지 기관(54) 밑으로부터 추출 공정을 관찰하도록 위치한 도립현미경(inverted microscope)(58) 또는 그 외의 다른 영상 장치를 도시한다.

[0047] 그 외의 다른 형태들에서, 사용자는 절단 비트가 53a에 도시된 것과 같은 위치 이동 시스템을 이용하여 생물학

적 샘플의 특정 영역 위로 내려갈 수 있도록 절단 비트의 Z축 위치배열을 조절할 수 있다. 한 영역을 절단하고 난 후에, 절단 비트는 올라가고 두 번째 영역으로 이동될 수 있으며, 그 다음에는 세 번째 영역으로 등으로 이동될 수 있다. 지지 기관 위에 가해지는 비트 압력은 다양한 메커니즘(mechanism)에 의해 조절될 수 있다. 한 형태에서, 이러한 조절은 위에 배열되는 기기 헤드(instrument head)의 중량에 의해 제공될 수 있으며, 따라서 인장력, 가령, 예를 들어, 스프링 인장력에 의해 조절될 수 있다.

[0048] 앞에서 기술된 것과 같이, 절단 비트의 회전은 상기 절단 비트에 결합된 모터에 의해 조절될 수 있다. 추출 장치 내에서 유체 흐름을 조절하도록 플런저가 사용되는 형태들에 대해서, 플런저가 철회되고 눌러지는 과정은 Z축 액추에이터에 의해 조절될 수 있다. 한 형태에서, 플런저 철회 속도는 X축 및 Y축 운동 속도에 대해 시간이 결정되는데(timed) 즉 X축 및 Y축에서의 운동 속도가 빠르면 빠를수록 플런저가 철회되는 속도가 빨라진다. 또한, 한 영역 위에 단순히 비트를 내림으로써 X축 및 Y축 운동 없이도 조직을 절단하고 복원하는 것이 가능하다. 이 경우, 플런저는 비트가 슬라이드와 접촉함에 따라 약간 철회될 것이지만, 추가적인 플런저 철회 과정은 X축 및 Y축 운동에 따라 수행될 수 있다.

[0049] 또 다른 형태에서, 위치 이동 시스템은 자동으로 이동될 수 있다. 예를 들어, 자동 조작 시스템(55)은 위치 이동 시스템(53a, 53b)에 기능적으로 결합될 수 있다. 이러한 자동 조작 시스템은 서로에 대해 추출 장치 및/또는 지지 기관을 자동으로 이동시킬 수 있다. 임의의 형태의 자동 컨트롤이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되지만, 한 형태에서, 자동 조작 시스템은 컴퓨터 컨트롤 소스(source) 또는 그 외의 다른 프로세싱 시스템(processing system)일 수 있다. 예를 들어, 한 형태에서, 프로세싱 시스템이 자동 조작 시스템에 기능적으로 결합될 수 있다. 따라서, 프로세싱 시스템은 생물학적 샘플로부터 추출되어야 하는 생물학적 재료의 미리 정해진 영역을 식별하고 배치하며 자동 조작 시스템을 통해 생물학적 재료를 추출하도록 서로에 대해 절단 팁 및/또는 지지 기관을 이동시키게끔 작동될 수 있다. 또한, 세 축에서의 모든 운동이 컴퓨터-제어되는 상기 시스템의 고-자동화 다중 슬라이드 성능(highly automated multiple slide capacity) 형태가 구현될 수 있다고 고려되며, 절단 유체 액체의 로딩(loading)과 절단 비트로부터 단편(fragment)을 복원하는 것도 구현될 것이다.

[0050] 본 시스템이 추출 공정이 수동 모드와 자동 모드 둘 다에서 관측될 수 있도록 하기 위한 시각화 시스템을 포함하는 것이 이득이 될 수 있다. 한 형태에서, 예를 들어, 지지 기관 위에 위치된 생물학적 샘플의 시각적 디스플레이(visual display)를 제공하기 위해 시각화 시스템(58)이 배열될 수 있다. 공지된 임의의 시각화 시스템이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되며, 이 시각화 시스템의 비-제한적인 예들은 디지털 이미저(digital imager), 광학 이미저(optical imager), 현미경, 도립현미경, 및 이들의 조합을 포함한다. 한 형태에서, 예를 들어, 시각화 시스템은 절단 팁의 맞은편에 있는 지지 기관의 한 측면으로부터 시각적 디스플레이를 제공하도록 위치된 도립현미경이다. 달리 말하면, 도립현미경은 투명한 지지 기관 하부로부터 절단 공정을 볼 수 있게 한다. 또 다른 형태에서, 시각화 시스템은 추출 공정 동안 절단 팁의 실시간 시각적 디스플레이를 제공하도록 작동될 수 있다.

[0051] 또한, 시각화 시스템은 처리되거나 실시될 수 있도록 관심 영역 또는 면적을 생물학적 샘플의 실영상(live image)에 디지털 방식으로 표시할 수 있게 하는 기능을 가진다. 그러면, 상기 관심 영역은 생물학적 샘플에 대한 위치에 선택적으로 고정될 수 있으며 슬라이드가 절단 비트 밑으로 이동됨에 따라 실영상으로 이동될 수 있다. 뿐만 아니라, 관심 영역은 동일한 생물학적 샘플(예컨대, 조직 블록)로부터 절단된 일련의 섹션들로부터 상이한 생물학적 샘플 용도로 생성될 수 있다. 상기 섹션들이 매우 얇게 절단되기 때문에, 그와 인접한 조직 섹션들은 완전히 동일할 수는 없다 하더라도 전체적인 형태학(overall morphology)에 있어서 매우 유사하다. 인접한 섹션으로부터 관심 영역을 생성하는 이점은, 한 섹션이 제 1 타입의 색소(stain)로 착색되고(stained) 최적의 관측을 위해 커버가 벗겨져 있으며(slipped), 인접한 섹션은 제 2 타입의 색소로 착색되어 있지만 하위에서의 생화학적 실험과 최적의 복원을 위해 커버가 벗겨져 있지 않다는 사실이다.

[0052] 한 형태에서, 본 시스템은 추가적인 생화학적 분석을 위해 조직 섹션들이 장착된 슬라이드로부터 조직의 특정 영역들을 절단하고 복원하도록 사용될 수 있다. 하지만, 그 외의 다른 형태들에서, 상기 시스템에 대한 또 다른 용도도 고려된다. 몇몇 경우에서, 조직 섹션들의 특정 영역들이 슬라이드 위에 남아 있는 조직 섹션들의 분석과 상충하지 않도록 상기 영역들을 제거하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 종양 및 비-종양 영역을 포함하는 이종조직에 대한 FISH(Fluorescent In Situ Hybridization; 형광현장혼성화) 분석의 경우, 남아 있는 종양 조직의 처리 및 분석을 향상시키기 위하여 우선 슬라이드 표면으로부터 일부 또는 모든 비-종양 조직을 제거하는 것이 바람직할 수 있다. 또 다른 형태에서, 본 시스템은 표준 실험실 슬라이드 위에서 정지된 조직 섹션들이 대신 생물학적 재료의 얇은 층을 절단하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 슬라이드 표면 위에 배양되거나 임의로 분산된 생물학적 재료로부터 추출된 층들이 처리될 수 있다. 대안으로, 생물학적 재료는 슬라이드 대신에 투명

표면, 예를 들어, 조직 배양 접시 위에서 정지될 수 있다. 또한, 상기 층들은 비-생물학적 재료, 예를 들어, 얇은 지질 또는 반도체 층인 것도 가능하다. 본 명세서에 기술된 장치 및 관련 소프트웨어는, 서로 조합하거나 또는 개별적으로, 광범위한 분야에 잠재적으로 사용될 수도 있고 이러한 용도는 본 발명의 범위 내에 있다는 사실을 이해할 수 있을 것이다.

[0053] 본 발명의 형태들은 다양한 미세절단 공정에 사용될 수 있다. 한 형태에서, 예를 들어, 이러한 미세절단 공정은 순차적으로 슬라이스된 조직 섹션들 위에 수행될 수 있다. 슬라이드 위의 조직 섹션들은 통상 매우 얇고(예를 들어 3 마이크론) 똑같은 조직 블록으로부터 순차적으로 절단된다. 몇몇 경우에서, 조직 블록은 파라핀 왁스 내에 화학적으로 고정되고, 건조되며, 매립된다. 조직 섹션들을 연속으로 절단하는 것은 인접한 조직 섹션들로 지칭되며 이 섹션들은 전체적인 형태학에 있어서 매우 비슷하지만 완전히 동일하지는 않다.

[0054] 한 특정 예는 유리 슬라이드 위에 장착된 포르말린-응고, 파라핀-매립(formalin fixed, paraffin embedded: FFPE) 조직 섹션들의 현미경 검사를 포함한다. 상기 방법은 명시야 현미경기술(brightfield microscopy) 하에서 20배-1000배 확대해야 보이는 조직학적 특징(histologic feature)의 병리학자의 주관적인 해석에 따른다. 인간의 병리학적 실체(pathologic entity), 가령, 암을 완전히 분류하기 위해 종종 보조적 시험(ancillary testing)이 필요하며, 이러한 연구를 위해 2가지 주된 이유로 FFPE 조직이 종종 사용되는데, 상기 2개의 이유로는: 1) 깨끗한 조직(fresh tissue)은 종종 사용가능하지 않으며, 2) 조직학적 연구는 보조적 시험을 위해 조직의 적절한 영역을 선택할 수 있기 때문이다. 현재, 진단, 위험 분리(risk stratification), 및 다수의 고형 종양(solid tumor)에 대한 치료 계획을 위해, 파라핀-매립 종양 시료로부터 복원된 DNA 또는 RNA의 직접 분석법이 사용된다.

[0055] 종양은 일반적으로 구성에 있어서 이종적이며(heterogeneous), 하위 테스트의 최적의 분석적 감도(analytic sensitivity)를 위해 충분히 높은 종양 세포 백분율을 획득하기 위하여 둘러싸고 있는 비-종양성 조직(non-neoplastic tissue)으로부터 종양성 조직(neoplastic tissue)을 절단한 필요가 있다. 앞에서, 기술된 것과 같이, 상기 절단 과정은 직접 미세현미경 시각화(전체적으로 "미세절단(microdissection)"으로 지칭됨) 하에서, 또는 이전에 현미경 하에서 표시되고 식별된 영역의 전체 시각화("거시절단(macrodissection)")에 의해, 레이저 절단 공구 또는 다양한 기계식 절단 공구를 이용하여 수행될 수 있다. 전체적으로 레이저 캡처 미세절단법(laser capture microdissection: LCM)으로 지칭되는 레이저 유도 방법은 실시간 미세 시각화에 의해 선택된 조직 영역들을 캡처하기 위해 "사출(catapulting)" 또는 열가소성 필름 및 레이저 절단을 포함한다. LCM은 크기에 있어서 최소 수 마이크론까지 영역을 캡처할 수 있도록 공간적으로 매우 정밀하지만 이 기술은 몇몇 결점들을 갖고 있는데, 이 장치는 매우 비싸며 공정 자체는 병리학자에 의한 실시간 조직학적 해석이 필요하기 때문에 시간이 매우 많이 소모된다. 시간이 많이 소모되는 결점은 사실 대부분의 실험실에서 왜 LCM을 채택하지 않는지에 대한 주된 이유일 것이다.

[0056] 바늘(needle), 음향 끌(sonic chisel), 또는 그 외의 다른 스크레이핑 공구(scraping tool)를 사용하여 현미경 하에서 기계식 미세절단법이 수행된다. 정확도는 LCM의 정확도에 접근할 수 있지만, 이 장치는 상당히 비쌀 수 있으며 LCM과 같이 상기 기술도 영역이 병리학자에 의해 미리 선택되지 않은 경우에는 특히 운영자의 시간과 숙련도를 상당히 요구한다. 거시절단법은 수술용 메스와 같은 장치를 사용하여 맨눈으로 수행되는데; 이 공정은 상대적으로 쉽고 기기에 드는 비용도 종종 무시할 만 하지만, 정확도는 통상 수 밀리미터 또는 그 이상이다. 거시절단법은 큰 실험 공간을 가진 다수의 실험실에서 현재 가장 인기있는 방법인데, 그 이유는 상기 공정이 조직 병리학에 있어서 실험실 요원을 훈련시키지 않고도 수행될 수 있기 때문이다. 병리학자는 단순히 슬라이드 위의 테스트해야 하는 영역을 돌아보고(circle) 실험실 요원은 실제 거시절단법 및 동일한 FFPE 조직 블록으로부터 동행 슬라이드 위에서 행해지는 하위 테스트를 수행한다.

[0057] 본 발명의 장치 및 기술은 다수의 문제점들을 해결하고 이러한 공정들이 자동화될 수 있는 시스템을 제공한다. 본 발명의 장치는 제작하고 작동시키기에 상대적으로 덜 비싸며, 조직 거시절단법에 따라 슬라이드를 반-자동화 또는 완전 자동화할 수 있고, 1 mm 또는 그 미만의 공간 해상도(복원가능한 최소 영역)와 0.1 mm 또는 그 미만의 위치배열 정확도를 제공한다(수동 거시절단법 보다 미세절단법에 더 가까움).

[0058] 이에 따라, 본 명세서에 기술된 다양한 장치와 시스템들은 사용자가 일련의 슬라이드의 특정 슬라이드 위에서 정지된 조직 섹션의 디지털 영상에 관심 영역을 표시할 수 있게 하는 소프트웨어 시스템과 통합될 수 있다. 그 뒤, 상기 소프트웨어 시스템은 관심 영역을 인접한 슬라이드(일련의 슬라이드에서 바로 인접한 슬라이드 또는 상기 일련의 슬라이드를 따라 다음에 나오는 슬라이드) 위에서 정지된 조직 섹션의 디지털 영상의 유사 위치로 전달할 수 있으며, 슬라이드로부터 조직을 추출하고 파쇄하기 위해 시스템에 관심 영역 위치 정보를 생성할 수

있다.

[0059] 한 형태에서, 예를 들어, 슬라이드에 따른 공정 및 소프트웨어 시스템은 다음과 같이 기능할 수 있는데: 사용자는, 가능하다면, 조직 섹션의 디지털 영상에 디지털 주석(digital annotation)을 생성함으로써, 제 1 슬라이드 위에 정지된 조직 섹션에 관심 영역을 표시할 수 있다(specify). 관심 영역은 또 다른 슬라이드 위의 인접한 조직 섹션의 유사 영역으로 디지털 방식으로 전달될 수 있거나(digitally transferred), 또는, 몇몇 경우에서, 관심 영역은 똑같은 슬라이드 위의 개별 섹션으로 전달될 수 있다. 상기 소프트웨어는 슬라이드에 대한 관심 영역의 X축 및 Y축 좌표를 표시하며 위치 정보를 생성한다. 그 뒤, 상기 소프트웨어는 조직의 형태(morphology)가 제 1 슬라이드 위에 유지되는 동안 추출 장치가 제 2 슬라이드 위의 관심 영역에 위치한 조직을 파쇄하고 복원하도록 안내할 수 있다.

[0060] 보다 구체적인 형태에서, 한 슬라이드가 똑같은 조직 샘플로부터 연속적인 조직 섹션을 지지하는 두 슬라이드는 상이한 색으로 처리된다. 조직 섹션의 시각화를 위해 한 색소가 사용되며 제 2 색소는 조직 복원과 하위의 생화학적 분석을 위해 사용된다. 예를 들어, H & E 색소는 슬라이드의 시각화를 위해 사용될 수 있으며 조직 복원 슬라이드를 위해 아날린 블루(Analine Blue) 색소가 사용될 수 있다. 디지털 또는 그 외의 다른 현미경을 사용하여 조직 시각화 슬라이드로부터 고해상도의 디지털 영상이 생성될 수 있다. 소프트웨어 드로잉 알고리즘을 사용하면, 사용자, 가령, 병리학자는 조직 섹션 시각화 슬라이드로부터 미세 디지털 영상 위에 관심 영역을 개략적으로 표시한다(outline). 또한, 소프트웨어는 조직 섹션의 디지털 영상 실루엣(digital image silhouette)과 조직 섹션 실루엣에 대해 병리학자에 의해 생성된 관심 영역을 위치시킨다. 재고(inventory) 목적으로, 슬라이드 에지와 조직 섹션을 포함하는 전체 슬라이드의 디지털 영상, 몇몇 경우에는 저해상도의 디지털 영상은 한 형태에서 표준 디지털 카메라에 의해 시각화 및 조직 복원 슬라이드로부터 생성될 수 있다. 상기 소프트웨어는 조직 섹션들의 디지털 영상 실루엣을 생성하고 상기 조직 섹션들을 슬라이드의 에지에 대해 배열시킬 수 있다. 또한, 데이터베이스 상호작용에 대한 바코드 판독 소프트웨어 알고리즘을 통합하는 것도 가능하다.

[0061] 저해상도 및 고해상도 시각화 슬라이드 영상으로부터 나온 조직 섹션 실루엣들은 운영자에 의해 또는 영상 인식 알고리즘을 사용하여 나란하게 정렬되고(aligned) 관심 영역의 위치는 복원 조직 섹션 영상으로 전달된다. 그 뒤, 상기 소프트웨어는 재료 추출 시스템에 전송된 위치 정보를 생성하여, 위치 정보가 관심 영역에 상응하는 조직을 복원할 수 있게 한다. 추출 장치 위에 장착된 바코드 판독기 또는 디지털 카메라는 정확하게 배열되었는지 확인하기 위해 슬라이드와 튜브 위의 바코드를 체크한다(check). 추출 공정이 완료된 뒤에, 디지털 카메라는 복원된 조직 영역을 기록하기 위해 조직 섹션의 사진을 찍는다.

[0062] 이런 이유로, 상기 소프트웨어 실행과정은 다양한 소프트웨어 모듈, 가령, 명령(command) 모듈, 영상 인식 모듈, 기계적 운동 모듈, 바코드 판독 모듈, 그래픽 유저 인터페이스 모듈 등을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 소프트웨어와 소프트웨어 모듈은 추출 시스템 내의 하드웨어 또는 추출 시스템에 연결된 컴퓨터 시스템 혹은 네트워크 내에 상주할 수 있다(resident).

[0063] 미세절단 공정에서 사용자를 안내하는데 도움을 주기 위하여, 소프트웨어는 조직 섹션의 디지털 실영상 위에 중첩된(superimposed) 관심 영역을 디지털 방식으로 표시하도록 개발되어 왔다. 도 6a는 디지털 현미경으로 캡처되고 컴퓨터 스크린 위에 디스플레이된 조직 섹션 영상(91)의 한 예를 도시한다. 상부 우측 코너는 디지털 현미경에 의해 생성된 일련의 독립 영상들로부터 함께 스티치된(stitched) 조직 섹션의 합성영상(93)의 한 예이다. 현재 실제로 보이는 영역은 합성영상 위에서 도면부호 92로 표시된다. 도 6b는 디지털 방식으로 표시된 한 관심 영역을 도시하는데 이 관심 영역은 실영상 위에 중첩된다. 관심 영역들은 임의의 크기 및 형태로 구성될 수 있는데, 관측 시야보다 더 크거나 더 작게 구성될 수 있으며, 다수의 관심 영역은 특정 조직 섹션 위에 생성될 수 있다. 일단 적절하게 위치되고 나면, 관심 영역은 조직 섹션이 X축 및 Y축 방향으로 이동될 때 관심 영역이 실영상(도 6c)과 함께 이동하도록 조직 섹션에 대한 위치에 고정된다. 이런 방식으로, 관심 영역은 사용자가 절단 팁(96)을 사용하여 적절한 조직 영역(95)을 미세절단하도록 안내할 수 있다. 종료되고 나면, 이제, 관심 영역에는 조직(95)이 없고 절단 팁에 의해 복원된다(도 6d).

[0064] 기술된 것과 같이, 한 형태에서, 소프트웨어는 인접한 조직 섹션으로부터 관심 영역을 생성할 수 있다. 인접 섹션으로부터 관심 영역을 생성하는 이점은 인접 섹션의 준비 상태가 최적의 관측을 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 커버슬립(cover slip) 위에 접착제(glue)를 사용하고 다수의 조직 색소를 사용하면 상당히 더 많은 생화학 정보 제공되지만 통상 미세절단된 조직 위에 수행된 하위 생화학적 실험에 대해 억제된다(inhibitory). 예를 들어, 도 7a는 커버가 벗겨진(cover slipped) H & E 착색된 조직 섹션(99)으로부터 나온 영상 위에 위치한 관심 영역(94)을 도시한다. 도 7b는 조직 미세절단을 위해 최적화된 인접한 조직 섹션(91)의 영상을 도시한다.

(예를 들어 비-억제 색소, 가령, 아날린 블루로 착색되고 커버가 벗겨지지 않음). 인접하는 조직 섹션들에 의해 공유된 조직 형태로 결정되는 것과 같이, 관심 영역(94)의 한 복제품(copy)이 상응한 조직 영역 위에 위치된다.

[0065] **실시예**

[0066] **실시예 1: 재료 추출 장치**

[0067] 한 재료 추출 장치가 도 8에 도시된다. 사출성형공정(injection molding process) 또는 소결성형공정(sinter molding process)을 사용하여 플라스틱 또는 융합 금속 분말로 다양한 부분들이 형성된다. 구성요소들은 아래와 같다.

- [0068] - 2개의 동심구성 주사기, 및 내측 튜브(141)와 외측 튜브(143).
- [0069] - 내측 튜브(142)의 한 부분은 절단 팁(147)을 수용하도록 형태가 형성된다.
- [0070] - 외측 튜브(144)의 한 부분은 분배된 액체를 절단 팁 위로 전환하도록 형태가 형성된다.
- [0071] - 내측 주사기(141)의 내측 벽에 대해 수축 밀봉부(149)가 있는 플런저(145), 플런저 단부 챔버(116)와 비-플런저 단부 챔버(115)를 생성한다.
- [0072] - 플런저 단부에 위치한 내측 및 외측 챔버 사이의 환형 밀봉부(146).
- [0073] - 내측 주사기와 플런저 사이의 슬라이딩이동식 환형 밀봉부(109).
- [0074] - 슬라이드 표면과 접촉하고 조직을 이동시키는 절단 팁(147).
- [0075] - 이동된 조직 단편들을 흡입하기 위하여 비-플런저 단부 챔버(115)와 슬라이드 표면 사이에 유체 소통(fluid communication)을 제공하는 절단 팁 튜브(148).
- [0076] - 내측 및 외측 주사기 사이의 채널과 플런저 단부 챔버 사이에 유체 소통을 제공하는 2개의 홀(111).

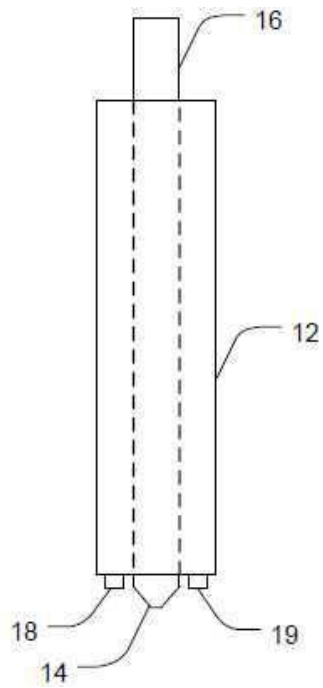
[0077] **실시예 2: 재료 추출 시스템**

[0078] 한 재료 추출 시스템이 도 9에 도시된다. 장치 헤드 조립체(161)는 레일(162) 세트 위에 장착되며, 상기 레일 세트는 슬라이드의 평면에 대해 수직 방향으로 장착된다. 레일 위에서 장치 헤드의 Z축 운동은 선형 액추에이터(163)에 의해 조절되는데, 상기 선형 액추에이터는 절단 비트가 슬라이드와 접촉되는 것을 조절한다. 슬라이드 표면 위의 절단 비트의 압력은 조절식 스프링(164) 위에 있는 장치 헤드 조립체의 중량에 의해 생성된다. 상기 장치 헤드 조립체는 회전축이 수직 방향으로 배열되고 디지털 카메라의 초점 중심을 통과하는 회전 조립체를 포함한다. 상기 회전 조립체는 절단 비트의 테이퍼(taper)와 일치하는 회전축 위의 모리스(Morris) 테이퍼(166)가 있는 외측 실린더(165)로 구성된다. 상기 외측 실린더는 장치 헤드 조립체 내에 고정 장착된 베어링(167)들에 의해 지지된다. 상기 회전 조립체는 선형 액추에이터(169)에 의해 회전축을 따라 이동할 수 있는 내측 실린더(168)로 구성된다. 상기 선형 액추에이터는 장치 헤드 조립체에 장착되며 베어링(170)에 의해 상기 회전 조립체로부터 회전에 있어서 디커플링된다(rotationally decoupled). 상기 내측 실린더는 절단 비트 플런저(101)를 반대로도 잡을 수 있게 하는(reversible grasping) 포획 카세트(grasping cassette)(171)를 포함한다. 로드(rod)(172)에 의해 상기 포획 카세트를 조절하는데, 상기 로드를 누르면(depression) 절단 비트의 플런저 위에 포획 카세트의 그립(grip)이 풀리고(release) 모리스 테이퍼로부터 절단 비트가 빠진다(eject). 상기 회전 조립체의 회전력(rotational force)은 장치 헤드 조립체 위에 장착된 모터(173)에 의해 생성된다.

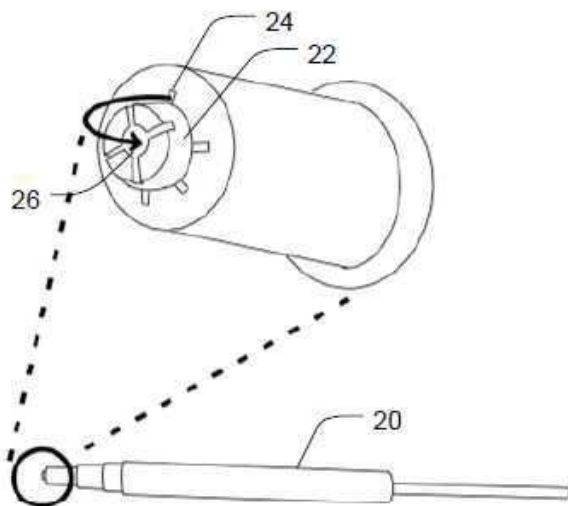
[0079] 물론, 위에서 기술한 장치들이 단지 본 발명의 원리들을 적용하기 위한 예시는 실시예라는 사실을 이해할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위와 사상을 벗어나지 않고도 당업자들은 다양한 변형예와 대안의 장치들을 고안할 수 있으며 하기 청구범위는 이러한 변형예들과 대안의 장치들을 다루기 위한 것이다. 따라서, 본 발명이 위에서 본 발명의 가장 실용적이고 바람직한 실시예들에 관해 특히 상세하게 기술되었지만, 본 명세서에 설명된 원리와 개념들로부터 벗어나지 않고도 다양한 변형예, 가령, 크기, 재료, 형태, 형상, 기능 및 작동 방법, 조립 및 용도(이들에만 제한되지 않음)가 가능하다는 사실은 당업자에게 자명할 것이다.

도면

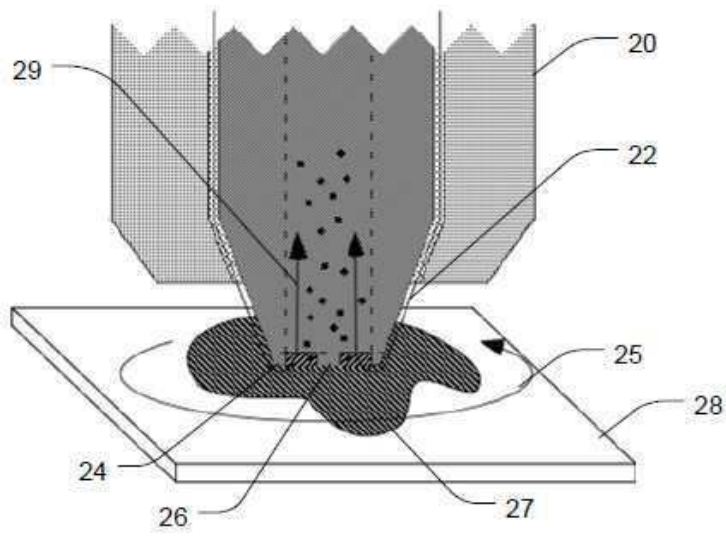
도면1



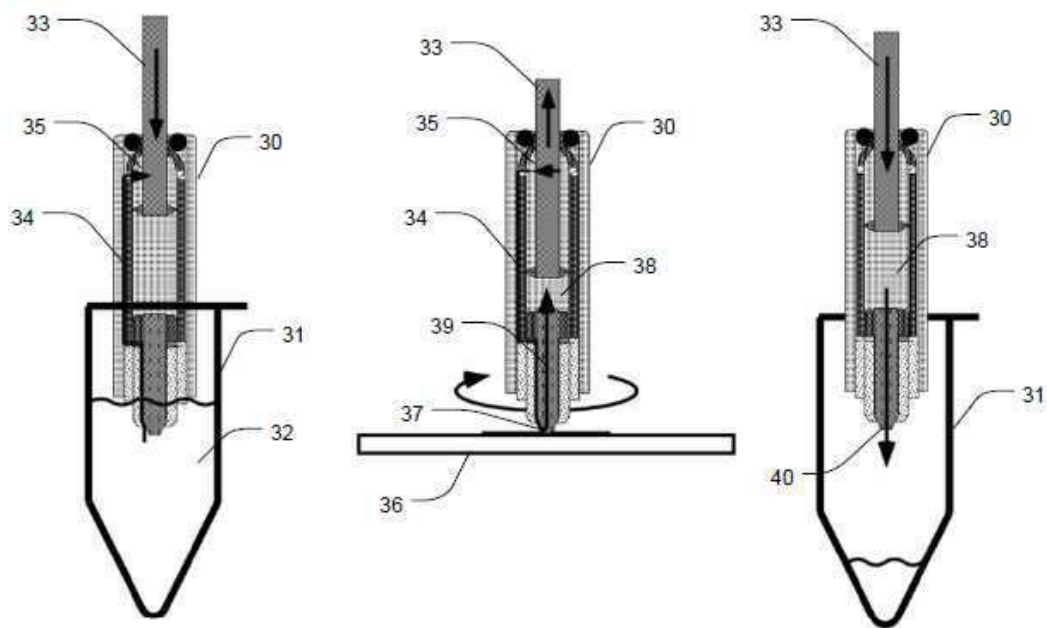
도면2a



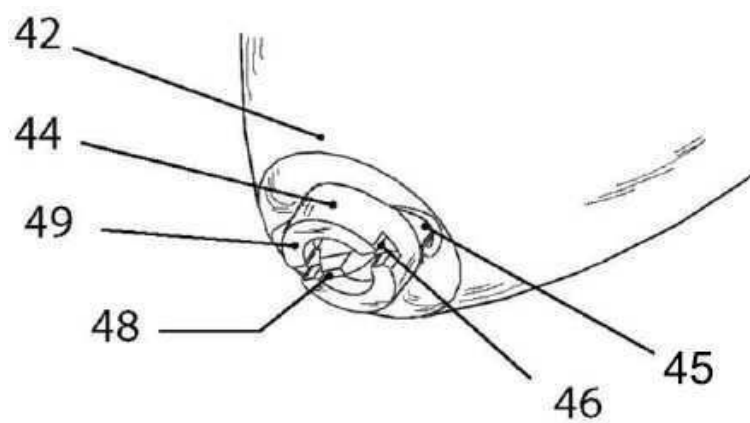
도면2b



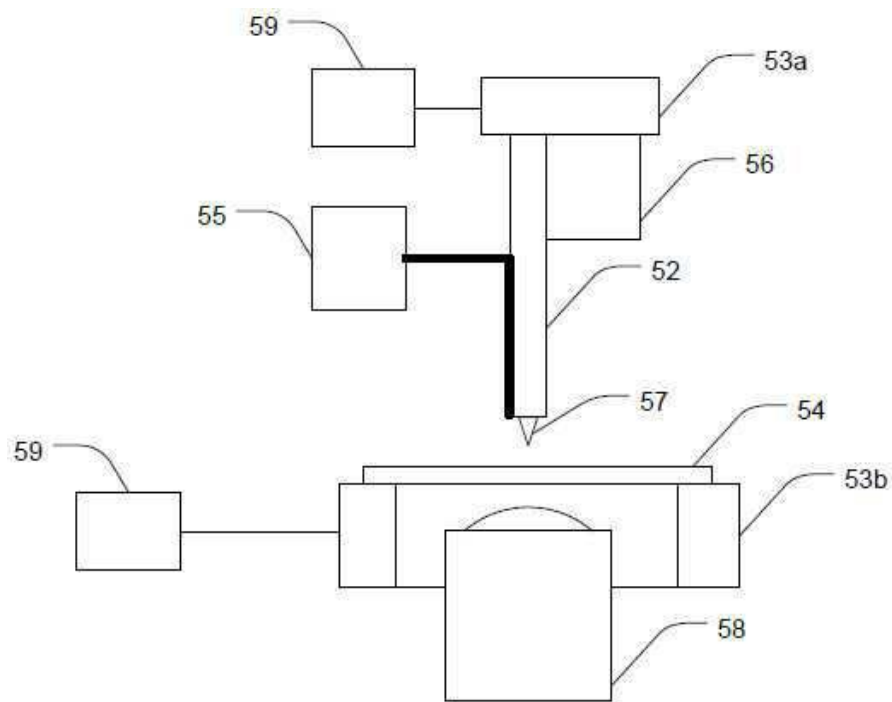
도면3



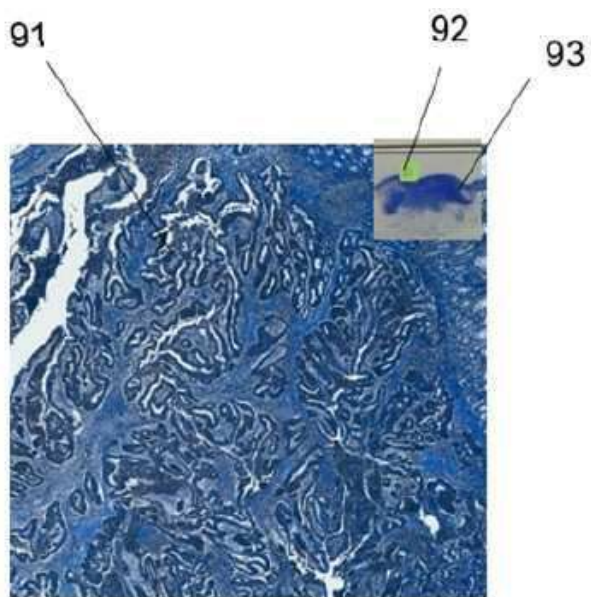
도면4



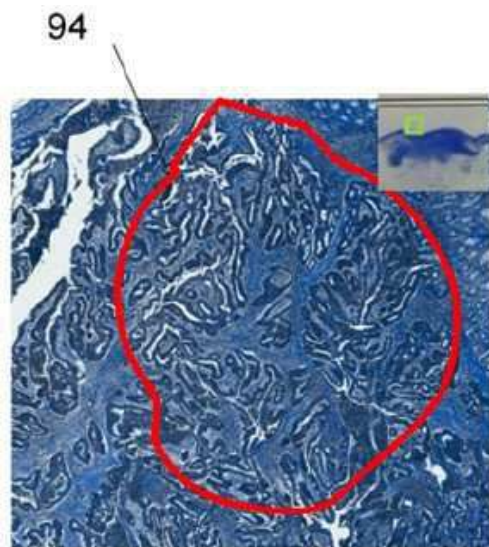
도면5



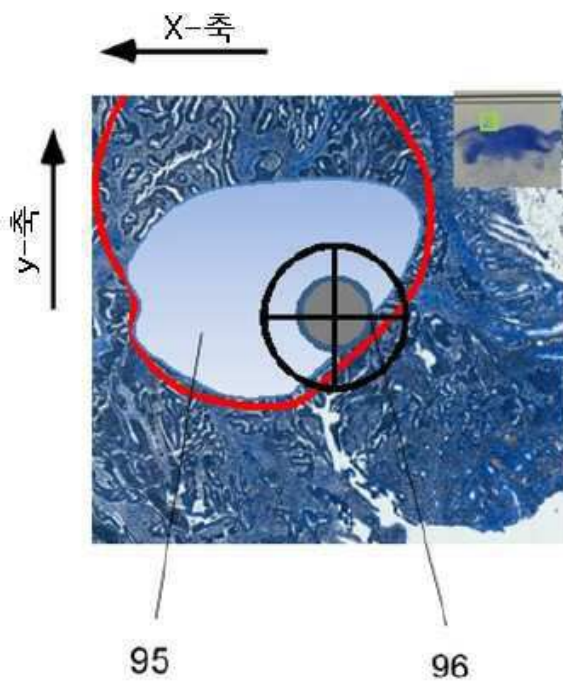
도면6a



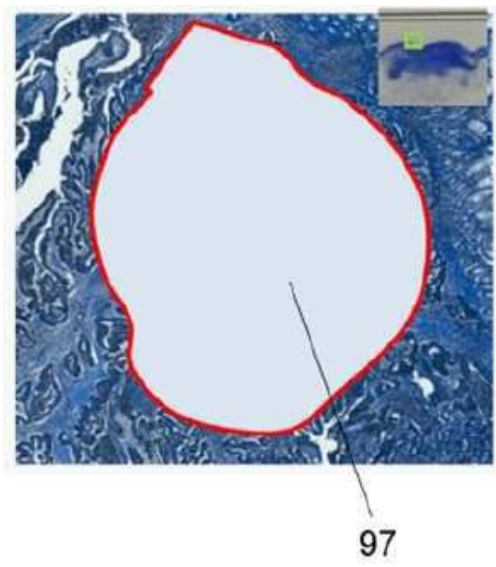
도면6b



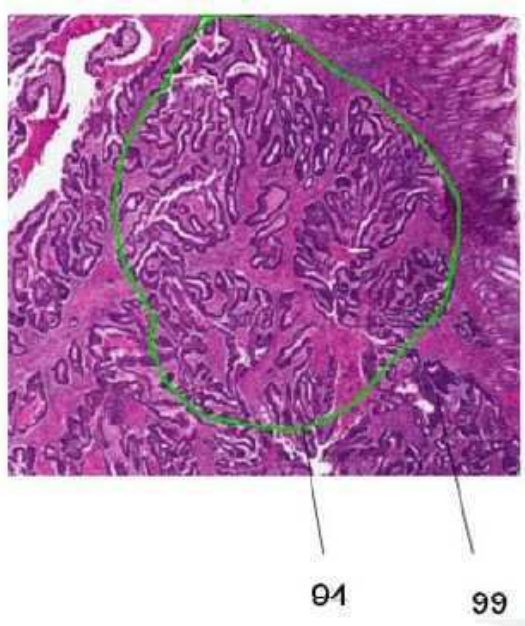
도면6c



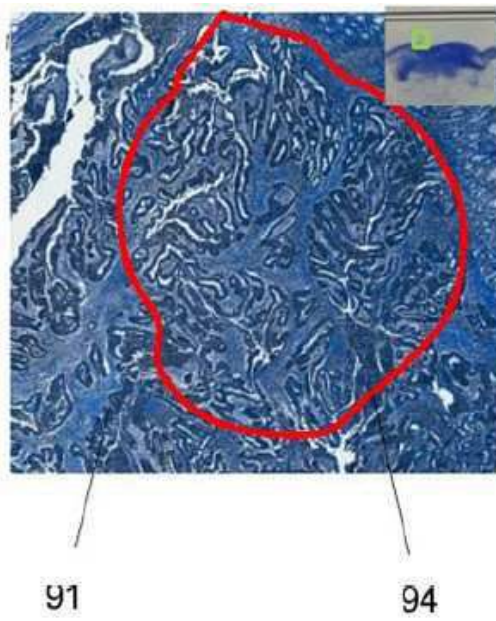
도면6d



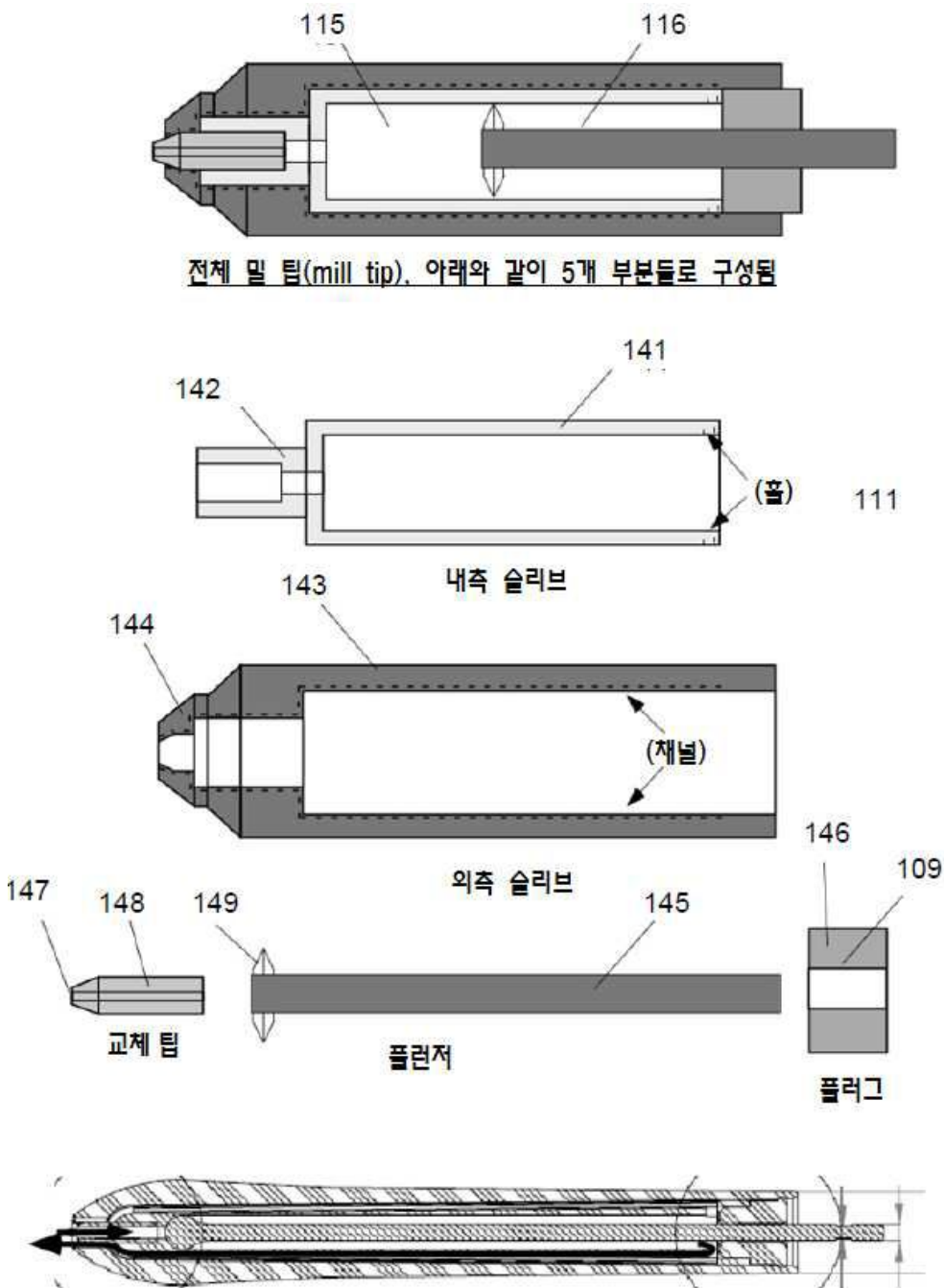
도면7a



도면7b



도면8



도면9

