



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월04일
(11) 등록번호 10-1468593
(24) 등록일자 2014년11월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 29/02 (2006.01) *G01N 29/036* (2006.01)
G01N 29/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-0079921
(22) 출원일자 2008년08월14일
심사청구일자 2013년07월17일
(65) 공개번호 10-2010-0021162
(43) 공개일자 2010년02월24일
- (56) 선행기술조사문헌
JP2007518073 A*
KR1020060127936 A*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
삼성전자주식회사
경기도 수원시 영통구 삼성로 129 (매탄동)
- (72) 발명자
이현주
서울특별시 종로구 평창21길 9-26, 삼형파크맨션
A동 304호 (평창동)
박재찬
경기도 용인시 기흥구 보정로 88, 죽현마을 LG자
이아파트 104동 1101호 (보정동)
- (74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 22 항

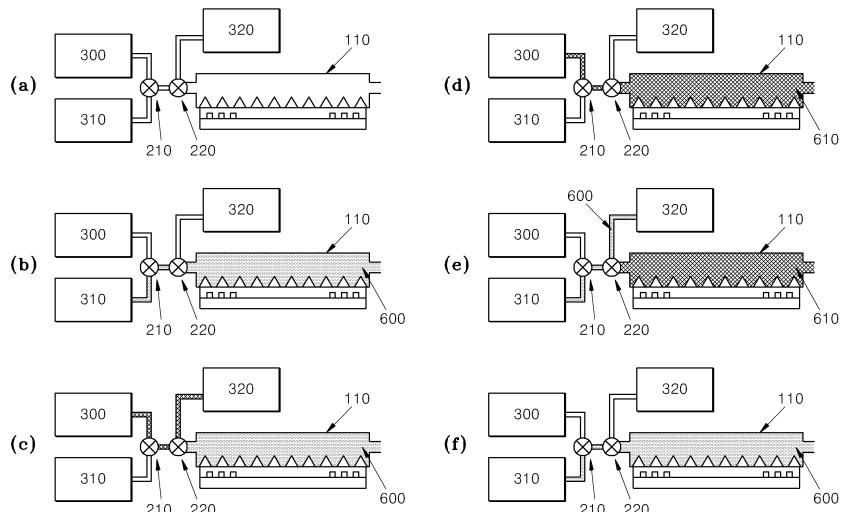
심사관 : 박재우

(54) 발명의 명칭 기체 제거 유닛을 포함하는 파동 센서 장치 및 액체 시료 중의 표적 물질을 검출하는 방법

(57) 요약

본 발명의 예시적 구체예는 기체 제거 유닛을 포함하는 파동 센서 장치 및 액체 시료 중의 기체를 제거하는 단계를 포함하는 액체 시료 중의 표적물질을 검출하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

표적 물질을 포함하지 않는 표준 액체 시료에 파동 신호를 제공하고, 상기 표준 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계;

상기 표준 액체 시료로부터 측정된 신호 값은 기저값 (signal base line)으로 하여, 표적 물질을 포함하는 표적 액체 시료에 파동 신호를 제공하고, 상기 표적 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계; 및

상기 얻어진 파동 신호 값으로부터 표적 물질을 검출하는 단계를 포함하고, 상기 파동 신호는 액체 중에 포함되어 있는 기체를 제거하는 단계를 거친 후 측정되는 것인, 파동에 의하여 시료 중의 표적 물질을 검출하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 파동은 표면 탄성파인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 표면 탄성파는 표준 액체 시료 및 표적 액체 시료 중에 포함되어 있는 표면을 갖는 물질로부터 측정되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 표면을 갖는 물질은 표적 물질과 특이적으로 또는 비특이적으로 결합하는 물질이 고정되어 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 표면을 갖는 물질은 표적 물질과 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있지 않거나 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않는 것을 제외하고는 상기 표적 액체 시료와 동일한 것을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 표적 액체 시료의 파동 신호 측정은, 상기 표준 액체 시료가 포함되어 있는 파동 측정 용기로부터 상기 표준 액체 시료를 제거한 후, 상기 표적 액체 시료를 상기 용기에 도입한 후 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 표적 액체 시료를 상기 용기에 도입하기 전에, 상기 표적 액체 시료 내, 또는 상기 표준 액체 시료와 표적 액체 시료 사이에 포함되어 있는 기체를 제거하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 제거 단계는 상기 액체 시료의 일부를 상기 액체 시료가 도입되는 경로로부터 상기 용기가 아닌 다른 용기로 제거하는 단계에 의하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, 상기 표면 탄성파 신호 측정은 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있는 활성 기판으로부터 측정된 표면 탄성파 신호 값으로부터 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있지 않거나, 또

는 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있는 표준 기판으로부터 측정된 표면 탄성파 신호 값을 빼는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 활성 기판 및 표준 기판은 하나의 파동 측정 용기 내에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

표적 물질을 포함하는 표적 액체 시료에 파동 신호를 제공하고 상기 표적 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계; 및

상기 얻어진 파동 신호 값으로부터 표적 물질을 검출하는 단계를 포함하는, 파동에 의하여 시료 중의 표적 물질을 검출하는 방법으로서,

상기 파동 신호의 측정은 상기 표적 액체 시료 중의 기체를 제거시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 기체 제거는 상기 표적 액체 시료를 파동 측정 용기에 도입하기 전에, 상기 기체를 제거시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 제거 단계는 상기 표적 액체 시료의 일부를 상기 액체 시료가 도입되는 경로로부터 상기 용기가 아닌 다른 용기로 제거하는 단계에 의하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

표적 액체 시료가 도입되는 용기, 상기 용기에 파동 신호를 제공하는 파동 제공 유닛, 및 상기 용기로부터의 파동 신호를 측정하는 파동 측정 유닛을 포함하는 파동 센서로서, 상기 용기에 도입되는 상기 표적 액체 시료 중의 기체를 제거하기 위한 제거 유닛을 더 포함하는 것인 파동 센서 장치.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 파동은 표면 탄성파인 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 용기는 표면을 포함하는 물질이 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 표면은 표적 물질에 결합하는 물질이 고정되어 있는 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 표면은 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있는 표면, 및 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있지 않는 표면 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있는 표면을 포함하는 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 제거 유닛은 상기 표적 액체 시료를 상기 용기에 도입되기 전에 상기 용기로 도입되는 경로로부터 우회시키기 위한 폐기 챔버 (waste chamber)를 포함하는 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 폐기 챔버와 연결되는 채널은 표준 액체 시료 챔버 또는 표적 액체 시료 챔버와 파동 측정 용기 사이에 있는 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

청구항 23

제16항에 있어서, 표적 물질이 포함되어 있는 표적 액체 시료가 저장되는 표적 액체 시료 챔버, 표준 액체 시료가 저장되는 표준 액체 시료 챔버, 및 세척액이 포함되는 세척 챔버 중 하나 이상의 챔버가 구비되어 있는 것을 특징으로 하는 파동 센서 장치.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001]

본 발명의 예시적 구체예는 기체 제거 유닛을 포함하는 파동 센서 장치 및 액체 시료 중의 표적 물질을 검출하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

파동 신호를 감지하는 센서는 알려져 있다. 상기 센서에는 표면 탄성파 (surface acoustic wave)를 포함한, 탄성파 (acoustic wave)를 측정하는 것이 포함된다. 예를 들면, 압전 공명기 (piezoelectric resonator)의 표면에 침적된 질량을 감지하는 방법이 알려져 있다. 종래 알려진 석영결정 미세저울 (quartz crystal microbalance: QCM)은 미세 질량을 검출할 수 있는 압전 공명기를 포함한다. 소량의 질량에 대하여, 압전 공명기의 공명 주파수의 변화는 질량 변화에 비례한다. QCM 센서는 대기 중의 습도 또는 다른 흡착 기체의 존재를 검출하는데, 또는 박막의 두께를 모니터링하는데 사용되어 왔다. 또한, 장치상의 화학적으로 민감한 필름으로서 표면상에 고정된 생물학적 기원의 분자, 예를 들면, 항체, 세포, 효소, 혼산 및 단백질 등을 사용하는 센서가 알려져 있다.

[0003]

또한, 파동 신호를 감지하는 센서는 액체 시료 중의 물질을 측정하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 단백질 또는 세포와 같은 생물학적 기원의 물질의 존재를 검출하는 것은, 액체 상에서 이루어질 것이 요구된다. 액체 상에서의 물질의 측정은 물질뿐만 아니라 액체 시료의 특성, 예를 들면 액체의 무게, 점도 및 밀도 등에 의하여 영향을 받을 수 있다. 또한, 액체 시료 중에 존재하는 표적 물질 이외의 다른 물질, 예를 들면, 공기와 같은 기체 방울의 존재에 의하여 영향을 받을 수 있다. 액체 시료 중에 존재하는 기체 방울은 액체 시료에 인가되는 파동에 큰 영향을 미칠 수 있다.

[0004]

따라서, 미세한 질량 변화를 파동 신호의 변화를 통하여 검출하는 LOVE 모드 탄성파 센서 장치와 같은 파동 센서 장치에 있어서, 액체 시료 중의 액체 자체의 특성 및 표적 물질 외의 다른 물질의 영향을 모니터링하여, 표적물질을 정확하고 효율적으로 검출할 수 있는 장치 및 방법이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0005]

본 발명의 예시적 구체예는 액체 시료 내 표적 물질을 효율적으로 측정하기 위한 파동 센서 장치를 제공한다.

[0006]

본 발명의 다른 예시적 구체예는 액체 시료 내 표적 물질을 효율적으로 검출하는 방법을 제공한다.

과제 해결수단

[0007]

본 발명의 예시적 구체예는, 표적 물질을 포함하지 않는 표준 액체 시료에 파동 신호를 제공하고, 상기 표준 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계; 상기 표준 액체 시료로부터 측정된 신호 값을 기저값 (signal base line)으로 하여, 표적 물질을 포함하는 표적 액체 시료에 파동 신호를 제공하고, 상기 표적 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계; 및 상기 얻어진 파동 신호 값으로부터 표적 물질을 검출하는 단계;를 포함하는, 파동에 의하여 시료 중의 표적 물질을 검출하는 방법을 제공한다.

[0008]

본 발명의 상기 예시적 구체예는, 표적 물질을 포함하지 않는 표준 액체 시료에 파동 신호를 제공하고, 상기 표준 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계를 포함한다.

- [0009] 상기 파동은 탄성파일 수 있다. 상기 탄성파 (acoustic wave)는 탄성 매질 내에서 매질 상태의 변화로 인해 에너지가 전달되는 파동을 포함한다. 예를 들면, 상기 탄성파에는 표면 탄성파 (surface acoustic wave)가 포함된다. 표면 탄성파란 탄성체 기판의 표면을 따라 전파되는 파를 말한다. 예를 들어, 전기적 파동이 탄성체 기판의 표면에서 기계적인 파동을 만들고, 상기 기계적인 파동은 탄성체 기판의 표면과 표적 물질 사이에서의 물리적, 화학적 또는 전기적 반응에 의해 변화되고, 상기 변화를 측정하여 표적 물질의 검출 및/또는 분석이 가능하게 된다. 즉, 상기 표면 탄성파는 표준 액체 시료 및 표적 액체 시료 및 그 중에 포함되어 있는 물질이 상기 탄성파 기판의 표면과 결합하거나 또는 그 물리적 또는 화학적 특성의 변화에 의하여 발생하는 표면파의 변화로서 측정될 수 있다.
- [0010] 상기 표면 탄성파는 표준 액체 시료 및 표적 액체 시료 중에 포함되어 있는 표면을 갖는 물질로부터 측정되는 것을 포함한다. 상기 표면을 갖는 물질은 상기 표면에 표적 물질과 결합하는 물질이 고정되어 있거나, 고정되어 있지 않을 수 있다. 상기 결합 물질은 상기 표적 물질과 특이적으로 또는 비특이적으로 결합될 수 있는 물질을 모두 포함한다. 상기 표면은 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있는 표면, 및 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있지 않는 표면 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있을 수 있다. 즉, 상기 표면에는 표적 물질과 결합하는 물질, 예를 들면, 결합하는 물질이 고정되어 있는 것일 수 있다. 상기 표적 물질과 결합하는 물질에는 표적 물질과 결합하는, 항체 또는 항원, 핵산, 효소 또는 기질, 수용체 또는 리간드 등이 고정되어 있을 수 있다. 또한, 상기 표면에는 상기 표적 물질과 결합하는 물질이 별도로 고정되어 있지 않고, 상기 표면 자체의 성질에 따라 표적 물질과 특이적인 결합, 비특이적인 결합, 또는 단순한 상호작용에 의하여, 상기 액체 시료로 도입되는 파동에 변화를 야기시키는 것일 수 있다.
- [0011] 상기 표면을 갖는 물질은 표적 물질이 상기 표면과 상호작용하여 파동의 변화, 예를 들면, 질량 변화를 야기하여 발생되는 파동 신호의 변화를 초래하는 재질을 가지는 것이 포함된다. 예를 들면, 상기 물질은 압전 기판 (piezoelectric substrate)일 수 있다.
- [0012] 상기 파동 신호는 파동의 성질을 측정할 수 있는 성분을 포함한다. 예를 들면, 상기 파동 신호에는 주파수 또는 진동수, 위상 및/또는 진폭이 포함된다. 상기 파동 신호는 파동 제공 유닛에 의하여 제공될 수 있다. 상기 유닛은 파동 신호를 발생시키는 유닛을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 유닛은 발진기 (oscillator), 예를 들면 사인파 신호를 발생시키는 사인파 발진기, 펄스 신호를 발생시키는 펄스 발진기 또는 공명기 (resonator)를 포함한다. 상기 파동 제공 유닛은 탄성체 기판을 발진시켜 파동 신호를 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 상기 유닛은 상기 용기에 연결되고, 상기 용기 내에 장착된 압전 기판에 전기적으로 연결될 수 있고, 상기 유닛은 전기적인 신호, 예를 들어, 라디오파 (radio frequency : RF) 신호를 상기 압전 기판 상의 상호교차된 트랜스듀서 (inter digitated transducer: IDT) 전극에 인가하여 압전 왜곡을 발생시켜, 상기 압전 기판 또는 압전 기판에 접촉하는 액체에 파동 신호, 예를 들어, 표면 탄성파를 제공한다.
- [0013] 상기 표적 물질은 액체 매질 중에 포함되는 경우, 입사되는 파동의 성질을 변화시켜, 상기 액체 매질로부터 나오는 파동을 측정함으로써, 액체 중에 그 존재 또는 양을 검출할 수 있도록 하는 물질을 포함한다. 상기 표적 물질에는 생물질 (biomaterial)이 포함된다. 상기 생물질의 예는 핵산, 단백질, 당, 바이러스, 세포, 및 세포소 기관 등이 포함된다. 상기 핵산에는 DNA, RNA, PNA 또는 올리고뉴클레오티드가 포함된다. 상기 생물질은 생물로부터 유래되거나 합성, 또는 반합성되는 것일 수 있다.
- [0014] 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않는 액체 시료이고, 상기 표적 액체 시료는 표적 물질을 포함하는 액체 시료이다. 예를 들면, 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않은 것을 제외하고는 표적 액체 시료와 동일한 특성, 예를 들면, 동일한 pH, 점도, 및 이온 강도를 갖는 액체 시료를 포함한다. 또한, 상기 표적 물질을 포함하지 않은 것을 제외하고는 표적 액체 시료와 동일한 특성을 갖는 액체를 제조하기 불가능한 경우가 있을 수 있다. 따라서, 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않고, 표적 액체 시료와 유사한 특성, 예를 들면 유사한 pH, 점도, 및 이온 강도를 갖는 액체 시료일 수 있다. 이러한 표준 액체 시료는 측정되는 파동 신호의 기저값을 제공하기 위한 것으로, 상기 유사한 정도는 당업자가 용이하게 선택할 수 있다. 상기 표준 액체 시료는, 표적 물질이 포함되어있는 완충액 (buffer)일 수 있다. 표준 액체 시료로부터 측정되는 파동 신호 값은 표적 물질을 포함하는 상기 표적 액체 시료로부터 측정되는 파동 신호 값의 기저값으로 제공될 수 있다.
- [0015] 상기 파동 신호의 측정은, 파동 신호 측정 유닛에 의하여 상기 액체 시료로부터 야기되는 파동 신호를 측정하는 것이다. 상기 파동 신호 측정 유닛은 파동의 특성, 예를 들면, 주파수 또는 진동수, 위상 및/또는 진폭을 측정하는 것을 포함한다. 예를 들면, 파동 신호 측정 유닛은 생물분자의 접촉으로부터 발생되는 주파수 편이

(frequency shift)의 변화를 기록하고, 이를 분석할 수 있는 유닛을 포함하는 발진기 회로 (oscillator circuit), 주파수 계측 유닛 (frequency counting unit) 또는 파동 측정 회로를 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 상기 예시적 구체예는, 상기 표준 액체 시료로부터 측정된 신호 값을 기저값으로 하여, 표적 물질을 포함하는 표적 액체 시료에 파동 신호를 제공하고, 상기 표적 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계를 포함한다.

[0017] 상기 파동, 파동 신호, 표적 물질, 표준 액체 시료, 및 파동 신호의 측정에 대하여는 상기한 바와 같다.

[0018] 상기 예시적 구체예는 상기 표준 액체 시료로부터 측정된 신호 값을 표적 액체 시료부터 측정되는 파동 신호 값을 위한 기저값으로 한다. 이는 표적 액체 시료 중에 존재하는 표적 물질에 의하여 발생되는 파동의 변화를 제외한, 매질의 점성 또는 밀도 등과 같은 액체의 특성으로부터 야기되는 파동의 변화를 보정하기 위한 것이다.

[0019] 본 발명의 상기 예시적 구체예는, 상기 얻어진 파동 신호 값으로부터 표적 물질을 검출하는 단계를 포함한다.

[0020] 상기 파동, 파동 신호, 및 표적 물질에 대하여는 상기한 바와 같다.

[0021] 상기 표적 물질의 검출은 예를 들면, 상기 표적 물질에 특징적인 파동 신호 값의 변화를 확인함으로써 이루어질 수 있다. 또한, 상기 표적 물질의 검출은, 예를 들면, 상기 표적 물질의 농도에 따른 특징적인 파동 신호 값의 변화를 확인함으로써, 표적 물질의 농도를 측정하는 것일 수 있다. 상기 표적 물질에 특징적인 파동 신호 값의 변화는, 예를 들면, 알고 있는 농도의 표적 물질을 포함하는 액체 시료를 대조군 시료로 하여, 본 발명의 상기 예시적 구체예와 동일하게 파동을 제공하고, 그로부터 발생하는 파동을 측정한 다음, 상기 표적 물질에 특징적인 파동 성질의 변화를 확인함으로써, 얻어질 수 있다.

[0022] 본 발명의 상기 예시적 구체예에 있어서, 상기 파동 신호는 액체 중에 포함되어 있는 기체를 제거하는 단계를 거친 후 측정되는 것이다. 예를 들어, 상기 액체 이송 중에 공기가 유입되어 기체가 발생할 수 있고, 이러한 기체를 제거함으로써, 파동 측정의 정확도를 높일 수 있다. 상기 기체는 액체 시료 내 또는 측정에 사용되는 파동 측정 장치를 조작하는 과정에서 포함되는 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 상기 예시적 구체예에 있어서, 상기 표적 액체 시료의 파동 신호 측정은, 상기 표준 액체 시료가 포함되어 있는 파동 측정 용기로부터 상기 표준 액체 시료를 제거한 후, 상기 표적 액체 시료를 상기 용기에 도입한 후 이루어지는 것이다. 이 경우, 상기 표적 액체 시료는 상기 파동 측정 용기에 도입하기 전에, 상기 표적 액체 시료 내, 또는 상기 표적 액체 시료와 상기 표준 용액 사이에 포함되어 있는 기체가 제거된 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 기체의 제거는 상기 표적 액체 시료의 일부를 상기 표적 액체 시료가 도입되는 경로로부터 상기 용기가 아닌 다른 용기로 제거하는 것에 의하여 이루어질 수 있다. 상기 다른 용기라 함은 폐기 챔버일 수 있으며, 폐기 챔버로 연결되는 채널은 상기 파동 측정 용기와 상기 표적 액체 시료가 도입되는 경로 사이에 존재할 수 있다.

[0024] 본 발명의 상기 예시적 구체예에 있어서, 측정하고자 하는 신호가 표면 탄성파인 경우, 상기 표면 탄성파 신호의 측정은 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있는 활성 기판으로부터 측정된 표면 탄성파 신호 값을 기준으로부터 표적 물질과 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있지 않거나, 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있는 표준 기판으로부터 측정된 표면 탄성파 신호 값을 빼는 단계를 더 포함할 수 있다. 이렇게 함으로써, 표적 물질과 결합하는 물질 사이의 결합이 아닌, 표적 물질과 상기 표면 사이의 결합, 표적 액체 시료의 무게, 점도, 밀도 또는 전기적 특징 등에 의해 발생하는 파동 신호의 영향을 제거할 수 있다. 상기 표적 물질의 검출은 상기 파동 신호의 시간에 따른 변화 값에 의하여 이루어질 수 있다. 또한, 상기 활성 기판 및 표준 기판은 하나의 또는 별개의 파동 측정 용기 내에 있을 수 있다.

[0025] 본 발명의 다른 예시적 구체예는, 표적 물질을 포함하는 표적 액체 시료에 파동 신호를 제공하고 상기 표적 액체 시료로부터 파동 신호를 측정하는 단계; 및 상기 얻어진 파동 신호 값으로부터 표적 물질을 검출하는 단계;를 포함하는, 파동에 의하여 시료 중의 표적 물질을 검출하는 방법으로서, 상기 파동 신호의 측정은 상기 표적 액체 시료 중의 기체를 제거시키는 단계를 포함하는 것인 방법을 제공한다.

[0026] 상기 예시적 구체예에 있어서, 파동, 파동 신호, 표적 물질, 파동 신호의 측정, 및 표적 물질을 검출하는 방법은 상기한 바와 같다.

- [0027] 본 발명의 상기 예시적 구체예에 있어서, 상기 파동 신호의 측정은 상기 표적 액체 시료 중의 기체를 제거시킨 단계를 포함한다. 액체 시료 중의 기체, 예를 들면, 공기를 제거함으로써, 파동 측정의 정확도를 높일 수 있다. 상기 기체는 액체 시료 중에 포함되어 있는 것이거나, 조작 중에 액체 시료에 도입되는 것일 수 있다. 조작 중에 기체가 액체 시료 중에 도입되는 예로는, 밸브의 개폐 또는 채널 내에서의 유체의 이동에 의하여 기체가 도입되거나 발생할 수 있다. 상기 기체의 제거는 상기 표준 액체 시료가 포함되어 있는 상기 파동 측정 용기로부터 상기 표준 액체 시료를 제거하는 것과 동시에 또는 제거한 후, 상기 액체 시료를 상기 파동 측정 용기에 도입한 후 이루어지는 것일 수 있다. 이 경우 상기 표적 액체 시료는 상기 파동 측정 용기에 도입하기 전에, 상기 표적 액체 시료에 포함되어 있는 기체가 제거된 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 기체의 제거는 상기 표적 액체 시료의 일부를 상기 표적 액체 시료가 도입되는 경로로부터 상기 파동 측정 용기가 아닌 다른 용기로 제거하는 것에 의하여 이루어질 수 있다. 상기 다른 용기는 상기 표적 액체 시료를 상기 용기에 도입되기 전에 상기 용기로 도입되는 경로로부터 우회시키기 위한 폐기 챔버 (waste chamber)일 수 있다.
- [0028] 본 발명의 다른 예시적 구체예는, 액체 시료가 도입되는 용기, 상기 용기에 파동 신호를 제공하는 파동 제공 유닛, 및 상기 용기로부터의 파동 신호를 측정하는 파동 측정 유닛을 포함하는 파동 센서 장치로서, 상기 용기에 도입되는 상기 액체 시료 중의 기체를 제거하기 위한 유닛을 더 포함하는 것인 파동 센서 장치를 제공한다.
- [0029] 본 발명의 상기 예시적 구체예는, 액체 시료가 도입되는 용기를 포함한다. 상기 용기는 액체 시료가 도입될 수 있는 공간을 제공한다. 상기 용기는 챔버, 또는 채널의 형태를 가질 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 상기 챔버는 미세유동장치 내에 포함되어 있는 챔버 또는 채널의 형태일 수 있다. 이 경우 액체 시료의 도입은 채널을 통하여, 펌프 또는 유압을 제공함으로써 이동될 수 있으며, 이러한 이동은 밸브에 의하여 제어될 수 있다. 따라서, 상기 예시적 구체예의 장치에는 상기 용기에 작동가능하게 연결된 펌프 및/또는 밸브를 포함할 수 있다. 미세유동장치는 당업계에 잘 알려져 있다. 본 명세서에 있어서, "미세유동장치"란 일반적으로 소량의 유체를 가두어 둘 수 있는 챔버, 유체가 흐를 수 있는 채널, 유체의 흐름을 조절할 수 있는 밸브, 및 유체를 받아 소정의 기능을 수행할 수 있는 여러가지 기능성 유닛 등을 포함하는 구조물을 의미한다. 또한, 상기 예시적 구체예의 장치는 상기 펌프 및/또는 밸브의 작동의 개시와 중지를 지시하는 연속된 명령을 포함하는 프로그램으로 구성된 액체 시료 흐름 제어 장치를 포함할 수 있다. 상기 미세유동장치는 회전축을 중심으로 회전될 수 있는 디스크 형상의 기판을 포함하고, 상기 디스크 형상의 기판 내에 하나 이상의 챔버, 이들 챔버를 연결하는 채널 및 상기 채널 사이의 유체 이동을 제어할 수 있는 제어 유닛, 예를 들면, 밸브가 형성되어있는 것일 수 있다. 따라서, 상기 예시적 구체예는 이러한 상기 디스크 형상의 미세유동장치에 형성되어 있는 것일 수 있다.
- [0030] 상기 용기는 표면을 포함하는 물질이 포함되어 있는 것일 수 있다. 상기 표면은 표적 물질과 결합하는 물질이 고정되어 있는 것일 수 있다. 상기 표면은 표적 물질과 결합하는 물질이 고정되어 있는 표면과 표적 물질과 결합하는 물질이 고정되어 있지 않은 표면이 동일한 물질 내 또는 별개의 물질 내에 포함되어 있는 것일 수 있다. 상기 표면을 갖는 물질은 상기 용기에 고정되어 있는 것이거나, 액체 시료 중에 부유되는 것일 수 있다. 예를 들면, 평판, 비드, 또는 구의 형태를 갖는 것일 수 있다. 상기 표면을 갖는 물질은, 파동 제공 유닛, 예를 들면, 발진기에 작용가능하게 직접 또는 간접적으로 연결되어 있다.
- [0031] 상기 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않는 표준 액체 시료 및/또는 표적 물질을 포함하는 표적 액체 시료를 포함한다.
- [0032] 상기 표적 물질은 액체 매질 중에 포함되는 경우, 입사되는 파동의 성질을 변화시켜, 상기 액체 매질로부터 나오는 파동을 측정함으로써, 액체 중에 그 존재 또는 양을 검출할 수 있도록 하는 물질을 포함한다. 상기 표적 물질에는 생물질 (biomaterial)이 포함된다. 상기 생물질의 예는 핵산, 단백질, 당, 바이러스, 세포, 및 세포 소기관 등이 포함된다. 상기 핵산에는 DNA, RNA, PNA 또는 올리고뉴클레오티드가 포함된다. 상기 세포에는 식물 또는 동물 세포와 같은 진핵 및 박테리아와 같은 원핵 세포가 포함된다. 상기 생물질은 생물로부터 유래되거나 합성, 또는 반합성되는 것일 수 있다.
- [0033] 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않는 액체 시료이고, 상기 표적 액체 시료는 표적 물질을 포함하는 액체 시료이다. 예를 들면, 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않은 것을 제외하고는 표적 액체 시료와 동일한 특성, 예를 들면, 동일한 pH, 점도, 및 이온 강도를 갖는 액체 시료를 포함한다. 또한, 상기 표적 물질을 포함하지 않은 것을 제외하고는 표적 액체 시료와 동일한 특성을 갖는 액체를 제조하기 불가능한 경

우가 있을 수 있다. 따라서, 상기 표준 액체 시료는 표적 물질을 포함하지 않고, 표적 액체 시료와 유사한 특성, 예를 들면 유사한 pH, 점도, 및 이온 강도를 갖는 액체 시료일 수 있다. 이러한 표준 액체 시료는 측정되는 파동 신호의 기저값을 제공하기 위한 것으로, 상기 유사한 정도는 당업자가 용이하게 선택할 수 있다. 상기 표준 액체 시료는, 표적 물질이 포함되어지는 완충액 (buffer)일 수 있다. 표준 액체 시료로부터 측정되는 파동 신호 값은 표적 물질을 포함하는 상기 표적 액체 시료로부터 측정되는 파동 신호 값의 기저값으로 제공될 수 있다.

[0034] 본 발명의 상기 예시적 구체예는, 상기 용기에 파동 신호를 제공하는 파동 제공 유닛을 포함한다.

[0035] 상기 유닛은 파동 신호를 발생시키는 유닛을 포함한다. 예를 들면, 상기 유닛은 발진기 (oscillator), 예를 들면, 사인파 신호를 발생시키는 사인파 발진기, 펄스 신호를 발생시키는 펄스 발진기 또는 공명기 (resonator)를 포함한다. 상기 파동 제공 유닛은 탄성체 기판을 발진시켜 파동 신호를 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 상기 유닛은 상기 용기에 연결되고, 상기 용기 내에 장착된 압전 기판에 전기적으로 연결될 수 있고, 상기 유닛은 전기적인 신호, 예를 들어, 라디오 파 (radio frequency:RF) 신호를 상기 압전 기판 상의 상호교차된 트랜스듀서 (inter digitated transducer :IDT) 전극에 인가하여 압전 왜곡을 발생시켜, 상기 압전 기판 또는 압전 기판에 접촉하는 액체에 파동 신호, 예를 들어, 표면 탄성파를 제공한다.

[0036] 상기 파동은 탄성파일 수 있다. 상기 탄성파 (acoustic wave)는 탄성 매질 내에서 매질 상태의 변화로 인해 에너지가 전달되는 파동을 포함한다. 예를 들면, 상기 탄성파에는 표면 탄성파 (surface acoustic wave)가 포함된다. 표면 탄성파란 탄성체 기판의 표면을 따라 전파되는 파동을 말한다. 예를 들어, 전기적 파동이 탄성체 기판의 표면에서 파동, 예를 들면, 전기적 파동 또는 기계적 파동을 만들고, 상기 파동은 탄성체 기판의 표면과 표적 물질 사이에서 물리적, 화학적 또는 전기적 반응에 의해 변화되고, 상기 변화를 측정하여 표적 물질의 검출 및/또는 분석이 가능하게 된다. 즉, 상기 표면 탄성파는 표준 액체 시료 및 표적 액체 시료 및 그 중에 포함되어 있는 물질이 상기 탄성파 기판의 표면과 결합하거나 또는 그 물리적 또는 화학적 특성의 변화에 의하여 발생하는 표면파의 변화로서 측정될 수 있다.

[0037] 상기 표면 탄성파는 표준 액체 시료 및 표적 액체 시료 중에 포함되어 있는 표면을 갖는 물질로부터 측정되는 것을 포함한다. 상기 표면을 갖는 물질은 상기 표면에 표적 물질과 결합하는 물질이 고정되어 있거나, 고정되어 있지 않을 수 있다. 상기 결합 물질은 상기 표적 물질과 특이적으로 또는 비특이적으로 결합될 수 있는 물질을 모두 포함한다. 상기 표면은 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있는 표면, 및 표적 물질에 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있지 않는 표면, 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있을 수 있다. 즉, 상기 표면에는 표적 물질과 결합하는 물질, 예를 들면, 결합하는 물질이 고정되어 있는 것일 수 있다. 상기 표적 물질과 결합하는 물질에는 표적 물질과 결합하는, 항체 또는 항원, 핵산, 효소 또는 기질, 수용체 또는 리간드 등이 고정되어 있을 수 있다. 또한, 상기 표면에는 상기 표적 물질과 결합하는 물질이 별도로 고정되어 있지 않고, 상기 표면 자체의 성질에 의한 표적 물질과 결합, 또는 단순한 상호작용에 의하여, 상기 액체 시료로 도입되는 파동에 변화를 야기시키는 것일 수 있다. 또한, 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질이 고정되어 있는 것일 수 있다. 상기 표면을 갖는 물질은 표적 물질이 상기 표면과 상호작용하여 파동의 변화, 예를 들면, 질량 변화를 야기하여 발생되는 파동 신호의 변화를 초래하는 재질을 가지는 것이 포함된다. 예를 들면, 상기 물질은 압전 기판일 수 있다.

[0038] 본 발명의 상기 예시적 구체예는, 상기 용기로부터의 파동 신호를 측정하는 파동 측정 유닛을 포함한다.

[0039] 상기 파동 신호 측정 유닛은 파동의 특성, 예를 들면, 주파수 또는 진동수, 위상 및/또는 진폭을 측정하는 것을 포함한다. 예를 들면, 파동 신호 측정 유닛은 생물분자의 접촉으로부터 발생되는 주파수 편이 (frequency shift)의 변화를 기록하고, 분석할 수 있는 유닛을 포함하는 발진기 회로 (oscillator circuit), 주파수 계측 유닛 (frequency counting unit) 또는 파동 측정 회로를 포함할 수 있다. 상기 파동 측정 유닛은 상기 액체 시료에 직접적으로 연결되어 있거나, 상기 용기를 통하여 간접적으로 상기 액체에 작동가능하게 연결되어 있어, 상기 액체로부터 발생하는 파동을 측정할 수 있다.

[0040] 본 발명의 상기 예시적 구체예는, 상기 용기에 도입되는 표적 액체 시료 내, 또는 상기 표준 액체 시료와 표적 액체 시료 사이에 포함되어 있는 기체를 제거하기 위한 유닛을 더 포함한다.

[0041] 상기 유닛은 상기 용기에 배치되어 있는 초음파 처리기 또는 상기 용기에 액체 시료를 도입하기 위한 채널 또는 챔버에 배치된 초음파 처리기일 수 있다. 상기 초음파 처리기는 상기 용기에 도입된 액체 시료의 기체를 제거하거나, 상기 용기에 도입되기 전에 기체를 제거하기 위하여, 상기 용기에 액체 시료를 도입하기 위한 채널 또는

챔버에서 액체의 기체를 제거할 수 있다.

[0042] 상기 유닛은 또한, 상기 용기에 액체 시료를 도입하기 위한 경로에 유체 소통가능하게 연결된 폐기 챔버 (waste chamber)일 수 있다. 예를 들면, 상기 폐기 챔버는, 액체 시료 저장 챔버와 상기 용기 사이를 연결하는 채널에 유체 소통가능하게 연결된 것일 수 있다. 상기 구체예에서, 상기 장치는 미세유동장치일 수 있으며, 상기 폐기 챔버는 액체 시료가 상기 용기에 도입되는 마이크로채널에 유체 소통가능하게 연결된 것일 수 있다. 상기 폐기 챔버에 의하면, 상기 용기에 액체 시료를 도입하기 전에 액체 시료의 일부를 상기 폐기 챔버로 이송시킴으로써, 상기 액체 시료가 상기 용기로 도입되는 경로, 예를 들어, 채널에 형성되어 있는 기체를 제거시킬 수 있다. 상기 표적 액체 시료의 폐기 챔버로의 이동은 유체 제어 장치, 예를 들어, 밸브 및 펌프에 의하여 제어될 수 있다. 상기 유체 제어 장치는, 상기 밸브의 개폐 및 펌프의 작동 순서를 지시하는 프로그램을 포함하는 것일 수 있다.

[0043] 상기 유닛에 의하여, 액체 시료 중의 기체, 예를 들어, 공기를 제거함으로써, 과동 측정의 정확도를 높일 수 있다.

[0044] 본 발명의 상기 예시적 구체예에 있어서, 상기 장치에는 표적 물질이 포함되어 있는 표적 액체 시료가 저장되는 표적 액체 시료 챔버, 표준 액체 시료가 저장되는 표준 액체 시료 챔버, 및 세척액이 포함되는 세척 챔버 중 하나 이상의 챔버가 구비되어 있을 수 있다. 상기 하나 이상의 챔버는 상기 용기와 유체 소통가능하게 연결되어 있는 것이다.

[0045] 상기 표준 액체 시료 챔버 및 세척 챔버는 동일하거나 다를 수 있다. 표준 액체 시료와 세척액이 동일한 경우에는, 상기 표준 액체 시료 챔버 및 세척 챔버는 동일할 수 있다. 상기 표준 액체 시료 챔버, 세척 챔버 및 표적 액체 시료 챔버는 상기 과동 측정 용기와 채널을 통하여 연결되어 있고, 상기 폐기 챔버는 상기 챔버들보다 상기 과동 측정 용기와 가까운 지점에서 상기 채널에 유체 소통가능하게 연결되어 있는 것일 수 있다.

[0046] 상기 표준 액체 시료 및 표적 액체 시료는 상기한 바와 같다. 상기 세척액은 본 발명의 상기 구체예에 따른 장치의 내부 또는 외부에 표준 액체 시료 또는 표적 액체 시료를 세척하기 위하여 사용될 수 있는 임의의 용액을 포함한다. 상기 세척액은 버퍼가 될 수 있다. 상기 버퍼의 예에는, PBS (phosphate buffered saline), Tris 버퍼가 등이 포함된다.

[0047] 상기 예시적 구체예는, 유체 제어 장치, 예를 들어, 펌프 및 밸브를 더 포함할 수 있다. 상기 챔버들은 채널에 의하여 연결될 수 있다. 상기 펌프는 유체 흐름을 위한 구동력을 제공할 수 있는 임의의 유닛이다. 예를 들어, 상기 펌프는 공기압을 제공하는 양압 펌프 또는 음압 펌프를 포함한다. 상기 밸브는 상기 챔버에 설치되거나 상기 챔버 사이를 연결하는 채널에 설치되어 상기 챔버들 간의 유체 이동을 제어할 수 있다. 상기 펌프 및 밸브는 유체 제어 유닛 (fluidic control unit) 또는 유체 제어 시스템 (fluidic control system)에 연결될 수 있다.

효과

[0048] 본 발명의 예시적 구체예에 따른 장치 및 방법에 의하면, 액체 시료 내 표적 물질을 효율적으로 측정할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0050] 도 1은 본 발명의 예시적 구체예의 방법에 따른 액체 시료 내 표적 물질을 검출하는 순서를 나타내는 도면이다.

[0051] 도 1에 따르면, 본 발명의 예시적 구체예에 따른 과동 센서 장치에 표준 액체 시료를 주입하고, 상기 표준 액체 시료로부터 측정되는 과동 신호, 예를 들어 주파수 또는 진동수, 위상 및/또는 진폭을 기준으로 기저값을 설정한다. 이 경우 표준 액체 시료는 표적 액체 시료와 비슷한 특성을 갖는 액체 시료, 버퍼액 또는 세척액을 사용할 수 있다. 상기 기저값을 설정한 후 표적 액체 시료를 주입하기 전 또는 동시에 상기 표적 액체 시료와 상기 표적 액체 시료 사이, 또는 상기 표적 액체 시료 중의 기체를 제거한다. 상기 기체 제거 유닛은 한정되지 아니하나, 바람직하게는 밸브 및 펌프를 제어하여 상기 표적 액체 시료가 과동 측정 용기의 도입되는 경로에서의 다른 용기, 예를 들어, 폐기 챔버로 이동시켜 상기 표적 액체 시료와 상기 표준 액체 시료 사이의 기체를 폐기 챔버에 버림으로써 제거할 수 있다. 상기 기체를 제거한 후 또는 동시에 표적 액체 시료를 과동 센서 장치에 주입

하고, 기저값을 기준으로 하여 상기 표적 액체 시료로부터 측정되는 파동 신호를 검출한다. 본 발명의 상기 예시적 구체예의 방법에 따르면, 선택적으로, 상기 검출이 끝난 후 세척액으로 파동 센서 장치를 세척하고, 파동 센서 장치 내에 발생한 기체를 제거한 후 반복적으로 파동 신호를 측정 및 검출할 수 있다. 이 경우에도, 상기 표적 액체 시료와 상기 세척액 사이의 기체를 폐기 챔버로 제거함으로써 파동 센서 챔버로의 기체 유입을 방지할 수 있다.

[0052] 도 2는 파동 센서 장치를 사용하여 액체 시료 내 표적 물질을 검출하는 방법의 일 예를 나타내는 도면이다. 상기 예는 표준 액체 시료와 세척액이 동일한 경우를 예로 한 것이다.

도 2(a)에 나타낸 바와 같이, 상기 파동 센서 장치는 표적 액체 시료가 저장되는 표적 액체 시료 챔버 (300), 표준 액체 시료가 저장되는 표준 액체 챔버 (310), 폐기 챔버 (320) 및 파동 측정 용기 (110)를 포함하며, 이들 챔버들 (300, 310, 320) 및 파동 측정 용기 (110)는 서로 유체 소통가능하도록 채널을 통하여 연결되어 있다. 상기 채널은 상기 표적 액체 시료 챔버 (300)로부터 연장되는 제1 채널, 상기 표준 액체 시료 챔버 (310)로부터 연장되는 제2 채널, 및 상기 폐기 챔버 (320)로부터 연장되는 제3 채널을 포함하며, 상기 제1 채널과 제2 채널은 융합되어 제1 융합채널을 형성하고, 상기 제1 융합채널은 다시 상기 제3 채널과 융합되어 제2 융합채널을 형성하고 있다. 상기 제1 채널과 제2 채널의 융합지점에는 제1 3방향 밸브 (3 way valve) (210)가 설치되어 있어, 표적 액체 시료 및/또는 표준 액체 시료를 상기 제1 융합채널로 도입하는 것을 제어할 수 있다. 또한, 상기 제1 융합채널과 상기 제3 채널의 융합 지점에는 제2 3방향 밸브 (3 way valve) (220)가 설치되어 있어, 표적 액체 시료 및/또는 표준 액체 시료를 상기 폐기 챔버 (320)로 도입하거나, 파동 측정 용기 (110)로 도입하는 것을 제어할 수 있다. 상기 파동 측정 용기 (110)에는 그 바닥에 표면을 갖는 물질, 예를 들어, 압전 기판 (100, 도 3에 기재)이 장착되고, 상기 압전 기판 (100, 도 3에 기재) 상에 표적 물질과 결합하는 물질 (120, 도 3에 기재) (활성 기판) 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 물질과 결합하지 않는 물질 (120, 도 3에 기재) (표준 기판)이 고정되어 있으며, 상기 파동 측정 용기 (110)는 파동 제공 유닛 (140, 도 3에 기재)에 의하여 연결되어 있다. 상기 파동 제공 유닛 (140, 도 3에 기재)은 발진기, 진동기 또는 공명기가 될 수 있다. 또한, 상기 파동 측정 용기 (110)에는 그 바닥에 작동가능하게 연결된 파동 측정 유닛 (도시하지 않음)을 포함할 수 있다. 상기 파동 측정 유닛은 진폭 측정기, 주파수 측정기, 및 위상 측정기 등이 될 수 있다. 파동 측정 용기 (110)는 도입된 시료를 배출하기 위한 출구를 또한 포함한다. 상기 출구는 상기 파동 측정 용기 (110)의 일 면에 위치하고, 채널을 통하여 상기 파동 측정 용기 (110)로부터 배출되는 시료를 도입하는 또 다른 챔버에 연결되거나 상기 파동 센서 장치의 외부와 통하여 연결될 수 있다. 상기 출구를 통한 액체 시료의 배출은 상기 출구에 포함 또는 연결된 밸브, 및 상기 파동 센서 장치에 포함 또는 연결된 펌프에 의하여 제어될 수 있다.

[0054] 상기 검출 방법의 일 예에 따르면, 도 2(b)에 나타낸 바와 같이, 먼저 상기 파동 센서 장치의 상기 파동 측정 용기 (110)에 표준 액체 시료 (600)를 도입하고, 파동 제공 유닛 (140, 도 3에 기재)으로 상기 파동 측정 용기 (110) 내 압전 기판 (100, 도 3에 기재)에 표면 탄성파를 제공한 다음, 상기 파동 측정 용기 (110) 내 압전 기판 (100, 도 3에 기재)으로부터 나오는 표면 탄성파를 측정하고, 상기 표면 탄성파 측정값이 안정될 때까지 측정한다. 이때 측정된 표면 탄성파 신호 값을 추후의 측정 과정에서 기저값으로 사용한다. 상기 액체 시료 (600)의 상기 파동 측정 용기 (110)로의 도입은, 먼저 제1 3방향 밸브 (210)에서 표적 액체 시료 챔버 쪽 밸브를 폐쇄하고 표준액체 시료 챔버 쪽 밸브를 개방하고, 제2 3방향 밸브 (220)에서 폐기 챔버 쪽 밸브를 폐쇄하고 상기 파동 측정 용기 (110) 쪽 밸브를 개방한 상태에서, 표준 액체 시료를 이송시킴으로써 이루어질 수 있다. 상기 액체 시료의 이송은 음압 또는 양압을 제공하는 펌프에 의하여 이루어질 수 있다.

[0055] 다음으로서, 도 2(c)에 나타낸 바와 같이, 상기 액체 시료 (600)를 상기 파동 측정 용기 (110)로부터 제거하고, 제1 3방향 밸브 (210)에서 표적 액체 시료 챔버 (300) 쪽 밸브를 개방하고 표준 액체 시료 챔버 (310) 쪽 밸브를 폐쇄하고, 제2 3방향 밸브 (220)에서 폐기 챔버 (320) 쪽 밸브를 개방하고 상기 파동 측정 용기 (110) 쪽 밸브를 폐쇄한 상태에서, 표적 액체 시료를 이송시킴으로써, 상기 제1 융합채널에 포함되어 있는 기체를 제거한다. 상기 액체 시료 (600)를 상기 파동 측정 용기 (110)로부터 제거하는 것은 제2 3방향 밸브 (220)의 파동 측정 용기 쪽 밸브를 폐쇄하고 상기 파동 측정 용기 (110)의 출구에 포함 또는 연결된 밸브 (도시하지 않음)의 파동 측정 용기 쪽 밸브를 개방하여 제어할 수 있다. 상기 액체 시료의 이송은 음압 또는 양압을 제공하는 펌프에 의하여 이루어질 수 있다.

[0056] 다음으로서, 도 2(d)에 나타낸 바와 같이, 제1 3방향 밸브 (210)에서 표적 액체 시료 챔버 (300) 쪽 밸브를 개방하고 표준액체 시료 챔버 (310) 쪽 밸브를 폐쇄하고, 제2 3방향 밸브 (220)에서 폐기 챔버 (320) 쪽 밸브를

폐쇄하고 상기 파동 측정 용기 (110) 쪽 밸브를 개방한 상태에서, 표적 액체 시료 (610)를 이송시킴으로써, 표적 액체 시료를 상기 파동 측정 용기 (110)로 이송시킨다.

[0057] 다음으로, 파동 제공 유닛 (140, 도 3에 기재)에 의하여 상기 용기 (110) 내 압전 기판 (100, 도 3에 기재)에 표면 탄성파를 제공하고, 상기 용기 내 압전 기판 (100, 도 3에 기재)로부터 나오는 표면 탄성파를 파동 측정 유닛 (도시하지 않음)을 사용하여 측정한다. 이때 상기 표면 탄성파의 기저값은 상기 (b)에서 측정된 값을 사용한다. 이러한 과정에 의하여, 액체 시료 중의 표적 물질은, 시료 중의 기체를 제거한 후에 측정되기 때문에, 보다 정확하게 그 존재 또는 양이 측정될 수 있다.

[0058] 상기 방법은, 선택적으로, 상기 용기 (110) 중의 액체 시료를 제거하고, 세척하는 과정을 추가로 포함할 수 있다. 도 2(e)에 나타낸 바와 같이, 제1 3방향 밸브 (210)에서 표적 액체 시료 챔버 (300) 쪽 밸브를 폐쇄하고 표준 액체 시료 챔버 (310) 쪽 밸브를 개방하고, 제2 3방향 밸브 (220)에서 폐기 챔버 (320) 쪽 밸브를 개방하고 상기 파동 측정 용기 (110) 쪽 밸브를 폐쇄한 상태에서, 표준 액체 시료 (600)를 이송시킴으로써, 상기 제1 융합채널에 포함되어 있는 기체를 제거한다. 다음으로, 상기 용기 (110)의 표적 액체 시료 (61)를 제거한다. 상기 액체 시료 (600)를 상기 파동 측정 용기 (110)로부터 제거하는 것은 상술한 바와 같다.

[0059] 다음으로, 도 2(f)에 나타낸 바와 같이, 제1 3방향 밸브 (210)에서 표적 액체 시료 챔버 (300) 쪽 밸브를 폐쇄하고 표준액체 시료 챔버 (310) 쪽 밸브를 개방하고, 제2 3방향 밸브 (220)에서 폐기 챔버 (320) 쪽 밸브를 폐쇄하고 상기 파동 측정 용기 (110) 쪽 밸브를 개방한 상태에서, 표준 액체 시료 (600)를 이송시킴으로써, 상기 용기 (110)에 표준 액체 시료 (600)를 제거한다. 상기 액체 시료 (600)를 상기 파동 측정 용기 (110)로부터 제거하는 것은 상술한 바와 같다.

[0060] 도 3은 본 발명에 따른 파동 센서 장치의 일 예를 나타내는 도면이다.

[0061] 도 3에 나타낸 바와 같이, 상기 파동 센서 장치는 표적 액체가 저장되는 표적 액체 시료 챔버 (300), 표준 액체 시료가 저장되는 표준 액체 챔버 (310), 폐기 챔버 (320) 및 파동 측정 용기 (110)를 포함하며, 이를 챔버들 (300, 310, 320) 및 용기 (110)는 서로 유체 소통가능하게 채널을 통하여 연결되어 있다. 상기 채널은 상기 표적 액체 시료 챔버 (300)로부터 연장되는 제1 채널, 상기 표준 액체 시료 챔버 (310)로부터 연장되는 제2 채널, 및 상기 폐기 챔버 (320)로부터 연장되는 제3 채널을 포함하며, 상기 제1 채널과 제2 채널은 융합되어 제1 융합채널을 형성하고, 상기 제1 융합채널은 다시 상기 제3 채널과 융합되어 제2 융합채널을 형성하고 있다. 상기 제1 채널과 제2 채널의 융합지점에는 제1 3방향 밸브 (3 way valve) (210)가 설치되어 있어, 표적 액체 시료 또는 표준 액체 시료를 상기 제1 융합채널로 도입하는 것을 제어할 수 있다. 또한, 상기 제1 융합채널과 상기 제3 채널의 융합 지점에는 제2 3방향 밸브 (3 way valve) (220)가 설치되어 있어, 표적 액체 시료 및/또는 표준 액체 시료를 상기 폐기 챔버 (320)로 도입하거나, 파동 측정 용기 (110)로 도입하는 것을 제어할 수 있다. 상기 파동 측정 용기 (110)에는 그 바닥 표면에 표적 물질과 결합하는 물질 (120) (활성 기판) 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 물질과 결합하지 않는 물질 (120) (표준 기판)이 고정되어 있으며, 상기 파동 측정 용기는 그 바닥 물질을 통하여 연결되어 있는 파동 제공 유닛, 예를 들면, RF-커넥터 (130) 및 거기에 연결되어 있는 발진기 (140; oscillator)에 의하여 연결되어 있다. 또한, 상기 파동 측정 용기 (110)의 바닥 표면에는 압전 기판 (100)이 장착되어 있고, 상기 압전 기판 (100)에는 표적 물질 (예, 항원)과 결합할 수 있는 물질 (예, 항체)이 고정되어 있다. 또한, 상기 파동 측정 용기 (110)의 출구에는, 상기 용기와 유체 소통가능하게 연결되어 있어, 유출되는 액체 시료를 수용할 수 있는 유출 챔버 (330)가 더 구비되어 있으며, 상기 유출 챔버 (330)는 제3 3방향 밸브 (3 way valve) (230)가 구비되어 있다. 상기 파동 센서 장치는, 상기 용기 (110)의 표적 물질과 결합하는 물질 (120) (활성 기판) 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 물질과 결합하지 않는 물질 (120) (표준 기판)이 고정되어 있는 압전 기판 (100)로부터 발생하는 파동을 측정하기 위한 유닛 (도시되지 않음)을 포함할 수 있다.

[0062] 상기 파동 센서 장치는 또한, 상기 유출 챔버 (330)에 연결된 펌프 (400)를 포함할 수 있다. 도 3에는 음압 펌프 (400)가 기재되어 있으나, 상기 표적 액체 시료 챔버 (300)와 상기 표준 액체 시료 챔버 (310)의 전단에 설치되어, 이를 챔버로부터 상기 파동 측정 용기 (110) 쪽으로 양압을 제공할 수 있는 양압 펌프도 사용될 수 있다.

[0063] 상기 파동 센서 장치는 또한, 상기 장치 내의 유체 흐름을 제어할 수 있는 유체 흐름 제어 유닛 (500)을 포함할 수 있다. 상기 유체 흐름 제어 유닛 (500)은 상기 밸브 (210, 220, 230) 및 펌프 (400)의 개폐 및 작동의 개시 또는 중단을 지시하는 임의의 유닛이 될 수 있다. 예를 들면, 상기 유닛은 스위치 장치일 수 있으며, 상기 밸브

(210, 220, 230) 및 펌프 (400)의 개폐 및 작동의 개시 또는 중단의 순서가 지시되어 있는 프로그램 및 상기 프로그램에 포함되어 있는 지시 사항을 수행하기 위한 유닛, 예를 들면, 스위치 장치 등이 포함되어 있는 것일 수 있다.

[0064] 상기 파동 센서 장치는, 그 일부가 카트리지 (catridge) (900) 형태로 되어 있어, 다른 부분과 결합되어 전체적으로 작동가능한 파동 센서 장치를 형성할 수 있는 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 카트리지는 표적 액체 시료 챔버 (300), 표준 액체 시료 챔버 (310), 폐기 챔버 (300), RF-커넥트가 연결된 파동 측정 용기 (110), 및 유출 챔버 (330), 및 상기 챔버들과 용기 사이를 유체 소통가능하게 연결하고 있는 채널을 포함하는 것일 수 있다. 상기 카트리지 (900)는 밸브 (210, 220, 230), 펌프 (400), 유체 흐름 제어 유닛 (500)을 구비하는 외부 장치에 결착될 수 있다.

[0065] 도 4는 본 발명에 따른 파동 센서 장치의 다른 일 예를 나타내는 도면이다.

[0066] 도 4에 나타낸 바와 같이, 상기 파동 센서 장치는 도 3에 나타낸 상기 파동 센서 장치의 일 예에서 상기 파동 측정 용기 (110)의 전단에 설치되어 있는 세척 챔버 (315); 상기 세척 챔버 (315)로부터 연장되는 제3 채널; 및 상기 제1 채널, 제2 채널, 및 제3 채널의 융합지점에 설치되어 있는 4방향 밸브 (4 way valve)를 더 포함하는 것을 제외하고는 도 3에 나타낸 장치와 동일하다. 상기 세척 챔버 (315)에는 세척액이 저장되며, 상기 세척액은 상기 파동 센서 장치의 내부, 예를 들면, 채널 및/또는 파동 측정 챔버 (110)를 세척하기 위하여 사용될 수 있다. 상기 세척액에는 예를 들어, PBS (phosphate buffered saline) 등이 포함되나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0067] 실시예 1: 기체상과 액체상에서의 기저값의 차이

[0068] 본 실시예에서는 액체 시료 중의 표적 물질을 검출하기 위해서는, 액체상에서의 기저값은 기체상에서의 기저값과 차이가 있기 때문에, 액체 표준 시료를 사용하여 기저값을 설정할 필요가 있다는 것을 확인하였다.

[0069] 본 실시예에 사용된 파동 센서 장치는 도 3에 나타낸 바와 같은 파동 센서 장치에 있어서, 파동 측정 용기 내에 표적 물질과 결합하는 물질이 표면에 고정되어 있는 활성 기판을 포함하는 파동 센서 장치를 사용하였다.

[0070] 파동 측정 용기 내 상기 활성 기판 상에는 표적 물질과 결합하는 물질로서 HbsAg 항원이 고정되어 있는 활성 기판과 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질로서 BSA (Bovine serum albumin)가 고정화되어 있는 표준 기판이 각각 있다. 각 기판은 하나의 파동 측정 용기 내에 존재한다. 상기 용기의 바닥 면에는 RF-커넥터 및 상기 커넥터에 연결된 발진기 (oscillator)가 연결되어 있으며, 상기 발진기에 의해 표면 탄성파를 제공하면 상기 RF-커넥터를 통하여 상기 용기 내 기판의 표면에 표면 탄성파가 전달된다.

[0071] 표준 액체 시료를 도입하기 전, 상기 파동 측정 용기에 상기 발진기를 통하여 198 MHz의 표면 탄성파를 제공하고, 상기 기판으로부터 발생하는 표면 탄성파의 시간에 따른 주파수의 변화를 발진기 회로를 이용하여 측정하여, 기체상의 기저 주파수를 측정하였다. 다음으로, 표준 액체 시료로서, PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 도입한 후, 상기 파동 측정 용기 (110)에 상기 기저 주파수 측정과 같이, 액체상의 기저 주파수를 측정하였다. 상기 용기 (110) 내부의 압력은 대기압이고, 온도는 25 °C인 상태에서, 상기 파동 측정 용기 (110)에 50초 동안 주파수의 변화를 발진기 회로를 이용하여 측정하였다. 다음으로, 상기 파동 측정 용기 (110)에 100 μ l PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 제공하면서 150초 동안 주파수의 변화를 발진기 회로를 이용하여 측정하였다.

[0072] 도 5는 상 변화가 표면 탄성파의 주파수 변화에 미치는 영향을 나타내는 도면이다. (a)는 기체상의 활성 기판에서 측정된 주파수를 나타내고, (b)는 액체상의 활성 기판에서 측정된 주파수를 나타낸다. 상기 (a) 및 (b)를 보면, 액체상에서의 주파수는 기체상에서의 주파수에 비하여 약 85,000 Hz로 표면 탄성파의 주파수가 낮아진다. 상기 결과로부터, 액체 시료 내 표적 물질을 검출하기 위해서는 기체상 및 액체상에서 측정된 주파수 사이의 차이를 고려해야 한다는 것을 알 수 있다.

[0073] 실시예 2: 표적 물질 및 기체 방울이 표면 탄성파에 미치는 영향

[0074] 본 실시예에서는 표준 액체 시료를 사용하여 파동 센서 장치의 기저값을 설정하고, 표적 액체 시료의 주입과 세척액을 사용한 세척을 반복하여 실시하면서, 표면 탄성파를 측정하였다.

[0075] 본 실시예에 사용된 파동 센서 장치는 실시예 1에서 설명한 바와 같은, 파동 센서 장치를 사용하였다. 파동 측정 용기 내 상기 활성 기판 상에는 표적 물질과 결합하는 물질로서 HbsAg 항원이 고정되어 있는 활성 기판과 표적 액체 시료 내 포함되어 물질과 결합하지 않는 물질로서 BSA (Bovine serum albumin)이 고정화되어 있는 표준 기판이 하나의 파동 측정 용기 내에 존재한다. 먼저, PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 상기 파동 측정 용기에 제공한 후, 상기 파동 측정 용기 내 활성 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수 (얇은 선, 도 6에 기재) 및 표준 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수 (굵은 선, 도 6에 기재)를 발진기 회로를 사용하여 측정하여, 이를 기저값으로 사용하였다. 기저값 설정 60초 후, 100ng HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 상기 파동 측정 용기에 도입한 후, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 활성 및 표준 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 활성 및 표준 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 각각 측정하였다. 다음으로, 기저값 설정 210초 후, PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 상기 파동 측정 용기에 도입한 후, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 활성 및 표준 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 활성 및 표준 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 측정하였다. 다음으로, 기저값 설정 360초 후, 1μg HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 상기 파동 측정 용기에 도입한 후, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 활성 및 표준 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 표면으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 측정하였다.

[0076] 또한, 상기 파동 용기에 공기 방울이 유입되는 경우, 공기 방울이 상기 표면 탄성파의 측정에 어떠한 영향을 미치지는 알아보기 위하여, 상기 기저값 설정 후, 900초가 지나서 주사기를 사용하여 공기 방울 (air bubble)을 상기 파동 측정 용기 내의 압전 기판에 주입하고, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 압전 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 측정하였다.

[0077] 도 6은 액체 시료 중의 표적 물질 또는 공기 방울이 표면 탄성파에 미치는 영향을 나타내는 도면이다.

[0078] 도 6a는 표적 액체 시료 및 세척액 도입에 따른 표면 탄성파 주파수의 변화를 나타내는 도면이다. 도 6a에 나타낸 바와 같이, 60초 지점에서, 100ng HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 주입하자, 활성 기판과 표준 기판에서 발생하는 표면 탄성파의 주파수에 차이가 발생하였고, 그 후 210초 지점에서, PBS 세척액을 사용하여 세척을 한 후에는 활성 기판과 표준 기판에서 발생하는 표면 탄성파의 주파수 차이가 나타나지 않았다. 360초 지점에서, 1μg HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 주입하자, 활성 기판과 표준 기판에서 발생하는 표면 탄성파의 주파수에 차이가 100ng HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KC1, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 사용한 경우에 비하여, 더 빠른 속도로 발생하였다.

[0079] 도 6b는 도 6a에서 관찰된 활성 기판과 표준 기판에서 발생하는 표면 탄성파의 주파수의 차이를 나타낸 도면이다.

[0080] 도 6c는 도 6a에서 약 900초 지점에서, 공기 방울을 상기 파동 측정 용기에 직접 도입하고, 활성 기판과 표준 기판에서 발생하는 표면 탄성파의 주파수를 나타낸 도면이다. 도 6c에 나타낸 바와 같이, 공기 방울의 도입에 의하여 상기 6(b)에 나타낸 바와 같은, 상기 주파수의 차이보다 더 큰 주파수 변화가 발생하는 것을 알 수 있었다. 따라서, 파동 측정 용기 내에 공기 방울이 포함되지 않도록 제어하는 것이 중요하다.

[0081] 실시예 3: 본 발명의 예시적 구체예에 따른 파동 센서 장치를 이용하는 것이 액체 시료 중의 표적 물질을 검출 하는데에 미치는 영향

[0082] 본 실시예에서는 액체 시료 중의 표적물질의 검출에 있어서, 상기 파동 측정 용기에 대한 액체 시료의 유출입의 제어를 수작업으로 진행한 경우와 상기 파동 센서 장치를 이용하여 진행하는 경우의 각각의 결과를 확인하였다. 표준 액체 시료 및 세액은 PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7. 4)을 사용하였으며, 표적 액체 시료는 100ng HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 사용하였다. 각각의 실험은 10회씩 반복하였다.

[0083] 본 실시예에서, 상기 수작업은 주사기를 사용하여 진행하였고, 본 실시예에서 사용된 파동 센서 장치는 실시예 1에서 설명한 바와 같은, 파동 센서 장치를 사용하였다.

[0084] 상기 실시예에서, 1회의 실험 세트는 다음과 같다: 표준 용액을 파동 측정 용기에 도입하면서, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 측정하여, 기저값을 설정하였다. 다음으로, 100ng HBsAb/ml PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 상기 파동 측정 용기에 도입하면서, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 측정하였다. 다음으로, 표적 액체 시료를 파동 측정 용기로부터 제거하고, PBS 용액 (800ml H₂O 내에 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na₂HPO₄, 0.24g KH₂PO₄, pH 7.4)을 상기 파동 측정 용기에 도입하면서, 198 MHz의 표면 탄성파를 발진기를 통하여 상기 기판에 제공하면서, 발진기 회로를 사용하여 상기 기판으로부터 나오는 표면 탄성파의 주파수를 시간에 따라 측정하였다. 기저값을 설정하였다.

[0085] 표 1은, 수작업 및 파동 센서 장치를 통한 검출이 표적 액체 시료 중의 표적 물질에 의하여 야기되는 표면 탄성파 주파수의 변화에 미치는 영향을 나타내는 표이다.

표 1

실험방식	검출 시간	공기 방울 발생 빈도	평균 검출 신호	표준 분산
파동센서장치	평균 6분	0회	547 Hz	74 Hz
수작업	평균 14분 30초	6회	541 Hz (4회)	129 Hz (4회)

[0088] 표 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 파동 센서 장치를 이용하는 경우, 측정되는 표면 탄성파의 분산이 수작업에 비하여 현저하게 줄어든다는 것을 알 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0089] 도 1은 본 발명의 일 구체예에 따른 액체 시료 내 표적 물질을 검출하는 순서를 나타내는 도면이다.

[0090] 도 2는 파동 센서 장치를 사용하여 액체 시료 내 표적 물질을 검출하는 방법의 일 예를 나타내는 도면이다.

[0091] 도 3은 본 발명에 따른 파동 센서 장치의 일 예를 나타내는 도면이다.

[0092] 도 4는 본 발명에 따른 파동 센서 장치의 다른 일 예를 나타내는 도면이다.

[0093] 도 5은 상 변화가 표면 탄성파의 주파수 변화에 미치는 영향을 나타내는 도면이다.

[0094] 도 6a, 도 6b, 및 도 6c는 액체 시료 중의 표적 물질 또는 공기 방울이 표면 탄성파에 미치는 영향을 나타내는 도면이다.

[0095] <도면 부호의 간단한 설명>

[0096] 100 : 압전 기판, 110 : 파동 측정 용기,

[0097] 120 : 표적 물질과 결합하는 물질, 또는 표적 액체 시료 내 포함되어 있는 물질과 결합하지 않는 물질,

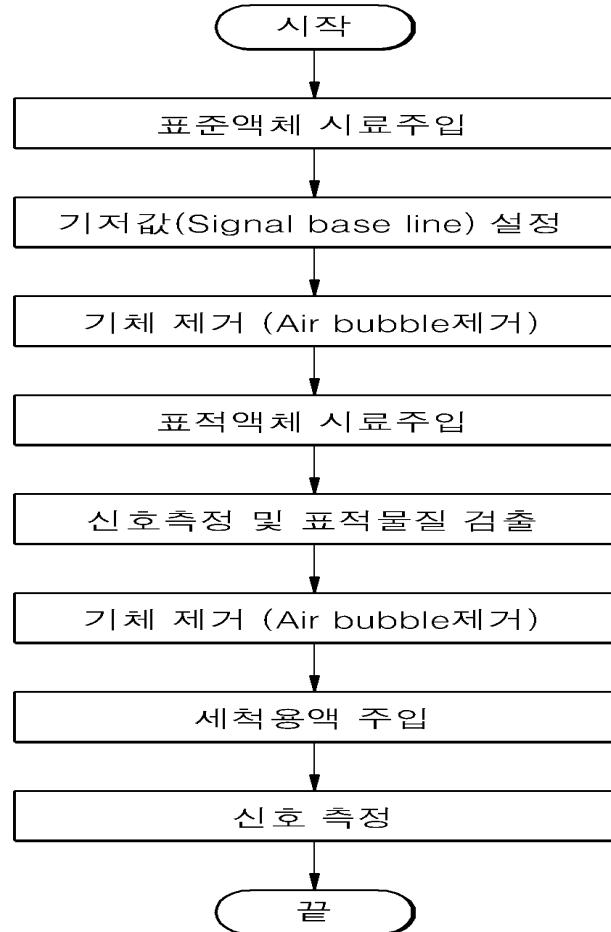
[0098] 130 : RF-커넥터, 140 : 발진기, 210 : 제1 3방향 벨브

[0099] 220 : 제2 3방향 벨브, 230 : 제3 3방향 벨브, 300 : 표적 액체 시료 챔버

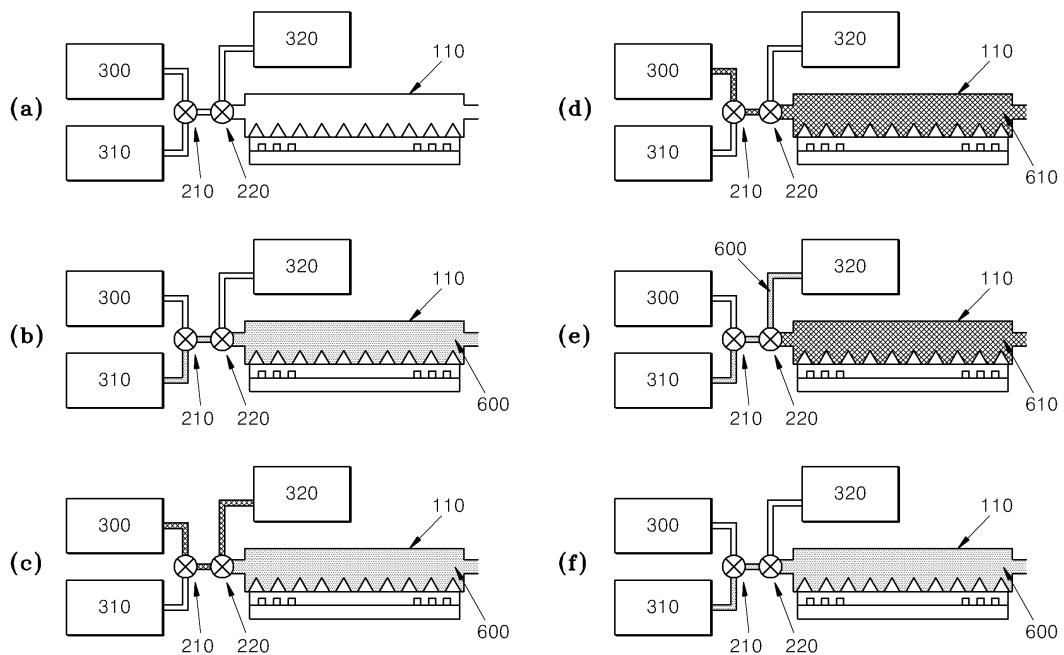
- [0100] 310 : 표준 액체 시료 챔버, 315 : 세척 챔버, 320 : 폐기 챔버
 [0101] 330 : 유출 챔버, 400 : 음압 펌프, 410 : 양압 펌프
 [0102] 500 : 유체 제어 및 신호 제어 유닛, 600 : 버퍼액, 610 : 표적 액체 시료

도면

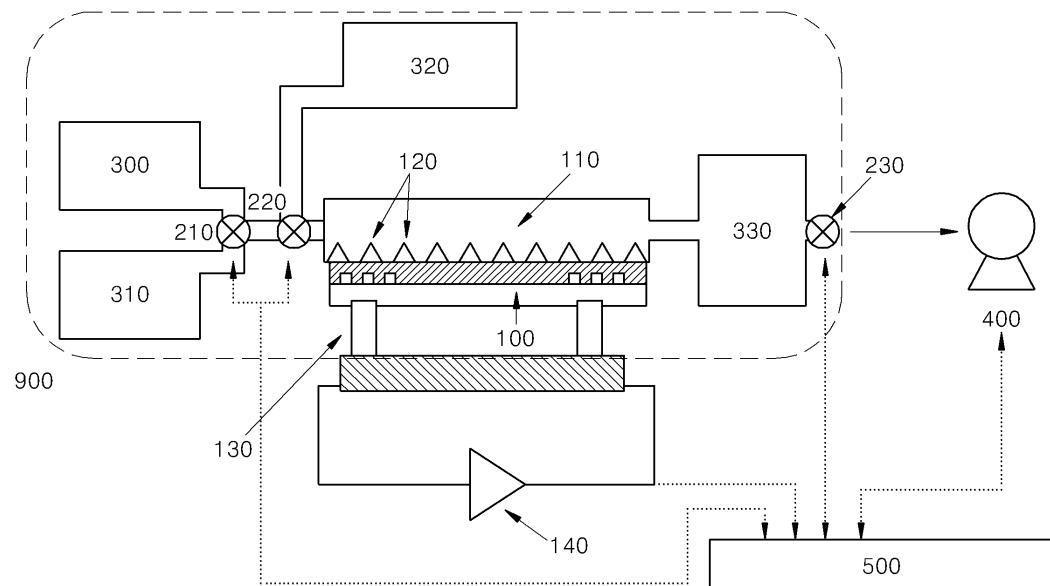
도면1



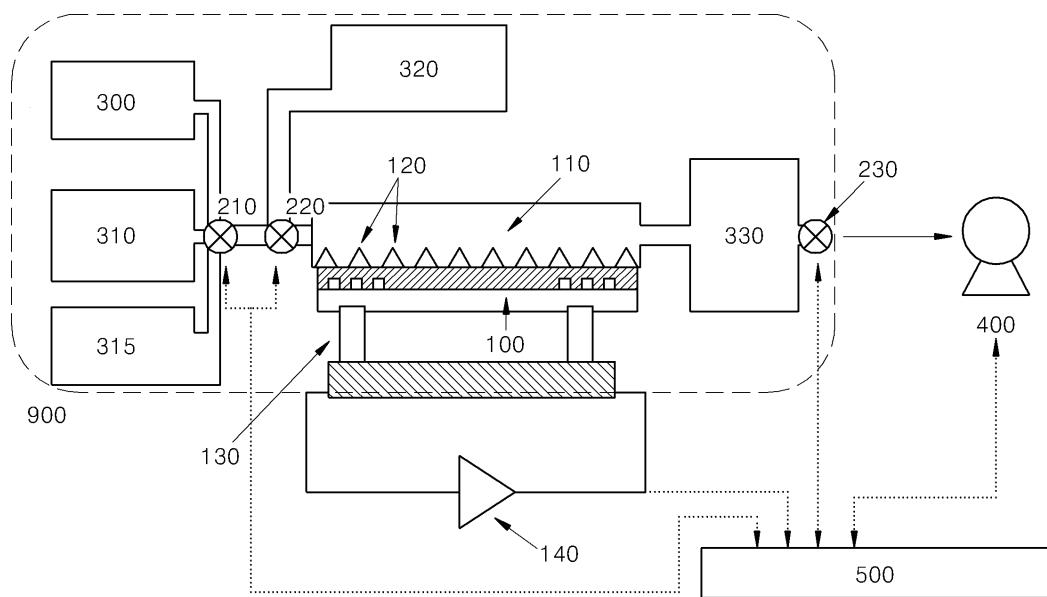
도면2



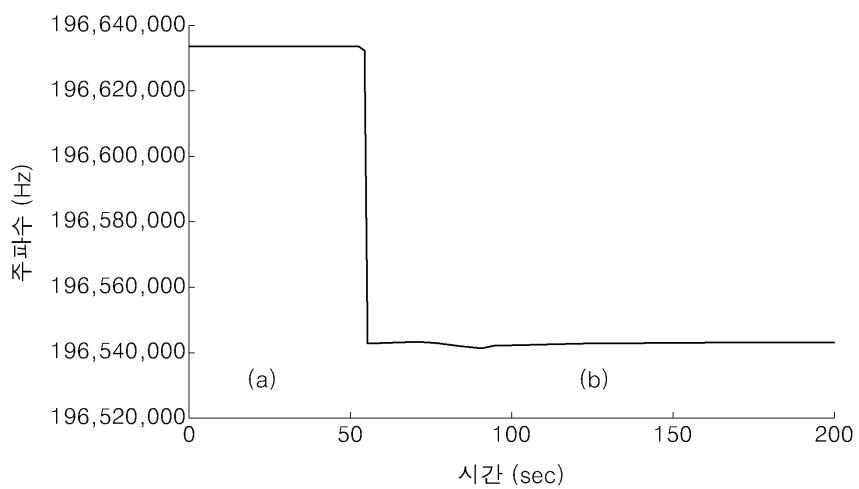
도면3



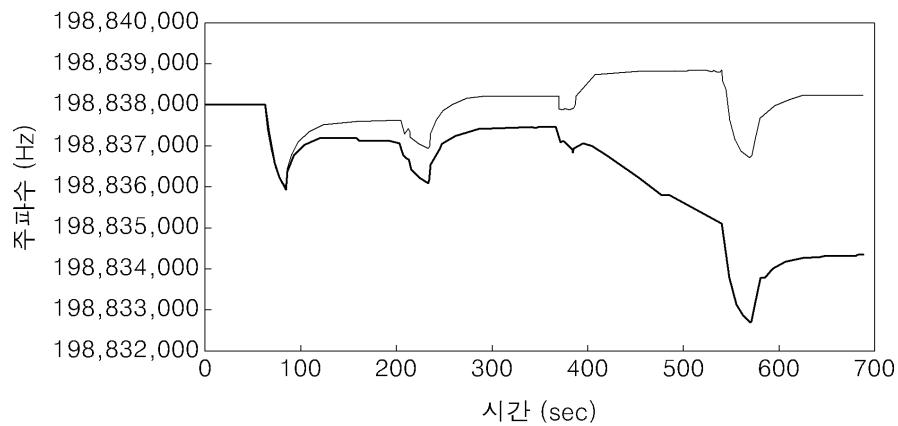
도면4



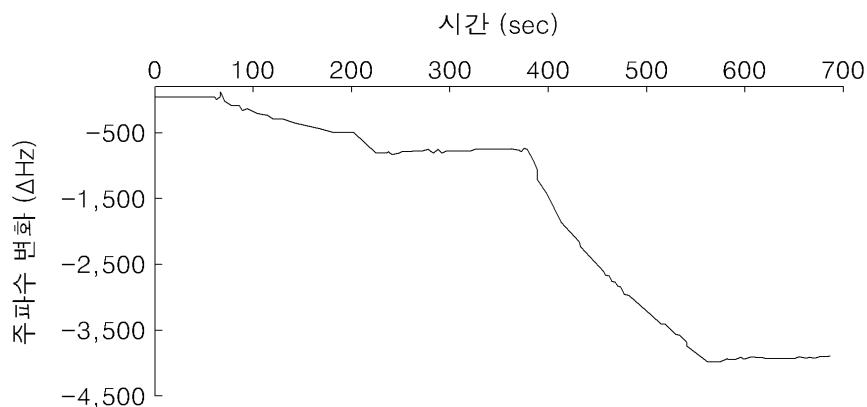
도면5



도면6a



도면6b



도면6c

