



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월12일
(11) 등록번호 10-1460746
(24) 등록일자 2014년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 11/16 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7013340
(22) 출원일자(국제) 2007년12월18일
심사청구일자 2012년11월13일
(85) 번역문제출일자 2009년06월26일
(65) 공개번호 10-2009-0094450
(43) 공개일자 2009년09월07일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/003966
(87) 국제공개번호 WO 2008/075181
국제공개일자 2008년06월26일
(30) 우선권주장
0625393.4 2006년12월19일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
US20060177811 A1*
EP01627725 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
씨 에이 카시소 아게
스위스연방공화국, 뮌헨즈 씨에이치-4132, 리저
스트라쎄 8
(72) 발명자
글라우너 마틴
독일, 79639 글렌자흐-빌렌, 로이라허스트라쎄 3
3에프
슈베르트 악셀
독일, 81377 뮌헨, 심베른스트라쎄 49
케슬러 막스
독일, 81543 뮌헨, 쿼아글리오스트라쎄 10
(74) 대리인
특허법인세진

전체 청구항 수 : 총 18 항

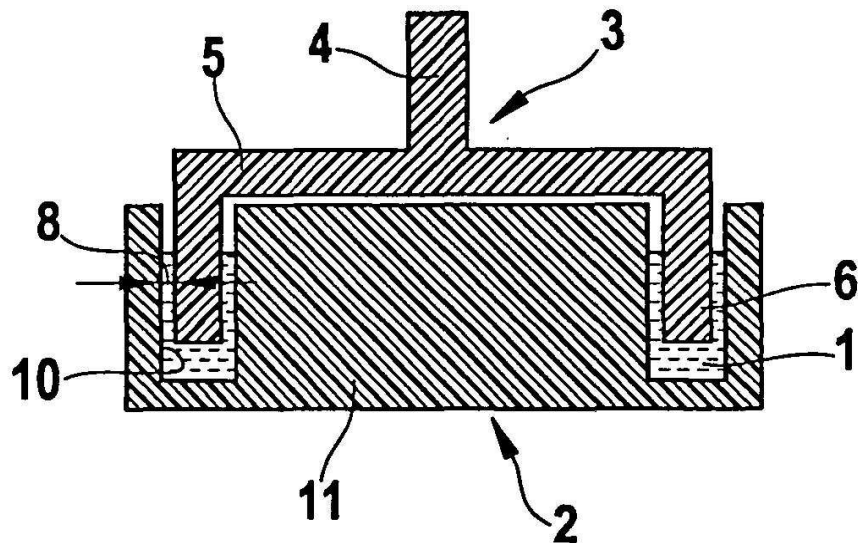
심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 검사액의 응고특성을 계측하기 위한 장치 및 방법

(57) 요약

검사액(1), 특히 혈액표본의 응고특성을 계측하는 장치와 방법이 제공된다. 본 발명에 따르면, 잔(2)과 각 핀(3)의 표준화된 기하학적 크기들은 변경할 수 없는 비 탄성 효과를 초래하지 않으면서 당위체적 검사당 최대 탄성 신호를 수신하도록 변경된다. 특히, 잔(2)과 핀(3) 사이의 검사액 간극(8)은 감소되고, 잔(2)과 핀(3)의 지름은 증가되고, 그리고/또는 검사액 수용부들(7; 10; 10')의 구조는 표준화된 기기에 비해 신호 크기에 대한 검사액(1)의 필요량 비를 증가시키도록 최적화된다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

검사액(1)의 응고특성을 계측하기 위한 장치로서,

상기 검사액(1)을 수용하는 잔(2);

상기 잔(2)에 수용된 상기 검사액(1) 속으로 담겨지는 머리부(5)를 갖는 핀(3);을 포함하고,

상기 잔(2)은 적어도 하나의 검사액 도관부(10; 10')를 포함하고,

상기 핀(3)의 상기 머리부(5)는 적어도 하나의 검사액 접촉부(6; 6')을 포함하고,

상기 각각의 검사액 접촉부(6; 6')는 상기 핀(3)의 각 검사액 접촉부(6; 6')의 측면 표면들과 상기 잔(2)의 결합된 검사액 도관부(10; 10')의 측면 벽들 사이에 기 설정된 폭을 갖는 검사액 간극(8)을 형성하도록, 상기 잔(2)의 각각의 검사액 도관부(10; 10')와 결합되고 그리고 각각의 검사액 도관부 안쪽에 위치되는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 검사액 간극(8)은 0.05mm ~ 0.95mm의 폭을 갖는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 검사액 간극(8)은 동일한 폭으로 이루어진 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 적어도 하나의 검사액 도관부(10)와 상기 적어도 하나의 검사액 접촉부(6)는 각각 축 방향으로 대칭인 형태로 이루어진 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 적어도 하나의 검사액 도관부(10)는 환형 배관 형상이고, 상기 결합된 검사액 접촉부(6)는 상기 검사액 도관부(10)에 맞춰 환형 접촉부 형상인 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 적어도 하나의 검사액 도관부(10; 10')와 상기 결합된 검사액 접촉부(6; 6')는 각각 환절부 형상인 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 잔(2)은 하나의 검사액 도관부(10)를 포함하고, 상기 핀(3)은 하나의 결합된 검사액 접촉부(6)를 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 잔(2)은 2개 또는 그 이상의 검사액 도관부들(10; 10')을 대칭 방식으로 포함하고, 상기 핀(3)은 상기 검

상기 도관부(10; 10')와 일대일로 각각 연관되는 대응하는 수의 검사액 접촉부들(6; 6')을 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 9

제6항에 있어서,

각각의 검사액 도관부(10; 10')는 기 설정된 제1각도범위(2β)를 따라 연장되고, 각각의 결합된 검사액 접촉부(6; 6')는 기 설정된 제2각도범위(2α)를 따라 연장되고,

상기 제1각도범위(2β)는, 각각의 검사액 접촉부(6; 6')의 진동 운동이 상기 결합된 검사액 도관부(10; 10') 내부에서 방해받지 않도록, 상기 제2각도범위(2α)보다 큰 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 2개 또는 그 이상의 검사액 도관부들(10; 10')은 피펫팅 공정의 단순화를 위해 상기 잔(2)의 내부에 제공된 각각의 연결 경로들을 통해 유동적으로 연결되어 있는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 적어도 하나의 검사액 도관부(10; 10')와 상기 결합된 검사액 접촉부(6; 6')는 각각 직사각, V-형상, U-형상의 단면 또는 기타 단면을 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 적어도 하나의 검사액 도관부(10; 10')는 피펫 팁의 용이한 투입을 위해 부분적으로 확장된 피펫 팁 투입부(9)를 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 잔(2) 및 상기 핀(3)은 상기 잔(2)과 상기 핀(3)의 표면들에 대한 검사액의 응착을 증가시키기 위해, 표면 응착향상처리로 처리 가능한 중합체 재질을 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 잔(2)은 고정되고, 상기 핀(3)은 베어링에 의해 상기 잔(2)에 대해 회전 가능한 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 계측장치는 상기 잔(2)과 상기 핀(3)을 서로에 대해 진동시키고, 상기 진동 운동에 대한 복원력을 제공하기 위해, 탄성요소를 갖는 진동수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 계측장치는 상기 검사액의 응고특성을 측정하기 위해 상기 잔(2)과 상기 핀(3)의 상대적인 진동 운동을 계측하는 수단을 포함하고, 상기 진동 운동을 계측하는 수단은 상기 핀(3)의 회전 위치를 감지하기 위해 광학 감지 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는 계측장치.

청구항 17

제1항에 따른 적어도 하나의 계측장치를 이용하여 검사액(1)의 응고특성을 계측하기 위한 방법으로서,

- (a) 기 설정된 기하학적 치수를 갖는 잔(2)과 핀(3)을 사용하여 진동 운동 신호 값들을 측정하는 단계; 및
- (b) 측정된 진동 운동 신호 값들을 기준 기하학적 치수를 포함하는 기준 잔들과 핀들을 이용하여 얻어진 신호 값들로 변환하는 단계를 포함하는 계측방법.

청구항 18

제17항에 따른 방법을 수행하기 위한 프로그램을 저장하는 데이터 운반체.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 검사액, 특히 혈액표본의 응고특성을 계측하기 위한 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 상처가 출혈을 멈추는 것, 즉, 인체가 지혈을 위한 적합한 메커니즘을 보유하는 것은 생존을 위해 필수적이다. 혈액응고 과정은 상해 또는 염증의 경우에 외부적 또는 내부적 인자, 예를 들어 조직인자(TF) 또는 하계만인자(F XII)에 의해 각각 활성화될 수 있다. 두 활성 경로들은 일련의 단계적 반응의 공통 파생물에서 계속되어 트롬빈 형성을 초래한다. 마지막으로 트롬빈 자체는 단백질 골격을 나타내는 섬유소 섬유의 형성을 일으킨다.

[0003] 최종 피떡의 다른 주된 성분은 혈소판이다. 혈소판은 섬유소 섬유에 의해 서로 연결되고, 응고과정 동안 다수의

생리적 변화를 겪는다. 범위 내에서, 혈소판의 부족은 증가된 상당량의 섬유소로 대체되고, 또한 그 반대도 같다. 이는 섬유소원 농도 뿐만 아니라 혈소판 수가 건강한 환자에게서도 변화된다는 관찰을 반영한다.

[0004] 충분한 덩어리를 형성하는 혈액의 잠재력을 평가하고, 피떡의 안정성을 측정하기 위한 다양한 방법들이 소개되어왔다. 혈소판 수 또는 섬유소 농도 측정과 같은 공통 실험 검사들은 검사된 성분이 양적으로 이용할 수 있지만 검사된 성분이 생리적 조건 하에서 적절히 작용하는지 여부에 대한 답을 주기에는 부족한지 여부(즉, 생리적 조건 하에서 섬유소원의 활성도가 일반 분광 방법에 의해서 평가될 수 없는 지)에 대한 정보를 제공한다. 프로트롬빈 시간(신속 검사) 또는 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)과 같은 다른 공통 검사들은 오로지 혈장에만 작용하므로, POC(환자 간병이 제공되는 어떠한 위치) 조건 하에서 특히 불리한 부가적인 준비단계와 부가적인 시간을 요구한다.

[0005] 이들 문제점들을 극복한 다른 검사 군은 "점탄성 방법"이라는 용어로 요약된다. 이들 방법들의 공통 특징은, 제1섬유소 섬유들의 형성으로부터 섬유소 분해에 의한 피떡의 용해까지, 피떡의 굳기(또는 이와 관련된 다른 매개변수들)가 연속적으로 측정된다는 것이다. 덩어리는 혈관 상해의 부위에서 혈압에 대해 저항하여 부하를 뚫고 나가야 하므로, 피떡의 굳기는 생체 내 지혈을 위해 중요한 함수적 매개변수이다. 덩어리의 굳기는 복합적으로 상호연결된 과정들: 응고 활성화, 트롬빈 형성, 섬유소 형성 및 중합반응, 혈소판 활성화 및 섬유소-혈소판 상호작용에 기인되고, 그리고 섬유소 분해에 의해 손상될 수 있다. 따라서, 점탄성 감시의 사용을 통해서 응고계의 모든 이 메커니즘들이 평가될 수 있다.

[0006] 응고분석에 이용되는 모든 이 방법들의 공통 특징은 피떡이 원통형 핀과 축 방향으로 대칭인 잔 사이의 공간에 위치되어, 이들 두 몸체들을 연결하는 피떡의 역량이 측정된다는 것이다.

[0007] 제1점탄성 방법은 트롬보일라스토프로로 불리운다(하르테르트 에이치: 트롬보일라스토프로를 이용한 혈액응고 연구, 신 연구시작. 클린 볼첸쉬리프트 26:577-583, 1948). 본 트롬보일라스토프로에서, 표본은 잔에 위치된다. 잔은 주기적으로 약 5도씩 좌우로 각각 회전된다. 핀은 토션 와이어에 의해 자유롭게 매달려 있다. 덩어리가 형성될 때, 토션 와이어의 역전 운동량에 대해 잔의 움직임이 핀으로 전환되기 시작한다. 덩어리 굳기를 측정하기 위한 핀의 움직임은 시간에 대해 연속적으로 기록되어 나타난다. 변천사적인 이유로, 굳기는 밀리미터로 제공된다.

[0008] 이 종류의 전형적인 계측 결과는 도 1에 도시되어 있다. 가장 중요한 매개변수들 중 하나는 화학적으로 유도된 응고과정의 시작과 정의된 값을 초과하는 굳기의 신호로 나타나는 제1의 긴 섬유소 섬유들이 형성되기까지의 시간 사이의 시간이다. 이 매개변수는 이하에서 응고시간 또는 단지 CT로 불릴 것이다. 다른 중요한 매개변수는 덩어리의 발전속도를 계측하는데 이용되는 덩어리 형성 시간(CFT)이다. CFT는 덩어리의 굳기가 4 ~ 20mm 으로 증가하는데 걸리는 시간으로 정의된다. 계측동안 덩어리가 도달하는 최대 굳기(이하 최대 덩어리 굳기 또는 단지 MCF라 한다)은 또한 진단상으로 매우 중요하다.

[0009] 최초 트롬보일라스토프로 기술의 변형들이 카발라리 등(US 4,193, 293)에 의해, 두 등(US 4,148,216)에 의해, 코헨(US 6,537,819)에 의해, 하르테르트 등(US 3,714,815)에 의해, 그리고 칼라즈이스 등(US 5,777,215)에 의해 기술되어 왔다.

[0010] 응고 시 섬유소 골격은 혈액 함유 잔의 표면들과 이 잔에 잠긴 핀 사이에 기계 탄성적인 결합을 만든다. 따라서 하나 또는 그 이상의 활성화 인자(들)를 부가함으로써 진행 중인 응고과정이 관찰될 수 있다. 이러한 방법으로, 환자의 지혈 상태의 다양한 결핍이 드러날 수 있어 적절한 의료기술에 이용될 수 있다.

[0011] 따라서 본 분야에서 다른 실험 방법에 대한 트롬보일라스토프로메트리의 일반적인 장점은 응고과정과 표본의 기계적 성질의 변화가 전체적으로 모니터링된다는 것이다. 이는, 트롬보일라스토프로메트리가 전달된 다른 실험 방법들과 달리 응고경로들의 모든 성분들이 양적으로 충분하지 여부 뿐만 아니라 각 성분들이 적절히 작용하고 있는지 여부를 표시함을 의미한다.

[0012] 최근 섬유소원과 특정 인자들의 정량과 기능 뿐만 아니라 정량과 혈소판에 대한 상세 정보를 얻기 위해, 응고계의 특정 성분에 작용 또는 응고계의 특정 성분을 억제하는데 이용가능한 화학제품들의 양이 증가하고 있다. 이는 문제가 위치한 응고계의 포인트에서의 정확한 측정을 허가한다.

[0013] 실용적인 이유로, 이들 화학제품들은 일반적으로 폐기가능하고 이후 계측용으로 사용되는 플라스틱 잔에 (수동 또는 자동 중 하나의) 피펫에 의해 주입된다. 최종 준비 단계에서, 혈장 표본이 부가된 이후, 표본(혈액/혈장 및 부가적인 화학제품들)의 전체 양은 이를 피펫 팁으로 흡입하여 잔에 다시 배출시킴으로써 혼합된다.

- [0014] 화학적 활성 또는 응고계의 특정 성분들을 화학적으로 활성하거나 또는 무능화할 가능성은 4개 계측을 병행 수행할 수 있는 ROTEM(펜타제약 주식회사, 뮌헨, 독일)과 같은 최신식 트롬보일라스토미터와 관련하여 특히 유용하다. 이는 환자의 응고상황의 현 상태에 대한 정보를 상세히 얻게하므로, 수 분내에 적절한 치료를 허락한다. 아울러, 특정 약물의 효율은 환자의 투약에 앞서 생체 밖에서 시험되어야 한다.
- [0015] 이는 대량 출혈을 당한 환자의 경우, 이러한 상황에서 복합 외상장애를 종종 일으키므로, 특히 중요하다. 이러한 환자들의 혈액은 손실된 혈액량을 대신하기 위해 투입된 주입액에 의해 종종 희석되어 있다. 이는 섬유소원과 같은 응고인자들 뿐만 아니라 혈소판 농도의 감소를 가져온다.
- [0016] 이러한 상황에서 현저하게 중요한 주제는 성장하는 피떡의 최종 안정성에 기여하는 섬유소 망의 관정이다. 이는 혈소판 억제제, 예를 들어, 싸이토헤리쉬 디(Cytochalisch D)를 계측 전에 표본에 첨가함으로써 달성될 수 있다. 이 방법으로 섬유소의 활성은 직접적으로 이용하기 쉬워진다.
- [0017] 트롬보일라스토메트릭 계측의 한 문제점은 만약 표본의 전체 굳기가 동등하게 낮아지면, 신호 대 잡음 비율의 감소를 초래할 지도 모른다는 것이다. 이 상황은 혈소판들이 (전술한 바와 같이) 화학적으로 비활성이고, 자연적으로 낮은 최종 굳기를 보여주는 계측들에서 일어난다. 만약 본래 혈액표본이 혈액 대체품의 조기 첨가에 기인하여 높게 희석되면, 본 상황은 더욱 악화된다. 충분한 신호 대 잡음 비율은 적절한 섬유소원 약물을 위해 (특히 섬유소원 대체의 적절한 양을 선택하기 위해) 결정적일 수 있으므로, 이는 이들 검사들의 민감성을 증가시키는데 매우 중요한 성과가 될 것이다.
- [0018] 병적 표본의 섬유소원 기능을 검사할 때, 더욱 낮은 신호 대 잡음 비율을 요구하는 동기는 더욱 낮은 반응성의 범위 부근에서 트롬보일라스토메트릭 방법을 적용하는데 기인한다: 표준화된 일회용 물품들의 구조(핀의 바깥 지름은 약 5.0mm이고 잔과 핀 사이의 거리는 약 1.0mm이다)와 검사 마다 사용되는 혈액의 양은 일반적으로 비 병적 혈액표본들의 '완전한' 덩어리들에 의해 측정되는 최적 신호들을 얻기 위해 처음부터 선택될 수 있다. 이런 검사들은 최대 덩어리 굳기(MCF)에 대해 방법에서 가장 민감하게 감지되는 범위인 50 ~ 70 mm의 값을 도출한다. 그러나 혈소판 억제 검사에서 혈소판 기능성은 완전히 억제되므로, 덩어리에 기여하는 섬유소원만 측정된다. 따라서 이들 검사들은 일반 환자에 대해 15 ~ 25 mm의 MCF 값만 내놓는다. 반면 한정가능한 최저 제한없는 10 mm에 훨씬 못 미치는 MCF은 병적 표본의 경우에 대체로 관측된다. 현 일회용품 구조에 대한 약 2 mm의 일반적인 민감도 수준을 고려하면, 이러한 표본들을 계측할 때의 결과는 높은 검사 대 검사 결과 변화량(변화량 계수)이다.
- [0019] 계측된 신호의 크기는 잔과 핀 벽들 사이에서 탄성 섬유소 섬유에 의해 기구의 축으로 전달되는 토오크에 비례한다. 따라서 신호는 덩어리 표면의 전체 영역에서 피떡의 두께에 좌우된다.
- [0020] 전통적인 해결책으로서, 만약 예상된 덩어리의 굳기가 다소 낮으면, 표본 양을 증가시켜 계측 신호를 증가시킬 수 있다. 그러나, 이러한 접근은 일반적으로 임상실습의 응고분석에 이용가능한 혈액양에 제한된다. 이러한 접근의 다른 실질적 제한은 상업적으로 이용가능한 트롬보일라스토미터의 기하학적 크기에 기인한 표본 체적과 잔의 최대 증가량이다. 아울러, 특히 (윤리적 고려에 기인한) 소아의 외과수술 또는 생쥐를 조직 기증자로 사용하는 제약산업에서, 분석에 이용가능한 혈액량이 더욱 제한되는 상황도 있다. 이 밖에, 제약개발을 위한 제약산업의 트롬보일라스토그래피는 적은 표본들에 대해 매우 높은 정밀도의 계측을 요구한다.
- [0021] 최대 정밀도에 도달하기 위해, 기구 축에 대한 토오크의 전달이 각 검사마다 기구의 최대 반응 범위로 옮겨지는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

- [0022] 본 발명의 목적은 현재 낮은 신호 크기의 검사들을 위한 잔들 및/또는 핀들의 구조를 최적화함으로써 이를 달성하는 것이다. 다른 응용분야는 약리산업 또는 표본의 이용가능한 양이 제한된 어떠한 상황이 될 것이다.
- [0023] 따라서, 본 발명의 목적은 신호 크기와 검사액의 요구량 사이 비율이 증가할 수 있는 검사액의 응고특성 계측용 장치를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 이러한 장치를 통해 검사액의 응고특성을 계측하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0024] 본 목적은 청구항 1에 따른 특징을 포함하는 장치, 청구항 10에 따른 특징을 포함하는 장치, 청구항 26에 따른 특징을 포함하는 방법 및 청구항 27에 따른 특징을 포함하는 데이터 운반체에 의해 얻어진다.
- [0025] 실질적인 상황에 따라, 본 발명은 특히, 전통적인 트롬보일라스토메트리(전술한 바와 같이 단독으로 덩어리 굳

기에 기여하는 섬유소의 계측을 가능케 하기 위해 혈액표본이 혈소판을 비 활성화하는 물질로 취급되는 검사 등)에서 단지 작은 신호들을 제공하는 응고검사들의 신호/잡음 비를 증가시키거나 또는 검사에 필요한 혈액량을 단지 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0026] 최종적으로 본 발명은 쥐와 같은 일회용 작은 실험동물의 혈액을 이용한 실험들의 반복을 허락하므로, 약리학에서 최고로 중요하다. 지금까지는 트롬보일라스토프레피를 위한 충분한 쥐 혈액의 채취 문제를 극복하기 위해 2가지: 수개 개체들의 적은 혈액표본들(50 ~ 100 μ l)을 고이게 하거나 또는 단일 개체의 거의 전체 혈액량을 채취하는 방법이 있다. 제1접근법은 각 쥐의 개별 반응을 결과적으로 평균하는데 단점이 있으므로, 따라서 단지 표본들의 평균 크기 값들을 나타내는 결과를 제공한다. 이러한 조건에서는, 드물게 발생하는 결과(예를 들어, 10 또는 그 이상의 개체들의 혈액을 구성하는 표본에 있는 하나의 병적 사례)는 인지되지 못할 것이다. 300 μ l를 채취하는 제2접근법은 생쥐 또는 기타 작은 동물들에게 확실히 치명적일 것이다. 이는 동일한 개체로부터 다른 시간 시점들에 표본들을 채취하여 비교하는 것, 예를 들어 시간에 따른 특정 치료 또는 약물의 성과를 관측하는 것이 불가능하다. 실험동물들의 특별한 사육을 위해 편파적으로 높은 비용과 또한 재정적인 문제를 고려하면, 본 발명은 요구되는 동물들의 수를 바람직하게 감소시킨다. 아울러, 윤리적 측면을 고려하면, 보다 적은 동물들이 생명을 잃는다.

실시예

[0057] 아래에서, 본 발명의 제1의 바람직한 실시 예는 도 3을 참조하여 설명된다. 본 발명의 제1실시 예에 따르면, 특히 혈액표본(1)의 응고 특성을 계측하는 장치는 혈액표본(1)을 수용하는 잔(2)을 포함한다. 아울러, 각각의 핀(3)은 잔(2)의 안쪽에 위치 가능하게 제공된다.

[0058] 잔(2)은 기본적으로 원통 형상을 가지며, 잔(2)이 기초에 대해 움직이지 않는, 예를 들어, 고정된 방식으로 기초에 부착되어 있다. 이와 반대로, 핀(3)은 예를 들어 볼 베어링 또는 유사한 수단에 의해 회전 가능한 방식으로 기초에 결합되어 있다. 볼 베어링의 설비는 잔(2)의 혈액표본(1)으로 핀(3)이 잠겨질 때 발생하는 충격, 진동 및 응고분석기구들의 다른 문제점들에 대한 높은 민감도를 제거할 수 있다. 따라서, 핀(3)은 잔(2)에 대해 회전할 수 있다.

[0059] 탄성 부재, 예를 들어 얇은 금속 스프링은 잔(2)에 대한 핀(3)의 회전/진동 운동을 위해 핀(3)에 결합된다. 바람직하게는, 광학검출 시스템이 제공된다. 예를 들어 거울은 핀(3) 축의 회전 위치가 고 정밀도로 검출되도록, 광원으로부터 광검출기로 향하는 광선을 반사하기 위해 핀(3)의 축의 측벽에 부착된다.

[0060] 도 3에서 알 수 있듯이, 제1실시 예에 따른 핀(3)은 축(4)과 머리부(5)를 포함한다. 제1실시 예에 따른 머리부는 계측 시 잔(2)의 혈액표본(1)으로 잠겨지는 혈액표본 접촉부(6)를 형성한다.

[0061] 조작 시, 잔(2)은 고정되고, 핀(3)은 탄성 부재에 의해 약 $\pm 5^\circ$ 의 각도 범위에서 좌우로 회전된다. 혈액표본(1)이 덩어리지기 시작할 때, 혈액표본은 핀(3)의 접촉부(6)의 표면들과 잔(2)의 표면들에 들러붙는다. 그러므로, 피떡은 잔(2)과 핀(3)의 머리부(5) 사이의 결합을 형성하고, 이로 인해 핀(3)이 감소된 각도 범위로 진동하도록 토크가 핀(3)의 진동운동에 대해 반하여 작용한다.

[0062] 본 발명의 제1실시 예에 따르면, 잔(2)은 혈액표본 수용부(7)를 포함하고, 핀(3)은 혈액표본 접촉부(6)를 포함하고, 전술한 바와 같이 두 부재는 기본적으로 원통 형상을 갖는다. 혈액표본 접촉부(6)의 바깥 지름은 혈액표본 접촉부(6)가 잔(2)의 혈액표본 수용부(7) 안쪽으로 삽입될 수 있도록, 잔(2)의 혈액표본 수용부(7)의 안쪽 지름보다 작아야 한다.

[0063] 아울러, 잔(2)과 핀(3)은 중합체 재질, 가능한 플라즈마 처리 전 또는 이후 응고 활성화에 영향을 받지 않는 예를 들어 PMMA로 제작되는 것이 바람직하다.

[0064] 도 2는 출원인에 의해 밝혀진, 잔(2)의 혈액표본 수용부(7)의 안쪽 지름과 핀(3)의 혈액표본 접촉부(6)의 바깥 지름에 대해 계측된 토크의 의존도를 나타내는 도표이다. 증가된 토크는 계측된 신호 크기를 증가시키므로, 따라서 더욱 민감한 계측을 제공한다.

[0065] 출원인에 의해 밝혀지고 도 2에 나타난 잔(2)의 혈액표본 수용부(7)의 안쪽 지름과 핀(3)의 혈액표본 접촉부(6)의 바깥 지름에 대한 토크의 의존도는 복합적인 효과들에 의해 초래되어, 초기에 쉽게 예측될 수 없으므로, 억제되어야 한다.

[0066] 도 2에서 알 수 있듯이, 출원인은 잔과 핀 간의 혈액표본 간극은 일정하게 유지하면서, 잔(2)의 안쪽 지름과 핀

(3)의 바깥 지름을 증가시킴으로써; 혈액표본 간극(8)을 감소시키거나 또는 앞서 언급한 특정 조합으로 증가된 신호 크기를 얻을 수 있다는 것을 발견하였다. 따라서 신호 크기가 잔(2)과 핀(3)의 기하학적 크기를 변화시킴으로써 증가될 수 있음을 알 수 있다.

[0067] 도 3에 나타난 제1실시 예에 따르면, 핀(3)과 잔(2)의 마주하는 표면들 사이의 혈액표본 간극(8)은 0.05 mm ~ 0.95 mm, 더욱 바람직하게는 0.3 mm ~ 0.7 mm 범위의 폭을 가진다. 특히, 혈액표본 간극(8)은 전체 둘레를 따라 일정한 피떡의 형성을 용이하게 하도록 전체 둘레를 따라 일정한 폭을 이룬다.

[0068] 표준화된 장치들과 비교하여, 앞서 언급된 값들에 대한 혈액표본 간극(8)의 감소는 탄력 있는 피떡에 의해 조정된 증가된 토오크를 초래하고, 따라서 결국 더 높은 MCF 값을 산출한다. 그러므로, 낮은 변화 계수가 얻어질 수 있다. 그러나, 섬유소 망에 대한 변경할 수 없는 손상을 피할 수 있도록, 기계적으로 안정한 섬유소 망을 제공하는 혈액표본 간극(8)의 기 설정된 폭을 선택하는 것이 중요하다. 아울러, 혈액표본 간극(8)의 폭 뿐만 아니라 잔(2)과 핀(3)의 기하학적 크기도 기 설정된 매개변수들이 표준화된 장치들과 비교하여 많이 변경되지 않도록 선택되어야 한다. 예를 들어, 응고 시간은 기 설정된 범위로 유지되어야 한다. 그렇지 않으면 계측이 더 이상 가능하지 않다.

[0069] 도 2에서 더 알 수 있듯이, 탄력있는 피떡에 의해 조정된 토오크는 만약 혈액표본 간극(8)의 폭이 일정하게 유지되면서 핀(3)의 지름 뿐만 아니라 잔(2)의 지름이 증가되면, 또한 증가한다. 이는 또한 더 높은 MCF 값을 초래한다. 혈액표본 간극(8)을 1 mm 이하, 바람직하게는 전술한 바와 같이 0.05 mm ~ 0.95 mm의 값으로 낮춤으로써, 장치 요소들, 즉 잔(2)과 핀(3)의 구조는 변경할 수 없는 비 탄성 효과들을 초래하지 않고 단위체적 혈액표본 당 최대 탄성 신호를 얻을 수 있도록 최적화될 수 있다.

[0070] 혈액표본 간극(8)의 폭을 0.05 mm ~ 0.95 mm의 값으로 낮춤으로써, 종래의 잔들과 핀들을 사용할 때 낮은 신호 크기를 갖는 어떠한 검사도 이제 건강한 환자의 표본들에 대해서는 현저하게 더 높은 MCF 값, 예를 들어 50 mm 또는 더 높은 값이 결과로서 생기고, 병적 표본들에 대해서는 (하르테르트 기준으로 측정된 트롬보일라스토미터에서 무리였던) 10 mm ~ 30 mm 범위가 결과로서 생긴다.

[0071] 잔(2)과 핀(3)의 지름들을 증가시킴으로써, 더 높은 MCF 값들이 동일한 혈액량을 이용하여 얻어질 수 있거나, 또는 동일한 MCF 값들이 종래 기술로 언급했던 잔들과 핀들과 비교해서 적은 혈액량을 이용하여 얻어질 수 있다. 바람직하게는, 핀(3)의 혈액표본 접촉부(8)의 바깥 지름은 신호 크기와 혈액표본(1)의 요구량 간의 비율을 증가시키는 6.0 mm보다 크거나 또는 동일하다.

[0072] 전술된 계측은 섬유소 망이 잔(2)의 혈액표본 수용부(7)의 표면들과 핀(3)의 혈액표본 접촉부(6)의 표면들과 충분히 결합하기만 하면 바로 평가될 수 있다. 만약 섬유소들이 한층 부분적으로 끊어지면, 결과 계측 신호는 이 효과와 과다 섬유소 분해의 가능한 병적 패턴 사이의 간섭에 의해 해석하기 어려워 진다. 본 발명의 바람직한 실시 예에 따르면, 적어도 혈액표본 수용부(7)와 혈액표본 접촉부(6)는 표면 유착을 증가시키도록, 특별한 공정, 예를 들어 여기 상세한 설명에 통합된 것으로 간주되는 유럽특허 1,627,725 A2 문헌에 설명된 방법에 의해 처리된다. 예의 처리는 피떡의 유착을 향상시키는 플라즈마 처리로 구성된다.

[0073] 비록 뚜렷하게 언급되지 않았으나, 이후 다시 언급되지 않는 전술된 본 발명의 제1실시 예의 특징, 예를 들어 플라즈마 처리, 소재 선택, 광검출 시스템, 진동시스템, 기하학적 크기 등은 이후 설명된 실시 예들에 적용될 수 있다.

[0074] 도 4는 본 발명의 제2실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면을 보여준다. 조정된 토오크를 증가시키기 위해, 잔(2)은 환형의 일정한 관 형상의 단일 혈액표본 도관부(10)를 포함한다. 혈액표본 도관부(10)는 도 4에 도시된 직사각 단면, 도 5의 제3실시 예에 도시된 V 형상, U 형상의 단면 또는 다른 적절한 단면을 가진다.

[0075] 도 4 및 도 5에 대한 본 발명의 제2 및 제3실시 예에 따르면, 축 방향으로 대칭인 잔(2)의 중앙 영역에 용기(11)를 남겨둠으로써, 혈액표본(1)이 혈액표본 도관부(10)에 수용된다. 용기(11)는, 각 혈액표본 도관부(10)의 안쪽 벽이 0.5 mm 또는 그 이상의 지름을 가지며 혈액표본 도관부(10)의 바깥쪽 벽이 예를 들어 1 mm 또는 그 이상의 지름을 갖도록, 예를 들어, 0.5 mm 또는 그 이상의 지름을 갖는다. 혈액표본 간극(8)이 기 설정된 폭으로 제공되도록, 혈액표본 도관부(10)의 안쪽 벽과 바깥쪽 벽의 지름이 다를 수 있음은 본 기술분야의 기술자에게 있어서 자명한 것이다.

[0076] 핀(3)의 알맞은 머리부(5)는 0.05 mm ~ 0.95 mm, 바람직하게는 0.3 mm ~ 0.7 mm, 더욱 바람직하게는 대략 0.5 mm의 기 설정된 폭을 갖는 혈액표본 간극(8)을 형성하기 위해, 혈액표본 도관부(10) 안쪽에 삽입가능한 환형의 혈액표본 접촉부(6)를 포함한다. 핀(3)의 혈액표본 접촉부(6)는 대략 중공의 원통 형상을 이루며, 이 환형 원통

은 도 4 및 도 5에 도시된 바와 같이 혈액표본(1)에 잠겨지기 위한 혈액표본 접촉부(6)를 구성한다.

- [0077] 따라서, 혈액표본은 본 장치의 축으로부터 기 설정된 거리에 있는 혈액표본 도관부(10)에만 채워짐이 확실하고, 이로 인하여 이 거리에서의 핀(3)에 대한 잔(2)의 진동운동은 전체 토오크에 대해 크게 기여하고, 요구되는 혈액표본의 양을 낮추면서도 신호 크기를 증가시킨다.
- [0078] 아울러, 능동 기여 표면들의 수가 두 배가 되었으므로, 도 3에 설명된 제1실시 예와 비교하여 조정된 토오크가 대략 2배로 높아진다.
- [0079] 바람직하게는, 혈액표본 도관부(10)의 기하학적 크기는 표준 피펫 팁이 이 도관부(10)에 쉽게 삽입될 수 있는 형상을 이룬다. 따라서, 혈액표본과 부가된 화학제품들의 혼합 단계가 간소화된다. 일반적으로 혼합 단계는 잔(2)에 액체를 다시 투여하기 전에 일회용 표준 피펫으로 액체의 전체를 추출하는 것을 구성하므로, 따라서 바로 잔(2)의 바닥 위에 피펫 팁을 위치시키는 것이 필요하다. 예를 들어, 혈액표본 도관부(10)의 폭은 피펫 팁의 형상에 따라 선택되거나, 또는 혈액표본 도관부(10)의 단면 형상은 피펫 팁의 형상에 따라 예를 들어 도 5에 묘사된 바와 같이 V 형상의 단면으로 채용된다.
- [0080] 아울러, 본 발명의 제4실시 예를 묘사한 도 6에 도시된 바와 같이, 전문 피펫 팁 삽입부(9)를 구비한 혈액표본 도관부(10)를 제공할 수 있다. 피펫 팁 삽입부(9)는 피펫 팁이 혈액표본(1)의 완전한 흡입을 용이하도록 혈액표본 도관부(10)의 바닥까지 삽입될 수 있게 하는 기하학적 크기를 갖는 확장 부분을 형성할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 제5의 바람직한 실시 예에 따르면, 바람직한 장치의 개략적인 단면도와 평면도가 도 7a 및 도 7b에 참조되어 있다.
- [0082] 제5실시 예에 따르면, 잔(2)은 혈액표본 수용부로서, 장치 축으로부터 바람직하게는 6.0 mm 또는 그 이상 떨어져지고, 도 7b에 도시된 바와 같이 2β의 제1각도범위를 따라 링 구획부분 형상으로 연장된 하나의 혈액표본 도관부(10)를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 장치 축으로부터 혈액표본 도관부(10)까지의 거리는 증가된 신호 크기들을 얻을 수 있도록 기 설정된 범위에서 임의대로 변경될 수 있음이 분명하다. 아울러, 핀(3)의 머리부(5)는, 잔(2)의 혈액표본 도관부(10)에 삽입되고 2α의 제2각도범위를 따라 연장되기에 적합한 링 구획부분 형상인 관련된 혈액표본 접촉부(6)를 포함한다. 여기서 선택된 각도 α는, 잔(2)의 혈액표본 도관부(10) 내부에서 핀(3)의 검사액 접촉부(6)의 진동운동이 아무런 간섭없이 가능하도록, 각도 β보다 작다. 바람직하게는, 진동운동을 위한 각도범위는 대략 $\pm 5^\circ$ 이다(즉, $\beta - \alpha$ 는 5도 보다 크다), 예를 들어, β는 약 45도이고 α는 약 22.5도이다. 각도 β에 의해 특정되는 잔(2)의 혈액표본 도관부(10)의 폭은 예를 들어 앞서 언급한 $\pm 5^\circ$ 의 이상적인 조건에서 진동운동의 각도뿐만 아니라 선택된 각도 α에도 의존된다. 다른 어떤 적절한 각도범위들도 역시 가능하다.
- [0083] 본 기술분야의 전문가에게 있어서, 도 7a 및 도 7b에 설명된 실시 예는, 2개 또는 그 이상의 혈액표본 도관부들(10, 10')이 링 구획부분 모양으로 잔에 형성되고, 이에 따라 본 발명의 제6실시 예로서 도 8a 및 도 8b에 도시된 바와 같이 잔(2)의 관련 혈액표본 도관부(10, 10') 내부에 각각 위치되는 각각의 검사액 접촉부들(6, 6')이 링 구획부분 모양으로 핀(3)에 제공되는 것으로 파악될 수 있음이 분명하다.
- [0084] 특히, 혈액표본 도관부들(10, 10')은 바람직하게는 대칭적인 방식으로 배치되면서, 장치 축의 기울어짐을 초래할 수 있는 전체 토오크로의 어떠한 기여도 최소화할 수 있도록 이상적인 대칭적 크기를 갖는다.
- [0085] 아울러, 잔(2)의 개개의 혈액표본 도관부들(10, 10')은 잔(2)의 개개의 혈액표본 도관부들(10, 10')로 혈액표본(1)의 유입을 용이하게 하기 위해, 적절한 혈액표본 경로들을 통해 연결될 수 있다.
- [0086] 수용부/접촉부 쌍들의 임의적인 수뿐만 아니라 혈액표본 수용부, 즉, 잔(2)의 혈액표본 도관부들(10, 10')과 핀(3)의 각각의 혈액표본 접촉부들(6, 6')의 임의적인 단면형상도 가능함은 본 기술분야의 전문가에게 있어서 명백하다. 한 쌍은 제1의 기 설정된 기하학적 크기와 단면 형상을 포함하고, 다른 쌍은 제2의 다른 기하학적 크기와 단면 형상을 포함하는 것도 가능하다. 핀의 접촉부와 잔의 수용부의 형상이, 핀의 접촉부의 옆 면들과 이에 대응하는 잔의 수용부의 측면 벽들이 바람직하게는 동일한 폭을 갖는 혈액표본 간극을 형성하는 작업 조건들 하에서 서로에 대해 평행하도록, 서로 구비되는 것은 단지 권고사항이다. 이는 단지 선택적인 것이며, 간극의 폭이 둘레 범위를 따라 변화는 것도 가능하다. 아울러, 잔 또는 핀 중 어느 하나도 축 방향으로 정확하게 대칭일 필요는 없다. 축 대칭으로부터의 편차는, 잔에 대한 핀의 진동운동이 어떠한 방식으로든 방해받지 않으면, 허용될 수 있다.
- [0087] 장치의 비 대칭 구조에 기인하여 발생할지 모르는 축의 있음직한 기울어짐은 잔의 혈액표본 수용부들의 수와 핀

의 각 혈액표본 접촉부들의 수를 증가시키고, 그리고 이들 모두를 대칭으로 배치함으로써 처리될 수 있다. 아울러, 측의 지지는 기울어질 여지가 거의 없도록 하기 위해 변경될 수 있다.

[0088] 도 9는 본 발명의 바람직한 제7 실시 예를 나타낸다. 본 실시 예에 따르면, 잔(2)은 4개의 혈액표본 도관부들을 포함한다. 마주하는 양 측에 있는 2개의 혈액표본 도관들(10, 10')은 도 9의 단면도에 나타난 바와 같이, 각각 반경방향으로 떨어져 있다. 따라서 본 실시 예에 따르면, 4개의 혈액표본 수용부들이 능동 기여 표면들의 수를 증가시키기 위해 잔(2)의 안쪽에 제공된다. 그러므로, 핀(3)은 도 9에 아울러 도시된 바와 같이, 각각 적절한 혈액표본 접촉부들(6, 6')을 포함한다.

[0089] 혈액표본 도관부와 혈액표본 접촉부를 구성하는 각 쌍의 단면은, 단면이 예를 들어 V 형상(도 10의 표면 접촉부 참조), U 형상, 사각형상 또는 기타 단면이 되도록, 변경될 수 있다.

[0090] 잔 및 핀의 적절한 기하학적인 크기에 의해, 검사자는 낮은 섬유소 농도를 나타내는 병적표본들을 10 mm ~ 30 mm로 산출하면서, 정상표본들의 검사들을 50 mm 또는 약간 높은 MCF 값의 결과로 얻을 수 있다. 그럼에도 불구하고, 다른 기하학적 크기를 갖는 잔들과 핀들의 다른 조합의 사용은 동일한 유형의 측정에서 다른 결과를 제공할 수 있어, 몇몇 경우들에 있어서 혼동을 초래할 수 있다. 따라서, 본 장치는 바람직하게는, 표시된 매개변수들(MCF, CFT ...)이 통상의 잔들과 핀들의 사용 하에 의해 얻어진 매개변수들과 같아지도록, 예를 들어 전술된 실시 예들에 대해 일회용 잔들과 핀들을 사용하여 수집된 미처리 자료를 처리하도록 프로그램된 분석 소프트웨어를 포함한다. 작업자에게 차례대로 표시되는 (MCF, CFT, CT 와 같은) 매개변수들을 계산하기 위해 적절한 소프트웨어에서 사용되는 측정된 미처리 자료, 즉, 잔에 대한 핀의 편향(예를 들어 상세한 설명의 도입부에 설명된 ROTEM 장치에서 반사된 광선의 위치에 비례하는 것)은 사용된 잔과 핀의 기하학적 크기에 크게 좌우된다. 트롬보일라스토포그래피 데이터의 분석과 표시를 위한 분석 소프트웨어는, 바람직하게는 현재 측정을 위해 사용되는 잔과 핀의 유형에 맞게 하나 또는 그 이상의 변환 인자들이 선택되도록, 프로그램된다. 따라서 소프트웨어는, 전술된 새 기하학적 크기를 갖는 잔들과 핀들을 사용하여 기록된 신호들이 표시된 매개변수들을 계산하도록 다른 모듈에 의해 처리되도록, 변경될 수 있다. 따라서 이는 다른 잔들과 핀들을 이용하여 수행된 2개의 동일한 검사들이 항상 사용자에게 표시되는 동일한 매개변수들(MCF, CFT, CT ...)을 결과로 나타나도록 할 수 있다. 따라서 측정의 정확도는 채용된 잔과 핀의 구조로부터 얻어지고, 사용자는 기하학적 크기의 차이를 고려할 필요없이 독립된 측정 결과를 해석할 수 있다. 이는 표준화된 시스템들과 본 발명에 따른 시스템들에 의해 얻어진 측정들의 유사성을 향상시킨다. 따라서, 본 발명의 잔들과 핀들의 기하학적 크기를 포함하는 장치의 용인이 증가된다.

[0091] 잔과 핀 사이의 간극 감소될 때 더욱 큰 신호의 효과를 이용할 수 있는 잔들과 핀들을 위한 새로운 설계가 본 발명에 의해 개발되었다. 새로운 설계는, 만약 표본이 너무 크게 늘어나면 일어날 수 있는 비탄력 효과들이 배제될 수 있음을 요구한다. 따라서 최소 간극을 위한 0.05 mm의 간극 폭의 실험적 한계는 새로운 설계의 한계를 한정하는 것임을 알 수 있다.

[0092] 비록 본 발명은 바람직한 실시 예들을 통해 설명되었으나, 모든 실시 예들에서의 변형들이 가능함은 본 기술분야의 전문가에게 있어서 분명하다. 예를 들어, 각각의 혈액표본 접촉부들과 혈액표본 수용부들의 단면 형상은 각각에 따라 임의적으로 변경될 수 있다. 아울러, 각각의 접촉부/수용부 쌍들의 수는 마찬가지로 모든 실시 예들에서 변경될 수 있다. 아울러, 접촉부/수용부 쌍들의 위치는 마찬가지로 임의적으로 수정될 수 있다. 독립된 실시 예들의 전술된 모든 특징들은 바람직하게는, 접촉부/수용부 쌍들의 선택된 기하학적 크기가 종래기술에 따른 장치와 비교하여 증가된 신호 크기를 제공하기만 하면, 결합될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 본 발명의 상세한 특징들과 장점들이 첨부된 도면들로 묘사된 실시 예들로부터 분명해질 것이다.

[0028] 도면들에서:

[0029] 도 1은 전형적인 트롬보일라스토포메트릭 계측을 보여주는 예시적인 도표이다;

[0030] 도 2는 잔의 안쪽 지름과 핀의 바깥 지름에 대한 토오크의 의존도를 보여주는 3차원 도표이다;

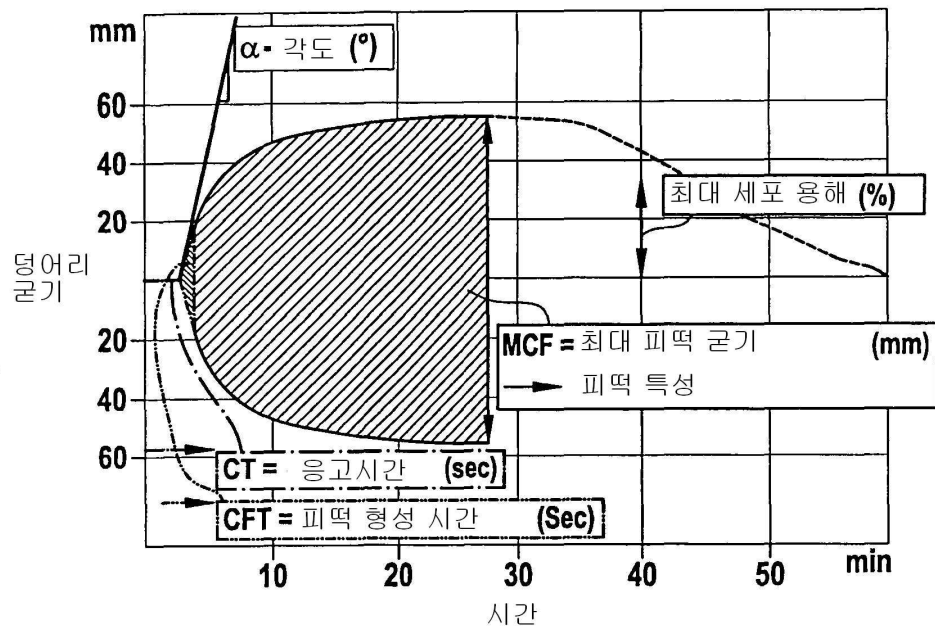
[0031] 도 3은 본 발명의 제1의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;

[0032] 도 4는 본 발명의 제2의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;

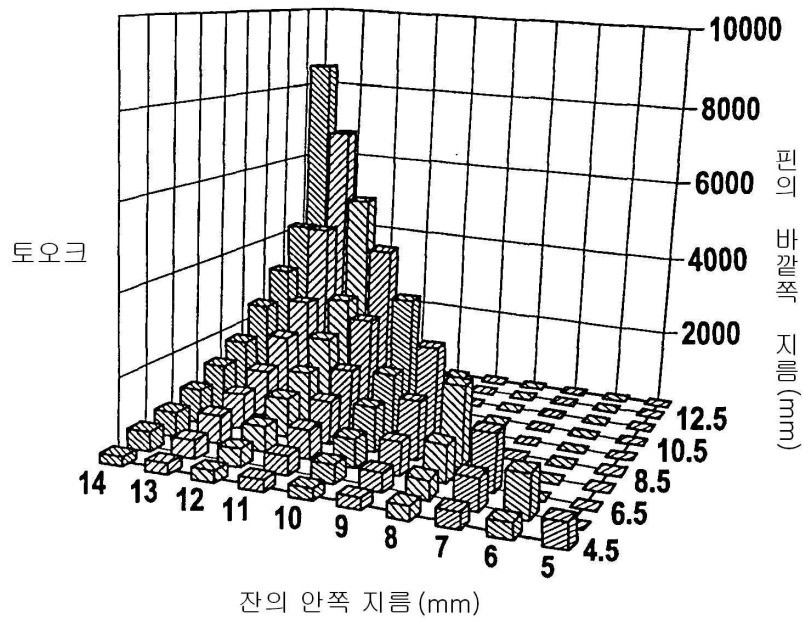
- [0033] 도 5는 본 발명의 제3의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;
- [0034] 도 6은 본 발명의 제4의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;
- [0035] 도 7a는 본 발명의 제5의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;
- [0036] 도 7b는 도 7a에 따른 장치의 개략적인 평면도이다;
- [0037] 도 8a는 본 발명의 제6의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;
- [0038] 도 8b는 도 8a에 따른 장치의 개략적인 평면도이다;
- [0039] 도 9는 본 발명의 제7의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다;
- [0040] 도 10은 본 발명의 제8의 바람직한 실시 예에 따른 장치의 개략적인 단면이다.
- [0041] < 주요도면에 대한 부호의 설명 >
- [0042] 1 혈액표본
- [0043] 2 잔
- [0044] 3 핀
- [0045] 4 축
- [0046] 5 머리부
- [0047] 6 혈액표본 접촉부
- [0048] 6' 형상표본 접촉부
- [0049] 7 혈액표본 수용부
- [0050] 8 혈액표본 간극
- [0051] 9 피켓 팁 삽입부
- [0052] 10 검사액 도관부
- [0053] 10' 검색액 도관부
- [0054] 11 덩어리
- [0055] 2β 제1각도범위
- [0056] 2α 제2각도범위

도면

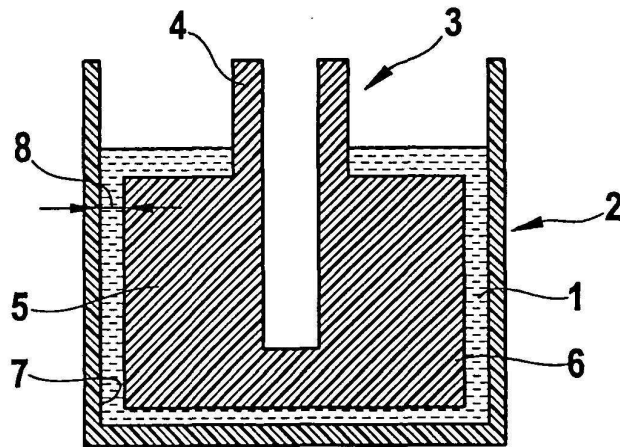
도면1



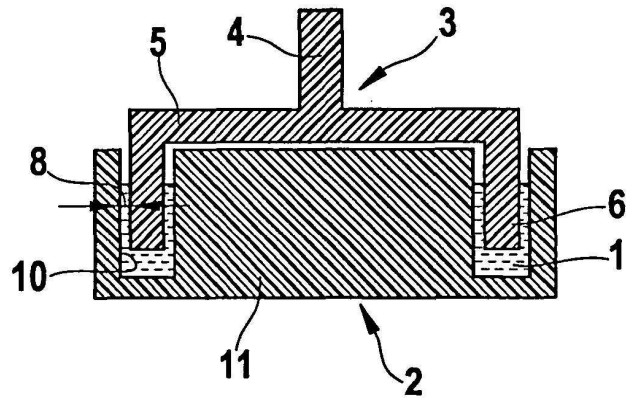
도면2



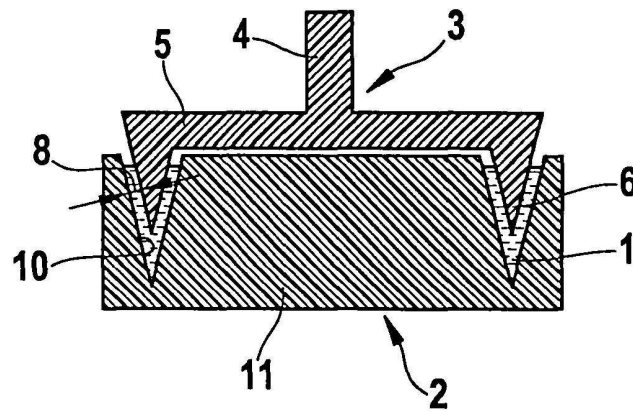
도면3



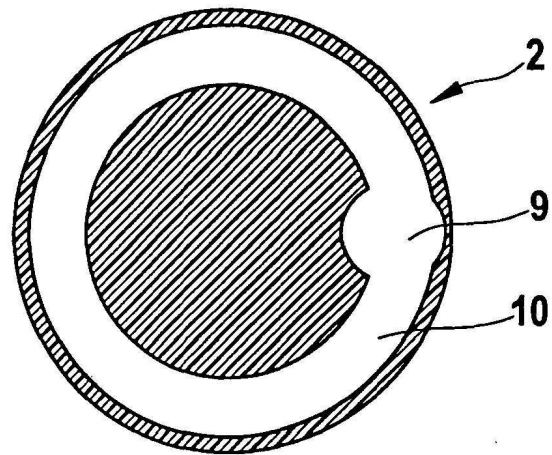
도면4



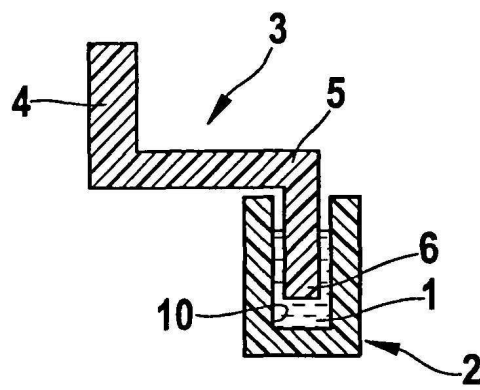
도면5



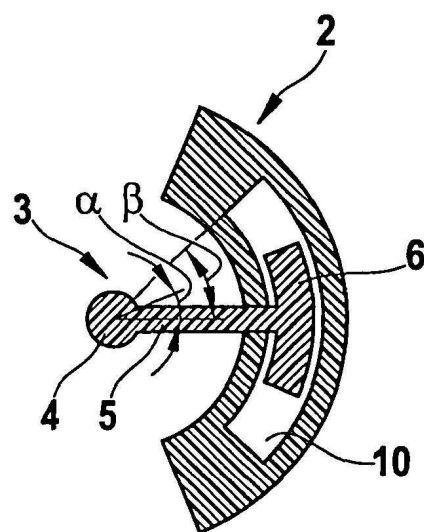
도면6



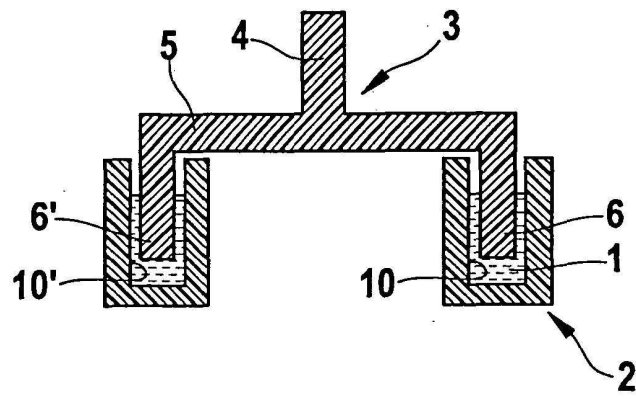
도면7a



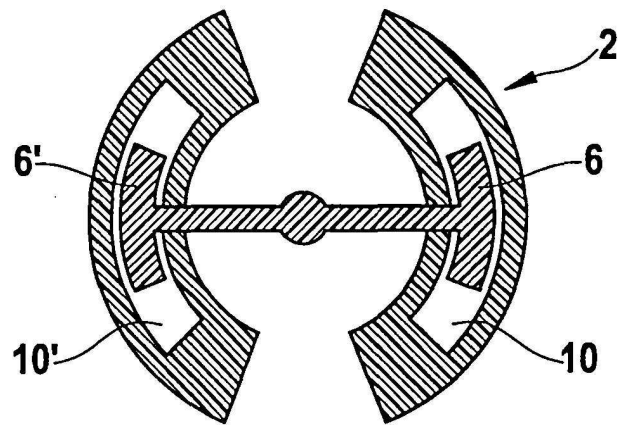
도면7b



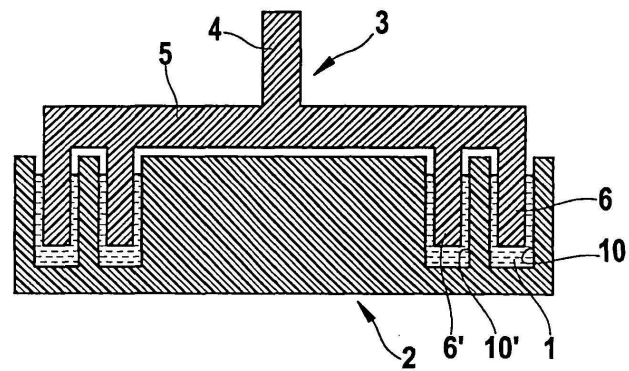
도면8a



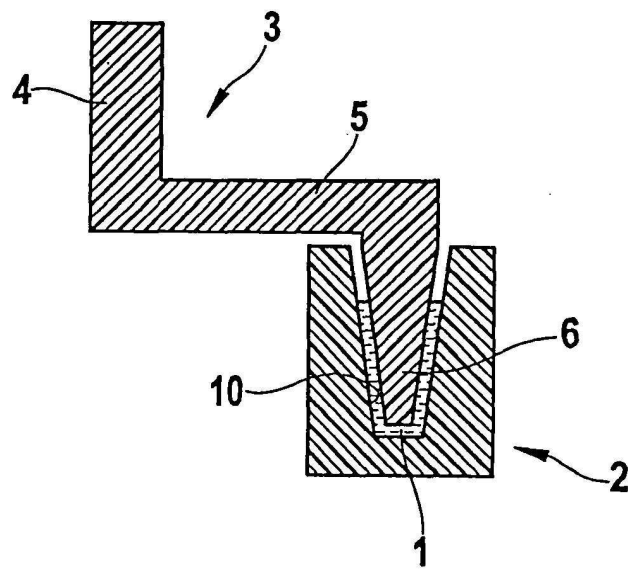
도면8b



도면9



도면10



도면11

