



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. B01L 3/02 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년06월12일 10-0727500 2007년06월05일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7013541	(65) 공개번호	10-2003-0016245
(22) 출원일자	2002년10월09일	(43) 공개일자	2003년02월26일
심사청구일자	2006년04월04일		
번역문 제출일자	2002년10월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/004049	(87) 국제공개번호	WO 2001/76746
국제출원일자	2001년04월09일	국제공개일자	2001년10월18일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 헝가리, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 짐바브웨, 가나, 크로아티아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장                      10017790.5                      2000년04월10일                      독일(DE)

(73) 특허권자                      바스프 악티엔게젤샤프트  
독일 테-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라췌 38

도이체스 크렘스포르슘스첸트룸 슈티프퉁 데스 외펜틀리헨 레히즈  
독일 테-69120 하이델베르크 임 노이엔하이머 펠트 280

(72) 발명자                      아이펠,하인즈  
독일64625벤샤임아이헨빌24

바이어,마르쿠스  
독일69120하이델베르크베르더스트라췌42아

마티지악,스테판  
독일88069테트낭카를스트라췌11

(74) 대리인                    김영  
                                      주성민

(56) 선행기술조사문헌  
US05443791 A1

심사관 : 김장강

전체 청구항 수 : 총 15 항

---

## (54) 실시간 제어에 의한 생체 중합체 장의 제조 방법

---

### (57) 요약

본 발명은 생체 중합체 장 또는 생체 중합체 배열의 제조시 대상 운반체 (3)의 표면 (4)로의 샘플 물질의 이송을 검출하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 대상 운반체 (3)의 표면 (4)는 전도성 물질 (14)를 함유한다. 액상 샘플 (12)를 통한 공급 장치 (1)로의 상기 물질의 탄성적 연결은 확인 신호 (8)로서 기능한다.

### 대표도

도 1

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

표본 슬라이드 (3)의 표면 (4, 14)가 액상 샘플 (12)를 통해 공급 장치 (1)에 전기적으로 연결되어 확인 신호 (8)로서 기능하는 전도성 물질 (14)를 포함하는, 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4) 위에 생체 중합체 장 (field)의 제조시 샘플 물질의 이송 확인 방법.

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 액상 샘플 (12)와 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)의 액상 접촉의 모니터링이 액상 샘플의 적용 도중 실시간으로 일어나는 방법.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 확인 신호 (8)이 공급 장치 (1)과 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4) 사이의 전류로부터 생성되는 방법.

### 청구항 4.

제 3 항에 있어서, 검출된 전류로부터 발생한 측정 신호가 증폭 장치 (7)에 의해 확인 신호 (8)로 전환되어 더 처리될 수 있는 방법.

#### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 확인 신호 (8)이 공급 장치 (1)의 상응하는 주소 지정에 의해 이송 작업의 반복의 자동적 개시에 사용되는 방법.

#### 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 확인 신호가 이송 작업 도중 Z축 방향으로 샘플 물질 운반체를 정확하게 위치시키는데 사용되는 방법.

#### 청구항 7.

제 1 항에 있어서, 확인 신호 (8)이 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4) 위로 액상 샘플 (12)를 이송하는 도중 오류의 자동 문서화에 사용되는 방법.

#### 청구항 8.

액상 샘플 (12)를 통해, 전도성 물질 (14)를 포함하는 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)를 통해, 전기 연결부 (6) 및 공급 라인을 통해 전원 (9)에 연결 가능한 전도체 (2)를 갖는 공급 장치 (1)를 포함하며, 액상 샘플 (12)를 통과하는 전류가 발생할 때 확인 신호 (8)을 생성하기 위해 전압 분기점 (15)가 전도체 (2)와 연결부 (6)에 설치된 것을 특징으로 하는, 공급 장치 (1)로부터 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4) 위로 생체 중합체의 액상 샘플 (12)의 이송을 검출하기 위한 장치.

#### 청구항 9.

제 8 항에 있어서, 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)가 전도성 플라스틱으로 이루어진 장치.

#### 청구항 10.

제 8 항에 있어서, 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)가 금속성 물질을 포함하는 장치.

#### 청구항 11.

제 8 항에 있어서, 표본 슬라이드 (3)이 유리 또는 플라스틱으로 이루어지고 전도성 물질 (14)를 도포하여 전도성이 부여된 장치.

#### 청구항 12.

제 11 항에 있어서, 전도성 물질 (14)가 전도성 중합체인 장치.

#### 청구항 13.

제 11 항에 있어서, 전도성 물질 (14)가 금속인 장치.

#### 청구항 14.

제 11 항에 있어서, 전도성 물질이 반도체 물질인 장치.

#### 청구항 15.

제 14 항에 있어서, 반도체가 산화 인듐-주석을 포함하는 장치.

#### 명세서

본 발명은 분석 목적으로 제조된 생체 중합체 배열의 품질을 개선하기 위한, 실시간 제어에 의한 생체 중합체 장의 제조 방법에 관한 것이다.

생체 중합체 장 또는 생체 중합체 배열은 현재 주로 두 가지 방법으로 제조된다. 지지 물질에 극소량의 생체 중합체 용액을 이송하기 위해 현재까지 실행되고 있는 공정에서, 표본 슬라이드의 표면에 작은 치수의 점으로서 생체 중합체 용액의 극소량이 잉크젯 프린팅 방법에 의해 적용된다. 그러나, 이 방법은 적용할 샘플 용액에서 나타나는 점도의 차이로 인한 샘플 적용의 불확실성과 잉크젯 프린터 내에 기포의 빈번한 형성을 야기한다.

생체 중합체 장을 표본 슬라이드 표면에 적용하기 위한 다른 방법은 분석할 액체 샘플의 극소량을 간극에 의해 적용하는 것을 포함한다. 여기서 '간극'이라는 용어는 예를 들어 만년필에 도입되는 것과 같은 간극을 의미한다. 규칙적인 형태로 배열된 생체 중합체 배열로 적용하기 위해서, 액체의 이송을 위해 적용할 액상 샘플로 습윤된 간극 또는 니들이 충전될 표면과 매 회 양호하게 액상 접촉을 하여야 하는데, 이는 그렇지 않은 경우 목적하는 양의 샘플이 적합한 양으로 이송되지 않거나 전혀 이송되지 않기 때문이다.

액상 샘플의 이송 중 빈번하게 발생하는 오류는 흔히 생체 중합체 배열 또는 생체 중합체 장의 모든 샘플 스폿이 각각의 표본 슬라이드의 표면 위에 완전하게 배열되기 전까지는 인식할 수 없다. 생체 중합체 배열에 잔존하는 간극은 자동적 수단에 의한 생체 중합체 배열의 평가를 더욱 어렵게 한다. 오류를 포함하는 생체 중합체가 완전히 가공될 때까지 기다리는 것은 경제적으로 허용 가능하지 않다.

현재까지, 표본 슬라이드의 표면에 생성된 생체 중합체 장의 완결을 확인하는 것은 비디오 카메라를 사용하여 수행되어 왔으나, 이들은 그의 물리적인 크기로 인해 이송 영역의 소형화된 환경에서 유용한 공간을 차지한다. 게다가, 비디오 카메라로부터의 신호는 비교적 큰 노력을 기울여야만 자동화될 수 있다.

종래 기술의 방법에서 나타나는 단점의 관점에서, 본 발명의 목적은 심지어는 제조 중에도 생체 중합체 장의 품질을 개선하는 것이다.

본 발명자들은 표본 슬라이드의 표면이 샘플 물질을 통한 공급 장치로의 확인 신호로 기능하는 전기적 연결부를 갖는 전도성 물질을 포함하는, 표본 슬라이드의 표면에 생체 중합체 장의 제조시 샘플 이송을 관찰하기 위한 방법으로 달성된다는 것을 드디어 발견하였다.

본 발명에 따라 제안된 방법의 이점은 주로, 제안된 방법에 있어서 공급 장치와 슬라이드 위의 전도층 사이에 흐르는 전류를 통해 전압을 인가한 후 액체의 접촉을 확인할 수 있다는 것이다. 공급 장치 내의 액체는 그 안에 존재하는 완충 이온으로 인해 전도성이기 때문에, 슬라이드의 전도성 물질에 적용된 분석할 생체 중합체 샘플은 전도성 물질이 제공된 슬라이드 표면과 공급 장치 사이의 전류 회로를 접속시키는 액상 가교를 나타낸다. 이는 분석하기에 충분한 표본 슬라이드로의 생체 중합체 샘플의 적용의 매우 신뢰할 만한 검출을 가능하게 하므로, 상응하게 생성되고 증폭된 확인 신호를 통해 액체의 접촉이 일어나지 않은 경우 충전 또는 이송 작업을 반복하라는 명령이 액체의 접촉이 일어난 것으로 확인될 때까지, 또는 다수의 성공적이지 못한 시도 후에 공급 장치를 제어하는 컴퓨터에 전달되고, 제어 컴퓨터의 오류 기록 내의 상응하는 등록이 수행될 수 있다.

본 발명에 따라 제안된 방법의 또 다른 실시 양태에서, 샘플과 표본 슬라이드의 표면의 액상 접촉의 모니터링이 실시간으로 일어난다.

확인 신호는 공급 장치와 표본 슬라이드의 전도성 표면 사이에서 검출된 전류로부터 생성되는 것이 특히 유리하다. 액상 샘플은 본원에서 공급 장치와 표본 슬라이드 사이의 액상 가교로서 유리하게 사용된다.

더 가공될 수 있는 의미 있는 확인 신호를 얻기 위해, 검출된 전류로부터 발생한 신호를 고저항 증폭 장치로 증폭시킨다. 예를 들어 10 메가오옴의 예비 저항이 고저항 증폭기의 상류에 장착될 수 있다.

상응하게 증폭된 확인 신호는 공급 장치와 표본 슬라이드의 표면 사이에 전류를 생성하는 액상 가교가 이들 사이에 가해지지 않은 것으로 검출되는 경우 공급 장치의 상응하는 주소 지정에 의해 이송 작업의 반복의 자동적 개시에 사용될 수 있다.

본 발명에 따라, 공급 장치가 전류의 흐름과 신호의 생성을 수행하고 액상 샘플을 통해 연결부를 갖는 전도성 물질을 포함하는 표본 슬라이드의 표면과 신호를 생성하는 전도체를 포함하는, 공급 장치로부터 표본 슬라이드의 표면상으로 샘플량의 생체 중합체의 이송을 검출하기 위한 장치가 추가로 제안된다.

비디오 카메라를 이용한 생체 중합체 장의 품질을 모니터링하고 이들의 신호를 더 가공하기 위한 종래 기술로부터 공지된 방법과 비교하여, 본 발명에 따른 방법은 상당히 단순하고 더욱 신뢰할 수 있는 실시간 모니터링 가능성을 나타낸다. 표본 슬라이드의 전기 연결부와 협동하는 전도체는 액상 샘플의 공급 장치로서 기능하는 모세관의 마운트에 묻히는 것이 유리하며, 단순하게 표본 슬라이드의 연결부와 함께 전원에 연결될 수 있다.

본 발명이 기초한 구상의 추가의 개선에 따르면, 표본 슬라이드의 표면은 전도성 플라스틱으로 구성될 수 있는 반면, 표본 슬라이드 자체는 저비용 물질로 제조될 수 있다. 표본 슬라이드의 표면은 금속성 물질, 예를 들어 도포된 얇은 금속 판으로 이루어질 수 있다.

끝으로, 유리 또는 플라스틱으로 샘플 슬라이드를 제조하고, 이들을 전도성 물질로 도포하여 전도성을 부여하는 것도 고려할 수 있다. 저비용 물질로 제조한 표본 슬라이드의 전도성 물질은 전도성 중합체일 수 있다. 전도성 물질은 금속 또는 반도체 물질로 구성될 수도 있다. 사용될 수 있는 반도체 물질의 예로는 산화 인듐-주석으로서, 단가의 이유로 표본 슬라이드의 전도성 물질의 전체 표면이 전도성 물질로 피복될 필요는 없으며, 그 대신 특정 용도에 있어서 표본 슬라이드 표면의 일부 영역을 전도성 물질로 피복하는 것으로 충분할 수 있다.

본 발명을 도면을 참조하여 하기에 더욱 상세히 설명하기로 한다.

도 1은 생체 중합체 배열의 실시간 모니터링을 수행하기 위한 장치의 개략도이다.

도 1에 나타난 장치에 따르면, 모세관 (11)의 모세관 선단 (1)은 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)를 향하여 배치된다. 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)는 전도성 물질 (14)를 포함할 수 있다. 전도성 물질 (14)는 전도성 중합체로 이루어질 수 있다. 이는 금속으로 제조되거나 반도체 물질을 포함할 수 있다. 산화 인듐-주석은 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)에 도포할 반도체 물질로서 적합하다는 것이 밝혀졌다. 물론 전도성 물질로서 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)에 다른 반도체 물질을 도포하는 것도 가능하다.

이와는 대조적으로, 표본 슬라이드 (3)은 저비용 물질, 예를 들어 플라스틱, 금속 또는 유리로 이루어질 수 있다. 전도체 (2)는 모세관 (11)의 마운트 (13)에 제공되며 모세관 (11)의 내부에 존재하는 액상 샘플에 전기적으로 연결되고, 상기 액체는 표본 슬라이드 (3)의 전도성 물질 (14) 표면의 방향으로 모세관 선단 (1)의 영역의 하부 말단에서 모세관 (11)로부터 배출된다. 전도체선 (2)는 증폭기 (7)의 입력 단자에 연결되고 예를 들어 10 메가오옴의 예비 저항 (5)을 통해 전원 (9)에 연결된다. 전도성 물질 (14)를 갖는 표면 (4)는 공급 라인을 경유하여 탄성 방식으로 표면을 향해 배치된 연결부 (6)을 통해 전원 (9)에 연결된다. 탄성 연결부 (6)도 마찬가지로 증폭기의 입력 단자에 연결되며, 증폭기는 특히 확인 신호 (8)이 생성되는 높은 저항의 설계를 갖는다. 전압 분기점 (15)에서, 전도체선 (2)는 전원 (9)의 예비 저항 (5)에 연결되고, 탄성 방식으로 표면 (4)에 배치된 연결부 (6)은 고저항 증폭기 (7)의 입력 단자에 연결된다.

피코리터 및 나노리터 범위의 극소량의 액체를 이송하기 위하여, 이송시킬 생체 중합체 샘플에 전기적으로 연결되어 예를 들어 100 마이크로미터의 직경을 갖는 미세한 선단으로 늘여지고 얇은 전도체선 (2)를 둘러싸는 유리 모세관 (1)을 사용한다. 액체는 그 안에 존재하는 완충 이온으로 인해 전기적으로 전도성이다.

제조할 생체 중합체 장 또는 배열에 사용되는 표본 슬라이드 (3)은 전도성 물질 (14), 예를 들어 탄성 방식으로 이들을 향해 배치된 연결부 (6)을 통해 전기적인 접촉부가 제공된 반도체 산화 인듐-주석 물질을 갖는, 현미경 검사에 통상적으로 사용되는 표본 슬라이드일 수 있다. 이송시킬 생체 중합체와 전도성 물질 (14)로 피복된 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4)와의 강한 공유 화학 결합 및 정전기적 결합을 얻기 위해, 예를 들어 폴리리신 또는 폴리에틸렌이민과 같은 중합체의 박층이 전도성 물질 (14)에 도포될 수 있다.

예를 들어 5 볼트의 전압이 전도성 물질 및 모세관 (11) 중 액체를 포함하여 표본 슬라이드 (3) 및 그의 표면 (4) 사이에 예를 들어 10 메가오옴의 예비 저항 (5)을 통해 인가된다. 모세관 선단 (1)과 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4) 위의 전도성 물질 (14) 사이에 액체의 접촉이 일어나면 전도성 물질 (14)와 접촉하는 연결부 (6)와 전도체선 (2)가 전원 (9)에 연결되기 때문에 측정 전압이 단락된다. 모세관 선단 (1)의 구멍과 전도성 물질 (14)가 제공된 표본 슬라이드 표면 (4) 사이의 액상 가교 (12)의 존재는 예를 들어 고저항 증폭기 (7)로 관찰되며, 발생한 액상 접촉에 대해 그로부터 발생한 확인 신호 (8)로서 제어 컴퓨터로 전달된다.

액체의 접촉의 검출을 수행하기 위한 전기 회로의 추가의 가능한 실시 양태는 당업자에게는 전적으로 명백한 것이며, 별법 으로서 사용될 수 있다.

액상 가교의 형성의 형태로 예상되는 액체의 접촉이 일어나지 않는 경우, 충전 및 이송 작업을 반복하라는 명령이 모세관 선단 (1)과 표면 (4)의 전도성 물질 (14) 사이에 액상 가교 (12)의 형성의 형태로 액체의 접촉이 일어나는 것이 확인될 때까지 공급 장치 (1)을 제어하는 컴퓨터에 전달된다. 모세관 선단 (1)의 구멍과 표본 슬라이드 (3)의 전도성 물질 (14) 사이에 액상 가교 (12)를 형성하려는 수 차례의 성공적이지 못한 시도 후에, 제어 컴퓨터의 오류 기록 중 상응하는 등록이 일어난다.

이는 부정확하게 가해진 샘플에 기인한 오류가 생체 중합체 장 또는 생체 중합체 배열의 제조 도중 직접 검출하는 것이 가능하게 한다. 본 발명에 따라 발생한 확인 신호 (8)도 생체 중합체의 이송 도중 관찰된 오류의 문서의 생성을 위해 이송 작업의 반복의 자동적 개시 외에 사용될 수 있다. 본 발명이 기초한 구상의 추가의 개선에 있어서, 모세관은 전기 전도성 접촉이 일어날 때까지 전도성 물질 (14) 표면을 향해 이동한다. 이러한 실시 양태에 있어서, 확인 신호가 생체 중합체를 이송하기 위한 수단, 예를 들어 모세관의 접촉 이동을 확인하는 기능을 한다.

상기 산화 인듐-주석과 같은 전도성 화합물 또는 금속성 물질로 표본 슬라이드 (3)의 표면 (4) 위에 전도성 물질 (14)을 형성하는 것 외에도, 이들을 탄소를 함유하는 물질이나 탄소 화합물로 제조하는 것도 가능하다.

**참조 번호 목록**

- 1 모세관 선단 / 공급 장치
- 2 전도체선
- 3 표본 슬라이드
- 4 표면
- 5 예비 저항
- 6 탄성 접촉부
- 7 증폭기
- 8 확인 신호
- 9 전원
- 10 모세관 헤드

11 모세관

12 액상 샘플, 생체 중합체 샘플

13 홀더 (holder)

14 전도성 물질

15 전압 분기점

도면

도면1

