(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0150885
(43) 공개일자 2021년12월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61M 1/34* (2006.01) *A61M 1/36* (2006.01)
*B01L 3/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61M 1/3486* (2015.01)
*A61M 1/3413* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0067869
(22) 출원일자 2020년06월04일
심사청구일자 2020년06월04일

(71) 출원인
**울산과학기술원**
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(72) 발명자
**강주헌**
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
**권세용**
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**리앤목특허법인**

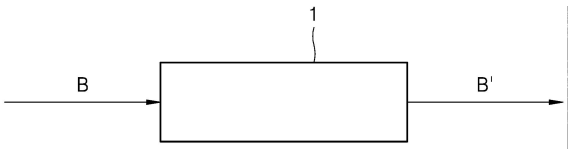
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **유체 장치 및 이를 이용한 혈액 내 물질을 제거하는 방법**

## (57) 요 약

유체 장치 및 이를 이용한 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 방법에 관한 것으로, 일 양상에 따른 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 방법 및 장치에 의하면, 인체에 약품 또는 부가물질의 외입이 전혀 없이, 혈전을 혈액으로부터 제거할 수 있을 뿐만 아니라, 인체면역기작을 이용하여 비특이적으로 감염성 물질을 제거함으로써, 패혈증, 바이러스 혈증, 감염성 질환 등을 포함하는 다양한 질환에 사용될 수 있는 효과가 있다.

*대 표 도* - 도1



(52) CPC특허분류
***A61M 1/3615*** (2015.01)
***A61M 1/362*** (2015.01)
***A61M 1/3661*** (2015.01)
***A61M 1/3663*** (2013.01)
***A61M 1/3687*** (2013.01)
***B01L 3/502753*** (2013.01)
*B01L 2200/026* (2013.01)
*B01L 2300/08* (2013.01)
(72) 발명자
**장봉환**
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
**이민석**
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

| | |
|---|---|
| 과제고유번호 | 1711070469 |
| 과제번호 | 2017M3A9E2062136 |
| 부처명 | 과학기술정보통신부 |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단 |
| 연구사업명 | 바이오.의료기술개발(R&D) |
| 연구과제명 | 병원성 미생물의 자기영동 분리 및 FISH 분석을 위한 바이오유체 소자 개발 |
| 기 여 율 | 1/1 |
| 과제수행기관명 | 울산과학기술원 |
| 연구기간 | 2018.03.30 ~ 2019.01.29 |

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

혈액이 주입되는 입구;

상기 입구에서 이격되며, 상기 혈액이 배출되는 출구;

상기 입구와 출구 사이를 연결하며, 적어도 하나 이상으로 구비된 유체 채널; 및

복수개가 상기 유체 채널의 경로 상에 배치되며, 이동하는 혈액과 접촉하는 미세구조;를 포함하는, 유체 장치.

### 청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 유체 채널은

상기 입구를 중심으로 방사형으로 연장되는 제1 영역; 및

상기 제1 영역의 가장 자리에 배치되며 상기 출구와 연결되는 제2 영역;을 구비하는, 유체 장치.

### 청구항 3

제2 항에 있어서,

상기 미세구조는

상기 제1 영역의 위에 배치되는, 유체 장치.

### 청구항 4

제2 항에 있어서,

상기 제2 영역은

상기 제1 영역에서 기 설정된 간격으로 연장되되, 상기 출구를 향하여 폭이 변화하는, 유체 장치.

### 청구항 5

제1 항에 있어서,

상기 유체 장치는

각각 상기 입구, 상기 출구, 상기 유체 채널 및 상기 미세구조를 가지는 복수개의 채널 플레이트;가 적층되어 구비되고,

상기 입구 및 상기 출구는 상기 채널 플레이트의 적층 방향으로 연장되되, 상기 유체 채널은 상기 적층 방향과 다른 방향으로 연장되는, 유체 장치.

### 청구항 6

혈액이 유입되는 입구;

상기 입구에서 높이 방향으로 이격된 출구;

상기 입구와 출구 사이에 배치되며, 상기 혈액이 이동하는 유체 채널을 가지는 복수개의 채널 플레이트; 및

상기 채널 플레이트 상에 배치되는 미세구조;를 포함하는, 유체 장치.

### 청구항 7

제6 항에 있어서,

상기 채널 플레이트는

상기 입구에 정렬되는 중심부;

상기 중심부에서 반경방향으로 연장되며, 상기 미세구조가 배치되는 제1 영역; 및

상기 제1 영역의 외측에 배치되는 제2 영역;을 구비하는, 유체 장치.

**청구항 8**

제7 항에 있어서,

상기 채널 플레이트는

상기 중심부 및 상기 제2 영역 중 적어도 하나에 배치되며, 높이 방향으로 상기 유체 채널을 연결하는 연통 개구;를 더 구비하는, 유체 장치.

**청구항 9**

제6 항에 있어서,

상기 채널 플레이트는 혈액을 중심축 상에서 반경방향으로 이동시키는, 유체 장치.

**청구항 10**

제6 항에 있어서,

상기 미세구조는

상기 혈액과 접촉하여 혈전을 생성할 수 있는 물질을 포함하거나, 상기혈액의 유동 속도를 변경하여 상기 혈액에 전단 응력을 유발하여 혈전을 생성하거나, 생성된 혈전을 고정할 수 있는, 유체 장치.

**청구항 11**

제10 항에 있어서,

상기 혈전을 생성할 수 있는 물질은 유리입자, 폴리머 입자, 금속입자, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈소판, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 피브린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 유체 장치.

**청구항 12**

투석액을 저장하는 투석액 공급 탱크;

혈액 내의 불순물을 투석액으로 배출시키는 투석 필터;

상기 혈액을 상기 투석 필터로 이동시키는 제1 펌프;

상기 투석액을 상기 투석 필터로 이동시키는 제2 펌프; 및

상기 혈액 및 상기 투석액 중 적어도 하나의 이동 경로 상에 배치되는 유체 장치;를 포함하고,

상기 유체 장치는

혈액 또는 투석액 중 적어도 하나의 유체가 주입되는 입구;

상기 입구에서 이격되며, 상기 유체가 배출되는 출구;

상기 입구와 출구 사이를 연결하며, 적어도 하나 이상으로 구비된 유체 채널; 및

복수개가 상기 유체 채널의 경로 상에 배치되며, 이동하는 상기 유체와 접촉하는 미세구조;를 구비하는, 혈액 투석 장치.

## *발명의 설명*

## 기 술 분 야

[0001] 본 발명은 유체 장치와 이를 이용한 방법에 관한 것으로, 더 상세하게 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 유체 장치 및 방법에 관한 것이다.

## 배 경 기 술

[0002] 인체에서 발생할 수 있는 감염성 질환은 체외의 박테리아, 균류, 바이러스, 기생충, 기타 병원성 물질 등의 병원체가 인체에 유입되어 질병을 일으키는 것 말한다. 그 예로 패혈증, 메르스, 사스(SARS) 등의 치명적 질환들이 있을 수 있다. 이와 같은 질환들은 세균 및 기타 바이러스 등이 혈액에 직접 유입되고, 혈액 또는 림프액을 포함하는 인체의 순환계에 침입하여 인체 전신에 감염을 발생시킬 수 있다. 이러한 감염으로 인해 주요 장기의 손상을 일으킴에 따라, 감염성 질환에 빠른 치료 대응이 환자의 생존률을 높이는데 중요하다 할 수 있다.

[0003] 감염성 질환 중 패혈증은 그 치료에 있어서, 올바른 치료물질의 사용이 지연될 때마다 시간당 생존율이 7.6%씩 감소한다. 패혈증을 발생시킨 병원체를 식별하는 방법인 배양법과 같은 경우, 적어도 균의 배양에 24시간 내지 48시간 이상의 시간이 소모되는 등 많은 시간이 요구되고, 상기 방법에 의한 배양이 완료된다 하더라도, 병원체의 검출이 되지 않는 경우도 있어 거짓음성 결과가 흔하게 발생한다. 이와 같은 한계를 극복하기 위해 패혈증 여부를 판별한 뒤 다양한 종류의 항생 물질을 다량 투여하는 치료를 하지만 이 또한 치료 예후가 좋지 못하고, 다량 투여로 인한 부작용을 발생시키는 한계가 있다. 또한, 메르스, 사스(SARS) 등의 질병은 치사율이 높으나, 치료약이 개발되지 않았거나 개발된 지 얼마되지 않았고, 또한 그 부작용 등이 많이 보고되고 있다.

[0004] 이에, 시급을 다투는 감염성 질환에 대한 치사율을 확연히 낮출 수 있고, 혈액 응고 과정에서 나타나는 인체면역기작을 이용하여 병원체 또는 혈전을 제거함으로써 부작용이 없는 새로운 치료법의 개발이 필요한 실정이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 분리된 혈액을 주입하는 단계; 및 상기 주입된 혈액으로부터 혈전을 생성시켜 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 단계 또는, 상기 주입된 혈액으로부터 혈액 내 존재하는 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계를 포함하는 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법 또는 혈액 내 혈전을 제거하는 방법을 제공하는 것이다.

[0006] 다른 양상은 분리된 혈액을 주입하는 단계; 및 상기 주입된 혈액으로부터 혈전을 생성시켜 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 단계 또는, 상기 주입된 혈액으로부터 혈액 내 존재하는 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계; 및 상기 혈액 내 감염성 물질이 제거된 혈액 또는 상기 혈액 내 혈전이 제거된 혈액을 개체 내로 주입하는 단계를 포함하는 혈액 내 감염성 물질을 제거하기 위한 또는 혈액 내 혈전을 제거하기 위한 혈액 투석 방법을 제공하는 것이다.

[0007] 또 다른 양상은 분리된 혈액이 주입되는 입구; 상기 혈액과 접촉하여 혈전을 생성하거나 혈전을 고정할 수 있는 물질 또는 혈전을 생성하거나 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 하나 이상의 구조를 포함하는 혈전 생성 또는 고정부; 및 상기 혈전 생성 또는 고정부로부터 혈액을 토출하는 출구를 포함하는 혈액 내 감염성 미생물을 제거하기 위한 또는 혈액 내 혈전을 제거하기 위한 유체 장치를 제공하는 것이다.

[0008] 또 다른 양상은 상기 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치를 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 측면은 혈액이 주입되는 입구와, 상기 입구에서 이격되며, 상기 혈액이 배출되는 출구와, 상기 입구와 출구 사이를 연결하며, 적어도 하나 이상으로 구비된 유체 채널, 및 복수개가 상기 유체 채널의 경로 상에 배치되며, 이동하는 혈액과 접촉하는 미세구조를 포함하는 유체 장치를 제공한다.

[0010] 또한, 상기 유체 채널은 상기 입구를 중심으로 방사형으로 연장되는 제1 영역, 및 상기 제1 영역의 가장 자리에 배치되며 상기 출구와 연결되는 제2 영역을 구비할 수 있다.

[0011] 또한, 상기 미세구조는 상기 제1 영역의 위에 배치될 수 있다.

[0012] 또한, 상기 제2 영역은 상기 제1 영역에서 기 설정된 간격으로 연장되되, 상기 출구를 향하여 폭이 변화할 수 있다.

[0013] 또한, 상기 유체 장치는 각각 상기 입구, 상기 출구, 상기 유체 채널 및 상기 미세구조를 가지는 복수개의 채널 플레이트가 적층되어 구비되고, 상기 입구 및 상기 출구는 상기 채널 플레이트의 적층 방향으로 연장되되, 상기 유체 채널은 상기 적층 방향과 다른 방향으로 연장 될 수 있다.

[0014] 본 발명의 다른 측면은 혈액이 유입되는 입구와, 상기 입구에서 높이 방향으로 이격된 출구와, 상기 입구와 출구 사이에 배치되며, 상기 혈액이 이동하는 유체 채널을 가지는 복수개의 채널 플레이트와, 상기 채널 플레이트 상에 배치되는 미세구조를 포함하는 유체 장치를 제공한다.

[0015] 또한, 상기 채널 플레이트는 상기 입구에 정렬되는 중심부와, 상기 중심부에서 반경방향으로 연장되며, 상기 미세구조가 배치되는 제1 영역, 및 상기 제1 영역의 외측에 배치되는 제2 영역을 구비할 수 있다.

[0016] 또한, 상기 채널 플레이트는 상기 중심부 및 상기 제2 영역 중 적어도 하나에 배치되며, 높이 방향으로 상기 유체 채널을 연결하는 연통 개구를 더 구비할 수 있다.

[0017] 또한, 상기 입구와 상기 출구는 같은 중심축 상에 배치되며, 상기 채널 플레이트는 혈액을 중심축 상에서 반경방향으로 이동시킬 수 있다.

[0018] 또한, 상기 미세구조는 상기 혈액과 접촉하여 혈전을 생성할 수 있는 물질을 포함하거나, 상기 혈액의 유동 속도를 변경하여 상기 혈액에 전단 응력을 유발하여 혈전을 생성하거나, 생성된 혈전을 고정할 수 있다.

[0019] 또한, 상기 혈전을 생성할 수 있는 물질은 유리입자, 폴리머 입자, 금속입자, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈소판, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 피브린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0020] 본 발명의 또 다른 측면은, 투석액을 저장하는 투석액 공급 탱크와, 혈액 내의 불순물을 투석액으로 배출시키는 투석 필터와, 상기 혈액을 상기 투석 필터로 이동시키는 제1 펌프와, 상기 투석액을 상기 투석 필터로 이동시키는 제2 펌프, 및 상기 혈액 및 상기 투석액 중 적어도 하나의 이동 경로 상에 배치되는 유체 장치를 포함하고, 상기 유체 장치는 혈액 또는 투석액 중 적어도 하나의 유체가 주입되는 입구와, 상기 입구에서 이격되며, 상기 유체가 배출되는 출구와, 상기 입구와 출구 사이를 연결하며, 적어도 하나 이상으로 구비된 유체 채널, 및 복수개가 상기 유체 채널의 경로 상에 배치되며, 이동하는 상기 유체와 접촉하는 미세구조를 구비하는 혈액 투석 장치를 제공한다.

[0021] 일 양상은 분리된 혈액을 주입하는 단계; 및 상기 주입된 혈액으로부터 혈전을 생성시켜 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 단계 또는, 상기 주입된 혈액으로부터 혈액 내 존재하는 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계를 포함하는 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법 또는 혈액 내 혈전을 제거하는 방법을 제공한다.

[0022] 다른 양상은 분리된 혈액을 주입하는 단계; 및 상기 주입된 혈액으로부터 혈전을 생성시켜 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 단계 또는, 상기 주입된 혈액으로부터 혈액 내 존재하는 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계(또는 상기 생성된 혈전 및 고정된 혈전은 계속해서 주입되는 혈액 내 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계); 및 상기 혈액 내 감염성 물질이 제거된 혈액 또는 상기 혈액 내 혈전이 제거된 혈액을 개체 내로 주입하는 단계를 포함하는 혈액 내 감염성 물질을 제거하기 위한 또는 혈액 내 혈전을 제거하기 위한 혈액 투석 방법을 제공한다.

[0023] 본 명세서에서 용어 "혈액(blood)"은 전혈, 인공 혈액, 전처리된 혈액(예를 들면, 항응고제로 전처리된 혈액), 혈액의 일부 구성 성분, 예를 들면, 혈장, 혈장 단백질, 혈구, 또는 혈액 세포 등, 혈액 또는 혈액의 일부 구성 성분을 포함할 수 있는 림프액, 뇌척수액, 또는 골수를 포함하는 것일 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 용어 "분리된 혈액(isolated blood)"은 개체 내에서 혈액이 체외로 분리되거나, 체외로 분리되어 순환하는 혈액을 의미할 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 용어 "감염성 물질을 제거하는 방법 또는 장치(method or apparatus for removing infectious substances)"는 혈액으로부터 감염성 물질을 제거하여 감염성 질환을 치료하기 위한 방법 또는 장치, 상기 감염성 물질을 제거한 후 그를 검출하는 방법 또는 장치, 병원체 등에 감염된 혈액으로부터 병원체를 제거하는 방법 또는 장치를 포함할 수 있고, 본 명세서의 또 다른 측면에서는 혈액 내 원래부터 존재하였던 혈전을 제거하는 방법 또는 장치도 포함할 수 있다.

[0026] 일 구체예에 있어서, 상기 혈전을 생성시켜 혈액 감염성 물질을 제거하는 단계는 주입된 혈액의 전단응력을 유발하거나, 또는 혈전을 생성할 수 있는 물질을 상기 주입된 혈액과 접촉하는 단계를 포함할 수 있다. 상세하게

는 상기 혈전을 생성시키는 단계는 혈액의 전단응력을 유발하는 단계 또는 전단응력을 유발할 수 있도록 구성된 구조에 혈액을 주입하는 단계를 포함할 수 있다.

[0027] 일 구체예에 있어서, 상기 주입된 혈액으로부터 혈액 내 존재하는 혈전을 고정하는 단계는 주입된 혈액의 전단응력을 증가, 또는 유발시키는 단계 또는 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 구조를 주입된 혈액과 접촉시키는 단계를 포함하는 것일 수 있다. 상세하게는 상기 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 구조는 상기 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 구조와 동일한 것일 수 있다.

[0028] 상기 주입된 혈액과 혈전을 생성할 수 있는 물질을 접촉시키는 것은 생물/화학적 작용에 의해 혈전을 생성하는 것이고, 주입된 혈액과 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 구조를 접촉시키는 것은 물리적 작용에 의해 혈전을 생성하는 것일 수 있다. 상기 생물/화학적 작용과 물리적 작용에 의한 혈전의 생성은 함께 수행되는 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 구조에 혈전을 생성시킬 수 있는 물질이 상기 구조의 적어도 일부분 또는 표면, 또는 감염성 물질 제거부의 기판 상의 적어도 일부분에 표면처리된(코팅된) 것일 수 있다. 또한, 예를 들면, 상기 구조는 상기 혈전을 생성할 수 있는 물질이 혈액과 접촉하여 혈전을 형성한 후, 상기 형성된 혈전이 고정화될 수 있도록 구성된 미세구조를 포함하는 것일 수 있다. 따라서, 상기 복수의 미세구조는 생성된 혈전을 고정화할 수 있도록 구성된 것일 수 있다. 상기 주입된 혈액과 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 구조 또는 미세구조에 대한 상세한 설명은 아래에서 후술된다.

[0029] 상세하게는, 상기 주입된 혈액의 전단응력을 유발하도록 구성된 구조의 적어도 일부분 또는 표면에 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질이 부착되거나 표면처리되어, 생성된 혈전이 상기 구조에 고정되는 것일 수 있다.

[0030] 상기 주입된 혈액과 혈전을 생성할 수 있는 물질 또는 혈전을 고정할 수 있는 물질은 유리, 유리입자, 폴리머, 폴리머입자, 금속, 금속입자, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈소판, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 피브린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0031] 상기 금속입자는 금속 나노입자를 포함할 수 있고, 상기 금속의 종료는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 백금(Pt), 팔라듐(Pd), 니켈(Ni), 코발트(Co), 이리듐(Ir), 오스뮴(Os), 루테늄(Ru), 철(Fe), 로듐(Rh) 및 이들의 합금으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 또한, 상기 폴리머 입자는 가교된 폴리머, 또는 폴리머 나노입자를 포함할 수 있고, 상기 폴리머의 예는 천연 고분자, 또는 합성 고분자를 포함할 수 있다. 상세하게는 상기 천연 고분자의 예는 녹말, 셀룰로스, 단백질, DNA, 또는 천연고무 등을 포함할 수 있다. 또한, 상기 합성 고분자의 예는 실리콘 유기 고분자, 예를 들면, 2 내지 7개의 실리콘 원자를 갖는 선형 또는 고리형 실리콘으로서, 이들 실리콘은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 알콕시를 임의로 포함하는 실리콘 유기 고분자일 수 있다. 상기 합성 고분자의 모노머는 에틸렌 글라이콜, 디에틸렌 글라이콜, 에틸렌, 스티렌, 염화비닐, 알킬 (메트)아크릴레이트, (메트)아크릴아미드, 비닐 아세테이트, 알케닐 (메트)아크릴레이트, 아릴 (메트)아크릴레이트, 알킬아릴 (메트)아크릴레이트, 아민 함유 (메트)아크릴레이트, 인 함유 (메트)아크릴레이트, 황 함유 (메트)아크릴레이트, 비닐 방향족, (메트)아크릴산, 치환된 에틸렌, 비닐 이미다졸, 노보넨, 치환된 노보넨, 올레핀, 펜타에리스리톨 테트라아크릴레이트, 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(TMPTA), 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트(TMPTMA), 디에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 트리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 트리에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 실록세인, 디메틸실록세인 및 이들의 배합물 중에서 선택될 수 있다. 상기 유리입자, 폴리머입자 또는 금속입자는 구형 또는 무정형일 수 있고, 크기는 1 nm 내지 5 cm, 100 um 내지 1 cm, 1 nm 내지 1 cm, 1 um 내지 5 cm, 1 um 내지 1 cm, 10 nm 내지 100 um, 또는 100 nm 내지 100 um 일 수 있다.

[0032] 일 구체예에 있어서, 상기 주입된 혈액의 전단응력을 유발하도록 구성된 구조는 혈액이 하나 이상의 구조를 통과하며 혈액의 유속이 빨라지거나 느려지는 혈액의 유동 속도 변화에 따른 혈액의 전단 응력 의존적으로 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 것일 수 있다. 상세하게는 상기 구조는 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전이 생성되는 것일 수 있다.

[0033] 특정 이론에 제한됨이 없이, 흐르는 혈액이 비교적 넓은 단면적을 가진 관(예를 들면, 입구) 등에서 미세유체칩으로 흘러들어가며 단면적 차이에 의해 유속이 증가하고, 높아진 전단응력에 의해 혈액 응고에 관여하는 물질들이 활성화되며 혈전을 생성하거나, 형성된 혈전이 상기 미세유체칩에 구비된 하나 이상의 구조를 통과하다 구조의 표면에 붙거나, 혹은 구조와 구조 사이의 미세한 간격에 의해 잡히게(trapping) 되어 혈전이 고정될 수 있다. 또한, 고정된 혈전의 표면에는 또 다른 혈전이 붙을 수 있으므로, 고정된 혈전주변으로 혈전이 점점 더

넓게 고정되게 된다. 또한, 미세한 틈 사이의 복수의 구조를 통과하면서도 전단 속도가 증가하여 혈전생성이 촉진될 수 있다. 따라서, 입구 부근에서 생성된 혈전들이 구조와 구조 사이에 걸리며 고정될 수 있고, 혹은 구조와 구조 사이에 발생하는 높은 전단응력에 의해서도 혈전이 생성될 수 있다. 따라서 두 가지 작용 모두가 미세유체칩 안에 혈전을 생성하고 고정시키는 역할을 할 수 있다.

[0034] 또한, 특정 이론에 제한됨이 없이, 상기 하나 이상 또는 복수의 구조는 주입된 혈액의 유동 속도의 변화를 일으키고, 변화폭이 클수록 혈액의 표면 전단 속도가 높아지게 되며, 혈전이 생성되게 된다. 이러한 혈액의 표면 전단 속도는 복수의 구조의 사이에서 가장 큰 값을 나타나게 되고, 상기 구조의 표면, 또는 가까운 곳에 혈전이 고정화될 수 있게 된다.

[0035] 일 구체예에 있어서, 상기 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성시킬 수 있는 혈액의 전단 응력은 1 dyne/cm2 내지 10000 dyne/cm2, 1 dyne/cm2 내지 5000 dyne/cm2, 1 dyne/cm2 내지 2000 dyne/cm2, 2 dyne/cm2 내지 1500 dyne/cm2, 10 dyne/cm2 내지 1500 dyne/cm2, 50 dyne/cm2 내지 1000 dyne/cm2, 100 dyne/cm2 내지 1000 dyne/cm2, 또는 200 dyne/cm2 내지 1000 dyne/cm2 일 수 있다.

[0036] 다른 구체예에 있어서, 상기 주입되는 혈액의 유동 속도는 혈전을 생성할 수 있을 정도의 속도라면 어느 유동 속도도 가능하며, 구체적으로 0.1um/sec 내지 2600000 um/sec, 0.1um/sec 내지 1500000 um/sec, 0.1um/sec 내지 1000000 um/sec, 0.1um/sec 내지 500000 um/sec, 0.1um/sec 내지 100000 um/sec, 0.1um/sec 내지 60000 um/sec, 1 um/sec 내지 60000 um/sec, 10 um/sec 내지 40000 um/sec, 100 um/sec 내지 20000 um/sec, 200 um/sec 내지 20000 um/sec 또는 400 um/sec 내지 10000 um/sec일 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 용어 "혈전(blood clot)"은 체외 또는 체내에서의 혈액 응고 과정을 통해 생성된 산물을 의미하고, 색전(embolus)을 포함하는 의미일 수 있다. 상기 혈전은 인위적으로 생성된 혈전과 원래부터 혈액 내 존재하였던 혈전을 포함할 수 있다. 상기 혈전은 혈액세포(적혈구, 백혈구 등), 혈소판, 피브린, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 트롬빈, 피비리노겐, 피브린, 피브로넥틴 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)를 포함하는 것일 수 있다. 상기 혈전 내 포함되어 있는 성분 중 어느 하나는 흐르는 혈액 내의 감염성 물질을 포획(제거 또는 결합)하는 것일 수 있다. 따라서, 일 구체예에 있어서, 상기 혈전은 고정화되어(예를 들면, 기판의 적어도 일부분, 또는 주입된 혈액의 전단응력을 유발하도록 구성된 구조의 표면의 적어도 일부분에 고정화된), 계속해서 주입되는 혈액 내 감염성 물질을 포획(제거, 또는 결합)하거나, 혈전을 제거하는 것일 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 용어 "감염성 물질(infectious substances)"은 병원체를 보유하는 것으로 추정되는 물질이나, 병원체를 보유하는 물질 또는 병원체, 또는 비병원체를 모두 포괄하는 의미일 수 있다. 감염성 물질의 구체적인 예는, 미생물, 또는 프리온, 더욱 구체적으로, 박테리아, 기생충, 바이러스, 진균, 리케치아, 조류 등을 포함할 수 있다. 상기 혈전의 표면 또는 혈전 내에 존재하는 피브리노겐, 피브로넥틴, 피브린, 혈소판, 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)는 상기 감염성 물질과 비특이적으로 결합하거나 상기 감염성 물질을 포획할 수 있다.

[0039] 특정 이론에 제한됨이 없이, 혈관에서 생성되는 혈전증(thrombosis)은 혈관 내 협착(stenosis) 된 부분의 혈관에서 혈액의 속도가 다른 곳보다 빨라지고, 벽 쪽의 전단응력(wall shear stress)이 비정상적으로 높아져 혈전이 생성되며 협착된 부분에 혈전이 점차적으로 더 쌓이다 결국에는 막히게 되는 질병으로, 이때 피브린, 혈소판, Von Willebrand factor 등을 포함하는 혈액응고에 관여하는 물질들이 높은 전단응력에 의해 활성화되어 혈전이 생성되게 된다. 혈전에는 피브로넥틴 과 같은 단백질이 존재하는데, fibronectin은 각종 박테리아, 바이러스, 진균류 등을 부착한다고 알려져 있다 (Journal of Virological Methods, 8 (1984) 335-347; FEMS Microbiol Rev 35 (2011) 147-200; Infect Immun. 2001 Nov; 69(11): 6874-6880). 패혈증을 포함하는 감염질환에서 생성되는 혈전의 경우 Neutrophil Extracellular Traps (NETs) 을 포함하게 되는데, 이 NETs 또한 각종 박테리아, 기생충 등을 부착한다고 알려져 있어, 결국 감염질환에서 생성되는 혈전의 경우 각종 박테리아, 바이러스, 진균류, 기생충 등을 부착할 수 있다 (Front Immunol. 2012; 3: 382).

[0040] 따라서, 일 구체예에 따른 혈전을 이용하여 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법 또는 혈액 내 혈전을 제거하는 방법은 인체에 약품 또는 부가물질의 외입이 전혀 없이, 인체면역기작을 이용하여 비특이적으로 감염성 물질을 제거하거나 혈전을 제거할 수 있는 효과가 있다.

[0041] 또 다른 양상은 분리된 혈액이 주입되는 입구; 상기 혈액과 접촉하여 혈전을 생성할 수 있는 물질, 또는 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되거나, 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 혈전 생성 또는 고정부;

및 상기 혈전 생성 또는 고정부로부터 혈액을 토출하는 출구를 포함하는 혈액 내 감염성 미생물 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치를 제공한다.

[0042] 상기 입구는 제1 채널을 포함하고, 상기 출구는 제2 채널을 포함하는 것일 수 있다. 상기 제1 채널 및 제2 채널은 혈전 생성부(혈전 고정부)와 각각 연결된 것일 수 있다.

[0043] 일 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 입구로부터 유입된 혈액의 유속이 빨라지거나 느려지는 혈액의 유동 속도 변화에 따른 혈액의 전단 응력 의존적으로 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 것일 수 있다. 즉, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되거나 또는 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 구조를 포함할 수 있다.

[0044] 특정 이론에 제한됨이 없이 상기 혈액의 유속이 빨라지거나 느려져 혈액의 유동 속도 변화에 따른 혈액의 전단 응력 의존적으로 혈전을 생성할 수 있다. 상세하게는 혈전 생성 또는 고정부는 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전이 생성되도록 구성된 것일 수 있다. 또한, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 생성된 혈전을 고정화할 수 있도록 구성된 것일 수 있다.

[0045] 다른 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성부(혈전 고정부)는 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질을 포함할 수 있다. 상기 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질은 상기 혈전 생성 또는 고정부의 기판 상 또는 채널 내의 적어도 일부분 또는 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성된 구조에 표면처리되어(코팅되어) 있는 것이거나, 후술될 바와 같은 복수의 미세구조 또는 입자의 적어도 일부분에 코팅되어 있는 것일 수 있다. 혈전을 생성할 수 있는 물질 또는 혈전과 결합할 수 있는 물질에 대해서는 상기한 바와 같다.

[0046] 일 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 기판의 상면에서부터 돌출된 미세구조, 또는 혈전 생성 또는 고정부 내에 고정화되지 않고 혈액의 전단응력을 유발할 수 있는 입자를 포함하는 것일 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 용어 "미세구조(microstructure)"는 "패턴(pattern)"과 상호호환적으로 사용되고, 미세유체 내에 형성된 혈액의 흐름과 관련된 구조물을 의미할 수 있다. 상기 미세구조는 기판의 상면에서부터 돌출되는 것일 수 있다. 또한, 상기 미세구조는 돌기유닛으로 표현될 수 있다.

[0048] 상기 복수의 미세구조의 단면은 n각형 또는 무정형이고, 상기 n은 3 내지 12일 수 있다. 상기 복수의 미세구조의 단면, 높이, 간격은 모두 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 복수의 미세구조는 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성할 수 있고, 생성된 혈전을 고정화할 수 있는 것이라면 어느 형태도 가능하다.

[0049] 일 구체예에 있어서, 상기 미세구조의 단면은 구체적으로 삼각형, 마름모, 사각형, 오각형, 육각형, 칠각형, 팔각형, 알파벳 H 형, 팔각형으로서 적어도 어느 두 변이 단면의 안쪽 방향으로 들어가있는 리본 유사 형태를 포함할 수 있다.

[0050] 다른 구체예에 있어서, 상기 미세구조의 높이 또는 간격은 0.1 내지 10,000 ㎛, 0.1 내지 400 ㎛, 0.1 내지 200 ㎛, 0.1 내지 180 ㎛, 0.2 내지 180 ㎛, 0.5 내지 150 ㎛, 1 내지 150 ㎛, 또는 10 내지 150 ㎛일 수 있다. 상기 미세구조의 높이는 미세 유체 장치의 채널의 높이와 동일한 것일 수 있다. 상기 복수의 미세구조 간의 간격은 하나의 미세구조의 어느 한 지점에서 다른 미세구조의 동일한 지점 사이의 거리를 의미할 수 있다. 상기 미세구조 간의 간격은 세포가 하나 또는 두 개 정도 통과할 수 있을 정도의 간격일 수 있다. 상기 미세구조의 단면의 어느 한 변의 길이는 적어도 0.1 ㎛ 이상, 구체적으로 0.1 내지 10,000 ㎛, 0.1 내지 1,000 ㎛, 0.1 내지 800 ㎛, 0.1 내지 600 ㎛, 또는 0.1 내지 400 ㎛일 수 있다.

[0051] 다른 구체예에 있어서, 상기 미세구조는 유체 장치 내에 동일한 형태의 미세구조가 균질하게(동일 또는 유사한 간격 또는 높이로) 형성된 것일 수 있다. 또한, 상기 미세구조의 높이는 채널의 높이와 동일한 것일 수 있다.

[0052] 일 구체예에 있어서, 상기 입자는 막대형, 비드형 또는 파이버일 수 있다. 상기 입자는 혈전 생성 또는 고정부 내에서 틈이 형성될 수 있도록 구성되고, 혈액의 전단응력을 유발할 수 있는 입자라면 제한없이 사용가능하다. 상기 입자의 예는 플라스틱 막대, 플라스틱 비드, 금속 막대, 금속 비드, 유리 막대, 유리 비드, 또는 유리 섬유를 포함할 수 있다. 특정 이론에 제한됨이 없이, 상기 비드 사이의 틈으로 흐르는 혈액의 전단응력이 발생하여 혈전이 생성되고, 상기 생성된 혈전에 의해 혈액 내 감염성 물질이 제거될 수 있다.

[0053] 다른 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부의 유체 채널 단면적은 상기 입구의 유채 채널 단면적보다 작거나, 또는 상기 혈전 생성 또는 고정부의 유체 채널의 높이는 상기 입구의 유체 채널 단면의 직경 보다 작을 수 있다. 상기에서 언급된 바와 같이, 흐르는 혈액이 비교적 넓은 단면적을 가진 관(예를 들면, 입구) 등에서

미세유체칩으로 흘러들어가며 단면적 차이에 의해 유속이 증가하고, 높아진 전단응력에 의해 혈액 응고에 관여하는 물질들이 활성화되며 혈전을 생성할 수 있다. 따라서, 혈액이 상기 입구로부터 혈전 생성 또는 고정부로 흐르면서 혈액의 전단 응력이 유발되어 상기 입구와 혈전 생성 또는 고정부가 연결되는 부위에 혈전이 생성될 수 있다.

[0054] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 유체 채널의 단면적이 적어도 1회 이상 변화된 구조를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 복수의 층 또는 복수의 관으로 이루어진 것일 수 있다. 상기 복수의 층 또는 복수의 관은 적어도 2 개의 층 또는 2 개의 관이상, 5 개의 층 또는 5 개의 관이상, 8 개의 층 또는 8 개의 관이상, 10 개의 층 또는 10 개의 관이상, 15 개의 층 또는 15 개의 관이상, 20 개의 층 또는 20 개의 관 이상, 30 개의 층 또는 30 개의 관 이상일 수 있다.

[0055] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부, 또는 출구에 혈전을 고정할 수 있는 혈전 필터를 더 포함할 수 있다. 상기 혈전 생성 또는 고정부 내에 별도의 혈전 고정을 위한 구조가 존재하지 않거나 혈전 고정을 위한 표면처리가 없을 경우, 혈전 생성 또는 고정부, 또는 출구에 혈전을 고정할 수 있는 혈전 필터를 배치함으로써, 생성된 혈전 또는 혈액 내 원래 존재하였던 혈전이 필터를 통과하여 빠져나가지 않고, 혈전을 필터 내부에 고정화하여 혈액 내 혈전 또는 감염성 물질을 제거할 수 있다. 상기 혈액 필터의 공극률은 1 내지 99%, 입자 보유 크기는 10 μm 내지 20000 μm, 관통 구멍의 직경은 10 μm 내지 20000 μm일 수 있다.

[0056] 상기 혈액 필터는 적어도 10 μm 이상, 적어도 50 μm 이상, 적어도 100 μm 이상, 적어도 500 μm 이상, 적어도 1000 μm 이상, 적어도 2000 μm 이상, 적어도 5000 μm 이상, 적어도 8000 μm 이상, 적어도 10000 μm 이상의 크기의 입자(예를 들면, 혈전)를 제거(또는 고정)할 수 있다.

[0057] 상기 유체 장치는 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리에테르설폰(polyethersulfone, PES), 폴리(3,4-에틸렌디옥시티오펜)(poly(3,4-ethylenedioxythiophene)), 폴리(스티렌설포네이트)(poly(styrenesulfonate)), 폴리이미드(polyimide), 폴리우레탄(polyurethane), 폴리에스테르(polyester), 퍼플루오로폴리에테르(Perfluoropolyether, PFPE), 폴리카보네이트(polycarbonate), 또는 상기 고분자의 조합으로부터 제조된 것일 수 있다.

[0058] 상기 미세유체 내의 구조는 리소그래피(예를 들면, 포토리소그래피 또는 소프트리소그래피), 핫엠보싱 (hot embossing), 사출 (extrusion) 방법 등을 통해 제조될 수 있다.

[0059] 일 구체예에 따른 혈전을 이용하여 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 유체 장치는 인체에 약품 또는 부가물질의 외입이 전혀 없이, 인체면역기작을 이용하여 비특이적으로 감염성 물질을 제거하거나 혈전을 제거할 수 있는 효과가 있다.

[0060] 또 다른 양상은 상기 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치를 제공한다.

[0061] 상기 혈액 투석 장치는 혈액과 투석액이 내부를 통과할 수 있는 구조로 이루어지고 혈액 내의 불순물을 투석액으로 배출시키는 혈액 투석 필터, 환자의 혈액을 혈액 투석 필터로 펌핑하기 위한 혈액 펌프, 깨끗한 투석액을 저장하는 투석액 공급 탱크, 혈액 투석 필터를 통과한 투석액을 저장하기 위한 투석액 회수 탱크, 및/또는 혈액 투석 필터에 투석액을 공급하고 혈액 투석 필터의 투석액을 회수하기 위한 투석액 펌프를 포함할 수 있다.

[0062] 혈액 투석 필터와 혈액 펌프 및 투석액 펌프는 연결관으로 연결되고, 연결관의 혈액 투석 필터로 혈액이 유입되는 부분, 혈액 투석 필터에서 혈액이 유출되는 부분, 혈액 투석 필터로 투석액이 유입되는 부분 및 혈액 투석 필터에서 투석액이 유출되는 부분에는 혈액 또는 투석액의 압력을 측정하기 위한 압력 게이지가 각각 결합 될 수 있다. 이러한 혈액 투석장치는 혈액 투석 필터 내부에서 혈액과 투석액 사이에 물질 이동이 일어나면서 혈액 내의 불순물을 외부로 배출시킬 수 있다.

[0063] 상기 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치는 혈액 투석 장치 내의 어느 한 구성 성분의 사이, 예를 들면, 혈액 펌프와 혈액 필터 사이, 혈액 필터와 투석펌프의 사이에 연결된 것일 수 있다. 또한, 상기 혈액 투석 장치는 적어도 하나 또는 두 개 이상의 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치를 포함하는 것일 수 있다.

[0064] 일 구체예에 따른 혈전을 이용하여 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치는 인체에 약품 또는 부가물질의 외입이 전혀 없이, 인체면역기작을 이용하여 비특이적으로 감염성 물질 또는 혈전을 제거하고, 혈액으로부터 감염성 물질 또는 혈전이 제거된 깨끗한 혈액을 다시 개체 내로 돌려보낼 수 있는 효과가 있다.

## 발명의 효과

[0065] 일 양상에 따른 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법 및 장치에 의하면, 인체에 약품 또는 부가물질의 외입이 전혀 없이, 혈전을 혈액으로부터 제거할 수 있을 뿐만 아니라, 인체면역기작을 이용하여 비특이적으로 감염성 물질 또는 혈전을 제거함으로써, 패혈증, 바이러스 혈증, 감염성 질환 등을 포함하는 다양한 질환에 사용될 수 있는 효과가 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 장치를 개략적으로 도시하는 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 장치를 도시하는 사시도이다.

도 3은 도 2의 유체 장치를 도시하는 평면도이다.

도 4는 도 2의 유체 장치의 단면도이다.

도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 유체 장치를 도시하는 분해 사시도이다.

도 6 및 도 7은 도 5의 채널 플레이트를 도시하는 평면도이다.

도 8은 도 5의 유체 장치의 단면도이다.

도 9는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 유체 장치를 도시하는 분해 사시도이다.

도 10은 도 9의 채널 플레이트를 도시하는 도면이다.

도 11은 도 9의 유체 장치의 단면도이다.

도 12는 도 9의 유체 장치의 변형예를 도시하는 단면도이다.

도 13은 본 발명의 실시예들에 따른 유체 장치에서 혈전이 생성되는 과정을 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 14는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 혈액 투석 장치를 도시하는 도면이다.

도 15 내지 17은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 장치를 이용한 혈액 내 감염성 물질의 제거율을 나타낸 그래프이다.

도 18은 본 발명의 다른 실시예에 따른 유체 장치를 이용한 혈액 내 감염성 물질의 제거율을 나타낸 그래프이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 실시예들은 다양한 변환을 가할 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 실시예들의 효과 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 내용들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 실시예들은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 다양한 형태로 구현될 수 있다.

[0068] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세히 설명하기로 하며, 도면을 참조하여 설명할 때 동일하거나 대응하는 구성 요소는 동일한 도면부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.

[0069] 이하의 실시예에서 제1, 제2 등의 용어는 한정적인 의미가 아니라 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하는 목적으로 사용되었다.

[0070] 이하의 실시예에서 포함하다 또는 가지다 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 또는 구성요소가 존재함을 의미하는 것이고, 하나 이상의 다른 특징들 또는 구성요소가 부가될 가능성을 미리 배제하는 것은 아니다.

[0071] 도면에서는 설명의 편의를 위하여 구성 요소들이 그 크기가 과장 또는 축소될 수 있다. 예컨대, 도면에서 나타난 각 구성의 크기 및 두께는 설명의 편의를 위해 임의로 나타내었으므로, 이하의 실시예는 반드시 도시된 바에 한정되지 않는다.

[0073] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 장치(1)를 개략적으로 도시하는 도면이다.

[0074] 도 1을 참조하면, 유체 장치(1)는 혈액(B)을 통과하면, 유체 장치(1)의 내부에 혈전이 생성 및 고정화 될 수 있다. 특히, 혈액(B)은 유체 장치(1)의 내부로 이동하면서 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발된다.

[0075] 유체 장치(1)는 혈액이 주입되는 입구, 입구에서 이격되며 혈액이 배출되는 출구를 구비한다. 또한, 유체 장치(1)의 내부에는 혈액이 이동하는 유체 채널이 배치되며, 유체 채널에서의 전단응력과 유체 채널 상에 배치된 미세 구조물에 의해서 혈전이 생성 및 고정화 되고, 이후에 감염성 물질이 포획될 수 있다.

[0076] 상세히, 혈전이 유체 장치(1)의 내부에 고정화 된 이후에도 지속적으로 혈액(B)이 유입되면, 혈전 표면 또는 혈전 내에 존재하는 혈액세포, 피브리노겐, 피브로넥틴, 피브린, 혈소판, 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)는 혈액 내의 감염성 물질을 포획(제거 또는 결합)할 수 있다. 배출되는 혈액(B')은 적어도 일부 감염성 물질이 유체 장치(1)에 포획된 후에 배출된다.

[0078] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 장치(100)를 도시하는 사시도이고, 도 3은 도 2의 유체 장치(100)를 도시하는 평면도이며, 도 4는 도 2의 유체 장치(100)의 단면도이다.

[0079] 도 2 내지 도 3을 참조하면, 유체 장치(100)는 혈액이 주입되는 입구(101)와, 혈액이 배출되는 출구(102)를 가지며, 복수개의 채널 플레이트(110)가 적층되어 형성될 수 있다.

[0080] 입구(101)는 유체 장치(100)의 일측에 배치되며, 혈액이 유입된다. 출구(102)는 입구에서 이격되며, 유체 채널(CH)을 통과한 혈액이 배출된다. 유체 채널(CH)은 입구(101)와 출구(102) 사이를 연결하며, 적어도 하나 이상으로 구비된다. 유체 채널(CH)은 채널 플레이트(110)에 배치될 수 있다. 미세구조(120)는 복수개가 유체 채널(CH)의 경로 상에 배치되며, 이동하는 혈액과 접촉할 수 있다.

[0081] 채널 플레이트(110)는 유체 장치(100)의 높이 방향으로 복수개가 적층될 수 있다. 채널 플레이트(110)의 개수는 특정 개수에 한정되지 않으며, 다양하게 설정될 수 있다.

[0082] 채널 플레이트(110)는 일측에 입구(101)가 배치되고, 타측에 출구(102)가 배치되며, 입구(101)와 출구(102) 사이는 유체 채널(CH)로 정의 될 수 있다. 즉, 입구(101)를 통해서 유입된 혈액은 유체 채널(CH)을 통해서 출구로 배출될 수 있다.

[0083] 유체 채널(CH)은 채널 플레이트(110)의 일면에 단차진 홈으로 형성될 수 있다. 도 3과 같이, 외측에 측벽(111)이 배치되고, 측벽(111)의 내부가 유체 채널로 정의될 수 있다.

[0084] 다른 실시예로, 도면에서 도시시되는 않았으나, 유체 채널(CH)은 채널 플레이트(110)의 내부의 형성되며, 상부가 막힌 형태를 가질 수 있다. 또한, 다른 실시예로, 유체 채널(CH)은 복수개의 라인으로 형성되며, 채널 플레이트(110)의 상부 또는 내부에 복수개의 직선 또는 곡선 라인으로 배치될 수 있다.

[0085] 채널 플레이트(110)는 혈액의 흐름에 따라 제1 영역(110-A)과 제2 영역(110-B)으로 구분될 수 있다.

[0086] 제1 영역(110-A)은 입구(101)를 중심으로 방사형으로 연장될 수 있다. 또한, 제1 영역(110-A)에는 미세구조(120)가 배치될 수 있다. 입구(101)를 통과한 혈액(B)은 제1 영역(110-A)을 통과시에, 입구(101)를 중심으로 방사형으로 펼쳐질 수 있다. 이때, 혈액은 미세구조(120)와 접촉할 수 있다.

[0087] 제2 영역(110-B)은 제1 영역(110-A)과 연결되며, 출구(102)와 연결될 수 있다. 즉, 제2 영역(110-B)에는 출구(102)가 배치되고, 제1 영역(110-A)을 통과한 혈액이 출구(102)로 이동하도록 제1 영역(110-A)과 연결될 수 있다.

[0088] 제2 영역(110-B)은 출구(102)에서 방사형으로 연결되는 배출 영역(110-B1)과, 배출 영역(110-B1)과 제1 영역(110-A)을 연결하는 커넥터 영역(110-B2)을 구비할 수 있다. 배출 영역(110-B1)의 반경은 제1 영역(110-A)의 반경보다 적게 설정된다. 따라서, 커넥터 영역(110-B2)은 폭이 제1 영역(110-A)에서 출구(102)로 갈수록 줄어 들게 배치될 수 있다.

[0089] 미세구조(120)는 유체 채널(CH)의 경로 상에 배치되어, 혈액과 접촉할 수 있다. 미세구조(120)는 다양한 형상 및 크기를 가질 수 있으며, 유체 채널(CH) 상에 미세 구조를 형성할 수 있다.

[0090] 미세구조(120)는 이동하는 혈액의 전단 응력을 증가 또는 유발시켜서, 혈전을 생성할 수 있다. 또한, 미세구조(120)는 생성된 혈전을 고정시킬 수 있으며, 기둥의 형태 혹은 돌출된 형태의 미세 구조를 가질 수 있다.

[0091] 미세구조(120)는 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질을 포함할 수 있다. 상기 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질은 미세구조(120)에 표면 처리되거나 코팅될 수 있다.

[0092] 미세구조(120)는 리소그래피 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 폴리(디메틸실록산) (PDMS) (Dow Chemical, USA)를 사용하여 통상적인 소프트-리소그래피 방법(Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 550-575)으로 제조할 수 있다.

[0093] 미세구조(120)는 복수개의 돌기를 구비하고, 각 돌기는 단면이 n각형 또는 무정형이고, 상기 n은 3 내지 12일 수 있다. 돌기의 단면, 높이, 간격은 모두 동일하거나 상이할 수 있다. 미세구조(120)은 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성할 수 있고, 생성된 혈전을 고정화할 수 있는 것이라면 어느 형태도 가능하다.

[0094] 일 실시예로, 돌기의 단면은 구체적으로 삼각형, 마름모, 사각형, 오각형, 육각형, 칠각형, 팔각형, 알파벳 H형, 팔각형으로서 적어도 어느 두 변이 단면의 안쪽 방향으로 들어가있는 리본 유사 형태를 포함할 수 있다. 다만, 이하에서는 설명의 편의를 위해서 마름모 또는 사각형의 단면을 가지는 실시예를 중심으로 설명하기로 한다.

[0095] 일 실시예로, 돌기의 높이 또는 간격은 0.1 내지 10,000 ㎛, 0.1 내지 400 ㎛, 0.1 내지 200 ㎛, 0.1 내지 180 ㎛, 0.2 내지 180 ㎛, 0.5 내지 150 ㎛, 1 내지 150 ㎛, 또는 10 내지 150 ㎛일 수 있다.

[0096] 일 실시예로, 돌기는 t2의 높이를 가질 수 있으며, 이는 유체 채널(CH)의 높이인 t1보다 작게 설정될 수 있다. 그리하여, 혈액은 돌기들 사이를 따라 이동하는 것과 동시에 돌기의 상부면을 통과할 수 있다.

[0097] 다른 실시예로, 돌기는 유체 채널의 높이와 동일하게 설정될 수 있다. 이때, 혈액은 돌기들 사이의 통로를 따라 제1 영역(110-A)을 통과할 수 있다.

[0098] 미세구조(120)의 간격은 어느 하나의 돌기와 이웃하는 다른 돌기 사이의 거리로 정의될 수 있다. 일 실시예로, 상기 간격은 세포가 하나 또는 두 개 정도 통과할 수 있을 정도의 간격일 수 있다.

[0099] 돌기는 어느 한 변의 길이가 적어도 0.1 ㎛ 이상, 구체적으로 0.1 내지 10,000 ㎛, 0.1 내지 1000 ㎛, 0.1 내지 800 ㎛, 0.1 내지 600 ㎛, 또는 0.1 내지 400 ㎛일 수 있다.

[0100] 일 실시예로, 미세구조(120)는 유체 장치(100) 내에 동일한 형태의 미세구조가 균질하게(동일 또는 유사한 간격 또는 높이로) 형성된 것일 수 있다.

[0101] 다른 실시예로, 미세구조(120)는 유체 채널(CH)에서 크기가 변화하는 형태를 가질 수 있다. 예컨대, 입구(101)에 인접한 부분에서는 돌기의 단면적이 작게 형성되나, 반경 방향으로 돌기의 단면적이 증가할 수 있다. 또한, 입구(101)에 인접한 부분에서는 돌기 사이의 거리가 크나, 반경방향으로 돌기 사이의 폭이 줄어 들 수 있다.

[0102] 미세구조(120)가 방사형을 가지는 제1 영역(110-A)에 배치되므로, 입구(101)에서는 유체 채널(CH)의 공간이 작으나, 반경 방향으로 유체 채널(CH)의 공간이 증가한다. 돌기의 크기나 돌기 사이의 폭을 조절하여, 혈액의 유동 속도를 조절하고, 유동량을 조절할 수 있다. 특히, 이러한 배치로 미세구조(120)는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성할 수 있다.

[0103] 유체 채널(CH)을 흐르는 혈액이 비교적 넓은 단면적을 가진 입구에서 제1 영역(110-A)으로 흘러 들어가며 단면적 차이에 의해 유속이 증가하고, 높아진 전단응력에 의해 혈액 응고에 관여하는 물질들이 활성화되며 혈전을 생성할 수 있다. 따라서, 혈액이 입구(101)로부터 미세구조(120) 사이로 흐르면서 혈액의 전단 응력이 유발되어 입구(101)와 돌기 사이의 부위에 혈전이 생성될 수 있다.

[0104] 다른 실시예로, 유체 채널(CH) 내에 입자(미도시)가 배치되고, 상기 입자를 통해서 혈전을 생성 및 고정할 수 있다. 상기 입자는 막대형, 비드형 또는 파이버일 수 있다. 상기 입자는 유체 채널 내에서 틈이 형성될 수 있도록 구성되고, 혈액의 전단응력을 유발할 수 있는 입자라면 제한 없이 적용 할 수 있다. 예컨대, 상기 입자는 플라스틱 막대, 플라스틱 비드, 금속 막대, 금속 비드, 유리 막대, 유리 비드, 또는 유리 섬유를 포함할 수 있다. 특정 이론에 제한됨이 없이, 상기 비드 사이의 틈으로 흐르는 혈액의 전단응력이 발생하여 혈전이 생성되고, 상기 생성된 혈전에 의해 혈액 내 감염성 물질이 제거될 수 있다.

[0105] 유체 장치(100)의 입구(101)로 유입된 혈액은 복수개의 채널 플레이트(110)로 유입된다. 혈액은 유체 채널(CH)을 따라 이동하면서, 미세 구조를 가지는 미세구조(120)와 부딪히게 된다.

[0106] 1차적으로 혈액이 입구에서 높이가 낮은 채널 플레이트로 유입되며 전단응력이 높아지고, 2차적으로 칩 내부에서도 미세구조에 의해 전단응력이 높아지게 된다.

[0107] 이때, 제1 영역(110-A)의 유체 채널(CH)에서 혈액 유속의 변화가 생성되고, 높아진 혈액의 전단 응력에 의해서 혈액 응고에 관여하는 물질들이 활성화 되면서 혈전이 생성될 수 있다. 생성된 혈전은 미세구조(120)의 표면에 잡히게 될 수 있다. 이후, 제2 영역(110-B)을 통과한 혈액은 출구(102)를 통해서 다시 배출된다.

[0109] 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 유체 장치(200)를 도시하는 분해 사시도이고, 도 6 및 도 7은 도 5의 채널 플레이트를 도시하는 평면도이며, 도 8은 도 5의 유체 장치(200)의 단면도이다.

[0110] 도 5 내지 도 8을 참조하면, 유체 장치(200)는 복수개의 채널 플레이트들이 적층되어 형성될 수 있다. 특히 혈액의 유동 방향이 각 층에 따라 반대 방향으로 이동하므로, 유체 채널을 따라 이동하는 혈액은 더 넓은 면적의 미세구조를 접촉하며 효과적으로 혈전이 형성되고, 혈전이 고정될 수 있다.

[0111] 유체 장치(200)는 복수 층의 유체 채널을 구비하고, 각 층의 유체 채널을 혈액이 통과하면서 혈전을 생성 및 혈전이 고정될 수 있다. 이후, 혈전에 의해서 감염성 물질이 고정될 수 있다.

[0112] 채널 플레이트의 개수는 특정 개수에 한정되지 않으며, 혈액의 양, 혈액의 유동 속도 등에 의해서 다양하게 설정될 수 있다. 이하에서는 설명의 편의를 위해서 2개의 유체 채널을 가지는 실시예를 중심으로 설명하기로 한다.

[0113] 유체 장치(200)는 복수개의 플레이트 유닛(210)을 가지고, 플레이트 유닛(210)은 제1 채널 플레이트(210A), 제2 채널 플레이트(210B), 및 제3 채널 플레이트(210C)를 구비 할 수 있다. 또한, 유체 장치(200)는 동일한 축(Ax) 상에 배치된 입구(201)와 출구(202)를 구비하지만, 필요에 따라 입구와 출구는 채널 플레이트 채널 내에 한하여 어디든 위치를 달리할 수 있다.

[0114] 제1 채널 플레이트(210A)는 입구를 구비하고, 유체 장치(200)의 상부를 커버하도록 배치된다.

[0115] 제2 채널 플레이트(210B)는 내부에 제1 유체 채널(CH1)이 배치된다. 제1 유체 채널(CH1)은 제2 채널 플레이트(210B)의 상면에서 단차지도록 형성될 수 있다. 제2 채널 플레이트(210B)는 미세구조(220)가 배치되는 제1a 영역(210B-1)과, 제1a 영역(210B-1)의 외측에 배치되는 제2a 영역(210B-2)을 구비할 수 있다.

[0116] 제1a 영역(210B-1)에는 미세구조(220)가 배치되고, 이동하는 혈액의 유속을 변경하여, 혈전을 생성할 수 있다. 또한, 생성된 혈전이 제1a 영역(210B-1)에서 고정될 수 있다.

[0117] 제2a 영역(210B-2)은 제1 유체 채널(CH1)을 이동하는 혈액이 모이는 부분이며, 복수개의 연통 개구(230)가 배치될 수 있다. 연통 개구(230)를 통해서 혈액이 아래의 제2 유체 채널(CH2)로 이동할 수 있다.

[0118] 연통 개구(230)의 개수는 특정 개수에 한정되지 않으며 이동하는 혈액의 양 및 속도에 따라 다양하게 설정될 수 있다. 다만 설명의 편의를 위해서 8개의 연통 개구(230)가 배치된 경우를 중심으로 설명하기로 한다.

[0119] 제3 채널 플레이트(210C)는 내부에 제2 유체 채널(CH2)이 배치된다. 제2 유체 채널(CH2)은 제3 채널 플레이트(210C)의 상면에서 단차지도록 형성될 수 있다. 제3 채널 플레이트(210C)는 미세구조(220)가 배치되는 제1b 영역(210C-1)과, 제1b 영역(210C-1)의 외측에 배치되는 제2b 영역(210C-2)을 구비할 수 있다.

[0120] 제1b 영역(210C-1)은 제1a 영역(210B-1)에 대응하게 설치되고, 제2b 영역(210C-2)은 제2a 영역(210B-2)에 대응하도록 설정된다. 이러한 배치로, 연통 개구(230)를 통과한 혈액은 제2b 영역(210C-2)으로 유입되며, 제1b 영역(210C-1)으로 이동한다.

[0121] 이때, 제1b 영역(210C-1)에 배치된 미세구조(220)에 의해서, 이동하는 혈액의 유속 및 혈액의 전단응력이 변화하여, 혈전이 생성된다. 이후, 혈액은 출구(202)를 통해서 배출될 수 있다.

[0122] 유체 장치(200)의 입구(201)로 유입된 혈액은 제1 유체 채널(CH1)로 이동한다. 평탄면(211)에 의해서 혈액은 축(Ax)에서 반경방향으로 이동한다. 혈액이 입구에서 제1a 영역(210B-1)으로 유입될 때와 제1a 영역(210B-1)을 통과하면서 미세구조(220)에 의해서 혈액의 전단 응력이 변화하여 혈전이 생성된다. 또한, 혈전이 미세구조(220)에 고정되며, 감염성 물질도 혈전에 트랩된다.

[0123] 제2a 영역(210B-2)으로 이동한 혈액은 연통 개구(230)를 통해서 제2 유체 채널(CH2)로 이동한다. 제2b 영역

(210C-2)으로 유입된 혈액은 축(Ax)을 향하여 반경방향으로 이동한다. 이때, 혈액이 제1b 영역(210C-1)을 통과하면서 미세구조(220)에 의해서 혈액의 전단 응력이 변화하여 혈전이 생성된다. 또한, 혈전이 미세구조(220)에 고정되며, 감염성 물질도 혈전에 트랩된다. 이후, 혈액은 출구(202)를 통해서 배출된다.

[0124] 유체 장치(200)는 적층된 채널 플레이트에 형성된 유체 채널에서 혈전이 생성 및 고정되고, 감염성 물질을 고정할 수 있다. 특히, 혈액은 적층된 유체 채널을 따라 연속적으로 이동하면서, 혈전을 생성 및 감염성 물질을 고정하여, 효율성을 높이며, 컴팩트하게 장치를 구성할 수 있다.

[0126] 도 9는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 유체 장치(300)를 도시하는 분해 사시도이고, 도 10은 도 9의 채널 플레이트를 도시하는 도면이며, 도 11은 도 9의 유체 장치(300)의 단면도이다.

[0127] 도 9 내지 도 11을 참조하면, 유체 장치(300)는 복수개의 채널 플레이트들이 적층되어 형성될 수 있다.

[0128] 유체 장치(300)는 복수 층의 유체 채널을 구비하고, 각 층의 유체 채널을 혈액이 통과하면서 혈전을 생성 및 혈전이 고정될 수 있다. 이후, 혈전에 의해서 감염성 물질이 고정될 수 있다.

[0129] 채널 플레이트의 개수는 특정 개수에 한정되지 않으며, 혈액의 양, 혈액의 유동 속도 등에 의해서 다양하게 설정될 수 있다. 이하에서는 설명의 편의를 위해서 7개의 유체 채널을 가지는 실시예를 중심으로 설명하기로 한다.

[0130] 유체 장치(300)는 복수개의 플레이트 유닛(310)을 가지고, 플레이트 유닛(310)은제1 채널 플레이트(310A), 제2 채널 플레이트(310B), 제3 채널 플레이트(310C) 및 제4 채널 플레이트(310D)를 구비 할 수 있다. 또한, 유체 장치(300)는 동일한 축(Ax)상에 배치된 입구(301)와 출구(302)를 구비한다.

[0131] 제1 채널 플레이트(310A)은 전술한 실시예의 제1 채널 플레이트(210A)와 실질적으로 동일하고, 제2 채널 플레이트(310B)는 전술한 실시예의 제2 채널 플레이트(210B)와 실질적으로 동일하며, 제3 채널 플레이트(310C)는 전술한 실시예의 제3 채널 플레이트(210C)와 실질적으로 동일하므로, 중복된 설명은 생략 또는 약술하기로 한다.

[0132] 도 10을 참조하면, 제4 채널 플레이트(310D) 상에 유체 채널(CH)이 형성된다. 제4 채널 플레이트(310D)에는 연통 개구(330)를 구비한다. 제1 연통구(331)는 제1c 영역(310D-1)의 중앙에 배치된다. 즉, 제1 연통구(331)는 축(Ax)을 따라 배치될 수 있다. 제2 연통구(332)는 제2c 영역(310D-2)에 배치된다. 혈액은 제1 연통구(331)를 통해서 유체 채널(CH)로 유입되고, 제2 연통구(332)를 통해서 다른 층의 유체 채널로 이동할 수 있다.

[0133] 유체 장치(300)는 입구(301)를 통해서 혈액이 유입되고, 제4 채널 플레이트(310D)의 제1 연통구(331)를 따라 축(Ax) 방향으로 혈액이 이동된다.

[0134] 제4 채널 플레이트(310D)의 각 유체 채널에서는 제1c 영역(310D-1)을 이동하면서 미세구조(320)에 의해서 혈전이 생성 및 고정되고, 이후에 감염성 물질이 고정될 수 있다. 이후 혈액은 제2c 영역(310D-2)으로 이동하며 다음 유체 채널로 이동한다.

[0135] 복수개의 제4 채널 플레이트(310D)를 따라 혈액이 이동한 뒤에, 혈액은 제2 채널 플레이트(310B)로 이동한다. 제1 연통구(331)로부터 이동한 혈액은 평탄부(311)에서 부딪히면서 반경방향으로 이동하게 된다. 이후, 혈액은 미세구조(320)를 통과하고, 제3 채널 플레이트(310C)로 이동하고, 다시 반경방향의 중심으로 이동하고 최종적으로 출구(302)로 배출된다.

[0136] 유체 장치(300)는 적층된 채널 플레이트에 형성된 유체 채널에서 혈전이 생성 및 고정되고, 감염성 물질을 고정할 수 있다. 특히, 혈액은 적층된 유체 채널을 따라 연속적으로 이동하면서, 혈전을 생성 및 감염성 물질을 고정하여, 효율성을 높이며, 컴팩트하게 장치를 구성할 수 있다.

[0138] 도 12는 도 9의 유체 장치의 변형예를 도시하는 단면도이다.

[0139] 도 12를 참조하면, 유체 장치(300-1)는 연통 개구(330A)으로 혈액의 이동을 안내하며, 혈액이 축(Ax)의 반경방향의 외측으로 이동하고, 이후에 다시 축(Ax)로 이동하는 유동 경로를 형성할 수 있다. 유체 장치(300-1)는 혈액이 사행 유로를 따라 이동하게 할 수 있으며, 이때 미세구조(320)에 의해서 혈전을 생성 및 고정하고, 감염성 물질을 고정할 수 있다.

[0140] 제5 채널 플레이트(310E)는 중앙에 제1a 연통구(331A)가 배치되고, 제2 채널 플레이트(310B)로 혈액을 이동시킬

수 있다. 제5 채널 플레이트(310E)의 상부 및 하부에는 제2 채널 플레이트(310B)가 배치된다. 제2 채널 플레이트(310B)의 제2a 연통구(332A)를 통해서 제5 채널 플레이트(310E)로 유입된 혈액은 제1a 연통구(331A)를 향하여 이동할 수 있다. 이로써, 혈액은 제2 채널 플레이트(310B)와 제5 채널 플레이트(310E)를 이동하면서, 서로 반대 방향으로 연속적으로 이동할 수 있다.

[0141] 유체 장치(300-1)는 적층된 채널 플레이트에 형성된 유체 채널에서 혈전이 생성 및 고정되고, 감염성 물질을 고정할 수 있다. 특히, 혈액은 적층된 유체 채널을 따라 연속적으로 이동하면서, 혈전을 생성 및 감염성 물질을 고정하여, 효율성을 높이며, 컴팩트하게 장치를 구성할 수 있다.

[0143] 도 13은 본 발명의 실시예들에 따른 유체 장치에서 혈전이 생성되는 과정을 도식화하여 나타낸 도면이다.

[0144] 도 13을 참조하면, 유체 장치(100)로 혈액이 유입되면, 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 미세구조에 혈액이 유입되면서 혈전의 형성이 시작된다. 상기 미세구조가 배치된 영역에서는 유체 채널 단면적이 입구의 유체 채널 단면적보다 작거나, 미세구조가 배치된 유체 채널의 높이는 입구의 유체 채널 단면의 직경 보다 작을 수 있다. 또는 미세구조나 상기 비드 입자에 의해서 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전이 생성될 수 있다. 상기 형성된 혈전은 미세구조에 의해서 형성된 미세구조의 표면 또는 주변으로 형성되고 고정화되고, 상기 혈전이 고정화된 상기 미세구조의 표면 또는 주변으로 상기 혈액이 계속해서 흐르게 된다. 이때, 상기 혈전 표면 또는 혈전 내에 존재하는 혈액세포, 피브리노겐, 피브로넥틴, 피브린, 혈소판, 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)는 혈액 내의 감염성 물질을 포획(제거 또는 결합)할 수 있다.

[0145] 유체 장치로 혈액이 유입되면, 흐르는 혈액이 유체 장치의 미세구조, 또는 채널의 낮은 높이(작은 단면적) 또는 상기 복수의 미세구조를 통과하면서 혈액의 유동 속도 변화가 발생하고 이는 혈액의 전단 속도를 증가시키게 된다. 또한, 혈액의 전단 속도가 증가할수록 혈전이 생성이 더욱 용이하게 일어날 수 있다. 특정 이론에 제한됨이 없이, 유체 장치의 미세구조, 또는 채널의 낮은 높이(작은 단면적)에 의해서 복수의 미세구조는 주입된 혈액의 유동 속도의 변화를 일으키고, 변화폭이 클수록 혈액의 표면 전단 속도가 높아지게 되며, 혈전이 생성되게 된다. 이러한 혈액의 표면 전단 응력은 유체 장치의 입구에서 가장 큰 값을 나타나게 되고, 복수의 미세구조의 사이에서도 높은 값을 나타나게 되어 미세구조가 배치된 상기 미세구조의 표면, 또는 가까운 곳에 혈전이 고정화될 수 있게 된다.

[0147] 도 14는 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 혈액 투석 장치(1000)를 도시하는 도면이다.

[0148] 도 14를 참조하면, 혈액 투석 장치(1000)는 전술한 유체 장치(100)를 포함할 수 있다.

[0149] 혈액 투석 장치(1000)는 혈액과 투석액이 내부를 통과할 수 있는 구조로 이루어지고 혈액 내의 불순물을 투석액으로 배출시키는 혈액 투석 필터(1200), 환자의 혈액을 혈액 투석 필터로 펌핑하기 위한 혈액 펌프(1100), 깨끗한 투석액을 저장하는 투석액 공급 탱크(1500), 혈액 투석 필터를 통과한 투석액을 저장하기 위한 투석액 회수 탱크(1400), 및/또는 혈액 투석 필터에 투석액을 공급하고 혈액 투석 필터의 투석액을 회수하기 위한 투석액 펌프(1300)를 포함할 수 있다. 혈액 투석 필터(1200)와 혈액 펌프(1100) 및 투석액 펌프(1300)는 연결관으로 연결되고, 연결관의 혈액 투석 필터(1200)로 혈액이 유입되는 부분, 혈액 투석 필터(22)에서 혈액이 유출되는 부분, 혈액 투석 필터(1200)로 투석액이 유입되는 부분 및 혈액 투석 필터(1200)에서 투석액이 유출되는 부분에는 혈액 또는 투석액의 압력을 측정하기 위한 압력 게이지(미도시)가 각각 결합 될 수 있다.

[0150] 이러한 혈액 투석 장치(1000)는 혈액 투석 필터(1200) 내부에서 혈액과 투석액 사이에 물질 이동이 일어나면서 혈액 내의 불순물을 외부로 배출시킬 수 있다. 상기 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치(100)는 혈액 투석 장치(1000) 내의 어느 한 구성 성분의 사이, 예를 들면, 혈액 펌프(1100)와 혈액 필터(1200) 사이, 혈액 필터(1200)와 투석액 펌프(1300)의 사이에 연결된 것일 수 있다. 또한, 상기 혈액 투석 장치(1000)는 적어도 하나 또는 두 개 이상의 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치(100)를 포함하는 것일 수 있다.

[0151] 일 구체예에 따른 혈전을 이용하여 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치는 인체에 약품 또는 부가물질의 외입이 전혀 없이, 인체면역기작을 이용하여 비특이적으로 감염성 물질 또는 혈전을 제거하고, 혈액으로부터 감염성 물질이 제거된 깨끗한 혈액을 다시 개체 내로 돌려보낼 수 있는 효과가 있다.

[0153] 도 15 내지 17은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 장치(100)를 이용한 혈액 내 감염성 물질의 제거율을 나타낸 그래프이다.

[0154] 10층의 채널 플레이트를 가지는 유체 장치(100)로 실험이 수행되었으며, 대략 3 cm의 원형의 제1 영역을 형성하고, 높이 50 μm 유체 채널에 돌기들이 서로 50 μm 간격으로, 50 μm 높이로 배열되어 있다. 제1 영역의 중심에 입구를 두고, 제1 영역의 한쪽 면으로 제2 영역을 두어 출구를 배치하였다.

[0155] 입구로 나온 혈액이 중심에서 외측으로 퍼지며 생성되는 혈전의 양 및 생성되는 혈전과 혈액의 접촉면이 많아지게 하였다. 이와 같은 형태의 채널 플레이트를 10개를 적층하여 혈전과 혈액의 접촉면을 더 많아지도록 디자인하였다.

[0156] 도 15는 혈액을 1시간 동안 흘렸을 때 유체 장치와 대조군의 황색 포도상구균 제거능 비교 그래프이고, 도 16은 유체 장치와 대조군의 메티실린 내성 황색포도알균 제거효율 비교 그래프이며, 도 17은 유체 장치와 대조군의 시트로박터 프룬디균 제거효율 비교 그래프이다.

[0157] 황색 포도상구균 (Staphylococcus aureus), 메티실린 내성 황색포도알균 (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus), 그리고 시트로박터 프룬디균 (Citrobacter freundii) $1\sim2\times10^4$ CFU/mL을 각각 10 mL의 인간의 혈액에 혼합하였다. Tygon 튜브를 사용하여 유체 장치의 주입구와 배출구를 서로 연결하고 실리콘 튜브 양쪽 각각을 칩 주입구와 배출구에 연결된 Tygon 튜브에 연결하며, peristaltic 펌프를 이용해 각각의 박테리아에 감염된 인간 혈액을 순환시키며 칩에 주입하였다(20 mL/h).

[0158] 박테리아를 혼합하여 칩에 주입 전, 10분 후, 30분 후, 그리고 60분 후 순환시킨 혈액 샘플을 채취하여 박테리아의 농도를 아가 플레이팅으로 측정하였고, 용혈 정도를 흡광도 측정(Nanodrop One)을 통해 분석하였다. 박테리아를 혼합한 10 mL의 인간 혈액을 Thermomixer C (Eppendorf, USA)에서 진탕 (Shaking, 4° C)하는 조건과, 칩을 연결하지 않고 상기 실리콘 튜브로만 혈액을 순환(Tubing)시키는 조건을 각각 대조군으로 하여 미세유체칩에 혈액을 흘리는 실험(Chip)과 비교하여 박테리아 제거효율을 확인하였다.

[0159] 도 15 내지 도 18의 결과와 같이 미세유체칩(Chip)에 주입한 혈액의 경우, 황색 포도상구균과 메티실린 내성 황색포도알균의 농도는 최초 농도와 비교했을 때 10분 후에 90% 가량 감소하였고, 60분 후에는 95% 이상 감소하였다. 시트로박터 프룬디균의 농도는 60분 후에 90%이상 감소하였다. 이에 반하여, 대조군의 혈액샘플들의 경우 (Shaking과 Tubing) 세 박테리아의 농도가 60분이 지난 상태에서도 거의 감소하지 않았다. 박테리아에 감염된 혈액을 흘리게 되면, 유체 장치는 전단응력이 증가되어 혈전을 생성시킴으로써 혈액 내 감염된 다양한 종류의 박테리아를 제거할 수 있음을 보여준다.

[0161] 도 18은 본 발명의 다른 실시예에 따른 유체 장치(300)를 이용한 혈액 내 감염성 물질의 제거율을 나타낸 그래프이다.

[0162] 도 18을 참조하면, 유체 장치를 이용하였을 때 혈액 내 황색 포도상구균은 최초 농도와 비교했을 때 10분 후에 98 % 이상 감소하였다. 박테리아에 감염된 혈액을 흘리게 되면, 유체 장치는 전단응력이 증가되어 혈전을 생성시킴으로써 혈액 내 감염된 다양한 종류의 박테리아를 효과적으로 제거할 수 있음을 보여준다.

[0163] 이와 같이 본 발명은 도면에 도시된 일 실시예를 참고로 하여 설명하였으나 이는 예시적인 것에 불과하며 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 실시예의 변형이 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

## *부호의 설명*

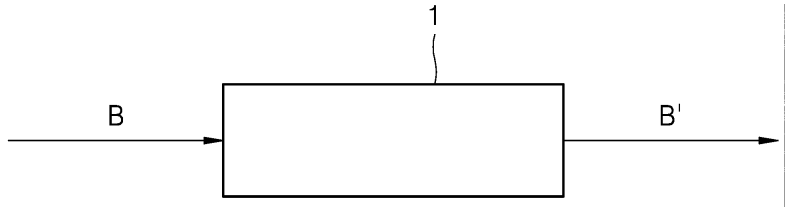
[0164] 1, 200, 300: 유체 장치

110: 채널 플레이트

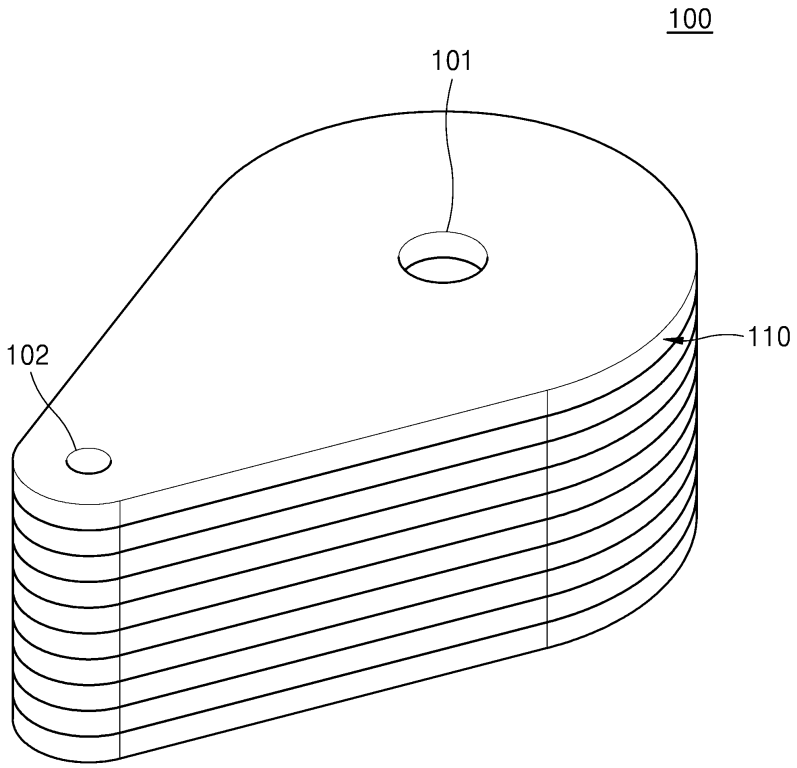
120: 미세구조

도면

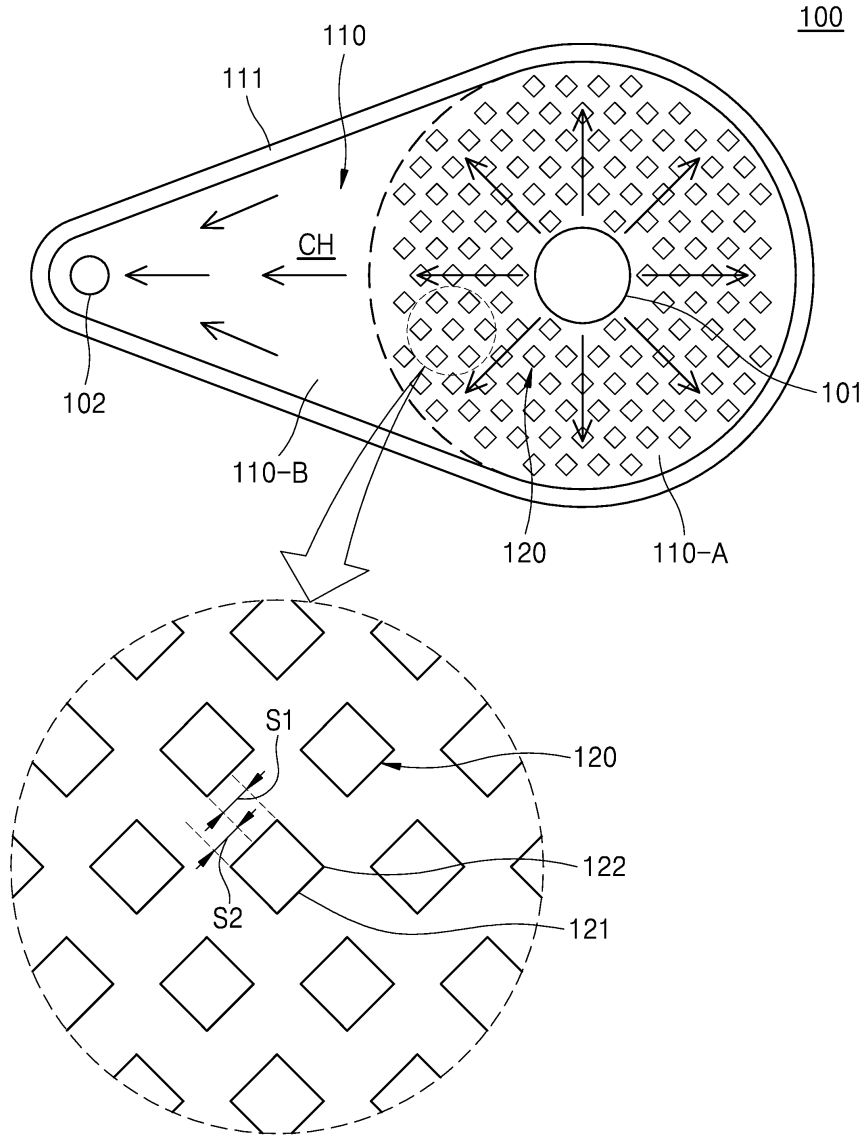
도면1



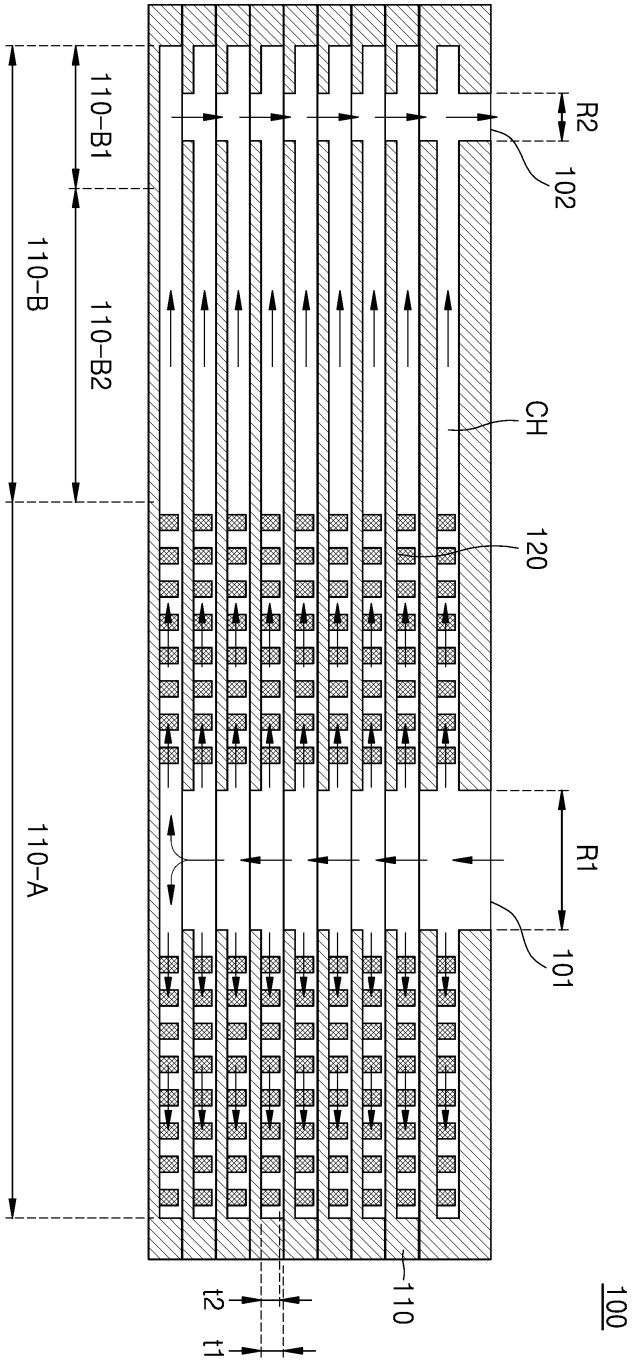

도면2



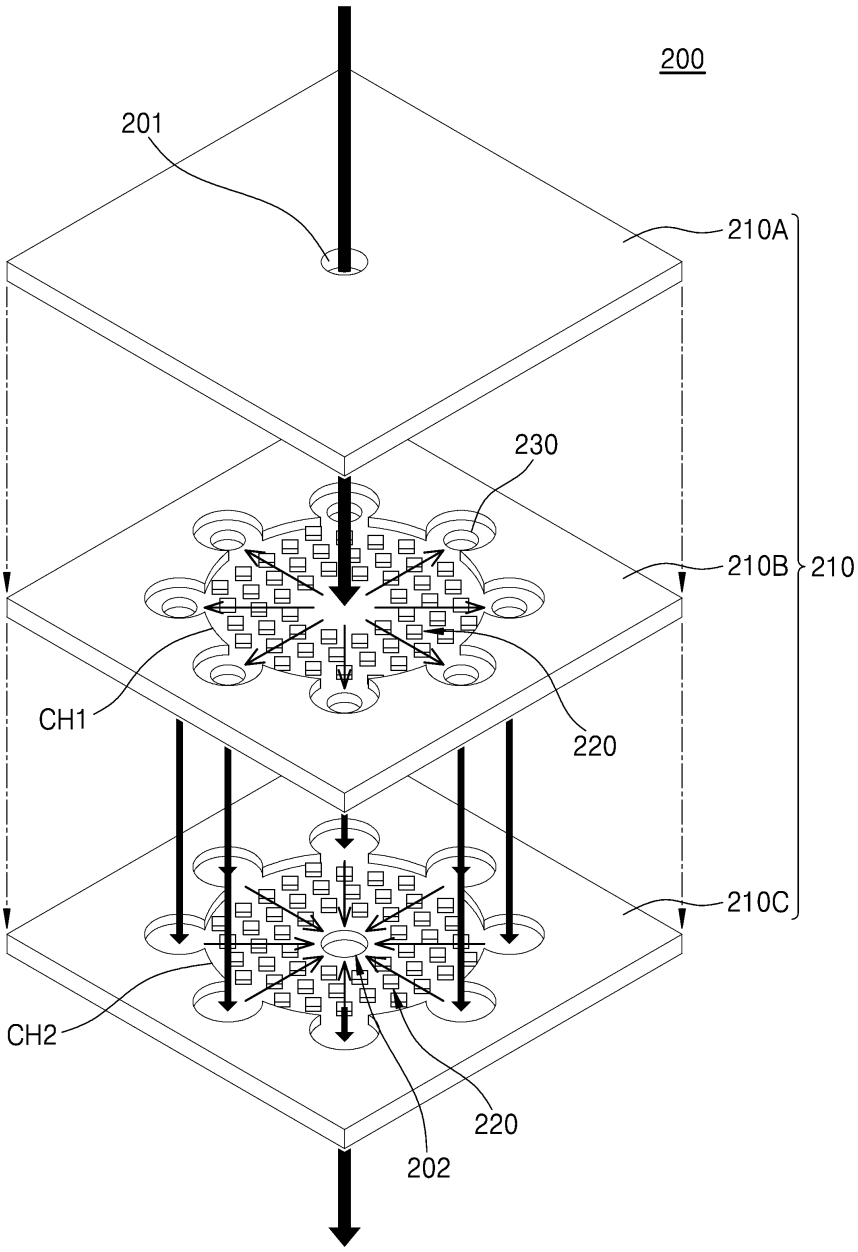
도면3



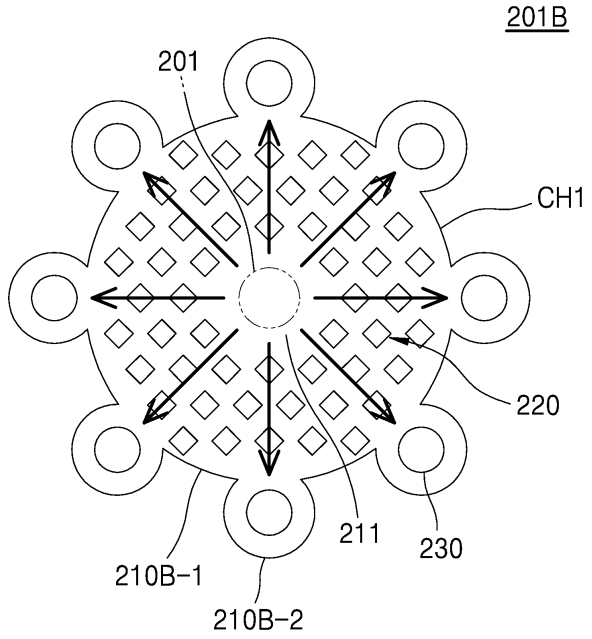
도면4



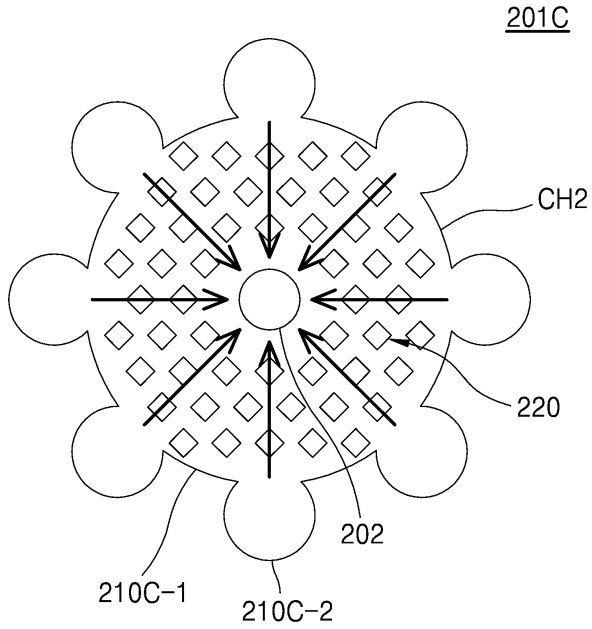
도면5



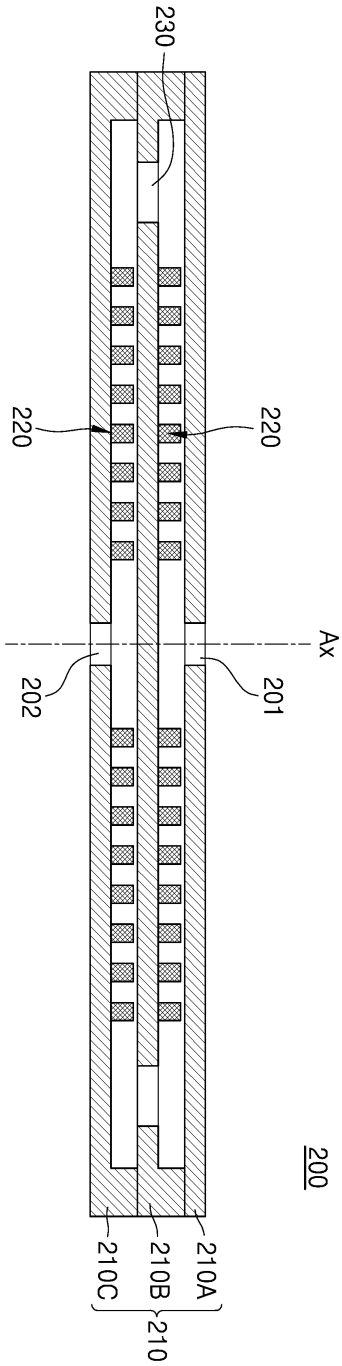
도면6


201B
201
CH1
220
211
230
210B-1
210B-2

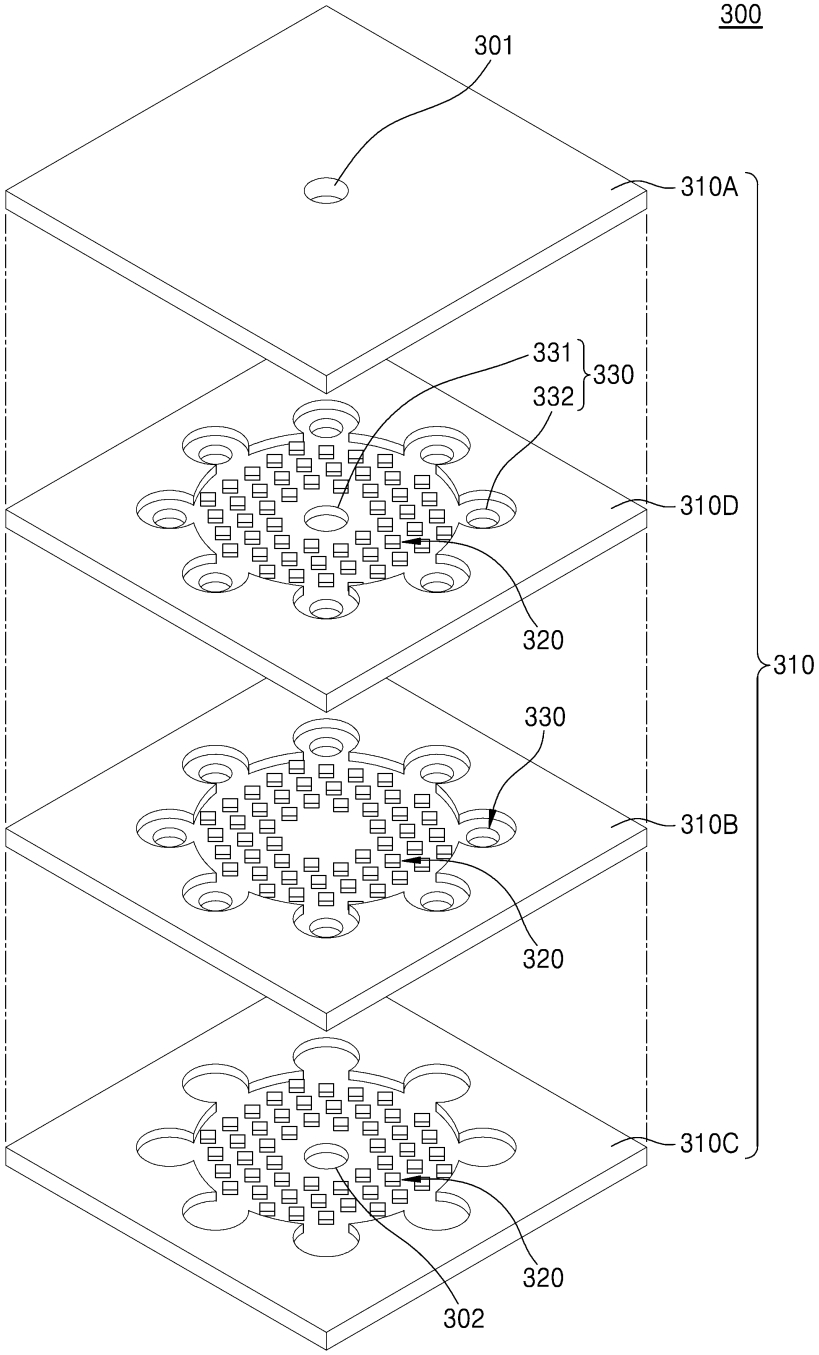
도면7


201C
CH2
220
202
210C-1
210C-2

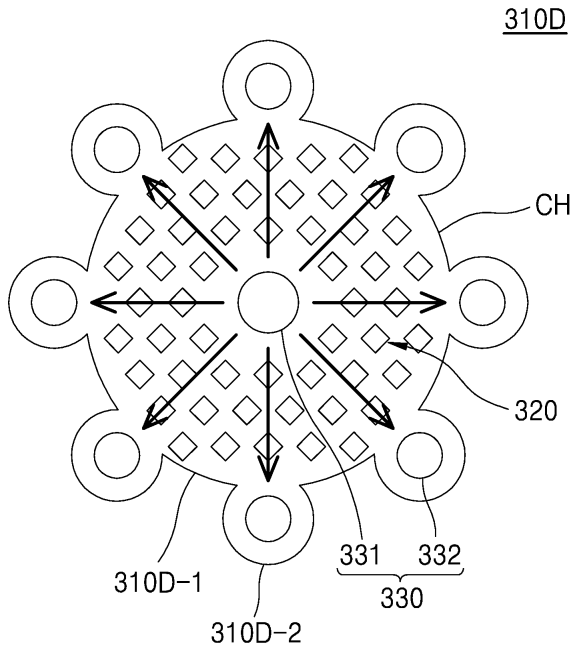
도면8



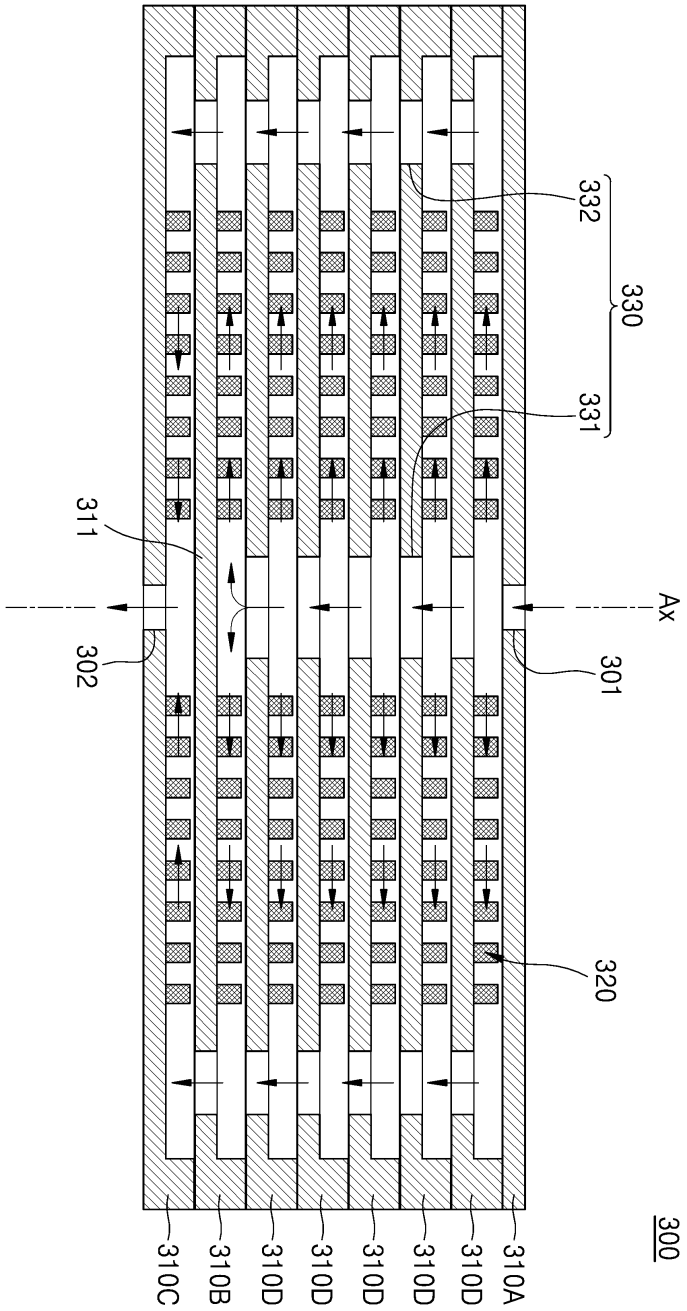
도면9



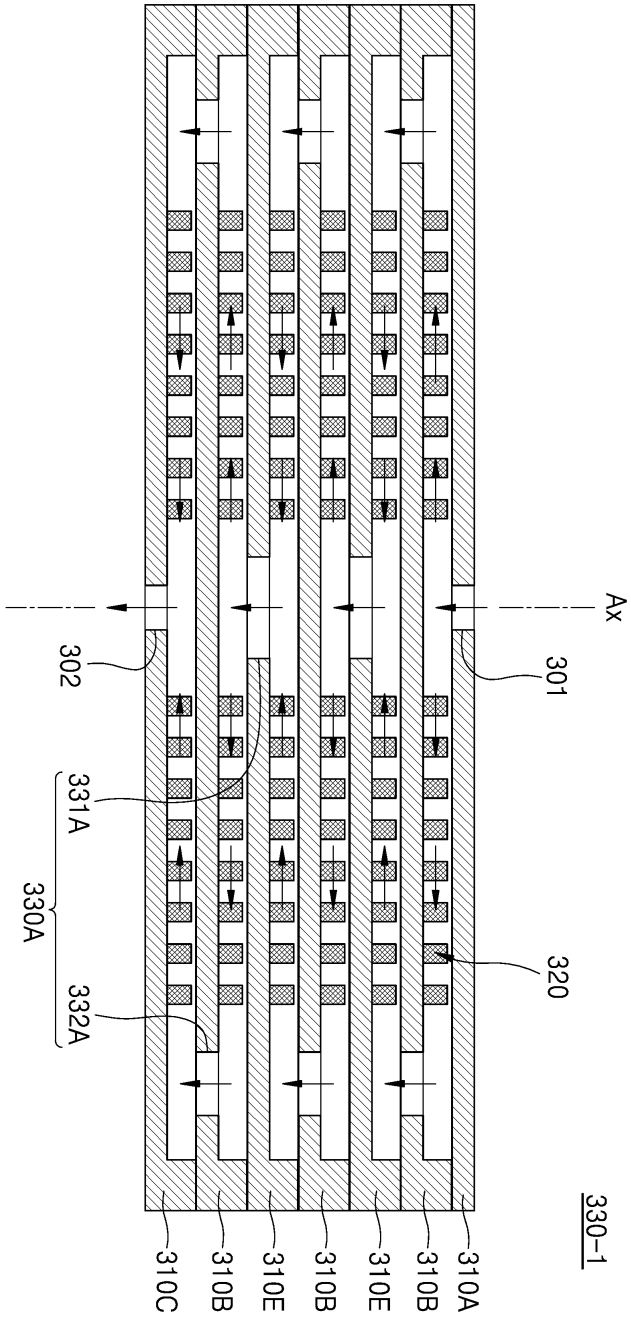
도면10



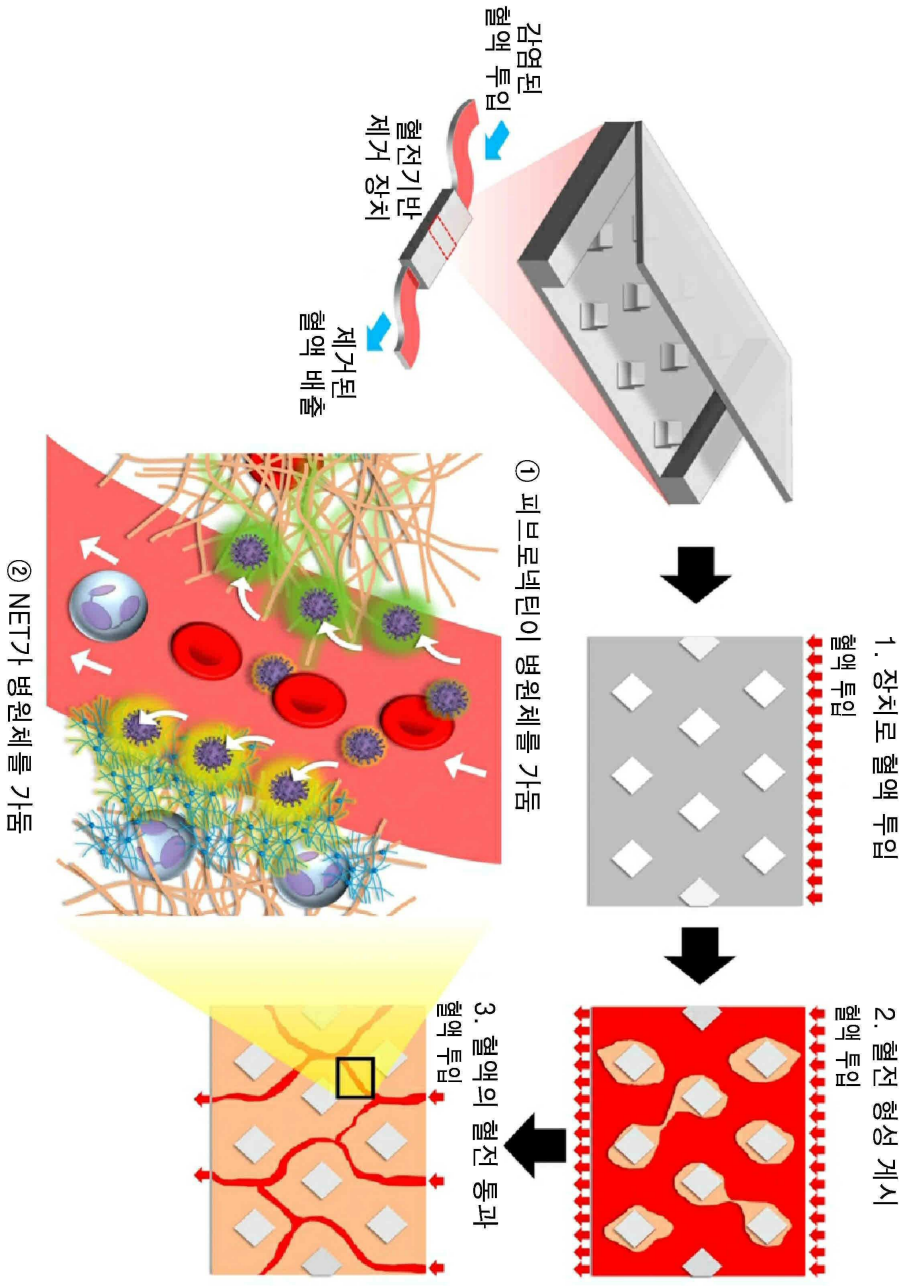
도면11


332
330
331
311
Ax
302
301
320
310C
310B
310D
310D
310D
310D
310D
310A
300

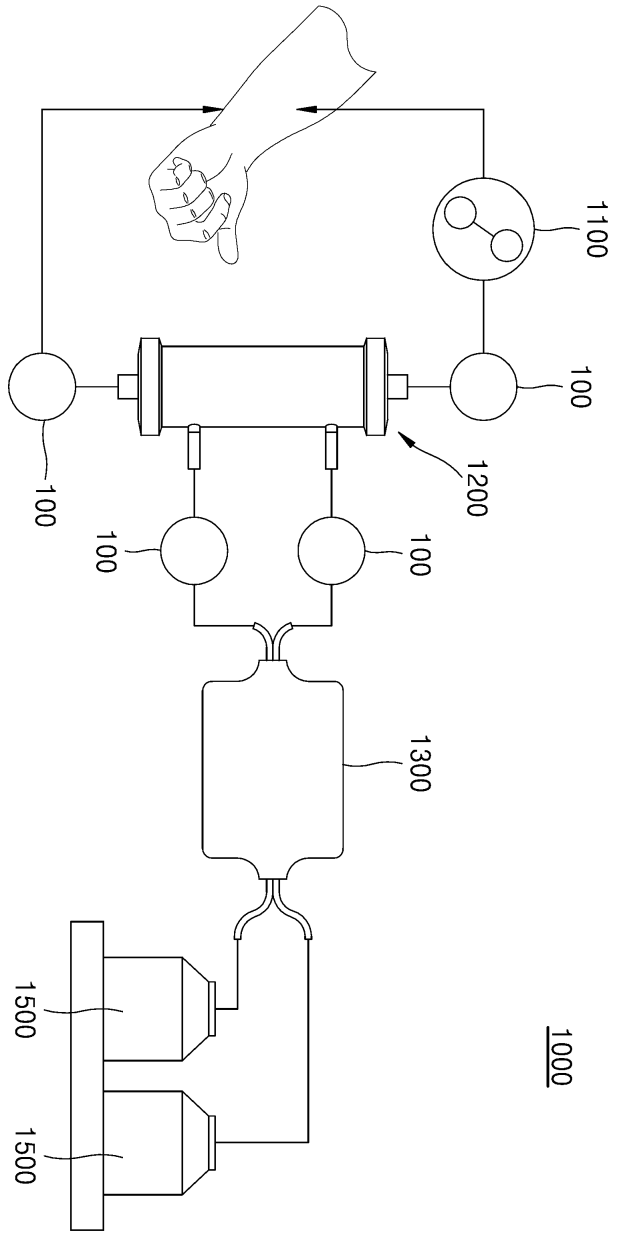
도면12


Ax
302
301
331A
330A
332A
320
330-1
310C
310B
310E
310B
310E
310B
310A

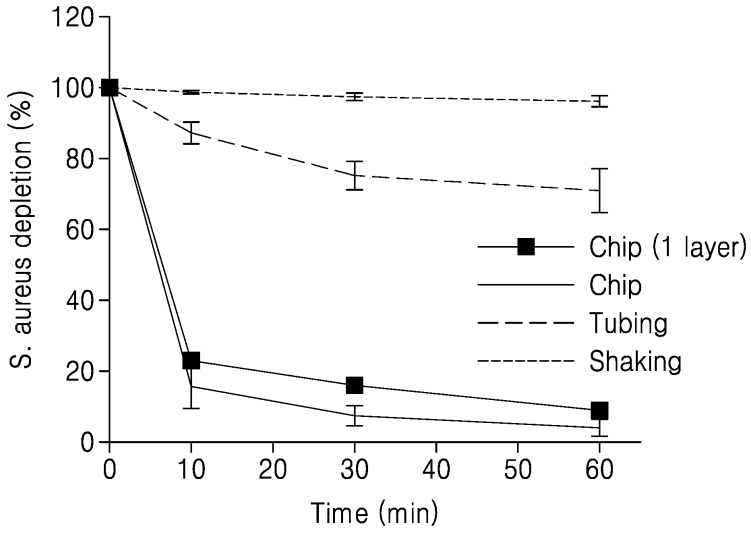
도면13


감염된
혈액 투입
혈전기반
제거 장치
제거된
혈액 배출
① 피브로넥틴이 병원체를 가둠
② NET가 병원체를 가둠
1. 장치로 혈액 투입
혈액 투입
2. 혈전 형성 게시
혈액 투입
3. 혈액의 혈전 통과
혈액 투입

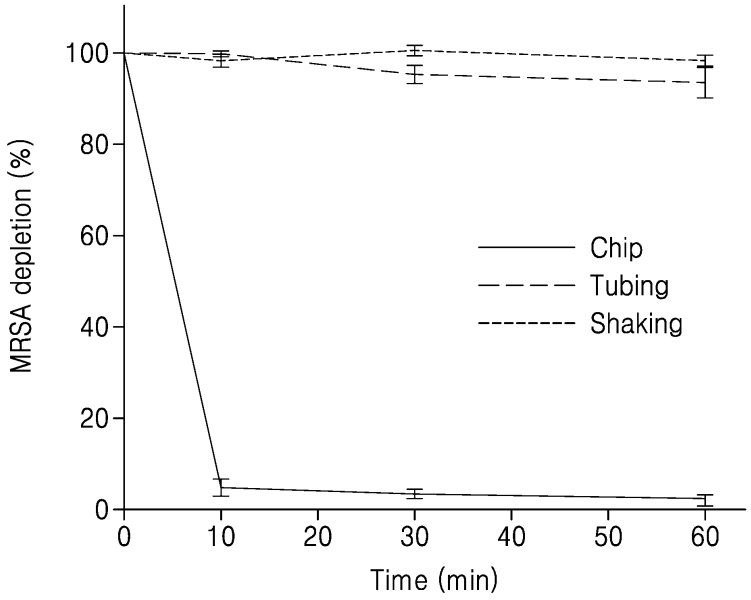
도면14



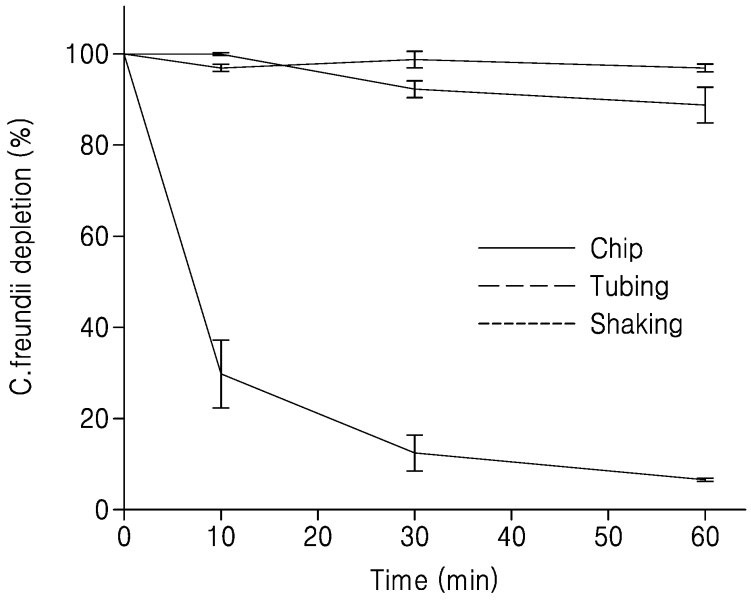
도면15


S. aureus depletion (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Time (min)
Chip (1 layer)
Chip
Tubing
Shaking

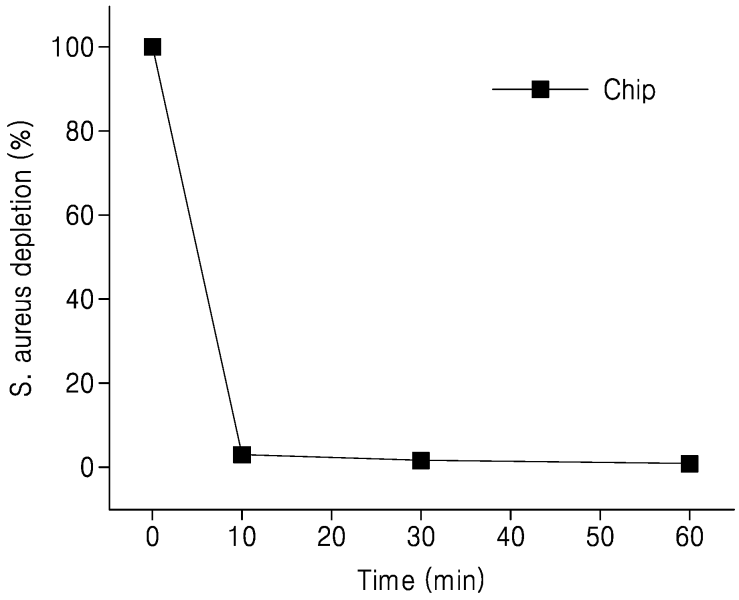
도면16


MRSA depletion (%)
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Time (min)
Chip
Tubing
Shaking

도면17


C.freundii depletion (%)
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Time (min)
Chip
Tubing
Shaking

도면18


S. aureus depletion (%)
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Time (min)
Chip