

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0077666 (43) 공개일자 2017년07월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61J 1/05 (2006.01) A61M 1/34 (2006.01) D04H 13/00 (2006.01)	(71) 출원인 코오롱인더스트리 주식회사 경기도 과천시 코오롱로 11(별양동, 코오롱타워)	
(52) CPC특허분류 A61J 1/05 (2013.01) A61M 1/3486 (2015.01)	(72) 발명자 서혁진 경기도 용인시 기흥구 마북로154번길 30 (마북동) 이민호 경기도 용인시 기흥구 마북로154번길 30 (마북동) 김진일 경기도 용인시 기흥구 마북로154번길 30 (마북동)	
(21) 출원번호 10-2015-0187803	(74) 대리인 특허법인천문	
(22) 출원일자 2015년12월28일 심사청구일자 없음		

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 혈액필터용 부직포, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 혈액필터

(57) 요약

영구적 친수성을 가짐으로써 혈액필터의 여과 성능을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 여과 과정에서 중합체 용출과 같은 위험이 전혀 없는 혈액필터용 부직포, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 혈액필터가 개시된다. 본 발명의 혈액필터용 부직포는, 다수의 섬유들을 포함하되 상기 섬유들의 적어도 일부는 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는다.

(52) CPC특허분류

D04H 13/00 (2013.01)

D10B 2505/04 (2013.01)

D10B 2509/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다수의 섬유들을 포함하되,

상기 섬유들의 적어도 일부는 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 섬유들 각각은 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리부틸렌테레프탈레이트(PBT), 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 혈액필터용 부직포는 물에 대한 접촉각이 70° 이하인 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 혈액필터용 부직포는 물에 대한 접촉각이 55° 이하인 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 혈액필터용 부직포는 물에 대한 접촉각이 20° 이하인 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포.

청구항 6

부직포를 제조하는 단계; 및

상기 부직포에 대하여 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 수행하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 N_2H_2 가스에서 $N_2 : H_2$ 부피비율은 90:10 내지 99:1인 것을 특징으로 하는,

혈액필터용 부직포의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 부직포는 멜트블로운 공정을 통해 PET, PBT, 또는 이들의 혼합물로 형성되는 것을 특징으로 하는,
혈액필터용 부직포의 제조방법.

청구항 9

유입되는 혈액을 전처리하기 위한 전처리 필터; 및

상기 전처리 필터에 의해 전처리된 혈액을 처리하는 메인 필터를 포함하되,

상기 전처리 필터는, 5 내지 30 μm 의 평균섬유직경 및 10 내지 30 μm 의 평균 공경을 갖는 제1 부직포들의 적층체이고,

상기 메인 필터는, 1 내지 3 μm 의 평균섬유직경 및 5 내지 10 μm 의 평균 공경을 갖는 제2 부직포들의 적층체이며,

상기 제1 부직포와 상기 제2 부직포 중 적어도 하나는, N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는 섬유를 포함하는 친수성 부직포인 것을 특징으로 하는,

혈액 필터.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 제1 및 제2 부직포들 각각은, PET, PBT, 또는 이들의 혼합물을 포함하는,

혈액 필터.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 친수성 부직포는 물에 대한 접촉각이 70° 이하인 것을 특징으로 하는,

혈액필터.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 친수성 부직포는 물에 대한 접촉각이 55° 이하인 것을 특징으로 하는,

혈액필터.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 친수성 부직포는 물에 대한 접촉각이 20° 이하인 것을 특징으로 하는,

혈액필터.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 혈액필터용 부직포, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 혈액필터에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는, 영구적 친수성을 가짐으로써 혈액필터의 여과 성능을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 여과 과정에서 중합체 용출과 같은 위험이 전혀 없는 혈액필터용 부직포, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 혈액필터에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 백혈구가 포함된 혈액 또는 적혈구 농축 제제를 수혈받을 경우, 두통, 구토, 오한, 발열, 바이러스 감염, 동종 항원 감각 등 부작용이 발생할 수 있다. 이러한 부작용을 예방하기 위하여 수혈 대상 혈액 내에 존재하는 백혈구를 수혈 전에 제거할 필요가 있다.
- [0003] 혈액으로부터 백혈구를 제거하는 방법들 중에는 혈액을 고속으로 회전시킴으로써 백혈구를 분리하는 원심분리법, 혈액이 필터를 통과하도록 함으로써 백혈구를 필터에 흡착시켜 분리하는 필터법, 및 혈액에 텍스트란을 첨가하여 혼합한 후 분리된 백혈구 층을 흡입하여 제거하는 텍스트란법이 있다. 이 중 백혈구 분리 성능이 우수하고 조작성이 용이하며 비용이 저렴한 필터법이 널리 사용되고 있다.
- [0004] 이러한 혈액 필터는 다양한 요구 조건을 만족해야 한다. 첫째, 혈액 필터는 혈액의 응고를 방지하기 위해 단시간 내에 다량의 혈액을 처리할 수 있어야 한다. 둘째, 혈액 필터는 상술한 부작용을 방지하기 위해 높은 백혈구 제거율을 가져야 한다. 셋째, 혈액 필터는 혈액 중의 다른 유용한 성분, 예를 들어 적혈구를 손상시키지 않고 원활하게 통과시켜야 한다.
- [0005] 본 출원인은 대한민국 등록특허 제1441165호에서 멜트블로운 부직포에 친수성 중합체를 코팅하여 높은 혈액 친화력을 부여함으로써 단위시간당 혈액 처리량이 증가하였을 뿐만 아니라 백혈구 제거 성능과 적혈구 회수율이 향상된 혈액 필터를 소개한 바 있다.
- [0006] 그러나, 친수성 중합체를 부직포에 코팅함으로 인해 야기될 수 있는 문제점들 중 하나는 친수성 중합체의 용출이다. 특히, 체외순환(extracorporeal circulation)의 경우와 같이 대용량의 혈액을 처리하는 경우, 친수성 중합체의 용출 위험이 특히 크기 때문에 환자의 안전을 담보할 수 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 따라서, 본 발명은 위와 같은 관련 기술의 제한 및 단점들에 기인한 문제점들을 방지할 수 있는 혈액필터용 부직포, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 혈액필터에 관한 것이다.
- [0008] 본 발명의 일 측면은 영구적 친수성을 가짐으로써 혈액필터의 여과 성능을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 여과 과정에서 중합체 용출과 같은 위험이 전혀 없는 혈액 필터용 부직포를 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 측면은 영구적 친수성을 가짐으로써 혈액필터의 여과 성능을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 여과 과정에서 중합체 용출과 같은 위험이 전혀 없는 혈액 필터용 부직포를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 측면은 향상된 여과 성능을 가지며 중합체 용출과 같은 위험으로부터 환자의 안전을 담보할 수 있는 혈액필터를 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 특징 및 이점들이 이하에서 기술될 것이고, 부분적으로는 그러한 기술로부터 자명할 것이다. 또는, 본 발명의 실시를 통해 본 발명의 또 다른 특징 및 이점들이 학습되어질 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명의 일 측면으로서, 다수의 섬유들을 포함하되 상기 섬유들의 적어도 일부는 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는 것을 특징으로 하는 혈액필터용 부직포가 제공된다.
- [0013] 상기 섬유들 각각은 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리부틸렌테레프탈레이트(PBT), 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0014] 상기 혈액필터용 부직포는 물에 대한 접촉각이 70° 이하, 바람직하게는 55° 이하, 더욱 바람직하게는 20° 이하일 수 있다.
- [0015] 본 발명의 다른 측면으로서, 다수의 부직포를 제조하는 단계; 및 상기 부직포에 대하여 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 수행하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액필터용 부직포의 제조방법이 제공된다.
- [0016] 상기 N_2H_2 가스에서 $N_2 : H_2$ 부피비율은 90:10 내지 99:1일 수 있다.
- [0017] 상기 부직포는 멜트블로운 공정을 통해 PET, PBT, 또는 이들의 혼합물로 형성될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 측면으로서, 유입되는 혈액을 전처리하기 위한 전처리 필터; 및 상기 전처리 필터에 의해 전

처리된 혈액을 처리하는 메인 필터를 포함하되, 상기 전처리 필터는 5 내지 30 μm 의 평균 섬유직경 및 10 내지 30 μm 의 평균 공경을 갖는 제1 부직포들의 적층체이고, 상기 메인 필터는 1 내지 5 μm 의 평균 섬유직경 및 5 내지 10 μm 의 평균 공경을 갖는 제2 부직포들의 적층체이며, 상기 제1 부직포와 상기 제2 부직포 중 적어도 하나는 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는 섬유를 포함하는 친수성 부직포인 것을 특징으로 하는 혈액필터가 제공된다.

[0019] 상기 제1 및 제2 부직포들 각각은 PET, PBT, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0020] 상기 친수성 부직포는 물에 대한 접촉각이 70° 이하, 바람직하게는 55° 이하, 더욱 바람직하게는 20° 이하일 수 있다.

[0021] 위와 같은 일반적 서술 및 이하의 상세한 설명 모두는 본 발명을 예시하거나 설명하기 위한 것일 뿐으로서, 특허청구범위의 발명에 대한 더욱 자세한 설명을 제공하기 위한 것으로 이해되어야 한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 의하면, 친수성 중합체로 코팅되어 있지 않으면서도 높은 친수성을 나타내는 혈액필터용 부직포가 제공된다.

[0023] 따라서, 본 발명의 혈액필터용 부직포로 제조된 혈액필터는 높은 혈액 친화력을 덕분에 단위시간당 많은 양의 혈액을 처리할 수 있을 뿐만 아니라, 향상된 백혈구 제거 성능과 적혈구 회수율을 나타낸다.

[0024] 또한, 본 발명의 혈액필터용 부직포는 친수성 중합체로 코팅되어 있지 않기 때문에, 중합체 용출과 같은 위험 없이 백혈구를 안전하게 제거할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하에서는 본 발명의 실시예들을 구체적으로 설명한다. 다만, 아래에서 설명되는 실시예들은 본 발명의 명확한 이해를 돕기 위한 예시적 목적으로 제시되는 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0026] 본 발명의 기술적 사상 및 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명의 다양한 변경 및 변형이 가능하다는 점은 당업자에게 자명할 것이다. 따라서, 본 발명은 특허청구범위에 기재된 발명 및 그 균등물의 범위 내에 드는 변경 및 변형을 모두 포함한다.

[0027] 본 발명의 혈액필터용 부직포는 물리적 또는 화학적으로 서로 얹혀 3차원 구조를 갖는 다수의 섬유들을 포함하고, 상기 섬유들이 분산되어 다수의 공극들(pores)을 형성한다. 3차원 구조의 단섬유들로 이루어진 부직포는 그 표면적이 넓기 때문에 우수한 여과 효율을 갖는다는 이점이 있다.

[0028] 상기 섬유는 멜트블로운 섬유 또는 스펠본드 섬유, 바람직하게는 멜트블로운 섬유일 수 있다.

[0029] 상기 섬유들은 셀룰로오스와 같은 천연섬유 또는 열가소성 섬유일 수 있다. 다만, 천연섬유로 제조된 부직포는 혈액과의 친화력이 우수한 반면, 그 제조 비용이 높고 물성이 균일하지 못하며 강도가 낮은 문제가 있다. 따라서, 본 발명의 부직포는 스펠본드 공정, 멜트블로운 공정 등과 같은 용융 방사법을 통해 제조됨으로써 비교적 균일한 물성을 구현할 수 있으며 제조비용이 상대적으로 저렴한 열가소성 섬유로 제조되는 것이 바람직하다.

[0030] 특히, 상기 섬유들 각각은 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리부틸렌테레프탈레이트(PBT), 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

[0031] PET는 비교적 우수한 강성(stiffness) 및 내후성(atmosphere corrosion resistance)을 갖고, 결정화 속도(crystallization rate)가 높지 않아 방사 제어를 용이하게 하고 균일한 방사를 가능하게 한다는 장점을 갖는다. 이러한 PET의 장점은 부직포의 평균 공경, 평균 섬유직경 등에 대한 엄격한 제어를 요구하는 혈액필터용 부직포의 제조에 있어 필수적이다.

[0032] 상대적으로 높은 결정화 속도를 갖는 PBT로 제조된 부직포는 PET 부직포에 비해 우수한 열적 치수안정성을 갖기 때문에, 혈액필터의 고온의 멸균 공정 중에 부직포의 평균 공경, 평균 섬유직경 등의 변화가 거의 없다는 장점이 있다.

[0033] PET와 PBT의 혼합물로 부직포를 제조함으로써, 상대적으로 낮은 결정화 속도 덕분에 평균 공경, 평균 섬유직경 등에 대한 제어를 용이하게 하는 PET의 장점과 상대적으로 높은 결정화 속도 덕분에 우수한 열적 치수안정성을

보장하는 PBT의 장점을 모두 활용할 수도 있다.

- [0034] 요약하면, 본 발명의 부직포는 멜트블로운 공정 또는 스펀본딩 공정을 통해, 바람직하게는 멜트블로운 공정을 통해 PET, PBT, 또는 이들의 혼합물로 형성될 수 있다.
- [0035] 한편, 혈액필터용 부직포의 혈액과의 친화력이 너무 약할 경우 혈액 처리 시간이 너무 오래 걸려 실용적이지 못하고, 반면 혈액과의 친화력이 너무 강할 경우 백혈구뿐만 아니라 적혈구 및 혈소판도 흡착하여 제거하게 된다. 따라서, 혈액필터용 부직포는 63 내지 120 dyne/cm, 바람직하게는 80 내지 110 dyne/cm의 임계습윤표면장력 (Critical Wetting Surface Tension: CWST)을 갖는 것이 바람직하다.
- [0036] 상기 CWST는, 표면 장력이 2 내지 4 dyne/cm(mN/m) 내에서 변하는 일련의 액체를 방울의 형태로 시료 표면에 떨어뜨린 후 각각의 액체 방울을 관찰하여 흡수되는 방울과 흡수되지 않은 방울을 측정함으로써 구할 수 있다. dyne/cm의 단위를 사용하는 CWST는 흡수된 액체의 표면 장력과 흡수되지 않은 액체의 표면 장력과의 평균치로서 규정된다. 부직포의 CWST 보다 더 낮은 표면 장력을 갖는 액체는 부직포 웹에 접촉시 자발적으로 부직포를 적시게 된다. 예를 들어, 표면 장력이 72 dyne/cm인 물보다 더 낮은 CWST를 갖는 부직포는 물과 접촉시 적셔지지 않는다. 따라서, 부직포의 CWST는 친수성의 척도로서 여겨질 수 있고, 상기 CWST가 높을수록 부직포의 친수성도 높아진다.
- [0037] 만일 부직포의 CWST가 63 미만일 경우 혈액과의 친화력이 너무 떨어져 혈액 처리 시간이 너무 오래 걸림에 따라 혈액이 응고될 수 있고 혈액이 부직포 웹의 공극을 통과할 때 적혈구와 섬유와의 충돌이 증가함으로써 적혈구의 손상 정도를 나타내는 LDH(Lactate Dehydrogenase) 수치가 상승하고, 그 결과 적혈구 수명이 급격히 단축될 수 있다. 반면 부직포의 CWST가 120을 초과할 경우 적혈구 및 혈소판을 흡착함에 따라 업계에서 요구되는 수준의 성능을 갖는 혈액 체제를 얻을 수 없다.
- [0038] 그러나, PET, PBT 또는 이들의 혼합물로 제조된 부직포는 비교적 낮은 친수성을 갖기 때문에 상기 범위의 CWST를 나타낼 수 없다. 따라서, CWST를 상기 범위로 증가시키기 위한 별도의 조치가 요구된다.
- [0039] 이와 같은 조치로서, 친수성 중합체를 포함하는 혈액 친화제로 상기 부직포를 처리함으로써 상기 부직포 표면 (더욱 정확히는, 상기 부직포를 구성하는 섬유 표면) 상에 친수성 중합체 코팅층을 형성할 수 있다. 그러나, 전술한 바와 같이, 친수성 중합체를 부직포에 코팅할 경우, 친수성 중합체의 용출 문제가 야기될 수 있다. 특히, 체외순환과 같이 대용량의 혈액을 처리할 때 이와 같은 친수성 중합체의 용출 위험이 더욱 커져 환자의 안전을 담보할 수 없다.
- [0040] 본 발명에 의하면, 상기 부직포에 대하여 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 수행함으로써, 친수성 중합체의 용출과 같은 환자의 안전을 위협하는 문제를 발생시키지 않으면서도 PET, PBT 또는 이들의 혼합물로 제조된 부직포의 CWST를 63 내지 120 dyne/cm의 범위로 끌어올릴 수 있다. 즉, 본 발명에 의하면, 상기 부직포를 구성하는 섬유들의 적어도 일부는 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는다.
- [0041] 친수성 중합체를 포함한 혈액 친화제를 코팅하는 대신에, N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 수행하는 경우에도 63 내지 120 dyne/cm의 CWST를 만족시키는 높은 친수성의 혈액필터용 부직포가 제공될 수 있음을 실험을 통해 밝혀내었다.
- [0042] 혈액필터용 부직포의 친수성은 물에 대한 접촉각을 측정함으로써 평가될 수 있다. 일반적인 PET/PBT 부직포는 72 dyne/cm의 표면장력을 갖는 물에 대한 접촉각이 80° 를 초과하지만(즉, 소수성이지만), N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리된 본 발명의 부직포는 물에 대한 접촉각이 70° 이하, 바람직하게는 55° 이하이다.
- [0043] 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 진공플라즈마 처리에서 이용되는 N_2H_2 가스의 $N_2 : H_2$ 부피비율은 90:10 내지 99:1이다. 이 범위의 $N_2 : H_2$ 부피비율을 갖는 N_2H_2 가스로 부직포를 진공플라즈마 처리함으로써, 물에 대한 접촉각이 심지어 20° 이하인 혈액필터용 부직포가 제조될 수 있다.
- [0044] 물투출 공정을 통해 부직포가 진공플라즈마 챔버를 통과하는 속도는 1 내지 10 m/min일 수 있고, 상기 챔버를 채우는 N_2H_2 가스의 총량은 2000 내지 4900 sccm일 수 있으며, 플라즈마 발생을 위하여 가해지는 RF 전력은 750 내지 1200 watt일 수 있다. 상기 챔버 내 N_2H_2 가스 총량이 클수록 더 큰 RF 전력을 가하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0045] 따라서, 본 발명의 혈액필터용 부직포로 제조되는 혈액필터는 높은 혈액 친화력을 덕분에 단위시간당 많은 양의

혈액을 처리할 수 있을 뿐만 아니라, 향상된 백혈구 제거 성능과 적혈구 회수율을 나타낼 수 있다. 또한, 본 발명의 혈액필터용 부직포는 친수성 중합체로 코팅되어 있지 않기 때문에, 중합체 용출과 같은 위험 없이 백혈구를 안전하게 제거할 수 있다.

- [0046] 이하에서는, 본 발명의 일 실시예에 따른 혈액필터를 구체적으로 설명한다.
- [0047] 본 발명의 혈액 필터는 전처리 필터 및 메인 필터를 포함한다.
- [0048] 상기 전처리 필터는 제1 부직포들의 적층체이고, 혈액의 운송 및 보관 중에 발생할 수 있는 혈구의 응집에 의한 거대입자(macroaggregate)를 혈액 필터로 유입되는 혈액으로부터 제거하기 위한 전처리를 수행한다.
- [0049] 상기 메인 필터는 제2 부직포들의 적층체이고, 상기 전처리 필터에 의해 거대입자들이 제거된 혈액으로부터 백혈구를 제거한다.
- [0050] PET, PBT, 또는 이들의 혼합물로 형성된 연속 또는 불연속 섬유들이 서로 얽혀 3차원의 망상 구조를 이루고 있는 상기 제1 및 제2 부직포들은 용융 방사법, 바람직하게는 멜트블로운 공법에 의해 제조될 수 있다. 작은 섬유 직경 덕분에 상기 제1 및 제2 부직포들은 넓은 표면적을 갖고 우수한 여과 효율을 나타낼 수 있다.
- [0051] 전처리 필터용 상기 제1 부직포는 5 내지 30 μm 의 평균섬유직경 및 10 내지 30 μm 의 평균 공경을 갖는다.
- [0052] 상기 제1 부직포의 평균섬유직경이 5 μm 미만이면, 섬유의 강도가 약하고 유연하여 혈액의 자유낙하에 의한 여과 시 부직포가 압착되고, 인접한 섬유들 간의 간격이 좁아져 압력손실이 증가되어, 여과시간을 급격히 증가시키는 문제점이 발생한다. 반면, 상기 제1 부직포의 평균섬유직경이 30 μm 를 초과할 경우에는 여과를 위해 충전된 섬유의 표면적이 감소하여 혈구와의 접촉 기회가 줄어들기 때문에 효과적으로 혈구를 여과하기 곤란하다.
- [0053] 상기 제1 부직포의 평균 공경이 10 μm 미만이면 백혈구를 포함한 거대입자가 통과할 수 없기 때문에 상기 제1 부직포에 혈구가 과도하게 포집되어 여과 수명이 단축되는 문제점이 발생한다. 반면, 상기 제1 부직포의 평균 공경이 30 μm 를 초과할 경우에는 백혈구를 포함한 거대입자의 선택적 여과가 이루어지지 않은 상태로 제2 부직포까지 직접 도달되기 때문에 제2 부직포의 수명이 단축되어 여과 시간이 무한적으로 증가되는 문제점이 발생한다.
- [0054] 상술한 바와 같이, 상기 제1 부직포는 멜트블로운 공법을 통해 제조될 수 있다. 즉, 상기 제1 부직포는, PET, PBT 또는 이들의 혼합물을 용융시켜 제1 도프(dope)를 준비하고, 상기 제1 도프를 제1 다이(die)를 통해 방사하여 제1 섬유를 형성하며, 상기 제1 섬유를 제1 콜렉터 상에 포집함으로써 제조될 수 있다. 이때, 상기 제1 다이로부터 상기 제1 콜렉터까지의 거리(die to collector distance: DCD)는 200mm 이상일 수 있다.
- [0055] 상기 제1 도프 방사 단계는, 상기 제1 도프를 상기 제1 다이의 노즐을 통해 토출하는 단계, 및 상기 노즐을 통해 토출되기 직전에 상기 제2 도프에 고온고압의 에어를 분사하는 단계를 포함할 수 있다. 이때, 상기 노즐과 상기 에어의 각도는 30 내지 120° 일 수 있으며, 평균섬유직경 및 평균 공경을 균일하게 조절하기 위해서, 상기 노즐과 상기 에어의 각도는 45 내지 60° 인 것이 바람직할 수 있다.
- [0056] 본 발명에 의하면, 상기 제2 부직포는 1 내지 3 μm 의 평균섬유직경 및 5 내지 10 μm 의 평균 공경을 갖는다.
- [0057] 상기 메인 필터를 구성하는 제2 부직포의 평균섬유직경이 1 μm 미만이면 혈액을 여과할 때 압력 손실이 높아지고, 섬유의 약한 강력으로 인해 섬유 절단 및 모우 발생이 유발될 수 있으며, 이렇게 절단된 섬유가 혈액에 포함되게 됨으로써 수혈 부작용이 야기될 수 있다. 반면, 상기 제2 부직포의 평균섬유직경이 3 μm 를 초과할 경우에는, 섬유들이 백혈구와 접촉할 확률이 낮아지기 때문에 백혈구 제거율이 저하될 수 있다.
- [0058] 상기 제2 부직포의 평균 공경이 5 μm 미만이면 6 내지 8 μm 의 크기를 갖는 적혈구가 메인 필터를 원활하게 통과하지 못할 뿐만 아니라 압력 손실이 높아져 혈액 처리 속도가 현저히 떨어지고, 심지어는 막힘 현상(clogging)이 유발될 수 있다. 반면, 상기 제2 부직포의 평균 공경이 10 μm 를 초과할 경우에는, 12 내지 25 μm 의 크기를 갖는 백혈구가 메인 필터를 용이하게 통과함으로써 혈액 필터의 백혈구 제거율이 낮아질 수 있다.
- [0059] 또한, 상기 제2 부직포는 10 내지 30 μm , 바람직하게는 10 내지 15 μm 의 최대 공경을 가짐으로써 백혈구만을 선택적으로 흡착시키고 적혈구 및 혈소판은 그대로 통과시킬 수 있다.
- [0060] 또한, 본 발명에 의하면, 상기 제2 부직포는 30% 이상, 바람직하게는 45% 이상의 평균 공경 분포율을 갖는다. "평균 공경 분포율"은 PMI사의 Capillary Flow Porometer(제품명: CFP-1100-AEL)로 측정된 공경 분포 (pore size distribution) 그래프에서 평균 공경이 속하는 구간의 분포율로서, 부직포의 기공들이 얼마나 균일한 공경을 갖는지를 나타낸다.

- [0061] 상기 제2 부직포가 30% 이상의 평균 공경 분포율을 가짐으로써 우수한 백혈구 제거 성능이 담보되면서도 상기 혈액 필터의 타겟 혈액 처리량에 대한 상기 메인 필터의 충전밀도가 최소화될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 혈액 필터의 타겟 혈액 처리량에 대한 상기 메인 필터의 충전밀도는 1 내지 3 g/100ml, 바람직하게는 1 내지 2 g/100ml이다.
- [0062] 상술한 바와 같이, 상기 제2 부직포는 멜트블로운 공법을 통해 제조될 수 있다. 즉, 상기 제2 부직포는, PET, PBT 또는 이들의 혼합물을 용융시켜 제2 도프를 준비하고, 상기 제2 도프를 제2 다이를 통해 방사하여 제2 섬유를 형성하며, 상기 제2 섬유를 제2 콜렉터 상에 포집함으로써 제조될 있다. 이때, 상기 제2 다이로부터 상기 제2 콜렉터까지의 거리(DCD)는 60mm 이하일 수 있다.
- [0063] 상기 제2 도프 방사 단계는, 상기 제2 도프를 상기 제2 다이의 노즐을 통해 토출하는 단계, 및 상기 노즐을 통해 토출되기 직전에 상기 제2 도프에 고온고압의 에어를 분사하는 단계를 포함할 수 있다. 이때, 상기 노즐과 상기 에어의 각도는 45° 내지 60° 일 수 있다.
- [0064] 이하에서는, 상기 제1 및 제2 도프의 방사 단계에 대하여 더욱 구체적으로 설명한다.
- [0065] 상술한 바와 같이, 상기 도프들의 방사 단계는 도프를 다이의 노즐을 통해 토출하는 단계, 및 상기 노즐을 통해 토출되기 직전에 상기 도프에 고온고압의 에어를 분사하는 단계를 포함한다.
- [0066] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 방사 단계는 240 내지 300 °C, 바람직하게는 245 내지 260 °C에서 수행되고, 상기 고온고압의 에어는 0.7 내지 2 kgf/cm², 바람직하게는 0.8 내지 1.5 kgf/cm²의 압력을 갖는다.
- [0067] 상기 방사 온도가 240 °C 미만일 경우 방사 온도가 너무 낮아 섬유들이 충분히 연신되지 못하고, 낮은 평균섬유직경을 갖는 부직포를 얻을 수 없고, 콜렉터 상에서 포집되는 섬유들 간의 결합력이 약해져 요구되는 필터 성능을 만족시키기 어렵다. 반면, 상기 방사 온도가 300°C를 초과할 경우 과도한 온도로 인해 콜렉터 상에서 포집된 섬유들 간의 결합력이 너무 강해지고 이에 따라 적정 공경을 갖는 공극을 형성할 수 없고 종이와 같은 질감이 발생할 수 있어 후공정이 원활하게 진행되지 못할 수 있다.
- [0068] 240 내지 300°C의 범위 내에서 방사 온도가 증가할수록 섬유들이 더 잘 연신되어 부직포의 평균섬유직경이 작아진다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에 의하면, 메인 필터를 위한 제2 부직포 제조 시에 적용되는 방사 온도가 전처리 필터를 위한 제1 부직포 제조 시에 적용되는 방사 온도보다 높게 설정될 수 있다.
- [0069] 한편, 상기 에어의 압력이 0.7 kgf/cm² 미만일 경우 섬유가 충분히 연신되지 못함에 따라 낮은 평균섬유직경을 갖는 부직포를 얻을 수 없고, 반면 상기 압축기체의 압력이 2 kgf/cm²를 초과할 경우 섬유들이 날리는 현상이 발생할 수 있고, 과도한 모우 발생으로 인해 혈액 필터 제조에 적합한 부직포가 제조될 수 없다.
- [0070] 0.7 내지 2 kgf/cm² 범위 내에서 상기 에어의 압력이 증가할수록 섬유들이 더 잘 연신되어 부직포의 평균섬유직경이 작아진다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에 의하면, 메인 필터를 위한 제2 부직포 제조 시에 적용되는 에어의 압력이 전처리 필터를 위한 제1 부직포 제조 시에 적용되는 에어의 압력보다 높게 설정된다.
- [0071] 일반적으로, DCD가 증가할수록 고온고압의 에어와 방사된 섬유의 이동거리가 길어져 섬유의 적층 균제도가 감소하여 평균 공경의 불균일성이 증가하는 경향이 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에 의하면, 전처리 필터를 위한 제1 부직포 제조 시에 적용되는 DCD는 200mm 이상인 반면, 메인 필터를 위한 제2 부직포 제조 시에 적용되는 DCD는 60mm 이하이다.
- [0072] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 방사 단계에서 도프를 분출하는 노즐과 고온고압의 에어 사이의 각도는 45° 내지 60° 로 설정된다.
- [0073] 상기 각도가 45° 미만일 경우에는 노즐의 각도가 예리해져 노즐 부착 및 탈착시 충격에 의한 훼손이 심해져 양산 및 관리가 어렵고, 방사된 부직포의 섬유가 한 방향으로만 배향되어 평균 공경 제어가 어려우며, 여과 시 압력이 증가되어 여과 시간이 증가되는 문제점이 발생한다. 반면, 상기 각도가 60° 를 초과할 경우에는 노즐에서 방사된 섬유와 고온고압의 에어가 와류(turbulence)를 형성하여 평균 공경의 제어에 심각한 문제점이 발생한다.
- [0074] 한편, 상기 방사 온도, 에어 압력, DCD, 및 노즐과 에어 사이의 각도 등을 적절히 조절함으로써 제1 및 제2 부직포들의 중량 및 평균 두께를 각각 제어할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 전처리 필터를 위한 제1 부직포는 30 내지 70 g/m²의 중량 및 0.15 내지 0.40 mm의 평균 두께를 가지며, 상기 메인 필터를 위한 제2 부직포는 10 내지 40 g/m²의 중량 및 0.08 내지 0.20 mm의 평균 두께를 갖는다.

- [0075] 한편, 상기 제1 및 제2 부직포들의 섬유들은 30CV% 이하의 직경변동계수를 각각 갖는 것이 바람직하다. 상기 직경변동계수는 평균섬유직경에 대한 표준편차의 %비율이다. 30CV% 이하의 직경변동계수는 상기 제1 및 제2 부직포들 전체에 걸쳐 균일한 혈액 흐름을 담보할 수 있고, 그 결과, 우수한 여과 효율 및 여과 성능이 일정하게 발휘될 수 있다.
- [0076] 본 발명에 의하면, 상기 제1 부직포와 상기 제2 부직포 중 적어도 하나는, N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는 섬유를 포함하는 친수성 부직포일 수 있다.
- [0077] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 메인 필터용 제2 부직포가 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리된다. 즉, 상기 제2 부직포를 구성하는 섬유들의 적어도 일부는 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 통해 개질된 표면을 갖는다. 선택적으로, 상기 제1 및 제2 부직포들 모두에 대하여 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 수행할 수도 있다.
- [0078] 전술한 바와 같이, 상기 제2 부직포에 대하여 N_2H_2 가스를 이용한 진공플라즈마 처리를 수행함으로써, 친수성 중합체의 용출과 같은 환자의 안전을 위협하는 문제를 발생시키지 않으면서도 PET, PBT 또는 이들의 혼합물로 제조된 제2 부직포의 CWST를 63 내지 120 dyne/cm의 범위로 끌어올릴 수 있다. 이렇게 친수화 처리된 본 발명의 제2 부직포는 물에 대한 접촉각이 70° 이하, 바람직하게는 55° 이하이다.
- [0079] 바람직하게는, $N_2 : H_2$ 부피비율이 90:10 내지 99:1인 N_2H_2 가스로 진공플라즈마 처리를 수행함으로써, 상기 제2 부직포의 물에 대한 접촉각을 20° 이하로 만들 수 있다.
- [0080] 위와 같이 제조된 제1 부직포들을 적층함으로써 전처리 필터를 완성한다. 상기 혈액 필터의 타겟 혈액 처리량에 대한 상기 전처리 필터의 충전밀도는 0.1 내지 1 g/100ml일 수 있다.
- [0081] N_2H_2 가스로 진공플라즈마 처리된 상기 제2 부직포들을 적층함으로써 메인 필터를 완성한다. 상기 혈액 필터의 타겟 혈액 처리량에 대한 상기 메인 필터의 충전밀도는 1 내지 3 g/100ml일 수 있다.
- [0082] 위와 같이 제조된 전처리 필터 및 메인 필터를 케이스 내에 장착한 후 혈액 누출을 방지하기 위하여 초음파용착기를 이용하여 밀봉함으로써 본 발명의 혈액 필터를 완성한다.
- [0083] 선택적으로, 상기 혈액 필터는 100 내지 $120^\circ C$ 의 온도 및 1 내지 1.2 kgf/cm^2 의 압력 하에서 20분 내지 1시간 동안 멸균처리될 수 있다.
- [0084] 본 발명의 실시예들의 혈액 필터는 우수한 백혈구 제거율 및 적혈구 회수율을 갖는다. 특히, 본 발명의 혈액 필터는 높은 여과 속도로 혈액을 처리할 수 있다. 따라서, 본 발명의 혈액 필터는 우수한 백혈구 제거율과 적혈구 회수율이 요구되는 수혈 및 헌혈 시 혈액 정화 장치로서 이용할 수 있다.
- [0086] 이하, 실시예들 및 비교예들을 통해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 다만, 하기의 실시예들은 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐으로 이것에 의해 본 발명의 권리범위가 제한되어서는 안 된다.
- [0087] 실험예 1: 부직포의 평균섬유직경(μm) 측정
- [0088] 전자주사현미경(Scanning Electron Microscope) 및 이미지 분석기(Image-Pro Plus의 소프트웨어에 JVC Digital Camera KY-F70B를 사용)를 이용하여 부직포의 평균섬유직경을 구하였다. 이때, 20개의 시료들에 대하여 측정이 수행되었다.
- [0089] 실험예 2: 부직포의 평균 공경(μm) 측정
- [0090] 부직포의 평균 공경(μm) 및 평균 공경 분포율(%)은 ASTM F 316-03의 기준에 따라 Capillary Flow Porometer(PMI, CFL-1100-AE)를 이용하여 측정하였다. 구체적으로는 표면장력이 15.9 dyne/cm 인 Galwick 용액으로 지름 1 inch의 원형 시편을 충분히 적신 후 상기 장비에 투입하였다. 이때, 10개의 시료들에 대하여 측정이 수행되었다.
- [0091] 실시예 1
- [0092] 0.52의 고유점도 및 $224^\circ C$ 의 용점을 갖는 폴리부틸렌테레프탈레이트를 $250^\circ C$ 에서 용융시켜 방사액을 제조한 후

통상적인 멜트블로운 부직포 제조장치를 이용하여 공정조건들을 달리하면서 전처리 필터용 제1 부직포 및 메인 필터용 제2 부직포를 각각 제조하였다.

[0093] 구체적으로, 0.7 kgf/cm^2 의 에어 압력 및 250 mm의 DCD 조건 하에서 도프 토출량 및 에어 온도를 조절하여 $11\mu\text{m}$ 의 평균섬유직경, $24.1\mu\text{m}$ 의 평균 공경, 35g/m^2 의 단위면적당 중량 및 0.31mm의 평균 두께를 갖는 제1 부직포를 제조하였다.

[0094] 또한, 1.2 kgf/cm^2 의 에어 압력, 50 mm의 DCD, 및 60° 의 노즐과 에어 사이의 각도 조건들 하에서 도프 토출량 및 에어 온도를 조절하여 $1.3\mu\text{m}$ 의 평균섬유직경, $7.95\mu\text{m}$ 의 평균 공경, 25g/m^2 의 단위면적당 중량 및 0.14mm의 평균 두께를 갖는 제2 부직포를 제조하였다.

[0095] 이어서, 상기 제2 부직포에 대하여 $\text{N}_2 : \text{H}_2$ 부피비율이 95:5인 N_2H_2 가스로 진공플라즈마 처리를 수행함으로써 상기 제2 부직포가 친수성이 되도록 하였다. 이때, 롤투를 공정을 통해 부직포가 진공플라즈마 챔버를 통과하는 속도는 5 m/min 이었고, 상기 챔버를 채우는 N_2H_2 가스의 총량은 4900 sccm 이었으며, 플라즈마 발생을 위하여 가해지는 RF 전력은 1200 watt 이었다.

[0096] 이어서, 제1 및 제2 부직포들을 여과 면적이 32cm^2 이 되도록 절단하였다.

[0097] 절단된 제1 부직포들을 적층하여 1.716g 의 전처리 필터를 만들고, 절단된 제2 부직포들을 적층하여 5.412g 의 메인 필터를 만든 후, 상기 전처리 필터 및 메인 필터를 폴리카보네이트 재질의 케이스 내에 장착한 후 초음파용 착기를 이용하여 밀봉함으로써 330 ml 의 타겟 혈액 처리량을 갖는 혈액 필터를 제조하였다.

[0098] 이어서, 상기 혈액 필터를 115°C 의 온도 및 1.15 kgf/cm^2 의 압력 하에서 30분 동안 멸균처리함으로써 혈액 필터를 완성하였다.

[0099] 실시예 2

[0100] 상기 제2 부직포에 대하여 $\text{N}_2 : \text{H}_2$ 부피비율이 90:10인 N_2H_2 가스로 진공플라즈마 처리를 수행 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 혈액 필터를 완성하였다.

[0101] 실시예 3

[0102] 상기 제2 부직포에 대하여 $\text{N}_2 : \text{H}_2$ 부피비율이 99:1인 N_2H_2 가스로 진공플라즈마 처리를 수행 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 혈액 필터를 완성하였다.

[0103] 실시예 4

[0104] 상기 제2 부직포에 대하여 $\text{N}_2 : \text{H}_2$ 부피비율이 50:50인 N_2H_2 가스로 진공플라즈마 처리를 수행 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 혈액 필터를 완성하였다.

[0105] 비교예 1

[0106] 상기 제2 부직포에 대하여 O_2 가스로 진공플라즈마 처리를 수행 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 혈액 필터를 완성하였다.

[0107] 비교예 2

[0108] 상기 제2 부직포에 대하여 Ar 가스로 진공플라즈마 처리를 수행 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 혈액 필터를 완성하였다.

[0109] 비교예 3

[0110] 상기 제2 부직포에 대한 진공플라즈마 처리를 생략하였다는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 혈액 필터를 완성하였다.

[0112] 위 실시예들 및 비교예들의 제2 부직포의 물에 대한 접촉각, 및 위 실시예들 및 비교예들의 혈액 필터들의 여과

시간, 적혈구 회수율, 잔여 백혈구, 및 여과 성능을 다음의 방법들을 이용하여 각각 측정하였다.

*** 제2 부직포의 물에 대한 접촉각(°)**

제2 부직포의 표면 상에 물방울을 떨어뜨린 후, 접촉각 측정기(KRUSS社의 DSA100)로 상기 제2 부직포의 물에 대한 접촉각을 측정하였다.

*** 여과 시간(분)**

상기 혈액 필터들이 SAG-M(90ml)을 포함한 310 내지 350ml의 적혈구 혈액제제(평균 330ml)를 여과하는데 걸린 시간을 각각 측정하였다.

*** 적혈구 회수율(%)**

혈액 필터를 2m의 높이를 갖는 스탠드에 설치하여 전혈이 통과되는 튜브에 직접 연결하여 혈액을 여과한 후, 여과 전후의 혈액을 15cc 채취하여 자동화 혈구 계측 장치(Multicolor Flow Cytometric Method)를 사용하여 아래 표 1의 조건에서 혈구의 수량을 정량적으로 측정하여 적혈구 회수율을 얻었으며, 구체적인 계산방법은 아래의 식 1과 같다.

$$\text{* 식1: 적혈구회수율(\%)} = \frac{\text{여과후혈액용량} \times \text{여과후Hct\%}}{\text{여과전혈액용량} \times \text{여과전Hct\%}}$$

표 1

구분	Auto CBC Reference
RBC Counter	3.80~6.5 M/ μ l
WBC Counter	4.0~11.0 K/ μ l
WBC differential counter	Lym-: 20~45%, Neutro-: 40~75%
Hemoglobin(Hb)	11.5~18 g/dL
Hematocrit(Hct)	37.0~50.0 %
Platelet	150~400 K/ μ l

*** 여과 후 잔여 백혈구(1×10^6 /unit)**

Bead-based flow cytometry법의 하나인 LeucoCOUNT Kit를 사용하여 잔여 백혈구 수를 측정하였다. 혈액 100 μ l를 정해진 수의 bead가 들어있는 TruCOUNT tube에 첨가한 후, RNase, detergent 및 propidium iodide(PI)가 들어있는 LeucoCOUNT reagent 400 μ l를 TruCOUNT tube에 넣어 실온 암실에서 5분간 반응시켰다. FACS(BD bioscience, San Jose, CA, USA)를 이용하여 bead의 개수(R1)와 백혈구의 개수(R2)를 각각 측정한 후 아래의 식 2에 의해 여과 후의 잔여 백혈구를 계산하였다.

$$\text{* 식2: 잔여백혈구}(1 \times 10^6/\text{Unit}) = \frac{\text{백혈구개수(R2)}}{\text{Bead개수(R1)}} \times \frac{\text{총 Bead개수}}{\text{혈액량}}$$

*** 여과 성능**

위 방법들에 의해 측정된 요소들을 모두 고려하여 혈액필터의 여과 성능을 4등급(◎ : 매우 양호, ○ : 양호, △ : 보통, × : 불량)으로 평가하였다.

위와 같은 방법들에 의해 각각 측정된, 실시예들 및 비교예들의 제2 부직포의 물에 대한 접촉각, 및 위 실시예들 및 비교예들의 혈액 필터들의 여과 시간, 적혈구 회수율, 잔여 백혈구, 및 여과 성능을 아래의 표 2에 나타내었다.

표 2

	진공플라즈마 조건			접촉각 (°)	여과 시간 (분)	적혈구 회수율 (%)	잔여 백혈구 ($1 \times 10^6/\text{unit}$)	여과 성능
	가스1	가스2	가스1 : 가스2					
실시예1	N ₂	H ₂	95 : 5	8.1	9.7	92.7	0	◎
실시예2	N ₂	H ₂	90 : 10	12.3	10.5	90.2	0.03	◎
실시예3	N ₂	H ₂	99 : 1	17.4	12.6	89.4	0.07	◎
실시예4	N ₂	H ₂	50 : 50	54.1	30.3	84.5	0.61	△
비교예1	O ₂	-	100 : 0	76.8	≥60	68.3	0.83	△
비교예2	Ar	-	100 : 0	80.1	≥60	66.4	0.87	△
비교예3	-	-	-	88.8	≥120	59.1	2.13	×

[0130] 위 표 2로부터 알 수 있는 바와 같이, 진공플라즈마 처리를 수행하지 않은 부직포의 경우(비교예 3)에는 물에 대한 접촉각이 80°를 초과할 정도로 소수성을 띄었고, 이러한 부직포로 형성된 혈액필터는 그 여과성능이 불량하였다.

[0131] 이에 반해, N₂H₂ 가스로 진공플라즈마 처리된 실시예 1 내지 4의 부직포의 경우에는 물에 대한 접촉각이 55° 미만인 친수성 부직포로 변환되었음을 알 수 있다.

[0132] 특히, N₂: H₂ 부피비율이 90:10 내지 99:1인 실시예 1 내지 3의 경우에는 물에 대한 접촉각이 20°를 미만일 정도로 강한 친수성을 띄었고, 그 결과, 혈액 필터는 99.9% 이상의 우수한 백혈구 제거율 및 85% 이상의 우수한 적혈구 회수율을 가지며, 여과 시간이 15분 미만일 정도로 높은 혈액 처리 속도를 나타내었다.