(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0091362
(43) 공개일자 2020년07월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 1/36 (2006.01) *A61M 1/34* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 1/3687 (2013.01)
A61M 1/3486 (2015.01)
(21) 출원번호 10-2020-0008824
(22) 출원일자 2020년01월22일
심사청구일자 2020년01월22일
(30) 우선권주장
1020190008340 2019년01월22일 대한민국(KR)

(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

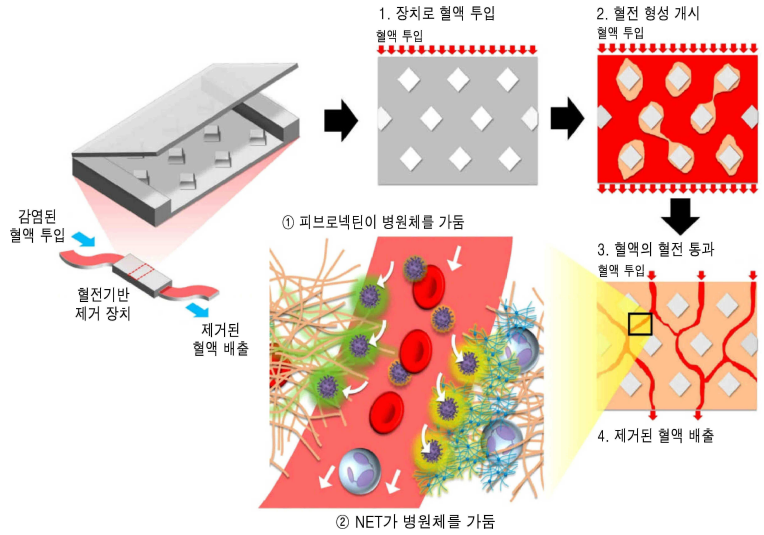
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 방법 및 장치**

(57) 요 약

혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 방법 및 장치에 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



(52) CPC특허분류
A61M 1/362 (2015.01)
A61M 1/3692 (2015.01)
A61M 2205/7509 (2013.01)
A61M 2205/7518 (2013.01)
(72) 발명자
장봉환
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
이민석
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711070469
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 바이오,의료기술개발(R&D)
연구과제명 병원성 미생물의 자기영동 분리 및 FISH 분석을 위한 바이오유체 소자 개발
기 여 율 1/1
주관기관 울산과학기술원
연구기간 2018.03.30 ~ 2019.01.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

분리된 혈액을 주입하는 단계; 및

상기 주입된 혈액으로부터 혈전을 생성시키고, 혈전을 고정하여 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 단계로서, 상기 생성된 혈전 및 고정된 혈전은 계속해서 주입되는 혈액 내 감염성 물질을 포획하는 것인 단계를 포함하는 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 생성된 혈전 및 고정된 혈전은 계속해서 주입되는 혈액 내 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계를 더 포함하는 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 혈전을 생성시키는 단계는 주입된 혈액의 전단응력을 유발하거나, 또는 혈전을 생성할 수 있는 물질을 상기 주입된 혈액과 접촉시키는 단계를 포함하는 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 주입된 혈액과 혈전을 생성할 수 있는 물질은 유리입자, 폴리머입자, 금속입자, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈소판, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 피브린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 주입된 혈액의 전단응력을 유발하도록 구성된 구조는 혈액이 상기 하나 이상의 구조를 통과하며 혈액의 유속이 빨라지거나 느려지는 혈액의 유동 속도 변화에 따른 혈액의 전단 응력 의존적으로 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 주입된 혈액의 전단응력을 유발하도록 구성된 구조의 적어도 일부분 또는 표면에는 혈전을 생성하거나 고정할 수 있는 물질이 부착되거나 표면처리되어, 생성된 혈전이 상기 구조에 고정되는 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 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 이상인 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 8

청구항 3에 있어서, 상기 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성시킬 수 있는 혈액의 전단응력은 1 dyne/cm^2 내지 10000 dyne/cm^2 인 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 혈전은 혈액세포, 혈소판, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 피브린, 피브로넥틴 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)를 포함하는 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 혈전 내 포함되어 있는 성분 중 혈액세포, 피브리노겐, 피브로넥틴, 피브린, 혈소판, 또는 NETs는 흐르는 혈액 내의 감염성 물질을 포획하는 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 감염성 물질은 박테리아, 기생충, 진균, 바이러스, 및 조류로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 것인 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 방법.

청구항 12

분리된 혈액을 주입하는 단계; 및

상기 주입된 혈액의 전단응력을 유발할 수 있도록 구성된 구조와 접촉시켜 혈전을 고정하여 혈액 내 혈전을 제거하는 단계를 포함하는 혈액 내 혈전을 제거하는 방법.

청구항 13

분리된 혈액을 주입하는 단계;

상기 주입된 혈액으로부터 혈전을 생성시키고, 혈전을 고정하여 혈액 내 감염성 물질을 제거하거나 혈액 내 혈전을 제거하는 단계로서, 상기 생성된 혈전 및 고정된 혈전은 계속해서 주입되는 혈액 내 감염성 물질을 포획하는 것인 단계; 및

상기 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전이 제거된 혈액을 개체 내로 주입하는 단계를 포함하는 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 혈액 투석 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 혈전을 생성시키는 단계는 주입된 혈액의 전단응력을 유발하거나, 또는 혈전을 생성할 수 있는 물질을 상기 주입된 혈액과 접촉시키는 단계를 포함하는 것인 혈액 투석 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 주입된 혈액의 전단응력을 유발하도록 구성된 구조는 혈액이 상기 하나 이상의 구조를 통과하며 혈액의 유속이 빨라지거나 느려지는 혈액의 유동 속도 변화에 따른 혈액의 전단 응력 의존적으로 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 것인 혈액 투석 방법.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 상기 혈전은 혈액세포, 혈소판, 피브린, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 트롬빈, 피브리노겐, 피브린, 피브로넥틴 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)를 포함하는 것인 혈액 투석 방법.

청구항 17

분리된 혈액이 주입되는 입구;

상기 혈액과 접촉하여 혈전을 생성할 수 있는 물질을 포함하거나 또는 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되고, 및 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 장치.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 혈전을 생성할 수 있는 물질은 유리입자, 폴리머입자, 금속입자, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈소판, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 피브린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 유체 장치.

청구항 19

청구항 17에 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 것인 유체 장치.

청구항 20

청구항 17에 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 것인 유체 장치.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 미세구조의 단면은 n각형 또는 무정형이고, 상기 n은 3 내지 12인 것인 유체 장치.

청구항 22

청구항 20에 있어서, 상기 미세구조의 높이 또는 간격은 10 ㎛ 내지 10000 ㎛인 것인 유체 장치.

청구항 23

청구항 20에 있어서, 상기 미세구조의 높이는 채널의 높이와 동일하거나 낮은 것인 유체 장치.

청구항 24

청구항 20에 있어서, 상기 입자는 막대형, 비드형, 또는 파이버인 것인 유체 장치.

청구항 25

청구항 19에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부의 유체 채널 단면적은 상기 입구의 유체 채널 단면적보다 작거나, 또는 상기 혈전 생성 또는 고정부의 유체 채널의 높이는 상기 입구의 유체 채널 단면의 직경 보다 작고, 이에 의해 혈액이 상기 입구로부터 혈전 생성 또는 고정부로 흐르면서 혈액의 전단 응력이 유발되어 혈전이 생성되는 것인 유체 장치.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 유체 채널의 단면적이 적어도 1회 이상 변화된 구조를 포함하는 것인 유체 장치.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부는 복수의 층 또는 복수의 관으로 이루어진 것인 유체 장치.

청구항 28

청구항 25에 있어서, 혈전 생성 또는 고정부, 또는 출구에 혈전을 고정할 수 있는 혈전 필터를 더 포함하는 것인 유체 장치.

청구항 29

청구항 17에 있어서, 상기 혈전 생성 또는 고정부의 혈전을 생성할 수 있는 전단응력을 유발하도록 구성된 구조의 적어도 일부분 또는 표면, 또는 상기 혈전 생성 또는 고정부의 채널 내의 적어도 일부분에 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질이 부착되거나 표면처리되어, 생성된 혈전이 상기 구조에 고정되는 것인 유체 장치.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질은, 유리, 유리입자, 폴리머, 폴리머 입자, 금속, 금속입자, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈소판, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 콜라겐, 트롬빈, 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 피브린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 유체 장치.

청구항 31

청구항 17에 있어서, 상기 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성시킬 수 있는 혈액의 전단 응력은 1 dyne/cm^2 내지 10000 dyne/cm^2 인 것인 유체 장치.

청구항 32

청구항 17에 있어서, 상기 혈전은 혈액세포, 혈소판, 칼슘, Von Willebrand factor, 혈액응고 인자 Xa, XIIIa, 프로트롬빈, 트롬빈, 피브리노겐, 피브린, 피브로넥틴 또는 NETs(neutrophil extracellular traps)를 포함하는 것인 혈액 내 감염성 미생물을 제거하기 위한 유체 장치.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 혈전 내 포함되어 있는 성분 중 혈액세포, 피브리노겐, 피브로넥틴, 피브린, 혈소판, 또는 NETs는 흐르는 혈액 내의 감염성 물질을 포획하는 것인 유체 장치.

청구항 34

청구항 17에 있어서, 상기 감염성 물질은 박테리아, 기생충, 진균, 바이러스, 및 조류로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 것인 유체 장치.

청구항 35

청구항 17의 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하는 방법 및 장치에 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] 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.

[0010] 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.

[0011] 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.

[0012] 본 명세서에서 용어 "분리된 혈액(isolated blood)"은 개체 내에서 혈액이 체외로 분리되거나, 체외로 분리되어 순환하는 혈액을 의미할 수 있다.

[0013] 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.

[0014] 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. 상세하게는 상기 혈전을 생성시키는 단계는 혈액의 전단응력을 유발하는 단계 또는 전단응력을 유발할 수 있도록 구성된 구조에 혈액을 주입하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 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.

[0016] 상기 주입된 혈액과 혈전을 생성할 수 있는 물질을 접촉시키는 것은 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 화학적 작용과 물질적 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.

[0017] 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.

[0018] 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.

[0019] 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.

[0020] 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.

[0021] 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.

[0022] 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.

[0023] 일 구체예에 있어서, 상기 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성시킬 수 있는 혈액의 전단 응력은 1 dyne/cm^2 내지 10000 dyne/cm^2, 1 dyne/cm^2 내지 5000 dyne/cm^2, 1 dyne/cm^2 내지 2000 dyne/cm^2, 2 dyne/cm^2 내지 1500 dyne/cm^2, 10 dyne/cm^2 내지 1500 dyne/cm^2, 50 dyne/cm^2 내지 1000 dyne/cm^2, 100 dyne/cm^2 내지 1000 dyne/cm^2, 또는 200 dyne/cm^2 내지 1000 dyne/cm^2 일 수 있다.

[0024] 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.

[0025] 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.

[0026] 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.

[0027] 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).

[0028] 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.

[0029] 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.

[0030] 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.

[0031] 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.

[0032] 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.

[0033] 다른 구체예에 있어서, 상기 혈전 생성부(혈전 고정부)는 혈전을 생성하거나 혈전과 결합할 수 있는 물질을 포

함할 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.

[0034] 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.

[0035] 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.

[0036] 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.

[0037] 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.

[0038] 다른 구체예에 있어서, 상기 미세구조의 높이 또는 간격은 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 1000 ㎛, 0.1 내지 800 ㎛, 0.1 내지 600 ㎛, 또는 0.1 내지 400 ㎛일 수 있다.

[0039] 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.

[0040] 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.

[0041] 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.

[0042] 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.

[0043] 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.

[0044] 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)을 제거(또는 고정)할 수 있다.

[0045] 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.

[0046] 상기 미세유체 내의 구조는 리소그래피(예를 들면, 포토리소그래피 또는 소프트리소그래피), 핫엠보싱 (hot embossing), 사출 (extrusion) 방법 등을 통해 제조될 수 있다.

[0047] 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.

[0048] 또 다른 양상은 상기 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치를 제공한다.

[0049] 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.

[0050] 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.

[0051] 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.

[0052] 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

[0053] 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

[0054] 도 1은 일 구체예에 따른 유체 장치의 평면도를 나타낸 도면이다.

도 2는 일 구체예에 따른 유체 장치의 미세구조를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 3은 일 구체예에 따른 유체 장치의 미세구조를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 4는 일 구체예에 따른 유체 장치의 미세구조를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 5는 일 구체예에 따른 전단응력 유발을 통해 혈전을 생성할 수 있는 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이

다.

도 6은 일 구체예에 따른 복수의 층으로 이루어진 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 7은 일 구체예에 따른 혈전 생성 또는 고정부 내에 존재하는 입자를 포함하는 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 8은 일 구체예에 따른 전단응력 유발을 통해 혈전을 생성할 수 있는 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 9는 일 구체예에 따른 혈전 생성 또는 고정부의 단면적 변화를 포함하는 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 10은 일 구체예에 따른 복수의 층으로 이루어진 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 11은 일 구체예에 따른 관다발 형태로 이루어진 유체 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 12는 일 구체예에 따른 유체 장치에서 혈전이 생성되는 과정을 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 13은 일 구체예에 따른 유체 장치에서 혈액 내 감염성 물질을 제거하는 과정을 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 14는 일 구체예에 따른 유체 장치를 포함하는 혈액 투석 장치를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 15는 일 구체예에 따른 유체 장치를 이용한 혈액 순환 모식도를 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 16은 일 구체예에 따른 유체 장치를 이용한 혈액 내 감염성 물질의 제거율을 나타낸 그래프이다.

도 17은 일 구체예에 따른 유체 장치의 입구에서의 전단응력 시뮬레이션 결과를 나타낸 도면이다.

도 18은 일 구체예에 따른 유체 장치의 유체 시뮬레이션 결과, 각 패턴에 따른 유체의 표면전단속도 (surface shear rate) 또는 유동선 (flow streamline)을 나타낸 도면이다.

도 19는 일 구체예에 따른 일 구체예에 따른 유체 장치의 유체 시뮬레이션 결과, 및 혈전 생성 부위를 나타낸 도면이다.

도 20은 일 구체예에 따른 미세유체칩의 혈전 생성 또는 고정부의 형상을 나타낸 도면이고, 화살표는 혈액의 흐르는 방향을 도식화하여 나타낸 도면이다.

도 21은 일 구체예에 따른 미세유체칩의 여러 종류의 박테리아 제거효율을 나타낸 그래프이다.

도 22는 일 구체예에 따른 미세유체칩의 황색 포도상구균 제거 효율을 나타낸 그래프이다.

도 23은 일 구체예에 따른 미세유체칩에서 랫트 혈액의 용혈을 측정한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 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.

[0056] 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.

[0057] 이하의 실시예에서 제1, 제2 등의 용어는 한정적인 의미가 아니라 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하는 목적으로 사용되었다.

[0058] 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.

[0059] 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.

[0060] 도 1을 참조하여 설명하면, 일 구체예에 따른 유체 장치는 체내로부터 분리된 혈액이 주입되는 입구(110); 상기

혈액과 접촉하여 혈전을 생성할 수 있는 물질, 또는 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되거나, 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 구조를 포함하는 혈전 생성 또는 고정부(140); 및 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)로부터 혈액을 토출하는 출구(130)를 포함하는 혈액 내 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치(100)를 제공한다. 상기 입구(110)는 제1 채널을 포함하고, 상기 출구(130)는 제2 채널을 포함하는 것일 수 있다. 상기 제1 채널 및 제2 채널은 혈전 생성 또는 고정부(140)와 각각 연결된 것일 수 있다.

[0061] 또한, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)는 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되거나, 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 구조로서, 전단응력을 유발하기 위해 상면에서부터 돌출된 미세구조(120)을 포함할 수 있다.

[0062] 또한, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)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, 복수의 미세구조(120) 또는 입자의 적어도 일부분에 코팅되어 있는 것일 수 있다. 혈전을 생성할 수 있는 물질 또는 혈전과 결합할 수 있는 물질에 대해서는 상기한 바와 같다. 상기 유체 장치(100) 내의 미세구조(120) 또는 패턴(120)은 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.

[0063] 도 2 내지 도 4를 참조하여 설명하면, 복수의 미세구조(120)의 단면은 n각형 또는 무정형이고, 상기 n은 3 내지 12일 수 있다. 상기 복수의 미세구조(120)의 단면, 높이, 간격은 모두 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 복수의 미세구조(120)는 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전을 생성할 수 있고, 생성된 혈전을 고정화할 수 있는 것이라면 어느 형태도 가능하다. 일 구체예에 있어서, 상기 미세구조(120)의 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. 또한, 상기 미세구조의 높이는 채널의 높이와 동일한 것일 수 있다.

[0064] 도 5를 참조하여 설명하면, 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성된 구조로서, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)의 유체 채널의 높이는 상기 입구(120)의 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 전단응력이 유발되어 상기 입구와 혈전 생성 또는 고정부가 연결되는 부위에 혈전이 생성될 수 있다. 이는 도 17을 참조하여 설명될 수 있다. 상기 장치는 혈전 생성 또는 고정부(140), 또는 출구(130)에 혈전을 고정할 수 있는 혈전 필터(150)를 더 포함할 수 있다. 상기 혈전 생성 또는 고정부(140) 내에 별도의 혈전 고정을 위한 구조나 표면처리가 존재하지 않는 경우, 혈전 생성 또는 고정부(140), 또는 출구(130)에 혈전을 고정할 수 있는 혈전 필터(150)를 배치함으로써, 생성된 혈전 또는 혈액 내 원래 존재하였던 혈전을 통과시키지 않고, 혈전을 고정화하여 혈액 내 혈전 또는 감염성 물질을 제거할 수 있다.

[0065] 또한, 도 6을 참조하여 설명하면, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)는 복수의 층으로 이루어질 수 있다.

[0066] 또한, 도 7을 참조하여 설명하면, 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되거나, 혈전을 고정할 수 있도록 구성된 구조로서, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)는 혈전 생성 또는 고정부(140) 내에 고정화되지 않고 혈액의 전단응력을 유발할 수 있는 입자(160)를 포함할 수 있다. 상기 입자(160)는 막대형, 비드형 또는 파이버일 수 있다. 상기 입자는 혈전 생성 또는 고정부(140) 내에서 틈이 형성될 수 있도록 구성되고, 혈액의 전단응력을 유발할 수 있는 입자(160)라면 제한없이 사용가능하다. 상기 입자(160)의 예는 플라스틱 막대, 플라스틱 비드, 유리 막대, 유리 비드, 또는 유리 섬유를 포함할 수 있다. 특정 이론에 제한됨이 없이, 상기 입자 사이의 틈으로 흐르는 혈액의 전단응력이 발생하여 혈전이 생성되고, 상기 생성된 혈전에 의해 혈액 내 감염성 물질이 제거될 수 있다.

[0067] 도 8을 참조하여 설명하면, 혈전을 생성할 수 있는 전단 응력이 유발되도록 구성되된 구조로서, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)의 유체 채널 단면적은 상기 입구(110)의 유체 채널 단면적보다 작을 수 있다. 이에 의한 혈전 생성의 원리에 대해서는 도 5를 참조하여 언급하였다.

[0068] 도 9를 참조하여 설명하면, 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)는 유체 채널의 단면적이 적어도 1회 이상 변화된

구조를 포함할 수 있다. 이러한 단면적의 변화를 통해 전단응력을 높일 수 있다.

[0069] 도 10 및 11을 참조하여 설명하면, 혈전 생성 또는 고정부(140)는 복수의 층 또는 복수의 관(채널)으로 이루어진 것일 수 있다.

[0070] 도 12를 참조하여 설명하면, 유체 장치(100)로 혈액이 유입되면, 혈전을 생성할 수 있도록 구성된 혈전 생성 또는 고정부(140)에 혈액이 유입되면서 혈전의 형성이 시작된다. 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)의 유체 채널 단면적이 상기 입구(110)의 유체 채널 단면적보다 작거나, 혈전 생성 또는 고정부(140)의 유체 채널의 높이는 상기 입구(110)의 유체 채널 단면의 직경 보다 작거나, 또는 상기 혈전 생성 또는 고정부(140)에 미세구조(120) 또는 입자를 포함시킴으로써, 흐르는 혈액의 표면 전단 속도를 증가시켜 흐르는 혈액으로부터 혈전이 생성될 수 있다. 상기 형성된 혈전은 미세구조(120)의 표면 또는 주변으로 형성되고 고정화되고, 상기 혈전이 고정화된 미세구조(120)의 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.

[0071] 도 13을 참조하여 설명하면, 유체 장치(100)로 혈액이 유입되면, 흐르는 혈액이 유체 장치의 혈전 생성 또는 고정부의 작은 단면적, 또는 낮은 높이 또는 상기 복수의 미세구조(120)를 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, 미세유체장치의 혈전 생성 또는 고정부의 작은 단면적, 또는 낮은 높이와 상기 복수의 미세구조(120)는 주입된 혈액의 유동 속도의 변화를 일으키고, 변화폭이 클수록 혈액의 표면 전단 속도가 높아지게 되며, 혈전이 생성되게 된다. 이러한 혈액의 표면 전단 응력은 미세유체장치의 입구에서 가장 큰 값을 나타나게 되고, 복수의 미세구조의 사이에서도 높은 값을 나타나게 되어 상기 미세구조(120)의 표면, 또는 가까운 곳에 혈전이 고정화될 수 있게 된다.

[0072] 도 14를 참조하여 설명하면, 일 구체예에 따른 유체 장치(100)를 포함하는 혈액 투석 장치(200)는 혈액과 투석액이 내부를 통과할 수 있는 구조로 이루어지고 혈액 내의 불순물을 투석액으로 배출시키는 혈액 투석 필터(220), 환자의 혈액을 혈액 투석 필터로 펌핑하기 위한 혈액 펌프(210), 깨끗한 투석액을 저장하는 투석액 공급 탱크(250), 혈액 투석 필터를 통과한 투석액을 저장하기 위한 투석액 회수 탱크(240), 및/또는 혈액 투석 필터에 투석액을 공급하고 혈액 투석 필터의 투석액을 회수하기 위한 투석액 펌프(230)를 포함할 수 있다. 혈액 투석 필터(220)와 혈액 펌프(210) 및 투석액 펌프(230)는 연결관으로 연결되고, 연결관의 혈액 투석 필터(220)로 혈액이 유입되는 부분, 혈액 투석 필터(22)에서 혈액이 유출되는 부분, 혈액 투석 필터(220)로 투석액이 유입되는 부분 및 혈액 투석 필터(220)에서 투석액이 유출되는 부분에는 혈액 또는 투석액의 압력을 측정하기 위한 압력 게이지(미도시)가 각각 결합 될 수 있다. 이러한 혈액 투석장치(200)는 혈액 투석 필터(220) 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(200) 내의 어느 한 구성 성분의 사이, 예를 들면, 혈액 펌프(210)와 혈액 필터(220) 사이, 혈액 필터(220)와 투석펌프(230)의 사이에 연결된 것일 수 있다. 또한, 상기 혈액 투석 장치(200)는 적어도 하나 또는 두 개 이상의 감염성 물질 또는 혈전을 제거하기 위한 유체 장치(100)를 포함하는 것일 수 있다.

[0073] 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.

[0074] **실험예 1. 혈액의 전단응력 유발을 통한 감염성 물질 제거능 또는 혈전 고정능 분석**

[0075] 흐르는 혈액의 전단응력 유발을 통해 감염성 물질을 제거하거나 혈전을 고정할 수 있는지 분석하기 위해 병원체가 포함된 혈액을 준비하였다. 먼저, 임의의 인간 혈액 (대한적십자사, 울산혈액원)을 제공받고, 상기 혈액에 10 mM 염화칼슘, 1U/mL 헤파린 나트륨(중외제약), 및 황색 포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 36,800 CFU/mL를 혼합하였다. 50 mL 용량의 Eppendorf tube에 혼합액 10 mL를 넣고, Thermomixer C (Eppendorf, USA)에서 진탕하여(300 rpm, 15 sec 간격, 4 ℃), 병원체가 포함된 혈액을 제조하였다.

[0076] 이후에 흐르는 혈액의 전단응력을 증가시킬 수 있는 장치에서 상기 제조한 혈액을 순환시켰다. 구체적으로, Peristaltic 펌프(REGLO Digital)로 상기 제조한 혈액을 도 1에 개시된 바와 같은 일 구체예에 따른 미세유체칩(채널 높이 = 50 μm)을 도 15에 나타낸 바와 같이, inner diameter 1.52 mm (Cole-Parmer, EW-95802-02)의 실

리콘 튜브로 50 mL 튜브 사이에 연결하여 순환시켰다. 상기 혈액의 주입속도는 20 mL/h이었다. 펌프 가동 30분 후, 및 60분 후 순환시킨 혈액 샘플을 채취하여 박테리아의 농도를 아가 플레이팅 (Agar plating)의 방식으로 측정하였다. 대조군으로는 상기 제조된 혈액 10ml를 50 ml tube에 넣고, 아무런 처리를 하지 않은 상태에서 30분 후 및 60분 후 박테리아의 농도를 아가 플레이팅 (Agar plating)의 방식으로 측정하였고, 그 결과를 도 16에 나타내었다.

[0077] 도 16에 나타낸 바와 같이, 일 구체예에 따른 미세유체칩에 주입된 혈액샘플의 경우, S. aureus 의 농도는 30분 후에 최초 농도에 비교했을 때 95 % 넘게 감소하였다. 이에 반하여, 대조군의 혈액샘플의 경우, S. aureus 의 농도는 60분이 지난 상태에서도 거의 감소하지 않았다.

[0078] 상기의 결과는 흐르는 혈액의 전단응력을 증가시켜 혈전을 생성시킴으로써 혈액 내 감염성 물질을 비특이적으로 제거할 수 있음을 의미한다.

[0079] **실험예 2. 혈액의 유체 시뮬레이션 분석 결과**

[0080] 미세유체칩의 혈액의 유동의 변화와 전단 응력의 변화를 확인하기 위해, 도 2 내지 4의 패턴을 갖는 미세유체칩에서 유체 시뮬레이션을 분석하였다.

[0081] COMSOL Multiphysics 5.0을 사용하여 미세유체칩의 유체 시뮬레이션을 분석하여 표면 전단 속도와 유동선(flow streamline)을 분석하였고, 그 결과를 각각 도 17 내지 도 19에 나타내었다.

[0082] 도 17에 나타낸 바와 같이, 흐르는 혈액이 비교적 넓은 단면적을 가진 관 등에서 미세유체칩으로 흘러들어가며 단면적 차이에 의해 유속이 증가하고, 높아진 전단응력에 의해 피브린, Von Willebrand factor, 혈소판을 포함하는 혈액응고에 관여하는 물질들이 활성화되며 혈전을 생성하고, 형성된 혈전이 상기 미세유체칩에 구비된 하나 이상의 미세구조를 지나가다 미세구조의 표면에 붙거나, 혹은 미세구조와 미세구조 사이의 미세한 간격에 의해 잡히게(trapping) 되어 혈전이 고정될 수 있다. 고정된 혈전의 표면에는 또 다른 혈전이 붙을 수 있으므로, 고정된 혈전주변으로 혈전이 점점 더 넓게 고정되게 된다.

[0083] 도 18에 나타낸 바와 같이 표면 전단 속도는 유체의 속도의 변화폭이 클수록 높아지는데, 혈전의 생성에는 높은 전단속도가 유리하며, 패턴과 패턴 사이에서 가장 큰 값을 나타내는 것을 알 수 있었다. 또한, 유체 속도가 느리거나 유체가 갇히게 되는 구조물일 경우, 혈전이 쉽게 고정될 수 있음을 알 수 있었다. 또한, 유동선을 확인한 결과, 유체가 패턴의 아래 및 위 방향에서 소용돌이와 같이 갇혀, 생성된 혈전이 효율적으로 패턴 사이에 고정화될 수 있음을 알 수 있었다.

[0084] 또한, 도 19에 나타낸 바와 같이, 두 가지 패턴의 혈전 생성을 확인한 결과, 마름모꼴 형태의 경우 유체방향으로 패턴의 위 아래 부근에 혈전이 생성되어 고정되는 것을 알 수 있으며, 리본 유사 형태의 유체방향으로 패턴의 위 아래 쪽에 혈전이 생성되어 고정되는 것을 알 수 있었다.

[0085] **실험예 3. 랫트 혈액에서의 박테리아 제거 효율 분석**

[0086] 본 실시예에서는 도 4의 구조를 갖는 혈전 미세유체칩에서 랫트 혈액에서의 박테리아 제거효율을 분석하였다.

[0087] 구체적으로, 미세유체칩의 재질은 PDMS로, 약 가로 5 cm, 세로 2 cm, 그리고 높이 50 μm의 채널에 도 20에 나타낸 바와 같은 형태의 기둥 구조가 50 μm 간격으로 배열되어 있다. 주입구와 배출구 주변은 지름 100 μm의 원형 기둥 구조가 300 μm 간격으로 배열되어 있다. 감염모델 혈액샘플을 준비하기 위해 랫트(Wistar, male, 8~10 weeks)의 심장에서 대략 10 mL의 혈액을 채취하고, 황색 포도상구균, 메티실린 내성 황색포도알균, 그리고 시트로박터 프룬디균(*Citrobacter freundii*) 1 내지 2 x 10^4 CFU/mL을 각각 10 mL의 혈액에 혼합하였다. Tygon 튜브(outer diameter 약 1.52 mm, inner diameter 약 0.5 mm)를 사용하여 미세유체칩의 입구와 출구를 서로 연결하고, 연결된 Tygon tube를 다시 실리콘 튜브(outer diameter 약 3.1 mm, inner diameter 약 1.52 mm)의 양단에 연결하여, peristaltic 펌프(REGLO Digital)를 이용해 각각의 박테리아에 감염된 랫트 혈액을 순환시키며 칩으로 흘려주었다(도 15의 구성과 동일). 이때 유속은 각각 황색 포도상구균의 경우 20 mL/h, 메티실린 내성 황색포도알균의 경우 60 mL/h, 그리고 시트로박터 프룬디균의 경우에는 100 mL/h 이었다. 혈액에 박테리아를 혼합하고 칩에 주입 전, 30분 후, 그리고 60분 후 순환시킨 혈액 샘플을 채취하여 박테리아의 농도를 아가 플레이팅 (Agar plating) 방식으로 측정하였다. 대조군으로는 같은 용량 10 mL의 랫트 혈액에 각각의 박테리아를 혼합하고 Thermomixer C (Eppendorf, USA)에서 진탕(Shaking)하여 칩 결과와 비교하였고, 그 결과는 도 21에 나타내었다.

[0088] 도 20은 일 구체예에 따른 미세유체칩의 혈전 생성 또는 고정부의 형상을 나타낸 도면이고, 화살표는 혈액의 흐르는 방향을 도식화하여 나타낸 도면이다.

[0089] 도 21은 일 구체예에 따른 미세유체칩의 여러 종류의 박테리아 제거효율을 나타낸 그래프이다.

[0090] 도 21에 나타낸 바와 같이, 포도상구균과 메티실린 내성 황색포도알균의 농도는 최초 농도와 비교했을 때 30분 후에 90% 이상 감소하였고, 시트로박터 프룬디균의 농도는 60분 후에 90% 이상 감소하였다. 이에 반하여, 대조군의 혈액샘플의 경우, 박테리아의의 농도가 60분이 지난 상태에서도 거의 감소하지 않았다.

[0091] **실험예 4. 랫트 혈액 내 감염성 물질 제거를 통한 용혈작용 감소 효과**

[0092] 혈액 순환 시간을 1시간에서 3시간으로 늘려 박테리아 제거효율을 평가하고 용혈을 측정한 것 이외에는 상기 실험예 5와 동일하게 실험을 진행하였다.

[0093] 구체적으로, 혈액을 미세유체칩으로 주입 전, 주입 후 1시간, 2시간, 그리고 3시간 순환시킨 혈액 샘플을 채취하여 박테리아의 농도를 아가 플레이팅으로 측정하고, 용혈의 정도는 흡광도 측정(Nanodrop One)을 통해 분석하였고, 그 결과를 도 22 및 23에 나타내었다.

[0094] 도 22는 일 구체예에 따른 미세유체칩의 황색 포도상구균 제거 효율을 나타낸 그래프이다.

[0095] 도 23은 일 구체예에 따른 미세유체칩에서 랫트 혈액의 용혈을 측정한 그래프이다.

[0096] 도 22 및 23에 나타낸 바와 같이, 황색 포도상구균이 최초 농도와 비교했을 때 1시간 후에 90% 이상 감소하였고, 대조군인 혈액진탕 (Shaking)에서는 비교적 적은 감소를 나타내었다. 용혈은 박테리아가 가장 많이 감소된 칩 조건에서 가작 적게 일어나는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 박테리아에 감염된 혈액을 혈전유발 미세유체칩으로 흘리게되면 박테리아가 제거되며 혈액의 용혈 또한 감소하는 효과도 보여준다.

부호의 설명

[0097] 100 : 미세유체칩 110 : 입구

120 : 미세구조 또는 패턴 130 : 출구

140 : 혈전 생성부 또는 고정부 150: 혈액 필터

160 : 입자

200 : 혈액 투석 장치

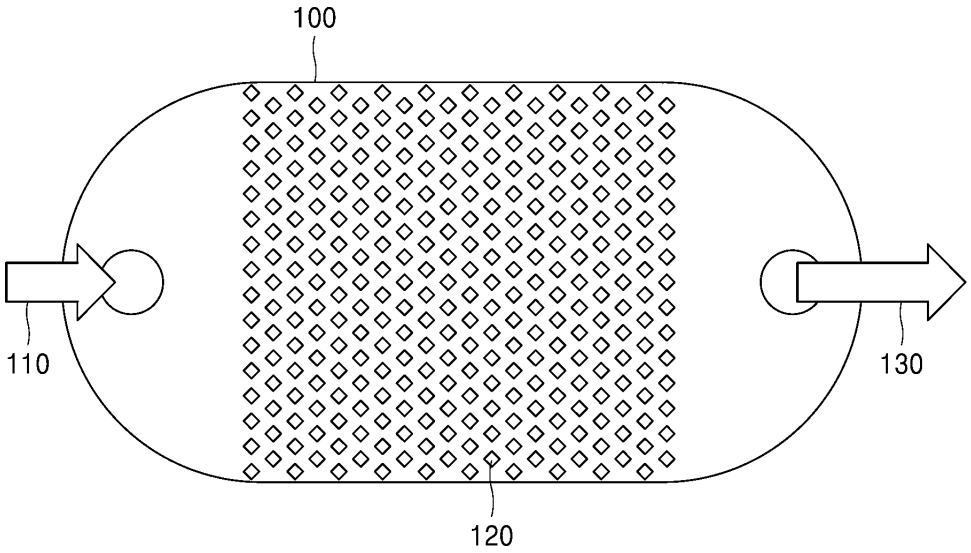
210 : 혈액 펌프 220 : 혈액 필터

230 : 투석 펌프 240 : 투석액 회수 탱크

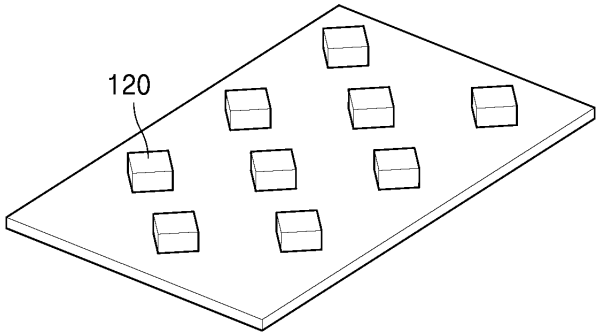
250 : 투석액 공급 탱크

도면

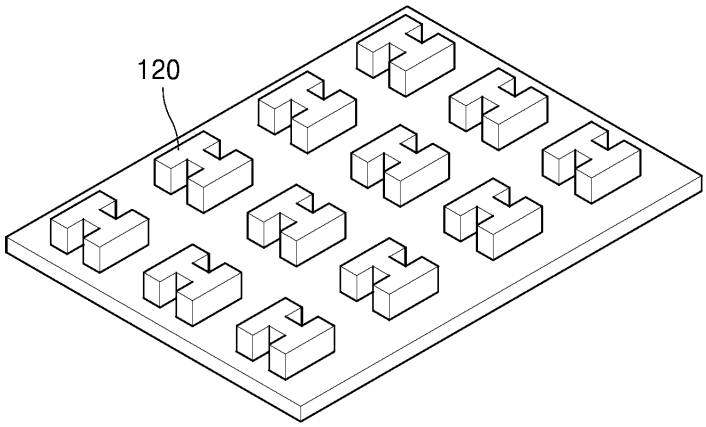
도면1



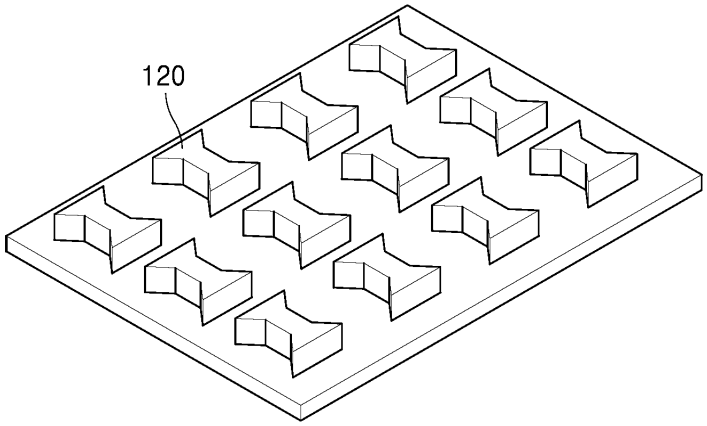
도면2



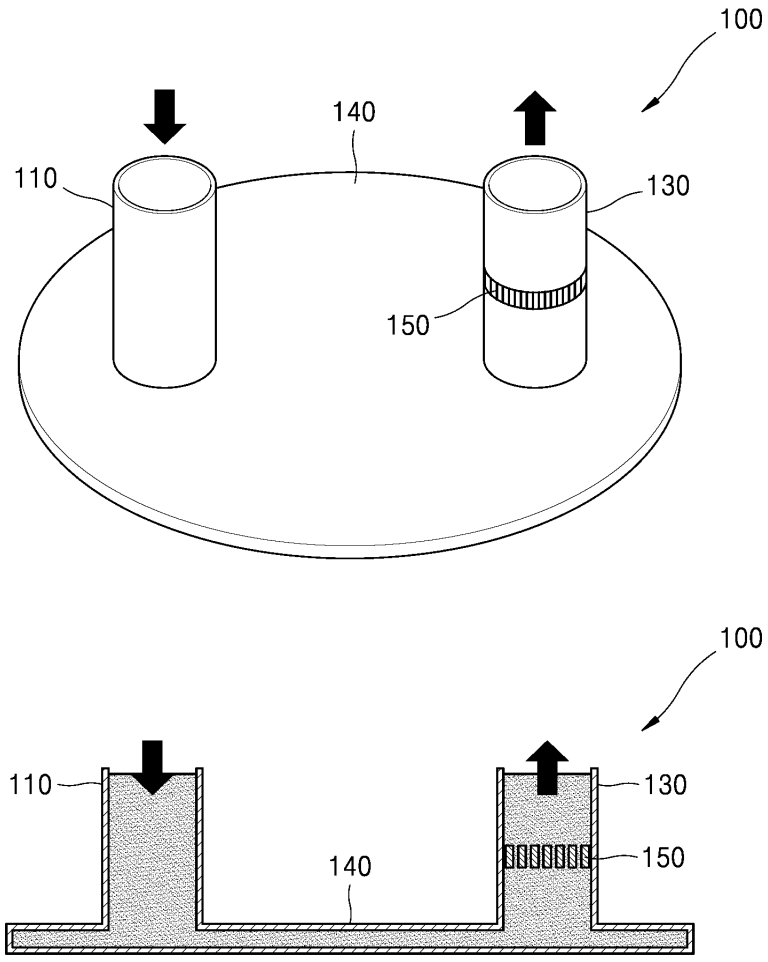
도면3



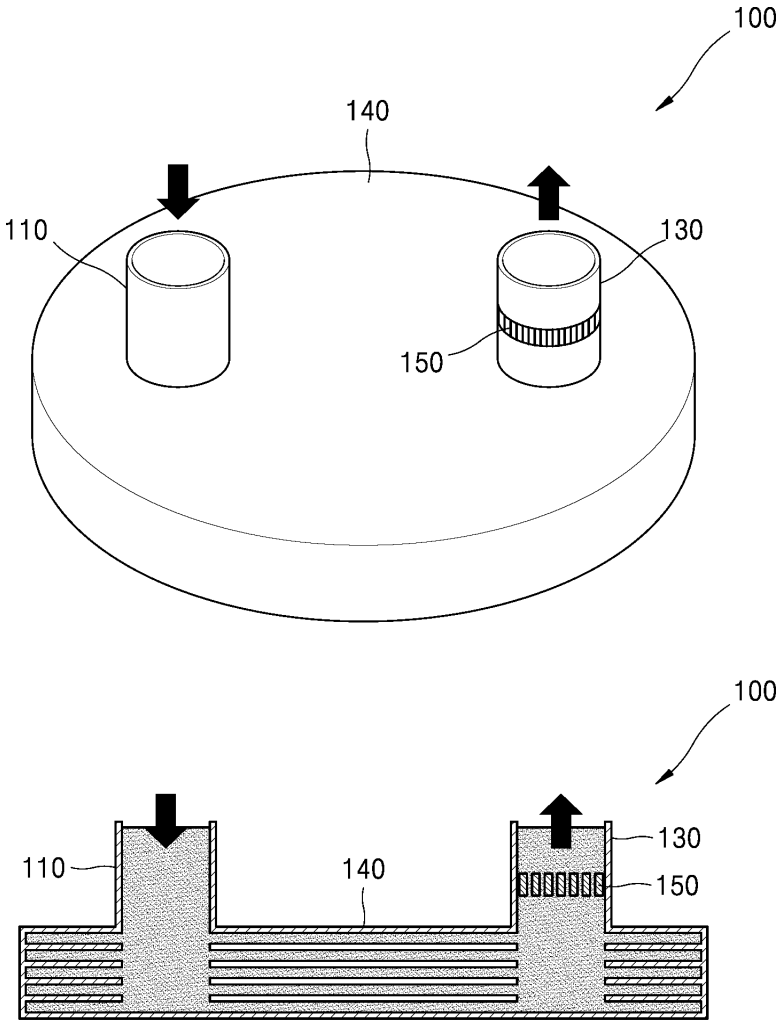
도면4



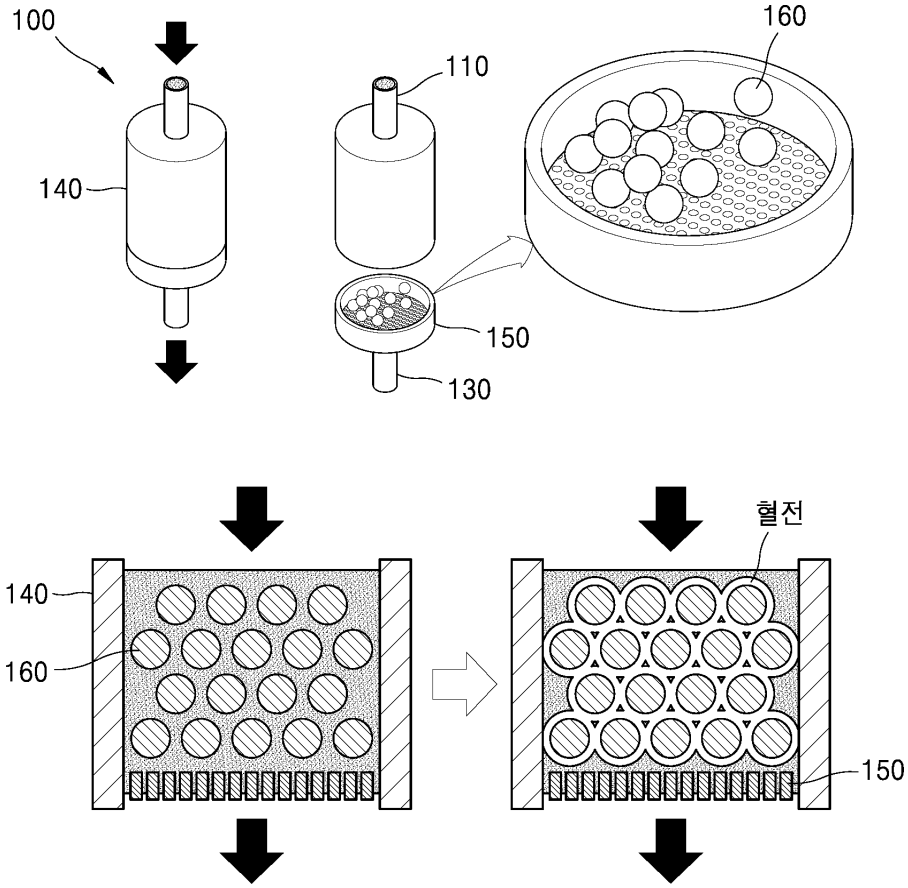
도면5



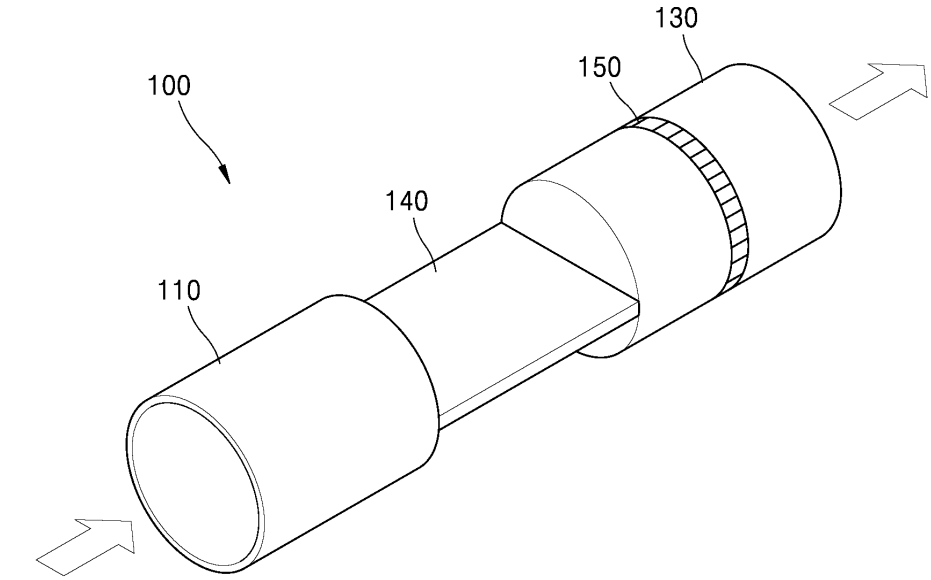
도면6

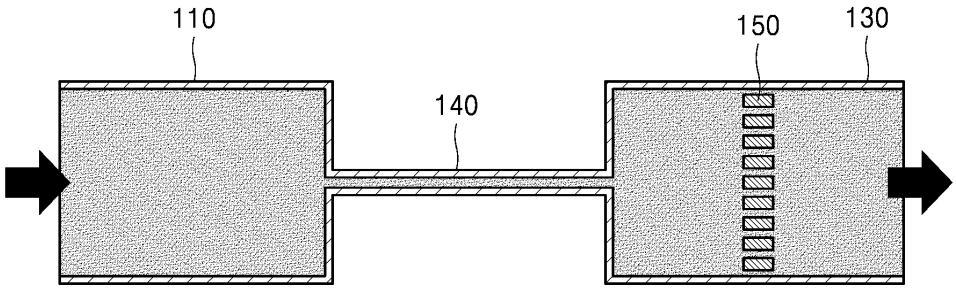


도면7

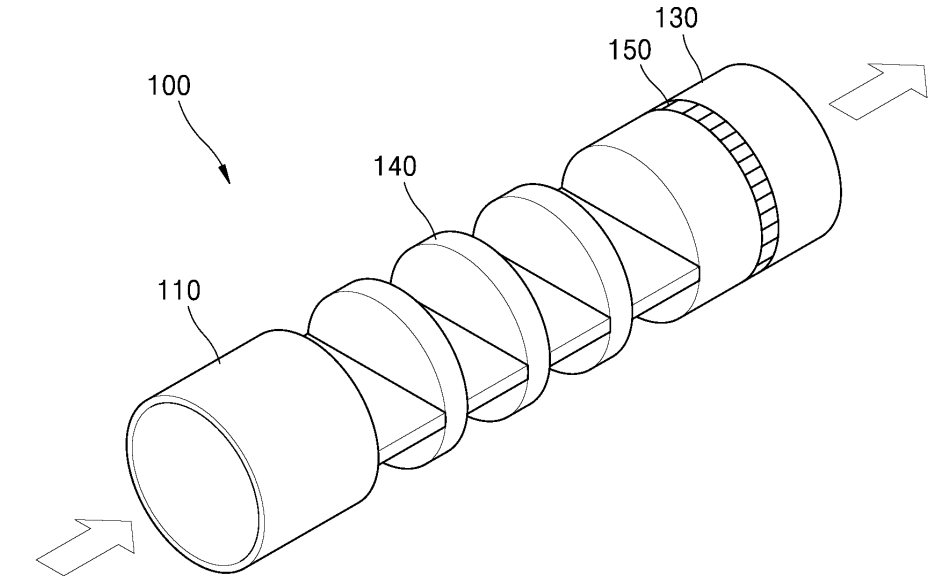


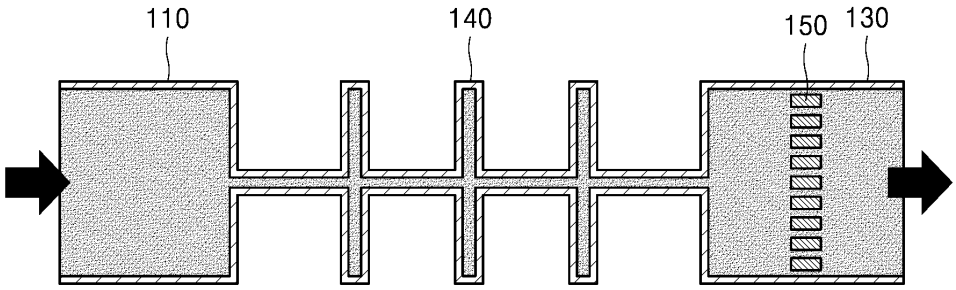
도면8



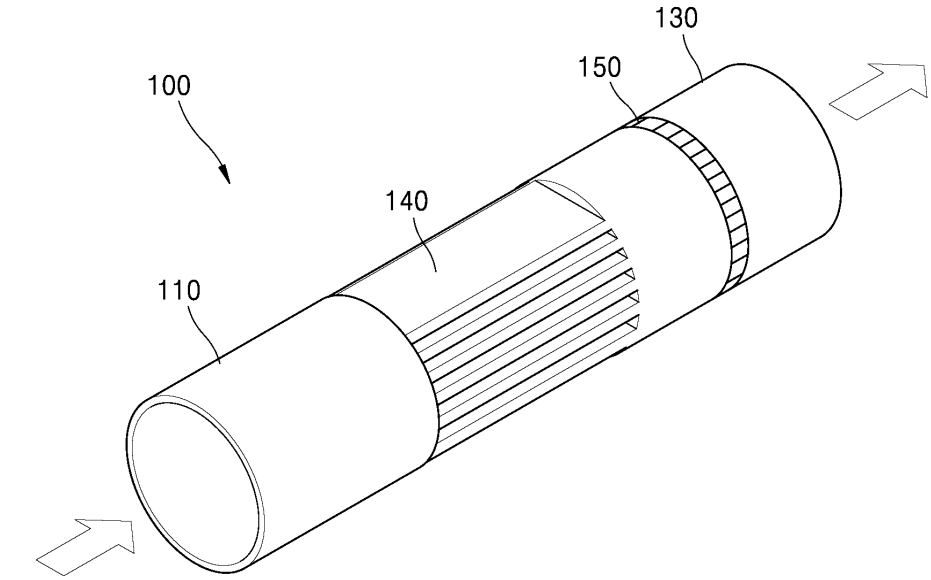


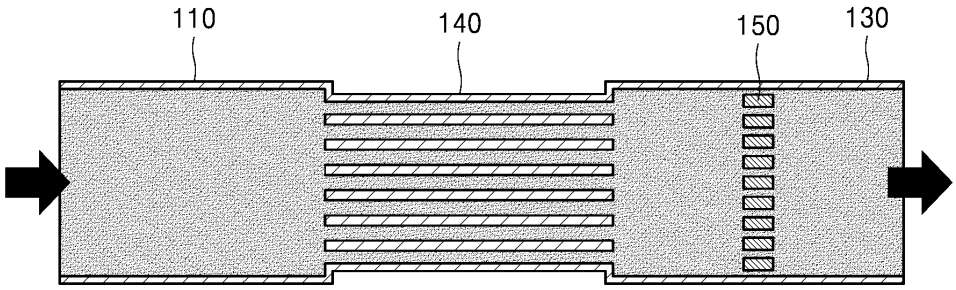
도면9



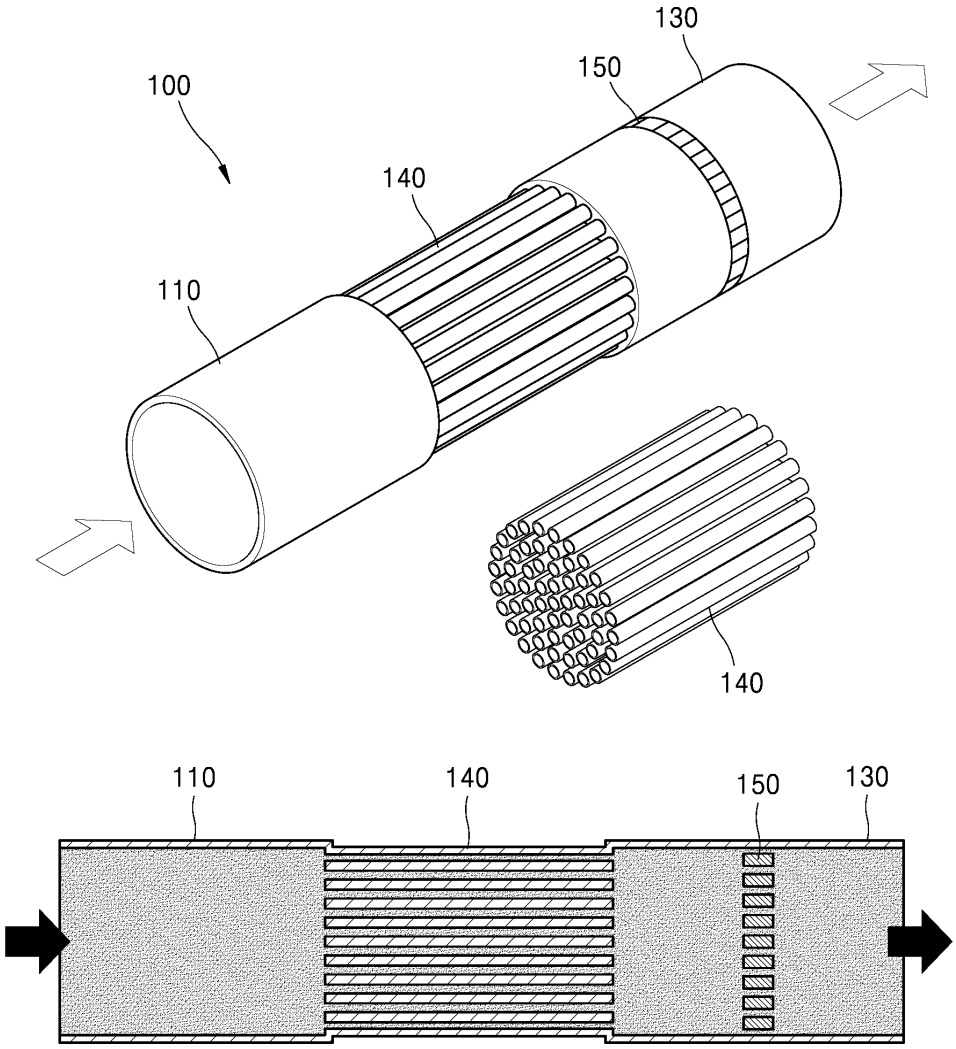


도면10

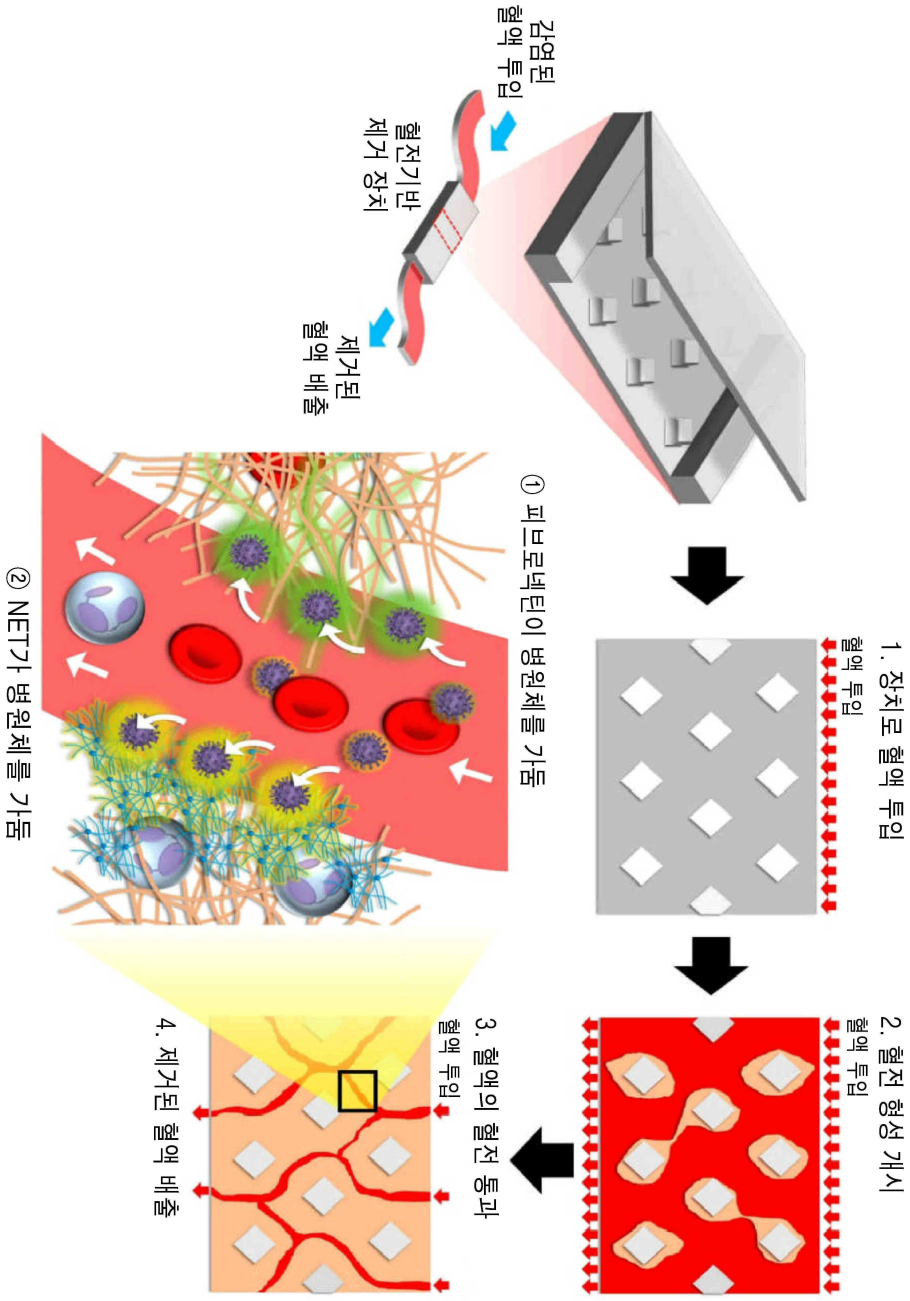




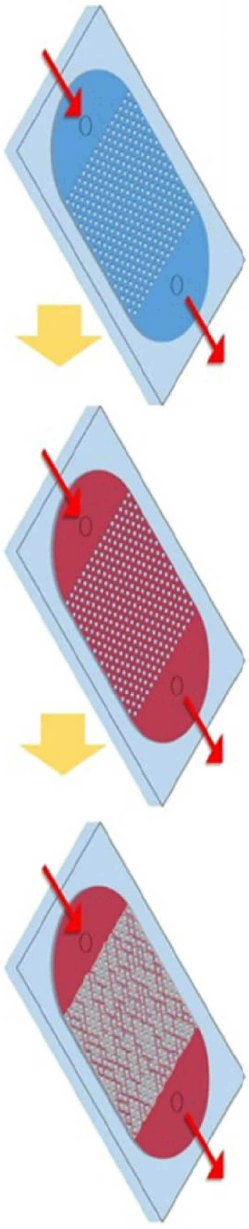
도면11



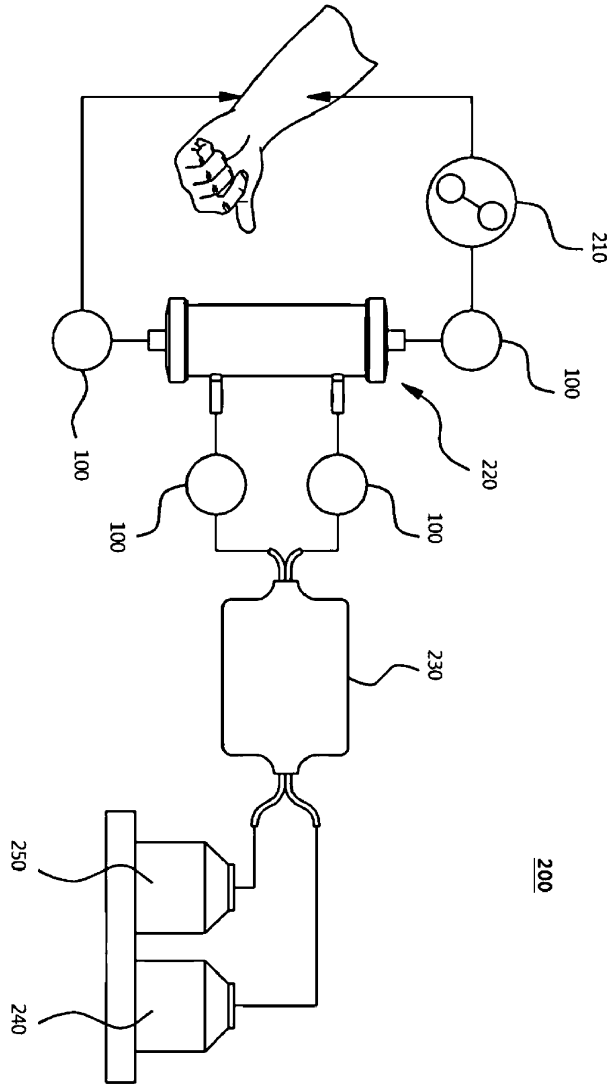
도면12


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 개시
혈액 투입
3. 혈액의 혈전 통과
혈액 투입
4. 제거된 혈액 배출

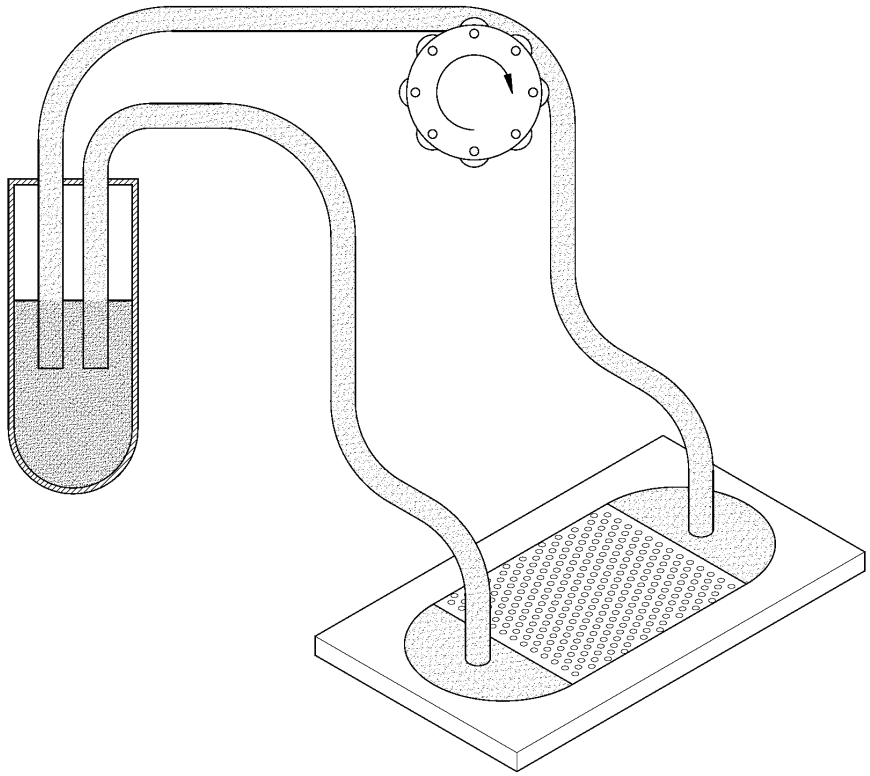
도면13



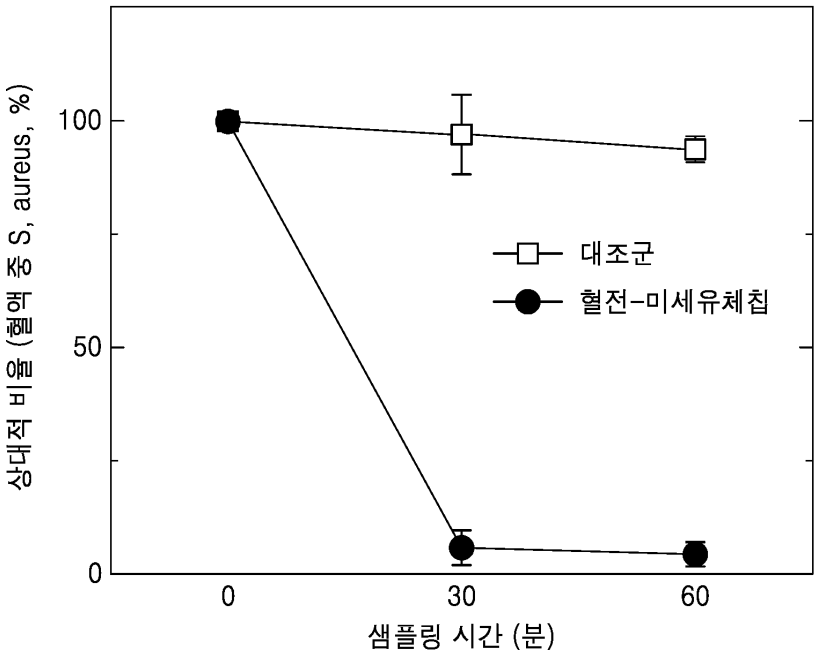
도면14



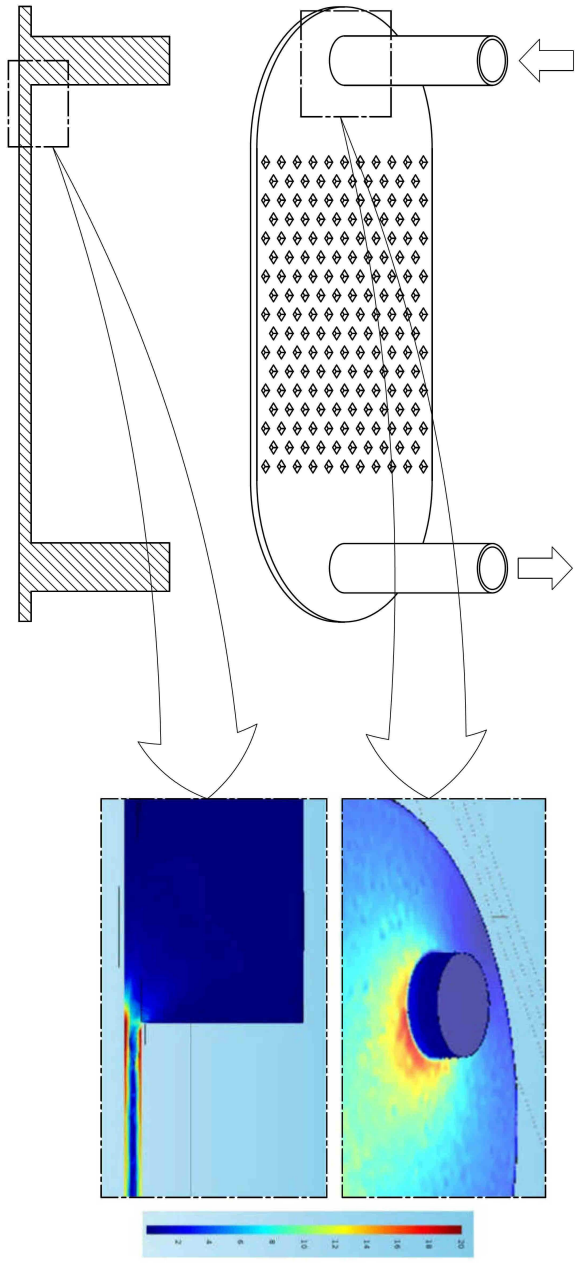
도면15



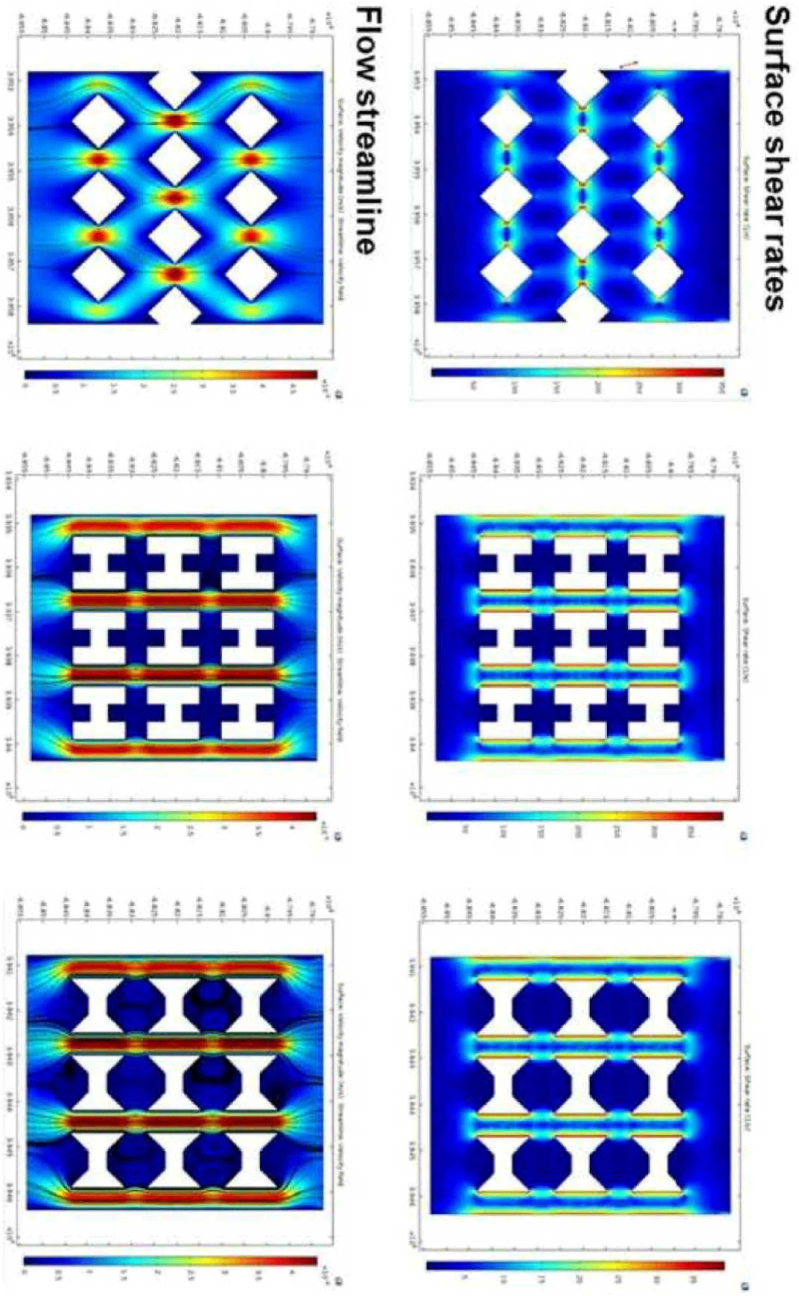
도면16



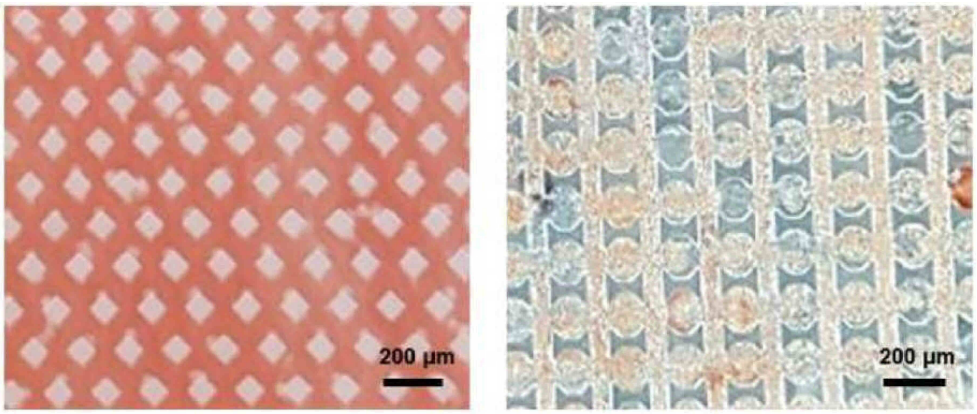
도면17



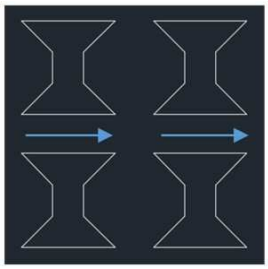
도면18



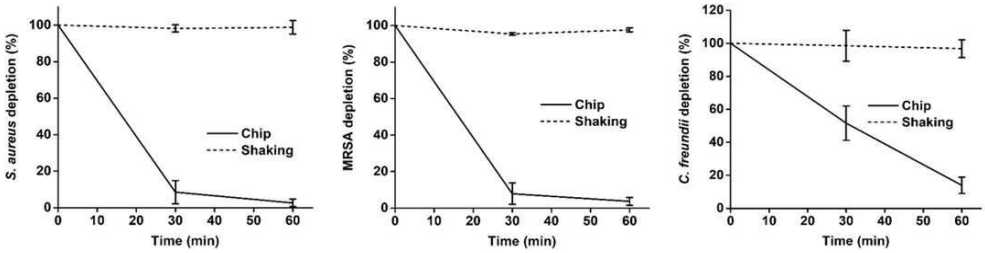
도면19



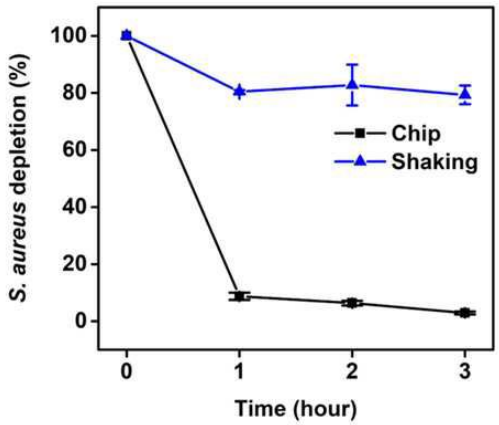
도면20



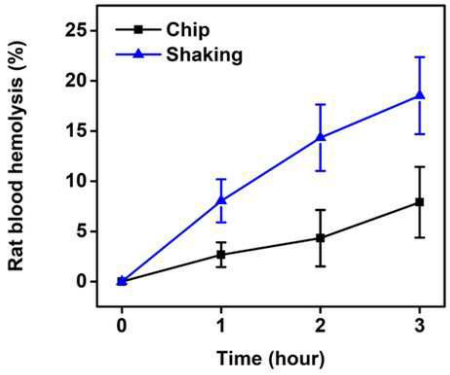
도면21



도면22



도면23


Chip
Shaking
Rat blood hemolysis (%)
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
Time (hour)