(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013 년 7 월 4 일 (04.07.2013)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2013/100536 A1

(51) 국제특허분류:
G01N 33/86 (2006.01) *G01N 33/49* (2006.01)
G01N 35/08 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2012/011426

(22) 국제출원일: 2012 년 12 월 26 일 (26.12.2012)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2011-0143242 2011 년 12 월 27 일 (27.12.2011) KR

(71) 출원인: **고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)** [KR/KR]; 136-713 서울시 성북구 안암동 5 가 1 고려대학교 내, Seoul (KR).

(72) 발명자: **임채승 (LIM, Chae Seung)**; 431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 399-6 건영 3 단지 302-804, Gyeonggi-do (KR). **신세현 (SHIN, Se Hyun)**; 137-060 서울시 서초구 방배동 신삼호아파트 바동 112-1404, Seoul (KR). **김경아 (KIM, Kyoeng A)**; 122-876 서울시 은평구 수색동 325-2 1 층 1 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: **특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM)**; 136-080 서울시 강남구 역삼동 648-1 BYC 빌딩 5 층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

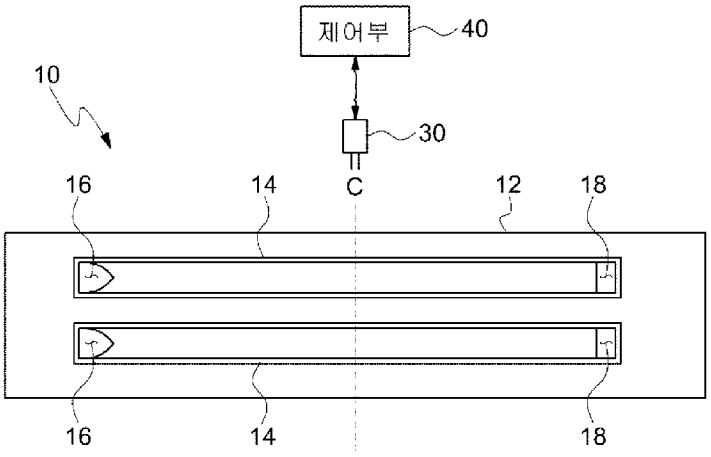
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: APPARATUS AND METHOD FOR MEASURING HEMOSTATIC FUNCTION USING BLOOD MOBILITY

(54) 발명의 명칭 : 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치 및 측정방법



40 ... Control unit

(57) Abstract: The present invention relates to an apparatus and a method for measuring a hemostatic function using blood mobility. The present invention can comprise a measurement kit; and one or more capillaries provided at the measurement kit in which a blood inlet is formed at one end and an opening communicating with the outside is formed at the other end. In addition, recesses inwardly recessed can be formed longitudinally on at least one lateral side of the capillaries. According to the present invention, it is possible to rapidly measure the hemostatic function of blood and to examine multiple samples at one time by measuring the mobility of a very small amount of blood moving the capillaries.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2013/100536 A1

본 발명은 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치 및 측정방법에 관한 것이다. 본 발명은 측정 키트; 및 측정 키트에 적어도 하나 이상이 구비되고, 일단에는 혈액이 주입되는 주입구가 형성되며, 타단에는 외부와 연통하는 개구부가 형성되는 모세관을 포함할 수 있다. 그리고, 모세관에는 길이방향에 대하여 적어도 일측면에 내측으로 요입되는 요입부가 형성될 수 있다. 이와 같은 본 발명에 의하면, 극소량의 혈액이 모세관을 이동하는 혈액의 이동도를 측정함으로써, 혈액의 지혈기능을 빠르게 측정할 수 있으며 다중 샘플의 검사도 한 번에 가능한 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치 및 측정방법

기술분야

[1] 본 발명은 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치 및 측정방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 시약 처리가 된 관의 내부에서 혈액의 이동거리를 측정하여 지혈기능을 측정함으로써, 혈소판의 이상여부를 쉽게 확인할 수 있는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치 및 측정방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 혈액의 지혈기능 측정법은 주로 선천성 혈소판 기능이상이나 수술 전 선별검사로 많이 사용되며, 특히 혈소판의 수적 이상이 없는 출혈성 질환에서 선천성 혹은 후천성 혈소판 기능이상에 의한 출혈성 질환을 감별하는 데 중요한 검사이다.

[3] 최근에는 심혈관질환의 치료 및 예방에 사용되는 항 혈소판 약제로 인한 출혈성 경향의 증가나 약제의 내성에 대한 검사를 위해서도 많이 이용되고 있다.

[4] 현재 사용되고 있는 혈액지혈기능 측정법은 출혈시간(Bleeding time, BT) 검사라고 하는, 약 100년 전에 개발된 측정검사로서, 현재까지도 혈소판기능 선별검사로 많이 사용되고 있다. 상기 출혈시간 검사는 주로 란셋(Lancet)을 이용하여 출혈을 일으킨 후, 출혈이 멈출 때까지의 시간을 측정하며, 상세한 방법으로 Duke 법, Ivy 법, Template 법 등이 존재한다.

[5] 하지만, 이러한 방법들은 출혈시간을 측정할 시 표준화가 어렵고, 임상적 유용성이 적으며, 침습적 방법을 사용해야 한다는 문제점이 있어, 간편하고 객관화된 측정방법이 요구되고 있다.

[6] 또한, 최근에 병원에서 행해지는 혈액지혈기능 자동검사법인 PFA-100은 체외에서 혈액의 이동 시 지혈이 완료될 때까지의 압력 변화를 이용해 혈소판의 기능을 측정할 수 있는 검사 장비로서, 체외 출혈시간 측정 때와 유사한 생체 내(in-vivo) 환경을 제공하지만, 측정시간이 100-150초 정도로 길고, 한 번에 하나의 혈액샘플의 검사만이 가능하다는 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 따라서, 본 발명의 목적은 상기한 바와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 혈액지혈기능의 측정 시에 측정 시간이 짧고 다수의 혈액을 동시에 측정할 수 있도록 복수개의 키트로 구성된 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치 및 측정방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[8] 상기한 바와 같은 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본

발명은 측정 키트; 및 상기 측정 키트에 적어도 하나 이상이 구비되고, 일단에는 혈액이 주입되는 주입구가 형성되며, 타단에는 외부와 연통하는 개구부가 형성되는 모세관을 포함할 수 있다.

[9] 상기 모세관에는 길이방향에 대하여 적어도 일측면에 내측으로 요입되는 요입부가 형성될 수 있다.

[10] 상기 요입부는 상기 모세관의 길이방향에 대하여 양측면에 대칭되게 형성될 수 있다.

[11] 상기 요입부는 상기 모세관의 길이방향에 대하여 지그재그로 양측면에 형성될 수 있다.

[12] 상기 모세관에는 유동 단면적이 작은 적어도 하나 이상의 저항부가 형성될 수 있다.

[13] 상기 모세관에는 혈액의 이동거리를 표시하기 위한 눈금이 형성될 수 있다.

[14] 상기 혈액의 정상 이동거리를 벗어난 위치에 배치되어, 상기 혈액을 감지하는 이상혈액 감지센서를 더 포함할 수 있다.

[15] 상기 이상혈액 감지센서에서 감지된 신호를 전달받아 혈액의 지혈기능 정상여부를 판별하는 제어부를 더 포함할 수 있다.

[16] 상기 측정 키트는 일회용으로 사용될 수 있다.

[17] 상기 혈액에는 콜라젠과 에피네프린, 및 콜라젠과 ADP 중 어느 하나의 시약과 혼합되어 주입될 수 있다.

[18] 상기 콜라젠은 1.84mg/ml 이상이고, 상기 ADP는 37.5mg/ml 이상일 수 있다.

[19] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명은 모세관의 일단에 형성된 주입구에 혈액을 주입하는 단계; 상기 주입구에 주입된 혈액의 이동거리 또는 이동완료시간을 측정하는 단계; 상기 혈액의 이동거리 또는 이동완료시간이 정상범위 내인 경우 지혈기능은 정상으로 판별하고, 정상범위 외인 경우 지혈기능은 비정상으로 판별할 수 있다.

[20] 정상 이동거리를 벗어나는 상기 혈액을 감지하는 단계; 및 상기 혈액의 감지된 신호를 전달받아 혈액의 지혈기능 정상여부를 판별하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[21] 본 발명에 의하면, 일회용으로 사용이 가능한 측정 키트를 이용하여 극소량의 혈액이 모세관을 이동하는 혈액의 이동도를 측정함으로써, 혈액의 지혈기능을 빠르게 측정할 수 있으며 다중 샘플의 검사도 한 번에 가능한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[22] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치를 보인 평면도.

[23] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치를 보인 평면도.

[24] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 혈액의 지혈기능을 측정한 것을 보인 비교도.

[25] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 콜라젠과 ADP 농도 차이에 따른 혈액의 변화를 측정한 것을 보인 사진.

[26] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 콜라젠과 ADP 농도 차이에 따른 혈액의 변화를 측정한 것을 보인 사진.

[27] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 혈액의 이동과정 및 콜라젠과 ADP 농도 차이에 따른 혈액의 이동도를 비교한 도면.

[28] 도 7은 ADP를 첨가 후 반응시간과 반응온도에 따른 혈액의 이동도 감소를 비교한 그래프.

[29] 도 8은 ADP를 첨가 후 반응시간에 따른 혈액의 이동도 감소를 보이는 검체를 보인 사진.

[30] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 반응시간에 따른 혈액의 이동거리 변화를 측정한 것을 보인 사진.

[31] 도 10은 본 발명의 다른 실시예에 따라 반응시간에 따른 혈액의 이동거리 변화를 측정한 것을 보인 사진.

[32] 도 11은 혈소판 응집 억제제를 주입 후 PFA-100 혈소판 기능측정기와 혈액의 이동도를 측정한 그래프.

[33] 도 12는 혈소판 응집 억제제를 주입 후 유세포 측정기로 측정한 그래프.

발명의 실시를 위한 형태

[34] 이하에서는 본 발명에 의한 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치의 일 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 상세하게 설명한다.

[35] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치를 보인 평면도이다.

[36] 이에 도시된 바에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치(10)는 측정 키트(12), 및 측정 키트(12)에 적어도 하나 이상이 구비되고, 일단에는 혈액이 주입되는 주입구(16)가 형성되며, 타단에는 외부와 연통하는 개구부(18)가 형성되는 모세관(14)을 포함할 수 있다.

[37] 측정 키트(12)는 혈액응고에 따른 지혈기능을 측정하기 위한 소형 키트로써, 일회용으로 사용이 가능하도록 제작될 수 있다. 이와 같이 측정 키트(12)이 일회용으로 제작됨으로써 소형화된 기구를 이용하여 혈액 응고를 쉽게 측정할 수 있고 미소량의 혈액 응고 측정도 가능하다. 측정 키트(12)는 예를 들어, 레이저 가공이 가능한 폴리머, 사출성형 폴리머, 세라믹 중 어느 하나의 재질로 제작될 수 있다. 물론, 측정 키트(12) 의 재질은 상기한 소재에 한정되는 것은 아니다.

[38] 모세관(14)은 측정 키트(12)에 적어도 하나 이상이 평행하게 배치될 수 있다. 도 1에서는 두 개의 모세관(14)이 평행하게 배치되는 것으로 도시하였으나, 이에 한정되는 것은 아니고 3개 이상의 모세관(14)이 평행하게 배치될 수 있다.

따라서, 복수의 혈액 샘플을 검사하더라도 하나의 측정 키트(12)를 가지고 복수개의 모세관(14)을 통해 동시에 지혈기능의 이상여부를 검사할 수 있는 장점이 있다.

[39] 모세관(14)은 모세관 현상(capillary phenomenon)을 일으킬 수 있을 정도의 길이와 폭을 가지도록 제작되어야 한다. 또한, 모세관(14)은 원형 및 삼각형, 사각형 등의 다각형 형상의 단면을 가지도록 제작될 수 있다.

[40] 본 실시예에서 모세관(14)은 사용 목적에 따라 다양한 크기로 제작될 수 있지만, 일반적으로 60mm의 길이, 2mm의 폭, 0.5mm의 깊이를 가지는 것이 바람직하다. 또한, 모세관(14)은 외부에서 관찰이 가능하도록 광학적으로 투명하도록 제작될 수 있다.

[41] 또한, 모세관(14)은 주입구(16)가 하방에 위치하도록 직립된 상태에서 검사가 이루어질 수도 있고, 바닥면에 놓인 상태에서 검사가 이루어질 수도 있다.

[42] 그리고, 모세관(14)의 일단에는 혈액을 주입하기 위한 주입구(16)가 형성된다. 주입구(16)는 예를 들어, 도 1에서와 같이 혈액의 이동방향을 향하여 반원형 형상을 가질 수도 있고, 원형, 삼각형, 사각형 등의 다양한 형상으로 형성될 수도 있다.

[43] 또한, 모세관(14)의 타단에는 모세관(14)의 내부와 외부를 연통하기 위한 개구부(18)가 형성된다. 개구부(18)는 예를 들어, 도 1에서와 같이 사각형으로 형성될 수도 있고, 원형, 삼각형 등의 다양한 형상으로 형성될 수도 있다. 이와 같이 개구부(18)가 형성되어 있음으로써, 일단으로 주입된 혈액이 모세관(14)을 따라 이동될 수 있다.

[44] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈기능 측정장치(10)는 혈액의 정상 이동거리를 벗어난 위치에 배치되는 이상혈액 감지센서(30)를 더 포함한다. 이상혈액 감지센서(30)는 주입구(16)로 주입된 혈액이 정상 이동거리를 벗어나는 것을 감지하는 역할을 한다. 예를 들어, 도 1에서 중심선(C) 이내로 혈액이 이동하게 되면 혈액의 지혈기능은 정상이라고 가정한다면, 이상혈액 감지센서(30)는 중심선(C)의 연장선 상에 놓이도록 배치된다. 물론, 이상혈액 감지센서(30)는 혈액의 정상 이동거리를 중심으로 예상 오차범위 이내인 영역에 설치될 수 있다.

[45] 이상혈액 감지센서(30)에서 혈액의 이동을 감지하면 제어부(40)로 감지 신호를 전달하게 된다. 제어부(40)에서는 이상혈액 감지센서(30)로부터 신호가 전달되면 혈액의 지혈기능에 이상이 있다고 판별하고 디스플레이부(미도시) 등을 통해 이상여부를 표시하게 된다. 또한, 제어부(40)에 구비된 음성신호 출력부를 통해 지혈기능에 이상이 있다는 음성을 외부로 출력하도록 구성할 수도 있다.

[46] 이상에서 지혈기능 측정장치(10)를 판별하기 위한 장치로서 이상혈액 감지센서(30) 및 제어부(40)를 예로 들어 설명하였으나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니고 모세관(14)에 눈금을 표시하여 혈액의 정상 이동거리 범위를 확인할

수도 있다.

[47] 또한, 본 실시예에서 혈액에는 응고제인 콜라젠과 에피네프린, 및 콜라젠과 ADP 중 어느 하나의 시약과 혼합되어 주입될 수 있다.

[48]

[49] 이하에서는 본 발명에 의한 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치의 다른 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 상세하게 설명한다.

[50] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치를 보인 평면도이다.

[51] 이에 도시된 바에 따르면, 상술한 실시예와 달리 본 실시예에서는 모세관(14)의 길이방향에 대하여 내측으로 요입되는 요입부(20)가 형성될 수 있다. 여기에서, 요입부(20)는 다양한 위치에 형성될 수 있는데, 예를 들어, 요입부(20)는 도 2의 (a)에서와 같이 모세관(14)의 길이방향에 대하여 일측면에 내측으로 요입되는 요입부(20)가 형성될 수 있다. 요입부(20)는 모세관(14)의 길이방향을 따라 복수개가 일정한 간격을 가지고 형성된다. 이와 같이 요입부(20)가 형성됨으로써 혈액의 이동거리 분석능력은 높아지게 된다.

[52] 한편, 도 2의 (b)를 참조하면, 요입부(20)는 모세관(14)의 길이방향에 대하여 양측면에 서로 대칭되게 형성될 수 있다.

[53] 그리고, 도 2의 (c)를 참조하면, 요입부(20)는 모세관(14)의 길이방향에 대하여 양측면에 지그재그로 형성될 수 있다. 이와 같이 요입부(20)는 혈액의 특성, 실험조건 등에 따라 다양한 위치에 형성될 수 있다.

[54] 또한, 이상에서 설명한 요입부(20)는 도 2에 도시된 형상에 제한되지 않는다. 즉, 도 2에서는 요입부(20)가 라운드지게 형성되어 혈액이 요입부(20)를 타고 원활하게 유동할 수 있도록 도시하였으나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니고 요입부(20)는 삼각형, 사각형 등 다양한 형상을 가질 수 있다.

[55] 한편, 이상에서 설명한 요입부(20)는 결과적으로 혈액의 유동 경로에 있어서, 유동 단면적이 작은 유동 저항부(22)를 형성한다. 즉, 유동 저항부(22)는 모세관(14) 내부에서 요입부(20)에 의해 유동 단면적이 작아지는 부분으로서, 모세관(14) 전체에 걸쳐 적어도 하나 이상이 형성될 수 있다. 이와 같이 모세관(14)에 유동 저항부(22)가 형성됨으로써, 혈액은 유동 저항이 커지고 분해능이 높아지게 된다.

[56]

[57] 이상의 실시예에서 설명한 지혈기능 측정장치(10)에 의하면, 혈액의 지혈기능은 혈액의 이동거리 및 이동완료시간에 따라 정상인지 비정상인지가 판별된다.

[58] 도 3에는 본 발명의 일 실시예에 따라 혈액의 지혈기능을 측정한 것을 보인 비교도가 도시되어 있다.

[59] 이에 도시된 바에 따르면, 도 3의 (a)는 채혈된 혈액에 콜라젠, 에피네프린, 및 콜라젠과 ADP 등의 시약을 가했을 때 정상인의 혈액의 이동거리를 측정한

것이다. 이를 참조하면, 정상인의 혈액 이동거리는 예를 들어, 완전 응고되기까지 10mm 를 이동하였고, 이동완료시간은 60초이다.

[60] 다음으로, 도 3의 (b)는 지혈기능에 이상이 있는 혈액의 이동거리를 표시한 것이다. 이를 참조하면, 지혈기능에 이상이 있는 혈액의 경우 완전 응고되기까지 14mm 를 이동하였고, 이동완료시간은 100초이다. 따라서, 검사자는 도 3의 (b)를 지혈기능에 이상이 있는 혈액으로 판별하고 이에 대응되는 치료를 시작할 수 있다.

[61] 다음으로, 검사자는 도 3의 (c)의 경우 정상으로 판별된 (a)의 혈액과 동일한 이동거리 및 이동완료시간을 가지므로 지혈기능이 정상인 것으로 판별한다.

[62]

[63] **실시예 1**

[64] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 콜라젠과 ADP 농도 차이에 따른 혈액의 변화를 측정한 것을 보인 사진이다.

[65] 이를 참조하면, 도 4에서 'T'로 표시한 혈액은 콜라젠과 ADP 시약을 주입한 것이고, 'N'으로 표시한 혈액은 시약 주입을 하지 않은 것이다.

[66] 샘플은 총 4개로 나누어 실시하였고, 각각의 샘플에 주입된 콜라젠과 ADP 시약의 농도는 다음과 같다.

[67] (1) 1번 샘플: 콜라젠 0mg/ml, ADP 0 mg/ml

[68] (2) 2번 샘플: 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 25mg/ml

[69] (3) 3번 샘플: 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 30mg/ml

[70] (4) 4번 샘플: 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 37.5mg/ml

[71] 이와 같이 각각의 샘플에 콜라젠과 ADP 시약의 농도를 변화하여 혈액의 변화를 측정한 결과, ADP 시약이 37.5mg/ml 주입된 혈액에서 혈액이 이동거리가 상대적으로 짧게 나타나는 것을 확인할 수 있다.

[72] 도 5는 본 발명의 다른 챔버 미세 구조물의 실시 예에 따라 콜라젠과 ADP 농도 차이에 따른 혈액의 변화를 측정한 것을 보인 사진이다.

[73] 이를 참조하면, 마찬가지로 도 5에서 'T'로 표시한 혈액은 콜라젠과 ADP를 주입한 것이고, 'N'으로 표시한 혈액은 시약 주입을 하지 않은 것이다.

[74] 샘플은 총 4개로 나누어 실시하였고, 각각의 샘플에 주입된 콜라젠과 ADP의 농도는 다음과 같다.

[75] (1) 1번 샘플: 시약 주입 안함

[76] (2) 2번 샘플: 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 25mg/ml

[77] (3) 3번 샘플: 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 31.25mg/ml

[78] (4) 4번 샘플: 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 37.5mg/ml

[79] 이와 같이 각각의 샘플에 콜라젠과 ADP의 농도를 변화하여 혈액의 변화를 측정한 결과, 콜라젠이 1.84mg/ml, ADP가 37.5mg/ml 주입된 혈액에서 혈액이 이동거리가 상대적으로 짧게 나타나는 것을 확인할 수 있다.

[80] 이상의 실시예를 토대로 가장 적절한 콜라젠과 ADP의 주입 농도를 1.84mg/ml,

37.5mg/ml 으로 정하였다.

[81] 도 6의 (a)는 혈액의 이동도(migration ratio)의 계산 방식에 대한 설명이다. 혈소판 응집 촉진제인 ADP를 주입하지 않으면 혈액이 끝부분까지 이동될 수 있다. 그러나, ADP를 주입하면 중간에 혈액이 응집되어 이동이 정지된다. 이때, 각각의 혈액의 이동거리에 따른 비율을 y/Y*100 %로 퓨시한다.

[82] 도 6의 (b)는 실제로 혈액의 이동거리를 시간별로 관찰한 사진이다. 시약을 주입한 후 시간이 지날수록 혈액의 이동도는 95%에서 30% 내외까지 감소된다.

[83] 도 6의 (c)는 ADP와 콜라젠의 주입 농도 중 최적이 어디인지를 확인하는 실험이다. 여기에서는 콜라젠 1.84mg/ml, ADP 37.5mg/ml 의 경우 최적의 응집 현상으로 혈액의 이동도 감소를 보인다.

[84] 도 7은 혈소판 응집 촉진제인 ADP를 첨가 후 반응시간 및 반응온도에 따른 혈액의 이동도 감소를 비교한 그래프이다. 본 그래프에 따르면, 37℃, 8~10 분 사이에서 최대의 응집으로 인한 이동도 감소를 보인다.

[85] 도 8은 혈소판 응집 촉진제인 ADP를 첨가 후 반응시간에 따른 혈액의 이동도 감소를 보이는 검체를 보인 사진이다. 여기에서 (d)에 해당하는 시간에 응집이 많이 증가된 것을 볼 수 있다.

[86]

[87] **실시예 2**

[88] 도 9는 본 발명의 다른 실시예에 따라 반응시간에 따른 혈액의 변화를 측정한 것을 보인 사진이다.

[89] 이를 참조하면, 실시예 1에서 도출한 콜라젠과 ADP의 최적 농도인 1.84mg/ml, 37.5mg/ml을 처리한 샘플은 'T'로 표시하였고, 'N'으로 표시한 혈액은 시약 주입을 하지 않았다.

[90] 혈액 주입 후 5분, 10분, 15분 간격으로 각각 혈액 샘플의 변화를 측정한 바, 도 6에서와 같이 시간이 지날수록 5분이 지난 시점보다 10분이 지난 시점에 혈액의 이동거리가 증가하였고, 15분이 지난 시점에서는 다시 이동거리가 짧아진 것을 확인할 수 있다. 여기에서, 이동거리가 짧아진 것은 혈소판응집능력이 지혈이 이루어져 혈액의 이동이 정지한 것으로 추정할 수 있다.

[91] 도 10은 본 발명의 다른 실시예에 따라 반응시간에 따른 혈액의 이동거리 변화를 측정한 것을 보인 사진이다.

[92] 이를 참조하면, 도 9와 마찬가지로 혈액 주입 후 5분, 10분, 15분 간격으로 각각 혈액 샘플의 변화를 측정한 바, 시간이 갈수록 혈액 샘플의 이동거리가 짧아지는 것을 확인할 수 있다.

[93]

[94] 한편, 도 11은 혈소판 응집 억제제를 주입 후 PFA-100 혈소판 기능측정기와 혈액의 이동도를 측정한 그래프이다. 구체적으로, MRS2179 또는 MRS2395라는 혈소판 응집 억제제를 인위적으로 주입한 후 비정상조건과 정상조건을 모두 만들어 PFA-100 혈소판 기능측정기와 혈액의 이동도를 측정한 것이다. 여기에서

혈소판 응집 억제제의 농도가 증가할수록 PFA-100의 막힘 시간(closure time)과 혈액의 이동도가 비정상으로 바뀌는 것을 볼 수 있다.

[95] 도 12는 혈소판 응집 억제제를 주입 후 유세포 측정기로 측정한 그래프이다. 구체적으로, MRS2179 또는 MRS2395라는 혈소판 응집 억제제를 인위적으로 주입한 후 비정상조건과 정상조건을 모두 만들어 유세포 측정기로 측정하면 정상조건에서는 P-selectin(cd62)가 최고로 증가되는 것을 볼 수 있다. 그러나, 비정상조건에서는 혈소판의 발현이 중간으로 감소하는 것을 볼 수 있다(파란색 부분).

[96] 본 발명의 권리범위는 위에서 설명된 실시예에 한정되지 않고 청구범위에 기재된 바에 의해 정의되며, 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 청구범위에 기재된 권리범위 내에서 다양한 변형과 개작을 할 수 있다는 것은 자명하다.

청구범위

[청구항 1] 측정 키트; 및
상기 측정 키트에 적어도 하나 이상이 구비되고, 일단에는 혈액이 주입되는 주입구가 형성되며, 타단에는 외부와 연통하는 개구부가 형성되는 모세관을 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 모세관에는 길이방향에 대하여 적어도 일측면에 내측으로 요입되는 요입부가 형성되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,
상기 요입부는 상기 모세관의 길이방향에 대하여 양측면에 대칭되게 형성되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 4] 제 1 항에 있어서,
상기 요입부는 상기 모세관의 길이방향에 대하여 지그재그로 양측면에 형성되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 5] 제 1 항에 있어서,
상기 모세관에는 유동 단면적이 작은 적어도 하나 이상의 저항부가 형성되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 6] 제 1 항에 있어서,
상기 모세관에는 혈액의 이동거리를 표시하기 위한 눈금이 형성되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 7] 제 1 항에 있어서,
상기 혈액의 정상 이동거리를 벗어난 위치에 배치되어, 상기 혈액을 감지하는 이상혈액 감지센서를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 8] 제 7 항에 있어서,
상기 이상혈액 감지센서에서 감지된 신호를 전달받아 혈액의 지혈기능 정상여부를 판별하는 제어부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 9] 제 1 항에 있어서,
상기 측정 키트는 일회용으로 사용되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

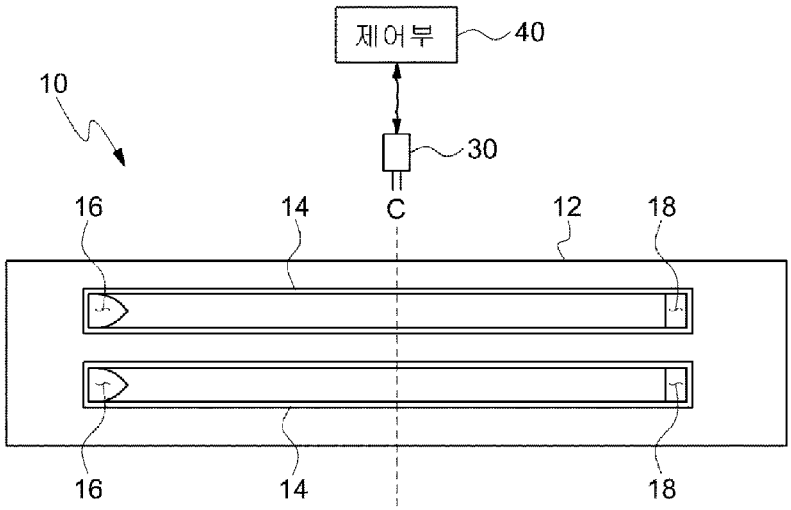
[청구항 10] 제 1 항에 있어서,
상기 혈액에는 콜라젠과 에피네프린, 및 콜라젠과 ADP 중 어느 하나의 시약과 혼합되어 주입되는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

[청구항 11] 제 10 항에 있어서,
상기 콜라젠은 1.84mg/ml 이상이고, 상기 ADP는 37.5mg/ml 이상인 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정장치.

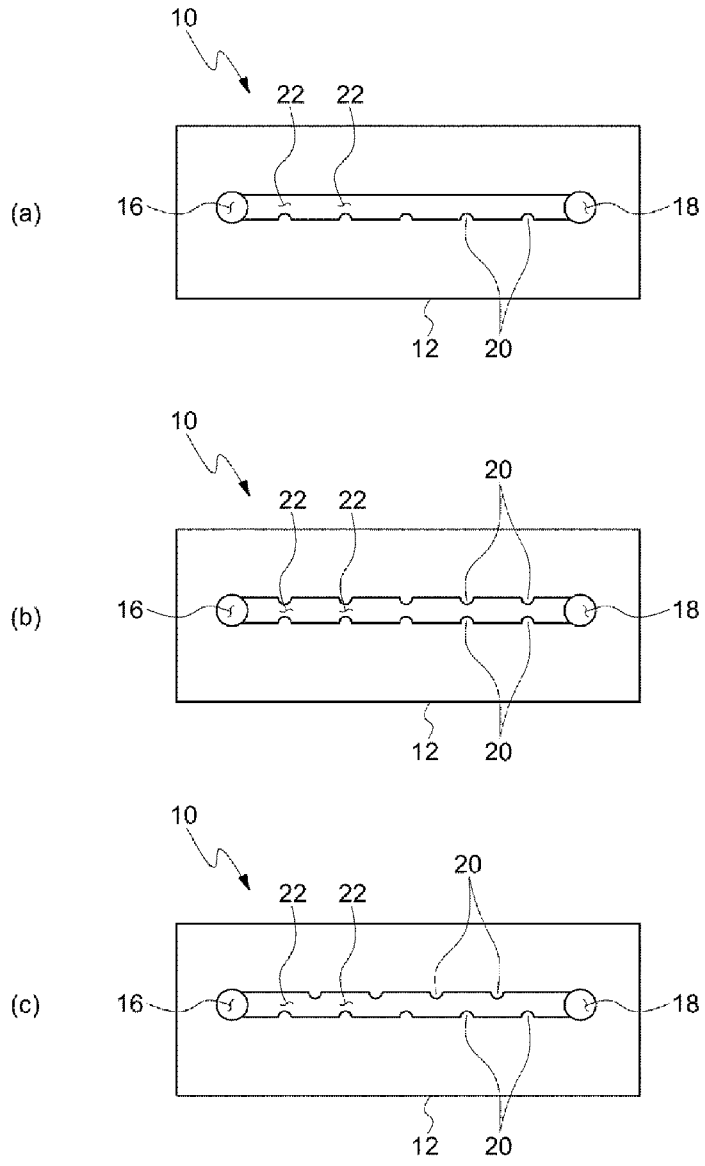
[청구항 12] 모세관의 일단에 형성된 주입구에 혈액을 주입하는 단계;
상기 주입구에 주입된 혈액의 이동거리 또는 이동완료시간을 측정하는 단계;
상기 혈액의 이동거리 또는 이동완료시간이 정상범위 내인 경우 지혈기능은 정상으로 판별하고, 정상범위 외인 경우 지혈기능은 비정상으로 판별하는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정방법.

[청구항 13] 제 12 항에 있어서,
정상 이동거리를 벗어나는 상기 혈액을 감지하는 단계; 및
상기 혈액의 감지된 신호를 전달받아 혈액의 지혈기능 정상여부를 판별하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액의 이동도를 이용한 지혈기능 측정방법.

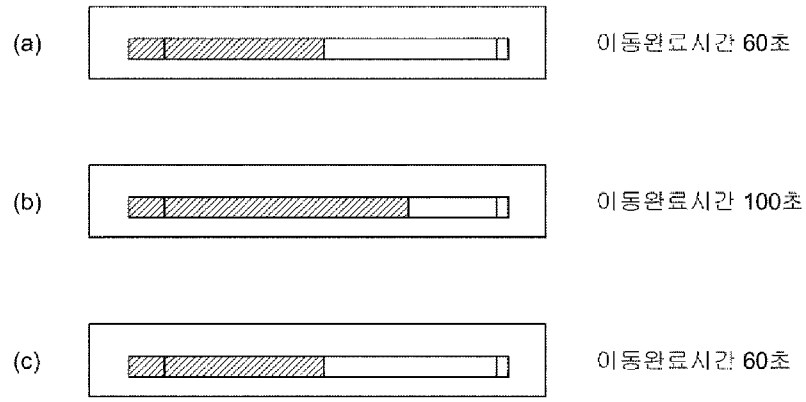
[Fig. 1]


제어부
40
10
30
16
14
C
12
18
16
14
18

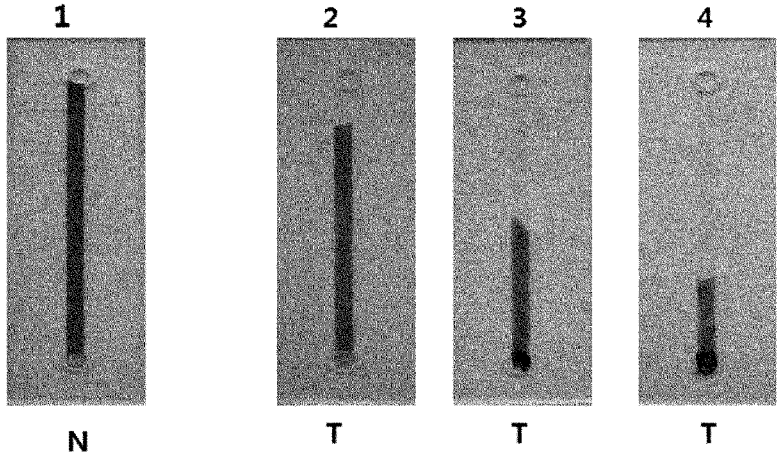
[Fig. 2]


(a)
10
22
22
16
18
12
20
(b)
10
22
22
20
16
18
12
20
(c)
10
22
22
20
16
18
12
20

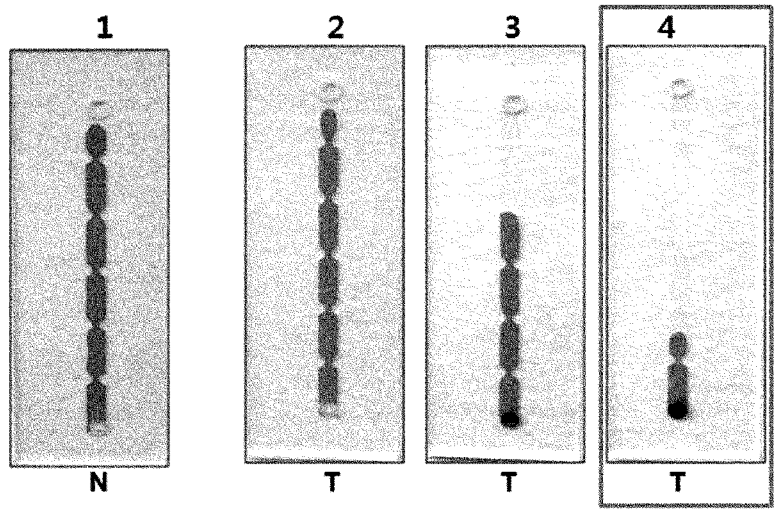
[Fig. 3]



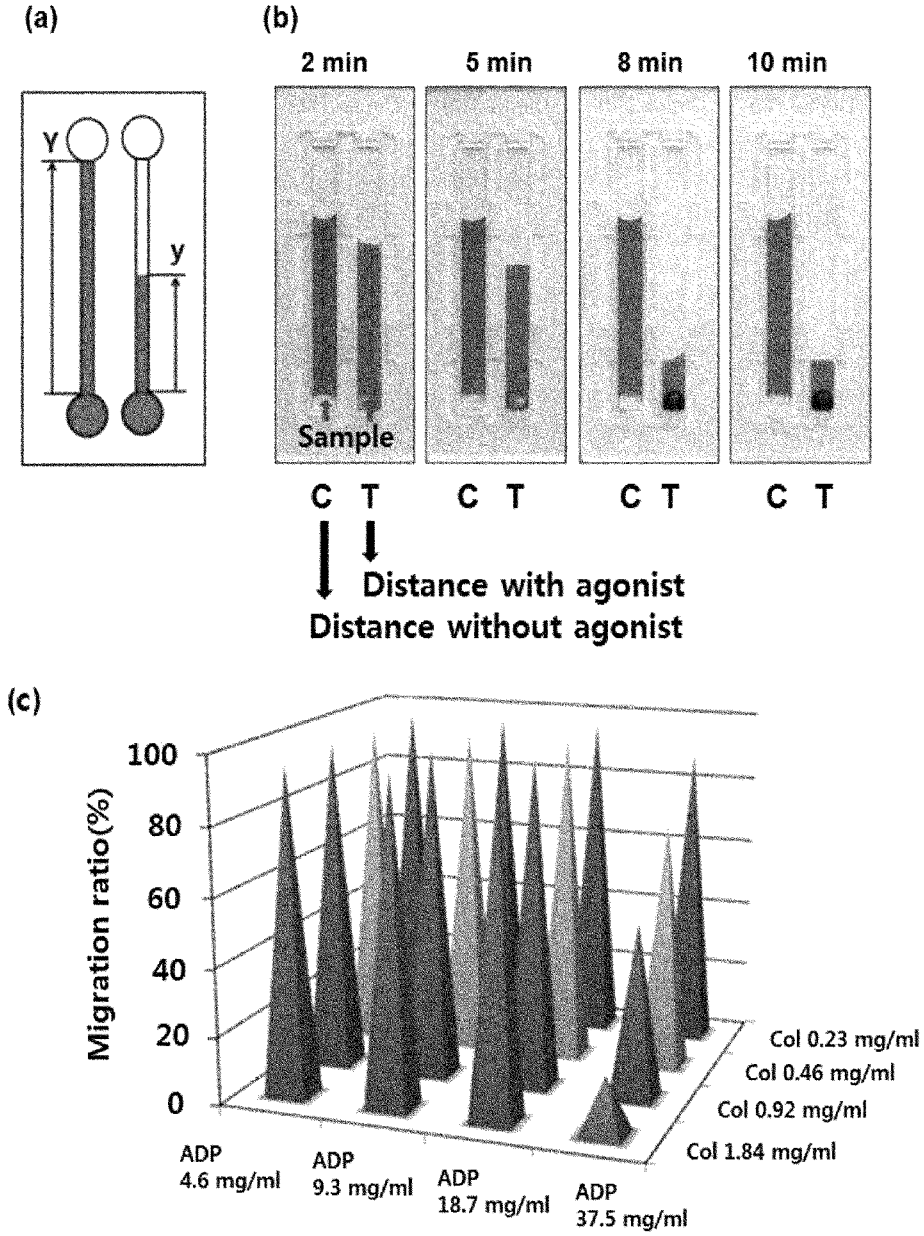
[Fig. 4]



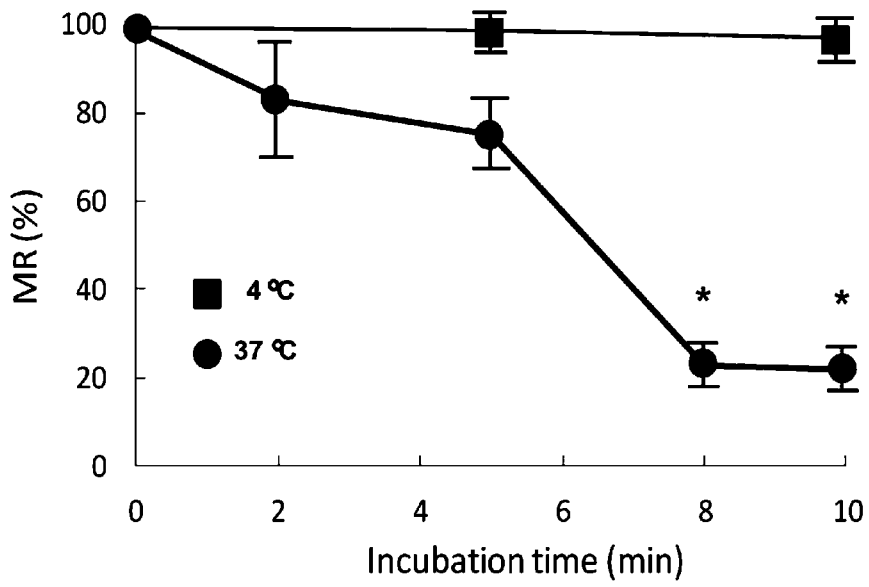
[Fig. 5]



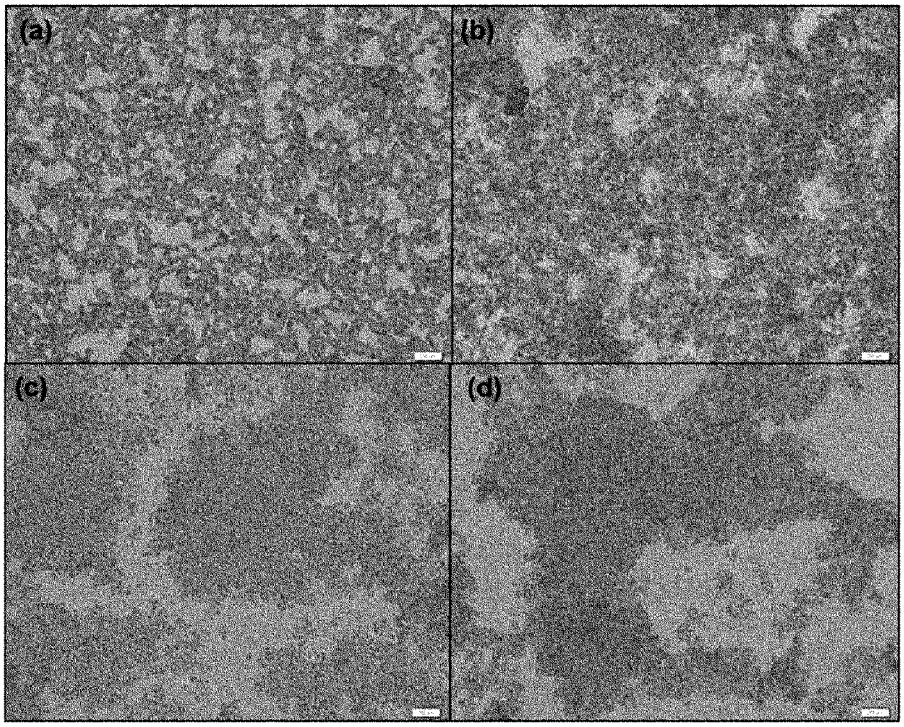
[Fig. 6]


(a)
(b)
2 min
5 min
8 min
10 min
Y
y
Sample
C T C T C T C T
Distance with agonist
Distance without agonist
(c)
Migration ratio(%)
100
80
60
40
20
0
ADP 4.6 mg/ml
ADP 9.3 mg/ml
ADP 18.7 mg/ml
ADP 37.5 mg/ml
Col 0.23 mg/ml
Col 0.46 mg/ml
Col 0.92 mg/ml
Col 1.84 mg/ml

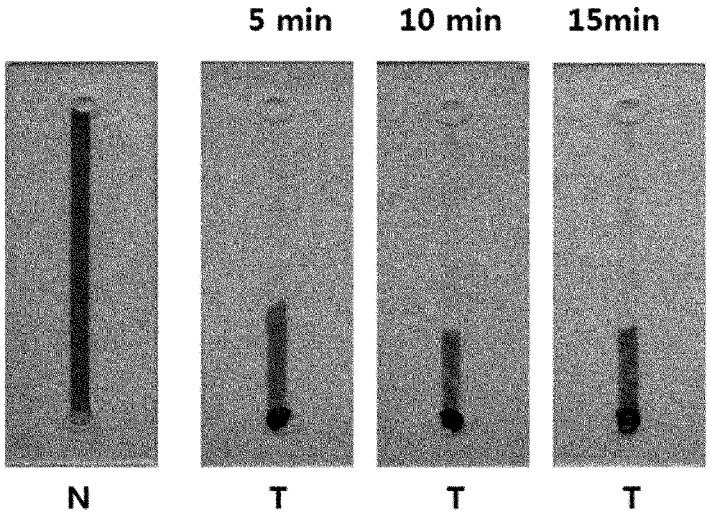
[Fig. 7]


MR (%)
100
80
60
40
20
0
4 ℃
37 ℃
*
*
0
2
4
6
8
10
Incubation time (min)

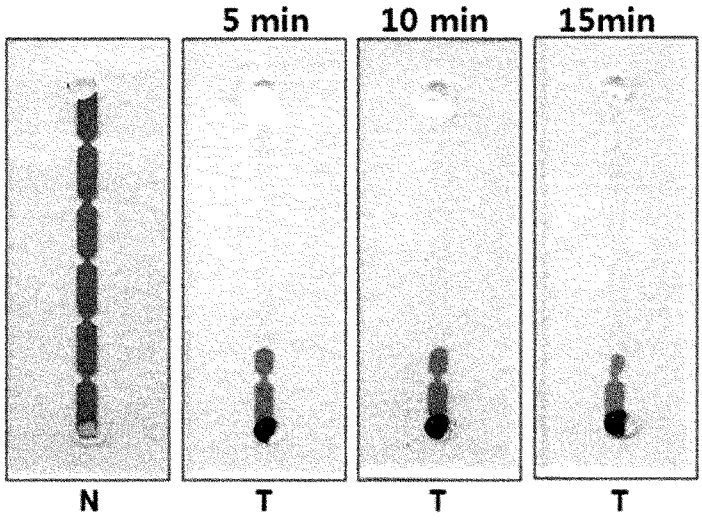
[Fig. 8]



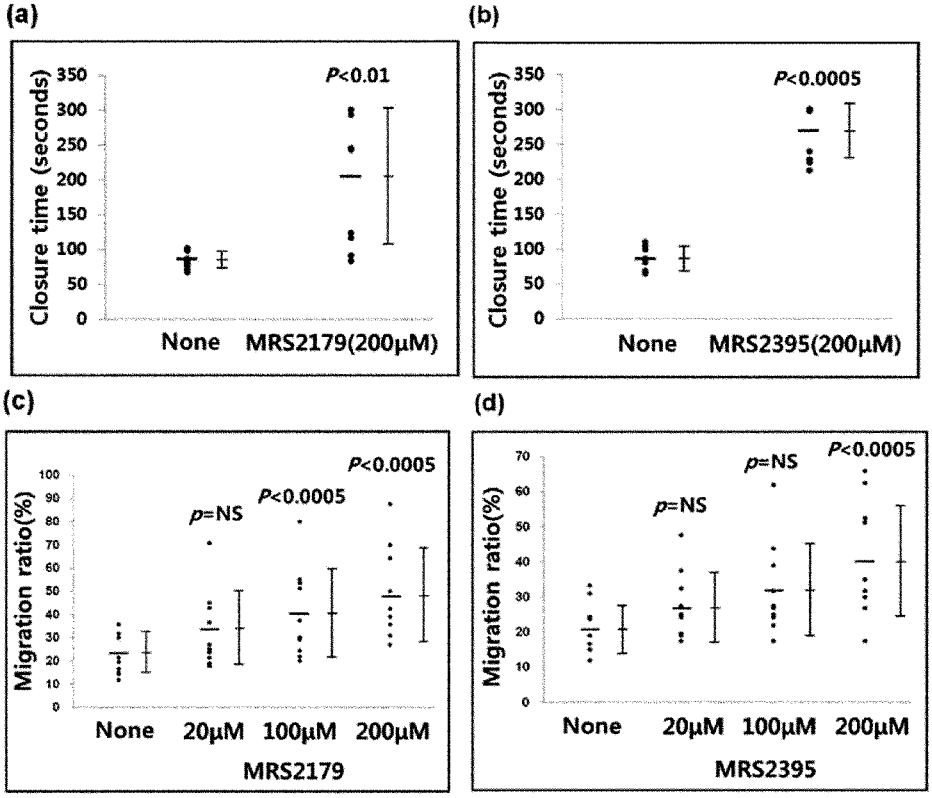
[Fig. 9]



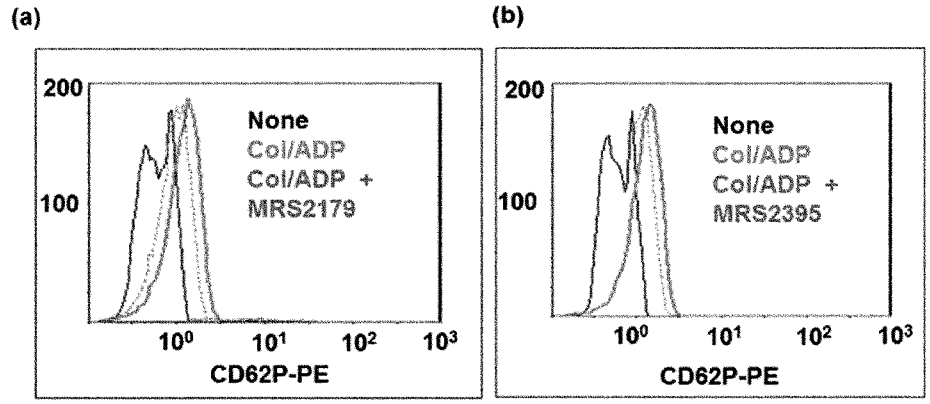
[Fig. 10]



[Fig. 11]


(a)
(b)
Closure time (seconds)
P<0.01
P<0.0005
None
MRS2179(200μM)
MRS2395(200μM)
(c)
(d)
Migration ratio(%)
p=NS
P<0.0005
None
20μM
100μM
200μM
MRS2179
MRS2395

[Fig. 12]


(a)
(b)
None
Col/ADP
Col/ADP + MRS2179
Col/ADP + MRS2395
CD62P-PE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2012/011426

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/86(2006.01)i, G01N 35/08(2006.01)i, G01N 33/49(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/86; G01N 31/22; G01N 33/10; G01N 21/49; G01N 37/00; G01N 35/00; G01N 21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: blood coagulation, hemostasis, measurement, mobility, caterpillar, kit, concave unit, resistor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2008-185564 A (FUJIMORI KOGYO CO LTD) 14 August 2008 See abstract, figures 1-3, the claims	1,6-13 2-5
Y	KR 10-2010-0027389 A (SAMSUNG ELECTRONICS CO., LTD.) 11 March 2010 See abstract, figure 5, the claims	2-5
A	US 05140161A A (HILLMAN, R. S. et al.) 18 August 1992 See abstract, the claims	1-13
A	WO 94-14050 A1 (INTERNATIONAL TECHNIDYNE CORPORATION) 23 June 1994 See abstract, the claims	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 APRIL 2013 (26.04.2013)	**29 APRIL 2013 (29.04.2013)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

International application No.
PCT/KR2012/011426

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2008-185564 A	14.08.2008	NONE	
KR 10-2010-0027389 A	11.03.2010	US 2010-0050751 A1	04.03.2010
US 05140161A A	18.08.1992	EP 0212314 A2	04.03.1987
		EP 0212314 B1	27.04.1994
		EP 0483117 A2	29.04.1992
		EP 0483117 B1	09.04.1997
		EP 0485368 A2	13.05.1992
		EP 0485368 B1	25.09.1996
		EP 0488994 A2	03.06.1992
		EP 0488994 B1	12.06.1996
		JP 02-595422 B2	09.01.1997
		JP 06-058373 B2	03.08.1994
		JP 06-094722 A	08.04.1994
		JP 06-094723 A	08.04.1994
		JP 06-094724 A	08.04.1994
		JP 07-069330 B2	26.07.1995
		JP 07-092169 A	07.04.1995
		JP 07-104356 B2	13.11.1995
		JP 07-117546 B2	18.12.1995
		JP 1945801 C	23.06.1995
		JP 62-129759 A	12.06.1987
		US 04756884A A	12.07.1988
		US 04948961A A	14.08.1990
		US 04963498A A	16.10.1990
		US 05004923A A	02.04.1991
		US 05144139A A	01.09.1992
		US 05164598A A	17.11.1992
		US 05204525A A	20.04.1993
		US 05300779A A	05.04.1994
WO 94-14050 A1	23.06.1994	CA 2124462 A1	23.06.1994
		CA 2124462 C	21.05.2002
		DE 69331339 D1	24.01.2002
		DE 69331339 T2	22.08.2002
		EP 0729570 A1	04.09.1996
		EP 0729570 A1	08.03.2000
		EP 0729570 A4	11.06.1996
		EP 0729570 B1	12.12.2001
		US 05302348A A	12.04.1994
		US 05372946A A	13.12.1994
		WO 94-14050A1	23.06.1994

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2012/011426

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/86(2006.01)i, G01N 35/08(2006.01)i, G01N 33/49(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
G01N 33/86; G01N 31/22; G01N 33/10; G01N 21/49; G01N 37/00; G01N 35/00; G01N 21/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 혈액응고, 지혈, 측정, 이동도, 모세관, 키트, 요입부, 저항부

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	JP 2008-185564 A (FUJIMORI KOGYO CO LTD) 2008.08.14 요약, 도 1-3, 청구범위 참조	1,6-13 2-5
Y	KR 10-2010-0027389 A (삼성전자주식회사) 2010.03.11 요약, 도 5, 청구범위 참조	2-5
A	US 05140161A A (HILLMAN, R. S. 외 5명) 1992.08.18 요약, 청구범위 참조	1-13
A	WO 94-14050 A1 (INTERNATIONAL TECHNIDYNE CORPORATION) 1994.06.23 요약, 청구범위 참조	1-13

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2013년 04월 26일 (26.04.2013)	**2013년 04월 29일 (29.04.2013)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 82-42-472-7140

심사관
조영균
전화번호 82-42-481-8298

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2012/011426

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2008-185564 A	2008.08.14	없음	
KR 10-2010-0027389 A	2010.03.11	US 2010-0050751 A1	2010.03.04
US 05140161A A	1992.08.18	EP 0212314 A2	1987.03.04
		EP 0212314 B1	1994.04.27
		EP 0483117 A2	1992.04.29
		EP 0483117 B1	1997.04.09
		EP 0485368 A2	1992.05.13
		EP 0485368 B1	1996.09.25
		EP 0488994 A2	1992.06.03
		EP 0488994 B1	1996.06.12
		JP 02-595422 B2	1997.01.09
		JP 06-058373 B2	1994.08.03
		JP 06-094722 A	1994.04.08
		JP 06-094723 A	1994.04.08
		JP 06-094724 A	1994.04.08
		JP 07-069330 B2	1995.07.26
		JP 07-092169 A	1995.04.07
		JP 07-104356 B2	1995.11.13
		JP 07-117546 B2	1995.12.18
		JP 1945801 C	1995.06.23
		JP 62-129759 A	1987.06.12
		US 04756884A A	1988.07.12
		US 04948961A A	1990.08.14
		US 04963498A A	1990.10.16
		US 05004923A A	1991.04.02
		US 05144139A A	1992.09.01
		US 05164598A A	1992.11.17
		US 05204525A A	1993.04.20
		US 05300779A A	1994.04.05
WO 94-14050 A1	1994.06.23	CA 2124462 A1	1994.06.23
		CA 2124462 C	2002.05.21
		DE 69331339 D1	2002.01.24
		DE 69331339 T2	2002.08.22
		EP 0729570 A1	1996.09.04
		EP 0729570 A1	2000.03.08
		EP 0729570 A4	1996.06.11
		EP 0729570 B1	2001.12.12
		US 05302348A A	1994.04.12
		US 05372946A A	1994.12.13
		WO 94-14050A1	1994.06.23