

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2025년 5월 8일 (08.05.2025)



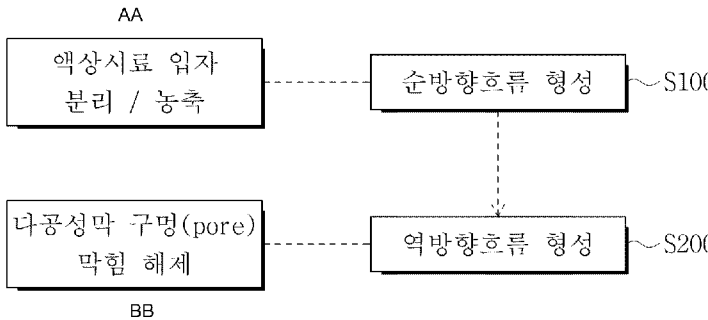
(10) 국제공개번호
WO 2025/095602 A1

- (51) 국제특허분류:
B01D 65/02 (2006.01) *B01D 63/00* (2006.01)
B01D 65/08 (2006.01) *B01D 61/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2024/016871
- (22) 국제출원일: 2024년 10월 31일 (31.10.2024)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2023-0148123 2023년 10월 31일 (31.10.2023) KR
- (71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)
[KR/KR]: 02841 서울특별시 성북구 안암로 145 (KR).
- (72) 발명자: 천홍구 (CHUN, Hong-Gu); 05507 서울특별시 송파구 올림픽로 435, 206동 2101호 (KR).
- (74) 대리인: 위병갑 (WIE, Byoung-Gap); 06141 서울특별시 강남구 테헤란로33길7, 대영빌딩 7층 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: POROUS MEMBRANE-BASED PARTICLE SEPARATION-CONCENTRATION METHOD AND PARTICLE SEPARATION-CONCENTRATION APPARATUS USING BIDIRECTIONAL MEMBRANE PERMEATION FLOW RATE CONTROL AND AIR BUBBLES

(54) 발명의 명칭: 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치



S100 ... Form forward flow
S200 ... Form reverse flow
AA ... Separate/concentrate liquid sample particles
BB ... Unclog porous membrane pores

(57) Abstract: The present invention relates to a porous membrane-based particle separation-concentration method and particle separation-concentration apparatus, using bidirectional membrane permeation movement control and air bubbles, in which, by preventing pore clogging of a porous membrane, which is used in separating and concentrating size-selective biomolecules, particles, or cells, by using bidirectional membrane permeation movement, especially reverse membrane permeation movement, and air bubbles, loss or deformation of the porous membrane can be prevented and a sample can be dispersed with high efficiency. According to the present invention, provided is a porous membrane-based particle separation-concentration method comprising: a forward flow forming step of applying a first force to form a forward flow that causes a liquid sample to flow from an upper space to a lower space; and a reverse flow forming step of applying, after the forward flow forming step, a second force to form a reverse flow that causes a pore unclogging means for unclogging pores of a porous membrane to flow from the lower space to the upper space.

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 크기 선택적 생체분자, 입자, 또는 세포의 분리 및 농축에 이용되는 다공성막을 양방향 막투과 이동, 특히 역방향 막투과 이동과 공기방울을 이용한 다공성막의 구멍 막힘을 방지하여 다공성막의 소실이나 변형을 방지하고, 시료를 고효율로 분산시킬 수 있는, 양방향 막투과 이동제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 액상 시료의 흐름을 상부 공간부에서 하부 공간부로 유동되도록 하는 순방향흐름을 형성하기 위한 제1 힘을 인가하는 순방향흐름 형성 단계; 및 상기 순방향흐름 형성 단계 이후, 다공성막의 구멍(pore) 막힘을 해제하기 위한 구멍막힘 해제수단이 상기 하부 공간부에서 상부 공간부로 유동되도록 하는 역방향흐름을 형성하기 위한 제2 힘을 인가하는 역방향흐름 형성 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법이 제공된다.

발명의 설명

발명의 명칭: 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치 기술분야

- [1] 본 발명은 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치에 관한 것이다.
- [2] 더욱 상세하게는 크기 선택적 생체분자, 입자, 또는 세포의 분리 및 농축에 이용되는 다공성막을 양방향 막투과 이동, 특히 역방향 막투과 이동과 공기방울을 이용한 다공성막의 구멍 막힘을 방지하여 다공성막의 소실이나 변형을 방지하고, 시료를 고효율로 분산시킬 수 있는, 양방향 막투과 이동제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 생체 내 미세소포체(마이크로베지클)는 여러 종류의 세포들에 존재하거나 세포로부터 분비되는 막 구조의 작은 소포이다.
- [4] 세포 외로 분비되는 마이크로 베지클은 (i)엑소좀: 식균 기원의 직경 30 내지 100nm의 막성소포, (ii)엑조좀(셰딩 마이크로베지클(shedding microvesicles, SMVs)이라고도 함): 원형질막으로부터 직접 흘러지고 직경 50 내지 1000nm의 큰 막성 소포, (iii)세포사멸성 수포(apoptotic blebs): 죽어가는 세포에 의해 유출된 직경 50 내지 5000 nm의 소포를 포함한다.
- [5] 상기 생체 내 미세소포체(마이크로베지클), 예를 들어 엑소좀은 세포에서 분비되는 수십 나노미터 크기의 소포로서, 지질 이중층(lipid bilayer) 또는 지질 단층(lipid monolayer) 내부에 세포질 또는 세포에서 생성되는 단백질과 RNA가 포함되어 있는 구조이다.
- [6] 엑소좀은 단백질 및 RNA의 교환을 통한 세포 간 의사소통의 수단이며, 세포 내 불필요한 물질의 배출기능도 담당하고 있으며, 마이크로 RNA(microRNA, miRNA)를 포함하고 있어 암 등의 질병 조기진단과 같은 분자진단에 있어서 유용한 마커로 활용 가능하다.
- [7] 상기와 같이 생체 내 미세소포체들의 중요성 및 가치가 밝혀지고 있지만, 상기 미세소포체들을 수득하는 데는 어려움이 따른다.
- [8] 종래 일 예로, 원심 분리기는 생물분리 공정에 이용된다. 원심분리기는 고체와 고체를 둘러싼 액체 간의 밀도차를 이용한다.
- [9] 그러나 원심 분리기를 사용한 경우, 서로 유사한 밀도를 가진 입자들은 동시에 침전되어 서로 분리하기 어렵다.
- [10] 유사한 밀도를 가지나 서로 다른 크기를 가진 입자들은 서로 공간적으로 분리하는 기술이 요구된다.

- [11] 종래 다른 예로, 마이크로베지클을 분리하는 방법은 마이크로베지클과 항체를 결합시켜 마이크로베지클을 면역-캡처하여 분리하는 방법이다.
- [12] 이러한 방법은 단백질 구조 변화 등에 의한 항체 인식 부위의 마스킹(masking), 마이크로베지클 이질성(heterogeneity), 단백질 상호 작용 등에 의해 분리 또는 검출 타겟에 따라 편향(bias)이 발생할 수 있다.
- [13] 분리 또는 검출을 위해 복잡한 프로세스나 고가의 장비가 필요할 수 있고, 시료의 소모량이 높을 수 있다.
- [14] 또한, 엑소솜과 같은 생체 내 미세소포체들에 있어서 소용량의 분리는 미세유체칩으로도 가능하나, 상기 미세유체칩은 대용량의 분리가 어려우며 압력 등으로 인하여 분리막이 훼손될 수 있어 엑소솜을 분리하기에는 부적합한 단점을 갖는다.
- [15] 이를 해결하기 위한 일환으로, 다공성막을 이용한 분리 방법이 제안되어 있으나, 종래 다공성막 분리 방법은 한 방향으로만 압력이나 외부 힘이 가해지는 형태의 방법이다.
- [16] 이러한 다공성막을 이용하는 시스템 대부분은 분리 및 농축하고자 하는 원 시료의 형태가 각각 다양한 크기와 농도로 혼재한다.
- [17] 특히 생체 시료인 경우, 분리하고자 하는 시료 이외에도 이와 밀도나 질량이 유사한 미세 단백질 분자, 세포 파편 등 불순물들이 많이 포함된다.
- [18] 이러한 불순물들을 고농도로 포함하는 원 시료는 다공성막을 이용한 여과 공정에서 다공성막의 각 기공을 막는다.
- [19] 따라서, 기공의 크기보다 작은 크기의 시료들이 상기 다공성막을 통과하지 못한다. 이에 따라, 단위 기공(pore)당 처리 효율이 크게 저하되고, 비효율적인 분리 및 농축이 수행된다.
- [20] 또한, 기공(pore)에 걸려 통과하지 못한 고농도의 불순물들이 쌓여 꼭 막힌 기공들은 압력을 증가시킨다.
- [21] 이에 따라, 압력 증가는 다공성막의 소실이나 변형을 초래한다.
- [22] 따라서 종래 단방향으로의 다공성막 기반 분리 및 농축 방법에서 발생하는 기공 막힘 및 체증 현상을 해소하고, 고효율적으로 분리 및 농축할 수 있는 방법과 장치에 대한 연구와 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

기술적 과제

- [23] 따라서, 상기한 종래의 문제점을 해결하기 위한 본 발명은, 크기 선택적 생체분자, 입자, 또는 세포의 분리 및 농축에 이용되는 다공성막을 양방향 막투과 이동, 특히 역방향 막투과 이동과 공기방울을 이용한 다공성막의 구멍 막힘을 방지하여 다공성막의 소실이나 변형을 방지함에 있다.

- [24] 시료를 고효율로 분산시킬 수 있는 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치를 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제 해결 수단

- [25] 상기 본 발명의 목적들 및 다른 특징들을 달성하기 위한 본 발명의 일 관점에 따르면, 내부가 다공성막에 의해 상부 공간부와 하부 공간부로 구획되게 구성되는 분리 농축 챔버를 이용하여 분리 농축 챔버에 투입된 액상 시료에 포함되는 소정 사이즈의 제1 입자와, 상기 제1 입자의 사이즈보다 작은 소정 사이즈의 제2 입자를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법으로서, 액상 시료의 흐름을 상부 공간부에서 하부 공간부로 유동되도록 하는 순방향흐름을 형성하기 위한 제1 힘을 인가하는 순방향흐름 형성 단계; 및 상기 순방향흐름 형성 단계 이후, 다공성막의 구멍(pore) 막힘을 해제하기 위한 구멍막힘 해제수단이 상기 하부 공간부에서 상부 공간부로 유동되도록 하는 역방향흐름을 형성하기 위한 제2 힘을 인가하는 역방향흐름 형성 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법이 제공된다.

발명의 효과

- [26] 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치에 의하면 다음과 같은 효과를 제공한다.
- [27] 첫째, 본 발명은 기존의 일방적인 순방향으로의 다공성 분리 방법과 달리 막 투과 유량 제어를 통해 순방향과 역방향의 반복적인 양방향 흐름을 통해 큰 입자들이나 불순물로 인해 막힌 다공성막의 체증을 지속적으로 해소할 수 있어 단위 포어(pore)당 처리 효율을 크게 증가시킬 수 있는 효과가 있다.
- [28] 둘째, 본 발명은 양방향 흐름 제어에 있어 역방향 이동에서 공기방울을 주입함으로써 포어 입구에 쌓인 큰 입자를 떨어뜨리고, 공기방울이 일측 공간부(다공성막 상류측 공간부)를 통해 올라감으로써 시료를 믹싱(mixing)할 수 있어 분리 및 농축 효율을 더욱 증대시킬 수 있는 효과가 있다.
- [29] 셋째, 본 발명은 다양한 생체분자를 포함하는 생물학적 시료로부터 특정 생체분자를 분리함에 있어 기존의 방법과 달리 원 시료의 농도의 의존하지 않고 고농도의 시료도 희석 없이 연속적인 분리 또는 농축을 수행 할 수 있으며, 상대적으로 단시간 내에 원하는 크기의 생체분자만을 선택적이고, 고효율로 분리할 수 있는 효과가 있다.
- [30] 넷째, 본 발명은 연속적인 막 투과 유량 제어를 통한 생체분자 분리 및 농축 장치를 이용함으로써 훈련된 실험자가 아니더라도 전 자동화로 고효율 분리 농축을 구현될 수 있는 효과가 있다.

- [31] 다섯째, 본 발명은 매크로 및 마이크로 수준의 입자 및 시료뿐만 아니라 복잡한 생체 시료 내 나노(nm) 스케일의 입자나 생체분자를 분리 및 농축할 수 있는 다공성막 기반 기술 향상에 기여할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [32] 도 1은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법의 처리 과정을 나타내는 플로차트이다.
- [33] 도 2는 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법을 도식화하여 나타내는 개요 도면이다.
- [34] 도 3은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법에서 공기방울(에어버블)의 역주입을 통한 농축 과정을 도식화하여 나타내는 개요 도면이다.
- [35] 도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 구성을 개략적으로 나타내는 도면이다.
- [36] 도 5는 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에 포함되는 입자 분리-농축 장치부의 구성을 나타내는 도면이다.
- [37] 도 6은 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에 포함되는 다공성막 모듈을 나타내는 도면이다.
- [38] 도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 동작을 설명하기 위한 개략적인 설명도이다.
- [39] 도 8은 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 구성을 개략적으로 나타내는 도면이다.
- [40] 도 9는 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 일 실시 형태의 동작을 설명하기 위하여 개략적으로 나타내는 설명도이다.
- [41] 도 10은 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 다른 실시 형태의 동작을 설명하기 위하여 개략적으로 나타내는 설명도이다.
- [42] 도 11은 200nm 다공성막(porous membrane)을 통해 140, 400nm 비드(bead)를 분리한 결과로서 NTA(Nano particle Tracking Analysis)로 분석한 입자 크기 분포도를 나타내는 그래프이다.

- [43] 도 12는 분리 실험 후 200nm 다공성막의 주사전자현미경(SEM) 사진(A), 및 200nm 다공성막으로 분리한 시료를 50nm 다공성막으로 농축한 뒤의 주사전자현미경(SEM) 사진이다.
- [44] 도 13은 생체 시료로부터 엑소좀을 분리한 결과를 나타내는 그래프(들)이다.
- [45] 도 14는 본 발명 및 종래의 분리 방법을 이용한 엑소좀 분리 이후 웨스턴 블롯(western blot)으로 확인한 결과를 나타내는 도면이다.
- [46] 도 15는 본 발명 및 종래의 분리 방법을 이용해 분리한 엑소좀을 촬영한 투과전자현미경(TEM) 사진이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [47] 이하, 본 발명의 바람직한 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치에 대하여 첨부 도면을 참조하여 상세히 설명한다.
- [48] 먼저, 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법에 대하여 도 1 내지 도 3을 참조하여 상세히 설명한다.
- [49] 도 1은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법의 처리 과정을 나타내는 플로차트이다.
- [50] 도 2는 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법을 도식화하여 나타내는 개요 도면이다.
- [51] 도 3은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법에서 공기방울(에어버블)의 역 주입을 통한 농축 과정을 도식화하여 나타내는 개요 도면이다.
- [52]
- [53] 아래 본 발명의 설명 및 특허청구범위에서 상부 공간부(또는 제1 공간부)는 다공성막을 기준으로 하여 상류측의 공간부인 다공성막 상류측 공간부를 의미하고, 하부 공간부(또는 제2 공간부)는 다공성막을 기준으로 하여 하류 측의 공간부인 다공성막 하류측 공간부를 의미하는 것으로 정의한다.
- [54] 또한, 순방향(또는 제1 방향)은 다공성막을 기준으로 상부 공간부에서 하부 공간부로 진행하는 방향을 의미하고, 역방향(또는 제2 방향)은 제1 방향과 반대 방향으로, 다공성막을 기준으로 하부 공간부에서 상부 공간부로 진행하는 방향을 의미하는 것으로 정의한다.
- [55] 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법은, 내부가 다공성막에 의해 상부 공간부와 하부 공간부로 구획되게 구성되는 분리 농축 챔버를 이용하여 분리 농축 챔버에 투입된 액상 시료를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법이다.
- [56] 도 1 내지 도 3에 나타난 바와 같이, 크게 입자의 분리를 위한 순방향흐름 형성 단계(S100), 및 포어막힘 해제를 역방향흐름 형성 단계(S200)를 포함한다.

- [57] 구체적으로, 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법은, 내부가 다공성막에 의해 상부 공간부와 하부 공간부로 구획되게 구성되는 분리 농축 챔버를 이용하여 분리 농축 챔버에 투입된 액상 시료에 포함되는 소정 사이즈의 제1 입자와, 상기 제1 입자의 사이즈보다 작은 소정 사이즈의 제2 입자를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법으로서, 도 1 내지 도 3에 나타낸 바와 같이, 상기 분리 농축 챔버의 상부 공간부에 제1 힘을 인가하여 상부 공간부에서 하부 공간부로 순방향 흐름이 형성되도록 하는 순방향흐름 형성 단계(S100); 및 상기 분리 농축 챔버의 하부 공간부에 제2 힘을 인가하여 하부 공간부에서 상부 공간부로 역방향 흐름이 형성되도록 하되, 역방향 흐름 시 구멍막힘 해제수단을 통해 다공성막의 구멍(pore) 막힘을 해제하도록 하는 역방향흐름 형성 단계(S200);를 포함한다.
- [58] 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법에서, 상기 다공성막은 액상 시료의 제1 입자가 상부 공간부에서 하부 공간부로 유입되는 것을 방지하고, 액상 시료의 제2 입자가 상부 공간부에서 하부 공간부로 유입되는 것을 허용하는 구멍(포어(pore))을 갖고 형성된다.
- [59] 상기 순방향흐름 형성 단계(S100)는 상기 분리 농축 챔버의 상부 공간부에 액상 시료가 충전된 상태(가득 찬 상태)에서 공압 또는 피스톤과 같은 물리적 장치에 의해 인가되는 제1 힘에 의해 이루어질 수 있다.
- [60] 물론, 상기 순방향흐름 형성 단계(S100)에서 상부 공간부에는 액상 시료가 가득 차 있을 필요는 없다.
- [61] 그리고 상기 순방향흐름 형성 단계(S100)에서 제1 입자에 의해 다공성막의 막힌 구멍(포어)을 해제하기 위한 역방향흐름 형성 단계(S200)는, 구멍막힘 해제수단으로서 기체, 구체적으로 공기 또는 공기방울(에어버블)이 역방향으로 주입되도록 하는 것으로 이루어질 수 있다.
- [62] 다시 말해서, 상기 역방향흐름 형성 단계(S200)는 상기 순방향흐름 형성 단계(S100) 이후, 상기 하부 공간부에 상부측(또는 다공성막의 하부 측)에 소정 크기의 공간이 형성된 상태에서 상기 다공성막의 하부 측에서 구멍막힘 해제수단인 공기방울을 역방향으로 공급하는 것으로 이루어질 수 있다.
- [63] 한편, 상기한 일 실시 예에 따른 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법의 설명에서 액상 시료의 분리 및/또는 농축을 위한 순방향 흐름을 형성하기 위하여 제1 힘을 분리 농축 챔버의 상부 공간부에서 인가하고, 다공성막의 구멍막힘 해제를 위한 역방향 흐름을 형성하기 위하여 제2 힘을 분리 농축 챔버의 하부 공간부에 인가하는 것으로 설명하고 있다.
- [64] 다른 실시 예의 흐름형성용 힘의 인가 방법으로서, 분리 농축 챔버의 상부 공간부에 양압(+ 압력) 및 음압(- 압력)을 인가하여 순방향흐름과 역방향흐름이 발생하도록 이루어질 수 있다.

- [65] 이때, 분리 농축 챔버의 하부 공간부의 용기(또는 하부 챔버)는 플렉시블(flexible)한 재질로 이루어지고, 다공성막의 하부(즉, 하부 공간부의 상부 측)에 소정 공간이 확보된 상태(즉, 공기가 소정 부피 차 있는 상태)가 되도록 이루어진다.
- [66] 그리고 상부 공간부의 상부 측은 소정 공간이 형성되거나 액상 시료가 가득차 있는 상태로 될 수 있다.
- [67] 여기에서, 상기 음압 형성 시(즉, 역방향흐름 생성 시), 하부 공간부의 상측 공간부에는 공기 주입 장치를 통해 공기를 주입할 수도 있다.
- [68] 이러한 다른 실시 예의 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법은 분리 농축 챔버의 상부 공간부 측으로 +압력을 인가하여(가압) 순방향흐름이 형성되도록 함으로써 다공성막을 통해 액상 시료의 분리 및/또는 농축이 행해지도록 하고, 분리 농축 챔버의 상부 공간부에 -압력을 인가하여(흡입압 또는 진공압) 역방향흐름이 형성되도록 함으로써 다공성막의 구멍막힘을 해제하게 된다.
- [69] 상기와 같은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법의 작용 효과를 도 2 및 도 3을 참고하여 설명한다.
- [70] 일 예로, 엑소좀은 100nm 수준의 입자로서, 혈액, 소변, 세포배양액, 타액, 모유 등에 수용성 단백질(soluble protein)(~10nm), 세포(>1 μ m), 세포사멸체(apoptotic body) (>200nm) 등과 섞여 있다.
- [71] 도 2에 나타낸 바와 같이, 200nm 크기 구멍(pore)의 다공성막(porous membrane)으로 200nm보다 큰 입자를 걸러내면, 엑소좀과 수용성 단백질이 포함된 시료를 얻을 수 있다.
- [72] 이를 다시 50nm 크기 구멍의 다공성막으로 걸러내면 수용성 단백질을 제거한 엑소좀 시료를 얻을 수 있다.
- [73] 이 과정에 다공성막을 통해 순방향으로 시료를 밀면 구멍이 금방 막히므로 주기적으로 이를 뚫어주기 위해 역방향흐름을 만들어줄 필요가 있다.
- [74] 이에 본 발명에서는 상부 공간부와 하부 공간부에 공기가 있는 상태에서(수직으로 배치되어 있을 경우), 제1 힘(P1)을 통해 순방향 흐름을, 제2 힘(P2)을 통해 역방향 흐름을 만들 수 있다.
- [75] 이때 제2 힘(P2)에 의한 흐름인 공기방울 주입은 공기방울이 역방향으로 올라가면서 막힌 구멍을 뚫게 되며, 이와 더불어 상부 공간부 측의 액상 시료를 끌고루 섞어주게 되어 분리 및 농축 효율을 증대시킬 수 있다.
- [76] 이러한 과정을 반복하게 되면, 도 3에 나타낸 바와 같이, 상부 공간부의 액상 시료 양은 줄어들기 때문에 다공성막의 구멍 직정보다 큰 입자(particle) A는 상부 공간부 측에 농축된다.
- [77] 이와 같이 본 발명은 역방향 흐름에 있어 액체 대신 공기를 주입함으로써 빠르게 막힌 구멍을 뚫고, 공기방울이 상부 공간부 측으로 올라가면서 상부 공간부

내의 액상 시료를 일정하게 분산시키고, 이는 보다 효율적인 분리와 농축을 연속적으로 할 수 있도록 한다.

[78] 다음으로, 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에 대하여 도 4 내지 도 7을 참고하여 상세히 설명한다.

[79]

[80] 도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 구성을 개략적으로 나타내는 도면이다.

[81] 도 5는 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에 포함되는 입자 분리-농축 장치부의 구성을 나타내는 도면이다.

[82] 도 6은 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에 포함되는 다공성막 모듈을 나타내는 도면이다.

[83] 도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 동작을 설명하기 위한 개략적인 설명도이다.

[84] 본 발명의 일 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치는, 다공성막을 이용하여 액상 시료에 포함된 둘 이상의 다른 사이즈의 입자를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치로서, 도 4 내지 도 7에 나타난 바와 같이, 크게 입자 분리-농축 장치부(100)와, 흐름작용력 인가 장치부(200), 및 제어 장치부(300)를 포함한다.

[85] 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치는, 다공성막(132)을 이용하여 액상 시료에 포함된 둘 이상의 다른 사이즈의 입자를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치이다.

[86] 도 4 내지 도 7에 나타난 바와 같이, 다공성막(132)을 통해 액상 시료를 분리 농축하도록 구성되는 입자 분리-농축 장치부(100); 상기 입자 분리-농축 장치부(100)에 투입된 액상 시료에 포함된 다른 사이즈의 입자를 분리하기 위하여 순방향 흐름과 역방향 흐름을 생성하기 위한 작용력을 제공하고, 역방향 흐름 시 구멍막힘 해제수단을 통해 다공성막(132)의 구멍(pore) 막힘을 해제하도록 구성되는 흐름작용력 인가 장치부(200); 및 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)를 제어하도록 구성되는 제어 장치부(300);를 포함한다.

[87] 상기 입자 분리-농축 장치부(100)는 다공성막(132)을 이용하고 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)에 의해 작용되는 작용력으로 액상 시료가 일측으로부터 타측으로 유동하면서 그 액상 시료에 포함된 입자를 분리하고 농축할 수 있게 구성되는 장치부이다.

- [88] 일 실시 형태로, 상기 입자 분리-농축 장치부(100)는 분리 전 액상 시료가 투입되어 저장되고, 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)의 작용력이 인가되는 작용력 인가부(제1 작용력 인가부)(111)가 형성되는 상부 챔버(110)와, 하기 다공성막을 통해 분리된 액상 시료의 분리 입자가 수용되며, 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)의 작용력이 인가되는 작용력 인가부(제2 작용력 인가부)(121)를 구비하는 하부 챔버(120), 및 상기 상부 챔버(110)와 하부 챔버(120) 간을 연통되게 연결하며, 액상 시료의 입자를 분리하기 위한 다공성막을 구비하는 커넥팅 유닛(130)을 포함한다.
- [89] 상기 상부 챔버(110) 및 하부 챔버(120)는 일측 개방되고 타측이 폐쇄된 원통 형상의 바디부(112, 122), 및 상기 바디부(112, 122)의 개방 단에 일체로 형성되는 혼(horn) 형상 또는 원뿔대 형상의 연결부(113, 123)로 이루어질 수 있다.
- [90] 상기 상부 챔버(110)와 하부 챔버(120)는 연결부(113, 123)가 서로 마주한 상태에서 상기 커넥팅 유닛(130)에 의해 결합되어 일체화 된다.
- [91] 상기 상부 챔버(110)에 형성되는 작용력 인가부(제1 작용력 인가부)(111)는 바닥부, 즉 바디부(112)의 바닥 중앙부에 일체로 형성되어 흐름작용력 인가 장치부(200)로부터의 작용력이 인가되게 연결되는 돌출 연결구로 이루어질 수 있다.
- [92] 그리고 상기 하부 챔버(120)에 형성되는 작용력 인가부(제2 작용력 인가부)(121)는 상부 측부, 즉 연결부(123)의 일측에 일체로 형성되어 흐름작용력 인가 장치부(200)로부터의 작용력이 인가되게 연결되는 돌출 연결구로 이루어질 수 있다.
- [93] 상기 상부 챔버(110)와 하부 챔버(120)는 페트(PET)와 같은 합성수지재로 형성될 수 있으며, 이에 한정되지 않고 금속 재질 등 다양한 재질로 형성될 수 있다.
- [94] 계속해서, 상기 커넥팅 유닛(130)은 상기 상부 챔버(110)와 하부 챔버(120) 간을 연통되게 연결하며, 액상 시료의 입자를 분리하기 위한 소정 포어(pore)를 갖는 다공성막(132)을 구비하는 구성부이다.
- [95] 구체적으로, 상기 커넥팅 유닛(130)은 상기 상부 챔버(110)의 연결부(113)와 하부 챔버(120)의 연결부(123) 간을 연통시키면서 기밀하게 결합시키도록 구성되는 커넥팅 브라켓 모듈(131), 및 상기 커넥팅 브라켓 모듈(131) 내에 장착 구비되는 다공성막(132)을 포함한다.
- [96] 상기 커넥팅 브라켓 모듈(131)은 각 챔버(110, 120)의 연결부(113, 123)가 삽입 구비되는 통형상부(131a)와, 상기 통형상부(131a)의 일단에서 외측으로 연장되는 결합 플랜지부(131b), 및 상기 결합 플랜지부(131b) 간을 결합 고정시키는 고정 피스(볼트/너트)(131c)를 포함하여 구성될 수 있다.
- [97] 이러한 커넥팅 브라켓 모듈(131)은 그 내측에 구비되는 다공성막(132)을 교체 장착할 수 있게 각 챔버(110, 120)에 탈착 가능하게 결합된다.
- [98] 또한, 상기 커넥팅 유닛(130)은 다공성막(132)의 상하측에 구비되는 드레인 디스크(drain disc)(133)를 더 포함할 수 있다.

- [99] 도면부호 134는 상기 커넥팅 브라켓 모듈(131)의 플랜지부(131b)에 구비되어 플랜지부(131b) 간의 기밀성을 확보하도록 구비되는 오링(O-ring)이다.
- [100] 그리고 상기 다공성막(132)은 액상 시료의 제1 입자가 상부 챔버(110)에서 하부 챔버(120)로 유입되는 것을 방지하고, 액상 시료의 제2 입자가 상부 챔버(110)에서 하부 챔버(120)로 유입되는 것을 허용하는 구멍(포어(pore))을 갖고 형성된다.
- [101] 이러한 다공성막(132)은 분리할 액상 시료의 입자에 따라 교체 가능하게 구비된다. 물론, 분리할 액상 시료의 입자에 따라 다른 구멍 사이즈를 갖는 다공성막(132)이 구비된 상기 커넥팅 유닛(130) 자체가 각 챔버(110, 120)에서 분리 장착될 수도 있다.
- [102] 한편, 상기 다공성막(132)은 단일 다공성막 대신에 다공성막이 복수 구비되어 병렬처리할 수 있도록 다공성막 모듈로 구성될 수 있다.
- [103] 구체적으로, 상기 다공성막 모듈은 도 6에 나타낸 바와 같이, 상측 중앙에 유입구(411)가 형성되고, 하측 중앙에 배출구(미도시)가 형성되는 모듈 케이스(410)와, 상기 모듈 케이스(410) 내에 구획되게 배치되어 구비되는 복수의 다공성막(132)과, 상기 모듈 케이스(410)의 상측 내면에 형성되되 상기 유입구(411)로부터 유입되는 유체가 상기 다공성막(132) 각각으로 유동하도록 형성되는 상측 유로(420), 및 상기 모듈 케이스(410)의 바닥면에 형성되되 상기 다공성막(132) 각각을 통과하는 유체가 상기 배출구(미도시)를 통해 배출되게 가이드하는 하측 유로(미도시)를 포함한다.
- [104] 상기 모듈 케이스(410)는 대향하는 면에 각각 유로(상측 유로, 하측 유로)가 형성되는 한 쌍의 케이스가 고정피스(412)를 통해 결합되어, 다공성막(132) 각각이 구비되는 측은 격리되어 유로에 의해서만 연통되게 구성된다.
- [105] 여기에서, 상기 다공성막(132)이 구비되는 측에는 다공성막(132)이 구비될 수 있는 수용부가 형성되며, 그 수용부의 가장자리는 오링이 구비되어 기밀성을 갖도록 한다.
- [106] 상기 다공성막은 중심을 동심원으로 하여 그 주변으로 복수 구비되는 그룹이 유입구(411)를 중심으로 하여 그 주변으로 복수 구비될 수 있다.
- [107] 그리고 유입구(411)와 배출구와 연결되는 유로는 각각의 그룹의 중심으로 연장되게 분지되고, 그 연장단에서 각 다공성막(132)의 중심에 위치되도록 분지되어 형성될 수 있다.
- [108] 이러한 다공성 모듈은 복수의 다공성막(132)을 통해 병렬 처리되어 처리속도를 현저히 증대시킬 있다.
- [109] 상기 다공성 모듈에 대하여 도 6에서는 오각형의 실시 형태를 나타내고 있지만, 사각형을 포함한 다각형 또는 원형 등으로 형성될 수 있으며, 상기 커넥팅 유닛(130)의 커넥팅 브라켓 모듈(131)의 형상에 고려한 형태로 형성될 수 있다.
- [110] 다음으로, 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)는 상기 입자 분리-농축 장치부(100)에 투입된 액상 시료에 포함된 다른 사이즈의 입자를 분리하기 위하여 순방향 흐름과 역방향 흐름을 생성하기 위한 작용력을 제공한다.

- [111] 역방향 흐름 시 구멍막힘 해제수단을 통해 다공성막(132)의 구멍(pore) 막힘을 해제하도록 구성되는 장치부이다.
- [112] 일 실시 예로, 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)는 상기 구멍막힘 해제수단으로서 공압, 즉 공기 또는 공기방울이 공급되도록 구성되는 장치로 구성될 수 있다.
- [113] 구체적으로, 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)는 압축 공기를 생성하는 공기 공급 장치(210)와, 상기 공기 공급 장치(210)에서 발생하는 공기(압축 공기)를 상기 상부 챔버(110)의 작용력 인가부(111)와 하부 챔버(120)의 작용력 인가부(121)에 공급하도록 연결되는 공기 공급 라인(공기 공급 관로)(220)과, 상기 공기 공급 라인(220) 상에 구비되어 공기의 압력(공기압)을 설정 및 조절하는 레귤레이터(230), 및 상기 레귤레이터(230)의 하류 측의 공기 공급 라인(220) 상에 구비되는 체크 밸브(솔레노이드밸브)(240)를 포함한다. 도면부호 250은 압력 게이지이다.
- [114] 상기 공기 공급 장치(210)는 에어 실린더 또는 콤프레셔로 구성될 수 있으며, 버블 발생기로 구성될 수 있다.
- [115] 상기 공기 공급 라인(220)은 공기 공급 장치(210)에 연결되는 메인 라인(221)에서 분지되어 각각 상부 챔버(110)의 작용력 인가부(111)에 연결되는 제1 분지 라인(222)과 하부 챔버(120)의 작용력 인가부(121)에 연결되는 제2 분지 라인(223)으로 구성될 수 있다.
- [116] 상기 체크 밸브(240)는 상기 제1 분지 라인(222)에 구비되는 제1 솔레노이드밸브(241)와, 제2 분지 라인(223)에 구비되는 제2 솔레노이드밸브(242)를 포함한다.
- [117] 계속해서, 상기 제어 장치부(300)는 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)를 제어, 구체적으로 제1 및 제2 솔레노이드밸브(241, 242)의 개폐를 제어하도록 구성되는 장치부이다.
- [118] 상기 제어 장치부(300)는 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)에서 공급되는 작용력이 각각 상기 상부 챔버(110)와 하부 챔버(120)에 인가되도록 상기 솔레노이드밸브(240)의 개폐를 제어하도록 구성된다.
- [119] 상기 제어 장치부(300)는 에어 실린더(210)의 온/오프 및 구동 동작을 제어하는 제어 장치와 일체로 구성될 수 있다.
- [120] 본 발명에서 상기 제어 장치부(300)의 제어에 의하여 상기 흐름작용력 인가 장치부(200)의 작용력이 인가될 때, 하부 챔버(120)의 상측부, 즉 다공성막(132)의 하부 측에 소정 크기의 공간이 확보된 상태에서 인가되도록 하는 것이 바람직하며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [121] 상기한 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치는, 제어 장치부(300)의 제어에 의해 제1 솔레노이드밸브(241)를 개방시키고, 제2 솔레노이드밸브(242)를 폐쇄하게 되면, 압축 공기는 제1 솔레노이드밸브(241)를 통해 상부 챔버(110)로 공급되어 순방향 흐름(또는 제1 작용력(P1))을 작용시켜서 다공성막을 통해 액상 시료의 분리 및/또는 농축을 행하고, 제1 솔레노이드밸브(242)를 폐쇄시키고, 제2 솔레노이드밸브

(242)를 개방하게 되면, 공기 또는 공기 방울에 의한 역방향 흐름(또는 제2 작용력(P2))을 만들어 역방향으로 올라가면서 다공성막(132)의 막힌 구멍을 뚫게 되며, 이와 더불어 상부 공간부 측의 액상 시료를 끌고루 섞어주게 되어 분리 및 농축 효율을 증대시킬 수 있다.

[122] 그리고 이러한 과정을 반복하게 되면, 상부 챔버(110)의 액상 시료 양은 줄어들기 때문에 다공성막(132)의 구멍 직정보다 큰 입자(particle)는 상부 챔버(110) 측에 농축된다.

[123] 한편, 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에 대하여 도 8 내지도 10을 참고하여 설명한다.

[124] 아래 다른 실시 예에 대한 설명에서 상기한 일 실시 예와 동일한 구성요소에 대해서는 동일 부호를 부여하고 그에 대한 상세한 설명은 간략히 하거나 생략한다.

[125]

[126] 도 8은 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 구성을 개략적으로 나타내는 도면이다.

[127] 도 9는 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 일 실시 형태의 동작을 설명하기 위하여 개략적으로 나타내는 설명도이다.

[128] 도 10은 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치의 다른 실시 형태의 동작을 설명하기 위하여 개략적으로 나타내는 설명도이다.

[129] 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치는, 도 8 내지 도 10에 나타낸 바와 같이, 상부 챔버(110)와 하부 챔버(120) 중 어느 하나에만 양압(+ 압력) 또는 음압(- 압력)의 작용력(P1, P2)을 인가하여 순방향 흐름과 역방향 흐름이 발생하도록 이루어질 수 있다.

[130] 구체적으로, 본 발명의 다른 실시 예에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블(공기)을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치는, 다공성막(132)을 통해 액상 시료를 분리 농축하도록 구성되는 입자 분리-농축 장치부(100); 상기 입자 분리-농축 장치부(100)에 투입된 액상 시료에 포함된 다른 사이즈의 입자를 분리하기 위하여 순방향 흐름과 역방향 흐름을 생성하기 위한 작용력(P1, P2)을 제공하고, 역방향 흐름 시 구멍막힘 해제수단을 통해 다공성막(132)의 구멍(pore) 막힘을 해제하도록 구성되는 흐름작용력 인가 장치부; 및 상기 흐름작용력 인가 장치부를 제어하도록 구성되는 제어 장치부(300);를 포함하며, 상기 흐름작용력 인가 장치부는 상기 상부 챔버(110)의 작용력 인가부(111) 또는 하부 챔버(120)의 작용력 인가부(121)에 양압(+ 압력) 및 음압(- 압력 또는 진공압)의 작용력(P1, P2)을 인가할 수 양압-음압 인가 장치부(510)로 구성된다.

- [131] 상기 양압-음압 인가 장치부(510)는 +압력으로 공기의 주입이 가능하고, 또한 상부 챔버(110) 또는 하부 챔버(120) 내의 공기를 흡입하는 등을 통해 -압력 또는 진공압을 인가시킬 수 있는 공지의 장치로 구성된다.
- [132] 여기에서, 작용력(P1, P2)이 인가되지 않은 챔버에는 배기구멍(511)이 형성되거나, 그 바디부가 플렉시블한 재질로 이루어져 구성될 수 있다.
- [133] 도 9의 (A)에서는 작용력(P1, P2)이 인가되는 작용력 인가부가 상부 챔버(110)에 형성되고, 하부 챔버(120)에는 배기구멍(511)이 형성되는 경우를 나타내고, 도 9의 (B)에서는 작용력(P1, P2)이 인가되는 작용력 인가부가 하부 챔버(120)에 형성되고, 상부 챔버(110)에는 배기구멍(511)이 형성되는 경우를 나타내고 있다.
- [134] 또한, 도 10의 (A)에서는 작용력(P1, P2)이 인가되는 작용력 인가부가 상부 챔버(110)에 형성되고, 하부 챔버(120)의 바디부(122)는 플렉시블하게 형성되는 경우를 나타낸다.
- [135] 도 10의 (B)에서는 작용력(P1, P2)이 인가되는 작용력 인가부가 하부 챔버(120)에 형성되고, 상부 챔버(110)의 바디부(112)는 플렉시블하게 형성되는 경우를 나타내고 있다.
- [136] 상기 배기구멍(511)이 챔버에 형성됨에 있어서, 그 내부에 수용되는 시료(용액)이 배기구멍(511)을 통해 흘러나가지 않는 위치, 예를 들면 개구방향이 상방을 향하면서도 챔버의 상부 측에 위치되도록 구비된다.
- [137] 이러한 다른 실시 예의 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치는, 작용력 인가부가 구비되는 챔버(110 또는 120)) 측으로 +압력(P1)을 인가하여(가압) 순방향흐름이 형성되도록 함으로써 다공성막(132)을 통해 액상 시료의 분리 및/또는 농축이 행해지도록 한다.
- [138] 또한 작용력 인가부가 구비되는 챔버(110 또는 120)에 -압력(P2)을 인가하여 역방향흐름이 형성되도록 함으로써 다공성막(132)의 구멍막힘을 해제하게 된다.
- [139] 이때, 상기 작용력 인가부가 구비되는 챔버에 +압력(P1) 또는 -압력(P2)이 인가될 시, 작용력 인가부가 구비되지 않는 챔버는 배기구멍(511)을 통해 외부와 연통되거나, 플렉시블한 바디부가 팽창 또는 수축됨으로써 작용력 인가에 따른 원활한 순방향 흐름과 역방향 흐름을 형성하게 된다.
- [140] 한편, 다른 실시 예의 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치에서, 작용력 인가부가 구비되지 않은 챔버에는, 그 챔버의 공간부(상측 공간부)로 공기를 주입하기 위한 공기 주입 장치(520)를 더 포함할 수 있다.
- [141] 즉, 상기 배기구멍(511)에 공기를 주입하기 위한 공기 주입 장치(520)가 연결되어 구성될 수 있다.
- [142] 여기에서, 상기 다공성막(132)의 하부, 즉 하부 챔버(120)의 상부 측에는 소정 공간이 확보된 상태(즉, 공기가 소정 부피 차 있는 상태)가 되도록 이루어진다. 그리고 상부 챔버(110)의 상부 측은 소정 공간이 형성되거나 액상 시료가 가득차 있는 상태로 될 수 있다.

- [143] 한편, 본 발명의 발명자는 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법을 이용한 액상 시료의 분리 농축 결과를 확인하기 위한 실험을 행하였으며, 이에 대하여 설명한다.
- [144] 도 11은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법을 이용하여 200nm 다공성막(porous membrane)을 통해 140, 400nm 비드(bead)를 분리한 결과로서 NTA(Nano particle Tracking Analysis)로 분석한 입자 크기 분포도를 나타내는 그래프로서, 분리된 후의 결과(붉은색)는 작은 크기의 입자만 존재함을 확인하였다.
- [145] 도 12의 (A)는 분리 실험 후 200nm 다공성막의 주사전자현미경(SEM) 사진으로, 140, 400nm 비드가 함께 존재하고, 도 12의 (B)는 200nm 다공성막으로 분리한 시료를 50nm 다공성막으로 농축한 뒤의 주사전자현미경(SEM) 사진으로, 140nm 비드(bead)만 발견되었다.
- [146] 도 13은 생체 시료로부터 엑소좀을 분리한 결과를 나타내는 그래프(들)로서, 기존의 엑소좀 분리기술인 UC(ultra centrifuge), DFF(direct flow filtration)과 비교한 결과, 본 발명의 분리 방법인 BFF(bidirectional flow filtration)가 UC, DFF에 비하여 수득된 엑소좀의 농도도 높으며(도 13의 (A)), 용액중 수용성단백질(soluble protein)의 양은 적어(도 13의 (C)), 그 결과 엑소좀의 순도(purity ratio)가 월등히 높음을 확인하였다(도 13의 (D)). 도 13의 (B)는 평균 사이즈를 나타내는 그래프이다.
- [147] 특히 농축 과정을 한번 수행하지 않고 50nm 다공성막을 통해 엑소좀을 농축한 뒤, 버퍼(buffer) 용액을 채우고 농축하는 것을 반복한 BFF+wash의 경우, 순도(purity ratio)가 기존의 gold standard 방법인 UC보다 수십 배 이상 높아 본 발명의 분리 기술의 효용성을 확인할 수 있었다.
- [148] 도 14는 본 발명 및 종래의 분리 방법을 이용한 엑소좀 분리 이후 웨스턴 블롯(western blot)으로 확인한 결과를 나타내는 도면이다.
- [149] 엑소좀 마커(CD9, TSG101, CD81)와 세포사멸체(apoptotic body) 마커(calreticulin) 마커로, 엑소좀 마커는 많이 나오고, 세포사멸체(apoptotic body) 마커는 없어야 오염 없이 순수한(pure) 엑소좀 샘플인 것을 뜻하는데, 도 14의 결과와 같이 본 발명에 의한 분리가 순수한 엑소좀을 대량 얻을 수 있음을 확인하였다.
- [150] 도 15는 본 발명 및 종래의 분리 방법을 이용해 분리한 엑소좀을 촬영한 투과전자현미경(TEM) 사진이다.
- [151] UC, DFF는 큰 압력에 의하여 손상된 엑소좀이 발견되나 BFF는 낮은 압력으로 시행하였기 때문에 엑소좀 고유의 모습을 잘 유지하고 있음을 확인하였다.
- [152] 즉, 본 발명의 분리 농축 방법을 이용하면 망가지지 않은 엑소좀을 대량으로, 높은 순도(purity ratio)로 얻을 수 있음을 확인하였다.
- [153] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치에 의

하면, 기존의 일방적인 순방향으로의 다공성 분리 방법과 달리 막 투과 유량 제어를 통해 순방향과 역방향의 반복적인 양방향 흐름을 통해 큰 입자들이나 불순물로 인해 막힌 다공성막의 체증을 지속적으로 해소할 수 있어 단위 포어(pore)당 처리 효율을 크게 증가시킬 수 있는 이점이 있다.

- [154] 또한, 본 발명은 양방향 흐름 제어에 있어 역방향 이동에서 공기방울을 주입함으로써 포어 입구에 쌓인 큰 입자를 떨어뜨리고, 공기방울이 일측 공간부(막투과 상류측 공간부)를 통해 올라감으로써 시료를 믹싱(mixing)할 수 있어 분리 및 농축 효율을 더욱 증대시킬 수 있다.
- [155] 연속적인 막 투과 유량 제어를 통한 생체분자 분리 및 농축 장치를 이용함으로써 훈련된 실험자가 아니더라도 전 자동화로 고효율 분리 농축을 구현될 수 있는 이점이 있다.
- [156] 또한, 본 발명은 다양한 생체분자를 포함하는 생물학적 시료로부터 특정 생체분자를 분리함에 있어 기존의 방법과 달리 원시료의 농도의 의존하지 않고 고농도의 시료도 희석 없이 연속적인 분리 또는 농축을 수행할 수 있다.
- [157] 상대적으로 단시간 내에 원하는 크기의 생체분자만을 선택적이고 고효율로 분리할 수 있으며, 매크로 및 마이크로 수준의 입자 및 시료뿐만 아니라 복잡한 생체 시료 내 나노(nm) 스케일의 입자나 생체분자를 분리 및 농축할 수 있는 다공성 막 기반 기술 향상에 기여할 수 있는 이점이 있다.
- [158] 상기한 본 발명에 따른 양방향 막투과 유량제어와 에어 버블을 이용한 다공성 막 기반의 입자 분리-농축 방법 및 입자 분리-농축 장치는 엑소좀의 체외 진단·치료 시장 및 줄기세포 치료 시장에 적용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 내부가 다공성막에 의해 상부 공간부와 하부 공간부로 구획되게 구성되는 분리 농축 챔버를 이용하여 분리 농축 챔버에 투입된 액상 시료에 포함되는 소정 사이즈의 제1 입자와, 상기 제1 입자의 사이즈보다 작은 소정 사이즈의 제2 입자를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법으로서,
액상 시료의 흐름을 상부 공간부에서 하부 공간부로 유동되도록 하는 순방향흐름을 형성하기 위한 제1 힘을 인가하는 순방향흐름 형성 단계; 및 상기 순방향흐름 형성 단계 이후, 다공성막의 구멍(pore) 막힘을 해제하기 위한 구멍막힘 해제수단이 상기 하부 공간부에서 상부 공간부로 유동되도록 하는 역방향흐름을 형성하기 위한 제2 힘을 인가하는 역방향흐름 형성 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는
다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 역방향흐름 형성 단계에서 이용되는 상기 구멍막힘 해제수단은 공기 또는 에어버블인 것을 특징으로 하는
다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 역방향흐름 형성 단계는
상기 다공성막의 하부 측으로부터 공기 또는 에어버블이 역방향으로 주입되도록 하는 것을 특징으로 하는
다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법.
- [청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 순방향흐름 형성 단계는 상기 상부 공간부에 액상 시료가 충전되어 있는 상태 또는 상부 측에 공간이 형성된 상태에서 상측으로부터 공압을 인가하는 것으로 이루어지며,
상기 역방향흐름 형성 단계는 상기 다공성막의 하부에 공간이 있는 상태에서 그 공간 측으로 공기 또는 에어버블을 인가하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는
다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법.
- [청구항 5] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 상부 공간부를 갖는 챔버 및 상기 하부 공간부를 갖는 챔버 중 하나는 작용력 인가부가 구비되고, 다른 하나는 배기구멍을 갖거나 플렉시블하게 형성되고,
상기 순방향흐름 형성 단계와 상기 역방향흐름 형성 단계는, 각 챔버의 상부 공간부에 액상 시료가 충전되어 있는 상태 또는 상부 측에 공간이 형성

된 상태에서 상기 작용력 인가부에 양압 또는 음압을 인가하는 것을 특징으로 하는

다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법.

[청구항 6]

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법은,

상기 액상 시료의 제1 입자가 상부 공간부에서 하부 공간부로 유입되는 것을 방지하고, 상기 액상 시료의 제2 입자가 상부 공간부에서 하부 공간부로 유입되는 것을 허용하는 구멍(pore)을 갖고 형성되는 다공성막을 이용하는 것을 특징으로 하는

다공성막 기반의 입자 분리-농축 방법.

[청구항 7]

다공성막을 이용하여 액상 시료에 포함된 둘 이상의 다른 사이즈의 입자를 분리 농축하기 위한 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치로서,

다공성막을 통해 액상 시료의 다른 사이즈의 입자를 분리 농축하도록 구성되는 입자 분리-농축 장치부;

상기 입자 분리-농축 장치부에서 상기 다공성막을 기준으로 상측에서 하측으로의 순방향흐름과 하측에서 상측으로의 역방향흐름을 위한 작용력을 인가하되, 역방향흐름 작용력 인가 시 구멍막힘 해제수단을 통해 다공성막의 구멍 막힘을 해제하도록 구성되는 흐름작용력 인가 장치부; 및 상기 흐름작용력 인가 장치부를 제어하도록 구성되는 제어 장치부;를 포함하는 것을 특징으로 하는

다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.

[청구항 8]

제7항에 있어서,

상기 입자 분리-농축 장치부는

액상 시료가 투입되고, 상기 흐름작용력 인가 장치부의 제1 작용력이 인가되는 작용력 인가부가 형성되는 상부 챔버;

상기 다공성막을 통해 분리된 액상 시료의 분리 입자를 수용하며, 상기 흐름작용력 인가 장치부의 제2 작용력이 인가되는 작용력 인가부를 구비하는 하부 챔버; 및

상기 상부 챔버와 하부 챔버 간을 연통되게 연결하며, 연통로에 다공성막을 구비하는 커넥팅 유닛;을 포함하는 것을 특징으로 하는

다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.

[청구항 9]

제8항에 있어서,

상기 상부 챔버 및 하부 챔버는 일측 개방된 통 형상의 바디부, 및 상기 바디부의 개방단에 형성되는 연결부를 포함하고,

상기 상부 챔버의 작용력 인가부는 상기 바디부의 바닥부에 형성되는 돌출 연결구로 이루어지며,

상기 하부 챔버의 작용력 인가부는 상기 연결부의 일측에 형성되는 돌출 연결구로 이루어지는 것을 특징으로 하는

- 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
 상기 커넥팅 유닛은
 상기 연결부 간에 결합되는 커넥팅 브라켓 모듈; 및
 상기 커넥팅 브라켓 모듈 내에 장착 구비되는 다공성막을 포함하는 것을
 특징으로 하는
 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,
 상기 커넥팅 브라켓 모듈은 상기 연결부가 삽입 결합되는 통형상부와, 상
 기 통형상부의 일단에서 외측으로 연장되는 결합 플랜지부, 및 상기 상부
 챔버 측의 상기 결합 플랜지부와 상기 하부 챔버 측의 결합 플랜지부 간을
 결합 고정시키는 고정 피스를 포함하며,
 상기 다공성막은 상기 커넥팅 브라켓 모듈의 내측에 착탈가능하게 구비
 되는 것을 특징으로 하는
 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.
- [청구항 12] 제8항 또는 제9항에 있어서,
 상기 흐름작용력 인가 장치부는
 상기 구멍막힘 해제수단으로서 공압을 인가하는 공압 발생 장치로 구성
 되는 것을 특징으로 하는
 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.
- [청구항 13] 제8항 또는 제9항에 있어서,
 상기 흐름작용력 인가 장치부는
 공기를 인가하도록 구성되는 공기 공급 장치;
 상기 공기 공급 장치에서 발생하는 공기를 상기 상부 챔버와 하부 챔버 각
 각의 작용력 인가부에 공급하도록 연결되는 공기 공급 라인; 및
 상기 상부 챔버 측에 연결되는 공기 공급 라인과 상기 하부 챔버 측에 연
 결되는 공기 공급 라인 각각에 구비되며, 상기 제어 장치부에 의해 개폐가
 제어되는 체크 밸브;를 포함하는 것을 특징으로 하는
 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.
- [청구항 14] 제13항에 있어서,
 상기 제어 장치부는
 상기 상부 챔버에 액상 시료가 충전되어 있는 상태 또는 상기 상부 챔버의
 상부 측에 공간이 형성된 상태에서 상기 순방향흐름을 형성하고, 상기 하
 부 챔버의 상부 측에 공간이 있는 상태에서 역방향흐름을 형성하게 상기
 체크 밸브를 제어하도록 구성되는 것을 특징으로 하는
 다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.
- [청구항 15] 제7항에 있어서,

상기 입자 분리-농축 장치부는 액상 시료가 투입되는 상부 챔버와, 다공성 막을 통해 분리된 액상 시료의 분리 입자를 수용하는 하부 챔버, 및 상기 상부 챔버와 하부 챔버 간을 연통되게 연결하며, 연통로에 다공성막을 구비하는 커넥팅 유닛을 포함하고,

상기 상부 챔버 및 하부 챔버 중 하나는 작용력 인가부가 구비되고, 다른 하나는 배기구멍을 갖거나 플렉시블하게 형성되도록 이루어지고,

상기 흐름작용력 인가 장치부는 상기 작용력 인가부에 양압 및 음압을 인가하도록 구성되는 양압-음압 인가 장치부로 구성되는 것을 특징으로 하는

다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.

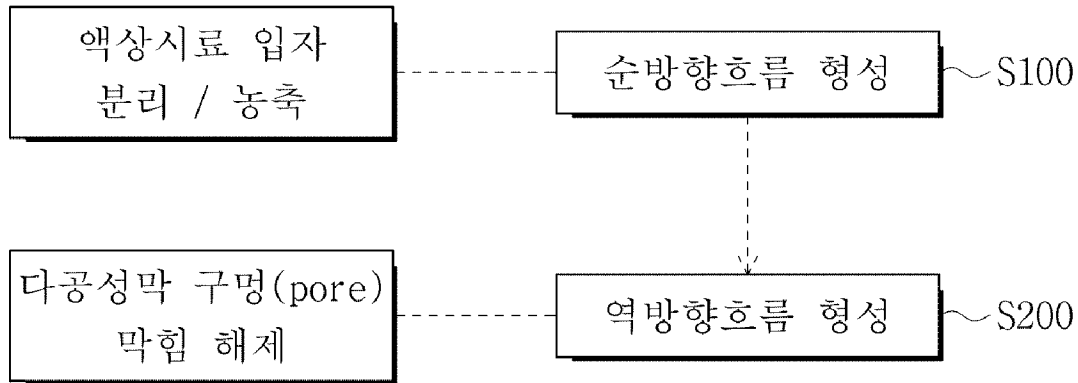
[청구항 16]

제15항에 있어서,

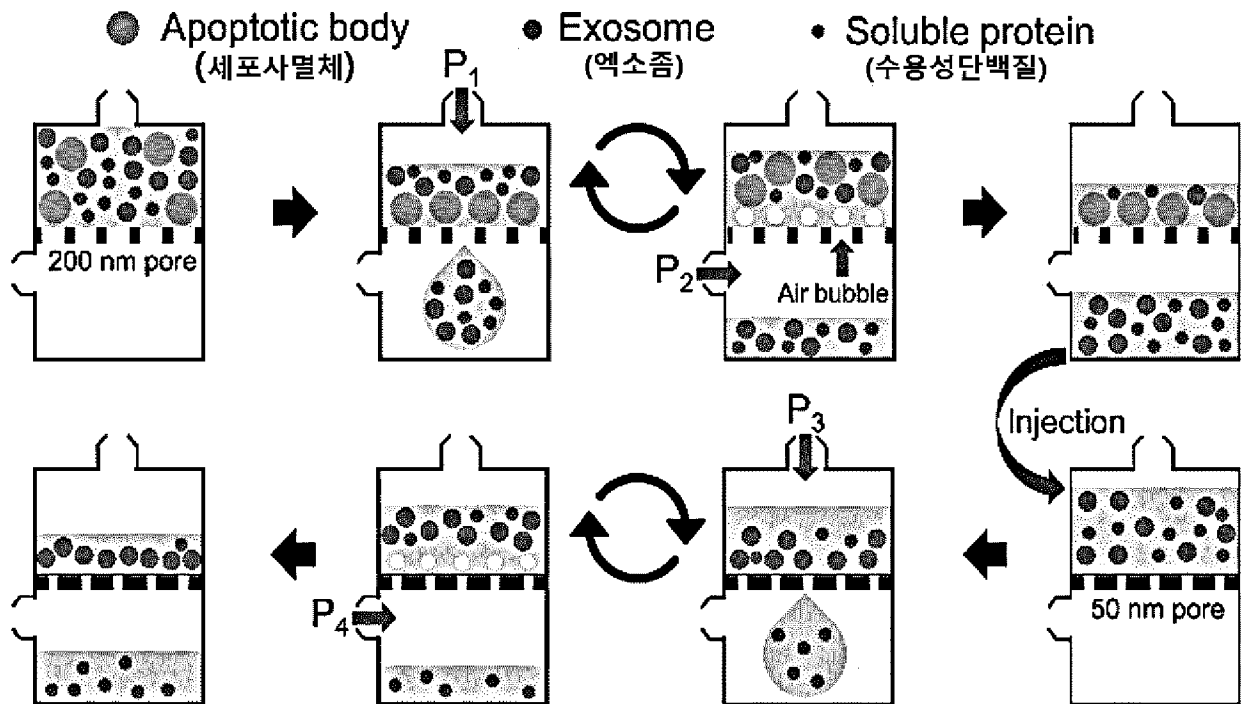
상기 배기구멍에 공기를 주입하도록 구성되는 공기 주입 장치를 더 포함하는 것을 특징으로 하는

다공성막 기반의 입자 분리-농축 장치.

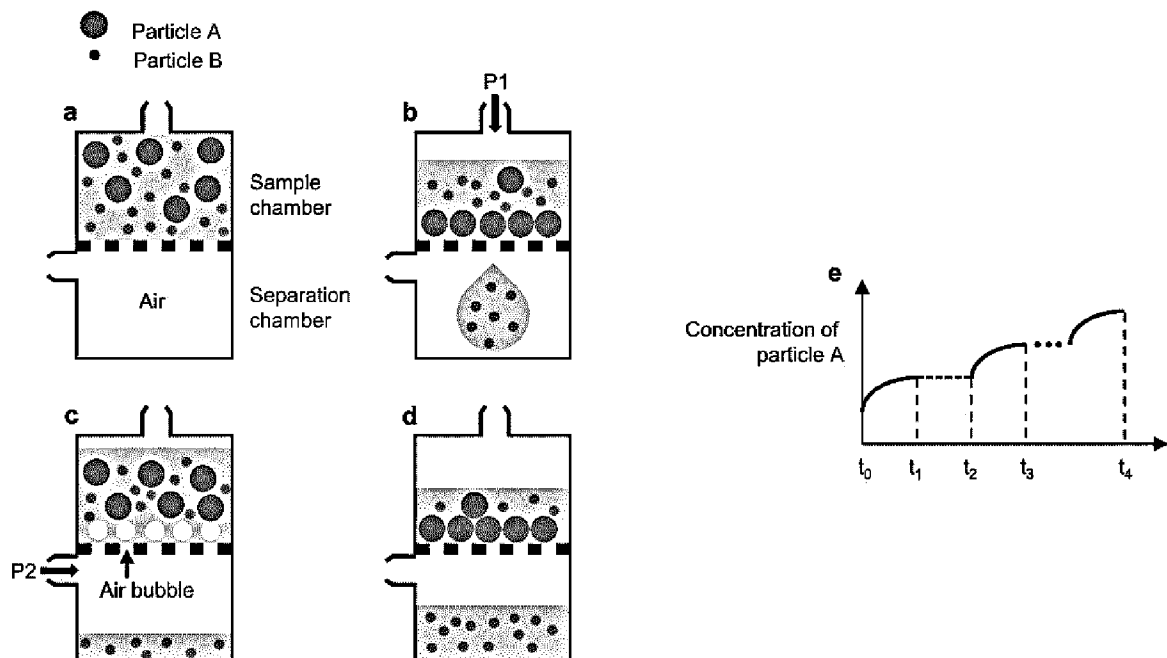
[도1]



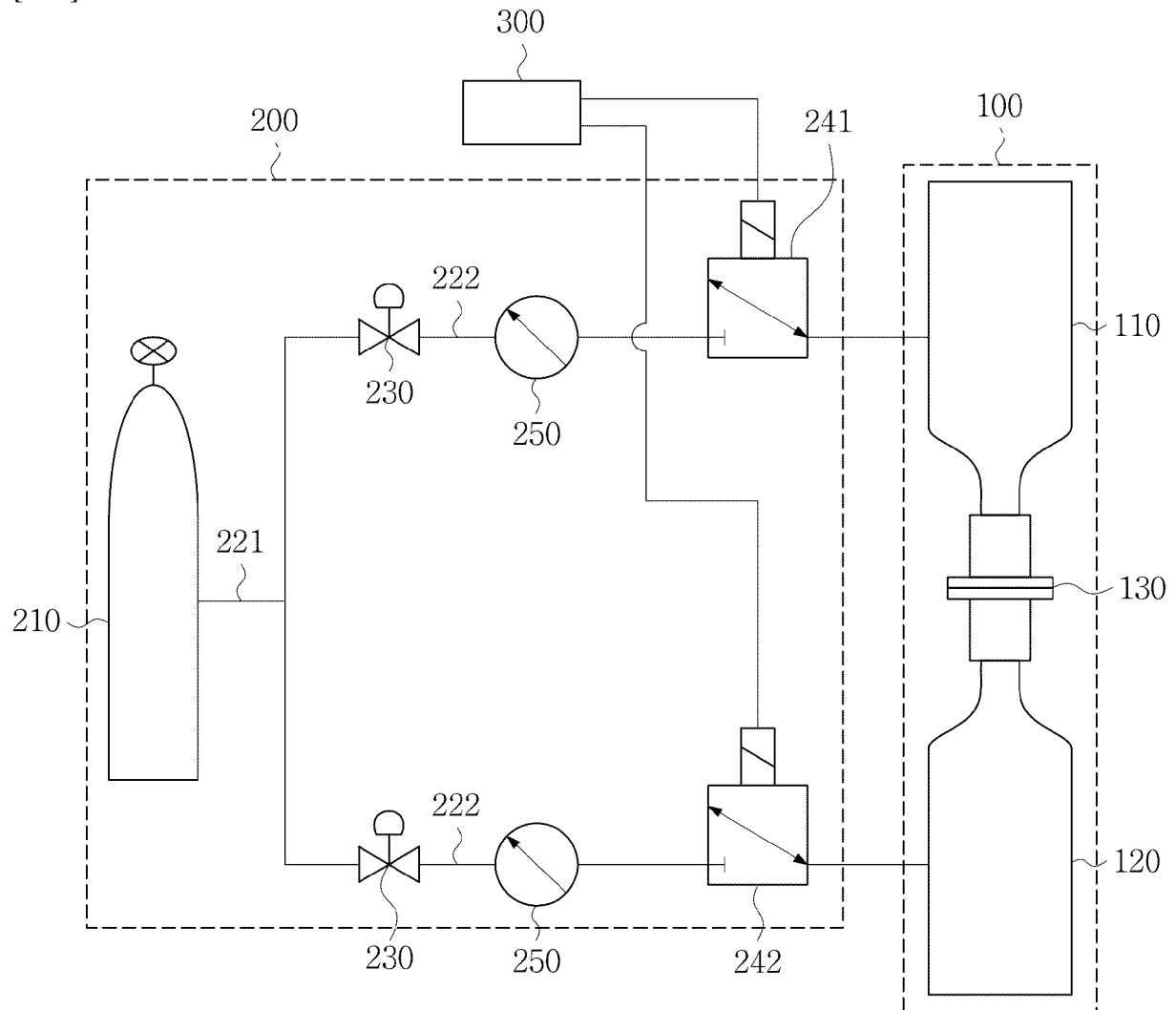
[도2]



[도3]



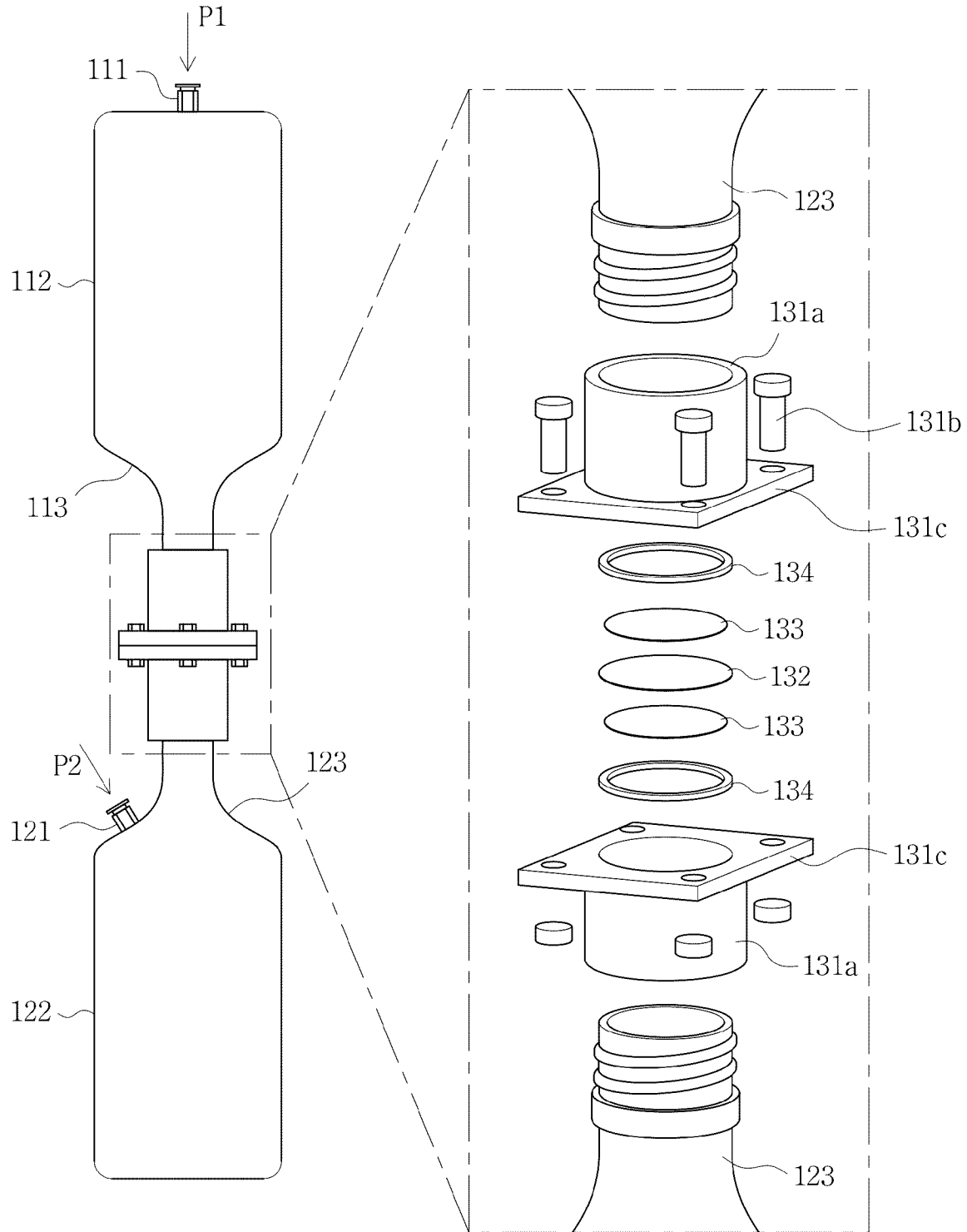
[도4]



220: 221, 222, 223

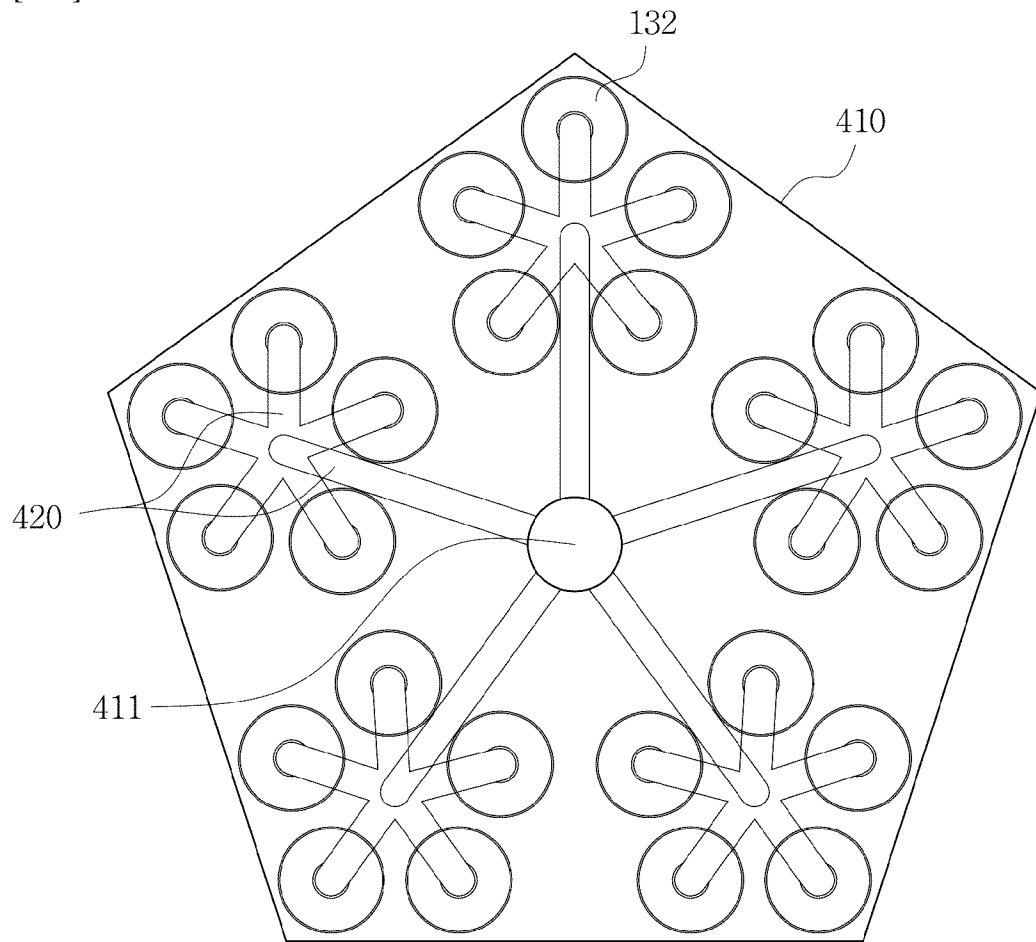
240: 241, 242

[도5]



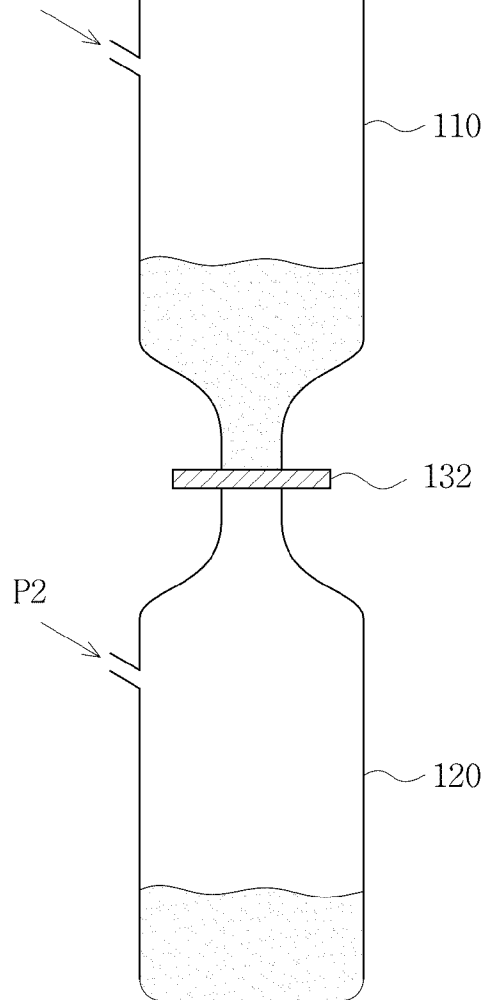
131: 131a, 131b, 131c

[도6]

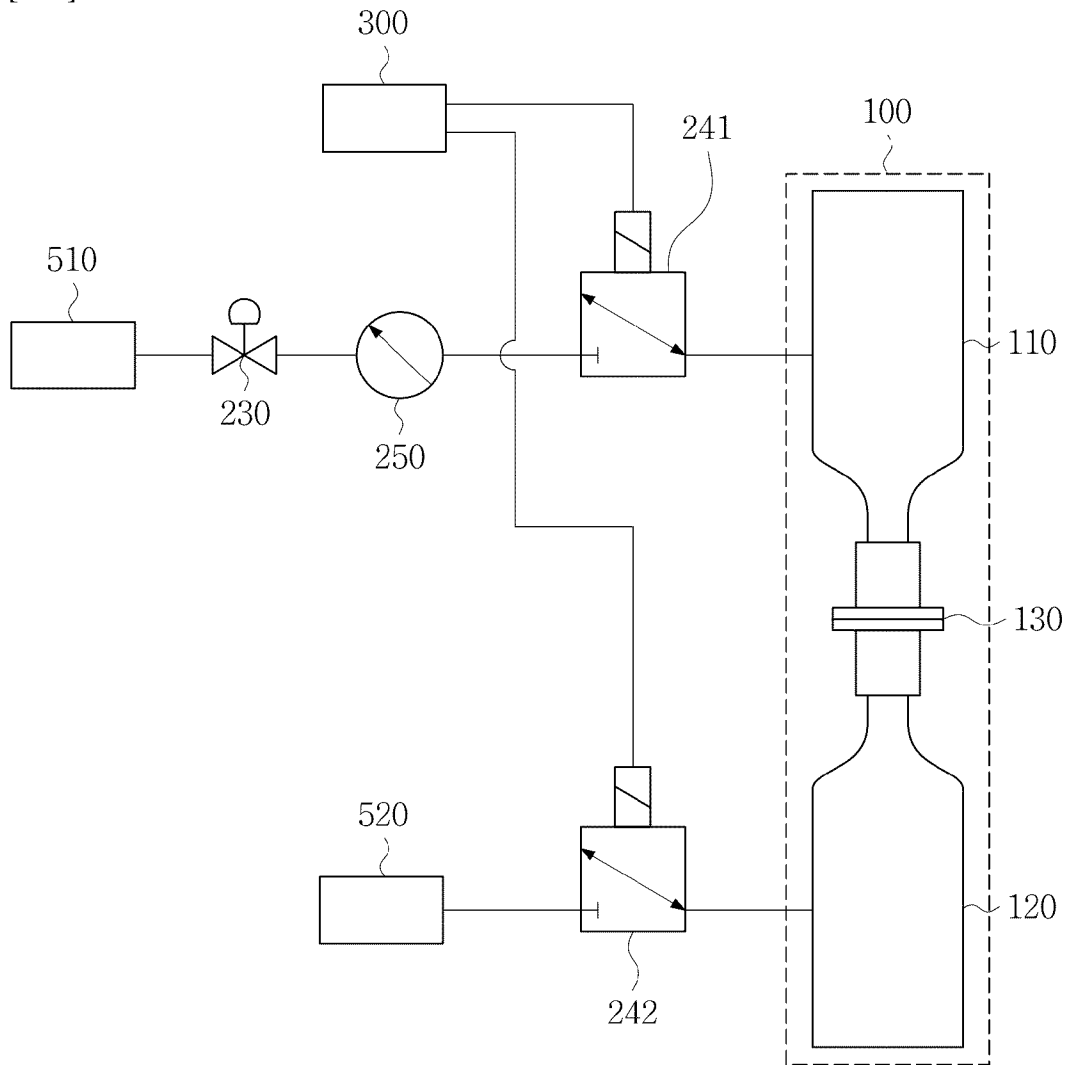


[도7]

P1



[도8]



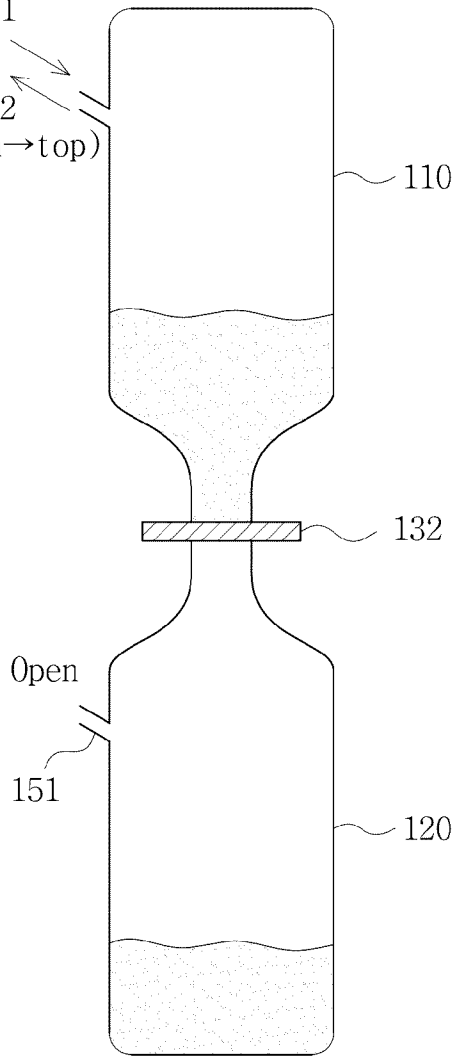
[도9]

(top→bottom)

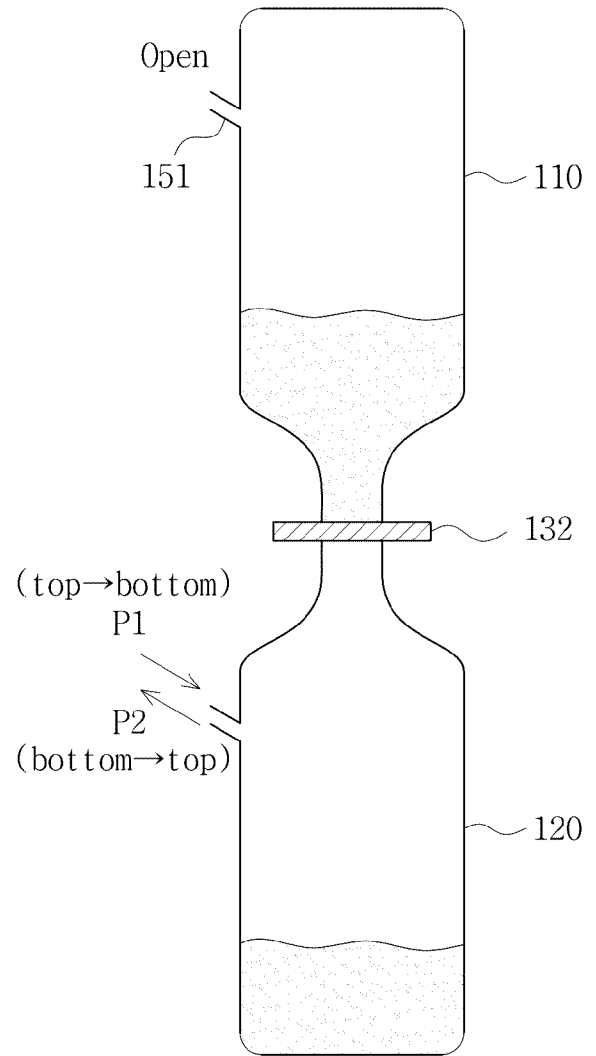
P1

P2

(bottom→top)

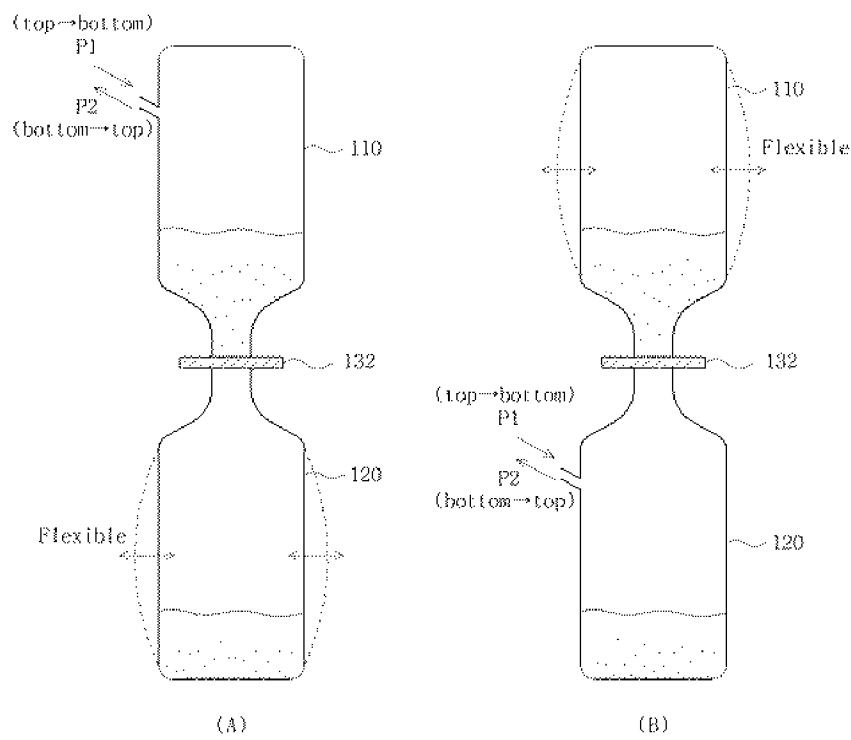


(A)

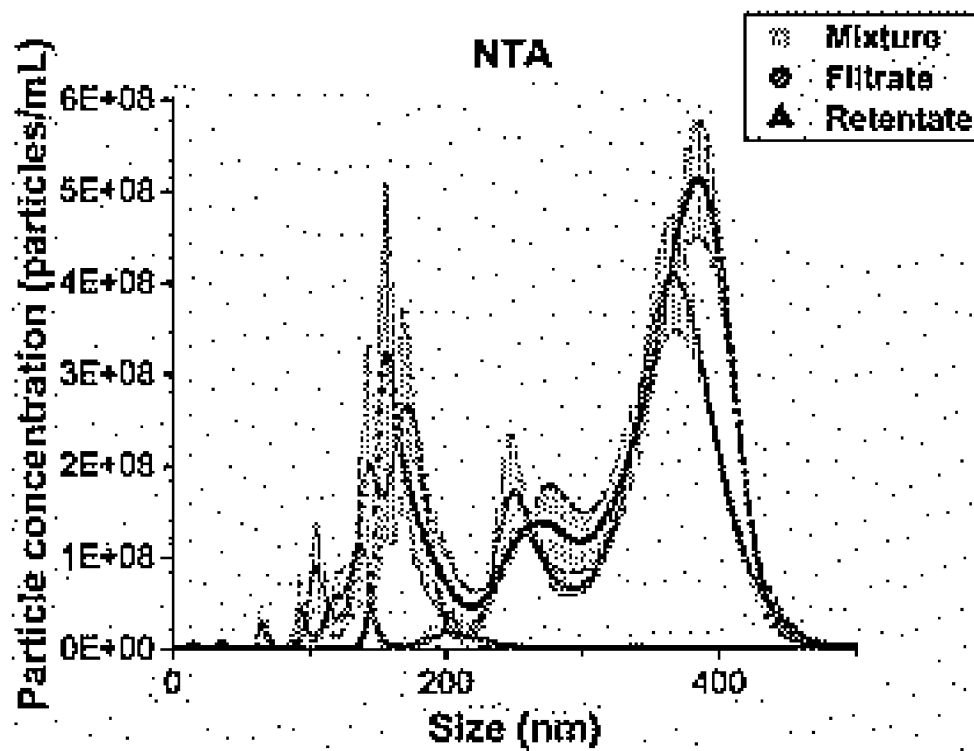


(B)

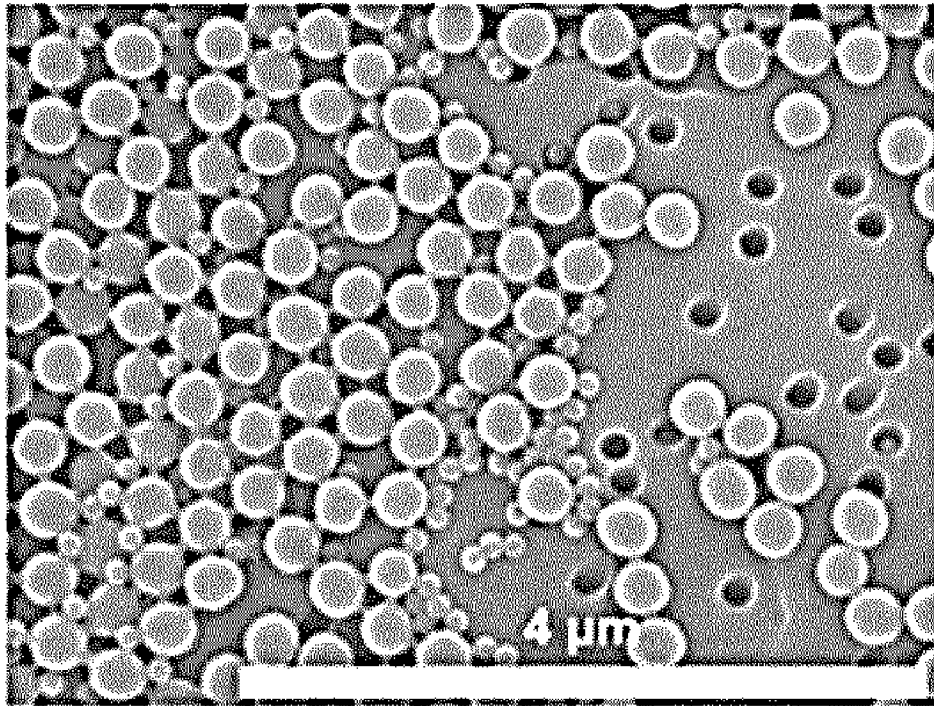
[도10]



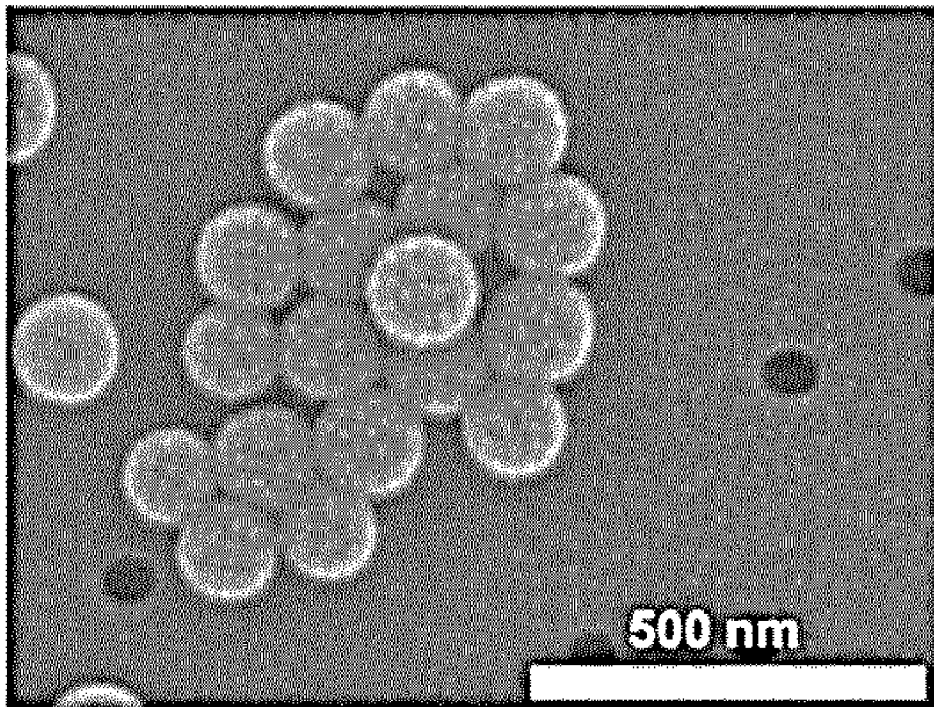
[도11]



[도12]

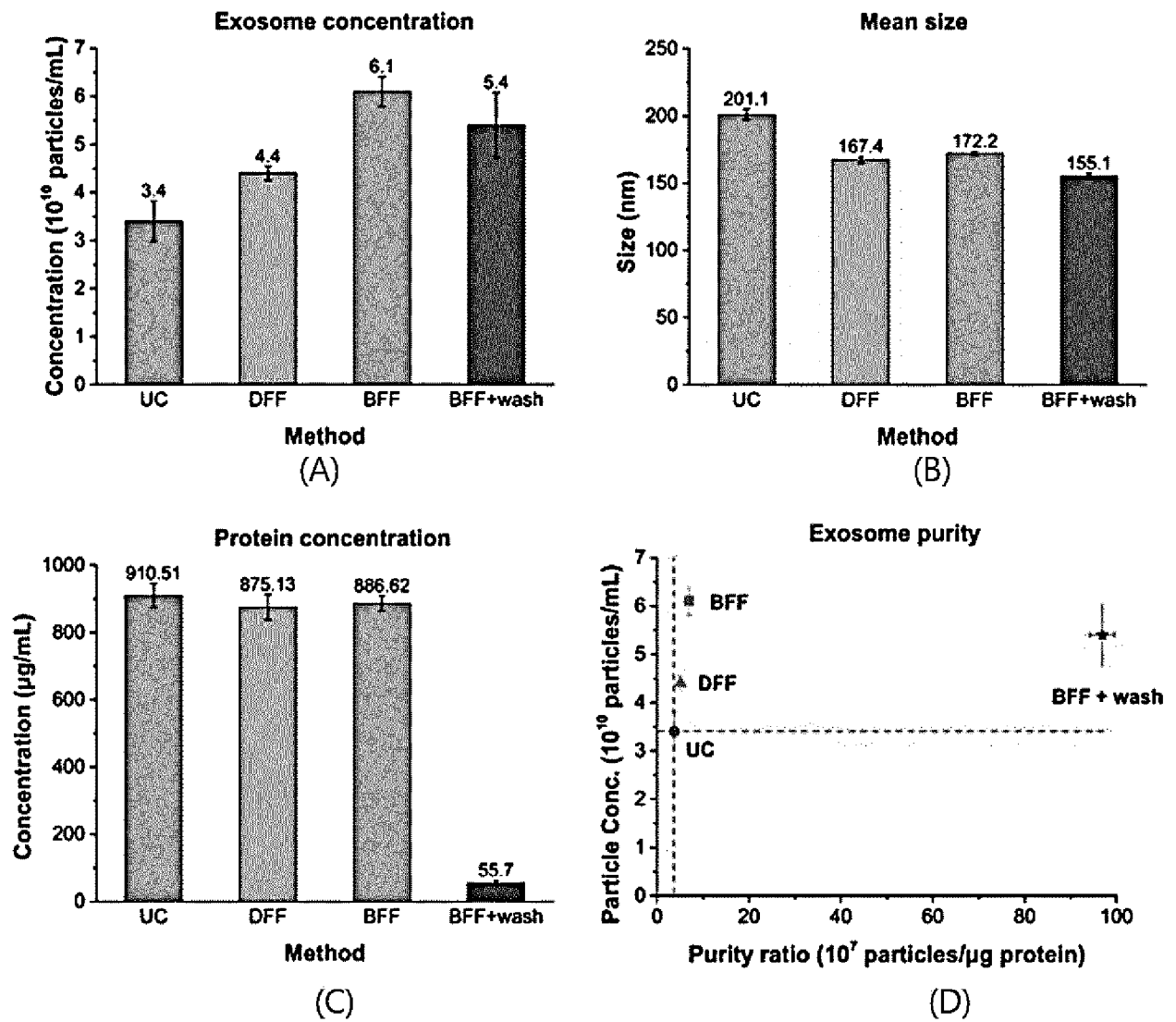


(A)

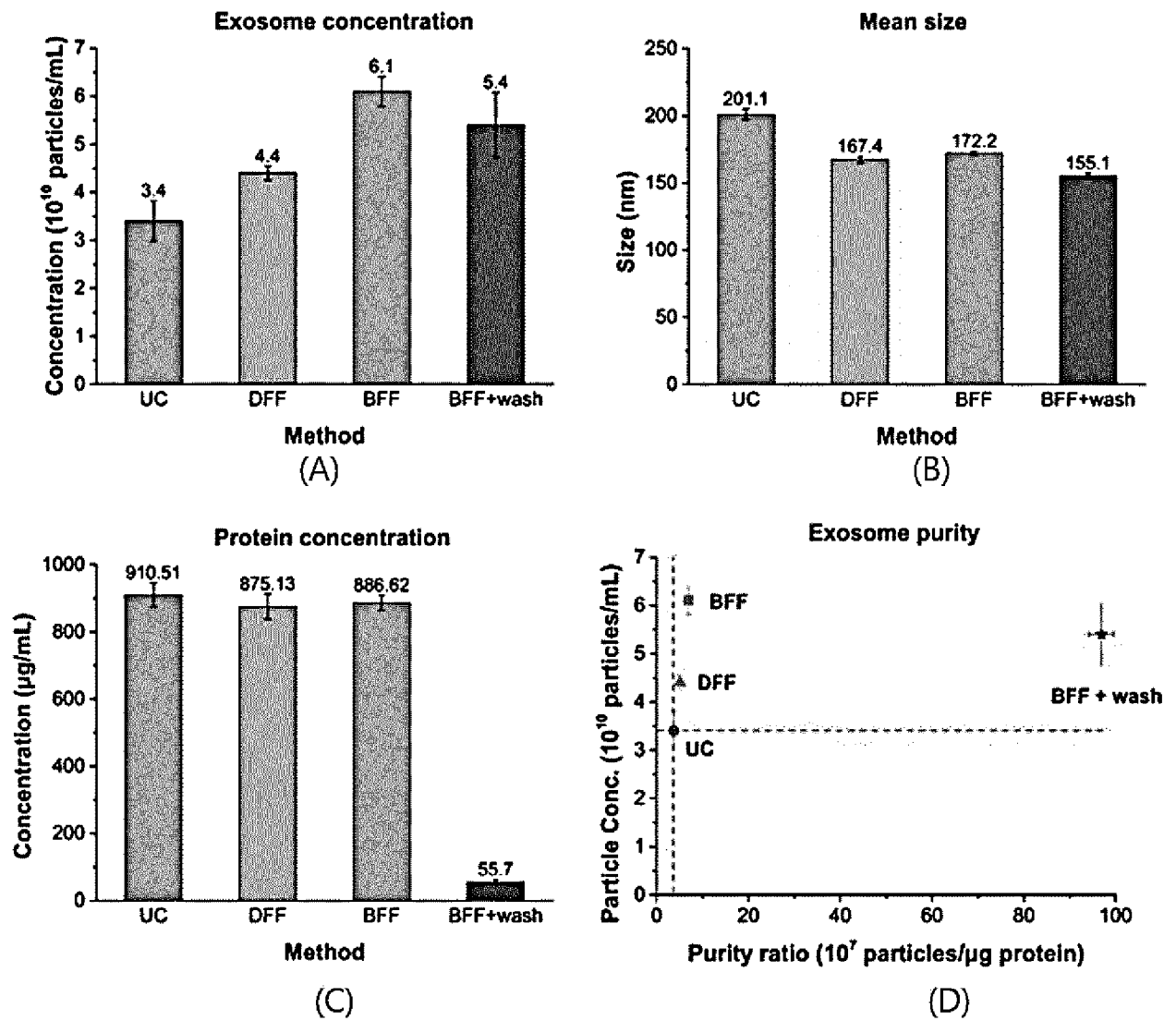


(B)

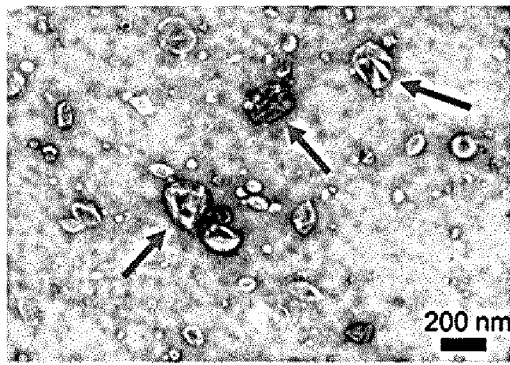
[도13]



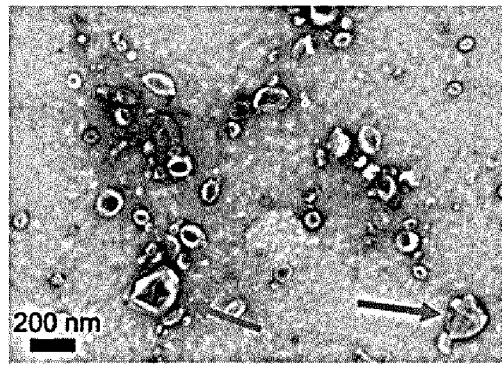
[도 14]



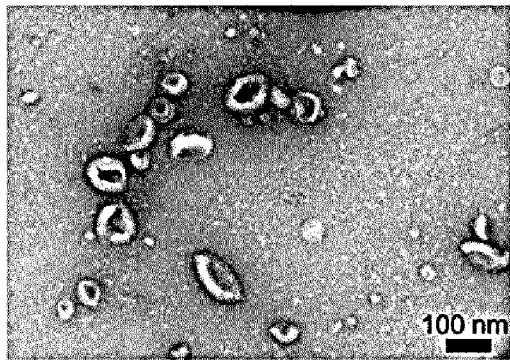
[도15]



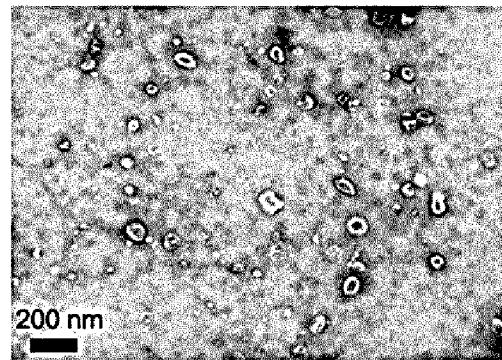
UC
(A)



DFF
(B)



BFF
(C)



BFF + wash
(D)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/016871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**B01D 65/02(2006.01)i; B01D 65/08(2006.01)i; B01D 63/00(2006.01)i; B01D 61/00(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)

B01D 65/02(2006.01); A61B 10/02(2006.01); B01D 61/00(2006.01); B01D 63/00(2006.01); B01D 65/08(2006.01);
B01L 3/00(2006.01); G01N 7/00(2006.01); G01N 7/02(2006.01)

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: 다공성막(porous membrane), 챔버(chamber), 분리(separate), 농축
(concentrate), 역방향(backflow), 막힘(blockage)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2081509 B1 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 25 February 2020 (2020-02-25) See claims 1 and 27; paragraphs [0052]-[0103] and [0147]; and figures 1-3, 7, 12a and 12b.	1,5-7
Y		2-4,8-16
Y	KR 10-0954426 B1 (DAEWOO ENGINEERING & CONSTRUCTION CO., LTD.) 26 April 2010 (2010-04-26) See abstract; claim 5; paragraphs [0035]-[0036]; and figure 1.	2-4,12-14,16
Y	KR 10-0939969 B1 (AQUATIC ENVIRONMENTAL MODELING TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE CO., LTD. et al.) 03 February 2010 (2010-02-03) See paragraphs [0025]-[0033]; and figures 1-2.	8-16
A	KR 10-2013-0118126 A (DEERFOS MEMBRANES) 29 October 2013 (2013-10-29) See abstract; and claim 1.	1-16



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

20 February 2025

Date of mailing of the international search report

20 February 2025

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/016871

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1743936 B1 (RM BIO CO., LTD.) 12 June 2017 (2017-06-12) See abstract; and claim 1.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/016871

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2081509	B1	25 February 2020	WO	2020-040470	A1	27 February 2020
KR	10-0954426	B1	26 April 2010	None			
KR	10-0939969	B1	03 February 2010	KR	10-2009-0118284	A	18 November 2009
KR	10-2013-0118126	A	29 October 2013	None			
KR	10-1743936	B1	12 June 2017	None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

B01D 65/02(2006.01)i; B01D 65/08(2006.01)i; B01D 63/00(2006.01)i; B01D 61/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

B01D 65/02(2006.01); A61B 10/02(2006.01); B01D 61/00(2006.01); B01D 63/00(2006.01); B01D 65/08(2006.01); B01L 3/00(2006.01); G01N 7/00(2006.01); G01N 7/02(2006.01)

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: 다공성막(porous membrane), 챔버(chamber), 분리(separate), 농축(concentrate), 역방향(backflow), 막힘(blockage)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2081509 B1 (고려대학교 산학협력단) 2020.02.25 청구항 1, 27; 단락 [0052]-[0103], [0147]; 도면 1-3, 7, 12a, 12b	1,5-7
Y		2-4,8-16
Y	KR 10-0954426 B1 ((주)대우건설) 2010.04.26 요약; 청구항 5; 단락 [0035]-[0036]; 도면 1	2-4,12-14,16
Y	KR 10-0939969 B1 (주식회사 한국수환경토벨링기술연구소 등) 2010.02.03 단락 [0025]-[0033]; 도면 1-2	8-16
A	KR 10-2013-0118126 A (주식회사 디어포스멤브레인스) 2013.10.29 요약; 청구항 1	1-16
A	KR 10-1743936 B1 ((주)알엠바이오) 2017.06.12 요약; 청구항 1	1-16

☐ 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

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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

2025년02월20일 (20.02.2025)

국제조사보고서 발송일

2025년02월20일 (20.02.2025)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동,
정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2081509 B1	2020/02/25	WO 2020-040470 A1	2020/02/27
KR 10-0954426 B1	2010/04/26	없음	
KR 10-0939969 B1	2010/02/03	KR 10-2009-0118284 A	2009/11/18
KR 10-2013-0118126 A	2013/10/29	없음	
KR 10-1743936 B1	2017/06/12	없음	