



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0123832
(43) 공개일자 2017년11월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/5027 (2013.01)
B01L 3/502723 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0052945
(22) 출원일자 2016년04월29일
심사청구일자 2016년04월29일
기술이전 희망 : 기술양도

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
(72) 발명자
강양준
광주광역시 서구 풍암순환로 70 현대아파트, 104
동 701호 (풍암동, 현대아파트)
(74) 대리인
특허법인충정

전체 청구항 수 : 총 19 항

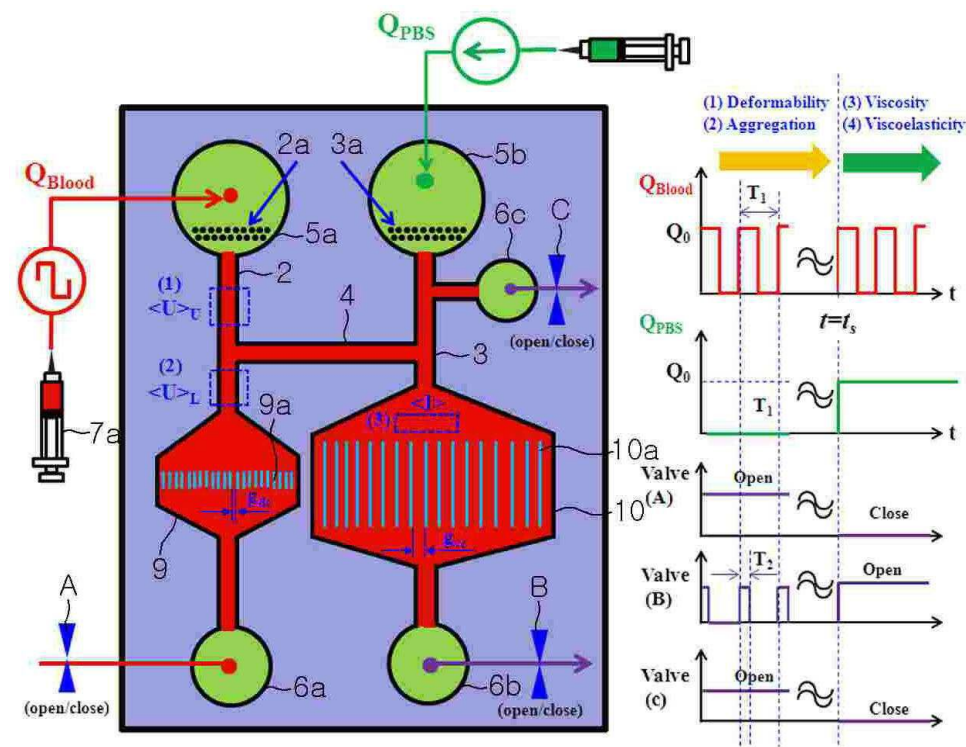
(54) 발명의 명칭 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법

(57) 요약

본 발명은 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법에 관한 것으로서, 측정대상유체의 점성, 점탄성, 적혈구 변형성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하도록 미세유체소자에 상기 측정대상유체 및 기준유체가 통과하는 채널이 배치된 혈액의 다중생물성치 측정장치로서, 상기 채널은 미세유체소자에 일정 간격

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



을 두고 각각 배치된 제1 사이드채널과 제2 사이드채널로 구성하고, 상기 제1 및 제2 사이드채널 사이는 브리지 채널로 연결하되, 상기 브리지채널 아래의 상기 제1 사이드 채널에는 변형성 챔버, 상기 제2 사이드채널에는 점성 챔버를 각각 구비하고, 상기 제1 및 제2 사이드 채널의 상단부는 측정대상유체 및 기준유체의 주입구가 되고, 하단부 및 제2 사이드채널 주입구와 브리지채널 사이에 연결된 부분이 배출구가 되어, 제1 사이드채널의 배출구를 폐쇄하기 전까지 상기 제1 사이드채널의 변형성 챔버 내로 유입되는 혈액의 유속($\langle U \rangle_1$) 정보를 이용하여 혈액 체적을 계산하고, 이를 통해 적혈구의 변형성 및 점성 챔버 내의 이미지강도 변화를 이용하여 적혈구 응집성을 정량화하고, 제1 사이드채널의 배출구를 폐쇄한 이후 혈액의 점탄성과 점성을 측정하도록 한 것이다.

(52) CPC특허분류

B01L 3/50273 (2013.01)
G01N 33/49 (2013.01)
 B01L 2200/0647 (2013.01)
 B01L 2300/049 (2013.01)
 B01L 2300/0681 (2013.01)
 B01L 2300/0819 (2013.01)
 B01L 2300/0861 (2013.01)
 B01L 2400/0475 (2013.01)
 B01L 2400/0655 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711027695
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	신진연구자지원
연구과제명	ex-vivo 혈액 생물성치 측정을 위한 미세유체시스템 개발
기 여 율	1/1
주관기관	조선대학교 산학협력단
연구기간	2015.07.01 ~ 2016.06.30

명세서

청구범위

청구항 1

측정대상유체의 점성, 점탄성, 적혈구 변형성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하도록 미세유체소자에 상기 측정 대상유체 및 기준유체가 통과하는 채널이 배치된 혈액의 다중생물성치 측정장치로서,

상기 채널은 미세유체소자에 일정 간격을 두고 각각 배치된 제1 사이드채널과 제2 사이드채널로 구성하고, 상기 제1 및 제2 사이드채널 사이는 브리지채널로 연결하되, 상기 브리지채널 아래의 상기 제1 사이드 채널에는 변형성 챔버, 상기 제2 사이드채널에는 점성 챔버를 각각 구비하고, 상기 제1 및 제2 사이드 채널의 상단부는 측정 대상유체 및 기준유체의 주입구가 되고, 하단부 및 제2 사이드채널 주입구와 브리지채널 사이에 연결된 부분이 배출구가 되는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 변형성 챔버 및 점성 챔버 내에 각각 배치된 마이크로 채널을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 변형성 챔버 내의 마이크로 채널의 채널 사이의 최소 간극은 $2\ \mu\text{m}$ 이고, 높이는 $4\ \mu\text{m}$ 이며, 상기 점성 챔버 내의 마이크로 채널의 채널 사이의 최소 간극은 $50\ \mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 측정대상유체는 혈액이고, 기준유체는 식염수인 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 생물성치 측정장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 제1 및 제2 사이드채널의 주입구 내에 각각 배치된 마이크로 필터를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 제1 및 제2 사이드채널의 각 주입구를 통해 혈액 및 식염수를 주입하는 각각의 시린지 펌프를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 생물성치 측정장치.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 사이드채널 및 제2 사이드채널의 하단부 및 제2 사이드채널과 브리지채널 사이의 배출구에 연결된 밸브를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 밸브는 핀치 밸브인 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치.

청구항 9

측정대상유체의 점성, 적혈구 변형성, 점탄성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하도록 미세유체소자에 배치된 상기 측정대상유체 및 기준유체가 통과하는 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 상기 각 사이드채널을 연결하는 브리지채널을 이용한 혈액의 다중 생물성치 측정방법으로서,

변형성 챔버를 구비한 상기 제1 사이드채널의 주입구를 통해 측정대상유체를 주입하여 채우도록 하되, 브리지채널을 통해 제2 사이드채널의 일부에도 측정대상유체가 공급되는 단계;

점성 챔버를 구비한 상기 제2 사이드 채널의 주입구를 통해 기준유체를 주입하여 공급되는 측정대상유체와 함께 채워지도록 하는 단계; 및

상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널의 배출구 및 제2 사이드채널과 브리지채널 사이의 배출구를 폐쇄하기 전과 폐쇄한 후에 혈액의 다중 생물성치를 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 측정대상유체는 주기적인 펄스 형태로 주입구에 주입하고, 기준유체는 일정하게 유량제어를 하여 주입구에 주입하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 제1 및 제2 사이드채널의 배출구과 제2 사이드채널과 브리지채널 사이의 배출구의 개방 및 폐쇄는 밸브에 의해 이루어지는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 측정대상유체는 혈액을 사용하고, 기준유체는 식염수를 사용하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 제1 사이드채널의 주입구에 배치된 마이크로 필터에 의해 적혈구만 주입되고, 상기 제2 사이드채널의 주입구에 배치된 마이크로 필터에 의해 식염수의 오염물을 제거하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 혈액의 다중 생물성치를 측정하는 단계는,

상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 개방하고, 제2 사이드채널의 배출구는 주기적으로 개방 및 폐쇄한 이후, 상기 제1 사이드채널의 변형성 챔버 내로 유입되는 혈액의 유속($<U>_1$) 정보를 이용하여 혈액 체적을 계산하고, 이를 통해 적혈구의 변형성을 정량화하고, 적혈구 응집성을 측정하며,

상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 폐쇄하고, 제2 사이드채널의 배출구는 개방한 이후, 혈액의 점탄성과 점성을 측정하도록 한 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

혈액의 상기 적혈구 변형성 측정은 변형성 챔버 입구의 임의의 위치에 특정관심영역(ROI)을 설정하고, 마이크로-PIV(Particle Image Velocimetry)로 측정된 혈액의 유속 정보를 이용하여 특정시간($t_s=10$ min) 동안에 상기 변형성 챔버 내로 주입되는 혈액의 체적(V_{DC})을 계산하고 비교함으로써 이루어지는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

혈액의 상기 적혈구 응집성 측정은 제2 사이드채널의 점성 챔버 내의 특정관심영역(ROI) 내의 이미지 강도($\langle I \rangle$) 변화를 모니터링함으로써 적혈구 응집성을 평가하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 적혈구 응집성은 시간에 증가에 따른 이미지 강도의 변화율($Slope=\Delta I/\Delta t$), 이미지 강도의 최소값 기준을 일정시간($t_s=100s$) 동안 적분한 값($A_{Low}=I_0*t_s$), 100 초 동안 이미지 강도를 적분한 값에서 A_{Low} 를 뺀 값

($A_{Upp}=\int_0^{t_s} Idt - A_{Low}$), $A_{Ratio}=A_{Upp}/A_{Low}$ 의 4가지 특성치에 의해 정량화하는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 18

제14항에 있어서,

상기 혈액의 점탄성 측정은 제1 사이드채널 상단부의 특정관심영역(ROI)의 유속($\langle U \rangle$)을 측정하고, 과도응답에 따른 시정수를 측정함으로써 혈액의 점탄성을 정량화하는 것에 의해 이루어지는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

청구항 19

제14항에 있어서,

상기 혈액의 점성 측정은 제2 사이드채널의 점성 챔버 내에 혈액이 채워진 채널의 개수(N_{Blood})를 측정함으로써 이루어지는 것을 특징으로 하는 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법에 관한 것으로서, 상세히는 미세유체소자에 나란히 배치되어 변형성 챔버를 구비한 제1 사이드채널과 점성 챔버를 구비한 제2 사이드채널 및 이들 사이를 연결한 브리지채널에 혈액 및 식염수를 주입하여 변형성 챔버 또는 점성 챔버에 채워지는 과정을 통해 심혈관 질환의 조기진단 지표로 간주되는 혈액의 다중생물성치를 측정하도록 한 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1. 본 발명의 개요

[0003] 2009년 건강보험정책연구원의 분석에 의하면, 2008년 고혈압, 당뇨병, 심장질환 등의 심혈관계 질환 환자의 수는 각각 459만명, 178만명, 94만명이며, 매년 7.5%, 4.7%, 3.5% 증가하고 있다고 한다. 또한 미국심장학회에 의

하면 심혈관 질환이 현대인들의 제1 사망원인(48%)이며, 국내에서도 제 2의 사망 원인(37.5%)으로 급격히 증가되고 있는 것이 현실이다.

[0004] 특히 동맥경화, 심근경색, 뇌출혈 등의 심혈관계 질환은 사전증상 없이 갑작스레 발병하여 사망 또는 심각한 합병증을 유발한다. 하지만, 기존의 생화학적인(Biochemical) 검출방법으로만 조기진단이 힘들기 때문에, 이에 대해 효과적으로 사전에 대처하기 위하여 생물리학적(Biophysical) 진단기술이 필요하다.

[0005] 최근에는 혈액 생물성치[점도, 점탄성, 적혈구 용적률(hematocrit), 변형성, 응집성 등]들 중 혈액의 점성, 즉 점도에 대한 많은 연구결과로부터, 혈액의 점도와 심혈관 질환과의 상관관계 보고들이 늘어나고 있고, 심혈관 질환의 진단 및 질병의 진행상태의 모니터링을 위해 혈액의 점도 측정은 중요하다.

[0006] 2. 본 발명의 국내외 연구동향

[0007] 상용의 점도계(conventional viscometer)는 실험실용으로 구입가격이 높고, 상대적으로 많은 샘플 소모량(~mL)과 측정시간(~hr)이 필요하며, 정확한 측정을 위하여 반복적인 점도측정이 필요하다. 부가적으로, 혈액점도 측정 후에 세척하여 사용하는 방식으로 임상현장에서 적용이 곤란하다. 이에 비하여, 미세유체소자 기반의 점도계는 샘플, 정확도, 실제 유동과의 유사성, 자유표면의 부재, 일회성 등의 고유한 장점이 있어 임상현장의 적용성에서 잠재성이 높다.

[0008] 미세유체소자 기반의 점도계는 측정대상의 유체의 점도를 측정하기 위하여 미세유체 채널 내의 유체유동에 의하여 발생하는 마찰손실에 의한 압력강화 (pressure drop)를 기반으로 하여 다양한 방법들이 제안되었다. 이렇게 제안된 방법은 (1) 압력센서를 이용하여 압력강하를 직접적으로 측정하여 점도를 계산하는 직접법이 있고, (2) 기준유체(reference fluid)와 측정대상유체(sample fluid)의 점도차이에 의한 경계면의 이동을 검출하여, 각각의 유체가 차지하는 비율로 점도를 측정할 수 있는 방법이 있다. 또한, 미세유체 채널 어레이(microfluidic channel array) 내에 카운팅 채널(counting channel)을 설치하고, 유체역학 흐름 구획(hydrodynamic flow compartment) 개념을 이용하여 기준유체 대비 측정대상유체의 점도 차이에 의하여 두 유체가 카운팅 채널에 채워진 채널 개수를 카운팅하여 유체점도를 측정하는 방법이 있다. 마지막으로, 미세유체소자 기반의 휘트스톤 브리지 회로(Wheatstone-bridge circuit)를 이용하여 브리지 회로 내에 흐르는 유체의 역 흐름(reverse flow)이 발생하는 유속을 측정하여 점도를 측정하는 방법이 제안되었다.

[0009] 하지만, 상기한 종래의 방법들은 혈액투석기(hemodialysis) 및 체외순환장치 (cardiopulmonary-bypass procedure) 등의 폐쇄 유체 회로(closed fluidic circuit)에서 혈액을 채혈한 이후에 상용 점도계를 이용하여 혈액의 점도를 측정한다. 이때, 혈액의 유동학적 정보(flow rate or shear rate)가 소실되는 문제가 있다. 또한 채널 크기에 따른 점도 영향성(즉 Fahraeus-Lindqvist 효과) 때문에 혈액점도의 차이가 발생한다. 이러한 이유로 인하여 Fahraeus-Lindqvist 효과의 영향을 최소화 할 수 있는 채널 크기 조건에서 다양한 전단 속도(shear rate)에 따라 점도측정을 진행하고 있다.

[0010] 또한 혈액 채혈 후 보관시간에 따른 혈액의 특성변화 및 인공물(artifact)로 인하여 정확한 점도측정이 힘들고, 유량 및 압력 등의 동적변화에 대한 정보가 없기 때문에 박동(pulsatility)과 점탄성에 대한 정보를 제공해 주지 못하고 있으며, 순환기 질환과 상관성이 높은 혈액의 생물성치 중 점성과 점탄성 및 응집성에 대한 동시측정을 못하고 있다.

[0011] 더욱이 폐쇄 유체 회로에서 주기적인 혈액 채취 및 실험측정으로 인하여, 유체 회로 내에 잔존하는 혈액이 점점 감소하여 생리학적 문제로 인해 장시간 연속적인 모니터링이 힘들다는 문제가 있다.

[0012] 3. 본 발명의 필요성 및 중요성

[0013] 심혈관계 질환의 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨, 흡연 등의 증상에서 혈액 생물성치가 상대적으로 높기 때문에, 혈액 생물성치 측정은 선행 증상 없이 발병하는 심혈관계 질환 환자의 조기진단을 위하여 필요하다.

[0014] 심혈관계 질환자의 질병진행 상태에 대한 모니터링 및 조기진단을 위하여 임상적용이 가능한 혈액 생물성치 바이오센서의 개발이 필요하다. 즉, 기존 상용 점도계로써는 혈액 생물성치에 대한 임상적용에 제약이 있기 때문에, 다양한 장점을 갖춘 미세유체소자 기반의 혈액 생물성치 측정 바이오센서에 대한 개발이 필요하다.

[0015] 미세유체소자 기반의 혈액 생물성치 측정에 대하여 제안된 방법들은 1) Fahraeus 효과에 의한 점도차이, 2) 압력, 유량, 박동 정보 소실, 3) 장시간 모니터 어려움 등의 단점을 가지고 있다. 이러한 단점을 개선하여 정확하고, 신뢰성 있고, 쉽고 & 간편한 조작 등의 특성을 갖춘 미세유체소자 기반의 생물성치 측정 바이오센서 개발이

필요하다.

- [0016] 궁극적으로, 심혈관계 질환자의 건강상태의 모니터링 및 사전진단용으로 현장(병원)에서 소량의 혈액 샘플을 이용하여 정확성 및 신뢰성 있는 혈액 생물성치를 제공하며, 임상적용이 가능한 미세유체소자 기반의 혈액 생물성치 측정 바이오센서의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0017] (특허문헌 0001) 한국 등록특허공보 제10-0830653호
(특허문헌 0002) 한국 등록특허공보 제10-1123959호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0018] 본 발명은 상기한 바와 같은 제반 문제점을 개선하기 위해 안출된 것으로서, 그 목적은 심혈관 질환의 조기진단 지표로 간주되는 점성, 점탄성, 적혈구 변형성 및 적혈구 응집성의 혈액 다중생물성치를 미세유체소자에 배치된 채널의 변형성 챔버 및 점성 챔버에 혈액과 식염수를 주입하는 것에 의해 동시에 측정할 수 있도록 한 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법을 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

- [0019] 상기한 바와 같은 목적을 달성하기 위해 본 발명의 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치는, 측정대상유체의 점성, 점탄성, 적혈구 변형성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하도록 미세유체소자에 상기 측정대상유체 및 기준유체가 통과하는 채널이 배치된 혈액의 다중생물성치 측정장치로서, 상기 채널은 미세유체소자에 일정 간격을 두고 각각 배치된 제1 사이드채널과 제2 사이드채널로 구성하고, 상기 제1 및 제2 사이드채널 사이는 브리지채널로 연결하되, 상기 브리지채널 아래의 상기 제1 사이드 채널에는 변형성 챔버, 상기 제2 사이드채널에는 점성 챔버를 각각 구비하고, 상기 제1 및 제2 사이드 채널의 상단부는 측정대상유체 및 기준유체의 주입구가 되고, 하단부 및 제2 사이드채널 주입구와 브리지채널 사이에 연결된 부분이 배출구가 되는 것을 특징으로 하고 있다.
- [0020] 또 상기 변형성 챔버 및 점성 챔버 내에 각각 배치된 마이크로 채널을 더 포함하는 것이 바람직하다.
- [0021] 또 상기 변형성 챔버 내의 마이크로 채널의 채널 사이의 최소 간극은 $2\ \mu\text{m}$ 이고, 높이는 $4\ \mu\text{m}$ 이며, 상기 점성 챔버 내의 마이크로 채널의 채널 사이의 최소 간극은 $50\ \mu\text{m}$ 인 것이 바람직하다.
- [0022] 또 상기 측정대상유체는 혈액이고, 기준유체는 식염수인 것이 바람직하다.
- [0023] 또 상기 제1 및 제2 사이드채널의 주입구 내에 각각 배치된 마이크로 필터를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- [0024] 또 상기 제1 및 제2 사이드채널의 각 주입구를 통해 혈액 및 식염수를 주입하는 각각의 시린지 펌프를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- [0025] 또 상기 제1 사이드채널 및 제2 사이드채널의 하단부 및 제2 사이드채널과 브리지채널 사이의 배출구에 연결된 밸브로서, 구체적으로는 핀치 밸브인 것이 바람직하다.
- [0026] 또 본 발명의 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정방법은, 측정대상유체의 점성, 적혈구 변형성, 점탄성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하도록 미세유체소자에 배치된 상기 측정대상유체 및 기준유체가 통과하는 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 상기 각 사이드채널을 연결하는 브리지채널을 이용한 혈액의 다중생물성치 측정방법으로서, 변형성 챔버를 구비한 상기 제1 사이드채널의 주입구를 통해 측정대상유체를 주입하여 채우도록 하되, 브리지채널을 통해 제2 사이드채널의 일부에도 측정대상유체가 공급되는 단계; 점성 챔버를 구비한 상기 제2 사이드 채널의 주입구를 통해 기준유체를 주입하여 공급되는 측정대상유체와 함께 채워지도록 하는 단계; 및 상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널의 배출구 및 제2 사이드채널과 브리지채널 사이의 배출구를 폐쇄하기 전과 폐쇄한 후에 혈액의 다중 생물성치를 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하고 있다.

- [0027] 또 상기 측정대상유체는 주기적인 펄스 형태로 주입구에 주입하고, 기준유체는 일정하게 유량제어를 하여 주입구에 주입하는 것이 바람직하다.
- [0028] 또 상기 제1 및 제2 사이드채널의 배출구와 제2 사이드채널과 브리지채널 사이의 배출구의 개방 및 폐쇄는 밸브에 의해 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0029] 또 상기 측정대상유체는 혈액을 사용하고, 기준유체는 식염수를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0030] 또 상기 제1 사이드채널의 주입구에 배치된 마이크로 필터에 의해 적혈구만 주입되고, 상기 제2 사이드채널의 주입구에 배치된 마이크로 필터에 의해 식염수의 오염물을 제거하는 것이 바람직하다.
- [0031] 또 상기 혈액의 다중 생물성치를 측정하는 단계는, 상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 개방하고, 제2 사이드채널의 배출구는 주기적으로 개방 및 폐쇄한 이후, 상기 제1 사이드채널의 변형성 챔버 내로 유입되는 혈액의 유속($\langle U \rangle_1$) 정보를 이용하여 혈액 체적을 계산하고, 이를 통해 적혈구의 변형성을 정량화하고, 적혈구 응집성을 측정하며, 상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 폐쇄하고, 제2 사이드채널의 배출구는 개방한 이후, 혈액의 점탄성과 점성을 측정하도록 하는 것이 바람직하다.
- [0032] 또 혈액의 상기 적혈구 변형성 측정은 변형성 챔버 입구의 입구의 위치에 특정관심영역(ROI)을 설정하고, 마이크로-PIV(Particle Image Velocimetry)로 측정된 혈액의 유속 정보를 이용하여 특정시간($t_s=10$ min) 동안에 상기 변형성 챔버 내로 주입되는 혈액의 체적(V_{DC})을 계산하고 비교함으로써 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0033] 또 혈액의 상기 적혈구 응집성 측정은 제2 사이드채널의 점성 챔버 내의 특정관심영역(ROI) 내의 이미지 강도($\langle I \rangle$) 변화를 모니터링함으로써 적혈구 응집성을 평가하여 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0034] 또 상기 적혈구 응집성은 시간에 증가에 따른 이미지 강도의 변화율($Slope = \Delta I / \Delta t$), 이미지 강도의 최소값 기준을 일정시간($t_s=100s$) 동안 적분한 값($A_{Low}=I_0 \cdot t_s$), 100 초 동안 이미지 강도를 적분한 값에서 A_{Low} 를 뺀 값($A_{upp} = \int_0^{t_s} I dt - A_{Low}$), $A_{Ratio} = A_{upp} / A_{Low}$ 의 4가지 특성치에 의해 정량화하는 것이 바람직하다.
- [0035] 또 상기 혈액의 점탄성 측정은 제1 사이드채널 상단부의 특정관심영역(ROI)의 유속($\langle U \rangle_u$)을 측정하고, 과도응답에 따른 시정수를 측정함으로써 혈액의 점탄성을 정량화하는 것에 의해 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0036] 또 상기 혈액의 점성 측정은 제2 사이드채널의 점성 챔버 내에 혈액이 채워진 채널의 개수(N_{Blood})를 측정함으로써 이루어지는 것이 바람직하다.

발명의 효과

- [0037] 본 발명의 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법에 의하면, 점성, 점탄성, 적혈구 변형성 및 적혈구 응집성의 4가지 혈액 생물성치의 변화를 동시에 측정할 수 있고, 이러한 변화를 연속적 및 반복적으로 모니터링 할 수 있는 효과가 있다.
- [0038] 또한 1회용 바이오칩인 미세유체소자를 이용하여 혈액의 다중생물성치를 측정함으로써 별도의 세척과정이 필요 없는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 도 1은 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치로서, 혈액 및 식염수의 주입 유량 제어파로 파일, 및 배출구에 연결된 3가지 핀치 밸브의 동작을 보여주는 개략적인 구성도
- 도 2는 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치를 이용한 다중 혈액 생물성치의 적혈구 변형성 및 응집성 측정방법에 따른 절차를 보여주는 도면
- 도 3은 본 발명의 혈액의 다중생물성치 측정장치를 이용하여 혈액의 적혈구 변형성 및 적혈구 응집성의 측정방법을 보여주는 도면
- 도 4는 미세유체소자의 제1 사이드채널의 변형성 챔버 입구에서 측정된 시간에 따른 혈액의 유속($\langle U \rangle_1$)의 변화를

보여주는 그래프

도 5의 (A)와 (B)는 미세유체소자의 제1 사이드채널의 변형성 챔버 내의 특정관심영역(ROI)에 대한 이미지 강도(<I>)의 시간에 따른 변화를 보여주는 변형성 챔버의 사진과 그래프로서, 혈액 샘플에 dextran 용액의 첨가에 따른 혈액의 응집성 변화

도 6 본 발명의 혈액의 다중생물성치 측정장치를 이용하여 혈액의 점성 및 점탄성의 측정방법을 보여주는 도면

도 7은 일시적인 전단흐름(transient shear flow) 조건 하에서 혈액의 점탄성 측정을 위한 수학적 모델링을 보여주는 그래프와 도면

도 8은 혈액 유량에 따른 유속(<U>_u)의 변화를 보여주는 그래프

도 9는 안정된 전단 흐름(steady shear flow) 조건 하에서 혈액의 점도 측정을 위한 수학적 모델링을 보여주는 그래프와 도면

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 이하, 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치 및 측정방법의 바람직한 실시예를 첨부한 도면을 참조로 하여 상세히 설명한다. 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 단지 본 실시예는 본 발명의 개시가 완전하도록 하며 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위하여 제공되는 것이다.
- [0041] 도 1은 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치를 보여주는 개략적인 구성도이다.
- [0042] 도 1에 도시한 바와 같이, 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치는 미세유체소자(1)를 휘트스톤 브리지 회로(Wheatstone-bridge circuit)를 모방한 "H" 형상으로 구성하되, H 형상의 한쪽(도면에서 왼쪽)은 제1 사이드채널(2), H 형상의 다른 쪽(도면에서 오른쪽)은 제2 사이드채널(3), 그리고 H 형상의 가운데 연결부, 즉 제1 사이드채널(2)과 제2 사이드채널(3)의 연결부는 브리지채널(4)로 구성한다. 또한 상기 제1 사이드채널(2)과 제2 사이드채널(3)의 상단부는 각각 주입구(5a)(5b)가 되고, 하단부는 각각 배출구(6a)(6b)가 된다. 또한, 제2 사이드채널(2)과 브리지채널(4) 사이에도 배출구(6c)가 있다.
- [0043] 상기 제1 사이드채널(3)의 주입구(5a)에는 시린지 펌프(7a)를 통해 혈액과 같은 측정대상유체를 주입하고, 상기 제2 사이드채널(4)의 주입구(5b)에는 또 다른 시린지 펌프(7b)를 통해 식염수와 같은 기준유체를 주입한다. 이와 같은 상기 제1 및 제2 사이드채널(2)(3) 내에는 각각 마이크로 필터(2a)(3a)가 배치되어 있어, 측정대상유체 및 식염수가 주입될 때, 상기 측정대상유체인 혈액의 적혈구만 마이크로 제1 사이드채널(2)의 필터(2a)에 의해 주입된다. 제2 사이드채널(3)의 필터(3a)는 식염수에 포함된 이물질의 주입을 방지하기 위한 것이다. 또한 상기 제1 사이드채널(2)상에는 브리지채널(4) 아래에서 혈액의 변형성 측정을 위한 변형성 챔버(9)가 구비되고, 상기 제2 사이드채널(3) 상에는 브리지채널(4) 아래에서 혈액의 점도 측정을 위한 점성 챔버(10)가 구비된다. 상기 변형성 챔버(9) 및 점성 챔버(10) 내에는 미세한 간격으로 배치되어 채널 사이에 갭(g_{dc})(g_{vc})을 갖는 마이크로 채널(9a)(10a)이 각각 배치된다.
- [0044] 상기 제1 사이드채널(2)의 배출구(6a)에는 핀치 밸브(A)를 연결하여, 상기 배출구(6a)는 핀치 밸브(A)를 통해 개방 또는 폐쇄할 수 있도록 되어 있으므로, 이를 통해 변형성 챔버(9)를 통과하는 혈액의 유동을 조절하게 된다. 또한 제2 사이드채널(3)의 배출구(6b)에 핀치 밸브(B)를 연결하고, 제2 사이드채널(3)과 브리지채널(4)의 사이의 배출구(6c)에도 핀치 밸브(C)를 연결하여, 상기 배출구(6b)(6c)는 핀치 밸브(B)(C)를 통해 개방 또는 폐쇄할 수 있도록 되어 있으므로, 이를 통해 점성 챔버(10)를 통과하는 혈액 및/또는 식염수의 유동을 조절하게 된다.
- [0045] 상기한 바와 같은 본 발명의 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치에 의해 측정대상유체인 혈액과 기준유체인 식염수를 각각의 시린지 펌프(7a)(7b)를 이용하여, 미세유체소자(1)에 마이크로 필터(2a)(3a)로 여과하면서 주입함으로써, 혈액의 4가지 생물성치, 즉 점성, 점탄성, 변형성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하게 되는데, 이를 구현하기 위한 구체적인 과정은 다음과 같다.
- [0046] 먼저 혈액(측정대상유체) 및 점도를 알고 있는 식염수(기준유체)를 1회용 시린지에 각각 채우고, 미세유체소자(1)에 주입하기 위하여 시린지 펌프(7a)(7b)에 각각 장착한다.

- [0047] 미세유체소자(1)의 내부에는 상기한 바와 같이, 휘트스톤 브리지 회로를 모방한 "H"형상으로, 제1 사이드채널(2)과 제2 사이드채널(3) 및 브리지채널(4)로 구성되어, 혈액 및 식염수가 미세유체소자(1)의 제1 사이드채널(2) 및 제2 사이드채널(3)에 각각 주입되면, 주입유량 조건에 따라 왼쪽의 제1 사이드채널(2)에는 혈액이 채워지게 되고, 오른쪽의 제2 사이드채널(3)에는 브리지채널(4)을 통해 혈액 및 식염수가 채워지게 된다.
- [0048] 이때 시린지 펌프(7a)(7b)를 각각 이용하여, 혈액이 채워진 시린지의 유량을 " $Q_0 \rightarrow 0 \rightarrow Q_0$ "식의 주기적인 펄스 형태로 미세유체소자(1)의 상기 제1 사이드채널(2)에 주입구(5a)를 통해 주입하고, 식염수가 채워진 시린지는 일정하게 유량제어를 하여 미세유체소자(1)의 상기 제2 사이드채널(3)에 주입구(5b)를 통해 주입한다.
- [0049] 이와 같이 미세유체소자(1)에 혈액은 펄스 형태로 주입하고, 식염수는 일정하게 유량제어를 하면서 주입하여 상기 혈액의 점도, 점탄성, 변형성 및 적혈구 응집성을 동시에 측정하는 방법을 각각 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0050] 도 2는 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치를 이용한 다중 혈액 생물성치의 측정방법에 따른 절차를 보여주는 도면을 도시한 것이다.
- [0051] 도 2에 도시한 바와 같이, 혈액을 미세유체소자(1)의 제1 사이드채널(2)에 주입하면, 상기 제1 사이드채널(2)에 혈액이 채워지게 된다. 또한, 핀치 밸브(A,C)는 개방되게 하고, 핀치밸브(B)는 주입유량에 맞추어서 주기적으로 개폐를 한다.
- [0052] 이렇게 제1 사이드채널(2)에 혈액만 주입하여 적혈구 변형성 및 응집성을 측정하고, 적혈구 응집성은 점성 챔버(10)의 상단부에 특정관심영역(ROI)을 설정하고 이미지강도를 정량화하여 측정한다. 한쪽의 핀치 밸브(A, C)는 개방 상태이고, 다른 쪽의 핀치 밸브(B)는 혈액이 온(On) 상태일 때 일시적으로 개방/폐쇄로 제어한다.
- [0053] 이와 같은 핀치 밸브(A, B, C)의 폐쇄 여부에 따라 혈액의 점성, 점탄성, 적혈구 변형성 및 응집성의 4가지 생물성치는 다음과 같이 측정된다.
- [0054] 상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 개방하고, 제2 사이드채널의 배출구는 주기적으로 개방 및 폐쇄한 이후, $T < t_3$ 의 조건에서는 적혈구 변형성 및 응집성을 측정한다.
- [0055] 즉 상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 개방하고, 제2 사이드채널의 배출구는 주기적으로 개방 및 폐쇄한 이후, 제1 사이드채널(2)의 변형성 챔버(9) 내로 유입되는 혈액의 유속($\langle U \rangle_1$)을 측정하고, 이 유속($\langle U \rangle_1$) 정보를 이용하여 변형성 챔버(9) 내로 주입된 혈액의 체적을 계산하여, 적혈구의 변형성을 정량화함으로써 상기 변형성을 측정한다.
- [0056] 또한, 적혈구 응집성은 점성 챔버(10) 내부의 특정관심영역(ROI)의 이미지 강도($\langle I \rangle_{dc}$) 변화를 모니터링 함으로써 상기 적혈구의 응집성을 평가한다.
- [0057] 상기 제1 사이드채널과 제2 사이드채널 및 브리지채널 사이의 배출구는 폐쇄하고, 제2 사이드채널의 배출구는 개방한 이후, $T > t_3$ 의 조건에서는 혈액의 점탄성 및 점성을 측정한다.
- [0058] 먼저 혈액의 점탄성은 핀치 밸브(A, C)를 폐쇄하고, 핀치 밸브(B)를 개방한 이후 주기적인 변동 혈액유동 조건 하에서, 제1 사이드채널(2) 상단의 특정관심영역(ROI) 내의 혈액의 유속($\langle U \rangle_u$)을 측정하고, 과도응답에 따른 시정수를 측정함으로써 혈액의 점탄성을 정량화하여 상기 점탄성을 측정한다.
- [0059] 또한 혈액의 점성은 제2 사이드채널(3)의 점성 챔버(10) 내에 혈액이 채워진 채널의 개수(N_{Blood})를 측정함으로써 혈액의 점도가 측정되고, 이를 통해 혈액의 점성이 측정된다.
- [0060] 상기한 각각의 혈액의 변형성, 점탄성, 적혈구 응집성 및 점성의 측정과정을 도면을 참조하여 더욱 상세히 설명하도록 한다.
- [0061] 도 3은 본 발명의 혈액의 다중생물성치 측정장치를 이용하여 혈액의 적혈구 변형성 및 응집성의 측정방법을 보여주는 도면이다.
- [0062] 도 3에 도시한 바와 같이, 혈액의 변형성, 즉 적혈구의 변형성은 제1 사이드채널(2)의 변형성 챔버(9) 내로 유입되는 혈액의 유속($\langle U \rangle_1$)을 측정함으로써, 정량화할 수 있다.

[0063] 이에 우선, 제1 및 제2 사이드채널(2)(3)의 주입구(5a)(5b)에 배치된 마이크로 필터(2a)(2b)를 통해 적혈구만을 미세유체소자(1)의 제1 및 제2 사이드채널(2)(3)에 주입한다. 상기 마이크로 필터(2a)(2b) 최소간극은 10 μm 로 하였고, 적혈구의 변형성에 따른 채널 막힘을 극대화하기 위하여 변형성 챔버(9) 내의 다수 개로 구성된 마이크로 채널(9a)의 최소 간극은 2 μm (즉 $g_{dc}=2 \mu\text{m}$)로 설정하였다. 또한, 마이크로 채널(9a)의 높이는 4 μm 로 설정하였다.

[0064] 상기 변형성 챔버(9) 입구의 임의의 위치에 ROI(Region Of Interest), 즉 특정관심영역을 설정하고, 마이크로-PIV(Particle Image Velocimetry)를 이용하여 혈액 유속을 측정한다. 도 4와 같이 측정된 혈액유속 데이터를 이용하여 특정시간($t_s=10 \text{ min}$) 동안에 변형성 챔버(9) 내로 주입되는 혈액 체적(즉 V_{dc})은 다음의 수학적 식 1과 같이 계산할 수 있다.

수학적 식 1

$$V_{dc}=A_c \int_{t=0}^{t=t_s} \langle U \rangle_t dt$$

[0065]

[0066] 상기의 수학적 식 1에서 A_c 는 마이크로 채널(9a)의 단면적이다.

[0067] 이와 같이 각각의 혈액(적혈구)의 변형성은 상기의 수학적 식 1을 이용하여 계산된 혈액의 체적을 계산함으로써 비교 가능하다.

[0068] 도 4는 미세유체소자의 제1 사이드채널의 변형성 챔버 입구에서 측정된 시간에 따른 혈액의 유속($\langle U \rangle_t$)의 변화를 보여주는 그래프이다.

[0069] 도 5의 (A)와 (B)는 미세유체소자의 제1 사이드채널의 변형성 챔버 내의 특정관심영역(ROI)에 대한 이미지 강도($\langle I \rangle$)의 시간에 따른 변화를 보여주는 변형성 챔버의 사진과 그래프로서, 혈액 샘플에 dextran 용액의 첨가에 따른 혈액의 응집성 변화이다.

[0070] 도 5를 참조하면, 혈액유량의 주기적인 변경($Q_0 \rightarrow 0 \rightarrow Q_0$) 조건하에서 혈액의 응집성을 측정하기 위하여 미세유체소자(1)의 제2 사이드채널(3)에 구비된 점성 챔버(10)를 통과하는 유량을 제거하도록 제1 사이드채널(2)의 배출구(5a)를 핀치 밸브(A)로 주기적으로 개폐한다. 그러면, 혈액 유량의 주기적인 변동에 의하여 적혈구의 응집 및 분산이 발생한다. 이를 정량화하기 위하여 특정관심영역(ROI)을 선정하고, 이를 기준으로 이미지 강도의 시간에 따른 그래프로부터 혈액의 응집성을 평가할 수가 있다.

[0071] 이와 같이 혈액의 응집성을 평가하기 위하여 적혈구를 식염수에 넣어서 제어 샘플을 준비하였고, 혈액의 응집성을 증가시키기 위하여 식염수에 Dextran 10 mg/mL을 첨가하였다. 도 5의 (A) 및 (B)와 같이, Dextran 첨가된 혈액의 $\langle I \rangle$ 가 제어 샘플과 대비하여 아주 짧은 시간에 정상 상태에 도달함을 보여 주고 있다. 이상의 예로부터, 제1 사이드채널(2)의 배출구(5a)를 핀치 밸브(A)로 폐쇄한 후에 혈액의 주기적인 변동유량 조건하에서 변형성 챔버(9) 내에서 임의의 특정관심영역(ROI) 내의 이미지 강도($\langle I \rangle$)를 측정함으로써, 혈액 응집성, 즉 적혈구의 응집성을 정량화할 수 있음을 충분히 보여주고 있다. 도 5의 (C)와 같이, 혈액의 응집성은 시간에 증가에 따른 이미지 강도의 변화율($\text{Slope}=\Delta I/\Delta t$), 이미지 강도의 최소값 기준을 일정시간($t_s=100\text{s}$) 동안 적분한

값($A_{\text{Low}}=I_0*t_s$), 100 초 동안 이미지 강도를 적분한 값에서 A_{Low} 를 뺀 값($A_{\text{Upp}}=\int_0^{t_s} I dt - A_{\text{Low}}$), $A_{\text{Ratio}}=A_{\text{Upp}}/A_{\text{Low}}$ 의 4가지 특성치에 의해 정량화하는 것이 바람직하다.

[0072] 도 6은 본 발명의 혈액의 다중생물성치 측정장치를 이용하여 혈액의 점성 및 점탄성의 측정방법을 보여주는 도면이다. 시린지 펌프를 이용하여, 식염수는 일정하게 주입된다. 또한, 핀치 밸브(A, C)는 폐쇄하고, 핀치밸브(B)는 개방한다.

[0073] 도 7은 혈액 유량이 $Q_0 \rightarrow 0$ 로 변경될 때, 일시적인 전단흐름(transient shear flow) 조건 하에서 혈액의 점탄성

을 측정한다. 이와 같은 점탄성은 미세유체소자(1)의 제1 사이드채널(2)의 일정 영역에서 마이크로-PIV를 수행하여 혈액의 속도를 측정하여, 혈액 유량의 주기적인 변경에 따른 과도응답으로 부터 시정수(time constant)를 측정함으로써 혈액의 점탄성을 정량화하는 것으로 측정한다.

[0074] 도 7과 같은 혈액 유동의 과도응답에 대하여 별개의 유동 요소(discrete fluid element)를 이용하여 모델링을 할 수가 있다. R_{Blood} 및 C_{Blood} 는 등가 유체저항 및 컴플라이언스(compliance)이다. 또한, 튜브 컴플라이언스(tube compliance)는 C_0 로 모델링 되었다. A 점을 기준으로 질량보존법칙을 사용하면 주입유량(Q_{Blood})과 압력(P)의 관계식은 다음의 수학적 식 2와 같다.

수학적 식 2

$$Q_{Blood} = (C_0 + C_{Blood}) \frac{dP}{dt} + \frac{P}{R_{Blood}}$$

[0075]

[0076] 제1 사이드채널(2)로 흐르는 유량(Q)은 $Q = P/R_{Blood}$ 이고, 이를 상기의 수학적 식 2에 대입하면 다음의 수학적 식 3과 같다.

수학적 식 3

$$Q_{Blood} = R_{Blood} (C_0 + C_{Blood}) \frac{dQ}{dt} + Q$$

[0077]

[0078] 상기의 수학적 식 3에서 유량(Q)은 $Q = A \langle U \rangle$ 이고, 이를 수학적 식 3에 대입하면 다음의 수학적 식 4와 같다.

수학적 식 4

$$\langle U \rangle_{Blood} = \lambda \frac{d\langle U \rangle}{dt} + \langle U \rangle$$

[0079]

[0080] 상기의 수학적 식 4에서 $\lambda = R_{Blood} \cdot (C_0 + C_{Blood})$ 이다.

[0081] 이와 같이 유도된 상기의 수학적 식 4로부터 시정수(λ)는 혈액 유량의 과도응답으로부터 계산을 할 수가 있다. 도 5와 같이 혈액 유량의 변동에 의한 유속(U)의 과도응답으로부터 시정수를 계산할 수가 있다. 이러한 시정수 관계식으로부터 혈액의 점탄성에 기인된 컴플라이언스(C_{Blood})를 계산할 수 있다.

[0082] 도 9는 안정된 전단 흐름(steady shear flow) 조건 하에서 혈액의 점도 측정을 위한 수학적 모델링을 보여주는 그래프와 도면이다.

[0083] 도 9를 참조하면, 혈액 유량(Q_2 및 Q_1)에서 안정된 전단 흐름(steady shear flow) 조건으로 제2 사이드채널(3)의 점성 챔버(10)에 혈액 및 식염수가 흐르게 된다. 이때, 혈액이 채워진 채널 개수(N_{Blood})를 측정함으로써 혈액의 점도를 측정할 수가 있다. 상기 점성 챔버(10) 내에 다수 개로 배치되어 구성된 채널의 최소 간극은 50 μm (즉 $g_{vc} = 50 \mu m$)로 설정하였다.

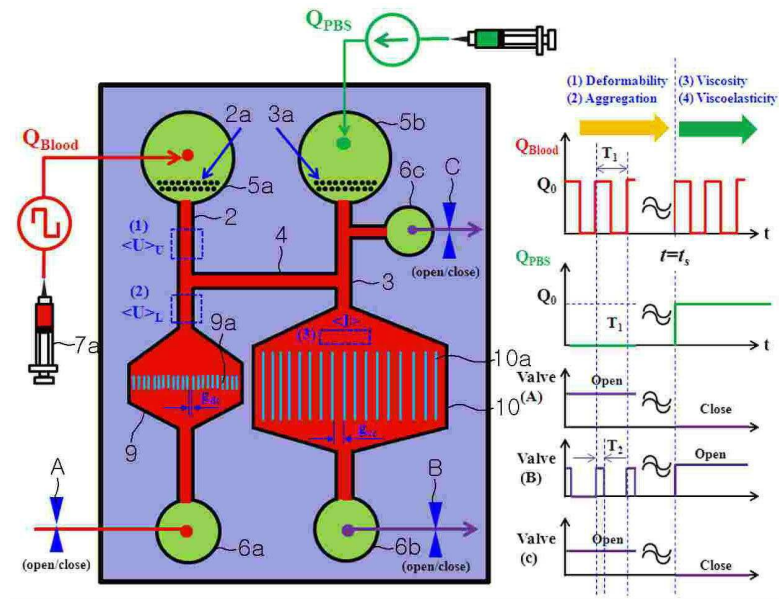
- [0084] 혈액 유량이 $Q_{Blood}=Q_0$ 일 때, 혈액이 채워진 폭이 N_{Blood} (또는 N_{PBS})로 측정된다. 식염수의 점도 및 유량은 각각 $Q_{PBS}=Q_0$ 및 μ_{PBS} 로 주어진다. 이때, 두 유체에 대한 동일한 압력강화(즉 $\Delta P_{Blood}=\Delta P_{PBS}$) 및 낮은 중형비(low aspect ratio)[즉 폭(W)>>깊이(h)]를 갖는 동일한 채널 높이를 고려하면, 혈액의 점도는 $\mu_{Blood}=\mu_{PBS} \cdot [N_{Blood}/N_{PBS}]$ 이다.
- [0085] 이와 같이 상기한 바와 같은 본 발명의 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 다중생물성치 측정장치는 시린지 펌프, 미세유체소자, 그리고 미세유체소자 내의 혈액유동을 모니터링하기 위한 카메라를 포함하며, 상기 미세유체소자는 휘스톤-브리지 전기회로를 모방한 H 형상을 갖고, 측정대상유체인 혈액과 기준유체인 식염수의 2가지 유체의 주입 및 배출을 위한 주입구 및 배출구, 혈액의 변형성 측정을 위한 변형성 챔버 및 점도 측정을 위한 점성 챔버를 포함하고 있다. 또한 상기 변형성 챔버를 통과하는 혈액 유동을 조절하기 위해 배출구에 핀치 밸브를 연결하였다.
- [0086] 이러한 측정장치에 의한 혈액의 다중생물성치 측정의 실험절차 및 방법을 보면, 혈액(측정대상유체) 및 식염수(기준유체)를 1회용 시린지에 채운 후에 시린지 펌프에 장착한다. 상기 시린지 펌프를 이용하여 혈액은 주기적인 펄스 형태로 미세유체소자에 주입하고, 식염수는 일정한 유량으로 주입한다. 혈액 및 식염수를 미세유체소자를 채운 후, 미세유체소자의 배출구를 막기 전과 막고 난 후의 혈액 유동을 통해 혈액의 다중생물성치를 측정한다.
- [0087] 상기 실험절차 및 방법을 통한 혈액의 정량화 방법은 상기한 바와 같이, 핀치 밸브로 미세유체소자의 배출구를 막기 전과 막고 난 후로 구분하여 다음과 같이 실시된다.
- [0088] [핀치 밸브로 배출구를 막기 전]: $T < t_3$
- [0089] 1)적혈구 변형성 : 핀치 밸브로 배출구를 막기 전까지 변형성 챔버 내로 유입되는 혈액의 유속($\langle U \rangle_1$)를 측정한다. 이 유속정보를 이용하여 변형성 챔버에 주입된 혈액 체적을 계산하여 적혈구의 변형성을 정량화 함.
- [0090] 2)적혈구 응집성 : 변형성 챔버 내의 특정관심영역(ROI) 내의 이미지 강도($\langle I \rangle$) 변화를 모니터링 함으로써 적혈구의 응집성을 평가함.
- [0091] [핀치 밸브로 배출구를 막고 난 이후]: $T > t_3$
- [0092] 3)혈액 점탄성 : 핀치 밸브로 배출구를 막고 난 이후, 주기적인 변동 혈액유 동조건 하에서, 미세유체소자의 제 1 사이드채널 상단의 특정관심영역(ROI) 내의 혈액 유속($\langle U \rangle_u$)을 측정하고, 과도응답에 따른 시정수를 측정함으로써 혈액의 점탄성을 정량화 함.
- [0093] 4)혈액의 점성 : 점성 챔버 내에 혈액이 채워진 채널의 개수(N_{Blood})를 측정함으로써 혈액의 점도가 측정됨.
- [0094] 이상과 같이 본 발명에 따른 미세유체소자를 기반으로 한 혈액의 생물성치 측정장치 및 측정방법에 대해서 예시한 도면을 참조로 하여 설명하였으나, 본 명세서에 개시된 실시예와 도면에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 기술사상의 범위 내에서 당업자에 의해 다양한 변형이 이루어질 수 있음은 물론이다.

부호의 설명

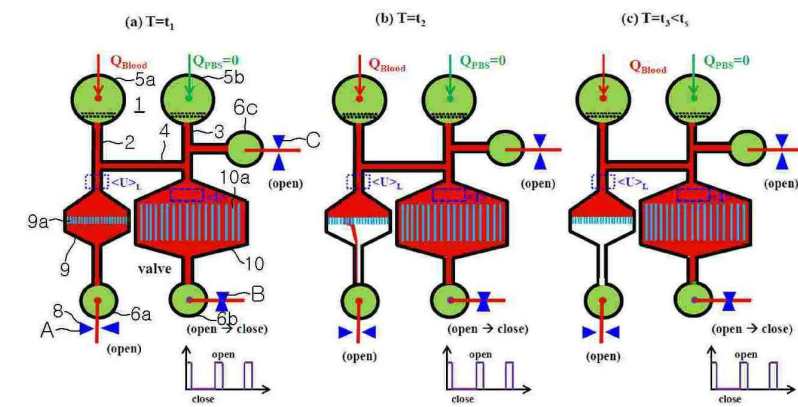
- [0095] 1 : 미세유체소자 2 : 제1 사이드채널
2a, 3a : 마이크로 필터 3 : 제2 사이드채널
4 : 브리지채널 5a, 5b : 주입구
6a, 6b, 6c : 배출구 7a, 7b : 시린지 펌프
9 : 변형성 챔버 9a, 10a : 마이크로 채널
10 : 점성 챔버 A, B, C : 핀치밸브

도면

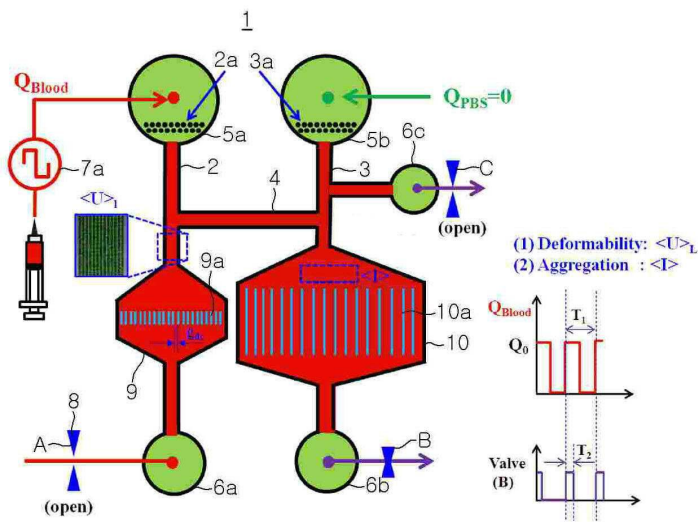
도면1



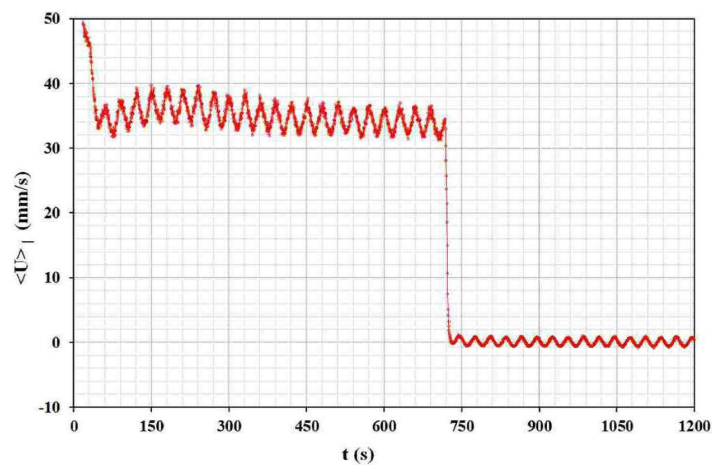
도면2



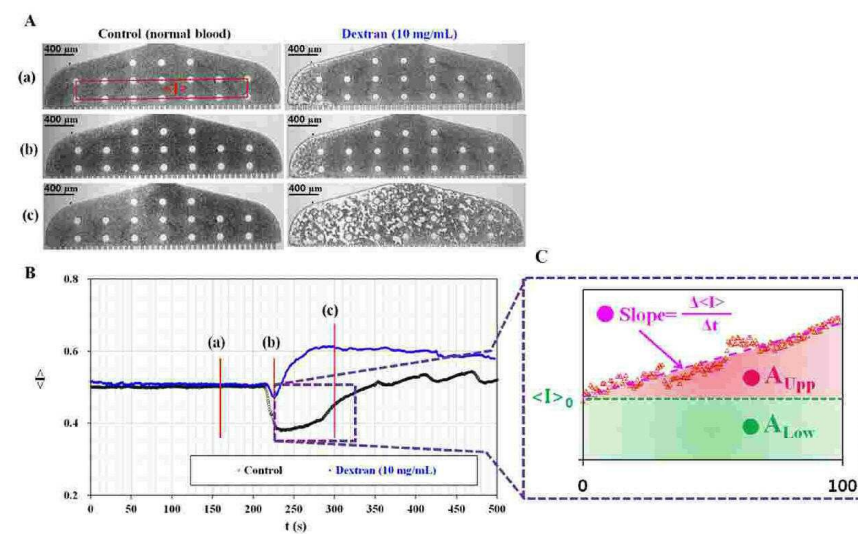
도면3



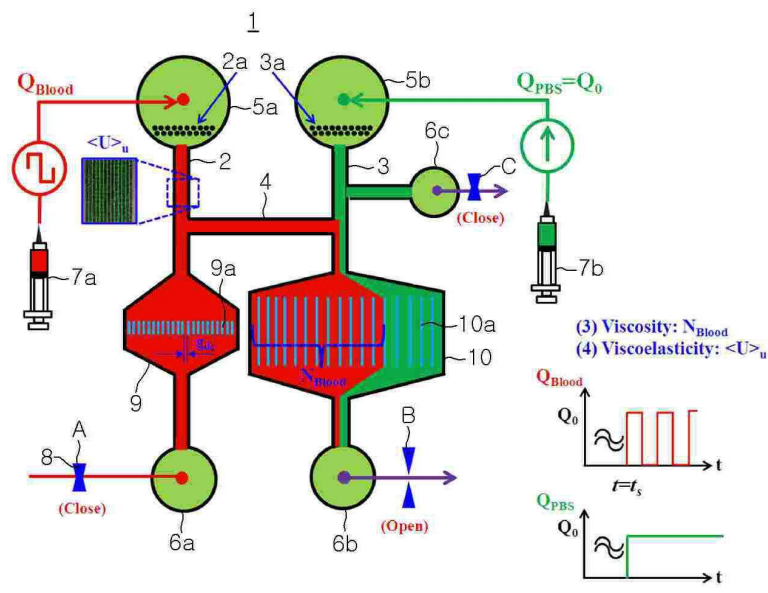
도면4



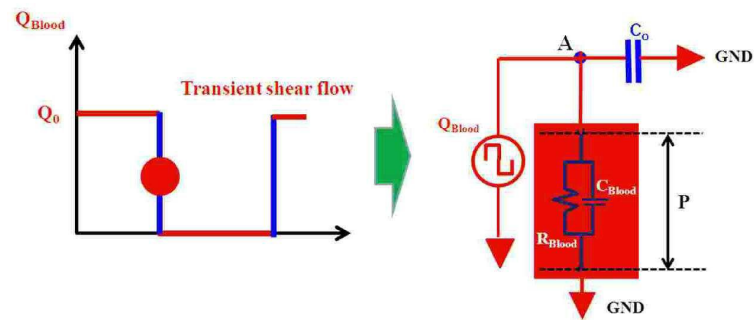
도면5



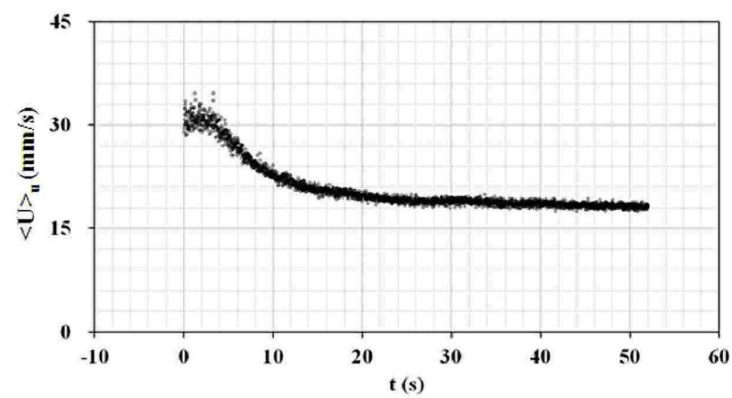
도면6



도면7



도면8



도면9

