



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월17일
(11) 등록번호 10-2768340
(24) 등록일자 2025년02월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/00 (2006.01) C12M 1/26 (2006.01)
C12M 3/00 (2006.01) C12N 5/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12M 29/10 (2013.01)
C12M 21/08 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7036834
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월22일
심사청구일자 2022년05월06일
- (85) 번역문제출일자 2020년12월21일
- (65) 공개번호 10-2021-0011996
- (43) 공개일자 2021년02월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2019/050698
- (87) 국제공개번호 WO 2019/222847
국제공개일자 2019년11월28일
- (30) 우선권주장
62/674,696 2018년05월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
CN201418905 Y
CN201211251 Y
CN201064500 Y

- (73) 특허권자
몰포셀 테크놀로지스 인코포레이티드
캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 아만드-프
래피어 블러바드 275
- (72) 발명자
파운 라두 알렉산드루
캐나다 제이7브이 9브이3 퀘벡 릴 페로에 뒤 데
푸제르 67
하비브 샤와나
캐나다 에이치2엑스 2엔1 퀘벡 몬트리올 뒤 생-위
르뱅 2087
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 45 항

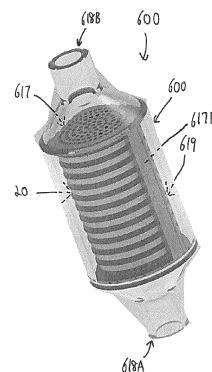
심사관 : 권혁성

(54) 발명의 명칭 관류 바이오 리액터, 관류 장치, 인공 간 시스템, 및 관련 방법

(57) 요약

관류 바이오 리액터 및 관류 장치. 각 관류 장치는 메시 구조체와 메시 구조체에 배치된 캡슐화된 장기 조직(encapsulated organ tissue, EOT)을 가지고 있다. EOT는 본체를 가지며, 본체는, 본체의 제1 표면과 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 갖는다. 본체는, 본체에 유체를 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 갖는다. 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 갖는다. 관류 장치는, 유체를 수용하고, 유체를 각각의 관류 장치의 EOT 및 EOT에서의 적어도 하나의 채널로 관류시키도록, 바이오 리액터의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 배치된다. 혈장 처리 방법 및 인공 간 시스템 또한 개시된다.

대표도 - 도11a



(52) CPC특허분류

C12M 29/04 (2013.01)

C12M 29/24 (2013.01)

C12M 33/14 (2013.01)

C12N 5/0062 (2013.01)

C12N 5/0671 (2013.01)

(72) 발명자

파가벨리 마시필리아노

캐나다 에이치2브이 2브이1 퀘백 우트르몽 애비뉴
프랫 988

라기 클라우디아

캐나다 에이치2브이 2브이1 퀘백 우트르몽 애비뉴
프랫 988

명세서

청구범위

청구항 1

관류 바이오 리액터(perfusion bioreactor)에 있어서,

하우징 입구와 하우징 출구 사이에 형성된 길이를 갖는 하우징 - 상기 하우징은, 상기 하우징 입구와 상기 하우징 출구 사이에 배치된 상기 하우징의 내부 공동을 한정하는 내부 표면을 가지며, 상기 내부 공동은 상기 하우징 입구 및 상기 하우징 출구와 유체 연통함 - ; 및

상기 하우징의 상기 내부 공동에 배치된 관류 장치;를 포함하고,

상기 관류 장치 각각은,

상기 하우징의 상기 내부 표면으로부터 지지되는 메시 구조체(mesh structure) - 상기 메시 구조체는, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 가지며, 상기 메시 구조체의 상기 제1 및 제2 벽 각각은 상기 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및

상기 메시 구조체의 상기 제1 및 제2 벽 사이의 상기 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 장기 조직(encapsulated organ tissue) - 상기 캡슐화된 장기 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체(biocompatible cross-linked polymer)로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 유기체(organoid)를 가지며, 상기 캡슐화된 장기 조직은 본체를 가지며, 상기 본체는, 상기 메시 구조체의 상기 제1 벽에 인접한 상기 본체의 제1 표면과, 상기 메시 구조체의 상기 제2 벽에 인접한 상기 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 상기 본체는, 상기 본체에 유체를 수용하도록 상기 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 상기 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 상기 적어도 하나의 채널은 용질을 상기 유체로부터 상기 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하고,

상기 관류 장치는, 상기 하우징 입구로부터 상기 하우징 출구로 전달된 상기 유체를 수용하고, 상기 유체를 각각의 관류 장치의 상기 캡슐화된 장기 조직 및 상기 캡슐화된 장기 조직 내의 상기 적어도 하나의 채널로 관류 시키도록, 상기 하우징의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 상기 하우징의 상기 내부 공동에 배치되는 관류 바이오 리액터.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

각각의 관류 장치의 상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널은 상기 제1 및 제2 표면 사이의 상기 본체를 통해 연장되는 관류 바이오 리액터.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널의 길이는 상기 본체의 두께와 동일하거나 더 큰 관류 바이오 리액터.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

상기 관류 장치 중 하나의 상기 적어도 하나의 채널은, 바로 인접한 관류 장치의 상기 적어도 하나의 채널로부터 오프셋되고, 상기 유체는 상기 인접한 관류 장치의 채널 사이의 와인딩 유로(winding flow path)를 따르는 관류 바이오 리액터.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널은 제1 채널 및 적어도 하나의 다른 채널을 포함하고, 상기 제1 채널은 상기 제1 및 제2 표면 사이의 상기 본체를 통해 연장되며, 상기 적어도 하나의 다른 채널은 상기 제1 및 제2 표면 중 하나의 제1 단부로부터 상기 제1 채널에서 상기 본체 내의 제2 단부로 연장되며, 상기 적어도 하나의 다른 채널은 상기 제1 채널과 유체 연통하는 관류 바이오 리액터.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 제1 채널의 길이는 상기 본체의 두께와 동일하거나 더 크고, 상기 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 상기 본체의 두께보다 작거나 또는 상기 본체의 두께보다 더 큰 관류 바이오 리액터.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 상기 본체의 두께보다 큰 관류 바이오 리액터.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 하우징의 길이를 따라 이격된 복수의 지지체를 포함하고, 각각의 관류 장치의 상기 메시 구조체는 상기 지지체 중 하나에 제거 가능하게 장착되는 관류 바이오 리액터.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 하우징은 직립 배향(upright orientation)을 가지며, 상기 관류 장치는 하나 위에 다른 하나가 있는 스택(stack)으로 되어 상기 하우징에서 지지되는 관류 바이오 리액터.

청구항 10

청구항 1에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널의 직경은 150 μ m 내지 750 μ m인 관류 바이오 리액터.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡슐화된 장기 조직의 상기 적어도 하나의 유기체는 복수의 간 유기체(liver organoid)를 포함하는 관류 바이오 리액터.

청구항 12

관류 장치에 있어서,

내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 갖는 메시 구조체 - 상기 메시 구조체의 상기 제1 및 제2 벽 각각은 상기 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및

상기 메시 구조체의 상기 제1 및 제2 벽 사이의 상기 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 장기 조직 - 상기 캡슐화된 장기 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 유기체를 가지며, 상기 캡슐화된 장기 조직은 본체를 가지며, 상기 본체는, 상기 메시 구조체의 상기 제1 벽에 인접한 상기 본체의 제1 표면과, 상기 메시 구조체의 상기 제2 벽에 인접한 상기 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 상기 본체는, 상기 본체에 유체를 수용하도록 상기 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 상기 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 상기 적어도 하나의 채널은 용질을 상기 유체로부터 상기 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하는 관류 장치.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

각각의 관류 장치의 상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널은 상기 제1 및 제2 표면 사이의 상기 본체를 통해 연장되는 관류 장치.

청구항 14

청구항 13에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널의 길이는 상기 본체의 두께와 동일하거나 더 큰 관류 장치.

청구항 15

청구항 12에 있어서,

상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널은 제1 채널 및 적어도 하나의 다른 채널을 포함하고, 상기 제1 채널은 상기 제1 및 제2 표면 사이의 상기 본체를 통해 연장되며, 상기 적어도 하나의 다른 채널은 상기 제1 및 제2 표면 중 하나의 제1 단부로부터 상기 제1 채널에서 상기 본체 내의 제2 단부로 연장되며, 상기 적어도 하나의 다른 채널은 상기 제1 채널과 유체 연통하는 관류 장치.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 제1 채널의 길이는 상기 본체의 두께와 동일하거나 더 크고, 상기 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 상기 본체의 두께보다 작거나 또는 상기 본체의 두께보다 더 큰 관류 장치.

청구항 17

청구항 16에 있어서,

상기 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 상기 본체의 두께보다 큰 관류 장치.

청구항 18

청구항 12에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널의 직경은 150 μ m 내지 750 μ m인 관류 장치.

청구항 19

청구항 12 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡슐화된 장기 조직의 상기 적어도 하나의 유기체는 복수의 간 유기체를 포함하는 관류 장치.

청구항 20

인공 간 시스템에 있어서,

유체 네트워크 및 상기 유체 네트워크를 통해 혈장(plasma)을 순환시키기 위한 펌프; 및

상기 유체 네트워크와 유체 연통하여, 상기 유체 네트워크로부터 상기 혈장을 수용하는 관류 바이오 리액터;를 포함하고,

상기 관류 바이오 리액터는,

하우징 입구와 하우징 출구 사이에 형성된 길이를 갖는 하우징 - 상기 하우징은, 상기 하우징 입구와 상기 하우징 출구 사이에서 상기 하우징의 내부 공동을 한정하는 내부 표면을 가지며, 상기 내부 공동은 상기 하우징 입구 및 상기 하우징 출구와 유체 연통하며, 상기 하우징 입구는 상기 혈장을 수용함 - ; 및

상기 하우징의 상기 내부 공동에 배치된 복수의 관류 장치;를 포함하고,

상기 관류 장치 각각은,

상기 하우징의 상기 내부 표면으로부터 지지되는 메시 구조체 - 상기 메시 구조체는, 내부 메시 공동을 형성하

도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 가지며, 상기 메시 구조체의 상기 제1 및 제2 벽 각각은 상기 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및

상기 메시 구조체의 상기 제1 및 제2 벽 사이의 상기 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 간 조직 - 상기 캡슐화된 간 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 가지며, 상기 캡슐화된 간 조직은 본체를 가지며, 상기 본체는, 상기 메시 구조체의 상기 제1 벽에 인접한 상기 본체의 제1 표면과, 상기 메시 구조체의 상기 제2 벽에 인접한 상기 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 상기 본체는, 상기 본체에 혈장을 수용하도록 상기 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 상기 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 상기 적어도 하나의 채널은 원하지 않는 용질을 상기 혈장으로부터 상기 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하고,

상기 관류 장치는, 상기 하우징 입구로부터 상기 하우징 출구로 전달된 상기 혈장을 수용하고, 상기 혈장을 각각의 관류 장치의 상기 캡슐화된 간 조직 및 상기 캡슐화된 간 조직 내의 상기 적어도 하나의 채널로 관류시키도록, 상기 하우징의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 상기 하우징의 상기 내부 공동에 배치되는 인공 간 시스템.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

각각의 관류 장치의 상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널은 상기 제1 및 제2 표면 사이의 상기 본체를 통해 연장되는 인공 간 시스템.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널의 길이는 상기 본체의 두께와 동일하거나 더 큰 인공 간 시스템.

청구항 23

청구항 21에 있어서,

상기 관류 장치 중 하나의 상기 적어도 하나의 채널은, 바로 인접한 관류 장치의 상기 적어도 하나의 채널로부터 오프셋되고, 상기 유체는 상기 인접한 관류 장치의 채널 사이의 와인딩 유로를 따르는 인공 간 시스템.

청구항 24

청구항 20에 있어서,

상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널은 제1 채널 및 적어도 하나의 다른 채널을 포함하고, 상기 제1 채널은 상기 제1 및 제2 표면 사이의 상기 본체를 통해 연장되며, 상기 적어도 하나의 다른 채널은 상기 제1 및 제2 표면 중 하나의 제1 단부로부터 상기 제1 채널에서 상기 본체 내의 제2 단부로 연장되며, 상기 적어도 하나의 다른 채널은 상기 제1 채널과 유체 연통하는 인공 간 시스템.

청구항 25

청구항 24에 있어서,

상기 제1 채널의 길이는 상기 본체의 두께와 동일하거나 더 크고, 상기 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 상기 본체의 두께보다 작거나 또는 상기 본체의 두께보다 더 큰 인공 간 시스템.

청구항 26

청구항 25에 있어서,

상기 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 상기 본체의 두께보다 큰 인공 간 시스템.

청구항 27

청구항 20에 있어서,

상기 하우징의 길이를 따라 이격된 복수의 지지체를 포함하고, 각각의 관류 장치의 상기 메시 구조체는 상기 지지체 중 하나에 제거 가능하게 장착되는 인공 간 시스템.

청구항 28

청구항 20에 있어서,

상기 하우징은 직립한 배향을 가지며, 상기 관류 장치는 하나 위에 다른 하나가 있는 스택으로 되어 상기 하우징에서 지지되는 인공 간 시스템.

청구항 29

청구항 20에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널의 직경은 150 μ m 내지 750 μ m인 인공 간 시스템.

청구항 30

청구항 20에 있어서,

상기 캡슐화된 장기 조직의 상기 적어도 하나의 간 유기체는 복수의 간 유기체를 포함하는 인공 간 시스템.

청구항 31

청구항 20 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 있어서,

산소를 상기 혈장으로 확산시켜 산소화된 혈장을 생성하기 위해, 상기 유체 네트워크와 유체 연통하는 산소 공급기(oxygenator)를 포함하는 인공 간 시스템.

청구항 32

혈액 혈장(blood plasma) 처리 방법에 있어서,

생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 갖는 캡슐화된 간 조직에 형성된 적어도 하나의 채널로 상기 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하며, 상기 적어도 하나의 채널은, 원하지 않는 용질을 상기 혈액 혈장으로부터 상기 캡슐화된 간 조직 내로 확산시키도록 선택된 직경을 갖는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서,

상기 혈액 혈장을 전달하는 단계는, 상기 적어도 하나의 채널로부터, 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 갖는 다른 캡슐화된 간 조직에서의 제2 채널로 상기 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 34

청구항 32에 있어서,

상기 혈액 혈장을 전달하는 단계는, 상기 적어도 하나의 채널로부터, 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 갖는 다른 캡슐화된 간 조직에서의 제2 채널로 상기 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하고, 상기 제2 채널은 상기 적어도 하나의 채널과 오정렬되어 있는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 35

청구항 33에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널로부터 상기 제2 채널로 상기 혈액 혈장을 전달하는 단계는, 상기 적어도 하나의 채널로부터 수직으로 이격된 상기 제2 채널로 상기 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 36

청구항 32에 있어서,

상기 혈액 혈장을 전달하는 단계 전에, 상기 캡슐화된 간 조직을 동결 보존(cryopreserving)하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서,

상기 동결 보존된 캡슐화된 간 조직을 상기 혈액 혈장으로 가온하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 38

청구항 32 내지 청구항 37 중 어느 한 항에 있어서,

산소화된 혈액 혈장을 생성하기 위해 상기 혈액 혈장을 산소화하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 39

청구항 38에 있어서,

상기 혈액 혈장을 산소화하는 단계는, 상기 혈액 혈장을 상기 적어도 하나의 채널로 전달하기 전에 상기 혈액 혈장을 산소화하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 40

청구항 38에 있어서,

상기 혈액 혈장을 산소화하는 단계는, 관류 바이오 리액터에서의 상기 혈액 혈장을 산소화하는 단계를 포함하는 혈액 혈장 처리 방법.

청구항 41

관류 장치를 제조하는 방법에 있어서,

생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 제공하는 단계 - 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 상기 적어도 하나의 간 유기체는, 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 갖는 상기 본체를 가지며, 상기 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 상기 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ; 및

상기 유체가 메시 구조체의 공동과 상기 본체의 상기 적어도 하나의 채널에 유입되게 하고 상기 공동을 빠져나가게 하도록, 상기 본체를 상기 공동 내에 위치시키는 단계를 포함하는 관류 장치 제조 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서,

상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 상기 적어도 하나의 간 유기체를 제공하는 단계는, 포토리소그래피(photolithography)를 사용하여 상기 본체에 상기 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계를 포함하는 관류 장치 제조 방법.

청구항 43

청구항 42에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계는, 상기 본체가 상기 메시 구조체의 상기 공동 내에 유지되는 동안 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체의 부분을 UV 광원으로 경화시키는 단계를 포함하는 관류 장치 제조 방법.

청구항 44

청구항 41에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계는, 상기 적어도 하나의 간 유기체 및 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체를 상기 메시 구조체의 상기 공동 내로 주입하는 단계, 및 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체의 부분을 UV 광원으로 경화시키는 단계를 포함하는 관류 장치 제조 방법.

청구항 45

청구항 42 내지 청구항 44 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계는, 적어도 하나의 불투명 부분을 갖는 포토마스크(photomask)로 상기 본체를 커버하는 단계, 및 상기 포토마스크에 적용된 UV 광원으로 상기 생체 적합성 가교-결합된 중합체를 경화시키는 단계를 포함하고, 상기 포토마스크의 상기 적어도 하나의 불투명 부분에 의해 커버되는 상기 본체의 부분은, 상기 적어도 하나의 채널을 형성하도록 미경화 상태로 남아있는 관류 장치 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 22일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/674,696호의 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0003] 본 출원은 일반적으로 장기(organ) 대체 요법에 관한 것이고, 특히 이를 수행하기 위한 리액터(reactor), 장치, 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 급성 간부전(acute liver failure, ALF)은 기존에 간질환이 없었던 환자의 간이 심하게 손상된 후 간 기능의 급격한 감소를 특징으로 한다. 급성 간 부전에 대한 표준 치료는 간 이식이며, 이는 다장기 부전(multi-organ failure)으로의 진행을 피하기 위해 증상 발생으로부터 수 일 이내에 수행되어야 한다. 간 이식은 어렵고 위험하며, 널리 이용 가능하지 않다. 간의 재생 능력(regenerative capabilities)은 문헌에 잘 기록되어 있다. ALF를 가진 환자는 상해 전에 어떠한 기저 질환도 갖지 않았기 때문에, 간 기능이 간에 재생하는 데에 필요한 시간 동안 체외 시스템과 같은 시스템으로 교체될 수 있다면, 대략 80%의 이식이 회피될 수 있다.

[0005] 간부전을 치료하기 위한 일부 체외 시스템은 무세포(cell-free) 간 지지 시스템으로서, 혈액을 정화하기 위한 분자 흡착 및 알부민 투석에 기초한다. 시스템은 일반적으로 수용성 용질을 제거하기 위해 혈액 투석과 함께 사용된다. 그러나, 임상 시험에서는 표준 요법과 승인된 일부 체외 시스템 사이에 환자 생존에 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.

[0006] 일부 세포-기반 투석 시스템은 조사 중이다. 인간의 간 세포의 사용은 이종(xenogeneic) 간 세포의 사용과 관련된 원하지 않는 효과를 피하기 때문에 선호된다. 그러나, 인간의 간 세포는 이용 가능성에 있어서 제한되고, 배양하기가 어려우며, 일부는 시간이 지남에 따라 간 특이적 기능(liver specific function)의 급속한 감소를 나타내었다. 일부 장치의 다른 한계는, 환자의 혈액과 체외 간 세포 사이의 제한된 질량 교환이다.

발명의 내용

[0007] 관류 바이오 리액터(perfusion bioreactor)가 제공되며, 관류 바이오 리액터는, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에 형성된 길이를 갖는 하우징 - 하우징은, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에 배치된 하우징의 내부 공동을 한정하는 내부 표면을 가지며, 내부 공동은 하우징 입구 및 하우징 출구와 유체 연통함 - ; 및 하우징의 내부 공동에 배치된 관류 장치;를 포함하고, 관류 장치 각각은, 하우징의 내부 표면으로 지지되는 메시 구조체(mesh structure) - 메시 구조체는, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 가지며, 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 각각은 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 사이의 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 장기 조직(encapsulated organ tissue) - 캡슐화된 장기 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체(biocompatible cross-linked polymer)로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 유기체(organoid)를 가지며, 캡슐화된 장기 조직은 본체를 가지며, 본체는, 메시 구조체의 제1 벽에 인접한 본체의 제1 표면과, 메시 구조체의 제2 벽에 인접한 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 본체는, 본체에 유체를 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의

채널을 가지며, 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하고, 관류 장치는, 하우징 입구로부터 하우징 출구로 전달된 유체를 수용하고, 유체를 각각의 관류 장치의 캡슐화된 장기 조직 및 캡슐화된 장기 조직 내의 적어도 하나의 채널로 관류시키도록, 하우징의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 하우징의 내부 공동에 배치된다.

[0008] 관류 장치가 제공되며, 관류 장치는, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 갖는 메시 구조체 - 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 각각은 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 사이의 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 장기 조직 - 캡슐화된 장기 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 유기체를 가지며, 캡슐화된 장기 조직은 본체를 가지며, 본체는, 메시 구조체의 제1 벽에 인접한 본체의 제1 표면과, 메시 구조체의 제2 벽에 인접한 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 본체는, 본체에 유체를 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함한다.

[0009] 인공 간 시스템이 제공되며, 인공 간 시스템은, 유체 네트워크 및 유체 네트워크를 통해 혈장(plasma)을 순환시키기 위한 펌프; 및 유체 네트워크와 유체 연통하여, 유체 네트워크로부터 혈장을 수용하는 관류 바이오 리액터;를 포함하고, 관류 바이오 리액터는, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에 형성된 길이를 갖는 하우징 - 하우징은, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에서 하우징의 내부 공동을 한정하는 내부 표면을 가지며, 내부 공동은 하우징 입구 및 하우징 출구와 유체 연통하며, 하우징 입구는 혈장을 수용함 - ; 및 하우징의 내부 공동에 배치된 복수의 관류 장치;를 포함하고, 관류 장치 각각은, 하우징의 내부 표면으로 지지되는 메시 구조체 - 메시 구조체는, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 가지며, 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 각각은 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 사이의 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 간 조직 - 캡슐화된 간 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 가지며, 캡슐화된 간 조직은 본체를 가지며, 본체는, 메시 구조체의 제1 벽에 인접한 본체의 제1 표면과, 메시 구조체의 제2 벽에 인접한 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 본체는, 본체에 혈장을 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 적어도 하나의 채널은 원하지 않는 용질을 혈장으로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하고, 관류 장치는, 하우징 입구로부터 하우징 출구로 전달된 혈장을 수용하고, 혈장을 각각의 관류 장치의 캡슐화된 간 조직 및 캡슐화된 간 조직 내의 적어도 하나의 채널로 관류시키도록, 하우징의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 하우징의 내부 공동에 배치된다.

[0010] 혈액 혈장(blood plasma) 처리 방법이 제공되며, 혈액 혈장 처리 방법은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체(liver organoid)를 갖는 캡슐화된 간 조직에 형성된 적어도 하나의 채널로 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하며, 적어도 하나의 채널은, 원하지 않는 용질을 혈액 혈장으로부터 캡슐화된 간 조직 내로 확산시키도록 선택된 직경을 갖는다.

[0011] 관류 장치 제조 방법이 제공되며, 관류 장치 제조 방법은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 제공하는 단계 - 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체는, 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 갖는 본체를 가지며, 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ; 및 유체가 메시 구조체의 공동과 본체의 적어도 하나의 채널에 유입되게 하고 공동을 빠져나가게 하도록, 본체를 공동 내에 위치시키는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0012] 이제, 첨부된 도면을 참조한다.

- 도 1a는 관류 바이오 리액터의 개략도이다.
- 도 1b는 도 1a의 관류 바이오 리액터의 하우징 및 관류 장치의 개략도이다.
- 도 2a는 도 1b의 관류 장치의 메시 구조체의 일부의 사시도이다.
- 도 2b는 도 2a의 메시 구조체의 다른 부분의 사시도이다.
- 도 3은 도 1b의 관류 장치에 사용하기 위한 다른 메시 구조체의 사시도이다.

도 4는 도 1b의 관류 장치에 사용하기 위해 간 유기체를 캡슐화하고, 캡슐화된 간 조직을 제조하는 공정을 도시한다.

도 5a는 도 1b의 관류 장치 중 하나의 사시도이다.

도 5b는 도 5a에 도시된 관류 장치의 캡슐화된 장기 조직의 측면도이다.

도 5c는 도 5a에 도시된 관류 장치의 캡슐화된 장기 조직의 단부도이다.

도 5d는 서로 인접하여 배열된 도 1b의 두 개의 관류 장치의 캡슐화된 장기 조직의 측면도이다.

도 6은 도 1b의 관류 장치에 사용하기 위한 다른 캡슐화된 장기 조직의 측면도이다.

도 7은 도 1b의 관류 장치에 사용하기 위한 다른 캡슐화된 장기 조직의 측면도이다.

도 8은 도 1a의 관류 바이오 리액터를 갖는 인공 간 시스템의 개략도이다.

도 9는 도 1a의 관류 바이오 리액터를 갖는 다른 인공 간 시스템의 개략도이다.

도 10은 도 1a의 관류 바이오 리액터를 갖는 다른 인공 간 시스템의 개략도이다.

도 11a는 다른 관류 바이오 리액터의 개략도이다.

도 11b는 도 11a의 관류 바이오 리액터를 위한 내부 지지체의 사시도이다.

도 11c는 관류 장치를 갖는 도 11b의 내부 지지체의 사시도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 도 1a는 관류 바이오 리액터(10)를 도시한다. 관류 바이오 리액터(10)는 관류 작업이 수행되는 장치이다. 구체적으로, 관류 바이오 리액터(10)(때로는 본 명세서에서 간단하게 "바이오 리액터(10)"로 지칭됨)는 다공성 생체 재료 내에 매립된 세포 및 조직과 액체 사이에서 입자가 교환될 수 있게 한다. 바이오 리액터(10)는 세포가 생존하고 대사 활동(metabolic activities)을 수행할 수 있게 하는 제어된 환경을 갖는 용기이다. 도시된 실시예에서, 아래에서 더 상세하게 설명되는 바와 같이, 바이오 리액터(10)는 인체의 장기의 대사 기능의 적어도 일부를 수행하는 장기 세포의 응집(agglomeration)을 갖는다. 바이오 리액터(10)는 이러한 기능을 달성하기 위해, 임의의 적합한 생체 적합성 플라스틱, 금속 또는 이들의 복합체, 예를 들어 폴리카보네이트(polycarbonate)로 제조될 수 있다.

[0014] 작동 시, 바이오 리액터(10)는 유체를 수용하고, 바이오 리액터(10) 외부로 유체를 전달한다. 따라서, 바이오 리액터(10)는 적절한 튜빙(tubing)에 연결된 적절한 입구 및 적절한 출구를 갖는다. 도시된 실시예에서, 바이오 리액터(10)는 하우징 입구(18A)와 하우징 출구(18B) 사이의 길이(L)를 연장하는 긴 본체(elongated body)인 하우징(16)을 갖는다. 하우징 입구(18A)는 하우징(16) 내로 혈장, 영양분, 또는 다른 유체 재료가 주입(infusion)될 수 있도록 구성된다. 도시된 실시예에서, 하우징(16)은, 하우징의 너비보다 길이가 더 길도록 길이 방향 축을 따라 연장되는 원통형 본체이다. 하우징(16)의 다른 형상이 가능하며, 이는 본 개시의 범위 내에 있다. 하우징 입구 및 출구(18A, 18B)는 하우징(16)의 원추형(conical) 단부이며, 유체를 하우징(16)의 주요부 내외로 전달하도록 깔때기로서 작용한다. 하우징(16)은 중공형이며, 따라서 유체가 장기 셀과의 상호 작용을 위해 전달되는 내부 공동(19)을 갖는다. 내부 공동(19)은 도시된 실시예에서 원통형이고 내부 표면(19A)을 형성하는 하우징의 벽에 의해 한정된다. 유체는 먼저 하우징 입구(18A)에 진입하고, 이어서 내부 공동(19)을 통해 이동하고, 하우징 출구(18B)를 통해 빠져나감으로써 하우징(16)을 통해 이동한다.

[0015] 도 1b를 참조하면, 바이오 리액터(10)는 또한 관류 장치(20)를 포함한다. 각각의 관류 장치(20)는, 각각의 관류 장치(20)의 다공성 생체 재료 내에 매립된 세포 및 조직과 액체 사이의 입자의 교환을 보조함으로써 바이오 리액터(10)의 작업을 수행한다. 관류 장치(20)는, 아래에 보다 상세하게 설명되는 바와 같이, 인체의 장기의 대사 기능의 적어도 일부를 수행하는 장기 세포의 응집을 포함한다. 관류 장치(20)는 하우징(16)의 내부 공동(19)에 배치된다. 도 1b에 도시된 바와 같이, 관류 장치(20)는 하우징(16)의 길이(L)를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 내부 공동(19)에 배치된다. 관류 장치(20)는 관류 장치(20A)의 스택(stack)을 형성한다. 도시된 실시예에서, 관류 장치(20A)의 스택은 직립(upright) 또는 수직 배향을 갖는다. 관류 장치(20)는, 관류 장치(20A)의 스택에서 하나 위에 다른 하나가 적층된다. 대안적인 실시예에서, 관류 장치(20A)의 스택은 수평 또는 경사진 배향을 갖는다. 이들의 배향에 관계없이, 관류 장치(20) 및 그 구성 요소는 하우징(16)의 내부 공동(19)을 통해

하우징 입구(18A)로부터 하우징 출구(18B)로 이동하는 유체와 상호 작용한다.

- [0016] 여전히 도 1b를 참조하면, 각각의 관류 장치(20)는 메시 구조체(30) 및 하나 이상의 캡슐화된 장기 조직(40)을 포함한다. 메시 구조체(30)는 관류 장치(20)의 코퍼스(corpus)를 형성하고 그 구조를 제공한다. 메시 구조체(30)는 다공성이며, 각각의 관류 장치(20)를 하우징(16)에 장착하기 위해 하우징(16)의 내부 표면(19A)으로부터 지지된다. 각각의 관류 장치의 캡슐화된 장기 조직(40)은 메시 구조체(30) 내에 위치된다. 따라서, 메시 구조체(30)는 캡슐화된 장기 조직(40)을 유지하고, 하우징(16) 내의 유체가 캡슐화된 장기 조직(40)과 결합할 수 있게 하기 위한 임의의 적절한 장치이다.
- [0017] 바이오 리액터(600)의 다른 실시예가 도 11a 내지 도 11c에 도시되어 있다. 도시된 실시예에서, 바이오 리액터(600)는 하우징 입구(618A)와 하우징 출구(618B) 사이에서 길이가 연장된 긴 본체인 하우징(616)을 갖는다. 도시된 실시예에서, 하우징(616)은, 하우징의 너비보다 길이가 더 길도록 길이 방향 축을 따라 연장되는 원통형 본체이다. 하우징(616)은 투명하고 광을 받아들인다(accepts light). 하우징 입구 및 출구(618A, 618B)는 하우징(616)의 원주형 단부이며, 유체를 하우징(616)의 주요부 내외로 전달하도록 깔때기로서 작용한다. 하우징(616)은 중공형이며, 따라서 유체가 장기 셀과의 상호 작용을 위해 전달되는 내부 공동(619)을 갖는다. 내부 공동(619)은 도시된 실시예에서 원통형인 하우징(616)의 투명 벽에 의해 한정된다. 유체는 먼저 하우징 입구(618A)에 진입하고, 이어서 내부 공동(619)을 통해 이동하고, 하우징 출구(618B)를 통해 빠져나감으로써 하우징(616)을 통해 이동한다.
- [0018] 여전히 도 11a 내지 도 11c를 참조하면, 바이오 리액터(600)는 관류 장치(20)를 지지하기 위한 내부 지지체(617)를 갖는다. 내부 지지체(617)는 내부 공동(619) 내에 위치된다. 내부 지지체(617)는, 내부 지지체를 통한 유체의 통과를 허용하도록 천공된 단부 플레이트(617A)를 포함한다. 단부 플레이트(617A)는, 단부 플레이트(617A) 사이에서 연장된 랙(rack)(617B)에 의해 서로 링크(link)된다. 랙(617B)은 서로 이격되어 있다. 랙(617B)은 하우징(616)의 내부 표면에 부착될 수 있다. 각각의 랙(617B)은, 랙(617B)의 길이를 따라 이격된 노치(notch) 또는 홈(617C)을 포함한다. 각각의 관류 장치(20)의 메시 구조체(30)는 홈(617C)에 배치됨으로써 랙(617B)에 제거 가능하게 장착된다.
- [0019] 바이오 리액터(10, 400)는 제어된 환경을 제공한다. 도시된 실시예에서, 바이오 리액터(10, 400)의 내부 온도는 37°C에서 일정하게 유지하기 위해 열 교환기를 통해 제어된다. 바이오 리액터(10, 400)의 내부 pH는 약 7.4에서 일정하게 유지하기 위해 중탄산염(bicarbonate)을 조절함으로써 제어된다. 도시된 바이오 리액터(10, 400)가 혈액 혈장을 처리하는데 사용되기 때문에, 적혈구(erythrocytes)(즉, 적혈구(red blood cells))는 혈장에 존재하지 않는다. 따라서, 바이오 리액터(10, 400)에서의 혈장의 산소 함유량이 제어된다. 바이오 리액터(10, 400)는 다른 유형의 체외 유체와 함께 사용될 수 있고, 더 적은 또는 다른 파라미터를 제어할 수 있다.
- [0020] 메시 구조체(30) 및 캡슐화된 장기 조직(40)은 이제 보다 상세하게 설명된다.
- [0021] 도 2a 및 도 2b를 참조하면, 메시 구조체(30)는 내부 메시 공동(36)을 형성하도록 제2 벽(34)으로부터 이격된 제1 벽(32)을 갖는다. 캡슐화된 장기 조직(40)(도 2a 및 도 2b에 미도시)은 제1 및 제2 벽(32, 34) 사이의 내부 메시 공동(36)에 배치된다. 제1 및 제2 벽(32, 34)은 유체가 내부 메시 공동(36)으로 진입하여 캡슐화된 장기 조직(40)과 상호 작용할 수 있도록 다공성이다. 메시 구조체(30)의 다공성 특성은, 메시 구조체(30)를 통한 유체 연통을 허용하는 제1 및 제2 벽(32, 34)의 각각에서 개구(38)에 의해 제공된다. 도 2a 및 도 2b에서, 메시 구조체(30)는, 메시 구조체(30)를 폐쇄하고 내부 메시 공동(36)을 형성하기 위해, 베이스(30A)와, 베이스(30A) 상에 장착 가능한 캡(30B)을 포함한다. 베이스(30A)는 메시 구조체(30)의 제1 벽(32)을 포함하고, 캡(30B)은 제2 벽(34)을 포함한다. 캡(30B)은 베이스(30A) 상에 압입(press fit)된다.
- [0022] 메시 구조체(30)의 다른 실시예가 가능하다. 예를 들어, 도 3은 원-피스(one-piece) 메시 구조체(130)를 도시한다. 메시 구조체(130)는 원통형이며, 디스크로서 형상화된다. 제1 및 제2 벽(132, 134)은 내부 메시 공동(136)을 형성하도록 이격되어 도시되어 있다. 제1 및 제2 벽(132, 134)은 또한 내부에 개구(138)를 갖는다. 도 3에서, 메시 구조체(130)는 내부에 개구(133)를 갖는 측벽(131)을 갖는다. 개구(133)는 내부 메시 공동(136a)과 유체 연통한다. 개구(133)는 아래에 더 상세하게 설명되는 바와 같이, 캡슐화된 장기 조직(40)을 구성하는 구성 요소의 내부 메시 공동(136)으로의 도입을 가능하게 한다. 구성과 관계없이, 메시 구조체(30, 130)는 약 1mm 내지 약 8mm의 두께를 가질 수 있고, 약 10mm 내지 약 80mm의 직경을 가질 수 있다. 메시 크기(즉, 개구(38, 138)의 크기)는 약 500 μ m 내지 약 5mm일 수 있다. 도 2a 내지 도 3에는 실질적으로 원형인 것으로 도시되어 있지만, 메시 구조체(30, 130)는 직사각형, 정사각형, 삼각형 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 형상을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0023] 도 4를 참조하면, 캡슐화된 장기 조직(40)(때로는 본 명세서에서 간단하게 "EOT(40)"로 지칭됨)은 생체 적합성 가교-결합된 중합체(44)로 적어도 부분적으로 커버된 하나 이상의 유기체(42)를 갖는다. 각각의 유기체(42)는 장기와 유사한 세포나 조직의 성장 또는 배양된 매스(mass)이다. 도 4에서, EOT(40)가 캡슐화된 간 조직(encapsulated liver tissue, ELT)(40)이 되도록, 각 유기체(42)는 간과 유사한 간 유기체다. 바이오 리액터(10, 400)로 진입하는 유체는, 독성 화합물이 유기체(42)의 세포에 의해 대사(metabolized)되어 무독성 형태로 제거되는 한편, 유용한 단백질이 유기체(42)의 세포에 의해 생성되고 유체 내로 방출되도록, EOT(40) 내의 유기체(42)의 조직 또는 세포와 화합물을 교환한다. 따라서, 간에서 처리될 필요가 있는 알부민, 암모니아 및 다른 혈장 성분은 간 유기체(42)에 의해 대사될 수 있으며, 이는 인간의 간 기능과 유사하다. 유기체(42)는 또한 다른 장기의 세포 또는 조직으로부터 배양될 수 있다. 유기체(42)에 의해 모방될 수 있는 기능을 갖는 다른 장기의 비제한적인 목록은 신장, 내분비 조직, 및 혈액에 의해 관류될 수 있고 유기체(42)로 응집될 수 있는 임의의 다른 조직을 포함한다. 따라서, 본 개시 내용에서 간, 간 유기체, 또는 캡슐화된 간 조직에 대한 언급은, 유기체(42) 또는 EOT(40)가 간 세포 또는 조직으로부터만 형성되는 것으로 제한하지 않는다는 것이 이해될 것이다.

[0024] 도 4는 생체 적합성 및 가교-결합된 중합체(44) 내에 복수의 단분산된(monodispersed) 간 유기체(42)를 제공하기 위한 공정을 도시한다. 도시된 바와 같이, 간모세포(hepatoblasts), 내피 전구 세포(endothelial progenitor cells) 및 중간엽 전구 세포(mesenchymal progenitor cells)는 단일 iPSC의 분화로부터 얻어진다. 간 유기체(42)를 형성하기 위해 세포가 혼합되고 현탁액(suspension)에서 공동 배양된다. 도 4에 도시된 간 유기체(42)의 실시예에서, (캡슐화된 간 조직(40)에서 간 유기체(42)의 도입 전에) 간모세포는 중간엽 및 내피 전구 세포에 의해 형성된 세포 코어(cellular core)를 실질적으로 커버하는 간세포(hepatocytes)로 분화되었다. 도 4에 도시된 간 유기체(42)의 실시예는 실질적으로 구형이고, 약 150 μ m의 상대 직경을 갖는다. 이어서 간 유기체(42)는 도 4에서 UV 광으로서 도시된 가교제(cross-linking agent)를 사용하여 제1 혼화성 및 가교 결합성 매트릭스에서 캡슐화된다. 캡슐화된 간 조직(40)은 재생 의학(regenerative medicine)에서 (예를 들어, 5mm 내지 10cm의 크기를 갖는) 이식 가능한 간 조직으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 간 유기체(42)는 다중 웰 플레이트로 설계될 수 있고, 스크리닝된 화합물의 대사 또는 간독성(hepatotoxicity)을 결정하기 위해 약물 개발에 사용될 수 있다.

[0025] 캡슐화된 간 조직(40)에서 사용될 수 있는 중합체(44)(중합체 매트릭스(polymeric matrix)라고도 지칭함)는 간 유기체(42) 주위에 하이드로겔(hydrogel)을 형성한다. 하이드로겔은, 물이 분산 매체인 친수성인 중합체 사슬을 지칭한다. 하이드로겔은 천연 또는 합성 중합체 네트워크에서 얻을 수 있다. 본 개시의 맥락에서, 하이드로겔 내의 캡슐화는 매립된 간 유기체(42)가 중합체(44) 외부로 누출되는 것을 방지한다. 일 실시예에서, 각각의 간 유기체(42)는 개별적으로 캡슐화되고, 캡슐화된 간 유기체(42)는 다른 실시예에서 중합체 매트릭스(44)에 추가로 포함될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 간 유기체(44)는 캡슐화되기 위해 중합체 매트릭스(44)에 포함된다. 도 4에 도시된 바와 같이, 하이드로겔 물질 내에 캡슐화된 간 유기체(42)는 디스크 또는 다른 원통형 구조를 형성한다. 하이드로겔 물질 내에 캡슐화된 유기체(42)에 대한 다른 형태가 가능하며, 이는 본 발명의 범위 내에 있다. 하이드로겔은 임의의 생체 적합성 재료일 수 있다. 하이드로겔의 일부 비제한적인 예는 PEG, 및 PEG-비닐 설포(PEG-VS)과 같은 임의의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)계 물질을 포함한다.

[0026] 도 4는 캡슐화된 장기 조직(40)을 제조하기 위한 공정을 도시하며, 이는 발명의 명칭이 "캡슐화된 간 조직(Encapsulated Liver Tissue)"이며 2017년 11월 23일에 출원된 특허 출원 PCT/CA2017/051404(WO2018/094522로 공개됨)에 기재되어 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 유기체(42)는, 초저 부착 플라스크(ultra-low attachment flasks)로부터 수확되고, 펠릿을 형성하기 위해 저속으로(5분 동안 400g) 원심 분리될 수 있다. 펠릿(약 3000개의 유기체)은 칼슘 및 마그네슘 없이 0.1% N-비닐-2-피릴리돈(N-vinyl-2-pyrrolidone) 및 0.4mg/mL의 Irgacure 2959로 보충된 멸균 PBS에서 5% 4-아암 PEG-비닐 설포(20kDa) 용액에 재현탁될 수 있다. 이러한 용액(약 100개의 유기체(42)를 함유함)의 50 μ L 액적은 96-웰 플레이트의 웰에서 생성되고 배치될 수 있고, 후속으로 UV 광 하(4cm의 거리에서 5분 1090 μ W/cm²)에서 가교 결합할 수 있다. 생성된 캡슐화된 간 조직(40)은 5일 동안 20ng/mL OSM 및 10 μ m 덱사메타손(dexamethasone)으로 보충된 완전한 윌리엄의 E 배지(William E medium)/완전한 EMB2(1:1) 배지로 유지될 수 있다. 캡슐화된 5일 후에, OSM 보충이 현탁될 수 있고, 완전한 윌리엄의 E 배지/완전한 EMB2 배지의 비율은 1:1에서 4:1로 변경될 수 있다. 조직은 주위 O₂/5% CO₂에서 37°C에서 배양될 수 있고, 배지는 이틀에 한 번씩 변경될 수 있다. 알부민 분비는 조절된 배지에서 매주 평가될 수 있다. 캡슐화된 유기체(42)가 7주 초과 배양 동안 하이드로겔을 통해 알부민을 분비하는 능력을 보존할 수 있어, 캡슐화된 유기체의 생존 및 중합체(44) 내에서의 분화된 상태의 유지를 입증하는 한편, 외부에 분비된 단백질의 확산을 확인하는 것이 가능할 수 있다. 캡슐화된 간 조직(40)은 그 형상 및 무결성(integrity)을 잃지

않고 기구로 조작될 수 있을 정도로 교체될 수 있다.

- [0027] 도 5a 내지 도 5c는 관류 장치(20) 중 하나와 EOT(40)를 도시한다. EOT(40)는 EOT(40)에 물리적 구조를 제공하는 본체(46)를 갖는다. 본체(46)는 두께(T)를 형성한다. 두께(T)는 메시 구조체(30)의 제1 벽(32)에 인접한 본체(46)의 제1 표면(48A)과, 제2 벽(34)에 인접한 본체(46)의 제2 표면(48B) 사이에 형성된다. 따라서, EOT(40)는 메시 구조체(30)에 의해 "샌드위치(sandwiched)"된다. 도시된 실시예에서, 본체(46)는 메시 구조체(30)의 형태를 취하고, 따라서 실린더 또는 디스크로서 형성된다. 메시 구조체(30)와 같이, 본체(46)는 본 개시의 일부인 다른 형상을 가질 수 있다. 일 실시예에서, 본체(46)의 두께(T)는 약 1mm 내지 약 3mm이다. 본체(46)의 두께(T)에 대한 다른 값이 가능하며, 이는 본 개시의 범위 내에 있다.
- [0028] 도 5b 및 도 5c를 참조하면, EOT(40)는 3차원 다공성 본체이다. EOT(40)는 하우징(16)에 공급되는 유체(예를 들어, 혈장)와 관류되는 공간적으로 조직화된 통로로 매립된다. 도 5b 및 도 5c에 도시된 바와 같이, 본체(46)는, 본체(46) 내로 연장되는 하나 이상의 채널(41)을 갖는다. 각각의 채널(41)은 채널(41) 내로 유체를 수용하기 위해 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 중 하나 또는 모두로부터 본체(46) 내로 연장된다. 각각의 채널(41)은 직경(D)을 갖는다. 각각의 채널(41)의 직경(D)은, 유체 내의 원하지 않는 용질이 유체로부터 대사될 본체(46)의 주변 조직 내로 확산될 수 있도록 선택된다. 채널(41)의 직경(D)에 대한 제어는, 상이한 크기를 갖는 관심 분자가 유체 내에 유지되도록 하면서, 유체로부터 특정 크기의 분자의 개선된 제거를 가능하게 할 수 있다. 본체(46)에서의 각 채널(41)의 직경(D)은 동일할 수 있거나, 다를 수 있다. 일 실시예에서, 하나 이상의 채널(41)의 직경(D)은 약 150 μ m 내지 약 750 μ m이다. 채널(41)의 직경(D)에 대한 다른 값이 가능하며, 본 개시의 범위 내에 있다.
- [0029] 따라서, 각각의 EOT(40)는, EOT(40) 내의 유체와 용질의 관통과, 유체로부터 본체(46)의 주변 중합체(44) 하이드로겔 내로의 용질의 확산을 보조할 수 있는 혈관-유사 구조(즉, 채널(41))를 가진다는 것이 이해될 수 있다. 이는 용질의 확산이 중합된 장기 조직의 표면에만 제한되도록 통로를 갖지 않는 일부 종래의 중합된 장기 조직과 대조된다.
- [0030] 채널(41)은 임의의 적합한 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 일부 가능한 기술은 포토리소그래피(photolithography), 희생 몰딩(sacrificial molding), 또는 임의의 다른 적합한 미세 가공 기술을 포함한다. 포토리소그래피를 사용할 때, 예를 들어, 채널(41)을 형성하는 단계는, 본체(46)가 메시 구조체(30)의 내부 메시 공동(36) 내에 유지되는 동안, UV 광원으로 생체 적합성 가교-결합된 중합체(44)의 부분을 경화하는 단계를 포함한다. 이는 채널(41)의 최종 위치에 대응하는 하나 이상의 불투명 부분을 갖는 포토마스크로 본체(46)를 커버하는 단계를 포함할 수 있다. 그 후, 생체 적합성 가교-결합된 중합체(44)는 포토마스크에 적용된 UV 광원으로 경화된다. 포토마스크의 불투명 부분에 의해 커버되는 본체(46)의 부분은 미경화된 상태로 유지됨으로써 본체(46)에 채널(41)을 형성한다. 따라서, EOT(40)는 메시 구조체(30) 내에서 광중합(photopolymerized)될 수 있다. 중합체(44)가 메시 구조체(30)에 있는 동안 채널(41)이 생성되는 경우, 포토리소그래피에 사용되는 포토마스크는, 경화가 일어나기 위해 UV 광이 하이드로겔에 침투할 수 있도록 메시 구조체(30)의 개구(38)와 불투명 부분을 조정(coordinate)할 필요가 있을 수 있다.
- [0031] 메시 구조체(30) 내의 포토리소그래피의 다른 실시예에서, 채널(41)을 형성하는 단계는, 적어도 하나의 간 유기체(42) 및 생체 적합성 가교-결합된 중합체(44)를 메시 구조체의 내부 메시 공동(36) 내로 주입하는 단계, 및 그 후에 매스를 고형화하기 위해 UV 광원으로 생체 적합성 가교-결합된 중합체(44)의 부분을 경화하는 단계를 포함한다. 중합체(44)의 미경화 부분이 채널(41)을 형성한다. 이 결과를 달성하기 위한 하나의 기술은 제1 및 제2 벽(32, 34)에서의 개구(38)를 통해, 또는 개구(133)(도 2a 내지 도 3 참조)를 통해 내부 메시 공동(36) 내로 하이드로겔 중합체(44) 및 유기체(42)를 피펫팅(pipetting)하는 단계를 포함한다. 하이드로겔 중합체(44) 및 유기체(42)를 주입하는 단계 전에, 제1 및 제2 벽(32, 34) 및 그들의 개구(38) 모두는 유리 슬라이드와 같은 예를 들어 광-투명 시일(light-transparent seal)로 실링될 수 있다. 이어서, 혼합물은 경화되고 메시 구조체(30) 내에서 광중합된다.
- [0032] 채널(41)을 형성하기 위한 다른 기술이 또한 가능하며, 이는 본 개시의 범위 내에 있다. 대안적인 실시예에서, EOT(40)는 광중합 후에 메시 구조체(30)의 내부 메시 공동(36)에 추가된다. 또 다른 실시예에서, 본체(46)는 바이오-프린팅(bio-printed)되거나, 또는 채널(41)을 포함하는 제조된 몰드를 사용하여, 또는 중합체 또는 당(sugars)의 희생 몰딩을 사용함으로써 형성된다. 또 다른 실시예에서, 간 유기체(42)의 내피 전구 세포는 모세관 또는 모세관-유사 구성으로 조직(organise)된다.
- [0033] 채널(41)의 형상, 배향, 및 경로는 변할 수 있고, 이들 중 적어도 일부는 이제 더 상세하게 설명된다.

- [0034] 도 5b 및 도 5c를 참조하면, 본체(46)는 다수의 채널(41)을 포함한다. 채널(41A)은 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 사이의 본체(46)를 통해 연장된다. 따라서, 채널(41A)은 본체(46)를 통해 유체를 연통시킨다. 채널(41A)의 길이(La)는 본체(46)의 두께(T)와 실질적으로 동일하다. 채널(41B)은 또한 본체(46)를 통해 연장되고, 또한 본체(46)를 통해 유체를 연통시킨다. 채널(41B)의 길이(Lb)는, 채널(41B)이 제1 및 제2 표면(48A, 48B)에 대해 경사 지거나 기울어져 있기 때문에, 본체(46)의 두께(T)보다 크다.
- [0035] 도 5c 및 도 5d를 참조하면, 관통 채널(41A, 14B)은 유체가 하나의 관류 장치(20)의 본체(46)를 통해, 그리고 다른, 바로 인접한 관류 장치(20)의 본체(46A)로 연통될 수 있게 한다. 본체(46)의 채널(41A, 41B)은 인접한 본체(46A)의 채널(41C, 41D)로부터 오프셋된다. 관류 장치(20A)의 스택이 직립 배향을 갖는 실시예에서, 본체(46, 46A)의 오프셋 채널(41A, 41B, 41C, 41D)은 수직으로 정렬되지 않는다. 본체(46, 46A)의 채널(41A, 41B, 41C, 41D)은 중첩되지 않는다. 따라서, 유체는 본체(46, 46A) 사이의 직선 또는 편향되지 않은 경로로 직접 유동되는 것을 방지한다. 따라서, 오프셋 채널(41A, 41B, 41C, 41D)은, 유체가 본체(46, 46A) 사이의 직선 경로로부터 편향되도록, 유체를 위한 와인딩 유로(winding flow path)(P)를 형성한다. 도 5d에서, 하나의 와인딩 유로(P)는 유체가 채널(41A)에 진입하고 본체(46)를 통해 유동하고, 그 후에 채널(41C)에 도달할 때까지 본체(46A)의 제1 표면(48A)을 따라 유동할 수 있게 하며, 채널에 도달하는 시점에서 유체는 채널(41C)에 진입하고 본체(46A)를 통해 유동한다. 하나의 관류 장치(20)에서 다음의 관류 장치로의 유체의 이러한 편차는, 확산을 지연시키고 EOT(40)의 유기체(42)와 유체가 상호 작용하는 시간을 더 제공함으로써, 용질이 유체 외부로 확산될 가능성을 증가시키는 것을 도울 수 있다.
- [0036] 도 6은 EOT(40)의 채널(141)의 다른 구성을 도시한다. 채널(141)은 제1 또는 1차 채널(141A) 및 2차 채널(141B)로 지칭되는 하나 이상의 다른 채널(141)을 포함한다. 1차 채널(141A)은 관통 채널이고, 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 사이의 본체(46)를 통해 연장된다. 2차 채널(141B)은 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 중 하나에서 제1 단부(149A)로부터 1차 채널(141A)의 본체(46) 내의 제2 단부(149B)로 본체(46) 내로 연장된다. 2차 채널(141B)의 제2 단부(149B)는, 2차 채널(141B)이 1차 채널(141A)과 유체 연통하도록, 1차 채널(141A) 내로 개방된다. 따라서, 유체는 본체(46)의 제1 또는 제2 표면(48A, 48B)으로부터 2차 채널(141B)을 통해 1차 채널(141A)로 전달될 수 있다. 1차 채널(141A)의 길이(La)는 본체(46)의 두께(T)와 실질적으로 동일하거나 더 크다. 2차 채널(141B)의 길이(Lb)는 본체(46)의 두께(T)보다 더 작거나, 본체(46)의 두께(T)보다 더 크다. 2차 채널(141B)의 길이(Lb')는 본체(46)의 두께(T)보다 작다. 2차 채널(141B)의 길이(Lb'')는, 이 2차 채널(141B)이 본체를 통한 굽이굽이(meandering), 와인딩(winding), 또는 구불구불(serpentine)한 경로를 따르도록, 본체(46)의 두께(T)보다 크다. 2차 채널(141B''')은, "데드-엔드(dead-end)" 채널이고, 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 중 하나로부터 본체(46) 내로, 임의의 다른 채널(141A, 141B)과 유체 연통하지 않는 본체(46) 내의 제2 단부(149B)로 연장된다. 데드-엔드 2차 채널(141B''')은 용질을 유체로부터 본체(46) 내로 확산할 수 있다.
- [0037] 도 7은 EOT(40)의 채널(241)의 다른 구성을 도시한다. 본체(46)는 2개의 1차 채널(241A)을 포함한다. 각각의 1차 채널(241A)은 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 중 하나로부터 본체(46) 내로 연장된다. 각각의 1차 채널(241A)은 "데드-엔드" 채널이고, 본체(46)를 통해 연장되지 않는다. 하나 이상의 2차 채널(241B)은 2개의 1차 채널(241A) 사이에서 연장되어 이들을 유체적으로 연결한다. 따라서, 유체는 제1 및 제2 표면(48A, 48B) 각각으로부터, 1차 채널(241A) 중 하나 내로 유동하고, 하나 이상의 2차 채널(241B)을 통하여, 1차 채널(241A) 중 다른 하나로 빠져나감으로써, 본체(46)를 통과할 수 있다.
- [0038] 도 1a 및 도 1b를 참조하여, 바이오 리액터(10)의 동작이 보다 상세하게 설명된다. 하우징(16)의 하우징 입구(18A)에서 수용된 유체는, 유체를 각각의 관류 장치(20)의 EOT(40)로 관류하기 위해, 내부 공동(19)으로 전달된다. 따라서, 유체는 각 메시 구조체(30)의 제1 및 제2 벽(32, 34)에서의 개구(38)를 통해, 각각의 EOT(40)의 유기체(42) 및 채널(41)로 전달된다. 도시된 실시예에서, 유체는 중력에 대항하여 하부 하우징 입구(18A)로부터 더 높은 하우징 출구(18B)로 전달된다. 도 1b에 도시된 바와 같이, 하우징(16)은 내부 표면(19A)에 부착되고 하우징(16)의 길이(L)를 따라 이격된 다수의 지지체(17)를 갖는다. 각각의 관류 장치(20)의 메시 구조체(30)는 지지체(17) 중 하나에 제거 가능하게 장착된다. 도시된 실시예에서, 지지체(17)는, 내부 표면(19A)에 부착되고 하우징(16)의 길이(L)를 따라 연장되는 평행한 칼럼(17A)에서의 노치 또는 홈이다. 칼럼(17A)은, 조직 손상의 경우에, EOT(40)로부터 유기체(42)가 유체 출구(18B)를 떠나는 처리된 유체로 빠져나가는 것을 방지하도록 체(sieve)로 지지된다. 지지체(17)를 위한 다른 구성이 가능하며, 본 개시의 범위 내에 있다. 예를 들어, 임의의 대안적인 실시예에서, 각각의 메시 구조체(30)는 하우징(16)의 내부 표면(19A)에 부착하기 위한 하나 이상의 지지체(17)를 갖는다.
- [0039] 여전히 도 1b를 참조하면, 관류 장치(20A)의 스택은 동결 보존(cryopreserved)될 수 있다. 사용된 모든 재료는

피로(fatigue) 없이 또는 최소한의 피로로 매우 낮은 온도를 견딜 수 있다. 혈장 치료를 시작하기 전에, 관류 장치(20)는 동결 보존으로부터 꺼내지고 바이오 리액터(10) 내로 삽입될 수 있다. 따뜻한 유체 (예를 들어, 따뜻한 혈장)의 순환은 바이오 리액터(10)에서의 유기체(42)를 해동시킬 수 있고, 또한 체온으로 유기체(42)의 온도를 유지하여, 조직을 위한 최적의 환경을 생성할 수 있다. 일 실시예에서, 인간 간의 질량의 약 0.1% 내지 약 1%가 하우징(16)의 관류 장치(20)에 존재한다. 이는 대략 수백만에서 수십억 개의 간 세포에 해당하고, 관류 장치(20) 당 약 500에서 약 10,000개의 유기체에 해당할 수 있다.

[0040] 도 8은 본 명세서에 설명된 바이오 리액터(10, 400)를 갖는 인공 간 시스템(300)의 실시예를 도시한다. 인공 간 시스템(300)은 인간 간의 기능을 모방하는 것을 돕고, 따라서, "바이오-인공 간 장치(Bio-Artificial Liver Device, BALD)"로 지칭될 수 있다. 인공 간 시스템(300)(때로는 본 명세서에서 간단하게 "시스템(300)"으로 지칭됨)은 유체 네트워크(302)를 포함하며, 유체 네트워크는 시스템(300)의 특징부 사이에서 혈액 혈장을 연통시키기 위한 일련의 튜브, 커넥터, 및 다른 구성 요소이다. 시스템(300)은 유체 네트워크(302)를 통해 혈장을 순환시키기 위한 연동 펌프(peristaltic pump)(304)를 갖는다. 도시된 실시예에서, 펌프(304)는 약 50mL/min 내지 약 300mL/min의 유속으로 유체 네트워크(302)를 통해 혈장을 밀어낸다. 주입 펌프(infusion pump)는 식염수 및/또는 항응고제(헤파린)를 삽입하기 위해 펌프(304) 바로 다음에 배치될 수 있다. 유체 네트워크(302)는 시스템(300)에 걸친 압력을 결정하기 위해, 그리고 혈장이 추출된 압력과 유사한 압력에서 환자로 다시 들어가는 것을 보장하기 위해, 압력 센서를 가질 수 있다.

[0041] 시스템(300)은, 분자 흡착제 시스템(306)으로서 도 8에 도시된, 흡착제 카트리지, 또는 MAS를 선택적으로 가질 수 있다. MAS(306)는 임의의 적합한 관류 장치 또는 목탄(charcoal) 흡착 시스템이다. MAS(306)는 혈장으로부터 원하지 않는 용질의 일부를 제거하기 위해 유체 네트워크(302)와 유체 연통한다. 원하지 않는 용질은 독소, 및 높은 레벨의 빌리루빈(bilirubin)을 포함할 수 있다. 원하지 않는 용질은, 활성탄(activated charcoal) 또는 소수성 수지(hydrophobic resin) 상의 흡착을 사용하여 MAS(306)에서의 혈장으로부터 제거된다. 시스템(300)은 또한, 도 8에 도시된 바와 같이, 유체 네트워크(302)와 유체 연통하는 산소 공급기(308)를 가질 수 있다. 산소 공급기(308)는 산소화된 혈장을 생성하도록 산소를 혈장 내로 용해시키기 위해 작동한다. 바이오 리액터(10, 400)는 산소 공급기(308)와 유체 연통하며, 산소 공급기로부터 산소화된 혈장을 수용한다. 산소화된 혈장은 바이오 리액터(10, 400)로 진입하여 관류 장치(20)의 ELT(40)와 상호 작용하며, 이는 MAS(306)에 의해 이미 제거되지 않은, 다른 남아있는 원하지 않는 용질을 산소화된 혈장으로부터 EOT(40)의 본체(46) 내로 확산하도록 작동한다. 대안적인 실시예에서, 산소 공급기(308)는 바이오 리액터(10, 400)의 구성 요소이고, 산소화는 바이오 리액터(10, 400) 자체에서 수행된다. 일 실시예에서, 시스템(300)은 산소 공급기가 없다. 일 실시예에서, 산소화는 바이오 리액터(10, 400)의 하류의 혈장에 수행된다. 바이오 리액터(10, 400)의 하우징 출구(18B)를 빠져나가는 처리된 혈장은 상업적으로 이용 가능한 체외 여과 시스템(310)에 부착되도록 제공될 수 있다. 따라서, 도 8의 시스템(300)은 기존의 체외 여과 시스템(310)과 함께 사용될 애드-온(add-on) 장치일 수 있다. 대안적인 실시예에서, 투석기(416)(도 9 참조)는 바이오 리액터(10, 400)가 혈장 투석을 수행하는 후에 시스템(300)에 배치된다.

[0042] 도 9는 본 명세서에 설명된 바이오 리액터(10, 400)를 갖는 인공 간 시스템(400)의 다른 실시예를 도시한다. 시스템(400)은 혈액 회로(401A) 및 혈장 회로(401B)를 포함하는 자립형(stand-alone) 체외 유닛이다. 혈액 회로(401A)는 시스템(400) 내로 혈액을 펌핑하기 위한 펌프(402)를 포함한다. 주입 펌프(402A)는 식염수 및 항응고제(헤파린)를 삽입하기 위해 펌프(402) 바로 다음에 배치된다. 도 9에서, MAS(406)는, 혈액으로부터 혈장을 분리하고 혈장을 혈장 회로(401B)에 제공하는 혈장 분획 모듈(plasma fractionation module)(408) 전에 혈액 회로(401A)에 위치된다. 혈장 회로(401B)에서, 시스템(400)은 유체 네트워크(412)를 통해 혈장을 순환시키기 위한 연동 펌프(410)를 갖는다. 혈액 누출 검출기(414)는 혈장 회로(401B)의 투석기(416) 전에 존재하며, 이는 투석물을 사용하여 혈장으로부터 원하지 않는 용질의 일부를 제거한다. 혈장 회로(401B)는 또한, 산소를 혈장 내로 용해시켜 산소화된 혈장을 생성하기 위해, 산소 공급기(418)를 갖는다. 바이오 리액터(10, 400)는 산소 공급기(418)와 유체 연통하고, 산소 공급기로부터 산소화된 혈장을 수용한다. 산소화된 혈장은 바이오 리액터(10, 400)로 진입하여 관류 장치(20)의 ELT(40)와 상호 작용하며, 관류 장치는, MAS(406) 또는 투석기(416)에 의해 이미 제거되지 않은, 다른 남아있는 원하지 않는 용질을 산소화된 혈장으로부터 EOT(40)의 본체(46) 내로 확산하도록 작동한다. 바이오 리액터(10, 400)의 하우징 출구(18B)를 빠져나가는 처리된 혈장은 혈액 회로(401A)로 다시 제공되고, 여기서 분리된 혈액 생성물과 재결합되어 환자의 혈액으로 복귀되거나, 또는 추가의 유체 공정이 수행될 수 있다. 혈액 회로(401A)는 공기가 혈액 내로 도입되는 것을 방지하기 위해 공기 버블 검출기(420)를 갖는다. 시스템(400)은 또한, 일정한 온도를 유지하기 위한 온도 센서(들), 유량계(들), 세포 필터(들)를 포

함하고, 열 교환기(들)와, 클램프(들), 드립 챔버(들) 및 임의의 다른 적합한 장치를 포함할 수 있다.

[0043] 도 10은 본 명세서에 설명된 바이오 리액터(10, 400)를 갖는 인공 간 시스템(500)의 다른 실시예를 도시한다. 시스템(500)은 혈액 회로(501A) 및 혈장 회로(501B)를 포함하는 자립형 체외 유닛이다. 혈액 회로(501A)는 시스템(500) 내로 혈액을 펌핑하기 위한 펌프(502)를 포함한다. 주입 펌프(502A)는 식염수 및 항응고제(헤파린)를 삽입하기 위해 펌프(402) 바로 다음에 배치된다. 혈장 분획 모듈(508)은 혈액으로부터 혈장을 분리하고, 혈장을 혈장 회로(501B)에 제공한다. 혈장 회로(501B)에서, 시스템(500)은 유체 네트워크(512)를 통해 혈장을 순환시키기 위한 연동 펌프(510)를 갖는다. 혈액 누출 검출기(514)는 펌프(510)의 상류에 존재한다. 혈장 회로(501B)는 또한, 산소를 혈장 내로 용해시켜 산소화된 혈장을 생성하기 위해, 산소 공급기(518)를 갖는다. 바이오 리액터(10, 400)는 산소 공급기(518)와 유체 연통하고, 산소 공급기로부터 산소화된 혈장을 수용한다. 산소화된 혈장은 바이오 리액터(10, 400)로 진입하여 관류 장치(20)의 ELT(40)와 상호 작용하며, 관류 장치는, 남아있는 원하지 않는 용질을 산소화된 혈장으로부터 EOT(40)의 본체(46) 내로 확산하도록 작동한다. 바이오 리액터(10, 400)의 하우징 출구(18B)를 빠져나가는 처리된 혈장은, 혈액 회로(501A)로 다시 제공되고, 그 후에 투석물을 사용하여 혈장으로부터 원하지 않는 용질의 일부를 제거하는 투석기(516)로 제공된다. 처리된 혈장은 분리된 혈액 생성물과 재결합되어 환자의 혈액으로 복귀되거나, 또는 추가의 유체 공정이 수행될 수 있다. 혈액 회로(501A)는 공기가 혈액 내로 도입되는 것을 방지하기 위해 공기 버블 검출기(520)를 갖는다. 시스템(500)은 또한, 일정한 온도를 유지하기 위한 온도 센서(들), 유량계(들), 세포 필터(들)를 포함하고, 열 교환기(들)와, 클램프(들), 드립 챔버(들) 및 임의의 다른 적합한 장치를 포함할 수 있다. 도 10에 도시된 바와 같이, 시스템(500)은 바이오 리액터(10, 400)의 상류에 위치될 수 있는, 혈액 관류(hemoperfusion, HP) 카트리지(cartridge)를 포함할 수 있다.

[0044] 본 명세서에 개시된 실시예는 다음을 포함한다.

[0045] A. 관류 바이오 리액터에 있어서, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에 형성된 길이를 갖는 하우징 - 하우징은, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에 배치된 하우징의 내부 공동을 한정하는 내부 표면을 가지며, 내부 공동은 하우징 입구 및 하우징 출구와 유체 연통함 - ; 및 하우징의 내부 공동에 배치된 관류 장치;를 포함하고, 관류 장치 각각은, 하우징의 내부 표면으로 지지되는 메시 구조체 - 메시 구조체는, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 가지며, 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 각각은 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 사이의 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 장기 조직 - 캡슐화된 장기 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 유기체를 가지며, 캡슐화된 장기 조직은 본체를 가지며, 본체는, 메시 구조체의 제1 벽에 인접한 본체의 제1 표면과, 메시 구조체의 제2 벽에 인접한 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 본체는, 본체에 유체를 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하고, 관류 장치는, 하우징 입구로부터 하우징 출구로 전달된 유체를 수용하고, 유체를 각각의 관류 장치의 캡슐화된 장기 조직 및 캡슐화된 장기 조직 내의 적어도 하나의 채널로 관류시키도록, 하우징의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 하우징의 내부 공동에 배치되는 관류 바이오 리액터.

[0046] B. 관류 장치에 있어서, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 갖는 메시 구조체 - 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 각각은 메시 구조체를 통한 유체 연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 사이의 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 장기 조직 - 캡슐화된 장기 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 유기체를 가지며, 캡슐화된 장기 조직은 본체를 가지며, 본체는, 메시 구조체의 제1 벽에 인접한 본체의 제1 표면과, 메시 구조체의 제2 벽에 인접한 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 본체는, 본체에 유체를 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하는 관류 장치.

[0047] C. 인공 간 시스템에 있어서, 유체 네트워크 및 유체 네트워크를 통해 혈장을 순환시키기 위한 펌프; 및 유체 네트워크와 유체 연통하여, 유체 네트워크로부터 혈장을 수용하는 관류 바이오 리액터;를 포함하고, 관류 바이오 리액터는, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에 형성된 길이를 갖는 하우징 - 하우징은, 하우징 입구와 하우징 출구 사이에서 하우징의 내부 공동을 한정하는 내부 표면을 가지며, 내부 공동은 하우징 입구 및 하우징 출구와 유체 연통하며, 하우징 입구는 혈장을 수용함 - ; 및 하우징의 내부 공동에 배치된 복수의 관류 장치;를 포함하고, 관류 장치 각각은, 하우징의 내부 표면으로 지지되는 메시 구조체 - 메시 구조체는, 내부 메시 공동을 형성하도록 제2 벽으로부터 이격된 제1 벽을 가지며, 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 각각은 메시 구조체를 통한 유체

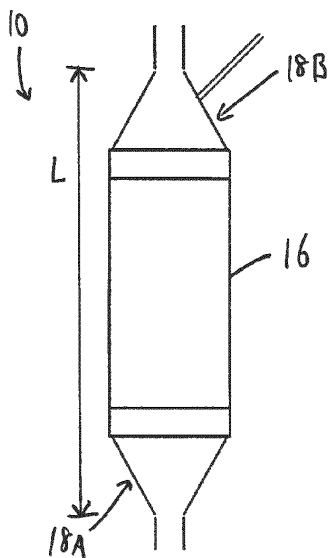
연통을 허용하도록 내부에 개구를 가짐 - ; 및 메시 구조체의 제1 및 제2 벽 사이의 내부 메시 공동에 배치된 캡슐화된 간 조직 - 캡슐화된 간 조직은, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 가지며, 캡슐화된 간 조직은 본체를 가지며, 본체는, 메시 구조체의 제1 벽에 인접한 본체의 제1 표면과, 메시 구조체의 제2 벽에 인접한 본체의 제2 표면 사이에 형성된 두께를 가지며, 본체는, 본체에 혈장을 수용하도록 제1 및 제2 표면 중 하나로부터 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 가지며, 적어도 하나의 채널은 원하지 않는 용질을 혈장으로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ;을 포함하고, 관류 장치는, 하우징 입구로부터 하우징 출구로 전달된 혈장을 수용하고, 혈장을 각각의 관류 장치의 캡슐화된 간 조직 및 캡슐화된 간 조직 내의 적어도 하나의 채널로 관류시키도록, 하우징의 길이를 따라 서로 이격되고 서로 인접하게 하우징의 내부 공동에 배치되는 인공 간 시스템.

- [0048] D. 혈액 혈장 처리 방법에 있어서, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 갖는 캡슐화된 간 조직에 형성된 적어도 하나의 채널로 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하며, 적어도 하나의 채널은, 원하지 않는 용질을 혈액 혈장으로부터 캡슐화된 간 조직 내로 확산시키도록 선택된 직경을 갖는 혈액 혈장 처리 방법.
- [0049] E. 관류 장치 제조 방법에 있어서, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 제공하는 단계 - 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체는, 본체 내로 연장되는 적어도 하나의 채널을 갖는 본체를 가지며, 적어도 하나의 채널은 용질을 유체로부터 본체 내로 확산시키기 위해 선택된 직경을 가짐 - ; 및 유체가 메시 구조체의 공동과 본체의 적어도 하나의 채널에 유입되게 하고 공동을 빠져나가게 하도록, 본체를 공동 내에 위치시키는 단계를 포함하는 관류 장치 제조 방법.
- [0050] 각각의 실시예 A, B, C, D 및 E는 임의의 조합으로 다음의 추가 요소 중 하나 이상을 가질 수 있다.
- [0051] 요소 1: 각각의 관류 장치의 본체의 적어도 하나의 채널은 제1 및 제2 표면 사이의 본체를 통해 연장된다.
- [0052] 요소 2: 적어도 하나의 채널의 길이는 본체의 두께와 실질적으로 동일하거나 더 크다.
- [0053] 요소 3: 관류 장치 중 하나의 적어도 하나의 채널은, 바로 인접한 관류 장치의 적어도 하나의 채널로부터 오프셋되고, 유체는 인접한 관류 장치의 채널 사이의 와인딩 유로를 따른다.
- [0054] 요소 4: 본체의 적어도 하나의 채널은 제1 채널 및 적어도 하나의 다른 채널을 포함하고, 제1 채널은 제1 및 제2 표면 사이의 본체를 통해 연장되며, 적어도 하나의 다른 채널은 제1 및 제2 표면 중 하나의 제1 단부로부터 제1 채널에서 본체 내의 제2 단부로 연장되며, 적어도 하나의 다른 채널은 제1 채널과 유체 연통한다.
- [0055] 요소 5: 제1 채널의 길이는 본체의 두께와 실질적으로 동일하거나 더 크고, 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 본체의 두께보다 작거나 또는 본체의 두께보다 더 크다.
- [0056] 요소 6: 적어도 하나의 다른 채널의 길이는 본체의 두께보다 크다.
- [0057] 요소 7: 하우징의 길이를 따라 이격된 복수의 지지체를 포함하고, 각각의 관류 장치의 메시 구조체는 지지체 중 하나에 제거 가능하게 장착된다.
- [0058] 요소 8: 하우징은 직립 배향을 가지며, 관류 장치는 하나 위에 다른 하나가 있는 스택으로 되어 하우징에서 지지된다.
- [0059] 요소 9: 적어도 하나의 채널의 직경은 150 μ m 내지 750 μ m이다.
- [0060] 요소 10: 캡슐화된 장기 조직의 적어도 하나의 유기체는 복수의 간 유기체를 포함한다.
- [0061] 요소 11: 산소화된 혈액 혈장을 전달하는 단계는, 적어도 하나의 채널로부터, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 갖는 다른 캡슐화된 간 조직에서의 제2 채널로 산소화된 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함한다.
- [0062] 요소 12: 산소화된 혈액 혈장을 전달하는 단계는, 적어도 하나의 채널로부터, 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 갖는 다른 캡슐화된 간 조직에서의 제2 채널로 산소화된 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함하고, 제2 채널은 적어도 하나의 채널과 오정렬되어 있다.
- [0063] 요소 13: 적어도 하나의 채널로부터 제2 채널로 산소화된 혈액 혈장을 전달하는 단계는, 적어도 하나의 채널로부터 수직으로 이격된 제2 채널로 산소화된 혈액 혈장을 전달하는 단계를 포함한다.

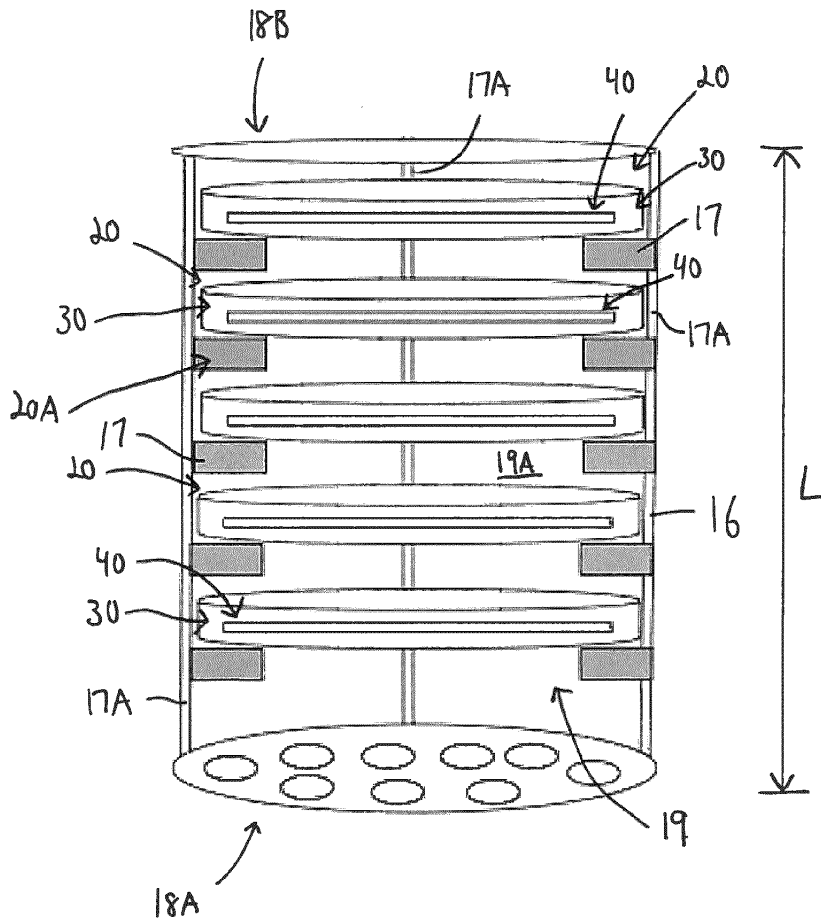
- [0064] 요소 14: 유체 네트워크를 통해 혈액 혈장을 전달하는 단계 전에, 캡슐화된 간 조직을 동결 보존하는 단계.
- [0065] 요소 15: 동결 보존된 캡슐화된 간 조직을 산소화된 혈액 혈장으로 가운하는 단계.
- [0066] 요소 16: 생체 적합성 가교-결합된 중합체로 적어도 부분적으로 커버된 적어도 하나의 간 유기체를 제공하는 단계는, 포토리소그래피를 사용하여 본체 내에 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0067] 요소 17: 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계는, 본체가 메시 구조체의 공동 내에 유지되는 동안 생체 적합성 가교-결합된 중합체의 부분을 UV 광원으로 경화시키는 단계를 포함한다.
- [0068] 요소 18: 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계는, 적어도 하나의 간 유기체 및 생체 적합성 가교-결합된 중합체를 메시 구조체의 공동 내로 주입하는 단계, 및 생체 적합성 가교-결합된 중합체의 부분을 UV 광원으로 경화시키는 단계를 포함한다.
- [0069] 요소 19: 적어도 하나의 채널을 형성하는 단계는, 적어도 하나의 불투명 부분을 갖는 포토마스크로 본체를 커버하는 단계, 및 포토마스크에 적용된 UV 광원으로 생체 적합성 가교-결합된 중합체를 경화시키는 단계를 포함하고, 포토마스크의 적어도 하나의 불투명 부분에 의해 커버되는 본체의 일부는, 적어도 하나의 채널을 형성하도록 미경화 상태로 남아있다.
- [0070] 요소 20: 산소화된 혈액 혈장을 생성하기 위해 혈액 혈장을 산소화하는 단계.
- [0071] 요소 21: 혈액 혈장을 산소화하는 단계는, 혈액 혈장을 적어도 하나의 채널로 전달하기 전에 혈액 혈장을 산소화하는 단계를 포함한다.
- [0072] 요소 22: 혈액 혈장을 산소화하는 단계는, 관류 바이오 리액터에서의 혈액 혈장을 산소화하는 단계를 포함한다.
- [0073] 요소 23: 산소를 혈장으로 확산시켜 산소화된 혈장을 생성하기 위해, 유체 네트워크와 유체 연통하는 산소 공급기.
- [0074] 상기 설명은 단지 예시적인 것으로 의도되며, 통상의 기술자는 설명된 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 설명된 실시예에 대한 변경이 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명의 범위에 속하는 또 다른 변형은 본 개시의 검토에 비추어 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 이러한 변형은 첨부된 청구 범위 내에 속하도록 의도된다.

도면

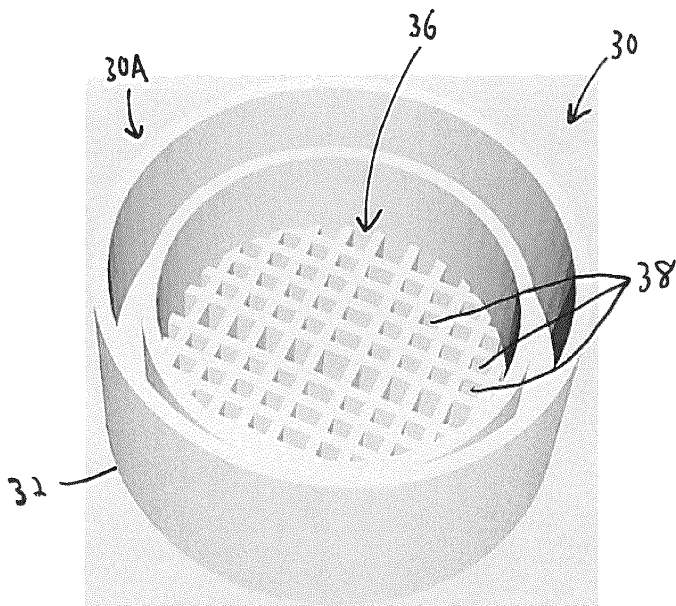
도면1a



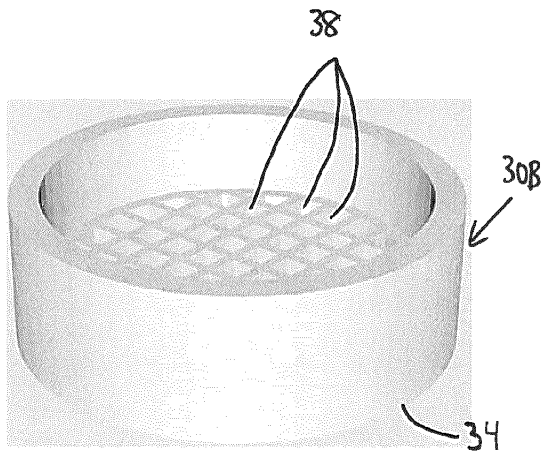
도면1b



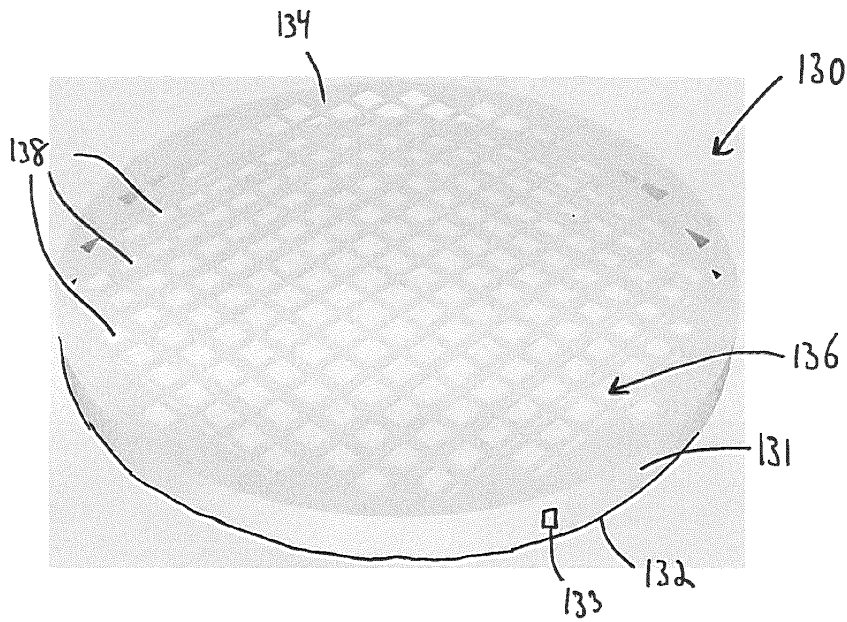
도면2a



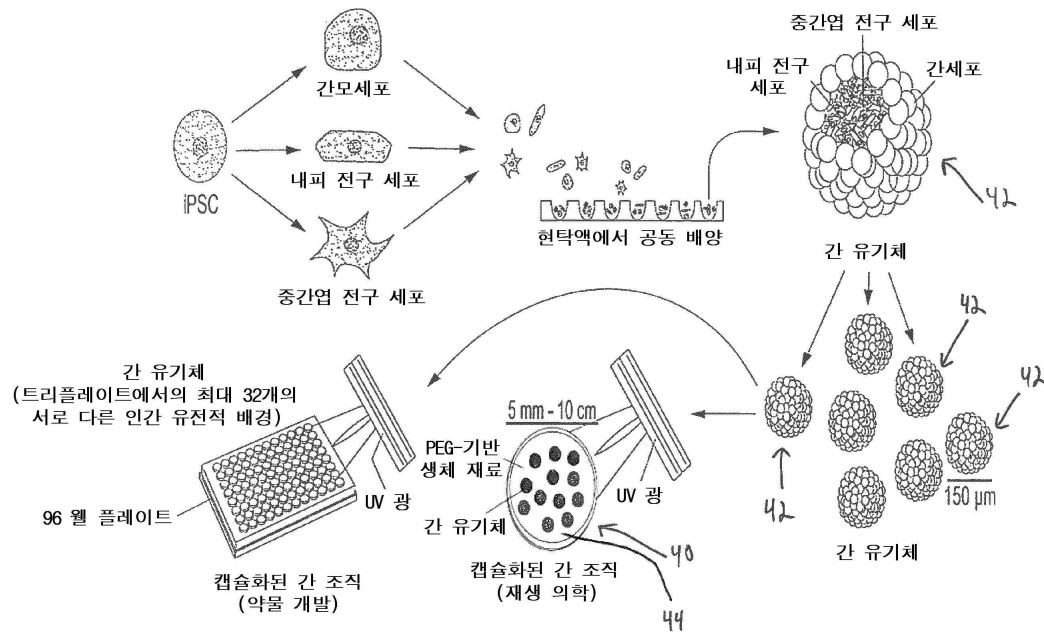
도면2b



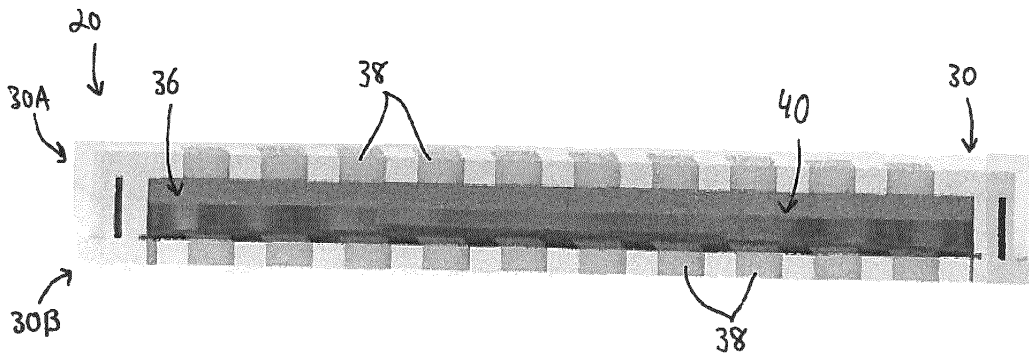
도면3



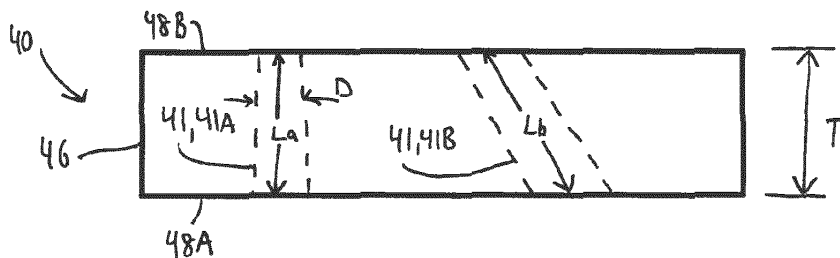
도면4



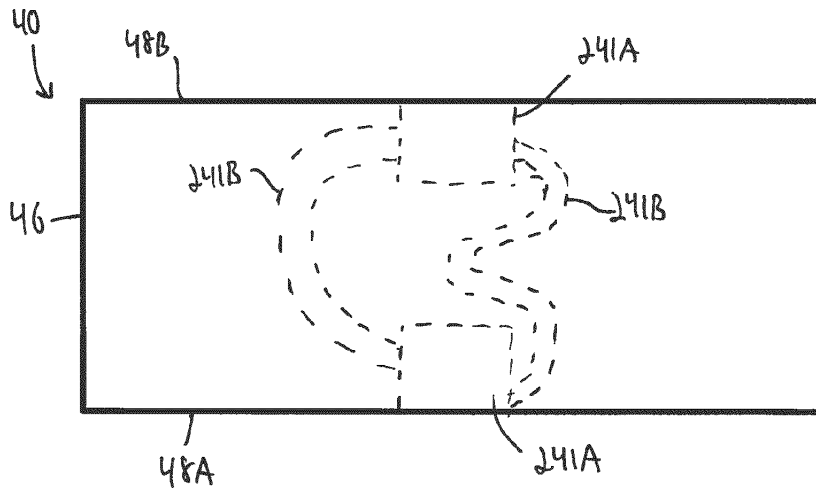
도면5a



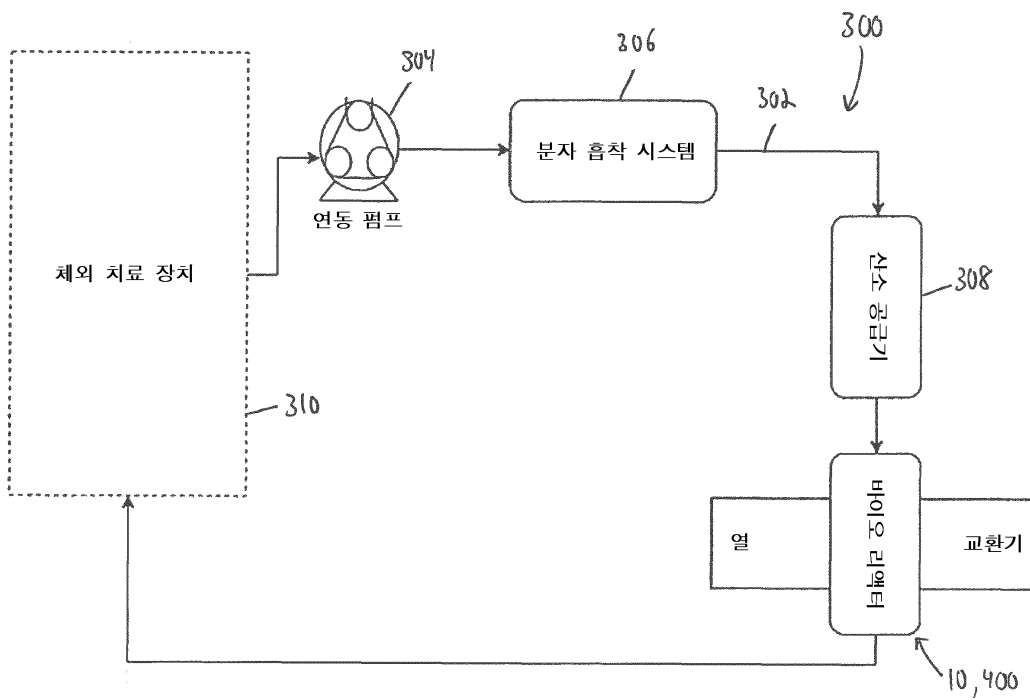
도면5b



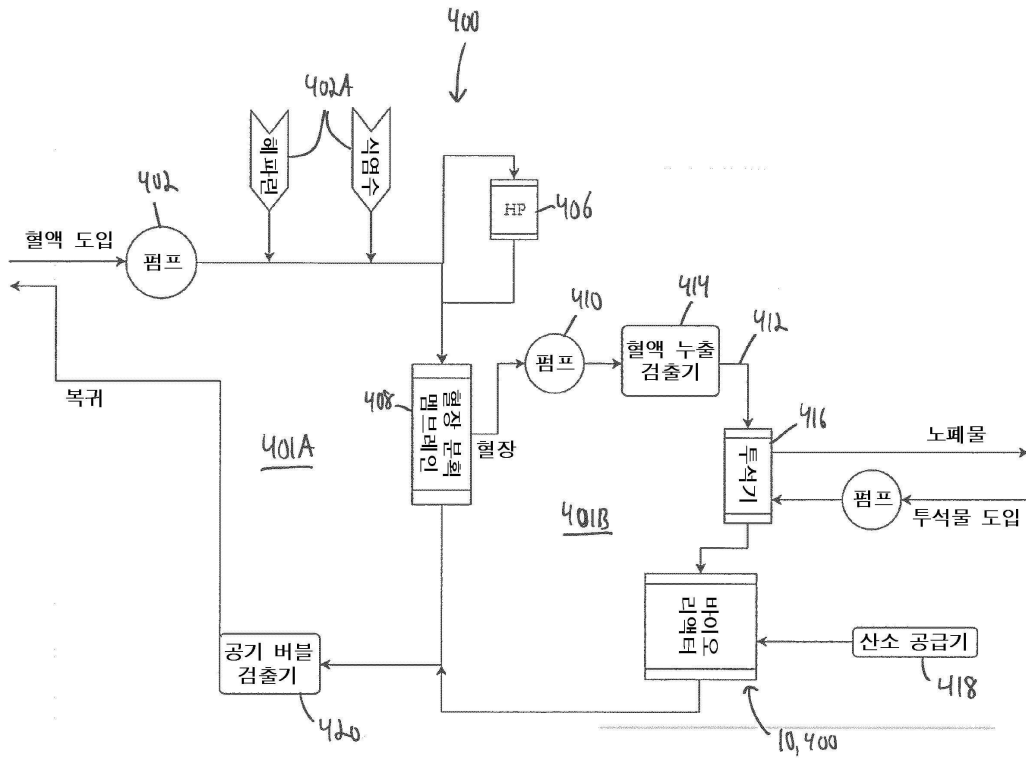
도면7



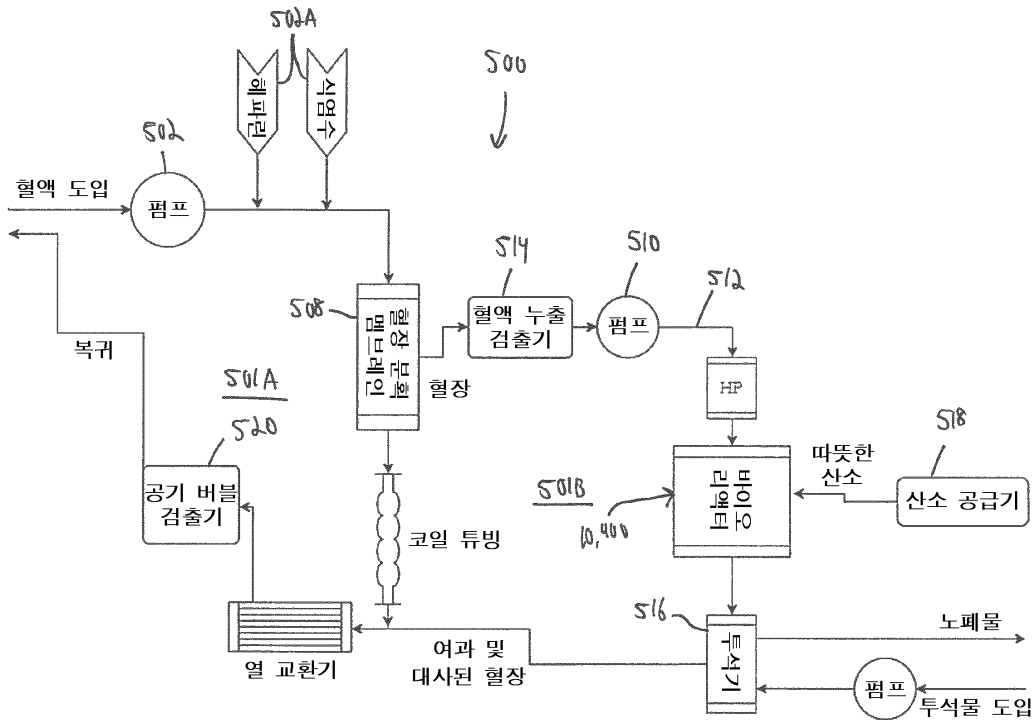
도면8



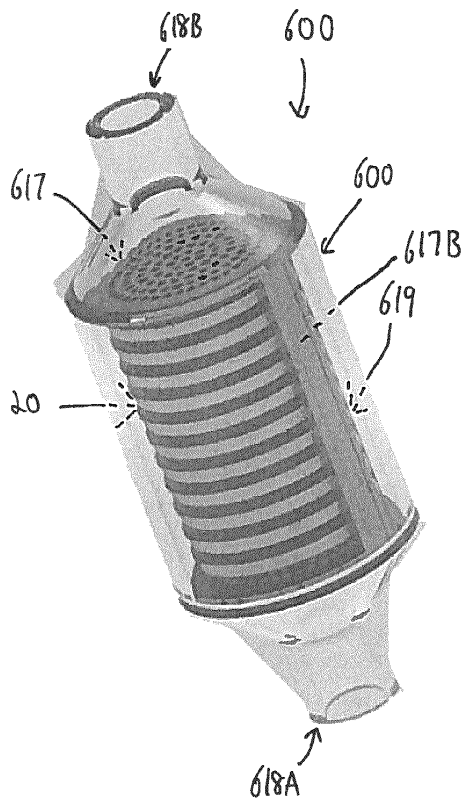
도면9



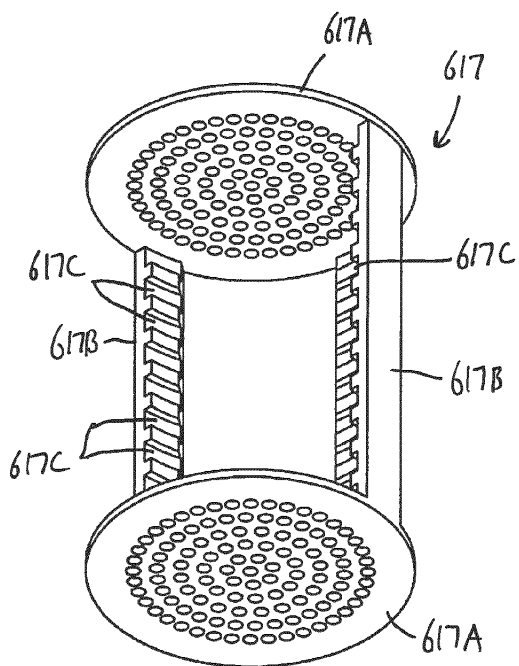
도면10



도면11a



도면11b



도면11c

