



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0000761  
(43) 공개일자 2019년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61B 5/145 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61B 5/14525 (2013.01)  
A61B 10/0045 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2017-0118379  
(22) 출원일자 2017년09월15일  
심사청구일자 2017년09월15일  
(30) 우선권주장  
1020170079501 2017년06월23일 대한민국(KR)

(71) 출원인  
서강대학교산학협력단  
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)  
(72) 발명자  
신운섭  
서울특별시 마포구 신수로 15, 104동 901호 (현석동, 강변힐스테이트)  
김석준  
광주광역시 남구 독립로10번길 52 (백운동)  
(74) 대리인  
특허법인엠에이피에스

전체 청구항 수 : 총 29 항

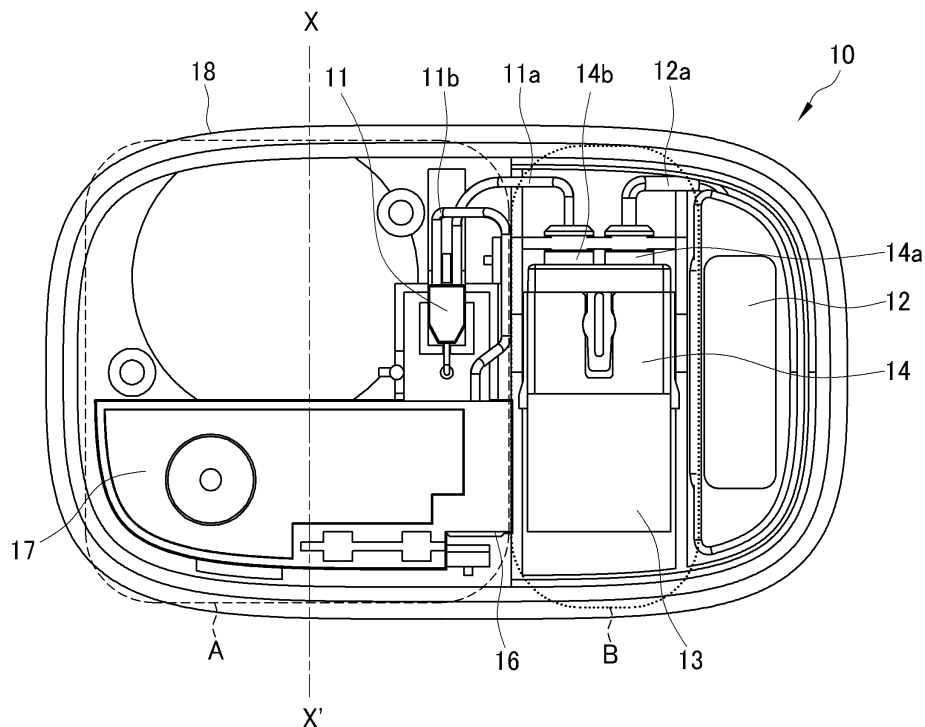
(54) 발명의 명칭 전기삼투펌프를 이용한 세포간액을 미세투석하는 세포간액 미세투석장치 및 그 작동 방법

### (57) 요약

전기삼투펌프(electroosmotic-pump) 기반의 세포간액 미세투석 장치를 제공하며, 본 장치는 멤브레인(membrane) 양측에 구비된 제1 및 제2 전극과 유체경로부를 포함하며, 제1 및 제2 전극에 전압의 극성이 교번하여 공급됨에 따라 흡입력과 배출력을 교번하여 발생시키는 전기삼투펌프; 전기삼투펌프의 유체경로부에 일단부가 체결되어 관

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



류액(perfusion fluid)에 흡입력과 배출력을 교번하여 전달하는 제1 이송라인 및 제2 이송라인; 관류액을 저장하며, 제1 이송라인의 타단부에 삽입 결합된 배출로를 따라 관류액을 배출하는 레저버(reservoir); 일단부가 대상체에 주입되어 세포간액을 미세투석하며, 제2 이송라인의 타단부에 삽입 결합되어 관류액을 인입하는 인입로와, 미세투석 후의 관류액을 배출하는 배출로를 포함하는 MD 프로브(micro-dialysis probe); 및 일 측면으로 MD 프로브의 배출로가 삽입 결합되어 배출로를 통해 미세투석 후의 관류액을 인입하고, 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 센서를 포함하는 전기삼투펌프 기반의 세포간액 미세투석 장치를 제공한다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| 과제고유번호   | 2015M3D5A1065760                |
| 부처명      | 과학기술정보통신부                       |
| 연구관리전문기관 | 한국연구재단                          |
| 연구사업명    | 바이오의료기술개발사업                     |
| 연구과제명    | 연속혈당측정을 위한 세포간액 추출 기술 개발 및 시스템화 |
| 기 여 율    | 1/1                             |
| 주관기관     | 서강대학교 산학협력단                     |
| 연구기간     | 2016.08.01 ~ 2017.07.31         |

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

전기삼투펌프(electroosmotic-pump)에 기반한 세포간액 미세투석 장치에 있어서,

멤브레인(membrane) 양측에 구비된 제1 및 제2 전극과 유체경로부를 포함하며, 상기 제1 및 제2 전극에 전압의 극성이 교번하여 공급됨에 따라 흡입력과 배출력을 교번하여 발생시키는 전기삼투펌프;

상기 전기삼투펌프의 유체경로부에 일단부가 체결되어 관류액(perfusion fluid)에 상기 흡입력과 배출력을 교번하여 전달하는 제1 이송라인 및 제2 이송라인;

상기 관류액을 저장하며, 상기 제1 이송라인의 타단부에 삽입 결합된 배출로를 따라 상기 관류액을 배출하는 레저버(reservoir);

일단부가 대상체에 주입되어 세포간액을 미세투석하며, 상기 제2 이송라인의 타단부에 삽입 결합되어 상기 관류액을 인입하는 인입로와, 미세투석 후의 관류액을 배출하는 배출로를 포함하는 MD 프로브(micro-dialysis probe); 및

일 측면으로 상기 MD 프로브의 배출로가 삽입 결합되어 상기 배출로를 통해 상기 미세투석 후의 관류액을 인입하고, 상기 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 센서를 포함하는 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 세포간액 미세투석 장치는

상기 센서의 타 측면에 인입로가 삽입 결합되어, 상기 미세투석 후의 관류액을 인입하여 저장하는 웨이스트백(waste-bag)을 더 포함하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 센서는 상기 웨이스트백이 수납 지지되는 웨이스트백 케이스에 형성된 중공에 수납되는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 4

제 2 항에 있어서,

상기 레저버와 상기 웨이스트백은 하나의 저장 공간 내에서, 유연막에 의해 구분되는 서로 다른 공간인 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 MD 프로브의 인입로와 배출로는 각각 제1 튜브(tube)와 제2 튜브와 체결되며,

상기 제1 튜브와 상기 제2 튜브는 상기 MD 프로브의 끝단에서 상호 연결되는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 6

제5 항에 있어서,

상기 대상체에 접촉되는 상기 제2 튜브의 외측면은 반투과성막(semi-permeable membrane)으로 형성되는 것인 세포간액 미세투석 장치.

## 청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 센서는 상기 미세투석 후의 관류액이 흐르는 반응 챔버, 카운터 전극, 레퍼런스 전극 및 절연체를 포함하며,

상기 카운터 전극 및 상기 레퍼런스 전극의 일단면은 전도성 부재에 접촉하여, 상기 전도성 부재를 통해 전압을 공급받는 것인 세포간액 미세투석 장치.

## 청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 제1 및 제2 전극은 유체의 이동을 허용하도록 다공성 재질로 형성되며,

상기 전기삼투펌프는

상기 유체와 상기 관류액을 분리하기 위한 격리재를 더 포함하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

## 청구항 9

제1 항에 있어서,

상기 전기삼투펌프는

상기 제1 및 제2 전극을 격납하여 상기 제1 및 제2 전극 각각으로 전원을 전달하는 스트립(strip)을 더 포함하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

## 청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 제1 이송라인 및 상기 제2 이송라인 각각에는 유체의 흐름을 허용하거나 차단하는 제1 개폐장치 및 제2 개폐장치가 설치되며,

상기 제1 개폐장치 및 상기 제2 개폐장치의 개폐는 상호 반대로 작용하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

## 청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 제1 이송라인 및 상기 제2 이송라인은 체크 밸브(check valve)인 것인 세포간액 미세투석 장치.

## 청구항 12

전기삼투펌프(electroosmotic-pump)에 기반한 세포간액 미세투석 장치에 있어서,

전원 공급부;

흡입력과 배출력을 교번하여 발생시키는 전기삼투펌프;

다공성고분자섬유 및 바늘 중 적어도 하나를 포함하고, 상기 전기삼투펌프의 흡입력과 배출력의 반복 발생에 따라 관류액을 인입하여 세포간액을 미세투석하고, 미세투석 후의 관류액을 배출하는 MD 프로브(micro-dialysis probe); 및

상기 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 센서를 포함하되,

상기 전기삼투펌프는,

유체의 이동을 허용하는 멤브레인과 상기 멤브레인의 양측에 각각 배치되고, 유체의 이동을 허용하도록 다공성 재질로 형성되는 제1 전극 및 제2 전극을 포함하며,

상기 전원 공급부는,

상기 제1 전극 및 제2 전극 각각에 전압의 극성을 교번하여 공급함으로써, 상기 전기삼투펌프의 흡입력 및 배출

력을 교번하여 발생시키는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 세포간액 미세투석 장치는

상기 관류액을 저장하고, 상기 전기삼투펌프의 흡입력에 의해 상기 관류액을 배출하는 레저버(reservoir); 및

상기 센서와 연결되어, 상기 센서로부터 이동된 상기 미세투석 후의 관류액을 최종 저장하는 웨이스트백(waste-bag)을 더 포함하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 세포간액 미세투석 장치는

상기 전기삼투펌프의 유체경로부에 일단부가 연결되고, 상기 레저버 및 MD 프로브에 타단부가 각각 연결되어 상기 관류액에 상기 전기삼투펌프의 흡입력 및 배출력을 교번하여 전달하는 제1 이송라인 및 제2 이송라인을 포함하며,

상기 제1 이송라인 및 상기 제2 이송라인 각각은 유체의 흐름을 허용하거나 제한하도록 개폐되어 상기 관류액이 일방향으로 이동되도록 하는 제1 개폐장치 및 제2 개폐장치를 포함하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 제1 개폐장치 및 제2 개폐장치의 개폐는 상호 반대로 작용하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 전기삼투펌프에서 흡입력이 발생되면, 상기 제1 개폐장치는 열리고 상기 제2 개폐장치는 닫힘으로써, 상기 관류액이 상기 제1 이송라인을 통해 상기 레저버로부터 상기 전기삼투펌프로 이동되는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 17

제 15 항에 있어서,

상기 전기삼투펌프에서 배출력이 발생되면, 상기 제1 개폐장치는 닫히고 상기 제2 개폐장치는 열림으로써, 상기 관류액이 상기 제2 이송라인을 통해 상기 전기삼투펌프로부터 상기 MD 프로브로 이동되는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 18

제 12 항에 있어서,

상기 세포간액 미세투석 장치는

제어 회로를 더 포함하며,

상기 제어 회로는

상기 전기삼투펌프로 인가되는 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

### 청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 제어 회로는

상기 전기삼투펌프로 인가되는 펄스 전압을 상향 조정하고, 상기 펄스 시간을 단축하여, 상기 관류액의 유속을 증가시켜 검교정을 수행하고,

상기 전기삼투펌프로 인가되는 펄스 전압을 하향 조정하고, 상기 펄스 시간을 연장하여, 상기 관류액의 유속을 감소시켜 세포간액을 미세투석하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 20

제 12 항에 있어서,

상기 흡입력 및 배출력은

상기 제1 전극 및 제2 전극에서의 가역적인 전기화학 반응에 의해 발생되며,

상기 제1 전극 및 제2 전극의 가역적인 전기화학 반응은 전하균형이 맞추어지는 방향으로 양이온이 이동됨으로써 일어나는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 가역적인 전기화학 반응에 의해, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극 각각은 소모 및 재생이 반복되는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 22

제 12 항에 있어서,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 음이온 고분자가 혼입된 전도성 고분자를 포함하는 것인 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 23

제 12 항에 있어서,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 탄소 나노 구조체를 포함하는 것인 전기삼투펌프 기반 세포간액 미세투석 장치.

#### 청구항 24

전기삼투펌프(electroosmotic-pump)에 기반한 세포간액 미세투석 장치의 동작 방법에 있어서,

(a) 검교정 모드에 대응하여 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정하는 단계;

(b) 전기삼투펌프의 제1 전극 및 제2 전극에 서로 다른 극성의 전압을 교번하여 공급하여, 관류액을 미세투석 프로브(micro-dialysis probe)로 이동시키는 단계;

(c) 상기 미세투석 프로브에서 미세투석을 수행한 후, 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 단계;

(d) 상기 미세투석 후의 관류액의 유속이 임계값을 초과하면, 상기 측정된 생체 정보를 기초로 검교정을 수행하는 단계; 및

(e) 측정 모드에 대응하여 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정하는 단계를 포함하되,

상기 (d) 단계에서, 상기 미세투석 후의 관류액의 유속이 임계값을 초과하지 않으면, 상기 (b) 및 (c) 단계를 반복 수행하는 것인 동작 방법.

#### 청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 (a) 단계에서,

상기 펄스 전압은 상향 조정되며, 상기 펄스 시간은 단축되는 것인 동작 방법.

#### 청구항 26

제 24 항에 있어서,

상기 (e) 단계에서,

상기 펄스 전압은 하향 조정되며, 상기 펄스 시간은 연장되는 것인 동작 방법.

#### 청구항 27

제 24 항에 있어서,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극에서는 가역적인 전기화학 반응이 발생하는 것인 동작 방법.

#### 청구항 28

제 27 항에 있어서,

상기 가역적인 전기화학 반응에 의해, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극 각각은 소모 및 재생이 반복되는 것인 동작 방법.

#### 청구항 29

제 24 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항의 방법을 구현하기 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터로 판독 가능한 기록 매체.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 전기삼투펌프를 이용한 세포간액(ISF, interstitial fluid)을 미세투석(micro-dialysis)하는 세포간액 미세투석 장치 및 그 작동 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 전기삼투펌프(electroosmotic pump)는 모세관 또는 다공성막의 양단에 전극을 이용하여 전압을 걸었을 때 생기는 전기삼투현상에 의해 유체가 이동하는 것을 이용한 펌프로써 일반 펌프와는 달리 기계적으로 움직이는 부분이 없어 무소음이며, 걸어진 전압에 비례하여 효과적으로 유속을 조절할 수 있는 장점이 있다.

[0003] 종래의 전기삼투펌프에서는 화학적으로 안정된 백금을 전극재료로 사용하고 있는데, 수용액을 유체로 사용하는 경우, (+)극에서는 물의 산화반응에 의한 산소가스가 지속적으로 발생하고, (-)극에서는 물의 환원반응에 의한 수소가스가 지속적으로 발생한다.

[0004] 이와 같은 산화반응과 환원반응에 따른 전자 및 이온의 이동은 전기삼투 펌프에서 유체를 지속적으로 이동시키기 위해 필수적인 현상이다. 이와 같이 백금 전극을 사용하여 전기삼투 펌프를 구현한 경우에는 위의 반응에 의해 생성된 가스가 다공성막의 작은 기공들에 끼이는 현상으로 인해 안정된 유속의 구현이 어렵고, 산소 가스와 수소 가스가 동시에 유체 내에 지속적으로 발생하기 때문에 안전성 문제로 닫힌계(closed-loop)의 구현이 어렵기 때문에 실제적인 활용에 어려움이 있다.

[0005] 가스발생 없이 안정적이며 안전하게 작동하는 전기삼투펌프는 가스가 발생하지 않는 반응을 활용하여 전극물질로 구성된 경우 가능하다. 예를 들어 은/산화은 전극반응을 활용한 경우, (+)극에서는 은의 산화반응이 일어나며, (-)극에서는 산화은의 환원반응이 일어난다. 이 경우에 전극은 전극 반응에 참여하는 물질이 된다. 그러나 이러한 소모형 전극(consumable electrode)을 전기삼투펌프에 적용한 경우는 전극물질의 제한된 양 때문에 전기삼투펌프를 이용해 이동시킬 수 있는 유체의 양이 제한된다는 문제가 있다.

[0006] 그러므로 종래 기술로 전기삼투펌프를 이용하여 가스발생 없이 안전하게 장시간 다량의 유체를 안정적으로 이동시키는 것은 어려움이 있었다. 즉, 소모용 전극 반응(consumable electrode reaction)을 적용한 전기삼투펌프의 경우 전극활성물질량이 제한되어 있기 때문에 이 양으로 구현할 수 있는 전극반응으로 소량의 유체를 일회용으로 이동시키는 데에는 적합하지만, 유체를 지속적으로 이동시키는 데에는 적합하지 않은 문제점을 가지고 있

었다.

[0007] 한편, 몸 안에서 세포 간액(interstitial fluid)은 혈관과 조직 사이에서 영양분과 산소 등을 공급하고 노폐물이나 이산화탄소를 다시 정맥으로 운반하는 등 몸 안에서 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. 때문에 세포간액은 혈장과 매우 유사한 조성으로 이루어져 있으며 몸의 상태를 진단할 수 있는 여러 가지 중요한 정보를 가지고 있다. 따라서, 세포간액을 이용하여 다양한 형태의 진단, 검사, 모니터링이 가능하다.

[0008] 이처럼 세포간액은 진단에 있어서 가장 직접적인 검사대상 중 하나이며, 이에 따라 세포간액을 추출하거나 투석하여 진단에 응용하려는 다양한 연구가 진행되고 있다. 그 중 한 연구(Life Science, 2002, p 2457)를 참조하면, 외경 0.64 mm인 폴리이미드(polyimide)재질의 고분자 섬유(MWCO 20 kDa, CMA 60)를 통해 세포간액을 투석하였으며, 세포간액의 당 농도를 측정하는 바 있다. 그러나 이 연구 보고에서는 흡입하는 펌프가 소형화되지 못하여 실험의 규모가 크고 복잡한 장비들이 사용된다는 한계가 있었다. 또 다른 연구(A. Merinari Diagnosis)에서는 "GlucoMen® Day"라는 이름으로 미세투석(micro-dialysis)을 통해 당 농도를 측정하는 연속 혈당 장치를 개발하였다. 그러나 이 연구 또한 연동 펌프(peristaltic pump)를 사용하여 장치의 크기가 커지는 등 상용성이 떨어진다는 문제점이 있었다.

## 선행기술문헌

[0009] 미국등록특허 제 8246541 호 (발명의 명칭: Real-time microdialysis system)

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 미세투석 프로브와 초소형 전기삼투펌프에 기반하여 세포간액을 미세투석하며, 세포간액을 대상으로 미세투석과 검교정을 함께 시행할 수 있는 세포간액 미세투석 장치 및 그 작동 방법을 제공하고자 한다. 다만, 본 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제로 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

### 과제의 해결 수단

[0011] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본 발명의 제1 측면은, 멤브레인(membrane) 양측에 구비된 제1 및 제2 전극과 유체경로부를 포함하며, 제1 및 제2 전극에 전압의 극성이 교번하여 공급됨에 따라 흡입력과 배출력을 교번하여 발생시키는 전기삼투펌프; 전기삼투펌프의 유체경로부에 일단부가 체결되어 관류액(perfusion fluid)에 흡입력과 배출력을 교번하여 전달하는 제1 이송라인 및 제2 이송라인; 관류액을 저장하며, 제1 이송라인의 타단부에 삽입 결합된 배출로를 따라 관류액을 배출하는 레저버(reservoir); 일단부가 대상체에 주입되어 세포간액을 미세투석하며, 제2 이송라인의 타단부에 삽입 결합되어 관류액을 인입하는 인입로와, 미세투석 후의 관류액을 배출하는 배출로를 포함하는 MD 프로브(micro-dialysis probe); 일 측면으로 MD 프로브의 배출로가 삽입 결합되어 배출로를 통해 미세투석 후의 관류액을 인입하고, 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 센서를 포함하는 전기삼투펌프 기반의 세포간액 미세투석 장치를 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명의 제2 측면은, 전원 공급부; 흡입력과 배출력을 교번하여 발생시키는 전기삼투펌프; 다공성고분자섬유 및 바늘 중 적어도 하나를 포함하고, 전기삼투펌프의 흡입력과 배출력의 반복 발생에 따라 관류액을 인입하여 세포간액을 미세투석하고, 미세투석 후의 관류액을 배출하는 MD 프로브(micro-dialysis probe); 및 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 센서를 포함하는 전기삼투펌프 기반의 세포간액 미세투석 장치를 제공한다. 이때, 전기삼투펌프는, 유체의 이동을 허용하는 멤브레인과 멤브레인의 양측에 각각 배치되고, 유체의 이동을 허용하도록 다공성 재질로 형성되는 제1 전극 및 제2 전극을 포함하며, 전원 공급부는, 제1 전극 및 제2 전극 각각에 전압의 극성을 교번하여 공급함으로써, 전기삼투펌프의 흡입력 및 배출력을 교번하여 발생시킨다.

[0013] 또한, 본 발명의 제3 측면은, (a) 검교정 모드에 대응하여 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정하는 단계; (b) 전기삼투펌프의 제1 전극 및 제2 전극에 서로 다른 극성의 전압을 교번하여 공급하여, 관류액을 미세투석 프로브로 이동시키는 단계; (c) 미세투석 프로브에서 미세투석을 수행한 후, 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 측정하는 단계; (d) 미세투석 후의 관류액의 유속이 임계값을 초과하면, 측정된 생체 정보를 기초로 검교정을 수행하는 단계; (e) 측정 모드에 대응하여 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정하는 단계를 포함하는 세포간액 미세투석 장치의 동작 방법을 제공한다. 이때, (d) 단계에서, 미세투석 후의 관류액의 유속이 임계값을 초과하지

않으면, 상기 방법은 (b) 및 (c) 단계는 반복 수행한다.

[0014] 본 발명의 제4 측면은, 상기 제3 측면의 방법을 구현하기 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터로 판독 가능한 기록 매체를 제공한다.

### 발명의 효과

[0015] 진술한 본 발명의 과제 해결 수단에 의하면, 유체가 통과하는 멤브레인의 양측에 배치된 양 전극이 가역적인 전기화학반응을 일으키는 물질로 구성된 전기삼투펌프를 사용함으로써, 기계적으로 움직이는 부분이 없어 무소음이며, 인가된 전압에 비례하여 효과적으로 유속을 조절할 수 있다. 이러한 전기삼투펌프의 흡입력/배출력에 의해 세포간액을 연속적으로 미세투석할 수 있어 효과적이다. 또한 장치 내의 유속을 변경하여 미세투석과 검/교정을 함께 시행할 수 있는 효과가 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 전기삼투펌프 기반 세포간액 미세투석 장치를 도시한다.  
 도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 도 1의 A 영역의 단면도이다.  
 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 이송경로부의 사시도이다  
 도 2c는 본 발명의 일 실시예에 따른 이송경로부의 후면도이다.  
 도 2d는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기삼투펌프의 구성을 도시한다.  
 도 2e 및 도 2f는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기삼투펌프의 동작 원리를 설명하기 위한 도면이다.  
 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 전기삼투펌프의 가역적인 전기화학 반응에 따라 유체의 흐름이 변경되는 일례를 도시한다.  
 도 4a는 본 발명의 일 실시예에 따른 도 1의 B 영역의 단면도이다.  
 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 MD 프로브의 구성을 도시한다.  
 도 4c는 본 발명의 일 실시예에 따른 센서가 당 농도를 측정하는 일례이다.  
 도 5a는 하부 케이스의 상면도이다.  
 도 5b 및 도 5c는 각각 하부 케이스의 측면도이다.  
 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치에서의 관류액 흐름을 도시한 개요도이다.  
 도 7은 본 발명의 다른 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치에서의 관류액 흐름을 도시한 개요도이다.  
 도 8은 도 7의 세포간액 미세투석 장치의 레저버&웨이트백의 구성을 도시한다.  
 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치를 사용하여 당 농도를 측정한 실험 결과의 일례이다.  
 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치를 사용하여 자동 검정 및 교정을 처리한 실험 결과의 일례이다.  
 도 11 및 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치가 검교정 및 미세투석을 함께 수행하는 동작을 설명하기 위한 블록도 및 순서도를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0018] 본 발명 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.

- [0019] 본 발명 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 “상에” 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0020] 본 발명 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본 발명의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본 발명 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~(하는) 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [0021] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 전기삼투펌프 기반의 세포간액 미세투석 장치를 도시한다.
- [0022] 도 1에서는, 본 발명의 일 실시예에 따른 전기삼투펌프 기반의 세포간액 미세투석 장치(10)로서 대상체(object)로부터 세포간액을 미세투석하기 위한 다양한 모듈을 포함한다.
- [0023] 도 1을 참조하면, 전기삼투펌프 기반의 세포간액 미세투석 장치(10)는 세포간액을 미세투석하는 미세투석 프로브(micro-dialysis probe, 이하, 'MD 프로브'라 함)(11), 관류액(perfusion fluid)을 저장하는 레저버(reservoir)(12), 전기삼투현상에 의해 흡입력 및 배출력을 교번하여 발생시키는 전기삼투펌프(13), 상기 흡입력 및 배출력을 관류액(perfusion fluid)에 전달하는 제1 및 제2 이송라인(14a, 14b)을 포함하는 이송경로부(14), 미세투석 후의 관류액으로부터 생체 정보를 감지하는 센서(16) 및 미세투석 후의 관류액을 최종 저장하는 웨스트백(waste-bag)(17)을 포함한다.
- [0024] 이 외에도, 전술한 하나 이상의 구성 요소를 수납하는 하부 케이스(18), 세포간액 미세투석 장치(10)의 동작을 제어하는 제어 회로(미도시), 구성 요소들로 전원을 공급하는 전원 공급부(미도시) 및 상부 케이스(미도시)를 더 포함한다.
- [0025] 이하에서는, 세포간액 미세투석 장치(10)는 미세투석 전의 관류액을 이동시키는 구성요소들로 이뤄진 A 영역과 미세투석 후의 관류액을 이동시키는 구성요소들로 이뤄진 B 영역으로 구분하여 설명한다. 이때, A 영역은 레저버(12), 전기삼투펌프(13) 및 이송경로부(14)로 구성되며, B 영역은 MD 프로브(11), 센서(16) 및 웨이트백(17)으로 구성된다. 그러나 상기한 A 영역 및 B 영역은 설명의 편의를 위해 구분되는 것으로서, 세포간액 미세투석 장치(10)는 A 및 B 영역이 혼합되어 구현될 수 있으며, A 및 B 영역의 구성요소들은 서로 유기적으로 결합되어 동작되어야 한다는 것은, 본 발명의 당업자에게 용이하게 이해될 수 있을 것이다.
- [0026] 먼저, A 영역에 포함된 구성요소들 및 A 영역에서의 관류액 이동에 대해 상세히 살펴본다.
- [0027] 도 2a는 도 1의 A 영역의 단면도이다.
- [0028] 도 2a를 참조하면, 레저버(12)는 외부의 기체 및 이온에 대해 차단가능한 소재로서 관류액을 저장하는 저장용기이며, 관류액이 배출되는 배출로(12a)를 갖는다. 여기서, 관류액은 탈이온수일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0029] 배출로(12a)의 끝단부는 이송경로부(14)의 제1 이송라인(14a)의 일단부에 삽입 결합된다. 이때, 제1 이송라인(14a)의 일단면에는 체결 부재(42a)가 구비되어, 배출로(12b)의 끝단과 체결된다. 한편, 체결 부재(42a)에는 오링(oring)(43a)이 결합되어 간극을 방지할 수 있다. 이때, 오링(43a)은 원형의 고리로서, 천연고무, 합성고무, 합성 수지 등으로 구성될 수 있다.
- [0030] 관류액은 제1 이송라인(14a)을 통해 전달되는 전기삼투펌프(13)의 흡입력에 의해 배출로(12a)를 따라 배출되어, 제1 이송라인(14a)으로 이동된다.
- [0031] 이송경로부(14)는 전기삼투펌프(13)에 타단부가 체결되어 이송대상유체(즉, 관류액)에 전기삼투펌프(13)의 흡입력 및 배출력을 교번하여 전달하는 제 1 및 제 2 이송라인(14a, 14b)을 포함한다. 이때, 이송경로부(14)는 제 1 및 제 2 이송라인(14a, 14b)을 수납하여 지지하는 케이스(14c)를 포함하며, 제 1 및 제 2 이송라인(14a, 14b)과 케이스(14c)는 일체형으로 구비될 수 있다.
- [0032] 도 2b는 이송경로부(14)의 사시도이며, 도 2c는 이송경로부(14)의 후면도이다. 도 2b를 참조하면, 케이스(14c)의 일면에는 제1 및 제2 이송라인(14a, 14b)의 일단부가 케이스(14c) 외부로 노출되도록 하는 개구부(도 2b의 21, 22)가 구비되며, 타면에는 제1 및 제2 이송라인(14a, 14b)의 타단부가 전기삼투펌프(13)의 유체경로부와 결

합 가능하도록 제1 및 제2 이송라인(14a, 14b)의 타단부를 노출시키는 개구부(도 2c의 23)가 구비된다. 또한, 이송경로부(14) 및 전기삼투펌프(13)는 서로 체결된 상태로 하부 케이스(18)에 수납될 수 있으며, 전기삼투펌프(13)의 일단부 및 이송경로부(14)의 타단부에는 서로 결합 가능하도록하는 체결 수단이 각각 포함될 수 있다. 이때, 전기삼투펌프(13)와 이송경로부(14)는 일체형으로 구비될 수도 있다.

[0033] 이송경로부(14)의 제1 및 제2 이송라인(14a, 14b)의 일단부 또는 양단부에는 유체의 흐름 방향을 허용하거나 제한하도록 개폐되는 제1 및 제2 개폐장치(미도시)가 구비될 수 있다. 이러한 개폐장치(미도시)는 전기삼투펌프(13)의 흡입력 및 배출력에 동기화되어 레저버(15)의 관류액이 일방향으로 이동하도록 상호 반대로 개폐되며, 예시적으로 밸브, 보다 구체적으로는 일방향으로만 유체의 흐름을 허용하는 체크밸브(check valve)일 수 있다.

[0034] 구체적으로, 전기삼투펌프(13)에서 흡입력이 발생되면, 제1 이송라인(14a)에 구비된 제1 개폐장치는 개방되고 제2 이송라인(14b)에 구비된 제2 개폐장치는 차단됨으로써, 관류액은 제1 이송라인(14a)으로 인입되어 전기삼투펌프(13)로 이동된다. 반대로 전기삼투펌프(13)에서 배출력이 발생되면, 제1 개폐장치는 차단되고 제2 개폐장치가 개방되어, 관류액은 제2 이송라인(14b)을 통해 반대방향으로 흐른다. 제2 이송라인(14b)의 일단부에는 MD 프로브(11)의 인입로(inlet)(11a)가 삽입 결합되므로, 관류액은 인입로(11a)를 통해 MD 프로브(11)로 이동된다.

[0035] 도 2d 내지 2f는 전기삼투펌프(13)의 동작 원리를 설명하기 위한 도면이다.

[0036] 먼저, 도 2d를 참조하면, 전기삼투펌프(13)는 멤브레인(203), 멤브레인(203)의 양측에 각각 마련된 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)을 포함하며, 각 전극(201, 202)을 격납하여 각 전극(201, 202)으로 전원을 전달하는 스트립(strip)(204, 205)을 포함한다. 스트립(204, 205)은 전원 공급부(미도시)와의 연결부재(204a, 205a)를 구비하여, 전원 공급부(미도시)로부터 공급된 전원을 전극(201, 202)으로 전달한다.

[0037] 전기삼투펌프(13)는 멤브레인(203)과, 제1 및 제2 전극(201, 202) 사이의 유체 흐름을 통해 흡입력 및 배출력을 발생시킨다.

[0038] 구체적으로, 멤브레인(203)은 유체가 이동하는 유체경로부(209)에 설치되며, 유체의 이동을 허용하도록 다공성 재질 또는 구조로 형성된다. 예시적으로, 멤브레인(203)은 약 0.1  $\mu\text{m}$  내지 약 5  $\mu\text{m}$  크기의 입상물의 형태를 가지는 실리카(silica), 유리(glass) 등을 이용하여 제조될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 예시적으로, 멤브레인(203)은 디스크 멤브레인일 수 있고, MEA(membrane electrode assembly)일 수도 있으며, 이외에도 다양한 형태의 다공성 재질이나 구조를 가지는 것일 수 있다.

[0039] 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)은 유체경로부(209) 상에서 멤브레인(203)의 양측에 각각 마련되며, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)은 음이온 고분자가 혼입된 전도성 고분자를 포함할 수 있다. 또한, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)은 멤브레인(203)에 의해 간격이 일정하게 유지된다. 멤브레인(203)과 마찬가지로 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)은 유체의 이동을 허용하도록 다공성 재질 또는 구조로 형성된다.

[0040] 각 전극(201, 202)에 전압이 공급되면, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)의 전압 차이에 의해, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)에 산화환원 반응이 일어나 전하균형이 깨지게 되는데, 이 때, 전극 내에서 양이온이 이동됨으로써 전하균형을 맞추게 된다. 이때 제1 전극(201) 및 제2 전극(202) 중 어느 하나는 전기화학 반응을 통해 양이온을 발생시키고, 다른 하나는 양이온을 소모할 수 있다. 여기서, 전기화학 반응 시 발생되고 소모되는 양이온은 1가 양이온일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 수소 이온( $\text{H}^+$ ), 나트륨 이온( $\text{Na}^+$ ), 칼륨 이온( $\text{K}^+$ ) 등과 같이 다양한 이온을 포함할 수 있다.

[0041] 이러한 산화환원 반응에 따른 이온의 이동이 멤브레인(203)을 통해 이루어지면 유체가 유체경로부(209)를 따라 이동될 수 있다. 멤브레인(203)은 유체뿐만 아니라, 이온의 이동도 허용할 수 있다. 따라서, 도 2e에 도시된 바와 같이, 유체와 이온은 전극(201, 202)에 전원이 공급되면, 멤브레인(203)의 일측에서 타측으로, 또는 타측에서 일측으로 이동될 수 있다.

[0042] 또한, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)에는 전도성 고분자가 전착될 수 있다. 전기삼투펌프(13)는 전도성 고분자가 거대음이온 고분자, 즉 음이온 고분자를 포함하므로, 전극(201, 202)의 산화환원 반응 시, 음이온 고분자는 고정되어 이동될 수 없기 때문에, 유체 중에 있는 양이온이 이동하며 전하균형을 맞추게 된다. 즉, (-) 전극의 환원반응 시, 전도성 고분자 매트릭스가 중성이 되면, 고정된 음이온 고분자의 전하균형을 맞추기 위해 유체 중에 존재하는 양이온이 혼입되어 들어오게 된다. 다시 말해, 전극(201, 202)의 산화환원 반응 시 음이온 고분자는 이동되지 않고, 유체 내의 양이온이 이동한다. 이러한 양이온은 음전하로 대전된 멤브레인(203)과 인력이 작용하여 쉽게 멤브레인(203)을 통과할 수 있게 되므로 빠른 속도의 산화환원 반응을 야기할 수 있다. 이

는, 전기삼투펌프(13)가 빠른 속도로 유체를 이동시킬 수 있음을 의미한다.

- [0043] 이때, 전도성 고분자는 음이온 고분자를 포함하는 유체에서 단량체의 중합반응을 통해 형성될 수 있다. 예를 들어, 음이온 고분자가 존재하는 유체에서 단량체를 산화시키면, 유체 상에 있던 음이온 고분자가 혼입되며 중합반응이 진행되므로, 양이온 고분자-음이온 고분자로 이루어진 고분자 복합체가 합성될 수 있다. 또는, 전도성 고분자는 전기화학적 산화 또는 산화제를 이용한 화학적 산화 등을 통해 합성될 수 있다. 이 외에도, 전도성 고분자는 전기 전도성을 가지거나 음전하를 띠는 다양한 고분자일 수 있다.
- [0044] 또한, 전극(201, 202)은 탄소 나노 구조체를 추가 포함할 수 있다. 탄소 나노 구조체는 탄소나노튜브(carbon nanotube, CNT), 그래핀(graphene), 탄소 나노입자(carbon nanoparticle), 풀러렌(fullerene), 흑연(graphite) 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 탄소 나노 구조체 중 탄소나노튜브가 포함된 전도성 고분자의 복합체를 전착시킨 전극에서는, 보다 안정적이고 빠른 속도로 산화환원 반응이 일어날 수 있다.
- [0045] 한편, 제1 전극(201)과 제2 전극(202)에 포함된 전도성 고분자는 가역적인 전기화학 반응을 일으키는 것일 수 있다. 즉, 제1 전극(201)과 제2 전극(202)은 각각 정반응과 역반응이 모두 일어날 수 있다. 이러한 전기삼투펌프(13)의 가역적인 전극반응은, 전원 공급부(미도시)가 제1 전극(201) 및 제2 전극(202) 각각에 전압의 극성을 교번하여 공급함으로써 이루어질 수 있다.
- [0046] 도 2f는 가역적인 전기화학 반응에 따라 유체의 흐름이 변경되는 일례를 도시한다. 200-1에 도시된 바와 같이, 제1 전극(201)에 (+) 전압을 공급하고, 제2 전극(202)에 (-) 전압을 공급하여, (+) 전극(즉, 제1 전극(201))에서 (-) 전극(즉, 제2 전극(202))으로 유체를 이동시킬 수 있으며, 이를 교번시키면, 200-2에 도시된 바와 같이, 제1 전극(201)에 (-) 전압을 공급하고, 제2 전극(202)에 (+) 전압을 공급하여, (+) 전극(즉, 제2 전극(202))에서 (-) 전극(즉, 제1 전극(201))으로 유체를 이동시킬 수 있다.
- [0047] 그리고 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)은 가역적인 전극반응을 하는 전극물질을 활용함으로써, 유체 흐름을 바꿀 수 있을 뿐만 아니라, 전극반응이 역방향으로 일어남에 따라 정반응에 의해 소모된 전극활성물질을 원래의 상태로 되돌릴 수 있다. 이와 같이, 전극(201, 202)은 소모 및 재생을 반복함으로써, 전기삼투펌프(13)의 수명을 늘릴 수 있다.
- [0048] 한편, 전원 공급부(미도시)는 전압의 극성을 교번하여 공급하기 위해, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202) 각각에 직류 전압을 공급하기 위한 직류공급장치(미도시)와 각 전극(202, 203)에 공급되는 직류 전압의 극성을 설정된 시간마다 교번하여 전환시키는 전환장치(미도시)를 포함하여 구현될 수 있다. 이를 통해, 제1 전극(201) 및 제2 전극(202) 각각에 걸리는 전압을 지속적으로 설정된 시간마다 반대 극성으로 바꿔줄 수 있다. 그러나, 전술한 예에 한정되는 것은 아니며, 전원 공급부(미도시)는 일정한 주기로 교반 전류를 공급하는 교류공급장치(미도시)로 구현될 수도 있다.
- [0049] 전술한 바와 같은 유체의 이동에 의해 전기삼투펌프(13)에는 흡입력 및 배출력이 교번하여 발생하며, 발생한 흡입력 및 배출력은 전기삼투펌프(13)에 체결된 이송경로부(14)로 전달되어 관류액을 이동시킨다. 이때, 전기삼투펌프(13)는 유체와 관류액을 분리하기 위한 격리재(도 2d의 206)를 포함한다. 도 2d를 다시 살펴보면, 격리재(206)는 유체와 관류액이 섞이는 것이 방지되도록 유체가 들어있는 공간과 관류액이 이동하는 공간을 구획하면서, 유체의 이동에 의해 발생하는 흡입력 및 배출력을 관류액에 효과적으로 전달한다. 이와 같은 격리재는, 비제한적 예시로서, 오일 갭(oil gap)을 형성하도록 하는 오일, 탄성을 가진 얇은 막으로 이루어지는 고무나 금속판 등의 다이어프램, 고분자막, 슬라이더 등을 포함하는 것일 수 있다. 한편, 전기삼투펌프(13)의 타단부에서도 격리재(207) 및 커버(208)가 구비되어, 유체경로부(209)의 유체가 외부로 유출되는 것을 막는다.
- [0050] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 관류액이 전기삼투펌프(13)의 흡입력 및 배출력을 통해 일방향으로 이동되는 원리를 설명하기 위한 도면이다.
- [0051] 도 3을 참조하면, 전기삼투펌프(13)의 도 3의 도면 상에서 상측에 위치하는 제1 전극(201)에 (-) 전압을, 하측에 위치하는 제2 전극(202)에 (+) 전압을 걸어주면, 흡입력이 발생한다. 이러한 흡입력에 의해 관류액은 ① 방향으로 이동된다. 이때, 제2 이송라인(14b)의 제2 개폐장치는 차단되어, 제2 이송라인(14b)에는 흡입력이 전달되지 않도록 한다.
- [0052] 반대로, 전기삼투펌프(13)의 상측에 위치하는 제1 전극(201)에 (+) 전압을, 하측에 위치하는 제2 전극(202)에 (-) 전압을 걸어주면, 가역적인 전기화학 반응에 의해 반대 방향으로의 배출력이 발생한다. 따라서, 전기삼투펌프(13)로 인입된 관류액은 제2 이송라인(14b)을 거쳐 ② 방향으로 이동된다. 이때, 제1 이송라인(14a)의 제1 개폐장치는 차단되어, 제1 이송라인(14a)에는 배출력이 전달되지 않도록 한다. 따라서, ② 방향으로 이동된 관

류액은 MD 프로브(11)의 인입로(11a)를 따라 MD 프로브(11)로 이동된다.

- [0053] 이하에서는, 도 1의 B 영역에 배치된 MD 프로브(11), 센서(16) 및 웨이스트백(17)의 구성 및 동작에 대해 상세히 설명한다.
- [0054] 도 4a는 도 1의 B 영역의 단면도이다.
- [0055] 먼저, MD 프로브(11)는 일단부가 대상체에 주입되어 세포간액을 미세투석하며, 관류액이 인입되는 인입로(inlet)(11a)와 미세투석 후의 관류액(즉, 세포간액이 희석된 관류액)이 배출되는 배출로(outlet)(11b)를 포함한다. 이때, 인입로(11a)는 이송경로부(14)의 제2 이송라인(14b)의 일단면에 체결된다. 도 2a를 다시 참조하면, 인입로(11a)의 끝단부는 제2 이송라인(14b)의 끝단면에 삽입 결합되며, 제2 이송라인(14b)의 일단면에는 체결 부재(42b)가 구비되어, 인입로(11a)의 끝단과 체결된다. 또한, 체결 부재(42b)에는 오링(43b)이 결합되어 간극을 방지할 수 있다.
- [0056] 그리고 배출로(11b)의 끝단부는 센서(16)의 일 측으로 삽입되어 센서(16)에 삽입 결합된다. 이때, 배출로(11b)의 끝단부와 센서(16) 일측에는 체결 장치가 구비될 수 있다.
- [0057] MD 프로브(11)의 일단부는 다공성고분자섬유 및/또는 바늘로 형성되며, 대상체에 주입될 수 있도록 하부 케이스(19)를 관통하여 외부로 노출된다(도 5b 및 도 5c 참조). 예시적으로, MD 프로브(11)는 피부의 진피층 이상의 깊이(예컨대, 637  $\mu\text{m}$  이상)로 주입될 수 있도록 일정 길이(예컨대, 0.1~10cm)를 하부 케이스(18)의 외부로 노출될 수 있다.
- [0058] 그리고 해당 일단부에서는 세포간액이 미세투석된다. 도 4b는 MD 프로브(11)의 구성을 도시한다. 도 4b를 참조하면, MD 프로브(11)의 인입로(11a) 및 배출로(11b) 각각은 제1 튜브(411) 및 제2 튜브(412)와 체결된다.
- [0059] 제1 튜브(411)의 일단부는 인입로(11a)에 체결되며, 타단부는 MD 프로브(11)의 끝단에서 제2 튜브(412)의 일단부와 상호 연결된다. 이에 따라 인입로(11a)를 통해 제1 튜브(411)로 인입된 관류액은 제2 튜브(412)로 이동된다. 이때 관류액의 이동은 전기삼투펌프(13)의 흡입력 및 배출력이 교번하여 반복 발생됨에 따른 것이다.
- [0060] 제2 튜브(412)는 MD 프로브(11)의 끝단에서 제1 튜브(411)와 연결되며, 이때 제2 튜브(412)의 외측면은 반투과성막(semi-permeable membrane)(403)으로 형성되어 대상체에 접촉한다. 이때, 반투과성막은 유체/이온이 이동 가능한 기공을 포함하며, 기공의 크기에 따라 수-수십 kDa범위까지 투석 가능하다. 제2 튜브(32)에서는 반투과성막 내외부의 농도 차로 인해, 대상체 내의 세포간액이 제2 튜브(412) 내로 확산되어 관류액에 희석된다.
- [0061] 예시적으로, 반투과성막은 셀룰로스 아세테이트(Cellulose acetate), 셀룰로스 디아세테이트(Cellulose diacetate), 쿠프로판(Cuprophane), 헤모판(Hemophane), 등의 셀룰로스 계열, 폴리설펜(Polysulfone), 폴리아크릴로나이트릴(Polyacrylonitrile), PAN-메틸 설포네이트(PAN-methyl sulfonate), 폴리메틸 메타크릴레이트(polymethyl methacrylate), 설펜화 폴리설펜(Sulphonated polysulphone), 폴리아미드(Polyamide), 폴리카보네이트(Polycarbonate), 폴리비닐설파이드(poly vinyl sulfide), 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE: Polytetrafluoroethylene), 폴리아민(polyamine), 폴리에틸렌옥사이드(poly ethylene oxide), 폴리에스테르설펜(polyethersulfone), 폴리스티렌설포네이트(poly styrene sulfonate), 폴리아크릴산 폴리아크릴산(poly acrylic acid), 폴리비닐설포네이트(poly vinyl sulfonate) 또는 폴리(아크릴아미드-2-메틸-프로판설포네이트)(poly(acrylamide-2-methyl-propanesulfonate) 등의 합성 고분자로 이뤄질 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0062] 한편, 미세투석 후의 관류액은 배출로(11b)를 통해 이동되어 센서(16)로 인입된다. 이후, 미세투석 후의 관류액은 센서(16)를 거쳐 최종적으로 웨이스트백(17)에 저장된다.
- [0063] 웨이스트백(17)은 외부의 기체 및 이온에 대해 차단가능한 소재로서 미세투석 후의 관류액을 저장하는 저장 용기로 구성되며, 웨이스트백 케이스(17b)에 의해 수납 지지된다. 이때 웨이스트백 케이스(17b)에는 센서(16)가 수납될 수 있는 중공이 형성되어 있어, 센서(16)의 타 측면에 웨이스트백(17)의 인입로(17d)가 안정적으로 삽입 결합되도록 지지한다. 한편, 센서(16)와 웨이스트백(17)은 일체로 형성될 수도 있다.
- [0064] 센서(16)는, 앞서 설명한 바와 같이, 일 측면에 MD 프로브(11)의 배출로(11b)가 삽입 결합되고, 타 측면에 웨이스트백(17)의 인입로(17d)가 삽입 결합되어, 웨이스트백 케이스(17b)에 수납 지지된다. 한편, 웨이스트백 케이스(17b)는 제어 회로(401)와 전원 공급부(402)가 격납되는 PCB(printed circuit board)(19)를 더 수납할 수도 있다.

- [0065] 센서(16)는 관류액으로부터 생체 정보를 측정한다. 이때, 측정되는 생체 정보는 센서(16)에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어, 당 농도, 젖산 농도 등일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0066] 도 4c는 센서(16)의 일 예로서 당 농도를 측정하는 경우를 설명하기 위한 도면이다.
- [0067] 도 4c를 참조하면, 센서(16)는 미세투석 후의 관류액이 흐르는 반응 챔버(16e), 반응 챔버(16e) 내에서 관류액에 접촉되도록 설치되는 레퍼런스 전극(예컨대, Ag/AgCl)(16a) 및 카운터 전극(예컨대, Pt)(16c)을 포함하며, 각 전극 사이에는 절연막(16b)이 배치된다. 이때 각 전극의 일단면은 센서(16) 일면에 배치된 전도성 부재(403)에 접촉하며, 전도성 부재(403)가 전원 공급부(402)를 통해 공급받은 전압을 공급받는다. 전도성 부재(403)는 전도성 고무일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0068] 레퍼런스 전극(16a)은 전압이 스위칭되는 경우 작업 전극의 전위 변화를 읽어내는 기준이 되며, 카운터 전극(16c)은 전위 조절에 의해 전자가 흐르게 되는 통로다. 여기서, 개회로 전위란 아무런 전압을 가하지 않은, 일종의 회로가 끊어져 있는 상태에서 단백질 박막의 고유 특성과 전해질의 고유 특성에 의해 일정 전위 차가 형성되게 되고 구성된 시스템이 자연적으로 평형에 이르는 특정 전위를 가지게 된다는 것을 의미한다. 상기 원리를 역으로 이용하여, 특정 시스템의 개회로 전위를 알고 있을 때 개회로 전위를 시스템에 인가하면 시스템을 인위적으로 평형 상태에 근접하게 만들 수 있게 된다. 즉, 단백질 박막에 특정 환원 전위가 인가되어 단백질 박막이 전해질로부터 전자를 받아 환원 되었을 경우, 여기에 개회로 전위를 인가하면 단백질 박막이 본래의 자연적 평형 상태로 돌아가면서 흘러 들어갔던 여분의 전자를 내보내게 된다는 것을 의미한다. 반대로 단백질 박막이 전자를 내보내며 산화되었던 경우에 있어서도 개회로 전위가 인가되면 흘러나왔던 전자들이 다시 흘러 들어가면서 본래의 전위 상태로 돌아가게 된다. 센서(16)는 이러한 전위 상태 변화에 따른 전류량을 측정하여 관류액 내의 당 농도를 측정할 수 있다. 이렇게 측정된 당 농도는 제어 회로(401)로 전달된다.
- [0069] 한편, 센서(16)는 레퍼런스 전극(16a)의 표면에 형성된 글루코오스 감응막(16d)을 더 포함할 수 있으나, 필수적인 것은 아니다.
- [0070] 도 5a는 하부 케이스(18)의 상면도이이며, 도 5b 및 도 5c는 하부 케이스(18)의 측면도이다.
- [0071] 도 5a 내지 도 5c를 참조하면, 하부 케이스(18)는 MD 프로브(11), 전기삼투펌프(13), 이송경로부(14), 레저버(15)가 수납될 수 있도록 개방된 복수의 개구부(501, 502, 503)를 구비하며, 각 구성 요소 간에 관류액이 이송되는 튜브(또는, 관)(즉, 레저버(12)의 배출로(12b), MD 프로브(11)의 인입로(11a) 및 배출로(11b))를 고정시키는 지지부(505)를 포함한다. 또한, 하부 케이스(18)는 MD 프로브(11)의 일단부(즉, 다공성고분자섬유 및/또는 바늘)가 삽입 관통될 수 있는 홀(hole)(506)을 포함한다. 웨이스트백(17)은 하부 케이스(18)의 밑면에 끼움 결합되며, 하부 케이스(18)는 웨이스트백(17)을 지지하기 위한 지지대(508)를 포함한다.
- [0072] 또한, 하부 케이스(18)는 상부 케이스(미도시)와 끼움 결합될 수 있는 체결부(37)를 포함한다.
- [0073] 한편, 구현예에 따라 세포간액 미세투석 장치(10)는 제어 회로(401)에서 처리된 정보를 외부로 출력할 수 있는 USB 포트를 더 구비할 수 있으며, 하부 케이스(18)는 USB 포트가 외부로 노출될 수 있도록 개구부(도 5c의 509)를 포함할 수 있다.
- [0074] 도 6은 도 1내지 도 5에서 전술한 세포간액 미세투석 장치(10)에서의 관류액 흐름을 도시한 개요도이다.
- [0075] 도 6을 참조하면, 도 6에 도시된 짧은 점선은 미세투석 전의 관류액 이동을 나타내며, 긴 점선은 미세투석 후의 관류액 이동을 나타낸다. 전기삼투펌프(13)의 흡입력 및 배출력이 교번하여 발생됨에 따라 레저버(12)의 관류액은 전기삼투펌프(13)를 거쳐 MD 프로브(11)로 이동되며, MD 프로브(11)에서는 대상체로부터 세포간액을 미세투석한다. 즉, 대상체의 세포간액은 MD 프로브(11)로 확산되어 관류액에 희석되며, 미세투석 후의 관류액이 센서(16)를 거쳐 웨이스트백(17)으로 이동된다.
- [0076] 도 7은 본 발명의 다른 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치(10a)에서의 관류액 흐름을 도시한 개요도이다.
- [0077] 도 7을 참조하면, 레저버와 웨이스트백은 하나의 저장 공간 내에서 유연막에 의해 구분되는 서로 다른 공간일 수 있다. 즉, 레저버와 웨이스트백은 일체형으로 구현될 수 있다. 미세투석에 의해 미량의 세포간액이 관류액에 섞이므로, 세포간액 미세투석 장치(10a) 내의 유량은 크게 변화하지 않는다. 따라서 도 7에서와 같이 레저버와 웨이스트백을 일체형으로 결합하여 구현하는 것이 가능하며, 이를 통해 세포간액 미세투석 장치(10a)를 보다 소형화할 수 있다.
- [0078] 예시적으로, 레저버&웨이스트백(70)은, 도 8에 도시된 바와 같이, 내부에 구비된 유연막(70a)에 의해 구분되는

서로 다른 저장 공간(제1 저장 공간 및 제2 저장 공간)을 포함하며, 제1 저장 공간에는 미세투석 전의 관류액이 저장되고, 제2 저장 공간에는 미세투석 후의 관류액이 저장된다. 구동 초기에는 미세투석 전의 관류액이 저장된 제1 저장 공간이 레저버&웨이트백(70)의 부피 대부분을 차지하나, 구동이 진행됨에 따라 미세투석 후의 관류액이 점점 증가하여 상기 제1 저장 공간의 부피는 감소하고 제2 저장 공간의 부피가 증가한다. 유연막(70a)은 각 저장 공간의 부피가 변화에 따라 유연하게 변형된다.

- [0079] 한편, 관류액의 유속은 전기삼투펌프(13)의 흡입 및 배출을 반복하는 사이클을 조정함으로써 조절될 수 있다. 예시적으로, 제어 회로(401)는 전기삼투펌프(13)로 인가되는 펄스 전압 및 펄스 시간을 변경하여 흡입 및 배출 사이클을 조정할 수 있다. 이를 통해, 세포간액 미세투석 장치(10)는 관류액의 유속을 조정하여, 투석량(즉, 세포간액 확산량)을 조절할 수 있으며, 나아가 자체적으로 검교정을 수행할 수 있다.
- [0080] MD 프로브(11)에서의 미세투석은 관류액의 유속에 영향을 많이 받는다. 따라서 유속을 빠르게 할 경우 MD 프로브(11) 내에서 농도가 평형에 이르는 정도가 극히 낮아져, 관류액 자체(즉, 세포간액에 희석되지 않은 관류액)가 배출로(11b)로 이동된다. 이렇게 이동된 관류액은 센서(16)로 인입되므로, 세포간액 미세투석 장치(10)는 측정된 관류액 자체의 농도를 기초로 검교정을 수행할 수 있다. 또한, 투석에 적절한 유속이 어느 정도인지를 결정할 수 있다.
- [0081] 이후, 세포간액 미세투석 장치(10)는 유속을 다시 느리게 하여 세포간액을 미세투석할 수 있다. 이를 통해, 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치(10)는 유속을 조정함으로써, 검교정 및 미세투석을 함께 시행하여, 효율적으로 대상체의 생체 정보를 측정할 수 있다.
- [0082] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치(10)를 사용하여 생체 정보(당 농도)를 측정한 실험 결과의 일례이다.
- [0083] 도 9에서, 실험을 위한 전기삼투펌프는 전극으로는 산화 시킨 탄소 전극을 사용하였고, 다공성 멤브레인으로는 실리카 나노입자를 압착시켜 만든 멤브레인을 사용하였다. 또한, 투석부(MD 프로브의 일단부)에는 시중에 판매되고 있는 길이 18 mm, 외경 0.24 mm, 6 kDa 이상의 분자를 투과시키지 않는 쿠프로판(cuprophane) 재질의 MD 프로브(CMA 11)를 사용하였으며, 투석 대상으로는 생리 식염수에 포도당을 용해시켜 만든 인공 세포간액이 사용되었다. 그리고 관류액으로는 탈 이온수가 사용되었다.
- [0084] 실시 방법으로는, 인공 세포간액에 MD 프로브를 담근 후 전기삼투펌프에 2분에 1회  $\pm 2.5$  V를 5초 동안 반복적으로 걸어 인입로(inlet)와 배출로(outlet)로 관류액을 흐르게 하여, 그 결과 인공 세포간액의 포도당 농도에 따라 미세투석 후의 관류액의 당 농도가 변하는 것을 확인하였다. 이처럼 전기삼투펌프를 사용하여 미세 투석이 가능하다.
- [0085] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치를 사용하여 자동 검정 및 교정을 처리한 실험 결과의 일례이다.
- [0086] 도10의 실험에서는, 앞서 도 9에서의 실험에서와 같은 MD 프로브(즉, CMA 11)를 사용하고 관류액의 유속을 조절하면서, 인공 세포간액으로부터 미세투석을 시행하였다. 단, 이 경우는 유속 조절을 위하여 주사기 펌프를 사용하였다.
- [0087] 도 10의 실험에서는, 도 9에서와 마찬가지로, 인공 세포간액의 당 농도에 따라 관류액의 농도가 상관성을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 유속이 높아질수록 당 농도 평형은 낮아지는 경향이 확인되었으며, 약 6  $\mu\text{L}/\text{min}$  이상의 유속에서는 15 % 이내로 매우 낮은 정도로만 당 농도가 평형에 이르는 것이 확인되었다.
- [0088] 본 실험에 사용된 전기삼투펌프의 경우 약 6-10  $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 순간 유속까지 낼 수 있다. 그러므로 전기삼투펌프를 이용하여 유속을 조절하면, 느린 유속에서는 미세투석하여 당 농도를 측정하면서, 빠른 유속에서는 관류액의 당 농도를 측정하여 검교정을 수행할 수 있다.
- [0089] 도 11및 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치(10)가 검교정 및 미세투석을 함께 수행하는 동작을 설명하기 위한 블록도 및 순서도를 도시한다.
- [0090] 먼저, 제어 회로(401)는 검교정 모드에 대응하여 전원 공급부(402)로 공급되는 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정한다(S1200). 이때, 펄스 전압 및 펄스 시간은, 세포간액 미세투석 장치(10) 내의 관류액의 유속이 증가하도록(약 6-10  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) 펄스 전압을 상향 조정하고, 펄스 시간을 단축될 수 있다.
- [0091] 이어서, 제어 회로(401)는 조정된 펄스 전압 및 펄스 시간을 기초로, 전기삼투펌프(13)의 제1 전극(201) 및 제2

전극(202)에 서로 다른 극성의 전압을 교번하여 공급함으로써, 관류액을 이동시킨다(S1210).

- [0092] 예시적으로, 제어 회로(401)는 전원 공급부(402)를 제어함으로써, 전기삼투펌프(13)의 제1 전극(201)에 (-) 전압을, 제2 전극(202)에 (+) 전압을 걸어준다. 이에 따른 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)에서의 전기화학 반응에 의해 양이온이 이동함으로써, 전기삼투펌프(13)에는 (+) 전극(즉, 제2 전극(202))에서 (-) 전극(즉, 제1 전극(201))으로 유체를 이동시키려는 흡입력이 발생된다. 이어서, 제어 회로(401)는 전기삼투펌프(13)의 제1 전극(201)에 (+) 전압을, 제2 전극(202)에 (-) 전압을 걸어준다. 이에 따라, 제1 및 제2 전극(201, 202)에 가역적인 전기화학 반응을 유도한다. 따라서 전기삼투펌프(13)에는 S1210에서와 반대방향으로 양이온이 이동하며, 이는 제1 전극(201)에서 제2 전극(202)으로 유체를 이동시키는 배출력을 발생시킨다.
- [0093] 흡입력 및 배출력이 발생됨에 따라, 레저버(12)의 관류액은 이송경로부(14) 및 전기삼투펌프(13)를 거쳐 MD 프로브(11)의 인입로(11a)로 인입된다. 이때, 이송경로부(14)의 제1 및 제2 이송라인(14a, 14b)에 구비된 제1 및 제2 개폐장치는 상호 반대로 작용한다.
- [0094] 이후, MD 프로브(11)로 인입된 관류액은 대상체에 주입된 MD 프로브(11)의 하단부로 이동되어 미세투석된다.
- [0095] 미세투석 후의 관류액은 MD 프로브(11)의 배출로(11b)로 통해 센서(16)로 이동된다. 센서(16)에서는, 제어 회로(401)의 제어에 의해, 전기화학적 검출 방법에 기반하여 생체 정보(예컨대, 당 농도)가 측정된다(S1230).
- [0096] 이때 관류액의 유속이 빠르면, MD 프로브(11) 내에서 농도가 평형에 이르는 정도가 극히 낮아져, 관류액 자체가 배출로(11b)를 거쳐 센서(16)로 이동된다. 따라서, S1240 단계에서 관류액의 유속이 임계값(예컨대, 6  $\mu$  L/min)을 초과하면, 제어 회로(401)는 검교정 모드로 인지하여, 센서(16)에서 측정된 생체 정보를 기초로 검교정을 수행한다(S1250).
- [0097] 이후, 제어 회로(401)는 측정 모드에 대응하여 전원 공급부(402)로 공급되는 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정한다(S1260). 즉, 제어 회로(401)는 펄스 전압 및 펄스 시간을 조정하여 세포간액 미세투석 장치(10) 내의 관류액의 유속을 미세투석 가능한 정도로 감소시킬 수 있다. 이를 위해, 제어 회로(401)는 펄스 전압을 하향 조정하고, 펄스 시간을 연장한다.
- [0098] 그러나 S1240 단계에서 관류액의 유속이 임계값 이하이면, 제어 회로(401)는 측정 모드로 인지하여, 센서(16)에서 측정된 생체 정보를 메모리(미도시)에 저장하거나 모니터링/분석을 수행하며, 반복적으로 전기삼투펌프(13)의 제1 전극(201) 및 제2 전극(202)에 서로 다른 극성의 전압을 교번하여 공급할 수 있다(S1210).
- [0099] 이상에서 설명한 본 발명의 일 실시예에 따른 세포간액 미세투석 장치 및 그 작동 방법은, 컴퓨터에 의해 실행되는 프로그램 모듈과 같은 컴퓨터에 의해 실행 가능한 명령어를 포함하는 기록매체의 형태로도 구현될 수 있다. 컴퓨터 판독 가능매체는 컴퓨터에 의해 액세스될 수 있는 임의의 가용매체일 수 있고, 휘발성 및 비휘발성 매체, 분리형 및 비분리형 매체를 모두 포함한다. 또한, 컴퓨터 판독 가능매체는 컴퓨터 저장 매체를 포함할 수 있다. 컴퓨터 저장매체는 컴퓨터 판독 가능 명령어, 데이터구조, 프로그램 모듈 또는 기타 데이터와 같은 정보의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기술로 구현된 휘발성 및 비휘발성, 분리형 및 비분리형 매체를 모두 포함한다.
- [0100] 본 발명의 시스템 및 방법은 특정 실시예와 관련하여 설명되었지만, 그것들의 구성 요소 또는 동작의 일부 또는 전부는 범용 하드웨어 아키텍처를 갖는 컴퓨터 시스템을 사용하여 구현될 수 있다.
- [0101] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0102] 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

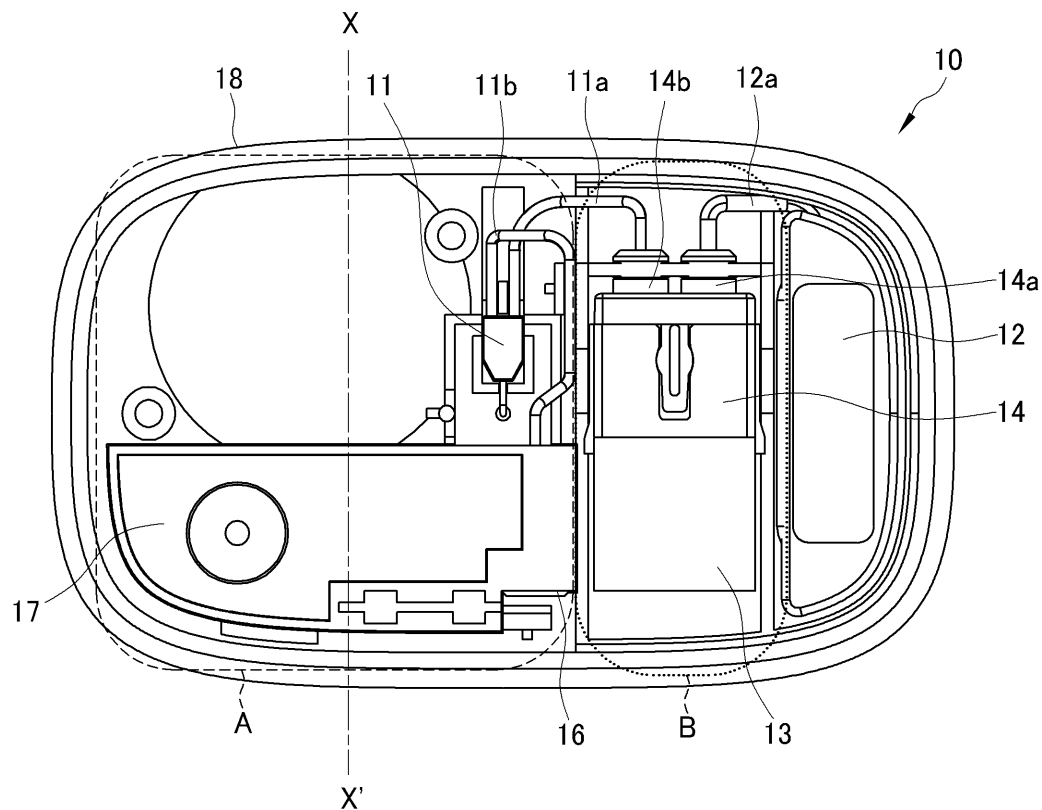
## 부호의 설명

- [0103] 10: 세포간액 미세투석 장치

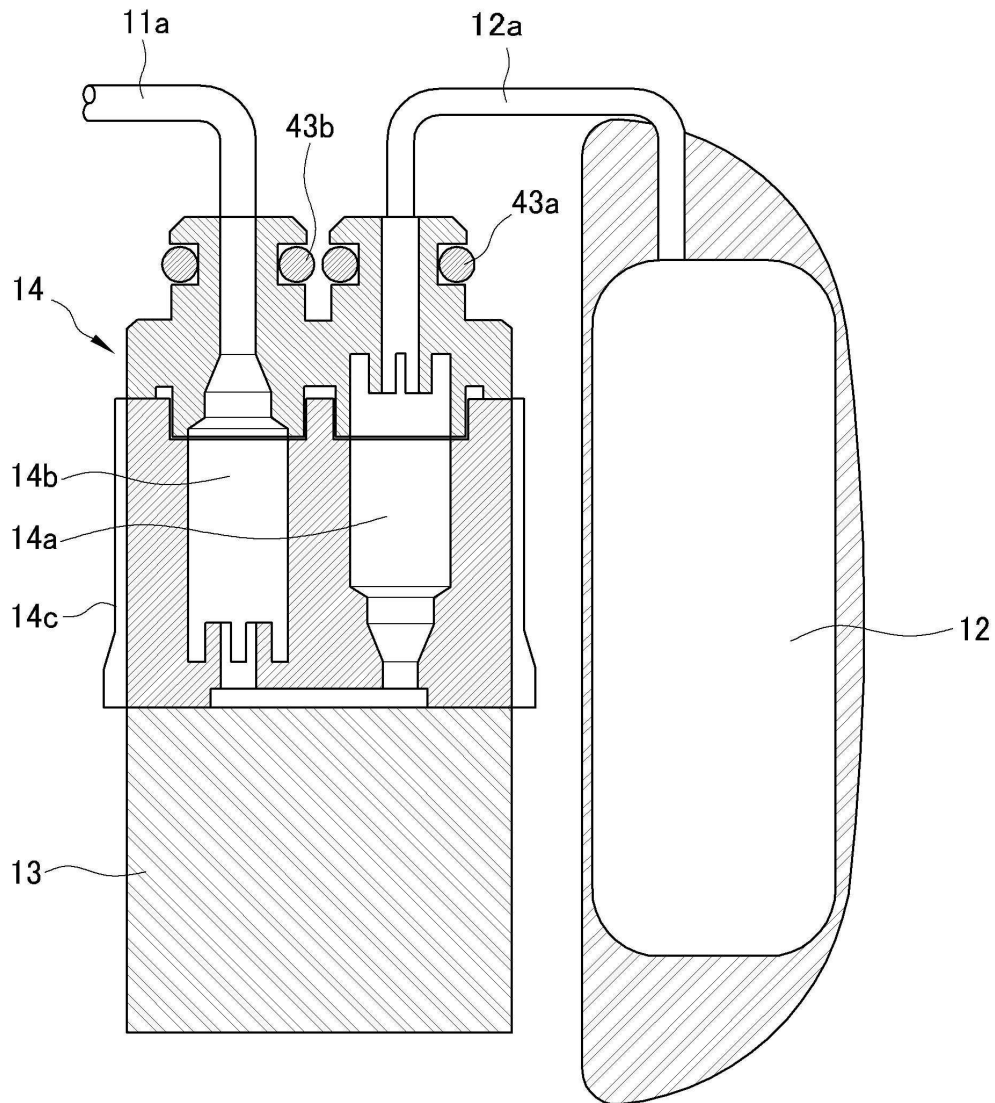
- 11: MD 프로브(micro-dialysis probe)  
 11a: MD 프로브 인입로 11b: MD 프로브 배출로  
 12: 레저버(reservoir) 12a: 레저버 배출로  
 13: 전기삼투펌프 14: 이송경로부  
 14a: 제1 이송라인 14b: 제2 이송라인  
 14c: 이송라인 케이스  
 16: 센서(sensor) 17: 웨이스트백(waste-bag)  
 17b: 웨이스트백 케이스 17d: 웨이스트백 유입로  
 18: 하부 케이스  
 19: PCB(printed circuit board)  
 43a, b: 오링(oring)  
 201, 202: 전극 203: 멤브레인(membrane)  
 70: 레저버&웨이스트백(reservoir&waste-bag)

## 도면

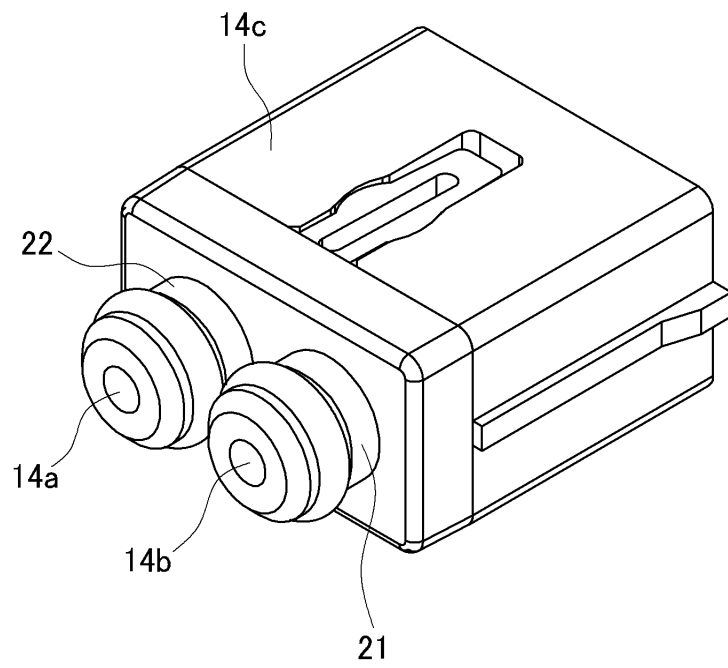
### 도면1



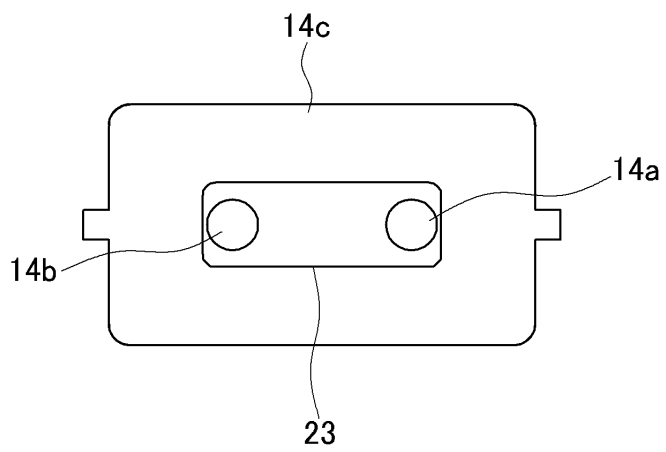
도면2a



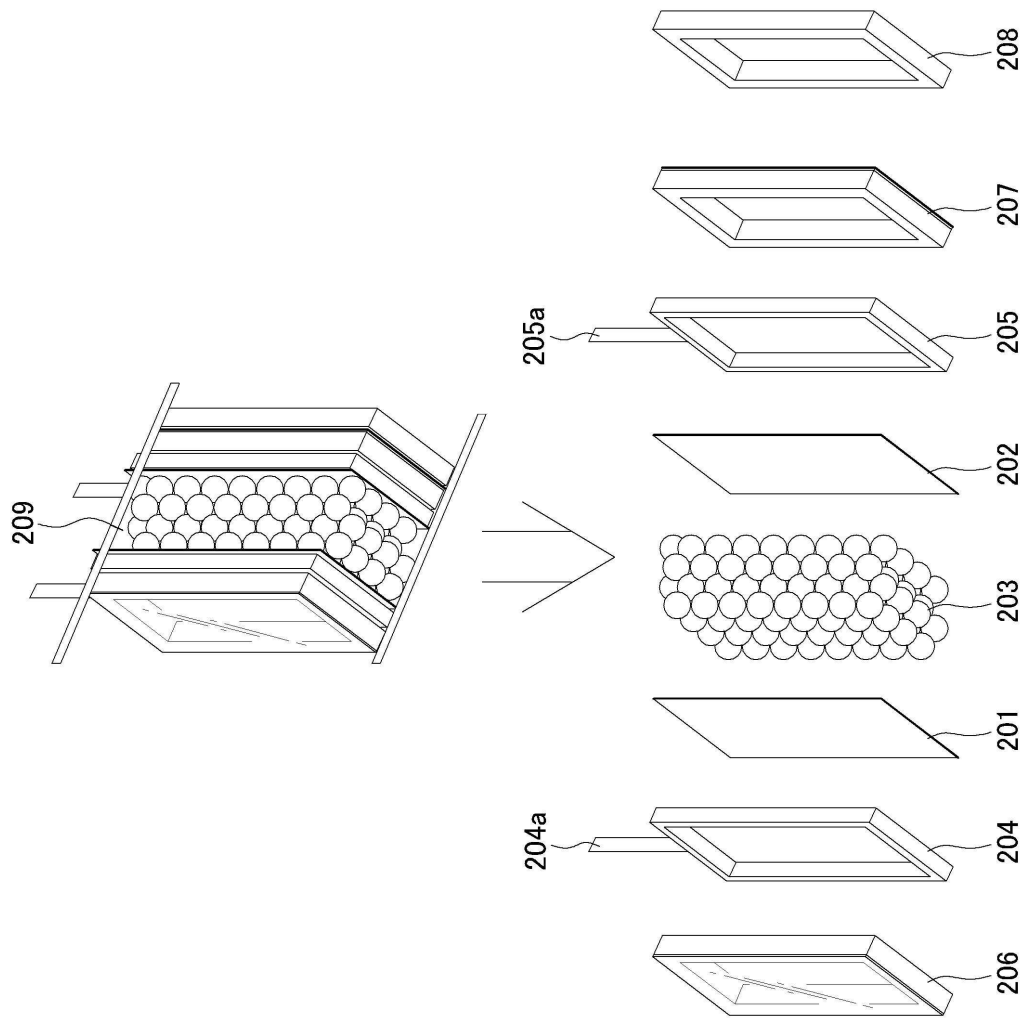
도면2b



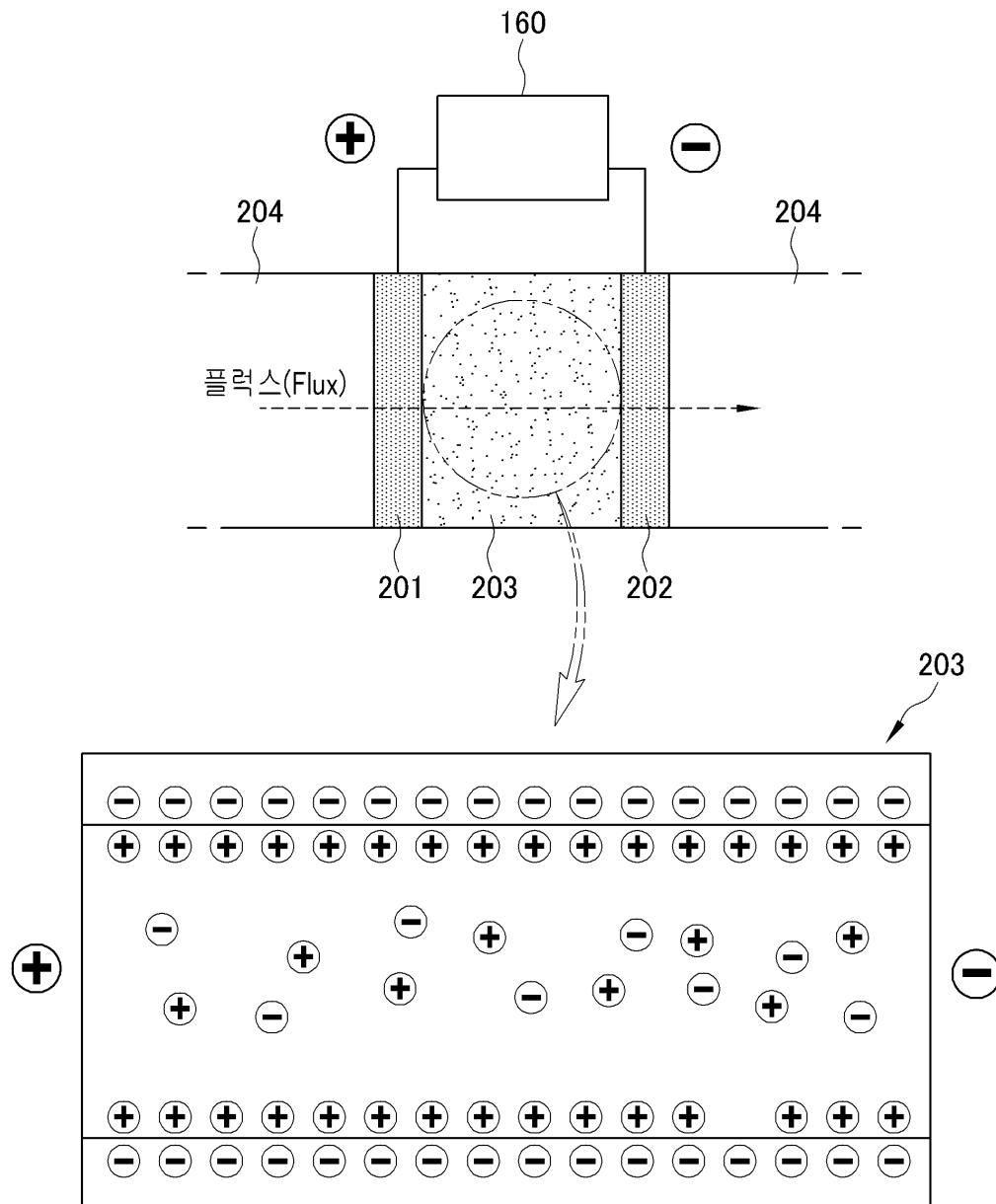
도면2c



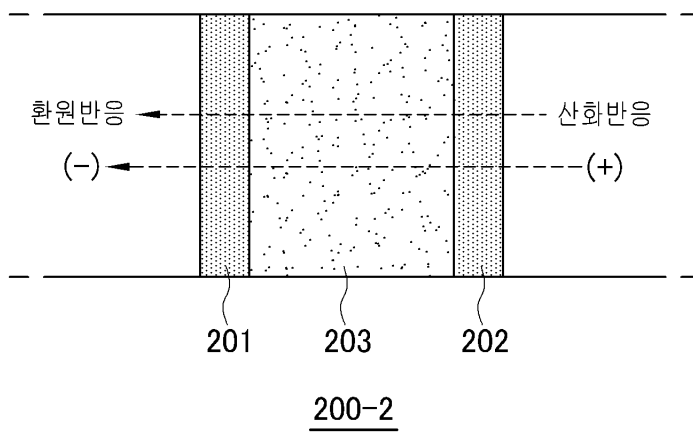
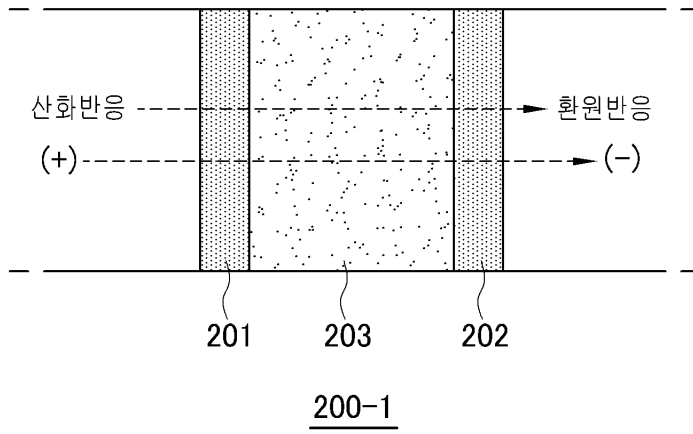
도면2d



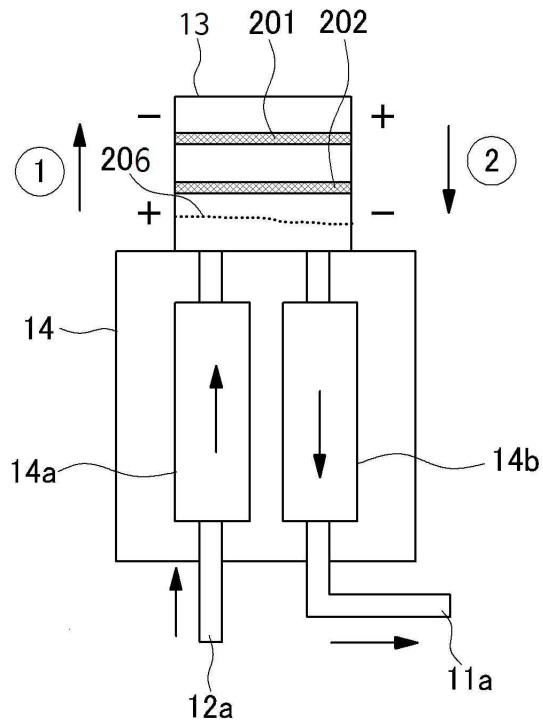
도면2e



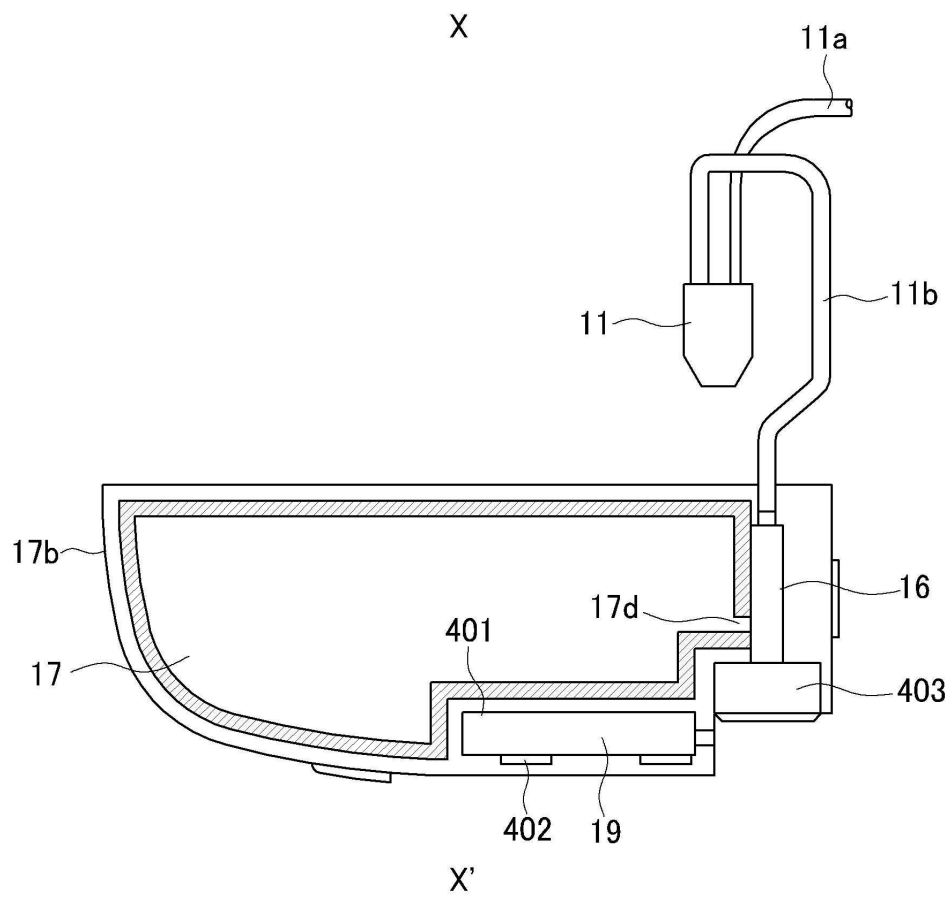
도면2f



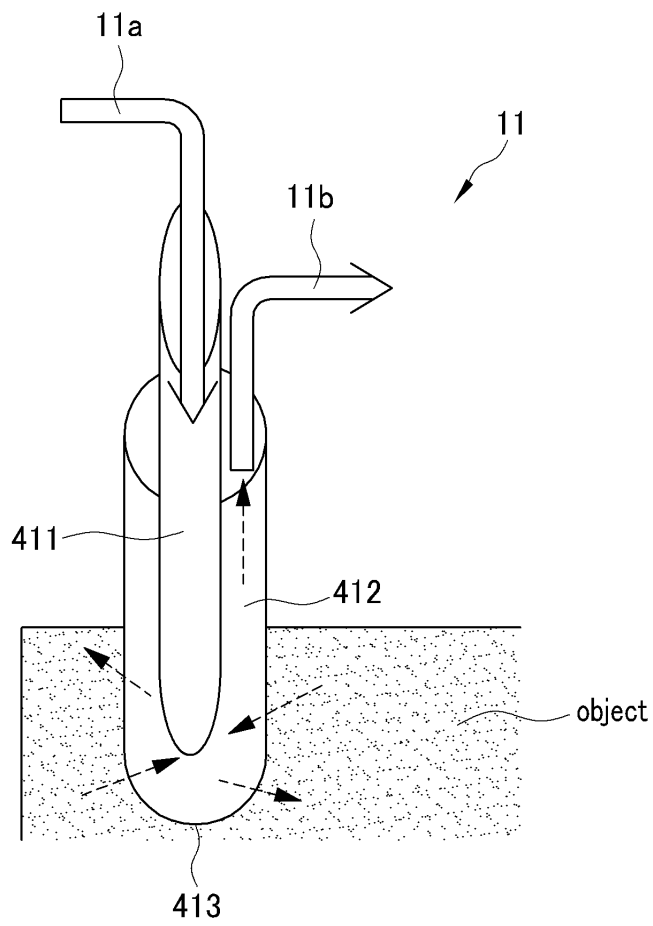
도면3



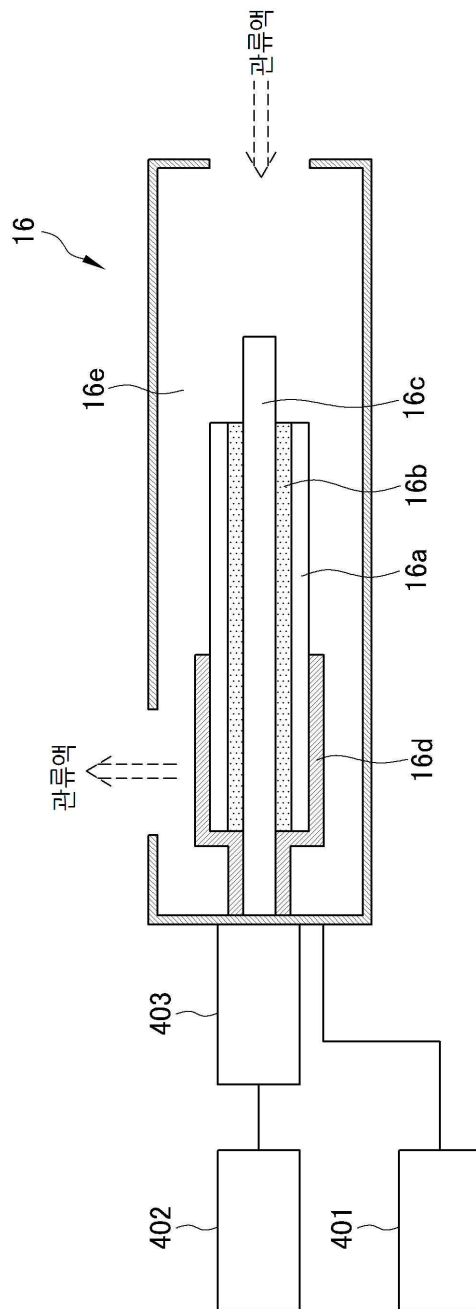
도면4a



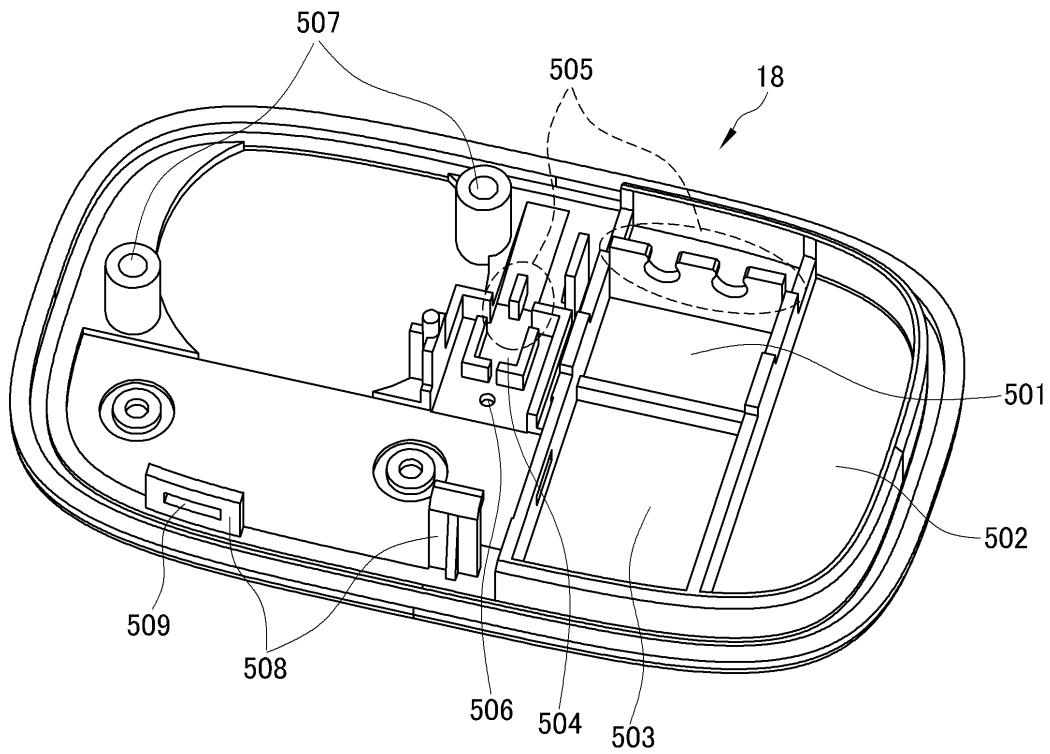
도면4b



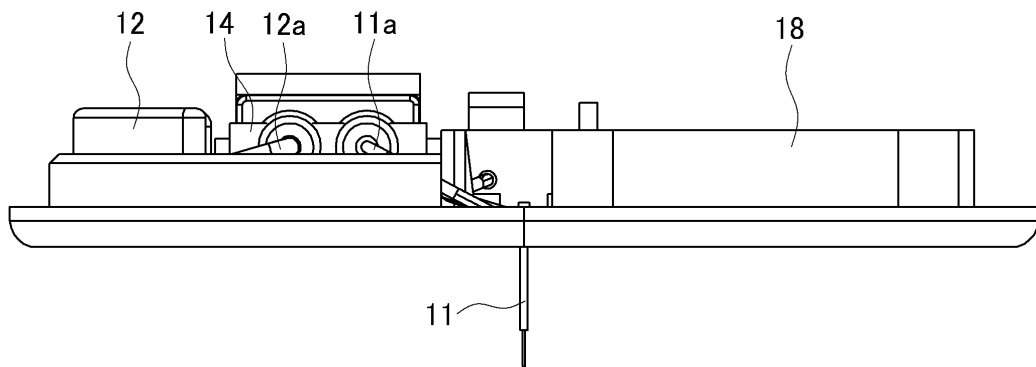
도면4c



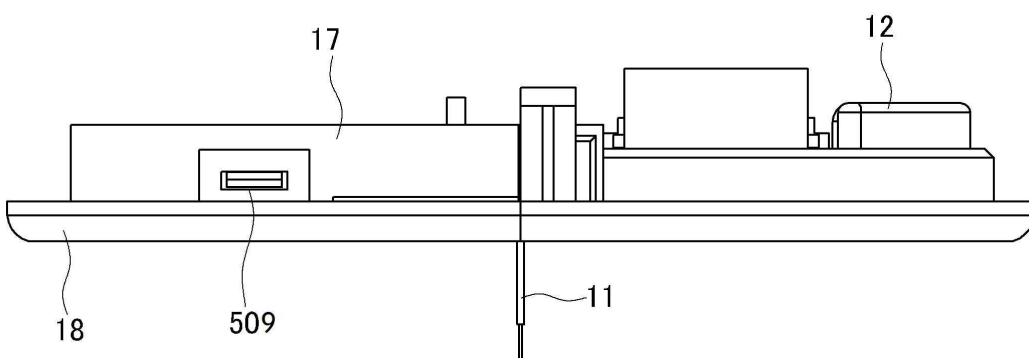
도면5a



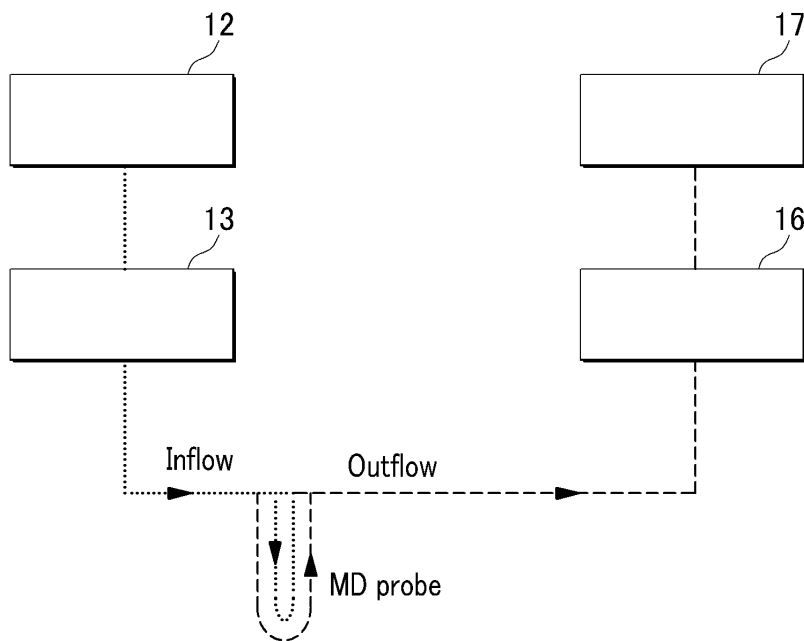
도면5b



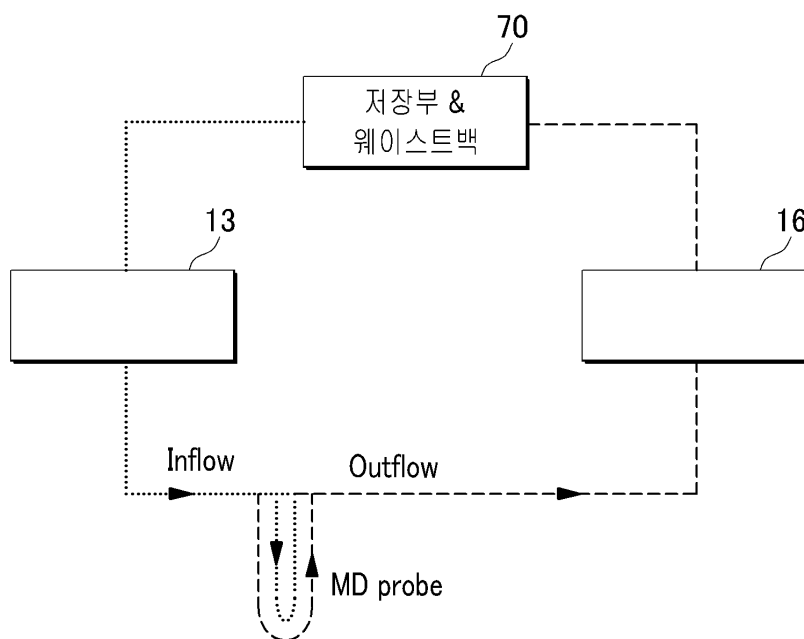
도면5c



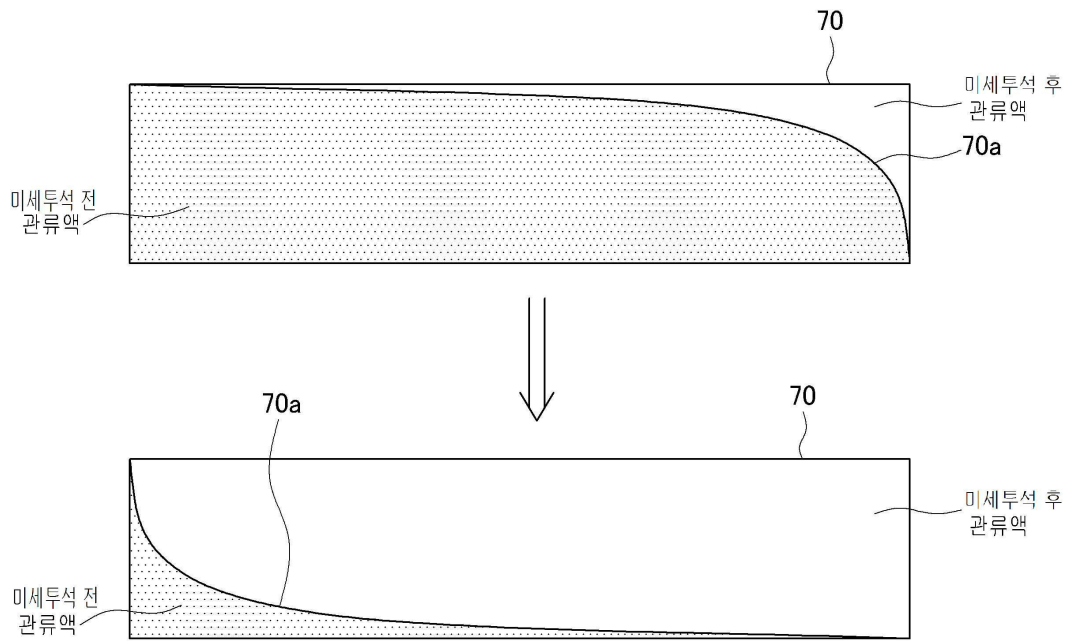
도면6



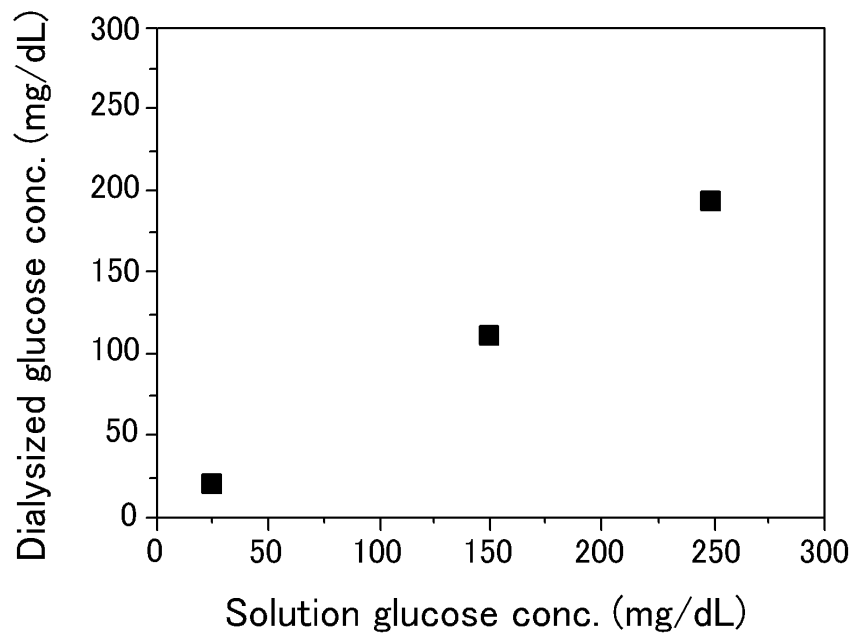
도면7



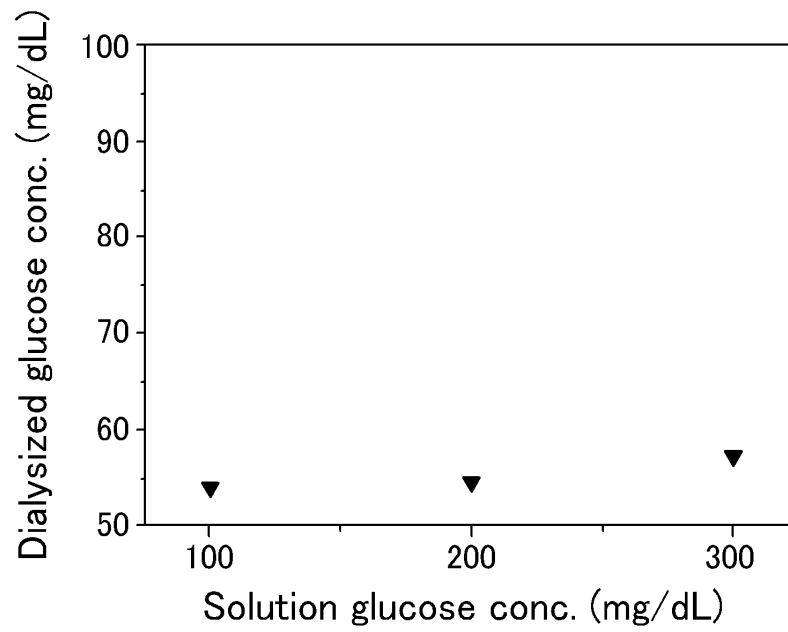
도면8



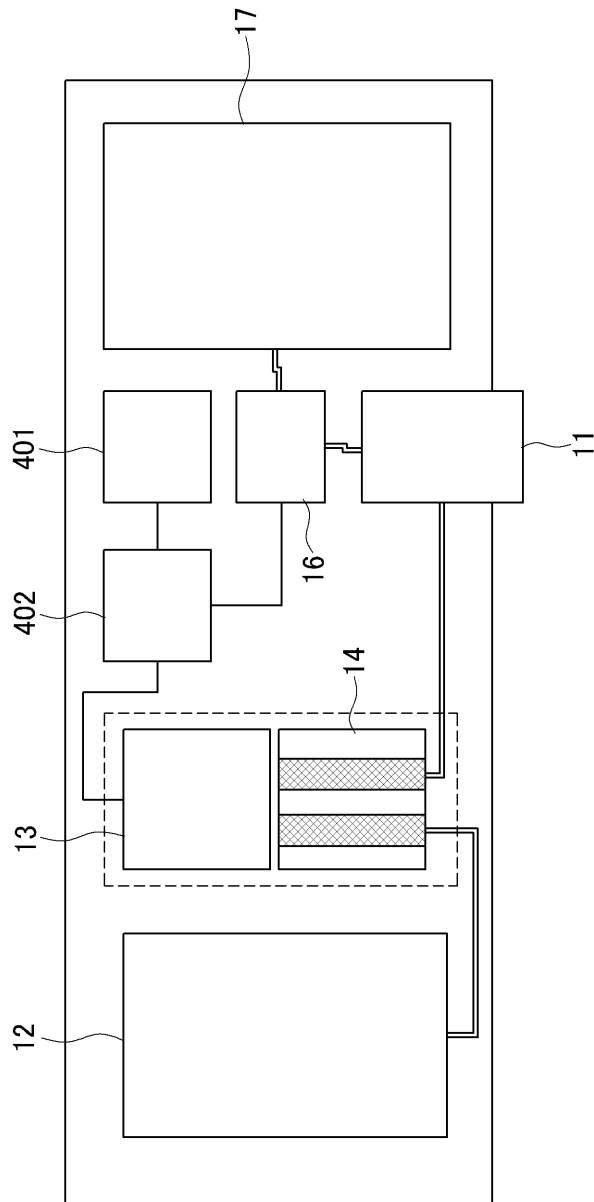
도면9



도면10



도면11



도면12

