



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월11일  
(11) 등록번호 10-1602791  
(24) 등록일자 2016년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61L 27/36 (2006.01) A61F 2/00 (2006.01)

(73) 특허권자  
대한민국

(52) CPC특허분류  
A61L 27/3604 (2013.01)  
A61F 2/0063 (2013.01)

(72) 발명자  
권해용

(21) 출원번호 10-2015-0146696  
(22) 출원일자 2015년10월21일  
심사청구일자 2015년10월21일

경기도 수원시 영통구 영통로 154번길 51-16, 30  
5동 1801호

(56) 선행기술조사문헌  
JP평성06166850 A  
KR1020140130276 A  
KR101573838 B1  
KR101570717 B1

조유영  
전북 완주군 이서면 출판로 25 에코르 1단지 102  
동 303호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
이한욱, 이성준

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법

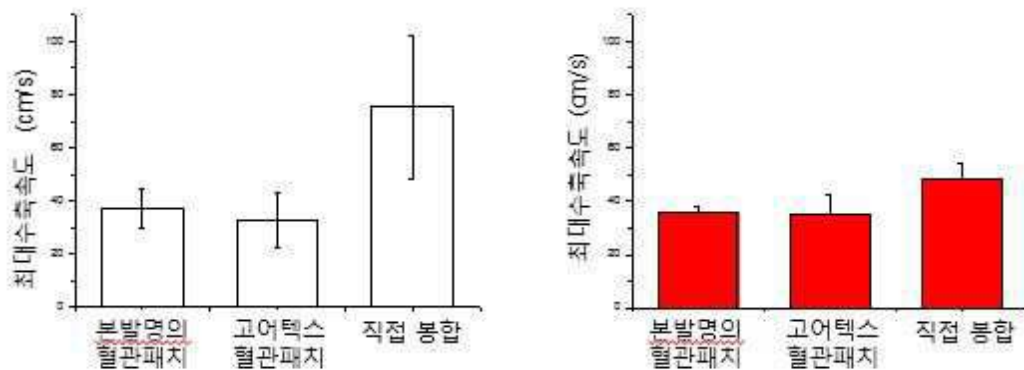
(57) 요약

본 발명은 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치는, 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 적절한 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 평면건의 조각인 것이 특징이다.

본 발명에 의해, 제조과정이 상대적으로 간단하여 통상의 혈관용 패치의 단가와 대비하여 훨씬 절감이 가능함과 동시에 세포배양능이 우수하며 생체적합성을 갖는 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법이 제공된다.

대표도 - 도8



(52) CPC특허분류

**A61F 2/06** (2013.01)

(72) 발명자

**이광길**

경기도 수원시 권선구 동수원로 145번길 23, 410동  
401호(권선2동, 수원아이파크)

**김기영**

전라북도 완주군 이서면 갈산1로 71 이노힐스 아파  
트 808동 701호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 PJ01121403

부처명 농촌진흥청

연구관리전문기관 농촌진흥청

연구사업명 공동연구사업/차세대바이오그린21사업

연구과제명 3D 프린팅 실크 매트릭스 제조 및 생체재료 개발, 누에의 바이오 프린팅 기구를 활용한 3D  
실크 매트릭스 제조 기술 개발

기 여 율 1/1

주관기관 국립농업과학원

연구기간 2015.01.15 ~ 2017.12.31

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여,  
상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 평면건의 조각인 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

#### 청구항 2

누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여,  
상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 상기 제 1두께 보다 얇은 제 2두께를 가지는 두 개 이상으로 두께 분할된 상기 제 2두께의 평면건을 사용하는 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

#### 청구항 3

누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여,  
상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 상기 평면건 조각에서  
상기 제 1두께 보다 얇은 제 2두께의 두께분할이 된 제 2두께의 평면건의 조각인 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서,  
상기 제 1두께의 평면건의 조각은 멸균 처리된 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

#### 청구항 5

청구항 2에 있어서,  
상기 제 2두께의 평면건은 멸균 처리된 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

#### 청구항 6

청구항 3에 있어서,  
상기 제 2두께의 평면건의 조각은 멸균 처리된 것을 특징으로 하는,

평면건을 이용한 혈관용 패치.

**청구항 7**

청구항 1에 있어서,  
상기 제 1두께의 평면건의 조각은 패킹 된 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

**청구항 8**

청구항 2에 있어서,  
상기 제 2두께의 평면건은 패킹 된 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

**청구항 9**

청구항 3에 있어서,  
상기 제 2두께의 평면건의 조각은 패킹 된 것을 특징으로 하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치.

**청구항 10**

누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여,  
상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상  
기 평면건의 조각을 제조하는 제 1단계;를 포함하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**청구항 11**

누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여,  
상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건을 두 개 이상으로 두께 분할하여, 상기 제 1두께 보다 얇은 제 2두께  
를 갖는 평면건을 제조하는 제 1단계;를 포함하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**청구항 12**

누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여,  
상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상  
기 평면건의 조각을 제조하는 제 1단계 및,  
상기 제 1단계에서 제조된 상기 제 1두께의 평면건 조각을 두 개 이상으로 두께 분할하여, 상기 제 1두께 보다  
얇은 제 2두께를 갖는 평면건 조각들을 제조하는 제 2단계;를 포함하는,

평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**청구항 13**

상기 청구항 10에 있어서,  
상기 제 1단계에서 제조된 상기 제 1두께의 평면건 조각들을 패키징하는 제 2단계;를 포함하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**청구항 14**

상기 청구항 11에 있어서,  
상기 제 1단계에서 제조된 상기 제 2두께의 평면건을 패키징하는 제 2단계;를 포함하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**청구항 15**

상기 청구항 12에 있어서,  
상기 제 2단계에서 제조된 상기 제 2두께의 평면건 조각들을 패키징하는 제 3단계;를 포함하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**청구항 16**

상기 청구항 10 내지 15 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 각 단계 전이나 후에 멸균의 처리를 적어도 한 회 이상 실시하는 단계를 추가로 포함하는,  
평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 기존 혈관용 패치와 대비하여 생체에 적합하고 혈관내경 유지에 효과적이며, 혈관 결손 부위로 혈관 내피세포의 성장을 촉진하는 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 구강악안면외과 영역에서 수술 중 혈관손상이 발생하는 경우는 경부청소술 또는 구강암 제거 또는 재건, 악안면 외상, 병소가 주요 혈관과 인접하여 있는 경우 수술적으로 제거 시 발생할 수 있다. 혈관 손상 시 가능한 처치로 손상된 혈관을 결찰하거나 손상부위를 직접 봉합(direct closure)하는 방법이 사용되고 있다. 하지만, 경부청소술 시 흔히 만나게 되는 경동맥과 같은 큰 혈관의 경우 결찰에 의한 처치 시 뇌경색 등 다양한 합병증이 높은 빈도로 발생함이 보고되고 있다. 또한혈관벽의 결손이 심한 손상을 무리하게 직접 봉합하여 처치하는 경우에는 혈관의 직경이 좁아지게 되어 혈관 폐색에 의한 뇌경색이나 혈관의 기능저하에 의한 신경학적 합병증 등을 야기할 수 있다. 그러므로 손상된 혈관을 보다 기능적으로 유지하며 손상부를 재생시키기 위한 간편한 처치 방법 및 재료의 개발이 임상적으로 필요하다.

[0003] 혈관용 패치는 직접 봉합에 의한 혈관 직경 감소에 의한 혈관폐색 등의 합병증을 줄이기 위하여 심혈관계의

혈관 손상 시 사용되고 있다. 직접 봉합에 의한 혈관손상의 처치와 혈관 패치를 사용한 혈관 손상의 처치에 대해 비교한 연구 결과도 많이 보고되고 있으며, 혈관 패치에 의한 처치가 보다 좋은 결과를 보인다는 보고가 우세하다.

[0004] 그러나 합성고분자(PET, ePTFE), 고어텍스로 제작된 기존의 혈관 패치는 혈전생성으로 인한 혈관 막힘 현상과 생체 비적합성으로 인한 석회화 현상 때문에 장기간 혈관 기능을 수행할 수 없다. 또, 비분해성 재료로, 생체적합성이 높지 않아 염증이나, 조직 괴사가 일어날 수 있는 문제점이 있고 그 비용이 고가이며, 심혈관에 맞추어 제작되어 구강약안면 영역의 비교적 얇은 혈관에는 적용이 제한적이다.

[0005] 이에, 천연물 소재로서 생체적합성을 갖으며 혈관 막힘없이 혈관 형태를 유지할 수 있도록 하는 혈관패치에 대한 연구가 지속적으로 이루어 지고 있다.

[0006] 관련 선행 기술로는 한국 생물공학회, 2003 학술발표 (중간엽 줄기세포와 생분해성 매트릭스를 이용한 혈관패치 개발)과 대한민국 공개 특허 제10- 2013-0051602호 (진피 대체용 3차원 실크 나노 섬유막 및 그 제조방법)등이 있다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 생체 친화적인 재료로, 기존 혈관용 패치와 대비하여 생체 조직에의 이물반응이 적고 염증 반응 없이 내피세포를 성장시켜 새로운 혈관벽을 재생시키며, 혈관 내경이 좁아지는 현상을 감소시켜 혈관의 유속 유지 및 혈관 내경의 유지에 효과적인 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법을 제공하는데 있다.

[0008] 또한, 제조 과정이 용이하므로 통상의 혈관 패치와 대비하여 단가 절감이 가능한 평면건을 이용한 혈관용 패치 및 이의 제조방법을 제공하는데 있다.

[0009] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

#### 과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치는, 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 적절한 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 평면건의 조각인 것이 특징이다.

[0011] 또 다른 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치는, 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 상기 제 1두께 보다 얇은 제 2두께를 가지는 두 개 이상으로 두께 분할된 상기 제 2두께의 평면건의 일부를 사용하는 것이 특징이다.

[0012] 또 다른 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치는, 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 적절한 형태로 평면 분할된 상기 제 1두께의 상기 평면건 조각에서 상기 제 1두께 보다 얇은 제 2두께의 두께분할이 된 제 2두께의 평면건의 조각인 것이 특징이다.

#### 발명의 효과

[0013] 본 발명에 의해, 기존 혈관용 패치와 대비하여 혈관 결손부의 봉합 후 별도의 제거과정이 필요하지 않고, 세포 배양능이 우수하고 혈관의 유속 유지 및 혈관 내경의 유지에 효과적인 혈관용 패치를 제공한다.

[0014] 더불어 제조과정이 용이함으로써 통상의 혈관패치와 대비하여 생산단가의 절감이 가능한 혈관용 패치의 제조방법이 제공된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0015] 도 1은 본 발명의 혈관용 패치에 사용된 평면건이 누에로부터 생성되고 있는 상태를 나타낸 도면이다.  
 도 2는 본 발명의 혈관용 패치에 사용된 평면건의 두께별 모폴로지 육안관찰결과 나타낸 도면이다.  
 (A) 0.01 mm (B) 0.7 mm  
 도 3은 본 발명의 실시예 1에 따른 혈관용 패치의 제조과정을 나타낸 도면이다.  
 도 4는 본 발명의 실시예 2에 따른 혈관용 패치의 제조과정을 나타낸 도면이다.  
 도 5는 본 발명의 실시예 3에 따른 혈관용 패치의 제조과정을 나타낸 도면이다.  
 도 6은 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치와 대조군으로 사용된 고어텍스 혈관패치의 표면 모폴로지를 주사확대현미경을 통해 나타낸 도면이다.  
 도 7은 본 발명에 의한 혈관용 패치 및 대조군인 고어텍스 혈관패치로 혈관 결손부를 봉합하는 장면과 직접 봉합으로 혈관 결손부를 봉합하는 장면을 촬영한 사진이다.  
 도 8은 혈관 결손부 봉합 후 1주 경과 후, 3주 경과 후의 최대 수축 속도 값을 비교한 그래프이다.  
 도 9는 본 발명에 의한 혈관용 패치와 대조군인 고어텍스 혈관패치, 또 다른 대조군인 직접 봉합에 의한 혈관 결손부를 수복하고 2주 후에 조직의 단면을 촬영한 사진이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0016] 본 명세서에 기재된 용어, 기술 등은 특별한 한정 없이, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 의미로 사용된다. 이하, 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0017] 종래의 인공 혈관패치는 폴리에스테르와 고어텍스(PTFE 재료)로 주로 사용되고 있는데, 인공패치를 사용할 경우 감염 가능성, 문합 후 혈관확장 가능성, 혈전 생성으로 인한 혈관 막힘현상, 봉합사 구멍 출혈 가능성이 있고 조작시 재료의 특성을 고려하여 시술하여야 한다. 최근 미국 W.L. Gore (Flagstaff, AZ, USA)사에서 고어텍스 패치가 개발되었으나, 아직 혈관의 확장이나 신생 내막 과증식과 관련한 장기간의 결과는 보고되지는 않았으며, 장기간 착용 시 이로 인한 생체에 대한 독성이 문제가 되거나 생체 내에 이물질로서 잔존하는 등의 문제점을 갖고 있다.
- [0018] 이에 본 발명자들은 생체 친화적인 재료로, 생체에 적용할 때 염증 반응을 거의 일으키지 않으면서, 세포 부착 능력과 증식 효과가 뛰어난 특성이 있는 평면건을 이용한 혈관용 패치를 제조하게 된 것이며, 이를 다양한 예시를 통해 구체적으로 설명하면 다음과 같다.
- [0019] 먼저, 도 3에 도시된 본 발명의 실시예 1에 따른 평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.
- [0020] 1. 제1단계; 제 1두께의 평면건 조각들 제조
- [0021] 본 단계에서는 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 적절한 형태로 평면분할하여 상기 제 1두께의 평면건 조각들을 제조하는 것이 특징이다.
- [0022] 설명하면, 누에는 자기 방어를 위하여 익은 누에가 되면 고치를 치면서 번데기로 변할 준비를 시작한다. 누에는 번데기로 변할 때에 실을 토하여 제 몸을 둘러싸서 만든 둥글고 길쭉한 모양의 집(고치)을 짓는다. 그 모양은 타원형으로 누에의 종류에 따라 다양한 색을 띠고 양쪽 머리가 조금 뾰족하며, 그 층이 두껍다. 그러나 누에가 고치를 짓는 과정에서 누에가 놓여진 평면(평판)을 움직여서 누에가 정상적인 고치를 짓지 못하도록 방해하는 경우에는 누에는 고치를 짓지 못하게 된다. 누에가 놓여진 평면(평판)을 움직이는 과정을 통해 누에의 토사를 인위적으로 평면(평판)에 유도하여 고치실을 평면(sheet)형태로 토사시키는 경우에 평면건(Silk Matrix)이 생산된다.
- [0023] 이에, 본 발명의 발명자는 상기와 같은 특징을 이용하여 도 1의 일실시예에 도시된 바와 같이 평면(평판)위에

누에를 올려놓은 후 누에가 평판 밖으로 떨어지지 않을 정도의 기울기(15° ~ 30°)를 주면서 평판을 움직여 누에가 평면(평판)위에서 강제로 움직이게 하면서 토사하도록 유도시켜 본 발명이 목적 하는 제 1두께의 단면을 갖는 평면건(Silk Matrix, 도 2)을 제조한 후, 도 3에 도시된 바와 같이 적용용도 목적에 맞게 두 개 이상의 적절한 형태로 평면 분할하여 제 1두께의 평면건의 조각들(20)을 제조한다. 이때, 상기 채취된 제 1두께의 단면을 갖는 평면건을 칼이나 가위 등의 절단도구를 통해서 평면 분할하여 적절한 형태의 제 1두께의 평면건의 조각들(20)로 제조하게 된다.

[0024] 이때, 상기 제 1두께의 평면건 조각들(20)은 도 2A에 도시된 바와 같이, 제 1두께의 평면건(10)의 상태가 혈관용 패치로 사용가능한 두께로 생성된 것이므로 상기 제 1두께의 평면건(10)을 평면 분할하여 제조한 적절한 형태의 제 1두께의 평면건의 조각들(20)은 그대로 사용이 가능하며, 필요시에는 패킹 또는 멸균 처리 및 약품 처리를 추가적으로 하여 사용할 수도 있다. 예를 들어 혈전 방지 성분인 4-헥실테조르시놀을 처리하여 혈전 생성을 억제 시킬 수 있다.

[0025] 또한, 상기 평면건(Silk Matrix)을 위하여 누에가 놓여지는 평면(평판)을 움직이는 경우에, 그 움직임은 다양한 방법으로 진행할 수 있다. 평면의 움직임은 평판을 회전시키거나, 평판을 상하 및/또는 좌우로 반복하여 기울이거나, 또는 평판에 진동을 추가하는 등의 다양한 형태로 구현될 수 있다. 물론 평판의 회전 움직임이나 상하좌우로의 반복 기울임(up & down)은 복합적으로 진행될 수 있다. 움직임이나 기울임의 횟수나 속도는 바람직한 평면건(Silk Matrix)의 형상을 위하여 적절한 호적치의 값으로 선택될 수 있다.

[0026] 누에가 놓이는 평면(평판)의 형상에는 제한이 없다. 원형이 될 수도 있고 사각형의 형상이 될 수도 있다. 누에가 평판의 움직임에 반응하여 정상적인 고치를 짓지 못하는 형상이면 유효하다.

[0027] 다른 변형예로 도 4에 도시된 본 발명의 실시예 2에 따른 평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0028] 1. 제1단계; 제 2두께의 평면건 제조

[0029] 본 단계에서는 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 상기 제 1두께보다 얇은 제 2두께를 가지도록 두 개이상으로 두께분할하여 제 2두께의 평면건을 제조하고 그 일부를 사용하는 것이 특징이다.

[0030] 설명하면, 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(10)은 상기 도 3의 설명에서 언급된 방식대로 누에가 평면(평판)위에서 강제로 움직이게 하면서 토사하도록 유도시켜 제조된다. 이때, 상기 제 1두께의 평면건(10)은 도 2B에 도시된 바와 같이 누에들이 토사하는 과정에서 나오는 토사한 실들이 높이방향으로 쌓여져서 다양한 두께(여러 겹층)로 구성되기도 한다.

[0031] 즉, 상기 제 1두께의 평면건(10)의 두께는 평면건의 제조에 사용된 누에수와 누에를 방사하여 토사하는 시간에 따라서 다양한 두께가 생성될 수 있는 것이다.

[0032] 이에 상기 제 1두께의 평면건(10)의 두께가 두꺼울 경우에는 도 4에 도시된 바와 같이, 상기 제 1두께의 평면건(10)을 혈관용 패치로 사용가능하도록 두께 이상으로 적절한 두께로 두께 분할하여, 제 2두께를 갖는 평면건(30)으로 제조하여 사용한다. 이때, 상기 제 2두께는 두께 분할로 제 1두께보다 얇게 되는 것이 특징이다.

[0033] 이렇게 제조한 제 2두께의 평면건(30)들은 그 상태 그대로 혈관용 패치로서 사용하거나 용도에 맞춰 그 크기를 조절하여 제 2두께의 평면건(30)의 일부를 사용하기도 하며, 필요시에는 패킹 또는 멸균 처리 및 약품 처리를 추가적으로 하여 사용할 수도 있다. 예를 들어 혈전 방지 성분인 4-헥실테조르시놀을 처리하여 혈전 생성을 억제 시킬 수 있다.

[0034] 마지막 다른 변형예로 도 5에 도시된 본 발명의 실시예 3에 따른 평면건을 이용한 혈관용 패치의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0035] 1. 제 1단계; 제 1두께의 평면건 조각들 제조

[0036] 본 단계에서는 누에에 의하여 생산된 제 1두께의 평면건(Silk Matrix)을 이용하여, 상기 제 1두께의 단면을 갖는 상기 평면건이 두 개 이상의 적절한 형태로 평면분할하여 상기 제 1두께의 평면건 조각들(20)을 제조한다.



- [0037] 이때, 상기 도 3의 설명에서 언급된 제 1단계의 제조방법과 동일하게 제 1두께의 평면건 조각들(20)을 제조한다.
- [0038] 이렇게 제조된 상기 제 1두께의 평면건 조각(20)들은 혈관용 패치로 사용가능한 두께로 생성될 경우에는 상기와 같이 그대로 사용하여도 되나 그 두께가 두꺼워 그대로 사용이 어려울 경우에는 하기와 같이 제 2단계를 거쳐 혈관용 패치로 사용가능한 두께를 갖도록 별도의 제조과정을 거쳐야 한다. 이에, 하기 제 2단계에 대해 설명하면 다음과 같다.
- [0039] 2. 제2단계; 제 2두께의 평면건 조각들(혈관용 패치) 제조
- [0040] 본 단계에서는 혈관용 패치의 용도로 사용가능한 제 2두께의 평면건 조각(40)들을 제조하는 것이 특징이다.
- [0041] 설명하면, 상기 제 1단계에서 제조된 상기 제 1두께의 평면건 조각(20)은 도 2B에 도시된 바와 같이 누에들이 토사하는 과정에서 나오는 토사한 실들이 높이방향으로 쌓여져서 다양한 두께(여러 겹층)로 구성되기도 한다.
- [0042] 이때, 상기 제 1두께의 평면건 조각(20)의 두께는 평면건의 제조에 사용된 누에수와 누에를 방사하여 토사하는 시간에 따라서 다양한 두께가 생성될 수 있다.
- [0043] 이에 상기 제 1두께의 평면건 조각(20)이 혈관용 패치로 사용가능한 두께로 생성될 경우에는 그대로 사용하나, 그 두께가 두꺼울 경우에는 도 5에 도시된 바와 같이, 상기 제 1단계에서 제조된 상기 제 1두께의 평면건 조각을 혈관용 패치로 사용가능하도록 두께 이상으로 적절한 두께로 두께 분할하여, 제 2두께를 갖는 평면건 조각(40)들로 제조하여 사용한다. 이때, 상기 제 2두께는 두께 분할로 제 1두께보다 얇게 되는 것이 특징이다.
- [0044] 이렇게 제조한 제 2두께의 평면건 조각(40)들은 그 상태 그대로 혈관용 패치로서 어떠한 용도로도 모두 사용이 가능하며, 필요시에는 패킹 또는 멸균 처리 및 약품 처리를 추가적으로 하여 사용할 수도 있다. 예를 들어 혈전 방지 성분인 4-헥실레조르시놀을 처리하여 혈전 생성을 억제 시킬 수 있다.
- [0045] 이하에서는 실시예 및 실험예를 들어 본 발명에 관하여 더욱 상세하게 설명할 것이나, 이들 실시예 및 실험예는 단지 설명의 목적을 위한 것으로 본 발명의 보호 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0046] <실시예 1> 본 발명의 혈관용 패치1 제조
- [0047] 도 1에 도시된 바와 같이, 평판위에 속잡 누에 15 마리를 놓고 서서히 평판을 지면을 기준으로 20°의 각도까지 서서히 기울인 후 1시간 뒤에 다시 서서히 반대방향으로 기울여 주는 방식으로 하여 누에가 움직이면서 토사하도록 하여 도 2A에 도시된 형태의 평면건(10)을 제조하였다.
- [0048] 이때, 하루 동안 상기와 같은 기울임을 준 후 2일동안은 평형을 유지한 후, 다시 상기와 같은 기울임을 주어 약 3 일 동안 누에가 평면건을 생성하도록 하였다. 이때 평면건의 두께는 0.01 mm 정도였다.
- [0049] 그 다음 도 3에 언급되어 있듯이, 상기 평면건(10)을 직사각형의 모양으로 평면분할되도록 가위로 절단하여 평면건 조각(20)들을 제조한 후 이를 멸균하여 본 발명의 혈관용 패치1을 제조하였다.
- [0050] <실시예 2> 본 발명의 혈관용 패치2 제조
- [0051] 도 1에 도시된 바와 같이, 평판위에 속잡 누에 30 마리를 놓고 평판을 지면을 기준으로 20°의 각도까지 서서히 기울인 후 1시간 뒤에 다시 서서히 반대방향으로 기울여 주는 방식으로 하여 누에가 움직이면서 토사하도록 하여 도 2B에 도시된 형태의 평면건(10)을 제조하였다.
- [0052] 이때, 하루 동안 상기와 같은 기울임을 준 후 2일동안은 평형을 유지한 후, 다시 상기와 같은 기울임을 주어 약 3 일 동안 누에가 평면건을 생성하도록 하였다. 이때 평면건의 두께는 0.7 mm 정도였다.
- [0053] 이렇게 제조된 상기 0.7 mm 두께를 갖는 평면건(10)은 도 4에 언급되어 있듯이, 두께 분할되도록 벗겨내어 그 두께가 0.2 mm로 이루어진 평면건(30)으로 제조한 후, 이를 멸균하여 본 발명의 혈관용 패치2를 제조하였다.
- [0054] <실시예 3> 본 발명의 혈관용 패치3 제조

- [0055] 도 1에 도시된 바와 같이, 평판위에 속잡 누에 30 마리를 놓고 평판을 지면을 기준으로 20°의 각도까지 서서히 기울인 후 1시간 뒤에 다시 서서히 반대방향으로 기울여 주는 방식으로 하여 누에가 움직이면서 토사하도록 하여 도 2B에 도시된 형태의 평면건(10)을 제조하였다.
- [0056] 이때, 하루 동안 상기와 같은 기울임을 준 후 2일동안은 평형을 유지한 후, 다시 상기와 같은 기울임을 주어 약 3 일 동안 누에가 평면건을 생성하도록 하였다. 이때 평면건의 두께는 0.7 mm 정도였다.
- [0057] 그 다음 상기 평면건을 직사각형의 모양으로 평면분할되도록 절단하여 평면건 조각(20)들을 제조하였다.
- [0058] 이렇게 제조된 상기 0.7 mm 두께를 갖는 평면건 조각(20)들은 도 5에 언급되어 있듯이, 두께 분할되도록 벗겨내어 그 두께가 0.2 mm로 이루어진 평면건 조각(40)들을 제조한 후, 이 평면건 조각(40)들 10 g을 혈전 방지제인 4-헥실레조르시놀 3% 용액에 넣어 24시간 동안 침습시켰다. 그 다음 4-헥실레조르시놀이 침투된 평면건 조각(40)들을 45°C 건조오븐에 넣어 알코올을 모두 증발시켰다. 알코올 증발 후 증량은 10.3 g 이었다. 그 다음 멸균법(EO Gas) 소독을 시행하여 본 발명의 혈관용 패치3을 제조하였다.
- [0059] <실시예 4> 본 발명의 혈관용 패치4 제조
- [0060] 상기 실시예 3과 같은 방법으로 제조하되, 두께가 0.3mm로 이루어진 평면건 조각(40)으로 이루어진 본 발명의 혈관용 패치4를 제조하였다.
- [0061] <실시예 5> 본 발명의 혈관용 패치5 제조
- [0062] 상기 실시예 3과 같은 방법으로 제조하되, 두께가 0.5mm로 이루어진 평면건 조각(40)으로 이루어진 본 발명의 혈관용 패치5를 제조하였다.
- [0063] <실험예 1> 본 발명의 혈관용 패치에 사용된 평면건의 모폴로지 확인
- [0064] 1. 실험방법
- [0065] 도 2에 도시된 평면건의 모폴로지를 관찰하기 위해 주사전자현미경(SEM)으로 확대 촬영하였으며, 대조군으로 시판되고 있는 고어텍스 혈관패치의 표면을 촬영하였다.
- [0066] 2. 실험결과
- [0067] 도 6에 나타나 있듯이, 본 발명과 대조군의 혈관용 패치의 모폴로지를 주사전자현미경(SEM)으로 촬영하였을 때, 공극의 형태나 막의 표면에 형태적인 차이를 확인할 수 있었다. 고어텍스 소재의 혈관패치는 평면으로 이루어진 막의 표면에 일정한 간격과 크기를 가진 공극이 관찰되었다.
- [0068] 반면에, 본 발명의 혈관용 패치의 표면은 굽기가 다양한 섬유가닥들이 반복적으로 불규칙하게 적층되어 있었고, 적층되어 있는 섬유가닥 사이로 많은 공극을 관찰할 수 있었다. 따라서 본 발명의 혈관용 패치는 다공성을 지닌 구조로서 혈관의 유속 유지 및 혈관 내경의 유지에 효과적인 것으로 보여진다.
- [0069] <실험예 2> 본 발명의 혈관용 패치의 기계적 물성 측정
- [0070] 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치의 기계적 물성을 측정하기 위하여, 만능시험기(universal testing machine, DAEYEONG, Korea)를 이용하여 인장시험을 하였다.
- [0071] 분석을 위한 시편은 2.5×0.07(가로×세로) mm로 제작하였으며, 표점 거리 10 mm, 10 mm/분의 속도로 제작된 막을 당겨 측정하였다.
- [0072] 그 결과 하기 표 1과 같이 나타났다.

표 1

종류	인장 강도(MPa)	연신율(%)
실시예 3 혈관용 패치	21.51±1.7	12.04±1.2
실시예 4 혈관용 패치	24.18±1.9	15.35±1.4
실시예 5 혈관용 패치	32.23±2.6	17.52±1.7

상기 표 1을 통해 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 혈관용 패치는 두께에 따른 인장강도와 연신율의 차이가 있는 바, 인장강도와 연신율은 두께가 증가할수록 우수하게 나타남을 확인하였다.

<실험예 3> 초음파 분석

1. 실험방법

(1) 혈관 결손부 봉합

상기 실시예 3에서 제조된 혈관용 패치를 이용해 혈관 결손부를 봉합하였다. 실험동물로는 일곱 마리의 백서(白鼠)를 사용하였다. 먼저, 백서의 우측 경동맥 부위의 털을 모두 제거한 후 피부를 소독하였다. 노출된 우측 경동맥 부위에 마이크로시저(microscissor)를 이용하여 0.5 × 1 mm 크기의 혈관 결손부를 형성하였다. 형성된 결손부를 상기 제조된 혈관용 패치를 이용해 재건하고, 혈관용 패치는 10-0 모노필라멘트 나일론(10-0 monofilament nylon, Ailee, Korea)을 이용하여 고정하였다.

대조군 1로 시판되고 있는 고어텍스 혈관패치를 사용하였으며, 상기 방법으로 혈관 결손부를 봉합하였다.

대조군 2로 10-0 모노필라멘트 나일론(10-0 monofilament nylon, Ailee, Korea)을 이용하여 직접 봉합을 통한 혈관 결손부를 봉합하였다.

도 7은 각각의 방법으로 혈관 결손부를 봉합하는 장면을 촬영한 사진이다.

(2) 초음파 분석방법

봉합된 혈관 결손부의 혈행여부 및 협착여부를 확인하기 위한 초음파를 분석을 실시하였다. 초음파 인자로 최대 수축 속도(Peak Systolic Velocity, PSV)를 측정하여 혈관의 기능적 재생이 이루어졌는지 확인하였다.

2. 실험결과

도 8은 혈관 결손부 봉합 후 1주 경과 후, 3주 경과 후의 최대 수축 속도 값을 비교한 그래프이다. 도 8의 1주 경과후 그래프를 참조하면, 혈관 결손부 봉합 후 1주가 경과된 상태에서 측정된 최대 수축 속도 값은 본 발명의 혈관용 패치에서 37.26 ± 7.26 cm/s였고, 대조군 1인 고어텍스 혈관패치를 사용한 군에서는 32.74 ± 10.50 cm/s 였으며, 직접 봉합한 경우는 75.23 ± 27.05 cm/s 였다. 분산분석(Analysis of variance, ANOVA)으로 검증한 결과 세 군 사이의 차이는 통계적으로 유의하였다 (p=0.007).

도 8의 3주 경과 후의 최대 수축 속도 값을 비교한 그래프를 참조하면, 혈관 결손부 봉합 후 3주가 경과된 상태에서 측정된 최대 수축 속도 값은 본 발명의 혈관용 패치에서 35.67 ± 2.62 cm/s였고, 고어텍스 혈관패치를 사용한 대조군 1에서는 35.36 ± 7.27 cm/s 였으며, 직접 봉합한 대조군 2에서는 48.36 ± 6.15 cm/s 였다. 분산 분석(Analysis of variance, ANOVA)으로 검증한 결과 세 군 사이의 차이는 통계적으로 유의하였다 (p=0.007).

혈관용 패치를 이식한 후, 혈관의 최대수축 속도의 변화율을 산출한 결과 본 발명의 혈관용 패치는, 백서의 외경동맥에 이식 후, 혈관의 최대 수축 속도(cm/s) 변화율이 20% 이하이며, 구체적으로 상기 변화율은 1% 내지 20% 범위일 수 있다. 따라서 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치는, 혈관의 최대수축 속도의 변화율이 안정적으로 유지됨을 확인하였다.

<실험예 4> 조직학적 분석

[0089]

1. 실험방법

[0090]

봉합된 혈관 결손부의 혈관벽의 두께 및 혈관의 직경을 확인하고, 혈관 패치에 의한 이물반응 여부 등을 확인하기 위해 조직학적 분석을 실시하였다. 혈관의 직경을 유지하기 위해 혈관 양쪽을 결찰하여, 혈관 내에 혈액을 유지시킨 상태로 양측 혈관을 잘라 표본을 얻었다. 얻어진 표본은 알코올로 고정 시켰다. 표본의 염색은 헤마톡실린 및 에오진을 사용하였다. 고정되어 염색된 혈관 표본은 크로스섹션(cross section)하여 관찰하였다. 도 9는 본 발명에 의한 혈관용 패치(실시에 3)와 대조군 1로 고어텍스 패치 및 대조군 2인 직접봉합을 이용하여 봉합된 혈관의 2주 경과 후 조직의 단면을 촬영한 사진이다.

[0091]

2. 실험결과

[0092]

상기 실험결과 도 9에 나타나 있듯이, 조직학적 소견 상 본 발명의 평면건을 이용한 혈관용 패치 주변에 별 다른 이물 반응은 관찰되지 않았다. 또한 재건된 혈관벽은 주변 조직과 특별히 구별되지 않았고 혈관의 내경도 잘 유지되고 있었다. 고어텍스 혈관패치를 사용한 대조군도 전반적으로 혈관 내경이 잘 유지되고 있었으나 일부 시편에서 혈관 내벽의 과성장을 보여주었다. 이에 비하여 직접 봉합한 군은 혈관 내경이 많이 좁아져 있는 양상을 보여주었다.

[0093]

따라서, 본 발명에 의한 혈관용 패치는 종래의 고어텍스 혈관패치 및 직접 봉합을 통한 방법에 비하여, 혈관벽의 과성장 및 혈관 내경이 좁아지는 현상을 현저하게 감소시켜, 혈관의 유속 유지 및 혈관 내경의 유지에 효과적으로 작용할 수있음을 확인하였다.

[0094]

상기의 본 발명은 바람직한 실시예 및 실험예를 중심으로 살펴보았으며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 본질적 기술 범위 내에서 상기 본 발명의 상세한 설명과 다른 형태의 실시예 및 실험예들을 구현할 수 있을 것이다. 여기서 본 발명의 본질적 기술범위는 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

**부호의 설명**

[0095]

10: 평면건

20: 제 1두께의 평면건 조각들

30: 제 2두께의 평면건

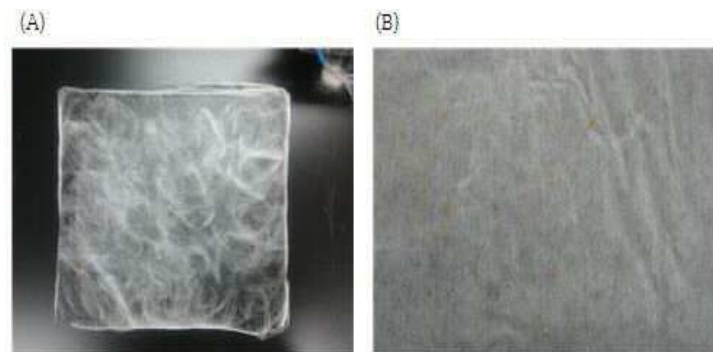
40: 제 2두께의 평면건 조각들

도면

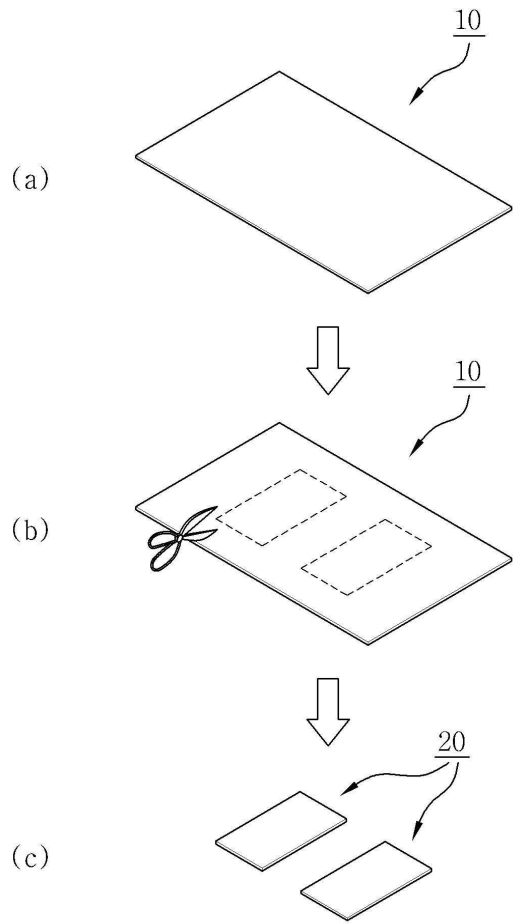
도면1



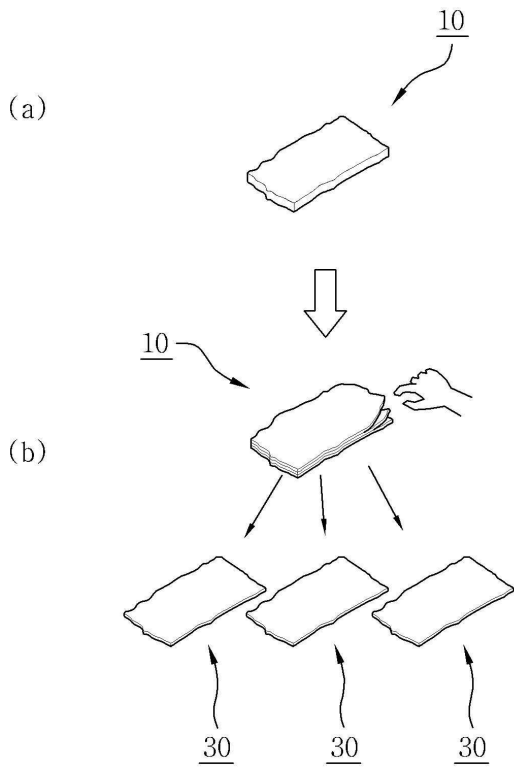
도면2



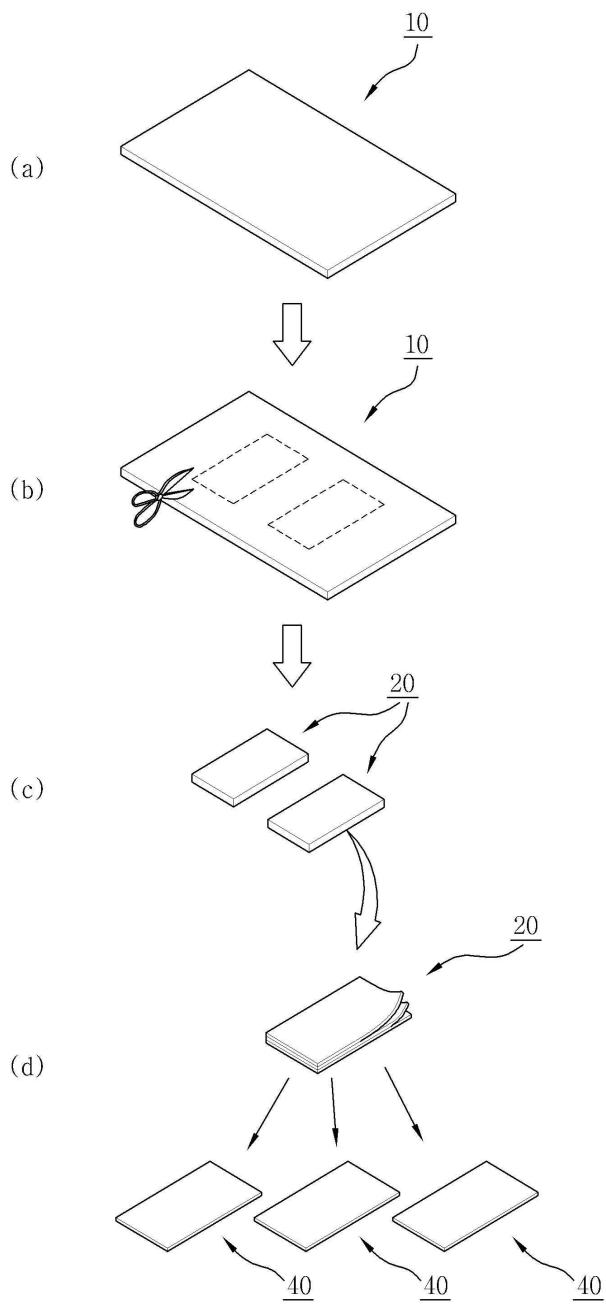
도면3



도면4

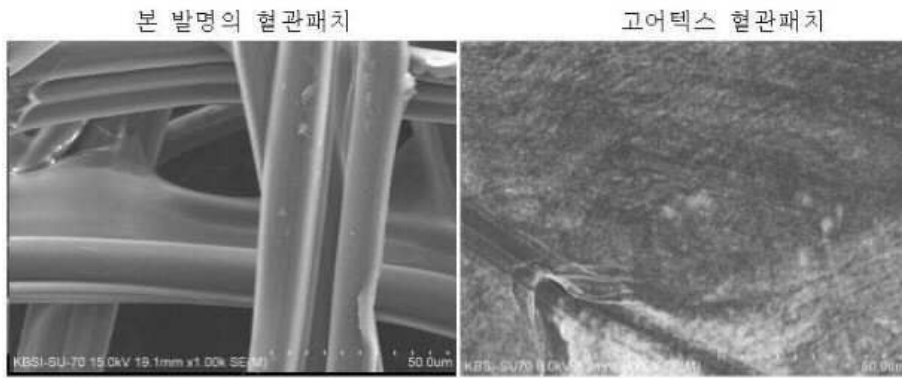


도면5

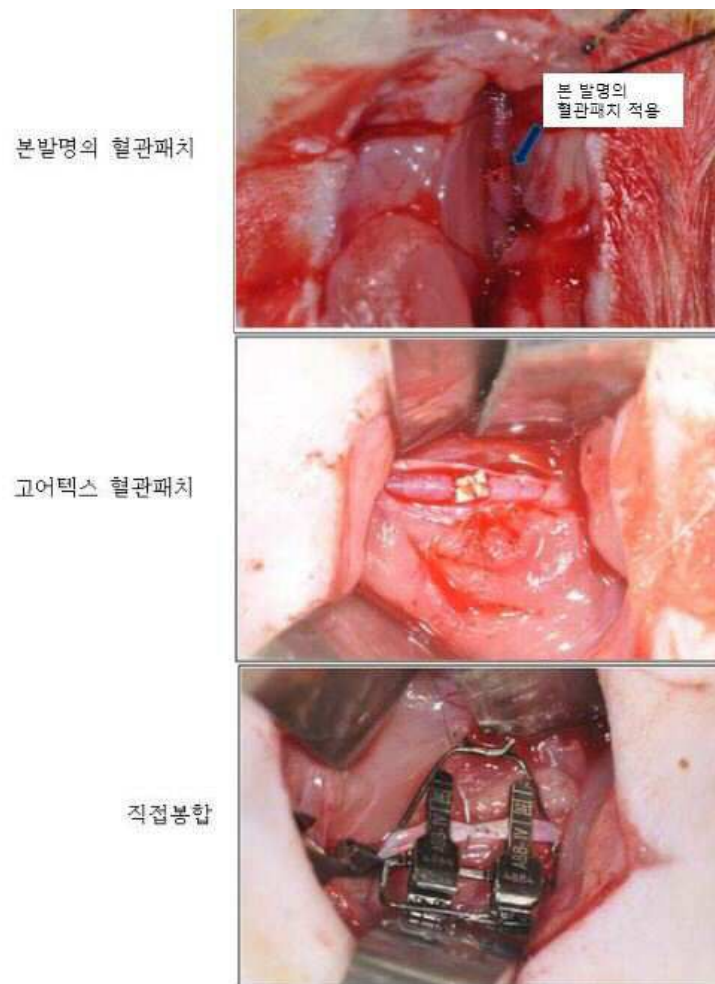




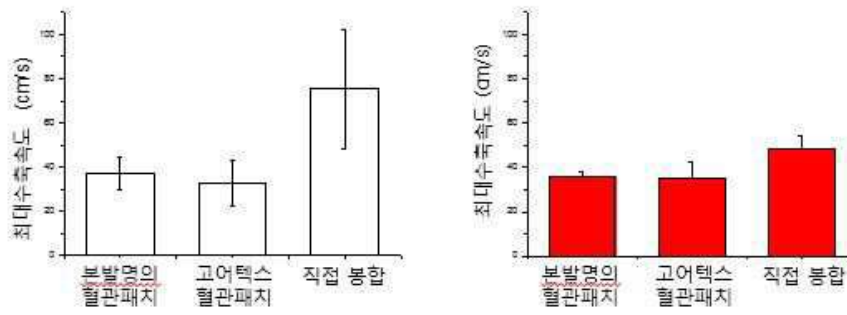
도면6



도면7



도면8



도면9

