



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월26일

(11) 등록번호 10-2355542

(24) 등록일자 2022년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 31/14 (2006.01) A61B 17/00 (2022.01)

A61B 17/11 (2006.01) A61L 31/04 (2006.01)

C08L 33/06 (2006.01) C08L 67/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 31/14 (2013.01)

A61B 17/11 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0122169

(22) 출원일자 2019년10월02일

심사청구일자 2019년10월02일

(65) 공개번호 10-2020-0038198

(43) 공개일자 2020년04월10일

(30) 우선권주장

1020180117631 2018년10월02일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

KR101748551 B1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 17 항

(73) 특허권자

주식회사 티엠디랩

서울특별시 성동구 광나루로8길 31, 6층(성수동2가, 성수에스케이브이원센터2)

(72) 발명자

성학준

서울특별시 강남구 선릉로126길 22, 101동 502(삼성동, 롯데캐슬프레미어아파트)

신영민

서울특별시 서대문구 명지길 13, 301호 (홍은동, 동림주택)

이정복

서울특별시 은평구 불광로 122-10, 3301동 401호 (불광동, 북한산현대힐스테이트3차아파트)

(74) 대리인

공병욱

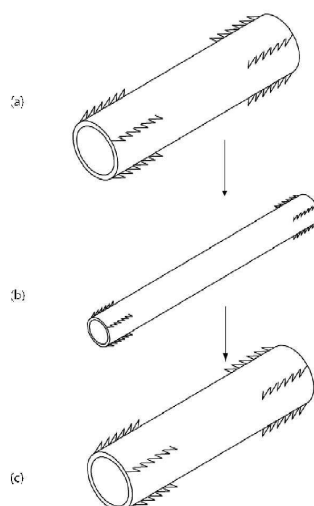
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재**

## (57) 요약

본 발명은 형상기억 고분자를 포함하는 인공혈관 및 형상기억 고분자로 형성되는 혈관 문합용 부재에 관한 것이다. 본 발명의 일실시예에 따른 인공혈관은 광가교가 가능한 기능기가 포함된 형상기억 고분자를 포함함으로써, 생체 이식에 적합한 융점을 갖는 인공혈관을 제공할 수 있다. 또한, 혈관 문합용 부재는 광가교가 가능한 기능기가 포함된 형상기억 고분자를 포함함으로써, 생체 이식에 적합한 융점을 갖는 혈관 문합용 부재를 제공할 수 있다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61L 31/04** (2013.01)  
**C08L 33/068** (2013.01)  
**C08L 67/04** (2013.01)  
*A61B 2017/00871* (2013.01)  
*A61B 2017/1107* (2013.01)  
*A61B 2017/1135* (2013.01)  
*A61L 2300/42* (2013.01)

---

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130096645 A  
KR1019930001716 B1  
KR1020010034775 A  
KR101145404 B1

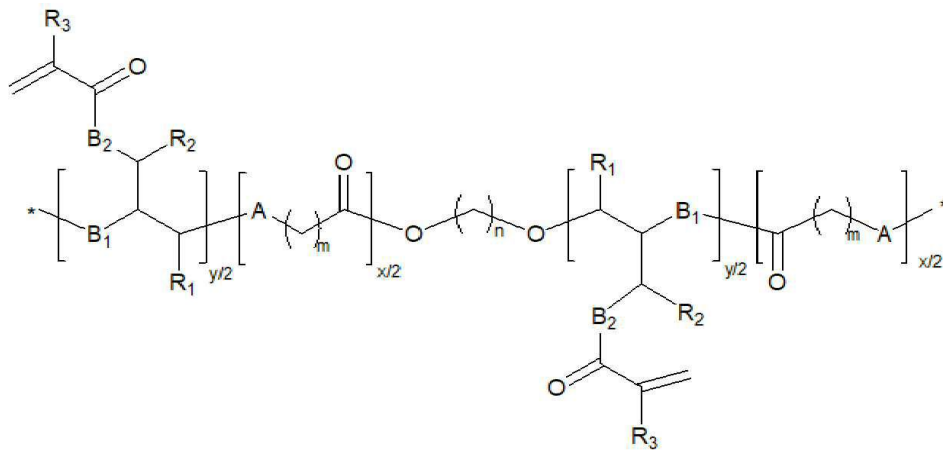
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 나타내는 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

$R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 서로 독립적으로 수소(H) 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고,

$m$  및  $n$ 는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이며,

$A$ ,  $B_1$  및  $B_2$ 는 서로 독립적으로 산소(O) 또는 황(S)이고,

$x$  및  $y$ 는 반복 단위의 몰%를 나타내고,

$x+y$ 는 100이며,  $x$ 는 80 내지 95이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

$R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 서로 독립적으로 수소(H) 또는 메틸기이고,

$m$  및  $n$ 는 서로 독립적으로 3 내지 12의 정수이며,

$A$ ,  $B_1$  및  $B_2$ 는 서로 독립적으로 산소(O) 또는 황(S)이고,

$x$  및  $y$ 는 반복 단위의 몰%를 나타내고,

$x+y=100$ 이며,  $x$ 는 88 내지 94인 혈관 문합용 부재.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

형상기억 고분자는



**청구항 8**

제6항에 있어서,

혈관 문합용 부재의 단면 두께는 50 내지 200  $\mu\text{m}$  인 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

**청구항 9**

제6항에 있어서,

혈관 문합용 부재의 내경은 0.2 내지 5 mm 범위이며,

상기 혈관 문합용 부재의 내경은 제1방향에서 제2방향으로 갈수록 점진적으로 증가하는 형태인 혈관 문합용 부재.

**청구항 10**

제6항에 있어서,

혈관 문합용 부재의 외주면에 혈관에 고정되는 복수의 고정돌기를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

혈관 문합용 부재는 혈관의 손상된 부위를 감싸는 시트형태이며,

28 내지 42℃의 온도에서 혈관의 외경을 감싸도록 형태가 변형되는 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

혈관 문합용 부재의 일 영역에 천공이 형성되며,

천공과 대응되는 영역에 분지관이 일체형으로 연결되는 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

천공과 분지관의 내경이 대응되며,

상기 분지관은 혈관의 손상된 부위와 연통되는 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

**청구항 14**

제12항에 있어서,

분지관은

내주면에 가이드돌기가 형성되며,

상기 가이드 돌기는 분지관의 축을 따라 길이방향으로 확장된 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

#### 청구항 15

제12항에 있어서,

분지관은

폴리에틸렌글리콜, 폴리글라이콜라이드, 폴리-L-락타이드, 폴리-D,L-락타이드, 폴리(락타이드-co-글라이콜라이드) 및 히알루론산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 생체적합성 고분자를 포함하는 것인 혈관 문합용 부재.

#### 청구항 16

제11항에 있어서,

혈관 문합용 부재는

배면에 위치하여 혈관에 고정되는 복수의 돌기를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈관 문합용 부재.

#### 청구항 17

제1항에 있어서,

혈관 문합용 부재는

항혈전 물질을 포함하는 것인 혈관 문합용 부재.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재{A Substrate for blood vessel anastomosis including shape memory polymers}

#### 배경 기술

[0002] 급격하게 도시화가 진행되고, 사람들의 운동 부족, 식습관의 서구화 등이 만연해짐에 따라 인체의 혈관이 좁아 지거나 상당 부분 막히는 이른바, 혈관 폐쇄 질환이 점차 증가하고 있다. 특히, 심장 질환의 대부분은 심장에 영양과 산소를 공급하는 혈관이 막히는 허혈증(ischemia)에 의해 나타날 수 있는데, 대표적으로 심근 경색, 협심증 등이 이에 해당할 수 있다.

[0003] 이러한 폐쇄 혈관, 또는 거의 폐쇄된 혈관을 치료하기 위해서는 종종 수술 치료법이 적용될 수 있다. 예를 들어, 혈관 폐쇄가 진행된 부위를 잘라낸 다음, 잘라진 혈관을 문합하는 기술법이 사용될 수 있다. 또한, 이러한 혈관 폐쇄 질환이 치료뿐만 아니라, 장기이식술(organ transplantation)이나, 절단된 혈관의 문합 수술 시에도 혈관 문합 수술이 수행될 수 있다.

[0004] 상기와 같은 심장의 혈관폐쇄질환의 치료뿐만 아니라 피판이전수술에 의한 재건수술이나 절단된 혈관의 문합 수술 시에 미세수술 전문의사가 직접 봉합사(suture)를 사용하여 현미경이나 고배율 확대경으로 수술 시야를 확보하고 수작업(manual)에 의해 일일이 봉합하는 방법이 사용되고 있기 때문에 이러한 봉합수술은 고도로 숙련된 전문의사에 의해서만 시행될 수 있고, 이러한 전문가를 육성하기 위해서는 많은 시간과 노력을 필요로 한다.

[0005] 또한, 이러한 봉합사에 의한 혈관 문합수술은 각종 암 수술 등 조직 제거 수술 후 재건을 위해서 local flap 이나 자유피판을 이용해야 하며, 특히 자유피판의 경우 혈관과 혈관을 이어주는 미세문합술을 필수적으로 시행해

야 하기에, 이로 인한 수술시간의 증가, 비용의 증가 등이 문제가 된다.

- [0006] 따라서, 이러한 봉합사(suture)를 사용하여 일일이 손으로 혈관을 직접 봉합하는 것을 피하기 위해 다수의 혈관 문합 장치들이 개발되어왔다. 그 중, 혈관이 단부 대 단부 방식의 문합을 용이하게 시행할 수 있도록 하는 장치로 미국특허 제3,774,615호, 미국특허 제4,214,586호 및 미국특허 제4,917,087호 등이 있고, 이미 상품화되어 있는 예로는 미국 Synovis Micro Companies Alliance 사의 미세혈관 문합용 커플러(microvascular anastomotic coupler)가 있다.
- [0007] 미국 등록특허 제3,774,615호는 단절된 혈관을 수술하지 않고 문합하는 장치가 개시되어 있다. 그러나, 이 장치는 문합되는 부위에서 혈관들을 완전히 고정 시키지 않고, 절단된 두 혈관 주변들을 돌아가면서 골고루 접촉시키는 것이 쉽지 않으며, 단절된 부분이 서로 만나는 부위의 면적이 너무 작기 때문에 문합이 제대로 이루어지지 않고 혈액이 누수될 가능성이 있다.
- [0008] 아울러, 미국 등록특허 제4,214,586호는 상기 미국 등록특허 제3,774,615호와 마찬가지로 단절된 혈관 끝 부위들을 잘 고정시키는 장치에 대해서 개시되어 있으나, 이 장치는 혈관의 단절된 부분이 서로 만나는 부위의 면적이 너무 작아서 문합이 제대로 이루어지지 않는 문제점이 있다.
- [0009] 또한, 미국특허 제4,917,087호에서 고정된 관 모양(tubular shape)으로 된 혈관 문합 장치가 개시되어 있으며, 이 장치는 단부 대 단부(end-to-end) 또는 단부 대 측부(end-to-side) 문합에 사용할 수 있지만, 두 혈관의 직경이 같은 경우에만 사용할 수 있으며, 내층과 내층의 문합 후 내층부분과 관련 고정하는 힘이 약하여 문합 전으로 되돌아 오려는 경향이 있기 때문에 효율적이지 못한 문제점이 있다.
- [0010] 즉, 상술한 바와 같은 대부분의 종래 혈관 문합기들의 경우, 시술방법이 혈관을 외번(eversion) 하여 특정부위에 고정한 후 물리적인 방식으로 혈관을 문합하는 방식을 이용하고 있는데, 이러한 혈관의 외번을 통한 물리적 문합 방법은 혈관의 특성상 비교적 혈관벽의 근육조직이 얇은 정맥에는 시술이 가능하지만 상대적으로 혈관벽의 근육조직이 두꺼운 동맥에는 사용이 어려운 문제점이 있으며, 특히 혈관질환이 있는 환자에게는 이러한 물리적 혈관 외번을 통한 시술을 진행할 수 없기 때문에 그 활용분야가 상당히 제한적이다.
- [0011] 한편, 최근에는 인체의 혈관이나 장기 등에 적용하기 위한 생체적합성의 합성 고분자에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.
- [0012] 보다 구체적으로, 인체의 혈관이나 장기 등에 적용하기 위한 합성 고분자로써 poly(lactic acid)(PLA), poly(glycolic acid)(PGA), poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA), poly( $\epsilon$ -caprolactone)(PCL) 등이 있다.
- [0013] 그 중, poly( $\epsilon$ -caprolactone)(PCL)는 생체적합하며, 형상기억고분자(SMPs) 형태로 광가교 및 화학적 변형을 할 수 있는 생체의학 어플리케이션을 위한 미국 FDA 승인을 받은 생분해성 고분자로 알려져있다.
- [0014] 그러나, 이의 용점( $T_m$ )은 45 내지 65℃ 로 생리학의 응용기구 등(37℃)에 적용하기에는 온도가 너무 높다. 이에 따라, poly( $\epsilon$ -caprolactone)(PCL)와 같은 형상기억고분자는 혈관 및 다른 증상의 치료의 임상적 능력을 제한하고 있는 실정이다. 아울러, 치료목적을 위한 다른 형상기억고분자의 사용은 메탈크릴염의 기능화 단계 또는 모노머의 합성단계 등이 요구되므로 제한적이었다.
- [0015] 따라서, 비교적 비침습성이고, 고통이 없으며, 낮은 비용으로 적용할 수 있는 혈관치료를 위한 형상기억고분자의 개발이 필요한 실정이며, 특히, 인공혈관이나 혈관 문합시 사용할 수 있도록 적합한 용점을 갖는 의료기기 또는 소재로 사용 가능한 형상기억고분자의 개발이 필요한 실정이다.

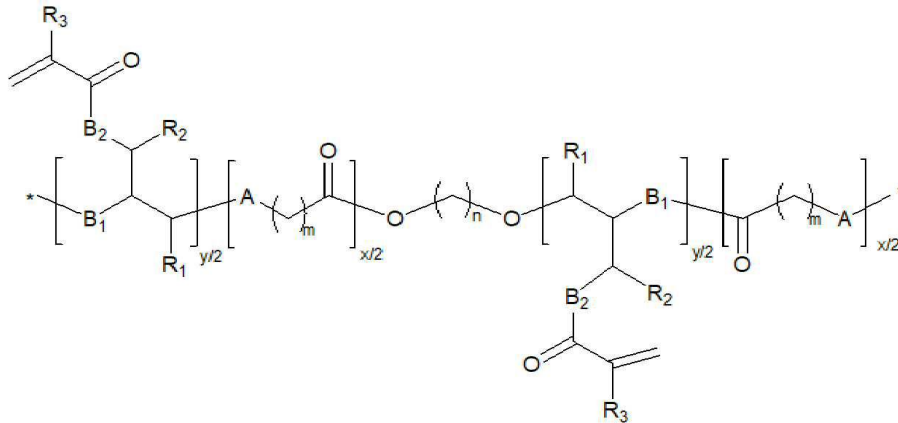
## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0016] 본 발명은 전술한 문제점을 해결하기 위한 것으로, 생체 이식에 적합한 용점을 갖는 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재를 제공하고자 한다.
- [0017] 나아가, 본 발명은 혈관 문합을 용이하게 시행할 수 있으며, 혈관의 외번(eversion)에 따른 손상을 방지함으로써 혈류 흐름에 악영향을 최소화시킬 수 있는 혈관 문합용 부재를 제공하고자 한다.

### 과제의 해결 수단

- [0018] 상기 목적을 달성하기 위하여,  
 [0019] 본 발명의 실시예에서,  
 [0020] 하기 화학식 1로 나타내는 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재를 제공한다:  
 [0021] [화학식 1]



- [0022]  
 [0023] 상기 화학식 1에서,  
 [0024] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 서로 독립적으로 수소(H) 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고,  
 [0025] m 및 n는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이며,  
 [0026] A, B<sub>1</sub> 및 B<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 산소(O) 또는 황(S)이고,  
 [0027] x 및 y는 반복 단위의 몰%를 나타내고,  
 [0028] x+y는 100이며, x는 80 내지 95이다.

### 발명의 효과

- [0029] 본 발명의 일실시예에 따른 인공혈관은 가교가 가능한 기능기가 포함된 형상기억 고분자를 포함함으로써, 생체 이식에 적합한 융점을 갖는 혈관 문합용 부재를 제공할 수 있다.  
 [0030] 특히, 본 발명의 일실시예에 따른 혈관 문합용 부재는 봉합사의 사용없이 빠르고 편리하게 혈관 문합을 수행할 수 있는 이점이 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0031] 도 1은 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재의 형태 변화 과정을 보여주는 도면이다((a) 초기형태, (b) 임시 형태 (변형된 상태), (c) 영구 형태(회복된 상태)).  
 도 2는 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재의 형태 변화 과정을 보여주는 도면이다((a) 초기형태, (b) 임시 형태 (변형된 상태), (c) 영구 형태(회복된 상태)).  
 도 3은 본 발명의 혈관 문합용 부재를 나타내는 도면이다((a) 단부 대 단부 혈관 문합용 부재, (b) 단부 대 측부 혈관 문합용 부재).  
 도 4는 본 발명의 혈관 문합용 부재를 다양한 양태로 실시한 형태를 도시한 도면이다((a) 혈관 봉합용, (b) 단부 대 단부 혈관 문합용, (c) 단부 대 측부 혈관 문합용).  
 도 5는 본 발명의 혈관 문합용 부재의 구조를 보여주는 도면이다.  
 도 6은 본 발명의 혈관 문합용 부재의 구조를 보여주는 도면이다.  
 도 7은 본 발명의 하나의 실시예에 따른 혈관 문합용 부재가 혈관의 손상된 부위에 적용되어 혈관 문합(단부 대 단부)이 이루어지는 과정을 계략적으로 보여주는 도면이다.



도 8은 본 발명의 다른 하나의 실시예에 따른 혈관 문합용 부재가 혈관의 손상된 부위에 적용되어 혈관 문합(단부 대 측부)이 이루어지는 과정을 계략적으로 보여주는 도면이다.

도 9는 본 발명의 실시예 1-2에서 제조된 형상기억 고분자의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼과 GPC 를 분석한 결과를 나타내는 도면이다(94%PCL-co-6%PGMA).

도 10은 본 발명의 실시예 1-3에서 제조된 형상기억 고분자의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 분석한 결과를 나타내는 도면이다(92%PCL-co-8%PGMA).

도 11은 본 발명의 실시예 1-4에서 제조된 형상기억 고분자의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 분석한 결과를 나타내는 도면이다(90%PCL-co-10%PGMA).

도 12는 본 발명의 실시예 1-5에서 제조된 형상기억 고분자의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 분석한 결과를 나타내는 도면이다(88%PCL-co-12%PGMA).

도 13은 본 발명에 의해 제조된 실시예 1-2와 비교예 1의 고분자에 UV 처리한 후 나타나는 현상을 비교한 도면이다.

도 14는 본 발명에 의해 제조된 실시예 1-2와 비교예 1의 DSC 분석을 나타낸 그래프이다.

도 15는 본 발명에 의해 제조된 실시예 1-2와 비교예 1의 고분자에 UV 처리한 후 DSC 분석을 나타낸 그래프이다.

도 16은 본 발명의 형상기억 고분자의 합성 스킴 및 실시예 1 및 실시예2에서 제조된 형상기억 고분자의 기계적 및 열적 특성을 평가한 결과이다 ((a) 형상기억 고분자 합성 스킴 및 구조, (b) UV 가교 전후의 형상기억 고분자에 대한 용점 분석 결과(DSC), (c) 내지 (e) PGMA 함량 변화에 따른 열적 특성( $T_m$ ,  $T_c$ ,  $H_m$  및  $H_c$ ) 변화, (f) 응력-변형 곡선(stress-strain curves) 분석을 통한 가교 후 형상기억 고분자 농도 결정, (g) 94%PCL-co-6%PGMA의 최적 가교 시간 결정.

도 17은 UV 가교된 94%PCL-co-6%PGMA의 형상 기억 특성을 평가한 결과이다. (a) 7 사이클 (N) 이상의 응력 제어 순환 열역학적 인장 시험(stress-controlled cyclic thermomechanical tensile tests) 결과, (b) 평균 형상 회복률[Rr(N) %] 및 형상 고정도[Rf(N) %] 측정 결과, (c) (a) 과정의 프로그램된 타임 세팅, (d) 94%PCL-co-6%PGMA의 온도에 따른 형상 회복률.

도 18은 유체 흐름을 시뮬레이션하기 위한 혈관을 나타낸 도면이다(도 18(a) 혈관 문합용 부재가 적용된 혈관, (b) 혈관 문합용 부재의 단면도).

도 19(a)는 혈관문합용 부재의 단면두께에 따른 유선을 나타내며, 도 19(b)는 유체의 속도 및 혈관문합용 부재의 단면두께에 대한 그래프에서 와류 형성 유무를 나타내는 그래프이다.

도 20은 혈관문합용 부재의 단면두께에 따른 유선을 나타내는 도면이다.

도 21은 가교 전 후의 비교 예 1(PCL)의 고분자와 형상기억 고분자(96%PCL-co-4%PGMA 고분자, 94%PCL-co-6%PGMA 고분자, 92%PCL-co-8%PGMA 고분자)의 표면 위에 증류수 한 방울( $10\ \mu\text{g}$ )을 떨어뜨리고, 접촉각을 측정한 결과이다.

도 22는 혈관 문합에 적합한 형상 기억 고분자를 포함하는 이식재의 형태를 결정하기 위한 컴퓨터 및 미세 유체 시뮬레이션 결과를 나타낸 것이다: (a) 확장형(diffuser) 모델의 혈관 내 이식 모식도, (b) 관상동맥의 수축기 및 이완기에서의 혈류 속도, (c) 및 (e) 수축기에서 이식재 형태에 따른 이식한 혈관 말단에서의 혈류 변화, (d) 및 (e) 이완기에서 이식재 형태에 따른 이식한 혈관 말단에서의 혈류 변화, (f) 내지 (h) 이식재 형태를 반영하여 제작한 미세유체 장치에서의 마이크로 비드 및 HUVEC 흐름으로 예측한 혈류 방향 및 흐름 시뮬레이션 결과.

도 23은 본 발명의 형상기억 고분자 혈관 문합용 이식재의 생체 적합성을 평가한 결과이다.

도 24는 돼지의 대퇴 동맥에 본 발명의 형상기억 고분자 혈관 문합용 이식재를 이식한 후의 혈관 개통여부를 확인한 결과이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 구체적인 내용에 상세하게 설명하고자 한다.
- [0033] 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0034] 본 발명에서, "포함한다", "가지다" 또는 "구성하다" 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0035] 또한, 본 발명에서 첨부된 도면은 설명의 편의를 위하여 확대 또는 축소하여 도시된 것으로 이해되어야 한다.
- [0036] 이하, 본 발명에 대하여 도면을 참고하여 상세하게 설명하고, 도면 부호에 관계없이 동일하거나 대응하는 구성요소는 동일한 참조 번호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.
- [0037] 본 발명에서 "문합"이란, 혈관이 서로 연결되어 있는 상태를 의미하는 것으로, "혈관 문합용 부재"는 혈관이 서로 연결되어 있는 상태로 유지되도록 혈관을 봉합 또는 접합시켜 연결시키기 위한 문합용 부재를 의미한다. 본 발명에서 상기 혈관 문합용 부재는 혈관 내로 직접 이식되는 것으로 "이식재(graft material)"로 통용될 수 있다. 아울러, "제1혈관" "제2혈관" 이란 튜브형태의 혈관 문합용 부재가 삽입되는 혈관으로, 각각 단부가 있는 절단된 혈관을 의미할 수 있다. 나아가, 상기 혈관 문합용 부재는 손상된 혈관 대신 혈액의 흐름을 연결하는 인공장기를 의미하는 인공혈관을 포함할 수 있다.
- [0038] 한편, 제1혈관과 제2혈관은 직경이 서로 동일할 수 있으나, 특정 양태로서, 제1혈관과 제2혈관의 직경은 서로 다를 수 있다. 즉, 제1방향에서 제2방향으로 혈류가 지나가는 방향으로 볼 때, 본 발명의 혈관 문합용 부재는 제1방향에서 제2방향으로 갈수록 직경이 점진적으로 넓어질 수 있다. 본 명세서에서 이와 같은 형태의 혈관 문합용 부재를 "확산형(diffuser type)" 또는 "확산형 모델"로 지칭할 수 있다.
- [0039] 여기서, "제1방향" 및 "제2방향" 은 혈액의 흐름의 방향을 의미할 수 있다. 보다 구체적으로, "제1방향에서 제2방향" 이라 함은 혈액이 흐르는 방향을 의미할 수 있으며, 제1혈관으로부터 제2혈관으로 흐르는 혈액의 방향을 의미할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 문합용 부재는 형상기억 고분자를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0041] 여기서, "형상기억 고분자(SMP, shape memory polymer)" 란, 초기의 고분자 형태를 '기억' 하여 적절한 자극에 의해 변형된 형태로부터 본래의 모습으로 되돌아 오는 고분자를 의미한다. 다시 말하자면, 형상기억 고분자는 (1) 가공처리에 의해 영구 형상(초기 형태)을 부여하게 되고, (2) 저온에서 임시 형상으로 변형(temporary shape), (3) 외부 자극(온도)에 의해 다시 원래의 영구 형상으로 회복하는 3단계를 거치게 되는 고분자를 의미한다.
- [0042] 본 발명에서 상기 자극은 '온도' 일 수 있으며, 구체적으로, 형상기억 고분자는 전이온도(유리전이온도 또는 용점) 이상의 온도로 가열될 때 원래의 형태로 되돌아갈 수 있다. 즉, 본 발명에서 "용점" 은 고분자의 녹는점을 의미하는 것이 아닌, 형상기억 고분자가 원래의 형태(초기 형태)로 되돌아가는 온도를 의미할 수 있다.
- [0043] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 형상기억 고분자의 용점은 평균 30 내지 48 ℃ 일 수 있으며, 이를 가교하게 될 경우 용점은 낮아질 수 있다. 구체적으로, 가교 후의 형상기억 고분자의 용점은 평균 28 내지 42℃ 일 수 있다. 즉, 본 발명의 인공혈관 또는 혈관 문합용 부재는 상술한 형상기억 고분자를 포함함으로써, 평균 28 내지 42℃의 이상의 온도에서 원래의 형태(초기 형태)로 되돌아갈 수 있다. 이에 따라, 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재는 생체 이식에 적합할 수 있다. 여기서, 가교는 광가교 또는 열가교일 수 있다. 일 예로, 합성한 형상기억 고분자에 광가교 반응을 유도함으로써, 혈관 문합용 부재에 형태를 부여할 수 있으며, 형상기억 고분자의 용점을 28 내지 42 ℃ 로 낮출 수 있다.
- [0044] 형상기억 고분자에 있어서, "변형율" 이란, 임시 형태(temporary shape)에서 초기 형태로 복원되어 영구 형태(permanent shape) 로 유지될 때, 형상이 어느 정도 변하는지에 대한 비율을 의미하는 것으로, 임시 형태 에서 영구 형태로 변하는 비율을 의미한다. 아울러, "변형 회복율" 이란, 임시 형태에서 물리적 힘에 의해 변형되기 전의 초기 원형 형태로 복원될 때의 회복 비율을 의미하는 것으로, 초기 형태와 영구형태의 비율을 의미할 수

있다. 본 발명에서 변형율은 형상기억 고분자에 포함되는 단량체의 비율 또는 조건(온도, UV 등)에 의해서 달라질 수 있으며, 구체적으로 5 내지 350 % 일 수 있다. 아울러, 변형 회복율은 90 % 이상일 수 있다

[0045] 아울러, 본 발명의 일 실시예에 따른 인공혈관 및 혈관 문합용 부재는 생분해성 형상기억 고분자로 이루어질 수 있다. 여기서, "생분해성" 이라 함은 자연계에 존재하는 미생물이 분비하는 효소에 의해 분해되는 성질을 의미하는 것으로, 생체에 적용하면 염증 반응을 거의 일으키지 않으며, 생체 내로 분해되는 특성을 의미한다. 또한, "생분해성 형상기억 고분자"라 함은 시간 경과에 따라 인체 내에서 분해되어 인체에 흡수되며, 온도 변화에 의하여 형태를 변형할 수 있는 고분자 물질을 의미한다. 즉, 온도 변화에 의해 형태를 변형할 수 있는 형상기억 고분자 중 생분해성을 갖는 고분자 물질을 의미한다.

[0046] 또한, 본 발명에서, "전면" 이란, 도면상 앞쪽 면을 의미하는 것으로, 혈관에 접촉되지 아니하고, 혈관과 접촉되지 않는 측의 면을 의미할 수 있으며, "배면" 이란, 도면상 뒤쪽면을 의미하는 것으로, 혈관과 접촉되는 측의 면을 의미한다.

[0047] 나아가, 본 발명에서, "단부"란, 끝부분을 의미하는 것으로, 혈관의 단부를 의미할 수 있으며, 구체적으로 혈관의 끊어지거나 잘라진 부분을 의미한다. "측부"란, 측면부분을 의미하는 것으로, 혈관의 측부를 의미한다.

[0048] 이와 더불어, 본 발명에서, "단부 대 단부(end-to-end)" 란, 제1혈관의 말단과 제2혈관의 말단이 맞물리도록 연결하는 것으로, "단부 대 단부 문합술"은 제1혈관의 단부(말단)와 제2혈관의 단부(말단)가 맞물리도록 연결하는 문합술을 의미한다. 또한, "단부 대 측부(end-to-side)"란, 제1혈관의 단부(말단)와 제2혈관의 측부(옆면)이 맞물리도록 연결하는 문합술을 의미한다.

[0050] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

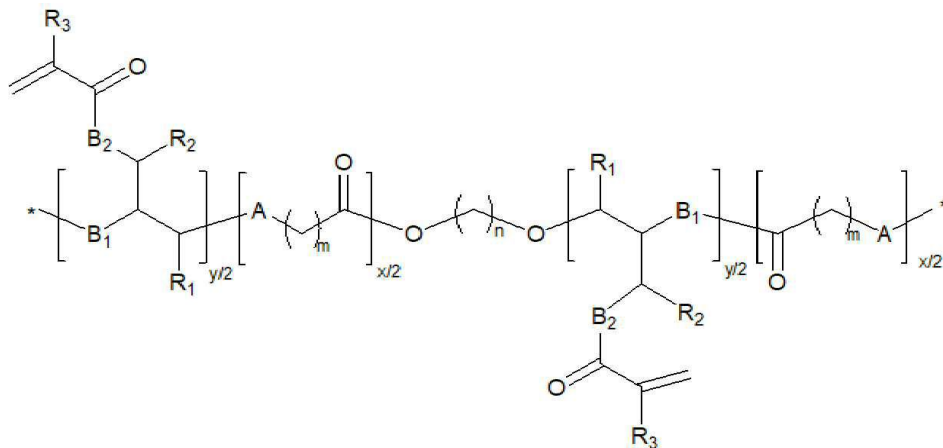
[0051] 본 발명은 생체 이식에 적합한 용점을 갖는 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재를 제공하고자 한다.

[0052] 나아가, 본 발명은 혈관 문합을 용이하게 시행할 수 있으며, 혈관의 외번(eversion)에 따른 손상을 방지함으로써 혈류 흐름에 악영향을 최소화시킬 수 있는 혈관 문합용 부재를 제공하고자 한다.

[0054] 본 발명은 일실시예에서,

[0055] 하기 화학식 1로 나타내는 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재를 제공한다:

[0056] [화학식 1]



[0057]

[0058] 상기 화학식 1에서,

[0059] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 서로 독립적으로 수소(H) 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고,

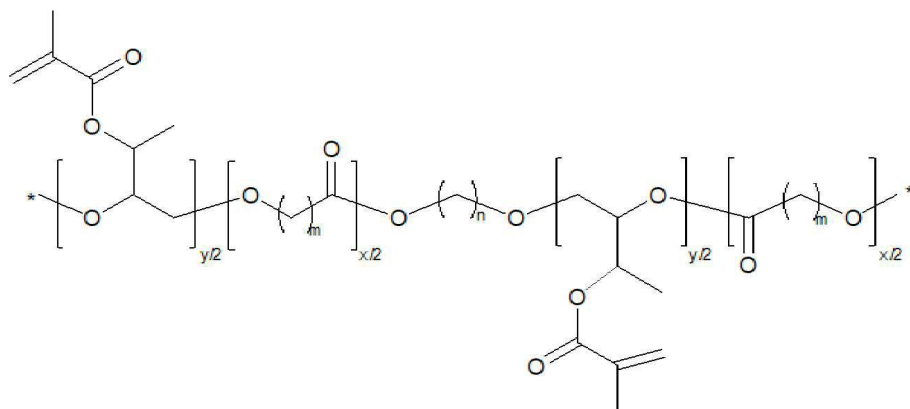
[0060] m 및 n는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이며,

[0061] A, B<sub>1</sub> 및 B<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 산소(O) 또는 황(S)이고,

[0062] x 및 y는 반복 단위의 몰%를 나타내고,

[0063] x+y는 100이며, x는 80 내지 95이다.

- [0065] 구체적으로,
- [0066] 상기 화학식 1에서,
- [0067]  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 서로 독립적으로 수소(H) 또는 메틸기( $CH_3$ -)이고,
- [0068]  $m$  및  $n$ 는 서로 독립적으로 3 내지 12의 정수이며,
- [0069]  $A$ ,  $B_1$  및  $B_2$  는 모두 산소(O)이고,
- [0070]  $x$  및  $y$ 는 반복 단위의 몰%를 나타내고,
- [0071]  $x+y=100$ 이며,  $x$ 는 88 내지 94이다.
- [0073] 보다 구체적으로,
- [0074]  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 서로 독립적으로 수소(H)이고,
- [0075]  $m$  및  $n$ 는 서로 독립적으로 5 내지 6의 정수이며,
- [0076]  $A$ ,  $B_1$  및  $B_2$  는 서로 독립적으로 산소(O)이고,
- [0077]  $x$  및  $y$ 는 반복 단위의 몰%를 나타내고,
- [0078]  $x+y=100$ 이며,  $x$ 는 88 내지 94이다.
- [0080] 상기 화학식 1은 하기 화학식 2로 나타낼 수 있다:
- [0081] [화학식 2]



- [0082]
- [0084]  $m$  및  $n$ 는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이며,
- [0085]  $x$  및  $y$  는 반복 단위의 몰%를 나타내고,
- [0086]  $x+y$ 는 100이며,  $x$ 는 80 내지 95이다.
- [0088] 본 발명에 따른 형상기억고분자는  $\epsilon$ -카프로락톤 단량체와 글리시딜기를 포함하는 아크릴 단량체가 중합된 공중합체의 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 형상기억고분자는  $\epsilon$ -카프로락톤 단량체(CL; caprolactone)와 글리시딜 메타크릴레이트 (GMA)를 중합한 공중합체[PCL-co-PGMA]의 구조를 가질 수 있다.
- [0089] 상술한 본 발명에 따른 형상기억고분자는  $\epsilon$ -카프로락톤 단량체와 아크릴 단량체는 배열순서는 특별히 제한되지 않고, 교호, 랜덤 또는 블록으로 배열될 수 있다.
- [0090] 또한, 상기 화학식 1 또는 2의 단위를 포함하는 공중합체의 말단에는 히드록시기 등이 결합되어 있을 수 있다. 이와 같이 말단에 히드록시기가 결합되어 있는 공중합체는 말단에 히드록시기가 결합되어 있는 개시제 등을 사용하여 중합함으로써 제조할 수 있다.
- [0091] 나아가, 아크릴 단량체에 포함되는 글리시딜기는 가교성 기능기일 수 있으며, 광가교성 기능기 또는 열가교성 기능기일 수 있다.
- [0092] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 형상기억고분자를 이루고 있는  $\epsilon$ -카프로락톤 단량체와 글리시딜기를 포함하

는 아크릴 단량체량에 따라 용점 등을 조절할 수 있다.

[0093] 보다 구체적으로, 상기 화학식 1 또는 2에서  $x$  및  $y$  는 반복 단위의 몰%를 나타내고,  $x+y$ 는 100이며,  $x$ 는 80 내지 95, 또는 88 내지 94일 수 있다.

[0094] 여기서, 몰%라 함은  $x$  및  $y$ 의 반복 단위의 비율을 의미하는 것으로, 구체적으로, 몰분율(ratio)를 의미할 수 있다. 일 예로, PCL-co-PGMA 에서 PCL 과 PGMA 의 반복 단위의 몰분율을 의미할 수 있다.

[0095] 참고로, 상기 화학식 1에서,  $x$ 가 80 미만인 경우에는 형상기억고분자의 가교 후 용점이 28℃ 미만으로 떨어져 상온에서 형상변형으로 인해 인체에 적용하기 어려울 수 있으며,  $x$ 가 95를 초과하는 경우에는 가교 후의 용점이 42℃를 초과하여 형상 복원을 위한 형상기억고분자 상전이 온도도 높아져서 인체 온도(37℃)에 적용하기 어려울 수 있다.

[0096] 이에 따른 형상기억고분자의 용점은 30 내지 48℃ 일 수 있으며, 이를 가교하게 될 경우 용점은 이보다 낮아지게 된다.

[0097] 보다 구체적으로, 가교 후 형상기억 고분자의 용점은 평균 28 내지 42 ℃ 일 수 있다.

[0098] 참고로, 상술한 바와 같이, 가교된 형상기억고분자의 용점이 28℃ 미만인 경우에는 상온에서 재료의 형태 변형이 일어나기 때문에 생리학의 응용기구로써 적용에 한계가 있으며, 42℃를 초과하게 되면 변형회복율이 90% 이하로 재료의 형상기억능력이 떨어지는 문제가 발생할 수 있다.

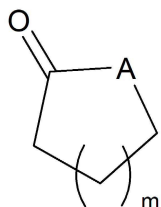
[0099] 특히, 본 발명의 가교 후 형상기억고분자는 체온의 온도를 포함하고 있는 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 90% 이상의 변형회복율을 나타내기 때문에 본 발명의 혈관 문합용 부재와 같은 생리학 응용기구 또는 의료용 소재 등에 다양한 적용이 가능하다.

[0100] 한편, 상술한 형상기억 고분자는 생분해성 형상기억 고분자일 수 있다. 보다 구체적으로, "생분해성 형상기억 고분자"는 시간 경과에 따라 인체 내에서 분해되어 인체에 흡수되며, 온도 변화에 의하여 형태를 변형할 수 있는 고분자 물질을 의미하는 것으로, 온도 변화에 의해서 형태가 변형되며 인체 내에서 분해되어 흡수가 가능한 고분자를 의미한다. 예를 들면, 상기 생분해성 형성기억 고분자는 가교 전과 가교 후와 관계없이 생분해성 형상기억 고분자일 수 있다.

[0101] 특히, 본 발명의 일 실시예에 따른 인공혈관이 생분해성 형상기억 고분자로 이루어짐으로써 인체 혈관의 물리적 변형이 아닌 인공혈관의 외형적 변형을 주어 혈관의 물리적 변형에 따른 혈류 흐름에 악영향을 줄 수 있는 여러 원인들을 최소화시킬 수 있으며, 성장기 환자가 인체 내에서 반영구적으로 잔존하는 물질들로 구성된 인공혈관을 이용하여 시술을 받는 경우 혈관의 성장을 억제하여 일정시간이 경과 후 반복적인 혈관 시술을 진행해야 하는 문제점을 해결할 수 있는 장점이 있다.

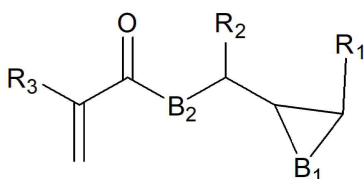
[0102] 이에 제한되는 것은 아니나, 화학식 1로 나타내는 형상기억고분자는 화학식 3의 화합물, 화학식 4의 화합물, 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1의 형상기억고분자를 중합하는 것을 포함하는 단계를 통해 제조될 수 있다.

[0104] [화학식 3]



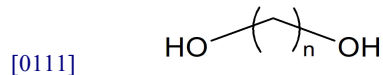
[0105]

[0107] [화학식 4]



[0108]

[0110] [화학식 5]



[0113] 상기 화학식 3 내지 5에서,

[0114]  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 은 서로 독립적으로 수소(H) 또는 탄소(C) 수 1 내지 6의 알킬기( $C_nH_{2n+1}$ )이고,

[0115]  $m$  및  $n$ 는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이며,

[0116]  $A$ ,  $B_1$  및  $B_2$  는 서로 독립적으로 산소(O) 또는 황(S)이다.

[0117] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 형상기억고분자는  $\epsilon$ -카프로락톤 단량체와 글리시딜기를 포함하는 아크릴 단량체가 중합된 공중합체의 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 형상기억고분자는  $\epsilon$ -카프로락톤 단량체 (CL; caprolactone)와 글리시딜 메타크릴레이트 (GMA)를 중합한 공중합체[PCL-co-PGMA]의 구조를 가질 수 있다.

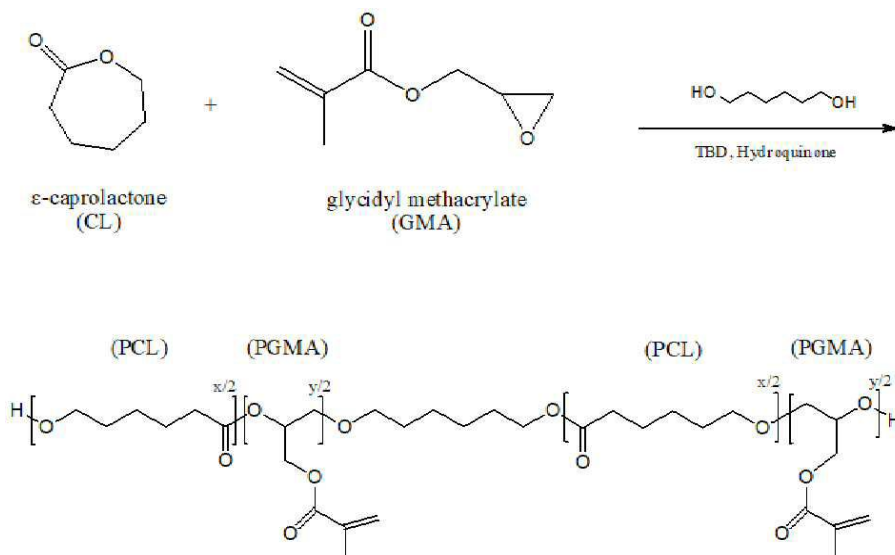
[0118] 이때, 상기 화학식 5의 화합물은 중합반응을 하기 위해 사용되는 개시제일 수 있으며, 하나의 예로, 1, 6-헥산디올을 개시제로 사용할 수 있다. 특히, 중합 반응시 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 화합물이 화학식 5의 화합물을 기준으로 축합중합될 수 있으며, 화학식 5의 화합물을 기준으로 교호, 랜덤 또는 블록으로 배열될 수 있다.

[0119] 하나의 예로, 공중합체[PCL-co-PGMA]의 구조를 갖는 형상기억고분자의 제조방법은, 먼저, 개시제인 1,6 헥산디올(1,6-Hexandiol)과 단량체인  $\epsilon$ -카프로락톤(CL)과 글리시딜메틸아크릴산(GMA)을 적당한 몰비로 혼합하고, 열적으로 안정되었다고 판단되었을 때 촉매 화합물을 첨가한 뒤 반응온도 80 내지 140℃ 에서 공중합 반응을 실시한다.

[0120] 이후 중합물을 세척 및 여과를 통해 정제하고 건조하여, 화학식 1의 형상기억고분자를 제조할 수 있다.

[0121] 하나의 예로, 본 발명의 일 실시예에 따른 PCL-co-PGMA의 형상기억 고분자의 중합 메커니즘은 다음과 같다.

[0122] [반응식 1]



[0123]

[0125] 이와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 형상기억고분자의 제조방법은 단량체로서  $\epsilon$ -카프로락톤 (CL)과 글리시딜메틸아크릴산 (GMA)을 공중합 반응시키는 단계를 포함한다.

[0126] 아울러, 촉매는 1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]-5-데센(TBD; 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene), 주석(II)(2-에틸헥사노에이트)(tin(II) (2-ethylhexanoate)), 트리메틸로프로판 트리스(3-머캅토프로피오네이트)(trimethylpropane tris(3-mercaptopropionate)), 또는 숙신산 아연(Zinc succinate) 일 수 있으며, 일 예로, TBD는 높은 수율과 적은 사용이 가능하여 촉매로 사용할 수 있다.

[0127] 촉매의 사용량은 제한되지 않으나 출발물질 대비 0.5 내지 1 몰(mol)을 사용하는 것이 좋다.



- [0128] 특히, 1,5,7-트리아자바이씨클로[4.4.0]-5-데센(TBD; 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene) 는 두 모노머(CL, GMA) 의 동시 개환중합을 유도하기 위한 물질로, 형상기억 고분자의 합성시간을 단축시킬 수 있는 효과가 있다.
- [0129] 중합 전환율이 거의 없는 시점 즉 초기 반응시 HD 개시제와 함께 동시에 중합억제제를 GMA 모노머를 넣기 전에 투입하여 온도에 민감한 GMA 아크릴 그룹 간의 반응을 억제시킬 수 있다.
- [0130] 이에 더하여, 중합억제제는 중합 후반 국부적으로 발생하는 발열 반응의 억제와 미 반응 잔류 라디칼을 제거하여 반응을 종결시키는 역할을 하는 것으로, 특별히 한정되는 것은 아니나, 하이드로퀴논(HQ; hydroquinone), 하이드로퀴논모노메틸 에테르(hydroquinone monomethyl ether), 파라-벤조퀴논(p-benzoquinone) 및 페노티아진(phenothiazine)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다.
- [0131] 이때, 형상기억고분자를 합성하는 단계는 평균 80 내지 140℃, 또는 100 내지 130℃ 에서 합성할 수 있다. 보다 구체적으로, 100℃ 미만에서 고분자 합성이 진행되는 경우, 촉매반응이 진행되지 않을 수 있으며, 130℃을 초과한 온도에서 고분자 합성이 진행되면 촉매반응 속도가 떨어지는 문제가 발생할 수 있다.
- [0132] 이러한 형상기억 고분자에 대해 가교 결합을 수행하게 된다. 가교결합은 형상기억 고분자를 안정된 형상으로 유지시켜주기 위한 단계이다. 구체적으로, 가교 결합은 화학적 가교를 의미할 수 있으며, 가교된 고분자에서는 개개의 고분자 체인이 공유결합으로 되어 있어 상기 형상기억 고분자를 안정된 형상으로 유지시킬 수 있다.
- [0133] 가교 결합은 형상기억 고분자를 안정된 형상으로 유지시키기 위한 것으로, 초기형태를 부여할 수 있다. 즉, 가교 결합은 형상기억 고분자의 합성시 이루어지는 것이 아닌, 초기형태 부여시 이루어질 수 있다. 예를 들면, 혈관 문합용 부재의 제조시 몰드에 형상기억 고분자를 용해한 후 부을 수 있는데, 형상기억 고분자 용해시 가교제를 첨가하고 가교 반응을 유도할 수 있다.
- [0134] 특히, 합성한 형상기억고분자에 광가교 반응을 유도함으로써, 융점을 더 낮출 수 있으며, 일 예로, 320 내지 500nm의 자외선(UV, ultraviolet)을 조사하여 가교결합을 유도하면, 형상기억고분자의 융점을 28 내지 42℃ 의 온도로 낮출 수 있다. 예를 들면, 화학식 1의 형상기억고분자에 320 내지 500nm의 자외선(UV, ultraviolet)을 조사할 수 있으며, 이러한 경우, 화학식 1에 포함되는 기능기인 메타아크릴레이트기가 다른 체인의 메타아크릴레이트기와 반응하여 공유결합을 할 수 있다.
- [0135] 나아가, 본 발명은 일실시예에서,
- [0136] 앞서 설명한 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재를 제공한다.
- [0137] 하나의 예로서, 혈관 문합용 부재는 제1혈관 및 제2혈관 단부 내측에 삽입되는 튜브(tube) 형태일 수 있다.
- [0138] 이때, 혈관 문합용 부재는 튜브형태일 수 있으며, 형상기억 고분자로 이루어져 있어 평균 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 제1혈관 및 제2혈관의 내경에 따라 형태가 변형될 수 있다. 튜브형태의 혈관 문합용 부재는 혈관의 봉합 및 문합에 적용될 수 있으며, 문합에 적용될 때는 단부 대 단부(end-to-end) 문합에 적용되는 경우일 수 있다.
- [0139] 다른 하나의 예로서, 상기 혈관 문합용 부재는 혈관의 손상된 부위를 감싸는 형태인 혈관 문합용 부재일 수 있다.
- [0140] 이때, 혈관 문합용 부재는 시트형태일 수 있으며, 형상기억 고분자로 이루어져 있어 평균 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 혈관의 외경을 감싸도록 형태가 변형될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재는 혈관의 봉합 및 문합에 적용될 수 있으며, 문합에 적용될 때는 단부 대 단부(end-to-end) 문합 또는 단부 대 측부(end-to-side) 에 적용되는 경우를 모두 포괄할 수 있다.
- [0141] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 문합용 부재는 생분해성 형상기억 고분자일 수 있다.
- [0142] 보다 구체적으로, "생분해성 형상기억 고분자"는 상술한 바와 같이, 시간 경과에 따라 인체 내에서 분해되어 인체에 흡수되며, 온도 변화에 의하여 형태를 변형할 수 있는 고분자 물질을 의미하는 것으로, 온도 변화에 의해서 형태가 변형되며 인체 내에서 분해되어 흡수가 가능한 고분자를 의미한다.
- [0143] 특히, 상기 혈관 문합용 부재가 생분해성 형상기억 고분자로 이루어짐으로써 인체 혈관의 물리적 변형이 아닌 상기 혈관 문합용 부재의 외형적 변형을 주어 혈관의 물리적 변형에 따른 혈류 흐름에 악영향을 줄 수 있는 여러 원인들을 최소화시킬 수 있으며, 성장기 환자가 인체 내에서 반영구적으로 잔존하는 물질들로 구성된 혈관 문합용 부재를 이용하여 시술을 받는 경우 혈관의 성장을 억제하여 일정시간이 경과 후 반복적인 혈관 시술을

진행해야 하는 문제점을 해결할 수 있는 장점이 있다.

- [0144] 아울러, 상술한 생분해성 형상기억 고분자를 포함하는 혈관 문합용 부재를 혈관의 손상부위에 적용하게 되면, 염증 또는 이물반응 없이 내피세포를 성장시켜 상기 혈관의 손상부위에 새로운 혈관벽을 재생시킬 수 있으며, 혈관벽이 재생되는 동안 외부환경으로부터 재생이 방해 받지 않도록 차단하는 차폐막 역할을 할 수 있으며, 상기 혈관 문합용 부재의 생분해성 및 혈관의 손상부위의 재생효과를 향상시켜 효과적으로 혈관을 치유할 수 있다.
- [0145] 한편, 혈관 문합용 부재는 일 영역에 천공이 형성될 수 있으며, 상기 천공과 대응되는 영역에 분지관이 일체형으로 연결될 수 있다. 이때, 천공과 분지관의 내경이 대응되도록 형성되며, 상기 분지관은 혈관의 손상된 부위와 연통될 수 있다. 참고로, 이는 단부 대 측부(end-to-side) 문합술에 적용되는 것으로, 분지관은 하나의 혈관 단부와 연결될 수 있으며, 시트상의 혈관 문합용 부재는 혈관의 측부와 연결될 수 있다. 보다 구체적인 설명은 후술하도록 한다.
- [0146] 또한, 분지관은 상술한 바와 같이 하나의 혈관의 단부와 연결되는 것으로, 내주면에 가이드돌기가 형성될 수 있으며, 분지관의 축을 따라 길이방향으로 확장되도록 형성될 수 있다. 이때, 분지관은 폴리에틸렌글리콜, 폴리글라이콜라이드, 폴리-L-락타이드, 폴리-D,L-락타이드, 폴리(락타이드-co-글라이콜라이드) 및 히알루론산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 생체적합성 고분자를 포함할 수 있다.
- [0147] 아울러, 본 발명은 형상기억 고분자를 포함하는 인공혈관 또는 혈관 문합용 부재의 제조방법을 제공한다. 예를 들면, 상기 인공혈관 또는 혈관 문합용 부재는 튜브형태일 수 있으며, 혈관형상의 몰드를 이용하여 튜브형태의 인공혈관 및 혈관 문합용 부재를 제조할 수 있다. 보다 구체적으로, 용매에 형상기억 고분자와 개시제를 용해하여 반응물을 준비한 후, 튜브 형태의 몰드 내에 상기 반응물을 붓고, 가교 시키는 단계를 포함하여 제조할 수 있다. 상기 몰드는 유리 또는 PDMS 재질 일 수 있으며, 이는 가교를 위한 빛의 투과성을 높이기 위함이다.
- [0148] 이때, 몰드의 직경은 적용하는 혈관의 내경에 따라서 다르게 설정할 수 있으며, 일 예로, 내벽 몰드의 외경은 2 mm 일 수 있으며, 길이는 10 mm 이상일 수 있다. 아울러, 외벽 몰드의 내경은 2.2 mm 이하일 때, 제작되는 혈관 문합용 부재의 두께가 100 내지 200  $\mu\text{m}$  로 유지할 수 있다.
- [0149] 한편, 가교 과정에서의 온도는 상온에서 반응시킬 수 있다. 예를 들면, 15 내지 25  $^{\circ}\text{C}$  에서 반응시킬 수 있으며, 17 내지 23  $^{\circ}\text{C}$ , 19 내지 21  $^{\circ}\text{C}$  또는 20  $^{\circ}\text{C}$  에서 반응시킬 수 있다. 만일, 반응온도가 상기 온도를 초과하게 되면, 기포발생으로 인하여 제조되는 혈관 문합용 부재에 예상치 못한 다공 구조가 생길수 있어, 온도를 낮추기 위하여 냉각기(chiller)를 사용할 수 있다.
- [0150] 이 때 사용되는 용매는 디메틸 에테르(diethyl ether), 클로로포름(chloroform), 1,4-다이옥세인(1,4-dioxane), 디클로로메테인(dichloromethane), 에틸 아세테이트(ethyl acetate), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 아세톤(acetone), 아세토니트릴(acetonitrile), N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide), N,N-디메틸아세트아마이드(N,N-dimethylacetamide), N-메틸피롤리돈(N-methylpyrrolidone), 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide), 아세토니트릴(acetonitrile), 메틸 에틸 케톤(methyl ethyl ketone), 디에틸 케톤(diethyl ketone)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0151] 상기 개시제는 광개시제일 수 있으며, 자외선 조사에 의해 라디칼을 형성할 수 있는 것으로, 수용액상에서 활용할 수 있는 DMPA(2,2-dimethoxy-2-phenylacetonephenone), HOMPP(2-hydroxy-2-methylpropiphenone), LAP(Lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate), IRGACURE 2959(1-[4-(2-Hydroxyethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-1-propane-1-one)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 개시제는 용매에 대하여 0.1 내지 0.5 w/v %, 또는 0.2 내지 0.4 w/v %, 또는 0.3 w/v %를 포함할 수 있다. 광개시제의 농도가 너무 낮으면 광중합반응이 효율적으로 진행되지 않으며, 광개시제의 농도가 너무 높으면 형상기억 고분자 특성의 소실이 관찰될 수 있다.
- [0152] 아울러, 상기 용매에 대하여, 형상기억 고분자는 30 내지 300 w/v %를 포함할 수 있으며, 30 내지 270 w/v %, 35 내지 240 w/v %, 40 내지 210 w/v %, 45 내지 170 w/v %, 50 내지 140 w/v %, 50 내지 100 w/v %, 65 내지 90 w/v % 또는 75 w/v % 일 수 있다.
- [0153] 예를 들면, 튜브형태의 혈관 문합용 부재의 형태 변화 과정 및 혈관 문합이 이루어지는 과정에서 살펴보면, 초기 형태(original shape)의 혈관 문합용 부재를 용점 이하에서 양쪽으로 물리적 힘을 가해 연신 시키면, 혈관 문합용 부재의 길이 방향으로 신장되면서 외경이 감소하게 되고, 문합하고자 하는 혈관의 절단된 단면을 통해



혈관 내부로 삽입될 수 있도록 임시 형태(temporary shape) 형태로 변형된다.

- [0154] 이때, 혈관 문합용 부재를 임시 형태로 유지하면서 온도를 0℃ 이하로 온도를 감소시키면, 혈관 문합용 부재는 임시 형태로 고정되고, 다시 전이온도 이상의 온도(약 28 내지 42 ℃) 온도가 되도록 열을 가해주면, 혈관 문합용 부재는 물리적 힘에 의해 변형되기 전의 초기 형태로 복원되어 영구 형태(permanent shape) 를 유지할 수 있다. 즉, 상기 혈관 문합용 부재가 상기 절단된 혈관 내부에서 길이 방향으로 수축되며 그 외경이 증가하게 되어, 상기 몸체(100)의 외주면이 상기 절단된 혈관 내부에 밀착된 상태의 상기 영구 형태로 고정됨으로써, 혈관 문합이 이루어질 수 있다.
- [0155] 형상기억 고분자에 있어서, "변형율" 이란, 임시 형태(temporary shape)에서 초기 형태로 복원되어 영구 형태(permanent shape) 로 유지될 때, 형상이 어느 정도 변하는지에 대한 비율을 의미하는 것으로, 임시 형태 에서 영구 형태로 변하는 비율을 의미한다. 아울러, "변형 회복율" 이란, 임시 형태에서 물리적 힘에 의해 변형되기 전의 초기 원형 형태로 복원될 때의 회복 비율을 의미하는 것으로, 초기 형태와 영구형태의 비율을 의미할 수 있다. 본 발명에서 변형율은 형상기억 고분자에 포함되는 단량체의 비율 또는 조건(온도, UV 등)에 의해서 달라질 수 있으며, 구체적으로 5 내지 350 % 일 수 있다. 아울러, 변형회복율은 90 % 이상일 수 있다
- [0157] 이하, 본 발명은 도면을 통해 보다 상세히 설명한다. 단, 하기 도면에 대한 설명은 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 그에 한정되는 것은 아니다.
- [0158] 도 1은 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재의 형태 변화 과정을 보여주는 도면, 도 2는 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재의 형태 변화 과정을 보여주는 도면이다((a) 초기형태, (b) 임시 형태(변형된 상태), (c) 영구 형태(회복된 상태)).
- [0159] 도 1과 도 2를 참조하면, 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)는 혈관의 제1혈관과 제2혈관 내부에 삽입되어 혈관의 내경에 따라 형태가 변형되는 형상기억 고분자인 것을 특징으로 한다.
- [0160] 이처럼, 본 발명의 일실시예에 따른 혈관 문합용 부재(100)는 혈관의 내부에서 적용되는 내경의 형태에 따라 변형되어, 두 개의 혈관을 연결하여 혈관을 문합하는 구조체를 제안함으로써, 종래의 봉합사에 의한 문합과정 보다 훨씬 간단하고 편리하며, 혈관문합 수술 시간을 단축할 수 있을 뿐만 아니라, 문합수술 과정에서 발생할 수 있는 실수가 줄어들어 수술 안정성을 높일 수 있는 장점이 있다.
- [0161] 나아가, 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재는 평균 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 제1혈관 및 제2혈관의 내경에 따라 형태가 변형될 수 있다. 일 예로, 28 ℃ 미만의 온도에서는 적용되는 혈관 보다 내경이 더 작게 형성될 수 있으며, 평균 28 내지 42℃ 이상의 온도에서는 혈관의 내경에 형태에 및 크기에 따라 변형될 수 있다.
- [0162] 보다 구체적으로, 혈관 문합용 부재는 화학식 1의 형상기억 고분자로 이루어진 것으로, 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 물리적인 힘에 의해 변형되기 전의 초기 형태로 복원됨으로써, 적용되는 혈관 내부에서 혈관 내경에 고정되어 하나의 절단된 두 혈관을 문합할 수 있다. 여기서, 물리적인 힘은 혈관 문합용 부재의 초기 형태에서 임시 형태로 변형될 때 외부 자극을 의미할 수 있으며, 이는 온도, 빛 등의 자극일 수 있으며, 또는 융점 이하에서의 기계적인 힘일 수 있다.
- [0163] 한편, 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 초기 형태로 복원되도록 형성시키는 것은 인체 내부에 본 발명의 혈관 문합 부재의 시술시 체내에서 자발변형이 일어나도록 유도하기 위함이다. 즉, 체온 근처 온도인 36 내지 38℃에서의 자발변형을 보장하기 위함이다.
- [0164] 아울러, 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)는 제1혈관 및 제2혈관 내에 삽입되기 용이한 튜브 형태이며, 외주면에는 혈관에 고정되기 용이하도록 고정돌기를 포함할 수 있다.
- [0165] 상기 고정돌기는 상기 혈관 문합용 부재(100)가 혈관에 삽입 될 때, 혈관 내벽을 뚫고 들어가서, 상기 혈관 문합용 부재가 혈관 내부에 견고하게 고정될 수 있도록 하는 복수개의 마이크로 니들일 수 있다. 한편, 상기 고정돌기는 인체 내에서 시간 경과에 따라 분해되어 흡수되는 생분해성 고분자로 이루어질 수 있다.
- [0166] 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재의 길이는 5 내지 20 mm 일 수 있으며, 7 내지 18 mm, 9 내지 16 mm 또는 11 내지 14 mm 일 수 있다. 아울러, 혈관 문합용 부재의 내경은 혈관에 이식 전에는 0.1 내지 4 mm 일 수 있으며, 이식 후에는 0.2 내지 5 mm 일 수 있다. 한편, 혈관 문합용 부재에 포함되는 형상기억 고분자의 함량 또는 가교 조건에 따라서 상기 이식전인 임시 형태(temporary shape) 가 이식 후인 영구 형태(permanent shape) 보다 직경이 더 클 수 있으나, 본 발명에서는 수술시 상기 혈관 문합용 부재를 혈관 내에 삽입하기 용이하게 하기 위

하여 이식전의 직경이 더 작게 설정할 수 있다.

- [0167] 구체적으로, 이식 전인 임시 형태(temporary shape) 일 때는 상기 혈관 문합용 부재의 내경이 0.1 내지 4 mm, 0.5 내지 3.5 mm, 0.7 내지 3.0 mm, 0.9 내지 2.5 mm, 1.1 내지 2.0 mm, 1.5 mm 일 수 있으며, 이식 후인 영구 형태(permanent shape)에서는 0.2 내지 5 mm, 0.5 내지 4 mm, 0.7 내지 3.5 mm, 1. 내지 3 mm 범위일 수 있다. 한편, 상기 혈관 문합용 부재의 직경은 적용되는 혈관 및 부위에 따라서 다를 수 있다.
- [0168] 일 예로, 혈관 문합용 부재의 내경은 혈관에 이식 전에는 2 mm 일 수 있으며, 이식 후에는 4 mm 일 수 있다. 변화 정도는 고분자의 조성, 가교 시간, 가교시 UV 에너지 등을 제어함으로써 조절할 수 있다.
- [0169] 나아가, 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재의 내경은 0.2 내지 5 mm 범위일 수 있으며, 상기 혈관 문합용 부재의 내경은 제1방향에서 제2방향으로 갈수록 점진적으로 증가하는 플레어(flare) 형태일 수 있다. 여기서, "제1방향" 및 "제2방향" 은 혈액의 흐름의 방향을 의미할 수 있다. 보다 구체적으로, "제1방향에서 제2방향" 이라 함은 혈액이 흐르는 방향을 의미할 수 있으며, 제1혈관으로부터 제2혈관으로 흐르는 혈액의 방향을 의미할 수 있다.
- [0170] 한편, 혈관 문합용 부재의 단면 두께는 50 내지 200  $\mu\text{m}$  일 수 있으며, 바람직하게는 100 내지 200  $\mu\text{m}$  또는 100  $\mu\text{m}$  일 수 있다. 보다 구체적으로, 혈관 문합용 부재의 단면 두께를 상기 범위로 설정함으로써, 상기 혈관 문합용 부재가 삽입되는 제1혈관과 제2혈관의 내경과 단차를 줄임으로써, 유체(혈액)의 와류 현상을 줄일 수 있다. 즉, 상기 혈관 문합용 부재의 두께는 혈류의 와류 생성을 억제하고 기계적 강도를 유지하기 위함이며, 이는 인공혈관 또는 문합기 두께가 대상 혈관 내로 혈류가 흐를 때 단차를 최소화 하기 위한 Computational modeling 및 실험을 통해 얻은 결과일 수 있다.
- [0171] 일 예로, 제1혈관 및 제2혈관 단부의 내경이 2.0 mm 일 때, 혈관 문합용 부재의 내경은 1.8 mm 또는 1.9 mm 일 수 있다. 상기 혈관 문합용 부재와 혈관의 내경의 단차가 크지 않을 때, 유체의 와류현상을 줄일 수 있다.
- [0172] 한편, 혈관 문합용 부재는 항 혈전 물질을 포함하고 있거나, 표면에 고정되어 있어, 혈관 내부에서 혈액과 접촉하면서 발생할 수 있는 혈액응고 및 혈전 등의 문제를 방지하도록 구성될 수 있다.
- [0173] 항 혈전 물질은 헤파린, 헤파린과 CD 133 항체 혼합물, 또는 Nitric oxide(NO)를 방출하는 기능성 펩타이드일 수 있으며, 일 예로 헤파린(heparin)일 수 있다.
- [0174] 나아가, 혈관 문합용 부재의 제조시 용매의 부피 대비 상술한 형상기억 고분자의 중량 비율을 조절함으로써 혈관 문합용 부재의 강도(Young's modulus), 가교도, 융점 등을 조절할 수 있다.
- [0175] 구체적으로, 형상기억 고분자의 강도는 영률을 측정함으로써 확인할 수 있는데, 상기 형상기억 고분자의 영률은 0.01 내지 200 MPa, 0.1 내지 150 MPa, 0.1 내지 120 MPa 일 수 있다. 예를 들면, 혈관의 평균 영률(Young's modulus)은 15  $\text{N/mm}^2$  이고 내피 세포가 주된 성분인 미세혈관인 경우 약 2-3  $\text{N/mm}^2$  이다. 세동맥(Arteriole)이나 정맥(Vein)의 경우 0.5  $\text{N/mm}^2$  까지 떨어지고 근육층이 두껍거나 지방이 많이 축적된 혈관들의 경우 100  $\text{N/mm}^2$  이상 되기도 한다. 따라서, 본 발명의 혈관 문합용 부재는 상기 형상기억 고분자의 성분 및 각 성분의 중량%를 제어함으로써, 이러한 혈관 물리적 강도의 범위를 모두 커버할 수 있는 성질을 나타낸다.
- [0176] 도 3은 본 발명에 따른 혈관 문합용 부재를 나타내는 도면으로, 도 3(a)는 단부 대 단부(end-to-end) 혈관 문합용 부재를 나타내는 도면이다.
- [0177] 도 3(a)을 참조하면, 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)는 혈관의 손상된 부위의 외주면을 감싸도록 배치되는 시트형태로 혈관의 외경에 따라 형태가 변형되는 형상기억 고분자인 것을 특징으로 한다.
- [0178] 이처럼, 본 발명의 일실시예에 따른 혈관 문합용 부재(100)는 혈관의 외주면을 감싸도록 형성되어, 하나 또는 두 개의 혈관을 연결하여 혈관을 문합하는 구조체를 제안함으로써, 종래의 봉합사에 의한 문합과정 보다 훨씬 간단하고 편리하며, 혈관문합 수술 시간을 단축할 수 있을 뿐만 아니라, 문합수술 과정에서 발생할 수 있는 실수가 줄어들어 수술 안정성을 높일 수 있는 장점이 있다.
- [0179] 특히, 본 발명의 혈관 문합용 부재는 혈관 내부에 삽입되어 혈관을 지지하는 것이 아닌, 문합하고자 하는 혈관 외부에서 혈관 외주면을 감싸는 형태로 형성되어 있기 때문에 혈관 내의 혈류가 원활하게 흐를 수 있으며, 혈관 내부에서 혈액과 접촉하면서 발생할 수 있는 문제를 최소화 할 수 있다.
- [0180] 나아가, 혈관 문합용 부재는 평균 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 혈관의 외경을 감싸도록 형태가 변형되는 것을

특징으로 한다.

- [0181] 보다 구체적으로, 혈관 문합용 부재는 형상기억 고분자로 이루어진 것으로, 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 기계적인 힘에 의해 변형되기 전의 초기 형태로 복원됨으로써, 혈관 외부를 감싸도록 고정되어 하나의 혈관을 봉합 또는 절단된 두 혈관을 문합할 수 있다.
- [0182] 한편, 28 내지 42℃ 이상의 온도에서 초기 형태로 복원되도록 형성시키는 것은 인체 내부에 본 발명의 혈관 문합 부재의 시술시 체내에서 자발변형이 일어나도록 유도하기 위함이다. 즉, 체온 근처 온도인 36 내지 37℃에서의 자발변형을 보장하기 위함이다.
- [0183] 참고로, 도 3(a)는 편평한 시트형태로 도시되어 있으나, 이는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다. 하나의 예로, 도면상의 편평한 시트로 형태는 28 내지 42℃ 이상의 외부에 온도에서 변형된 후의 형태를 나타낸 것이며, 28 내지 42℃ 이상의 온도에서는 변형초기 형태인 혈관을 감싸는 형태일 수 있다.
- [0184] 도 3(b)는 단부 대 측부(end-to-side) 혈관 문합용 부재를 나타내는 도면이다.
- [0185] 도 3(b)를 참조하면, 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)는 일 영역에 천공(101)이 형성될 수 있으며, 상기 천공(101)과 대응되는 영역에 분지관(200)이 일체형으로 연결될 수 있다.
- [0186] 여기서, "분지관"이라 함은 본관에서 갈라져 나온 관을 의미하는 것으로, 상기 혈관 문합용 부재(100)가 혈관을 감싸게 되어 혈관의 문합을 이루게 되어 인조혈관으로 형성되었을 경우, 상기 혈관 문합용 부재(100)로부터 갈라져 나온 관을 의미할 수 있다.
- [0187] 참고로, 혈관 문합용 부재가 하나의 혈관(제1혈관)을 감싸도록 형성된다면, 상기 분지관은 다른 혈관(제2혈관)의 단부와 연결될 수 있다.
- [0188] 나아가, 상기 천공(101)과 분지관(200)의 내경(201)이 대응되도록 연통될 수 있으며, 상기 분지관(200)은 혈관의 손상된 부위와 연통될 수 있다.
- [0189] 또한, 분지관은 폴리에틸렌글리콜, 폴리글라이콜라이드, 폴리-L-락타이드, 폴리-D,L-락타이드, 폴리(락타이드-co-글라이콜라이드) 및 히알루론산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 생체적합성 고분자로 이루어질 수 있으며, 이에 한정하는 것은 아니다.
- [0190] 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 혈관 문합용 부재를 다양한 양태로 실시한 형태를 도시한 도면이다.
- [0191] 보다 구체적으로, 도 4(a)는 본 발명의 시트형태의 혈관 문합용 부재(100)를 혈관 봉합용으로 실시한 형태를 도시한 도면으로, 혈관(11)의 손상된 부위(10)를 감싸도록 하여 혈관(11)을 봉합하도록 형성할 수 있다.
- [0192] 도 4(b)는 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)를 단부 대 단부(end-to-end) 혈관 문합용으로 실시한 형태를 도시한 도면이다.
- [0193] 보다 구체적으로, 단부 대 단부 혈관 문합은 제1혈관(11)의 말단과 제2혈관(12)의 말단이 맞물리도록 연결하는 것으로, 본래 서로 연결되어 있던 혈관이 끊어졌을 때, 다시 하나의 혈관으로 맞물리도록 연결하는 문합술을 의미할 수 있다.
- [0194] 도 4(c)는 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)를 단부 대 측부(end-to-side)혈관 문합용으로 실시한 형태를 도시한 도면이다.
- [0195] 즉, 제1혈관의 측부(11)와 제2혈관의 말단(미도시)이 맞물리도록 문합술을 실시할 수 있다.
- [0196] 도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 혈관 문합용 부재의 구조를 보여주는 도면이다.
- [0197] 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 문합용 부재(100)는 손상된 혈관에 용이하게 적용되도록 복수의 고정돌기(110)를 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 혈관 문합용 부재(110)의 배면에 위치하여 혈관에 감싸도록 적용될 때 고정되기 용이하도록 복수의 돌기(110)가 배면으로부터 돌출될 수 있다.
- [0198] 참고로, 상기 복수의 돌기(110)는 적어도 두개를 포함할 수 있으며, 이때는 혈관의 봉합 또는 단부 대 측부 문합술에 적용될 수 있다.
- [0199] 보다 구체적으로, 상기 복수의 돌기는 혈관 문합용 부재(100)가 혈관의 손상된 부위를 감쌀 때 상기 혈관 문합용 부재의 양단이 접합될 수 있는데, 그때 접합되는 부위에 상기 두 개의 돌기(110)가 양단에 형성될 수 있다.

- [0200] 다른 양태로, 상기 복수의 돌기(110)는 도면상 혈관 문합용 부재(100)의 모서리에 형성될 수 있으며, 이는 단부 대 단부 문합술에 적용될 수 있다. 구체적으로, 상기 복수의 돌기(110)가 혈관 문합용 부재의 모서리에 형성되어 서로 연결되는 제1혈관(11)과 제2혈관(12)에 각각 고정될 수 있다.
- [0201] 한편, 상기 복수의 돌기(110)는 소정의 각도를 이룰 수 있다.
- [0202] 보다 구체적으로, 상기 혈관 문합용 부재와 90°의 각도를 이룰 수 있으며, 단부 대 단부에 적용될 때는 복수의 돌기(110)가 혈관 문합용 부재(100)의 중심을 향하도록 예각을 형성되는 것이 바람직하다. 이때, 45 내지 85° 범위의 각도 또는 60 내지 75° 범위의 각도를 이룰 수 있다.
- [0203] 이는 혈관 문합용 부재(100)가 혈관의 손상된 부위에 견고하게 박혀 쉽게 빠지지 않도록 하기 위함으로, 필요에 따라 달리 설정하여 적용될 수 있다.
- [0204] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 문합용 부재의 구조를 보여주는 도면이다.
- [0205] 도 6을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 분지관(200)은 내주면에 가이드돌기(210)가 형성될 수 있다.
- [0206] 가이드 돌기(210)라 함은 상기 분지관(200)에 흐르는 혈액 흐름의 방향을 안내해 주는 것으로, 분지관(200)의 축을 따라 길이방향으로 확장된 형태로 돌기가 형성될 수 있다. 이러한 가이드 돌기(210)는 필요에 따라 복수개로 형성될 수 있으며, 조직공학에서 사용되는 통상적인 패턴형성방법에 의해서 형성될 수 있다.
- [0207] 아울러, 이에 한정되는 것은 아니지만, 분지관은 예를 들어 일정한 직경을 갖는 원기둥 형상의 분지관(200)일 수 있으며 또는 상기 혈관 문합용 부재로 연결되는 부분일수록 직경이 증가하는 플레어(flare)형상의 분지혈관일 수 있다. 참고로, 인공혈관 내 혈류를 용이하게 하기 위해서는 플레어 형상의 분지혈관 부재를 사용할 수 있다.
- [0208] 참고로, 경동맥과 같은 직경이 넓은 동맥에 적용되는 경우, 혈관 문합용 부재의 길이는 15 내지 30mm 일 수 있으며, 분지관(200)은 3 내지 15mm 일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0209] 상기와 같이 구성된 본 발명의 혈관 문합용 부재의 사용예를 도 5와 도 6을 참조하여, 간단하게 설명하면 다음과 같다.
- [0210] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 문합용 부재가 혈관의 손상된 부위에 적용되어 혈관 문합(단부 대 단부)이 이루어지는 과정을 계략적으로 보여주는 도면이다.
- [0211] 도 7을 참조하여 혈관 문합이 이루어지는 과정에 대해 살펴보면, 도 7(a)에 도시된 바와 같이, 혈관 문합용 부재(100)를 전이온도(transition temperature) 이하인 실온(약 25℃)에서 양쪽으로 기계적 힘을 가해 연신(elongation)시켜, 혈관에 적용하기 용이한 시트형의 임시형태(temporary shape)로 변형시킨다.
- [0212] 그리고, 절단된 제1혈관(11)과 제2혈관(12)이 서로 접합되도록 이동시켜, 상기 혈관 문합용 부재(100)를 상기 접합시킨 제1혈관(11)과 제2혈관(12)의 근처에서 임시 형태로 유지하면서 서서히 온도를 증가시키면(여기서, 증가되는 온도는 대략 상온 정도의 온도까지 증가시킨다.), 상기 혈관 문합용 부재(100)는 임시 형태로 고정된다(도 7(b)). 그리고 다시 전이온도 이상의 온도인 37℃가 되도록 열을 가해주면, 상기 혈관 문합용 부재는 기계적 힘에 의해 변형되기 전의 초기 원형 형태로 복원되어 도 7(c)에 나타난 바와 같이 영구 형태(permanent shape)를 유지하게 된다.
- [0213] 이렇게 되어 상기 혈관 문합용 부재가 혈관의 손상된 부위에 영구 고정됨으로써 단부 대 단부(end-to-end) 혈관 문합이 이루어지게 된다.
- [0214] 도 8은 본 발명의 다른 하나의 실시예에 따른 혈관 문합용 부재가 혈관의 손상된 부위에 적용되어 혈관 문합(단부 대 측부)이 이루어지는 과정을 계략적으로 보여주는 도면이다. 한편, 단부 대 측부의 혈관 문합 과정에서 혈관의 손상된 부위라 함은 사고나 실수로 인한 혈관의 손상일 수 있으나, 다른 양태에 따라서는 혈관 문합을 실시하기 위한 의도적 혈관천공을 의미할 수 있다.
- [0215] 따라서, 단부 대 측부의 혈관 문합 과정에서는 "혈관의 손상된 부위"는 "혈관천공"으로 지칭하도록 한다.
- [0216] 도 8를 참조하여 단부 대 측부(end-to-side) 혈관 문합이 이루어지는 과정에 대해 살펴보면, 먼저, 의료인은 혈관(11)의 혈관천공(13)을 실시하는 부위의 유입부 및 유출부 각각에 차폐장치(미도시)를 설치하여 혈액의 흐름을 차단한 뒤 혈관(11)의 측벽에 혈관천공(13)을 생성한다.



- [0217] 그런 다음, 본 발명의 혈관 문합용 부재(100)를 혈관(11)의 혈관천공(13)된 부위에 체결하는데, 우선, 혈관 문합용 부재(100)를 전이온도(transition temperature) 이하인 25℃에서 양쪽으로 기계적 힘을 가해 연신(elongation)시켜, 혈관에 적용하기 용이한 시트형의 임시형태(temporary shape)로 변형시킨다(도 8(a))
- [0218] 그리고, 혈관(11)의 혈관천공(13)된 부위와 혈관 문합용 부재(100)의 천공(201)과 연통되도록 위치시킨 후, 임시 형태로 유지하면서 서서히 온도를 증가시키면(여기서, 증가되는 온도는 대략 상온 정도의 온도까지 증가시킨다.), 상기 혈관 문합용 부재(100)는 임시 형태로 고정된다(도 8(b)).
- [0219] 한편, 상기 천공(201)과 일체형으로 결합된 분지관(200)은 혈관(10)의 혈관천공(13)된 부위와 연통될 수 있다.
- [0220] 그리고 다시 전이온도 이상의 온도인 37℃가 되도록 열을 가해주면, 상기 혈관 문합용 부재는 기계적 힘에 의해 변형되기 전의 초기 원형 형태로 복원되어 도 8(c)에 나타난 바와 같이 영구 형태(permanent shape)를 유지하게 된다.
- [0221] 이렇게 되어 상기 혈관 문합용 부재가 혈관의 손상된 부위에 영구 고정됨으로써 단부 대 측부(end-to-side) 혈관 문합이 이루어지게 된다.
- [0223] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 보다 상세히 설명한다.
- [0224] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0226] <실험준비>
- [0227] 1. 실험 기구 및 방법
- [0228] ε-카프로락톤(CL; caprolactone), 하이드로퀴논(HQ; Hydroquinone), 1,5,7-트리아자바이씨클로[4.4.0]-5-데센(TBD; 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene), 글리시딜메틸아크릴산(GMA; Glycidyl methacrylate), 아세토니트릴(Acetonitrile), 클로로포름(Chloroform), 디클로로메탄(Dichloromethane), 디에틸 에테르(Diethyl ether), 2,2-디메톡시-2-페닐아세토펜론(2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenone) 및 1,6-헥산디올(HD; 1,6-Hexanediol)은 Sigma-Aldrich에서 구입하였다.
- [0229] 한편, 용점(Melting temperature (T<sub>m</sub>)), 결정화 온도(crystallization temperature (T<sub>c</sub>)), 유리전이온도(glass transition temperature (T<sub>g</sub>)), (melting enthalpy (ΔH<sub>m</sub>)), and crystallization enthalpy (ΔH<sub>c</sub>)와 같은 열적 특성은 TA Instrument사의 시차주사 열량분석기(Discovery DSC25; Differential Scanning Calorimetry) 장비를 이용하여 알루미늄 팬 내에 5 내지 10mg 사이의 샘플 질량을 가지고 측정하였다. 그리고, 승온 속도는 10℃/min으로 -80℃부터 150℃까지 한번 반복하여 측정하였다.
- [0230] 아울러, 분자량(molecular weight) 및 PDI는 겔 투과크로마토그래피(GPC(Gel Permeation Chromatography), Agilent technologies 1200 series)장비를 이용하여 측정하였으며, 이때 사용된 컬럼은 PLgel 5 μm Mixed-D column (300 mm, Ø = 7.5 mm) 이며, 사용된 용매는 테트라하이드로퓨란이고, 유속은 1.0mL/min 로 측정하였다.
- [0231] 각 샘플에 상응하는 결정화도(X<sub>c</sub>)는 다음 방정식에 의해 계산되었다:
- $$X_c = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_c} \times 100\%$$
- [0232]
- [0233] 여기서 ΔH<sub>c</sub> (139.5 J · g<sup>-1</sup>) 는 100 % 결정성 PCL의 엔탈피이다.
- [0234] 물 접촉각(Water contact angles)은 접촉각 측정 시스템 (OCA20, Dataphysics)으로 증류수 10 μl 세실 방울(sessile drop)을 사용하여 측정하였다.
- [0235] 기계적 특성은 2% · min<sup>-1</sup>의 변형률로 제어된 변형률 모드에서 동적 기계 분석기 (DMA, Discovery DMA850, TA instrument Inc.)를 사용하여 응력-변형 곡선(stress-strain curves)을 분석함으로써 측정하였다.
- [0236] 94% PCL-6% PGMA의 유동학적 거동(rheological behavior)은 클로로포름에서 폴리머 농도를 100~250% (w/v)로 변화시키고 직경이 4cm이고 원추각이 1° 인 원추형 및 플레이트 형상을 갖는 기기인 AR 2000 EX rheometer(TA

instrument Inc.)를 사용하여 150초 동안 20° C에서 해당 점도를 결정하여 조사하였다.

[0237] 전단 점도(Shear viscosity)는 0.01 내지 350s<sup>-1</sup> 범위의 전단 속도를 갖는 유동 모드에서 측정되었다. SMP 분해(degradation)는 DPBS(Dulbecco's phosphate-buffered saline)에 94% PCL-6% PGMA 필름 (원형 디스크 모양, 지름=15.6mm)을 37° C에서 28일 동안 교반하면서 침지한 후, 비분해값으로부터 건조 중량의 누적 손실 %를 계산하였다.

[0239] 실시예 1. PCL-co-PGMA 형상기억 고분자의 합성

[0240] 1-1. 96%PCL-co-4%PGMA의 합성

[0241] 96%PCL-co-4%PGMA를 합성하기 위하여 [CL]<sub>0</sub>/[GMA]<sub>0</sub>/[HD]<sub>0</sub>/[TBD]<sub>0</sub>/[HQ]<sub>0</sub>=94/6/0.6/1/0.5의 반응물 투입비로 다음과 같이 합성하였다(표 1 참조).

표 1

	CL (mmol)	GMA (mmol)	HQ (mmol)	TBD (mmol)	HD (mmol)
실시예 1-1	94	6	0.6	1	0.5

[0243] 먼저, 유리반응기 (250ml)에 CL (94mmol, 10.41ml), HD (0.5mmol, 60mg)과 HQ (0.6mmol, 66mg)을 넣고 혼합하고, 10분 후에 GMA (6mmol, 0.8ml)를 상기 유리반응기에 주입하였다.

[0244] 그리고, 두 모노머를 혼합한 유리반응기 내부의 온도가 열적으로 안정되었다고 판단되었을 때, CL과 GMA의 동시 개환중합을 유도하기 위한 촉매로 TBD (1mmol, 140mg)을 아세트니트릴 1ml에 용해한 후 유리반응기 내에 주입하고 6시간동안 110°C에서 교반시켰다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다.

[0245] 반응 후에 반응물을 클로로포름 15ml 에 용해시키고, 디에틸 에테르(400ml)에 반응물을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켰다. 다음으로 침전물을 거름종이로 거른 후 회전증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켜 PCL-co-PGMA 고분자를 합성하였다.

[0247] 1-2. 94%PCL-co-6%PGMA의 합성

[0248] 94%PCL-co-6%PGMA를 합성하기 위하여 [CL]<sub>0</sub>/[GMA]<sub>0</sub>/[HD]<sub>0</sub>/[TBD]<sub>0</sub>/[HQ]<sub>0</sub>=90/10/1/1/0.5의 반응물 투입비로 다음과 같이 합성하였다(표 2 참조).

표 2

	CL (mmol)	GMA (mmol)	HQ (mmol)	TBD (mmol)	HD (mmol)
실시예 1-2	90	10	1	1	0.5

[0250] 이하, 중합방법은 실시예 1-1과 동일하다.

[0251] 그리고, 합성된 고분자의 구성성분(PCL과 PGMA의 수소 원자 개수비를 통한 PCL과 PGMA의 반복 단위 비)을 <sup>1</sup>H NMR (nuclear magnetic resonance)을 이용하여 측정하였으며, 측정 결과를 도 9(a)에 나타내었다.

[0252] 도 9(a)를 참조하면, 합성 고분자 화학적 구조에 기반한 <sup>1</sup>H NMR 분석을 통하여 PCL과 GMA의 반복 단위 비(PCL:PGMA=15:1)의 반복 단위 비율(%)을 계산하였으며, 실시예 1-2에서 반복 단위 비율은 94%PCL-co-6%PGMA임을 확인하였다.

[0253] 아울러, 도 9(b)를 참조하여 94%PCL-co-6%PGMA(1-HD 0.5mmol, 2-HD 0.25mmol) 고분자의 GPC 분석을 통한 분자량을 확인한 결과, 목표치인 Mw 10kDa 이하 수준임을 확인하였으며, 이는 개시제의 도입량 조절을 통해 용이하게 조절할 수 있을 것이라 예상하였다.

[0255] 1-3. 92%PCL-co-8%PGMA의 합성

[0256] 92%PCL-co-8%PGMA를 합성하기 위하여 [CL]<sub>0</sub>/[GMA]<sub>0</sub>/[HD]<sub>0</sub>/[TBD]<sub>0</sub>/[HQ]<sub>0</sub>=86/14/1.4/1/0.5의 반응물 투입비로 다음

과 같이 합성하였다(표 3 참조).

표 3

	CL (mmol)	GMA (mmol)	HQ (mmol)	TBD (mmol)	HD (mmol)
실시예 1-3	86	14	1.4	1	0.5

이하, 중합방법은 실시예 1-1과 동일하다.

그리고, 합성된 고분자의 구성성분(PCL과 PGMA의 수소 원자 개수비를 통한 PCL과 PGMA의 반복 단위 비)을  $^1\text{H}$  NMR (nuclear magnetic resonance)을 이용하여 측정하였으며, 측정 결과를 도 10에 나타내었다.

도 10을 참조하면,  $^1\text{H}$  NMR 분석을 통하여 PCL과 PGMA의 반복 단위 비(PCL:PGMA=12:1)의 반복 단위 비율(%)을 계산하였으며, 실시예 1-3 반복 단위 비율은 92%PCL-co-8%PGMA임을 확인하였다.

#### 1-4. 90%PCL-co-10%PGMA의 합성

90%PCL-co-10%PGMA를 합성하기 위하여  $[\text{CL}]_0/[\text{GMA}]_0/[\text{HD}]_0/[\text{TBD}]_0/[\text{HQ}]_0=82/18/1.8/1/0.5$ 의 반응물 투입비로 다음과 같이 합성하였다(표 4 참조).

표 4

	CL (mmol)	GMA (mmol)	HQ (mmol)	TBD (mmol)	HD (mmol)
실시예 1-4	82	18	1.8	1	0.5

이하, 중합방법은 실시예 1-1과 동일하다.

그리고, 합성된 고분자의 구성성분(PCL과 PGMA의 수소 원자 개수비를 통한 PCL과 PGMA의 반복 단위 비)을  $^1\text{H}$  NMR (nuclear magnetic resonance)을 이용하여 측정하였으며, 측정 결과를 도 9에 나타내었다.

도 11을 참조하면,  $^1\text{H}$  NMR 분석을 통하여 PCL과 PGMA의 반복 단위 비(PCL:PGMA=9:1)의 반복 단위 비율(%)을 계산하였으며, 실시예 1-4 반복 단위 비율은 90%PCL-co-10%PGMA임을 확인하였다.

#### 1-5. 88%PCL-co-12%PGMA의 합성

88%PCL-co-12%PGMA를 합성하기 위하여  $[\text{CL}]_0/[\text{GMA}]_0/[\text{HD}]_0/[\text{TBD}]_0/[\text{HQ}]_0=78/22/2.2/1/0.5$ 의 반응물 투입비로 다음과 같이 합성하였다(표 5 참조).

표 5

	CL (mmol)	GMA (mmol)	HQ (mmol)	TBD (mmol)	HD (mmol)
실시예 1-5	78	22	2.2	1	0.5

이하, 중합방법은 실시예 1-1과 동일하다.

그리고, 합성된 고분자의 구성성분(PCL과 PGMA의 수소 원자 개수비를 통한 PCL과 PGMA의 반복 단위 비)을  $^1\text{H}$  NMR (nuclear magnetic resonance)을 이용하여 측정하였으며, 측정 결과를 도 12에 나타내었다.

도 12을 참조하면,  $^1\text{H}$  NMR 분석을 통하여 PCL과 PGMA의 반복 단위 비(PCL:PGMA=7:1)의 반복 단위 비율(%)을 계산하였으며, 실시예 1-5 반복 단위 비율은 88%PCL-co-12%PGMA임을 확인하였다.

#### 실시예 2. PCL-co-PGMA 형상기억 고분자의 합성

[0277]  $[CL]_0/[GMA]_0/[HD]_0/[TBD]_0/[HQ]_0$  을 다음과 같은 반응물 투입비로 고분자를 합성하였다(실시예 2-1 내지 2-5).

표 6

	CL (mmol)	GMA (mmol)	HQ (mmol)	TBD (mmol)	HD (mmol)
실시예 2-1	94	6	0.6	1	0.5
실시예 2-2	90	10	1	1	0.5
실시예 2-3	86	14	1.4	1	0.5
실시예 2-4	82	18	1.8	1	0.5
실시예 2-5	78	22	2.2	1	0.5

[0279] 보다 구체적으로, 실시예 2-1 내지 2-5에서는 유리반응기(250ml)에 CL, HD 및 HQ를 넣고 혼합하였다. 그리고, 10분 후에 GMA 를 상기 유리반응기에 주입하였다(표 6 참조).

[0280] 아울러, 두 모노머를 혼합한 유리반응기 내부의 온도가 열적으로 안정되었다고 판단되었을 때, CL과 GMA의 동시 개환중합을 유도하기 위한 촉매로 TBD (1mmol, 140g)을 아세트니트릴 1ml에 유리반응기 내에 주입하고 6시간동안 110℃에서 교반 시켰다. 이하 중합 방법은 실시예 1-1과 동일하다.

[0281] 그리고, 실시예 2-1 내지 2-5에서 합성한 고분자에  $265\text{mW}/\text{cm}^2$  세기의 UV 광 (250-500nm)을 조사하여 인체에 적용 가능한 형상기억 고분자를 제조하였다.

### [0283] 실시예 3. 혈관 협착 방지를 위한 혈관 문합용 이식재의 제조

[0284] 실시예 1에서 제조한 고분자를 이용하여 혈관 문합용 이식재를 제조하였다.

[0285] 튜브형태의 혈관 문합용 이식재를 제조하기 위하여, 튜브형의 몰드를 준비하였으며, 고분자 가교를 위한 빛의 투과성을 높이기 위하여 PDMS 로 이루어진 내/외벽 몰드를 준비하였다. 이때, 내벽 몰드의 외경은 2 mm 였으며, 길이는 10 mm 였다. 아울러, 외벽 몰드의 내경은 2.2 mm 였으며, 길이는 내벽 몰드와 동일하도록 하였다. 이에 따라 혈관 문합용 이식재의 단면 두께가 100 내지 200  $\mu\text{m}$  를 유지할 수 있다. 그리고, 내벽 몰드를 외벽 몰드 안으로 넣어 내벽 몰드와 외벽 몰드 사이에 공간이 형성된 몰드를 제조하였다.

[0286] 다음으로, 용매 THF 10 g에 대하여 실시예 1 에서 제조한 고분자를 내벽 몰드와 외벽 몰드 사이 공간에 붓고, UV 가교기 안에서 가교를 실행하였다. 구체적으로, 상기 몰드 내부의 고분자에  $265\text{mW}/\text{cm}^2$  세기의 UV 광(365 nm) 으로 조사하여 혈관 문합용 이식재를 제조하였다.

### [0288] 비교예 1. PCL (poly( $\epsilon$ -caprolactone)) 중합

[0289]  $[CL]_0/[HD]_0/[TBD]_0=100/0.5/1$ 의 반응물 투입비로 다음과 같이 중합하였다.

[0290] 유리반응기(250ml)에 CL(100mmol, 9.97ml)과 HD(0.5mmol, 60mg) 를 넣고 혼합하였다(표 7 참조).

표 7

	HD (mmol)	TBD (mmol)	HQ (mmol)	CL (mmol)	GMA (mmol)
비교예 1	0.5	1	-	100	-

[0292] 그리고 모노머를 혼합한 유리반응기 내부의 온도가 열적으로 안정되었다고 판단되었을 때, CL의 개환중합을 유도하기 위한 촉매로 TBD(1mmol, 140mg)를 아세트니트릴 1ml에 용해한 후 유리반응기 내에 주입하고 30분동안 110℃에서 교반시켰다. 이하 중합 방법은 실시예 1-1과 동일하다.

### [0294] 비교예 2. PCL (poly( $\epsilon$ -caprolactone)) 중합-2

[0295]  $[CL]_0/[HD]_0/[TBD]_0=100/0.5/0.5$ 의 반응물 투입비로 다음과 같이 중합하였다.

[0296] 유리반응기(250ml)에 CL(100mmol, 9.97ml)과 HD(0.5mmol, 60mg) 를 넣고 혼합하였다(표 8 참조).



표 8

	HD (mmol)	TBD (mmol)	HQ (mmol)	CL (mmol)	GMA (mmol)
비교예 2	0.5	0.5	-	100	-

그리고 모노머를 혼합한 유리반응기 내부의 온도가 열적으로 안정되었다고 판단되었을 때, CL의 개환중합을 유도하기 위한 촉매로 TBD(0.5mmol, 70mg)를 아세트니트릴 1ml에 용해한 후 유리반응기 내에 주입하고 1시간동안 110℃에서 교반 시켰다. 이하 중합 방법은 실시예 1과 동일하다.

#### 실험예 1. 실시예 1 및 2에서 제조된 형상기억고분자의 특성 분석

##### 1-1. UV 가교에 의한 형상기억 고분자의 제조

도 13은 실시예 1-2와 비교예 1에서 합성한 고분자에 UV(Ultraviolet ray) 처리한 후 나타나는 현상을 비교한 도면이다.

도 13을 참조하면, 실시예 1-2에서 합성한 고분자와 비교예 1에서 합성한 고분자를 각각 광개시제와 10:1의 부피비로 혼합한 후, 약 400  $\mu$ L를 각각 투명한 유리용기에 담았다.

보다 구체적으로, 실시예 1-2에서 합성한 고분자와 비교예 1에서 합성한 고분자는 각각 디클로로메탄(dichloromethane)에 50중량% 분산시켰으며, 광개시제는 디클로로메탄(dichloromethane)에 10중량% 분산시켜, 상기 분산시킨 용액을 10:1의 부피비로 혼합하였다.

그리고, 유리용기에 14W/cm<sup>2</sup> 세기의 UV 광(320~500nm)으로 10분 동안 조사하였다.

그리고, UV 처리된 용기를 각각 뒤집어 보았다.

그 결과, 실시예 1-2에서 제조한 고분자는 바닥면에 붙어서 떨어지지 않는 것으로 보아 UV 처리시 개질된 아크릴 그룹간의 가교로 인하여 겔로 가교된 것을 확인할 수 있었으나, 비교예 1은 액체상태로 물질의 상태변화가 일어나지 않는 것을 확인할 수 있었다.

즉, 실시예 1-2에서 합성한 고분자는 UV에 의해서 가교가 가능한 것을 확인할 수 있었다.

##### 1-2. DSC 분석-1

도 14와 표 9는 실시예 1-2와 비교예 1의 DSC 분석을 나타낸 그래프와 표이다.

보다 구체적으로, 고분자의 성분 및 디자인 변수가 미치는 물성을 분석하기 위하여 시차주사 열량측정기(DSC, Differential scanning calorimetry)를 사용하여 측정하였다 ( $T_m$ ; melting temperature,  $\Delta H_m$ ; melting enthalpy,  $T_c$ ; crystallization temperature,  $\Delta H_c$ ; crystallization enthalpy).

표 9

고분자	$T_m$ (℃)	$\Delta H_m$ (J/g)	$T_c$ (℃)	$\Delta H_c$ (J/g)
비교예 1	52.41	78.85	24.13	79.49
실시예 1-2	43.76	55.97	20.95	57.00

도 14와 표 9를 참조하여, 융점을 비교하여 보면 비교예 1의 PCL 을 단독으로 합성하였을 때보다 실시예 1-2에서 합성한 PCL-co-PGMA의 융점이 더 낮아진 것을 확인할 수 있었다.

##### 1-3. DSC 분석-2

도 15과 표 10은 실시예 1-2와 비교예 1의 고분자에 UV 처리한 후 DSC 분석을 나타낸 그래프이다.

표 10

중합제	$XT_m$ (℃)	$\Delta H_m$ (J/g)	$XT_c$ (℃)	$\Delta H_c$ (J/g)
비교예 1	52.05	67.17	23.17	65.17

실시예 1-2	40.44	43.01	-1.73	26.32
---------	-------	-------	-------	-------

[0319] 도 15와 표 10을 참조하면, 비교예 1의 PCL 을 단독으로 합성하였을 때보다 실시예 1-2에서 합성한 PCL-co-PGMA 의 융점이 더 낮아진 것을 확인할 수 있었으며, 특히, 실시예 1에서 합성한 고분자에 UV를 처리한 후에는 융점이 40.44℃로 UV를 처리하지 않았을 때 보다 낮아진 것을 확인할 수 있었다.

[0321] 실험예 2. 실시예 1-1 내지 1-3에서 제조된 형상기억 고분자의 UV 가교 전후의 특성 분석

[0322] 실험예 2에서는 실시예 1-1 내지 1-3에서 합성한 고분자의 UV 가교 전후의 기계적 및 열적 특성을 분석하였다.

[0323] 그 결과를 도 16과 표 11에 나타내었다.

표 11

Characterizations							
	Polymer	Theoretical x (%)	Actual x (%)	M <sub>n</sub> (Da)	M <sub>w</sub> (Da)	PDI	
Before Crosslinking	100% PCL	100	100.00	18,104	27,418	1.51	
	96%PCL-4%PGMA	96	96.50	10,184	16,198	1.59	
	94%PCL-6%PGMA	94	94.38	9,828	14,286	1.45	
	92%PCL-8%PGMA	92	93.60	7,967	10,458	1.31	
Mechanical properties							
	Polymer	E (37 °C) (MPa)		ε <sub>max</sub> (%)	σ <sub>max</sub> (MPa)		
After Crosslinking	96%PCL-4%PGMA	111 ± 5.0		23.2 ± 6.7	6.16 ± 0.35		
	94%PCL-6%PGMA	24.7 ± 11		104 ± 26	3.65 ± 0.60		
	92%PCL-8%PGMA	3.82 ± 0.92		31.7 ± 21	0.649 ± 0.27		
Thermal properties							
	Polymer	T <sub>m</sub> (°C)	ΔH <sub>m</sub> (J g <sup>-1</sup> )	X <sub>c</sub> (%)	T <sub>c</sub> (°C)	ΔH <sub>c</sub> (J g <sup>-1</sup> )	T <sub>g</sub> (°C)
Before Crosslinking	96%PCL-4%PGMA	47.6 ± 2.7	62.2 ± 1.9	44.6 ± 2.2	17.3 ± 1.2	62.2 ± 3.1	-57.8 ± 0.6
	94%PCL-6%PGMA	43.9 ± 0.80	61.3 ± 4.4	44.0 ± 4.4	16.7 ± 3.1	61.6 ± 2.8	-57.5 ± 1.3
	92%PCL-8%PGMA	41.1 ± 0.63	59.9 ± 0.13	42.9 ± 4.6	15.2 ± 5.2	57.9 ± 5.6	-56.7 ± 1.1
After Crosslinking	96%PCL-4%PGMA	46.2 ± 1.7	55.8 ± 3.4	40.8 ± 2.7	17.0 ± 2.1	57.0 ± 3.8	-53.0 ± 1.0
	94%PCL-6%PGMA	39.9 ± 0.53	44.5 ± 3.5	32.4 ± 3.2	7.21 ± 0.78	45.1 ± 4.5	-52.0 ± 0.59
	92%PCL-8%PGMA	31.1 ± 2.7	35.0 ± 3.6	23.7 ± 2.8	-14.3 ± 9.4	33.1 ± 3.9	-57.6 ± 1.9

M<sub>n</sub>, number-average molecular weight; M<sub>w</sub>, weight-average molecular weight; PDI, polydispersity index; E, Young's modulus; ε<sub>max</sub>, maximum strain; σ<sub>max</sub>, maximum stress; T<sub>m</sub>, melting temperature; ΔH<sub>m</sub>, melting enthalpy; X<sub>c</sub>, percent crystallinity; T<sub>c</sub>, crystallization temperature; ΔH<sub>c</sub>, crystallization enthalpy; T<sub>g</sub>, glass transition temperature.

[0324]

[0326] 도 16과 표 11을 참조하여, 실시예 1-1 내지 1-3의 특성을 비교하여 보면 비교예 2와 같이 PCL 을 단독으로 합성하였을 때보다 실시예 1-1 내지 1-3에서 합성한 PCL-co-PGMA의 융점이 더 낮아진 것을 확인할 수 있었다(도 16b).

[0327] 아울러, 도 16을 참조하여 GPC 분석을 통한 분자량을 확인한 결과, 목표치인 Mw10kDa 이하 수준임을 확인하였다. 특히, GMA 의 함량이 많아질수록 분자량이 작아지는 것을 확인할 수 있었다. 또한 무정형의 PGMA가 PCL 결정성을 붕괴시켜 Tm과 %결정성을 낮춘다는 것을 알 수 있다(표 11).

[0328] 특히, GMA의 함량이 많아질수록 융점 및 엔탈피 값이 낮아지는 것을 확인할 수 있었으며, UV를 처리한 후의 고분자의 융점이 UV를 처리하지 않았을 때의 융점(T<sub>m</sub>) 보다 낮아진 것을 확인할 수 있었다(도 16b 내지 16d). 특히 UV 가교된 94%PCL-6%PGMA의 융점 범위가 체온 범위 내에 있음을 확인할 수 있었고(도 16e), 이에 따라 상기 형상기억 고분자가 혈관 문합용 부재로 활용가능성이 높을 것으로 예상하였다.

[0329] 94%PCL-6%PGMA 형상기억 고분자를 UV 가교 후 200초에 도달하는 시점에 최대 인장 변형률이 최대값(~100%)에 도달하였으므로, 가교 시간은 200초로 결정하였다(도 16g).

[0331] **실험예 3. 형상기억 고분자의 복원 능력 확인**

[0332] 형상 기억 특성은 DMA를 통해 7 사이클 (N) 이상의 응력 제어 순환 열역학적 인장 시험(stress-controlled cyclic thermomechanical tensile tests)에서 조사되었다(도 17a). (i) 94% PCL-6% PGMA 필름을 55 °C로 승온하고, 10 분 동안 평형을 유지하고  $[\epsilon_p(0)$ , 초기 영구 형태], 39kPa에 도달할 때까지  $4 \text{ kPa} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 인장 응력을 가하여 신장시켰다. (ii) 필름을  $2^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 의 속도로 0°C로 냉각시키고 10분 동안 평형화한 후  $[\epsilon_1(N)$ , 최대 변형], (iii) 가하던 인장 응력을 제거 ( $4 \text{ kPa} \cdot \text{min}^{-1}$ )하였다  $[\epsilon_u(N)$ , 임시 형태]. (iv)이어서, 온도를  $2^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 의 속도로 42°C로 증가시켜 영구 형태  $[\epsilon_p(N)]$ 를 회복시켰다. 각각의 사이클 (N)에 대하여, 변형 회복률  $[R_r(N) \text{ \%}]$ 은 변형 후 SMP가 원래의 영구 형태  $[\epsilon_p(N)]$ 로 회복하는 능력을 의미하고, 변형 고정도  $[R_f(N) \text{ \%}]$ 는 인장 응력 제거 후 임시 형태를 유지하는 능력을 의미하고, 다음의 방정식으로 계산된다.

$$R_r(N) = \frac{\epsilon_1(N) - \epsilon_p(N)}{\epsilon_1(N) - \epsilon_p(N-1)} \times 100\%$$

[0333]

$$R_f(N) = \frac{\epsilon_u(N)}{\epsilon_1(N)} \times 100\%$$

[0334]

[0335] 그 결과, UV 처리한 94%PCL-co-6%PGMA 형상기억 고분자 재료의 형상 회복율은 96% 이상이고, 형상 고정도는 95% 이상으로, 복원력이 우수한 것을 확인할 수 있었다(도 17b). 또한, 변형률(%)의 온도 의존적 변화는 특정 시간 프레임에 따라 형상 기억 능력을 프로그래밍 할 수 있게 하였다(도 17c).

[0336] 온도 의존적 형상 회복 효율을 조사한 결과, 온도가 용점(Tm) 미만일 때 형상 회복률은 30% 미만이었지만 해당 용점에서 거의 100%의 회복률을 나타냄을 확인하였다(도 17d).

[0338] **실험예 4. 혈관 문합용 부재의 특성**

[0339] 4-1. 혈관 문합용 부재의 특성

[0340] 실시예 3에서 제조한 혈관 문합용 부재를 몰드에서 분리하였다.

[0341] 상기 혈관 문합용 부재의 용점을 고려하여 35 ~ 40 °C 온도의 물에 침전시켜 변형된 혈관 문합용 부재의 내경을 측정하였다.

[0342] 그 결과 35 ~ 40 °C 온도에서 내경이 4 mm 였으며, 혈관의 두께는 100  $\mu\text{m}$  였다. 내경이 4 mm 인 혈관에 적용할 수 있을 것으로 판단하였다.

[0344] 4-2. 혈관 문합용 부재의 인장강도 측정

[0345] 만능물성측정기(Universal Testing Machine, 3366, Instron)를 이용하여 4-1의 혈관 문합용 부재의 인장강도를 측정하였다. 구체적으로, 혈관 문합용 부재의 단면적을 측정한 후 로드셀에 연결된 지그에 장착하고 20 mm/min의 속도로 잡아 당겨 파손될 때의 최대 인장 강도와 변형률을 측정하였다. 측정된 최대 인장강도를 단위 면적당 강도로 계산한 최대 인장 응력으로 비교를 진행하였다. 그 결과, 혈관 문합용 부재의 인장강도는 0.03-150  $\text{N/mm}^2$  나타내었으며, 변형율은 2-350% 까지 변화하였다.

[0347] 4-3. 혈관 문합용 부재의 두께에 따른 유체의 흐름 측정

[0348] 실시예 3과 동일한 방법으로 혈관 문합용 부재를 제조하였으며, 이를 혈관에 적용하였을 때, 유체의 와류 발생 여부를 측정하기 위하여 혈관을 모델링 하였으며, 혈관 내의 유체 흐름을 시뮬레이션 하였다.

[0349] 유체 흐름을 시뮬레이션하기 위한 장치는 ANSYS 프로그램을 사용하였으며, 상기 프로그램 내에 Fluent모듈을 사용하였다. 그리고, 적용되는 혈관의 외경은 2.0 mm 로 설정하였으며, 내경은 1.8 mm 로 설정하였다. 아울러, 대상 혈관에 적용되는 혈관 문합용 부재는 길이 5 mm, 외경 1.8 mm 가 되도록 설정하였다. 한편, 혈관 문합용 부재의 단면두께는 100, 200 및 300  $\mu\text{m}$  로 설정하였다.

- [0350] 유체 흐름을 시뮬레이션하기 위한 혈관은 도 18에 나타내었다(도 18(a) 혈관 문합용 부재가 적용된 혈관, (b) 혈관 문합용 부재의 단면도).
- [0351] 시뮬레이션 시스템에서 유량은 300 내지 700 ml/min으로 설정하였고, 혈관 문합용 부재의 단면 두께에 따른 유선(streamline)을 측정하여 도 19와 도 20에 나타내었다. 도 19(a)는 혈관문합용 부재의 단면두께에 따른 유선을 나타내며, 도 19(b)는 유체의 속도 및 혈관문합용 부재의 단면두께에 대한 그래프에서 와류 형성 유무를 나타내는 그래프이다.
- [0352] 아울러, 도 20은 혈관문합용 부재의 단면두께에 따른 유선을 나타내는 도면이다.
- [0353] 도 19 내지 도 20을 참조하면, 혈관과 혈관 문합용 부재의 단차 때문에 상기 혈관과 혈관 문합용 부재가 결합되는 부분에 와류가 형성되는 것을 확인할 수 있다. 구체적으로, 100, 200 및 300  $\mu\text{m}$ 의 두께에 와류 생성을 모델링 하였을 때 300  $\mu\text{m}$ 에서는 와류가 강하게 생성 되었고 200  $\mu\text{m}$ 부터 현저히 줄어 100  $\mu\text{m}$ 에서는 거의 없는 것으로 측정되었다.
- [0354] 특히, 혈관 문합용 부재의 단면두께가 100  $\mu\text{m}$ 일 때도 와류가 발생하나, 유체의 흐름에는 영향을 주지 않는 것으로 보인다. 즉, 상기 혈관 문합용 부재의 내경과 혈관의 내경의 단차가 200  $\mu\text{m}$  미만으로 설정하여야 혈액의 흐름이 원활할 것으로 판단할 수 있었다.
- [0356] **실험예 5. 형상기억 고분자의 특성**
- [0357] 5-1. 형상기억 고분자의 농도에 따른 특성 분석 측정
- [0358] 실시예 1-2에서 합성한 94%PCL-co-6%PGMA 고분자의 농도를 달리하여 가교도 및 용점의 변화를 측정하였다.
- [0359] 구체적으로, 하기와 같은 방법으로 측정하였다.
- [0360] - 가교도 (%)
- [0361] 합성된 고분자의 구성성분(PCL과 PGMA의 수소 원자 개수비를 통한 PCL과 PGMA의 반복 단위 비)을  $^1\text{H}$  NMR (nuclear magnetic resonance)을 이용하여 측정하였다.
- [0362] - 용점 ( $^{\circ}\text{C}$ )
- [0363] 고분자의 용점을 분석하기 위하여 시차주사 열량측정법(DSC, Differential scanning calorimetry)을 이용하여 측정하였다.

표 12

		가교도 (%)	용점 ( $^{\circ}\text{C}$ )
실시예 1-2-1	50 w/v %	$83.72 \pm 1.71$	37.56
실시예 1-2-2	75 w/v %	$83.34 \pm 1.46$	37.03
실시예 1-2-3	100 w/v %	$84.26 \pm 1.41$	37.77

- [0365] 그 결과, 표 12에서와 같이 용매를 기준으로 용해되는 형상기억 고분자의 농도에 따라 가교도 및 용점이 달라지는 것을 확인할 수 있다. 즉, 용매에 용해되는 형상기억 고분자의 농도 %를 조절하면 가교도 및 용점(형상복원온도)도 조절이 가능하다는 것을 확인할 수 있었다.
- [0366] 추가로, 상기 94%PCL-6%PGMA 고분자의 농도를 달리하여 변형률에 따른 점도 및 전단 점도를 테스트한 결과, 고분자 농도가 100%(w/v)인 경우에는 테스트 농도 중 변형률을 50%로 증가시킬 때 응력이 약 2MPa로 증가하였고 이것은 실제 혈관의 거동과 일치함을 확인하였다. 고분자 농도가 200%(w/v)인 경우에는 혈관에 손상을 줄 수 있는 4MPa까지 응력이 증가함을 확인하였다. 고분자 농도가 50%(w/v)인 경우에는 불충분한 농도로 인하여 가교도가 감소하고 고분자간의 결합이 느슨한 관계로 5% 변형률에서 찢어졌다(도 16f).
- [0368] 5-2. 형상기억 고분자의 접착각 측정
- [0369] 비교예 1(PCL)의 고분자와 형상기억 고분자(96%PCL-co-4%PGMA 고분자, 94%PCL-co-6%PGMA 고분자, 92%PCL-co-8%PGMA 고분자)의 표면 위에 증류수 한방울(10  $\mu\text{g}$ )을 떨어뜨리고, 접착각을 분석하기 위해 촬영을 한 후 그 결과를 도 21에 나타내었다.

- [0370] 그리고, 비교예 1과 형상기억 고분자들을 실시예 2와 동일한 방법으로 UV 가교를 한후, 상술하 바와 같은 방법으로 접촉각을 분석하였다.
- [0371] 도 21을 참조하면, 가교 전이나 가교 후 생분해성 삽입물질로 많이 쓰이는 고분자로 대표되는 PCL에 비해 친유성(hydrophobicity) 성질이 조성마다 크게 차이가 없다는 것을 보여준다.
- [0373] **실험예 6. 형상기억 고분자 이식재의 형태에 따른 혈관 문합 용도로의 적합성 평가**
- [0374] 6-1 혈액의 역류 및 방해 흐름을 최소화하기 위한 형상기억 고분자 혈관부재 문합용 부재 형태 선별 시뮬레이션
- [0375] 유동장은 CAD (SolidWorks Co.)를 사용하여 3 개의 이식부재 형태 (즉, 직접 계단형(direct stepped), 챔퍼형(chamfer) 및 확산형(diffuser))에 대하여 설계되었다. 각 유동장의 수치 시뮬레이션은 Fluent (Ansys, Inc.) CFD 솔버를 사용하여 수행되었다. 유체 요소 내에서 질량과 운동량의 보존을 제어하는 비선형 Navier-Stokes 방정식이 구해졌다. 뉴턴 유체는 체온에서 혈액의 특성을 가지고 있다고 가정했다. 미끄럼 방지 경계 조건(no-slip boundary condition)은 모든 혈관 벽에 적용되었다. 메쉬 독립성은 고밀도 메쉬를 검사하여 검증되었다. SIMPLE 알고리즘은 압력-속도 결합을 위해 구현되었으며 모든 공간 이산화는 2 차 상향식 방식을 사용하여 수행되었다. 튜브형 이식재 내부 유체의 특성으로 밀도 ( $1,060\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) 및 온도 (310K)를 적용하였다. 유량 입력 조건에 대동맥에서의 맥동 속도 프로파일을 고려했다. 이 프로파일은 동맥에서 혈류를 모방하기 위해 축소되었고, 최대 속도는  $45.0\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 로 설정하였다. 이식재 직경은  $200 \mu\text{m}$ 이고, 최대 속도에 기초한 레이놀즈 수(Reynolds number)는 318이며, 이는 라미나 영역(laminar regime)을 나타냈다. 따라서 Fluent의 라미나 모델이 이 시뮬레이션에 사용되었다. 시뮬레이션 분석을 위해 Tecplot 360 (Tecplot, Inc.) post-processing program을 사용하여 수축기 및 이완기 피크를 생성하였다.
- [0376] CFD 시뮬레이션 결과를 검증하기 위해 3 가지 다른 유형 (선형, 직접 계단형 및 확산형)의 미세 유체 장치를 3D 프린팅을 통해 제작했다. 미세 유체 유동 패턴은 적색 형광구를 관류시킴으로써 결정되었다 (직경 =  $4 \mu\text{m}$ , 유속 =  $10 \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , Invitrogen). 유동 중 세포 정렬을 평가하기 위해, 피브로넥틴 코팅 후 장치 내에서 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC)를 24 시간 동안 배양하였다 ( $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ). 이어서, 배양 배지를  $10 \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 의 유속으로 48시간 동안 관류시켰다. 이어서, HUVEC를 TRITC-표지된 팔로이딘 (Molecular Probes)으로 염색하여 필라멘트성 액틴 구조를 시각화하였다. 미세 입자 흐름의 방향과 HUVEC 정렬은 ImageJ 소프트웨어 (National Institutes of Health)의 oval profile plugin (William O'Connell에 의해 설계됨)를 사용하여 FFT 분석을 통해 분석되었다. 모든 FFT 결과를 표준화하여 ORIGIN 8.0<sup>®</sup> 소프트웨어 (OriginLab Corporation)를 사용하여 각 미세 유체 장치에서 얻은 데이터 세트를 비교하였다.
- [0377] 그 결과, 수축기 피크에서 Z 속도의 분석을 통해 직접 계단형 모델은 계단 위치에서 역류와 함께 출구 위치 주위에서 방해 흐름(Disturbed flow)이 생성됨을 확인하였다. 챔퍼형 모델에서 상기 방해 흐름은 다소 감소하였으나, 배출되는 출구 혈관벽 주위에서 역류 정체가 여전히 관찰되었다. 반면에, 확산형 모델에서는 방해 흐름이 관찰되지 않았다(도 22c 및 22e). 반대로 이완기 피크에서 동일한 속도분석을 한 결과, 직접 계단형은 입구 혈관 벽에서 방해 흐름이 생성되었다. 이 방해 흐름은 챔퍼형 모델에서는 관찰되지 않았다. 역류 때문에 감소된 방해 흐름이 확산형 모델의 입구 혈관벽에서 나타났다(도 22d 및 22e). 그러나 이러한 입구 혈관벽에 나타나는 흐름 패턴은 생체 내 관상동맥에서는 존재하지 않는다. 확인된 결과를 통해서 혈관 이식재의 구조체로 확산형 모델을 선택하는 경우 방해 흐름을 최소화할 수 있음을 확인하였다.
- [0378] 추가로, 3D 프린팅으로 제조된 세가지 형태(선형, 직접 계단형 및 확산형)의 미세 유체 장치를 사용하여 형광 입자 흐름 및 혈관 내피 세포(EC) 정렬 분석을 수행한 결과, 확산형 모델에서 방해 흐름이 최소화 됨을 확인하였다(도 22f). 이는 입자 이동 방향과 HUVEC의 정렬 방향이 확산형 모델의 흐름 방향과 가장 일치하였고(각도 =  $0^\circ$ ). 이 결과는 FFT 분석에 의해서도 뒷받침되었다. 이러한 결과는 협착증을 최소화하기 위해서도 확산형 모델이 적절함을 나타낸다(도 22g 및 22h).
- [0380] **실험예 7. 형상기억 고분자 부재의 혈관 문합 용도로의 In vivo 적합성 평가**
- [0381] 7-1. 형상기억 고분자의 혈관 문합 부재로서의 생체 적합성 평가
- [0382] HUVEC를 94 % PCL-6 % PGMA 필름상에서 24 시간 동안 배양하였다. 이어서, 생/사 염색 (생 세포 : 녹색; 죽은 세포 : 적색)을 이용하여 세포 생존력을 평가하였다. HUVEC의 접착력 (6시간) 및 증식률 (3일)을 세포 계수 키트-8을 사용하여 결정하였다. 각 시점의 상대 세포 증식은 상응하는 제 1 일 값과 비교하여 세포 생존율 (%)을



계산하여 나타내었다.

- [0383] 구체적으로, HUVEC의 접착력 평가는 Kwon, H. J. et al. *Acta Biomater.* 61, 169-179 (2017)에 기술된 방법에 따라 수행되었다.
- [0384] 상기 이식부재상에서의 혈액 응고 방지를 위하여, 94 % PCL-6 % PGMA 필름은 NO-방출 펩타이드 양친매성 물질 (PA)로 코팅하였다. 상기 NO-방출 PA는 Alexander, G. C. et al. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 4, 107-115 (2017)에 따라 합성하였다.
- [0385] 그 결과, 도 24a 및 24b에 나타나듯이 94 % PCL-6 % PGMA 필름상에서 HUVEC 생존율은 TCP(tissue culture plastic)와 비교하여 유사한 수준으로 확인되었다. 그리고 세포 접착력은 TCP와 비교하여 절반 정도의 접착력을 갖는 것으로 나타났다(도 24c). 또한, 94 % PCL-6 % PGMA 필름상에서 HUVEC의 세포 증식률도 TCP와 비교하여 우수한 것으로 확인되었다(도 24d). NO-방출 PA로 코팅된 94 % PCL-6 % PGMA와 그렇지 않은 경우에서 세포 증식률과 세포 접착력을 비교한 결과 (도 24d). NO-방출 PA로 코팅된 94 % PCL-6 % PGMA의 세포 증식률이 우수하며, 세포 접착력은 상대적으로 낮은 것으로 확인되었다(도 24e 및 f). 상기 결과를 종합하면, NO-방출 PA로 코팅된 94 % PCL-6 % PGMA는 생체에 적용하기 적합한 재료임을 확인할 수 있었다.
- [0387] 7-2. 형상기억 고분자의 혈관 문합 부재의 동물 이식 평가
- [0388] 실시예 3의 방법으로 확산형 및 직접 계단형의 이식재를 맞춤형 유리 몰드에서 UV 경화를 통해 제작하였다. 연세대학교 의과 대학의 승인된 IACUC (No. 2017-0058)에 따라 체중이 30-40kg 인 암컷 요크셔 돼지를 수술 절차에 사용하였다. 각각의 돼지에 아트로핀 ( $0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 자일라진 ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 및 아자페론 ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )을 근육 내 주사하였다. 그런 다음 Aalfaxan<sup>®</sup> ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )으로 마취를 유도하고 수술 중 2% 이소플루란을 기관 내 삽입하여 유지하였다. 모든 동물들을 수술 절차 전반에 걸쳐 환기시키고 모니터링하였다. 대퇴 동맥의 근위 및 원위 부분을 일시적으로 고정하고, 각 테스트 이식재를 횡 절개를 통해 대퇴 동맥에 삽입 한 후 6-0 프롤렌 봉합사(Ethicon Inc.)로 봉합하여 문합 하였다. 수술 후 18 일째에, pulsed-wave Doppler ultrasonography (S22V, SonoScape Medical Co.) 및 혈관 조영술 (C-arm radiograph system, OEC Series 9600, GE Healthcare)을 사용하여 혈류 개방을 시각화하였다. 혈관 조영술을 위해, 복부 대동맥에 4-Fr vascular sheath (Supersheath, Medikit Co. Ltd.)를 삽입한 후 비이온성 콘트라스트 (Omnipaque 300, Nycomed, Inc)를 주사하였다. 그 후, 돼지를 죽이고 대퇴부 동맥을 회수하여 조직학적 분석을 수행하였다.
- [0389] 조직학적 분석은 수확된 대퇴부 동맥을 10 % 포르말린으로 고정하고, 파라핀왁스에 매립하고, 두께가  $4 \mu\text{m}$  인 슬라이드로 절단한 다음 H&E로 염색하였다. 개통성 구조적 인자의 정량적 분석을 위해, 조직 절편은 Movat pentachrome staining (Russell-Movat Pentachrome Stain Kit, American MasterTech)을 실시하였다.
- [0390] EC 기능 장애 및 염증 활성화 분석은 COX-2, VCAM-1 및 vWF를 면역 염색하여 측정하였다. 조직 섹션을 자일렌으로 탈파라핀 화하고 DPBS 중 0.1 % (w/v) 소 혈청 알부민(BSA) 용액으로 10분 동안 실온( $\sim 25^\circ \text{C}$ )에서 재수화시켰다. 조직 섹션을 시트르산 완충제 (10 mmol, pH 6.0)와 함께  $95^\circ \text{C}$ 에서 40분 동안 인큐베이션함으로써 열 매개 항원 검색을 수행하였다. 상기 섹션을 실온( $\sim 25^\circ \text{C}$ )에서 1시간 동안 5 % (w/v) BSA 용액으로 차단한 후, 10분 동안 0.5 % Triton X-100을 흡수시켰다. 이어서, 조직 섹션을  $4^\circ \text{C}$ 에서 밤새 COX-2, VCAM-1 및 vWF의 각각의 1차 항체와 함께 인큐베이션한 다음, 2차 항체로서 Alexa FluorTM 594-접합 염소 항-마우스 IgG와 반응시켰다 (1:500 희석, Invitrogen). 1차 항체 (1:100 희석, Invitrogen)는 마우스 항-COX-2 단일 클론 항체, 마우스 항-VCAM-1 단일 클론 항체 및 마우스 항 -vWF 단일 클론 항체를 포함하였다. 항-SMA 폴리 클로날 항체 (1:100 희석, Abcam)로  $\alpha$ -SMA를 염색한 후 Alexa FluorTM 488-접합 염소 항-토끼 IgG (1:500 희석, Invitrogen)와 함께 배양함으로써 평활근 세포를 확인하였다. 핵을 4',6-디아미디노-2-페닐인돌(DAPI)로 대조 염색한 후, 공 초점 이미징 (LSM700)으로 ImageJ 분석을 수행하였다.
- [0391] 도플러 초음파 이미지상에서 직접 계단식 모델에서 혈류 개방은 관찰되지 않았다. 반면에 이식 후 1일부터 18일까지 확산형 모델에서는 최대 혈류 개방이 유지되었다(도 24a). 이러한 사실은 정상적인 대퇴부 동맥 및 직접 계단형 모델과 비교하여 더 높은 유속을 나타내는 것으로 뒷받침되었다(도 24b) 혈관 조영술 결과에서도 직접 계단형의 혈류 개통은 거의 없는 반면에 확산형 모델에는 정상 맥동 혈류를 명확히 확인할 수 있었다(도 24c). 이와 같은 결과는 직접 계단형 모델에서는 대퇴 동맥의 근위 및 원위 지점에서 혈전증 및 염증 반응을 통해 협착 병변의 폐쇄성 형성에 기인한 것으로 예상하였다(도 24d 및 24e).
- [0392] 이들 병리학적 반응은 염증 반응(COX-2(cyclooxygenase-2) 및 VCAM-1(vascular cell adhesion protein-1)), EC

혈전증(vWF(Willebrand factor)) 및 평활근 세포의 위치(SMA (smooth muscle actin))와 관련된 단백질 마커 발현 양상에서 정상 혈관과 유사 조직학적 특징을 보이는 확산형 이식재와는 대조적으로 직접 계단형 이식재의 경우에서 발현이 크게 증가하는 것을 확인함으로써 상기 예상을 입증하였다(도 24f).

### 부호의 설명

[0393]

10: 혈관의 손상된 부위

11: 혈관, 제1혈관

12: 제2혈관

13: 혈관천공

100: 혈관 문합용 부재

101: 천공

110: 고정돌기

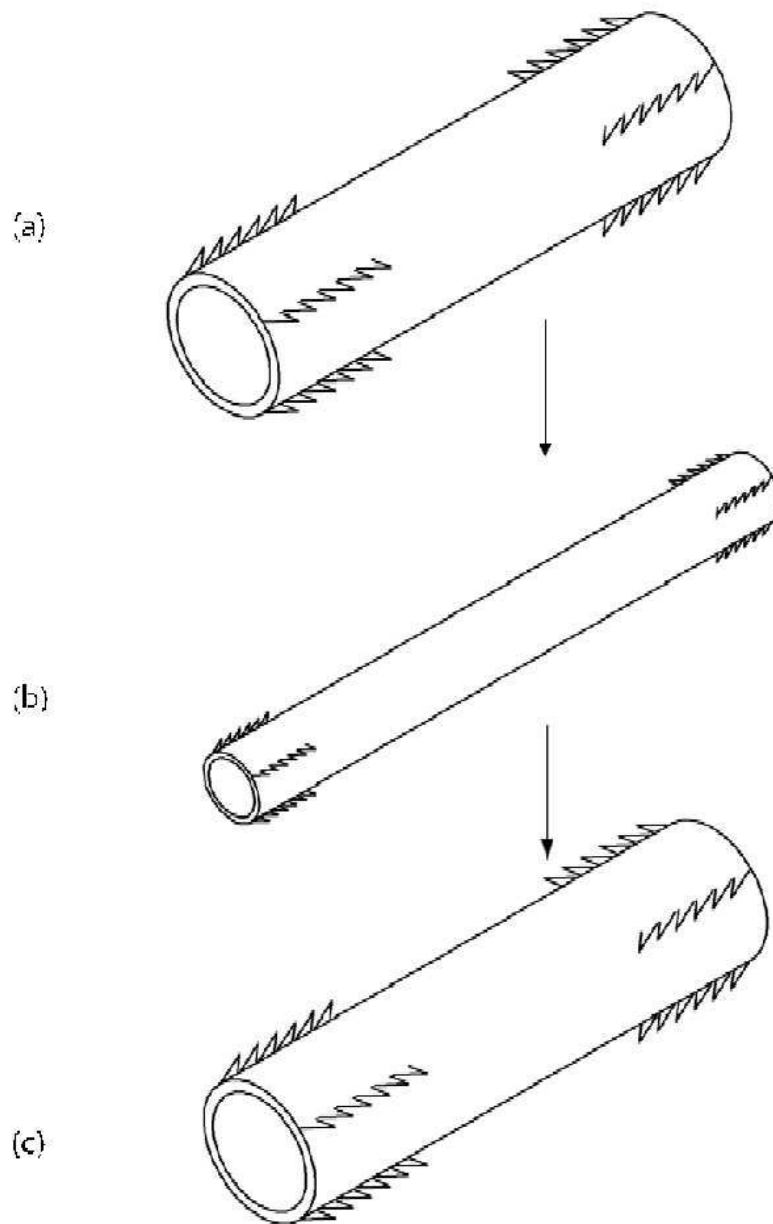
200: 분지관

201: 내경

210: 가이드돌기

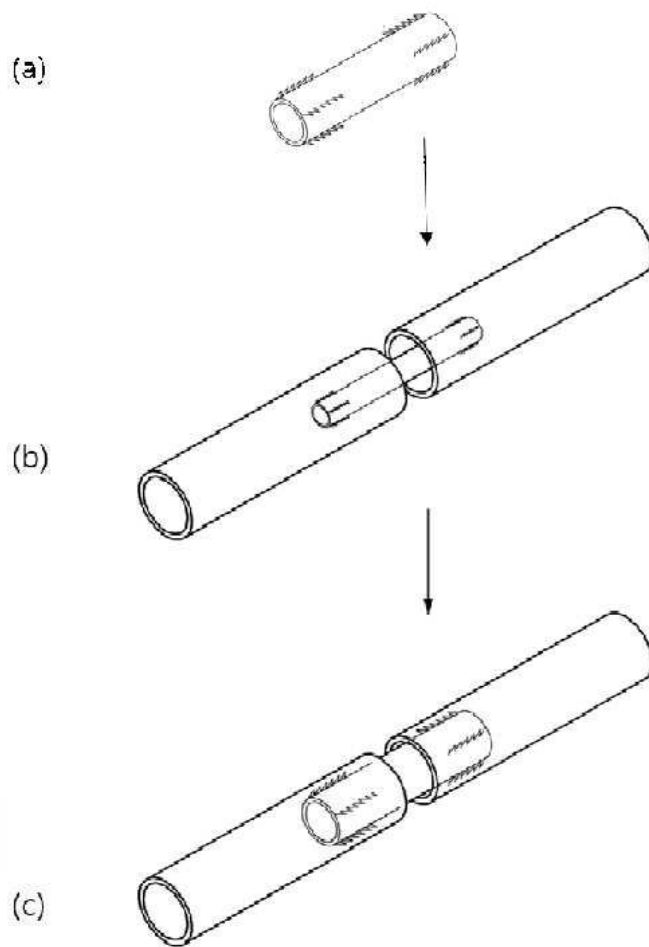
도면

도면1

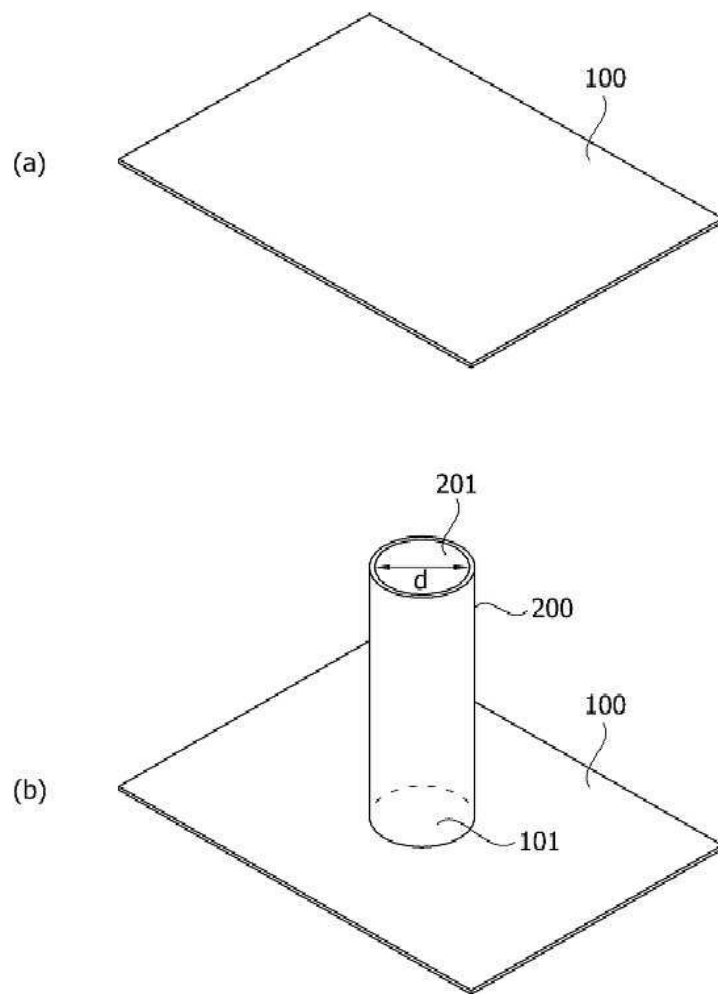




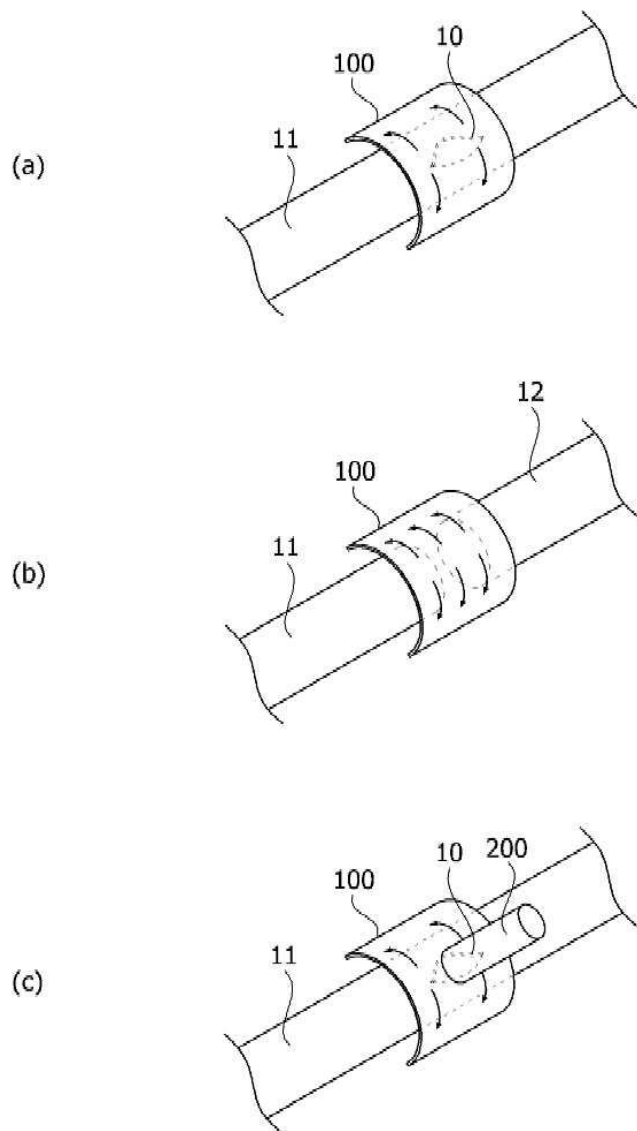
도면2



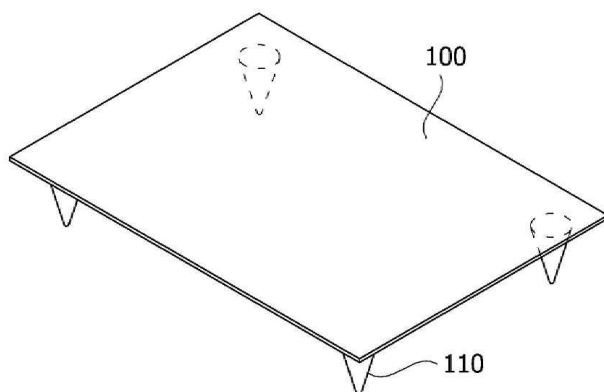
도면3



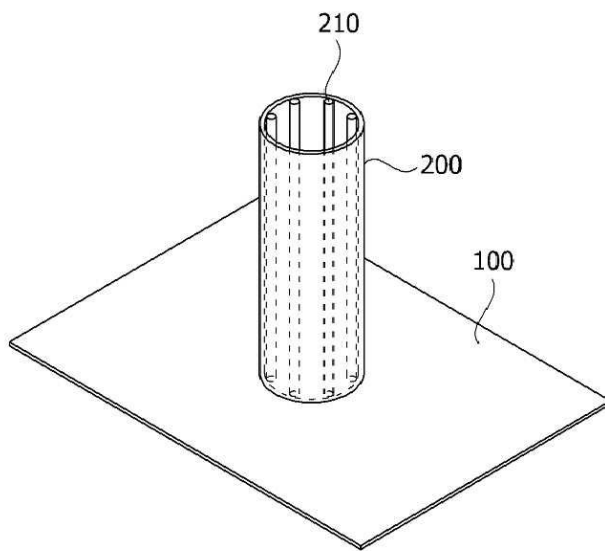
도면4



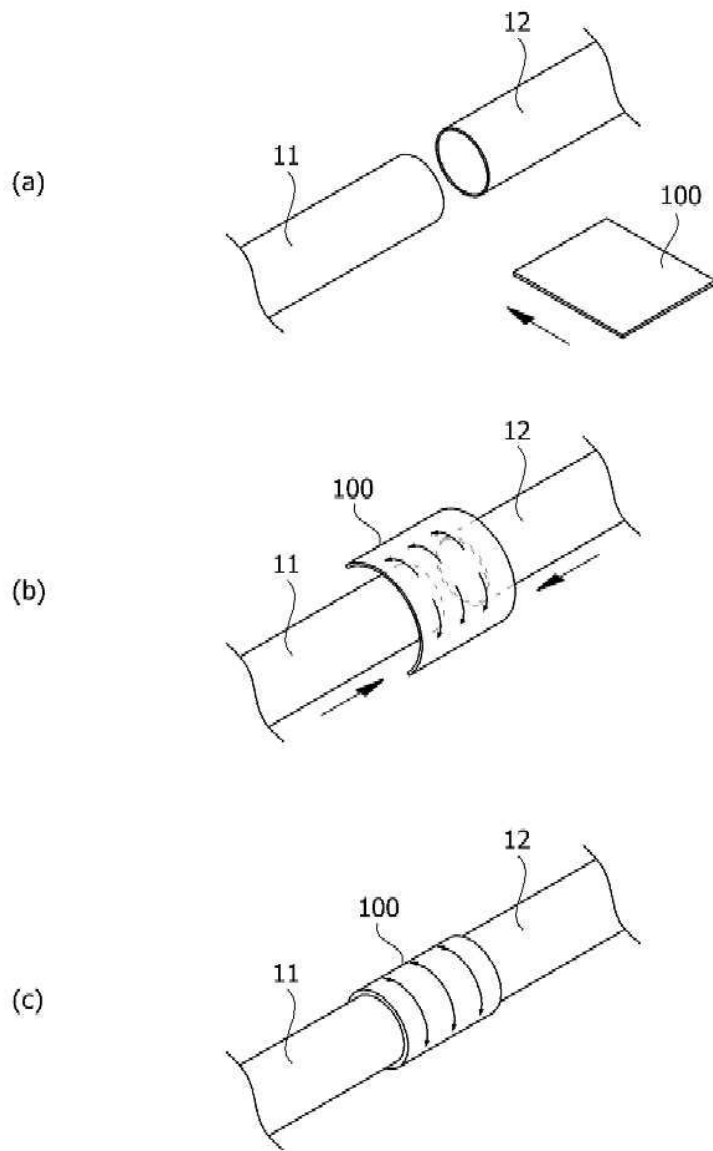
도면5



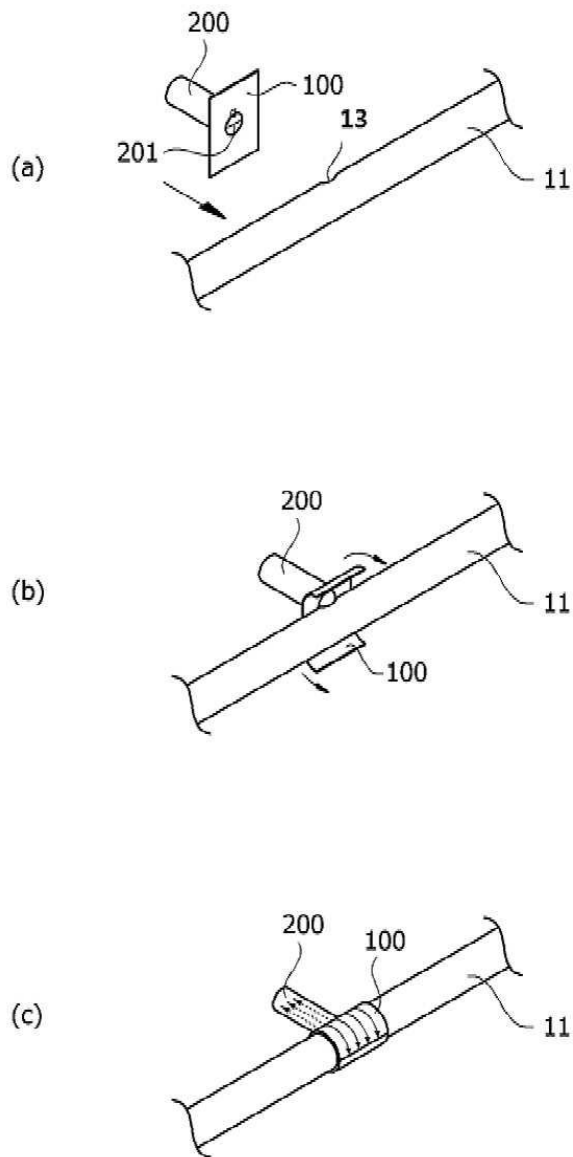
도면6



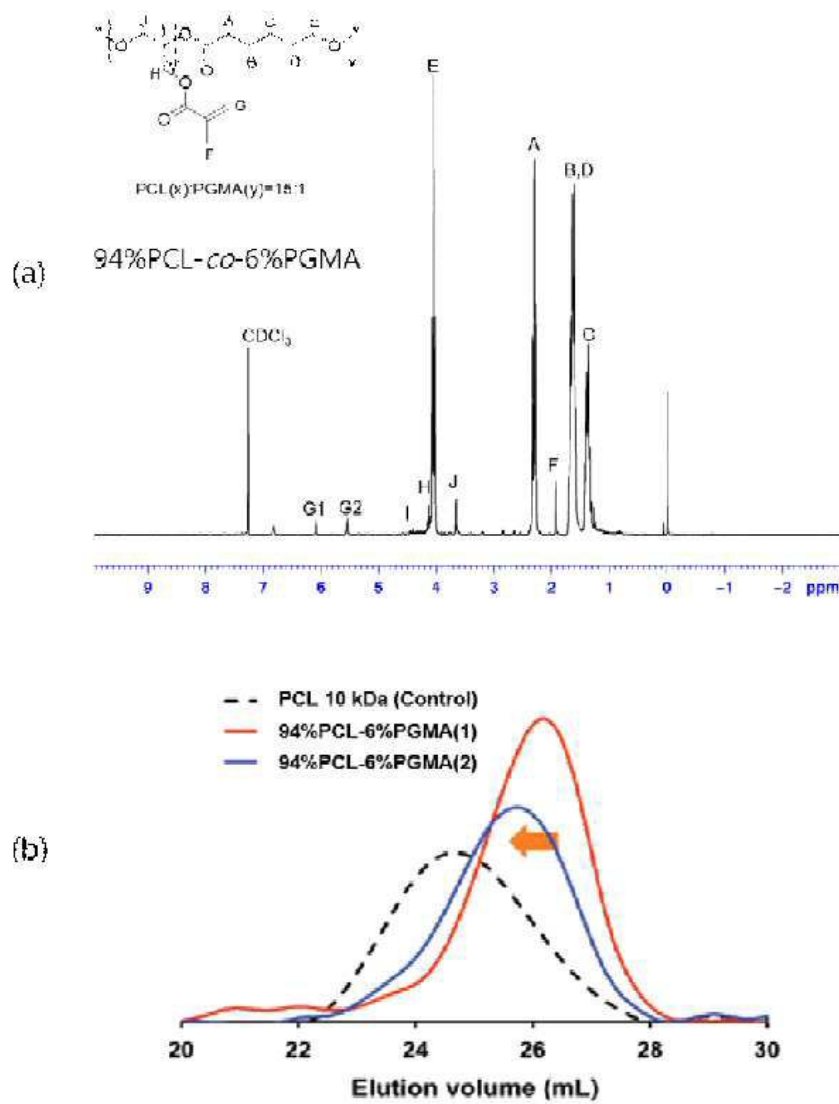
도면7



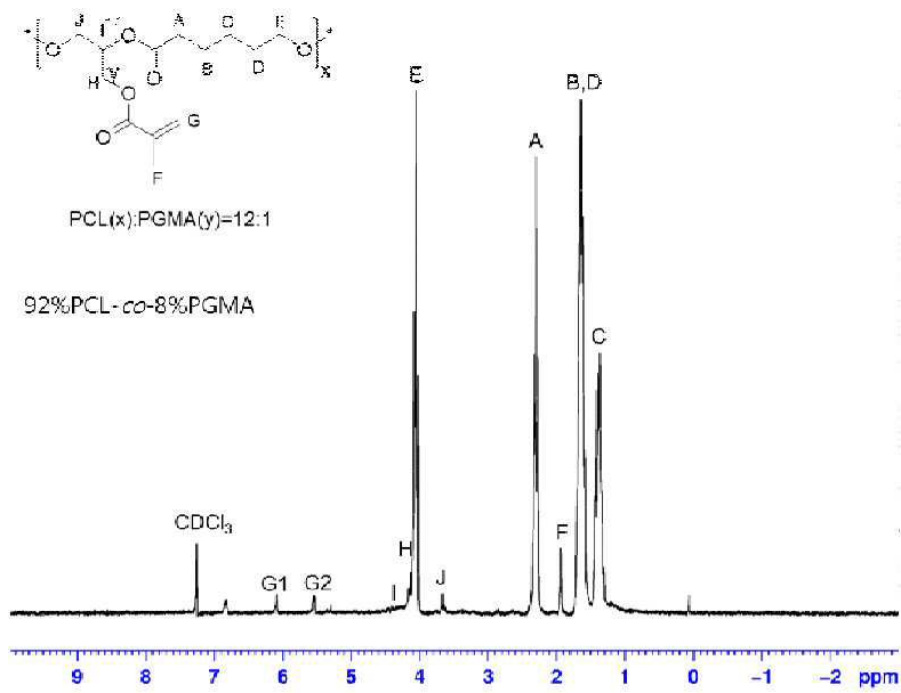
도면8



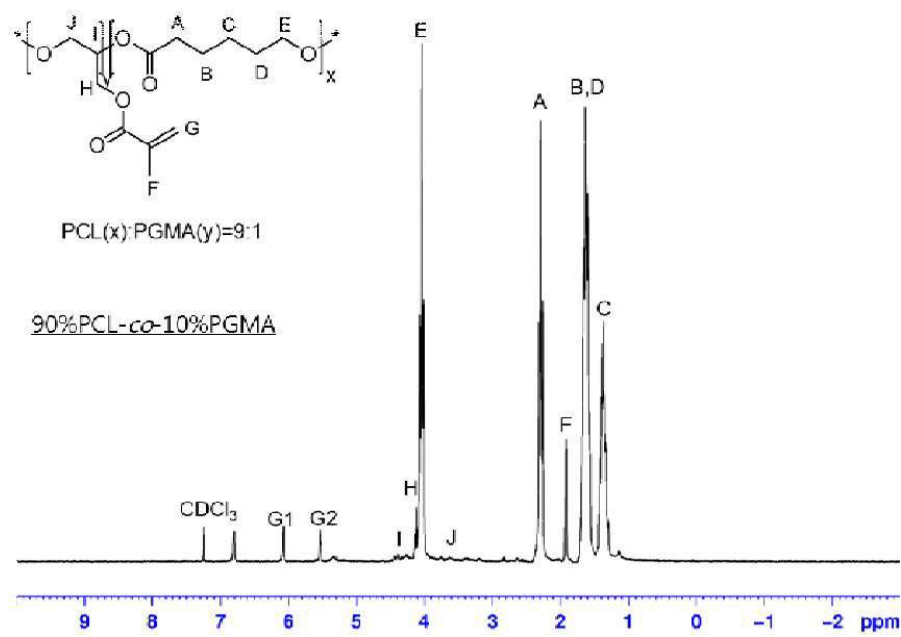
도면9



도면10

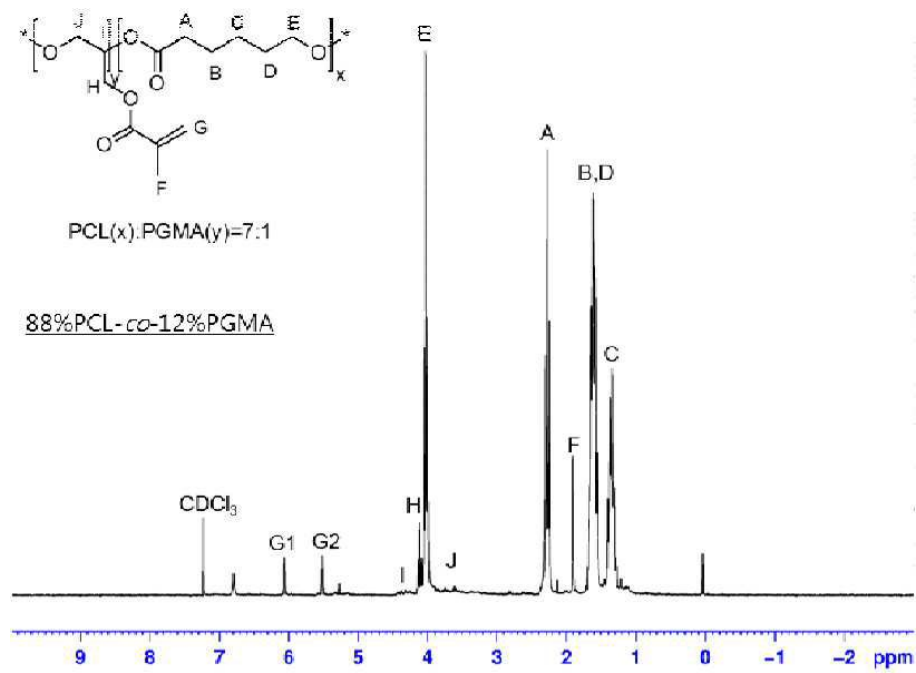


도면11

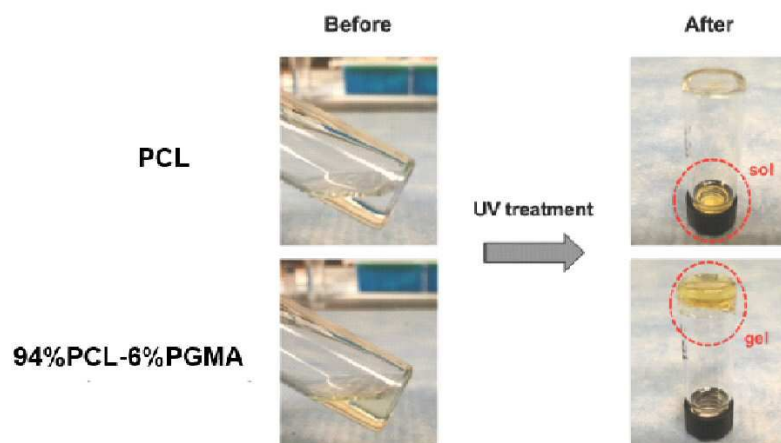




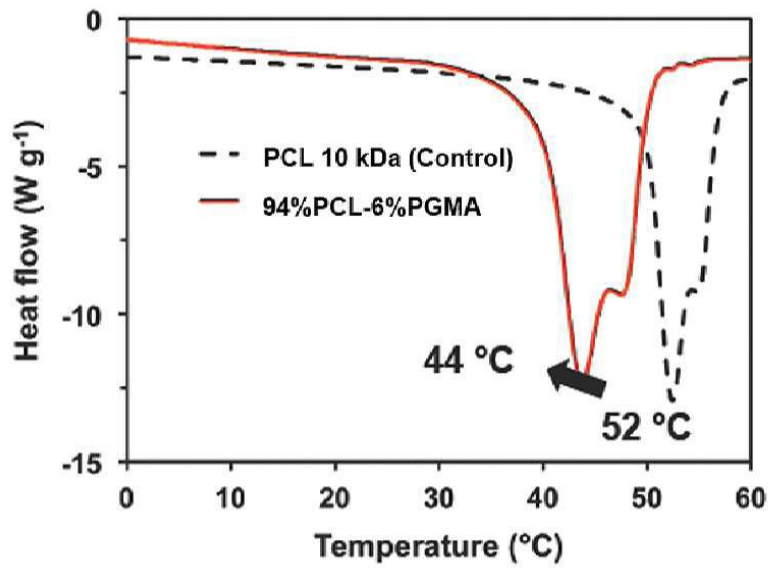
도면12



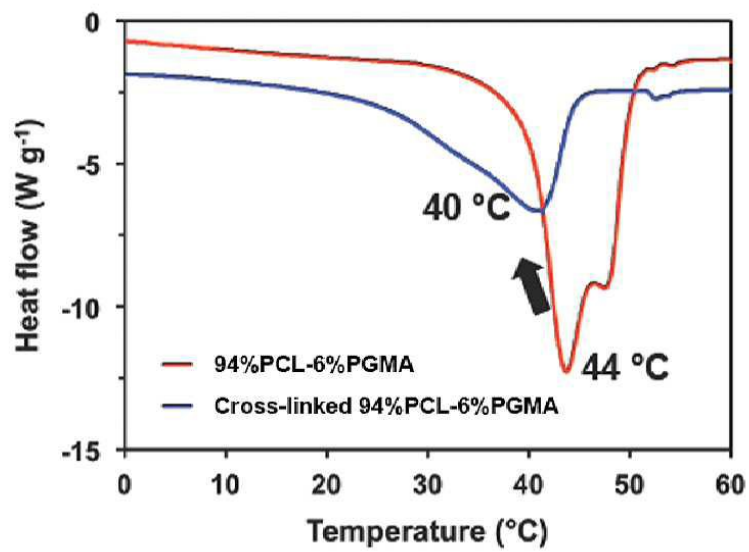
도면13



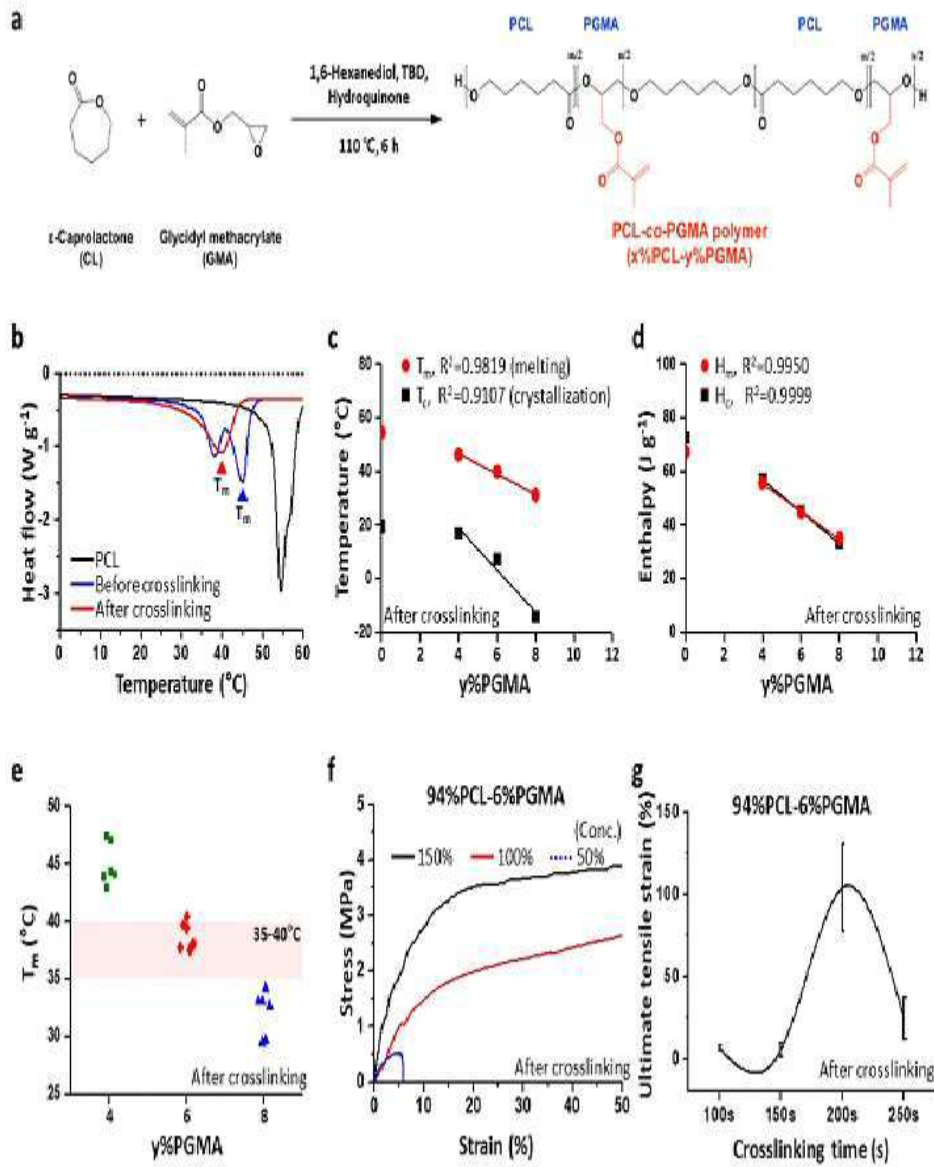
도면14



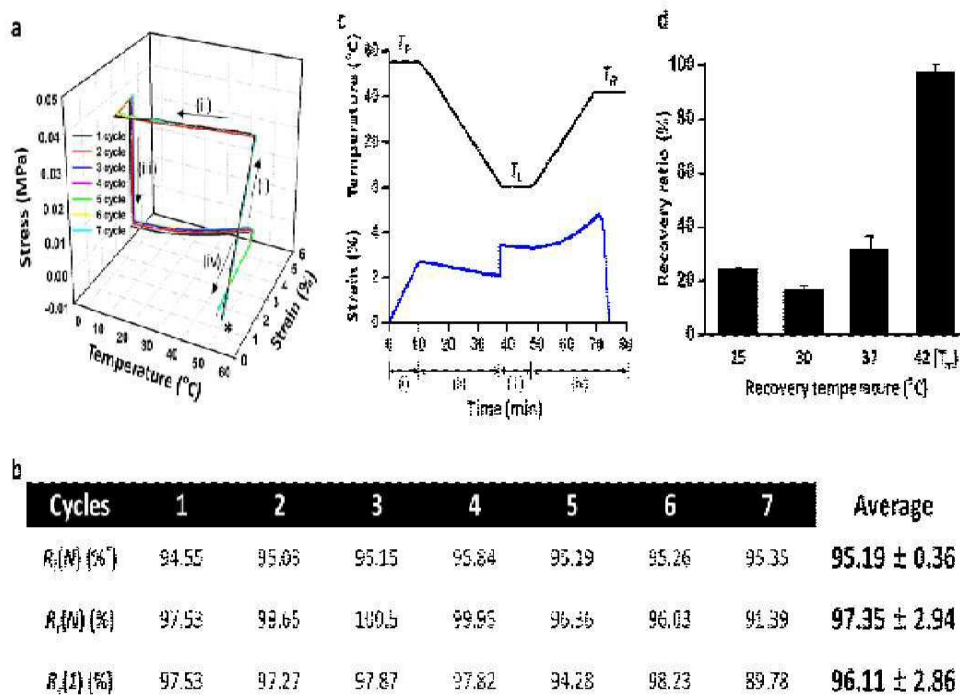
도면15



도면16

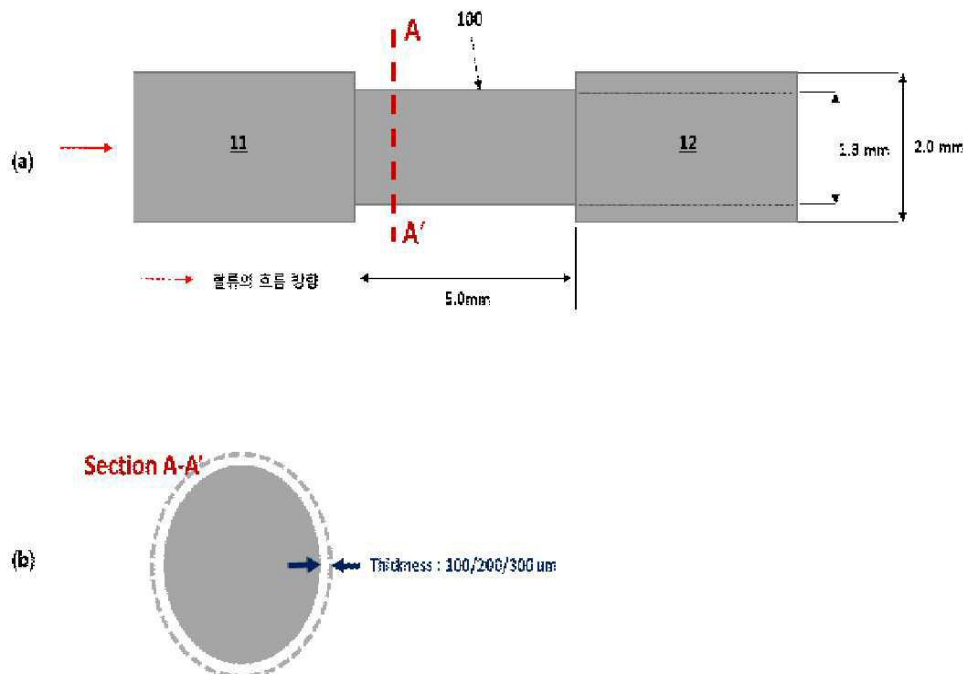


도면17

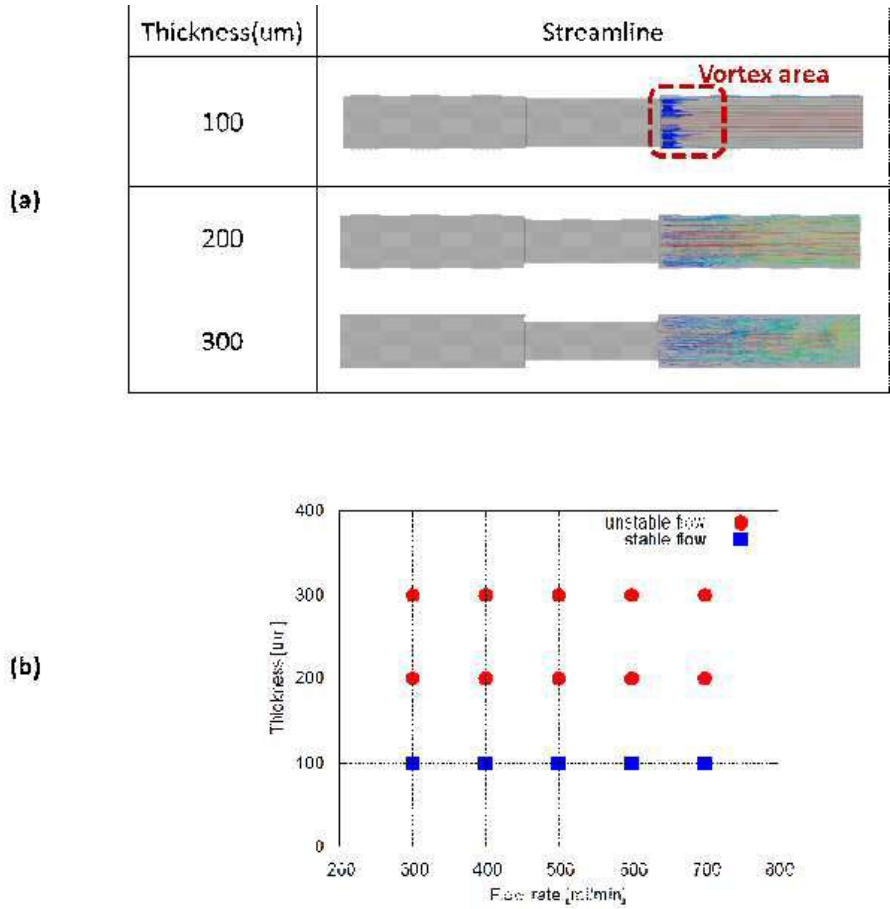


%=vs. original strain before subjecting to tensile stress

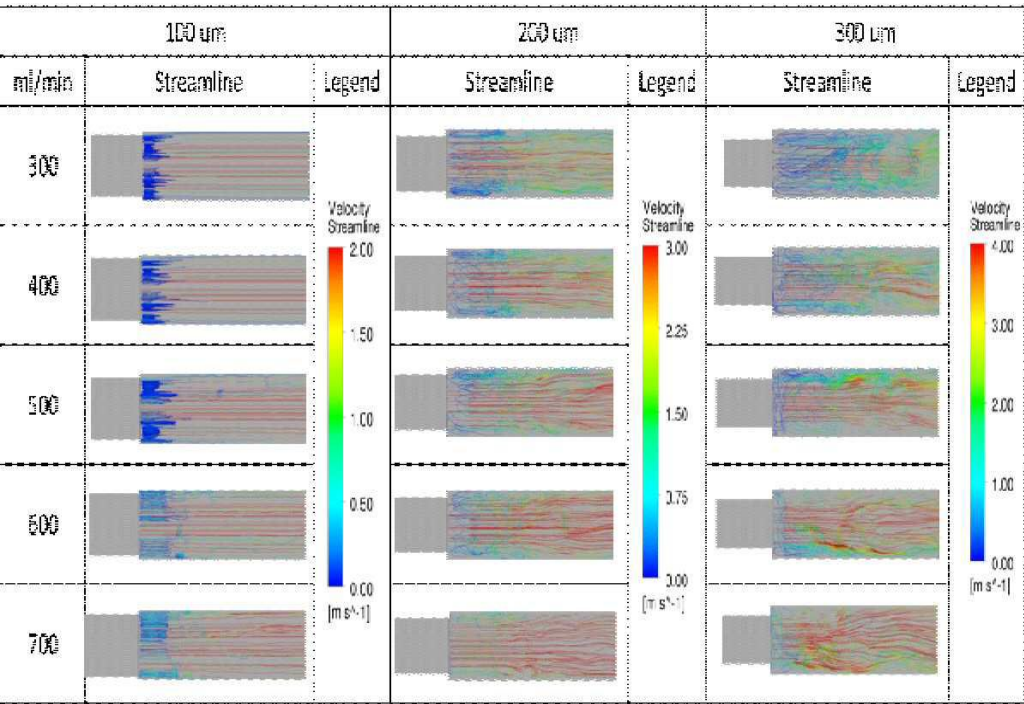
도면18



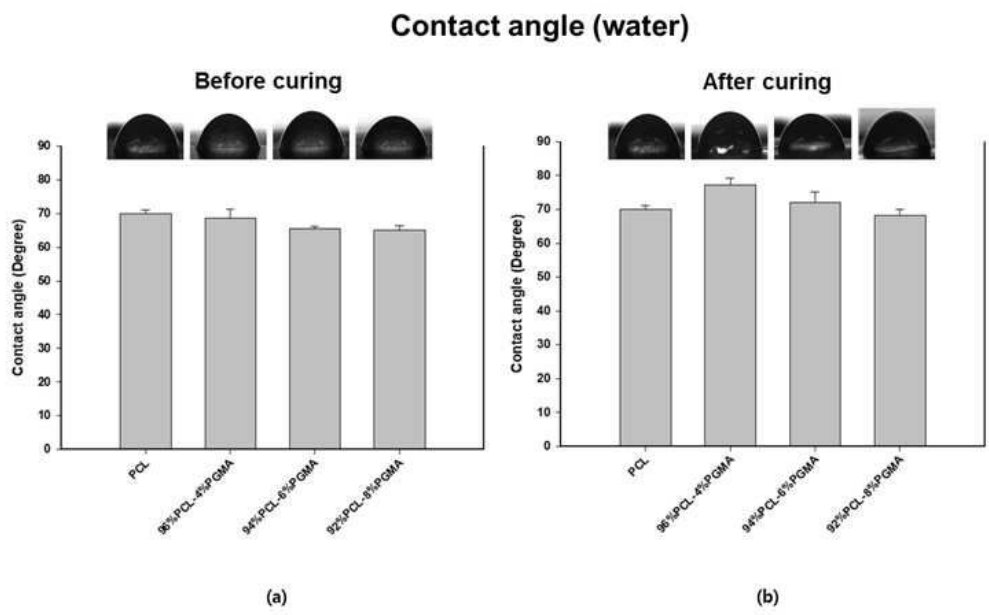
도면19



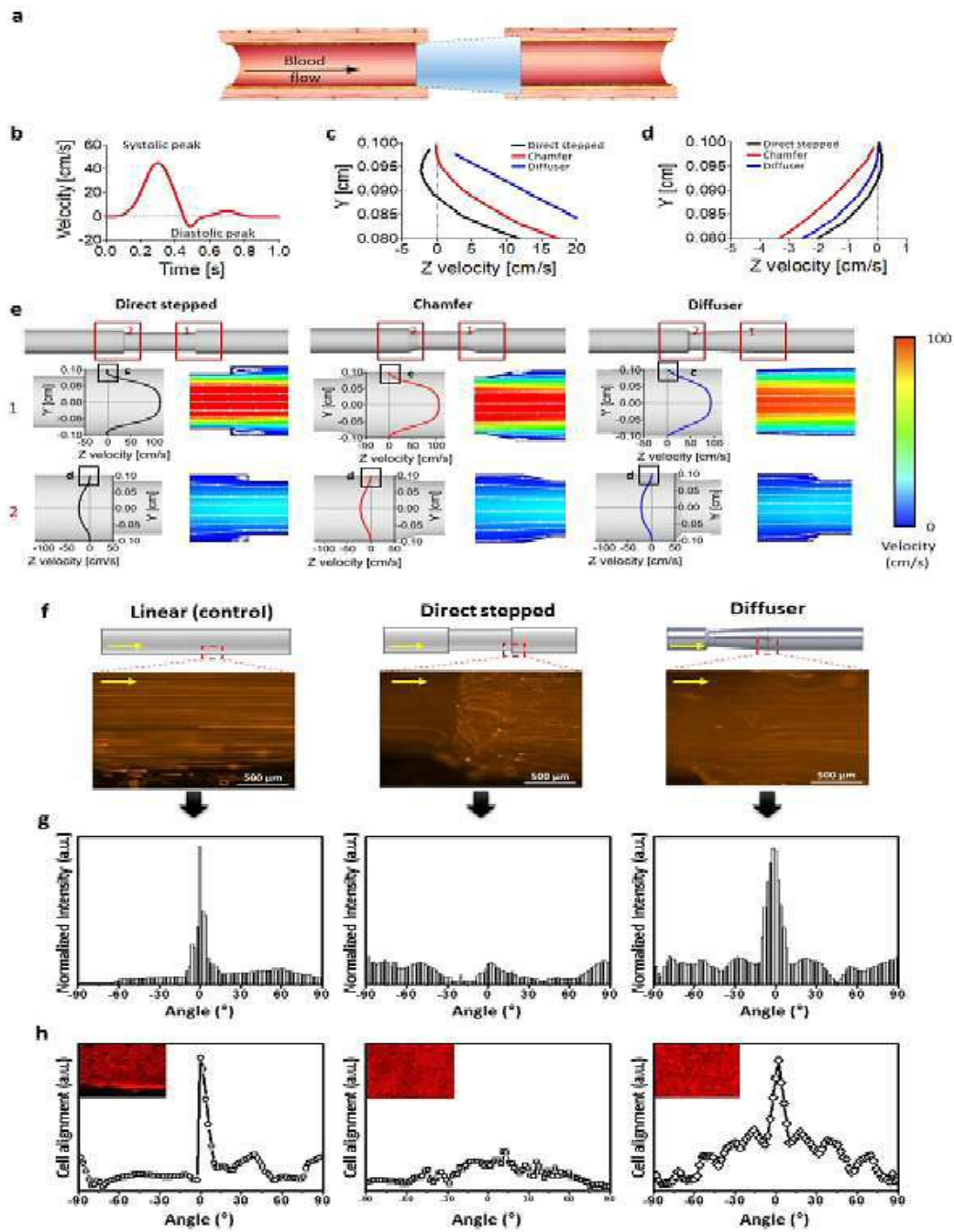
도면20



도면21

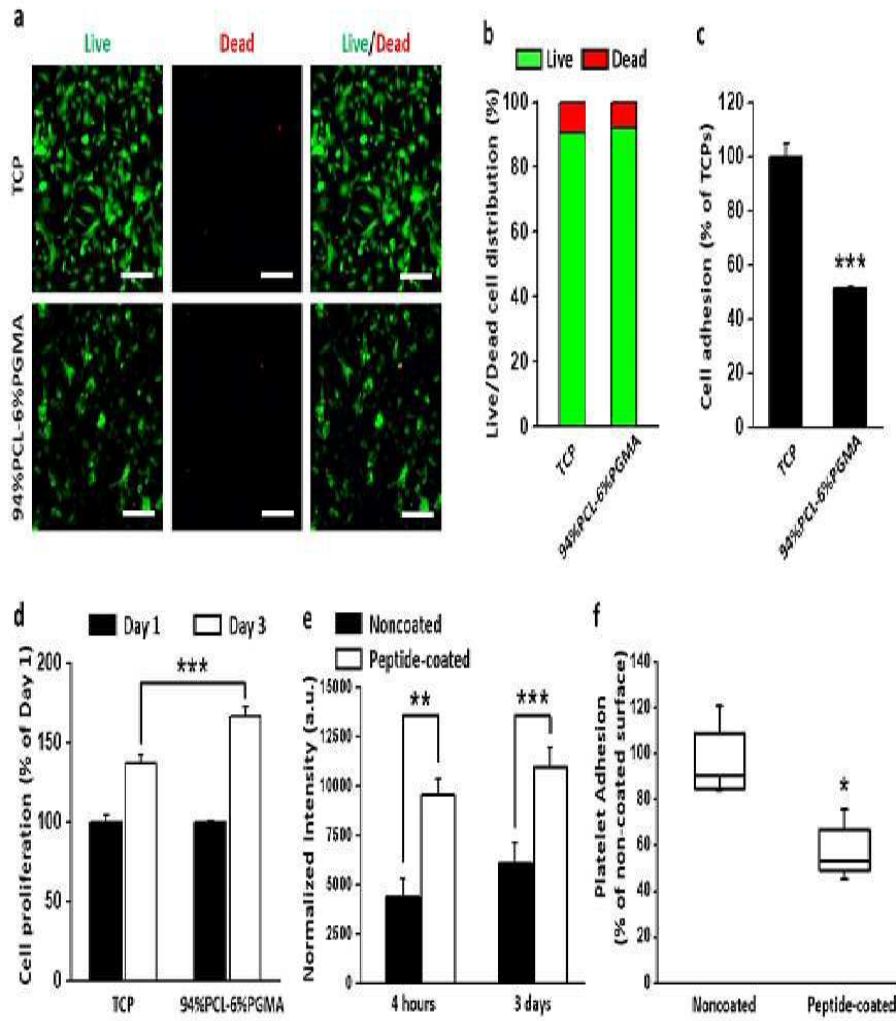


도면22





도면23



도면24

