(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0146355
(43) 공개일자 2023년10월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/18 (2006.01) *A61F 2/02* (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 27/18 (2013.01)
A61F 2/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0045275
(22) 출원일자 2022년04월12일
심사청구일자 2022년04월12일

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
전재용
서울특별시 송파구 올림픽로 435, 219동 1601호(신천동, 파크리오)
천화영
서울특별시 송파구 백제고분로17길 10, 101호(잠실동)
(74) 대리인
특허법인더웨이브

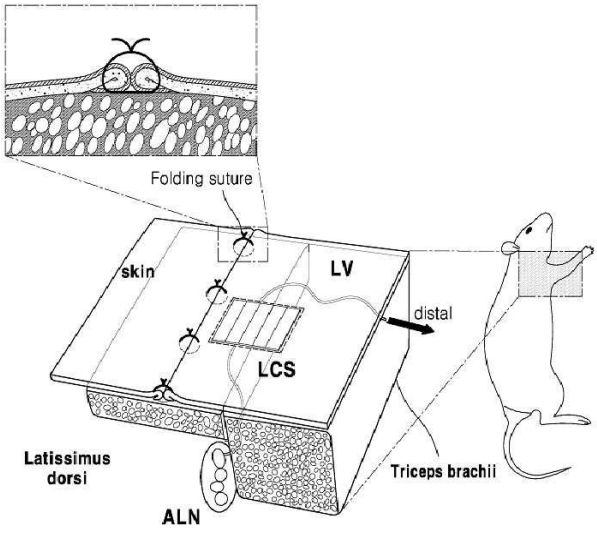
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공구조물 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 일 양상에 따른 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물 및 이의 제조 방법에 의하면, 림프절 절제술과 방사선 조사의 영향에도 불구하고 인공 구조물에 의해 림프액의 흐름이 정상과 유사하게 유지되어 림프 부종의 발생을 예방하는 효과뿐 아니라, 림프 흐름 단절에 의해 발생하는 질환의 치료용으로도 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

대 표 도 - 도5



(52) CPC특허분류
A61L 27/3641 (2013.01)
A61F 2220/005 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711142846
과제번호 2019R1A2C1009055
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 암 수술 후 발생하는 이차성 림프부종 치료를 위한 림프 그래프트 연구
기 여 율 1/2
과제수행기관명 서울아산병원
연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711157570
과제번호 2021R1F1A1056527
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 이차성 림프부종 중재 치료를 위한 광학적 림프 순환 조절 기술 개발
기 여 율 1/2
과제수행기관명 서울아산병원
연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1 시트; 및

상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2 이상의 채널이 패터닝된 제2 시트;를 포함하고,

상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진, 인공 구조물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 제1 시트 및 상기 제2 시트는 생체적합성 고분자로 제조된 것인, 인공 구조물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리-ε-카프로락톤(PCL), 폴리엘-락트산(PLLA), 폴리락트산-글리콜산 공중합체(PLGA), 폴리락트산-카프로락톤 공중합체(PLCL), 생체적합성 폴리카보네이트(biodegradable polycarbonate) 및 이들의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 인공 구조물.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 소수성(hydrophobic)인 것인, 인공 구조물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 인공 구조물은 이식된 부위의 골격근 압력에 의해 채널을 수축시키는 것인, 인공 구조물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 인공 구조물은 림프 네트워크를 형성하는 것인, 인공 구조물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 채널의 직경은 200 내지 1000 ㎛ 인, 인공 구조물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 채널은,

상기 입구와 상기 출구를 연결하며, 림프의 주흐름 방향을 형성하는 주채널부; 및

상기 주채널부와 연결되며, 역류를 방지하는 구조로 이루어진 적어도 2 이상의 역류 방지 채널부;를 포함하는, 인공 구조물.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 주채널부는 지그재그의 직선 구조로 이루어지고, 상기 역류 방지 채널부는 곡선 구조로 이루어진, 인공 구조물.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 역류 방지 채널부는 상기 주채널부를 기준으로 일정한 간격을 두고 엇갈려 배치되는, 인공 구조물.

청구항 11

청구항 1 내지 10에 있어서, 상기 인공 구조물은 액와림프절(branchial lymph node, BLN), 표재성 서해부림프절(superficial inguinal node), 서해부림프절(deep inguinal node), 오금 림프절(popliteal lymph node)부위 중 어느 한 부위에 이식되는 것인, 인공 구조물.

청구항 12

청구항 1 내지 10에 있어서, 상기 인공 구조물은 액와림프절(branchial lymph node, BLN)에 이식되는 것인, 인공 구조물.

청구항 13

제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2 이상의 채널이 패터닝된 제2 시트;를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진 인공 구조물로서,

폴리머(polymer)로 이루어진 제1 시트 및 제2 시트를 제조하는 단계; 및

상기 제1 시트 및 제2 시트의 제1 면의 패터닝이 내부에 위치하도록 접착하는 단계를 포함하는, 인공 구조물의 제조방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 폴리머는 PDMS(polydimethylsiloxane)인 것을 특징으로 하는, 인공 구조물의 제조방법.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 상기 인공 구조물은 생체적합성 고분자로 제조된 것인, 인공 구조물의 제조방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리-ε-카프로락톤(PCL), 폴리엘-락트산(PLLA), 폴리락트산-글리콜산 공중합체(PLGA), 폴리락트산-카프로락톤 공중합체(PLCL), 생체적합성 폴리카보네이트(biodegradable polycarbonate) 및 이들의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 인공 구조물의 제조방법.

청구항 17

청구항 15에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 소수성(hydrophobic)인 것인, 인공 구조물의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 림프계는 다량의 림프구를 포함하는 특수한 망상 연결조직의 형태로 온몸에 걸쳐 있는 림프관과, 이들에 의해 서로 연결된 림프절, 림프기관으로 구성되어 있다. 비록 림프기관 중 흉선은 상피세망조직으로 구성되어 있기는 하나 일반적으로 림프조직의 간질외곽구조는 망상섬유(결합조직형성세포)와 망상세포(고정대식세포)의 망상조직으로 되어 있다.

[0003] 림프관은 구조가 혈관과 유사하나 벽이 얇고 판이 많은 대형 림프도관(림프관)과 결합하고 신체 여러 곳에 존재하는 림프절과 림프모세관을 포함한다. 림프절이 밀집한 곳은 얼굴과 목, 겨드랑이, 흉강, 내장, 서혜부, 팔꿈치 및 무릎이다. 일반적으로 표피가 얕은 림프관은 정맥을 따라 연장되었지만 깊은 림프관은 동맥을 따라 연장된다. 림프관은 체내에 림프를 공급하고 모세혈관으로부터 새어 나온 단백질을 심장혈관계로 되돌려 보내는 기능을 한다. 또한 림프관은 위장으로부터 나온 지방을 혈액으로 운반한다. 암환자에 있어서 림프관조직은 이질세

포, 세균 및 암세포를 감시하고 방어하는 기능을 갖는다. 림프구를 구성하는 T세포는 사이토카인 등 여러 물질을 방출하여 직접 또는 간접적으로 이들 침입자를 파괴하는 역할을 한다. 림프구를 구성하는 B세포는 외부 항원을 제거하는데 도움이 되도록 외부 항원에 대하여 항체를 분비하는 형질세포로 분화한다. 림프절은 이들의 망상 섬유조직에 의하여 림프에 의해 운반된 외부 물질의 필터로서 작용한다. 그리고 대식세포가 식작용으로 이물질을 파괴한다. 림프절은 림프구를 생성하고 그 일부가 림프에서 그 면역방어계의 일부로서 신체의 다른 부분으로 운반된다. 비장, 흉선 및 편도선이 림프계의 면역방어선을 완성하기 위하여 각각 항체와 함께 B-세포, T-세포 및 림프구를 생성하는 림프기관에 포함된다.

[0004] 림프부종(lymphedema)은 림프관의 폐색으로 인해 림프액이 피하에 저류한 상태를 말하며, 세포소멸의 퇴화산물에 의해 림프배출이 폐색된 결과이다. 림프부종은 선천적인 유전적 이상으로 인해 발생하는 일차성 림프부종과 수술, 방사선 치료 등으로 인해 후천적으로 발생하는 이차성 림프부종으로 나눌 수 있다. 특히, 상기 이차성 림프부종은 유방암, 자궁암에 대한 수술 및 방사선 치료 후 후유증으로서 나타나는 경우가 매우 많다. 따라서, 수술이나 방사선 치료를 받은 유방암 또는 자궁암 환자는 잠재적인 이차성 림프부종 환자로 여겨지는 것이 일반적이다.

[0005] 그러나 필수적으로 반복되는 방사선치료는 조사영역에서 림프배출의 폐색이 계속되고 증가하여 림프부종이 장기화되며 점점 심각한 부작용을 보이는 실정이다. 이러한 림프부종의 치료는 대부분 압박붕대를 이용하거나, 물리치료와 마사지 같은 보존적인 치료에 의존하고 있다. 이러한 림프부종의 치료를 위한 약물의 개발은 현재 미비한 수준이며, 지금까지 통상적으로 이용되고 있는 림프마사지, 압박치료, 운동, 피부관리 등과 같은 요법들은 근본적이고 효율적인 방안이 될 수 없다.

[0006] 또한, 림프의 흐름을 제공하기 위해 외과적 수술로 도입되는 기존의 인공구조물은 제작 방법이 복잡하고 미세수술을 통해야 하므로 활용도가 매우 낮기 때문에, 이를 개선한 인공 구조물이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일 양상은 제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2이상의 채널이 패터닝된 제2 시트를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향으로 림프의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진 인공 구조물을 제공하는 것이다.

[0008] 다른 양상은 제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2 이상의 채널이 패터닝된 제2 시트를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향으로 림프의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진 인공 구조물로서, 폴리머(polymer)로 이루어진 제1 시트 및 제2 시트를 제조하는 단계; 및 상기 제1 시트 및 제2 시트의 제1 면의 패터닝이 내부에 위치하도록 접착하는 단계를 포함하는 인공 구조물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 양상은 제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2이상의 채널이 패터닝된 제2 시트를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향으로 림프의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진, 인공 구조물을 제공한다.

[0010] 일 구체예에 있어서, 상기 제1 시트 및 상기 제2 시트는 생체적합성 고분자로 제조된 것일 수 있다.

[0011] 일 구체예에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리-카프로락톤(PCL), 폴리엘-락트산(PLLA), 폴리락트산-글리콜산 공중합체(PLGA), 폴리락트산-ε-카프로락톤 공중합체(PLCL), 생체적합성 폴리카보네이트(biodegradable polycarbonate) 및 이들의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[0012] 일 구체예에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 소수성(hydrophobic)인 것일 수 있다.

[0013] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 이식된 부위의 골격근 압력에 의해 채널을 수축시키는 것일 수 있다.

[0014] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 림프 네트워크를 형성하는 것일 수 있다.

[0015] 일 구체예에 있어서, 상기 채널의 직경은 200 내지 1000 μm 인 것일 수 있다.

[0016] 일 구체예에 있어서, 상기 채널은 입구와 출구를 연결하며, 림프의 주흐름 방향을 형성하는 주채널부; 및 주채널부와 연결되며, 역류를 방지하는 구조로 이루어진 적어도 2 이상의 역류 방지 채널부를 포함하는 것일 수 있다.

[0017] 일 구체예에 있어서, 상기 주채널부는 지그재그의 직선 구조로 이루어지고 상기 역류 방지 채널부는 곡선 구조로 이루어진 구조로 이루어진 것일 수 있다.

[0018] 일 구체예에 있어서, 상기 역류 방지 채널부는 상기 주채널부를 기준으로 일정한 간격을 두고 엇갈려 배치되는 것일 수 있다.

[0019] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 액와림프절(branchial lymph node, BLN), 표재성 서해부림프절(superficial inguinal node), 서해부림프절(deep inguinal node), 오금 림프절(popliteal lymph node)부위 중 하나의 부위에 이식되는 것일 수 있다.

[0020] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 액와림프절(branchial lymph node, BLN)에 이식되는 것일 수 있다.

[0021] 다른 양상은 제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2 이상의 채널이 패터닝된 제2 시트;를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진 인공 구조물로서, 폴리머(polymer)로 이루어진 제1 시트 및 제2 시트를 제조하는 단계; 및 제1 시트 및 제2 시트의 제1 면의 패터닝이 내부에 위치하도록 접착하는 단계를 포함하는, 인공 구조물의 제조방법을 제공한다.

[0022] 일 구체예에 있어서, 상기 폴리머는 PDMS(polydimethylsiloxane)인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.

[0023] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 생체적합성 고분자로 제조된 것일 수 있다.

[0024] 일 구체예에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리-ε-카프로락톤(PCL), 폴리엘-락트산(PLLA), 폴리락트산-글리콜산 공중합체(PLGA), 폴리락트산-카프로락톤 공중합체(PLCL), 생체적합성 폴리카보네이트(biodegradable polycarbonate) 및 이들의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[0025] 일 구체예에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 소수성인(hydrophobic)인 것일 수 있다.

발명의 효과

[0026] 일 양상에 따른 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물 및 이의 제조 방법에 의하면, 림프절 절제술과 방사선 조사의 영향에도 불구하고 인공 구조물에 의해 림프액의 흐름이 정상과 유사하게 유지되어 림프 부종의 발생을 예방하는 효과뿐 아니라, 림프 흐름 단절에 의해 발생하는 질환의 치료용으로도 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물의 사시도를 나타낸 도면이다.

도 2는 인공 구조물의 역류방지기능을 구현한 채널의 구조를 나타낸 도면이다.

도 3은 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물의 제조방법을 나타낸 도면이다.

도 4는 일 실시예에 따라 인공 구조물에 형광물질 및 염색 물질을 주입하여 채널을 통한 유체의 흐름을 나타낸 사진이다.

도 5는 일 실시예에 따라 랫트에 폴딩 수차를 통해 림프절 절제술 상황 모방과 본 발명인 인공 구조물의 이식을 개략적으로 도시한 것이다.

도 6은 일 실시예에 따라 림프절 절제술 상황을 모방한 대조군을 도시한 것이다.

도 7은 일 실시예에 따라 림프절 절제술 상황을 모방한 후, 본 발명의 인공 구조물을 이식한 실험군을 도시한 것이다.

도 8은 일 실시예에 따라 인공 구조물의 유효성 평가에서 부피 변화를 실험군과 대조군으로 비교한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 9a는 일 실시예에 따라 인공 구조물의 유효성 평가에서 림프의 흐름을 형광 조영술을 이용하여 확인한 사진이다.

도 9b는 일 실시예에 따라 인공 구조물의 유효성 평가에서 인공 구조물 이식 8주 후 림프의 흐름을 Evans Blue 염색약을 통해 확인한 사진이다.

도 10은 일 실시예에 따라 인공 구조물의 유효성 평가에서 림프의 배액패턴을 실험군과 대조군으로 비교한 결과를 나타낸 사진과 그래프이다.

도 11은 일 실시예에 따라 인공 구조물의 유효성 평가에서 인공 구조물 이식 8주 후 구조물 단면 염색을 통해 림프관 신생 여부를 확인한 사진이다.

도 12는 일 실시예에 따라 인공 구조물의 유효성 평가에서 인공 구조물 제거 후 4주 후 림프의 흐름을 형광 조영술을 통해 확인한 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 실시예들은 다양한 변환을 가할 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 실시예들의 효과 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 내용들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 실시예들은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 다양한 형태로 구현될 수 있다. 이하, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세히 설명하기로 하며, 도면을 참조하여 설명할 때 동일하거나 대응하는 구성 요소는 동일한 도면 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 이하의 실시예에서 제1, 제2 등의 용어는 한정적인 의미가 아니라 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하는 목적으로 사용되었다. 이하의 실시예에서 포함하다 또는 가지다 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 또는 구성요소가 존재함을 의미하는 것이고, 하나 이상의 다른 특징들 또는 구성요소가 부가될 가능성을 미리 배제하는 것은 아니다. 도면에서는 설명의 편의를 위하여 구성 요소들이 그 크기가 과장 또는 축소될 수 있다. 예컨대, 도면에서 나타난 각 구성의 크기 및 두께는 설명의 편의를 위해 임의로 나타내었으므로, 이하의 실시예는 반드시 도시된 바에 한정되지 않는다.

[0029] 본 발명의 일 양상은 제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2이상의 채널이 패터닝된 제2 시트를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향으로 림프의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진, 인공 구조물을 제공한다.

[0030] 본 명세서에서 용어"부종(edema)"은 조직 내에 림프액 등의 액체가 고여 과잉 존재하는 상태를 의미하는 것으로, 상기 부종은 림프 부종일 수 있으나, 조직 내에 액체가 고여 과잉 존재하는 병증을 보이는 질병이라면 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 본 명세서에서 용어 "예방"은, 예를 들어, 질병이 생길 위험이 있는 무증상 대상체에서, 질병 또는 질병과 관련된 증상의 출현을 차단함을 지칭한다.

[0032] 본 명세서에서 용어 "치료"는 발병된 후에 질병 또는 병리학적 상태의 징후 또는 증상을 개선하는 치료적 개재를 지칭한다. 상기 질병 또는 병리학적 상태의 징후 또는 증상과 관련한 "개선"은 치료의 관찰 가능한 이로운 효과를 지칭한다. 이로운 효과는 걸리기 쉬운 대상에서 질병의 임상적인 증상의 지연된 발병, 질병의 일부 또는 모든 임상 증상의 중증도의 감소, 질병의 보다 느린 진행, 대상의 전반적인 건강 또는 복지의 개선, 또는 특정 질병에 특이적인 것으로 당업계에 널리 공지된 다른 변수에 의해 증명될 수 있다.

[0033] 한편, 상기 "치료" 및 "예방"은 가장 넓은 의미로 간주되어야 한다. 따라서, "치료"는 개체가 완전히 회복될 때까지 치료되는 것을 필수적으로 암시하는 것은 아니고, "예방"도 개체가 궁극적으로 질병에 걸리지 않는 것을 필수적으로 의미하는 것은 아니다. 따라서, 치료 및 예방은 특정 질병의 증상 완화 및 특정 질환의 발병 위험도 방지 또는 감소를 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 용어 "림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물"이란, 생체 내 이식 가능한 생체 적합성 인공 구조물으로 시트형 2차원 구조체를 의미한다. 상기 인공 구조물은 림프절 절제술 이후에 림프의 흐름을 방해하는 요소로부터 림프의 흐름을 유지하는 역할을 수행할 수 있다. 상기 림프의 흐름을 방해하는 요소는 림프관의 수축, 조직 섬유화 등을 포함하는 것일 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 용어 "원웨이 채널 구조"란, 림프의 흐름을 한쪽 방향으로 유지하도록 하는 채널 구조를 의미한다. 구체적으로, 상기 채널 구조는 채널을 통과하는 림프의 흐름이 입구로부터 출구를 향하는 한쪽 방향으로 흐

름을 유지하여 판막 기능을 구현하는 구조를 포함할 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용한 용어 "판막 기능을 구현"이란, 림프액 등의 유체가 한쪽의 방향으로만 흐르도록 하는 판막의 기능과 동일 또는 유사한 기능을 모방하는 것을 의미한다. 구체적으로, 림프의 역방향 흐름은 주 흐름에 의해 막히고, 주 흐름 방향으로만 흐름을 유지하는 기능을 구현하는 것을 의미할 수 있다.

[0037] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 폴리머(polymer)로 제조된 것일 수 있다.

[0038] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 생체적합성 고분자로 제조된 것일 수 있다. 본 명세서에서 사용한 용어 "생체적합성 고분자"란, 생체조직 또는 혈액과 접촉하여 조직을 파괴시키거나 혈액을 응고시키지 않는 조직적합성(tissue compatibility) 및 항응혈성(blood compatibility)을 갖는 고분자를 의미하고, 생체 내 환경에 쉽게 적응하여 거부반응이 발생되지 않는 고분자 물질을 포함할 수 있다. 구체적으로, 체내에 삽입 또는 이식될 수 있는 보형물, 이식물, 인공 장기에 이르는 다양한 분야에서 사용되는 물질을 포함하고, 이식물 주변에 염증을 유발하지 않으며 이식 후 필요시 체내 흡수되는 것일 수 있다. 상기 인공 구조물은 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리에테르설폰(polyethersulfone, PES), 폴리(3,4-에틸렌디옥시티오펜)(poly(3,4-ethylenedioxythiophene)), 폴리(스티렌설포네이트)(poly(styrenesulfonate)), 폴리이미드(polyimide), 폴리우레탄(polyurethane), 폴리에스테르(polyester), 퍼플루오로폴리에테르(Perfluoropolyether, PFPE), 폴리카보네이트(polycarbonate), 또는 상기 고분자의 조합으로부터 제조된 것일 수 있다.

[0039] 상기 생체적합성 고분자는 체내 삽입 후에도 형태가 유지될 수 있도록 물리적 안정성이 뛰어날 뿐만 아니라, 생분해성이 우수한 물질인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 생체적합성 고분자는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리-ε-카프로락톤(PCL), 폴리엘-락트산(PLLA), 폴리락트산-글리콜산 공중합체(PLGA), 폴리락트산-카프로락톤 공중합체(PLCL), 생체적합성 폴리카보네이트(biodegradable polycarbonate) 및 이들의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[0040] 일 구체예에 있어서, 상기 채널은 림프 네트워크를 형성하는 것일 수 있다. 구체적으로 인공 림프절 네트워크를 형성할 수 있다. 또한, 상기 채널은 입구와 출구가 있어 체내에 이식시 세포, 조직액, 림프, 면역세포 등이 흐르는 경로가 될 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용한 용어 "림프 네트워크를 형성"이란, 림프절 절제술 또는 방사선 조사 등 다양한 원인으로 손상된 림프의 흐름을 치료하기 위하여 수술부위에 이식되도록 제작된 인공 구조물 또는 그 주위에 림프절과 동일 또는 유사한 환경이 인공적으로 조성되는 것을 의미한다. 구체적으로, 상기 림프 네트워크를 형성하는 인공 구조물은 이식된 수술부위 또는 그 주위에 림프관 신생을 유도하는 것을 포함하는 것일 수 있다. 상기 림프관 신생의 유도는 림프절 절제술 이후에 주변 조직 섬유화 방지, 림프관 신생을 위한 공간 유지 등 림프관 신생에 친화적인 환경을 유지하는 것을 포함하는 것일 수 있다.

[0042] 일 구체예에 있어서, 상기 림프관 신생이 유도된 인공 구조물은 인공 구조물의 내부에 내피세포, 혈관 내피 세포, 혈관 주위 세포, 섬유아세포, 줄기세포, 림프구, B세포, NK세포, T세포, 수지상세포, 림프구 내피 세포 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0043] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 골격근 압력에 의해 채널을 수축시키는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 채널은 탄성력 높은 얇은 2D 박막구조로 이루어져 골격근의 압력의 영향으로 채널이 수축되는 것일 수 있다.

[0044] 일 구체예에 있어서, 상기 채널의 직경은 200 내지 1000㎛ 인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 채널의 직경은 적어도 50㎛이상, 50 내지 200㎛, 또는 200 내지 1000㎛ 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0045] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 외과적 수술의 절제 부위의 크기와 같게 재단, 이식되어 생체 내에서 인공 림프의 역할을 수행할 수 있다. 구체적으로, 림프절 절제술 또는 방사선 조사에 의한 이차적 림프부종을 예방하기 위한 목적으로 림프절 절제술시 절제 부위의 크기에 맞게 재단, 이식되어 생체 내에서 림프의 흐름을 유지하는 등 인공 림프 역할을 수행할 수 있다.

[0046] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물은 적어도 2이상의 채널을 포함하는 다채널 구조를 가지는 것으로, 생체 내로 이식될 시 생체의 조직과 수차의 방법으로 연결을 보다 용이하게 할 수 있다. 구체적으로, 상기 다채널 구조는 채널간 공간을 활용하여 인공 구조물과 생체 조직간의 고정을 가능케하여 인공 구조물이 생체 내로 이식될 시 생체 조직과 연결 가능성을 높이는 것일 수 있다.

[0047] 일 구체예에 있어서, 상기 인공 구조물을 림프 부종 관련 질환의 치료 또는 개선을 목적으로 사용될 시 상기 인

공 구조물을 동일 질환의 예방을 목적으로 사용되는 경우보다 더욱 길게 재단되어 사용될 수 있다. 구체적으로, 상기 림프 부종 관련 질환은 림프 맥관구조를 수반하는 질병과 증상을 치료하는 것과 관련이 있을 수 있다. 상기 맥관구조를 수반하는 질병과 증상의 비제한적 예시는, 일차성 림프부종(예를 들어, 밀로이병, 메이지 림프부종, 및 만발성 림프부종), 이차성 림프부종, 및 지방부종과 같은 림프부종을 포함하는 것일 수 있다.

[0048] 다른 양상은 제1 시트; 및 상기 제1 시트 상에 배치되며, 상기 제1 시트를 마주보는 제1 면에 입구 및 출구를 포함하는 적어도 2 이상의 채널이 패터닝된 제2 시트;를 포함하고, 상기 채널은 상기 입구로부터 상기 출구를 향하는 한쪽 방향의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어진 인공 구조물로서 (a)폴리머(polymer)로 이루어진 제1 시트 및 제2 시트를 제조하는 단계; 및 (b)제1 시트 및 제2 시트의 제1 면의 패터닝이 내부에 위치하도록 접착하는 단계를 포함하는, 인공 구조물의 제조방법을 제공한다.

[0049] 상기 (a)단계 및 (b)단계는 어떠한 단계의 순서의 의미를 포함하지 않는다.

[0050] 일 구체예에 있어서, 상기 (a)단계 이전에 채널 구조의 몰드를 제작하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적으로, 몰드를 제작하는 단계로 레이저 패터닝 단계를 포함할 수 있다.

[0051] 일 구체예에 있어서, 상기 레이저 패터닝 단계는 판막 기능을 가지는 채널 구조를 구현할 수 있다. 구체적으로, 레이저 패터닝 방식 단계를 통해 지그재그의 직선 구조를 가지는 주채널부와 주채널부를 기준으로 일정한 간격을 두고 엇갈려 배치하는 역류 방지 채널부를 포함하는 채널 구조를 구현하는 것일 수 있다.

[0052] 일 구체예에 있어서, 상기 (b)단계에서 상기 제1 시트 및 제2 시트의 제1 면의 패터닝이 내부를 향하도록 위치한 후, 두 시트를 접착하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 접착하는 단계를 통해 상기 인공 구조물의 채널 구조가 내부에 내재되어 있는 상태로 림프액 등이 통과할 수 있도록 채널이 형성될 수 있다.

[0053] 일 구체예에 있어서, 상기 (b)단계 이후에서 산소 플라즈마 처리하는 단계 또는 산소 플라즈마 처리하는 방법 외에 인공 구조물에 친수성을 도입하는 다른 방법을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는, 상기 제1 시트와 제2 시트를 접착한 단계 이후에서 80-90℃에서, 15-30분간 산소 플라즈마 처리하는 단계를 포함하였다.

[0054] 일 구체예에 있어서, 상기 고분자와 경화제의 비율은 적어도 9:1 내지 10:1, 적어도 10:1 내지 11:1 또는 적어도 11:1내지 12:1으로 하여 시트를 제작할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는, PDMS(Polydimethylsiloxane)와 경화제를 10:1으로 하여 상기 인공 구조물을 구현하였다.

[0055] 일 구체예에 있어서, 상기 제1 시트 또는 상기 제2 시트의 두께는 특별히 제한되지 않으나 500㎛가 될 수 있다.

[0056] 일 구체예에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 높은 소수성(hydrophobic)을 가지는 것일 수 있다.

[0058] 도 1을 참조하여 설명하면, 일 구체예에 따른 인공 구조물(100)은 림프가 주입되는 입구(110); 림프가 통과하는 적어도 2이상의 채널(10); 및 채널을 통과한 림프가 토출되는 출구(120)을 포함하는 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공구조물(100)을 제공한다. 상기 인공구조물(100)은 제1 시트(1); 및 상기 제1 시트(1)를 마주보는 제1 면에 입구(110) 및 출구(120)를 포함하는 적어도 2이상의 채널(10)이 패터닝된 제2 시트(2)를 포함한다. 또한, 상기 채널(10)은 상기 입구(110)로부터 상기 출구(120)를 향하는 한쪽방향으로 림프의 흐름을 유지하는 원웨이 채널 구조로 이루어져 있다.

[0059] 상기 제1 시트(1) 및 제2 시트(2)는 인공 구조물(100)이 적어도 2이상의 채널(10)을 포함할 수 있도록 하는 기본 스캐폴드이다.

[0060] 상기 채널(10)은 인공 구조물 내부에 비어 있는 통로 공간을 말하는 것으로, 체내 이식시 면역세포, 림프, 조직액 등이 흐르는 경로가 될 수 있으며, 이는 림프관 네트워크를 형성할 수 있다.

[0061] 상기 채널(10)의 구조는 채널에 통과하는 림프를 한 방향으로 흐를 수 있게 하는 것이라면 어느 형태도 가능하다.

[0062] 상기 채널(10)의 구조는 상기 인공 구조물의 입구(110)와 출구(120)를 연결하며, 림프의 주흐름 방향을 형성하는 주채널부(210) 및 주채널부와 연결되며, 역류를 방지하는 구조로 이루어진 적어도 2 이상의 역류 방지 채널부(220)를 포함할 수 있다. 상세하게는 상기 주채널부(210)가 지그재그의 직선 구조로 이루어지고 역류 방지 채널부(220)는 곡선 구조로 이루어진 구조를 포함할 수 있고, 상기 역류 방지 채널부(220)는 주채널부(210)를 기

준으로 일정한 간격을 두고 엇갈려 배치되는 것을 포함할 수 있다.

[0063] 도 2를 참조하여 설명하면, 상기 인공 구조물의 채널(10)의 구조는 상기 인공 구조물의 입구(110)와 출구(120)를 연결하며, 림프의 주흐름 방향을 형성하는 주채널부(210) 및 주채널부와 연결되며, 적어도 2 이상의 역류 방지 채널부(220)를 포함한다. 림프의 역류를 방지하여 림프의 흐름을 한쪽방향으로 유지하는 원웨이 채널 구조로 상세하게는 상기 주채널부(210)가 지그재그의 직선 구조로 이루어지고 역류 방지 채널부(220)는 곡선 구조로 이루어진 구조를 포함할 수 있고, 상기 역류 방지 채널부(220)는 주채널부(210)를 기준으로 일정한 간격을 두고 엇갈려 배치되는 것을 포함할 수 있다.

[0064] 상기 주채널부(210)는 상기 인공 구조물의 입구(110)와 출구(120)를 연결하며, 림프의 주흐름 방향을 형성하는 구조라면 지그재그의 직선 구조 또는 직선의 구조에 제한되지 않는다.

[0065] 상기 역류 방지 채널부(220)은 주 흐름의 방향을 유지하고 역 방향의 흐름을 방해할 수 있는 구조라면 곡선의 구조에 제한되지 않는다.

[0066] 도 3을 참조하여 설명하면, 상기 인공구조물(100)의 제조방법으로서, 레이저 패터닝을 통해 채널(10)의 몰드를 제작하는 단계를 포함하며, 제작된 몰드 위에 PDMS와 경화제를 질량비 12:1로 혼합한 물질을 부은 후, 진공에서 경화단계를 거친 후, 몰드를 제거한다. PDMS 상판을 접착한 후, 산소 플라즈마를 80℃ 내지 90℃에서 15분 내지 30분동안 처리한 후, 상판 접합을 통해 적어도 2이상의 채널(10)을 갖는 인공 구조물(100)을 완성한다. 이는 림프절 절제술 시에 절제부위만큼 재단하여 이차적 림프 부종을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0067] 도 4를 참조하여 설명하면, 인공 구조물(100)은 적어도 2이상의 채널(10)을 포함하는 2차원 시트(sheet)형태이며, 형광 물질 및 염색 물질을 넣어 채널(10)을 따라 림프 등 유체 물질이 통과할 수 있게 된다.

[0068] 도 5를 참조하여 설명하면, 상기 인공 구조물(100)의 효과를 확인하기 위해 동물 모델에 인공 구조물을 이식하는 방법을 도식화하여 나타낸 것이다. 상지의 림프 흐름이 모이는 상완림프절(branchial lymph node, BLN)을 절제한 후 인공 구조물(lymphatic channel sheet, LSC)을 이식하고, 방사선을 조사하여 인체에서 수행되는 림프절 절제술 및 방사선 치료를 모사하였다. 기존의 상완 림프절은 원위부(distal)에서 발생되는 림프액을 모아 근위부(proximal)의 액와부림프절(axillary lymph node, ALN)까지 전달하여 림프의 흐름을 유지하는데, 이러한 상태가 이식 후에도 유지되는지를 확인하여 인공 구조물의 유효성을 평가할 수 있다.

[0070] **실시예 1. 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물 제작 및 이식**

[0071] 도 3에 나타낸 바와 같이, 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물을 제작하였다. 구체적으로, PDMS와 경화제를 12:1로 혼합하고 500㎛두께로 100파이 디쉬에 평평하게 부어 주었다. 일 구체예에 있어서, PDMS와 경화제는 9:1 내지 10:1, 10:1 내지 11:1, 또는 11:1 내지 12:1 비율로 혼합할 수 있다. 진공 챔버에서 공기방울을 제거하면서 경화시켰다. 12시간 경화 후 직경이 250㎛보다 작은 실린더형 몰드를 PDMS 위에 일정한 간격을 두어 올려둔다. 같은 혼합비의 PDMS 혼합물을 500㎛ 두께로 부어주었다. 24시간 진공 챔버에서 경화를 시킨 후 몰드를 제거하여 인공 구조물을 완성하였다. 상기 제작된 시트형 인공 구조물의 이미지는 도 4에 나타내었다. 제작된 시트형 인공 구조물을 림프절 절제술시 제거된 림프절의 크기와 길이에 맞게 재단하여 사용할 수 있다.

[0073] 랫트에 상기 제조된 인공구조물을 이식하기 위해 도 5에 나타낸 바와 같이 상완림프절(brachial lymph node, BLN) 절제술이 적용되는 랫트(JA BIO Inc., Republic of Korea) 26마리에 상완림프절을 절제 후 상지 원위부와 근위부를 분리하는 피부 절개를 수행하였다. 계속해서 도 5에 나타낸 바와 같이, 폴딩수차(피부를 접어 접힌 모서리 부분을 수차로 서로 고정하는 방법으로 외측 피부끼리 맞닿아 연결되므로 이후 재생되는 림프가 서로 연결될 수 없어 표피의 림프 연결이 차단되는 수차기술) 혹은 갭수차(절개된 피부 양끝을 2~3mm정도 떨어뜨려서 각각 근육에 고정하는 수차로 피부사이는 림프의 재생이 불가능한 흉터로 이후에 이어지므로 림프의 연결을 차단시킬 수 있는 수차기술)를 통해 완전히 림프의 연결을 차단하여 림프절 절제술 상황을 모방하였다. 다음에 수술 후 2일 뒤 충분한 랫트의 회복 후에 20 Gy의 방사선을 상완림프절 절제 부위에 조사하여 방사선 치료와 유사한 상황을 모사하고 절제 부위의 조직섬유화를 유도하였다. 구체적으로, 도면 6 및 7을 참조하여 설명하면, 대조군은 절제한 림프절을 그대로 두어 이차적 림프 부종을 유도하였고, 실험군(n=13)은 절제한 림프절 위치에 림프 인공 구조물을 림프절 크기만큼 재단하고 구조물의 양측 출입구 부분을 각각 단절된 림프관을 포함하고 있는 조

직의 단면에 수차를 이용하여 연결이식하는 작업을 추가하였다. 수술 전 혹은 추적 검사 전 4% isoflurane 가스로 호흡 마취하였으며, 수술에서는 Tiletamine/Zolazepam(10 ml/kg; Zoletil, Virbac, France)에 Xylazine(Rumpun, Bayer Korea, Republic of Korea)을 혼합(부피비 5:1)하여 복강 주입으로 추가 마취하였다.

[0075] **실험예 1. 림프 부종을 예방 또는 치료하기 위한 인공 구조물의 유효성 평가**

[0076] 상기 실시예에 개시한 바와 같이 인공 구조물을 이식한 실험군(n=13)과 그렇지 않은 대조군(n=13)의 림프절 절제술 및 방사선 조사 이후 동일한 시간에 8주간의 변화를 추적 조사하였다.

[0078] **1.1. 부피 변화 추적 조사**

[0079] 이식 후 8주간 매주 대조군과 실험군의 랫트를 추적하였고, 랫트를 일정한 자세로 고정하고 고정 스탠드 영상장치에서 습득되는 가시광 영상에서 ImageJ 프로그램을 이용하여 각 부위별 길이를 측정하였으며, 측정 데이터를 원뿔대 근사 방법으로 부피를 산출하여 부피를 측정하였다. 절제술과 방사선 조사 이후 림프의 흐름에 의해 부종의 발생 여부를 확인하기 위해, 랫트의 팔목(원위부) 기준과 팔꿈치부터 팔오금을 연결하는 선(근위부)의 반지름, 기준선까지의 거리를 영상장치로 측정하여 부피를 환산하였고, 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[0080] 도 8에 나타낸 바와 같이, 8주 추적검사 기간 동안 실험군은 대조군 대비 50% 정도 부종 감소 효과를 보였으며, 특히 5주차 이상에서는 거의 정상(절제술과 방사선 조사받지 않은 랫트)에 가깝게 부종이 감소하였다.

[0082] **1.2. 림프 흐름 연결 확인**

[0083] 이식 후 8주간 매주 대조군과 실험군의 랫트를 추적하였으며, 림프계의 형광 조영을 위해서 인도시아닌그린(ICG) 형광물질을 발가락 사이 피하에 주사하여 미세림프관을 통해 주입되도록 하였고, 림프조영은 자체 제작한 730nm 광원 및 NIR 영상 카메라를 이용하여 영상을 습득하였다. 상완림프절(brachial lymph node, BLN)은 해부학적으로 근위부 액와림프절(axillary lymph node, ALN)과 직접 연결되어 있으므로 인공 구조물이 단절된 림프흐름을 연결한다면 원위부에 주입한 표지물질을 절제된 상완림프절 부위를 지나서 액와림프절에서 발견될 것인바, ICG 근적외선 림프조영술 추적 조사하였다. 액와림프절은 림프의 흐름에 대한 표지자(indicator)로 활용 가능하며, 매주 형광표지물질을 원위부에 주입하고 표지자를 조사하여 원위부까지의 림프연결을 확인하였고, 그 결과를 도 9a에 나타내었다. 도 9a에 나타낸 바와 같이, 실험군의 표지자 림프절을 확인할 수 있었으며, 대조군은 표지자까지 형광 조영제가 이동하지 못하였다.

[0084] 도 9b는 정상랫트(절제술과 방사선 조사받지 않은 랫트)와 인공 구조물(LSC)를 이식하고 8주 후의 상완림프절(brachial lymph node, BLN)과 근위부 액와림프절(axillary lymph node, ALN)을 Evans blue 염색약을 주사한 사진이다.

[0085] 도 9b에 나타낸 바와 같이, 림프액의 흐름은 림프절 절제술과 방사선 조사에 영향에도 불구하고 이식물에 의해 림프액의 흐름이 정상과 유사하게 유지되었다.

[0087] **1.3. 림프 배액 패턴 확인**

[0088] 이식 후 8주간 매주 대조군과 실험군의 랫트를 추적하였으며, 림프계의 형광 조영을 위해서 인도시아닌그린(ICG) 형광물질을 원위부(distal) 발가락 사이 피하에 주사하여 미세림프관을 통해 주입되도록 하였고, 림프조영은 자체 제작한 730 nm 광원 및 NIR 영상 카메라를 이용하여 영상을 습득하였다. 림프조영술을 환자에 적용할 시 정상 림프 흐름의 소견은 선형(linear) 패턴을 보이며, 림프 순환 장애에 의한 피부역류(dermal backflow)가 발생하는 경우 부종이 심화됨에 따라 splash, stardust, diffuse 패턴으로 림프부종의 발생 및 발전을 보여주는 소견으로 임상에서 범용적 기준으로 활용하여 상지(proximal)부분의 림프 배액 패턴을 조사하였고, 그 결과를 도 10에 나타내었다.

[0089] 도 10에 나타낸 바와 같이, 실험군은 8주간 지속적으로 대부분 선형 림프 배액 패턴을 보였지만 대조군은 5주 이후 피부 역류의 패턴으로 전환되어 림프부종의 심화가 관찰되었다.

[0091] **1.4. 림프관 신생 여부 확인**

[0092] 이식 후 8 주 째에 조직학 분석을 수행하였다. 랫트의 이식물을 추출하여 단면을 hematoxylin and eosin(H&E) 염색을 통해 구조를 확인하였다. 혈관내피세포 마커(CD31), 림프구 내피 세포 마커(LYVE-1, D2-40)를 이용하여 면역조직화학검사법(IHC)를 통해 채널 내 림프관의 생성을 관찰하였다. 8주 추적조사 후 이식해둔 림프 인공 구조물을 추출한 후, 림프 인공 구조물의 림프 채널 단면을 조직검사(H&E)와 면역화학검사(IHC)를 시행하여 림프관 신생이 채널 내부에서 일어나는지를 확인하였고, 그 결과를 도 11에 나타내었다.

[0093] 도 11에 나타낸 바와 같이, 추출한 림프 인공 구조물 내에서 관의 단면으로 보이는 구조물이 조직과 함께 세포의 핵을 H&E 염색 및 면역화학검사(IHC)으로 내피세포를 특정하여 염색하는 마커 CD31와 림프구의 내피세포를 특정하여 염색하는 마커 LYVE-3 및 D2-40을 통해 림프관과 혈관이 다수 발견되었으며, 구체적으로 10~20㎛ 반지름의 림프관과 혈관이 다수 발견되었다.

[0095] **1.5. 림프 인공 구조물 제거 후 상지 변화 관찰**

[0096] 이식 후 8주후 이식된 구조물을 제거하였고, 4주간 추가관찰하여 인공구조물에 대한 림프 흐름 의존성을 확인하였다. 상기 실험예 1.2와 동일한 방법으로 인공 구조물 제거 4주 후 형광표지물질을 원위부에 주입하고, 표지자를 조사하여 원위부까지의 림프연결을 확인하였으며, 그 결과를 도 12에 나타내었다.

[0097] 도 12에 나타낸 바와 같이, 인공 구조물이 이식되어 있는 상태에서는 정상적인 림프 흐름을 보이는 데 반해, 림프 구조물을 제거한 후에는 림프관 근처로 림프액이 퍼지며 정상적인 림프 흐름이 망가진 것을 확인할 수 있다. 인공구조물 제거 전에는 형광표지물질을 근위부 액와림프절에서 확인할 수 있었지만, 인공구조물 제거 4주 후에는 림프 흐름 연결이 끊겨 액와림프절에서 형광표지물질을 확인할 수 없었다.

[0098] 이상의 결과로, 일 구체예에 따른 인공 구조물은 림프의 흐름 및 배액 패턴에서 정상과 유사한 정도로 유지하도록 하고, 이식 후 림프관 신생에 효과가 있으며, 인공 구조물에 대한 림프 흐름의 의존성이 확인된 바, 본 발명이 림프 부종의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 의미한다.

부호의 설명

[0100] 1 : 제1 시트

2 : 제2 시트

10 : 채널

100 : 인공 구조물

110 : 입구

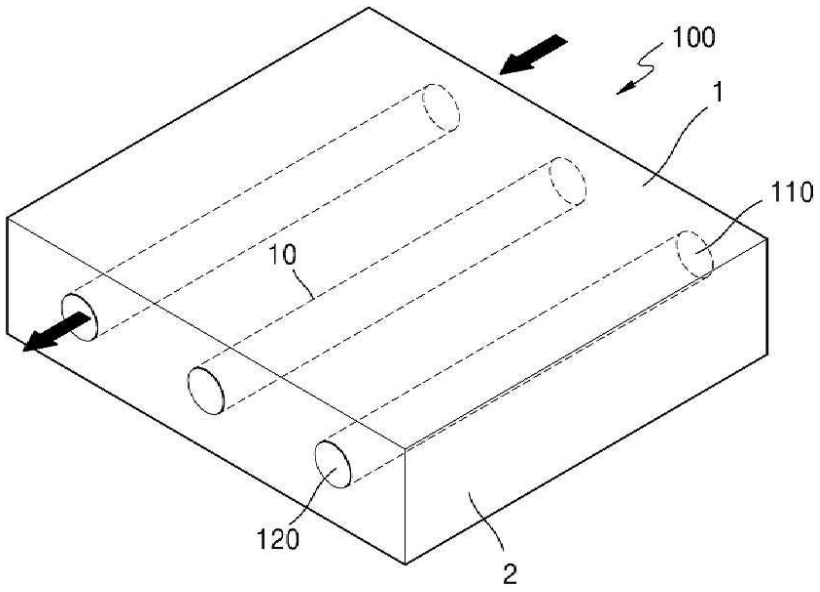
120 : 출구

210 : 주채널부

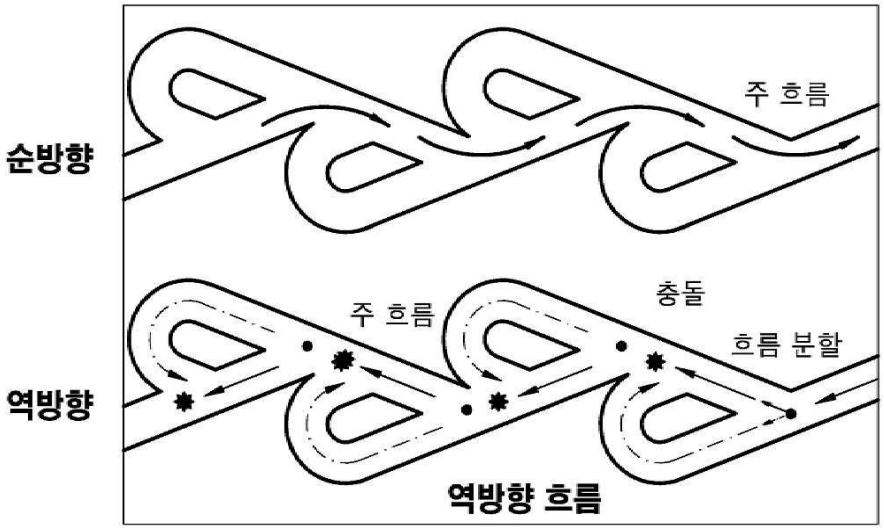
220 : 역류 방지 채널부

도면

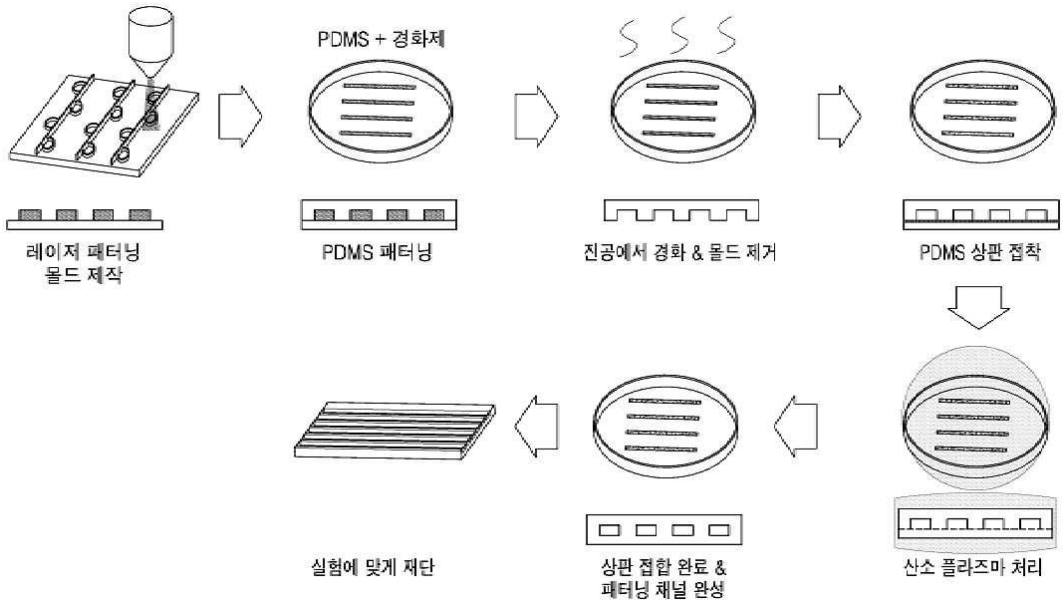
도면1



도면2



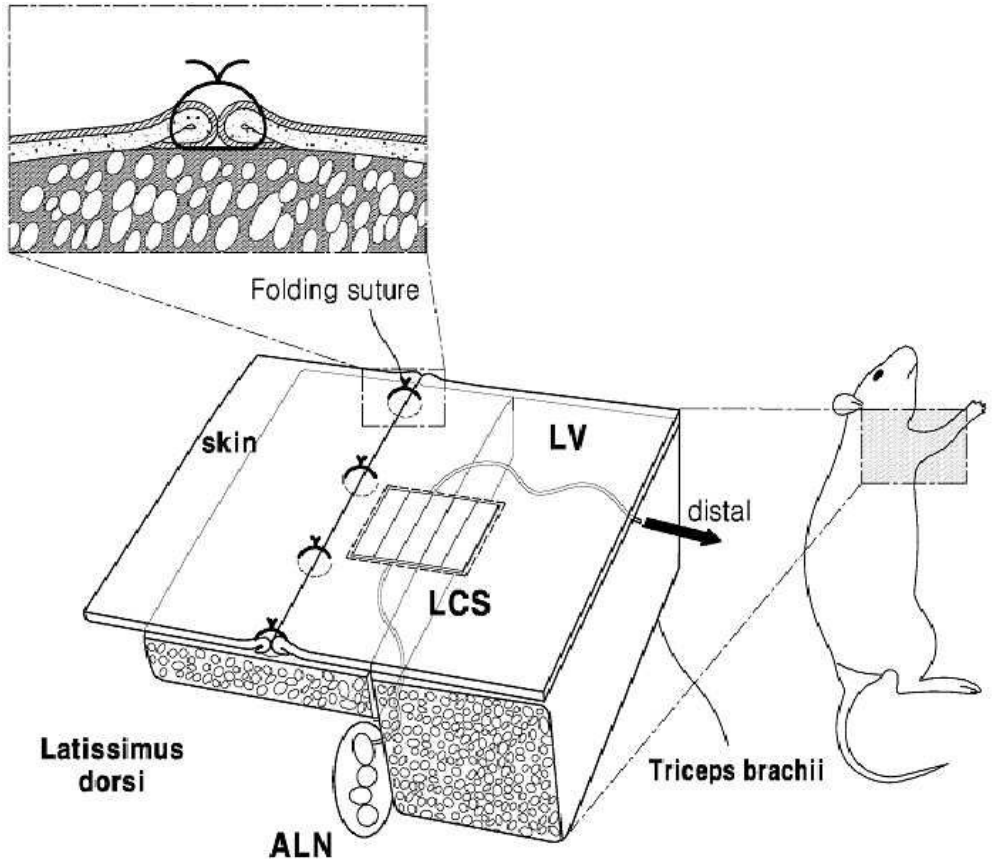
도면3


PDMS + 경화제
레이저 패터닝
몰드 제작
PDMS 패터닝
진공에서 경화 & 몰드 제거
PDMS 상판 접착
산소 플라즈마 처리
상판 접합 완료 &
패터닝 채널 완성
실험에 맞게 재단

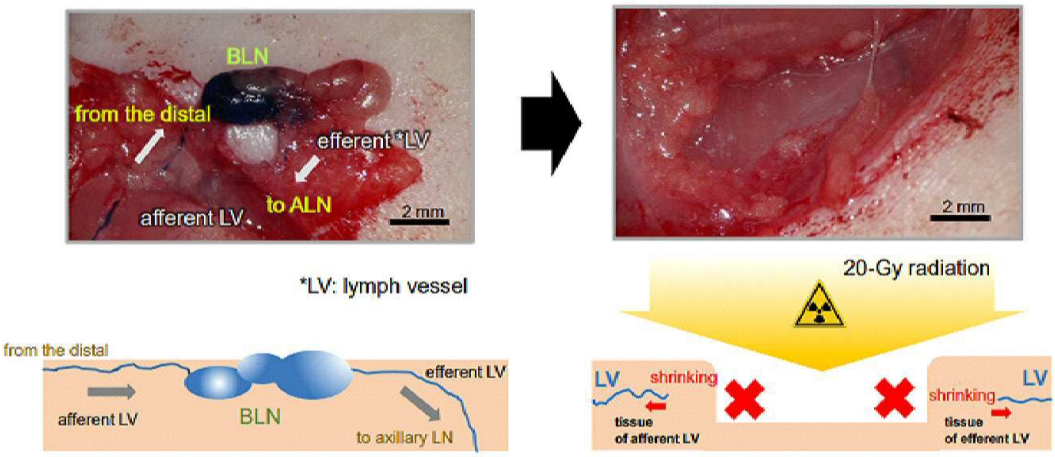
도면4


ICG
Evans Blue
10 mm
ICG
10 mm

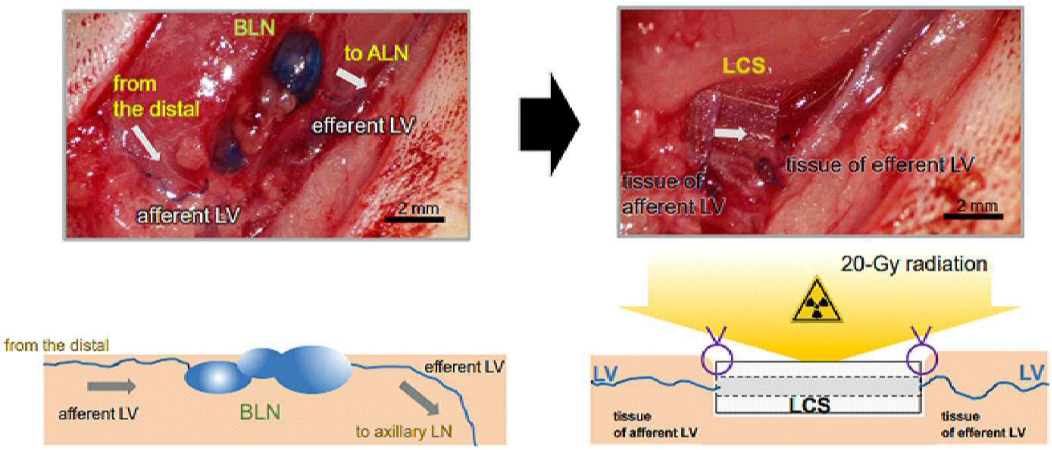
도면5


Folding suture
skin
LV
distal
LCS
Latissimus dorsi
Triceps brachii
ALN

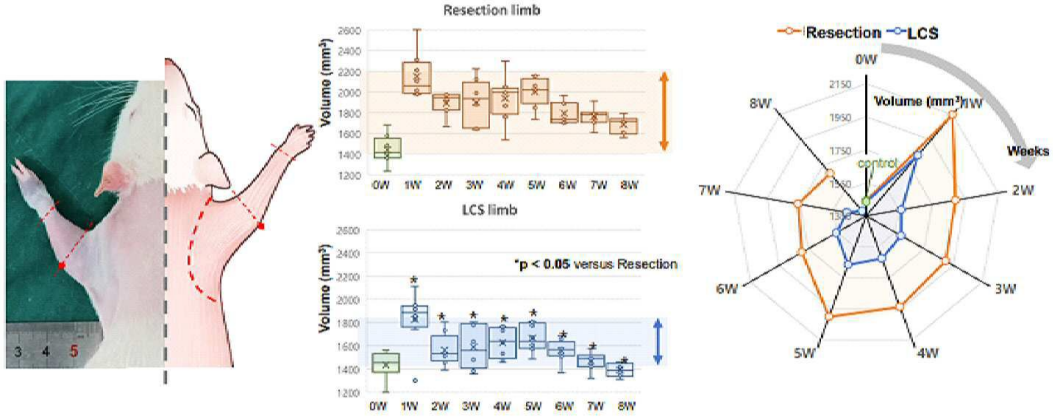
도면6


BLN
from the distal
efferent *LV
afferent LV
to ALN
2 mm
2 mm
*LV: lymph vessel
20-Gy radiation
from the distal
efferent LV
afferent LV
BLN
to axillary LN
LV
shrinking
tissue of afferent LV
shrinking
LV
tissue of efferent LV

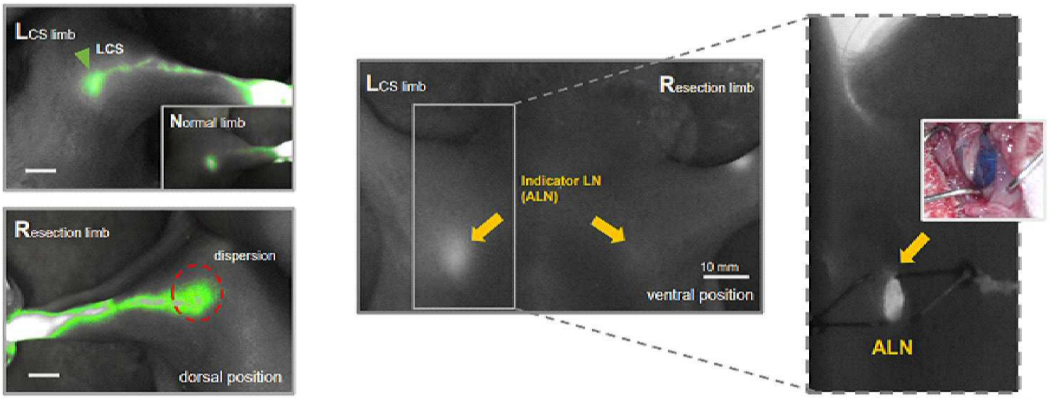
도면7


BLN
to ALN
from the distal
efferent LV
afferent LV
2 mm
LCS
tissue of efferent LV
tissue of afferent LV
2 mm
20-Gy radiation
from the distal
efferent LV
afferent LV
BLN
to axillary LN
LV
LV
LCS
tissue of afferent LV
tissue of efferent LV

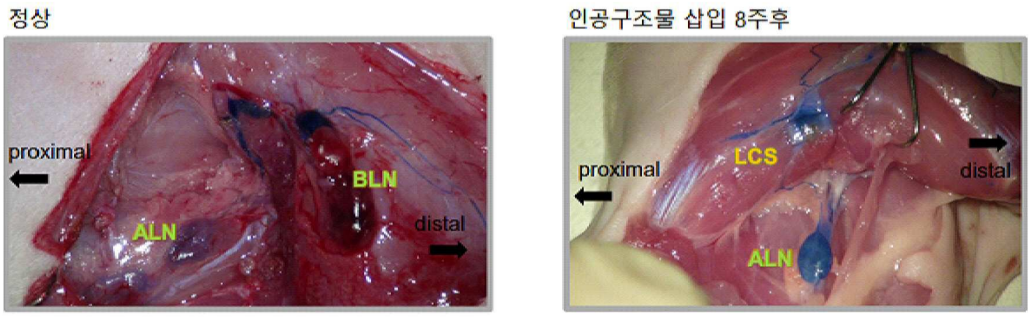
도면8


Resection limb
Volume (mm³)
0W 1W 2W 3W 4W 5W 6W 7W 8W
LCS limb
*p < 0.05 versus Resection
Resection
LCS
Volume (mm³)
Weeks
control

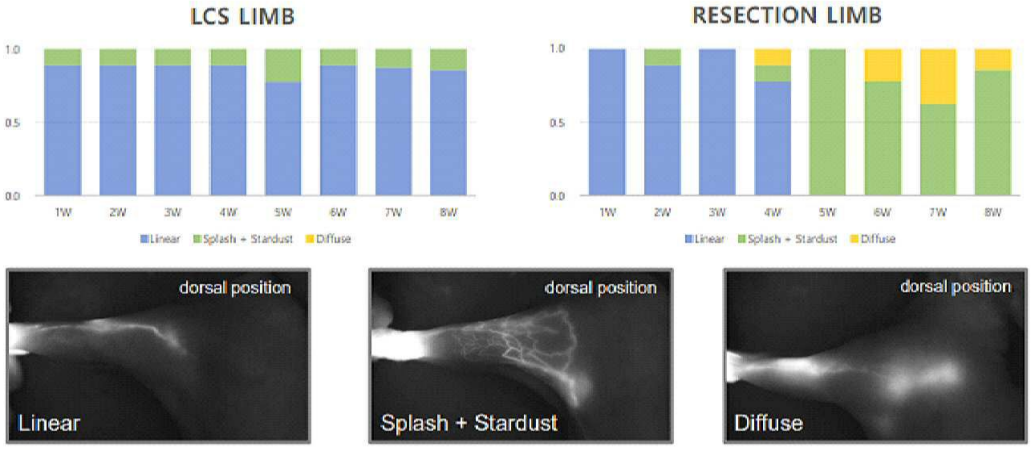
도면9a


LCS limb
LCS
Normal limb
Resection limb
dispersion
dorsal position
LCS limb
Resection limb
Indicator LN (ALN)
10 mm
ventral position
ALN

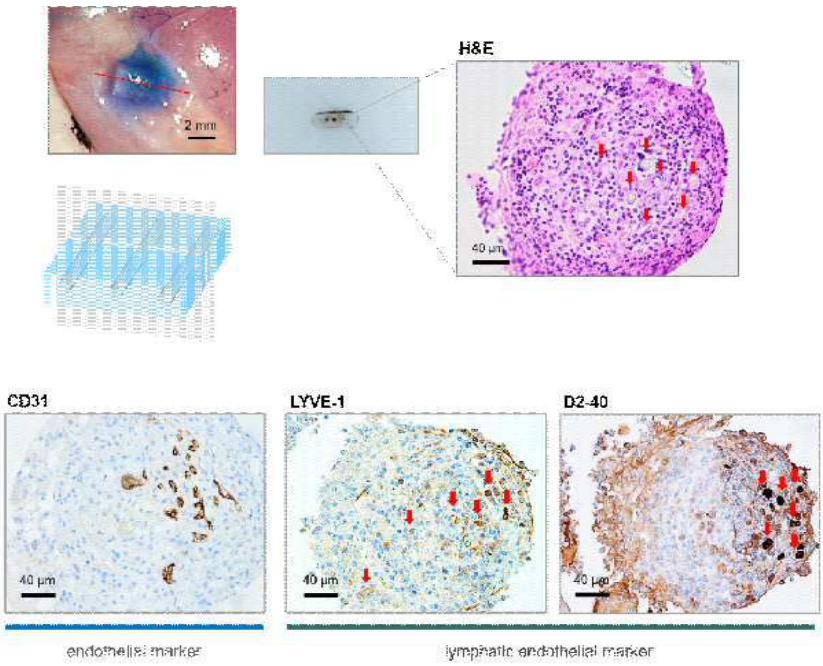
도면9b



도면10



도면11



도면12

