(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0017712
(43) 공개일자 2019년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
D01D 5/42 (2006.01) *A61L 27/54* (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01) *D01D 5/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
D01D 5/42 (2013.01)
A61L 27/54 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0094549
(22) 출원일자 2018년08월13일
심사청구일자 2018년08월13일
(30) 우선권주장
1020170102511 2017년08월11일 대한민국(KR)

(71) 출원인
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
김항래
서울특별시 관악구 낙성대역길 19, 101동 501호(봉천동, 동원낙성대아파트)
신현무
서울특별시 양천구 지양로10길 8, 1동 502호(신월동, 이지타운)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

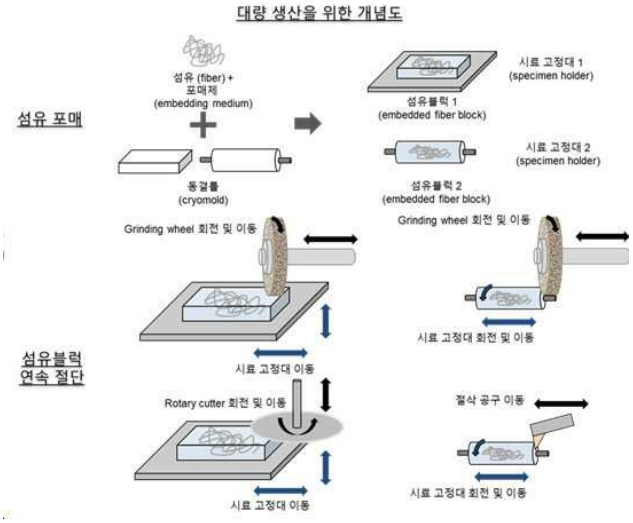
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **짧은 섬유를 제조하는 방법, 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 짧은 섬유를 제조하는 방법, 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 짧은 섬유의 제조방법을 이용할 경우, 섬유 제조시에 추가적인 보조제의 처리나 유량 및 전압 등의 조절 과정이 요구되지 않으며, 목적하는 길이의 섬유, 특히 짧은 섬유를 효과적으로 제조할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 방법을 이용할 경우 짧은 섬유에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 등 다양한 물질을 제한 없이 높은 효율로 결합시킬 수 있어 면역 증강, 특히 항종양면역능을 강화하는 항암제, 약물전달체, 조직공학용 지지체 또는 세포 칩 등으로 다양한 분야에서 활용할 수 있다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
C12N 5/0068 (2013.01)
D01D 5/0015 (2013.01)
A61L 2300/252 (2013.01)
A61L 2400/12 (2013.01)
C12N 2501/2312 (2013.01)
C12N 2501/2315 (2013.01)
C12N 2533/30 (2013.01)

(72) 발명자
김중배
서울특별시 강남구 역삼로 309, 101동 1501호(역삼동, 래미안펜타빌)
주영준
서울특별시 성북구 인촌로22길 15, 302호(안암동5가, 영산빌딩)
양주상
서울특별시 동대문구 무학로45길 36, 306호(용두동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2014M3A7B4052194
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 나노·소재기술개발
연구과제명 나노섬유 기반 3차원 복합구조 담체를 이용한 고형암 면역세포치료 기술 개발
기 여 율 40/100
주관기관 서울대학교
연구기간 2014.09.01 ~ 2019.08.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711066006
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원
연구과제명 T 림프구 아너지 연구실
기 여 율 10/100
주관기관 서울대학교
연구기간 2017.06.01 ~ 2020.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711041503
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원
연구과제명 미생물 오염 방지 및 제거를 위한 나노바이오촉매 소재 개발
기 여 율 10/100
주관기관 고려대학교
연구기간 2018.04.01 ~ 2019.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2014M3A7B4052193
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 나노·소재기술개발
연구과제명 나노섬유 기반 3차원 복합구조 담체 및 전달기술 개발
기 여 율 40/100
주관기관 고려대학교
연구기간 2014.09.01 ~ 2019.08.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

폴리머 섬유집합체를 분산액에 넣어 섬유간 공간을 확장시키는 단계;

상기 섬유간 공간이 확장된 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및

상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 짧은 섬유 절편을 거름망을 통해 길이별로 분류하는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 짧은 섬유 절편은 길이가 0.1 ~ 2000 ㎛인 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 짧은 섬유 절편은 두께가 0.05 ~ 50 ㎛인 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 폴리머는 폴리글리콜산, 폴리락틱코글리콜산, 폴리락틱산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리부틸렌석신산, 폴리다이옥사논, 폴리카보네이트, 폴리카프롤락톤, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리히드록시부틸레이트, 셀룰로스, 키토산, 폴리이미드, 폴리아믹산, 폴리에테르이미드, 나일론, 폴리벤질글루타메이트, 폴리페닐렌테레프탈아마이드, 폴리아닐린, 폴리아크릴로나이트릴, 폴리에틸렌옥사이드, 셀룰로오스, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리{폴리(에틸렌옥사이드)테레프탈레이트-co-부틸렌테레프탈레이트}, 폴리포스포에스터, 폴리포스파젠, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스터, 폴리(프로필렌푸마레이트)-디아크릴레이트, 폴리비닐알콜, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리염화비닐, 콜라겐, 폴리(스티렌-co-무수말레산) 및 폴리에틸렌글라이콜디아크릴레이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 분산제는 에탄올(Ethyl alcohol), 프로판올(n-Propyl alcohol), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol), 글리세롤(Glycerol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 아세톤(Acetone), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 피리딘(Pyridine), 디에틸에테르(Diethyl ether), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 아세트산아밀(Amyl acetate), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 벤젠(Benzene), 톨루엔(Toluene) 및 자일렌(Xylene)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 혼압액 또는 이들의 수용액인 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 폴리머 섬유집합체, 섬유간 공간이 확장된 폴리머 섬유집합체 또는 짧은 섬유 절편에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 자성입자는 자성나노입자 및 자성마이크로비드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이고,

상기 유기촉매는 탄산무수화 효소, 당산화 효소, 트립신, 키모트립신, 서브틸리신, 파파인, 서몰리신, 리파아제, 페록시다아제, 아실라아제, 락토나제, 프로테아제, 티로시나아제, 라카아제, 셀룰라아제, 자일라나제, 유기포스포하이드롤레이즈, 콜린에스테라아제, 포름산 탈수소 효소, 알데히드 탈수소 효소, 알코올 탈수소 효소, 포도당 탈수소 효소 및 포도당 이성화 효소로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며,

상기 무기촉매는 플래티늄, 로듐, 팔라듐, 납, 이리듐, 루비듐, 철, 니켈, 아연, 코발트, 구리, 망간, 티타늄, 루테늄, 은, 몰리브덴, 텅스텐, 알루미늄, 철, 안티몬, 주석, 비스무트, 바륨, 오스뮴, 산화질소, 산화구리, 산화망간, 산화티타늄, 산화바나늄 및 산화아연으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이고,

상기 생체신호분자는 케모카인, 사이토카인, 세포 생존인자, 세포 증식인자 및 세포 분화인자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며,

상기 바이오분자는 효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 10

제1항의 방법에 의해 제조된 짧은 섬유.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 짧은 섬유는 길이가 0.1 ~ 2000 ㎛인 것을 특징으로 하는, 짧은 섬유.

청구항 12

폴리머 섬유집합체에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계;

상기 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및

상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법.

청구항 13

제12항의 방법에 의해 제조된 짧은 섬유.

청구항 14

제10항 또는 제13항에 따른 짧은 섬유를 포함하는 면역증강용 약학적 조성물.

청구항 15

제10항 또는 제13항에 따른 짧은 섬유를 포함하는 약물전달체.

청구항 16

제10항 또는 제13항에 따른 짧은 섬유를 포함하는 조직공학용 지지체.

청구항 17

제10항 또는 제13항에 따른 짧은 섬유를 포함하는 세포 칩.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 짧은 섬유를 제조하는 방법, 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유 및 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 짧은 섬유는 나노복합재료, 세라믹 소재 그리고 다른 섬유의 경도, 인장 및 내구성 등을 향상시키는 첨가제로 사용되거나, 진단 도구 및 주사형 운반체로 이용되고 있다. 전기방사 방법을 포함한 기존의 섬유 제조방법으로 합성된 섬유는 나노복합재료, 세라믹 소재 그리고 다른 섬유의 첨가제나 진단 도구 및 주사형 운반체로 이용하기에 적합하지 않음으로 섬유를 적절한 길이의 짧은 섬유로 제조하는 것이 필요하다. 따라서 섬유를 다양한 크기의 짧은 섬유로 제조할 수 있다면, 그 이용 가능성이 매우 높아질 수 있다.

[0003] 선행 문헌에서는 짧은 길이의 섬유 제조를 위해서 섬유 제조시에 보조제를 넣어서 섬유를 만든 후에 습식 분쇄(wet grinding) 방법으로 10-2,000 μm의 짧은 섬유를 제조하거나, 아세트산 셀룰로오스, 아세톤, 디메틸 아세트아마이드 등의 제한된 소재를 유량(flow rate)과 전압(voltage)을 조절하여 37-670 μm 길이의 섬유를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 이러한 방법은 섬유 제조시에 제한된 소재나 보조제를 넣어야 하는 과정이 필수적이기 때문에, 대량생산에는 한계점이 있다. 따라서 간단하고 효율적으로 목적하는, 특히 짧은 길이의 섬유를 제조할 수 있는 새로운 방법의 제시가 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 이에 본 발명자들은 추가적인 보조제 등의 처리 과정 없이 짧은 섬유를 제조하는 효율적인 방법을 확립함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0005] 따라서 본 발명의 목적은 폴리머 섬유집합체를 분산액에 넣어 섬유간 공간을 확장시키는 단계; 상기 섬유간 공간이 확장된 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및 상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0006] 또한, 본 발명의 다른 목적은 폴리머 섬유집합체에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계; 상기 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및 상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0007] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유 및 이의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 폴리머 섬유집합체를 분산액에 넣어 섬유간 공간을 확장시키는 단계; 상기 섬유간 공간이 확장된 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및 상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 폴리머 섬유집합체에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계; 상기 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및 상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법을 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유 및 상기 짧은 섬유를 포함하는 면역증강용 약학적 조성물, 약물전달체, 조직공학용 지지체 또는 세포 칩을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따른 짧은 섬유의 제조방법을 이용할 경우, 섬유 제조시에 추가적인 보조제의 처리나 유량 및 전압 등의 조절 과정이 요구되지 않으며, 목적하는 길이의 섬유, 특히 짧은 섬유를 효과적으로 제조할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 방법을 이용할 경우 짧은 섬유에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오 분자 등 다양한 물질을 제한 없이 높은 효율로 결합시킬 수 있어 면역 증강, 특히 항종양면역능을 강화하는 항암제, 약물전달체, 조직공학용 지지체 또는 세포 칩 등으로 다양한 분야에서 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 전기방사법에 의한 섬유를 제조하는 과정을 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명의 짧은 섬유를 제조하는 과정을 나타낸 도이다.

도 3은 본 발명의 짧은 섬유의 대량 제조 공정을 나타낸 도이다.

도 4는 본 발명으로 제조하여 회수한 짧은 섬유의 길이 분포를 나타낸 도이다.

도 5는 본 발명의 짧은 섬유에 생리활성물질인 사이토카인(cytokine)을 도입하는 방법을 나타낸 도이다.

도 6은 본 발명의 생리활성물질이 결합된 짧은 섬유의 면역 기억 증강 효과를 분석하기 위한 과정을 나타낸 도이다.

도 7은 본 발명의 생리활성물질이 결합된 짧은 섬유의 면역 기억 증강 효과를 나타낸 도이다.

도 8은 본 발명의 생리활성물질이 결합된 짧은 섬유의 항종양면역 증강 효과를 분석하기 위한 과정을 나타낸 도이다.

도 9는 본 발명의 생리활성물질이 결합된 짧은 섬유의 항종양면역 증강 효과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0014] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다.

[0015] 본 발명은 짧은 섬유를 제조하는 방법, 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유 및 이의 용도를 제공한다.

[0016] 일 양태로서, 본 발명은 폴리머 섬유집합체를 분산액에 넣어 섬유간 공간을 확장시키는 단계; 상기 섬유간 공간이 확장된 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및 상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법을 제공한다.

[0017] 상기 방법은 짧은 섬유 절편을 거름망을 통해 길이별로 분류하는 단계;를 더 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명에서 용어 “섬유”란 고분자 물질로부터 전기방사법 등을 활용하여 제작한 지름이 수에서 수천 나노미터인 섬유의 단일 가닥 또는 폴리머 섬유의 집합체를 의미하는 것으로 매우 큰 비표면적을 갖기 때문에 필터 소재, 강화 섬유, 가스 저장 그리고 생체 조직배양을 위한 담체 등 많은 분야에 응용이 가능하다.

[0019] 상기 짧은 섬유 절편의 두께, 즉, 굵기(지름)는 0.05 ~ 50 ㎛일 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[0020] 상기 폴리머는 폴리글리콜산, 폴리락틱코글리콜산, 폴리락틱산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리부틸렌석신산, 폴리다이옥사논, 폴리카보네이트, 폴리카프롤락톤, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리히드록시부틸레이트, 셀룰로스, 키토산, 폴리이미드, 폴리아믹산, 폴리에테르이미드, 나일론, 폴리벤질글루타메이트, 폴리페닐렌테레프탈아마이드, 폴리아닐린, 폴리아크릴로나이트릴, 폴리에틸렌옥사이드, 셀룰로오스, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리{폴리(에틸렌옥사이드)테레프탈레이트-co-부틸렌테레프탈레이트}, 폴리포스포에스터, 폴리포스파젠, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스터, 폴리(프로필렌푸마레이트)-디아크릴레이트, 폴리비닐알콜, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리염화비닐, 콜라겐, 폴리(스티렌-co-무수말레산) 및 폴리에틸렌글라이콜디아크릴레이트으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하며, 이에 제한되지 않는다.

[0021] 상기 분산제는 섬유간 공간을 확장시키기 위한 것으로, 에탄올(Ethyl alcohol), 프로판올(n-Propyl alcohol), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol), 글리세롤(Glycerol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 아세톤(Acetone), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 디아세톤 알코올

(Diacetone alcohol), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 피리딘(Pyridine), 디에틸에테르(Diethyl ether), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 벤젠(Benzene), 톨루엔(Toluene) 및 자일렌(Xylene)으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 혼압액 또는 이들의 수용액을 포함하며, 본 발명의 일실시예에서는 에탄올 수용액을 이용하였으나, 이에 제한되지 않는다.

[0022] 본 발명에서 '동결' 혹은 '포매'라 함은 섬유를 절단하기 용이하도록 굳히는 과정을 의미한다. 본 발명에서 포매제는 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide), 폴리아크릴산(polyacrylic acid), 폴리에틸렌이민(polyethyleneimine), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐 메틸 에테르(polyvinyl methyl ether) 및 글리콜 메타크릴레이트(glycol methacrylate)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 혼합체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0023] 본 발명에 따른 상기 짧은 섬유 절편은 길이가 0.1 ~ 2000 ㎛일 수 있으며, 본 발명에 따른 방법을 이용할 경우 목적하는 길이의 섬유를 제조할 수 있는바 상기 길이는 용도에 적합하게 바람직한 범위로 선택될 수 있고 이에 제한되지 않는다.

[0024] 한편, 본 발명의 방법은 상기 폴리머 섬유집합체, 섬유간 공간이 확장된 폴리머 섬유집합체 또는 짧은 섬유 절편에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계;를 추가적으로 포함할 수 있다. 즉, 본 발명의 방법은 섬유의 절단 전 후에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시킴으로써 목적 물질이 결합된 짧은 섬유를 제공할 수 있으며, 결합 효율을 높이기 위하여 바람직하게는 섬유의 절단 전(즉, 폴리머 섬유집합체 또는 확장된 폴리머 섬유집합체에) 목적 물질을 결합시킬 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0025] 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 본 발명의 일실시예에서는 폴리도파민 코팅을 이용하였으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 상기 자성입자는 자성나노입자 및 자성마이크로비드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0027] 상기 유기촉매는 탄산무수화 효소, 당산화 효소, 트립신, 키모트립신, 서브틸리신, 파파인, 서몰리신, 리파아제, 페록시다아제, 아실라아제, 락토나제, 프로테아제, 티로시나아제, 라카아제, 셀룰라아제, 자일라나제, 유기포스포하이드롤레이즈, 콜린에스테라아제, 포름산 탈수소 효소, 알데히드 탈수소 효소, 알코올 탈수소 효소, 포도당 탈수소 효소 및 포도당 이성화 효소로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 상기 무기촉매는 플래티늄, 로듐, 팔라듐, 납, 이리듐, 루비듐, 철, 니켈, 아연, 코발트, 구리, 망간, 티타늄, 루테늄, 은, 몰리브덴, 텅스텐, 알루미늄, 철, 안티몬, 주석, 비스무트, 바륨, 오스뮴, 산화질소, 산화구리, 산화망간, 산화티타늄, 산화바나늄 및 산화아연으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0029] 상기 생체신호분자는 케모카인, 사이토카인, 세포 생존인자, 세포 증식인자 및 세포 분화인자로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 상기 바이오분자는 효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0032] 다른 양태로서, 본 발명은 폴리머 섬유집합체에 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계; 상기 폴리머 섬유집합체를 포매제에 넣어 섬유 동결블록을 제조하는 단계; 및 상기 섬유 동결블록을 절편기를 이용하여 절단하여 짧은 섬유 절편을 제작하는 단계;를 포함하는 짧은 섬유의 제조방법을 제공한다.

[0033] 본 발명의 방법은 상술한 결합 방법을 이용하므로, 이와 중복된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위

하여 그 기재를 생략한다.

[0035] 다른 양태로서, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유를 제공한다.

[0036] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 짧은 섬유는 길이가 0.1 ~ 2000 ㎛일 수 있으며, 용도에 적합하게 바람직한 범위로 선택될 수 있고 이에 제한되지 않는다.

[0037] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유의 용도를 제공하며, 바람직하게는 상기 방법에 의해 제조된 짧은 섬유를 포함하는 면역증강용 약학적 조성물, 약물전달체, 조직공학용 지지체 또는 세포 칩을 제공한다.

[0038] 상기 면역증강용 약학적 조성물은 바람직하게는 항암제의 일종으로 항종양면역능의 강화를 위해 사용될 수 있다.

[0039] 상기 약물전달체는 약물의 생체내 전달을 위한 것으로, 약물의 종류와 투여 목적에 맞도록 분해 속도 조절이 가능하다.

[0040] 상기 조직공학용 지지체는 스캐폴드와 혼용되며, 조직 공학(tissue engineering) 분야에서 사람이나 동물의 조직의 세포를 생체 외에서 배양하여 다시 인체나 동물 내에 이식하기 위한 지지체를 의미한다.

[0041] 상기 세포 칩은 세포의 반응을 통해 세포에 의한 복합적인 생리 신호를 검출할 수 있는 바이오 칩을 의미한다.

[0043] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0045] **실시예 1. 짧은 섬유의 제조 방법**

[0046] 1-1. 전기방사법에 의한 섬유의 제조

[0047] 섬유는 공지된 방법을 이용하여 제조하였다. 먼저, 섬유를 합성하기 위하여 폴리락틱산(PLA, molecular weight (Mw) = 110,000))과 클로로포름(chloroform) 및 아세톤을 1 : 0.66의 부피비로 포함하는 용매를 18% (w/v)의 비율로 혼합하였다. 이를 자석교반기를 사용하여 4시간 동안 완전히 녹여서 방사 용액을 제조하였다. 제조한 방사용액을 22 게이지 스테인리스강 주사 바늘이 장착된 5 mL의 플라스틱 주사기에 채워 넣은 후, 고전압 공급기를 통해 5 kV의 전압을 가하고, 주사기 펌프(PHD-2000, Infusion, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA)를 사용하여 0.3 mL/h의 유량으로 방사용액을 공급하였다. 전기방사된 섬유를 바늘 끝으로부터 8 cm에 놓인 깨끗한 알루미늄박 위에 모아 놓았다. 이상의 실험 과정을 도 1에 나타내었다.

[0049] 1-2. 섬유간 공간이 확장된 섬유의 제조

[0050] 상기 실시예 1-1에서 수득한 전기방사된 섬유를 0 ~ 100%까지 다양한 농도(예를 들어, 70%)의 에탄올이 들어있는 바이알(vial)에 넣고, 200 rpm 에서 10 분 동안 쉐이킹(shaking)시켜서 섬유간 공간이 확장된 섬유, 즉, 섬유 집합체를 제조하였다. 그 후 용액상에 알코올이 완전히 제거될 때까지 건조과정 없이 증류수 혹은 인산 완충액을 이용하여 세척하였다. 분산된 섬유는 다음 실험에 이용될 때까지 인산 완충액에서 보관하였다.

[0052] 1-3. 짧은 섬유의 제조

[0053] 상기 실시예 1-2에서 수득한 섬유간 공간이 확장된 섬유를 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된 용액으로 급속 동결(포매)시켰다(동결/포매 단계). 다음으로, 상기 급속 동결(포매)된 섬유를 동결(포매) 절편기에 넣고 저온(혹은 실온)에서 0.1 ~ 2000 ㎛까지 다양한 길이(예를 들어, 20, 40, 60 ㎛ 등)로 절편을 만들었다. 목적하는 길이의 짧은 섬유를 제조하기 위해 상기 절편을 해동 후 다시 동결(포매)하여 절편으로 제조하는 단계를 2 ~ 3회 반복하였다(절단 단계). 이러한 단계는 짧은 섬유를 보다 효과적으로 제작하기 위한 것으로, 목적하는 다양한 길이의 섬유를 제조할 수 있다.

[0054] 다음으로, 실온에서 절편을 해동한 후, 구멍의 크기가 다른 거름망(mesh)(예를 들어, 10, 15, 20, 40, 60, 100 μm 등)을 이용하여 걸러주었다. 즉, 하단에는 목적하는 섬유보다 작은 크기의 구멍을 갖는 거름망을, 상단에는 구멍의 크기가 목적하는 섬유의 길이와 같거나 큰 것을 이용하여 목적하는 크기의 섬유가 두 거름망 사이에 포집 되도록 하였다(크기 선별 단계). 상기 과정을 통해 수득된 짧은 섬유를 회수하기 위해서, 상기의 거름망 단계에서 이후 공정에 필요한 용액을 흘려 세척한 후 짧은 섬유를 회수하였다 (세척 및 회수 단계). 이 과정을 통해 후 공정에 필요한 용액으로 회수가 가능하다.

[0055] 이상의 짧은 섬유의 제조 과정을 도 2에 나타내었다.

[0057] 1-4. 짧은 섬유 제조를 위한 대량 생산 공정화

[0058] 짧은 섬유의 대량 생산을 위한 제조 공정을 도 3에 나타내었다.

[0059] 보다 구체적으로, 상기 실시예 1-2에서 수득한 섬유간 공간이 확장된 섬유를 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된 용액과 같이 직육면체 또는 원통형 동결틀에 넣어 급속 동결(포매)시킴으로써 섬유 블럭(embedded fiber block)을 제조하였다(동결/포매 단계). 다음으로, 상기 급속 동결(포매)된 섬유 블럭을 저온(혹은 실온)에서 상하 및 좌우 이동이 가능한 시료 고정대에 고정시킨 뒤, 그라인딩 휠(grinding wheel), 회전날 커터(rotary cutter) 및 절삭 공구 등을 활용하여 연속 절단하였다(절단 단계). 절단하는 과정에서 시료 고정대는 상하좌우로 이동이 가능하고, 그라인딩 휠과 회전날 커터의 회전운동 및 상하좌우 이동이 가능하며, 절삭 공구는 좌우로 이동이 가능하여 섬유 블럭의 연속 절단이 가능하다. 목표로 하는 0.1 ~ 2000 μm 길이의 섬유를 만들기 위하여 가공된 절편을 회수하여 해동 후 다시 동결(포매)하여 재가공을 반복하였다.

[0060] 크기 선별 단계 및 세척 및 회수 단계는 상기 실시예 1-3과 동일하게 수행하였다.

[0062] 1-5. 짧은 섬유의 제조 결과

[0063] 상기 실시예 1-3에서 제조한 짧은 섬유의 분포를 도 4에 나타내었다.

[0064] 도 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 방법에 의하여 다양한 길이의 짧은 섬유의 회수가 가능하였다. 보다 구체적으로, 20, 40, 60 μm 의 길이로 절편을 자른 후, 동일한 크기의 거름망(mesh) 조합을 이용하여 섬유를 회수한 결과, 20 μm 길이로 자른 절편의 섬유의 길이는 20 ~ 40 μm이고, 40 μm으로 자른 절편의 길이는 40 ~ 60 μm이고, 60 μm으로 자른 절편의 길이는 60 μm의 분포를 보이는 등, 20 ~ 200 μm 사이에서 다양한 길이의 섬유가 수득됨을 확인하였다.

[0066] **비교예 1. 분산액 없이 짧은 섬유를 제조하는 방법**

[0067] 상기 실시예 1-1 내지 1-3과 동일한 방법으로 짧은 섬유를 제조하되, 실시예 1-2에서 섬유의 분산을 위해 사용한 에탄올 대신 증류수를 사용하였다.

[0069] **실시예 2. 유기 촉매가 결합된 짧은 섬유의 제조 방법**

[0070] 일례로서 유기 촉매인 글루코스 산화효소(glucose oxidase)가 결합된 짧은 섬유를 제조하였다.

[0071] 구체적으로, 상기 실시예 1-1에서 수득한 섬유를 100 mM 인산 완충액 (pH 8.0)에 세척(washing)하고, 도파민(dopamine)을 100 mM 인산 완충액 (pH 8.0)에 2 mg/mL의 농도로 준비하였다. L-티로신(tyrosine)을 100 mM 인산 완충액 (pH 6.5)에 0.2 mg/mL의 농도로 녹여 용액을 만든 후, 티로시나아제를 첨가하여 30분간 200 rpm의 교반 조건에서 반응시켜 radicalized L-티로신 용액을 준비하였다. Radicalized L-티로신 용액과 도파민 용액을 1 : 1의 부피비로 섞은 용액에 상기 실시예 1-1에서 수득한 섬유를 넣은 후, 1시간 동안 200 rpm의 교반 조건으로 반응시켜 폴리도파민(polydopamine)으로 코팅하였다. 상기 폴리도파민 코팅된 섬유에 글루코스 산화효소(glucose oxidase) 1 mg/mL을 넣고 1시간 동안 반응시켜 글루코스 산화효소가 결합된 PLA 섬유를 제조하였다.

[0072] 다음으로, 글루코스 산화효소가 결합된 PLA 섬유를 짧은 섬유로 제조하기 위해, 상기 실시예 1-2의 분산 과정 없이 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 실험을 수행하였으며, 이때 섬유 대신 상기 과정을 통해 수득한 글루

코스 산화효소가 결합된 PLA 섬유를 사용하였다. 최종적으로 글루코스 산화효소가 결합된 짧은 PLA 섬유를 0.1 ~ 2000 ㎛까지 다양한 길이(예를 들어, 20, 40, 60 ㎛ 등)로 제조하였으며, 다음 실험에 이용될 때까지 인산 완충액에서 보관하였다.

[0073] 절단 과정에 의한 효소 활성 유지 여부를 확인하기 위하여, 상기 짧은 PLA 섬유에 결합된 글루코스 산화효소의 활성을 측정하였으며, 그 결과를 표 1에 나타내었다

표 1

[0074]

구분	부착 효소 활성 (Units/min)
분산되지 않은 섬유 기반 짧은 섬유	1.5

[0075] 상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 효소 부착 후 절단을 진행하여 짧은 섬유를 제조한 결과, 효소의 기능이 정상적으로 유지됨을 확인하였으며, 본 발명의 방법에 의해 효율적으로 유기 촉매가 결합된 짧은 섬유를 제조할 수 있음을 확인하였다. 특히, 기존의 공지된 방법은 섬유와 생체 신호 분자 등 목적 물질을 혼합하는 방식을 이용하였기 때문에, 생체 신호 분자의 활성 및 생체 내 생체 신호 분자의 전달 효율이 현저하게 떨어졌으나, 본 발명의 방법을 이용할 경우 유기 촉매 뿐만 아니라 목적 물질, 즉, 바이오분자, 자성입자, 무기촉매, 생체신호분자 등의 기능이 유지된 나노입자를 제조할 수 있다.

[0077] **실시예 3. 분산된 섬유를 이용한 유기 촉매가 결합된 짧은 섬유의 제조방법**

[0078] 일례로서 분산된 섬유를 이용하여 유기 촉매인 글루코스 산화효소(glucose oxidase)가 결합된 짧은 섬유를 제조하였다.

[0079] 상기 실시예 1-1 내지 1-2의 과정을 통해 수득한 섬유간 공간이 확장된 섬유를 100 mM 인산 완충액 (pH 8.0)에 세척(washing)하고, 도파민(dopamine)을 100 mM 인산 완충액 (pH 8.0)에 2 mg/mL의 농도로 준비하였다. L-티로신(tyrosine)을 100 mM 인산 완충액 (pH 6.5)에 0.2 mg/mL의 농도로 녹여 용액을 만든 후, 티로시나아제를 첨가하여 30분간 200 rpm의 교반 조건에서 반응시켜 radicalized L-티로신 용액을 준비하였다. Radicalized L-티로신 용액과 도파민 용액을 1 : 1의 부피비로 섞은 용액에 상기 실시예 1-1 내지 1-2의 과정을 통해 수득한 섬유간 공간이 확장된 섬유를 넣은 후, 1시간 동안 200 rpm의 교반 조건으로 반응시켜 폴리도파민(polydopamine)으로 코팅하였다. 상기 폴리도파민 코팅된 섬유에 글루코스 산화효소(glucose oxidase) 1 mg/mL을 넣고 1시간 동안 반응시켜 글루코스 산화효소가 결합된 PLA 섬유를 제조하였다.

[0080] 다음으로, 짧은 PLA 섬유를 제조하기 위해 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 제조하되, PLA 섬유 대신 상기 과정을 통해 수득한 글루코스 산화효소가 결합된 PLA 섬유를 사용하였다. 최종적으로 글루코스 산화효소가 결합된 짧은 PLA 섬유를 0.1 ~ 2000 ㎛까지 다양한 길이(예를 들어, 20, 40, 60 ㎛ 등)로 제조하였으며, 다음 실험에 이용될 때까지 인산 완충액에서 보관하였다.

[0081] 섬유 분산에 따른 유기 촉매의 부착 효율과 절단 과정에 의한 유기 촉매 활성 유지 여부를 확인하기 위하여, 상기 짧은 PLA 섬유에 결합된 글루코스 산화효소의 활성을 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[0082]

구분	부착 효소 활성 (Units/min)
분산된 섬유 기반 짧은 섬유	7.0

[0083] 상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 유기 촉매 결합 후 절단을 진행하여 짧은 섬유를 제조한 결과, 유기 촉매의 기능이 유지될 뿐만 아니라, 섬유의 분산으로 인해 분산되지 않은 섬유를 이용할 때와 비교하여 약 5배 이상 많은 유기 촉매가 결합됨을 확인하였다. 이를 통해, 높은 분산성의 섬유를 이용할 경우, 목적 물질, 즉, 바이오분자, 자성입자, 유기촉매, 무기촉매, 생체신호분자 등의 결합 효율을 더욱 향상시킬 수 있음을 확인하였다.

[0085] **실험예 1. 섬유 절단 효율 평가**

[0086] 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 수득한 섬유 절단 효율을 평가하여 표 3에 나타내었다. 구체적으로, 절단 전 섬유의 질량을 100으로 하였을 때, 실시예 1 및 비교예 1에서 수득한 섬유의 상대적인 질량을 측정하였다.

표 3

[0087]

구분	질량
절단 전 섬유	100
실시예 1	70.3
비교예 1	40.5

[0088] 상기 표 3에 나타낸 바와 같이, 에탄올로 분산시킨 섬유(실시예 1)를 이용할 경우, 증류수를 이용하여 분산되지 않은 섬유(비교예 1)를 이용하는 경우에 비해 섬유 절단 효율이 현저하게 향상된 것을 확인하였다.

[0090] **실험예 2. 생리활성 물질이 결합된 짧은 섬유의 면역증강능 분석**

[0091] 본 발명의 방법에 의해 제조된 짧은 섬유의 유용성, 즉, 약물전달체 및 면역 치료제로서의 효과를 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0092] 2-1. Fc-융합 사이토카인이 결합된 짧은 섬유의 제조

[0093] 상기 실시예 1-1 내지 1-2의 과정을 통해 수득한 섬유간 공간이 확장된 섬유를 100 mM 인산 완충액 (pH 8.0)에 세척(washing)하고, 도파민(dopamine)을 100 mM 인산 완충액 (pH 8.0)에 2 mg/mL의 농도로 준비하였다. L-티로신(tyrosine)을 100 mM 인산 완충액 (pH 6.5)에 0.2 mg/mL의 농도로 녹여 용액을 만든 후, 티로시나아제를 첨가하여 30분간 200 rpm의 교반조건에서 반응시켜 radicalized L-티로신 용액을 준비하였다. Radicalized L-티로신 용액과 도파민 용액을 1 : 1의 부피비로 섞은 용액에 상기 섬유간 공간이 확장된 섬유를 넣은 후, 1시간 동안 200 rpm의 교반 조건으로 반응시켜 폴리도파민(polydopamine)으로 코팅하였다. 상기 폴리도파민이 코팅된 PLA 섬유에 4분자체 비오틴-결합 단백질(tetrameric biotin-binding protein) 및 아비딘(avidin)을 넣어준 후, 15시간 동안 50 rpm의 교반 조건으로 반응시켜 아비딘이 결합(conjugation)된 섬유를 제조하였다. 미반응된 폴리도파민 표면을 제거하기 위해 소 혈청 알부민(Bovine serum albumin)이 포함된 수용액에 상기 아비딘이 결합(conjugation)된 섬유를 넣고 반응시켰다. 다음으로 비오틴이 표지된 단백질 G(protein G)을 처리하여 상기 섬유에 결합된 아비딘에 결합시켰다.

[0094] 다음으로, 짧은 섬유를 제조하기 위해 상기 실시예 1-3과 동일한 방법으로 제조하되, 섬유 대신 상기 과정을 통해 수득한 비오틴이 표지된 단백질 G 및 아비딘이 결합된 PLA 섬유를 사용하였다. 이후, 상기 과정을 통해 수득한 비오틴이 표지된 단백질 G 및 아비딘이 결합된 짧은 길이의 PLA 섬유에 Fc-융합 사이토카인을 넣어 1시간 동안 200 rpm의 교반 조건으로 반응시켜 상기 Fc-융합 사이토카인과 비오틴이 표지된 단백질 G의 결합을 유도하였으며, 최종적으로 Fc-융합 사이토카인이 결합된 짧은 PLA 섬유를 제조하였다.

[0095] 상기한 바와 같이, Fc-융합 사이토카인을 생리활성물질로서 짧은 PLA 섬유에 결합시켰으며, 상기 Fc-융합 사이토카인은 면역세포의 활성을 유도하기 위한 것으로 IL-2, IL-15/IL-15R의 Fc-융합 사이토카인이다. 이상의 과정을 도 5에 나타내었다.

[0097] 2-2. 면역 기억 반응 강화

[0098] B6 마우스에 OT-I CD8+ T 세포($5x10^4$)를 입양 전달한 후에 OVA 발현 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*, Listeria-OVA, $1x10^4$ CFU)를 복강에 주입하였다. 3일째 실험예 2-1에서 제조한 Fc-융합 사이토카인이 결합된 짧은 PLA 섬유를 복강으로 주입하였다(서울대학교 병원 생물 안전위원회 SNUH-IBC-1705-020-004, 서울대학교 실험동물 윤리위원회IACUC #17-0080-S1A0). 감염 8일째 비장을 회수하여 효력 CD8+ T 세포 및 45일, 76일째 기억세포의 빈도를 유세포분석기(flow cytometry)로 분석하였다. 이상의 실험 과정을 도 6에, 그 결과를

도 7에 나타내었다.

[0099] 도 7에 나타낸 바와 같이, 짧은 섬유나 사이토카인만을 주입한 경우에는 CD8+ T 세포의 기억세포 빈도의 차이를 보이지 않았으나, Fc-융합 사이토카인이 결합된 짧은 섬유(cyto/dopa-Fs)를 복강에 주입한 경우에는 3배 이상의 CD8+ T 세포의 기억세포 증가를 나타냄을 확인하였다.

[0101] 2-3. 항종양면역 강화

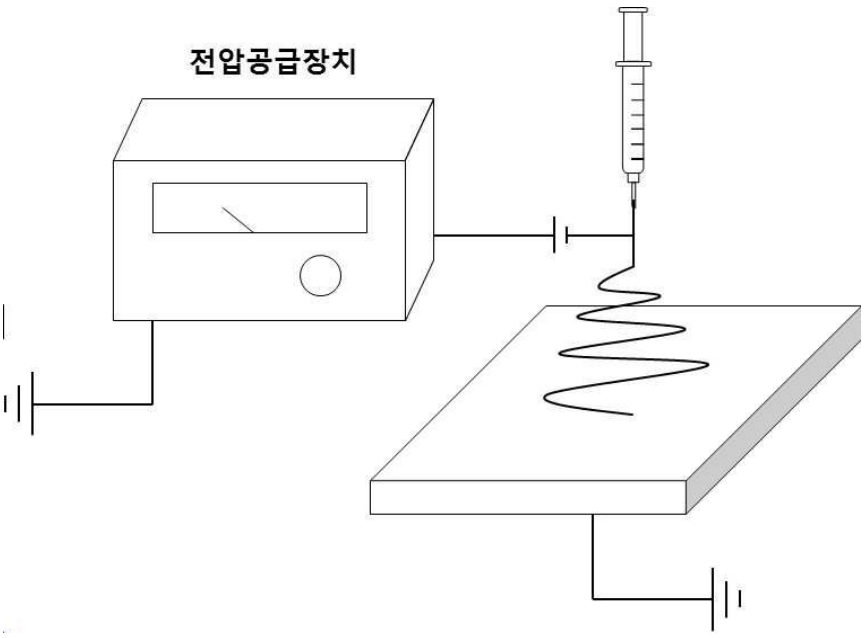
[0102] B6 마우스에 OVA를 발현하는 B16F10 흑색종 (MO5, $1x10^4$)을 서혜부에 피하로 주입한 후, 9일째 OT-I CD8+ T 세포($5x10^5$)를 정맥으로 입양 전달하고, 동시에 실험예 2-1에서 제조한 Fc-융합 사이토카인이 결합된 짧은 PLA 섬유를 복강으로 주입하였다(서울대학교 병원 생물 안전위원회 SNUH-IBC-1705-020-004, 서울대학교 실험동물 윤리위원회 IACUC #17-0080-S1A0). 21일까지 2일 간격으로 종양의 크기를 측정하여 부피를 계산하여 항종양능력을 평가하였다. 이상의 실험 과정을 도 8에, 그 결과를 도 9에 나타내었다.

[0103] 도 9에 나타낸 바와 같이, Fc-융합 사이토카인이 결합된 짧은 섬유(cyto/dopa-Fs)(Cyto/dopa-Fs)를 복강에 주입한 경우, 짧은 섬유나 사이토카인만을 주입한 경우 보다 종양의 크기가 현저히 감소하는 것을 보였고, 종양 크기를 바탕으로 한 생존율 또한 증가하는 것을 확인하였다. 이를 통해, 본 발명에 따른 짧은 PLA 섬유를 이용하여 생리활성물질로서 Fc-융합 사이토카인을 효과적으로 생체 내 전달할 수 있으며, 우수한 면역 치료제로 활용할 수 있음을 확인하였다.

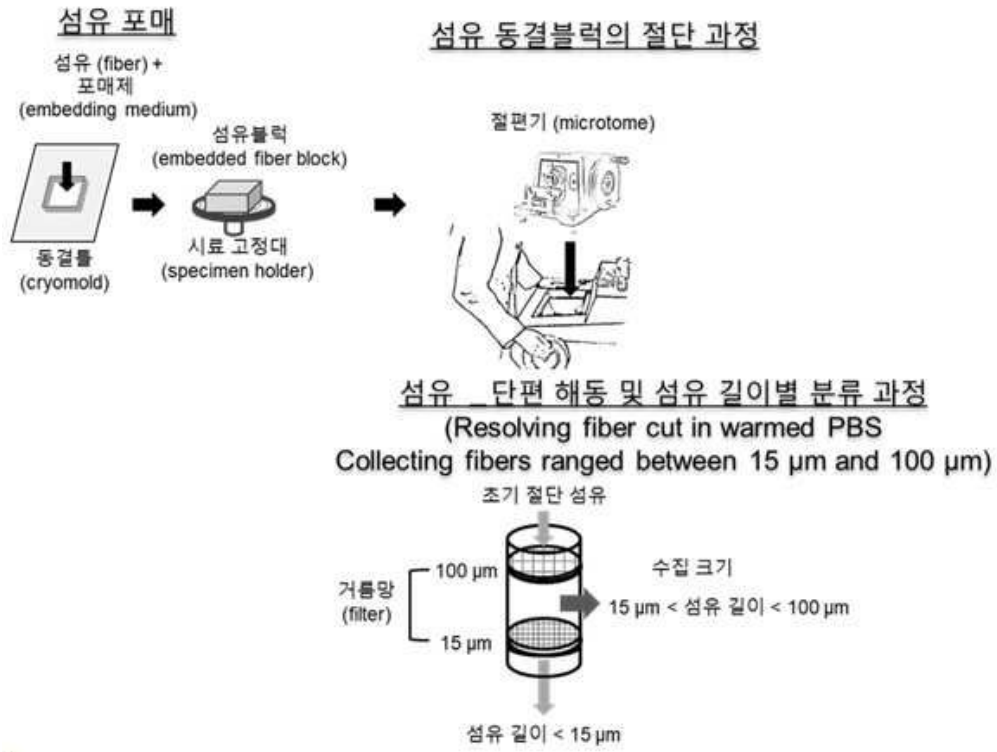
[0105] 종합적으로, 본 발명에 따른 방법을 이용할 경우 섬유 (즉, 폴리머 섬유 집합체)의 제조시에 추가적인 보조제의 처리나 유량 및 전압 등의 조절 과정이 요구되지 않으며, 목적하는 짧은 길이의 섬유를 효과적으로 제조할 수 있음을 확인하였다. 또한, 본 발명에 따른 방법을 이용할 경우 짧은 섬유에 용도에 맞는 다양한 물질을 제한 없이 효율적으로 결합시킬 수 있는바, 치료제, 약물전달체, 조직공학용 지지체 또는 세포 칩 등으로 다양한 분야에서 활용할 수 있음을 확인하였다.

도면

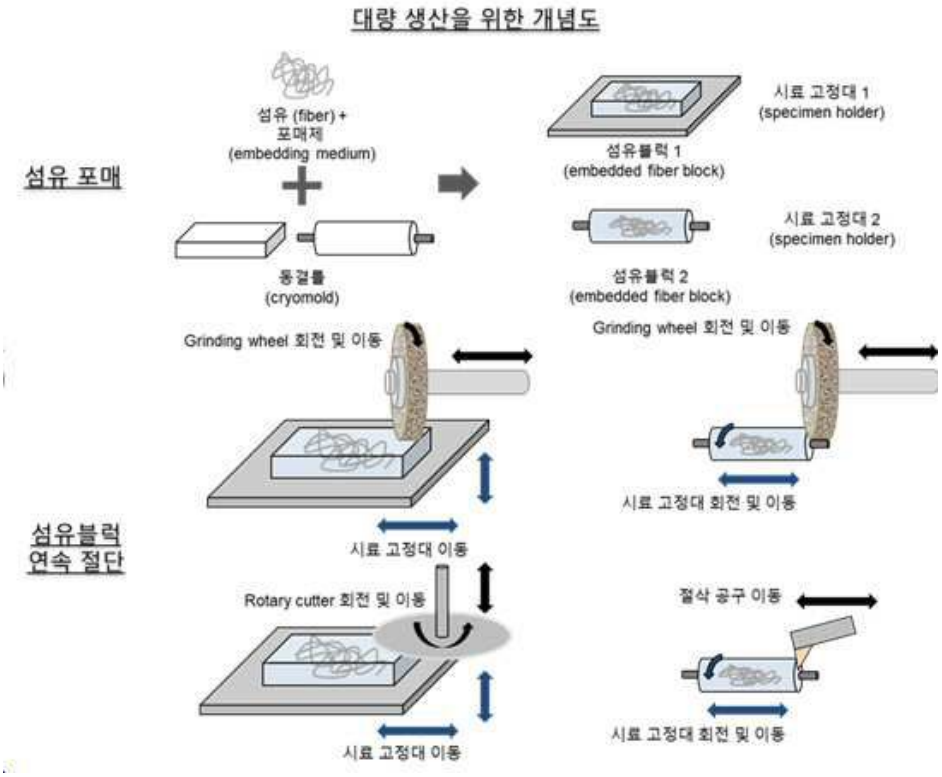
도면1



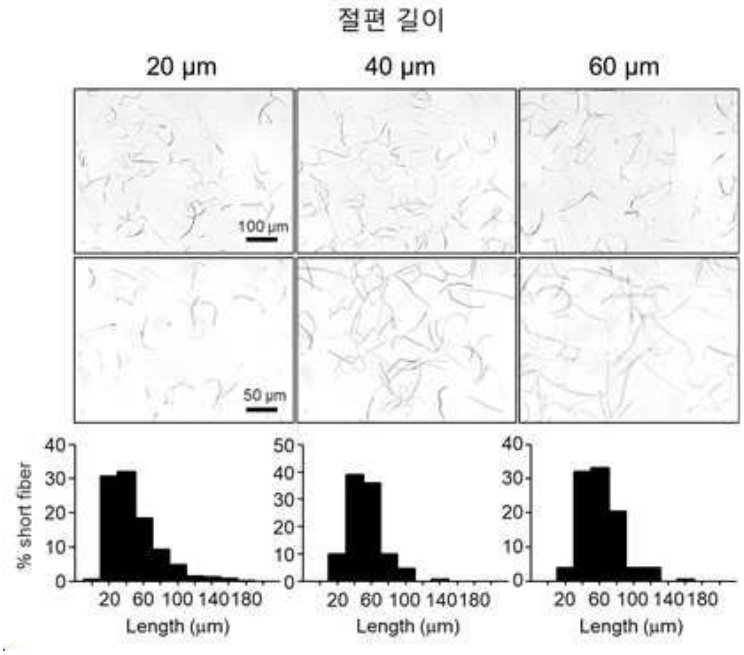
도면2


섬유 포매
섬유 (fiber) +
포매제
(embedding medium)
섬유블럭
(embedded fiber block)
동결틀
(cryomold)
시료 고정대
(specimen holder)
섬유 동결블럭의 절단 과정
절편기 (microtome)
섬유 _ 단편 해동 및 섬유 길이별 분류 과정
(Resolving fiber cut in warmed PBS
Collecting fibers ranged between 15 μm and 100 μm)
조기 절단 섬유
거름망
(filter)
100 μm
15 μm
수집 크기
15 μm < 섬유 길이 < 100 μm
섬유 길이 < 15 μm

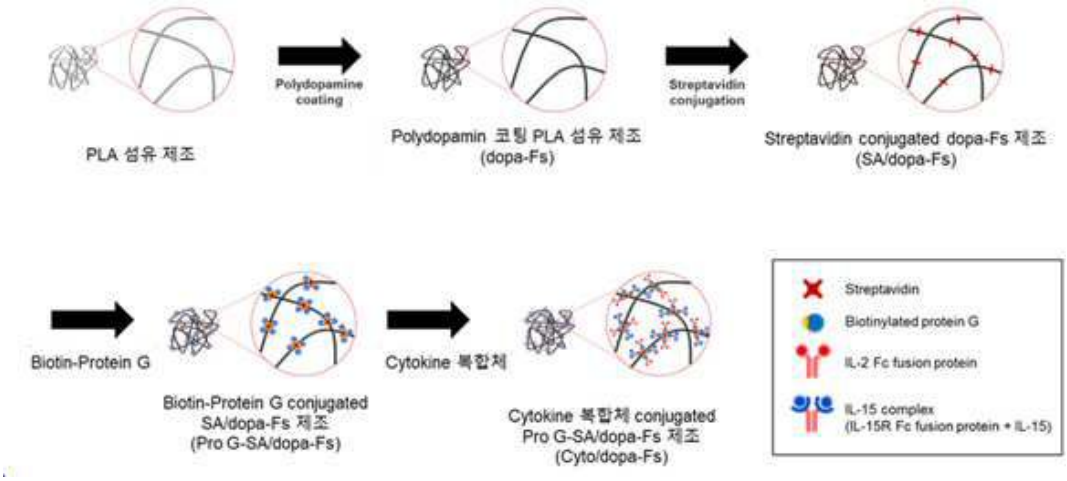
도면3


대량 생산을 위한 개념도
섬유 포매
섬유 (fiber) +
포매제
(embedding medium)
동결틀
(cryomold)
시료 고정대 1
(specimen holder)
섬유블럭 1
(embedded fiber block)
시료 고정대 2
(specimen holder)
섬유블럭 2
(embedded fiber block)
섬유블럭
연속 절단
Grinding wheel 회전 및 이동
시료 고정대 이동
Grinding wheel 회전 및 이동
시료 고정대 회전 및 이동
Rotary cutter 회전 및 이동
시료 고정대 이동
절삭 공구 이동
시료 고정대 회전 및 이동

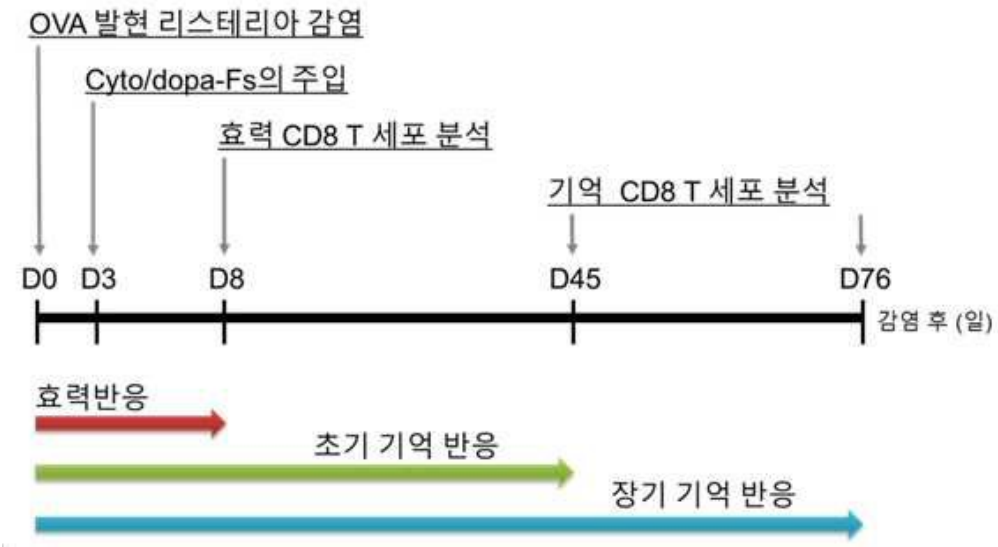
도면4


절편 길이
20 μm
40 μm
60 μm
100 μm
50 μm
% short fiber
Length (μm)
Length (μm)
Length (μm)

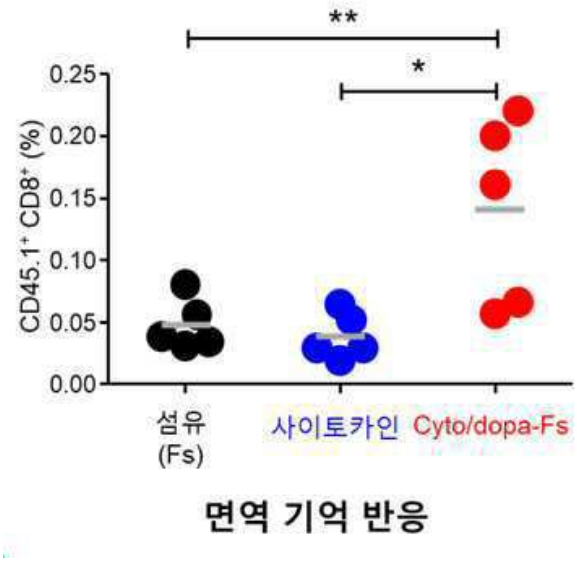
도면5


PLA 섬유 제조
Polydopamine coating
Polydopamin 코팅 PLA 섬유 제조
(dopa-Fs)
Streptavidin conjugation
Streptavidin conjugated dopa-Fs 제조
(SA/dopa-Fs)
Biotin-Protein G
Biotin-Protein G conjugated
SA/dopa-Fs 제조
(Pro G-SA/dopa-Fs)
Cytokine 복합체
Cytokine 복합체 conjugated
Pro G-SA/dopa-Fs 제조
(Cyto/dopa-Fs)
Streptavidin
Biotinylated protein G
IL-2 Fc fusion protein
IL-15 complex
(IL-15R Fc fusion protein + IL-15)

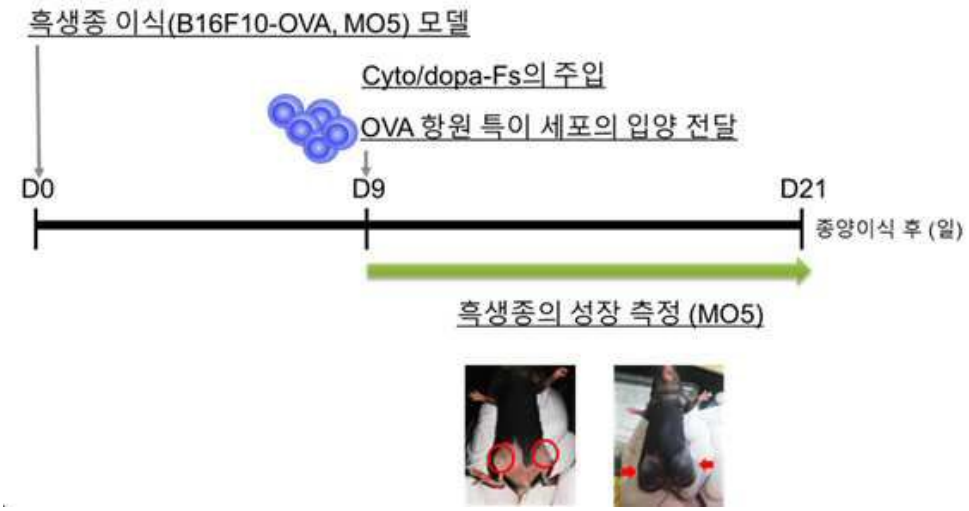
도면6


OVA 발현 리스테리아 감염
Cyto/dopa-Fs의 주입
효력 CD8 T 세포 분석
기억 CD8 T 세포 분석
D0
D3
D8
D45
D76
감염 후 (일)
효력반응
초기 기억 반응
장기 기억 반응

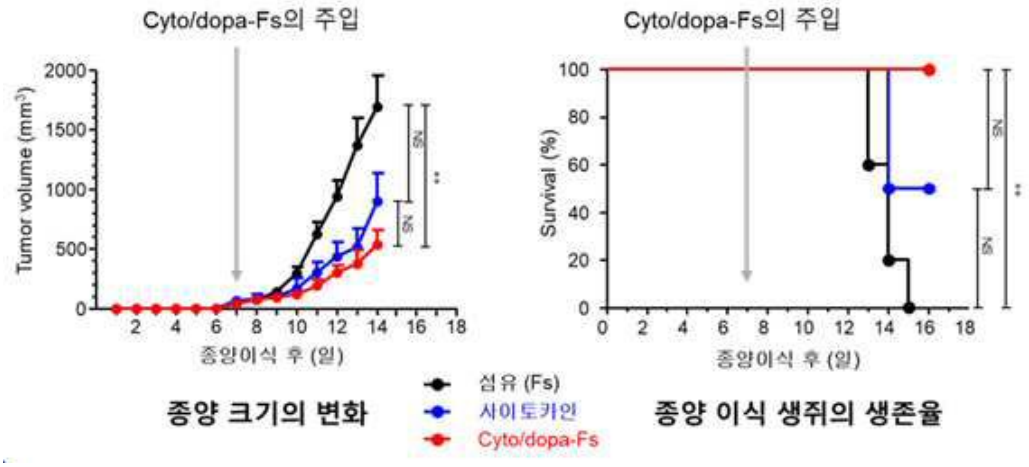
도면7


**
*
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
CD45.1+ CD8+ (%)
섬유
(Fs)
사이토카인
Cyto/dopa-Fs
면역 기억 반응

도면8


흑생종 이식(B16F10-OVA, MO5) 모델
Cyto/dopa-Fs의 주입
OVA 항원 특이 세포의 입양 전달
D0
D9
D21
종양이식 후 (일)
흑생종의 성장 측정 (MO5)

도면9


Cyto/dopa-Fs의 주입
Tumor volume (mm³)
2000
1500
1000
500
0
2 4 6 8 10 12 14 16 18
종양이식 후 (일)
종양 크기의 변화
Cyto/dopa-Fs의 주입
Survival (%)
100
80
60
40
20
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
종양이식 후 (일)
종양 이식 생쥐의 생존율
심유 (Fs)
사이토카인
Cyto/dopa-Fs