(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0001939
(43) 공개일자 2017년01월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
D04H 1/728 (2012.01) *A61K 47/30* (2006.01)
B01D 39/16 (2006.01) *C12M 1/12* (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
(52) CPC특허분류
D04H 1/728 (2013.01)
A61K 47/30 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0066348
(22) 출원일자 2016년05월30일
심사청구일자 2016년05월30일
(30) 우선권주장
1020150090715 2015년06월25일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
김중배
서울특별시 강남구 역삼로 309, 101동 1501호
전승현
서울특별시 성북구 안암로9가길 50 (안암동5가)
노소라
서울특별시 종로구 난계로29가길 24 (숭인동)
(74) 대리인
특허법인이룸리온

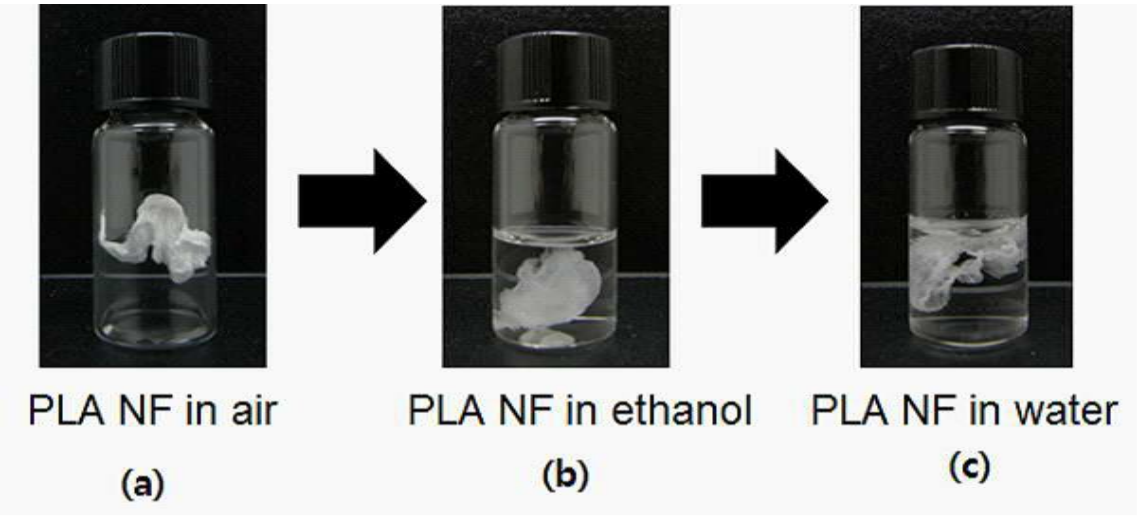
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 생체적합성 섬유집합체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 현저히 우수한 분산성 갖으며, 섬유 간 적정 이격공간을 갖는 효과를 나타내는 섬유집합체를 제조함으로써 생체적합성 고분자 나노섬유가 사용되는 다양한 분야에 적용될 수 있는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B01D 39/1623 (2013.01)
C12M 1/12 (2013.01)
G01N 33/50 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2014043032
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 글로벌연구실사업
연구과제명 미생물 오염 방지 및 제거를 위한 나노바이오촉매 소재 개발
기 여 율 45/100
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2015.08.01 ~ 2016.06.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 20142020200980
부처명 산업통상자원부
연구관리전문기관 한국에너지기술평가원
연구사업명 에너지기술개발사업
연구과제명 나노바이오촉매 기반 고효율 이산화탄소 전환 및 활용 기술 개발
기 여 율 10/100
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2015.10.01 ~ 2016.09.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2014M3A7B4052193
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 나노소재원천기술개발사업
연구과제명 나노섬유 기반 3차원 복합구조 담체 및 전달기술 개발
기 여 율 45/100
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2015.09.01 ~ 2016.08.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

생체적합성 폴리머 및 용매를 혼합하여 방사용액을 제조하는 단계;

상기 방사용액을 전기방사시켜서 웹 형태의 섬유집합체를 제조하는 단계; 및

상기 섬유집합체를 분산액에 분산시켜서 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체를 제조하는 단계;를 포함하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체는 웹 형태의 섬유집합체에 비하여 부피가 1.5 ~ 200 배 확장된 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 생체적합성 폴리머는 폴리글리콜산(Poly glycolic acid, PGA), 폴리락틱코글리콜산(Poly(lactic-coglycolic acid), PLGA), 폴리락틱산(Poly lactic acid, PLA), 폴리에틸렌옥사이드(Polyethyleneoxide, PEO), 폴리부틸렌석신산(Poly(butylene succinate), PBS), 폴리다이옥사논(Poly(p-dioxanone), 폴리카보네이트(Polycarbonate), 폴리카프롤락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리히드록시알카노에이트(Polyhydroxy-alkanoates, PHA), 폴리히드록시부틸레이트(Poly(hydroxybutyrate)), 셀룰로스(Cellulose), 키틴(Chitin) 및 키토산(Chitosan) 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용매는 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 디에틸에테르(Diethyl ether), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 자일렌(Xylene), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 톨루엔(Toluene), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 벤젠(Benzene), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 아세톤(Acetone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 피리딘(Pyridine), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 프로판올(n-Propyl alcohol), 에탄올(Ethyl alcohol), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol) 및 글리세롤(Glycerol)중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 분산액은 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 디에틸에테르(Diethyl ether), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 자일렌(Xylene), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 톨루엔(Toluene), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 벤젠(Benzene), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 아세톤(Acetone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 피리딘(Pyridine), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 프로판올(n-Propyl alcohol), 에탄올(Ethyl alcohol), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol), 글리세롤(Glycerol) 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체가 분산된 분산액을 물 및 완충제를 포함하는 제2용매로 치환 및 보관하는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서 상기 완충제는 인산 완충액(Phosphate buffer), 아세테이트 완충액(acetate buffer), 시트레이트 완충액(citrate buffer), 인산완충식염수(Phosphate buffered saline), 트리스 완충액(Tris buffer), 글리신 완충액(Glycine buffer), CHES 완충액(CHES buffer), EDTA 완충액(EDTA buffer), 붕산염 완충액(Borate buffer), MES 완충액(MES buffer) 및 HEPES 완충액(HEPES buffer) 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체 표면에 담체, 유기촉매, 무기촉매, 미생물, 세포 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 담체는 다공성 실리카, 금속입자, 고분자입자 중에서 선택된 1종 이상을 포함하고,

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 효소 중에서 선택된 1종 이상을 포함하며,

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, 산화아연 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 금속 촉매를 포함하고,

상기 미생물은 아시네토박터 칼코아세티쿠스(Acinetobactercalcoaceticus), 알칼리게네스 균(Alcaligenesodorans), 아로매토리움 아로매티쿰(Aromatoleum aromaticum), 지오박터 메탈리듀센(Geobacter metallireducens), 디클로로모나스 아로마틱(Dechloromonas aromatic), 아스로박터속(Arthrobacter sp.) 및 알카니보락스 보르쿠멘시스(Alcanivorax borkumensis) 중에서 선택된 1종 이상을 포함하며,

상기 세포는 줄기세포, 면역세포, 상피세포, 근육세포, 신경세포 및 암세포 중에서 선택된 1종 이상을 포함하고,

상기 바이오분자는 효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법.

청구항 11

생체적합성 폴리머 섬유를 포함하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 생체적합성 폴리머는 폴리글리콜산(Poly glycolic acid, PGA), 폴리락틱코글리콜산(Poly(lactic-coglycolic acid), PLGA), 폴리락틱산(Poly lactic acid, PLA), 폴리에틸렌옥사이드(Polyethyleneoxide, PEO), 폴리부틸렌석신산(Poly(butylene succinate), PBS), 폴리다이옥사논(Poly(p-dioxanone), 폴리카보네이트(Polycarbonate), 폴리카프롤락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리히드록시알카노에이트(Polyhydroxy-alkanoates, PHA), 폴리히드록시부틸레이트(Poly(hydroxybutyrate)), 셀룰로스(Cellulose),

키틴(Chitin) 및 키토산(Chitosan) 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 생체적합성 섬유집합체는 담체, 유기촉매, 무기촉매, 미생물, 세포 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상이 결합된 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 담체는 다공성 실리카, 금속입자, 고분자 입자 중에서 선택된 1종 이상을 포함하고,

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 효소 중에서 선택된 1종 이상을 포함하며,

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, 산화아연 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 금속 촉매를 포함하고,

상기 미생물은 아시네토박터 칼코아세티쿠스(Acinetobactercalcoaceticus), 알칼리게네스 균(Alcaligenesodorans), 아로매토리움 아로매티쿰(Aromatoleum aromaticum), 지오박터 메탈리듀센(Geobacter metallireducens), 디클로로모나스 아로마틱(Dechloromonas aromatic), 아스로박터속(Arthrobacter sp.) 및 알카니보락스 보르쿠멘시스(Alcanivorax borkumensis) 중에서 선택된 1종 이상을 포함하며,

상기 세포는 줄기세포, 면역세포, 상피세포, 근육세포, 신경세포 및 암세포 중에서 선택된 1종 이상을 포함하고,

상기 바이오분자는 효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 세포 칩.

청구항 17

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 바이오 센서.

청구항 18

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 약물전달 이송체.

청구항 19

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 조직공학용 지지체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체적합성 섬유집합체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 현저히 우수한 분산성 갖으며, 섬유 간 적정 이격공간을 갖는 효과를 나타내는 섬유집합체를 제조함으로써 생체적합성 고분자 나노섬유가 사용되는 다양한 분야에 적용될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 최근 생명공학 분야 중에서도 조직의 치료 및 재생을 위한 조직공학(tissue engineering) 분야가 발달하고 있다. 조직공학(Tissue Engineering)이란 환자의 몸에서 필요한 조직을 채취하고 그 조직편으로부터 세포를 분리한 다음 분리된 세포의 배양을 통하여 필요한 양만큼 증식시키고 다공성을 가지는 생체적합성 고분자 지지체에 심어 일정기간 체외 배양한 뒤 이 하이브리드형 세포/고분자 구조물을 다시 인체 내에 이식하는 것이다. 이식 후 세포들은 대부분의 조직이나 장기의 경우 신생 혈관이 형성될 때까지는 체액의 확산에 의해 산소와 영양분을 공급받 다가 인체 내의 혈관이 자라 들어와 혈액의 공급이 이루어지면 세포들이 증식 분화하여 새로운 조직 및 장기를 형성하고 고분자 지지체는 그동안 분해되어 없어지게 되는 기법을 응용하는 것이다.

[0003] 따라서 이러한 조직공학 연구를 위해서는 우선 생체 조직과 유사한 생체적합성 고분자 지지체를 제조하는 일이 중요하다. 이러한 조직공학용 지지체의 재료의 주된 요건은 생분해성과 생체적합성의 조건을 만족하여야 하며 면역거부 반응이 없어야 한다. 3차원으로 설계된 조직공학용 지지체에서 세포들은 체내에 이식된 초기에 사멸하거나 형태를 잃지 않고 자라날 기반을 마련해 주게 되고 생분해성인 고분자가 천천히 분해되어 세포가 자라날 공간을 충분히 내어 주게 됨으로써 향후 이식세포로 구성된 자연조직과 동일한 형태와 기능을 지닌 조직으로 재생될 수 있게 된다.

[0004] 이러한 조직공학용 지지체의 성능을 높이기 위해서는 그 형태가 실제 생체 내의 세포외기질(ECM)과 유사한 나노단위의 섬유형태를 갖는 3차원 망상구조를 갖는 것이 이상적이다. 세포외기질은 조직의 형태와 세포의 생장을 보장하는 결정적인 역할을 하는 것으로 체외에서 인공적으로 세포외기질과 유사한 지지체를 이용하여 체외에서 세포가 충분히 접착되고 증식될 수 있어야 한다. 이러한 형태학적인 유사함을 가지는 지지체로 다공성을 지닌 스펀지 형태의 재료나 섬유 형태의 재료가 조직공학용 지지체로 많은 응용이 되고 있다.

[0005] 조직공학용 지지체의 구조는 높은 밀도의 세포점착을 가능하게 하는 큰 표면적을 위하여 높은 다공도를 필요로 하며, 생체 내로의 이식 이후에 혈관의 형성 및 영양분 성장인자, 호르몬 등의 물질전달을 가능하게 하는 큰 기공과 기공간 상호 연결된 연속 구조(Open cell structure)를 갖는 것이 요구되고, 배양되는 조직의 특성에 따라 상기 다공도 및 기공의 형상이 조절될 것이 요구된다.

[0006] 종래에 가장 많이 사용되는 고분자 나노섬유 합성 법중 하나인 전기방사는 고분자용액을 모세관 팁(capillary tip)이 달린 주사기에 담아 (+) 전하나 (-) 전하를 가하고 집적판(collector)에 반대 전하를 가하여 형성된 전기장에 의해 섬유를 제조하는 방법으로 나노섬유를 제조할 수 있는 가장 유용한 방법이라고 할 수 있다. 표면장력에 의해 모세관 팁에 반구모양으로 형성된 고분자용액에 표면장력과 같은 세기 이상의 전기장이 가해질 경우 반구모양의 고분자용액은 집적판 방향으로 서서히 원추형의 콘(cone)이 형성되어 단일 제트(single jet) 형태로 분사된다. 분사된 단일 제트는 전하반발력에 의해서 많은 필라멘트로 나누어지는 splaying 현상이 일어나게 되고, 이로 인해 나노 직경을 가지는 섬유 제조가 가능하다.

[0007] 전기방사는 매우 광범위한 고분자소재에 이용 가능할 뿐만 아니라 금속, 탄소 등 공정상 방사하기 어려운 다른 여러 물질도 고분자용액에 혼합 방사함으로써 손쉽게 fiber web형태의 제조가 가능하며 매우 적은 양의 고분자용액으로도 방사가 가능하다. 또한, 전기방사를 통해 제조된 섬유의 직경은 수 ㎚~수백㎛로 다양한 두께의 섬유를 합성할 수 있으며, 매우 큰 비표면적을 갖기 때문에 필터소재, 강화섬유, 가스저장 그리고 생체 조직배양을 위한 담체(scaffold) 등 많은 분야에 응용이 가능하다.

[0008] 그러나 이러한 장점에도 불구하고 전기방사법은 공정 상 생산성이 매우 낮고 핸들링이 어려우며 규칙적인 제어가 현재 기술로는 쉽지 않은 실정이다. 또한 집적판 표면에 합성 된 섬유가 여러겹으로 쌓이게 되면서 이후에 섬유를 집적판 표면으로부터 분리해 내는 과정에서 섬유간 뭉치는 부분이 생기게 되고 이 때문에 섬유간 공간이 좁아져, 전기방사를 통해 제조된 섬유의 장점인 큰 비표면적을 활용할 수 없다. 특히 마이크로 사이즈를 가지는 세포를 분리하거나 배양하는 분야에 적용하기 위해선, 섬유간 공간이 확보된 섬유집합체가 요구된다. 이외에도 생체물질, 효소 등 바이오물질 고정화 하기 위한 담체 및 높은 표면적이 요구되는 다양한 분야에 적용시키기 어려운 문제가 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) KR 10-0429446 B1 (등록일 2004.04.19)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 본 발명의 해결하려는 과제는 현저히 우수한 분산성 갖으며, 섬유 간 적정 이격공간을 갖는 효과를 나타내는 섬유집합체를 제조함으로써 생체적합성 고분자 나노섬유가 사용되는 다양한 분야, 예를 들어 세포분리의 경우 섬유간 공간의 확장으로 인해 세포가 효율적으로 나노섬유 내로 침투할 수 있어 분리 효율을 높일 수 있고, 여과매체 등의 각종 수처리 분야, 조직공학의 지지체, 약물전달 이송체 등의 바이오 분야, 생화학 센서 등의 센서분야 등 다양한 분야에 응용될 수 있는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 생체적합성 폴리머 및 용매를 혼합하여 방사용액을 제조하는 단계, 상기 방사용액을 건식전기방사시켜서 웹 형태의 섬유집합체를 제조하는 단계 및 상기 섬유집합체를 분산액에 분산시켜서 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체를 제조하는 단계를 포함하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체는 웹 형태의 섬유집합체에 비하여 부피가 1.5 ~ 200배 확장될 수 있다.

[0013] 본 발명의 바람직한 다른 일실시예에 따르면, 상기 생체적합성 폴리머는 폴리글리콜산(Poly glycolic acid, PGA), 폴리락틱코글리콜산(Poly(lactic-coglycolic acid), PLGA), 폴리락틱산(Poly lactic acid, PLA), 폴리에틸렌옥사이드(Polyethyleneoxide, PEO), 폴리부틸렌석신산(Poly(butylene succinate), PBS), 폴리다이옥사논(Poly(p-dioxanone), 폴리카보네이트(Polycarbonate), 폴리카프롤락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리히드록시알카노에이트(Polyhydroxy-alkanoates, PHA), 폴리히드록시부틸레이트(Poly(hydroxybutyrate)), 셀룰로스(Cellulose), 키틴(Chitin) 및 키토산(Chitosan) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0014] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 용매는 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 디에틸에테르(Diethyl ether), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 자일렌(Xylene), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 톨루엔(Toluene), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 벤젠(Benzene), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 아세톤(Acetone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 피리딘(Pyridine), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 프로판올(n-Propyl alcohol), 에탄올(Ethyl alcohol), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol) 및 글리세롤(Glycerol) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 분산액은 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 디에틸에테르(Diethyl ether), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 자일렌(Xylene), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 톨루엔(Toluene), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 벤젠(Benzene), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 아세톤(Acetone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 피리딘(Pyridine), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 프로판올(n-Propyl alcohol), 에탄올(Ethyl alcohol), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol), 글리세롤(Glycerol) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체가 분산된 분산액을 물 및 완충제를 포함하는 제2용매로 치환 및 보관하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 완충제는 인산 완충액(Phosphate buffer), 아세테이트 완충액(acetate buffer), 시트레이트 완충액(citrate buffer), 인산완충식염수(Phosphate buffered saline), 트리스 완충액(Tris buffer), 글리신 완충액(Glycine buffer), CHES 완충액(CHES buffer), EDTA 완충액(EDTA buffer), 붕산염 완충액(Borate buffer), MES 완충액(MES buffer) 및 HEPES 완충액(HEPES buffer) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체 표면에 담체, 유기촉매, 무기촉매, 미생물, 세포 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상을 결합시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 담체는 다공성 실리카, 금속나노입자, 고분자 나노입자 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 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 효소 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 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, 산화아연 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는 금속 촉매를 포함할 수 있고, 상기 미생물은 아시네토박터 칼코아세티쿠스(Acinetobactercalcoaceticus), 알칼리게네스 균(Alcaligenesodorans), 아로매토리움 아로매티쿰(Aromatoleum aromaticum), 지오박터 메탈리듀센(Geobacter metallireducens), 디클로로모나스 아로마틱(Dechloromonas aromatic), 아스로박터속(Arthrobacter sp.) 및 알카니보락스 보르쿠멘시스(Alcanivorax borkumensis) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 상기 세포는 줄기세포, 면역세포, 상피세포, 근육세포, 신경세포 및 암세포 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 상기 바이오분자는 효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0022] 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 생체적합성 폴리머 섬유를 포함하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 제공한다.

[0023] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 생체적합성 폴리머는 폴리글리콜산(Poly glycolic acid, PGA), 폴리락틱코글리콜산(Poly(lactic-coglycolic acid), PLGA), 폴리락틱산(Poly lactic acid, PLA), 폴리에틸렌옥사이드(Polyethyleneoxide, PEO), 폴리부틸렌석신산(Poly(butylene succinate), PBS), 폴리다이옥사논(Poly(p-dioxanone), 폴리카보네이트(Polycarbonate), 폴리카프롤락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리히드록시알카노에이트(Polyhydroxy-alkanoates, PHA), 폴리히드록시부틸레이트(Poly(hydroxybutyrate)), 셀룰로스(Cellulose), 키틴(Chitin) 및 키토산(Chitosan) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명의 바람직한 다른 일실시예에 따르면, 상기 생체적합성 섬유집합체는 담체, 유기촉매, 무기촉매, 미생물, 세포 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상이 결합될 수 있다.

[0025] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 담체는 다공성 실리카, 금속나노입자, 고분자 나노입자 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 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 효소 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 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, 산화아연 중에서 선택된 1종 이상을 포

함하는 금속 촉매를 포함할 수 있고, 상기 미생물은 아시네토박터 칼코아세티쿠스(Acinetobactercalcoaceticus), 알칼리게네스 균(Alcaligenesodorans), 아로매토리움 아로매티쿰(Aromatoleum aromaticum), 지오박터 메탈리듀센(Geobacter metallireducens), 디클로로모나스 아로마틱(Dechloromonas aromatic), 아스로박터속(Arthrobacter sp.) 및 알카니보락스 보르쿠멘시스(Alcanivorax borkumensis) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 상기 세포는 줄기세포, 면역세포, 상피세포, 근육세포, 신경세포 및 암세포 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 상기 바이오분자는 효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시예에 따르면, 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0028] 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 상기 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 세포 칩을 제공한다.

[0030] 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 상기 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 바이오센서를 제공한다.

[0032] 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 상기 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 약물전달 이송체를 제공한다.

[0034] 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 상기 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 포함하는 조직공학용 지지체를 제공한다.

[0036] 이하, 본 발명에서 사용한 용어에 대해 설명한다.

[0037] 본 발명에서 사용한 용어인 “섬유집합체”는 복수개의 섬유가 서로 얽혀 3차원 네트워크 구조체를 형성한 경우뿐만 아니라, 복수개의 섬유가 규칙 또는 비규칙적으로 형성된 경우까지 모두 포함하는 의미이다. 또한, 상기 복수개의 섬유는 일자형 섬유 또는 가지형 섬유를 포함하는 의미이며, 상기 가지형 섬유는 주섬유에 분기된 섬유들을 포함하는 경우를 포함하는 의미이다.

[0038] 본 발명에서 사용한 용어인 “교반”은 쉐이킹(shaking), 스터링 등 통상적으로 사용할 수 있는 교반 방법을 모두 포함하는 의미이다.

발명의 효과

[0039] 본 발명의 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체 및 이의 제조방법은 현저히 우수한 분산성 갖으며, 섬유 간 적정 이격공간을 갖는 효과를 나타내는 섬유집합체를 제조함으로써 생체적합성 고분자 나노섬유가 사용되는 다양한 분야, 예를 들어 세포분리의 경우 섬유간 공간의 확장으로 인해 세포가 효율적으로 나노섬유 내로 침투할 수 있어 분리 효율을 높일 수 있고, 여과매체 등의 각종 수처리 분야, 조직공학의 지지체, 약물전달 이송체 등의 바이오 분야, 생화학 센서 등의 센서분야 등 다양한 분야에 응용될 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 본 발명의 일구현예에 따른 실시예 1에 따른 섬유집합체의 사진이다.

도 2는 본 발명의 일구현예에 따른 실시예 2에 따른 섬유집합체의 사진이다.

도 3은 본 발명의 일구현예에 따른 비교예 1에 따른 섬유집합체의 사진이다.

도 4는 본 발명의 일구현예에 따른 비교예 2에 따른 섬유집합체의 사진이다.

도 5는 본 발명의 일구현예에 따른 실시예 1 및 비교예 1에 따른 섬유집합체를 코팅한 결과 사진이다.

도 6은 본 발명의 일구현예에 따른 실시예 1 및 비교예 1에 따른 섬유집합체에 대한 효소 접착량 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0042] 상술한 바와 같이 종래에 사용되는 고분자 나노섬유는 고분자의 종류에 따라 고분자가 분산되지 않아 섬유간 공간 확보가 어려워 응용분야가 적고, 분산성이 우수한 효과로 인하여 얻을 수 있는 효율을 나타내기 어려운 측면이 있었다.

[0043] 폴리스티렌 기반 나노섬유의 경우에는 소수성 성질로 인해 나노섬유를 합성한 후 알코올 처리를 통해 분산시켜 섬유간 공간을 확보할 수 있으나, 그보다 친수성을 가진 생체적합성 고분자의 경우에는 전기방사를 통해 나노섬유를 합성한 후에는 다른 용매에 의해 분산이 되지 않아 섬유간 공간을 확보하기 어려워, 그 효율성에 문제가 있었다.

[0044] 이에 본 발명은 생체적합성 폴리머 및 용매를 혼합하여 방사용액을 제조하는 단계, 상기 방사용액을 건식전기방사시켜서 웹 형태의 섬유집합체를 제조하는 단계 및 상기 섬유집합체를 분산액에 분산시켜서 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체를 제조하는 단계를 포함하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체의 제조방법을 제공하여 상술한 문제의 해결을 모색하였다. 이를 통해 종래의 발명과는 달리 현저히 우수한 분산성 갖으며, 섬유 간 적정 이격공간을 갖는 효과를 나타내는 섬유집합체를 제조함으로써 생체적합성 고분자 나노섬유가 사용되는 다양한 분야, 예를 들어 세포분리의 경우 섬유간 공간의 확장으로 인해 세포가 효율적으로 나노섬유 내로 침투할 수 있어 분리 효율을 높일 수 있고, 여과매체 등의 각종 수처리 분야, 조직공학의 지지체, 약물전달 이송체 등의 바이오 분야, 생화학 센서 등의 센서분야 등 다양한 분야에 응용될 수 있는 효과를 달성할 수 있다.

[0046] 먼저 생체적합성 폴리머 및 용매를 혼합하여 방사용액을 제조하는 단계를 설명한다.

[0047] 상기 생체적합성 폴리머는 통상적으로 생체적합성 폴리머로 사용될 수 있는 폴리머라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 폴리글리콜산(Poly glycolic acid, PGA), 폴리락틱코글리콜산(Poly(lactic-coglycolic acid), PLGA), 폴리락틱산(Poly lactic acid, PLA), 폴리에틸렌옥사이드(Polyethyleneoxide, PEO), 폴리부틸렌석신산(Poly(butylene succinate), PBS), 폴리다이옥사논(Poly(p-dioxanone), 폴리카보네이트(Polycarbonate), 폴리카프롤락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리히드록시알카노에이트(Polyhydroxy-alkanoates, PHA), 폴리히드록시부틸레이트(Poly(hydroxybutyrate)), 셀룰로스(Cellulose), 키틴(Chitin) 및 키토산(Chitosan) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 보다 바람직하게는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락틱코글리콜산(PLGA), 폴리락틱산(PLA) 및 폴리카프롤락톤(PCL) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 폴리락틱산(PLA) 및 폴리카프롤락톤(PCL) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0048] 상기 용매는 상기 생체적합성 폴리머를 용해시키는 역할을 수행한다. 상기 용매는 전기방사를 위한 방사용액에 통상적으로 포함되는 용매를 사용할 수 있고, 상기 생체적합성 폴리머를 침전물 형성 없이 균일하게 용해시킬 수 있는 것이라면 특별한 제한은 없으며, 바람직하게는 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 디에틸에테르(Diethyl ether), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 자일렌(Xylene), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 톨루엔(Toluene), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 벤젠(Benzene), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 아세톤(Acetone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 피리딘(Pyridine), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 프로판올(n-Propyl alcohol), 에탄올(Ethyl alcohol), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol) 및 글리세롤(Glycerol)중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 클로로폼(Chloroform), 아세톤(acetone), 메탄올(methanol), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 및 프로판올(n-Propyl alcohol)중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 보다 더 바람

직하게는 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 클로로포름, 아세톤 및 메탄올 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 클로로포름, 아세톤 및 메탄올 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0049] 또한, 상기 용매는 2종의 용매를 혼합하여 사용할 수 있는데, 클로로포름 및 아세톤 혹은 메탄올을 혼합하여 사용하는 경우, 클로로포름 및 아세톤 혹은 메탄올을 1 : 0.05 ~ 20의 중량비로, 바람직하게는 1 : 0.2 ~ 10의 중량비로 혼합하여 사용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0050] 한편, 상기 방사용액은 전기방사를 할 수 있는 과도하지 않은 조성비라면 폴리머 및 용매의 중량비에 제한이 없으며, 바람직하게는 방사용액 농도를 0.01 ~ 100 %로, 보다 바람직하게는 0.5 ~ 50 %의 농도로 혼합할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 다음으로, 상기 방사용액을 건식전기방사 시켜서 웹 형태의 섬유집합체를 제조하는 단계를 설명한다.

[0052] 이상으로 상술한 방사용액을 통해 건식 전기방사 하는 구체적인 방법은 공지의 일반적인 습식 전기방사 방법을 따를 수 있어 본 발명에서는 이를 특별히 한정하지 않는다.

[0054] 다음으로, 상기 섬유집합체를 분산액에 분산시켜서 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체를 제조하는 단계를 설명한다.

[0055] 상기 분산액은 생체적합성 폴리머로 제조한 섬유집합체를 용이하게 사용될 수 있는 분산액이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 이소옥탄(Isooctane), 펜탄(n-Pentane), 헥산(n-Hexane), 헵탄(n-Heptane), 디에틸에테르(Diethyl ether), 1,1,1-트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane), 도데칸(n-Dodecane), 사이클로헥산(Cyclohexane), 아세트산 아밀(Amyl acetate), 사염화탄소(Carbon tetrachloride), 자일렌(Xylene), 에틸아세트산(Ethyl acetate), 톨루엔(Toluene), 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran), 벤젠(Benzene), 클로로포름(Chloroform), 트리클로로에틸렌(Trichloroethylene), 메틸에틸케톤(Methyl ethyl ketone), 아세톤(Acetone), 디아세톤 알코올 (Diacetone alcohol), 염화에틸렌(Ethylene dichloride), 염화메틸렌(Methylene chloride), 피리딘(Pyridine), 디메틸포름아미드(Dimethylformamide), 프로판올(n-Propyl alcohol), 에탄올(Ethyl alcohol), 디메틸 설폭사이드(Dimethyl sulphoxide), 부탄올(n-Butyl alcohol), 메탄올(Methyl alcohol), 프로필렌글라이콜(Propylene glycol), 에틸렌 글라이콜(Ethylene glycol), 글리세롤(Glycerol) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 프로판올, 에탄올, 디메틸 설폭사이드, 부탄올, 메탄올, 프로필렌 글라이콜, 에틸렌 글라이콜 및 글리세롤 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 에탄올 또는 에탄올 수용액을 포함할 수 있다.

[0056] 한편, 상기 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체는 웹 형태의 섬유집합체에 비하여 부피가 1.5 ~ 200배, 바람직하게는 5 ~ 100배 확장될 수 있다.

[0058] 한편, 상기 제조방법은 폴리머, 용매 및 분산액의 종류에 따라, 웹 형태의 섬유집합체를 분산액에 침지한 후 교반하여 섬유 간 공간을 확장시키는 단계를 포함할 수도 있고, 교반하는 단계를 포함하지 않을 수 있다. 상기 교반하여 섬유 간 공간을 확장시키는 단계를 포함하는 경우, 상기 교반은 스터링(stirring) 뿐 만 아니라 쉐이킹(shaking) 등 통상적으로 사용할 수 있는 교반 방법을 모두 포함할 수 있으며, 상기 교반하는 단계를 포함하지 않는 경우, 섬유집합체를 분산액에 침지하는 동시에 분산이 일어나거나, 침지된 상태로 방치하여 분산성을 높일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0060] 한편, 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 제조방법은 상기 웹을 구성하는 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체가 분산된 분산액을 물 및 완충제를 포함하는 제2용매로 치환 및 보관하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0061] 그리고 상기 완충제 통상적으로 섬유집합체를 사용 또는 보관하는데 사용될 수 있는 액체라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 완충제는 인산 완충액(Phosphate buffer), 아세테이트 완충액(acetate buffer), 시트레이트 완충액(citrate buffer), 인산완충식염수(Phosphate buffered saline), 트리스 완충액(Tris buffer), 글리신 완충액(Glycine buffer), CHES 완충액(CHES buffer), EDTA 완충액(EDTA buffer), 붕산염 완충액(Borate buffer), MES 완충액(MES buffer) 및 HEPES 완충액(HEPES buffer) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고,

더욱 바람직하게는 인산 완충액, 인산완충식염수 및 트리스 완충액 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0063] 본 발명은 생체적합성 폴리머 섬유를 포함하는 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체를 제공한다. 본 발명에 따른 섬유집합체는 상기와 같은 제조방법을 통해 제조될 수 있고, 이를 통해 종래의 섬유집합체에 비해 분산성이 현저히 향상되고 섬유가 공간이 최대로 확보되며, 흡수성이 향상된 섬유집합체를 구현할 수 있다.

[0064] 한편, 상기 생체적합성 섬유집합체는 담체, 유기촉매, 무기촉매, 미생물, 세포 및 바이오분자 중에서 선택된 1종 이상이 결합될 수 있다.

[0065] 상기 담체는 통상적으로 담체로 사용할 수 있는 물질이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 다공성 실리카, 금속입자, 고분자입자 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 다공성 실리카를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0066] 또한, 상기 유기촉매는 통상적으로 유기촉매로 사용할 수 있는 물질이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 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 효소 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 탄산무수화 효소, 당산화 효소, 트립신, 리파아제, 포름산 탈수소 효소, 알데히드 탈수소 효소, 알코올 탈수소 효소, 포도당 탈수소 효소 및 포도당 이성화 효소 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0067] 또한, 상기 무기촉매는 통상적으로 무기촉매로 사용할 수 있는 물질이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 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, 산화아연 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 플래티늄, 로듐, 팔라듐, 납, 이리듐, 루비듐, 철, 니켈 및 아연 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0068] 또한, 상기 미생물은 통상적으로 사용할 수 있는 미생물이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아시네토박터 칼코아세티쿠스(Acinetobactercalcoaceticus), 알칼리게네스 균(Alcaligenesodorans), 아로매토리움 아로매티쿰(Aromatoleum aromaticum), 지오박터 메탈리듀센(Geobacter metallireducens), 디클로로모나스 아로마틱(Dechloromonas aromatic), 아스로박터속(Arthrobacter sp.) 및 알카니보락스 보르쿠멘시스(Alcanivorax borkumensis) 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 아시네토박터 칼코아세티쿠스 및 알칼리게네스 균 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0069] 또한, 상기 세포는 통상적으로 사용할 수 있는 세포라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 줄기세포, 면역세포, 상피세포, 근육세포, 신경세포 및 암세포 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 줄기세포, 면역세포, 신경세포 및 암세포 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0070] 또한, 상기 바이오 분자는 통상적으로 사용할 수 있는 바이오 분자라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는효소, 알부민, 인슐린, 콜라겐, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 스트렙타비딘, 바이오틴, 핵산, 펩타이드, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 효소, 알부민, 인슐린, 항체, 항원, 프로테인A, 프로테인G, 아비딘, 바이오틴, 핵산, 렉틴(Lectin) 및 탄수화물 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0071] 한편, 상기 결합은 공유 결합, 이온 결합, 흡착 및 폴리도파민 코팅에 의한 결합 중에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0072] 구체적으로, 바이오 분자는 본 발명의 섬유 집합체 작용기와 직접적으로 결합되거나 또는 간접적으로 결합되어 있을 수 있는데, 구체적인 일례를 들면, 바이오 분자는 섬유집합체의 작용기와 공유결합을 통해 직접적으로 결합되어 있다. 또한, 간접적으로 결합되어 있을 수 있는데, 구체적인 일례를 들면, 작용기에 상기 바이오 분자가 결합되어 있고, 바이오 분자가 효소와 결합되어 "작용기-바이오 분자-효소"가 결합된 형태 또는 "작용기-바이오 분자-또 다른 종류의 바이오 분자"가 결합되어 있을 수 있다.

[0073] 즉, 섬유집합체의 작용기와 특정 바이오분자가 이와 다른 종류의 바이오분자에 의해 간접적 결합(또는 특이적 결합)되어, 섬유집합체에 특정 바이오분자를 결합시킬 수 있는 것이다.

[0074] 한편, 작용기가 없는 경우 폴리도파민 코팅에 의하여 결합할 수 있는데, 상기 폴리도파민 코팅을 통해 결합하는 구체적인 방법은 공지의 일반적인 방법을 따를 수 있어 본 발명에서는 이를 특별히 한정하지 않는다.

[0075] 본 발명에 섬유간 공간이 확장된 생체적합성 섬유집합체는 종래의 섬유집합체에 비해 분산성이 현저히 향상되고 섬유가 공간이 최대로 확보되며, 흡수성이 향상된 섬유집합체를 구현할 수 있기 때문에 세포 칩, 바이오 센서, 약물전달 이송체 및 조직공학 지지체 등 다양한 분야에 사용할 수 있다.

[0077] 이하, 본 발명을 하기 실시예들을 통해 설명한다. 이때, 하기 실시예들은 발명을 예시하기 위하여 제시된 것일 뿐, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0078] **[실시예]**

[0079] **실시예 1 : 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체의 제조**

[0080] **(1) 건식전기방사를 이용한 생체적합성 섬유집합체의 제조**

[0081] 방사용액을 제조하기 위해 폴리락틱산(PLA, molecular weight(Mw) = 110,000))과 클로로포름(chloroform) 및 아세톤을 1 : 0.66 의 중량비로 포함하는 용매를 1 : 4.5의 중량비로 자석교반기를 사용하여 4 시간 동안 완전히 녹여서 방사용액을 제조하였다. 제조한 방사용액을 22 게이지 스테인리스강 주사 바늘이 장착된 5 ml의 플라스틱 주사기에 채워 넣은 후, 고전압 공급기를 통해 5 kV 의 전압을 가하고, 방사용액은 주사기 펌프(펌프(PHD-2000 Infusion, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA)를 사용하여 0.3 ml/시간으로 공급하였다. 전기방사된 나노섬유를 바늘끝으로부터 8 cm에 놓인 깨끗한 알루미늄박 위에 모아놓았다.

[0082] **(2) 섬유간 공간이 확장된 섬유집합체의 제조**

[0083] 에탄올이 들어있는 바이알(vial)에 전기방사된 나노섬유를 넣고, 200 rpm 에서 10 분 동안 쉐이킹(shaking)시켜서 섬유간 공간이 확장된 섬유 집합체를 제조하였다. 그 후 용액상에 알코올이 완전히 제거될 때까지 건조과정 없이 증류수를 이용하여 세척하였다. 분산된 나노섬유는 사용전 버퍼 용액에 보관하였다.

[0085] **실시예 2**

[0086] 폴리락틱산을 폴리카프롤락톤(Polycaprolactone, PCL)로 대체하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 메탄올을 1 : 0.25의 중량비로 사용한 것을 제외하면 실시예 1과 동일하게 실시하여 제조하였다.

[0088] **비교예 1**

[0089] 실시예 1과 동일하게 실시하여 제조하되, 분산액으로 물을 사용하였다.

[0091] **비교예 2**

[0092] 실시예 2과 동일하게 실시하여 제조하되, 분산액으로 물을 사용하였다.

[0094] **실험예**

[0095] **(1) 분산성 평가**

[0096] 상기 실시예 1 ~ 2 및 비교예 1 ~ 2에 대한 섬유집합체의 분산성을 평가하였다. 도 1 ~ 4는 본 발명의 일구현예에 따른 실시예 1 ~ 2 및 비교예 1 ~ 2에 따른 섬유집합체의 사진이다.

[0097] 도 1 에서 볼 수 있듯이, 생체적합성 폴리머로 폴리락틱산을 사용하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 아세톤을 혼합하여 사용하며, 분산액으로 에탄올을 사용한 실시예 1의 섬유집합체는 도 1b와 같이 섬유 간에 서로 접착되지 않고 우수한 분산성을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 또한, 이를 다시 물에 침지하여도 도 1c와 같이

분산된 상태를 유지하는 것을 확인할 수 있다.

[0098] 또한, 도 2 에서 볼 수 있듯이, 생체적합성 폴리머로 폴리카프롤락톤을 사용하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 메탄올을 혼합하여 사용하며, 분산액으로 에탄올을 사용한 실시예 2의 섬유집합체는 도 2b와 같이 섬유 간에 서로 접착되지 않고 우수한 분산성을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 또한, 이를 다시 물에 침지하여도 도 2c와 같이 분산된 상태를 유지하는 것을 확인할 수 있다.

[0099] 반면에, 도 3에서 볼 수 있듯이, 생체적합성 폴리머로 폴리락틱산을 사용하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 아세톤을 혼합하여 사용하며, 분산액으로 물을 사용한 비교예 1의 섬유집합체는 도 1b와 같이 섬유 간에 서로 접착이 발생하여 분산성이 현저하게 좋지 않은 것을 확인할 수 있다.

[0100] 그리고, 도 4 에서 볼 수 있듯이, 생체적합성 폴리머로 폴리카프롤락톤을 사용하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 메탄올을 혼합하여 사용하며, 분산액으로 물을 사용한 비교예 2의 섬유집합체는 도 4b와 같이 섬유 간에 서로 접착이 발생하여 분산성이 현저하게 좋지 않은 것을 확인할 수 있다.

[0101] **(2) 부피증가 평가**

[0102] 상기 실시예 1 ~ 2 및 비교예 1 ~ 2에 대한 섬유집합체의 부피 증가량을 평가하여 하기 표 1에 나타내었다. 구체적으로, 실시예 1의 섬유집합체의 부피를 100으로 하였을 때, 실시예 2 및 비교예 1 ~ 2의 상대적인 부피를 측정하였다.

표 1

[0103]

구분	부피증가
실시예1	100
실시예2	100
비교예1	0.8
비교예2	0.7

[0104] 상기 표 1에서 볼 수 있듯이, 생체적합성 폴리머로 폴리락틱산을 사용하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 아세톤을 혼합하여 사용하며, 분산액으로 에탄올을 사용한 실시예 1의 섬유집합체 및 생체적합성 폴리머로 폴리카프롤락톤을 사용하고, 용매로 클로로포름(chloroform) 및 메탄올을 혼합하여 사용하며, 분산액으로 에탄올을 사용한 실시예 2의 섬유집합체는 우수한 분산성을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0105] **(3) 코팅성 평가**

[0106] 실시예 1 및 비교예 1에 따른 섬유집합체의 코팅성을 평가하였다. 구체적으로, 실시예 1에 따른 섬유 집합체 및 비교예 1에 따른 섬유집합체 각각을 상온의 염기(pH 8.5)조건에서 물에 용해한 도파인 용액(2 mg/ml)에 산화제인 과요오드산 나트륨(Sodium periodate) 200 ㎍을 첨가한 후 상온에서 그대로 두면서 20 시간 동안 폴리도파민으로 코팅하였고, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0107] 도 4에서 볼 수 있듯이, 실시예 1에 따른 섬유집합체의 경우 분산성이 우수한 효과로 인하여, 도파민이 용이하게 코팅되서 색이 변색된 것을 확인할 수 있고, 비교예 1에 따른 섬유집합체의 경우 분산성이 좋지 않기 때문에 도파민 코팅이 되지 않아 색이 변하지 않은 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 본 발명에 따라 제조된 고분자 나노섬유는 분산성과 흡수성이 향상되는 것을 알 수 있었다.

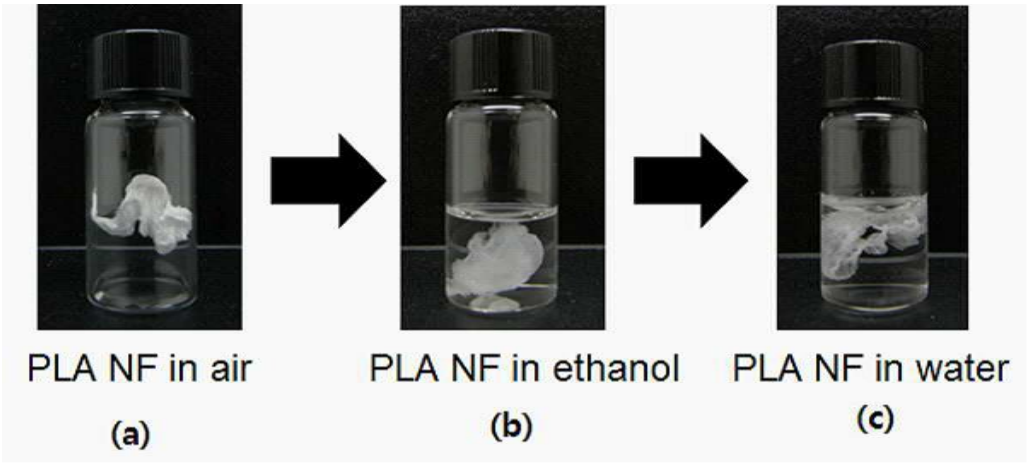
[0108] **(4) 효소접착 평가**

[0109] 상기 실험예 (3)을 마친 실시예 1 및 비교예 1에 따른 섬유집합체를 소듐포스페이트(pH 8.5)에서 세척(washing)하고, 글루코스 산화효소(glucose oxidase) 0.5 mg/ml을 넣고 1시간 반응 시킨 후, 섬유집합체를 빼내고, 글루코스 산화효소 용액에 대하여 BCA(Bicinchronic acid) 단백질 정량 방법으로 용액에 잔류하는 글루코스 산화효소의 양을 측정하였고, 이를 초기에 첨가한 글루코스 산화효소 양과의 차이를 통하여 섬유집합체에 접착된 효소의 양을 측정하였고, 그 결과를 도 6에나타내었다.

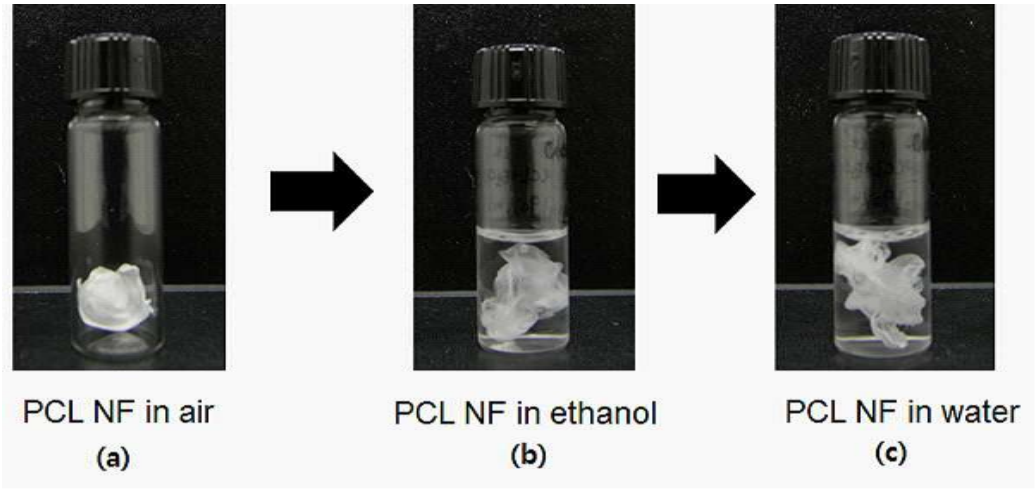
[0110] 도 6에서 볼 수 있듯이, 실시예 1에 따른 섬유집합체의 경우 분산성이 우수한 효과로 인하여 접착된 효소의 양이, 비교예 1에 따른 섬유집합체에 비하여 2배 이상 많은 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 본 발명에 따라 제조된 고분자 나노섬유는 분산성이 우수하기 때문에 접촉 표면적이 넓고, 이러한 장점으로 인해 많은 양의 효소를 효과적으로 접착할 수 있는 접착능력이 우수함을 알 수 있었다.

도면

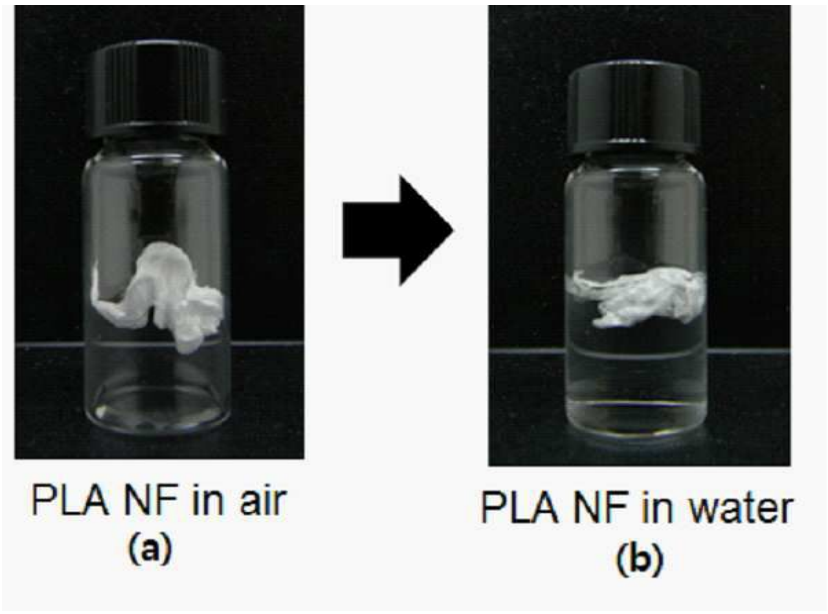
도면1


PLA NF in air
(a)
PLA NF in ethanol
(b)
PLA NF in water
(c)

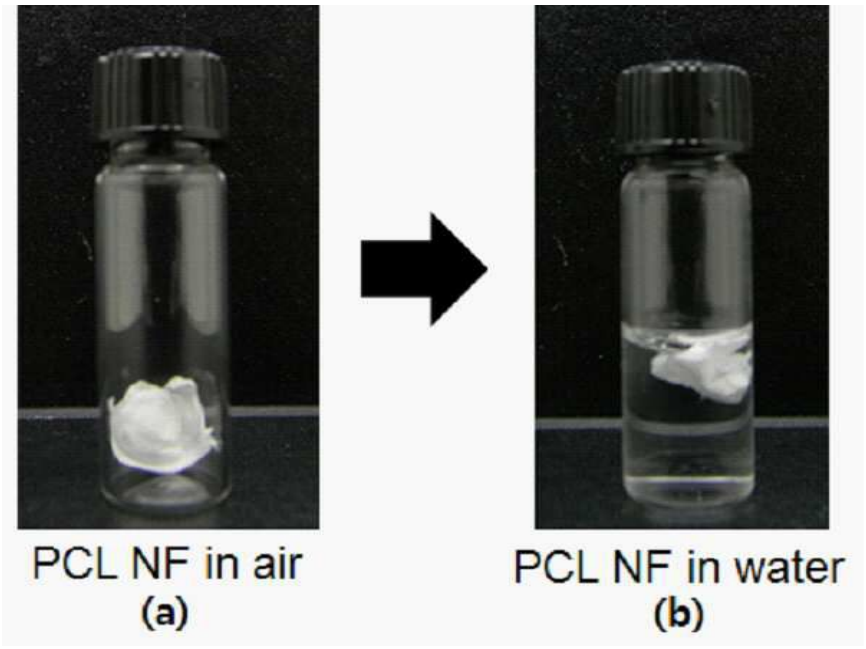
도면2


PCL NF in air
(a)
PCL NF in ethanol
(b)
PCL NF in water
(c)

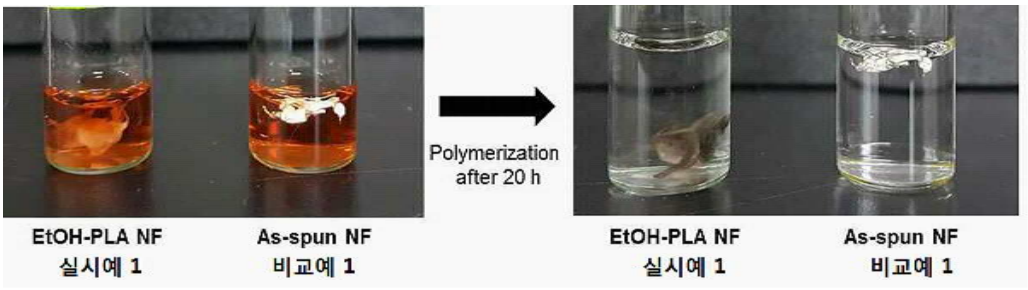
도면3


PLA NF in air
(a)
PLA NF in water
(b)

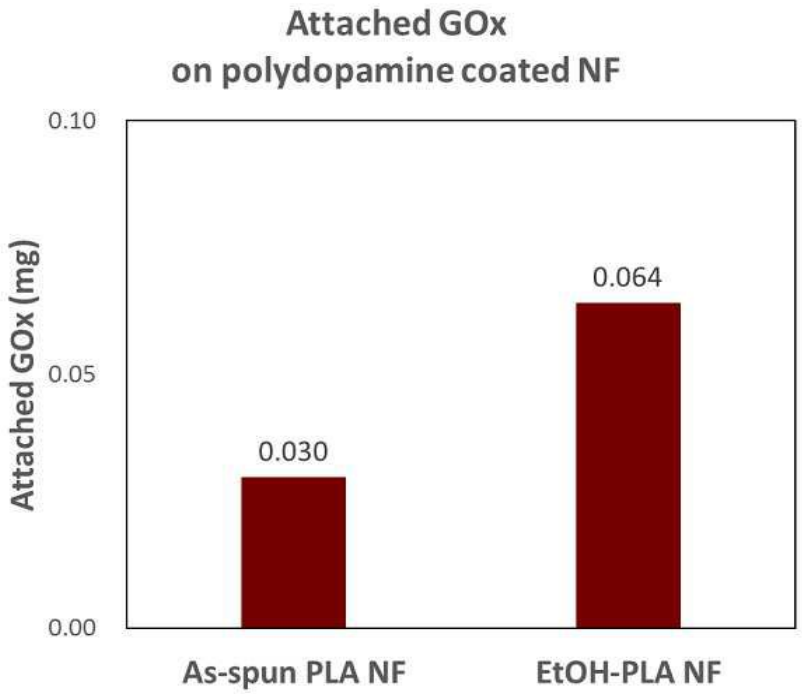
도면4


PCL NF in air
(a)
PCL NF in water
(b)

도면5


Polymerization
after 20 h
EtOH-PLA NF
실시예 1
As-spun NF
비교예 1
EtOH-PLA NF
실시예 1
As-spun NF
비교예 1

도면6


Attached GOx
on polydopamine coated NF
Attached GOx (mg)
0.10
0.05
0.00
0.030
0.064
As-spun PLA NF
EtOH-PLA NF