



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년05월26일
(11) 등록번호 10-1623948
(24) 등록일자 2016년05월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 27/56 (2006.01) A61F 2/00 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01) A61L 27/40 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-0131879
(22) 출원일자 2014년09월30일
심사청구일자 2014년09월30일
(65) 공개번호 10-2016-0039064
(43) 공개일자 2016년04월08일
(56) 선행기술조사문헌
Park, H. J. et al., Biomaterials (2014) 35(37)
9811-9823
Tenhaeff, W. E. and Karen K. G., Langmuir
(2007) 23(12) 6624-6630
erda, R. et al., Proceedings of the National
Academy of Sciences (2009) 106(44)
18457-18462
W02014044704 A1
- (73) 특허권자
한국과학기술원
대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
- (72) 발명자
임성갑
대전광역시 유성구 대학로 291 KAIST 외국인교수
아파트 A1301
황석연
서울 관악구 관악로 1, 화학생물공학부 (신림동,
서울대학교)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양부현

전체 청구항 수 : 총 11 항

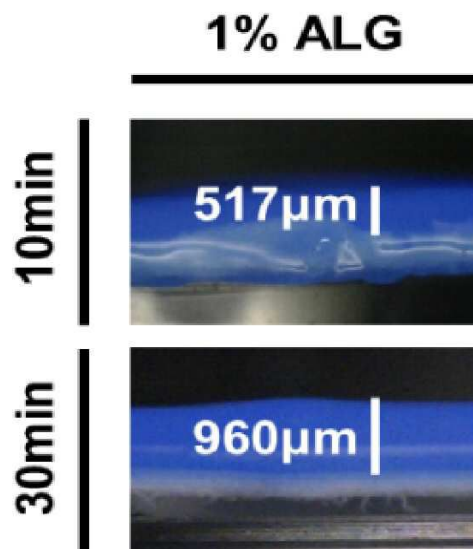
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관과 이의 제조방법, 및 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관과 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 종이 기관은 세포 공동 배양에도 이용될 수 있을 뿐 아니라, 기관 수준의 3차원 조직을 만들 수 있는 플랫폼으로도 사용 가능하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

유승정

대전 유성구 대학로 291, 생명화학공학과 (구성동, 한국과학기술원)

김수환

서울 관악구 관악로 1, 생명화학공학과 (신림동, 서울대학교)

이학래

대전 유성구 대학로 291, 생명화학공학과 (구성동, 한국과학기술원)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20120003282

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초과학연구사업 (일반연구자사업-신진연구자)

연구과제명 기상 증착 고분자 박막을 이용한 새로운 유기 박막 트랜지스터용 게이트 유전막의 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한국과학기술원

연구기간 2012.05.01 ~ 2013.04.30

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기판:

- (a) 종이;
- (b) 상기 종이에 증착된, 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막; 및
- (c) 상기 고분자 박막에 고정된 2가 양이온 및 상기 고분자 박막에 고정된 양전하를 띠는 화합물, 상기 2가 양이온은 알긴산을 이온 가교하여 알긴산 하이드로젤을 형성시키고, 상기 양전하를 띠는 화합물은 알긴산 하이드로젤과 정전기적 인력으로 결합함.

청구항 2

다음을 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기판:

- (a) 종이;
- (b) 상기 종이에 증착된, 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막;
- (c) 상기 고분자 박막에 결합된 2가 양이온 및 상기 고분자 박막에 고정된 양전하를 띠는 화합물; 및
- (d) 상기 2가 양이온에 의하여 이온 가교되고, 상기 양전하를 띠는 화합물에 정전기적 인력으로 결합된 알긴산 하이드로젤.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 2가 양이온은 고분자 박막에 물리적 흡착을 통하여 결합된 것을 특징으로 하는 종이 기판.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 고분자 박막은 개시제를 이용하는 화학 기상 증착법(initiated chemical vapor deposition)으로 종이 기판 상에 형성된 것을 특징으로 하는 종이 기판.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 종이 기판은 조직공학용 지지체(scaffold)인 것을 특징으로 하는 종이 기판.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 종이 기판은 세포 배양 또는 조직 형성을 위한 것을 특징으로 하는 종이 기판.

청구항 7

다음의 단계를 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관의 제조방법:

- (a) 종이에 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막을 증착시키는 단계; 및
- (b) 상기 고분자 박막에 알긴산을 이온 가교하여 알긴산 하이드로젤을 형성시키는 2가 양이온과, 형성된 알긴산 하이드로젤과 정전기적 인력으로 결합하는 양전하를 띄는 화합물을 결합시키는 단계.

청구항 8

다음의 단계를 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관의 제조방법:

- (a) 종이에 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막을 증착시키는 단계;
- (b) 상기 고분자 박막에 알긴산을 이온 가교하여 알긴산 하이드로젤을 형성시키는 2가 양이온과, 형성된 알긴산 하이드로젤과 정전기적 인력으로 결합하는 양전하를 띄는 화합물을 결합시키는 단계; 및
- (c) 단계 (b)의 고분자 박막 상에 알긴산 용액을 접촉시켜, 고분자 박막 상에 알긴산 하이드로젤을 형성시키는 단계.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 상기 단계 (a)는 개시제를 이용하는 화학 기상 증착법(initiated chemical vapor deposition)으로 고분자 박막을 증착시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 증착은 종이 기관의 온도를 25-30℃로, 반응기 내 챔버의 압력을 600-800 mbar로 유지 하면서 10-20분 동안 실시하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 상기 단계 (b)는 고분자 박막과 공유결합 가능한 양전하를 띄는 화합물 및 2가 양이온을 함유하는 용액으로 고분자 박막을 코팅하여 실시하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관과 이의 제조방법, 및 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관과 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 조직공학(Tissue engineering)은 환자 자신의 세포와 고분자 지지체(scaffold)를 사용하여 질병 또는 사고로 손상된 장기나 생체 조직을 재생 또는 대체할 수 있는 방법이다. 간단히 설명하면, 생체 조직의 일부를 환자로 부터 직접 채취하여 필요한 세포만 따로 분리한 뒤, 생체 외 환경(*in vitro*)에서 배양하여 세포를 충분히 확보 한다. 그런 다음 3차원 다공성 고분자 지지체에서 세포를 생체 조직으로 성장시킨 후, 이를 환자의 손상된 부 위에 다시 이식하게 된다. 또한, 하이드로젤과 같은 지지체(scaffold)와 혼합한 후 주사기 등을 사용하여 생 체에 주입되어 생체 조직을 재생할 수도 있다. 이때, 고분자 지지체는 생체 조직의 세포의 기질(extracellular matrix)의 다양한 역할을 모방하게 되며, 세포의 부착, 증식 및 분화에 참여하는 등 매우 중요한 역할을 하게 된다.

- [0003] 현재 많은 천연 및 합성 고분자가 조직공학에 이용되고 있고, 다양한 적용이 이루어지고 있다. 이러한 천연 및 합성 고분자는 각각의 장단점이 있는데, 천연 고분자의 경우에는 자연에서 얻을 수 있기 때문에 비교적 생체 적합성이 좋으나, 종류가 적고 물리적 성질이 제한적이다. 반대로, 합성 고분자의 경우에는 다양한 합성방법을 통해 다양한 특성을 가지며 물성이 좋은 고분자를 제작할 수 있으나, 생체 적합성이나 안전성 측면에서 한계점을 보인다. 따라서, 물리적 특성이 강하면서도 생체 친화적일 뿐만 아니라, 다양한 모양(3차원적 형상)으로 제작이 가능한 고분자 지지체가 요구된다.
- [0004] 알긴산(Alginic acid)이라고 불리는 천연 고분자는 이러한 조직공학에 널리 사용되는 고분자 중 하나이다. 자연산 다당류로, 미역 등의 갈조류의 구성성분으로서, 생체 적합성이 좋고, 가격이 싸다는 장점이 있다. 알긴산의 다당류는 음전하를 띄고 있기 때문에 2가 양이온과 결합하여 계란 박스(egg-box) 구조를 형성하여 비교적 쉽게 하이드로젤을 형성할 수 있다.
- [0005] 따라서, 다양한 3차원적 형상으로 쉽게 변형이 가능한 기관 위에 알긴산 하이드로젤을 빠른 시간 내에 형성시킬 수 있다면, 세포의 공동 배양(co-culture)이나, 기관(organ) 수준의 조직 형성 등 조직공학에 유용할 것이다.
- [0006] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2001-0044624호
(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허공보 제10-2010-0080924호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명자들은 세포의 공동 배양과 기관 수준의 3차원 조직 형성을 위한 조직공학용 지지체를 개발하고자 하였고, 이를 위한 방안으로서 3차원 구조를 손쉽게 형성 가능한 종이 기관 위에 알긴산 하이드로젤을 손쉬운 방법으로 형성시킬 수 있는 기술을 개발하기 위하여 연구 노력하였다. 그 결과, 종이를 기관으로 이용하여, 이 종이 기관 위에 기상으로 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막을 증착한 뒤 증착된 고분자 박막에 2가 양이온과 양전하를 띄는 화합물을 결합시켜 종이 기관을 제조하였고, 제조된 종이 기관에 알긴산 용액을 도포하는 경우 수 분 내에 알긴산 하이드로젤이 형성됨을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0009] 따라서, 본 발명의 목적은 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관을 제공하는 데 있다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관을 제공하는 데 있다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기

판을 제공한다:

(a) 종이;

(b) 상기 종이에 증착된, 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막; 및

(c) 상기 고분자 박막에 고정된 2가 양이온과 양전하를 띠는 화합물, 상기 2가 양이온은 알긴산을 이온 가교하여 알긴산 하이드로젤을 형성시키고, 상기 양전하를 띠는 화합물은 알긴산 하이드로젤과 정전기적 인력으로 결합함.

또한, 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기판을 제공한다:

(a) 종이;

(b) 상기 종이에 증착된, 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막;

(c) 상기 고분자 박막에 결합된 2가 양이온과 양전하를 띠는 화합물; 및

(d) 상기 2가 양이온에 의하여 이온 가교되고, 상기 양전하를 띠는 화합물에 정전기적 인력으로 결합된 알긴산 하이드로젤.

본 발명자들은 세포의 공동 배양과 기관 수준의 3차원 조직 형성을 위한 조직공학용 지지체를 개발하고자 하였고, 이를 위한 방안으로서 3차원 구조를 손쉽게 형성 가능한 종이 기관 위에 알긴산 하이드로젤을 손쉬운 방법으로 형성시킬 수 있는 기술을 개발하기 위하여 연구 노력하였다. 그 결과, 종이를 기관으로 이용하여, 이 종이 기관 위에 기상으로 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막을 증착한 뒤 증착된 고분자 박막에 2가 양이온과 양전하를 띠는 화합물을 결합시켜 종이 기관을 제조하였고, 제조된 종이 기관에 알긴산 용액을 도포하는 경우 수 분 내에 알긴산 하이드로젤이 형성됨을 확인하였다.

본 발명은 입수가 용이할 뿐만 아니라, 생체 친화적인 종이를 기관으로 이용하며, 이러한 종이의 표면을 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막으로 개질한다. 상기 공중합체의 화학 구조는 도 1에 나타나 있다.

상기 공중합체를 포함하는 고분자 박막은 화학 기상 증착법(chemical vapor deposition, CVD)으로 종이에 형성될 수 있다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 화학 기상 증착법은 개시제를 이용하는 화학 기상 증착법(initiated chemical vapor deposition, iCVD)이다. iCVD는 기상(vapor phase)의 원료물질의 라디칼 고분자 중합 반응(radical polymerization)을 통해 다양한 기능성 고분자 물질을 박막 형태로 기관의 표면에 직접적으로 도포하는 공정이다. 본 발명에 따르면, 말레산무수물과 스티렌을 단량체로 사용하여 iCVD를 실시함으로써, 이들 물질의 라디칼 고분자 중합 반응을 통하여 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 형성시킬 수 있다.

본 발명에 따르면, 상기 고분자 박막의 표면에는 2가 양이온(예컨대, Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} 등)과 양전하를 띠는 화합물이 고정(결합)된다. 알긴산은 2가 양이온과 결합하여 하이드로젤을 형성하므로(이온 가교), 고분자 박막에 결합되어 있는 2가 양이온은 알긴산을 이온 가교하여 하이드로젤을 형성하게 된다. 이렇게 형성된 알긴산 하이드로젤은 역시 고분자 박막 상에 결합되어 있는 양전하를 띠는 화합물에 정전기적 인력으로 결합된다. 이를 통하여 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막 위에 알긴산 하이드로젤이 형성된다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 고분자 박막에 결합된 양전하를 띠는 화합물은 폴리-L-리신이다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 양전하를 띠는 화합물은 상기 고분자 박막 상에 공유 결합을 통하여 고정된다. 예를 들어, 폴리-L-리신은 공유결합을 통해 고분자 박막의 말레산무수물과 결합한다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 2가 양이온의 고분자 박막 상의 고정은 물리적 흡착을 통해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 2가 양이온은 수용액 상태로 양전하를 띠는 화합물(예컨대, 폴리-L-리신)-함유 용액에 섞여 고분자 박막 위에 흡착을 통해 고정가능하다. 알긴산은 표면에 흡착된 2가 양이온의 확산에 의해 젤화되어 알긴산 하이드로젤을 형성하고(이런 점에서 2가 양이온의 고정은 절대적인 고정은 아니다), 형성된 알긴산 하이드로젤은 고분자 박막 위에 고정된 양전하를 띠는 화합물에 정전기적 인력으로 고정된다.

- [0031] 본 발명의 일구현예에 따르면, 본 발명의 종이 기관은 조직공학용 지지체(scaffold)로서, 혹은 세포 배양 또는 조직 형성을 위하여 사용된다. 예를 들어, 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막에 폴리-L-리신과 2가 양이온이 고정된 종이 기관에, 각각 상이한 세포를 포함하는 여러 알긴산 용액을 도포하여 알긴산을 젤화시키고 고정시킴으로써, 세포의 공동 배양이 가능하다.
- [0032] 또한, 종이는 손쉽게 접는 것이 가능하므로, 종이접기를 통하여 다양한 3차원 구조를 용이하게 형성시킬 수 있고, 이러한 3차원 구조로 접힌 종이 기관 위에 세포가 포함된 알긴산 용액을 도포하여 세포를 하이드로젤로 고정시켜 배양함으로써, 기관(organ) 수준의 조직을 제작할 수도 있다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관의 제조방법을 제공한다:
- [0034] (a) 종이에 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막을 증착시키는 단계; 및
- [0035] (b) 상기 고분자 박막에 알긴산을 이온 가교하여 알긴산 하이드로젤을 형성시키는 2가 양이온과, 형성된 알긴산 하이드로젤과 정전기적 인력으로 결합하는 양전하를 띄는 화합물을 결합시키는 단계.
- [0036] 또한, 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관의 제조방법을 제공한다:
- [0037] (a) 종이에 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막을 증착시키는 단계;
- [0038] (b) 상기 고분자 박막에 알긴산을 이온 가교하여 알긴산 하이드로젤을 형성시키는 2가 양이온과, 형성된 알긴산 하이드로젤과 정전기적 인력으로 결합하는 양전하를 띄는 화합물을 결합시키는 단계; 및
- [0039] (c) 단계 (b)의 고분자 박막 상에 알긴산 용액을 접촉시켜, 고분자 박막 상에 알긴산 하이드로젤을 형성시키는 단계.
- [0040] 이하에서는, 본 발명의 각 단계에 대하여 상세히 설명한다.
- [0041] 단계 (a)에서는, 말레산무수물과 스티렌의 공중합체를 포함하는 고분자 박막이 종이에 증착된다. 이러한 증착은 화학 기상 증착법으로 이루어질 수 있다.
- [0042] 본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 고분자 박막은 개시제를 이용하는 화학 기상 증착법(iCVD)으로 종이에 형성된다. iCVD는 공정 전체에서 첨가제나 용매가 전혀 사용되지 않아 생성된 고분자 박막의 순도가 대단히 높기 때문에 세포 배양에의 적용에 있어서 유해한 용매를 사용하지 않는다는 장점이 있다. 고분자 박막을 형성하게 될 단량체)와 개시제(initiator)의 주입 양은 밸브를 통하여 자유롭게 조절 가능한데, 개시제로는 TBPO(tert-butyl peroxide)와 같은 과산화물(peroxide)을 사용할 수 있다. 이 물질은 110℃ 정도의 끓는점을 갖는 휘발성 물질로서 약 150℃ 전후에서 열분해를 하게 되는데, UV와 같은 빛에 의해서도 분해되어 라디칼을 형성하는 벤조페논(benzophenone) 등을 개시제로 이용할 수도 있다. 또한, iCVD 공정은 재료물질을 정제하는 등의 별도 전처리가 필요 없고, 공정에 사용되는 재료물질 역시 별도의 합성 없이 손쉽게 구매가 가능하다.
- [0043] 또한, iCVD 공정은 용매를 사용하지 않는 기상 증착 공정이고, 기관 표면의 온도가 상온 근처에서 유지되기 때문에 종이, 식물과 같이 열·기계·화학적 충격에 약한 다양한 종류의 기관 위에도 손상 없이 고분자 박막을 입히는데 유용하다.
- [0044] 본 발명의 일구현예에 따르면, iCVD에 의한 증착은 고분자 박막이 증착되는 종이 기관 표면의 온도를 10-45℃로, 반응기 내 챔버의 압력을 50-1000 mbar로 유지하면서 10-60분 동안 실시한다. 이와 같이, iCVD에 의한 증착은 고진공 설비가 요구되지 않는다.
- [0045] 하나의 특정예에 따르면, 상기 iCVD에 의한 증착은 종이 기관의 온도를 25-30℃로, 반응기 내 챔버의 압력을 600-800 mbar로 유지하면서 10-20분 동안 실시한다.
- [0046] 본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 말레산무수물과 스티렌은 1:2.5-4(예컨대, 1:3-3.5)의 비율(유량 기준, 단위: sccm)로 iCVD 반응기 내에 흘러준다.
- [0047] 단계 (b)에서는, 고분자 박막의 표면에 양전하를 띄는 화합물과 2가 양이온을 고정한다. 이러한 양전하를 띄

는 화합물의 고정, 상술한 바와 같이, 공중합체에 공유결합을 통해 결합할 수 있고, 2가 양이온의 고정은 물리적 흡착을 통하여 이루어질 수 있다. 예를 들어, 고분자 박막의 폴리-L-리신은 말레산무수물과 공유결합 가능하고, 2가 양이온을 포함하는 수용액을 폴리-L-리신 용액과 함께 고분자 박막 상에 코팅하여 고분자 박막에 2가 양이온을 흡착시킬 수 있다. 이때, 상기 수용액으로는 염화칼슘(CaCl_2), 황산칼슘(CaSO_4) 또는 탄산칼슘(CaCO_3)이 함유된 수용액을 사용할 수 있다.

[0048] 단계 (c)에서는, 2가 양이온이 고정된 고분자 박막 상에 알긴산 용액을 접촉시킨다. 이렇게 되면 2가 양이온이 확산을 통해 알긴산과 반응하게 되어 알긴산 하이드로젤을 형성시킨다. 형성된 알긴산 하이드로젤은 폴리-L-리신과 같은 양전하를 띄는 화합물과 정전기적 인력으로 기관에 고정될 수 있다. 이때, 원하는 부분에만 알긴산 용액을 접촉(예컨대, 도포, 침지 등)시켜 원하는 부분에 알긴산 하이드로젤을 형성시킬 수 있다.

[0049] 본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 알긴산 용액에는 세포가 포함된다. 세포가 포함된 알긴산 용액을 종이 기관에 접촉시키면, 하이드로젤을 통하여 세포를 종이 기관에 고정시킬 수 있고, 세포가 고정된 종이 기관을 조직 공학에 활용할 수 있다.

발명의 효과

[0050] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0051] (i) 본 발명은 표면에 알긴산 하이드로젤을 형성할 수 있는 종이 기관과 이의 제조방법, 및 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관과 이의 제조방법을 제공한다.

[0052] (ii) 본 발명의 종이 기관은 세포 공동 배양에도 이용될 수 있을 뿐 아니라, 기관 수준으로 3차원 조직을 만들 수 있는 플랫폼으로도 사용 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 본 발명에 따른 제조된 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관을 보여준다.

도 2는 본 발명에 따른 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관의 제조 과정을 보여준다.

도 3은 여러 가지 모양으로 접은 종이 기관 상에 형성된 알긴산 하이드로젤을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0055] 실시예

[0056] 실시예 1. 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관의 제조

[0057] iCVD 반응기(대기 하이테크사)의 각 단량체통에 단량체로서 말레산무수물(Maleic anhydride; Aldrich)과 스티렌(styrene; Aldrich)을 넣고, 말레산무수물은 55℃로 가열하고, 스티렌은 상온으로 유지하였다. 개시제로서 TBPO(tert-butyl peroxide, Aldrich)를 개시제통에 넣고, 상온으로 유지하였다. 증착 시, 말레산무수물 단량체, 스티렌 단량체 및 TBPO를 120:400:80의 비율로 iCVD 반응기 내에 흘려주면서, 반응기 내의 필라멘트의 온도를 200℃로, 반응기 내의 종이 기관 온도를 25℃로, 반응기 내 챔버의 압력을 600 mbar로 유지하면서 20분 증착을 수행하여 400 nm 두께의 폴리머가 증착된 종이 기관을 제조하였다. 증착된 폴리머는 Poly(styrene-co-maleic anhydride)로서 이하에서는 PSMa라 명한다.

[0058] PSMa가 증착된 종이 기관에 PLL(폴리-L-라이신; 시그마알드리치코리아)과 CaCl_2 를 2시간 동안 딥코팅법으로 코팅함으로써, PLL을 PSMa의 말레산무수물과 반응시켜 공유 결합을 형성하였다. 이때, CaCl_2 의 Ca^{2+} 이온의 경우

물리적 흡착을 통해 고정된다. 이후, 세포(Rabbit Chondrocytes, 삼성의료원 영상의학과)가 함유된 알긴산 수용액(시그마알드리치코리아)을 상기 종이 기관의 표면에 도포하여, Ca^{2+} 이온의 확산에 의해 세포가 젤 안에 고정된 알긴산 하이드로젤을 형성시켰다(도 1). 이상의 실험과정은 도 2에 나타내었다.

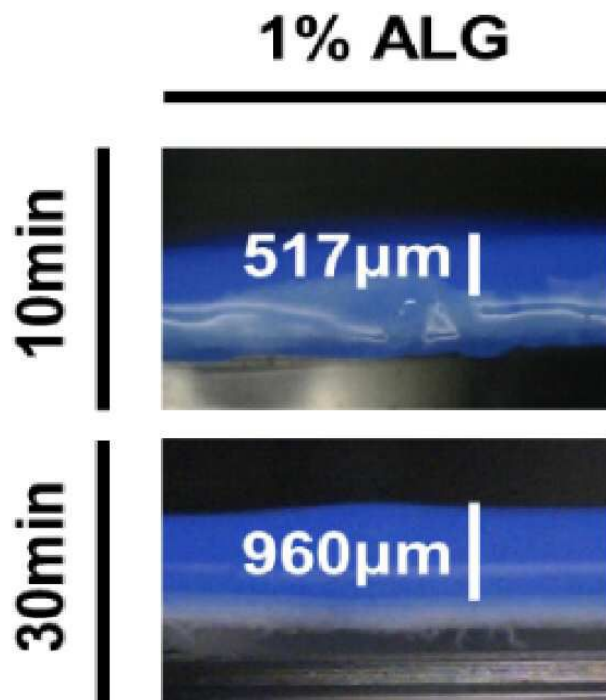
[0059] 실시예 2. 다양한 3차원적 형상을 갖는, 표면에 알긴산 하이드로젤이 형성된 종이 기관의 제조

[0060] 거름종이 위에 PSMa를 증착하고, CaCl_2 -PLL 수용액을 딥코팅 한 후, 종이를 여러 가지 모양으로 접은 다음 알긴산 수용액에 넣어 30분 정도 담근 후 빼내었다. 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 알긴산 하이드로젤이 종이 표면에 형성되어 있음을 확인하였다.

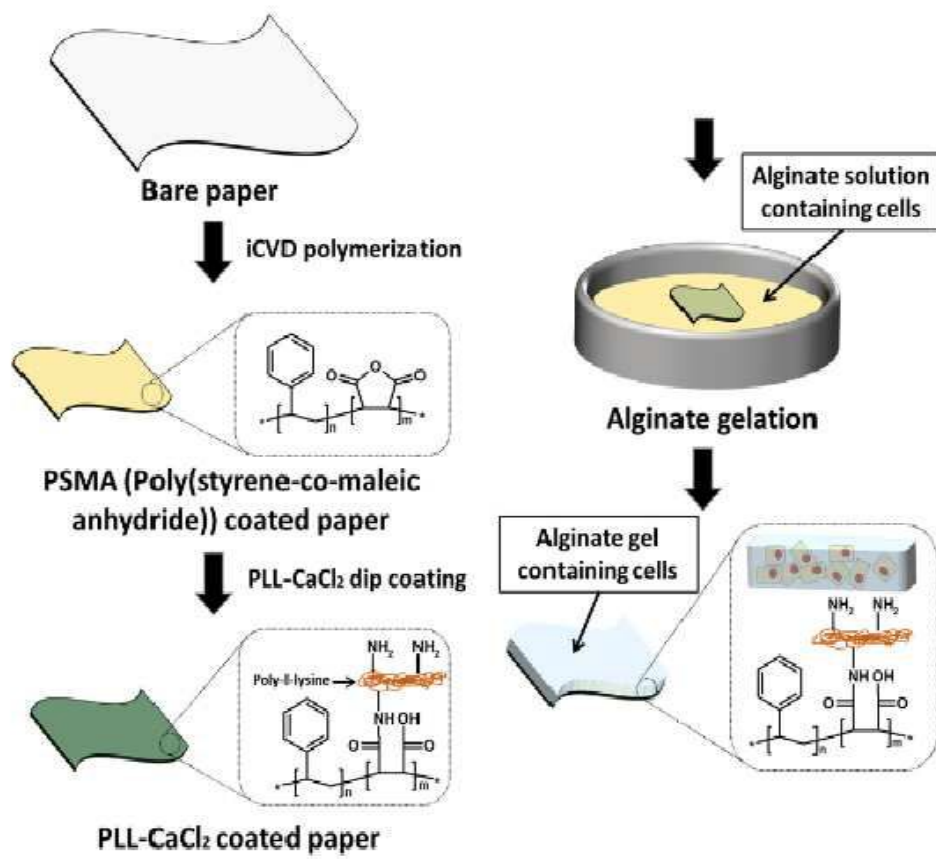
[0061] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

