

명세서

발명의 명칭: 생체 삽입형 미세섬유 이식체 및 그 제조 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 생체 삽입형 이식체에 관한 것으로서, 비 한정적이나 보다 구체적으로는 생체 적합성 미세섬유를 이용하여 체내에 약물이나 세포 등을 효과적으로 전달할 수 있는 생체 삽입형 미세섬유 이식체 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 체내 약물 전달 및 조직 재생을 위한 소재의 개발은 현대 의약품 및 생명과학 분야에서 매우 중요한 역할을 하고 있는데, 이러한 소재는 약물을 목표 조직이나 장기로 전달하여 약물의 효능을 향상시키고, 조직의 재생을 촉진하고 부작용을 감소시키는 방향으로 연구가 진행되어 왔다. 생분해성 재료는 시간이 지남에 따라 천천히 분해되는 특성을 가지고 있어, 약물 전달 및 조직 재생에 활용될 경우 약물 치료의 효과를 개선하고 부작용을 감소시킬 수 있다. 이러한 소재를 사용한 약물 전달 시스템은 일반적으로 고체 형태의 골격체인 스캐폴드(scaffold)와 액체 형태의 하이드로젤의 형태로 개발되어 왔다.
- [3] 스캐폴드는 외과적 수술을 통해 병변 부위에 이식된 후 서서히 분해되며 장기간 약물을 방출하는 방식이다. 하지만 약물을 포함시킬 수 있는 표면적이 제한적이고, 불충분한 용량과 약물 방출 속도로 인해 효과적인 약물 전달이 어려우며, 고유의 강직성 때문에 해부학적 불편을 야기하며, 주변 조직이나 장기와 기계적 강성도가 일치하지 않아 결과적으로 조직이나 장기의 염증, 손상 등의 문제를 야기할 수 있다.
- [4] 또한, 하이드로젤과 같은 필러 형태의 생분해성 약물 전달체는 주사기를 통해 액상의 젤 필러를 주입하여 서서히 분해되며 장기간 약물을 방출한다. 하지만 구조적인 불안정성과 액체 형태의 낮은 기계적 강도로 인해 약물 방출의 일관성을 보장하기 어렵고, 수반되는 약물이 쉽게 변성되는 불안정성을 가지고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 전술한 바와 같이 종래의 체내 약물 전달 및 조직 재생을 위한 소재 중 스캐폴드는 약물을 포함시킬 수 있는 표면적이 제한적이고 효과적인 약물 전달이 어려우며, 고유의 강직성 때문에 해부학적 불편을 야기하며 조직이나 장기의 염증, 손상을 일으키는 문제가 있었으며, 하이드로젤은 낮은 기계적 강도로 인해 약물 방출의 일관성을 보장하기 어렵고, 약물이 쉽게 변성되는 문제점이 있었다.
- [6] 전술한 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 일 목적은 단위 부피당 표면적이 넓어 약물 확산 효율이 높고 유연한 기계적 특성을 통해 조직과 높은 호환도를 보이며, 조직에 삽입된 후 시간이 경과해도 형상이 유지되어 균일한 약물 방출 특성을 나타내며, 약물을 탑재하고 방출하는 과정에서 기계적으로, 화학적으로 안

정적인 보관 및 운반 성능을 보이는 생체 삽입형 미세섬유 이식체를 제공하는 것이다.

[7] 전술한 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 다른 목적은 약물의 흡수 및 방출이 용이한 미세 다공성 구조를 통하여 높은 약물의 탑재량과 서방형 약물 방출 메커니즘을 동시에 달성하고, 다양한 환경 및 자극에 반응하여 약물을 전달하고 조직 재생을 촉진할 수 있게 하는 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법을 제공하는 것이다.

[8] 다만, 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 이에 한정되는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위에서 다양하게 확장될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[9] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 생체 적합성 고분자를 기반으로 다공성 나노 섬유막을 제조하는 단계; 및 상기 다공성 나노 섬유막을 꼬임 구조로 성형하여 1 차원 형태의 다공성 마이크로 섬유를 제조하는 단계; 를 포함할 수 있다.

[10] 일 측면에 따르면, 상기 다공성 나노 섬유막 또는 상기 마이크로 섬유에 페릴렌(Perylene)이 코팅될 수 있다.

[11] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 상기 다공성 나노 섬유막에 전도성 물질을 증착하여 나노 전극을 형성하는 단계; 를 더 포함할 수 있다.

[12] 일 측면에 따르면, 상기 나노 전극은, 상기 다공성 나노 섬유막 표면에 2차원 다중 배열 구조로 형성되고, 상기 다중 배열 구조에 포함된 복수의 나노 전극은, 상기 다공성 나노 섬유막이 상기 마이크로 섬유로 제조되었을 때 상기 마이크로 섬유의 길이 방향을 따라 상호 이격되어 배치될 수 있다.

[13] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 복수의 상기 나노 섬유막을 나노 섬유 다발로 형성하는 단계; 를 더 포함할 수 있다.

[14] 일 측면에 따르면, 상기 나노 섬유 다발은, 중심부(core)가 제 1 경도를 가지고, 상기 중심부를 둘러싸는 외피부(shell)가 상기 제 1 경도와 상이한 제 2 경도를 가질 수 있다.

[15] 일 측면에 따르면, 상기 나노 섬유 다발의 상기 중심부는 PLA(Polylactic Acid)로 형성되고, 상기 외피부는 PCL(Polycaprolactone)로 형성될 수 있다.

[16] 일 측면에 따르면, 상기 나노 섬유 다발은 갈고리 형태의 나노 섬유로 형성될 수 있다.

[17] 일 측면에 따르면, 상기 나노 섬유 다발은 주 섬유와 이에 연결된 미세섬유를 포함할 수 있다.

[18] 일 측면에 따르면, 상기 나노 섬유 다발은 다중 층상 나노 섬유막을 혼합하여 말아두거나 꼬아둔 형태로 형성될 수 있다.

- [19] 일 측면에 따르면, 상기 나노 섬유막은 멀티 노즐을 통해 미리 결정된 임계 면적 이상의 면적을 가지는 나노 섬유막으로 제조되어, 상기 마이크로 섬유가 미리 결정된 임계 길이 이상의 길이를 가질 수 있다.
- [20] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 상기 나노 전극 상에 자극 반응성 하이드로젤을 탑재하는 단계;를 더 포함할 수 있다.
- [21] 일 측면에 따르면, 상기 자극 반응성 하이드로젤 내부에는 약물이 포함될 수 있다.
- [22] 일 측면에 따르면, 상기 자극 반응성 하이드로젤은 pH에 반응하여 약물을 방출할 수 있다.
- [23] 일 측면에 따르면, 상기 자극 반응성 하이드로젤은 이온 농도에 반응하여 약물을 방출할 수 있다.
- [24] 일 측면에 따르면, 상기 자극 반응성 하이드로젤은 글루코오스 농도에 반응하여 약물을 방출할 수 있다.
- [25] 일 측면에 따르면, 상기 자극 반응성 하이드로젤은 항원 농도에 반응하여 약물을 방출할 수 있다.
- [26] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 상기 다공성 나노 섬유막에 기능성 줄기 세포를 탑재하는 단계;를 더 포함할 수 있다.
- [27] 일 측면에 따르면, 상기 기능성 줄기세포를 탑재한 상기 다공성 나노 섬유막으로 형성된 상기 마이크로 섬유의 단면은 일측으로부터 타측으로 밀도와 강도가 점진적으로 변화하도록 형성될 수 있다.
- [28] 일 측면에 따르면, 상기 마이크로 섬유의 표면의 적어도 일부에는 표적 장기의 탈세포 세포외기질(Extracellular matrix, ECM) 기반 하이드로젤이 탑재될 수 있다.
- [29] 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는, 생체 적합성 고분자를 기반으로 형성된 다공성 나노 섬유막을 나노 섬유 다발로 형성한 후 꼬임 구조로 성형하여 제조된 1 차원 형태의 마이크로 섬유;를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [30] 개시된 기술은 다음의 효과를 가질 수 있다. 다만, 특정 실시예가 다음의 효과를 전부 포함하여야 한다거나 다음의 효과만을 포함하여야 한다는 의미는 아니므로, 개시된 기술의 권리범위는 이에 의하여 제한되는 것으로 이해되어서는 아니 될 것이다.
- [31] 전술한 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 및 그 제조 방법에 따르면, 나노 섬유막을 꼬임 구조로 성형하여 마이크로 섬유를 제조함으로써 기계적 강도가 우수하면서도 유연하고, 단위 부피당 표면적이 넓어 약물 방출 특성이 우수한 생체 삽입형 미세섬유 이식체를 제공할 수 있다.
- [32] 또한, 단위 부피당 표면적이 넓은 다공성 나노 섬유막을 전극화하여 전극의 센싱 레이트가 우수하며, 다양한 자극에 반응할 수 있는 자극 반응성 하이드로젤을

탑재함으로써 미세섬유 이식체의 구조적 변화가 없으면서 다양한 약물을 효과적으로 방출할 수 있다.

- [33] 뿐만 아니라 생체 삽입형 미세섬유 이식체가 신체 조직을 모방하고 다공성 나노 섬유막에 줄기세포를 탑재함으로써 세포를 효과적으로 배양하여 조직 재생을 최적화할 수 있으며, 탈세포 세포외기질 기반 하이드로젤을 탑재함으로써 면역 반응 문제를 일으키지 않고 표적 조직이나 장기를 효과적으로 재생할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [34] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 과정을 나타낸 개략도이다.
- [35] 도 2는 미세섬유의 두께와 꼬임 구조에 대해 예시적으로 나타낸 도면이다.
- [36] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 대면적 나노 섬유막의 제조 과정을 나타낸 개략도이다.
- [37] 도 4는 미세섬유에 대한 페릴렌(Perylene)의 코팅을 나타낸 사진이다.
- [38] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 이식 과정을 예시적으로 나타낸다.
- [39] 도 6은 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 이식 결과를 나타낸 사진이다.
- [40] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 섬유막의 나노 전극화 과정을 예시적으로 나타낸다.
- [41] 도 8은 나노 섬유막에 형성된 2차원 다중 배열 전극의 모식도이다.
- [42] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 전극에 대한 반응성 하이드로젤의 탑재를 예시적으로 나타낸다.
- [43] 도 10은 도 9의 반응성 하이드로젤의 반응을 개략적으로 설명하는 모식도이다.
- [44] 도 11은 밀도 변화에 따른 나노 섬유막을 예시적으로 나타낸다.
- [45] 도 12는 나노 전극이 형성된 나노 섬유막의 밀도 변화에 따른 전압 특성을 예시적으로 설명하는 모식도이다.
- [46] 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 섬유막에 대한 줄기세포 배양과 물질 확산을 예시적으로 나타낸다.
- [47] 도 14는 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 다중 층상 구조를 예시적으로 나타낸 개략도이다.
- [48] 도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 작용에 대해 예시적으로 나타낸다.

발명의 실시를 위한 형태

- [49] 본 발명은 다양한 변형을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다.

- [50] 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [51] 제 1, 제 2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제 1 구성요소는 제 2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제 2 구성요소도 제 1 구성요소로 명명될 수 있다. 및/또는 이라는 용어는 복수의 관련된 기재된 항목들의 조합 또는 복수의 관련된 기재된 항목들 중의 어느 항목을 포함한다.
- [52] 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다거나 "접속되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되어 있거나 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "직접 연결되어" 있다거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 중간에 다른 구성요소가 존재하지 않는 것으로 이해되어야 할 것이다.
- [53] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [54] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가진 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [55] 이하, 첨부한 도면들을 참조하여, 본 발명의 바람직한 실시예를 보다 상세하게 설명하고자 한다. 본 발명을 설명함에 있어 전체적인 이해를 용이하게 하기 위하여 도면상의 동일한 구성요소에 대해서는 동일한 참조부호를 사용하고 동일한 구성요소에 대해서 중복된 설명은 생략한다.
- [56]
- [57] 앞서 살핀 바와 같이, 종래의 조직 재생 및 체내 약물 전달을 위해 고체 형태 또는 액상 형태의 소재들을 사용한 약물 전달 및 조직 재생 시스템은 효과적인 약물 전달이 어렵고 해부학적 불편을 야기하였으며, 주변 조직이나 장기와 기계적 강성도가 일치하지 않아 결과적으로 조직이나 장기의 염증, 손상 등의 문제를 일

으킬 수 있었으며, 약물 방출의 일관성을 보장하기 어렵고 수반되는 약물이 쉽게 변성되는 불안정성의 문제점을 갖고 있었다.

[58]

[59] 본 기재의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는 전술한 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 다공성 나노 섬유막을 1 차원 형태의 마이크로 섬유로 제조함으로써, 기계적 강도가 우수하면서도 유연하고, 단위 부피당 표면적이 넓어 약물 방출 특성이 우수한 생체 삽입형 미세섬유 이식체를 제공할 수 있으며, 그에 따라 생체 삽입형 미세섬유 이식체를 수술 봉합사로서 사용할 수 있다. 또한, 생체 삽입형 미세섬유 이식체에 대한 전극화, 자극 반응성 하이드로젤, 탈세포 세포외기질 기반 하이드로젤, 및 줄기 세포의 탑재화로 인해 약물을 효과적으로 방출할 수 있으며 조직이나 장기에 대한 면역 반응 문제없이 효과적인 세포 배양 및 조직 재생을 구현할 수 있다.

[60]

[61] 하기에서는 도면을 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 및 그 제조에 대해서 보다 구체적으로 설명한다.

[62]

[63] 이하, 본 기재에서 '생체 삽입형 미세섬유'는 신체 조직 내부에 삽입하여 다양한 기능을 수행할 수 있는 일반적으로 나노미터 단위로부터 마이크로미터 단위의 직경을 갖는 임의의 섬유 구조를 의미할 수 있으나, 미세섬유의 단위는 이에 한정되는 것은 아님이 이해되어야 한다.

[64]

[65] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 과정을 나타낸 개략도이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 먼저 도 1의 (a)에 도시된 바와 같이 생체 적합성 고분자를 기반으로 다공성 나노 섬유막을 제조할 수 있다. 비 한정적인 예시로서, 생체 적합성 고분자를 전기 방사하여 다공성 나노 섬유막을 제조할 수 있으나 이에 한정되지 않음에 유의한다. 이를 위해, 생체 적합성 고분자를 용매에 녹여 원하는 점도와 농도의 생체 적합성 고분자 용액을 준비한 후, 이를 주사기 바늘 형태의 노즐에 공급한다. 주사기 바늘을 집전판을 향하도록 배치한 후, 고전압원에 의해 주사기 바늘과 집전판 사이에 고전압을 인가하면 전기장이 발생하고 그에 따른 전기력에 의해 고분자 용액이 가는 섬유 형태로 뽑혀 나오게 된다. 이러한 섬유는 내부의 용매가 증발하면서 나노 섬유로 형성되며, 주사기 바늘에서 방출된 나노 섬유들은 집전판에 쌓이게 되어 다공성 나노 섬유막이 제조될 수 있다. 이러한 다공성 나노 섬유막은 고분자 용액의 농도, 점성, 전기방사 환경의 조절(전압, 온도, 습도) 등을 제어함으로써 최적의 최종 산출물 구조를 얻을 수 있다.

[66]

이후, 도 1의 (b)에 도시된 바와 같이 다공성 나노 섬유막을 꼬임 구조로 성형하여 1 차원 형태의 다공성 마이크로 섬유를 제조할 수 있다. 매우 가는 형태의 나노 섬유로 구성된 나노 섬유막은 구조적으로 기계적 강도가 매우 취약할 수 있

다. 그러나 1 차원 나노 섬유로 구성된 2 차원 나노 섬유막은 미시적 관점에서 다공성 구조를 가지고 있어서 생체 조직의 세포외기질을 모방하는 소재로 주지되어 있다. 따라서, 이러한 다공성 나노 섬유막의 기계적 강도를 높이고 다공성 구조에 따른 나노 섬유막의 표면적을 높여서 생체 조직에 이식되도록 하기 위해서, 도 1의 (b)에 도시된 바와 같이 다공성 나노 섬유막을 꼬임 구조로 성형하여 1 차원 형태의 다공성 마이크로 섬유로 변환할 수 있다.

[67]

[68] 도 2는 미세섬유의 두께와 꼬임 구조에 대해 예시적으로 나타낸 도면이다. 나노 섬유막이 더 큰 인장력에 잘 견딜 수 있도록 하기 위한 꼬임 구조는 마이크로 섬유의 기계적 강도와 유연성을 최적화할 수 있는 다양한 설계 방안에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 섬유의 꼬임 정도가 많아지면 섬유의 강도는 높아지지만 유연성은 떨어지게 되므로 마이크로 섬유의 유연성을 유지할 수 있는 나노 섬유막의 최대 꼬임 구조 한계치를 도출하기 위해 전기방사 나노 섬유의 두께 조절에 따른 꼬임 구조의 최적 설계를 위한 실험이 진행되었다.

[69] 도 2의 (a)는 나노 섬유막을 제조하기 위한 고분자 용액의 농도를 20 wt%로 조절하여 나노 섬유의 직경을 300 nm로 형성한 것이고, 도 2의 (b)는 고분자 용액의 농도를 15 wt%로 조절하여 나노 섬유의 직경을 220 nm로 형성한 것이고, 도 2의 (c)는 고분자 용액의 농도를 10 wt%로 조절하여 나노 섬유의 직경을 90 nm로 형성한 것이다. 나노 섬유가 꼬여 있을 때, 하중이 가해지면 꼬임된 섬유들 사이에서 응력이 분산되며, 이는 각 섬유가 일정한 부하를 견딜 수 있도록 하며, 하중이 고르게 분산되어 꼬임 섬유 전체의 인장강도를 향상시킬 수 있다. 또한, 나노 섬유들은 꼬임된 상태에서 각기 반대 방향으로 힘을 전달하면서 서로를 지지하며, 꼬인 섬유들이 서로 교차하고 맞닿으면서 마찰이 발생하고, 이는 인장력을 견디는 데에 기여하게 될 수 있다.

[70] 전술한 바와 같이 섬유의 꼬임 구조를 통해서 인장력 및 내구성이 증가된 섬유는 증가된 인장력 및 내구성으로 인해 개별 섬유의 두께를 가늘게 형성할 수 있으며, 더욱 가는 섬유의 꼬임 구조 다발을 통해 단위 부피당 표면적의 비율이 최대화될 수 있다. 이러한 나노 섬유는 단위 부피당 표면적이 극도로 증가하므로 섬유 내부 입자의 수동 확산 거동이 크게 향상되어 반응 효율성이 높아질 수 있다. 이러한 입자의 수동 확산 거동이 도 2에 개략적으로 도시되어 있다. 일 측면에서 이러한 나노 섬유막으로 제조된 마이크로 섬유는 약물과 같은 입자의 방출을 시계열 데이터로 변환하여 약물 전달 플랫폼으로서의 기능을 할 수 있으며, 약물에 형광 입자를 포함하도록 활용하여 정밀한 입자 확산 거동을 모니터링할 수도 있다.

[71] 도면에 도시하지는 않았지만, 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은, 복수의 나노 섬유막을 나노 섬유 다발로 형성할 수 있다. 일 측면에서 나노 섬유 다발은 고분자 용액 및 전기방사의 조건 등을 변경하여 나노 섬유의 직경, 배열, 집속 등이 나노 섬유 다발의 형태로 되도록 조절할 수 있

으며, 예를 들면 다중 층상으로 형성된 나노 섬유막들을 혼합하여 말아두거나 꼬아둔 형태로 형성될 수도 있다.

- [72] 일 측면에 따르면, 나노 섬유 다발은, 중심부(core)가 제 1 경도를 가지고, 중심부를 둘러싸는 외피부(shell)가 제 1 경도와 상이한 제 2 경도를 가질 수 있다. 비 한정적인 예시로서, 제 2 경도는 제 1 경도보다 낮은 것일 수 있으나, 이에 한정되지 아니한다. 일 측면에서 예를 들어 나노 섬유 다발의 중심부는 PLA(Polylactic Acid : 폴리락틱 애시드)로 형성되고, 외피부는 PCL(Polycaprolactone: 폴리카프로락톤)로 형성될 수도 있다. PLA와 PCL은 대표적인 생분해성 나노 섬유 소재로서 중심부의 PLA는 외피부의 PCL에 비해 상대적으로 생분해성이 우수하고 생분해 속도가 빠르며, 경도가 높고 연신율이 낮다. 또한 외피부의 PCL은 중심부의 PLA에 비해 상대적으로 생분해성이 낮고 생분해 속도가 느리며, 유연성이 높고 연신율이 우수한 반면 경도가 낮은 특성을 갖는다. 즉, 나노 섬유 다발의 코어는 단단한 재질의 물질로 강도를 유지하면서도 외피부는 유연한 재질의 물질로 제조하여 꼬임 구조를 형성하기 용이하게 하며, 이러한 구조는 마이크로 섬유의 유연성 및 기계적 강도 최적화에 효과적일 수 있다. 일 측면에서, 나노 섬유 다발은 중심부와 외피부가 PLA 및 PCL이 아닌 이종(異種)의 물질로 다발을 구성할 수도 있으며, 이종의 물질은 생체 이식 가능한 재료이면 모두 가능하므로 그 종류에 제한을 두지 않는다.

- [73] 일 측면에서, 나노 섬유 다발은 갈고리 형태의 나노 섬유로 형성될 수도 있다. 이러한 갈고리 형태의 나노 섬유는 섬유의 끝 부분이 갈고리 모양으로 형성되어 표면적을 증가시키며 기계적 인터로킹(interlocking) 효과를 제공할 수 있으므로 생체 이식시 향상된 부착력과 마찰력으로 인해 세포 부착 및 증식 향상에 우수한 효과를 나타낼 수 있다. 일 측면에 따르면, 나노 섬유 다발은 주 섬유와 이에 연결된 미세 섬유를 포함할 수도 있다. 이러한 복합 구조의 나노 섬유 다발에서 주된 구조를 이루는 굵은 섬유는 강도가 높아 구조적 지지체 역할을 하는 반면, 주 섬유에 연결된 미세 섬유는 표면적을 증가시켜 약물 방출 또는 유연성과 같은 기능성을 향상시킬 수 있다. 일 측면에서 나노 섬유 다발은 중심부와 외피부의 구분 없이 다중 층상 나노 섬유막을 혼합하여 말아두거나 꼬아둔 형태로 제작하는 것도 가능하다.

- [74] 일 측면에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는, 전술한 바와 같이 생체 적합성 고분자를 전기 방사하여 형성된 다공성 나노 섬유막을 나노 섬유 다발로 형성한 후 꼬임 구조로 성형하여 제조된 1 차원 형태의 마이크로 섬유를 포함할 수 있다. 이러한 1 차원 형태의 마이크로 섬유는 다공성 나노 섬유막을 나노 섬유 다발로 형성한 후 꼬임 구조로 성형하여 강도와 비표면적이 높으므로 생체에 이식하기 충분한 강도와 기능성을 가질 수 있게 되어, 마이크로 섬유 자체를 수술 봉합사로서 사용할 수 있다.

- [75]

[76] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 대면적 나노 섬유막의 제조 과정을 나타낸 개략도이다. 일 측면에 따르면, 나노 섬유막은 멀티 노즐을 통해 미리 결정된 임계 면적 이상의 면적을 가지는 나노 섬유막으로 제조되어, 마이크로 섬유가 미리 결정된 임계 길이 이상의 길이를 가질 수 있다. 도 2에 대해서 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 마이크로 섬유를 수술 봉합사로서 사용하기 위해서는 수술 봉합사로 사용할 수 있는 임계 길이 이상의 마이크로 섬유가 필요하다. 이를 위해서 도 3에 도시된 바와 같이 주사기 바늘 형태의 멀티 노즐을 토대로 구성되는 전기 방사 기법을 통해 멀티 노즐의 전기장을 제어함으로써 임계 면적 이상의 면적을 가지며 균일성을 확보한 대면적 나노 섬유막을 제조할 수 있다. 대면적 나노 섬유막은 전술한 바와 같이 나노 섬유 다발 및 꼬임 구조로 형성함으로써 예를 들면, 길이가 30 cm 이상인 마이크로 섬유막으로 변환할 수 있으며, 그에 따라 마이크로 섬유막을 수술 봉합사로서 사용하는 것이 가능해진다.

[77]

[78] 도 4는 미세섬유에 대한 페릴렌(Perylene)의 코팅을 나타낸 사진이다. 본 발명의 일 측면에 따르면, 다공성 나노 섬유막 또는 마이크로 섬유에는 페릴렌(Perylene)이 코팅될 수 있다. 페릴렌은 생체 비활성 재료로 주지되어 있는 재료로서, 화학적 및 생물학적으로 매우 안정적이어서 생체 적합성이 우수하고 조직 반응성이 낮은 반면, 전기적으로 우수한 절연 특성을 나타내며 기계적으로는 유연하면서도 강도가 높은 재료이다. 이러한 페릴렌이 코팅되지 않은 나노 섬유막은 도 4의 (a)에 나타난 바와 같이 나노 섬유들 사이에 서로 접합되지 않은 부분이 발생할 수 있다. 나노 섬유들 사이에 서로 접합되지 않은 공간이 발생하게 되면, 추후 전극화를 위한 금속 증착시 나노 섬유들 사이의 거리가 벌어지면서 전극이 끊어질 수 있다. 따라서, 나노 섬유들의 접합부를 일체화시키기 위해 도 4의 (b)에 나타난 바와 같이 페릴렌을 코팅할 수 있다. 도 4의 (b)는 초기 PU 나노 섬유막, 1차 페릴렌 코팅이 적용된 PU 나노 섬유막, 및 2차 페릴렌 코팅이 적용된 PU 나노 섬유막을 나타낸다. 도 4의 (a)와 (b)를 비교하면 나노 섬유들의 접합부가 일체화된 모습을 확인할 수 있다. 도 4에서는 PU 나노 섬유막에 대한 페릴렌 코팅을 설명하였으나 재료 및 두께에는 이제 제한되지 아니하며, 페릴렌 코팅은 나노 섬유들 사이의 접합부를 일체화시키기 위해 나노 섬유막, 나노 섬유 다발, 또는 마이크로 섬유 상태 모두에 각각 적용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[79]

[80] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 이식 과정을 예시적으로 나타내며, 도 6은 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 이식 결과를 나타낸 사진이다. 본 발명에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는 도 5에 도시된 바와 같이 수술 봉합사와 같은 구조로 수술용 바늘과 결합하여 생체 조직에 이식될 수 있다. 예를 들어 도 5에서와 같이 장기의 예상 병변 부위에 3회 이상의 왕복 운동을 통해 마이크로 섬유를 봉합사와 같이 유연하게 생체 조직에 이식할 수 있으며, 이러한 유연성은 장기의 유연성과 호환성이 높으므로 추후 세포 탐재시

에 보다 효과적인 세포 생착 효과를 얻을 수 있다. 이러한 세포 생착의 결과가 도 6에 도시되어 있다. 도 6을 참조하면 나노 섬유막으로 형성된 마이크로 섬유를 수술 봉합사로서 이식한 결과를 확인할 수 있다. 좌측의 대조군에 비해 우측의 마이크로 섬유 이식체는 병변 부위의 크기가 작아진 것을 볼 수 있으며, 세포의 성분들이 원래의 방향성을 회복하여 이방성 세포 정렬을 나타내므로 조직 재생이 효과적으로 이루어지고 있음을 확인할 수 있다.

[81]

[82] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 섬유막의 나노 전극화 과정을 예시적으로 나타낸다. 전술한 바와 같이 형성된 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은 다공성 나노 섬유막에 전도성 물질을 증착하여 나노 전극을 형성하는 단계를 더 포함할 수 있다. 비 한정적인 예시로서, 전도성 물질은 금속 또는 전도성 고분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 전도성 금속은 금, 은, 구리, 백금 증착 혹은 은 나노 와이어, 골드 나노 파티클을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 아니한다. 또한, 전도성 고분자는 예를 들어 PEDOT:PSS를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 아니한다. 도 4에 대해 전술한 바와 같이 나노 섬유막의 표면에 생체 비활성 재료인 페릴렌을 탑재한 후, 이러한 나노 섬유막의 표면에 도 7에 도시된 바와 같이 전도성 물질을 증착하여 나노 전극을 형성할 수 있다. 이러한 전도성 물질은 생체 적합성이 우수하고 전기화학적으로 안정적인 임의의 금속일 수 있으며, 예를 들어 금(Au), 백금(Pt), 티타늄(Ti), 이리듐(Ir), 은(Ag), 알루미늄(Al), 철(Fe), 탄소 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 전도성 금속은 무기 진공 증착, 스퍼터 증착, 증발 증착, 전자빔 물리적 기상 증착, 펄스 레이저 증착, 화학적 기상 증착, 습식 코팅 등 고분자 섬유에 금속을 증착할 수 있는 주지의 기술에 의해 나노 섬유막에 증착될 수 있다.

[83]

[84] 도 8은 나노 섬유막에 형성된 2차원 다중 배열 전극의 모식도이다. 도 8에 도시된 바와 같이, 일 측면에 따른 나노 전극은 다공성 나노 섬유막 표면에 2차원 다중 배열 구조로 형성될 수 있다. 다중 배열 구조에 포함된 복수의 나노 전극은, 다공성 나노 섬유막이 마이크로 섬유로 제조되었을 때 마이크로 섬유의 길이 방향을 따라 상호 이격되어 배치될 수 있다. 보다 구체적으로, 나노 전극이 다중 배열 구조를 가지는 것에 의해 1차원 마이크로 섬유로 되었을 때, 섬유 길이 방향을 따라 복수의 나노 전극들이 배치될 수 있으므로, 특정 위치에서의 전기적 신호 감지를 통해 특정 위치에서의 변화(예를 들어 물리적 변형, 나노 섬유막 표면의 결함 및 주변 환경이 나타내는 전하의 세기의 변화)에 대한 정량화가 가능할 수 있다. 또한, 나노 전극의 다중 배열 구조를 통해 공간 분해능을 높여 특정 영역의 신호를 선택적으로 감지할 수도 있으며, 다수의 나노 전극을 집적할 수 있어 높은 채널 밀도를 확보할 수 있으므로써 보다 많은 정보를 동시에 센싱하는 것이 가능할 수도 있다.

[85]

- [86] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 전극에 대한 반응성 하이드로젤의 탑재를 예시적으로 나타내고, 도 10은 도 9의 반응성 하이드로젤의 반응을 개략적으로 설명하는 모식도이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은 나노 전극 상에 자극 반응성 하이드로젤을 탑재하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 자극 반응성 하이드로젤 내부에는 약물이 포함될 수 있다.
- [87] 보다 구체적으로, 하이드로젤은 높은 수분 함량을 가지는 친수성 고분자 재료로서, 하이드로젤 내부에 자극 반응성 고분자가 유입되도록 하기 위해서는 자극 반응성 고분자 단량체를 3차원 구조로 빚 또는 열을 통해 가교하여 하이드로젤과 합성한다. 그 후 도 9에 나타낸 바와 같이 나노 섬유막의 표면에 형성된 나노 전극 상에 자극 반응성 하이드로젤이 탑재될 수 있다. 일 측면에서, 이러한 자극 반응성 하이드로젤은 예를 들면 딥(dip) 코팅 또는 전기 방법을 활용하여 나노 전극과 일체화될 수 있으며, 그에 따라 나노 전극을 통해 자극 반응성 하이드로젤의 팽창과 수축이 실시간 정량화될 수 있다.
- [88] 보다 구체적으로 도 10을 참조하면, 일 측면에서 자극 반응성 하이드로젤은 외부 환경 변화에 따라 표면 전하를 달리하여 하이드로젤의 팽창 또는 수축을 유도하는 단량체를 도입하여 합성되며, 내부에 가교제, 반응성 작용기 및 약물을 또한 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 외부 자극 반응성 하이드로젤을 탑재한 생체 삽입형 미세섬유 이식체가 체내에 삽입된 경우, 체내 환경에서 예를 들어 pH, 글루코오스, 이온, 항원의 농도가 높아지면, 반응성 작용기가 이들의 표적 입자와 결합하여 하이드로젤이 팽창하게 되며, 그 반대의 경우는 하이드로젤이 수축하게 된다. 하이드로젤이 팽창하는 경우, 자극 반응성 하이드로젤 내부의 약물이 방출되어 자극에 대한 반응을 일으킬 수 있다.
- [89] 일 측면에서 반응성 작용기가 pH 표적 입자와 결합하는 경우, 자극 반응성 하이드로젤은 pH 농도에 반응하여 pH가 높아지면 약물을 방출할 수 있다. 일 측면에서 반응성 작용기가 이온 표적 입자와 결합하는 경우, 자극 반응성 하이드로젤은 이온 농도에 반응하여, 표적 이온 농도가 높아지면 약물을 방출할 수 있다. 일 측면에서 반응성 작용기가 글루코오스 표적 입자와 결합하는 경우, 자극 반응성 하이드로젤은 글루코오스 농도에 반응하여, 글루코오스 농도가 높아지면 약물(예를 들면 인슐린)을 방출할 수 있다. 일 측면에서 반응성 작용기가 항원 표적 입자와 결합하는 경우, 자극 반응성 하이드로젤은 항원 농도에 반응하여, 항원 농도가 높아지면 약물(예를 들면 항체)을 방출할 수 있다.
- [90]
- [91] 도 11은 밀도 변화에 따른 나노 섬유막을 예시적으로 나타내며, 도 12는 나노 전극이 형성된 나노 섬유막의 밀도 변화에 따른 전압 특성을 예시적으로 설명하는 모식도이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 섬유막은 전기방사 특성을 조절하여 나노 섬유의 밀도를 조절할 수 있다. 이러한 밀도의 조절은 단위 부피당 표면적을 높이기 위한 것인데, 예를 들어 더 얇은 섬유로 동일한 부피만큼 나노

섬유막을 제조하는 경우 단위 부피당 표면적이 훨씬 더 넓어지기 때문에 나노 섬유막 내부에 약물이 포함된다면 약물 방출 속도가 훨씬 빨라지고, 나노 섬유막 표면에 전극이 있다면 전극의 센싱 레이트 또는 센서티비티가 훨씬 높아질 수 있다. 따라서, 도 11의 (a)의 저밀도 나노 섬유막보다 도 11의 (b)에 도시된 고밀도 나노 섬유막이 약물 방출 특성 및 전극 특성이 더 우수할 수 있다.

[92] 도 12를 참조하면, 나노 섬유막의 밀도가 높아질수록 전극의 센싱 레이트가 높아지는 것을 확인할 수 있다. 도 12의 (a)로 표시된 단일 층 나노 섬유막은 턴온 전압이 상대적으로 높지만, 도 12의 (b)의 다층 나노 섬유막은 그보다 낮은 턴온 전압을 나타내며, 도 12의 (c)의 고밀도의 다층 나노 섬유막은 가장 낮은 턴온 전압을 나타낼 수 있다. 전술한 바와 같이 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는 일 측면에서 매우 얇은 나노 섬유를 고밀도의 다층 구조, 다발 구조, 또는 꼬임 구조로 형성함으로써, 미세섬유 이식체의 약물 방출 특성 및 나노 전극 특성을 효과적으로 높일 수 있다.

[93]

[94] 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 섬유막에 대한 줄기세포 배양과 물질 확산을 예시적으로 나타내며, 도 14는 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 다중 층상 구조를 예시적으로 나타낸 개략도이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법은 다공성 나노 섬유막에 기능성 줄기 세포를 탑재하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일 측면에서 줄기세포 배양액은, 예를 들면 전기방사법, 자기조립법, 표면 개질법, 또는 복합화법 등의 다양한 방법을 통해 본 발명에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체에 탑재될 수 있다. 줄기세포가 탑재된 마이크로 섬유를 체내에 이식하게 되면, 줄기세포가 병변 부위에서 방출하는 힐링 팩터를 먹고 병변 부위의 세포를 더 자극하게 되어 환경 반응성 재생 인자를 방출(파라크린 효과)할 수 있으며 그에 따라 병변 부위의 회복이 더욱 촉진되게 할 수 있다.

[95] 도 14를 참조하면 일 측면에서 생체 삽입형 미세섬유 이식체는 서로 다른 특성을 갖는 다중 층상 구조로 형성될 수 있으며, 다중 층상 구조는 기능성 줄기세포를 탑재한 다공성 나노 섬유막으로 이루어질 수 있다. 이러한 마이크로 섬유의 다중 층들은 서로 다른 밀도와 강도를 가질 수 있으며, 마이크로 섬유의 단면은 일측으로부터 타측으로 밀도와 강도가 점진적으로 변화하도록 형성될 수 있다. 예를 들어, 마이크로 섬유가 인대와 같은 부분에 이식되는 경우, 인대는 뼈와 근육을 이어주는 결합 조직 섬유이기 때문에 구조상 비등방성으로 배열되어서 일반적으로 뼈와 연결되는 부분은 강도가 높고 근육과 연결되는 부분은 유연한 특성을 갖는다. 따라서, 본 발명에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는 이러한 구조를 모방하여 마이크로 섬유의 밀도와 강도가 점진적으로 변화하도록 서로 다른 특성의 나노 섬유막을 다중 층상 구조로 형성할 수 있다.

[96] 본 발명의 일 측면에 따르면, 마이크로 섬유의 표면의 적어도 일부에는 표적 장치의 탈세포 세포외기질 기반 하이드로젤이 또한 탑재될 수 있다. 탈세포 세포외

기질 기반 하이드로젤을 탑재하기 위해 먼저 탈세포 과정을 통해 장기의 세포외 기질을 유지한 채로 DNA가 포함된 세포를 제거하여 면역 반응을 일으킬 수 있는 성분들을 모두 제거한 후 탈세포 세포외기질을 분말 형태로 가공한다. 그 후 분말 형태의 탈세포 세포외기질을 하이드로젤 전구체 용액에 가교제, 생리활성물질 등을 첨가하여 하이드로젤로 제조하여 마이크로 섬유의 표면에 탑재할 수 있다. 일 측면에서 탈세포 세포외기질 기반 하이드로젤은 면역 반응을 일으키지 않는 조직 유래 세포이기 때문에 이식할 조직과 접촉하는 부위에만 탑재할 수도 있다.

[97]

[98] 도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체의 작용에 대해 예시적으로 나타낸다. 전술한 바와 같이 나노 섬유를 전기 방사하여 형성된 다공성 나노 섬유막을 꼬임 구조로 성형하여 1차원 형태의 마이크로 섬유를 제조하면, 기계적 강도가 우수하면서도 유연하고, 단위 부피당 표면적이 넓어 약물 방출 특성이 우수한 생체 삽입형 미세섬유 이식체를 제공할 수 있다. 이러한 마이크로 섬유를 도 15의 (a)에 도시된 바와 같이 수술 봉합사로서 조직의 병변 부위에 이식하게 되면, 미세섬유 이식체를 최소 침습적으로 체내에 삽입할 수 있는 동시에 유연하면서도 강도가 높은 스캐폴드를 제공할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 다공성 나노 섬유막의 다공성 및 다층 구조로 인해 약물 방출 효과가 뛰어나는 물론이다. 한편, 마이크로 섬유에 기능성 줄기세포 및 탈세포 세포외기질 기반 하이드로젤을 탑재함으로써, 미세섬유 이식에 대한 거부 반응 없이 환경반응성 재생인자를 방출할 수 있으며, 그에 따라 병변 부위의 조직 세포가 효과적으로 배양될 수 있다. 또한, 나노 섬유막에 나노 전극 및 자극 반응성 하이드로젤을 탑재함으로써 도 15의 (b)에 도시된 바와 같이, pH, 이온 농도, 글루코오스 농도, 항원 농도에 반응하여 약물을 방출할 수 있게 되며, 이러한 약물 방출은 나노 전극에 의해 자극될 수 있는 동시에 모니터링될 수도 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 삽입형 미세섬유 이식체는 전술한 작용들이 복합적으로 일어나게 되어 도 15의 (c)에 도시된 바와 같이 장기 결손을 회복하고 세포 및 조직을 재생할 수 있다.

[99]

[100] 이상, 도면 및 실시예를 참조하여 설명하였지만, 본 발명의 보호범위가 상기 도면 또는 실시예에 의해 한정되는 것을 의미하지는 않으며 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[101]

이상에서 설명한 본 발명은 일련의 기능 블록들을 기초로 설명되고 있지만, 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니고, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 여러 가지 치환, 변형 및 변경 가능하다는 것이 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 명백할 것이다.

- [102] 전술한 실시 예들의 조합은 전술한 실시 예에 한정되는 것이 아니며, 구현 및/또는 필요에 따라 전술한 실시예들 뿐 아니라 다양한 형태의 조합이 제공될 수 있다.
- [103] 전술한 실시 예들에서, 방법들은 일련의 단계 또는 블록으로서 순서도를 기초로 설명되고 있으나, 본 발명은 단계들의 순서에 한정되는 것은 아니며, 어떤 단계는 상술한 바와 다른 단계와 다른 순서로 또는 동시에 발생할 수 있다. 또한, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 순서도에 나타난 단계들이 배타적이지 않고, 다른 단계가 포함되거나, 순서도의 하나 또는 그 이상의 단계가 본 발명의 범위에 영향을 미치지 않고 삭제될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.
- [104] 전술한 실시 예는 다양한 양태의 예시들을 포함한다. 다양한 양태들을 나타내기 위한 모든 가능한 조합을 기술할 수는 없지만, 해당 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 다른 조합이 가능함을 인식할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 이하의 특허청구범위 내에 속하는 모든 다른 교체, 수정 및 변경을 포함한다고 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 생체 적합성 고분자를 기반으로 다공성 나노 섬유막을 제조하는 단계; 및 상기 다공성 나노 섬유막을 꼬임 구조로 성형하여 1 차원 형태의 다공성 마이크로 섬유를 제조하는 단계; 를 포함하는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 다공성 나노 섬유막 또는 상기 마이크로 섬유에 페릴렌(Perylene)이 코팅되는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 다공성 나노 섬유막에 전도성 물질을 증착하여 나노 전극을 형성하는 단계; 를 더 포함하는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서, 상기 나노 전극은, 상기 다공성 나노 섬유막 표면에 2차원 다중 배열 구조로 형성되고, 상기 다중 배열 구조에 포함된 복수의 나노 전극은, 상기 다공성 나노 섬유막이 상기 마이크로 섬유로 제조되었을 때 상기 마이크로 섬유의 길이 방향을 따라 상호 이격되어 배치되는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 복수의 상기 나노 섬유막을 나노 섬유 다발로 형성하는 단계; 를 더 포함하는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 6] 제 5 항에 있어서, 상기 나노 섬유 다발은, 중심부(core)가 제 1 경도를 가지고, 상기 중심부를 둘러싸는 외피부(shell)가 상기 제 1 경도와 상이한 제 2 경도를 가지는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 7] 제 6 항에 있어서, 상기 나노 섬유 다발의 상기 중심부는 PLA(Polylactic Acid)로 형성되고, 상기 외피부는 PCL(Polycaprolactone)로 형성되는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 8] 제 5 항에 있어서, 상기 나노 섬유 다발은 갈고리 형태의 나노 섬유로 형성되는, 생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 9] 제 5 항에 있어서,

- 상기 나노 섬유 다발은 주 섬유와 이에 연결된 미세섬유를 포함하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 10] 제 5 항에 있어서,
상기 나노 섬유 다발은 다중 층상 나노 섬유막을 혼합하여 말아두거나 꼬
아둔 형태로 형성되는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 11] 제 1 항에 있어서,
상기 나노 섬유막은 멀티 노즐을 통해 미리 결정된 임계 면적 이상의 면적
을 가지는 나노 섬유막으로 제조되어, 상기 마이크로 섬유가 미리 결정된
임계 길이 이상의 길이를 가지는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 12] 제 3 항에 있어서,
상기 나노 전극 상에 자극 반응성 하이드로젤을 탑재하는 단계; 를 더 포
함하며,
상기 자극 반응성 하이드로젤 내부에는 약물이 포함되는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 13] 제 12 항에 있어서,
상기 자극 반응성 하이드로젤은 pH에 반응하여 약물을 방출하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 14] 제 12 항에 있어서,
상기 자극 반응성 하이드로젤은 이온 농도에 반응하여 약물을 방출하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 15] 제 12 항에 있어서,
상기 자극 반응성 하이드로젤은 글루코오스 농도에 반응하여 약물을 방
출하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 16] 제 12 항에 있어서,
상기 자극 반응성 하이드로젤은 항원 농도에 반응하여 약물을 방출하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 17] 제 1 항에 있어서,
상기 다공성 나노 섬유막에 기능성 줄기 세포를 탑재하는 단계; 를 더 포
함하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 18] 제 17 항에 있어서,
상기 기능성 줄기세포를 탑재한 상기 다공성 나노 섬유막으로 형성된 상
기 마이크로 섬유의 단면은 일측으로부터 타측으로 밀도와 강도가 점진
적으로 변화하도록 형성되는,
생체 삽입형 이식체 제조 방법.

- [청구항 19] 제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 마이크로 섬유 표면의 적어도 일부에는 표적 장기의 탈세포 세포
외기질 기반 하이드로겔이 탑재되는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체 제조 방법.
- [청구항 20] 생체 적합성 고분자를 기반으로 형성된 다공성 나노 섬유막을 나노 섬유
다발로 형성한 후 꼬임 구조로 성형하여 제조된 1 차원 형태의 마이크로
섬유; 를 포함하는,
생체 삽입형 미세섬유 이식체.