

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0131054
(43) 공개일자 2020년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/56 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/38 (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01) C12Q 1/26 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/56 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0055787

(22) 출원일자 2019년05월13일
심사청구일자 2019년05월13일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

고원건

서울특별시 서초구 효령로 164, 6동 502호 (방배동, 신동아아파트)

이재상

경기도 용인시 수지구 신봉1로 27, 502동 604호 (신봉동, 서흥마을 우남퍼스트빌)

이경민

경기도 고양시 덕양구 화중로 164, 547동 1601호 (화정동, 은빛마을5단지아파트)

(74) 대리인

특허법인 하나

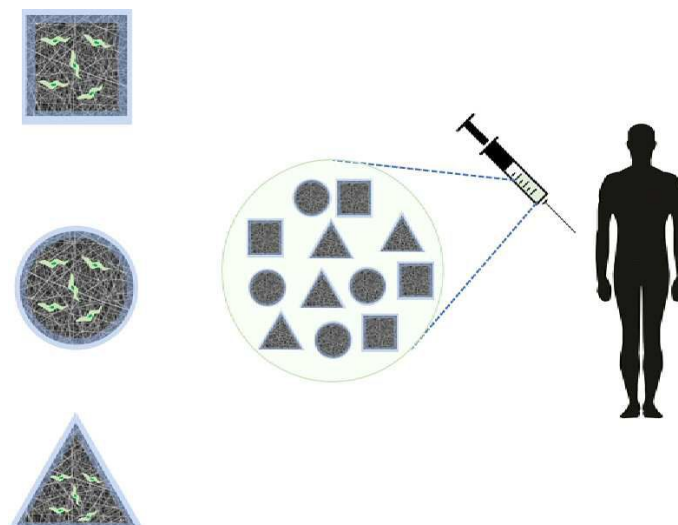
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 주사 가능한 나노섬유-하이드로젤 복합 입자 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명의 일 실시예는 3차원 망상 구조를 가지는, 광가교된 나노섬유 기재; 및 상기 기재 표면의 적어도 일부에 코팅 및 광가교된 하이드로젤;을 포함하는, 복합 입자 및 그 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0087 (2013.01)
A61L 27/14 (2013.01)
A61L 27/38 (2013.01)
A61L 27/44 (2013.01)
A61L 27/52 (2013.01)
A61L 27/54 (2013.01)
C12Q 1/26 (2013.01)
A61L 2400/06 (2013.01)
A61L 2400/12 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2019019674
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	원천기술개발사업
연구과제명	방수(aqueous humor) 액체생검을 이용한 뇌질환 바이오마커 탐색과 생체감응형 패턴
화	하이드로젤 모듈 개발을 통한 마커 센싱 시스템 구축
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2019.02.01 ~ 2019.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

3차원 망상 구조를 가지는, 광가교된 나노섬유 기재; 및

상기 기재 표면의 적어도 일부에 코팅 및 광가교된 하이드로젤;을 포함하는, 복합 입자.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 나노섬유는 키토산, 엘라스틴, 히알루론산, 알지네이트, 젤라틴, 콜라겐, 셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리카프로락톤, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리[(락틱-co-(글리콜산))], 폴리[(L-락타이드)-co-(카프로락톤)], 폴리(에스테르우레탄), 폴리[(L-락타이드)-co-(D-락타이드)], 폴리[에틸렌-co-(비닐알코올)], 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리스티렌, 폴리아닐린 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 수용성 고분자에 광가교성부가 도입된 것으로부터 제조된, 복합 입자.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 하이드로젤은 상기 복합 입자의 외측에 고리 형상으로 형성되고,

상기 고리 형상의 내측에 상기 나노섬유 기재가 노출된, 복합 입자.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 하이드로젤은 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리카프로락톤, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리[(락틱-co-(글리콜산))], 폴리다이옥산온, 폴리[(L-락타이드)-co-(카프로락톤)], 폴리(에스테르우레탄), 폴리[(L-락타이드)-co-(D-락타이드)], 폴리[에틸렌-co-(비닐알코올)], 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알지네이트, 카라기난, 키토산, 하이드록시알킬셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 실리콘, 고무, 폴리아크릴아세테이트 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 친수성 고분자에 광가교성부가 도입된 것으로부터 제조된, 복합 입자.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 하이드로젤은 자성 물질, 발광 물질 또는 이들의 조합을 포함하는, 복합 입자.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 복합 입자는 평균 입도가 500 μm 이하이고,

상기 복합 입자는 주사 가능한, 복합 입자.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 복합 입자는 약물, 생체물질 또는 세포를 포함하는, 복합 입자.

청구항 8

- (a) 광가교성부를 포함하는 수용성 고분자를 전기방사하여 나노섬유 기재를 제조하는 단계;
- (b) 상기 기재를 선택적 광가교시키는 단계;
- (c) 상기 기재 상에 하이드로젤 전구체를 도포하여 선택적 광가교시키는 단계; 및
- (d) 상기 기재를 증류수로 세척하여 복합 입자를 수득하는 단계;를 포함하는, 복합 입자의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 선택적 광가교는 포토리소그래피법으로 수행되는, 복합 입자의 제조방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 제조방법은 유기용매를 사용하지 않는, 복합 입자의 제조방법.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 하이드로젤 전구체는 자성 물질, 발광 물질 또는 이들의 조합을 포함하는, 복합 입자의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 복합 입자에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 나노섬유 및 하이드로젤을 포함하고 주사를 통해 생체주입 가능한 복합 입자에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 최근 조직공학 분야에서는 인간이나 동물의 손상된 조직을 재생시키기 위하여 생체를 모방한 스캐폴드에 세포를 배양하여 이를 체내에 적용시키는 연구가 활발하게 진행되었다. 이러한 연구에서 주로 사용된 고분자로는 생체 적합성이 우수한 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG), 폴리카프로락톤(polycaprolactone, PCL), 폴리비닐알코올(polyvinyl alcohol, PVA), 폴리N-이소프로필아크릴아미드(poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAM) 등이 있다. 통상적으로 이러한 고분자를 하이드로젤 또는 나노섬유 기관 형태로 제조하여 스캐폴드로 사용하였다.
- [0003] 하이드로젤 스캐폴드는 간단하게 제조할 수 있으며 젤 안에 세포 및 성장인자를 함유할 수 있어 세포배양이 용이하고, 체내에 주사기를 통하여 주입이 가능한 장점이 있다. 그러나, 크기가 수백 내지 수천 마이크로미터인 스캐폴드의 제조는 용이하나, 입자 간의 엉킴 현상으로 인하여 500 μm 이하의 소형 스캐폴드 제조에 한계가 있다. 또한, 표면적이 작으며 내부에 배양된 세포 제어가 어려운 단점이 있다.
- [0004] 나노섬유 기관 스캐폴드는 표면적이 크고 다공성 구조로 구성되어 세포배양 시 영양분 및 산소공급이 용이한 장점이 있으나, 하이드로젤 스캐폴드 대비 크기가 커 주사기를 통한 생체주입이 불가능하여 수술적 요법이 필요하고, 이에 따라 세균 감염 등의 부작용이 존재하는 단점이 있다.
- [0005] 이러한 한계를 극복하기 위해, 나노섬유와 하이드로젤의 복합 스캐폴드를 제조하여 적용하려는 연구가 진행되었으나, 제조 중에 사용되는 유기용매에 나노섬유가 용해되는 문제점으로 인하여 나노섬유 전체를 하이드로젤이 감싸는 형상의 스캐폴드만을 제조할 수 있었다. 이러한 스캐폴드는 나노섬유의 표면적 등에 의한 이점을 구현하기 어렵다.
- [0006] 따라서, 수술이 아닌 주사기를 통한 주입과 같은 간단한 방법으로 단기간에 생체내 원하는 위치에 삽입할 수 있고, 표면적이 넓고 다공성 구조의 특성을 가져 영양분 및 산소 공급이 원활하며 입자 간의 엉킴 현상을 억제할 수 있는 스캐폴드의 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 목적은 나노섬유 및 하이드로젤의 장점을 동시에 구현 가능하고 주사 가능한 복합 입자 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 측면은, 3차원 망상 구조를 가지는, 광가교된 나노섬유 기재; 및 상기 기재 표면의 적어도 일부에 코팅 및 광가교된 하이드로젤;을 포함하는, 복합 입자를 제공한다.

[0009] 일 실시예에 있어서, 상기 나노섬유는 키토산, 엘라스틴, 히알루론산, 알지네이트, 젤라틴, 콜라겐, 셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리카프로락톤, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리[(락틱-co-(글리콜산))], 폴리[(L-락타이드)-co-(카프로락톤)], 폴리(에스테르우레탄), 폴리[(L-락타이드)-co-(D-락타이드)], 폴리[에틸렌-co-(비닐알코올)], 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리스티렌, 폴리아닐린 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 수용성 고분자에 광가교성부가 도입된 것으로부터 제조될 수 있다.

[0010] 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤은 상기 복합 입자의 외측에 고리 형상으로 형성되고, 상기 고리 형상의 내측에 상기 나노섬유 기재가 노출될 수 있다.

[0011] 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤은 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리카프로락톤, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리[(락틱-co-(글리콜산))], 폴리다이옥산온, 폴리[(L-락타이드)-co-(카프로락톤)], 폴리(에스테르우레탄), 폴리[(L-락타이드)-co-(D-락타이드)], 폴리[에틸렌-co-(비닐알코올)], 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알지네이트, 카라기난, 키토산, 하이드록시알킬셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 실리콘, 고무, 폴리아크릴아세테이트 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 친수성 고분자에 광가교성부가 도입된 것으로부터 제조될 수 있다.

[0012] 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤은 자성 물질, 발광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0013] 일 실시예에 있어서, 상기 복합 입자는 평균 입도가 500 μm 이하이고, 상기 복합 입자는 주사 가능할 수 있다.

[0014] 일 실시예에 있어서, 상기 복합 입자는 약물, 생체물질 또는 세포를 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명의 다른 일 측면은, (a) 광가교성부를 포함하는 수용성 고분자를 전기방사하여 나노섬유 기재를 제조하는 단계; (b) 상기 기재를 선택적 광가교시키는 단계; (c) 상기 기재 상에 하이드로젤 전구체를 도포하여 선택적 광가교시키는 단계; 및 (d) 상기 기재를 증류수로 세척하여 복합 입자를 수득하는 단계;를 포함하는, 복합 입자의 제조방법을 제공한다.

[0016] 일 실시예에 있어서, 상기 선택적 광가교는 포토리소그래피법으로 수행될 수 있다.

[0017] 일 실시예에 있어서, 상기 제조방법은 유기용매를 사용하지 않을 수 있다.

[0018] 일 실시예에 있어서, 상기 하이드로젤 전구체는 자성 물질, 발광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 일 측면에 따르면, 나노섬유 및 하이드로젤의 장점을 동시에 구현 가능하고 주사 가능한 복합 입자를 제조할 수 있고, 상기 복합 입자는 스캐폴드, 바이오센서 등 전반적인 조직공학에 사용할 수 있다.

[0020] 본 발명의 다른 일 측면에 따르면, 다양한 형상 및 크기의 소형화된 복합 입자를 간단하게 제조할 수 있다.

[0021] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 복합 입자 및 체내에 주사 가능한 상기 복합 입자의 특성을 도시한 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 복합 입자를 제조하는 방법의 모식도를 도시한 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 복합 입자를 광학현미경 및 주사전자현미경을 사용하여 촬영한 이미지이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 복합 입자에 세포를 배양한 후 세포핵을 염색하여 형광현미경을 사용하여 촬영한 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 이하에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 따라서 여기에서 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0024] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 부재를 사이에 두고 "간접적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다. 또한 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 구비할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0025] 본 명세서에서 수치적 값의 범위가 기재되었을 때, 이의 구체적인 범위가 달리 기술되지 않는 한 그 값은 유효 숫자에 대한 화학에서의 표준규칙에 따라 제공된 유효 숫자의 정밀도를 갖는다. 예를 들어, 10은 5.0 내지 14.9의 범위를 포함하며, 숫자 10.0은 9.50 내지 10.49의 범위를 포함한다.
- [0026] 이하, 첨부된 도면을 참고하여 본 발명의 실시예를 상세히 설명하기로 한다.
- [0027] 복합 입자
- [0028] 본 발명의 일 측면에 따른 복합 입자는, 3차원 망상 구조를 가지는, 광가교된 나노섬유 기재; 및 상기 기재 표면의 적어도 일부에 코팅 및 광가교된 하이드로젤;을 포함할 수 있다. 상기 복합 입자는 조직재생, 상처치료 또는 바이오센서 용도로 사용할 수 있다.
- [0029] 상기 나노섬유 기재는 수십 나노미터에서 수 마이크로의 직경을 갖는 초극세 섬유의 집합체가 3차원 망상 구조를 형성하여 다수의 기공을 갖는 다공성 스캐폴드일 수 있다. 상기 복합 입자의 용도에 따라 상기 섬유의 직경, 밀도를 조절하여 이러한 스캐폴드의 기공 구조를 제어할 수 있다. 예를 들어, 상기 기공 크기를 20~100 μm 로 제어하고 크기가 10~15 μm 인 세포를 배양함으로써 상기 스캐폴드 내부에 세포의 고정, 성장 및 분화에 용이한 환경을 조성할 수 있다.
- [0030] 구체적으로, 상기 나노섬유의 직경, 밀도 등의 특성은 전기방사 시 용액의 농도, 유속, 전압, 집적판의 종류 및 방사거리 등의 조건을 변경하여 조절할 수 있다. 예를 들어, 전도도가 높은 집적판을 사용하여 고밀도의 섬유를, 전도도가 낮은 집적판을 사용하여 저밀도의 섬유를 제조할 수 있다. 이러한 전기방사의 조건은 상기 복합 입자의 용도에 따라 공지된 방법을 차용하여 적절히 조절할 수 있다.
- [0031] 상기 나노섬유를 구성하는 물질은 물에 용해되는 수용성 물질일 수 있고, 예를 들어, 키토산, 엘라스틴, 히알루론산, 알지네이트, 젤라틴, 콜라겐, 셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리카프로락톤, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리[(락틱-co-(글리콜산))], 폴리[(L-락타이드)-co-(카프로락톤)], 폴리(에스테르우레탄), 폴리[(L-락타이드)-co-(D-락타이드)], 폴리[에틸렌-co-(비닐알코올)], 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리스티렌, 폴리아닐린 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 수용성 고분자에 광가교성 작용기 등의 광가교성부가 도입된 것일 수 있다. 이러한 광가교성부가 도입된 수용성 물질은 물에 쉽게 용해되나, 자외선(ultraviolet, UV) 광을 조사하여 가교 시 물에 용해되지 않을 수 있다. 광가교성부의 일 예시로 N-메틸-4(4-포르밀스티릴)피리디늄, 디아크릴레이트 등 공지된 광가교성 작용기를 도입할 수 있다.
- [0032] 또한, 상기 나노섬유 기재는 약물, 생체물질 또는 세포 등이 용이하게 고정될 수 있도록 후처리될 수 있다. 예를 들어, 산소 플라즈마 처리하여 친수성을 향상시키거나, 자기조립 단일층(self-assembly monolayer, SAM) 방법을 이용하여 생체물질 등과 화학적 결합이 가능한 물질을 표면에 결합시킬 수 있다.
- [0033] 상기 복합 입자는 상기 나노섬유 기재의 표면 중 적어도 일부에 하이드로젤이 광가교되어 형성될 수 있다. 상기 하이드로젤은 광가교성부를 포함하는 고분자에 광조사하거나, 하이드로젤 전구체에 광개시제를 첨가한 후 광

조사하여 형성될 수 있다.

- [0034] 예를 들어, 상기 하이드로젤은 상기 복합 입자의 외측에 고리 형상으로 형성되고, 상기 고리 형상의 내측에 상기 나노섬유 기재가 노출될 수 있다. 상기 복합 입자의 일 예시에 대한 이미지인 도 1을 참고하면, 상기 복합 입자는 원, 삼각형, 사각형 등 다양한 형상으로 제조될 수 있고, 이에 따라 상기 하이드로젤 또한 원고리, 삼각고리, 사각고리 등 다양한 형상을 가질 수 있다. 상기 복합 입자는 나노섬유 기재의 적어도 일부가 표면에 노출됨으로써 종래의 하이드로젤 스캐폴드 대비 표면적이 크고, 동시에 외측의 하이드로젤이 상기 복합 입자의 기계적 물성을 향상시킬 수 있다.
- [0035] 나노섬유 기재로 형성된 스캐폴드는 하이드로젤 스캐폴드 대비 넓은 표면적을 갖는 다공성 구조를 가져 영양분 및 산소 공급이 용이하여 세포 배양 시 제어가 유리하다. 반면, 하이드로젤 스캐폴드는 제조가 간단하고 내부에 세포, 성장인자 등을 포함할 수 있으며 체내에 주사기를 통한 주입이 가능하다.
- [0036] 이러한 장점을 동시에 구현하기 위한 종래 나노섬유 및 하이드로젤의 복합 스캐폴드는 나노섬유의 전체가 하이드로젤 내부에 형성되거나 스캐폴드의 크기 제어가 어려워 주사를 통한 생체주입이 불가능한 문제점이 있었다. 반면, 본 발명의 일 측면에 따른 상기 복합 입자는 후술할 수용성 고분자의 선택적 광가교를 통하여 소형화가 가능하고, 이에 따라 나노섬유 스캐폴드 및 하이드로젤 스캐폴드 각각의 장점을 구현할 수 있다.
- [0037] 상기 하이드로젤은 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리카프로락톤, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리[(락틱-co-(글리콜산))], 폴리아이옥산은, 폴리[(L-락타이드)-co-(카프로락톤)], 폴리(에스테르우레탄), 폴리[(L-락타이드)-co-(D-락타이드)], 폴리[에틸렌-co-(비닐알코올)], 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 알지네이트, 카라기난, 키토산, 하이드록시알킬셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 실리콘, 고무, 폴리아크릴아세테이트 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 친수성 고분자에 광가교성부가 도입된 것으로부터 제조될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0038] 상기 하이드로젤은 자성 물질, 발광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 자성 물질은, 예를 들어, Pt, Pd, Ag, Cu, Au, Co, Mn, Fe, Ni, Gd, Mo, CoCu, CoPt, FePt, CoSm, NiFe, NiFeCo, MM'_2O_4 , M_xO_y 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 하나일 수 있고, M 및 M'는 각각 독립적으로 Co, Fe, Ni, Mn, Zn, Gd 또는 Cr을 나타내고, $0 < x \leq 3$, $0 < y \leq 5$ 이다. 상기 하이드로젤이 자성 물질을 포함하면 상기 복합 입자 간의 영킴 현상을 방지하여 체내에 용이하게 주사할 수 있다.
- [0039] 상기 발광 물질은, 예를 들어, 양자점, 무기 형광체, 유기 형광체, 유기 안료 및 이들 중 2 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 하나일 수 있다. 상기 발광 물질은 상기 복합 입자에 색상을 부여하거나, 형광 신호를 발생시키는 기능을 부여할 수 있다.
- [0040] 상기 발광 물질은 표적 물질을 검출하기 위한 센서로 기능할 수 있다. 예를 들어, 상기 복합 입자가 글루코오스와 반응하는 효소를 상기 발광 물질과 동시에 포함하면 타액의 글루코오스와 효소가 반응하며 과산화수소가 생성되고, 과산화수소가 상기 발광 물질의 형광 강도(intensity)를 감소시키므로 발광 물질의 소광(quenching) 정도를 측정하여 글루코오스 농도를 확인할 수 있다.
- [0041] 상기 하이드로젤이 상기 자성 물질 및 상기 발광 물질을 동시에 포함하면 형광 신호가 증폭되어 진술한 표적 물질의 검출 시 센서의 정확도를 향상시킬 수 있다.
- [0042] 상기 복합 입자는 평균 입도가 1 μm 이상, 10 μm 이상, 50 μm 이상, 100 μm 이상, 150 μm 이상, 200 μm 이상 또는 250 μm 이상일 수 있고, 500 μm 이하, 450 μm 이하, 400 μm 이하, 350 μm 이하 또는 300 μm 이하일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0043] 상기 복합 입자는 용도에 따라 약물, 생체물질 또는 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 복합 입자는 약물, 바이오마커, 성장인자, 아미노산, 단백질, 지질, 탄수화물, 당질, 핵산, 효소, 무기물, 호르몬, 항원 등의 생체물질, 섬유아세포, 혈관내피세포, 평활근세포, 신경세포, 연골세포, 뼈세포, 피부세포, 슈만세포, 줄기세포 등의 각종 세포를 포함하여 생체물질 전달체, 세포배양 스캐폴드, 바이오센서 등으로 사용할 수 있다.
- [0044] 복합 입자의 제조방법
- [0045] 본 발명의 다른 일 측면에 따른 복합 입자의 제조방법은, (a) 광가교성부를 포함하는 수용성 고분자를 전기방사하여 나노섬유 기재를 제조하는 단계; (b) 상기 기재를 선택적 광가교시키는 단계; (c) 상기 기재 상에 하이드

로젤 전구체를 도포하여 선택적 광가교시키는 단계; 및 (d) 상기 기재를 증류수로 세척하여 복합 입자를 수득하는 단계;를 포함할 수 있다.

[0046] 상기 수용성 고분자, 나노섬유 기재, 하이드로젤 또는 복합 입자에 대하여는 전술한 바와 동일하다.

[0047] 수용성 고분자로부터 제조된 나노섬유 기재는 물 또는 에탄올 등에 용해시켜 용이하게 제거할 수 있으나, 선택적 광가교된 부분은 이러한 용매에 용해되지 않으므로 상기 제조방법을 통해 원하는 형상의 소형화된 입자를 손쉽게 제조할 수 있다.

[0048] 상기 선택적 광가교는 포토리소그래피법으로 수행될 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 (b) 단계의 선택적 광가교는 오토캐드(Auto CAD) 등을 사용하여 원하는 형상 및 크기로 제조된 포토마스크를 상기 나노섬유 기재 상에 위치시키고, 1 내지 100초간 자외선 광조사하여 상기 나노섬유를 입자 형태로 선택적 광가교시킬 수 있다. 상기 입자는 원형, 타원형, 삼각형, 사각형 등 다양한 형상을 가질 수 있고, 상기 입자의 크기는 주사 가능한 크기, 예를 들어, 평균 입도가 1 μm 이상, 10 μm 이상, 50 μm 이상, 100 μm 이상, 150 μm 이상, 200 μm 이상 또는 250 μm 이상일 수 있고, 500 μm 이하, 450 μm 이하, 400 μm 이하, 350 μm 이하 또는 300 μm 이하일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 (c) 단계의 선택적 광가교는 오토캐드 등을 사용하여 원고리, 타원고리, 삼각고리, 사각고리 등 상기 나노섬유 기재의 외측에 하이드로젤이 형성될 수 있도록 수행될 수 있다.

[0049] 상기 제조방법은 유기용매를 사용하지 않을 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 제조방법은 상기 (a) 단계의 전기방사에 사용된 전기방사 용액, 상기 (c) 단계의 하이드로젤 전구체의 용매 및 상기 (d) 단계의 세척에 증류수만을 사용할 수 있다. 전기방사 용액 또는 하이드로젤 전구체에 생체에 유해한 유기용매가 사용되면 상기 복합 입자를 체내에 투입할 수 없고, 상기 (d) 단계의 세척에 유기용매를 사용하면 상기 복합 입자의 외부에 노출된 나노섬유 기제가 용해 및 제거될 수 있다.

[0050] 종래의 하이드로젤 및 나노섬유 복합 스캐폴드는 나노섬유가 유기용매에 용해되는 문제로 인하여 나노섬유 전체가 하이드로젤 내부에 위치하여 약물, 생체물질 또는 세포의 탑재와 영양분 및 산소 공급의 제어가 어려운 문제점이 있으나, 상기 제조방법에 따르면 증류수만을 사용하여 유해성이 적고, 나노섬유의 일부가 외부에 노출된 형태의 복합 입자를 제조할 수 있다.

[0051] 상기 하이드로젤 전구체는 자성 물질, 발광 물질 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 자성 물질 또는 발광 물질에 대하여는 전술한 바와 동일하다.

[0052] 이하, 본 발명의 실시예에 관하여 더욱 상세히 설명하기로 한다. 다만, 이하의 실험 결과는 상기 실시예 중 대표적인 실험 결과만을 기재한 것이며, 실시예 등에 의해 본 발명의 범위와 내용이 축소되거나 제한되어 해석될 수 없다. 아래에서 명시적으로 제시하지 않은 본 발명의 여러 구현예의 각각의 효과는 해당 부분에서 구체적으로 기재하도록 한다.

[0053] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 나노섬유 스캐폴드의 제조방법을 도식화하여 나타낸 것이다.

[0054] 실시예

[0055] 화학식량(formula weight) 값이 약 45,000이고, 광가교성 작용기를 갖는 폴리비닐알코올계 고분자인 폴리(비닐알코올)-N-메틸-4(4-포르밀스티릴)피리디늄(poly(vinylalcohol)-N-methyl-4(4-formylstyryl)pyridinium) 13.3% 수용액을 준비하였다. 상기 수용액을 1.8 mm×1.8 mm 크기의 집적판(acceptor)으로부터 107 mm의 높이에서 전압 17 kV, 흐름유속 0.25 ml/h의 조건으로 10분간 전기방사하여 나노섬유 기재를 제조하였다.

[0056] 상기 나노섬유 기재를 부분적으로 가교시키기 위하여 오토캐드(Auto CAD)로 미리 제조한 폴리에스테르 필름 재질의 포토마스크(photomask)를 상기 나노섬유 기재 위에 위치시키고, 30초간 자외선 광을 조사하여 원하는 모양 및 크기로 제조된 440 μm 크기의 입자를 제조하였다.

[0057] 폴리에틸렌글리콜-디아크릴레이트(polyethyleneglycol-diacrylate, PEG-DA, M_w 575) 단량체에 2-히드록시-2-메틸프로피오페논(2-hydroxy-2-methylpropiophenone, HOMPP) 광개시제를 2부피%가 되도록 혼합하였다. 증류수에 산화철 가루를 20 mg/ml의 농도가 되도록 혼합한 용액을 상기 단량체/광개시제 혼합용액에 10부피% 혼합하여 하이드로젤 전구체 용액을 제조하였다.

[0058] 상기 입자 위에 하이드로젤 전구체 용액 200 μl 를 도포한 후, 두께 125 μm 의 링 형태로 제조된 포토마스크를 위치시키고 1.5초간 자외선 광조사하였다. 이후, 상기 나노섬유 기판을 증류수로 세척하여 동일한 크기 및 형

상을 가지는 스캐폴드를 수득하였다. 광학현미경 및 주사전자현미경(scanning electron microscope, SEM)으로 완성된 스캐폴드의 이미지를 촬영하여 도 3에 나타내었다.

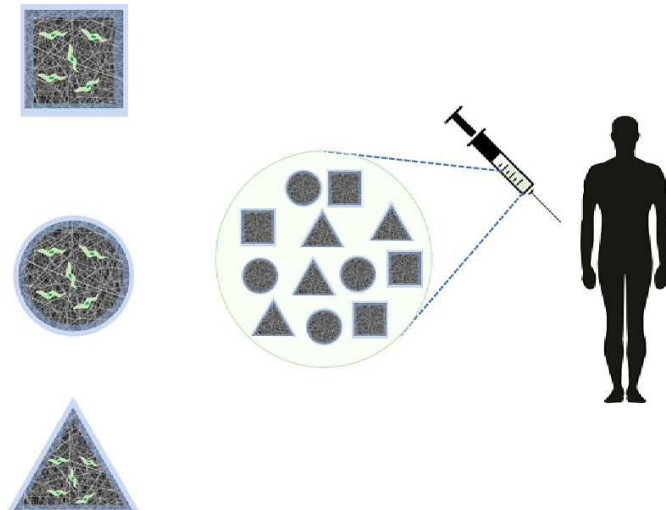
[0059] 상기 스캐폴드에 세포를 배양한 후, 세포핵을 4',6-디아미디노-2-페닐린돌(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)로 염색하고 형광현미경(fluorescence microscopy)으로 촬영하여 그 이미지를 도 4에 나타내었다. 도 4을 참고하면, 상기 스캐폴드 상에서 폴리에틸렌글리콜 링이 아닌 나노섬유 상에만 선택적으로 세포가 생존하였음을 확인하였다.

[0060] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

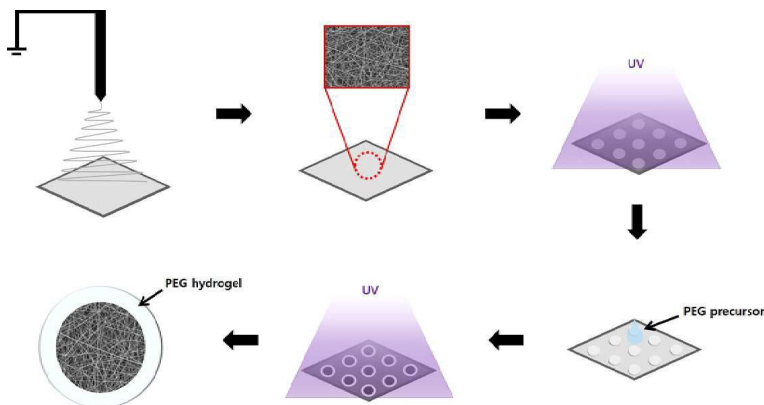
[0061] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

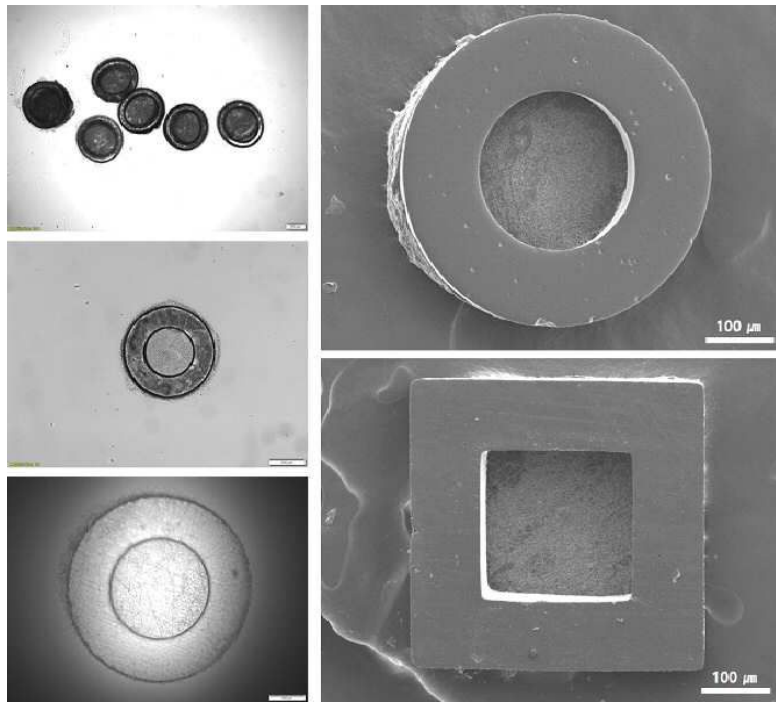
도면1



도면2



도면3



도면4

