



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월17일

(11) 등록번호 10-2500209

(24) 등록일자 2023년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/263 (2021.01) A61B 5/293 (2021.01)

A61N 1/05 (2006.01) A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/362 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/263 (2021.01)

A61B 5/293 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2022-0086911

(22) 출원일자 2022년07월14일

심사청구일자 2022년07월14일

(30) 우선권주장

1020210144507 2021년10월27일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020180062243 A

KR1020030045745 A

KR1020180102412 A

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

박장웅

서울특별시 양천구 목동서로 155 목동파라곤 108동 701호

장진우

서울특별시 서초구 신반포로 270, 111동 2701호 (반포동, 반포자이아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

노경규

전체 청구항 수 : 총 7 항

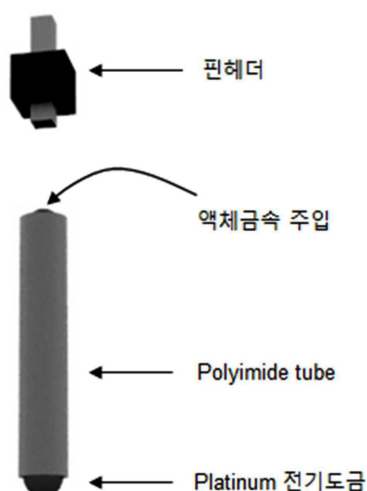
심사관 : 서광욱

(54) 발명의 명칭 생체적합성 튜브에 액체금속을 주입한 형태의 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 전극 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 생체적합성 튜브에 상온 액체 금속을 주입한 형태의 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 전극 및 이의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 갈륨 기반의 상온 액체 금속 합금을 생체적합성 튜브에 주입하여, 공정 설계 최소화 및 접촉면적의 최대화를 통해 뇌내 신호의 감지/자극에 효과적인 뇌내 전극 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 뇌내 전극은 뇌-기계 인터페이스 및 감각 혹은 운동 기능을 회복시키는 차세대 기술에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61N 1/0529 (2013.01)

A61N 1/0563 (2013.01)

A61N 1/3605 (2013.01)

A61N 1/362 (2013.01)

A61B 2562/125 (2013.01)

(72) 발명자

정현호

서울특별시 서초구 신반포로 270, 123동 1302호 (반포동, 반포자이아파트)

박영근

서울특별시 서대문구 연희로10가길 51, 501호

고진수

서울특별시 서대문구 연세로 50-1 에비슨센터 201호

권용원

서울특별시 서대문구 창천동 110-77, 309호

이동하

서울특별시 서대문구 연희로10가길 51-37, 302호

이상훈

서울특별시 서대문구 연희동 340-54 동주서원, 401호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711174285

과제번호 00141392

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 범부처전주기의료기기연구개발사업단

연구사업명 범부처전주기의료기기연구개발사업(R&D)

연구과제명 환자 맞춤형 뇌심부 감지 및 자극 피드백 기술 개발

기 여 율 50/100

과제수행기관명 연세대학교산학협력단

연구기간 2022.04.01 ~ 2024.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1415179709

과제번호 20013621

부처명 산업통상자원부

과제관리(전문)기관명 한국산업기술평가관리원

연구사업명 산업기술거점센터육성시범사업

연구과제명 초임계 소재 산업기술거점센터

기 여 율 50/100

과제수행기관명 연세대학교

연구기간 2020.09.01 ~ 2022.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

상은 액체 금속 합금인 공융 갈륨-인듐(Eutectic Gallium-Indium; EGaIn)이 생체적합성 튜브에 주입되어 있고, 상기 생체적합성 튜브의 말단에 상기 상온 액체 금속 합금이 성장하여 전극팁이 형성되어 있는, 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 EGaIn는 갈륨 65 ~ 80 wt% 및 인듐 20 ~ 25 wt%를 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 생체적합성 튜브는 폴리이미드 튜브(Polyimide tube)인 것을 특징으로 하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 생체전극에서 신경과 직접 접촉하는 부분의 상온 액체 금속 합금에 나노크기의 다공성의 백금(platinum)이 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극.

청구항 5

1) 생체적합성 튜브 내에 상온 액체 금속 합금인 공융 갈륨-인듐을 주입하는 단계로서,

여기서 상기 생체적합성 튜브의 일단에 상기 상온 액체 금속 합금이 성장하여 전극팁을 형성하는 단계; 및

2) 전선을 연결한 핀헤더의 전선을 상기 상온 액체 금속 합금이 주입된 생체적합성 튜브의 끝에 삽입한 뒤 고정하는 단계;를 포함하는,

뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 단계 2) 이후, 전기도금 방식을 이용하여 신경과 직접 접촉하는 부분의 상온 액체 금속 합금에 나노크기의 다공성의 백금(platinum)을 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극의 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 생체전극;

외부 계측기; 및

상기 생체전극과 상기 외부 계측기와 연결 가능한 커넥터;를 포함하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 뇌내 전극 및 이의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 뇌내 신경신호의 감지 및 자극에 효과적인 뇌내 전극 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 뇌는 3차원의 복잡한 구조로 되어 있고, 뉴런간의 끊임없는 신호 생성 및 전달을 통해 의사소통을 하고, 이러한 신경 활동과 발화 패턴은 신체 기능, 의식 및 기억 형성을 제어한다. 뇌의 신경 활동의 미묘한 이상은 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 우울증 및 만성 통증과 같은 신경 장애로 이어질 수 있다. 따라서, 신경 활동의 이상 발견, 또는 뇌의 정상적인 작동을 위한 기능적 연결성을 확인하기 위해 신경 이온 신호를 전자 신호로 변환하는 생체 내부로 삽입되는 유연한 생체전극이 필요하다.

[0004] 기존의 유연한 생체전극으로써 연구개발 되고 있는 물질은 금속나노와이어, 카본나노튜브, 전도성 고분자 등이 있지만, 이런 물질들도 생체에 비하면 매우 높은 영률(Young's modulus)을 가지기 때문에 전극의 삽입 이후 조직의 미세한 운동에도 상처 및 염증 반응을 일으키기에 효과적인 신경신호의 감지 및 자극이 불가능하다.

[0005] 수은 등의 일반적인 액체 금속은 액체의 특성상 신축성이 매우 뛰어나 차세대 신축성 배선 전극 재료 각광 받고 있지만, 생체 내에 삽입하기에는 독성이 있다.

[0006] 한편, 기존의 포토리소그래피 공정을 이용하여 전극 제작 시 top-down 방법을 사용하게 되는데, 노광 시 자외선을 받은 부분의 한쪽면만의 전극이 구현된다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 상술한 문제점을 해결하기 위해 새로운 뇌내 전극을 개발하기 위해 노력한 결과, 생체적합성 튜브에 액체금속 소재를 주입하여, 기존의 액체금속 소재를 이용한 자극/감지 전극보다 공정 설계를 간소화하였고, 고체 금속과는 달리 액체금속이라는 특성을 이용하여, 생체조직과의 접촉면적을 최대화하여, 신호의 감지/자극에 효과적인 뇌내 전극을 개발함으로써, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-1608209호

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) 박영근 등, Nano Lett. 2019, 19, 8, 4866-4872

(비특허문헌 0002) 박영근 등, Sci. Adv., 2019 Jun 21; 5(6), eaaw2844

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 갈륨 기반의 상온 액체 금속 합금을 생체적합성 튜브에 주입하여, 공정설계 최소화 및 접촉면

적의 최대화를 통해 뇌내 신호의 감지 및 자극용 뇌내 삽입형 생체전극을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또다른 목적은 갈륨 기반의 상온 액체 금속을 생체적합성 튜브에 주입하여, 상온 액체 금속이 공기 중에 노출되어 산소와 반응하여 얇은 산화막을 형성하여 3차원 구조를 가지고, 상기 갈륨 기반의 상온 액체 금속은 생체적합성 튜브에 주입되어 있으며, 상기 생체적합성 튜브의 일단에 상기 갈륨 기반의 상온 액체 금속이 성장하여 전극팁을 형성시키는 공정을 포함하는 뇌내 신호의 감지 및 자극용 뇌내 삽입형 생체전극의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 본 발명에 따른 갈륨 기반의 액체 금속을 포함하는 생체전극 및 외부 계측기를 포함하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 시스템을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상온 액체 금속 합금인 공융 갈륨-인듐(Eutectic Gallium-Indium; EGaIn)이 생체적합성 튜브에 주입되어 있고, 상기 생체적합성 튜브의 말단에 상기 상온 액체 금속 합금이 성장하여 전극팁이 형성되어 있는, 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은

[0018] 1) 생체적합성 튜브 내에 상온 액체 금속 합금인 공융 갈륨-인듐을 주입하는 단계로서,

[0019] 여기서 상기 생체적합성 튜브의 일단에 상기 상온 액체 금속 합금이 성장하여 전극팁을 형성하는 단계; 및

[0020] 2) 전선을 연결한 핀헤더의 전선을 상기 상온 액체 금속 합금이 주입된 생체적합성 튜브의 끝에 삽입한 뒤 고정하는 단계;를 포함하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극을 제조하는 방법을 제공한다.

[0021] 아울러, 본 발명은 상기 본 발명에 따른 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극; 외부 계측기; 및 상기 생체전극과 상기 외부 계측기와 연결 가능한 커넥터;를 포함하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 시스템을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따른 생체전극은 공정설계 최소화 및 접촉면적의 최대화를 통한 신호의 감지/자극에 효과적인 뇌내 전극을 개발하여, 뇌-기계 인터페이스 및 감각 혹은 운동 기능을 회복시키는 차세대 기술에 적용될 수 있다.

[0024] 본 발명에 따른 생체전극은 뇌내 자극 전극, 뇌내 감지 전극, 심장 페이스메이커 전극 및 기타 의생명공학 및 컴퓨터공학 분야의 뉴럴 인터페이스에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 기존의 뇌내 신경조절 전극과 본 발명에 따른 액체 금속 기반 뇌내 신경조절 전극의 차이점을 비교한 그림이다.

도 2는 본 발명에 사용된 상온 액체 금속을 보여주는 그림이다.

도 3은 본 발명에 따른 신경조절전극 제조과정에 있어서, 폴리이미드 튜브(Polyimide tube)에 주사기(syringe)를 이용하여 액체 금속을 채워 넣는 것을 보여주는 그림이다.

도 4는 본 발명에 따른 신경조절전극 제조과정에 있어서, 액체금속 주입 후 핀헤더를 연결한 뒤 백금(platinum) 전기도금을 한 것을 보여주는 그림이다.

도 5는 본 발명에 따라 제작된 신경조절전극에 대해 주사현미경으로 관찰한 실제 이미지를 보여주는 그림이다.

도 6은 본 발명에 따른 신경조절전극을 랫트(rat)의 뇌내에 삽입한 후 전기 자극에 의한 랫트의 회전(rotation) 각도 변화를 측정한 결과를 보여주는 그림이다.

도 7은 본 발명에 따른 신경조절전극을 랫트(rat)의 뇌내에 삽입한 후 전기 자극에 따른 신경 신호 감지(왼쪽) 및 전기 자극에 따른 신경 신호 발화를 변화(오른쪽)를 측정한 결과를 보여주는 그림이다.

도 8은 본 발명에 따른 신경조절전극을 뇌 자극시 널리 사용되는 파릴렌(parylene)이 코팅된 텅스텐 전극과 비교하여 임피던스 측정 결과를 보여주는 그림이다.

도 9는 본 발명에 따른 신경조절전극을 뇌 자극시 널리 사용되는 파릴렌(parylene)이 코팅된 텅스텐 전극과 비

교하여 충전 저장 용량(charge storage capacity) 측정 결과를 보여주는 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0029] 본 발명은 상온 액체 금속 합금인 공융 갈륨-인듐(Eutectic Gallium-Indium; EGaIn)이 생체적합성 튜브에 주입되어 있고, 상기 생체적합성 튜브의 말단에 상기 상온 액체 금속 합금이 성장하여 전극팁이 형성되어 있는, 뇌 내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극을 제공한다.

[0031] 상기 상온 액체 금속은, 상온에서, 예를 들어 20℃ 내지 30℃ 범위의 온도에서, 액상을 나타내는 금속을 포함할 수 있다. 상기 상온 액체금속은, 갈륨, 인듐, 주석, 금, 은, 구리, 수은, 납, 비스무트, 카드뮴 및 이들의 합금을 포함할 수 있고, 갈륨, 인듐, 갈린스탄(Galinstan), EGaIn(eutectic gallium and indium), 금, 은, 주석, 구리, 수은, 납, 비스무트, 카드뮴, 및 이들의 합금 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다. 상기 갈린스탄은 갈륨, 인듐, 주석의 합금으로서, 예를 들어 68.5%의 갈륨, 21.5%의 인듐, 및 10%의 주석을 포함한 합금일 수 있다.

[0032] 상온 액체 금속은 액체 상태이기 때문에 stretchable하고 self-healable한 특징을 나타낼 수 있다. 상온 액체 금속은 일반적인 금속들과 비슷한 비저항(resistivity) 값을 가져 전기적 특성이 우수($29.4 \times 10^{-8} \Omega \cdot m$)하고, 일반적인 금속들에 비해 낮은 영률(Young's modulus)을 가지며(0.204 GPa), 공기 중에 노출된 액체 금속은 산소와 반응하여 얇은 산화막을 형성해 unique한 3차원 구조를 나타낼 수 있다.

표 1

	Resistivity ($\Omega \cdot m$)	Young's modulus (GPa)
Au	2.44×10^{-8}	78
Cu	1.72×10^{-8}	130
Ag	1.59×10^{-8}	83
Pt	1.06×10^{-7}	168
EGaIn	29.4×10^{-8}	0.204

[0034] 상기 산화막은 상기 상온 액체 금속의 표면에 즉각적으로 형성되거나 의도적으로 형성될 수 있으며, 상기 산화막의 두께는 0.1nm 내지 30nm 범위일 수 있다.

[0035] 상기 EGaIn는 갈륨 65 ~ 80 wt% 및 인듐 20 ~ 25 wt%를 포함하는 것이 바람직하며, 갈륨 75 ~ 76 wt% 및 인듐 24 ~ 25 wt%를 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0036] 상기 생체적합성 튜브는 폴리이미드 튜브(Polyimide tube)인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않고 생체적합성을 갖는 물질은 사용 가능하다.

[0037] 상기 생체전극에서 신경과 직접 접촉하는 부분의 상온 액체 금속 합금에 나노크기의 다공성의 백금(platinum)이 코팅되어 있는 것은 것이 바람직하다.

[0039] 또한, 본 발명은 상온 액체 금속을 생체적합성 튜브에 주입하여, 상온 액체 금속이 공기 중에 노출되어 산소와 반응하여 얇은 산화막을 형성하여 3차원 구조를 가지고, 상기 상온 액체 금속은 생체적합성 튜브에 주입되어 있으며, 상기 생체적합성 튜브의 일단에 상기 상온 액체 금속이 성장하여 전극팁이 형성되도록 하는 뇌 내 감지 및 자극용 생체전극을 제조하는 방법을 제공한다.

[0040] 상기 제조방법은

[0041] 1) 생체적합성 튜브 내에 상온 액체 금속 합금인 공융 갈륨-인듐을 주입하는 단계로서,

[0042] 여기서 상기 생체적합성 튜브의 일단에 상기 상온 액체 금속 합금이 성장하여 전극팁을 형성하는 단계; 및

[0043] 2) 전선을 연결한 핀헤더의 전선을 상기 상온 액체 금속 합금이 주입된 생체적합성 튜브의 끝에 삽입한 뒤 고정하는 단계;를 포함할 수 있다.

- [0044] 상기 제조방법은 상기 단계 2) 이후, 전기도금 방식을 이용하여 신경과 직접 접촉하는 부분의 상온 액체 금속 합금에 나노크기의 다공성의 백금(platinum)을 코팅하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0045] 상기 제조방법은 생체적합성 튜브에 액체금속 소재를 주입하는 방식으로 전극을 제작하여, 기존의 액체금속 소재를 이용한 전극보다 공정 설계를 간소화할 수 있고, 생체적합성 튜브의 지름에 따라 액체 금속의 생체와의 접촉 면적을 조절하기에 용이한 장점이 있다.
- [0047] 아울러, 본 발명은 상기 본 발명에 따른 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 생체전극을 포함하는 뇌내 신경신호 감지 및 자극용 시스템을 제공한다.
- [0048] 상기 시스템은 상기 본 발명에 따른 생체전극;
- [0049] 외부 계측기; 및
- [0050] 상기 생체전극 끝부분과 상기 외부 계측기와 연결 가능한 커넥터;를 포함할 수 있다.
- [0051] 상기 시스템은 외부자극기, 센싱-자극 인터페이싱을 위한 회로 수단, 및 무선전력전송 및 통신을 위한 디바이스 수단을 포함할 수 있다.
- [0053] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다.
- [0054] 이들 실시예 및 실험예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 실험예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명한 것이다.
- [0056] **<실시예 1> 생체적합성 튜브를 이용한 신경조절전극의 제조**
- [0057] 생체적합한 폴리이미드 튜브(Polyimide tube)(내부 직경 200 μm , 외부 직경 250 μm)를 갈륨 기반의 액체금속 (EGaIn; 75.5% Ga, 24.5% In)이 담긴 syringe와 연결하여 액체금속을 주입하였다. 이때 액체금속의 주입량은 제작하고자 하는 전극의 길이에 따라 달라진다.
- [0058] 전선을 연결한 핀헤더의 전선을 액체금속이 주입된 tube의 끝에 삽입한 뒤 고정하여 외부 기록 장비 또는 자극 장비와 연결할 수 있도록 하였다.
- [0059] Syringe와의 연결부를 절단한 후 전기도금 방식을 이용하여 신경과 직접 접촉하는 부분의 액체금속에 porous한 백금을 코팅하여 전극의 표면적을 넓히고 안정성을 높였다(도 3 ~ 도 5).
- [0061] **<실시예 2> 제조된 생체전극을 이용한 랫드 신경 자극에 의한 신호 감지**
- [0062] 실험동물로는, 설치류 중 비교적 취급이 용이하고 뇌지도가 잘 밝혀져 있는 SD rat, male을 사용하였다.
- [0063] 마취된 rat의 머리 부분을 제모한 뒤 stereotaxic frame에 고정하여 머리를 소독한 후 blade로 피부를 open 시켰다. 이후 두개골면에 전극을 삽입하고자 하는 위치를 표시한 후 drilling을 하여 hole을 내어주고 전극을 원하는 깊이만큼 삽입하였다. 자극 전극 및 감지 전극을 모두 삽입한 후 덴탈용 레진 및 덴탈 시멘트를 이용하여 고정시켰다.
- [0064] 액체금속을 주입한 튜브 형태의 생체전극을 삽입한 후 감지전극의 끝부분을 외부 기록 장비(Cambridge Electronics Design Limits 사의 CED 1401)와 연결하고, 자극전극의 끝부분을 외부 자극 장비(Multi Channel Systems MCS GmbH 사의 STG 4004)와 연결하였다.
- [0065] 외부 자극 장비를 이용하여 100~200 μA 의 pulse amplitude, 200 μs 의 pulse duration을 가지는 biphasic한 pulse 형태의 전기적인 자극을 가해주며 rat의 행동 변화를 관찰한 결과, 전기자극시 rat이 회전하는 것을 확인하였고, amplitude가 증가할수록 회전하는 각도가 증가하는 것을 확인하였다(도 6).
- [0066] 외부 자극 장비를 이용하여 100 ~ 150 μA 의 pulse amplitude, 100 ~ 200 μs 의 pulse duration을 가지는 biphasic한 pulse 형태의 전기적인 자극을 가해주며 외부 기록 장비를 이용하여 local field potentials 및 single unit potentials 신호를 기록하여 분석한 결과, 신경신호의 변화가 감지되었고, 전기 자극에 의해 신경 발화율이 변화하는 것을 확인하였다(도 7).
- [0068] **<실시예 3> 생체전극을 포함하는 뇌신경 질환 치료 시스템 구성**
- [0069] 생체전극과 외부 기록 장비 및 자극 장비와의 연결을 통해 rat의 뇌에서 발생하는 신경 신호를 감지함과 동시

에 전기적인 자극을 가하는 것이 가능하도록 설계하였다. 이에 따라 감지된 신경 신호에서 건강 이상 등의 정보를 파악할 시 전기 자극을 가해줌에 따라 치료 및 행동 교정이 가능하다.

[0071]

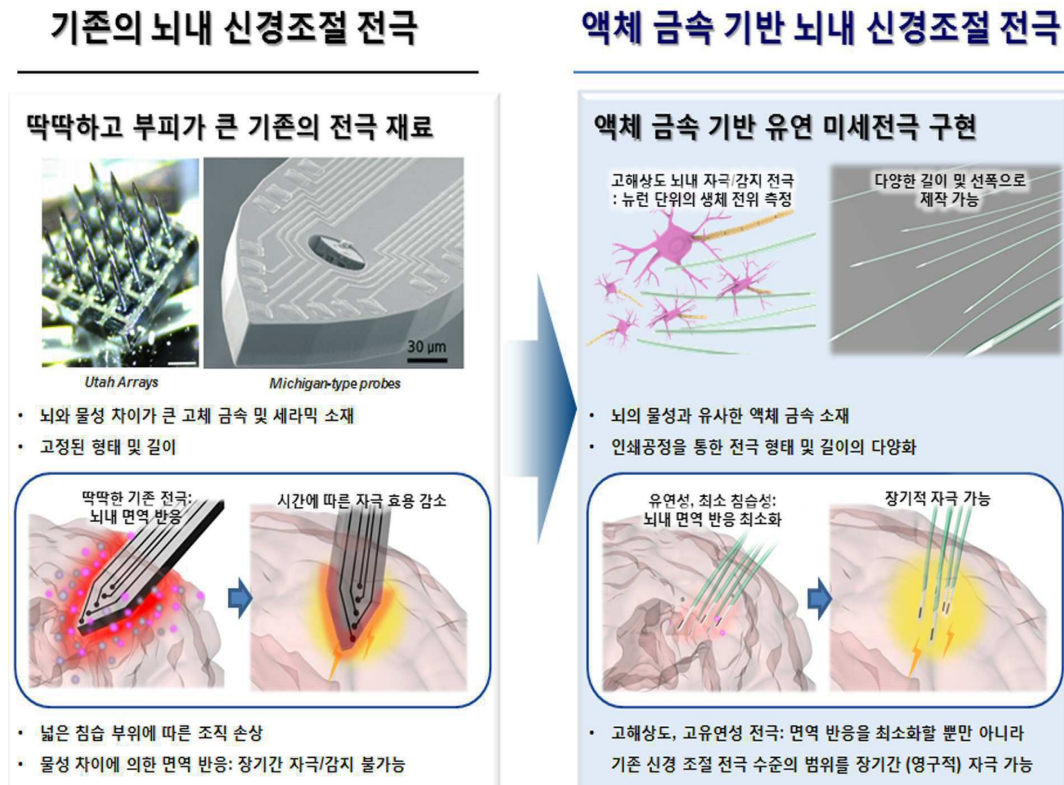
<실시예 4> 종래 뇌 자극 전극과의 성능 비교

[0072]

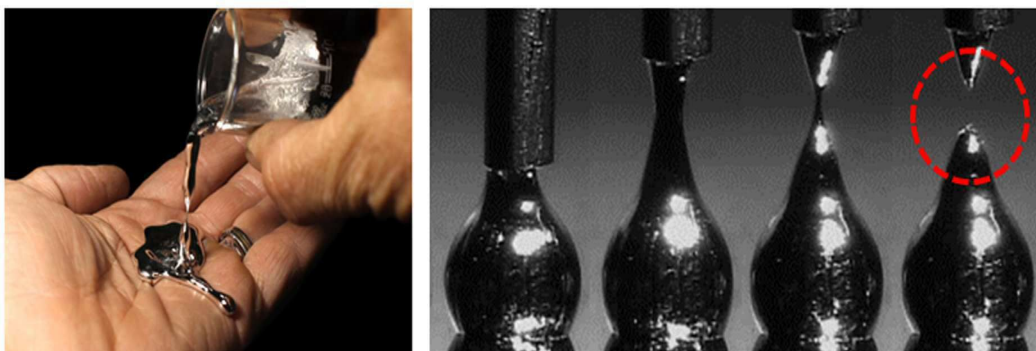
뇌 자극시 널리 사용되는 parylene이 코팅된 텅스텐 전극과 비교하였을 때, 1 kHz 대역에서의 임피던스는 약 16배가 낮고, cyclic voltammetry test를 통해 계산한 charge storage capacity는 약 62배 높아 더욱 효과적인 자극 및 감지가 가능함을 확인하였다(도 8 및 도 9).

도면

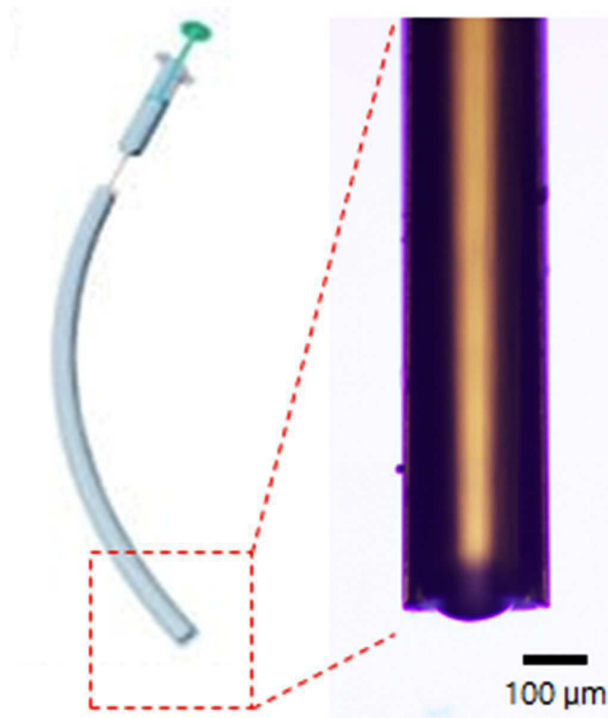
도면1



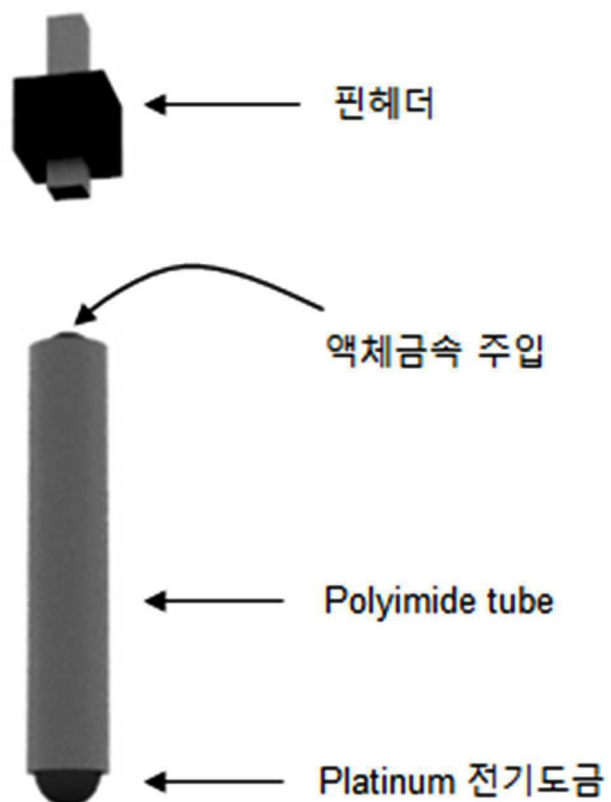
도면2



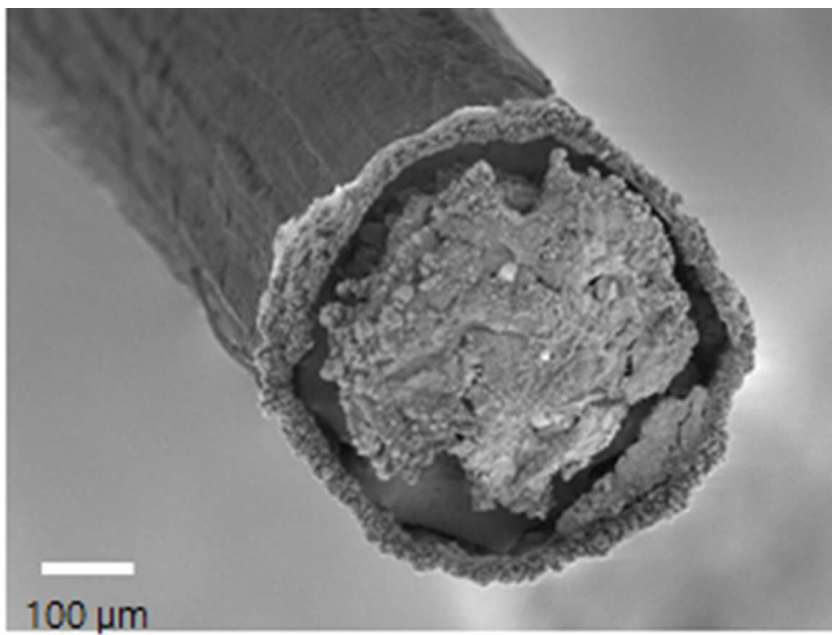
도면3



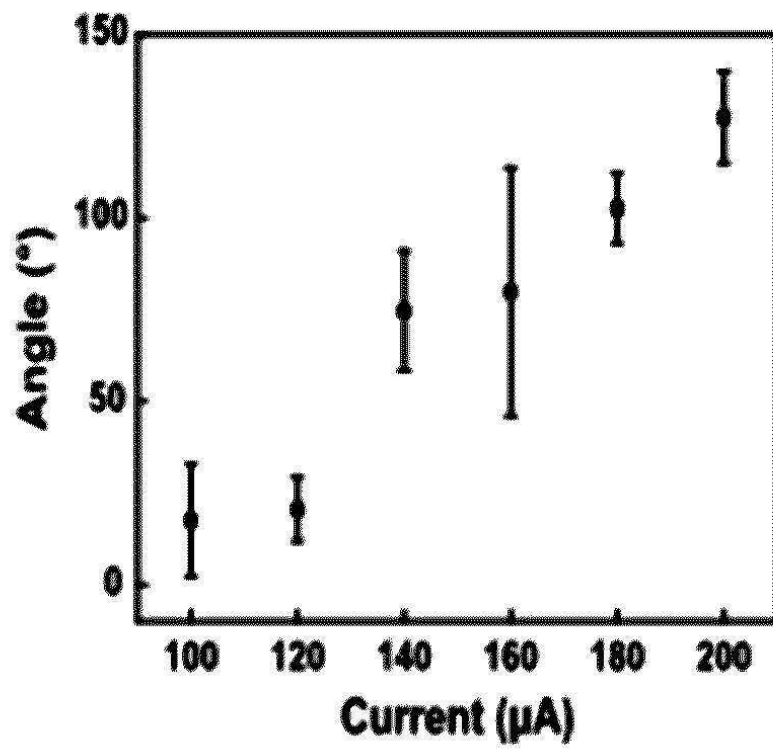
도면4



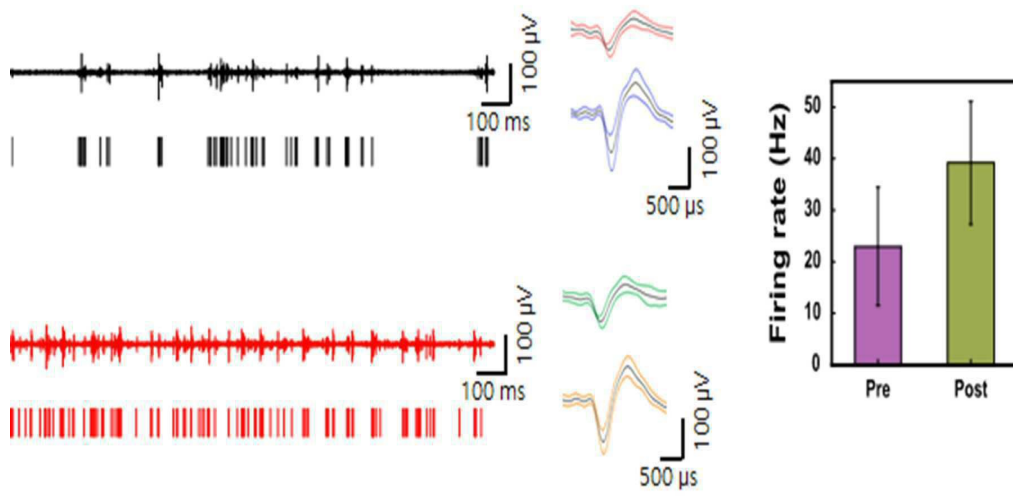
도면5



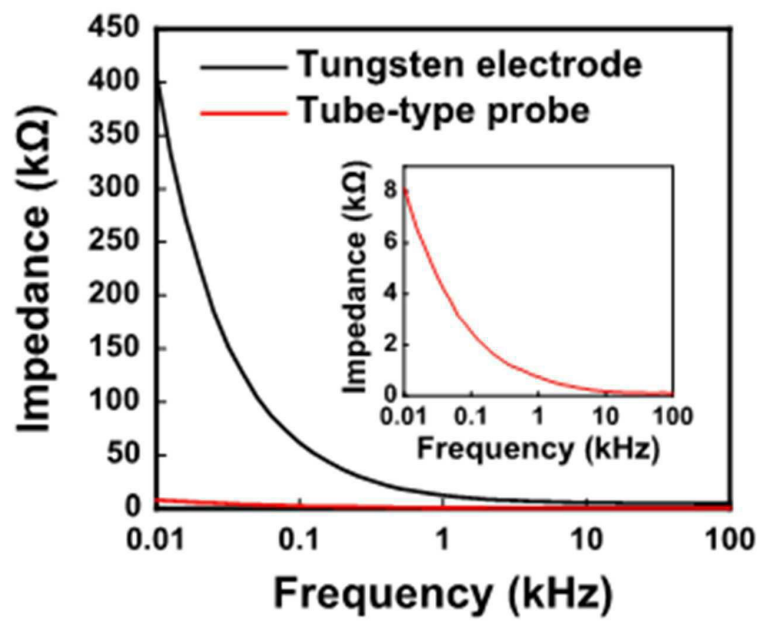
도면6



도면7



도면8



도면9

