



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월12일

(11) 등록번호 10-2531924

(24) 등록일자 2023년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 1/05 (2006.01) A61B 5/263 (2021.01)

A61B 5/268 (2021.01) A61B 5/294 (2021.01)

A61N 1/36 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 1/0529 (2013.01)

A61B 5/263 (2021.01)

(21) 출원번호 10-2021-0049112

(22) 출원일자 2021년04월15일

심사청구일자 2021년04월15일

(65) 공개번호 10-2022-0142721

(43) 공개일자 2022년10월24일

(56) 선행기술조사문헌

US8532733 B2

KR101566342 B1

US20110178587 A1

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

한국과학기술연구원

서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)

(72) 발명자

서정목

서울특별시 양천구 오목로 300, 205동 2503호(목동, 현대하이페리온2)

이연택

경기도 성남시

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인(유한)아이시스

전체 청구항 수 : 총 10 항

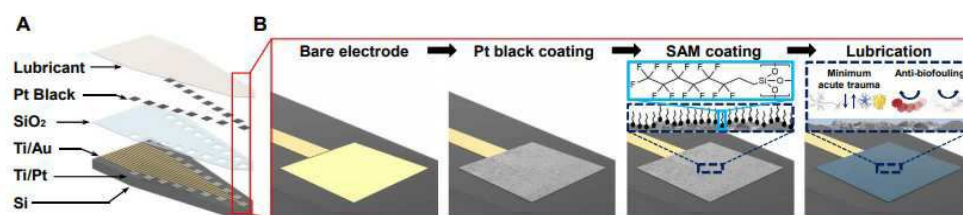
심사관 : 양성연

(54) 발명의 명칭 생체에 삽입가능한 전극 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 생체내 삽입가능한 전극으로서, 기관; 상기 기관 상의 전기 전도층; 상기 전기 전도층 상의 백금흑(platinum black) 층; 상기 백금흑 층 상의 자기조립 단분자(Self-Assembled Monolayer, SAM) 층; 및 상기 자기조립 단분자 층 상의 윤활제층을 포함하는 전극, 상기 전극의 제조 방법, 상기 전극을 포함하는 의료 기기에 관한 것이다. 본 발명에 따른 생체내 삽입가능한 전극은, 낮은 임피던스와 같은 우수한 전기적 특성을 제공한다. 또한, 전극 삽입시 발생하는 조직과의 마찰이 감소하며, 삽입시 외상 및 삽입후 면역 반응이 억제되는 것으로 나타났다. 또한, 장기적으로는 면역 세포와 같은 생체내 세포 및 기타 단백질 등의 생부착을 방지함으로써 전주기적인 고감도의 신호 검출이 가능하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/268 (2021.01)

A61B 5/293 (2022.01)

A61B 5/294 (2022.01)

A61N 1/0556 (2013.01)

A61N 1/3605 (2013.01)

A61B 2562/125 (2013.01)

(72) 발명자

조일주

서울특별시 성북구 화랑로14길 5(하월곡동)

신효근

서울특별시 성북구 화랑로14길 5(하월곡동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	1711107212
과제번호	2019R1C1C1006720
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	지능형 나노유막표면을 이용한 항생체막 및 항염증 기능성 정형외과 인공삽입물 코팅 기술 개발
기 여 율	1/6
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	9991006804
과제번호	202012D23-01
부처명	다부처
과제관리(전문)기관명	(재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명	범부처전주기의료기기연구개발사업(R&D)
연구과제명	(주관)힘줄 재건과 재활을 위한 면역회피 및 재생 기능성 전자봉합사
기 여 율	1/6
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.09.01 ~ 2021.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	9991007124
과제번호	202011B33-05
부처명	다부처
과제관리(전문)기관명	(재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명	범부처전주기의료기기연구개발사업(R&D)
연구과제명	(참여4)감염회피 기능이 적용된 복잡 골절용 맞춤형 3D 프린팅 금속내고정물 개발
기 여 율	1/6
과제수행기관명	연세대학교산학협력단
연구기간	2020.09.01 ~ 2021.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	1711126574
과제번호	2019M3E5D2A01063814
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	미래뇌융합기술개발(R&D)
연구과제명	3차원 뇌조직에서의 신경활성도 정밀 측정을 위한 스마트 플레이트 개발
기 여 율	1/6
과제수행기관명	한국과학기술연구원
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	1711128562
과제번호	2017M3C7A1028857
부처명	과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	뇌과학원천기술개발(R&D)
연구과제명	뇌신호 정밀 측정 및 뇌회로 제어를 위한 MEMS 뉴럴 프로브 시스템 개발
기 여 율	1/6
과제수행기관명	한국과학기술연구원
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	1711157897
과제번호	2022R1A2C4001652
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	염증성 장질환 치료용 자가치유 지능형 나노유막-하이드로겔 이중 계면 소재 개발
기 여 율	1/6
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

생체내 삽입가능한 전극으로서,
 기관;
 상기 기관 상의 전기 전도층;
 상기 전기 전도층 상의 백금흑(platinum black) 층;
 상기 백금흑 층 상의 자기조립 단분자(Self-Assembled Monolayer, SAM) 층; 및
 상기 자기조립 단분자 층 상의 윤활제층을 포함하는 전극.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 전기 전도층은 금속 배선부와 금속 팁(tip)부를 포함하고, 상기 금속 배선부 상에 절연층이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 전극.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 전기 전도층은 서로 상이한 재료의 제1 금속층과 제2 금속층이 서로 적층된 2층 구조인 것을 특징으로 하는 전극.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 자기조립 단분자층은 알킬트리클로로실란, 알킬트리메톡시실란, 알킬트리에톡시실란, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 퍼플루오로알콕시 알칸(PFA), 디클로로디메틸실란(DDMS), 퍼플루오로데실트리클로로실란(FDTS), 옥타데실트리메톡시실란(OTMS), 트리클로로(1H, 1H, 2H, 2H-퍼플루오로옥틸)실란(FOTS), 및 트리에톡시(1H, 1H, 2H, 2H-퍼플루오로-1-옥틸)실란(POTS)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 전극.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 윤활제층은 퍼플루오로퍼하이드로페난트렌(Perfluoroperhydrophenanthrene), 퍼플루오로데칼린(Perfluorodecalin), 및 퍼플루오로폴리에테르(perfluoropolyether)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 전극.

청구항 6

(a) 전기 전도층 상에 백금흑 층을 형성하는 단계;
 (b) 상기 백금흑 층 상에 자기조립 단분자층을 형성하는 단계; 및
 (c) 상기 자기조립 단분자층 상에 윤활제층을 형성하는 단계를 포함하는,
 생체내 삽입가능한 전극의 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 (a) 단계는 백금 전구체를 함유하는 용액 중에서 전기도금에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 (b) 단계는 상기 백금흑 층을 N_2O 또는 O_2 플라즈마 처리에 의해 표면처리하는 단계를 더

포함하며, 상기 표면처리 후에 상기 자기조립 단분자층을 형성하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 (b) 단계는 자기조립 단분자막 형성용 단분자가 함유된 용액을 0.8 내지 1.2 Torr의 진공 챔버 내에서 증착시켜 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 10

제1항에 기재된 생체내 삽입가능한 전극을 포함하는 의료기기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생체에 삽입가능한 전극 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인체 삽입형(또는 이식형) 의료기기는 인체에 삽입되어 신체 기능의 일부를 대체 보조하거나 전기적 자극을 전달하거나 의약품을 주입하는 의료 기기이다. 이러한 인체 삽입형 의료기기로는 예를 들어 척추 손상환자, 시신경 손상환자, 정신 질환자 등에 있어서 생체 신경 신호의 측정 및 신경세포의 자극을 통한 재활과 치료를 위해 사용되는 신경 전극을 들 수 있다.

[0003] 그러나, 전극과 같은 의료기기는 신경 조직에 비해 상대적으로 기계적 강도가 높다. 따라서, 이를 인체에 삽입할 때 조직과의 마찰로 인해 상처와 같은 급성 외상을 발생시키거나, 염증 반응이나 면역 거부 반응으로 신경 전극이 부위 조직과 차단되거나, 면역 세포, 혈구 세포나 기타 단백질 등이 전극에 생부착되는 문제로 인해 전기 신호를 장기적으로 검출하는데 한계가 있었다. 이에, 의료기기를 인체에 삽입함에 따른 급성 외상 및 면역 거부 반응을 억제하고 조직 내 세포 등의 생부착을 방지할 수 있는 기술의 개발이 필요하다.

[0004] 아울러, 신경 전극과 같은 의료기기는 전기적 자극을 조직으로 전달하기 위해 전기적 에너지를 필요로 하는데, 이러한 전기적 에너지의 소모는 의료기기의 효과 및 성능에 영향을 미친다. 특히, 임피던스가 낮아야 에너지 소모가 감소되고 고품질의 신경 신호가 얻어질 수 있다. 그런데, 생부착 방지를 위해 의료기기를 코팅할 경우 이러한 코팅층에 의해 임피던스가 높아지는 등의 단점이 오히려 발생할 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 한국 특허출원 제10-2013-0138072호(2015.05.22. 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 일 목적은 낮은 임피던스와 같은 우수한 전기적 특성을 보이면서도, 생체내 삽입에 의한 외상 및 면역 거부 반응을 억제 가능하고, 조직 내 세포 등의 생부착을 방지할 수 있는, 생체내 삽입가능한 전극을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 다른 일 목적은 전술한 바와 같은 생체내 삽입가능한 전극의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 또다른 일 목적은 전술한 바와 같은 생체내 삽입가능한 전극을 포함하는 의료기기를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 양태에 따르면, 생체내 삽입가능한 전극으로서, 기관; 상기 기관 상의 전기 전도층; 상기 전기 전도층 상의 백금흑(platinum black) 층; 상기 백금흑 층 상의 자기조립 단분자(Self-Assembled Monolayer, SAM)

층; 상기 자기조립 단분자 층 상의 윤활제층을 포함하는 전극이 제공된다.

[0009] 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, (a) 전기 전도층 상에 백금층 층을 형성하는 단계; (b) 상기 백금층 층 상에 자기조립 단분자층을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 자기조립 단분자층 상에 윤활제층을 형성하는 단계를 포함하는, 생체내 삽입가능한 전극의 제조 방법이 제공된다.

[0010] 본 발명의 또다른 일 양태에 따르면, 전술한 바와 같은 생체내 삽입가능한 전극을 포함하는 의료기기가 제공된다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따른 생체내 삽입가능한 전극은, 낮은 임피던스와 같은 우수한 전기적 특성을 제공한다. 또한, 본 발명의 상기 전극은 전극 삽입시 발생하는 조직과의 마찰을 줄일 수 있고, 외상 및 삽입 후의 면역 반응을 억제하고, 장기적으로는 면역 세포와 같은 생체내 세포 및 기타 단백질 등의 생부착을 방지할 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 전극을 사용하면 전주기적인 고감도의 신호 검출이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 전극의 제조 방법을 예시적이고 개략적으로 나타낸다.

도 2는 실시예의 (1) 단계에서 제조된 전극에 대한 SEM 이미지(도 2의 A), 상기 제조된 전극 상의 Pt black 층을 확대하여 나타낸 SEM 이미지(도 2의 B) 및 상기 Pt black 층의 모폴로지 (도 2의 C)를 나타낸다.

도 3은 평가예 1에 기재된 3종 전극의 이미지 (도 3의 A) 및 이들 3종 전극에 대해 측정한 임피던스 값을 나타내는 그래프 (도 3의 B)이다.

도 4는 SAM 층 및 윤활제층을 형성하지 않은 대조군 및 본 발명에 따른 실시예에서 SAM 층과 윤활제층을 모두 형성한 실험군에서의 생체 내 혈액 및 단백질의 부착 기전 (도 4의 A), 및 이들 대조군의 전극과 실험군의 전극을 쥐의 뇌에 삽입한 후 16주 후 적출한 전극의 표면 상태 이미지 (도 4의 B)를 나타낸다.

도 5는 Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명)을 쥐의 뇌에 삽입할 때 발생하는 외력에 의한 뇌 손상 정도 (도 5의 A) 및 마이크로모션에 의한 뇌 손상 정도 (도 5의 B)를 나타낸다.

도 6은 Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명) 각각을 삽입했을 때 발생하는 생부착력과 마찰력을 비교하기 위해 in vitro 실험을 한 결과를 나타낸다.

도 7은 Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명) 각각을 쥐의 뇌에 삽입한 후 60초 동안 실시간 전극 동작능을 비교하는 in vivo 실험 결과를 나타낸다.

도 8은 Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명, 실험군) 각각을 쥐의 뇌에 삽입한 후 장기간 전극 동작능을 비교하는 in vivo 실험 결과를 나타낸다.

도 9는 Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명, 실험군) 각각을 쥐의 뇌에 삽입한 후 주변 뇌 조직의 염색 결과를 비교하는 in vivo 실험 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0014] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 구현예를 설명하기 위해 사용된 것으로서 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 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.

[0015] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다, "함유"한다, "가지다"라고 할 때, 이는 특별히 달리 정의되지 않는 한, 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0016] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 동일한 구성 요소는 동일한 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 도면들에 있어서, 예를 들면, 부재들의 크기와 형상은 설명의 편의와 명확성을 위하여 과장될 수 있으며, 실제 구현시, 도시된 형상의 변형들이 예상될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시예는 본 명세

서에 도시된 영역의 특정 형상에 제한된 것으로 해석되어서는 아니된다.

- [0017] 제1, 제2 등의 용어는 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하기 위해 사용되는 것으로, 구성요소가 전술한 용어들에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0018] 층, 막 등의 어떤 부분이 다른 부분 "위에" 또는 "상에" 있다고 할 때, 이는 다른 부분 "바로 위에" 또는 "바로 상에" 있어서 어떤 부분과 다른 부분이 서로 접해 있는 경우 뿐만 아니라 그 중간에 또 다른 부분이 존재하는 경우도 포함한다. 반대로 어떤 부분이 다른 부분 "바로 위에" 또는 "바로 상에" 있다고 할 때는 중간에 다른 부분이 없는 것을 의미한다.
- [0020] 본 발명의 일 양태에 따르면, 생체내 삽입가능한 전극으로서, 기관; 상기 기관 상의 전기 전도층; 상기 전기 전도층 상의 백금흑(platinum black) 층; 상기 백금흑 층 상의 자기조립 단분자(Self-Assembled Monolayer, SAM) 층; 상기 자기조립 단분자 층 상의 윤활제층을 포함하는 전극이 제공된다.
- [0021] 상기 기관은 유리(SiO_2), 실리콘(Si), 플라스틱 등일 수 있으며, 구체적으로는 플렉서블 기관일 수 있다. 상기 플렉서블 기관의 예로는 PC(polycarbonate), PET(Polyethylene Terephthalate), PEN(Polyethylene Naphthalate), PDMS(polydimethylsiloxane), 에코플렉스(ecoflex), 및 PI(polyimide)를 들 수 있다.
- [0022] 상기 전기 전도층은 생체 조직으로부터 신호를 수신하거나 신호를 전달하거나, 전기 자극을 제공하는 것일 수 있다. 상기 전기 전도층은 전기 전도성 금속, 구체적으로 금(Au), 은(Ag), 백금(Pt), 구리(Cu), 티타늄(Ti), 텅스텐(W), 및 몰리브덴(Mo)으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 합금을 포함할 수 있다. 또한, 상기 전기 전도층은 서로 상이한 재료의 제1 금속층과 제2 금속층이 서로 적층된 2층 구조일 수 있으며, 예를 들어, 기관과의 접촉성 향상을 위해 제1 금속층으로 Ti 와 같은 금속을 증착하고, 그 위에 전술한 전기 전도성 금속을 제2 금속층으로서 증착한 것일 수 있다. 상기 전기 전도층은 증착후 포토레지스트를 이용하여 패터닝한 것일 수 있다. 상기 전기 전도층은 금속 배선부와 금속 팁(tip)부를 포함할 수 있다. 여기서 상기 금속 배선과 금속 팁은 서로 동일하거나 혹은 서로 상이한 물질로 이루어질 수 있으며, 예를 들어, 상기 금속 배선은 Ti/Au 층이고 상기 금속 팁은 Ti/Pt 층일 수 있다. 상기 전기 전도층의 상기 금속 배선 상에는 SiO_2 와 같은 절연층이 추가로 형성될 수 있고, 이와 달리, 상기 금속 팁 상에는 절연층이 형성되지 않을 수 있다. 이에 따라 상기 금속 배선은 생체 조직을 향해 노출되지 않고 의료 기기와 금속 팁 사이에 전기적 신호를 전달하는 역할을 하고, 상기 금속 팁은 생체조직을 향해 노출되어 생체조직으로부터 신호를 수신하거나 전기 자극을 제공하는 등의 역할을 하는 것일 수 있다.
- [0023] 상기 전기 전도층 (또는 상기 전기 전도층의 금속 팁)상에 백금흑(platinum black) 층이 형성된다. 상기 백금흑은 촉매적 특성이 우수한 백금의 미세 분말로서, 흑색을 띠기 때문에 백금흑이라 명명된 것이다. 상기 백금흑 층은 전기도금에 의해 형성될 수 있다.
- [0024] 상기 SAM 층의 SAM은 알킬트리클로로실란, 알킬트리메톡시실란, 알킬트리에톡시실란, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 퍼플루오로알콕시 알칸(PFA), 디클로로디메틸실란(DDMS), 퍼플루오로데실트리클로로실란(FDTS), 옥타데실트리메톡시실란(OTMS), 트리클로로(1H, 1H, 2H, 2H-퍼플루오로옥틸)실란(FOTS), 및 트리에톡시(1H, 1H, 2H, 2H-퍼플루오로-1-옥틸)실란(POTS)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0025] 상기 윤활제층은 전극의 생체내 삽입시 조직과의 마찰을 방지하고 조직 내에 존재하는 생체물질의 부착을 방지하기 위한 물질이며, 퍼플루오로퍼하이드로페난트렌 (Perfluoroperhydrophenanthrene), 퍼플루오로데칼린 (Perfluorodecalin), 및 퍼플루오로폴리에테르(perfluoropolyether)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 상기 퍼플루오로폴리에테르로는 크리톡스(Krytox)-100이라고 불리는 것이 포함될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, (a) 전기 전도층 상에 백금흑 층을 형성하는 단계; (b) 상기 백금흑 층 상에 자기조립 단분자층을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 자기조립 단분자층 상에 윤활제층을 형성하는 단계를 포함하는, 생체내 삽입가능한 전극의 제조 방법이 제공된다.
- [0027] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 (a) 단계를 수행하기 전에, (a-1) 기관 상에 전기 전도 물질을 증착하고, 이를 패터닝하여 전기 전도층을 형성하는 단계를 추가로 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 기관 상에 제1 전기 전도 물질을 증착하여 패터닝함으로써 금속 배선을 형성하고, 그 후, 제2 전기 전도 물질을 증착하여 패터닝함으로써 금속 팁을 형성할 수 있다. 여기서 상기 금속 배선과 금속 팁이 상기 전기 전도층을 구성할 수 있다. 상기 패터닝은 통상의 포토리소그래피, 전자빔 리소그래피, 또는 리프트-오프 기술에 의해 수행될 수 있다. 또한, 구체적으로, 상기 제1 전기 전도 물질과 상기 제2 전기 전도 물질은 전기 전도성 금속, 구체적으로 금(Au),

은(Ag), 백금(Pt), 구리(Cu), 티타늄(Ti), 텅스텐(W), 및 몰리브덴(Mo)으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 합금을 포함할 수 있다. 상기 제1 전기 전도 물질과 제2 전기 전도 물질은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 금속 배선을 형성하는 상기 제1 전기 전도 물질은 Ti/Au 층이고 금속 팁을 형성하는 상기 제2 전기 전도 물질은 Ti/Pt 층일 수 있다.

[0028] 또한, 본 발명의 다른 일 구현예에 따르면, 상기 (a) 단계를 수행하기 전에, (a-2) 상기 전기 전도층의 일부 상에 절연층을 형성하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 절연층은 전기 전도층의 일부가 생체 조직을 향해 노출되어 접촉하지 않도록 하기 위한 것이다. 따라서, 상기 절연층은 전기 전도층의 일부, 구체적으로는 금속 배선 상에 형성된다. 상기 절연층이 그 위에 형성된 전기 전도층, 구체적으로 금속 배선은 생체 조직을 향해 노출되지 않고 전극 내에 위치하여, 생체 조직을 향해 노출된 금속 팁으로부터 수신되는 신호 또는 금속 팁으로 송신되는 신호를 외부 노이즈의 영향 없이 전달하는 역할을 할 수 있다.

[0029] 상기 (a) 단계는 전기 전도층 상에 백금층 층을 형성하는 단계로서, 이는 전기 도금에 의해 실시될 수 있다. 상기 전기 도금은, 구체적으로, 백금층 입자를 형성할 수 있는 백금 전구체를 용매에 용해시킨 전기도금액을 제조한 후, 전극을 상기 전기도금액에 침지시킨 후 전압을 인가하여 수행될 수 있다. 여기서 상기 백금 전구체로는 플라티늄클로라이드(Platinum chloride), 포타슘테트라클로로플라티네이트(Potassium tetrachloroplatinate), 테트라아민플라티늄 클로라이드(Tetraammineplatinum chloride) 및 클로로백금산 하이드레이트(Chloroplatinic acid hydrate) 등을 사용할 수 있다. 상기 전기도금액은 백금 전구체와 용매 이외에도 납 아세테이트를 추가로 더 함유할 수 있다. 상기 전압 인가 시간에 따라 백금층 층의 두께가 제어될 수 있으며, 구체적으로는 1 내지 60초 동안 수행될 수 있다. 상기 전기도금은 기준 전극과 작동 전극으로 구성되는 2전극 시스템에 의해 수행되거나 또는 기준 전극, 대응 전극, 및 작동 전극으로 구성되는 3전극 시스템에 의해 수행될 수 있다. 본 발명에 따른 전극을 상기 2전극 또는 3전극 시스템에서 작동 전극으로 사용하여 전기도금에 의해 백금층 층을 형성할 수 있다.

[0030] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 상기 (b) 단계에서 자기조립 단분자층을 형성하기 전에 상기 백금층 층을 표면처리하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 표면처리는 상기 백금층 층을 N_2O 또는 O_2 플라즈마 처리하는 단계일 수 있다. 여기서 상기 플라즈마 처리는 상압 하에 진행될 수 있다. 이러한 플라즈마 표면처리를 통해 백금층 층 상에 히드록실 말단기(-OH 기)가 형성될 수 있다. 자기조립 단분자막 중에서 헤드 그룹 부분이 트리클로로실란 그룹을 가지고 있는 것, 예를 들어 FDTs 및 FOTS 이 상기 히드록실기와 공유결합을 형성할 수 있고, 이에 따라 상기 표면 처리에 의해 후속하는 자기조립 단분자층과의 결합이 개선될 수 있게 된다.

[0031] 상기 (b) 단계는 상기 백금층 층 상에 자기조립 단분자층을 형성하는 단계이다. 본 단계는 액상법 또는 기상법 중 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 액상법의 경우, 상기 백금층 층이 형성된 전극을 자기조립 단분자막 형성용 단분자가 함유된 유기 용액 중에 담지시킴으로써 수행될 수 있다. 또한, 상기 기상법은 상기 백금층 층 상에 자기조립 단분자를 증착시켜 수행될 수 있으며, 상기 증착은 구체적으로는 진공 챔버 내에서, 예를 들어 0.8 내지 1.2 Torr의 챔버 압력 하의 진공 챔버 내에서 수행될 수 있다. 이에, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 (b) 단계는 자기조립 단분자막 형성용 단분자가 함유된 용액을 0.8 내지 1.2 Torr의 진공 챔버 내에서 증착시켜 수행될 수 있다.

[0032] 상기 (c) 단계는 상기 자기조립 단분자층 상에 윤활제층을 형성하는 단계이다. 상기 윤활제는 점성 및 밀도 수치에 따라 생체 적합성이 뛰어난 액체가 사용될 수 있으며, 그 예로는 퍼플루오로페라하이드로페난트렌(Perfluoroperhydrophenanthrene), 퍼플루오로데칼린(Perfluorodecalin), 및 퍼플루오로폴리에테르(perfluoropolyether)를 들 수 있다. 상기 윤활제는 상기 자기조립 단분자층이 형성된 전극을 상기 윤활제층 형성용 윤활제 용액에 담지함으로써 수행될 수 있다. 상기 윤활제는 전극 표면을 습윤화하고 표면 에너지를 낮게 유지할 수 있으며, 이에 따라, 세균, 박테리아 등의 미생물이 표면에 부착되지 못하고 표면에서 미끄러지게 할 수 있다. 본 단계는 상기 자기조립 단분자층이 형성된 전극을 윤활제 용액에 침지함으로써 수행될 수 있다.

[0033] 본 발명의 또다른 일 양태에 따르면, 전술한 바와 같은 생체내 삽입가능한 전극을 포함하는 의료기기가 제공된다. 상기 의료기기는 인체에 이식되어 신체 기능의 일부를 대체 보조하거나 인체에 삽입되어 전기적 자극을 전달하는 것일 수 있다. 이와 달리, 상기 의료기기는 반드시 전기적 신호를 전달하는 것으로 한정될 필요는 없으며, 인체에 삽입되어 의약품을 주입하는 의료기გი일 수 있다.

[0035] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 참고하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는

것은 아니다.

[0037] [실시예] 본 발명에 따른 전극의 제조

[0038] 신경 신호 기록을 위한 신경 프로브(neural probe)의 Pt 전극 상에 백금흑(Pt black)을 다음과 같이 전기도금하였다. 헥사클로로백금산 하이드레이트(hexachloroplatinic acid hydrate, HCPA), 0.025 N HCl, 및 0.025% 납 아세테이트를 탈이온수 중에 혼합하여 백금흑(Pt black) 전기도금액을 제조하였다. 다음으로, 신경 전극을 백금 와이어 (기준 전극) 및 Ag/AgCl 와이어 (상대 전극)과 함께 상기 전기도금액에 침지하였다. 정전위기(potentiostat) (PalmSens3, PalmSens, Netherlands)를 통해 0.2 V 의 전위를 35 초 동안 인가함으로써 백금흑 전기도금액 중의 백금 입자가 백금 전극 상에 도금되도록 하였다. 이렇게 제조된 전극에 대한 SEM 이미지를 도 2의 A 에 도시하였다. 도 2의 B는 상기 제조된 전극 상의 백금흑(Pt black) 층을 확대하여 나타낸 SEM 이미지이며, 도 2의 C 는 상기 Pt black 층의 모폴로지를 나타내는 것이다.

[0039] 위와 같이 제조한 프로브를 주변 산소 (100 W, 5 분) 하에서 플라즈마 처리하여 히드록실(-OH) 말단 기가 형성되도록 표면처리한 후, 멀티-밸브 진공 챔버 (1 Torr)로 즉시 옮겼다. 미리 탈기해둔 다른 진공 챔버 (1 Torr)에 트리클로로(1H,1H,2H,2H-퍼플루오로옥틸)실란 (FOTS, Sigma-Aldrich, Germany) 200 μ L가 들어있는 유리 바이알을 넣고, 상기 프로브가 들어 있는 멀티-밸브 챔버에 연결시켜서 30분 동안 60°C에서 유지시켰다. 그 후, FOTS 증기를 공급하는 밸브를 잠그고, 증기화된 탈이온수로 충전된 다른 챔버에 상기 멀티-밸브 챔버를 연결하여 수증기가 공급되도록 하였다. 30분 후, 상기 챔버를 단리시키고 1 Torr 까지 탈기하였고, 이 과정을 2 회 반복하여 SAM 내의 모든 핀홀이 피복되게 하였다. 다음으로, FOTS SAM이 형성된 프로브를 이소프로필 알코올(IPA) 및 탈이온수로 세정하여 과량의 FOTS 를 제거하였다. 퍼플루오로폴리에테르(PFPE) 윤활제 (Krytox 101, 대부분의 비극성 및 극성 액체와 혼화가능; 화학적으로 안정함; DuPont, USA)를 0.2 μ m 필터를 통해 여과한 후, 상기 프로브를 상기 윤활제에 침지하여 윤활제층을 형성시켰다. 과량의 윤활제는 프로브를 24 시간 동안 90° 로 기울여서 제거하였고, 그 후, 프로브를 수술에 바로 사용하였다.

[0041] [평가예 1] 임피던스 측정

[0042] Pt black 층, SAM 층 및 윤활제층을 형성하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예에서와 동일한 방식으로 제조한 Bare 전극 (이하, Bare (w/o Pt black) 으로도 표시함), Pt black 층만 형성하고 SAM 층 및 윤활제층을 형성하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예에서와 동일한 방식으로 제조한 Bare 전극 (이하, Bare (w/ Pt black)으로도 표시함), 및 상기 실시예에 따라 Pt black 층, SAM 층, 및 윤활제층을 모두 형성한 본 발명에 따른 전극 (이하, LIPS 전극으로도 표시함) 각각에 대한 이미지를 도 3의 A 에 나타내었다. 이들 3종의 전극에 대해 임피던스를 측정하였고 그 결과를 도 3의 B 에 나타내었다. 도 3의 B 로부터 Pt black 을 사용함으로써 임피던스 값이 감소할 수 있다는 것을 알 수 있다.

[0044] [평가예 2] 생부착 방지 효과

[0045] SAM 층 및 윤활제층을 형성하지 않은 대조군 및 본 발명에 따른 실시예에서 SAM 층과 윤활제층을 모두 형성한 실험군을 사용하여, 이들 대조군과 실험군에서의 생체 내 혈액 및 단백질의 부착 기전 및 이들 대조군의 전극과 실험군의 전극을 쥐의 뇌에 삽입한 후 16주 후 적출한 전극의 표면 상태 이미지를 도 4에 나타내었다. 도 4로부터 본 발명에 따라 SAM 층과 윤활제층을 형성시킴으로써 생체내 생부착을 방지할 수 있고, 이에 따라 쥐 뇌로의 삽입 16주가 지난 후 대조군에서는 오염이 발생하였으나 실험군에서는 오염이 발생하지 않음을 확인할 수 있었다.

[0047] [평가예 3] 전극 삽입시 외력 또는 마이크로모션에 의한 외상

[0048] Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명) 각각을 쥐의 뇌에 삽입하였고 이 때 발생하는 외력에 의한 뇌 손상 정도 및 삽입후 마이크로모션에 의한 뇌 손상 정도를 시뮬레이션에 의해 비교하였으며 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5로부터 본 발명에 따른 LIPS 전극을 사용하였을 때 외상 정도가 현저히 감소하였음을 알 수 있다.

[0050] [평가예 4] 생부착력 및 전극 삽입시의 마찰력을 비교하기 위한 in vitro 실험

[0051] 먼저, 혈액에 BARE 전극(대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명, 실험군)을 담궈둔 뒤 혈액 단백질이 전극 표면에 부착함에 따라 증가하는 임피던스를 비교하였다. 그 결과를 도 6의 A 에 나타내었다. 도 6의 A로부터, 대조군의 경우에는 시간이 경과함에 따라 임피던스가 증가하는 것을 알 수 있고, 이는 시간의 경과에 따라 혈액 단백질이 대조군 전극 표면에 점차적으로 부착한다는 것을 의미한다.

[0052] 다음으로, 뇌와 비슷한 물성을 가지는 아가로스 겔(agarose gel)을 만들고, BARE 전극(대조군) 및 LIPS 전극

(본 발명, 실험군) 각각을 일정한 속도 (0.1 mm/s)로 삽입하면서 젤과 전극 간의 마찰을 측정하였다. 삽입 거리에 따른 마찰력을 도 6의 B에 나타내었다. 또한, 본 실험에서 발생한 마찰력을 충격량으로 정량화하고 그 데이터를 도 6의 C에 나타내었다. 도 6의 B와 C로부터 대조군 전극의 경우에는 삽입에 따른 마찰력이 현저히 더 크게 발생한다는 것을 알 수 있다.

[평가예 5] 전극 삽입시의 급성 외상 억제능을 비교하기 위한 in vitro 실험

Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명) 각각을 쥐의 뇌에 삽입한 후 60초 동안 전기적 신호를 검출하고 이를 기록함으로써 두 전극의 전극 동작능을 비교하였고, 그 실험 개략도 및 결과를 도 7에 나타내었다. 도 7로부터 본 발명에 따른 전극을 사용하였을 때 전기적 신호가 보다 높은 품질로 잘 검출되었다는 것을 알 수 있다 (도 7의 B, C). 또한, 도 7의 D로부터 전기 신호의 기록률 (91%)이 대조군 (45%)에 비해 현저히 높았다는 것을 알 수 있다. 이는 본 발명에 따른 전극은 삽입시 급성 외상을 충분히 잘 억제할 수 있어서 주변 세포로부터의 전기적 신호가 급성 외상에 따른 염증 등에 의해 차단되지 않고 잘 검출된다는 것을 의미한다.

[평가예 6] 전극 삽입시의 면역 거부 반응 억제능을 비교하기 위한 in vivo 실험

Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명, 실험군) 각각을 쥐의 뇌에 삽입한 후 전기적 신호가 검출되지 않을 때까지 소요된 시간을 비교해 보았으며 그 결과를 도 8에 나타내었다. 도 8로부터 대조군의 경우 8주만에 전기적 신호 검출이 중단되었는데 반해, 본 발명에 따른 실험군의 경우에는 16주까지 전기적 신호를 검출할 수 있었다는 것을 알 수 있다. 이는 장기간 사용에 따른 생체 내 면역 거부 반응을 본 발명에 따른 실험군에서 억제할 수 있었다는 것을 의미한다.

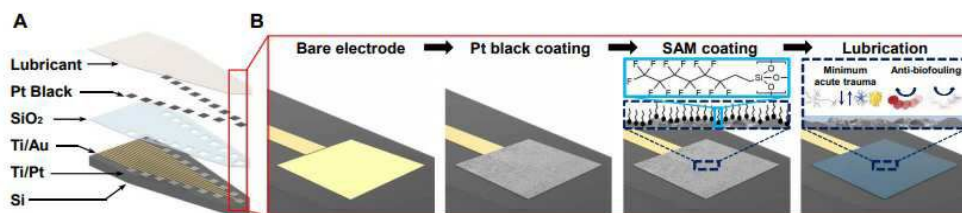
[평가예 7] 전극 삽입시의 면역 거부 반응 억제능을 비교하기 위한 in vivo 실험

Bare 전극 (대조군) 및 LIPS 전극 (본 발명, 실험군) 각각을 쥐의 뇌에 삽입한 후 1일째 및 12주째 되는 날에 쥐의 뇌를 적출하여 주변 뇌 조직 세포(미세아교세포, 성상세포)를 염색하였으며 그 결과를 도 9에 나타내었다. 도 9로부터 대조군에서는 면역 세포의 부착과 증식으로 인해 많은 형광점이 나타난 반면, 본 발명에 따른 실험군에서 이러한 형광점의 수가 대조군에 비해 현저히 적었으며, 이는 본 발명에 따른 전극을 사용함으로써 면역 거부 반응이 억제된다는 것을 알 수 있다.

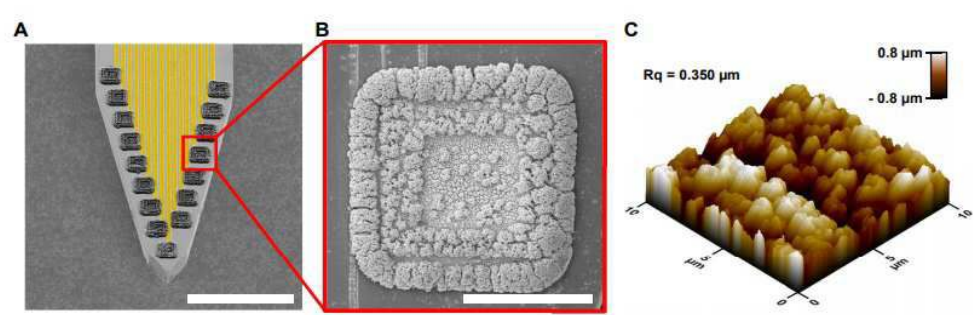
상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

도면

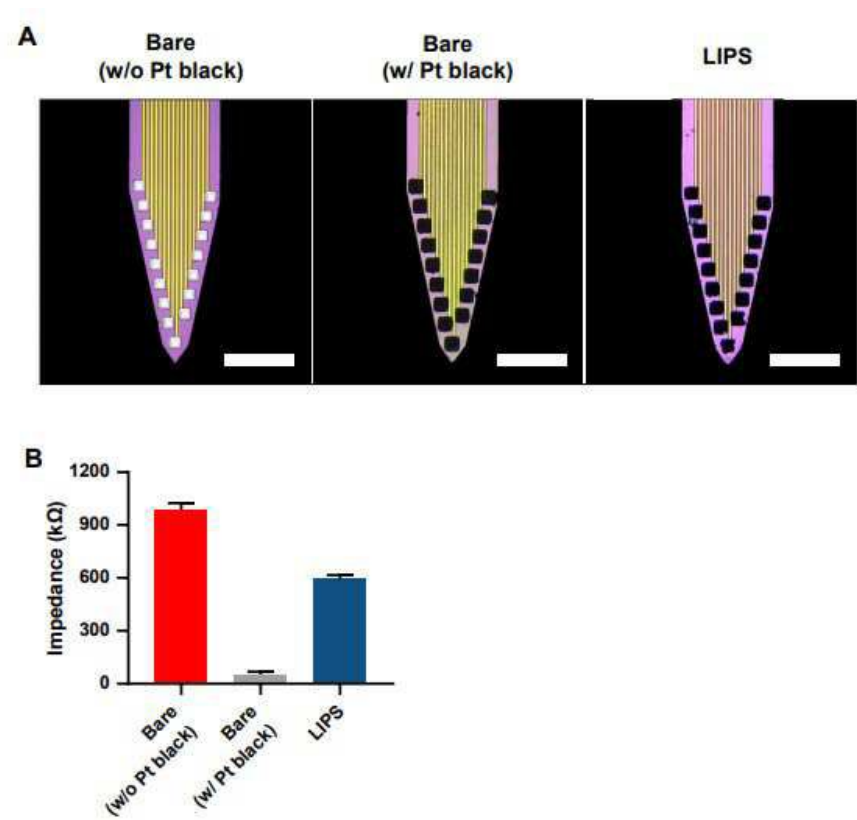
도면1



도면2

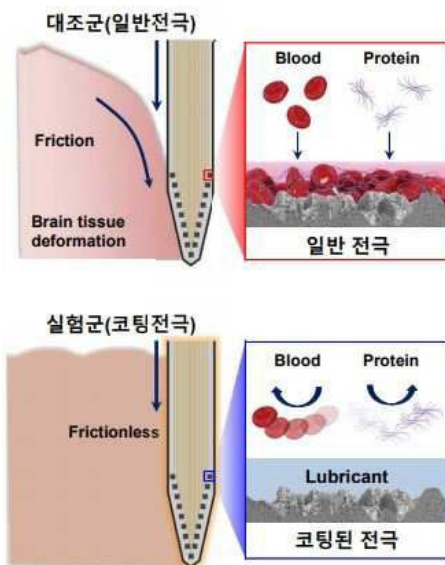


도면3



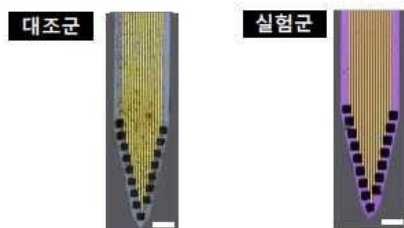
도면4

A 작동 기작

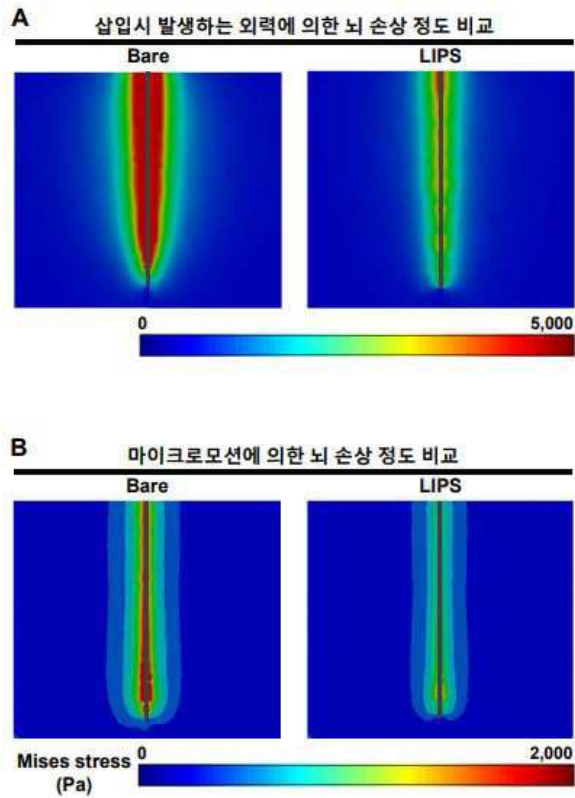


B

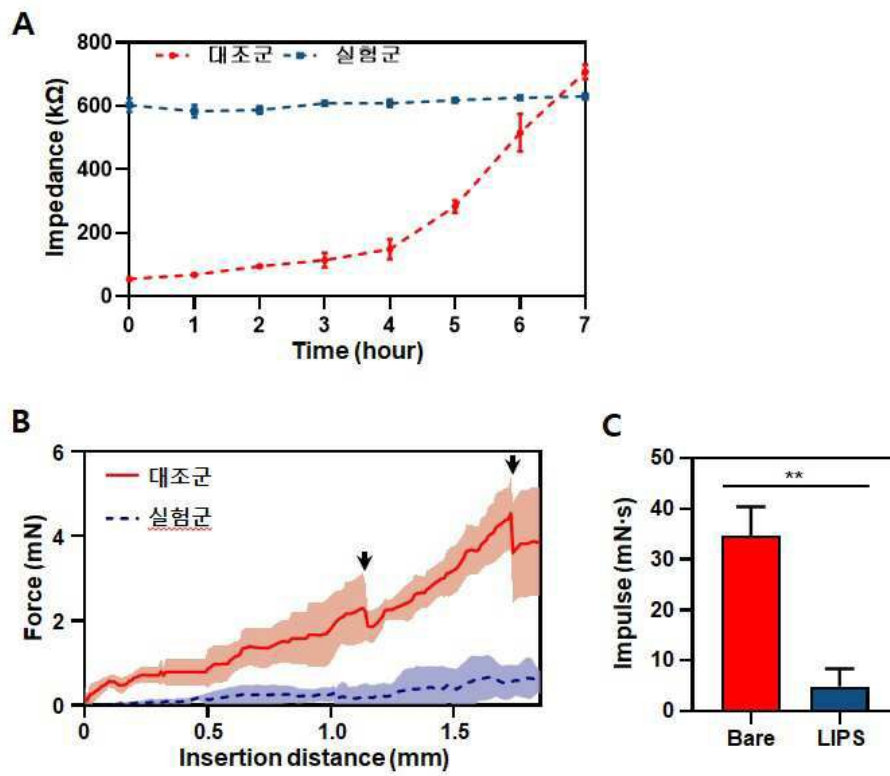
16주 후 쥐 뇌로부터 적출한 전극 표면



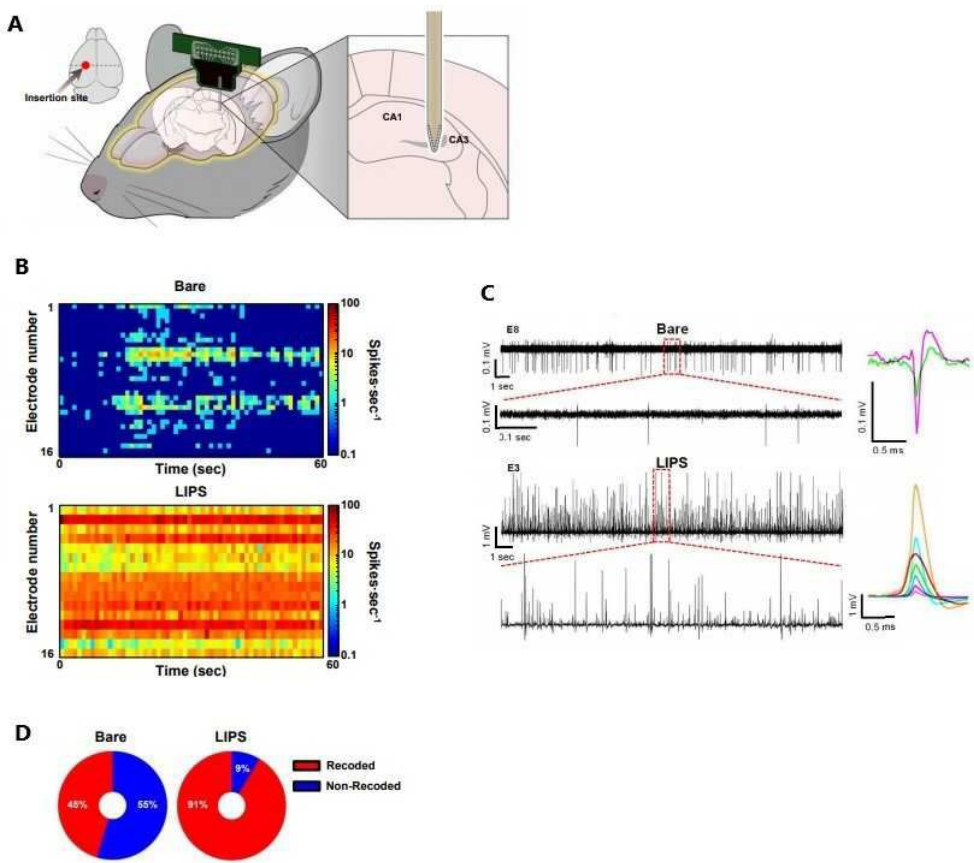
도면5



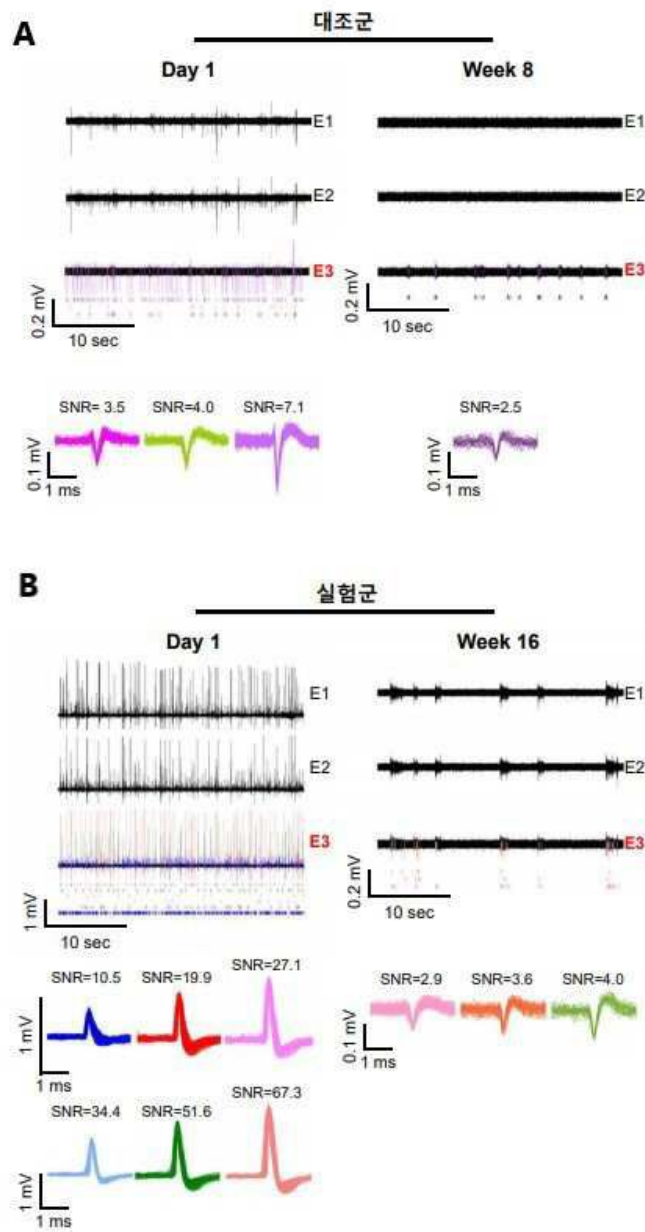
도면6



도면7



도면8



도면9

