

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0064064  
(43) 공개일자 2021년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61B 5/145 (2006.01) A61B 3/10 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01) A61B 5/1477 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01) G01N 33/551 (2006.01) G01N 33/74 (2006.01)	(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(52) CPC특허분류 A61B 5/14546 (2013.01) A61B 3/101 (2013.01)	(72) 발명자 박장용 서울특별시 양천구 목동서로 155, 108동 701호 (목동, 목동파라곤)
(21) 출원번호 10-2020-0153472	구민재 대구광역시 북구 침산남로37길 24, 101동 303호 (침산동, 침산2차화성아파트)
(22) 출원일자 2020년11월17일 심사청구일자 2020년11월17일	김주희 충청북도 충주시 봉계1길 7, 푸르지오아파트
(30) 우선권주장 1020190152629 2019년11월25일 대한민국(KR)	(74) 대리인 김인철

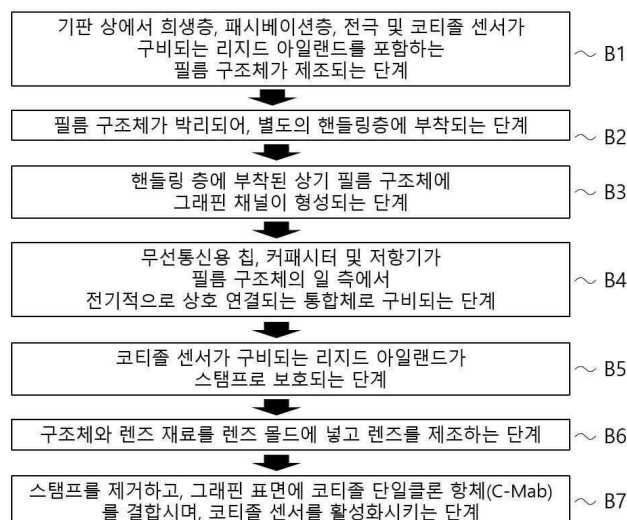
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법과 그 방법으로 제조된 코티졸 센서 및 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법과 그 방법으로 제조된 스마트 콘택트 렌즈

## (57) 요약

본 발명은 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법으로서, 기관 상에서 희생층, 패시베이션층, 전극 및 코티졸 센서가 구비되는 리지드 아일랜드를 포함하는 필름 구조체가 제조되는 B1 단계; B1 단계에서 제조된 상기 필름 구조체가 박리되어, 별도의 핸들링층에 부착되는 B2 단계; 상기 핸들링 층에 부착된 상기 필름 구조체에 그래핀 채널이 형성되는 B3 단계; 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 필름 구조체의 일 측에서 전기적으로 상호 연결되는 통합체로 구비되는 B4 단계; 코티졸 센서가 구비되는 리지드 아일랜드가 스탬프로 보호되는 B5 단계; B5 단계 후의 구조체와 렌즈 재료를 렌즈 몰드에 넣고 렌즈를 제조하는 B6 단계; 및 상기 스탬프를 제거하고, 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시며, 코티졸 센서를 활성화시키는 B7 단계를 포함한다.

## 대표도 - 도16



(52) CPC특허분류

*A61B 5/0002* (2013.01)  
*A61B 5/14507* (2013.01)  
*A61B 5/1477* (2013.01)  
*A61B 5/6821* (2013.01)  
*G01N 33/54366* (2013.01)  
*G01N 33/551* (2013.01)  
*G01N 33/743* (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711082277
과제번호	2018M3A9F1021649
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오. 의료기술개발(R&D)
연구과제명	질병 진단용 모바일 스마트 콘택트렌즈 기술 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2019.01.01 ~ 2019.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711096187
과제번호	2019R1A2B5B03069358
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	콘택트렌즈 기반, 신축성 전자망막 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2019.06.01 ~ 2020.02.29

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

합성된 그래핀 층을 기판으로 이동시키고, 패터닝을 통해 그래핀 채널을 형성시키는 A1 단계;

상기 그래핀 채널을 자외선 오존(UVO)에 노출시켜 그래핀 표면을 활성화시키는 A2 단계; 및

상기 활성화된 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시키는 A3 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,

A1 단계의 그래핀 층의 합성은 화학기상증착법(CVD)으로 수행되는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서,

A1 단계의 패터닝은 포토 리소그래피 방법으로 수행되는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서,

A2 단계에서, 자외선 오존에 노출된 그래핀 표면은 카르복실 레이트 그룹으로 활성화되는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법.

#### 청구항 5

청구항 4에 있어서,

A2 단계에서 그래핀 표면의 활성화에 의해 그래핀의 소수성이 감소되는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법.

#### 청구항 6

청구항 4에 있어서,

A3 단계에서, EDC와 NHS의 2단계 커플링 반응을 통해 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)가 그래핀 표면에 고정되는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 하나의 항에 따른 제조방법에 의해 제조된 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서.

#### 청구항 8

기판 상에서 희생층, 패시베이션층, 전극 및 코티졸 센서가 구비되는 리지드 아일랜드를 포함하는 필름 구조체가 제조되는 B1 단계;

B1 단계에서 제조된 상기 필름 구조체가 박리되어, 별도의 핸들링층에 부착되는 B2 단계;

상기 핸들링 층에 부착된 상기 필름 구조체에 그래핀 채널이 형성되는 B3 단계;

무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 필름 구조체의 일 측에서 전기적으로 상호 연결되는 통합체로 구비되는 B4 단계;

코티줄 센서가 구비되는 리지드 아일랜드가 스탬프로 보호되는 B5 단계;

B5 단계 후의 구조체와 렌즈 재료를 렌즈 몰드에 넣고 렌즈를 제조하는 B6 단계; 및

상기 스탬프를 제거하고, 그래핀 표면에 코티줄 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시며, 코티줄 센서를 활성화시키는 B7 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는

코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 9

청구항 8에 있어서, B1 단계는

기관 상에 희생층이 구비되고, 상기 희생층 상에 패시베이션층이 증착되는 B11단계;

전극 소재를 증착 및 패터닝하여, 코티줄 센서에 연결되는 소스 전극, 드레인 전극 및 안테나 코일에 연결되는 안테나 패드가 형성되는 B12 단계;

금속나노물질층을 증착시켜 나선 형상으로 패터닝된 하이브리드 안테나 코일이 형성되는 B13 단계;

코티줄 센서가 안착되는 리지드 아일랜드 영역이 리지드 재료로 패터닝되는 B14 단계; 및

전체 영역에 소프트 재료인 렌즈 물질이 코팅되는 B15 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 10

청구항 9에 있어서, B11 단계에서

상기 희생층은 Ni/Cu로 구비되고, 상기 패시베이션층은 파릴렌(Parylene)으로 구비되는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 11

청구항 10에 있어서, B11 단계에서

상기 Ni/Cu 희생층은 전자 빔 증발에 의해 기관에 증착되는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 12

청구항 9에 있어서, B12 단계에서

상기 전극 소재는 Cr/Au로 구비되며, Cr/Au 전극은 열 증발되고 패터닝되어, 포토 리소그래피 방식으로 소스 전극 및 드레인 전극이 형성되는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 13

청구항 9에 있어서, B13 단계에서

상기 하이브리드 안테나 코일은 신축성있는 투명 안테나인 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 14

청구항 9에 있어서, B13 단계에서

하이브리드 안테나 코일은 AgNF 네트워크 상에 AgNF 보다 더 미세한 AgNW가 코팅된 AgNF-AgNF 하이브리드 네트워크로 패터닝되는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

## 청구항 15

청구항 8에 있어서, B2 단계는

상기 희생층이 제거되는 B21 단계; 및

기관 상에 형성된 필름 구조체가 기관에서 박리된 후, 뒤집힌 상태로 기 설정된 핸들링 층에 부착되는 B22 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 16

청구항 8에 있어서, B3 단계는

상기 패시베이션층이 에칭을 통해 패턴화되면서, 상기 안테나 패드 및, 상기 소스 전극과 드레인 전극 사이의 그래핀 채널이 형성될 부분이 개방되는 B31 단계;

상기 개방된 부분에 그래핀이 구비되는 B32 단계; 및

상기 그래핀이 에칭을 통해 패턴화되면서 그래핀 채널이 형성되는 B33 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 17

청구항 8에 있어서, B4 단계는

무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 구조체의 기 설정된 위치에 배치 및 접촉되는 B41 단계; 및

상기 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기는 3D 프린팅으로 통합되는 B42 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 18

청구항 17에 있어서, B42 단계에서,

상기 3D 프린팅은 액체 금속을 분사하여, 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 신축가능하게 전기적으로 연결되도록 인쇄하는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 19

청구항 8에 있어서, B5 단계에서,

상기 스탬프는 PDMS 스탬프인 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 20

청구항 8에 있어서, B7 단계에서,

스탬프가 제거된 후에, 상기 그래핀 채널을 자외선 오존(UVO)에 노출시켜 그래핀 표면을 활성화시키는 B71 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 21

청구항 20에 있어서, B71 단계에서,

자외선 오존에 노출된 그래핀 표면은 카르복실 레이트 그룹으로 활성화되는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 22

청구항 21에 있어서,

B71 단계에서 그래핀 표면의 활성화에 의해 그래핀의 소수성이 감소되는 것을 특징으로 하는 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 23

청구항 20에 있어서, B7 단계에서,

상기 활성화된 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시키는 B72 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 24

청구항 23에 있어서,

B72 단계에서, EDC와 NHS의 2단계 커플링 반응을 통해 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)가 그래핀 표면에 고정되는 것을 특징으로 하는 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 25

청구항 8 내지 청구항 24 중 어느 하나의 항에 따른 제조방법에 의해 제조된 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 스트레스 호르몬 현장검지가 가능한 소프트 스마트 콘택트렌즈에 통합된 코티졸 면역센서 및 그 제조 방법 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법과 그 방법으로 제조된 코티졸 센서 및 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법과 그 방법으로 제조된 스마트 콘택트 렌즈에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 신체적, 정신적으로 스트레스를 받을 때 발생하는 것으로 알려진 코티졸(cortisol)은 항상성을 유지하기 위해 부신에서 분비되는 스테로이드 호르몬이다. 코티졸(cortisol)은 부신이 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)에 의해 자극될 때 분비되며, ACTH는 뇌하수체가 시상하부에서 분비되는 corticotropin-releasing hormone(CRH)에 의해 자극될 때 분비된다.

[0003] 이러한 일련의 코티졸(cortisol)이 분비되는 시스템을 HPA 축이라고 하며, 만성적인 스트레스는 이 코티졸(cortisol) 분비 시스템에 영향을 끼쳐 비정상적인 코티졸(cortisol) 분비를 일으킨다. 코티졸(cortisol) 농도가 불필요하게 축적될 경우, 지방과 아미노산 수치를 증가시켜, 우울증, 불안 장애와 같은 신경질환 뿐만 아니라 심각한 질병(e.g., 쿠싱병, 자가 면역 질환, 심혈관 합병증, 제 2형 당뇨병)을 일으킬 수 있다.

[0004] 코티졸(cortisol) 농도는 불필요하게 축적될 때 뿐만 아니라 비정상적으로 적은 경우에도 과색소침착, 체중 감소 및 만성피로 증상으로 나타나는 에디슨병을 야기할 수 있다.

[0005] 이 코티졸(cortisol) 농도는 지속적으로 변화하며, 개인마다 분비되는 정도의 차이가 있으므로, 코티졸(cortisol) 농도의 변화를 실시간, 지속적으로 모니터링 해야 한다. 코티졸(cortisol) 농도를 측정하기 위해, 항원항체반응(Antigen-antibody) 결합반응을 이용하는 면역측정(immunoassay) 방법을 적용한 센서가 연구되고 있다.

[0006] 면역측정(immunoassay) 방식을 센서에 적용하면 코티졸(cortisol) 항체(antibody)를 전극에 붙여 비교적 간단한 측정 방법인 전기적 측정방법의 면역센서(immunosensor)를 제작할 수 있기 때문에, 최근에 현장검지 가능한 센서 제작 시도에서 주로 적용되었다.

[0007] 여러 체액 중 눈물에는 많은 바이오마커가 포함되어 있으며, 코티졸(cortisol)도 포함되어 있다. 웨어러블 전자기기 중에서 콘택트렌즈는 눈물과 지속적으로 접촉하기 때문에 눈으로부터 바이오마커를 측정할 수 있는 유일한 플랫폼이다. 콘택트렌즈 형태의 센서를 사용하면 눈물의 코티졸(cortisol)을 비침습적으로 실시간 모니터링이 가능하다.

[0008] 또한, 눈에 고여 있는 눈물의 양은  $6.5 \pm 0.3 \mu\text{L}$ 로, 거의 일정하기 때문에 별도의 추출과정없이 일정한 양의 눈물을 측정할 수 있다.

- [0010] 현재까지 나온 코티졸(cortisol) 센서는 대부분 혈액, 타액, 땀, 모발, 소변, 또는 간질액에 포함되어 있는 코티졸(cortisol) 농도를 측정했으나, 체액 속의 생물학적 활성 코티졸(cortisol)은 실온에서 불안정하여, 체액의 추출 및 보관, 운송에도 어려움이 있고, 정확한 코티졸(cortisol) 농도를 측정하기 힘들다는 한계가 있다.
- [0011] 또한, 기존 코티졸(cortisol) 측정 방법은 추출 또는 전처리 과정이 필요하며, 부피가 큰 측정 장비를 통한 분석이 필요하다. 그러므로, 정확한 코티졸(cortisol) 농도를 실시간으로 측정하여 질병 진단 및 예방을 위해 현장검지 센서가 필요하다.
- [0012] 코티졸(cortisol) 단일클론항체(monoclonal antibody)(C-Mab)를 금(Au) 전극에 붙여, 전기화학 임피던스 분광법(electrochemical impedance spectroscopy; EIS) 기술로 침과 간질액의 코티졸(cortisol) 농도를 측정한 코티졸(cortisol) 면역센서(immunosensor)가 개발되었으나, 나이키스트 선도(nyquist plot)를 분석하기 위한 장비인 임피던스 분석장치(impedance analyzer)가 필요하다.
- [0013] 또한, 순환전압전류법(cyclic voltammetry; CV) 측정 기반의 코티졸(cortisol) 센서가 개발되었다.
- [0014] 그러나, 이 측정방법도 CV curve를 해석하기 위한 별도의 전기화학 계측기가 필요하다.
- [0015] 최근에는, 현장검지가 가능하며 착용 가능한 플랫폼의 코티졸(cortisol) 센서 개발 시도로, 금속박막 전극 기반의 땀 코티졸(cortisol) 센서가 개발되었으나, 이 소자 또한 전기화학적 분석을 위한 별도의 측정장비가 필요하다.
- [0016] 현장검지 가능한 센서로 사용될 수 있는 잠재성을 제시한 전계효과트랜지스터(field effect transistor) (FET) 구조의 코티졸(cortisol) 센서가 개발되었으나 착용 가능한 형태가 아니며, 측정장비를 사용해 코티졸(cortisol) 농도를 측정하였다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0017] (특허문헌 0001) (문헌 1) 한국등록특허공보 제10-2042628호 (2019.11.04)

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0018] 본 발명에 따른 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서 및 이를 구비한 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법은 다음과 같은 해결과제를 가진다.
- [0019] 첫째, 코티졸 농도 정량 측정 가능한 코티졸 센서를 제조하고자 한다.
- [0020] 둘째, 코티졸 농도 정량 측정 가능한 스마트 콘택트렌즈 기기를 통해 안구 및 눈물에서 얻을 수 있는 코티졸의 농도를 비침습적으로 모니터링하고자 한다.
- [0021] 셋째, 무선으로 수집된 데이터를 사용자에게 전달함으로써 질병을 진단하고자 한다.
- [0022] 넷째, 사용자의 불편함이 없이 모니터링이 가능하도록 한다.
- [0023] 본 발명의 해결과제는 이상에서 언급한 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 해결과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0024] 본 발명은 합성된 그래핀 층을 기관으로 이동시키고, 패터닝을 통해 그래핀 채널을 형성시키는 A1 단계; 상기 그래핀 채널을 자외선 오존(UVO)에 노출시켜 그래핀 표면을 활성화시키는 A2 단계; 및 상기 활성화된 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시키는 A3 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법이다.
- [0025] 본 발명에 따른 A1 단계의 그래핀 층의 합성은 화학기상증착법(CVD)으로 수행될 수 있다.

- [0026] 본 발명에 따른 A1 단계의 패터닝은 포토 리소그래피 방법으로 수행될 수 있다.
- [0027] 본 발명에 따른 A2 단계에서, 자외선 오존에 노출된 그래핀 표면은 카르복실 레이트 그룹으로 활성화될 수 있다.
- [0028] 본 발명에 따른 A2 단계에서 그래핀 표면의 활성화에 의해 그래핀의 소수성이 감소될 수 있다.
- [0029] 본 발명에 따른 A3 단계에서, EDC와 NHS의 2단계 커플링 반응을 통해 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)가 그래핀 표면에 고정될 수 있다.
- [0031] 본 발명은 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서로서, 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조된다.
- [0033] 본 발명은 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법으로서, 기관 상에서 회생층, 패시베이션층, 전극 및 코티졸 센서가 구비되는 리지드 아일랜드를 포함하는 필름 구조체가 제조되는 B1 단계; B1 단계에서 제조된 상기 필름 구조체가 박리되어, 별도의 핸들링층에 부착되는 B2 단계; 상기 핸들링 층에 부착된 상기 필름 구조체에 그래핀 채널이 형성되는 B3 단계; 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 필름 구조체의 일 측에서 전기적으로 상호 연결되는 통합체로 구비되는 B4 단계; 코티졸 센서가 구비되는 리지드 아일랜드가 스탬프로 보호되는 B5 단계; B5 단계 후의 구조체와 렌즈 재료를 렌즈 몰드에 넣고 렌즈를 제조하는 B6 단계; 및 상기 스탬프를 제거하고, 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시며, 코티졸 센서를 활성화시키는 B7 단계를 포함한다.
- [0034] 본 발명에 따른 B1 단계는 기관 상에 회생층이 구비되고, 상기 회생층 상에 패시베이션층이 증착되는 B11단계; 전극 소재를 증착 및 패터닝하여, 코티졸 센서에 연결되는 소스 전극, 드레인 전극 및 안테나 코일에 연결되는 안테나 패드가 형성되는 B12 단계; 금속나노물질을 증착시켜 나선 형상으로 패턴화된 하이브리드 안테나 코일이 형성되는 B13 단계; 코티졸 센서가 안착되는 리지드 아일랜드 영역이 리지드 재료로 패턴화되는 B14 단계; 및 전체 영역에 소프트 재료인 렌즈 물질이 코팅되는 B15 단계를 포함한다.
- [0035] 본 발명에 따른 B11 단계에서 상기 회생층은 Ni/Cu로 구비되고, 상기 패시베이션층은 파릴렌(Parylene)으로 구비될 수 있다.
- [0036] 본 발명에 따른 B11 단계에서 상기 Ni/Cu 회생층은 전자 빔 증발에 의해 기관에 증착될 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 B12 단계에서 상기 전극 소재는 Cr/Au로 구비되며, Cr/Au 전극은 열 증발되고 패턴화되어, 포토 리소그래피 방식으로 소스 전극 및 드레인 전극이 형성될 수 있다.
- [0038] 본 발명에 따른 B13 단계에서 상기 하이브리드 안테나 코일은 신축성있는 투명 안테나인 것이 가능하다.
- [0039] 본 발명에 따른 B13 단계에서 하이브리드 안테나 코일은 AgNF 네트워크 상에 AgNF 보다 더 미세한 AgNW가 코팅된 AgNF-AgNF 하이브리드 네트워크로 패턴화될 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 B2 단계는 상기 회생층이 제거되는 B21 단계; 및 기관 상에 형성된 필름 구조체가 기관에서 박리된 후, 뒤집힌 상태로 기 설정된 핸들링 층에 부착되는 B22 단계를 포함한다.
- [0041] 본 발명에 따른 B3 단계는 상기 패시베이션층이 에칭을 통해 패턴화되면서, 상기 안테나 패드 및, 상기 소스 전극과 드레인 전극 사이의 그래핀 채널이 형성될 부분이 개방되는 B31 단계; 상기 개방된 부분에 그래핀이 구비되는 B32 단계; 및 상기 그래핀이 에칭을 통해 패턴화되면서 그래핀 채널이 형성되는 B33 단계를 포함한다.
- [0042] 본 발명에 따른 B4 단계는 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 구조체의 기 설정된 위치에 배치 및 접촉되는 B41 단계; 및 상기 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기는 3D 프린팅으로 통합되는 B42 단계를 포함한다.
- [0043] 본 발명에 따른 B42 단계에서, 상기 3D 프린팅은 액체 금속을 분사하여, 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 신축가능하게 전기적으로 연결되도록 인쇄할 수 있다.
- [0044] 본 발명에 따른 B5 단계에서, 상기 스탬프는 PDMS 스탬프인 것이 가능하다.
- [0045] 본 발명에 따른, B7 단계에서, 스탬프가 제거된 후에, 상기 그래핀 채널을 자외선 오존(UVO)에 노출시켜 그래핀 표면을 활성화시키는 B71 단계를 더 포함한다.



- [0046] 본 발명에 따른 B71 단계에서, 자외선 오존에 노출된 그래핀 표면은 카르복실 레이트 그룹으로 활성화될 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따른 B71 단계에서 그래핀 표면의 활성화에 의해 그래핀의 소수성이 감소될 수 있다.
- [0048] 본 발명에 따른 B7 단계에서, 상기 활성화된 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시키는 B72 단계를 더 포함한다
- [0049] 본 발명에 따른 B72 단계에서, EDC와 NHS의 2단계 커플링 반응을 통해 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)가 그래핀 표면에 고정될 수 있다.
- [0051] 본 발명은 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈로서, 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조된다.

### 발명의 효과

- [0052] 본 발명에 따른 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서 및 이를 구비한 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법은 다음과 같은 효과를 가진다.
- [0053] 첫째, 코티졸 농도 정량 측정 가능한 코티졸 센서를 제조할 수 있다.
- [0054] 둘째, 코티졸 농도 정량 측정 가능한 스마트 콘택트렌즈 기기를 통해 안구 및 눈물에서 얻을 수 있는 코티졸의 농도를 비침습적으로 모니터링하는 효과가 있다.
- [0055] 셋째, 무선으로 수집된 데이터를 사용자에게 전달함으로써 질병을 진단하는 효과가 있다.
- [0056] 넷째, 사용자의 불편함이 없이 모니터링이 가능한 효과가 있다.
- [0057] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0058] 도 1A는 C-Mab 고정화 과정을 나타내며, 도 1B는 그래핀 FET 구조의 개략적 이미지를 나타내며, 도 1C는 제작된 그래핀 FET 장치의 광학 현미경 이미지를 나타내며(스케일 바, 200  $\mu\text{m}$ ), 도 1D는 게이트 전압에 따른 드레인 전류의 전달 곡선을 나타낸다.
- 도 2는 In vitro test에 관한 것으로서, 도 2A는 게이트 전압  $V_G = 0\text{ V}$  및 드레인 전압  $V_D = 0.1\text{ V}$ 에서 실시한 상대 전류 변화를 나타내며, 도 2B는 코티졸 농도에 따른 상대 전류 변화의 보정 곡선을 나타내며, 도 2C는 완충액 및 인공 눈물 용매의 코티졸 농도에 따른 상대 저항 변화를 나타내며, 도 2D는 22 $^{\circ}\text{C}$  및 36.5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 코티졸 농도에 따른 센서 저항의 상대적 변화로서, 각 데이터 포인트는 10 개 샘플의 평균을 나타내고 오류 막대는 SD를 나타낸다.
- 도 3은 NFC 및 신축성 있고 투명한 AgNF-AgNW 하이브리드 안테나에 관한 것으로서, 도 3A는 NFC 칩, 코티졸 센서 및 안테나 및 저항을 포함한 구성 요소와 연결된 회로도이고, 도 3B는 무선 통신용 신축성 및 투명 안테나의 개략도이고, 도 3C는 AgNF-AgNW 하이브리드 구조의 랜덤 네트워크의 주사 전자 현미경 이미지(스케일 바, 20  $\mu\text{m}$ )이고, 도 3D는 AgNF-AgNW 하이브리드 패턴 안테나 코일의 투명도이고, 도 3E는 최대 30%의 무시할 수 있는 변형률로 AgNF-AgNW 하이브리드의 최대 300배까지 수행된 스트레칭-이완 사이클 테스트(삽입 : AgNF-AgNW 하이브리드 전극 변형 테스트)를 나타내며, 도 3F는 13.56MHz를 초래하는 패턴화된 안테나의 공진 주파수를 나타낸다.
- 도 4는 스마트 콘택트 렌즈 포장에 관한 것으로서, 도 4A는 단단한 섬에 위치한 3차원(3D) 인쇄 신축성 상호 연결 및 코티졸 센서와 통합된 패키지 스마트 콘택트 렌즈의 개략도로서, 공진 주파수와 기준 저항을 위해 커패시터와 저항이 각각 통합된 것을 나타내며, 도 4B는 제작된 스마트 콘택트 렌즈의 사진(삽입 : 스마트 콘택트 렌즈의 클로즈업 외부 이미지)(스케일 바, 1cm)을 나타내며, 도 4C는 강성-소프트 하이브리드 재료의 광학 투과율 및 흐릿함(Haze)을 나타내며, 도 4D는 신축성 안테나의 복귀 전후의 방사 특성을 나타내며, 도 4E는 PBS에 잠긴 상대 공명 주파수 변화와 최대 192 시간의 인공 눈물(삽입 : 인공 눈물에 각각 12 시간 및 192 시간 동안 침지 테스트 후 안테나의 방사 특성)을 나타낸다.

도 5는 생체 내 테스트에 관한 것으로서, 도 5A는 왼쪽 눈에 스마트 콘택트 렌즈를 착용 한 성인 여성의 사진 (삽입 : 눈에 스마트 콘택트 렌즈의 클로즈업 이미지)이고, 도 5B는 스마트 콘택트 렌즈를 사용한 코티졸 레벨 측정의 개략 이미지이고, 도 5C 및 도 5D는 시뮬레이션 결과 SAR를 나타내며, 도 5E는 스마트 콘택트 렌즈 착용 전후에 플루오 레세인 염색이있는 인간 눈의 슬릿 램프 이미지(스케일 바, 1cm)를 나타내며, 도 5F는 콘택트 렌즈 센서를 사용하여 눈에 떨어진 코티졸 용액 농도의 함수로 측정 된 코티졸 농도로서, 각 데이터 포인트는 10 개 샘플의 평균을 나타내고 오류 막대는 SD를 나타내며, 도 5G는 스마트 콘택트 렌즈의 세포 독성 테스트를 나타낸다.

도 6은 그래핀 표면의 특징적인 변화로서, 탈 이온수 1  $\mu$ l 방울과 깨끗한 UVO 노출 그래 핀 사이의 접촉각을 나타내며, 접촉각은 UVO의 노출 시간을 늘림으로써 감소되었다.

도 7은 C-Mab 고정화에 관한 것으로서, 도 7A는 EDC / NHS 커플 링 반응을 통해 C-Mab을 고정하는 과정을 나타내며, 순수한 그래핀은 UVO 노출에 의해 카르복 실화되며, 도 7B는 코티졸 센서(적색), 침지없는 깨끗한 탈 이온수(흑색), 1  $\mu$ g / ml 코티졸 단일 클론 항체(청색) 용액 침지 후 탈 이온수의 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 8은 재현성 테스트에 관한 것으로서, 모든 그래핀 트랜지스터 샘플의 ID-VG (전달) 곡선을 나타내며, 도 8A는 1ng / ml의 코티졸 농도, 도 8B는 10ng / ml의 코티졸 농도, 도 8C는 20ng / ml의 코티졸 농도, 도 8D는 30 ng / ml의 코티졸 농도, 도 8E는 40 ng / ml의 코티졸 농도, 도 8F는 코티졸 농도에 따른 절대 드레인 전류 값을 나타내며, 각 데이터 포인트는 10 개 샘플의 평균을 나타내고 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 9는 코티졸 센서 특성 테스트에 관한 것으로서, 도 9A는 미세 유체 채널을 사용하여 감지하는 실시간 코티졸의 개략도이고, 도 9B는 저항 변화로 계산 된 코티졸 센서 특성의 교정 곡선이고, 도 9C는 완충액 (흑색) 및 ALU 용액 (A : 50  $\mu$ M 아스코르브 산, L : 10mM 젖산, U : 10mM 요소) (적색)의 코티졸 농도에 따른 코티졸 센서의 상대적 저항 변화로서, 각 데이터 포인트는 10 개 샘플의 평균을 나타내고 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 10은 안테나 특성 테스트에 관한 것으로서, 도 10A는 71% 투명도의 AgNF-AgNW 안테나의 사진(스케일 바, 1cm)이며, 도 10B는 70°C 공기 조건에서 16 일 동안 안테나의 공진 특성을 나타내며, 도 10C는 도 10B에서 안테나의 공진 주파수(청색)의 상대적 변화와 안테나 반사 계수(적색)의 상대적 변화를 나타낸다.

도 11은 스마트 콘택트 렌즈의 제조 공정 및 재료를 나타낸다.

도 12는 리지드 소프트 하이브리드 기관 특성 테스트로서, 도 12A는 단단한 섬에 있는 코티졸 센서의 사진(스케일 바는 200  $\mu$ m)이며, 도 12B는 인장 변형률의 함수로서 코티졸 센서 저항의 상대적 변화를 나타내며, 도 12C는 리지드 소프트 하이브리드 기관이 내장 된 렌즈의 사진이며, 광학 투명도와 헤이즈는 각각 93 %와 1.2 %로 측정되었으며(550nm에서), 스케일 바는 1cm이며, 도 12D는 통합 콘택트 렌즈의 광학적 특성으로서, 스마트 콘택트 렌즈의 투과율(흑색) 및 헤이즈(적색) 스펙트럼을 나타낸다.

도 13은 인간에 대한 생체 내 테스트로서, 도 13A는 스마트 콘택트 렌즈를 사용하여 인간 피험자의 양안에서 측정 된 코티졸 농도의 변화를 나타내며, 도 13B는 인간의 눈에 대한 세극등 검사로서, 세극등 이미지는 스마트 콘택트 렌즈를 착용하기 전, 착용 중, 착용 한 후에 촬영(스케일 바, 1cm)되었다.

도 14는 토끼에 대한 생체 내 테스트로서, 도 14A는 살아있는 토끼의 눈에 스마트 콘택트 렌즈. (삽입 : 토끼 눈의 클로즈업 이미지.) 축척 막대, 1cm이며, 도 14B 및 도 14C는 전송된 전력에 대한 안테나 방사의 열 분석 (스케일 바, 2cm)을 나타낸다.

도 15는 본 발명에 따른 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법을 나타낸다.

도 16은 본 발명에 따른 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 이하, 첨부한 도면을 참조하여, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예를 설명한다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 이해할 수 있는 바와 같이, 후술하는 실시예는 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않는 한도 내에서 다양한 형태로 변형될 수 있다. 가능한 한 동일하거나 유사한 부분은 도면에서 동일한 도면부호를 사용하여 나타낸다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 전문용어는 단지 특정 실시예를 언급하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하는 것을 의도

하지는 않는다. 여기서 사용되는 단수 형태들은 문구들이 이와 명백히 반대의 의미를 나타내지 않는 한 복수 형태들도 포함한다.

[0061] 본 명세서에서 사용되는 "포함하는"의 의미는 특정 특성, 영역, 정수, 단계, 동작, 요소 및/또는 성분을 구체화 하며, 다른 특정 특성, 영역, 정수, 단계, 동작, 요소, 성분 및/또는 군의 존재나 부가를 제외시키는 것은 아니다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 기술용어 및 과학용어를 포함하는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 의미와 동일한 의미를 가진다. 사전에 정의된 용어들은 관련기술문헌과 현재 개시된 내용에 부합하는 의미를 가지는 것으로 추가 해석되고, 정의되지 않는 한 이상적이거나 매우 공식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0064] 본 발명은 스트레스 호르몬 현장검지가 가능한 소프트 스마트 콘택트렌즈에 통합된 코티졸 면역센서 및 그 제조 방법 분야에 관한 것이다.

[0065] 본 발명은 코티졸 측정 센서, 무선 통신용 신축성 투명 소자, 모바일 연동 통신기술 등을 융합하여 눈물에 포함된 코티졸을 측정하는 스마트 콘택트렌즈를 구현하는 것으로 착용감이 느껴지지 않고, 심미적 기능이 극대화 된 웨어러블 헬스케어 디바이스로의 활용이 가능할 것이다.

[0066] 또한, 본 발명은 모바일 연동 질병 진단용 스마트 콘택트렌즈를 제작하기 위한 신축성 투명 무선 소자 제작 기술은 사람의 피부, 사물 및 식물에 부착 가능한 웨어러블 전자소자를 제작하기 위한 요소기술로써, 콘택트렌즈 뿐만 아니라 환경감지, 전자 피부전자피부, 헬스케어 등의 분야에 적용 가능한 원천기술로 활용할 수 있을 것이다.

[0068] 본 발명은 코티졸 센서의 제조방법 및 그 제조방법으로 제조된 코티졸 센서로 구현될 수 있다. 이는 코티졸 센서 자체에 관한 발명이다.

[0069] 또한, 본 발명은 이러한 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법 및 그 제조방법으로 제조된 스마트 콘택트 렌즈로 구현될 수 있다. 실제 사용자의 안구에는 콘택트 렌즈가 사용될 수 있을 것이다.

[0071] 이하에서는 도면을 참고하여 본 발명을 설명하고자 한다. 참고로, 도면은 본 발명의 특징을 설명하기 위하여, 일부 과장되게 표현될 수도 있다. 이 경우, 본 명세서의 전 취지에 비추어 해석되는 것이 바람직하다.

[0073] 먼저, 코티졸 센서의 제조방법을 설명하고, 다음으로 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법을 설명하고자 한다.

[0075] 이하에서는 본 발명에 따른 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법을 설명한다. 도 15는 본 발명에 따른 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법을 나타낸다.

[0077] 본 발명에 따른 코티졸 센서는 코티졸의 면역 감지를 위해 그래핀 FET의 그래핀 채널 표면에 코티졸 단일 클론 항체 (C-Mab)를 결합하여 제작된다. 여기서 그래핀은 코티졸과 C-Mab 간의 상호 작용을 전기 신호로 변환하는 변환기 역할을 하게 된다.

[0079] 본 발명에 따른 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서의 제조방법은 합성된 그래핀 층을 기판으로 이동시키고, 패터닝을 통해 그래핀 채널을 형성시키는 A1 단계; 상기 그래핀 채널을 자외선 오존(UVO)에 노출시켜 그래핀 표면을 활성화시키는 A2 단계; 및 상기 활성화된 그래핀 표면에 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시키는 A3 단계를 포함한다.

[0081] 도 1A는 C-Mab 고정화 과정을 나타내며, 도 1B는 그래핀 FET 구조의 개략적 이미지를 나타내며, 도 1C는 제작된 그래핀 FET 장치의 광학 현미경 이미지를 나타내며(스케일 바, 200  $\mu\text{m}$ ), 도 1D는 게이트 전압에 따른 드레인 전류의 전달 곡선을 나타낸다.

[0083] 본 발명에 따른 A1 단계의 그래핀 층의 합성은 화학기상증착법(CVD)으로 수행될 수 있다. A1 단계의 패터닝은 포토 리소그래피 방법으로 수행될 수 있다.

[0084] 도 1A-1와 관련하여, CVD로 합성된 그래핀 층을 원하는 기판으로 옮기고 자외선 오존 (UVO)에 노출시켜 카르복실레이트 그룹으로 그래핀 표면을 활성화할 수 있다.

[0086] 도 1A-2와 관련하여, 패터닝된 CVD 그래핀 채널을 자외선 오존 (UVO)에 노출시켜 카르복실레이트 그룹으로 그래핀 표면이 활성화될 수 있다.

[0087] 도 6은 그래핀 표면과 탈이온 (DI) 물 방울 사이의 접촉각을 나타낸다. UVO에 더 긴 노출 시간은 접촉각을 감소시키면서 그래핀의 소수성을 감소시킬 수 있다. 즉 본 발명에 따른 A2 단계에서 그래핀 표면의 활성화에 의해 그래핀의 소수성이 감소될 수 있다.

[0089] 아래 표 1은 UVO 노출 시간에 따른 접촉각 및 저항을 나타낸 표이다.

**표 1**

		Sample 1 (UVO 1 min)	Sample 2 (UVO 2 min)	Sample 4 (UVO 10 min)
<b>Before UVO</b>	<b>Resistance (<math>\Omega</math>)</b>	109	162	1200
	<b>Contact angle (<math>^\circ</math>)</b>	70	71	70
<b>After UVO</b>	<b>Resistance (<math>\Omega</math>)</b>	110	260	2000
	<b>Contact angle(<math>^\circ</math>)</b>	53	38	22

[0090]

[0091] 표 1은 이 UVO 처리로 인한 그래핀의 전기 저항 증가를 보여준다. 실험에서 UVO에 2 분의 노출 시간은 그래핀의 저항을 현저하게 증가시키지 않고 접촉각을  $70^\circ$  에서  $38^\circ$  로 감소 시켰습니다.

[0092] 이 임계 시간보다 긴 UVO 노출 시간은 그래핀의 저항을 과도하게 저하 시켰으므로 샘플을 UVO에 노출하는 시간은 2 분으로 제한되는 것이 가능하다.

[0095] 본 발명에 따른 A3 단계에서, EDC와 NHS의 2단계 커플링 반응을 통해 코티졸 단일클론 항체(C-Mab)가 그래핀 표면에 고정될 수 있다.

[0096] 도 1A-3과 관련하여, 고정화는 EDC [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride]/NHS (N-hydroxysulfosuccinimide) 커플링(coupling) 반응을 통해 그래핀 표면의 카르복실기에 C-Mab의 아미드 결합을 통해 진행될 수 있다.

[0097] 도 7A는 EDC / NHS 커플링 반응을 통해 C-Mab을 고정하는 과정을 보여준다. EDC와 NHS의 이 2 단계 커플링 반응은 UVO에 노출된 그래핀의 카르복실레이트 그룹과 단백질의 아민 그룹 사이의 아미드 결합을 매개할 수 있다.

[0098] 여기서 EDC는 반응성 O-acylisourea ester를 형성하여 표면을 불안정하게 만든다(도 7A-2 참조).

[0099] 이 O-acylisourea ester는 NHS와 반응하여 아민 반응성 NHS 에스테르를 형성하고 표면은 여전히 반 안정성을 유지한다(도 7A-3 참조).

[0100] 그러면 C-Mab의 아민기가 아민 반응성 NHS 에스테르와 반응하여 그래핀 표면에 C-Mab을 고정시키는 안정적인 아

미드 결합을 형성한다(도 7A-4 참조).

- [0102] 도 7B는 코티졸 센서가 24 시간 동안 침지된 후 DI 물의 푸리에 변환 적외선 (FTIR) 분광기 스펙트럼을 나타낸다.
- [0103] 코티졸 센서를 담근 DI water의 스펙트럼은 순수 DI water의 스펙트럼과 크게 다르지 않았다. 그러나 농도가 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$  인 C-Mab 용액은 3000 ~ 2800  $\text{cm}^{-1}$  범위에서 상당한 피크 강도를 보였으며, 이는 C-Mab에서 N-H 결합을 나타낸다.
- [0104] 이러한 결과는 C-Mab이 카르복실화된 그래핀에 안정된 결합을 형성하고 물에 노출되어 무시할 정도로 분리되었음을 나타낸다.
- [0105] 따라서, 그래핀 채널이 C-Mab으로 선택적으로 기능화되는 그래핀 FET는 코티졸 센서로 사용할 수 있을 것이다.
- [0107] 도 1B는 코티졸 센서의 개략도를 나타낸다. 그래핀 채널을 노출하는데 사용된 사각형 영역을 제외하고 소스 / 드레인 전극과 인터커넥트는 500nm 두께의 에폭시 층 (SU-8, MicroChem Inc.)으로 패시베이션(passivation) 되었다.
- [0109] 도 1C는 코티졸 센서의 광학 현미경 사진을 나타낸다.
- [0110] 특정 농도의 코티졸이 포함된 인공 눈물 용액을 준비한 후, 이 코티졸 센서의 특성화를 위해 Ag / AgCl 프로브를 사용하여 게이트 전압을 적용하여 드레인 전류를 측정하기 위해 용액을 그래핀 채널에 떨어 뜨렸다.
- [0112] 도 1D는 다양한 농도의 코티졸에 대한 바이폴라 특성을 가진이 그래핀 FET의 전달 곡선을 나타낸다.
- [0113] 코티졸은 pH 5.2에서 pH 5.4까지의 등전점을 가지고 있다. 따라서, 생리적 조건 (pH 7.35 ~ pH 7.45)에서 음전하를 가진다. 이에, 전자는 흡착 물에서 그래핀 채널로 주입될 수 있다. 그리고 그래핀 채널 (p-type)은 주요 캐리어 농도를 감소시키므로 높은 농도의 코티졸에서 드레인 전류가 감소된다.
- [0114] 또한, 센서의 재현성에 대한 추가 정보를 위해 10 개 샘플에서 얻은 데이터가 도 8에 제공된다. 도 8에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 코티졸 센서는 다양한 농도에서 전도도 대 게이트 전위에서 재현 가능한 특성을 나타내었다.
- [0116] 한편, 본 발명은 전술한 제조방법에 의해 제조된 코티졸 농도 측정이 가능한 코티졸 센서로 구현될 수 있다.
- [0119] 다음으로, 본 발명에 따른 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법을 설명한다. 전술한 코티졸 센서의 제조방법이 본 발명의 제조방법에도 적용될 수 있다. 도 16은 본 발명에 따른 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법을 나타낸다.
- [0121] 본 발명에 따른 코티졸 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈의 제조방법은 B1 단계 내지 B7 단계로 이루어진다.
- [0123] 본 발명에 따른 B1 단계는 기판 상에서 희생층, 패시베이션층, 전극 및 코티졸 센서가 구비되는 리지드 아일랜드를 포함하는 필름 구조체가 제조되는 단계이다.
- [0124] 본 발명에 따른 B1 단계는 기판 상에 희생층이 구비되고, 상기 희생층 상에 패시베이션층이 증착되는 B11단계; 전극 소재를 증착 및 패터닝하여, 코티졸 센서에 연결되는 소스 전극, 드레인 전극 및 안테나 코일에 연결되는



안테나 패드가 형성되는 B12 단계; 금속나노물질층을 증착시켜 나선 형상으로 패터화된 하이브리드 안테나 코일이 형성되는 B13 단계; 코티줄 센서가 안착되는 리지드 아일랜드 영역이 리지드 재료로 패터화되는 B14 단계; 및 전체 영역에 소프트 재료인 렌즈 물질이 코팅되는 B15 단계를 포함한다.

- [0126] 이하에서, 본 발명에 따른 B1 단계를 보다 구체적으로 설명한다.
- [0127] B11 단계에서 상기 희생층은 Ni/Cu로 구비되고, 상기 패시베이션층은 파릴렌(Parylene)으로 구비될 수 있다.
- [0128] B11 단계에서 상기 Ni/Cu 희생층은 전자 빔 증발에 의해 기판에 증착될 수 있다.
- [0129] B12 단계에서 상기 전극 소재는 Cr/Au로 구비되며, Cr/Au 전극은 열 증발되고 패터화되어, 포토 리소그래피 방식으로 소스 전극 및 드레인 전극이 형성될 수 있다.
- [0130] B13 단계에서 상기 하이브리드 안테나 코일은 신축성있는 투명 안테나인 것이 가능하다.
- [0131] B13 단계에서 하이브리드 안테나 코일은 AgNF 네트워크 상에 AgNF 보다 더 미세한 AgNW가 코팅된 AgNF-AgNF 하이브리드 네트워크로 패터화될 수 있다.
- [0133] 본 발명에 따른 B2 단계는 상기 희생층이 제거되는 B21 단계; 및 기판 상에 형성된 필름 구조체가 기판에서 박리된 후, 뒤집힌 상태로 기 설정된 핸들링 층에 부착되는 B22 단계를 포함한다.
- [0135] 본 발명에 따른 B3 단계는 상기 핸들링 층에 부착된 상기 필름 구조체에 그래핀 채널이 형성되는 단계이다.
- [0136] 본 발명에 따른 B3 단계는 상기 패시베이션층이 에칭을 통해 패터화되면서, 상기 안테나 패드 및, 상기 소스 전극과 드레인 전극 사이의 그래핀 채널이 형성될 부분이 개방되는 B31 단계; 상기 개방된 부분에 그래핀이 구비되는 B32 단계; 및 상기 그래핀이 에칭을 통해 패터화되면서 그래핀 채널이 형성되는 B33 단계를 포함한다.
- [0138] 본 발명에 따른 B4 단계는 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 필름 구조체의 일 측에서 전기적으로 상호 연결되는 통합체로 구비되는 단계이다.
- [0139] 본 발명에 따른 B4 단계는 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 상기 구조체의 기 설정된 위치에 배치 및 접착되는 B41 단계; 및 상기 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기는 3D 프린팅으로 통합되는 B42 단계를 포함한다.
- [0140] B42 단계에서, 상기 3D 프린팅은 액체 금속을 분사하여, 무선통신용 칩, 커패시터 및 저항기가 신축가능하게 전기적으로 연결되도록 인쇄할 수 있다.
- [0142] 본 발명에 따른 B5 단계는 코티줄 센서가 구비되는 리지드 아일랜드가 스탬프로 보호되는 단계이다. B5 단계에서, 상기 스탬프는 PDMS 스탬프인 것이 가능하다.
- [0144] 본 발명에 따른 B6 단계는 B5 단계 후의 구조체와 렌즈 재료를 렌즈 몰드에 넣고 렌즈를 제조하는 단계이다.
- [0146] 본 발명에 따른 B7 단계는 상기 스탬프를 제거하고, 그래핀 표면에 코티줄 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시며, 코티줄 센서를 활성화시키는 단계이다.
- [0147] B7 단계는 스탬프가 제거된 후에, 상기 그래핀 채널을 자외선 오존(UVO)에 노출시켜 그래핀 표면을 활성화시키는 B71 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0149] B71 단계에서, 자외선 오존에 노출된 그래핀 표면은 카르복실 레이트 그룹으로 활성화될 수 있다.
- [0150] B71 단계에서 그래핀 표면의 활성화에 의해 그래핀의 소수성이 감소될 수 있다.

- [0151] B7 단계는 상기 활성화된 그래핀 표면에 코티줄 단일클론 항체(C-Mab)를 결합시키는 B72 단계를 더 포함한다.
- [0152] B72 단계에서, EDC와 NHS의 2단계 커플링 반응을 통해 코티줄 단일클론 항체(C-Mab)가 그래핀 표면에 고정될 수 있다.
- [0154] 한편, 본 발명은 전술한 제조방법에 의해 제조된 코티줄 센서가 구비된 스마트 콘택트 렌즈로 구현될 수 있다.
- [0157] 이하에서는 실제 수행된 실험에 기반하여, 본 발명의 주요 내용을 다시 한번 재정리하면서 본 발명을 보다 명확하게 설명하고자 한다.
- [0159] **그래핀 FET 구조의 센서 제작**
- [0160] Cr / Au 전극을 5/100 nm 두께로 열 증발시키고 패터닝하여 포토리소그래피 방식으로 소스 및 드레인 전극을 형성하였다.
- [0161] 그들 사이의 거리는 채널의 길이, 즉 560  $\mu\text{m}$ 이다. 소스와 드레인이 형성된 후 그래핀은 소스와 드레인 사이에 옮겨졌다(water-transfer).
- [0162] 화학 기상 증착 (CVD) 그래핀은 그래핀 스퀘어에서 구입하였다.
- [0163] Cu 포일에 증착된 대면적 그래핀을 원하는 크기로 자르고 poly (methyl methacrylate) (MicroChem Corp., 950 PMMA C2)로 스핀 코팅하였다.
- [0164] 그래핀 밑면에 의도치않게 코팅된 PMMA를 아세톤으로 행구었다.
- [0165] 그런 다음 그래핀을 Cu 식각액 ( $\text{FeCl}_3 : \text{HCl} : \text{H}_2 = 1 : 1 : 20 \text{ vol } \%$ ) 위에 떠서 그래핀의 밑면에있는 Cu 포일을 식각하였다.
- [0166] 에칭이 완료되면 에칭액이 남아 있고 DI water로 행구어 PMMA를 제거하였다.
- [0167] 행구 후 그래핀을 소스와 드레인 사이의 원하는 위치로 옮기고 포토리소그래피 및 반응성 이온 에칭 (RIE) (50W, 40sccm, 120 초)하여 패터닝하였다.
- [0170] **스마트 콘택트 렌즈의 제작 과정**
- [0171] 파릴렌(Parylene)은 Ni / Cu (10/800 nm) 희생 층에 패시베이션 층으로 증착되었다.
- [0172] Cr / Au (5/100 nm) 전극은 전자빔 증발을 통해 증착되고 FET 유형 센서의 소스 및 드레인과 안테나 패드로 패터닝되었다.
- [0173] AgNF-AgNW 하이브리드 전극은 전기 방사에 의해 증착되고 안테나 코일에 패터닝되었다.
- [0174] 딱딱한 재료(광 폴리머)는 센서의 딱딱한 영역에 패터닝되었다.
- [0175] 부드러운 재료(Elastofilcone A)가 전체 샘플 영역에 코팅되었다.
- [0176] 희생 층은 습식 에칭을 통해 제거되었습니다. 샘플을 기관에서 들어 내고 반대 위치에서 핸들링 층에 부착하였다.
- [0177] 파릴렌(Parylene)은 RIE 에칭 (100W, 180 초)을 통해 패터닝 되어 안테나와 센서의 패드에 구멍을 뚫었다.
- [0178] 그래핀은 그래 핀 채널을 만들기 위해 센서로 옮겨졌다.
- [0179] 그래핀은 RIE 에칭 (50W, 30 초)을 통해 센서의 채널을 만들기 위해 패터닝되었다.

- [0180] NFC 칩, 커패시터 및 저항은 렌즈 재료로 샘플에 결합되었다.
- [0181] 모든 구성 요소는 3D 프린팅을 통해 통합되었다.
- [0182] 센서는 렌즈를 성형하기 전에 PDMS 스탬프로 보호되었다.
- [0183] 렌즈 재료와 제작 된 장치를 313kPa의 압력에서 렌즈 몰드에 함께 주조하고 70℃에서 4 시간 동안 경화하였다.
- [0184] 스마트 콘택트 렌즈는 PDMS 스탬프를 제거하고 EDC, NHS 및 C-Mab 솔루션을 떨어 뜨려 코티졸 센서를 기능화 한 후 완성되었다.

[0187] **딱딱하고 부드러운 하이브리드 필름**

- [0188] Ni / Cu (10/1  $\mu\text{m}$ ) 회생 층 (두께 300nm, MicroChem Corporation)은 전자 빔 증발을 통해 SiO<sub>2</sub> 웨이퍼에 증착 되었다.
- [0189] 그런 다음 파릴 렌 (1  $\mu\text{m}$ )을 회생 층에 증착하고 센서의 Au 소스 / 드레인 부분을 증착하고 패터닝하였다.
- [0190] 그 후 광학 폴리머 (SPC-414, EFiRON)를 50  $\mu\text{m}$  두께로 회전 (30 초 동안 1500rpm)하고 단단한 섬 구조로 포토 리소그래피 패턴을 적용하였다.
- [0191] 그런 다음 10 : 1의 중량비로베이스와 경화제를 혼합 한 엘라스토머 (Elastofilcon A, CooperVision)를 회전 (1000rpm 30 초, 두께 100  $\mu\text{m}$ )하고 100 °C에서 열 경화한다.
- [0192] 1 시간 (필름 두께, 5  $\mu\text{m}$ ). 마지막 단계로 FeCl<sub>3</sub> / HCl / H<sub>2</sub>O의 식각액 [1 : 1 : 20 (v / v)]을 사용하여 습 식 식각하여 회생 층을 제거하여 SiO<sub>2</sub> 웨이퍼에서 필름을 박리하였다.

[0195] **소프트 콘택트렌즈의 신축성 통합**

- [0196] 부드럽고 스마트 한 콘택트 렌즈를 형성하려면 코티졸 센서, 안테나, NFC 칩, 커패시터 및 저항의 모든 구성 요소가 신축 가능한 상호 연결과 전기적으로 통합되어야 한다.
- [0197] 콘택트 렌즈의 부드러움은 통합 전자 시스템의 기존 취성 및 단단한 재료에 골절을 초래하여 각막이나 눈꺼풀을 손상시킬 수 있다.
- [0198] 본 발명에서는 각 구성 요소(예 : 코티졸 센서, NFC 칩, 커패시터 및 저항기)와 위치를 확인하기위한 탄성 조인트로 구성된 고투명하고 응력 조절이 가능한 하이브리드 형상을 가진 소프트 콘택트 렌즈를 형성하였다.
- [0199] 신축성 있고 투명한 안테나 및 상호 연결 전극의 경우, 일 실시예로서 경질 부분은 얇고 사진 패턴이 가능한 광학 폴리머(SPC-414, EFiRON)를 사용하여 패턴화했으며, 탄성 부품은 소프트 콘택트 렌즈의 기존 소재인 실리콘 엘라스토머(Elastofilcon A, CooperVision)를 적용하였다.
- [0200] 로케이팅 장치를 사용하여, 경질-소프트 하이브리드 재료의 평면 필름을 형성한 후 코티졸 센서 장치의 모든 구성 요소, 즉 NFC 칩, 커패시터, 저항기 및 안테나를 공유의 액체 금속[75 weight % (wt %) Ga and 25 wt % In; Changsha Santech Materials Co. Ltd]을 좁은 선폴 (<10  $\mu\text{m}$ )으로 인쇄하여 전기적으로 연결하였다.
- [0202] 주변 조건에서 노즐을 통해 액체 금속을 고해상도로 직접 인쇄하여 이러한 상호 연결의 신축성 패턴을 형성하였다.
- [0204] 완전 통합 후, 실리콘 엘라스토머의 전구체를 주입하여 렌즈의 곡면 모양으로 생성 된 평평한 샘플(장치 포함)을 성형하여 부드럽고 스마트 한 콘택트 렌즈의 제작을 완료하였다.



- [0206] 이러한 성형 단계 동안 그래핀 채널이 열리고 렌즈 재료(실리콘 엘라스토머)에 의해 국부적으로 노출되어 채널과 눈물이 물리적으로 접촉할 수 있다.
- [0207] 이러한 방식으로 모든 장치를 소프트 콘택트 렌즈 내부에 내장할 수 있으며 이 개구부는 센서용으로 남아 있게 된다.
- [0209] 도 4는 스마트 콘택트 렌즈 포장에 관한 것이다.
- [0210] 도 4A는 단단한 섬에 위치한 3차원(3D) 인쇄 신축성 상호 연결 및 코티졸 센서와 통합된 패키지 스마트 콘택트 렌즈의 개략도로서, 공진 주파수와 기준 저항을 위해 커패시터와 저항이 각각 통합된 것을 나타내며, 도 4B는 제작된 스마트 콘택트 렌즈의 사진(삽입 : 스마트 콘택트 렌즈의 클로즈업 외부 이미지)(스케일 바, 1cm)을 나타내며, 도 4C는 강성-소프트 하이브리드 재료의 광학 투과율 및 흐릿함(Haze)을 나타내며, 도 4D는 신축성 안테나의 복귀 전후의 방사 특성을 나타내며, 도 4E는 PBS에 잠긴 상대 공명 주파수 변화와 최대 192 시간의 인공 눈물(삽입 : 인공 눈물에 각각 12 시간 및 192 시간 동안 침지 테스트 후 안테나의 방사 특성)을 나타낸다.
- [0212] 이하에서는 도 4를 보다 상세하게 설명하고자 한다.
- [0213] 도 4A는 눈물의 코티졸을 모니터링하기 위한 스마트 콘택트 렌즈의 개략도를 보여준다.
- [0215] 도 4B는 코티졸 무선측정 시스템이 통합된 실제 렌즈 사진을 나타낸다.
- [0216] 경질 폴리머 섬(아일랜드; island)가 탄성층 내부에 내장된 경질-소프트 하이브리드 구조를 기반으로 한 콘택트 렌즈는 기계적 변형을 효과적으로 분산시키고 렌즈의 기계적 변형으로부터 전자 부품을 보호할 수 있다.
- [0217] 딱딱한 부분과 부드러운 부분 사이의 탄성 계수(E) 차이는 렌즈의 부드러운 부분에 인장 응력을 집중시킬 만큼 충분히 크다. 예로, 엘라스토머(Elastofilcon A)의 E는 ~ 0.09 MPa이고 광학 폴리머의 E는 ~ 360 Mpa이다.
- [0219] 센서는 소프트 콘택트렌즈 층 내부에 내장된 경질 섬(island)에 배치되었다 (도 12A 참조).
- [0221] 이러한 레이아웃을 통해 센서를 소프트 콘택트 렌즈의 변형으로부터 기계적으로 분리 할 수 있었으며 저항의 변화는 미미하였다(도 12B 참조).
- [0223] 도 4C와 관련하여, 렌즈의 투명도를 위해 두 이종 재료의 광학 굴절률 (n)은 유사하(Elastofilcon A의 n, 1.41; 광학 폴리머의 n, 1.407).
- [0224] 도 4C는 경질-연질 하이브리드 (Elastofilcon A의 두께, 100  $\mu\text{m}$ , 광학 폴리머의 두께, 50  $\mu\text{m}$ )의 평면 필름의 투명도와 흐릿함 곡선을 보여준다.
- [0225] 이러한 하이브리드 기판은 낮은 헤이즈 (550nm에서 ~ 1.2 %)와 함께 우수한 투과율 (550nm에서 ~ 93 %)을 나타내었다.
- [0226]
- [0227] 예를 들어, 도 12C는 이 콘택트 렌즈(장치의 구성 요소가 포함되지 않은 경우)의 사진을 제공하며 이 두 가지 재료 광학 폴리머 및 Elastofilcon A)의 경계는 거의 보이지 않는다.
- [0228] 또한, 신장 상태 (인장 변형률 30 %) 동안에도 이러한 이질적인 영역 사이의 경계면에 결이 생성되지 않았다.
- [0230] 도 12D는 통합 콘택트 렌즈의 광학 투명도와 헤이즈가 각각 67 %와 10.0 % (550nm에서)로 측정되었음을 보여준다.

- [0231] 또한, 장치의 모든 구성 요소가 착용자의 동공 외부에 배치되기 때문에 착용자의 시야에 대한 간섭이 최소화된다.
- [0232] 따라서, 콘택트 렌즈는 착용자의 시력에 미치는 악영향을 줄일 수 있다.
- [0234] 도 4D는 (이 렌즈 내부에 내장된) 안테나의 공진 특성이 소프트 렌즈를 뒤집기 전후에 안정적으로 유지되었음을 보여준다.
- [0235] 또한, 이 콘택트렌즈의 AgNF-AgNW 안테나는 은의 산화를 방지하기 위해 파릴렌 엘라스토머 패시베이션 층(두께, 1  $\mu\text{m}$ )으로 캡슐화되었다.
- [0237] 도 4E에 있어서, 이 스마트 콘택트렌즈를 PBS 용액 (pH 7.4) 또는 인공 눈물 용액에 192시간 동안 담가 두었지만 안테나의 공진 특성이 현저하게 저하되지 않았다.
- [0240] **AgNF-AgNW 하이브리드 안테나 제작**
- [0241] AgNF-AgNW 전극은 전기 방사 및 후속 전기 분무에 의해 형성되었다.
- [0242] AgNFs는 Ag 나노 입자 (NPK, 한국, 평균 직경 :  $40 \pm 5 \text{ nm}$ , 용매 : 에틸렌 글리콜, 농도 : 50 wt. %)의 현탁액을 사용하여 다음 조건에서 10 초 동안 전기 방사하여 형성되었다.
- [0243] 노즐의 내경과 외경은 각각 0.34mm와 0.64mm였다.
- [0244] 노즐과 기관 사이의 거리와 DC 바이어스는 각각 21cm와 8kV로 설정되었다.
- [0245] 환경 조건은 온도 14°C 및 상대 습도 3.6 %였습니다. AgNF는 150°C에서 30 분 동안 가열하여 Ag 나노 입자를 합쳐서 형성되었다.
- [0246] 그 후 AgNW (Flexio Co., Ltd.)의 평균 직경은  $30 \pm 5 \text{ nm}$ , 평균 길이는  $25 \pm 5 \mu\text{m}$ 이며, AgNF가 전기 방사된 기관에 1 분간 전기 분무를하였습니다.
- [0247] 노즐과 기관 사이의 거리와 DC 바이어스는 각각 13cm와 9.5kV로 설정되었다.
- [0248] 노즐의 직경은 0.33mm였다. AgNF-AgNW 전극은 습식 에칭 공정을 통해 포토 리소그래피 방식으로 패터닝되었다.
- [0251] ***In vivo* tests**
- [0252] 도 5A는 각각 휴대 전화를 사용하여 코티졸을 실시간 무선 감지 할 수있는 완전 통합형 스마트 콘택트 렌즈를 착용 한 24 세 여성 피험자의 사진을 보여준다.
- [0253] 참고로, 도 13A는 인간 피험자에 대한 코티졸 농도의 변화를 시간 함수로 보여준다.
- [0254] 도 5B는 표준 NFC 인터페이스를 통해 데이터를 리더(예 : 스마트 폰)에 무선으로 전송하여 이러한 렌즈의 개략도를 보여준다.
- [0255] 스마트 폰의 무선 전력 공급은 센서의 응답을 평가하기 위해 로직 칩을 작동하는 AC 바이어스를 제공 할 수 있으며, 이 로직 칩에는 고속 데이터 기록과 실시간 무선 전송을 위한 모든 컴퓨팅 기능과 ADC가 포함되어 있다.
- [0256] 이러한 콘택트 렌즈의 디자인에서 장치의 모든 구성 요소를 배치해도 착용자의 동공을 가리지 않아 착용자의 시야와의 간섭을 최소화하였다.
- [0257] 도 5C 및 도 5D는 사람의 전자파 흡수율 (SAR)에 대한 시뮬레이션 결과를 보여 주며, 이는이 콘택트 렌즈의 최대 SAR 값이 0.102 W / kg에 불과 함을 나타낸다.

- [0258] 이 값은 스마트 폰의 전자파 수준 ( $0.14 \sim 0.33\text{W} / \text{kg}$ )과 비슷한 수준으로 규정 값 ( $2\text{W} / \text{kg}$ ) 보다 약 20 배 낮았다.
- [0259] 또한 이 렌즈를 12 시간 동안 착용 한 후 환자의 눈을 검사하는 세극등을 실시하였다.
- [0260] 도 5E는 플루오 레세인 염색이 적용된 세극등 이미지를 보여 주며, 이는 이 스마트 렌즈에 대한 사람의 각막에 대한 명백한 반응이 없음을 나타낸다.
- [0261] 또한, 12 시간 동안 렌즈 착용 전후에 눈의 결막 부위를 검사하였다.
- [0262] 참고로, 도 13B는 이 시간 동안 실질적인 결막 주사가 관찰되지 않았음을 보여준다.
- [0263] 또 다른 생체 내 테스트로 코티졸 농도가  $20\text{ng} / \text{ml}$  인 인공 눈물 용액을 살아있는 토끼의 눈에 놓은 후 콘택트 렌즈에 떨어 뜨렸다.
- [0264] 이 실험을 위해 제조 된 코티졸 용액 (C106; Sigma-Aldrich)과 시판되는 인공 눈물 용액들이 점안액을 투여하기 전에 실온에서 1 분 동안 원하는 농도로 혼합하였다.
- [0265] 이는 토끼 혈장의 코티졸 농도가 사람보다 훨씬 낮고 코티졸 센서가 사람의 코티졸 농도를 측정하도록 보정 되었기 때문이다.
- [0266] 항원-항체 반응 역치 기간 동안이 콘택트 렌즈를 착용 한 후 스마트 폰 소프트웨어의 자동 보정을 통해 무선으로 코티졸 농도를 검출 한 후 휴대폰 화면에 정량적으로 표시했다.
- [0267] 도 5F는 콘택트 렌즈 센서를 사용하여 측정 한 코티졸 농도가 제조 된 코티졸 용액의 농도와 좋은 상관 관계를 가지고 있음을 보여준다.
- [0268] 토끼는 렌즈를 착용 한 상태에서 비정상적인 행동을 보이지 않았으며, 이 콘택트 렌즈는 눈 감박임의 반복에도 안정적이었다.
- [0269] 또한, IR 카메라를 사용하여 토끼가 렌즈를 착용하는 동안 발생하는 열을 모니터링하였다 (도 14A).
- [0270] 이 경우 휴대 전화 대신 외부 금속 코일을 사용하여 도와 같이  $\sim 5\text{mm}$ 의 공극을 통해 이 콘택트 렌즈의 안테나로 전력을 무선 전송하였다(도 14B 및 도 14C 참조).
- [0271] 이 렌즈 회로의 작동을 위해 전력이 전달되는 동안 저주파 대역( $13.56\text{MHz}$ )에서의 자기 결합으로 인해 열의 변동은 무시할 수 있는 수준 ( $\Delta T \sim 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ )이었다.
- [0272] 송신 코일의 온도가 렌즈로 전력을 전달하기 위해  $\sim 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 상승했지만 무선 기능 덕분에 이 코일이  $\sim 5\text{mm}$ 의 공극으로 토끼의 눈이나 눈꺼풀에 닿지 않았다.
- [0273] 이 콘택트 렌즈의 세포 독성은 인간 진피 섬유 아세포의 생존력을 측정하여 테스트하였다.
- [0274] 세포 독성 시험은 WST-8 분석법을 사용하여 시험 샘플 및 대조군의 추출물에서 세포를 배양 한 후 생물학적 반응을 검출하여 생존 세포를 정량화하였다.
- [0275] 추출물은 샘플을 최소 필수 배지 (1x MEM; Gibco)에서 10 % 혈청 (말 혈청; Gibco)과  $37 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  및  $5 \pm 1\%$  CO2 조건에서 48 시간 동안 배양하여 준비되었다.
- [0276] 추출 속도는  $0.2\text{g} / \text{ml}$ 로 설정되었으며, 이는 고체 의료 기기의 불규칙한 모델에 해당한다. 실험 방법은 재료 및 방법에 자세히 설명되어 있다.
- [0277] 도 5G는 테스트 샘플, 블랭크, 음성 및 양성 대조군의 세포 생존력을 보여준다.
- [0278] 테스트 샘플 (콘택트 렌즈 포함)의 세포 생존율은 83.3 %로, 전자 장치가 포함되지 않은 상용 소프트 콘택트 렌즈의 경우와 비슷하였다 (ISO 109943-5 : 2009에 의한 세포 독성 표준화).
- [0279] 따라서 코티졸 수치를 모니터링하는 데 사용되는 스마트 콘택트 렌즈는 사람들에게 실질적으로 세포 독성이 없다는 결론을 내렸다.

[0282] **코티졸 농도 계산**

[0283] 코티졸의 농도는 센서의 저항 변화로부터 계산되었다. 따라서 측정 과정은 조정 후 즉, 제로 농도의 저항을 측정하는 것이다. 저항의 변화는 다음 수식을 사용하여 계산되었다.

[0284] [수식 1]

$$\Delta R/R_0 = \left[ \frac{R_{Ref} V_{ADC2}}{V_{DAC} - V_{ADC2}} - \frac{R_{Ref} V_{ADC1}}{V_{DAC} - V_{ADC1}} \right] \bigg/ \frac{R_{Ref} V_{ADC1}}{V_{DAC} - V_{ADC1}}$$

[0287] 여기서,  $V_{ADC}$  및  $V_{DAC}$  측정 된 전압과인가 된 전압, 그리고  $R_{Ref}$ 는 NFC 칩과 통합 된 저항의 저항이다. 코티졸 농도는 다음 방정식을 사용하여 계산할 수 있다. 여기서 농도의 단위는 ng / ml이다.

[0288] [수식 2]

$$\text{Cortisol 농도} = 1.84 \times \Delta R / R_0 - 4.23$$

[0292] **세포 배양 및 세포 독성 분석**

[0293] 정상적인 인간 진피 섬유 아세포 (PromoCell)는 Cascade Biologics Medium 106 (Gibco)에서 유지되었으며, 낮은 혈청 성장 보충제 (Gibco) (완전 배지)가 보충 된 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>의 가습 대기에서 3 일마다 배지가 교체된다. .

[0294] 합류가 80 %에서 닫히면 세포를 0.025 % 트립신 / EDTA (Gibco)와 함께 계대 배양하고 완전한 배지 조건에서 배양하였다.

[0295] 네 번째 계대에서, 이들 세포를 수확하고 96- 웰 플레이트의 각 웰에서 웰당 5000 세포의 밀도로 플레이팅하였다.

[0296] 세포를 완전한 배지에서 24 시간 동안 배양하였다.

[0297] 세포 독성 테스트를 위해 ISO 10993-5에 따라 프로세스를 수행하였다.

[0298] 인간 진피 섬유 아세포는 세포 독성 시험에서 화학 물질에 대한 민감도가 높고 세포 독성 시험과 관련된 자료가 풍부하기 때문에 선택하였다.

[0299] 이 실험에서 우리의 스마트 콘택트 렌즈는 0.1 % 징크 디 에틸 디티 오 카르 바 메이트 (하타노 연구소)와 고밀도 폴리 우레탄 필름 (하타노 연구소)이 양성 및 음성 대조군으로 포함 된 폴리 우레탄 필름에서 비교되었다.

[0300] 실험 전에 모든 콘택트 렌즈를 70 % 에탄올에서 30 분 동안 멸균 한 다음 샘플을 후드에서 건조하였다.

[0301] 각 샘플 (n = 4)을 침지하고 48 시간 동안 37 °C에서 완전한 배지에 배양하였다. 추출물의 조건은 1ml의 완전 배지에서 0.2g의 콘택트 렌즈로 준비되었다.

[0302] 배양 된 세포의 전처리 된 배지를 콘택트 렌즈로 침지 한 추출 배지로 변경 하였다.

[0303] 추출 된 배지로 처리 된 세포를 24 시간 동안 배양 하였다. 세포 독성은 Cell Counting Kit-8 분석 (Dojindo)에 의해 평가되었다. 지침의 절차를 따랐다.

[0304] 흡광도는 다중 모드 플레이트 판독기 (PerkinElmer)를 사용하여 450nm에서 판독되었다.

[0305] 흡광도 값은 세포 성장 배지에서만 얻은 블랭크에 대한 백분율 값으로 변환되었다.

[0307] **토끼 실험**

[0308] 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 국립 보건원의 지침에 따라, 울산 과학 기술원 (UNIST) 동물 관리 및 사용

위원회의 승인을 받아 생체 내 테스트를 수행하였다.

[0309] 연세대 학교 동물 관리 연구소 (UNISTACUC-18-02 및 IACUC-A-201910-963-01). 윤리 심사위원회는 UNIST 동물 관리원과 연세대 학교 동물 관리원 사용위원회가 있었다.

[0312] 푸리에 변환 적외선 분광법 (FT-IR)

[0313] 샘플의 FT-IR 스펙트럼은 감쇠 된 총 반사율 (ATR) 단계와 함께 25 °C에서 FT-IR 분광기 (Vertex 70, Bruker)를 사용하여 얻었다.

[0314] 256 스캔의 모든 스펙트럼은 4cm<sup>-1</sup>의 해상도로 4000 ~ 1000cm<sup>-1</sup> 사이에서 기록되었다.

[0317] 실시간 코티졸 감지를위한 미세 유체 채널

[0318] 네거티브 포토 레지스트 (PR)는 미세 유체 채널 내부의 구조에 패턴화되었다.

[0319] 이어서, PDMS (Sylgard 184 실리콘 엘라스토머 : 경화제 = 10 : 1 wt %)를 패턴화 된 네거티브 PR에서 경화시켰다.

[0320] PDMS를 네거티브 PR에서 분리하여 용액 주입을 위해 구멍을 뚫어 미세 유체 채널을 완성하였다.

[0321] PDMS 미세 유체 채널을 센서에 위치시키고 희석 된 코티졸 용액 (Sigma-Aldrich., # C-106, 다양한 농도)과 완충액 (삼첨 순 약사, pH7.00 ± 0.02)을 주입 하였다.

[0322] 주사기 펌프가있는 미세 유체 채널 (New Era Pump Systems, Inc., NE-300). 생체 유체의 양은 유속 (1ml / h)과 센서의 반응 시간 (3 초)을 사용하여 계산할 수 있다.

[0323] 응답 시간, 즉 1ng / ml의 코티졸 농도에서 전류 수준이 포화 수준의 90 %에 도달하는 데 필요한 시간은 도 2A에서 계산되었다.

[0324] 따라서 코티졸 검출에 필요한 최소 생체 유체 부피는 0.83 μl, 즉 1ml / 시간 × 3 초 × 1 시간 / 3600 초 × 1000 μl / ml로 눈물의 양보다 적었다.

[0327] 선택성 테스트

[0328] 선택성 테스트를 위해 센서는 50 μM 아스코르브 산 (제품 번호 PHR1008, Sigma-Aldrich), 10mM 젖산 (제품 번호 PHR1113, Sigma-Aldrich) 및 10mM 젖산이 포함 된 1 - 40ng / ml 코티졸 용액으로 테스트된다.

[0329] mM 요소 (제품 번호 PHR1406, Sigma-Aldrich).

[0331] 안테나에 대한 가속 노화 테스트

[0332] 가속 노화 테스트에서 가속 노화 시간은 아래 수식에 의해 결정될 수 있다.

[0333] [수식 3]

$$Accelerated\ aging\ time = \frac{Desired\ real\ time}{Q_{10}^{[(T_{AA}-T_{AMB})/10]}}$$

[0334]

[0335] 여기서, Q10, TAA 및 TAMB는 각각 노화 인자 (~ 2), 가속 노화 온도 (70 °C) 및 주변 온도 (2)이다.

- [0336] 1 년의 저장 기간 동안 TAMB는 실온 (25 ℃)으로 가정했기 때문에 가속 노화 시간은 16 일로 계산되었다.
- [0337] 이 계산에 따르면 우리의 콘택트 렌즈 장치는 최대 16 일 동안 공기 중에 보관되었다.

[0340] 전자파 흡수율 (SAR) 시뮬레이션

- [0341] 한 사람의 최대 SAR을 시뮬레이션하기 위해 유한 요소 분석이 수행되었다.
- [0342] 시뮬레이션은 상용 소프트웨어, 즉 Ansoft HFSS를 사용하여 수행되었다.
- [0343] 시뮬레이션에서 안테나는 사람의 머리 모델 아래에 위치했으며, 극한 환경 테스트를 위해 송신기 또는 스마트폰의 송신 전력을 10W로 설정하였다.

[0346] 통합 무선 회로를 소프트 콘택트 렌즈에 내장

- [0347] 코티졸 센서, 안테나 코일, NFC 칩, 기준 저항기 및 커패시터를 포함한 완전 통합 장치가 렌즈 재료에 내장되었다.
- [0348] 제작 된 장치와 렌즈 재료를 렌즈 몰드에 함께 놓고 313kPa의 압력에서 1 시간 동안 100℃에서 경화하였다.
- [0349] 그 후, 장치가 내장 된 소프트 렌즈를 몰드에서 분리하였다.

[0352] 인체 연구에서 Slit lamp examination

- [0353] 이 연구의 프로토콜은 UNIST의 기관 검토위원회 (UNISTIRB-18-17-A)의 승인을 받았으며 참가자는 사전 동의를 하였다.
- [0354] 스마트 콘택트 렌즈는 시판되는 콘택트 렌즈 세정액 (Frenz-pro B5 solution, JK Pharmaceutical Inc., Korea)을 이용하여 행구고, 착용 전 PBS 용액으로 1 분간 추가 행구었다.
- [0355] 이 검사는 렌즈를 12 시간 동안 착용 한 후에 수행되었다.
- [0356] 인간 실험 후, 세극등 검사 (SL-15, Kowa Optimed Inc., Japan)를 사용하여 지원자의 안구 표면을 평가하였다.

[0359] 센서 보호를 위한 PDMS 스탬프

- [0360] 네거티브 포토 레지스트 (PR)를 스탬프 내부 구조에 패턴화하였다.
- [0361] 이어서, PDMS (Sylgard 184 실리콘 엘라스토머 : 경화제 = 10 : 1 wt %)가 패턴화 된 네거티브 PR에서 경화되었다.
- [0362] PDMS 스탬프는 부정적인 PR에서 PDMS를 분리하여 형성되었다.

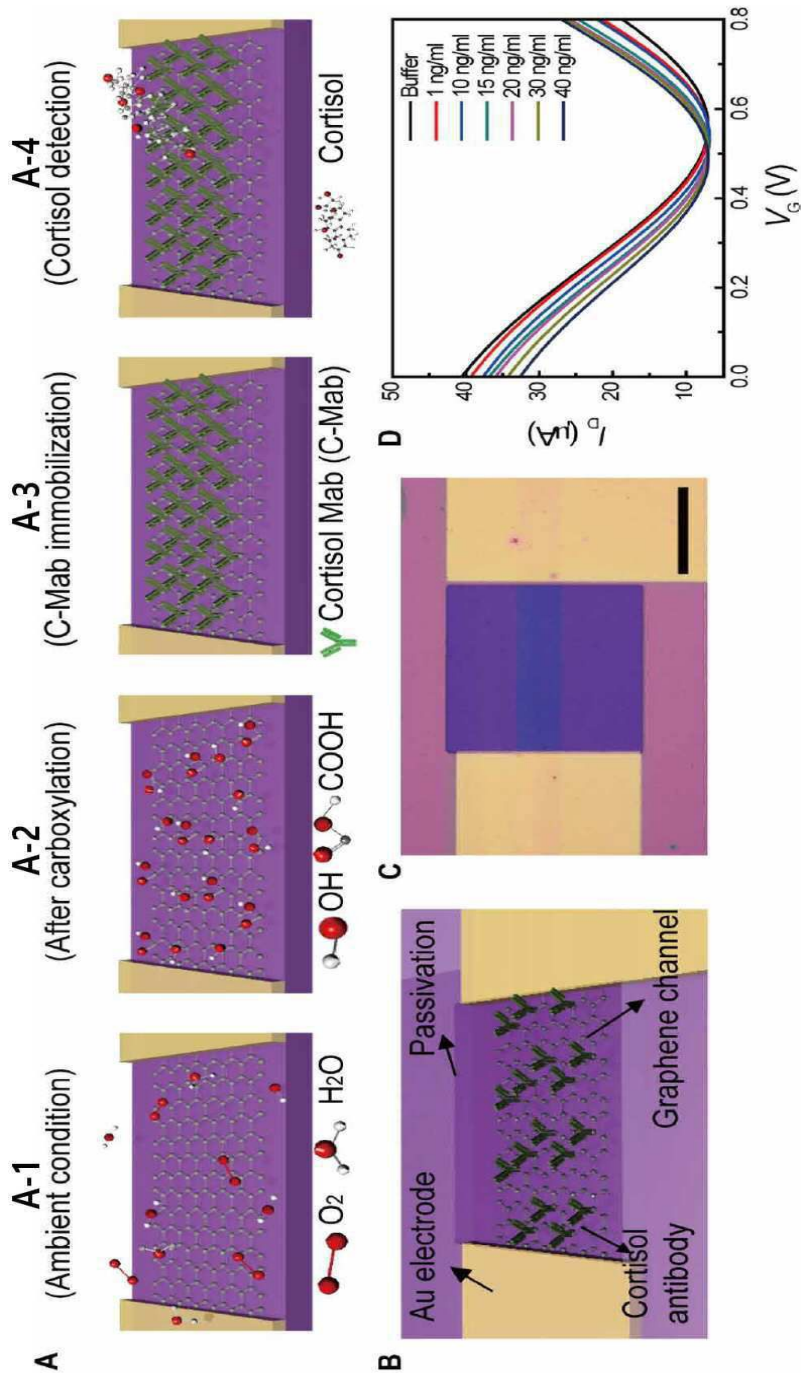
- [0365] 본 명세서에서 설명되는 실시예와 첨부된 도면은 본 발명에 포함되는 기술적 사상의 일부를 예시적으로 설명하는 것에 불과하다. 따라서, 본 명세서에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술적 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이므로, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아님은 자명하다. 본 발명의 명세서 및 도면에 포함된 기술적 사상의 범위 내에서 당업자가 용이하게 유추할 수 있는 변형



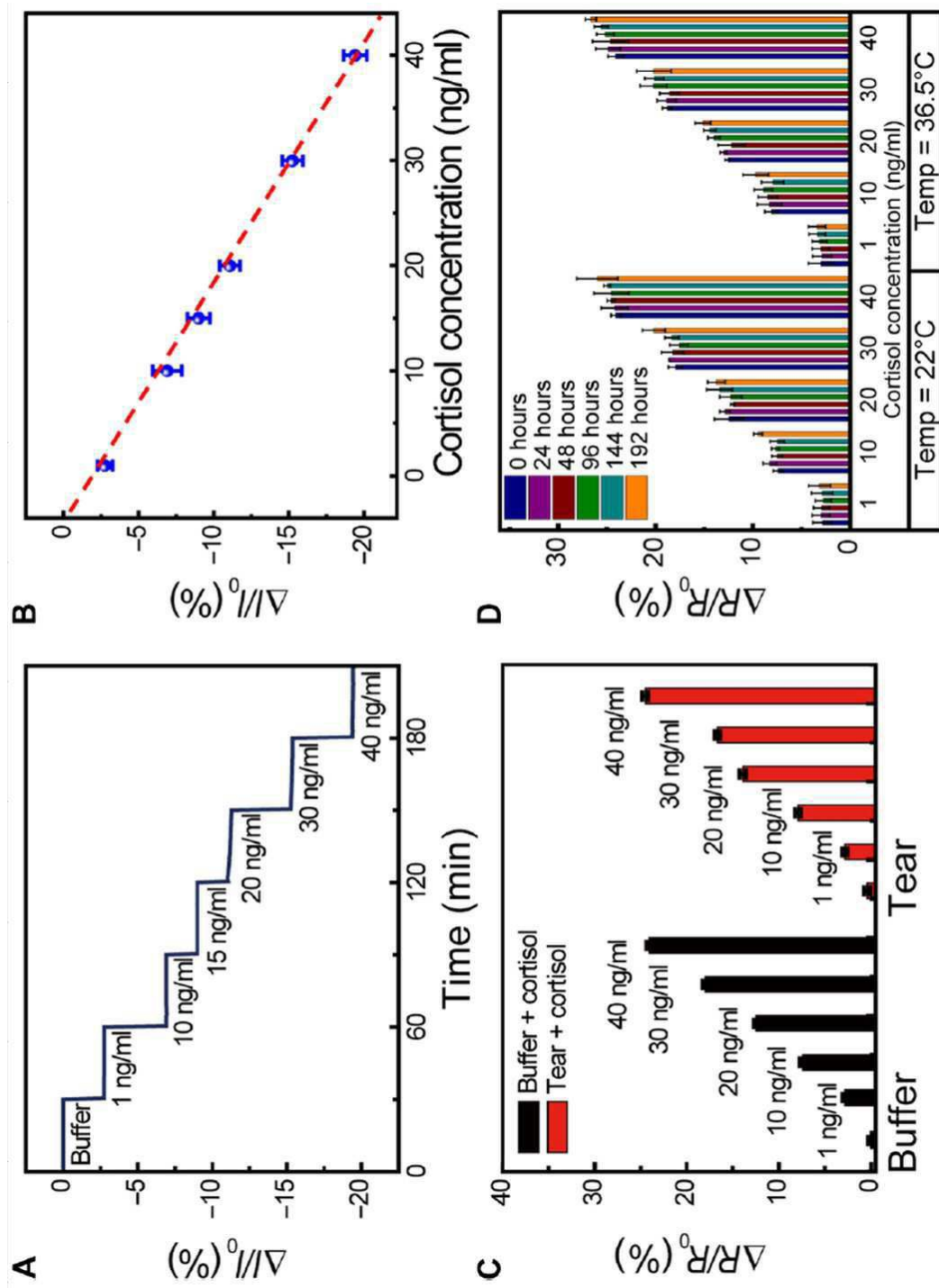
예와 구체적인 실시 예는 모두 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1

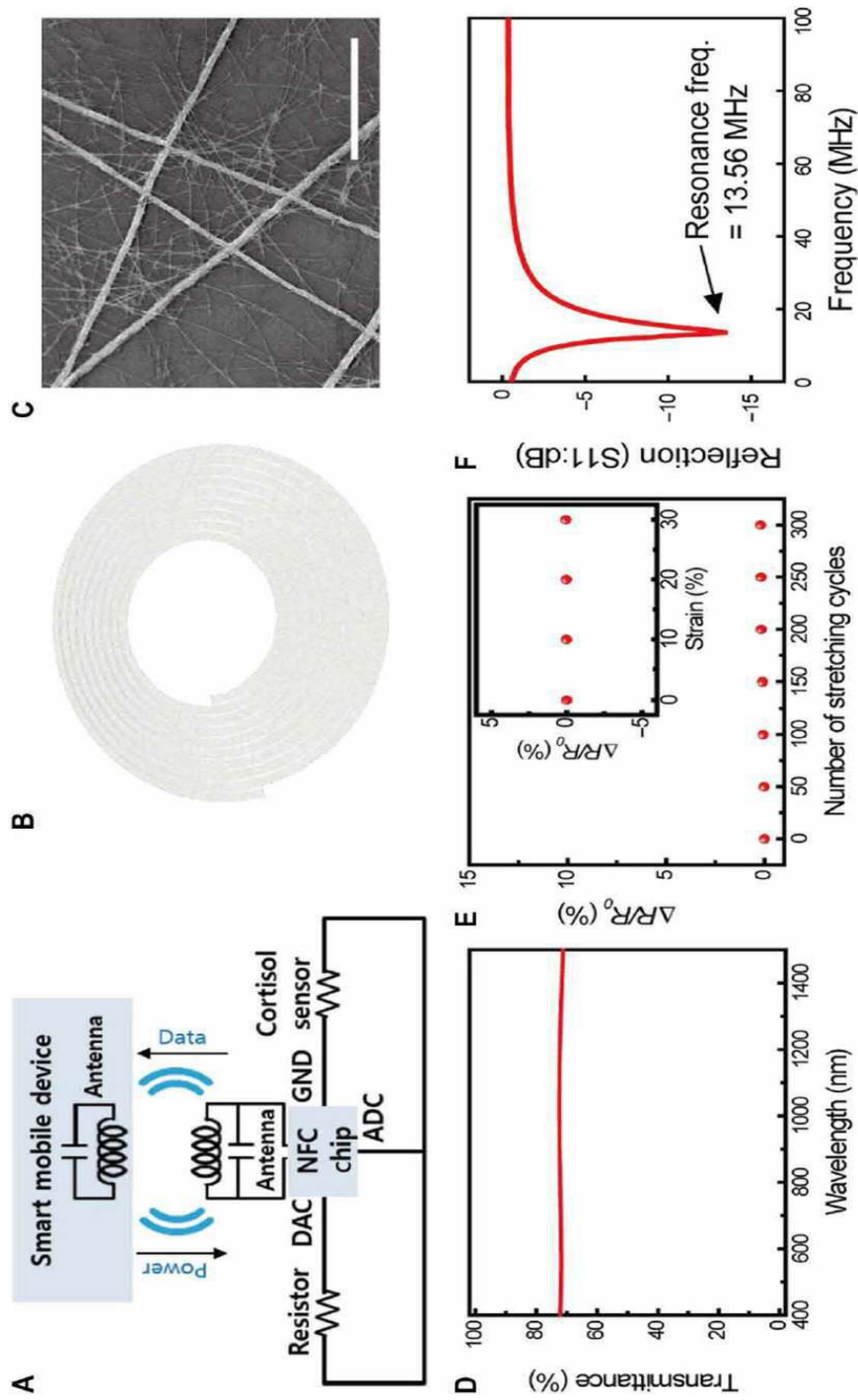


도면2

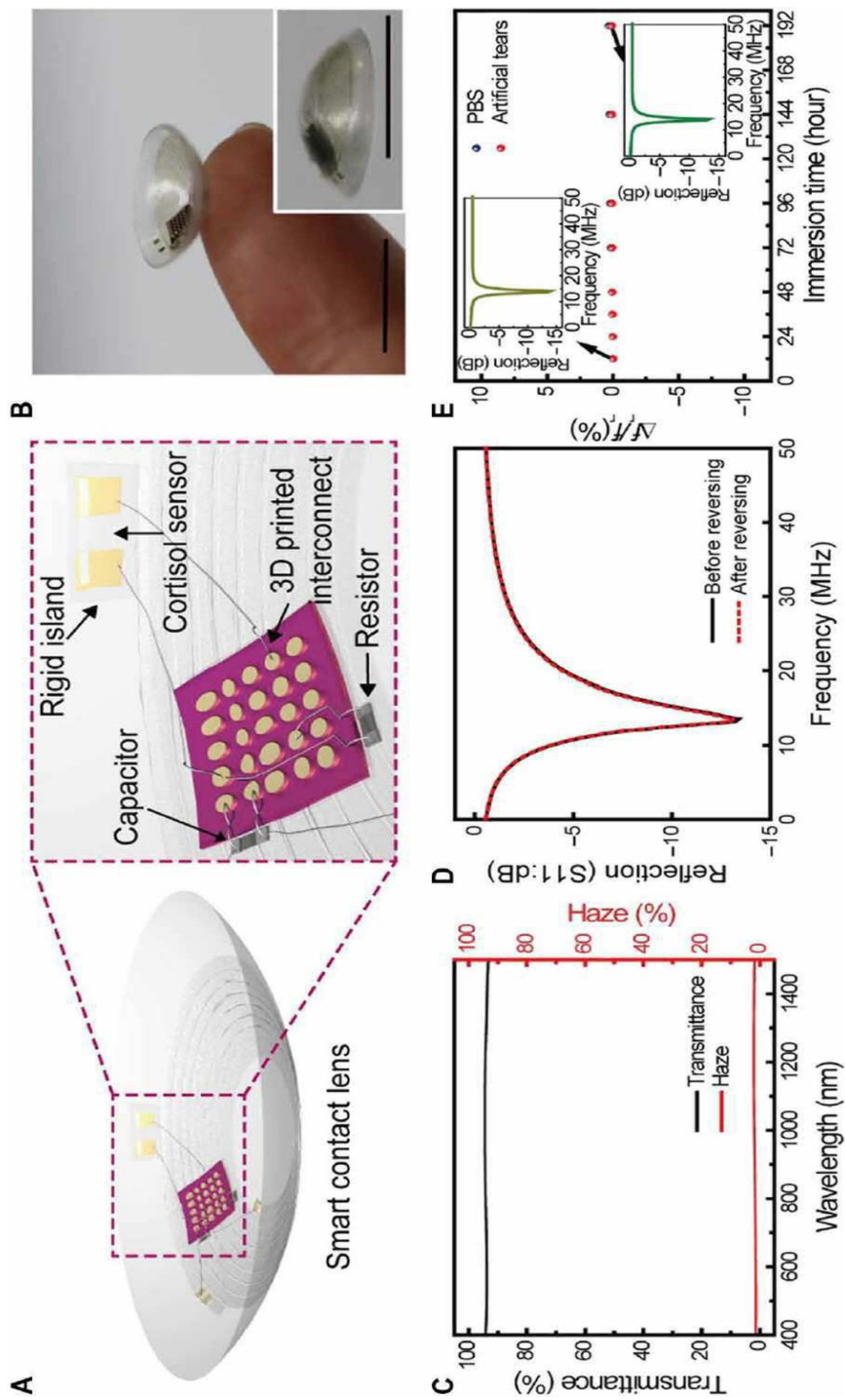




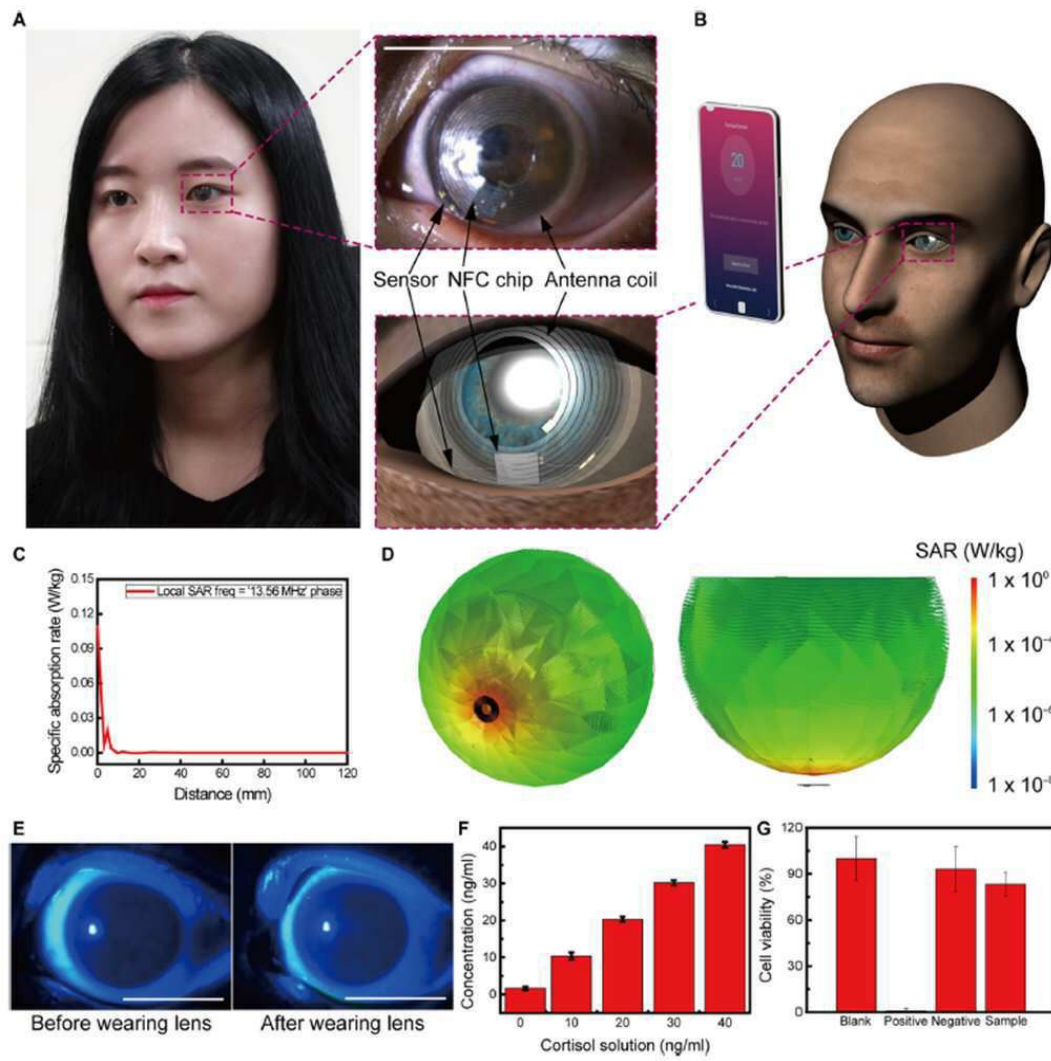
도면3



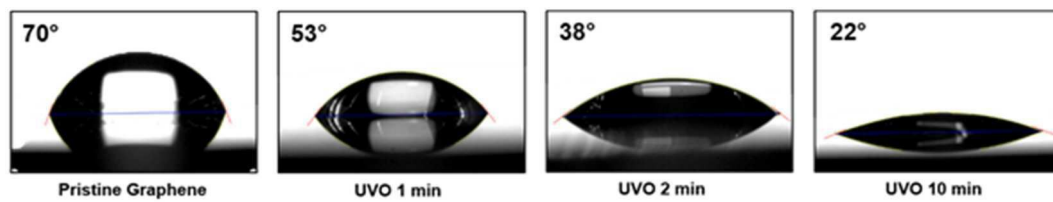
도면4



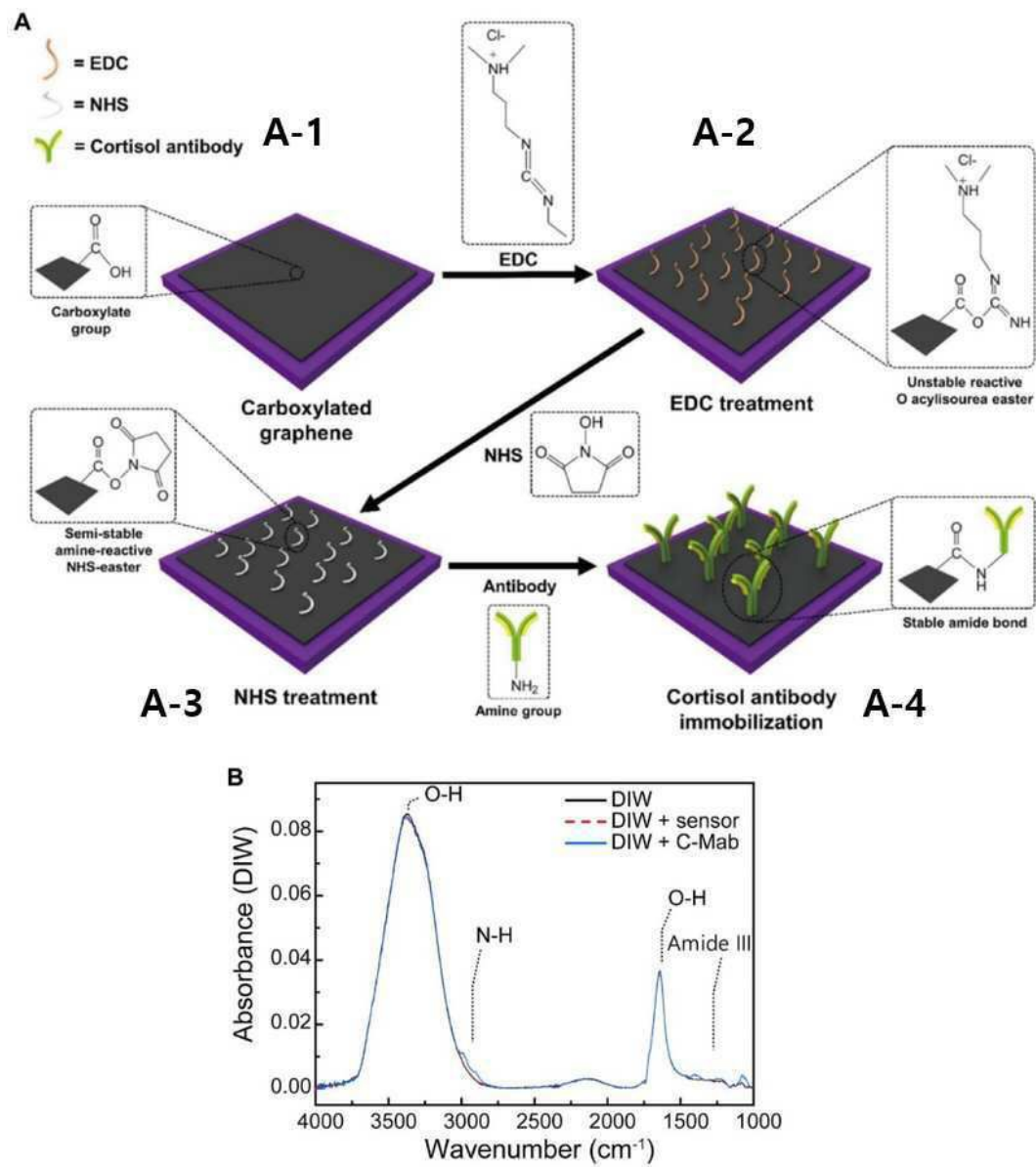
도면5



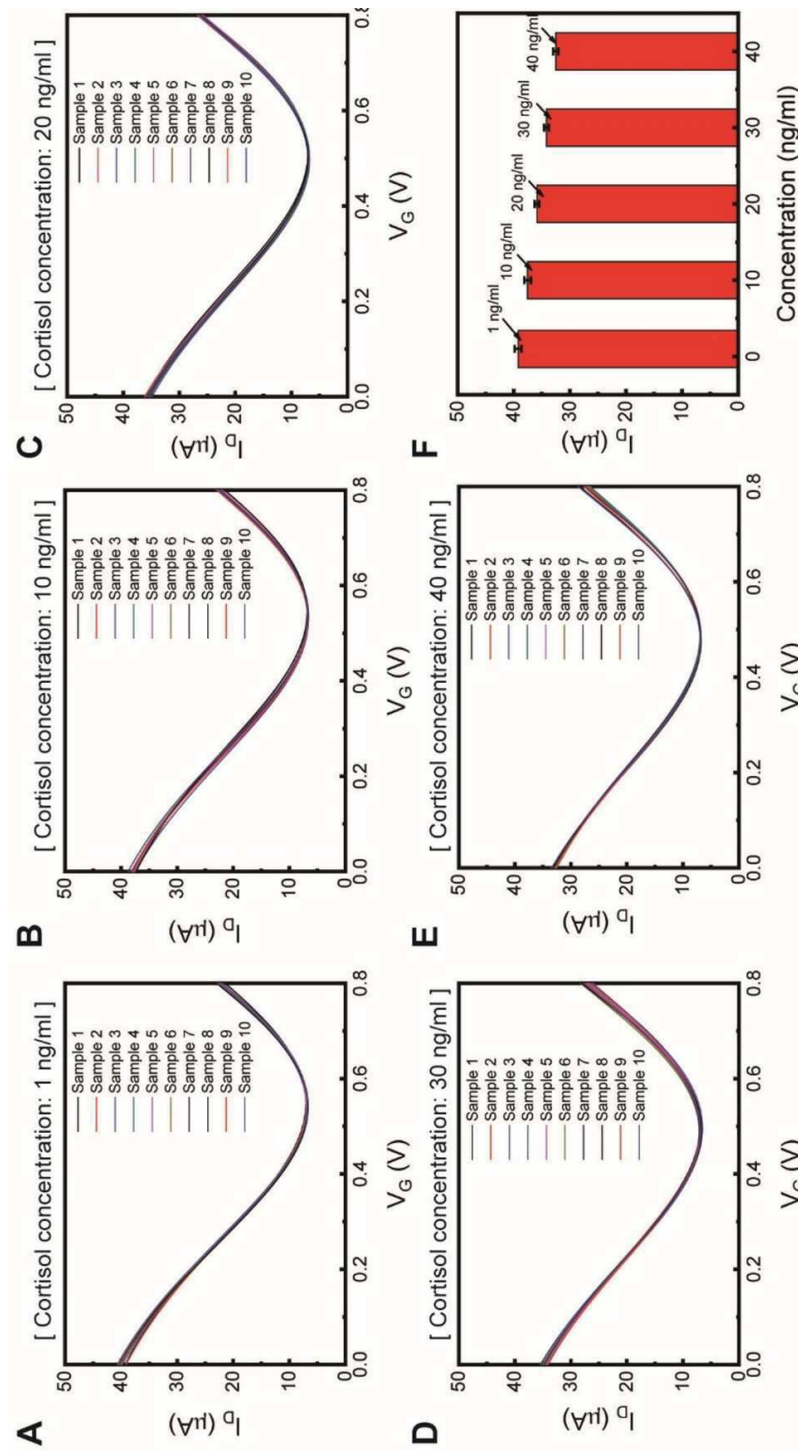
도면6



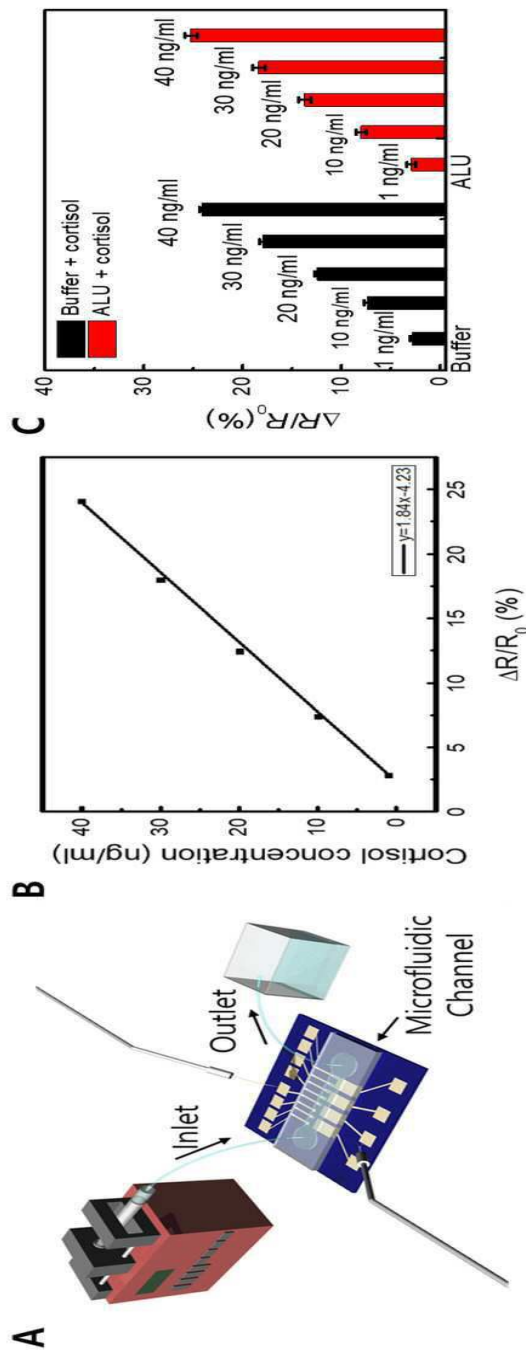
도면7



도면8

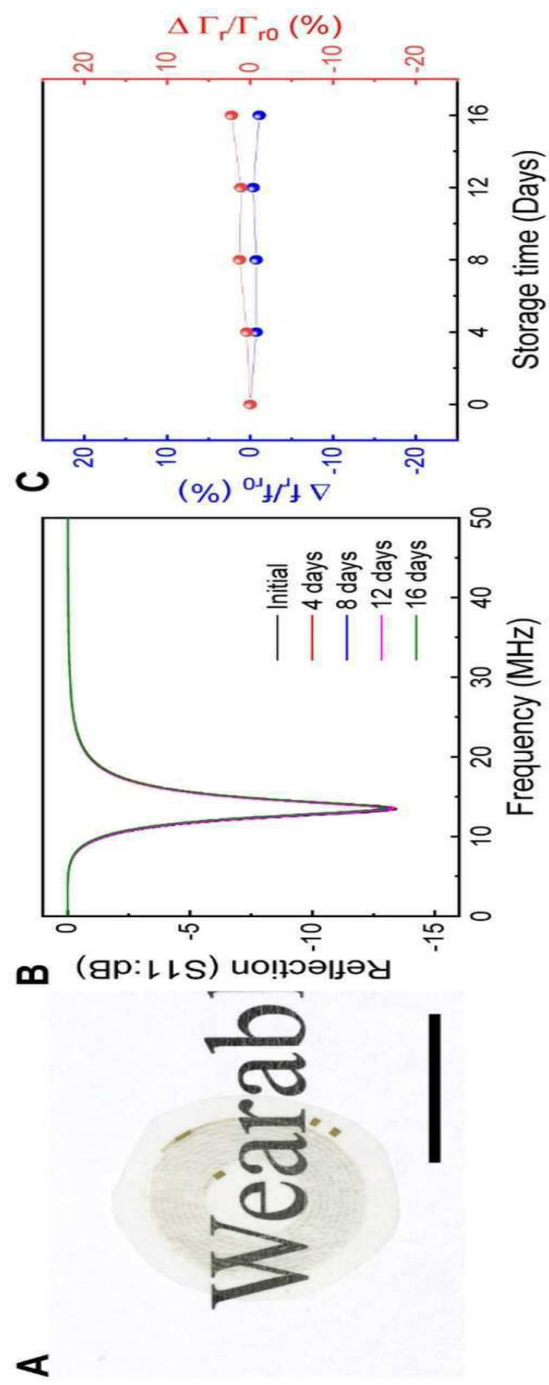


도면9

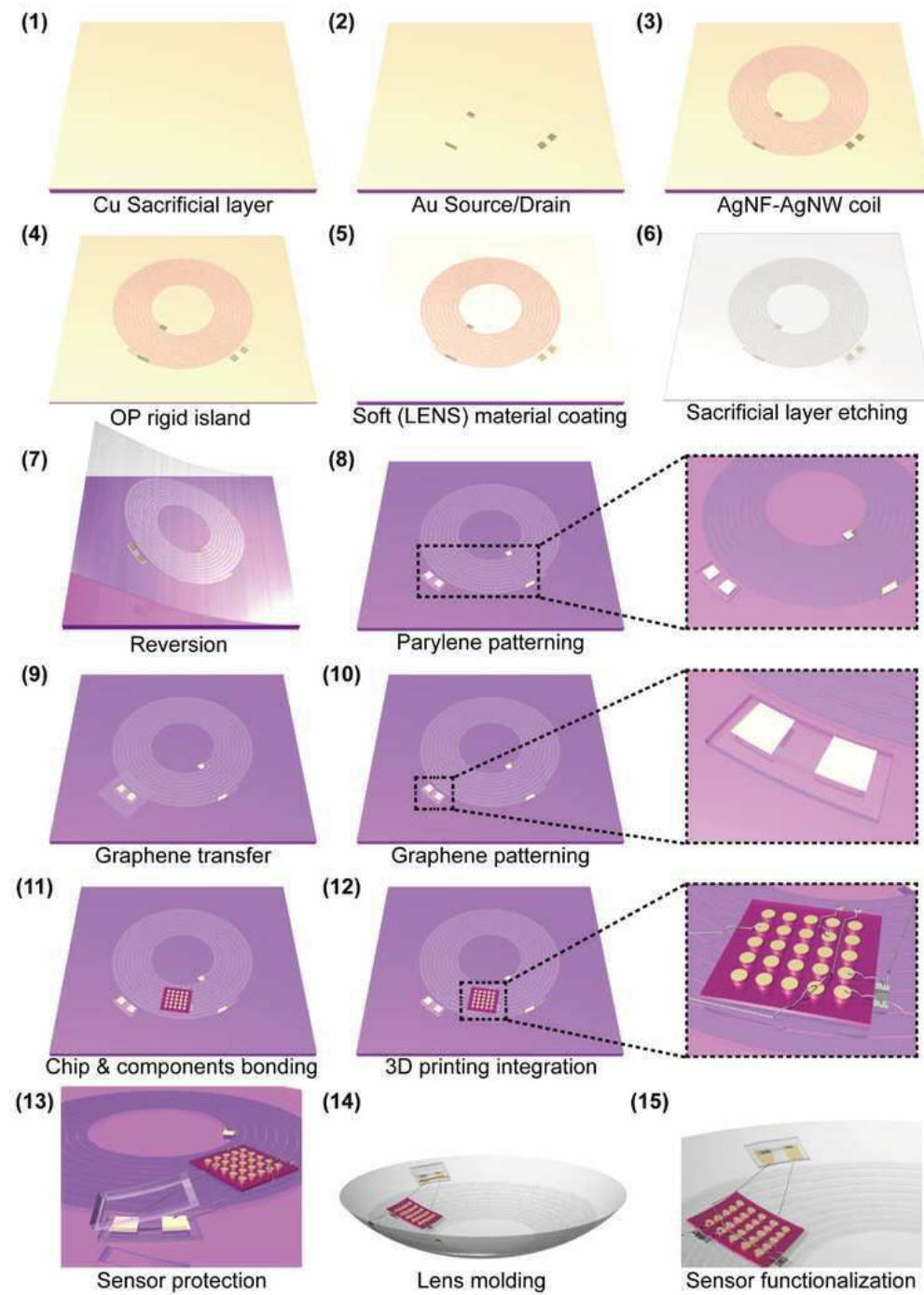




도면10

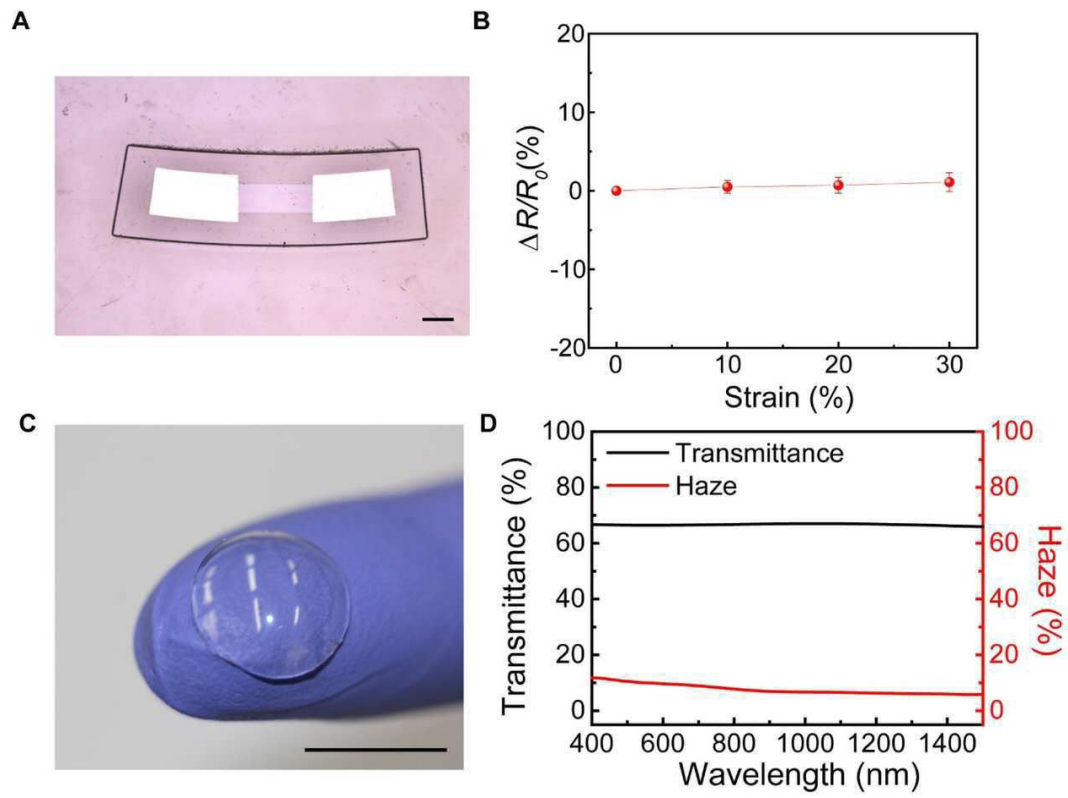


도면11

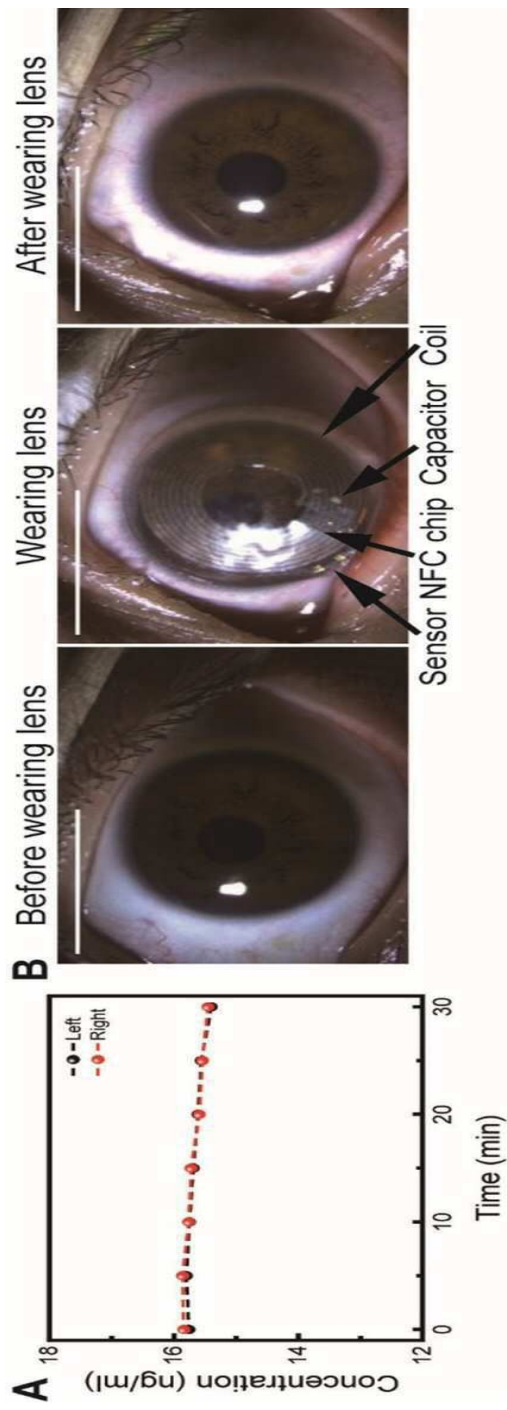




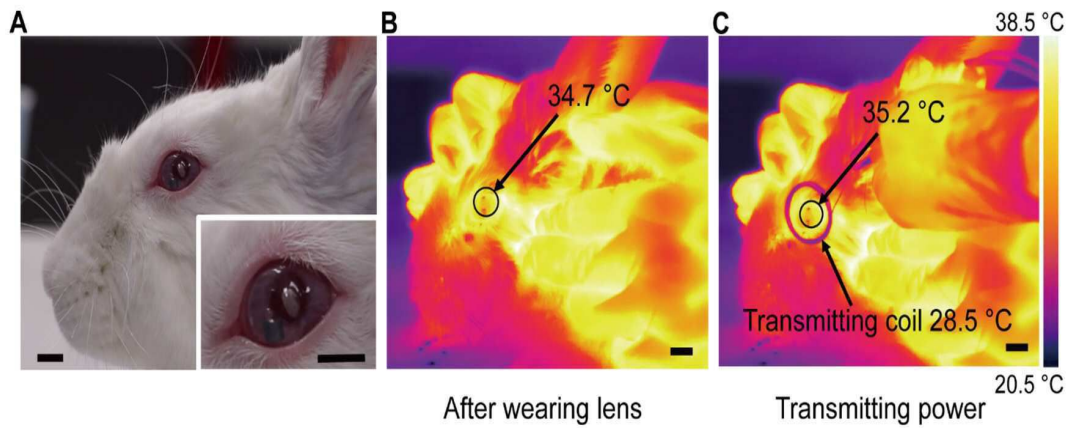
도면12



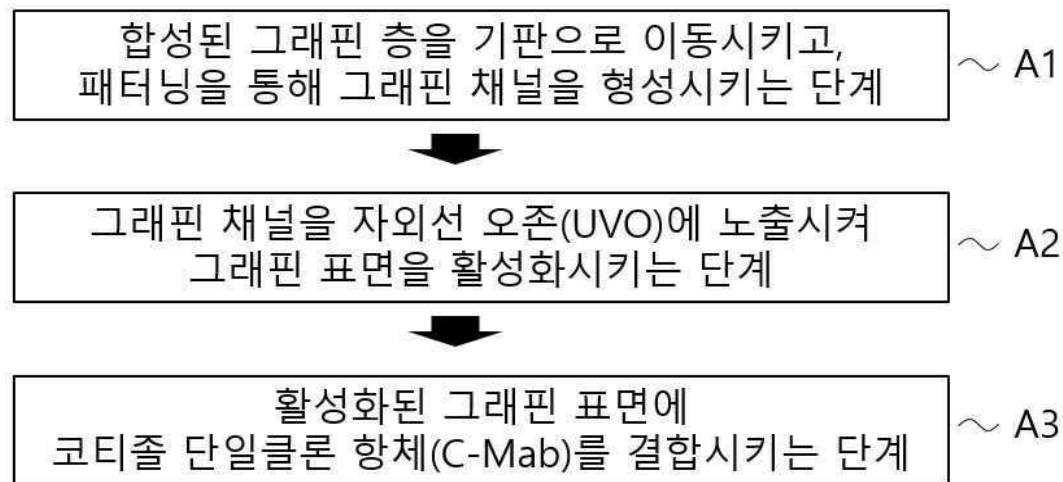
도면13



도면14



도면15



도면16

