

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 8월 2일 (02.08.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/102415 A1

(51) 국제특허분류:

A61B 18/00 (2006.01) A61N 1/04 (2006.01)
A61H 23/02 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
A61N 7/00 (2006.01) H01B 1/12 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2011/000483

(22) 국제출원일: 2011년 1월 24일 (24.01.2011)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **서울대학교 산학협력단 (SNU R&DB FOUNDATION)** [KR/KR]; 서울특별시 관악구 신림동 산 56-1 번지, 151-742 Seoul (KR).

(72) 발명자: 겸

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **한문희 (HAN, Moon-hee)** [KR/KR]; 서울특별시 송파구 오금동 현대아파트 31-303, 138-740 Seoul (KR). **조재영 (JHO, Jaeyoung)** [KR/KR]; 서울특별시 용산구 한강로 1 가 용산파크자이 B-1903, 140-752 Seoul (KR). **이계한 (RHEE, Kye-han)** [KR/KR]; 서울특별시 송파구 잠실 7 동 우성아파트 201-105, 138-798 Seoul (KR). **최승홍 (CHOI, Seung-hong)** [KR/KR]; 서울특별시 양천구 목 1 동 현대하이페리온 101-6605, 158-724 Seoul (KR). **윤벼리 (YOON, Byeri)** [KR/KR]; 인천광역시 계양구 작전 1 동 뉴서울 2 차아파트 201-603, 407-789 Incheon (KR). **오진선 (OH,**

Jinsun) [KR/KR]; 경기도 용인시 처인구 남동 88-13 번지 응지원룸 302, 449-030 Gyeonggi-do (KR). **이장열 (LEE, Jangyeol)** [KR/KR]; 서울특별시 노원구 상계 8 동 주공 15 단지아파트 1501-1506, 139-765 Seoul (KR). **조혜림 (CHO, Hye Rim)** [KR/KR]; 서울특별시 성동구 옥수동 475 성원 쌍떼루 813 호, 133-844 Seoul (KR).

(74) 대리인: **특허법인 충현 (CHUNG HYUN PATENT&LAW FIRM)**; 서울특별시 서초구 양재동 4-4 한마음빌딩 4 층, 137-130 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

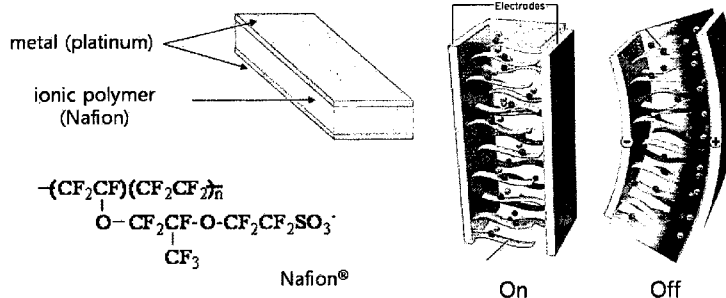
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: ELECTROACTIVE POLYMER OSCILLATOR, METHOD FOR MANUFACTURING SAME, AND METHOD FOR DISSOLVING BLOOD CLOTS USING SAME

(54) 발명의 명칭: 전기활성 고분자 진동자, 이의 제조방법 및 이를 이용한 혈전용해방법

【도 1】



(57) Abstract: The present invention relates to an electroactive polymer oscillator for dissolving blood clots, comprising: a pillar-shaped electroactive polymer laminate; a plurality of electrode coating layers disposed on a portion of the surface of the pillar-shaped laminate; and a capsule layer for encapsulating the electrode coating layers. The electroactive polymer oscillator in accordance with the present invention can be used in a small blood vessel such as a cerebral blood vessel, can minimize the generation of side effects such as blood vessel damage, can be used while injecting medicine, can minimize the amount of a blood clot-dissolving agent that is administrated to decrease the danger of bleeding due to drugs, can maximize the dissolving efficiency of the blood clot, and can ensure biosafety by means of encapsulating the oscillator using a material having biocompatibility with respect to blood and which is stable *in vivo*. Using a method for pulverizing blood clots by inserting an active catheter including the electroactive polymer oscillator according to the present invention, and by applying a current to oscillate the polymer oscillator, a combination of mechanical and medical effects can be obtained to increase the permeation of drugs into the blood clot.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2012/102415 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 공개:

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, —

ML, MR, NE, SN, TD, TG).

국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 혈전용해 용도의 전기활성 고분자 진동자에 관한 것으로서, 기동형 전기활성 고분자 적층물, 상기 기동형 적층물의 표면의 일부에 존재하는 복수개의 전극 코팅층 및 상기 고분자 적층물과 상기 전극 코팅층을 캡슐화하는 캡슐층을 포함하는 것을 특징으로 하며, 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자는 뇌혈관 등 소형 혈관에 적용이 가능하고, 혈관 손상 등의 부작용을 최소화할 수 있고, 약물 주입과 병행 사용할 수 있으며 혈전용해제의 투여량을 최소화 할 수 있어 약물에 의한 출혈의 위험성을 감소시키고, 혈전 용해 효율을 극대화할 수 있고, 진동자를 혈액 적합성 및 생체 내 안정적인 소재로 캡슐화하여 생체 안전성을 확보할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자를 포함하는 능동형 카테터를 이용하여 혈전 내에 삽입하고 전류를 가하여 고분자 진동자를 진동시킴으로 혈전을 분쇄하는 방법은 기계적 효과와 함께 약물 주입을 동시에 하여 혈전 내부로 약물 침투를 증가시키는 복합적 효과가 있다.

【명세서】**【발명의 명칭】**

전기활성 고분자 진동자, 이의 제조방법 및 이를 이용한 혈전용해방법

【기술분야】

- <1> 본 발명은 전기활성 고분자 진동자에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 고 진동수에도 응답 가능한 이온성 고분자-금속 복합체로서 혈관 손상 등의 부작용 최소화, 약물에 의한 출혈 위험성의 감소, 혈전 용해 효율을 극대화할 수 있는 혈전용해용 전기활성 고분자 진동자 및 그 제조방법과 이를 이용한 혈전용해방법에 관한 것이다.

【배경기술】

- <2> 뇌졸중은 우리나라 사람의 사망원인 가운데 단일 질환으로 1위(2002년도 통계청 자료)인 질환으로 전체 사망자 중 15.1%를 차지하고 있으며, 우리나라는 OECD 국가 중 뇌혈관 질환에 의한 사망률이 1위이고, 특히 허혈성 뇌졸중의 발생율은 연평균 7.9%로 최근 급격히 증가하고 있다.
- <3> 뇌졸중은 발병 후 빠른 치료가 매우 중요하므로 각 지역 의료기관에서 보편적으로 적용할 수 있는 치료방법이 절실히 필요하다. 발병 3-6 시간의 경우 동맥내 혈전제거술 혹은 혈전용해술 (IA thrombolysis)이 일반적으로 사용되는 치료방법이다. 국소 동맥내 약물투여에 의한 고식적 혈전용해술은 혈전에 의한 동맥 폐색 부위에 미세 카테터를 위치시키고, 혈전용해제(tPA, Urokinase)를 동맥내 주입하여 혈전을 용해시켜 혈관재개통 시도하는 방법으로서, 투여되는 약물의 혈전용해 효과가 제한적이고 약물에 의한 뇌출혈의 위험성이 증가하는 문제점이 있다.
- <4> 빠른 시간 내에 성공적인 혈관의 재개통을 위하여 기계적 혈전제거술 (mechanical thrombectomy)이 고안되고, 이를 위한 여러 기구가 개발되어 있으나 대체로 성공률이 낮고 사용상 기술적 어려움이 있으며, 기구의 혈관내 조작으로 인한 혈관 손상, 출혈의 위험성 등의 문제가 있다. 또한, 막힌 혈관의 신속한 재개통을 위하여, 약물 주입 중 제한적인 기계적 분쇄술을 함께 적용할 수도 있으며, 와이어, 스텐트 혹은 풍선도관을 이용하여 혈전의 부분적 분쇄를 시도할 수 있으나, 사용상의 문제점이 많다.
- <5> 혈전용해제의 투약 효과를 증가시키기 위해 혈전의 부위에 초음파를 가하는 방법이 고안 되었으나, 초음파를 체외에서 가할 경우에는 그 효율이 낮으며, 카테터 말단에 장착할 경우 초음파 발생부의 가열, 혈관손상 등의 문제가 발생하고, 기구의 유연성이 부족하여 뇌혈관에 적용하기에는 부적합하다.

<6> 혈전에 물리적 진동(1-1,000Hz)을 가하면 혈전용해율이 개선되나 (US patent, 5,498,236, 1996년) 기계적 진동 장치로 인해 기구부가 복잡해지며, 기구부의 유연도가 부족하여 뇌혈관에서는 적용하지 못하며, 대체기구로 고안된 피에조소자(PZT), 형상기억합금(SMA) 등 소재가 의료용 구동체로 시도되고 있으나, 소형화가 어렵고 유연성이 부족하며, 혈전용해를 위한 구동력 및 변위를 만족하기 어려우므로, 뇌혈관과 같은 작은 혈관에서 적용할 수 있는 새로운 소재의 개발이 절실히 요구되고 있으며, 특히 의료용 기기 개발을 위해 제안되어온 구동체 재료는 대부분 SMA이지만 이는 열전달에 의해 구동되므로 저 효율 및 약한 피로 강성을 지니며 체내 손상을 유발하는 등 의료기기로서의 응용에 한계가 많은 문제점이 있다.

<7> 반면에, 전기활성 고분자를 이용한 구동체는 상대적으로 제어가 유리한 전기적 자극을 사용하며, 크기가 상대적으로 작고 가벼운 장점이 있고, 전기활성 고분자는 전압 인가시 나타나는 맥스웰 응력으로 변형되는 전기변형고분자, 이온전달에 의해 변형되는 전도성고분자, 이온성 고분자-금속 복합체(Ionic polymer-metal composite, 이하 IPMC) 등이 있으며, 전기활성 고분자 소재 중 IPMC는 유연성, 가공성, 에너지효율 및 생체적합성 등이 우수하여 생체의학(biomedical) 및 생체모방(biomimetic) 응용에 강점이 있어, 최근 생체소형 로봇, 치료용 마이크로 팁, 약물전달체, 인공시술용 재료 등과 같은 생체 의학 분야에의 응용가능성이 활발히 제안되고 있다.

<8> 하지만, 미세구동체의 제작 및 구동성능의 재연성 등에 문제가 많아, 실제 응용에 적합한 전기활성 고분자 소재를 아직까지 구현하지 못하고 있으며, 특히 혈전용해용 의료소자 및 의료용 능동형 카테터 개발을 위한 전기활성 고분자 구동체 및 진동자를 개발하는 시도는 전 세계적으로도 아직 미흡한 실정이다.

<9> 또한, 전기활성 고분자 구동체를 의료용 인공 근육 및 소형 로봇 등에 사용하고 의료용 능동형 카테터로서 제작하려는 시도가 있으나, 이를 혈전제거 등의 목적으로 사용하려는 시도는 보고된 바가 없다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

<10> 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 첫 번째 과제는 혈관 손상을 최소화할 수 있고, 혈전용해 효율을 극대화할 수 있는 혈전용해용 전기활성 고분자 진동자를 제공하는 것이다.

<11> 본 발명이 해결하고자 하는 두 번째 과제는 상기 전기활성 고분자 진동자를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

<12> 본 발명이 해결하고자 하는 세 번째 과제는 상기 전기활성 고분자 진동자와 혈전용해제를 투입할 수 있는 능동형 카테터 및 이를 이용한 혈전용해방법을 제공하는 것이다.

<13> 본 발명이 해결하고자 하는 네 번째 과제는 효과적인 혈전용해를 위한 상기 전기활성 고분자 진동자의 성능을 최적화할 수 있는 구동 특성의 평가방법과 구동특성에 영향을 미치는 인자를 조절하는 방법과 혈전용해성이 우수한 전기활성 고분자 진동자를 평가함에 있어서, 상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도의 인자를 이용하는 것을 특징으로 하는 우수한 혈전용해성 전기활성 고분자 진동자 스크리닝 방법을 제공하는 것이다.

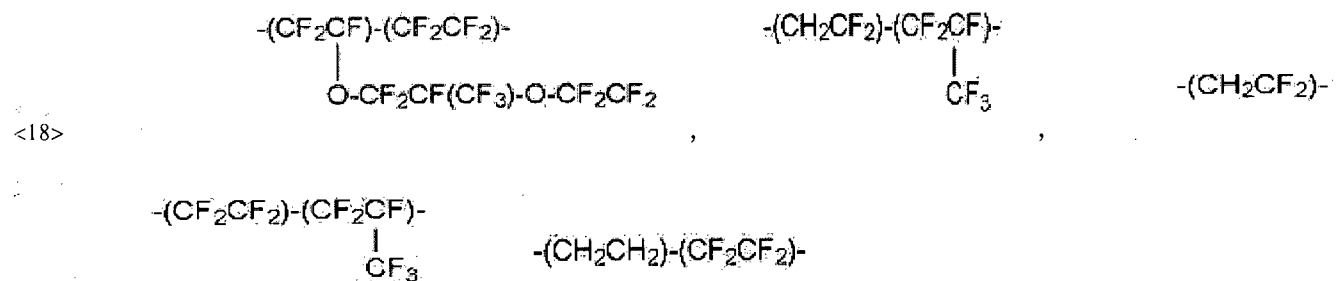
【기술적 해결방법】

<14> 본 발명은 상기 첫 번째 과제를 달성하기 위하여,

<15> (i) 기동형 전기활성 고분자 적층물, (ii) 상기 기동형 적층물의 표면의 일부에 존재하는 복수 개의 전극 코팅층 및 (iii) 상기 고분자 적층물과 상기 전극 코팅층을 캡슐화하는 캡슐 코팅층을 포함하는 전기활성 고분자 진동자를 제공한다.

<16> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 전기활성 고분자는 이온성 고분자, 전도성 고분자, 탄소 나노튜브, 유전성 고분자, 전기변형(electrostrictive) 고분자, 나노 클레이, 실리카 화합물 및 이들의 조합물 중에서 선택될 수 있다.

<17> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 이온성 고분자는 술폰산기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 불소계 고분자로서, 상기 불소계 고분자는 다음 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합물일 수 있다.



<19> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 전도성 고분자는 폴리아닐린, 폴리피롤, 폴리설펜, 폴리아세틸렌 및 이들의 조합물 중에서 선택될 수 있다.

<20> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 유전성 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리비닐리덴플루오라이드 및 이들의 조합물 중에서 선택될 수 있다.

<21> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 전기변형 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리우레탄 및 이들의 조합물 중에서 선택될 수 있다.

- <22> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 나노 클레이는 술폰화기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입될 수 있다.
- <23> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 실리카 화합물은 술폰화 또는 카르보닐화를 통해 개질된 실리카 단량체 및 이들의 조합물 중에서 선택될 수 있다.
- <24> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 전극은 백금, 금, 구리, 은, 니켈, 납, 카드뮴 및 이들의 합금 중에서 선택될 수 있다.
- <25> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 캡슐 코팅층은 패럴린 N (Di-para-Xylylene), 패럴린 C (Di-Chloro-para-Xylylene), 패럴린 D (Tetra-Chloro-Para-Xylylene) 및 이들의 조합물에서 선택될 수 있다.
- <26> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 복수 개의 전극 코팅층은 상기 기둥형 적층물의 길이 방향으로 연속적 또는 간헐적으로 위치하며, 상기 기둥형 적층물의 마주보는 평면 또는 곡면의 표면에 대응되도록 짝수개로 존재할 수 있고, 상기 복수 개의 전극 코팅층 간에서는 틈이 존재하여 절연되어 있는 것을 특징으로 한다.
- <27> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 전기활성 고분자 진동자는 상기 기둥형 적층물과 상기 전극 코팅층 사이에 전도성 고분자, 탄소 나노튜브 및 전이금속 산화물 중에서 선택된 단일층 또는 2종 이상의 혼합층 및 상기 전극 코팅층 및 절연층 상에 존재하는 실리콘계, 에폭시계, 파릴렌계 및 폴리우레탄계 코팅층 중에서 선택된 하나 이상의 층을 추가로 포함할 수 있다.
- <28> 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 전기활성 고분자 진동자는 단면 $0.6 \times 0.6-1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$ 이고, 길이 5-15 mm이며, 구동력이 0.5-3.0 gf이고, 구동변위가 $40-90^\circ$ 이며, 1-20 Hz에서 1.0-1.5mm/s의 응답속도로 감응하는 것을 특징으로 한다.
- <29> 본 발명은 상기 두 번째 과제를 달성하기 위하여,
- <30> (a) 복수 개의 전기활성 고분자 이온교환막을 적층하는 단계와, (b) 상기 적층된 이온교환막을 170-190 °C에서 10-20 분 동안 가열하는 단계와, (c) 상기 가열된 이온교환막을 6,500-7,000 psi 및 170-190 °C에서 10-20 분 동안 열압착하는 단계와, (d) 상기 열압착된 이온교환막을 절단하여 기둥형 적층물을 수득하는 단계와, (e) 상기 기둥형 적층물의 표면에 전극을 코팅하는 단계 및 (f) 상기 전극 코팅층을 일부분 제거함으로써 절연층을 형성시키는 단계를 포함하는 전기활성 고분자 진동자의 제조방법을 제공한다.
- <31> 본 발명은 상기 세 번째 과제를 달성하기 위하여,

<32> 상기 전기활성 고분자 진동자를 포함하는 카테터로서, 0.5-3.0 gf 이상의 구동력, 40-90°의 구동변위, 8×10^{-7} Nm² 이상의 강도, 0.25 g/cm³ 미만의 밀도 및 2.0 mm/s 미만의 응답속도를 가지고 직경이 1.5 mm 이하인 것을 특징으로 하고, 상기 카테터는 상기 전기활성 고분자 진동자와 혈전용해제 투입용 능동형 카테터로서의 용도로 사용되는 것임을 특징으로 하는 카테터를 제공한다.

<33> 또한, 혈전용해 방법에 있어서, 상기 카테터를 혈전 내에 삽입하고 전류를 가하여 고분자 진동자를 진동시킴으로서 혈전을 분쇄하고, 동시에 상기 카테터를 통하여 혈전용해제를 투입하여 혈전을 용해한 후, 용해된 혈전을 흡인(suction)하는 것을 특징으로 하는 혈전용해방법을 제공한다.

<34> 또한, 효과적인 혈전용해를 위하여 상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위 및 응답속도 중에서 선택된 구동 특성을 평가하여, 구동 특성이 혈전용해에 최적화되도록 상기 이온기의 종류, 이온기의 이동도 및 진동자에 인가되는 전압 중에서 선택되는 인자를 조절하는 방법을 제공한다.

<35> 또한, 혈전용해성이 우수한 전기활성 고분자 진동자를 평가함에 있어서, 상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도의 인자를 이용하는 것을 특징으로 하는 우수한 혈전용해성 전기활성 고분자 진동자 스크리닝 방법을 제공한다.

【유리한 효과】

<36> 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자는 고 진동수에도 응답 가능한 이온성 고분자-금속 복합체로서 혈전 용해에 적합한 구동 특성을 가져서 이를 이용한 혈전용해 방법은 종래 혈전제거용 기구에 비해 뇌혈관 등 소형 혈관에 적용이 가능하고, 혈관 손상 등의 부작용을 최소화할 수 있고, 약물 주입과 병행 사용할 수 있으며 혈전용해제의 투여량을 최소화 할 수 있어 약물에 의한 출혈의 위험성을 감소시키고, 혈전 용해 효율을 극대화할 수 있고, 진동자를 혈액 적합성 및 생체내 안정적인 소재로 캡슐화하여 생체 안전성을 확보할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자를 포함하는 능동형 카테터를 이용하여 혈전 내에 삽입하고 전류를 가하여 고분자 진동자를 진동시킴으로 혈전을 분쇄하는 방법은 기계적 효과와 함께 약물 주입을 동시에 하여 혈전 내부로 약물 침투를 증가시키는 복합적 효과가 있다.

【도면의 간단한 설명】

<37> 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 전기활성 고분자 진동자인 IPMC (ionic polymer-metal composite), 나피온 이온교환막 및 IPMC의 구동원리를 나타낸 개략

도이다.

<38> 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 이온교환막의 제조에 있어서, 열적 특성을 이용한 열적충법에 의한 제조를 나타낸 개략도이다.

<39> 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 이온교환막의 표면에 화학적 환원법을 통한 전극을 형성하는 방법에 대한 개략도 및 형성된 전극의 사진이다.

<40> 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 2×1 mm² 단면 전기활성 고분자 진동자의 형상을 나타낸 사진 및 구동 성능을 나타낸 그래프이다.

<41> 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기활성 고분자 진동자에 대한 Hz를 달리하여 구동력을 측정한 그래프이다.

<42> 도 6은 본 발명에 따른 열전용해방법을 나타낸 개략도이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

<43> 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

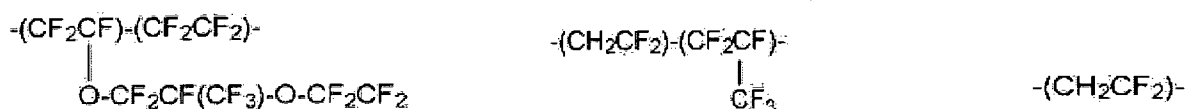
<44> 본 발명은 기동형 전기활성 고분자 적층물, 상기 기동형 적층물의 표면의 일부에 존재하는 복수 개의 전극 코팅층 및 상기 고분자 적층물과 상기 전극 코팅층을 캡슐화하는 캡슐 코팅층을 포함하는 전기활성 고분자 진동자인 것을 특징으로 한다.

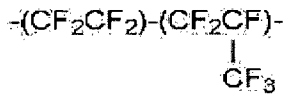
<45> 본 발명은 저전압, 고 Hz에 감응하는 전기활성 고분자 진동자의 제조를 위하여 IPMC (ionic polymer-metal composite) 구동체인 것을 특징으로 한다. IPMC는 전압 인가시에 이온교환막 내부의 이온-용매의 이동으로 인한 부피 변화로 굽힘 변형을 하는 것을 특징으로 한다.

<46> 기동형 적층물을 형성하는 전기활성 고분자는 이온성 고분자, 전도성 고분자, 탄소 나노튜브, 유전성 고분자, 전기변형(electrostrictive) 고분자, 나노 클레이, 실리카 화합물 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것을 사용할 수 있다.

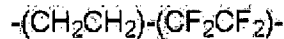
<47> 본 발명에 있어서 '조합물'이란 상기 2종 이상의 공중합체 또는 용융상, 또는 액상 블렌딩, 상기 2종 이상 물질의 용융상 또는 액상 또는 고상 혼합물 및 이들의 병용 사용을 모두 포함한다.

<48> 구체적으로 이온성 고분자는 폰산기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 불소계 고분자로서, 상기 불소계 고분자로서, 예를 들면

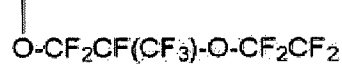
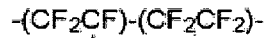




및



중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합물을 사용할 수 있으며, 그 한 가지 예로서 음이온기로 술포산기가 도입



된 불소계 고분자 중

을 포함한 나피온(Nafion)을

사용할 수 있다. 전도성 고분자는 구체적으로 폴리아닐린, 폴리피롤, 폴리설펜, 폴리아세틸렌 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것을 사용할 수 있고, 유전성 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리비닐리덴플루오라이드 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것을 사용할 수 있고, 전기변형 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리우레탄 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것을 사용할 수 있으며, 나노 클레이는 술포화기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 것을 사용할 수 있다.

<49> 나노클레이의 이온기 도입은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 것으로 특별히 한정하지는 않으며, 일례로 본 발명은 감마선을 조사하여 이온기 양을 조절하는 방법을 사용하였으나 이에 한정된 것은 아니다. 실리카 화합물은 술포화 또는 카르보닐화를 통해 개질된 실리카 단량체 및 이들의 조합물을 사용할 수 있다. 본 발명에서 전기활성 고분자로 사용된 전도성 고분자, 탄소 나노튜브, 유전성 고분자, 전기변형(electrostrictive) 고분자, 나노 클레이, 실리카 화합물 등은 다양한 물리화학적 변화에 의해 부피변화를 유발한다는 것이 알려져 있는 바, 부피변화에 의해 구동성능이 향상되게 된다.

<50> 본 발명은 2종 이상의 전기활성 고분자를 조합하여 사용하는 경우, 구체적으로 이온성 고분자와 탄소나노튜브를 조합하는 경우에는 이들을 용액상으로 혼합하여 175-185 μm 범위의 막을 제조한 후, 이를 적층하여 전기활성 고분자 진동자를 제조하거나, 1종의 전기활성 고분자로 고분자 진동자를 제조한 후, 제조된 고분자 진동자의 표면에 다른 종의 전기활성 고분자를 코팅하는 방법이 사용될 수 있다. 이때 용액상의 혼합물을 사용하여 막을 제조하는 방법은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 3차원 정렬 캐스팅법 등을 사용할 수 있으며, 코팅법도 1종의 전기활성 고분자 상면에 이와는 다른 전기활성 고분자가 코팅된 것이면 특별히 한정하지는 않는 바, 일례로 고분자 용액에 함침 및 공침시킨 후 표면에서 중합하는 방법도 가능하다.

<51> 상기 기동형 적층물은 두께 175-185 μm 의 전기활성 고분자를 열압착하여 최종 두께 700-1100 가 되도록 제조된 것을 사용할 수 있다. 전기활성 고분자의 최종 두께가 700 μm 미만이면 구동력의 감소로 인하여 카테터용 진동자에의 응용이 어려울 수 있으며, 1100 μm 를 초과하는 경우에는 자체 강성의 증가로 인하여 구동속도 및 변위가 현저히 떨어지며 크기의 한계로 인한 혈관 내 삽입이 불가능한 문제가 발생할 수 있다.

<52> 기동형 적층물 표면에 코팅되어 형성된 전극 코팅층은 당 분야에서 사용되는 것으로 특별히 한정하지는 않으나, 구체적으로 백금, 금, 구리, 니켈, 납, 카드뮴 및 이들의 합금 중에서 선택된 것을 사용할 수 있다. 본 발명은 전극 코팅층을 형성하는 금속으로 백금을 사용하고 있으나 니켈, 납, 구리, 은을 이용한 전극 형성이나 금을 이용하여 전극을 형성하는 경우에도 백금과 동일한 구동을 가지는 바, 백금에 한정되지는 않는다.

<53> 전극 코팅층은 기동형 적층물 표면의 일부에 존재하는 것으로, 기동형 적층물의 길이 방향으로 연속적 또는 간헐적으로 위치하며, 기동형 적층물의 마주보는 평면 또는 곡면의 표면에 대응되도록 짝수개로 존재하고, 복수 개의 전극 코팅층 간에 틈이 존재하여 절연된다. 상기 길이 방향에 간헐적으로 전극을 제작하고 각 전극에 인가전압을 조절함으로써 S 형상 등 다양한 형상의 변형을 발생시켜 구동부의 유연도를 크게 향상시킬 수 있다.

<54> 본 발명의 전기활성 고분자 진동자는 상기 기동형 적층물과 상기 전극 코팅층 사이에 전도성 고분자, 탄소 나노튜브 및 전이금속 산화물 중에서 선택된 단일층 또는 2종 이상의 혼합층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 전도성 고분자, 탄소나노튜브, 전이금속 산화물 및 무기입자는 당 분야에서 일반적으로 사용되는 것을 특별히 한정하지는 않으나, 구체적으로 전도성 고분자는 폴리아닐린, 폴리피롤, 폴리설피론 및 폴리아세틸렌 중에서 선택된 단일 또는 2종 이상의 혼합물을 사용할 수 있고, 상기 전이금속 산화물은 바나듐 등의 전이금속의 산화물을 사용할 수 있다. 이러한 추가로 포함된 층은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 딥 코팅, 레이어 바이 레이어 자기조립법, 스핀 코팅, 원자층 증착, 스퍼터링, 전기 중합 및 화학 중합 등을 이용하여 형성되며, 구동 성능에 미치는 영향을 고려하여 10-200 μm 두께 범위를 유지한다.

<55> 또한, 생체 및 혈액적합성을 확보하기 위하여 상기 전극 코팅층상에 패럴린 N (Di-para-Xylylene), 패럴린 C (Di-Chloro- para-Xylylene), 패럴린 D (Tetra-Chloro-Para-Xylylene) 및 이들의 조합물로 이루어진 캡슐 코팅층을 더 포함할 수

있다. 이 층은 전극층 위 뿐만 아니라 절연층 역할을 하는 전극층 사이의 틈 위에도 존재한다. 상기 코팅층은 내부의 고분자 진동자와 외부 조직 간의 차단력을 향상시켜 생체 및 혈액적합성의 확보가 가능하다.

<56> 이러한 코팅층 또한 당 분야에서 일반적으로 사용되는 딥코팅, 열증착법, 열경화법을 이용하여 코팅층을 형성하며, 구동 성능에 미치는 영향을 고려하여 1-3 μm 두께 범위를 유지한다.

<57> 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자는 단면 $0.6 \times 0.6 - 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$ 이고, 길이 5-15 mm이며, 구동력이 0.5-3.0 gf이고, 구동변위가 $40-90^\circ$ 이며, 1-20 Hz에서 감응하는 것을 특징으로 한다.

<58> 본 발명에 따른 진동자가 혈전용해에 적용되기 위해서는 최대 $0.8 \times 0.8 \text{ mm}^2$ 이하의 단면적을 가지는 것이 바람직하다. 다만, 진동자의 특성을 확인하기 위하여 본 발명의 일 실시예에서는 $2 \times 1 \text{ mm}^2$ 의 단면적을 가지는 진동자를 제조하여 그 특성을 평가하였다. 본 발명에 따른 진동자는 10 Hz에서 감응이 가능한, 1 gf 이상의 우수한 구동력을 보이는 소재임을 확인하였다.

<59> 하기 도 4에 본 발명에 따른 $2 \times 1 \text{ mm}^2$ 단면 진동자의 형상 및 구동 성능을 나타내었다. a)는 너비, b)는 두께, c), d)는 각각 실제 측정한 두께, 너비이고, e) 1, 5, 10 Hz에서 감응도이며, f)는 구동력을 나타낸다.

<60> 또한, Hz를 달리하여 구동력을 측정하였으며, 분당 진동 횟수와 비교하여 그 결과를 도 5에 나타내었다. 0.3 gf 이상의 구동력으로 분당 300회 이상의 움직임이 가해졌을 때가 혈전 용해에 최적의 조건임을 확인하였다.

<61> 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자를 제조하는 방법은 (a) 복수 개의 전기활성 고분자 이온교환막을 적층하는 단계와, (b) 상기 적층된 이온교환막을 $170-190^\circ\text{C}$ 에서 10-20 분 동안 가열하는 단계와, (c) 상기 가열된 이온교환막을 6,500-7,000 psi 및 $170-190^\circ\text{C}$ 에서 10-20 분 동안 열압착하는 단계와, (d) 상기 열압착된 이온교환막을 절단하여 기둥형 적층물을 수득하는 단계와, (e) 상기 기둥형 적층물의 표면에 전극을 코팅하는 단계 및 (f) 상기 전극 코팅층을 일부분 제거함으로써 절연층을 형성시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<62> 또한, 상기 (g) 전극 코팅 단계는 물과 알코올 중량비가 100 : 8-30인 혼합 용매하에서 수행되고, 상기 (h) 절연층 형성 단계는 복수 개의 전극 코팅층이 상기 기둥형 적층물의 길이 방향으로 연속적 또는 간헐적으로 위치하고 상기 기둥형 적층물의 마주보는 평면 또는 곡면의 표면에 대응되도록 짝수개로 존재하도록 수행하는 것임을 특징으로 한다.

- <63> 먼저 (a) 복수 개의 전기활성 고분자 이온교환막을 적층한다. 구체적으로 6500-7000 psi 압력, 170-190 °C의 고온 고압의 조건에서 변형이 적어 형상이 유지되고 이온교환막과의 비반응성이 유지되며, 일정한 직경 유지 및 다양한 단면형상을 가질 수 있는 와이어 구조체가 가능한 것을 사용하는 바, 예를 들면 철사, 구리선, 납선 등의 금속선을 사용할 수 있다. 본 발명은 직경 조절이 용이하고 경제성을 고려하여 철사를 사용하여 수행하고 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 적층은 가이드 기둥 표면에 동일한 수의 이온교환막을 형성하는 것이 바람직하다.
- <64> 상기 전기활성 고분자 이온교환막을 적층하기 전에 세척하는 단계가 포함될 수 있는 바, 세척은 먼지를 제거하기 위한 것으로 표면에 미세한 먼지가 잔류하는 경우 균일하고 우수한 전극형성을 저해하여 문제를 일으킬 소지가 있다. 이러한 세척은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 n-헥산 등의 비극성 유기용매를 사용하여 1회 이상, 구체적으로 1-5 회 정도 수행할 수 있다.
- <65> 다음으로, (b) 상기 적층된 이온교환막을 170-190 °C에서 10-20 분 동안 가열한다. 이때 적층된 이온교환막과 열압착 틀과의 접착을 방지하기 위하여, 열압착이 수행되는 고온에서 변형이 없으며 동시에 이온교환막과의 반응이 수행되지 않은 필름을 적층한 후 열압착 틀에 넣고 열압착기에 넣는다. 열압착 틀은 당 분야에서 일반적으로 스테인레스 틀을 이용하는 바, 이 틀의 두께 조절에 의해 본 발명의 기둥형 적층물의 두께 제어가 가능하다. 즉, 틀의 두께는 적층된 전기활성 고분자 이온교환막의 두께에 대하여 75-85%를 유지하는 것이 바람직하다.
- <66> 이러한 가열하는 전처리 과정에 의해 막 계면의 유동성이 향상되는 바, 이의 조건은 이온교환막의 열적특성 실험을 통해 내부구조의 유동성이 보장되고 기능기는 파괴되지 않는 적절한 조건임을 열중량 분석법(Thermogravimetry Analyzer, TGA)과 시차주사 열량계법(Differential Scanning Calorimeter, DSC)으로 확인할 수 있었다.
- <67> 상기 온도가 170 °C 미만이면 적층된 막 사이의 압착력이 현저히 낮아 이로 인하여 균일한 적층막 형성이 불가할 수 있으며 190 °C를 초과하는 경우에는 이온교환막이 녹거나 표면과 막간 계면이 탈 수 있는 문제가 있다. 또한, 시간이 10 분 미만이면 이온교환막이 붙지 않을 수 있고 20 분을 초과하는 경우에는 표면과 막간 계면이 탈 수 있으므로 상기 범위를 유지하는 것이 바람직하다.
- <68> 다음으로, 상기 가열된 이온교환막을 6,500-7,000 psi 및 170-190 °C에서 10-20 분 동안 열압착을 수행한다.

- <69> 상기 온도가 170 °C 미만이거나 압력이 6500 psi 미만이면 적층된 막 사이의 압착력이 현저히 낮아 이온 교환막이 붙지 않을 수 있으며, 190 °C를 초과하거나 7000 psi를 초과하는 경우에는 이온교환막의 두께가 불균일해지거나 타는 문제가 발생할 수 있다.
- <70> 또한, 상기 시간이 10 분 미만이면 이온교환막이 붙지 않을 수 있으며 20 분을 초과하는 경우에는 타는 문제가 발생할 수 있으므로 상기 범위를 유지하는 것이 바람직하다.
- <71> 다음으로, (d) 상기 열압착된 이온교환막을 절단하여 기동형 적층물을 수득한다. 이후에 열압착 과정에서 형성된 불순물을 제거하는 단계가 추가로 포함될 수 있는 바, 상기 불순물 제거는 구체적으로 60-100 °C에서 5-6 시간 동안 과산화수소 세척과정, 90-120 °C에서 3-4 시간 동안 수용액 세척과정, 60-100 °C에서 3-4 시간 동안 염산수용액 세척과정, 및 90-120 °C에서 3-4 시간 동안 수용액에 세척과정 등을 포함하는 일련의 과정으로 수행한다. 이때, 과산화수소 및 염산수용액은 5-15 중량% 농도를 유지하는 것이 바람직하다.
- <72> 다음으로, (e) 상기 기동형 적층물의 표면에 전극을 코팅한다. 전극의 코팅은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 무전해도금법을 사용하여 기동형 적층물 표면에 전극 코팅층을 형성한다.
- <73> 이때, 무전해도금은 물과 알코올이 100:8-30 중량비 범위를 유지하는 혼합용매하에서 수행하는 바, 상기 혼합용매계의 경우 당 분야에서 통상적으로 사용되는 물, 알코올 등의 각각의 단일 용매계에 비해 이온교환막의 부피 증가율이 커 형성되는 전극의 양, 전극과 이온교환막간의 계면 상태가 향상되어 제조된 고분자 진동자의 구동속도, 구동변위 및 응답속도 등의 구동특성 향상에 기여하게 된다.
- <74> 상기 혼합용매에 사용되는 알코올이 8 중량비 미만이면 물의 단일용매를 사용한 경우보다는 구동 성능이 증가하나 본 발명이 목적으로 하는 구동 성능을 만족할 수 없을 수 있고, 알코올의 사용량이 30 중량비를 초과하는 경우에는 열적충한막이 분리되는 문제가 발생할 수 있으므로 상기 범위를 유지하는 것이 바람직하다.
- <75> 알코올은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 탄소수 1-6의 알코올, 구체적으로 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 펜탄올 및 헥산올, 바람직하기로는 에탄올, 메탄올, 보다 바람직하기로는 에탄올을 사용하는 것이 좋다.
- <76> 상기 방법으로 코팅된 전극의 두께는 10-30 μm 범위, 바람직하기로는 20-30 μm 범위를 유지하는 바, 상기 두께 범위가 10 μm 미만이면 전극 형성이 불충분하여 구동 성능이 저하되거나 구동하지 않을 수 있고 30 μm 를 초과하는 경우에는 전극의

강성에 의해 구동 성능이 저하될 수 있는 문제가 발생하므로 상기 범위를 유지하는 것이 바람직하다.

<77> 다음으로, (f) 상기 전극 코팅층을 일부분 제거함으로써 절연층을 형성시킨다. 절연층 형성 방법은 당 분야에서 일반적으로 사용되는 절단, 스크래칭, 테이핑 및 마스킹 등을 사용하여 수행할 수 있으며, 이때 절연층은 길이 반대방향으로 5-15 μm 두께 바람직하기로는 7-12 μm 두께를 형성하고, 2-8 개, 바람직하기로는 4 개를 형성할 수 있다.

<78> 본 발명은 상기와 같은 전기활성 고분자 진동자를 포함하는 카테터로서, 0.5-3.0 gf 이상의 구동력, 40-90°의 구동변위, 8×10^{-7} Nm² 이상의 강도, 0.25 g/cm³ 미만의 밀도 및 2.0 mm/s 미만의 응답속도를 가지고 직경이 1.5 mm 이하인 것을 특징으로 하며, 상기 카테터는 상기 전기활성 고분자 진동자와 혈전용해제 투입용 능동형 카테터로서의 용도로 사용되는 것임을 특징으로 한다. 구체적으로 구동특성을 '이상', '이하', '미만'으로 기재하고 있으나, 이 범위의 하한 또는 상한은 당 분야에서 구동체로서의 역할 수행이 가능한 정도의 범위로 한정된다.

<79> 또한, 본 발명에 따른 혈전용해방법은 상기 카테터를 혈전 내에 삽입하고 전류를 가하여 고분자 진동자를 진동시킴으로서 혈전을 분쇄하고, 동시에 상기 카테터를 통하여 혈전용해제를 투입하여 혈전을 용해한 후, 용해된 혈전을 흡인(suction)하는 것을 특징으로 한다.

<80> 구체적으로, 본 발명에 따른 고분자 진동자를 포함하는 카테터를 혈전 표면이나 내부로 카테터 말단부를 위치시키고, 국소적으로 혈전용해제 등 약물을 주입하거나, 카테터 말단부를 혈전 내부로 삽입한 후 전압을 인가하여 진동자에서 발생하는 물리적 힘을 이용하여 혈전을 분쇄할 수 있다. 이때, 진동자에 교류 전압을 인가하여 진동을 발생시키고, 혈전용해제를 동시에 주입하면 약물의 혈전 내 투과를 촉진하여 혈전 용해 효율을 향상시키게 된다.

<81> 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자를 이용한 혈전용해 방법은 물리적 자극과 혈전용해제 투여를 동시에 사용하여 두 기법의 상승적 효과로 혈전 용해를 획기적으로 가속할 수 있으며, 흡인(suction) 방법과도 동시에 사용이 가능한 것을 특징으로 한다.

<82> 본 발명은 혈전용해에 최적으로 적합한 진동자의 제조를 위하여 구동력, 구동변위, 응답속도 등의 구동 특성을 평가하고, 그 평가에 따라 진동자 내부의 이온기의 종류 및 이동도와 진동자에 인가되는 전압의 크기 등을 조절할 수 있는 것을

특징으로 한다.

<83> 상기 진동자의 구동 특성 중 구동력과 구동변위는 레이저 구동기를 이용하여 인가되는 전압의 크기별로 측정하여 구동 특성을 평가하고, 응답속도는 전기 신호에 대한 변위의 응답 속도를 측정하여 평가할 수 있고, 이때 응답속도는 기계적인 응답속도(mechanical response)를 의미한다. '전기 신호를 주었을 때 얼마 만에 움직이기 시작하느냐'를 측정하는 전기적인 응답속도(electrical response)는 수 범위에서 발생하게 되므로 이를 실질적으로 측정하기에는 어려움이 따른다. 구동체에서는 수화된 이온이 외부에서 전기적인 자극을 걸어 주면 구동을 하게 되는 데 이온의 이동 속도가 이하이기 때문에 구동체에서의 전기적인 이동 속도도 빠르게 된다. 이에 착안하여 특정 변위의 범위까지 움직이는 것을 기본으로 정하고, 그 지점까지 도달하는 시간이 얼마나 걸리느냐로 기계적인 응답속도(mechanical response)로 설정하여 구동의 반응속도를 평가하였다. 현재 보유한 구동 변위 측정기의 최대 측정 한계인 15 mm의 범위를 한계로 두고 여기까지 도달하는데 걸리는 시간을 측정, 'mm/s'의 단위로 반응속도를 측정하였다.

<84> 진동자에 교류전압을 인가하면 진동이 발생하며, 진동변위 및 힘은 진동자의 탄성계수 또는 연성계수 등의 물리적 특성, 진동자에 인가되는 전압의 크기 및 전극 특성, 그리고 구조물 내의 이온의 이동 등 다양한 파라미터의 영향을 받아 진동자의 구동 특성(힘, 변위, 응답속도 등)이 변하므로, 혈전의 특성 및 용해방법의 특성(약물의 투여, 시간적 제한 등)에 적합하게 진동자를 구동하여야 혈전 용해 효율을 향상시킬 수 있다. 즉, 상기 진동자의 구동 특성을 평가하여 구동인자에 영향을 주는 다양한 파라미터를 조절할 수 있다.

<85> 본 발명의 개시 내용 및 당업계의 상식에 기초한다면, 통상의 기술자는 주어진 인가 전압에서 전기활성 고분자 진동자를 제조하기 위해 사용된 고분자의 이온기 종류와 이동도를 변화시킴으로써 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도를 조절할 수 있다.

<86> 본 발명의 명세서에는 별도 명시적으로 기재하지는 않았으나, 3 V 전압을 인가하였을 때 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도가 각각 0.5-3.0 gf, 40-90°, 1-1.5 mm/s의 범위에 있는 경우 혈전용해성이 우수한 반면, 위 세 가지 인자 중 어느 하나라도 위 범위를 벗어나는 경우에는 혈전용해성이 크게 저하함을 확인하였다.

<87> 따라서, 전기활성 고분자 진동자의 혈전용해성을 평가하기 위해서 종래 전기활성 고분자 진동자를 최종적으로 제작한 후 복잡한 용혈성 시험을 거쳐야 하는 대

신에, 본 발명의 개시 내용에 기초하여 3 V 인가 전압 하에서 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도가 각각 0.5-3.0 gf, 40-90°, 1-1.5 mm/s의 범위에 있는지 여부를 확인함으로써 실제 혈전용해성이 우수한지 여부를 예측할 수 있는 장점이 있다.

<88> 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 혈전용해성이 우수한 전기활성 고분자 진동자를 평가함에 있어서, 상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도의 인자를 이용하는 것을 특징으로 하는 우수한 혈전용해성 전기활성 고분자 진동자 스크리닝 방법이 개시된다.

<89> 바람직한 일 구현예에 따르면, 3 V 전압을 인가하였을 때 상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도는 각각 0.5-3 gf, 40-90°, 1-1.5 mm/s의 범위에 있는 전기활성 고분자 진동자를 선택하는 것을 특징으로 하는 우수한 혈전용해성 전기활성 고분자 진동자 스크리닝 방법이 개시된다.

<90>

<91> 이하, 바람직한 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 의하여 제한되지 않는다는 것은 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

<92>

<93> <실시예>

<94> 실시예 1. 전기활성 고분자 진동자의 제조

<95> 두께가 180 μm 인 나피온(DuPont, 미국)을 24 mm×9 mm 크기로 자른 후, 나피온 표면에 묻은 먼지를 제거하기 위하여 n-헥산으로 표면을 깨끗이 닦았다. 표면이 처리된 나피온 막 6장을 적층하고, 상기 적층 중 3번째와 4번째 사이에 직경이 0.5 mm인 철사를 넣어서 적층을 하였다. 이후에 내피온막을 50 μm 두께, 내열성 등의 특성을 갖는 폴리이미드 필름으로 위아래에서 덮은 후 스테인리스 틀(25 mm가로×50 mm세로×0.93 mm높이) 안에 넣었다. 이때, 스테인레스 틀의 두께 조절에 의해 나피온 막의 크기 조절이 가능하다. 이후에 틀을 핫-프레스(hot-press)에 올려놓은 후 압력을 가하지 않은 상태로 약 180 °C에서 약 12 분 동안 두어 나피온 막 내부구조의 기능기는 파괴되지 않는 조건에서 유동성을 향상시켰다. 이러한 조건은 나피온 막의 열적 특성 실험을 통하여 TGA 및 DSC로 확인하였다. 이후에 약 180 °C에서 10 분 동안 약 6700 psi의 압력을 가하고, 압력을 제거한 후 틀을 핫-프레스(hot-press)에서 분리하였다. 틀은 상온에서 냉각시켜 스테인리스 틀의 온도가 상온까지

떨어지면 틀에서 적층된 나피온 막을 분리하였다.

<96> 다음으로, 상기 적층된 나피온 막의 불순물을 제거하기 위하여 먼저 막을 수용액상에서 1시간 정도 보관하였다. 이후에 4면의 지지분한 것들을 제거하기 위하여 칼로 4면을 잘라내서 직사각형의 모양을 만든 후, 나피온막 내부에 포함된 철사를 제거하고 약 60 °C에서 10 중량%의 과산화수소에 약 5 시간 동안 끓였다. 이후에, 상기 막을 100 °C의 수용액 상에서 약 3 시간 동안 끓이고, 70 °C에서 10 중량%의 염산수용액에 약 3 시간 동안 끓였다.

<97> 이후에 100 °C의 수용액 상에서 약 3 시간 동안 끓이는 과정을 거쳐 투명하게 적층된 2×1mm² 단면을 갖는 나피온 막의 적층물을 제조하였다.

<98> 상기 기둥형 적층물의 표면에 백금을 전극 코팅층을 형성하기 위하여, 먼저 [Pt(NH₃)₄]₂Cl₂ 백금염이 2 mg/ml 농도로 녹아있는 물과 에탄올의 100:30 중량비의 혼합용매에 이온교환막을 함침시켰다. 24시간 함침 후, 이온교환막을 40 °C의 온도 하에서 100 rpm으로 교반(stirring) 해주면서, NaBH₄ 5 중량%의 혼합용매 5 ml를 30 분마다 10 회 넣어주는 조건하에서 무전해 도금을 수행하였다. 이때 상기 전극 코팅층은 연속적으로 위치하고, 기둥형 적층물의 마주보는 양 평면에 존재하도록 하였다.

<99> 이후에 백금 전극 코팅층의 위, 아래를 잘라내고, 옆의 4면 모서리를 각각 10 μm 두께의 틈을 면도칼을 이용하여 긁어서 제거함으로써 절연층을 형성시켜 고분자 진동자를 제조하였다.

<100> 진동자는 혈류 및 기타 충격에 의한 소재의 분해 및 복합체 자체에 의한 혈액오염을 방지하고, 생체내 안정성을 위하여 패럴린 N(Di-para-Xylylene), 패럴린 C(Di-Chloro-para-Xylylene) 및 패럴린 D(Tetra-Chloro-Para-Xylylene)의 조합물을 열증착법을 이용하여 캡슐층을 형성하여 고분자 진동자를 캡슐화하였다.

<101>

<102> 실시예 2. 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자 주입용 능동형 카테터의 제조

<103> 상기 실시예 1와 동일한 방법으로 구동체를 제조하나, 내부에 약물 투여용 덕트를 가진 기둥형 구조물 형태의 고분자 구동체에 전선으로 사용되는 지름 0.08 mm의 에나멜 동선을 고전압에서 용접을 한 후, 용접한 부분을 전도성 접착제로 실링을 시켰다. 그런 다음 전체를 실리콘과 같은 열수축 고분자로 전체를 코팅 시킨 후 능동형 팁을 튜브 끝에 삽입한 후 연결을 시켜서 능동형 카테터를 제작하였고, 패럴린 N(Di-para-Xylylene), 패럴린 C(Di-Chloro-para-Xylylene) 및 패럴린

D(Tetra-Chloro-Para-Xylylene)의 조합물을 열적층법을 통하여 캡슐층을 형성하여 캡슐화하였다.

<104>

<105> 비교예 1.

<106> 상기 실시예 1, 실시예 2와 동일한 방법으로 제조하나, 캡슐층의 물질을 SAM(self-assembly monolayer)로 캡슐화하였다.

<107>

<108> 비교예 2.

<109> 상기 실시예 1, 실시예 2와 동일한 방법으로 제조하나, 캡슐층의 물질을 폴리프로필렌, 우레탄 및 실리콘의 조합물로 캡슐화하였다.

<110>

<111> <평가예>

<112> 평가예 1. 전기활성 고분자 진동자의 물성 평가

<113> 본 발명에 따른 진동자의 특성을 확인하기 위하여 $2 \times 1 \text{ mm}^2$ 의 단면적을 가지는 진동자를 제조하여 그 특성을 평가하였다. 구동력과 구동변위는 레이저 구동 측정기를 이용하여 측정하였으며, 감응도는 1-10 Hz 범위에서 교류 전압을 인가하여 진동자의 위치 변화에 의해서 측정하였다.

<114> 하기 도 4에 본 발명에 따른 $2 \times 1 \text{ mm}^2$ 단면 진동자의 형상 및 구동 성능을 나타내었다. a)는 너비, b)는 두께, c), d)는 각각 실제 측정한 두께, 너비이고, e) 1, 5, 10 Hz에서 감응도이며, f)는 구동력을 나타낸다.

<115> 또한, Hz를 달리하여 구동력을 측정하였으며, 분당 진동 횟수와 비교하여 그 결과를 도. 5에 나타내었다. 0.3 gf 이상의 구동력으로 분당 300회 이상의 움직임이 가해졌을 때가 혈전 용해에 최적의 조건임을 확인할 수 있다.

<116> 본 발명에 따른 진동자는 10 Hz에서 감응이 가능한, 1 gf 이상의 우수한 구동력을 보이는 소재임을 확인할 수 있다.

<117>

<118> 평가예 2. 캡슐층의 특성 평가

<119> 상기 실시예 1 내지 2, 비교예 1 내지 2에서 제조한 전기활성 고분자 진동자의 캡슐 형성여부 및 그 특성에 대하여 평가하였다. 각각 제조한 진동자를 전자주사현미경으로 그 형상과 두께, 균일도에 대해서 확인하였으며, 그 결과를 하기 [표 1]에 나타내었다.

<120> 【표 1】

구분	비교예 1	비교예 2			비교예 3		
	SAM	폴리 프로필렌	우레탄	실리콘	패럴린		
					N-type	C-type	D-type
두께	2-3nm	5-10 μ m			1-2 μ m		
균일도	-	불균일			균일		
특성	코팅효과 없음	결합부분 분리현상 높은 가스 투과도			낮은 가스 투과도		

<121>

<122>

상기 [표 1]에서 보는 바와 같이, 혈액적합성 및 생체 안정성을 높이기 위하여 진동자를 캡슐화할 때, 비교예 1의 경우에는 두께가 얇아 코팅층으로서의 효과가 없으며, 비교예 2의 경우에는 두께의 균일도가 낮고 접합부분에서 분리 현상이 발생하나, 본 발명에 따른 패럴린계 코팅층을 추가하여 캡슐화하면 코팅층의 균일한 두께, 높은 접합력이 있음을 확인할 수 있다.

<123>

<124>

<실험예>

<125>

실험예 1. 본 발명에 따른 혈전용해 방법의 혈전용해능 확인

<126>

(1) 실험적 혈전의 제조

<127>

개의 정맥혈을 60cc를 채취하여 50cc 코니컬 튜브에 넣은뒤, 이중 1cc를 EDTA tube에 담은 뒤 헤마토크릿을 측정하였다. 실험 진행상 총 4마리의 개를 이용하였으며, 헤마토크릿 값은 45-50 %이었다. 코니컬 튜브에 담긴 개의 정맥혈을 temp-controlled water bath (37℃)에서 12-16 시간 동안 인큐베이션 하고, 혈전 중 상층액 (serum)을 제거하고 응고된 혈전만을 이용하여 혈전 용해능 시험을 하였다.

<128>

<129>

(2) 실험을 위한 혈관 팬텀의 제조

<130>

슬라이드 글라스에 내경 3.5 mm의 아크릴 tube를 1.5 cm 길이로 잘라서 접착하였고, 접착 후 접착부에 누수가 없음을 확인하였으며, 상기 팬텀을 제작하였을 때, 혈관 팬텀 안에 0.1g의 혈전이 들어갔다.

<131>

<132>

(3) 실험 전에 본 발명에 따른 전기활성 고분자 진동자의 혈액적합성을 용혈성 시험을 통하여 확인하였다.

<133>

시험기준 및 방법은 ISO 10933-4 hemocompatibility test 항 중에서 hemolysis test를 수행하였다. 시험재료는 양성대조구는 DI, 음성 대조구는 Saline

을 사용하였으며, 혈액은 동물에서 채취후 24 시간 이내에 사용하였고 항응고제는 EDTA를 사용하였다.

<134> 실험결과 평균용혈도는 아래 [표 2]와 같으며, 0%의 평균 용혈도를 보여 본 발명에 따른 진동자는 우수한 혈액 적합성을 지니는 것을 확인하였다.

<135>
$$\text{평균용혈도}(\%) = (\text{시험액 흡광도} - \text{공시험액 흡광도}) / (\text{양성대조흡광도} - \text{공시험액 흡광도}) \times 100$$

<136> 【표 2】

평균용혈도(%)		시험액흡광도	공시험액흡광도	양성대조흡광도
	1회	0.259	0.321	1.871
	2회	0.318	0.313	1.954
	평균	0.2885	0.3170	1.9125
결과		0.00%		

<137>

<138> (4) 본 발명에 따른 진동자의 조건별 혈전 용해능의 비교

<139> 길이 1.5 cm, 너비 2 mm의 전기활성 고분자 진동자를 사용하며, 혈관 팬텀에 0.1g의 혈전을 넣은뒤 혈전용해능을 측정하였고, 혈전용해제 rt-PA 첨가시 0.1mg/ml의 농도로 50 μ l를 넣었다.

<140> 아래 [표 3]과 같이 군을 나누어서 실험하였으며, 비교군 대비 혈전 용해 증가율을 평균값을 나타내었다.

<141> 【표 3】

그룹	전압	Hz	시간	rt-PA 첨가	반복횟수	혈전용해 증가율
1	1	1	5	-	10	98
2	1	5	5	-	10	102
3	1	10	5	-	10	93
4	1	1	10	-	10	99
5	1	5	10	-	10	102
6	1	10	10	-	10	98
7	2	1	5	-	10	116
8	2	5	5	-	10	131
9	2	10	5	-	10	103
10	2	1	10	-	10	109
11	2	5	10	-	10	136
12	2	10	10	-	10	108
13	3	1	5	-	10	94.3
14	3	5	5	-	10	138
15	3	10	5	-	10	124
16	3	1	10	-	10	112
17	3	5	10	-	10	125
18	3	10	10	-	10	96.6
19	1	1	5	+	10	138
20	1	5	5	+	10	143
21	1	10	5	+	10	139
22	1	1	10	+	10	128
23	1	5	10	+	10	141
24	1	10	10	+	10	138
25	2	1	5	+	10	135
26	2	5	5	+	10	178
27	2	10	5	+	10	155
28	2	1	10	+	10	129
29	2	5	10	+	10	152
30	2	10	10	+	10	121
31	3	1	5	+	10	150
32	3	5	5	+	10	182
33	3	10	5	+	10	135
34	3	1	10	+	10	142
35	3	5	10	+	10	154
36	3	10	10	+	10	142
control1	-	-	5	-	10	
control2	-	-	10	-	10	
control3	-	-	5	+	10	
control4	-	-	10	+	10	

<142>

<143>

상기 [표 3]에서 볼 때, 혈전 용해제의 투입없이 본 발명에 따른 진동자만을 사용하는 경우에도 혈전용해능이 우수한 것을 알 수 있고, 특히, 3볼트 전압 인가-5Hz-5분이 최적의 혈전 용해 조건임을 확인할 수 있다.

- <144> 상기 조건에서 본 발명에 따른 진동자를 구동하였을 때, 대조군 대비 평균 38%의 혈전용해율 상승이 있다.
- <145> 혈전 용해제 rt-PA를 넣은 뒤에도 3볼트 전압-5Hz-5분의 조건이 혈전용해능을 위한 최적 조건이었으며, 대조군 대비 평균 82%의 혈전용해율 상승이 있음을 알 수 있다.

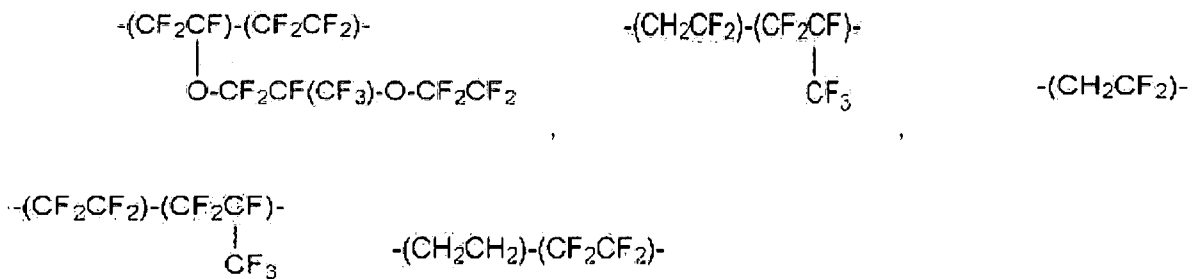
【청구의 범위】

【청구항 1】

- (i) 기동형 전기활성 고분자 적층물,
 (ii) 상기 기동형 적층물의 표면의 일부에 존재하는 복수 개의 전극 코팅층 및
 (iii) 상기 전극 코팅층을 캡슐화하는 캡슐 코팅층을 포함하는 전기활성 고분자 진동자로서;

상기 전기활성 고분자는 이온성 고분자, 전도성 고분자, 탄소 나노튜브, 유전성 고분자, 전기변형(electrostrictive) 고분자, 나노 클레이, 실리카 화합물 및 이들의 조합물 중에서 선택되고;

상기 이온성 고분자는 술폰산기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 불소계 고분자로서, 상기 불소계 고분자는 다음 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합물이고:



상기 전도성 고분자는 폴리아닐린, 폴리피롤, 폴리설펜, 폴리아세틸렌 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이고;

상기 유전성 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리비닐리덴플루오라이드 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이고;

상기 전기변형 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리우레탄 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이고;

상기 나노 클레이는 술폰화기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 것이고;

상기 실리카 화합물은 술폰화 또는 카르보닐화를 통해 개질된 실리카 단량체 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이며;

상기 전극은 백금, 금, 구리, 은, 니켈, 납, 카드뮴 및 이들의 합금 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

상기 캡슐 코팅층은 패럴린 N(Di-para-Xylylene), 패럴린 C(Di-Chloro-para-Xylylene), 패럴린 D(Tetra-Chloro-Para-Xylylene) 및 이들의 조합물에서 선택되는 것을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

상기 복수 개의 전극 코팅층은 상기 기동형 적층물의 길이 방향으로 연속적 또는 간헐적으로 위치하며, 상기 기동형 적층물의 마주보는 평면 또는 곡면의 표면에 대응되도록 짝수개로 존재하고, 상기 복수 개의 전극 코팅층 간에서는 틈이 존재하여 절연되어 있는 것을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자.

【청구항 4】

제 3 항에 있어서,

상기 전기활성 고분자 진동자는 상기 기동형 적층물과 상기 전극 코팅층 사이에 전도성 고분자, 탄소 나노튜브 및 전이금속 산화물 중에서 선택된 단일층 또는 2종 이상의 혼합층 및 상기 전극 코팅층 및 절연층 상에 존재하는 실리콘계, 에폭시계, 파릴렌계 및 폴리우레탄계 코팅층 중에서 선택된 하나 이상의 층을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

상기 전기활성 고분자 진동자는 단면 $0.6 \times 0.6 - 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$ 이고, 길이 5-15mm이며, 구동력이 0.5-3.0 gr이고, 구동변위가 $40-90^\circ$ 이며, 1-20 Hz에서 1.0-1.5mm/s의 응답속도로 감응하는 것을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자.

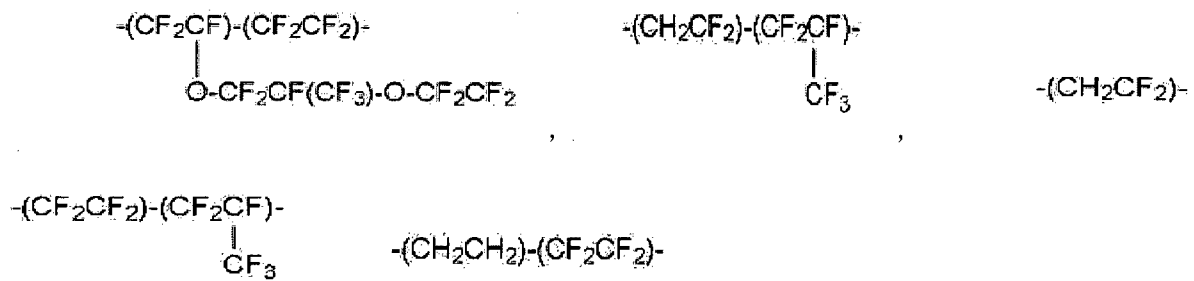
【청구항 6】

- (a) 복수 개의 전기활성 고분자 이온교환막을 적층하는 단계;
- (b) 상기 적층된 이온교환막을 170-190 에서 10-20 분 동안 가열하는 단계;
- (c) 상기 가열된 이온교환막을 6,500-7,000 psi 및 170-190 에서 10-20 분 동안 열압착하는 단계;
- (d) 상기 열압착된 이온교환막을 절단하여 기동형 적층물을 수득하는 단계;
- (e) 상기 기동형 적층물의 표면에 전극을 코팅하는 단계; 및
- (f) 상기 전극 코팅층을 일부분 제거함으로써 절연층을 형성시키는 단계;를 포함하는 전기활성 고분자 진동자의 제조방법으로서,

상기 전기활성 고분자는 이온성 고분자, 전도성 고분자, 탄소 나노튜브, 유

전성 고분자, 전기변형(electrostrictive) 고분자, 나노 클레이, 실리카 화합물 및 이들의 조합물 중에서 선택되고;

상기 이온성 고분자는 술폰산기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 불소계 고분자로서, 상기 불소계 고분자는 다음 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합물이고:



상기 전도성 고분자는 폴리아닐린, 폴리피롤, 폴리설펜, 폴리아세틸렌 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이고;

상기 유전성 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리비닐리덴플루오라이드 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이고;

상기 전기변형 고분자는 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리우레탄 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이고;

상기 나노 클레이는 술폰화기 및 카르보닐기 중에서 선택된 1종 이상의 이온기가 도입된 것이고;

상기 실리카 화합물은 술폰화 또는 카르보닐화를 통해 개질된 실리카 단량체 및 이들의 조합물 중에서 선택된 것이며;

상기 전극은 백금, 금, 구리, 은, 니켈, 납, 카드뮴 및 이들의 합금 중에서 선택되는 것임을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자의 제조방법.

【청구항 7】

제 6 항에 있어서,

상기 (g) 전극 코팅 단계는 물과 알코올 중량비가 100 : 8-30인 혼합 용매 하에서 수행되고,

상기 (h) 절연층 형성 단계는 복수 개의 전극 코팅층이 상기 기동형 적층물의 길이 방향으로 연속적 또는 간헐적으로 위치하고 상기 기동형 적층물의 마주보는 평면 또는 곡면의 표면에 대응되도록 짝수개로 존재하도록 수행하는 것임을 특징으로 하는 전기활성 고분자 진동자 제조방법.

【청구항 8】

제 1 항에 따른 전기활성 고분자 진동자를 포함하는 카테터로서, 0.5-3.0 g_f 이상의 구동력, 40-90° 의 구동변위, $8 \times 10^{-7} \text{ Nm}^2$ 이상의 강도, 0.25 g/cm^3 미만의 밀도 및 2.0 mm/s 미만의 응답속도를 가지고 직경이 1.5 이하이며,

상기 카테터는 상기 전기활성 고분자 진동자와 혈전용해제 투입용 능동형 카테터로서의 용도로 사용되는 것임을 특징으로 하는 카테터.

【청구항 9】

혈전용해 방법에 있어서,

제 8 항에 따른 카테터를 혈전 내에 삽입하고 전류를 가하여 고분자 진동자를 진동시킴으로서 혈전을 분쇄하고,

동시에 상기 카테터를 통하여 혈전용해제를 투입하여 혈전을 용해한 후, 용해된 혈전을 흡인(suction)하는 것을 특징으로 하는 혈전용해방법.

【청구항 10】

효과적인 혈전용해를 위하여 제 1 항에 따른 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위 및 응답속도 중에서 선택된 특성을 평가하여, 구동력(g_f)은 0.5-3.0 g_f , 구동변위는 40-90° 응답속도는 1.0-1.5mm/s이 되도록 상기 진동자 내부에 존재하는 이온기의 종류, 이온기의 이동도 및 진동자에 인가되는 전압 중에서 선택되는 인자를 조절하는 방법.

【청구항 11】

혈전용해성이 우수한 전기활성 고분자 진동자를 평가함에 있어서,

상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도의 인자를 이용하는 것을 특징으로 하는 우수한 혈전용해성 전기활성 고분자 진동자 스크리닝 방법.

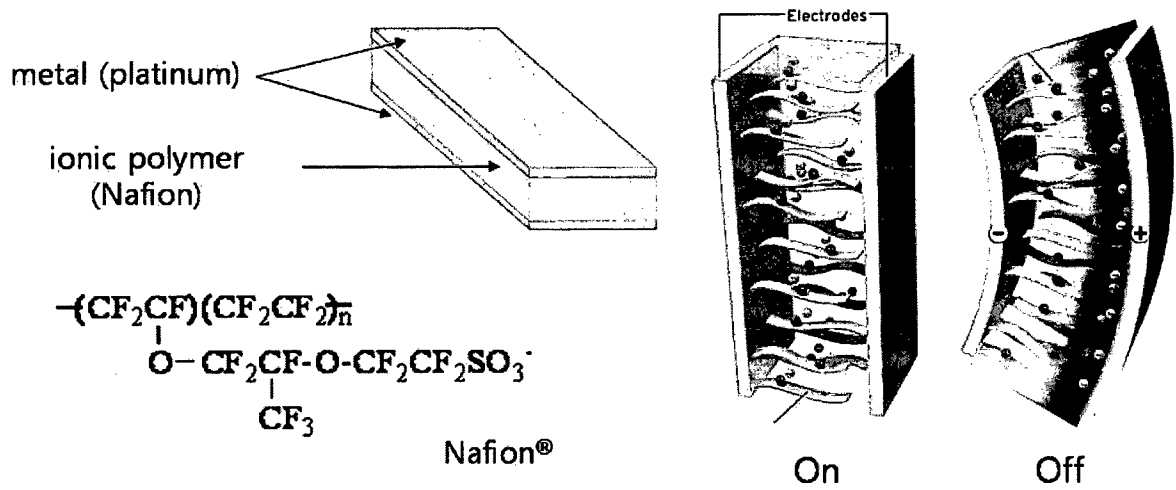
【청구항 12】

제 11 항에 있어서,

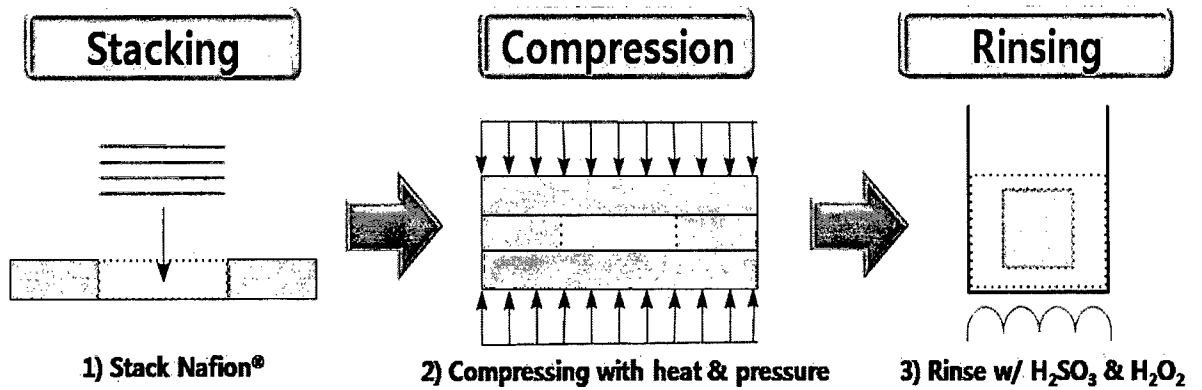
3 V 전압을 인가하였을 때 상기 전기활성 고분자 진동자의 구동력, 구동변위, 응답속도는 각각 0.5-3.0 g_f , 40-90° , 1-1.5 mm/s의 범위에 있는 전기활성 고분자 진동자를 선택하는 것을 특징으로 하는 우수한 혈전용해성 전기활성 고분자 진동자 스크리닝 방법.

【도면】

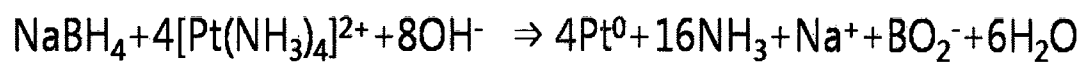
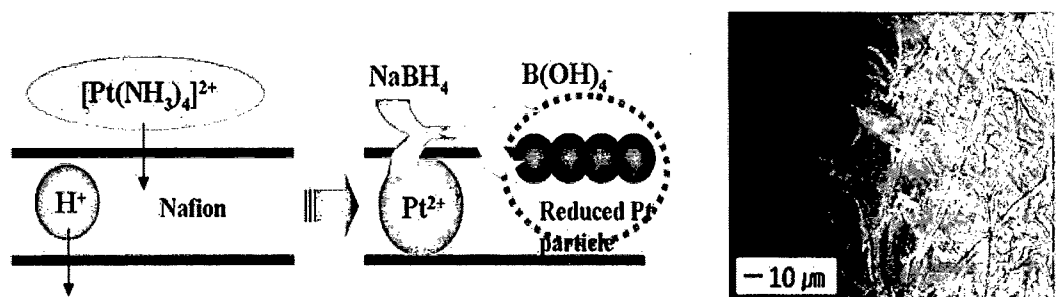
【도 1】



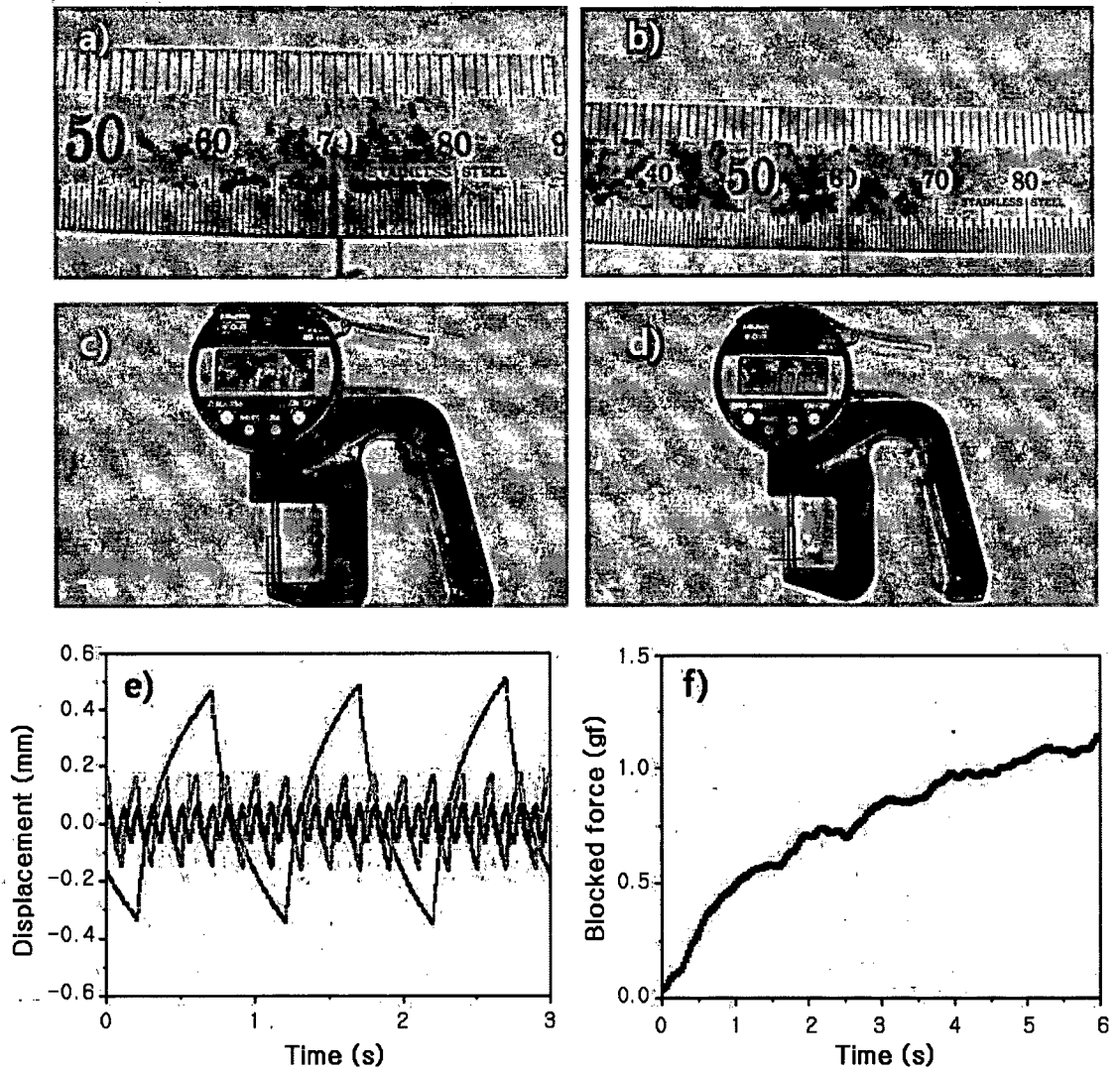
【도 2】



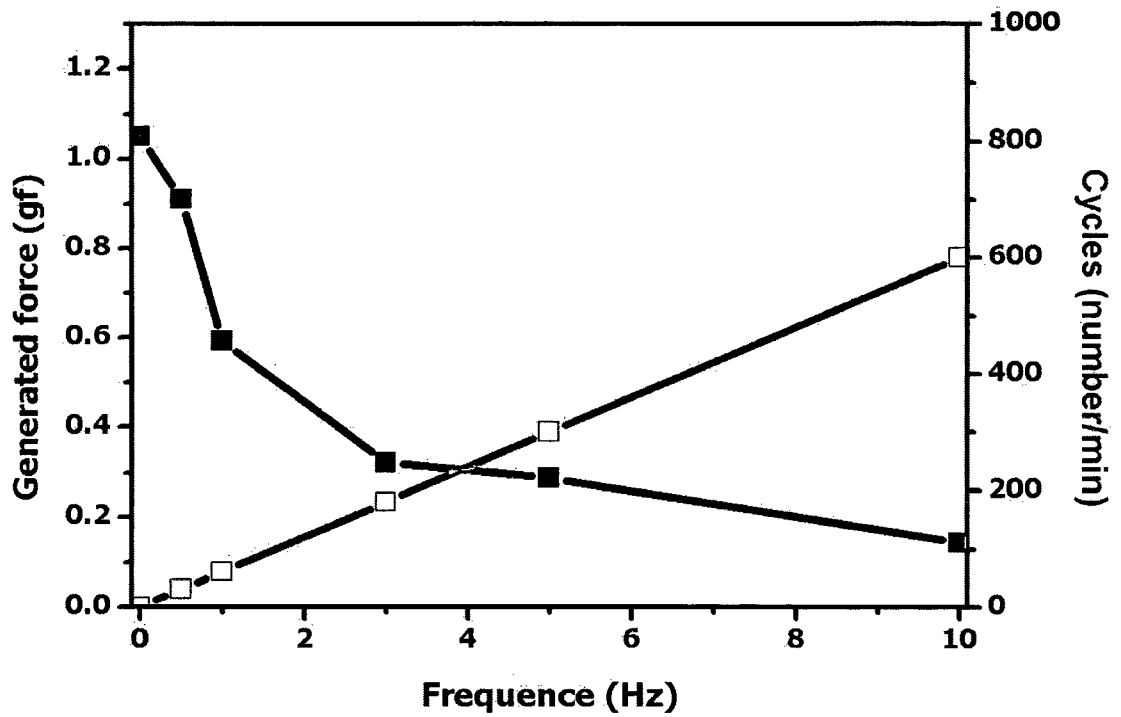
【도 3】



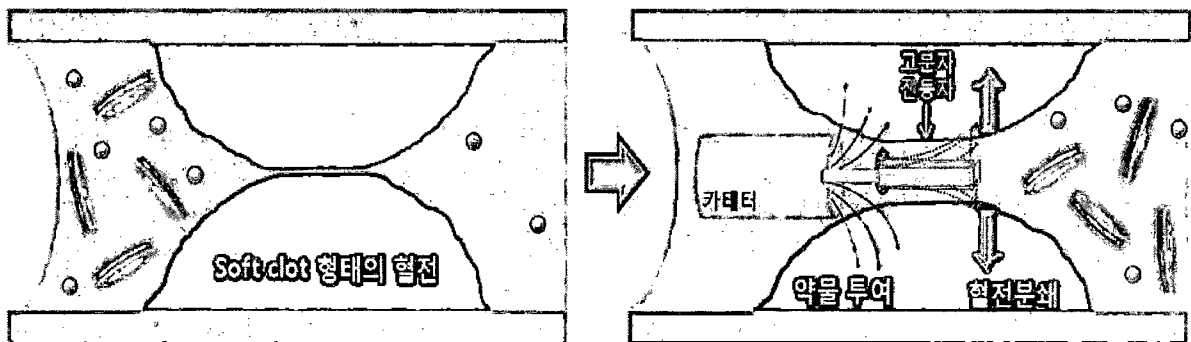
【도 4】



【도 5】



【도 6】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2011/000483**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61B 18/00(2006.01)i, A61H 23/02(2006.01)i, A61N 7/00(2006.01)i, A61N 1/04(2006.01)i, A61M 37/00(2006.01)i, H01B 1/12(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 18/00; A61M 31/00; A61M 25/00; A61B 8/14; H01L 41/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Urokinase, electrostrictive, polymer, vibrator, catheter

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0025046 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION) 09 March 2010	6-7,11-12
A	See abstract; paragraphs 18-20, 26, 27, 34, 36, 43-45, 57, 60; claims 1, 3, 5, 8-10, 13-15	1-5,8-10
A	KR 10-2008-0003817 A (ARTIFICIAL MUSCLE, INC.) 08 January 2008 See abstract; claims 7, 9; claim 10	1-12
A	US 2005-0027198 A1 (LUCIEN ALFRED COUVILLON JR.) 03 February 2005 See abstract; paragraphs 34-37; claims 13, 15, 16, 18	1-12
A	US 2007-0208276 A1 (ANGELA KORNKVEN VOLK et al.) 06 September 2007 See abstract; paragraphs 109-111; claims 25-28	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 OCTOBER 2011 (26.10.2011)

Date of mailing of the international search report

28 OCTOBER 2011 (28.10.2011)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2011/000483

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0025046 A	09.03.2010	NONE	
KR 10-2008-0003817 A	08.01.2008	AU 2006-227189 A1	28.09.2006
		AU 2006-227189 B2	07.07.2011
		CA 2602542 A1	28.09.2006
		CN 101147271 A0	19.03.2008
		CN 101147271 B	10.11.2010
		CN 101925836 A	22.12.2010
		CN 102088652 A	08.06.2011
		EP 1861885 A2	05.12.2007
		EP 2223169 A1	01.09.2010
		JP 2008-533973 A	21.08.2008
		JP 2011-507036 A	03.03.2011
		KR 10-2010-0071038 A	28.06.2010
		KR 10-2010-0116584 A	01.11.2010
		TW 200946953 A	16.11.2009
		US 2006-0208609 A1	21.09.2006
		US 2006-0208610 A1	21.09.2006
		US 2007-0200453 A1	30.08.2007
		US 2007-0200454 A1	30.08.2007
		US 2007-0200457 A1	30.08.2007
		US 2007-0200466 A1	30.08.2007
		US 2007-0200468 A1	30.08.2007
		US 2008-0116764 A1	22.05.2008
		US 2009-0040361 A1	12.02.2009
		US 2009-0147340 A1	11.06.2009
		US 2009-0147377 A1	11.06.2009
		US 2009-0174293 A1	09.07.2009
		US 2009-0236939 A1	24.09.2009
		US 2010-0033835 A1	11.02.2010
		US 2010-0164329 A1	01.07.2010
		US 2010-0231091 A1	16.09.2010
		US 2010-0232034 A1	16.09.2010
		US 7521840 B2	21.04.2009
		US 7521847 B2	21.04.2009
		US 7595580 B2	29.09.2009
		US 7626319 B2	01.12.2009
		US 7679267 B2	16.03.2010
		US 7679839 B2	16.03.2010
		US 7750532 B2	06.07.2010
		US 7893965 B2	22.02.2011
		US 7915789 B2	29.03.2011
		US 7923902 B2	12.04.2011
		US 7940476 B2	10.05.2011
		US 7990022 B2	02.08.2011
		WO 2006-102273 A2	28.09.2006
		WO 2006-102273 A3	28.09.2006
		WO 2007-097763 A1	30.08.2007
		WO 2009-020696 A1	12.02.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2011/000483

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		WO 2009-076477 A1	18.06.2009
US 2005-0027198 A1	03.02.2005	CA 2534320 A1	10.02.2005
		EP 1659951 A1	31.05.2006
		JP 2007-500556 A	18.01.2007
		US 2007-0038114 A1	15.02.2007
		US 7077808 B2	18.07.2006
		WO 2005-011504 A1	10.02.2005
US 2007-0208276 A1	06.09.2007	CA 2645076 A1	13.09.2007
		EP 1996271 A1	03.12.2008
		JP 2009-528883 A	13.08.2009
		WO 2007-102939 A1	13.09.2007

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61B 18/00(2006.01)i, A61H 23/02(2006.01)i, A61N 7/00(2006.01)i, A61N 1/04(2006.01)i, A61M 37/00(2006.01)i, H01B 1/12(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 18/00; A61M 31/00; A61M 25/00; A61B 8/14; H01L 41/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 혈전용해제, 전기활성, 고분자, 진동자, 카테터																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-2010-0025046 A (서울대학교산학협력단) 2010.03.09 요약; 단락 18-20, 26, 27, 34, 36, 43-45, 57, 60; 청구항 1, 3, 5, 8-10, 13-15</td> <td>6-7, 11-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>참조</td> <td>1-5, 8-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2008-0003817 A (아트피셀 머슬, 인코퍼레이션) 2008.01.08 요약; 청구항 7, 9; 도면 10 참조</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005-0027198 A1 (LUCIEN ALFRED COUVILLON JR.) 2005.02.03 요약; 단락 34-37; 청구항 13, 15, 16, 18 참조</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2007-0208276 A1 (ANGELA KORNKVEN VOLK et al.) 2007.09.06 요약; 단락 109-111; 청구항 25-28 참조</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	KR 10-2010-0025046 A (서울대학교산학협력단) 2010.03.09 요약; 단락 18-20, 26, 27, 34, 36, 43-45, 57, 60; 청구항 1, 3, 5, 8-10, 13-15	6-7, 11-12	A	참조	1-5, 8-10	A	KR 10-2008-0003817 A (아트피셀 머슬, 인코퍼레이션) 2008.01.08 요약; 청구항 7, 9; 도면 10 참조	1-12	A	US 2005-0027198 A1 (LUCIEN ALFRED COUVILLON JR.) 2005.02.03 요약; 단락 34-37; 청구항 13, 15, 16, 18 참조	1-12	A	US 2007-0208276 A1 (ANGELA KORNKVEN VOLK et al.) 2007.09.06 요약; 단락 109-111; 청구항 25-28 참조	1-12
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X	KR 10-2010-0025046 A (서울대학교산학협력단) 2010.03.09 요약; 단락 18-20, 26, 27, 34, 36, 43-45, 57, 60; 청구항 1, 3, 5, 8-10, 13-15	6-7, 11-12																		
A	참조	1-5, 8-10																		
A	KR 10-2008-0003817 A (아트피셀 머슬, 인코퍼레이션) 2008.01.08 요약; 청구항 7, 9; 도면 10 참조	1-12																		
A	US 2005-0027198 A1 (LUCIEN ALFRED COUVILLON JR.) 2005.02.03 요약; 단락 34-37; 청구항 13, 15, 16, 18 참조	1-12																		
A	US 2007-0208276 A1 (ANGELA KORNKVEN VOLK et al.) 2007.09.06 요약; 단락 109-111; 청구항 25-28 참조	1-12																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2011년 10월 26일 (26.10.2011)		국제조사보고서 발송일 2011년 10월 28일 (28.10.2011)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 강희곡 전화번호 82-42-481-8264 																		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0025046 A	2010.03.09	없음	
KR 10-2008-0003817 A	2008.01.08	AU 2006-227189 A1	2006.09.28
		AU 2006-227189 B2	2011.07.07
		CA 2602542 A1	2006.09.28
		CN 101147271 A0	2008.03.19
		CN 101147271 B	2010.11.10
		CN 101925836 A	2010.12.22
		CN 102088652 A	2011.06.08
		EP 1861885 A2	2007.12.05
		EP 2223169 A1	2010.09.01
		JP 2008-533973 A	2008.08.21
		JP 2011-507036 A	2011.03.03
		KR 10-2010-0071038 A	2010.06.28
		KR 10-2010-0116584 A	2010.11.01
		TW 200946953 A	2009.11.16
		US 2006-0208609 A1	2006.09.21
		US 2006-0208610 A1	2006.09.21
		US 2007-0200453 A1	2007.08.30
		US 2007-0200454 A1	2007.08.30
		US 2007-0200457 A1	2007.08.30
		US 2007-0200466 A1	2007.08.30
		US 2007-0200468 A1	2007.08.30
		US 2008-0116764 A1	2008.05.22
		US 2009-0040361 A1	2009.02.12
		US 2009-0147340 A1	2009.06.11
		US 2009-0147377 A1	2009.06.11
		US 2009-0174293 A1	2009.07.09
		US 2009-0236939 A1	2009.09.24
		US 2010-0033835 A1	2010.02.11
		US 2010-0164329 A1	2010.07.01
		US 2010-0231091 A1	2010.09.16
		US 2010-0232034 A1	2010.09.16
		US 7521840 B2	2009.04.21
		US 7521847 B2	2009.04.21
		US 7595580 B2	2009.09.29
		US 7626319 B2	2009.12.01
		US 7679267 B2	2010.03.16
		US 7679839 B2	2010.03.16
		US 7750532 B2	2010.07.06
		US 7893965 B2	2011.02.22
		US 7915789 B2	2011.03.29
		US 7923902 B2	2011.04.12
		US 7940476 B2	2011.05.10
		US 7990022 B2	2011.08.02
		WO 2006-102273 A2	2006.09.28
		WO 2006-102273 A3	2006.09.28
		WO 2007-097763 A1	2007.08.30
		WO 2009-020696 A1	2009.02.12

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2009-076477 A1	2009.06.18
US 2005-0027198 A1	2005.02.03	CA 2534320 A1	2005.02.10
		EP 1659951 A1	2006.05.31
		JP 2007-500556 A	2007.01.18
		US 2007-0038114 A1	2007.02.15
		US 7077808 B2	2006.07.18
		WO 2005-011504 A1	2005.02.10
US 2007-0208276 A1	2007.09.06	CA 2645076 A1	2007.09.13
		EP 1996271 A1	2008.12.03
		JP 2009-528883 A	2009.08.13
		WO 2007-102939 A1	2007.09.13