(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0071210
(43) 공개일자 2012년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/04 (2006.01) *A61B 5/0478* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0132850
(22) 출원일자 2010년12월22일
심사청구일자 2011년11월25일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가 1
(72) 발명자
백주열
서울특별시 성북구 북악산로 851, 106동 502호 (정릉동, 정릉2차 e-편한세상)
(74) 대리인
한양특허법인

전체 청구항 수 : 총 9 항

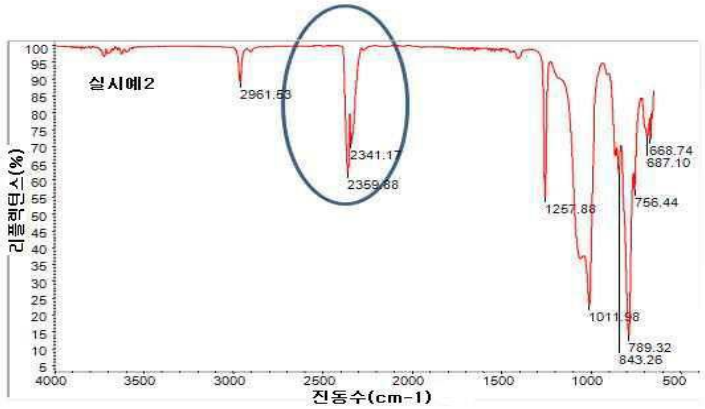
(54) 발명의 명칭 **생체적합성 삽입형 전극**

(57) 요 약

본 발명은 교세포화 억제제를 포함하는 프리폴리머 용액으로부터 제조된 폴리머로 제조된 것을 특징으로 하는 삽입형 전극을 제공한다.

본 발명에 따라 폴리머에 교세포화 억제제를 혼합함으로써 삽입형 전극의 생체적합성을 제고할 수 있어, 생체에 무해하고 안정적으로 생체에 자극을 가하거나 생체로부터의 전기적 신호를 측정할 수 있는 신경 전극의 개발이 가능하다.

대 표 도 - 도3



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	20100009740
부처명	한국연구재단
연구사업명	(이공)일반연구자-기본(모험연구)
연구과제명	Neural Interface 기술을 위한 생체적합성이 우수하고 유연한 마이크로 전극 개발
주관기관	한국연구재단
연구기간	2010.05.01 ~ 2011.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

교세포화 억제제를 포함하는 프리폴리머 용액으로부터 제조된 폴리머로 제조된 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 폴리머가 삽입형 전극의 기판으로 사용된 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 폴리머가 삽입형 전극의 봉지제로 사용된 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 폴리머는 폴리디메틸실록산, 폴리이미드, 패럴린 또는 SU-8 인 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 폴리머는 폴리디메틸실록산인 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 프리폴리머 용액은 교세포화 억제제, 프리폴리머 및 경화제를 포함하는 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 프리폴리머, 경화제 및 교세포화 억제제의 질량비는 8 ~ 15: 0.5 ~ 1.5: 0.3 ~ 5인 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 프리폴리머, 경화제 및 교세포화 억제제의 질량비는 10:1:0.3 내지 10:1:5인 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 교세포화 억제제는 7-케토콜레스테롤 및 7β-히드록시콜레스테롤 중 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 삽입형 전극.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신경 인터페이스를 위한 유연한 삽입형 마이크로 전극에 관한 것이다.

[0002] 보다 구체적으로, 본 발명은 교세포화 억제제를 포함하는 폴리머, 예를 들어 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane: PDMS)으로 제조된 것을 특징으로 하는 생체적합성 삽입형 전극에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 신경 인터페이스 기술이란 뇌를 포함한 신경계와의 직접적인 정보입출력을 실현하기 위한 기술로서 인공감각 생성(인공시각, 인공청각 등)과 기능적 전기자극(FES), 바이오닉스 의료, 재활의학 분야의 획기적 발전에 기여할 수 있는 기술을 말한다. 신경 인터페이스 기술은 뇌과학을 기반으로 하며 BT, NT, IT 등의 기술 융합이 필요한 대표적인 융합기술로서 전극제작 기술, 신경 정보 처리 기술, 뇌신경 메커니즘 등 다양한 기술이 요구

된다.

[0004] 이 중 전극제작 기술은 신경 인터페이스 기술에서 생체(신경)신호의 측정 및 자극에 필요한 핵심 기술이다. 신경과 기계를 연결시키기 위하여서는 인체에 무해하고 안정적으로 생체에 자극을 가할 수 있거나 생체로부터의 전기적 신호를 측정할 수 있는 전극의 개발이 매우 중요하다.

[0005] 지난 10여 년간 생체신호 측정을 위한 다양한 미세전극들이 제작되고 보고되어 왔는데, 이러한 대부분의 전극들은 실리콘을 기반으로 한 미세 전자기계 시스템(Micro Electro Mechanical System:MEMS) 기술을 이용하여 제작되고 있다.

[0006] 그러나, 현재까지 개발된 실리콘계 전극들은 시간이 지남에 따라 생체적합성이 떨어져서 전극 주위에 교세포화(Gliosis)가 진행됨으로 측정 특성이 변하고 측정 성능이 떨어지며 유연성의 부족으로 신경 조직내 고정에 문제가 있고 신경조직에 손상을 유발하는 문제점이 있다.

[0007] 특히 인공 눈, 인공 귀 및 뇌세포와 연결하기 위한 이식형 전극의 경우 예민한 세포와 직접 연결되어야 하기 때문에 이식용 전극의 생체적합성이 매우 중요하게 부각된다.

[0008] 이러한 문제점을 극복하기 위하여 폴리이미드, 패럴린, SU-8, 폴리디메틸실록산 등과 같은 유연한 기판을 사용하여 다양한 종류와 목적의 삽입형 미세전극이 제작되고 있다.

[0009] 이 중 폴리디메틸실록산은 생체조직과 유사한 정도의 유연성을 가지는 중합체로서, 투명한 재료적 성질을 가지고 있으며, 소프트리소그라피(softlithography) 공정에 의해 제작이 용이하여 미소유체 칩(microfluidic chip)의 재료로 광범위하게 사용되고 있다.

[0010] 폴리디메틸실록산은 특히 생체 적합성, 수분 및 공기에 대한 투과성이 우수하므로, 최근에는 세포 배양용 마이크로 칩에 많이 응용되고 있다. 따라서, 생체적합성이 우수한 폴리디메틸실록산을 기반으로 하여 전극을 제작할 수 있다면, 장기간 생체 내에 이식된 상태로 생체 신호를 측정하거나, 전기적인 자극을 가할 수 있는 전극으로서 충분한 활용가치가 있을 것이다.

[0011] 그러나, 이러한 폴리디메틸실록산도 실제로 삽입형 전극에 사용되어 장기간 삽입시 전극 주위에 교세포화가 진행되어 측정 특성이 변하고 측정 성능이 떨어지는 문제점이 발생할 수 있다.

[0012] 이러한 생체적합성 문제를 해결하기 위하여 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 표면처리, 약물 용출성 코팅, 항염증제 코팅 등 다양한 연구가 시도되고 있으나, 아직까지 바람직한 결과를 얻지 못하고 있다.

[0013] 즉 폴리디메틸실록산 등을 이용한 유연한 전극의 장기간 삽입을 위해선 생체내외 실험을 통해 생체적합성 확보를 위한 최적화된 표면처리, 코팅기술 등 확립이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명은 장기간 삽입시에도 전극 주위에 교세포화가 억제되어 측정 특성 및 측정 성능이 변하지 않는 삽입형 전극을 제공하는데 목적이 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 신체 조직의 움직임에도 불구하고 안정적으로 신호를 측정할 수 있는 삽입형 전극을 제공하는데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 과제를 해결하기 위하여 본 발명은,

[0017] 교세포화 억제제를 포함하는 프리폴리머 용액으로부터 제조된 폴리머로 제조된 것을 특징으로 하는 삽입형 전극을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 따라 폴리머에 교세포화 억제제를 혼합함으로써 삽입형 전극의 생체적합성을 제고할 수 있어, 생체에 무해하고 안정적으로 생체에 자극을 가하거나 생체로부터의 전기적 신호를 측정할 수 있는 신경 전극의 개

발이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 교세포화 억제제가 혼합되지 않은 레퍼런스의 FT-IR/ATR(Fourier Transform Infrared Spectroscopy/Attenuated Total Reflection) 분석결과이다.

도 2는 교세포화 억제제가 혼합된 실시예 1의 FT-IR/ATR 분석결과이다.

도 3은 교세포화 억제제가 혼합된 실시예 2의 FT-IR/ATR 분석결과이다.

도 4는 교세포화 억제제가 혼합된 실시예 3의 FT-IR/ATR 분석결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[0021] 본 발명의 삽입형 전극은, 교세포화 억제제를 포함하는 프리폴리머 용액으로부터 제조된 폴리머로 제조된 것을 특징으로 한다.

[0022] 상기 삽입형 전극의 기판은 신경조직에 손상을 주지 않고 고정될 수 있도록 폴리머 소재로 제작된다. 상기 삽입형 전극은 생체내 삽입시 생체적합성을 고려하여 다시 폴리머로 봉지된다.

[0023] 상기 폴리머는 유연한 기판의 제작에 사용될 수 있는 소재로서, 그 예로 폴리디메틸실록산, 폴리이미드, 패럴린, SU-8 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0024] 상기 삽입형 전극의 소재로 폴리디메틸실록산이 바람직하다.

[0025] 상기 폴리디메틸실록산을 이용한 삽입형 전극의 제조 및 폴리디메틸실록산을 이용한 전극의 봉지방법은 공지기술을 이용할 수 있다(대한민국 등록특허 제10-0864536호 참조).

[0026] 상기 폴리디메틸실록산은 실리콘계 폴리머의 일종으로 투명한 고무 형태를 하고 있으며 산소 및 물의 투과도가 높아 생체적합성이 좋으며, 용액에 의한 팽창현상이 일어난다.

[0027] 상기 폴리디메틸실록산은 폴리디메틸실록산 프리폴리머 용액을 경화시킴으로써 제조된다.

[0028] 상기 폴리디메틸실록산 프리폴리머 용액은 교세포화 억제제, 폴리디메틸실록산 프리폴리머 및 경화제를 포함한다.

[0029] 상기 폴리디메틸실록산 프리폴리머, 경화제 및 교세포화 억제제의 질량비는 8 ~ 15: 0.5 ~ 1.5: 0.3 ~ 5이다. 바람직하게는 10:1:0.3 내지 10:1:5이며, 보다 바람직하게는 10:1:0.5 내지 10:1:2 이다.

[0030] 상기 교세포화 억제제는 생체내에 삽입된 전극 주위의 교세포화를 억제하는 물질로서 특히 한정되지는 않으나, 7-케토콜레스테롤(7-kotocholesterol) 및 7β-히드록시콜레스테롤(7β-hydroxycholesterol) 중 1종 이상인 것이 바람직하다.

[0031] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이에만 한정되는 것은 아니다.

[0032] 실시예

[0033] 교세포화 억제제 용액의 제조

[0034] 교세포화 억제제로서 7-케토콜레스테롤 또는 7β-히드록시콜레스테롤, 용매로서 에탄올을 사용하여, 7-케토콜레스테롤 용액(7-케토콜레스테롤 100mg + 에탄올 100ml)과 7β-히드록시콜레스테롤 용액(7β-히드록시콜레스테롤 1mg + 에탄올 10ml)을 제조하였다.

[0035] 폴리디메틸실록산의 제조

[0036] 하기 표 1과 같이 다우코닝사의 Sylgard 184 키트와 교세포화 억제제를 혼합한 후 열 경화시켜 폴리디메틸실록산을 제조하였다.

표 1

[0037]

	Sylgard 184 키트	경화제	교세포화 억제제
실시예1	20g	2g	7-케토콜레스테롤 용액 200 ㎕(1.85g)
실시예2	20g	2g	7-케토콜레스테롤 용액 100 ㎕(0.73g)
실시예3	20g	2g	7β-히드록시콜레스테롤 용액 200 ㎕(1.85g)
레퍼런스	20g	2g	-

[0038] Sylgard 184 키트: Sylgard 184A(프리폴리머) + Sylgard 184B(경화제)

[0039] 7-케토콜레스테롤 용액: 7-케토콜레스테롤 100mg + 에탄올 100ml

[0040] 7β-히드록시콜레스테롤 용액: 7β-히드록시콜레스테롤 1mg + 에탄올 10ml

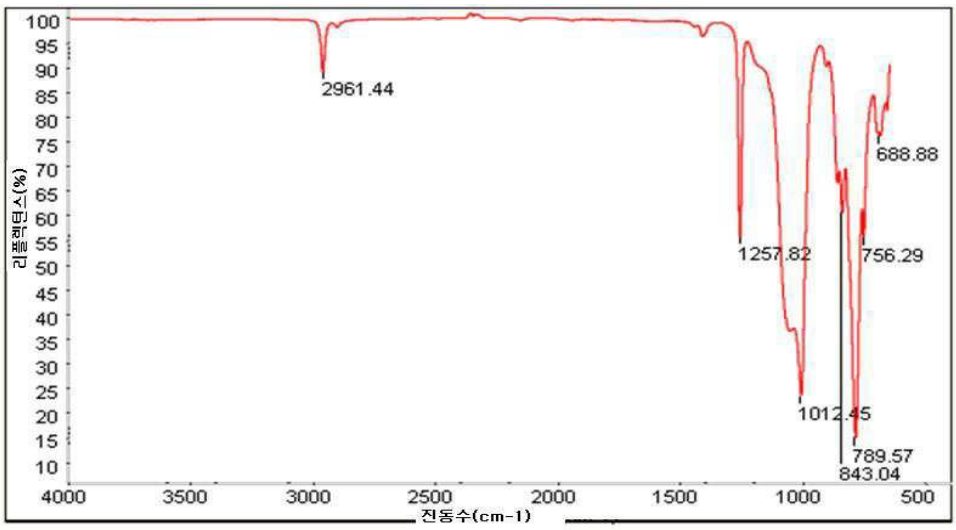
[0041] 교세포화 억제제 용액은 경우에 따라 실시예보다 묽게 혹은 진하게 제조할 수 있다.

[0042] 제조한 폴리디메틸실록산의 성분 분석을 위해 FT-IR/ATR(Fourier Transform Infrared Spectroscopy/Attenuated Total Reflection) 분석을 실시하였다. 그 다음, FT-IR/ATR 로 폴리디메틸실록산의 표면을 분석하였다.

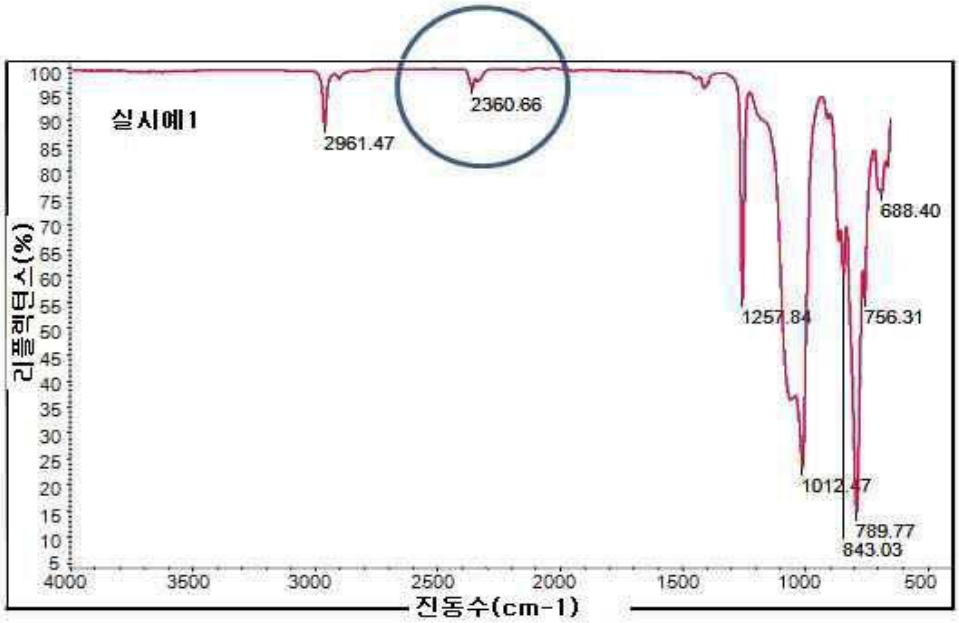
[0043] 상기 폴리디메틸실록산의 FT-IR/ATR 분석 결과, 레퍼런스에 비해 새로운 피크가 발견되었다. 즉, 폴리디메틸실록산을 제조할 때 일정량의 비율로 용액화시킨 교세포화 억제제를 직접 혼합한 결과 PDMS에 교세포화 억제제가 포함되었음을 확인하였다.

도면

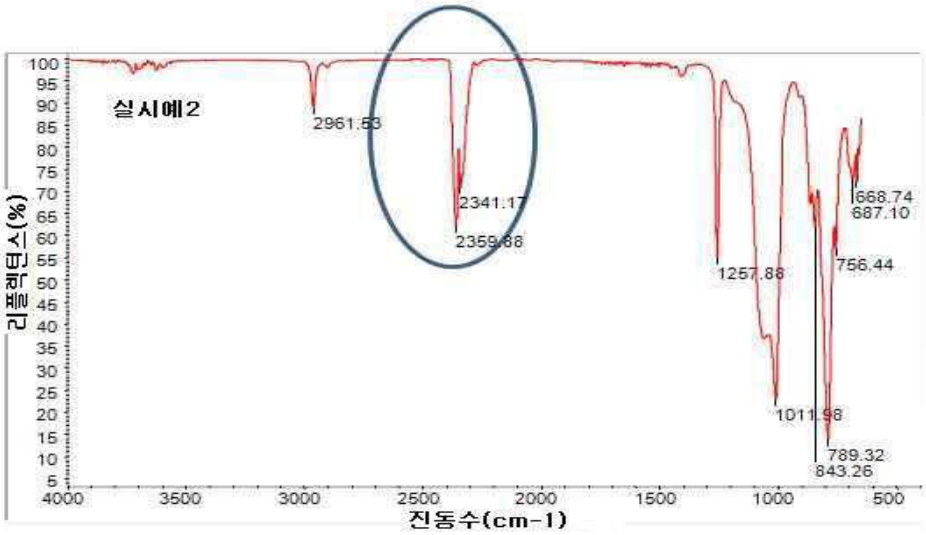
도면1



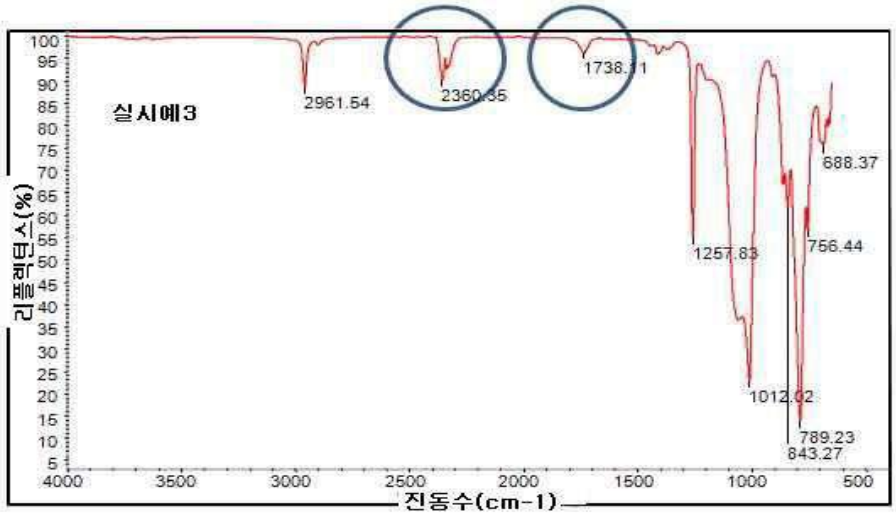
도면2


실시예1
2961.47
2360.66
1257.84
1012.47
789.77
843.03
756.31
688.40
리플렉턴스(%)
진동수(cm-1)

도면3


실시예2
2961.53
2341.17
2359.88
1257.86
1011.98
789.32
843.26
756.44
668.74
687.10
리플렉턴스(%)
진동수(cm-1)

도면4


실시예3
리플렉턴스(%)
진동수(cm-1)
2961.54
2360.35
1738.11
1257.83
1012.02
789.23
843.27
756.44
688.37