



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0071136
(43) 공개일자 2018년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/04 (2006.01) A61N 1/05 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/04 (2013.01)
A61N 1/0541 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0173985
(22) 출원일자 2016년12월19일
심사청구일자 2016년12월19일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
권일근
서울특별시 노원구 중계로 184, 102동 401호 (중계동, 청구중계동아파트)
허동녕
서울특별시 강북구 솔샘로 174, 120동 1902호(미아동, SK아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

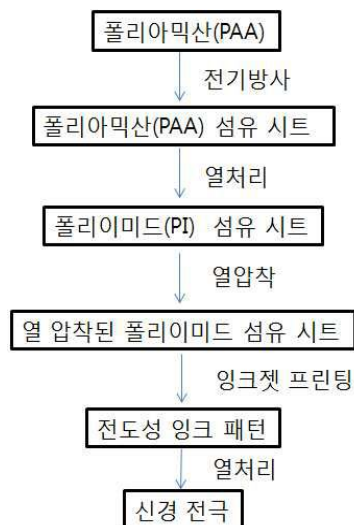
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 신경전극의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 전기방사된 폴리이미드 섬유시트위에 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 신경전극의 제조 방법 및 상기 제조방법으로 제조된 신경전극에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61N 1/0551 (2013.01)

A61B 2562/125 (2013.01)

A61B 2562/164 (2013.01)

(72) 발명자

이동현

서울특별시 동대문구 경희대로1나길 35, 301호 (회기동)

이상진

경기도 안양시 동안구 동안로 102, 205동 1202호 (호계동, 목련선경아파트)

허민

서울특별시 동대문구 경희대로1나길 7-1, 유토피아 106호 (회기동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI14C2241

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 급속교정용 환자맞춤형 약물전달 생체재료의 개발

연구과제명 질환극복기술개발

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교

연구기간 2014.11.01 ~ 2018.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

- 1) 폴리아믹산(poly(amic acid))을 전기방사(electrospun)하여 폴리아믹산 섬유시트(fibrous sheet)를 제조하는 단계;
- 2) 상기 폴리아믹산 섬유시트를 열처리하여 폴리이미드(polyimide) 섬유시트를 제조하는 단계;
- 3) 상기 폴리이미드 섬유시트를 열 압착하는 단계;
- 4) 상기 단계 3)에서 열 압착된 폴리이미드 섬유시트에 전도성 잉크를 잉크젯 프린팅(inkjet printing)하는 단계; 및
- 5) 상기 단계 4)에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트를 열처리하는 단계를 포함하는 신경전극의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

- 6) 전기화학적 중합법으로 폴리(3,4-에틸렌티오키티오펜/스타이렌설포네이트)(poly(3,4-ethylene dioxithiophene)/poly(styrenesulfonate), PEDOT/PSS)를 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크위에 도포하는 단계를 더 포함하는 신경전극의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 단계 1)의 상기 폴리아믹산은 N,N-디메틸아세트아마이드(N,N-dimethylacetamide) 내에서 피로멜리틱 디안하이드라이드(pyromellitic dianhydride, PMDA) 및 4,4'-옥시디아닐린(4,4'-oxydianiline)의 중축합에 의해 합성된 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 1)의 상기 전기방사는 10 kV 내지 40 kV의 전압으로 전기방사하는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 2)의 상기 열처리는 250 °C 내지 500 °C에서 폴리아믹산 섬유시트에 열을 가하는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 단계 2)의 상기 열처리가 30분 내지 6시간 동안 진행되는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 단계 3)의 상기 열압착은 폴리이미드 섬유시트를 80 °C 내지 140 °C의 온도로 압착하는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 단계 3)의 상기 열압착은 폴리이미드 섬유시트를 500,000 N/m² 내지 1,000,000 N/m²의 압력으로 열압착하는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 단계 4)의 상기 전도성 잉크는 은 나노입자, 금 나노입자, 구리 나노입자, 알루미늄 나노입자, 플래티늄 나노입자, 티타늄 나노입자, 이리듐 나노입자, 인듐 나노입자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 금속 나노입자를 포함하는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 금속 나노입자는 은 나노입자인 신경전극의 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 단계 5)의 상기 열처리온도는 140℃ 내지 220℃에서 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크위에 열을 가하는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 단계 5)의 상기 열처리가 30분 내지 6시간 동안 진행되는 것인 신경전극의 제조방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 신경전극을 향 섬유화 약물이 용해된 용액에 담가 향 섬유화 약물을 담지하는 단계를 더 포함하는 신경전극의 제조방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항의 방법으로 제조된 신경전극.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 신경전극에 포함된 폴리이미드 섬유의 직경이 600 nm 내지 1200 nm인 신경전극.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 신경전극에 포함된 폴리이미드 섬유시트의 기공율이 60 vol% 내지 90 vol% 인 신경전극.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 신경전극은 향 섬유화 약물을 더 포함하는 신경전극.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 향 섬유화 약물을 총 신경전극 총 중량의 0.1 wt% 내지 1 wt%로 포함하는 신경전극.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 향 섬유화 약물은 트라닐라스트, 마이토마이신, 피르페니돈, 이부프로펜, 아즈트레오남, 토브라마이신 및 시프로플록사신으로 이루어진 군중에서 선택된 하나 이상의 약물인 신경전극.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 신경전극은 신경신호의 감지용인 신경전극.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 신경신호의 감지는 심전계, 뇌전계, 근전계, 망막전계, 및 경피신경계로 이루어진 군에서 선택된 신경계의 신경신호 감지인 신경전극.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 높은 투과성 및 유연성을 가지고, 생체적합성이 우수한 신경전극의 제조방법 및 상기 제조방법으로 제조된 신경전극에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 심장박동 조율기, 달팽이관 이식 및 인공기관과 같은 많은 생의학적 장비들은 신경 세포들과 반응할 수 있는 작은 전극을 필요로 한다. 또한, 이러한 전극은 신경신호의 기록과 신경계 활성화를 제공함으로써 척수 손상, 뇌졸중, 퇴행성 질환과 같은 신경과용 환자치료를 위해 사용되어져 왔다.
- [0003] 신경전극은 신체 내부에 이식되기 때문에 신경 조직에 이식되었을 때 신경조직과의 기계적 부정합이 적어야 하고, 신경조직을 압박하여 2차적 질환을 유발하지 않아야 하며, 신경조직과의 접촉면적을 최소화함으로써 신경 세포 허혈, 슈반 세포 괴사, 및 신경섬유 변형에 따른 퇴화 등의 현상이 최소화 되어야 하는 특성을 요구한다. 이러한 요구를 만족하기 위한 신경전극의 형태는 크게 두 가지로 구분되는데, 신경다발을 관통하는 침습식 마이크로니들형(microneedle-type) 신경전극과 신경줄기 주위를 감싸는 비침습식 커프형(cuff-type) 신경전극이 있다.
- [0004] 침습식 마이크로니들형 신경전극은 측정 대상 신경세포에 대한 접근성 및 선택성이 높으며 자극 강도가 줄어든 상태에서 기록 가능한 장점이 있다. 그러나 이러한 침습식 신경전극은 이식 후 신경조직을 손상시키고 침습식 신경전극에 의해 상처가 악화될 수 있다는 단점이 있다. 한편, 커프형 신경전극은 유연한 폴리머 기재(substrate)를 사용한다. 커프형 신경전극은 보다 생체 친화적이며 다양한 형태의 신경과 밀착이 용이하여 조직 손상이 상대적으로 적을 뿐만 아니라, 보다 긴 신경 정보의 교환이 가능하기 때문에, 말초 신경계와 성공적 인터페이스가 가능한 장점이 있다.
- [0005] 비침습식 커프형 신경전극이 신경 줄기 위에 놓여 신경 전기 신호를 직접 접촉에 의해 기록하는 경우, 상대적으로 유연하지 않은 구조인 신경전극은 염증, 섬유화 조직 형성, 혈관 압박과 신경학적 위축과 같은 생물학적 문제들을 야기한다. 이를 개선하기 위하여 기존의 실리콘 기재를 대체하는 보다 유연한 기재를 적용한 신경전극이 제안되었으며, 페릴린 C(Parylene C), 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS)등이 적용되고 있다. 일례로, 페릴린(Parylene)을 기재로 하며 줄과 잠금 루프로 이뤄진 자동잠금 커프 신경전극을 이용한 경우 신경에 이식하기 용이하고 11주 이상의 이식기간 동안 신경다발의 수축을 유발하지 않음이 보고된 바 있다. 또한, 보다 유연한 커프형 신경전극을 얻고 물리적 접촉 영역간에 기계적 강도 차이를 최소화하기 위하여 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS)을 기재로 하는 신경전극이 보고된 바 있다.
- [0006] 그러나, 위와 같은 폴리머를 기재로 한 신경전극도 실제 신경조직과 비교하면 여전히 유연하지 못하며, 신경전극의 영률(Young's modulus) 범위도 여전히 높다. 구체적으로, 인체의 신경 중 뇌의 영률은 2.7 내지 3.1 KPa, 척수의 영률은 3 내지 6.3kPa 이고, 말초신경의 영률은 3 내지 6.3 kPa이다. 그러나 현재 신경전극의 기재로 사용되고 있는 실리콘, 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 페릴린 C(Parylene C) 및 SU-8 같은 폴리머 기재들은 영률이 1.0 MPa 내지 8.45 GPa의 범위의 값을 나타내어 실제 신경조직만큼 유연하지는 못하다.
- [0007] 또한, 폴리머 기재에 내장된 금, 스테인레스강, 백금, 티타늄 및 이리듐을 포함하는 금속 소자들은 영률이 74 GPa 내지 530 GPa에 이르기 때문에, 기재 위에 증착시 강성효과(stiffness effect)를 발생시키며, 신경전극이 신경줄기에 완전히 부합하는 것을 방해하는 문제를 발생시킨다.
- [0008] 이에 본 발명자들은 위와 같은 문제점을 개선하고자, 높은 투과성 및 유연성을 가지고, 생체적합성이 우수한 신경전극을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) Yu, H., et al., J. Microelectromech. Syst. 23, 1025-1035 (2014).
- (비특허문헌 0002) Guo, L., Ma, M., et al., Adv. Mater. 26, 1427-1433 (2013).
- (비특허문헌 0003) McClain, M. A. et al., Biomed Microdevices 13, 361-373 (2011).
- (비특허문헌 0004) Machhi, V. Finite Element Analysis of the Nerve Cuff to Determine Usability and Stress Analysis During Regular Use (2013).
- (비특허문헌 0005) Shih, C. Y. et al., Microsystem Technologies 10, 407-411 (2004).
- (비특허문헌 0006) Al-Halhouli et al., Microelectronic Engineering 85, 942-944 (2008).

(비특허문헌 0007) Roseset, Applied Physics A 110, 281-307, 36 (2013).

(비특허문헌 0008) Gao, Y., et al., Neural regeneration research 8, 1041 (2013).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 높은 투과성 및 유연성을 가지고, 생체적합성이 높아, 장시간동안 안정적으로 신경신호의 감지가 가능한 신경전극의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 신경전극을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 수행하기 위하여, 본 발명은

[0013] 1) 폴리아믹산(poly(amic acid))을 전기방사(electrospun)하여 폴리아믹산 섬유시트(fibrous sheet)를 제조하는 단계;

[0014] 2) 상기 폴리아믹산 섬유시트를 열처리하여 폴리이미드(polyimide) 섬유시트를 제조하는 단계;

[0015] 3) 상기 폴리이미드 섬유시트를 열 압착하는 단계;

[0016] 4) 상기 단계 3)에서 열 압착된 폴리이미드 섬유시트에 전도성 잉크를 잉크젯 프린팅(inkjet printing)하는 단계; 및

[0017] 5) 상기 단계 4)에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅(inkjet printing)된 폴리이미드 섬유시트를 열처리하는 단계를 포함하는 신경전극의 제조방법을 제공한다.

[0018] 본 발명의 신경전극의 제조방법은 도 1에 간략히 도식화 하였다.

[0019] 본 발명에서 단계 1)은 폴리아믹산을 전기방사하여 폴리아믹산 섬유로 이루어진 섬유시트를 제조하는 단계이다.

[0020] 본 발명에서 상기 폴리아믹산은 상업적으로 구매하거나, 공지된 방법에 의해 합성된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리아믹산은 무수물(anhydride) 및 디아민을 반응시켜 합성할 수 있다.

[0021] 상기 무수물은 예를 들어, 피로멜리틱 디안하이드라이드(pyromellitic dianhydride, PMDA), 프탈릭 안하이드라이드(phthalic anhydride, PA), 바이페닐테트라카복실릭 디안하이드라이드(BPDA, 3,3',4,4'-biphenyltertracarboxylic dianhydride), 옥시디프탈릭 안하이드라이드(ODPA, 4'-4'-oxydiphthalic anhydride), 벤조페노테트라카복실릭 디안하이드라이드(BTDA, 3,3',4,4'-benzophenonetetracarboxylic dianhydride), 트리멜리틱 에틸렌글리콜(TMEG, trimellitic ethyleneglycol), 4,4'-(4'-4'-이소프로필바이페녹시)바이프탈릭 안하이드라이드(4,4'-(4'-4'-isopropylbiphenoxy)biphtalic anhydride, BPADA), 퍼플루오로이소프로필리딘 함유 산 디안하이드라이드(perfluoroisopropylidene containing acid dianhydride, 6FDA) 또는 트리멜리틱 안하이드라이드(trimellitic anhydride, TMA) 로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.

[0022] 또한, 상기 디아민은 예를 들어, 4,4'-옥시디아닐린(4,4'-oxydianiline, 4,4'-ODA), 파라-페닐디아민(p-phenyl diamine, p-PDA), 2,2-비스(4-(4-아미노페녹시)-페닐)프로판(2,2-bis(4-(4-aminophenoxy)-phenyl)propane, BAPP), 파라-메틸렌디아닐린(p-methylenedianiline, p-MDA), 프로필테트라메틸 디실록세인(propyltetramethyl disiloxane, GAPD), 제파민(jeffamine, polyaromaticamine), 4,4'-디아미노디페닐설폰(4,4'-diaminodiphenylsulfone, DDS), 2,2'-비스(트라이플로로메틸)-4,4'-디아미노바이페닐(2,2'-bis(trifluoromethyl)-4,4'-diaminobiphenyl, TFDB) 또는 트리아졸(3,5-diamino-1,2,4-triazole, Triazole) 로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.

[0023] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서 상기 폴리아믹산은 N,N-디메틸아세트아마이드(N,N-dimethylacetamide) 내에서 피로멜리틱 디안하이드라이드(pyromellitic dianhydride, PMDA) 및 4,4'-옥시디아닐린(4,4'-oxydianiline)을 중축합하여 합성된 것일 수 있다.

- [0024] 본 발명에서 상기 전기방사는 이 분야에서 공지된 방법으로 실시될 수 있으며, 예를 들어, 방사대상을 공급장치에 충전하고, 공급장치에 전기방사 노즐을 연결한 후, 노즐과 집전체 사이에 고전압 발생장치를 이용하여 고전계를 형성시켜 실시할 수 있다. 전계의 크기는 노즐과 집전체 사이의 거리와 관계있으며, 전기방사를 용이하게 하기 위하여 이들 사이의 관계를 조합하여 사용한다. 이 때, 사용되는 전기방사 장치로는 이 분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있다.
- [0025] 상기 전기방사에 의하면 나노 크기의 섬유조직을 합성할 수 있으며, 이와 같이 전기방사된 섬유로 이루어진 섬유시트는 기존의 섬유시트보다 두께가 얇고, 다공성이 좋으며, 유연성도 좋아 생체적합성이 높다.
- [0026] 본 발명에서 전기방사되는 폴리아미산은 용액 형태로 공급 장치에 충전되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명에서 전기방사는 바람직하게는 10 kV 내지 40 kV의 전압으로, 더 바람직하게는 12 kV 내지 24 kV의 전압으로 수행될 수 있다. 본 발명에서 전기방사의 전압 및 노즐과 집전체 사이의 거리는 통상의 기술자가 바람직한 섬유시트의 형성을 위해 적절히 조절할 수 있다.
- [0028] 본 발명에서 전기방사로 합성된 폴리아미산 섬유의 직경은 500 내지 1550 nm일 수 있으며, 바람직하게는 700 nm 내지 1300 nm일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서 폴리아미산 용액을 유리 시린지 내에 넣고, 18 kV의 전압을 공급하여 폴리아미산을 집전체인 맨드릴에 전기방사하여 폴리아미산 섬유시트를 제조하였다.
- [0030] 본 발명에서 단계 2)는 단계 1)에서 제조된 섬유시트에 열을 가해 폴리아미산을 이미드화하여 폴리이미드 섬유시트를 제조하는 단계이다.
- [0031] 폴리이미드 섬유시트는 열저항(thermal resistance)이 높아 높은 온도로 열처리 하여도 변형되지 않는다.
- [0032] 본 발명에서 폴리아미산 섬유시트의 열처리 온도는 250 °C 내지 500 °C, 바람직하게는 300 °C 내지 400 °C이며, 동적 또는 정적 온도조건에서 열처리될 수 있다.
- [0033] 본 발명에서 폴리아미산 섬유시트의 열처리 시간은 30분 내지 6시간, 바람직하게는 30분 내지 3시간이다.
- [0034] 본 발명에서 폴리아미산 섬유시트의 열처리는 가압 또는 비가압 상태에서 수행할 수 있다.
- [0035] 본 발명에서 폴리아미산 섬유시트의 열처리 장치는 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있으며, 비가압 상태에서의 열처리는 오븐 또는 퍼니스를 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 본 발명의 단계 2)에서 제조된 폴리이미드 섬유시트의 두께는 100 μm 내지 1000 μm 일 수 있으며, 바람직하게는 200 μm 내지 600 μm , 더 바람직하게는 300 μm 내지 500 μm 일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서 폴리아미산 섬유시트를 오븐에서 350 °C로 1시간 동안 열처리하여 폴리이미드 섬유시트를 제조하였다.
- [0038] 본 발명의 단계 3)은 단계 2)에서 제조된 폴리이미드 섬유시트에 열 및 압력을 가하여 섬유시트를 열 압착하는 단계이다.
- [0039] 본 발명에서 폴리이미드 섬유시트의 열압착 단계는 폴리이미드 섬유시트의 두께를 감소시키고, 표면 평탄도를 높여 거칠기(roughness)를 감소시킬 뿐만 아니라, 전도성 잉크를 잉크젯 프린팅할 때 높은 인쇄품질을 얻을 수 있다.
- [0040] 본 발명에서 열 압착은 80 °C 내지 160 °C, 바람직하게는 90 °C 내지 140 °C의 온도에서, 500,000 N/m^2 내지 1,000,000 N/m^2 , 바람직하게는 600,000 N/m^2 내지 900,000 N/m^2 의 압력으로 수행될 수 있다. 상기 온도 및 압력은 동적 또는 정적 조건일 수 있다.
- [0041] 본 발명에서 열 압착은 바람직하게는 30분 내지 6시간 동안, 더 바람직하게는 30분 내지 3시간동안 수행될 수 있다.
- [0042] 본 발명에서 열 압착 장치 (Powerpress Heat Press, HP230B)는 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있으며, 예를 들어, 평판형 프레스, 롤프레스를 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본 발명의 단계 3)에서 열 압착된 폴리이미드 섬유시트의 두께는 50 μm 내지 300 μm 일 수 있으며, 바람직하게는

80 μm 내지 200 μm , 더 바람직하게는 100 μm 내지 160 μm 일 수 있다.

- [0044] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 600,000 N/m^2 의 압력으로 열 프레스 기기를 이용하여 30분 동안 가압하며 단계 2)에서 제조된 폴리이미드 섬유시트를 열 압착하였다.
- [0045] 본 발명의 구체적인 실험예에서, 단계 2)에서 제조된 폴리이미드 섬유시트의 두께 및 기공도를 측정 한 결과, 폴리이미드 섬유의 직경은 628 nm 내지 1156 nm 였고, 기공도는 81.2 vol% 였다. 또한 본 발명의 구체적인 일 실험예에서 단계 3)에서 열 압착된 폴리이미드 섬유시트의 두께 및 기공도를 측정한 결과, 열 압착된 폴리이미드 섬유시트의 두께는 125.5 μm 내지 147.1 μm 였고, 기공도는 74.0 vol% 였다.
- [0046] 따라서 폴리이미드 섬유시트는 열 압착에 의해 두께가 1/3로 줄어들면서도, 기공도는 7.2%만 감소하여, 열 압착 후에도 높은 다공성을 유지함을 알 수 있다.
- [0047] 본 발명의 단계 4)는 폴리이미드 섬유시트에 전도성 잉크를 잉크젯 프린팅하는 단계이다.
- [0048] 본 발명에서 잉크젯 프린팅이란, 잉크를 기재(substrate)에 분사하여 미리 정해진 패턴을 기재 위에 도포하는 것을 의미한다. 잉크젯 프린팅을 이용하면 간단한 장비 및 단순한 과정으로 기재 위에 전극을 형성시킬 수 있다.
- [0049] 상기 잉크젯 프린팅은 피에조 방식, 서멀젯 방식, 버블젯 방식의 잉크젯 프린팅일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 바람직하게는 피에조 방식 일 수 있다.
- [0050] 본 발명에서 잉크젯 프린팅은 1회 내지 10회, 바람직하게는 2회 내지 6회 반복하여 수행될 수 있다. 잉크젯 프린팅의 반복에 의해, 신경전극의 면저항을 감소시킬 수 있다.
- [0051] 본 발명의 구체적인 일 실험예에서, 잉크젯 프린팅된 횟수에 따라 면저항 값을 측정한 결과, 1회 잉크젯 프린팅 실시하였을 때의 면저항은 3.6 ohm/sq 였으며, 6회까지 반복하여 실시하였을 때 면저항이 0.31 ohm/sq까지 감소하는 것을 확인하였다.
- [0052] 본 발명에서 잉크젯 프린팅을 수행하는 기기는 상업적으로 이용가능한 기기를 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있다.
- [0053] 본 발명에서 전도성 잉크는 전도성 물질을 함유하고 있는 잉크를 의미한다. 상기 전도성 물질은 바람직하게는 금속 나노입자일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 금속 나노입자는 예를 들어, 은 나노입자, 금 나노입자, 구리 나노입자, 알루미늄 나노 입자, 플래티늄 나노 입자, 티타늄 나노입자, 이리듐 나노입자 또는 인듐 나노입자일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 바람직하게는 은 나노입자일 수 있다.
- [0054] 본 발명에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅되는 패턴은 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있으며, 상업적으로 이용가능한 프로그램을 사용하여 패턴을 입력할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서, 은 나노입자를 함유하는 잉크를 폴리이미드 섬유시트 위에 AutoCAD 프로그램을 통해 입력된 패턴의 형태와 크기로 잉크젯 프린팅 하였다.
- [0056] 본 발명의 구체적인 일 실험예에서, 은 나노입자를 함유하는 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트의 기계적 특성을 확인한 결과, 은 나노입자가 증착됨으로 인하여 인장 응력 및 인장 탄성률 등의 기계적 특성이 악화되지 않음이 확인되었다.
- [0057] 본 발명의 단계 5)는 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크를 열처리하여 폴리이미드 섬유시트와 전도성 잉크를 융합시키는 단계이다.
- [0058] 상기 열처리에 의해 전도성 잉크의 입자가 용융되고, 용융된 전도성 잉크는 섬유 구조와 융합되어 폴리이미드 섬유시트 내에서 전기적 연결 구조를 보다 효율적으로 형성할 수 있다.
- [0059] 본 발명에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트의 열처리 온도는 100 $^{\circ}\text{C}$ 내지 300 $^{\circ}\text{C}$, 바람직하게는 140 $^{\circ}\text{C}$ 내지 220 $^{\circ}\text{C}$ 이며, 동적 또는 정적 온도조건에서 열처리될 수 있다.
- [0060] 본 발명에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트의 열처리 의 열처리 시간은 30분 내지 6시간, 더 바람직하게는 30분 내지 3시간이다.
- [0061] 본 발명에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트의 열처리는 가압 또는 비가압 상태에서 수행할 수 있다.

- [0062] 본 발명에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트의 열처리 장치는 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있으며, 예를 들어, 오븐으로 열처리 할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서 전도성 잉크가 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트를 공기분위기에서 180 °C로 1시간 동안 열처리하였다.
- [0064] 또한, 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 본 발명의 제조방법은 6) 전기화학적 중합법으로 폴리(3,4-에틸렌 디옥시티오펜)/폴리(스타이렌설포네이트)(poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(styrenesulfonate), PEDOT/PSS)를 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크위에 도포하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0065] 본 발명의 제조방법은 상기 PEDOT/PSS의 도포에 의해 균일한 분포와 충전 밀도를 갖는 박막을 형성할 수 있어, 신경전극 표면의 활성면적이 넓어진다. 따라서 신경신호와 신경전극간의 개선된 전기적 연결을 확보할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 구체적인 일 실험예에서, 폴리(3,4-에틸렌디옥시티오펜)/폴리(스타이렌설포네이트) (poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(styrenesulfonate), PEDOT/PSS)가 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크위에 전기화학적 중합에 의해 도포됨으로써, 신경전극의 활성표면적이 넓어지는 효과를 갖게 됨을 확인하였다.
- [0067] 본 발명의 구체적인 일 실험예에서 폴리3,4-에틸렌티옥시티오펜/스타이렌설포네이트(poly(3,4-ethylene dioxythiophene)-poly(styrenesulfonate), PEDOT/PSS)는 전도성 고분자로서 전기화학적 고분자중합에 의해 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크위에 도포되어, 신경신호와 신경전극사이의 전기적 연결성을 향상시킴을 확인 하였다.
- [0068] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 본 발명의 제조방법은 상기 단계 1) 내지 단계 5)를 포함하는 제조방법으로 제조된 신경전극 또는 상기 단계 1) 내지 단계 6)을 포함하는 제조방법으로 제조된 신경전극을 항 섬유화 약물이 용해된 용액에 담가 항 섬유화 약물을 담지하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0069] 본 발명에서 신경전극을 담그는 것은 신경전극이 용액 내에 완전히 잠기는 것, 한쪽 면만 잠기는 것, 한쪽 또는 양쪽 면에 바르는 것을 모두 포함하며, 그 외에 용액이 접촉될 수 있는 방법을 모두 포함할 수 있다.
- [0070] 본 발명에서 상기 항 섬유화 약물은 통상의 기술자에게 공지된 항 섬유화 약물일 수 있으며, 바람직하게는 트라닐라스트, 마이토마이신, 피르페니돈, 이부프로펜, 아즈트레오남, 토브라마이신 및 시프로플록사신으로 이루어진 군중에서 선택된 하나 이상의 항 섬유화 약물일 수 있고, 더 바람직하게는 트라닐라스트일 수 있다.
- [0071] 본 발명의 구체적인 일 실험예에서, 트라닐라스트가 담지된 신경전극은 트라닐라스트가 담지되지 않은 신경전극에 비하여 신경전극이 이식된 부위에서 섬유화 조직 발현이 적게 나타나며, 축삭 변성이 적고 축삭 구조가 잘 유지되는 것을 확인할 수 있었다.
- [0072] 또한, 본 발명의 구체적인 일 실험예에서, 트라닐라스트가 담지된 신경전극과 트라닐라스트가 담지되지 않은 신경전극의 신호대 노이즈 비율을 측정한 결과, 양 신경전극에서 신호대 노이즈 비율에 큰 차이가 없음을 알 수 있었다.
- [0073] 따라서, 본 발명의 제조방법으로 제조된 항 섬유화 약물이 담지된 신경전극은 생체적합성이 우수함을 알 수 있다.
- [0074] 본 발명은 상기 신경전극의 제조방법으로 제조된 신경전극을 제공한다.
- [0075] 상기 신경전극은 앞서 기술한 바와 같다.
- [0076] 본 발명의 신경전극은 얇고, 유연하고, 탄력성이 좋으며, 다공성 및 투과성이 우수하여 생체적합성이 높다. 또한, 인장 응력 및 인장 탄성률 등의 기계적 강도도 우수하다.
- [0077] 본 발명의 신경전극은 구체적으로 커프형(cuff-type) 전극을 의미한다.
- [0078] 본 발명의 신경전극에 포함된 폴리이미드 섬유의 직경은 600 nm 내지 1200 nm, 바람직하게는 700 nm 내지 1300 nm일 수 있다.
- [0079] 본 발명의 신경전극에 포함된 폴리이미드 섬유시트의 기공율은 60 vol% 내지 90 vol%, 바람직하게는 65 내지 85 vol%일 수 있다.
- [0080] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, 신경전극은 항 섬유화 약물을 포함할 수 있다.
- [0081] 본 발명에서 상기 항 섬유화 약물은 통상의 기술자에게 공지된 항 섬유화 약물일 수 있으며, 바람직하게는 트라

닐라스트, 마이토마이신, 피르페니돈, 이부프로펜, 아스트레오남, 토브라마이신 및 시프로플록사신으로 이루어진 군중에서 선택된 하나 이상의 항 섬유화 약물일 수 있고, 더 바람직하게는 트라닐라스트일 수 있다.

[0082] 본 발명의 신경전극에 포함된 항 섬유화 약물은 신경전극 총 중량의 0.1 wt% 내지 20 wt%, 바람직하게는 0.1 wt% 내지 1 wt%일 수 있다.

[0083] 본 발명의 신경전극은 신경신호의 감지용일 수 있으며, 상기 신경신호의 감지는 예를 들어, 심전계, 뇌전계, 근전계, 망막전계 및 경피신경계로 이루어진 군에서 선택된 신경계의 신경신호 감지일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0084] 본 발명에서 상기 신경신호의 감지는 신경신호의 발생여부를 확인하는 것을 의미하며, 발생된 신경신호의 크기, 지속시간 등을 비롯한 특성을 기록하는 것을 포함한다.

발명의 효과

[0085] 본 발명의 제조방법은 얇고 다공성 및 투과성이 우수하며, 유연하고 탄성적이면서도, 인장 응력 및 인장 탄성력 등의 기계적 강도도 우수한 신경전극을 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 제조방법은 임피던스가 낮고 신호대 노이즈 비율도 매우 낮으며, 장시간 안정적으로 신경신호를 감지할 수 있는 신경전극을 제조할 수 있다. 나아가, 본 발명의 제조방법에 의한 신경전극은 기존의 신경전극과 비교하여 염증 반응, 세포 침윤, 축삭 위축, 신경세포의 섬유화 등도 현저히 감소된다.

도면의 간단한 설명

[0086] 도 1은 본 발명의 신경전극의 제조방법에 따른 공정도이다.

도 2는 본 발명의 신경전극 제조 방법에 대한 공정의 개념도이다.

도 3은 본 발명의 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름을 기재로 하는 신경전극을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 제조방법으로 제조된 신경전극의 디자인 및 적용을 나타낸 것으로, (a)는 디자인의 구조도, (b)는 (a)의 구조도대로 실제 제품화된 신경전극의 사진, (c)는 실제 신경조직에 (b)의 신경전극을 적용한 것을 나타낸 사진, (d)는 마우스의 신경조직에 (b)의 신경전극을 적용한 것을 나타낸 사진이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에서 제조한 섬유시트를 주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscopy)으로 촬영한 이미지이며, (a)는 폴리아미산 섬유시트, (b)는 폴리이미드 섬유시트이다.

도 6은 본 발명의 실시예에서 제조한 폴리이미드 섬유시트의 두께를 주사 전자 현미경으로 측정한 것으로, (a)는 실시예 1-2의 섬유시트, (b)는 실시예 1-3의 섬유시트를 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 실시예 1-1에서 제조한 폴리아미산 섬유시트 및 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트의 FT-IR(Fourier-transform infrared Spectroscopy) 결과를 나타낸 그래프이다.

도 8은 본 발명의 실시예 1-4에서 은 나노입자가 함유된 전도성 잉크의 잉크젯 프린팅 횟수와 면저항과의 관계를 나타낸 그래프이다.

도 9은 본 발명의 실시예에서 제조한 섬유시트 또는 신경전극을 주사 전자 현미경으로 관찰한 이미지이며, (a)는 본 발명의 실시예 1-4에서 제조한 폴리이미드 섬유시트, (b)는 본 발명의 실시예 1-5에서 제조한 신경전극, (c)는 (b)를 확대한 이미지이고, (d)는 실시예 2의 신경전극의 이미지이다.

도 10은 본 발명의 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트(PI before pressure), 실시예 1-3에서 제조한 폴리이미드 섬유시트(PI after pressure) 및 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름(PI film)의 기공율을 나타낸 그래프이다.

도 11은 본 발명의 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트(PI NF)와, 본 발명의 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름(PI film)의 인장 응력을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 12는 본 발명의 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트(PI NF), 실시예 1-5에서 제조한 신경전극(NF-based Electrode), 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름(PI film) 및 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름에 백금 전극을 증착한 대조전극(control electrode)의 인장 탄성률을 나타낸 그래프이다.

도 13은 본 발명의 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트(PI NF), 실시예 1-5에서 제조한 신경전극(NF-

based electrode)의 인장 응력을 나타낸 그래프이다.

도 14는 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름(PI film) 및 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름에 백금 전극을 증착한 대조전극(Control electrode)의 인장 응력을 나타낸 그래프이다.

도 15는 본 발명의 실시예 1에서 제조한 신경전극(AgNP coated PI NF), 실시예 2에서 제조한 신경전극(AgNP/PEDOT coated PI NF) 및 비교예 1에서 제조한 신경전극(Control)의 전기화학적 임피던스를 나타낸 그래프이다.

도 16은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 신경전극(AgNP coated PI NF), 실시예 2에서 제조한 신경전극(AgNP/PEDOT coated PI NF) 및 비교예에서 제조한 신경전극(control)의 순환 전압전류 곡선(cyclic voltammetry)의 나타낸 그래프이다.

도 17은 본 발명의 실시예에서 제조한 신경전극을 마우스 좌골 신경에 적용시켰을 때의 신호 기록을 나타낸 그래프로, (a)는 실시예 1에서 제조한 신경전극의 신호를 나타낸 것이고, (b)는 실시예 2에서 제조한 신경전극의 신호를 것이다.

도 18은 본 발명의 실시예 2에서 제조한 신경전극(NF-based electrode), 실시예 3에서 제조한 신경전극(NF-based electrode + Tranilast) 및 비교예에서 제조한 신경전극(Control)의 다중 신경전도(ENGs)신호의 기록을 나타낸 그래프이다.

도 19는 본 발명의 실시예 2에서 제조한 신경전극(NF-based electrode) 및 실시예 3에서 제조한 신경전극(NF-based electrode + Tranilast)을 이식한 랫트에서 측정된 신호대 노이즈 비율(SNRs)을 히맵(heapmap)으로 나타낸 것이다.

도 20의 (a)는 본 발명의 실시예 2에서 제조한 신경전극(NF-based electrode), 실시예 3에서 제조한 신경전극(NF-based electrode + Tranilast) 및 비교예에서 제조한 신경전극(Control)을 랫트에 좌골 신경에 이식한 경우 조직을 관찰한 것이고, (b)는 이의 신경 면적, 축삭 밀도 및 총 축삭 수를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나, 이들은 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 내용에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0088] <실시예 1> 폴리이미드 섬유시트를 기재(substrate)로 하는 신경 전극의 제조

[0089] 도 1에 개시된 제조 공정에 따라 폴리이미드 섬유시트를 기재(substrate)로 하는 신경전극을 제조하였다. 도 2에는 본 발명에 따른 신경전극의 제조방법의 개념도를 나타내었다.

[0090] 1-1. 폴리아미산 섬유시트의 제조

[0091] N,N-디메틸아세트아마이드(N,N-dimethylacetamide) 33.4688 g과 4,4'-옥시디아닐린(4,4'-oxydianiline) 4.0048 g을 교반분산장비 (Overhead stirrer, PL-SS20D)를 이용하여 완전히 녹인 후 피로멜리티크 디안하이드라이드(pyromellitic dianhydride, PMDA) 4.3624 g을 천천히 첨가하고 저온 조건 (ice bath, 4 °C) 하에서 하루 동안 교반시켜 중축합(polycondensation)하여 폴리아미산(poly(amic acid), PAA)을 합성하였다.

[0092] 이후, 폴리아미산 용액을 18-gauge 니들 (Kovax-needle, 대한민국)이 장착된 10 ml 유리 시린지 내에 넣고 시린지 펌프 (KD-200, KD scientific, USA)를 이용하여 1.0 ml/h 의 유속으로 18 kV의 전압을 띄는 회전되고 있는 맨드릴(mandrel) 표면상에 전기방사하였다. 노즐과 맨드릴 사이의 거리는 15 cm, 기기는 고-전압 DC 파워 서플라이(Nano Nc, 대한민국)를 사용하였다. 섬유 상태로 전기방사된 폴리아미산이 맨드릴 상에 적층되도록 하여 폴리아미산 섬유시트를 제조하였다.

[0093] 1-2. 폴리이미드 섬유시트의 제조

[0094] 상기 실시예 1-1에서 제조한 폴리아미산 섬유시트를 오븐 (Electric furnace, CRF M13.P)내에서 공기 분위기로 350 °C에서 1시간동안 열처리하여 폴리아미산을 이미드화시켰다. 그 결과, 폴리이미드 섬유시트가 형성되었다.

[0095] 1-3. 폴리이미드 섬유시트의 열압착

[0096] 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트를 자연 냉각시킨 후, 열 프레스 기기(Powerpress Heat Press,

HP230B)로 120 °C에서 600,000 N/m²의 압력으로 30분 동안 열 압착하였다.

[0097] 1-4. 전도성 잉크의 잉크젯 프린팅

[0098] 상기 실시예 1-3에서 제조한 폴리이미드 섬유시트를 기재로하여, 은 나노입자를 함유하는 전도성 잉크를 잉크젯 프린팅하였다.

[0099] 전도성 잉크는 잉크 카트리지(JS-B25P, NovaCentrix Co.)를 통해 자동으로 잉크젯 프린터(EPSON C88+)에 공급 되도록 하였다. 잉크젯 프린팅된 전도성 잉크를 형성하기 위해 AutoCAD 프로그램에 설정된 패턴에 따라 전도성 잉크를 잉크젯 프린팅 하였다. 폴리이미드 섬유시트는 잉크젯 프린터의 급지 선반을 통해 공급하였다.

[0100] 폴리이미드 섬유 위에 은 나노 입자를 함유하는 전도성 잉크를 1회 잉크젯 프린팅한 후, 동일 위치에 6회까지 반복하여 잉크젯 프린팅하였다.

[0101] 1-5. 폴리이미드 섬유를 기재로 하는 신경전극의 제조

[0102] 상기 실시예 1-4에서 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트를 오븐 (Electric furnace, CRF M13.P)으로 180 °C에서 1시간 동안 공기 분위기에서 상압으로 열처리하였다.

[0103] <실시예 2> PEDOT/PSS층을 더 포함하는 신경전극의 제조

[0104] 실시예 1에서 제조한 신경전극 위에 전도성 고분자인 폴리(3,4-에틸렌디옥시티오펜)/폴리(스타이렌설포네이트) (poly(3,4-ethylene dioxythiophene)/poly(styrenesulfonate), PEDOT/PSS)를 전기화학적 중합법으로 도포하였다.

[0105] 구체적으로, 0.01M 3,4-에틸렌디옥시티오펜(3,4-ethylenedioxythiophene, EDOT)(Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA)과 0.1M 폴리(소듐 4-스티렌설포네이트) (poly(sodium 4-styrenesulfonate), PSS)(Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA)을 100 ml의 삼중 증류수(triple-distilled water)에 첨가하여 PEDOT/PSS 용액을 제조하였다. Autolab PGSTAT 302N (EcoChemie, Utrecht, Netherlands)을 이용하여 정전류 모드(galvanostatic mode)로 전기화학적 중합을 수행하였으며, 일반적인 삼전극 구성을 이용하였다. 외부 연결 단자를 통하여 작업전극(working electrode)을 기능성 신경 커프 전극의 선 전극 위치와 연결시켰다. Ag/AgCl 전극을 기준전극(reference electrode)으로 이용하였고, 백금 선은 대전극(counter electrode)으로서 이용하였다. 8 μ A/mm²의 전류밀도가 300 초 동안 각각의 선 전극에 인가되었다.

[0106] 그 결과, 실시예 1의 신경전극의 은 나노 입자 위에 폴리(3,4-에틸렌디옥시티오펜)/폴리(스타이렌설포네이트) (poly(3,4-ethylene dioxythiophene)/poly(styrenesulfonate), PEDOT/PSS)가 도포되었다.

[0107] <실시예 3> 항 섬유화 약물을 담지하는 신경전극의 제조

[0108] 트라닐라스트(2 mg)를 에탄올(1 mL)에 용해시켰다. 이 용액 200 μ L을 실시예 2에서 제조한 신경전극 위에 바르고, 공기 조건에서 건조시켰다. 그 결과, 150 내지 300 μ g의 트라닐라스트가 신경전극에 담지되었다.

[0109] <비교예> 폴리이미드 필름을 기재로 하는 신경전극의 제조

[0110] 폴리이미드 용액(PI, VTEC PI-1338)을 20 μ m 두께의 실리콘에 스핀-코팅 하였다. 그 후, 폴리이미드가 코팅된 실리콘 웨이퍼를 컨벡션 오븐(convection oven) (JEIO Tech Co., Ltd., 대전, 대한민국)에서 90 °C에서 10분, 110 °C에서 10분, 그리고 220 °C에서 60 분간 경화하여 폴리이미드 필름을 제조하였다.

[0111] 그 후, 음성 감광제 (DNR-L300-30, Dongjin, 서울, 대한민국) 및 Ti/Pt (50/300 nm) 층을 리프트-오프(lift-off) 공정으로 패터닝하였다.

[0112] 두 번째 폴리이미드 층을 절연 처리를 위해 5 μ m 두께의 실리콘에 스핀-코팅 하고, 아세톤 내에서 경화하였다. 양성 감광제(positive photoresist) (AZ 9260, AZ Electronic Materials, 뉴저지, 미국)를 두 번째 폴리이미드 층에 코팅하여 전극 부분을 노출시켰고, 마이크로-웰을 만든 후, 반응성 이온 식각(Plasma-Therm, St. Petersburg, 플로리다, 미국)법을 사용하여 구멍을 생성하여 폴리이미드 필름을 기재로 하는 신경전극을 완성하였다. 이를 도 3에 나타내었다.

[0113] 상기 폴리이미드 필름을 기재로 하는 전극은 레이저 절단기(M-2000, Exitech, Oxford, UK)로 잘라서 사용할 수 있다.

- [0114] <참고예> 신경섬유에 적용하기 위한 신경전극의 디자인 및 적용
- [0115] 실시예 1 내지 실시예 3에서 제조한 신경전극을 도 4의 (a)에 나타낸 바와 같이 디자인 하였다.
- [0116] 구체적으로, 폴리이미드 섬유시트에 잠금 홀(locking hole)을 만들고, 길이조절을 위한 스트립을 형성시켰다. 그리고, 스트립의 반대쪽 단부에 전도성 에폭시 접착제를 이용하여 전기선 케이블을 연결하고, 골회 시멘트로 그 표면을 마감하였다. 제조된 컵형 신경전극의 모습은 도 4의 (b)에 나타낸 바와 같다.
- [0117] 도 4의 (c) 및 도 4의 (d)에 나타낸 것과 같이 신경전극이 신경조직을 감싸고, 스트립을 잠금 홀에 넣어 신경전극을 고정하여, 신경신호를 자극 또는 감지하는데 사용될 수 있다.
- [0118] <실험예 1> 폴리아믹산 섬유시트 및 폴리이미드 섬유시트의 구조 분석
- [0119] 1-1. 폴리아믹산 섬유시트 및 폴리이미드 섬유시트의 형태 분석
- [0120] 실시예 1-1에서 제조한 폴리아믹산 섬유시트 및 실시예 1-3에서 제조한 열압착된 폴리이미드 섬유시트의 형태를 주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscopy, 이하 SEM) (Hitachi S-4700)으로 관찰하였다. 모든 시료들을 백금 스퍼터에서 10분간 스퍼터링하여 준비하였다.
- [0121] 그 결과, 폴리아믹산 섬유의 직경은 1023 ± 272 nm였고, 폴리이미드 섬유의 직경은 892 ± 264 nm였다. 또한, SEM 으로 관찰한 폴리아믹산 섬유시트 및 폴리이미드 섬유시트의 표면의 형태는 도 5의 (a) 및 도 5의 (b)에 각각 나타낸 바와 같다.
- [0122] 또한, 도 6에 나타낸 바와 같이, 실시예 1-2의 섬유시트의 두께는 434.2 ± 18.6 μ m, 실시예 1-3의 섬유시트의 두께는 136.3 ± 10.8 μ m 였다.
- [0123] 1-2. 폴리아믹산 섬유시트 및 폴리이미드 섬유시트의 화학적 구조 분석
- [0124] 실시예 1-1에서 제조한 폴리아믹산 섬유시트 및 실시예 1-2에서 제조한 폴리이미드 섬유시트의 화학적 구조를 감쇠 전반사 푸리에 변환 적외선 분광법(attenuated total reflectance Fourier-transform infrared Spectroscopy) (Perkin-Elmer, SpectrumTM ONE System)으로 확인하였다.
- [0125] 그 결과, 도 7에 나타낸 바와 같이, 폴리아믹산 섬유시트는 3430 cm^{-1} 에서 아민과 카복실산 기능기에 해당하는 피크를 나타내었고, 1648 cm^{-1} 에서 아마이드 I 기능기에 해당하는 피크를, 1538 cm^{-1} 에서 아마이드 II 기능기에 해당하는 피크를 나타내었다. 그러나, 이러한 피크들은 폴리이미드 섬유시트의 스펙트럼에서는 사라졌고, 1776 cm^{-1} (C=O 대칭적 스트레칭), 1371 cm^{-1} (C-N 스트레칭)과 723cm^{-1} (C=O 밴딩(bending))와 같은 새로운 피크들이 나타났다.
- [0126] 따라서 본 발명에서 사용한 폴리아믹산 섬유시트가 이미드화된 것을 확인 할 수 있다.
- [0127] <실험예 2> 잉크젯 프린팅된 패턴의 면저항의 측정
- [0128] 실시예 1-3에서 제조한 폴리이미드 섬유시트에 은나노 입자를 함유하는 잉크의 잉크젯 프린팅을 6회까지 반복하면서, 반복횟수에 따른 면저항 값을 SRM 4 포인트 프로브 면저항 측정기 (SRM-232-2000)로 각각 측정하였다.
- [0129] 그 결과, 도 8에 나타낸 바와 같이, 잉크젯 프린팅 횟수에 따라 면저항이 3.6 ohm/sq에서 0.31 ohm/sq까지 감소하는 것을 확인할 수 있었으며, 잉크젯 프린팅을 2회만 진행하여도 면저항이 급격히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.
- [0130] 따라서, 잉크젯 프린팅의 반복에 의해 금속 나노입자를 포함하는 잉크에 의한 저항이 크게 감소될 수 있음을 알 수 있다.
- [0131] <실험예 3> 본 발명의 신경전극의 구조 분석
- [0132] 본 발명의 실시예 1-4에서 제조한 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트, 실시예 1-5에서 제조한 신경전극 및 실시예 2의 신경전극의 형태를 SEM (Hitachi S-4700)으로 관찰하였으며, 그 결과를 도 9에 나타내었다.
- [0133] 도 9의 (a)는 본 발명의 실시예 1-4에서 제조한 잉크젯 프린팅된 폴리이미드 섬유시트의 이미지이고, (b)는 실시예 1-5에서 제조한 신경전극의 이미지이며, (c)는 (b)의 확대된 이미지이다. 도 9의 (a) 내지 (c)를 비교해보면, 실시예 1-4의 섬유시트를 열처리한 결과, 은 나노입자가 시트에 융합된 것을 확인할 수 있다.

[0134] 또한, 도 9의 (d)는 실시예 2의 신경전극의 이미지이며, PEDOT/PSS가 폴리이미드 섬유시트에 균일하게 증착된 것을 확인할 수 있다.

[0135] <실험예 4> 본 발명의 신경전극의 기공율 측정

[0136] 본 발명의 폴리이미드 섬유시트와 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름의 기공율을 기공율 분석기(AutoPore IV 9500, Micrometrics Co.)로 측정하였다.

[0137] 샘플을 수은에 담그고, 다양한 수준의 압력을 가해 기공율을 측정하였다.

[0138] 그 결과를 도 10의 (a) 및 (b)에 나타내었다. 실시예 1-2에서 제조된 폴리이미드 섬유시트의 기공율은 81.2 %이고, 실시예 1-3에서 압력을 가한 폴리이미드 섬유시트의 기공율은 74.0 %였다. 즉, 실시예 1-2에서 제조된 폴리이미드 섬유시트에 열처리된 한 경우 기공율이 7.2 % 감소하긴 하였으나, 여전히 높은 기공율을 유지함을 확인할 수 있다. 또한, 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름보다는 여전히 높은 기공율을 유지하는 것을 확인할 수 있다.

[0139] 따라서 본 발명의 신경전극은 다공성 및 투과성이 우수하여 생체적합성이 높음을 알 수 있다.

[0140] <실시예 5> 본 발명의 신경전극의 기계적 강도의 평가

[0141] 본 발명의 실시예 1-2에서 제조한 열 압착 전 폴리이미드 섬유시트(PI NF), 실시예 1-5에서 제조한 잉크젯 프린팅 후 열압착 한 신경전극(NF-based electrode), 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름(PI film) 및 비교예에서 제조한 폴리이미드 필름에 백금 전극을 증착한 대조 전극(Control Electrode)의 기계적 강도를 인장 시험 장비(Schimidzu, EZ-SX)를 이용하여 측정하였다.

[0142] 측정된 최대 인장 응력(ultimate tensile stress), 연신율(Elongation at break), 연신응력(stress at elongation) 및 인장 탄성률(tensile modulus)은 하기 표 1에 표시된 바와 같다.

[0143] [표 1]

	Ultimate tensile stress (MPa)	Elongation at breaking (%)	Stress at 5% elongation (MPa)	Tensile modulus (MPa)
Control electrode	173.4 ± 5.3	11.8 ± 0.8	117.9 ± 1.1	2357.9 ± 22.1
PI film	128.3 ± 11.5	12.1 ± 3.5	86.1 ± 16.3	1723.1 ± 325.3
NF-based electrode	10.8 ± 1.1	42.1 ± 2.5	2.1 ± 0.3	43.1 ± 3.2
PI NF	10.5 ± 0.9	40.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	41.0 ± 4.1

[0144]

[0145] 표 1, 도 11 및 도 12에 나타난 바와 같이, 비교예의 폴리이미드 필름은 12.1±3.5 %의 연신률 및 1723.1±325.3 MPa의 인장 탄성률을 가져 강성도(stiffness)가 매우 높은 반면 본 발명의 실시예 1-2의 폴리이미드 섬유시트는 40.3±0.8 %의 연신률과 41.0±4.1 MPa의 인장 탄성률을 가져, 비교예의 폴리이미드 필름보다 훨씬 유연하고 탄성적임을 알 수 있다.

[0146] 또한, 상기 표 1 및 도 13에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 1-3의 폴리이미드 섬유시트에 은 나노입자를 함유하는 잉크를 잉크젯 프린팅한 실시예 1-5의 신경전극의 경우에도 우수한 기계적 특성 유지함을 확인하였다. 그러나, 도 14에 나타난 바와 같이, 대조전극의 경우 단단한 금속의 증착에 의해 폴리이미드 필름보다 최대 인장 응력 및 인장 탄성률 등의 기계적 특성이 악화되었다.

[0147] 따라서 본 발명의 신경전극은 그 자체로 유연하고 탄성적이면서도, 은 나노입자와 같은 전도성 물질의 증착에 의해서도 기계적 특성이 악화되지 않음을 알 수 있다.

[0148] <실험예 6> 본 발명의 신경전극의 전기화학적 특성 평가

[0149] 실시예 1의 신경전극, 실시예 2의 신경전극의 전기화학적 임피던스 및 전하전달 용량(CDC)을 산출하기 위한 순환 전압전류 곡선(cyclic voltammetry)을 측정하였으며, 대조전극으로는 비교예의 신경전극을 사용하였다.

[0150] 6-1. 전기화학적 임피던스의 측정

[0151] 신경전극의 전기화학적 실험은 Autolab 장치(PGSTAT 302N, NOVA 소프트웨어, Ecohemie, Netherlands)를 이용하여 수행하였으며, 상온에서 0.1M의 생리식염수(pH 7.0)를 전기화학 측정 시스템의 전해질로서 사용하였다. 상

용의 삼전극 시스템이 임피던스 측정을 위해 설치되었다. 본 발명에서의 삼전극 시스템은 실시예 1의 신경전극, 실시예 2의 신경전극 또는 대조전극을 작업전극(working electrode)으로, 백금선을 대전극(count electrode)으로 하였고 마지막으로 Ag/AgCl 전극을 기준전극(reference electrode)으로 하였다. 대전극으로 사용된 백금선은 순도 99.95%의 직경 0.5 mm, 길이 30 mm의 크기로 제작된 것을 사용하였다.

[0152] 임피던스 측정을 위한 교류(AC) 사인의 주파수 진폭은 일반적으로 전기화학 실험에 사용되는 5mV 내지 10 mV로 설정할 수 있고, 본 실험에서는 $1 \sim 10^5$ Hz의 주파수 영역에서 10mV의 교류 진폭으로 임피던스를 측정하였다.

[0153] 그 결과, 도 15에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 신경전극은 1 kHz에서 169Ω의 임피던스 값을 나타내었고, 실시예 2의 신경전극은 103Ω의 임피던스 값을 나타내었으며, 대조전극인 비교예의 신경전극은 516Ω의 임피던스 값을 나타내었다.

[0154] 즉, 본 발명의 신경전극은 비교예의 신경전극보다 훨씬 낮은 임피던스 값을 가지는 것을 알 수 있다. 또한, 신경전극에 PEDOT/PSS가 증착된 경우 신경전극의 표면 활성 면적이 넓어짐으로 인해 전하전달 용량(CDC)이 증가하는 것을 알 수 있다.

[0155] 6-2. 전하전달 용량(CDC)의 측정

[0156] 순환 전압전류 곡선(cyclic voltammetry) 측정 결과는 작업전극(working electrode)으로 설정된 신경전극의 이중층 용량(double layer capacitance)이 안정화되는 것을 확인하기 위하여 20회 반복 측정 한 후 데이터를 얻었다.

[0157] 100 mV/s의 전위 주사속도(potential scan rate)로 작업전극과 기준전극(reference electrode) 간의 설정된 전위 값 사이에서 수행되었으며, 이때, 전해질로 사용된 생리식염수 내의 물 분해가 일어나는 전위 값을 포함하지 않도록 전위 범위를 -0.65 V ~ 0.8V로 설정하여 순환 전압전류 곡선(cyclic voltammetry)을 측정하였다. 순환 전압전류 곡선은 도 16에 나타난 바와 같다.

[0158] 전하전달 용량(CDC)은 하기와 같은 수식을 이용하여 산출하였다.

$$[0159] \quad CDC = \frac{1}{vA} \int_{Ec}^{Ea} |i| dE \quad (C/cm^2)$$

[0160] v: 전위주사 속도(V/s),

[0161] A: 전극의 기하학적 표면적(cm^2),

[0162] Ea: 양극 한계전위(anodic potential limit)

[0163] Ec: 음극 한계전위(cathodic potential limit)

[0164] I: 측정된 전류

[0165] E: 전극 전위(V vs Ag/AgCl)

[0166] 도 16에 나타난 순환 전압전류 곡선으로부터 전하전달 용량을 산출한 결과, 실시예 1의 섬유시트를 기재로 하는 신경전극이 갖는 계산된 전하전달 용량(CDC)측정 값은 116.08 mC/cm^2 이었고, 실시예 2의 섬유시트의 측정 값은 183.37 mC/cm^2 이었으며, 대조전극인 상용 커패시터형 신경전극의 측정 값은 0.32 mC/cm^2 으로서 가장 낮은 값을 나타내었다.

[0167] 이상의 결과로부터, 본 발명의 신경전극이 상용 커패시터형 신경전극보다 우수한 전기화학적 특성을 가지며, 신경전극에 PEDOT/PSS를 도포한 경우 더욱 우수한 전기화학적 계면 형성이 가능한 것을 확인 알 수 있다.

[0168] <실험예 7> 본 발명의 신경전극의 신경신호 감지효과 확인

[0169] 7-1. 생체 외(ex-vivo) 실험

[0170] 본 발명의 실시예 1의 신경전극, 본 발명의 실시예 2의 신경전극을 참고예의 디자인으로 만들어 실험에 사용하였다.

[0171] 본 발명에서 사용된 10주 된 수컷 SD 랫트는 건국대(KU16049)의 실험동물운영위원회(IACUC)의 규범을 따라 사육

되고 본 발명의 목적에 따라 처분되었다. 정확한 생체 외(ex-vivo) 실험을 위해, 동물들을 이산화탄소를 이용하여 살생하였고, 좌골신경을 수집하였다. 절개된 좌골신경을 크랩용액(Kreb solution)에 즉시 담그었다.

[0172] 도 4의 (c)에 도시된 바와 같이 실시예 1의 신경전극 또는 실시예 2의 신경전극을 신경신호를 감지하는 기록용 신경전극으로 이식하였다. 기록용 신경전극은 자극용 신경전극으로부터 인가된 전기적 신호에 대한 신경의 응답을 기록한다. 자극용 신경전극과 기록용 신경전극을 5 mm 간격을 두고 신경을 둘러싸도록 이식하였으며, 접지전극(ground)은 크랩용액에 담겨 있도록 연결하였다.

[0173] 또한, 도 4의 (c)에 도시된 바와 같이 자극용 커프형 신경전극(stimulus cuff type nerve electrode)을 이식하였으며, 상기 자극용 커프형 신경전극은 기록용 신경전극의 폭이 1/2 (5 mm)로 소형화된 전극을 사용하였다.

[0174] 자극용 신경전극은 펄스 자극기(IsolatedPulse Stimulator, Model 2100, A-M Systems, Sequim, Wa, USA)에 연결하였으며, 기록용 신경전극을 차동 증폭기(Differential AC Amplifier, Model 1700, A-M system, Sequim, WA, USA)에 연결시켰다. 증폭된 좌골 신경의 신경신호를 데이터 수집 장치(NI USB-6356, National Instruments, Seoul, Korea)를 이용하여 수집하였다. 또한, 수집된 신호들은 LabVIEW 소프트웨어를 통하여 컴퓨터에서 모니터링하였다. 전기적 자극은 300 μ A 크기의 펄스 피크 전위로, 펄스 지속시간을 100 μ s 로 설정하였다.

[0175] 이상성 펄스 전류의 적용에 의해 유도된 유발성 신경 복합 활동 전위(evoked nerve compound action potential, 즉 evoked neural signal)를 측정된 결과, 도 17의 (a) 및 (b)에 나타난 바와 같은 신호가 기록되었다. 도 17의 (a)는 실시예 1의 신경전극, (b)는 실시예 2의 신경전극을 기록용 신경전극으로 이식한 경우에 해당한다.

[0176] 본 발명의 실시예 1의 신경 전극의 경우, 도 17의 (a)에 나타난 바와 같이, 전위 값이 0.151 mV를 나타내었고, 본 발명의 실시예 2의 신경전극의 경우, 도 17의 (b)에 나타난 바와 같이, 0.768 mV의 전위값을 나타내었다.

[0177] 따라서 본 발명의 신경전극이 신경신호의 감지에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있으며, 전도성 고분자인 PEDOT/PSS를 도포한 경우 활동 전위값이 크게 증가하여 신경신호를 더 효과적으로 감지할 수 있음을 알 수 있다.

[0178] 7-2. 생체 내(in-vivo) 실험

[0179] 본 발명의 실시예 2의 신경전극, 실시예 3의 신경전극 및 비교예의 신경전극을 SD 랫트(Sprague Dawley Rat)에 이식하여, 신경신호의 감지를 확인하였으며, 도 4의 (a)에 나타난 바와 같은, 참고예에서 디자인된 신경전극을 사용하였다. 모든 신경전극들은 클린벤치 내 UV-살균기 하에서 살균되었고 UV-C 살균 램프(UV 출력: 19.8 W, Sankyo Denki, Japan)에 2시간 노출되었다.

[0180] 생체내 실험 진행을 위해, 자일라진 염산(xylazine HCl) (Bayer Korea, Gyeonggi-do, Korea)에 의해 마취를 유도하였으며, 1.5 내지 2%의 이소플루레인을 100% O₂와 함께 사용하여 마취상태를 유지시키면서 수술을 수행하였다.

[0181] 좌측 좌골 신경을 넙다리뼈(femur)와 평행한 뒷다리의 외측면을 절개하여 노출시키고, 참고예와 같이 디자인된 본 발명의 실시예 2의 신경전극, 실시예 3의 신경전극 및 비교예의 신경전극을 도 4의(d)에 나타난 것과 같이 SD 랫트의 좌골신경 표면위에 이식하였다. 신경전극은 좌골신경의 중앙에 이식되었다.

[0182] 모든 리드선들은 연속적 데이터 수집을 위하여 외부 장치의 연결핀과 연결되고 연결부분의 표면을 치과용 시멘트(VertexTM Self-Curing)로 밀봉하였다. 이후, 75 g의 양에 해당하는 선형 압력의 힘을 나타내는 von Frey 필라멘트를 이용하여 기계적 자극에 대한 좌골 신경의 뚜렷한 다중 신경전도(Electroneurograms, ENGs)신호를 일주일 간격으로 12주 동안 기록하였다.

[0183] 그 결과, 도 18에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 2의 신경전극 및 실시예 3의 신경전극은 이식 후 12주 후에도 계속 신경전도신호의 기록이 가능하였으나, 대조전극의 경우 이식 4주후 다중 신경전도신호가 기록되지 않았다. 또한, 실시예 2의 신경전극을 이식한 경우와, 실시예 3의 신경전극을 이식한 경우의 다중 신경전도신호의 질은 측정기간 내내 동일한 결과를 나타내었다.

[0184] 한편, 기계적 자극기를 이용하여 랫트 발바닥을 통하여 신경을 자극시켰다. 좌골 신경으로부터 진행되는 전기적 신호는 일반적으로 다중 신경전도의 활성화에 의해 생성된다. 기계적 자극의 결과로 발생한 연속적 다중 신경전도신호를 이식된 신경전극을 통해 기록하였으며, 기록된 데이터는 노이즈 소거 없이 신경전극의 신호대 노이즈

비율(SNRs)로 비교하였다. 신호대 노이즈 비율은 12주 동안 기록된 데이터에 의해 생성된 히맵(heapmap)으로 나타내어 도 19에 나타내었다.

[0185] 도 19의 결과에서, 실시예 2의 신경전극과 실시예 3의 신경전극의 신호대 노이즈 비율은 큰 차이가 없었으며, 따라서 항 섬유화 약물의 담지가 신호대 노이즈 비율의 품질에 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있다. 한편, 실시예 3의 신경전극이 이식된 랫트 6은 밝혀지지 않은 원인에 의하여 사망하였다.

[0186] <실험예 8> 신경전극이 이식된 부위의 조직학적 분석

[0187] 실험예 7과 같이 랫트의 좌골신경에 본 발명의 실시예의 신경전극 또는 대조전극을 각각 이식한 후, 이산화탄소를 이용하여 이식 후에 2주, 4주 및 12주에 희생시켰다. 이식된 신경전극과 주변 조직을 수집하고, 10% 중성-완충 포르말린(BBC Biochemical, WA, USA)으로 고정시켰다. 이후, 좌골 신경을 일반적인 조직학적 방법으로 처리하였다.

[0188] 조직을 파라핀으로 포매하고 헤마톡실린(hematoxylin)-에오신(eosin)(H&E, BBC Biochemical)과 룩솔 패스트 블루-크레실 액트 바이올렛 염색(luxol fast blue-cresyl etch violet staining, LFB-CEV) (American MasterTech, 캘리포니아, 미국)을 위해서 4 μ m 두께로 절편화하였다.

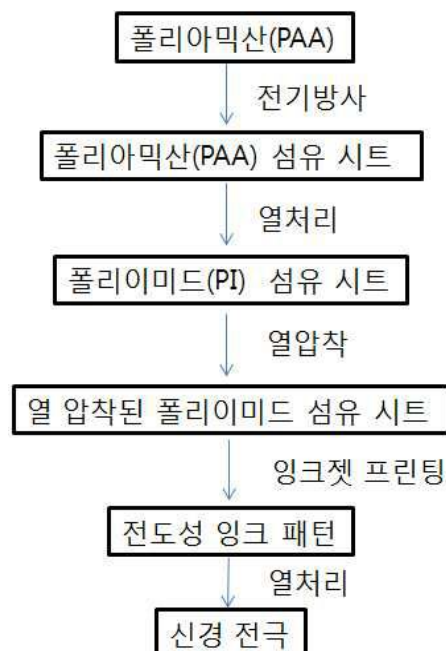
[0189] 신경 면적과 축삭 지수(축삭 밀도와 총 축삭돌기 수)는 라이카 어플리케이션 스위트 소프트웨어(Leica Application Suite, Leica Microsystems, 베를린, 독일)로 측정하였다. 축삭밀도는 최소 5개의 절편에서의 LFB-CEV 양성 유수 축삭의 평균 갯수를 현미경 사진 면적으로 나누어 계산하였다. 조직내 총 유수 축삭의 수는 신경 면적을 축삭 밀도에 곱하여 계산하였다.

[0190] 그 결과, 도 20에 나타난 바와 같이, 비교예의 신경전극의 경우 이식 4주경과 후 세포 형태가 변형되면서, 세포 면적이 크게 감소하고, 축삭 밀도 및 총 축삭 수도 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있다. 반면, 본 발명의 실시예 2의 신경전극의 경우 이식 12주경과 후까지 세포 형태의 변형이 크지 않고, 세포 면적의 변화도 비교예의 신경전극보다 적으며, 축삭밀도 및 총 축삭 수의 변화도 적었다. 나아가, 트라닐라스트가 담지된 신경전극인 실시예 3의 신경전극의 경우, 섬유화 조직의 습윤 현상이 감소되었고, 세포 면적, 축삭 밀도 및 총 축삭 수의 변화도 가장 적었다.

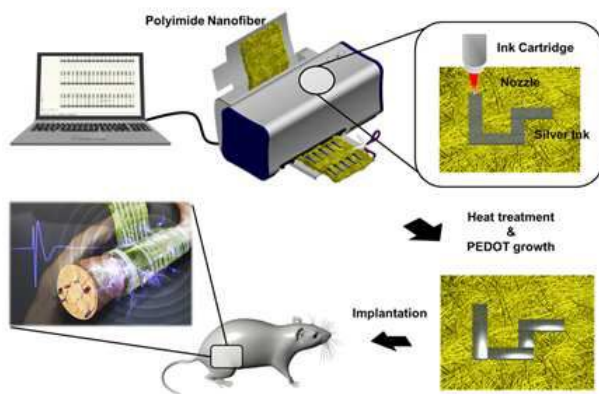
[0191] 따라서, 본 발명의 신경전극이 기존의 신경전극보다 축삭 변형을 적게 일으켜, 부종, 신경간 염증, 세포 침윤 및 축삭 위축 등이 방지됨을 알 수 있다. 또한, 본 발명의 신경전극은 성능의 변화 없이 항 섬유화 약물의 담지가 가능하며, 섬유화 조직의 발현을 감소시킬 수 있고, 축삭 구조를 유지시킬 수 있음을 알 수 있다.

도면

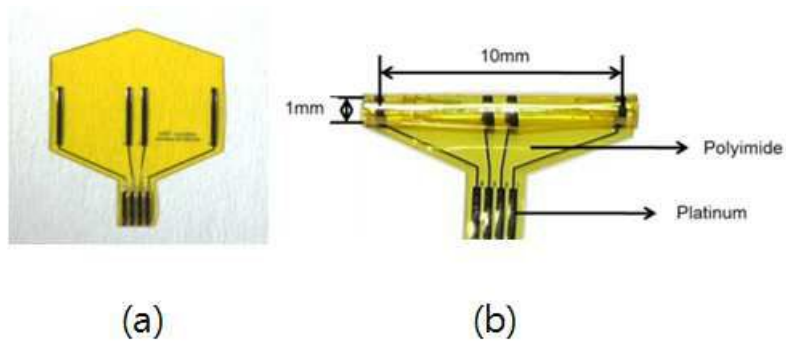
도면1



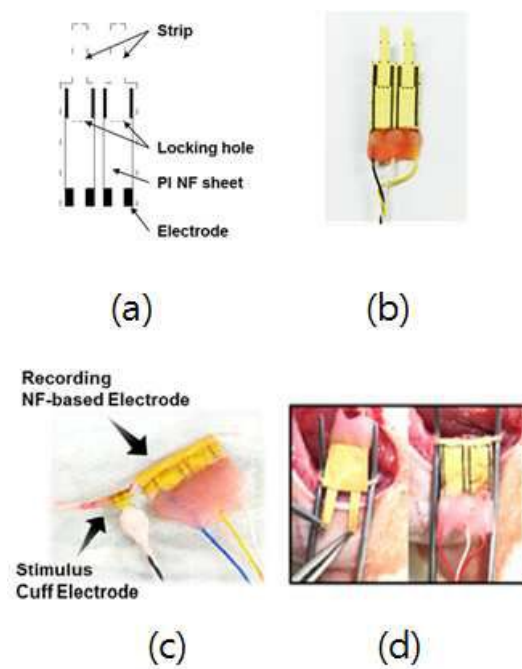
도면2



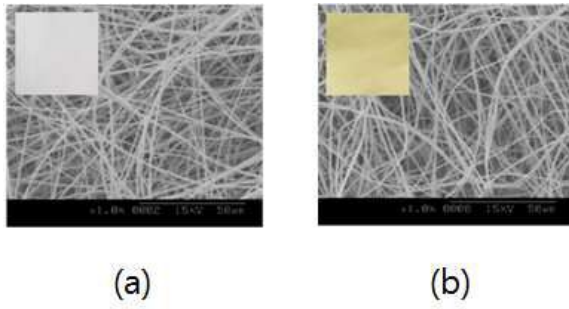
도면3



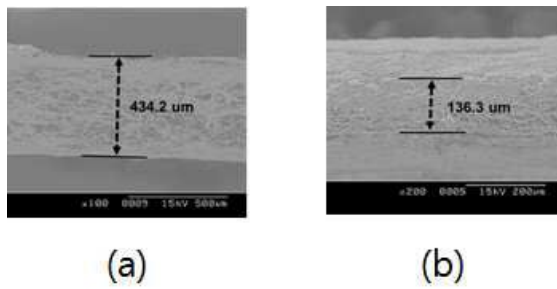
도면4



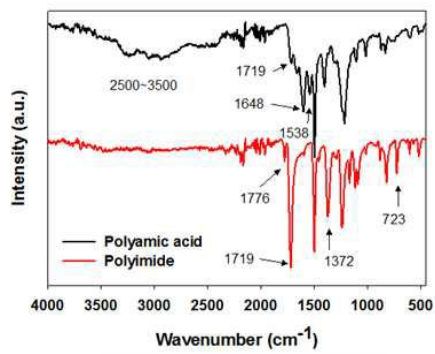
도면5



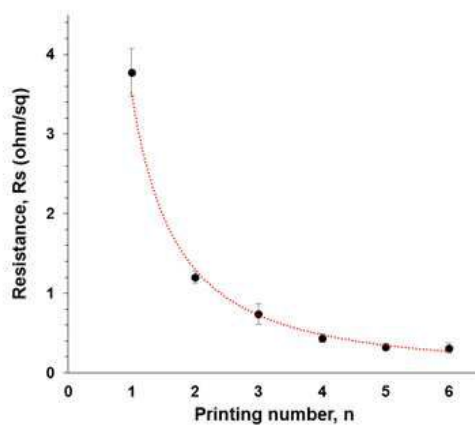
도면6



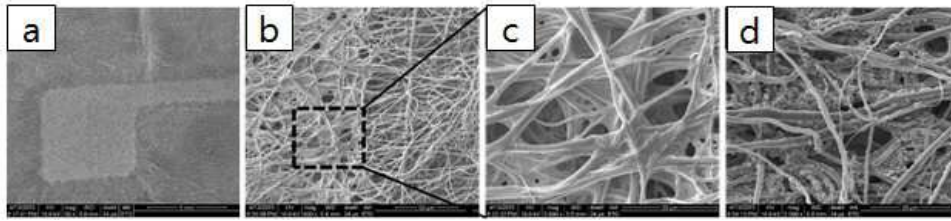
도면7



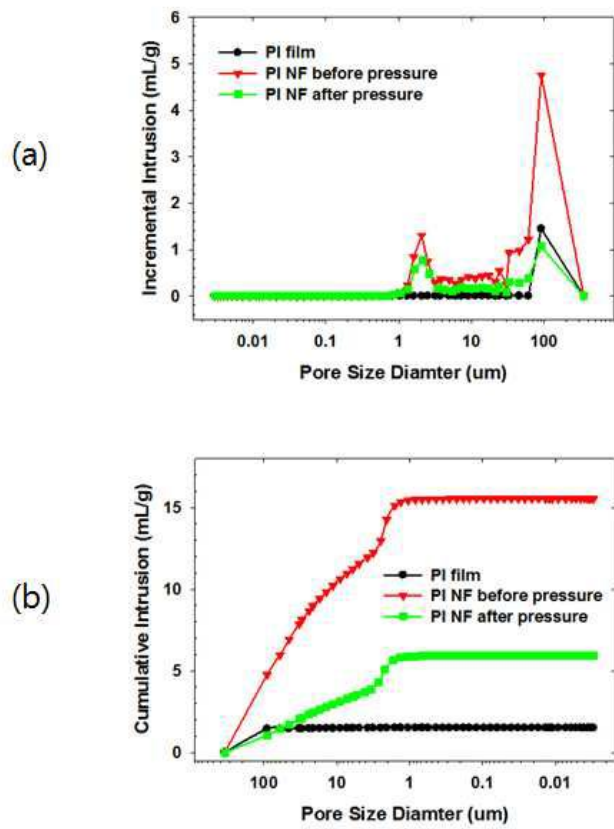
도면8



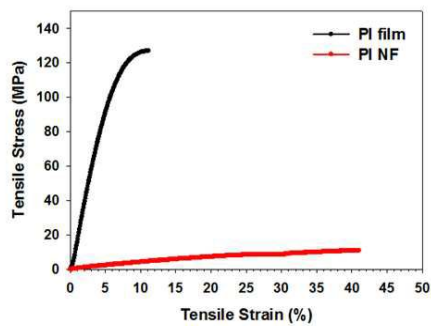
도면9



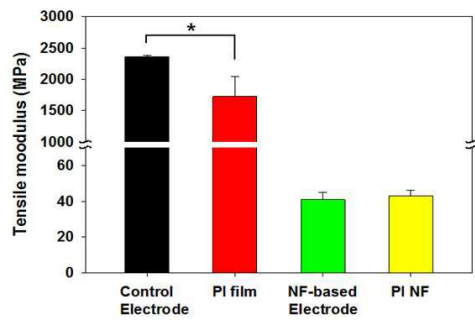
도면10



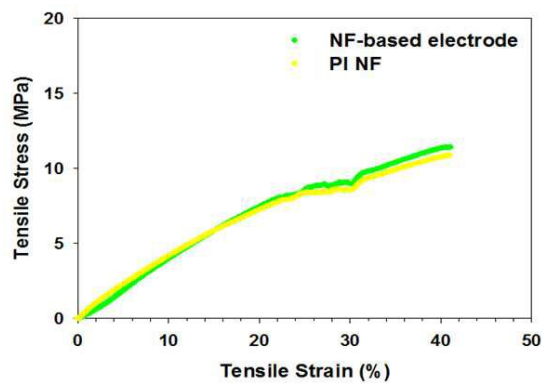
도면11



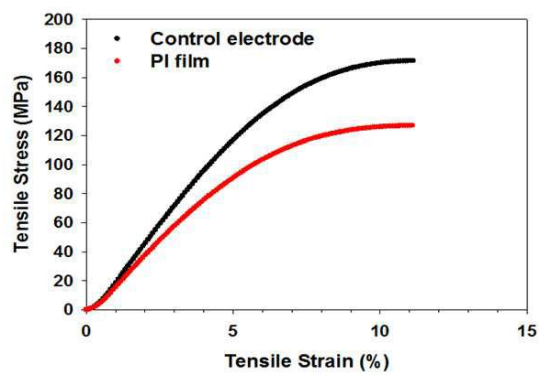
도면12



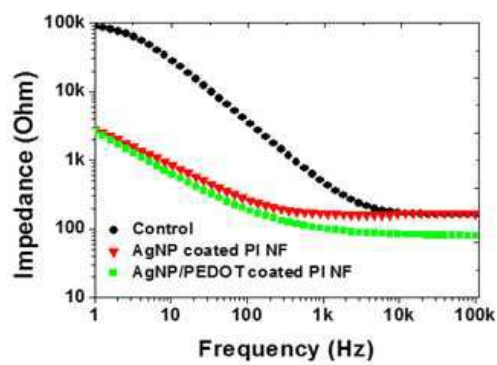
도면13



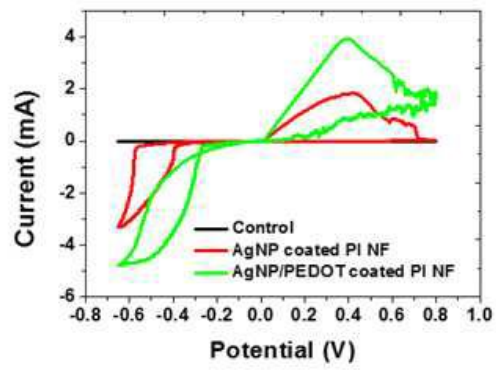
도면14



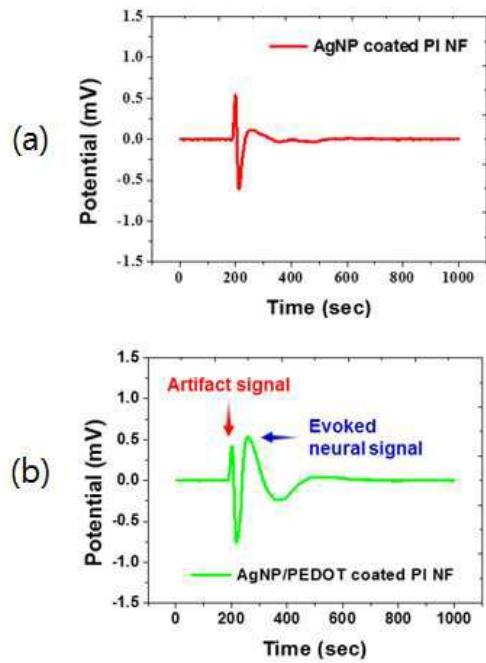
도면15



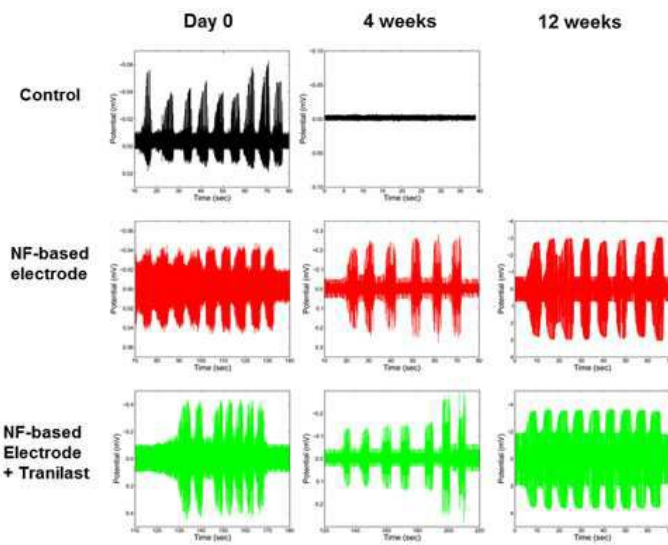
도면16



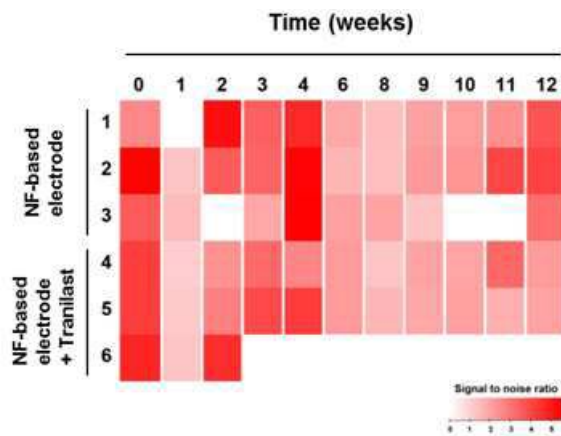
도면17



도면18



도면19



도면20

