



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년12월06일
(11) 등록번호 10-1683028
(24) 등록일자 2016년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/05 (2006.01) A61B 5/0478 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61N 1/36 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7000562
(22) 출원일자(국제) 2010년06월03일
심사청구일자 2015년04월17일
(85) 번역문제출일자 2012년01월09일
(65) 공개번호 10-2012-0032521
(43) 공개일자 2012년04월05일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2010/000152
(87) 국제공개번호 WO 2010/144016
국제공개일자 2010년12월16일
(30) 우선권주장
0900789-9 2009년06월09일 스웨덴(SE)
(56) 선행기술조사문헌
WO2008091197 A1*
JP10305105 A*
JP2000515400 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
뉴로나노 아베
스웨덴 에스-37435 칼스함 피르가탄 13
(72) 발명자
에크 프레드릭
스웨덴 에스-22649 룬드 힐레바르드스그란덴 2
다니엘센 닐스
스웨덴 에스-24013 제나르프 산드바겐 15
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 31 항

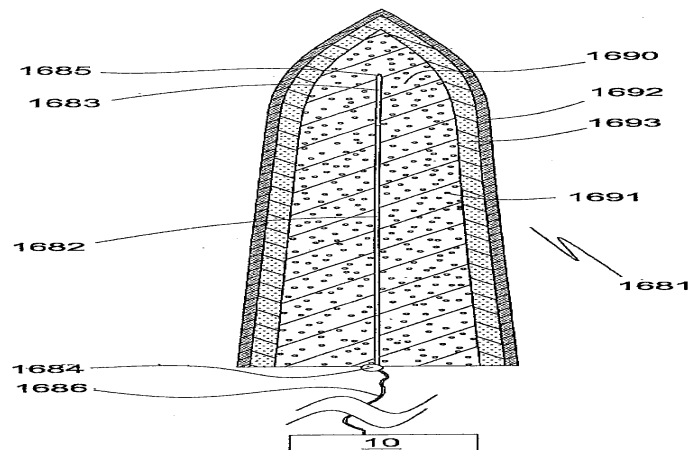
심사관 : 윤지영

(54) 발명의 명칭 조직내로 약물을 방출하기 위한 수단을 포함하는 미소 전극 및 다중 미소 전극

(57) 요약

의료 미소 전극은 기다란 전극 몸체를 포함하며, 이 전극 몸체는 팁 부분, 주 몸체 부분 및 선택적으로는 연결부를 포함한다. 팁 부분, 주 몸체 부분 및 선택적으로 연결부는 제 1 전극 매트릭스 요소 안에 내포되며, 이 매트릭스 요소는 실질적으로 강성적이며 생체 적합적이고 또한 체액에 용해되거나 생분해될 수 있다. 추가로, 미소 전극은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소에 있는 분해 지연 층 및/또는 제 1 전극 매트릭스 요소와 전극 사이에 배치되는 제 2 전극 매트릭스 요소를 포함한다. 제 1 전극 매트릭스 요소의 분해 또는 생분해시, 상기 제 1 전극 매트릭스 요소 또는 제 2 전극 매트릭스 요소에 포함되어 있는 약물이 조직내로 방출된다. 전극 다발과 전극 배열체 및 이들의 용도가 또한 개시되어 있다.

대표도



(72) 발명자

에릭손 린스메이어 제니

스웨덴 에스-23632 홀비켄 바스트라 하그빅스바겐
2

페터슨 페르

스웨덴 에스-22648 룬드 바르디산그란덴 28

쇼엔보르크 옌스

스웨덴 에스-22353 룬드 마리아가탄 8

명세서

청구범위

청구항 1

연조직내로 삽입되는 의료 미소 전극으로서,

전기 전도성의 기다란 단일 전극 몸체로서, 제 1 근위 단부 및 제 2 원위 단부를 가지는 단일 전극 몸체 - 상기 전극 몸체는 그의 원위 단부로부터 연장되어 있는 팁 부분과 이 팁 부분으로부터 근위 방향으로 연장되어 있는 주 몸체 부분 및 상기 주 몸체 부분으로부터 근위 방향으로 연장되어 있는 연결부를 포함함;

상기 전극 몸체의 팁 부분, 주 몸체 부분 및 연결부가 안에 내포되어 있고 실질적으로 강성적이며 생체 적합적이고 또한 체액에 용해되거나 생분해될 수 있는, 제 1 전극 매트릭스 요소;

상기 제 1 전극 매트릭스 요소 상의 분해 지연 층; 및

상기 제 1 전극 매트릭스 요소와 상기 전극 몸체 사이에 배치되는 제 2 전극 매트릭스 요소를 포함하며,

상기 제 1 전극 매트릭스 요소 및 제 2 전극 매트릭스 요소 중 적어도 하나는 상기 제 1 전극 매트릭스 요소의 분해 또는 생분해시 방출될 수 있는 약물을 포함하는, 의료 미소 전극.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 팁 부분에 배치되는 고정(anchoring) 수단을 포함하는 미소 전극.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 전극 몸체는 비전도성 코어, 이 코어에 있는 하나 이상의 전기 전도성 층, 이 하나 이상의 전기 전도성 층에 있는 절연층 및 상기 코어에 수직으로 절연층을 통해 형성되어 상기 전기 전도성 층(들)과의 전기적 접촉을 허용해 주는 하나 또는 수개의 통로 중 적어도 하나를 포함하는 미소 전극.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

상기 팁 부분, 주 몸체 부분 및 고정 수단은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소 안에 완전히 내포되는 미소 전극.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 전극 매트릭스 요소는 분해율 또는 감성율(degradation rate)이 상이한 두개 이상의 부분을 포함하는 미소 전극.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 전극 몸체의 직경은 10^{-7} m ~ 10^{-4} m 인 미소 전극.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 마이크로캡슐에 포함되거나 또는 생분해성 재료나 체액에 분해가능한 재료로 된 봉에 포함되어 있

는 미소 전극.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 주 몸체 부분은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소의 분해 또는 감성시 서로에 대해 움직일 수 있어 전극 몸체를 따른 거리를 증가 또는 감소시킬 수 있는 부분들을 포함하는 미소 전극.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 전극 매트릭스 요소는 두개 이상의 부분을 포함하는 미소 전극.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 전극 매트릭스 요소는 제 1 약물을 포함하고 제 2 전극 매트릭스 요소는 제 2 약물을 포함하는 미소 전극.

청구항 11

제 1 항에 따른 전극을 두개 이상 포함하고, 이의 전극 몸체는 실질적으로 평행하게 배치되며 또한 제 1 전극 매트릭스 요소를 공유하며 또는 이 제 1 매트릭스 요소를 에워싸는 다발 매트릭스 요소를 포함하는 의료 미소 전극 다발.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

공유된 제 1 전극 매트릭스 요소 또는 다발 매트릭스 요소에 있는 분해 지연 코팅을 포함하는 미소 전극 다발.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

두개 이상의 전극의 근위 단부는 실질적으로 동일 평면내에 배치되는 미소 전극 다발.

청구항 14

제 11 항에 있어서,

전극의 근위 단부에 또는 그 근처에 배치되는 다발형성 수단을 포함하는 미소 전극 다발.

청구항 15

제 11 항에 있어서,

하나 이상의 광섬유를 포함하는 미소 전극 다발.

청구항 16

제 11 항에 있어서,

두개 이상의 제 1 또는 제 2 전극 매트릭스 요소는 상이한 양의 약물을 포함하는 미소 전극 다발.

청구항 17

제 11 항에 있어서,

두개 이상의 제 1 또는 제 2 전극 매트릭스 요소는 약물 방출 특성이 서로 다른 미소 전극 다발.

청구항 18

제 11 항에 있어서,

다발 삽입 요소를 위한 분리가능한 연결 수단이 제공되어 있는 미소 전극 다발.

청구항 19

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 두개 이상의 미소 전극, 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 따른 두개 이상의 미소 전극 다발을 포함하며, 두개 이상의 미소 전극 또는 두개 이상의 미소 전극 다발이 고체 지지부의 일 면에서 공간을 사이에 두고 배치되는, 의료 미소 전극 배열체.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 두개 이상의 미소 전극 또는 두개 이상의 미소 전극 다발은 실질적으로 강성적인 생체 적합성 배열체 매트릭스 요소 안에 내포되며, 이 매트릭스 요소는 체액에 용해가능하거나 생분해가능한, 의료 미소 전극 배열체.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

체액에서의 상기 배열체 매트릭스 요소의 분해율 또는 감성율은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소나 다발 매트릭스 요소의 분해율 또는 감성율 보다 높은, 의료 미소 전극 배열체.

청구항 22

제 19 항에 있어서,

배열체 매트릭스 요소에 있는 분해 또는 감성 지연 코팅을 포함하는, 의료 미소 전극 배열체.

청구항 23

뇌 또는 척추 손상 후에 남아 있는 신경 단위에서 나오는 신호를 기록하고, 상실된 기능을 보상하기 위해 신경 단위를 자극하며, 마취 뇌졸중 중심에 자극을 주어 통증을 완화하고, 파킨슨씨 병의 떨림 및 다른 운동 증상을 완화 또는 감소시키고, 대뇌기저핵 또는 관련된 핵내에 자극을 주어 무도성 및 다른 비자발성 운동을 완화 또는 감소시키며, 알츠하이머병 또는 다른 퇴행성 질병의 경우 콜린성 또는 모노아민성 핵에 자극을 주어 기억력을 증진시키며, 대뇌변연계 센터나 다른 뇌 영역에 자극을 주어 분위기, 공격성, 근심, 공포, 정동, 성적 과민 행동, 발기 부전, 섭취 장애를 제어하며, 대뇌피질 또는 하강 운동 신경 통로에 있는 잔류 연결부에 자극을 주어 뇌 또는 척수의 발작 또는 손상 후의 재활을 제공하며, 척수 손상 후에 척수의 관련 부분에 자극을 주어 방광 및 창자 비우기와 같은 척추 기능의 제어를 재건하고, 금지된 척수 상부 하강 센터 또는 적절한 소뇌 영역에 자극을 주어 경련을 제어하며, 척수와 뇌에 있는 관련 핵에 자극을 주어 체성 감각, 청각, 시각 및 후각을 재건하기 위해, 인간을 제외한 동물에만 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항의 미소 전극, 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항의 미소 전극 다발을 사용하는 방법.

청구항 24

항간질 약물이나 전기적 펄스를 전달하는 시스템에 연결된 간질 병소에 이식되는 전극으로 간질 발작을 모니터링하고, 중앙 운동 신경 명령을 기록하고 병변에 대해 원위에 있는 운동 신경계의 실행부에 자극을 주어 운동 신경계에서 상실된 접속을 보상하며, 호르몬 분비를 제어하기 위해 혈당을 기록하기 위해, 인간을 제외한 동물에만 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항의 미소 전극, 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항의 미소 전극 다발을 사용하는 방법.

청구항 25

전극, 전극 다발 또는 전극 다발의 배열체에 충분한 크기의 전류를 흘려 조직, 종양 또는 비정상적으로 작용하거나 간질 유발성인 신경 조직에 국부적인 병변을 만들기 위해, 인간을 제외한 동물에만 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항의 미소 전극, 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항의 미소 전극 다발을 사용하는 방법.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

가요성 의료 미소 전극을 원하는 형태로 인간을 제외한 동물의 조직내에 삽입하거나 이식하는 방법으로서,

체액내로 방출될 수 있는 약물을 포함하는 실질적으로 강성적인 생체 적합적 수용성 또는 생분해성 매트릭스에 적어도 부분적으로 내포되어 있으며 원하는 형태를 갖는 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 전극을 제공하는 단계;

매트릭스에 내포된 상기 전극을 조직내로 삽입 또는 이식하는 단계; 및

상기 매트릭스를 그 자리에서 분해 또는 감성되게(degraded) 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 매트릭스는 분해율 또는 감성율이 낮은 근위부와 분해율 또는 감성율이 높은 원위부를 포함하는 방법.

청구항 31

제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 따른 의료 미소 전극 다발을 원하는 형태로 인간을 제외한 동물의 조직내에 삽입 또는 이식하는 방법으로서,

실질적으로 강성적이고 체액에 용해가능하거나 생분해가능하며 또한 체액내로 방출가능한 약물을 포함하는 생체 적합성 공유 전극 매트릭스에 내포되어 있는 원하는 형태의 전극 다발을 제공하는 단계;

매트릭스에 내포된 상기 전극 다발을 조직내로 삽입 또는 이식하는 단계; 및

상기 공유 전극 매트릭스를 그 자리에서 분해 또는 감성되게 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 공유 전극 매트릭스는 분해율 또는 감성율이 낮은 근위부와 분해율 또는 감성율이 높은 원위부를 포함하는 방법.

청구항 33

제 19 항에 따른 전극 매트릭스 내포형 의료 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체를 원하는 형태로 인간을 제외한 동물의 조직내에 삽입 또는 이식하는 방법으로서,

실질적으로 강성적이고 체액에 용해가능하거나 생분해가능하며 또한 체액내로 방출가능한 약물을 포함하는 배열체 매트릭스에 내포되어 있는 원하는 형태의 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체를 제공하는 단계;

매트릭스에 내포된 상기 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체를 조직내로 삽입 또는 이식하는 단계; 및

상기 전극 매트릭스 및 상기 배열체 매트릭스를 그 자리에서 분해 또는 감성되게 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

하나 이상의 골격 근육 또는 심장 근육의 기능을 제어하기 위해 인간을 제외한 동물에만 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항의 전극, 또는 제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항의 미소 전극 다발을 사용하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의료 미소 전극 및 다중 미소 전극에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 의료 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 및/또는 미소 전극 다발의 배열체에 관한 것이다. 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극다발의 배열체는 뇌, 척수, 내분비 기관, 근육 및 연결 조직내에 삽입되게 된 것이다.

배경 기술

[0002] 장시간 동안 중추 신경계(CNS)에 이식될 수 있는 미소 전극은 넓은 응용 적용 범위를 갖는다. 본 발명에서, "전극"은 미소 전극을 말하는 것이다. 원리적으로, 모든 뇌핵은 그러한 전극 및 이의 모니터링되는 기능으로부터 기록되거나 그에 의해 자극을 받을 수 있다. 뇌핵 자극에 있어서는 다채널 설계가 특히 중요하다. 이러한 설계에서 전극 그룹이나 심지어 개별적인 전극들이 따로 따로 신청될 수 있다. 이러면, 비선택적인 자극과 비교하여 개선된 치료 효과를 발생시키는 자극을 주는 전극을 사용자가 선택할 수 있다. 뇌 또는 척수의 자극은 뇌핵이 퇴행되고 있거나 손상을 입었을 때 특히 유용하다. 어떤 상황에서는, 제어되는 전기적 자극과 국부적인 유전자 전달을 병용하는 것이 또한 유용하다. 다채널 설계에 의해 사용자는 체계적이거나 국부적인 약물 투여나 유전자 전달에 있어서 여러 신경 단위 및 다른 세포에 대한 영향을 효과적으로 측정할 수 있다. 신경 기능에 대한 여러 약물 후보의 영향을 동시에 측정할 수 있는 것이 특히 흥미롭다. 이식된 전극을 통해 뇌 활성도를 모니터링하는 것은, 국부적으로 또는 체계적으로 약물 전달을 제어하거나 또는 뇌핵의 전기적 자극과 같은 다른 치료법을 제어하는데 사용된다면 또한 유용할 것이다. 다채널 전극은 또한 전극으로부터의 기록이나 fMRI 또는 PET 와 같은 영상 촬영에 의해 비정상적인 임펄스 활성이 검출된 후에 조직내 특정의 정해진 부위에서 병변을 일으키는데도 사용될 수 있다.

[0003] 뇌 구조를 기록하고 자극을 주기 위해 다양한 형태의 이식가능한 전극이 개발되었다 (US 6,253,110 B1, US 5,957,958, US 4,573,481, US 7,146,221 B2, US 5,741,319, US 4,920,979, US 5,215,008, US 5,031,621, US 6,993,392 B2, US 6,032,062, US 4,852,573, US 3,995,560, US 7,041,492, US 6,421,566 B1, US 4,379,462, US 5,417,719, US 3,822,708, US 5,501,703, US 7,099,718 B1, US 3,724,467; US 2007/0197892 A1). 그러나, 이식 과정에 생기는 상처나 합병증에 대해서는 거의 관심이 없었다. 이러한 상처와 합병증은 이식물의 기능을 저하시킬 수 있을 뿐만 아니라, 전극이 이식되는 개인에게 해를 끼칠 수도 있다. 이식되는 전극 및 이식물이 들어가는 조직의 기능은, 1) 조직의 출혈 및 경색을 포함한 조직의 급성 상처, 2) 감염, 3) 이식 과정에서 생기는 염증 및 신경교 활성을 포함한 조직 반응, 4) 신경교 활성 및 이식물을 고립시키는 흉터 형성을 포함한 장기 간 지속적인 조직 반응, 및/또는 5) 전극과 조직간의 움직임으로 인해 저하될 수 있다. 이들은 보통 이식 중 및 후에 다른 시간 동안에 발생된다.

[0004] 1) 중추 신경 조직에 미소 전극을 이식할 때, 개방 수술의 일반적인 위험 외에도, 출혈 및 조직의 경색과 같은 국부적인 위험이 있다. 전극은 이식 중에 혈관을 뚫을 수 있다. 이렇게 되면 출혈과 혈과 수축이 일어날 수 있다. 그래서 신경 조직내로 유출된 혈액 세포와 단백질에 대한 강한 염증 반응이 일어날 수 있으며, 오랜 시간 동안 조직에 영향을 줄 수 있다. 이렇게 되면, 영향 받은 조직에 의해 공급되는 영역에서 세포 죽음이 일어날 수 있다. 그 결과, 전극 이식물의 기능이 저하될 수 있다.

[0005] 2) 일반적인 수술 및 인공 장치의 특별한 이식 또한 감염의 위험성을 증가시킨다. 수술이나 수술후 초기 회복 단계에서 수술 부위가 감염될 수 있다. 이물체(이식물 그 자체)의 존재는 또한 전극을 둘러싸는 조직에서 감염을 일으키는 로커스 마이너리로서 기능할 수도 있다. 이식물 주위에서의 조직 감염은 항생제로 치료하는 것이 다른 조직 감염 보다도 일반적으로 더 어렵다. 이식된 전극 근처에서의 감염은 조직의 기능을 저하시키는 것 외에도 이식된 전극의 기능을 나쁘게 할 수 있으며 또한 극단적인 경우에는 감염 치료를 위해 장치의 제거를 필요로 할 수 있다.

[0006] 체계적으로 투여되는 항생제의 일반적인 보호에 추가하여, 이식된 전극 근처의 감염을 국부적으로 치료할 수 있는 것이 유리할 것이다.

[0007] 3) 중추 신경 조직에 전극을 이식하면, 가해진 상처 때문에 항상 급성 염증이 생기게 된다(Ghirnikar, R S 외, 신경화학 연구 1998, 23(3):329 - 340; Norton, W T, 신경화학 연구 1999, 24(2):213 - 218). 이는 통상적인 생리학적 반응이며 치료 과정에 필요하다. 조직내에 영구적으로 고정되는 재료의 경우에는, 이물체는 또한 최악

의 경우에는 이식물과 조직의 기능을 저해할 수 있는 만성적인 염증을 유발할 수 있다. 그러므로 장치와 관련된 재료와 절차는 만성 염증을 최소화시켜야 한다. 대처할 필요가 있는 다른 합병증은 신경교 세포, 특히 성상 세포와 소신경교 세포의 반응이다. 중추 신경 조직이 찢리는 상처가 생기는 경우, 성상 세포가 증식하여 성상 아교 세포성 흉터를 형성하게 된다(Eng, F E 외, 신경화학 연구 2000, 25; 1439 - 1451; Polikov, V S 외, 2005, J 신경과학 방법 148; 1 - 18). 이러한 흉터는 이식된 전극 주위를 둘러싸는 캡슐형 구조를 형성하여 그 전극을 나머지 중추 신경 조직으로부터 격리시킬 수 있다. 큰 성상 아교 세포성 캡슐의 경우, 이러한 캡슐은 전극의 기능을 저해할 수 있다. 따라서, 성상 아교 세포성 반응은 제어될 필요가 있는 것이다. 그러나, 이는 완전히 방지되지는 않는데, 왜냐하면 성상 세포 관련의 부족은 상황을 악화시키는 널리 퍼진 염증과 조직 반응을 실제로 일으키기 때문이다(Eng, F E 외, 신경화학 연구 2000, 25; 1439 - 1451; Sofroniew, M V 외, 신경과학자 2005, 11(5): 400 - 407). 소신경교 세포 또한 이식 후에 증식될 수 있다. 이들 세포는 식세포성을 가지며, 또한 만성적인 염증을 유발할 수 있는 물질을 많이 방출한다. 소신경교 세포를 제어하여 성상 아교 세포성 캡슐의 형성을 감소시킬 수 있다. 건강 위험 외에도, 다른 종류의 신경교 세포로 야기되는 조직 반응은 이식된 전극의 기능을 저하시킬 수 있다. 예컨대, 신경이 없는 영역이 전극 주위에 생기거나 또는 흉터가 생기면, 살아 있는 신경을 활성화시키기 위해서는 더 많은 전류가 필요할 것이다. 일정 거리에서 신경을 자극하는데 필요한 증가된 전류는 다시 열 소산 및/또는 비가역적인 환원/산화 반응의 유발을 통해 다른 조직 손상을 야기할 수 있다 (또한 US 6,316,018 참조).

[0008] 4) 다채널 전극 자체의 설계는 또한 적어도 부분적으로는 전극 이식물과 조직 간의 움직임으로 인해 이식 후에 지연된 오랫동안 지속하는 조직 반응을 유발할 수 있다. 호흡과 심박 박동으로 생기는 내생적인 움직임이 특히 중요하다. 이들 결과적인 맥동성 움직임은 보통 조직내에서 일정하지 않다. 예컨대, 대동맥 주위에서 심장 박동으로 생기는 움직임은 불균일한 방식으로 조직을 통해 전파된다. 이식물이 강성적이거나 전극이 이식되는 연조직을 따라 움직이지 않는 강성적인 구조체에 부착되어 있는 경우, 이식물과 조직 사이에 움직임이 일어난다. 그러므로, 이식 후에 두개골이나 골격이나 아닌 조직에 고정되고 또한 조직의 움직임을 따르므로써 그렇지 않으면 일어날 수 있는 전극과 조직 간의 마찰(조직 반응을 유발할 수 있음)을 피할 수 있는 가요성 전극을 사용하는 것이 유리할 것이다. 전극과 조직 간의 움직임은 불안정한 기록/자극 상황을 유발하여 이식물의 기능 저하를 유발할 수 있다. 그러므로, 이러한 내생적인 움직임으로 인해 일어나는 개별 전극과 인접 조직 간의 움직임을 감소시키기 위해서는 전극은 모든 방향으로 조직의 움직임을 따를 수 있어야 한다.

[0009] 연구용으로 사용되는 다채널 전극, 특히 많은 전극으로 구성된 다채널 전극과 관련한 다른 합병증은, 개별 전극에 의해 기록되고 자극을 받는 신경 단위 또는 세포를 식별하는 것이 보통 어렵거나 불가능하다는 것이다. 이는 결과의 해석을 상당히 방해하게 되는데, 왜냐하면 기록된 신호를 세포 종류나 세포 형태와 관련시키는 것이 가능하지 않기 때문이다. 이는 또한 자극의 효과를 분석하는데 문제를 일으킬 수 있는데, 왜냐하면 어느 세포가 자극을 받았는지가 명확하지 않기 때문이다.

[0010] 따라서, 전술한 합병증을 피하거나 적어도 경감시키는 것이 상당히 유리할 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 그러므로, 본 발명의 목적은 공지 기술에 알려져 있는 미소 전극, 미소 전극 다발 또는 미소 전극 다발의 배열체의 하나 이상의 단점이 없는 의료 미소 전극, 미소 전극 다발 또는 미소 전극의 배열체나 미소 전극 다발의 배열체를 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 살아 있는 조직, 특히 뇌와 같은 신경 조직에 대한 상이한 농도의 약물의 약리학적 효과를 연구하는 방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은, 이하에 기재된 본 발명의 요약, 도면에 도시되어 있는 바람직한 많은 실시 형태 및 첨부된 청구범위에서 명확히 알 수 있을 것이다

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명에 따르면, 가요성 의료 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 및/또는 미소 전극 다발의 배열체로서, 상기 전극, 다발 또는 배열체가 삽입되는 조직내에 약물 및/또는 유전자 벡터를 방출하기 위한 수단을 포함하는, 가요성 의료 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 및/또는 미소 전극 다발의 배열체가 개시된다. 이하, "약물"은 "유전자 벡터"도 포함하는 것으로 한다. 본 발명의 미소 전극은 단일 전극이든 또는 본

발명의 전극 다발 또는 전극 다발 배열체로 구성되어 있든지에 관계 없이, 전기 전도성 전극 몸체 및 조직 내로의 삽입 중에 상기 전극 몸체를 안정화시키는 전기적 비 전도성 전극 매트릭스 요소를 포함한다. 전극 매트릭스 요소는 조직내에서, 즉 체액에 분해가능하고/분해가능하거나 감성가능한(degradable) 재료로 이루어지거나 그러한 재료를 포함한다. 약물 및/또는 유전자 벡터를 방출하기 위한 수단은 상기 매트릭스이거나 또는 본 발명의 매트릭스에 포함되는데, 예컨대 본 발명의 매트릭스에 분산되어 있는 입자 또는 매트릭스의 분해 또는 감성 중에 체액과 접촉하면 약물의 수용액을 형성할 수 있는 매트릭스의 일 부분에 포함된다. 상기 입자는 약물 입자나 약물을 포함하는 캐리어 입자, 예컨대 약물을 포함하는 마이크로캡슐 또는 다공성 또는 층상의 미소 구체 일 수 있다. 체액과 접촉하면 특히 가수분해로 또는 효소의 작용으로 단절되게 되는 결합에 의해 약물이 본 발명의 매트릭스나 본 발명의 매트릭스에 분산되어 있는 입자에 연결되는 것도 본 발명의 범위에 속한다. 약물이거나 이 약물 함유 입자는 전체 매트릭스 요소나 이 매트릭스 요소의 일 부분, 특히 매트릭스 요소에 있어서 전극 팁을 둘러싸는 부분에 분산되어 있을 수 있다. 이들의 분산은 균일하거나 농도 구배를 형성할 수 있다.

[0015] 본 발명의 미소 전극 몸체는 날카롭거나 뾰족하거나 또는 심지어 구형인 팁을 포함하는 원위 전극 팁 부분, 이 팁 부분에서 근위 방향으로 연장되어 있는 주 몸체 부분, 및 이 주 몸체 부분에서 근위 방향으로 연장되어 있는 선택적인 근위 연결부를 포함한다. "원위" 또는 "제 1" 및 "근위" 또는 "제 2" 는 전극 팁을 맨 앞쪽으로 향하게 해서 전극이 조직내로 삽입되는 방향에 관한 것이다. 본 발명의 미소 전극(그 자체이거나 또는 전극 다발이나 전극 또는 전극 다발의 배열체로 구성된)이 조직내에 삽입되고 체액에 의해 전극 매트릭스 요소가 분해 또는 감성되며 그리고 전극 다발 또는 전극 또는 전극 다발의 배열체의 경우에는 다발 또는 배열체의 매트릭스가 체액에 (추가적으로)분해되면, 본 발명의 전극은 연조직내에 배치되는 미소 전극으로 변하게 된다. 전극 몸체, 특히 그의 팁 부분은 전극 몸체를 조직에 고정시키는 훅크와 같은 수단을 포함하는 것이 바람직하다.

[0016] 전극 몸체의 일 부분은 절연되는 것이 바람직하다. 주 몸체 부분 또는 그의 대 부분이 절연되고 팁 부분은 절연되지 않는 절연 구조가 특히 바람직하다.

[0017] 상기 전극 몸체, 특히 그의 주 부분의 직경은 약 10^{-7} ~ 약 10^{-4} m 인 것이 바람직하다. 조직내에서의 고정을 위한 훅크와 같이 전극 몸체로부터 옆으로 연장되어 있는 요소를 제외하고는, 전극의 주 몸체 부분은 균일한 직경을 갖는 것이 바람직하다. 특히, 주 몸체 부분은 횡단면이 원형이다. 바람직하게는, 주 몸체 부분은 원통형이거나, (원통형) 금속선을 굽혀 만들어진다. 대안적으로, 주 몸체 부분은 횡단면이 바람직하게는 편평한 직사각형이다. 편평한 얇은 몸체 부분을 갖는 전극은 예컨대 전기 절연 지지부에 있는 얇은 금속층에 적용되는 리소그래픽 에칭 기술로 제조될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 전기 전도성 층 및 하나 이상의 전기 절연층으로 이루어질 수 있는 편평한 얇은 몸체 부분은 대응되는 층상의 판재를 예컨대 레이저 절단으로 절단하여 얻어질 수 있다. 이러한 각각의 층은 전기 전도성 부분과 전기 절연성 부분으로 구성될 수도 있다. 그러나 상기한 것 외의 다른 형상이 본 발명에서 배제되는 것은 아니다.

[0018] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 미소 전극 몸체에는 근위 연결부가 없으며, 주 몸체 부분은 전극 몸체와 전극 제어 유닛 사이의 전기적 접촉을 이루기 위한 전기 도체와 일체로 되어 있다. 바람직하게는, 전극 몸체와 전기 도체는 양호한 전기 도체의 얇은 금속선과 같은 동일한 재료로 되어 있다. 근위 연결부가 없는 경우에는, 본 발명의 전극 몸체의 공칭 길이는 전극 몸체가 전극 매트릭스 안에 내포되는(embeded) 길이를 말한다. 근위 연결부가 없는 실시 형태에서, 전극 몸체의 근위 단부는 매트릭스의 근위 단부로 정해진다.

[0019] 사용시, 본 발명의 전극은 단일 전극으로 사용되든 또는 전극 다발이나 전극 또는 전극 다발의 배열체로 구성되어 있든지 간에 제어 유닛에 전기적으로 연결된다. 본 발명의 제어 유닛은 전극에 전류를 공급하고/하거나 전극에 의해 전달되는 전류나 전위(전극이 삽입되는 조직에서 생기는 전류나 전위)를 검출하게 된다. 본 발명의 제어 유닛은 마이크로프로세서 및 이 마이크로프로세서의 메모리에 저장되어 있는 제어 소프트웨어를 포함한다.

[0020] 본 발명의 제어 유닛은 본 발명의 전극, 전극 다발 또는 이 전극 또는 전극 다발의 배열체가 제공되는 사람이나 동물의 내부나 외부에 배치될 수 있다. 상기 제어 유닛은 전기 전도성 리드(lead)에 의해 본 발명의 전극과 전기 전도적으로 접촉할 수 있으며 또는 방사(radiative) 수단에 의해 접촉할 수 있다. 또한 제어 유닛은 전극 몸체, 전극 다발이나 전극 또는 전극 다발의 배열체의 근위부에 배치되는 미세한 마이크로프로세서의 형태로 본 발명의 전극과 일체화될 수 있다. 마이크로프로세서는 전극 근처의 조직에서 생기는 전류나 전위를 기록하여 그 기록을 메모리에 저장할 수 있으며, 이 기록은 예컨대 전극을 조직에서 빼낸 후에 관독될 수 있다.

[0021] 본 발명은 또한 삽입된 전극 주위의 조직에 조직 보호 약물을 투여하는 것이 그 전극의 보호에 유리하다는 통찰

에 근거하고 있다.

[0022] 또한, 본 발명은 삽입된 전극 주위의 조직에 조직 보호 약물 외의 다른 약물을 투여하는 것이 그 전극의 보호에 유리하다는 통찰에도 근거하고 있다.

[0023] 본 발명의 전극을 통한 약물 투여는 일종의 약물에 한정되지 않는다. 이중 이상의 약물을 동시에 또는 순차적으로 투여할 수도 있다. 이중 이상의 약물은 단일의 전극 매트릭스 요소 또는 전극 매트릭스 요소의 상이한 격실이나 부분에 위치될 수 있으며, 상기 격실은 하나의 매트릭스 재료 또는 상이한 매트릭스 재료로 구성된다. 본 발명의 매트릭스 요소가 둘 이상의 격실을 포함하면, 이들 격실은 전극 몸체 또는 그의 일 부분을 따라 형성된 회전 대칭형 층에 또는 각기 전극 몸체의 일 부분을 따라 있는 인접한 매트릭스 부분들에 유리하게 배치될 수 있다. 체액에 분해가능하거나 감성가능한 고체 전극 매트릭스 안에 단일 전극, 전극 다발이나 이 전극 또는 전극 다발의 배열체를 내포시키면, 마이크로미터 또는 심지어는 나노미터 범위의 전극 몸체와 같은 매우 섬세한 전극 몸체를 갖는 전극도 양호한 조건으로 조직에 삽입될 수 있다. 따라서, 본 발명의 전극 매트릭스 요소를 두는 일 목적은, 전극 몸체 및 팁 그리고 이 전극 팁이나 몸체로부터 연장되어 있는 혹크와 같은 조직 유지 요소(존재하는 경우)의 무결성(integrity)을 보호하면서, 본 발명의 전극, 전극 다발 및 이 전극 또는 전극 다발의 배열체를 조직내로 삽입하기 위한 것이다. 용이한 삽입을 위해, 전극 매트릭스 요소는 바람직하게는 원위 방향으로 가면서 좁게 되어 있다. 전극 매트릭스 요소는 그의 원위 단부에서 바람직하게는 뿔뿔하거나 날카로운 팁의 형태를 갖는다. 이 팁은 원추형이거나 대략 원추형일 수 있으며 또한 편평할 수도 있다. 이와 대조적으로, 하나 이상의 전극 매트릭스 요소를 포함하고 이미 그 안에 내포되어 있는 전극 또는 전극 다발의 배열체를 형성하기 위해 복수의 본 발명의 전극이나 전극 다발을 에워싸는 매트릭스를 배열체 매트릭스 요소라고 한다.

[0024] 전극 및/또는 전극 매트릭스, 전극 다발 및/또는 전극 다발 매트릭스, 전극 배열체 또는 전극 다발 배열체 및/또는 대응하는 매트릭스의 바람직한 축방향 길이, 즉 전극이 조직내에 삽입되는 의도된 방향의 길이는 100 mm 미만, 50 mm 미만, 심지어 15 mm 미만이다. 예외적으로, 상기 전극, 전극 배열체, 전극 다발 및/또는 대응하는 매트릭스 중 임의의 하나의 축방향 길이는 100 mm 이상이다.

[0025] 가장 중요한 점은, 본 발명의 전극 매트릭스 요소는 전극 몸체 상에 있는 얇은 코팅이 아니라, 팁 및 존재한다면 조직 유지 요소를 포함하는 전극 몸체가 조직 내로 삽입되는 중에 또한 삽입 후 원하는 기간 동안 그 전극 몸체를 물리적으로 안정화시키는 요소라는 것이다. 전극 또는 전극 다발을 에워싸 안정화시키는 본 발명의 전극 매트릭스 요소는 바람직하게는 회전 대칭형이다. 바람직한 형상은 뾰족한 팁과 편평한 후방 기부를 갖는 매우 작은 발사체의 형태이다. 전극 매트릭스 요소는 그의 길이방향 축선을 전극 몸체 또는 전극 다발과 공유하면서 그 전극 또는 전극 다발에 대해 회전 대칭형으로 배치되는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 전극 매트릭스 요소는 그의 길이방향 축선에 대한 횡단면이 바람직하게는 원형이거나 타원형이다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 전극 매트릭스의 횡방향 직경 또는 짧은 타원 직경은 그 매트릭스로 에워싸이는 전극 몸체의 직경 보다 2, 5, 10 팩터, 심지어 25 이상의 팩터 만큼 실질적으로 큰 것이 바람직하다.

[0026] 본 발명에 따르면, a) 전극, 전극 다발이나 이 전극 또는 전극 다발의 배열체, 및 b) 하나 또는 수개의 매트릭스 요소의 조합이 일반적으로 곧은 경로(조직에 대한 각 팁의 작용으로 열린다)를 따라 연조직 안으로 삽입될 수 있도록 충분한 물리적 안정성과 강성을 갖는 것이 중요하다. 따라서 팁은 조직 안으로 절입된다. 본 발명의 전극, 전극 다발, 이 전극 또는 전극 다발의 배열체를 원하는 위치에서 연조직 안에 배치하는 것은, 수술로 경로를 열 것을 필요로 하는 이식과는 실질적으로 다르다. 매트릭스 요소(들)에 의해 지지되지 않으면, 전극 다발이나 전극 또는 전극 다발의 배열체는 불충분한 강성으로 인해 조직 안으로 삽입될 수 없을 것인데, 강성이 불충분 하면, 삽입되는 장치가 휘어져 원하는 삽입 경로에서 벗어나게 된다.

[0027] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 매트릭스의 표면에는 연조직과의 접촉시 삽입을 용이하게 해주는 저마찰 재료와 같은 재료의 층이 제공된다. 다른 한편, 삽입을 용이하게 해주는 이 층은 삽입시 쉽게 분해가능해야 하며/하거나 감성되어야 한다. 삽입을 용이하게 해주는 바람직한 층은 삽입되는 조직의 온도 보다 몇 도 더 높은 융점(예컨대, 40°C ~ 43°C)을 갖는 지질(lipid)을 포함하거나 이러한 지질로 이루어질 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 매트릭스 표면상의 상기 층은 매트릭스의 분해 및/또는 감성을 예컨대 1 분 또는 10 분 이상 실질적으로 지연시키도록 설계될 수 있다. 이러한 종류의 적절한 층은 약 pH 7 ~ 7.5의 수성 환경에서 방출이 느리게 일어나도록 제약 산업에서 정제(tablet) 코팅용으로 사용되는 폴리머로 형성될 수 있다.

[0028] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 전극 몸체는 그의 근위 단부를 제외하고 전극 매트릭스 요소로 완전히 에워싸이며, 전극 팁은 전극 매트릭스의 팁으로부터 근위 방향으로 떨어져 배치된다.

- [0029] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태에 따르면, 본 발명의 전극 몸체는 단일 전극이든 아니면 전극 다발이나 전극 다발 배열체로 구성된 전극이든지 간에 일단 이식되면 그의 일부분이 횡방향 뿐만 아니라 길이방향으로도 움직일 수 있는 것이 바람직하다. 그리 하여, 주변 조직의 불균일한 움직임이 전극 몸체에 주는 부정적인 영향, 특히 전극 몸체를 위치에서 벗어나게 하고/하거나 전극 몸체를 주변 조직에 손상을 주는 방식으로 움직이게 하는 경향이 있는 영향을 피할 수 있다. 여기서 전극 몸체가 움직일 수 있는 것에 대해 말하는 것은, 전극 매트릭스의 분해 및/또는 감성시, 즉 전극 몸체가 그의 움직임에 있어서 전극 매트릭스 요소에 의해 더 이상 구속되지 않을 때의 조직내 전극 몸체에 관한 것이다. 특히 본 발명은, 이러한 전극 몸체는 전극을 따른 거리가 증가 또는 감소되도록 서로에 대해 움직일 수 있는 부분들을 포함하는 것이 유리하다는 통찰에 기초하고 있다. 본 발명은 또한 이식 또는 삽입, 특히 원하는 형태에서의 이식 또는 삽입을 위해서는 본 발명의 전극 몸체는 전극 다발이든 아니면 전극 다발의 배열체 또는 단일 전극과 전극 다발의 배열체이든 아니든 간에 형태 안정화를 필요로 하지 않는다는 통찰에 기초한 것이다. 본원에서, "형태(configuration)"는 3차원적인 형태 또는 본 발명의 전극이 그의 가요성으로 인해 취할 수 있는 또는 강제로 취하게 되는 상태에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 형태 안정화는 전극이 전극 매트릭스 요소 안에 적어도 부분적으로 내포됨으로써 제공되며, 전극이 일단 연조직내에서 원하는 위치에 배치되면 상기 전극 매트릭스 요소는 체액에서의 분해 또는 감성으로 제거된다. 따라서 전극 매트릭스 또는 전극 지지 재료는 체액, 즉 수성 환경, 하지만 또한 전극이 지방 조직에 삽입될 때는 지방이 풍부한 환경에서도 분해가능하거나 감성될 수 있는 재료이다. 분해 또는 감성 후에 전극 매트릭스 재료 또는 그의 감성 생성물은 살아 있는 조직에서 작동하는 용질 전달 기구에 의해 삽입 부위에서 제거되고/제거되거나 대사된다. 본 발명의 전극 매트릭스 요소는, 감성되어 전극 매트릭스의 용해를 가능하게 하거나 체액에서의 전극 매트릭스 요소의 용해도를 높게 해주는 재료로 만들어질 수 있으며, 이러한 감성은 살아 있는 조직에서 작동하는 기구 및/또는 전극에 포함되는 효소와 같은 보조약에 의해 이루어진다.
- [0030] 따라서, 본 발명에 따르면, 연조직내로 삽입되는 의료 미소 전극이 개시되며, 이 전극은 전기 전도성의 기다란 전극 몸체를 포함하며, 이 전극 몸체는 제 1 근위 단부 및 제 2 원위 단부를 가지며, 상기 전극 몸체는 그의 원위 단부로부터 연장되어 있는 팁 부분과 이 팁 부분으로부터 근위 방향으로 연장되어 있는 주 몸체 부분 및 선택적으로 주 몸체 부분으로부터 근위 방향으로 연장되어 있는 연결부를 포함하고, 상기 팁 부분, 주 몸체 부분 및 선택적으로 연결부는 제 1 전극 매트릭스 요소 안에 내포되며, 이 매트릭스 요소는 실질적으로 강성적이며 생체 적합적이고 또한 체액에 용해되거나 생분해될 수 있으며, 상기 의료 미소 전극은, 상기 제 1 전극 매트릭스 요소에 있는 분해 지연 층 및 제 1 전극 매트릭스 요소와 전극 사이에 배치되는 제 2 전극 매트릭스 요소 중의 하나 또는 둘다를 더 포함하고, 상기 제 1 전극 매트릭스 요소의 분해 또는 생분해시 방출될 수 있는 약물이 상기 제 1 전극 매트릭스 요소 또는 제 2 전극 매트릭스 요소에 포함된다. 약물은 매트릭스내에 분산 또는 분해되어 있을 수 있거나, 마이크로캡슐화된 형태로 매트릭스에 포함되거나 또는 생분해가능한 재료나 체액에 분해될 수 있는 재료로 된 봉에 포함될 수 있다.
- [0031] 바람직한 실시 형태에서, 상기 미소 전극은 상기 팁 부분에 배치되는 고정(anchoring) 수단을 포함한다.
- [0032] 다른 바람직한 실시 형태에서, 상기 전극 몸체는 비전도성 코어, 이 코어에 있는 하나 이상의 전기 전도성 층, 이 하나 이상의 전기 전도성 층에 있는 절연층 및 선택적으로 상기 코어에 수직으로 절연층을 통해 형성되어 상기 전기 전도성 층(들)과의 전기적 접촉을 허용해 주는 하나 또는 수개의 통로를 포함한다.
- [0033] 상기 팁 부분, 주 몸체 부분 및 존재한다면 고정 수단은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소 안에 완전히 내포되는 것이 바람직하다.
- [0034] 본 발명의 바람직한 양태에서, 상기 제 1 전극 매트릭스 요소는 분해율 또는 감성율(degradation rate)이 상이한 두개 이상의 부분을 포함한다.
- [0035] 상기 전극 몸체의 바람직한 직경은 약 10^{-7} m ~ 약 10^{-4} m 이다.
- [0036] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 상기 주 몸체 부분은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소의 분해 또는 감성시 서로에 대해 움직일 수 있어 전극 몸체를 따른 거리를 증가 또는 감소시킬 수 있는 부분들을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 상기 제 1 전극 매트릭스 요소는 제 1 약물을 포함하고 제 2 전극 매트릭스 요소는 제 2 약물을 포함한다.
- [0038] 또한, 본 발명에 따르면, 본 발명의 미소 전극을 두개 이상 포함하고, 이의 전극 몸체는 실질적으로 평행하게 배치되며 또한 제 1 전극 매트릭스 요소를 공유하며 또는 이 제 1 매트릭스 요소를 에워싸는 다발 매트릭스 요소를 포함하는 의료 미소 전극 다발이 개시된다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 상기 미소 전극 다발은

공유된 제 1 전극 매트릭스 요소 또는 다발 매트릭스 요소에 있는 분해 지연 코팅을 포함한다. 두개 이상의 전극의 근위 단부는 실질적으로 동일 평면내에 배치되는 것이 바람직하다. 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 상기 미소 전극 다발은 공유되는 제 1 전극 매트릭스 요소 또는 다발 매트릭스 요소에 추가하여, 미전극의 근위 단부에 또는 그 근처에 배치되는 다발형성 수단을 포함하며, 이 다발형성 수단은 분해가능하거나 생분해가능한 매트릭스를 포함하지 않는다. 본 발명의 미소 전극 다발은 하나 이상의 광섬유를 포함할 수 있다. 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 미소 전극 다발의 두개 이상의 제 1 또는 제 2 전극 매트릭스 요소는 상이한 양의 약물을 포함하거나 약물 방출 특성이 서로 다르다. 본 발명의 미소 전극 다발을 연조직내로 삽입하는 것은 봉과 같은 다발 삽입 요소에 의해 용이하게 된다. 이러한 용도를 위해, 본 발명의 미소 전극 다발에는 분리가능한 연결 수단이 제공된다.

[0039] 또한, 본 발명에 따르면, 본 발명의 두개 이상의 미소 전극 또는 본 발명의 두개 이상의 미소 전극 다발을 포함하는 의료 미소 전극의 배열체 또는 의료 미소 전극 다발의 배열체가 제공되며, 여기서 상기 두개 이상의 미소 전극 또는 두개 이상의 미소 전극 다발은 고체 지지부의 일 면에서 공간을 사이에 두고 배치된다. 상기 배열체의 두개 이상의 미소 전극 또는 두개 이상의 미소 전극 다발은 실질적으로 강성적인 생체 적합성 배열체 매트릭스 요소 안에 내포되며, 이 매트릭스 요소는 체액에 용해가능하거나 생분해가능하다. 바람직하게는, 상기 체액에서의 상기 배열체 매트릭스 요소의 분해율 또는 감성율은 상기 제 1 전극 매트릭스 요소나 다발 매트릭스 요소의 분해율 또는 감성율 보다 높다. 배열체 매트릭스 요소는 그에 있는 분해 또는 감성 지연 코팅을 추가로 포함할 수 있다.

[0040] 단일 전극

[0041] 바람직하게는 단면이 대략 원형 또는 타원형인 미소 전극 몸체는 전기 전도성이거나 비전도성인 코어, 코어가 비전도성인 경우에 그 코어에 있는 전기 전도성 층 및 전기 전도성 층 또는 코어에 있는 절연층을 포함한다. 그러나, 직사각형이나 다각형과 같은 다른 단면을 갖는 다른 전극 몸체도 사용될 수 있다. 대안적으로, 전극 몸체는 전기 전도성 재료로 채워진 비전도성 폴리머 관을 포함하거나 이러한 관으로 이루어진다. 비전도성 코어는 바람직하게는 실크 필라멘트, 면, 인조 실크(셀룰로스 아세테이트), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아미드 등과 같은 천연, 반합성 또는 합성 폴리머 필라멘트이다. 전도성 코어는 예컨대 금, 백금, 티타늄, 이리듐, 상기 금속 또는 다른 금속을 포함하는 합금, 스테인레스 강이나 전기 전도성 폴리머 섬유로 된 얇은 금속선이다. 비전도성 코어에 있는 전기 전도성 층은 예컨대 이온 스퍼터링이나 증발 기술로 코어에 증착되는 예컨대 은, 금 및/또는 적절한 금속 합금(예컨대, 백금-이리듐)과 같은 고 전기 전도성 금속으로 이루어지거나 이러한 금속을 포함한다. 금속층의 경우에, 코어에 대한 부착은 금속과 코어 사이에 크롬이나 텅스텐을 개재하여 개선될 수 있다. 이러한 개재는 다른 금속 층으로도 가능하다. 증착된 금속 전도성 층의 두께는 0.1 μm 내지 약 100 μm 이다. 대안적으로, 전기 전도성 층은 전기 전도성 폴리머로 이루어지거나 이러한 폴리머를 포함할 수 있다. 상기 절연층은 전기적 비전도성 폴리머를 포함하거나 바람직하게는 이러한 폴리머로 이루어진다. 대부분의 용도에서 전극 몸체의 직경은 약 $10^{-7} \sim$ 약 10^{-4} m이며, 바람직하게는 약 $2.5 \cdot 10^{-5}$ m 미만이다. 그러나, 어떤 용도에서는, 특히 전극이 연조직에 병변(lesion)을 일으키기 위한 것이라면 전극 몸체는 더 큰 직경을 가질 수도 있다.

[0042] 전극 몸체의 절연층은 바람직하게는 몸체의 근위 단부에서부터 그 몸체의 원위 단부까지 연장되는데, 즉 전체 전극 몸체가 절연된다. 절연에 적절한 재료의 예를 들면, 유리, 폴리비닐 포말, 에폭시 수지, 폴리(p-자일렌), 폴리아미드, 실리콘 고무 또는 내수성 라커가 있다. 그러나, 전극 몸체를 따라 절연층을 통해 전도성 코어까지 형성되어 있는 통로, 특히 코어에 대략 수직하게 되어 있는 통로를 제공할 수도 있다.

[0043] 많은 양의 조직에 전기적 자극을 주고자 한다면, 전극 몸체에 있어서 목표 조직내에 삽입되는 부분은 절연시키지 않는 것이 바람직하다. 대안적으로, 전극 몸체는 조직내 여러 부위에 대한 자극/기록이 가능하도록 절연되지 않는 영역을 포함할 수 있다.

[0044] 조직내로의 삽입을 용이하게 하기 위해, 본 발명의 전극은 전극 매트릭스 요소라고 불리는 생체 적합성 매트릭스 재료로 된 강성적인 또는 실질적으로 강성적인 요소나 몸체안에 적어도 부분적으로 내포된다. 전극 매트릭스 재료는 바람직하게는 거시적으로 균일하다. 내포는 적어도 전극 몸체의 일 부분, 보다 바람직하게는 전극 팁 및 이 팁에서 연장되어 있는 전극 몸체의 일 부분을 포함한다. "실질적으로 강성적인"이라는 말은 몸체가 단지 약간만 탄력적으로 휘어질 수 있음을 의미하는 것이다. 전극 매트릭스 요소나 몸체는 체액, 특히 수성 체액, 하지만 대안적으로는 또한 지방이 풍부한 체액에 용해가능하거나 생분해가능한 고체 매트릭스 재료를 포함하거나 이러한 재료로 이루어진다. 매트릭스 몸체 안에 전극이 포함되어 있음으로 해서, 그 전극은 조직안

에 삽입 또는 이식되어 원하는 위치에서 또한 원하는 형태로 배치될 수 있다. 전극 몸체 또는 그의 적어도 일 부분은 전극 매트릭스 요소 안에서 형태 고정될 수 있다. 전극 매트릭스 요소의 분해나 감성 후에, 전극 몸체는 조직내에서 그의 초기 또는 최초 형태를 유지할 수 있거나 제 2 형태나 비제한적인 수의 형태를 취하게 될 수 있다. "초기 형태"는 매트릭스 안에 내포되어 있는 전극 또는 전극 몸체 또는 전극 몸체의 일 부분의 형태를 의미한다. 전극 몸체의 형상이 구불구불하거나 다른 비직선형이면, 조직 세포가 그 몸체 근처에서 성장할 것이므로 조직내에서의 전극 고정이 개선된다. 직선형 전극 몸체와는 대조적으로, 구불구불하거나 다른 비직선형 전극 몸체는, 본 발명의 전극이 위치 이탈 없이 그 전극이 삽입 또는 이식되는 조직의 비균일한 움직임과 조화를 이루어 움직일 수 있는 능력을 개선시켜 준다. 본 발명의 중요한 일 양태에 따르면, 매트릭스 몸체는 전극이 이식되면 체액, 특히 수성 체액에 방출될 수 있는 약물이나 유전자 벡터를 포함한다. 약물은 특히 적어도 부분적으로 분해 또는 감성되기 전에 매트릭스 몸체에서 방출될 수 있다. 약물은 예컨대 열린 미세 통로가 제공되어 있는 매트릭스와 같은 열린 구조의 매트릭스에 포함될 수 있다. 약물은 매트릭스의 분해나 감성과 동시에 그 매트릭스에서 방출될 수도 있다. 약물은 매트릭스 안에 분산 또는 분해된 상태로, 다공성 매트릭스의 세공 벽에 흡착된 상태로 또한 심지어는 공유 결합으로 매트릭스에 연결되어 있는 전구 약물로서 존재할 수 있다. 대안적으로, 약물은 마이크로캡슐화된 형태로 매트릭스 안에 존재하거나 또는 체액에 분해되거나 인간 조직 안에서 생분해가능한 몸체에 포함될 수 있다. 예외적으로, 약물은 전극 매트릭스 요소와는 별개인 몸체에 포함될 수 있는데, 이 몸체는 체액에 분해가능하거나 그렇지 않을 수 있으며, 또는 생분해가능하거나 그렇지 않을 수 있다, 약물은 바람직하게는 전극이 삽입되는 조직을 손상으로부터 보호하고/보호하거나 손상된 조직의 회복을 도와 주는 약물이다. 이와는 독립적으로, 본 발명의 약물은 삽입된 전극에 인접해 있는 조직, 특히 신경 조직, 가장 특히는 뇌 또는 척수의 핵 또는 백색 물질의 조직에 약리학적 효과를 주는 약물이다.

[0045] 일단 인간이나 동물의 조직 안에 이식되면 근위 단부에서 원위 단부까지의 거리가 증가 및/또는 감소될 수 있게 해주는 형태를 갖는 본 발명의 전극 몸체 및 전극의 실시 형태에서는, 여러 수단에 의해 전극 몸체가 제 2 형태를 취할 수 있다. 전극 몸체가 탄력으로 휘어질 수 있거나 탄력적으로 휘어질 수 있는 부분을 포함한다면, 이러한 전극은 전극 매트릭스 요소 안에 압축 또는 인장된 상태로 내포될 수 있으며, 따라서 전극이 조직내에 이식된 후에 전극 매트릭스 요소가 분해되면, 전극 몸체는 팽창 또는 수축할 수 있다.

[0046] 초기 형태에서 전극 몸체(일반적으로 실질적으로 한 방향으로 뻗어 있음)는 직선형일 수 있거나, 규칙적이거나 불규칙적인 굴곡부, 나선, 루프, 지그재그형 부분 등을 포함할 수 있다. 다시 말해, 초기 형태에서, 전극 몸체의 길이는 근위 단부와 원위 단부 사이의 거리 보다 실질적으로 더 클 수 있다. 실질적으로 더 크다는 것은, 제 1 전극 단부와 제 2 전극 단부 사이의 거리의 2% 이상, 특히 5% 이상, 심지어 20% 이상, 그리고 최대 50 % 이상까지 더 큰 길이를 의미한다. 그러나, 제 2 원위 단부로부터 연장되어 있는 전극의 팁 부분은 바람직하게는 직선 형태나 약간 굽은 형태를 갖는다.

[0047] 전극의 원위 단부 또는 팁 부분(절연되지 않음)은 어떤 적절한 형상으로도 될 수 있다. 전극이 기록용으로 사용되는 것이라면 날카로운 팁이 특히 유리하다. 전극이 자극을 주기 위해 사용되는 것이라면, 전극 팁 부분은 이 팁 부분의 침식을 줄이기 위해 날카로운 가장자리를 포함하지 않고 매끄러운 윤곽을 갖는 것이 바람직하다. 선택적으로, 주위 세포와의 접촉을 증가시키고 전극의 임피던스를 줄이기 위해 전극 팁 부분의 표면적을 거칠기화(roughening)로 확대시킬 수도 있다. 거친 표면은 예컨대 전극을 백금 블랙으로 코팅하거나 에칭으로 얻어질 수 있다.

[0048] 근위 단부에서 전극 몸체는 절연된 가요성 전선을 통해 전자 장비와 전기 전도적으로 접촉하게 된다.

[0049] 본 발명의 전극의 팁 부분 및/또는 주 몸체 부분에는, 거친 표면부 또는 주위 조직에의 부착을 촉진시키는 표면부와 같은 고정(anchoring) 수단이 제공될 수 있다. 인접한 조직에 부착될 수 있는 전극 몸체 부분은, 심지어 조직 부착 또는 내부 성장을 가능케 해주는, 티타늄으로 된 또는 산화 티타늄으로 피복된 부분을 갖는 종류의 것일 수도 있다. 팁 부분에 부착되어 옆으로 연장되어 있는 얇은 필라멘트가 알려져 있는데(WO 2007/040442), 이 필라멘트는 삽입 과정 중에 근위 방향으로 배치되고 전극을 짧은 거리 후퇴시키면 펼쳐지게 된다. 본 발명의 전극을 인간이나 동물의 조직 안에 고정시키기 위해 이 전극에 그러한 필라멘트를 제공할 수 있다. 옆으로 연장되어 있는 이러한 얇은 필라멘트는 전극 몸체의 직경과 같거나 바람직하게는 그 보다 작은 직경을 가지며 그리고/또는 상기 필라멘트가 전극으로부터 옆으로 적절한 거리로 돌출될 수 있게 해주는 길이(최대 50 μ m 이상, 심지어 100 μ m 이상과 같은 길이)를 갖는 것이 바람직하다. 옆으로 연장되어 있는 상기 필라멘트(들)는 추가적으로 전극으로 기능하는 것이 바람직한데, 이 경우 적어도 그의 팁은 절연되지 않는다. 또한, 옆으로 연장되어 있는 필라멘트는 전극의 전기 전도성 재료를 포함하거나 이러한 재료로 이루어지는 것이 바람직하고, 또한 그 재료는 전극 몸체의 재료와 일체적으로 되어 있는 것이 바람직하다. 그러나, 옆으로 연장되어 있는 필라멘트를

전극과 다른 재료로 만드는 것도 본 발명의 범위에 포함되는 것이다. 옆으로 연장되어 있는 필라멘트는 전극 매트릭스에 에워싸여 있어 매트릭스 내포형 전극이 조직 내로 삽입되는 것을 방해하지 않기 때문에, 원위 방향, 반경 방향 또는 근위 방향과 같은 어느 방향으로도 전극으로부터 연장되어 있을 수 있다. 또한, 전극은 옆으로 연장되어 있는 다수의 필라멘트를 포함할 수 있으며 또한 이들 필라멘트는 전극으로부터 하나 또는 여러 방향으로 연장되어 있을 수 있다. 마찬가지로, 전극의 코어 또는 지지판은 팁 부분과 동일한 재료로 만들어질 수 있고 또한 그 팁 부분과 일체적으로 될 수 있다. 팁 부분에 돌출 요소가 구비되어 있는 전극에서 그러한 인출은 상기 돌출 요소가 조직에 고정될 수 있게 해주며 또한 전극이 인출에 저항할 수 있게 해준다. 제 1 및 2 단부를 연결하는 직선으로 규정되는 전극 몸체의 장축선으로부터 멀어지게 휘어져 있거나 경사져 있는 팁과 같은 적절한 설계의 팁을 갖는 전극을 조직 안으로 더 밀면 이 전극의 팁 부분은 상기 장축선의 방향으로부터 옆으로 벗어날 수 있다.

[0050] 본 발명의 전극은 살아 있는 연조직, 특히 뇌 또는 척수 조직, 하지만 예컨대 간, 신장, 골격 근육, 심장 근육, 내장 근육 및 연결 조직 안에 삽입되도록 되어 있다. 본 발명의 전극은 기록 및/또는 신경 자극 목적으로 사용될 수 있다 기록 목적으로 사용되는 경우, 본 발명의 전극 와이어는 소형의 예비 증폭기를 구비할 수 있다. 신호 대 잡음 비를 개선하기 위해서는 증폭기를 몸체와 팁 부분의 연결부와 같이 팁에서 짧은 거리에 배치하는 것이 바람직하다.

[0051] 연조직 내로의 삽입을 더 용이하게 하기 위해서는, 마이크로매니퓰레이터 또는 이와 유사한 것을 매트릭스에 부착하거나 또는 매트릭스의 근위 단부 근처 또는 그 단부에서 매트릭스에 내포시키는 것이 바람직하다. 마이크로매니퓰레이터의 분리가능한 부착은 대안적으로 전극의 근위 연결부에 포함되는 도킹 수단에 의해 제공될 수도 있다.

[0052] 전극 다발

[0053] 어떤 용도에서는 적절하게 배열된 여러개의 상기 종류의 전극을 사용하는 것이 유리하다.

[0054] 본 발명의 전극 두개 이상이 공동의 또는 공유된 매트릭스 몸체 안에 조합되어 있는 것을 전극 다발이라고 한다. 공유된 매트릭스는 전극 다발 매트릭스 요소를 형성한다. 이는 채액에 용해가능하거나 생분해가능하다. 본 발명의 전극 다발의 중요한 일 특징은, 다발에 포함되는 적어도 두개의 전극은 서로 전기 절연되어 있어야 한다는 것이다. 하지만, 다발의 모든 또는 실질적으로 모든 전극이 서로에 대해 전기 절연되는 것이 바람직하다. 다발 매트릭스 요소는 강성적이거나 실질적으로 강성적이다. 다발 매트릭스 요소의 목적은, 전극 다발이 실질적으로 곧은 경로를 따라 조직 안으로 삽입될 수 있도록 전극 다발에 물리적 안정성을 부여하기 위한 것이다. 이는 복수의 전극을 원하는 연조직 영역에 배치할 수 있게 해준다. 통상적인 곧은 전극 와이어, 광학 와이어, 수축가능한 폴리머 또는 전극을 포함하는 강직한 전극 팁 및/또는 전자 장치를 갖는 전극 다발에 제공하는 것도 본 발명의 범위에 속하는 것이며, 이들 요소는 적어도 부분적으로 매트릭스 몸체 안에 배치된다. 선택적으로, 전극 또는 다발 매트릭스 요소는 수성 환경에서 분해율이 상이한 둘 이상의 매트릭스 재료 부분을 포함한다. 본 발명의 전극 다발을 위한 분할된 매트릭스 요소는 그의 특징에 있어서 전술한 본 발명의 전극 매트릭스 요소에 상당한다. 본 발명의 공유된 전극 다발 매트릭스 요소에 추가하여, 다발의 하나 이상의 전극, 특히 다발의 모든 전극에는 본 발명의 전극 매트릭스 요소가 제공될 수 있는데, 이러한 경우 전극 다발 매트릭스 요소는 그 다발의 하나 이상의 전극 매트릭스 요소를 결합시키거나 심지어 이를 에워쌀 수 있다.

[0055] 본 발명의 전극 다발에 포함되는 전극 몸체는 가변적인 길이를 갖는 것이 바람직하며, 또한 전극 다발 매트릭스 요소 또는 몸체가 회전 대칭형, 예컨대 원통형이고 그의 중심 축선에 대해 대칭적으로 배치되는 것이 바람직하다. 전극 몸체의 팁들 전체가 매트릭스 팁의 형태를 나타내도록, 가장 긴 전극 몸체는 중심 축선으로부터 짧은 거리에 배치되는 것이 바람직하고 또한 짧은 전극 몸체는 중심 축선으로부터 더 먼 거리에 배치되는 것이 바람직하다. 전극 몸체의 근위 단부는 바람직하게는 회전 축선을 가로지르는 평면내에 또는 그 평면 근처에 배치된다. 그러나, 일방으로 경사져 있거나 아니면 비대칭적인 전극 다발 팁을 형성하도록 전극 몸체들을 배치하는 것도 본 발명의 범위에 속하는 것이다. 따라서, 전극 다발 매트릭스 요소는 원위 방향으로 가면서 좁게 되어 있어 예컨대 원주형 또는 편평한 삼각형의 말단 말단 원위부가 형성된다. 전극 다발 매트릭스 요소의 말단 원위부는 뭉툭한 형상으로 되어 있어, 전극이 연조직내로 삽입되는 중에 혈관이 파열되는 위험이 최소화된다.

[0056] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 전극 다발은 조직 또는 그의 구성 요소에 대한 방사(radiative) 자극을 가능케 하고/하거나 주위 조직에서 나오는 방사선을 기록하기 위해 하나 이상의 광학 섬유를 포함한다. 전극 다발에 대응하는 방식으로, 상기 하나 이상의 광학 섬유는 전극 다발 매트릭스 요소에 의해 전극 다발내에서 선택된 위치에 유지된다.

- [0057] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 본 발명의 매트릭스 내포형 전극 다발의 둘 이상의 전극 몸체는 그의 제 1 단부 또는 그 근처에서 예컨대 세라믹이나 폴리머 재료로 된 기관에 의해 연결될 수 있다. 이렇게 연결된 전극은 동일하거나 다른 길이를 가질 수 있다. 기관은 증폭기와 같은 전자 부품을 구비할 수 있으며 또한 케이블을 통해 또는 원격 계측적으로 자극을 주고 기록하기 위해 조직 외부에 있는 전자 장치에 연결될 수 있다. 기관은 또한 마이크로매니퐁레이터를 수용하기 위한 수단을 장착하는데도 사용될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 전극 다발은 전류가 통하면 형상이 변할 수 있는 예컨대 휘어질 수 있는 하나 이상의 수축성 바이메탈 요소를 포함한다. 이러한 수축성 요소는 매트릭스 내포형 전극 다발의 삽입 경로를 제어하는데 사용될 수 있다.
- [0059] 본 발명의 전극 다발을 연조직 안으로 삽입하기 위해, 마이크로매니퐁레이터가 전극 배열체의 근위 단부에 부착되어 있거나 부착될 수 있으며, 이 단부에서 마이크로매니퐁레이터가 근위 방향으로 연장되어 있다.
- [0060] 다발 전극들이 공유하는 전극 매트릭스에 의해 제공되는 본 발명의 전극 다발의 강직성(stiffness)으로 인해, 전극 다발이 조직내로 용이하게 삽입될 수 있다. 삽입시, 전극 매트릭스는 신속하게 또는 느리게 분해 또는 감성될 수 있다. 원하는 분해율이나 감성율은 적절한 매트릭스 재료를 사용하여 선택될 수 있다. 그리 하여, 전극 몸체는 이웃하는 전극 몸체에 대해 옆으로 변위될 수 있다.
- [0061] **전극 및/또는 전극 다발의 배열체(array)**
- [0062] 본 발명에 따르면, 평행하게 또는 대략 평행하게 배치되는 둘 이상의 매트릭스 내포형 전극 및/또는 전극 다발은, 체액 및 신경 조직과 같이 지방이 풍부한 체액과 같은 수성 매체에 분해될 수 있거나 그러한 매체에 의해 감성될 수 있는 실질적으로 고체인 배열체 매트릭스 또는 접착제(glue)에 의해 결합될 수 있다. 배열체 매트릭스는 생체 적합적이어야 한다. 적절한 재료는 알킬화된 그리고/또는 카복실화된 셀룰로스 유도체, 아밀로즈 및 젤라틴과 같은, 탄수화물 또는 단백질 기반의 접착제를 포함하며, 하지만 또한 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리아크릴산의 알칼리염과 같은 다른 특성의 것일 수도 있다. 이렇게 해서 전극 및/또는 전극 다발은 이식에 적합한 원하는 기하학적 패턴으로 배열체 안에 배치될 수 있다. 그리 하여, 개별적인 전극 및/또는 전극 다발의 이식으로 얻어지는 동일한 기하학적 패턴의 경우와 비교하여 이식에 필요한 시간이 상당히 짧아지게 된다. 이러한 배열체에 있는 본 발명의 하나 이상의 매트릭스 내포형 전극 몸체 및/또는 전극 다발은 서로에 대해 고정된 관계로 일시적으로 또는 영구적으로 유지되는 본 발명의 둘 이상의 매트릭스 내포형 전극 몸체로 대체될 수 있다. 전극 몸체를 이러한 고정된 관계로 유지하기 위한 수단은 본 발명의 일종 이상의 매트릭스 재료를 포함하거나 이 재료로 이루어질 수 있으며, 또는 이와는 독립적인 것일 수도 있다. 상기 수단이 독립적인 것이면, 매트릭스 내포형 전극 다발의 다른 매트릭스 재료 보다 수성 환경에서 더 천천히 분해 및/또는 해체되는 것이나 또는 WO 2007/040442 의 전극 다발을 고정된 관계로 유지하는 수단과 같은 영구적인 것일 수 있다. 유사하게도 본 발명의 전극 배열체에 있는 하나 이상의 전극 다발은 WO 2007/040442 의 하나 이상의 전극 다발로 대체될 수 있다. 본 발명의 전극 다발 배열체에서 전극 다발 사이의 적절한 거리는 50 μm ~ 500 μm 또는 그 이상이 될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 전극 다발의 개별적인 매트릭스 내포형 전극 몸체는 그의 근위 단부가 수성 체액에 분해가능한 기관에 고정된 상태에서 서로 공간을 두고 설치된다. 이러한 구성 덕분에, 다발 또는 이러한 다발을 둘 이상 포함하는 배열체를 조직내로 삽입하는 것이 용이하게 된다.
- [0063] 매트릭스 내포형 전극 다발의 배열체 또는 본 발명의 매트릭스 내포형 전극과 본 발명의 매트릭스 내포형 전극 다발의 조합물의 배열체는, 과학적, 의학적인 목적이나 동물 치료 목적으로 오래 지속되는 자극을 주거나 산화 환원 반응 및 조직의 정확한 병변의 측정을 통해 전기적 신호 활성화 및 전달 물질이나 다른 대생물 작용성 분자의 레벨을 다채널 기록하는데 적합하다.
- [0064] 본 발명에 따르면, 약물 방출을 위한 바람직한 수단은 매트릭스 요소이다. 약물은 분해, 분산, 생분해성 연결자를 통한 연결 또는 다른 적절한 방식으로 매트릭스 안에 내포된다.
- [0065] 약물 방출을 위한 다른 바람직한 수단은 매트릭스 안에 분산되는 미소 구체 또는 다른 미소 입자와 같은 격실이다.
- [0066] 약물 방출을 위한 다른 바람직한 수단은 약물을 포함하는 전극 코팅이고, 이 전극 코팅은 매트릭스로 에워싸인다.
- [0067] 본 발명의 약물은 본 발명의 전극, 전극 다발 또는 배열체가 삽입되는 조직에서의 생리학적 및/또는 병리학적 과정에 영향을 주는 약제를 포함하며, 이에 한정되지 않는다.

- [0068] 본 발명의 배열체 매트릭스 요소 또는 몸체는 체액과 같은 수성 환경에서 분해되는 생체 적합한 재료로 만들어진다. 이는 분해되기 전에 팽창하거나 그렇지않을 수 있다. 배열체 매트릭스 요소는 바람직하게는 원위 방향으로 길게 늘어진 형태(oblong)인데, 즉 매트릭스 내포형 전극에 있어서 조직 안으로 제일 먼저 들어가게 되는 정면부를 형성하게 된다. 배열체 매트릭스 요소는 예컨대 초기 형태에서 전극의 제 1 및 2 단부 사이의 거리와 적어도 동일한 길이를 갖는 바로 형성될 수 있다. 배열체 매트릭스 요소는 바람직하게는 그의 원위 단부의 방향으로 점감되어(tapering) 있다. 그의 원위 단부는 바람직하게는 대략 원추형이어서 연조직내로의 삽입이 용이하게 된다. 그의 원위 팁은 날카롭거나 뭉툭한 형상을 가질 수 있다. 뭉툭한 형상은 삽입 중의 혈관 파열의 위험성을 최소화해주며 날카로운 팁은 삽입에 대한 조직의 저항을 감소시킬 것이다. 배열체 매트릭스 요소의 형상으로 인해, 전극을 연조직 안으로 깊이 삽입할 때 곤은 삽입 경로 라인을 따를 수 있으며 그리 하여 사용자는 배열체의 전극을 조직안에 정확히 배치할 수 있다. 젖음가능한 매트릭스가 배열체 매트릭스 요소의 측면을 따라 길이방향으로 조직내의 변형력을 최소화시키는 미끄러운 표면을 또한 구성할 것이다.
- [0069] 동물 연구에서 유효한 약물 농도 또는 유효한 약물 방출 시간 경로를 신속히 가려내기 위해, 전극 또는 전극 다발의 배열체의 개별적인 전극 또는 전극 다발은 일종의 약물을 하나의 농도로 함유하는 하나의 동일한 매트릭스 요소 안에 내포될 있으며, 또는 이러한 개별적인 전극이나 전극 다발 중의 두개 이상은 둘 이상의 매트릭스 요소에 내포될 수 있으며, 이때 매트릭스는 대응하는 수의 농도의 상기 일종의 약물을 함유하거나 대응하는 수의 서로 다른 약물을 같거나 다른 농도로 함유한다. 이러한 구성으로, 한 약물 또는 다른 약물의 상이한 농도를 가려내는 것을 이러한 종류의 하나의 배열체를 사용해 수행할 수 있다. 또한, 배열체에 포함되는 둘 이상의 전극 또는 전극 다발을 습기에 대한 배리어 특성이 서로 다른 대응하는 수의 코팅으로 피복할 수 있으며, 그래서 이렇게 보호되는 매트릭스의 감성이나 분해를 다소 지연시킬 수 있다.
- [0070] 본 발명의 바람직한 실시 형태에 따르면, 둘 이상의 부분을 포함하는 매트릭스 요소에서, 이들 부분은 본 발명의 전극이 내포되는 하나 이상의 내측 부분을 완전히 또는 부분적으로 에워싸는 하나의 외측 부분이 있도록 마련된다. 방출될 약물(들)은 내측 부분(들)에만 포함된다. 매트릭스 요소의 내측 부분(들)은 바람직하게는 전극 팁을 에워싸지 않지만, 외측 부분은 그 팁과 내측 부분을 둘러싼다. 따라서 외측 부분은 주로 조직내로의 삽입 중에 전극의 물리적 무결성을 보호하기 위한 것이며, 내측 부분(들)과는 실질적으로 다른 분해 또는 감성 프로파일을 갖는데, 즉 매트릭스의 내측 부분 보다 실질적으로 더 쉽게(예컨대, 5, 10 또는 심지어 100 팩터 만 큼 더 쉽게) 분해 및/또는 감성된다.
- [0071] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태에 따르면, 전극을 에워싸는 매트릭스(들)가 분해 또는 감성된 후에 전극 다발이나 전극 다발의 배열체 있는 전극의 팁/원위 단부들 사이의 거리는 적어도 200 μm 이상, 바람직하게는 500 μm 이상이어야 한다. 이러한 최종 이식 거리는, 물팽창성 폴리머재의 플러그를 전극 다발의 중심부에 배치하여, 즉 다발의 전극이 상기 플러그를 둘러싸도록 해서 다발내의 전극들을 편으로써 얻어진다. 대안적으로 또는 추가적으로, 최종 이식 거리는 주 몸체 부분이 축방향으로 압축된/압축되어 있거나 반경 방향으로 굽은 상태로 매트릭스 안에 포함되어 있는 주 몸체 부분을 갖는 전극을 사용해서 얻어진다. 매트릭스의 감성 및/또는 분해시 전극은 원래의 비압축 및/또는 비굽힘 상태로 복귀하게 된다.
- [0072] **매트릭스**
- [0073] 매트릭스를 형성하는데 사용될 수 있는 폴리머는, 의료 장치에서 분해 및 경화될 수 있고 또는 중합될 수 있는 것, 또는 비교적 낮은 융점을 가지며 치료제와 혼합될 수 있는 폴리머를 포함한다. 당업계에서 알려져 있는 이러한 생체 적합성 폴리머는 젤라틴, 콜라겐, 아라비아 검, 폴리글리콜산, 카르복시비닐 폴리머, 소듐 폴리아크릴레이트, 카르복시메틸, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴루란, 폴리비닐피롤리돈, 카라야 검, 펙틴, 잔탄 검, 트라가칸스, 알긴산, 폴리카보네이트, 폴리옥시메틸렌, 폴리이미드, 폴리에테르, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 부티레이트, 셀룰로스 65 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스프로피오네이트, 셀룰로스 에테르, 카르복시메틸 셀룰로스 콜라겐, 치틴, 폴리라에틱산, 폴리글리콜릭산 및 폴리라에틱산-폴리에틸렌 옥시드 코폴리머, 폴리아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물(PAN), 폴리카프롤락톤(PCL), 말레산 무수물 코폴리머, 폴리하이드록시부티레이트 코폴리머, 및 이들의 혼합물과 블렌드를 포함하며, 이에 한정되지 않는다. 상기의 예를 들면, 폴리 1,3-(비스(p-카르보페녹시)프로판 무수물(PCPP) 방향족 폴리무수물), 세바스산(즉, 방향족 이산과 지방족 이산의 코폴리머)와 폴리테레프탈산(즉, 폴리테레프탈 무수물 및 방향족 무수물)과 pCPP의 공중합으로 형성된 폴리머, 폴리(L-락티드)(PLLA), 폴리(D,L-락티드), (PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리(L-락티드-코-D,L-락티드)(PLLAJPAL), 폴리(L-락티드-코-글리콜라이드)PLLNPGA), 폴리(D,L-락티드-코-글리콜라이드)(PLAJPGA), 폴리(글리콜리데코-트리메틸렌 카보네이트)(PGNPTMC), 폴리에틸렌 옥시드(PEG), 폴리디옥사논(PDS), 폴리프로필렌 퓨마레이트, 폴리(에틸 글루탐산염-코 글루탐산), 폴리(테르트-부틸록시-카르보닐메틸

글루탐산염), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리카프로락톤 코-부틸아크릴레이트, 폴리하이드록시부티레이트(PHBT) 및 폴리하이드록시부티레이트, 폴리(포스파젠), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤)(PLNPCL), 폴리(글루콜라이드-코-카프로락톤)(PGAJPCL), 폴리(포스페이트 에스테르), 폴리(아미노산) 및 폴리(하이드록시부티레이트)의 코폴리머, 폴리테프시드펩티드, 말레 무수물 코폴리머, 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리[97.5% 디메틸-트리메틸렌 카보네이트)-코-(2.5% 트리메틸렌 카보네이트)], 시안아크릴레이트, 폴리에틸렌 옥시드, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 히알루론산, 키토산 및 리제네레이트 셀룰로스와 같은 폴리사카라이드, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)(EVA); 이소부틸렌 및 적어도 일종의 다른 반복 단위(예컨대, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 치환형 스티렌(예컨대, 아미노 스티렌, 하이드록시 스티렌, 카르복시 스티렌, 설포네이티드 스티렌 등)의 이소부틸렌계 코폴리머, 폴리비닐 알코올의 호모폴리머, 폴리비닐 알코올 및 비닐 사이클로헥실 에테르, 하이드록시메틸 메타크릴레이트, 하이드록실 또는 아민 말단기 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 다른 반복 단위의 코폴리머, 아크릴레이트계 코폴리머(예컨대, 메타아크릴산, 메타크릴아미드, 하이드록시메틸 메타크릴레이트 등), 에틸렌 비닐 알코올 코폴리머, 아릴 또는 알킬 실록산 및 적어도 하나의 반복 단위(예컨대, 부틸 아크릴레이트, 부틸 폴리머(예컨대, 부틸 메타크릴레이트와 PEG의 코폴리머)의 실리콘계 코폴리머(US 2005/0187146 A1)가 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[0074] 바람직한 재료는 용도에 따라 변할 수 있으며, 예는 본 발명의 상이한 실시 형태를 설명하는 부분에 열거되어 있다.

[0075] 대생물 작용성 및 생체 적합성 폴리머는 비공유 원자가로 결합하여 폴리머 블렌드를 형성할 수 있고 또한 공유 원자가로 결합하여 침투형 폴리머 네트워크, 코폴리머 및 혼성 폴리머를 형성한다. 대생물 작용성 및 생체 적합성 폴리머의 바람직한 조합은, 폴리우레탄, 헤파란 설페이트 및 RGD 펩티드, 폴리에틸렌 옥시드, 크론트로이틴 설페이트 및 YIGSR 펩티드, 실리콘 폴리머, 케라탄 설페이트 및 VEGF 바이오미메틱 펩티드, SIBS, 퍼레칸 및 IKVAV 펩티드 및 N-부틸 메타크릴레이트, 헤파란 및 피브린 조각을 포함하며, 이에 한정되지 않는다.

[0076] 선택적으로, 본 발명의 전극 또는 배열체 매트릭스는 수성 환경에서 분해율이 서로 다른 매트릭스 재료로 된 두 개 이상의 부분을 포함한다. 예컨대, 어떤 용도에서 매트릭스는 두 부분, 즉 근위 부분과 원위 부분을 포함하거나 이들 부분으로 이루어지는 것이 바람직하며, 여기서 원위 부분의 재료의 분해율은 근위 부분의 재료의 것보다 실질적으로 높으며, 따라서 원위 부분의 분해 시간이 1 내지 10 분 단축된다. 이런 설계에 의해, 두 매트릭스 부분이 온전한 상태에서 본 발명의 전극을 목표 조직에 가깝게 삽입할 수 있으며, 전극 몸체 및/또는 팁 부분의 원위 또는 제 2 단부가 내포되어 있는 원위 부분의 매트릭스 재료가 분해될 때, 전극을 짧은 거리로 조직 안에서 뒤로 당길 수 있거나 짧은 거리로 그 조직 안으로 더 밀어 넣을 수 있다.

[0077] 본 발명의 매트릭스가 체액이 스며들 수 있는 채널과 같은 분해 향상 수단을 포함하는 것도 본 발명의 범위에 속하는 것이다. 따라서, 매트릭스 몸체나 그의 일 부분은 비다공성 또는 다공성 구조를 가질 수 있다.

[0078] 매트릭스에 분해 지연 수단을 제공하는 것도 본 발명의 범위에 속한다. 매트릭스 재료의 분해 지연은 매트릭스 몸체 또는 그의 일 부분에 하나 이상의 분해 지연 코팅층을 제공함으로써 이루어질 수 있다. 매트릭스 분해 지연 코팅은 이에 의해 보호되는 매트릭스 몸체나 그의 일 부분 보다 실질적으로 느린 속도로 수성 환경에서 분해되는 재료로 만들어진다.

[0079] 상기 매트릭스 분해 지연 코팅은 폴리에스테르 코팅과 같이 수성 환경에서 쉽게 분해되지 않지만 감성될 수 있는 코팅, 예컨대 폴리글리콜레이트, 폴리락테이트, 폴리(글리콜레이트, 락테이트) 또는 폴리카보네이트 코팅 또는 콜라겐 코팅과 같은 펩티드 코팅일 수 있다.

[0080] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 이식 중에 조직에 대한 마찰을 줄여주는 재료로 된 외부층을 제공하는 것이 바람직하다. 저마찰 재료의 외부층 또는 코팅은 이식 과정 중에 생기는 상처를 줄일 수 있다. 이는 또한 전극의 이식 중에 수막 섬유 아세포와 같은 세포를 표피 조직에서 더 깊은 조직으로 동반 이동시킬 위험을 줄일 수 있다. 적절한 코팅 재료는 폴리비닐알코올, 콜라겐, 치틴, 우뚝가사리, 히알루론산을 포함한다(본원에 참조로 관련되어 있는 미국 특허 출원 2008234790 A1 참조).

[0081] **약물**

[0082] 본 발명에 따르면, 어떠한 관심 대상 약물이나 약물의 조합물이라도 본 발명의 전극 및/또는 배열체 매트릭스를 통해 연조직 안으로 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 약물은 출혈, 감염 및 염증을 치료하는 약물을 포함한다. 흉터 형성으로 인한 캡슐화를 줄이거나 방지하고 또한 세포 죽음을 방지하는 약물 또한 바람직하다. 본 발명에 따르면, 약물은 전극 몸체에 인접한 조직 안으로 방출된다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 약

물은 전극 다발의 전극이나 하나 또는 여러 개의 전극 몸체를 형성하는 별개의 생체 적합성 재료 안에 내포된다. 전극 또는 배열체 매트릭스는 하나 또는 수개의 층으로 제공될 수 있다. 예컨대, 여러 층들 중의 단지 한 층만 약물을 포함하거나, 코팅의 두개 또는 여러 개의 층이 서로 다른 약물을 포함할 수도 있다. 이렇게 코팅되는 전극을 전극 다발이나 전극 다발의 배열체에 제공하여, 본 발명의 선택된 전극 근처에서 서로 다른 약물을 방출할 수 있다. 약물은 매트릭스에 내포되는 미소 구체 또는 다른 종류의 미소 입자에 포함될 수도 있으며, 매트릭스의 분해 또는 감성시 동시에 또는 그 후에 미소 구체와 미소 입자에서 방출될 수 있다.

[0083] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 상이한 약물은 시간 제어 방식으로 매트릭스에서 방출된다. 예컨대, 출혈, 감염 및/또는 세포 자살의 위험을 최소화하도록 설계되어 있는 대생물 작용성 성분이 이식 후 초기 단계에서 방출되는데 유리하다. 이 경우 매트릭스는 내포된 화합물의 방출이 이식 중에 또는 이식 직후에 시작되도록 설계될 수 있다. 연장된 기간 동안 작용하는 약물의 경우, 몇일이나 몇주에 걸쳐 약물을 천천히 방출하는 것이 바람직하다. 오래 지속되는 효과를 얻기 위해, 약물 대신에 유전자 벡터를 사용할 수 있으며, 또는 이 유전자 벡터를 약물에 추가하여 매트릭스에 포함시킬 수 있다. 상이한 방출 기구를 조합함으로써, 전극 또는 프로브의 매트릭스에 내포되는 대생물 작용성 성분의 방출 지연 및 방출률을 제어할 수 있다. 매트릭스를 생리학적인 환경에 도입하면, 대생물 작용성 성분은 확산, 확산 다음의 팽창 또는 감성과 같은 상이한 기구로 주위 체액에 방출된다. 이들 기구(본원에서는 수동 방출 기구라고 함) 중의 어느 하나 또는 모두가 사용될 수 있다. 작용 성분의 수동 방출률은 매트릭스의 구조 및 온도, pH, 이온 강도, 효소 농도와 같은 생리학적인 파라미터에 대한 매트릭스의 응답에 의존한다. 지연 방출될 약물은 예컨대 마이크로캡슐 또는 전극, 전극 다발 또는 배열체와 나란히 삽입되는 봉의 형태로 된 별도의 격실에 포함될 수 있다. 미소 구체 및 미소봉이나 미소바는 매트릭스 보다 천천히 분해되는 재료를 포함할 수 있다. 바람직한 것은 아니지만, 이식 후에 분해되지 않고 그래서 예컨대 세공을 통해 약물이 방출된 후에 조직내에 남아 있게 되는 재료를 사용할 수도 있다.

[0084] 본 발명의 약물은 또한 전극 몸체를 코팅하기 위한 별도의 생체 적합성 매트릭스 재료에 내포될 수도 있다. 매트릭스 재료의 여러 층(각 층은 상이한 약물 또는 상이한 약물 조합을 포함한다)을 전극 몸체에 제공하는 것도 본 발명의 범위에 속한다. 따라서, 외부 매트릭스 층에 포함되는 약물은 내부 매트릭스 층에 포함되어 있는 약물에 앞서 방출될 수 있다. 어떤 용도에서는, 한 달이나 심지어 여러 달 동안 약물이 지속적으로 방출되게 하는 것이 필요하다. 향상된 조직-전극 상호작용 및 치료를 위한 열대 조직 자극을 촉진하는 물질의 방출에는 느리고/느리거나 지연된 방출이 특히 적절할 수 있다. 이러한 경우, 매트릭스 재료의 최내측 부분은 바람직하게는 체액에 대한 용해성이 낮아야 하며, 하지만 생분해성을 가져야 한다. 코팅 재료의 감성은 약물이 천천히 접근가능하도록 하기 위한 것일 수 있다. 천천히 분해되거나 감성되는 매트릭스 재료는 약물을 점진적으로 방출시킬 것이다. 느린 방출을 위해서 약물은 매트릭스 재료에 화학적으로 연결될 수 있거나 또는 팽창된 매트릭스를 통한 확산으로부터 입체적으로 차단될 수 있다. 본 발명의 약물은 폴리머 매트릭스 재료의 일 부분일 수 있으며, 폴리머의 감성시 대생물 작용성 단량체로서 접근가능하게 된다.

[0085] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 전극 매트릭스나 배열체 매트릭스는 삽입 과정으로 인해 있을 수 있는 급성의 유해한 효과(출혈, 세균 감염과 같은)에 대처하기 위한 약물과 같은 약물을 함유하는 얇은 코팅으로 피복되며, 이 코팅은 전극이 조직 안으로 삽입된 후에 짧은 시간내에 방출된다.

[0086] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 대전된 대생물 작용성 성분이 예컨대 전극의 내부 코어와 다른 전극 및/또는 주변 조직 사이에 전압을 걸어서 활성 방출로 접근가능하게 될 수 있다. 이는 전극의 코팅에 포함되어 있는 대전된 성분의 전기 영동을 일으킬 것이다. 이는 또한 대전된 층과 조합되어 원하는 경우 점진적인 이동을 쉽게 할 수 있다(미국 특허 제 6,316,018). 대안적으로, 방출은 외부에서 가해지는 초음파 또는 전기장/자기장과 같은 자극을 사용하여 제어될 수 있다. 대전되지 않은 대생물 작용성 성분은 전압의 인가로 코팅의 표면으로 이동될 수 있는 분해가능한 대전된 마이크로캡슐안에 캡슐화될 수 있다.

[0087] 조직의 가열이나 연소(예컨대, 조직, 종양의 절제, 혈관 묶기 등을 위해) 중에 방출되도록 설계되어 있는 약물을 위해, 상당히 더 높은 한계 온도를 사용할 수 있다(체온에서의 방출과 비교하여). 온도가 증가하면, 코팅의 물리적 특성이 변하여, 대생물 작용성 성분이 인접 조직 안으로 확산될 수 있다. 이러한 특성을 갖는 재료의 예로는 폴리(N-이소프로필아크릴아미드-코-아크릴아미드) 코폴리머가 있다. N-이소프로필아크릴아미드와 아크릴아미드 사이의 비가 상기 한계 온도를 결정할 것이다(Fundueanu, Acta Biomaterialia, Volume 5, Issue 1, 2009년 1월, 363 - 373 쪽).

[0088] 대생물 작용성 성분의 시간 제어 방출은 매트릭스의 어떤 부분의 특정 분할(cleavage)이나 효소 감성에 의해서도 제어될 수 있다. 이는 대생물 작용성 성분을 에워싸는 효소 감성가능한 얇은 층을 추가하거나(Itoh 외,

2008년) 또는 방출을 위해 분할을 필요로 하는 다른 분자에 대생물 작용성 성분을 공액시켜 얻어질 수 있다. 이러한 설계의 일 실시 형태에서, 대생물 작용성 분자는 매트릭스 폴리머 그 자체의 일 부분이며, 따라서 매트릭스의 생물학적으로 제어되는 분할/감성으로 방출된다.

[0089] 대안적으로/추가적으로, 매트릭스에 내포되는 약제는 처음에는 대생물 작용성이 없다가, 가수 분해 분할이나 효소 감성과 같은 활성 과정을 통해 대생물 작용성을 갖게 될 수도 있다. 이렇게 되면, 다른 종류의 세포나 조직에서 약물이 시간차 제어 방식으로 선택적으로 접근가능하게 될 수도 있다. 장기적인 치료 효과를 위해서는 유전자 전달이 약리학적 치료 보다 더 효율적인 것으로 생각되며, 따라서 이식물을 둘러싸는 조직의 항염증/항흉터 조절(conditioning)을 위한 선택 치료가 될 수 있다. 염증성 조직 반응을 최소화하는 것에 추가하여, 유전자 치료는 또한 말초 신경 단위의 특성을 실험적으로 변화시켜 분자 수준에서 실험적 조작을 가능케 할 수 있는 가능성도 제공한다. 유전자 발현의 변화를 유도하는 것은 이식된 전극을 이용하는 전기 생리학적 자극법과 함께 하면 다른 흥미로운 실험적 용도를 제공한다.

[0090] 연장된 기간 동안 약물을 정확한 양으로 투여하는 것이 바람직한 경우, 약물 전달 시스템에 부착되는 카테터가 이식물을 받는 조직에 약물을 전달하는데 추가로 사용될 수 있다. 이 경우 카테터는 바람직하게는 매트릭스에 내포된다. 카테터는 약물 용액이 조직 안으로 전달되기 위해 통과할 수 있는 하나 또는 수개의 구멍을 가질 수 있다. 이식가능한 미니 펌프(수막강내 펌프: US 5,820,589, US 6,375,655, US 7,229,477; CNS 펌프: US 7,351,239; 삼투 펌프: US 6,471,688, US 6,632,217) 또는 외부 펌프(경피 펌프: US 7,471,689, US 6,632,217)로서 작동하는 여러 개의 약물 전달 시스템이 업계에 알려져 있다. 카테터는 천천히 분해가능한 재료 또는 비분해성 재료로 만들어질 수 있다. 전기적 자극이나 자연적인 조직 활성의 결과로 방출되는 조직내의 대생물 작용성 분자, 즉 신경 전달 물질(예컨대, 작은 분자 신경 전달 물질(예컨대, 아세틸콜린, 도파민, 세로토닌, 히스타민, 노르에피네프린 및 에피네프린), 아미노산(예컨대, GABA, 글리신 및 글루탐산염), 신경활성 펩티드(예컨대, 브라디키닌, P 물질, 뉴로텐신, 엔돌핀, 엔케팔린, 다이노핀, 뉴로펩티드 Y, 소마토스타틴, 콜레시스토킨) 및 용해성 가스(예컨대, 산화질소)를 측정하기 위해 전극과 미세투석 또는 전극과 전압 측정을 조합하는 것도 본 발명의 범위에 속한다.

[0091] 전극 삽입 과정에 의해 유발되는 작은 출혈을 멈추는 약물, 예컨대 응고 인자 또한 바람직하다. 가장 바람직한 것은 VIII 인자 또는 그의 기능적 유도체이다. 다른 바람직한 응고 자극 약물은 IX, II, VII 및 X 인자의 조합; IX 인자; 폰 빌레브란트 인자와 VIII 인자의 조합; VIIa 인자 또는 인간 섬유소원을 포함한다.

[0092] NO의 생성을 촉진하는 약물, 특히 글리세릴 니트레이트 또는 그의 기능적 유도체와 같은 혈관 수축을 제어하는 약물도 바람직하다. 국부적인 혈관 수축이 피영향 혈관의 막힘으로 인한 뇌경색을 유발할 수 있는 경우에는, 혈전구 집합을 억제하는 약물, 예컨대 클로피도그렐, 티클로피딘, 아세틸살리실산, 디피라미돌, 이올프로스트, 아브시식말, 엠티피바티드, 티로피반을 사용할 수 있다. 국부적인 혈관 수축은 주변 혈관 확장을 유도하는 약물, 예컨대 에르골로이드 메실레이트로 치료될 수 있다.

[0093] 국부적인 감염을 방지하거나 그에 대처하기 위해, 전극 또는 배열체 매트릭스에 포함되는 약물은 항생제 군에서 선택될 수 있다. 적절한 항생제를 선택할 때, 대처할 세균 스트레인의 종류와 그의 저항 패턴을 고려해야 한다. 유용한 항생제의 예를 들면, 독시시클린; 리메시클린; 옥시테트라시클린, 테트라시클린; 티제시클린; 클로람페니콜; 아모시실린; 아목시시클린; 피피메실리남; 메실리남; 벤실페니실린; 페노시메틸페니실린; 디클록스아실린; 클록스아실린; 플루클록스아실린; 효소 블로커와 조합된 아목시실린; 효소 블로커와 조합된 피페라실린; 세팔렉신; 세파드록실; 세푸록심; 로라카르베프; 세프타킴; 세프트리지딤; 세프트리악손; 세프티부텐; 세프에뎀; 아스트레오남; 메로페넴; 아타페넴; 효소 블로커와 조합된 이미페넴; 트리메토프림; 설파메톡스아졸 및 트리메토프림; 에리트로마이신; 록시트로마이신; 클라리트로마이신; 아지트로마이신; 텔리트로마이신; 클린다마이신; 토브라마이신; 젠타마이신; 아미카신; 네티마이신; 오픈록사신; 시프로플록사신; 노르플록사신; 레보플록사신; 목시플록사신; 반코마이신; 테이코플라닌; 퓨지드산; 메트로니다졸; 티니다졸; 니트로퓨란토인; 메타나민; 리네졸리드; 답토마이신이 있다.

[0094] 정상 세포 및 미세 아교 반응을 제어하기 위한 본 발명에 따른 약물은 인터레우킨, 뉴로키닌즈, 변형 성장 인자, 표피 성장 인자, 오에스트로젠, 뉴로펩티드, 카나비노이드 및 뉴로트로픽 인자 및 그들의 조합물에서 선택되는 자연 발생적 약제를 포함한다. 인공적으로 유도된 약제, 예컨대 미노시클린이 또한 사용될 수 있다. 인터레우킨과 성장 인자 길항제가 또한 본 발명의 전극, 전극 다발 또는 전극 다발의 배열체가 중추 신경계 조직 안으로 삽입된 후 교의 반응을 제어하는데 사용될 수 있다.

[0095] 본 발명에 따른 다른 약물은 NSAIDs, 글루코코르티코이드, 프로스타글란딘 및 세포 부착 촉진제를 포함한다.

또한, 항염증제 및 면역 억제약이 포함되는데, 이는 천연 또는 합성 글로코코르티코이드와 같은 교의 반응, 예컨대 텍사메타손 및 인도메타신과 같은 어떤 NSAIDs와 같은 교의 반응을 제어하는데 사용될 수 있다.

[0096] 뉴로트로핀 및 그들의 조합물과 같은 신경 단위의 생존을 촉진하는 약물이 또한 본 발명에 포함된다. 특히 관심이 있는 뉴로트로핀은 신경 성장 인자, 뇌 유도 뉴로트로픽 인자, 기초 피브로블라스트 성장 인자, 글리알 유도 뉴로트로픽 인자, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀 6, 인슐린형 성장 인자, 표피 성장 인자 및 뉴르투린을 포함한다. 또한 라자로이드, 수퍼옥시드 디스무타제, 카스파제 억제제, 세포 자살 단백질의 억제제(IAPs), Bcl-2(B-세포 림프호마 2) 패밀리의 멤버 및 플루나리진(세포 생존을 촉진하거나 트라우마 또는 허혈 후의 신경 단위의 세포 죽음, 세포 자살 및/또는 괴사를 억제한다)이 포함된다. 또한, 신경 보호 작용과 항염증 효과를 갖는 약물로서 테트라시클린이 사용될 수 있다. 다른 유용한 약물은 ECM 단백질(엑스트라 세포 매트릭스 단백질, 주로 프로테오글리칸즈), 테나스신, 히알루론산 및 라미닌(뉴로트로픽 지지 및 생존을 촉진시킬 수 있음)을 포함한다 (본원에 참고로 관련되어 있는 미국 특허 출원 2007/0198063 및 미국 특허 5,202,120 참조).

[0097] 본 발명의 약물은 또한 연결 조직의 형성을 방지하고 혈관 신생을 촉진하는 약제, 예컨대 바소액티브 인테스티널 펩티드(VIP) 및 혈관 엔도텔리알 성장 인자(VEGF)를 포함한다.

[0098] 본 발명의 다른 실시 형태에 따르면, 본 발명의 전극, 전극 다발 또는 전극 다발의 배열체를 둘러싸는 조직내 세포는 유전자 발현의 변형과 어떤 단백질의 합성을 일으키는 유전자 벡터의 전달을 통해 조작된다(Lowenstein 외, 2007; Storek 외, 2008). 유전 물질은 바람직하게는 코팅 재료에 내포되어 있거나 그 안에 들어 있는 미소 구체에 캡슐화되어 있는 바이러스 벡터에 의해 주변 세포에 전달된다. 아데노 관련 바이러스 벡터가 업계에 알려져 있는데, 이는 뇌에 주입되면 적어도 10개월 동안 이웃 신경 단위에서 삽입된 유전자의 발현을 일으키게 된다(본원에 참조로 관련되어 있는 미국 특허 6,436,708). 신경 단위 및/또는 교의 세포 내로의 유전자 전달에 있어서 효율적인 것으로 알려져 있는 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV), 아데노바이러스 또는 렌티바이러스계 시스템과 같은 다른 바이러스 벡터시스템도 본 발명의 범위에 속한다. 특히 바람직한 것은 아니지만, 매트릭스에 고정된 다른 세포에 의해 레트로 바이러스 벡터가 선택적으로 생성될 수 있다(미국 특허 6,027,721 참조).

[0099] 어떤 용도의 경우에는 비바이러스 벡터 시스템이 유전자 전달을 위한 바람직한 수단이 된다. 이러한 시스템은 예컨대 플라스미드 리포좀 컴플렉스 또는 카티온 리피드 시스템을 포함한다. 비바이러스 이입 시스템을 사용하여 플라스미드를 주변 세포내로 전달하는 것을 용이하게 하기 위해, 본 발명의 전극에 펄스성 전류를 통전시켜 플라스마막을 전기 천공시키면 그 결과 국부적이고 제어된 유전자 이입이 일어나게 된다(Jaroszski 외, 1998).

[0100] 위에서 언급한 종류의 약물은 외부의 이식물에 대해 반응하는 연조직에 의해 야기되는 부작용이나 합병증을 줄이는 역할을 하지만, 다른 특성을 갖는 약물이 개별 전극의 매트릭스 및/또는 코팅에 포함될 수도 있다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 약물 후보로 생각되는 대생물 작용성 분자가 기록용 전극의 매트릭스나 코팅에 내포된다. 이러한 종류의 다른 대생물 작용성 분자를 전극 다발의 전극의 코팅에 내포시키면, 다른 신경 단위에서 오는 전기 신호를 기록할 수 있으며 그래서 여러 약물 후보를 동시에 가려낼 수 있다.

[0101] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 기록이 만들어지는 신경 단위를 착색하거나 식별하기 위해 사용되는 마커가 다른 전극의 코팅에 내포된다. 이러한 마커는 전극 팁에 가까이 있는 신경 단위 또는 신경교에 의해 취해지는 전압 및 칼슘 민감성 분자(예컨대, 칼슘 농도를 측정하는데 사용될 수 있는 Fluo3)를 포함하여 형광 물질을 포함한다. 전극에서 쉽게 방출되지 않는 형광 물질이 전극의 식별을 위해 사용될 수 있다. 형광 물질은 신경 착색물로 역할할 뿐만 아니라, 예컨대 세포내에서 세포간 칼슘 농도를 측정하거나 신경막의 전위를 측정하는데도 사용될 수 있다. 본 발명의 개별 전극을 통해 기록/자극을 하고/하거나 내포된 광섬유를 통해 광학적 자극을 하는 공초점 현미경 또는 2-광자(photon) 현미경의 조합을 사용하면, 어느 신경 단위가 다채널 전극의 어느 전극으로 기록되고 자극을 받는지를 확인할 수 있다.

[0102] 본 발명의 일 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 매트릭스에 포함되는 약물은 미소 구체에 캡슐화된다. 이러한 미소 구체의 크기는 수 나노미터에서 0.1 밀리미터까지 될 수 있다. 예컨대, 다음과 같은 마이크로캡슐화 기술이 본 발명의 약물을 캡슐화하는데 사용될 수 있다: 분무 건조, 분무 냉각, 회전 디스크 미립화, 유동층 코팅, 고정 노즐 공압출, 원심 헤드 공압출, 잠수형 노즐 공압출, 팬 코팅, 상 분리, 용매 증발, 용매 추출, 계면 중합, 단순 또는 복합 공압출, 현장 중합, 리포좀 기술, 나노캡슐화. 예컨대, 다음과 같은 재료가 마이크로캡슐의 셸 형성 재료로 사용될 수 있다: 단백질, 폴리사카라이드, 전분, 왁스, 지방 및 다른 천연 및 합성 폴리머. 캡슐화된 약물의 최적 방출률은 구체를 만드는데 사용되는 재료, 구체의 크기, 내포되는 약물의 종류와 양 및 구체에 포함되는 첨가제의 적절한 선택으로 얻어질 수 있다. 미소 구체의 방출률은 보통 일차이다.

그러나, 다른 크기의 입자의 최적 비를 제공하는 것과 같은 다른 방법과 적층 기술을 사용하여 영차의 방출률도 얻을 수 있다. 본 발명의 미소 구체는 약물이 내포되는 더 작은 구체를 포함할 수 있다. 미소 구체는 주변 매트릭스 보다 더 느린 속도로 분해될 수 있도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 미소 구체는 비분해성이 되도록 설계될 수 있다. 예컨대, 폴리우레탄(폴리카보네이트 우레탄을 포함하여), 이소부틸렌, 폴리스티렌-이소부틸렌-폴리스티렌, 실리콘(예컨대, 폴리실록산 및 치환형 폴리실록산), 열가소성 엘라스토머, 에틸렌 비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리올레핀 엘라스토머, 에틸렌 프로필렌 디엔 M 류 고무, 폴리아미드 엘라스토머, 하이드로겔 또는 이들의 조합물과 같은 생체 적합적 합성 폴리머가 이러한 목적으로 사용될 수 있다. 이러한 하이드로겔 폴리머는 2-하이드로에틸메타크릴레이트의 유도체, 폴리비닐 알코올, 산화 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리우레탄 하이드로겔, 천연 하이드로겔(예컨대, 젤라틴, 히알루론산, 가교 결합 알부민 등), 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0103] 제조 방법

[0104] 본 발명에 따르면, 매트릭스에 내포되는 본 발명의 전극 몸체를 제조하는 방법이 또한 개시된다. 이 방법은 고정 수단을 제공하고, 전극 몸체 및 선택적으로는 광섬유, 수축성 요소 등과 같은 추가적인 내포 대상 요소를 원하는 형태로 상기 고정 수단에 고정하며, 근위 연결부를 제외하고 이렇게 고정된 전극 몸체와 부속물을 덮는 외피를 가하며, 전극에 있어서 내포되는 부분이 덮히도록 제 1 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액을 전극에 가하고, 매트릭스 용액 또는 현탁액의 용매/분산물을 증발 또는 경화시키고, 외피를 제거하며, 그리고 고정 수단에서 전극을 분리시키는 것을 포함한다. 대응하는 매트릭스 격실이 형성되도록 전극을 두개의 매트릭스 재료에 내포시키기 위해, 전술한 고정 수단에 의해 고정되는 전극 몸체의 적절한 부분을 제 1 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액으로 코팅하며(이어서 이의 용매/분산물이 증발된다), 다음에 전극 몸체에 있어서 코팅되기 위해 남아 있는 부분을 제 2 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액으로 코팅하며, 이어서 제 2 매트릭스 재료의 용매/분산물을 증발시키고, 고정 수단에서 전극을 분리한다. 상기 방법에서, 전극 몸체는 바람직하게는 폴리플루오리네이티드 하이드로카본 폴리머 또는 실리콘 고무 같은 젖음성이 낮은 부드러운 재료로 된 외피안에 배치되어 그 안에 고정된다. 용매 증발을 용이하게 하기 위해, 외피 재료는 유리하게는 다공성, 특히 미세 다공성이다. 매트릭스 재료(들)를 가하고 건조시킨 후에는 외피에서 전극을 꺼낸다.

[0105] 개별적인 매트릭스 격실을 형성하는 두 매트릭스 재료 안으로 본 발명의 전극 몸체를 내포시키는 대안적인 방법은, 전체 전극 몸체를 제 1 매트릭스 재료에 내포시키고, 제 1 매트릭스 재료의 일 부분, 바람직하게는 원위 단부에서 연장되어 있는 원위부를 분해시키며, 전극 몸체 중에서 지금 내포되어 있지 않은 원위부를 예컨대 비내포 원위부에 가해지는 외피를 사용하여 제 2 매트릭스 재료로 덮으며, 제 2 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액으로 외피를 채우며, 용매를 증발시켜 제 2 매트릭스 재료를 건조/경화시키고, 외피를 제거한다.

[0106] 본 발명의 전극 몸체는 또한 딥 코팅, 분무 코팅, 압출을 포함하는 용융 공정, 압축 성형 및 사출 성형 또는 다른 기술들의 조합과 같은 단일의 코팅 기술이나, 코팅 기술의 조합을 사용해서 코팅될 수 있다.

[0107] 단계적인 과정의 대표적인 예에서, 전극 몸체는 먼저 적절한 용매에서 분해되는 적절한 재흡수성 폴리머나 폴리머의 블렌드, 특히 콜라겐, 젤라틴, 폴리비닐 알코올 및 전분으로 딥 코팅된다. 다른 폴리머도 사용될 수 있다. 폴리머 층의 두께는 당업자에게 알려져 있는 방식으로 제어된다. 그런 다음 코팅은 건조 단계를 거친다. 딥 코팅과 건조 단계는 최종 코팅의 요구되는 두께에 따라 한번만 또는 반복하여 실시될 수 있다. 다음 단계에서, 폴리머에 약물이 실린다. 전극은 약물을 함유하는 용액 안에 잠긴다. 사용되는 용매는 폴리머가 팽창하고 또한 약물이 분해되는 것이어야 한다. 1초 미만에서 5 분 또는 그 이상의 시간과 같은 적절한 접촉 시간 후에, 용액에서 전극을 제거하고 매트릭스는 있을 수 있는 감압하에서 용매의 증발로 건조된다.

[0108] 원 포트(one-pot) 과정에서, 전극 몸체는 요구되는 코팅 두께와 요구되는 약물 로딩을 위한 최적의 농도에 있는 폴리머와 선택 약물의 용액 안에 잠기게 된다. 그런 다음, 전극은 용액에서 제거되고 용매는 있을 수 있는 감압하에서 증발된다.

[0109] 대안적으로, 코팅은 분무 코팅으로 형성되는데, 이 경우 적절한 용매중의 폴리머/약물 용액이 전극 몸체에 분무된다. 코팅의 두께는 분무 및 건조(증발) 사이클의 수 및 용액내에 있는 폴리머와 약물의 양으로 제어될 수 있다.

[0110] 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴산 또는 그 유도체, 예컨대 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)와 같은 부분적으로 가수 분해되는 수용성 폴리머도 본 발명에 포함된다. 온도가 증가하면, 이들 하이드로겔이 접촉하여 약물이 코팅 밖으로 방출된다. 대안적으로, 온도 민감성 하이드로겔은 폴리(아크릴아미드) 및 폴리(아크릴산)의 상호 침투

형 하이드로겔 네트워크이며, 온도가 증가하면 하이드로겔이 팽창하여 약물이 겔 밖으로 확산된다.

[0111] 전기적 촉발 방출을 위한 폴리머 또는 폴리머 블렌드, 예컨대 폴리비닐 알코올/키토산도 본 발명에 포함된다.

[0112] 이식 방법

[0113] 본 발명에 따르면, 본 발명의 전극, 전극 다발 및 전극 또는 전극 다발의 배열체를 연조직 안으로 삽입하거나 이식하는 방법도 개시된다.

[0114] 가요성 의료 미소 전극을 원하는 형태로 조직내에 삽입하거나 이식하는 방법은, 체액내로 방출될 수 있는 약물을 포함하는 실질적으로 강성적인 생체 적합적 수용성 또는 생분해성 매트릭스에 적어도 부분적으로 내포되어 있으며 원하는 형태를 갖는 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 전극을 제공하는 단계; 매트릭스에 내포된 상기 전극을 조직내로 삽입 또는 이식하는 단계; 및 상기 매트릭스를 그 자리에서 분해 또는 감성되게 (degraded) 하는 단계를 포함한다. 상기 매트릭스는 분해율 또는 감성율이 낮은 근위부와 분해율 또는 감성율이 높은 원위부를 포함하는 것이 바람직하다.

[0115] 본 발명의 의료 미소 전극 다발을 원하는 형태로 조직내에 삽입 또는 이식하는 방법은, 실질적으로 강성적이고 체액에 용해가능하거나 생분해가능하며 또한 체액내로 방출가능한 약물을 포함하는 생체 적합성 공유 전극 매트릭스에 내포되어 있는 원하는 형태의 전극 다발을 제공하는 단계; 매트릭스에 내포된 상기 전극 다발을 조직내로 삽입 또는 이식하는 단계; 및 상기 공유 전극 매트릭스를 그 자리에서 분해 또는 감성되게 하는 단계를 포함한다. 상기 공유 전극 매트릭스는 분해율 또는 감성율이 낮은 근위부와 분해율 또는 감성율이 높은 원위부를 포함하는 것이 바람직하다.

[0116] 본 발명의 전극 매트릭스 내포형 의료 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체를 원하는 형태로 조직내에 삽입 또는 이식하는 방법은, 실질적으로 강성적이고 체액에 용해가능하거나 생분해가능하며 또한 체액내로 방출가능한 약물을 포함하는 배열체 매트릭스에 내포되어 있는 원하는 형태의 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체를 제공하는 단계; 매트릭스에 내포된 상기 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체를 조직내로 삽입 또는 이식하는 단계; 및 상기 전극/공유 전극 매트릭스 및 배열체 매트릭스를 그 자리에서 분해 또는 감성되게 하는 단계를 포함한다.

[0117] 용도

[0118] 본 발명은 과학적, 의학적인 목적이거나 동물 치료 목적으로 오래 지속되는 자극을 주거나 산화 환원 반응 및 조직 병변의 측정을 통해 전기적 신호 활성화도 및 전달 물질의 레벨을 다채널 기록하는데 사용되는 매트릭스 내포형 전극, 매트릭스 내포형 전극 다발 또는 매트릭스 내포형 전극 다발의 배열체의 용도에 관한 것이다.

[0119] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체는 환자 또는 동물에서, 뇌 및/또는 척추 손상 후에 남아 있는 신경 단위에서 나오는 신호를 기록하고, 상실된 기능을 보상하기 위해 신경 단위를 자극하며, 마취 뇌졸중 중심에 자극을 주어 통증을 완화하고, 파킨슨씨 병의 떨림 및 다른 운동 증상을 완화 또는 감소시키고, 대뇌기저핵 또는 관련된 핵내에 자극을 주어 무도성 및 다른 비자발성 운동을 완화 또는 감소시키며, 알츠하이머병 또는 다른 퇴행성 질병의 경우 콜린성 및/또는 모노아민성 핵에 자극을 주어 기억력을 증진시키며, 대뇌변연계 센터나 다른 뇌 영역에 자극을 주어 분위기, 공격성, 근심, 공포, 정동, 성적 과민 행동, 발기 부전, 섭취 장애를 제어하며, 대뇌피질 또는 하강 운동 신경 통로에 있는 잔류 연결부에 자극을 주어 뇌 및/또는 척수의 발작 또는 손상 후의 재활을 제공하며, 척수 손상 후에 척수의 관련 부분에 자극을 주어 방광 및 창자 비우기와 같은 척수 기능의 제어를 재건하고, 금지된 척수 상부 하강 센터 또는 적절한 소뇌 영역에 자극을 주어 경련을 제어하며, 척수와 뇌에 있는 관련 핵에 자극을 주어 체성 감각, 청각, 시각 및 후각을 재건하기 위해 사용된다.

[0120] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체는 환자 또는 동물에서, 항간질 약물이나 전기적 펄스를 전달하는 시스템에 연결된 간질 병소에 이식되는 전극으로 간질 발작을 모니터링하고, 중앙 운동 신경 명령을 기록하고 병변에 대해 원위에 있는 운동 신경계의 실행부에 자극을 주어 운동 신경계에서 상실된 접속을 보상하며, 호르몬 분비를 제어하기 위해 혈당을 기록하기 위한 조합된 모니터링 및 자극부여를 위해 사용된다.

[0121] 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체는 환자 또는 동물에서, 전극, 전극 다발 또는 전극 다발의 배열체에 충분한 크기의 전류를 흘려 조직, 특히 중앙 또는 비정상적으로 작용하거나 간질 유발성인 신경 조직에 국부적인 병변을 만들기 위해 사용

된다.

- [0122] 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체는 특히 오랜 시간 동안 너 및 척수의 정상적인 또한 병리학적인 기능을 연구하기 위해 생물 의학 연구에 사용될 수 있다.
- [0123] 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체는 신경보철 장치를 갖는 환자에서 신경과 상기 장치 사이의 인터페이스로서 사용될 수 있다.
- [0124] 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 미소 전극 또는 미소 전극 다발의 배열체는 환자 또는 동물에서 호르몬 분리를 제어하는 것 같과 같이 내분비 또는 외분비 기관의 기능을 제어하기 위해 사용될 수 있다.
- [0125] 환자나 동물에서, 하나 이상의 골격 근육 또는 심장 근육의 기능을 제어하기 위해 본 발명의 미소 전극, 미소 전극 다발 및 그 미소 전극 또는 또는 미소 전극 다발의 배열체가 사용될 수 있다.
- [0126] 많은 그림을 포함하는 대략적인 도면(일정한 축척에 따라 그려진 것은 아님)에 도시되어 있는 많은 바람직한 실시 형태를 참조하여 본 발명을 보다 자세히 설명할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0127] 도 1a 는 본 발명의 전극의 제 1 실시 형태의 종단면도로, 본 전극은 은과 금으로 코팅되어 있는 비전도성 실크 코어의 팁 부분과 주 부분을 포함하며, 주 부분에는 폴리머 절연 코팅이 있으며, 주 부분은 구불구불한 형태를 가지며, 매트릭스는 나타나 있지 않다.
- 도 1b 및 1c 는 도 1 의 전극의 전극 몸체를 절단하여 본 횡단면도(A-A, B-B)로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않다.
- 도 1d 는 매트릭스가 체액에 분해될 때 도 1a 의 실시 형태를 신장된 상태에서 나타낸 것이다.
- 도 2 의 (a) 는 도 1a 의 실시 형태에 대응하는 상태에서 본 발명의 전극의 제 2 실시 형태의 종단면도로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않고, (b)는 (a)의 전극의 팁을 확대한 부분도로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않다.
- 도 3 의 (a) 는 도 1a 의 실시 형태에 대응하는 상태에서 본 발명의 전극의 제 3 실시 형태의 종단면도로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않고, (b)는 (a)의전극의 팁을 확대한 부분도로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않다.
- 도 4a, 도 4b 및 도 4c 는 분해가능한 매트릭스에 내포되어 있고(4a), 연조직내로 삽입된 후에 또한 매트릭스의 분해 후의 상태(4b) 그리고 조직내에서 신장된 상태에 있는(4c) 본 발명의 전극의 제 4 실시 형태의 종단면도이다.
- 도 5a 는 본 발명의 전극 다발의 제 1 실시 형태의 종단면도이다.
- 도 5b 는 도 5a 의 실시 형태의 횡단면도(C-C)이다.
- 도 6 은 도 5a 의 전극 다발의 도면에 대응하는 도면으로 분해가능한 매트릭스의 조합물에 내포되어 있는 본 발명의 전극 다발의 제 2 실시 형태의 종단면도이다.
- 도 7a 은 도 5a, 5b의 실시 형태의 4개의 전극 다발을 포함하는 본 발명의 전극 다발 배열체의 제 1 실시 형태의 종단면도이다.
- 도 7b 는 도 7a 의 전극 다발 배열체의 횡단면도(D-D)이다.
- 도 8 은 분해가능한 매트릭스의 조합물에 내포되고 팽창 수단을 포함하는 본 발명의 전극 다발 배열체의 제 2 실시 형태의 종단면도(F-F)(도 8a)이다.
- 도 8a 는 도 8 의 전극 다발 배열체의 횡단면도(E-E)(도 8)이다.
- 도 8b, 도 8c, 도 8d, 도 8e 및 도 8f 는 연조직내에 삽입되어 있는 도 8, 8a 의 배열체의 분해가능한 매트릭스의 연속적인 분해 과정을 도 8 과 같은 도면으로 도시한 것이다.
- 도 9 는 광섬유를 포함하는 본 발명의 전극 다발 배열체의 제 3 실시 형태를 도 8 에 대응하는 종단면도로 나타낸 것이다.

도 10 및 도 11 은 본 발명의 전극의 제 4 및 5 실시 형태를 도 1a 에 대응하는 도면으로 도시한 것으로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않다.

도 12 는 도 1a 에 대응하는 도면으로 본 발명의 전극의 제 6 실시 형태를 종단면도(G-G)(도 12a)로 도시한 것으로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않다.

도 12a 는 도 12 의 전극을 근위 방향으로 본 확대 평면도로, 매트릭스 요소는 나타나 있지 않다.

도 13 은 도 5a 의 전극 다발의 도면에 대응하는 도면으로 근위 단부에서 전극 홀더 디스크에 의해 결합되어 있는 본 발명의 전극 다발의 제 3 실시 형태의 종단면도이다.

도 14 는 도 7 의 전극 다발의 배열체의 도면에 대응하는 도면으로 배열체 홀더 디스크에 장착되어 있는 도 13 에 나타나 있는 종류의 네 전극 다발을 포함하는 본 발명의 전극 다발 배열체의 제 4 실시 형태의 종단면도로, 원위 말단부의 일부는 생략되어 있다.

도 15a 및 도 15b 는 도 5a, 5b 의 전극 다발의 도면에 대응하는 도면으로 생분해가능한 지속 약물 방출 봉을 포함하는 본 발명의 전극 다발의 제 4 실시 형태를 도시한다(횡단면 H-H).

도 16a 및 도 16b 는 도 5a 의 전극 다발의 도면에 대응하는 도면으로 수성체액에 분해가능한 기부에 장착된 본 발명의 전극 배열체의 일 실시 형태를 도시한다.

도 17a, 도 17b 및 도 17c 는 본 발명의 전극의 다른 실시 형태를 축방향 단면도 및 두개의 횡단면도(K-K, L-L)로 도시한 것이다.

도 18 은 도 17a의 실시 형태와 같은 도면으로 본 발명의 전극의 또 다른 실시 형태의 축방향 단면도이다.

도 19 는 전극 몸체를 제어 유닛에 전기적으로 연결시켜 주는 단일의 금속선으로 만들어진 전극 몸체를 포함하는 본 발명의 전극의 추가적인 실시 형태를 축방향 단면도(M-M)(도 19a)로 도시한 것으로, 전극은 조직 삽입 기구에 장착되어 있는 것으로 나타나 있다.

도 19a 는 도 19 의 조직 삽입 기구를 근위 방향으로 본 평면도이다.

도 20 은 기관 보다 약간 위의 높이에서의 본 발명의 전극 배열체의 대략적인축방향 단면도로, 기관이 나타나 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0128]

도 1a ~ 1c의 본 발명의 전극의 제 1 실시 형태(1)는 파형의 주 부분(2)을 포함하는 전체적으로 길게 늘여진 형태인 전극 몸체(2, 3, 4)를 포함하며, 상기 주 부분은 그의 제 1 근위 단부에서 근위 연결부(4)에 결합되어 있고 제 2 원위 단부에서는 팁 단 부분(3)에 결합되어 있으며, 이 팁 부분에는 날카롭거나 뭉툭한 첨단부 또는 팁(5)이 제공되어 있다. 뭉툭한 팁(5)은 혈관이 많은 조직내에 배치될 때 그 혈관을 손상시키는 것을 피할 수 있는 이점이 있다. 상기 근위 연결부(4)는 근위 단부에서 전극 몸체(2, 3, 4)를 얇은 절연 도체에 연결하는 뱀 낫알이며, 상기 얇은 절연 도체는 전극 몸체(2, 3, 4)를 전기 장치(10)에 전기적으로 연결하기 위한 것이다. 전기 장치(10)는 다양한 종류의 것일 수 있으며, 예컨대 전극에 전류를 공급하고 그리고/또는 전극으로부터 전기 신호를 받기 위한 것이다. 전극 몸체(2, 3, 4)는 가요적이지만 실질적으로 탄성적인 것은 아니다. 도 1c 의 확대 단면도에서 보는 바와 같이, 전극 몸체는 코어(7), 중간층(8) 및 코팅(9)으로 이루어져 있다. 코어(7)는 실크실로 되어 있는데, 이에는 크롬으로 된 얇은 중간층(8)이 이온 스퍼터링으로 형성되어 있다. 상기 중간층(8)은 폴리비닐 포말의 코팅(9)으로 피복되어 있다. 상기 주 부분(2)과는 대조적으로, 팁 부분(3)은 절연되어 있지 않은데, 즉 코팅(9)이 없다(도 1b). 전극 몸체(2, 3, 4)를 잡아 당기기 위해 그의 양쪽 단부에 약간의 힘이라도 가하면, 도 1d 에서 보는 바와 같이 전극 몸체는 신장된 실질적으로 곧은 형상으로 된다.

[0129]

도 2 의 (a) 및 (b)에 나타나 있는 본 발명의 전극의 제 2 실시 형태(101)는 그 몸체의 주 부분(102)의 파형 패턴에 있어서 제 1 실시 형태와 다르다. 참조 번호 "103" 및 "104"는 날카로운 첨단부(105)에서 끝나는 팁 부분 및 전극 근위 연결부를 각각 나타낸다.

[0130]

도 3 의 (a) 및 (b)에 나타나 있는 전극의 제 3 실시 형태(201)는 뭉툭한 팁(205)으로부터 파형 전극 몸체 주 부분(202)과 전극 근위 연결부(204)의 방향으로 연장되어 있는 팁 부분(203)의 거친 표면부(210)에 있어서 제 1 실시 형태와 다르다. 거칠게 하면 이식 부위에서의 유지가 개선되고 또한 전극과 주변 세포 간의 접촉면적이 증가하여, 전극과 세포간의 전기 저항을 줄일 수 있다.

- [0131] 도 4a 에 나타나 있는 본 발명의 전극의 제 4 실시 형태(321)에서는, 이 전극의 팁 부분(303)과 몸체 주 부분(302)이 날카로운 전극 팁(305)이 뭉툭한 매트릭스 셸 팁(313)과 같은 방향으로 향해 있도록 수용성 재료의 매트릭스 셸(312)안에 내포되어 있다. 팁(305)에서 떨어져서 가시부(314)가 팁 부분(303)으로부터 경사 근위 방향으로 연장되어 있다. 근위 연결부(304)를 지지하는 도체 리드(306)를 제외하고, 전극의 주 부분(202)과 팁 부분(203)은 매트릭스 셸(312) 안에 완전히 내포되어 있다. 내포된 전극 몸체 주 부분(302)은 지그재그 형성을 갖는다. 한편으로 전극 팁(303)과 주 부분(301) 및 다른 한편으로는 매트릭스 셸(312)의 조합체(321)는 형상 안정적인 전극이다. 이 안정된 형태(321)에서, 몸체 주 부분(203)의 지그재그 형상을 유지하면서 전극을 연조 직내로 삽입할 수 있다. 삽입시 짧은 시간내에 매트릭스 셸(312)은 체액에 의해 분해되며(도 4b), 전극 주 부분(203)은, 매트릭스 셸(312)안에 내포되어 조직내로 삽입될 때의 지그재그 형상을 실질적으로 유지하게 된다. 전극 팁(202)과 주 부분(203)을 포함하는 조합체(301)는 특히 그 조합체를 빼내려고 하는 힘에 저장하면서 조직에 상기 가시부(314)에 의해 고정된다. 빼내는 힘을 근위 연결부(304)에 가하면, 전극 몸체 주 부분(302)은 곧게 되는데, 즉 신장되어 도 4c에 나타나 있는 곧은 형상(302')을 취하게 된다. 본 발명의 예시적인 실시 형태에서, 매트릭스 셸(312)은, 세로토닌 길항제(5-HT₃ 길항제) 온단세트론(12 중량%)가 분산되어 포함되어 있는 소듐 히알루로네이트이다.
- [0132] 도 5a 및 5b에는 본 발명의 네 전극 몸체의 매트릭스 내포형 다발(411)의 제 1 실시 형태가 나타나 있다. 도 2의 (a) 및 (b)의 실시 형태(101)와 동일한 종류인 전극 몸체(402a, 403a; 402x, 403c)는 온단세트론의 0.05%(w/w) 고용체, 세로토닌(5-HT₃) 길항제를 포함하는 소듐 히알루로네이트로 된 분해성 매트릭스 몸체(412)안에 있는 다발(411)의 회전 축선(S)과 평행하게 그로부터 등거리로 떨어져 있다. 제 1 전극의 전극 몸체(402a)에 대해, 다른 전극의 몸체(402b, 402c, 402d)는 각각 90°, 180° 및 240°의 각도로 배치된다. 도 5a에는 제 1 전극과 제 3 전극의 팁 부분(403a, 403c) 및 근위 연결부(404a, 404c)가 또한 나타나 있다. 일반적으로 원통형인 테이퍼형 매트릭스 몸체(412)는 처음에 약간만 원위 방향으로 테이퍼져 있으나, 원위 첨단부(413)쪽으로 더욱 두드러져 있다.
- [0133] 도 6에 나타나 있는 발명의 네 전극 몸체의 매트릭스 내포형 전극 다발(511)의 제 2 실시 형태는 도 2의 (a) 및 (b)에 나타나 있는 것과 같은 종류의 네 전극 몸체(502a, 502b)를 포함하며, 이들 전극 몸체는 회전 축선(S')에 대하여 도 5a 및 5b의 매트릭스 내포형 전극 다발(411)과 같은 위치에 배치된다. 도 5a 및 5b의 실시 형태와는 대조적으로, 매트릭스 몸체는 두개의 부분, 즉 전극 몸체의 주 부분(502a, 502c) 등을 둘러싸는 근위부(512') 및 팁 부분(503a, 503c)을 둘러싸는 원위부(512'')를 포함한다. 근위 매트릭스 몸체 부분(512')의 분해율은 원위 매트릭스 몸체 부분(512'')의 분해율 보다 느리다. 이리 하여, 예컨대 전체 매트릭스 내포형 다발(511)을 연조직의 원하는 제 1 깊이 또는 레벨까지 삽입할 수 있으며, 또한 원위부(512'')의 분해시, 원위부(512'')가 상실된 다발(511)을 제 2 깊이 또는 레벨까지 더 삽입할 수 있으며, 이때 더이상 매트릭스 내포형이 아닌 팁 부분(503a, 503c)이 휘어질 수 있는데, 예컨대 중심 축선(S')으로부터 멀어지는 방향으로 휘어질 수 있다. 본 발명의 예시적인 실시 형태에서, 근위 매트릭스 몸체 부분(512')은 젤라틴/락토스(9:1, w/w)로 이루어지며, 원위 몸체부(512'')는 5 중량%의 젤라틴과 0.01 중량%의 팩터 VIII로 이루어진다.
- [0134] 원위 첨단부(631)를 갖는 본 발명의 전극 다발의 배열체(620)는 본 발명의 배열체 축선(R)으로부터 등거리에 또한 회전 대칭적으로(사중 회전 대칭) 배치되어 있는 4개의 매트릭스 내포형 다발을 포함한다(도 7a, 7b). 상기 배열체(620)는 도 5a 및 5b에 도시된 것과 같은 종류의 4개의 전극 다발을 포함하는데, 이중 제 1 다발의 주 몸체 부분(602a - 602d)만 참조 번호로 나타나 있다. 전극 다발은 동일한 종류의 고체 분해성 전극 매트릭스(612a - 612d) 안에 각각 내포되며, 이 매트릭스는 10 중량%의 메토프로롤 숙시네이트가 분산되어 함유되어 있는 폴리글리콜릭산 미소 구체를 포함한다. 4개의 매트릭스 내포형 전극 다발은 병렬로 배치되며, 이때 그들의 매트릭스 팁(613a, 613c)는 동일한 원위 방향으로 향해 있다. 매트릭스 내포형 전극 다발은 수성 환경에서 분해될 수 있는 갈락토스 및 아가로스의 2:1(w/w) 혼합물로 된 배열체 매트릭스(630)에 의해 결합된다. 배열체 매트릭스(630)는 바람직하게는 조성 및 분해율 또는 팽창률에 있어서 전극 매트릭스(612a - 612d)와 다르다. 내포용 매트릭스, 즉 전극 매트릭스와 배열체 매트릭스의 재료는 일종의 동일한 것일 수 있지만, 그들 중 하나 이상에 대해서는 상이한 분해율 또는 팽창률을 갖는 재료(들)를 사용할 수도 있다. 배열체(620)에는 그의 편평한 근위 단부면에서 배열체 매트릭스(630)에 중심부에 배치되는 암형(female) 연결부재(640)가 제공될 수 있다. 이 연결 부재(640)는 배열체(620)를 조직내로 삽입하기 위한 조작봉(641)을 분리가능하게 수용하도록 설계된다.
- [0135] 도 7a 및 7b 와 동일하게 대칭형으로 되어 있으며 발사체형 첨단부(731)를 갖는 다른 전극 다발 배열체(720)가

도 8, 8a 에 나타나 있다. 배열체(720)의 전극 다발을 연결하는 수용성 배열체 매트릭스(730) 외에도, 상기 배열체는 배열체 축선(T)에 대하여 중앙에 배치되는 팽창성 플러그(750)를 포함하는데, 이 플러그는 d,l-폴리락트산 미소 구체(719)에서 2 중량%의 브롬페리돌을 포함하는 폴리비닐피롤리돈으로 된 매트릭스 몸체(712a-d)의 최내측 벽부까지 중앙에서 반경방향으로 연장되어 있으며(EP 669 128 B1), 각각의 매트릭스 몸체(712a-d)는 각기 4개의 전극을 갖는 매트릭스 내포형 전극 다발을 더 포함하고, 각각의 전극은 신장가능한 전극 몸체(702a-d) 등을 가지며, 축방향으로 플러그(750)의 근위면 및 원위면은 배열체 매트릭스 또는 접착제(730)와 접하게 되며, 이 매트릭스 또는 접착제에 의해 4개의 매트릭스 내포형 전극 다발이 위치에 유지된다. 삽입봉(741)이 배열체 매트릭스(730)의 중심 근위부에 끼워진다. 도 8b - 8f 는 연조직(760) 안에 삽입된 후의 배열체(720)의 상태를 나타낸다. 도 8b 는 배열체(720)가 조직(760)안에 막 삽입되었을 때의 상황을 나타낸다. 배열체(720)는 아직 온전한 상태이다. 도 8b 는 삽입 약 2 분 후의 상황을 나타내는 것으로, 이 기간 동안에 매트릭스 배열체(730)는 조직(760)의 수성 환경에서 분해되었다. 참조 번호 "760" 은 연조직 및 접착제(730)의 분해로 형성된 유체 모두를 나타낸다. 매트릭스 몸체(712a-d)는 이제 분리되어 있는데, 아가로즈로 된 팽창성 플러그(750)에는 붙어 있을 수도 있다. 다음, 지금 조직의 유체와 접촉하고 있는 팽창성 플러그(750)는 팽창하기 시작한다. 플러그(750)가 상당히 팽창된 후의 상황이 도 8d 에 나타나 있다. 팽창성 플러그(750)는 수성 체액과 접촉하면 먼저 팽창하고 나중에 분해되는 재료로 만들어진다. 예컨대 이 플러그는 아가로즈 또는 젤라틴으로 만들어진다. 플러그가 팽창되면, 매트릭스 내포형 전극 다발은 반경방향으로 움직이면서 서로 분리되는데, 그 결과가 도 8e 에 나타나 있다. 마지막으로, 매트릭스 몸체(712a-712d)는 체액중에서 천천히 분해되고, 이 결과 제 1 전극 다발의 전극 몸체의 주 몸체 부분(702a, 702c), 제 3 전극 다발의 전극 몸체의 주 몸체 부분(702a, 702c) 및 다른 전극 다발의 전극 몸체의 주 몸체 부분은 도 8f 에서 보는 바와 같이 조직내에 배치된다. 체액과의 접촉으로 인해 미소 구체(719)는 전극 근처의 신경 단위(미도시)에 영향을 주게 되는 브롬페리돌의 수용액을 방출하게 된다. 각 매트릭스(712a-d)에 상이한 수의 미소 구체(719)를 포함시키면, 각각의 매트릭스 몸체에 그리 하여 각각의 전극 다발에 속해 있는 미소 구체(719)에서 누출되는 수성 브롬페리돌의 양을 제어할 수 있다. 이는 단일 실험에서 어떤 물질의 가변적인 농도가 신경 단위에 미치는 영향을 연구하는데 사용될 수 있다. 본질적으로 유사한 효과를 얻기 위해, 중량은 동일하지만 브롬페리돌의 함량이 상이한 미소 구체 배치를 각각의 매트릭스(712a-d)에 포함시킬 수 있다. 대안적으로, 동일한 종류와 양의 미소 구체로 된 다른 약물을 각각의 매트릭스 몸체(712a-d) 안에 포함시킬 수도 있는데, 이러면 단일 실험에서 신경 단위에 대한 다른 약물들의 효과를 비교할 수 있다.

[0136] 도 13 에 나타나 있는 본 발명의 전극 다발의 제 3 실시 형태는 근위 연결부(804a, 804c)에 부착되며 길이방향으로 신장가능한 4개의 전극 주 몸체 부분(802a, 802c)을 포함한다. 이 다발은 원위 팁(813) 쪽으로 가면서 좁아지는 분해성 매트릭스(812) 안에 내포된다. 근위 연결부(804a, 804c)는 전극 홀더 디스크(807)에 형성되어 있으며, 도체(806a, 806c)가 제공되어 있는 근위 연결부의 후방부가 상기 디스크로부터 연장되어 있다. 전극 홀더 디스크(807)는 비도전성 폴리머 재료로 만들어진다. 이 실시 형태에서는, 전극 주 몸체 부분의 근위부를 원하는 거리로 서로 떨어져 있게 하여 유지할 수 있으며, 원위부는 서로에 대해 보다 자유롭게 움직일 수 있다. 아가로즈의 매트릭스 몸체(812) 안에는 10 중량%의 미립자 레보도파(levodopa: 819)가 분산되어 포함되어 있다.

[0137] 본 발명의 전극 다발의 제 3 실시 형태가 도 9 에 나타나 있다. 전극 다발 배열체(920)는 4개의 매트릭스 내포형 전극 다발을 포함하는데, 이중 2개만 나타나 있다. 도 7a 및 7b 에 있는 전극 다발 배열체(620)와 다른 점은, 가변적인 길이의 팁 부분(903a, 903c)과 동일한 길이의 전극 몸체 주 부분(902a, 902c)를 갖는 본 발명의 전극은 제 1 전극 다발 매트릭스 몸체(912a)에 내포되는 제 1 전극 다발로 구성되며, 제 3 전극 다발 매트릭스 몸체(912c)에 내포되는 제 3 전극 다발은 전극 주 몸체 부분(902c)과 전극과 병렬로 배치되는 광섬유(970)를 포함하는 본 발명의 전극을 포함한다는 것이다. 아가로즈 전극 매트릭스 몸체(912a, 912c)는 방출 보류형 폴리(락티드-코-글리콜리드) 마이크로캡슐(919)을 포함하며, 이 마이크로캡슐은 약 2 중량%의 레우프롤리드를 함유한다 (미국 특허 제 4,954,298). 배열체의 전극 몸체 주 부분(902a, 902c, 902c)은 얇은 가요성 도체(906a, 906c, 906c)를 통해 제어 유닛(960)에 연결되며, 이 제어 유닛에 의해 전력을 받을 수 있으며 또는 전기적 신경 신호가 그 제어 유닛에 전달될 수 있다. 상기 광섬유(970)는 중앙 유닛에 연결되어 있는 것으로 나타나 있는데, 이 중앙 유닛은, 상기 섬유(970)가 이식되는 조직내로 방사선(radiation)을 그 섬유를 통해 보내기 위한 광원을 포함할 수 있으며, 상기 조직은 섬유(970)를 통해 받아서 그 조직에서 나오는 방사선을 검출하기 위한 수단을 포함할 수 있다.

[0138] 도 10 - 12 는 수정된 팁 부분을 갖는 본 발명에 따른 전극 몸체의 다른 바람직한 실시 형태를 나타낸다.

[0139] 도 10 의 전극 몸체(1001)는 신장가능한 길게 늘어진 형태의 전극 몸체 주 부분(1002) 및 팁 부분(1003)을 포함

하고, 이 팁 부분으로부터는 짧은 태그(1011 - 1011'')가 반경방향/원위 방향으로 연장되어 있고 그 팁 부분(1003)을 따라 서로 떨어져 있다.

[0140] 도 11의 전극 몸체(1101)는 신장가능한 길게 늘어진 형태의 전극 몸체 주 부분(1102) 및 팁 부분(1103)을 포함하며, 이 팁 부분으로부터는 이중으로 휘어진 태그(1111 - 1111'')가 반경 방향으로 연장되어 그 팁 부분(1103)을 따라 서로 떨어져 있다.

[0141] 도 12, 12a의 전극 몸체(1201)는 신장가능하지 않는 곧은 전극 몸체 주 부분(1202) 및 팁 부분(1203)을 포함하며, 이 팁 부분의 반경방향 평면으로부터 24개의 후방 만곡 태그(이중 제 1 및 12 태그(1211-01, 1211-13)만 나타나 있음)가 우산 형태로 연장되어 있다.

[0142] 도 14의 본 발명의 전극 다발 배열체(1320)는 도 13에 나타나 있는 종류의 4개의 전극 다발을 포함한다. 도 14의 단면도에는 단지 두개의 전극 다발만 볼 수 있다. 매트릭스 몸체(1312a, 1312c) 및 전극 홀더 디스크(1307, 1307'')를 제외하고, 4개의 전극 몸체를 포함하는 제 1 다발의 요소에만 참조 번호가 주어져 있다. 제 1 다발의 전극들 중의 단지 두개만 도면에서 볼 수 있으며, 제 1 전극은 전극 몸체 주 부분(1302a)을 포함하고 제 3 전극은 전극 몸체 주 부분(1302c)을 포함한다. 전극 몸체는 실질적으로 원추형인 분해성 배열체 매트릭스(1312a) 안에 내포되며, 이 매트릭스는 그의 원위 팁쪽으로 가면서 좁아져 있다. 그들의 전극 근위 연결부(1304a, 1304c)는 비도전성 폴리머 재료로 된 전극 홀더 디스크(1307)에 형성된다. 홀더 디스크(1307, 1307'')는 배열체 홀더 디스크(1335) 상에 접촉체로 장착되며(미도시), 홀더 디스크의 근위면은 배열체 홀더 디스크(1335)의 원위면과 접하게 된다. 전극의 리드(1306a, 1306c)가 배열체 홀더 디스크(1335)를 통과할 수 있도록, 이 디스크에는 전극 근위 연결부(1304a, 1304c)와 대향하는 관통 보어(1337a, 1337c)가 제공되어 있다. 전극 다발들은 배열체의 종축선(미도시)에 대해 대칭적으로 배열되며 또한 그 축선으로 부터 등거리로 떨어져 있다. 상기 전극 다발 사이의 간격으로 인해, 배열체 홀더 디스크(1335)의 원위면으로부터 원위 방향으로 연장되어 있는 중앙 원통형 부분(1336)이 전극 다발 사이에 배치될 수 있다. 이 원통형 부분(1336)의 근위면에 있는 중심 보어는 조작봉(1341)을 분리가능하게 유지하기 위한 것이며, 이 조작봉에 의해 배열체(1320)가 연조직 내로 삽입될 수 있다. 전극 다발 사이의 나머지 틈은 수성 환경에서 용해될 수 있는 생체 적합성 매트릭스 접착제(1330)로 채워진다. 매트릭스 몸체(1312a, 1312c)는 8 중량%의 Eudragit S100/인슐린 미소 구체를 함유하는 잔탄 겜으로 되어 있다(Jain D 외의 "구강 전달을 위한 Eudragit S100 포획 인슐린 미소 구체", AAPS Pharm Sci Tech 6(2005) E100-E107).

[0143] 도 15a 및 15b에 나타나 있는 본 발명의 전극 다발의 제 4 실시 형태(1411)는 근위 연결부(1404a, 1404c)에 부착되는 4개의 전극 몸체(1402a, 1403a; 1402c, 1403c)를 포함한다. 이들 전극 몸체는 원위 팁(1413) 쪽으로 가면서 좁아져 있는 분해성 매트릭스 몸체(1412) 안에 내포된다. 알지네이트로 된 매트릭스 몸체(1412)의 중심 부에는 5 중량%의 펜타닐 시트레이트를 포함하는 카라기난으로 된 로드(1419)가 배치되어 있는데, 이 로드(1419)는 전극 팁(1403a, 1403c) 보다 다소 더 멀리 축방향으로 연장되어 있다. 전극 근위 연결부(1404a, 1404c)는 전극 홀더 디스크에 형성되며, 도체가 제공되어 있는 이 연결부의 후방부가 상기 전극 홀더 디스크로부터 연장되어 있다. 매트릭스 몸체(1412)가 분해되면, 로드(1419)는 체액과 접촉하고, 그 결과 전극 팁 영역이 페난틸 용액 중에 침지된다.

[0144] 도 16a - 16b에 나타나 있는 본 발명의 4개의 전극의 배열체(1511)는 편평한 근위 기부(1507)를 포함하며, 이 기부는 수성 체액에 분해될 수 있다. 4개의 전극(전극 몸체(1502a-d); 전극 매트릭스 몸체(1512a-d))이 상기 기부(1507)에 장착된다. 근위 연결부(1502a-d)는 기부(1507)에 침투하여 후방(근위)면에서 가요성 도체를 통해 제어 유닛(미도시)에 전기적으로 연결될 수 있으며, 4개의 전극 매트릭스 몸체가 기부(1507)의 원위면으로부터 원위 방향으로 연장되어 있고, 배열체 매트릭스 요소(1530)에 둘러싸여 있으며, 이 요소는 체액에 분해가능하다. 미립자 시클로스포린(1519)(전극 당 0.1 mg, 2 - 5 μ m(95%))이 카르복시메틸 셀룰로스(MW 20,000 - 40,000)/알부민 9:1(w/w)의 전극 매트릭스(1512a-d) 각각에 균일하게 분산되어 있다.

[0145] 도 17a-c에는 본 발명의 전극의 다른 실시 형태(81)가 나타나 있다. 금으로 된 얇은 코팅(88)으로 피복되어 있는 구리(87)의 곧은 비신장성 전극 몸체(82)는 그 길이의 대부분에 걸쳐 락커(89)로 절연되어 있다. 날카로운 전극 팁(85)을 포함하는 원위 말단부(83)만 절연되어 있지 않다. 근위 단부에 배치되어 있는 땀납점(84)에서 전극 몸체(83)는 얇은 가요성 구리선(86)을 통해 제어 유닛(10)에 연결되어 있다. 전극 몸체(83)는 상기 땀납점(84)에서는 제외하고, 미립자 니페디핀(전극 당 0.05 mg, 5 - 10 μ m(90%))이 균일하게 분산되어 있는 글루코스/소듐 히알루로네이트 젤라틴 매트릭스 요소(90)(95:5, w/w)로 둘러싸여 있다.

[0146] 본 발명의 전극의 또 다른 실시 형태(1681)가 도 18에 나타나 있다. 백금으로 된 얇은 코팅(1688)으로 피복되

어 있는 은의 끝은 비신장성 전극 몸체(1682)는 그 길이의 대부분에 걸쳐 얇은 폴리아미드 코팅(1689)으로 절연되어 있으며, 사용되는 다른 재료를 제외하고는 전극 몸체(1682)의 설계는 도 17a - 17c 의 것에 상당한다. 여기서도, 날카로운 전극 팁(1685)을 포함하는 원위 말단부(1683)만이 절연되어 있지 않다. 근위 단부에 있는 땀납점(1684)에서 전극 몸체(1683)는 얇은 가요성 구리선(1686)을 통해 제어 유닛(10)에 연결된다. 전극 몸체(1683)는 땀납점(1684)에서는 제외하고, 제 1 글루코스/소듐 히알루로네이트 매트릭스 몸체(1690)(95:5, w/w)로 둘러싸여 있으며, 이 매트릭스 몸체에는 미립자 니페디핀(전극 당 0.05 mg, 5 - 10 μ m(90%))이 균일하게 분산되어 있다. 그리고 제 1 글루코스/젤라틴 매트릭스(1690)는 동일 조성의 제 2 글루코스/소듐 히알루로네이트 매트릭스(1693)(니페디핀 대신에 0.1 mg 의 인간 헤파린을 포함한다)로 덮혀 있다. 제 2 제 1 글루코스/소듐 히알루로네이트 매트릭스 층(1693)은 10 - 15 i.u. 히알루론니다제를 포함하는 저분자량의 카르복시메틸 셀룰로스로 된 얇은 층(1692)으로 피복되어 있다.

[0147] 본 발명의 전극의 추가적인 실시 형태(1721)가 도 19 에 나타나 있다. 혹크(1714)에서 끝나는 팁 부분(1703) 및 주 몸체 부분(1702)으로 이루어진 금도금 은으로 된 신장성 전극 몸체가 글루코스/저분자량 폴리비닐피롤리돈 8:2(w/w)의 매트릭스체(1712) 안에 내포되어 있으며, 이 매트릭스체에는 10 중량%의 소듐 피루베이트를 함유하는 전분 마이크로캡슐이 분산되어 있다. 전극 몸체(1702, 1703)는 매트릭스체(1712) 안에 완전히 내포되어 있으며, 동일한 재료와 직경으로 된 가요성 전기 도체(1706)와 일체적으로 되어 있다. 도체(1706)와 전극 몸체(1702, 1703)는 얇은 폴리아미드 코팅(미도시)으로 절연되어 있는 단일의 금도금 은선으로 만들어지며, 상기 코팅은 전극 몸체가 지그재그 형상으로 된 후에 팁 부분(1703)에서 제거된다. 마지막으로, 팁 부분(1703)은 굽어져 혹크(1714)가 형성된다. 전극 몸체(1702, 1703)의 공칭 길이(l_n)는 매트릭스체(1712)안에 내포되어 있는 성형된 선의 길이로 정해진다. 매트릭스체(1712)는 편평한 후방(근위)면과 뭉툭한 원위 팁(1713)을 갖는 발사체의 형태를 갖는다. 매트릭스체(1712)의 후방면에는 두개의 보어(1710)가 제공되어 있는데, 이들 보어는 전극 삽입 공구(1730)의 대략 반원형의 지지 요소(1732)로부터 연장되어 있는 연결핀(1731)을 삽입하기 위한 것이다. 지지 요소(1732A)의 반대쪽 면으로부터 조작봉(1733)이 반대방향으로 연장되어 있는데, 이 조작봉은 전극을 조직내로 삽입하는 사람이 잡는 것이다. 전극 몸체(1702, 1703)는 가요성 도체(1706)를 통해 전극 제어 유닛(10)에 연결된다.

[0148] 본 발명의 전극 배열체(1800)의 일 실시 형태가 도 20 에 도시되어 있다. 이 배열체는 폴리(락티드-코-글리콜리드)의 기관(1808)을 포함하며, 이 기관에는 본 발명의 전극 몸체(1809)가 그들의 제 2 단부에서 고정되어 있다. 전극 몸체(1809)의 후방 단부와 전기적으로 연결되는 절연된 얇은 금선(1804)이 차폐된 리드(1806)에 결합되어 있다. 이 리드(1806)는 마이크로프로세서 제어 유닛(미도시)과 전기적으로 연결되어 있다. 전극 몸체(1809)의 짧은 후방 단부가 각각의 전극 매트릭스(1801, 1802, 1803)의 밖으로 나와 있다. 상기 모든 요소들은 연조직과 접촉하면 수분내에 분해되도록 설계되어 있는 매트릭스 재료로 된 탄수화물 배열체 매트릭스체(1810)안에 포함되어 있다. 전체 배열체(1810) 중에서 리드(1806)만 매트릭스체 밖으로 나와 있다. 이 매트릭스체(1804)는 중심 축선(R-R)을 갖는 대략 포탄 탄피형으로 되어 있고 뭉툭한 팁(1805)과 편평한 후방면(1811)을 갖고 있다. 팁(1805)을 최전방으로 향하게 하여 배열체(1800)를 축방향으로 연조직 안으로 삽입하면, 배열체 매트릭스는 빨리 분해된다. 전극은 그들의 매트릭스(1801, 1802, 1803)와 함께 이제 기관(1808)으로부터 대략 수직하게 브러쉬의 털 처럼 연장된다. 각각의 매트릭스 밖으로 나와 있는 전극 몸체의 후단부를 제외하고는, 배열체(1800)의 전극은 도 17a 의 전극에 상당한다. 이제 매트릭스(1801, 1802, 1803)의 팁과 접하는 인접 조직(미도시)은, 배열체의 삽입을 수행하는 사람에 의해 상기 팁이 조직쪽으로 이동될 때 그 팁에 의해 쉽게 침투될 수 있다. 이 이동은 원래의 상태에 있는 배열체의 삽입 방향에 실질적으로 수직인 방향으로 일어난다. 이는 배열체 삽입 기구(미도시)로 기관(1808)을 조작하여 수행될 수 있으며, 이 삽입 기구는 기관(1808)에 분리가능하게 연결되고 그 기관(1808)을 양 방향, 즉 서로 수직인 방향으로 이동시킬 수 있게 해준다. 매트릭스(1801, 1802, 1803)는 약물을 포함하는데, 이 약물은 조직내에서 서서히 분해되는 중에 방출된다. 분해 과정시 전극과 조직간에 전기적 접촉이 있게 되고 예컨대 방출된 약물의 영향을 받는 신경 신호를 기록할 수 있다.

[0149] 전극 다발 배열체(미도시)가 유사한 방식으로 설계될 수 있는데, 도 20 의 전극은 전극 다발로 대체되며, 그에 상응하여 조작될 수 있다.

[0150] 전극 다발 배열체(미도시)가 유사한 방식으로 설계될 수 있는데, 도 20 의 전극은 전극 다발로 대체되며, 그에 상응하여 조작될 수 있다.

[0151] 본 발명의 약물 방출 의료 전극, 전극 다발 및 전극 다발 배열체의 제작

[0152] 이하, 먼저 본 발명의 약물 방출 의료 전극, 전극 다발 및 전극 다발 배열체의 개별 구성 요소의 제작에 대해

설명하고, 그리고 나서 본 발명의 약물 방출 의료 전극, 전극 다발 및 전극 다발 배열체가 얻어지게 그 구성 요소들을 결합하는 것에 대해 설명한다.

[0153] 전극 코팅

[0154] 다음의 일반적인 절차는 신속 내지 중간 속도 방출 코팅을 전극에 형성하는 것에 관한 것이다. 전극(전술한)의 코팅은 단일 기술 또는 기술들의 조합을 사용하여 형성될 수 있는데, 이러한 기술로는 딥 코팅, 분무 코팅, 용융법(압출, 압축 성형 및 사출 성형을 포함하여) 또는 상이한 기술의 조합이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0155] 단계적 절차의 실례적인 예에서, 전극은 위에서 열거한 폴리머, 특히 콜라겐, 젤라틴, 폴리비닐 알코올 및 적절한 용매에 분해되는 전분에서 선택되는 적절한 재흡수성 폴리머 또는 그 혼합물로 먼저 딥코팅된다.

[0156] 폴리머를 또한 사용할 수 있다. 폴리머 층의 두께는 당업자에게 알려져 있는 방식으로 철저히 제어된다. 그런 다음 코팅은 건조 단계를 거친다. 딥코팅과 건조 단계는 최종 코팅의 요구되는 두께에 따라 한번만 또는 반복적으로 수행될 수 있다. 다음 단계에서는 약물이 폴리머에 실린다. 이 약물을 함유하는 용액에 전극을 침지한다. 용매가 폴리머를 재흡수하고 약물을 분해시킬 것이다. 최적의 시간이 지난 후에 전극은 용액에서 제거되고 매트릭스가 건조된다. 하나의 포트(pot) 절차에서 전극은 요구되는 매트릭스 두께와 약물 로딩에 최적인 농도로 선택된 적절한 폴리머와 약물을 함유하는 용액에 침지된다. 전극은 용액에서 제거되어 건조된다. 코팅은 분무 코팅으로도 형성될 수 있는데, 이 경우 폴리머/약물 용액이 전극에 분무된다. 코팅의 두께는 분무 및 건조 사이클의 횟수와 용액중에 있는 폴리머와 첨가제의 양으로 제어될 수 있다.

[0157] 온도 및 전기적 유도식 방출을 위한 전극

[0158] 상기한 방법은 적절한 폴리머 또는 선택적인 첨가제와 선택 약물과의 폴리머 혼합물을 사용하여 이 용도에 적용될 수 있다. 폴리머 또는 선택적인 첨가제와의 폴리머 혼합물의 예는 온도 제어를 위한 것이다: 폴리비닐 알코올과 같은 완전 또는 중간 가수분해형 수용성 수지. 폴리(아크릴산 또는 그 유도체, 예컨대 폴리(N-이소프로필 아크릴아미드))겔 및 온도의 증가로 인해 하이드로겔이 접착하고 그리 하여 코팅 밖으로 약물이 방출된다. 대안적으로, 온도 민감성 하이드로겔은 폴리(아크릴아미드) 및 폴리(아크릴산)의 상호 침투형 하이드로겔 네트워크이며, 온도가 증가하면 하이드로겔이 팽창하여 약물이 겔 밖으로 확산된다 (Dinarvand 등이 1995년에 출원한 WO 2005/067896; 미국 특허 제 7,066,904 호). 전기적 촉발 방출을 위한 폴리머 및 선택적인 첨가제와의 폴리머 혼합물의 예를 들면, 폴리비닐 알코올/키토산(김선정 외, 2002, J Appl Polymer Sci), 폴리비닐 알코올/폴리 아크릴산(Li L 외, 2005. 나노테크놀로지 16, 2852-2860)이 있다.

[0159] 약물의 마이크로캡슐화

[0160] 본 발명의 일 바람직한 실시 형태에서, 대생물 작용성 성분들은 미소 구체안에 캡슐화된다. 미소 구체의 직경 크기는 수 나노미터 내지 수 밀리미터일 수 있다. 미소 구체를 얻는데 이하의 마이크로캡슐화 기술이 사용될 수 있지만 그에 한정되는 것은 아니다: 분무 건조, 분무 냉각, 회전 디스크 미립화, 유체층 코팅, 고정 노즐 공압출, 원심 헤드 공압출, 잠수형 노즐 공압출, 팬 코팅, 상 분리, 용매 증발, 용매 압출, 계면 중합, 코아세르베이션, 현장 중합, 리포솜 기술, 나노캡슐화. 미소 구체를 제조하는 표준적인 방법은 1996년 S Benita ISBN-10: 0824797035 의 마이크로캡슐화: 방법과 산업적 응용에 주어져 있으며, 이는 본원에 참조로 관련되어 있다.

[0161] 이하의 셸 형성 재료는 마이크로캡슐을 제조하는데 특히 유용한 것들이다: 단백질, 폴리사카라이드, 전분, 왁스, 지방, 다른 천연 및 합성 폴리머. 선택적으로, 상기 셸형성 재료에 대해 일종 이상의 첨가제를 사용하여, 마이크로캡슐로부터의 약물 방출률을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 캡슐화된 약물의 최적 방출률은 셸 재료, 구체의 크기, 내포되는 약물의 종류와 양 및 구체에 포함되는 첨가제를 선택하여 얻어질 수 있다. 미소 구체의 약물 방출률은 보통 일차(first order)이다. 그러나, 영차의 방출률을 나타내는 마이크로캡슐도 업계에 알려져 있다. 본 발명의 미소 구체는 약물이 내포되는 더 작은 구체를 포함할 수 있다. 구체는 위에서 열거한 매트릭스용 재료를 사용하여 하지만 주변 매트릭스 보다 더 느린 분해율로 분해될 수 있도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 구체는 생체 안정성이 더 큰 재료를 사용해서 비분해성이 되도록 설계될 수 있다. 예컨대, 폴리우레탄(폴리카보네이트 우레탄을 포함하여), 이소부틸렌, 폴리스티렌-이소부틸렌-폴리스티렌, 실리콘(예컨대, 폴리실록산 및 치환형 폴리실록산), 열가소성 엘라스토머, 에틸렌 비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리올레핀 엘리스토머, EPDM 에틸렌-프로필렌 테르폴리머 고무, 폴리아미드 엘라스토머, 하이드로겔 또는 이들의 조합물과 같은 생체 적합적 합성 폴리머가 있다 (WO 2005/082430). 이러한 하이드로겔 폴리머는 2-하이드록시에틸메타크릴레이트의 유도체, 폴리비닐 알코올, 산화 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리우레탄 하이드로겔, 천연 하이

드로젤, 예컨대 젤라틴, 히알루론산, 가교 결합 알부민, 등 또는 이들의 조합물을 포함하지만((WO 2005/082430) 이에 한정되지 않는다.

[0162] 예컨대, 마이크로캡슐화가 수중 건조법으로 수행되는 경우, 상기 w/o 에멀전을 다른 수성상(이하, 외부 수성상이라고 한다)에 더 추가하여 w/o/w 에멀전을 얻고, 그 다음에 오일상 중의 유기 용매를 제거하여 마이크로캡슐을 얻는다. 상기 외부 수성상에 유화제를 추가할 수 있다. 일반적으로 안정적인 w/o/w 에멀전을 생성한다면 어떠한 약학적으로 허용가능한 유화제도 사용될 수 있다. 이러한 유화제의 예를 들면, 음이온성 계면활성제(예컨대, 소듐 올레이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트), 비이온성 계면활성제(예컨대, Tween 80, Tween 60, HCO-60, HCO-70), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 젤라틴이 있다. 이들 유화제 중의 이중 이상을 적절한 비로 조합하여 사용할 수 있다. 외부 수성상 중에서 유화제의 농도는 예컨대 약 0.01 - 약 20%, 바람직하게는 약 0.05 - 약 10% 이다.

[0163] 마이크로캡슐에서 유기 용매를 제거하는 것은, 프로펠러 교반기, 자기 교반기 등을 사용하여 교반하는 중에 보통의 압력이나 서서히 감소하는 압력 하에서 용매를 제거하는 방법, 및 회전 증발기 등을 사용해서 진공도와 온도를 조절하면서 용매를 제거하는 방법을 포함한 공지된 방법으로 할 수 있다.

[0164] 이렇게 얻은 마이크로캡슐은 원심 분리 또는 여과되어 분리되고, 이어서 증류수로 여러번 반복적으로 세척되어, 마이크로캡슐 표면에 부착되는 유리된 생리학적 작용 물질, 약물 유지 물질, 유화제 등이 제거된다. 그리고 나서, 세척된 마이크로캡슐은 증류수에 재분산된 후에 감압하에서 건조되거나 동결 건조되어 유기용매가 더 제거된다.

[0165] 상분리법으로 미소 구체를 제조하기 위해서는, 에멀전을 교반하는 중에 코아세르베이션 제를 w/o 에멀전에 점진적으로 추가하여 락트산의 폴리머를 석출시켜 고형화시킨다. 약학적으로 허용가능한 코아세르베이션 제를 사용할 수 있는데, 특히 폴리머 용매와 섞일 수 있고 캡슐화를 위해 사용되는 폴리머를 분해시키지 않는 미네랄 또는 식물성 오일을 사용할 수 있다. 이러한 코아세르베이션 제의 예를 들면, 실리콘 오일, 참깨 기름, 콩기름, 옥수수 기름, 목화씨 기름, 코코넛 기름, 아마씨유, 광물유, n-헥산 및 n-헵탄이 있다. 이들 중의 두 종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 사용되는 코아세르베이션 제의 양은 부피로 w/o 에멀전에 대해 예컨대 약 0.01 - 약 1,000 배, 바람직하게는 약 0.1 - 약 200 배이다. 이렇게 얻어진 미소 구체는 원심 분리 또는 여과되어 분리되고, 그 후에 헥산 및 헵탄과 같은 세척제로 반복 세척되어 코아세르베이션 제가 제거된다. 그런 다음, 세척제는 가열 또는 감압으로 증발된다.

[0166] 필요한 경우, 전술한 수중 건조법과 동일한 방식으로, 유리된 생리학적 작용 물질 및 유기 용매를 제거한다.

[0167] 분무 건조법으로 미소 구체를 제조하기 위해서는, 수중 건조법과 동일한 방식으로 제조된 w/o 에멀전 또는 w/o/w 에멀전을 노즐을 사용하여 분무 건조기의 건조실 안으로 분무하여, 미소 구체가 얻어지도록 미세 액적내의 유기 용매와 물을 매우 짧은 시간내에 휘발시킨다. 상기 노즐의 예를 들면, 2-유체 노즐형, 압력 노즐형 및 회전 디스크형이 있다. 필요하다면, 이렇게 얻어진 마이크로캡슐을 증류수로 여러번 반복해서 세척하여, 마이크로캡슐 표면에 부착되는 유리된 생리학적 작용 물질, 약물 유지 물질, 유화제 등이 제거된다. 그리고 나서, 세척된 마이크로캡슐은 증류수에 재분산된 후에 감압하에서 건조되거나 동결 건조되어 유기 용매가 더 제거된다.

[0168] 또한, 1) 하나의 소수성 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소, 에틸 아세테이트, 시클로헥산) 및 적어도 하나의 소수성 유기 용매(예컨대 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴)로 이루어진 오일상, 또는 2) 소수성 유기 용매에 있는 폴리머 용액으로 이루어진 오일상, 또는 3) 적어도 하나의 계면활성제(예컨대, 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 자당 지방산 에스테르)를 상기 소수성 유기 용매에 첨가하여 제조되는 오일상에서 생리학적 작용 물질이 분해될 때, 이들 오일상은 전술한 수중 건조법에서 사용되는 외부 수성상에 분산되어 o/w 에멀전을 얻을 수 있고, 다음에 전술한 수중 건조법과 동일한 방식으로 오일상내의 유기 용매를 제거하여 미소 구체를 얻게 된다. 또한, 이 o/w 에멀전은 전술한 상 분리법 또는 분무 건조법의 처리를 받아서 미소 구체를 얻을 수 있다.

[0169] 본 발명의 지속 방출 조제품은 바람직하게는 첨가제(excipient)를 포함한다 이 첨가제는 살아 있는 신체에 투여될 때 독성이 낮고, 동결 건조나 분무 건조로 건조하기가 쉽고 또한 살이 있는 신체에 투여될 때 신속하게 분해되거나 사용시 분해되는 것이 바람직하다. 이러한 첨가제의 예를 들면, 설탕, 셀룰로스 유도체, 아미노산, 단백질, 폴리아크릴산 유도체, 유기염 및 무기염이 있다. 이들 첨가제 중의 이중 이상을 적절한 비로 조합하여 사용할 수 있다.

[0170] 분해가능하거나 감성가능한 약물 함유 바(bar)

[0171] 약물 결합 재료의 바 또는 봉은 체액에 분해가능한 시트형 재료에 약물을 분배한 다음 그 약물을 동일한 종류의 재료로 덮어 만들어질 수 있다. 대안적으로, 약물을 코팅재의 표면에 가한 다음에 약물층을 동일한 종류의 코팅재로 덮을 수도 있다. 그런 다음 3층 시트를 얇은 스트랩으로 절단한다. 매트릭스 재료로 본 발명의 전극과 스트랩을 둘러싸기 전에 하나 이상의 스트랩을 그 전극과 나란히 배치한다. 유사하게, 체액이나 약물을 포함하는 생분해성 물질에서 분해될 수 있는 재료로 된 뿔뿔한 봉을 별도로 형성하여 본 발명의 전극과 함께 또한 그 에 인접시켜 매트릭스 재료로 둘러싼다. 적절한 봉 재료는 예컨대, 폴리우레탄(폴리카보네이트우레탄을 포함하여), 이소부틸렌, 폴리스티렌-이소부틸렌-폴리스티렌, 실리콘(예컨대, 폴리실록산 및 치환형 폴리실록산), 열가소성 엘라스토머, 에틸렌 비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리올레핀 엘라스토머, EPDM 에틸렌-프로필렌 테르폴리머 고무, 폴리아미드 엘라스토머, 하이드로겔 또는 이들의 조합물과 같은 생체 적합적 합성 폴리머가 있다 (WO 2005082430). 이러한 하이드로겔 폴리머는 2-하이드록시에틸메타크릴레이트의 유도체, 폴리비닐 알코올, 산화폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리우레탄 하이드로겔, 천연 하이드로겔, 예컨대 젤라틴, 히알루론산, 가교 결합 알부민, 등 또는 이들의 조합물을 포함하지만(WO 2005082430) 이에 한정되지 않는다. 대안적으로, 근위부에서만 절연성 재료로 덮여 부분적으로만 절연되어 있거나 또는 절연되지 않은 복수의 부위로 이루어진 전극을 사용하여 약물 방출을 제어할 수 있다.

[0172] 상기 바 또는 봉은 바람직하게는 전극 다발의 중간부에 들어간다. 전극내의 다른 위치도 가능하다. 바를 펼치기 과정 중에 그들의 경로를 따르도록 개별 전극에 부착할 수 있다. 이 경우, 바는 비교적 가요적일 필요가 있고, 다른 치수도 가능하지만, 개별 전극과 유사한 직경을 가져야 한다. 바가 삽입 중에 주 경로를 따르게 하는 것이 바람직한 경우에는 바를 비교적 뿔뿔하게 만들 수 있고, 그러면 약물은 각 전극이나 전극 다발의 코드에서만 방출될 것이다. 이 경우 바는 약물을 방출하고 또한 이식 중에 전체 전극 세트의 강성을 높여주는 이중적인 역할을 할 수 있다.

[0173] 전극과 약물을 매트릭스에 내포하기

[0174] 매트릭스 또는 매트릭스 부 격실을 형성하는데 사용되는 재료와 약물을 섞고/섞거나 미소 구체를 매트릭스 재료나 매트릭스 격실 재료와 섞어서 약물을 매트릭스나 매트릭스 격실 안에 포함시킬 수 있다. 또한, 약물을 함유하는 생분해성 재료 또는 체액에서 분해가능한 재료로 된 이미 만들어져 있는 바 또는 봉을 전극과 나란히 삽입할 수 있다. 전극은 약물 함유 매트릭스 재료 및/또는 약물 함유 부 격실 재료로 된 하나 이상의 층으로 코팅될 수 있다. 매트릭스 격실에 대해 상이한 재료를 선택하므로써, 상이한 약물 방출율을 얻을 수 있다. 상이한 매트릭스 또는 매트릭스 부 격실 재료 층, 약물 함유 미소 구체 및 바의 조합체는 안정적이어야 하는데, 즉 외부 층은 이식 전에 어떤 식으로든 내부 층/구조체에 영향을 주어서는 안된다. 본 발명의 전극 또는 전극 다발 또는 전극 다발 배열체는 폴리플루오리네이티드 하이드로카본 폴리머 또는 실리콘 고무 같은 젖음성이 낮은 부드러운 재료로 된 외피안에 배치되어 그 안에 고정된다. 따라서 이 외피는 몰드로서 기능하게 된다. 용매 증발이 용이하게 되도록 외피 재료는 유리하게는 다공성이며, 특히 미세 다공성이다. 약물(선택적으로는 마이크로캡슐화된 형태)을 함유하는 매트릭스나 매트릭스 격실 재료를 외피 안으로 추가하여 건조시킨(선택적으로는 감압하에서 용매를 증발시킨) 후에, 외피에서 제품을 꺼낸다.

[0175] 상기 외피는 최종 프로브와 동일한 형태를 가질 수 있지만, 나중에 딥 코팅이나 분무 코팅에 의해 프로브에 재료가 더 추가되는 경우에는 더 작은 크기일 수도 있다. 전극 또는 약물 함유 바와 같은 다른 구성 요소의 취급을 용이하게 하기 위해, 분해성 접착제로 상기 구성 요소에 부착되는 광섬유나 바이메탈 또는 마이크로매니폴레이터를 사용하여 그들을 몰드 안으로 삽입한다. 더욱이, 개별 전극들은 바람직하게는 특정 패턴으로 배열되고 그런 다음에 분무 코팅되거나 딥 코팅되어 매트릭스 안으로 잠기기 전에 서로 고정된다. 전극 또는 다른 구성 요소를 어떤 형상으로 고정하는데 사용되는 재료는 바람직하게는 매트릭스를 구성하는 것과 동일한 분해성 재료로 만들어진다. 상기 방법은 선택 약물 및/또는 미소 구체를 함유하는 매트릭스 재료를 제조하는 것을 포함한다. 이는 어떤 매트릭스 격실을 제조하는데 사용되는 재료에서 단순히 약물이나 미소 구체를 분해시켜 이루어질 수 있다.

[0176] 또한, 상기 방법은 고정 수단을 제공하고, 전극과 약물 함유 바, 또한 선택적으로는 광섬유, 수축성 요소 등과 같은 내포될 추가적인 요소를 전술한 바와 같은 바람직한 형태로 고정 수단에 고정하며, 이렇게 고정된 요소의 근위 연결부를 제외하고 외피를 가하여 그 요소를 덮으며, 요소의 내포될 부분이 덮히도록 제 1 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액을 전극에 가하고, 매트릭스 용액 또는 현탁액의 용매/분산물을 증발시키거나 경화시키며, 외피를 제거하고, 그리고 고정 수단에서 상기 요소를 분리시키는 것을 포함한다. 전극 및 다른 요소를 두 매트

릭스 재료 안에 내포시켜 전극의 일 부분을 둘러싸는 대응 매트릭스 격실을 형성하기 위해, 전극에 있어서 전술한 바와 같은 고정 수단으로 고정되는 적절한 부분은 제 1 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액으로 코팅되며, 이어서 제 1 매트릭스 재료의 용매/분산물이 증발되고, 그 다음에 코팅될 전극의 나머지 부분을 제 2 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액으로 코팅하며, 이어서 제 2 매트릭스 재료의 용매/분산물을 증발시키고 고정 수단에서 전극을 분리시킨다.

[0177] 전극의 일부가 내포되는 개별 매트릭스 격실을 형성하는 두 매트릭스 재료 안으로 본 발명의 전극을 내포시키는 다른 방법은, 전체 전극을 제 1 매트릭스 재료에 내포시키고, 제 1 매트릭스 재료의 일 부분, 바람직하게는 원위 단부에서 연장되어 있는 원위부를 분해시키며, 전극 중에서 지금 내포되지 않은 원위부를 예컨대 비내포 원위부에 가해지는 외피를 사용하여 제 2 매트릭스 재료로 덮으며, 제 2 매트릭스 재료의 용액이나 현탁액으로 외피를 채우며, 용매를 증발시켜 제 2 매트릭스 재료를 건조/경화시키고, 외피를 제거한다.

[0178] 대생물 작용성 분자를 함유하는 매트릭스내에 형성되는 격실은 약물 효과가 전극의 팁 영역이나 생크 영역에 집중하도록 이루어질 수 있다. 이는 매트릭스-전극 구성을 둘 이상의 단계로 제조하여 이루어질 수 있고, 격실에 각 단계가 주어진다.

[0179] 재료 및 치수

[0180] 전극 치수: 본 발명의 전극은 $10^{-4} \sim 10^{-7}$ m, 특히 $0.5 \sim 25 \mu\text{m}$ 의 적절한 직경을 갖는다. 예컨대 연조직내에 병변을 생성하기 위해 전체적인 자극/기록 패러다임을 사용하는 경우 최대 1.5×10^{-3} m 같은 더 큰 와이어 직경을 사용할 수도 있다. 조직내로의 삽입이 쉽도록 전극의 직경은 그 전극의 길이에 걸쳐 변할 수 있으며, 특히 전극은 그의 원위 단부쪽으로 점감될 수 있다. 전극의 원위 단부는 날카롭거나 무딘 수 있는데, 하지만 전극이 전기적 활성도를 기록하는데 사용되는 경우에는 날카로운 팁이 바람직하다. 전극의 원위부는 심지어 10^{-7} m 보다 작은 직경을 가질 수도 있다.

[0181] 전극의 표면은 매끄럽거나 그렇지 않을 수 있으며, 또는 부분적으로 매끄럽고 부분적으로는 그렇지 않을 수 있는데, 즉 거칠다. 고정 특성을 개선하고 또한 전극팁의 임피던스를 줄이기 위해서는 전극 팁에 가까이 있는 표면은 고르지 않거나 울퉁불퉁한 것이 바람직하다. 본 발명의 전극은 그의 근위 및 원위 단부에서 연장되어 있는 부분을 제외하고는 바람직하게 절연되어 있다. 그러나, 조직내 여러 부위에서 자극/기록이 가능하게 해주는 수단을 전극 몸체에 제공할 수도 있다. 이러한 수단은 예컨대 돌출되어 있는 전기 전도성의 초박형 필라멘트 또는 최대 $10 \mu\text{m}$ 이상의 길이를 차지하는 거친 또는 불균일한 표면을 갖는 부분으로 이루어질 수 있다. 이러한 영역은 조직과의 전기적 접촉이 의도되어 있으면 전기 절연되지 않는다. 이 영역은 고정 수단으로 역활하고 또한 추가적으로 전기적 자극/기록으로서 역활할 수 있다. 큰 부피의 조직에 대한 전기적 자극이 의도되어 있다면, 대안적으로, $100 \mu\text{m}$ 까지 또는 심지어 1 mm 까지의 길이와 같이 전극 팁에서 연장되어 있는 더 큰 부분을 절연하지 않는 것이 바람직하다. 전극 와이어의 절연에 적절한 것으로는 예를 들면, 유리, 폴리비닐 포말, 파릴렌 C, 폴리자일렌, 에폭시 수지, 폴리아미드, 실리콘 고무, 비수용성 라커가 있다.

[0182] 전극 형상: 본 발명의 중요한 일 특징은, 와이어가 주변 연조직내에서 비균일한 운동(이러한 운동은 동맥 또는 정맥 혈관, 심장 또는 폐의 근처에서 또는 연조직과 경조직 사이에서 일어날 수 있음)을 원활하게 따르도록, 전극의 원위 팁에서 근위 연결부까지의 거리가 전극의 파단 없이 반복적으로 또한 가역적으로 증가 및 감소될 수 있다는 것이다. 이는 주어진 패턴을 따르거나 그렇지 않을 수 있는 복수의 굴곡부를 전극에 제공함으로써 달성된다. 따라서 전극은 파형, 굽슬굽슬한, 구불구불한, 나선형 또는 다른 식으로 곧게 되어 있지 않은 형상을 가질 수 있으며, 이러한 경우, 와이어를 따라 힘이 가해질 때 근위 연결부에서 원위 팁까지의 거리가 적어도 1%, 바람직하게는 적어도 5% 쉽게 증가 및 감소될 수 있다. 예컨대, 전극의 팁에서 기부까지의 1 mm 거리는 적어도 $10 \mu\text{m}$, 심지어 $50 \mu\text{m}$ 이상으로 쉽게 증가 및 감소될 수 있다.

[0183] 파형이나 나선형 패턴과 같은 매끄러운 굴곡 패턴을 사용하는 것이 바람직하다. 급격한 굴곡이 있는 패턴은 덜 바람직한데, 왜냐하면 전극의 팁과 근위 연결부 사이의 거리를 증가 및 감소시킬 때 발생하는 힘은 전극 몸체를 따른 특정 부위나 짧은 구역에 실질적으로 영향을 주지 않아야 하고 대신에 더 큰 구역에 영향을 주어야 하기 때문이다. 그러면, 주변 생체 조직의 움직임에 의한 연속적인 길이 변화를 받는 전극의 내구성이 증가될 것이다. 바람직한 것은 아니지만, 실리콘 고무와 같은 탄성 절연재로 코팅된 탄성 전도성 와이어를 사용하는 것도 본 발명의 범위에 속하는 것이다. 더욱이, 곧은 전극선이나 가요성 클립에 설치되는 전극과 같은 다른 종류의 전극도 전극의 축선을 따른 실질적인 움직임을 나타내지 않는 조직 영역에서 사용될 수 있다.

- [0184] 전극 재료: 조직 밀도에 대한 전극 밀도에 근접하여 전극과 조직 간의 관성의 차를 줄이기 위해, 본 발명의 전극은 전기 전도성 재료로 피복되는 천연 단백질섬유(예컨대, 실크) 또는 폴리머 섬유와 같은 가볍고 강한 비전도성 재료로 된 코어를 포함한다. 대안적으로, 금속, 특히 귀금속 또는 귀금속 합금 또한 탄소와 같은 전기 전도성 재료로 충전된 관형 지지체를 사용할 수도 있는데, 이 경우, 지지체는 추가적으로 전기 절연체로서 작용하게 된다. 유용한 비전도성 코어 또는 관형 지지체의 다른 예로는 유리 와 세라믹이 있다. 전기 전도성 재료는 통상적인 스퍼터링이나 증발 기술로 지지체에 증착될 수 있다. 선택적으로, 본 발명의 전극은 특히 금, 백금, 티타늄, 스테인레스 강, 이리듐, 백금과 이리듐의 조합물 및 텅스텐과 같은 귀금속 30 중량% 이상을 함유하는 합금, 또한 전기 전도성 폴리머로 된 전기 전도성 코어를 포함할 수 있다.
- [0185] 예시적인 용도
- [0186] 본 발명의 전극, 본 발명의 전극 다발 및 본 발명의 전극 배열체 및/또는 본 발명의 전극 다발 배열체의 바람직한 용도에 대해 이하 설명한다.
- [0187] 임상적 용도: 상실된 기능을 보상하기 위해 예컨대 발작 또는 퇴행성 질환 및/또는 자극성 신경 단위의 경우 남아 있는 신경 단위에서 나오는 신호를 기록하기 위해 뇌/척추 손상 후에 환자를 돕기 위하여 동물에서 유사한 사용이 가능하다. 특히, 뇌수도관주변회백질에 있는 핵과 같은 마취 뇌졸중 중심에 대한 자극으로 통증 완화; 대뇌기저핵 또는 관련된 핵내에 자극을 주어 파킨슨병의 떨림, 무도성 및 다른 비자발성 운동을 완화 또는 감소시키는 것; 알츠하이머병 또는 다른 퇴행성 질환의 경우 콜린성 및/또는 모노아민성 핵에 자극을 주어 기억력을 증진시키는 것; 대뇌변연계 센터나 다른 뇌 영역에 자극을 주어 분위기, 공격성, 근심, 공포, 정동, 성적 과민 행동, 발기 부전, 섭취 장애를 제어하는 것; 대뇌피질 또는 하강 운동 신경 통로에 있는 잔류 연결부에 자극을 주어 뇌/척추의 발작 또는 손상 후 환자의 재활; 척수에 있는 관련 부분에 자극을 주어 방광 및 창자 비우기와 같은 척추 기능의 제어의 재건; 금지된 척수 상부 하강 센터 또는 적절한 소뇌 영역에 대한 자극으로 경련의 제어; 척수와 뇌에 있는 관련 핵에 자극을 주어 체성 감각, 청각, 시각 및 후각을 재건하는 것. 다른 의학 적 용도 역시 본 발명의 범위에 속한다.
- [0188] 기록이 자극과 결합하는 예들 들면, 항간질 약물이나 전기적 펄스를 전달하는 시스템에 연결된 간질 병소에 이식되는 전극으로 간질 발작을 모니터링하는 것; 중앙 운동 신경 명령을 기록하고 병소에 대해 원위에 있는 운동 신경계의 실행부에 자극을 주어 운동 신경계에서 상실된 접촉을 보상하는 것; 호르몬 분비를 제어하기 위한 혈당 기록. 본 발명의 이식된 전극은 이 전극에 충분한 크기의 전류를 흘려 조직에 국부적인 병변을 만드는데도 사용될 수 있다. 다중 통로 설계는 조직내 특정 영역에서 선택적으로 병변을 만들 수 있는 가능성을 준다. 이는 중앙 또는 비정상적으로 작용하거나 간질유발성인 신경 조직에 병변을 만들어야 할 때 사용될 수 있다. 이러한 경우, 먼저 전극을 사용해서 질병을 기록하고 위치를 찾은 다음에 자극을 준다. 본 발명에 의하면, 암 치료법으로서 국부적인 약물 투여 및 자극 부어를 결합할 수 있다. 전극에 전류를 흘려 조직에 병변을 만드는 것은, 새로운 이식을 위한 유리한 상황을 얻기 위해 새 조직의 이식 전에 예컨대 성장 인자를 약물 전달하는 것과 결합될 수 있다.
- [0189] 또한, 내포된 진통제나 항간질 약물, 향신경성 물질, 항산화제 또는 질병 과정을 멈추거나 경감시키기 위해 세포 사멸을 억제하는 약물과 같은 내포된 약물의 방출과 자극 부여 및 기록을 결합할 수 있다. 결합된 자극 부여 및 영양 인자의 방출은 기능 회복을 유도하기 위해 퇴행성 과정과 학습 기구(발달 중에 보이는 것과 유사함)를 촉발시키는데도 사용될 수 있다.
- [0190] 연구 및 약물 개발에서의 용도: 뇌 및 척수의 일반적이고 병리학 적 기능을 연구하기 위해서는 신경 단위의 활성을 기록하고 또한 동시에 장애가 없는 중추 신경계(CNS)와 상호작용할 수 있는 것이 필요하다. 이러한 목적으로, 본 발명의 전극, 전극 다발 및 전극 다발의 배열체는 장시간 동안 CNS에 이식되어야 할 것이다. 이들은 그의 설계 및 치수로 인해 매우 장시간 동안 CNS에 안전하게 남아 있을 수 있다. 본 발명에 의하면, 센터에서 기능, 활성 패턴 및 비정상적인 활성을 평가하기 위해 어떤 상이한 뇌 센터에서도 신경 단위를 연속적으로 측정할 수 있다. 그리고 이들 측정은 체계적으로 또는 국부적으로 투여된 다양한 대생물 작용 분자들의 영향을 시험하는데 사용될 수 있다. 대생물 작용 분자들의 예를 들면, 예컨대 수용기 활성 및 유전자 전달을 조정하는 벡터 시스템을 통해 작용하는 물질이 있다. 전극(들)의 근처에 있는 세포내 특정 유전자의 발현을 유도함으로써, 수일 심지어 수주의 길어진 기간 동안 약리학 적 처리와 동등한 효과를 얻을 수 있으며, 많은 기본적인 세포 특성을 실험적 또는 치료적 목적으로 영구적으로 변경할 수 있다.
- [0191] 예컨대, 전극은 통증의 동물 모델에서 대뇌피질로 가는 통증 경로에서 장 시간 동안 통증 관련 신호를 모니터링 하는데 사용될 수 있다. 더욱이, 내포된 약물로 인해, 이식 중에 또는 후에 생길 수 있는 합병증(예컨대, 출

혈, 감염, 염증, 세포 자살 등)을 줄일 수 있는데, 이러한 합병증은 주의하지 않으면 전극에서 결과를 해석하는 것을 복잡하게 할 수 있다.

[0192] 본 발명의 전극은 또한 말초 신경계(PNS)에서 신경 섬유나 그의 체세포를 기록하고 자극하는데도 사용될 수 있다.

[0193] 전기적 자극/기록 및 약물 전달의 결합이 또한 가능하다. 국부적인 약물 전달을 위한 내포된 수단은 이식 중에 전극에 형태 고정되기 때문에, 다양한 대생물 작용 분자를 내포시킬 수 있고 또한 조직에 대한 그들의 국부적이고 원격적인 효과를 측정할 수 있다.

[0194] 특히 유용한 용도로서, 많은 상이한 종류의 대생물 작용 분자의 중추 신경계 및 말초 신경계에 대한 효과를 동시에 측정하는데 본 발명을 사용하는 것이다. 이는 본 발명의 상이한 전극의 코팅이 상이한 대생물 작용 분자/약물을 포함하는 경우에 달성될 수 있는데, 왜냐하면 이들 약물은 각각의 전극 근처에서 방출될 것이기 때문이다. 개별 기록 전극들이 상이한 대생물 작용 분자로 코팅되어 있는 전극 다발 또는 전극/전극 다발의 배열체를 사용하면, 여러 잠재적인 치료 약물의 효과의 고성능 스크리닝이 가능하게 된다. 잠재적인 약물의 이러한 스크리닝은 또한 대생물 작용 분자의 전기적 자극 또는 자극 기인 방출과 결합하여 사용될 수 있다. 예컨대, 내포된 약물 격실로부터 신경독성 약물이 능동적 또는 수동적으로 국부적으로 방출됨으로 인해 생기는 병리학적 활성에 대한 상이한 대생물 작용 분자들의 영향을 동시에 기록할 수 있다.

[0195] 주요 분자의 결합된 기록 및 방출은, 자연적인 상황에서 학습되는 가요성 경로에서 신호 경로의 조작과 같은 온전한 기능 회로에서 분자 조작의 생리학적 효과를 연구하는데도 사용될 수 있다.

[0196] 생리학적 또는 약리학적으로 관련이 있는 특정 분자의 농도의 전압전류 측정(ms 단위의 시간 해상도): 이러한 측정으로 온전하게 거동하는 동물에서 특정 분자의 농도에 대한 예컨대 약물의 국부적인 효과를 실시간으로 추적할 수 있다. 전달 물질(예컨대, 도파민, 세로토닌, 노르아드레날린, 아세틸콜린, 뉴로펩티드 등)의 방출과 기록/자극의 결합 측정을 사용하여 질병 진행을 연구할 수 있다. 또한 피드백 시스템을 구축하는데도 방출 측정을 사용할 수 있다. 예컨대, 도파민의 방출을 측정하면, 도파민 활성 신경 단위들이 기능 발휘를 제대로 못할 때 그 도파민 활성 신경 단위를 자극하는 시스템을 구축할 수 있다.

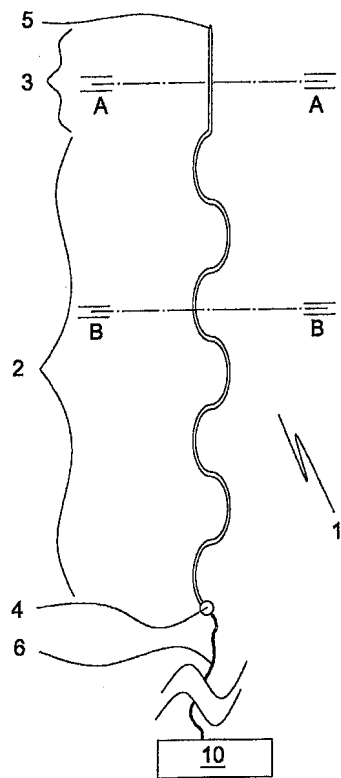
[0197] 본 발명은 조직을 응고시키는 전기적 자극과 출혈 중에 혈관수축을 일으키고 응고를 촉진하는 약물을 국부적인 방출의 결합으로 수술 중에 또는 발작 후에 출혈을 억제하는데 사용될 수 있다.

[0198] 컴퓨터 및 신경보철 장치와의 상호 작용을 위한 인터페이스로서의 용도: 말초 신경계가 손상된 환자에서는 CNS로부터 주어지는 명령 신호를 기록하는데 유용할 수 있다. 그리고 이들 신호는 컴퓨터 프로그램으로 분석되어, 인공 손이나 발과 같은 신경보철물에서 활성을 유도하고, 근육 및 방광과 창자와 같은 장기의 자극을 유도하는데 사용된다. 본 발명의 이식된 전극은 예컨대 수술을 받고 있는 환자나 불구자 또는 노쇠한 사람들의 건강 상태를 모니터링하는데 사용될 수 있고, 또한 환자 간병을 개선하기 위해 건강 감시 시스템에 연결될 수 있다. 본 발명의 전극은 유선 연결이나 원격측정 장비를 통해 증폭기, 시뮬레이터 및 컴퓨터와 같은 다양한 측정 장비와 통신할 수 있다.

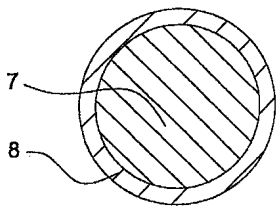
[0199] 내분비 및 외분비 기관의 기능 제어에서의 용도: 호르몬 분비나 조절에 이상이 있는 사람에서는 본 발명의 전극, 전극 다발 또는 전극 및/또는 전극 다발의 배열체를 사용하여, 외분비 또는 내분비 기관 또는 그러한 기관을 통제하는 뇌 구조(예컨대, 시상 하부 및 어떤 뇌 줄기핵)로부터의 호르몬 분비를 통제할 수 있다. 약물 전달과 전기적 자극/기록의 결합은 신경계의 과학적 연구 및 조직 반응의 연구에 유용할 수 있다.

도면

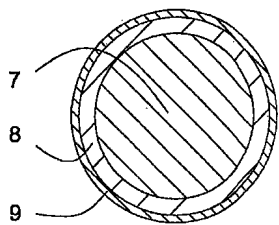
도면1a



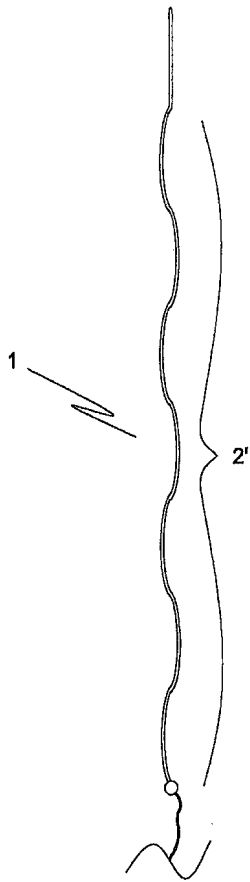
도면1b



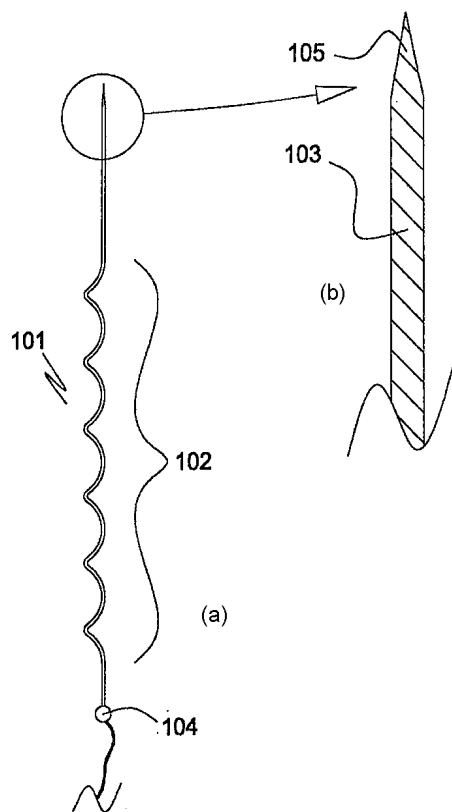
도면1c



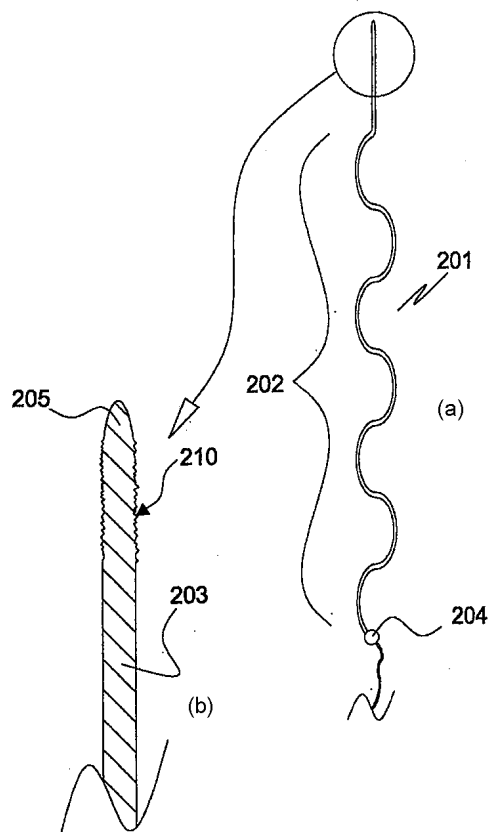
도면1d



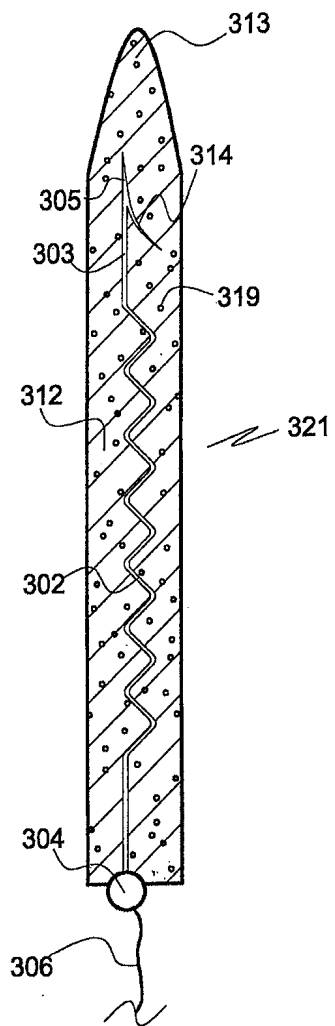
도면2



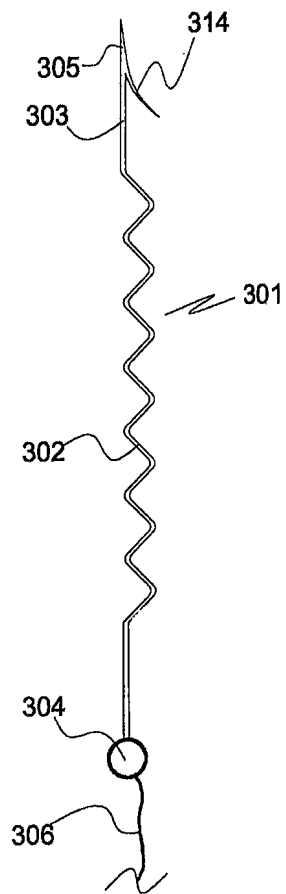
도면3



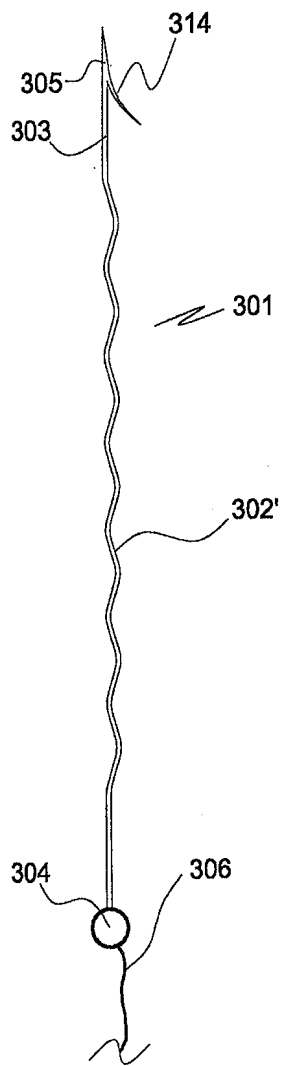
도면4a



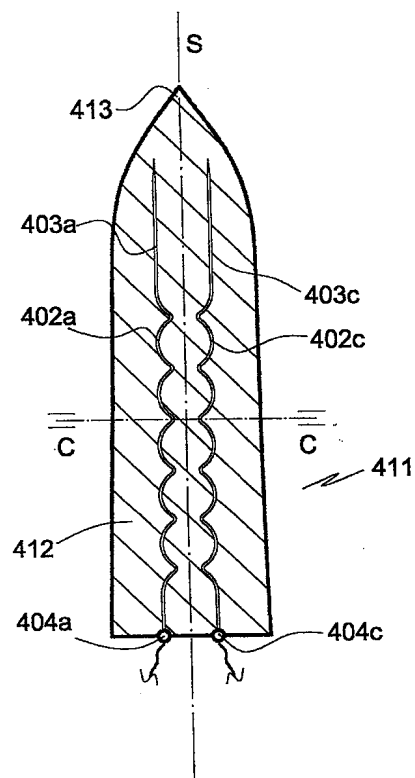
도면4b



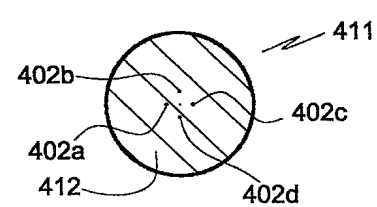
도면4c



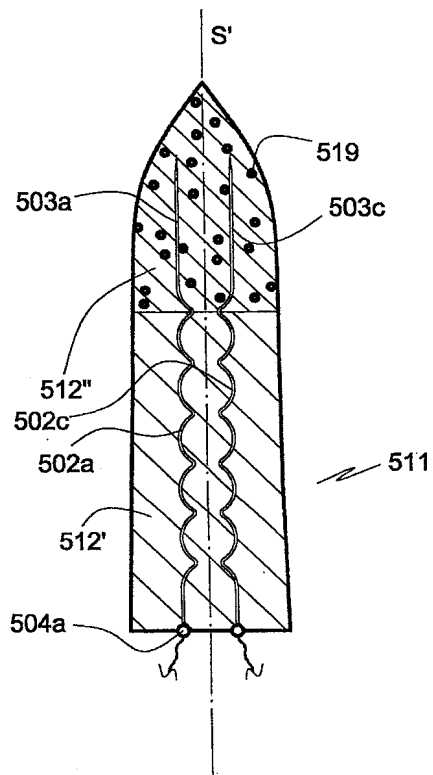
도면5a



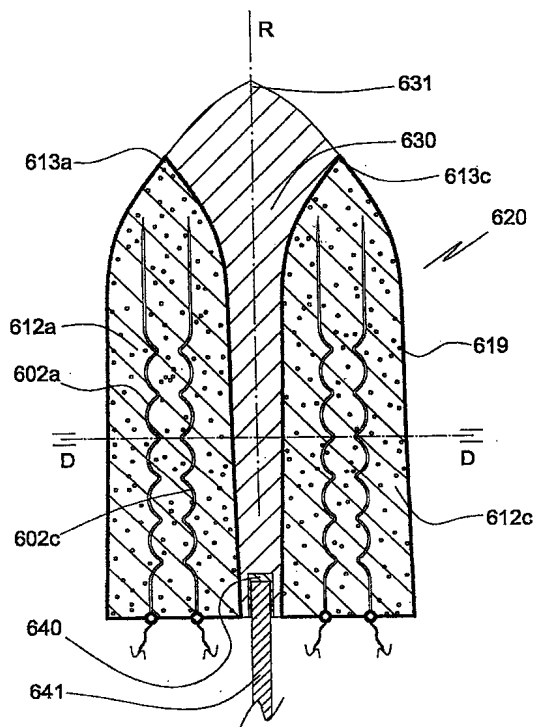
도면5b



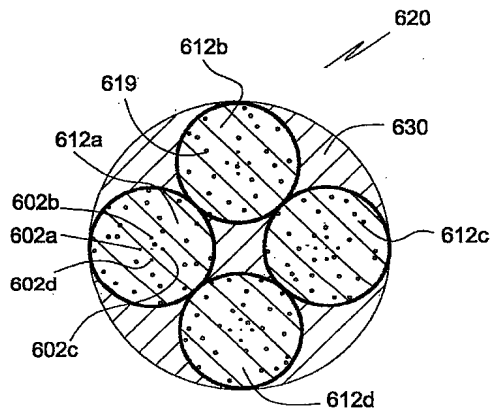
도면6



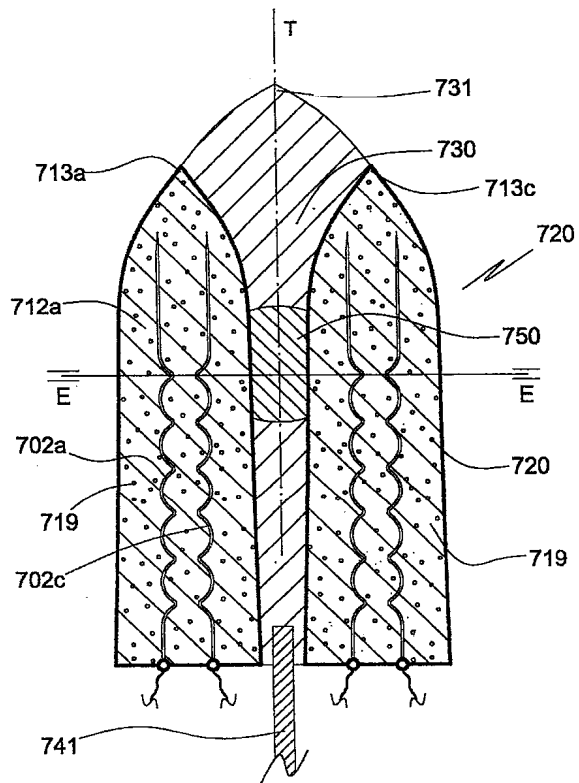
도면7a



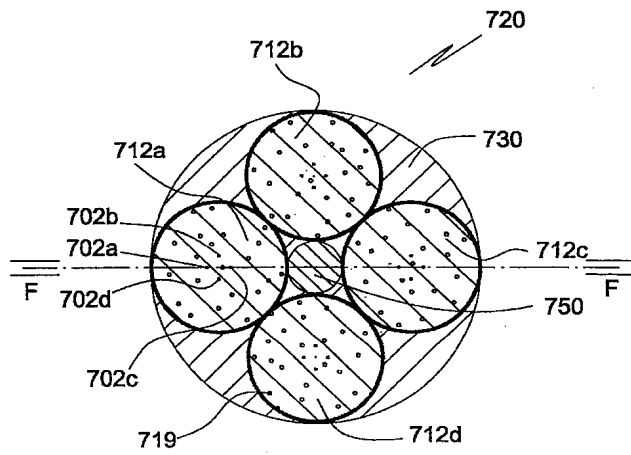
도면7b



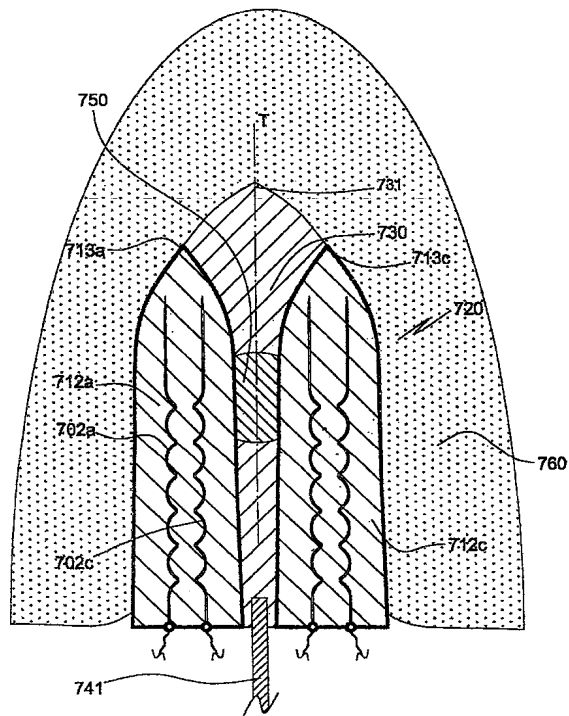
도면8



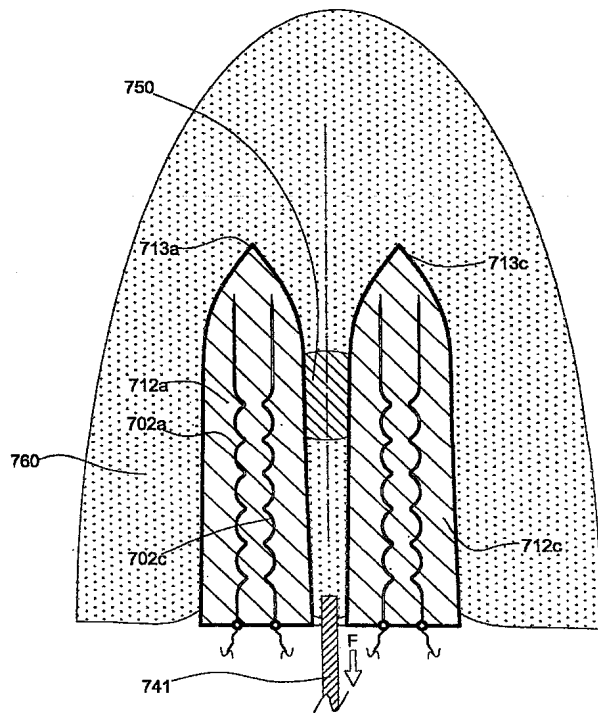
도면8a



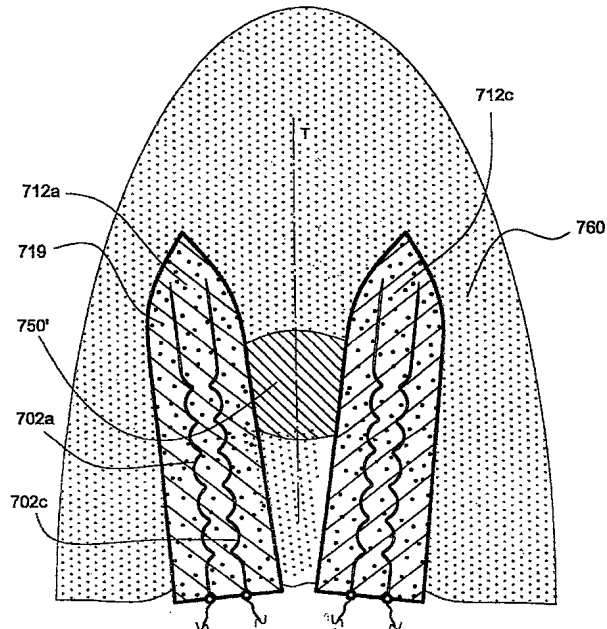
도면8b



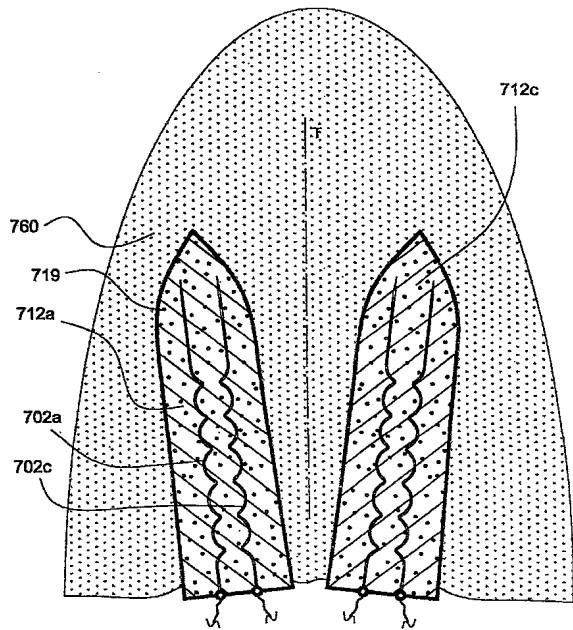
도면8c



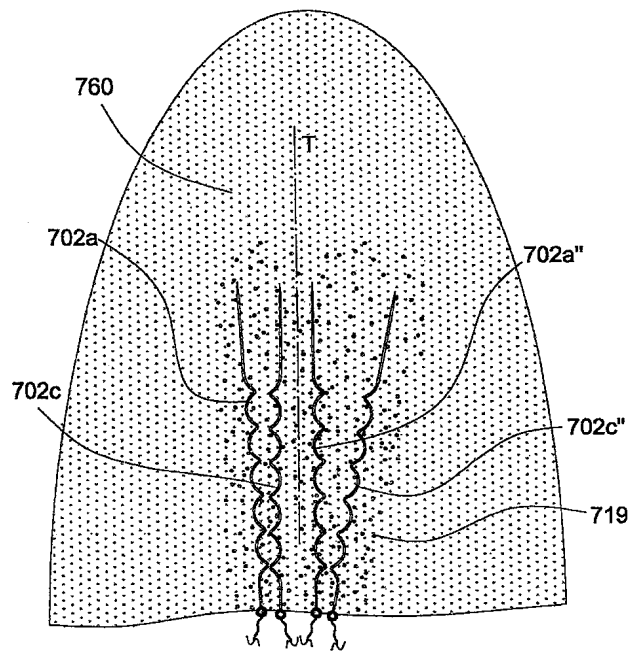
도면8d



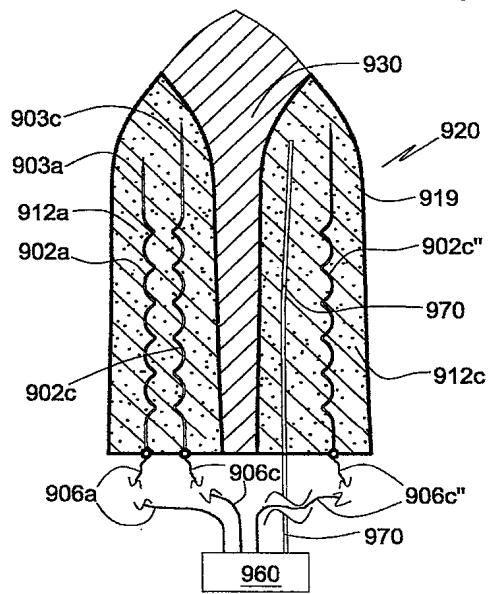
도면8e



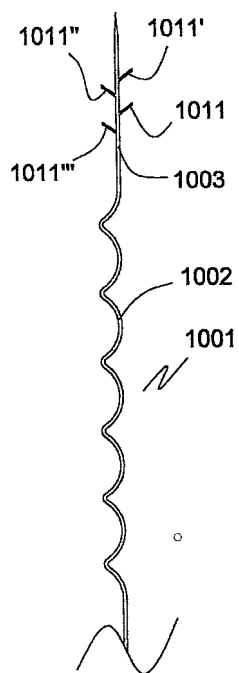
도면8f



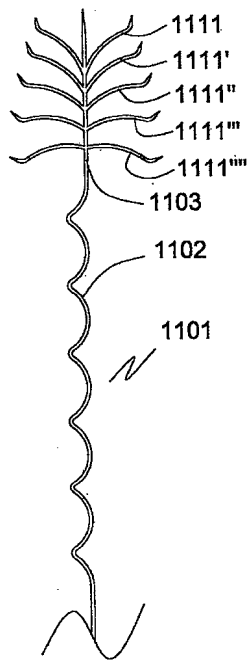
도면9



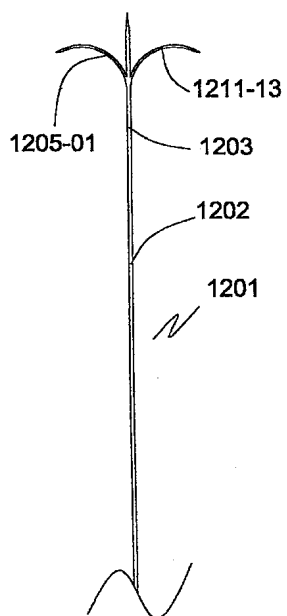
도면10



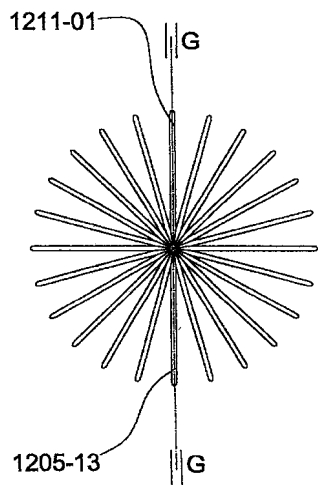
도면11



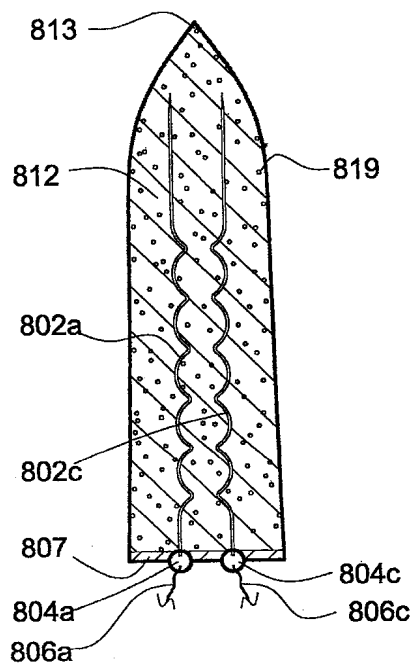
도면12



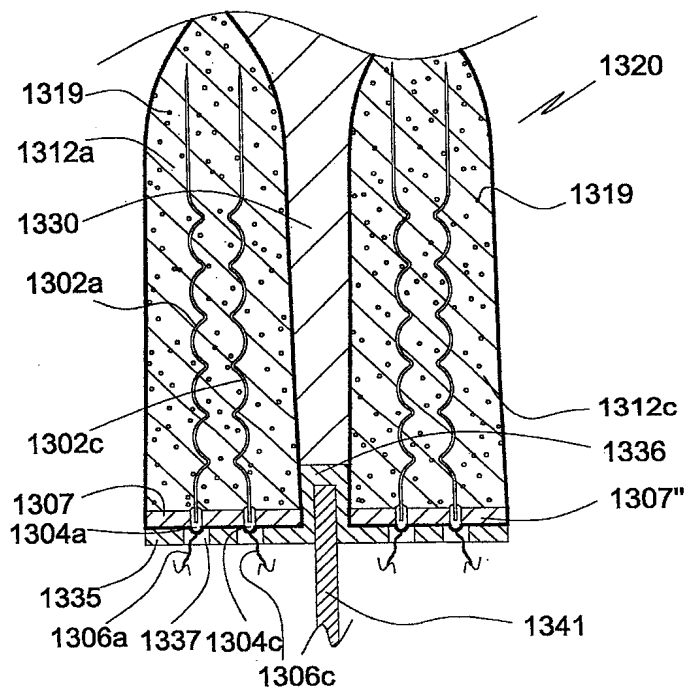
도면12a



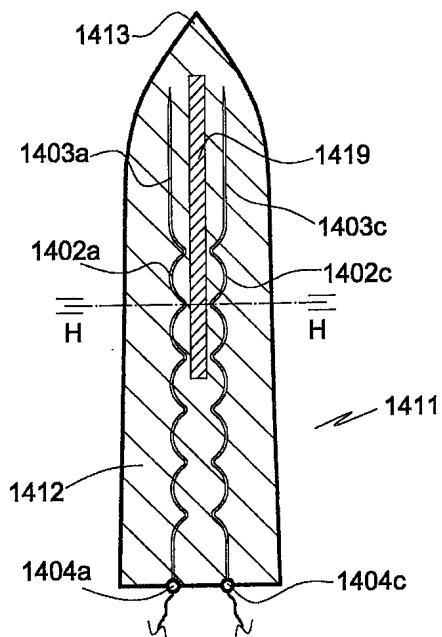
도면13



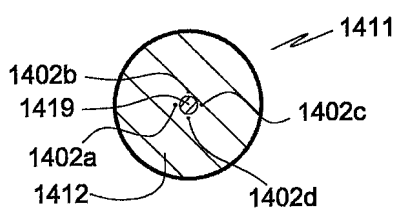
도면14



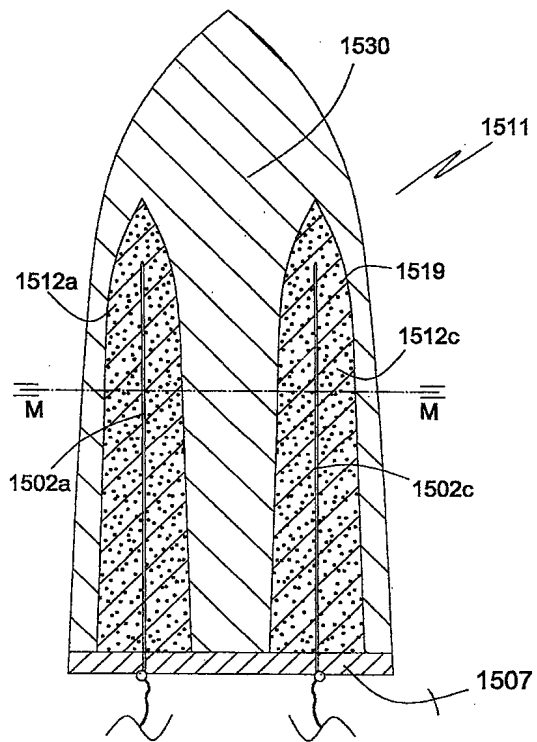
도면15a



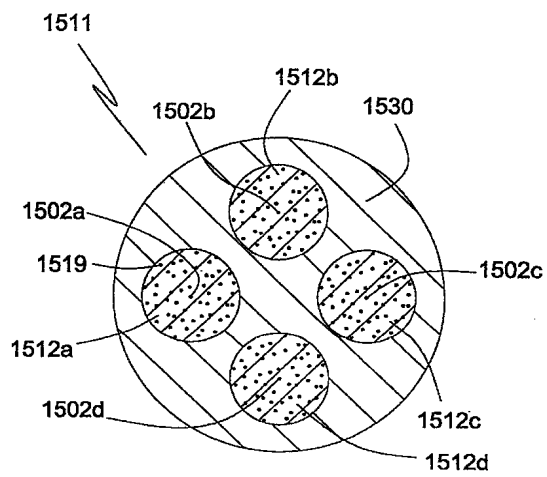
도면15b



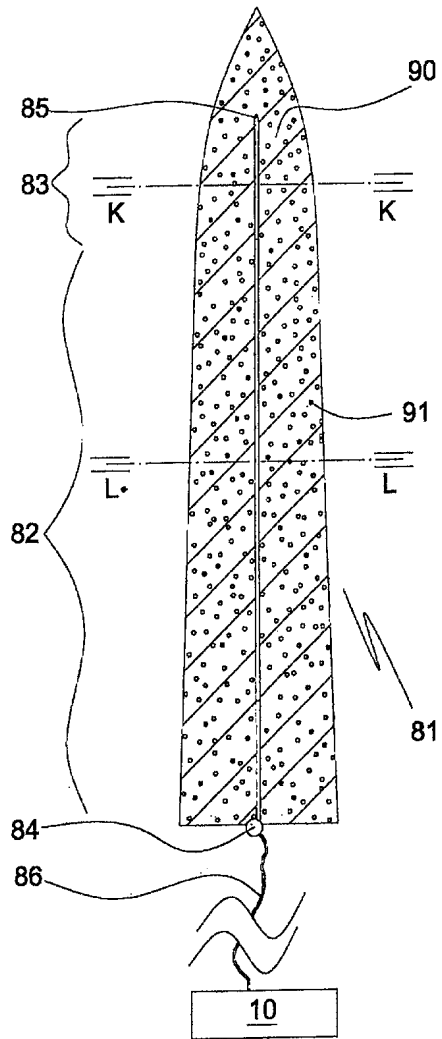
도면16a



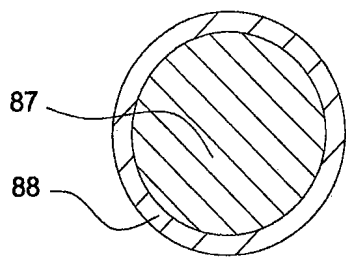
도면16b



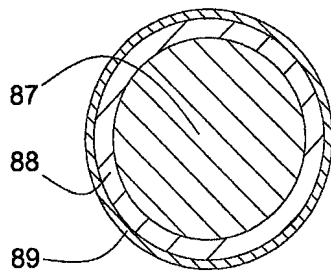
도면17a



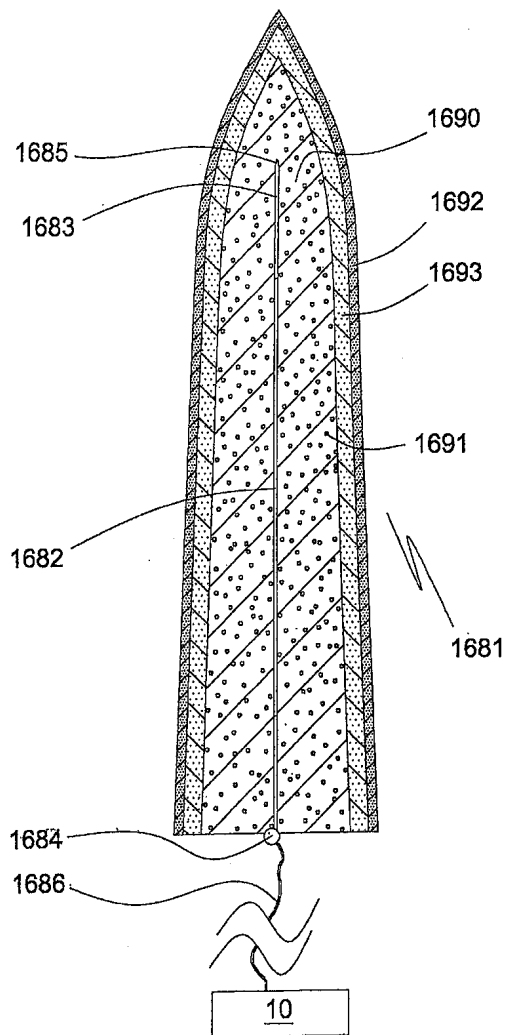
도면17b



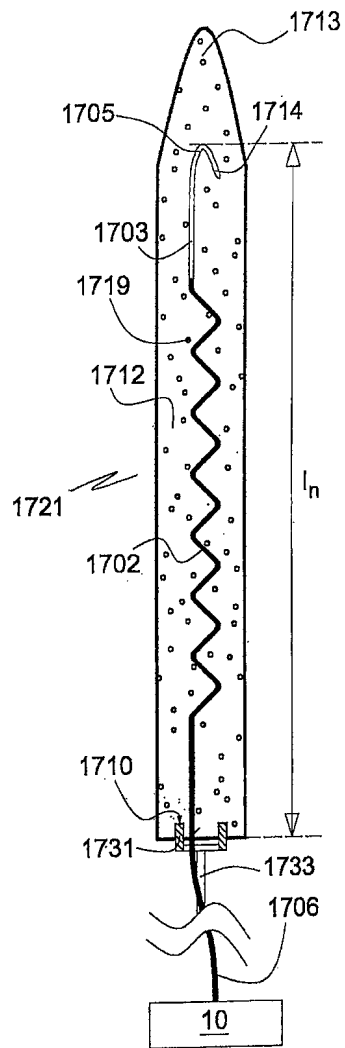
도면17c



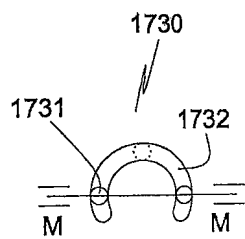
도면18



도면19



도면19a



도면20

