

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 12월 15일 (15.12.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/200105 A2

(51) 국제특허분류:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61B 1/00 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01) C01B 31/04 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01) A61B 1/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/005950

(22) 국제출원일: 2016년 6월 3일 (03.06.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2015-0080365 2015년 6월 8일 (08.06.2015) KR
10-2015-0080349 2015년 6월 8일 (08.06.2015) KR
10-2015-0080347 2015년 6월 8일 (08.06.2015) KR

(71) 출원인: 서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 기초과학연구원 (INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE) [KR/KR]; 34047 대전시 유성구 유성대로 1689 번길, 70, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 김대형 (KIM, Daehyeong); 21986 인천시 연수구 송도문화로 28 번길 28 103 동 1005 호, Incheon (KR). 현택환 (HYEON, Taeghwan); 06277 서울시 강남구 남부순환로 2803 108 동 104 호, Seoul (KR). 최승홍 (CHOI, Seunghong); 07995 서울시 양천구 목동서로 221, 509 호, Seoul (KR). 이현재 (LEE, Hyunjae); 21594 인천시 남동구 장승남로 33 번길 21, 103 동 309 호, Incheon (KR). 송창영 (SONG, Changyeong); 47600 부산시 연제구 연제로 8 번길 37, 101 동 503 호, Busan

(KR). 이영식 (LEE, Youngsik); 08815 서울시 관악구 신림로 3 가길 40-24, 402 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 강문호 (KANG, Moonho); 06575 서울시 서초구 사평대로 70, Seoul (KR).

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

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: GRAPHENE BIOELECTRONIC DEVICE, TREATMENT AND DIAGNOSIS NANOPARTICLE, AND ENDOSCOPE SYSTEM

(54) 발명의 명칭: 그래핀 바이오 전자 장치, 치료진단 나노입자, 및 내시경 시스템

(57) Abstract: Provided are a graphene bioelectronic device, a treatment and diagnosis nanoparticle, and an endoscope system. The graphene bioelectronic device comprises a graphene composite layer comprising two or more graphene layers. The graphene composite layer may comprise: a first graphene layer; a silver nanowire layer arranged on the first graphene layer; and a second graphene layer arranged on the silver nanowire layer. The treatment and diagnosis nanoparticle comprises: a metal nanorod; a porous shell enveloping the metal nanorod; and a thermosensitive polymer capsule layer enveloping the porous shell. The treatment and diagnosis nanoparticle allows a treatment to be effective since a composite treatment is possible, allows a targeted treatment to minimize side effects, allows additional diagnosis by imaging cancer cells and the like, and can improve the effectiveness of a treatment by active targeting. The endoscopic system comprises: an endoscope having a built-in camera; and a graphene bioelectronic device attached to the endoscope. The graphene bioelectronic device is placed above the camera, and the camera can film through the graphene bioelectronic device.

(57) 요약서: 그래핀 바이오 전자 장치, 치료진단 나노입자, 및 내시경 시스템이 제공된다. 상기 그래핀 바이오 전자 장치는, 둘 이상의 그래핀층을 포함하는 그래핀 복합층을 포함한다. 상기 그래핀 복합층은, 제 1 그래핀층, 상기 제 1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층, 및 상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제 2 그래핀층을 포함할 수 있다. 상기 치료진단 나노입자는, 금속 나노막대, 상기 금속 나노막대를 둘러싸는 다공성 셸, 및 상기 다공성 셸을 둘러싸고, 감열성을 갖는 고분자 캡슐층을 포함한다. 상기 치료진단 나노입자는 복합 치료가 가능하여 치료 효과가 우수하고, 표적화된 치료가 가능하여 부작용을 최소화할 수 있으며, 암세포 등의 이미징에 의한 추가적인 진단이 가능하고, 능동적 표적화에 의해 치료 효과를 향상시킬 수 있다. 상기 내시경 시스템은, 카메라가 내장된 내시경 및 상기 내시경에 부착된 그래핀 바이오 전자 장치를 포함한다. 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 상기 카메라 위에 배치되고, 상기 카메라는 상기 그래핀 바이오 전자 장치를 투과하여 촬영할 수 있다.

WO 2016/200105 A2

명세서

발명의 명칭: 그래핀 바이오 전자 장치, 치료진단 나노입자, 및 내시경 시스템

기술분야

- [1] 본 발명은 그래핀 바이오 전자 장치, 치료진단 나노입자, 및 내시경 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 최근에 스트레스, 불규칙한 식사 습관 등 다양한 이유로 대장암 등 위장관 질병이 증가하고 있다. 위장관 질병의 진단 및 치료를 위해 위장관 내부에서의 이미징과 치료를 결합한 개선된 내시경이 제안되고 있다. 그러나, 이러한 내시경은 기형과 암을 감지하고 치료하기 위해 필요한 충분한 해상도에서의 다중 모드형 감진, 진단, 및 치료가 어렵다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [3] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명은 투명한 그래핀 바이오 전자 장치를 제공한다.
- [4] 본 발명은 물성이 우수한 그래핀 바이오 전자 장치를 제공한다.
- [5] 본 발명은 치료 및 진단 효과가 우수한 그래핀 바이오 전자 장치를 제공한다.
- [6] 본 발명은 내시경에 고집적화될 수 있는 그래핀 바이오 전자 장치를 제공한다.
- [7] 본 발명은 치료진단 나노입자를 제공한다.
- [8] 본 발명은 우수한 치료 효과를 갖는 치료진단 나노입자를 제공한다.
- [9] 본 발명은 다기능 치료진단 나노입자를 제공한다.
- [10] 본 발명은 치료 및 진단 효과가 우수한 내시경 시스템을 제공한다.
- [11] 본 발명은 고집적 내시경 시스템을 제공한다.
- [12] 본 발명의 다른 목적들은 다음의 상세한 설명과 첨부한 도면으로부터 명확해질 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 본 발명의 실시예들에 따른 그래핀 바이오 전자 장치는, 둘 이상의 그래핀층을 포함하는 그래핀 복합층을 포함한다.
- [14] 상기 그래핀 복합층은, 제1 그래핀층, 상기 제1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층, 및 상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제2 그래핀 층을 포함할 수 있다.
- [15] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는, 상기 제2 그래핀층 위에 이격되어 배치되는 복수개의 금속 산화물층을 더 포함할 수 있다. 상기 금속 산화물층은 이리듐 산화물층을 포함할 수 있다.
- [16] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는, 상기 제2 그래핀층과 상기 금속 산화물층

사이에 배치되는 금속 도핑층을 더 포함할 수 있다. 상기 금속 도핑층은 금 도핑층을 포함할 수 있다.

- [17] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 상기 그래핀 복합층과 상기 금속 산화물층에 의해 형성되는 센서 및 어블레이션 전극을 더 포함할 수 있다. 상기 센서는, 종양 센서, 접촉 센서, 및 생존력 센서 중에서 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 종양 센서는, 작업 전극과 상대 전극을 포함하고, 상기 작업 전극은 상기 그래핀 복합층과 상기 금속 산화물층을 포함하고, 상기 상대 전극은 상기 그래핀 복합층은 포함하고, 상기 금속 산화물층은 포함하지 않는다.
- [18] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 상기 제2 그래핀층의 패터닝된 일부만으로 구성되는 온도 센서를 더 포함할 수 있다.
- [19] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 내시경의 카메라 위에 부착되어 사용될 수 있다.
- [20] 본 발명의 다른 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치는, 제1 보호층, 상기 제1 보호층 위에 배치되는 제1 그래핀층, 상기 제1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층, 상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제2 그래핀층, 및 상기 제2 그래핀층 위에 배치되는 제2 보호층을 포함한다.
- [21] 상기 제1 보호층 및 상기 제2 보호층은 투명 에폭시로 형성될 수 있다.
- [22] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는, 상기 제2 그래핀층 위에 배치되는 금속 산화물층을 더 포함할 수 있고, 상기 제2 보호층은 상기 제2 그래핀층의 적어도 일부를 노출시키고, 상기 금속 산화물층은 상기 제2 그래핀층의 노출된 일부 위에 배치될 수 있다.
- [23] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는, 상기 제2 그래핀층과 상기 금속 산화물층 사이에 배치되는 금속 도핑층을 더 포함할 수 있다.
- [24]
- [25] 본 발명의 실시예들에 따른 치료진단 나노입자는, 금속 나노막대, 상기 금속 나노막대를 둘러싸는 다공성 셸, 및 상기 다공성 셸을 둘러싸고, 감열성을 갖는 고분자 캡슐층을 포함한다.
- [26] 상기 금속 나노막대는 근적외선 레이저의 조사에 의해 활성화되어 광열 치료를 유도할 수 있다.
- [27] 상기 다공성 셸은 광역학(PDT) 염료, 형광 염료, 및 화학 약물 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 광역학 염료는 적색 레이저의 조사에 의해 활성 산소종을 발생시킬 수 있다. 상기 광역학 염료는 클로린 c6을 포함할 수 있고, 상기 형광 염료는 로다민 B를 포함할 수 있으며, 상기 화학 약물은 독소루비신을 포함할 수 있다.
- [28] 상기 고분자 캡슐층은 열을 받으면 축소되어 부피가 감소할 수 있다. 상기 고분자 캡슐층의 상기 감열성의 임계 온도는 체온보다 높을 수 있다. 상기 고분자 캡슐층의 표면에 항체가 결합될 수 있다. 상기 항체는 세록시마를 포함할 수 있다.

- [29] 상기 금속 나노막대는 금을 포함할 수 있고, 상기 다공성 셀은 다공성 실리카를 포함할 수 있으며, 상기 고분자 캡슐층은 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)를 포함할 수 있다.
- [30]
- [31] 본 발명의 실시예들에 따른 내시경 시스템은, 카메라가 내장된 내시경 및 상기 내시경에 부착된 그래핀 바이오 전자 장치를 포함한다.
- [32] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 상기 카메라 위에 배치되고, 상기 카메라는 상기 그래핀 바이오 전자 장치를 투과하여 촬영할 수 있다.
- [33] 상기 내시경은, 상기 카메라 및 상기 그래핀 바이오 전자 장치에 인접하게 배치되고, 상기 내시경이 투입된 생체 내부에 레이저를 제공하는 레이저 제공부를 포함할 수 있다.
- [34] 상기 레이저 제공부는, 상기 생체 내부에 적색 레이저 및 근적외선 레이저 중에서 하나 이상의 레이저를 제공할 수 있다. 상기 레이저는 상기 생체 내부에 투입된 치료진단 나노입자에게 제공되고, 상기 치료진단 나노입자는 상기 레이저에 의해 활성화될 수 있다.
- [35] 상기 치료진단 나노입자는, 금속 나노막대, 상기 금속 나노막대를 둘러싸는 다공성 셀, 및 상기 다공성 셀을 둘러싸고, 감열성을 갖는 고분자 캡슐층을 포함하고, 상기 다공성 셀은 광역학 염료, 형광 염료, 및 화학 약물 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [36] 상기 금속 나노막대는 상기 근적외선 레이저의 조사에 의해 활성화되어 광열 치료를 유도할 수 있고, 상기 광역학 염료는 적색 레이저의 조사에 의해 활성 산소종을 발생시킬 수 있다.
- [37] 상기 고분자 캡슐층은 상기 근적외선 레이저의 조사에 의해 발생된 열을 받으면 부피가 감소하여 상기 화학 약물을 방출시킬 수 있다.
- [38] 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 둘 이상의 그래핀층을 포함하는 그래핀 복합층을 포함할 수 있다. 상기 그래핀 복합층은, 제1 그래핀층, 상기 제1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층, 및 상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제2 그래핀 층을 포함할 수 있다. 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 상기 제2 그래핀층 위에 이격되어 배치되는 복수개의 금속 산화물층을 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [39] 본 발명의 실시예들에 따른 그래핀 바이오 전자 장치는 내시경 팁 부분에 배치되어 생체 내부를 진단하고 치료하는 기능을 수행할 수 있다. 그래핀 바이오 전자 장치는 투명도가 높아 카메라 위에 배치될 수 있다. 이에 의해, 내시경 팁의 표면적을 증가시키지 않고도 그래핀 바이오 전자 장치가 내시경에 배치될 수 있고, 내시경 시스템이 고집적화 될 수 있다. 그래핀 바이오 전자 장치는 지속적이고 정확한 종양 센싱 및 pH 센싱이 가능하고, 어블레이션 치료 및

피드백 모니터링이 가능하여 치료 및 진단 효과가 우수하다. 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 초박막으로 형성될 수 있어 우수한 기계적 변형 능력과 우수한 기계적 안정성을 가질 수 있다. 또, 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 우수한 열적 안정성과 전기적 안정성을 가질 수 있다.

[40] 본 발명의 실시예들에 따른 치료진단 나노입자는 광역학 치료, 광열 치료, 및 화학 치료의 복합 치료가 가능하여 치료 효과가 우수하다. 상기 치료진단 나노입자에 로딩된 화학 약물의 방출을 제어할 수 있어 표적화된 치료가 가능하고 부작용을 최소화할 수 있다. 또, 암세포 등의 이미징에 의한 추가적인 진단이 가능하고, 능동적 표적화에 의해 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

[41] 본 발명의 실시예들에 따르면, 투명한 그래핀 바이오 전자 장치를 채용함으로써 치료 및 진단 효과가 우수한 고집적 내시경 시스템이 구현될 수 있다. 상기 내시경 시스템은 적색 레이저와 근적외선 레이저에 의해 상기 치료진단 나노입자의 활성화를 제어함으로써 치료 및 진단 효과를 최적화할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[42] 도 1은 본 발명의 실시예들에 따른 내시경 시스템을 개략적으로 나타낸다.

[43] 도 2는 본 발명의 실시예들에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 평면도를 나타낸다.

[44] 도 3은 도 2의 I-I'라인을 따라 취해진 단면도이다.

[45] 도 4 내지 도 10은 본 발명의 실시예들에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 제조 방법을 나타낸다.

[46] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 제조 공정의 흐름도를 개략적으로 나타낸다.

[47] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 제조 공정에서 급 도핑의 효과를 나타낸다.

[48] 도 13은 본 발명의 실시예들에 따른 치료진단 나노입자를 개략적으로 나타낸다.

[49] 도 14는 본 발명의 일 실시예에 따른 치료진단 나노입자의 구조 및 제조 공정을 나타낸다.

[50] 도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 치료진단 나노입자의 생체 내 독성 시험 결과를 나타낸다.

[51] 도 16은 본 발명의 일 실시예에 따른 내시경 시스템의 개략적인 구조와 대응 이미지를 나타낸다.

[52] 도 17은 내시경 위에 그래핀 바이오 전자 장치의 집적 과정을 나타낸다.

[53] 도 18은 내시경 위에 설치되는 그래핀 바이오 전자 장치의 외부 연결을 나타낸다.

[54] 도 19는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 투명도 및 세부

디자인을 나타낸다.

- [55] 도 20은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 열적 안정성을 나타낸다.
- [56] 도 21은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 기계적 안정성을 나타낸다.
- [57] 도 22는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 재료 특성을 나타낸다.
- [58] 도 23은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 전기적 안정성을 나타낸다.
- [59] 도 24는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 종양 센싱 특성을 나타낸다.
- [60] 도 25는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 pH 센싱 특성을 나타낸다.
- [61] 도 26은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 고주파 어블레이션 특성을 나타낸다.
- [62] 도 27은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 접촉 센싱 및 온도 센싱 특성을 나타낸다.
- [63] 도 28은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 세포 생존력 센싱 특성을 나타낸다.
- [64] 도 29는 본 발명의 일 실시예에 따른 치료진단 나노입자의 표적화, 이미징, 및 치료 특성을 나타낸다.
- [65] 도 30은 본 발명의 일 실시예에 따른 내시경 시스템을 이용한 종양 치료 과정을 개략적으로 나타낸다.
- [66] 도 31은 본 발명의 일 실시예에 따른 내시경 시스템을 이용한 생체 내 대장암 치료를 설명하기 위한 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [67] 이하, 실시예들을 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예들을 통해 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서, 이하의 실시예들에 의하여 본 발명이 제한되어서는 안 된다.
- [68] 본 명세서에서 제1, 제2 등의 용어가 다양한 요소들(elements)을 기술하기 위해서 사용되었지만, 상기 요소들이 이 같은 용어들에 의해서 한정되어서는 안 된다. 이러한 용어들은 단지 상기 요소들을 서로 구별시키기 위해서 사용되었을 뿐이다. 또, 어떤 요소가 다른 요소 위에 있다고 언급되는 경우에 그것은 다른

요소 위에 직접 형성될 수 있거나 또는 그들 사이에 제3의 요소가 개재될 수도 있다는 것을 의미한다.

- [69] 도면들에서 요소의 크기, 또는 요소들 사이의 상대적인 크기는 본 발명에 대한 더욱 명확한 이해를 위해서 다소 과장되게 도시될 수 있다. 또, 도면들에 도시된 요소의 형상이 제조 공정상의 변이 등에 의해서 다소 변경될 수 있을 것이다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 실시예들은 특별한 언급이 없는 한 도면에 도시된 형상으로 한정되어서는 안 되며, 어느 정도의 변형을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[70]

[71] **[내시경 시스템]**

- [72] 도 1은 본 발명의 실시예들에 따른 내시경 시스템을 개략적으로 나타낸다.

- [73] 도 1을 참조하면, 내시경 시스템(10)은 내시경(100)과 그레핀 바이오 전자 장치(200)를 포함할 수 있다.

- [74] 내시경(100)은 레이저 제공부(110), 카메라(120), 및 식염수 제공부(130)를 포함할 수 있다. 레이저 제공부(110)는 적색 레이저 및 근적외선 레이저 중 적어도 하나 이상을 제공할 수 있다. 예를 들어, 레이저 제공부(110)는 적색 레이저와 근적외선 레이저를 동시에 연속적으로 제공할 수 있다. 상기 적색 레이저는 670nm의 파장을 가질 수 있고, 상기 근적외선 레이저는 808nm의 파장을 가질 수 있다. 카메라(120)는 내시경(100) 내부에 배치되어 대장 등의 생체 내부를 촬영할 수 있고, 촬영된 영상은 내시경(100)에 연결된 디스플레이 장치(미도시)에 표시될 수 있다. 식염수 제공부(130)는 외부에서 공급되는 식염수를 제공하여 내시경(100)의 팁 표면을 클리닝하거나, 대장 등의 생체 내부를 소독 및 클리닝할 수 있다.

- [75] 그레핀 바이오 전자 장치(200)는 내시경(100) 팁 부분에 배치되어 생체 내부를 진단하고 치료하는 기능을 수행할 수 있다. 그레핀 바이오 전자 장치(200)는 중앙 센서(201), 접촉 센서(203), 온도 센서(204), 생존력 센서(205) 등 다양한 센서와 어블레이션 전극(202)을 포함할 수 있다. 그레핀 바이오 전자 장치(200)는 제1 영역(A), 제2 영역(B), 제3 영역(C), 및 제4 영역(D)을 포함할 수 있고, 센서들(201,203,204,205)과 어블레이션 전극(202)은 제1 내지 제4 영역들(A,B,C,D)에 구분되어 배치될 수 있다. 그레핀 바이오 전자 장치(200)는 투명도가 높아 카메라(120) 위에 배치될 수 있다. 이에 의해, 내시경(100) 팁의 표면적을 증가시키지 않고도 그레핀 바이오 전자 장치(200)가 내시경(100)에 배치될 수 있고, 내시경 시스템(10)이 고집적화 될 수 있다.

[76]

[77] **[그레핀 바이오 전자 장치]**

- [78] 도 2는 본 발명의 실시예들에 따른 그레핀 바이오 전자 장치의 평면도를 나타내고, 도 3은 도 2의 I-I'라인을 따라 취해진 단면도이다.

- [79] 도 2 및 도 3을 참조하면, 그레핀 바이오 전자 장치(200)는 중앙 센서(201), 접촉

- 센서(203), 온도 센서(204), 생존력 센서(205) 등 다양한 센서와 어블레이션 전극(202)을 포함할 수 있다. 그래핀 바이오 전자 장치(200)는 제1 영역(A), 제2 영역(B), 제3 영역(C), 및 제4 영역(D)을 포함할 수 있다. 종양 센서(201)는 제1 영역(A)에 배치될 수 있고, 어블레이션 전극(202)은 제2 영역(B)에 배치될 수 있고, 접촉 센서(203)와 온도 센서(204)는 제3 영역(C)에 배치될 수 있으며, 생존력 센서(205)는 제4 영역(D)에 배치될 수 있다. 종양 센서(201), 어블레이션 전극(202), 접촉 센서(203), 온도 센서(204), 및 생존력 센서(205)는 생체 내부의 진단 및 치료의 최적화에 요구되는 개수로 배치될 수 있고, 그래핀 바이오 전자 장치(200)의 투명도가 최대화되도록 서로 다른 영역에 구분되어 배치될 수 있다.
- [80] 그래핀 바이오 전자 장치(200)는 제1 보호층(211), 그래핀 복합층(220), 및 금속 도핑층(231), 금속 산화물층(232), 및 제2 보호층(212)를 포함할 수 있다.
- [81] 제1 보호층(211)은 그래핀 복합층(220) 아래에 배치되어, 그래핀 복합층(220)을 보호하고 지지하는 기능을 수행할 수 있다. 제1 보호층(211)은 에폭시와 같은 투명한 소재로 형성될 수 있다.
- [82] 그래핀 복합층(220)은 제1 보호층(211) 위에 배치된다. 그래핀 복합층(220)은 제1 그래핀층(221), 은 나노와이어층(222), 및 제2 그래핀층(223)을 포함할 수 있다. 제1 그래핀층(221) 및 제2 그래핀층(223)은 그래핀 바이오 전자 장치(200)의 투명도를 향상시킬 수 있고, 은 나노와이어층(222)은 그래핀 복합층(220)의 전기 전도도를 향상시킬 수 있다. 그래핀 복합층(220)은 전력 공급과 데이터 송수신 등을 위해 외부 배선에 전기적으로 연결될 수 있다.
- [83] 제2 보호층(212)은 그래핀 복합층(220) 위에 배치되어, 그래핀 복합층(220)을 보호하고 지지하는 기능을 수행할 수 있다. 제2 보호층(212)은 에폭시와 같은 투명한 소재로 형성될 수 있다. 제2 보호층(212)은 활성 위치에 대응하는 그래핀 복합층(220)의 상부면을 노출시킬 수 있다.
- [84] 금속 도핑층(231)은 제2 보호층(212)에 의해 노출되는 그래핀 복합층(220) 위에 배치된다. 금속 도핑층(231)은 예를 들어, 금 도핑층일 수 있다.
- [85] 금속 산화물층(232)은 금속 도핑층(231) 위에 배치된다. 금속 산화물층(232)은 금속 도핑층(231)에 의해 그래핀 복합층(220) 위에 용이하게 형성될 수 있다. 금속 산화물층(232)은 예를 들어, 이리듐 산화물층일 수 있다.
- [86] 종양 센서(201), 어블레이션 전극(202), 접촉 센서(203), 및 생존력 센서(205)는 활성 위치에서 적층된 그래핀 복합층(220), 금속 도핑층(231), 및 금속 산화물층(232)을 포함할 수 있다. 온도 센서(204)는 활성 위치에 배치된 제2 그래핀층만을 포함할 수 있다. 온도 센서(204)의 온도 모니터링의 민감도를 향상시키기 위해서 온도 센서(204)가 배치되는 활성 위치에서 제2 그래핀층(223) 아래의 은 나노와이어층(222)과 제1 그래핀층(221)은 제거될 수 있다. 온도는 온도 센서(204)의 저항 변화를 측정하는 것에 의해 모니터링될 수 있고, 온도 센서(204)의 저항을 증가시키기 위해 온도 센서(204)를 구성하는 제2 그래핀층(223)은 패터닝될 수 있다. 또, 온도 센서(204)는 그 상부면이 노출되지

않고 제2 보호층(212)에 의해 덮히게 되고, 금속 도핑층(231)과 금속 산화물층(232)을 포함하지 않는다.

- [87] 도 4 내지 도 10은 본 발명의 실시예들에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 제조 방법을 나타낸다.
- [88] 도 4를 참조하면, 베이스 기판(250) 위에 제1 희생층(260)이 형성된다. 예를 들어, 베이스 기판(250)은 실리콘 기판일 수 있고, 제1 희생층(260)은 열 증착 공정을 이용하여 니켈로 형성될 수 있다.
- [89] 제1 희생층(260) 위에 제1 보호층(211)이 형성된다. 제1 보호층(211)은 에폭시와 같은 투명한 소재로 제1 희생층(260) 위에 층을 형성한 후 패터닝하는 것에 의해 형성될 수 있다.
- [90] 제1 보호층(211) 위에 그래핀층(221a)이 형성된다. 그래핀층(221a)은 화학기상증착 공정을 이용하여 구리 포일(Cu foil) 위에 형성된 후 제1 보호층(211) 위로 전사되는 것에 의해 형성될 수 있다.
- [91] 그래핀층(221a) 위에 은 나노와이어층(222a)이 형성된다. 은 나노와이어층(222a)은 은 나노와이어 용액을 그래핀층(221a) 위에 스핀 코팅한 후 어닐링하는 것에 의해 형성될 수 있다.
- [92] 도 5를 참조하면, 포토리소그래피 공정을 수행하여 그래핀층(221a)과 나노와이어층(222a)이 패터닝되고, 제1 그래핀층(221)과 은 나노와이어층(222)이 형성된다. 이때, 온도 센서의 활성 위치에 있는 은 나노와이어층(222a)과 그래핀층(221a)이 선택적으로 제거될 수 있다.
- [93] 도 6을 참조하면, 그래핀층(미도시)이 나노와이어층(222) 위에 전사된 후 패터닝되고, 제2 그래핀층(223)이 형성된다. 이에 의해, 제1 그래핀층(221), 은 나노와이어층(222), 및 제2 그래핀층(223)을 포함하는 그래핀 복합층(220)이 형성된다. 이때, 온도 센서의 활성 위치에 있는 제2 그래핀층(223)은 온도 센서의 저항을 높이기 위해 패터닝될 수 있다.
- [94] 도 7을 참조하면, 그래핀 복합층(220) 위에 제2 보호층(212)이 형성된다. 제2 보호층(212)은 에폭시와 같은 투명한 소재로 그래핀 복합층(220) 위에 층을 형성한 후 패터닝하는 것에 의해 형성될 수 있다. 제2 보호층(212)은 온도 센서를 제외한 다른 센서와 어블레이션 전극이 형성되는 활성 위치에 대응하는 그래핀 복합층(220)의 상부면을 노출시킨다.
- [95] 도 8을 참조하면, 제2 보호층(212) 위에 제2 희생층(270)이 형성된다. 제2 희생층(270)은 PMMA(Poly(methyl methacrylate))으로 형성될 수 있다. 제2 희생층(270) 위에 스탬프(280)가 배치된다. 스탬프(280)는 PDMS(Polydimethylsiloxane) 스탬프일 수 있다.
- [96] 도 9를 참조하면, 습식 식각 공정을 수행하여 제1 희생층(260)이 제거되어, 베이스 기판(250)이 제1 보호층(211)으로부터 분리된다. 제1 보호층(211), 그래핀 복합층(220), 및 제2 보호층(212)은 스탬프(280)에 의해 픽업되어 지지층(240) 위로 전사된다. 지지층(240)은 PDMS와 같은 투명한 소재로 형성될 수 있다.

- [97] 도 10을 참조하면, 습식 식각 공정을 수행하여 제2 희생층(270)이 제거되어, 제2 보호층(212)으로부터 스템프(280)가 분리된다. 그래핀 복합층(220)이 금속 염화물 용액에 담겨지고, 제2 보호층(212)에 의해 노출된 그래핀 복합층(220)의 상부면에 금속 도핑층(231)이 형성된다. 예를 들어, 상기 금속 염화물 용액은 삼염화 금을 포함할 수 있고, 금속 도핑층(231)은 금 도핑층일 수 있다.
- [98] 금속 도핑층(231) 위에 금속 산화물층(232)이 형성된다. 금속 산화물층(232)은 전기 도금 공정을 이용하여 금속 산화물 용액으로 형성될 수 있다. 예를 들어, 상기 금속 산화물은 이리듐 산화물(IrOx)일 수 있다. 금속 산화물층(232)은 금속 도핑층(231)에 의해 균일하게 형성될 수 있다.
- [99] 이에 의해, 그래핀 복합층(220)을 포함하는 그래핀 바이오 전자 장치(200)가 형성된다. 그래핀 바이오 전자 장치(200)는 지지층(240)에 의해 지지되어 내시경(도 1의 100 참조)에 부착될 수 있다.
- [100] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 제조 공정의 흐름도를 개략적으로 나타낸다.
- [101] 도 11을 참조하면, 실리콘 기판 위에 열 증착을 이용하여 니켈 희생층(100nm)이 형성된다. 니켈 희생층 위에 에폭시층을 형성한 후 패터닝하여 하부 에폭시층(Bottom epoxy)이 형성된다. 하부 그래핀층(Bottom graphene)은 화학기상증착 과정을 통해 구리 포일(Cu foil) 위에 형성된 후 구리 포일이 습식 식각에 의해 제거되고 PMMA에 의해 상기 실리콘 기판으로 전사된다. 은 나노와이어층(Ag NW)은 나노와이어 용액(0.5wt%)을 2000rpm으로 스핀 코팅하고, 1분 동안 어닐링하는 것에 의해 형성된다. Ag NW/GP층들은 포토리소그래피 공정에 의해 패터닝된다. 온도 센서의 활성 위치에 있는 은 나노와이어는 온도 모니터링 민감도를 향상시키기 위해 선택적으로 제거된다. 또 다른 GP층이 Ag NW/GP층들 위로 전사된다. 상부 그래핀층(Top graphene)은 패터닝된 후 상부 에폭시층(Top epoxy)에 의해 인캡슐레이션된다. 상기 상부 에폭시층은 활성 위치에서 GP/Ag NW/GP 전극을 노출시키도록 패터닝될 수 있다.
- [102] 니켈 식각액에 의해 니켈 희생층이 제거되고, GP/Ag NW/GP 전극은 PMMA와 PDMS에 의해 픽업된 후 얇은 PDMS층으로 전사된다. GP/AgNW/GP 전극은 20mM AuCl₃ 용액에 10분 동안 담겨지고 상기 활성 위치의 노출된 부분에 금 도핑층이 형성된다. 전기 도금을 이용하여 금 도핑층 위에 이리듐 산화물층이 형성된다. 금 도핑층에 의해 이리듐 산화물층 증착의 균일성이 향상될 수 있다.
- [103] 전기 도금을 위한 이리듐 산화물 용액은 150mg의 이리듐 4염화물을 100mL의 초고순도 증류수에 20분간 저어 용해시킴으로써 준비될 수 있다. 30% H₂O₂ 수용액 1mL의 부분 표본(aliquot)을 첨가하고, 10분 동안 저어준다. 이어서, 500mg의 옥살산 2수화물을 첨가하고, 또 10분 동안 저어준다. 마지막으로, 무수 탄산칼륨을 이용하여 상기 용액의 pH가 10.5로 조절된다. 상기 용액은 이리듐 이온을 안정화하기 위해 상온에서 1주 동안 저장되고, 밝은 보라색을 갖는

용액이 형성된다. 전기 증착(electrodeposition)은 전기화학 분석 장치를 이용하여 3전극 방법에 의해 수행된다. 대시간 전위차법(Chronopotentiometry)은 이리듐 산화물 용액 내 Ag/AgCl 기준 전극, 그래핀 하이브리드 작업 전극 및 백금선 상대 전극을 가로질러 0.7V에서 5분 동안 수행된다.

- [104] 그래핀 위에 전기 증착된 이리듐 산화물층은 낮은 계면 임피던스, 최소 부피 팽창, 및 높은 pH 민감도를 가진다. 그러므로 이리듐 산화물층은 작은 전기 신호의 감지, 어블레이션 에너지 전달, pH 변화의 측정, 및 조직으로의 전하 주입에 적합하다.
- [105] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 제조 공정에서 금 도핑의 효과를 나타낸다. 도 12에서 왼쪽에 정렬된 도면은 금 도핑을 하지 않은 경우를 나타내고, 오른쪽에 정렬된 도면은 금 도핑을 한 경우를 나타낸다.
- [106] 도 12를 참조하면, GP/Ag Nw/GP 구조의 금 도핑은 물 접촉각을 감소시키고 이리듐 산화물 전구체를 포함하는 수용액에서의 표면 적심(wetting)을 향상시킨다. 이에 의해 도면에서 나타나는 바와 같이 이리듐 산화물의 균일한 코팅이 이루어진다. 또, 이리듐 산화물 증착에 의해 형성되는 낮은 임피던스 성질이 신호 대 잡음 비와 그래핀 바이오 전자 장치의 전하 주입 효율을 향상시킨다.
- [107]
- [108] **[치료진단 나노입자]**
- [109] 도 13은 본 발명의 실시예들에 따른 다른 치료진단 나노입자를 개략적으로 나타낸다.
- [110] 도 13을 참조하면, 치료진단 나노입자(300)는 금속 나노막대(310), 다공성 셸(320), PDT(photodynamic, 광역학) 염료(321), 형광 염료(322), 화학 약물(323), 고분자 캡슐층(330), 및 항체(331)를 포함할 수 있다.
- [111] 금속 나노막대(310)은 근적외선 레이저의 조사에 의해 활성화될 수 있는 소재, 예를 들어, 금으로 형성될 수 있고, 근적외선 레이저의 조사에 의해 PTT(photothermal, 광열) 치료를 유도할 수 있다.
- [112] 다공성 셸(320)은 금속 나노막대(310)와 함께 코어-셸 구조체를 형성하고, 금속 나노막대(310)를 둘러쌀 수 있다. 다공성 셸(320)은 금속 나노막대(310)와 반응하여 그 표면에서 성장할 수 있는 소재, 예를 들어, 다공성 실리카로 형성될 수 있다. PDT(Photodynamic) 염료(321), 형광 염료(322), 및 화학 약물(323)은 다공성 셸(320)에 로딩될 수 있다. PDT 염료(321)는, 예를 들어, 클로린 e6(chlorin e6; Ce6)을 포함할 수 있고, 적색 레이저의 조사에 의해 활성 산소종(ROS)을 발생시킬 수 있다. 상기 활성 산소종에 의해 암세포 생존력이 감소하게 된다. 형광 염료(322)는, 예를 들어, 로다민 B(rhodamine B)을 포함할 수 있고, 암세포의 형광 이미지를 구현할 수 있다. 화학 약물(323)은, 예를 들어, 독소루비신을 포함할 수 있고, 고분자 캡슐층(330)에 의해 방출량이 제어될 수 있다.
- [113] 고분자 캡슐층(330)은 금속 나노막대(310)와 다공성 셸(320)의 코어-셸

구조체를 둘러쌀 수 있다. 고분자 캡슐층(330)은 다공성 셸(320)의 표면에서 중합될 수 있는 감열성 고분자, 예를 들어, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAAm)로 형성될 수 있다. 고분자 캡슐층(330)은 부피 변화에 대한 감열 특성을 갖는다. 예를 들어, 고분자 캡슐층(330)은 열을 받지 않으면 그 부피를 유지하여 치료진단 나노입자(300)의 내부에 로딩된 화학 약물(323)을 밖으로 방출시키지 않지만, 열을 받으면 축소되어 부피가 감소하여 화학 약물(323)을 밖으로 방출시킨다. 따라서, 치료진단 나노입자(300)가 생체 내 암세포 등 타겟 위치에 도달한 후 열을 받으면 고분자 캡슐층(330)의 부피가 감소하여 내부에 로딩되어 있는 화학 약물(323)을 타겟 위치로 방출할 수 있다. 이에 의해 암세포 등을 효과적으로 제거할 수 있다. 화학 약물(323)이 타겟 위치가 아닌 다른 장기로 우연히 방출되는 것을 방지하기 위하여 고분자 캡슐층(330)의 부피 변화에 대한 감열성의 임계 온도는 체온(36.5°C)보다 높은 것이 바람직하다.

- [114] 항체(331)가 고분자 캡슐층(330) 표면에 결합되어 배치된다. 항체(331)는 암세포 등의 항원과 결합 특이성을 가질 수 있으며, 예를 들어 세툽시맙일 수 있다. 상기 세툽시맙은 세포 표면의 상피 세포 증식 인자 수용체에 결합하여 세포 분열을 증진하는 경로를 차단하여 암세포의 증식을 방지할 수 있다. 예를 들어, 상기 세툽시맙은 대장암(HT-29) 세포에서 과발현되는 표피 성장인자 수용체의 능동적 표적화를 가능하게 한다. 즉, 치료진단 나노입자(300)는 항체(331)에 의해 능동적 표적화가 가능하게 된다.
- [115] 도 14는 본 발명의 일 실시예에 따른 치료진단 나노입자의 구조 및 제조 공정을 나타낸다.
- [116] 도 14를 참조하면, 치료진단 나노입자는 금 나노막대(Au nanorod, Au NR), 다공성 실리카 셸(Mesoporous silica shell, MSS), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(Poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAAm) 캡슐층, 클로린 e6(Chlorin e6), 로다민 B(Rhodamin B), 독소루비신(Doxorubicin), 및 세툽시맙(Cetuximab)을 포함할 수 있다.
- [117] 상기 치료진단 나노입자는 여러 단계 반응과 분리 과정에 의해 형성될 수 있다. 형성 과정은 1) 금 나노막대의 합성, 2) 다공성 실리카 셸의 합성, 3) PDT 염료와 형광(FL) 염료의 로딩, 4) PNIPAAm 캡슐층의 형성, 및 5) 항체(세툽시맙) 결합과 독소루비신의 로딩으로 구성된다.
- [118] 1) 금 나노막대의 합성 : 금 씨드 용액(Au seed solution)이 NaBH_4 용액(600 μL , 10mM)을 $\text{HAuCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250 μL , 10mM)과 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드(CTAB)(7.5 μL , 100mM)을 포함하는 씨드 수용액에 주입함으로써 제조된다. 성장(growth) 용액은 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.7mL, 10mM)와 AgNO_3 (250 μL , 10mM)을 CTAB 용액(40mL, 100mM)에 첨가함으로써 제조되고, L-아스코르브산(270 μL , 100mM)이 주입된다. 이 금 씨드는 씨드 용액(420 μL)을 성장 용액에 추가적으로 주입함으로써 금 나노막대로 변환되고, 3시간 동안

반응시킨다. 최종 제품 용액은 2회 원심분리된다.

- [119] 2) 다공성 실리카 쉼의 합성 : 실리카 쉼은 금 나노막대의 표면에서 성장한다. 테트라에틸 오소실리케이트(tetraethyl orthosilicate)(TEOS)(30 μ L)가 알칼리 조건(pH 10-11)에서 금 나노막대 용액(50mL)에 주입되고, 금 나노막대와 4시간 동안 반응한다. 실리카 표면의 기능화는 (3-아미노프로필) 트리에톡시실란((3-aminopropyl) triethoxysilane)(10 μ L)과 3-(메타크릴록시) 프로필 트리에톡시실란(3-(methacryloxy) propyl triethoxysilane)(10 μ L)을 주입함으로써 획득되고, 상기 용액은 4시간 동안 저어진다. 실리카 코팅 금 나노막대(Au NR@MSS)는 2회 원심분리되고 에탄올에서 확산된다. 실리카 쉼에서 기공을 형성하기 위해서, pH를 1-2로 조절하기 위해 HCl이 나노입자-에탄올 서스펜션에 추가되고, CTAB 템플레이트를 제거하기 위해 환류된다. 결과물인 실리카 코팅 금 나노막대(Au NR@MSS)는 2회에 걸쳐 원심분리되고 물에 확산된다.
- [120] 3) PDT 염료와 형광(FL) 염료의 로딩 : 클로린 e6(Ce6)는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC)와 N-하이드록시숙신이미드(NHS)와 같은 물 양으로 반응한다. 그리고 기능화된 클로린 e6는 실리카 코팅 금 나노막대(Au NR@MSS)와 12시간 동안 반응한다. 형광(FL) 염료를 로딩하기 위해서, 로다민 B 이소티오시아나이트(isothiocyanate)가 혼합되고 12시간 동안 반응한다. 결합 후에, 실리카 코팅 금 나노막대(Au NR@MSS)는 원심 분리되고 물에 확산된다.
- [121] 4) PNIPAAm 캡슐층의 형성 : PNIPAAm 캡슐층을 형성하기 위해서, 실리카 코팅 금 나노막대(Au NR@MSS) 용액(5mL)은 N-이소프로필아크릴아미드(NIPAAm)(12mL, 100mM), 아크릴산(1.4mL, 100mM), N,N'-메틸렌비스(아크릴아미드)(1.2mL, 100mM), 아크릴레이트-PEG-NHS(20mg), 소듐 도데실 설페이트(Sodium dodecyl sulfate)(200 μ L)와 반응한다. 상기 용액은 산소를 제거하기 위해 70°C까지 가열되고 아르곤으로 버블된다(bubbled). 30분 후에, 과황산 칼륨(potassium persulfate)(1mL, 20mM)이 중합을 시작하기 위해 주입된다. Au NR@MSS@PNIPAAm 용액은 반응하지 않은 화학성분들을 제거하기 위해 2회 원심분리된다.
- [122] 5) 항체 결합과 독소루비신(Dox)의 로딩 : 세록시맵(항체)(2mL, 5mg/mL)이 결합을 위해 AuNR@MSS@PNIPAAm 용액에 첨가된다. NHS 말단기는 PEG 말단기와 반응한다. 이러한 항체가 결합된 AuNR@MSS@PNIPAAm은 원심분리되고 PBS에서 확산된다. 이어서 독소루비신(Dox)(1mL, 0.6mg/mL) 용액을 나노입자 용액(5mL)에 첨가하고 하루 동안 저어준다. 과잉 독소루비신(Dox)은 나노입자를 원심분리 함으로써 제거될 수 있다.
- [123] 도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 치료진단 나노입자의 생체 내 독성 시험 결과를 나타낸다.

[124] 도 15를 참조하면, 치료진단 나노입자가 주입된 쥐와 정상 쥐의 여러 장기에서 조직 이미지를 분석한 결과 상기 치료진단 나노입자는 각각의 장기에서 아무런 염증을 유발하지 않았고, 이는 상기 치료진단 나노입자는 독성을 갖고 있지 않다는 것을 의미한다.

[125]

[126] 내시경 시스템의 개략적인 구조 및 이미지

[127] 도 16은 본 발명의 일 실시예에 따른 내시경 시스템의 개략적인 구조와 대응 이미지를 나타내고, 도 17은 내시경 위에 그려진 바이오 전자 장치의 집적 과정을 나타내며, 도 18은 내시경 위에 설치되는 그려진 바이오 전자 장치의 외부 연결을 나타낸다.

[128] 도 16 내지 도 18을 참조하면, 암세포가 감지되고 확인되면, 암세포 조직의 큰 부위는 집자(forceps)를 통해 절제되고, 이어서 그려진 바이오 전자 장치를 이용한 고주파 어블레이션이 수행된다. 이 어블레이션 치료의 피드백 조절(feedback modulations)은 온도, 접촉, 및 세포/조직 생존력의 지속적인 모니터링에 기반을 둔다. 다공성 실리카 셀(MSS)에 로딩된 PDT 염료(chlorin e6; Ce6), 금 나노막대(Au NR), 및 화학 약물(독소루비신, Dox)에 의해 유도된 광역학(PDT) 치료, 광열(PTT) 치료, 및 화학 치료는 조사된 적색 또는 근적외선 레이저를 통해 활성화 되어 치료 부위 주변의 잔류 암세포들을 효과적으로 제거할 수 있다. 감열성 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(PNIPAAm) 캡슐층은 독소루비신(Dox)이 근적외선 레이저의 조사 없이 방출되는 것을 방지한다. 치료 및 진단 과정을 진행하기에 앞서, 상기 그려진 바이오 전자 장치는 세척되고, 살균되어 내시경에 부착된다(도 17의 a,b). 상기 그려진 바이오 전자 장치는 그려핀의 플렉시블 성질, 초박막 구조, 및 중성 역학층 설계(neutral mechanical plane designs)에 의해 획득되는 고도의 기계적 변형성으로 인해 설치, 제거, 및 배선 동안 균열을 발생시키지 않고 기계적으로 구부러지거나 휘어질 수 있다.

[129]

[130] 그려핀 바이오 전자 장치의 특성

[131] 도 19는 본 발명의 일 실시예에 따른 그려핀 바이오 전자 장치의 투명도 및 세부 디자인을 나타낸다.

[132] 도 19a는 그려핀 바이오 전자 장치의 4개의 점선 영역(i,ii,iii,iv)에서의 투명도를 나타내고, 도 19는 그려핀 바이오 전자 장치와 금 기반 전자 장치의 투명도를 비교한 것이고, 도 19c는 그려핀 바이오 전자 장치의 캐드(computer aided design)를 나타내고, 도 19d는 도 19c에 대응하는 그려핀 바이오 전자 장치의 이미지를 나타내며, 도 19e는 도 19c에 대응하는 금 기반 전자 장치의 이미지를 나타낸다. 도 19c 내지 도 19e에서 오른쪽 도면은 왼쪽 도면의 4개의 점선 영역(i,ii,iii,iv)을 확대한 것이다. 도 19를 참조하면, 그려핀 바이오 전자 장치는 4개의 점선 영역에서 모두 균일하면서도 높은 투명도(80%의 총 투과율)를 나타내고, 금 기반 전자 장치에 비하여 매우 높은 투명도를 나타낸다.

- [133] 도 20은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 열적 안정성을 나타낸다.
- [134] 도 20을 참조하면, 그래핀 바이오 전자 장치는 멸균 처리기(120°C, 200kPa, 15min)에서 뜨거운 포화 증기를 이용하여 살균 처리를 거친 후에도 살균 처리 전과 비교하여 임피던스가 비슷하게 나타난다. 따라서 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 우수한 열적 안정성을 가짐을 알 수 있다.
- [135] 도 21은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 기계적 안정성을 나타낸다.
- [136] 도 21을 참조하면, 다양한 곡률 반경에서 구부리고 비트는 변형 후에 그래핀 바이오 전자 장치의 저항 변화가 거의 나타나지 않는다. 상기 그래핀 바이오 전자 장치의 초박막 구성은 더욱 우수한 기계적 변형 능력을 가질 수 있게 한다. 따라서, 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 우수한 기계적 안정성을 가짐을 알 수 있다.
- [137] 도 22는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 재료 특성을 나타낸다.
- [138] 도 22를 참조하면, 그래핀 바이오 전자 장치의 그래핀 구성은 라만 분광법에 의해 특징지어진다. 상기 그래핀 구성은 2D와 G밴드의 상대적인 피크 강도($I_{2D/G} = 1.01$)에 기초하여 2-3 그래핀층들로 구성된다. 결합 관련 D 밴드 피크가 강하게 억제되어, 고품질의 그래핀 합성을 나타낸다. 은 나노와이어가 X선 회절(XRD)에 의해 분석된다. 산화은(Ag_2O)의 피크의 감지($\theta=32^\circ$)는 열 어닐링을 하는 동안 표면에서 형성된 적은 양의 산화은을 나타낸다. 추가적인 산화는 상부 그래핀과의 패시베이션(passivation)에 의해 최소화된다. 전기 증착된 이리듐 산화물 필름은 X선 광전자 분광법(XPS)에 의해 이리듐과 산소 원자 사이의 결합을 나타내는, 62.1과 65.0eV의 이리듐 $4f_{7/2}$ 와 이리듐 $4f_{5/2}$ 피크 에너지로 특징지어진다. 금속 이리듐(61.1 과 64.1 eV)과 이리듐 산화물 표준(62.7과 65.7 eV)의 특징적인 XPS 피크를 비교하면, 전기 증착된 이리듐 산화물은 고도로 산화된 형태로 존재한다.
- [139] 도 23은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 전기적 안정성을 나타낸다.
- [140] 도 23을 참조하면, 내시경 사용 과정에서 센서와 작동기로서 적합하기 위해, 전자 장치의 재료는 고주파 어블레이션 동안의 온도 변화 및 바이오 유체 환경에서 다중 전기화학 사이클에의 노출에 견뎌야 한다. 그래핀 바이오 전자 장치는 PBS 내 20-50°C의 온도 범위에서 안정한 임피던스 값을 유지한다. 인터커넥션의 저항 변화는 작다. 그래핀 바이오 전자 장치는 PBS에서 다중 순환 전압전류법 테스트 후에도 전기화학적 안정성을 유지한다. 소 태아혈청(Life technologies, 16000)에서 임피던스의 안정성은 6시간에 걸쳐 확인되고, 바이오 유체 환경에서의 안정적인 전기화학 작용을 나타낸다. 산화 및 환원 과정에서 새로운 물질이 형성되지 않는다.

[141]

[142] 종양 센싱

[143] 도 24는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 종양 센싱 특성을 나타내고, 도 25는 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 pH 센싱 특성을 나타낸다.

[144] 도 24 및 도 25를 참조하면, 종양 센서는 임피던스 차이에 따라 정상 조직에 대하여 암 조직을 구별할 수 있다. 암 조직은 건강한 조직과 비교하여 상당히 낮은 임피던스를 나타낸다. 이러한 임피던스의 차이는 종양 조직 및 종양 성장을 감지하는데 사용될 수 있다. 바이오 임피던스 리코딩(Bio-impedence recordings)은 크기, 간격, 및 밀도에 매우 의존적이고, 이는 조직에서 전기 신호와 전하 저장을 변경할 수 있다. 특정 주파수 범위도 바이오 임피던스 분석에 근거한 조직 구별에 중요하다. 임피던스 기반 종양 감지는 유방암, 식도암, 전립선암, 및 뇌종양의 진단에도 사용될 수 있다. 본 발명에서 제공된 내시경 센싱은 쥐(BALB/c-nude mouse)의 피하 대장암(HT-29) 모델의 체내 분석을 나타낸다. 바이오 센서는 암 조직과 정상 피부 조직 사이의 임피던스 차이를 측정하며, 체외 실험과 체내 실험 모두, 대장암(HT-29) 조직은 정상 조직보다 낮은 임피던스를 나타낸다.

[145] 종양 센서는 암 조직 주변에서의 pH 수준의 변화를 측정하여 암 조직을 감지할 수 있다. 암의 빠른 신진 대사에 기인한 종양 주변에서의 pH 수준의 변화는 종양을 감지하는 중요한 마커(marker)로서 기능한다. 암 조직에서 세포외 pH 수준은 증가된 젖산 생성과 감소된 세포간 유체 완충 작용에 기인하여 정상 조직에서의 pH보다 낮다. 그래핀 복합층의 표면 제타 전위가 pH 의존도를 가지기 때문에 개방회로 전위를 측정함으로써 pH를 감지할 수 있다. 측정된 개방회로 전위 값은 캘리브레이션 커브에 근거하여 pH 값으로 변환된다. 본 발명의 실시예들에 따른 pH 센서는 종양 조직과 정상 조직을 구별하기 위해 종양 근처의 pH수준을 측정한다. 종래의 pH 센서는 용액상 pH 측정을 위한 3-전극 방법을 사용했다. 그러나 본 발명의 실시예들에 따른 pH 센서는 2-전극 기반이다. 즉, 상기 pH 센서는 이리듐 산화물이 전기 증착된 그래핀 복합층 부분의 작업 전극과 금 도핑된 그래핀 복합층 부분의 상대 전극으로 구성된다. 이는 전기 증착된 이리듐 산화물이 pH에 민감한 성질을 갖기 때문이다. 상기 pH 센서는 완충 용액의 pH 변화 동안에도 재현 가능하고, 암 조직과 정상 조직의 pH 값은 생체 내에서 측정될 수 있다.

[146]

[147] 고주파 어블레이션 및 피드백 모니터링

[148] 도 26은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 고주파 어블레이션 특성을 나타내고, 도 27은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 접촉 센싱 및 온도 센싱 특성을 나타내며, 도 28은 본 발명의 일 실시예에 따른 그래핀 바이오 전자 장치의 세포 생존력 센싱 특성을

나타낸다.

- [149] 도 26 내지 도 28을 참조하면, 고주파 어블레이션은 어블레이션 전극을 무선 주파수 발생기에 연결함으로써 수행될 수 있다. 온 및 오프 접촉은 접촉 센서의 임피던스 변화를 통해 모니터링된다. 고주파 어블레이션 동안의 온도는 디지털 멀티미터에 의해 온도 센서의 저항 변화를 측정함으로써 연속적으로 모니터링되고, IR 카메라에 의해 확인된다. 조직 생존력은 고주파 어블레이션 전후의 임피던스 변화로 측정될 수 있다. 이와 같이, 어블레이션 동안 콘포말한 접촉과 온도가 지속적으로 모니터링된다. 생존력 센서는 국부적 임피던스 변화를 측정하는 것에 의해 어블레이션되지 않은 조직에 대하여 어블레이션된 조직을 구별한다.

[150]

[151] 치료진단 나노입자를 이용한 표적화, 이미징, 및 치료

- [152] 도 29는 본 발명의 일 실시예에 따른 치료진단 나노입자의 표적화, 이미징, 및 치료 특성을 나타낸다.

- [153] 도 29를 참조하면, 그래핀 바이오 전자 장치와 결합되어 사용되는 치료진단 나노입자는 추가적인 암 진단과 표적화된 치료 방법을 제공한다. 도 29b의 세포 TEM 이미지는 암세포에 의한 나노입자의 표적화된 흡수를 나타내고, 이는 도 29c에 있는 형광 이미지와 도 29d에 있는 유동 세포분석 데이터에 의해 입증된다. 상기 치료진단 나노입자들은 활성 산소종(ROS) 발생, 광유도 발열, 및 제어된 약물 방출을 통해 암세포와 싸운다. 상기 치료진단 나노입자의 광 활성화는 레이저 조사 부위에 국한되고, 레이저의 강도를 조절하는 것에 의해 제어된다. 내시경을 통해 전달되는 레이저 빛의 직접적인 제어는 빛의 투과 깊이와 관련하여 많은 문제들을 해결한다. 유동 세포분석 결과에서 나타난 바와 같이, 대조군과 비교했을 때, 상기 치료진단 나노입자 상의 PDT 염료는 더욱 효과적으로 암세포에 전달되고 흡수된다. 적색 레이저(파장 670nm)에 의해 조사되면, PDT 염료는 활성 산소종을 발생시키고, 세포 생존력은 감소한다. 온도는 입자 농도, 근적외선 레이저 강도(808nm), 및 조사 시간을 변화시키는 것에 의해 광열적으로 조절되고, 암세포 생존력을 감소시키기 위해 최적화된다. 온도를 증가시키는 것은 PNIPAAm 캡슐층의 수축에 의해 상기 치료진단 나노입자의 유체역학적 직경을 약 290nm에서 약 110 nm로 변화시키고, 이것은 상기 치료진단 나노입자에 로딩된 독소루비신(Dox)의 방출을 유도한다. 방출 온도는 체온보다 높게 설계되는 것이 바람직하다. PNIPAAm 블록 공중합체는 레이저 조사가 없으면 약물 방출을 억제하고, 독소루비신(Dox)의 부작용을 최소화한다. PDT 치료, PTT 치료, 및 화학 치료의 복합 치료(GaAs 펄스 레이저를 사용함; 파장 690nm, 전력 30mW의 적색 레이저, 파장 808nm, 전력 30mW의 근적외선 레이저)을 수행한 후의 암세포의 생존력 시험은 복합 치료의 효과가 우수하다는 것을 나타낸다.

[154]

[155] 내시경 시스템을 이용한 대장암 치료

[156] 도 30은 본 발명의 일 실시예에 따른 내시경 시스템을 이용한 종양 치료 과정을 개략적으로 나타낸다.

[157] 도 30을 참조하면, 내시경 시스템의 대표적인 의학 적용 사례는 대장암 치료를 포함한다. 상기 치료는 치료진단 나노입자를 정맥에 투입함으로써 시작되고, 상기 치료진단 나노입자의 표면 위에 결합된 특정 항체(세톡시맵)는 대장암 세포(HT-29)를 표적으로 한다. 상기 치료진단 나노입자에 로딩된 형광 염료의 이미징은 암세포의 공간 분포에 관한 시각적인 정보를 제공한다. 상기 내시경은 상기 치료진단 나노입자에 노출된 의심 위치에 레이저 빛이 접근할 수 있도록 해준다. 이러한 부위들은 가시범위에서 80%의 총 투과율을 가지는 그래핀 바이오 전자 장치에서도 쉽게 관찰될 수 있다. 그래핀 바이오 전자 장치와 이와 관련된 센서들은 종양 분포의 추가적인 전기화학적 분석을 제공한다.

[158] 도 31은 본 발명의 일 실시예에 따른 내시경 시스템을 이용한 생체 내 대장암 치료를 설명하기 위한 도면이다.

[159] 도 31을 참조하면, 내시경에 탑재된 투명한 그래핀 바이오 전자 장치와 유도 레이저에 의해 활성화되는 치료진단 나노입자는 생체 내 모델로 적용될 수 있다. 쥐의 피하 표면에서 자란 대장암(HT-29)의 내시경 치료는 상기 치료진단 나노입자를 꼬리 정맥을 통해 정맥 주사로 주입하면서 시작된다. 대장암 모델은 큰 동물에서는 이용하기 어렵고 작은 동물들의 위장관을 보기엔 내시경이 크기 때문에, 쥐 피하의 대장암 모델을 이용하여 체내 연구를 진행한다. 상기 치료진단 나노입자에 로딩된 독소루비신의 방출이 PNIPAAm 캡슐화에 의해 억제되기 때문에, 독소루비신(Dox)으로 인한 부작용은 최소화된다. 절제된 장기의 형광 이미지와 생물학적 분배 분석 데이터는 성공적인 표적화를 보여준다. 많은 수의 치료진단 나노입자는 주입 후 6시간 안에 종양에 축적된다. 대부분의 치료진단 나노입자는 짧은 순환 시간 때문에 하루 안에 피에서 제거된다.

[160] 나노입자-표적화된 종양의 형광 광학 이미지는 치료진단 나노입자 주입 후 6시간 후에 체내에서 획득될 수 있고, 종양 의심부분과 종양이 없는 부분이 확인될 수 있다. 자세한 사항은 내시경에 설치된 카메라를 통해 시각적으로 관찰될 수 있다. 내시경 카메라에 의해 캡처된 종양이 자란 표면의 이미지는, 투명 그래핀 바이오 전자 장치가 시각적 관찰을 방해하지 않는 반면, 금속 기반 전자 장치는 심각한 방해로 야기하는 것을 나타낸다. 암에 걸린 세포를 확인하면, 고주파 어블레이션 치료를 이용하여 종양을 제거한다. 이 경우, 접촉 센서는 그래핀 바이오 전자 장치와 조직 간 콘포말 접촉(conformal contact)을 감지하기 위해 사용된다. 고주파 어블레이션 동안의 접촉모드에서, 종양의 시각적 관찰은 불가능하다. 그러므로 임피던스 기반 종양 센서는 종양 세포의 낮은 임피던스와 pH 수준에 따라 암 조직의 위치를 찾아내는데 사용된다. 온도 변화의 모니터링은 고주파 어블레이션 동안 추가적인 안내를 제공한다.

최종적으로, 어블레이션 치료를 확인하기 위해 조직 생존력이 측정된다.

- [161] 그래핀 바이오 전자 장치를 통한 물리적 치료와 함께 암세포는 치료진단 나노입자로 치료된다. 이 치료진단 나노입자는 적색 및 근적외선 레이저를 이용하여 국부적으로 활성화되어 PDT 치료, PTT 치료, 및 화학 치료를 유도한다. 이러한 다중 조정(multiple interventions)의 효과는 시각적 관찰을 기반으로 종양 부피(HT-29) 변화를 추적함으로써 생체 내에서 확인된다. 대조군(치료 없음)에서 종양 부피는 2주 후에 증가하나, 치료를 받은 그룹은 종양 부피가 감소한다. 쥐에서 자라는 종양은 나노입자 주입 없이 레이저를 조사한 경우 또는 나노입자 없이 화학 약물만으로 치료된 경우에 종양의 부피가 감소하지 않지만, 복합 치료(PDT, PTT, 및 화학 치료)는 종양 부피의 급격한 감소를 보였다. 치료 후 종양의 H&E(헤마톡실린과 에오신) 염색 이미지는 암세포의 세포 소멸 때문에 불규칙적인 구조를 나타낸다. TUNEL(Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) 분석은 복합 치료 후의 암세포의 세포 자멸을 보여준다.

- [162] 이제까지 본 발명에 대한 구체적인 실시예들을 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

산업상 이용가능성

- [163] 본 발명의 실시예들에 따른 그래핀 바이오 전자 장치는 내시경 팁 부분에 배치되어 생체 내부를 진단하고 치료하는 기능을 수행할 수 있다. 그래핀 바이오 전자 장치는 투명도가 높아 카메라 위에 배치될 수 있다. 이에 의해, 내시경 팁의 표면적을 증가시키지 않고도 그래핀 바이오 전자 장치가 내시경에 배치될 수 있고, 내시경 시스템이 고집적화 될 수 있다. 그래핀 바이오 전자 장치는 지속적이고 정확한 종양 센싱 및 pH 센싱이 가능하고, 어블레이션 치료 및 피드백 모니터링이 가능하여 치료 및 진단 효과가 우수하다. 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 초박막으로 형성될 수 있어 우수한 기계적 변형 능력과 우수한 기계적 안정성을 가질 수 있다. 또, 상기 그래핀 바이오 전자 장치는 우수한 열적 안정성과 전기적 안정성을 가질 수 있다.
- [164] 본 발명의 실시예들에 따른 치료진단 나노입자는 광역학 치료, 광열 치료, 및 화학 치료의 복합 치료가 가능하여 치료 효과가 우수하다. 상기 치료진단 나노입자에 로딩된 화학 약물의 방출을 제어할 수 있어 표적화된 치료가 가능하고 부작용을 최소화할 수 있다. 또, 암세포 등의 이미징에 의한 추가적인 진단이 가능하고, 능동적 표적화에 의해 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

- [165] 본 발명의 실시예들에 따르면, 투명한 그래핀 바이오 전자 장치를 채용함으로써 치료 및 진단 효과가 우수한 고집적 내시경 시스템이 구현될 수 있다. 상기 내시경 시스템은 적색 레이저와 근적외선 레이저에 의해 상기 치료진단 나노입자의 활성화를 제어함으로써 치료 및 진단 효과를 최적화할 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 둘 이상의 그래핀층을 포함하는 그래핀 복합층을 포함하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 그래핀 복합층은,
제1 그래핀층,
상기 제1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층, 및
상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제2 그래핀 층을 포함하는 것을
특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서,
상기 제2 그래핀층 위에 이격되어 배치되는 복수개의 금속 산화물층을 더
포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서,
상기 금속 산화물층은 이리듐 산화물층을 포함하는 것을 특징으로 하는
그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 5] 제 3 항에 있어서,
상기 제2 그래핀층과 상기 금속 산화물층 사이에 배치되는 금속 도핑층을
더 포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 6] 제 5 항에 있어서,
상기 금속 도핑층은 금 도핑층을 포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀
바이오 전자 장치.
- [청구항 7] 제 3 항에 있어서,
상기 그래핀 복합층과 상기 금속 산화물층에 의해 형성되는 센서 및
어블레이션 전극을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자
장치.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서,
상기 센서는, 종양 센서, 접촉 센서, 및 생존력 센서 중에서 적어도 하나
이상을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 9] 제 8 항에 있어서,
상기 종양 센서는, 작업 전극과 상대 전극을 포함하고,
상기 작업 전극은 상기 그래핀 복합층과 상기 금속 산화물층을 포함하고,
상기 상대 전극은 상기 그래핀 복합층은 포함하고, 상기 금속 산화물층은
포함하지 않는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 10] 제 8 항에 있어서,
상기 제2 그래핀층의 패터닝된 일부만으로 구성되는 온도 센서를 더
포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 11] 제 1 항에 있어서,

상기 그래핀 바이오 전자 장치는 내시경의 카메라 위에 부착되어 사용되는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.

- [청구항 12] 제1 보호층;
상기 제1 보호층 위에 배치되는 제1 그래핀층;
상기 제1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층;
상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제2 그래핀층; 및
상기 제2 그래핀층 위에 배치되는 제2 보호층을 포함하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 13] 제 12 항에 있어서,
상기 제1 보호층 및 상기 제2 보호층은 투명 에폭시로 형성되는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 14] 제 12 항에 있어서,
상기 제2 그래핀층 위에 배치되는 금속 산화물층을 더 포함하고,
상기 제2 보호층은 상기 제2 그래핀층의 적어도 일부를 노출시키고,
상기 금속 산화물층은 상기 제2 그래핀층의 노출된 일부 위에 배치되는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 15] 제 14 항에 있어서,
상기 제2 그래핀층과 상기 금속 산화물층 사이에 배치되는 금속 도핑층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 그래핀 바이오 전자 장치.
- [청구항 16] 금속 나노막대;
상기 금속 나노막대를 둘러싸는 다공성 셸; 및
상기 다공성 셸을 둘러싸고, 감열성을 갖는 고분자 캡슐층을 포함하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 17] 제 16 항에 있어서,
상기 금속 나노막대는 근적외선 레이저의 조사에 의해 활성화되어 광열 치료를 유도하는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 18] 제 16 항에 있어서,
상기 다공성 셸은 광역학(PDT) 염료, 형광 염료, 및 화학 약물 중에서 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 19] 제 18 항에 있어서,
상기 광역학 염료는 적색 레이저의 조사에 의해 활성 산소종을 발생시키는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 20] 제 18 항에 있어서,
상기 광역학 염료는 클로린 c6을 포함하고,
상기 형광 염료는 로다민 B를 포함하며,
상기 화학 약물은 독소루비신을 포함하는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 21] 제 16 항에 있어서,

- 상기 고분자 캡슐층은 열을 받으면 축소되어 부피가 감소하는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 22] 제 16 항에 있어서,
상기 고분자 캡슐층의 상기 감열성의 임계 온도는 체온보다 높은 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 23] 제 16 항에 있어서,
상기 고분자 캡슐층의 표면에 항체가 결합된 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 24] 제 23 항에 있어서,
상기 항체는 세톡시말을 포함하는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 25] 제 16 항에 있어서,
상기 금속 나노막대는 금을 포함하고,
상기 다공성 셸은 다공성 실리카를 포함하며,
상기 고분자 캡슐층은 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)를 포함하는 것을 특징으로 하는 치료진단 나노입자.
- [청구항 26] 카메라가 내장된 내시경; 및
상기 내시경에 부착된 그래핀 바이오 전자 장치를 포함하는 내시경 시스템.
- [청구항 27] 제 26 항에 있어서,
상기 그래핀 바이오 전자 장치는 상기 카메라 위에 배치되고,
상기 카메라는 상기 그래핀 바이오 전자 장치를 투과하여 촬영하는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.
- [청구항 28] 제 26 항에 있어서,
상기 내시경은,
상기 카메라 및 상기 그래핀 바이오 전자 장치에 인접하게 배치되고, 상기 내시경이 투입된 생체 내부에 레이저를 제공하는 레이저 제공부를 포함하는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.
- [청구항 29] 제 28 항에 있어서,
상기 레이저 제공부는,
상기 생체 내부에 적색 레이저 및 근적외선 레이저 중에서 하나 이상의 레이저를 제공하는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.
- [청구항 30] 제 29 항에 있어서,
상기 레이저는 상기 생체 내부에 투입된 치료진단 나노입자에게 제공되고,
상기 치료진단 나노입자는 상기 레이저에 의해 활성화되는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.
- [청구항 31] 제 30 항에 있어서,

상기 치료진단 나노입자는,
 금속 나노막대,
 상기 금속 나노막대를 둘러싸는 다공성 셸, 및
 상기 다공성 셸을 둘러싸고, 감열성을 갖는 고분자 캡슐층을 포함하고,
 상기 다공성 셸은 광역학 염료, 형광 염료, 및 화학 약물 중에서 하나
 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.

[청구항 32] 제 31 항에 있어서,
 상기 금속 나노막대는 상기 근적외선 레이저의 조사에 의해 활성화되어
 광열 치료를 유도하고,
 상기 광역학 염료는 적색 레이저의 조사에 의해 활성 산소종을
 발생시키는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.

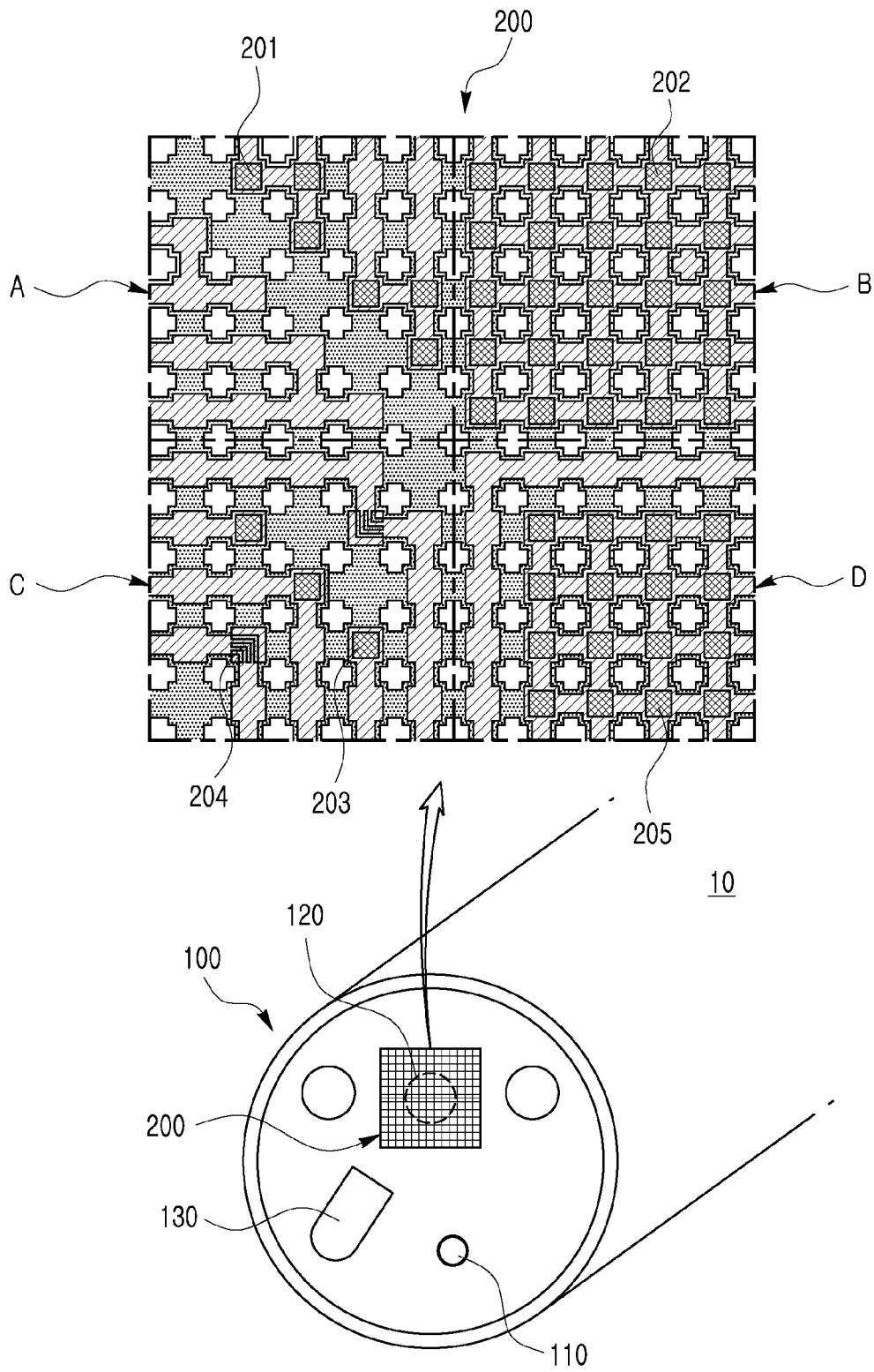
[청구항 33] 제 31 항에 있어서,
 상기 고분자 캡슐층은 상기 근적외선 레이저의 조사에 의해 발생된 열을
 받으면 부피가 감소하여 상기 화학 약물을 방출시키는 것을 특징으로
 하는 내시경 시스템.

[청구항 34] 제 26 항에 있어서,
 상기 그래핀 바이오 전자 장치는,
 둘 이상의 그래핀층을 포함하는 그래핀 복합층을 포함하는 것을
 특징으로 하는 내시경 시스템.

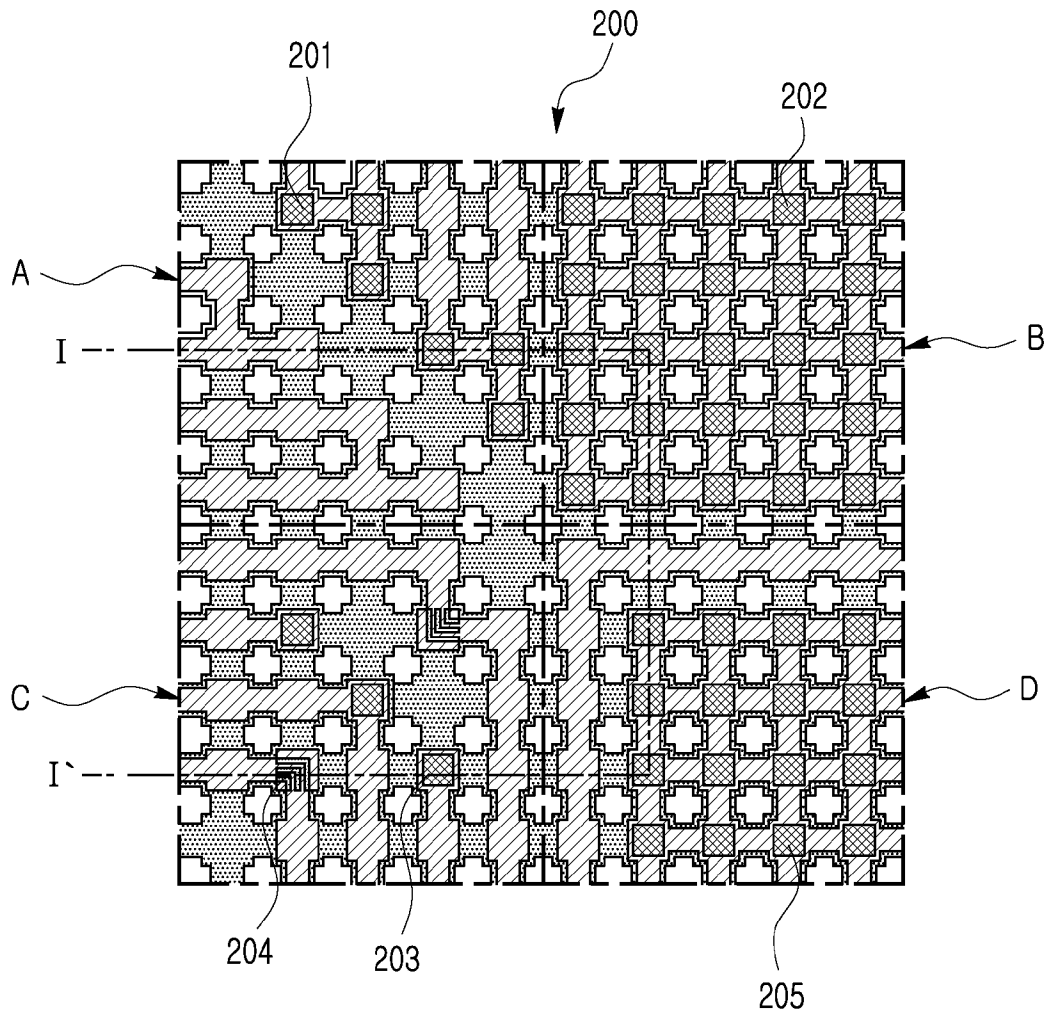
[청구항 35] 제 34 항에 있어서,
 상기 그래핀 복합층은,
 제1 그래핀층,
 상기 제1 그래핀층 위에 배치되는 은 나노와이어층, 및
 상기 은 나노와이어층 위에 배치되는 제2 그래핀 층을 포함하는 것을
 특징으로 하는 내시경 시스템.

[청구항 36] 제 34 항에 있어서,
 상기 그래핀 바이오 전자 장치는,
 상기 그래핀 복합층 위에 이격되어 배치되는 복수개의 금속 산화물층을
 더 포함하는 것을 특징으로 하는 내시경 시스템.

[도1]

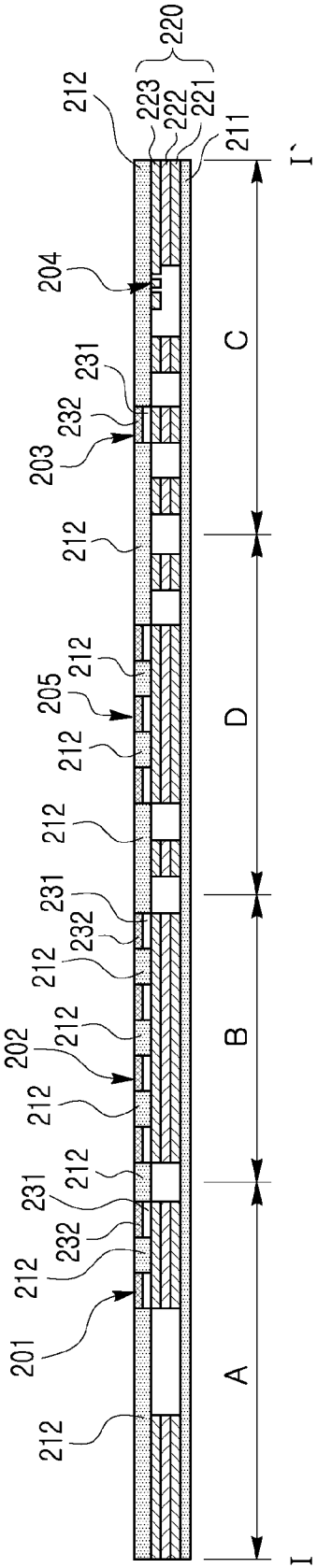


[도2]

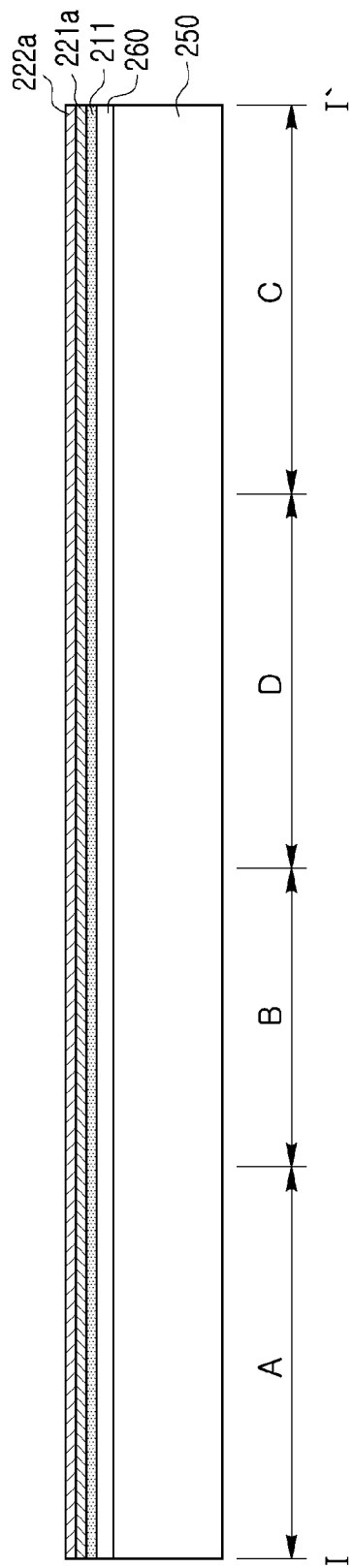


[도3]

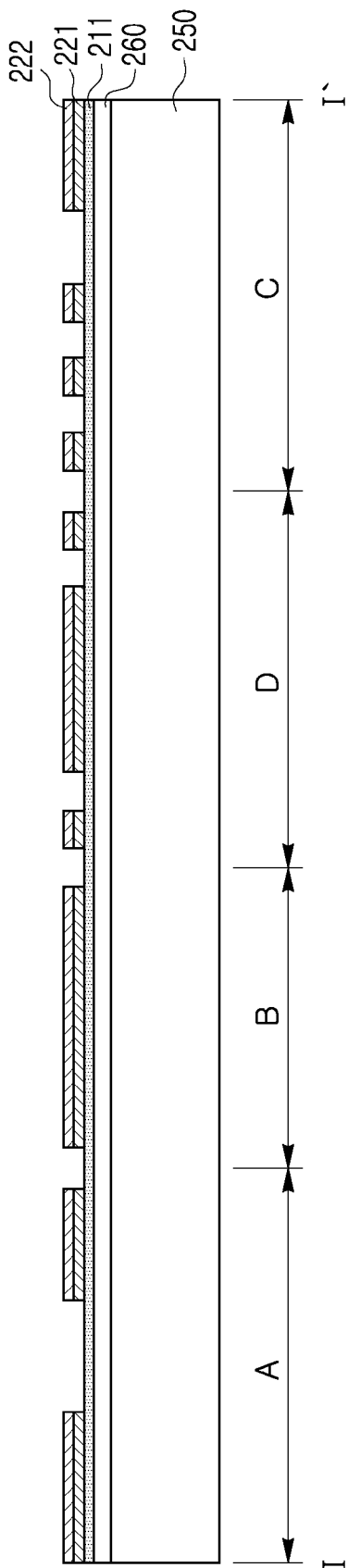
200



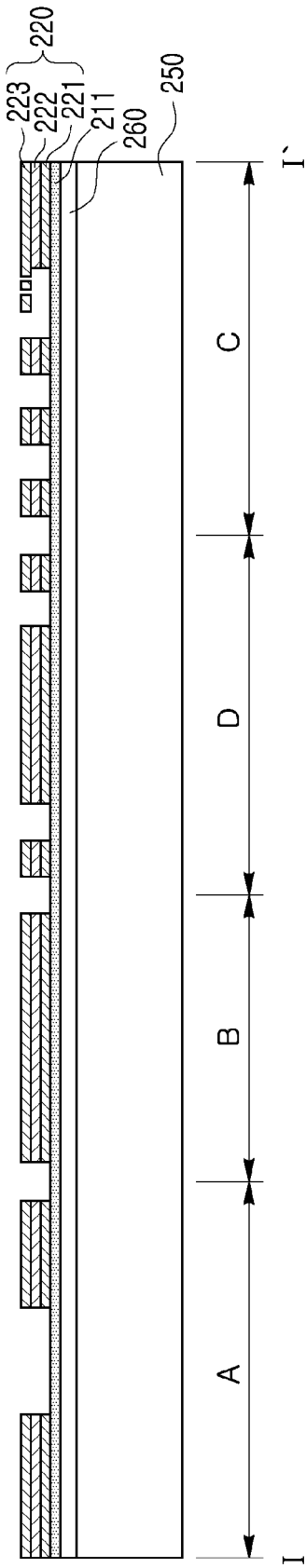
[도4]



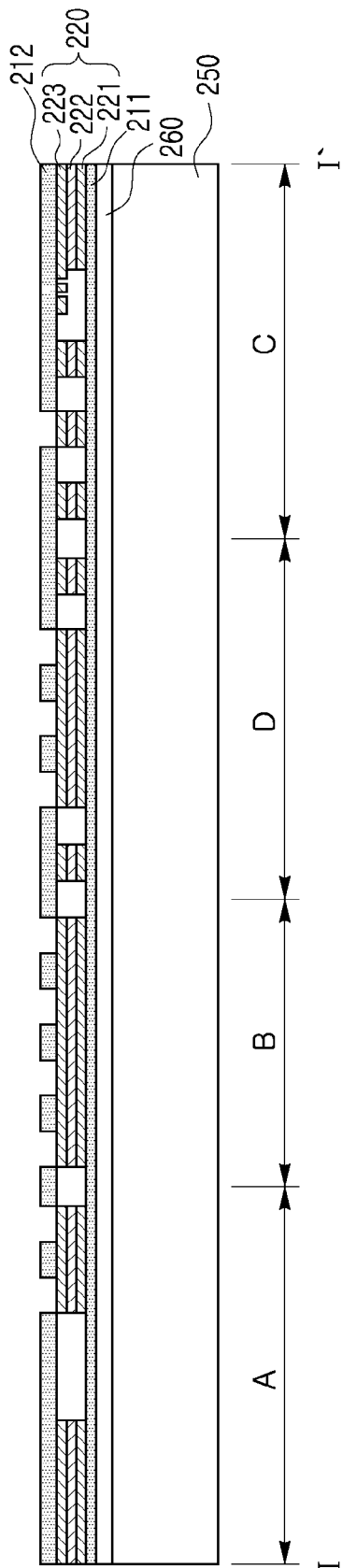
[도5]



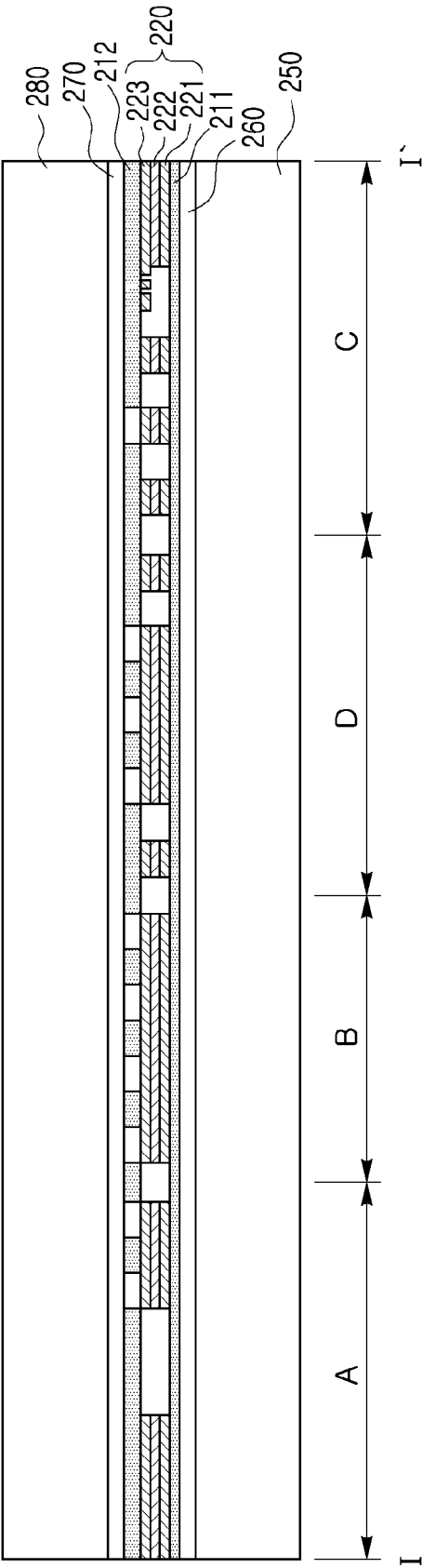
[도6]



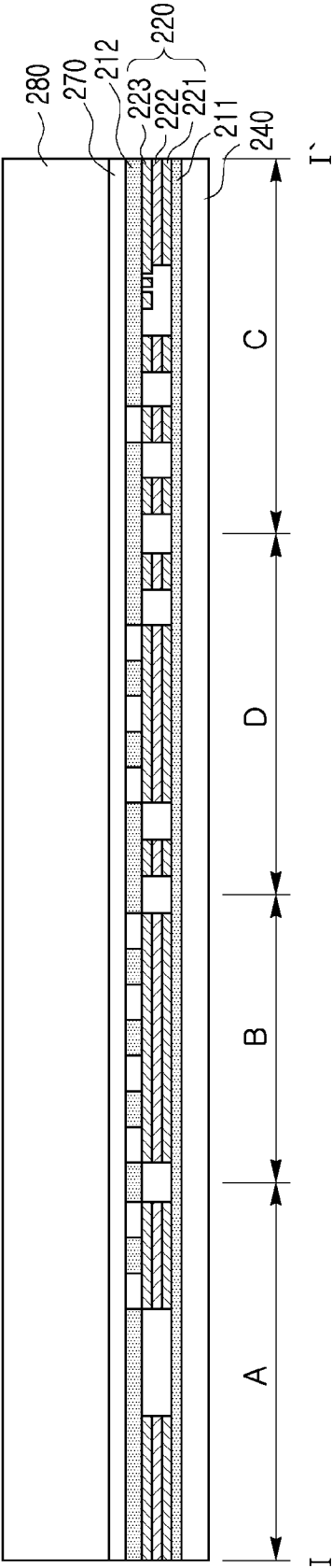
[도7]



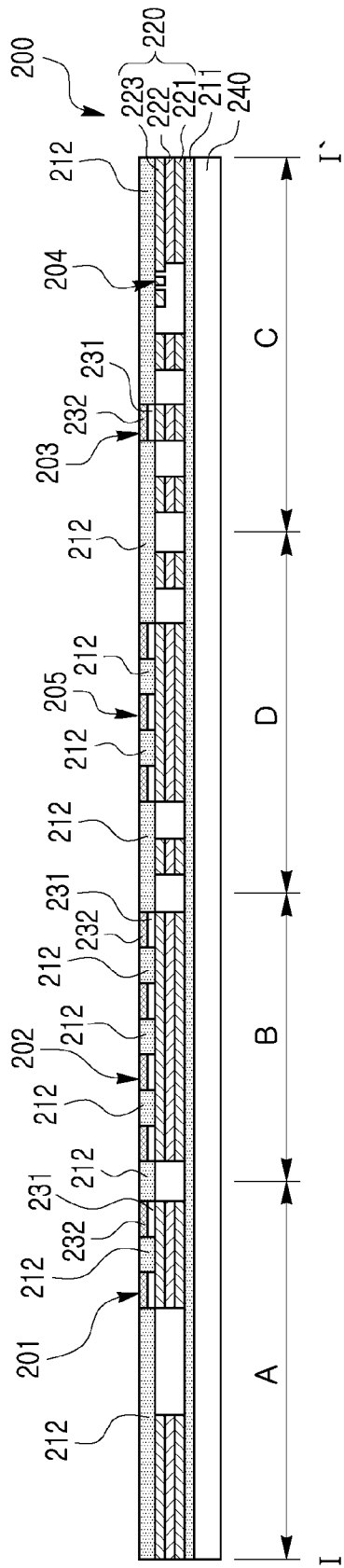
[도8]



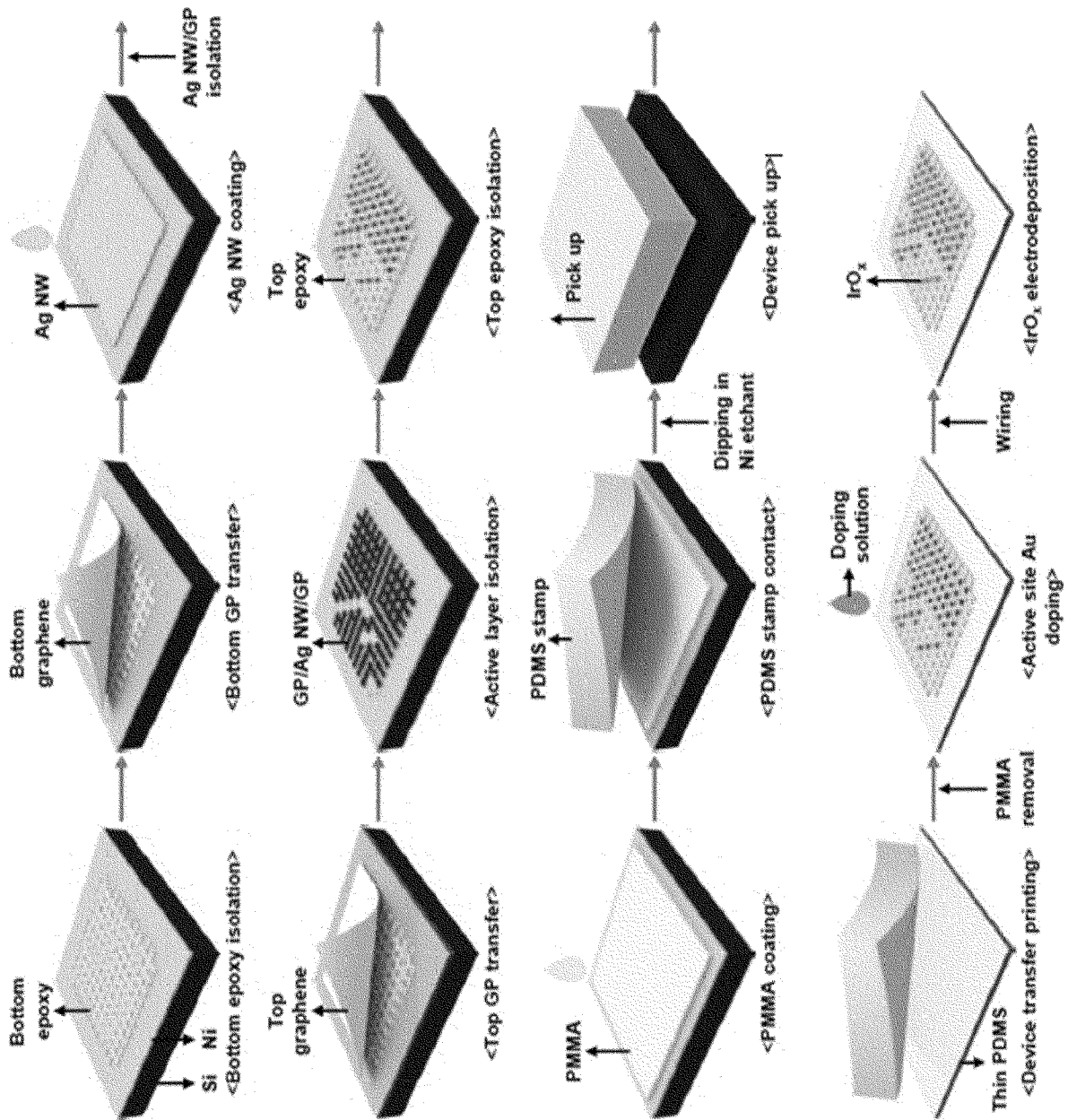
[도9]



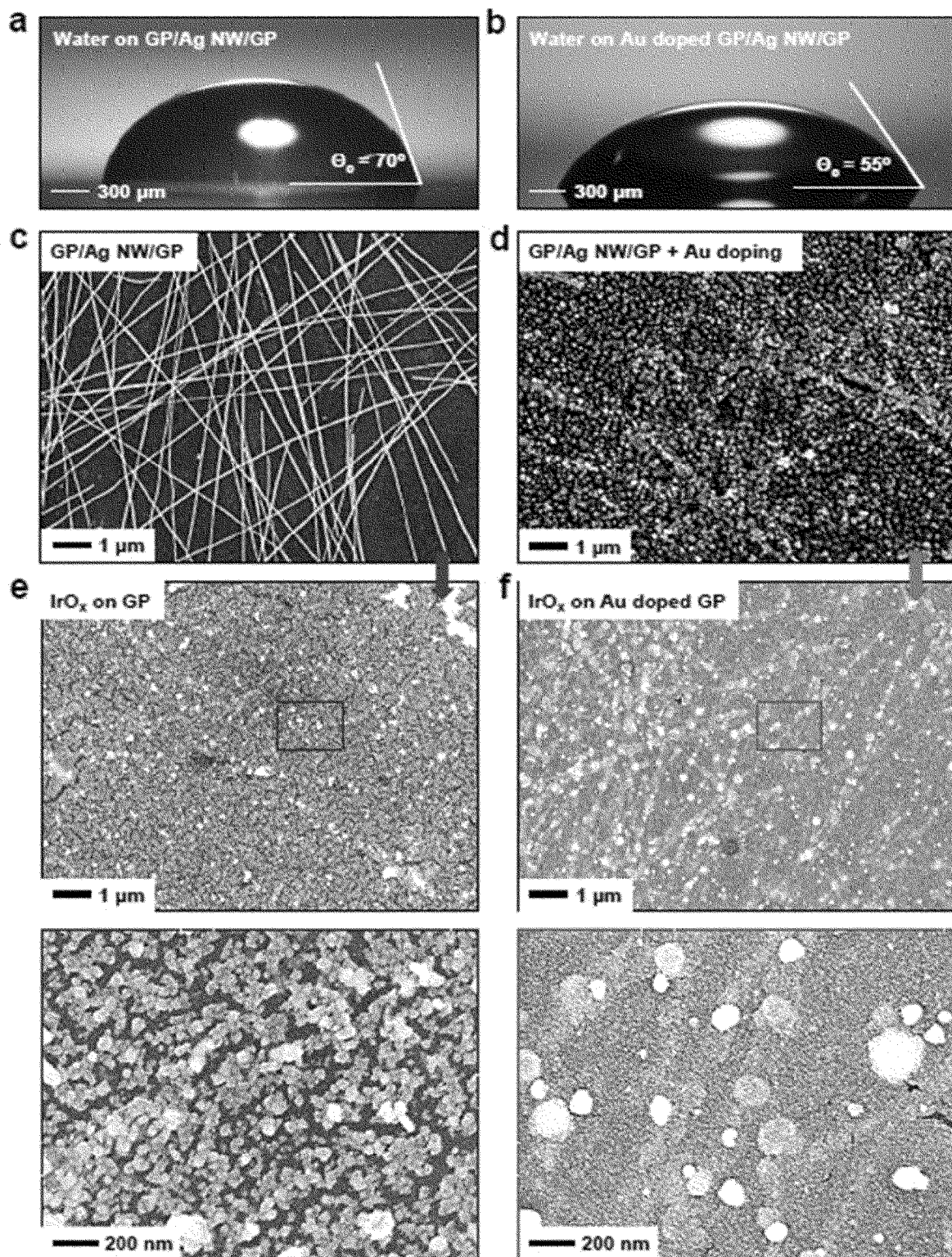
[도10]



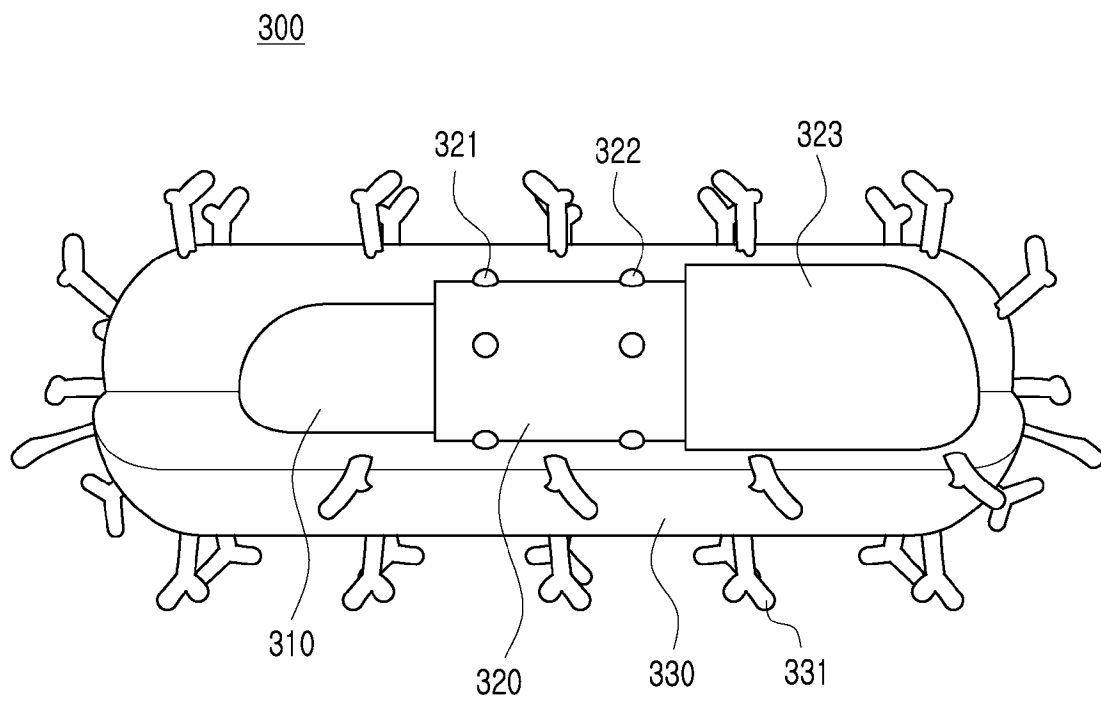
[도11]



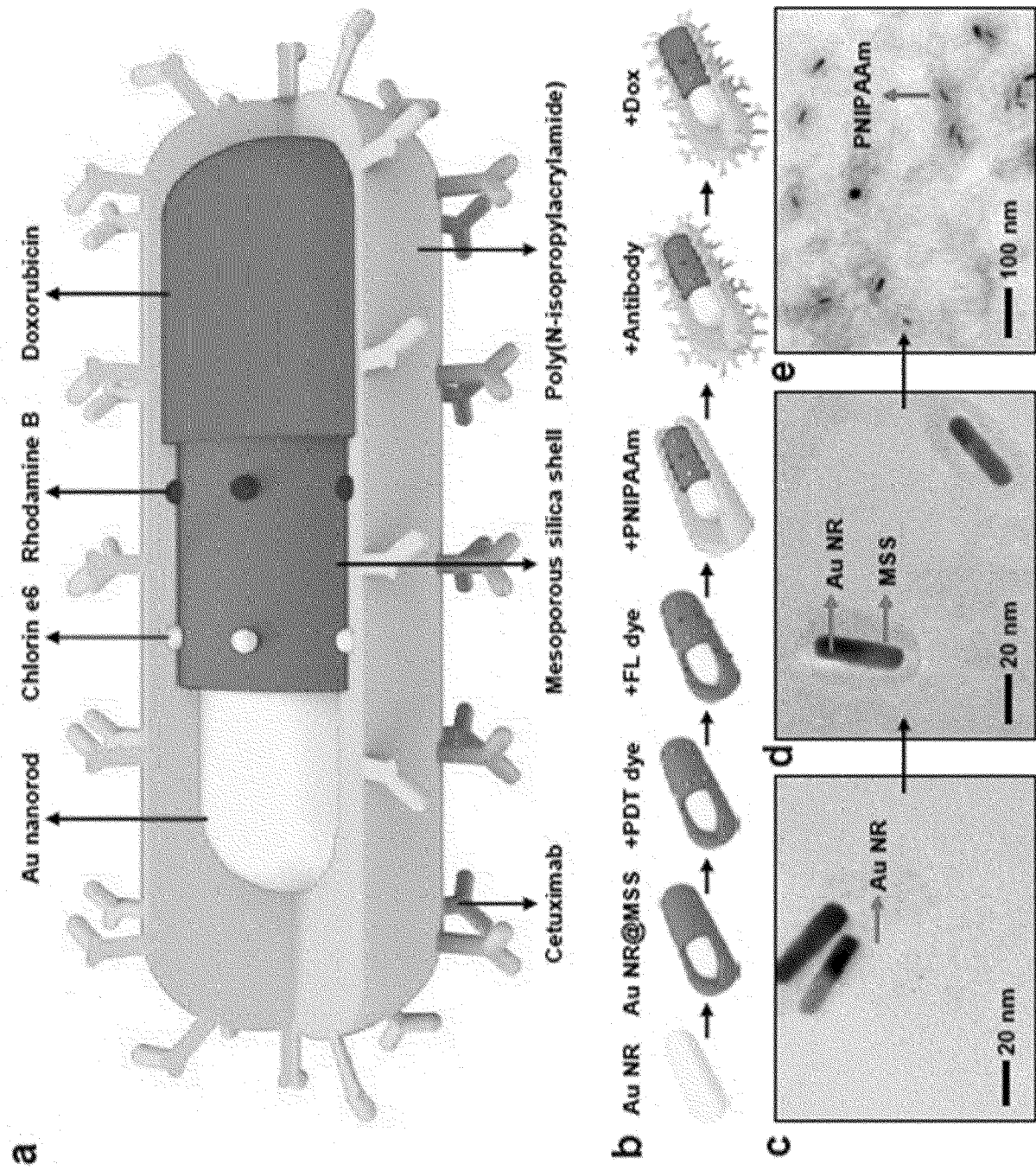
[도12]



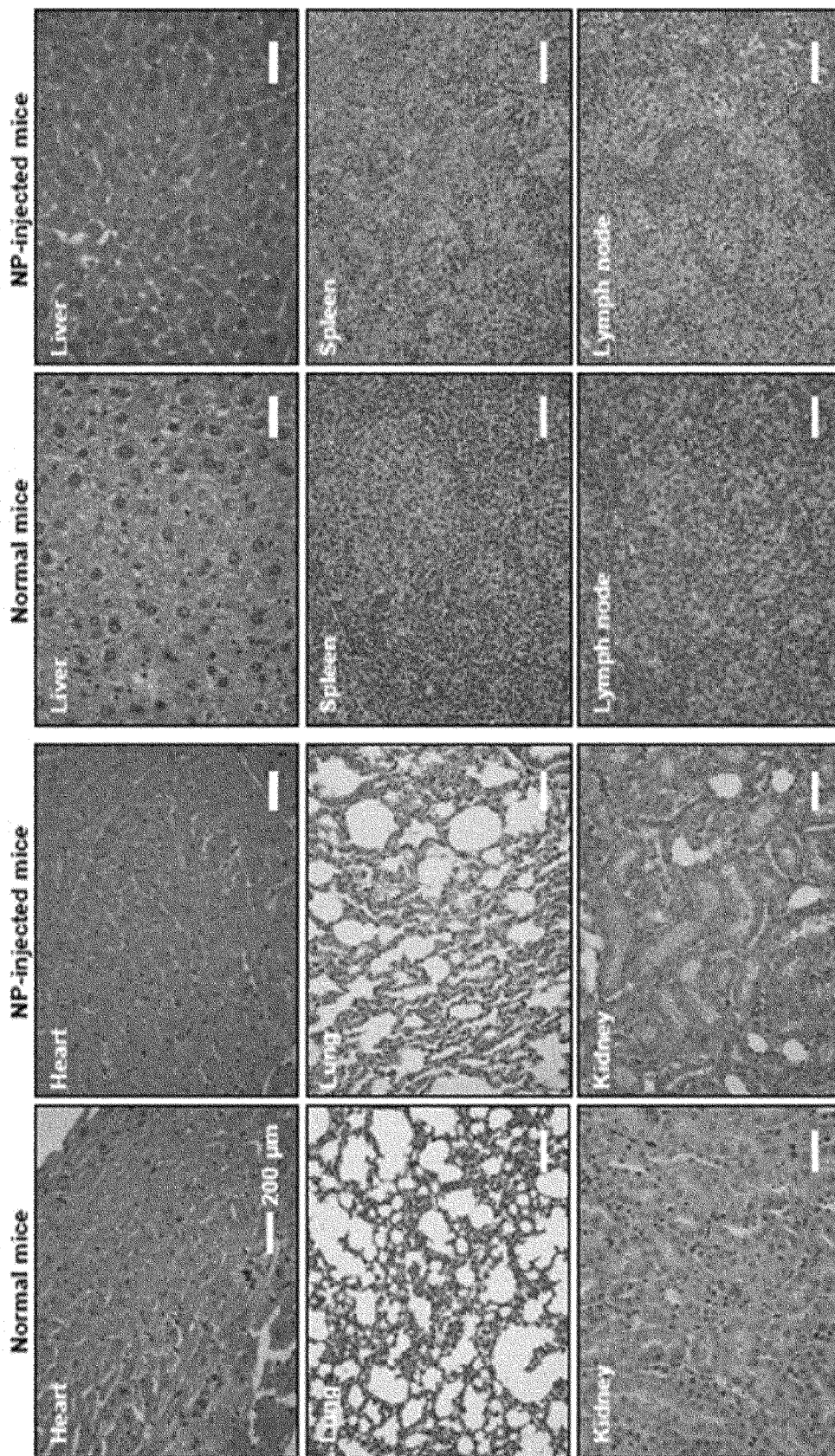
[도13]



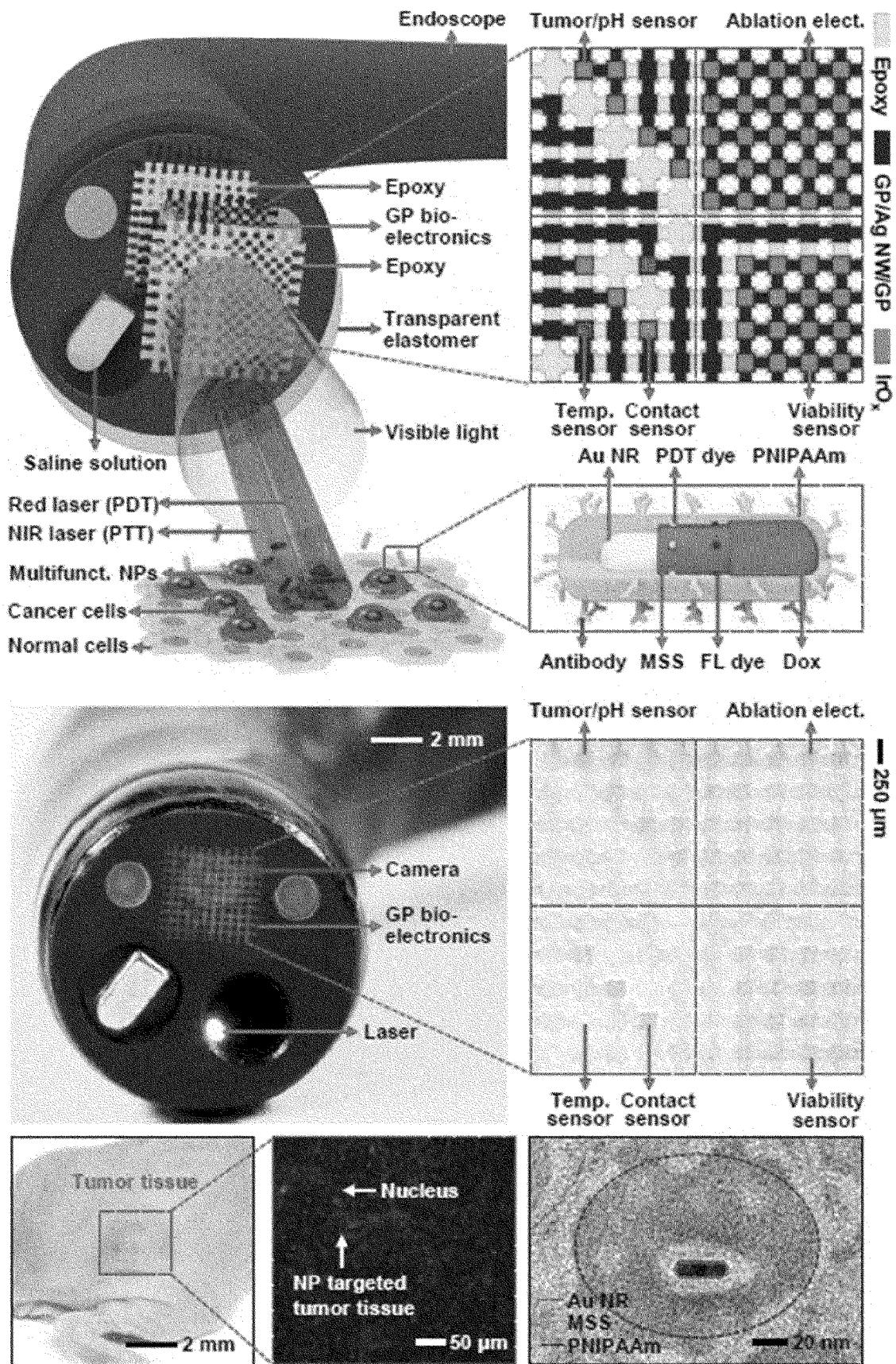
[도14]



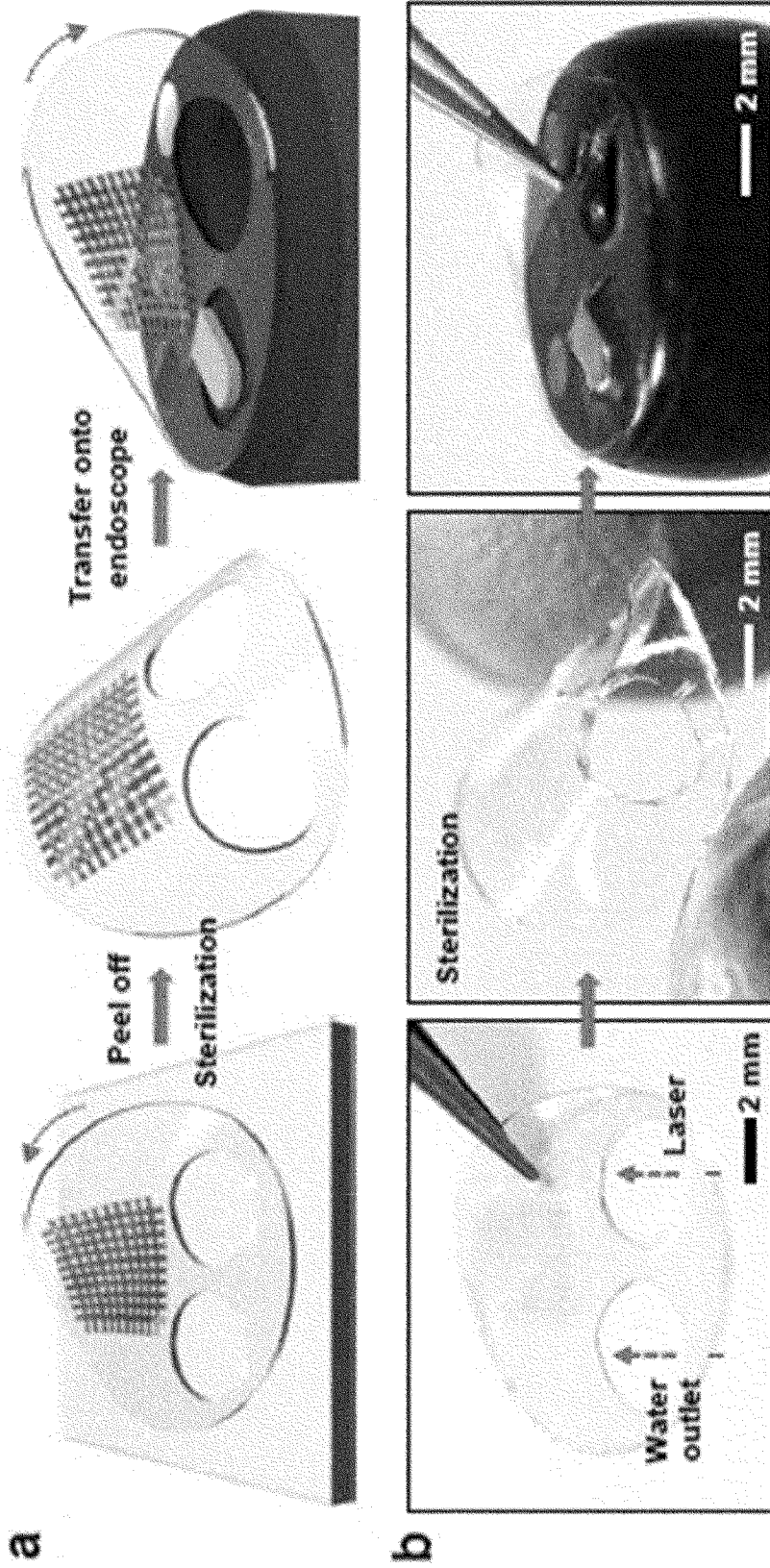
[도15]



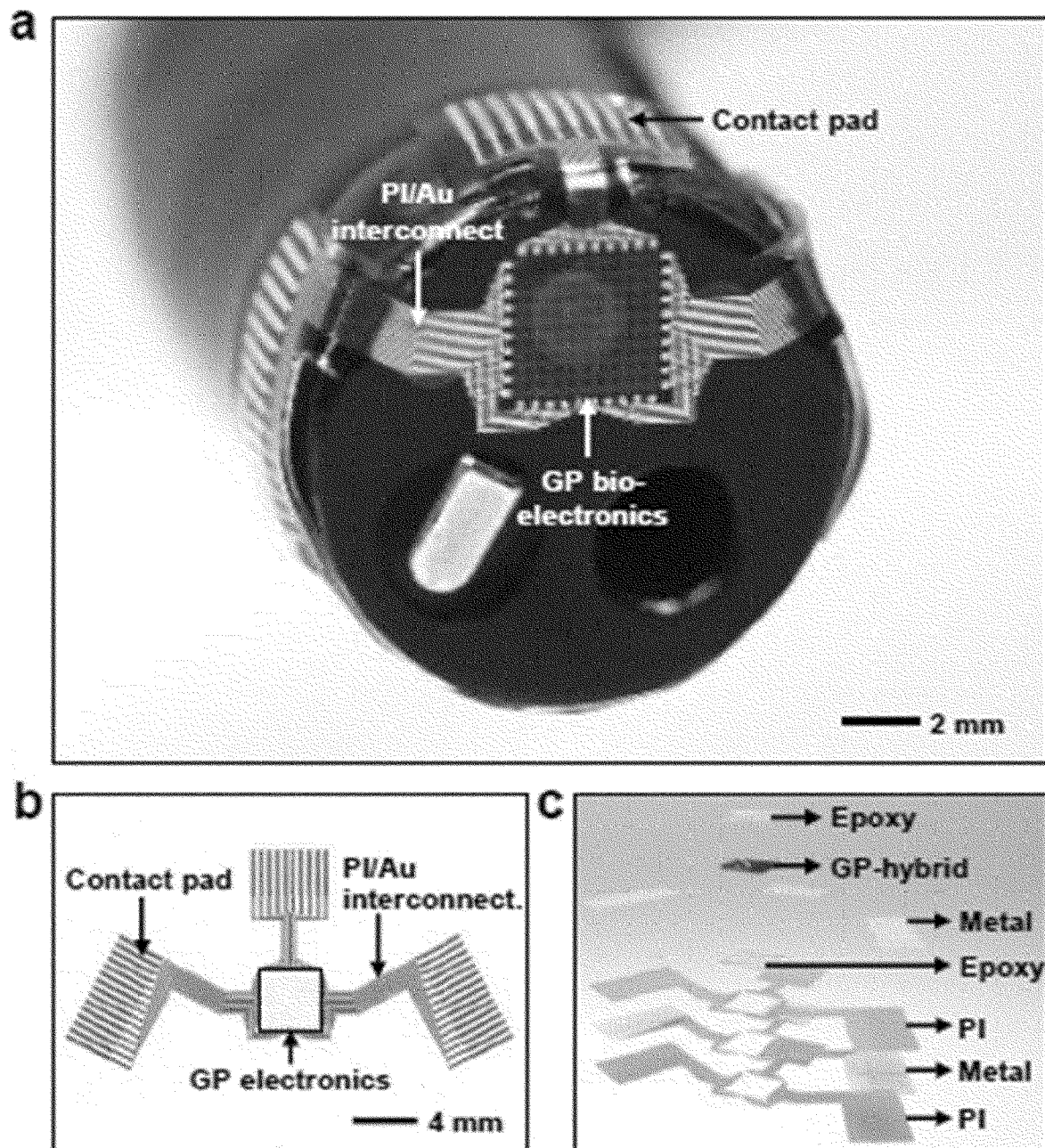
[도16]



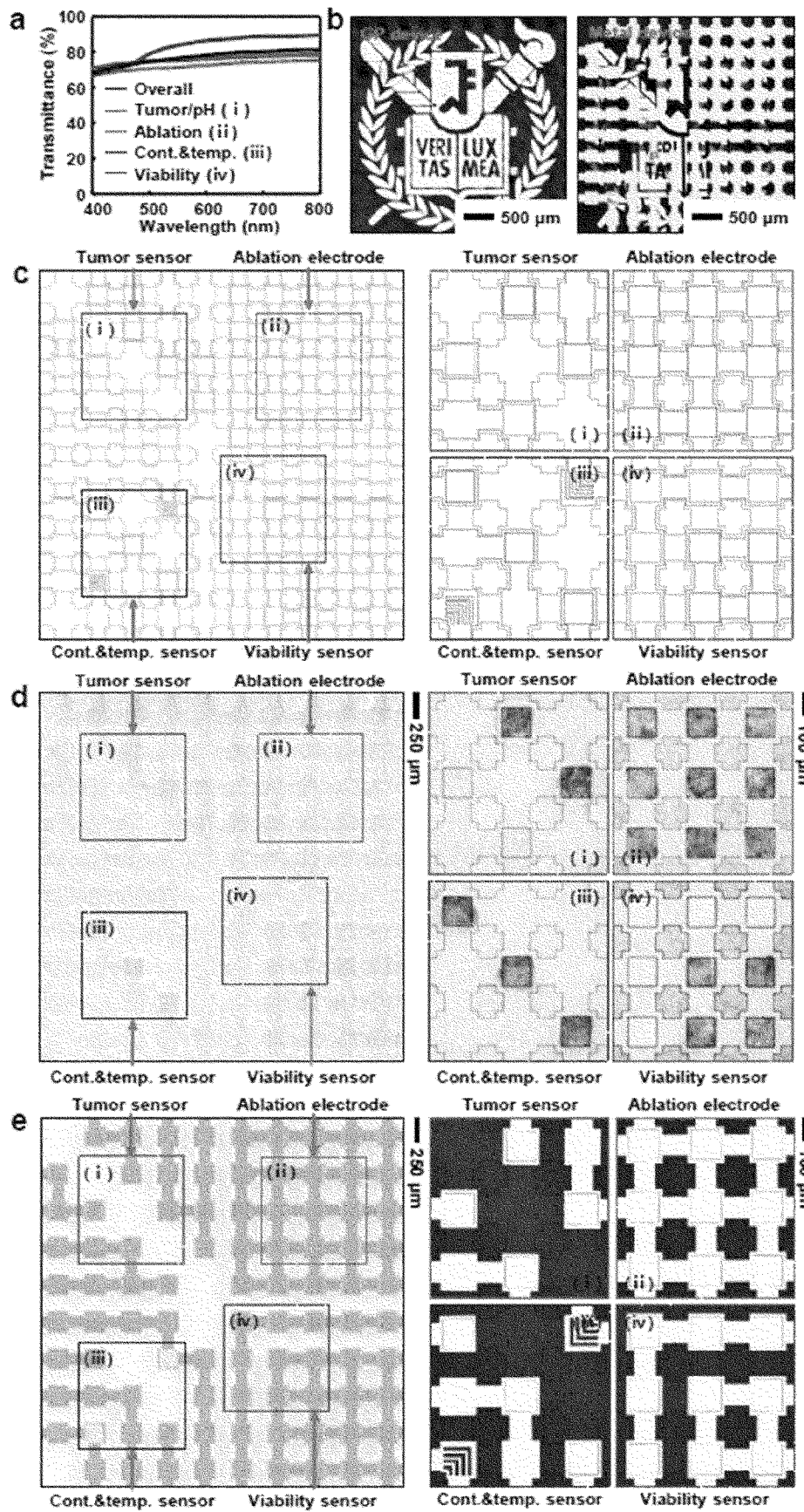
[도17]



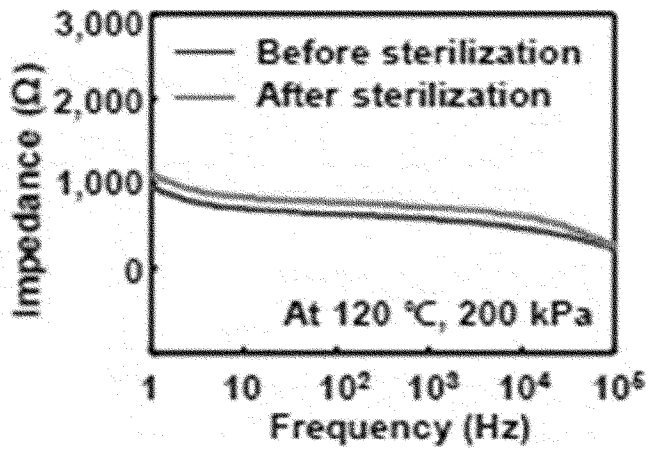
[도18]



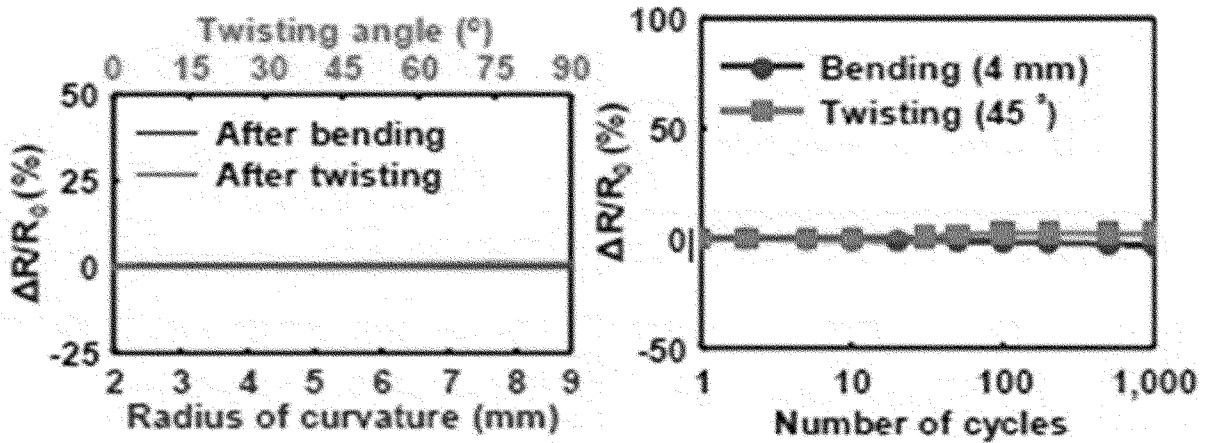
[도19]



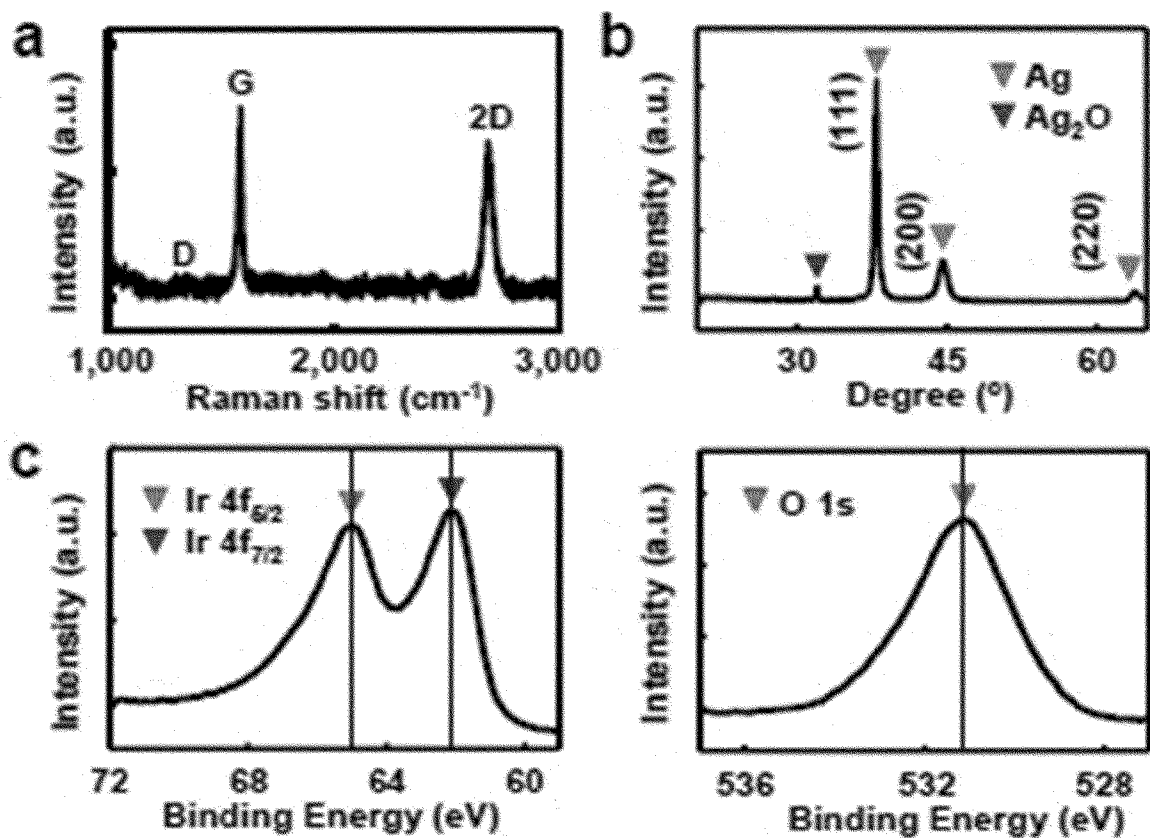
[도20]



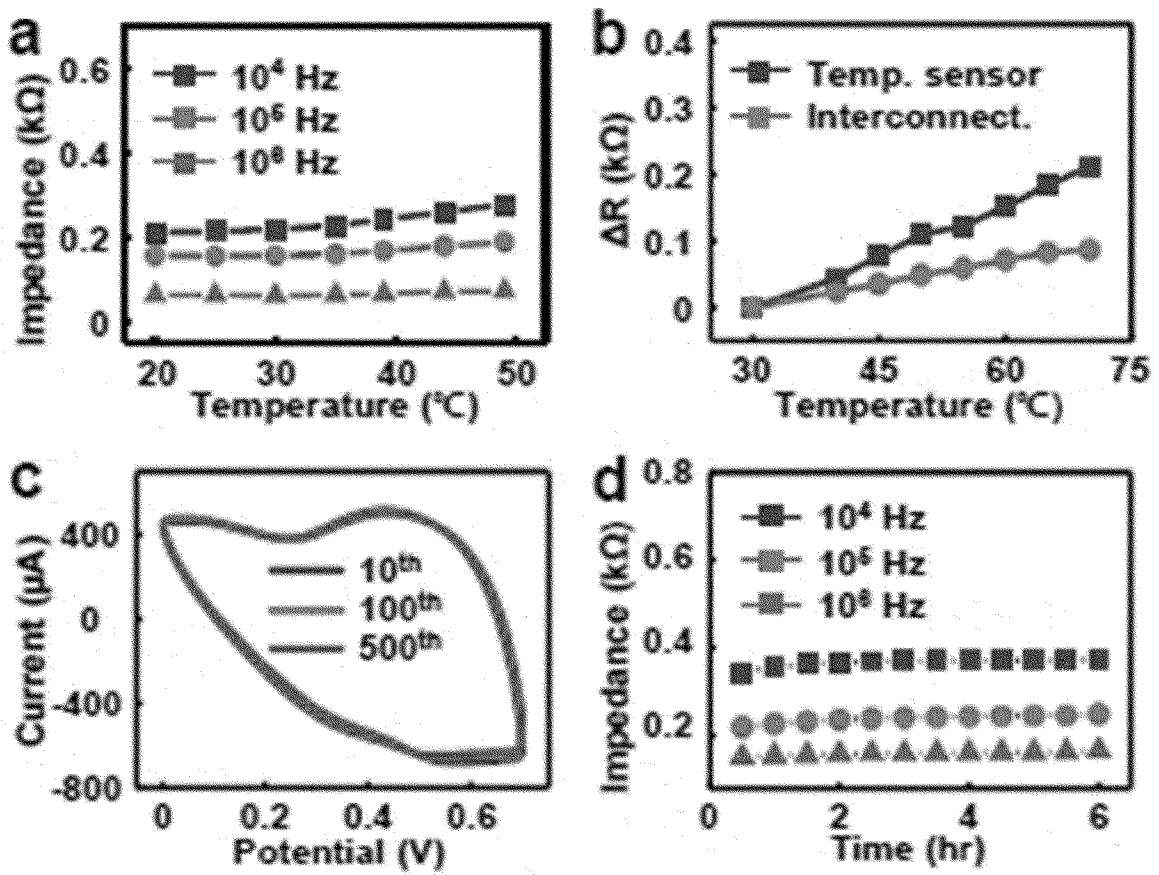
[도21]



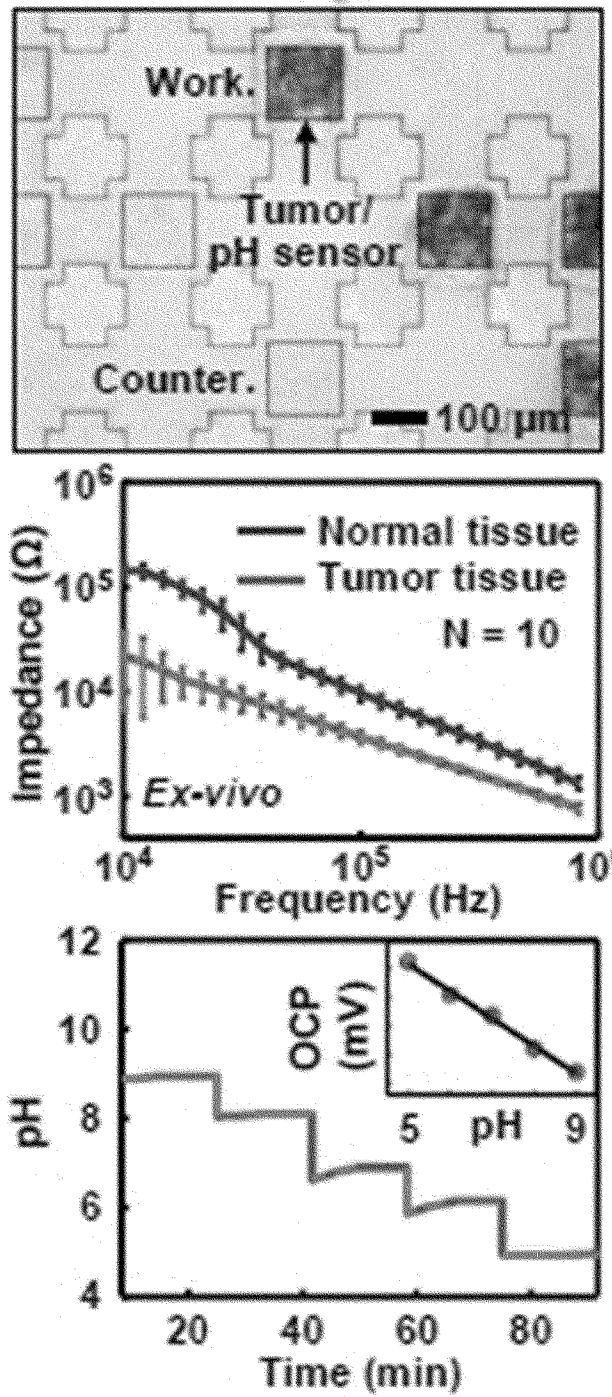
[도22]



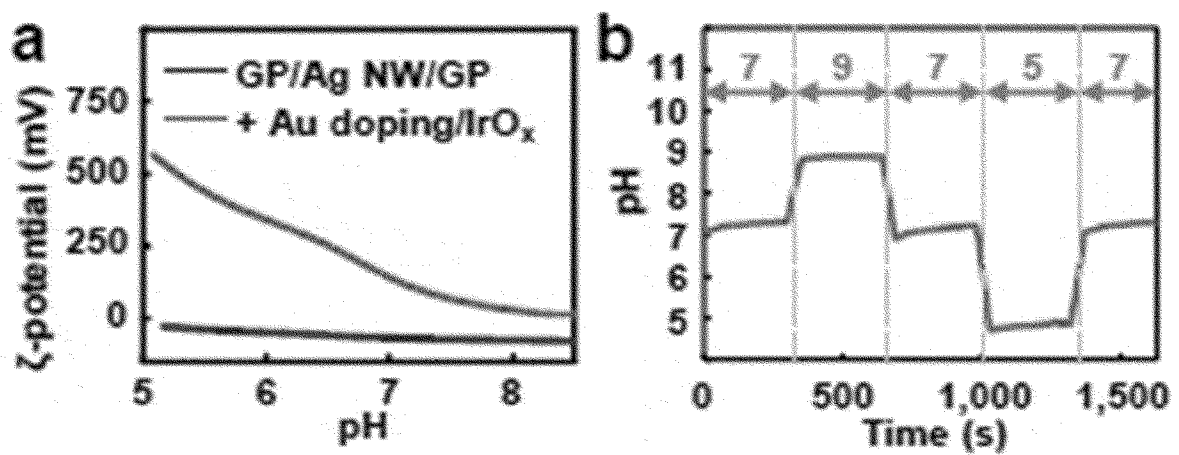
[도23]



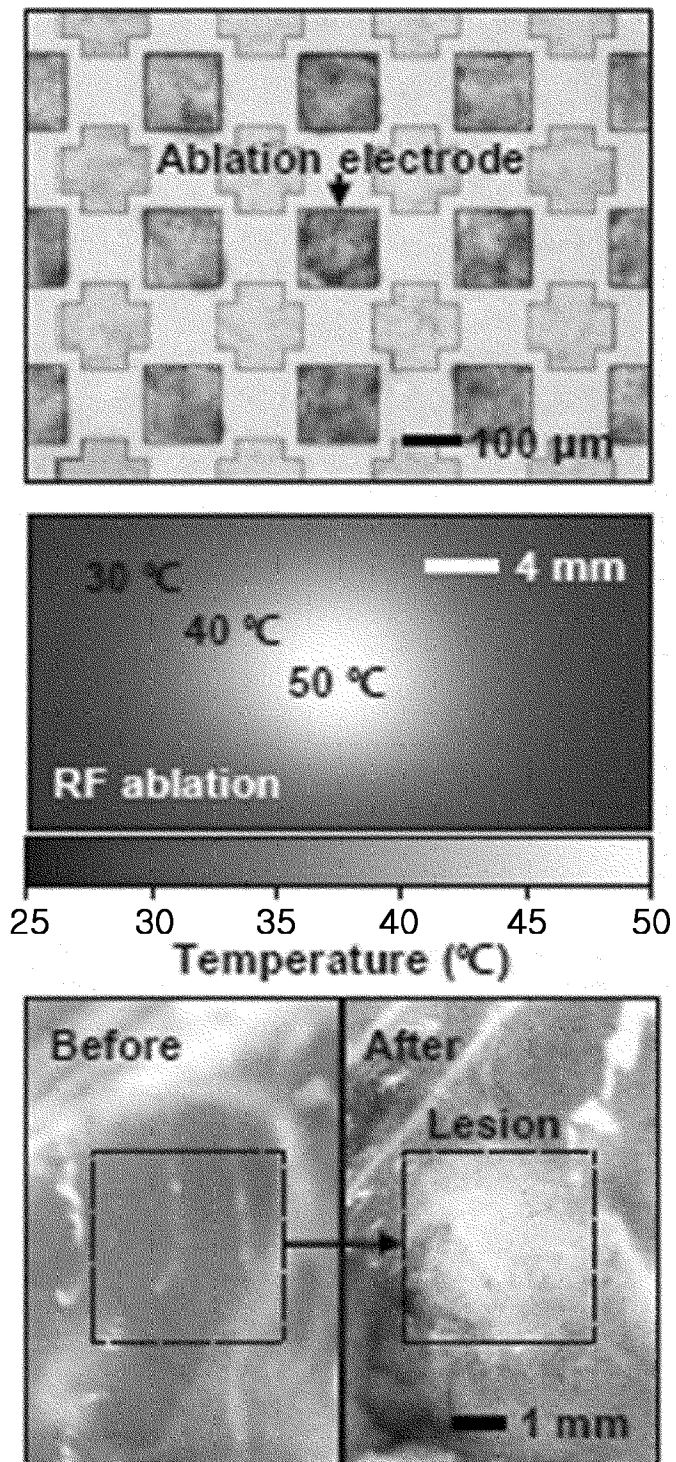
[도24]



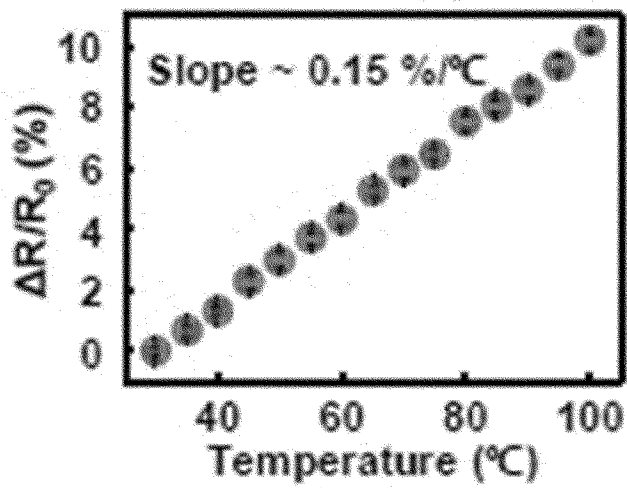
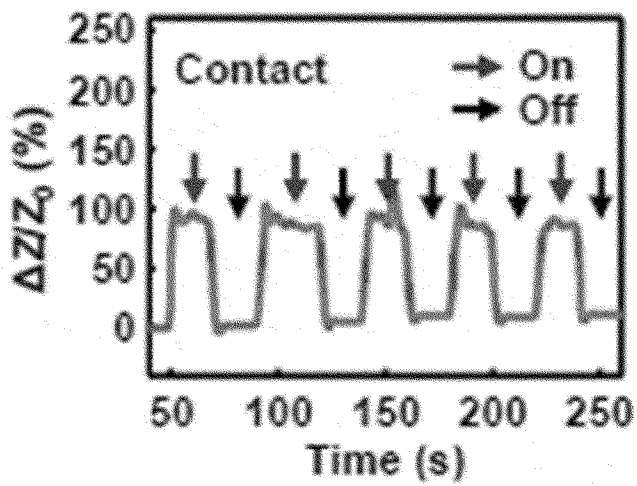
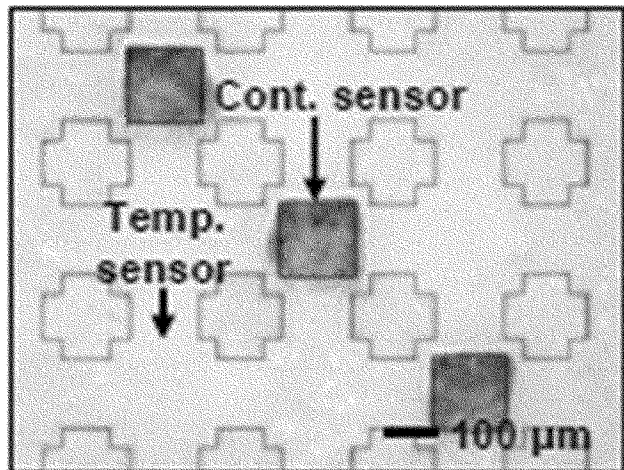
[도25]



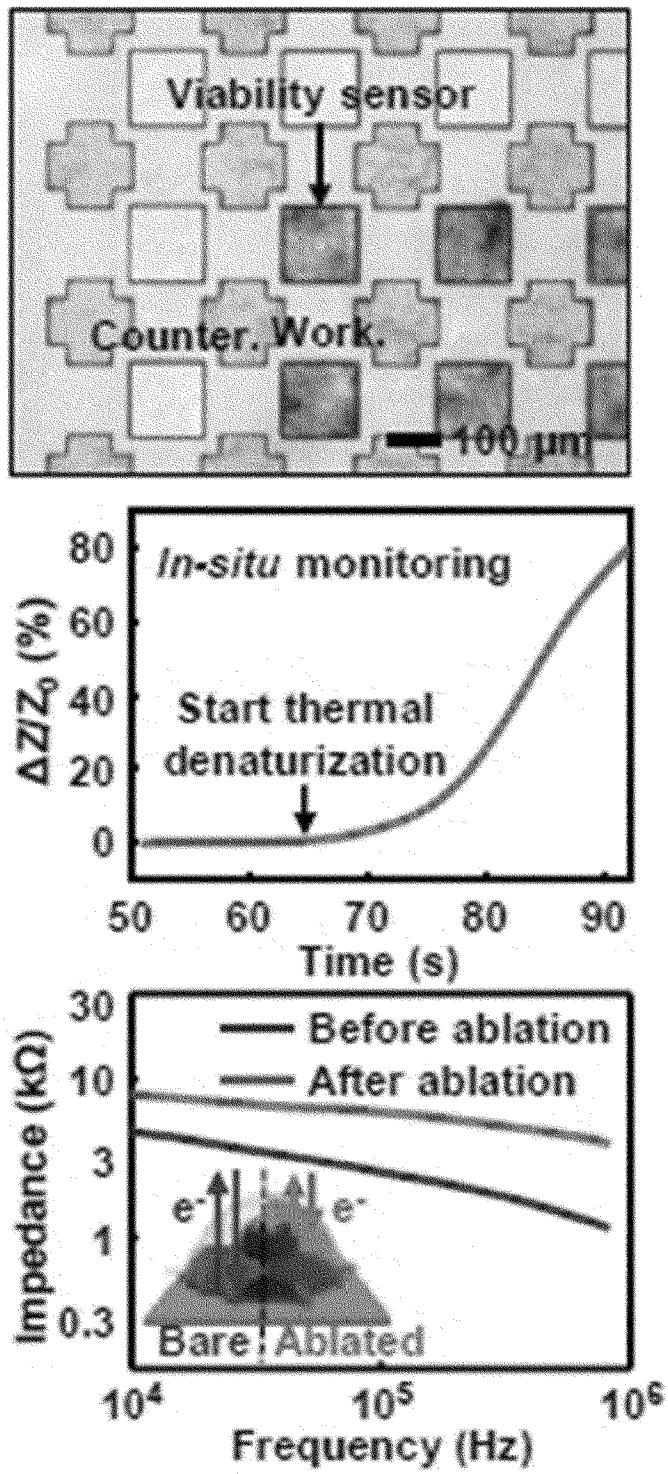
[도26]



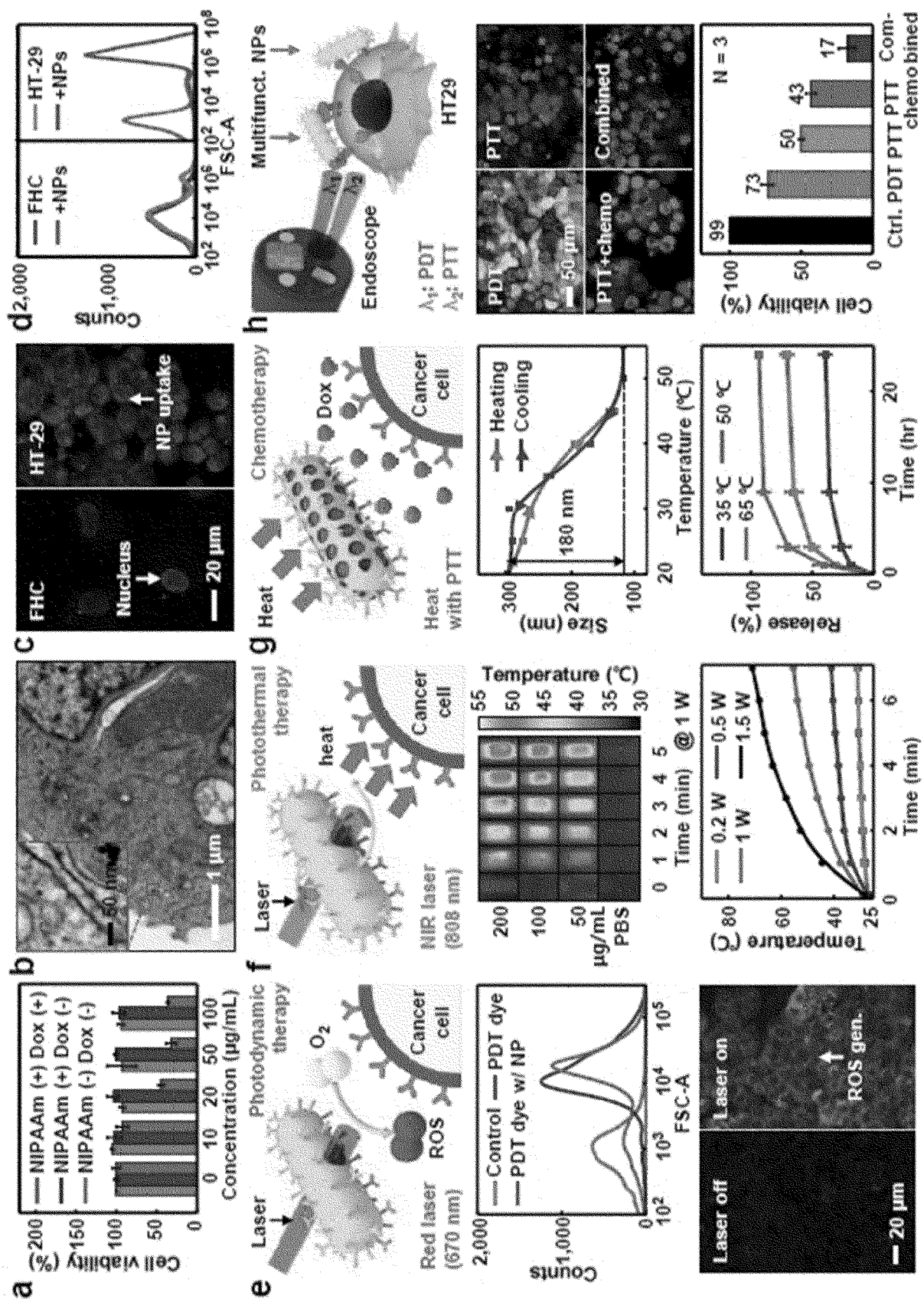
[도27]



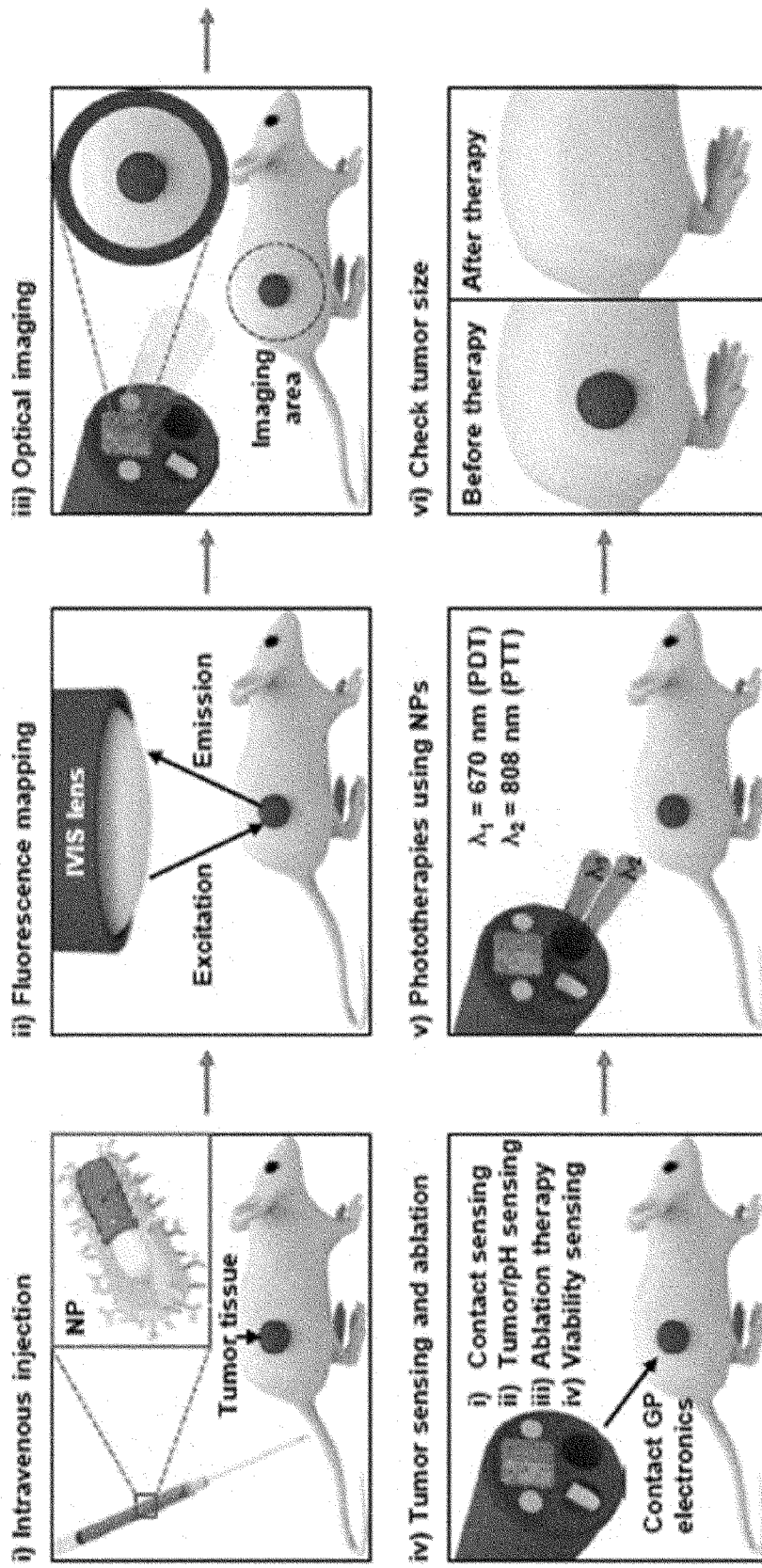
[도28]



[도29]



[도30]



[도31]

