(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0002044
(43) 공개일자 2019년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/04 (2013.01)
A61B 2562/125 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0082367
(22) 출원일자 2017년06월29일
심사청구일자 2017년06월29일

(71) 출원인
강원대학교산학협력단
강원도 춘천시 강원대학길 1 (효자동)
(72) 발명자
이광호
강원도 춘천시 강원대학길 1, 나노응용공학과 (효자동, 강원대학교)
김지훈
강원도 춘천시 강원대학길 1, 나노응용공학과 (효자동, 강원대학교)
(74) 대리인
김정현

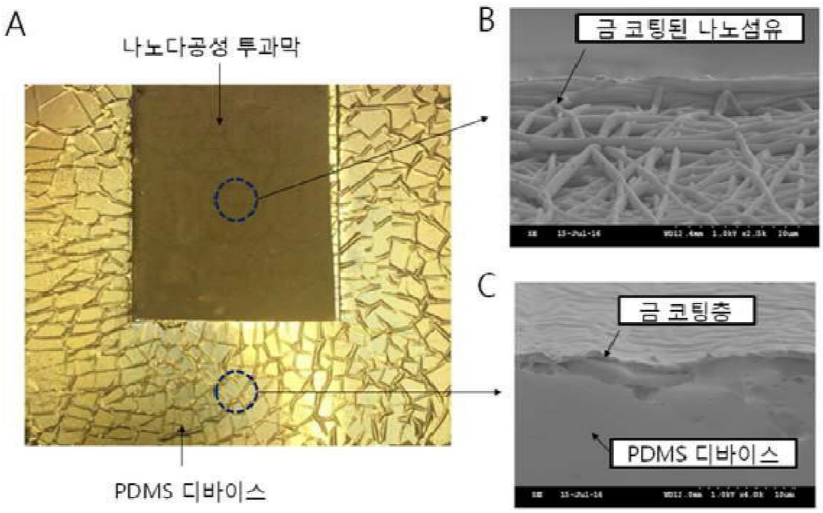
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **높은 비표면적을 가지는 다공성 나노투과막 기반의 생체신호 측정용 생체전극 및 그의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 전도성, 유연성 및 생체적합성이 향상된 생체전극 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 상세하게는, 낮은 기계적 강도 및 우수한 생체적합성을 가진 PDMS 디바이스를 기반으로 다수의 공극을 가지며 표면적이 향상된 생체적합성 고분자 물질 기반의 나노다공성 투과막, 생체신호전달용 패터닝 및 금코팅층을 포함하여 종래의 금속소재 생체전극과 유사한 전도도를 가지면서도 생체 적합성이 뛰어나 거부반응이 적은 전도성 고분자 생체전극에 관한 것이다. 따라서 본 발명의 전도성 고분자 생체전극은 높은 생체부적합성으로 인하여 생체신호 전달 효율이 저하되는 금속소재의 생체전극을 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도6



(52) CPC특허분류
A61B 2562/16 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017R1D1A1A02019351
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 2017년도 한국연구재단 기본연구지원사업 (SGER)
연구과제명 높은 비표면적을 가지는 다공성 나노투과막 기반의 생체 신호 계측용 가변 용량성 전극 개발
기 여 율 1/1
주관기관 강원대학교 산학협력단
연구기간 2017.06.01 ~ 2018.05.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

나노다공성 투과막이 부착되는 음각홈을 가지며 두께가 250-350㎛인 폴리디메틸실록세인(polydimethylsiloxane, PDMS) 디바이스;

상기 PDMS 디바이스의 음각홈에 부착되는 두께 50-200㎛의 나노다공성 투과막;

상기 PDMS 디바이스와 상기 나노다공성 투과막위에 형성되는 생체신호전달용 패터닝(patterning); 및

상기 PDMS 디바이스, 상기 나노다공성 투과막 및 상기 생체신호전달용 패터닝위에 0.1-10㎛의 두께로 균일하게 형성된 금(Au) 코팅층;

을 포함하는 전도성 고분자 생체전극.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 PDMS 디바이스는 전체 면적의 25-50%가 상기 나노다공성 투과막의 부착을 위한 깊이 100-200㎛의 음각홈인 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 나노다공성 투과막은 생체적합성 고분자물질을 전기방사를 이용하여 제조한 두께 50-200㎛의 투과막이며 직경이 0.1-10㎛인 다수의 공극(pore)을 포함하는 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 생체적합성 고분자 물질은 폴리우레탄(polyurethane), 폴리아세탈(polyacetal), 폴리아미드(polyamide), 폴리아미드 엘라스토머(polyamide elastomer), 폴리에스터(polyester), 폴리에스터 엘라스토머(polyester elastomer), 폴리스티렌(polystyrene), 폴리프로필렌(polypropylene), 폴리아크릴로니트릴(polyacrylonitrile), 폴리메틸메타크릴레이트(poly(methymethacrylate)), 폴리올레핀(polyolefin), 폴리설폰(polysulfone), 폴리비닐클로라이드(poly(vinyl chloride)), 실리콘(silicon), 및 폴리에틸렌(polyethylene)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 또는 둘 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 상기 전기방사는 전압 10-20kV, 방사속도 0.05-0.3㎖/h, 주사바늘의 직경 20-30G, 방사거리 20-40㎝의 조건으로 습도 20-40% 및 온도 25-35℃의 분위기하에서 상기 생체적합성 고분자물질을 포함하는 전기방사용액 4-6㎖을 방사하는 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 나노다공성 투과막은 세포배양이 가능한 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극.

청구항 7

a) 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스용 3D 기판을 제조하는 제 1 단계;

b) 상기 3D 기판을 이용하여 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스를 제조하는 제 2 단계;

c) 전기방사를 이용하여 나노다공성 투과막을 제조하는 제 3 단계;

d) 상기 PDMS 디바이스에 형성된 음각홈에 PDMS용액을 이용하여 상기 나노다공성 투과막을 부착시키는 제 4 단계;

e) 상기 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스에 생체신호전달용 패터닝을 수행하는 제 5 단계; 및

f) 상기 생체신호전달용 패터닝이 수행된 PDMS 디바이스에 금코팅을 수행하는 제 6 단계;

를 포함하는 전도성 고분자 생체전극의 제조방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 제 1 단계는

a) 두께 250-350㎛이며 세포배양용 나노다공성 투과막이 부착될 수 있는 깊이 100-200㎛의 음각홈을 가진 PDMS 디바이스를 제작하기 위한 3D 기판을 디자인하는 단계;

b) UV 경화성 플라스틱과 융해성 서포트 왁스를 혼합하여 3D 프린팅용 잉크를 제조한 후 3D 프린터를 이용하여 상기 3D 프린팅용 잉크를 적층하여 PDMS 디바이스용 3D 기판을 제조하는 단계;

c) 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판을 60-80℃ 오븐에서 0.5-2시간 동안 두어 상기 서포트 왁스를 용해시키는 단계;

d) 상기 서포트 왁스가 용해된 PDMS 디바이스용 3D 기판을 50-70℃ 식용유에 침지한 후 초음파 세척을 수행하는 단계;

e) 상기 초음파 세척을 수행한 PDMS 디바이스용 3D 기판을 EZ 린스 용액에 5-20분간 침지하여 세척하는 단계; 및

f) 상기 EZ 린스 용액으로 세척된 PDMS 디바이스용 3D 기판을 증류수를 이용하여 세척하고 건조하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극의 제조방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 제 2 단계는

a) PDMS 용액과 경화제를 10:0.5-10:2(PDMS 용액 : 경화제)의 중량비로 혼합하고 데시게이터를 이용하여 기포를 제거하여 PDMS 반응용액을 제조하는 단계;

b) 상기 PDMS 반응용액을 건조된 PDMS 디바이스용 3D 기판에 도포하고 40-50℃ 오븐에서 22-26시간 동안 열처리하여 PDMS 디바이스를 제조하는 단계; 및

c) 상기 PDMS 디바이스를 상기 3D 기판으로부터 제거하는 단계 ;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극의 제조방법.

청구항 10

제 7 항에 있어서, 상기 제 3 단계는

a) 디메틸폼아마이드(dimethylformamide)용액 100중량부에 대하여 폴리우레탄(polyurethane)을 10-20 중량부로

첨가하고 22-26시간 동안 혼합하여 폴리우레탄 전기방사용액을 제조하는 단계; 및

b) 상기 폴리우레탄 전기방사용액을 전압 10-20kV, 방사속도 0.05-0.3㎖/h, 주사바늘의 직경은 20-30G, 방사거리는 20-40㎝의 조건으로 습도 20-40% 및 온도 25-35℃의 분위기하에서 총 4-6㎖을 방사하여 두께가 150-250㎛인 나노다공성 투과막을 제조하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 전도성 고분자 생체전극의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 높은 비표면적을 가지는 다공성 나노투과막을 토대로 생체신호 계측이 가능하며, 가변 용량성과 전도성, 유연성 및 생체적합성이 향상된 생체전극 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 상세하게는 상기 생체전극은 신체기관과 전기적인 신호를 주고받으며 세포와 전기적 상호작용을 수행하기 위하여 생체에 삽입되는 생체전극으로 종래의 금속재질의 전극과 유사한 전도성이 있으면서도 유연성 및 생체적합성이 뛰어나 거부반응 및 면역반응이 없는 장점이 있다.

배 경 기 술

[0003] 생체전극이란 인체의 신호 계측 및 신호를 인가하기 위한 전극으로 체외에 부착 또는 생체 내에 삽입하여 신체기관 및 조직과 전기적인 신호를 주고받고 조직 및 세포와 전기적으로 상호작용을 하는 목적으로 사용한다. 생체전극은 생체 환경 내에서 정교한 상호작용을 수행하기 때문에 생체의 미세한 전기적 신호를 매개할 수 있는 낮은 비저항, 거부반응이 적고 생체조직과의 안정적인 상호작용이 가능한 우수한 생체적합성 및 낮은 기계적 강도가 필요하다. 종래의 금속소재 생체전극은 생체 조직과 접촉함에서 금속이 가지는 생체 부적합성에 의해 면역반응이 유도되어 생체전극의 효율이 저하되는 단점이 있다. 상기 금속의 생체 부적합성은 높은 기계적 강도 및 금속에서 방출되는 이온을 의미한다. 상기 금속의 생체 부적합 특성은 삽입된 생체전극 주위로 면역세포들이 모여들게 하고 상기 생체전극이 부착된 장기 또는 조직의 계면에서 염증반응(inflammatory response)이 일어나게 한다. 상기 염증반응은 생체전극과 장기 또는 조직 사이의 신호전달을 방해하고 상기 생체전극으로부터 세포들을 분리시키므로 비저항 및 노이즈가 증가된다. 또한 종래의 금속 기반의 생체전극은 높은 기계적 강도로 인해 장기 또는 조직의 움직임에 따른 기계적 부적합성이 발생한다. 상기 기계적 부적합성은 생체전극과 장기 또는 조직 사이의 간극을 발생시키고 이로 인한 생체신호의 전달효율이 저하된다. 현재까지도 상기와 같은 금속 기반 생체전극이 여러 단점을 해결되지 못하고 있으며 이로 인해 새로운 소재의 생체전극에 대해 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0005] 본 명세서에서 언급된 특허문헌 및 참고문헌은 각각의 문헌이 참조에 의해 개별적이고 명확하게 특정된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로 삽입된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국등록특허 1450859호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위하여 생체 신호의 진단과 계측을 위해 생체 표면에 장시간 부착 및 체

내 이식이 가능하며 높은 비표면적을 가지는 다공성 나노투과막 기반의 가변용량성 생체전극을 개발하기 위하여 노력한 결과 디바이스(기판)에 생체적합성이 뛰어나며 다수의 나노공극(nano-pore)을 포함하고 있는 폴리우레탄 재질의 나노다공성 투과막을 부착시키고 생체신호 전달용 패터닝을 수행한 후 금코팅을 수행하여 전도성 고분자 생체전극을 제조하였다. 본 발명자들은 상기 제조한 전도성 고분자 생체전극이 모든 위치에서 낮은 비저항값을 가지며; 적층된 나노섬유들에 의해서 확보된 높은 비표면적에 의한 다공성 나노투과막은 유연하면서, 전도성이 매우 우수한 특성을 가지고 있으며, 기계적 변형에도 전도성이 저하되지 않으며; 생체적합성이 우수하여 세포배양이 가능하므로 종래의 금속기반 생체전극을 대체할 수 있다는 것을 실험적으로 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0009] 따라서 본 발명의 목적은 PDMS 디바이스, 나노다공성 투과막, 생체신호전달용 패터닝 및 금코팅층을 포함하는 전도성 고분자 생체전극을 제공하는데 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 전도성 고분자 생체전극의 제조방법을 제공하는데 있다.

[0012] 본 발명의 다른 목적 및 기술적 특징은 이하의 발명의 상세한 설명, 청구의 범위 및 도면에 의해 보다 구체적으로 제시된다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 나노다공성 투과막이 부착되는 음각홈을 가지며 두께가 250-350㎛인 폴리디메틸실록세인(polydimethylsiloxane, PDMS) 디바이스; 상기 PDMS 디바이스의 음각홈에 부착되는 두께 50-200㎛의 나노다공성 투과막; 상기 PDMS 디바이스와 상기 나노다공성 투과막위에 형성되는 생체신호전달용 패터닝(patterning); 및 상기 PDMS 디바이스, 상기 나노다공성 투과막 및 상기 생체신호전달용 패터닝위에 0.1-10㎛의 두께로 균일하게 형성된 금(Au)코팅층;을 포함하는 전도성 고분자 생체전극을 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 전도성 고분자 생체전극의 나노다공성 투과막은 생체적합성 고분자 물질을 전기방사하여 두께 50-200㎛로 제조하며 직경이 0.1-10㎛인 다수의 공극(pore)을 포함하고 있어 세포배양이 가능할 정도로 생체적합성이 우수하다.

[0016] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 전기방사는 전압 10-20kV, 방사속도 0.05-0.3㎖/h, 주사바늘의 직경 20-30G, 방사거리 20-40㎝의 조건으로 습도 20-40% 및 온도 25-35° C의 분위기하에서 상기 생체적합성 고분자 물질을 포함하는 전기방사용액 4-6㎖을 방사하여 수행한다.

[0017] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 전도성 고분자 생체전극의 제조방법을 제공한다:

[0018] a) 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스용 3D 기판을 제조하는 제 1 단계;

[0019] b) 상기 3D 기판을 이용하여 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스를 제조하는 제 2 단계;

[0020] c) 전기방사를 이용하여 나노다공성 투과막을 제조하는 제 3 단계;

[0021] d) 상기 PDMS 디바이스에 형성된 음각홈에 PDMS 용액을 이용하여 상기 나노다공성 투과막을 부착시키는 제 4 단계;

[0022] e) 상기 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스에 생체신호전달용 패터닝을 수행하는 제 5 단계; 및

[0023] f) 상기 생체신호전달용 패터닝이 수행된 PDMS 디바이스에 금코팅을 수행하는 제 6 단계.

발명의 효과

[0025] 본 발명은 전도성, 유연성 및 생체적합성이 향상된 생체전극 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 상세하게는, 낮은 기계적 강도 및 우수한 생체적합성을 가진 PDMS 디바이스를 기반으로 다수의 공극을 가지며 표면적이 향상된 생체적합성 고분자 물질 기반의 나노다공성 투과막, 생체신호전달용 패터닝 및 금 코팅층을 포함하여 종래의 금속소재 생체전극과 유사한 전도도를 가지면서도 생체 적합성이 뛰어나 거부반응이 적은 전도성 고분자 생체전극

에 관한 것이다. 따라서 본 발명의 전도성 고분자 생체전극은 높은 생체부적합성으로 인하여 생체신호 전달 효율이 저하되는 금속소재의 생체전극을 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1 은 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스용 3D 기판 및 PDMS 디바이스의 도면을 보여준다. 패널 A는 사각형 모양의 나노다공성 투과막 부착용 음각홈이 포함된 PDMS 디바이스용 3D 기판의 도면을 보여준다. 패널 B는 PDMS 디바이스용 3D 기판으로 제조된 다양한 모양의 나노투과막 부착용 음각홈이 포함된 PDMS 디바이스를 보여준다.

도 2 는 3D 프린팅을 이용하여 제조된 사각형 모양의 나노다공성 투과막 부착용 음각홈이 포함된 PDMS 디바이스용 3D 기판을 보여준다.

도 3 은 PDMS 디바이스용 3D 기판에서 PDMS 용액을 경화시켜 제조한 사각형 모양의 나노다공성 투과막 부착용 음각홈이 포함된 PDMS 디바이스를 보여준다.

도 4 는 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스의 광학현미경 사진을 보여준다. 패널 A는 10X 광학현미경을 이용하여 촬영한 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스의 단면 사진을 보여주며 패널 B는 50X 광학현미경을 이용하여 촬영한 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스의 단면 사진을 보여준다.

도 5 는 PDMS 디바이스에 부착된 나노다공성 투과막을 전계 방출형 주사전자현미경(Field Emission Scanning Electron Microscope, FESEM)을 이용하여 촬영한 사진을 보여준다.

도 6 은 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스에 금코팅을 수행하여 제조한 전도성 고분자 생체전극을 보여준다. 패널 A는 전도성 고분자 생체전극을 보여주며; 패널 B는 전도성 고분자 생체전극의 금 코팅된 나노다공성 투과막 부분을 FESEM을 이용하여 촬영한 사진을 보여주며; 패널 C는 전도성 고분자 생체전극의 금코팅된 PDMS 디바이스 부분을 FESEM을 이용하여 촬영한 사진을 보여준다.

도 7 은 전도성 고분자 생체전극의 표면 비저항 측정결과를 보여준다. 표면 비저항은 금 코팅된 나노다공성 투과막 부분과 금 코팅된 PDMS 디바이스 부분에 대하여 5회 반복실시한 후 평균값을 산출하였다.

도 8은 FESEM을 이용하여 관찰한 기계적 변형(구부림)을 수행하기 전과 후의 전도성 고분자 생체전극의 물리적 변화 결과를 보여준다. 상기 구부림은 5회 이상 수행하였으며 금 코팅된 PDMS 디바이스 및 나노다공성 투과막 부분을 FESEM으로 촬영하여 금 코팅의 변형, 나노섬유의 형태변화 및 공극의 변화를 관찰하였다.

도 9 는 원자간력현미경(Atomic Force Microscope, AFM)을 이용하여 관찰한 기계적 변형을 수행하기 전과 후의 전도성 고분자 생체전극의 물리적 변화 결과를 보여준다. 패널 A는 기계적 변형 전의 금 코팅된 나노다공성 투과막 부분의 촬영 결과를 보여주며 패널 B는 기계적 변형 후의 금 코팅된 나노다공성 투과막 부분의 촬영 결과를 보여준다.

도 10 은 전도성 고분자 생체전극을 36.5° C의 3차 증류수에 0, 7, 14, 21, 28일간 침지한 후 FESEM을 이용하여 나노다공성 투과막을 변화를 관찰하고 상기 나노투과막의 표면 비저항을 측정한 결과를 보여준다.

도 11 은 전도성 생체전극의 나노다공성 투과막에 EpH4-Ras 세포와 C6 세포를 5일간 배양한 후 Live&Dead 용액을 이용하여 세포의 생존률을 관찰한 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 나노다공성 투과막이 부착되는 음각홈을 가지며 두께가 250-350㎛인 폴리디메틸실록세인(polydimethylsiloxane, PDMS) 디바이스; 상기 PDMS 디바이스의 음각홈에 부착되는 두께 50-200㎛의 나노다공성 투과막; 상기 PDMS 디바이스와 상기 나노다공성 투과막위에 형성되는 생체신호전달용 패터닝(patterning); 및 상기 PDMS 디바이스, 상기 나노다공성 투과막 및 상기 생체신호전달용 패터닝 위에 0.1-10㎛의 두께로 균일하게 형성된 금코팅층;을 포함하는 전도성 고분자 생체전극을 제공한다.

[0029] 본 발명의 생체전극은 생체 내에 삽입되어 장기 또는 조직과 전기적인 신호를 주고받거나 전기적 상호작용을 수행하는 전극을 의미한다. 상기 생체전극은 생체 내에 삽입되므로 생체적합성이 높은 것이 바람직하다. 상기 생체적합성의 정도는 상기 생체전극이 삽입되었을 발생하는 면역학적 거부반응의 정도에 따라 판단할 수 있다. 상

기 면역학적 거부반응은 주로 염증반응을 의미한다. 따라서 상기 생체적합성이 뛰어나면 상기 생체전극의 삽입으로 인한 염증반응이 적게 일어난다. 상기 염증반응이 발생하면 상기 생체전극이 부착된 장기 또는 조직으로 면역세포들이 모이게 되고 상기 면역세포들에서 분비된 염증물질들에 의해 주위 세포가 죽어 조직이 두꺼워지게 된다. 상기 조직이 두꺼워지면 비저항이 증가하므로 상기 생체전기신호를 효과적으로 전달 할 수 없게 된다. 상기 염증반응은 세포의 죽음으로부터 분비되는 여러 가지 세포내 물질들에 의해 일어날 수 있다. 따라서 상기 생체전극의 생체적합성을 판단하는 방법으로 상기 생체전극의 세포독성을 평가하는 방법이 있다. 본 발명에서는 생체전극의 생체 적합성을 평가하기 위하여 생체전극을 이용한 세포배양을 시도하였다. 본 발명의 생체전극은 생체적합성이 뛰어난 고분자 물질을 이용하여 제조한 나노다공성 투과막을 포함하고 있다. 상기 투과막은 나노사이즈의 공극(pore)을 포함하고 있어 세포배양액을 보관 할 수 있으므로 세포배양이 가능한 장점이 있다. 상기 세포배양 후 염색을 통해 살아있는 세포의 수와 죽은 세포의 수를 비교하면 상기 생체적합성을 평가 할 수 있다. 종래의 금속소재 기반 생체전극은 주로 백금, 백금합금 또는 금을 사용되었다. 상기 금속소재는 전도성은 좋으나 과도한 금속이온을 방출하며 높은 기계적 강도를 가지고 있어 염증반응을 유도하므로 시간이 지남에 따라 생체신호의 전달률이 저하되는 단점이 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 생체전극은 금속소재가 아닌 폴리디메틸실록세인(polydimethylsiloxane, PDMS)를 이용하여 디바이스를 제조한다. 상기 PDMS는 실리콘의 일종으로 불활성 특성을 가지는 고분자물질이며 가격이 낮고 우수한 열안정성 및 생체적합성을 가지고 있어서 인체조직공학연구에 많이 사용된다. 생체 내에 부착된 생체전극은 장기 및 조직의 움직임으로 인해 휨 또는 구부림과 같은 기계적 변형이 일어날 수 있다. 상기에서 설명한 바와 같이 기계적 강도가 높은 금속소재로 제조된 생체전극은 기계적 변형에 의해 전극의 부착정도가 변화하거나 이물질에 의한 염증반응(이물반응, 異物反應, foreign body reaction)이 유도되어 생체전극으로서의 성능이 저하될 수 있다. 이에 반하여 본 발명의 PDMS는 기계적 강도가 낮아 외부의 물리적인 힘에 의해 변형되지 않고 그 형태를 유지하는 장점이 있으며 가공성이 좋아 부착이 예상되는 장기 또는 조직의 외관에 따라 적절히 가공될 수 있으므로 생체신호의 전달효율을 향상 시킬 수 있는 장점이 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 PDMS 디바이스는 두께가 250-350㎛이다. 바람직하게는 상기 PDMS 디바이스는 두께가 275-325㎛이다. 보다 바람직하게는 상기 PDMS 디바이스는 두께가 300㎛이다. 상기 두께가 250㎛이하이면 3D 기판을 이용하여 상기 PDMS 디바이스를 제조 시 기계적 강도가 너무 맞아 상기 3D 기판과의 분리가 어렵고 상기 두께가 350㎛를 넘으면 기계적 강도가 증가하여 생체적합성이 저하될 수 있다. 상기 PDMS는 고분자 물질로서 전극으로 사용되기에 전도성이 낮다. 본 발명에서는 나노섬유다발로 이루어진 나노다공성 투과막 및 금(Au)코팅을 이용하여 고탄성 특성을 유지하면서도 우수한 전도도를 가지는 PDMS 기반 생체전극을 제조한다. 이를 위하여 상기 PDMS 디바이스는 상기 나노다공성 투과막이 부착될 수 있는 음각홈을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 PDMS 디바이스는 전체 면적의 25-50%가 상기 나노다공성 투과막의 부착을 위한 깊이 100-200㎛의 음각홈이다. 상기 음각홈에는 상기 나노다공성 투과막이 부착되기 때문에 상기 음각홈의 면적은 나노다공성 투과막의 면적과 동일하다. 상기 음각홈의 면적이 상기 PDMS 디바이스 면적의 25% 미만이면 상기 나노다공성 투과막의 부착으로 인한 유연성 향상효과, 표면적 향상효과 및 생체적합성 향상효과가 미미하며 상기 음각홈의 면적이 상기 PDMS 디바이스 면적의 50%를 초과하면 기계적 강도가 너무 낮아 생체전극의 가공성이 저하 될 수 있다. 상기 나노다공성 투과막은 전기방사방법을 이용하여 생체적합성이 뛰어난 고분자 물질을 나노섬유의 형태로 적층하고 이들로 인해 형성된 나노사이즈의 공극(pore)을 가지는 투과막으로 제조될 수 있다. 상기 고분자물질은 성형성이 좋으며 경도 및 기계적 강도가 낮고 내화학성이 좋으며 내열성이 없고 생체적합성이 우수한 물질이 바람직하다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 생체적합성 고분자 물질은 폴리우레탄(polyurethane), 폴리아세탈(polyacetal), 폴리아미드(polyamide), 폴리아미드 엘라스토머(polyamide elastomer), 폴리에스터(polyester), 폴리에스터 엘라스토머(polyester elastomer), 폴리스티렌(polystyrene), 폴리프로필렌(polypropylene), 폴리아크릴로니트릴(polyacrylonitrile), 폴리메틸메타크릴레이트(poly(methymethacrylate)), 폴리올레핀(polyolefin), 폴리설폰(polysulfone), 폴리비닐클로라이드(poly(vinyl chloride)), 실리콘(silicon), 및 폴리에틸렌(polyethylene)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 또는 둘 이상의 혼합물 일 수 있다. 바람직하게는 상기 생체적합성 고분자 물질은 폴리우레탄이다. 상기 전기방사방법은 점도를 가진 고분자 용액을 정전기력을 이용하여 순간적으로 섬유형태로 방사하는 것을 의미하며 상기 전기방사를 수행하면 나노섬유의 형태로 적층된 막(membrane)을 제조할 수 있다. 상기 막은 나노섬유의 형태에 따라 공극을 가질 수 있으며 상기 공극으로 인해 생리활성물질, 세포활성용 약물 등을 보관할 수 있어 나노 약물 전달체의 재료서 연구가 진행되고 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 나노다공성 투과막은 상기 생체적합성 고분자물질을 전기방사하여 제조한 두께 50-200㎛의 투과막이며 직경이 0.1-10㎛인 다수의 공극(pore)을 포함한다. 바람직하게는 상기 나노다공성 투과막은 상기 생체적합성 고분자물질을 전기방사하여 제조한 두께 100-175㎛의 투과막이며 직경이 0.1-10㎛인 다수의 공극(pore)을 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 나노다공성 투과막은 상기 생체적합성 고분자물질을 전기방사하여 제조한 두께 150㎛의 투과막이며 직경이 0.1-

10㎛인 다수의 공극(pore)을 포함한다. 상기 나노다공성 투과막은 PDMS 디바이스의 음각홈에 부착된다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 음각홈은 100-200㎛의 깊이를 가진다. 따라서 상기 나노다공성 투과막의 두께가 50㎛미만이거나 200㎛을 초과하면 상기 PDMS 디바이스와 높이가 맞지 않아 균일한 금코팅이 불가능하므로 생체신호전달 효율이 저하되는 단점이 있다.

[0030] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 전기방사는 전압 10-20kV, 방사속도 0.05-0.3㎖/h, 주사바늘의 직경 20-30G, 방사거리 20-40㎝의 조건으로 습도 20-40% 및 온도 25-35° C의 분위기에서 상기 생체적합성 고분자물질을 포함하는 전기방사용액 4-6㎖을 방사하여 수행한다. 바람직하게는 상기 전기방사는 전압 12.5-17.5kV, 방사속도 0.075-0.2㎖/h, 주사바늘의 직경 22-27G, 방사거리 25-35㎝의 조건으로 습도 25-35% 및 온도 27.5-32.5℃의 분위기에서 상기 생체적합성 고분자물질을 포함하는 전기방사용액 5㎖을 방사하여 수행한다. 보다 바람직하게는 상기 전기방사는 전압 15kV, 방사속도 0.1㎖/h, 주사바늘의 직경 25G, 방사거리 30㎝의 조건으로 습도 30% 및 온도 30℃의 분위기에서 상기 생체적합성 고분자물질을 포함하는 전기방사용액 5㎖을 방사하여 수행한다. 상기 전기방사의 조건을 벗어나 나노다공성 투과막을 제조하면 상기 PDMS 디바이스의 음각홈의 두께와 상이한 두께를 가진 투과막이 제조되므로 상기 PDMS 디바이스에 부착시 높이가 맞지 않아 균일한 금코팅이 불가능하게 된다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 나노다공성 투과막은 직경이 0.1-10㎛인 다수의 공극(pore)을 포함한다. 따라서 상기 나노다공성 투과막은 모세관현상에 의해 액체를 보관할 수 있다. 상기 액체는 세포배양액, 완충용액, 용액상의 세포활성물질 또는 용액상의 세포보호물질일 수 있으며 바람직하게는 세포배양액이다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 나노다공성 투과막은 세포배양이 가능하다.

[0031] 본 발명의 전도성 고분자 생체전극은 가장 아래층에 상기 PDMS 디바이스가 위치하고; 상기 PDMS 디바이스의 음각홈에 상기 음각홈의 깊이와 유사한 두께의 상기 나노다공성 투과막이 부착되어 PDMS 디바이스와 상기 나노다공성 투과막이 평평하게 되며; 상기 PDMS 디바이스 및 상기 나노다공성 투과막위에 생체신호전달용 패터닝이 형성되며; 상기 PDMS 디바이스, 상기 나노다공성 투과막 및 상기 생체신호전달용 패터닝위에 균일한 금 코팅층이 위치한다. 상기 생체신호전달용 패터닝은 생체전극의 용도에 맞게 다수의 전극으로 구성될 수 있다. 상기 금 코팅층은 PDMS 디바이스, 나노다공성 투과막, 및 생체신호전달용 패터닝 위에 도포되어 제조되므로 상기 전도성 고분자 생체전극의 전도성을 향상시킨다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 금 코팅층은 상기 PDMS 디바이스, 상기 나노다공성 투과막 및 상기 생체신호전달용 패터닝위에 0.1-10㎛의 두께로 균일하게 형성된다. 상기 금 코팅층의 두께가 0.1㎛이하이면 코팅층을 형성하기 어려우며 작은 충격에도 코팅층이 벗겨져 전도성이 저하 될 수 있으며 상기 금 코팅층의 두께가 10㎛를 초과하면 기계적 변형에 의해 상기 코팅층이 파괴될 수 있고 나노다공성 투과막의 공극이 막혀 표면적이 줄어들 수 있다.

[0032] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 전도성 고분자 생체전극의 제조방법을 제공한다:

[0033] a) 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스용 3D 기판을 제조하는 제 1 단계;

[0034] b) 상기 3D 기판을 이용하여 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스를 제조하는 제 2 단계;

[0035] c) 전기방사를 이용하여 나노다공성 투과막을 제조하는 제 3 단계;

[0036] d) 상기 PDMS 디바이스에 형성된 음각홈에 PDMS용액을 이용하여 상기 나노다공성 투과막을 부착시키는 제 4 단계;

[0037] e) 상기 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스에 생체신호전달용 패터닝을 수행하는 제 5 단계; 및

[0038] f) 상기 생체신호전달용 패터닝이 수행된 PDMS 디바이스에 금코팅을 수행하는 제 6 단계;

[0040] **제 1 단계: 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스용 3D 기판의 제조**

[0041] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 PDMS 디바이스용 3D 기판은 다음의 단계에 따라 제조될 수 있다:

[0042] a) 두께 250-350㎛이며 나노다공성 투과막이 부착될 수 있는 깊이 100-200㎛의 음각홈을 가진 PDMS 디바이스를 제작하기 위한 3D 기판을 디자인하는 단계;

[0043] b) UV 경화성 플라스틱과 융해성 서포트 왁스를 혼합하여 3D 프린팅용 잉크를 제조한 후 3D 프린터를 이용하여 상기 3D 프린팅용 잉크를 적층하여 PDMS 디바이스용 3D 기판을 제조하는 단계;

[0044] c) 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판을 60-80℃ 오븐에서 0.5-2시간 동안 두어 상기 서포트 왁스를 용해시키는 단계;

[0045] d) 상기 서포트 왁스가 용해된 PDMS 디바이스용 3D 기판을 50-70℃ 식용유에 침지한 후 초음파 세척을 수행하는 단계;

[0046] e) 상기 초음파 세척을 수행한 PDMS 디바이스용 3D 기판을 EZ 린스 용액에 5-20분간 침지하여 세척하는 단계; 및

[0047] f) 상기 EZ 린스 용액으로 세척된 PDMS 디바이스용 3D 기판을 증류수를 이용하여 세척하고 건조하는 단계.

[0048] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 단계 c)에서 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판을 60℃ 미만의 오븐에서 상기 서포트 왁스를 용해시키면 용해시간이 늘어나는 단점이 있으며 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판을 80℃를 초과한 오븐에서 상기 서포트 왁스를 용해시키면 용해된 왁스가 타서 기판에 얼룩이 생기는 단점이 있다.

[0049] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 상기 단계 d)에서 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판을 50℃ 미만의 식용유에 침지한 후 초음파 세척을 수행하면 용해된 서포트 왁스의 제거에 시간이 더 소요되며 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판은 70℃를 초과하는 식용유에 침지한 후 초음파 세척을 수행하더라도 용해된 서포트 왁스의 제거효율이 향상되지 않는다.

[0051] **제 2 단계: 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 포함하는 PDMS 디바이스의 제조**

[0052] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 PDMS 디바이스는 다음의 단계에 따라 제조될 수 있다:

[0053] a) PDMS 용액과 경화제를 10:0.5-10:2(PDMS 용액 : 경화제)의 중량비로 혼합하고 데시게이터를 이용하여 기포를 제거하여 PDMS 반응용액을 제조하는 단계;

[0054] b) 상기 PDMS 반응용액을 건조된 PDMS 디바이스용 3D 기판에 도포하고 40-50℃ 오븐에서 22-26시간 동안 열처리하여 PDMS 디바이스를 제조하는 단계; 및

[0055] c) 상기 PDMS 디바이스를 상기 3D 기판으로부터 제거하는 단계 ;

[0056] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 PDMS 용액과 경화제를 10:0.5(PDMS 용액 : 경화제)의 중량비 미만으로 혼합하면 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판에서 경화시 시간이 더 소용되며 상기 PDMS 용액과 경화제를 10:2(PDMS 용액 : 경화제)의 중량비를 초과하여 혼합하면 데시게이터를 이용한 기포제거가 어렵다.

[0057] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 상기 PDMS 반응용액을 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판에 도포하고 40℃ 미만의 오븐에서 열처리하면 경화시간이 더 소요되며 상기 PDMS 반응용액을 상기 PDMS 디바이스용 3D 기판에 도포하고 50℃를 초과하여 오븐에서 열처리하더라도 경화되는 시간은 동일하다.

[0059] **제 3 단계: 전기방사를 이용한 나노다공성 투과막의 제조**

[0060] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 나노다공성 투과막은 다음의 단계를 통하여 전기방사방법으로 제조된다:

[0061] a) 디메틸폼아마이드(dimethylformamide)용액 100중량부에 대하여 폴리우레탄(polyurethane)을 10-20 중량부로 첨가하고 22-26시간 동안 혼합하여 폴리우레탄 전기방사용액을 제조하는 단계; 및

[0062] b) 상기 폴리우레탄 전기방사용액을 전압 10-20kV, 방사속도 0.05-0.3㎖/h, 주사바늘의 직경 20-30G, 방사거리 20-40㎝의 조건으로 습도 20-40% 및 온도 25-35℃의 분위기하에서 총 4-6㎖을 방사하여 두께가 150-250㎛인 나노다공성 투과막을 제조하는 단계.

[0063] 전기방사에 의해 제조된 나노섬유의 직경은 방사조건에 의해 크게 좌우된다. 특히 전기방사 용액의 점도는 가장 큰 결정변수로서 용액의 점도가 높으면 굵은 섬유를 제조할 수 있다. 일반적으로 상기 나노섬유의 직경은 전기방사 용액의 농도의 제곱에 비례한다. 상기 나노섬유가 적층되어 섬유상의 막(membrane)을 형성하면 상기 섬유들 사이의 간극에 의한 공극(pore)이 형성된다. 상기 공극의 크기는 나노섬유의 직경에 비례하므로 상기 나노섬유의 직경이 작아지면 섬유사이의 간극이 작아지므로 직경이 작은 공극이 형성되고 상기 나노섬유의 직경이 커지면 반대로 섬유사이의 간극이 커지므로 직경이 큰 공극이 형성된다. 상기 공극은 막을 가로질러 흐를 수 있는

능력에 관한 것으로 공극의 크기에 따라 용액의 보관정도가 달라진다.

[0064] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 디메틸폼아마이드(dimethylformamide)용액 100중량부에 대하여 폴리우레탄(polyurethane)을 10 중량부 미만으로 첨가하고 혼합하여 전기방사용액을 제조하면 점도가 낮아 직경이 작은 나노섬유가 형성되며 Jet가 섬유(fiber)상이 아닌 구슬(granular)상으로 방사되어 나노다공이 형성되지 않을 수 있다. 또한 상기 디메틸폼아마이드(dimethylformamide)용액 100중량부에 대하여 폴리우레탄(polyurethane)을 20 중량부를 초과하여 첨가하고 혼합하여 전기방사용액을 제조하면 방사용액의 점도가 너무 높아 직경이 큰 나노섬유가 방사되므로 단위 면적당 형성되는 다공의 수가 적어지고 다공의 크기가 커지므로 보관할 수 있는 용액의 양이 줄어드는 단점이 있다.

[0065] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 상기 전기방사는 상기 폴리우레탄 전기방사용액을 전압 10-20kV, 방사속도 0.05-0.3㎖/h, 주사바늘의 직경 20-30G, 방사거리 20-40㎝의 조건으로 습도 20-40% 및 온도 25-35℃의 분위기에서 총 4-6㎖을 방사한다. 바람직하게는 상기 전기방사는 상기 폴리우레탄 전기방사용액을 전압 15kV, 방사속도 0.1㎖/h, 주사바늘의 직경 25G, 방사거리 30㎝의 조건으로 습도 30% 및 온도 30℃의 분위기에서 총 5㎖을 방사한다. 상기 조건들은 두께가 150-250㎛이며 직경이 0.1-10㎛인 다수의 공극을 가지는 나노다공성 투과막을 제조하는 데 최적의 전기방사조건이다.

[0067] **제 4 단계: PDMS 디바이스에 나노다공성 투과막을 부착시키는 단계**

[0068] 상기 단계에서 제조한 PDMS 디바이스에 상기 제조한 나노다공성 투과막을 부착시킨다. 이를 위하여 PDMS 용액을 준비하고 상기 PDMS 디바이스의 음각홈에 극소량만을 도포한 후 상기 나노다공성 투과막을 부착시킨다. 과량의 PDMS 용액을 사용하면 상기 PDMS 용액이 모세관 현상에 의해 상기 나노다공성 투과막에 흡수되어 경화되므로 투과막의 공극을 사라지게 된다. 따라서 상기 PDMS 용액은 극소량만을 사용한다.

[0070] **제 5-6 단계: 생체신호전달용 패터닝 및 금코팅**

[0071] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스에 생체신호용 패터닝을 수행하여 생체에 전달하는 전기적 신호 또는 생체로부터 전달받는 전기적 신호가 이동 할 수 있도록 전극을 설치한다.

[0072] 본 발명의 다른 일 구현예에 따르면, 상기 생체신호전달용 패터닝이 끝나면 상기 PDMS 디바이스, 상기 나노다공성 투과막 및 상기 생체신호전달용 패터닝위에 0.1-10㎛의 두께로 균일하게 금코팅층을 형성한다. 상기 금코팅층은 생체적합성이 뛰어난 금(Au)으로 구성되어 있으며 0.1-10㎛의 두께로 균일하게 형성되기 때문에 전도성을 향상시키면서도 상기 나노다공성 투과막의 공극을 막지 않고 그대로 유지할 수 있는 장점이 있다.

[0074] **실시예**

[0076] **실시예 1) PDMS 디바이스 제작용 3D 기판의 제조**

[0077] PDMS(Polydimethylsiloxane) 디바이스를 제작하기 위해 3차원 설계 프로그램인 Inventor (Autodesk, USA) 프로그램을 이용하여 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판을 설계하였다(도 1). 상기 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판의 전체적인 외형은 사각형, 삼각형, 원형, 오각형 등의 다양한 형태로 디자인하였다. 상기 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판은 PDMS 용액을 상기 3D 기판에 부어 PDMS 디바이스의 제조 시 PDMS 디바이스가 형성되는 PDMS 디바이스 형성부(양각형태) 및 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 부착될 수 있는 일정 크기의 나노다공성 투과막 부착용 음각홈 형성부를 포함하도록 디자인하였다(도 1의 패널 A 참조). 도 1 패널 A의 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 부착되는 직사각형 모양의 PDMS 디바이스용 3D 기판은 두께가 250-350㎛이며 가로 및 세로의 길이가 5cm인 PDMS 디바이스가 형성될 수 있으며 상기 PDMS 디바이스의 내부에 깊이가 100-200㎛이며 가로 및 세로의 길이가 2-2.5㎝인 음각형태의 나노다공성 투과막 부착용 음극홈이 형성될 수 있다. 상기 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판은 광경화성 원리가 적용된 3D 프린터(PROJET 3510 HD)를 이용하여 제작하였으며 주재료로서 자외선(ultraviolet, UV)경화 플라스틱의 한 종류인 VISIJET M3 crystal을 사용하였고 서포트(support)재료로서 융해성 및 비독성을 가지고 있는 왁스재료 중 하나인 Support VISIJET S300을 사용하였다. 도 1 패널 A의 설계에 따라 VISIJET M3 crystal 용액을 적층하여 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판을 제조하였으며 상기 Support VISIJET

S300을 제거하기 위하여 70℃의 실험용 오븐(oven)에서 1시간 동안 인큐베이션을 수행하였다. 상기 인큐베이션을 통해 Support VISIJET S300이 용해된 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판은 60℃의 식용유로 채워진 초음파 세척기에 담가 1시간 동안 초음파 세척을 수행하는 1차 세척과정을 수행한 후 EZ Rinse 용액에 담가 10분 동안 세척하는 2차 세척과정을 수행하였다. 상기 1차 및 2차 세척과정이 순차적으로 수행된 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판은 증류수를 이용하여 마지막 3차 세척과정을 수행한 후 건조하였다. 도 2는 상기 방법을 통해 제조된 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판을 보여준다. 상기 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판은 음각부분인 PDMS 디바이스를 형성하는 PDMS 디바이스 형성부와 양각부분인 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 부착되는 나노다공성 투과막 부착용 음각홈 형성부로 구성된다.

[0079] **실시예 2) PDMS 디바이스의 제조**

[0080] 본 발명의 PDMS 디바이스를 제작하기 위해 PDMS 반응용액을 제조하였다. 상기 PDMS 반응용액은 PDMS 용액과 경화제를 10:1의 비율로 혼합한 후 데시게이터(desiccator)를 사용하여 기포를 충분히 제거하였다. 상기 제조된 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판에 상기 기포를 제거한 PDMS 반응용액 3㎖를 도포한 후 45℃ 실험용 오븐에서 24시간 동안 열처리를 수행하여 경화시켰다. 상기 경화된 PDMS 디바이스를 상기 PDMS 디바이스 제작용 3D 기판으로부터 탈착시켰다. 도 3은 상기의 방법으로 제조된 PDMS 디바이스를 보여준다. 상기 PDMS 디바이스는 PDMS 기판부와 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 접착되는 나노다공성 투과막 부착용 음각홈으로 구성된다. 상기 PDMS 디바이스는 두께가 250-350㎛이며 가로 및 세로의 길이가 5cm이다. 상기 PDMS 디바이스 내부에 존재하는 나노다공성 투과막 부착용 음각홈은 깊이가 100-200㎛이며 가로 및 세로의 길이가 2-2.5cm이다.

[0082] **실시예 3) 폴리우레탄 나노다공성 투과막의 제조**

[0083] 본 발명은 상기 PDMS 디바이스에 나노섬유를 부착하여 전도성 및 생체적합성이 향상된 생체전극을 제조하였다. 상기 나노섬유의 제조를 위한 고분자물질은 생체적합성이 우수한 폴리우레탄(polyurethane)을 선택하였으며 전기방사방법을 이용하여 폴리우레탄 나노다공성 투과막을 제조하였다. 이를 위하여 디메틸폼아마이드(dimethylformamide)용액 100중량부에 대하여 폴리우레탄 15중량부를 첨가하고 24시간 동안 혼합하여 폴리우레탄 전기방사용액을 제조하였다. 전압 15kV; 방사속도 0.1㎖/h; 주사바늘의 직경 25G; 방사거리 30cm의 방사조건; 및 습도 30%; 및 온도 30℃;의 분위기로 총 5㎖의 폴리우레탄 전기방사용액을 전기방사하여 폴리우레탄 나노다공성 투과막을 제조하였다. 상기 전기방사조건으로 제조한 폴리우레탄 나노다공성 투과막의 두께는 상기 나노다공성 투과막 부착용 음각홈의 깊이(100~200um)와 유사하였다. 상기 폴리우레탄 나노다공성 투과막의 두께 (150~250㎛)는 상기 나노다공성 투과막 부착용 음각홈을 고려하면 적절한 두께로 판단되며 상기 두께의 투과막을 전기방사로 제조하려면 상기 조건에서 5ml의 폴리우레탄 전기방사용액을 이용하는 것이 바람직한 것으로 판단된다.

[0085] **실시예 4) 폴리우레탄 나노다공성 투과막의 부착**

[0086] 상기 제조한 폴리우레탄 나노다공성 투과막을 상기 나노다공성 투과막 부착용 음각홈에 맞도록 가로 및 세로의 길이가 2-2.5cm가 되도록 자른 후 경화되지 않은 순수한 PDMS 용액을 상기 투과막 부착부에 펴 바르고 그 위에 폴리우레탄 나노다공성 투과막을 부착하였다. 상기 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 부착된 PDMS 디바이스(PU-PDMS 디바이스)는 45℃ 실험용 오븐에 넣어 1시간 동안 경화시켰다. 도 4는 PDMS 디바이스에 부착된 폴리우레탄 나노다공성 투과막에 대한 광학 현미경 사진을 보여준다. 실험결과, 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 PDMS 디바이스에 알맞은 두께로 부착되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 부착 시에, 경화되지 않은 순수한 PDMS 용액을 대량으로 사용하게 되면 PDMS 용액이 투과막의 공극으로 확산되고 경화되어 공극을 메우게 되므로 확산되지 않을 만큼의 극소량만을 도포하였다. 도 5는 폴리우레탄 나노다공성 투과막이 성공적으로 부착된 PDMS 디바이스에 대한 전계방출형 주사전자현미경(Field Emission Scanning Electron Microscope, FESEM)관찰 결과를 보여준다. 도 5에 의하면 상기 PU-PDMS 디바이스는 PDMS용액이 폴리우레탄 나노다공성 투과막에 확산되지 않고 올바르게 부착되어 있으며 이로 인해 나노다공성 투과막의 다공성이 잘 유지되었다.

[0088] **실시예 5) 전도성 고분자 생체전극의 제조**

[0089] 상기 제조된 PU-PDMS 디바이스에 금(Au) 코팅을 수행하여 전도성이 부가된 전도성 고분자 생체전극을 제조하였다. 금은 생체적합성이 우수하며 무독성의 특성을 가지고 있기 때문에 인체에 안전하다. 생체 신호를 전달하기 위한 패터닝을 실시한 후 0.1-10um 두께로 금을 코팅하여 우수한 신호를 전달할 수 있는 전도성 고분자 생체전극을 제작하였다. 도 6의 패널 A는 본 발명의 전도성 고분자 생체전극(금이 코팅된 PU-PDMS 디바이스)를 보여준다. 상기 금 코팅은 코팅층이 얇고 표면에 균일하게 형성되어 있는 것을 확인할 수 있다. 도 6의 패널 B는 전도성 고분자 생체전극의 금이 코팅된 폴리우레탄 나노다공성 투과막 부분을 FESEM으로 관찰한 결과를 보여준다. 도 6의 패널 B에 의하면 상기 폴리우레탄 나노다공성 투과막은 금으로 코팅되었음에도 나노섬유의 형태 및 다공성이 잘 유지되어 있는 것이 확인되었다. 도 6의 패널 C는 전도성 고분자 생체전극의 PDMS 디바이스 부분에 대하여 FESEM으로 관찰한 결과를 보여준다. 상기 전도성 고분자 생체전극의 PDMS 부분도 상기 전도성 고분자 생체전극의 PU 나노다공성 투과막 부분과 같이 금이 균일하게 코팅되어 있는 것이 확인되었다.

[0091] **실험예 1) 전도성 고분자 생체전극의 전도성**

[0092] 본 발명의 전도성 고분자 생체전극이 가지는 전도성을 평가하기 위하여 표면 저항측정기를 이용하여 나노다공성 투과막 부분과 PDMS 디바이스 부분의 표면 비저항을 측정하였다. 도 7은 상기 전도성 고분자 생체전극의 나노다공성 투과막 부분과 PDMS 디바이스 부분의 표면 비저항을 측정한 결과를 보여준다. PU 나노다공성 투과막의 경우 6개의 각각 다른 위치에서 비저항을 측정한 결과, 평균 0.157Ω의 비저항을 가지는 것이 확인되었으며; PDMS 디바이스의 경우 5개의 각각 다른 위치에서 비저항을 측정한 결과, 평균 0.067Ω의 비저항을 가지는 것이 확인되어; 전도성 고분자 생체전극의 모든 부분에서 우수한 전도성을 가지는 것이 확인되었다.

[0094] **실험예 2) 전도성 고분자 생체전극의 물리적 변형에 대한 내구성**

[0095] 생체전극은 다양한 형태로 체내에 투입된다. 따라서 생체 내에 삽입되는 생체전극은 기계적 압력에 가해지는 상황에서도 PDMS 디바이스 금 코팅 상태 및 금 코팅된 투과막의 다공성 및 나노섬유의 연속성에 변화가 없어야 한다. 이를 확인하기 위하여 수차례 구부림을 수행한 전도성 고분자 생체전극과 구부림을 수행하지 않은 전도성 고분자 생체전극의 표면을 FESEM 및 원자간력현미경(Atomic Force Microscope, AFM)을 이용하여 관찰하였다. 도 8은 FESEM을 이용하여 구부림 과정(기계적 변형)을 수행하지 않은 전도성 고분자 생체전극과 5-7차례의 구부림 과정을 수행한 전도성 고분자 생체전극의 표면 상태를 관찰한 결과를 보여준다. 실험결과 나노다공성 투과막의 형태 및 금 코팅 상태에는 변화가 없는 것이 확인되었으며 PDMS 디바이스 부분 역시 형태 및 금 코팅 상태의 변화가 없는 것으로 확인되었다. 도 9는 원자간력현미경(Atomic Force Microscope, AFM)을 이용하여 구부림 과정을 수행하지 않은 전도성 고분자 생체전극과 수차례의 구부림 과정을 수행한 전도성 고분자 생체전극의 표면 상태를 비교분석한 결과를 보여준다. 실험결과 FESEM의 결과와 같이, 나노다공성 투과막의 형태 및 금 코팅 수준에 변화가 없는 것이 확인되었으며 PDMS 디바이스 부분 역시 형태 및 금 코팅 수준의 변화가 없는 것으로 확인되었다.

[0097] **실험예 3) 전도성 고분자 생체전극의 생체내 환경에 대한 내구성**

[0098] 인간의 몸은 70%이상의 물로 이루어져 있으며 36.5℃의 일정한 온도를 유지한다. 따라서 본 발명의 전도성 고분자 생체전극의 생체내 환경에 대한 내구성을 확인하기 위하여 36.5℃의 온도가 유지되는 3차 증류수에 상기 생체전극을 침지한 후 시간에 따른 전극의 물성 및 전도성 변화를 확인하였다.

[0099] 도 10은 본 발명의 전도성 고분자 생체전극을 36.5℃의 온도가 유지되는 3차 증류수에 7일, 14일, 21일, 및 28일간 침지한 후 주사전자현미경(SEM)을 이용하여 나노다공성 투과막의 형상을 촬영한 결과를 보여준다. 실험결과, 상기 3차 증류수에 28일간 침지한 전도성 고분자 생체전극의 나노다공성 투과막은 상기 3차 증류수에 침지하지 않은 나노다공성 투과막과 금 코팅층의 상태, 나노섬유의 형태 및 나노섬유의 연속성에 있어서 차이가 없는 것으로 확인되었다.

[0100] 생체내 조건에서 전도성 고분자 생체전극의 전도성이 유지되는지 확인하기 위하여 상기와 동일한 조건의 침지하여 표면의 비저항을 측정하였다(도 10 참조). 측정결과 상기 침지된 전도성 고분자 생체전극은 0.31-0.84Ω의 저항값을 가지는 것이 확인되었으며 평균 0.59Ω의 저항값을 가지는 것이 확인되었다. 따라서 상기 전도성 고분자 생체전극은 36.5℃의 온도가 유지되는 3차 증류수에서 28일간 침지하였음에도 불구하고 1일차 저항값인 0.58

Ω와 유사한 것으로 보아 생체내 조건에서 전도성이 우수하게 유지되는 것으로 확인되었다.

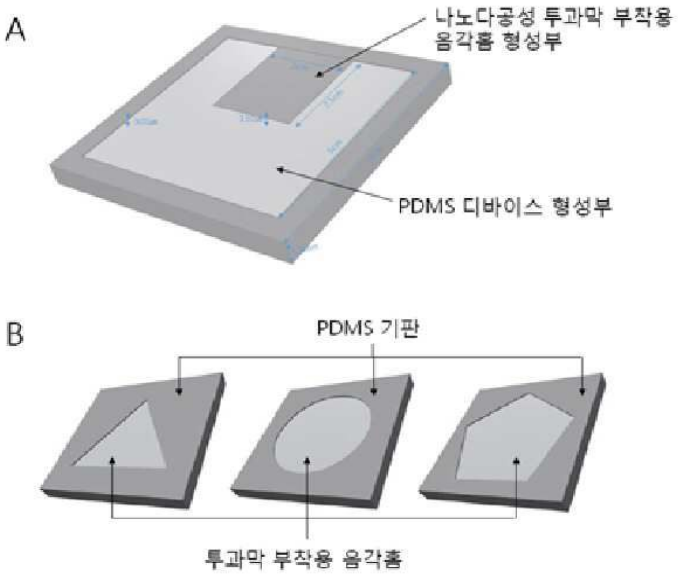
[0102] **실험예 4) 전도성 고분자 생체전극의 생체적합성**

[0103] 전도성 고분자 생체전극의 생체적합성을 확인하기 위하여 나노다공성 투과막상에서 쥐의 상피세포에 암 유전자인 Ras를 처리한 EpH4-Ras 세포와 섬유아세포의 한 종류인 C6 세포를 5일간 배양하고 Live/Dead 용액(The LIVE/DEAD® Cell Imaging Kit, Thermo Fisher Scientific)을 처리하여 세포의 생존율을 확인하였다(도 11 참조). 상기 Live/Dead 용액을 이용하면 세포막을 유지하고 있는 살아있는 세포와 세포막을 유지하지 못하는 죽은 세포를 구분할 수 있다. 상기 Live/Dead 용액을 배양된 세포에 첨가한 후 FITC 및 Texas RED 필터가 장착된 형광현미경을 이용하여 관찰하면 살아있는 세포는 전체적인 녹색형광(FITC, ex/em=488nm/515nm)으로 염색되어 나타나며 죽은 세포는 핵의 해체로 인해 노출된 DNA에 의해 붉은 형광(Texas RED, ex/em=570nm/602nm)이 염색되어 나타난다. 실험결과 나노다공성 투과막상에서 배양된 EpH4-Ras 세포 또는 C6 세포는 성공적으로 살아남아 죽은 세포의 수 보다 살아있는 세포의 수가 더 많은 것이 확인되었다(도 11 참조). 따라서 본 발명의 전도성 고분자 생체전극은 세포배양이 가능할 정도로 우수한 생체적합성을 가진다는 것을 확인 하였다.

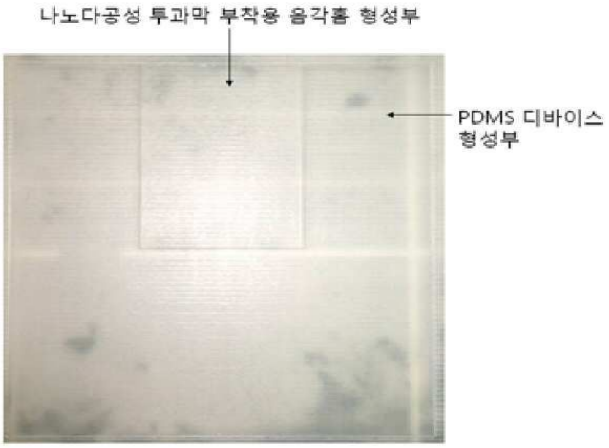
[0105] 본 명세서에서 설명된 구체적인 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예 또는 예시를 대표하는 의미이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되지는 않는다. 본 발명의 변형과 다른 용도가 본 명세서 특허청구범위에 기재된 발명의 범위로부터 벗어나지 않는다는 것은 당업자에게 명백하다.

도면

도면1



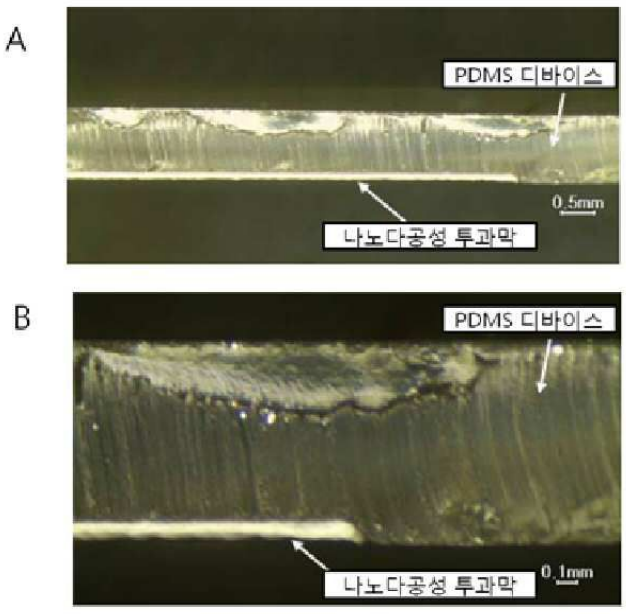
도면2


나노다공성 투과막 부착용 음각홈 형성부
PDMS 디바이스
형성부

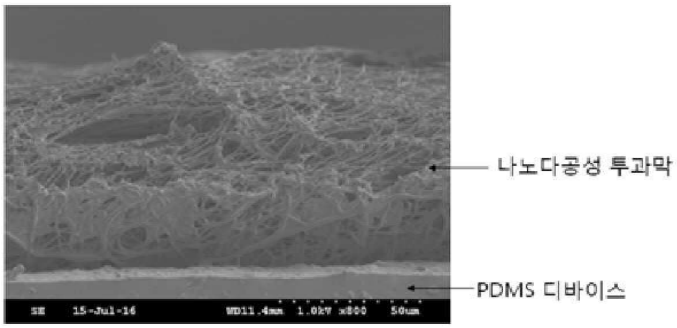
도면3

나노다공성 투과막 부착용 음각홈
PDMS 디바이스

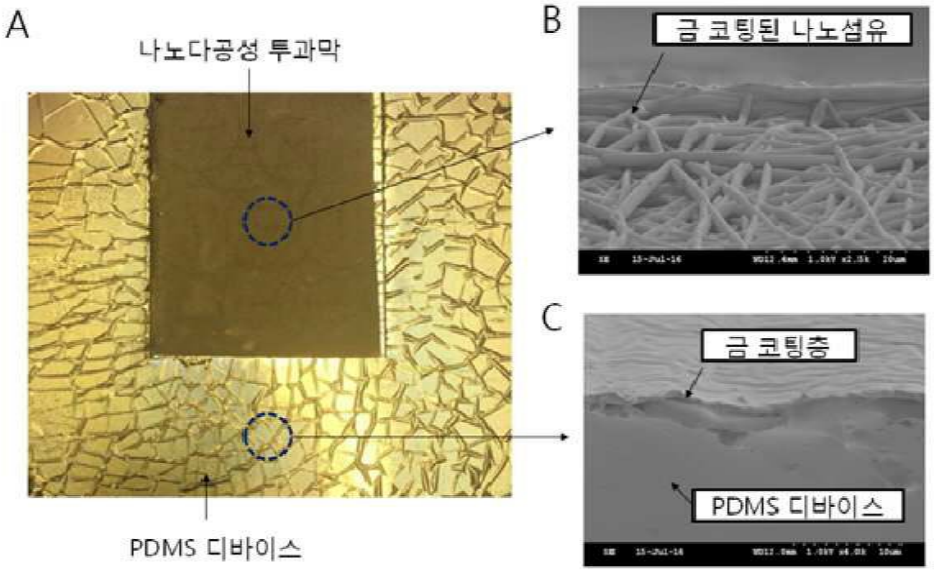
도면4


A
PDMS 디바이스
0.5mm
나노다공성 투과막
B
PDMS 디바이스
나노다공성 투과막
0.1mm

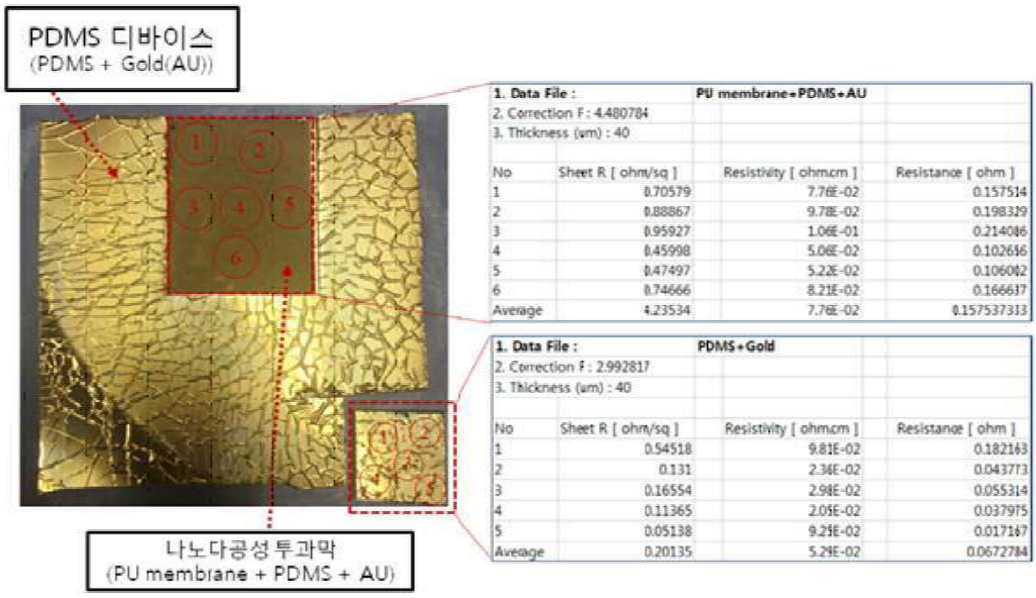
도면5



도면6



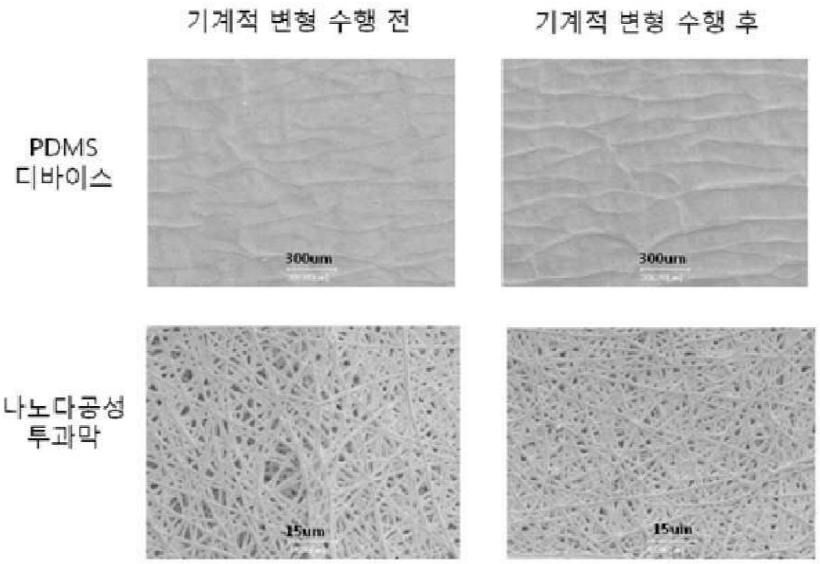
도면7



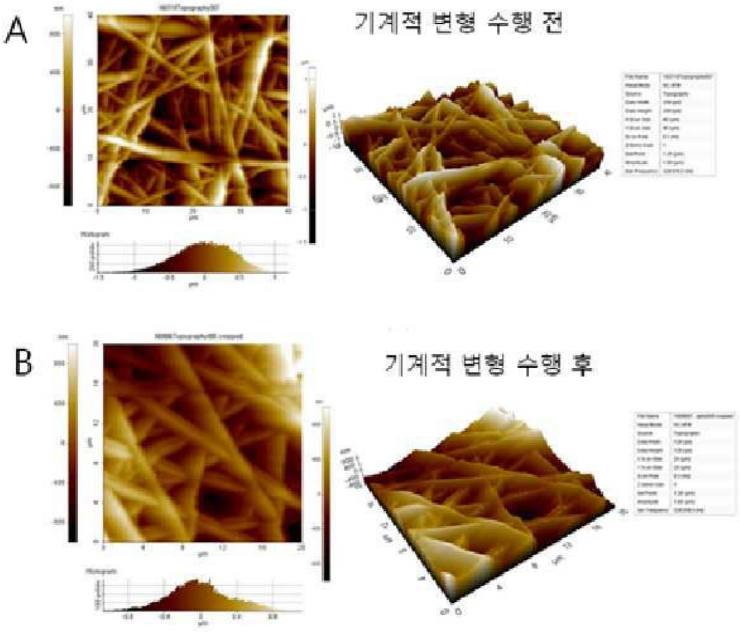
1. Data File :		PU membrane+PDMS+AU	
2. Correction F : 4.480784			
3. Thickness (um) : 40			
No	Sheet R [ohm/sq]	Resistivity [ohmcm]	Resistance [ohm]
1	0.70579	7.76E-02	0.157514
2	0.88867	9.78E-02	0.198329
3	0.95927	1.06E-01	0.214086
4	0.45998	5.06E-02	0.102656
5	0.47497	5.22E-02	0.106002
6	0.74666	8.21E-02	0.166637
Average	4.23534	7.76E-02	0.157537333

1. Data File :		PDMS+Gold	
2. Correction F : 2.992817			
3. Thickness (um) : 40			
No	Sheet R [ohm/sq]	Resistivity [ohmcm]	Resistance [ohm]
1	0.54518	9.81E-02	0.182163
2	0.131	2.36E-02	0.043773
3	0.16554	2.98E-02	0.055314
4	0.11365	2.05E-02	0.037975
5	0.05138	9.25E-02	0.017167
Average	0.20135	5.29E-02	0.0672784

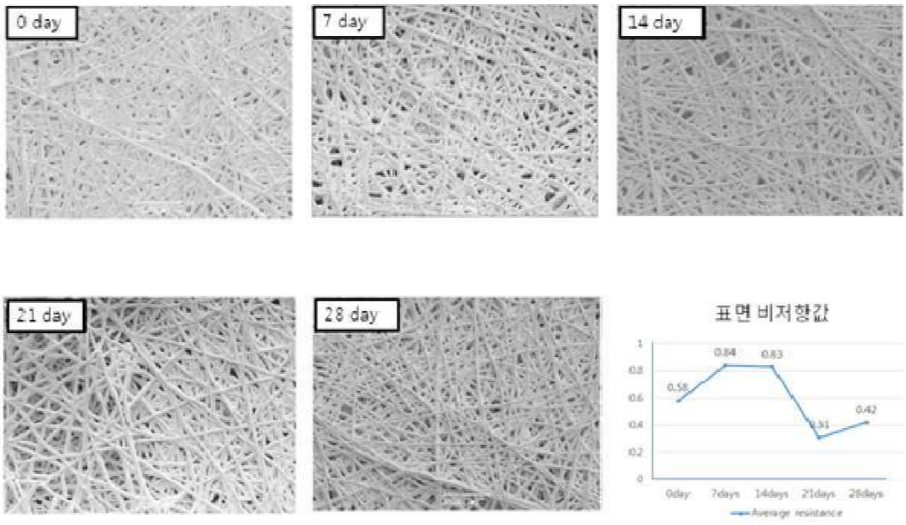
도면8


기계적 변형 수행 전
기계적 변형 수행 후
PDMS
디바이스
300um
300um
나노다공성
투과막
15um
15um

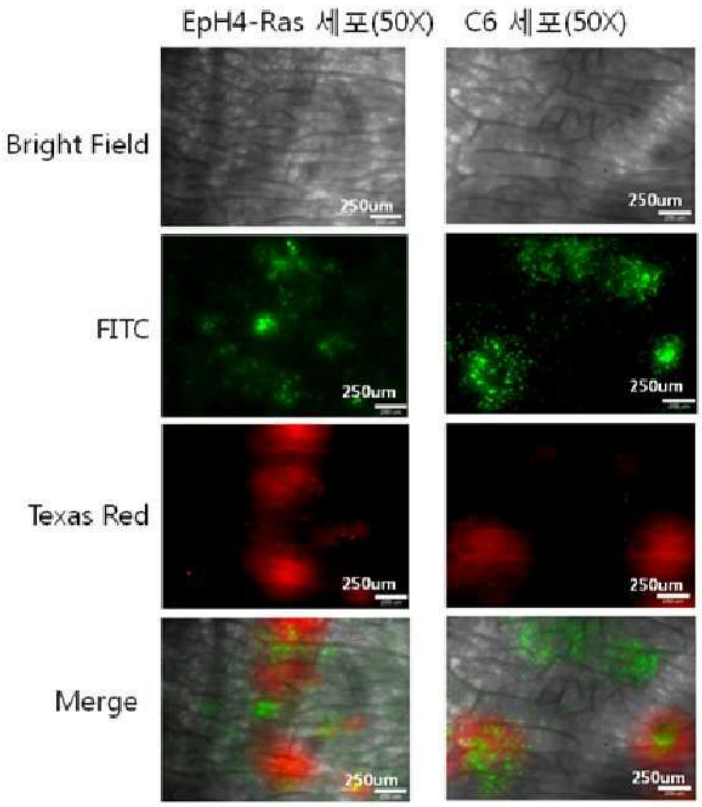
도면9


A
기계적 변형 수행 전
B
기계적 변형 수행 후

도면10


0 day
7 day
14 day
21 day
28 day
표면 비저항값
0.58
0.84
0.83
0.31
0.42
0day
7days
14days
21days
28days
Average resistance

도면11


EpH4-Ras 세포(50X)
C6 세포(50X)
Bright Field
FITC
Texas Red
Merge
250um