

생체 전자 소자를 위한 고인성 전도성 접착 하이드로젤 기술

전세계적인 헬스케어 산업의 성장에 따라, 생체 전기 신호를 모니터링하거나 심근세포 혹은 신경세포를 전기적으로 자극할 수 있는 생체 전자 소자 기술이 주목받고 있다. 이러한 생체 전자 소자는 실시간 질병 진단 및 치료가 가능한 다양한 의료기기로 활용이 가능할 전망이다. 그러나 젖은 환경이며 연성이 강한 인체 조직과, 건조하며 강성이 높은 전자 소자 간의 특성 차이는 생체 조직과 전자 소자 간의 효과적인 전기 신호 전달을 어렵게 하며, 이는 성공적인 생체 전자 소자 기술 적용을 위해 해결해야 할 난제다. 하이드로젤은 유연한 연성 소재이기 때문에, 접착력과 전기 전도성만 확보가 된다면, 인체 조직과 전자 소자 간의 간극을 줄일 유망한 소재이다. 하지만 현재의 접착 하이드로젤들은 젖은 인체 조직 표면에 낮은 접착력을 보이며, 낮은 인성으로 인해 역동적인 체내 환경에서 손상을 입거나 대상 부위로부터 이탈될 수 있다. 이를 해결하기 위해 젖은 표면에 강

한 접착력을 갖는 고인성 전도성 하이드로젤의 개발이 요구된다.

본 연구에서는 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)과 폴리아크릴산(poly(acrylic acid), PAA)으로 혼합 가교 구조를 설계함으로써 고인성 하이드로젤을 제작하였으며, N-하이드록시숙신이미드(NHS)를 통해 폴리아크릴산의 카복실기를 활성화시킴으로써 아민기를 가지는 인체 조직 표면으로의 접착력을 높였다. 또한 환원된 산화그래핀(reduced graphene oxide)을 도입하여 높은 전기 전도성을 부여하였다. 개발된 하이드로젤을 젖은 피부에 부착하면, 물 분자를 수화시켜 이방성 방향으로 팽윤시켜, 물 분자가 제거된 피부 표면에 5초 이내에 공유결합을 형성한다(그림 1a). 하이드로젤의 접착 성능은 180° 점착성시험과 점착조인트시험(Lap-shear test)을 통해 분석하였다(그림 1b). 180° 점착성시험의 결과를 통해 다양한 젖은 조직에서 높은 계면파괴 인성을 나타냄을 확인하였으며(심장: $>420 \text{ J m}^{-2}$, 피부: $>270 \text{ J m}^{-2}$, 근육: $>230 \text{ J m}^{-2}$, 좌골신경: $>260 \text{ J m}^{-2}$), 점착조인트시험을 통해 높은 전단 응력을 검증하였다(심장:

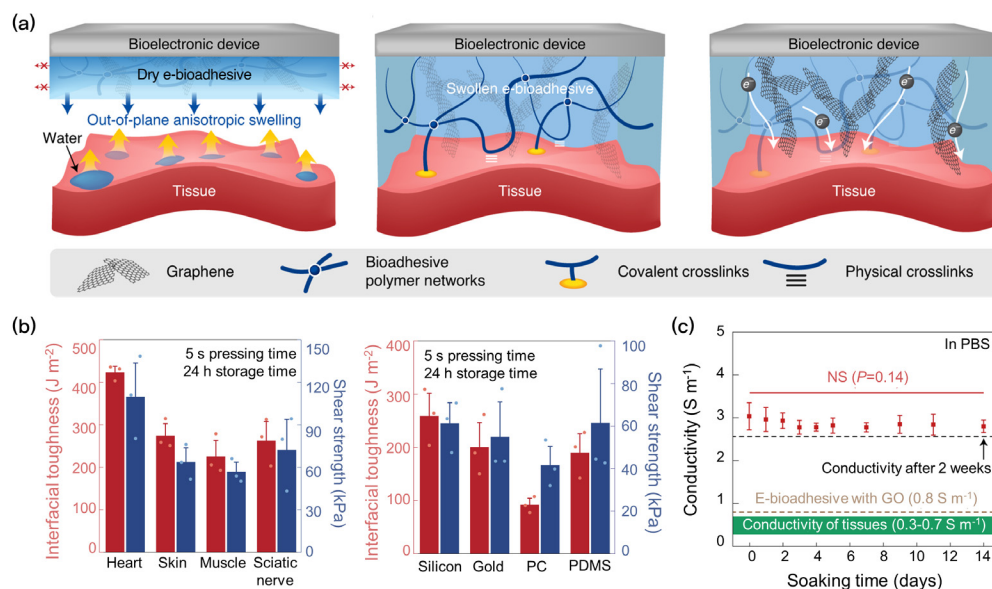


그림 1. (a) 고인성 전도성 접착 하이드로젤의 인체 조직 표면 부착 과정, (b) 하이드로젤의 다양한 조직 표면 및 전자 소자 소재 표면에 대한 계면파괴인성과 전단 응력, (c) 하이드로젤의 14일간 37 °C PBS 용액 조건에서의 전기 전도성.

>110 kPa, 피부: >60 kPa, 근육: >50 kPa, 좌골신경: >70 kPa). 그리고 개발된 하이드로젤은 다양한 전자 소자 소재에도 높은 계면파괴인성(실리콘: >250 Jm⁻², 금: >190 Jm⁻², 폴리디메틸실록산: >200 Jm⁻², 폴리카보네이트: >90 Jm⁻²)과 전단응력(실리콘: >60 kPa, 금: >50 kPa, 폴리디메틸실록산: >60 kPa, 폴리카보네이트: >40 Jm⁻²)을 나타냈다. 따라서 인체 조직과 전자 소자 표면에 모두 잘 접착하는 본 하이드로젤은 생체 전자 소자의 성공적인 인체 적용을 위한 유망한 기술임을 시사한다. 하이드로젤의 전기적 특성은 4-탐침법(four-point probe method)과 임피던스 분광법(EIS)을 통해 분석하였다(그림 1c). 본 하이드로젤은 14일 동안 37 °C PBS 용액 조건에서 >2.6 Sm⁻¹의 전기 전도성을 유지하였으며, 여러 인체 조직의 전기 전도성은 0.3-0.7 Sm⁻¹이기 때문에, 본 하이드로젤은 생체 전기 신호를 전달하기에 우수한 전기적 특성을 가진다. 개발된 고인성 전도성 접착 하이드로젤은 기존 생체 전자 소자의 인체 적용 시 발생하는 문제점들을 해결하여, 미래의 생체 전자 소자 기술 상용화의 가능성을 열어줬다.

본 연구결과는 “Electrical bioadhesive interface for bioelectronics”의 제목으로 2021년 *Nature Materials*에 게재되었다.

<J. Deng *et al.*, *Nat. Mater.*, **20**, 229 (2021), DOI: 10.1038/s41563-020-00814-2>

최소 침습 조직 밀봉을 위한 다층구조 종이접기형 패치

현재 실제 임상 현장에서 지혈 및 조직 밀봉을 위해 주로 사용되는 의료용 봉합사와 스테이플러는 사용이 복잡하며, 잘못된 방식으로 사용하면 수술 절차가 길어지거나 계획되지 않은 추가 수술이 생길 수 있다. 또한 이들은 침습적이기 때문에 조직 손상 혹은 염증 반응을 야기할 가능성이 있다. 이러한 기존의 조직 밀봉법의 한계를 극복하기 위해, 생체 접착 패치에 대한 연구가 진행되었고, 이 패치는 간단히 다룰 수 있으며 조직의 상처 발생도 야기하지 않는다. 하지만 생체 접착 패치를 실제 임상 현장에 적용하기에는, 수분 함량이 높고 역동적인 조직 표면으로의 패치의 접착력이 약하며 체내 혈액 및 체액에 의해 패치의 본래 기능이 상실될 수 있다. 생체 접착 패치를 실제 의료 현장에 상용화 시키기 위해서는, 체내 환경에서 기능을 상실하지 않으면서 강한 조직 접착력을 가지는 생체 접착제의 개발이 필요하다.

본 연구에서 개발된 생체 접착 패치는 생체 접착층(bioadhesive layer), 소수성 윤활층(hydrophobic fluid layer), 방오층(antifouling layer)의 다층구조로 이루어져 있다(그림 2a). 생체 접착층은 NHS에 의해 활성화된 폴리아크릴산(poly(acrylic acid), PAA)과 키토산으로 이루어진 혼합 가

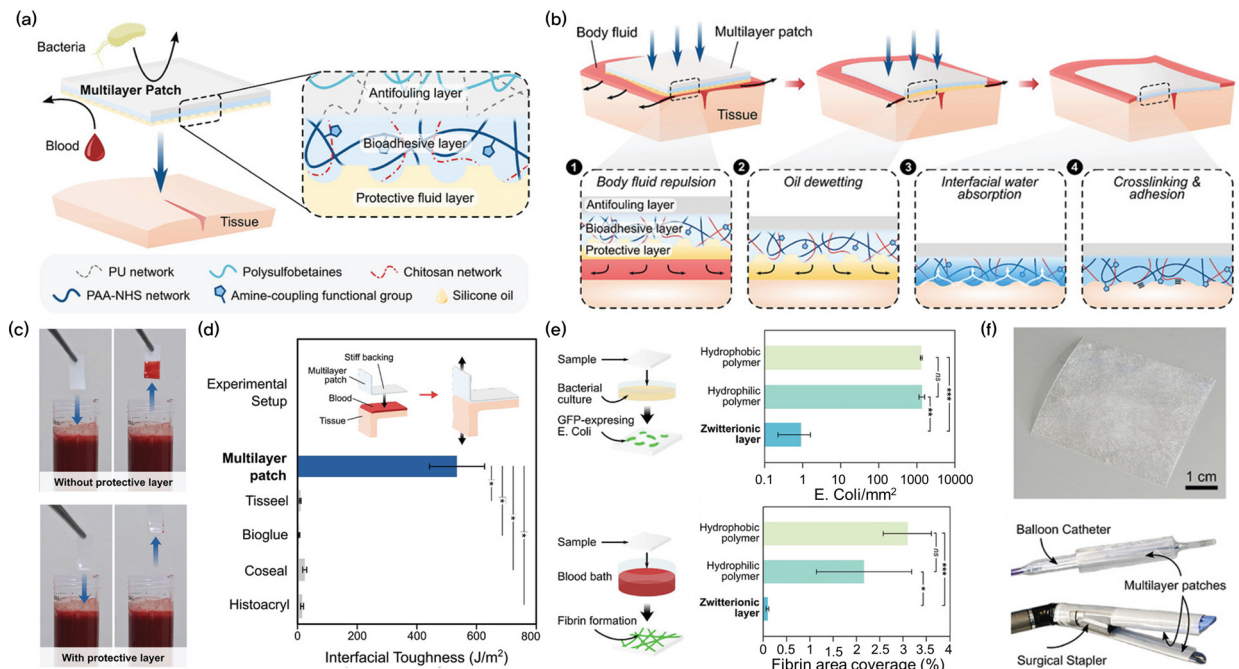


그림 2. (a) 박테리아 감염과 혈액 및 체액 부착 방지 다층구조 생체 접착 패치, (b) 다층구조 패치의 생체 접착층의 조직 접착 과정, (c) 소수성 윤활층의 혈액 부착 방지 성능, (d) 점착성 실험을 통한 혈액이 묻은 조직 표면 위 다층구조 패치의 접착력 시험, (e) 패치의 방오층에 의한 대장균과 혈액 부착 방지 성능 확인, (f) 종이접기형 패치를 활용한 풍선 카테터 및 스테이플러 적용.

교 구조로 이루어져 있다. 이러한 생체 접착층은 젖은 조직 표면에 신속하고 강하게 접착한다. 젖은 표면에 닿게 되면, 조직 표면 위의 물분자를 고분자 내로 수화 시켜 NHS에 의해 활성화된 폴리아크릴산이 조직 표면과 공유결합을 형성하게 된다(그림 2b). 생체 접착층을 체액 및 혈액으로부터 보호하는 소수성 윤활층을 형성하기 위해, 동결 분쇄법을 이용하여 만든 생체 접착층 고분자 소재의 마이크로 입자를 생체 접착층에 도포한다. 이후에 마이크로 구조를 갖는 생체 접착층 표면에 실리콘 오일을 코팅한다. 수술 후 염증 혹은 감염을 방지하기 위한 방오층은 양쪽성 이온 하이드로젤을 기반으로 형성한다. 기존의 양쪽성 이온 하이드로젤들은 기계적 특성이 우수하지 못하지만, 본 연구에서는 양쪽성 이온 고분자 폴리(설포베타인 메타크릴레이트)(poly(sulfobetaine methacrylate))를 폴리우레탄(polyurethane, PU)과 상호관입(interpenetration)시켜 기계적 특성(과도 인성: $\sim 420 \text{ Jm}^{-2}$)과 신축성(본래 길이 대비 3.5배 신축)이 좋은 양쪽성 이온 하이드로젤 기반 방오층을 형성하였다. 다층구조 패치의 소수성 윤활층에 의해 패치에 혈액이 효과적으로 붙지 않는 것을 확인하였으며(그림 2c), 소수성 윤활층에 의해 혈액이 묻은 조직 위에서 다른 상용화 생체 접착제에 비해 월등한 조직 접착력을 보이는 것을 점착성 시험으로 확인하였다(그림 2d). 패치를 대장균과 혈액에 배양하였을 때, 패치의 방오층이 효과적으로 부착 방지 성능을 보였다(그림 2e). 개발된 다층구조 패치는 유리 상태이며 소성변형이 가능하기 때문에, 종이접기형 패치로 다양한 의료기기에 적용이 가능하다(그림 2f). 패치를 접어서 풍선 카테터 혹은 스테이플러에 적용하면 최소 침습적으로 조직을 밀봉할 수 있다. 개발된 다층구조 종이접기형 패치는 기존에 실제 의료 현장 적용이 어려웠던 생체 접착제의 한계를 극복할 수 있

는 잠재력을 가지고 있다.

본 연구결과는 “A Multifunctional Origami Patch for Minimally Invasive Tissue Sealing”의 제목으로 2021년 *Advanced Materials*에 게재되었다.

<S. J. Wu *et al.*, *Adv. Mater.*, **33**, 2007667 (2021), DOI: 10.1002/adma.202007667>

뇌신경 신호 장기 측정을 위한 하이드로젤 기반 뉴럴 프로브

뇌는 복잡한 신호전달 체계를 가지고 있다. 뇌 조직에 삽입되어 신경 신호를 읽는 뉴럴 프로브 기술은 뇌 연구와 뇌 질환 치료의 실마리를 가져다 줄 것이다. 하지만 기존의 뉴럴 프로브는 주로 강성 소재이기 때문에 뇌 조직에 삽입될 때, 뇌 조직에 상처를 내며 면역 거부반응을 일으킨다. 면역 거부반응이 일어나면 미세아교세포 등의 면역세포들이 프로브 표면에 붙으면 장기적인 신경 신호 측정을 방해한다. 이러한 문제를 해결하기 위해 연성 소재인 하이드로젤을 뉴럴 프로브 표면에 코팅하는 연구들이 진행되어왔다. 그럼에도 여전히 뉴럴 프로브의 기계적 특성은 코팅된 하이드로젤이 아닌 강성 뉴럴 프로브 소재에 크게 좌우된다. 효율적인 장기 신경신호 측정을 위해서는 뇌 조직에 삽입될 때 발생하는 면역거부반응을 최소화하는 프로브 소재의 개발이 요구된다.

본 연구에서는 고분자 소재 기반의 뉴럴 프로브를 제작하였다(그림 3a). 프로브는 thermal drawing process 공정을 거쳐 파이버 형태로 제작하였으며, 고리형 올레핀 공중합체(cyclic olefin copolymer) 클래딩, 주석 전극, 폴리이미드(polyetherimide, PEI) 절연층 및 미세유체관, 광자

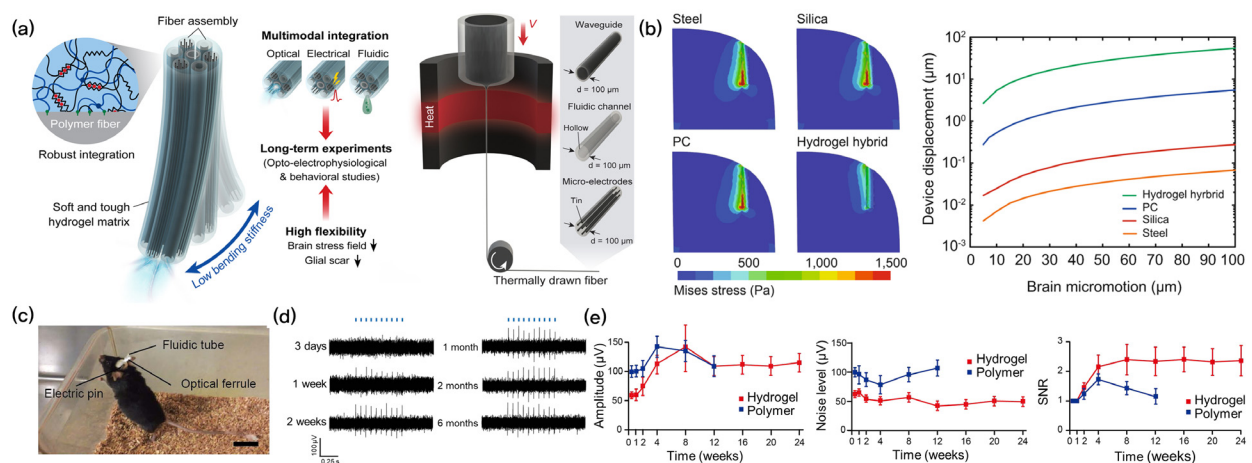


그림 3. (a) 하이드로젤 기반 고분자 뉴럴 프로브, (b) 뉴럴 프로브의 삽입 시 응력 및 미세운동 환경에서의 이동, (c) 하이드로젤 기반 고분자 뉴럴 프로브의 쥐 적용, (d) 하이드로젤의 장기간 신경 신호 측정, (e) 측정된 신경 신호의 신호 및 잡음 세기.

극용 폴리카보네이트(polycarbonate, PC)로 이루어졌다. 만들어진 고분자 파이버 프로브 표면은 고인성 연성 하이드로젤로 가교결합시켜 최종적으로 하이드로젤 기반 뉴럴 프로브를 개발하였다. 개발된 프로브는 신경 신호 측정뿐만 아니라, 미세유체관을 통한 약물전달, 광자극용 폴리카보네이트를 통한 광자극이 가능한 다기능성 뉴럴 프로브이다. 표면의 고인성 연성 고분자는 건조한 상태에서는 굽힘 강성이 높지만, 수분 팽윤이 일어나면 굽힘 강성이 낮아진다. 이러한 굽힘 강성 특성으로 인해, 건조한 상태의 굽힘 강성이 높은 프로브는 뇌 조직의 정확한 위치에 신속하게 삽입 가능하며, 삽입 후에는 조직 내에서의 수분 팽윤에 의해 굽힘 강성이 낮아져, 뇌의 미세 움직임 환경에서 낮은 응력과 변형을 유도하여 면역거부반응을 줄인다. 이러한 특성으로 인해 뉴럴 프로브가 장기간으로 뇌 조직에서 교체없이 동작할 수 있게 된다(그림 3b). 개발된 하이드로젤은 쥐를 대상으로 실험하여(그림 3c), 6개월 간의 신경 신호를 효율적으로 측정하였다(그림 3d,e). 본 하이드로젤 기반 뉴럴 프로브는 기존 뉴럴 프로브의 한계를 뛰어넘으면서 다양한 기능을 갖기 때문에, 뇌 연구, 뇌질환 치료, 뇌-컴퓨터 인터페이스 기술 발전에 기여할 기술이 될 것으로 예상된다.

본 연구결과는 “Adaptive and multifunctional hydrogel hybrid probes for long-term sensing and modulation of

neural activity”의 제목으로 2021년 *Nature Communications*에 게재되었다.

◁S. Park *et al*, *Nat. Commun.*, **12**, 3435 (2021), DOI: 10.1038/s41467-021-23802-9▷

| 즉각 탈착이 가능한 고인성 생체 접착제

생체 접착제는 사용이 간편하며, 시간 소모가 적고, 조직에 추가적인 상처를 주지 않아서 기존의 조직 봉합 방식인 봉합사 및 스테이플러의 대체재로서 주목받고 있다. 하지만 생체 접착제는 느린 접착과 즉각적인 탈착이 불가하기 때문에 실제 의료 현장에서의 적용이 어렵다. 특히 생체 접착제의 접착력이 강하더라도, 한 번 적절하지 않은 위치에 접착되면 다른 부위로의 재부착이 어렵게 된다. 생체 접착제가 실제 의료 현장에서 상용화되기 위해서는 신속하게 강한 접착력으로 붙으면서도 즉각적인 탈착이 가능한 생체 접착제의 개발이 필요하다.

본 연구에서는 젖은 표면의 다양한 조직에 신속하고(5초 이내), 강하게 붙으면서도(계면 인성 400 Jm^{-2} 이상), 원하는 시기에 5분 이내에 탈착시킬 수 있는 고인성 생체 접착제를 개발하였다(그림 4a). 고인성 생체 접착제는 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)과 폴리아크릴산(poly

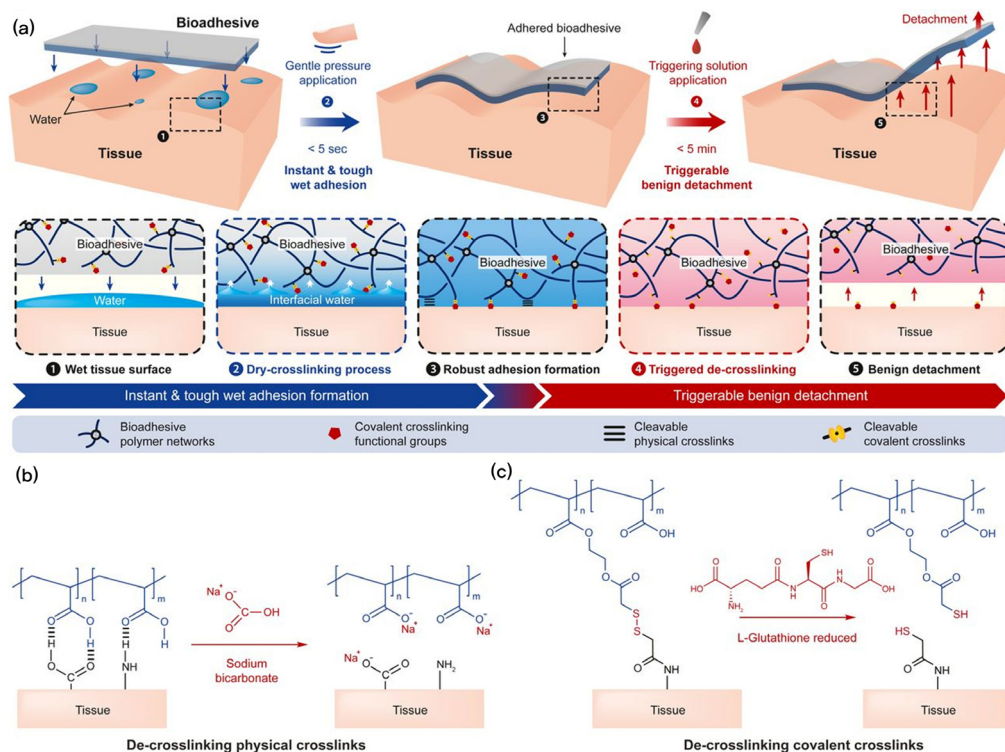


그림 4. (a) 젖은 표면 위 신속한 부착과 탈착이 가능한 생체 접착제, (b) 탄산수소 나트륨에 의한 생체 접착제의 수소결합 절단, (c) 글루타티온에 의한 생체 접착제의 공유결합 절단.

(acrylic acid), PAA)의 혼합 가교 구조로 이루어져있다. 여기에 N-하이드록시숙신이미드(NHS)을 통해 폴리아크릴산의 카복실기를 활성화시킴으로써 아민기를 가지는 조직 표면으로의 접착력을 높여주었다. 본 생체 접착제는 젖은 조직 표면의 물 분자를 신속하게 수화시키며, 수소결합에 의한 물리적 부착과 NHS에 의한 공유결합에 의해 강한 화학적 결합으로 조직 표면에 접착된다. 이러한 접착은 탄산수소 나트륨과 글루타티온에 의해 즉각적으로 끊어진다. 탄산수소 나트륨의 나트륨 이온은 생체 접착제의 카복실기를 중성화하여, 수소결합에 의한 물리적 부착을 끊어준다(그림 4b). 글루타티온의 싸이올기는 NHS에 의한 다이설파이드 공유결합을 끊어준다(그림 4c). 개발된 생체 접착제는 젖은 표면에 5초 이내에 강하게 접착하면서, 탄산수소 나트

륨과 글루타티온에 의해 5분 이내에 탈착이 된다. 이는 실제 의료 현장으로의 생체 접착제 상용화를 앞당길 것으로 예상된다.

본 연구결과는 “Instant tough bioadhesive with triggerable benign detachment”의 제목으로 2020년 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*에 게재되었다.

<X. Chen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **117**, 15497 (2021), DOI: 10.1073/pnas.2006389117>

<서정목, email: jungmok.seo@yonsei.ac.kr>