



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0067152
(43) 공개일자 2016년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) *A61B 5/01* (2006.01)
A61B 5/0205 (2006.01) *A61B 5/03* (2006.01)
A61B 5/042 (2006.01) *A61B 5/11* (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01) *A61B 5/1473* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 5/0084 (2013.01)
A61B 5/015 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7011692
 (22) 출원일자(국제) 2014년10월02일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2016년05월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/058768
 (87) 국제공개번호 WO 2015/051085
 국제공개일자 2015년04월09일
- (30) 우선권주장
 61/885,994 2013년10월02일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
더 보드 오브 트러스티즈 오브 더 유니버시티 오브 일리노이
 미국 일리노이주 61801 어바나 에스. 라이트 506
 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352
워싱턴 유니버시티 인 세인트 루이스
 미국, 미주리주 63110, 세인트 루이스, 사우스 유
 클리드 애비뉴 660, 캠퍼스 박스 8013
- (72) 발명자
로저스, 존 에이.
 미국, 일리노이주 61822, 샴페인, 브리타니 트레
 일 드라이브 4305
에피모프, 이고르
 미국, 미주리주 63005, 와일드우드, 하일랜드 벨
 리 서클 1461
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이원희

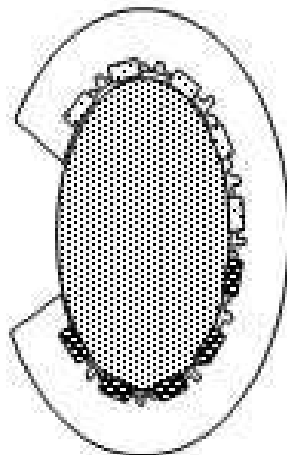
전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 **장기 장착형 전자 장치**

(57) 요약

본 발명은 실시간으로, 시간에 따라 생체 조직의 복잡한 물리적, 화학적, 생화학적 및 열적 특성의 모니터 및 조절 기능을 제공하는 기술을 사용하여, 심장 등의 장기(organ)와 같은 생체 조직과 인터페이스 할 수 있는 장치 및 방법을 제공한다. 상기 묘사된 장치 및 방법은 온도, pH, 공간적 위치, 역가, 압력, 전기 생리학과 같은 다양한 물리적, 화학적 및 생물학적 조직 파라미터를 공간적으로 모니터하고 조절하며, 열, 빛, 전압 및 전류와 같은 다양한 자극을 제공하는 마이크로 크기의 센서 및 작동기를 사용한다.

대표도 - 도1d



(52) CPC특허분류

A61B 5/02055 (2013.01)
A61B 5/036 (2013.01)
A61B 5/0422 (2013.01)
A61B 5/1107 (2013.01)
A61B 5/1116 (2013.01)
A61B 5/14539 (2013.01)
A61B 5/1473 (2013.01)
A61B 5/4836 (2013.01)
A61B 5/6869 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/937,187 2014년02월07일 미국(US)
62/003,786 2014년05월28일 미국(US)

(72) 발명자

거트브로드, 세라

미국, 미주리주 63108, 세인트 루이스, 아파트 2더블유, 더블유. 파인블러바드 4942

쉬, 리즈

미국, 일리노이주 61801, 얼바나, 아파트 304, 엔.부시 애비뉴 105

보니파스, 앤드류

미국, 미네소타주 55129, 우드부리, 이글 밸리 드라이브 2388

웹, 리차드 채드

미국, 일리노이주 61801, 얼바나, 아파트 2, 이.멈포드 드라이브 1303

고, 아현

미국, 일리노이주 61822, 샴페인, 아파트 206, 필즈 사우스 드라이브 2522

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 내부 생체 조직 인터페이스용 장치:

내면 및 외면을 갖고, 유연성 및 신축성을 갖는 기질,

여기서 상기 내면은 상기 내부 생체 조직을 동봉하는 동봉물(enclosure)을 규정하고;

센서, 작동기 또는 둘 모두를 하나 또는 그 이상으로 포함하고, 상기 유연성 또는 신축성을 갖는 기질의 내면에 의해 지지 되는, 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부;

하나 이상의 무기 반도체 구성부를 포함하거나, 하나 이상의 금속 구성부를 포함하거나, 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 구성부를 포함하는 상기 센서, 상기 작동기 또는 둘 모두; 여기서 상기 무기 반도체 구성부, 상기 금속 구성부 또는 둘 모두의 적어도 일부분은 500 마이크로미터 이하의 두께를 갖고; 및

여기서 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질과 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 상기 기질의 내면이 상기 내부 생체 조직의 외면의 적어도 70%로 등각 접촉(conformal contact)을 구축할 수 있을 정도로 충분히 낮은 시스템의 순 휨 강도(net bending stiffness)를 제공한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 전자 장치 또는 장치 구성부는 사용하는 동안 내부 생체 조직의 외면과 등각 접촉(conformal contact)을 유지하는 접촉력을 발생시키는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,

접촉력은 팽창된 상태에서 동봉물(enclosure)의 탄성력에 의해 발생하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 4

제3항에 있어서,

팽창된 상태는, 동봉물(enclosure) 내에 내부 생체 조직을 수용하기 위한, 1% 내지 100%의 상기 동봉물(enclosure)의 부피 증가인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

등각 접촉(conformal contact)은 동봉물(enclosure) 내에 내부 생체 조직의 변형 동안 유지되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

동봉물(enclosure)은 내부 생체 조직의 외면 형상에 상보적인 형상을 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

동봉물(enclosure)은 심장의 외면 형상에 상보적인 형상을 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

동봉물(enclosure)은 0.1 cm^3 내지 2000 cm^3 의 범위에서 선택되는 동봉물(enclosure) 부피를 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

동봉물(enclosure) 부피는 시간에 따른 내부 생체 조직에서 부피 또는 표면 형상 변화를 수용하도록 변화하고; 및

접촉력은 등각 접촉(conformal contact)을 유지할 만큼 충분히 높게, 생리적 거부 반응(adverse physiological response)을 피할 만큼 충분히 낮게 유지하는 것;을 특징으로 하는 장치.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

장치는 $100 \mu\text{m}^2$ 내지 800 cm^2 의 범위로부터 선택되는 동봉물(enclosure) 표면적을 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

접촉력은 내부 생체 조직으로부터 생리적 거부 반응(adverse physiological response)을 피할 만큼 충분히 낮은 접촉 압력에 상응하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 12

제11항에 있어서,

접촉 압력은 10 Pa 내지 1 kPa인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 13

제11항에 있어서,

접촉 압력은 유연성 및 신축성을 갖는 기질과의 등각 접촉(conformal contact)에서 내부 생체 조직의 외면 상에 대체로 균일하게 분산되고; 및

피크 압력(peak pressure)은 유연성 및 신축성을 갖는 기질과의 등각 접촉(conformal contact)에서 내부 생체 조직의 외면 상에 평균화된 접촉 압력의 3배 이하인 것;을 특징으로 하는 장치.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

접촉력은 내부 생체 조직 형상의 변화에 따라 변화하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

내부 생체 조직은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치: 장기(organ), 혈관, 뼈, 이의 조합, 및 이의 일부분.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

내부 생체 조직은 시간-가변성(time-varying) 외면 형상을 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

내부 생체 조직은 심장 외막에 상응하는 외면을 가지는 심장을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

동봉물(enclosure)은 완전히 내부 생체 조직을 동봉하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

내부 생체 조직과 등각 접촉(conformal contact)에서의 장치는 유체(fluid)에 침지시키는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

내부 생체 조직은 생체외 외식편(explant)을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
내부 생체 조직은 생존 동물 내에 조직을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 센서의 어레이(array), 작동기의 어레이(array), 또는 센서 및 작동기의 어레이(array)를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 23

제22항에 있어서,
작동기는 전극, 열원, 압전 소자, 음향 소자(acoustic element), RF 에너지원(source of RF energy), 자기 구동기(magnetic actuator), 전자기 방사선원(source of electromagnetic radiation), 레이저, 발광 다이오드 및 이의 배열 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 24

제22항에 있어서,
센서는 전극, 변형률 센서(strain sensor), 정전 용량 센서(capacitance sensor), 온도 센서, 압력 센서, 동작 센서, 위치 센서, 변위 센서, 가속도 센서, 역각 센서(force sensor), 화학 센서, pH 센서, 용량형 센서(capacitive sensor), 광 센서, 광 검출기, 이미징 시스템(imaging system) 및 이의 배열 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 25

제22항에 있어서,
센서, 작동기, 또는 센서 및 작동기 둘 모두는 상기 센서, 상기 작동기, 또는 상기 센서 및 작동기 둘 모두의 아래에 위치하는 내부 생체 조직과 동시에 움직이는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 다기능적인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 27

제22항에 있어서,
센서는 내부 생체 조직의 전기 활동 맵핑용 전극 어레이를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 28

제27항에 있어서,

전극은 어레이에 배치되고, 서로 1 μm 내지 5 mm 거리를 유지하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 29

제27항에 있어서,

전극은 0.1 mm^2 내지 1000 mm^2 의 표면적 상에 분포되어 있는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 30

제27항에 있어서,

전극은 유연성 및 신축성을 가지는 기질 상에 분포되어 있는 어레이를 포함하여 심장의 전방 및 후방 표면 모두에서 전기 활동을 모니터링하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 31

제22항에 있어서,

센서는 포타슘 이온 센서 및/또는 pH 센서의 어레이를 포함하여, 상기 센서 아래에 위치하는 내부 생체 조직의 대사 상태의 표시를 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 32

제31항에 있어서,

pH 센서는 전극 표면에 산화 이리듐(IrO_x) 층을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 33

제31항에 있어서,

pH 센서는 pH, 막전위(transmembrane potential), 칼슘 천이 신호(calcium transient signal) 또는 이의 조합의 측정을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 34

제31항에 있어서,

포타슘 이온 센서는 이온 선택성 막을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 35

제31항에 있어서,

포타슘 이온 센서는 세포 외 포타슘 이온 농도, 개방 셀 전압(open cell voltage) 또는 이의 조합의 측정을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 36

제24항에 있어서,

센서는 온도 센서의 어레이를 포함하여 온도의 공간 분포를 모니터링하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 37

제36항에 있어서,

온도 센서의 어레이에서 각각의 온도 센서는 독립적으로 하기를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치:

온도 변화에 따라 변화하는 전기 저항을 가지는, 구불구불한(serpentine) 전기 전도성 나노와이어.

청구항 38

제36항에 있어서,

온도 센서의 어레이에 의해 독립적으로 모니터링되는 내부 생체 조직의 공간적 제어 난방용 열 작동기를 하나 또는 그 이상으로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 39

제1항에 있어서,

하나 또는 그 이상의 센서는 변형률 센서(strain sensor)를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 40

제39항에 있어서,

변형률 센서(strain sensor)는 서로 반대 방향으로 배향된 다수의 p-도핑 Si 압저항부를 포함하고, 상기 압저항부 각각은 구불구불한 전기 연결부(electrical interconnect)에 전기적으로 연결된 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 41

제40항에 있어서,

두 압저항부는 Si의 <110> 결정질 방향으로 정렬되고, 세번째 압저항부는 Si의 <100> 결정질 방향으로 정렬된, 로제트 형으로 배열된 세개의 압저항부를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

전자 장치 또는 장치 구성부는 다수의 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 43

제42항에 있어서,

광원은 하나 또는 그 이상의 발광 다이오드(LED)를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 44

제43항에 있어서,

발광 다이오드(LED)는 각각 독립적으로 10 μm 미만의 두께 및 0.25 mm^2 미만의 표면적을 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 45

제43항에 있어서,

발광 다이오드(LED)는 알루미늄 갈륨 인듐 인화물(AlInGaP)을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 46

제42항에 있어서,

광원은 내부 생체 조직의 표면의 광학적 맵핑을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 47

제42항에 있어서,

광원은 상기 광원 아래에 위치하는 내부 생체 조직의 활동 전위를 맵핑용 및 모니터링용인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 48

제1항에 있어서,

이식형 장치 또는 조직 장착형 장치를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 49

제1항에 있어서,

전자기 스펙트럼의 가시 영역에서 파장의 적어도 일부분에 대하여 투과 가능한 광 투광성 장치를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 50

제1항에 있어서,

기질의 내면은 적어도 70%의 내부 생체 조직의 외면과 연속적, 물리적 접촉을 구축할 수 있는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 51

제1항에 있어서,

기질의 내면은 $100 \mu\text{m}^2$ 내지 800cm^2 의 범위로부터 선택되는 내부 생체 조직의 외면의 면적과 연속적, 물리적 접촉을 구축할 수 있는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 전자 장치 또는 장치 구성부는 $1 \times 10^{-4} \text{Nm}$ 이하로 장치의 순 굴곡 강도(net flexural rigidity)를 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 전자 장치 또는 장치 구성부는 1nNm 이하의 순 휨 강도(net bending stiffness)를 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 전자 장치 또는 장치 구성부는 0.1 내지 1nNm 의 범위에서 선택되는 장치의 순 휨 강도(net bending stiffness)를 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

전자 장치 또는 장치 구성부는 2 내지 $10,000$ 개의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

전자 장치 또는 장치 구성부는 적어도 3 가지 다른 타입의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

센서, 작동기 또는 둘 모두는 구불구불한 전기 연결부(electrical interconnect)의 네트워크를 통해 전기적으로 연결된 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 58

제57항에 있어서,

구불구불한 전기 연결부(electrical interconnect)는 적어도 부분적으로 독립형(free-standing) 이거나 또는 속박된 기하구조(tethered geometry)인 것을 특징으로 장치.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,
 센서, 작동기 또는 둘 모두는 개방형 망 구조(open mesh geometry)인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,
 센서, 작동기 또는 둘 모두는 1 cm^{-2} 내지 1 mm^{-2} 의 공간 밀도를 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,
 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 1 mm 이하의 두께를 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,
 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 500 kPa 이하의 평균 계수를 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,
 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 0.5 kPa 내지 500 kPa의 범위로부터 선택되는 평균 계수를 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,
 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 내면과의 인터페이스에 내부 생체 조직의 평균 계수의 50배 이하의 평균 계수를 가지는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,
 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 내부 생체 조직 상에 폐쇄된 표면을 형성하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 기질은 낮은 계수의 탄성체를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 기질은 생체 적합성 재료 또는 생체 불활성 재료를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 68

하기의 단계를 포함하는 내부 생체 조직 인터페이스용 장치의 제조 방법:

유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 유연성 및 신축성을 갖는 기질에 전송하는 단계; 및
(여기서 상기 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 하나 또는 그 이상의 센서, 작동기, 또는 둘 모두를 포함하고,

여기서 상기 센서, 상기 작동기, 또는 둘 모두는 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 구성부, 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 구성부 둘 모두를 포함하고, 및

여기서 상기 무기 반도체 구성부, 금속 구성부 또는 둘 모두의 적어도 일부분은 500 마이크로미터 이하의 두께를 가진다)

상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질을 상기 내부 생체 조직의 3차원 표면에 상보적인 형상이 되도록 만듦으로써, 상기 내부 생체 조직 외면의 적어도 70% 이상을 동봉 및 수용하기 위한 동봉물(enclosure)을 제작하는 단계.

청구항 69

제68항에 있어서,

센서, 작동기 또는 둘 모두는 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 동봉물(enclosure)-형성 표면 상에 위치시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서,

유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 생체 조직의 외면에 도포하는 단계; 및

상기 생체 조직의 외면에 도포된 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부에 대비하여 유연성 및 신축성을 갖는 층을 구조화하는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

동봉물(enclosure)은 상기 동봉물에 의해 동봉되는 내부 생체 조직의 치수 미만의 치수를 가짐으로써, 장치 및 상기 내부 생체 조직 사이에 접촉력을 발생시켜 팽창된 상태에서 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 탄력성으로 인한 사용 중 등각 접촉(conformal contact)을 유지하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 72

제71항에 있어서,

접촉력은 10 Pa 내지 1 kPa의 범위로부터 선택되는 접촉 압력에 상응하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 73

제72항에 있어서,

접촉력은 장치의 사용 중, 내부 생체 조직으로부터 생리적 거부 반응(adverse physiological response)을 발생시키지 않는 접촉 압력에 상응하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 74

하기의 단계를 포함하는 내부 생체 조직과의 인터페이스 방법:

유연성 및 신축성을 갖는 기질의 내면에 의해 지지되는 하나 또는 그 이상의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 포함하는 장치를 제공하는 단계;

(상기 센서, 상기 작동기, 또는 둘 모두는 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 구성부, 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 구성부 둘 모두를 포함하고,

여기서 상기 무기 반도체 구성부, 상기 금속 구성부 또는 둘 모두의 적어도 일부는 500 마이크로미터 이하의 두께를 가지고, 및

여기서 상기 유연성 또는 신축성을 갖는 기질의 내면은 동봉물(enclosure)을 규정짓는다)

상기 동봉물(enclosure)을 팽창 상태로 팽창시키는 단계; 및

상기 팽창 상태에서 상기 동봉물(enclosure) 내로 상기 내부 생체 조직을 동봉함으로써, 상기 장치에 상기 내부 생체 조직을 구조적으로 장착하고 동봉하며, 상기 내부 생체 조직과 인터페이스하는 탄성 접촉력을 발생시키는 단계;

(여기서 상기 장치는 상기 내부 생체 조직의 외면의 적어도 70%를 동봉한다).

청구항 75

제74항에 있어서,

상기 구조적으로 장착하고 동봉하는 단계는 하기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인터페이스 방법:

내부 생체 조직으로부터 생리적 거부 반응(adverse physiological response)을 야기하지 않고 장치의 사용시 등각 접촉(conformal contact)을 유지할 만큼 충분히 높은, 상기 장치 및 장착 및 동봉된 내부 생체 조직 사이의 평균 접촉 압력을 발생시키는 단계.

청구항 76

제74항에 있어서,

내부 생체 조직은 심장 외막 조직인 것을 특징으로 하는 인터페이스 방법.

청구항 77

제74항에 있어서,

내부 생체 조직을 센싱하는 단계, 작동시키는 단계 또는 둘 모두의 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 인터페이스 방법.

청구항 78

제77항에 있어서,

기계적 변형, 온도, pH, 전위, 변형률 및 빛의 강도로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 내부 생체 조직과 관련된 파라미터의 시공간적인 측정을 포함하는 것을 특징으로 하는 인터페이스 방법.

청구항 79

제77항에 있어서,

내부 생체 조직에 대한 전기적 자극, 열적 자극, 광 자극 또는 이의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 인터페이스 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원의 상호 참조[CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS]**

[0002] 본 출원은 미국 가출원(U.S. Provisional Pat. App. 61/885,994, filed Oct. 2, 2013, U.S. Provisional Pat. App. 61/937,187, filed Feb. 7, 2014, 및 U.S. Provisional Pat. App. 62/003,786, filed on May 28, 2014)의 이익을 주장한다. 상기 문헌의 전문상기 본원에 참고 문헌으로 인용된다.

[0003] **연방 후원의 연구 및 개발에 관한 성명서**

[0004] 본 발명은 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 일정 권리를 갖는다. 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 Award Nos. R01 HL 115415, R01 HL114395 및 R21 HL112278과 국립 과학 재단(National Science Foundation)에 의해 수여된 Award No. DGE-1144245 하에 이루어졌다.

배경 기술

[0005] 급성 심정지(Sudden cardiac arrest)는 선진국의 주요 사망 원인이다. 부정맥 사망 위험에 있는 많은 환자들은 후기의 구조적 심장 질환, 및 기존의 비-치명 심실 부정맥을 가지고 있다. 상기와 같은 경우 및 여타의 경우, 심장의 전기생리학 (EP) 분석은 진단에 도움을 주거나 치료적 개입을 안내하는데 유용하다. 상기와 같은 목적의 통상적인 임상 도구 심장 조직의 표면에 전위를 측정하는 점 접점 카테테르 또는 전극의 저밀도 어레이를 전통적으로 사용해 왔다. 탐지 중에, 센서들은 일반적으로 미세하게 작동되어 심장 상의 분리된 지점을 기록한다. 상기와 같은 순차적인 부분 기록을 결합하여 목적하는 영역 상에서 심장의 전기적 활성도의 합성 결과를 나타낸다. 상기 접근법의 반복 특성은 EP 임상 절차를 연장시키고, 이에 순간적인 비정상 리듬의 실시간 탐지를 방해한다. 상기와 같은 단점을 해결하기 위해, 심장 EP 맵핑 적용을 위한 심실의 모양에 맞추어진 직물 망에 장착된 장치 및 형광, 핵자기 공명 또는 초음파를 사용한 이미징 기술을 포함하는 대안적인 접근법들상기 개발되어 왔으나, 상기 접근법은 각각의 중대한 결점을 가지고있다.

[0006] 확장된 전자 산업의 폭발적인 성장과 혁신에도 불구하고, Ep 장치 기술의 많은 상태의 주요 한계가 수십년 전에 개발된 간단한 조직-전자장치 인터페이스에 머물고 있다는 것이다. 센싱 및 자극 전극, 예를 들어, 일반적으로 독립적으로 분리되도록 연결된 순수 수동 금속 접점, 전통적인 반도체 웨이퍼-기반의 전자 기술을 사용하는 원격 처리 장치이다. 고속, 고해상도 EP 맵핑은 조직 전극 인터페이스에 직접적으로 최신킬리콘 기반의 직접 회로(IC) 기술을 내장함으로써 가장 효과적으로 수행될 수 있다. 불행하게도 심장 수축으로 인한 주기적인 변형을 겪는 심장 조직의 곡선의, 부드러운 표면으로 인해 기존의 IC와 관련된 단단하고 부서지기 쉬운 기계적 특성 및 평면 모양상기 비-파괴의 안정한 통합상기 심각하게 제한된다.

- [0007] 최근, 많은 특허 및 출판물은 생리학적인 맵핑용 유연하고, 탄력있고 심을 수 있는 전극 어레이를 개시하였다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공보(US 2007/0043416)는 표적 조직과 접촉 상태로 유지되는 복수의 전극을 갖는, 심을수 있고, 유연한 탄성 지지체를 개시하고 있다. 이와 유사하게, 국제 특허 출원 공보 WO 98/49936는 심장 조직의 절제 및 맵핑과 연관된 신호 센싱용 탄성 전극 어레이를 개시하고 있다. 미국 특허 (U.S. Patent 5,678,737)는 전위 분포 데이터의 동적 디스플레이로 심장의외막과 심장내막의 3D 모델을 표시하기 위한 전기 생리학적 맵핑 시스템을 개시한다.
- [0008] 미국 특허 출원 공보(US 2003/0149456)는 통상적인 단일 리드(lead) 심장 조절 펄스 발생기로 제어 가능한 멀티플렉싱 회로를 포함하는 다중-전극 심장 리드(lead) 어댑터를 개시한다. 이와 유사하게, 미국 특허 출원 공보 (US 2006/0173364)는 통상의 직접 회로에 내장된 디지털 멀티플렉싱 회로를 사용하는 다중 채널 전기 생리학 수집 시스템을 개시한다. 미국 특허(No. 6,666,821)는 사용상기 불가할 때까지 센서가 주변 환경과 상호작용 하는 것을 막는 관련 보호 부재(protective member)와 이식형 센서 어레이 시스템 개시한다.
- [0009] 심장 EP 맵핑 및 상피 전자 기술 애플리케이션용 조직 장착 장치를 위한 여타의 접근법은 건식 전사 인쇄를 통해 2D 탄성 중합체의 기관과 얇고 유연하며 및/또는 신축성있는 형태 인자를 가지는 고 품질의 반도체 재료를 포함한다. 상기 접근법의 예가 미국 특허 공보(Nos. US 2013/0041235, published on February 14, 2013, 및 US 2012/0157804, published on June 21, 2012)에 개시되어 있고, 상기 공보는 이의 전문으로 본원에 참조로 통합된다.
- [0010] 상기와 같은 진보에도 불구하고, 생체 조직의 넓은 영역으로 3D 집적상기 가능한 장치에 대한 요구가 지대하다. 장기 기능의 효과적인 특성분석 및/또는 작동을 가능하게 하는 직접적이고, 균일하며, 비-침습적(non-invasive)인 통합상기 가능한 장치가 요구된다. 예를 들어, 종래의 재료, 장치 기술 또는 이미징 기법을 사용하여 실현될 수 없고, 균일하며 고해상도의 방법으로, 전기적인 센싱을 포함하지만 이를 넘어서는, 심장 애플리케이션용 다중파라미터 맵핑 기능을 지원하는 장치를 끊임없상기 요구하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) US 2013/0041235

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명은 조직-장착 및 이식형 장치, 이의 제조방법 및 의료 진단, 센싱 및 치료적 애플리케이션용 장치의 사용방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 심장과 같은 장기의 3D 표면과 같은, 생체 조직의 3D 표면을 연속적이고 일정한 인터페이스로 평가할 수 있는 의료 장치 및 방법을 제공한다. 특정 실시예의 장치 및 방법은 조직의 물리적, 화학적, 생화학적 및 열적 특성을 실시간으로, 예를 들어, 큰 영역과 복잡하고, 비평면의 형태를 갖는 조직 표면을 모니터링할 수 있는 및/또는 조절할 수 있는 기능을 제공한다. 예를 들어, 특정 실시예의 장치 및 방법은 온도, pH, 이온 농도, 고유의 형광, 공간적 위치, 힘, 압력, 및 전기 생리학과 같은 다양한 물리적, 화학적 및 생물학적 조직 파라미터를 공간적 및 시간적으로 모니터링하고 및/또는 조절하는 마이크로- 및/또는 나노-크기의 센서 및 작동기의 어레이를 사용한 3D 조직 표면상 고밀도, 대면적의 다중파라미터의 맵핑 및/또는 작동을 제공하고 및/또는 공간적으로 및 순간적으로 조절되는 방법으로 열, 빛, 전압 및 전류와 같은 다양한 자극을 제공한다. 예를 들어, 다중파라미터의 맵핑 및/또는 작동은 NADH와 같은, 화합물 또는 효소로부터 고유 형광과 같은 고유 또는 외래의 형광의 광학 분광법용 광 검출기 및 발광 다이오드를 포함하는 장치에서 구현될 수 있다. 또 다른 실시예로, 다중파라미터 맵핑 및/또는 작동은 센서 및 작동기 둘을 포함하는 장치로 구현될 수 있고, 여기서 상기 작동기의 적어도 일부는 페이스팅 신호(pacing signal)를 제공하고, 한편 상기 센서의 적어도 일부는 상기 페이스팅 신호에 대한 조직의 반응을 검출한다.
- [0013] 몇몇의 실시예에서, 본 발명의 장치 및 방법은 봉합이나 접착제를 사용하지 않고 완전히 유체에 잠기면서 구조적으로 조직 표면의 넓은 영역과 상호작용하기 위해 신축성 있고 유연한 재료를 사용한다. 특정 실시예에서, 예를 들어, 본 발명의 장치는 신축성 있고, 고 품질의(예를 들어, 단 결정, 고순도, 저불량, 등), 무기 반도체 구조체를 겹하고 및/또는 심장의 외막과 같은, 장기의 외부 표면의 주요 일부상에 통합을 제공하기 위해 장기의

모양에 3D 기하 상보성을 가지는 탄성 막으로 지지되는 장치를 겸한다. 바람직하게, 본 발명의 장치 구성에 신축성 재료의 결합은, 예를 들어, 심장의 주기 동안의 반복적인 움직임을 포함하는 물리적 변위를 견딜 수 있고, 조직의 3D 표면과 구조적 인터페이스를 유지하고 및 형성할 수 있는 기능을 제공한다. 생체 적합하고 및 생체 불활성 재료는 생물학적 조직과 인터페이스 하고 장기간의, 비 침습 모니터링을 가능하게 하기 위해 선택적으로 본 발명의 장치에 사용된다.

[0014] 본 발명의 장치 및 방법은 조직을 조직과 동봉물 안쪽 표면 사이의 계면에 센서 및 작동기를 제공하는 장치 동봉물 내로 동봉하는 방법과 같은 수단으로 큰 조직 표면 영역과의 인터페이싱(interfacing)을 가능하게 한다. 특정한 조직 구성의 경우, 본 발명의 장치 동봉물은 구조적으로 장기, 근육, 혈관, 뼈 또는 여타 생체 조직체의 외부 표면과 같은, 조직의 표면 영역의 70% 또는 그 이상, 및 선택적으로 전체와 접촉하는 기능을 제공하고, 이로부터 본 발명의 시스템 수준 스케일 상의 고 밀도 생리학적 특성분석 및/또는 자극용 애플리케이션을 지원한다. 본 발명의 특정 방법은 인터페이스 하기 위한 조직 전개에 앞서, 장치 동봉물의 모양을 형성하기 위해 기관(organ)의 3차원 모델을 사용한 상기 장치 동봉물의 제조를 포함한다. 장치 동봉물을 통해 동봉시, 본 발명의 장치 제조 형판으로 3차원 모델의 사용은 정확하게 제어하거나 조직에 인가된 부하와 힘을 최소화하는 기능을 제공하고, 이에 인터페이스 중 초과 압력 또는 힘에 의한 상기 조직에 부하 또는 손상의 위험을 줄이거나 또는 최소화 할 수 있다. 또한, 본 발명의 장치의 제조용 3차원 모델의 사용은, 예를 들어, 기관의 움직임, 팽창 또는 압축에 의한 조직의 물리적 변위 동안 구조적 접촉을 유지하기 위해 필요한 상기 조직의 표면을 향한 힘을 제공하는 전체적인 장치 기하구조를 가능하게 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 첫번째 양상에서, 본 발명은 장기, 혈관 또는 뼈와 같은 내부 생체 조직과 적어도 일부 이상의 인터페이스용 장치를 제공한다. 특정 실시예에 있어서, 상기 양상의 장치는 하기를 포함한다:

[0016] 내면 및 외면을 가지며, 상기 내면은 내부 생체 조직을 동봉하는 동봉물을 규정하는, 유연성 및 신축성을 갖는 기질;

[0017] 상기 유연성 또는 신축성을 갖는 기질의 내면에 의해 지지되는 하나 이상의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는, 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부;

[0018] 상기 센서, 상기 작동기 또는 둘 모두는 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 구성부, 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 구성부를 포함한다.

[0019] 실시예로, 상기 무기 반도체 구성부, 상기 금속 구성부 또는 둘 모두의 적어도 일부는 500 마이크로미터 이하의 두께, 선택적으로 몇몇 실시예에서 100 마이크로미터 이하의 두께, 및 선택적으로 몇몇 실시예에서 10 마이크로미터 이하의 두께를 갖는다. 실시예로, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질과 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 상기 기질의 내면상기 내부 생체 조직의 외면의 적어도 70% 이상, 선택적으로 적어도 90% 이상과의 등각 접촉(conformal contact), 상기 내부 생체 조직의 외면의 선택적으로 적어도 70%의 연속적인 등각 접촉, 선택적으로 90%의 연속적인 등각 접촉을 구축할 수 있을 만큼 낮은 시스템의 순 휨 강도를 제공한다.

[0020] 한 실시예로, 상기 장치는 상기 내부 생체 조직을 적어도 부분적으로 및 선택적으로 전체적으로 둘러싼다. 한 실시예로, 예를 들어, 상기 장치의 상기 센서, 상기 작동기 또는 둘 모두의 적어도 일부는 상기 내부 생체 조직과 물리적 접촉, 광학 접촉, 열 접촉 및/또는 유체 접촉한다. 특정 실시예에 있어, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 1×10^{-4} Nm 이하, 선택적으로 몇몇 애플리케이션의 경우 0.5×10^{-4} Nm 이하 및 선택적으로 몇몇 애플리케이션의 경우 0.1×10^{-4} Nm 이하로 상기 장치의 순 굴곡 강도(net flexural rigidity)를 제공한다. 상기의 실시예 및 여타 실시예는 바람직하게 시간에 따른 복잡한 형상의 변화 및/또는 움직임을 겪는 생체 조직과 인터페이스 할 수 있는 기능 및 복잡한 형상 기하구조를 갖는 생체 조직과 인터페이스하고 합치할 수 있는 기능을 제공한다.

[0021] 본 발명의 장치 및 방법은 다양한 종류의 장기, 근육, 맥관 구조 및/또는 뼈의 복잡한 표면 형상 특성과 등각성을 유지하고 합치하는 상기 장치의 독특한 기능으로 인해 다양한 생체 조직의 센싱, 특성분석 및 작동에 특히 유용하다. 상기 제시된 장치의 다양한 양태는 전자적, 광학적 또는 열적 인터페이스와 같은 생체 조직과의 직접적인 인터페이스 기능을 제공하고, 생체 내 또는 생체 외 생체 조직의 실시간 조사가 가능하다. 또한, 상기 장치의 유연성 및 신축성은 시간에 따른 크기 및/또는 형상을 변화하는 생체 조직과 인터페이스 하는 기능을 제공하고, 이로부터 상기 생체 조직상기 움직이고, 형상을 변화하고, 성장하고 및/또는 부피 또는 크기를 줄일 때,

상기 생체 조직의 공간적 및 시간적 특성분석 및 작동을 가능하게 한다. 예를 들어, 본 발명의 장치는, 근육상기 심장 주기 동안 심장에 의해 나타나는 것과 같은 자발적 및/또는 비 자발적 근육의 수축으로 인하여 상기 근육상기 움직일 때, 상기 근육 조직과 인터페이스 하는 기능을 제공한다. 본 발명의 시스템 및 방법의 상기 양상은 장기 기능의 특성분석 및 치료를 위한 고급 시스템 수준의 진단 및 치료 기능을 가능하게 한다.

[0022] 예를 들어, 다양한 실시예에서, 내부 생체 조직은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 장기, 혈관, 근육, 뼈, 이의 조합 및 이의 일부분. 한 실시예에서, 상기 장치와 등각 접촉하는 생체 조직은 외심막 조직이다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 내부 생체 조직은 시가변성 외면 형상을 가진다. 예를 들어, 특정 실시예에서, 상기 내부 생체 조직은 심장 외막에 상응하는 외면을 가지는 심장을 포함한다. 실시예에서, 내부 생체 조직과 등각 접촉하는 장치는 유체에 침지시킨다. 예를 들어, 상기 조직은 선택적으로 체액, 염류 용액 또는 물에 침지시킨다. 몇몇 실시예에서, 상기 장치는 주변 환경으로부터 혈액 또는 물 기반의 생리적인 이온 용액과 같은 유체가 상기 장치의 내부 층으로 침투하는 것을 방지하기 위한 하나 이상의 경계면을 포함한다. 또한, 상기와 같은 구성은 상기 장치 인터페이스에서 선택적으로 상기 센서, 작동기 및/또는 전기 연결부 로/로부터 조직에 누설 전류를 방지하거나 감소하고, 이로부터 전류 흐름, 전자 편향(electronic biasing), 등으로 인한 손상의 위험을 최소화 하거나 또는 줄인다. 선택적으로, 누설 전류를 최소화하거나 또는 감소시키는 것은 전기적 작업 상태의 센싱, 작동 및/또는 연결 구성부를 유지시킨다. 특정 실시예에서, 내부 생체 조직은 생체 외 외식편(explant)을 포함한다. 예시적인 실시예에서, 상기 내부 생체 조직은 생존 동물 내의 조직이다.

[0023] 상기에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 장치 및 방법은 바람직하게 시간에 따라 형상 및/또는 크기가 변하는 생체 조직 또는 비-평면 또는 불-균일 굴곡의 형상을 가지는 생체 조직과 같은, 생체 조직을 등각적으로 접촉하는 기능을 제공한다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 등각 접촉은 상기 장치 및 조직 표면 사이의 물리적 접촉, 전기적 접촉, 열적 접촉 또는 이의 조합을 제공한다. 본 명세서에 개시된 상기 장치 및 장치 구성부의 다양한 특성은 휨 강도, 탄성도, 기하 구조, 구성, 두께 등과 같은 재료 특성뿐만 아니라 유연성 및 신축성의 전체적인 특성을 포함하고, 생체 조직과 등각 접촉을 형성하는 기능을 제공한다. 적어도 몇몇 실시예에서, 본 명세서에 설명된 상기 장치의 등각 구성은 상기 장치를 중립, 무변형 구성으로 되돌리는 탄성력 또는 복원력과 같은 상기 장치 내에 발생하는 내부 역가에 의해 도움을 받는다. 상기 실시예에서, 신축성 및/또는 유연성을 갖는 장치 및 재료는 팽창된 형태로 신장될 때, 특히 상기 장치가 또 다른 대상을 둘러싸는데 사용하는 기하 구조와 같은 동봉된 타입의 기하 구조로 제공될 때, 상기 장치 및 재료 내의 탄성력은 상기 장치 또는 재료의 아래에 위치한 표면과 등각 접촉을 유지하는데 사용될 수 있다.

[0024] 몇몇 실시예에서, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 전자 장치 또는 장치 구성부는 사용시 상기 내부 생체 조직의 외면과 등각 접촉을 유지하는 접촉력을 발생시킨다. 예를 들어, 한 실시예에서, 상기 접촉력은 팽창 상태에서 동봉물의 탄성력에 의해 발생된다. 예를 들어, 상기 동봉물은 선택적으로 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 적어도 일부분을 신장시킴으로써 팽창된 상태로 팽창되고, 한편 복원력은 상기 팽창에 저항하고 상기 동봉물을 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질상기 무변형 형태로 있는 상기 동봉물의 중립 형태로 되돌리려는 탄성력을 제공한다. 예시적인 실시예에서, 예를 들어, 상기 확장 상태는 상기 동봉물 내로 상기 내부 생체 조직을 수용하기 위한 1% 내지 100% 및 선택적으로 몇몇 애플리케이션에 대해서 10% 내지 100%의 범위로부터 선택되는 상기 동봉물의 부피의 증가이다. 실시예에서, 등각 접촉은 상기 동봉물 내에 상기 내부 생체 조직의 변형 동안 유지된다. 예를 들어, 상기 동봉물 내 생체 조직상기 움직이거나, 또는 확장하거나 또는 축소할 때, 등각 접촉은 선택적으로 유지된다.

[0025] 실시예에서, 상기 접촉력은 상기 내부 생체 조직으로부터 생리적 거부 반응을 피할 수 있을 만큼 충분히 낮은 접촉 압력에 상응한다. 특정 실시예에서, 예를 들어, 상기 접촉 압력은 10 Pa 내지 1 kPa이다. 몇몇 실시예에서, 상기 접촉 압력은 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질과 등각 접촉으로 상기 내부 생체 조직의 외면 상에 대체적으로 균일하게 분포된다. 선택적으로, 피크 압력(peak pressure)은 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질과 등각 접촉으로 상기 내부 생체 조직의 외면 상의 평균 접촉 압력의 3배 이하이다. 특정 실시예에서, 상기 접촉력은 내부 생체 조직 형상의 변화에 따라 변화한다. 예를 들어, 몇몇 실시예에서, 상기 접촉력은 상기 내부 생체 조직 형상상기 팽창시 커지고, 상기 내부 생체 조직 형상 수축시 작아진다.

[0026] 실시예에서, 상기 동봉물은 상기 내부 생체 조직의 외면 형상에 상보적인 형상, 선택적으로 장치 제조 주형으로서 모델을 사용하여 맞춤형-형성 형상(custom-formed shape)을 갖는다. 특정 실시예에서, 예를 들어, 상기 동봉물은 심장 또는 여타 장기의 외면 형상의 모방 형상 또는 상보적인 형상을 갖는다. 예시적인 실시예에서, 상기 동봉물은 상기 내부 생체 조직을 적어도 일부분 동봉하고, 선택적으로 전체를 동봉한다. 특정 실시예에서, 동봉된 내부 생체 조직상기 혈관 또는 여타 유체 또는 신경계 통로를 통하는 것과 같이, 신체와 생리적 연결을 유지할

수 있도록 상기 동봉물에 개구부를 제공한다.

- [0027] 선택적으로, 실시예에서, 상기 동봉물은 0.1 cm^3 내지 $2,000 \text{ cm}^3$ 의 범위로부터 선택되는 동봉물 부피를 갖는다. 선택적으로, 실시예에서, 상기 동봉물은 $100 \text{ }\mu\text{m}^2$ 내지 800 cm^2 의 범위로부터 선택되는 동봉물 표면적을 갖는다. 실시예에서, 예를 들어, 상기 장치는 인간 신체의 심장 또는 여타 장기와 같은, 선택된 표적 조직에 상응하는 동봉물 부피 및 표면적에 의해 특정되는 동봉물을 갖는다. 예를 들어, 한 실시예에서, 상기 동봉물 부피는 시간 경과에 따른 내부 생체 조직의 부피 또는 표면 형상 변화를 수용하기 위해 변화하고 한편 상기 접촉력은 생리적 거부 반응을 피할만큼 충분히 낮게 및 등각 접촉을 유지할 만큼 충분히 높게 유지된다. 예를 들어, 한 실시예에서, 상기 동봉물 면적은 시간에 따른 내부 생체 조직의 면적 또는 형상 변화를 수용하기 위해 변화하고 한편 상기 접촉력은 생리적 거부 반응을 피할 만큼 충분히 낮게 및 등각 접촉을 유지할 만큼 충분히 높게 유지된다.
- [0028] 본 발명의 장치 또는 방법은 하나 이상의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 사용하여 생체 조직과 상호 작용하고 상기 생체 조직을 조사하는 기능을 제공한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "센서"는 물리적 수량 또는 특성, 전기적 또는 자기적 특성, 광학 특성, 열적 특성, 또는 화학적 특성을 탐지하는데 사용하는 전자 장치 또는 장치 구성부에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "작동기"는 물리적 수량 또는 특성, 전기적 또는 자기적 특성, 광학 특성, 열적 특성 또는 화학적 특성을 탐지하는데 사용하는 전자 장치 또는 장치 구성부에 관한 것이다. 다양한 실시예에서, 본 명세서에 설명된 장치 및 방법과 함께 사용된 센서 및 작동기는 생체 조직의 다양한 특성의 실시간 조절 및 측정을 가능하게 한다.
- [0029] 다양한 실시예에서, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 센서의 어레이, 작동기의 어레이, 또는 센서 및 작동기의 어레이를 포함한다. 선택적으로, 몇몇 실시예에서, 상기 센서, 작동기 또는 상기 센서 및 상기 작동기 둘 모두는 상기 센서, 작동기 또는 상기 센서 및 상기 작동기 둘 모두의 아래에 위치하는 내부 생체 조직과 동기적으로 움직인다.
- [0030] 다양한 작동기는 본 발명의 장치 및 방법에 유용하다. 예를 들어, 실시예에서, 상기 장치 또는 방법에 사용된 각 작동기는 독립적으로 전극, 열원, 압전 소자, 음향 소자(acoustic element), RF 에너지원(source of RF energy), 자기 구동기(magnetic actuator), 전자기 방사선원(source of electromagnetic radiation), 레이저, 발광 다이오드 및 이의 배열 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0031] 다양한 센서는 본 발명의 장치 및 방법에 유용하다. 예를 들어, 실시예에서, 상기 장치 또는 방법에 사용된 센서는 전극, 변형률 센서(strain sensor), 정전 용량 센서(capacitance sensor), 온도 센서, 압력 센서, 동작 센서, 위치 센서, 변위 센서, 가속도 센서, 역각 센서(force sensor), 화학 센서, pH 센서, 용량형 센서(capacitive sensor), 광 센서, 광 검출기, 이미징 시스템(imaging system) 및 이의 배열과 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0032] 대표적인 실시예에서, 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 센서 및 작동기 둘 모두를 포함한다. 몇몇 실시예의 예를 들어, 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 2 내지 10,000개의 상기 센서, 상기 작동기 또는 둘 모두를 포함한다. 예시하는 실시예로, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 다기능성이다. 예를 들어, 몇몇 실시예로, 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 센서, 작동기 또는 둘 모두를 적어도 3가지 다른 타입으로 포함한다.
- [0033] 본 발명의 장치에 유연성 및 신축성을 제공하기 위해서, 특정 기능상기 선택적으로 상기 장치의 센서 및 작동기가 상대적인 움직임을 할 수 있고 동시에 또한, 유용하고 안정적인 전기 전도성을 유지할 수 있도록 포함된다. 예를 들어, 몇몇 실시예에서, 상기 센서, 작동기 또는 둘 모두는 망 또는 구불구불한 전기 연결부와 같은 신축성을 갖는 연결부의 네트워크를 통해 전기적으로 연결된다. 몇몇 실시예에서, 상기 신축성을 갖는 연결부는 적어도 부분적으로 독립형(free-standing) 이거나 또는 속박된 기하구조(tethered geometry)를 가진다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 센서, 작동기 또는 둘 모두는 개방형 망 구조로 제공된다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 센서, 작동기 또는 둘 모두는, 예를 들어, 신축성을 갖는 연결부와 같은 교량(bridge) 구조를 통해 연결되고 탄성 기질에 의해 지지 되는 용기된 반도체 장치 또는 장치 구성부를 포함하는 섬-교량 구조(island - bridge geometry)로 제공된다. 선택적으로, 특정 실시예의 경우, 상기 센서, 작동기, 또는 둘 모두는 1 cm^{-2} 내지 1 mm^{-2} 의 공간 밀도를 갖는다.
- [0034] 특정 실시예에서, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 내부 생체 조직의 전기 활동 맵핑용 전극을 포함한다. 예를 들어, 몇몇 실시예에서, 상기 전극은 어레이에 위치하고 서로 $1 \text{ }\mu\text{m}$ 내지 5mm 의 거

리, 선택적으로 몇몇 애플리케이션의 경우 서로 1mm 내지 5mm의 거리가 있다. 선택적으로, 몇몇 실시예에서, 상기 전극은 0.1 mm^2 내지 1000 mm^2 의 표면적 상에 분포되어 있다. 대표적인 실시예로, 상기 전극은 유연성 및 신축성을 갖는 기질 상에 분포된 어레이를 포함하여 심장의 전방 및 후방 둘 모두에서 전기 활동을 모니터링한다.

[0035] 특정 실시예에서, 상기 센서는 pH 센서를 포함한다. pH 센서의 사용은, 실시예에서, 바람직하게 상기 센서의 아래에 위치하는 내부 생체 조직의 대사 상태의 표시를 모니터링하거나 또는 감지하는 기능을 제공한다. 예를 들어, 한 실시예에서, 상기 pH 센서는 전극 표면 상에 제공되는 산화 이리듐(IrO_x) 층을 포함한다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 pH 센서는, 선택적으로 하나 이상의 여타 센서와 조합으로, pH, 막투과 전위, 칼슘 과도 신호 또는 이의 조합의 측정을 제공한다.

[0036] 특정 실시예에서, 상기 센서는 온도 센서의 어레이, 예를 들어 온도의 공간 분포 모니터링용 온도 센서의 어레이를 포함한다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 온도 센서의 어레이의 각 온도 센서는 독립적으로 온도의 변화에 따라 변하는 전기 저항을 가지는 구불구불한 전기 전도성 나노와이어를 포함한다. 예를 들어, 실시예에서, 각 온도에서 구불구불한 전기 전도성 나노와이어의 길이, 저항 및/또는 전도성은 다양한 공간적 위치에서 온도를 독립적으로 측정하는 기능을 제공하기 위해서, 선별된다.

[0037] 특정 실시예에서, 하나 이상의 센서는 변형률 센서를 포함한다. 예를 들어, 한 실시예에서, 변형률 센서는 서로 상대적으로 다른 방향으로 배향된 다수의 p-도핑 Si 압저항부를 포함하고, 상기 압저항부 각각은 구불구불한 전기 연결부와 전기적으로 연결된다. 특정 실시예에서, 상기와 같은 양태의 장치는 두 압저항부는 Si의 <110> 결정질 방향으로 정렬되고, 세번째 압저항부는 Si의 <100> 결정질 방향으로 정렬된, 로제트 형으로 배열된 세개의 압저항부를 포함한다. 상기와 같은 형상은 선택적으로 압저항 변형률 측정에서 온도 변화를 교정하고 및/또는 보상하는 기능을 제공한다.

[0038] 특정 실시예에서, 상기 전자 장치 또는 장치 구성부는 다수의 광원을 포함한다. 예를 들어, 한 실시예에서, 상기 광원은 하나 이상의 발광 다이오드(LED)를 포함한다. 선택적으로, 실시예에서, 상기 LED는 각각 독립적으로 $10 \text{ }\mu\text{m}$ 이하의 두께 및 0.25 mm^2 이하의 표면적을 가진다. 선택적으로, 실시예에서, 상기 LED는 알루미늄 갈륨 인듐 인화물(AlInGaP)을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 광원은 내부 생체 조직 표면의 광학 맵핑을 제공한다. 예를 들어, 한 실시예에서, 상기 광원은 상기 광원의 아래에 위치하는 상기 내부 생체 조직의 활동 전위의 맵핑용 및 모니터링용이다.

[0039] 한 실시예에서, 본 발명의 장치는 이식형 조직 장착 장치와 같은 이식형 장치이다. 한 실시예에서, 예를 들어, 본 발명의 장치는 장기의 적어도 70% 이상, 선택적으로 몇몇 애플리케이션의 경우 장기의 90% 이상을 동봉한다. 한 실시예에서, 본 발명은, 예를 들어, 전자기 스펙트럼의 가시 영역에서 파장의 적어도 일부를 투과시키는 광투과성 장치를 제공하고, 이로부터 생체 조직의 아래 위치의 적어도 일부의 가시화가 가능해진다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 기질의 내면은 장기의 적어도 70% 이상, 선택적으로 몇몇 애플리케이션의 경우 장기의 90% 이상의 상기 내부 생체 조직의 외면과 연속적이고 물리적인 접촉을 구축한다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 기질의 내면은 $100 \text{ }\mu\text{m}^2$ 내지 800 cm^2 의 범위로부터 선택되는 상기 내부 생체 조직의 외면의 면적과 연속적이고 물리적인 접촉을 구축한다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 상기 전자 장치는 1 nNm 이하의, 선택적으로 0.5 nNm 이하의 장치의 순 휨 강도를 제공한다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질 및 전자 장치는 0.1 내지 1 nNm , 선택적으로 0.1 내지 0.5 nNm , 선택적으로 0.2 nNm 내지 1 nNm 의 범위상에서 선택되는 장치의 순 휨 강도를 제공한다.

[0040] 다양한 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 본 명세서에 설명된 장치 및 방법에 유용하다. 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 특성, 기하구조 및 화학적 식별은 상기 장치가 등각 형상을 도입하고, 생체 조직과 상호 작용상기 가능하게 또는 생체 적합하도록 만들 수 있도록 선택적으로 선별한다. 한 실시예에서, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 저 계수의 탄성체를 포함한다. 예를 들어, 실시예에서, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 하기로 이루어진 균으로부터 선택되는 재료를 포함한다: 폴리머, 무기 폴리머, 유기 폴리머, 플라스틱, 탄성체, 바이오 폴리머, 열 경화성 수지, 고무, 직물, 종상기 및 이의 조합. 한 실시예에서, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 낮은 계수의 탄성체를 포함한다.

[0041] 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 10 mm 이하의, 선택적으로 1 mm 이하의, 및 선택적으로 $500 \text{ }\mu\text{m}$ 이하의 두께를 가진다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 500 kPa 이하의 평균 계수를 갖는다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 0.5 kPa 내지 500 kPa 의 범위 상에서 선택되는 평균 계수를 갖는다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 상기 유연성 및

신축성을 갖는 기질은 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 내면과의 인터페이스에서 상기 내부 생체 조직의 평균 계수의 50배 이하의 평균 계수를 갖는다.

- [0042] 예시하는 실시예로, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 상기 내부 생체 조직 상에 폐쇄된 표면을 형성한다. 예시하는 실시예로, 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 생체 적합성 재료 또는 생체 불활성 재료를 포함한다.
- [0043] 본 명세서에서 제공되는 장치는 상기 전자 장치 또는 장치 구성부의 기하구조 및 특성의 측면에서 더 설명했다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 센서, 상기 작동기, 또는 둘 모두는 박막 반도체 구조물 등의 단일 결정질 무기 반도체와 같은 하나 이상의 무기 반도체 구조를 포함한다. 한 실시예에서, 예를 들어, 상기 센서, 상기 작동기, 또는 둘 모두는 박막 금속 구조와 같은 하나 이상의 금속 구조를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 무기 반도체 구성부 또는 하나 이상의 금속 도체 구성부는 독립적으로 초박막 구조를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 하나 이상의 무기 반도체 구성부 또는 하나 이상의 금속 도체 구성부는 독립적으로 하나 이상의 박막 구조를 포함할 수 있고; 독립적으로 10 nm 내지 100 μm 의 범위에서 선택되는 두께를 가지고; 또는 독립적으로 100 nm 이하의 두께를 가질 수 있다. 한 양태로, 상기 장치 중 임의의 것은 하기를 포함하는 무기 반도체 구성부와 같은 하나 이상의 무기 반도체 구성부를 포함할 수 있다: 나노막 구조, 다결정질 반도체 재료, 단일 결정질 반도체 재료, 또는 도핑된 다결정질 또는 단일 결정질 반도체 재료. 우수한 유연성 및 신축성을 제공하기 위해서, 적어도 하나 이상의 무기 반도체 구성부 또는 하나 이상의 금속 도체 구성부는 선택적으로 유연성 또는 신축성을 갖는 구조이어야 한다. 상기 유연성 또는 신축성을 갖는 구조는 상대적으로 덜 신축성 또는 유연성을 갖는 경향의 섬 구조와 같은, 섬 구조를 연결하는 연결부일 수 있다. 상기 방법으로, 상기 연결부는 신장 또는 휘어짐과 관련된 부하 및 변형을 수용할 수 있다. 한 양태로, 적어도 하나 이상의 무기 반도체 구성부 또는 하나 이상의 금속 도체 구성부는 나노리본, 나노막, 나노와이어, 트랜지스터 채널, 다이오드, p-n 접합, 광다이오드, 발광 다이오드, 레이저 또는 이의 조합이다. 한 양태로, 적어도 하나 이상의 무기 반도체 구성부 또는 하나 이상의 금속 도체 구성부는 0.5 MPa 내지 10 GPa의 범위로부터 선택되는 영의 계수(Young's modulus)를 갖는다. 한 양태로, 적어도 하나 이상의 무기 반도체 구성부 또는 하나 이상의 금속 도체 구성부는 1×10^8 GPa μm^4 이하의 순 휨 강도를 갖는다.
- [0044] 또 다른 양태로, 장치 제조 방법상기 제공된다. 예를 들어, 한 실시예로, 본 발명은 내부 생체 조직과의 인터페이스용 장치 제조 방법을 제공한다. 상기 양태의 예시되는 방법 실시예는 하기의 단계를 포함한다:
- [0045] 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 유연성 및 신축성을 갖는 기질에 전송하는 단계; 및
- [0046] (여기서 상기 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 하나 또는 그 이상의 센서, 작동기, 또는 둘 모두를 포함하고,
- [0047] 여기서 상기 센서, 상기 작동기, 또는 둘 모두는 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 구성부, 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 구성부 둘 모두를 포함하고, 및
- [0048] 여기서 상기 무기 반도체 구성부, 금속 구성부 또는 둘 모두의 적어도 일부분은 500 마이크로미터 이하의 두께를 가진다)
- [0049] 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질을 상기 내부 생체 조직의 3차원 표면 형상에 상보적인 형상상기 되도록 만듦으로써, 상기 내부 생체 조직 외면의 적어도 70% 이상을 동봉 및 수용하기 위한 동봉물(enclosure)을 제작하는 단계. 다양한 실시예에서, 상기 양태의 방법은 상술된 장치 실시예 중 어느 하나와 같은, 내부 생체 조직과의 인터페이스용 장치를 제조하기 위한 방법을 포함한다.
- [0050] 특정 실시예에서, 상기 센서, 작동기, 또는 둘 모두는 상기 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 동봉물-형성 형상 상에 위치한다. 예시하는 실시예로, 상기 양태의 방법은 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 생체 조직의 외면에 도포하는 단계; 및
- [0051] 상기 생체 조직의 외면에 도포된 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부에 대비하여 유연성 및 신축성을 갖는 층을 주조하는 단계;를 더 포함한다.
- [0052] 특정 실시예에서, 상기 동봉물(enclosure)은 상기 동봉물에 의해 동봉되는 내부 생체 조직의 치수 미만의 치수를 가짐으로써, 장치 및 상기 내부 생체 조직 사이에 접촉력을 발생시켜 팽창된 상태에서 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 탄력성으로 인한 사용 중 등각 접촉(conformal contact)을 유지한다. 예시하는 실시예에서, 예를 들어, 상기 접촉력은 10 Pa 내지 1 kPa의 범위로부터 선택되는 접촉 압력에 상응한다. 한 실시예로, 상기 접촉

력은 상기 장치의 사용시 상기 내부 생체 조직으로부터 생리적 거부 반응을 발생시키지 않는 접촉 압력에 상응한다.

- [0053] 또 다른 양태로, 본 발명은 내부 생체 조직과 같은, 조직과의 인터페이스 방법을 제공한다. 실시예에서, 상기 양태의 예시하는 방법은 하기의 단계를 포함한다:
- [0054] 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 내면에 의해 지지되는 하나 또는 그 이상의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 포함하는 장치를 제공하는 단계;
- [0055] 상기 센서, 상기 작동기, 또는 둘 모두는 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 구성부, 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 구성부 둘 모두를 포함하고,
- [0056] 여기서 상기 무기 반도체 구성부, 상기 금속 구성부 또는 둘 모두의 적어도 일부분은 500 마이크로 이하의 두께를 가지고, 및
- [0057] 여기서 상기 유연성 또는 신축성을 갖는 기질의 내면은 동봉물(enclosure)을 규정짓는다;
- [0058] 상기 동봉물(enclosure)을 팽창 상태로 팽창시키는 단계; 및
- [0059] 상기 팽창 상태에서 상기 동봉물(enclosure) 내로 상기 내부 생체 조직을 동봉함으로써, 상기 장치에 상기 내부 생체 조직을 구조적으로 장착하고 동봉하며, 상기 내부 생체 조직과 인터페이스하는 탄성 접촉력을 발생시키는 단계이고, 여기서 상기 장치는 상기 내부 생체 조직의 외면의 적어도 70% 이상을 동봉한다. 다양한 실시예에서, 상기 양태의 상기 방법은 상술된 장치 실시예 중 어느 하나와 같은, 내부 생체 조직과의 인터페이스용 장치의 제공을 포함한다.
- [0060] 특정 실시예에서, 상기 구조적으로 장착하고 동봉하는 단계는 하기를 더 포함한다:
- [0061] 내부 생체 조직으로부터 생리적 거부 반응(adverse physiological response)을 야기하지 않고 장치의 사용시 등각 접촉(conformal contact)을 유지할 만큼 충분히 높은, 상기 장치 및 장착 및 동봉된 내부 생체 조직 사이의 평균 접촉 압력을 발생시키는 단계.
- [0062] 특정 실시예에서, 본 발명은 환자 또는 대상에 이식형 또는 표면 장착형 장치를 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 동등하게 사용된 "환자" 또는 "대상"은 동물을 말한다. 특히, 동물은 포유동물, 바람직하게 사람을 말한다. 상기 대상은 하기 중 하나일 수 있다: (1) 본 발명의 이식형 또는 조직 장착형 장치의 투여에 의해 모니터, 진단, 예방 및/또는 치료할 수 있는 상태를 가지거나; 또는 (2) 본 발명의 이식형 또는 조직 장착형 장치의 투여에 의해 모니터, 진단, 예방 및/또는 치료할 수 있는 상태에 민감한 경우. 한 실시예에서, 상기 양태의 방법은 치료가 요구되는 대상, 예를 들어, 질병, 질병에 대한 성향, 또는 여타 병리학적 상태를 가지는 대상에 본 발명의 장치를 투여하는 단계를 더 포함한다. 본 발명의 장치 및 방법은 부정맥, 허혈, 저산소증 및 심부전과 같은, 심장 질병 및 장애를 포함하는 여타 병리학적 상태 또는 질병 범위의 치료 및 관리에 특히 유용하다.
- [0063] 임의의 특정 이론에 의해 제한되지 않고, 본 명세서에 개시되는 장치 및 방법과 관련한 기본 원리의 이해 또는 신념의 논의가 있을 수 있다. 임의의 메카니즘적인 설명 또는 가설의 궁극적인 정확성에 관계없이, 그럼에도 본 발명의 실시예는 실시될 수 있고 유용할 수 있다.

발명의 효과

- [0064] 본 발명은 실시간으로, 시간에 따라 생체 조직의 복잡한 물리적, 화학적, 생화학적 및 열적 특성의 모니터 및 조절 기능을 제공하는 기술을 사용하여, 심장 등의 장기(organ)와 같은 생체 조직과 인터페이스 할 수 있는 장치 및 방법을 제공한다. 상기 묘사된 장치 및 방법은 온도, pH, 공간적 위치, 역가, 압력, 전기 생리학과 같은 다양한 물리적, 화학적 및 생물학적 조직 파라미터를 공간적으로 모니터하고 조절하며, 열, 빛, 전압 및 전류와 같은 다양한 자극을 제공하는 마이크로 크기의 센서 및 작동기를 사용한다.

도면의 간단한 설명

- [0065] 도 1A, 도 1B, 도 1C, 도 1D, 도 1E, 도 1F 및 도 1G는 조직과의 인터페이스용 본 발명의 방법 실시예의 개요를 보여주는 개략도를 제공한다.
- 도 1H 및 도 1I는 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치에 대한 방법 실시예의 개략도를 제공한다.
- 도 1J는 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치에 대한 또 다른 방법 실시예의 개략도를 제공한다.

도 1K는 내부 생체 조직과의 인터페이스용 장치를 제조하기 위한 대표적인 방법 실시예의 개요를 제공한다.

도 1L은 내부 생체 조직과의 인터페이스용 대표적 방법 실시예의 개요를 제공한다.

도 2A, 도 2B 및 도 2C는 전체 심 외막 표면을 가로지르는 시공간적 측정/자극용 3D 다기능 외피 막(3D-MIMs)의 개요를 제공한다. 도 2A: 장치 설계 및 제조의 주요 단계의 도해적 묘사. 도 2B: 랑겐돌프-관류 래빗 심장 상의 일체된 대표적인 3D-MIM의 이미지. 도 2C: 심외막과 등각 접촉의 기능 소자의 확대 사진.

도 3A 및 도 3B는 3D-MIM의 일체와 관련된 심외막의 압력 분석을 제공한다. 도 3A: 심장 구조의 부피 팽창의 변화 조건하에 총 두께 150 μm 및 유효 영의 계수 60 kPa의 장치로 유도된 계산 압력 분포. 도 3B: 막의 부피 팽창(왼쪽), 두께(중간) 및 영의 계수(오른쪽)의 함수로서 평균 압력의 분석 결과 및 FEM.

도 4A, 도 4B, 도 4C 및 도 4D는 고밀도 전기 맵핑의 개요를 제공한다. 도 4A: 랑겐돌프-관류 래빗 심장 상의 해당 색의 전극 위치로부터 동시에 수집되는 대표적인 광학 및 전기 신호. 도 4B: 상단 그래프: 대표적인 광학 활동 전위(OAP), 단극 전기도(EG) 및 작동 시점의 위치. 하단 그래프: 다양한 상태에서 시험된 심장에 대한 전기적 및 광학적 활성 시간의 상관관계. 도 4C: 전기적 및 광학적 측정으로부터 도출된 통합 공간 활성 맵. 도 4D: 심장의 전방 및 후방 두 표면으로부터 전기적 신호의 3D 맵핑.

도 5A, 도 5B, 도 5C, 도 5D, 도 5E 및 도 5F는 막 투과 전위 및 칼슘 과도상태의 동시적인 광학 맵핑과 고밀도 pH 맵핑을 나타낸다. 도 5A: 랑겐돌프-관류 래빗 심장 상에 pH 센서 어레이와 3D-MIM을 통합시키고 표시된 2개의 pH 센서 및 값은 도 5B에 나타났다. 도 5B: 30분의 무-흐름 허혈에 이어 재관류 30분의 재관류 동안의 pH에서 일시적 변화. 도 5C: 베이스라인 및 재관류 유도 VT 중 대표적인 원방계 ECG. 도 5D-5F: 베이스라인(도 5D), 10분 지점의 무-흐름 허혈(도 5E), 및 20분 지점의 재관류(도 5D)에서 32개의 센서(왼쪽), 대표적인 막투과 전위 및 칼슘 과도 신호(중간) 및 APD70-CaT70 맵(오른쪽)의 pH 맵.

도 6A, 도 6B, 도 6C 및 도 6D는 통합된 μ -ILEDs를 사용한 고밀도 온도 및 변화율 센싱, 및 이미징을 나타낸다. 도 6A: 저온 관류 동안의 온도 모니터링을 위한 3D-MIM의 애플리케이션. 도 6B: 실제 실험 중 온도 측정. 도 6C: 동시적인 ECG 기록과 비교하여, 대표적인 생리적 조건하에 Si 변형률 센서의 반응. 도 6D: 왼쪽: 광학 맵핑 실험에서 μ -ILEDs 어레이와 3D-MIM의 이미지. 삽도는 대표적인 μ -ILED 주변 영역의 확대 사진을 나타낸다. 오른쪽: 각각, 3D-MIM 상의 μ -ILED를 사용한 자극 및 외부 광학 자극 중 기록된 대표적인 픽셀(왼쪽 삽화 상의 파란점)로부터 광학 신호의 비교.

도 7A 및 도 7B는 장치 실시예의 기계적 분석을 나타낸다. 도 7A: 상기 분석 모델에 대한 반주축의 길상기 a 및 b의 부분 확대칭 타원체의 개략도. 도 7B: 두 방향에 따른, 전자 장치 유 무에 따른 3D-MIM의 강도 비교.

도 8A 및 도 8B는 3D-MIM 적용으로 작동되는 심장의 안정성을 나타내었다. 도 8A: 심장 상의 3D-MIM 유무와 작동 심장 제조 중 허혈의 전기생리학적 지표 및 대동맥에서의 압력 파형의 연대순 비교. 도 8B: 3D-MIM 및 대조군에 대한 안정 시간의 시작 및 종료 시점의 추적 예.

도 9는 pH 맵핑 및 고정밀 ECG용 전극 어레이 설계의 개요를 제공한다. 삽화는 각각, 금 전극, 전착된 IrOx의 전극 및 PI 베이스 및 동봉층과 연결부의 확대 이미지를 나타낸다.

도 10은 인산 완충 식염수에서 측정된 대표적인 3D-MIM 금 전극의 전기 화학적 임피던스 분광법(EIS) 데이터를 제공한다.

도 11A, 도 11B 및 도 11C는 심장 정지 및 활동 조건 하에 3D-MIM 전기 생리학적 측정의 신호 품질의 비교를 제공한다. 심장 활동(도 11A) 및 정지(도 11B) 조건하에 표면 전기도 기록은 QRS 및 T 파형의 다양한 형태를 포착한다. 도 11C: 상기 측정의 신호 대 노이즈 비율의 비교.

도 12A, 도 12B, 도 12C는 3D-MIM과 재분극 p 파라미터의 공간적 맵핑을 나타낸다. 도 12A: 확인을 위해 해당 광학적 추적과 겹쳐진 장치로부터 대표적인 전기 추적은 상기 QRS 컴플렉스 후 최대 $-dV/dt$ 내지 최대 dV/dt 의 활동 회복 간격(ARI)을 규정하고, 최대 dV/dt 내지 80% 회복의 활동 전위 지속 80% 재분극(APD80)을 규정한다. 도 12B: 다양한 조건으로부터 상기 전기도로부터 상기 활동 회복 간격 및 해당 광학 활동 전위 지속 사이의 상관관계. 도 12C: 상기 광학 맵핑 및 전자 장치의 재분극 파라미터의 대표적인 공간적 재구성.

도 13은 pH 센서의 캘리브레이션을 나타내는 데이터를 제공한다.

도 14는 온도 센싱을 위한 구불구불한 금 배선의 확대된 사진을 나타낸다.

- 도 15는 온도 센서의 캘리브레이션을 나타내는 데이터를 제공한다.
- 도 16A 및 도 16B는 Si 변형률 센서 어레이를 포함하는 장치의 이미지를 제공한다. 도 16A는 상기 Si 변형률 센서 어레이의 설계 및 광학 현미경 이미지의 개요를 제공하고, 여기서 삽화는 로제트 형으로 배열된 3개의 p-도핑 Si 압저항부의 광학 현미경 이미지를 제공한다. 도 16B는 랑겐돌프 관류 래빗 심장 상에 통합된 Si 변형률 센서 어레이와 3D-MIM의 이미지를 제공한다.
- 도 17은 Si 변형률 센서의 인장 시험을 나타내는 데이터를 제공한다.
- 도 18은 광학 맵핑 실험에 대한 μ -ILED 어레이의 설계의 개요를 제공한다.
- 도 19A, 도 19B 및 도 19C는 광학 맵핑 실험에 대한 μ -ILED의 특성을 나타내는 데이터를 제공한다. 광학 맵핑 실험에 대한 3D-MIM에 통합된 대표적인 μ -ILED의 I-V 특성(도 19A), 방출 스펙트럼(도 19B) 및 광 출력 전력(도 19C).
- 도 20은 랑겐돌프-관류 래빗 심장 실험용 3D-MIM를 기동하기 위한 비품을 나타내는 사진을 제공한다.
- 도 21은 랑겐돌프-관류 래빗 심장 실험 및 광학 맵핑을 위한 실험 설정의 사진을 나타낸다.
- 도 22는 3D 기하구조의 형성을 위한 적층 공정에 사용되는 장치의 사진을 제공한다.
- 도 23은 심외막 전기 테라피 배하용 장치의 광학 이미지를 제공한다.
- 도 24는 심외막 전기 테라피 배하용 장치의 광학 이미지를 제공한다.
- 도 25는 심장 조직의 저 에너지 제세동용 전략의 개요를 나타낸다.
- 도 26은 두 장치 실시예의 전극 구성을 비교하는 광학 이미지를 제공한다.
- 도 27은 금 사각 전극, 금 프렉탈-유사 전극 및 백금 프렉탈 유사 전극 사이의 전기적 임피던스의 비교를 보여주는 데이터를 제공한다.
- 도 28은 저 임피던스 재료(Pt-Ir; 폴리(3,4-에틸렌디옥시싸이오펜) 폴리스티렌 설펜네이트 (PEDOT:PSS))로 코팅된 금 프렉탈-유사 전극의 현미경 사진 및 해당 전기화학적 임피던스 분광 데이터를 제공한다.
- 도 29는 프렉탈-유사 전극의 변형에 대한 기계적 부하 데이터를 제공한다.
- 도 30은 랑겐돌프-관류 래빗 심장에 적용된 전기적 충격을 감지하는 장치로부터 취득된 동물 실험 데이터를 제공한다.
- 도 31은 장치 전극 중 하나에 의해 열상기 가해질 때, 하나 이상의 전극에서 온도 변화를 감지하는 장치로부터 취득된 동물 실험 데이터를 제공한다.
- 도 32는 탈이온화수(DI water)에서 포타슘 이온 선택성 전극(ISE)의 시간에 대한 개방 회로 전압을 나타낸다.
- 도 33은 생물학적(타이로드, Tyrode) 용액에서 포타슘 이온 선택성 전극(ISE)에 대한 개방 회로 전압을 나타낸다.
- 도 34는 일련의 국부 및 전체 허혈 발생 상의 좌심실 및 우심실 내에 실시간으로 전압을 모니터링하는, 랑겐돌프-관류 래빗 심장에 적용된 장치의 결과를 나타낸다. 상기 실험의 시간 경과에 따른 전압 프로파일상기 제공된다. 일련의 심근 허혈 중, 세포 외 포타슘 이온 농도를 모니터링하였다. 개방 회로 전위의 증가는 5 내지 20 mM의 포타슘 이온 농도 변화를 나타낸다.
- 도 35는 랑겐돌프-관류 래빗 심장에 적용된 장치의 이미지(오른쪽) 및 포타슘 이온 농도 변화(왼쪽)를 나타낸다.
- 도 36은 실시예에 따른, 이온 선택성 전극의 제조 방법의 개략도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 용어 및 문구는 이들의 해당 기술 분야에서 인정되는 의미를 가지고, 상기 의미는 상기 기술 분야에서 통상의 기술자(당업자)에게 알려진 표준 문서, 저널 참조문서 및 문맥을 참조할 수 있다. 하기 정의는 본 발명의 맥락에서 이들의 특정 사용을 명확히 하기 위해 제공된다.

- [0067] 용어 "유연한(유연성을 갖는)" 및 "굽을 수 있는"은 본 명세서에서 상통하는 뜻으로 사용되었고, 재료, 구조, 장치 또는 장치 구성부가 상기 재료, 구조, 장치 또는 장치 구성부의 고장 지점을 특정하는 변형률과 같은 매우 높은 수준의 변형률을 유도하는 변형을 겪지 않고 꺾이거나 또는 휘어지는 형상으로 변형되는 능력을 말한다. 예시하는 실시예로, 유연성을 갖는 재료, 구조, 장치 또는 장치 구성부는 변형-민감 영역에서 5% 이상의, 몇몇 애플리케이션의 경우 1% 이상의, 및 또 다른 애플리케이션의 경우 0.5% 이상의 변형률을 유도하지 않고 휘어지는 형상으로 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용된, 몇몇이나, 전부일 필요는 없고, 유연성을 갖는 구조는 또한 신축성을 갖는다. 다양한 특성들은, 저 계수(low modulus), 휨 강도 및 굴곡 강도와 같은 재료 특성; 작은 평균 두께(예, 100 마이크로 미만, 선택적으로 10 마이크로 미만 및 선택적으로 1 마이크로 미만)와 같은 물리적 치수; 및 박막 및 매쉬 기하구조와 같은 장치 기하구조;를 포함하는, 본 발명의 유연성을 갖는 구조(예, 장치 구성부)를 제공한다.
- [0068] "펼 수 있는(신축성을 갖는)"은 재료, 구조, 장치 또는 장치 구성부가 고장을 겪지 않고 변형되는 능력을 말한다. 예시하는 실시예로, 신축성을 갖는 재료, 구조, 장치 또는 장치 구성부는 고장 없상기 0.5% 초과 변형률, 몇몇 애플리케이션의 경우 1% 초과 변형률, 또 다른 애플리케이션의 경우 3% 초과 변형률을 견딜 수 있다. 본 명세서에 사용된, 많은 신축성을 갖는 구조는 또한 유연성을 갖는다. 몇몇 신축성을 갖는 구조는(예, 장치 구성부) 고장 없상기 변형할 수 있도록 압력, 신장 및/또는 비틀기(트위스트)를 견딜 수 있도록 가공되었다. 신축성을 갖는 구조는 탄성체와 같은 신축성을 갖는 재료; 신장, 압축 및/또는 비트는 동작상기 가능한 굽은 구조; 및 섬-교량 기하구조를 가지는 구조를 포함하는 박막 구조를 포함한다. 신축성을 갖는 장치 구성부는 신축성을 갖는 전기 연결부와 같은 신축성을 갖는 연결부를 가지는 구조를 포함한다.
- [0069] "이식 가능한(이식형)"은 표면-접근성상기 아닌 조직의 내부 또는 외부와 인터페이스 하기 위한 것과 같은, 조직에 삽입하거나 또는 조직 상에 위치시키는 장치를 말한다. 조직과 "인터페이스 하는(인터페이스)"는 하나 이상의 조직과 관련된 파라미터를 센싱, 측정, 작동 및/또는 조절 하는 것을 말한다. 예를 들어, 온도 또는 전기적 전위와 같은 물리적 파라미터는 측정되거나 및/또는 조절될 수 있다. 이와 유사하게, 생체 물질의 농도, 세포 표면 수용체 폐쇄/활성, 막 다공성과 같은 생체학적 파라미터는 측정되거나 및/또는 조절될 수 있다. 따라서, 인터페이스(인터페이스 하는)은 조직 또는 세포 특성의 정적 측정, 조직 또는 세포 특성의 활성 조절, 또는 둘 모두를 뜻한다.
- [0070] "표적 조직"은 장치가 이와 함께 등각 접촉을 이루는 조직, 보다 구체적으로, 인터페이스가 요구되는 조직의 특정 일부분을 말한다. 표적 조직은 내부 생체 조직을 말한다. 표적 조직은 널리 사용되고 몇몇 실시예에는 대상의 생체의 개방 없상기 물리적으로 또는 시각적으로 접근 불가능한 조직 또는 장기의 내부 또는 외부 표면을 말한다.
- [0071] "내부 생체 조직"은 환자 또는 대상의 외부 표면에 일반적으로 존재하지 않는, 일반적으로 상기 대상 또는 환자의 생체 또는 피부를 개방으로만 접근할 수 있는 상기 대상 또는 환자의 세포, 조직 또는 장기를 말한다. 실시예에서, 내부 생체 조직은 장기, 근육, 혈관, 맥관 구조, 뼈, 상피 조직, 결합 조직, 신경돌기(nerve) 조직 또는 신경세포 조직(neural tissue)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 선택적으로, 내부 생체 조직은 표적 조직이다. 몇몇 실시예에서, 내부 생체 조직은 생존 대상 또는 환자로부터 제거되고 본 명세서에서 "생체 외" 조직을 말한다. 용어 생체 외는 생존 대상 또는 환자의 내부에 존재하는 생체 조직을 뜻하는 "생체 내(in vivo)"와 대조된다.
- [0072] "기질"은 하나 이상의 구성부 또는 장치를 지지할 수 있는, 수용 표면과 같은, 표면을 가지는 재료, 층 또는 여타 구조를 말한다. 상기 기질에 "결합된(결합)" 구성부는 상기 기질과 물리적으로 접촉하고, 상기 구성부가 결합된 상기 기질 표면에 실질적으로 상대적으로 움직일 수 없는 구성부를 말한다. 비결합, 또는 비결합된 구성부 또는 구성부의 일부는, 대조적으로, 상기 기질에 상대적인 실질적인 움직임상기 가능하다. 실시예에서, 본 발명은 장치를 제공하고 여기서 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 도체 구성부 및/또는 하나 이상의 유전체 구성부는, 예를 들어, 결합 층을 통해, 상기 무기 반도체 구성부 및/또는 금속 도체 구성부 및 상기 기질 사이의 접촉 층 또는 여타 중간 층을 통해 직접적으로 또는 간접적으로 상기 기질과 결합된다. 상기 기질과 직접적으로 결합은 몇몇 실시예에서 상기 기질 안에 완전히 또는 부분적으로 내장된 구성부를 포함한다.
- [0073] "기능 층(작용 층)"은 몇몇 기능을 장치에 부여하는 층을 말한다. 예를 들어, 상기 기능 층은 전자 장치를 형성하는 반도체 구성부, 금속 구성부, 유전체 구성부, 광학 구성부, 압저항 구성부, 등을 포함할 수 있다. "기능성 전자 장치"는 장치가 접촉해 있는 조직과 인터페이스 하는 작동기 또는 센서와 같은 전자 장치를 말한다. 상기 기능 층은 지지 층으로 분리된 다중 반도체 층, 금속 층 또는 유전체 층과 같은, 다중 층을 포함한다. 상기 기

능 층은 전극 또는 섬구조 사이의 실행되는 연결부와 같은 다수의 패턴 요소를 포함한다. 상기 기능 층은 다중 질 이거나 하나 이상의 비균일 특성을 가질 수 있다. "비균일 특성(inhomogeneous property)"은 공간적으로 변화할 수 있는 물리적 파라미터를 말하고, 이로부터 다층 장치 내에 중립의 기계 평면 위치에 영향을 주어, 이로부터 상기 장치의 변형성 또는 굴곡성을 증가시킨다.

[0074] "반도체"는 극 저온에서 절연체이나, 약 300 켈빈 온도에서 감지할 수 있을 정도의 전기 전도성을 가지는 임의의 재료를 뜻한다. 본 명세서에서, 용어 반도체의 사용은 마이크로 전자 공학 및 전자 장치의 기술분야에서 상기 용어의 사용과 일치하는 것을 뜻한다. 유용한 반도체는 실리콘, 게르마늄 및 다이아몬드와 같은 기초적인 반도체; SiC 및 SiGe와 같은 그룹 IV 화합물 반도체; AISb, AlAs, AlN, AlP, BN, BP, BAs, GaSb, GaAs, GaN, GaP, InSb, InAs, InN, 및 InP와 같은 그룹 III-V 반도체; $Al_xGa_{1-x}As$ 와 같은 그룹 III-V 3진(ternary) 반도체; CsSe, CdS, CdTe, ZnO, ZnSe, ZnS, 및 ZnTe와 같은 그룹 II-VI 반도체; CuCl과 같은 그룹 I-VII 반도체; PbS, PbTe, 및 SnS와 같은 그룹 IV - VI 반도체; PbI_2 , MoS_2 , 및 GaSe와 같은 층 반도체; 및 CuO 및 Cu_2O 와 같은 산화물 반도체를 포함한다. 용어 반도체는 주어진 애플리케이션 또는 장치에 유용한 전기적 특성의 이점을 제공하기 위해, p-타입 도핑 재료 및 n-타입 도핑 재료를 가지는 반도체를 포함하는, 하나 이상의 선별된 재료로 도핑된 불순물 반도체 및 진성 반도체를 포함한다. 상기 용어 반도체는 도핑물(dopant) 및/또는 반도체의 혼합물을 포함하는 복합 재료(composite material)를 포함한다. 몇몇 실시예에 유용한 특정 반도체 재료는, 이에 제한되지 않으나, Si, Ge, Se, 다이아몬드, 풀러렌(fullerenes), SiC, SiGe, SiO, SiO_2 , SiN, AISb, AlAs, AlIn, AlN, AlP, AlS, BN, BP, BAs, As_2S_3 , GaSb, GaAs, GaN, GaP, GaSe, InSb, InAs, InN, InP, CsSe, CdS, CdSe, CdTe, Cd_3P_2 , Cd_3As_2 , Cd_3Sb_2 , ZnO, ZnSe, ZnS, ZnTe, Zn_3P_2 , Zn_3As_2 , Zn_3Sb_2 , $ZnSiP_2$, CuCl, PbS, PbSe, PbTe, FeO, FeS_2 , NiO, EuO, EuS, PtSi, TlBr, $CrBr_3$, SnS, SnTe, PbI_2 , MoS_2 , GaSe, CuO, Cu_2O , HgS, HgSe, HgTe, HgI_2 , MgS, MgSe, MgTe, CaS, CaSe, SrS, SrTe, BaS, BaSe, BaTe, SnO_2 , TiO, TiO_2 , Bi_2S_3 , Bi_2O_3 , Bi_2Te_3 , BiI₃, UO_2 , UO_3 , $AgGaS_2$, PbMnTe, $BaTiO_3$, $SrTiO_3$, $LiNbO_3$, La_2CuO_4 , $La_{0.7}Ca_{0.3}MnO_3$, CdZnTe, CdMnTe, $CuInSe_2$, 구리 인듐 갈릴륨 셀렌화물(CIGS), HgCdTe, HgZnTe, HgZnSe, PbSnTe, Tl_2SnTe_5 , Tl_2GeTe_5 , AlGaAs, AlGaN, AlGaP, AlInAs, AlInSb, AlInP, AlInAsP, AlGaAsN, GaAsP, GaAsN, GaMnAs, GaAsSbN, GaInAs, GaInP, AlGaAsSb, AlGaAsP, AlGaInP, GaInAsP, InGaAs, InGaP, InGaN, InAsSb, InGaSb, InMnAs, InGaAsP, InGaAsN, InAlAsN, GaInNAsSb, GaInAsSbP, 및 이의 조합을 포함한다. 다공성 실리콘 반도체 재료는 본 명세서에 설명된 양태에 유용하다. 반도체 재료의 불순물은 상기 반도체 재료 그 자체 또는 상기 반도체 재료에 제공되는 임의의 도핑물(dopant) 이외 원자, 원소, 이온 및/또는 분자이다. 불순물은 반도체 재료의 전기 특성에 부정적인 영향을 주는, 반도체 재료에 존재하는 원하지 않는 물질로, 이에 제한되지 않으나 산소, 탄소, 및 중금속을 포함하는 금속을 포함한다. 중금속 불순물은 이에 제한되지 않으나, 주기율 표 상의 구리 및 납 사이의 원소군, 칼슘, 소듐, 및 모든 이온, 화합물 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0075] "반도체 구성부"는 넓게 임의의 반도체 재료, 조성물 또는 구조를 말하고, 명시적으로 고품질 단일 결정질 및 다결정질 반도체, 고온 공정을 통해 제조된 반도체 재료, 도핑된 반도체 재료, 무기 반도체, 및 복합 반도체 재료를 포함한다.

[0076] "구성부"는 장치의 개별적인 부분을 말하는 것으로 넓게 사용된다. "연결부(interconnect)"는 구성부의 한 실시예이고, 구성부 간의 또는 또 다른 구성부와 전기적 연결을 구축할 수 있는 전기 전도성 구조를 뜻한다. 특히, 연결부는 분리된 구성부 사이에 전기적 연결을 구축할 수 있다. 목적하는 장치 특징, 운영, 애플리케이션에 따라, 연결부는 적합한 재료로 제조된다. 적합한 전도성 재료는 반도체 및 금속 도체를 포함한다.

[0077] 여타 구성부는 이에 제한되지 않으나, 박막 트랜지스터(TFT), 트랜지스터, 다이오드, 전극, 직접 회로, 회로 소자, 제어 소자, 광전 소자(태양 전지), 센서, 발광 소자, 작동기, 압전 소자, 압저항 소자, 수신기, 송신기, 마이크로 프로세서, 변환기, 섬 구조체(island), 브릿지(교량 구조체, bridge) 및 이의 조합. 구성부는 금속 증착법, 와이어 본딩, 및 예를 들어, 고체의 애플리케이션 또는 전도성 페이스트와 같은, 해당 기술 분야에서 알려진 하나 이상의 연결 패드에 연결될 수 있다. 본 발명의 전자 장치는 선택적으로 상호 연결된 배치로의 제공되는, 하나 이상의 구성부를 포함한다.

[0078] "적층 배열(Stacked configuration)"은 서로의 상단에 위치하는 인접한 층 또는 기질과, 일치하는 표면적을 가지는 다양한 층 및 기질의 배열을 뜻한다. 몇몇 실시예에서, 예를 들어, 본 발명의 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 예를 들어, 하나 이상의 반도체 층, 금속 층, 또는 유전체 층을 포함하는, 적층 배

열을 가지는 복합 구조이다. 상기의 방법으로, 장치 형성 요소 또는 포장된 형상에 부정적인 영향 없이, 서로의 상단 상에 다중 기능 층을 적층함으로써 다중 기능상기 달성될 수 있다. 예를 들어, 초박형 기능 층의 사용으로 적층 장치가 초박형으로 유지되는 것상이 보장된다. 예를 들어, 복합 3D 구조에 정합인 장치를 제공하는 것상이 바람직하다.

[0079] "중립 기계 평면"(NMP) 및 "중립 기계 표면"(NMS)은 장치의 측면, b, 및 세로 길이, l, 방향으로 존재하는 가상 평면 또는 표면을 말한다. 상기 NMP 또는 NMS는 장치의 세로축, h, 에 따라서 보다 극 위치에 및/또는 상기 장치의 보다 굽힘성을 갖는 층 내에 놓여있는 상기 장치의 여타 평면 또는 표면보다 휨 부하(bending stress)에 덜 취약하다. 따라서, 상기 NMP 또는 NMS의 위치는 상기 장치의 두께 및 상기 장치의 층을 형성하는 재료 둘 모두에 의해 결정된다. 한 실시예로, 본 발명의 장치는 상기 장치의 중립 기계 평면에 근접하거나 또는 일치하게 제공되는 하나 이상의 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 금속 도체 구성부 또는 하나 이상의 무기 반도체 구성부 및 하나 이상의 금속 도체 구성부를 포함한다. "근접(근접한)"은, 예를 들어 다기능 층, 기질 층, 또는 여타 층과 같은 층의 위치에 밀접하게 따라옴과 동시에 변형-민감 재료의 물리적 특성에 부정적인 영향 없상이 원하는 유연성 또는 신축성을 제공하는 NMP 또는 NMS와 같은 둘 이상의 대상, 평면 또는 표면의 상대적인 위치를 말한다. 일반적으로, 높은 변형 민감도를 가지고, 따라서 부서질 수 있는 첫번째 층상이 되는 경향상이 있는 층은 상대적으로 부서지기 쉬운 반도체 또는 여타 변형-민감 장치를 포함하는 기능 층과 같은 기능 층에 위치한다. 층에 근접한 NMP 또는 NMS는 상기 층 내에 강제할 필요가 없으나, 근접하거나 또는 충분히 근접하게 두어 상기 장치가 접힐 때, 상기 변형 민감 장치 요소 상의 변형을 줄이는 기능적 이점을 제공한다.

[0080] "일치(일치하는)"은 예를 들어 기능 층, 기질 층 또는 여타 층과 같은 층에 인접하거나 또는 내에 위치하는 중립 기계 평면과 같은 두개 이상의 대상, 평면 또는 표면을 말한다. 한 실시예로, 중립 기계 평면은 상기 층 내에 가장 변형에 민감한 층 또는 재료에 상응하게 위치된다.

[0081] "근접한(근접)"은 예를 들어 기증 층, 기질 층, 또는 여타 층과 같은 층의 위치에 인접하게 따라오고 동시에 상기 변형 민감 재료의 물리적 성질에 악영향 없상이 원하는 정합성을 제공하는 중립 기계 평면과 같은, 둘 이상의 대상, 평면 또는 표면의 상대적인 위치를 말한다. "변형 민감(변형에 민감한)"은 상대적으로 낮은 수준의 변형에 대한 반응으로 손상되거나 또는 부서지는 재료를 말한다. 일반적으로, 높은 변형 민감도를 가지고, 이에 부서지는 첫번째 층이되는 경향의 층은 상대적으로 부서지기 쉬운 반도체 또는 여타 변형 민감 장치 요소를 포함하는 기능 층과 같은 기능 층에 위치한다. 층에 근접한 중립 기계 평면은 상기 층 내에 제한될 필요는 없으나, 상기 장치가 조직 평면에 합치할 때, 상기 변형 민감 장치 요소 상에 변형을 줄이는 기능적인 이점을 제공하기 위해 근접하거나 또는 충분히 가깝게 위치시킬 수 있다. 몇몇 실시예에서, 근접(근접한)은 첫번째 소자가 두번째 소자의 100 마이크로미터 내에, 또는 선택적으로 10 마이크로미터 내에, 몇몇 실시예로 또는 선택적으로 1 마이크로미터 내에 위치하는 것을 말한다.

[0082] "전자 장치"는 일반적으로 다수의 구성부를 포함하는 장치를 말하고, 직접 회로, 대면적 전자장치, 인쇄배전판, 구성부 어레이, 생물학적 및/또는 화학적 센서, 물리적 센서(예, 온도, 변형률, 등.) 나노전자기계 시스템, 마이크로전자기계 시스템, 광전압 장치, 통신 시스템, 의료 기기, 피에조(piezo) 장치, 광학 장치 및 전기 광학 장치를 포함한다. 전자 장치는 표적 조직의 특성을 센싱할 수 있고 및/또는 표적 조직의 특성을 조절(제어)할 수 있다.

[0083] "센싱" 및 "센서"는 존재, 부재, 양, 자기 또는 물리적 강도, 생물학적 상태, 및/또는 화학적 특성을 검출하는 데 유용한 기능적 장치 구성부 또는 전자 장치를 말한다. 유용한 센싱용 전자 장치 구성부는 이에 제한되지 않으나, 전극 소자, 화학적 또는 생물학적 센서 소자, pH 센서, 온도 센서, 변형률 센서, 기계(mechanical) 센서, 위치 센서, 광학 센서 및 용량 센서를 포함한다. 유용한 기능성 전자 장치는 인접한 전기 전위 검출용 전극, 생물학적 상태(예 질병 상태, 세포 타입, 세포 상태) 또는 화학적, pH, 온도, 압력, 위치, 전자기 방사선(조직으로 주입된 형광물과 관련된 것에 요구되는 파장을 포함하는) 또는 전기 전위의 검출용 전극을 제공하기 위해 기능적으로 배열된 다양한 장치 구성부를 포함한다.

[0084] "작동" 및 "작동기"는 자극, 조절과 상호작용에 유용하고, 한편 외부 표면, 재료, 또는 유체, 예를 들어, 생물학적 조직인 표적 조직에 영향을 주는 기능성 전자 장치 또는 장치 구성부를 말한다. 유용한 작동 소자는 이에 제한되지 않으나, 전극 소자, 전자기 방사선 방출 소자, 발광 다이오드, 레이저, 구동력 발생 소자, 압전 소자, 음향 소자, 화학 소자 및 열 소자를 포함한다. 기능성 전자 장치는 LED와 같은, 조직 대상 전자기 방사선 제공용 전자기 방사선원, 조직 대상 전류 또는 전압 제공용 전극인 작동기를 포함한다. 작동기는 또한 조직 절제용 절제원, 조직 가열용 열원, 조직의 변위 또는 이동용 변위원, 생물학 또는 화학의 애플리케이션에 의한 세포 사

멸, 세포 증식, 또는 세포 테라피를 포함하는 생물학적 반응과 같은, 생물학적 기능에 영향을 주는 생물학적 또는 화학적 물질 확산용 생물학적 또는 화학적 물질 저장원과 같은, 유체 저장원을 포함한다.

[0085] "개방형 그물망 구조(open mesh geometry)"는 독립적인 센서 및 작동기가 또 다른 센서 및 작동기로부터 떨어지고, 유연성 및 신축성을 갖는 기질의 영역을 가로질러 분산된 센서 및/또는 작동기의 공간적 배열을 말한다. 개방형 그물망 구조는 기질의 영역에 전부는 아니지만 일부를 점유하는 소자에 의해 특정된다. 실시예로, 개방형 그물망 구조의 상기 센서 및/또는 작동기는 약 1 cm^{-2} 내지 1 mm^{-2} 의 공간 밀도를 갖는다.

[0086] "맵핑"은 대상 또는 표면의 물리적, 전기적, 전자기적, 화학적, 생물학적, 및/또는 열적 특성을 공간적으로 검출하는 것의 공정을 말한다. 실시예로, 공간적 맵은 흡수, 반사, 방출 또는 투과와 같은 대상 또는 표면의 전기적 특성의 공간적 분포를 말한다. 실시예로, 전기적 맵은 전압, 전위, 저항, 전기용량, 임피던스, 인덕턴스, 전류, 또는 전기장 또는 자기장 강도와 같은, 대상 또는 표면의 전기적 특성의 공간적 분포를 말한다. 실시예로, 온도 맵은 대상 또는 표면의 온도의 공간적 분포를 말한다.

[0087] "생체 적합한(생체 적합성)"은 생체 내 생물학적 환경 내로 노출될 때, 면역 거부 반응과 같은 본 명세서에 언급된, 면역적인 거부 또는 해로운 영향을 유발하지 않는 재료를 말한다. 예를 들어, 실시예에서 생체 적합한 재료가 인간 또는 동물로 주입되었을 때, 면역 반응을 나타내는 생물학적 마커가 기준 값으로부터 10% 미만, 또는 20% 미만, 또는 25% 미만, 또는 40% 미만 또는 50% 미만으로 변한다. 대체적으로, 면역 반응은 조직학적으로 판단될 수 있고, 여기서 국소 면역 반응은 상기 주입된 장치에 인접한 및 내에, 면역 반응 경로에 포함되는 면역 세포 또는 마커를 포함하는, 시각적인 평가 마커에 의해 평가된다. 한 양태로, 생체 적합성 장치는 조직학적으로 판단된 바와 같상기 면역 반응을 식별할 수 있게 변화시키지 않는다. 몇몇 실시예로, 본 발명은 면역 거부 반응 유발 없이, 주 내지 월 정도의 기간과 같은, 장기간 주입(내장)용으로 구성된 생체 적합성 장치를 제공한다. 상기 주입(내장)은 면역 반응상기 국소적으로 한정되고, 일시적이고 및 큰 범위의 염증 및 해로운 영향을 수반하지 않으면, 조직으로 주사 삽입과 같은, 임의의 미세적인 침습 과정에서 발생할 수 있는 몇몇 면역 반응을 지켜본다.

[0088] "생체 불활성(생체 불활성의)"는 생체 내 생물학적 환경 내로 노출될 때, 인간 또는 동물로부터 면역 반응을 유도하지 않는 재료를 말한다. 예를 들어, 생체 불활성 재료가 인간 또는 동물로 주입되었을 때, 면역 반응을 나타내는 생물학적 마커는 대체적으로 일정하게(기준 값의 $\pm 5\%$) 유지된다. 몇몇 실시예로, 본 발명은 생체 불활성의 장치를 제공한다.

[0089] 용어 "직접적 및 간접적"은 또 다른 구성부에 상대적인 하나의 구성부의 물리적 위치 또는 작용을 묘사한다. 예를 들어, 또 다른 구성부에 "직접적"으로 접촉하거나 또는 작용하는 구성부는 매개체로부터 개입 없상기 작용하거나 접촉한다. 대조적으로, "간접적"으로 또 다른 구성부에 접촉하거나 또는 작용하는 구성부는 매개체(예, 세 번째 구성부)를 통해 접촉하거나 작용할 수 있다. 상기의 방법으로, 운송 기질은 접촉층 및 기질에 상응하는 중간 구성체를 통해 장치 구성부를 간접적으로 지지하는 것으로 설명될 수 있다.

[0090] "섬(섬 구조체, island)"는 다수의 반도체 및/또는 금속 구성부를 포함하는 전자 장치의 상대적으로 견고한 구성부를 말한다. "교량(교량 구조체, bridge)"는 둘 이상의 섬 구조체, 또는 하나의 섬 구조체를 또 다른 구성부를 상호 연결하는 구조를 말한다. 특정 교량 구조체는 신축성을 갖는 반도체 및 금속 연결부를 포함한다. 한 실시예로, 본 발명의 장치는 트랜지스터, 전기 회로 또는 직접 회로와 같은 섬 구조체를 포함하는 하나 이상의 반도체는 전기 연결부를 포함하는, 하나 이상의 교량 구조체를 통해 전기적으로 연결되어 있다. 상기 교량 구조체는 구체적으로, 본 명세서에 참조로 인용된, 하기 표 R1(예, Atty refs. 134-06 US; 213-07 US, 38-04D US)에 열거되어 있는 바와 같은 다양한 특허 문서에 설명된 바와 같이, 굽을 수 있고, 물결 칠 수 있고(물결 모양의 기질에 연결되는), 구불구불할 수 있고(곡률 평면에서) 및/또는 팽업 형성일 수 있다(곡률 평면 밖으로). 본 발명은 예를 들어, 신축성을 갖는 연결부를 포함하는 교량 구조체에 의해 상호 연결된 반도체 장치 또는 장치 구성부에 상응하는 다수의 견고한 장치 섬 구조체를 포함하는, 섬-교량 구조의 형태로 제공되는 유연성 및 신축성을 갖는 장치 또는 장치 구성부를 포함하는 조직 장착형 장치 및 이식형 장치를 포함한다. 본 명세서에 사용된 "신축성을 갖는" 또는 "유연성을 갖는" 연결부는 장치 구성부에 전기적 연결, 또는 장치 구성부로부터 전기 전도성에 부정적인 영향 없이, 하나 이상의 방향으로 신장, 휨 및/또는 압력과 같은 다양한 변형 및 힘을 견딜 수 있는 연결부를 말한다. 따라서, 신축성을 갖는 연결부는 GaAs와 같은 상대적으로 부서지기 쉬운 재료로 형성될 수 있으나, 상기 연결부의 구조적 배열에 의해 심지어 상당한 변형 힘(예, 신장, 휨, 압력)에 노출되었을 때도 지속적인 기능을 수행 할 수 있도록 유지된다. 실시예로, 신축성을 갖는 연결부는 1% 초과, 선택적으로 10% 초과 또는 선택적으로 30% 또는 선택적으로 100% 까지 부서짐 없상기 변형률을 견딜 수 있다. 예시로, 변형률은

상기 연결부의 적어도 일부가 결합된 아래에 위치하는 탄성 기질의 신장에 의해 발생된다. 특정 실시예의 경우, 유연성 및 신축성을 갖는 연결부는 물결의, 곡류의 또는 구불구불한 형상을 갖는 연결부를 포함한다.

- [0091] "동봉"은 기질, 접착층 또는 동봉층과 같은 하나 이상의 여타 구조에 의해 적어도 일부분, 몇몇 경우 완전히, 둘러싸는 것과 같은 하나의 구조의 동향을 말한다. "부분적으로 동봉"은 예를 들어, 하나 이상의 구조로 둘러싸지는 구조의 외면의 30%, 선택적으로 50%, 또는 선택적으로 90%로 하나 이상의 여타 구조에 의해 부분적으로 둘러싸지는 것과 같은 하나의 구조의 동향을 말한다. "완전히 동봉"은 하나 이상의 여타 구조로 완전히 둘러싸인 것과 같은 하나의 구조의 동향을 말한다. 본 발명은 예를 들어, 바이오폴리머, 실크, 실크 복합체, 또는 탄성체 동봉물과 같은 폴리머 동봉물의 결합을 통해, 부분적으로 또는 완전히 동봉된 무기 반도체 구성부, 금속 도체 구성부 및/또는 유전체 구성부를 가지는 장치를 포함한다.
- [0092] "동봉물"은 또 다른 표면, 대상 또는 장치 또는 부피의 적어도 일부분을 포함하거나 또는 적어도 일부분을 둘러싸기 위한 표면, 대상 또는 장치를 말한다. 실시예로, 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치는 동봉 부피를 둘러싸는 동봉물로서 제공된다. 실시예로, 생체 조직은 상기 생체 조직과 등각 접촉을 제공하는 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치의 센서와 작동기 및 동봉물을 규정하는 상기 신축성 및 유연성을 갖는 장치 내에 제공된다.
- [0093] "장벽(경계) 층"은 장치 외부의 구조, 재료, 유체 또는 환경으로부터 구성부를 공간적으로 분리하거나 또는 둘 이상의 여타 구성부를 공간적으로 분리하는 구성부를 말한다. 한 실시예로, 장벽 층은 파나 이상의 구성부를 동봉한다. 몇몇 실시예로, 장벽 층은 액체 용액, 생체 조직 또는 둘 모두로부터 하나 이상의 구성부를 분리한다. 본 발명은 예를 들어, 외부 환경과 장치의 인터페이스에 위치한 하나 이상의 장벽 층과 같은, 하나 이상의 장벽 층을 가지는 장치를 포함한다.
- [0094] "나노구조 재료" 및 "마이크로구조 재료"는 하나 이상의 나노미터 크기 및 마이크로미터 크기 채널, 보이드, 기공, 기둥 등과 같은, 오목 또는 양각 형상과 같은, 하나 이상의 나노미터 크기 및 마이크로미터 크기의, 독립적으로, 물리적 치수(예, 두께), 또는 특징을 가지는 재료를 말한다. 나노구조 재료의 상기 양각 형상 또는 오목 형상은 1-1000 nm의 범위로부터 선택되는 적어도 하나의 물리적 치수를 가지고, 한편 마이크로구조 재료의 오목 또는 양각 형상은 1-1000 μm의 범위로부터 선택되는 적어도 하나의 물리적 치수를 가진다. 나노구조 및 마이크로구조 재료는, 예를 들어, 박막(예, 마이크로필름 및 나노필름), 다공성 재료, 오목 형상의 패턴, 양각 형상의 패턴, 연마 또는 거친 표면을 가지는 재료, 등을 포함한다. 나노필름 구조는 또한 나노구조 재료의 예이고 마이크로필름 구조는 마이크로구조 재료의 예이다. 실시예로, 본 발명은 하나 이상의 나노구조 또는 마이크로구조 무기 반도체 구성부, 하나 이상의 나노구조 또는 마이크로구조 금속 도체 구성부, 하나 이상의 나노구조 또는 마이크로구조 유전체 구성부, 하나 이상의 나노구조 또는 마이크로구조 동봉층 및/또는 하나 이상의 나노구조 또는 마이크로구조 기질 층을 포함하는 장치를 제공한다.
- [0095] "나노막"은 예를 들어, 리본, 실린더 또는 플레트렛(platelet)의 형태로 제공되는 1-1000nm의 범위 또는 대체적으로 몇몇 애플리케이션의 경우 1-100 nm의 범위로부터 선택되는 두께를 가지는 구조이다. 몇몇 실시예로, 나노리본은 전자 장치의 반도체, 유전체 또는 금속 도체 구조이다. 몇몇 실시예로, 나노리본은 1000 nm 미만의 두께를 가지고 선택적으로 100 nm 미만의 두께를 갖는다. 몇몇 실시예로, 나노리본은 0.1 내지 0.0001의 범위로부터 선택되는 측면 치수(예, 길상기 또는 폭)에 대한 두께의 비율을 갖는다. 몇몇 실시예로, 나노와이어는 전자 장치의 반도체, 유전체, 또는 금속 도체 구조이다. 몇몇 실시예로, 나노와이어는 1000 nm 및 선택적으로 100 nm 미만의 직경을 갖는다. 몇몇 실시예로, 나노와이어는 0.1 내지 10의 범위로부터 선택되는 폭에 대한 두께의 비율을 갖는다.
- [0096] "유전체"는 비-도전성 또는 절연성 재료를 말한다. 실시예로, 무기 유전체는 대체적으로 탄소 없는 유전체 재료를 포함한다. 무기 유전체 재료의 특정 실시예는 이에 제한되지 않으나, 실리콘 질화물 및 실리콘 이산화물을 포함한다. 유전체 재료는 실크, 실크 복합체, 탄성체 및 폴리머를 더 포함한다.
- [0097] "폴리머"는 높은 분자량으로 특징되는, 하나 이상의 단량체의 중합 생성물 또는 공유 화학 결합에 의해 연결된 반복 구조 단위로 구성된 거대 분자를 말한다. 용어 "폴리머"는 균일폴리머, 또는 기본적인 단일 반복 단량체 소단위로 이루어진 폴리머를 포함한다. 용어 폴리머는 또한 램덤, 블록, 교호, 세그먼트, 그래프트, 테이퍼드 및 여타 공중합체와 같은, 공중합체(coopolymer), 또는 기본적으로 둘 이상의 단량체 소단위로 구성된 폴리머를 포함한다. 유용한 폴리머는 비정질, 반 비정질, 결정질 또는 부분적으로 결정질 상태일 수 있는 유기 폴리머 또는 무기 폴리머를 포함한다. 단량체 사슬과 연결을 가지는 가교 폴리머는 몇몇 애플리케이션에서 특히 유용하다. 상기 방법, 장치 및 구성부에서 사용할 수 있는 폴리머는 이에 제한되지 않으나, 플라스틱, 탄성체, 열가소성 탄성체, 탄소성, 열가소성 수지 및 아크릴레이트를 포함한다. 예시하는 폴리머는, 이에 제한되지 않으나

나, 아세탈 폴리머, 생분해성 폴리머, 셀룰로오스계 폴리머, 플루오로계 폴리머, 나일론, 폴리아크릴온나이트릴 폴리머, 폴리아미드-이미드 폴리머, 폴리아미드, 폴리아크릴레이트, 폴리벤즈이미다졸, 폴리부틸렌, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 폴리에테르이미드, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체와 변형된 폴리에틸렌, 폴리케톤, 폴리(메틸 메타아크릴레이트), 폴리메틸펜텐, 폴리페닐렌 산화물 및 폴리페닐렌 설파이드, 폴리프탈아미드, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 스티렌 수지, 설폰-기반 수지, 비닐-기반 수지, 고무(천연 고무, 스티렌-부타디엔, 폴리부타디엔, 네오프렌, 에틸렌-프로필렌, 부틸, 나이트릴, 실리콘), 아크릴, 나일론, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리올레핀 또는 이의 조합을 포함한다.

[0098] "탄성 스탬프(Elastomeric stamp)" 및 "탄성 전송 장치(elastomeric transfer device)"는 상호 교환적으로 사용되고 재료를 수신할 수 있을 뿐 아니라 전송할 수 있는 표면을 가지는 탄성 재료를 말한다. 본 발명의 몇몇 방법에서 유용한 예시하는 등각 전송 장치는 탄성 스탬프, 몰드 및 마스크와 같은 탄성 전송 장치를 포함한다. 상기 전송 장치는 공여자 재료에서 수신자 재료로 재료 전송을 용이하게 하고 및/또는 영향을 준다. 실시예로, 본 발명의 방법은 제작 기질로부터 장치 기질로 예를 들어, 하나 이상의 단일 결정질 무기 반도체 구조, 하나 이상의 유전체 구조 및/또는 하나 이상의 금속 도체 구조를 전송하기 위한 마이크로 전사 인쇄 공정에서 탄성 전송 장치(예, 탄성 스탬프)와 같은 등각 전송 장치를 사용한다.

[0099] "탄성체"는 실질적인 영구 변형 없상기 신장되거나 또는 변형되고 및 이의 본연 형상으로 되돌아 갈 수 있는 폴리머 재료를 말한다. 탄성체는 공통적으로 대체적인 탄성 변형을 견딘다. 유용한 탄성체는 폴리머, 공중합체, 폴리머 및 공중합체의 복합 재료 또는 혼합물을 포함하는 탄성체를 포함한다. 탄성 층은 적어도 하나의 탄성체를 포함하는 층을 말한다. 탄성 층은 또한 도핑물(dopant), 여타 비-탄성 재료를 포함한다. 유용한 탄성체는 이에 제한되지 않으나, 열가소성 탄성체, 스티렌계 재료, 올레핀계 재료, 폴리올레핀, 폴리우레탄 열가소성 탄성체, 폴리아미드, 스티렌계 고무, PDMS, 폴리부타디엔, 폴리이소부티렌, 폴리(스티렌-부타디엔-스티렌), 폴리우레탄, 폴리 클로로프렌 및 실리콘을 포함한다. 몇몇 실시예로, 탄성체 스탬프는 탄성체를 포함한다. 예시하는 탄성체는 이에 제한되지 않으나, 폴리(디메틸 실록산)(예, PDMS 및 h-PDMS), 폴리(메틸 실록산), 부분적으로 알킬화된 폴리(메틸 실록산), 폴리(알킬 메틸 실록산) 및 폴리(페닐 메틸 실록산)를 포함하는 폴리실록산, 실리콘 변형 탄성체, 열가소성 탄성체, 스티렌계 재료, 올레핀계 재료, 폴리올레핀, 폴리우레탄 열가소성 탄성체, 폴리아미드, 스티렌계 고무, 폴리이소부틸렌, 폴리(스티렌-부타디엔-스티렌), 폴리우레탄, 폴리클로로프렌 및 실리콘과 같은 폴리머를 함유하는 실리콘을 포함한다. 한 실시예로, 폴리머는 탄성체이다.

[0100] "정합한(정합의, 등각의)"는 예를 들어 양각 형상의 패턴을 가지는 표면과 등각 접촉을 가능하게 하는 윤각 프로파일과 같상기 목적하는 어떠한 윤각 프로필을 수용하는 장치, 재료 또는 기질상기 가능한 만큼 충분히 낮은 휨강도를 가지는 장치, 재료 또는 기질을 말한다. 특정 실시예로, 목적하는 윤각 프로파일은 생물학적 환경에서의 조직의 형상이다.

[0101] "등각 접촉"은 장치 및 수신 표면 사이에 구축되는 접촉을 말한다. 한 양태로, 등각 접촉은 표면의 전체 형상에 장치의 하나 이상의 표면(예, 접촉면)의 거시적인 적응을 포함한다. 또다른 양태로, 등각 접촉은 보이드 없상기 실질적인 밀착을 야기하는 표면에 대한 장치의 하나 이상의 표면(예, 접촉면)의 미시적인 적응을 포함한다. 실시예로, 등각 접촉은 밀착상기 달성되는 것과 같은 수신 표면에 대한 장치의 접촉면의 적응을 포함하고, 예를 들어, 여기서 상기 장치의 접촉면의 표면적 20% 미만상기 물리적으로 상기 수신 표면과 접촉하지 않고, 또는 선택적으로 10% 미만, 또는 선택적으로 5% 미만의 상기 장치의 접촉면의 표면적상기 물리적으로 상기 수신 표면과 접촉하지 않는다. 실시예로, 본 발명의 방법은 예를 들어, 건조 전사 접촉 인쇄와 같은 마이크로 전사 인쇄 공정에서, 등각 전송 장치 및 하나 이상의 단일 결정질 무기 반도체 구조, 하나 이상의 유전체 구조 및/또는 하나 이상의 금속 도체 구조 사이의 등각 접촉을 구축하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시예로, 힘(역가) 또는 압력상기 장치 및 수신표면 사이에 제공되고, 본 명세서에서는 상기 장치 및 상기 수신 표면 사이의 접촉을 유지하는 "접촉력" 또는 "접촉 압력"으로 언급되었다. 몇몇 실시예에서, 접촉력은 중력으로 제공된다. 몇몇 실시예에서, 접촉력은 팽창 또는 신장 형상에 있는 신축성 및 유연성을 갖는 기질 또는 층 내에서 발생하는 탄성력에 의해 제공된다. 여기서, 상기 탄성력은 비-팽창된 또는 비-신장된 형상으로 상기 신축성 및 유연성을 갖는 기질 또는 층을 유도하는 저장 힘이다.

[0102] "영의 계수(Young's modulus)"는 또한 "계수(모듈러스)"로 언급되었고 이것은 주어진 물질을 변형하는 부하의 비율을 뜻하는 재료, 장치 또는 층의 기계적 특징이다. 영의 계수는 하기의 식으로 제공될 수 있다:

$$E = \frac{(\text{stress})}{(\text{strain})} = \left(\frac{L_0}{\Delta L} \right) \left(\frac{F}{A} \right) \quad (I)$$

[0103]

[0104]

여기서 E는 영의 계수이고, L₀은 평형 길이, ΔL은 인가된 부하하에 길상기 변화이고, F는 인가된 힘이고, 및 A는 상기 힘상기 인가된 면적이다. 영의 계수는 또한 하기 식을 통해 라메(Lame) 상수의 측면에서 표현될 수 있다:

[0105]

$$E = \frac{\mu(3\lambda + 2\mu)}{\lambda + \mu} \quad (II)$$

[0106]

여기서 λ 및 μ은 라메(Lame) 상수이다. 높은 영의 계수(또는 "높은 계수") 및 낮은 영의 계수(또는 "낮은 계수")는 주어진 재료, 층 또는 장치에서의 영의 계수의 규모(크기)의 상대적인 설명이다. 몇몇 실시예에서, 높은 영의 계수는 낮은 영의 계수 보다 크고, 바람직하게 몇몇 애플리케이션에서 약 10배 더 크고, 보다 바람직하게 약 100배 더 크고, 더욱 바람직하게 약 1000배 더 크다. 한 실시예에서, 낮은 계수의 층은 100 MPa 미만, 선택적으로 10 MPa 미만, 선택적으로 0.1 MPa 내지 50 MPa의 범위로부터 선택되는 영의 계수를 갖는다. 한 실시예로, 높은 계수의 층은 100 MPa 초과, 선택적으로 10 GPa 초과, 및 선택적으로 1 GPa 내지 100 GPa의 범위로부터 선택되는 영의 계수를 갖는다. 한 실시예로, 본 발명의 장치는 낮은 영의 계수를 갖는 기질, 동봉 층, 무기 반도체 구조, 유전체 구조 및/또는 금속 도체 구조와 같은 하나 이상의 구성부를 갖는다. 몇몇 실시예로, 유연성 및 신축성을 갖는 기질은 낮은 계수의 층이다.

[0107]

"불균일(비균질) 영의 계수"는 공간적으로 변화(예, 표면 위치에 따른 변화)하는 영의 계수를 갖는 재료를 말한다. 불균일 영의 계수를 갖는 재료는 선택적으로 전체 재료에 대한 "벌크(bulk)" 또는 "평균" 영의 계수의 측면으로 설명될 수 있다.

[0108]

"낮은 계수"는 10 MPa 이하, 5 MPa 이하 또는 1 MPa 이하의 영의 계수를 가지는 재료를 말한다. 한 양태로, 기능층은 낮은 계수를 가지고 전송 기질은, 상기 기능층의 영의 계수 보다 10배, 100배 또는 1000배의 보다 높은 영의 계수를 갖는다.

[0109]

"휨 강도"는 인가된 휨 모멘트에 대한 재료, 장치 또는 층의 저항을 설명하는 상기 재료 장치 또는 층의 기계적 특성이다. 일반적으로, 휨 강도는 재료, 장치 또는 층의 관성의 계수 및 면적 모멘트의 곱으로 규정된다. 불균일 휨 강도를 가지는 재료는 선택적으로 상기 재료의 전체 층에 대한 "벌크" 또는 "평균" 휨 강도의 측면에서 설명된다.

[0110]

상기 설명의 맥락에서, "굽은 형상"은 힘의 인가에 의해 유도된 굴곡진 형태를 가지는 구조를 말한다. 실시예로, 본 발명의 유연성 및 신축성을 갖는 장치 또는 장치 구성부는 하나 이상의 굽은 구조이다. 굽은 구조는 하나 이상의 접힌 영역, 볼록한 영역, 오목한 영역, 및 이의 조합을 갖는다. 유용한 굽은 구조는, 예를 들어, 코일 형태, 주름 형태, 버클 형태 및/또는 물결(예, 물결-모양) 형태로 제공된다. 굽은 구조는 전체적인 스프링 구조를 가지는 구조를 포함한다. 신축성을 갖는 굽은 연결부와 같은, 굽은 구조는 하나의 형태로 폴리머 및/또는 탄성 기질과 같은 유연성을 갖는 기질에 결합될 수 있다, 여기서 상기 굽은 구조는 변형을 받고 있다. 몇몇 실시예로, 굽은 리본 구조와 같은 상기 굽은 구조는 30% 이하의, 선택적으로 10% 이하의, 선택적으로 5% 이하의, 몇몇 바람직한 실시예의 형태로 1% 이하의 변형률 하에 있다. 몇몇 실시예에서, 굽은 리본 구조와 같은 상기 굽은 구조는, 0.5% 내지 30%, 선택적으로 0.5% 내지 10%, 선택적으로 0.5% 내지 5%의 범위로부터 선택되는 변형률 하에 있다. 대체적으로, 상기 신축성을 갖는 굽은 연결부는 그 자체로 유연성을 갖지 못하는 기질을 포함하여, 장치 구성부의 기질인 기질에 결합될 수 있다. 상기 기질 그 자체는 평면형, 대체적으로 평면형, 굴곡형, 날카로운 엣지를 갖는 형태 또는 이의 조합일 수 있다. 신축성을 갖는 굽은 연결부는 상기 복합 기질 표면 형상 중 어느 하나 이상의 전송용으로 적합하다.

[0111]

"열적 접촉(열 접촉)"은 보다 높은 온도의 재료에서 보다 낮은 온도의 재료로, 전도(도전)에 의한 것과 같은, 실질적인 열 전달상기 가능한 둘 이상의 재료 및/또는 구조의 접촉을 말한다. 열 교환(전달)은 하나의 구성부로부터 또 다른 것으로 직접적으로 또는 간접적으로 열을 전달할 수 있는 것과 같은 둘 이상의 구성부의 구성을 말한다. 몇몇 실시예에서, 열 교환에 있는 구성부는 직접적인 열 교환을 한다. 여기서, 열은 직접적으로 하나의 구성부에서 다른 것으로 전송된다. 몇몇 실시예로, 열 교환에 있는 구성부는 간접적인 열 교환을 한다. 여기서, 열은 간접적으로 하나의 구성부에서 다른 것으로 상기 구성부를 분리하는 하나 이상의 중간 구조를 통해 전송된

다.

- [0112] "유체 교환(전달)"은 하나의 구성부에서 또 다른 구성부로 수송, 흐름 및/또는 분산을 할 수 있는 유체와 같은 (예, 가스 또는 액체) 둘 이상의 구성부의 배열을 말한다. 기본원리는 튜브, 용기 구조, 채널, 밸브, 펌프 또는 이의 조합과 같은 하나 이상의 추가적인 요소들을 통한 유체 교환일 수 있다. 몇몇 실시예로, 유체 교환의 구성부는 하나의 구성부로부터 또 다른 것으로 직접적인 수송상기 가능한 유체인, 직접적인 유체 교환이다. 몇몇 실시예에서, 유체 교환의 구성부는 간접적인 유체 교환이다. 여기서 유체는 하나의 구성부로부터 또 다른 것으로 상기 구성부를 분리하는 하나 이상의 중간 구조를 통해 간접적으로 수송할 수 있다.
- [0113] "전자 접촉" 또는 전자 교환은 전자 또는 이온의 수송의 형태와 같은 재료 사이의 전하를 수송하는 둘 이상의 구조 및/또는 재료의 기능을 말한다. 전자 교환은 하나의 구성부로부터 다른 것으로 직접 또는 간접적으로 수송될 수 있는 전기 신호 또는 전하 수송부와 같은 둘 이상의 구성부의 배열을 말한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 전자 교환은 일방 및 쌍방의 전자 교환을 말한다. 몇몇 실시예로, 전자 교환내 구성부는 직접적인 전자 교환이다. 여기서 전기 신호 또는 전하 수송부는 하나의 구성부에서 또 다른 구성부로 직접적으로 수송된다. 몇몇 실시예로, 전자 교환 내에 구성부는 간접적 전자 교환이다. 여기서, 전기 신호 또는 전하 수송부는 상기 구성부를 분리하는, 회로 소자와 같은, 하나 이상의 중간 구조를 통해 하나의 구성부에서 또 다른 구성부로 간접적으로 수송된다.
- [0114] "광학적 교환(광학 교환)" 또는 광학적(광학) 접촉은 하나의 구성부로부터 또 다른 것으로 직접 또는 간접적으로 수송될 수 있는 전자기 방사선과 같은 두개 이상의 구성부의 배열을 말한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 광학 교환은 일방 또는 쌍방의 광학 교환이다. 몇몇 실시예로, 광학 교환 내에 구성부는 직접적인 광학 교환이다. 여기서 전자기 방사선은 하나의 구성부로부터 또 다른 것으로 직접적으로 운송된다. 몇몇 실시예로, 광학 교환내 구성부는 간접적 광학 교환이다. 여기서, 전자기 방사선은 상기 구성부를 분리하는, 리플렉터, 렌즈, 또는 프리즘과 같은 하나 이상의 중간 구조를 통해 하나의 구성부로부터 또 다른 구성부로 간접적으로 운송된다.
- [0115] "초박막(초박막)"은 극도의 수준의 굽힘성(휨)의 정도를 나타내는 얇은 구조의 장치를 말한다. 한 실시예로, 초박막은 1 μm 미만, 혹은 600 nm 미만, 500 nm 미만의 두께를 가지는 회로를 말한다. 실시예로, 초박막인 다층(다중층) 장치는 200 μm 미만, 50 μm 미만, 10 μm 미만의 두께를 갖는다.
- [0116] "박막(얇은 층)"은 기본(근본) 기질을 적어도 부분적으로 덮는(씌우는) 재료를 말하고, 여기서 두께는 300 μm 이하 또는 200 μm 이하, 또는 50 μm 이하이다. 대체적으로, 상기 층은 전자 장치 및 보다 구체적으로, 변형에 민감한 전자 장치의 기능 층 상에 변형물을 실질적으로 줄이거나 또는 분리하기에 충분한 두께와 같은, 기능적 파라미터의 관점에서 설명된다.
- [0117] 도 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F 및 1G는 내부 생체 조직과 같은 조직과의 인터페이스를 하기 위한 본 발명의 장치 및 방법 실시예의 개요의 개략적인 설명을 제공한다. 도 1A에 보이는 바와 같이, 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 101은 제공된다. 본 명세서의 장치 101은 신축성 및 유연성을 갖는 기질 104의 내면 상에 지지되는 다수의 센서 102 및 작동기 103을 포함한다. 장치 101은 동봉물로 제공되고, 신축성 및 유연성을 갖는 기질 104에 의해 규정된다. 도 1A에 화살표로 개략적으로 도시된 바와 같이, 상기 동봉물은 도 1B에 나타난 것처럼, 팽창 상태 105로 확장된다. 조직 106은 상기 팽창 상태 105 내에 위치되고, 다시 도 1B의 화살표에 의해 개략적으로 표시된다. 팽창 상태 105에서, 도 1C의 화살표로 개략적으로 표시된, 장치 101 내에서 발생된 탄성력은 장치 101의 본연 형태로 복원하려는 경향상기 있고, 조직 106 표면에 대하여 작동기 103 및 센서 102를 등각으로 장착하는 접촉력을 제공한다. 도 1D는 조직 106과 등각 접촉으로 제공되는 작동기 103 및 센서 102와, 조직 106의 외면의 대략 80%를 동하는 장치 101을 나타낸다.
- [0118] 몇몇 실시예로, 조직 106은 팽창하고 압축된다. 도 1E는 장치 101상기 비팽창 상태일 때, 심지어 최소 크기 108에서 조직 106은 유연성 및 신축성을 갖는 기질 104의 내면에 의해 규정되는 동봉물보다 크다는 것을 나타내면서, 장치 101의 비팽창 상태와 비교하여 조직 106의 최소 크기 108 및 조직 106의 최대 크기 107을 나타낸다. 도 1F는 최소 크기 108에서 조직 106과 등각 접촉을 만드는 신축성 및 유연성을 갖는 기질 104의 내면과 같은 팽창 상태에서의 장치 101 내 위치된 조직을 나타낸다. 도 1F에 화살표 109에 의해 개략적으로 표시되는, 첫번째 접촉력은 팽창 상태에서 제공되는 장치 101로 인해 제공되고 조직 106과 등각 접촉을 유지하기 위해 제공된다. 조직 106상기 최대 크기 107까지 팽창될 때, 장치 101은 보다 큰 확장 상태로 확장되고 한편, 유연성 및 신축성을 갖는 기질 104 내면은 도 1G에서 나타난 바와 같이, 조직 106과 등각 접촉을 유지한다. 도 1F에서 화살표 110으로 개략적으로 표시되는, 두번째 접촉력은 팽창 상태로 제공되는 장치 101로 인해 만들어지고 조직 106

과 등각 접촉을 유지하기 위해 제공된다. 실시예로, 조직 106은 최대 크기 107과 최소 크기 108 사이에서 반복적으로 팽창되고 압축되고 한편 등각 접촉은 신축성 및 유연성을 갖는 기질 104의 내면과 조직 106 사이에서 유지된다.

[0119] 도 1H는 선택적으로 둘러싸는, 내부 생체 조직과 인터페이스용 장치와 같은 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 제조하기 위한 방법 실시예의 개략도를 제공한다. 상기 실시예에서, 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 111은 신축성 및 유연성을 갖는 기질 112로 전송된다. 신축성 및 유연성을 갖는 기질 112는 표적 조직의 3차원 표면 일치되도록, 곡선 화살표로 개략적으로 나타낸 바와 같이, 형성된다.

[0120] 도 1I는 내부 생체 조직과 인터페이스 및 동봉을 위한 장치와 같상기 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 제조하기 위한 또 다른 방법 실시예의 개략적인 설명을 제공한다. 상기 실시예에서, 표적 조직의 3차원 모델 113은 제공된다. 몇몇 실시예로, 3차원 모델 113은 표적 조직의 평균 크기를 나타낸다. 몇몇 실시예로, 3차원 모델 113은 표적 조직의 최소 크기를 나타낸다. 몇몇 실시예로, 3차원 모델 113은 표적 조직의 실제 크기를 나타낸다. 선택적으로 표적 조직 그 자체는 3차원 모델 113의 위치에서 제공된다. 3차원 모델 113은 또한 선택적으로 표적 조직의 규모 축소 버전을 나타낸다. 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 111은 신축성 및 유연성을 갖는 기질 112로 이동되고, 신축성 및 유연성을 갖는 기질은 곡선 화살표로 개략적으로 나타낸 바와 같이, 3차원 모델 113에 맞도록 형성되었다. 표적 조직 그 자체에 추가적인 애플리케이션의 경우, 3차원 모델 113은 유연성 및 신축성을 갖는 기질 112 및 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 111로부터 제거된다.

[0121] 도 1J는 내부 생체 조직과 인터페이스 및 동봉을 위한 장치와 같상기 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부를 제조하기 위한 또 다른 방법 실시예의 개략적인 설명을 제공한다. 상기 실시예에서, 표적 조직의 3차원 모델 113은 제공된다. 선택적으로, 표적 조직 그 자체는 3차원 모델 113의 위치에 제공된다. 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 111은 3차원 모델 113의 외면에 적용된다. 다음으로 유연성 및 신축성을 갖는 층 114는 3차원 모델 113의 외면에 적용된 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부에 대하여 펼쳐진다. 표적 조직 그 자체에 추가적인 애플리케이션의 경우, 3차원 모델 113은 펼쳐진 신축성 및 유연성을 갖는 층 114 및 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 111로부터 제거된다.

[0122] 도 1K는 내부 생체 조직과 인터페이스 및 동봉용 장치의 제조를 위한 예시하는 방법 실시예의 개요를 제공한다. 우선, 유연성 및 신축성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 하나 이상의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부와 같은, 유연성 및 신축성을 갖는 기질(120)이다. 다음으로, 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부는 내부 생체 조직(121)의 3차원 표면 형상과 대체적으로 일치하도록 형성된다. 선택적으로, 신축성 및 유연성을 갖는 전기 장치 또는 장치 구성부는 생체 조직의(122)의 외면에 적용된다. 선택적으로 신축성 및 유연성을 갖는 층은 생체 조직(123)의 외면에 적용되는 신축성 및 유연성을 갖는 전기 장치 또는 장치 구성부에 대하여 펼쳐진다.

[0123] 도 1L은 내부 생체 조직과 인터페이스 하기 위한 예시하는 방법 실시예의 개요를 제공한다. 우선, 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부 및 동봉물을 규정하는 신축성 및 유연성을 갖는 기질을 포함하는 장치는 동봉물을 규정하는 기질의 내면에 의해 지지 되는 하나 이상의 센서, 작동기 또는 둘 모두를 포함하는 신축성 및 유연성을 갖는 전자 장치 또는 장치 구성부와 같상기 제공된다(130). 다음으로, 상기 동봉물은 팽창 상태(131)로 확장된다. 다음으로, 내부 생체 조직은 탄성력상기 발생되어 등각적으로 상기 내부 생체 조직을 장치에 장착하고 동봉하며 및 상기 내부 생체 조직과 인터페이스 하는 것과 같은 팽창 상태(132)에서 동봉물 내로 동봉된다. 선택적으로, 장치와 내부 생체 조직 사이의 평균 접촉 압력은 등각 접촉(133)을 유지할 만큼 충분히 높게 발생된다.

[0124] 본 발명 하기의 비-제한적인 실시예에 의해 더 상세히 설명한다.

[0125] **실시예 1: 전체 외심막에 걸친 시공간적 측정/자극용 3D 다기능 외피막**

[0126] 고밀도, 대면적, 등각의 다중파라미터 물리적 맵핑 및 자극의 수단은 기초적 및 임상적 심장학 둘 모두에서 상당히 중요하다. 최근 개발된 등각의(정합의) 전자 시스템은 중요한 기능을 가능하게 하나, 2D 시트로서 이의 실시예는 봉합 또는 접착제 없상기 장기적인 사용을 위한 완전한 3D 심외막 표면상의 융합 및 신뢰할 수 있는 접촉을 막는다. 본 실시예는 다기능 센서, 전자 및 광전자 구성부의 변형가능 어레이용 플랫폼으로서, 3D 프린팅의 기술을 통해 심장의 외피막 정확하게 일치하도록 형성하도록 3D 탄성막을 활용하는 정성적으로 다른 접근법을 제시한다. 상기와 같은 외피 장치는, 인공 심장의 일종으로서, 형상-맞춤 방법(form-fitting manner)으로,

완전하게 심장을 동봉한다. 부드러운 막의 고유의 탄성은 생리적 거부 반응 유발 없이, 심지어 유체에 완전히 침지될 때도, 정상적인 심장 주기 동안 기계적으로 안정한 생물적/비생물적 인터페이스를 제공한다. 구성부의 예는 전기적, 열적 및 광학적 자극의 작동기부터 pH, 온도 및 기계적 변형률의 센서까지의 범위로 있다. 반도체 재료는 상기와 같은 작동 기능 및 여타 작동 기능을 제공하기 위해 금속, 금속 산화물 및 폴리머와 공합된(co-integrated) 실리콘, 비화 갈릴륨 및 질화 갈릴륨을 포함한다. 생체 외 생리적 실험은 심장 연구 및 치료를 위한 다양한 기능 및 방법론적 가능성을 설명한다.

[0127] 심장의 생리적 맵핑을 위한 도구는 흥분-수축결합(excitation-contraction coupling), 대사성 장애, 부정맥 및 여타의 메카니즘의 이해와 임상적인 식별을 위해 반드시 필요하다. 1980년대 개발된 장치가 이의 플랫폼으로 수동적으로 조립되고 직조 되어진 부피가 큰(bulk) 전극과, 심실의 형상과 짜임새 없상기 유사하게 봉합된 합성 구조물을 사용함으로써 상기의 필요를 해결하기 위해 시도되었다. 비록 상기와 같은 시도는 유사성을 제공하지만, 이것은 균일한 품질의 심장과의 접촉, 임상 설정에서 실용적 전개, 고밀도 맵핑 기능, 다기능의 구현, 정확한 측정/자극 또는 장기 이식으로서 전개를 제공할 수 없다. 결과적으로, 형광, 핵자기 공명 또는 초음파를 사용하는 이미징 기술에 또는 점 접촉 카테테르를 이용한 연속(serial) 맵핑에 기초한 대체적인 전략이, 각각은 중대한 단점을 가질지라도, 부상되었다.

[0128] 이상적인 시나리오는 장치 기능상기 장기간 사용에 적합하고, 심장과 직접적이며 비외과적인 기능적 통합하는 방법이다. 본질적인 과제는 심장상기 대사 요구량의 변화에 대하여 대응하고 동시에 안정적으로 혈액의 펌프를 수행하는 수많은 요소의 복합 전기기계적 신시티움이라는 사실이다. 분리된 세포 연구로부터 많은 것들상기 수득되었으나, 장기 수준의 필수적인 기능적 거동 및 질병 상태에 있어서 전기적, 대사적 및 기계적 리모델링 사이의 상호작용은, 특히 생체 내, 적합한 도구의 부족하여 거의 탐구되지 못하였다. 따라서, 통상적인 재료, 장치 기술 또는 이미징 방법을 사용하여 달성할 수 없는, 등각의, 고해상도 방법의 전기적 센싱을 포함하나 이보다 진보된 다중 파라미터 맵핑 기능에 대한 충당되지 못한 요구가 남아있다.

[0129] 신축성을 갖는 전자기기용 역학 개념 및 재료의 최근 개발은 심외막 표면과 장치의 직접적이고, 완전한 3D 통합의 상기 과제를 충족하는 기회를 제공하였다. 이러한 예는 심장의 모양에 일치하는 맞춤 형성된, 3D 탄성 박막 상에 리소그래픽적으로 정의된 구성의 다기능 반도체 시스템을 구축하는 2D 유연성 시트로서 과거의 보고된 소규모 전자 장치로 확장된다. 물리적 포맷은 즉, 심외막과 같은, 심장을 둘러싸는 자연적으로 생기는 막의 물리적 포맷을 유사하다. 3D 다기능 외피 막(3D-MIM)으로서 본 명세서에서 언급된, 상기 시스템은, 심지어 유체 매질에 완전히 침지된 경우에도, 역동적인 심장 주기 전반에 걸쳐, 그 자체 막의 부드러운 탄력에 의해 구현되는 탄탄하나 비-외과적인 접촉과, 심장 상에 모든 위치에 등각 인터페이스를 제공한다. 분리된 관류 래빗 심장 상의 측정은 다기능, 고밀도 심외막 맵핑/자극을 위한 일반적인 플랫폼으로서 상기와 같은 발상의 활용을 설명한다. 결과는 기본적 및 임상적 심장학에 대한 진보된 방법론적인 가능성을 제공한다.

[0130] 제작(제조)은 심장에 형성된 3D 탄성 박막의 제조로부터 시작된다. 도 2A에

[0131] 나타난 바와 같이, 광학 분할(segmentation) 기술은 먼저 대상 심장의 완전한 3D 구조를 포착한다. 이어, 통상적인 3D 프린터(ZPrinter 450, Z-Corporation)로 평면 구조상에 별도로 제작된, 초박막 전저/광전자 및 센서 시스템을 위한 기질로서 제공되는, 비례적 형상으로 상기 심장의 고체 모델을 구축한다. 표면 상에 상기 다기능 장치와 상기 심장 모델의 위에 실리콘 탄성체의 얇은 층을 주조하고 경화하는 단계는 전체적인 포맷을 규정한다. 장치 구성부의 앞쪽 면은 상기 모델에 접촉하고 동시에 후면은 상기 탄성체에 결합된다. 상기 모델로부터 상기 시스템(즉, 일체된 장치 구성부와 3D 막)의 제거하는 단계는 인공 심낭을, "계장화"의 한 종류로서, 살아있는 심장 주변에 설치하기 위해 시행된다.

[0132] 도 2B는 온도 센서/가열기용 구불구불한 금 저항기, pH 센서용 이리듐 산화물(IrOx), 전기적 센싱/자극을 위한 금 전극, 변형 게이지용 실리콘 나노막, 광학 맵핑용 인듐 갈릴륨 질화물(InGaN)에 기초한 마이크로 크기의 무기 발광 다이오드(μ -ILED)를 포함하는 대표적인 3D-MIM을 보여준다. 상기 구성부의 제조방법은 현대의 통합된 회로 기술로 구현될 수 있고 수동적으로 조립된 어래의 가능성을 넘어선 공간적 해상도를 달성할 수 있습니다. 박막의, 유연한 열 동봉 전도성 케이블(EIform, HST-9805-2010)은 데이터 수집, 전압 공급 및 조졸을 위한 외장 하드웨어에 연결을 제공합니다. 상기 3D-MIM은 실제 심장의 치수 보다 약간 작은 치수로 공정되어, 심 확장 및 축소 중의 심외막과 탄탄한 접촉을 위한 적합하나, 심장의 자연적인 거동을 방해하지 않는 탄성 및 기계적 지지를 제공한다. 장치 구성부를 상호 연결하는 구불구불한 그물망(매쉬)은 심실을 덮고 심외막의 윤곽에 따라 형성된다. 비록 상기 실시예가 래빗 심장의 연구를 위해 설계되었으나, 동일한 전략상기 사람 심장, 또는 다른 장기에게 적용될 수 있다. 여기서, 환자 특정 MRI 또는 CT 장기 시그멘트로 유사한 3D 프린트 기질을 사용하여 상기

3D 구조를 얻을 수 있다.

[0133] 상기 종류의 장치의 유용하고 중요한 특징은 조직에 안정한 기계적 인터페이스를 유지하게 설계할 수 있다는 것과 동시에 심장 근육의 이완 및 수축에 최소의 힘을 발휘한다는 것이다. 사람 또는 여타 척추동물의 심장 해부에 있어서, 심근은 심낭에 의해 동봉된 공간에 묶여 있고, 이것은 어느 특정 범위 내의 가역적 부피 변화를 허용한다. 생리학적 상태가 염증에 이르게 되면, 상기 심낭은 심장 챔버의 움직임을 제한하는 압력을 가한다. 정량적인 분석은 심외막 상의 우리의 3D 장치 막과 관련된 압력의 평가, 뿐만 아니라 재료 특성 및 설계 파라미터에 상기 압력의 의존성 비교를 가능하게 한다. 도 3A는 3D 유한 요소법(3D finite element methods)을 사용한 심장 구조의 부피 팽창(1+ε)³과 영의 계수 ~60 kPa(Ecoflex, Smooth-on)에서 막 두께 150 마이크로미터의 3D-MIM에 대한 결과를 보여준다. 여기서, ε은 선 팽창 인자이다. 상기 막의 두께는 분석에서 균일하고; 전자 장치로 인한 비균일성은 영의 계수 80 kPa 및 <50%의 압력 효과의 국소적 증가를 야기하고, 하기 및 도 7A 및 7B에서 논의된 바와 같았다. 변형되지 않은 막의 형태는 실제 심장 상에 적용에 따른 압력의 베이스 라인 수준을 확보하기 위한 3D 모델의 형태, 부분적으로 크기 감소(실제 심장의 이완 상태와 비교하여 ~30% 부피 감소)되었다. 계산은 수축 부피(3D 모델), 수축기(상기 수축 부피의 120%) 및 이완기(상기 수축 부피의 145%) 조건에서, 심장에 상응한다. 상기 계산된 평균 압력은 보통 생리적 조건하의 심장의 압력과 유사하고, 심낭 제약의 조건 하에 상기 압력의 ~20%에만 유사하였다. 이러한 결과는, 이전에 설명된 생체 외 연구에서 확인된 바와 같이, 상기 장치는 제한적인 영향을 야기할 개연성상기 낮은 것으로 판단된다. FEM 및 분석 모델링 또한 압력과 설계 파라미터 사이의 일반적인 관계만을 평가하였다. 도 3B는 부피 팽창, 막의 두께 및 영의 계수의 기능으로 평균 압력을 나타낸다. 상기 분석 모델은 심장의 구조를 근사하기 위해 부분적인 타원체를 사용한다. 세부사항을 도 7A 및 도 7B, 하기에 나타내었다. 하기의 식은 평균 압력, 막 구조, 기계적 특성 및 팽창 인자를 연결한다.

$$P_{average} = C \times \frac{Ets}{(1-\nu)(1+\epsilon)^2}$$

[0134] (1)

[0135] 여기서 각각 t는 막의 두께이고, E 및 ν는 각각 유효 영의 계수이고 및 푸아송의 비이다. 상수 C는 심장 크기가 증가할 때 감소하고, 및 C는 또한 심장의 모양(래빗 심장에 대하여 ~0.2 mm⁻¹)에 의존적이다. 막 두께 및 영의 계수 둘 모두에서 감소는 비례적으로 압력은 감소한다. 이러한 측정은 센서/작동기 네트워크 및 심외막 표면 사이의 우수한 접촉을 유지할 만큼 충분히 큰 압력을 제공하나, 본연의 생리상에 영향을 주는 것을 피할 만큼의 충분히 작은 압력을 제공하는 압력을 제공하는 설계를 가능하게 한다. 격리 압력상기 인가된 3D-MIM 유무에 따른 작동 래빗 심장 모델에 허혈을 나타내는 몇몇 전기 생리학적 파라미터의 시간 경과에 따른 모니터링은 효과가 있는 것으로 나타난다. 대조(N=3) 및 실험(N=3) 심장(도 8A 및 8B)에 기초한 결과는, ST 증폭 및 LV 압력 파형의 진폭에 의해 측정된 바와 같이, 상기 장치에 의해 유발되는 추가적인 허혈상기 없음을 나타냈다.

[0136] 작동의 다양한 기능적 모드를 설명하기 위해 우리는 심외막 전기 활성의 고정밀 맵핑을 수행한다. 상기 실험은, 및 하기의 모든 실험에서, 외식된 랭겐돌프-관류 래빗 심장을 사용하였다. 여기서 장치는 68 μm 전극(1 mm² 표면적 및 3.5 mm의 간격)을 사용하였고, 심외막의 전 및 후 표면 둘 모두에 걸쳐 분포되었다(도 4A, 도 4D, 도 9). 각각의 전극의 전기 화학적 임피던스는 1 kHz의 주파수에서 ~2 kΩ이고, 인산염 완충 염수에서 측정되었다(도 10). 막의 투명도는, 전기적 측정을 검증하기 위한 수단으로, 형광에 따른 전압을 통해 동시적인 광학 맵핑을 가능하게 한다.

[0137] 다양한 조건에서 4개의 심장으로부터 수득된 신호와 관련된 실험: 공간적 활성 맵에 프로파게이션 패턴의 변동성을 증가시키는 전극 쌍의 범위로부터 및 주파수의 범위에서 진행, 및 정상 시너스 리듬. 표면 전기기록도는 QRS 및 T 파형과 연관된 다양한 주요 형상을 포착하였다. 전기적 및 광학적 활성 시간 사이의 대표적인 맵 및 상호관계는 각각 도 4C 및 4B에 나타내었다. 광학적 및 전기적 활성 시간 사이의 전체적인 선형의 상호관계는 시너스 데이터로 0.957 및 보측된(paced) 데이터로 0.943 이었다. 상기 연구는 측정 전극의 상기 배열은 광학적으로 관찰된 공간적 변화를 포착하는 해상도로 활성화의 패턴을 복제할 수 있다. 추가적인 전기 생리학적 파라미터 분석은 도 12A, 12B 및 12C에 요약되었다. 도 4D는 심장의 전 및 후 표면 둘 모두로부터 기록된 신호로부터 유도된 3D 맵을 나타낸다. 모션 아티팩트가 극적으로 측정 품질에 영향을 주고 및 정적 심장 구조가 요구되는 광학 맵핑과 다르게, 3D-MIM으로 전기 생리적 맵핑은 정상 맥박 조건에서 적용될 수 있다. 통합된 센서는 아래에 위치하는 심장 조직과 동시에 움직이는 것으로 관찰되었다. 비록 맥박 주기 중 센서 및 심외막 사이의 상대적인 횡운동을 피하는 것은 부분적으로 어렵지만, 3D-MIM의 가공된 기하구조로 인해, 변위는 센서의 특징적인 크기보다 작게, 신호 품질에 무시해도 좋은 영향을 갖도록 최소화될 수 있다(도 11A, 11B, 및 11C). 상기 특

징은 실험적 연구를 넘어서 맵핑 기능을 확장하고 임상의 전기 생리학에서 시행하는데 있어 중요하다.

[0138] pH 변화의 맵핑은 심장의 대사 상태에 대한 유용한 정보를 제공한다. 여기서, 이리듐 산화물(IrO_x), pH 센싱을 위해 잘 확립된 재료,는 상기 측정을 가능하게 한다. 금 전극에 전착된 IrO_x 는 타이로드 용액, 37°C에서 68.9 ± 8.6 mV/pH의 개방 회로 전위(OCP) 반응으로 pH 센서를 제공한다(도 13). 광학 맵핑 기술에 따른, 상기과 같은 pH 센서는 전체적인 무흐름 허혈-재관류 중에 pH 맵, 막투과 전위(V_m), 및 칼슘 과도(CaT) 신호의 수득을 가능하게 한다. 상기 pH 센서는 래빗 심장의 왼쪽 전면 및 후면을 덮는다(도 5A). 베이스라인에서, 모든 pH 센서는 7.34 내지 7.40의 값을 기록한다. 두개의 pH 센서(회색 및 차콜 색으로 표시됨)의 반응은 상기 프로토콜을 통해 도시되었다(도 5B). 시점 t_1 (베이스라인), t_2 (허혈 10분), 및 t_3 (재관류 20분)에서의 완전한 공간적 pH 맵을 도 5D-5E(왼쪽)에 나타내었다. 관류 펌프를 끄는 것은 즉각적으로 관상 압력을 0 mm Hg로 감소시키고 6.04(회색) 및 6.22(차콜)의 최소값의 pH로 대략적인 선형 감소를 야기한다. 재관류 상에, pH는 심실 빈맥(VT)의 시작까지 빠르게 증가하였고, 여기서 상기 pH는 베이스라인 값 아래의 수준에서 안정화된다. 재관류-유도된 VT의 샘플 원방 ECG는 도 5C에 나타내었다. 시너스 리듬으로 자발적인 전환 후, pH 값은 전 허혈 값으로 다시 증가한다. 도 5D-5F는 70%의 재분극(APD70)에서 pH 맵(왼쪽), 대표적인 광학 신호(V_m -회색 및 CaT -회색; 중간) 및 나란히 활동 전위 지속 및 베이스라인으로 70%의 복원에서 칼슘 과도 지속(CaT70) 맵을 나타낸다. 베이스 라인에서, pH, APD70 및 CaT70 맵은 처음에 심장의 표면 상에 균일하였다. 10분의 허혈 후, pH, APD70, CaT70 은 공간적으로 균일하지 않은 방법을 통해, 변화하였다. 20분의 재관류 후, 파라미터는 베이스 라인 수준에 근접한 수치로 변화하였다. 상기 실험은 허혈/재관류 중 다중파라미터 맵핑에 가능성을 설명한다. 상기 정보는 대사 및 흥분 수축 결합 사이의 해부학적 관계를 평가한다.

[0139] 온도 센서의 어레이와 3D-MIM은 심장 온도의 공간적 분포를 모니터링 기능을 수행한다. 상기 온도 센서 소자는 종래의 설계를 사용하고, 구불구불한 금 도관으로 구성되고(20 μm 폭, 50 nm 두께)(도 14) 이것은 온도에 변화에 관계되어 저항상기 변화한다. 상기 온도 센서는 생물학적 범위 상에 비례적인 반응을 나타내는데, 전형적인 병원 설정인 2 Hz에서 샘플링할 때, ~23 mK의 측정 정확성을 가진다. 도 6A는 맥박하는 심장 상에 사용 중 16 통합 온도 센서와 3D-MIM을 나타낸다. 상기 센서는 동물 실험 전에 온도 조절 수조에서 교정되고, 어레이를 가로지르는 16 센서 상에 1.23 ± 0.05 $\Omega/^\circ\text{C}$ 의 반응을 보였다(도 15). 한 실시예로, 심장의 온도는 관류의 온도를 변경함으로써 변화하였다. 도 6A에 나타난 바와 같이, 측정된 심외막 온도는 심장에 걸친 온도의 균일한 분산과 관류의 냉각시, 점차적으로 ~7°C 까지 감소하였다. 원방 전자 곡선으로부터 결정된, 심박수는 온도의 감소와 함께 감소되고 온도가 생물학적 수준으로 회복함에 따라 원래의 값으로 복원된다. 이것은 온도가 심근 대사의 속도를 조절한다는 것을 말한다. 두번째 실험에서, 카우테리 펜상기 심박의 작은 영역을 극히 태우는데 사용되었다. 관련 온도 맵(도 6B)상기 절제의 부분 근처의 온도의 국소된 상승을 나타낸다. 상기와 같은 정보는 영향을 받은 영역의 크기 및 절제 시간의 임상적 조절의 피드백으로서 사용될 수 있다. 전기 센서와 조합하여, 상기와 같은 장치는 실시간으로 온도 및 흥분 사이의 관계를 제공한다.

[0140] 전기적 및 화학적 평가 외에도, 기계적 특성상기 판단될 수 있다. 여기서, Si의 나노막에 압저항 효과에 기초한 변형률 센서는 다양한 전과 상태 중 심장의 수축의 기계적 특징을 모니터링할 수 있게 한다. 구불구불한 연결부 구조의 주의 깊은 기계 설계는 이전에 보고된 소규모 2D 장치의 설명과 같이, 전형적인 심외막 변형률은 Si의 파괴 임계 값을 초과한다는 사실에도 불구하고 정확한 측정을 가능하게 한다. 본 설계에 있어서, 3D MIM 스트레인(변형률) 센서는 로켓형의(도. 16a 및도 16b) 세 개의 p- 도핑 실리콘 압저항 소자를 포함한다. 각 압 저항에 대해 ~ -0.06의 ~ 0.33 효과적인 가로 게이지 요소의 효과적인 길상기 게이지 계수를 제공하고 서로의 상기 Si의 <110> 결정질 방향으로 정렬됩니다(도17). 다른 피에조 저항은 <100> 결정 배향 방향에 의한 결정 방향뿐만 아니라, 장치 전체의 형상과 관련된 극한 감도로 변형 하에서 저항상기 상대적으로 작은 변화를 나타내고 있다. <100> 방향으로 정렬된 압 저항 온도의 효과를 보정 하는데 사용할 수 있는 반면 <110> 방향으로 정렬된 압 저항은 심장의 기계적 리듬의 특성에 대한 최대 감도를 제공한다. 실험은 시너스 리듬, 심실 조율, 및 피나시딜과 약리학적으로 유도된 심실 세동(VF) 동안의 기계적인 거동을 규명하였습니다. 배쓰(bath) 전극은 전기 및 기계 행동 사이의 시간적 상관관계를 설정하기 위해 원방 ECG의 동시적인 기록을 가능하게 했다. 도 6c는 <110> 방향으로 정렬 대표적인 압 저항 소자의 반응을 나타낸다. 측정은 ECG 기록과 일치하는 타이밍과 상기 심장 주기의 기계적 리듬을 보여준다. VF 조건에서, 스트레인 게이지 및 ECG 모두 파형상기 정상 리듬을 잃고 VF의 일반적인 임의의 패턴을 표시 것으로 나타났다.

[0141] 최종 설명은 첨단 반도체 통합 및 광학 맵핑/자극을 위한 기능을 설명하기 위해, μ -ILED의 어레이를 이용한다. 여기서는, 670 nm의 피크 방출 파장과 알루미늄 갈륨 인듐 인화물(AlInGaP)에 기초하여 9개의 초박막(3 μm),

마이크로크기($300 \times 300 \mu\text{m}^2$) 발광 다이오드(LED)가 (도. 18. 도 19A, 19B 및 19C) 전압에 민감한 염료의 여기를 위한 국소 광원이다. 이러한 염료와 관련된 형광의 변화는 심장의 활동 전위의 측정을 허용한다. 도 6D는 외부 광원(Prizmatix, 630 nm)와 통합 μ -ILEDs로 얻은 신호를 비교한다. 그들의 작은 크기에도, LED는, 외광과 일치하는 파형 모양으로, 분명한 활동 전위의 기록을 가능하게 한다. 결과는 3D 적분 형식의 생체 내 광학 매핑 및/또는 자극 시스템의 가능성을 증명한다.

[0142] 상기 예에서 설명된 결과는 생물의학 연구 및 임상 애플리케이션 모두에서 잠재적인 활용과, 3D, 장기-특정 설계에서, 활성 전자 재료 및 센서를 인터페이스하기 위한 경로를 제시한다. 재료, 공학 역학 및 기능적 장치에 대한 관심과, 이러한 시스템은 심장 외막에 등각 인터페이스를 구축하고, 다양한 고밀도, 큰 면적 생리학적 다중 파라미터의 매핑 및 자극을 수행할 수 있다. 상기 장치는 다양한 인슐트(insult), 질병 및 치료의 공간적 시간적 반응을 모두에 대한 조사를 위한 대사적, 흥분, 이온, 수축, 열 상태에 대한 국소 정보를 제공할 수 있습니다. 상기 장치는 부정맥, 허혈, 저산소증, 절제 인한 외상이나 심부전 같은 병태 생리학적 상태의 출처를 나타내는 중요한 영역을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 상기 영역은 다음 치료 개입을 유도하는데 사용될 수 있다. 이러한 접근 방법은 진단 및 치명적인 심장 질환의 치료를 위한 고해상도 이식 장치를 설계하고 구현하는 유망한 기회를 제시한다.

[0143] **방법**

[0144] **3D-MIM의 제작:** 아래 설명된, 공정은 폴리(메틸 메타아크릴레이트)(PMMA) 상의 폴리이미드(PI)의 이중층과 또는 폴리(디메틸실록산)(PDMS) 상의 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)(PET)로 코팅된 기판상에 전사 인쇄한 다음, 무기 반도체 재료 (실리콘, InGaN 또는 AlInGaP)의 기준 평면 가공을 시작한다. PMMA의 용해 또는 PDMS로부터 박리로 장치의 해체를 할 수 있습니다. 금속층(Cr/금)은 진공 증착 및 인터커넥트 저항 및 전극을 형성하도록 패터닝된다. 장치의 상부에 폴리머 밀봉 층(PI 또는 감광성 에폭시 SU8)의 적용 및 패터닝은 제조를 완료시킨다. 전사 인쇄는 낮은 모듈러스 실리콘 탄성 중합체의 박막으로 얻어진 구조를 제공한다(Ecoflex, Smooth-on). 주변에 접촉 패드에 결합된 유연한 전도성 케이블(EIform)은 외부 하드웨어에 대한 인터페이스를 제공합니다. 적층 공정은 표면과 직접 접촉 센서, 심장의 원하는 3D 인쇄 모델 장치를 첨부. 주조 및 엘라스토퍼 같은 다른 유형의 층을 경화하는 것까지 시스템의 전체 3D 형상을 정의한다. 일부의 경우, 엘라스토퍼 스트랩 랑겐 돌프 관류 심장 실험에 사용하기 위한 기동력 (도. 20)를 강화한다. 멤브레인에 추가의 개구부는 지지 구조에 흐름과 연관된 유체 축적을 방지하기 위해 포함될 수 있다. 모델로부터 제거는 IrO_x 의 전착을 가능하게 하고 정밀 pH를 감지를 위한 깨끗한 표면을 얻을 수 있습니다.

[0145] 동물 실험 : 실험은 세인트 루이스의 워싱턴 대학의 기관 동물 관리 및 사용위원회의 승인과 국립 연구소의 윤리적 지침에 따라 실시하였다. 이전 문헌에 보고 랑겐돌프 관류 래빗 심장 상의 광 매핑 절차를 수행하였다. 도 21은 대표적인 실험적인 설정을 나타낸다. 간단히 심장은 개흉술을 통해 제거되고 정맥은 산소 타이로드의 솔루션의 역 행성 관류를 허용하도록 대동맥에 배치됩니다. 관류 동물 내의 전해질 균형을 모방하고 심장의 전기적 관점에서 정상적으로 작동을 계속하기 위해 에너지 기관을 제공한다. 심장은 37°C 에서 7.4 ± 0.05 의 pH로 유지된 관류 챔버에 침수된다. 형광 전위차 염료로부터의 신호(di-4 ANEPPS 또는 RH-237) 또는 칼슘 인디케이터(Rhod-2a)의 수집에 의존하는 트랜스 전위(VM)와 칼슘 과도(CAT)의 광신호는 관류 액에 CMOS 카메라와 첨가되고; 모션 아티팩트를 피하기 위해 필요할 때, 여기 수축 비-짜짐(Blebbistatin)도 관류 액에 첨가된다.

[0146] **데이터 수집 및 처리**

[0147] 1. 전기 생리학 : 전기 신호는 240-채널 단극 전기도 수집 시스템 (Astrocard, 보스턴)와 맞춤형 인터페이스와 3D-MIM에 금 전극에서 기록된다. 두 광 및 전기 신호를 트리거 TTL 펄스 및 사후 처리 맞춤 MATLAB 소프트웨어 개별적으로 정렬된 1 kHz의 샘플링 주파수로 수집된다. 후 처리: 입체 · 개의 MIM로부터 취득한 전기 신호는 먼저 수집 소프트웨어 후 관심 활성화 시간의 전기 생리 학적 파라미터가 산출된다 (.도 4C) 내부의 60 Hz에서의 노치 필터로 여과하고, 공간적 좌표로 정렬 광 배경 파일에 기초하여 상기 전극. 광 신호를 여과하고, 정규화 비닝된다. 전기 생리 매개 변수는보기의 전체 필드에 대해 계산됩니다. 공간맵을 만들려면, 활성화 시간은 흩어져있는 데이터의 차 보간을위한 MATLAB의 내부 기능을 사용하여 보간된다. 광 맵은 또한 전극의 좌표로 샘플링되고, 동일한 보간 방법은 샘플링된 광맵 및 전기맵 전체 해상도 광 패턴을 비교하기 위해 적용된다.

[0148] 2. 산도는 데이터의 Ag / AgCl을 전극에 참조된 각 센서의 개방 회로 전위를 측정하여 획득된다.

[0149] 3. 온도와 스트레인 센서 데이터는 내쇼날 인스트루먼트의 PXI-6289 보드를 기반으로 사용자 정의 내장된 시스템을 사용하여 각 센서의 저항 측정을 취득된다.

[0150] **그림 설명**

[0151] 도. 2A, 2B와 2C : 전체 심 외막 표면을 가로 질러 시공간 측정 / 자극 3D 다기능 외피 막 (3D-개의 MIM). 도. 2A : 장치의 설계 및 제조의 주요 단계의 그래픽 묘사. 스케일 바 : 2cm. 도. (b) : 대표적인 3D-MIM의 이미지는 랑겐 돌프 - 관류 래빗 심장에 통합. 흰색 화살표는 상기 시스템의 다양한 기능 요소를 강조 표시합니다. 전자는 심장 (삽입) 모두 전방 및 후방 표면을 커버 할 수 있다. 스케일 바 : 6mm. 도. 2C는 : 심장 외막에 등각 접촉하는 기능 요소의 전망을 확대. 이미지는 장치의 배면 측으로부터 기록된다. 스케일 바 : 500 μm .

[0152] 도. 3A 및 3B : 3 D-MIM의 통합과 관련된 심장 외막에 압력 분석. 도 3A : 총 150 μm 의 두께와 심장의 구조의 부피 팽창의 다양한 조건에서 60 kPa의 유효 탄성 계수를 가진 장치에 의한 계산된 압력 분포. 도. 3B : FEM 및 부피 팽창 (왼쪽), 두께 (중간) 및 멤브레인의 영률(영의 계수) (우)의 함수로서 평균 압력의 분석 결과.

[0153] 도. 도 4A, 4B, 4C 및 4D : 고밀도 전기 매핑 도. 4A 랑겐 돌프 - 관류 래빗 심장에 해당하는 색깔의 전극 위치에서 동시에 획득한 대표적인 광학 및 전기 신호. 스케일 바 : 7mm. 도. (b) : 최고 : 대표적인 광학 활동 전위 (OAP)의 개략도, 단극 전기도 (EG)와 의 OAP에 대해 dV/dt_{Max} 로 및 EG에 대해 $-dV/dt_{\text{Max}}$ 로 정의 활성화 시간, 위치: 다양한 테스트 심장 전기 및 광학 활성화 시간의 상관관계. 도. 4C : 전기 및 광학 측정에서 결정 보간 공간 활성화 맵. 위 : 막에 전극의 빨간 쌍에 의해 진행된 심장, 바닥 : 동 리듬. 도. 4D : 심장의 전방 및 후방 표면 모두에서 전기 신호의 3D 매핑. 전기적 활성화 시간의 공간 보간 맵 시각화 목적 대표적인 래빗 심장 형상에 투영된다. 스케일 바 : 7mm.

[0154] 도 5A, 5B, 5C, 5D, 5E 및 5F : 트랜스 전위 칼슘 과도 동시에 광학적 맵핑 고밀도 산도 매핑 도. 5A : 3D-MIM상기 pH 센서와 랑겐 돌프 관류 래빗 심장 집적적인 pH 센서 어레이와 함께 값도 표시. 5B. 스케일 바 : 7mm. 도. 5B : 재관류 30 분 뒤에 비-흐름 허혈 30분 동안 pH의 시간적변화. 세 시간은 T1, T2, 및 T3는 도에서 공간의 pH 맵에 해당 5D-5F. 도. 5C : 기준 및 재관류에 의한 VT 동안 대표적인 원방 ECG. 도. 베이스 라인에서 32 센서 (왼쪽), 대표적인 횡단 전위와 칼슘 과도 신호 (가운데)의 pH를 맵핑하고, APD70-CaT70 맵 (오른쪽) (도 5D.), 노-흐름 허혈 10분 (도 : 5D-5F. 5E) 및 재관류 20분 (.도 5F). VT, 심실 빈맥; VM, 횡단 전위; CAT, 칼슘 과도; APD70, 70 % 재분극에서 활동 전위 기간; CaT70, 70 % 완화에서 칼슘 과도 기간입니다.

[0155] 도 6A, 6B, 6C 및 6D : 고밀도 온도 및 변형률 탐지 및 이미징 μ -ILEDs 통합 사용. 도. 6A : 냉각 관류하는 동안 온도 모니터링을 위한 3D-MIM의 응용 프로그램. 왼쪽: 랑겐 돌프 - 관류 래빗 심장에 통합된 4×4 온도 센서 어레이와 3D-MIM의 이미지입니다. 중간: 왼쪽 삽입에 도시된 대표적인 센서의 온도 기록. 오른쪽 : ECG에서 계산된 해당 심박수와 중간 삽입 대표적인 시점에서 온도 맵. 컬러 맵의 각 픽셀은 하나의 온도 센서로부터의 기록에 대응한다. 스케일 바 : 1cm. 도. 6B : 절제 실험동안 온도 측정. 상기 센서 어레이와 소작 펜의 위치가 왼쪽 삽입에 나타낸다. 대표적인 센서 (오른쪽 아래)에서 제거 (오른쪽)과 녹음하는 동안 온도 맵은 각각 표시됩니다. 스케일 바 : 7mm. 도. 6C : ECG 동시 녹화 비해 대표적인 생리 조건하에서 실리콘 스트레인 센서의 응답. 도. 6D : 왼쪽 : 광학 매핑 실험에서 μ -ILEDs 배열과 3D-MIM의 이미지입니다. 삽입된 대표적인 μ -ILED 주변 영역의 확대도를 나타낸다. 오른쪽 : 각각 3D-MIM 및 외부 광 여기에 μ -ILED를 사용하여 여기 동안 기록된 대표적인 화소에서 광신호의 비교 (왼쪽 삽입에 파란색 점). 스케일 바 : 3mm.

[0156] **3D-MIM의 역학 분석.**

[0157] **IN. 3D FEM에 의한 수치 해석.** 3D FEM은 3D 다기능 외피 막 (3D-MIM) 및 디바이스 파라미터의 넓은 범위의 심장 과 심장의 확장 사이의 압력을 연구하는 데 사용됩니다. 심장의 3D 기하학적 모델은 의료 검사에서 얻어진 광학 세분화에 의해 재구성된다. 기하학적 모델은 ABAQUS 유한 요소 프로그램의 전처리로 가져옵니다. 심장과 3D-MIM은 각각 4 노드, 선형 사면체 솔리드 요소 C3D4와 ABAQUS의 4 노드 사변형 막 엘리먼트 M3D4에 의해 모델링된다. 요소의 전체 개수는 60,000을 초과하고, 정체가 수치 결과의 정확성을 보장 배쉬. 심장의 소정의 확장, FEM은 3D-MIM과 중심 사이의 계면에서의 압력 분포를 제공한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 평균 압력은 상기 3D MIM 및 심장 실험에서와 같이, 즉 심장의 심실 사이의 접촉 면적을 통해 얻어진다. 도 3A.

[0158] **II. 압력.** 도에 도시된 바와 같상기 3D MIM (도. 3A)에 의해 피복되어 심장의 일부는 대략 길상기 A 및 반 - 주축의 B를 부분 선대칭 타원체이다. 도 7a 및 도 7b. 심장 표면의 3D-MIM은 막으로 제조되고, 심장의 선형 팽창 ϵ 로 인해, $z^2/[(1+\epsilon)^2 a^2] + r^2/[(1+\epsilon)^2 b^2] = 1$ 에 따라 제조될때, (Z, R) 및 (z,r) = [(1+ ϵ)Z, (1+ ϵ)R]은 각각 3D-MIM의 수직 및 라디칼 좌표이다. 3D-MIM의 평면 부하 상태는 이축성 선형 변화 ϵ 은 이축성 부하 $E\epsilon/(1-\nu)$ 를 준다. 여기서, 각각 E 및 ν 는 영률이고 및 푸이손의 비율이다. 막 힘, 선형 팽창으로 인한 길상기

변화의 계산은

$$T = \frac{Et\varepsilon}{(1-\nu)(1+\varepsilon)}, \text{ 이고,}$$

여기서, t는 3-D MIM의 두께이다. 평면 곡선 $r = r(z)$ 이고, 표면상의 임의의 점 (Z, R)에서 자오면 방향에 따른 주 곡률은 $-(dr^2/dz^2)/[1+(dr/dz)^2]^{3/2}$ 이다. 둘레방향에 따른 여타 주 곡률은 $r\sqrt{1+(dr/dz)^2}$ 에 의해 주어진다. $(1+\varepsilon)Z$ 및 $r = (1+\varepsilon)R$ 의 경우, 두 주 곡률은 하기 식에 의해 주어진다.

$$\begin{cases} \kappa_1 = \frac{a^4 b}{(1+\varepsilon)(a^4 - a^2 X^2 + b^2 X^2)^{3/2}} \\ \kappa_2 = \frac{a^2}{(1+\varepsilon)b\sqrt{a^2 + a^2 X^2 + b^2 X^2}} \end{cases}$$

심장에 압력은 하기식과 같은 멤브레인 장력 곡률 등의 조건에서 얻어진다.

$$P = T(\kappa_1 + \kappa_2).$$

심장과 접촉하는 하기 식의 타원체 표면의 ($Z_0 \leq Z \leq A$, 도. 7A)의 일부에 걸친 평균은

$$P_{average} = \frac{\int_{Z_0}^a P \cdot 2\pi R \sqrt{1 + \left(\frac{dR}{dZ}\right)^2} dZ}{\int_{Z_0}^a 2\pi R \sqrt{1 + \left(\frac{dR}{dZ}\right)^2} dZ} \text{ 이고,}$$

상기 식 및

$$C = \frac{\int_{Z_0}^a \frac{a^2[(a^2 + b^2)a^2 - (a^2 - b^2)Z^2]}{b(a^4 - a^2 Z^2 + b^2 Z^2)^{3/2}} R \sqrt{1 + \left(\frac{dR}{dZ}\right)^2} dZ}{\int_{Z_0}^a R \sqrt{1 + \left(\frac{dR}{dZ}\right)^2} dZ}$$

에 의해 제공된다.

$a = 15\text{mm}$, $b = 10\text{ mm}$ 0 $X = -5.5\text{ mm}$ 인 경우, 가장 심장의 기하학적 모델 식의 평균 압력에 알만다. 식 (1)가 3D-FEM 결과와 잘 일치한다. 도 3B

분석은 위의 3D-MIM와 심장 사이의 압력에 전자 장치의 효과를 고려하지 않습니다. 이러한 효과는 수학식으로부터 추정될 수있다. (1) 전자 장치와 3D MIM의 유효 인장 강성과 3D-MIM의 인장 강성을 잇 대체함으로써. 도 세트입니다. 도 7b는 배선 전극으로 이루어지는 멤브레인 재료 (62.8 X 24.3 X 0.15 MM3)의 시트 상에 전자 장치를 도시한다. 연결부는 모두 Au로 구성 : 120 nm / CR : 1.2 μm 의 두께의 폴리이미드 (PI)는 각 층의 층상기 끼워진 나노 복합 층. 전극의 단면은 커넥터와 유사하지만, Au로 노출되도록 상부 1.2 μm 의 두께 PI 층없이. 시트는 8 노드 고체 소자 C3D8R 의해 모델링 되고, 배선 및 전극은 각각 ABAQUS의 4 노드 S4R 쉘 요소로 모델화 된다. FEM은 인장 강도가 전자 장치 없이도 1에 나타낸 약 1.5 배로 준다. 7B.

3D-MIM에 대한 제조 절차

I. 도 2에 나타나는 다양한 전자 부품의 배열의 3D-MIM

실리콘 나노막의 p 형 도핑.

1. 아세톤 (150 nm의 매립 산화막에 320 nm의 실리콘) 인슐레이터 (SOI) 웨이퍼상의 실리콘, 이소 프로필 알콜 (IPA) 및 탈이온화수로 씻어주고, 5분 동안 110°C에서 탈수한다.

2. 버퍼 산화물 에칭 (BOE) 6 : 1로 1분 동안 씻어 준다.

3. 10분 동안 1000°C에서 확산 봉소 원에 노출 시킨다.

4. HF로 1분 동안 처리된 웨이퍼를 씻어주고, RCA1으로 10분, RCA2로 10분 및 BOE로 1분 씻어준다.

InGaN μ -ILED의 준비.

- [0178] 5. 스핀 코팅과 포토 레지스트(PR) 패터닝(AZ 5214 E), 질화 갈륨 /시 (111) 에피 웨이퍼 (Azzurro Semiconductor, GaN: Mg (110 nm)//five repeats of InGaN (3 nm), GaN: Si (10 nm)//GaN: Si (1,700 nm)//AlN: Si/GaN: Si (1,900 nm)//GaN (750 nm)//AlN/AlGaIn (300 nm)//Si (111)).
- [0179] (6), 유도 결합 플라즈마 반응성 이온 에칭 (ICP-RIE) : (a). 3 mTorr, 15 sccm BCl₃, RF 300 W 및 평행 판 DC 전압 100 V(90초), 이후 (b). 3 mTorr, 15 sccm Cl₂, RF 300 W 및 평행 판 DC 전압 100 V(120초).
- [0180] 7. BOE (10 : 1)로 120초 동안 자연 산화막을 제거합니다.
- [0181] 8. 적층 Ti: 15 nm/Al: 60 nm/Mo: 20 nm/금 : 100 nm의 e-beam 증발기.
- [0182] 9. 리프트 오프(120 초 동안 아세톤으로 초음파).
- [0183] 10. 860°C에서 30초 동안 가열 냉각
- [0184] 11. p-확산 층의 PR 패터닝.
- [0185] 12. HCL:DI=3:1에서 5분 동안 침지.
- [0186] 13. e-beam 증발기를 통한 적층 Ni: 10 nm/금: 10 nm
- [0187] 14. 리프트-오프
- [0188] 15. 500°C에서 10분 동안 가열 냉각
- [0189] 16. p-접촉 패드의 PR 패터닝.
- [0190] 17. e-beam 증발기를 통한 적층 Ti: 10 nm/금: 120 nm
- [0191] 18. 리프트-오프
- [0192] 19. 플라즈마 강화 화학 기상 증착 (PECVD)을 통한 적층 Si₃N₄: 300nm
- [0193] 20. 앵커(anchor)의 PR 패터닝
- [0194] 21. e-beam 증발기를 통한 적층 Ti: 50 nm/Ni: 450 nm
- [0195] 22. 리프트-오프
- [0196] 23. 반응성 이온 에칭(RIE)으로 Si₃N₄ 마스크의 에칭(SF₆ 40 sccm, 압력 35 mTorr, 및 RF: 100 W, 에칭 시간 >3 분)
- [0197] 24. ICP-RIE으로 Si₃N₄ 및 GaN/InGaIn/AlN/AlGaIn 에피-층의 에칭: (a). 5 mTorr, 25°C, 10 sccm BCl₃, 16 sccm Cl₂, 4 sccm Ar, 500 W, 300 V, 1 분 (b). 5 mTorr, 25°C, 20 sccm Cl₂, sccm Ar, 500 W, 260 V, 8 분.
- [0198] 25. Si의 이방성 언더컷을 위한 100°C, 45분 동안(100*100 μm)KOH 침지(PSE-200, Transene)
- [0199] 26. ~200초 동안 Ni 에칭(Transene TFB)(3 nm/s, 실온)
- [0200] 27. RIE로 Si₃N₄의 에칭
- [0201] PET 베이스 층의 준비.
- [0202] 28. 유리 슬라이드 상의 폴리(디메틸실록산)(PDMS)(Sylgard 184, Dow Corning) 스핀 캐스트(3,000 rpm, 30초).
- [0203] 29. 70°C에서 2시간동안 PDMS 보존
- [0204] 30. PDMS의 표면에 2.5 μm의 두께의 폴리(에틸렌테레프탈레이트)(PET) 막 (PET) 필름의 라미네이트.
- [0205] PET 기본(베이스) 층 상의 실리콘 나노막의 전사 인쇄.
- [0206] 31. 3 μm의 피치 도트 패턴으로 패터닝 PR(S1805, Microposit)
- [0207] 32. RIE로 실리콘 에칭(50 mTorr, 40 sccm SF₆, 100W, 1 분).
- [0208] 33. 30분 동안 HF에서 도트 패턴을 통한 SOI 웨이퍼의 매몰 산화물 층 언더컷.

- [0209] 34. PET 막 상의 SU-8 2 에폭시(Microchem)의 스핀 코팅(3,000 rpm, 30초).
- [0210] 35. 65℃ 30초 동안 굽기.
- [0211] 36. SOI 웨이퍼로부터 PDMS 스탬프와 Si 나노막을 들어올리는 단계
- [0212] 37. Si 층을 SU-8 층에 인쇄.
- [0213] 38. 글래스 슬라이드 뒤쪽으로 자외선 빛 노출로 SU-8층 처리.
- [0214] 39. 95℃ 30초 동안 굽고 스탬프 제거
- [0215] 40. 150℃ 15분 동안 굽기.
- [0216] 41. 아세톤, IPA 및 탈이온수로 PR 스트립.
- [0217] 42. PR(S1805) 패터닝
- [0218] 43. RIE로 실리콘 에칭(50 mTorr, 40 sccm SF₆, 100 W, 1 분).
- [0219] 44. 아세톤, IPA 및 탈이온수로 PR 스트립.
- [0220] 제1 금속화.
- [0221] 45. e-beam 증발기를 통한 적층 Cr: 10 nm/금: 300 nm
- [0222] 46. PR 패터닝.
- [0223] 47. Cr/Au 습식 에칭
- [0224] 48. 아세톤, IPA 및 탈이온수로 PR 스트립.
- [0225] PET 평면 기판 상의 InGaN μ -ILED의 전사 인쇄
- [0226] 49. SU-8 2 스핀 코팅(4,000 rpm, 30초).
- [0227] 50. 65℃ 1분 동안 먼저 굽고, 95℃ 2분 동안 굽기.
- [0228] 51. PDMS 스탬프로 LED 인쇄
- [0229] 52. 150 mJ/cm²으로 365 nm UV 적용.
- [0230] 53. 65℃ 1분 동안 먼저 굽고, 95℃ 2분 동안 굽기.
- [0231] 인쇄된 InGaN μ -ILED의 패시베이션(Passivation)
- [0232] 54. RIE로 상기 LED의 상부에 Si₃N₄의 표면 개질 제거(40 mTorr, 19.6 sccm O₂, 40 sccm SF₆, 100 W for 3 min).
- [0233] 55. 벤조사이클로부텐(BCB)의 스핀 캐스트(Cyclotene 4024-40, Dow) (2,000 rpm, 30 s).
- [0234] 56. 90초 동안 70℃에서 전-굽기.
- [0235] 57. 샘플의 뒤쪽으로부터 UV 노출(123 mJ/cm², 405 nm).
- [0236] 58. 30초 동안 70℃에서 후-굽기.
- [0237] 59. 70초 동안 발전기(developer)에서 발전.
- [0238] 60. 120분 동안 210℃에서 무-산소 환경에서 BCB 보존
- [0239] 61. RIE 사용한 데스크럼(Desccum) 공정(200 mTorr, 18 sccm O₂, 2 sccm CF₄, 150 W RF power, 30 s).
- [0240] 제2 금속화.
- [0241] 62. e-beam 증발기를 통한 적층 Cr: 10 nm/금: 300 nm
- [0242] 63. PR 패터닝.

- [0243] 64. Cr/Au 습식 에칭
- [0244] 65. 아세톤, IPA 및 탈이온수로 PR 스트립.
- [0245] 66. 150℃에서 5분 동안 탈수
- [0246] 동봉 및 폴리머 패터닝.
- [0247] 67. 폴리이미드(PI) 전구체 스핀 코팅(폴리(피로멜리트산 무수물-co-4,4'-옥시디아닐린), 아마이드 산 용액, Sigma-Aldrich)(4,000 rpm, 30 s).
- [0248] 68. 120분 동안 210℃ 무 산소 환경에서 PI의 보존.
- [0249] 69. e-beam 증발기를 통한 적층 Cu: 600 nm
- [0250] 70. Cu 마스크의 PR 패터닝
- [0251] 71. Cu의 습식 에칭
- [0252] 72. RIE로 폴리머 에칭(200 mTorr, 3 sccm CF₄ and 19.6 sccm O₂, 175 W for 30 min).
- [0253] 73. Cu의 습식 에칭
- [0254] 탄성체 기질의 준비(제조)
- [0255] 74. 트리데카플로로-1,1,2,2-테트라하이드록실 트리카로실란으로 유리 슬라이드의 실란화(UCT Specialties, LLC).
- [0256] 75. 유리 슬라이드 상에 실리콘 탄성체(Ecoflex 00-30, Smooth-on) 스핀 코팅(500 rpm, 60 s).
- [0257] 76. 3시간 동안 실온 보존.
- [0258] 탄성체 기관 상에 전사 인쇄 및 케이블 결합
- [0259] 77. 수용성 테이프(3M)를 사용한 PDMS 코팅된 유리 슬라이드로부터 폴리머 베이스 및 동봉층 전자장치 구성부 어레이의 방출.
- [0260] 78. e-beam 증발기를 사용한 PET의 뒷부분 상에 적층 Ti: 3nm/SiO₂: 30 nm
- [0261] 79. 4분 동안 탄성체 기질의 UV/오존 처리
- [0262] 80. 상기 탄성체 기질 상에 전자장치 구성부 어레이와 PET를 인쇄.
- [0263] 81. 탈이온수로 가용성 테이프를 녹이는 단계.
- [0264] 82. 견고한 압력으로 뜨거운 철을 사용한 유연한 열-동봉 전도성 케이블의 전자장치 구성부 어레이로의 결합
- [0265] 3D 기하구조의 형성.
- [0266] 83. 3D 프린팅 및 3D 이미징을 사용한 심장 모델의 준비.
- [0267] 84. 상기 심장 모델과 접촉하는 전자 장치 구성부의 앞쪽과 상기 심장 모델에 탄성체 기질로 전자 장치 구성부를 부착하는 단계(도 22)
- [0268] 85. 추가적인 실리콘 탄성체 구조가 통합될 수 있다.(도 20)
- [0269] 86. 상부에 실리콘 탄성체(Ecoflex 00-30, Smooth-on)를 캐스트하는 단계.
- [0270] 87. 24시간 동안 실온에서 보존.
- [0271] 88. 유체 배수를 위한 추가적인 구멍상기 막의 패시브 영역을 통해 펀칭될 수 있다.
- [0272] 89. 상기 모델로부터 3D-MIM의 제거.
- [0273] IrO_x pH 센서를 위한 전기 화학 공정
- [0274] 90. 탈이온수 200 ml에서 이리듐 테트라클로라이드 300 mg을 녹이고, 15분 동안 교반.

- [0275] 91. 2ml의 수용성 과산화수소(30%)를 첨가하고, 10분 동안 교반.
- [0276] 92. 1,000 mg의 옥살산 무수화물을 첨가하고, 10분 동안 교반.
- [0277] 93. 소량의 무수 탄산 칼륨을 첨가함으로써 pH를 10.5로 조절.
- [0278] 94. 2일 동안 실온에서 저장하고, 상기 기간 중에 완전하게 준비된 용액은 황색에서 밝은 보라색으로 색 변화를 한다. 이후, 냉장고에 4℃에서 어두운 병에 상기 용액을 저장한다.
- [0279] 95. 상기 준비된 용액을 사용하여, 일정한 전류 모드에서 일정전위기(VMP-3, BioLogic Inc.)로 3D-MIM 상에 선별된 적극으로 IrO₂를 전기 도금한다. 전기 도금중, 작업 및 카운터 전극을 지나는 전압은 0.7V로 유지되었다. 시간 소요: 20분.
- [0280] II. 높은 정밀도 ECG / pH를 매핑하기 위한 전극 배열
- [0281] PI 베이스 층의 준비.
- [0282] 1. Si 웨이퍼는 아세톤, IPA 및 DI수로 씻어주고, 110℃에서 5분 동안 탈수.
- [0283] 2. 폴리(메틸메타아크릴레이트)로 스핀 코팅(PMMA 495 A2, MICROCHEM) (3,000 rpm으로 30 초).
- [0284] 3. 180℃에서 1분 동안 굽기.
- [0285] 4. PI 전구체와 스핀 코팅(4,000 rpm으로 30초).
- [0286] 5. 30초 동안 110℃에서 굽기.
- [0287] 6. 5분 동안 150℃에서 굽기
- [0288] 7. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI 보존
- [0289] 금속화
- [0290] 8. 전자 빔 증발기로의 적층 Cr: 10 nm/금: 300 nm
- [0291] 9. 패턴 PR
- [0292] 10. 습식 에칭 Cr/금.
- [0293] 11. 아세톤, IPA 및 DI수로 스트립
- [0294] 12. 150℃에서 5분 동안 탈수
- [0295] 캡슐화 및 고분자 패터닝.
- [0296] 13. PI 전구체 스핀 코팅(4,000 rpm으로 30초).
- [0297] 14. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI 보존.
- [0298] 15. PR(AZ 4620) 스핀 코팅(1,000 rpm으로, 60초).
- [0299] 16. 폴리머 에칭을 위한 PR 패터닝.
- [0300] 17. RIE로 폴리머의 에칭(200 mTorr, 20 sccm O₂, 20분, 150 W).
- [0301] 18. 아세톤, IPA와 DI수로 PR 스트립
- [0302] 엘라스토머 기관상 전사 인쇄 및 케이블 결합
- [0303] 19. 부분적으로 끓는 아세톤으로 PMMA를 녹인다.
- [0304] 20. 수용성 테이프를 사용하여, Si 웨이퍼에서 PI 베이스와 동봉 층의 전극 배열을 해제합니다.
- [0305] 21. PI 베이스 층의 뒷면 상에 적층 Ti: 3 nm/SiO₂: 30 nm.
- [0306] 22. 탄성체 기질 상에 동봉 층 및 PI 베이스 층과 전자 장치의 인쇄
- [0307] 23. DI수로 수용성 테이프를 녹이는 단계.

- [0308] 24. 견고한 압력의 뜨거운 철을 사용하여 얇고 유연한 열 밀봉 전도성 케이블(Elform, HST-9805-210)을 상기 어레이에 결합.
- [0309] 선별된 전극 상에 3D-MIM 의 통합 및 IrOx의 전기도금으로 제조의 완료.
- [0310] III. 온도 센서 어레이
- [0311] PI 베이스 층의 준비.
- [0312] 1. 아세톤, IPA 및 DI수로 Si 웨이퍼를 씻어주고, 110℃에서 5분 동안 탈수.
- [0313] 2. PMMA 495 A2로 스핀 코팅(3,000 rpm으로 30초).
- [0314] 3. 1분 동안 180℃에서 굽기.
- [0315] 4. PI 전구체로 스핀 코팅(4,000 rpm으로 30초).
- [0316] 5. 30초 동안 110℃에서 굽기.
- [0317] 6. 5분간 150℃에서 굽기.
- [0318] 7. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI의 보존.
- [0319] 1차 금속화.
- [0320] 8. 전자 빔 증발기로 적층 Cr: 5 nm/금: 40 nm
- [0321] 9. PR 패터닝.
- [0322] 10. 습식 에칭 Cr/금.
- [0323] 11. 아세톤, IPA와 DI수로 PR 스트립
- [0324] 12. 150℃에서 5분 동안 탈수.
- [0325] 구멍을 통한 1차 금속 및 패턴의 분리
- [0326] 13. PI 전구체로 스핀 코팅.
- [0327] 14. 30초 동안 110℃에서 굽기.
- [0328] 15. 5분간 150℃에서 굽기.
- [0329] 16. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI의 보존.
- [0330] 17. 스핀 코팅(3000 rpm으로, 30초) 및 PR 패터닝(AZ4620).
- [0331] 18. RIE(50 mTorr로, 20 sccm O₂, 150 W, 35 분).
- [0332] 제2 금속화.
- [0333] 19. 전자 빔 증발기로 적층 Cr: 5 nm/금: 200 nm
- [0334] 20. PR 패터닝.
- [0335] 21. 습식 에칭 Cr/금.
- [0336] 22. 아세톤, IPA 및 DI수로 PR스트립
- [0337] 23. 150℃에서 5분간 탈수.
- [0338] 캡슐화(동봉) 및 고분자 패터닝.
- [0339] 24. PI 전구체와 스핀 코팅.
- [0340] 25. 30초 동안 110℃에서 굽기
- [0341] 26. 5분간 150℃에서 굽기
- [0342] 27. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI의 보존.

- [0343] 28. PR 패턴(AZ4620).
- [0344] 29. RIE(50 mTorr, 20 sccm O₂, 150 W, 35분).
- [0345] 탄성체 기관상 전사 인쇄 및 케이블 결합
- [0346] 30. 끓는 아세톤으로 부분적으로 PMMA를 녹인다.
- [0347] 31. 수용성 테이프를 사용하여, Si 웨이퍼로부터 PI 베이스 및 밀봉 층과 온도 센서 어레이를 해제한다.
- [0348] 32. PI 베이스 층의 뒷면 상에 적층 Ti 3 nm/SiO₂: 30 nm.
- [0349] 33. 4분간 탄성체 기질의 UV/오존 처리.
- [0350] 35. DI수로 수용성 테이프를 녹인다.
- [0351] 36. 얇고 유연한 열 밀봉 전도성 케이블을(Elform, HST-9805-210) 상기 어레이에 단단한 압력의 뜨거운 철을 사용하여 결합시킨다.
- [0352] 3D-MIM에 통합으로 제조의 완료
- [0353] IV. Si 변형률 센서 어레이.
- [0354] p 형 도핑 실리콘 나노막.
- [0355] 1. 아세톤, 이소프로필알코올(IPA), 탈 이온수 (DI)로 SOI 웨이퍼를 씻어주고, 5분 동안 110°C에서 탈수한다.
- [0356] 2. BOE (6 : 1)로 1분 동안 씻어준다.
- [0357] 3. 10분 동안 1000°C에서 확산 붕소 원에 노출 시킨다.
- [0358] 4. 1 분간 공정된 웨이퍼를 HF로 씻어주고, RCA1 10분, RCA2 10분 및 BOE로 1분간 씻어준다.
- [0359] PI 베이스 층의 제조 및 실리콘 나노막의 전사 인쇄.
- [0360] 5. 3 μm의 피치 도트 패턴과 패턴 PR(S1805,된 MicroPosit) 처리.
- [0361] 6. RIE로 실리콘 에칭(50 mTorr로, 40 SCCM SF₆, 100W, 1 분).
- [0362] 7. 30분 동안 HF의 도트 패턴을 통해 SOI 웨이퍼의 매립 산화층의 언더컷.
- [0363] 8. 아세톤, IPA와 DI수로 Si 웨이퍼를 씻어주고 110°C에서 5분 동안 탈수시킨다.
- [0364] 9. PMMA와 스핀 코팅(3,000 rpm으로 30초).
- [0365] 10. 1분 동안 180°C에서 굽기.
- [0366] 11. PI 전구체를 스핀 코팅(4,000 rpm으로 30 초)하고 40초 동안 110°C에서 어닐링(담금질)한다.
- [0367] 12. SOI 웨이퍼에서 PDMS 스탬프와 실리콘 나노막을 들어 올린다.
- [0368] 13. PI 층 상에 Si 층 인쇄.
- [0369] 14. 30초 동안 110°C에서 굽고 스탬프를 해제한다.
- [0370] 15. 15분 동안 150°C에서 굽는다.
- [0371] 16. 아세톤, IPA와 DI수로 PR의 스트립
- [0372] 17. 60분 동안 250°C에서 산소가 없는 환경에서 PI의 보존.
- [0373] Si 패터닝.
- [0374] 18. PR 패터닝(S1805).
- [0375] 19. RIE에 의해 에칭(50 mTorr로, 40 SCCM SF₆, 100 W, 1 분).
- [0376] 20. 아세톤, IPA와 DI수로 PR의 스트립
- [0377] 금속화.

- [0378] 21. 전자 빔 증발기로 적층 Cr: 10 nm/금: 300 nm.
- [0379] 22. 패턴 PR.
- [0380] 23 습식 에칭 Cr/금.
- [0381] 24. 아세톤, IPA 및 DI로 PR의 스트립
- [0382] 25. 150℃에서 5분 동안 탈수.
- [0383] 캡슐화(동봉) 및 폴리머 패터닝.
- [0384] 26. PI 전구체의 스핀 코팅(4,000 rpm으로 30초).
- [0385] 27. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI의 보존.
- [0386] 28. PR의 스핀 코팅(AZ 4620) (1,000 rpm으로, 60초).
- [0387] 29. PR 패터닝 및 폴리머 에칭
- [0388] 30. RIE로 폴리머 에칭(200 mTorr, 20 sccm O₂, 20분, 150 W).
- [0389] 31. 아세톤, IPA 및 물로 PR 스트립
- [0390] 탄성체 기질 상에 전사 인쇄 및 케이블 결합
- [0391] 32. 끓는 아세톤으로 부분적으로 PMMA를 녹인다.
- [0392] 33. 수용성 테이프를 사용하여 Si 웨이퍼로부터 PI 베이스와 밀봉 층과 스트레인 센서 어레이를 해제한다.
- [0393] 34. PI 베이스 층의 뒷면 상에 적층 Ti: 3 nm/SiO₂: 30 nm.
- [0394] 35. 4분간 탄성체 기질의 UV/오존 처리.
- [0395] 36. 탄성체 기질 상에 PI 베이스 및 밀봉 층과 스트레인 센서 어레이의 인쇄.
- [0396] 37. DI로 수용성 테이프를 녹이는 단계.
- [0397] 38. 견고한 압력과 뜨거운 철을 사용하여 얇고 유연한 열 밀봉 전도성 케이블을(Elform, HST-9805-210) 상기 어레이에 결합시키는 단계.
- [0398] 3D-MIM에 통합으로 제조의 완료
- [0399] 광학 실험용 V. μ-ILEDs 어레이
- [0400] AlInGaP μ-ILEDs의 준비(제조).
- [0401] 1. GaAs 웨이퍼 상에 p-GaAs:C (50 nm)//Al_{0.45}Ga_{0.55}As:C (800nm)//In_{0.5}Al_{0.5}P:Zn (200 nm)//Al_{0.25}Ga_{0.25}In_{0.5}P (6 nm)//four repeats of In_{0.56}Ga_{0.44}P (6 nm), Al_{0.25}Ga_{0.25}In_{0.5}P (6 nm)//In_{0.5}Al_{0.5}P:Si (200 nm)//Al_{0.45}Ga_{0.55}As:Si (800 nm)//n-GaAs:Si (500 nm)//Al_{0.96}Ga_{0.04}As (500 nm)의 에피택셜 스택의 준비
- [0402] 2. PECVD와 SiO₂ 적층.
- [0403] 3. 메사 에칭을 위한 패턴 PR.
- [0404] 4. BOE로 SiO₂ 에칭.
- [0405] 5. n-GaAs를 노출시키기 위해 ICP-RIE로(2 mTorr, Cl₂ 4 sccm, H₂ 2 sccm, 아르곤 4 sccm, RF1: 100 W, RF2: 500 W ~ 5 분)
- [0406] 6. 아세톤, IPA와 DI로 PR 스트립.
- [0407] 7. n-GaAs 에칭을 위한 패턴 PR.
- [0408] 8. 습식 에칭 H₃PO₄ : H₂O₂ : H₂O (1 : 13 : 12) (~ 10 초).
- [0409] 9. 아세톤, IPA와 DI로 PR 스트립.

- [0410] 10. N-접촉 패턴 PR.
- [0411] 11. HCl로 n 형의 GaAs의 표면 : DI 물 (1 : 1) 30 (S).
- [0412] 12. 적층 Pd : 5 nm / 창 : 35 nm의 / 금 : 전자 빔 증발기 70 나노 미터.
- [0413] 13. 리프트 오프 (lift-off).
- [0414] 14. N₂ 분위기에서 60분 동안 175℃에서 어닐링.
- [0415] 15. P-접촉 패턴 PR.
- [0416] 16. 30초 동안 BOE와 에칭.
- [0417] 17. HCl로 p 형의 GaAs의 표면 : DI 물 (1 : 1) 30 (S).
- [0418] 18. 적층 편 : 10 nm의 / 티 : 40 nm의 / PT : 10 nm의 / 금 : 전자 빔 증발기 70 나노 미터.
- [0419] 19. 리프트 오프 (lift-off).
- [0420] 20. 보호 앵커 패턴 PR.
- [0421] 21. 희석 HF에 담 (49 % 100 희석 : 1) ~ 2 시간은 μ -ILEDs 아래의 Al_{0.96}Ga_{0.04}As (희생 층)을 제거하는.
- [0422] 의 AlInGaP의 [285] 폴리머 기반 층의 준비와 전달 인쇄 μ -ILEDs.
- [0423] 22. 유리 슬라이드 상에 적층 Cr: 10 나노 미터.
- [0424] 23. Cr 마커를 위한 패턴 PR.
- [0425] 24. 습식 에칭 Cr.
- [0426] 25. 아세톤, IPA 및 물로 PR 스트립.
- [0427] 26. PMMA 495 A2의 스핀 코팅 (3000 rpm으로, 30 초).
- [0428] 27. 1분 동안 180℃에서 굽기.
- [0429] 28. SU-8 2의 스핀 코팅(4,000 rpm으로 30 초).
- [0430] 29. 1분 동안 65℃에서 사전 굽기 및 2분 동안 95℃ 후 굽기.
- [0431] 30. PDMS 스탬프로 μ -ILEDs의 인쇄.
- [0432] 31. 150 mJ/cm²로 UV 365 nm의 노출을 적용합니다.
- [0433] 32. 1분 동안 65℃, 2 분 동안 95℃에서 각각 구워 주어 PDMS 스탬프를 제거합니다.
- [0434] 33. 아세톤, IPA와 DI로 PR 스트립
- [0435] AlInGaP μ -ILED의 패시베이션
- [0436] 34 SU-8 2 스핀 코팅(2,000 rpm으로 30 초).
- [0437] 35. 2분 65℃에서 전 굽기 및 3분 동안 95℃ 후 굽기
- [0438] 36. 구멍을 통해 만들기 위한 150 mJ/cm² UV 365 nm 노출
- [0439] 37. 40초 동안 70℃에서 굽기.
- [0440] 38. 30초 동안 SU-8 발전기에서 발전.
- [0441] 39. 30분 동안 150℃에서 굽기
- [0442] 금속화.
- [0443] 40. 전자 빔 증발기로 적층 Cr: 10 nm/금: 300 nm.
- [0444] 41. 패턴 PR.

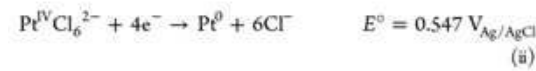
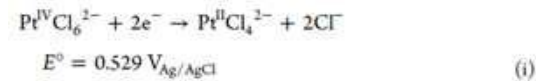
- [0445] 42. 습식 에칭 Cr/금.
- [0446] 43. AZ 400T로 PR 제거
- [0447] 캡슐화 및 폴리머 패터닝.
- [0448] 44. 탈수(조건: 150℃, 5 분).
- [0449] 45. SU8-2 스핀 코팅(2000 rpm으로, 30 초).
- [0450] 46. 1분 동안 65℃에서 굽고, 2분 동안 95℃에서 굽기
- [0451] 47. N₂ 가스 주입
- [0452] 48 PI 전구체의 스핀 코팅(3,000 rpm으로 30 초).
- [0453] 49. 60분 동안 250℃에서 산소가 없는 환경에서 PI 보존.
- [0454] 50. PR의 스핀 코팅(AZ 4620) (1,000 rpm으로, 60 초).
- [0455] 51. 폴리머 에칭, PR 패터닝.
- [0456] 52. RIE로 폴리머 에칭(200 mTorr 내지 20 sccm의 O₂, 20 분 동안 150 W).
- [0457] 53. 아세톤, IPA와 DI 물로 PR 스트립
- [0458] 엘라스토머 기관상의 전자 인쇄 및 케이블 결합
- [0459] 54 부분적으로 끊는 아세톤으로 PMMA를 녹인다.
- [0460] 55. 수용성 테이프를 사용하여 Si 웨이퍼에서 고분자 기지와 캡슐화 층으로 μ -ILEDs 어레이의 해제
- [0461] 56. PI베이스 층의 배면에 적층 Ti 3 nm / SiO₂ 30 nm.
- [0462] 57. 4분간 엘라스토머 기재의 UV/오존 처리.
- [0463] 58. 인쇄 엘라스토머 기관 상에 고분자 기지와 캡슐화 층으로 μ -ILEDs 배열입니다.
- [0464] 59. DI 물과 수용성 테이프를 녹임.
- [0465] 60. 본드 얇고 유연한 열 밀봉 전도성 케이블 (Elform, HST-9805-210) 회사의 압력과 뜨거운 철을 사용하여 전자 부품 배열.
- [0466] 3D- MIM 통합으로 제조의 완료
- [0467] **도(Figure Captions)**
- [0468] 도 7a 및 도 7b : 장치의 기계적 분석. 도. 7A : 부분 축 대칭의 도식 그림은 분석 모델의 길상기 a와 semiprincipal 축 B와 타원체. 도. 7B :와 두 방향을 따라 전자 장치없상기 3D-MIM의 강성의 비교.
- [0469] 도 8a 및 도 8b : 3D-개의 MIM 심장 작업의 안정성을 적용. 도. 8A :와 심장의 3D-개의 MIM없상기 작업 심장 준비하는 동안 대동맥 및 허혈의 전기 생리 지표에서의 압력 파형의 연대기 비교. 허혈 증상은 수축의 표시, 파 필드 전기도의 보정 QT 간격의 감소 및 원방 전기도의 ST 세그먼트 (segment)의 상승되는 압력 파형의 감소를 포함한다. 제어 심장의 시간적 패턴 작업 심장 준비하지만 압력 파형과 ST 상승은 3D-MIM상기 기능을 손상 있음을 표시하지 않는 것, 심지어 3D-MIM없상기 시간에 걸쳐 안정 없음을 나타냅니다. QTc 간격은 더 연구 될 수 재 분석에 일부 영향이있을 수 있음을 시사 않는 삼차원 개의 MIM 그룹으로 단축된다. 도. 도 8b : 실시 예는 3D MIM 군과 대조군 안정 시간의 시작과 끝에서 추적.
- [0470] 도 9 : 고정밀 ECG와 pH를 매핑하기위한 전극 배열의 설계. 인 세트는 각각 PI 기반과 캡슐화 층으로 확대 한 금 전극의 이미지, 전착 IrOx를 가진 전극 및 상호 연결을 보여줍니다.
- [0471] 도 10 : 인산 완충 식염수에서 측정된 대표적인 3D MIM의 Au 전극의 전기 화학 임피던스 분광법 (EIS) 데이터.
- [0472] 도 11A, 11B 및 11C : 가열하에 3D 개의 MIM 전기 생리학적 측정된 신호 품질 및 체포 심장 상태의 비교. 두 매질 (도. 11A) 및 체포 (도. 11B)에서 표면 전기도 녹음상기 조건은 QRS 및 T 파의 다양한 모폴로지를 캡처합니다. 도. 11C : 측정 잡음비 (SNR)에 대한 신호의 비교.

- [0473] 도 12A, 12B 및 12C : 3D-개의 MIM과 재분극의 p 매개 변수의 공간 매핑의 데모. 도. 12A : 확인을 위해 해당 광학 추적 겹쳐 장치에서 대표적인 전기 추적은 QRS 복잡한 이후 최대의 dV / dt 에 최대 $-dV / DT$ 에서 활성화 복구 간격 (ARI)를 정의하고 (80 % 재분극에 APD80를 활동 전위 기간을 정의) 최대의 dV 에서 / dt 를 80 % 회복. 도. (12B) 다음 전기 곡선에서 활성화 복구 간격과 다양한 조건에서 해당 광학 활동 전위 기간의 상관 관계. 도. 12C : 전기 광학 장치와 매핑 재분극 파라미터의 대표적인 공간 재구성.
- [0474] 도 13 : pH 센서의 교정. 값 (유리 전극에서 얻어진 것)의 개방 회로 전위 (OCP) (또는 IrOx 전극 대 Ag / AgCl 기준 전극)과의 pH 사이의 교정 타이로드의 용액에 37 °C에서 32 개의 채널을 통해 68.9 ± 8.6 MV / 산도의 반응을 보였다.
- [0475] 도 14: 온도 센서 어레이의 설계. 삽입된 온도 감지를위한 금 구불 구불 한 트레이스의 확대보기를 보여줍니다.
- [0476] 도 15: 온도 센서의 교정. 보정은 디지털 순환 수조 (피셔 사이언 티픽 15-474-100)에 온도 센서 (16)와 3D MIM를 침지에 의해 수행된다. 저항 내셔널 인스트루먼트 PXI-6289 보드에 기초하여 지정 구축 시스템으로 측정하고, 온도 수조를 통해 제어 및 모니터링된다. 선형 피팅 저항과 온도 사이의 관계를 얻기 위해 각각의 센서에 적용된다.
- [0477] 도 16a 및 도 16b는 실리콘 스트레인 센서 어레이를 통합 장치의 이미지를 제공한다. 도. 16A : 디자인과 실리콘 스트레인 센서 어레이의 광학 현미경 이미지. 삽입 : 장치 구조로 배열된 3 p- 도핑된 실리콘 피에조 저항 소자의 광학 현미경 이미지. 압 저항 1 <110>의 결정 방향에 3 대응의 세로 축, 압 저항 2의 longitudinal 축 <100> 방향에 해당한다. 도. 16B하십시오 랭겐 돌프 - 관류 래빗 심장에 통합된 3D-MIM시와 스트레인 센서 어레이의 이미지.
- [0478] 도 17: 실리콘 스트레인 센서의 인장 시험. 3시의 피에조 저항의 소수 저항 변화는도 보여 주었다. 16A, 단축 인장 변형의 기능은 피에조 저항 계산된 유효 길상기 게이지 계수 0.33의 길상기 방향 축과 유효 폭 계기 계수에 평행한 방향으로 적용되는 1 (<110> 방향으로 정렬 피에조 저항 들어 ~ -0.06이고 삼).
- [0479] 도 18 : 광학 매핑 실험에 대한 μ -ILEDs 배열의 디자인.
- [0480] 도 19A, 19B 및 19C : 광학 매핑 실험에 대한 μ -ILEDs의 특성. I-V 특성 (도. 19A)의 발광 스펙트럼 (도. 19B) 및 광 출력 전력 (도. 19C) 대표적인 광학 매핑 실험 3D 상에 집적된 MIM μ -ILED.
- [0481] 도 20: 랭겐 돌프 - 관류 래빗 심장 실험을위한 3D-MIM를 기동하기위한기구. (6) 실리콘 스트랩 지지체와 장치의 개폐 제어를 제공하기 위해 3D MIM에 통합 하였다. 각각의 스트랩은 독립적인 제어를위한 사용자 정의 만든 기구에 부착된다.
- [0482] 도 21: 랭겐 돌프 - 관류 래빗 심장 실험 및 광학 매핑 실험 설정.
- [0483] 도 22: 3D 형상의 형성을위한 적층 공정. 전자 장치는 상부에 탄성 중합체의 다른 층을 캐스팅 한 다음 표면과 직접 접촉하는 센서와, 심장의 원하는 3D 인쇄 모델에 부착된다.
- [0484] 예 2 : 낮은 에너지 제세동을위한 장치 및 방법
- [0485] 생물 의학적 장치 및 본 발명의 방법은 심장 맵핑 다중 파라미터 자극을 포함한 치료 및 진단 다양한 애플리케이션을 지원한다. 본 실시 예는 심장 조직의 큰 영역을 가진 등각 인터페이스를 통해 확립 저에너지 제세동 및 열 감지에 사용하기위한 본 장치의 효능을 입증하는 실험 결과를 제공한다.
- [0486] 도 23, 24은 본 발명의 3D 디바이스의 외피 다기능 광학 이미지를 제공한다. 도 23은 심장 표면의 넓은 면적으로 균일 한 접촉을 확립 할 수있는 능력을 보여주는 래빗의 심장과 통합된 3D 외피 다기능 장치를 도시한다. 상기 도면에서, 검은 색 화살표는 프랙탈 기반 설계 및 온도 센서 어레이를 갖는 제세동 전극을 나타낸다. 제세동 전극 외막 전기 요법을 전달하기위한 온도 센서는 조직 반응의 피드백을 제공한다. 도의 왼쪽 패널. (24)는 3D 다기능 외피 장치가 제세동 전극과 온도 센서가 심장의 모두 전방 및 후방 표면을 덮는 것을 특징으로 완전히 래빗의 심장을 감싸도록 위치되는 것을 보여주는 다른보기를 제공합니다. 도 오른쪽 패널. 도 24는 검은 색 화살표는 심실 온도 센서 어레이의 높이를 근사 프랙탈 기반 설계를 갖는 제세동 전극을 나타내는, 상기 전자 장치의 확대도를 제공한다. 프랙탈 전극 지방 조직 영역에 심 외막 전기 치료를 제공하기위한 공간의 충전 구조를 제공하고, 온도 센서는 조직 반응의 피드백을 모니터링하기위한 저항 구조로 구성된다.
- [0487] 도 25는 본 장치와 방법을 사용하여 심장 조직의 저에너지 제세동 다양한 접근법을 도시한다. 도. (25)는 심장

조직의 저에너지 제세동 전기장 자극 방식 회전 다중 백터의 개략도를 제공한다.

[0488] 도 26은 본 발명의 3D 다기능 외피 기기 제세동 전극의 형상을 비교 광학 이미지를 제공한다. 도의 왼쪽 패널. 도 26은 사각형 형상을 갖는 제세동 전극을 포함하는 장치를 도시한다. 도 오른쪽 패널. 26은 50 %와 60 % 사이의 충전 부분과 공간 채움 구성을 제공 프랙탈 기반 구조를 갖는 제세동 전극을 포함하는 장치를 도시한다. 이들 도면에 도시된 바와 같상기 정방형 구조를 갖는 전극에 비하여, 프랙탈 기반 구조를 갖는 제세동 전극 표면적의 대략 15 배의 증가를 제공한다.

[0489] 금 스퀘어 전극 (스퀘어 금), 전기 도금 백금 표면 (프랙탈 PT)과 금 프랙탈 기반 전극 (프랙탈 금)과 프랙탈 기반 전극 : 27 세 제세동 전극의 유형에 대한 전기 화학적 임피던스 스펙트럼의 비교를 보여주는 실험 결과를 제공합니다. 도. 27은 임피던스 (옴) 평가 세 제세동 전극 형상에 대한 주파수 (HZ)의 함수로서 도시된다. 백금 30 분 동안, 5 mM의 H2PtCl6를 + 1.2mm 인 염산), 은 (Ag / AgCl을 대 -0.1 V를 이용한 금 표면에 전착시켰다. [예를 들어, J. PHY를 참조하십시오. 화학. C 117, 18957 (2013)]



[0490]

[0491] 도 27에 도시된 바와 같이, 프랙탈 기반 구조 전지를 제공 전극보다 훨씬 더 작은 임피던스를 갖는 제세동 전극. 고주파 프랙탈 형상 전극의 임피던스가 서로 접근하는 동안 낮은 주파수에서, 백금 도금 프랙탈 형상 전극은 금 프랙탈 형상 전극보다 더 작은 임피던스를 나타낸다. 도. 및 대응하는 전기 화학 임피던스 분광법 데이터 : 28 저임피던스 물질 (PSS 편-IR, PEDOT)로 피복 프랙탈 같은 금 전극의 현미경 사진을 제공한다. 도. 29는 프랙탈 같은 전극 용 스트레인 데이터에 비해 기계적 응력을 제공한다.

[0492] 도 30은 전기 충격을 검출하는 장치가 랭겐 돌프 - 관류 래빗 심장에 적용되는 얻어진 동물 실험 데이터를 제공합니다.

[0493] 열 장치의 전극들 (예를 들어, 인접 또는 주변 전극)의 다른 적용시 (도 31)는 하나 이상의 전극에서 온도 변화를 검출하는 장치를 수득 동물 실험 데이터를 제공한다.

[0494] 상기 예에서는 검색하고 절제 치료와 관련된 열적 부작용을 방지하기 위해 표적 조직의 온도를 절제 치료를 제공하고 실질적으로 동시에 모니터링 하기 위한 개시 조직 탐재기의 적용을 도시한다.

[0495] 예 3 : 세포 외 칼륨의 탐지 및 수소 이온 농도를위한 장치 및 방법

[0496] 생물 의학적 장치 및 본 발명의 방법은 심장 맵핑 다중 파라미터 자극을 포함한 치료 및 진단 다양한 애플리케이션을 지원한다. 상기 예 속속들이 통합 이온 선택성 전극을 포함하는 3D MIM 장치를 이용하여 세포에서 심근 허혈 칼륨과 수소 이온 농도를 실시간 검출을 보여주는 실험 결과를 제공한다.

[0497] 세포 외 칼륨 (즉, K+)과 수소 이온 (즉, 산도)는 심장의 전기 활동의 변화와 심근 허혈의 부정맥의 발생의 주요 결정 요인으로 인식되고있다. 따라서, 유연성과 신축성 이온 선택성 전위차 센서 시츄 정량적 이러한 이온을 모니터링 할뿐만 아니라 심혈관 3D-MIM 디바이스에서 친밀한 바이오 통합을 제공하기 위해 개발되었다. 센서는 포토 리소그래피 및 전사 인쇄 기술에 의해 제조 직접 심장 조직의 표면에 센서를 장착함으로써 실시간 허혈성 이벤트를 모니터링하는 데 사용 하였다.

[0498] 실험 방법 및 디자인

[0499] 도 36은 일 실시 예에 따른 이온 선택성 전극을 제조하는 방법의 개략도를 제공한다. 회로도도 다음 절차의 단계를 보여줍니다.

[0500] 기관 준비.

[0501] 실리콘 웨이퍼 (1) 아세톤 / 이소 프로필 알코올 (IPA)로 세정 / DI 물 / IPA 부드럽게 각 화학 물질에 대한 브

러시 팁 러빙 하였다 (2) N2로 건조 통풍; 및 (3) 3 분 동안 UV하에 두었다.

- [0502] 폴리 (메틸 메타 크릴 레이트); 스핀 45 초 동안 3000 RPM (램프 1000 RMP / s)로 코팅 하였다 (PMMA 2 % 아 니 솔 (A2)에 희석 495K 분자량), 불순물을 방지하면서 (예를 들면, 분진 및 거품) . PMMA 층의 두께는 100nm이 어 야하며, 이 층은 전사 인쇄 기법 희생 층을 위해 사용된다.
- [0503] 상기 PMMA 코팅된 웨이퍼를 1 분간에 180 oC에서 핫 플레이트상에서 소성 하였다.
- [0504] 폴리미드 (PI)는 45 초 동안 3,000 RPM (1,000 RPM / s)에서 PMMA 층 위에 스핀 코팅했다.된 PI 용액을 N2 건을 사용하여 웨이퍼 상에 용액을 고르게 확산 필요할 수도 큰 점도를 나타낸다.
- [0505] 준비 웨이퍼 소프트 30 초 110 oC에서 5 분 동안 150 oC에서에서 소성하고, 그 후, 하드 (PI 오븐이 깨끗 나노 층에 위치한 1 시간 동안 진공 (~ 1 토르)에서 250 oC에서 베이킹 방). 파이 층은 1.2 μm의 수 있어야합니다.
- [0506] 크롬과 금은 전자 빔 증착을 통해 PMMA / PI 코팅된 웨이퍼에 입금했다. 크롬 0.5 A / s의 속도, 50 A 두께. 골 드 : 1.0 A / s의 속도, 2000 A 두께,
- [0507] 금속 라인 패턴.
- [0508] 웨이퍼를 아세톤 / 이소 프로필 알코올 (IPA) / DI 물 / IPA로 세정하고, N2로 통풍 건조.
- [0509] 포토 레지스트 (PR) AZ 5214은 1 분 동안 110 oC에서 베이킹 (30)의 부드러운 3,000 RPM (1,000 RPM / s)에 서 기관 상에 스핀 코팅했다.
- [0510] 상기 금속 라인은 정렬 마스크 (12) (S) (10.0 엠제이 / cm2)에 대한 UV 노출시켰다. 홍보는 917 MIF 개발자 개 발하고 광학 현미경에서 확인되었다.
- [0511] 금은 광학 현미경을 통해 동상을 확인, 금에 천트 (~ 45 초)으로 에칭되었다.
- [0512] 크롬 12의 (이 절차를 수행하는 동안 동요하지 마십시오)에 대한 크롬 에칭 제.
- [0513] 상기 PR을 아세톤으로 세척하여 제거 하였다. 부드럽게 더 나은 결과를 얻을하는 데 도움이 될 수 있습니다 와 이프와 함께 칫솔질. 웨이퍼를 IPA로 세척하고 N2로 통풍 건조.
- [0514] PI 캡슐화.
- [0515] 폴리미드 (PI)는 60 초 동안 4,000 RPM (1,000 RPM / S)의 패턴 골드 위에 스핀 코팅했다. 다시, PI 솔루션 은 N2 층을 사용하여 웨이퍼상의 솔루션을 확산 골고루 요구할 수 있습니다 좋은 점도를 나타낸다.
- [0516] 준비된 웨이퍼를 연 후, 5 분간, 150 oC에서 베이킹 및 하드 1 시간 동안 진공 (~ 1 토르)하에 250 oC에서 베이 킹 하였다.
- [0517] 문석 패턴과 구멍 VIA 전극 사이트입니다.
- [0518] 포토 레지스트 (PR) AZ 4620 30 초 동안 3000 RPM (1,000 RPM / s)에서의 기관 상에 스핀 코팅 하였다. 샘플을 3 분 동안 110 oC에서 어닐링 하였다. 홍보는 스핀 코팅 전에 실내 온도로 예열한다.
- [0519] 상기 '사문석'마스크 정렬 30 초 동안 UV에 노출되었다. 홍보가 개발 한 1 : 2 = AZ 400K : 수용액, 광학 현미 경과 개발의 정도를 검사합니다.
- [0520] 상기 PI 3 월 반응성 이온 에칭 (RIE)를 사용하는 구불 구불 한 구조로 패터닝 하였다. 월 RIE 파라미터는 아래 와로 설정 하였다 : (1) [200 토르; (2) 전원 150 W; (3) 시간 (600)의 필요에 따라 다른 300들과 함께 다음과 같은; (4) 가스를 20scm O2.
- [0521] 매우 모든 단계에 대한 광학 현미경으로 확인하는 것이 좋습니다.
- [0522] 전사 인쇄.
- [0523] 상기 PMMA (495 A2)는 30 초 동안 2000 RPM (1,000 RPM / s)에서 유리 슬라이드에 도포하고, 1 분간 180 oC에 서 어닐링 스핀이었다.
- [0524] 1 비율을 교반 : (384), 상기 에코 플렉스 (A)는 1 에코 플렉스의 B에 부었다. Ecoflex의 혼합물을 60 초 동안 200 rpm으로 PMMA / 유리 슬라이드 상에 스핀 코팅 하였다. 제조 에코 플렉스 기관을 5 분 동안 실온에서 경화 하고 추가로 30 분 동안 75 oC에서에서 경화시켰다.

- [0525] 제작된 장치는 아세톤 (90 °C에서)을 끓는에 몸을 담근가 발표 한 15 분 동안 유리 슬라이드와 techwipes 사이에 고정되었다.
- [0526] 이 디바이스는 15 분 및 추가주의 제거 techwipes에 대해 완전히 건조시켰다. 수용성 테이프 충분히 다리미 장치에 적용 하였다.
- [0527] 이 디바이스는 수용성 테이프의 접착면을 빨리 선택했고, CR (또는 티타늄)은 / SiO₂를이어서 테이프의 접착면 및 e- 빔 증착을 사용하여 디바이스 상에 증착 하였다. 크롬 (또는 티타늄) : 0.5 A / s의 속도, 50 A 두께. SiO₂를 1.0 A / s의 속도, 500 A 두께.
- [0528] 상기 에코 플렉스 기판을 UV 3 분 동안 처리 하였다. 그리고, 전송 장치는 에코 플렉스 기판의 상부에 배치했다. 이러한 장치는 수용성 테이프를 제거하기 위해 DI 물, 하룻밤 침지 하였다.
- [0529] 수용성 잔류 물 젖은 techwipes 매우 부드럽게 제거 하였다.
- [0530] PI와 비 절연 [390] 연락처 금속은, 전기 접속을 보장 멀티 미터 테스트 하였다.
- [0531] 본딩 ACF 케이블을 연결합니다.
- [0532] 상기 ACF 케이블 절단 패드 영역 상에 위치시켰다.
- [0533] 사이에서 PDMS 블록 유리 슬라이드를 배치하면서 (393), 상기 ACF 케이블 직선과 결합시켰다. 집합 영역의 네 방향은 회사의 압력으로 40 초 동안 스트레이트로 유지해야합니다.
- [0534] ACF 케이블의 가장자리는 PDMS 또는 에폭시로 고정되었다.
- [0535] 전기 도금 실버 작동 전극.
- [0536] 조립식 전극을 1 중량 %의 칼륨 dicyanoargentate에 침지 하였다 (수성). 용액을 교반하면서.
- [0537] 전극의 전위는 15 분 -1의 Ag / AgCl을 대 V에 적용 하였다.
- [0538] 전기 도금 요금 ~ 0.1 C / 전극 (1 × 1 MM²)이었다.
- [0539] 실버 전극은 0.1 M FeCl₃를에 몸을 담근하여 염화은로 전환 하였다 (수성.) 5 분.
- [0540] 칼륨 이온 성막.
- [0541] 광중합 개시제 (2,2- 디메 톡시 -2- 페닐 아세토 페논)의 노출에 따라 전극 영역의 Ag / AgCl을 전극 사이트 상에 캐스팅하고, 중합시켰다 (/ V는 W) 4 %를 포함하는 2- 하이드 록시 에틸 메타 크릴 레이트 (HEMA) 단량체 층 3 분 동안 365 nm의 자외선.
- [0542] 상기 HEMA 단량체 메탄올로 세척 전극 사이트 위에 하이드로 겔을 남겨 제거 하였다. polyHEMA로 코팅된 전극은 먼저 0.1 M의 KCl에서 > 30 분 동안 담가 주위 조건에서 건조된다.
- [0543] 이온 선택성 막 각테일이 드롭 캐스팅을 통해 적용 증류수 표면의 부드러운 블로 텅, 짧은 세척 다음 [403]. 이온 선택성 막을 포함한다 : (1) 1.00 중량 %의 칼륨 이온 운반체 I (즉, 발리 노마 이신 (Valinomycin)), (2) 65.50 중량 %의 비스 (2- 에틸 헥실) 세바 케이트 (DOS) (3) 0.50 중량 %의 칼륨 테트라 키스 (4- 클로로 페닐) 보레이트, 및 (4) 33.00 중량 %의 폴리 (비닐 클로라이드), 고 분자량 (PVC). 멤브레인 용액 각테일 1 mL의 테트라 하이드로 푸란 (THF)에 용해 멤브레인 화합물 240 mg을 준비한다. 상기 막의 용액 polyHEMA 층 상에 캐스팅하고, 대기에서 건조시켰다. 제작 이온 선택성 전극을 사용할 때까지 0.1 M NaCl 용액에 보관 하였다.
- [0544] 전기 평가.
- [0545] 상기 센서 성능은 이전에 발행된 pH 센서 실험에 따라 평가 하였다. 개방 회로 전위는 ISE 전극과 각각 연결되는 8 채널 텐쇼를 사용하여 실시간으로 모니터링 하였다.
- [0546] 센서는 DI 물이나 생리적 용액 (즉, 타이로드 용액) 중 하나에 분석 이온의 공지된 양을 첨가하여 조정 하였다.
- [0547] 일반적으로 요약된 바와 같이, 이온 선택성 전극의 배열 (ISE)를 외 칼륨과 수소 이온 농도를 검출하기 위해 사용 하였다. 폴리 (에테레이 미드) (PI)로 캡슐화 에이트 초박형 금 전극 (각 1 × 1 MM²)을 포토 리소그래피 기술 및 엘라스토머 기판 (예 Ecoflex®)를 인쇄된 전사 연신 절곡 가능하고을 사용하여 실리콘 웨이퍼 상에 제조된 생체 역학적 호환성을 제공 왜곡.

- [0548] 실버 / 염화은은 (Ag / AgCl)로 기준 전극 폴리 (히드 록시 에틸 메타 크릴 레이트)로 코팅 (PHEMA)을 포함 각 이온 선택성 전극 (즉, 겔)이어서 중성 캐리어 이온 운반체를 포함하는 이온 선택성 고분자막 도포 . 용 Ag / AgCl을 전극은 전기적 (수성.) 용액 1 % 염화 제이철에 실버 전극을 침지에 의해 생성되었다. PHEMA 막 2- 히드 록시 에틸 메타 크릴 레이트 (HEMA) 단량체는 3 분 동안 365 nm의 자외선 하에서 4 중량 %의 광개시제 (예 : 2,2- 디에 톡시 -2- 페닐 아세토 페논)를 함유 photosynthesized 하였다. 상기 막은 이온 선택성 폴리 (vinylchloride) (PVC) 막을 수정하기 전에 0.1 M의 KCl 용액에 침지되었다. 이온 성막은 이온 운반체 (즉, 발 리 노마 이신 (Valinomycin) 각각 칼륨 수소 이온 선택성 전극을위한 트리 데실 아민), 비스 (2- 에틸 헥실) 가 소제로서 세바 케이트 (DOS), 칼륨 테트라 키스 (4- 클로로 페닐) 친 유성 첨가제로서 붕산을 포함 막 매트릭스, 및 고 분자량의 폴리 염화 비닐 (PVC). 상기 이온 선택성 막은 드롭 센서 상에 주조하고 주위 조건하 에 건조시켰다. 컨디셔닝 후, 용액을 조정 이온 강도, 이온 성막은 ISE는 DI 물, 표준 첨가 법에 의한 생리 완 충 용액 모두 보정 하였다.
- [0549] 또, 센서 성능 분석적 감도 선형 반응 범위, 응답 시간, 및 선택성을 측정 하였다. 멤브레인 경계 평형으로 인 해, 센서 응답은 주로 내 두 상 경계 전위의 막 전위 변화 합 확산 전위에 의해 결정되어야하는 막으로서 네른 스트 식에 대응하는 이온 활성의 기능. 제작된 ISE는 Nernstian 응답 일반적인 간섭 이온 중에 대한 신뢰할 수 있는 선택성 (59.2 MV / 로그 [분석 이온]의 이론 감도) 하였다.
- [0550] 실험 결과
- [0551] 생체 래빗 심장의 로컬 및 글로벌 허혈성 이벤트 ECG 및 산소 수준 모니터링과 함께 3D MIM 소자 내에 ISES을 사용하여 칼륨 및 수소 이온 농도의 시공간적 변화를 측정함으로써 평가 하였다. 세포의 K +의 누적 증가는 허 혈성 트리거링 이벤트 심근 혈류 중단 이후 5-20 mm의 범위에서 관찰하고 분압의 감소가 확인되었다. 실시간 칼 륨 이온 농도 변화는 로컬 및 글로벌 허혈을 유도하면서 관찰 하였다.
- [0552] DI 물에 칼륨 이온 선택성 전극 (ISE) 시간 대 (32) 쇼 개방 회로 전압 (OCV). 기전력은 나 +에 대해 58 MV / 로그의 이상 반응 [K +], 높은 선택성을 보여 주었다.
- [0553] 생물 (타이로드) 용액에 칼륨 이온 선택성 전극 (ISE) 33 쇼 개방 회로 전압 (OCV). 기전력 (42) MV / 로그 선 형 응답 [K +] 및 타이로드에 대한 안정적인 전압을 보여 주었다.
- [0554] 로컬 및 글로벌 허혈을 유도하면서 랭겐 돌프 관류 래빗 심장인가 장치 (34)의 결과를 나타낸다 좌우 심실 내에 서 전압을 모니터링한다. 세포 외 칼륨 이온의 농도는 허혈 myocardial 일련 동안 모니터링된다. 개방 회로 전 위의 증가는 5 내지 20 mM 내지 칼륨 이온 농도 변화를 나타낸다. 결과는 각각 심실 모니터링 네 개의 전극 중 하나를 나타낸다. 로컬 좌측 허혈 재관류,이어서 유도 한 후, 글로벌 허혈 재관류 후, 유도 후 지방 좌측 허혈 재관류 후, 유도 하였다. 두 심실이 두 번째 지역 허혈에 의해 영향을 받았다.
- [0555] 도 35는 전기 화학적 결과 (왼쪽) 및 칼륨 이온의 농도를 측정 랭겐 돌프 관류 래빗 심장에인가되는 장치의 화 상 (우측)를 도시한다. 심근 허혈이 관찰 하였다 중에 개별 이온 선택성 전극 용 칼륨 레벨 변경 (ISES)은 랭겐 돌프 - 관류 래빗 심장에 장착. 그래프의 색상이 이미지에서 대표적인 전극의 색과 동일하다. 허혈성 사건 산소 레벨을 모니터링함으로써 확인 하였다. (- 20 ~ 5mm) 칼륨 이온의 농도는 서서히 합리적인 범위 내에서 증가 하였 다. 도 3에 관하여 설명된 바와 같이, 허혈 / 재관류 프로토콜을 통하여 세포 외 칼륨 이온 농도를 측정 한 걸 러 박스로 표시된 네 ISES. 34 초 왼쪽 허혈 글로벌 허혈을 유발. 오른쪽에 전극 (빨강, 파랑)는 왼쪽 (녹색, 분홍색)에 전극보다 큰 변화를 보였다.
- [0556] 참조 문헌(REFERENCES)
- [0557] Ahn, J. H. et al. Heterogeneous three-dimensional electronics by use of printed semiconductor nanomaterials. *Science* 314, 1754-1757 (2006).
- [0558] Buck, R. P.; Cosofret, V. V.; Lindner, E.; Ufer, S.; Mudaras, M. B.; Johnson, T. A.; Ash, R. B.; Neumun, M. R., Microfabrication technology of flexible membrane based sensors for in vivo applications. *Electroanalysis* 1995, 7 (9), 846-851.
- [0559] Burk et al. Electrodeposition of Pt Nanoparticle Catalysts from H₂Pt(OH)₆ and Their Application in PEM Fuel Cells. *J. Phys. Chem. C* 117, 18957 (2013).
- [0560] Buhlmann, P. and Chen L.D. Ion-Selective Electrodes With Ionophore-Doped Sensing Membranes. *Supramolecular Chemistry*. Eds. Gale, P.A. and Steed, J.W. John Wiley and Sons, Ltd. 2012. ISBN: 978-

0-470-74640-0

- [0561] Chan, K. W. Y. et al. MRI-detectable pH nanosensors incorporated into hydrogels for in vivo sensing of transplanted-cell viability. *Nat. Mater.* 12, 268-275 (2013).
- [0562] Chung, H.-J. et al. Stretchable, multiplexed pH sensors with demonstrations on rabbit and human hearts undergoing ischemia. *Adv. Healthc. Mater.*, 3(1), 59-68 (2014), doi: 10.1002/adhm.201300124.
- [0563] Dassault Systemes Abaqus analysis user's manual v.6.10. (Dassault Systemes Simulia Corp., Rhode Island, 2010).
- [0564] deVries, G., Hamilton, D. R., Ter Keurs, H. E. D. J., Beyar, R. & Tyberg, J. V. A novel technique for measurement of pericardial pressure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 280, H2815-H2822 (2001).
- [0565] D'hooge, J. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur. J. Echocardiogr.* 1, 154-170 (2000).
- [0566] Efimov, I. R., Nikolski, V. P. & Salama, G. Optical imaging of the heart. *Circ. Res.* 95, 21-33 (2004).
- [0567] Farid, T. A. et al. Role of K-atp channels in the maintenance of ventricular fibrillation in cardiomyopathic human hearts. *Circ. Res.* 109, 1309-U1301 (2011).
- [0568] Faris, O. P. et al. Novel technique for cardiac electromechanical mapping with magnetic resonance imaging tagging and an epicardial electrode sock. *Ann. Biomed. Eng.* 31, 430-440 (2003).
- [0569] Gutbrod, S.R. et al. Patient-specific flexible and stretchable devices for cardiac diagnostics and therapy. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* (2014).
- [0570] Hancock, E. W. Subacute effusive-constrictive pericarditis. *Circulation* 43, 183-192 (1971).
- [0571] Harrison, L. et al. The sock electrode array - a tool for determining global epicardial activation during unstable arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 3, 531-540 (1980).
- [0572] Holt, J. P., Rhode, E. A. & Kines, H. Pericardial and ventricular pressure. *Circ. Res.* 8, 1171-1181 (1960).
- [0573] Janardhan, A. H. et al. Multistage Electrotherapy Delivered Through Chronically-Implanted Leads Terminates Atrial Fibrillation With Lower Energy Than a Single Biphasic Shock. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63(1), 40-48 (2014).
- [0574] Kim, D. H. et al. Electronic sensor and actuator webs for large-area complex geometry cardiac mapping and therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 19910-19915 (2012).
- [0575] Kim, H. S. et al. Unusual strategies for using indium gallium nitride grown on silicon (111) for solid-state lighting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 10072-10077 (2011).
- [0576] Kim, R. H. et al. Waterproof AlInGaP optoelectronics on stretchable substrates with applications in biomedicine and robotics. *Nat. Mater.* 9, 929-937 (2010).
- [0577] Kim, R. H. et al. Flexible vertical light emitting diodes. *Small* 8, 3123-3128 (2012).
- [0578] Lou, Q., Li, W. W. & Efimov, I. R. The role of dynamic instability and wavelength in arrhythmia maintenance as revealed by panoramic imaging with blebbistatin vs. 2,3-butanedione monoxime. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 302, H262-H269 (2012).
- [0579] Laughner, J. I., Ng, F. S., Sulkin, M. S., Arthur, R. M. & Efimov, I. R. Processing and analysis of cardiac optical mapping data obtained with potentiometric dyes. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 303, H753-H765 (2012).
- [0580] Moore, C. C., Lugo-Olivieri, C. H., McVeigh, E. R. & Zerhouni, E. A. Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: Characterization with tagged MR imaging. *Radiology* 214, 453-466 (2000).

- [0581] Neely, J. R., Lieberme.H, Battersb.Ej & Morgan, H. E. Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am. J. Physiol.* 212, 804-814 (1967).
- [0582] Rieke, V. & Pauly, K. B. MR thermometry. *J. Magn. Reson. Imaging* 27, 376-390 (2008).
- [0583] Shabetai, R. Pericardial effusion: Haemodynamic spectrum. *Heart* 90, 255-256 (2004).
- [0584] Smiseth, O. A., Fraiss, M. A., Kingma, I., Smith, E. R. & Tyberg, J. V. Assessment of pericardial constraint in dogs. *Circulation* 71, 158-164 (1985).
- [0585] Timoshenko, S., Woinowsky-Krieger, S., *Theory of Plates and Shells.* (McGraw-Hill, Kogakusha, 1959).
- [0586] Tyberg, J. V. et al. The relationship between pericardial pressure and right atrial pressure an intraoperative study. *Circulation* 73, 428-432 (1986).
- [0587] Webb, R. C. et al. Ultrathin conformal devices for precise and continuous thermal characterization of human skin. *Nat. Mater.* 12, 938-944 (2013).
- [0588] Worley, S. J. et al. A new sock electrode for recording epicardial activation from the human heart - one size fits all. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 10, 21-31 (1987).
- [0589] 참조 및 변화에 의해 설립에 관한 진술
- [0590] 발행 또는 부여된 특허 또는 등가물을 포함 예를 들어, 특허 문서에 대한이 응용 프로그램을 통해 모든 참조; 특허 출원 공보; 개별적으로 (예를 들어, 본 출원의 각 참조가 적어도 부분적 발명과 일치하지 않은 정도까지 참고 문헌으로 인용 것처럼 비 특허 문헌 문서 또는 다른 원료는, 이에 따라, 본 명세서에서 그 전체가 참조로 인용되는 부분적으로 일치하지 않는 참조 기준의 일부 불일치 부분)을 제외한 참조로 인용된다.
- [0591] 본원에서 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로서 사용되며, 제한이 아닌, 그러한 용어 및 도시된 임의의 등가의 특징들을 배제하는 식의 사용 의도가 없으며, 그 설명 또는 부분되고 그러나 본 발명의 범위 내에있어서, 다양한 변형이 가능하다는 것을 인식한다. 따라서 이해되어야한다 본 발명은 특허 바람직한 실시 예, 예시 적 실시 예 및 선택적인 특징, 본원에서 당업자에 의해 재 분류 될 수있다 개시된 개념의 변형 및 변화를, 그와 같은 변형 및 변경에 의해 개시 하였지만 첨부된 청구 범위에 의해 한정된 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주 된다. 제공되는 특정 실시 예들은 본 발명의 유용한 실시의 예이고 본 발명은 장치의 변형 장치 다수의 부품을 사용하여 수행 될 수 있고, 방법 단계 세트 당업자에게 명백 할 것이다 항 본 설명한다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 방법에 유용한 방법 및 장치는 선택적 조성물 및 처리 요소 및 다수의 단계를 포함 할 수 있다.
- [0592] 치환체 그룹(본원에 개시되는), 이는 모든 이성질체, 거울상 이성질체, 및 상기 그룹 멤버의 입체 이성질체를 포함하는 그룹의 모든 개별 구성원 모든 소그룹이 별도로 공개되어 있음을 알 수있다. 쿠쉬 (Markush) 그룹 또는 다른 그룹은 본원에서 사용되는 경우, 그룹의 모든 개별 구성원 및 모든 조합 및 하위 조합 그룹의 수를 개별적으로 개시에 포함된다. 화합물은 화합물의 특정 이성질체, 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체는 화학식 또는 화학명에서, 예를 들어, 지정되어 있지 않은 것으로, 본 명세서에서 설명 될 때, 그 설명은 단독으로 또는 개시된 화합물의 각 이성질체 및 거울상 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다 임의의 조합이다. 달리 명시되지 않는 한 추가로, 본원에 개시된 화합물의 모든 동위 원소 변이체는 명세서에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들면, 분자 내에 개시된 임의의 하나 이상의 수소가 중수소 나 삼중 수소로 대체 될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 분자의 동위 원소 변형은 분자와 분자 또는 사용과 관련된 화학 및 생물학 연구에서 분석의 기준으로 일반적으로 유용하다. 이러한 동위 원소 변이체를 제조하는 방법은 당 업계에 공지되어있다. 화합물의 구체적인 명칭은이 기술 분야의 당업자는 다른 화합물과 동일한 이름을 지정할 수 있다는 공지된 바와 같이, 예시적인 것으로 의도된다.
- [0593] 본 명세서 [프로톤 (예컨대, -COOH)를 제거하거나 첨가 (예, 아민) 또는 어떤 (예를 들어, 아민) 급화 될 수 될 수있는 그룹을 하나 이상의 이온 성기를 함유 개시 분자의 많은. 그와 같은 분자의 모든 가능한 염 이온 형태는 개별적으로 본원 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 화합물의 염에 대해서는 여기서, 당업자는 가능한 상대 이온 주어진 애플리케이션을위한 본 발명의 염을 제조하기위한 적합한 것들의 다양한 중에서 선택할 수있다. 특정 응용 프로그램에서, 소금의 준비를위한 주어진 음이온이나 양이온의 선택은 증가된 결과 또는 소금의 용해도를 감소 할 수있다.

- [0594] 본 명세서에 설명 또는 예시된 구성 요소의 모든 제제 또는 이들의 조합은 특별히 명시되지 않는 한, 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다.
- [0595] 본 명세서 및 청구 범위에서 사용되는 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 단수 형태 "는", "에", 그리고 "는"복수의 참조를 포함하는 것으로 언급되어야 한다. 따라서, 예를 들어 "셀"을 참조 등등 같은 세포 및 이들의 당업자에게 공지된 균등 한 복수를 포함한다. 물론, 용어 "A"(또는 "은")는 "하나 이상의"및 "적어도 하나"는 본원에서 상호 교환 적으로 사용될 수 있다. 상기 용어는 "포함", "포함하는"과 상호 교환 적으로 사용될 수 있는 "한"것으로 언급 될 수도 있다. "청구 XX-YY 임의의"라는 표현은 (XX와 YY 숫자 항 참조 임) 대안적인 형태로 복수의 종속 항을 제공하기위한, 일부 실시 예에서, 청구항 중 어느 하나로서 표현 "에 교환되고 XX는-YY. "
- [0596] 범위는 본 명세서에 제시 될 때마다 589]은, 예를 들면, 온도 범위, 시간 범위 또는 조성물 또는 농도 범위의 모든 중간 범위 및 하위 범위뿐만 아니라 모든 개별 값 의도된다 소정 범위에 포함 명세서에 포함된다. 본 명세서의 설명에 포함된 범위 또는 하위 범위의 임의의 하위 범위 또는 개별 값은 본 명세서의 청구 범위에서 제외 될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.
- [0597] 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자의 지식 수준을 가리킨다. 본원에 인용된 참고 문헌들은 공개 또는 출원일 현재 기술의 상태를 나타 내기 위해 본원에서 전체가 참고로 인용되고, 이는 필요한 경우 이 정보는 종래 기술에있는 특정 실시 예를 제외하는, 본원에 이용 될 수 있음을 의도 . 물질의 조성물은 항 때 예를 들어,이 유효화 개시는 본원에 인용된 참고 문헌에서 제공되는 화합물을 포함하는 화합물은 출원인의 본 발명 이전에 공지 가능한 상기에 포함되는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다 물질의 구성은 여기에 주장하고 있다.
- [0598] 본원에 사용된 바와 같이, "포함하는"을 특징으로 함유하는 "또는" ", "포함 "과 동의어이다"를 포함하거나 개방형이며, 추가로, 언급 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. "이루어진", 본원에 사용된 바와 같이, 제 요소에 지정되지 않은 요소, 단계 또는 성분을 제외한다. "본질적으로 이루어진"본 명세서에서 사용된 바와 같이, 실질적으로 청구의 기본적인 신규 한 특성에 영향을주지 않는 물질 또는 단계를 배제하지 않는다. "본질적으로 이루어진"각 인스턴스 "포함하는"용어는 본 명세서의 어느 하나와 「이루어진하는 "은 다른 두 용어 중 하나가 대체 될 수 있다. 본원에 예시 적으로 적절하게 설명된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재하에 실시 될 수 있다.
- [0599] 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진자는 그 출발 물질, 생물 재료, 시약, 합성 방법, 정제 방법, 분석 방법, 분석 방법, 구체적으로는 본 발명의 실시 에 사용될 수 있는 예시된 것 이외의 생물학적 방법 과도한 실험에 의존하지 않고. 그러한 재료 및 방법의 모든 공지된 등가물이 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로서 사용되며, 제한이 아닌, 그러한 용어 및 도시된 임의의 등가의 특징들을 배제하는 식의 사용 의도가 없으며, 그 설명 또는 부분이지만 인식되고 있다 다양한 변형이 본 발명의 범위 내에 있어서 가능함. 따라서, 본 발명은 특히 선택적 특징들 및 바람직한 실시 예에서, 본원에서 당업자에 의해 재 분류 될 수 있다 개시된 개념의 변형 및 변화를, 그와 같은 변형 및 변경에 의해 개시되었을지라도 고려되는 것으로 이해되어야 한다 첨부된 청구 범위에 의해 한정된 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0600] 이하와 같은 참조는 전자 디바이스를 제조하는 제조 방법, 구조 및 시스템에 관한 것으로, 본 명세서 및 본 출원의 명세서와 일치하는 범위에서 참조로 인용

표 1

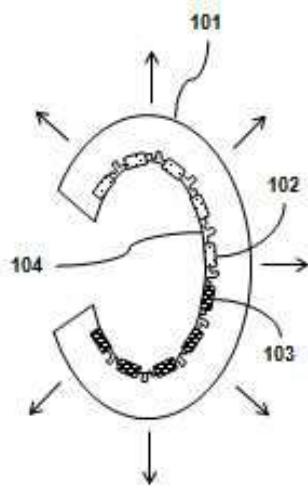
[0601]

Attorney Docket No.	Application No.	Filing Date	Publication No.	Publication Date	Patent No.	Issue Date
145-03 US	11/001,689	12/01/2004	2006/0286488	12/21/2006	7,704,684	04/27/2010
18-04 US	11/115,954	04/27/2005	2005/0238967	10/27/2005	7,195,733	03/27/2007
38-04A US	11/145,574	06/02/2005	2009/0294803	12/03/2009	7,622,367	11/24/2009
38-04B US	11/145,542	06/02/2005	2006/0038182	02/23/2006	7,557,367	07/07/2009
43-06 US	11/421,654	06/01/2006	2007/0032089	02/08/2007	7,799,699	09/21/2010
38-04C US	11/423,287	06/09/2006	2006/0286785	12/21/2006	7,521,292	04/21/2009
41-06 US	11/423,192	06/09/2006	2009/0199960	08/13/2009	7,943,491	05/17/2011
25-06 US	11/465,317	08/17/2006	-	-	-	-
137-05 US	11/675,659	02/16/2007	2008/0055581	03/06/2008	-	-
90-06 US	11/782,799	07/25/2007	2008/0212102	09/04/2008	7,705,280	04/27/2010
134-06 US	11/851,182	09/06/2007	2008/0157235	07/03/2008	8,217,381	07/10/2012

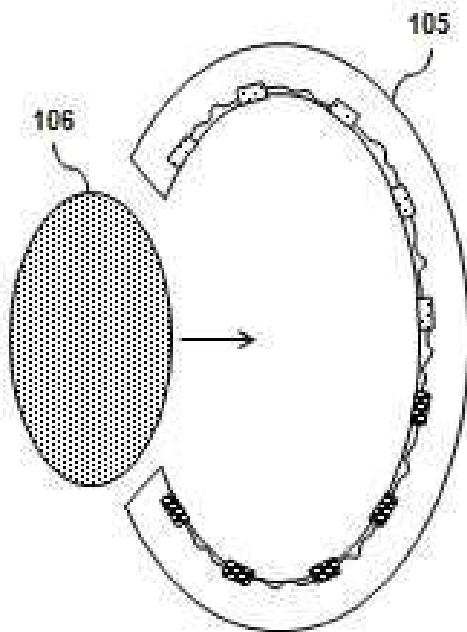
151-06 US	11/585,788	09/20/2007	2008/0108171	05/08/2008	7,932,123	04/26/2011
216-06 US	11/981,380	10/31/2007	2010/0283069	11/11/2010	7,972,875	07/05/2011
116-07 US	12/372,605	02/17/2009	-	-	-	-
213-07 US	12/398,811	03/05/2009	2010/0002402	01/07/2010	8,552,299	10/08/2013
38-04D US	12/405,475	03/17/2009	2010/0059863	03/11/2010	8,198,621	06/12/2012
170-07 US	12/418,071	04/03/2009	2010/0052112	03/04/2010	8,470,701	06/25/2013
216-06A US	12/522,582	07/09/2009	-	-	-	-
38-04A1 US	12/564,566	09/22/2009	2010/0072577	03/25/2010	7,982,296	07/19/2011
71-07 US	12/669,287	01/15/2010	2011/0187798	08/04/2011	-	-
60-09 US	12/778,588	05/12/2010	2010/0317132	12/16/2010	-	-
43-06A US	12/844,492	07/27/2010	2010/0289124	11/18/2010	8,039,847	10/18/2011
15-10 US	12/892,001	09/28/2010	2011/0230747	09/22/2011	8,666,471	03/04/2014
15-10A	14/140,299	12/24/2013	-	-	-	-
19-10 US	12/916,934	11/01/2010	2012/0105528	05/03/2012	8,562,095	10/22/2013
3-10 US	12/947,120	11/16/2010	2011/0170225	07/14/2011	-	-
118-08 US	12/996,924	12/08/2010	2011/0147715	06/23/2011	-	-
126-09 US	12/968,637	12/15/2010	2012/0157804	06/21/2012	-	-
50-10 US	13/046,191	03/11/2011	2012/0165759	06/28/2012	-	-
151-06A US	13/071,027	03/24/2011	2011/0171813	07/14/2011	-	-
137-05A US	13/095,502	04/27/2011	-	-	-	-
216-06B US	13/100,774	05/04/2011	2011/0266561	11/03/2011	-	-
38-04A2 US	13/113,504	05/23/2011	2011/0220890	09/15/2011	8,440,546	05/14/2013
136-08 US	13/120,486	08/04/2011	2011/0277813	11/17/2011	-	-
151-06B US	13/228,041	09/08/2011	2011/0316120	12/29/2011	-	-
43-06B US	13/270,954	10/11/2011	2012/0083099	04/05/2012	8,394,706	03/12/2013
3-11 US	13/349,336	01/12/2012	2012/0261551	10/18/2012	-	-
38-04E US	13/441,618	04/06/2012	2013/0100618	04/25/2013	-	-
134-06B US	13/441,598	04/06/2012	2012/0327608	12/27/2012	-	-
28-11 US	13/472,165	05/15/2012	2012/0320581	12/20/2012	-	-
7-11 US	13/486,726	06/01/2012	2013/0072775	03/21/2013	-	-
29-11 US	13/492,636	06/08/2012	2013/0041235	02/14/2013	-	-
84-11 US	13/549,291	07/13/2012	2013/0036928	02/14/2013	-	-
25-06A US	13/596,343	08/28/2012	2012/0321785	12/20/2012	8,367,035	02/05/2013
150-11 US	13/624,096	09/21/2012	2013/0140649	06/06/2013	-	-
38-04A3 US	13/801,868	03/13/2013	2013/0320503	12/05/2013	8,664,699	03/04/2014
125-12 US	13/835,284	03/15/2013	-	-	-	-
30-13 US	13/853,770	03/29/2013	2013/0333094	12/19/2013	-	-
19-10A US	14/033,765	09/23/2013	2014/0092158	04/03/2014	-	-
38-04A4 US	14/155,010	01/14/2014	-	-	-	-
134-06C US	14/220,910	03/20/2014	-	-	-	-
38-04F US	14/220,923	03/20/2014	-	-	-	-
151-06C US	14/246,962	04/07/2014	-	-	-	-
62-13 US	14/250,671	04/11/2014	-	-	-	-
56-13 US	14/251,259	04/11/2014	-	-	-	-

도면

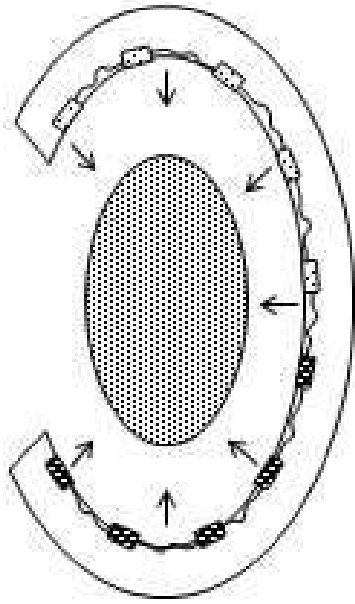
도면1a



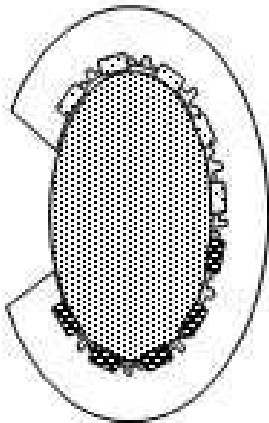
도면1b



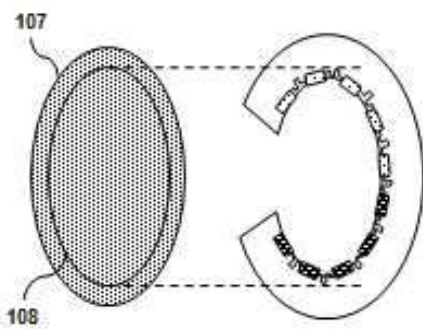
도면1c



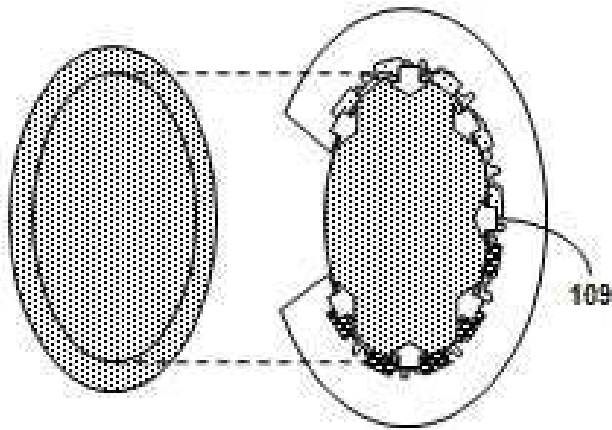
도면1d



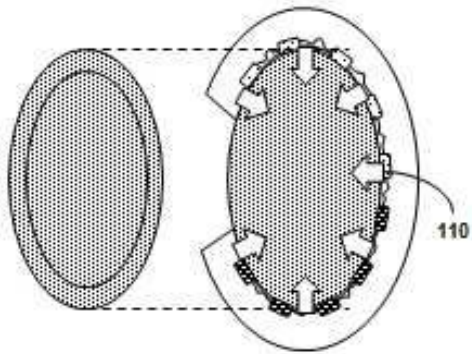
도면1e



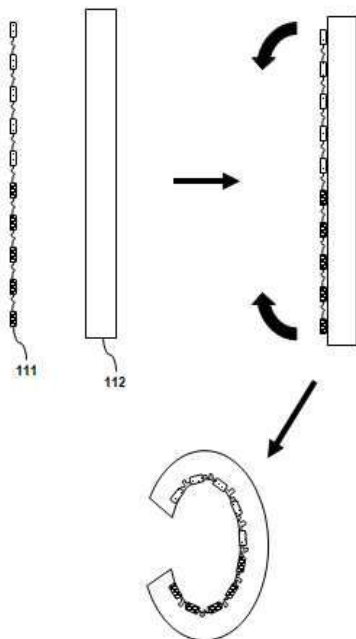
도면1f



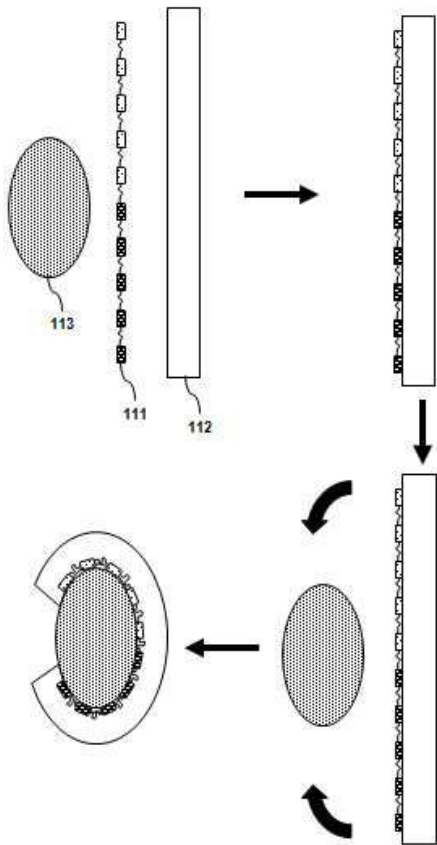
도면1g



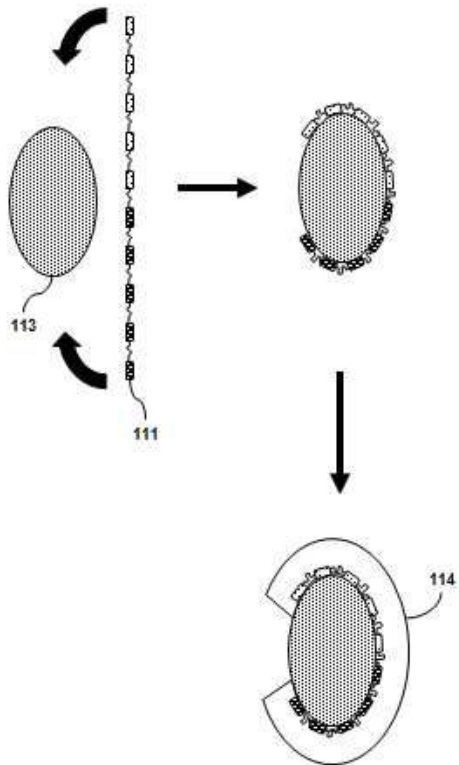
도면1h



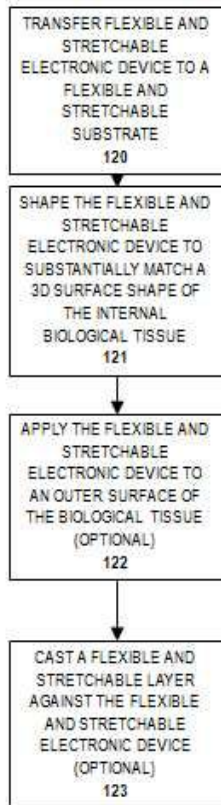
도면1i



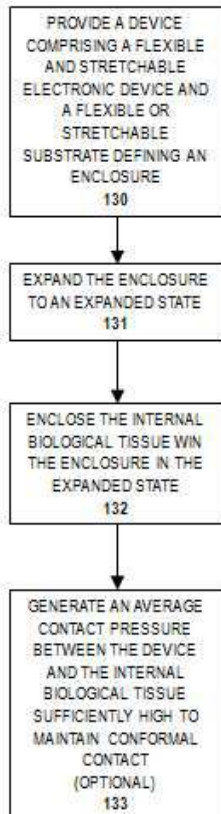
도면1j



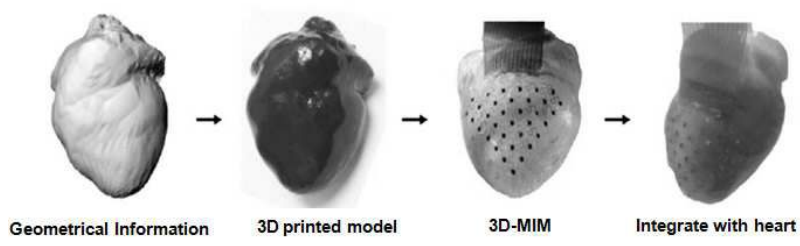
도면1k



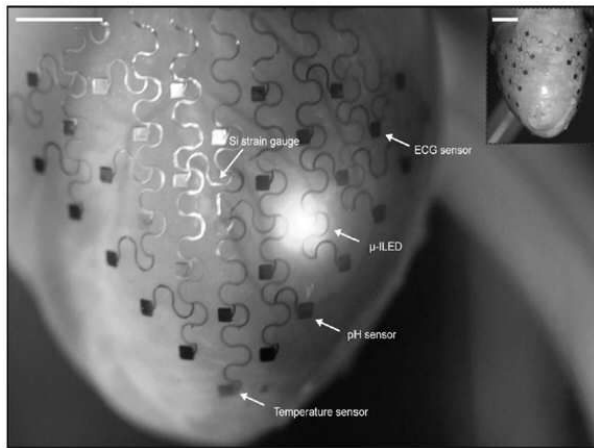
도면1l



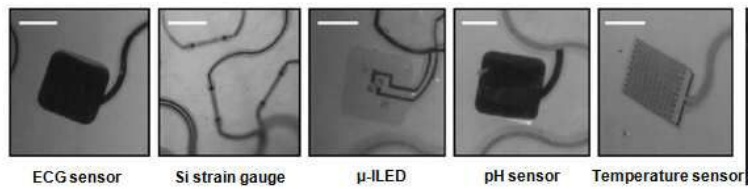
도면2a



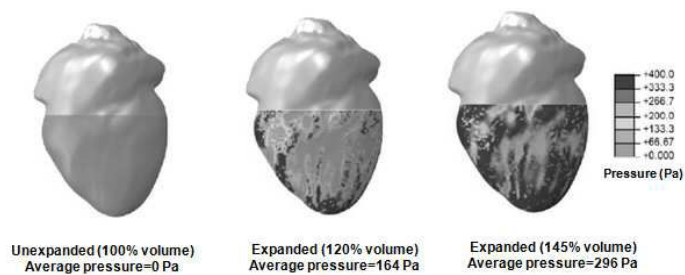
도면2b



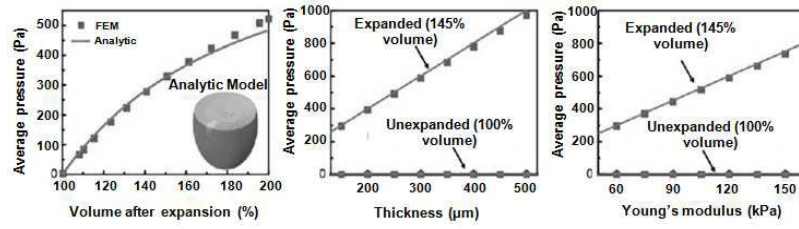
도면2c



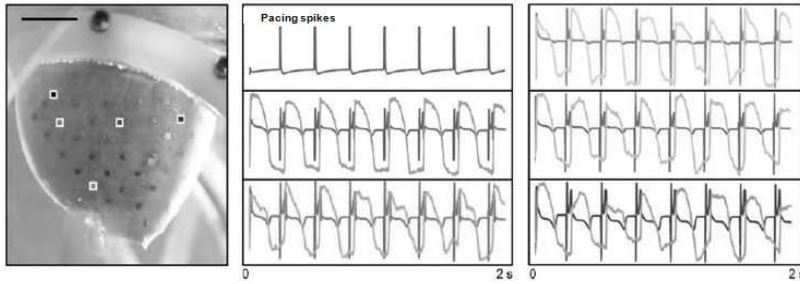
도면3a



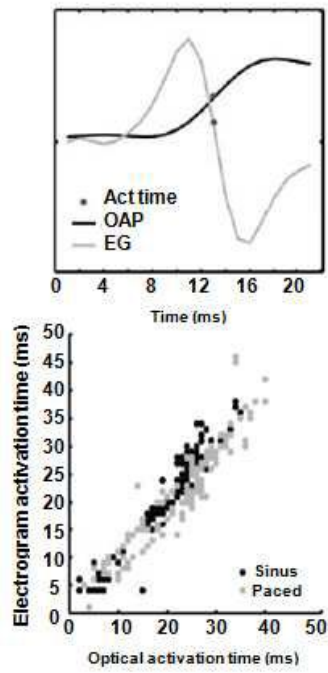
도면3b



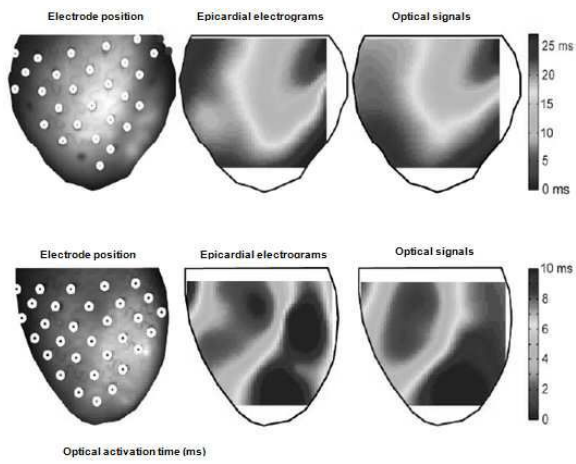
도면4a



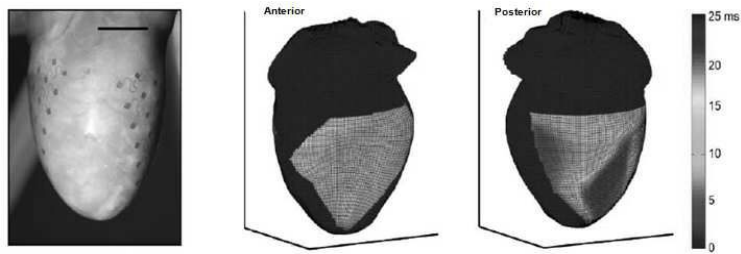
도면4b



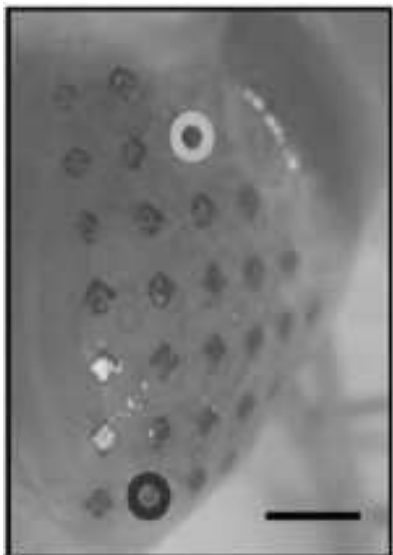
도면4c



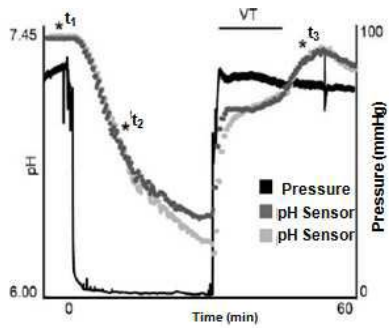
도면4d



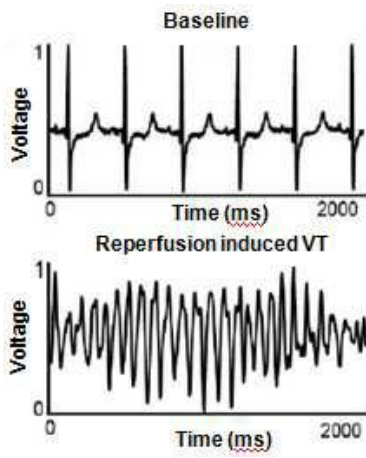
도면5a



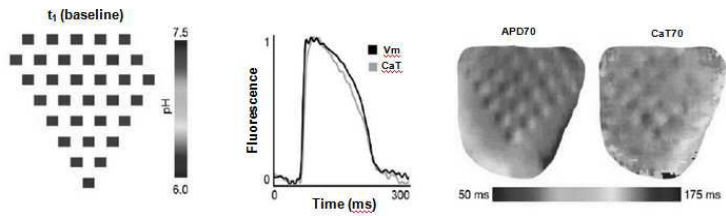
도면5b



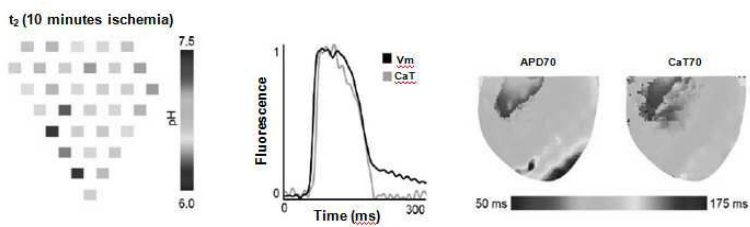
도면5c



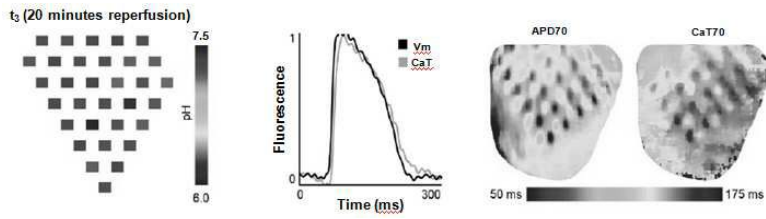
도면5d



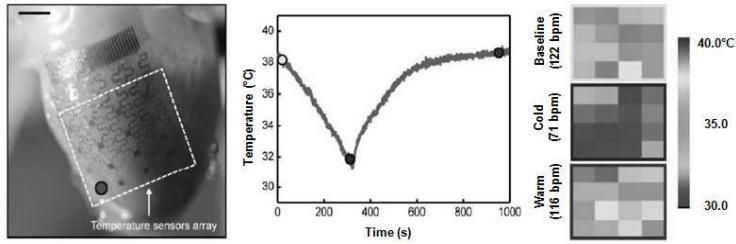
도면5e



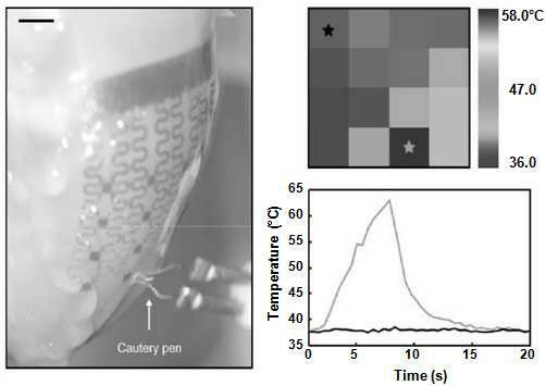
도면5f



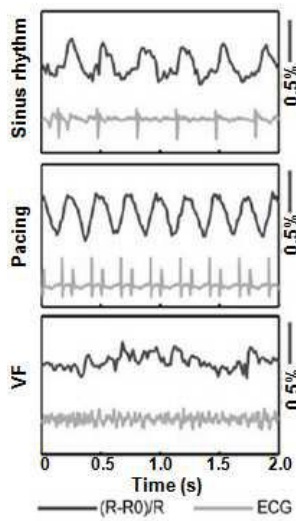
도면6a



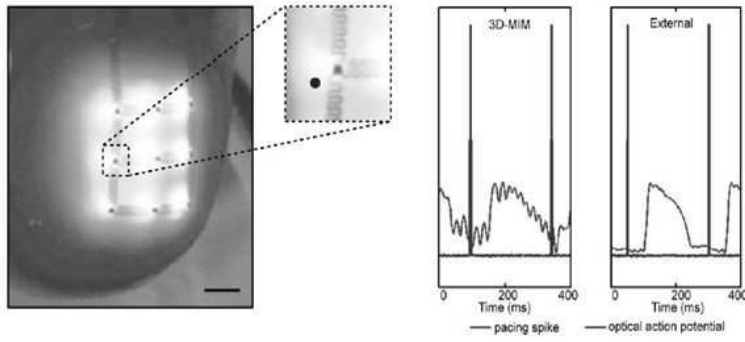
도면6b



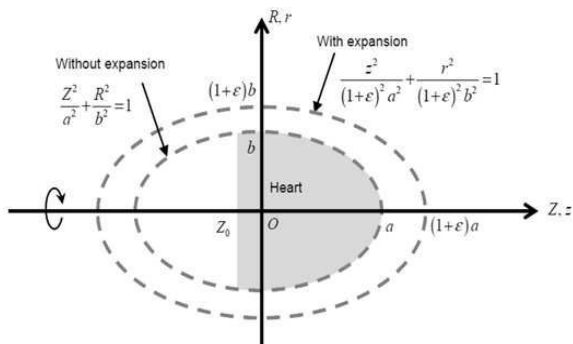
도면6c



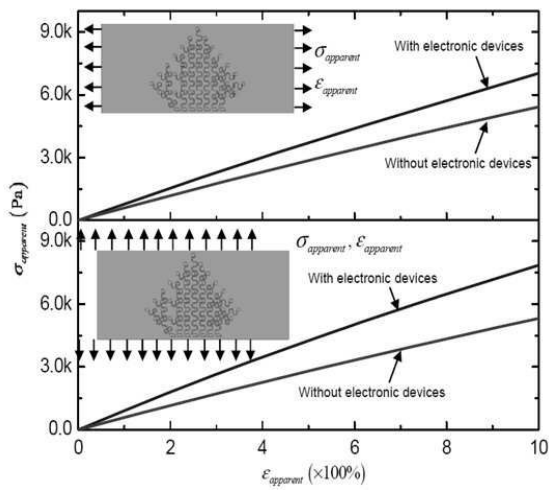
도면6d



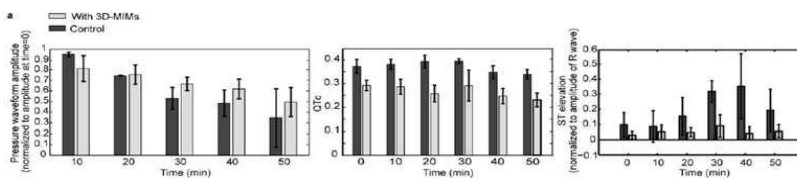
도면7a



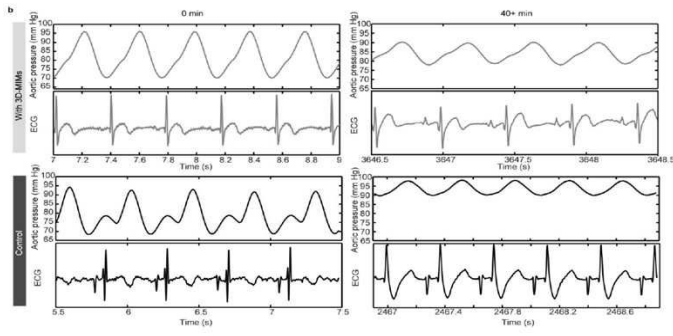
도면7b



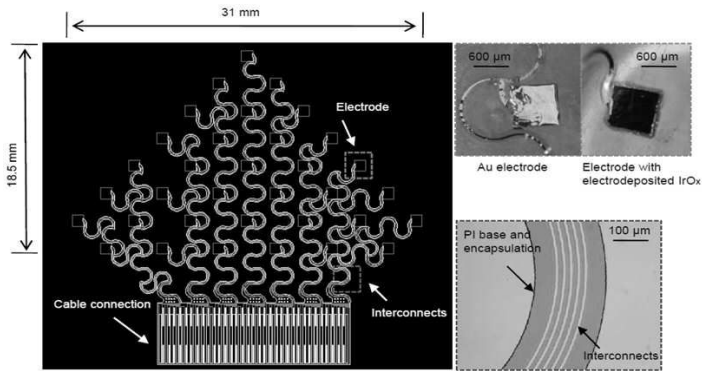
도면8a



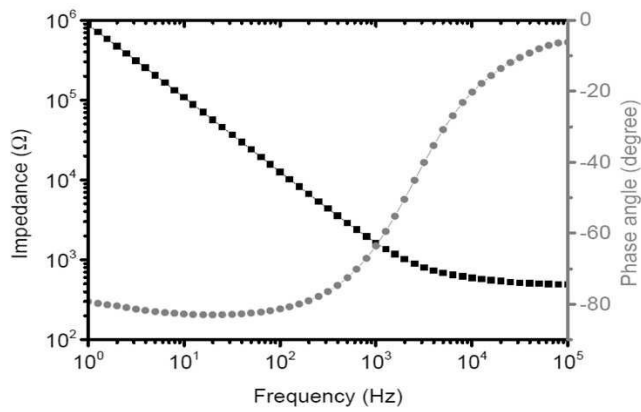
도면8b



도면9



도면10



도면11a

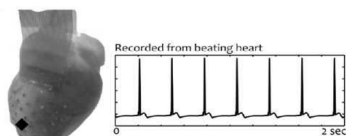


Figure 11A

도면11b

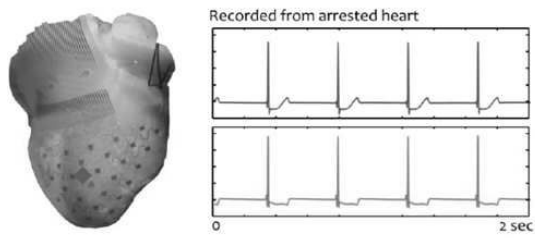
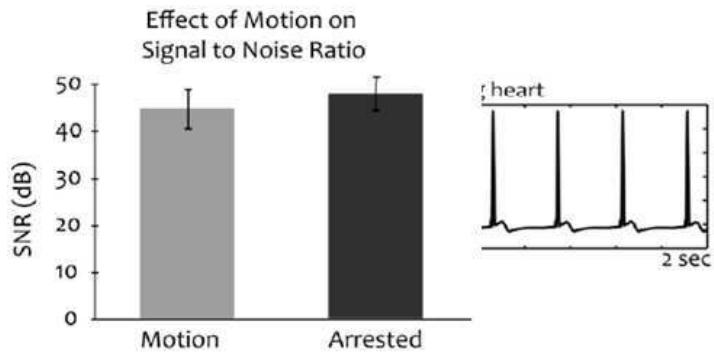
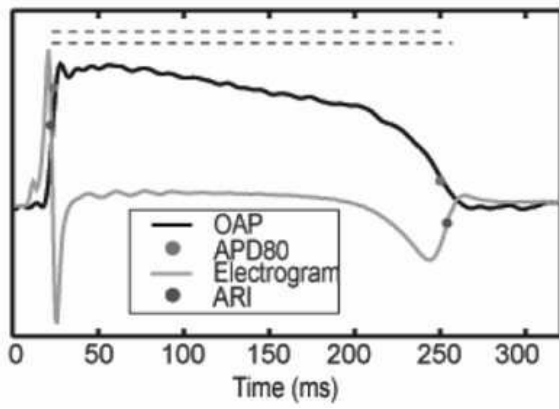


Figure 11B

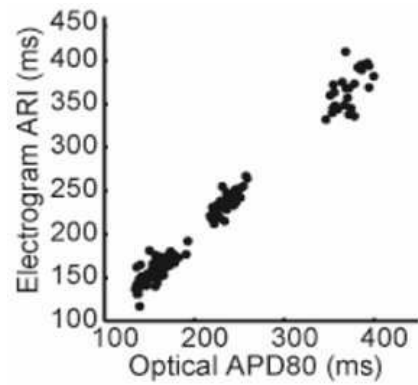
도면11c



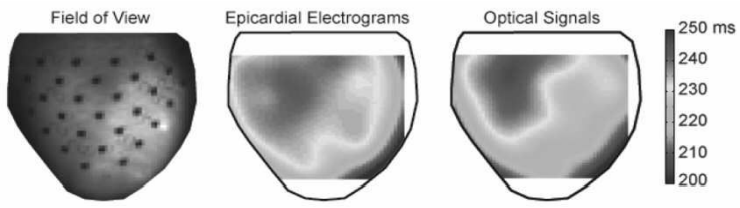
도면12a



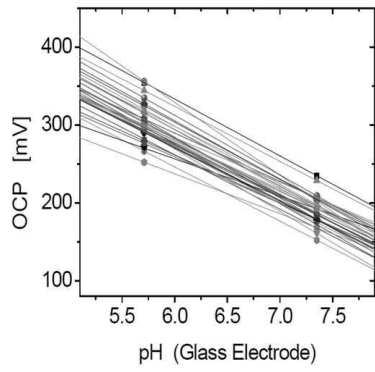
도면12b



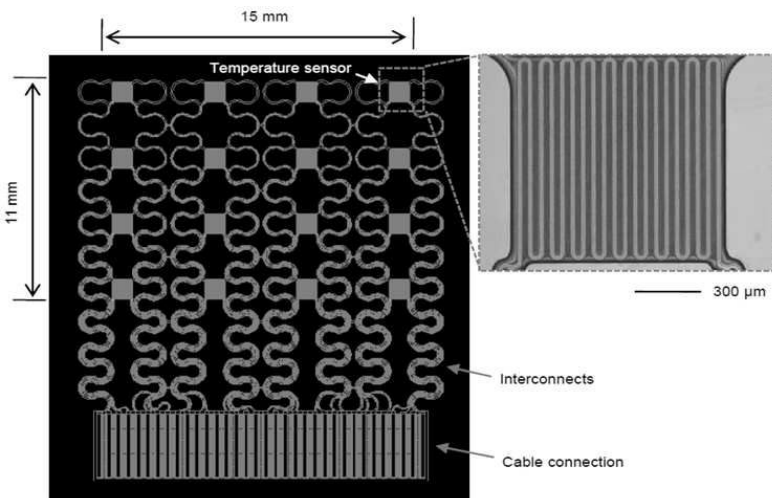
도면12c



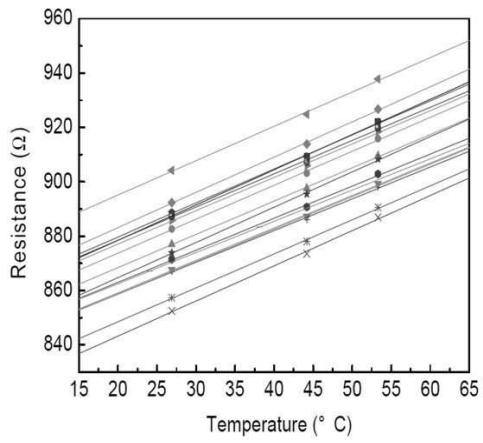
도면13



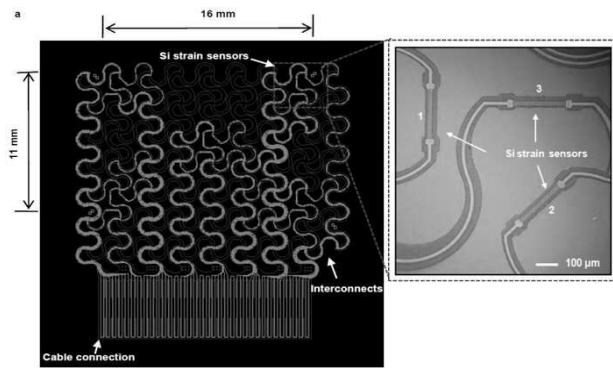
도면14



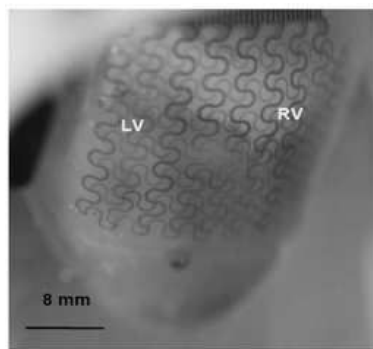
도면15



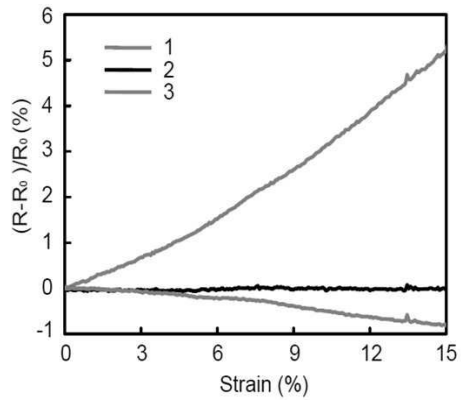
도면16a



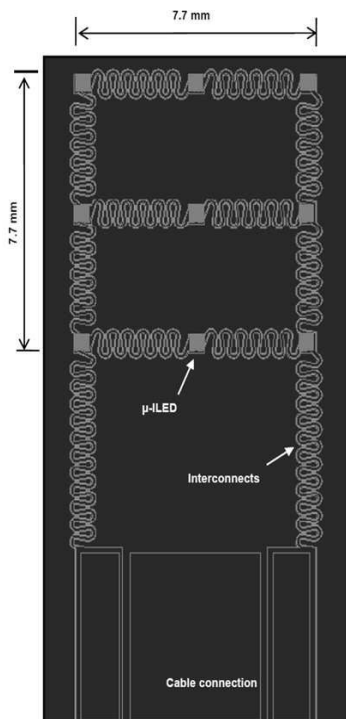
도면16b



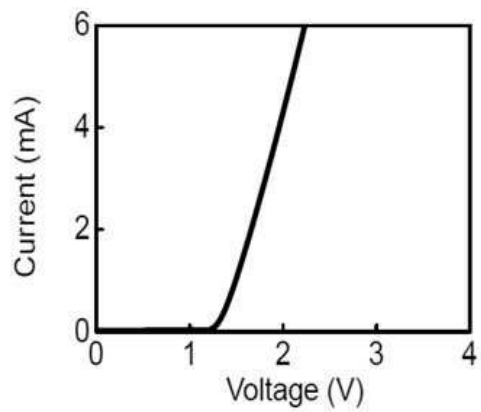
도면17



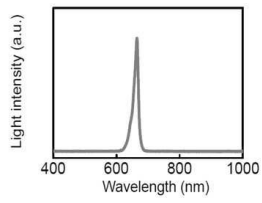
도면18



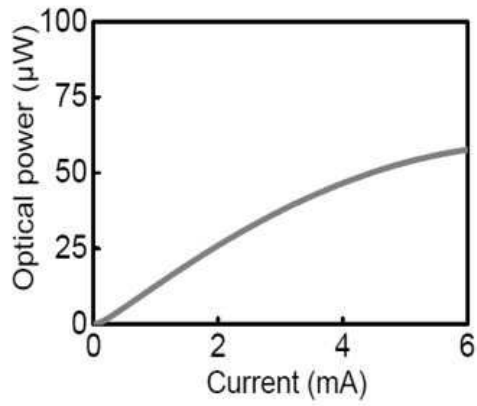
도면19a



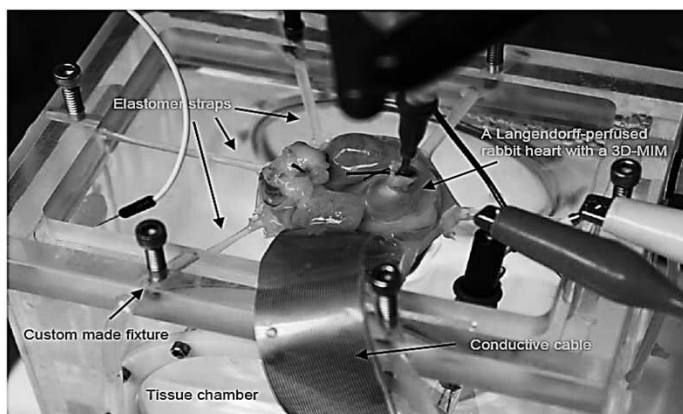
도면19b



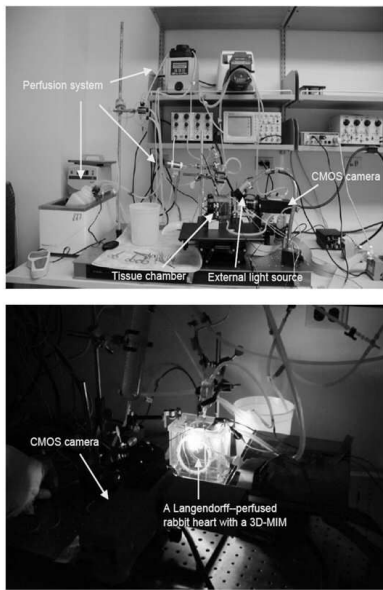
도면19c



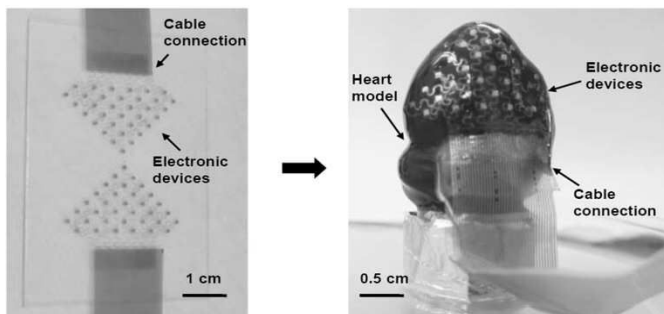
도면20



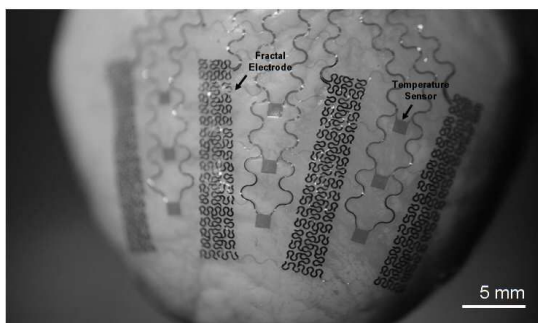
도면21



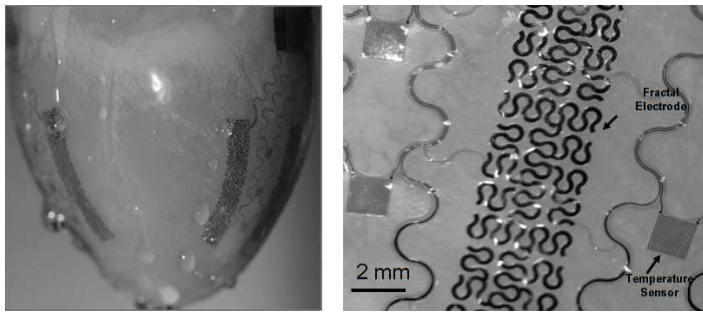
도면22



도면23



도면24



도면25

Strategy: Multi-Vector, Field Rotation

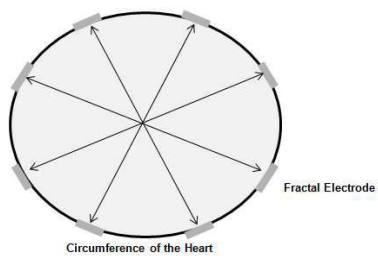
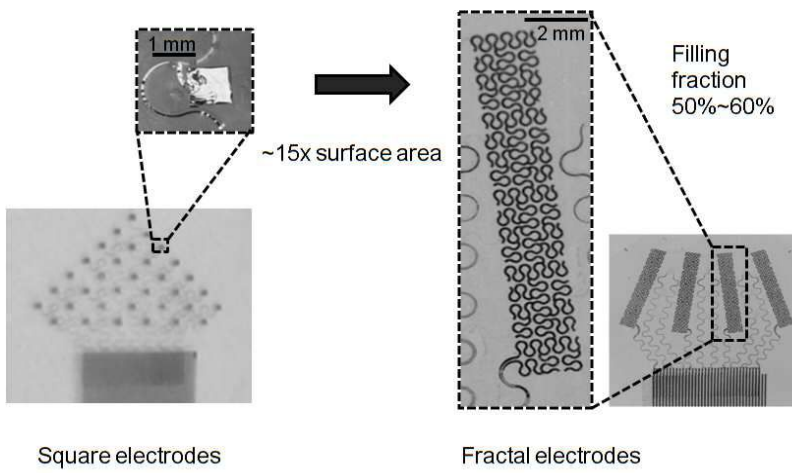
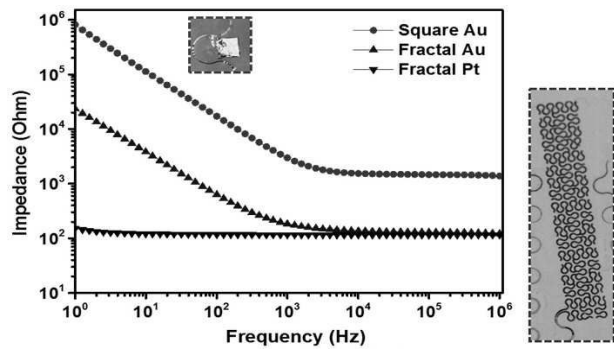


Figure 25

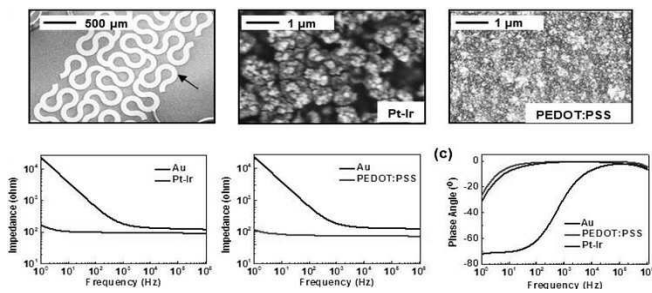
도면26



도면27



도면28



도면29

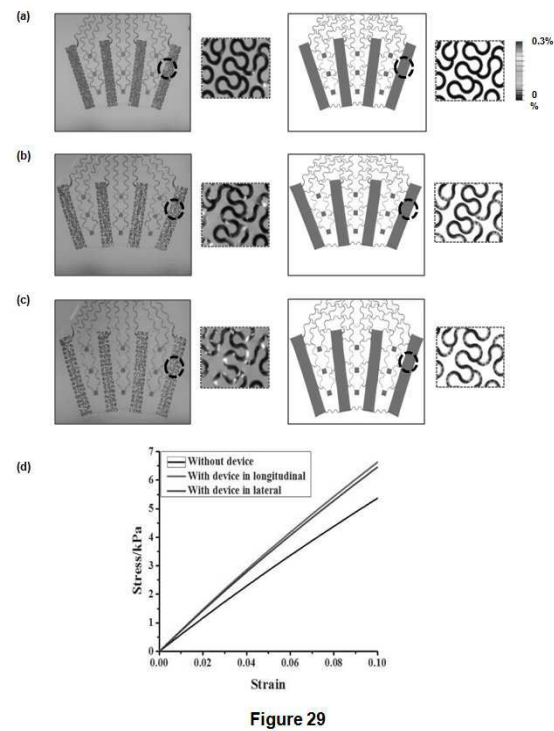
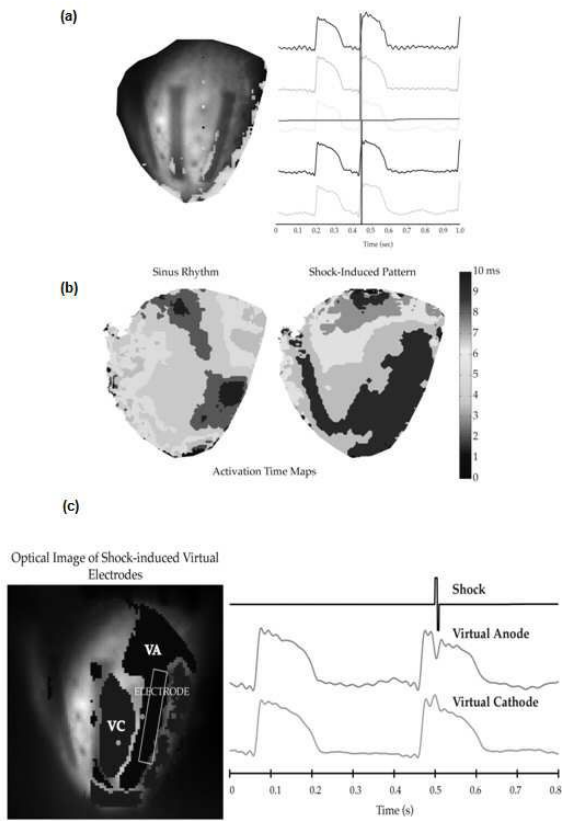
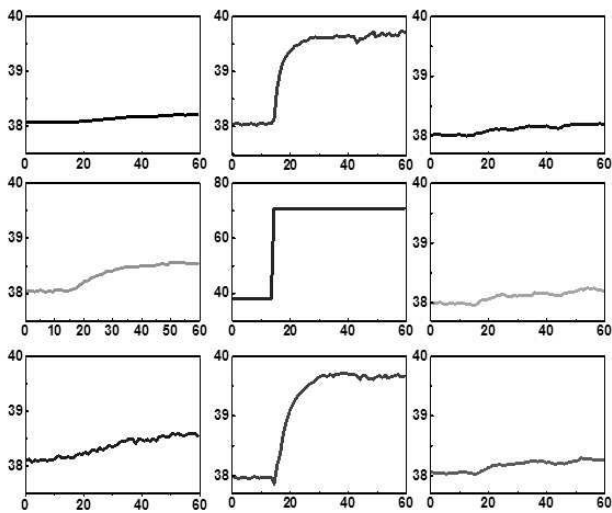


Figure 29

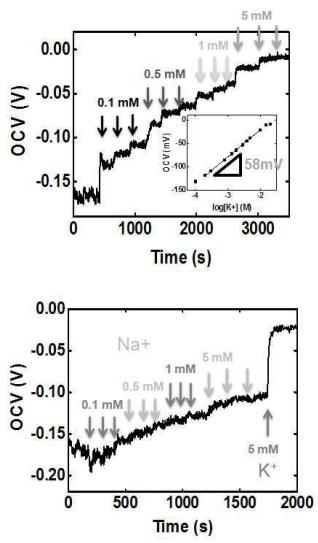
도면30



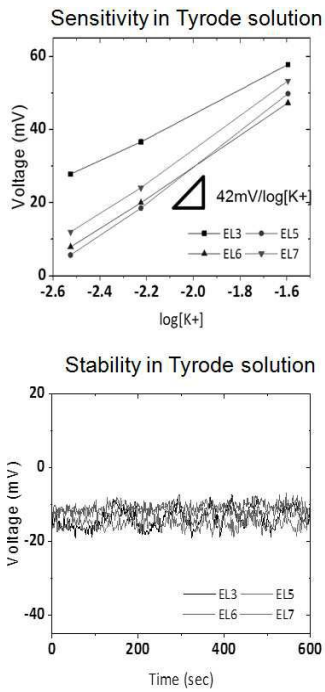
도면31



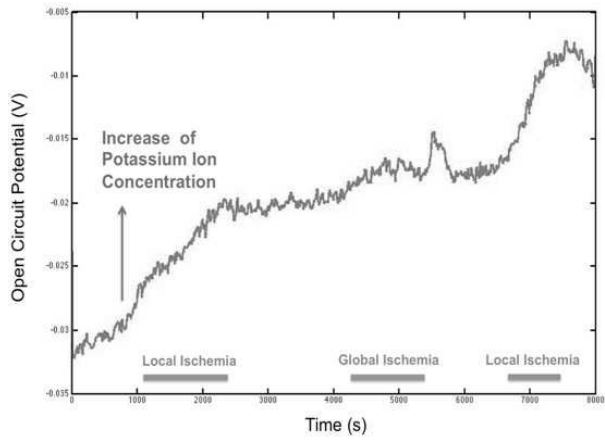
도면32



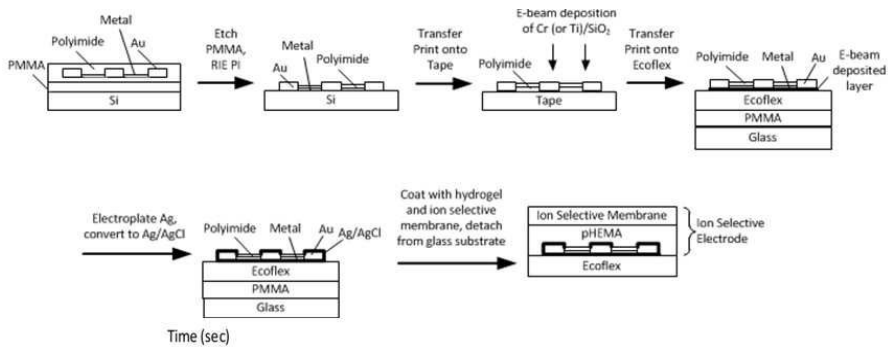
도면33



도면34



도면36



专利名称(译)	发明名称		
公开(公告)号	KR1020160067152A	公开(公告)日	2016-06-13
申请号	KR1020167011692	申请日	2014-10-02
[标]申请(专利权)人(译)	圣路易斯华盛顿大学 华盛顿大学圣路易斯.		
申请(专利权)人(译)	伊利诺伊州的锡利大学董事会 圣路易斯华盛顿大学		
当前申请(专利权)人(译)	伊利诺伊州的锡利大学董事会 圣路易斯华盛顿大学		
[标]发明人	ROGERS JOHN A 로저스존에이 EFIMOV IGOR 에피모프이고르 GUTBROD SARAH 거트브로드세라 XU LIZHI 쉬리즈 BONIFAS ANDREW 보니파스앤드류 WEBB RICHARD CHAD 웹리차드채드 KOH AHYEON 고아현		
发明人	로저스, 존에이. 에피모프, 이고르 거트브로드, 세라 쉬, 리즈 보니파스, 앤드류 웹, 리차드채드 고, 아현		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/1473 A61B5/042 A61B5/11 A61B5/145 A61B5/01 A61B5/03		
CPC分类号	A61B5/0084 A61B5/015 A61B5/02055 A61B5/036 A61B5/0422 A61B5/1107 A61B5/1116 A61B5/14539 A61B5/1473 A61B5/4836 A61B5/6869 A61B5/0538 A61B5/14546 A61B5/6885 A61B18/14 A61B2018/00351 A61B2562/0215 A61B2562/028 A61B2562/046 A61B2562/164 A61F7/007 A61N1/0563 A61N1/0597 A61N1/3621 A61N1/375 A61N1/37512 A61N2/002 A61N2/006 A61N5/0603 A61N5/0622 A61B5/0036 A61B5/01 A61B5/686 A61H23/0245 A61H2201/10		
代理人(译)	李圆 - 熙		
优先权	61/885994 2013-10-02 US 61/937187 2014-02-07 US 62/003786 2014-05-28 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明可以用于与活体组织(例如心脏等器官)接合,使用能够实时监测和控制活组织的复杂物理,化学,生物化学和热性质的技术。本发明提供了一种装置和方法。所描绘的装置和方法在空间上监测和控制各种物理,化学和生物组织参数,例如温度,pH,空

间位置，效力，压力，电生理学和各种刺激，例如热，光，使用微型传感器和执行器。

