



Current Research on Conducting Polymer-Carbon Nanocomposites for Bioengineering Applications

Seunghyeon Lee, Sang Kyu Lee, Daseul Jang, and Bong Sup Shim[†]

Department of Chemical Engineering, Inha University, 100, Inha-ro, Nam-gu, Incheon 22212, South Korea

(Received March 2, 2017, Revised March 5, 2017, Accepted March 6, 2017)

Abstract: Conducting polymers and carbon nanomaterials offer a wide range of applications because of their unique soft conducting properties. Specifically, these conducting polymer-carbon nanocomposites have recently been utilized in bioengineering applications, partly because of their improved biocompatibility compared to conventional conducting materials such as metals and ceramics. Based on the assumption that these composites offer an important application potential as functional materials for biomedical devices or even as biomaterials, this review surveys the recent research trends on conducting polymers-carbon nanocomposites, focusing on bioengineering applications such as polyaniline (PANI), poly(3,4-ethylenedioxythiophene) or PEDOT, polypyrrole (Ppy), and carbon nanotubes and graphene.

Keywords: conducting polymer, carbon nanomaterial, graphene, carbon nanotube (CNT), conducting polymer-carbon nanocomposite

Introduction

1. 전도성 고분자

고분자란 전기를 통하지 않는 물질로 인식되어 왔지만, 1977년에 앨런 히거(Alan J. Heeger), 앨런 맥더미드(Alan G. MacDiarmid), 그리고 히데키 시라카와(Hideki Shirakawa)에 의해 산화폴리아세틸렌의 전기적 전도성이 발견되었다.¹

그리고 2000년 이들의 노벨 화학상 수상을 계기로 전도성 고분자에 대한 연구가 더욱 활발히 진행되었다. Figure 1에서 여러 전도성 고분자와 그 구조를 나타냈다.

전도성 고분자의 중합은 크게 산화제에 의한 산화화학 중합법(Oxidative chemical polymerization)과 이온성 도핑재료 첨가에 의한 전기화학 중합법(Electrochemical polymerization)으로 나누어진다. 먼저, 산화화학 중합법은 전통적으로는 산화제를 이용하여 단량체를 산화시켜 중합시키는 방법이다. 이외에도 에멀전 용액이나 마이크로파를 이용한 *in-situ* 중합 등 다양한 접근법이 시도되고 있다. 산화화학 중합법은 수득률이 낮고 반응시간이 길며, 생성물이 불균일하고 특성 확인이 어렵다는 단점들을 가지고 있다. 반면 전기화학 중합법은 수용액 내에 분산된 단량체가 산화된 후 수용액에서 전극 표면으로 확산되어 중합되기 시작한다. 이 중합체가 핵이 되어 점점 성장하면서 전극 표면에 균일한 고분자 박막을 형성한다.

이 때 함께 넣어주는 이온성 도핑재료가 전하적으로 연결되어 함께 고정된다. 이러한 전기화학 중합법은 고분자 박막을 빠르고 간단하게 그리고 경제적으로 제작할 수 있다는 것이 장점인 반면, 전기적 중합 도중 달라붙는 기능기의 전자적, 입체적 요소에 의한 직간접적 영향을 받는다는 단점이 있다.

전도성 고분자가 전도성을 가지는 원리는 다음과 같다. 전도성 고분자는 전자 공여체로부터 전자를 받아(n-type doping) 자유전자를 가지게 되거나, 전자 수용체에 전자를 빼앗겨(p-type doping) 자유 정공을 가진다. 이때 고분자 체인 내에 생긴 비편재화된 전하전달체(delocalized charge carriers)를 통해 전도성을 가지게 된다. 최초의 전도성 고분자로 발견된 폴리아세틸렌은 선형의 전자 공명 구조로 반응성이 크고 안정성

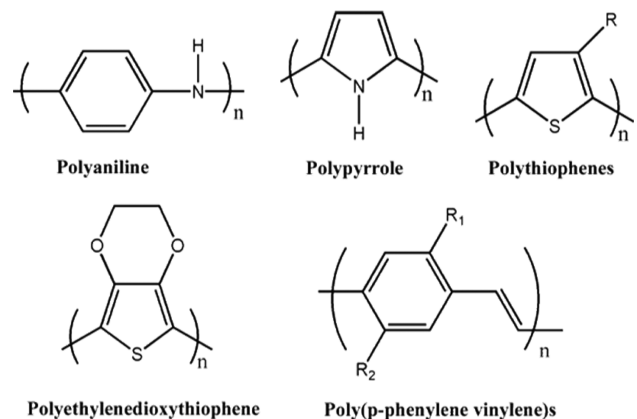


Figure 1. Representative conducting polymers and their structures.

[†]Corresponding author E-mail: bshim@inha.ac.kr

이 떨어져 다양한 분야로의 응용에 큰 한계가 있다. 따라서, 고리형 백본(backbone)에 sp^2 혼성구조의 π -결합을 가진, 대기 중에서 비교적 안정한 방향성 고분자들, 즉 polyaniline (PANI), poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT), polypyrrole (PPy) 등과 같이 1980년 이후에 소개된 전도성 고분자들이 다양한 분야에 널리 응용되고 있다.²

먼저 PANI는 저렴하고, 단량체를 쉽게 구할 수 있으며, 합성이 쉽고, 우수한 전기 전도성 및 안정성을 지니고 있다.³

PANI는 다양한 형태로 존재하며 화학적, 물리적 성질이 다르다. 완전히 환원된 상태인 leucoemeraldine와 완전히 산화된 상태인 pernigraniline는 전도성을 띠지 않는다. 반면에, 50% 산화된 상태인 emeraldine은 전도성이 있으며, 녹색인 emeraldine salt (ES)와 파랑색인 emeraldine base (EB) 상태를 가지고 있다. Emeraldine은 잘 용해되지 않는 ES 상태에서 탈수소화 과정을 거쳐 용해되는 EB 상태로 가역적으로 쉽게 전환될 수 있고, 전도성을 띠기 때문에 PANI 중 가장 많이 사용되고 있는 형태이다(Figure 2). PANI는 양성자를 받아 도핑되는 것이 일반적이며,⁴ emeraldine은 반도체 수준의 전도성을 가진다.⁵

PEDOT은 불용성에 부스러지기 쉬운 고분자이지만, poly(styrene sulfonic acid) (PSS)와 같이 전기적 음성이 큰 도핑 물

질과의 블렌딩을 통해, 약 300 Scm^{-1} 이상의 양호한 전도성, 얇은 산화 필름 상태에서 투명성 등 유용한 특성들을 나타낼 수 있다. 또한 7족의 음이온들과 높은 결정성 구조를 만들어 낼 수 있어 금속 이상의 높은 전도성을 만들어 낼 수 있고,^{6,7} poly(vinyl alcohol) 등의 수용성 고분자와의 블렌딩 합성을 통해 수용성 분산액으로 제조가 가능하여 친환경 공정에 적용 가능하다. 또한 건조한 상태의 PEDOT은 높은 대기 중 안정성을 가진다. 예로, PEDOT/PSS 필름은 100°C 의 공기중에 1000시간 이상 노출되어도 미미한 전도성의 변화가 생길 뿐이다.⁸

위의 두 전도성 고분자와 마찬가지로 PPy 또한 상온에서 이루어지는 쉬운 합성법, 우수한 안정성, 고체 표면에 대한 강한 부착력을 가진 물질이다. 순수한 PPy는 산업적으로 응용하기에는 낮은 전기전도성을 가지고 있기 때문에 PPy의 전기적 전도성을 높이기 위해 다양한 도핑 재료들이 이용되고 있다. 현재 PPy의 전기전도성은 100 Scm^{-1} 정도로 알려져 있다.

2. 탄소재료

나노탄소재료에는 풀러렌, 탄소나노튜브, 그래핀 등이 있다. 그 중에 탄소나노튜브와 그래핀은 넓은 표면적을 가지며, 강도와 탄성율이 탄소섬유 보다 월등히 우수하고, 전기 및 열전

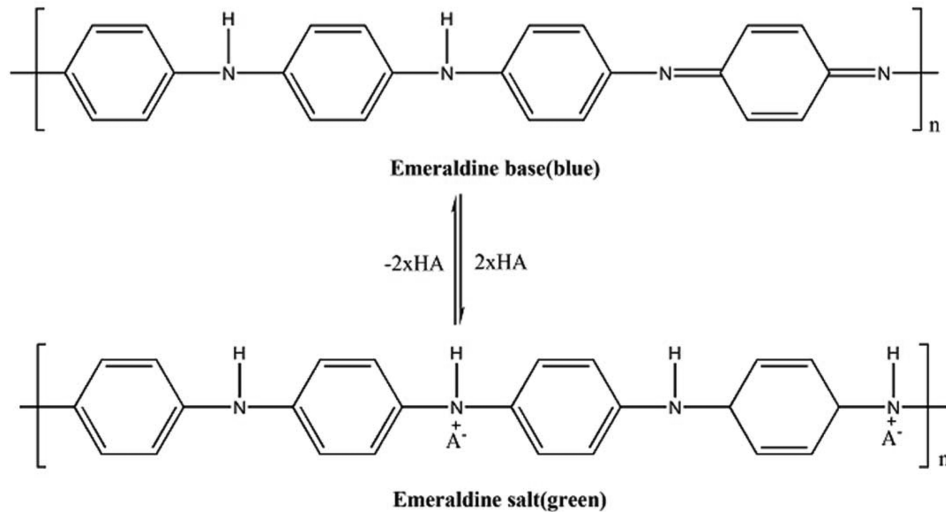


Figure 2. States of PANI emeraldine.

Table 1. Physical Properties of Graphene and Carbon Nanotubes.

	Graphene	SWCNT	MWCNT
Shape	Sheet	Cylindrical	Concentric Cylinder
Size	Width: 0.3-10 μm Thickness: 0.34-100 nm	Length: 10 nm-1 cm Diameter: 0.4-3 nm	Length: 10 nm-few μm Diameter: 2-200 nm
Surface Area	$\sim 2675 \text{ m}^2/\text{g}$	$1000 \text{ m}^2/\text{g}$	$100\text{-}500 \text{ m}^2/\text{g}$
Thermal Conductivity	5,000 W/m·K	3,500 W/m·K	2,000-10,000 W/m·K
Tensile strength	1,100 GPa	126.2 GPa	11-150 GPa
Young's modulus	1 TPa	1~5 TPa	0.2~0.95 TPa

도성 또한 매우 높다. 탄소나노튜브와 그래핀의 물리적 특성들을 아래 Table 1에 비교하여 나타내었다.

탄소나노튜브(CNT)는 구조에 따라 단일벽 탄소나노튜브(SWNT), 이중/삼중벽 탄소나노튜브(BWNT, TWNT), 다중벽 탄소나노튜브(MWNT)로 나누어진다. CNT는 그 자체로 눈에 띄는 열적, 전기적, 기계적 특성을 가지고 있어 트랜지스터에서부터 휘는 디스플레이, 유기 태양전지까지 여러 전자 전기분야에 이용된다.

또 다른 탄소재료인 그래핀은 단일 원자 두께의 2차원 sp^2 혼성구조의 탄소결정이다. 그래핀의 펼쳐진 벌집격자구조는 플러렌, 탄소나노튜브, 흑연이나 다이아몬드와 같은 동소체들의 기초구조이다. 그래핀은 π -결합 구조로 인해 높은 전기 전도성, 열 전도성, 기계적 강도와 경도, 전기적 성질을 가진다.⁹ 이러한 성질 때문에 그래핀은 CNT와 함께 매우 좋은 보강재 또는 충전재로도 이용된다.

탄소나노튜브와 그래핀이 다양한 물리 화학적 성질을 가지고 있는 것이 지속적으로 보고되고 있기 때문에, 최근에는 이러한 탄소재료들을 생물학적 생체기술 분야에서 이용하려는 연구적 시도가 증가하고 있다. 그러나 탄소나노튜브와 그래핀의 생체 안전성은 아직까지 논란 중에 있다. 이들에 대한 일부 생체독성 연구가 진행되어 있다. 먼저 탄소나노튜브와 그래핀이 폐에 고농도로 농축되면 폐암 유발 가능성이 증가하는 등의 실험결과가 보고되어, 나노소재의 확대를 우려하는 입장 또한 제기되었다.¹⁰⁻¹²

하지만 이들은 극단적인 실험조건을 이용한 동물 실험 결과였기 때문에, 이들을 생체 독성 소재로 단정짓기는 어렵다. 반면 최근 소개된 연구에서는, 그래핀이 탄소나노튜브보다 중량비가 작고, 표면적이 더 크며, 용매에 대한 분산성이 더 좋다고 밝혀졌다. 이 연구에서는 이러한 특성 때문에, 체내에서의 그래핀의 세포파괴성 흡수기작이 탄소나노튜브에 비해 적어, 그래핀의 생체 안전성이 더 높다고 보고하였다.¹³

현재 전도성 고분자와 탄소나노소재 모두 생물학적으로 이용하려는 연구가 주목을 받고 있다. 이들은 전기/기계적 특성, 물리/화학적 성질, 소재 공정방법 등 여러가지 상호보완적 차이점을 가지고 있어, 이들의 복합재 구성을 통해 각각의 장점을 강화하고 단점을 보완하려는 연구들이 활발히 진행 중이다. 본 리뷰에서는 전도성 고분자-탄소재료 복합재의 여러 가지 바이오 특성이 어떤 시너지 영향을 미치는지 알아보고, 최근 다방면으로 진행중인 이들의 최신 바이오 공학적 응용에 관한 연구 동향을 살펴본다.

전도성 고분자-탄소재료 복합재의 바이오응용

현재 전도성 고분자 재료와 탄소재료의 복합재 연구는 활발히 진행 중이다. 특히 탄소나노튜브, 탄소섬유, 그래핀 등의 탄소재료들은 레진 등 다양한 고분자들의 기계적 물성의 보

강 혹은 전도성을 부여하는 역할로 이용되어 왔다.¹⁴⁻¹⁸

기존 고분자-탄소재료 복합재들과 같이, 전도성 고분자-탄소재료 복합재 역시 기계적 물성이나 전기적 특성이 크게 향상되는 양상을 보인다.¹⁹

전도성 고분자-탄소나노튜브 복합재는 서론에서 기술한 대로 산화화학 중합법과 전기화학 중합법을 통해 제조되는 경우가 일반적이지만, 그 외에도 복합재 제조를 위해 층상자가 조립법,²⁰⁻²² 플라즈마,²³ 증발,²⁴ 화학기상 증착법,²⁵ 마이크로 파,²⁶ 기상 중합법^{27,28} 등의 제조방법들이 연구되고 있다.

이렇게 다양한 방법으로 제조된 복합재의 형태는 대개 박막 형태나 Core-shell 구조의 형태를 이루는 경우가 많다. 액상에서 여과시켜 진공 상태에서 건조 시킨 박막 형태, 또는 전기화학적으로 전극 주위에 박막 형태로 제조된다. 또한 탄소나노튜브의 주위에 핵으로부터 결정화된 Core-shell 구조를 이루기도 한다.^{29,30} 본고에서는 이러한 전도성 고분자-탄소재료 복합재의 바이오 특성과, 이에 따른 3가지 바이오 공학 응용 분야인 바이오센서, 약물전달시스템 및 신경접합 인터페이스에 대해 조사하였다.

1. 바이오센서(Biosensors)

바이오센서란 생물학적 수용체(receptor)와 트랜스듀서(transducer)로 구성된 장치를 말한다. 분석물질과 어떤 생물학적 수용체와의 생체반응을 통해 인식된 어떠한 “효과”를 트랜스듀서가 감지하여 측정 및 처리 가능한 정보 신호로 변환 및 검출한다. 바이오센서의 메커니즘은 효소, 항원 및 항체, 호르몬, 미생물 등의 다양한 바이오수용체를 박막 형태로 전극에 고정화시킨 후, 전극에서 일어나는 반응으로부터 오는 신호를 컴퓨터 소프트웨어 등으로 관찰한다. 바이오센서는 임상 진단, 환경 모니터링, 음식의 신선도나 바이오 공정의 모니터링 등에 이용된다.³¹⁻³⁴ 전도성 고분자는 고분자 자체의 표면개질을 통해 그 자신의 전기적, 기계적 성질들을 조절할 수 있으며, 전기중합 시에는 동시다발적으로 단백질 분자와 함께 전극 표면에 직접 증착될 수 있다. 전도성 고분자는 물리적 흡착, 전기화학적 고정화 그리고 공유결합 등 다양한 테크닉들을 이용해 생체분자들을 고정시킬 수 있어 이들의 적절한 매트릭스 역할을 해왔다. 특히 전기화학적으로 고분자를 중합시킬 때 생체분자를 같이 고정화시키는 방법은 어떠한 크기, 형태학을 갖는 전극 내에서도 고정이 가능하며, 동시에 다성분 마이크로 바이오센서의 제조에도 이용될 수 있는 방법이다.³⁵

바이오센서는 크게 전류법(Amperometric)과 전압법(Potentiometric) 바이오센서로 구분되는데, 먼저 전류법 센서의 경우 일정한 전압이 걸릴 때 그 반응물이나 생성물의 산화환원 반응 동안 생긴 전류를 측정한다. 전류법 센서는 빠른 응답시간과 높은 감도의 장점을 갖는 반면, 선택도 문제가 있다. 전

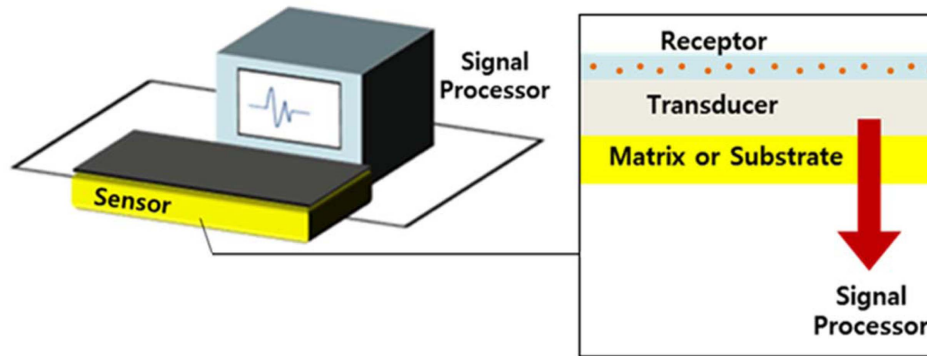


Figure 3. Schematics of biosensor principles.

압법 센서는 물리적 트랜스듀서 역할을 하는 이온 선택성 혹은 기체를 감지하는 전극을 이용하여, 분석물질의 농도에 따른 전위차를 측정한다. 생체분자들을 고정화시킨 바이오센서에서 전도성 고분자-탄소소재 복합재는 주로 생체반응에 대한 생화학적 신호를 전류 신호로 변환시키는 트랜스듀서로서 기능하였다. Figure 3은 바이오센서에 대한 개략도를 나타낸다.

바이오센서 중 전도성 고분자를 이용한 바이오센서 연구는 상대적으로 조금 늦게 시작되었으며, 현재는 다양한 물질을 감지하는 바이오센서가 발표되고 있다. 최근에는 PANI, PEDOT, PPy와 탄소소재의 복합재를 이용한 전기화학적 바이오센서들이 꾸준히 보고되고 있다. 먼저 Xu 등은 전기중합법을 이용해 Ascorbate Oxidase 효소를 고정시킨 PEDOT/MWNT 복합재를 제조하여 아스코르브산을 탐지하는 바이오센서로 이용하였다. 이 센서는 24번의 성능시험에서 초기 시험과 거의 동일한 성능을 보여주었고, 10일 동안 99%의 응답성을 유지하여 바이오센서로서 우수한 기능적 안정성을 보여주었다. 또한 L-alanine을 제외하고는 fructose, glucose, sucrose 등 10가지 방해물에 대해 아스코르브산에 대한 완전한 선택도를 보여주었기 때문에, 이들은 PEDOT/MWNT 복합재가 바이오센서로서 효소들의 훌륭한 플랫폼이 된다고 제안하였다.³⁶ PEDOT과 MWNT 복합재는 N. Kaur 등에 의해 유기인산화합물을 검출하기 위한 효소센서로도 제작되었는데, 이들은 fluorine doped tin oxide 판에 PEDOT과 MWNT를 증착하여 Amperometric enzymatic acetylcholinesterase (AChE) 붙이는 방법이 적용하였다.³⁷ 이 센서를 이용하여 유기인산화합물 살충제인 malathion의 검출한 결과, 검출 한계 및 범위는 $1\text{fM}\sim 1\ \mu\text{M}$ 이었으며, 검출에 사용된 AChE 중 99%가 2-PAM에 의해 재생되었다. 그리고 I. Mitch Taylor 등은 carbon fiber 전극에 PEDOT과 GO를 전기화학적으로 코팅하여 생체 내에서 도파인 signaling을 실시간으로 모니터링 하기 위한 센서를 개발하였다.³⁸ Rat의 생체 내에서 이 센서는 기존의 carbon fiber 전극 센서 대비 감도가 880% 증가하였으며, 검출 한계는 50%로 감소하였다.

PANI 또한 마찬가지로 다양한 탄소재료들과 복합재를 이루어 센서로의 응용에 많이 이용되고 있다. Sofia Rodrigues Teixeira 등은 PANI를 screen-printed 그래핀에 전기적으로 중합하여 복합화하여 α -amylase를 검출하는 바이오센서를 제작하였다.³⁹ 이 센서는 α -amylase의 농도에 대해 매우 선형적인 반응을 보이고, 검출 한계는 0.025~1000 IU/L로 매우 넓은 범위를 가져 생체 내 α -amylase 수준(1~500 U/L)을 충분히 커버할 수 있다. Ezgi Bayram 등은 PANI와 MWNT를 gold working 전극 위에 복합화하여 paracetamol을 검출하기 위한 미생물 바이오센서를 제작하였다.⁴⁰ 센서의 반응 시간은 2s 미만으로 기존의 센서들(20~350s) 대비 매우 빨랐으며, 검출 범위는 5~630 μM , 검출 한계는 2.9 μM 였다. 이 센서는 250 μM 의 paracetamol에 대해 7번의 반복 측정 동안 $\pm 0.62\%$ 오차를 보였으며, 4°C에서 9일 보관 후에도 초기의 90% 활동도를 보였다. Hong Thi Hien 등은 interdigitated 백금 마이크로전극 위에 PANI/MWNT를 전기화학적으로 복합화 하고, 일본 뇌염 바이러스에 대한 IgG polyclonal 항체를 고정시켜 일본 뇌염 바이러스에 대한 면역 센서를 제작하였다.⁴¹ 이는 2~250 ng/mL의 일본 뇌염 바이러스 농도범위에서 선형적으로 바이러스를 검출하였다. 그 외에, Shide Wu 등은 glucose를 검출하기 위하여 PANI, tin oxide, reduced GO 나노 복합재를 플라즈마를 이용하여 제조하였고,⁴² Ashwak Jasim 등은 bacterial cellulose membrane 위에 PANI와 SWNT를 복합화하여 건조 상태에서의 전도성을 최대 $7.36 \times 10^{-1}\ \text{S/cm}$ 까지 올렸다. 이 센서의 분해 온도는 bacterial cellulose 단일 소재 대비 78°C 증가하여 바이오 센서로의 가능성을 보였다.⁴³

PPy/탄소소재 복합재 또한 바이오센서로 이용되었다. Kan 등은 MWNT로 표면을 개질한 전극에 PPy과 도파민을 함께 증착한 후 다시 추출해내어 분자 자국(molecularly imprinted)의 PPy 고분자 층을 가진 복합재 센서를 제조하였다.⁴⁴ 이 센서는 특정 도파민의 양과, 방해요소로서 그와 비슷한 구조를 가진 에피네프린, 아스코르브산, 요산을 10배에서 50배 이상 넣어준 용액에서 도파민을 측정하였을 때 일정한 전류량을 보여 도파민에 대한 우수한 선택도를 가지고 있음을 보여주었

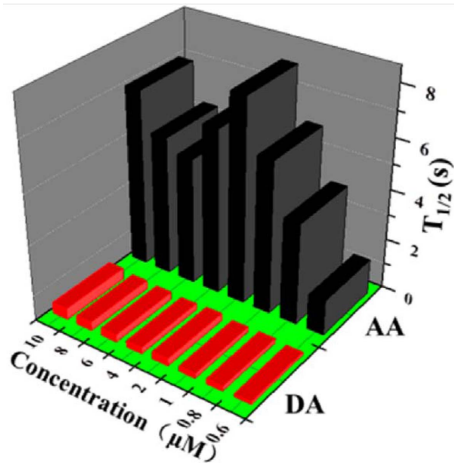


Figure 4. Histograms of half peak width ($T_{1/2}$) parameters of DA and AA in the range of 0.6–10 μM . Reprinted with permission from⁴⁶. Copyright (2015) American Chemical Society.

다. 또한 이전의 도파민 탐지 센서들과 비교하여 훨씬 높은 측정 범위, 낮은 탐지 한계를 보여주어, PPy/MWNT 센서가 추후 의약 산업에서 도파민을 측정하는 값싼 센서가 될 수 있음을 제안하였다.⁴⁵ 또한 Nguyen 등은 goat IgGs와 CNT, PPy를 함께 전기중합한 복합재를 이용하여 anti-goat IgGs를 탐지하는 면역센서를 제조하였다. 이 센서는 전도성 측정 실험을 통해 anti-goat IgGs의 농도에 대한 감도를 보여주었고, 면역센서로서 낮은 탐지 한계치와 빠른 측정 응답시간을 보여주었다. 그래핀 또한 마찬가지로 PPy와 복합화 되어 바이오센서로 이용되었다. Li Wang은 PPy/Reduced graphene oxide (RGO) 복합재를 신경전극배열 위에 전기화학적으로 증착하여 4 nM의 검출한계를 가진 고성능의 도파민 센서를 개발하였다.⁴⁶ 이 센서는 μM 단위에서 도파민 검출의 방해요소인 아스코르빈산과도 높은 선택도를 보였는데(Figure 4), 이에 대해 음전하를 띠는 그래핀의 구조가 도파민 양이온을 끌어들이고 아스코르빈산 음이온을 밀어내기 때문이라고 제안하였

다. 또한 50일 후의 센서로서의 성능을 비교해 91.1%의 선택도를 보여 이 센서의 시간에 대한 기능안정성을 검증하였다. N. Chauhan 등은 bilirubin을 검출하기 위한 바이오 센서를 제작하기 위하여 GO 나노 입자를 포함한 PPy 층을 fluorine doped tin oxide 판에 증착하고, bilirubin과 결합할 수 있는 bilirubin oxidase를 고정시켜 효소 전극을 제작하였다.⁴⁷ 이 전극 센서는 pH 7.5, 30°C 조건에서 2s 이내에 Ag/AgCl 전극 대비 +0.2 V의 전위차를 보였다. 이 바이오 센서의 검출 한계는 0.1 nM, 정량 한계는 2.6 nM이고, 0.01~500 μM 의 bilirubin/substrate 농도 범위에서 선형적으로 반응하였다. 센서의 반감기는 150일이며, 이 기간 동안 4°C에서 센서를 보관하며 100번 재사용이 가능하여 높은 안정성을 보였다. Lite Yang 등은 PPy를 그래핀과 탄소나노튜브 모두와 함께 복합화하여 바이오센서로 제작하였다.⁴⁸ 이는 rutin을 검출하기 위한 센서로, 그래핀-MWNT 코팅된 유리질 탄소전극에 pyrrole을 전기 중합하였다. 이 센서는 rutin 농도 0.01~1.0 μM 범위에서 선형으로 반응하였으며 검출 한계는 5.0 nM이었다. 1.0 μM 의 rutin을 5회 반복 검출하면서 측정된 peak 전류의 상대표준편차는 2.7%였고, 센서를 4°C에서 4주간 보관 후에 측정하였을 때 초기 전류 반응의 89.5%를 값을 나타냈다. 또한 0.5 μM 의 rutin을 검출하는 과정에서 100배 양의 dopamine, ascorbic acid, glucose, saccharose, theophylline을 투입하였을 때 rutin의 peak 변화는 5% 미만으로 큰 영향을 주지 못하였다.

이 외에도 전도성고분자/그래핀 복합재의 바이오 센서로의 응용은 NO₂센서,⁴⁹ 콜레스테롤 센서,⁵⁰ 항말라리아 약물 센서,⁵¹ 생체모방 H₂O₂ 센서,⁵² 글루코오스 센서,^{53,54} 면역 센서,⁵⁵ 알코올 센서⁵⁶ 등 다양한 바이오센서로서의 연구가 계속해서 발표되고 있다.

2. 약물 전달 시스템(Drug delivery system, DDS)

약물 전달 시스템은 다양한 기법들을 통해, 의약으로 사용

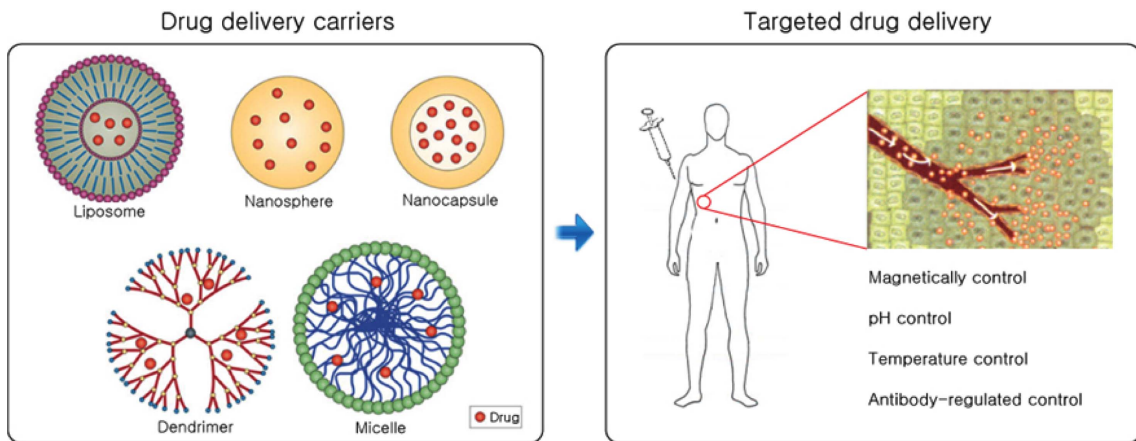


Figure 5. Schematic illustration of drug delivery system.^{83,57,84} Reproduced with permission.⁵⁷ Copyright 2009, Nature Publishing Group.

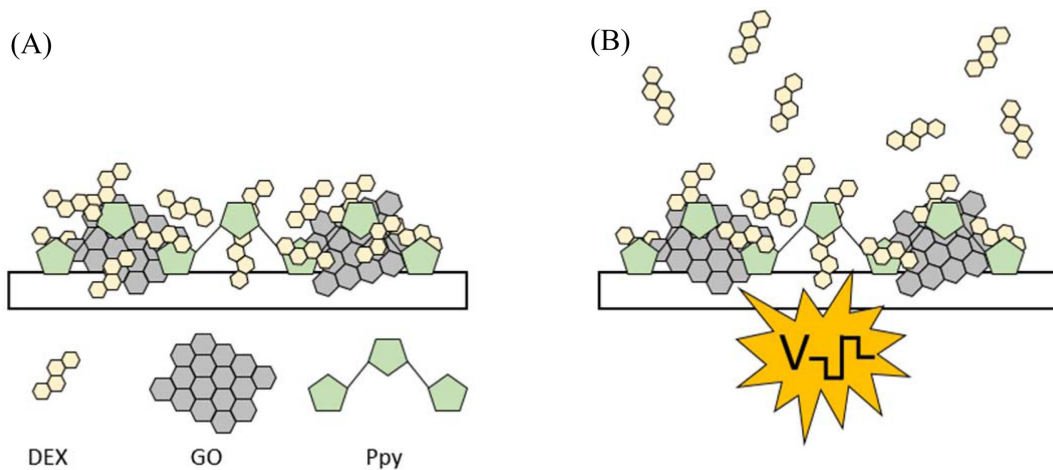


Figure 6. Schematic representation of (A) GO/PPy-DEX nanocomposite and (B) DEX release from the GO/PPy nanocomposites in response to electrical stimulation.

되는 여러 약리적 물질을 체내 세포나 조직 등에 효과적으로 전달하는 기술을 말한다. 약물 전달 시스템에서 중요한 것은 체내에서의 생체적합성과 더불어 약물의 부작용을 줄이고 타겟 부위에서의 그 효능을 극대화 시키며 필요한 만큼의 약물을 효율적으로 전달하도록 설계하는 것이다.

DDS는 생물활성 약물의 투입을 약효가 필요한 국지부위로 제한하여 부작용을 최소화하는 것을 일차 목표로 한다. 또한, 약물 투여 효과의 지속성 향상으로 인한 치료 효과 상승과, 스텐트, 상처 봉합사, 인공장기 등의 보철재료의 코팅을 통한 약물전달 기능 개선이 연구되어 왔다. 뿐만 아니라, 약물 투입 타겟을 지능적으로 찾아내어 필요한 시간에 필요한 양만큼 전달하는 스마트 약물전달 시스템, 즉각적이고 짧은 고농도의 약물 방출에서부터 단속적인 장기간의 저농도 약물 방출 시스템까지, 약물 투여의 다양한 기능과 기법의 전달 시스템이 개발 중이다. 이러한 약물 전달 시스템은 물질의 분산, 확산, 수송, 흡착, 탈착 등 복잡한 이동현상의 조절이 필요하다.⁵⁷ Figure 6는 이러한 DDS에 대한 개략도이다. 본 장에서는 DDS 운반체로 사용 영역을 확대하고 있는 전도성 고분자-탄소재료 복합재의 사용 예들을 소개한다.

먼저 Xiao는 면역반응 억제제인 Dexamethasone (DEX)가 고정된 PEDOT/SWNT 복합재를 제조하여 약물전달시스템으로서의 성능을 조사하였다.⁵⁸ 이들은 우선 복합재가 증착된 전극이 증가한 표면적으로 인해 기존 전극보다 더 뛰어난 전하 전달성을 갖는 것을 확인하였고, 그 후 100번의 순환전류법을 통해 전기화학적 안정성 또한 가지고 있음을 확인하였다. 약물전달 실험에서도 이 복합재는 PEDOT 단독 전극과 비교하였을 때 더 많은 DEX의 양을 고정시킬 수 있었으며 더 빠르게 약물을 방출하였다. 이를 통해 PEDOT/SWNT 복합재는 향상된 표면적으로 인해 전도성의 증가 뿐만 아니라 약물을 더 많이, 더 빠르게 방출할 수 있어 DDS로서도 매우 유리하다는 것을 제안했다.

Cassandra L. Weaver은 DEX 약물전달을 위한 PPy/GO 복합재 필름을 전극 위에 전기화학적으로 증합한 복합재를 제조하였다(Figure 6).⁵⁹ 이 PPy/GO 복합재 필름은 기존의 PPy 필름보다 약 2.3배의 약물을 한번에 효과적으로 방출할 수 있다는 것을 보여주었다. 이 복합재 필름은 400회 이상의 연속적 자극에도 안정적으로 약물을 방출하였으며, 1000번의 자극에도 균열이나 층분해가 일어나지 않았다. 이들은 복합재로부터 방출된 DEX를 1차 신경에 투여하였을 때, 이들 간의 노출에도 신경세포 밀도의 변화가 관찰되지 않아 생체적합성이 있다는 것을 확인하였다.

3. 신경 인터페이스(Neural Interface)

신경 인터페이스는 체내 조직과 외부 전자기기 사이의 신호 교환 체계로서 주로 전기화학적 반응에 의해 조절된다. 동물 세포는 이온 전위에 의해 자극되어 흥분하는 반면, 신경 전극은 전자를 통해 신호가 전달되기 때문에 전기화학적 반응이 일어난다. 또한, 전극은 기계적 강도가 높고 연성이 낮지만 동물세포는 무르고 연하기 때문에, 유망한 신경인터페이스는 이러한 소재의 물리적 성질 차이를 극복해야 한다. 또한, 좋은 물리적 성질 및 전기화학적 성능만이 아닌, 생체 이식 시 요구되는 장기적인 생체적합성과 전극의 기능적 안정성을 동시에 갖는 것이 큰 과제로 남아있다.⁶⁰ 구체적으로, 신경 전극의 필수 성능은 1) 신체에 의한 면역반응을 줄일 수 있는 생체적합성, 2) 연한 조직과 단단한 전극 사이를 중재해줄 유연성, 3) 세포를 상처입지 않게 할 안전성, 4) 체내의 환경을 오래동안 버틸 수 있는 화학적 혹은 전기화학적 안정성, 그리고 5) 전기신호를 민감하게 측정할 수 있는 선택도와 민감도 등이다.⁶¹ 기존의 전극재료들, 예를 들어, 세라믹과 금속-백금, 이리듐, 금, 실리콘, 인듐 주석 산화물 - 들이 주로 신경 전극으로 이용되고 있으나, 최근 개발되고 있는 다양한 연성

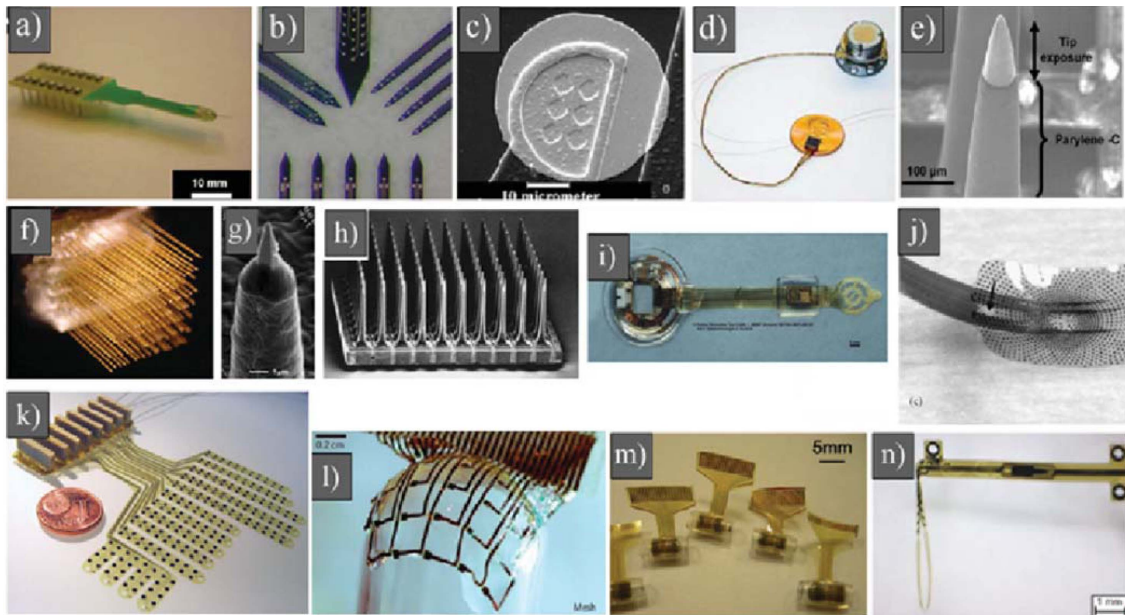


Figure 7. Overview of microelectrode arrays implanted in different sections of the nervous system.

전자재료들 또한 새로운 신경전극으로 다양하게 시도되고 있다.⁶²⁻⁷² (Figure 7) 본 장에서는, 전도성 고분자-탄소재료 복합재들을 이용한 신경인터페이스용 전극의 최근 응용 사례들에 대해 소개하고자 한다.

먼저 Duan 등은 다양한 전도성 고분자-탄소재료 복합재를 신경 인터페이스 재료로 이용하였다.⁷³ 그들이 처음 제조했던 PPy/SWNT 복합재는, 순환전류주사법으로 비교하였을 때 대조군으로 제작된 PPy/Cl, PPy/PSS보다 상대적으로 큰 유효표면적을 보였으며, 그로 인해 큰 전하전달용량을 보여주었다. 특히 임피던스의 경우, PPy/SWNT 복합재 코팅 전(54 k Ω)보다 95% 이상 더 낮아진 임피던스(2.06 k Ω)값을 보였다. 또한 전류 펄스를 20만번 이상 가하였음에도 성능이 8% 정도만 감소하여 전기화학적 기능안정성을 증명하기도 하였다. 또한 생체적합성을 위한 세포실험에서도 이 복합재가 PC12 세포의 부착과 성장을 촉진하는 것을 보였다. 특히 쥐 대뇌피질에서의 6주간 *in vivo* 시험을 통해 일반 백금전극보다도 덜한 면역반응성, 그리고 더 양호한 신경세포의 생존성을 보여주어 차후 영구적 신경인터페이스로의 확장된 응용가능성이 충분함을 보여주었다. 이들은 또한 PEDOT/MWNT 복합재도 연구하였다.⁷⁴ PEDOT/MWNT 복합재 역시 PPy/SWNT 복합재 처럼 기존 전극들에 비해 뛰어난 전기화학적 특성, 그리고 생체적합성을 보여주었는데, 특히 전류 펄스에 대해서는 2.2% 밖에 감소하지 않아, 위에 기술한 PPy/SWNT 복합재보다 훨씬 뛰어난 전기화학적 기능안정성을 보여주었다.

Cui 등도 만성적 신경자극을 위한 신경전극 개발을 계속 진행해왔다. 이들이 제작한 PEDOT/MWNT 복합재는 전기화학적 임피던스가 3개월 동안 계속 안정함을 보여 견고하며 깨지지 않는 구조적 안정성을 보여주었다.⁷⁵ 또한 주사전자현미

경을 통해 신경세포의 부착과 성장을 관찰함으로써, PEDOT/MWNT 복합재가 독성이 없고 오히려 세포의 부착과 신경돌기세포의 성장을 돕는 생체적합성을 보인다고 제안하였다. 이들은 또한 DEX을 함께 분산시켜 PEDOT/CNT/DEX 복합재를 제조하여 함께 비교하기도 하였다.⁷⁶ 인터페이스로서의 자극실험 전에 실시했던 *in vitro* 임피던스 실험에서는 DEX이 도핑되며 유효표면적이 줄어들어, 약물이 도핑되지 않은 PEDOT/MWNT전극이 훨씬 더 낮은 임피던스를 보였다. 하지만 자극실험을 진행한 후 시간에 따른 임피던스를 측정하였을 때, 아무것도 코팅되지 않은 전극과 PEDOT/MWNT전극에서는 초기 3일 정도는 낮아졌으나 시간이 흐를수록 면역반응의 증가로 인해 임피던스가 증가하였다. 반면 PEDOT/CNT/DEX 복합재에서는 시간에 따라 임피던스가 10일 동안 소폭 감소하였다. 그 이유는 DEX 약물이 방출됨으로 면역반응이 억제되고, 동시에 DEX의 양이 점점 줄어들면서 전기적 신호전달에 대한 유효표면적이 다시 증가하였기 때문으로 보인다. 이들은 또한 각 복합재에 대해 면역반응에 따른 생체적합성을 조사하였다. 다양한 항체들(NF200, Iba1, L1, Vimentin, NeuN, Caspase-3)을 이용한 조사 결과, 특히 L1에 대한 염색 시험에서 강한 신호들을 보여주어, 향후 이 복합재들이 파킨슨 병이나 척추가 손상된 환자들의 생체 내에서의 신경세포의 수복 또는 재생을 촉진시키는 매개체의 역할을 할 것이라고 제안하였다. 아울러 이들은 CNT 뿐만 아니라 GO를 이용한 PEDOT/GO 복합재를 제조하여 신경전극으로 이용하였다.⁷⁷ PEDOT/GO는 기존 Pt-Ir 신경전극에 비해 현저한 임피던스 개선을 보였다. 일차 대뇌피질 뉴런으로 PEDOT/GO 표면을 시험했을 때, 배양 하루만에 뉴런들의 신경돌기가 가지로 뻗어 나갔다. PEDOT/GO와 PEDOT/PSS의 세포생존성에는 큰

차이가 없었지만, PEDOT/GO쪽의 세포들이 PEDOT/PSS쪽보다 더 긴 신경돌기 길이를 보여주어 신경전극으로서의 응용에 이점을 보였다.

후에 Hong-Chang Tian 등은 PEDOT/GO를 금 전극 위에 전기화학적 중합으로 코팅하였다.⁷⁸ 복합재 전극은 유효표면적의 증가로 인해 전하용량이 증가하였을 뿐만 아니라 뉴런의 신호인 1 kHz 주파수 영역에서의 임피던스가 20배 이상 감소됨을 보였다. 또한 hdPC-12 세포와 NIH/3T3 세포가 증식하며 성장함을 보여 이 복합재가 생체적합성을 가지고 있음을 보였다. 또한 이들은 이러한 복합재 전극을 이용하여 안면마비된 토끼의 눈꺼풀을 움직이는 데에도 성공하여, 전도성 고분자-탄소재료의 복합재가 차기 신경 인터페이스 연구에 적합한 소재로서의 가능성을 보인다는 것을 제안하였다.⁷⁹ Takashi D. Y. Kozai 등은 PEDOT을 칼복실기 기능화된 MWNT와 함께 금 전극 위에 전기화학적으로 중합하였다.⁸⁰ 이들은 기존의 PEDOT의 낮은 안정성에 문제를 제기하며, PEDOT/CNT를 코팅한 금 전극과 기존의 PEDOT:PSS를 코팅한 금 전극의 chronic recording 성능 비교를 실시하여 CNT가 PEDOT의 안정성을 크게 증가시킬 수 있다는 것을 보였다. 두 전극

은 모두 mouse의 primary monocular visual cortex에 삽입되었고, 이식 후 50일간 1 kHz 영역에서의 임피던스를 측정하였다. PEDOT:PSS를 코팅한 전극의 경우 처음 2주간 임피던스는 계속 증가하였다. Recording 성능은 감소하기 시작할 때의 임피던스는 $988 \pm 121 \text{ k}\Omega$ 이었다. 반면 PEDOT/CNT를 코팅한 전극의 경우 점점 증가하여 $2511 \pm 67 \text{ k}\Omega$ 이었지만 recording 성능에 영향을 미치지 않았다. Chuntao Chen 등은 신경 세포와의 biointerface를 구축하기 위해 extracellular matrix 모방을 시도하였다.⁸¹ 이들은 GO 도핑된 bacterial cellulose/PEDOT 나노섬유(GO-doped BC/PEDOT nanofiber)을 제조하였고, 이 필름은 높은 전도성과 낮은 임피던스를 보였다. 이에 PC12 세포를 성장시켜 biointerface를 구축하였고, 세포 전기자극을 통해서 세포 배향성과 발달을 촉진시켰다. Lu Yan 등은 전기 자극을 이용하여 시신경을 재생하기 위하여 PLGA를 지지체로 하고, PPy와 그래핀을 이용하여 정렬된 나노 섬유판 전극을 개발하였다.⁸² 시신경 손상의 주 원인은 retinal ganglion cells (RGC)의 사멸이고, 이들은 손상되지 않은 부분의 자극을 통해 자가회복 또는 재생을 도모하였다. 이들은 pyrrole과 graphite를 ball milling을 하는 동시에 *in situ* 중합

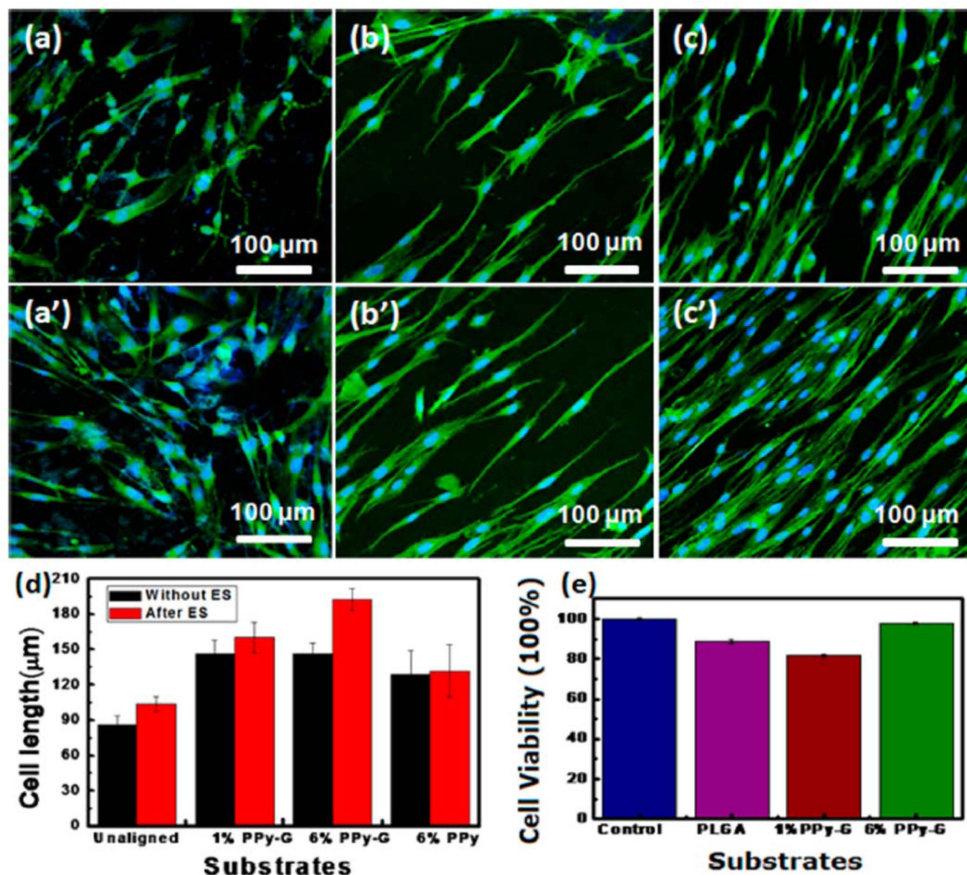


Figure 8. Confocal microscopy images of RGC cells seeded on (a) the random PPy-G/PLGA nanofibers without ES and (a') after ES; (b) the aligned PPy-G/PLGA nanofibers with 1 wt% PPy-G without ES and (b') after ES; (c) the aligned PPy-G/PLGA nanofibers containing 6 wt% PPy-G without ES and (c') after ES. (d) Average cell length of RGCs without and after ES. (e) Cell viability of RGCs cultured on the different substrates.⁸² Reprinted with permission from.⁸² Copyright (2016) American Chemical Society.

하였고, electrospinning을 통해 PPy-Graphite/PLGA 나노섬유를 제조하여 RGC 밀도를 크게 개선시켰으며, 전기 자극을 통해 RGC의 노화 방지 효과와 더불어 길이를 137%까지 연장시켰다(Figure 8).

Conclusion

본 리뷰에서는 전도성 고분자-탄소재료 복합재의 특성과 이에 대한 바이오공학적 응용사례들을 통한 최근 연구동향을 알아보았다. 이전부터 주로 기계적 강도나 전기적 특성 등의 보강을 위해 연구되어 왔던 전도성 고분자와 탄소재료의 복합재는 빠른 시간 내 간단하게 합성이 가능할 뿐만 아니라, 유효표면적이 증가하기 때문에 이로 인해 뛰어난 전기화학적 성질, 기계적 물성 및 전기전도성을 동시에 가진다. 이러한 성질들로 인해 전도성 고분자-탄소재료 복합재는 다양한 기계, 전자적 응용 분야에서의 연구가 진행되어 왔다. 뿐만 아니라, 이 전도성 고분자-탄소재료 복합재는 바이오센서, 약물전달시스템, 신경 인터페이스 등 몇몇 바이오공학적 응용분야에서도 충분히 뛰어난 성능을 보여주었다. 이번 리뷰에서는 이들의 바이오공학적인 다양한 응용사례들과 그 성과들을 살펴봄으로써 전도성 고분자-탄소재료 복합재에 대한 연구의 중요성을 알아보았다. 전도성 고분자-탄소재료의 복합재는 앞에서 소개한 다양한 물성의 조합으로 조직공학적 생체소재 응용, 임플란트형 소재로의 응용, 의료기기 응용, 바이오센서 및 바이오생산 응용, 바이오닉스 응용까지, 광범위한 잠재적 포텐셜을 지니고 있다. 이러한 분야에서의 응용은 아직 시작단계에 있기 때문에, 앞으로 훨씬 더 많은 연구 결과가 보고될 것이라 기대된다. 바이오공학 분야의 새로운 소재로서 이들 복합재가 큰 가능성을 가지고 있음을 기대해 본다.

Acknowledgments

본 논문은 중소기업청 기술혁신개발사업으로 지원된 연구 결과입니다(S2296704).

This work is supported by Innovation development projects (S2296704), funded by the Small and Medium Business Administration (SMBA).

References

1. C. K. Chiang, *et al.* Electrical conductivity in doped polyacetylene. *Physical Review Letters* **39**, 1098 (1977).
2. N. K. Guimard, N. Gomez, and C. E. Schmidt, "Conducting polymers in biomedical engineering", *Progress in Polymer Science* **32**, 876 (2007).
3. A. Pron and P. Rannou, "Processible conjugated polymers: from organic semiconductors to organic metals and superconductors", *Progress in Polymer Science* **27**, 135 (2002).
4. J.-C. Chiang and A. G. MacDiarmid, "Polyaniline": Protonic acid doping of the emeraldine form to the metallic regime", *Synthetic Metals* **13**, 193 (1986).
5. J. Stejskal and R. G. Gilbert, "Polyaniline. Preparation of a conducting polymer (IUPAC technical report)", *Pure and Applied Chemistry* **74**, 857 (2002).
6. X. Crispin, *et al.* "Conductivity, morphology, interfacial chemistry, and stability of poly(3,4-ethylene dioxythiophene)-poly(styrene sulfonate): A photoelectron spectroscopy study", *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics* **41**, 2561 (2003).
7. J. Wu, Morphology of poly (3,4-ethylene dioxythiophene) (PEDOT) thin films, crystals, cubic phases, fibers and tubes. (2011).
8. B. L. Groenendaal, F. Jonas, D. Freitag, H. Pielartzik, and J. R. Reynolds, "Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) and its derivatives: Past, present, and future", *Advanced Materials* **12**, 481 (2000).
9. M. J. Allen, V. C. Tung, and R. B. Kaner, "Honeycomb Carbon: A Review of Graphene", *Chemical Reviews* **110**, 132 (2010).
10. X. Y. Zhang, *et al.* "Distribution and biocompatibility studies of graphene oxide in mice after intravenous administration", *Carbon* **49**, 986 (2011).
11. G. K. M. Mutlu, *et al.* "Biocompatible Nanoscale Dispersion of Single-Walled Carbon Nanotubes Minimizes in vivo Pulmonary Toxicity", *Nano Letters* **10**, 1664 (2010).
12. C. A. Poland, *et al.* "Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study", *Nature Nanotechnology* **3**, 423 (2008).
13. C. Bussy, H. Ali-Boucetta, and K. Kostarelos, "Safety Considerations for Graphene: Lessons Learnt from Carbon Nanotubes", *Accounts of Chemical Research* **46**, 692 (2012).
14. O. Breuer and U. Sundararaj, "Big returns from small fibers: A review of polymer/carbon nanotube composites", *Polymer Composites* **25**, 630 (2004).
15. M. Moniruzzaman and K. I. Winey, "Polymer Nanocomposites Containing Carbon Nanotubes", *Macromolecules* **39**, 5194 (2006).
16. P. J. F. Harris, "Carbon nanotube composites", *International Materials Reviews* **49**, 31 (2004).
17. Z. Spitalsky, D. Tasis, K. Papagelis, and C. Galiotis, "Carbon nanotube-polymer composites: Chemistry, processing, mechanical and electrical properties", *Progress in Polymer Science* **35**, 357 (2010).
18. X.-L. Xie, Y.-W. Mai, and X.-P. Zhou, "Dispersion and alignment of carbon nanotubes in polymer matrix: A review",

- Materials Science and Engineering: R: Reports* **49**, 89 (2005).
19. C. Peng, S. Zhang, D. Jewell, and G. Z. Chen, "Carbon nanotube and conducting polymer composites for supercapacitors", *Progress in Natural Science* **18**, 777 (2008).
 20. F. Qu, M. Yang, J. Jiang, G. Shen, and R. Yu, "Amperometric biosensor for choline based on layer-by-layer assembled functionalized carbon nanotube and polyaniline multilayer film", *Analytical Biochemistry* **344**, 108 (2005).
 21. M. N. Hyder, et al. "Layer-by-Layer Assembled Polyaniline Nanofiber/Multiwall Carbon Nanotube Thin Film Electrodes for High-Power and High-Energy Storage Applications", *ACS Nano* **5**, 8552 (2011).
 22. M. D. Shirsat, C. O. Too, and G. G. Wallace, "Amperometric Glucose Biosensor on Layer by Layer Assembled Carbon Nanotube and Polypyrrole Multilayer Film", *Electroanalysis* **20**, 150 (2008).
 23. D. Shao, et al. "Polyaniline Multiwalled Carbon Nanotube Magnetic Composite Prepared by Plasma-Induced Graft Technique and Its Application for Removal of Aniline and Phenol", *The Journal of Physical Chemistry C* **114**, 21524 (2010).
 24. T. Wu, Y. Pan, H. Bao, and L. Li, "Preparation and properties of chitosan nanocomposite films reinforced by poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-poly(styrenesulfonate) treated carbon nanotubes", *Materials Chemistry and Physics* **129**, 932 (2011).
 25. M. Ghaffari, et al. "Hybrid supercapacitor materials from poly(3,4-ethylenedioxythiophene) conformally coated aligned carbon nanotubes", *Electrochimica Acta* **112**, 522 (2013).
 26. H. Mi, X. Zhang, S. An, X. Ye, and S. Yang, "Microwave-assisted synthesis and electrochemical capacitance of polyaniline/multi-wall carbon nanotubes composite", *Electrochemistry Communications* **9**, 2859 (2007).
 27. Y.-K. Lee, K.-J. Lee, D.-S. Kim, D.-J. Lee, and J.-Y. Kim, "Polypyrrole-carbon nanotube composite films synthesized through gas-phase polymerization", *Synthetic Metals* **160**, 814 (2010).
 28. Y.-S. Chen, Y. Li, H.-C. Wang, and M.-J. Yang, "Gas sensitivity of a composite of multi-walled carbon nanotubes and polypyrrole prepared by vapor phase polymerization", *Carbon* **45**, 357 (2007).
 29. L. Li, et al. "Facile Fabrication of Uniform Core-Shell Structured Carbon Nanotube-Polyaniline Nanocomposites", *The Journal of Physical Chemistry C* **113**, 5502 (2009).
 30. L. Chen, et al. "Synthesis and electrochemical capacitance of core-shell poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(sodium 4-styrenesulfonate)-modified multiwalled carbon nanotube nanocomposites", *Electrochimica Acta* **54**, 2335 (2009).
 31. J. Wang, "Amperometric biosensors for clinical and therapeutic drug monitoring: A review", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **19**, 47 (1999).
 32. L. D. Mello and L. T. Kubota, "Review of the use of biosensors as analytical tools in the food and drink industries", *Food Chemistry* **77**, 237 (2002).
 33. J. Wang, et al. "DNA electrochemical biosensors for environmental monitoring. A review", *Analytica Chimica Acta* **347**, 1 (1997).
 34. B. D. Malhotra, A. Chaubey, and S. P. Singh, "Prospects of conducting polymers in biosensors", *Analytica Chimica Acta* **578**, 59 (2006).
 35. P. R. Unwin and A. J. Bard, "Ultramicroelectrode voltammetry in a drop of solution: a new approach to the measurement of adsorption isotherms at the solid-liquid interface", *Analytical Chemistry* **64**, 113 (1992).
 36. M. Liu, et al. "An Amperometric Biosensor Based on Ascorbate Oxidase Immobilized in Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/Multi-Walled Carbon Nanotubes Composite Films for the Determination of L-Ascorbic Acid", *Analytical Sciences* **27**, 477 (2011).
 37. N. Kaur, H. Thakur, and N. Prabhakar, "Conducting polymer and multi-walled carbon nanotubes nanocomposites based amperometric biosensor for detection of organophosphate", *Journal of Electroanalytical Chemistry* **775**, 121 (2016).
 38. I. M. Taylor, et al. "Enhanced dopamine detection sensitivity by PEDOT/graphene oxide coating on in vivo carbon fiber electrodes", *Biosensors & Bioelectronics* **89**, 400 (2017).
 39. S. R. Teixeira, et al. "Polyaniline-graphene based α -amylase biosensor with a linear dynamic range in excess of 6 orders of magnitude", *Biosensors and Bioelectronics* **85**, 395 (2016).
 40. E. Bayram and E. Akyilmaz, "Development of a new microbial biosensor based on conductive polymer/multiwalled carbon nanotube and its application to paracetamol determination", *Sensors and Actuators B-Chemical* **233**, 409 (2016).
 41. H. T. Hien, H. T. Giang, T. Trung, and C. V. Tuan, "Enhancement of biosensing performance using a polyaniline/multi-walled carbon nanotubes nanocomposite", *Journal of Materials Science* **52**, 1694 (2017).
 42. S. Wu, et al. "Development of glucose biosensors based on plasma polymerization-assisted nanocomposites of polyaniline, tin oxide, and three-dimensional reduced graphene oxide", *Applied Surface Science* **401**, 262 (2017).
 43. A. Jasim, M. W. Ullah, Z. Shi, X. Lin, and G. Yang, "Fabrication of bacterial cellulose/polyaniline/single-walled carbon nanotubes membrane for potential application as biosensor", *Carbohydrate Polymers* **163**, 62 (2017).
 44. X. Kan, et al. "Imprinted electrochemical sensor for dopamine recognition and determination based on a carbon nanotube/polypyrrole film", *Electrochimica Acta* **63**, 69 (2012).
 45. P. D. Tam and N. V. Hieu, "Conducting polymer film-based immunosensors using carbon nanotube/antibodies doped

- polypyrrole”, *Applied Surface Science* **257**, 9817 (2011).
46. L. Wang, *et al.* “Highly Sensitive Detection of Quantal Dopamine Secretion from Pheochromocytoma Cells Using Neural Microelectrode Array Electrodeposited with Polypyrrole Graphene”, *ACS Applied Materials & Interfaces* **7**, 7619 (2015).
 47. N. Chauhan, R. Rawal, V. Hooda, and U. Jain, “Electrochemical biosensor with graphene oxide nanoparticles and polypyrrole interface for the detection of bilirubin”, *Rsc Advances* **6**, 63624 (2016).
 48. L. T. Yang, J. Yang, B. J. Xu, F. Q. Zhao, and B. Z. Zeng, “Facile preparation of molecularly imprinted polypyrrole-graphene-multiwalled carbon nanotubes composite film modified electrode for rutin sensing”, *Talanta* **161**, 413 (2016).
 49. D. Ye, L. Luo, Y. Ding, Q. Chen, and X. Liu, “A novel nitrite sensor based on graphene/polypyrrole/chitosan nanocomposite modified glassy carbon electrode”, *Analyst* **136**, 4563 (2011).
 50. N. Ruecha, R. Rangkupan, N. Rodthongkum, and O. Chailapakul, “Novel paper-based cholesterol biosensor using graphene/polyvinylpyrrolidone/polyaniline nanocomposite”, *Biosensors & Bioelectronics* **52**, 13 (2014).
 51. K. Radhapyari, P. Kotoky, M. R. Das, and R. Khan, “Graphene-polyaniline nanocomposite based biosensor for detection of antimalarial drug artesunate in pharmaceutical formulation and biological fluids”, *Talanta* **111**, 47 (2013).
 52. W. Lei, *et al.* “Microwave-assisted synthesis of hemigraphene/poly(3,4-ethylenedioxythiophene) nanocomposite for a biomimetic hydrogen peroxide biosensor”, *Journal of Materials Chemistry B* **2**, 4324 (2014).
 53. P. M. Nia, W. P. Meng, F. Lorestani, M. R. Mahmoudian, and Y. Alias, “Electrodeposition of copper oxide/polypyrrole/reduced graphene oxide as a nonenzymatic glucose biosensor”, *Sensors and Actuators B-Chemical* **209**, 100 (2015).
 54. K. Xue, *et al.* “A novel amperometric glucose biosensor based on ternary gold nanoparticles/polypyrrole/reduced graphene oxide nanocomposite”, *Sensors and Actuators B-Chemical* **203**, 412 (2014).
 55. J. Li, *et al.* “Electrochemical immunosensor based on graphene-polyaniline composites and carboxylated graphene oxide for estradiol detection”, *Sensors and Actuators B-Chemical* **188**, 99 (2013).
 56. M. M. Barsan, V. Pifferi, L. Falcicola, and C. M. A. Brett, “New CNT/poly(brilliant green) and CNT/poly(3,4-ethylenedioxythiophene) based electrochemical enzyme biosensors”, *Analytica Chimica Acta* **927**, 35 (2016).
 57. G. Orive, E. Anitua, J. L. Pedraz, and D. F. Emerich, “Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration”, *Nature Reviews Neuroscience* **10**, 6825 (2009).
 58. Y. Xiao, X. Ye, L. He, and J. Che, “New carbon nanotube-conducting polymer composite electrodes for drug delivery applications”, *Polymer International* **61**, 190 (2012).
 59. C. L. Weaver, J. M. LaRosa, X. Luo, and X. T. Cui, “Electrically Controlled Drug Delivery from Graphene Oxide Nanocomposite Films”, *Acs Nano* **8**, 1834 (2014).
 60. S. F. Cogan, in *Annual Review of Biomedical Engineering* Vol. 10 *Annual Review of Biomedical Engineering* 275 (2008).
 61. Y. Nam, “Material considerations for in vitro neural interface technology”, *Mrs Bulletin* **37**, 566 (2012).
 62. M. A. L. Nicolelis, *et al.* “Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**, 11041 (2003).
 63. A. Goryu, R. Numano, A. Ikedo, M. Ishida, and T. Kawano, “Nanoscale tipped microwire arrays enhance electrical trap and depth injection of nanoparticles”, *Nanotechnology* **23**, 415301 (2012).
 64. B. Rubehn, C. Bosman, R. Ostenveld, P. Fries, and T. Stieglitz, “A MEMS-based flexible multichannel ECoG-electrode array”, *Journal of Neural Engineering* **6**, 036003 (2009).
 65. L. R. Hochberg, *et al.* “Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia”, *Nature* **442**, 164 (2006).
 66. D. R. Kipke, *et al.* “Advanced Neurotechnologies for Chronic Neural Interfaces: New Horizons and Clinical Opportunities”, *Journal of Neuroscience* **28**, 11830 (2008).
 67. X. Y. Cui and D. C. Martin, “Electrochemical deposition and characterization of poly(3,4-ethylenedioxythiophene) on neural microelectrode arrays”, *Sensors and Actuators B-Chemical* **89**, 92 (2003).
 68. M. R. Abidian and D. C. Martin, “Experimental and theoretical characterization of implantable neural microelectrodes modified with conducting polymer nanotubes”, *Biomaterials* **29**, 1273 (2008).
 69. S. P. Lacour, *et al.* “Flexible and stretchable micro-electrodes for in vitro and in vivo neural interfaces”, *Medical & Biological Engineering & Computing* **48**, 945 (2010).
 70. D. H. Kim, *et al.* “Dissolvable films of silk fibroin for ultrathin conformal bio-integrated electronics”, *Nature Materials* **9**, 511 (2010).
 71. D. C. Rodger, *et al.* “Flexible parylene-based multielectrode array technology for high-density neural stimulation and recording”, *Sensors and Actuators B-Chemical* **132**, 449 (2008).
 72. S. Negi, R. Bhandari, L. Rieth, R. Van Wagenen, and F. Solzbacher, “Neural electrode degradation from continuous electrical stimulation: Comparison of sputtered and activated iridium oxide”, *Journal of Neuroscience Methods* **186**, 8 (2010).

73. Y. Lu, *et al.* "Electrodeposited polypyrrole/carbon nanotubes composite films electrodes for neural interfaces", *Biomaterials* **31**, 5169 (2010).
74. H. Zhou, X. Cheng, L. Rao, T. Li, and Y. Y. Duan, "Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/multiwall carbon nanotube composite coatings for improving the stability of microelectrodes in neural prostheses applications", *Acta Biomaterialia* **9**, 6439 (2013).
75. X. Luo, C. L. Weaver, D. D. Zhou, R. Greenberg, and X. T. Cui, "Highly stable carbon nanotube doped poly(3,4-ethylenedioxythiophene) for chronic neural stimulation", *Biomaterials* **32**, 5551 (2011).
76. Kolarcik, Christi L., *et al.* "Evaluation of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/carbon nanotube neural electrode coatings for stimulation in the dorsal root ganglion", *Journal of Neural Engineering* **12**, 016008 (2015).
77. X. Luo, C. L. Weaver, S. Tan, and X. T. Cui, "Pure graphene oxide doped conducting polymer nanocomposite for bio-interfacing", *Journal of Materials Chemistry B* **1**, 1340 (2013).
78. H.-C. Tian, *et al.* "Graphene oxide doped conducting polymer nanocomposite film for electrode-tissue interface". *Biomaterials* **35**, 2120 (2014).
79. T. Hong-Chang, *et al.* in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE*. 1571.
80. T. D. Y. Kozai, *et al.* "Chronic In Vivo Evaluation of PEDOT/CNT for Stable Neural Recordings", *Ieee Transactions on Biomedical Engineering* **63**, 111 (2016).
81. C. T. Chen, *et al.* "Biointerface by Cell Growth on Graphene Oxide Doped Bacterial Cellulose/Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) Nanofibers", *Acs Applied Materials & Interfaces* **8**, 10183 (2016).
82. L. Yan, *et al.* "Aligned Nanofibers from Polypyrrole/Graphene as Electrodes for Regeneration of Optic Nerve via Electrical Stimulation", *Acs Applied Materials & Interfaces* **8**, 6834 (2016).
83. X. Yang, *et al.* "Superparamagnetic graphene oxide-Fe₃O₄ nanoparticles hybrid for controlled targeted drug carriers", *Journal of Materials Chemistry* **19**, 2710 (2009).
84. Z. Liu, J. T. Robinson, X. Sun, and H. Dai, "PEGylated nanographene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs", *Journal of the American Chemical Society* **130**, 10876 (2008).