

<학술논문>

DOI:10.3795/KSME-B.2010.34.1.67

# 레이저 유도 충격파를 이용한 첨단 약물전달시스템 개발<sup>§</sup>

한태희\* · 이현희\* · Ardian B. Gojani\* · 여재익\*†

\* 서울대학교 기계항공공학부

## New Drug Delivery System Based on a Laser-Induced Shockwave

Tae-hee Han\*, Hyun Hee Lee\*, Ardian B. Gojani\* and Jai-ick Yoh\*†

\* School of Mechanical and Aerospace Engineering, Seoul National University

(Received September 14, 2009 ; Revised October 27, 2009 ; Accepted November 2, 2009)

**Key Words :** Drug Delivery System(약물전달시스템), Laser Ablation(레이저 어블레이션), Plasma(플라즈마), Shockwave(충격파)

**초록:** 1 GW/cm<sup>2</sup> 이상의 고강도의 레이저 빔을 얇은 금속 호일의 한 점에 집중시키면, 레이저 삭마현상에 의해 발생된 충격파가 금속 호일 안으로 전파하게 된다. 이 충격파는 금속 호일의 반대 면에서 팽창파로 반사되고, 그 과정에서 금속 호일에 급격한 변형이 일어난다. 이 때, 금속 호일의 반대 면에 미세한 마이크로 단위 크기의 입자들을 코팅하면, 금속의 순간적인 변형으로 인해 입자들이 큰 운동량을 얻으며 가속되어 빠른 속도로 튕겨져 나가게 되는데 이것이 바이오리스틱 약물 전달의 원리이다. 이번 연구에서는 바이오리스틱 시스템의 제어성, 안정성, 효율을 향상시키고자 컨파인 조건을 변화시키며, 인체의 연한 조직을 모사하는 3% 젤라틴 용액으로의 침투 모습을 파악하였다. 사용한 컨파인 매질은 BK7 유리, 물, 그리고 초음파젤(RHAPAPHRM Co. Ltd)이다. 실험결과, 컨파인 매질과 그 두께를 조절함으로써 마이크로 입자들의 침투 양상을 제어할 수 있음을 확인하였다.

**Abstract:** Impingement of a high power laser pulse (above 1 GW/cm<sup>2</sup>) on a metal foil causes its ablation, which is characterized by a rapid expulsion of matter and the initiation of a strong shock wave inside the solid metal. The shock propagates through the foil and reverberates on the rear side, causing its deformation and microparticle ejection, which were deposited on the foil prior to ablation. Based on this principle, we are developing a new drug delivery system - Biolistic gun. Current study is focused on the controllability, stability, efficiency of the system, and characterization of the penetration shapes in various conditions. We have tested the system by applying direct and confined ablation. Several different media combinations were used for confinement-BK7 glass, water, BK7 glass with water, and succulent jelly(ultrasono jelly, RHAPAPHRM). Biological tissue was replicated by a 3% gelatin solution. Present data shows that the confinement results in enhancement of penetration shape reached by 5 um cobalt microparticles. Based on the analysis of the experimental results we observe that the penetration shape of microparticles can be controlled by adjusting the thickness of confinement media.

- 기호설명 -

- E<sub>0</sub> : 금속 호일에 전달되는 에너지
- E : 레이저 에너지
- P : 대기 밀도
- r : 진행 충격파의 반지름
- t : 충격파 진행 시간

- λ<sub>0</sub> : 무차원 계수
- ν : 차원 계수

### 1. 서론

약물전달시스템(Drug Delivery System)이란 인체의 질병이나 상처의 치료를 위한 의약품의 사용 과정에서 부작용을 최소화하고, 의약품에 의한 치료 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 체내에 전달할 수 있도록 설계한 제형을 말한다. 현존하는 약물전달 기술들은 여러 가지가 있지만 이들은 약물이

§ 이 논문은 2009 년도 바이오공학부분 춘계학술대회 (2009. 5. 21-22, BEXCO) 발표논문임

† Corresponding Author, jjyoh@snu.ac.kr

목표 부위에 도달하여 효과를 내기까지 걸리는 시간이 길고 그 과정에서 약물의 손실이 많다. 주사 바늘을 통한 약물 투여의 경우에는 취급 부주의로 인한 감염 사고의 위험과 투여 시 통증과 출혈이 있다는 단점이 있다.

위와 같은 기존 약물전달시스템들의 단점들을 극복하기 위한 노력으로, 수년 전부터 파우더 형태의 약물을 가속시켜 직접적으로 인체에 주입하는 Bio-ballistic 과정을 약물 전달 시스템에 적용하는 연구들이 수행되고 있다. 그 예로, 약물을 코팅한 텅스텐 입자들을 식물 세포에 침투시키기 위한 데토네이션 구동형의 입자 건과 헬륨가스와 소형 노즐로 이루어진 충격파관을 응용한 형태의 입자 가속 시스템이 연구되었다.<sup>(1-3)</sup> 이러한 기술들은 가루 형태 약물의 직접적인 투여가 국부 마취, 암치료, 혈전증, 유전자 치료 등에 매우 유용하게 사용될 수 있다는 점과 무통증 시술, 효율 증가의 가능성 등으로 인해 새로운 약물 전달 시스템의 가능성을 열고 있다. 하지만 데토네이션 구동형 건은 폭발물을 사용하기 때문에 외과 시술에 적합하지 않고, 충격파관 형식의 시스템은 헬륨입자로 인해 인체 내에 사용하기 힘들고, 두 장치 모두 소형화에 어려움이 있다는 한계를 가지고 있다.

본 연구팀은 위의 문제들을 해결하고자 국부적으로 체내 및 체외 약물 전달이 가능하여 외과 절차에 쉽게 접목시킬 수 있고, 장치의 소형화를 통해 내시경과의 통합이 가능한 새로운 약물 전달 시스템으로서 레이저 어블레이션으로 유도되는 충격파를 이용하는 Biolistic Gun 을 개발하고 있다. 이전의 연구에서는 마이크로 입자 가속 실험을 통해 Biolistic Gun 의 약물 전달 시스템으로서의 가능성을 살펴보았다.<sup>(4)</sup> 본 연구에서는 Biolistic Gun 의 안정성과 제어성을 확보하고 그 기반 역학의 이해를 위한 parametric study 을 수행하였다.

## 2. 본 론

### 2.1 Principle of micro particle acceleration

10W/cm<sup>2</sup> 이상의 강도를 가진 나노 초급 이하의 펄스 레이저 빔이 시료의 한 점에 집중되면 순간적으로 높은 열에 의해 시료 표면의 물질이 순간적으로 기화되고, 전자와 양이온 상태로 공존하는 플라즈마 상태로 붕괴(breakdown)된다. 이후 플라즈마와 주변의 공기의 상호작용에 의해 주변의 고온, 고압의 기체가 팽창해 나가면서 충격파를 발생시킨다.<sup>(5)</sup> 고강도의 레이저 빔을 얇은 금속 호일의 한 점에 집중시키면, 위의 과정에 의해 발생된 충격파가 금속 호일 안으로 전파하게 된다. 이 충격파는 금속 호일의 반대 면에서 공기와의 acoustic impedance 의 차이로 인해 팽창파로 반사되고, 그

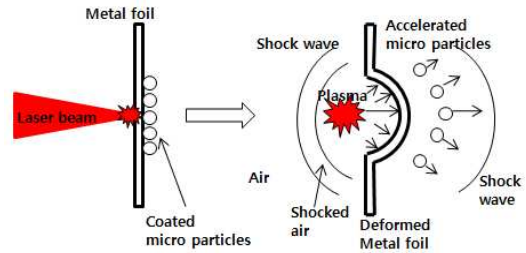


Fig. 1 Schematic diagram of mirco particle acceleration using laser energy

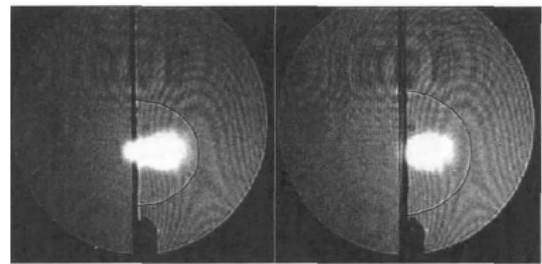


Fig. 2 Shadowgraph images of shockwaves generated by laser ablation

과정에서 작용하는 shock loading 에 의해 금속 호일에 급격한 변형이 일어난다. 이 때, Fig. 1 에서와 같이 금속 호일의 반대 면에 미세한 마이크로 단위 크기의 입자들을 코팅하면, 금속의 순간적인 변형으로 인해 입자들이 큰 운동량을 얻으며 가속되어 빠른 속도로 튕겨져 나가는 것이 Biolistic gun 을 이용한 입자 가속의 원리라 할 수 있다.

### 2.2 Direct laser ablation

Direct laser ablation 이란 시료 앞에 Confinement 를 위한 매질 없이 레이저 빔이 그대로 시료에 조사되는 것이다. 우선 direct 레이저 어블레이션을 통해 금속 타깃 (1mm 두께의 구리, 알루미늄, 황동 등)에 충격파를 발생시켜, Fig. 2 와 같이 shadowgraph 를 이용하여 그 이미지를 촬영하였다. 그리고 이로부터 충격파의 속도를 계산하여 Sedov theory<sup>(6)</sup>의 instantaneous massless point explosion Blast Wave 이론식과의 비교를 수행하였다.<sup>(7)</sup> 아래의 식 (1)-(3)에서 실험에서 얻은 충격파의 이동거리를 r 에 대입하면, 금속 시료가 레이저 에너지를 충격파에 전달하는 비율을 의미하는  $\alpha$  값을 찾아낼 수 있다. Sedov's theory 와 direct 레이저 어블레이션에 의해 발생된 충격파의 속도를 비교한 결과 상당한 유사성을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 실험 결과에 의해 세 가지 종류의 금속(알루미늄, 황동, 구리) 중 알루미늄의 값(0.5534)이 가장 높았으므로, 알루미늄이 레이저 에너지를 가장 효율적으로 충격파에 전달한다는 것을 알 수 있었다. 이 실험 결과를 활용하여 Biolistic gun 의 실험에서 가장 효율이 좋은 알루미늄 호일을 사용하였다.

$$E_0 = \alpha E \tag{1}$$

$$r = \left( \frac{E_0}{\rho} \right)^{1/2} t^{2/(2+\nu)} \lambda_0 \tag{2}$$

$$E_0 = \frac{r_2^{(2+\nu)} \rho_1}{t^2} \tag{3}$$

2.3 Parametric study of Biolistic gun

시료에 레이저 어블레이션 일으킬 때, 시료 위에 컨파인 매질이 장착되어 있으면 시료 표면에서 발생한 고온, 고압의 기체들의 팽창이 한 쪽 방향으로만 갇히게 되어 direct ablation 보다 훨씬 큰 운동량이 입자에 전달되게 된다. 때문에 마이크로 입자 가속 시스템에 컨파인 매질을 추가하면 direct ablation 에서보다 훨씬 강하게 입자를 가속시켜 Biolistic Gun 의 효율을 향상시킬 수 있다. 본 연구에서는 BK7 glass, 물, 초음파 젤 등을 컨파인 매질로 이용하여 이를 변수로 마이크로 입자의 침투 분포와 깊이를 파악하는 실험을 수행하였다. 이를 위해 10ns 펄스 길이, 532nm 파장의 Nd:YAG 레이저를 이용하였고, 타깃

금속으로 0.1mm 두께의 알루미늄 호일, 침투 입자로 5um 지름의 코발트 입자를 사용하였다. 그리고 침투 대상으로는 인체의 혈전 조직을 모사하는 3% 젤라틴 수용액(5°C 1hr. 냉장보관)을 사용하였다. 이 실험을 위해 고체 매질인 BK7 glass 와 물, 젤 등의 액체 매질로 컨파인하기 위한 홀더(Fig. 4,5)를 설계, 제작하였다. 이 홀더들을 사용하여 Biolistic gun 으로 마이크로 입자의 침투 분포 및 깊이를 실험하기 위한 실험구성(Fig. 6)과 그 결과(Table 1)는 다음과 같다.

Table 1 Experimental results of penetration of micro particles (laser energy: 1060 ~ 1080mJ)

컨파인 매질	침투 깊이 (mm)	침투 폭 (mm)	
Direct	0.3	1.7	
BK7 Glass (5.0mm)	1.7	0.8	
물 (1.0mm)	2.9	3.1	
BK7 Glass + 물	2.4	1.6	
초음파젤 (1.0mm)	1.7	2.3	
초음파젤 (1.5mm)	2.1	1.9	

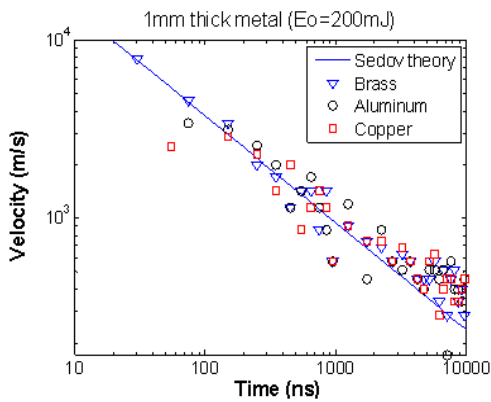


Fig. 3 Comparison of experimental results with Sedov's theory



Fig. 4 Holder for confinement by BK7 glass

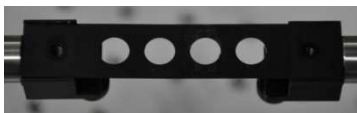


Fig. 5 Holder for confinement by liquid media

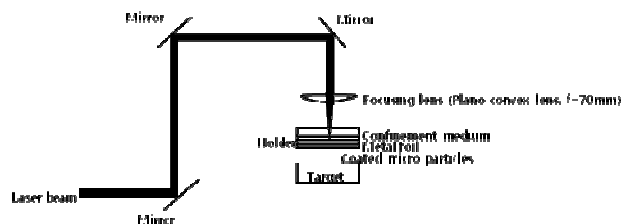


Fig. 6 Experimental setting for parametric study of confinement effect

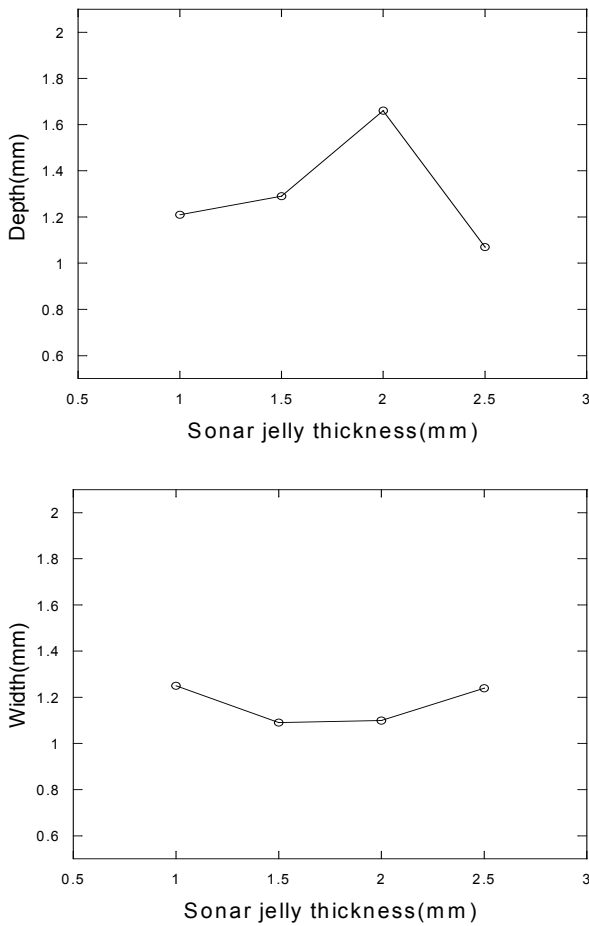


Fig. 7 Penetration depth (up) and width (down) dependency on liquid confinement thickness

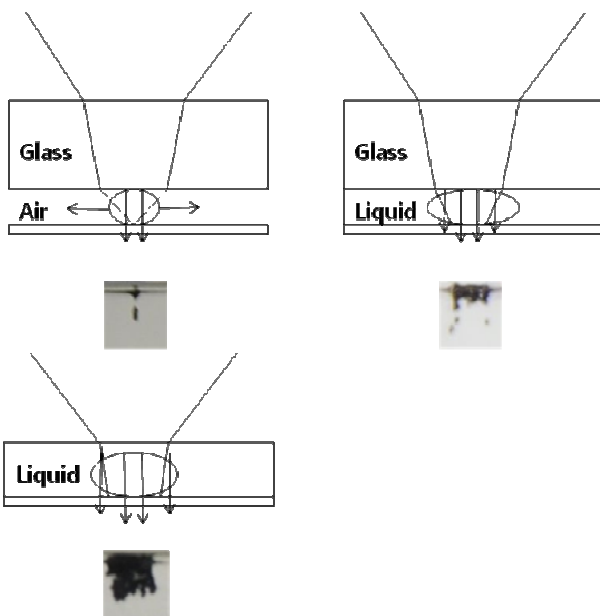


Fig. 8 Effect of index of refractions and the confining Direction

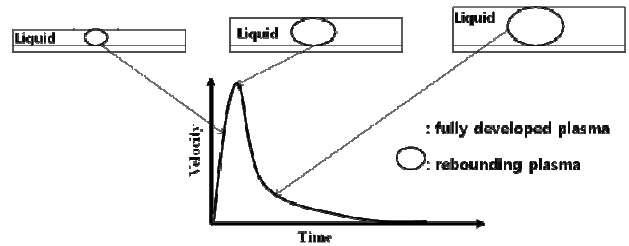


Fig. 9 Thickness effect of the liquid confinement medium related to the plasma development

Table 1 에서 <BK7 glass + 물> 항목은 BK7 glass 와 금속 호일 사이의 틈에 공기 대신 물을 채워 넣어 컨파인 효과를 향상시키기 위한 것이다. 위의 실험 결과에서 알 수 있듯이, direct 레이저 어블레이션의 경우보다 컨파인 매질을 적용할 때 훨씬 효율적인 침투가 가능하다. 또한 각각의 컨파인 매질과 그 조합에 따라 서로 다른 입자의 침투 분포와 깊이를 보이고 있다. 또한 초음파젤과 같은 액체 매질의 경우 그 두께에 따라서 침투 모양이 달라지는 것을 볼 수 있다. 이에 따라 입자의 침투에서 액체 매질 두께에 의향 영향을 파악하기 위해 초음파젤의 두께를 변화시켜가며 입자 침투 실험을 하였고 그 결과는 Fig 7 과 같다. 이 실험결과에서 볼 수 있듯이, 액체 매질로 컨파인할 경우에 입자 침투의 폭은 액체 두께에 큰 영향을 받지 않는다. 하지만, 입자의 침투 깊이는 액체의 두께에 따라 달라지며 그 깊이가 최대가 되는 두께가 존재하는 것을 알 수 있다.

### 3. 결 론

본 연구팀은 새로운 개념의 약물 전달 시스템으로 개발한 Biolistic gun 의 최적화와 제어성, 그리고 안정성 확보를 위해 여러 종류의 컨파인 매질을 대상으로 parametric study 를 수행하였다. 레이저 에너지의 편차, 매질의 특성 등으로 인한 오차들이 있었으나, 이는 상당 수준 제어 가능한 범위 내에 있다고 할 수 있다.

실험 결과 컨파인 매질의 종류와 조합에 따라 입자 침투의 폭과 깊이가 달라지는 것을 확인하였다. 입자의 침투 폭이 달라지는 이유는 다음과 같이 설명할 수 있다.

(1) 레이저 에너지가 집중되는 곳 근처의 액체 물질도 플라즈마의 생성에 참여하여 유도 충격파의 세기가 커진다.

(2) 컨파인 매질마다 빛에 대한 굴절률(Index of refraction)이 다르므로 그 조합에 따라 레이저 빔의 focal area 가 달라진다. 그리고 고체(BK7Glass)의 경우 수직

방향으로만 플라즈마의 팽창을 가두지만, 액체 매질의 경우에는 모든 방향으로 플라즈마의 팽창이 갇히게 되므로 컨파인 효과가 더 넓은 영역에서 나타난다. (Fig. 8)

또한 액체(초음파젤)의 두께에 따라 입자침투의 깊이가 달라지며 컨파인 효과를 최대로 하는 두께가 존재하는 것을 알 수 있다. 이는 플라즈마의 발달 과정에서 플라즈마의 운동에너지가 가장 큰 순간에 컨파인 되어야 금속 호일에 전달되는 에너지가 가장 크기 때문이다. (Fig. 9)

본 연구에서는 컨파인 매질을 *Biolistic gun*에 적용할 때 입자의 침투가 훨씬 효과적인 것을 확인하였다. 또한 컨파인 매질의 종류와 조합이 입자의 침투 모양에 미치는 영향을 파악함으로써, 컨파인 매질의 조절을 통한 *Biolistic gun*의 입자 침투 모양 제어성을 향상시켰다. 추후 *Biolistic gun*에 여러 가지 약물을 적용할 때, 각각의 용도와 목표부위의 특성에 따라 서로 다른 최적의 침투 깊이와 분포가 요구될 것이기 때문에 *Biolistic gun*의 제어성 향상 연구는 필수적인 것이라 할 수 있다. 앞으로 진행될 연구에서는 *parametric study*의 연장으로서 홀더 모양, 레이저 에너지, 마이크로 입자의 크기와 밀도 등을 변수로 하는 실험이 진행될 것이다.

## 후 기

본 연구는 한국과학재단의 핵심기초(구 특정기초) 연구사업(R01-2008-000-11332-0)과 항공우주신기술 연구소의 지원 하에 수행되었습니다.

## 참고문헌

- (1) Klein, T. M., Wolf, E. D., Wu, R. and Sanford, J. C., 1987, "High-Velocity Microprojectiles for Delivering Nucleic Acids into Living Cells," *Nature(London)*, Vol. 327, No. 70., pp. 70~73.
- (2) Quinlan, N. J., Kendall, M., Bellhouse, B. J. and Ainsworth, R. W., 2001, "Investigations of Gas and Particle Dynamics in First Generation Needle-Free Drug Delivery Devices," *Shock Waves*, Vol. 10, No. 6, pp. 395~404
- (3) Kendall, M., M., 2002, "The Delivery of Particulate Vaccines and Drugs to Human Skin with a Practical, Hand-Held Shock Tube-Based System," *Shock waves*, Vol. 12, No. 1, pp. 23~30.
- (4) Choi, J.H., Gojani, A. B., Lee, H. H. and Yoh, J. J., 2008, "Development of Bio-Ballistic Device for Laser Ablation Induced Drug Delivery," *Int. J. Precision Engineering and Manufacturing*, Vol. 9, No. 3, pp. 68~71.
- (5) Russo, R. R., 1995, "Laser ablation," *Appl. Spectrosc.*, Vol. 49, No. 9.
- (6) Sedov, L. I., 1993, "Similarity and Dimensional Methods in Mechanics," *CRC*, Florida.
- (7) Yoh, J. J., Lee, H. H., Choi, J. H., Lee, K. C. and Kim, K. H., 2008, "Ablation Induced Explosion of Metal Using High Power Nd:YAG Laser," *J. Appl. Phys.*, Vol. 103(1), 043511.
- (8) Shangguan, H., Casperson, L.W., Shearin, A., Gregory, K.W. and Prah, S.A., 1996, "Drug Delivery with Microsecond Laser Pulses into Gelatin." *Appl. Opt.*, Vol. 35, pp. 3347~3357.