

나노 초급 레이저 펄스를 이용한 바이올리스틱 약물전달

이 글에서는 나노 초급의 아주 짧은 펄스 간격의 레이저를 이용하는 두 가지 형태의 새로운 약물 전달 시스템에 관해 그 원리들을 설명하고 현재의 연구 진행상황을 설명하고자 한다.

여재익 서울대학교 기계항공공학부, 교수

e-mail : jjyoh@snu.ac.kr

레이저는 콤팩트 디스크(CD), 바코드 리더, 레이저 포인터 등 일상생활에서 자주 쓰이는 기기뿐만 아니라 산업, 과학, 군사, 의학 분야까지 다양하게 응용되고 있고 그 발전 가능성이 무궁무진하다고 할 수 있다. 특히 지난 20세기 중반 이후부터 의학은 레이저의 유용성에 힘입어 많은 진보를 이루었고, 레이저를 이용하여 새로운 시술법을 개발하고자 하는 노력은 계속되고 있다. 레이저 에너지를 새로운 약물 전달 시스템의 에너지원으로 이용하려는 연구도 이러한 노력 중의 하나라고 할 수 있다. 레이저에 의한 약물 전달은 레이저 빔이 지닌 고에너지를 순간적으로 마이크로 크기의 약물 물질들에 전달함으로써 입자를 가속시켜 인체에 약물을 침투시키는 방법이다. 현재 많이 쓰이는 약물 전달 방법에는 주사 바늘과 패치, 섭취 등이 있다. 하지만 주사 바늘을 이용한 약물 투여의 경우 통증, 출혈 및 거부감을 유발하고, 패치를 부착하거나 약물을 입으로 섭취하

는 경우에는 약물 흡수 시간이 길고, 약물이 표적부위에 도달하는 동안 약물 손실이 많은 단점이 있다. 이와 같은 현 약물 전달 시스템의 단점들을 극복하고자 오래 전부터 많은 연구자들이 새로운 약물 전달 시스템을 개발하고자 힘쓰고 있고, 레이저 펄스 에너지를 이용하는 연구도 그 중 하나라고 할 수 있다. 레이저 에너지에 의해 빠른 속도로 가속된 마이크로 단위 크기의 약물 물질들은 그 침투 크기가 미세하여, 인체 조직의 손상과 통증을 최소화하며 목표부위에 바로 도달하게 되고 그 침투 범위를 조절하는 것이 가능하다. 이와 같은 과정을 약물 물질들을 역학적으로 가속시켜 생체에 침투시킨다 하여 바이올리스틱(Bio-ballistic) 과정이라 한다.⁽¹⁾

본 연구진이 현재 연구하고 있는 바이올리스틱 약물 전달 시스템은 가속되는 약물의 형태에 따라 두 가지로 나뉜다. 첫 번째는 레이저 삭마에 의한 얇은 금속판의 빠른 변형을 이용하여 고체 상태의 마이크로 약물 가루들을 가속시키는 방법이다. 수 마이크로 단위의 크기로 제조된 약물 파우더를 인체 조직에 침투시키는 데에 성공하면 그 침투 크기가 미세하여 피부 및 조직의 손상을 최소화하는 약물 전달이 가능해진다(그림 1). 두 번째는 약물 용액을 아주 작은 크기의 젯(jet)의 형태로 만들어 가속시키는 방법이다. 용액 형태의 약물을 주사바늘의 외경보다 훨씬 작은 지름의 젯으로 만들어

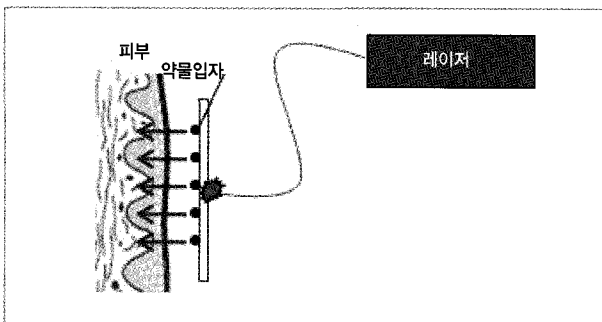


그림 1 고체 약물 입자 가속을 통한 약물 침투

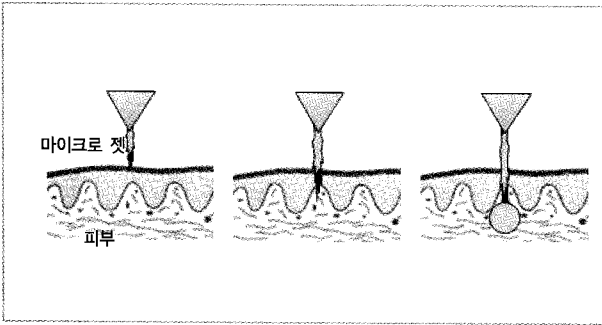


그림 2 액체 마이크로 젯을 이용한 약물 침투

적절한 속도로 가속시켜 인체에 침투시키면 주사 바늘의 단점을 보완할 수 있는 좋은 방법이 될 수 있을 것이다.(그림 2)

이 글에서는 나노 초급의 아주 짧은 펄스 간격의 레이저를 이용하는 두 가지 형태의 새로운 약물 전달 시스템에 관해 그 원리들을 설명하고 현재의 연구 진행상황을 설명하고자 한다.

고체 형태의 마이크로 약물 전달

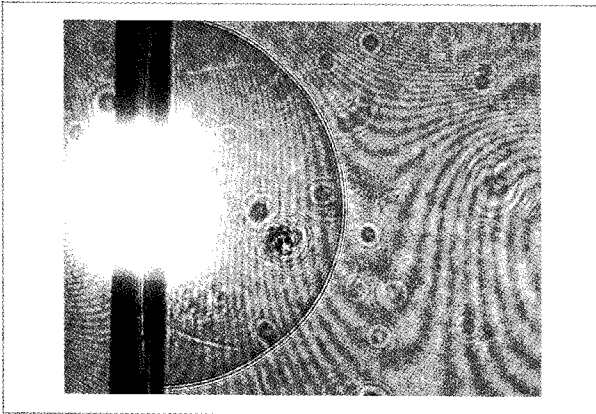


그림 3 레이저 삭마에 의해 생기는 플라즈마(밝은 부분)와 충격파(반원모양)

레이저 펄스를 이용하여 고체 형태의 마이크로 단위 크기의 약물 입자들을 빠른 속도로 가속시키기 위해서 레이저삭마현상이 이용되고 있다. 나노 초급 이하의 아주 짧은 펄스 간격을 지닌 레이저 빔이 금속 물질의 표면에 집광되면 높은 에너지가 작은 영역에 집중되어 그 부위의 금속 물질들이 순간적으로 높은 압력과 온도를 가지는 플라즈마 상태에 이르게 된다. 생성된 고압의 플라즈마 층은 급격한 팽창을 통해 주변의 공기를 밀어내며 충격파를 발생시킨다(그림 3). 이러한 과정에서 금속 물질들이 표면 밖으로 배출되고 이를 레이저삭마현상이라 한다.⁽²⁾ 고체 마이크로 입자를 가속시키기 위한 바이오리스팅 시스템은 얇은 금속판에 이러한 레이저삭마현상으로 유도되는 충격파를 발생시키는 것이다. 충격파의 전파와 반사로 인해 금속판에는 국부적으로 급격한 소성변형이 일어난다(그림 4). 이 때, 금속판의 반대 면에 코팅되어 있는 마이크로 입자들이 금속판이 변형되는 것과 같은 속도로 빠르게 튕겨져 나가게 된다(그림 5). 이러한 금속판의 변형에 의한 마이크로 입자의 가속은 인체의 연조직을 침투하기에 충분한 속도에 도달할 수 있고, 소성 변형에 관한 이론들을 이용하여 속도를 정략적으로 계산할 수 있다. 이를 바탕으로 본 연구팀의 실험 조건에 맞춰, 100 μ m 두께의 알루미늄 금속판에서 튕겨나간 직후의 입자 속도를 계산한 결과 4,900m/s 정도의 빠른 속도가 얻어졌고 실제적인 손실들을 고려하더라도 이는 인체의 연한 조직을 뚫고 안으로 침투하기에 충분한 값이라고 할 수 있다.

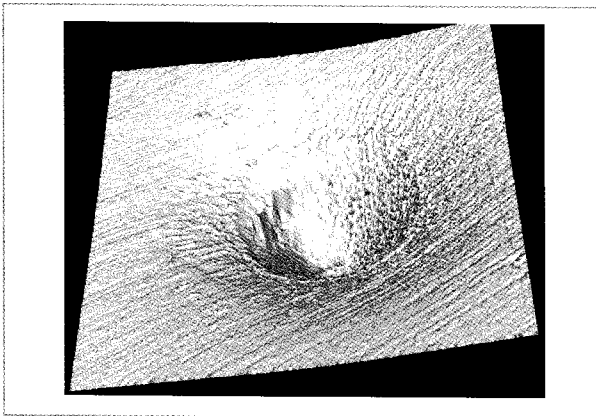


그림 4 충격파에 의해 변형된 금속판의 이미지

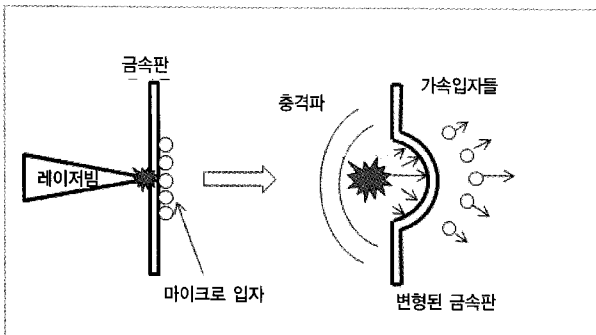


그림 5 레이저 삭마에 의해 유도된 충격파를 이용한 마이크로 입자 가속

이러한 마이크로 입자 가속 시스템의 효율을 증가시키기 위해 다른 종류의 금속들에 비해 레이저 에너지를 많이 흡수하는 알루미늄을 금속판으로 사용한

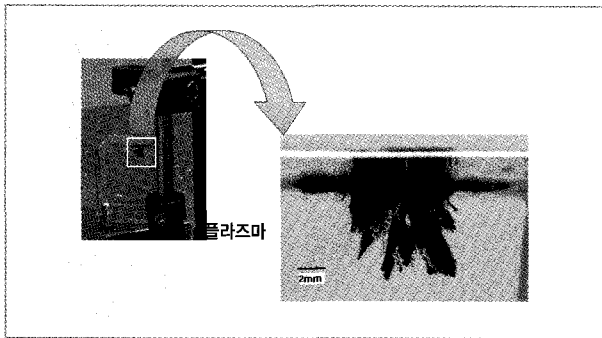


그림 6 고체 마이크로 입자 가속 시스템을 통한 코발트 입자의 젤라틴 침투

다. (3) 또한 그림 6과 같이 금속판의 레이저 빔이 조사되는 표면 위에 투명한 매질을 놓으면 그 효율을 더욱 높일 수 있다. 레이저 빔은 투명한 매질 속을 그대로 통과하지만, 레이저 에너지가 집중되어 생기는 고온, 고압의 플라즈마는 팽창할 때에 그 매질을 통과하지 못하고 막히는 현상(막힘효과)이 발생한다. (4) 이로 인해, 충격파 뿐만 아니라 플라즈마 층의 고압도 금속판의 변형에 관여하여 결과적으로는 마이크로 입자로 전달되는 운동 에너지가 더욱 커지는 효과가 있다. (5) 따라서 위와 같은 막힘효과를 위해 다양한 종류의 막힘 매질을 실험에 적용함으로써 바이오리스틱 시스템의 효율을 크게 향상시킬 수 있다. 막힘 매질의 종류로는 BK7 유리, 물, 초음파 젤 등의 투명한 매질들을 적용할 수 있고, 막힘 매질의 상과 물성치에 따라서 마이크로 입자의 침투효과가 달라진다. 마이크로 입자들을 침투시키는 타겟으로는 인체 내의 혈전 조직과 비슷한 강도를 지닌 3% 젤라틴 수용액(냉장보관 1hr)을 사용하였다. (6) 여러 종류의 실제 약물 가루들을 가속시키기 이전에 $5\mu\text{m}$ 지름의 코발트 가루를 침투시켜 시스템의 역학적인 기반을 마련하는 연구가 진행되고 있다. 그림 6은 코발트 가루를 가속시켜 젤라틴 수용액에 침투시킨 모습이다. (5) 젤라틴을 이용한 실험 데이터베이스 구축 후에는 실제 임상에 적용할 수 있도록 하기 위한 방안으로 적절한 약물을 선정하여 실험용 동물의 연조직에 침투시키는 실험이 수행될 것이다.

용액 형태의 마이크로 약물 전달

용액 상태의 약물을 젯의 형태로 만들어 인체에

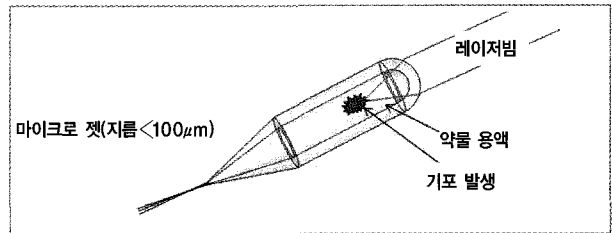


그림 7 나노 초 펄스 레이저를 이용한 마이크로 액체 젯 주사기의 개념도

침투시키는 방법(액체젯 주사)은 오래 전부터 연구되어 왔고, 일부 장치들은 이미 상용화되어 있다. 그럼에도 불구하고 액체젯 주사는 주사바늘과 같은 다른 약물 전달 방법들에 비해 널리 사용되지 못하고 있다. 기존의 액체젯 주사기들은 그 동력으로 압축 스프링, 압축 가스 등을 이용하지만, 이들은 주사 바늘에 비해 통증과 출혈이 감소되지 않았고, 약물 투여량과 침투 깊이를 정확히 조절하지 못하고, 아직 주사 시 약물용액이 되튀는 현상과 통증, 출혈을 여전히 줄이지 못하고 있다. (7-9) 액체젯의 지름이 작을수록 약물 투여 용량과 침투깊이 제어가 용이하고 그에 따른 부작용이 줄어든다. (10) 하지만 젯 지름을 줄이기 힘든 이유는 주사기의 노즐이 작아질수록 약물 용액이 가속에 의해 얻는 관성력에 비해 용액과 노즐 간에 작용하는 장력과 마찰력 등이 상대적으로 커져 충분한 속도의 젯을 만들어내기 힘들어지기 때문이다. 따라서 지름 $100\mu\text{m}$ 이하의 마이크로 젯을 만들어내기 위해서는 순간적으로 작은 영역에 아주 높은 압력을 만들어 낼 수 있는 동력원이 있어야 하고, 고출력 펄스 레이저는 마이크로 젯을 만들기에 알맞은 에너지원이라고 할 수 있다. 나노 초급의 펄스 레이저 빔이 액체 속에 집광되면 순간적으로 그 주위의 물질들이 증발되어 기포(bubble)가 생겨난다. 이를 이용하여 수백 마이크로 리터 이하의 작은 노즐 속에 액체를 채워 기포를 발생시키면 순간적인 부피팽창으로 인해 노즐의 출구에 높은 고압이 생성되어 지름 $100\mu\text{m}$ 이하의 아주 작은 액체젯을 빠른 속도로 분사할 수 있다(그림 7). 본 연구진은 이와 같은 원리를 이용하여 지름 $100\mu\text{m}$ 이하의 제어 가능한 마이크로 액체젯 약물 전달 시스템을 개발 중에 있다. 그림 9는 이러한 마이크로 젯을 만들기 위해 제작된 노즐의 모습으로 출구의 지름이 $100\mu\text{m}$ 정도밖에 되지 않아 액체와 노즐 물질 간에 상호 작용하는 힘

이 상대적으로 아주 크므로, 레이저 펄스와 같이 순간적으로 고압을 낼 수 있는 동력원이 없으면 액체가 이 구멍을 통해 빠져나갈 수가 없다. 현재 본 연구진은 마이크로 노즐 및 챔버를 특수 제작하여 100 μ m 이하의 마이크로 젯을 생성시키기 위한 실험을 하고 있으며, 기포 발생 위치에서부터 노즐 출구까지의 거리(stand-off distance)와 레이저 에너지, 그리고 노즐 출구 지름 등의 여러 변수에 대한 실험을 토대로 마이크로 젯 주사기에 대한 기반 역학을 정립하고, 이를 바탕으로 실제 약물 전달 시스템으로의 적용 가능성을 높여나가는 것을 목표로 하고 있다.

맺음말

위와 같은 고체 및 액체 바이오리스팅 약물 전달 시스템을 우선적으로 적용하고자 하는 대상으로 현재 피부과 등에서 마취제로 많이 쓰이는 리도케인을 선정하였다. 리도케인은 다른 약물들에 비해 그 입자 크기가 작아 입자 가속을 통해 침투시키기에 용이한 물질이다. 피부 시술을 하기 전 바르는 리도케인 크림은 약물이 피부 속으로 서서히 확산되는 것을 이용하는 것으로, 마취효과가 나타나기까지 꽤 오랜 시간이 소요되고 그 와중에 약물이 많이 손실된다. 하지만 직접적인 약물 입자 가속을 통해 약물입자를 피부 속에 바로 일정 깊이 이상 침투시키면 그 효과가 즉시 나타나고 약물 손실도 감소할 것으로 기대하고 있다. 이와 같이 바이오리스팅 방식을 통한 마이크로 약물 입자 가속은 기존 약물 전달 시스템의 단점을 보완하는 새로운 도구가 될 가능성이 있다.

후 기

이 글의 집필에 도움을 주신 한태희 연구원에게 감사드립니다.

참고문헌

(1) Menezes, V., Takayama, K., "Laser-ablation-assisted microparticle acceleration for drug delivery," Appl. Phys. Lett., 87,

163504, 2005.

(2) Russo, R. E., "Laser ablation," Appl. Spectrosc., 49, No.9,1995.

(3) Yoh, J. J., Lee, H. H., Choi, J. H., Lee, K. C., and Kim, K. H., "Ablation induced explosion of metal using a high-power Nd:YAG laser," J. Appl. Phys., 103(1), 043511, 2008.

(4) Fabbro, R. Fournier, J., Ballard, P., and Devaux, D., "Physical study of laser-produced plasma in confined geometry," J. Appl. Phys., 68, pp.775-784, 1990.

(5) Choi, J. H., Gojani, A. B., Lee, H. H., and Yoh, J. J., "Development of bio-ballistic device for laser ablation induced drug delivery," Int.J. PrecisionEngineeringand-Manufacturing, 9, No. 3, 2008.

(6) Shangguan, H., Casperson, L. W., Shearin, A., Gregory, K. W., and Prahl, S. A., "Drug delivery with microsecond laser pulses into gelatin," Appl. Opt., 35, pp.3347-3357, 1996.

(7) Hoffman, P. N., Abuknesha, R. A., Andrews, N. J., Samuel, D., Lloyd, J. S., "A model to assess the infection potential of jet injectors used in mass immunization," Vaccine, 19, pp. 4020-4027, 2001.

(8) Schramm, J., Mitragotri, S., "Transdermal drug delivery by jet injectors: energetics of jet formation and penetration," Pharm. Res., 19, pp.1673-1679, 2002.

(9) Mitragotri, S., "Innovation-current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors," Nat. Rev. Drug Discov., 5, pp.543-548, 2006.

(10) Stachowiak, J. C., Li, T. H., Arora, A., Mitragotri, S., Fletcher, D. A., "Dynamic control of needle-free jet injection," Journal of Controlled Release, 135, pp.104-112, 2009.