

## 레이저 펄스 에너지를 이용한 무통증 마이크로젯 약물전달시스템<sup>§</sup>

여재익<sup>\*†</sup> · 한태희<sup>\*</sup> · 하정무<sup>\*</sup>

\* 서울대학교 기계항공공학부

### Painless Microjet Injector Using Laser Pulse Energy

Jai-ick Yoh<sup>\*†</sup>, Tae-hee Han<sup>\*</sup> and Jung-moo Hah<sup>\*</sup>

\* School of Mechanical and Aerospace Engineering, Seoul Nat'l Univ.

(Received December 17, 2010 ; Revised February 7, 2011 ; Accepted February 8, 2011)

**Key Words:** Laser Pulse(레이저 펄스), Microjet(마이크로젯), Bubble Collapse(버블 붕괴) Drug Delivery System(약물 전달시스템), Shock Wave(충격파)

**초록:** 레이저 기반의 무바늘 액체 약물전달장치는 계속해서 개발되어왔다. 레이저 빔이 고무 챔버 내부의 액체에 모이게 된다. 초점이 맞춰진 레이저 빔은 공기방울을 생성시키고 급격히 팽창하게 된다. 밀봉된 챔버 안쪽에서의 급격한 부피변화는 액체약물을 마이크로 노즐을 통해 빠르게 밀어내어 마이크로 약물젯을 생성한다. 노즐의 출구지름은 100  $\mu\text{m}$  이하이며 본 연구팀은 생성된 마이크로 약물젯의 속도가 인체의 연조직으로 침투시키기에 충분함을 확인하였다. 이 실험에서는 사람의 혈전을 모사한 무게 비 5%의 젤라틴 수용액을 냉각시킨 샘플과 돼지 지방층을 사용하여 침투실험을 수행하였다

**Abstract:** We have developed a laser-based needle-free liquid drug-injection device. A laser beam is focused inside the liquid contained in the rubber chamber of a micro-scale. The focused laser beam causes explosive bubble growth, and the sudden volume increase in a sealed chamber drives a microjet of liquid drug through the micronozzle. The exit diameter of a nozzle is less than 100  $\mu\text{m}$ , and we verify that the injected microjet is fast enough to penetrate soft human tissue. In the experiment, the microjet penetrated a 5% gelatin-water solution that replicates the human thrombus and pork-fat tissue.

### 1. 서 론

약물전달시스템은 환자의 치료하고자 하는 부위에 적당한 약물을 전달하고자 설계한 제형을 일컫는 말이다. 지금까지 나온 수많은 종류의 약물 전달 방법들 중에 바늘을 이용한 주사 방식이 그 안정성과 효율성으로 인해 가장 많이 쓰이고 있다. 주사바늘을 이용한 약물 전달 시스템은 정확하고 효율적인 약물 투여가 가능하지만 주사 시의 통증으로 인한 주사공포증, 재사용으로 인한 감염 위험성, 그리고 많은 양의 의료 폐기물이 발생하는 등의 단점들을 가지고 있다.<sup>(1,2)</sup> 이러한 단점을 극복하는 새로운 약물

전달 시스템을 개발하기 위해 파우더 인젝션, 액체 젯 인젝션, 마이크로 니들 등의 여러 종류의 새로운 방법들이 연구되고 있지만 아직 주사바늘을 대체할 수 있는 것은 없다고 할 수 있다. 그 중, 액체 젯을 이용하는 방식은 빠른 속도의 약물 액체를 분사하여 피부 조직을 뚫고 약물을 침투시키는 것이다. 이는 1930 년대에 처음 개발된 후, 많은 종류의 *macro-molecules*, 인슐린과 성장 호르몬과 같은 약물과 백신들을 인체 내에 전달하는 데에 쓰여 왔다. 하지만, 이 역시 젯 분사 시 일어나는 되튀김 현상(*splash back*), 전달되는 약물용량과 침투깊이의 불안정성, 그리고 여전히 상당한 통증을 유발한다는 단점들로 인해 대중화되지 못하였다.<sup>(3-5)</sup>

약물 투여 시의 통증을 줄이고 전달 용량을 안정화시키기 위한 방편으로, Stachowiak 등은 압전 액추에이터를 이용한 *time-varying microjet profile* 을 제안하였다.

<sup>§</sup> 이 논문은 대한기계학회 2010년도 추계학술대회(2010.

11. 3.-5., ICC 제주) 발표논문임

<sup>†</sup> Corresponding Author, jyyoh@snu.ac.kr

© 2011 The Korean Society of Mechanical Engineers

처음에는 원하는 깊이까지 피부조직을 뚫어줄 수 있도록 충분한 속도의 마이크로젯들을 분사하고, 원하는 깊이를 달성한 이후의 젯들은 뚫린 조직 속으로 전달만 되도록 상대적으로 느린 속도로 분사하여 다른 방법들보다 신경들을 훨씬 적게 건드리도록 하는 것이다.<sup>(6)</sup> 따라서 통증을 훨씬 줄일 수 있게 되고, 피부의 물성치들에 상관없이 안정적인 침투 깊이와 전달 용량을 달성할 수 있게 되는 것이다. 즉, 약물 투여 시의 통증을 줄이고 제어성과 안정성을 확보하기 위해, 목표량의 약물의 한 번의 젯으로 한꺼번에 분사하는 대신 훨씬 적은 양과 작은 지름의 마이크로젯을 여러 번 분사하는 방법이라고 할 수 있다. 기존의 액체 젯 주사기들이 분사할 수 있는 젯의 최소량은 30 ~ 100 ul 로 마이크로젯 인젝터의 2~15 nl 보다 훨씬 크다고 할 수 있다.

위와 같은 압전 액추에이터를 이용하는 방식 대신 레이저 유도 충격파를 이용하는 마이크로젯 인젝터도 최근에 개발되고 있다.<sup>(7)</sup> 레이저는 극도로 높은 에너지를 매우 작은 국소 부위에 집중시킬 수 있고, 그 제어성과 안정성 또한 뛰어나다. 또한, 레이저를 이용한 장비는 광섬유를 활용하여 소형화가 가능하고 이로 인해 인체 내로의 약물 전달 또한 가능하게 되는 것이다. 그러나 여러 번의 마이크로젯을 분사할 수 있도록 하는 레이저 기반의 마이크로젯 인젝터는 아직까지 개발되지 않았다. 본 논문에서는 레이저 펄스를 이용하여 여러 번의 제어된 마이크로젯의 분사가 가능한 새로운 인젝터의 개발과 그 실험 결과를 다루도록 하겠다.

## 2. 본 론

### 2.1 인젝터 설계 및 구동 원리

인젝터는 Fig. 1 과 같이 텅스텐 카바이드로 제작된 마이크로 노즐과 실리콘 재질의 얇은 두께의 고무 챔버로 구성된다. 노즐 출구의 안쪽 지름은 98  $\mu\text{m}$  이다. 이 마이크로 노즐은 한 번의 젯 분사 후 바로 고압의 레저버로부터 약물을 충전 받는다. 고무 챔버는 마이크로젯을 계속 분사할 수 있도록 하는 데에 중요한 역할을 한다. 고무 챔버의 두께는 200  $\mu\text{m}$  이고, 신장률은 489 %이다. 안쪽의 빈 공간은 구동 액체로 채워지고 BK 7 glass 로 실링한다. 충분한 강도의 레이저 빔이 고무 챔버 속의 구동액체에 집광되면 국소부위로의 순간적인 고에너지 전달로 인해 폭발적인 상변화가 일어나 순식간에 기포가 발생하여 커지게 된다. 이러한 기포의 부피 팽창은

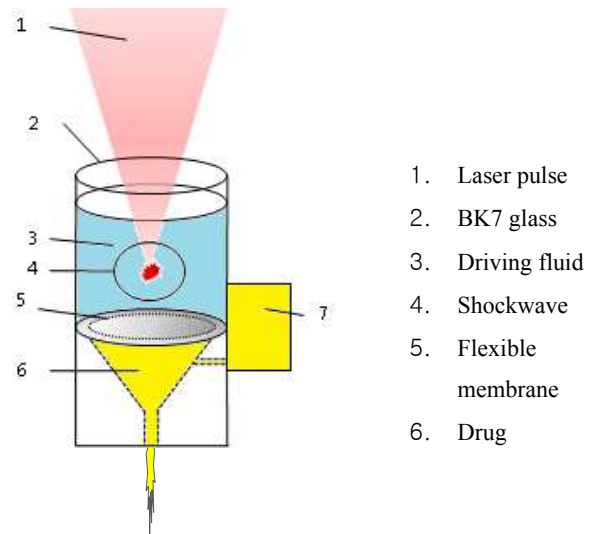


Fig. 1 An illustration of the principle of microjet generation

고무 챔버의 바닥면이 신장되게 하고, 이로 인해 마이크로 노즐 속의 약물 액체들이 밀려나게 되어 노즐 구멍을 통해 마이크로젯들이 빠른 속도로 분사된다. 이를 이용하면 레이저 빔의 파장과 펄스 간격, 에너지 등을 조절함으로써 다양한 속도로 마이크로젯을 분사시켜 인체의 연한 조직을 침투하는 것이 가능하다. 또한, 고무 챔버는 낮은 열 전달율로 인해 레이저 집광 시, 약물로의 열전달을 막아주는 역할도 하게 된다. 생성된 기포들은 젯 분사 후 터지게 되고, 고무의 탄성으로 인해 고무 챔버는 원래의 모양으로 돌아오게 된다. 그러므로 바로 그 다음 젯을 분사하는 것이 가능하다.

### 2.2 실험 및 결과

실험에서 사용한 레이저는 Q-switched Nd:YAG 펄스레이저(Powerlite Precision II Plus, 파장 : 1064 nm, 펄스간격 : 5 ~ 9 ns, 진동수 10 Hz)이다. 레이저 빔은 BK Plano Convex 렌즈(focal length : 100 mm)에 의해 집광되었고, 반복성을 높이기 위하여 빔을 확대시키지 않았다. 빔의 지름이 작을수록 Rayleigh range 가 길어져 실험 조작에 의한 오차를 줄일 수 있기 때문이다.<sup>(8)</sup> 실험에서 고무 챔버 속의 구동액체로 레이저 조사 후 기포가 남는 것을 방지하기 위해 순수 증류수를 채웠다. 또한, 실험을 위해 실제 약물 대신 같은 증류수로 마이크로 노즐 속을 채웠다.

마이크로젯의 발생 모습을 이미지화하기 위해 상업용 카메라(Nikon D90), 펄스생성기 (BNC 565-8CG: RMS, 250 ps jitter, 500 ps delay time), 그리고 가시화용 Q-switched Nd:YAG 펄스레이저(Minilite,

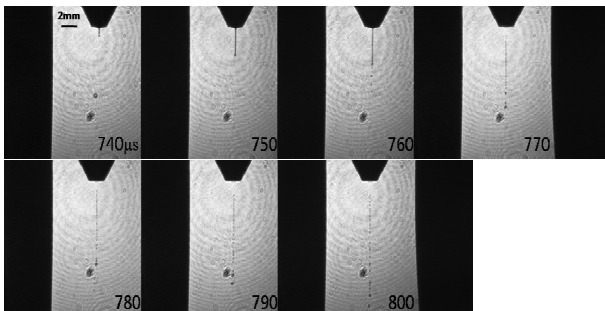
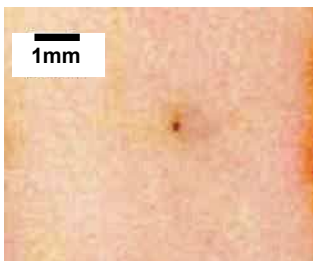
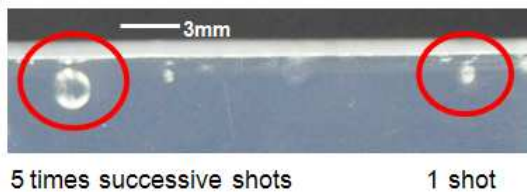
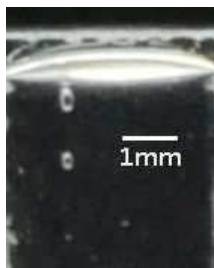
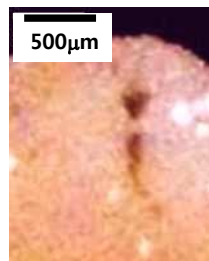


Fig. 2 Time resolved images of microjet evolution



<Top view>



<Cross sectional view>

Fig. 3 Microjet penetration into 5% gelatin-water solution (top and middle) and pork fat tissue (down)

Powerlitter, 파장:532nm, 펄스간격:3~5ns)를 실험에 사용하였다. 따라서 가시화 시의 최소 노출 시간은 3ns 이고, 한 번의 실험에 하나의 이미지를 촬영하였다.

Fig. 2 는 100 mJ 의 레이저 에너지로 실험했을 때의 시간에 따른 마이크로젯 발생 이미지이다. 마이크로젯은 레이저 조사 후 740us 에 처음 노출 출구에서 발생하였고, 측정된 젯의 지름은 135  $\mu\text{m}$ , 처음 속도는 300 m/s 이상이였다. 마이크로젯이 계속 나오면서 점차 느려져 젯 길이 6 ~ 7 mm 사이에서

젯이 깨지기 시작함을 알 수 있다. 젯이 깨지기 전까지의 측정 평균 속도는 264 m/s 였고, 이는 인체의 연한 조직에 침투하기에 충분한 속도라 할 수 있다.<sup>(3)</sup> 따라서 인체와 6 ~ 7 mm 이하의 간격에서는 충분히 약물 전달 시스템으로 쓰일 수 있는 가능성이 있다고 할 수 있다.

Fig. 3 은 마이크로젯이 인체의 연한 조직을 모사하는 5% 젤라틴 수용액과 돼지고기의 비계조직을 침투한 사진을 보여주고 있다. 실험 결과에서 본 마이크로젯 인젝터가 실제 생체 조직 속으로 약물 전달을 달성할 수 있는 가능성을 볼 수 있다.

### 3. 결론

본 연구팀은 레이저를 기반으로 하는 needle-free 마이크로 액체 젯 약물전달시스템을 개발하고 있다. 이 장치는 여러 번의 마이크로젯을 분사하여 다른 것들보다 더욱 안정적이고 효율적인 약물 전달을 달성할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 또한 기존의 액체 젯 주사기들의 주요한 문제점인 되튀김현상 역시 젯의 지름과 전달 용량을 줄임으로써 최소화 할 수 있게 된다. 본 연구에서는 마이크로젯 침투실험과 가시화를 통해 이 장치가 약물 전달로 가능한 마이크로젯을 생성시킬 수 있음을 확인하였다.

### 후 기

본 연구는 한국과학재단의 기본연구지원사업(KOSEF-2009-0076557, KOSEF-2009-0059432)에 의해 수행되었습니다.

### 참고문헌

- (1) Nir, Y., Paz, A., Sabo, E. and Potasman, I., 2003, "Fear of Injections in Young Adults," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Vol. 68, pp. 341~344.
- (2) Kermode, M., 2004, "Unsafe Injections in Low-Income Country Health Settings: Need for Injection Safety Promotion to Prevent the Spread of Blood-Borne Viruses," *HealthPromot. Int.*, Vol. 19, pp. 95~103.
- (3) Mitragotri, S., 2004, "Current Status and Future Potential of Transdermal Drug Delivery," *Nat. Rev. Drug Discov.* Vol. 3, pp. 125~124.
- (4) Hoffman, P. N., Abuknesha, R.A., Andrews, N. J., Samuel, D. and Lloyd, J. S., 2001, "A Model to Assess the Infection Potential of Jet Injectors Used in Mass Immunisation," *Vaccine*, Vol. 19, pp. 4020~4027.

- (5) Theintz, G. E. and Sizonenko, P. C., 2009, "Risks of Jet Injection of Insulin in Children," *Eur.J.Pediatr.*, Vol. 150, pp. 554~556.
- (6) Stachowiak, J. C., Li, T. H., Arora, A., Mitragotri, S. and Fletcher, D. A., 2009, "Dynamic Control of Needle-Free Jet Injection," *J. of Cont. Release*, Vol. 135, pp. 104~112.
- (7) Menezes, V., Kumar, S. and Takayama, K., 2009, "Shock Wave Driven Liquid Microjets for Drug Delivery," *J. of Appl. Phys.*, Vol. 106, 086102.
- (8) Siegman, A. E., 1986, "Lasers," CA: University Science Books, pp. 74~76.