

초음파를 이용한 생체조직 모방 팬텀에서의 마이크로입자 조작

Microparticle Manipulation in Tissue Mimicking Phantom
Using Ultrasonic Wave○정대원¹, Hiep Xuan Cao^{1,2}, 이한솔^{1,2}, 박종오^{1,2*}, 김창세^{1,2*}, 강병전^{1,3*}¹⁾ 한국마이크로의료로봇연구원 (TEL: 062-530-5263; E-mail: jungdaewon@kimiro.re.kr)²⁾ 전남대학교 기계공학과 ³⁾ 로봇융합공학과 (TEL: 062-530-5264; E-mail: hiep.caouxuan@kimiro.re.kr, hansol3607@gmail.com, jop@kimiro.re.kr, ckim@jnu.ac.kr, bj kang8204@jnu.ac.kr)

Abstract Non-contact manipulation of microparticles have been widely researched for the targeted drug delivery. Ultrasonic manipulation method have a significant merit in the aspect of the particle targeting efficiency, thus, in this paper, 20-ultrasound transducers are arranged in the hemi-spherical shape and the acoustic phase modulation of the emitted wave is used for the manipulation. The generated acoustic field is checked from simulation, and the manipulation test is proceeded under the soft-tissue mimicking gelatin phantom using the polystyrene micro beads.

Keywords Acoustic Manipulation, Ultrasonic Actuation, Particle Manipulation, Targeted Drug Delivery

1. 서론

마이크로입자의 비접촉 조작기술은 표적지향형 약물전달 (Targeted drug delivery) 분야에서 폭넓게 연구되어지고 있다. 비접촉 조작 시스템은 주로 초음파장, 전자기장 그리고 광학 파장을 이용하여 구성되며 이중에서도 특히 초음파장 시스템의 경우 마이크로 입자에 대한 높은 표적효율을 보여 준다 [1]. 이러한 장점으로인해 초음파 트랜스듀서를 이용한 다수의 연구들이 진행되어졌으며 그중 진행파 (Traveling wave)를 이용한 시스템이 생체내 (in vivo) 적용 환경에 더 적합한것으로 고려되고 있다 [2].

본 연구에서는 20개의 초음파 트랜스듀서를 반구형으로 배열한후 진행파의 위상변조에 따른 초점이동을 유한요소 해석 프로그램 (COMSOL Inc., Burlington, MA, USA) 시뮬레이션을 통해 확인한다. 이후 시뮬레이션에서 확인한 초점 변화를 바탕으로 10 μm 크기의 폴리스타이렌 (Polystyrene) 입자를 이용하여 생체조직 모방 젤라틴 팬텀에서 수중 구동 실험을 진행한다.

2. 초음파 구동 시스템

2.1 음향 복사력 생성 원리

각각의 단일 초음파 트랜스듀서에 의해 생성된 압력장 영역에서, 파장보다 작은 반지름을 가진 구체형 마이크로입자 (Rayleigh Microparticle)는 음향 복사력 (Acoustic radiation force)을 받아 초점위치에서 트래핑 (Trapping) 된다. 이때 생성되는 복사력 (F_R)은 Gor'kov potential field (U)에 의해 아래 수식 (1)-(3)에 의해 추정되어 진다 [3].

$$F_R = -\nabla U \quad (1)$$

$$U = V_p \left[f_1 \frac{1}{2} k_0 \langle |p_1|^2 \rangle - f_2 \frac{3}{4} \rho_0 \langle |v_1|^2 \rangle \right] \quad (2)$$

$$f_1 = 1 - \frac{k_p}{k_0} \text{ and } f_2 = \frac{2(\rho_p/\rho_0 - 1)}{2\rho_p/\rho_0 + 1} \quad (3)$$

위의 수식에서 ' v_p '와 ' v_1 '는 입자의 체적 및 속도, ' p_1 '는 트래핑 위치 생성 압력을 나타낸다. 구동 시스템 사용 매질 및 입자의 압축비 ' k_0 ', ' k_p ', 그리고 밀도 ' ρ_0 ', ' ρ_p '에 의해서는 Monopole (f_1)과 Dipole (f_2) 상수가 정해진다.

2.2 초음파 트랜스듀서 배열 및 페이즈 조작

초점 위치에서 응집되는 압력을 최대화 하기위해 아래 그림 1. 과 같이 20 개의 트랜스듀서가 구체형태로 배열되었으며 구체 모델의 곡률 반지름 (Radius of Curvature)에 의해 그 높이가 정해진다. 생성되는 파장의 형태는 각 트랜스듀서의 페이즈 (Phase) 값에 의해 변형이 가능하며 본 실험에서는 입자 트래핑 및 구동에 적합한 'Twin trap' 형태가

*본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (관리번호 H119C0642)

사용되었다.

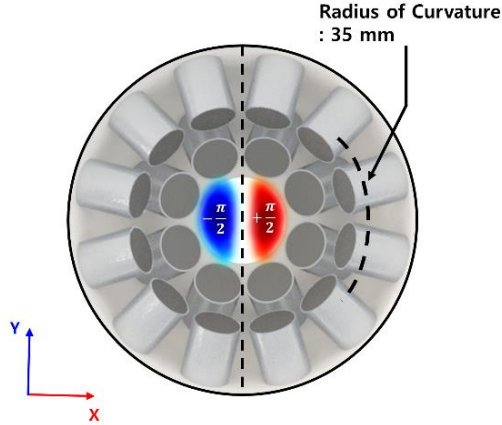


그림 1. 초음파 트랜스듀서의 배치구조 및 형상.

위 그림 1.의 페이즈 형상처럼 y 축을 중심으로 절반씩의 트랜스듀서에 ‘ π ’ 만큼의 차이를 부가하여 두개의 빔이 초점을 중심으로 양단에 생성된다. 이때 생성된 두 빔은 각 트랜스듀서의 3 차원 좌표값과 이동하고자하는 위치값을 이용하여 계산되어진 추가적인 페이즈 차이를 통해 초점위치 이동이 가능하다 [4].

하단의 그림 2.는 COMSOL 을 이용하여 초점위치를 (0,0,0) 에서 (1,1,1)으로 이동시키는 시뮬레이션 을 실행하여 얻은 결과이다.

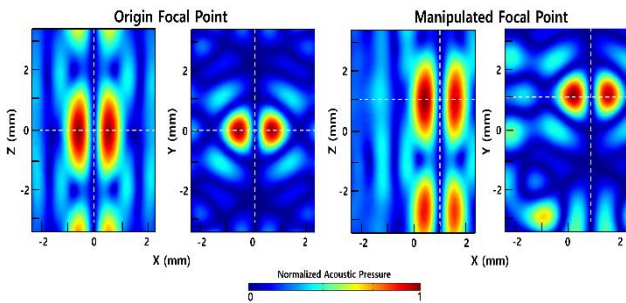


그림 2. 초점위치 이동 시뮬레이션 결과

3. 젤라틴 팬텀 제작

초음파 구동을 이용한 마이크로 입자 조작 시스템의 표적지향형 약물전달 적용 가능성을 확인하기 위해 젤라틴 팬텀이 제작되었다. 아래의 표 1. 에서 인체 연조직 (Soft tissue) 의 평균 음향 특성값과 가장 유사한 20% (g/100ml) 농도의 젤라틴 블럭에 직경 3mm 의 채널이 존재하는 형태이다 [5].

표 1. 인체조직과 젤라틴의 음향특성.

	Speed of sound (m/s)	Attenuation (dB/cm/MHz)	Acoustic Impedance (MRayl)
Soft tissue	1561	0.5	1.63
Gelatin 20%	1410	0.49	1.68

4. 구동실험 결과

그림 3. 의 결과처럼 10 μm 크기의 폴리스타이렌 입자가 직경 3mm 채널의 젤라틴 팬텀에서 트래핑되어 3 축으로 각각 1mm 씩 이동되는 것을 확인하였다. 또한 Twin trap 이 형성된 채널 내부 초점 위치에서 가장 많은 입자들이 트래핑 되었으며 그 외 외각 노드 (Node) 들에서도 소량 관측되었다.

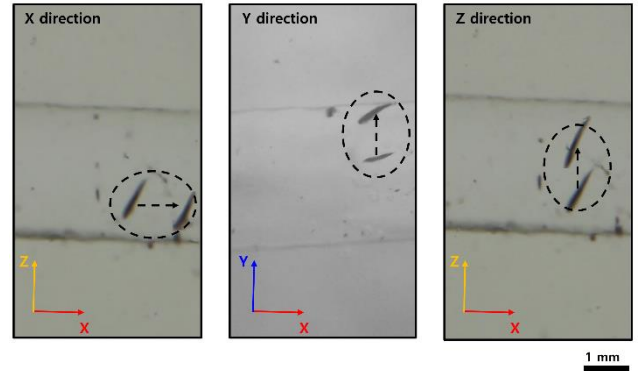


그림 3. 젤라틴 팬텀에서의 수중 3 차원 이동

5. 결론

이번 연구를 통해 20 개의 초음파 트랜스듀서를 이용한 초점 위치 조작 시뮬레이션 결과 및 10 μm 크기의 폴리스타인 입자가 트래핑되어 3 축으로 이동 가능한 것을 확인하였다. 또한 생체조직 모방 팬텀에서의 구동을 통해 표적지향형 약물전달기술로의 적용 가능성을 확인 할 수 있었다.

참고문헌

- [1] H.S. Lee; G. Go; E. Choi; B. Kang; J.O. Park; C.S. Kim, “Medical microrobot-wireless manipulation of a drug delivery carrier through an external ultrasonic actuation: Preliminary results.” *Int. J. Control Autom. Syst.* 18, 175–185, 2020.
- [2] M.A. Ghanem; A.D. Maxwell; Y.N. Wang ; B.W. Cunitz; V.A. Khokhlova; O.A. Sapozhnikov; M.R. Bailey, “Noninvasive acoustic manipulation of objects in a living body.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117, 16848–16855, 2020.
- [3] B.W. Drinkwater, “Dynamic-field devices for the ultrasonic manipulation of microparticles.” *Lab Chip*, 16, 2360–2375. 2016.
- [4] A. Marzò; S.A. Seah; B.W. Drinkwater; D.R. Sahoo; B. Long; S. Subramanian, “Holographic acoustic elements for manipulation of levitated objects.” *Nat. Commun*, 6, 1–7. 2015.
- [5] J. Dahmani; C. Laporte; D. Pereira; P. Belanger; Y. Petit, “Predictive Model for Designing Soft-Tissue Mimicking Ultrasound Phantoms with Adjustable Elasticity.” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 67 (4), 715–726. 2020.