

삼중 주기적 최소곡면 구조가 적용된 마이크로로봇을 통한 효율적 약물전달 시스템 개발

Development of Efficient Drug Delivery System by Triply Periodic Minimal Surface Structured Microrobot

○정세영^{1, 2}, 고광준^{1, 2}, 임승현¹, 남명혜^{1, 2}, 김석재^{1, 2}, 이택수², 이경민^{1, 2},
김창세^{1, 2}, 박종오^{1, 2}, 방도연^{1, 2}, 최은표^{1, 2*}

¹⁾ 전남대학교 ²⁾ 한국마이크로의료로봇연구원

(정세영 Email: seyeong33@kimiro.re.kr; 최은표 Email: echoi@kimiro.re.kr)

Abstract Drug delivery with a microrobot via remote control under an electromagnetic actuation (EMA) system has received widespread attention due to the enhanced therapeutic efficiency. Therefore, it can be inferred that the drug loading capacity in the microrobot should be maximized. This work reports on the 3D structured microrobot with a triply periodic minimal surface (TPMS) via a Two-Photon Polymerization (TPP) method using 3D laser lithography. The surface area of the TPMS curved surface increases in inverse proportion to the size of the unit cell. In order to endow the untethered control under the electromagnetic fields, we modified the surface of the microrobot with magnetic nanoparticles. Moreover, we fabricated different sizes of the unit cell to optimize the surface area of the structure and the amount of drug-loaded, respectively. Compared with the cube without TPMS pattern, as a control, we demonstrated that TPMS structured microrobot showed considerably improved drug loading capacity

Keywords Microrobot, Drug delivery, Triply Periodic Minimal Surface, 3D Laser Lithography

1. 서 론

최근 외부전자기장을 통한 원격 제어 활용하여 정밀하게 약물을 전달을 하는 연구는 통증 및 감염 위험을 최소화할 수 있는 장점으로 인하여 많이 주목받고 있다. 이를 위해 전자기장에 제어가 가능하도록 자성을 띄며, 약물을 담지하기 위해 3 차원 다공성 구조의 마이크로 크기의 로봇이 개발되고 있지만, 보다 효율적인 치료효과를 위하여 로봇의 구조를 다양하게 설계하여 보다 많은 약물을 담지할 수 있는 형태를 제조하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 1865 년 독일의 수학자 Schwarz 가 최초로 발견한 Triply Periodic Minimal Surface (삼중 주기적 최소곡면, TPMS)이 적용된 마이크로로봇을 이용하여 단위 cell 크기를 조절해 마이크로 로봇의 표면적을 최적화 하여 약물 담지 효율을 극대화 하였고, 마이크로 로봇의 표면을 자성나노입자로 개질해 주어 외부전자기장을 통해 원격 제어가 가능함을 보여주었다.

2. 실험

TPMS 구조를 지닌 다공성의 마이크로로봇 구조체는 그림 1 과 같이 광경화성 재료인 IP-S 를 Two-Photon Polymerization 방법이 적용된 3D 레이저 리소그래피 장비를 이용하여 제작되었다. 이를 외부전자기장에 의해 제어가 되도록 제작된 구조체 표면에 화학적 결합을 통하여 직경 50-100 nm 의 자성나노입자를 코팅하였다.

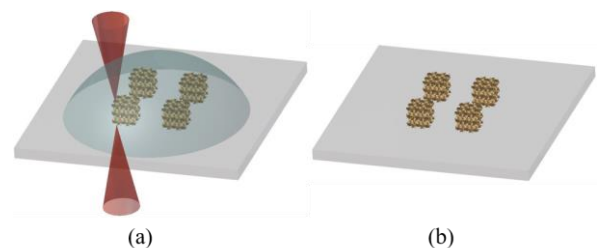


그림 1. 로봇제작방법의 도식도: (a) 레이저를 이용하여 TPMS 구조의 마이크로 로봇 3D 프린팅; (b) 미경화된 resin 제거.

* 이 연구는 2021 년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국 산업기술진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임(P0008473, 2021 년 산업혁신인재성장지원사업)

3. 실험 결과

3.1 마이크로로봇의 제작

본 연구에 사용된 총 3 가지 로봇의 형태는 그림 2.에 표시되었다.

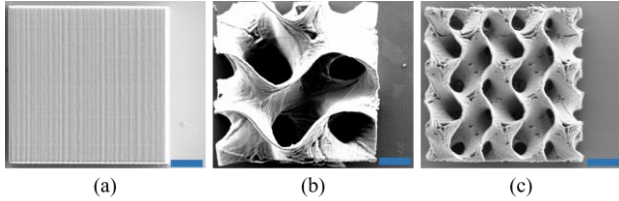


그림 2. 마이크로로봇의 전자현미경 사진: (a) TPMS 구조가 없는 큐브 형태; (b) TPMS 로봇: 곡률거리. 40 μm ; (c) TPMS 로봇: 곡률거리. 20 μm . (Scale bar: 20 μm).

제작한 총 3 가지의 로봇은 모두 $100 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3$ 의 크기를 가지며 TPMS 구조를 가진 두 가지의 로봇 (A, B)은 단위 cell의 곡률거리를 달리하여 제작하였다. 이론적 수치를 비교한 결과 (표 1.) 20 μm 곡률거리를 가진 로봇이 가장 큰 표면적을 나타내고 있다.

표 1.3 제작된 마이크로로봇 구조체의 크기

	A (Ctrl)	B (TPMS)	C (TPMS)
Size of Unit. cell	N.A	40 μm	20 μm
Surface area	600 μm^2	77993 μm^2	159507 μm^2
No. of units	N.A	12 ea.	125 ea.

3.2 약물담지

제작된 마이크로로봇 구조체에 화학적 결합 방법을 통해 항암제인 Doxorubicin을 담지하였다. 마이크로로봇 구조체 1개당 약물담지량은 그림 3과 같이 대조군(A) 대비 증가 추세를 나타내었다. 특히 20 μm 곡률거리를 가지는 마이크로로봇 구조체(C)이 가장 많은 약물을 담지 하였고 (C/A: 4 배, C/B: 1.3 배), 이는 마이크로로봇의 표면적이 늘어남에 따라 담지 가능한 약물양도 늘어났기 때문이다.

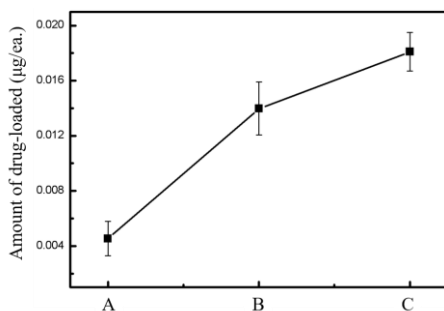


그림 3. 마이크로로봇내 TPMS구조의 곡률거리 차이에 따른 약물담지량 비교.

3.3 외부전자기구동장치를 통한 제어

외부전자기구동장치(electromagnetic actuation system, EMA)를 그림 4와 같이 구성하였다. 9개의 전자식 코일로 구성 되어있고 각 코일에 인가되는 전류의 정도에 따라 자기장의 크기와 방향을 제어 할 수 있으며 이를 통해 자성나노입자가 코팅된 마이크로로봇 구조체의 움직임을 5자유도로 조종 할 수 있다. 마이크로로봇의 구동을 위해 30 mT의 경사 자기장을 인가하였고 CCD카메라를 통한 피드백 제어로 마이크로로봇의 원격구동이 가능함을 확인할 수 있었다. (그림 4.)

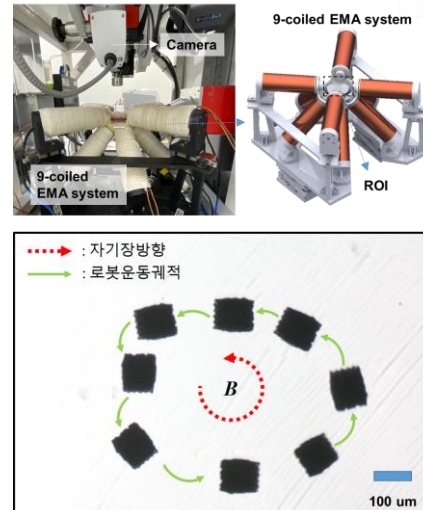


그림 4. 외부전자기구동장치를 통한 TPMS 다공성 구조의 마이크로로봇 구조체 제어.

4. 결 론

TPMS 다공성 구조를 가진 마이크로사이즈의 로봇을 3D 레이저 리소그래피 방식으로 제작하였고 TPMS의 곡률거리가 줄어들에 따라 표면적이 증가됨을 확인하였다. 또한 표면적이 가장 넓은 TPMS 로봇 구조체에서 가장 많은 약물이 담지됨을 확인하였으며 최종 제작된 마이크로로봇 구조체가 외부전자기장을 통해 제어됨을 확인하였다.

참고문헌

- [1]Darmawan, Bobby Aditya, Sang Bong Lee, Van Du Nguyen, Gwangjun Go, Kim Tien Nguyen, Han-Sol Lee, Minghui Nan, et al. "Self-Folded Microrobot for Active Drug Delivery and Rapid Ultrasound-Triggered Drug Release." *Sensors and Actuators B: Chemical* 324 (2020).
- [2]Han, S. C., J. M. Choi, G. Liu, and K. Kang. "A Microscopic Shell Structure with Schwarz's D-Surface." *Sci Rep* 7, no. 1 (Oct 17 2017): 13405.
- [3]Han, S. C., J. W. Lee, and K. Kang. "A New Type of Low Density Material: Shellular." *Adv Mater* 27, no. 37 (Oct 7 2015): 5506-11.
- [4]Kim, Ki Dong, Jae Geun Kwon, Im Hyeon Son, and Kiju Kang. "A Novel Fabrication Method for Shellular." *Transactions of the Korean Society of Mechanical Engineers - A* 45, no. 3 (2021): 231-37.
- [5]Park, J., J. Y. Kim, S. Pane, B. J. Nelson, and H. Choi. "Acoustically Mediated Controlled Drug Release and Targeted Therapy with Degradable 3d Porous Magnetic Microrobots." *Adv Healthc Mater* (Oct 27 2020): e2001096.