

Gompertz modeling을 이용한 약물유출 예측시스템의 최적화

최세운*, 우영운**

Application of Optimized Gompertz Algorithm for Estimation of Controlled Drug Release

Se-woon Choe *, Young Woon Woo**

요약

Gompertz modeling은 고령화 사회에 접어들기 시작하며 노령인구 예측에 성공적인 결과를 보여줌으로써 최근 많은 주목을 받고 있다. 또한 항암 치료제의 독성으로 인해 발생할 수 있는 부작용을 미연에 방지하고자 보다 효과적인 치료제의 사용에 관한 의료 생체분야에서 활발한 개발이 시도되어 왔으나 전임상 및 임상실험으로의 응용이 가능한 모델링은 극히 제한적이며, 모델링의 검증에 위한 생체실험의 분석 시스템의 최적화가 힘들다는 한계가 있다. 본 논문에서는 Gompertz modeling을 응용하여 새로운 검형적혈구의 약물유출 예측시스템을 개발하고, 여기된 광증감제의 검형적혈구 부착을 통해 효과적인 약물유출 제어방법을 ex-vivo 실험을 통해 검증하여 최적화된 예측 시스템의 결과를 비교 분석 할 수 있었다. 따라서 이와 같이 최적화된 Gompertz modeling을 이용한 새로운 약물전달 시스템이 항암치료에 반영된다면 부작용에 기인한 환자들의 신체적 고통과 치료를 위한 경제적 부담을 경감시키는 효과를 유도하며, 나아가 항암 치료제의 정확한 전달물을 증가시켜 보다 효과적인 항암치료를 기대할 수 있다.

▶ Keywords : 고프츠 모델링, 암, 검형적혈구, 광증감제

Abstract

A Gompertz modeling, sigmoid in shape, is a widely used application for social science, natural science, engineering, and medical research to allow confident approximation and accurate analysis and has been applied to estimate an elderly population on aging of population. Due to the high toxicity of currently available drug delivery vehicles, various efforts have been made to reduce side-effects in clinical fields, but its application to preclinical and clinical studies is limited and there are some difficulties to optimize the parameters of Gompertz modeling applicable to preclinical studies. Therefore, in this study, we

•제1저자 : 최세운 •교신저자 : 우영운

•투고일 : 2014. 9. 23, 심사일 : 2014. 10. 2, 게재확정일 : 2014. 10. 31.

* 동명대학교 의용공학과(Department of Biomedical Engineering, Tongmyong University)

** 동의대학교 멀티미디어공학과(Department of Multimedia Engineering, Dong-Eui University)

※ 이 논문은 2014학년도 동의대학교 교내연구과제(2014AA421)에 의해 지원되었음.

demonstrated the ability of sickle red blood cells loaded by hypotonic dialysis then photosensitized and light-activated ex vivo for controlled release and simultaneously optimized Gompertz function to evaluate controlled drug release properties of photosensitized sickle red blood cells to reduce pain-related treatments in cancer patients.

▶ Keywords : Gompertz modeling, Cancer, Sickle red blood cells, Photosensitizer

I. 서 론

암 절제술치료 전/후에 시행되는 항암치료의 방법 중에는 nanoparticle, polymer micelles, polymeric conjugate, lipid microemulsion, liposome 등의 전달체를 이용하여 항암치료를 수행하는 화학적 치료방법이 환자들의 임상치료를 목적으로 활발하게 사용되고 있다 [1,2]. 이들 대부분의 항암치료를 목적으로 하는 운반체는 두 가지의 조건을 만족해야 하는데, 첫 번째는 일반세포가 아닌 운반체가 표적으로 하는 암세포 내에 상대적으로 높은 안착률을 보여야 하는 것이며, 두 번째는 운반체가 목표로 하는 암세포를 치료할 만큼의 충분한 양의 항암치료제 유출이 선택적으로 제어되어야 한다는 것이다.

현재 임상에서 이용되고 있는 대부분의 운반체는 이러한 조건 중 하나를 만족 시킬만한 충분한 기술이 개발되고 있는 반면, 두가지 조건을 만족시키기 위해 새롭게 개발된 운반체를 사용하는 방법에는 다양한 한계점이 드러나고 있다. 예를 들면, 새롭게 개발된 운반체는 암세포를 괴사 시킬 수 있는 독성을 가진 항암제를 목표지점까지 안전하게 운반하는 기능을 포함하지만 그 중 다수의 운반체들은 생산과정에서 많은 유해한 화학약품들과 함께 개발되기 때문에 약물의 독성뿐만 아니라 운반체로부터 기인하는 추가적인 독성 유발의 경우가 빈번하게 발생하여 왔다 [3]. 또한, 치료되어야 할 암세포에 정확하게 도달해야 하는 정확성과 목표지점에 도달했을 때 치료제를 선택적으로 필요한 양을 유출시켜야 하는 기술의 제약은, 전달약물이 가지고 있는 독성을 건강한 세포에까지 전달하여 심각한 부작용을 (Systemic toxicity) 유발시키기도 한다 [4].

따라서 최근에는 새로운 Drug Delivery System (DDS) 뿐만이 아닌 운반체 자체의 저 독성의 약물유출 제어기능에

관한 연구가 기존의 nanoparticle, polymer micelles, polymeric conjugate, lipid microemulsion, liposome 그리고 적혈구 (Red blood cells)를 중심으로 활발히 진행되고 있는데, 그 중 낮은 면역반응 (Low immune response), 높은 생체 적합성 (Biocompatibility) 및 생분해성 (Biodegradability) 뿐만 아니라 다량의 치료제를 운반할 수 있는 운반체로서 탁월한 장점을 가지고 있는 적혈구에 대해 활발한 연구가 진행되고 있다 [5]. 이 중 헤모글로빈 단백질의 아미노산 서열 하나가 변이되어 발생하는 겸형적혈구 빈혈증 (Sickle cell anemia; SCA)에서 볼 수 있는 유전적으로 변이가 된 겸형적혈구 (Sickle Red Blood Cells)의 경우 일반 적혈구와 비슷하게 낮은 면역반응, 높은 생체적합성 및 생분해성을 가짐과 동시에 외부의 부가적인 조작 없이도 암세포를 표적치료 할 수 있는 큰 장점을 가지고 있다 [6]. 표적치료와 관련한 근거는 자궁경부암으로 투병 중인 겸형적혈구 빈혈증을 가지고 있는 환자의 혈관을 살펴본 결과로 알 수 있는데, 이는 겸형적혈구빈혈증으로 발생된 겸형적혈구가 환부 근처의 혈관 내에 선택적으로 축적되어 있음을 보여줌으로써 적혈구 자체를 이용하여 다양한 종류의 암세포 표적치료가 가능하다는 가능성을 보여 준다 [7].

암 치료 방법 중 중요한 분야 중 하나인 광역학 치료법 (photodynamic therapy)에 많이 사용되는 광증감제 (photosensitizer)는 수술 후 방사선 요법과 약물요법 등에 많이 쓰이는 물질이다. 특히 선택적으로 축적된 광증감제의 경우 광원에 의해 여기 된 부위에서만 세포 독성을 나타내며 머리카락 빠짐, 구토, 면역기능 저하 등이 포함된 부작용을 나타내지 않고 반복치료가 가능하며 암세포가 제거된 콜라겐 조직으로 주변의 정상세포가 성장해 옴으로 외관상의 원형을 회복하게 된다. 이와 같이 치료목적으로 쓰이는 광증감제는 일정 파장의 빛에 의해 여기 되어 산소 라디칼을 생성해 내게 되는데 이러한 산소 라디칼은 적혈구 막을 파괴 시킬 수 있다 [8]. 이러한 특성을 이용한 다양한 농도의 광증감제를 적혈구

막에 부착시킴으로써 증상에 따라 치료제의 유출량과 시간을 제어하고 정확한 안착률을 위한 화학적 처리방법을 줄임으로 운반체에서 발생할 수 있는 추가적인 부작용 및 독성유출을 미연에 방지할 수 있을 것이다. 따라서 광증감제의 특성이 결합된 겸형적혈구를 운반체로 이용을 하게 된다면 기존 DDS가 가지고 있는 한계를 극복해 암 환자에게 보다 나은 치료방법을 제시할 수 있고 새로운 시스템으로 발전할 수 있는 가능성을 가지게 될 것으로 기대한다. 따라서 Gompertz modeling의 최적화를 통해 광증감제의 특성을 가지고 있는 겸형적혈구의 주관적 약물의 유출을 제어할 수 있는 새로운 예측 시스템을 제시하며, ex vivo 실험을 통해 그 효과를 검증하고자 한다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 2장의 연구방법에서는 실험을 위한 겸형적혈구에 대한 준비와 Gompertz modeling에 대해 살펴보고 3장에서는 실험결과를 통해 제안된 시스템의 실효성을 보인다. 결론 및 향후 연구방향에 대해서는 4장에서 제시하도록 한다.

II. 연구 방법

1. Gompertz Modeling

Gompertz modeling은 19세기 노인들의 수명에 관한 예측시스템을 목적으로 개발되었으며 Gompertz's law라고도 불리운다 [9]. 이 모델링은 그 후 자연과학 [10] 뿐만이 아닌 사회과학 [11], 의학 [12]등 에도 다양하게 적용이 되었으며 특히 고령화 사회에 접어들기 시작하며 노령인구 예측에 성공적인 결과를 보여줌으로써 최근까지도 많은 주목을 받고 있다. 일반적인 Gompertz modeling의 수식은 식 (1)과 같다.

$$M(t) = \alpha e^{\beta t} \quad (1)$$

이 때 M 은 주어진 연령 t 와 절편 α , 전체 인구사망률 β 값에 대한 노령인구의 사망률이다. 이 식을 약물예측을 위해 응용하면 수식은 식 (2)와 같으며 식 (3)과 같이 변형될 수 있다.

$$H(t) = H_0 e^{-cbe^{-bt}} \quad (2)$$

$$H(t) = H_0 e^{-ae^{-bt}} \quad (3)$$

수식 (3)에서 H 는 광증감제가 결합된 겸형적혈구의 배양시간에 따른 용혈정도, H_0 는 표준화 된 겸형적혈구의 최대 개수 (실험결과 1.01 ± 0.06), a 는 유출된 겸형적혈구의 비율 (0~100%), b 는 유출된 겸형적혈구의 변화량 (0~100%)을 나타내는 식으로 표현할 수 있다. 약물의 효과를 분석할 수 있는 최소의 양을 약 50%의 겸형적혈구가 용혈되었을 때라고 가정하면 약물을 유출한 시간을 t_{50} 이라고 표현할 수 있고, 식 (2)는 다음 식 (3)과 같이 표현될 수 있다.

$$t_{50} = \frac{\ln\left(\frac{0.693}{a}\right)}{-b} \quad (4)$$

따라서 실험을 통한 식 (3)을 이용하여 약물유출을 제어할 수 있는 a , b 값을 최적화 하도록 하고 용혈정도가 50%에 이르렀을 때의 시간 t_{50} 를 계산하여 Gompertz modeling을 이용한 예측범위와 실험을 통한 결과 값의 정확도를 살펴본다.

2. 광증감제를 결합한 겸형적혈구의 약물유출 제어

2.1 겸형적혈구 분리

겸형적혈구를 Sickle Cell Disease 환자 혹은 유전적으로 조작된 동물모델 (Berkeley Knock-in mouse: B6:129-Hba^{tm1}(HBA)ToWHbb^{tm2}(HBG1, HBB*)Tow/Hbb^{tm3}(HBG1, HBB)Tow/J)에서 수집한다. 적혈구를 선별해 내기위해 4°C로 냉각된 1ml의 혈액과 같은 온도의 10ml의 DPBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, w/o phenol red, w/ 0.1mM Ca²⁺, w/ 0.5mM Mg²⁺) 용액을 섞어 4°C를 유지하며 원심분리를 진행한다. 원심 분리 후 적혈구를 제외한 나머지 상단의 용액을 제거하고 다시 10ml의 DPBS를 첨가하여 상단의 용액이 투명해질 때 까지 2~3회 반복한다. 향후 실험을 위해 200ul씩 따로 냉장 보관한다.

2.2 형광물질의 겸형적혈구 내 담지

본 실험에서는 항암치료제 대신 형광물질 (Calcein)을 담지하고 유출된 물질의 양은 HPLC (High Performance Liquid Chromatography)를 사용하여 측정한다. 겸형적혈구의 세포막은 기존의 적혈구처럼 변형이 쉽지 않기 때문에 일반 적혈구에 약물을 담지하기 위한 preswelling method를 기본으로 하되 많은 실험을 통해 얻어진 다음과 같은 겸형적혈구만을 위한 최적화된 방법을 사용하기로 한다. 담지방법

은 기존의 방법과는 약 200ul로 분리된 겸형적혈구 용액을 삼투질 농도 0.67을 갖는 1.2ml의 저장성 (hypotonic) DPBS에 추가하여 상온에서 약 5분정도 vortex를 이용해 골고루 섞은 후 4°C에서 원심분리를 시행하고 적혈구를 제외한 나머지 용액을 제거한다. 이 과정을 적혈구를 제외한 나머지 상단의 용액이 투명해질 때까지 2~3회 반복한다. 40ul의 용혈된 혈액 (RBCs : DIH₂O (Deionized H₂O) = 1:1 (v:v)을 저장성 용액으로 부풀어진 적혈구 위로 조심스럽게 추가한다. 이는 저장성 DPBS를 추가했을 때 세포 외부용질과 내부용질의 농도 차로 생기는 삼투압 현상 때문에 적혈구가 팽창을 하게 되고 순간적으로 적혈구의 세포막에는 미세하게 지름 20~50nm의 구멍(pore)가 만들어지게 되어 pore를 통해 적혈구 내의 헤모글로빈 (Hb)이 외부로 유출이 가능하게 된다. 따라서 용혈된 혈액을 첨가해 줌으로써 Hb의 손실을 최소화 하는 역할을 수행한다. 250ul의 calcein (77.8ug/ml)가 용해되어있는 용액을 추가하고 상온에서 약 5분간 섞은 후 원심분리를 시행하여 형액용액의 투명도가 갑자기 상승하고 적혈구의 상부에 투명한 층이 형성될 때 100ul의 10X PBS를 추가한다. 상온에서 약 5분간 섞은 후 37°C의 온도를 유지하고 있는 인큐베이터에서 약 30분 동안 보관한 후 DPBS를 이용하여 적혈구 상층에 위치한 용액을 2~3회 제거 후 8X10⁸ cells/ml의 농도로 샘플을 준비한다.

2.3 겸형적혈구와 광증감제의 결합

본 실험에서는 광증감제와 항암치료제 등 다양한 용도로 쓰이고 있는 광증감제 대표물질 PpIX (Protoporphyrin IX)를 사용하도록 한다. 20uM의 농도를 갖는 광증감제 6ml PpIX용액에 200ul로 분리된 겸형적혈구를 4°C에서 추가한 후 37°C의 온도를 유지하고 있는 인큐베이터에서 약 30분 동안 보관한다. DPBS를 이용하여 원심분리를 시행한 후 적혈구를 제외한 나머지 용액을 제거하고 2~3회 반복함으로써 겸형적혈구와 바인딩이 되어있지 않은 광증감제를 제거하고 3ml의 DPBS를 추가한 후 4°C에서 사용 시까지 냉장 보관한다.

2.4 Ex-vivo 형광물질의 유출제어 실험

Ex-vivo 형광물질의 유출제어실험의 개요 및 온도조절기를 이용한 약물 유출제어 측정 시스템을 그림 1과 그림 2에 설명되었다. 3ml의 광감응제가 결합된 겸형적혈구 용액을 유리큐벳에 넣고 온도제어기의 큐벳홀더에 고정시킨 후, 0.08W의 할로겐 램프로 조사시간 (t_{irr} : irradiation time), 조사량, 조사시온도 (T_{irr} : irradiation

temperature), 배양 온도 (T_{inc} : incubation temperature) 등을 변환해 가며 유출된 형광물질을 일정한 시간 간격으로 수집하여 HPLC를 이용하여 측정한다. 할로겐 램프에 의해 여기 된 광증감제는 산소레디칼을 발생시키며 이는 t_{irr} , T_{irr} , T_{inc} , 광증감제의 농도에 비례하며 이는 실험의 목적에 맞게 조절할 수 있다 .

본 실험에서는 우선 t_{irr} 은 1분에서 20분까지 증가시키며 진행하였고, T_{irr} 은 24°C, T_{inc} 은 사람의 체온과 같은 37°C로 유지하였고, 조사가 시작되는 시점부터 48시간동안 각 30ul의 겸형적혈구에서 유출된 형광물질 샘플을 수집하였다. t_{irr} 이후 안전상태에서 샘플을 수집하여 조사 광원 이외로 발생할 수 있는 광간섭을 제외시켰다. 수집된 샘플은 즉시 4°C로 냉각된 원심분리 과정 후 빛이 차단된 튜브로 옮겨진 후 HPLC의 495nm의 레이저를 이용해 상대농도를 측정한다.

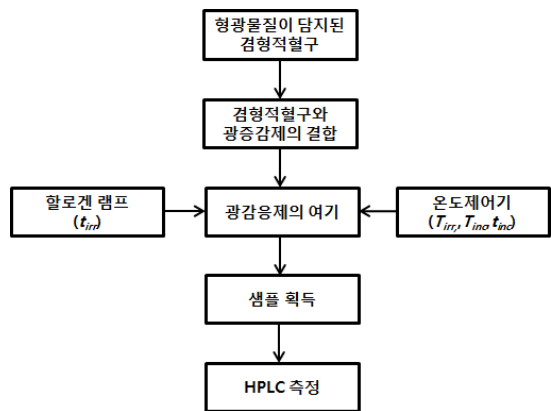


그림 1. ex vivo 약물유출 측정 시스템의 개요
Fig. 1. Schematic design for photohemolysis measurement system

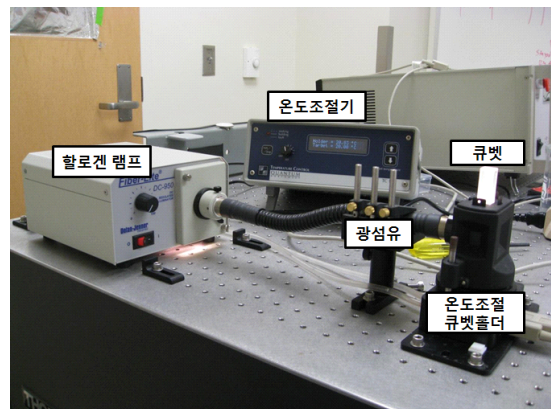


그림 2. 온도제어기를 이용한 ex vivo 약물유출 측정 시스템
Fig. 2. Ex-vivo photohemolysis measurement system

III. 실험 및 결과 분석

겸형적혈구에 형광물질을 담지하는 방법은 실험을 통해 설명된 적이 없으므로 이 논문에서 제시하는 새로운 방법을 이용하여 그림 3와 같은 결과를 얻을 수 있었다. 평균적으로 $80 \pm 4.23\%$ 의 담지율을 보였으며 이는 기존의 일반적혈구를 이용한 preswelling method [13]의 방법보다 겸형적혈구를 이용했을 때 보다 나은 결과를 보여 준다 [14].

또한 겸형적혈구에서 유출된 calcein의 측정값을 비교하기 위해 겸형적혈구와 담지된 것과 같은 양의 free-calcein 샘플을 준비하여 헤모글로빈의 양을 10%~100%로 용혈시켜 레이저를 이용해 HPLC로 측정하였고 결과 값은 그림 4과 같다.

형광물질인 calcein이 담지된 겸형적혈구를 이용한 ex vivo 유출제어 실험을 통해 얻어진 결과와 Gompertz modeling을 이용한 결과 값은 그림 5에서 비교되었다. 광증감제의 농도는 20uM로 고정하여 calcein이 담지된 겸형적혈구를 일정하게 여기 시킨 후 형광물질의 유출을 일정하게 그리고 사용자가 주관적으로 유도하기 위하여 0.08W 할로겐 램프의 조사시간인 t_{irr} 값을 1분에서 20분까지 임의로 변화시켰다.

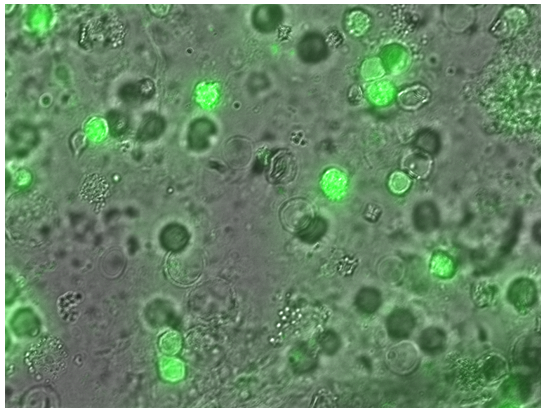


그림 3. 형광물질이 담지된 겸형적혈구의 예
Fig. 3. An example of calcein loaded sickle red blood cells

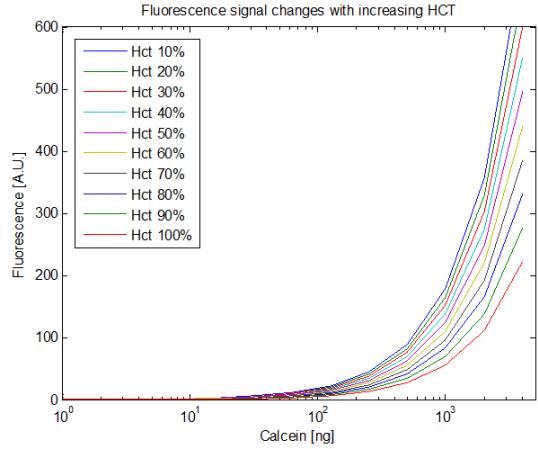


그림 4. 농도별 calcein을 측정된 HPLC 데이터
Fig. 4. Fluorescence measurement of calcein as a reference using HPLC

t_{irr} 이 길수록 여기된 광증감제의 정도가 많아짐으로써 짧은 t_{irr} 보다 약물의 유출량이 많아지게 되며 이와 마찬가지로 온도 (T) 역시 t_{irr} 의 효과와 비슷하게 높은 T_{irr} 과 T_{inc} 에서는 겸형적혈구에서의 calcein 유출량이 비례하여 유출되는 결과를 보여주었다. T_{irr} 은 평균 대기온도인 24°C로 고정하였고 T_{inc} 는 사람의 체온과 같은 37°C로 유지하였는데 그 이유는 향후 겸형적혈구를 이용한 항암치료 전달체로서 응용가능성을 충분히 고려할때 이 결과가 중개의학 (transitional medicine) 분야에서 활발하게 이용될 수 있고 전임상과 임상 실험으로의 연구 분야를 확대할 수 있는 가능성을 배제하지 않기 때문이다.

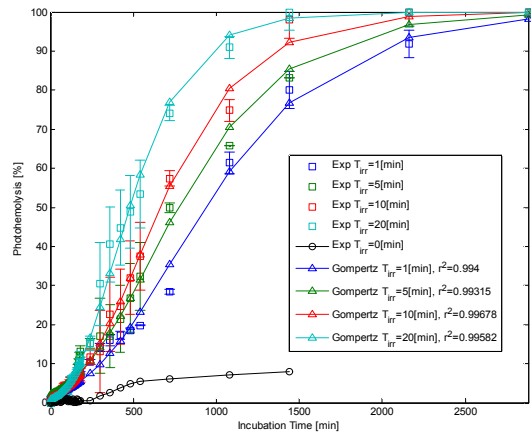


그림 5. ex vivo 약물유출 실험결과와 Gompertz modeling과의 비교
Fig. 5. Controlled release by empirical model vs Gompertz modeling

이러한 방식을 이용하면 침습적으로 제어가 불가능한 약물 유출의 정도를 비침습적이며 다른 의료장비나 검사장비의 도움 없이도 보다 정확한 방법으로 체외에서 조절할 수 있게 된다. 샘플의 수집시간은 여기된 겸형적혈구를 체내에 주입한 후 인체 및 동물 순환계통 (systemic circulation)의 속도를 고려하여 약 48시간 이내가 최대 효과를 볼 수 있는 임계점으로 라고 가정하고 시행되었다.

표 1. Gompertz modeling과 실험데이터를 통한 최적화 값
Table 1. Optimized condition of unknown parameters in Gompertz modeling according to ex vivo SSRBC experiment at various t_{irr}

t _{irr} (min)	t ₅₀ (min) 실험치	t ₅₀ (min) Gompertz	a	b (min ⁻¹)	T _{irr} (°C)	T _{inc} (°C)
1	940	934.4	4.09	0.0019	24	37
5	777	809.6	4.11	0.0022	24	37
10	664	653.4	4.11	0.0028	24	37
20	476	477.4	4.57	0.0040	24	37

실험을 통해 측정된 calcein의 유출량과 Gompertz modeling 을 이용하여 계산된 예측된 값들은 그림 5에서 비교되었다. 두 가지 방법을 통해 얻어진 photohemolysis의 결과 값 들은 least square algorithm을 통해 계산 되었고, 그 결과 조사량(t_{irr})이 1분부터 20분까지 변화하는 동안 최적화된 a, b, t₅₀ 값은 표 1에 정리되었다. 실험에 사용되었던 조사량과는 독립적으로 평균 a = 4.22 ± 0.2335, b = 0.0027 ± 0.00092 일 때 실험 치와 모델링의 결과로 얻어진 t₅₀ 은 r² > 0.99 이상을 보였다. 최적화된 Gompertz modeling은 겸형적혈구를 이용한 약물유출 예측시스템에 적합하다는 결과를 보여주었고, 이 방법은 겸형적혈구뿐만 아니라 nanoparticle, polymer micelles, polymeric conjugate, lipid microemulsion 및 liposome 등과 같은 새롭게 개발되는 전달물질을 이용한 약물전달 시스템에 응용이 가능하다.

IV. 결론

본 논문에서는 생체적합성과 생분해능력을 가진 겸형적혈구와 여기된 광증감제의 부작을 통해 새로운 체외 약물유출의 조절 제어방법을 제안하고 Gompertz modeling를 응용하여 분석이 불가능 했던 유출정도를 보다 정확하게 예측할 수 있었다. 또한 조사량, 조사시간, 광증감제의 농도, 조사온도 및 배양온도 등에 영향을 받는 유출량을 추가적으로 분석하여 항

암치료물질의 전달체로서 광증감제와 결합된 겸형적혈구의 약물유출제어 가능성을 보여주었다. 여러 변수를 통해 얻어지는 미지수의 값은 반복된 실험을 통해 보장되었으며 그 결과는 결정계수의 분석을 통해 확인할 수 있었다. 이는 수학적 모델링을 이용해 보다 정확히 분석된 약물투여량을 통해 효과적인 항암치료를 수행할 수 있고 약물 부작용으로 인해 환자들이 받고 있는 신체적 고통과 과도한 약물치료로 인한 경제적 경감효과를 기대할 수 있다.

향후 의료용으로 적용 가능한 연구를 진행하기 위하여 현재 상용화 되어있는 항암치료제를 겸형적혈구에 담지하고 암이 전이된 설치류에게 투여함으로써 체내유출 제어 및 약물 전달 효과에 관한 활발한 연구를 진행 중에 있으며, Gompertz modeling의 최적화를 통해 전임상 및 임상에서 효과적인 응용이 가능하도록 하는 추가연구가 필요하다.

참고문헌

- [1] B. Haley, E. Frenkel, "Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment," *Urologic Oncology*, Vol. 26, pp. 57-64, January-February 2008.
- [2] V. P. Torchilin, "Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 4, pp. 145-160, February 2005.
- [3] L. H. Reddy, "Drug delivery to tumours: recent strategies," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 57, Issue 10, pp. 1231-1242, February 2010.
- [4] R. I. Pakunlu, Y. Wang, M. Saad, J. J. Khandare, V. Starovoytov, T. Minko, "In vitro and in vivo intracellular liposomal delivery of antisense oligonucleotides and anticancer drug," *Journal of Controlled Release*, Vol. 114, Issue 2, pp. 153-162, August 2006.
- [5] Y. Godfrin, F. Horand, R. Franco, E. Dufour, E. Kosenko, B. Bax, A Banz, O. Skorokhod, J. Lanao, V. Vitvitsky, E. Sinauridze, V. Bourgeaux, K. C. Gunter, "International Seminar on the Red Blood Cells as Vehicles for Drugs" *Expert Opinion on Biological Therapy*, Vol. 12, No. 1, pp. 127-133, January 2012.
- [6] E. Ruoslahti, "Vascular zip codes in

- angiogenesis and metastasis," *Biochemical Society Transactions*, Vol. 32, pp. 397-402, June 2004.
- [7] M. Milosevic, I. Quirt, W. Levin, A. Fyles, L. Manchul, W. Chapman, "Intratumoral sickling in a patient with cervix cancer and sickle trait: effect on blood flow and oxygenation," *Gynecologic Oncology*, Vol. 83, Issue 2, pp. 428-431, November 2001.
- [8] M. A. Al-Akhras, L. I. Grossweiner, "Sensitization of photohemolysis by hypericin and Photofrin," *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol. 34, Issue 2-3, pp. 169-175, July 1996.
- [9] B. Gompertz, "On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, Vol. 115, pp. 513-583, January 1825.
- [10] D. Jukic, G. Kralik, R. Scitovski, "Least-squares fitting Gompertz curve," *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Vol. 169, Issue 2, pp. 359-375, August 2004.
- [11] N. J. Moura Jr, M. B. Ribeiro, "Evidence for the Gompertz curve in the income distribution of Brazil 1978-2005," *The European Physical Journal B*, Vol. 67, Issue 1, pp. 101-120, January 2009.
- [12] J. Moreira, A. Deutsch, "Cellular automation models of tumor development: A critical review," *Advances in Complex Systems*, Vol. 5, Issue 2, pp. 247-267, June 2002.
- [13] V. S. Gopal, A. R. Kumar, A. N. Usha, A. Karthik, N. Udupa, "Effective drug targeting by Erythrocytes as Carrier Systems," *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, Vol. 1, pp. 18-33, June 2007.
- [14] S. Choe, D. S. Terman, A. E. Rivers, J. Rivera, R. Lottenberg, B. S. Sorg, "Drug-loaded sickle cells programmed ex vivo for delayed hemolysis target hypoxic tumor microvessels and augment

tumor drug delivery," *Journal of Controlled Release*, Vol. 171, Issue 2, pp. 184-192, July 2013

저자 소개



최 세 운

2001: 홍익대학교
전자전기공학부 공학사.
2004: University of Florida,
Electrical and
Computer Eng. 공학석사.
2008: University of Florida,
Biomedical Eng. 공학석사.
2011: University of Florida,
Biomedical Eng. 공학박사.
현 재: 동명대학교 의용공학과 조교수
관심분야: Embedded system,
Biomedical
instrumentation,
Biomedical Optics
Email : sewoon@tu.ac.kr



우 영 운

1991년 8월 : 연세대학교 본대학원
전자공학과(공학석사)
1997년 8월 : 연세대학교 본대학원
전자공학과(공학박사)
1997년 9월~현재 : 동의대학교
멀티미디어공학과 교수
관심분야 : 지능시스템, 패턴인식,
퍼지이론, 의료정보
E-mail : ywwoo@deu.ac.kr