

통증의 확률적 분석을 통한 마이크로 니들 어레이의 최적화

*박인백, 권태완, 정명관, 이수도(부산대학원 지능기계과), 이석희(부산대 기계공학부)

Optimization of micro needle array by random analysis of pain stress

I. B. Park*, T. W. Kwon, M. K. Jung, S. D. Lee (Dept. of Mechanical and Intelligent System Eng., PNU)

S. H. Lee (School of Mechanical Eng. PNU)

Key words : micro needle, micro needle array, pain stress

1. micro needle

과거의 약물 전달을 위한 방법으로 구강, 주사를 통한 기법 그리고 호흡 기관으로 인한 전달 기법등이 있었으나, 1960년대 중반 Takerru Higuchi 교수의 새로운 약물 제제의 필요성으로 연구되기 시작했다[1]. 이 연구를 토대로 1970년대 중반부터 DDS(Drug Delivery System)의 한 분야로 경피 약물 전달 기법인 TDDS(trans-dermal drug delivery system)를 연구 개발하여 임상적으로 사용되어 왔다. 경피 약물 전달 기법으로 개발된 약품은 사용이 간단하며, 통증이 적어 현재는 TDDS기법을 사용한 약품의 개발이 활발히 진행되고 있다. 그러나 경피 약물의 제제 특성은 경구투여제제에 비해 방출에 대한 제어가 힘들고, 흡수율이 적다는 단점을 가지고 있었다[2]. 이러한 단점을 해결하기 위해 많은 연구가 시도되었는데 그중 피부와 약물의 화학적 반응을 높이기 위한 연구, 물리적인 형태로 전리요법을 사용한 연구, 전기 필스를 가해 경피에 가는 친공을 내어 다량의 흡수를 의도했던 전기 친공법등이 연구되어 왔다. 이러한 노력에도 불구하고 흡수율이 상대적으로 저조했으며, 약물의 사용에 있어 부가적인 방법이 필요했기 때문에 많은 관심을 받지 못했다. 그와 비슷한 시점에 마이크로기술을 이용한 마이크로 니들을 Henry와 연구진이 1998 년도에 처음으로 경피 약물 전달기법에 적용했다[3]. 이론적으로 마이크로 니들의 개발은 약물 전달에 있어 통증이 최소화되고, 피부를 관통하여 약물을 전달하므로 이전의 연구와 차별성을 지니고 있었다. 이후 피부의 침투력을 높이기 위한 방안[3]과 마이크로 니들의 종류 및 개발 방안[4]들이 제시 되었으며, 약물의 양을 늘리기 위해 어레이형식의 니들도 개발되었다[5]. 이러한 연구 중 마이크로 니들이 인체로의 삽입 시 강성문제에 좌굴이나 변형으로 인한 문제점이 대두되었다. 이를 해결하기 위해 니들형상에 대한 연구가 진행되었고[4-5], 그중 마이크로 니들의 소재를 생체분해성과 적합성을 가진 물질로 만들어 인체로의 삽입 시형체의 파손으로 인한 부작용을 없애는 방안이 제시되었다[6]. 이러한 마이크로 니들은 통증에 대한 장점이 부각 시 되었으나 통증을 측정할 방안이 적었다. 직접 사람을 실험 대상군을 뽑아 니들을 삽입시켜 봄으로써 대상에 따라 통증의 정도를 산출하거나, 피부에 전기를 가해 마이크로 니들이 삽입을 할 때 생기는 저항으로 통증을 측정하는 것이 대표적인 방법이었다. 본 논문에서는 마이크로 니들의 장점인 통증에 대해 매크로 니들과 비교하여 그 크기를 알아보았다. 또한 단일 마이크로 니들과 마이크로 니들 어레이의 통증 유발 수준과 유발 원인을 비교하였다. 마지막으로 매크로 니들과 마이크로 니들 어레이의 통증 유발 수준을 비교하여 마이크로 니들 어레이에 대한 최적 방안을 제시하였다.

2. measure of pain stress

단일 마이크로 니들의 형상을 결정하기 이전에 피부에 대한 특성을 파악했다. fig. 1은 인체 해부도와 인체의 피부구조를 간략하게 보여주고 있다.

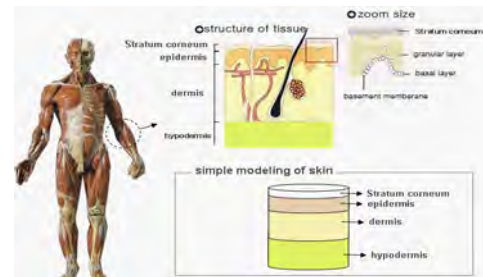


fig. 1 An anatomical chart

피부는 표피, 진피, 피하층으로 이뤄져있으며, 그중 표피는 신경세포가 없고 혈관이 없는 형태로 죽은 세포로만 이뤄진 각질층을 포함하고 있다. 진피는 신경세포와 혈관을 포함하고 있으며, 신경세포로 인해 외력을 받으면 통증을 유발시키는 층이다. 그러나 마이크로 니들이 약물을 이송하기 위한 목표부위이기도 하다. 피하층은 매크로 니들의 목표부위이며 혈관세포와 약물의 삼투압작용에 의해 약물이 이송된다. 삼투압 작용에 있어 피부는 인간이 가지는 수분총량의 1/5를 보유하고 있으며, 피부 자체로 70%이상을 함유하고 있다. 그중 표피는 13%, 진피 57%로 피하층과 같이 약물의 이송이 충분하다. 피부의 감각기는 1cm²당 통점 100~200개, 압점 50개, 촉점 25개, 냉점 6~23개, 온점 3개로 통점이 압도적으로 많다[7]. 니들의 삽입 시 일어나는 통증은 표피 및 진피의 자유 신경 말단부위에서 수용되며, 중추신경으로 뇌로 전달한다. 이러한 인체 모델을 바탕으로 본 논문에서는 니들의 삽입시의 통증 크기를 통점과의 접촉수로 대체하여 해석했다. 통점은 통증을 느끼는 감각기관중 하나이며, 이와 접촉이 많을수록 통증의 양은 크다고 가정했다. 통증을 유발시키는 니들 형상과 크기는 단위 면적당 표피 및 진피에 포함된 통점에 관련된다고 볼 수 있다. 이점을 유추하여 매크로 니들과 마이크로 니들간의 통증 유발크기를 알아보기 위해 아래와 같이 조건을 두어 계산해보았다. 일반적인 주사기의 니들 직경은 1.8-0.3mm이며 마이크로 니들의 직경은 약물의 유량이나 구조적 문제로 인해 유동적이지만 대략 200 μ m이하로 연구되고 있다. 통점의 직경 크기는 70 μ m, 피부의 1cm²당 100~300개를 차지한다고 가정했다. 표피 전체부근과 표피와 진피의 경계점에 통점이 존재하므로 해석방법으로 깊이는 500 μ m로 가정했다. 결과는 매크로 니들과 어레이에 따른 2가지 마이크로 니들을 매개체로 하여 통점을 10000회 반복하여 접하는 평균과 분산을 MATLAB으로 산출했다.

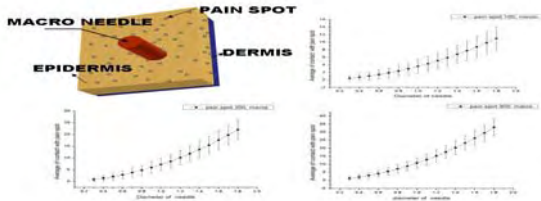


fig. 2 Curves of Contact with pain spots (macro needle)

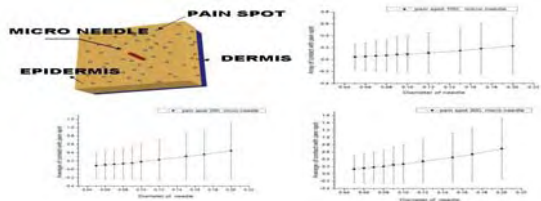


fig. 3 Curves of Contact with pain spots (micro needle)

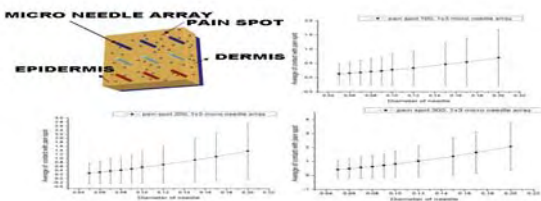


fig. 4 Curves of Contact with pain spots (micro needle array)

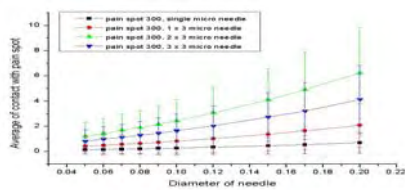


fig. 5 Curves of Contact with pain spots (pain spot 300ea, 4 type of micro needle)

fig. 2, 3, 4에서 니들과 통점이 접촉하는 개수가 매크로 니들 > 마이크로 니들 어레이 > 마이크로 니들 순으로 나타났다. 통증을 유발하는 원인을 찾기 위해 fig. 2, 3, 4를 참고하여 fig. 5를 작성했다. fig. 5는 pain spot 300개가 존재하고, 직경 0.05 ~ 0.2mm 인 단일형 마이크로 니들과 니들 패치에 대한 1 x 3, 2 x 3, 3 x 3 마이크로 니들 어레이로 해석한 결과를 표기하였다. 결과적으로 단일 마이크로 니들보다 마이크로 니들 어레이에서 통점 접촉수의 평균은 어레이수와 직경이 클수록 통점의 접촉이 통증과 연관이 크다는 것을 알 수 있었다. 니들의 어레이 수에 따른 결과는 나왔으므로 어레이의 간격에 따른 통점과 접촉하는 빈도를 조사했다. 니들 직경은 50 μ m, 100 μ m, 200 μ m, 3 by3 어레이에서 각 니들 중점에서 간격을 100 μ m - 600 μ m로 50 μ m씩 조절하여 접촉하는 통점의 수는 fig. 6과 같다.

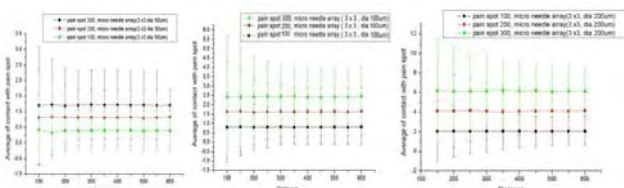


fig 6. Pain stress of distance with micro needle.

fig. 6에서 보이는 바와 같이 니들의 직경이 같을 때 각 니들간의 거리에 따른 통점 접촉 수는 거의 변화가 없었다. 그러나 동일 통점 수에서 동일 직경인 단일 니들의 경우보다 통점과의 접촉수가 큰 것을 알 수 있다. 결과적으로 마이크로 니들 어레이에서의 통증을 발생시키는 원인은 매크로 니들 및 단일 마이크로 니들과 같이 직경의 크기와 어레이에 의한 니들의 개수에 연관되어짐을

알 수 있다. 마이크로 니들의 약물 이송을 높이기 위해 많은 니들이 배치되어야 한다. 그러나 앞장에서 결과로 마이크로 니들의 개수는 통증을 유발시키는 원인이 되므로 통증을 최소화할 수 있는 니들의 개수로 이뤄져야 한다. 두 조건을 만족하기 위해 정해진 대 면적 공간에서의 fig. 7과 같이 마이크로 니들에 대한 개수와 직경을 알아보았다. fig. 8은 매크로 니들과 마이크로 니들 어레이 직경 50 μ m에 대한 통점 접촉수를 비교하였다

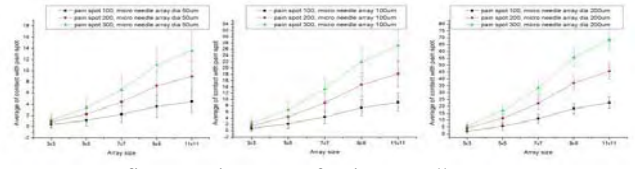


fig. 7 Pain stress of micro needle array

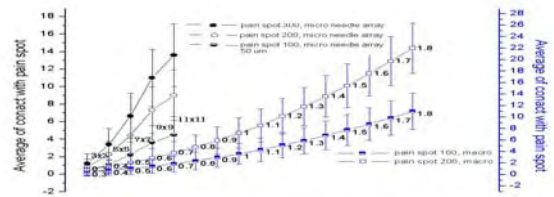


fig. 8 Pain stress of macro needle vs micro needle array

3. 결론

본 논문에서는 약물형 마이크로 니들을 개발하기 위한 첫 단계로 마이크로 니들의 시술시 통증 크기를 알아보기 위해 시도한 결과다. 약물형 마이크로 니들인 경우 대면적과 많은 니들을 요구한다. 마이크로 니들 어레이에서의 통증 원인인 직경과 니들의 수를 매크로 니들과 비교하여 유추할 수 있다. 비록 마이크로 니들은 진피까지의 도달거리를 목표로 하고 있어 피하까지 손상을 입히는 매크로 니들과의 비교는 어렵지만 정해진 구역상의 통증의 세기는 유추가능하다. 그러므로 마이크로 니들의 개발에 있어 통증에 대한 요소로써 직경과 니들수를 미리 고려하여 설계해야 한다. 또한 단일 마이크로와 마이크로 니들 어레이도 통증의 차가 있음을 유의해야 할 것이다

후기

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2004-000-1050 7-0)지원으로 수행되었음.

참고문헌

1. Hitoshi Sezaki, 심창구, 정영복, 강영숙, "약물 송달학(2000)", 도서출판 한림원. pp. 172-173
2. M. R. Prausnitz, S. Mitragotri, R. Langer, "Current status and future potential of Transthermal drug delivery, Nat. Rev. Drug. discov. 3(2004) pp. 115-124
3. Henry, S., Mc Allister, D.V., Allen, M. G., Prausnitz, M.R., "Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. J. Pharm. Sci. 87, pp. 922-925
4. Prausnitz, M.R., "Microneedles for transdermal drug delivery" . Adv. Drug Deliv(2004). Rev. 56, pp. 581-587
5. Shyh-Chyi Kuo, Yukon Chou, "A Novel Polymer Microneedle Arrays and PDMS Micromodeling Technique", Tamkang Journal of Science and Engineering, Vol.7, N0.2, pp.95-98(2004)
6. P. A. Vasquez and J. A. Pelesko, "A Variational Approach to Microneedle Design", ICMENS(IEEE), 2005
7. Barry, B. W. Dermatological Formulations pp.1-48, Marcel Dekker, New York