

피부 치료를 위한 공압식 무침 주사 시스템의 주요 인자에 관한 실험적 연구

김중경[†] · 압둘모히진* · 이승구**

Experimental Investigation on Key Parameters in Air-powered Needle-free Injection System for Skin Treatment

Jung Kyung Kim[†], Abdul Mohizin* and Seung Ku Lee**

Abstract A needle-free injector is one of the new non-invasive players in impregnating the biological barriers. It is considered as the next phase in drug delivery and therapeutic applications. One of the major fields of application is in skin remodeling procedures. Although many studies were carried out in understanding the principle in the needle-free injection procedure, fewer studies were done with the aim of therapeutic applications. In the present study, we tried to identify key parameters that affect the jet divergence and peak stagnation pressure on the skin surface in a conventional needle-free injector for skin treatment. A summary of the working principle and effect of the key parameters are presented.

Key Words : Skin Treatment(피부 치료), Needle-free Injection(무침 주사), Fluid Microjet(유동 마이크로젯), Skin Penetration(피부 침투), Stagnation Pressure(정체 압력)

1. 서론

무침 주사기는 고속 마이크로젯으로 피부를 천공하여 약물을 전달하는 장치이다. 무침 주사기는 최근 등장한 약물 주입 시스템, 특히 유전자 및 백신 전달 시스템⁽¹⁻⁴⁾에서 혁명적인 변화를 가져왔으며 기존의 주입 시스템에 비해 많은 장점이 있어서 의료 분야에서 널리 활용되고 있다. 무침 주사

기는 피부 리모델링 기술을 위한 미용 분야⁽⁵⁻⁷⁾에도 적용되고 있는데, 이러한 치료 과정에서 약물은 특정 깊이로 전달 및 분산되어 진피의 섬유조직에 미세한 손상을 줘서 피부 재생을 유도한다.

무침 주사기는 일반적으로 마이크로젯 생성에 사용되는 구동 메커니즘을 기반으로 분류하며, 상용화된 무침 주사기는 로렌츠 액추에이터, 스프링, 레이저 및 압축 공기 또는 가스를 동력원으로 사용한다⁽⁸⁻¹¹⁾. 본 연구에서는 가장 흔히 사용되는 공압식 무침 주사기의 사용에 초점을 맞추고자 한다. 그동안 공압식 무침 주사기의 약물 전달 적용에 대한 많은 광범위한 실험적 연구⁽¹²⁻¹⁶⁾ 및 수치해석^(17,18)이 수행되었다. 그러나 무침 주사기를 피부 치료 분야에 적용하는 경우에는 여러 가지 다른 요소를

[†] Corresponding author: School of Mechanical Engineering, Kookmin University
E-mail: jkkim@kookmin.ac.kr

* Department of Mechanical Engineering, Graduate School, Kookmin University

** Union Medical Co.

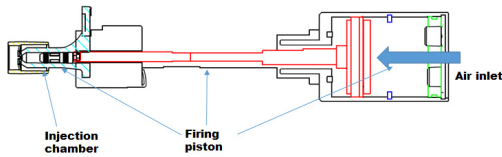


Fig. 1. Schematic layout of an air-powered needle-free injector

고려해야 한다. 예를 들어, 피부 치료 시 노즐 챔버는 약물로 완전히 채워지지 않는다. 따라서 피부 치료 시 공압식 무침 주사기의 주요 인자를 확인하려면 각 인자의 효과에 대한 광범위한 연구가 필요하다. 본 논문에서는 피부 표면에서 마이크로젯의 확산과 최대 정체 압력에 영향을 미치는 주요 인자에 관한 실험적 연구 결과를 제시하고자 한다.

2. 실험 장치 및 방법

2.1 마이크로젯 토출 장치

무침 주사기로는 에어젯(Airjet, Union Medical Corp.)을 사용하여 마이크로젯을 발생시켰다. 에어젯은 피부 미용 및 치료에 활용되고 있는 공압식 무침 주사기이다. 에어젯의 기구부 모식도를 Fig. 1에 나타내었다. 압축 공기가 발사 피스톤(firing piston)을 구동하여 노즐 챔버에 충전된 주입액체를 노즐을 통해 마이크로젯 형태로 토출한다. 실험에서는 구동 압력을 0.319 - 0.563 MPa 범위에서 제어하였다. 토출 후에 피스톤은 스프링에 의해 초기 위치로 돌아간다. 주입액을 밀어내는 피스톤 헤드와 100 - 200 μm 직경의 노즐 출구를 포함한 노즐 챔버는 투명한 플라스틱 재질로 제작되었으며 주기적으로 교체할 수 있는 소모품이다. 노즐 출구와 피부 사이 간격을 유지하고 피부 표면에서 반사되는 마이크로젯이 밖으로 튀지 않도록 노즐 챔버 말단에는 보호캡이 장착되어 있다. 실험에서 주입액으로 증류수를 사용하였다. 임상에서 주입액으로 사용하는 10% 포도당과 증류수의 밀도는 표준 대기 조건(1 atm, 300 K)에서 각각 1540 kg/m^3 , 996.56 kg/m^3 이고 점성계수는 각각 1.07 $\text{mPa}\cdot\text{s}$, 0.853 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 이다.

2.2 마이크로젯 유동가시화

노즐 출구에서 토출된 고속 마이크로젯이 공기 매질을 거쳐 부드러운 피부 조직 팬텀으로 침투하여 분산되는 과정을 가시화하여 관찰하였다. 고속 카메라(Phantom Micro 110, Vision Research, Wayne, NJ)는 10 ms 정도의 시간 동안 토출되는 마이크로젯의 순간 영상을 촬영할 수 있도록 에어젯과 동기화시켜 25,000 fps의 샘플링 속도로 영상을 얻었다. 획득한 영상은 오픈소스 소프트웨어인 ImageJ (<http://imagej.nih.gov/ij/>)로 분석하였다. 피부 조직 팬텀으로 폴리아크릴아미드 젤을 사용했다. 증류수에 15%(w/V) 폴리아크릴아미드 용액을 섞고 10% 과황산암모늄과 1% N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민을 첨가하여 제조하였다. 젤의 강성은 레오미터(AR 1500ex, TA Instruments)로 5회 측정된 결과 평균 95.3 kPa, 표준 편차 2.3 kPa을 얻었는데 이는 알려진 피부 조직의 강성과 유사한 범위에 해당한다⁽¹⁹⁻²¹⁾.

2.3 정체 압력 측정

정체 압력은 피부 표면에서 마이크로젯의 피부 충격 힘을 마이크로젯의 단면적으로 나눈 값이다. 이 때 마이크로젯의 직경은 노즐 출구에서 5.9 mm 떨어진 피부 표면에서 측정된 값이다. Fig. 2와 같이

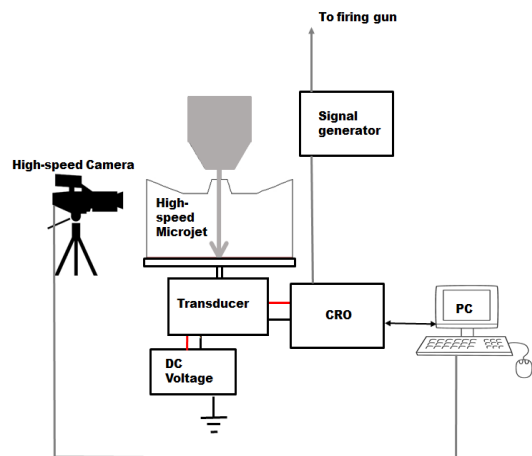


Fig. 2. Experimental setup for stagnation pressure measurement and flow visualization study

이 마이크로젯의 피부 충격 힘은 로드셀(FSG15N1A, Honeywell)과 최대 100 MHz의 샘플링 속도를 갖는 디지털 오실로스코프(DSO1014A, Agilent Technologies)로 측정하였다. 실험 전에 다양한 질량을 갖는 분동을 로드셀 위에 올리고 출력되는 전압을 기록하여 교정 작업을 수행하였다. 피부 충격 힘의 파형은 MATLAB에서 제공하는 Savitzky-Golay 필터링 알고리즘을 사용하여 분석되었다.

3. 결과 및 토의

본 연구의 목적 중 하나는 공압식 무침 주사기의 노즐 직경이 토출되는 마이크로젯의 확산(divergence) 및 최대 정체 압력에 미치는 영향을 파악하는 것이다. 개념적으로는 노즐 직경이 작을수록 더 가늘고 높은 속도의 유동젯을 생성할 것으로 여겨진다. 그러나 노즐 직경이 고속 마이크로젯의 피부 분사 영역에 영향을 미치는 유일한 요인은 아니므로 구동 압력과 노즐 챔버에 채워진 주입액의 충전율도 고려해야한다.

3.1 노즐 직경의 영향

약물 전달용으로 사용되는 무침 주사기의 노즐 직경은 76 - 360 μm 범위를 갖는다. 이 범위에서 150 μm 직경의 노즐이 가장 일반적으로 사용된다⁽²²⁾. 노즐 직경이 31 - 559 μm 인 범위에서 주입액의 피부 침투 경향을 찾기 위한 영향 인자 연구⁽¹⁵⁾에서 분사 특성은 노즐 직경 152 μm 이상에서는 거의 일정하게 나타났는데, 이는 주입되는 액체에 의한 피부의 최대 팽창 다공도에 기인한 것으로 추정했다. 후속 연구^(17,18)에서 노즐 직경이 노즐 출구의 정체 압력에 미치는 영향을 찾기 위해 직경 129 - 259 μm 인 노즐을 사용하여 실험한 결과 노즐 직경과 정체 압력 사이에 뚜렷한 의존성이 없음을 확인하였다. 본 연구에서는 에어젯 시술 시에 일반적으로 장착하는 직경 100, 150, 200 μm 의 노즐을 사용하였다.

실험은 구동 압력 0.433 MPa 및 주입액 충전율 0.5 v/V 조건에서 수행되었으며 측정 결과를 Fig. 3에 도시하였다. 본 논문에서 약물 충전율(v/V)과

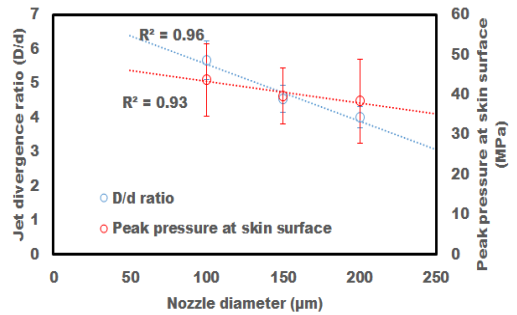


Fig. 3. Effect of nozzle diameter on microjet divergence and peak stagnation pressure at 0.433 MPa driving pressure with 0.5 v/V filling ratio

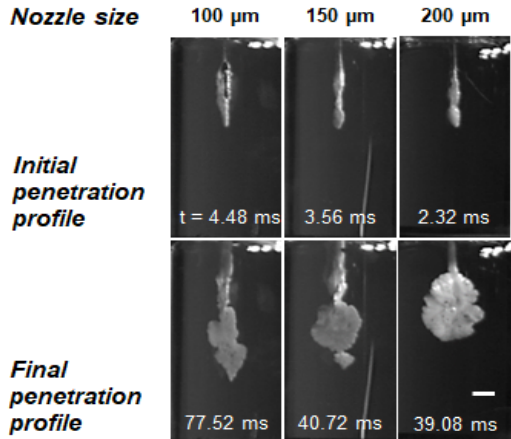


Fig. 4. Penetration characteristics of the microjet in polyacrylamide gel under 0.433 MPa driving pressure and 0.5 v/V filling ratio for various nozzle sizes. (scale bar = 5 mm)

마이크로젯 확산율(D/d)은 각각 노즐 챔버(부피 $V = 192 \mu\text{L}$)에 채워진 액체의 부피(v)와 노즐 출구(직경 d)에서 5.9 mm 떨어진 피부 표면에 분사되는 마이크로젯의 직경(D)으로부터 정해진다. 선형 회귀분석을 통해 얻은 노즐 직경과의 상관계수(R^2)는 마이크로젯 확산율과 최대 정체 압력에 대해 각각 0.96 및 0.93으로 높게 나타났다. Fig. 3에서 볼 수 있듯이 마이크로젯 확산율은 노즐 직경이 증가함에 따라 뚜렷이 감소하지만 최대 정체 압력의 감소율은 상대적으로 미미하다. 이론적으로는

일정한 속도를 갖는 유동젯은 노즐 직경이 작을수록 정체 압력이 높아야 한다. 그러나 본 연구에서 노즐 직경의 변화와 관련된 에너지 손실(벽 마찰과 난류 에너지 소산)은 추진되는 유동젯의 에너지를 감소시켰을 수 있으므로 마이크로젯 확산의 변화를 보상하여 주어진 노즐 직경에서 최대 정체 압력의 변화를 미미하게 만드는 것으로 보인다.

유동가시화 연구는 노즐 직경에 따른 고속 마이크로젯의 피부 침투 특성의 정성적 분석을 위해 피부 조직과 유사한 강성을 갖는 15% 폴리아크릴아미드 젤 팬텀을 사용하여 최대 정체 압력 측정 시와 동일한 조건에서 수행하였다(Fig. 4). 가시화를 통해 부드러운 젤에 주입되는 액체의 거동은 두 가지 주요 형태인 팬텀의 특정 깊이까지 침투 현상 및 분산에 의한 저장소 형성으로 분류할 수 있음을 확인하였다. 노즐 직경 100 및 150 μm 에 대한 유동가시화 영상에서 관찰되는 다중 평면 균열의 형성을 제외하면, 노즐 직경의 변화에 따라 팬텀 내에서 주입액의 분산 형태는 크게 다르지 않았다. 다중 평면 균열의 형성은 팬텀을 구성하는 젤의 기계적 성질의 국소적 변화에 기인한 것으로 추정되며, 이를 설명하기 위해서는 마이크로젯과 부드러운 매질의 상호 작용에 관한 추가적인 심층 연구가 필요하다.

3.2 구동 압력의 영향

구동 압력이 마이크로젯의 특성에 미치는 영향은 그동안 많이 연구된 주제이다^(15,17,18). 노즐 출구에서 정체 압력은 구동 압력과 선형적인 관계를 가지는 것으로 보고되었다. 그러나 대부분의 선행 연구는 노즐 챔버가 주입액으로 완전히 채워진 조건에서 약물 전달 효과에 초점을 맞춰 수행되었다. 에어젯은 시술 시 노즐 챔버에 주입되는 약물의 충전율을 조절하므로 본 연구에서는 노즐 챔버의 주입액 충전율을 50%로 설정하고 직경이 200 μm 인 노즐을 사용하여 구동 압력 0.319, 0.376, 0.433, 0.489, 0.563 MPa에서 마이크로젯의 확산 및 최대 정체 압력의 변화를 측정하였다. Fig. 5에서 볼 수 있듯이 구동 압력이 증가함에 따라 유동젯의 확산 및 최대 정체 압력은 각각 선형적으로 감소($R^2 =$

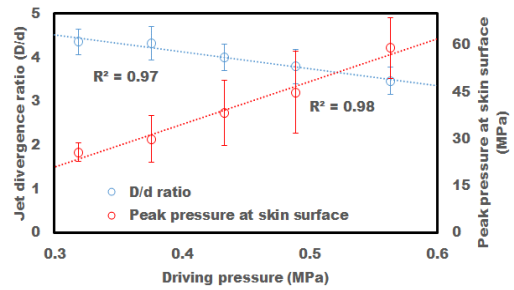


Fig. 5. Microjet divergence and peak stagnation pressure as a function of driving pressure. Experiments were done for 200 μm nozzle with 0.5 v/V filling ratio

0.97) 및 증가($R^2 = 0.98$)하는 경향을 나타내었다. 이는 구동 압력의 증가에 따라 발사 피스톤에서 주입액으로 전달되는 에너지가 증가하여 더 높은 속도의 마이크로젯을 추진하기 때문이다. 마이크로젯의 속도 증가에 따라 유동젯의 운동 에너지가 더 높아지므로 결과적으로 마이크로젯의 확산은 감소하고 피부 표면에서 최대 정체 압력은 증가하는 것으로 설명할 수 있으며 이는 Portaro 및 Ng⁽¹⁷⁾가 보고한 연구 결과와 일치한다.

3.3 주입액 충전율의 영향

앞서 3.2절에서 언급했듯이 공압식 무침 주사기에 관한 많은 선행 연구는 약물 전달에 초점을 맞춰 노즐 챔버가 약물로 완전히 채워진 조건에서 수행되었으나, 무침 주사기를 피부 치료 목적으로 사용 시 노즐 챔버에 주사액을 50% 정도만 충전해서 사용할 때 마이크로젯의 토출 속도가 증가하고 피부 침투 및 치료 효과가 개선되는 현상이 관찰되어 시술자는 부분적으로 채워진 노즐 챔버를 선호하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 본 연구에서는 노즐 챔버의 주입액 충전율을 30, 50, 70, 100%로 변화시키고 직경이 200 μm 인 노즐을 사용하여 구동 압력 0.433 MPa에서 마이크로젯의 확산 및 최대 정체 압력의 변화를 측정하였다. Fig. 6에서 확인할 수 있듯이 주입액 충전율이 증가함에 따라 최대 정체 압력은 뚜렷이 감소하였고 마이크로젯 확산율의 변화는 상대적으로 미미하였다. 이

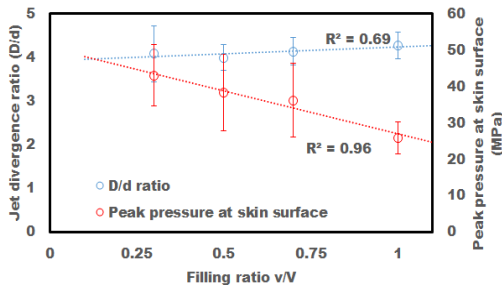


Fig. 6. Effect of filling ratio on microjet divergence and peak stagnation pressure at 0.433 MPa driving pressure with 200 μm nozzle.

러한 경향은 마이크로젯의 토출 과정에서 에너지 전달의 변화에 기인하는 것으로, 주입액 충전율이 낮아수록 발사 피스톤은 노즐 챔버에서 액체를 타격하기 전에 유동 저항이 낮은 공기 중에서 가속하는 시간이 증가하므로 더 높은 운동량을 얻을 수 있기 때문에 보다 높은 에너지가 전달된다고 설명할 수 있다.

4. 결론

본 논문에서는 피부 치료용 공압식 무침 주사기에서 토출되는 마이크로젯의 확산 및 최대 정체 압력에 영향을 미치는 주요 인자에 관한 실험적 연구결과를 보고하였으며 무침 주사기의 성능을 좌우하는 주요 인자의 상대적인 중요성을 입증하였다. 마이크로젯의 확산은 노즐 직경과 구동 압력의 변화에 크게 영향을 받는 반면에 최대 정체 압력은 구동 압력과 노즐 챔버의 주입액 충전율에 주로 의존하는 것을 확인하였다. 일반적으로 노즐 직경이 작을수록 더 높은 속도의 마이크로젯을 생성하여 유동젯의 확산을 감소시키고 피부 표면에서 더 높은 최대 정체 압력을 발생시킬 것이라는 예상과 달리, 노즐 직경의 감소에 따라 노즐 챔버에서 더 많은 에너지 손실과 소산이 발생하여 실험에 사용한 세 가지 직경의 노즐에서는 거의 동일한 최대 정체 압력이 측정되었다.

후 기

이 논문은 산업통상자원부 및 산업기술평가관 리원(KEIT)의 연구비 지원(10065332)과 교육부의 재원으로 한국연구재단(NRF)의 지원(NRF-2016R1D1A1A09917195)을 받아 수행된 연구 결과임. 마이크로젯 유동가시화 실험에 도움을 주신 (주)인텍 시스템 이석중 박사님과 폴리아크릴아미드 젤의 강성 측정값을 제공해주신 미국 네브라스카 주립대 의과대학 이동희 박사님께 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Kale, T. R., 2014, "Needle Free Injection Technology - An Overview," *Inov. Pharm.*, Vol. 5(1), p. 10.
- 2) Kumar, R. B., 2012, "Needle-Free Injection System," *Pharma J.*, Vol. 1(9), pp. 57-72.
- 3) Arenas da Silva, L. F., Schober, L., Sloff, M., Traube, A., Hart, M. L., Feitz, W. F. J., and Stenzl, A., 2015, "New Technique for Needle-Less Implantation of Eukaryotic Cells," *Cytotherapy*, Vol. 17(11), pp. 1655-1661.
- 4) Jagadeesh, G., Prakash, G. D., Rakesh, S. G., Allam, U. S., Krishna, M. G., Eswarappa, S. M., and Chakravorty, D., 2011, "Needleless Vaccine Delivery Using Micro-Shock Waves," *Clin. Vaccine Immunol.*, Vol. 18(4), pp. 539-545.
- 5) Levenberg, A., Halachmi, S., Arad-Cohen, A., Ad-El, D., Cassuto, D., and Lapidot, M., 2010, "Clinical Results of Skin Remodeling Using a Novel Pneumatic Technology," *Int. J. Dermatol.*, Vol. 49(12), pp. 1432-1439.
- 6) Kwon, T. R., Seok, J., Jang, J. H., Kwon, M. K., Oh, C. T., Choi, E. J., Hong, H. K., Choi, Y. S., Bae, J., and Kim, B. J., 2016, "Needle-Free Jet Injection of Hyaluronic Acid Improves Skin Remodeling in a Mouse Model," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol. 105, pp. 69-74.
- 7) Seok, J., Oh, C. T., Kwon, H. J., Kwon, T. R., Choi, E. J., Choi, S. Y., Mun, S. K., Han, S. H.,

- Kim, B. J., and Kim, M. N., 2016, "Investigating Skin Penetration Depth and Shape Following Needle-Free Injection at Different Pressures: A Cadaveric Study," *Lasers Surg. Med.*, Vol. 48(6), pp. 624–628.
- 8) Peters, I. R., Tagawa, Y., Oudalov, N., Sun, C., Prosperetti, A., Lohse, D., and van der Meer, D., 2013, "Highly Focused Supersonic Microjets: Numerical Simulations," *J. Fluid Mech.*, Vol. 719, pp. 587–605.
- 9) Schoubben, A., Cavicchi, A., Barberini, L., Faraon, A., Berti, M., Ricci, M., Blasi, P., and Postriotti, L., 2015, "Dynamic Behavior of a Spring-Powered Micronozzle Needle-Free Injector," *Int. J. Pharm.*, Vol. 491(1–2), pp. 91–98.
- 10) Taberner, A., Hogan, N. C., and Hunter, I. W., 2012, "Needle-Free Jet Injection Using Real-Time Controlled Linear Lorentz-Force Actuators," *Med. Eng. Phys.*, Vol. 34(9), pp. 1228–1235.
- 11) Tagawa, Y., Oudalov, N., El Ghalbzouri, a, Sun, C., and Lohse, D., 2013, "Needle-Free Injection into Skin and Soft Matter with Highly Focused Microjets," *Lab Chip*, Vol. 13(7), pp. 1357–63.
- 12) Chen, K., Zhou, H., Li, J., and Chen, G. J., 2010, "A Model on Liquid Penetration Into Soft Material With Application to Needle-Free Jet Injection," *J. Biomech. Eng.*, Vol. 132(10), p. 101005.
- 13) Kato, T., Arafune, T., Washio, T., Nakagawa, A., Ogawa, Y., Tominaga, T., Sakuma, I., and Kobayashi, E., 2014, "Mechanics of the Injected Pulsejet into Gelatin Gel and Evaluation of the Effect by Puncture and Crack Generation and Growth," *J. Appl. Phys.*, Vol. 116(7), p. 074901.
- 14) Park, G., Modak, A., Hogan, N. C., and Hunter, I. W., 2015, "The Effect of Jet Shape on Jet Injection," 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBC), pp. 7350-7353.
- 15) Schramm-Baxter, J., and Mitragotri, S., 2004, "Needle-Free Jet Injections: Dependence of Jet Penetration and Dispersion in the Skin on Jet Power," *J. Control. Release*, Vol. 97(3), pp. 527–535.
- 16) Shergold, O. A., Fleck, N. A., and King, T. S., 2006, "The Penetration of a Soft Solid by a Liquid Jet, with Application to the Administration of a Needle-Free Injection," *J. Biomech.*, Vol. 39(14), pp. 2593–2602.
- 17) Portaro, R., and Ng, H. D., 2015, "Experiments and Modeling of Air-Powered Needle-Free Liquid Injectors," *J. Med. Biol. Eng.*, Vol. 35(5), pp. 685–695.
- 18) Nakayama, H., Portaro, R., Kiyanda, C. B., and NG, H. D., 2016, "CFD Modeling of High Speed(F1) Liquid Jets From an Air-Powered Needle-Free Injection System," *J. Mech. Med. Biol.*, Vol. 16(4), p. 1650045.
- 19) Chen, A. I., Balter, M. L., Chen, M. I., Gross, D., Alam, S. K., Maguire, T. J., and Yarmush, M. L., 2016, "Multilayered Tissue Mimicking Skin and Vessel Phantoms with Tunable Mechanical, Optical, and Acoustic Properties," *Med. Phys.*, Vol. 43(6), pp. 3117-3131.
- 20) Bader, D. L., and Bowker, P., 1983, "Mechanical Characteristics of Skin and Underlying Tissues in vivo," *Biomaterials*, Vol. 4(4), pp. 305–308.
- 21) Schramm-Baxter, J., Katrencik, J., and Mitragotri, S., 2004, "Jet Injection into Polyacrylamide Gels: Investigation of Jet Injection Mechanics," *J. Biomech.*, Vol. 37(8), pp. 1181–1188.
- 22) Schramm, J., and Mitragotri, S., 2002, "Transdermal Drug Delivery by Jet Injectors: Energetics of Jet Formation and Penetration," *Pharm. Res.*, Vol. 19(11), pp. 1673–1679.