

초기변형률에 의한 미소바늘의 피부조직 관통력 감소 §

김종훈* · 박성민* · 남경목* · 윤상희*†

* 인하대학교 기계공학과

Prestrain-induced Reduction in Skin Tissue Puncture Force of Microneedle

Jonghun Kim*, Sungmin Park*, Gyungmok Nam* and Sang-Hee Yoon*†

* Dept. of Mechanical Engineering, Inha Univ.

(Received March 4, 2016 ; Revised July 21, 2016 ; Accepted August 8, 2016)

Key Words: Skin Tissue(피부조직), Microneedle(미소바늘), Insertion(삽입), Prestrain(초기변형률), Puncture Force(관통력)

초록: 최근 미세가공기술이 발전함에 따라 생체분해성 소재 기반의 미소바늘 혹은 미소바늘 주사기에 대한 연구가 각광을 받고 있다. 일반적으로 생체분해성 소재는 기계적 강도가 낮아 생체분해성 소재 기반의 미소바늘은 피부조직 관통 시 구부러지거나 파손되는 문제점을 가지고 있다. 본 연구에서는 기계적 강도가 향상된 생체적합성 소재를 새로이 합성하는 대신에 미소바늘 삽입 전 피부조직에 1축 혹은 등2축 초기변형률을 가해 미소바늘의 피부조직 관통력을 감소시키는 방법에 대해 살펴본다. 실험에서는 1축 혹은 등 2축 초기변형률을 가해 준 돼지 피부조직에 미소바늘을 삽입시키면서 힘-시간 데이터를 획득함으로써 초기변형률에 의한 미소바늘의 관통력 변화를 측정하였다. 본 연구를 통해 미소바늘의 피부조직 관통력은 피부조직에 초기변형률을 가해주는 방법으로 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

Abstract: Despite all the recent advances in biodegradable material-based microneedles, the bending and failure (especially buckling) of a biodegradable microneedle during skin tissue insertion remains a major technical hurdle for its large-scale commercialization. A reduction in skin tissue puncture force during microneedle insertion remains an essential issue in successfully developing a biodegradable microneedle. Here, we consider uniaxial and equibiaxial prestrains applied to a skin tissue as mechanophysical stimuli that can reduce the skin tissue puncture force, and investigate the effect of prestrain on the changes in skin tissue puncture force. For a porcine skin tissue similar to that of humans, the skin tissue puncture force of a flat-end microneedle is measured with a z-axis stage equipped with a load cell, which provides a force-time curve during microneedle insertion. The findings of this study lead to a quantitative characterization of the relationship between prestrain and the skin tissue puncture force.

1. 서 론

약물전달 방법 중에 가장 널리 사용되고 있는 주사기형 약물전달 방식은 비교적 국소부위에 약물의 양과 속도를 조절하여 주입할 수 있지만 주

사기의 피부조직 삽입 시 피험자에게 두려움 및 통증을 줄 수 있다. 이에 대한 대안으로 미세가공 기술(micromachining technology)을 이용한 미소바늘 주사기에 대한 연구가 진행되어 왔다. 지금까지 개발된 실리콘, 금속 소재 기반의 미소바늘 주사기는 피부조직 관통 시 부러지게 되면 인체 내 미세파편을 남기고 체내 장기 및 피하조직에 적용이 불가능한 제약을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 최근 체내 사용 시 병리생리학적 문제가

§ 이 논문은 대한기계학회 창립 70주년 기념 학술대회 (2015. 11. 10. - 14., ICC제주) 발표 논문임.

† Corresponding Author, shyoon@inha.ac.kr

© 2016 The Korean Society of Mechanical Engineers

없는 생체분해성 소재(biodegradable material) 기반의 미소바늘 혹은 미소바늘 주사기에 대한 연구가 각광을 받고 있다. 하지만 생체분해성 소재는 일반적으로 기계적 강도가 낮아⁽¹⁾ 생체분해성 소재기반의 미소바늘은 피부조직 내 삽입 중 구부러지거나 부러져서 피부조직을 관통하지 못하는 문제점이 있다.^(2,3) 따라서 미소약물전달 시스템, 미소기계식 접착제 등의 분야에 있어 피부조직을 손쉽게 관통할 수 있는 생체분해성 소재 기반의 미소바늘 개발은 기술적 난제로 여겨지고 있다.

근래 들어 앞서 언급한 문제점의 해결책으로 기계적 강도가 향상된 생체분해성 소재를 개발하려는 시도가 주종을 이루고 있다. 새로 개발된 생체분해성 소재들은 피부조직에 비해 기계적 강도가 월등히 높아 피부조직 관통에 문제가 없지만 기존 미세가공기술 방식에 적합하지 않은 경우가 많다. 다른 해결책으로는 미소바늘의 형상 및 삽입동작을 조절하여 미소바늘의 피부조직 관통저항을 감소시키는 방법이 시도되고 있다. 대표적인 예로는 미소바늘 첨단부의 크기를 줄이거나 미소바늘의 피부조직 삽입속도를 조절하는 방법 등이 있다. 미소바늘의 첨단부를 날카롭게 하기 위해서는 X선 리소그래피(X-ray lithography) 등의 복잡하고 비싼 미세가공공정이 요구되고, 미소바늘의 삽입속도를 일정 수준 이상으로 높이면 피부조직에 크고 영구적인 손상을 가하는 것을 고려할 때 이 방법 역시 제한적임을 알 수 있다.

본 연구에서는 기존의 접근방법들과 달리 피부조직에 미소바늘 삽입 전 1축 혹은 2축 초기변형률을 가해 줌으로써 미소바늘의 피부조직 관통저항을 감소시키는 방법에 대해 살펴본다. 이를 통해 생체분해성 소재 기반의 미소바늘이 고풍이나 파손 없이 피부조직을 관통할 수 있는 방법을 제안한다. 이 방법의 경우 이미 사용되고 있는 생체분해성 소재 기반의 미소바늘에 적용이 가능하고 기존 미세가공기술과 적합성의 문제가 없으며 피부조직에 물리적 손상을 가하지 않는 장점을 가지게 된다.

2. 재료 및 실험방법

2.1 실험시료 및 미소바늘

본 연구에서는 사람 피부조직과 물성치가 유사하다고 알려진 돼지 피부조직을 이용하였다. 도살 후 24시간이 경과되지 않은 암돼지의 복부 피부

조직을 피험자의 피부조직 대체시료로 사용하였다. 돼지 피부조직은 박피기(F-435, 한국후지공업사)를 이용하여 두께가 7 mm가 되도록 한 후 실험에 사용하였다. 미소바늘은 한방침(A84010, 우진침구사)을 이용하여 준비하였다. 한방침의 끝단은 와이어 컷 방전가공(wire-cut electro discharge machining, WEDM)을 통해 그 직경이 60, 80, 100, 120, 140 μm 가 되도록 하였는데, 이는 한방침의 삽입에 의한 피부조직의 관통을 힘-시간 그래프에서 식별하기 위해서였다. 더불어 미소바늘 직경이 피부조직 관통력에 미치는 효과를 확인하기 위해서였다. Fig. 1(a)는 WEDM 가공을 통해 준비된

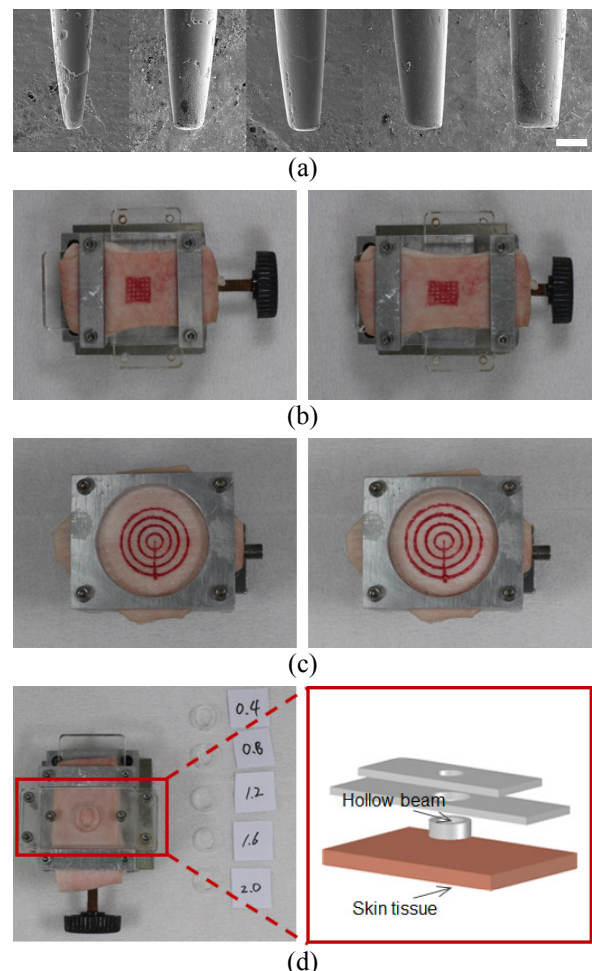


Fig. 1 Microneedles and holding fixtures. (a) SEM images of the flat-end microneedles having different tip diameters of 60, 100, 120, and 140 μm , (b) Uniaxial holding fixture for porcine skin tissue before (left) and after (right) prestrain, (c) Equibiaxial holding fixture I before (left) and after (right) prestrain, and (d) Equibiaxial holding fixture II for pushing down the hollow beams with different heights of 0.4 to 2.0 mm to the skin tissue

60, 80, 100, 120, 140 μm 의 끝단 지름을 갖는 미소바늘 시료의 주사전자현미경(scanning electron microscope, SEM) 사진을 보여주고 있다.

2.2 초기변형률 적용

미소바늘의 삽입에 앞서 돼지 피부조직에 1축 초기변형률 혹은 2가지 형태의 등2축 초기변형률을 가해주었다. 1축 초기변형률을 가해주기 위해 Fig. 1(b)와 같은 치구를 이용하였다. 1축 초기변형률용 치구의 하판은 평면상에서 슬라이딩 하는 2개의 요철형 평판과 두 평판사이의 거리를 조절하는 조절나사로 구성되었다. 사각형 모양 돼지 피부조직 시편의 좌측 변과 우측 변을 상기 요형 평판과 철형 평판 상부에 체결한 후 조절나사를 이용하여 0%에서 20%까지의 1축 초기변형률을 가해주었다. 등2축 초기변형률 I은 Fig. 1(c)와 같은 치구를 이용하여 돼지 피부조직 시편에 부가하였다. 등2축 초기변형률 I 치구는 원형중공 단면을 가지는 2개의 평판과 상기 중공을 통해 상하방향으로 높이가 조절되는 실린더로 구성되었다. 먼저, 사각형 모양 돼지 피부조직 시편을 2개의 평판 사이에 고정시킨 후 실린더를 위쪽으로 올리는 방법으로 등2축 초기변형률 I을 가해주었고 인장률의 범위는 마찬가지로 0%에서 20%이었다. 등2축 초기변형률 I은 실제 의료기기에 적용하기에 제한적이므로 등2축 초기변형률 II 방법을 시도하였다. 등2축 초기변형률 II는 Fig. 1(d)와 같이 돼지 피부조직 상단에 외경은 14 mm이고 내경은 10 mm이며 높이는 각각 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 mm인 5가지 종류의 중공원형판을 그 높이만큼 눌러주는 방법으로 부가하였다. 돼지 피부조직 시편에 부가된 초기변형률의 크기는 시편에 찍혀있

는 도장의 크기 변화를 통해 확인하였다. 1축 인장 시편에는 격자무늬 도장을, 등2축 인장 시편에는 동심원무늬 도장을 초기변형률 부가 전에 찍은 후 각 인장조건에서 도장의 크기를 측정함으로써 실제 가해준 초기변형률을 확인하였다. 모든 실험값은 최소 10번의 측정치로부터 계산되었고, 평균 \pm 표준편차 형식으로 표기하였다.

2.3 미소바늘의 피부조직 관통력 측정

미소바늘의 돼지 피부조직 관통력을 측정하기 위해 Fig. 2와 같은 실험장치를 구성하였다. 미소바늘 시료는 로드 셀(load cell) 위에 체결하였고 돼지 피부조직은 수직방향으로 이동가능한 스테이지에 연결하였다. 이때 돼지 피부조직에 습윤환경을 제공하기 위하여, 상기 장치 및 피부조직을 가습기와 연결된 습윤챔버 안에 위치시켰다. 돼지 피부조직에 대한 미소바늘의 삽입 속도는 0.1-2.0 mm/s 범위에서 조절하였고, 삽입 깊이는 4 mm로 고정시켰다.

3. 실험결과 및 토의

돼지 피부조직에 미소바늘을 삽입시키면서 로드 셀로 측정된 힘 값을 이용하여, Fig. 3과 같은 힘-시간 그래프를 획득하였다. 이를 이용하여 미소바늘의 피부조직 관통력을 구하였다. 힘-시간(혹은 이동거리)의 그래프를 살펴보면, 미소바늘이 피부조직을 변형시키는 구간과 미소바늘이 피부조직을 관통하는 구간이 존재하였고 상기 2 구간 사이에 힘 값이 급격하게 떨어지는 지점이 존재하였다. 이는 미소바늘이 피부조직을 관통하기 시

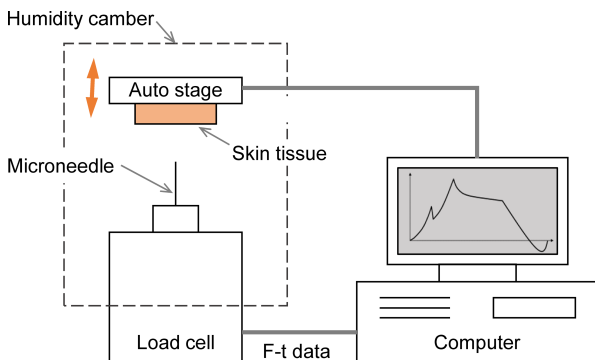


Fig. 2 Experimental apparatus for measuring the skin tissue puncture force during microneedle insertion

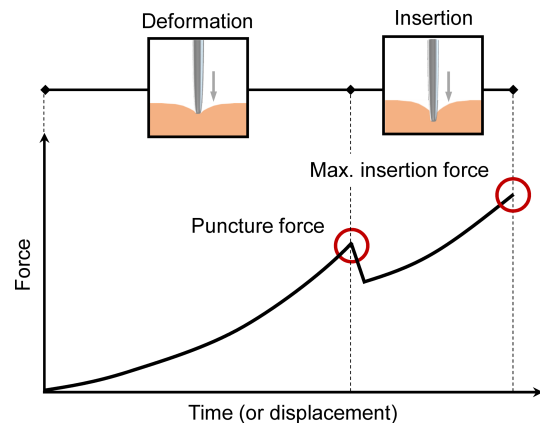


Fig. 3 Schematic of force-time (or displacement) data showing the moment of skin tissue puncture

작하는 순간으로, 이를 이용하여 미소바늘의 돼지 피부조직 관통력을 측정하였다.

3.1 미소바늘의 끝단 직경과 삽입속도

Fig. 4는 미소바늘의 끝단 지름(60-140 μm)과 삽입속도(0.1-2.0 mm/s)를 변화시키면서 측정한 미소바늘의 피부조직 관통력 측정 결과이다. 미소바늘의 직경이 작아지고 삽입속도가 증가할수록 피부조직 관통력이 감소하였다. 끝단 직경이 60 μm 인 미소바늘은 140 μm 인 미소바늘 대비 피부조직 관통력이 평균 79% 감소하였고, 삽입속도를 0.1 mm/s에서 2.0 mm/s로 증가시키기에 따라 피부조직 관통력이 약 25% 감소하였다. 이는 피부조직의 관통응력이 일정하다고 가정할 경우 피부조직 관통력은 미소바늘 끝단의 단면적에 반비례하기 때문이다. 또한 삽입속도와 관련된 결과는 미소바늘의

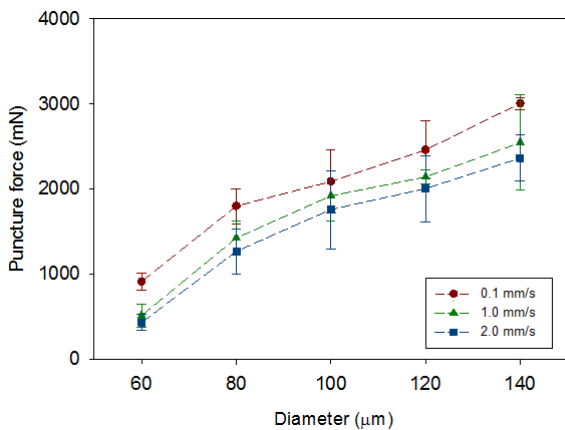


Fig. 4 Skin tissue puncture force as a function of microneedle diameter and microneedle insertion velocity

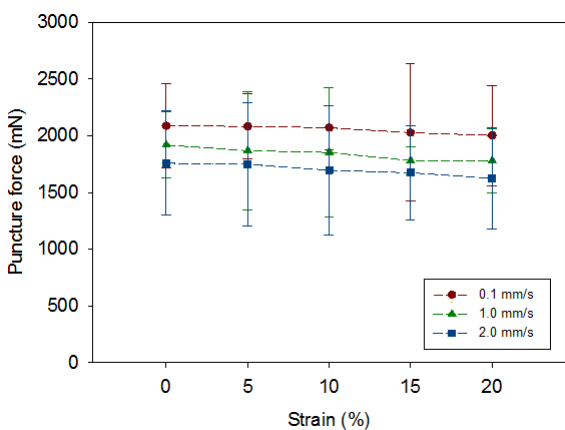


Fig. 5 Skin tissue puncture force as a function of uniaxial prestrain and microneedle insertion velocity for 100 μm -diameter microneedle

삽입속도가 증가할수록 점탄성 특징을 가지는 피부조직의 관통응력이 감소하기 때문이다.⁽⁴⁾ 이 결과는 기존 연구결과^(5,6)와 마찬가지로 미소바늘의 직경을 줄이거나 미소바늘의 삽입속도를 증가시켜 미소바늘의 피부조직 관통력을 감소시킬 수 있음을 보여준다.

3.2 1축 초기변형률

Fig. 5는 돼지 피부조직에 0-20%의 초기변형률을 가해주고 100 μm 직경을 가지는 미소바늘의 삽입속도를 0.1-2.0 mm/s에서 조절하면서 측정한 미소바늘의 피부조직 관통력 결과이다. 참고로 피부조직에 20% 이상의 초기변형률을 부가할 경우 상피피부조직에 영구적 손상이 일어나기 때문에 1축 초기변형률의 최대값은 20%로 결정하였다. 1축 초기변형률이 커짐에 따라 미소바늘의 피부조직 관통력이 감소하였다. 상술하면, 피부조직에 20%의 초기변형률을 가해준 후 미소바늘을 관통시키는 힘은 초기변형률이 없는 피부조직을 미소바늘로 관통시키는 힘에 비해 약 6% 정도 감소하였다. 또한 미소바늘의 삽입속도와 미소바늘의 피부조직 관통력 사이의 관계는 3.1절의 결과와 마찬가지로 서로 반비례하는 경향을 가짐을 실험적으로 확인하였다.

1축 초기변형률을 피부조직 시편에 가해줌에 따라 미소바늘의 피부조직 관통력이 감소하는 결과는 다음과 같이 설명할 수 있다. 피부조직의 평면 방향으로 1축 초기변형률을 가해지면 그와 수직된 방향인 미소바늘 삽입방향으로 압축 변형률이 발생하게 된다. 즉, 피부조직을 평면응력(plane stress) 상태의 선형 등방성 탄성재료로 가정하면 1축 초기변형률(ϵ_{xx})을 가해지면 z축 방향으로 $\epsilon_{zz} = -\nu/(1-\nu) \times \epsilon_{xx}$ 의 변형률이 발생하게 된다. 여기서 ν 는 푸아송 비(Poisson's ratio)이다. 일반적으로 기계재료는 그 재료의 파괴점에 해당하는 변형률만큼 변형되었을 때 파괴됨을 고려할 때, 피부조직 시편에 1축 초기변형률을 가해줌으로써 피부조직 관통에 필요한 변형률이 ϵ_{zz} 만큼 감소하게 된다. 따라서 1축 초기변형률을 가해지지 않은 조건에 비해 더 적은 힘을 미소바늘에 가해줘도 피부조직의 파괴 혹은 관통에 도달하게 된다.

3.3 등2축 초기변형률 I

Fig. 6은 돼지 피부조직에 가해준 등2축 초기변

형률과 미소바늘 삽입속도를 각각 0-20%와 0.1-2.0 mm/s 범위에서 조절하면서 측정된 100 μm 직경을 가지는 미소바늘의 피부조직 관통력 결과이다. 등2축 초기변형률 I의 경우, 1축 초기변형률 실험과 마찬가지로 초기변형률이 증가할수록 미소바늘의 피부조직 관통력이 감소하는 경향을 보였다. 특히, 20% 초기변형률의 경우에는 0% 초기인장률 조건 대비 미소바늘의 피부조직 관통력이 평균 5% 감소하였다. 이 역시 3.2절에서 설명한 것과 동일한 이유로 인해 미소바늘의 피부조직 관통력이 감소한 것으로 판단된다. 또한 등2축 초기변형률 I 조건에서 1축 초기변형률 조건에 비해 피부조직 관통력 감소가 작은 것은 피부조직의 불균일성 때문인 것으로 판단된다.

3.4 등2축 초기변형률 II

Fig. 7은 돼지 피부조직에 높이가 각각 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 mm인 5가지 종류의 중공원형관(Fig. 1(d) 참조)을 그 높이만큼 눌러준 후 100 μm 직경을 가지는 미소바늘의 삽입속도를 0.1-2.0 mm/s로 변화시키면서 측정된 미소바늘의 피부조직 관통력 측정결과이다. 높이가 다른 중공원형관을 피부조직 상부에 그 높이만큼 눌러주는 방식으로 등2축 초기변형률의 크기를 조절하였고, 이는 반경반향으로 2-17% 수준이었다. 3.3절의 결과와 마찬가지로 원형중공관의 높이(혹은 등2축 초기변형률)가 커질수록 미소바늘의 피부조직 관통력이 감소하였다. 특히, 2 mm 높이의 중공원형관을 눌러준 경우는 초기변형률을 주지 않은 경우에 비하여 피부조직 관통력이 약 10%정도 감소하였다. 이는

등2축 초기변형률 II 부가방식은 등2축 초기변형률 I 방식처럼 등2축 형태의 초기변형률을 가해주는 동시에 미소바늘 삽입방향으로 추가적인 압축 형태의 초기변형률을 가해주기 때문이다. 따라서 등2축 형태의 초기변형률 II 방식은 1축 초기변형률 방식이나 등2축 초기변형률 I 방식에 비해 미소바늘의 피부조직 관통력을 상대적으로 크게 감소시키게 된다. 또한 1축 초기변형률과 등2축 초기변형률 I 부가방식은 피험자의 피부에 직접적으로 적용하기 어렵지만, 등2축 초기변형률 II 부가방식은 피험자의 피부에 적용이 용이하고 기존 의료기기와 함께 사용될 수 있다는 장점을 가지게 된다.

4. 결 론

본 연구에서는 미소바늘의 끝단 지름과 삽입속도가 피부조직 관통력에 미치는 효과를 간단히 살펴본 후 피부조직에 가해진 초기변형률과 피부조직 관통력 사이의 관계에 대해 집중적으로 조사하였다. 이를 위해 1축 초기변형률, 등2축 초기변형률 I, 등2축 초기변형률 II 등 3가지 형태의 초기변형률을 피부조직에 가해주면서 미소바늘의 피부조직 관통력을 정량적으로 측정하였다. 20% 수준의 1축 초기변형률, 등2축 초기변형률 I, 등2축 초기변형률 II를 피부조직에 가한 경우, 초기변형률을 가지지 않는 피부조직에 비해 미소바늘의 피부조직 관통력이 각각 6%, 5%, 10%씩 감소하였다. 이는 피부조직에 부가하는 초기변형률의 크기를 조절하는 방식으로 미소바늘의 피부조직 관

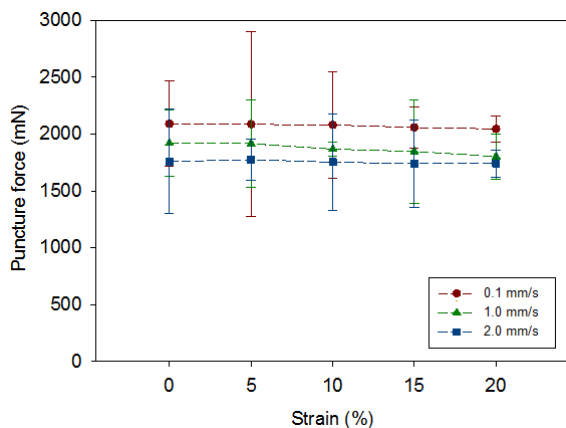


Fig. 6 Skin tissue puncture force as a function of equibiaxial prestrain I and microneedle insertion velocity for 100 μm -diameter microneedle

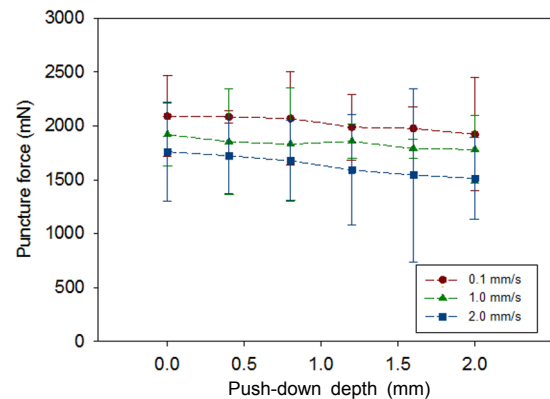


Fig. 7 Skin tissue puncture force as a function of hollow beam push-down depth (or equibiaxial prestrain II) and microneedle insertion velocity for 100 μm -diameter microneedle

통력을 감소 혹은 더 나아가 제어할 수 있음을 의미한다. 본 연구의 결과는 피부조직을 손쉽게 관통할 수 있는 생체분해성 소재 기반의 미소바늘을 개발함에 있어 기존의 기술적 난제를 해결할 수 있는 방법을 제시할 수 있을 뿐만 아니라 추후 피부조직의 생체역학에 대한 학문적 이해를 증진시킬 수 있을 것으로 판단된다.

후 기

이 논문은 2015년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구임(No. 2014R1A1A1006402).

참고문헌 (References)

- (1) Abolhassani, N., Patel, R. and Moallem, M., 2007, "Needle Insertion into Soft Tissue," *Med. Eng. Phys.*, Vol. 29, No. 4, pp. 413~431.
- (2) Park, J. H., Allen, M. K. and Prausnitz, M. R., 2005, "Biodegradable Polymer Microneedles: Fabrication, Mechanics and Transdermal Drug Delivery," *J. Control. Release*, Vol. 104, No. 1, pp. 51~66.
- (3) Davis, S. P., Landis, B. J., Adams, Z. H., Allen, M. G. and Prausnitz, M. R., 2004, "Insertion of Microneedles into Skin: Measurement and Prediction of Insertion Force and Needle Fracture Force," *J. Biomech.*, Vol. 37, No. 8, pp. 1155~1163.
- (4) Simone, C. and O'Leary, D. M., 2004, "Force Modeling for Needle Insertion into Soft Tissue," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 51, No. 10, pp. 1707~1716.
- (5) Mahvash, M. and Dupont, E. P., 2009, "Fast Needle Insertion to Minimize Tissue Deformation and Damage," In *Proceeding of IEEE International Conference on Robotics and Automation*, Kobe, Japan, 12~17 May.
- (6) Mahvash, M. and Dupont, P. E., 2010, "Mechanics of Dynamic Needle Insertion into a Biological Material," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 57, No. 4, pp. 934~943.