초음파 주파수에 의한 열 전달 효과 측정을 위한 팬텀모델

장휘진, 김가희, 최선민, 박상효, 기재홍*

연세대학교 의공학과

Phantom Model for Depth Measurement of Thermal Effect by Ultrasound Frequency

Hwijin Jang, Gahee Kim, Seomin Choi, Sanghyo Park, Jaehong Key*

Department of Biomedical Engineering, College of Software and Digital Healthcare Convergence, Yonsei University, Korea

*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Ultrasound is known to increase the efficiency of drug delivery through the skin. The degree of penetration of the drug through the skin is changed according to the frequency exposure time and stimulation area. On the other hand, since ultrasonic stimulation raises the temperature of the skin, it may cause skin damage due to heat. Therefore, in this study, a phantom model that can visually evaluate the heat transfer effect by ultrasonic frequency according to depth was produced. For this purpose, a temperature-sensitive dye that changes color at 40, 50, 60, and 70 °C was used, and applied to the phantom at single frequencies of 1, 3, and 10 MHz and crossed frequencies of 1/3 MHz and 3/10 MHz to reduce the temperature. The following depth was measured. As a result, it was confirmed that the deepest heat was transferred at 1 MHz, and this result will be applicable to establishing the drug delivery effect conditions using ultrasound.

1. 연구 배경

표피는 세균, 독성물질 등의 이물질로부터 인체를 보호하는 기능적 장벽이다. 표피의 가장 바깥쪽 층인 각질층(SC)는 특히 투과성 장벽으로 작용하며, 이 보호 구조는 경피 약물 전달의 주요 장애물이 되기도 한다[1].

피부 장벽으로 인해 아무리 효과적인 성분을 가진 화장품이라고 할지라도 피부에 적용 시 그 효과를 제대로 발휘하지 못하게 될 수 있다. 따라서, 화장품의 경피흡수를 증가시키는 방법에는 물리적 접근법과 제형적 접근법이 연구되고 있다. 물리적 접근법에는 피부에 전위차를 주어 피부의 전기적 환경을 변화시킴으로써 이온성 약물의 피부 투과를 증가시키는 방법인 iontophoresis, 고전압을 이용한 약물 침투 방법인 electroporation, 초음파를 이용하여 약물이 생체 막을 통과하여 피부에 침투하게 만들어주는 sonophoresis 등이 있다. 또한 제형적 접근법에는 고분자 수화젤, 고분자 마이셀, 나노 에멀전, 리포좀, 에토좀 및 탄성 리포좀등이 있다[2].

Iontophoresis는 각질층(SC)을 통해 하전된 약물을 전달할 수 있지만 최대 수천 달톤의 질량을 가진 작은 분자에만 적용할 수 있으며, Electroporation는 고통스러울 수 있다. 따라서 sonophoresis는 통증이 없고 약물의 전기적 특성과 무관하며 sonophoresis는 전기적, 친수성, 친유성 특성에 관계없이 다양한 유형의 물질을 효과적으로 전달하는 것으로 나타났다[1].

따라서 본 연구에서는 물리적 접근법인 초음파를 이용하여 경피 흡수를 촉진하는 sonophoresis 방법에 집중하였다. 초음파는 20kHz 이상의 가청 영역 밖의 음파로 물질의 피부흡수를 촉진한다고 알려져 있다. 그 기전으로는 피부 표면 온도의 상승이 주된 작용이며 기타 보조적 자용으로 지질 이중 막을 변화시킴으로써 투과도를 증가시키는 효과 등이 보고되고 있다[5,6].

본 연구에서는 Newpong Co.에서 개발한 SONOCARE 초음파 기기를 사용하여 실제 피부과 시술에서 사용되고 있는 초음파 조건을 사용하였다. MHz의 주파수의 초음파는 온도를 최대 65°C까지 높이는 것으로 알려져 있으며[3], 40, 50, 60, 70°C의 감온 색소를 사용하여 온도에 따른 변화를 확인하였다.

조직 온도가 1초 동안 60°C 이상으로 상승하면 급속한 열독성으로 인해 응고 괴사를 통해 비가역적인 세포사멸이 발생하고 조직의 병변이 생긴다[4]. 따라서 이러한 위험을 예방하기 위해서는 초음파의 온도가 얼마나 올라가고 어느 정도의 온도까지 올라가는지 평가할 수 있는 수단이 필요하다.

또한 팬텀 제작에 사용된 PDMS (Polydimethylsiloxane)는 광학적으로 투명하여 일반적으로 비활성, 무독성 불연성인 실리콘 오일 중 하나이다. 지난 10년간 생물학적 조직의 광학적, 물리적, 열적 특성을 모방한 팬텀을 만들고, 다양한 성능을 평가하는데 많이 사용되어 왔으며, PDMS는 성형 가공성이 좋고 내구성, 유연성이 좋아 다양한 크기의 초음파 기기에 따라 맞춤형으로 팬텀이 제작 가능하다는 이점이 존재한다. 따라서 본 연구에서는 초음파의 열 효과와 깊이 측정이 가능한 팬텀 모델을 제시하고 이를 가지고 측정하였다.

2.연구 방법

실험에 사용된 팬텀은 PDMS와 감온색소로 구성되어 있으며, 제조 방법은 다음과 같다. PDMS를 elastomer와 10:1의 비율로 섞은 후 기포를 완전히 제거해 준다. 이를 몰드에 부어준 후 오븐에서 굳혀준다. 이는 투명층으로 설정하며 열 효과 깊이 측정을 위한 대조군의 역할을 한다.

이후 PDMS는 elastomer와 10:1의 비율로 섞은 후 감온색소를 넣어 같이 섞어준다. 감온색소를 넣은 층을 온도 변화층으로 설정하며 이는 열 효과 측정을 위한 실험군의 역할을 한다. 따라서 투명층 위에 온도 변화층을 부어주며, 두 개의 층을 형성하여 팬텀을 제작한다.

위에서 만들어진 팬텀과 Newpong Co.의 SONOCARE 초음파 기기를 사용하여 1,3,10MHz의 단일주파수와 1/3MHz, 3/10MHz의 교차주파수 조건에서 실험을 진행하였다. 팬텀의 온도 변화층에 각 주파수 별 초음파 처리 5분 후 온도 변화 확인하였으며 깊이를 측정하여 교차주파수와 단일주파수를 비교하였다.

초음파 프로브의 최대 온도를 측정하기 위해 40, 50, 60,

70°C의 온도 별 감온 색소를 사용하여 팬텀모델을 제작하였으며, 이를 사용하여 초음파 프로브의 온도 상승을 평가하였다.

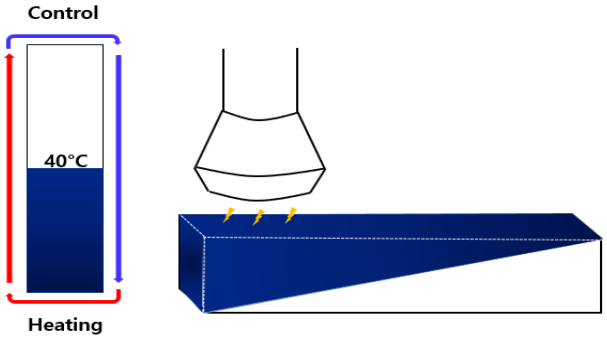

그림 1. 초음파 열효과 팬텀 모델의 모식도

3. 연구 결과

본 팬텀은 투명층과 온도변화층을 나누어 제작하였으며, 투명층의 경우 초음파 주파수 별 온도 변화 깊이를 측정 시 색 변화의 기준으로 대조군의 역할을 할 수 있다. 이와 반대로 온도 변화층에서는 감온색소를 사용하여 초음파를 처리함에 따라 팬텀의 색이 변화하는 층을 대각선으로 만들었으며, 이는 온도에 따라 제작이 가능함을 확인하였다.

그림1의 모식도에서와 같이 팬텀의 온도 변화층에 초음파를 5분간 처리 후 깊이를 측정하였으며, 온도가 상승하면 흰색으로 변화하는 것을 확인하였다. 그림1에서 나타낸 것과 같이 감온색소의 경우 온도가 상승하면 흰색으로 변화하며 온도가 다시 낮아지면 원래 색상으로 돌아온다. 따라서 이를 기준으로 온도 변화의 색 변화 기준점을 설정하여 각 주파수 별 깊이 측정을 진행하였다.

단일주파수는 1,3,10MHz를 교차주파수는 1/3MHz, 3/10MHz를 측정하였다. 그 결과 그림2와 같이 나타났다. 단일주파수 1MHz에서는 1.5cm, 3MHz에서는 1cm, 10MHz에서는 0.6cm로 측정되었으며 교차주파수 1/3MHz에서는 1.5cm, 3/10MHz에서는 0.4cm의 변화 깊이를 보여주었다. 이를 통해 주파수 별 열효과 깊이가 다르게 나타나는 것을 확인하였으며, 1MHz의 주파수 대역에서 열의 투과 깊이가 가장 깊은 것을 알 수 있다.

40, 50, 60, 70°C의 온도 별 감온 색소를 사용하여 초음파 처리에 따른 온도 변화를 확인하였다. 그 결과 그림3과 같이 나타났으며, 60°C까지 색이 변화하였고 70°C의 팬텀부터는 색이 변화하지 않는 것을 확인하였다. 이는 MHz의 초음파가 65°C까지 올라가기 때문이다.

40°C의 파란색 감온색소와 50°C의 빨간색 감온색소를 혼합하여 제작하면 보라색의 팬텀이 나오는 것을 확인하였으며 감온색소는 색상 별 측정하는 응답 온도가 다르기 때문에 두가지를 혼합하면 세가지 색상 상태를 나타낼 수 있다. 따라서 하나의 팬텀에서 더 넓은 온도 범위의 측정 가능성을 제시할 수 있다.

따라서, 본 연구에서는 성형가공성이 좋은 PDMS를 사용하여 초음파 열효과에 따른 깊이측정을 위한 팬텀 모델을 개발하고 이를 활용하여 실험을 진행하였다. 그 결과 1MHz에서 가장 깊은 열이 전달되는 것을 확인하였고 40, 50, 60, 70°C의 온도 별 팬텀을 제작하여 초음파 프로브가 60°C까지 열이 올라가는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 초음파를 이용한 약물 전달 효과 조건 확립에 활용가능 할 것이다.

또한 본 팬텀 모델은 성형가공성이 좋기 때문에 초음파 기기에 따른 제작이 가능하며 다양한 분야에서 활용 가능할 것으로 기대된다.

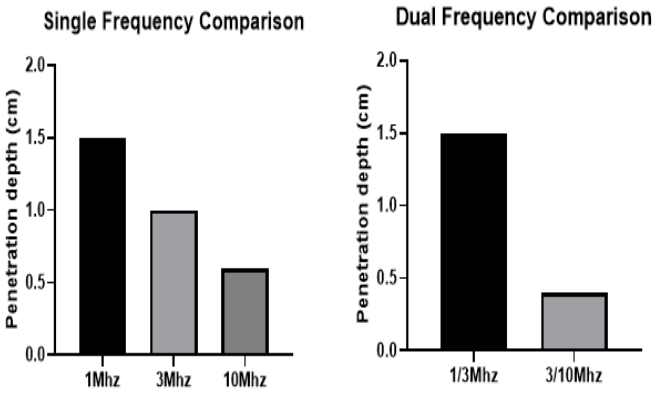

그림 2. 단일주파수와 교차주파수의 열 침투깊이 비교

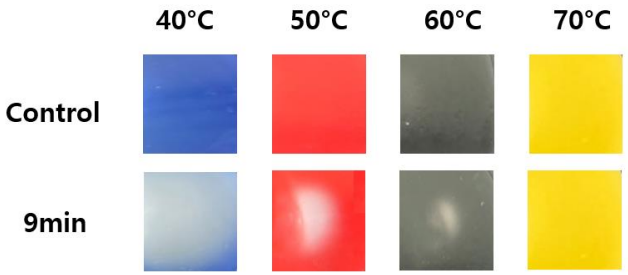

그림 3. 온도 별 팬텀 모델의 색 변화 비교

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제와 사회맞춤형 산학협력 선도대학(LINC+) 육성사업 과제 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2018-R1D1-A1-B070-42339 and NRF-2019-K2A9A2A08000123)

5.참고 문헌

[1] Park, Donghee, et al. "Transdermal drug delivery using a specialized cavitation seed for ultrasound." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 66.6 (2019): 1057-1064.

[2] Lee, Sung-Joo, Soon-Hong Lee, and Seung-il Park. "A study on skin permeability enhancement of active substances in cosmetics using nanobubble technique." *Journal of the Korean Applied Science and Technology* 37.4 (2020): 1041-1051.

[3] Damianou, Christakis A., et al. "Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose." *The Journal of the Acoustical Society of America* 102.1 (1997): 628-634.

[4] Guo, Sijia, Yun Jing, and Xiaoning Jiang. "Temperature rise in tissue ablation using multi-frequency ultrasound." *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 60.8 (2013): 1699-1707.

[5] Park, Donghee, et al. "Sonophoresis in transdermal drug deliverys." *Ultrasonics* 54.1 (2014): 56-65.

[6] Byl, Nancy N. "The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis." *Physical therapy* 75.6 (1995): 539-553.