

펄스파워를 적용한 비침습 약물 전달기 개발 및 마우스 모델로의 적용

Development and application of non-invasive drug delivery systems utilizing pulse power, and its application to mouse models

함 휘 찬¹, 김 규 식², 이 지 환³, 최 형 진², 김 도 년³, 여 재 익^{1, #}

Hwi-Chan Ham¹, Kyu-Sik Kim², Ji-Hwan Lee³, Hyung-Jin Choi²,
Do-Nyun Kim³, Jai-Ick Yoh^{1, #}

Abstract

Some drugs can offer far better medical effectiveness as it is injected through the intradermal layer of the skin, known as a needle-free injection. However, conventional needle-free devices might deliver a relatively large amount of drug in a just single spot of skin, splitting open the tissue layer structure, which might cause bruising and bleeding. By injecting the small volume with a fast repetition rate in a large surface area of skin, the patient may get much fewer injuries and pain. To achieve that specification, the driving force must be instantaneous and short-pulsed. Such a form of an injection device has been developed but the efficacy of those devices has been rarely examined. Therefore, this study developed the laser-induced microjet device that ejects microjet whose speed is ~310 m/s, during the 400~800 μ s of pulse time. The device can eject ~1 μ L of the drug at the rate at which each shot repeated 10 shots per second. Using this specification, we evaluated the efficacy of drug injection onto mouse models. After injecting the insulin solution into the mouse model, the blood insulin level is detected, resulting in 20 % of blood insulin level with the ordinary needle syringe injection method.

요 약

일부 약물은 피부의 표피층 이하로 주입될 때 훨씬 더 효과적인 의료 효과를 제공할 수 있다. 그러나 전통적인 비침습 주입 장치는 피부의 한 부분에 상대적으로 많은 양의 약물을 전달하며, 이는 조직층 구조를 분리하여 멍과 출혈을 유발할 수 있다. 피부의 큰 표면적에 빠른 반복율로 소량을 주입함으로써 환자의 부상과 통증을 감소시킬 수 있다. 이를 위해서 약액을 분사하는 압력은 빠른 속도로 침투 가능 압력까지 상승되고 빠르게 하강하여 주입되지 않는 되튀김량을 줄이고, 주입량을 최소화해야 한다. 이러한 형태의 비침습 주사 장치가 개발되었지만 그 장치들의 의학적 효능은 분석된 바가 거의 없다. 따라서 이 연구에서는 속도가 ~310m/s인 마이크로젯을 분사하는 레이저 유도 마이크로젯 장치를 개발했다. 펄스 시간은 400~800 μ s이며 각 분사가 초당 10번 반복되는 속도로 약물을 약 1 μ L 분사할 수 있습니다. 이러한 원리를 사용하여 우리는 마우스 모델에 대한 약물 주사의 효과를 평가했다. 마우스 모델에 인슐린 용액을 주입한 후 혈중 인슐린 농도를 측정하였으며, 일반 바늘 주사 주법과 동일한 값을 얻었다.

Key Words : Microjet, Laser-induced bubble, Needle-free drug delivery, Non-invasive drug delivery, Pharmacokinetics

1 Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Seoul National University, 1, Gwanak-ro, Seoul, Republic of Korea

2 Department of Biomedical Sciences, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

3 Department of Mechanical Engineering, Seoul National University, 1, Gwanak-ro, Seoul, Republic of Korea

Corresponding Author / E-mail : jjyoh@snu.ac.kr, Tel : +82-2-880-9334

※ Acknowledgement

This work was supported by Seoul National University Research Grant in 2020.

Manuscript received 14th Mar, 2024; revised 22rd Mar, 2024; accepted Mar 27, 2024.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

마이크로 제트 약물 주입의 정의는 좁은 오리피스를 통한 바늘 없는 고속 약물 주입이라고 할 수 있다. 약물 용액은 그 자체의 운동량으로 피부에 침투하며 본 약물 주입 방법이 사용하는 약물의 종류는 호르몬 약물, 백신 및 항생제 종류의 단백질 기반 약물 용액으로, 인간 피부의 피내 층 또는 피하 층에 도달할 때 의학적 효과가 있다. 이러한 투여 경로는 인체 순환계로 들어가기 전에 소화되는 약물의 경구 투여에 비해 몇 가지 장점이 있다. 더욱이, 피하 주사 바늘을 필요로 하지 않기 때문에 국소 마취[1]나 황반변성 및 치주 질환치료 시, 투여 방법을 더 용이하게 사용할 수 있다. 그러나, 이러한 무바늘 제트-주입에 대한 주요 관심사는 즉각적인 통증 또는 지속되는 통증, 출혈 및 혈종을 포함하여 상당한 국소 반응이 있는 것으로 보고되었다[2]. 일부 연구에서 바늘이 없는 인슐린 주사 시술 환자의 약 30 %에서 타박상과 출혈이 보고되었다[3]. 또한 마이크로 제트 주사로 인한 통증이 바늘 주사로 인한 통증보다 높다는 환자들의 설문 조사 연구가 존재한다[4]. 이러한 통증은 제트 주입 시 다량의 약액이 피부의 단일 지점에 과도하게 주입되어, 주입된 약액이 조직을 찢어냄으로써 발생한다[5]. 따라서 제트 분사에서 필요한 기술은 소량 분사이며 이러한 기술을 통해 통증과 부상을 최소화 할 수 있다. 또한, 단일 마이크로 제트의 부피가 $\sim 1 \mu\text{L}$ 이고 대부분의 단백질 기반 약물이 $\sim 100 \mu\text{L}$ 의 최소 주사량을 갖기 때문에 고도로 반복 가능한 주입도 고려해야 한다. 따라서, 소량 주입 방법이 적용되는 경우, 고속의 반복 주입이 필요하다. 통증을 유발하고 타박상을 줄이기 위해 침투량을 줄이려는 사례 연구가 존재한다. 깊은 침투없이 피부에 단백질 약물을 전달할 수 있음을 보고되었지만 표피를 뚫고 약물을 전달하는 데 소요되는 시간은 표준 필수 주입량과 비교하여 상당히 길었다($10 \mu\text{L} / 10 \text{분}$)[5]. 침투 깊이를 줄여서 상처를 줄이려고 시도한 바가 있으나 동시에 전달 효율을 상실된 바가 있다[6]. 개방형 모세관에서 액체의 빠른 기화에 의한 얇은 마이크로 젯의 발생이 연구되어진 바가 있으며 정확한 소량 주입은 가능했지만 고속 반복 주입의 메커니즘에 대한 설명은 부재하였다[7]. 따라서, 본 연구는 통증 및 부상을 최소화하기 위해 소량 및 반복성이 높은 약물 주입 기법을 사용하고자 한다. 이러한 성능을 달성하기 위해 약물 방출의 추진력으로서 레이저를 선택하였다. 이러한 구동력은 물을 함유한 압력 챔버에 집중된 고강도 레이저 펄스를 이용하여 폭발

적인 기포 성장($\sim 400 \mu\text{s}$)을 일으켜 탄성 막이 약물을 노즐에서부터 밀어내도록 한다. 이러한 짧은 기포 성장 시간은 적은 양의 약물 방출을 가능하게 한다. 레이저 빔은 10 Hz 이상으로 쉽게 반복되어 조사할 수 있으며 저자의 초기 연구에서 고안된 메커니즘에 의해 외부 주사기에서 약물이 자동으로 재충전된다[8]. 마이크로 젯의 소량 주입의 다양한 측면이 고속 이미징 분석을 사용하여 검사되었다. 기포 성장 시간 및 마이크로 제트 속도를 측정 하였다. 또한, 생체 내에서 복용되는 약물을 전달하는 마이크로 제트 주사 장치의 능력은 인슐린 투여 후 마우스 모델에서 혈당 수준에 대한 영향을 측정함으로써 평가되었다.

II. 실험 셋업

2.1. 마이크로젯 약물 전달 시스템

물로 채워진 상부 압력 챔버로 구성된 약물 전달 시스템이 그림 1에 나타나어 있고 압력 챔버 아래의 탄성 멤브레인은 하부 약물 챔버 노즐을 상부 유닛으로부터 분리한다. 약액이 분사되고 난 이후에는 노즐에 연결된 시린지로부터 약액이 충전된다. 해당 연구에서는 물을 대체 약물로 사용하였다. $150 \mu\text{s}$ 펄스 지속 시간에서 $2.940 \mu\text{m}$ 의 파장을 가지는 Er:YAG 레이저를 사용하여 고압 챔버의 물에 레이저 빔을 조사하였다. 물에서의 빔 흡수 계수는 $15,000 \text{ l/cm}^{-1}$ 이다[9]. 침투 실험에서 레이저 에너지는 1 J 이고 레이저 플루언스(laser fluence)는 87 J/cm^2 였다. 100 mm 초점 거리의 볼록 렌즈를 사용하여 레이저 빔을 압력 챔버에 집중시켰다. 마이크로 제트 인젝터 내부에서, 제트 분사의 구동력은 압력 챔버 내부에서 생성된 기포의 급속한 팽창으로부터 발생하며, 이는 약물의 제어 방출을 위해 탄성막을 밀어 낸다.

2.2. 마우스 모델

인슐린 주사의 의학적 효과를 테스트하기 위해 3 가지 그룹의 마우스 모델(대조군, 바늘 주사기 그룹, 인젝터 그룹)을 준비하였다. 동물 종은 *Mus musculus*이며 동물 종족은 C57BL/6이다. 마우스 모델의 나이는 6 주이며 수컷이다. 시험 동물 수는 15이며 사육 시설은 서울 대학교 제약 과학 연구소이다. 번식 환경은 신선한 공기 (30 % 리턴) 유형의 정압 차압 장벽, 개별 통풍 케이지 시스템, 10,000 클래스 미만의 먼지 입자 청정 시설이다. 식품 의약품 안전처 표준 환경 모니터링 계약 미세한 유기체 18개 항목을 검사하였다. $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 의 온도, 50

± 10 %의 상대 습도를 유지하였으며 매일 12 시간의 조명(오전 7시 ~ 오후 7시)을 조정하였다.

2.3 비디오 이미징

시스템 성능의 일관성을 보장하기 위한 본 연구에서 설정한 기준은 지속적인 마이크로 제트 속도이다. 제트 속도는 고속 카메라(Phantom v711)를 사용하여 측정하였다. 고속 이미지는 제트 속도를 촬영하기 위하여 112 × 600의 해상도, 49,026 fps의 촬영속도로 저장된다. 픽셀 당 실제 측정 거리는 촬영 된 이미지의 초점 거리에서 계산되며 이로 인해 속도를 계산하였다. 또한 제트 속도는 제트가 처음 노즐을 떠날 때 즉시 측정하였다. 기포 성장률은 31350 fps의 속도로 촬영한 고속 카메라 이미지에 의해 얻어진다. 증기 기포의 이미지를 픽셀로 변환한 다음, MATLAB 소프트웨어에서 정보를 처리하였다. 각 픽셀은 강도를 정의하는 0에서 255 사이의 값이며 회색조 이미지만 고려한다. 증기 기포의 선명도를 높이기 위해 원본에서 배경 이미지를 제거하였고 경계에 위치한 픽셀의 값을 읽고 해당 좌표를 불러서 중심선으로부터의 지름을 계산하고 이를 적분하여 반구의 부피로 나타내었다.

2.4 시료 및 조직 샘플

약물 전달 유닛의 안정적인 성능에 대한 다른 기준은 발사 횟수에 관계없이 돼지 피부의 약물 침투 깊이가 일정한지 여부이다. 표적 샘플에 사용된 돼지 피부는 각질

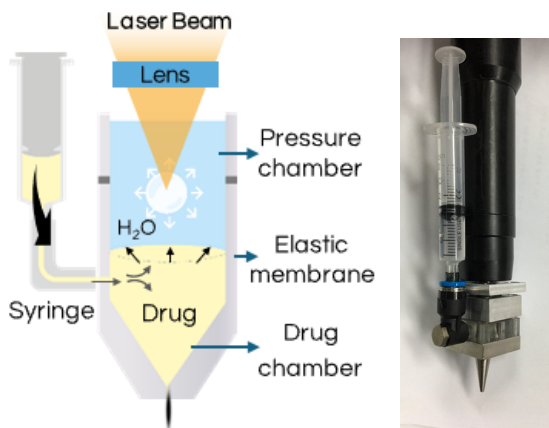


Fig. 1. Driving principle and the components of the injector (a) Schematic of a drug chamber nozzle attached to a pressure (b) Laser based hand-piece injector.

그림 1. 구동 원리 및 인젝터의 구조 (좌) 약물 챔버 및 노즐의 도면 (우) 인젝터의 실물

층 두께 20~30 μm에서 10~30 MPa의 항복인장 강도를 갖는다. 인간 피부의 항복인장 강도는 2~15 MPa이며, 이는 본 연구에서 사용한 돼지 조직 샘플보다 적다 [10, 11]. 그럼에도 불구하고, 돼지 피부는 인간 피부와 유사한 형태 및 층 구조를 갖기 때문에 침투 실험의 시료로 사용하였다. 피부층의 단면을 가시화하기 위해 조직 샘플을 10 % 포르말린 용액에 고정한 다음 파라핀에 첨가하였다. 이후 샘플을 슬라이스 절단하고 H&E (hematoxylin-eosin) 염료로 염색하였다. 또한 현미경을 사용하여(Axiophot) 피부의 단면도를 관찰하였다.

III. 결과 및 논의

3.1 기포 성장률 및 마이크로 제트

본 연구에서 개발한 마이크로제트 인젝터는 강한 압력과 함께 탄성막의 짧은 작동 시간으로 적은 양의 주입이 가능하도록 하는 것이 목적이다. 이러한 성능을 달성하기 위해 약물 방출의 추진력으로써 레이저를 선택하였으며 이는 물을 함유하는 압력 챔버에 집속된 고강도 레이저 펄스를 이용하여 폭발성 기포 성장을 일으켜 탄성 막이 약물을 노즐로부터 밀어내도록 한다. 레이저 빔의 펄스 폭과 총 조사 에너지를 제어함으로써 증기 버블의 성장 속도를 조절할 수 있다. 그림 2는 조사 에너지를 동일하게 고정하고 레이저 펄스 폭을 조정하여 기포 성장률의 변화를 나타낸다. 이 때 레이저 펄스 폭은 40 ~ 300 μs 으로조정하였다. 펄스 폭이 증가함에 따라 도달할 수 있는 기포의 최대 부피는 감소하였다. 그림 3는 고속카메라로 촬영한 기포의 이미지를 나타내며 펄스폭 40 ~ 300 μs, 에너지 600 mJ의 레이저 빔을 통해 발생시켰다. 각 프레임 당 시간 간격은 142 μs 이다. 3가지 조건 모두 3번째 프레임(426 μs_에서 최대 기포 부피를 보였으며, 펄스 폭이 증가함에 따라 도달할 수 있는 기포의 최대 부피가 감소하였다. 한편, 그림 4, 5에 보이는 바와 같이, 레이저 빔의 조사 에너지를 증가시키는 것은 총 기포의 성장시간 및 기포의 최대 부피 모두를 증가시켰다. 조사된 에너지의 값이 높을 수록 마이크로 제트 속도가 증가하지만 한 번에 더 많은 양의 약물을 주입할 수 있기 때문에 본 연구의 목적에 맞추어 피부에 침투할 수 있는 최소의 속도와 최소의 양을 방출할 수 있도록 하는 레이저 펄스폭과 조사에너지가 요구된다. 연구에 따르면 레이저로 유도된 기포를 통한 약물 침투를 위하여 요구되는 최소의 제트 속도는 87 m/s 이다[12]. 본 연구에서 87 m/s 이상의 속도를 발생시키는 레이저 조건은 펄스

폭 150 μs , 조사에너지 975 mJ 이상이며 주입량은 1회 샷에서 $\sim 1 \mu\text{L}$ 로 이는 20%의 농도를 가지는 탄도젤라틴에 식염수를 약 일정 시간 주입하고 탄도젤라틴 무게를 측정하여 단위 초당 주입된 약물 부피로 환산한 값이다. 10 Hz의 반복샷으로 10초간 약물을 주입하여 $\sim 100 \mu\text{L}$

의 부피를 측정하였다. 보통의 단백질 계열 약물의 최소 투여량인 200 μL 의 용량을 고려하였을 때 상대적으로 소량의 용량이라고 판단할 수 있다. 따라서 마우스 모델에 약물을 침투 시 사용할 레이저 조건을 앞서 설명한 조건에 맞추어 설정하였다.

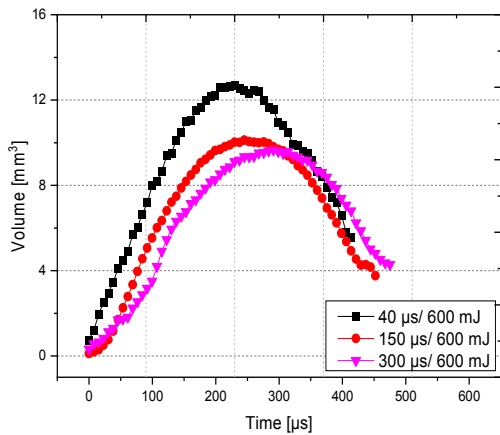


Fig. 2. Changes in the bubble growth volume with respect to the time. Black square indicates bubble growth rate according to 40 μs / 600 mJ beam. Red circle indicates bubble growth rate according to 150 μs / 600 mJ beam. Purple triangle indicates bubble growth rate according to 300 μs / 600 mJ beam.

그림 2. 시간에 따른 버블의 부피 변화, 검은 사각형, 빨간색 원, 보라색 삼각형은 각각 40 μs / 600 mJ, 150 μs / 600 mJ, 300 μs / 600 mJ의 레이저 빔에 따른 버블 부피의 변화이다

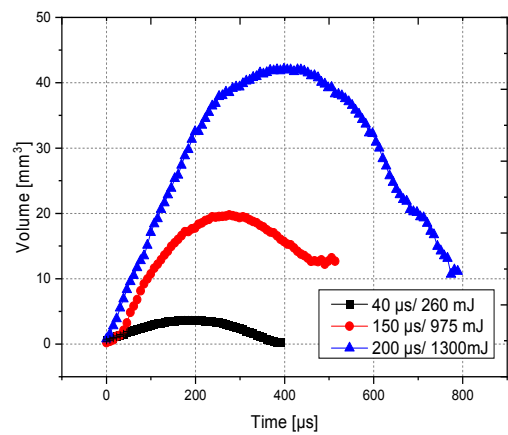


Fig. 4. Changes in the bubble growth volume with respect to the time. Black square indicates bubble growth rate according to 40 μs / 260 mJ beam. Red circle indicates bubble growth rate according to 150 μs / 975 mJ beam. Blue triangle indicates bubble growth rate according to 200 μs / 1300 mJ beam.

그림 4. 시간에 따른 거품 버블 부피의 변화. 검은 사각형은 40 μs / 260 mJ 빔에 따른 버블 부피, 빨간 원은 150 μs / 975 mJ 빔에 따른 버블 부피, 파란 삼각형은 200 μs / 1300 mJ 빔에 따른 거품 성장률을 나타낸다.

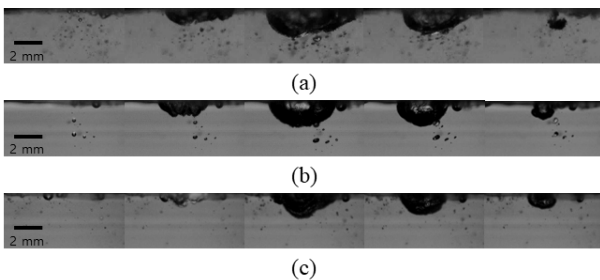


Fig. 3. Sequential images of bubble growth with respect to time. Each time interval between the frame was 142 μs . (a) Bubble growth at 40 μs of pulse duration and 600 mJ of energy; (b) Bubble growth at 150 μs of pulse duration and 600 mJ of energy; (c) Bubble growth at 300 μs of pulse duration and 600 mJ of energy.

그림 3. 시간에 따른 버블 부피 변화의 순차 이미지. 프레임 간 각 시간 간격은 142 μs 이다. (a) 펄스 지속 시간이 40 μs 이고 에너지가 600 mJ 일 때의 버블 부피 변화; (b) 펄스 지속 시간이 150 μs 이고 에너지가 600 mJ 일 때의 버블 부피 변화; (c) 펄스 지속 시간이 300 μs 이고 에너지가 600 mJ 일 때의 버블 변화

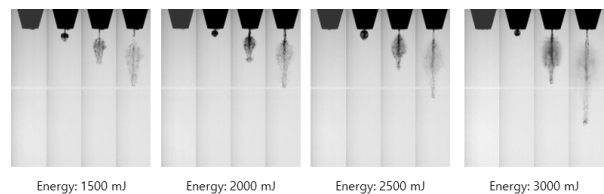


Fig. 5. Sequential images of microjet ejection according to the laser energy of 1500 mJ, 2000 mJ, 2500 mJ and 3000 mJ. The pulse duration of all case was 200 μs . The interval of each image frame was 14.6 μs .

그림 5. 레이저 에너지에 따른 마이크로젯 분사의 순차적 이미지. 모든 경우의 펄스 지속 시간은 200 μs 이며, 각 이미지 프레임의 간격은 14.6 μs 이다.

3.2. 마우스 모델의 약효 유효성 검증

그림 6과 같이 바늘주사기 대조군의 경우 모든 마우스에서 투여 10분 후부터 혈중 인슐린이 측정 가능한 최고의 농도로 검출되었으나 Microjet injector 실험군의 경우 대조군 대비 20% 이하의 혈중 농도를 나타내었다. 그

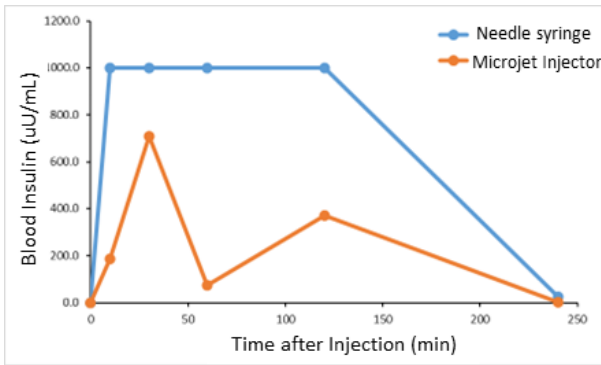


Fig. 6. Pharmacokinetic analysis of insulin administered by microjet injector with respect to the time after injection.

그림 6. 주입 후 시간에 따른 마이크로젯 주사기로 투여된 인슐린의 약동학 분석

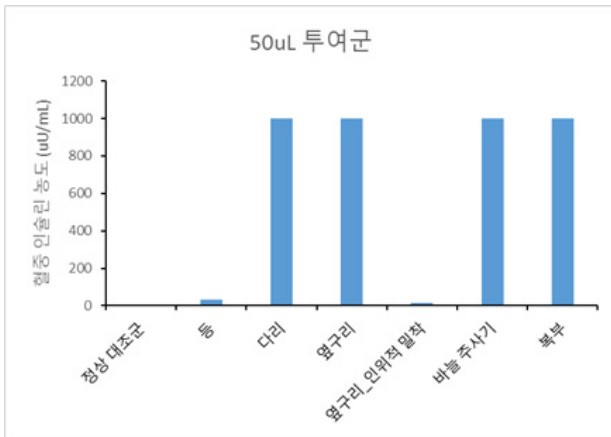


Fig. 7. Pharmacokinetic analysis of insulin administered by microjet injector with respect to the injection site.

그림 7. 주입 부위에 따른 마이크로젯 주사기로 투여된 인슐린의 약동학 분석

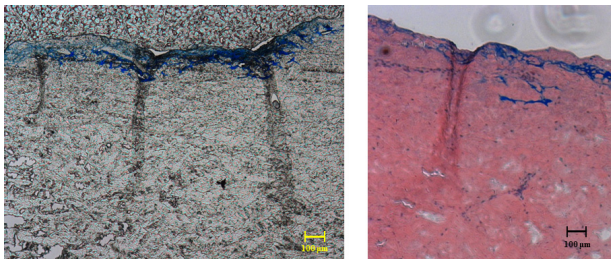


Fig. 8. A cross sectional image of porcine skin after injecting tissue marking dye (blue) left: cross-section image without staining; right: cross-section image with H&E staining.

그림 8. 돼지 복부로 tissue marking dye (blue) 주입 이후 피부 단면 (좌) 조직 염색 없는 피부 조직 이미지 (우) H&E 조직 염색 후 피부 조직 이미지

림 7과 같이 각 용량별 혈중 인슐린 농도를 비교한 결과, 등과 앞구리 투여의 경우 피부로의 밀착 정도에 따라 흡수 정도에 차이가 발생하였으나 다리(대퇴부) 투여의 경우 일률적인 흡수 정도를 나타내었다. 복부 투여의 경우 흡수도는 바늘주사기와 동등하였으나 부검 결과 장기의 손상이 발생하였기 때문에 투여 부위로는 적절하지 않을 것으로 사료된다. 그림 8과 같이 돼지 복부 피부에 tissue marking dye를 주입하였을 때 주입 단면을 확인할 결과, 약 100 μm 의 깊이로 약액이 주입되었음을 확인할 수 있었다. 이와 같이 인슐린의 혈중 농도는 바늘 주사기 보다 낮거나 주입 부위 별로 다르나, 투여 깊이는 약 100 μm 로, 표피층 이상의 깊이로 주입되었음을 알 수 있다. 표피층에도 모세혈관이 존재하기 때문에 통상적으로 표피 주사를 약효능을 발현을 위한 방법으로 사용한다[13]. 따라서, 본 연구의 주입 깊이 또한 이러한 표피 주사에 적합한 제형을 주사할 수 있는 용도로 사용될 수 있을 것으로 사료한다.

IV. 결론

본 연구에서는 소량의 마이크로젯 약물을 고속 반복성으로 분사하는 경피 약물 전달 시스템을 개발하였다. 레이저 구동 식 마이크로 제트 인젝터의 레이저 펄스 및 조사에너지를 조절함으로써 제트 속도와 분사량을 설정할 수 있었으며 소량의 약물을 고속 반복 분사할 수 있었다. 본 연구에서 개발한 인젝터의 마이크로 제트속도는 80~300 m/s 사이이며 분사량은 $\sim 1 \mu\text{L}$ 이다. 소량의 약물 주입은 기존의 무바늘 주사에서 발생하는 출혈 및 멍 또는 통증을 감소시킬 가능성이 있을 것임을 보였다. 당뇨병을 유발시킨 마우스 모델에 해당 인젝터로 인슐린을 투여할 경우, 종래의 바늘식 주사기로 인슐린을 주입해서 얻은 혈당 변화에 비해 감소된 혈중 인슐린 농도 결과를 확인할 수 있었다. 이는 인슐린 약물이 피하지방까지 도달하지 못하고 표피 혹은 진피로 전달되어 모세혈관으로 흡수되는 속도가 비교적 낮기 때문이라고 추측하였다. 다만, 표피, 진피를 대상으로 전달하는 백신, 마취제, 메조테라피 제형등의 주입에는 적절한 효능을 가질 것이라고 사료한다.

References

[1] Florentine, B. D., Frankel K., Raza A., Cobb J.

- C., Greaves T., Carriere C., and Martin S. E., "Local anesthesia for fine-needle aspiration biopsy of palpable breast masses: The effectiveness of a jet injection system," *Diagn. Cytopathol*, vol.17, no.6, pp.472-476, 1997. DOI: 10.1002/(sici)1097-0339(199712)17:6<472::aid-dc18>3.0.co;2-j
- [2] Houtzagers, C. M. "Multiple daily insulin injections: a multicentre study on acceptability and efficacy," *Neth. J. Med*, vol.33, no.1 pp.16-25, 1988.
- [3] Pharm. D, Bremseth L. D., and Pass F, "Delivery of insulin by jet injection: recent observations," *Diabete. Technol. & The*. vol.3, no.2, pp.225-232, 2001. DOI: 10.1089/152091501300209598
- [4] Rayman, G., Walker R., and Day J. L, "Patient experience with a jet injector," *Diabetic Med*, vol.6, no.3, pp.274-276, 1989. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1989.tb01160.x
- [5] Arora, A., Hakim I., Baxter J., Rathnasingham R., Srinivasan R., Fletcher A. D., and Mitragotri S, "Needle-free delivery of macromolecules across the skin by nanoliter-volume pulsed microjets," *PNAS*, vol.104, no.11, pp.4255-4260, 2007. DOI: 10.1073/pnas.07001821
- [6] Schramm-Baxter, J., and Mitragotri S, "Needle-free jet injections: dependence of jet penetration and dispersion in the skin on jet power," *J. Control. Release* vol.97, no.3, pp.527-535,2004. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.04.006
- [7] Peters, I. R., Tagawa Y., Oudalov N., Sun C., Prosperetti A., Lohse D., and Meer D, "Highly focused supersonic microjets: numerical simulations," *J. fluid Mech* 719, pp.587-605, 2013. DOI: 10.1017/jfm.2013.26
- [8] Ham, H., Jang H., and Yoh J. J, "A check valve controlled laser-induced microjet for uniform transdermal drug delivery," *AIP Adv*, vol.7, no.12, pp.125206, 2017. DOI: 10.1063/1.4999962
- [9] Hale, G. M., and Query R. M, "Optical constants of water in the 200-nm to 200- m wavelength region," *Spie Milestone Series Ms* 118: 80-88, 1996.
- [10] Hamed K., Liu Q., and Ravi-Chandar K, "Dynamic tensile characterization of pig skin," *Acta Mech. Sin*, vol.30, no.2, pp.125-132, 2014.

DOI: 10.1007/s10409-014-0042-9

[11] J. A. Gallagher, A. N. Annaidh, and K. Bruy'ere, "Dynamic tensile properties of human skin," *Paper presented at IRCOBI Conference 2012, 12-14 September 2012, Dublin Ireland*, 2012. <http://hdl.handle.net/10197/4772>

[12] Jang, Hun-jae, Hur E., Kim Y., Lee S., Kang N., and Yoh J, "Laser-induced microjet injection into preablated skin for more effective transdermal drug delivery," *J. Biomed. Opt*, vol.19, no.11, pp.118002, 2014.

DOI: 10.1117/1.JBO.19.11.118002

[13] Rini, Christopher James, Elaine McVey, Diane Sutter, Stephen Keith, Heinz-Joerg Kurth, Leszek Nosek, Christoph Kapitza, Kerstin Rebrin, Laurence Hirsch, and Ronald J. Pettis, "Intradermal insulin infusion achieves faster insulin action than subcutaneous infusion for 3-day wear," *Drug delivery and translational research*, vol.5, no.4, pp.332-345, 2015.

DOI: 10.1007/s13346-015-0239-x

BIOGRAPHY

Hwi-Chan Ham (Member)



Ph.D. candidate in the Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Seoul National University. His research interest is electrohydraulic flow in biomedical environment.

Kyu-Sik Kim (Member)



Ph.D. candidate in the Department of Biomedical Sciences, Seoul National University. His research interest is neurocircuitry mechanism.

Ji-Hwan Lee (Member)



Ph.D. candidate in the Department of Mechanical Engineering, Hankook University. His research interest is enriched finite element analysis for wave propagation.

Hyung-Jin Choi (Member)



Professor in the Department of Biomedical Sciences, Seoul National University. His research interest is neuroscience, Metabolism, brain-body interaction, obesity, eating behavior

Do-Nyun Kim (Member)



Professor in the Department of Mechanical Engineering, Seoul National University. His research interest is development of multi-physics, computational analysis and design of bio-nano materials

Ja-Ick Yoh (Member)



Professor in the in the Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Seoul National University. His research interest is high energy thermo-Fluid Engineering, Rocket Combustion - Numerical Simulation, and Lasers in Bio