

Iontophoresis를 이용한 국소마취제-Lidocaine의 기초 방출실험 및 분석

박근우*, 하상욱*, 송태은*, 김대연*, 김동복*, 양상식**, 박정호*
 고려대학교 전기공학부*, 아주대학교 전자공학부**

A Preliminary Experiment and Analysis of Anesthetic-Lidocaine Drug Delivery by Iontophoresis

Gunwoo Park*, Sangwook Ha*, Taeun Song*, Daeyun Kim*, Dongbok Kim*, Sangsik Yang**, Jungho Pak*
 Department of Electrical Engineering, Korea University*
 School of Electronics Engineering, Ajou University**

Abstract - Iontophoresis를 이용한 경피전달용 약물 패치를 제작하기 위해 고분자의 종류, 전류크기, 시간에 따른 약물방출 결과를 발표한다. 고분자 Hydroxy Propyl Methyl Cellulose(HPMC), Hydroxy Propyl Cellulose(HPC), Hydroxy Ethyl Cellulose(HEC)에 각각 국소마취제-Lidocaine을 넣어 시료를 제작하였다. 약물 방출은 Drug Delivery Cell(DDC)위에 Ag/AgCl 전극(anode), Pt wire 전극(cathode)을 각각 설치하여 전압 인가에 따른 이온 유동으로부터 시간에 따른 전압/전류 변화 및 약물농도를 고찰하였다. 전압 15V 인가 시 고분자 막과 전해질 사이에 흐르는 전류 1.0mA는 15분간 유지되지만, Ag/AgCl 전극의 산화작용으로 인해 전류는 서서히 감소하며 26분 후 거의 흐르지 않았다. 따라서 안정적인 전류로 유지되는 시간을 15분으로 최적화 하였다. 고분자 중 HPMC 막을 사용하여 약물방출 실험을 한 경우 UV 분석결과 파장 262.26nm에서 최대 흡광도 0.238이었고, 가장 높은 약물농도가 나타났다. 이러한 HPMC의 약물방출 실험결과 비교적 높은 전류 1.0mA일 때 약물 방출량이 많았고, 동일한 전류 0.4mA를 장시간 흐르게 하였을 경우, 농도가 축적되므로 치료 가능한 안정적인 특성을 확인하였다.

1. 서 론

최근에 부각되고 있는 약물전달 시스템은 약물이 생체에 미치는 효과적인 측면과 투여된 후 흡수, 분포, 대사 그리고 배설까지의 생체 내 역학적인 면을 고려해야 한다. 또한 생체에 투입되는 약물은 효능이 뛰어나고 투여가 편리해야 하며, 원하지 않는 부위에서 부작용이 적어야 한다. 경구로 약물을 투여할 경우, 모든 약물을 투여하기에 한계가 있으며 지속적인 약효를 유지할 수 없다. 이러한 약물의 효율적인 투여를 위해 약물 이온의 전기적 특성을 이용한 경피 약물전달시스템(DDS)을 시도하고 있다[1]. Iontophoresis는 직류 전류를 이용해서 약물 이온을 피부 또는 점막을 통해 신체 안으로 침투시키는 치료방법이다[2]. 본 연구는 iontophoresis를 이용하여 국소마취제-lidocaine을 고분자 HPMC, HPC, HEC에 각각 넣어 고분자 막을 제작하였다. 이러한 고분자 막의 종류, 전류크기, 약물방출 시간변화에 대한 실험 조건을 설정하여, 고분자의 특성을 이용한 경피전달용 약물패치 제작을 위한 모형을 설계하고 그에 따른 방출 실험 및 분석을 진행하였다.

2. 실험 및 결과

2.1 이론적 배경

Iontophoresis는 외부로부터 피부에 전류를 흐르게

함으로써 유도된 약물이온을 흡수시키는 방법이다. 그림 1은 iontophoresis를 이용하여 약물 이온이 생체로 투입되는 모식도이다. 약물이 전류에 의해 생체 조직으로 침투되기 위해서는 이온화된 약물의 전기적 반발력을 이용한다. 이온화된 약물 이온(+ 또는 -)은 전류의 극성에 따라 이동도가 큰 양이온(+)은 cathode(-)로 이동하고, 음이온(-)은 anode(+)로 이동하여 정전하를 띤 약물이온(+ 또는 -)이 피부에 투여된다[2]. Iontophoresis를 이용한 lidocaine의 경우 5-15분 내에 피부손상 없이 무통증 국소마취가 가능하다[3][4]. 본 실험에서는 피부 손상이 적은 범위인 전류 1.0mA를 15분간 흐르게 하여 약물방출 실험을 하였다.

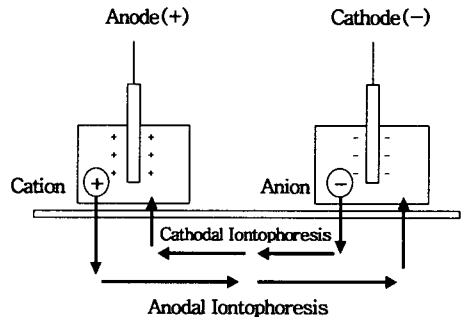


그림 1. Iontophoresis의 모식도.

2.2.1 고분자 종류에 따른 약물방출 실험

Iontophoresis를 이용하여 고분자의 종류, 전류크기, 약물방출 시간변화에 대한 방출농도의 특성을 분석하였다. 표 1은 약물방출 조건을 요약한 것이다.

표 1. 고분자 종류에 따른 약물방출 조건.

고분자	전해질	전압(V)	전류(mA)	약물방출 시간(min)
HPMC	0.5M phosphate buffer(pH=7.0)	15V	1.0mA	15min
HPC				
HEC				

HPMC, HPC, HEC의 용액을 각각 만든 후 lidocaine (10wt%)을 각각 혼합하여 petridish에 넣고 60℃ 오븐에서 30분간 건조시켜 고분자 막을 제작하였다. Drug Delivery Cell(DDC)에 전해질 0.5M phosphate buffer (pH=7.0) 48mL를 넣고 DDC mold의 지지막 위에 막을

올린다. 고분자 막 위에 Ag/AgCl 전극을 설치하고 anode(+)와 cathode (-)에 전압 15V를 인가하여 전류 1.0mA를 흐르게 하였다. Ag/AgCl 전극의 산화 특성상 일정 전류로 유지 가능한 시간 15분을 설정하여 약물 방출 실험을 하였다.

그림 2는 iontophoresis를 이용한 약물방출 실험 및 전압/전류 측정시스템의 개념도이다. DDC의 anode(-) 부분은 Ag/AgCl 전극을 사용하였고, cathode(-) 부분은 Pt wire를 사용하여 전압을 인가하였다. 이를 위해서 실험실에서 제작한 정전류원을 이용해 DDC에 전압을 인가하여 일정 전류를 흐르게 하였다. 약물방출 실험 중에 시간에 대한 전류의 변화를 정밀하게 측정하기 위해 6485 picoammeter(Keithley社)를 이용하였고, 전압의 변화를 관찰하기 위해 digital multimeter (METEX社)를 사용하였다.

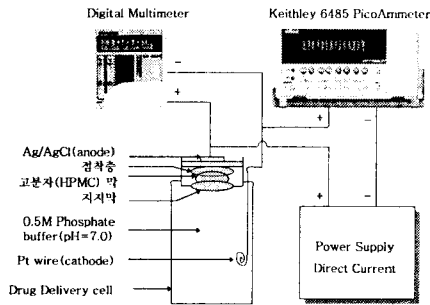


그림 2. Iontophoresis를 이용한 약물방출 실험 및 I/V 측정시스템의 개념도.

2.2.2 전류크기 및 시간변화에 따른 약물방출 실험

HPMC 막을 이용하여 전류크기와 약물방출 시간 변화에 대한 실험을 진행하였다. 표 2는 HPMC 막을 이용하여 전류크기 변화에 대한 실험이다. DDC에 전압 5, 10, 15V를 각각 인가하여 전류를 0.4, 0.7, 1.0mA로 각각 흐르게 하여 15분간 안정적으로 약물을 방출시켰다.

표 2. 전압/전류에 따른 약물방출 조건.

고분자	전해질	전압(V)	전류(mA)	약물방출 시간(min)
HPMC	0.5M phosphate buffer(pH=7.0)	5V	0.4mA	15min
		10V	0.7mA	
		15V	1.0mA	

표 3은 HPMC 막을 이용하여 약물방출 시간 변화에 대한 실험이다. DDC에 전압 5V를 인가하여 전류 0.4mA를 흐르게 한 후 약물방출 시간을 각각 15, 30, 40min으로 설정하여 약물을 방출하였다.

표 3. 시간에 대한 약물방출 조건.

고분자	전해질	전압(V)	전류(mA)	약물방출 시간(min)
HPMC	0.5M phosphate buffer(pH=7.0)	5V	0.4mA	15min
				30min
				45min

고분자 막의 종류, 전류크기와 시간에 따른 약물방출 후 시료를 UV로 분석하였고, 0.5M phosphate buffer (pH=7.0)에 lidocaine 10-300ppm 농도로부터 얻은 정량선 기울기와 절편을 이용하여 시료의 ppm 농도를 계산하였다.

2.3 결과 및 고찰

그림 3은 전압의 세기에 따른 Ag/AgCl 전극의 산화 시간을 보여준다. 전압의 세기에 따라 Ag/AgCl 전극의 산화시간은 다르게 나타나며, 전압이 각각 5, 10, 15V일 때 Ag/AgCl 전극의 산화 시간은 각각 50, 40, 30분으로 줄어들었다. 즉, 전압이 높은 경우 전극의 산화 시간은 빨라지고, 반대로 전압이 낮은 범위에서는 산화 시간이 지연되므로 상대적으로 안정적인 전류 흐름을 길게 할 수 있다. 따라서 최적의 약물방출 시간은 전류 1.0mA일 때 15분이었고, 전류 0.4mA일 때 45분으로 측정되었다.

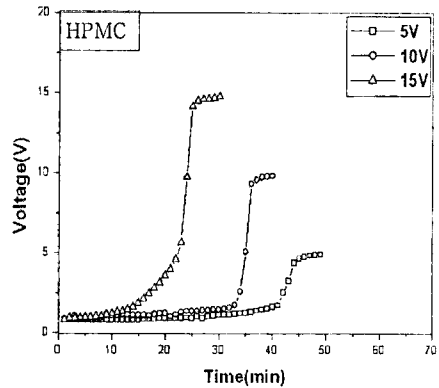


그림 3. 인가전압에 따른 Ag/AgCl 전극의 전압 변화.

그림 4는 IHPMC, HPC, HEC 막을 사용하여 전압 인가 후 방출된 약물의 흡광도를 나타낸 결과이다. 방출 특성이 가장 선명한 파장은 263.25nm이다. IHPMC를 사용한 경우, 흡광도가 0.238로 가장 높고, HPC일 때 흡광도가 0.172로 가장 낮음을 알 수 있다. HEC의 흡광도는 IHPMC와 HPC의 중간영역인 0.198로 나타났다. 따라서 HPMC 막을 사용했을 때 전압 인가에 따른 이온들의 활발한 유동으로 인해 약물방출 농도가 높게 나타남을 알 수 있다.

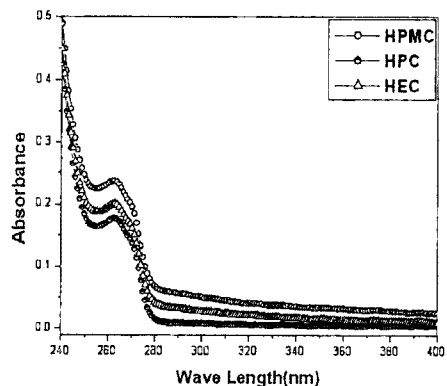


그림 4. 전류 1.0mA에서 고분자 종류에 따른 흡광도 변화.

그림 5는 HPMC 막을 사용하여 전류 크기에 대한 약물농도의 분석 결과이다. 파장 262.8nm에서 약물의 흡광도가 최대 값을 확인할 수 있다. 또한 전류 0.4mA일 때 흡광도 0.095이고, 전류 0.7mA일 때 흡광도 0.15이며, 전류 1.0mA일 때 흡광도는 0.237임을 확인하였다. Limiting drug의 흡광도는 0.35이다. 전류 1.0mA의 경우, 흡광도가 가장 크므로 약물의 농도가 높음을 알

수 있으나 주어진 실험에서 약물을 완전히 방출 하지는 못하였다. 일반적으로 전류의 크기가 증가할수록 이온들의 인력과 반발력 증가로 인해 전기적 특성이 증가한다 [5]. 따라서 본 연구에서 HPMC를 사용한 경우 내부 이온성 약물에 전기적인 포텐셜이 증가하여 약물방출 효과가 커짐을 알 수 있다.

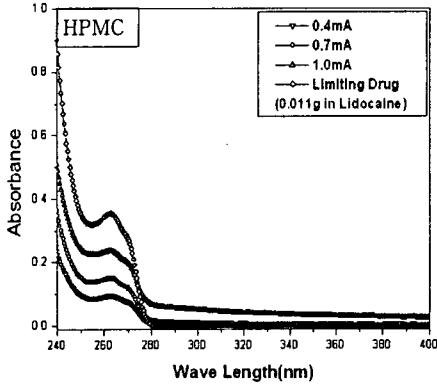


그림 5. 전류에 따른 방출 약물의 흡광도 변화.

그림 6은 약물방출 특성이 가장 좋은 HPMC 막을 이용하여 전류와 시간에 따른 농도분석 그래프이다. 전류의 경우, 방출된 농도는 정량선으로부터 전류 0.4, 0.7, 1.0mA에 따라 각각 57.02, 121.62, 174.78ppm이고 전류 크기가 증가할수록 농도는 지속적으로 증가함을 보여준다. 시간 15, 30, 45min의 경우 농도는 각각 54.33, 91.34, 149.88ppm이고 약물의 농도는 시간 변화에 비례하여 선형적으로 증가하는 특성을 확인할 수 있다[4][5].

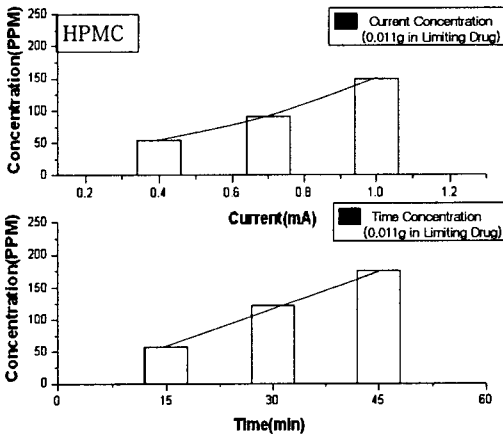


그림 6. 전류와 시간에 따른 방출된 약물량 변화.

3. 결 론

Iontophoresis를 이용하여 고분자 종류, 전류크기, 시간 변화에 따라 약물을 방출하였고, UV spectrophotometer를 이용하여 방출된 약물의 농도를 분석하였다. 약물 방출 특성은 HPMC가 가장 우수하였고, 이 고분자를 이용하여 전압 인가를 하였을 때 전류 1.0mA의 경우 약물방출 농도가 가장 높은 특성을 보였다. 장시간 동안 전류를 흐르게 하여 약물방출 시키려면 0.4mA의 저전류

가 적당하며, 방출된 약물 농도가 축적되어 치료 가능한 농도임을 확인하였다. 하지만, Ag/AgCl 전극의 산화 특성으로 인해 45분을 초과하면 안정적인 전류 공급이 어려운 문제점이 발생했다. 따라서 산화 특성이 적은 전극에 대한 연구가 필요하다. 본 연구 결과를 통해 약물 방출 특성이 우수한 고분자를 이용하여 약물투입이 뛰어난 경피전달용 약물패치를 기대해 본다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부 21세기 프론티어 연구개발 사업인 지능형마이크로시스템 개발사업단 과제 “미세 공정을 이용한 펄스형 약물전달 바이오칩 개발”의 연구비 지원에 의하여 이루어진 연구로서, 관계부처에 감사드립니다.

[참 고 문 헌]

- [1] N. A. KSHIRSAGAR, "Drug Delivery Systems," Indian Journal of Pharmacology, Vol. 32, No. 4, pp. S54-S61, 2000.
- [2] S. E. Cross and M. S. Roberts, "Physical Enhancement of Transdermal Drug Application: Is Delivery Technology Keeping up with Pharmaceutical Development?," Current Drug Delivery, Vol. 1, No. 1, pp. 81-92, 2004.
- [3] Zempsky, William T. MD; Anand, K. J. S. MBBS, DPhil; Sullivan, Kevin M. PhD, MPH, MHA; Fraser, David BSN; Cucina, Karen RPh, "Lidocaine iontophoresis for topical anesthesia before intravenous line placement in children," The Journal of Pediatrics, Vol. 132, No.6, pp. 1061-1063, 1998.
- [4] Carter R Anderson, Russell L Morris, Stephen D Boeh, Peter C Panus, Walter L Sembrowich, "Effects of Iontophoresis Current Magnitude and Duration on Dexamethasone Deposition and Localized Drug Retention," Physical Therapy, Vol. 83, No.2, pp. 161-170, 2003.
- [5] Savino M. Di, Antonella Giannantoni, Pierluigi Navarra, Renato Massoud, Daniela Zavaglia, Pierfrancesco Bertucci, Giuseppe Vespasiani, Robert L. Stephen, "The stability of lidocaine and epinephrine solutions exposed to electric current and comparative administration rates of the two drugs into pig bladder wall," Urological Research, Vol. 31, No. 3, pp. 169-176, 2003.