

약물치료법의 개선을 위한 이온토포레시스 시스템의 개발

정동명·양경모·어윤기·이석록·박호창·이재형*

= Abstract =

Development of Iontophoresis System for Transdermal Drug Delivery

Dong-Myong Jeong, Kyung-Mo Yang, Yun-Ki Eu, Suk-Rock Lee,
Ho-Chang Park, *Jea-Hyoung Lee

Recently there has been increased interest in the use of iontophoresis for the transdermal delivery of drugs, both ionic and nonionic. The use of iontophoresis has been rare over the years due to the lack of domestic supplies of the instrument and the expensive iontophoresis instrument made by foreign country. The purpose of this study was to design a commercially available iontophoresis system (WIT-1).

The efficacy of WIT-1 system was well defined. In clinical trial, procaine iontophoresis produced local anesthesia of significantly longer duration than swabbing and placebo groups. The 4% procaine iontophoresis using WIT-1 significant difference in anesthetic duration between WIT-1 system and Iontopher™ PM system. The result of this study suggest that WIT-1 system can be used for the transdermal delivery of drugs in various clinical conditions.

Key words : Iontophoresis, Transdermal, Anesthesia

서 론

이온토포레시스(iontophoresis)는 연속 직류전류를 이용하여 약물을 피부 또는 점막을 통해 신체의 조직안으로 침투시키는 전기화학치료의 한 방법으로 약물의 경구치료가 곤란한 부위나 위장장애 등 경구치료를 시 발생할 수 있는 여러 가지 부작용을 최소화 할 수 있는 치료방법이다 [1].

1745년 라이든병이 발견된 직후 1748년부터 1750년까지 Pivati가 실시한 일련의 실험에서 약물을 전기의 힘으로 피하에 주입할 수 있음이 제시되었고 Veratti와 Bianchi 등이 Pivati의 주장을 입증한 후부터 1700년대 및 1800 년대에 걸쳐 이온토포레시스 치료에 대한 많은 문헌들이 소개되었으며, 1908년 Stephane Leduc은 화학 물질이 직류 전류에 의해 막을 통과할 수 있다는 연구 결

과를 발표한 이래 전류에 의해서 치료약물을 인체내로 침투시키는 전기치료의 한 방법으로 대두되었다[2,3].

이온토포레시스의 원리를 가장 잘 입증해주는 실험은 르뒤크의 두 마리의 토끼를 이용한 실험[3]에서와 같이 전류에 의한 약물 이온의 침투 깊이는 모세혈관의 순환과 막수송(membrane transport)으로 깊이 침투될 수 있다. 이온토포레시스 치료에 의한 약물이온의 조직내 침투는 약물을 외용(topical application) 하는 것 보다 더 깊이 침투되고 피하주사(subcutaneous injection)와 거의 비슷하다[4].

Costello 등은 lidocaine HCl을 ¹⁴C로 표시하고 4mA의 강도로 20분간 이온토포레시스 결과 적어도 3cm 깊이까지 침투됨을 보여주었다[5].

이온토포레시스 치료에 영향을 미치는 중요한 요소들은 약물 용액의 농도, 전류강도, 약물이온의 전도도 및 약물

원광대학교 전자공학과
Department of Electronic Engineering, Wonkwang University
*원광보건전문대학교 물리치료과

*Department of Physical Therapy, Wonkwang Health College

본연구는 1996년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의한 결과임

통신저자 : 정동명, (570-749) 전북 익산시 신용동 344-2, Tel. (0653)50-6741, E-mail : dmz@wonms.wonkwang.ac.kr

의 전기화학적 특성 그리고 생체조직의 자극을 위한 전극과 통전시간 등이다. 또한 이온토포레시스에 따른 효과는 이온이동수, 침투깊이, 이온이 피부에서 다른 물질 또는 침전물과 화학적으로 결합하는지와 이온이 모세관혈관의 혈류를 타고 이동하는지 여부에 따라 다르게 된다[4,6].

약물 이온이동을 위한 전극의 재료로는 전기 저항이 적고 전도성이 좋은 양도체이며 피부와 접촉이 잘 유지되는 유연성과 높은 내구성, 내분극성이 적어야 한다. 그러나 음극에서 반응이 빠르기 때문에 음극에서의 자극을 감소시키기 위해 활성전극과 비활성 전극을 구분하지 않고 음극 전극에서 전류밀도가 낮게 형성 되도록 음극전극을 양극전극보다 2배 이상 크게 만들어야 한다. 전류밀도(current density, $[mA/cm^2]$)는 신체조직의 특정한 횡단면을 통과한 이온의 양으로 전극의 모양, 배치방법과 밀접한 관계가 있으며, 이온토포레시스 치료시 적절한 전류밀도는 활성전극의 표면적 $1cm^2$ 당 $0.1 \sim 0.5mA$ 또는 $0.5 \sim 1mA$ 정도이나 약물의 특성에 따라서 다소의 차이가 있을 수 있다.

1971년 Amrein등이 미국의 302개소의 물리치료 시설소를 대상으로한 설문조사에서 79곳에서만 이온토포레시스 치료를 시행하고 있었고 이 가운데 총 환자의 5% 이상 이온토포레시스 치료방법을 실시한 곳은 6곳에 지나지 않았는데 이유는 경구투여, 주사, 외용 등의 약물 투여방법이 이온토포레시스 치료방법보다 편하고 정확한 용량으로 투여 할 수 있기 때문이었다[7,8].

그러나 최근 이온토포레시스에 관한 논문이 년간 백여 편 이상 발표되고 있고 오히려 피부과, 이비인후과, 안과, 치과, 비뇨기과, 부인과, 종양학 등 여러 분야에서 새로운 약물을 이용한 이온토포레시스 치료가 끊임없이 시도되며 Pilocarpined를 이용하여 췌장의 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)을 진단하는데도 이용하고 있다[9,10,11,12].

그러나 이온토포레시스 치료가 아직 우리나라에서 활성화되지 않았고 전용 치료기 또한 전량 수입품이 사용되고 있어 국내 이온토포레시스 치료의 활성화에 장애요인이 되고 있다.

약물을 피부에 외용했을때는 각질층, 모낭, 피지선 등의 세공이 전기 임피던스가 높아서 전체적인 이온이동이 원활하지 못하고, 농도 경사에 따라 피부의 주된 이온이동 통로인 땀샘관을 통해서 조직내로 침투된다[13]. 그러나 약물이온이 조직을 통과하면서 조직단백 및 혈청단백과 결합되고, 주위의 모세혈관에 의해 흡수되어 혈류를 타고 분산되기 때문에 조직내 침투깊이가 제한된다. 그러나 전리된 약물에 직류전류를 통전시키면 약물이온이 전기적으로 활성화되어 조직단백 및 혈청단백 등과 결합하지 않고 조직 내에서 지속적으로 이동하기 때문에 표적조직까지 효율적으로 도달하여 국소부위에서 약리작용이 일

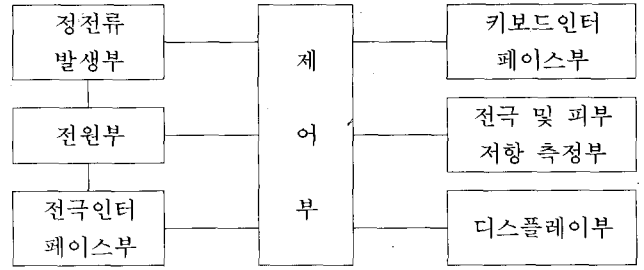


그림 1. 이온토포레시스 시스템의 구성도
Fig. 1. Block diagram for iontophoresis system

어난다[14,15]. 따라서 혈관부포가 없는 부위나 다른방법으로 투약하기 어려운 경우에도 쉽게 적용할 수 있는 장점이 있다. 또한 이온토포레시스는 비경구적으로 약물을 투입하기 때문에 내장기에 의한 흡수 및 대사과정을 거치지 않아 위장장애 등의 부작용 및 위험성이 없고 비침습적이어서 통증 및 불안감이 없으며 치유속도가 빠르고 반흔조직의 형성이 없다[16].

따라서 약물치료 방식에서 발생하는 부작용을 최소화할 수 있는 이온토포레시스 치료의 활성화를 저해하고 있는 요인중의 하나인 고가의 이온토포레시스 시스템과 이러한 수입제품이 자사의 전용전극만을 구입하여 사용하게 되어 있는 관계로 일반전극을 사용할 경우에는 통전중의 피부저항변화에 따른 정전류의 유지가 불가능하고 또 일반 직류전원장치는 안전성이 보장되지 않으며 시간제어와 전극저항에 따른 미세한 정전류를 가변적으로 공급할 수 없는 단점을 가지고 있으므로 이의 개선과 함께 다기능이며 신뢰성 있는 염가의 이온토포레시스 시스템의 개발과 실용화가 요구되고 있다.

이온토포레시스 시스템의 설계

1. 이온토포레시스 시스템의 구성

이온토포레시스 시스템의 전체 구성은 이온토포레시스 치료에 필요한 2가지 기본조건인 전류의 세기, 치료시간의 설정 및 자동제어 기능 등을 갖게 하기 위하여 8751 원 칩 마이크로컴퓨터를 이용하여 그림 1과 같이 설계하였다.

동작 명령을 위한 키보드 입력부, 전원부, 시간 및 전류, 자동과 수동의 설정과 상태값을 표시하는 디스플레이부, 부하 및 피부접촉 저항값의 계측부, 저항값에 대응한 정전류를 유지하기 위한 정전류 발생부, 생체에 전류를 도입하기 위한 전극 인터페이스부로 이루어지며 제어부에서 가변 직류전원 발생기와 입력 키보드, LCD 디스플레이 등을 제어하여 사용전류의 세기 및 치료시간 등이 표시될 수 있도록 하였다.

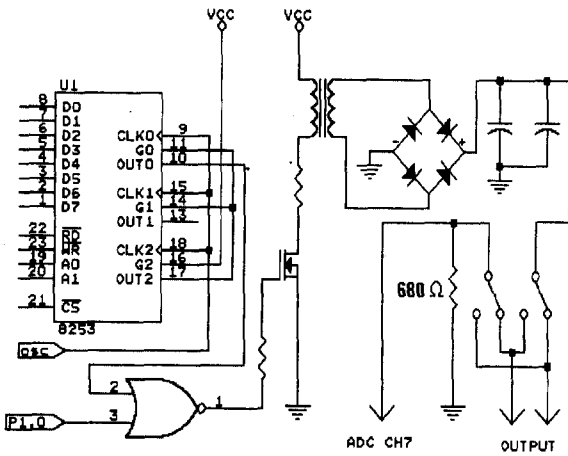


그림 2. 정전류 공급을 위한 가변전압 발생회로
Fig. 2. Variable voltage generating circuit for supplying to constant current

또한 치료시 사용을 용이하게 하기 위하여 전극의 극성을 바꿀 수 있는 극성전환 스위치를 설치하였다.

주변소자와 더불어 시스템의 규모가 증가되어 전용 전원소자를 사용하지 않고 단일 MOS소자와 8253타이머/카운터로 PWM(pulse width modulation)신호를 생성하는 것이 제어 및 회로 규모에서 유리하였다.

DC-DC 컨버터와 부하저항에 비례한 가변전압 발생회로는 그림 2에 도시하였다.

또한 그림 2에서와 같이 이온토포레시스중에 피부저항과 접촉저항이 변화하여 시작 시에 설정된 전류의 유지가 어려우므로 전극과 피부의 기본저항인 20kΩ의 부하와 전류를 전압으로 변환하기 위한 680Ω의 저항을 직렬로 삽입하고 주기적으로 기준전압 25V를 출력하여 이 저항에 흐르는 전류에 비례한 양단 전압강하값을 A/D 변환기로 읽어서 타이머/카운터 1의 출력 펄스 폭을 재결정할 수 있도록 하였다.

2. 시스템의 제어 알고리즘

시스템제어는 표시를 위한 LCD 디스플레이와 키 입력, PWM제어 입력으로 나누어진다. LCD는 2라인 16문자의 5×7 도트 크기를 사용하여 8비트 데이터와 CPU 포트 1의 5~7번단자를 제어 비트로 인터페이스하여 설정전류와 설정시간, 경과시간을 표시하도록 하였다.

시스템의 시작과 정지는 토글방식으로 동작하도록 하였으며 모드키에 의해서 최초 누름으로 자동모드와 수동모드를 선택하고 그 다음 누름으로 전류와 시간을 차례로 설정한 후에 시작과 정지를 토글방식으로 동작하는 스위치에 의해서 출력이 시작된다. 설정치는 기능이 선택된

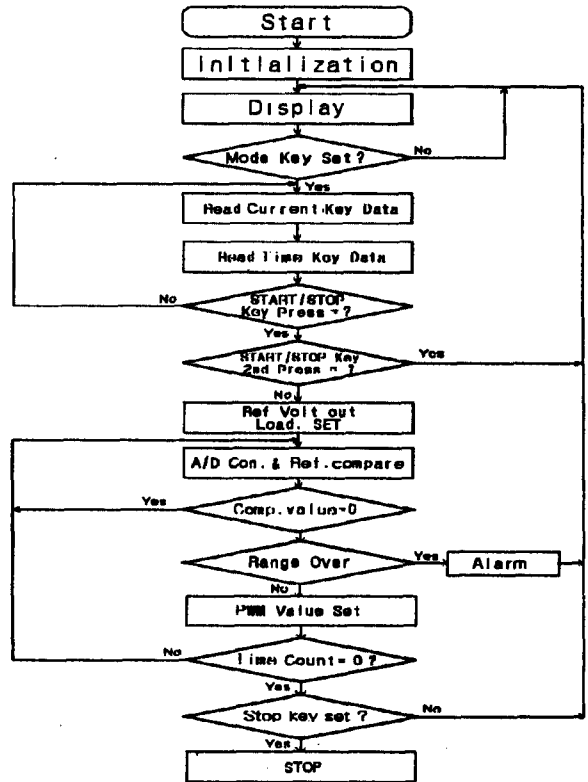


그림 3. 시스템 제어 알고리즘
Fig. 3. System control algorithm

상태에서 증가와 감소 버튼을 눌러서 설정하게 된다.

출력전압의 가변은 타이머/카운터 2를 모드3 바이너리 카운터로 동작시켜서 1MHz OSC를 0.25msec로 분주한 후에 카운터 1에 공급하여 출력주파수를 결정하고 이 주파수를 기준으로 카운터 1에서는 모드 1을 구동하여 ON Time과 OFF Time을 설정하므로써 ST-32 펄스 트랜스와 드라이브 MOS소자의 정격과 임피던스에 알맞은 최적의 주파수 상태에서 최적 효율의 듀티비까지 제어가 가능하도록 하였다.

설정된 출력 전류치를 유지하기 위한 부하저항의 크기는 시작과 함께 0.5sec 주기로 출력전압을 25V기준전압으로 전환하여 전극에 직렬로 연결된 680Ω의 저항양단의 전압 강하량을 읽어서 연산에 의해 부하의 크기를 결정하였다. 또한 이온토포레시스 치료과정 중 통전시 피부저항값의 변화로 설정값을 초과하였을 경우를 대비하여 알람회로를 추가하였다. 이는 이온토포레시스 치료 도중 발생할 수 있는 과도한 통전으로 인한 문제를 미연에 방지하기 위한 것으로 설정범위 초과시 경보음을 발생하도록 구성하였고 이러한 기능의 전체 흐름도를 그림 3에 도시하였다.



그림 4. 이온토포레시스 시작품 WIT-1
Fig. 4. Iontophoresis system WIT-1

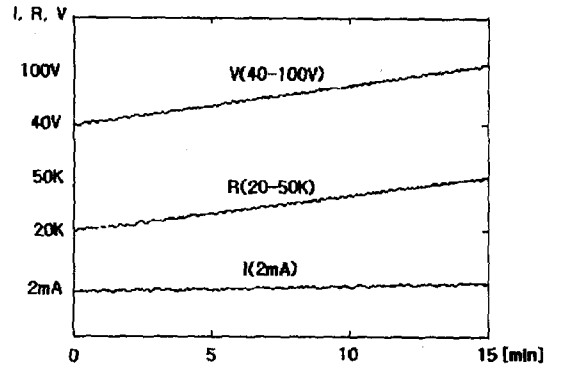
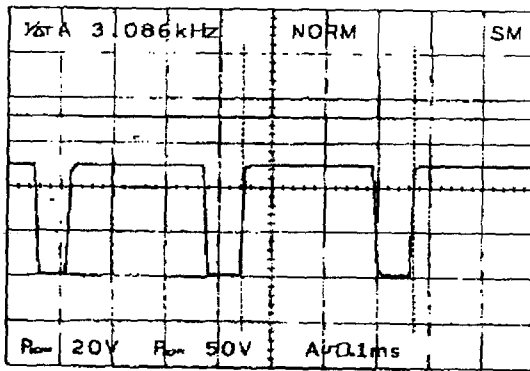
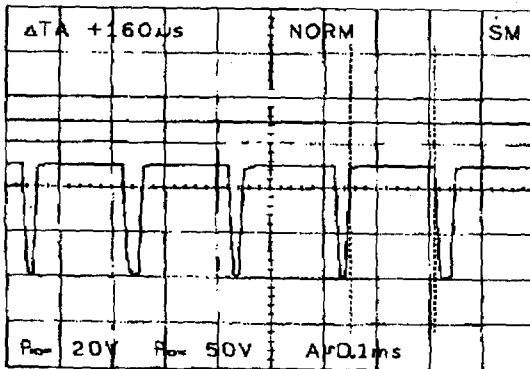


그림 6. 시스템의 출력 특성
Fig. 6. Output characteristic of system



(A: 3KHz, 75% duty)



(B: 5KHz, 80% duty)

그림 5. PWM 파라미터 결정 (A, B)
Fig. 5. Determination of PWM Parameter (A, B)

실험 및 결과고찰

시작품으로 제작된 이온토포레시스 시스템은 그림 4와 같으며 WIT-1 설계시 참고한 시스템은 Iontophor[™]-PM (LifeTech, Inc)으로 이를 이용하여 비교 실험하였다.

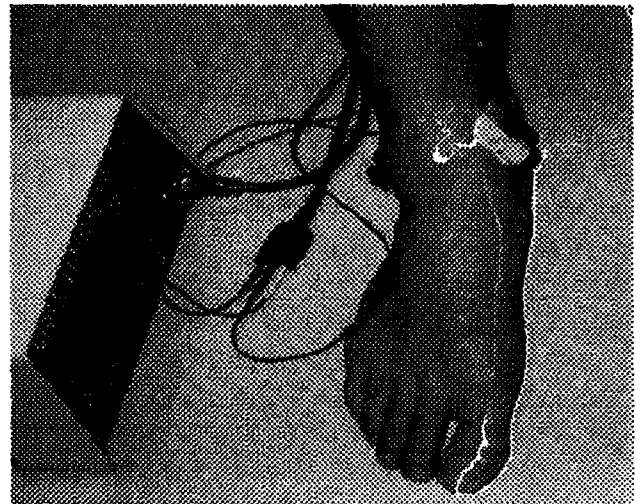


그림 7. WIT-1 이온토포레시스 시스템의 동작실험
Fig. 7. Experimentation of Iontophoresis system WIT-1

최적의 PWM 주파수와 최대 듀티비를 결정한 후 실시한 2차 성능 검토 실험에서 WIT-1은 점진적으로 증가하는 부하(20~50kΩ)에 대하여 그림 6과 같이 설정된 전류치 2mA를 잘 유지하였으며 소프트웨어 타이머에 의한 시간설정기능, 출력 가능한 전류범위의 부하저항의 범위를 넘어선 경우의 경보 및 현재 진행중인 상태의 표시등의 기능을 확인하였다.

차후 휴대용으로 하기 위한 전원전압 9V에서 최적효율의 PWM주파수와 듀티비를 결정하기 위한 1차 실험에서 주파수는 5KHz 듀티비는 75%(150us)에서 최대전압 140V를 출력하였으나 그림(A)에서와 같이 보다 낮은 주파수(3KHz)에서는 동일한 듀티비에서도 10V이상의 출력이 저하되었다. 그림(B)와 같이 최적주파수(5KHz)에서 80%(160us) 듀티비는 오히려 출력전압을 저하시키고 있어서 5KHz, 75%(150us ON Time)를 최대치로 펄스 폭을 감소시켜 출력전압을 제어하였다.

출력특성을 확인한 WIT-1을 이용하여 그림 7과 같이 in vivo 시스템의 효능을 확인하기 위하여 발목관절에 통증이 있는 환자를 대상으로 임상실험을 실행하였다.

이온토포레시스 약물은 염산 procaine 10g을 칭량하여 삼각플라스크에 넣고 적정량의 증류수를 부어 충분히 용해시킨 후에 용량 플라스크에 옮겨서 총량이 250ml가 되도록 증류수를 채워서 4% procaine hydrochloride를 조제하여 사용하였다.

4% procaine용액을 적신 전극을 환부에 부착하여 양극단자에 연결하였고 전류강도를 서서히 4mA까지 증가시켜 10분간 통전시켰다. 그 결과 전류통전기간 동안 불편감, 통증, 온감 등의 이상 감각이 없었으며 치료후 환부의 발적 등 피부자극 증상이 관찰되지 않았다.

시스템의 비교실험은 외부조건을 동일하게 하기 위하여 Iontophor™-PM용 전극을 사용하여 실시하였으며 멸균된 21G 피하 주사바늘로 6부위씩 통증 자극을 가하여 날카로운 통증(sharp pain)을 느끼지 못할 때 국소마취가 유도된 것으로 판정하였으며 국소마취가 유도된 경우 일정한 간격으로 통증을 가하여 국소마취기간을 평가하였다.

실험결과 두 시스템 모두 국소마취가 유도되고 국소마취 지속시간은 약 15분 정도로 유사하였다.

이러한 실험결과는 본 연구에서 임상용으로 제작한 이온토포레시스 시스템과 참고한 기존제품의 성능차가 없고 설계한 이온토포레시스 시스템의 메카니즘과 제어알고리즘의 타당성을 입증하고 있으며 이온토포레시스 방식의 효과를 확인시켜준다.

실험과정에서 전용전극을 사용한 경우 두 시스템이 유사하게 동작하였으나 거즈를 사용한 실험에서는 거즈의 습도가 감소하고 저항이 증가하자 Iontophor™-PM은 출력전압 90V에서 경보와 함께 정지하였으므로 WIT-1도 안전도를 고려하여 출력특성을 최대출력 95V, 6mA이하로 제한하였다.

결 론

임상시험 실험결과에서 시작품으로 제작한 WIT-1 이온토포레시스 시스템은 하드웨어 설계와 이의 제어 알고리즘이 이온토포레시스를 위한 시스템 성능을 유지하고 있어서 전기적 안정성과 신뢰성, 내구력 등에 대한 물리 치료실 수준의 임상실험을 계획하고 있다.

차후 시스템의 개선과 함께 약물과 약물전극을 개발하고 사례별 이온토포레시스의 결과를 분석하여 효과적인 이온방식에 요구되는 파라미터를 더욱 정립한다면 약물의 경구치료법이 갖는 습관성과 위장장애 등의 부작용을 감소시킬 수 있는 우수한 치료법으로서의 이온토포레시스가 활성화되는데 기여할 것으로 본다.

실험과정에서 중요한 변수는 전용약물 전극을 사용하지 않고 거즈를 사용하는 경우 전용전극 개발에 앞서 약물 증발을 최소한으로 억제시킬 수 있는 방법이 연구되어야 할 것으로 본다.

이를 위해서는 이온토포레시스의 결과를 정량적으로 측정할 수 있는 시스템과 객관적 평가방법을 동원한 임상시험을 고려하고 있다.

참 고 문 헌

1. A.L.Watkins: *A Manual of Electrotherapy*. 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp.126-140, 1962.
2. R. Harris, Iontophoresis. In, "*Therapeutic Electricity and Ultraviolet Radiation*", 2nd ed., Licht s (Ed). Elizabeth Licht, New haven, pp.156-178, 1967.
3. S. Licht: History of Electrotherapy. In : *Therapeutic Electricity and Ultraviolet Radiation*, 3rd ed., Stiwell GK(ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, pp.34-39, 1983.
4. J. Russo, A.G. Lipman, T.J. Cornstock, B.C Page, R.L. Stephen: Lidocaine anesthesia: "comparison of iontophoresis, injection, and swabbing", *Am J Hosp Pharm*, vol. 37, pp.843-847, 1980.
5. C.T. Costello, A.H. Jeske: "*Iontophoresis: Applications in transdermal medication delivery*", *Phys Ther*, vol. 75, pp.554-563, 1995.
6. L.P. Sr Gangarosa, N.H. Park, B.C. Fong, Scott DF, Hill JM: "*Conductivity of drugs used for iontophoresis*", *J.Sci Pharm*, vol. 67 pp.1439-1443, 1978.
7. L. Amrein, T.R. Garrett, G.M. Martin: "*Use of low-voltage electrotherapy and electromyography in physical therapy*", *Phys Ther*, vol. 51, pp.1283-1287, 1971.
8. Y.W. Chien, A.K. Banga: "*Iontophoretic(transdermal) delivery of drugs: Overview of historical development*", *J Pharm Sci*, vol 78 pp.353-354, 1989.
9. 이재형, 김주영, 제갈승주: "음이온도입이 세균성장에 미치는 영향". *대한물리치료학회지*, vol. 7, pp.61-67, 1995.
10. K.S. Sirimanna, G.J. Madden, S. Miles: "*Anaesthesia of the tympanic membrane: comparison of EMLA cream an iontophoresis*", *J. Laryngol Otol*, vol. 104, pp.195-196, 1990.
11. D.L. Jr Kellogg, J.M Johnson, W.A. Kosiba: "*Selective abolition of adrenergic vasoconstrictor*

- responses in skin by local iontophoresis of bretylium*", Am J Physiol, vol. 257, pp.599-606, 1989.
12. N.T. LaForrest, C. Cofrancesco: "Antibiotic iontophoresis in the treatment of ear chondritis", Phys Ther, vol. 58, pp.32-34, 1978.
13. J.H. Prystowsky, L.C. Harber: *Physiology of the Skin. In the Physiological basis of rehabilitation*, J. A. Downey et al (ED), 2nd ed., Butterworth-Heinemann, London, pp.203-205, 1994.
14. J.A. Spadaro, R.O. Becker: "Some specific cellular effects of electrically injected silver and gold ions", Bioelectrochem and Bioenergy, vol. 3, pp.46-57, 1976.
15. J.A. Spadaro, R.O. Becker, T.J. Berger, S.E. Chapin S.D. Barranco: "Antibacterial effects of silver electrodes with weak direct current", Antimicrob Agents Chemother, vol. 6, pp.637-642, 1974.
16. J.E. Sanderson, S. Dereil, R. Dixon: "Iontophoretic delivery of nonpeptide drugs: formulation optimization for maximum skin permeability", J Pharm Sci, vol. 78, pp.361-364, 1989.