약물치료의 부작용개선을 위한 이온도입 시스템(WIT-Ⅰ)에 관한 연구

어윤기, 양경모, 채진욱, 이인섭, **이재형, 정동명
원광대학교 공과대학 전자공학과
**원광보건전문대학 물리치료과

A Study on the Ion Transfer System(WIT-Ⅰ) for Improve on Side effect of Pharmacotherapy

Y. K . Eo*, K. M. Yang, J. U. Chae, I. S. Lee, **J. H. Lee, D. M. Jeong

Dept. of Electronic Eng., Wonkwang Univ.

** Dept. of Physical therapy, Wonkwang Health College.

ABSTRACT

Recently Iontophoresis is tried to physical therapy field.. It is method for direct penetrate to skin with ionization pharmacon because it is decreased side effect of pharmacon treatment such as gastrophathy and aphylaris of disease-causing germs.

We designed WIT-Ⅰ that is trial manufacture for clinical experiment This system is has been elrectrical paramete with 0-140V out range, 1-7mA current, 1-15mim time set

Invito experiment, WIT-Ⅰ kept designed perfomence which is a constant current in variable load resistance such as skin and electrode contact.

It is estimated to have a practical use for physical therapy by iontophcresis.

1. 서론

이온도입은(Iontophoresis)은 연속 직류전류를 이용하여 약물을 이온화시키고 약물의 이온을 피부 또는 점막을 통해 신체의 조직안으로 침투시키는 전기화학치료의 한 방법으로 약물의 경구치료가 곤란한 부위와 경구치료시 발생할 수 있는 여러 가지 부작용을 최소화 할수 있는 치료방법이다[1].

1945년 라이든병 효과를 발견한 직후 1748년 부터 1950년까지 Pivati가 실시한 일련의 실험에서 약물을 전기의 힘으로 피하에 주입할 수 있음을 제시하였다. Veratti와 Bianchi 등이 Pivati의 주장을 입증한 후부터 1700년대 및 1800년대에 걸쳐 이온도입 치료에 대한 문헌들이 소개 되었으며, 1903년 Stephane Ledue이 화학물질이 직류 전류에 의하여 막을 통과할 수 있다는 연구 결과를 발표한 이래 전류에 의해서 치료약물을 인체내 침투시키는 전기치료의 한 방법으로 대두되었고 현재는 진단목적 으로도 사용하게 되었다[2].

1971년 Amrein 등이 미국의 302개소의 물리치료 시설을 대상으로한 설문조사에서 79곳에서만 이온도입치료를 시행하고 있고 총 환자의 5%이상을 이온도입 치료를 한곳이 6곳에 지나지 않았는데 이유는 경구투여, 주사, 외용 등의 약물 투여방법이 이온도입치료 방법보다 덜 불편하고 정확한 용량으로 투여 할 수 있기 때문이라고 보고있다[3,4].

그러나 최근 이온도입에 관한 논문이 년간 백여편 이상 발표되고 있고 오히려 피부과나, 이빈후과, 안과, 치과, 비뇨기과, 부인과, 종양학 등 여러 분야에서 새로운 약물을 이용한 이온도입 치료가 끊임없이 시도되고 있으며, Pilocarpine을 이용하여 췌장의 낭성섬유증(cystic fibrosis)을 진단하는데도 이용하고 있다[5,6,7,8]

그러나 이온도입 치료가 아직 우리나라에서 활성화 되지 않았고 전용 치료기 또한 전량 수입품이 사용되고 있어서 국내 이온도입 치료의 활성화에 장애요인이 되고 있다.

따라서 약물치료 방식에서 발생하는 여러 가지 부작용을 최소화 할 수 있는 우수한 치료방법인 이온도입치료의 활성화를 막고 있는 요인중의 하나인 고가의 이온도입기와 이러한 수입제품이 자사의 전용 전극만을 구입하여 사용하게 되어 있는 관계로 일반 전극을 사용 할 경우에는 통전중의 피부저항변화에 따른 정전류의 유지가 불가능하고 또 일반 직류전원 장치는 안전성이 보장되지 않으며 시간제어와 전극 저항에 따른 미세한 정전류를 가변적으로 공급할 수 없는 단점을 가지고 있으므로 이의 개선이 필요할 뿐만 아니라 다기능이며 신뢰성 있는 염가의 이온도입시스템의 개발과 실용화가 요구되고 있다.

2. 이온도입 방법과 치료

약물이 전류에 의해 생체막을 통해 조직으로 침투되기 위해서는 물질이 이온화 되어야 한다. 이온화된 물질은 전류의 극성에 따라 이동되어야 하므로 이온도입 치료에 사용되는 약물은 이온화가 쉬워야 한다. 전해질용액에 직류전류를 통전시키면 이온의 이동(ionic migration)이 일어난다. 전류에 의해 이온이 이동하는 것을 이온이동(ion transfer)이라 하며, 약물의 이온을 피부 또는 점막을 통해 생체막을 통과시켜 조직으로 침투 시키는 것을 이온도입(iontophoresis)이라 한다[3].

생체조직에서 전류가 흐르면 열효과, 생리화학적 효과가 나타나는데 열효과는 전류의 직접적인 효과와 전자장 효과에 의해 일어나며 이는 주울법칙에 따른다. 화학적효과는 전해질 용액에 직류전류를 통전시키면 일차반응으로 이온의 재분포 현상이 일어나며, 이차반응으로는 다른 극끼리 끌어당기는 성질에 의해 새로운 화학 물질이 생성되어 전하를 띤 분자인 이온의 이동이 일어난다. 이러한 반응결과 약물을 이온화 시켜 조직으로 침투 시키는 이온도입(iontophoresis)의 성질이 나타난다[9].

이온도입치료에 영향을 미치는 중요한 요소들은 약물 용액의 농도(concentration of solution), 전류강도(current strength), 약물이온의 전도도(conductivity of drug ion) 및 약물의 전기화학적 특성(electrochemical property) 그리고 생체조직의 자극을 위한 전극과 통전시간 등이다. 또한 이온도입에 따른 효과는 이온 이동수(number of transferred ions), 침투깊이, 이온이 피부에서 다른 물질 또는 침전물과 화학적으로 결합하는지 여부, 이온이 모세관혈관의 혈류를 타고 이동 하는지 여부에 따라 다르게 된다[10].

이온도입의 원리를 가장 잘 입증해주는 실험은 르뒤크의 고전적 실험이다[2]. 두 마리의 토끼를 이용한 이온도입의 실험방법은 첫째 토끼의 한쪽면에 Strychnine sulfate를 적신 패드를 대어서 이를 양극에 연결하고 다른 한쪽은 물을 적신 패드를 대어준다, 둘째 토끼의 한쪽에도 물을적신 패드를 대어서로 연결하고 다른 한쪽은 potassium cyanide를 적신 패드를 대고 음극에 연결한뒤 직류발생장치의 주전원 스위치를 켠 후 강도조절 스위치를 40~50mA 정도로 올리면 첫째 토끼는 강축경련(tetanic onvulsion)을 일으키고 둘째 토끼는 곧 죽게 되지만, 극을 바꾸었을땐 두 토끼에 아무런 변화가 없다.

이러한 결과는 전원 연결부와 같은 극인 Strychnine+ 와 Ccyanide-가 반발로 조직안으로 이동되어 첫째 토끼에는 Strychnine+이 침투되어 강축경련(tetanic onvulsion)을 일으켰고 둘째 토끼는 Cyanide-중독으로 죽은 것이지만, 극을 바꾸었을땐 다른극끼리는 서로 끌어 당겨져 약물 이온이 전극에 끌려 조직 안으로 이동 되지 못하기 때문에 두 토끼에 아무런 변화가 없다.

이와 같은 전류에 의한 약물 이온의 침투 깊이는 보통 1mm이하로 대개는 진피층(dermis)까지 침투 되지만, 모세혈관의 순환과 막수송(membrane transrort)으로 더 깊이 침투될 수 있다. 이온도입치료에 의한 약물이온의 조직내 침투는 약물을 외용(topical application) 하는것 보다 더 깊이 침투되고 피하주사(subcutanous injection)와 거의 비슷하다.

Costello 등은 lidocaine HCL를 ^{14}C로 표지하고 4mA의 강도로 20분간 이온도입한 결과 활성전극을 접촉했던 피부에서 검출된 lidocaine의 양이 627.96 $\mu g/g$ 이였고 조직의 깊이에 따라 다르지만 3 cm 깊이의 조직에서 1.09 $\mu g/g$이 검출되어 이온도입으로 적어도 3 cm 깊이까지 침투됨을 보여 주었다[3].

이온도입에 의해 조직안으로 침투되는 약물 이온의 양은 전류의 강도 및 밀도, 통전시간, 이온의 농도에 따라 결정된다. 따라서 조직으로 침투된 약물의 양은 다음과 같은 기본공식으로 구할 수 있다[11].

$I \times t \times ECE = (\ )grams$

I = 전류의강도(intensity,mA)

t = 치료시간(hr)

ECE= 전기화학당량(electrochemical equivalent), 전기화학당량은 전해질에서 1C의 전기량으로 석출되는 물질의 양

약물 이온이동을 위한 전극의 재료로는 전기 저항이 적고 전도성이 좋은 양도체이며 유연하여 피부와 접촉이 잘 유지되면서 높은 내구성 과 유연성,내분극성이 적다면 어떤 재료든 관계가 없으나 음극에서 반응이 빠르기 때문에 음극에서의 자극을 감소 시키기 위해 활성 전극과 비활성 전극을 구분하지 않고 음극 전극에서 전류밀도가 낮게 형성 되도록 음극전극을 양극전극보다 2배이상 크게 만들어야 한다. 전류밀도(current density, 단위:mA/Cm^2)는 신체조직의 특정한 횡단면을 통과한 이온의 양으로 전극의 모양, 배치방법과 밀접한 관계가 있으며, 이온도입 치료시 적절한 전류밀도는 활성전극의 표면적 1Cm^2 당 0.1~0.5mA 또는 0.5~1mA 정도이나 약물의 특성에 따라서 다소의 차이가 있을수 있다.

3. 이온도입 시스템의 설계

3-1. 이온도입 시스템의 구성

이온도입시스템의 전체 구성은 이온도입치료에 필요한 2가지 기본조건인 전류의 세기, 치료시간의 설정 및 자동제어 기능 등을 갖게 하기 위하여 원칩 마이크로컴퓨터를 이용하여 그림 1과 같이 설계하였다.

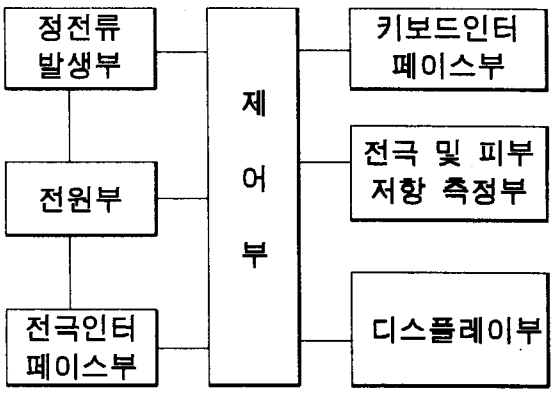


그림1. 이온도입 시스템의 구성도

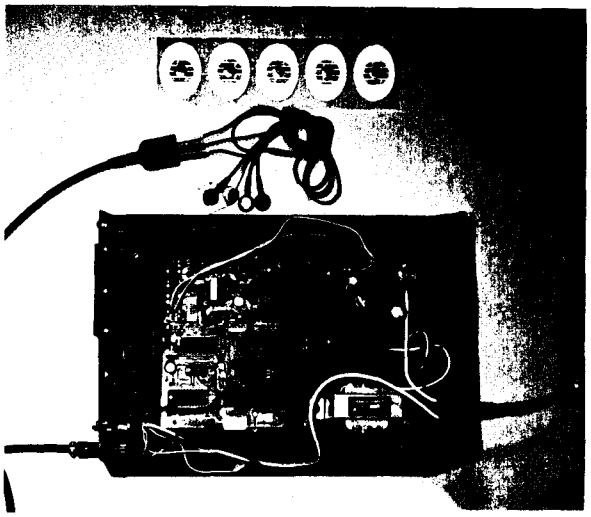


사진 1. 이온도입 시스템의 내부구성

동작 명령을 위한 키보드 입력부, 전원부, 시간 및 전류, 자동과 수동모드의 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.

또한 치료작업시 사용을 용이하게 하기 위하여 전극을 전환하지 않고 전극의 극성을 바꿀수 있는 극성전환 스위치를 설치 하였다.

이러한 구성의 이온도입 시스템 WIT-I의 내부구조는 사진 1과 같고 DC-DC 컨버터와 부하저항에 비례한 가변전압 발생회로는 그림 2에 도시하였다.

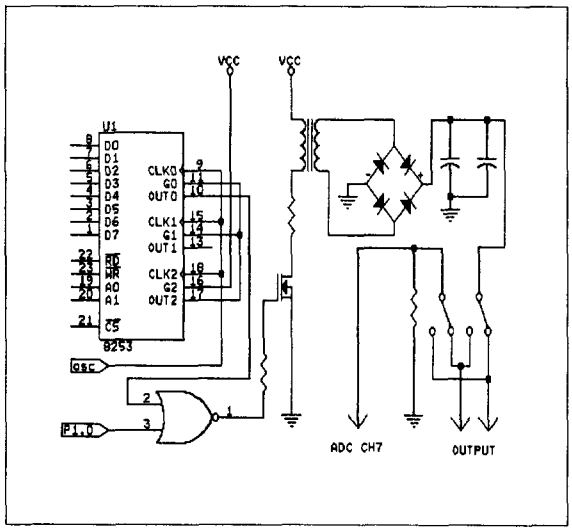


그림 2. 정전류 발생회로 및 출력 인터페이스

1차 설계에서 PWM방식의 스위칭 전원 공급소자인 SG3525A를 사용하여 0~100V의 변환전압을 얻었으나 출력전압제어 단자에 0~4.5V의 가변전압을 공급해야 하므로 DAC소자가 별도로 필요하였다.

주변소자와 함께 시스템의 규모가 증가되어 전용 전원소자를 사용하지 않고 단일 MOS소자와 8253타이머/카운터로 PWM신호를 생성하는 것이 제어 및 회로 규모에서 유리하였다.

또한 그림 2에서와 같이 이온도입중에 피부저항과 접촉저항이 변화하여 시작시에 설정된 전류의 유지가 어려우므로 약 20kΩ의 피부저항과 직력로 680Ω의 저항을 삽입하고 주기적으로 기준전압 25V를 출력하여 이 저항에 흐르는 전류에 비례한 양단 전압 강하값을 ADC로 읽어서 타이머 카운터1의 출력 펄스폭을 재결정할 수 있도록 하였다.

3-1. 시스템의 제어 알고리즘

시스템제어는 그림 3과 같이 표시를 위한 LCD 디스플레이와 키 입력, PWM제어 입력으로 나누어 진다. LCD는 2라인 16문자의 5×7 도트 크기를 사용하여 8비트 데이터와 P1.5~P1.7를 제어비트로 인터페이스 하여 설정전류와 설정시간, 경과시간을 표시하도록 하였다.

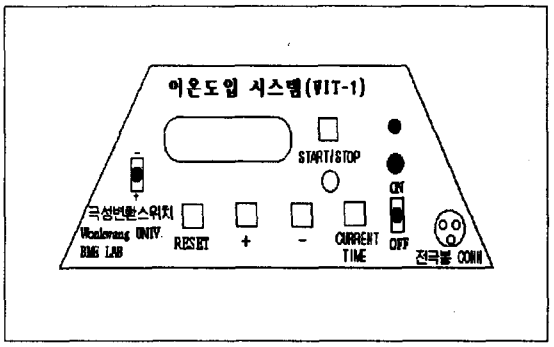


그림 3. 시스템 컨트롤 판넬

시스템의 시작과 정지는 토글방식으로 동작하도록 하였으며 모드키에 의해서 최초 누름으로 자동모드와 수동모드를 선택하고 그다음 누름으로 전류와 시간을 차례로 설정한 후에 시작과 정지를 토글방식으로 동작하는 스위치에 의해서 출력이 시작된다. 설정치는 기능이 선택된 상태에서 증가와 감소 버튼을 눌러서 설정하게 된다.

출력전압의 가변은 타이머/카운터 2를 모드 3 바이너리 카운터로 동작시켜서 1MHz OSC를 0.25msec로 분주한 후에 카운터 1에 공급하여 출력주파수를 결정하고 이 주파수를 기준으로 카운터 1에서는 모드 1을 구동하여 ON TiME 과 OFF Time 을 설정하므로써 ST-32 펄스 트랜스와 드라이브 MOS소자의 정격과 임피단스에 알맞는 최적의 주파수 상태에서 최적효율의 듀티비까지 제어가 가능하도록 하였다.

설정된 출력 전류치를 유지하기 위한 부하저항의 크기는 시작과 함께 0.5 SEC주기로 출력전압을 25V 기준전압으로 전환하여 전극에 직렬로 연결된 680Ω 저항 양단의 전압 강하량을 읽어서 연산에 의해 부하의 크기를 결정하였다.

이러한 기능의 전체 흐름도를 그림 4에 도시 하였다.

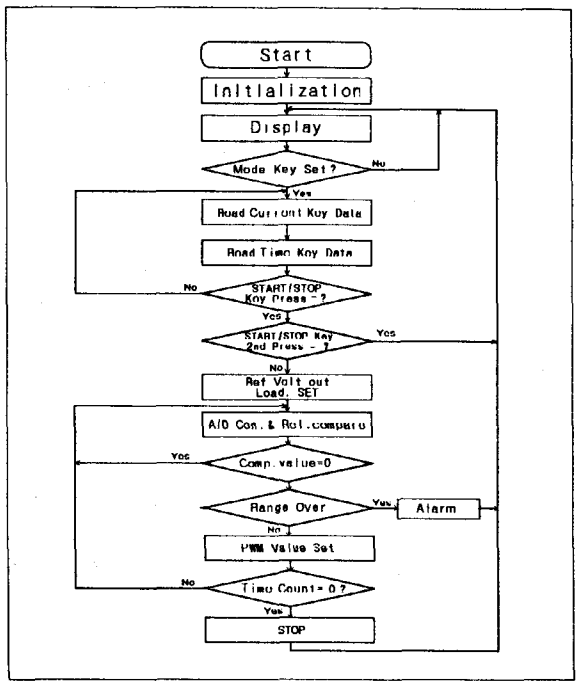


그림 4. 시스템 제어 알고리즘

4. 실험결과 및 고찰

시작품으로 제작된 이온도입 시스템은 사진 2와 같으며 WIT-I 설계시 참고한 시스템은 사진 3과 같이 Life -Tech, Inc 의 IONTOPHOR Model 6 III PM으로 이를 이용하여 비교 실험하였다.

차후 휴대형으로 하기 위한 전원전압 9V에서 최적 효율의 PWM주파수와 듀티비를 결정하기 위한 1차 실험에서 그림(A)와 같이 주파수는 5KHz 듀티비는 75%(150㎲)에서 최대전압 140V를 출력하였으나 그림(b)와 (c)에서 같이 보다높은 주파수(9KHz)와 낮은 주파수 (3KHz)에서는 동일한 듀티비에서도 10V 이상의 출력이 저하되었다. 그림 (d)와 같이 최적주파수(5KHz)에서 80%(160㎲) 듀티비는 오히려 출력전압을 저하시키고 있어서 5KHz, 75%(150㎲ ON Time)를 최대치로 펄스폭을 감소시켜 출력전압을 제어 하였다.

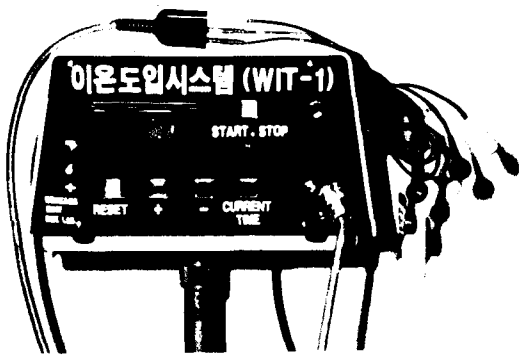


사진 2. 이온도입 시작품 WIT-I

최적의 PWM 주파수와 최대 듀티비를 결정한후 실시한 2차 성능 검토 실험에서 WIT-I은 점진적으로 증가하는 부하 (20~50kΩ)에 대하여 그림 4와 같이 설정된 전류치 2mA를 잘 유지하였으며 소프트웨어 타이머에 의한 시간설정기능,출력가능한 전류범위의 부하저항의 범위를 넘어선 경우의 경보 및 현재 진행중인 상태의 표시 등의 기능을 확인하였다.

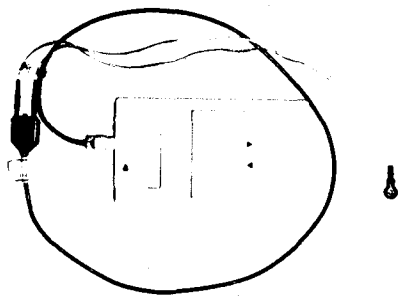
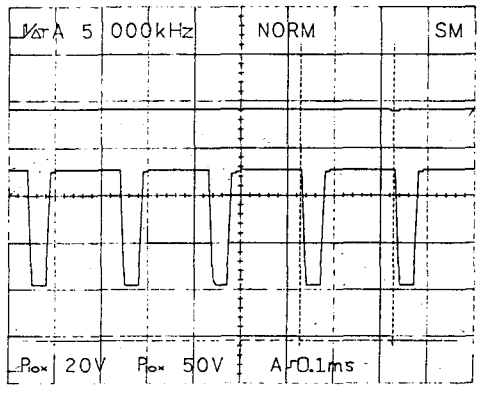
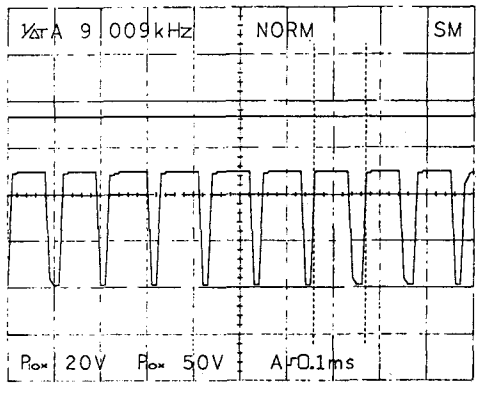


사진 3. 이온도입기 Model 6 III PM

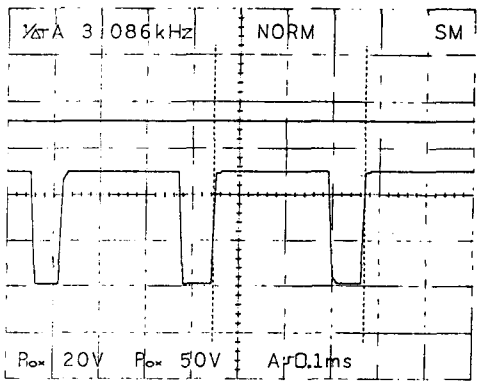


(a)

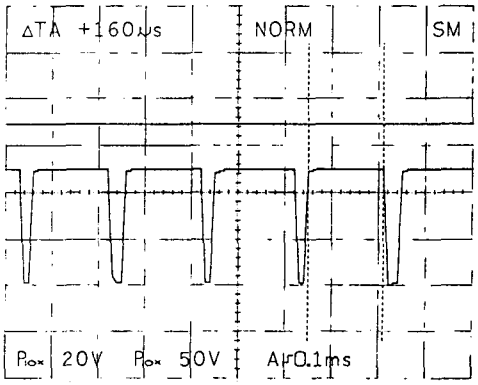


(b)

그림 5-1. PWM 파라메터 결정(A,B)



(c)



(D)

그림 5-2. PWM 파라메터 결정(C,D)

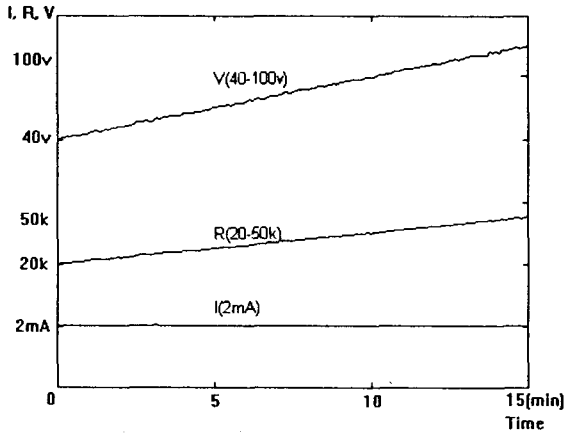


그림 6. 시스템의 출력 특성

출력특성을 확인한 WIT-I을 이용하여 사진4와 같은 INVITRO 상태에서 시스템의 신뢰성을 확인하기 위하여 발목관절 통증이 있는 실험자에 적용하여 평가하였다.

이온도입 약물은 염산 Procaine 10g을 칭량하여 삼각플라스크에 넣고 적정량 증류수를 부어 충분히 용해시킨 후에 용량 플라스크에 옮겨서 총량이 250 mℓ이 되도록 증류수를 채워서 4% Procaine hydrochloride를 조제하여 사용하였다.

국소마취제 적용부위를 비눗물로 닦고 건조시킨 다음 환부의 중앙부위에 4.5×4.5cm 두께 7-8mm의 거즈에 4% Procaine 용액을 적신 거즈를 대어 활성전극에 연결하였고, 비활성전극은 직경 4.5cm의 탄소고무 전극에 초음파용 전극풀 (Aquasonie 100)을 충분히 발라서 고정하였다.

활성전극은 이온도입기의 양극에, 비활성전극은 음극에 연결하였다. 처음 1분간 출력전류를 2mA 까지 점차 증가시키다가 다음 1분간 4mA까지 서서히 증가시켜 5분간 지속하는동안 불편감, 통증, 온감등의 이상감각이 있는지 확인한 후에 출력전류를 0으로 점진적으로 감소시켜서 실험부위를 관찰하였다.

시스템의 비교실험은 외부조건을 동일하게 하기위하여 사진과 같이 Iontophor-PM 용 전극을 사용하여 실시하였으며 멸균된 21G 피하 주사바늘로 6부위씩 통증 자극을 가하여 날카로운 통증(sharp pain)을 느끼지 못할때 국소마취가 유도된 것으로 판정 하였으며 국소마취가 유도된 경우 일정한 간격으로 통증을 가하여 국소마취기간을 평가하였다.

실험결과 두시스템 모두 50~60% 국소마취를 유도하고 국소마취기간은 약 30min정도로 유사하였다.

이러한 실험결과는 본 연구에서 임상용으로 제작한 이온도입 시스템과 참고한 기존제품의 성능차이가 없고 설계한 이온도입기의 메카니즘과 제어알고리즘의 타당성을 입증하고 있으며 이온도입 방식의 효과를 확인해 주고 있다.

실험과정에서 전용전극을 사용하는 경우 두시스템이 유사하게 동작하였으나 거즈를 사용한 실험에서는 거즈의 습도가 감소하고 저항이 증가하자 Iontopher-PM 은 경보와 함께 정지 하였으며 WIT-I은 최대전압까지 공급후 경보정지 하였다. 전기적인 통증감각에 민감한 사람과 안전도를 고려하여 출력특성을 최대출력 100V, 6mA 이하로 제한하는 것도 필요하였다.

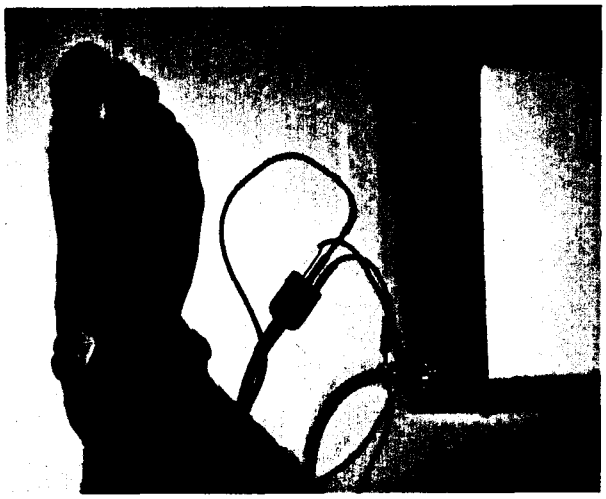


사진 4. WIT-I 이온도입 시스템의 동작실험

5. 결 과

Invitro 실험 결과에서 시작품으로 제작한 WIT-I 이온도입 시스템은 하드웨어 설계와 이의 제어 알고리즘이 이온도입을 위한 시스템 성능을 유지하고 있어서 전기적 안정성과 신뢰성, 내구력 등에 대한 물리치료실 수준의 임상실험을 계획하고 있다.

차후 시스템의 개선과 함께 약물과 약물전극을 개발하고 사례별 이온도입의 결과를 분석하여 효과적인 이온방식에 요구되는 파라메터를 더욱 정립한다면 약물의 경구치료법이 갖는 습관성과 위장장애 등의 부작용을 감소시킬수 있는 우수한 치료법으로서의 이온도입법이 활성화 되는데 기여할 것으로 본다.

실험과정에서 중요한 변수는 전용약물 전극을 사용하지 않고 거즈를 사용하는경우 이온도입시간이 경과함에 따라 증가하는 전극저항에 따라 출력 전압을 증가시켜서 전류값을 유지하고 있지만 전류의 유지가 반드시 이온도입량과 비례하지 않기 때문에 이에 앞서 전극의 약물 증발을 최소한으로 억제시킬수 있는 방법이 연구되어야 할 것으로 본다.

이를 위해서는 이온도입의 결과를 정량적으로 측정할 수 있는 시스템과 Duncan 다중범위 결정법의 이용이나 SPSS/PC++ 통계분석법을 이용한 평가방법 등을 동원한 임상실험을 고려하고 있다.

참 고 문 헌

1. Watkins AL : A Manual of Electrotherapy. 2nd ed.,Lea & Febiger, Philadelphia, p.126-140, 1962.
2. Licht S : History of Electrotherapy. In : Therapeutic Electricity and Ultrav iolet Radiation. 3rd ed., Stiwell GK (ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, p.34-39, 1983.
3. Amrein L, Garrett TR, Martin GM : Use of low-voltage electrotherapy and electromyography in physical therapy. Phys Ther 51:1283-1287, 1971.
4. Chien YW, Banga AK : Iontophoretic(transdermal) delivery of drugs : Overview of historical development. J Pharm Sci 78 : 353-354, 1989.
5. 이재형,김주영,제갈승주:은 이온도입이 세균성장에 미치는 영향. 대한물리치료학회지 7:61-67,1995.
6. Sirimanna KS, Madden GJ, Miles S: Anaesthesia of the thympanic membrane : comparison of EMLA cream an iontophoresis. J Laryngol Otol 104:195-196, 1990.
7. Kellogg DL Jr, Johnson JM, Kosiba WA : Selective abolition of adrenergic vasoconstrictor responses in skin by local iontophoresis of bretylium. Am J Physiol 257:H1599-606, 1989.
8. LaForrest NT, Cofrancesco C : Antibiotic iontophoresis in the treatment of ear chondritis. Phys Ther 58:32-34, 1978.
9. 이재형, "전기치료학", 도서출판 대학서림, 355~367, 1995. 6.
10. Russo J, Lipman AG, Comstocck TJ, Page BC, Stephen RL : Lidocaine anesthesia : comparison of iontophoresis, injection, and swabbing. Am J Hosp Pharm 37:843-847, 1980.
11. Gangarosa LP Sr, Park NH, Fong BC, Scott DF, Hill JM : Conductivility of drugs used for iontophoresis. J Pharm Sci 67:1439-1443, 1978.
12. Costello CT, Jeske AH : Iontophoresis : Applications in transdermal medication delivery. Phys Ther 75:554-563, 1995.