

일회용 약물 주입기구를 이용한 5-Fluorouracil의 지속주입효과와 용기 내 안정성 평가

김정태¹ · 정성현^{2,*}

¹경희대학교 동서신의학병원, ²경희대학교 약학대학

(2009년 5월 16일 접수 · 2009년 6월 10일 수정 · 2009년 6월 15일 승인)

Determination of Flow Rate and Stability of 5-Fluorouracil in Disposal Infusion Device, Anapa[®]

Jung Tae Kim¹ and Sung Hyun Chung^{2,*}

¹East-West Neo Medical Center, Kyung Hee University, Seoul, 134-727, Korea

²College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, 130-701, Korea

(Received May 16, 2009 · Revised June 10, 2009 · Accepted June 15, 2009)

Disposal infusion device is known to be useful for chemotherapy. Anti-cancer drug can be released by the force of carbon dioxide or balloon. In this study, we compared the Anapa[®] (LC0020) with B Company (LV2 ml) in terms of infusion rate and stability. Infusion rate was determined every six minute using software, MSI08IH. Stability of 5-fluorouracil was examined periodically using a High Performance Liquid Chromatography. Infusion rates of gas-derived Anapa device were 2.29, 1.86, 1.98 ml/hr and those of balloon-derived B Company device were 1.71, 1.58, 1.37 ml/min. There were no significant differences in stability of 5-fluorouracil between Anapa[®] and B Company devices. In summary, gas-derived Anapa[®] device is thought to be comparable or superior to balloon-derived B Company device as far as infusion rate and stability are concerned. We expect that Anapa[®] as a home infusion device can be employed to improve a quality of life and compliance of cancer patients.

□ Key words - Infusion, Anapa[®], Flow rate, Stability, 5-fluorouracil

5-fluorouracil (이하 5-FU)는 1957년 임상에서 사용되기 시작한 이래 현재까지 위장관계 암, 유방암, 두경부암을 포함한 많은 암의 치료에 중요한 약물로, 50 여 년 동안 5-FU의 투여에 관한 최적의 방법, 용량, schedule에 대한 연구가 진행되어 오고 있다.¹⁾

1960년대부터 5-FU의 continuous infusion이 부작용의 증가 없이 bolus 투여에 비해 더 많은 용량을 투여할 수 있다는 연구가 있었으나 5-FU의 표준 투여방법은 4~5주간 간격으로 5일간 bolus로 투여하는 것이었다. 1980년대 초기부터 중심정맥장치 (central venous access)와 외래 환자를 위한 infusion pump의 가용성(availability)으로 5-FU의 continuous infusion의 새로운 시대가 시작되었다.²⁾ 5-FU는 bolus 투여

시 반감기가 10분으로 짧고, S-phase에 특이적으로 작용하는 약물이므로 infusion을 연장시키면 더 많은 암세포들이 항암제에 노출될 수 있다는 이론에 바탕을 두고 bolus 투여와 continuous infusion을 비교하는 많은 연구가 진행되었다.³⁾ 1998년 진행성 대장암 환자를 대상으로 한 메타분석에서 5-FU continuous infusion은 bolus 보다 tumor response가 높고 overall survival을 의미 있게 증가시켰다고 보고한 바 있다.⁴⁾

항암요법분야에서 항암제를 이용한 disposal infusion device 는 그 유용성으로 인해 널리 사용되고 있다. 이는 약물 저장고로부터 다양한 방식의 추진력으로 용량을 발생시키며 이 방식의 차이에 의해 유속의 차이가 발생하는데 그 방식으로는 기존의 전기 기계식과 balloon type 그리고 새로 개발된 gas 발생방식이 있다.⁵⁾

Balloon type은 간편하고 비용이 저렴하다는 장점이 있으나, 풍선이 터지는 경우가 있고, 풍선의 지름에 따른 주입속기와 말기에 탄성의 변화로 인해 유속의 정확성이 떨어지는 단점이 제시되고 있다.⁶⁾ 또한, 수술 후 통증 조절에 필요한

Correspondence to : 정성현
경희대학교 약학대학
(130-701) 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
Tel: +82-2-961-0373, Fax: +82-2-957-0384
E-mail: suchung@khu.ac.kr

약물의 용량은 수술 후 경과에 따라 많은 차이가 있는데, balloon type은 주입용량을 수시로 바꾸는 것이 어려워, 환자의 요구에 따른 약물 주입 추세에 따라 컴퓨터에 의해 설정이 계속 달라지는 장치와 1회 추가 용량이 다양한 여러 개의 단추가 있는 장치도 개발되었다.^{7,8)}

새롭게 개발된 gas발생 방식은 탄산나트륨을 주원료로 한 Power Pill과 구연산액을 반응시켜 이산화탄소 가스가 발생되고 발생된 가스에 의해 챔버 내부의 압력이 증가하여 피스톤을 밀어주어 약물이 주입되도록 설계되었으며, 일정한 flow rate유지를 위해 내부의 압력을 일정하게 유지시켜주는 안전밸브 (Relief valve)가 내장되어 있다.

따라서, 본 연구는 balloon type과 새로 개발된 gas 발생방식 제품간의 시간당 유량과 용기 내 안정성 시험을 통해 그 정확도와 문제점을 알아보고자 하였다.

연구방법

5-FU 주사제의 조제

Gas 발생방식의 Anapa[®] (LC0020) 10개와 Balloon type의 B사(LV2 ml)의 10개 (flow rate=2 ml/hr±10%)에 각각 0.9% normal saline을 100 ml 충전 후 air filter를 위로하여 pinch clamp를 열어 약물을 통과시켜 tube안의 공기를 빼고 약물이 male lure 끝에 맺히면 pinch clamp를 막고 나머지 5-FU를 150 ml 충전하였다. (Conc.= 6 mg/ml, volume/duration=250 ml/125 h)

유속시험

실험실 조건을 22°C±1 (21~23°C)로 하였으며 pinch clamp를 열고 air filter내에 air bubble이 최대한 사라지도록 air filter를 손가락으로 튕겨 주고 sample의 male lure connector를 주사바늘에 연결하였다. 압력측정기에 연결된 tube의 male lure connector를 T-valve에 연결하고 power pill을 터트리며 구연산 속에 잠기도록 흔든 후 컴퓨터 프로그램 (MSI08IH)에 파일명파 시간을 입력하고, 전자저울을 0점에 맞춘 후 약물이 주입되고 있는지 확인하였다. Enter key를 눌러 시험을 시작하였으며 Lmsio의 실행과 파일명 지정방법은 먼저 Lmsio 파일을 실행하고 파일명을 입력하며 Enter key를 누른 후 기록의 시간간격(분)을 입력하고 Enter key를 눌렀다. Data기록의 시간 (약물주입시간)을 입력하고 Enter key를 누르면 Data 기록이 시작된다.

5-FU의 함량분석

본 실험에 사용한 HPLC는 Agilent 1100 series (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA)로부터 구입한 Quaternary pump (G1311A), 검출기는 Diode Array Detector (G1315B), 시료 주입기는 Auto sampler (G1329A)와 Thermostat (G1330B)로 구성되었다. 컬럼은 Capcell pak C18 MG

(Shiseido, Tokyo, Japan)을 사용하였다. 실험에 사용된 증류수는 Milli-Q Reagent Water System을 사용하였다. 이동상으로 순수한 물을 Milli-pore 사의 0.45 µm membrane filter로 여과한 후, 1.0 ml/min의 유속으로 흘려주었으며 UV검출기 254 nm에서 시료를 검출하였다. 불감시간은 D₂O를 이용하여 측정하였고, 컬럼에 주입한 시료는 Agilent 사의 auto sampler를 사용하였다.

통계분석

5-FU의 disposal infusion device 내에서의 안정성 시험을 HPLC 분석으로 실험하여 SPSS View에 의해 구하였는데, Anapa[®] (n=10)와 B사(n=10)를 사용하였고, Sampling 중 STD는 20 mg/200 mL×10 mL/100 mL, SPL은 3.33 mL/200 mL×2 mL/100 mL로 하였다. Mobile phase는 Deionized Water를 사용, 각 1 Point 4회 시험으로 initial (0 hr), 2일차 (48 hr 경과), 4일차 (96 hr 경과), 5일차 (120 hr 경과)로 검체를 채취하였다.

결과 및 고찰

유속시험

매 측정시간마다 비이커에 약물이 받아지는 무게를 측정하여 측정시간 대비 무게변화를 매 측정 시간당 유량으로 환산하여 측정된 결과 두 제품 모두 약물방출 2시간이 후부터 일정한 속도가 시작되었는데, Anapa[®]의 경우 2시간째에서 2.16±0.17 ml/hr의 flow rate를 나타냈고, 1일차 (24 hr)에서는 2.08±0.73 ml/hr, 2일차 (48 hr)에서는 2.03±0.73 ml/hr, 3일차 (72 hr)에서는 2.02±0.89 ml/hr, 4일차 (96 hr)에서는 1.97±0.11 ml/hr, 그리고 마지막 날인 5일차 (120 hr)에서는 1.94±0.91 ml/hr의 flow rate를 나타내었다.

B사 제품의 경우 2시간째에서 1.74±0.43 ml/hr의 flow rate를 나타냈고, 1일차 (24 hr)에서는 1.39±0.17 ml/hr, 2일차 (48 hr)에서는 1.33±0.35 ml/hr, 3일차 (72 hr)에서는 1.33±0.12 ml/hr, 4일차 (96 hr)에서는 1.30±0.20 ml/hr, 그리고 마지막 날인 5일차 (120 hr)에서는 1.33±0.31 ml/hr의 flow

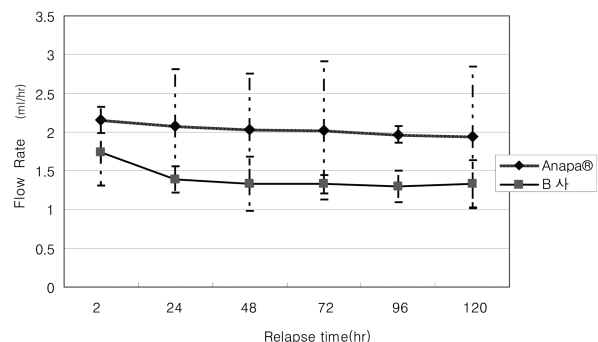


Fig. 1. Comparison of flow rates between Anapa[®] and B company

rate 를 나타내었다.

Anapa[®]의 초기 flow rate 대비 5일차의 flow rate는 10.19%가 감소한 반면 B사 제품은 초기 flow rate 대비 5일차의 flow rate 가 23.57%가 감소하여 B사 제품에 비해 Anapa[®]가 flow rate 변화가 적음을 알 수 있었다. 그리고 B사 제품의 flow rate 가 Anapa[®]의 flow rate 에 못 미치는 이유는 B사 제품의 경우 환부에 연결되는 부분이 표피온도에 맞춰서 제작되었고 Anapa[®]는 실온에 맞춰서 제작되었으나 임상적으로 휴대용 주입기는 대부분 중심정맥관을 이용하게 되어 Catheter를 이용하므로 연결부위는 외부에 노출되기 때문에 실온의 조건으로 실험한 결과로 사료된다.(Figure 1)

안정성 실험

Anapa[®]의 경우 10개의 case 를 대상으로 실험하여 5일간 측정 한 결과, initial point 에서 6.11±1.41 mg/ml 의 농도를 나타냈고 2일차 (48 hr)에서는 최초 주입농도인 6 mg/ml 를

Table 1. Comparison of stability between Anapa[®] and B company-5FU/saline mixed solutions

	Mean±SD* Conc.(mg/ml)			
	Initial	48 hr	96 hr	120 hr
Anapa [®]	6.11±1.41	101.60±1.99	101.38±1.30	100.42±1.31
B사	6.12±0.64	102.43±0.89	102.53±2.76	101.77±2.74

Mean±SD* Mean±SD % Initial Conc.

기준으로 101.60±1.99%, 4일차 (96 hr)에서는 101.38±1.30%, 그리고 마지막 날인 5일차 (120 hr)에서는 100.42±1.31% 의 함량을 나타내었다.(Table 1)

즉 Anapa[®]의 5-FU/0.9% normal saline 혼주액의 안정성 시험 결과는 통계적으로 유의하지 않게 나타났고($\chi^2=4.102$, p=0.251), 이는 안정성에 차이가 없는 것을 말해 주고 있다. 시점간 안정성의 비교분석 결과로는 Initial, 48 hr, 96 hr, 120 hr 간에는 모두 통계적인 차이를 보이지 않았고, 다만 96 hr, 120 hr 간에만 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. (Table 2)

B사 제품의 경우도 10개의 case 를 대상으로 5일간 측정 한 결과 initial point 에서 6.12±0.64 mg/ml 의 농도를 나타냈고 2일차(48 hr)에서는 102.43±0.89%, 4일차(96 hr)에서는 102.53±2.76%, 그리고 마지막 날인 5일차(120 hr)에서는 101.77±2.74% 의 함량을 나타내었다.(Table 1)

즉 B사의 5-FU/0.9% normal saline 혼주액의 안정성 시험 결과도 통계적으로 유의하지 않게 나타났고($\chi^2=1.800$, p=0.615), B사 또한 안정성에 문제가 없는 것으로 나타났다. 또한 B사의 시점간 안정성 결과도 Initial, 48 hr, 96 hr, 120 hr간 모두 통계적인 차이를 보이지 않았다.(Table 3)

결 론

balloon type과 새로 개발된 gas 발생방식 제품간의 시간당 유량과 용기 내 안정성 시험을 통해 정확도와 문제점을 알아 보고자 수행한 실험에서 5-FU/0.9% normal saline 혼주액의 안정성 시험을 HPLC 분석으로 실험하여 반복측정 분산분석

Table 2. Stability of Anapa[®]-5FU/saline mixed solution during 120 hr

	Mean(±SD)				χ^2	p
	Initial	48 hr	96 hr	120 hr		
Anapa [®]	101.90(±1.41)	101.60(±1.99)	101.38(±1.30)	100.42(±1.31)	4.102	0.251

*

*p<0.05

Table 3. Stability of B company-5FU/saline mixed solution during 120 hr

	Mean(±SD)				χ^2	p
	Initial	48 hr	96 hr	120 hr		
B사	102.07(±0.64)	102.43(±0.89)	102.53(±2.77)	101.77(±2.74)	1.800	0.615

90% 이상을 유지하였고, Stability는 Anapa[®] (M=101.325)와 B사 (M=102.200) 둘 다 시간 경과에 따른 차이가 없는 것으로 나타났다. 즉 용기 내 안정성 시험이 gas 식과 balloon 식 모두 유효함량을 보여 주었다.

감사의 글

본 연구는 이화 프레지니어스카비의 지원하에 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, *et al.* Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179(4561): 663-666
2. MacMillan WE, Wolberg WH, Welling PG Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in humans. *Cancer Res* 1978; 38: 3479-3482
3. Jacob Lokich. Infusional 5-FU. Historical evolution, rationale, and clinical experience. *Oncology* 1998; 12(suppl7): 19-22
4. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 301-308,
5. Skokal WA. Infusion pump update. *RN* 1997; 60: 35-8.
6. Dorr RT, Trinca CE, Griffith K, *et al.* Limitations of a portable infusion pump in ambulatory patients receiving continuous infusions of anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 211-3.
7. Love DR, Owen H, Ilsley AH, *et al.* A comparison of variable-dose patient-controlled analgesia with fixed-dose patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 1060-4.
8. Rudolph H, Cade JF, Morley PT, *et al.* Smart technology improves patient-controlled analgesia. a preliminary report. *Anesth Analg* 1999; 89: 1226-32