

삼투압 약물주입 펌프의 개발[§]

김 동 선* · 최 성 옥**

* 강원대학교 기계의용공학과

Development of Osmotic Infusion Pump

Dong Sun Kim* and Seong Wook Choi**

* Dept. of Mechanical & Biomedical Engineering, Kangwon Nat'l Univ.

(Received March 28, 2014 ; Revised April 3, 2015 ; Accepted April 6, 2015)

Key Words: Osmotic Pressure(삼투압), Osmotic Flow(삼투흐름), Drug Infusion Pump(약물주입펌프), *In-vitro*(체외 실험)

초록: 점차 수요가 증가하는 소형의 약물주입펌프의 개발을 위하여 삼투압을 이용한 약물주입펌프를 제작하고 그 성능을 입증하고자 한다. 삼투압을 이용한 약물주입펌프는 상용화된 전기-기계식 펌프에 비해 무거운 배터리와 액추에이터가 필요 없기 때문에 작고 가볍게 만들 수 있으며, 탄성체 약물주입펌프와 달리 지속적인 압력을 발생시킬 수 있는 장점이 있다. 제안한 삼투압 약물주입펌프는 약물주머니, 삼투압 발생부, 용매 저장부, 반투막으로 구성되어 있다. 약물주입펌프의 성능을 평가하기 위하여 약물의 유량을 측정하고 압력을 측정할 수 있도록 체외 실험기구를 구성하였다. 측정결과 약물주입펌프는 20ml의 약물을 20 시간에 걸쳐 일정하게 공급할 수 있으며, 약물의 최대 압력은 400mmHg 이상이므로 위치 변화 또는 환자의 자세변화로 인하여 약물이 역류하는 위험을 원천적으로 예방할 수 있다.

Abstract: Because of increasing demand, a small portable drug injector that uses osmotic pressure for its operation force is developed, and its performance is evaluated. The osmotic drug injector can be small and lightweight because it does not require heavy batteries and an actuator, unlike previous electromechanical drug injectors. Moreover, its injection pressure can be sustained longer than that of previous elastic drug injectors. The new device is composed of a drug sac, osmotic pressure chamber, semipermeable membrane, and solvent chamber. To evaluate its performance, an in-vitro experiment was designed to measure the outflow and the injection pressure with respect to time. The experimental results show that the new drug infuser can continuously deliver 20 ml drug over a period of 20 h. The maximum injecting pressure was over 400 mmHg. Which prevents backflow caused by changes in the outlet pressure resulting from changes to the position of the device and the patient's posture.

1. 서 론

약물주입펌프는 통증 조절이나 약물치료가 필요한 환자에게 지속적으로 약물 치료를 목적으로 하는 의료기기이다.^(1,2) 약물주입펌프는 지속적으로 약물주입이 필요한 난치성 통증 환자 또는 당뇨병과 같은 만성질환인 환자들에게 적용되며, 극소량의

약물을 필요한 환부에 주입함으로써 진정작용, 변비, 피로, 판단력 저하등 약물의 부작용을 억제할 수 있다.⁽³⁾

약물주입펌프는 전기-기계식 펌프와 탄성체를 이용한 기계식 펌프로 구분할 수 있다. 전기기계식 펌프는 모터, 배터리, 무선조정기 등을 통해 약물 주입패턴을 조절할 수 있는 방식으로, Medtronic사의 "Synchromed"가 대표적인 제품이 있다. 이러한 전기기계식 펌프는 제어에 필요한 전자 부품 및 액추에이터 등에 의해 부피와 중량이 크기 때문에 저전력 및 소형화하는데 개발이 필요하다. 탄성체를 이용한 기계식 펌프는 풍선과 같이 탄성

§ 이 논문은 2014년도 대한기계학회 바이오공학부문 춘계 학술대회(2014. 4. 9.-11., The-K 경주호텔) 발표논문임

† Corresponding Author, swchoe@kangwon.ac.kr

© 2015 The Korean Society of Mechanical Engineers

을 가진 약물주머니를 이용해 약물을 주입할 수 있으나 주머니 내의 약물 양이 감소하면 약물주머니의 탄성력이 감소하고 약물 주입압이 떨어지기 때문에 약물 주입량이 일정하게 유지되지 않는 단점이 있다.⁽⁴⁾ 따라서 기존 제품들의 단점을 보완할 수 있는 새로운 구조의 약물주입펌프를 개발할 필요가 있다.

본 연구에서 제안하는 약물주입펌프는 액체의 농도차이로 인해 발생한 삼투압을 이용하여 약물을 주입하는 약물주입펌프를 제작하고 그 성능을 평가하고자 한다. 삼투압을 이용한 약물주입펌프는 크게 약물 주머니, 삼투압 발생부, 용매 저장부로 나눌 수 있으며, 삼투압 발생부와 용매저장부의 사이간의 농도차이에 의해 발생한 삼투압에 의해 약물을 주입하는 약물주입펌프이다.

제안한 약물주입펌프의 시제품을 제작하고 체외 실험을 통해 삼투압의 크기와 시간에 따른 변화를 측정하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 삼투압 약물주입 펌프 설계

Fig. 1 은 본 논문에서 제안하는 삼투압 약물주입펌프 프로토타입이다. 약물을 저장하는 약물주머니, 약물에 압력을 차이로 인해 이동시키는 삼투압 발생부, 용질의 이동을 차단하고 용매만 이동시키는 막, 용매를 저장하는 용매 저장부로 구성된다.

삼투압 약물주입펌프는 삼투압 발생부의 농도차이로 발생한 삼투압에 의해 용매저장부의 용매가 막을 통해 이동한다. 이동한 용매는 삼투압 발생부에서 약물저장고에 압력을 가해 약물을 주입하게 된다.

삼투압 약물주입펌프의 형상은 삼투압 발생부에서 발생한 압력을 약물저장부의 변형 없이 압축이 가능하도록 곡선 형상으로 제작되었으며, 약물주머니는 20cc 의 크기를 가지며 폴리우레탄 재질로 제작하였다. 또한 삼투압 발생부는 약물주머니에 균일한 압력을 작용하기 위해서 별도의 주머니를 제작 하지 않았으며 삼투압 발생부의 용액이 약물주머니를 둘러싸여 있는 구조이다. 막은 지름 0.5cm, Poresize 3~5 angstroms 의 Membrane (HTI, FO Membrane)를 선정하였고 삼투압 발생부와 용매 저장부 사이에 설치하였다. 추가적으로 용매 저장부와 하단에도 막을 설치하였다. 이 막은 인체내의 이식되었을 때 용매 저장부와 체액 간의 농도차이를 발생시켜 용매 저장부의 용매를 지속적으

Table 1 Analysis of the osmotic pressure of solutes

Solute	NaCl (1.71M)	NaCl (3.4M)	Mannitol (0.55M)	Mannitol (1.1M)
Osmotic Pressure	82.9atm	166atm	13.3atm	26.6atm

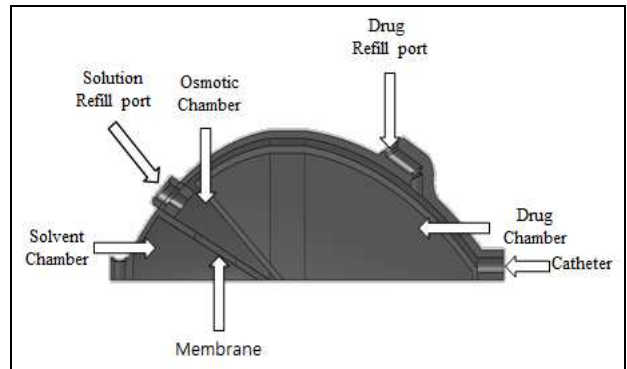


Fig. 1 Structure of the osmotic drug infusion pump

로 공급받을 수 있을 것이다. 그리고 약물저장부의 약물이 다 방출 되었을 경우 삼투압 발생부의 용액이 가득 차 있기 때문에 재충전 포트를 통해 공급 및 배출을 할 수 있도록 설계하였다.

2.2 삼투압

삼투압은 다른 두 액체를 반투막으로 막아 놓았을 때, 용질의 농도차이에 의해 용매가 옮겨가는 현상에 의해 나타나는 압력을 말하며, 용매의 이동을 “삼투흐름”이라고 한다. 삼투 흐름은 무한한 용매 내에서의 용질의 농도 차이에서는 일어나지 않으며, 막을 구분으로 두 구간의 농도차이가 나타났을 경우 발생하게 된다.⁽⁵⁾ 따라서 본 연구에서 제안한 약물주입펌프의 메커니즘으로 적용하기 위해 삼투압 및 삼투흐름에 대해 알아보았다.

본 연구에서는 제안한 삼투압을 이용한 약물주입펌프가 약물을 주입하기 위한 적당한 압력이 나오는지 용질의 몰 농도에 따른 압력을 계산하였다. 몰 농도와 삼투압의 관계는 다음과 같다.

$$P=CRT \quad (1)$$

여기서, P 는 삼투압, C 는 몰 농도, R 은 기체상수 0.082atm · l/K · mol, T 는 절대온도(296K)

하지만 이온화되는 염화나트륨(NaCl) 같은 전해질은 보정상수가 필요하기 때문에 몰 농도와 삼투압의 관계는 다음과 같다.

$$P=iCRT \quad (2)$$

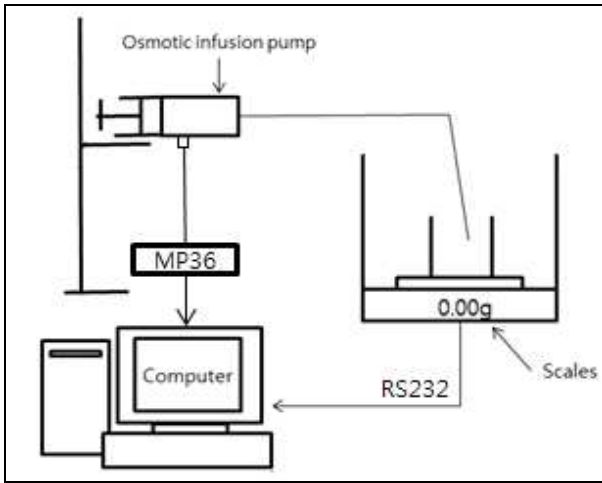


Fig. 2 Osmotic pressure and Flow rate measurement

여기서, i 는 반트호프의 계수 Table 1은 용액의 부피 10ml를 기준으로 각각 다른 용질 NaCl, Mannitol을 1g, 2g 통해 몰 농도를 계산하고 몰 농도에 따른 삼투압 공식을 통해 수치를 알아보았다. 수치는 용질에 따라 최소 13.3atm에서 최대 166atm으로 평균 동맥압력을 웃도는 수치였으며, 전해질인 NaCl(분자량 58.5)과 비 전해질인 Mannitol(분자량 182.17) 간의 삼투압 차이가 6배 이상 차이가 나는 것도 확인하였다. 하지만 두 용질 모두 적은 몰 농도만으로도 약물을 주입시키기 위한 충분한 압력을 낼 수 있을 것으로 기대된다.

2.3 삼투압 실험

Fig. 2 는 삼투압 실험과 *in-vitro* 실험을 할 수 있도록 구성하였다. 삼투압 실험은 제한한 약물주입펌프 이용하여 삼투압 발생부의 압력을 측정할 수 있도록 구성하였으며, 삼투압은 막을 경계로 두 구간의 용질의 농도차이로 발생하게 된다. 두 구간의 차이로 발생한 삼투압은 동등한 압력을 유지하기 위해 삼투흐름이 발생하게 되며 삼투흐름에 의한 압력측정을 할 수 있다.

본 논문에서의 삼투압 실험은 지름 0.5cm, Poresize 3~5 angstroms 의 Membrane (HTI, FO Membrane)을 이용하였으며, 용매로는 각각 증류수 10ml 를, 용질에는 1.7M 의 NaCl 를, 상온에서 실험 하였다. 또한 삼투압 발생부에는 용매가 이동함에 따라 발생한 압력을 측정하기 위해 별도의 Tube 와 압력센서 (BIOPAC Systems. Inc, USA)를 연결하여 압력의 변화를 25 시간 동안 측정하였다.

2.4 체외 실험

In-vitro 실험은 약물이 일정기간 동안 방출되는

Table 2 Experiment Equipment

Temperature	Room temperature
Membrane	FO-Membrance(HTI. Inc, USA) -Diameter: 0.5cm -Poresize: 3~5angstroms
Electronic Scale	MS-300(Motex. Inc, Korea) -Resolution: 0.01g -Linearity: $\pm 0.01g$ -Repeatability: $\pm 0.01g$
Pressure Sensor	MP36(BIOPAC. Inc, USA) -A/D Sampling Resolution: 24bit -Gain Ranges: 5x50,000(13 steps) -Input Voltage Range: Adjustable from $\pm 200 \mu V$ to $\pm 2V$ Sample Rate: 100,000 samples/sec

약물의 양을 시간에 따라 측정하여 일정한 유량을 갖는지 판단한다.

실험은 상온에서 1.71M NaCl 의 용질을, 지름 0.5cm , Poresize 3~5 angstroms 의 Membrane (HTI, FO Membrane)을, 컴퓨터와 연동 가능한 전자 저울(Motex, MS-300)을 사용하였다. 실험은 Fig. 2 와 같이 20 시간 진행하였으며, 동일한 조건으로 탄성체 약물주입펌프도 진행하였다.

2.5 결과

Fig. 3 는 삼투압 삼투압실험으로부터 얻은 시간에 따른 압력변화이다. 시간이 증가함에 따라 전체적으로 선형적으로 압력이 증가하는 것을 측정하였다.

Fig. 4 는 본 연구에서 제안한 약물주입펌프와 기존의 탄성체 약물주입펌프인 Accufuser® (Woo Yo ung Medical Co.,Ltd) 약물주입펌프를 *in-vitro* 실험을 통해 얻은 시간에 따른 Flow 변화이다. 실험은 총 6 번을 실험 하였다. 그 중 Case 1 ~ Case 5 는 삼투압약물주입펌프의 측정된 유량 값이며, 측정된 유량들은 적은 오차를 보이며 일정하게 유지되고 있다. 하지만 Case 1 과 Case 5 의 끝 부분 유량은 초기 부분 유량보다 감소한 것을 알 수 있다. 기존 탄성체 약물주입펌프인 Case 6 의 경우는 시간이 지날수록 유량이 감소하는 것을 알 수 있다.

2.6 토의

Fig. 3 는 시간에 따라 압력의 변화를 나타냈으며 최대 압력까지 도달한 시간은 20 시간이고 최대압력은 400mmHg 이다.

압력의 변화는 시간에 따라 선형적으로 증가하는 것으로 측정되었지만, 초기부분과 끝부분은 기

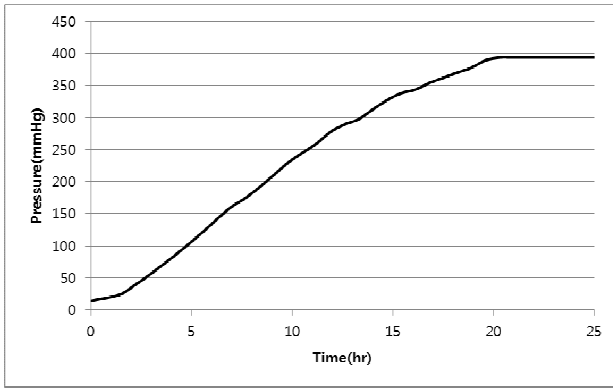


Fig. 3 Measured pressure according to time

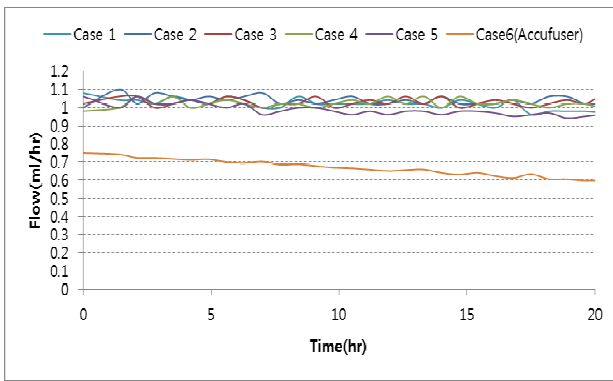


Fig. 4 Measured flow according to time

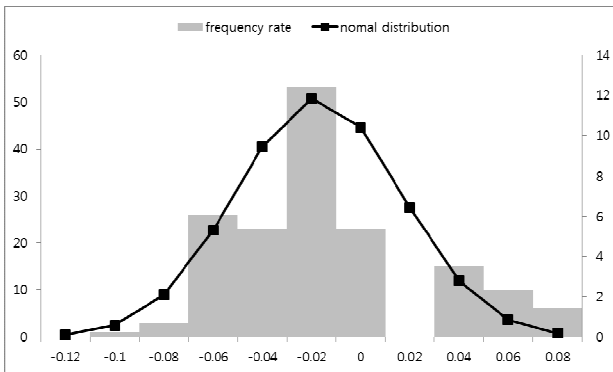


Fig. 5 Normal distribution and frequency of error range

울기가 감소하는 것을 알 수 있다. 삼투압은 이론적으로는 용매가 이동하며 용액의 농도를 희석하기 때문에 끝 지점에서의 기울기가 감소한다. 그런데 초기 지점에서는 압력의 기울기가 낮은 것은 삼투 현상과 상관없이 약물주머니의 기계적인 부하가 영향을 미쳐서 나타난 현상이다. 이 현상은 초기 부분의 용매의 시간당 이동량이 매우 작기 때문에 부하가 큰 약물 주머니의 부하를 이기기 위해서는 압력의 상승폭이 감소하게 된다.

Fig. 4 를 통해 삼투 흐름과 연관 있는 약물의 유량

을 측정함으로써 일정한 흐름을 갖는 것을 측정할 수 있었다. 또한 기존 탄성약물주입펌프의 유량을 측정함으로써, 기존 약물주입펌프의 문제점인 탄성력 감소로 인한 유량의 감소를 확인할 수 있었다. Fig. 5 는 실험과 목표 유량(1ml/hr)간 오차의 정규분포곡선과 히스토그램을 나타내었다. 총 5 번의 실험의 평균오차는 -0.01725 를, 표준편차는 0.03363 을 나타내고 있으며, 대부분의 유량의 오차가 5% 이내에 몰려있기 때문에 일정한 유량을 가진다는 것을 알 수 있다. 하지만 Fig. 5 를 통해 일정한 유량을 가진다는 것을 알 수 있었지만 끝 지점에 도달했을 때는 시작지점 보다 못한 유량을 가지는 것을 측정되었다.

끝 지점의 유량의 감소는 용매와 용질간의 용해가 제대로 이루어지지 않았을 것으로 살펴진다. 용질은 용매의 용해도 이상으로 넣을 경우 지속적인 용질의 용해로 인해 몰 농도를 일정하게 유지 시켜야 하지만 본 실험에서는 용질의 용해가 균등하게 일어나지 않아 감소한 것이다. 즉, 용매의 유입으로 인한 몰 농도의 감소와 불균등 용해가 삼투압에 영향을 미친 것을 보여진다. 따라서 추후에는 20 시간 동안 일정한 유량을 얻기 위해서는 실험에서 사용했던 1.71M 보다는 높은 몰 농도를 선정해서 용매와 용질간의 많은 반응을 기회를 주어지고 균등한 용해가 될 수 있도록 해야 할 것이다.

3. 결 론

본 논문에서는 약물치료가 지속적으로 필요로 하는 환자들에게 필요한 약물주입펌프를 제안하였다. 제안한 약물주입펌프는 삼투압 발생부에서 삼투압을 이용하여 약물을 주입하는 방식으로 개발되었으며, 제작된 프로토타입은 체외실험을 통해 기존 탄성약물주입펌프와 성능을 확인하였다.

삼투압 약물주입펌프는 약물을 주입하는 동안 일정한 압력변화를 가지고, 유동률을 유지하기 위하여 동력 없이도 약물이 주입이 가능하였다. 따라서 결과를 통해 삼투압 약물주입펌프는 기존의 약물주입기와 달리 일정 주입압으로 약물주입이 가능할 것으로 기대되지만, 끝 지점에서의 정확한 유량속도를 가지기 위해서는 약물의 용량과 사용 시간에 따른 몰 농도를 결정할 수 있도록 추후 연구가 필요하다

후 기

본 연구는 중소기업청에서 지원하는 2013 년도 중소기업기술개발지원사업(No. C1008959-01-02)의 연구 수행으로 인한 결과물임을 밝힙니다.

참고문헌

(References)

- (1) Ackermann, M., Maier, S., Ing, H., Bonnabry, P., 2007, "Evaluation of the Design and Reliability of Three Elastomeric and One Mechanical Infusers," *J Oncol Pharm Pract*, Vol. 13 No. 2, pp. 77~84.
- (2) Buckenmaier, Chester C. III, MD; Klein, Stephen M. MD; Nielsen, Karen C. MD; Steele, Susan M. MD, 2003, "Continuous Paravertebral Catheter and Outpatient Infusion for Breast Surgery," *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 97, Issue. 3, pp. 715~717.
- (3) Smith, T. J., Staats, P. S., Deer, T., Stearns, L. J., Rauck, R. L., Boortz-Marx, R. L., Buchser, E., Català, E., Bryce, D. A., Coyne, P. J., Pool, G. E. and for the Implantable Drug Delivery Systems Study Group, 2002, "Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared with Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug Related Toxicity, and Survival," *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20, No. 19, pp. 4040~4049.
- (4) Choi, S. W., Kang, S. M., Kim, H. Y. and Nam, K. W., 2011, "Development and *in vitro* Evaluation of a Flow Adjustable Elastic Drug Infusion Pump," *Journal of Engineering in Medicine*, Vol. 225, No. 11, pp. 1070~1077.
- (5) Anderson, J. L. and Malone, D. M., 1974, "Mechanism of Osmotic Flow in Porous Membranes," *Biophysical Journal*, Vol. 14, No. 12, pp. 957~982.