

다중챔버 단일주사기: 설계, 성능 평가

안서연^{*1)} · 이근우¹⁾ · 권태근¹⁾ · 김동연¹⁾

¹⁾삼양화학공업(주) 기술연구소

A Multi-chambered Single Autoinjector: Design and Performance Assessment

Seoyeon An^{*1)} · Keunwoo Lee¹⁾ · Taekeun Kwon¹⁾ · Dongyeon Kim¹⁾

¹⁾Samyang Chemical Research Institute of Technology Development, Korea

(Received 5 August 2016 / Revised 22 December 2016 / Accepted 24 February 2017)

ABSTRACT

An autoinjector allows a single use medical device serving for automatic intramuscular injection to deliver a dose of a particular emergency drug through an intuitive activation mechanism. By design and structure, autoinjectors are easy to use and are intended for self-administration by patients or untrained personnel.

Depending on the number of drugs filled in the cartridge, autoinjectors are divided by one-chamber type and multi-chamber type. Most autoinjectors may have a special structure including spring-loading syringes and needle which is specially designed to ensure strength due to the necessity of penetration through layers of clothing. The purpose of this study was to introduce the design technology of autoinjector of multi-chamber type that could be released into the two drugs sequentially. Additionally, we verified performance of the prototype developed by applying the design.

Key Words : Autoinjector(자동주사기), Self-administration(자가 투여), Multi-chamber(다중 챔버)

1. 서론

자동주사기는 응급 상황에서 피하주사나 근육주사를 자가 주사하도록 설계된 장치로 신경작용제 해독을 위한 군사적 사용을 목적으로 만들어 졌으나, 사용상의 편리함 때문에 자동주사기의 설계를 활용하여 민수용

제품에도 사용하고 있다.

자동주사기는 프리필드(사전충진형) 주사기(Prefilled Syringe Devices) 형태이기 때문에 주사액병(앰플, 바이알)에서 주사기로 약물을 채취하는 과정이 필요하지 않으므로 약물을 주사할 때까지 무균상태가 보장된다. 또한 정량을 충전하기 때문에 정확한 주입량 투여가 가능하고 생산 시 과량 충전을 하지 않아도 된다^{1,2)}.

민수용으로 개발된 제품의 예로는, 중증의 아나필락시스(anaphylaxis) 발생 시 사용하는 EpiPen[®] 및 심한

^{*} Corresponding author, E-mail: kiki@samyngchem.com
Copyright © The Korea Institute of Military Science and Technology

급성 또는 만성 통증의 완화에 사용되는 Morphine Autoinjector CII과 같이 단일 용량의 약물을 전달하는 단일챔버 자동주사기와 유기인계 살충제 해독에 사용하는 wet/wet 형태의 DuoDote[®]와 같이 병용 투여 약물을 전달하는 다중챔버 자동주사기가 있다. 군수용으로는 wet/wet 형태의 다중챔버 자동주사기인 DuoDote[®]와 같은 작동원리를 가지는 ATNAA(Antidote Treatment Nerve Agent, Auto-injector)가 있다(Fig. 1)^[1].

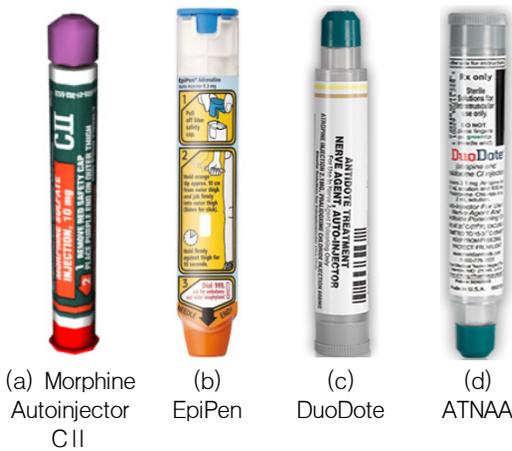


Fig. 1. Autoinjector(cited from ref. 1)

이와 같은 다중챔버 자동주사기는 약물을 충전하는 용기의 구조 상 제조 시 몇 가지 단점이 있다. 대표적인 예로 Meridian Medical Technology(MMT)의 ATNAA 자동주사기의 구조를 보면(Fig. 2)^[3] 일체형으로 된 용기의 중앙부에 플런저 스톱퍼(plunger stopper) 2를 삽입함으로써 2개의 약물 충전 공간을 확보하였는데, 이러한 형태는 무균성 확보를 위해 2개 약물이 동일한 공간에서 순차적으로 충전해야하므로 생산성이 낮아지고 교차오염의 위험이 있다. 또한 주사방향을 상향이나 수평으로 하여 주사할 경우가 수직으로 주사할 경우보다 두 번째로 방출되는 주사제가 적게 방출되어 주사액량에 차이가 발생한다. 그 이유는 주사액이 앞, 뒤 챔버에 주사액이 충전되는 과정에서 100% 완전하게 충전되지 않으므로 여유 공간에 공기가 채워지고 주사방향을 상향이나 수평으로 하여 주사하면 챔버에 있는 공기가 전부 또는 일부 주입되게 되어 결국 뒤 플런저 스톱퍼1이 완전히 앞으로 밀려나와도 앞 챔버에는 주사액이 남게된다. ATNAA 구조에서 보면 상향이나 수평으로 하여 주사할 경우, 앞 챔버의

플런저 스톱퍼 2와 플런저 스톱퍼 1 사이에 공간이 발생하며, 이 공간에 주사액이 잔류할 수 있다. 일반적으로 자동주사기는 응급상황에서 자가 투여를 목적으로 고안되었다. 그러므로 응급상황 발생 시 예측하지 못한 방향으로 주사할 수 있기 때문에 어떠한 방향으로 주사하더라도 표시량의 약물이 주입될 수 있는 구조를 가지는 것이 바람직하다.



Fig. 2. Detailed structure of ATNAA(cited from ref. 3)

본 연구팀은 DuoDote[®]와 ATNAA의 이와 같은 단점을 보완하여, 주사방향에 관계없이 항상 일정한 용량의 주사액을 주입할 수 있는 다중챔버 단일주사기(2in1)를 개발하였다^[4,5].

본 연구는 다중챔버 단일주사기(2in1) 설계에 관한 전반적인 기술을 개발하고 시제품의 작동성능을 평가하여 한국군에서 사용하고 있는 신경작용제 해독제인 KMARK-1(아트로핀 자동주사기+팜 자동주사기)을 대체할 수 있는 자동주사기의 기술 개발을 목표로 하였다. 나아가 수입에 의존하고 있는 응급의료용 자동주사기의 국내 개발 및 민간 의료분야에 다양한 응급의료약물의 적용 가능한 시스템을 개발하고자 하였다.

2. 본 론

2.1 특허기술 동향조사

자동주사기 기술과 관련된 특허의 정량분석을 통해 관련 연구의 전체적인 동향을 파악하고, 핵심특허를 선별하여 주요 선두기업의 특허 청구범위 분석 및 분쟁이력을 조사하고 더불어 다중챔버 단일주사기(2in1) 개발기술에 곧바로 적용할 수 있도록 권리 소멸된 특허를 조사하였다^[6].

본 동향조사에서는 1회 조작으로 2가지 약물을 순차적으로 투여할 수 있는 자동주사기 기술과 관련하여 2014년 7월까지 출원공개/등록된 한국, 미국, 일본, 유럽특허를 분석대상으로 하였고, WIPS, Thomas

Innovation(검색 DB)에서 검색하여 분석하였다. 분석의 주요 구조는 주사침을 포함한 약물 주입부, 챔버구조 및 피스톤을 포함한 가압구조(스프링 조립체)로 하였다. 분석결과, 본 연구팀의 설계안과 유사한 핵심특허는 총 444건이었으며 이중 유효특허를 10건으로 선정하였다. 이들 유효특허는 Meridan Medical Technology (MMT)의 특허가 8건이며 그 외 Duphar International 과 Pharmacia AB 보유 특허가 1건씩 조사되었으며 이에 대해 설계안 및 청구항을 심층분석하였다(Table 1).

Table 1. 10 Core patent(cited from ref. 6)

순서	특허 번호	출원인	현재상태
1	US 6,656,150	MMT	등록유지
2	KR 895,277		"
3	US 8,568,367		"
4	US 8,506,526		"
5	US 7,569,035		"
6	US 7,556,614		"
7	US 8,057,427		"
8	US 6,641,561		"
9	EP 245,895	Duphar	소멸
10	US 6,371,939	Pharmacia AB	등록유지

유효특허 10건에 대한 분석결과를 요약하면, 청구항의 제언기술이 본 연구팀의 설계안과 상이하여 특허 침해가능성이 낮고 또한 일부 특허는 그 권리가 소멸되어 자유롭게 실시할 수 있는 기술로 판단되어 본 연구팀의 설계안을 다중챔버 단일주사기(2in1) 개발에 적용하였다.

2.2 자동주사기의 구조와 작동 메카니즘

자동주사기는 일반적으로 약물을 주입하기에 충분한 힘을 가진 스프링 조립체(압축 코일 스프링 포함), 약물이 충전된 카트리지 타입의 용기, 주사침 및 외부하우징으로 구성되어 있다(Fig. 3).

스프링 조립체의 구조를 보면(Fig. 4) 스프링과 플런저 스톱퍼를 연결하기 위한 화살대가 스프링 내부에 있고 화살대의 우측 단에는 스프링을 압축된 상태로 유지하기 위한 스프링 지지부가 있다. 스프링의 좌측

단은 스프링집과 금속링에 의해 지지된다. 화살대 좌측 단의 화살촉은 벌어진 상태로 있는데 압력을 가하게 되면 오므라들면서 금속링의 내경을 통과 할 수 있게 되고 스프링이 활성화 된다. 안전침은 주사기 사용 전 화살대 축이 금속링으로부터 이탈되는 것을 방지한다.

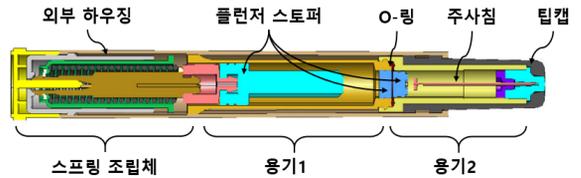


Fig. 3. Detailed structure of multi-chambered single autoinjector(2in1)

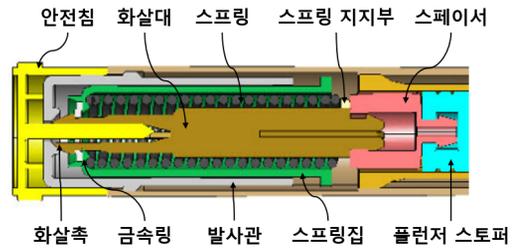


Fig. 4. Structure of spring assembly

본 연구팀에서 개발한 다중챔버 단일주사기(2in1)는 병용 투여 약물을 충전하기 위한 2개의 챔버를 확보하기 위해 2개의 용기를 사용하고, 각각의 용기 양단은 플런저 스톱퍼나 팁 캡(tip cap)으로 막아 밀봉한 후 억지끼움으로 결합하였다(Fig. 3). 약물이 충전된 용기는 독립되어 있으므로 각각 무균작업이 가능하다. 용기1의 좌측 단에 있는 플런저 스톱퍼는 Fig. 2에서 동일한 위치에 놓인 플런저 스톱퍼와 달리 돌출부가 전방으로 형성되어있다. 이러한 구조는 주사액이 완전히 방출된 후 용기 내부에 주사액이 잔류할 공간이 없기 때문에 주사방향에 관계없이 약물이 최대한 방출될 수 있도록 해준다.

자동주사기는 다음의 작동 메커니즘으로 체내 조직 및 기관에 약물을 전달한다.

안전침을 제거하고 압력을 가하면 스프링이 활성화되어 화살대가 전방으로 이동한다. 이에 따라 Fig. 5(a)와 같이 스페이스, 플런저 스톱퍼, 주사침도 전방으로 이동되어 주사침 전방이 팁캡을 뚫고 인출된다.

이때 주사침 후단의 유입구를 통해 용기 2에 충전된 용액이 1차로 방출된다. 용기 2에 충전된 용액의 방출은 용기 1과 용기 2 사이에 있던 플런저 스톱퍼가 용기 2 전방부에 밀착되면 완료된다. 이어서 Fig. 5(b)와 같이 스페이서에 연결된 플런저 스톱퍼가 더 전방으로 이동함에 따라 용기 1 내부에 있던 용액이 용기 2로 이동 된다. 이때 용액은 용기 2 전방의 확대된 내경(Fig. 5(c))과 용기 1과 용기 2 사이에 있던 플런저 스톱퍼 외벽 사이로 유입되고 주사침 후단의 유입구를 통해 2차로 방출된다.

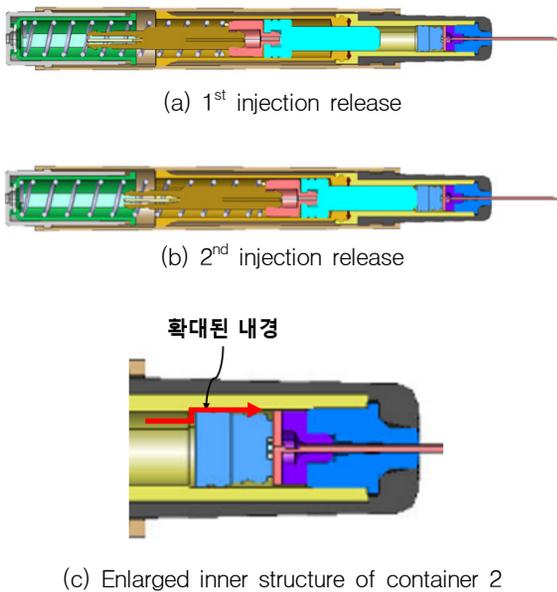


Fig. 5. Mechanism for injection

2.3 다중챔버 단일주사기(2in1) 설계

2.3.1 스프링 설계

스프링 설계를 위해서는 하중이 작용하지 않을 때의 스프링 전체 길이(자유 길이), 스프링 사용상에서 지정하는 하중(지정 하중, F), 지정 하중으로 인해 생긴 스프링의 변형(x)을 알아야 한다. 이는 곧 스프링 특성과 관계되는데 스프링 특성은 식 (1)과 같이 스프링 상수 k (단위: N/mm, {kgf/mm})로 표시할 수 있다⁷⁾.

$$k = \frac{F}{x} \quad (1)$$

k 값을 알면 식 (2)를 통해 스프링을 설계할 수 있다.

$$k = \frac{Gd^4}{8N_a D^3} \quad (2)$$

여기서 G 는 가로 탄성 계수(단위: N/mm², {kgf/mm²}), d 는 재료의 지름(단위: mm), N_a 는 유효 감김수(단위 없음), D 는 코일 평균 지름(단위: mm)을 나타낸다. 자동주사기용 스프링 재료로는 피아노선(KS D 3556의 PW2)과 스프링용 스테인리스 강선(KS D 3535의 STS 302, STS 316)이 쓰이고 있으며 이 재료에 해당되는 가로 탄성 계수 값은 Table 2와 같다⁸⁾. 코일 평균 지름은 코일 스프링의 코일 안지름과 바깥지름의 평균으로 산출되는데 스프링은 스프링 내부의 화살대를 통해 이동하므로 스프링 안지름 설계 시에는 화살대의 외경을 고려하여야 한다. 안지름을 너무 작게 설정할 경우 화살대가 스프링 내부에 끼여 스프링의 이동 시 장애가 될 수 있다. 또한 스프링은 설정한 장치 내부에 위치해야 하므로 스프링 바깥지름은 장치 내경을 고려하여 설계한다⁷⁾.

Table 2. Modulus of rigidity(cited from ref. 8)
(단위: N/mm²{kgf/mm²})

재료		G의 값
피아노선		78×10{8×10 ³ }
스프링용 스테인리스강선	STS 302 STS 316	69×10{7×10 ³ }

다중챔버 단일주사기(2in1)에서 스프링 전체 길이는 주사기 전체 길이를 고려하여 110 mm(냉간 setting 후 값)로 설정하였고, 지정 하중은 약물을 방출하기 위한 힘을 고려하여 11 kgf 이상으로 설정하였다. 지정 하중으로 인해 생긴 스프링 변형은 스프링 전체 길이에서 용기 1, 2를 제외한 범위 내인 35.5 mm로 설정하였다. 해당 값들로부터 스프링 상수 k 를 구하였으며(0.17 kgf/mm²), 상기 설명한 바를 고려하여 식(2)의 변수를 설정하고 스프링을 제작하였다. 제작된 스프링을 35.5 mm, 81.0 mm 2가지 조건으로 변형하였을 때 하중을 측정(높이 35.5 mm일 때 하중 평균: 5.18 kgf, 높이 81.0 mm일 때 하중 평균: 13.55 kgf, 각 20회 측정하여 스프링 상수를 구한 결과 이론적으로 설정한 값과 유사한 0.18 kgf/mm²임을 확인하였으며, 최종적으로 성능평가를 통해 스프링 설계의 적합성을 입증하였다.

2.3.2 용기 설계

용기는 인체에 유해하지 않은 재료여야 하며 사용 기간(또는 유효기간) 동안 내용의약품의 품질을 지속적으로 유지하도록 설계해야한다. 이를 위한 고려사항은 식품의약품안전처의 「의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가를 위한 가이드라인」에 제시되어 있는데 간략히 요약하면 다음과 같다.

- 보호성(Protection)

빛에 의한 노출, 용매의 손실, 수증기나 반응성 기체(산소 등)와 같이 의약품의 분해를 일으킬 수 있는 인자로부터 제품을 적절히 보호해야 한다.
- 배합적합성(Compatibility)

포장 구성 성분과 제형 사이의 상호작용으로 인해 제품의 품질에 부적합한 변화를 일으키지 않아야 한다.
- 안전성(Safety)

포장 구성 성분은 환자가 의약품 제제로 치료받을 때 노출될 수 있는 유해 물질이나 바람직하지 않은 양의 물질을 누출시키지 않는 재료로 만들어야 한다.
- 성능(Performance)

그것이 설계한 목적(용기·마개 시스템의 기능성: 환자 순응도 증가, 폐기물 최소화, 사용의 용이성 개선, 약물 전달 능력: 포장 설명서에 기재된 양이나 속도로 제품을 전달하는 포장 시스템의 능력)과 동일한 기능을 하는 능력을 갖추도록 설계한다.

상기에 제시된 고려사항들은 내용의약품의 종류에 따라 달라진다. 예를 들면, 용기인계 살충제 및 신경작용제 해독용으로 사용하는 아트로핀 주사제와 팜(염화프탈리독심) 주사제는 빛에 의해 분해가 쉽게 일어날 수 있기 때문에 차광을 위해 착색용기나 불투명한 2차 포장재료(상자나 겹포장)를 사용해야한다.

다중챔버 단일주사기(2in1)에서 용매의 손실은 2개 용기의 결합부와 용기·마개(container-plunger stopper, tip cap) 봉합 틈새를 통해 용매가 누출될 수 있고, 용기 표면으로 용매가 투과됨으로서 일어날 수 있다. 2개 용기의 결합부에서의 용매 누출은 Fig. 3과 같이 2개 용기 사이에 O-링을 삽입하고 외부하우징을 용기의 결

합부 직경에 맞게 2차 포장함으로서 방지하였다. 용기·마개 틈새를 최소화하기 위해 마개의 재료로 밀착력이 우수한 부틸고무를 사용하였다. 만약 항암제와 같이 내용의약품이 플런저 스톱퍼와 상호작용을 일으킬 경우 플런저 스톱퍼에 FluorTec[®]과 같은 Fluoro-polymer film을 코팅한다⁹⁾. Fluoropolymer film은 플런저 스톱퍼와 내용의약품 사이에서 장벽역할을 하여 상호작용을 막아준다. 용기 표면으로 부터 용매 손실을 막기 위해서는 용기 재료로 수분투과성이 낮은 것을 선택해야한다. 그뿐만 아니라 자동주사기 특성상 스프링 힘에 의해 플런저 스톱퍼가 밀리면서 약물이 전달되기 때문에 스프링이 발사될 때 용기에 가해지는 충격으로부터 저항성이 있어야 하며 플런저 스톱퍼가 용기 기벽을 따라 원활하게 이동할 수 있어야한다.

프리필드 용기의 재료로서 주로 유리(glass)를 많이 사용하고 있으나, 최근에는 cycloolefin polymer(COP)와 cycloolefin copolymer(COC)와 같은 엔지니어링 플라스틱을 사용하는 추세이다. 유리는 수분 투과성, 투명성 면에서 상당히 우수하나 배합적합성, 성능(깨짐 저항, 플런저 스톱퍼의 원활한 이동) 면에서 취약하다. 붕규산 유리로 만든 용기는 유리벽과 약물 사이의 상호작용으로 인해 약물의 알칼리도가 증가(pH shift)할 수 있다. 이는 유리의 제조 공정 중 냉각이 시작되는 580 °C 근처에서 나트륨 산화물이 유리에 남게 되기 때문이다. 잔류 나트륨 이온은 저장기간 동안 주사용수 속으로 방출되고 수산화 이온의 농도 증가를 유발한다 (Fig. 6)¹⁰⁾. 또한 유리의 경우에는 플런저 스톱퍼의 윤활성을 높이기 위해 용기 기벽에 실리콘 코팅을 하는데 실리콘이 용기 표면에 균일하게 분포되지 않은 경우 특정 영역에서는 윤활성이 불충분하게 되고 플런저 스톱퍼가 일관성 있게 이동하지 못하게 된다.

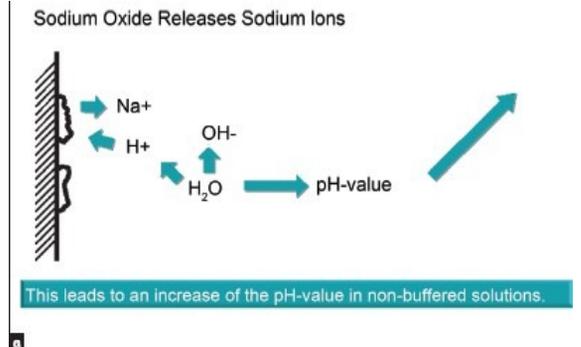


Fig. 6. pH shift in glass syringes(cited from ref. 10)

COC, COP와 같은 엔지니어링 플라스틱은 상기와 같은 유리의 문제점을 해결해 줄 수 있다. COP는 무정형(amorphous)의 투명 환상 올레핀(cyclic olefines)을 기반으로 하는 중합체이고 COC는 COP와 같은 환상 올레핀과 결정성 폴리올레핀인 polyethylene(PE)와 polypropylene(PP)의 공중합체로 구성되어 있다(Fig. 7).

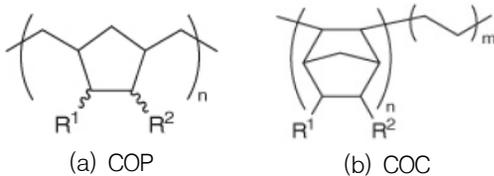


Fig. 7. Structural formula of COP and COC

Table 3. Comparison table of COP and COC (cited from ref. 11)

구 분	측정방법	단위	COP	COC
Specific gravity	ASTM D792	-	1.01	1.02
Water absorption	ASTM D570	%	<0.01	<0.01
Water vapor transmission	JIS K7129	g/m ² ·24hr	0.31	0.56
Light transmittance	ASTM D1003	%	92	92
Glass transition temperature	DSC	℃	136	140
Tensile strength	ASTM D790	MPa	62	66
Tensile breaking strain	ASTM D638	%	100	40

올레핀 특성 때문에 COC, COP는 톨루엔, 나프타와 같은 비극성 유기용매에 취약하나 가수분해, 산과 알칼리, 메탄올과 같은 극성 용매에 대한 내성이 있어 수성 주사제와 상호작용을 일으키지 않는다. COC,

COP는 낮은 수분 투과도, 유리와 같은 투명성, 우수한 깨짐 저항, 내열성과 같은 장점이 있는데 이와 같은 특성을 Table 3^[11]에 나타내었다. COC는 중합반응 중에 그 성질을 다양하게 변화시킬 수 있는데 공단량체 (comonomer)의 비율에 따라 열 변형 온도가 결정된다^[12]. COC, COP로 만든 용기는 별도의 실리콘 처리 과정 없이 단지 플러저 스토퍼에 fluoropolymer를 코팅하여 사용해도 다양한 온도와 시간에 따라 일관된 플러저 스토퍼 이동력을 보여준다. 따라서 프리필드 시린지 또는 자동주사기의 용기 소재로 적합하다.

다중챔버 단일주사기(2in1)의 아트로핀 및 팜 주사제 충전용 용기는 COP를 사용하였다.

2.3.3 주사침 설계

주사침 크기는 정확한 양의 약물을 정확한 주사 부위에 전달하기 위한 요소로 길이와 게이지(gauge, G)로 표시되며 게이지 숫자가 작을수록 공경의 크기가 증가한다. 주사침 길이와 게이지는 주사하고자 하는 조직에 영향을 받는데 일반적으로 수동 주사기에서 주사하고자 하는 조직에 따른 주사침의 크기는 Table 4와 같다^[13]. 자동주사기는 주로 응급상황에서 사용되기 때문에 대부분은 약물이 빠르게 흡수될 수 있는 근육주사 형태이다. 표에서 근육 주사용 주사침의 길이는 1 ~ 3 inch(25.4 ~ 76.2 mm), 주사침 게이지는 20 ~ 25 G이다. 한국군의 신경작용제 해독제로 사용되는 KMARK-1(아트로핀주사기+팜자동주사기)과 다중챔버 단일주사기(2in1)의 주사침은 22 ~ 23 G 이다. 주사침 길이는 18 ~ 23 mm로(Table 4) 수동 주사기의 주사침 길이에 비해 짧는데 이는 수동 주사기와 자동주사기가 사용방법에서 차이가 있기 때문이다. 수동 주사기 주사침이 피부 위에서부터 삽입되는 것과 달리 자동 주사기는 피부위에 두고 누르도록 되어 있는데(Fig. 8) 이 방법은 주사침이 주사부위에 닿은 상태에서 발사되기 때문에 피부에서 근육까지의 거리를 감소시키는 결과를 가져오고 용액이 조직에 더 깊이 뚫고 가는 것을 가능하게 한다^[14]. 상기에서 설명한 주사침 길이는 주사기가 작동 후 노출된 길이를 의미하는데 실제 주사침의 길이는 주사기 작동 후 주사기 내부에 남아 있는 주사침 길이를 고려하여 설계해야 한다.

주사침 게이지 선정은 Table 4에 제시된 범위 이내에서 목표하는 주사 시간에 따라 실험을 통해 결정한다. 일반적으로 주사시간은 주사침 직경이 작을수록 주사침 길이가 길어질수록 늦어진다^[15].

Table 4. Injector, needle size and parenteral dose according to injection site (cited from ref. 13)

	피내주사	피하주사	근육주사
목적	알러지 검사	인슐린이나 헤파린 등의 약물투여	피하나 피내로 주사할 수 없는 자극성 약물이나 더 많은 약물 투여
주사기의 크기	1 cc	2, 2.5, 3 cc	2, 3, 5 cc
주사침의 길이	3/8 ~ 5/8 inch	1/2 ~ 5/8 inch	1 ~ 3 inch
주사침의 굵기	26 ~ 27 G	25 ~ 27 G	20 ~ 25 G
주사용량	0.1-0.5 mL	1.5-2 mL	1회에 5 mL

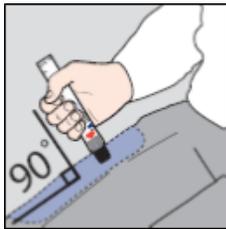


Fig. 8. Method of operation for autoinjector

2.4 성능 평가

주사기는 사용 목적에 따라 적합하게 설계 및 제작 되었는지 확인하기 위한 성능시험 항목이 달라지는데, 자동주사기의 성능시험은 FDA 지침에 따라 다음의 성능시험을 수행할 것을 권고하고 있다^[16].

- Injection time(i.e., time required to deliver the drug/biological product)
- Reliability of the mechanism to deliver the drug/biological product
- Depth of injection
- Safety features
- Verification for absence of leakage
- Chemical resistance(i.e., data to ensure that the injector and its label are not adversely affected by the recommended cleaning agents)

- Force required for assembly
- Force required to actuate the injector
- Force required to defeat the needle shield or other safety mechanism
- Needle bond strength(i.e., force required to pull the needle off the injector)

본 연구팀은 상기 성능시험항목 중 작동힘, 주사액량 및 주사시간, 주사 후 주사침 길이에 관한 시험을 수행하였다. 시험항목의 선정은 한국군의 신경작용제 해독제킷(KMARK-1) 중 아트로핀주사기 및 팜자동주사기의 국방규격 시험항목을 참고하였다^[17,18]. 성능시험에는 삼양화학공업(주)에서 제조한 아트로핀주사기(로트 번호: 삼양-15아930-172, 2015. 8), 팜자동주사기(로트 번호: 삼양-15아956-172, 2015. 8) 및 다중챔버 단일주사기(2in1)(로트 번호: 삼양-15-MA-001, 2015. 11) 등 3종류의 주사기를 각 100개씩 사용하였으며 각 주사기의 사양은 Table 5와 같다.

Table 5. Specifications of autoinjector

주사기 형태	아트로핀 주사기	팜 자동주사기	다중챔버 단일주사기
길이	95.0 mm	144 mm	150 mm
직경	12.2±0.1 mm	17.4±0.2 mm	17.4±0.2 mm
주사침 크기	22 G	22 G	23 G
주사침 길이	19 ~ 23 mm	18 ~ 23 mm	19 ~ 22 mm

다중챔버 단일주사기(2in1)의 목표성능은 KMARK-1 중 아트로핀주사기와 팜자동주사기의 국방규격^{[17]-[18]}을 참고하여 설정하였다(Table 6).

성능 평가 시험방법은 다음과 같다. 발사관 하부에 주사액을 받을 수 있는 삼각플라스크를 놓고 안전침을 제거한 주사기를 발사관 상부에 한 손으로 고정시킨다. 다른 손으로 push-pull gauge(IMADA, FB-10K)를 주사기 위에 장치한다(Fig. 9). 주사기 상부를 눌러 주사기를 활성화 시킨다. 주사기가 작동될 때 push-pull gauge의 눈금을 읽어 작동힘을 확인하고, 주사액의 유출이 끝날 때까지의 시간을 초시계로 측정하며 노출된 주사침의 길이를 vernier calipers(MITUTOYO, 50-181-20)를 사용하여 측정하고, 유출된 주사액의 증량(g)은 부피(mL)로 환산하여 주사액량을 확인한다.

Table 6. Required operational capability of each autoinjector(cited from ref. 17, 18)

구 분	제 원		
	아트로핀 주사기	팜 자동주사기	다중챔버 단일주사기
작동힘 (kgf)	0.9 ~ 3.6	0.9 ~ 3.6	0.9 ~ 3.6
주사시간 (s)	1	4	4
주사액량 (mL)	0.66 ~ 0.80	1.80 ~ 2.20	2.46 ~ 3.00
주사침길이 (mm)	19 ~ 23	18 ~ 23	19 ~ 22



Fig. 9. Apparatus for the measurement of activation forces of autoinjector

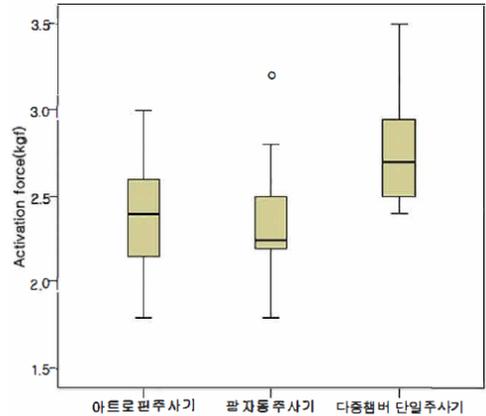
2.4.1 작동 힘

작동 힘은 화살대가 금속링을 이탈하기 위해 필요한 힘을 말하는데 이때 높은 레벨의 힘이 요구된다면 주사기를 작동할 수 없는 결과를 초래할 수 있다. 따라서 주사기를 작동하기 위해 필요한 힘은 주사기를 사용하는 사용자가 일상적으로 가할 수 있는 힘이어야 한다. 규정된 실험 조건에서 자동주사기를 활성화 하는데 필요한 힘은 시험한 모든 자동주사기에서 3.5 kgf 이하의 값으로 측정되었다(Fig. 10).

2.4.2 주사액량 및 주사시간

급성 심근경색, 신경작용제 중독, 아나필락시스와 같은 쇼크는 매우 빠르게 진행되므로 대략 초 단위의 빠른 주사시간이 반영되어야 한다. 실험 조건에서 각 주

사기의 주사시간은 3초 이내였으며 다중챔버 단일주사기(2in1)의 주사시간과 주사액량은 아트로핀주사기와 팜자동주사기의 주사시간과 주사액량을 합한 값과 유사하였다(Table 7, 8).



*Note: Median(line inside box), outlying values(circles)

Fig. 10. The force required(kgf) to actuate each autoinjector

Table 7. Mean derived volume dispensed(mL) for each autoinjector

구 분	주사액량		
	아트로핀 주사기	팜 자동주사기	다중챔버 단일주사기
Mean	0.75	2.13	2.87
SD	0.007	0.008	0.009
95 % CI*	[0.75-0.75]	[2.13-2.13]	[2.87-2.87]

*CI : Confidence Interval

Table 8. Mean injection time(seconds) for each autoinjector

구 분	주사시간		
	아트로핀 주사기	팜 자동주사기	다중챔버 단일주사기
Mean	0.27	1.15	1.46
SD	0.028	0.085	0.057
95 % CI	[0.26-0.28]	[1.14-1.18]	[1.45-1.47]

2.4.3 주사침 길이

자동주사기 발사 후 노출된 주사침 길이는 Table 9 및 Fig 11에 나타내었다. 주사기를 주사하는 대퇴부, 둔부의 피부-근육 최적주사길이(optimal intramuscular needle length, OINL)는 성인 남성에서 21.90 mm로^[19] 연구팀이 설정한 범위 이내의 값이었다.

Table 9. Mean exposed needle lengths(mm) for each autoinjector

구 분	주사침 길이		
	아트로핀 주사기	팜 자동주사기	다중챔버 단일주사기
Mean	20.05	22.05	20.85
SD	0.705	0.348	0.309
95 % CI	[19.94-20.36]	[21.89-22.21]	[20.70-21.00]



Fig. 11. Exposed needle lengths of atropine autoinjector(top), 2-PAM autoinjector (middle), multi-chambered single autoinjector(bottom)

2.4.4 플런저 스톱퍼 형태에 따른 주사액량 비교

형태가 다른 두 개의 플런저 스톱퍼에 대해 주사방향에 따른 주사 후 주사액량을 비교하였다. 미국 MMT의 DuoDote[®] 및 ATNAA는 전문의약품 및 군수품으로 분류되어 있어 국내 공급이 불가하여 비돌출형 플런저 스톱퍼(Fig. 2, 플런저 스톱퍼 1)를 제조한 후 다중챔버 단일주사기(2in1)(Fig. 3)에 조립하여 대조군으로 사용하였다. 주사액량 비교시험을 위해 각 형태별로 주사기 10개씩을 사용하였으며 용기 1에는 팜 주사액 2.2 mL를, 용기 2에는 아트로핀 주사액 0.8 mL를 각각 충전하여 최종 3.0 mL이 되게 하였다. 시험결과 주사침을 하향으로 하여 발사하였을 경우 두 형태의 플런저

스톱퍼 모두 90 % 이상의 주사액을 방출하였으나, 수평이나 상향 주사 시 비돌출형 플런저 스톱퍼는 충전액의 71.0 ~ 84.3 %의 주사액을 방출하였다. 이와는 달리 돌출형 플런저 스톱퍼는 어떤 주사방향으로 발사하여도 90 % 이상의 주사액을 방출하였다(Table 10).

Table 10. Injection volume according to injection direction

주사방향		플런저 스톱퍼 형태에 따른 주사액량	
		돌출형	비돌출형
수평	Mean	2.53	2.76
	SD	0.012	0.015
	95 % CI*	2.48-2.58	2.72-2.80
하향	Mean	2.86	2.89
	SD	0.015	0.006
	95 % CI*	2.82-2.90	2.88-2.90
상향	Mean	2.13	2.71
	SD	0.020	0.006
	95 % CI*	2.12-2.14	2.70-2.72

3. 결론

자동주사기는 휴대 및 사용이 편리하여 의료기술이 없는 사람도 응급상황에서 자가 투여가 가능하다. 자동주사기는 지속적으로 약물을 투여해야 하는 천식환자, 치매를 앓고 있는 만성질환자, 심장성 쇼크 및 과민성 쇼크의 위험이 있는 환자에게 사용이 권장되고 있으며 이용률도 늘어나고 있다. 늘어난 이용률에 따라 자동주사기도 사용자의 사용상 기능 개선, 제조비용을 낮추는 방향으로 발전하고 있다.

본 연구팀은 기존의 다중챔버 자동주사기의 용기와 플런저 스톱퍼의 구조를 변경하여 기능성을 향상시킨 자동주사기를 개발하였다.

주사제 충전 용기는 낮은 수분투과도, 내열성 및 비반응성을 가지는 엔지니어링 플라스틱인 COP를 적용하여 장기안정성을 확보하였다. 자동주사기의 작동 성능은 KMARK-1의 아트로핀주사기 및 팜자동주사기의

국방규격을 참고하여 비교 성능시험을 통해 확인하였다. 시험 결과, 주사기를 작동하기 위한 작동힘, 주사액량, 주사시간 및 주사 후 주사침 길이 등 모든 항목이 기준을 충족하였다. 그리고 주사제 충전 용기를 2개로 분리시킴으로서 무균충전을 용이하도록 하였으며 약물 간 교차오염을 방지하도록 하였다. 또한 스프링 조립체와 연결된 플런저 스톱퍼를 돌출형으로 제작하여 2번째 약물이 주사방향에 관계없이 90 % 이상 방출될 수 있도록 하였다.

이상의 결과를 요약하면, 본 연구팀에서 개발한 다중챔버 단일주사기(2in1)는 자동주사기의 기본성능을 만족하였으며, 주사방향에 상관없이 일정량의 주사액을 방출할 수 있었다.

본 연구결과를 발전시켜 실용화할 수 있는 성숙된 기술을 확보한다면 다음과 같은 파급효과를 기대할 수 있다. 첫 번째 기술적 측면으로, 미국, 유럽 등 일부 선진국에서 보유하고 있는 프리필드형 자동주사기 관련기술을 국산화함으로써 지적재산권을 확보할 수 있으며, 두 번째 경제적-산업적 측면으로, 수입에 의존하고 있는 응급의료용 자동주사기의 수입대체 효과 및 수출 효과도 기대할 수 있다. 세 번째 군사적 측면으로, 한국군의 신경작용제 해독제인 KMARK-1(아트로핀주사기 + 팜자동주사기)을 하나의 자동주사기로 단일화함으로써 신경작용제 중독 시 주사시간을 단축하여 해독효과를 상승시킬 수 있다. 이는 신속한 해독처치 기능으로 중독병사의 생존성 증대 및 화생방전의 대응능력을 향상시킬 수 있다. 나아가 군용 자동주사기 개발기술을 바탕으로 해외 방산수출을 추진할 수 있다. 이상과 같이 자동주사기의 기술개발은 민-군수용으로 다양하게 활용할 수 있다.

본 연구에서는 자동주사기의 성능시험 항목 중 기능적인 면에 초점을 맞추어 연구가 수행되었지만 향후 사용약물에 따른 임상학적 성능을 검증한다면 wet/wet 또는 wet/dry와 같이 두 종류의 응급의료 약물이 충전된 응급의료용 기기로 사용범위가 확대될 수 있을 것으로 기대된다.

후 기

본 연구는 2014년도 국방과학연구소 민-군기술협력사업(Civil-Military Technology Cooperation)인 “아트로핀-팜 단일주사기 개발(과제번호 : 14-CM-EB-07, 협약번호 : UM14302RD3)” 과제의 지원으로 수행되었습니다.

References

- [1] Single and Systems Telecom, “The Pre-Filled Syringes Market: 2015 ~ 2030 - Opportunity, Challenges, Strategies & Forecasts,” Dubai, 2013.
- [2] Justin M. Wright, “Developing Containers and Devices to Meet Emerging and Evolving Parenteral Needs,” ONdrugDelivery, United Kingdom, pp. 22-24, 2011.
- [3] O. Napoleon Monroe, N. Lawrence Dalling, Clarence M. Mesa, “Dispersion Multichamber Auto-injector,” US Pat. No. 5,092,843 A, 1992.
- [4] H. P. Shin, W. J. Seo, S. J. Choi, B. I. Hur, K. W. Lee, T. K. Kwon, B. K. Im, “2-Chamber Syringe,” KR Pat. No. 10-1508217, 2015.
- [5] H. P. Shin, W. J. Seo, S. J. Choi, B. I. Hur, K. W. Lee, T. K. Kwon, B. K. Im, “2-Chamber Syringe,” KR Pat. No. 10-1508218, 2015.
- [6] “Trend Survey Report of Patent Technology,” Korea Intellectual Property Strategy Agency, 2014.
- [7] “Coil Compression Springs for Auto-Injector Syringes,” Access Spring, 2016.
- [8] KS B 2400, Helical Compression and Extension Springs - Requirement for Design.
- [9] Christin Selent-Stier, “Development of an Adequate Strategy for a Global Change in the Primary Container Closure System of a Parenteral Herbal Drug,” Deutsche Gesellschaft for Regulatory Affairs, 2013.
- [10] Sagar Makwana, Biswajit Basu, Yogita Makasana, I and Abhay Dharamsi, “Prefilled Syringes: An Innovation in Parenteral Packaging,” International Journal of Pharmaceutical Investigation, Vol. 1, No. 4, pp. 200-206, 2011.
- [11] Y. SHIRAIISHI, Y. IKEGUCHI, “Corporate Profile & ClearJect™·Tas Pack™,” Taisei Kako Co., Ltd. 2015.
- [12] TOPAS, Medical brochure, 2011.
- [13] Kathy Quan, RN, BSN, PHIN, “How to Determine Needle Size,” Nursing Link, 2016.

- [14] “Adrenaline Auto-injectors: A Review of Clinical and Quality Considerations,” Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, United Kingdom, 2014.
- [15] Jonathan Wilkins, Iain Simpson, “Mathematical Modelling for Faster Auto-Injector Design,” Innovations in Pharmaceutical Technology, Issue 42, pp. 42-45, 2012.
- [16] “Guidance for Industry and FDA Staff: Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products,” U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health, 2013.
- [17] Atropine Injector, Automatic, Nerve Agent Antidote, KDS-6505-1002-3
- [18] Pralidoxime Chloride Injection, KDS-6505-1005-3.
- [19] Choi Dong-Won, Sohng Kyeong-Yae, Kim Bum-Soo, “Prediction of Optimal Gluteal Intramuscular Needle Length by Skinfold Thickness Measurements in Korean Adults,” Journal of Korean Acad Nurs, Vol. 40, No. 6, pp. 844-851, 2010.