

음프록시캠 겔을 이용한 음파영동이 경피투과와 염증에 미치는 효과

동신대학교 대학원 물리치료학과 · 동신대학교 물리치료학과¹⁾ · 동신대학교 대학원 물리치료학과

최석주 · 김태열¹⁾ · 윤세원

Transdermal permeation and Anti-inflammatory Effects of Piroxicam Gel by Phonophoresis

Choi Sug-Ju, R.P.T., M.P.T · Kim Tae-Youl, P.T., Ph.D¹⁾ · Yoon Se-Won, R.P.T., M.P.T

Dept. of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University

Dept. of Physical Therapy, College of Oriental Medicine, Dongshin University¹⁾

Dept. of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University

- ABSTRACT -

This study was performed that how phonophoresis using ultrasound for piroxicam affects transdermal permeation and anti-inflammatory effects. Transdermal permeation study conducted by using hairless mouse had two categories: control group and ultrasound group. Transdermal permeation was observed according to duty cycle and intensity. Anti-inflammatory effects were determined using in Sprague-Dawley rat. The subjects were divided into three groups of six SD rat each 24 hour, 48 hour, 72 hour. The results of this study were as follows:

1. Transdermal permeation of piroxicam was measured according to ultrasound duty cycle. This research demonstrates that ultrasound group retains more transdermal permeation than control group, and that pulsed ultrasound group holds a little more transdermal permeation than continuous ultrasound group.
2. The transdermal permeation of piroxicam is closely related with ultrasound intensity. Effect of each group of transdermal permeation was significant rises in proportion to ultrasound intensity.
3. By observing inflammation of the tissue caused by trauma, phonophoresis group showed more significant of anti-inflammatory effect.

The conclusion of phonophoresis was found to improve significantly the transdermal permeation and the anti-inflammatory effect.

Key Word : Phonophoresis, Transdermal Permeation

I. 서 론

1920년대 수중에서 초음파에 의해 발생하는 고 압력파(high pressure wave)가 생체조직에 영향을 준다는 것이 알려진 이후, 1930년대에 들면서 치료적 목적의 초음파가 사용되기 시작하였다(Repacholi 1987). 초음파는 미세진동(microvibration)으로 인한 기계적 효과에 의해 조직액에서 작은 기포들이 초음파의 진동에 의해 수축 확장되면서 형성되는 공동화(cavitation) 현상을 유발한다(Apfel, 1991). 공동화는 국소전류(eddy currents)를 발생시켜 초음파 빔 안에서 회전력과 응력(rotational forces and stresses)이 가해져 조직액의 운동이 발생한다(Nyborg, 1982). 조직액 운동의 활성화는 조직액을 한 방향으로 흐르게 하는 음향흐름(acoustic streaming) 효과가 나타나 막 투과성, 이온운동, 세포활동을 증가시킨다.

임상에서는 오래 전부터 약물의 경피투여를 위한 물리치료양식으로 이온도입(iontophoresis)과 음파영동(phonophoresis)이 가장 많이 활용되어 왔다. 그러나 이온도입에 비해 음파영동의 임상적 활용이나 연구는 그다지 활발한 편은 아니었다. 초음파를 이용한 경피약물투과 연구는 1954년 Fellinger와 Schmid에 의해 음파영동에 대한 최초의 임상보고가 발표된 이후 현재까지 여러 가지 약물을 대상으로 다양한 연구가 진행되었다(Muir et al, 1990 ; Ciccone et al, 1991 ; Franklin et al, 1995 ; Bare et al, 1996 ; Meidan et al, 1999 ; Mitrigotri et al, 2000). 초음파를 이용한 음파영동의 경피약물투과 촉진효과에 대한 현재까지 몇 가지 이론들을 정리하면 초음파의 압력 에너지가 약물 및 피부에 직접 약물의 수송동력으로 작용되거나, 초음파의 열적 효과에 의해 조직온도가 상승되어 피하 혈관을 확장시켜 순환계내로 약물의

투과속도를 증가시켜 약물의 경피투과를 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 또한 세포막의 투과성이 증가 되어 세포 내로 약물의 확산을 촉진한다는 이론도 제시되고 있다(Speed, 2001).

약물의 경피투과를 촉진시키기 위한 물리적 동인으로 외적 조절방법에는 직류를 이용한 이온도입과 초음파를 이용한 음파영동이 있다(Tale and Kari, 1988). 이온도입은 약물의 전하분자를 직류에 의해 피부부를 투과하여 수송한다. 따라서 pH의 변화와 전류밀도의 증가로 피부화상을 쉽게 유발시킬 수 있으며, 약물이 용액상태의 극성물질이어야 한다는 단점이 있다. 그러나 음파영동은 전도 매개체에 함유된 약물분자가 초음파의 에너지에 의해 피부부를 투과하여 흡수되며 초음파에 의해 생체조직이 열적, 기계적, 화학적으로 변화를 일으켜 약물투과를 촉진시킨다. 음파영동은 약물의 이온화에 따른 사용 제한이 없고, 투과도가 5 cm 이상으로 심부투과가 가능하며, 이온도입에 비해 치료시간이 매우 짧고 피부화상의 위험이 최소화된다는 장점을 가지고 있다(Franklin et al, 1995). 그 외에도 약물을 크림, 겔, 유제 등 다양한 형태로 사용 할 수 있으며, 치료시 환자에게 안락한 자극을 줄 수 있고, 초음파의 열적 및 비열적 효과나 전기영동(electroporation)과의 병행시 상승 효과(synergy effect)를 얻을 수 있다. 초음파 치료시 조직온도상승에 영향을 미치는 기법의 중요성이 강조되면서 매개변수들에 대한 주의가 필요하며, 연부 조직의 온도변화는 매질유형, 주파수, 강도, 치료시간, 적용방법, 변환기의 크기등에 의해 온도상승이 변한다(Draper, 1995).

NSAID(nonsteroidal antiinflammatory drug)는 구조적 특징에 따라 salicylic acid 유도체, pyrazolone 유도체, propionic acid 유도체, phenybutazone 유도체, fenamic acid 유도체, indene 유도체 등으로 구분된

다. NSAID의 작용기전은 염증 유발부에 prostagladin이라는 지질성분이 다량으로 합성되는데 이것은 면역반응에 중요한 역할을 하는 매개체 세포 내 arachidonic acid로부터 합성된다. 이 합성과정에 cyclooxygenase라는 효소가 관여하는데 NSAID계 소염진통제는 염증이 있는 말초조직에서 cyclooxygenase 효소의 작용을 억제하여 prostagladin의 합성을 저해한다. NSAID계 소염진통제는 주로 근골격계 통증, 수술 후 통증, 두통, 생리통 등에 효과적이며 다량 투여시 내성이나 의존성을 유발하지 않으나 위장장애, 간독성 등의 부작용이 출현한다(Honig, 1994). 따라서 근골격계 염증성 병변을 주로 다루는 물리치료 분야에서는 오래 전부터 음파영동이나 이온도입을 이용한 경피약물투여가 임상에서 사용되어 왔다. 과거에는 salicylate, hydrocortisone 등의 소염진통제가 주로 사용되었으나, 최근 들어 NSAID계 소염진통제인 indomethacin, ketoprofen, piroxicam 등의 경피제제를 이용한 초음파영동이 많이 사용되고 있다. 특히 피록시캄은 oxicam 유도체로서 다른 NSAID계 소염진통제에 비해 반감기가 길어 류머티스 관절염, 퇴행성 관절염, 강직성 척추염, 등에 효과적으로 사용되고 있으나 경구투여시 위장장애를 심하게 일으키는 약물 중의 하나이다(Gilman et al, 1991). 따라서 이러한 부작용을 최소화시키기 위해 피록시캄 겔의 경피투과에 대한 연구가 다양한 형태로 진행되어 왔고(Marks and Dykes, 1994, Santoyo et al, 1995), 현재 피록시캄 경피제제가 개발되어 시판되고 있으며 대부분이 겔 형태이기 때문에 피록시캄 겔을 음파영동용 경피제제로 이용이 가능하다. 그러나 초음파에 의한 피록시캄 겔의 경피투과도를 측정하여 음파영동용 경피제제 이용 가능성에 대한 연구가 필요한 실정이다.

따라서 본 연구는 초음파를 이용한 음파영동이 피록시캄 겔의 경피투과에 미치는 효과와 음파영동에 의한 피록시캄 겔의 항염효과를 확인하고자 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 경피투과 실험

1) 실험군 및 초음파 적용

실험에는 체중이 25 ± 5 g인 웅성 hairless mouse(Charles River Lab., USA) 15마리를 사용하였으며 실험실은 25 ± 2 °C의 온도로 일정하게 유지하였으며, 12시간 주기로 명암을 조절하였다. 실험기간 동안 모든 실험동물들은 물과 먹이를 자유롭게 급식하게 하였다.

실험은 대조군과 초음파 적용군으로 나누고 초음파 적용군은 임무주기(duty cycle)와 강도에 따라 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군, 지속초음파 1.5 W/cm² 적용군, 지속초음파 2.0 W/cm² 적용군, 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군으로 나누어 군당 3마리씩 배정하였다. 실험을 위해 hairless mouse를 경추탈구법으로 희생시킨후 복부에서 피부를 분리한 다음 주의하여 피하지방 및 모세 혈관을 제거하였다. 투과측정장치(Lab Fine, FCDV-15, Korea)의 receptor compartment에 완충용액(pH 7.4)을 가하고 분리한 피부의 진피층이 receptor compartment 측을 향하게 장치한 다음 시판되는 피록시캄 겔(0.5%)을 donor compartment에 0.5 g 적용한 후 초음파 변환기를 장치하였다. 실험에는 지속 및 맥동초음파 변환이 가능한 초음파 기기(EnrafNonius, Sonopulse 590, Netherlands)를 사용하였으며 초음파 변환기는 도형면적(geometric area, GA)이 1.4 cm², 효과적방사영역(effective radiating area, ERA)이 0.8cm², 빔 비-균질성비(beam non-uniformity ratio, BNR)가 6.0 max.인 기종을 사용하였다.

실험에는 주파수가 1 MHz인 초음파가 사용되었다. 지속초음파 적용군은 시간당 10분씩 단속적으로 총 70분을 적용하였으며, 맥동초음파 적용군은 맥동반복 주파수(pulse repetition frequency)가 100 Hz, 맥동반복주기(pulse repetition period)가 10 ms, 맥동시간이 2 ms, 맥동단속시간(pulse pause)이 8 ms로 임무주기가 20%인 매개변수를 사용하여 실험이 종료되는

7시간 동안 지속적으로 적용하였다.

2) 시료 채취 및 분석

시료는 30분, 1시간, 3시간, 7시간대에 receptor compartment로부터 취하고 동량을 보충하였다. 시험액의 온도는 37 ± 0.2 °C, 교반속도는 600 rpm으로 유지하였다. HPLC(Shimadzu, LC-10AT, Japan)의 분석조건으로 컬럼은 μ -Bondapack C18 컬럼(3.9×300 mm)을 사용하였으며, 온도는 40 °C로 유지하였다. 이동상으로는 methanol과 pH 7.4 완충액의 혼합액을 사용하였다. UV detector의 파장은 254 nm, 유속은 1.2 mL/min, 감도는 0.01 AUFs였고 얻어진 피크의 면적을 측정하여 계산하였다.

2. 조직학적 연구

1) 실험군 및 처치

실험에 사용된 동물은 체중이 230 ± 30 g인 웅성 Sprague-Dawley계 rat(대한 동물 사육사) 54마리로 실험실 사육조건은 경피투과 실험과 동일하게 적용하였다.

외상유발은 Mendel 등(1992)의 방법을 변형하여 실험하였다. 실험은 어떠한 치료도 하지 않은 대조군(I군), 피록시캅 겔만 적용한 약물도포군(II군), 피록시캅 겔과 맥동초음파를 동시에 적용한 음파영동군(III군)으로 나누고 각 군에 24시간, 48시간, 72시간대별로 6마리씩 배정하였다.

외상 유발을 위해 rat의 좌측 둔부의 털을 전기제모기를 이용하여 상처 없이 잘 제거한 다음 ketamine HCL로 마취한 후 실험대 위에 좌측 둔부가 잘 노출되도록 고정시켰다. 피부가 파열되는 것을 방지하기 위해 손상시킬 왼쪽 대퇴부 위에 붕대로 여러 겹 감은 판자 조각(2×2×0.5 cm)을 올려 놓 다음 그 위에 80 cm 높이의 원통형 유리관을 직각으로 세운 뒤 85.5 g의 쇠 구슬을 1회 낙하시켜 외상을 유발시켰다.

치료는 대조군(I군)을 제외한 모든 실험군에 적용되었으며, 약물도포군(II군)은 손상부위에 1 g의 피록시캅 겔을 바른 후 5회 정도 문질러 주었다. 음파영동군(III군)은 1 g의 피록시캅 겔을 바른 후 맥동초음파를 경피투과실험과 동일하게 적용하였으며, 치료용량 1.0 W/cm² SATAi(spatial average temporal area intensity)를 사용하였다. 초음파 변환기의 조건은 경피투과 실험의 조건과 동일 하였다. 치료는 손상 직후, 손상 후 24시간, 48시간에 각 1회씩 총 3회 실시하였다.

2) 조직 채취 및 염색

모든 실험군은 손상 직후, 손상 후 24시간, 48시간, 72시간에 랫트의 경추를 탈골시켜 희생시킨 후 좌측 둔부의 피부를 제거하고 둔부근육과 함께 주변의 결합조직과 지방조직을 포함시켜 적출하여 pH 7.4인 포르말린용액에 고정하였다. 고정된 조직들은 회전식 자동침투기(Sakura, 4640B, Japan)를 사용하여 탈수, 투명 및 침투과정을 14시간동안 실시하였으며, 파라핀 블록의 제작을 위하여 파라핀 포매센터(Sakura, 4709, Japan)를 사용하였다. 염색에 필요한 미세절편을 취하기 위하여 회전식 미세박절기(Sakura, 2040, Japan)로 3~5 μ m 두께로 조직절편을 취하였다. 제작된 절편은 통상적인 H & E 염색하여 광학현미경(Olympus, BX50, Japan)으로 관찰하였다. 조직학적으로 모세혈관의 출혈 및 충혈이나 염증세포의 침윤이 없는 경우를 음성반응으로 판정하였고, 모세혈관의 출혈 및 충혈, 염증세포의 침윤 정도를 구분하였다.

III. 결 과

1. 경피투과 실험

1) 초음파 임무주기에 따른 경피투과

각 측정 시간대에서 피록시캅의 경피투과량은 대

조군 및 초음파 적용군 모두에서 경피투과량에는 차이가 있었지만 점진적으로 증가되는 추세를 나타내었다. 대조군과 초음파 적용군의 임무주기에 따른 피로시감 겔의 경피투과량은 초음파 총 적용시간이 비슷한 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군과 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군을 비교하였다. 대조군의 경피투과량은 실험 시작 후 7시간대까지 완만하게 증가되는 양상을 나타내었으나, 초음파 적용군들은 실험 시작 후 1시간대부터 대조군에 비하여 경피투과량이 급속히 증가되었다. 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군이 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군에 비하여 각 시간대에서 약간 높은 경피투과량을 나타내었으나 유의한 차이는 아니었다 (Fig 1).

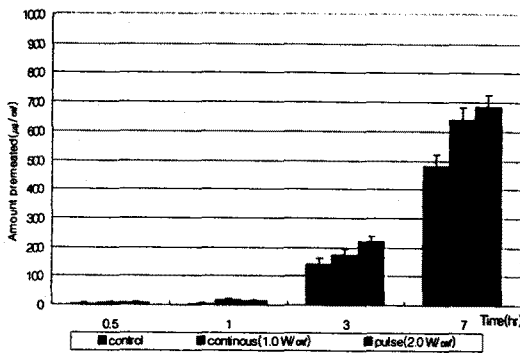


Fig 1. Changes of transdermal permeation in duty cycle.

2) 초음파 강도에 따른 경피투과

초음파 강도에 따른 시간대별 피로시감 겔의 경피투과량은 실험군 모두에서 시간이 경과함에 따라 경피투과량에는 차이가 있었지만 지속적으로 증가되는 양상을 나타내었다. 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군의 경피투과량은 3시간대부터 급속히 증가하기 시작해 7시간대까지 증가하는 양상을 나타내었으며 지속초음파 1.5 W/cm² 적용군과 지속초음파 2.0 W/cm² 적용군은 1시간대부터 급속히 증가하기 시작하여 7시간대까지 지속적인 증가를 보였다. 각 측정 시간대에서 초음파 강도에 따른 경피투과량은 지속초음파 2.0 W/cm²

적용군, 지속초음파 1.5 W/cm² 적용군, 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군 순으로 높게 나타나 초음파 강도가 증가할수록 경피투과량도 증가 되었다(Fig 2).

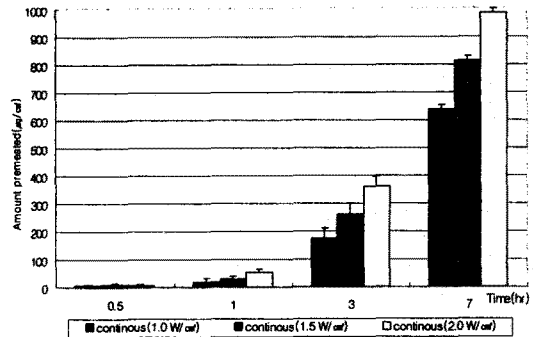


Fig 2. Changes of transdermal permeation in intensity.

2. 조직학적 연구

각 군의 0시간에서 실험동물 모두 손상부위의 모세혈관 (capillary)에 출혈 (haemorrhage)과 충혈 (hyperemia)이 관찰되었다.

대조군 (I군)에서는 손상 후 24시간에서 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 4 마리(67%), 약간심한 경우가 2 마리(33%)로 나타났으며, 주로 호중구의 침윤이 많이 관찰되었다. 손상 후 48시간에서는 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 3 마리(50%), 약간심한 경우가 3 마리(50%)였으며, 호중구의 감소와 림프구의 침윤이 관찰되었다. 손상 후 72시간에서는 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 3 마리(50%), 약간심한 경우가 2 마리(33%), 약한 경우가 1 마리(17%)로 나타났다. 근의 막에서 결합조직의 증식이 관찰되었다(Table 1).

약물도포군 (II군)에서는 손상 후 24시간에서 모세혈관의 출혈 및 충혈과 염증세포의 침윤이 심한 경우가 4마리(67%), 약간심한 경우가 2 마리(33%), 호중구의 침윤이 많이 관찰되었다. 손상 후 48시간

에서는 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 2 마리(33%), 약간심한 경우인 경우가 3 마리(50%), 약한 경우가 1 마리(17%)였으며, 림프구와 단핵구 침윤이 관찰되었다. 손상 후 72시간에서는 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 1 마리(17%), 약간심한 경우인 경우가 3 마리(50%), 약한 경우가 1 마리(17%)로 출혈 및 충혈, 염증세포의 침윤이 거의 관찰되지 않았다(Table 1).

맥동초음파를 이용한 음파영동군(Ⅲ군)에서는 손상 후 24시간에서 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 3 마리(50%), 약간심한 경우가 2 마리(33%), 약한경우가 1마리(17%)였으며, 주로 호중구의 침윤이 관찰되었다. 손상 후 48시간에서는 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 심한 경우가 1 마리(17%), 약간심한 경우가 2 마리(50%), 약한 경우가 3 마리(17%)였으며, 호중구의 침윤은 감소하였고 림프구의 침윤이 관찰되었다. 손상 후 72시간에서는 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 약한경우가 1 마리(17%), 5 마리(83%)에서 출혈 및 충혈, 염증세포의 침윤이 거의 관찰되지 않았다(Table 1).

이상에서 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포 침윤의 정도가 약물도포군(Ⅱ군)에서 시간이 경과함에 따라 감소하지만, 맥동초음파를 이용한 음파영동군(Ⅲ군)에서는 관찰되지 않아 대조군(Ⅰ군)에 비해 실험군에서 모세혈관의 출혈과 충혈 및 염증세포의 침윤이 호전되었으며, 특히 음파영동군(Ⅲ군)에서 가장 호전되었다.

IV. 고 찰

경피약물 수송체계를 이용한 약물투여 방법은 전통적으로 사용해온 경구투여나 또는 주사에 비하여 위장장애를 최소화시키고, 간편하게 사용할 수 있으며, 약물의 지속적 투여가 가능하다는 등 여러 가지 장점을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 각 질층(stratum corneum)의 낮은 투과성으로 인하여

Table 1. Histological change in muscle of rat in belonging in each group.

Group	Time(hr)	No. of rats	Micro ¹			
			- ² (%)	+ ³ (%)	++ ⁴ (%)	+++ ⁵ (%)
I	0	6	0(0)	0(0)	0(0)	6/6(100)
	24	6	0(0)	0(0)	2/6(33)	4/6(67)
	48	6	0(0)	0(0)	3/6(50)	3/6(50)
	72	6	0(0)	1/6(17)	2/6(33)	3/6(50)
II	0	6	0(0)	0(0)	0(0)	6/6(100)
	24	6	0(0)	0(0)	2/6(33)	4/6(67)
	48	6	0(0)	1/6(17)	3/6(50)	2/6(33)
	72	6	1/6(17)	1/6(17)	3/6(50)	1/6(17)
III	0	6	0(0)	0(0)	0(0)	6/6(100)
	24	6	1/6(17)	2/6(33)	3/6(50)	0(0)
	48	6	3/6(50)	2/6(33)	1/6(17)	0(0)
	72	6	5/6(83)	1/6(17)	0(0)	0(0)

1 : Hemorrhage and hyperemia in capillary and infiltration of inflammation cells

2 : 0%

3 : Slight to mild

4 : Moderate

5 : Severe

6 : Number of rat having microscopic lesions/number of rats(%)

I : Control group

II : Gel group

III : Phonophoresis group

약물분자가 매우 느리게 투과되기 때문에 경피를 통하여 치료적 목적을 달성하는데 어려움이 있다. 물리적으로 약물의 경피투과는 주로 단순확산에 의해 일어나지만 이러한 단순확산에 의한 경피투과는 분자량이 낮은 약물에서만 효율성을 얻을 수 있기 때문에 약물의 경피투과를 촉진시키기 위해 다양한 용매, 계면활성제 및 알콜류와 같은 경피흡수 촉진제나 전류, 초음파, 자장 등 물리적 동인들이 사용된다(용철순 등, 2000).

본 연구에서 경피투과 촉진을 위해 사용된 초음파는 주로 공동화(cavitation)에 의해 형성된 세포간 통과로와 부속기관 통과로를 통하여 이루어지며, 또한 초음파에 의해 세포막의 투과성이 증가되어 세포통과로를 통해서도 이루어진다(Mitragotri et al, 1995). 음파영동은 초음파 주파수에 따라 1MHz 이하의 저-주파수 음파영동(low-frequency phonophoresis), 1MHz에서 3MHz 사이의 치료-주파수 음파영동(therapeutic-frequency phonophoresis), 3MHz에서 15MHz 사이의 고-주파수 음파영동(high-frequency phonophoresis)으로 분류된다.

음파영동을 적용할 때 초음파의 주파수에 따라 약물의 경피투과도가 달라지는데 일반적으로 분자량이 많은 약물에서는 저 주파수 음파영동이 고 주파수 음파영동보다 경피투과가 더 효과적인 것으로 보고되고 있으며 특히, Insulin, interferon γ 등 분자량이 큰 대부분의 약물들은 저-주파수 음파영동에서 경피투과가 증가되는 것으로 보고되었다(Mitragotri, 1995). 따라서 대표적인 NSAID중 하나인 피록시캄의 경피투과를 평가하는 본 연구에서도 임상에서 소염진통제의 음파영동에 가장 많이 적용되는 1 MHz 초음파를 사용하였다.

음파영동에 의한 경피투과에 영향을 주는 매개변수 요인으로 초음파의 주파수 외에도 강도, 임무주기가 있으며, 이러한 매개변수는 조직온도의 상승에 영향을 준다(Junji Asano et al, 1996). 초음파 임무주기에 따른 피록시캄의 경피투과량 변화는 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군과 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군을 비교하였다. 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군은 시간당 10분씩 실험이 종료될 때까지 단속적으로 70분을 적용하였고, 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군은 맥동율이 20%로 시간당 12분씩 실험이 종료될 때까지 지속적으로 총 84분이 적용되어 총 적용시간이 비슷하였다. 경피투과량은 30분대에 대조군과 초음파 적용군에서 경피투과량이 별다른 차이를 보이지 않았다. 1시간대부터 대조군보다 초음파적용군의 경피투과량이 유의한 증가를 보였다. 맥동초음파와 지속초음파

적용군의 경피투과량은 1시간대부터 급속히 증가하였으며, 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군이 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군에 비해 약간높은 경피투과량을 보여 초음파 총 적용용량이 비슷한 경우 맥동초음파가 약간 높게 나타났다. 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군의 경피투과량이 약간 높은 것은 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군이 적용시간을 시간 당 10분씩 단속적으로 적용한 것에 비하여 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용군은 7시간 동안 지속적으로 적용을 한 결과로 생각된다. 따라서 초음파 용량이 동일하게 적용된다면 임무주기에 따른 투과량의 차이는 크지 않을 것으로 사료된다.

초음파 강도에 따른 경피투과량을 관찰한 결과 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군, 지속초음파 1.5 W/cm² 적용군, 지속초음파 2.0 W/cm² 적용군 모두에서 시간이 경과함에 따라 점진적으로 경피투과량이 증가하였으며, 3시간대에 1.0 W/cm² 적용군에서 153.82 \pm 20.54 μ g/cm², 1.5 W/cm² 적용군에서 262.2 \pm 37.42 μ g/cm², 2.0 W/cm² 적용군에서 360.34 \pm 70.72 μ g/cm²로 강도가 증가할수록 경피투과량이 증가하였다. Ciccone (1991)은 초음파의 강도는 조직 반응을 결정하는데 가장 중요한 요인이며, 강도의 증가는 조직분자의 미세진동 진폭을 크게하여 조직온도를 상승시키기 때문에 기계적 효과와 열적효과가 크게 향상된다고 주장하였다. 일반적으로 초음파의 기계적 효과는 고강도, 저주파수, 지속 양식에서 최대화된다고(Behrens and Michlovitz, 1996). 따라서 본 연구의 결과에서도 초음파 강도가 증가할수록 약물의 경피투과가 촉진되는 것으로 생각된다.

염증은 조직액의 간질성 축적에 의해 문제가 나타나게 되며, 조직이 손상되어 혈류가 감소하고, 모세혈관 사이의 간격이 넓어져서 산소 생체물질(vital substance)의 전달이 어려워진다. 이러한 손상으로 인해 발생하는 염증은 조직손상의 영향을 상승시킨다. 급성염증은 외상에 의해 발생하는 염증반응이 수분에서 3일정도 계속되는 상태로 조직학적으로 세포의 일시적인 수축과 혈관확장, 화학 주성에 의

한 백혈구의 이주 및 혈관의 투과성 변화로 인한 간질내 부종이 발생한다(강대영 등, 1998). 급성염증이 생기면 국소적 증상으로 발적, 발열, 종창, 동통 및 기능상실을 수반한다. Michlovitz(1991)는 1.5 w/cm²의 지속 초음파에 의한 조직온도 상승은 이미 증가된 대사활동의 결과로 상승된 열에 부가적인 열을 가할 수 있으며 미세 흐름 효과에 의해 이미 손상된 근육의 세포막 구조에 부가적인 손상을 가할 수 있기 때문에 초음파 치료가 원심성 운동 후 유발된 근 손상을 악화시킬 수 있으므로 초음파의 비열 효과를 이용하는 것이 바람직하다고 하였다. 따라서 맥동초음파를 실험군으로 선택한 이유는 지속초음파가 경피투과량을 증가시키지만 급성 염증기 열적효과에 의한 항염증효과가 상쇄되기 때문이었다.

본 연구에서는 음파영동에 의한 피록시감 젤의 항염효과를 보기 위하여 Mendel 등(1992)의 방법을 변형한 실험으로 외상에 의한 조직의 염증반응을 관찰하였는데, 손상후 72시간에서 모세혈관의 출혈과 총혈 및 염증세포의 침윤이 대조군(I군)에서 심한 경우가 50%, 약간심한 경우 33%, 약한 경우 17%, 약물도포군(II군)에서 심한 경우가 17%, 약간심한 경우 50%, 약한 경우 17%, 음파영동군(III군)에서 약한 경우가 17%, 83%에서 거의 관찰되지 않아, 대조군(I군)에 비해 실험군에서 유의한 차이를 나타내었다. 실험군의 손상 후 24시간 조직학적 소견에서 대조군(I군)에 비하여 손상부위의 출혈 및 총혈, 염증반응이 많이 감소되었으며 특히, 맥동초음파를 이용한 음파영동군(III군)에서는 현저한 감소를 보였다. 48시간 육안 및 조직학적 소견에서도 대조군(I군)에 비하여 실험군에서 출혈 및 총혈, 염증반응이 많이 감소되었으며 특히, 음파영동군(III군)에 대다수에서 음성반응이 관찰되어 약물도포군(II군)과도 차이가 있었다. 72시간에서 조직학적 소견상 음파영동군(III군)의 83%가 음성반응을 보여 대조군(I군)과는 현저한 차이를 보였으며 약물도포군(II군)과도 차이가 많았다. 음파영동에 의한 피록시감 젤의 효과는 염증의 초기에 부종, 섬유성 침착, 모세혈

관 팽창, 백혈구의 이동, 식세포의 작용등이 억제되며, 염증의 후기에는 모세혈관 증식, 섬유아세포 증식, 교원질 침착 등을 각각 억제시킴으로서 염증을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Gilman, 1980). 이는 음파영동군(III군)에서는 NSAID인 피록시감이 염증반응에 관여하는 cyclooxygenase라는 효소작용을 억제하여(Blackwell, 1978) 염증을 감소시키는 것으로 생각된다.

이상의 결과 음파영동에 의해 피록시감 젤의 경피투과가 촉진되며, 맥동초음파를 이용한 음파영동이 피록시감 젤의 경피약물 투과를 촉진시켜 높은 항염효과를 나타내었다. 따라서 NSAID 경피제제들을 피부에 단순 도포하는 방법뿐만 아니라 사용하는 것보다 초음파를 이용하여 음파영동을 적용시키면 약물의 경피투과를 촉진시켜 약리작용을 더욱 증대시킬 뿐만 아니라 초음파의 생물학적 효과가 추가되어 더 큰 상승효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

초음파를 이용한 피록시감 젤의 음파영동이 경피투과에 미치는 효과를 알아보기 위해 초음파 임무주기, 강도에 따른 경피투과 실험을 실시하였으며, 음파영동에 의한 항염효과를 확인하기 위해 외상에 의한 조직의 염증반응을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 피록시감의 경피투과량은 대조군에 비해 초음파 적용군들이 높게 나타났으며, 초음파 임무주기에 따른 비교에서는 적용강도가 동일한 경우에 지속초음파 적용군이 맥동초음파 적용군에 비해 높게 나타났으나, 초음파 적용 용량이 비슷한 지속초음파 1.0 W/cm² 적용군과 맥동초음파 2.0 W/cm² 적용 군을 비교한 결과 경피투과량에는 큰 차이가 없었다.
2. 초음파 강도에 따른 피록시감 젤의 경피투과량은 각 시간대에서 2.0 W/cm², 1.5 W/cm², 1.0 W/cm² 순으로 높게 나타나 초음파 강도가 증가할수

록 높은 경피투과량을 나타내었다.

3. 외상에 의한 조직의 염증반응을 관찰한 결과 대조군과 약물도포군에 비해 맥동초음파를 이용한 음파영동군에서 모세혈관의 출혈 및 충혈, 염증세포의 침윤이 빠르게 호전되어 항염효과가 가장 높았다.

참 고 문 헌

- 강대영, 강창석, 권건영 등. 병리학 3판, 고문사, 65-97, 1998
- 김태열, 김계엽. 음파영동에 의한 Triamcinolone 겔의 음파영동 경피약물수송. 대한물리치료학회지, 14(2): 59-69, 2002.
- 김현국, 이은우. 급성 골근육 손상 및 질환에 대한 Piroxicam의 치료효과. 대한정형외과 학회지, 17(6): 1237-1240, 1982.
- 용철순, 이종달, 최한근. 경피흡수에 영향을 미치는 인자. 한국피부장벽학회지, 2(1): 266-285, 2000.
- Apfel RE, Holland CK. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound med biol*, 17(2): 179-185, 1991.
- Bare AC, McAnaw MB, Pritchard AE et al. Phonophoretic Delivery of 10% Hydrocortisone Through the Epidermis of Humans as Determined by Serum Cortisol Concentrations. *Journal of Physical Therapy*, 76(7): 738-745, 1996.
- Ciccione CD, Leggin BG, Callamaro JJ. Effects of Ultrasound and Trolamine Salicylate Phonophoresis on Delayed-Onset Muscle Soreness. *Journal of Physical Therapy*, 71(9): 666-675, 1991.
- Draper DO, Castel JC, Castel D. Rate of temperature increase in human muscle during 1 MHz and 3MHz continuous ultrasound. *J Orthop sports Phys Ther*, 22(4): 142-150, 1995.
- Fini A, Rodriguez L. Ultrasound-compacted and spray-congealed indomethacin/polyethyleneglycol systems. *International Journal of pharmaceutics*, 21: 1-12, 2002.
- Franklin ME, Smith ST, Chenier TC, et al. Effect of Phonophoresis With Dexamethasone on Adrenal Function. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 22(3): 103-107, 1995.
- Gilman AG, Rall TW. *The pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press, Inc., New York, U.S.A., 8: 668, 1991.
- Honig SM. Nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Handbook of Pain Management*, Chap 14(2): 165-172, 1994.
- Junji Asano, Fumie Suisha, Masahiko, et al. Effect of Pulsed Output Ultrasound on the Transdermal Absorption of Indomethacin from an Ointment in Rats. Received December, 2: 61-62, 1996.
- Marks R, Dykes P. Plasma and cutaneous levels after topical application of piroxicam gel, a study in healthy volunteers. *Skin Pharmacol*, 7: 340-344, 1994.
- Meidan VM, Walmsley AD, Docker MF, et al. Ultrasound-enhanced diffusion into couplin gel during phonophoresis of 5-fluorouracil. *International Journal of Pharmaceutics*, 185: 205-213, 1999.
- Mendel FC, Wylegala JA, Fish DR. Influence of High Voltage Pulsed Current on Edema Formation Following Impact Injury in Rats. *Physical Therapy*, 72(9): 668-673, 1992.
- Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Ultrasound-Mediated Transdermal Protein Delivery. *Journal of Science*, 269: 850-853, 1995.
- Mitragotri S, Farrell J, Tang H, et al. Determination of threshold energy dose for ultrasound-induced transdermal drug transport. *Journal of Controlled Release Official*, 63: 41-52,

2000.

Muir WS, Magee FP, Longo JA, et al. Comparison of Ultrasonically Applied VS Intra-articular Injected Hydrocortisone Levels in Canine Knees. *Journal of Orthopaedic Review*, 19(4): 351-356, 1990.

Nyborg WL. Ultrasonic microstreaming and relayed phenomena. *Br J Cancer*, 45(5): 156-160, 1982.

Santoyo S, Arellano A., Ygartua P, et al. Penetration enhancer effects on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. *Int J Pharm*, 117: 219-224, 1995.

Sancin P, Caputo O, Cavallari C et al : Effect of ultrasound-assisted compaction on Ketoprofen/Eudragit S100 Mixtures. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7: 207-213, 1999.

Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. *Rheumatology*, 40: 1331-1336, 2001.

Tale P, Kari B, Tyle P. *Drug Delivery Devices : Fundamentals and Applications*. New York, Marcel Dekker, 421-454, 1988.