

이온도입에 의한 염산프로카인의 경피전달 증대 : 고전압전류 및 초음파 병행의 상승효과 비교

이종숙 · 김경원* · 이재형** · 최영욱* · 이재휘*

중앙대학교 의약식품대학원, *중앙대학교 약학대학, **원광보건대학 물리치료과
(2006년 5월 22일 접수 · 2006년 6월 12일 승인)

Enhanced Transdermal Delivery of Procaine Hydrochloride by Iontophoresis : Comparison of Synergic Effect of High Voltage Current and Ultrasound

Jongsook Lee, Kyoung Won Kim*, Jae Hyoung Lee**, Young Wook Choi* and Jaehwi Lee*†

Graduate School of Food and Drug Administration, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

*College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

**Department of Physical Therapy, Wonkwang Health Science College, Jeonbuk 570-750, Korea

(Received May 22, 2006 · Accepted June 12, 2006)

ABSTRACT – The purpose of this study was to determine the effects of iontophoresis on transdermal delivery of procaine hydrochloride in healthy volunteers, as well as to the synergic effect of high voltage current or ultrasound on the efficacy of transdermal delivery of iontophoresis. Forty healthy volunteers were randomly assigned to four groups topical application group (TA), iontophoresis group (IT), pre-treatment of high voltage current stimulation with iontophoresis (HVS+IT), and pre-treatment of ultrasound application with iontophoresis (US+IT). All subjects received procaine iontophoresis on the forearm using direct current with 4 mA for 15 minutes. All subject was measured the duration of local anesthesia, pressure pain threshold, pain perception threshold using rectangular wave at 0.2 ms, 1 ms, 50 ms of rectangular current stimulation after procaine iontophoresis. For comparisons of the sensory characteristics and efficacy of iontophoresis between the groups, an one-way ANOVA and Kruskal-Wallis were used. The significant difference the duration of local anesthesia were found between the groups ($p < 0.001$). The local anesthetic duration of IT, HVS+IT were significantly longer than TA. Meanwhile, the local anesthetic duration of US+IT was significantly longer than HVS+IT, IT and TA group ($p < 0.05$). Also, the pressure pain threshold, pain perception threshold at 0.2 ms, 1 ms, 50 ms were significant difference between the groups ($p < 0.001$). All sensory characteristics including pressure pain threshold, pain perception threshold of IT, HVS+IT was significantly increased than TA, whereas, US+IT was significantly increased HVS+IT, IT and TA ($p < 0.05$). This study showed that the procaine iontophoresis have increase the duration of local anesthesia concomitantly pressure pain threshold and pain perception threshold of sensory nerve fibers such as A- β , A- δ and C fiber. This findings suggest that the iontophoresis enhanced the transdermal delivery of drug ions in vivo. The combination of ultrasound application and iontophoresis synergized the transdermal delivery of drug ions. It is suggests that an electric field, mechanical and heating property of ultrasound may contribute to synergic effect due to temporary changes of structure in the stratum corneum.

Key words – Transdermal drug delivery, Iontophoresis, High voltage current, Ultrasound, Local anesthesia

경피약물전달체계(transdermal drug delivery system, TDDS)는 경구투여와 같은 종래의 약물전달방법과 달리 간초회통과 및 위장관에서 대사과정에 의해 불활성화되는 약물의 생체이용률과 치료효과를 증진시킬 수 있다.¹⁾ 또한 쉽게 약물투여의 개시 및 중단을 할 수 있고 주사와는 달리 통증없이 전신적으로 약물을 전달하는 등 투약 편의성이 좋아 의학분야는 물론 화장품 및 피부관리 관련분야에서도 높은 관심

을 가지고 지속적으로 연구를 진행하고 있다.²⁻⁴⁾

최근 생명과학기술의 발달로 분자량이 큰 극성 물질들이 끊임없이 개발되고 있으나 위장관에서 효소에 의해 빠르게 변성이 일어나는 등 여러 문제가 대두되고 있다. 이들 물질의 효율적인 전달에 대한 관심이 증가하면서 직류전류, 고전압전류, 고주파전류, 자기장, 초음파, 레이저 등 물리적 촉진방법과⁵⁻⁷⁾ 흡인, 미세바늘, 피부박리, 피부천공 등 기계적 촉진방법^{8,9)}을 사용하는 경피전달 촉진방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

경피약물전달의 물리적 촉진방법 중 하나인 이온도입

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)820-5606, E-mail : jaehwi@cau.ac.kr

(iontophoresis)은 직류전류를 사용해서 약물을 경피적으로 신체 내부에 전달시키는 방법이다. 이온도입은 음이온, 양이온, 전리되지 않은 콜로이드분자를 경피적으로 침투시킬 수 있다. 이온도입은 전기 반발과 전기삼투에 의해 이루어지며 부가적으로 전류에 의한 투과성 증가에 따라 경피약물전달이 촉진된다.¹⁰⁾

최근 고전압전류, 초음파, 레이저 등 경피약물전달의 물리적 촉진의 병용에 대한 이온도입의 상승효과에 대한 연구가 진행되고 있다. Bommanon 등¹¹⁾은 고전압전류를 1회 적용한 후 이온도입을 시행한 결과 약물의 투과가 5-10배 증가하였음을 보고한 바 있고, Fang 등¹²⁾은 이온도입 전 초음파 전 처치를 했을 경우 clobetasol 17-propionate의 경피전달이 유의하게 증가하였다고 보고한 바 있으며, Le 등¹³⁾은 초음파를 10분 적용한 후 이온도입을 시행한 결과 heparin 투과가 56배 증가함을 보고하였으나 이들 선행 연구는 대부분 생체 외 실험 결과들이다.

이온도입 후 실제로 약물이 피부를 통해 전달되었는지 즉시 확인할 수 있는 약물이 많지 않다. 그러나 국소마취제는 이온도입 여부를 즉시 확인할 수 있다. 즉, 이온도입에 의한 국소마취제의 침투 깊이가 2 mA에서 7.6 mm, 4 mA에서 8.6 mm 정도라고 보고된 바 있어,¹⁴⁾ 국소마취 유도는 약물이 피부 각질층을 통과하여 진피에 도달했음을 시사한다고 볼 수 있고 이를 통해 약물의 진피 내 전달 유무를 확인할 수 있다.

본 연구는 이온도입이 경피 약물전달을 촉진시키는지, 이온도입 전 처치방법에 따라 경피약물전달의 상승효과가 있는지를 규명할 목적으로 정상 성인을 대상으로 경피 약물전달 촉진여부를 즉시 확인할 수 있는 국소마취제를 사용하여 이온도입을 시행하고 국소마취 지속시간과 국소마취 정도를 비교하였다.

실험 방법

피험자 선정

본 연구는 연구의 목적을 이해하고 참가 동의서를 작성한

20대의 건강한 여학생 지원자를 대상으로 하였다. 모든 대상자는 연구에 영향을 줄 수 있는 개방성 창상, 찰과상, 최근 1개월에 형성된 반흔, 좌창 등 외피계의 질환과 손상이 없었고 감각신경과 운동신경의 기능이상이 없었으며, 심박조정기 착용 등과 같은 전기자극의 금기사항이 없었다. 대상자들은 2주 이내에 항정신성 약물, 스테로이드성 항염제, 비스테로이드성 항염제, 경구피임약을 복용한 경우에는 연구대상에서 제외시켰다. 연구 시작 24시간 전부터 연구가 끝날 때 까지 진통제 및 진정제, 알코올 등 감각기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하지 않도록 하였다. 성별과 관련하여 통증감각의 차이를 배제하기 위하여 대상자를 여성으로 제한하였다. 대상자에게 1에서 40까지 번호를 부여하고 1, 2, 3, 4를 기록한 쪽지를 잘 혼합한 후 뽑아 10명씩 무작위로 외용군(topical application), 이온도입군(iontophoresis alone), 고전압전류 적용 후 이온도입군(iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation), 초음파 적용 후 이온도입군(iontophoresis with pre-treatment of ultrasound)에 배치하였으며 이중맹검법으로 연구를 시행하였다 (Table I).

염산 프로카인 용액의 조제

염산 프로카인(Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA) 2 g을 칭량한 후 초순수 제조장치(Reverse Osmosis & Up Water System, Duplex150H, Balmann Tech, 서울, 한국)를 사용하여 제조한 물 적당량으로 완전 용해시킨 다음 총량이 50 ml가 되도록 4% 프로카인 수용액을 조제하였으며 최종 용액의 pH는 5.5였다.

치치방법

이온도입군 대상자를 침대에 편안하게 눕게 한 다음 전극 부착 부위의 피부를 알코올 솜으로 닦고 크기 8×9 cm의 비활성전극 패드를 생리식염수에 충분히 적신 다음 오른쪽 전완 전면 근위 1/3부위의 피부에 고정하고, 직경 3.5 cm의 활성전극 패드에 4% 염산 프로카인 수용액 3 ml를 적신 후 동측 전완 전면 원위 1/3부위의 피부에 고정하여 두 전극의 거

Table I—Description of Treatment Groups

Variable	n	Age	Height	Weight	BMI
TA	10	23.20±2.39	161.90±3.90	51.90±4.61	19.80±1.40
IT	10	23.00±1.83	161.90±3.25	52.20±3.71	19.91±1.28
HVS + IT	10	23.30±3.89	160.60±5.04	54.30±5.38	21.05±1.85
US + IT	10	23.20±2.10	162.10±5.80	51.20±6.25	19.41±1.55
Total	30	23.17±2.67	161.53±4.70	52.57±5.20	20.13±1.67

BMI : body mass index; TA: topical application; IT : iontophoresis alone; HVS + IT: iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation; US + IT : iontophoresis with pre-treatment of ultrasound.

리를 5 cm 떨어지게 하였다. 활성전극은 직류전류가 발생하는 전기자극기(Endomed 582, Enraf-Nonius B.V., Rotterdam, Netherland)의 양극단자에, 비활성전극은 음극단자에 연결한 다음 전류 강도를 천천히 4 mA까지 올려 15분 동안 이온도입을 시행하였다. 외용군은 이온도입군과 동일한 방법으로 적용했으나 전류를 통전시키지 않았다.

고전압맥동전류 적용 후 이온도입군은 오른쪽 전완 전면 근위 1/3부위와 원위 1/3부위의 피부에 5×5 cm 크기의 자가접착성 겹전극(Pals® Self-Adhering Electrode, Axelgaard Manufacturing Co., Ltd. Fallbrook, CA, USA)을 부착한 다음 각각 고전압맥동전류자극기(EGS® 100SL, Electro-Med Jealth Industries, FL, USA)의 음극과 양극 단자에 연결하여 맥동빈도 100 pps, 맥동기간 140 μs, 강도 100 v로 30분간 전기자극한 후 이온도입군과 동일한 방법으로 이온도입을 시행하였다.

초음파 적용 후 이온도입군은 오른쪽 전완 전면 원위 1/3부위의 피부에 초음파 매개 물질(Aquasonic® 100, Parker Laboratories Inc., NJ, USA)을 충분히 바르고 초음파(Sonoplus 591, Enraf-Nonius B.V., Rotterdam, Netherlands)의 주파수를 1 MHz, 강도를 1.5 W/cm²로 고정하고 효과방출면적 3.5 cm²의 변환기를 사용하여 5분간 접촉이동방법으로 초음파 처치한 후 즉시 이온도입군과 동일한 방법으로 이온도입을 시행하였다.

측정방법

국소마취 지속시간 측정- 대상자들이 따끔한 감각(pin-pricking)을 느끼고 판단할 수 있는지 확인하기 위하여 왼쪽 전완 전면 원위부 피부에서 임의의 두 지점에 20-G 피하주사바늘을 사용하여 피부에 압박을 가하면서 따끔한 통증 감각을 명확하게 판별할 수 있는지 확인하였다. 모든 대상자는 눈을 감게 하고 처치 부위의 피부에서 임의의 6지점에 주사바늘로 피부가 약 1 mm 함몰되도록 10 g의 무게로 압력을 가하여 6지점 모두 따끔한 감각을 느끼지 않을 때 마취가 유도되어 통증감각을 느끼지 못하는 것으로 판정하고 6지점 중 1지점에서 따끔한 감각을 느끼면 통각을 느끼는 것으로 판정하였다. 처치 직후부터 5분 간격으로 6지점 중 1지점에서 따끔한 감각이 나타날 때까지 통증 유무를 검사하였다. 6지점 중 1지점에서 따끔한 감각이 나타난 직전의 시간까지를 국소 마취 지속시간으로 판정하였다.

압통역치 측정- 국소마취 정도를 비교하기 위해 통각계(Algometer™ Commander, JTech Medical, UT, USA)를 사용하여 압통역치를 측정하였다. 대상자를 침대에 편안하게 눕게 한 후 단면적 0.785 cm²의 탐침을 처치부위에 수직으

로 올려놓고 통각계의 중간부분을 잡고 1 lb/cm²/s로 서서히 눌러 통증을 느끼기 시작할 때 '아' 하는 소리를 내게 하여 이 순간의 눈금을 압통역치로 판정하였다. 압통역치는 3회씩 측정하여 처치 전과 처치 후의 차이 값의 평균과 변화율을 구하였다.

정량적 감각검사- 정량적 감각신경검사는 A-β, A-δ와 C섬유를 선택적으로 자극하여 각각의 신경섬유의 통증지각역치를 평가하는 방법이다. 흥분성 조직의 흥분을 일으킬 수 있는 최소의 전류강도인 기전류의 두 배 강도로 자극하여 흥분이 일어나는데 걸리는 시간을 시치(chronaxie)라 하며, 시치는 흥분성 조직의 흥분성(excitability)을 나타내는 척도이다.¹⁵⁾ 신경섬유는 종류에 따라 굵기와 수초발달 정도가 다르며 신경전도속도, 잠복시, 시치 등 전기생리학적 특성이 다르다. A-β, A-δ와 C섬유의 시치가 각각 0.02 ms, 0.45 ms, 1.50 ms¹⁶⁾이기 때문에 전기자극기의 맥동기간을 조정하여 A-β, A-δ와 C 섬유를 선택적으로 자극할 수 있다. 본 실험에서 전류강도가 서서히 상승하면 적응현상이 발생하여 높은 강도로 자극해야 되기 때문에¹⁵⁾ 이를 피하기 위해 순간적으로 정점강도에 도달하는 직사각형파를 사용하여, 전기자극기의 맥동기간을 0.2 ms, 1 ms, 50 ms로 설정하고 각각 A-β, A-δ와 C섬유를 자극하여 통증지각역치(pain perception threshold, PPT)를 측정하였다.

대상자의 처치 부위 피부를 알코올 솜으로 닦고 직경 7 mm의 두 개의 은-염화은전극에 전도매개물질(Parker Laboratories Inc., Fairfield, NJ, USA)을 충분히 바른 다음 2 cm 간격을 두고 처치 부위의 피부위에 접촉한 후 테이프로 고정하였다. 두 개의 전극을 전기자극기의 출력단자에 연결한 후 감각이 전혀 없는 상태, 처음으로 느끼는 찌릿한 감각, 따끔한 감각, 견딜수 없는 통증 감각을 인식하여 구분하게 한 다음 전류의 강도를 0.1 mA씩 증가시키면서 따끔한 통각을 느끼기 시작할 때의 전류량을 기록하여 통증지각역치로 결정하였다. 통증지각역치는 0.2 ms, 1 ms 및 50 ms의 맥동기간에서 각각 3회씩 측정하여 처치 전과 처치 후의 차이 값의 평균과 변화율을 구하였다.

홍반정도 평가- 이온도입 직후부터 24시간 내에 음극전극 및 양극전극 부착부위의 피부에서 발생하는 홍반의 정도를 홍반 없음 0, 약한 홍반 1, 경한 홍반 2, 중등도 홍반 3, 심한 홍반 4점으로 구분한 드레이즈척도(Draize scale)를 사용하여 평가하였다.

자료분석

각 군 간 국소마취 지속시간, 압통역치 변화율, 통증지각역치 변화율을 일원 분산분석하고 군 간의 유의한 차이가 인

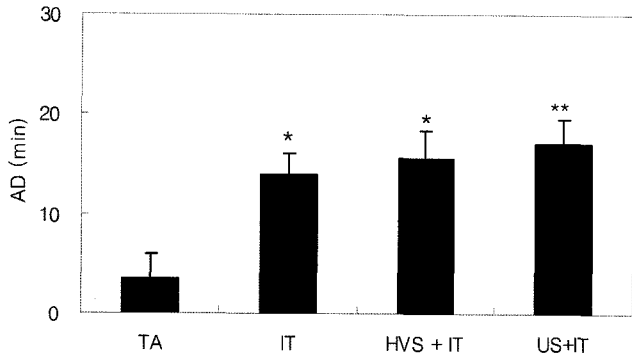


Figure 1—Comparison of local anesthetic duration (AD, minutes) assessed using pinprick test after iontophoresis with 4% procaine hydrochloride solution. There are significant differences between four groups ($p < 0.001$). *The local anesthetic duration of iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) were significantly longer than topical application (TA) ($p < 0.05$). ** The local anesthetic duration of iontophoresis with pre-treatment of ultrasound (US+IT) was significantly longer than topical application (TA), iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) ($p < 0.05$). Data are reported mean \pm standard deviation of local anesthetic duration ($n = 10$).

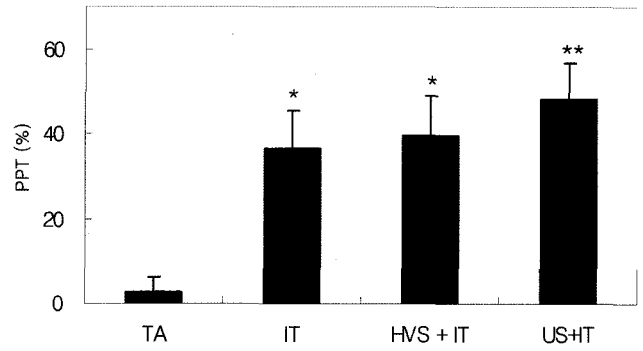


Figure 2—Percent change in pressure pain threshold (PPT) on the forearm. There are significant differences between four group ($p < 0.001$). * Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pressure pain threshold in iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) were increased significantly than topical application (TA) ($p < 0.05$). **Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pressure pain threshold in iontophoresis with pre-treatment of ultrasound (US+IT) was increased significantly than topical application (TA), iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) ($p < 0.05$). Data are reported mean \pm standard deviation ($n = 10$).

정되면 Duncan 다중순위 검정으로 사후 검정을 실시하였다. 군간 흥반 정도는 Kruskal-Wallis H 검정을 시행하였다. 통계학적 유의 수준은 0.05로 하였다. 통계분석은 SPSS/WIN 10.0 프로그램을 사용하였다.

결 과

국소마취 지속시간 변화

외용군, 이온도입군, 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군, 초음파 적용 후 이온도입군의 국소마취 지속시간은 각각 3.5분, 14분, 15.5분, 17분 이었다. 네 군의 국소마취 지속시간을 일원 분산분석한 결과 군간 유의한 차이를 보였으며 ($p < 0.001$), 이를 Duncan 다중순위검정으로 사후검정한 결과 이온도입군과 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군 및 초음파 적용 후 이온도입군이 외용군의 국소마취 지속시간보다 유의하게 길었고 ($p < 0.05$), 초음파 적용 후 이온도입군의 국소마취 지속시간이 이온도입군과 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군의 국소마취 지속시간보다 유의하게 길었다 ($p < 0.05$) (Figure 1).

압통역치 변화

외용군, 이온도입군, 초음파 적용 후 이온도입군, 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군의 처치 전 후 압통역치 변화율은 Figure 2와 같았으며 네 군의 압통역치 변화율을 일원

분산분석한 결과 군 간 유의한 차이를 보였고 ($p < 0.001$), 이를 Duncan 다중순위검정으로 사후검정한 결과 이온도입군과 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군이 외용군의 압통역치 변화율보다 유의하게 증가하였고 ($p < 0.05$), 초음파 적용 후 이온도입군의 압통역치 변화율이 외용군과 이온도입군 및 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군의 압통역치 변화율보다 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$) (Figure 2).

통증지각역치 변화

외용군, 이온도입군, 초음파 적용 후 이온도입군, 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군의 처치 전 후 A- β 및 A- δ 섬유 및 C 섬유의 처치 전 후 통증지각역치 변화율은 Figure 3, 4 및 5와 같았다. 네 군의 통증지각역치 변화율을 일원 분산분석한 결과 유의한 차이를 보였으며 ($p < 0.001$), 이를 Duncan 다중순위검정으로 사후검정한 결과 이온도입군과 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군이 외용군의 통증지각역치 변화율보다 유의하게 증가하였고 ($p < 0.05$), 초음파 적용 후 이온도입군의 통증지각역치 변화율이 외용군과 이온도입군 및 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군의 통증지각역치 변화율보다 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$). 본 실험에서 이온도입을 시행한 경우에는 통각을 전달하는 A- δ 와 C 섬유의 통증지각역치가 증가되었고 기계적 자극을 전달하는 A- β 섬유의 통증지각역치도 증가되어 약물이온이 전류에 의해 표피 각질층의 장벽을 통과하여 진피층에 도달한 것으로 사료된다.

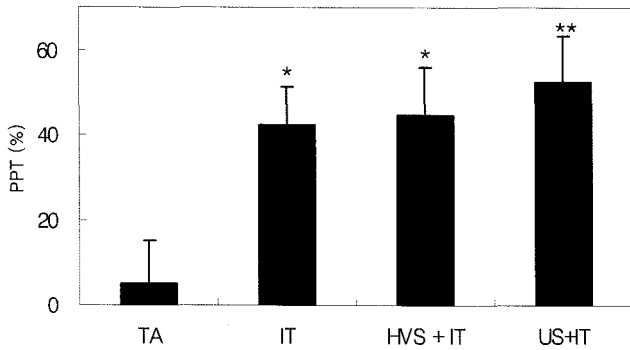


Figure 3—Percent change in pain perception threshold (PPT) measured at 0.2 ms. There were significant differences between the groups ($p < 0.001$). *Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pain perception threshold in iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) were increased significantly than topical application (TA) ($p < 0.05$). **Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pain perception threshold in iontophoresis with pre-treatment of ultrasound (US+IT) was increased significantly than topical application (TA), iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) ($p < 0.05$). Data are reported mean \pm standard deviation ($n = 10$).

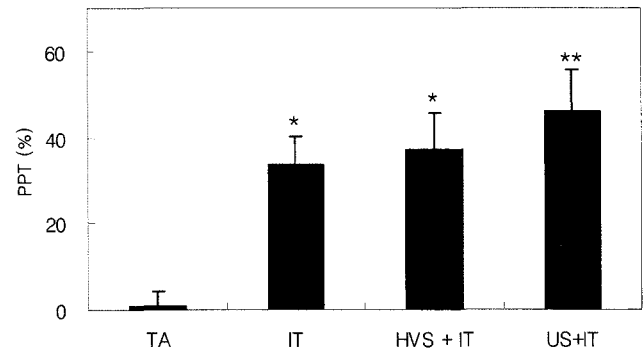


Figure 5—Percent change in pain perception threshold (PPT) obtained at 50 ms. There were significant differences between the groups ($p < 0.001$). *Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pain perception threshold in iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) were increased significantly than topical application (TA) ($p < 0.05$). **Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pain perception threshold in iontophoresis with pre-treatment of ultrasound (US+IT) was increased significantly than topical application (TA), iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) ($p < 0.05$). Data are reported mean \pm standard deviation ($n = 10$).

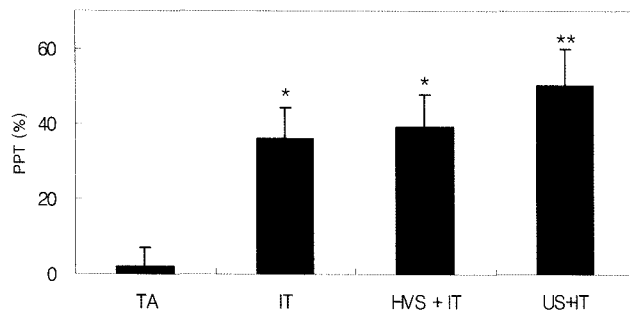


Figure 4—Percent change in pain perception threshold (PPT) measured at 1 ms. There were significant differences between the groups ($p < 0.001$). *Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pain perception threshold in iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) were increased significantly than topical application (TA) ($p < 0.05$). **Duncan multiple ranges test shows that the percent change in pain perception threshold in iontophoresis with pre-treatment of ultrasound (US+IT) was increased significantly than topical application (TA), iontophoresis alone (IT) and iontophoresis with pre-treatment of high voltage stimulation (HVS+IT) ($p < 0.05$). Data are reported mean \pm standard deviation ($n = 10$).

홍반발생

모든 대상자는 이온도입 중 전류가 흐르는 느낌을 알고 있었고 일부는 이온도입 초기에 따끔한 느낌(tingling)과 온감(warmth)을 호소하였다. 이온도입 직후 음극전극과 양극전극을 부착했던 피부에서 발생한 홍반의 정도를 드레이즈척도로 평가한 결과는 Table II와 같았으며, 네 군의 홍반정도를 Kruskal Wallis H 검정한 결과 외용군보다 이온도입군,

초음파 적용 후 이온도입군, 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군의 드레이즈 점수가 양극전극 아래의 피부에서 유의하게 높았으나($p < 0.001$), 음극전극 아래의 피부에서는 유의한 차이가 없었다. 이온도입군, 고전압맥동전류 적용 후 이온도입군, 초음파 적용 후 이온도입군의 드레이즈 점수를 비교했을 때에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이온도입 후 발생한 홍반은 대부분 수 시간 이내에 완전 소실되었으나 2명은 매우 경한 홍반이 2일 후까지 지속되었고, 화상 사례는 없었다.

고찰

본 연구는 이온도입이 약물의 경피전달을 촉진시키는지 규명하기 위해 4% 염산프로카인 수용액을 사용하여 이온도입을 시행한 결과 국소마취가 유도되었음을 확인하였고 따라서, 이온도입이 약물의 경피전달을 촉진시키고 있음을 보여주고 있다. 고전압전류 전처치 및 초음파 전처치 후 이온도입을 시행한 경우에도 국소마취가 유도되고 국소마취제를 외용한 경우보다 국소마취 지속시간이 유의하게 길어 이온도입과 함께 고전압전류 전처치 및 초음파 전처치가 국소마취효과를 증대시킴을 확인 할 수 있었다.

이온도입의 효율은 약물 용액의 농도, pH 및 pKa, 용매 속의 다른 종류의 이온 존재, 전류강도에 영향을 받는다. 약물 용액의 농도가 너무 높으면 한정된 세공에 이온이 몰리

Table II—Draize Scores at Anode and Cathode in Topical Application (TA), Iontophoresis Alone (IT), Iontophoresis with Pre-treatment of High Voltage Stimulation (HVS + IT) and Iontophoresis with Pre-treatment of Ultrasound (US + IT)

Draize scores*	Erythema Number									
	Anode					Cathode				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
TA	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
IT	0	2	6	2	0	9	1	0	0	0
HVS + IT	0	1	6	3	0	8	2	0	0	0
US + IT	0	2	6	2	0	9	1	0	0	0
χ^2	25.08					2.167				
p	0.000					0.536				

All results recorded as number affected.

The Kruskal Wallis H test was used to assess treatment effect using Draize scale scores.

*Point scale (0=no erythema/edema, 1=slight erythema/edema, 2=mild erythema/edema, 3=moderate erythema/edema, 4=severe erythema/edema).

는 병목현상이 발생하여 조직에 전달되는 약물의 이온수가 감소되기 때문에 대부분 약물의 농도는 5% 이하의 낮은 농도를 사용해야 하고, 용매에 불필요한 경쟁이온이 없어야 한다.^{17,18)} 또한 국소마취제 수용액의 pH가 낮으면 H⁺을 흡수하여 양이온이 증가하나 pH가 높으면 H⁺을 방출, 유리 염기가 증가하여 이온화 분자의 수가 감소하고 전도도가 떨어지므로 적절한 pH를 유지해야 한다. 프로카인은 pKa가 9.0으로 pH 6.0에서 약물의 95%가 이온화되어 약 pH 5-6사이에서 전도도가 가장 우수한 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 전류강도가 증가하면 조직에 전달되는 약물이온이 증가하지만 너무 높은 전류강도를 사용하면 이온상호 현상 및 역침투 현상 등의 역효과가 나타나고 화상이 유발될 수 있기 때문에 낮은 전류강도를 사용하는 것이 바람직하다.²⁰⁾ 또한 피부의 두께, 혈관 분포에 따라 점막은 1-3분, 피부는 5-20분, 심부 조직은 30-60분까지 이온도입 시간이 제시되고 있으나 일반적으로 10-15분 이상 이온도입하면 약물이온이 혈류를 따라 다른 곳으로 분산되기 때문에 10-15분 정도가 적당하다고 알려져 있다.²¹⁾ 따라서 본 실험에서는 초순수 증류수로 4%, pH 5.5의 프로카인 수용액을 조제하여 전류량 4mA로 15분간 이온도입을 시행하였다. 본 실험에서 4% 프로카인 이온도입 결과 14분간 국소마취가 유도되었으며, 이러한 결과는 정상 성인의 전완에 4% 프로카인을 4mA로 10분간 이온도입하고 마취 지속시간을 측정한 결과 15.6분간 국소마취가 지속되었다는 Lee 등²¹⁾의 결과와 유사하였다.

국소마취제를 외용하여 국소마취가 유도되기 위해서는 약물이온이 신경섬유에 도달하여 세포막의 Na⁺ 통로의 외측 및 내측 개구부와 지질막에 존재하는 수용체에 결합하여 Na⁺ 통로가 차단되어야 한다.²²⁾ Na⁺ 통로의 차단으로 Na⁺이온의 세포막 유입이 차단되어 탈분극이 일어나지 못하면 활

동전위가 생성되지 않아서 감각전달이 차단된다. 본 실험에서 4% 프로카인 수용액을 적신 패드만 대고 전류를 통전시키지 않은 외용군에서는 국소마취가 거의 유도되지 않았으며 이는 약물이온이 피부 각질층의 장벽을 거의 투과하지 못했음을 시사한다. 그러나 이온도입을 시행한 경우에는 국소마취가 유도되어 전류의 반발력에 의해 약물이온이 표피 각질층의 장벽을 통과하여 진피층에 도달했음을 시사하고 있다.

이온도입 전처치방법에 따라 경피약물전달의 상승효과가 있는지를 규명하기 위해 이온도입군과 고전압전류 전처치 후 이온도입군 및 초음파 전처치 후 이온도입군의 국소마취 지속시간을 비교한 결과 초음파 전처치군의 국소마취 지속시간이 유의하게 길었다. 또한 통각을 전달하는 A- δ 와 C 섬유와 통증지각역치와 기계적 자극을 전달하는 A- β 섬유의 통각지각역치를 비교하여 국소마취의 정도를 비교한 결과 초음파 전처치군의 통증지각역치가 유의하게 증가하여 초음파 전처치 후 이온도입을 시행했을 때 상승효과를 나타냈다.

초음파는 조직 내에서 분자의 충돌을 야기하여 열을 발생시키는 한편 미세진동에 의한 기계적 효과를 발생시킨다. 초음파가 조직에 전달되면 조직에서 미세진동이 유발되고 세포의 밀도가 낮은 부위에서 기포가 발생하여 수축과 팽창을 반복하다 공동을 만들게 된다. 초음파의 기계적 작용으로 표피 각질층에서 일시적으로 1-15 nm 크기의 공동(cavitation)이 형성되어 약물이 투과할 수 있는 통로를 만들고 지질 재배열에 의해 세포간 공간이 넓어져 극성물질을 통과시킨다.²³⁾ 또한 열효과에 의한 조직 온도상승으로 투과성이 증가하여 물질의 투과를 촉진시킨다. 본 실험에서 주파수 1 MHz, 강도 1.5 W/cm²의 연속초음파 5분 적용으로 기계적 효과에 의한 각질층의 일시적 구조변화에 따른 약물 투과 촉진환경 조성 효과와 열효과에 의한 투과성 증진에 의해 이온도입의 효율을

상승시킨 것으로 사료된다.

본 실험에서는 고전압전류 전처리 후 이온도입군의 국소마취 지속시간, 압통역치, A-β, A-δ 및 C 섬유의 통증지각역치가 이온도입군과 유의한 차이를 보이지 않아 상승효과를 보이지 않았다. 고전압전류에 의한 약물의 경피투과는 전압, 맥동기간, 맥동빈도가 중요한 변수가 된다.²⁴⁾ 이러한 차이는 맥동빈도 100 pps 및 총 맥동기간 14 ms, 전압 100 v를 사용한 본 연구의 고전압전류의 자극조건과 선행연구의 자극조건에 차이에 기인한 것으로 여겨진다. 따라서 고전압전류 전 처치에 따른 이온도입의 상승효과에 대한 결론은 자극 변수를 다양하게 설정하여 추후 연구가 필요하다고 생각한다.

약물이 직류전류에 의해 피부 각질층의 장벽을 투과하기 위해서는 충분히 높은 전류를 사용해야 한다.²⁵⁾ 직류전류는 전하가 한 방향으로만 계속 이동하기 때문에 조직에서 전기화학반응을 일으켜 발적 및 화상 등의 부작용이 쉽게 발생할 수 있다. 특히 음극전극 밑에서 부식성 수산화나트륨이 발생하며 수소이온 농도가 높고 상대적으로 반응속도가 빠르기 때문에 양극보다 자극성이 많아 음극전극 밑에서 피부 자극 및 화상의 가능성이 많아²⁵⁾ 음극전극의 전류밀도를 0.1 mA/cm² 이하로 낮추어 이온도입을 시행한 본 실험에서는 모든 이온도입 대상자가 이온도입 직 후부터 약물을 전달하기 위해 양극에 연결한 전극을 접촉한 부위의 피부에 경미한 홍반에서 중등도 홍반이 발생하였으나 대부분 수 시간 이내에 소실되었다. 음극전극을 부착한 부위의 피부에서는 대상자의 4%에서만 매우 경미한 홍반이 발생하였으며 화상 사례가 나타나지 않아 이온도입이 안전한 방법임을 보여 주었다.

결 론

이온도입이 약물의 경피전달을 촉진시키는지 규명하기 위하여 경피전달 여부를 즉시 확인할 수 있는 국소마취제를 사용하여 직류전류로 이온도입을 시행하고 국소마취 지속시간, 압통역치 및 통증지각역치를 측정하여 국소마취 정도를 비교한 결과 이온도입군의 국소마취 지속시간이 유의하게 길게 나타났고 압통역치 및 통증지각역치가 유의하게 증가하였으며 이는 국소마취제가 전류에 의해 피부 각질층의 장벽을 투과하여 진피층에 분포하는 감각신경까지 도달하여 마취가 유도되었음을 시사하며 이는 이온도입이 경피 약물전달을 촉진시켰음을 보여주고 있다. 이온도입 전 처치방법에 따라 경피 약물전달의 상승효과가 있는지를 규명하기 위해 고전압전류와 초음파로 전 처치하고 이온도입을 시행 한 후 국소마취 지속시간, 압통역치 및 통증지각역치를 측정하여

국소마취 정도를 비교한 결과 초음파 전 처치 후 이온도입군의 국소마취 지속시간과 압통역치 및 통증지각역치가 유의하게 증가하여 이온도입 전 초음파 처치가 약물의 경피전달 촉진에 상승작용을 하고 있음을 보여 주었다.

참고문헌

- 1) C.A. Kornick, J. Santiago-Palma, N. Moryl, R. Payne and E.A. Obbens, Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain, *Drug Saf.*, **26**(13), 951-973 (2003).
- 2) B. Han and M.E. Nimni, Transdermal delivery of amino acids and antioxidants enhance collagen synthesis: in vivo and in vitro studies, *Connect. Tissue Res.*, **46**(4-5), 251-257 (2005).
- 3) M.B. Brown, G.P. Martin, S.A. Jones and F.K. Akomeah, Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects, *Drug Deliv.*, **13**(3), 175-87 (2006).
- 4) R. Rai and C.R. Srinivas, Iontophoresis in dermatology, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, **71**(4), 236-241 (2005).
- 5) A. Gothelf, L.M. Mir and J. Gehl, Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation, *Cancer Treat. Rev.*, **29**(5), 371-387 (2003).
- 6) A.C. Sintov, I. Krymberk, D. Daniel, T. Hannan, Z. Sohn and G. Levin, Radiofrequency microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs, *J. Control Rel.*, **89**(2), 311-320 (2003).
- 7) I. Lavon and J. Kost, Ultrasound and transdermal drug delivery, *Drug Discov. Today*, **9**(15), 670-676 (2004).
- 8) W.R. Lee, S.C. Shen, W. Kuo-Hsien, C.H. Hu and J.Y. Fang, Lasers and microdermabrasion enhance and control topical delivery of vitamin C, *J. Invest. Dermatol.*, **121**(5), 1118-1125 (2003).
- 9) M.R. Prausnitz, Microneedles for transdermal drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**(5), 581-587 (2004).
- 10) M.J. Pikal, The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **46**(1-3), 281-305 (2001).
- 11) D. Bommanon, J. Tamada, L. Leung and R. Potts, Effects of electroporation on transdermal iontophoretic delivery of leutinizing hormone releasing hormone, *Pharm. Res.*, **11**(12), 1809-1814 (1994).
- 12) J. Fang, C. Fang, K.C. Sung and H. Chen, Effect of low frequency ultrasound on the in vitro percutaneous absorption of clobetasol 17-propionate, *Int. J. Pharm.*, **191**(1), 33-42 (1999).
- 13) L. Le, J. Kost and S. Mitragotri, Synergistic effect of ultrasound and iontophoresis on transdermal drug delivery: Applications to heparin delivery, *Pharm. Res.*, **17**(9), 1151-1154 (2000).
- 14) P. Bjerring and L. Arendt-Nielsen, Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream, *Br. J. Anaesth.*, **64**(2), 173-177 (1990).

- 15) L.A. Geddes, Accuracy limitations of chronaxie values, *IEEE Trans Biomed Eng.*, **51**(1), 176-181 (2004).
- 16) C.L. Li and A. Bak, Excitability characteristics of the A- δ and C-fibers in a peripheral nerve, *Exp. Neurol.*, **50**(1), 67-79 (1976).
- 17) C.T. Costello and A.H. Jeske, Iontophoresis : Applications in transdermal medication delivery, *Phys. Ther.*, **75**(6), 554-563 (1995).
- 18) Y.N. Kalia, A. Naik, J. Garrison and R.H. Guy, Iontophoretic drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**(5), 619-658 (2004).
- 19) L.P. Gangarosa, Defining a practical solution for iontophoretic local anesthesia of the skin, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **3**(2), 83-94 (1981).
- 20) D.L. Wieder, Treatment of traumatic myositis ossificans with acetic acid iontophoresis, *Phys. Ther.*, **72**(2), 133-137 (1992).
- 21) J.H. Lee, J.Y. Kim and S.J. Jekal, Effective concentration of procaine solution for iontophoresis, Proceeding, Hong Kong Physiotherapy Association International Congress 1997, Kowloon, Hong Kong, 1st-2nd November, pp. 82 (1997).
- 22) H.A. Fozzard, P.J. Lee and G.M. Lipkind, Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels, *Curr. Pharm. Des.*, **11**(21), 2671-2686 (2005).
- 23) J. Wu, J. Chappelow, J. Yang and L. Weimann, Defects generated in human stratum corneum specimens by ultrasound, *Ultrasound Med. Biol.*, **24**(5), 705-710 (1998).
- 24) R. Vanbever, E. LeBoulenger and V. Preat, Transdermal delivery of fentanyl by electroporation. I. Influence of electrical factors, *Pharm. Res.*, **13**(4), 559-565 (1996).
- 25) A. Luzardo-Alvarez, M.B. Delgado-Charro and J. Blanco-Mendez, Iontophoretic delivery of ropinirole hydrochloride: effect of current density and vehicle formulation, *Pharm. Res.*, **18**(12), 1714-1720 (2001).