

초음파를 이용한 경피약물수송의 촉진

동신대학교 물리치료실

박 승 규

동신대학교 한의과대학 물리치료학과

김 태 열

Enhancement of Transdermal Drug Delivery Using Ultrasound

Park, Seung-Kyu

Department of Physical Therapy, Dongshin university Hospital

Kim, Tae-Youl

Department of Physical Therapy, College of Oriental Medicine, Dongshin University

< Abstract >

Transdermal drug delivery offers various advantages over conventional drug delivery systems, such as avoidance gastrointestinal degradation and hepatic first-pass effect, encourages patient compliance, and possible sustained release of drugs. However, transdermal transport of drugs is low permeability of the stratum corneum, the superficial layer of the skin. Many physicochemical and biological factors influencing transdermal transport is described together with the corresponding experimental and clinical results.

Phonophoresis is medical treatment with drugs introduced into the skin by ultrasound energy. Enhanced drug penetration is through to result from the biophysical alterations of skin structure by ultrasound waves. The frequency used for phonophoresis is usually from 20 KHz to 15MHz. Phonophoresis can be categorized into three ranges: low-frequency range(below 1MHz), therapeutic frequency range(1 to 3MHz), and high-frequency range(above 3MHz). The depth of penetration of ultrasound into skin is inversely proportional to the frequency. Cavitation may cause mechanical stress, temperature elevation, or enhanced chemical reactivity causing drug transport. One theory is that ultrasound affects the permeation of the stratum corneum lipid structure as the limiting step in permeating through the skin. The range of indications for phonophoresis is wide. Aspecific classification of the range of indications is obtained by classification of pathological conditions.

The continuous research is needed for many interesting issues of phonophoretic transdermal delivery in new future.

I . 서 론

경피흡수를 통한 약물의 전달 방법은 전통적인 약물수송(drug delivery system)에 비하여 초회-통과 대사(first-pass metabolism)를 피할 수 있고, 환자의 호용

도가 높으며, 약물의 지속적 투여가 가능하다는 등 여러 가지 장점을 가지고 있다(Bronaugh와 Maibach, 1989). 이러한 장점들로 인해 최근 약물을 경피를 통해 흡수시키는 방법에 대한 연구가 양적 및 질적으로 큰 발전을 이루었다(Guy, 1987). 그러나 분자의 경피적 이동

은 각질층(stratum corneum)의 낮은 투과성으로 인해 흡수가 매우 늦기 때문에 약물이 경피를 통과하여 치료적 목적을 달성하는데 어려움이 있다. 약물의 경피흡수는 단순확산에 의해 일어나며 각질층이 흡수의 율속단계로 작용한다(Schaefer 등, 1982). 따라서 단순확산에 의한 경피흡수는 낮은 분자량을 가진 소수의 약물에만 국한되기 때문에 촉진 전달 방법으로 물리화학동력(physicochemical driving force)을 이용하여 투과성을 증가시키는 촉진 경피흡수방법에 대한 관심이 높아지고 있다. 투과성 강화(penetration enhancer) 방법으로 화학적 강화제(chemical enhancer), 전류, 초음파 등이 사용된다.

촉진 전달 방법들 중 화학적 강화 방법으로는 약물을 확산시키기 위한 추진력을 증가시키거나 약물의 확산에 대한 피부저항을 감소시키는 것이다(Rolf, 1988). 약물의 확산 추진력을 증가시키거나 피부의 장벽 특성을 감소시키는 물질을 경피흡수촉진제(accelerants, sorption promoters, penetration enhancer)라고 한다. 경피흡수촉진제에는 용매, 계면활성제, 알콜류로 분류하는데 이러한 물질들의 작용기전은 열역학적 원리와 각질층의 화학적 구조와 조성의 변화에 근거하여 이해할 수 있다(용철순 등, 2000). 전류를 이용한 촉진 경피흡수 방법에는 직류(direct current)를 이용한 전기영동(electrophoresis)에 의해 약물의 전하분자를 피부를 통과하여 수송하는 이온도입(iontophoresis)과 고전압 맥동전류(short pulses of high voltage current)를 적용하여 형성되는 일시적인 구멍(short-lived pore)을 통해 경피흡수를 촉진시키는 electroporation이 있다(Burnette, 1989; Prausnitz, 1993). 초음파를 이용한 촉진 경피흡수 방법으로는 피부를 교란시켜 약물의 흡수를 촉진시키거나 초음파의 기계적 에너지에 의해 피부를 가로질러 전달을 유도시키는 음파영동(phonophoresis 또는 sonophoresis)이 있다(Mitragotri 등, 1995).

임상에서는 오래 전부터 촉진 경피흡수 방법으로 이온도입법이 많이 활용되어 왔으며 현재까지 많은 연구가 진행되었다. 이에 비하여 음파영동법의 임상적 활용이나 연구는 그다지 활발한 편은 아니었지만, Fellinger와 Schmid(1954)가 지절관절의 다발성 관절염(polyarthritis)에 hydrocortison을 이용한 음파영동법을 적용한 이후 지금까지 많은 연구가 꾸준히 진행되어지고 있다. 오래 전부터 물리치료학 분야에서도 꾸준히

연구가 진행되어 왔으나 임상연구가 주종을 이루었다. 최근 들어 약학 등 관련분야를 중심으로 초음파를 이용한 약물의 촉진 경피흡수 방법에 대한 물리화학동력학적 측면에서의 연구가 많이 이루어지고 있어 음파영동 경피약물수송(phonophoretic transdermal drug delivery)에 대한 임상적 적용에 관심이 고조되고 있다.

음파영동은 이온도입에 비하여 과용량으로 인한 골막화상 등을 제외하면 이온도입과 같이 각질층 지질의 교란에 의한 피부의 장벽기능의 손상, 약물의 이온화(ionized) 필요성에 의한 사용약물의 제한 등의 문제점이 거의 없고, 투과성이 5cm로 이온도입의 1cm정도 보다 심부투과성이 높고 일반적으로 치료시간이 짧으며 조직 손상이 최소화된다는 장점을 가지고 있다(Antich, 1982; Quillin, 1982). 그 외에도 약물을 cream, gel, emulsion 등 다양한 형태로 사용 할 수 있으며, 치료시 환자에게 안락한 자극(comfortable stimulation)을 줄 수 있고, 초음파의 열적 및 비열적 효과나 electroporation과의 병행시 상승효과(synergy effect)를 얻을 수 있다.

본 연구에서는 초음파를 이용한 촉진 경피흡수에 대한 이해를 높여 임상에서의 활용을 증대시키고 이에 대한 지속적인 연구가 이루어질 수 있도록 경피수송계의 특성, 경피흡수에 영향을 미치는 인자, 초음파의 물리화학동력학적 원리 등을 문헌을 통해 고찰하고자 한다.

II. 경피약물수송계의 특성과 영향인자

체내에 약물을 투여하는 방법은 다양하지만 가장 일반적인 방법은 경구투여와 정맥주사이며, 가장 이상적인 투여방식은 정맥내 등속 투여방법이다. 경구투여는 투여가 간단하고 비침습적이라는 장점은 가지고 있지만 위장관 자극, 간에서 초회 통과 효과에 의한 낮은 생체유효성(bioavailability), 위장에서의 약물의 불안정 등의 문제점을 가지고 있다. 또한 정맥주사는 혈중 약물 농도를 일정하게 유지시켜 치료범위내에 들게 함으로써 치료효과를 증가시키고, 과다투여에 의한 약물의 부작용을 최소화시킨다는 장점에도 불구하고 정맥주사를 하기 위해 의료기관을 찾아야 하는 번거로움과 바늘공포(needle phobia), 감염 등으로 인해 일반적인 투여방법이 되지는 못하고 있다(Chien 등, 1989). 이러한 문제점을 극복하기 위한 방법으로 경피투여가 많은 관심을 가지게 되었

으며, 특히 국내에서는 전통적 관습에 영향을 받아 연고(ointment), 고약(plaster), 파스류의 사용이 선호되고 있다. 그러나 경피를 통한 약물 투여방법에는 두 가지가 있는데, 경피약물수송(transdermal delivery system) 제제는 피부를 통해 흡수된 약물이 국소적 반응뿐만 아니라 주로 전신작용이 발현하게 하는 방법으로 전통적으로 사용해 오던 연고, 고약, 파스류 등과 같이 약물이 피하부위에만 국재화하여 효과를 나타내는 국소적 국소약물수송(topical drug delivery) 제제와는 차별성을 가진다(한원아, 1991).

피부는 크게 표피(epidermis), 진피(dermis), 피하조직(subcutaneous tissue)으로 나누어지는 다층구조이다. 각 층은 다시 여러 층으로 구성되는데, 약물이 투과

하는데 가장 큰 장벽기능을 하는 층은 표피에서도 제일 바깥층인 각질층(stratum corneum)이다.

각질층은 각질화된 keratocyte가 여러층 쌓여 두께가 10~50 μ m로 그 사이에는 lipid-water bilayer가 들어가는 벽들사이를 회반죽으로 쌓은 것 같은 구조인 brick mortar model이다(Burnette, 1989). 각질층의 투과는 두 가지 경로를 통하여 이루어진다(Chien, 1987). 세포막을 가로질러 통과하는 세포통과로(transcellular route)와 세포간질 사이로 통과하는 세포간통과로(intercellular route)이다(그림 1). 이 외에도 피지선, 모낭 그리고 한선을 통하여 약물의 확산이 이루어진다(Tyle과 Agrawala, 1989).

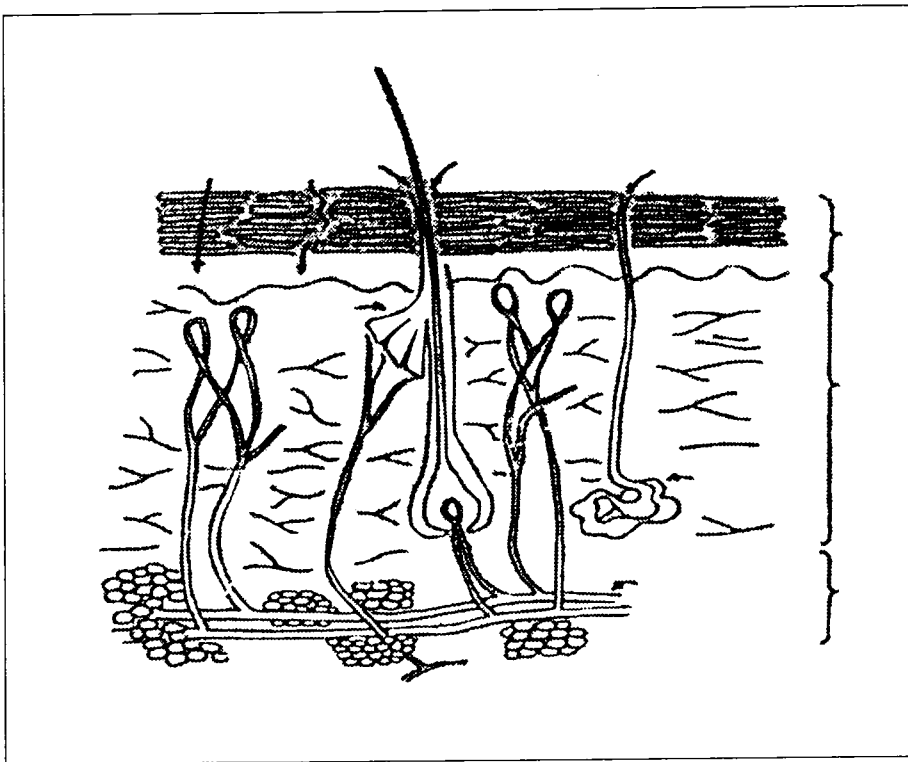


그림 1. 피부의 구조와 약물투과 경로

- A. 세포 통과로 B. 세포간 통과로 C. 피지선 통과로 D. 모낭 통과로 E. 한선 통과로

경피약물수송의 가장 큰 문제점인 낮은 경피 투과성을 해결하기 위하여 경피약물수송에 영향을 주는 인자에 대한 충분한 이해가 중요하다. 피부는 다양한 생물학적 기능을 수행하기 때문에 경피약물수송시 물리화학적 상호

작용뿐만 아니라 생물학적인 반응도 고려해야 한다. 경피약물수송에 의한 흡수의 증가는 물리화학적 상호작용에 의한 각질층의 지질/단백질 조성 또는 화학적 구조의 변화에 의해서나 피부의 생물학적 반응에 의하여 유발된다.

경피를 통한 약물의 흡수속도는 각질층의 장벽기능과 관련된 다양한 물리화학적 인자를 변화시키거나 약물의 물리화학적 특성을 변화시켜 조절할 수 있다(Wurster, 1978). 경피약물수송에 영향을 주는 물리화학적 인자는 약물, 경피흡수촉진제, 각질층의 변화 등과 관련된 화학 및 열역학적 측면에서 이해해야 한다.

물리화학적 인자로 피부에 밀봉효과가 있는 기체를 적용하거나 피부표면을 덮어 한선작용을 증가시키면 표피층으로부터 확산되어 나온 수분에 의해 수화(hydration)된다. 일반적으로 밀봉효과에 의해 수분양이 50%까지 증가되며 대부분의 약물은 경피흡수가 4~5배 증가한다. Vanakosky 등(1996)은 고온의 사우나탕에 전신이 노출되면 약물의 피부 투과도를 증가시킨다고 보고하였지만, 임상적으로는 국소치료를 할 때 밀봉시 수화효과에 비하면 온도의 영향은 그다지 크지 않다. 그러나 밀봉에 의한 약물 투과도 증가는 수화와 온도의 복합효과에 의한 것이다(Piotrowski, 1957). 약물의 피부투과속도는 기체에 존재하는 약물의 양을 증가시키거나 더 넓은 면적에 적용할 경우 현저하게 증가한다(Idson, 1971). 그러나 모든 약물에 이러한 원칙이 적용되지는 않으며, 각질층이 확산구배의 영향을 받지 않고 절대적인 율속단계로 작용하기 때문에 경피에 흡수되는 약물의 총량이 제한되어 피부투과도의 증가에는 한계가 있다. 약물의 경피흡수를 증가시키기 위하여 약물의 확산 추진력을 증가시키거나 약물의 확산에 대한 피부저항을 감소시키는 경피흡수촉진제를 사용한다(Stoughton, 1982). 경피흡수촉진제는 화학적 구조와 적용방법에 따라 다양한 용매, 계면활성제, 알콜류로 구분되며 작용기전은 열역학적 원리와 각질층의 화학적 구조의 조성변화에 근거를 두고 있다. 가장 흔한 용매로 물이 있으며 대표적인 용매로 Dimethylsulfoxide(DMSO), N,N-dimethylformamide(DMF), Azone(1-dodecylazacycloheptane-2-1) 등이 있다. 계면활성제도 경피흡수를 증가시키는 중요한 물질로 경피제에 유화제 또는 가용화제로 사용된다. 약물은 약리작용에 의해 경피흡수가 일어날 수 있으며 약리작용의 지속시간은 약물과 피부간, 기체와 피부간, 기체와 약물간의 상호작용에 영향을 받는다(Robert and Aderson, 1975). 다양한 약물의 흡수속도와 ether/물, benzene/물 간의 분배계수는 높은 상관관계가 있는데, 물에 대한 용해도는 유효농도를 결정하지만 분배계수는 경피흡수 속도에 영향을 준다(Idson, 1971). 일반적으로 분배계수가 증가

되면 경피흡수도 증가되나 분자량이 작은 약물에서는 항상 성립되지는 않는다. 또한 분자량의 크기도와 모양도 중요한 인자로 분자량이 작은 약물이 큰 약물보다 경피흡수가 잘된다. 약물이 이온화되는 정도에 따라 물리화학적 특성이 변화하기 때문에 경피흡수에 영향을 준다. 촉진 경피흡수 방법으로는 물리적 동인(physical agents)이 사용된다. 전류(electrical current)를 이용한 이온도입법(iontophoresis)을 가장 많이 활용하고 있으며(Tyle and Kari, 1988), 전기침투, electroporation에 대한 연구도 활발하다. 또한 초음파(ultrasound)를 이용한 음파영동법의 사용도 증가하고 있다. 최근 들어 자장의 크기에 따라 경피흡수를 조절하는 자기장 영동(Magnetophoresis) 등 새로운 방법들이 연구되고 있다(Murthy, 1999).

피부는 단순한 물리적 장벽이 아니라 연속적으로 재생하는 살아 있는 생체막이다. 따라서 피부가 가지고 있는 방어기전은 약물, 경피흡수촉진제, 직류의 화학적 효과 등에 의하여 염증이나 면역반응 등의 상호작용을 일으킬 수 있다. 그리고 이러한 상호작용에 의한 반응들은 경피흡수에 영향을 준다. 따라서 경피흡수 방법에서는 생물학적 인자도 고려해야 한다(용철순 등, 2000). 주요 생물학적 인자 중 첫 번째로 연령에 따른 경피 흡수 능력의 차이이다. 일반적으로 40세이상의 연령에서는 피부의 수분함량이 낮기 때문에 특히 고령의 노인에게 적용시에는 이러한 생리적 구조적 변화를 고려해야 한다(Potts 등, 1984). 소아들은 수분함량이 높아 경피 흡수 능력이 탁월하기 때문에 과용량 등을 주의해야 한다(Idson, 1975). 두 번째로 신체부위간의 차이이다. 서로 다른 개인간 동일 부위에서나 동일인에서 부위간의 흡수속도 차이가 있을 수 있다. 경피투과의 속도에 진피의 두께가 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다(Shaw와 Chandrasekaran, 1978). 혈류의 속도도 약물의 경피 흡수 속도에 영향을 미치며, 종간의 피부차이도 있다. 그러나 이러한 인자들의 실제적인 작용은 각각 다르다.

Ⅲ. 초음파 경피약물수송

1. 초음파의 생물리학적 효과

음파의 생체효과에 대한 연구는 1920년대 수중에서 초음파에 의해 발생하는 고 압력파(high pressure

wave)가 생체 조직에 손상을 준다는 것이 밝혀지면서부터이며, 초음파가 치료적 목적으로 사용되기 시작한 것은 1930년대이다(Repacholi, 1987). 초음파의 생물리학적 효과(biophysical effects)는 초음파가 생체를 투과하는 과정에서 미세진동(microvibration or micromassage)에 의한 기계적 효과로 인해 발생된다. 초음파의 기계적 효과에는 조직내의 혈액 및 조직액에서 작은 기포들이 초음파의 진동에 의해 수축 확장되면서 형성되는 공동화(cavitation) 현상이 있다(Apfel, 1989). 안정적 공동화(stable cavitation)는 세포의 막 투과성과 활동을 증가시키지만 불안정 공동화(unstable cavitation)는 조직을 손상시킨다. 또한 공동화에 의해 발생하는 국소전류(eddy currents)에 의해 진동하는 가스 덩어리(gas bubble) 근처에 있는 세포 소기관들에 회전력과 응력(rotational forces and stresses)이 가해져 조직액의 운동을 유발시킨다(Nyborg, 1982). 결과적으로 초음파 빔 영향하에서는 조직액을 한 방향으로 흐르게 하여 막 투과성(membrane permeability), 이온운동(ion flexes) 및 세포활동을 증가시키는 음향흐름(acoustic streaming) 효과가 나타난다. 이러한 기계적 효과는 높은 강도, 낮은 주파수, 지속성 양식에서 최대화된다(Behrens와 Michlovitz, 1996). 기계적 효과는 세포의 부피를 0.02% 정도 변화시키며, 세포와 조직의 막 투과성(membrane permeability)을 변화시키고, 대사산물(metabolic products)의 교환을 증가시킨다(Hoogland, 1991). 초음파에 의한 조직 미세진동이 증가되면 마찰열(frictional heat)의 생성을 유도하여 조직 온도를 증가시켜 열적효과를 얻을 수 있다. 초음파의 기계적 효과와 열적 효과에 의한 생물학적 변화는 혈류증진, 조직 재생력 증가, 막 투과성 증진, 조직순환 향상, 말초신경에 대한 효과, 근 이완 그리고 통증 완화 등이다.

2. 음파영동의 기전

초음파를 이용한 경피약물수송 방법은 전도 매개체에 함유된 약물분자가 초음파 에너지에 의해 피부를 투과하여 흡수되는 음파영동법이다. 초음파 에너지에 의해 생물학적 조직의 열적, 기계적, 화학적 변화가 약물의 경피 흡수를 강화시킨다.

음파영동 경피약물수송의 기전은 초음파의 생물리학적 기전에 따른 생물학적인 효과와 관련된 다양한 현상에 기초하여 이해해야 한다. 따라서 초음파의 매개변수

인 주파수, 양식(mode) 그리고 강도 등이 중요하다.

생체조직에서의 초음파가 가지는 주요한 현상을 살펴보면, 먼저 초음파의 주된 효과는 초음파에너지를 흡수한 조직에서 열이 발생하는 것이다(Suslick, 1989). 초음파는 초음파장(sound field)내에 기계적인 에너지가 조직에서 열로 전환되게 하며, 기계적인 교란으로 약물을 흡수하게 된다. 이러한 열의 변화는 음파영동 약물수송(phonophoretic drug delivery)을 촉진하는 역할을 한다(Tyle 와 Agrawala, 1989). 그러나 생체 조직 중에서 근육조직에서는 낮은 흡수율을 갖는데 비하여 골조직에서 높은 흡수율을 갖는다. 따라서 조직의 특성에 따라 열효과도 다양하게 나타날 수 있으며, 조직에서의 흡수율은 초음파 주파수에 비례하여 증가한다는 것이다. 초음파의 적용에 있어 조직의 온도의 상승은 초음파의 강도와 적용시간에 비례하여 주파수를 적용하여야 한다(Suslick, 1989).

초음파의 또 다른 특성은 기계적인 자극이 생체조직의 작은 기포들에 의해 공동화(cavitation)를 형성한다. 공동화에 의해 조직액의 운동이 일어나며 한방향으로 조직액이 운동하면서 음향흐름(acoustic streaming)을 형성한다. 음향흐름은 초음파의 흐름에 따라 초음파장내의 조직에 영향을 미쳐서 유체의 흐름을 크게 하며(Suslick, 1989), 초음파는 피부를 통하여 투과될 때 투과의 장벽이 되는 각질층 지질 구조의 침투에 영향을 미친다(Kost 등, 1986; Starr, 1988)

음파영동에 있어서 다양한 주파수에 따라 그 기전을 달리 하는데, 음파영동은 사용하는 초음파 주파수에 따라 1MHz이하의 저-주파수 음파영동(low-frequency phonophoresis), 임상에서 치료적 목적으로 많이 이용되는 주파수인 1MHz에서 3MHz미만의 치료 주파수 음파영동(therapeutic frequency phonophoresis) 그리고 3MHz에서 15MHz 사이의 고-주파수 음파영동(high-frequency phonophoresis)으로 나눌 수 있다.

저-주파수 초음파는 경우에 따라서 치료 주파수나 고-주파수 초음파보다 경피흡수 촉진효과가 좀 더 크다. 실험에 의하면 lidocaine의 경우 치료 주파수음파영동에서는 촉진효과가 없는 반면에 저-주파수 음파영동에서는 경피흡수가 크게 증가되며, 양적으로 치료적 초음파 주파수에 비해서 저주파 초음파에서 100배 높은 촉진효과가 있다. 조직침투 기전은 초음파에 의해 모낭보다 표피 각질세포층을 직접 투과하여 경피적 약물 수송이 일어난다고 한다(Mitragotri 등, 1996). 또한 저-주파수

음파영동은 피부구조의 땀샘(sweat ducts)과 모낭(hair follicles)에 음향흐름(acoustic streaming)이 발생되고 이를 통한 경피수송(transdermal transport)도 촉진되며(Tachibana 등, 1991), 이는 저-주파수 음파영동이 높은 효과를 의미한다. 저-주파수 음파영동에 의해 생성된 공동은 각질층 지질구조(stratum corneum lipids)의 교란시킴(dosordering) 원인이 될 수 있다. 또한 공동기포의 진동은 방해가 된 지질층 속으로 물의 투과를 용이하게 하는 결과가 된다. 이는 삼투현상에 의해 각질층의 세포지질을 통한 수성 채널(aqueous channel)을 형성하는 원인이 될 수 있다. 수성 채널을 통한 경피수송은 방해가 되는 지질층을 교차하게 되어 수동수송에 비하여 경피수송을 강화할 수 있다. 저-주파수 음파영동에 대한 여러 연구가 이루어지고 있는데, 그 중에서 Tachibana와 Tachibana(1991)는 48 kHz를 이용하여 lidocaine과 insulin의 경피흡수를 촉진을 보고하였다. 또 다른 연구에서 20 kHz를 이용하여 비교적 분자량이 적은 약물인 corticosterone과 salicylic acid(Mitragotri 등, 1996)와 분자량이 큰 단백질인 insulin의 경피흡수를 촉진한다(Mitragotri 등, 1995).

치료 주파수 음파영동은 임상에서 치료 초음파의 주파수대로 가장 보편적으로 사용되고 있다. 음파영동에서도 치료 주파수를 이용한 임상적용이 가장 많으며, Felling과 Schmidt(1954)의 임상연구가 보고된 이후 Coodley(1960)의 hydrocortisone 주사와 주사-초음파 병행치료를 비교연구 등을 통해 국소병변에 약물-초음파 병행치료에 의한 피부투과에 대한 연구가 본격화 되었다. Griffin과 Touchstone(1965)은 주관절 외상과염, 점액낭염, 관절염 등 근골격계 염증병변을 대상으로 한 연구에서 음파영동이 매우 효과적이라 보고하였고, Kleinkort와 Wood(1975), McEnlay 등(1985) 그리고 Benson 등(1988)에 의해 초음파를 이용한 약물의 경피 흡수 촉진에 대한 다양한 연구가 이루어졌다. 최근 들어 치료 초음파의 경피흡수 촉진 효과는 공동화 효과가 각질층 지질막을 교란에 의해 유발되는 것으로 밝혀졌다(Mitragotri 등, 1995). Mortimer 등(1986)의 산소 음파영동 실험에서 경피적 산소수송의 강화는 초음파 강도보다 진폭에 달려 있다고 하였다. 그들은 공동(cavitation)을 음파영동에서 신뢰하지 않는다. 피부 주위의 용액에 음향의 흐름을 동반하여 수송하는데 초음파가 강화한다. Levy 등(1989)은 음파영동적 수송은 다층막(polymeric membrane)을 통과하는데 열효과에

의하지 않고 공동에 의해 이루어진다고 하였다. 또한 Mitragotri 등(1995)은 치료적 범위의 초음파는 각질층의 각질세포 공동화의 원인이 된다고 한다.

Benson 등(1986)은 초음파 주파수가 증가되면 초음파 흡수계수(absorption coefficient)가 증가되며, 약물 흡수도 향상된다고 보고하였다. 주파수 변화에 따른 흡수계수의 변화를 기초로 고-주파수 음파영동은 표피조직에서 더 큰 효과가 있을 것이라는 가설하에 실험한 결과에서 salicylic acid가 2MHz에서는 피하 투과가 유발되지 않았으나, 10MHz에서는 4배 증가하였고, 16MHz에서는 2.5배 증가되었음을 보고하였다. 또한 고주파 음파영동의 수송경로를 알아보기 위해 초음파 주파수 16MHz를 이용한 동물의 피부에서 란탄 추적(lanthanum tracer)을 시행한 결과 음파영동 5분후에서 란탄 추적자의 투과를 확인할 수 있었으며, 또한 이 추적자는 각질층 세포간 지질 이중층 안에 고르지 못한 분포를 보였으며, 이러한 결과로 볼 때 고주파 음파영동은 초음파 진동 압력장내에 각질층 진동의 반응으로 미세핵(micronuclei or air pockets)의 변화를 가져온다. 이러한 기포들의 진동의 결과로 피부의 투과도가 강화된다고 한다(Bommannan 등, 1992).

IV. 결 론

경피흡수를 통한 약물의 전달 방법은 전통적인 약물수송에 비하여 여러 가지 장점을 가지고 있다. 최근 약물을 경피를 통해 흡수시키는 방법에 대한 연구가 양적 및 질적으로 큰 발전을 이루었다. 피부의 장벽기능으로 인해 투과성이 낮아 약물의 경피흡수 원활치 않아 치료적 목적을 달성하는데 어려움이 있다. 약물의 경피흡수는 단순확산에 의존하기 때문에 낮은 분자량을 가진 소수의 약물에만 국한된다. 따라서 물리화학동력을 이용한 촉진 경피흡수방법에 대한 관심이 높아지고 있다. 특히 직류, 초음파, 고전압 맥동전류, 진자장 등을 이용한 촉진 경피 흡수 방법에 대한 연구가 매우 활발히 진행되고 있다. 과거부터 이러한 촉진 경피흡수 방법들이 물리치료의 한 방법으로 꾸준히 사용되어 왔지만, 체계적인 연구보다는 단편적인 임상연구에만 의존하였던 것도 사실이다. 따라서 경피약물수송계에 대한 올바른 이해와 다양한 약물들의 음파영동 촉진 경피흡수 방법에 대한 약제학적 및 생물리학적 연구가 요구된다. 최근 진행되고 있는 화학적

촉진제(chemical enhancer)나 electroporation과 같은 다른 물리적 촉진 동인들과 음파영동을 병행하는 새로운 방식의 촉진 경피흡수 방법에도 관심을 기울려야 한다.

〈 참고 문 헌 〉

- 안현아 : 이온토포레시스에 의한 양이온성 약물 아이소프로파마이드의 경피흡수. 석사학위논문, 서울대학원, 1991.
- 용철순, 이종달, 최한근 : 경피흡수에 영향을 미치는 인자. 한국피부장벽학회지 22(1), 266-278, 2000.
- Antich TJ : J Orth Sports Phys Ther 4, 99-102, 1982.
- Apfel RE : Acoustic cavitation: A possible consequence of biomedical uses of ultrasound. RJ Cancer 45(suppl V), 140, 1989.
- Behrens BJ, Michlovitz SL : Physical agents theory and practice. FA Davis, Yeoung Mum Pub. Seoul, 95-102, 1996.
- Benson HAE, McElnay JC, Whiteman J, Harland R : J Pharm Pharmacol 38W, 738, 1986.
- Benson HAE, McElnay JC, Whiteman J, Harland R : J Pharm Pharmacol, 44, 65-69, 1988.
- Bommannan D, Menon GK, Okuyama H, Elias PM, Guy RH : Pharm Res, 9, 1043-1047, 1992.
- Bronaugh RL, Maibach HI : Percutaneous absorption. Marcel Dekker, New York, 1-12, 1989.
- Burnette RR : Iontophoresis in transdermal drug delivery. J Hadgraft and RH Cuy(eds.). Marcel Dekker, New York, 247-291, 1989.
- Chien YW, Siddiqui O, Shi WM, Lelawongs P, Liu JC : Direct current iontophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs. J Pharm Sci 78, 376-383, 1989.
- Chien YW : Transdermal controlled systemic medications. Dekker, New York, 1987.
- Coodley GL : Am Pract 11, 181-187, 1960
- Felling K, Schmid J : Klinik and therapie des chronischen. Gelen - kreumatismus. Maudrich, Vienna, Austria, 549-554, 1954.
- Griffin JE, Touchstone J : Am J Phys Med 44, 20-25, 1965.
- Guy R. : Transdermal drug delivery: a perspective. J Cont Rel 4, 247, 1987.
- Hoogland R : Ultrasound Therapy. Instrument Manual. Enraf Nonius, 1991.
- Idson B : Percutaneous absorpotion in absorption phenomenon: Topocs in Medicinal Chemistry. Vol 4. Rabinowitz JL and Myerson RM. Eds. Wiley Inerscience, New York, 181, 1971.
- Idson B.: Biophysical factors in skin penetration. J Coc Cosmet Chem, 22, 615, 1971.
- Idson B : Percutaneous absorption. J Pharm Sci 64, 901, 1975.
- Kleinkort JA, Wood F : Phys Ther 55, 1320-1324, 1975.
- Kost J, Levy D, Langer, R : Proc Int Symp. Contro Rel Bioact Mater 13, Controlled release society 177-178, 1986.
- Levy D, Kost J, Meshulam Y & Langer R : J Clin Invest, 83, 2974-2078, 1989.
- McEnlay JC, Matthews MP, Harland R, McCafferty DF : Br J clin Pharm 20, 421-424, 1985,
- Mitragotri S, Edwards D, Blankschtein D, langer R : J Pharm Sci 84, 697-706, 1995.
- Mitragotri S, Blankschtein D, langer R : Pharm Res 13:411-420, 1996
- Mortimer AJ, Maclean JA: J Ultrasound Med 5(Suppl) 137, 1986.
- Murthy SN : Magnetophoresis: an approach to enhance transdermal drug diffusion Pharmazie 54, 377, 1999.
- Nyborg WL: Ultrasonic microstreaming and relayed phenomena. Br J Cancer 45(suppl V), 156, 1982.
- Piotrowski J : Quantitative estimation of aniline absorption throuth skin in man. J Hyg Epidermiol(Praha) 23, 1957.
- Potts RO, Buras EM, Chrisman DA : Changes wth age in moisture contint of human skin. J

- Invest Dermatol 4, 82-97, 1984.
- Prausnitz MR, Bose V, Langer R, Weaver JC :
Proc Natl Acad Sci. USA. 90, 10504-10508,
1993.
- Quillin WS : Phys Sports med 10(6), 211, 1982.
- Repacholi M : Standards and recommendations on
ultrasound exposure. In Repacholi MH,
Grandolfo M and Rindi A(eds): Ultrasound:
Mechanical Applications. Biological Effects and
Hazard Potential. Plenum Press. New York,
233, 1987.
- Roberts MS, Anderson RA : The percutaneous
absorption of phenolic compounds: The effect
of vehicles on the penetration of phenol. J
pharm Pharmacol 27, 599, 1975.
- Rolf D : Chemical and physical methods fo
enhancing transdermal drug delivery. Pharm
Tech 12:131, 1988.
- Schaefer H, Zesch A, Stuttgen G : Skin
permeability. Springer-Verlag, NewYork,
1982.
- Shaw JE, Candrasekaran SK : Controlled topical
delivvery of drugs for systemic action. Drug
Metab Rev 8, 223, 1978.
- Starr C : Drug topics. July 18, 34-44, 1988.
- Stoughton RB : Enhanced percutaneous
penetration with 1-dodecyl-azacyclohepta-2-
one. Arch Dermatol 118, 474, 1982.
- Suslick KS : Ultrasound:It's chemical, physical
and biological effects. VCH, New York, 1989.
- Tachibana K, Tachibana S : J Pharm Pharmacol.
43, 270-271, 1991.
- Tachibana K, Tachibana S : Anesthesiology. 78,
1091-1096, 1993.
- Tyle P, Agrawala P : Drug delibery by
phonophoresis. Pharm res 6(5), 355-361,
1989.
- Tyle P, Kari B : Drug delivery devices:
Fundamentals and applications. In P
Tyle(ed.). Marcel Dekker, New York, 421-454,
1988.
- Vanakosky J, Seppala T, Sievi E, Lunell E :
Exposure to high ambient temperature
increases absorption and plasma
concentrations of transdermal nicotine. Clin
Phamacol Ther 60, 308, 1996
- Wurster DE : Some physical chemical factors
influencing percutaneous absorption from
dermatologicals. Curr Probl Dermatol 7, 156,
1978