

초음파 조사에 의한 트리암시놀론 아세토니드 겔의 피부투과

송경숙 · 김영일¹ · 양재현[†]

¹우석대학교 약학과, 건양대학교 제약공학과
(2002년 4월 8일 접수 · 2002년 5월 7일 승인)

Transdermal Delivery of Triamcinolone acetonide Gel by Ultrasound

Kyung-Suk Song, Young-Il Kim¹ and Jae-Heon Yang[†]

College of pharmacy, Woosuk University, Samrye 490, Korea

¹Dep. of Pharmaceutical engineering, Konyang University, Nonsan, Korea

(Received April 8, 2002 · Accepted May 7, 2002)

ABSTRACT—This study is to enhance drug penetration via skin and investigate anti-inflammation effect following adoption of ultrasound. For this goal gel containing triamcinolone was prepared and the skin penetration rate and the change effects of blood plasma ingredients and serum enzyme were investigated. Using Franz type diffusion cell and the skin of hairless mouse, the permeation enhancing effect of ultrasound was tested. After the injury by direct trauma, the blood test was performed by measuring WBC, lymphocyte, and neutrophyl, and by analyzing CPK and LDH. The ultrasound transducer whose technical specification is geometric area(GA) 1.4 cm², effective radiation area(ERA) 0.8 cm², and beam non-uniformity ratio(BNR) 6.0 max was used. The influence of frequency having an effect on skin permeation rate was higher in the case of using 1MHz and continuous treatment. The temperature of receptor phase was not influenced in skin permeation by phonophoresis. Skin permeation increase attended by intensity of ultrasound, the permeation of triamcinolone was accelerated at 2.5 w/cm² than 1.0 w/cm². Following muscle injury phonophoretic group the number of WBC, neutrophil and lymphocyte were decreased significantly as compared with both control group and ultrasound group. The result of variation of serum CPK and LDH activity conformed to the phonophoretic effect as same pattern with the variation of WBC, neutrophil and lymphocyte.

Keywords—Triamcinolone acetonide, Phonophoresis, Skin permeation, WBC, CPK, LDH, Lymphocyte, Neutrophil

약물의 경피 투여는 많은 장점을 가지고 있음에도 불구하고 대부분 약물의 낮은 경피 투과성에 대한 확실한 해결 방안이 미흡하여 일반화하는데 제한이 따르며 각질층의 장벽 기능을 감소시켜 화학적 투과성과 피부 투과성을 촉진시키는 것이 중요하다. 경피흡수를 증가시키기 위하여 경피흡수 촉진제가 사용되고 있으며, 물리적 동인에 의한 촉진 경피흡수 방법으로는 전류를 이용한 이온도입법을 가장 많이 활용하고 있다.¹⁾ 초음파를 이용한 음파영동법의 가장 큰 장점은 피부 손상의 위험이 낮고, 대상 약물의 범위에 제한 받지 아니하며, 투과도가 5 cm 정도로 깊고 치료시간이 짧다는 것이다.²⁾

음파는 주파수 영역에 따라 구분되는데 가청음파를 기준으로 그 이상을 초음파라 한다. 초음파는 Pierre Curie가 수정 등 polycrystalline 재질이 압력의 변화에 따라 쉽게 외부

에 전하가 발생하는 현상을 발견하였으며 인체의 골조직, 교원질, 체단백질 등에서도 같은 현상이 나타나는데 이를 압전 효과라 하며 초음파가 생물학적인 효과들을 유발하는 원인이 된다.³⁾ 또한 역 압전 효과는 polycrystalline 재질에 고주파 교류를 통전시키면 수축과 확장이 교대하는 진동이 고주파로 일어나 초음파를 발생시킨다. 초음파는 물리적 특성으로 매질에 대해 반사, 굴절, 산란, 흡수, 투과 등을 일으킬 수 있다.⁴⁾

음파가 생체에 미치는 영향에 대한 본격적인 연구는 1920년대 수중에서 초음파에 의해 발생하는 고 압력파가 생체 조직에 손상을 준다는 것이 밝혀졌으며 초음파가 치료적 목적으로 사용되기 시작한 것은 1930년대이다. 초음파의 기계적 효과는 조직내의 미세 진동에 의한 기계적 효과로 인해 혈액 및 조직액에서 작은 기포들이 초음파의 진동에 의해 수축 확장되면서 형성되는 공동화 현상에서 비롯된다. 안정적 공동화는 세포의 막 투과성과 활동을 증가시키지만 불안정 공동화는 조직을 손상시킨다. 또한 공동화에 의해 발생하는

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)290-1570, E-mail : jhyang@core.woosuk.ac.kr

국소 전류에 의해 진동하는 가스 덩어리 근처에 있는 세포 소기관에 회전력과 응력이 가해져 조직액의 운동을 유발시킨다.⁵⁾ 결과적으로 초음파 빔 영향 하에서는 조직액을 한 방향으로 흐르게 하여 막 투과성, 이온운동 및 세포활동을 증가시키는 효과가 나타난다. 이러한 기계적 효과는 높은 강도, 낮은 주파수, 지속성 양식에서 최대화되며 초음파의 피부 적용은 세포와 조직의 막 투과성을 변화시켜 약물의 피부 투과 속도를 증가시키고 조직 내 분배를 촉진시킬 수 있을 것으로 기대된다.⁶⁾

근 질환이나 외상에 의해 근육이 손상 받으면 혈청 효소의 활성도가 확실하게 변화하기 때문에 임상에서 생화학적인 진단으로 유용하게 활용된다. 가장 대표적인 혈청 효소로는 creatine phosphokinase(CPK)와 lactate dehydrogenase(LDH)가 있으며, 일반적으로 이러한 효소들은 조직보다 혈액에서 현저히 낮은 농도로 존재하기 때문에 혈액에서 활성도가 증가한다는 것은 병변이 존재하거나 신체내부에 특정한 변화가 있다는 것을 의미한다.⁷⁾ 근육 손상으로 세포막의 투과성 변화와 변성, 괴사에 의한 효소방출 등에 기인하여 CPK와 LDH의 활성도가 증가하기 때문에 임상에서 골격근 손상을 진단하는데 중요한 지표가 된다.⁸⁾

타박상이나 충격으로 인하여 근육 내의 출혈 및 근육세포의 파열이 발생하면, 근육은 결합세포, 골세포 보다 염증에 더욱 쉽게 반응하며 손상초기에 염증 세포는 현저하게 증가하고 점차 확산하여 swelling을 형성한다. Microtrauma에 의한 염증반응으로는 지연형 근육 염증 증후군과 운동성 근육통 증후군이 있으며 이러한 microtrauma에 대한 손상은 creatine phosphokinase(CPK), WBC, neutrophil, myoglobin과 malondialdehyde에 대하여 영향을 미친다.⁹⁾ 또한 급성염증증이나 약물알러지, 혈액이상 등은 WBC,¹⁰⁾ lymphocyte¹¹⁾ 및 neutrophil¹²⁾ 등 혈액조성의 변화를 초래하는데 이를 이용하여 염증의 정도를 파악할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 초음파 적용이 *in vitro* 피부 투과도에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 이를 위하여 트리암시놀론을 함유한 겔제를 제조하였으며 적출한 무모마우스 피부를 이용하여 피부투과도를 비교 측정하였다. 또한 초음파 조사가 염증유발 후 나타난 혈액의 조성변화와 혈청효소에 미치는 트리암시놀론의 효과를 증가시킬 수 있는지에 대하여 실험하였다.

실험방법

시약 및 기기

트리암시놀론 아세토니드(TA)는 화일 약품에서 구입하였

으며, diethyleneglycol monoethyl ether(Transcutol[®])는 Gattefosse(France)사에서, HPLC용 아세토니트릴은 Merck(Darmstadt, FRG)에서 구입 하였으며, 그 외의 시약은 모두 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

기기로는 HPLC(LC-10AT, Shimadzu, Japan), ultrasound unit(Sonopulse 590, Enraf-Nonius, Netherlands), skin permeation tester(DST 600A, Fine Scientific Co., Seoul, Korea), hemocytometer(Superior Marienfeld, Germany)를 사용하였다.

실험동물

대한 실험동물에서 분양 받은 체중 20 ± 2 g의 웅성 hairless mouse 5마리를 한 군으로 하여 피부를 적출하여 피부투과실험에 사용하였다. 또한 혈액성분 변화를 위한 실험에는 200 ± 20 g의 S.D.계 웅성 rat를 사용하였다. 실험동물은 분양 후 일주일간 안정화시킨 후 사용하였다.

트리암시놀론의 정량

TA의 분리는 HPLC로 하였으며, 고정상으로는 μ -Bondapak C₁₈(3.9×300 mm)을 사용하였고 이동상은 water:acetonitrile:formic acid(59.9:40.0:0.1)로 구성하였으며 검액 10 μ L를 주입하고 유속 1.2 mL/min으로 유출시켜 UV 검출기 파장 238 nm에서 검출하였다.

겔제의 제조

TA의 함량이 1% w/w %와 0.1 w/w %가 되도록 제조하였는데 먼저 homomixer에 물 6.71 mL를 넣고 carbopol[®] 940 0.08 g을 투입하여 팽윤 용해하였고 따로 용해 보조제 transcutol[®] 3.0 mL에 TA 0.01 g을 용해시킨 후 겔의 pH가 6.5-7.5가 되도록 10% 수산화나트륨을 넣은 다음 교반기에 넣고 2,500 rpm으로 교반하여 겔을 제조하였다(Table I).

피부투과 실험

TA의 피부 투과량을 실험하기 위하여 modified Franz diffusion cell(area: 1.77 cm², effective vol.: 11.5 mL)을 이

Table I—Preparations of gel containing various amounts of triamcinolone(g)

Preparation	1%	0.1%
Triamcinolone	0.10	0.01
Carbopol 940	0.08	0.08
10%-NaOH	0.20	0.20
Transcutol	3.00	3.00
Water	6.62	6.71
Total	10.00	10.00

용하였고, hairless mouse 피부는 복부를 절개하고 피하지방 및 모세 혈관을 조심스럽게 제거한 후 막으로 사용하였다. 시험액은 pH 7.4 완충용액과 20% transcutol[®]을 동량 혼합하여 사용하였다. Franz diffusion cell에 무모마우스 피부를 장착하고 겔 시료를 0.5 g씩 도포한 후 채취시간마다 100 μ L씩 채취하고 새로운 시험액을 동량 보충하였다. 시험액은 35.0 \pm 0.2 $^{\circ}$ C를 유지하도록 하였으며 cell 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하였다.

초음파 적용은 continuous mode는 10분 적용 후 50분간의 휴지기를 가졌으며, pulsed mode는 실험 종료까지 휴지기 없이 적용하였다. Pulse mode의 경우 초음파는 1분 동안 총 10초 조사되도록 조정되어 있어 총 초음파 조사시간은 두 조건에서 동일하게 하였다.

실험은 초음파를 처리하지 아니한 대조군, TA함유 겔을 적용하여 초음파를 조사한 연속 처치 군(continuous mode) 및 비연속 처치군(pulsed mode)으로 나누어 실시하였다. 또한 온도, 약물의 농도, 주파수의 세기 및 적용 초음파 강도의 세기 등이 피부투과에 미치는 영향을 평가하였다.

염증유발 및 처치

실험동물로서 S.D계 랫트(웅성, 대한 실험동물)를 사용하였고 염증 형성을 위하여 염산 케타민으로 마취시킨 후 왼쪽 대퇴부를 200 g 추로 80 cm 높이에서 1회 가격하였다.¹⁴⁾

외상을 가한 후 대조군(제 I군)은 어떠한 처치도 하지 않았으며 치료군은 치료과정을 제외하고 대조군과 동일한 조건으로 안정시켰다. 치료군 중 초음파군(제 II군)은 초음파 겔(Da-Yo medical Co.)을 사용하였으며, 약물도포군(제 III군)과 음파영동군(제 IV군)은 triamcinolone acetonide gel(0.1%)을 적용하였다. 치료는 대조군을 제외한 모든 치료 군에서 외상 직후, 24시간 후, 48시간, 72시간 후에 매 한번 씩 적용하여 총 3회 실시하였다.

치료군 중 초음파 군과 음파영동군은 초음파 치료도자의 기술적 사양이 geometric area(GA)가 1.4 cm², effective radiating area(ERA)가 0.8 cm², beam non-uniformity ratio(BNR)이 6.0 max인 것을 사용하였으며, 치료 매개변수는 지속양식으로 주파수는 1 MHz, 치료용량은 1.0 W/cm² SAI (spatial average intensity)으로 하였으며, 치료면적은 ERA의 4배, 치료시간은 6분간으로 하였다. 두 군의 치료 시는 약 1.0 g의 초음파 겔이나 triamcinolone acetonide gel을 환부에 바른 후, 초음파 치료도자를 회피반응이 출현하지 않을 정도로 가볍게 압박하면서 치료도자의 표면과 피부표면이 직각을 이루도록 접촉하여 초음파 빔(beam)이 반사 및 굴절되어 에너지 손실이 일어나지 않도록 하였다. 치료도자 적용기

술은 지속양식으로 음파영동치료 시 가장 많이 사용하는 이동법을 선택하여 규정속도인 1 inch/sec로 환부 전체에 방사가 균등하게 되도록 규칙적으로 원을 그리며 문질러 주었다.¹⁵⁾ 약물도포 군은 매 치료 시마다 약 1 g의 triamcinolone acetonide gel을 면봉을 이용하여 환부에 바르면서 가볍게 5회 정도 문질러 주었다.

혈액 성분 분석

혈액검사는 백혈구(WBC) 및 림파구(lymphocyte), 호중구(neutrophil)의 측정과 혈청 효소(serum enzyme)인 CPK와 LDH를 분석하였다. 혈액표본은 각 실험군별로 0시간, 24시간, 48시간, 72시간에 심장에서 syringe를 이용하여 약 5 ml를 채혈하였다. 채혈된 5 ml 중 백혈구 수 및 백혈구 감별 계산(WBC differential count)에 필요한 소량의 혈액을 제외한 대부분의 혈액은 CPK와 LDH의 활성도를 분석하기 위해 원심분리기(centrifuger)를 이용하여 3000 rpm으로 약 15분간 원심분리하여 혈청을 분리사용하였다. 정해진 시간에 혈액을 채취하여 WBC, lymphocyte 및 neutrophil 은 헤모사이토미터를 이용하여 수를 측정하였으며, 혈장 효소인 CPK 및 LDH는 UV-Kinetic method를 이용하여 분석하였다.¹⁶⁾

결 과

트리암시놀론 함유 겔제

트리암시놀론은 난용성이므로 용해보조제로 transcutol[®]을 사용하였으며, 고분자로서 Carbopol[®] 940을 사용하였다. 겔의 외관은 약간 현탁된 상태로서 1400 mPa·s의 점도를 갖고 있으며, pH는 6.8-7.0을 유지하였다. 약물 용해를 위하여 첨가된 transcutol[®]의 비율이 높을수록 겔의 투명도가 떨어짐에 따라 10%로 고정하였다. 제조된 겔을 4 $^{\circ}$ C, 37 $^{\circ}$ C, 50 $^{\circ}$ C에서 6개월 간 보관하였으나 뚜렷한 제제의 변화는 나타나지 않았다. 또한 모든 제제에서 초음파 조사시 투과율에 있어서도 98% 이상의 투과를 보였다.

피부투과

약물의 함유 농도 및 제형에 따른 투과도는 겔제에서의 흡수는 약물함유 농도에 따라 1%와 0.1%에서 10시간 후 각각 4.916 \pm 2.143 μ g/cm²와 3.886 \pm 1.570 μ g/cm²로 연고제에서의 흡수율 0.710 \pm 0.280 μ g/cm² 보다 높게 나타났다(Figure 1). 이는 겔제에서의 투과율이 연고제에 비하여 월등히 높으며, 약물의 농도에 따른 영향은 상대적으로 적은 결과를 보여 주었다.

피부 투과에 미치는 초음파의 영향을 실험한 결과, 실험

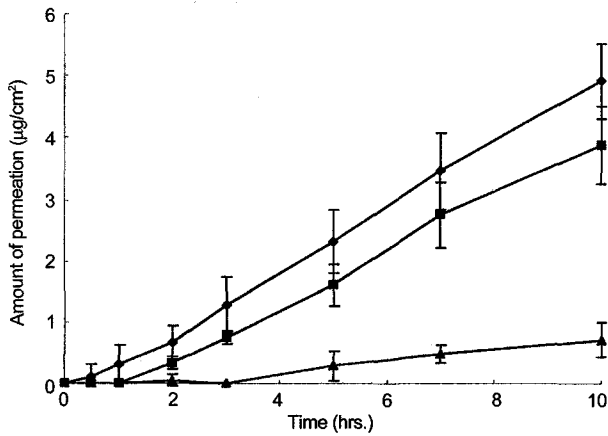


Figure 1—Effects of Triamcinolone contents in skin permeation through excised hairless mouse skin ◆ : 1%, ■ : 0.1%, ▲ : ointment (commercial) Each bar represents the mean ± SD from 5 experiments.

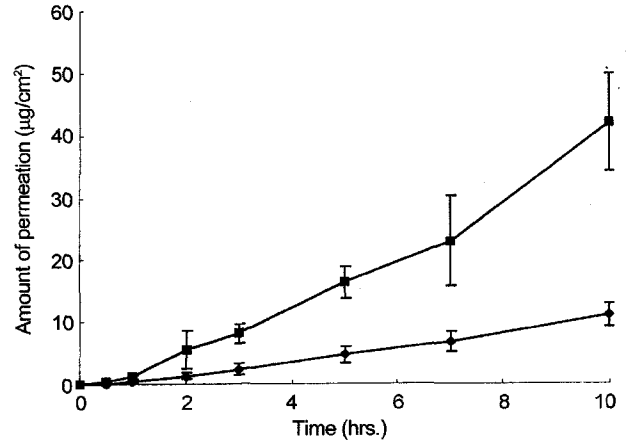


Figure 3—Effects of continuous and pulse treatment of ultrasound in skin permeation through excised rat skin ◆ : pulse, ■ : continuous Each bar represents the mean ± SD from 5 experiments.

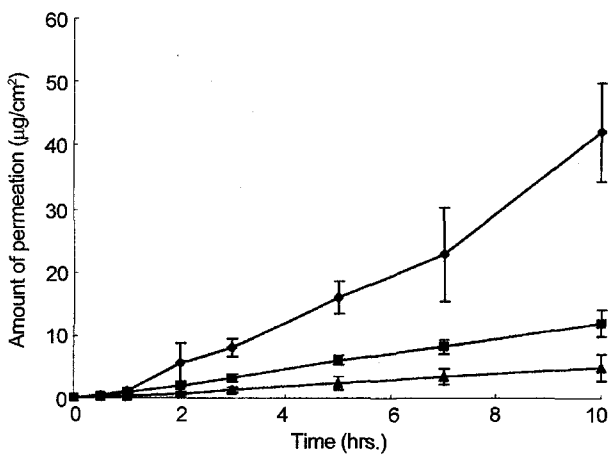


Figure 2—Effects of various frequency of ultrasound in skin permeation through excised rat skin ◆ : 1 MHz, ■ : 3 MHz, ▲ : none ultrasound Each bar represents the mean ± SD from 5 experiments.

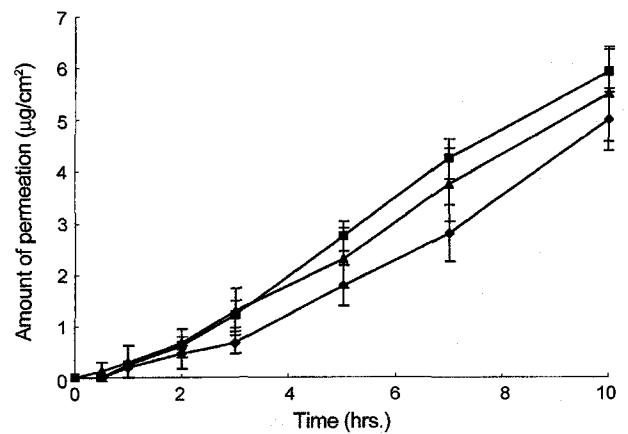


Figure 4—Effects of temperature of medium in skin permeation through excised rat skin ◆ : 30°C, ▲ : 35°C, ■ : 40°C Each bar represents the mean ± SD from 5 experiments.

10시간 후 대조군에서 $4.916 \pm 2.143 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 에 비하여 초음파 1 MHz와 3 MHz를 적용한 군에서 각각 $42.065 \pm 7.779 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 와 $12.198 \pm 2.184 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 월등히 높은 수치를 나타내었다(Figure 2). 대조군에서의 약물의 투과는 완만하게 지속되었으며 3 MHz에서는 대조군과 유사한 투과 양상을 보였으나 투과 농도는 10시간 후 2배에 달하였다. 이에 반하여 1 MHz를 적용한 군에서는 적용 1시간 이후부터 급격한 투과의 증가가 나타났으며 2시간 이후에는 1 MHz 적용군과 대조군에 비하여 매우 높게 나타나 10시간 후 continuous mode가 $42.065 \pm 7.779 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 pulsed mode $11.079 \pm 1.794 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 보다 높은 투과율을 나타내었다(Figure 3). 피부투과에 미치는 온도의 영향을 알아보기 위하여 receptor cell의 온도를 30°C, 35°C, 40°C로 한 결과 10시간 후 각각

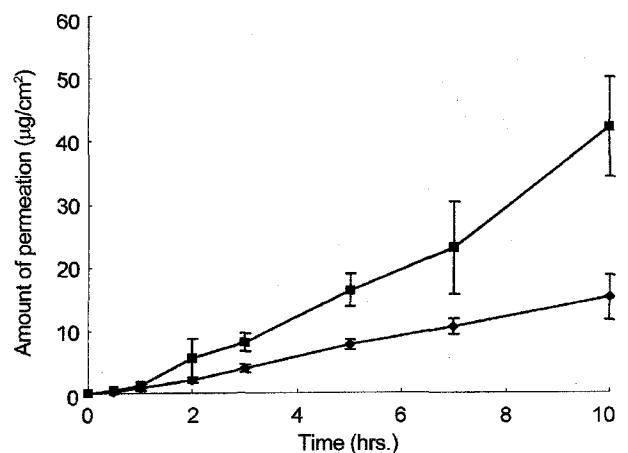


Figure 5—Effects of intensity of ultrasound in skin permeation containing triamcinolone through excised rat skin ◆ : 1.0 w/cm², ■ : 2.5 w/cm² Each bar represents the mean ± SD from 5 experiments.

5.120±0.601 µg/cm², 5.560±0.912 µg/cm² 및 5.941±0.410 µg/cm²로 온도에 비례하여 투과도가 증가하는 양상을 나타내었으나 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(Figure 4). 초음파 적용 강도에 따른 피부투과도는 10시간 후 2.5 w/cm²를 적용한 군에서 42.065±7.779 µg/cm² 1.0 w/cm²를 적용한 군에서 15.193±3.637 µg/cm²로 나타나 적용강도에 비례하는 양상을 나타내었다(Figure 5).

혈액성분 변화

대조군에서 WBC는 24시간일 때 118.0±6.2(× 100.mm³)로 가장 높았고, 72시간 후 99.8±5.0(× 100.mm³)으로 약간 감소하였다. 트리암시놀론 겔을 적용한 초음파영동군(제 IV군)에서는 대조군과 초음파만 조사한 군(제 II군)에 비하여 24, 48, 72시간에서 유의성 있는 감소를 나타냈으며 72시간에서는 84.5±2.3(× 100.mm³)으로 정상수치를 유지하였다(Table II).

손상직후 neutrophil은 25.1±1.9(%)였으나 24시간 후 44.3±1.2(%)로 증가하였으며 72시간후에는 35.3±1.6(%)로 나타났다. 초음파영동군에서는 24, 48, 72시간에서 각각 31.5±2.9(%), 28.0±1.9(%), 26.6±1.6(%)으로 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 보였다(Table III).

Table II—Variation of WBC in plasma ingredients following adoption of ultrasound with triamcinolone gel on muscle injured rat

Preparation	0	Time(h)		72
		24	48	
I	82.3±2.3	118.0±6.2	110.8±5.6	99.8±5.0
II	82.1±2.4	115.8±6.3	110.0±3.9	97.3±3.7
III	83.0±1.9	108.1±2.0	99.5±2.9	90.3±4.5
IV	81.8±1.4	96.5±3.1*†#	91.6±3.3*†#	84.5±2.3*†

Each data represents the mean SE from 6 experiments
 * : Significantly different from group I (P<0.05)
 † : Significantly different from group II (P<0.05)
 # : Significantly different from group III (P<0.05)

Table III—Variation of lymphocyte (%) in plasma ingredients following adoption of ultrasound with triamcinolone gel on muscle injured rat.

Preparation	0	Time(h)		72
		24	48	
I	68.1±3.4	90.1±2.1	87.5±1.7	81.3±0.8
II	68.0±2.9	90.5±2.0	86.6±1.4	79.3±1.5
III	68.6±3.4	85.5±2.3	82.1±2.0	75.1±1.7*^
IV	68.5±3.0	76.5±3.0*†#	75.3±2.5*†	71.1±1.8*†

Each data represents the mean SE from 6 experiments
 * : Significantly different from group I (P<0.05)
 † : Significantly different from group II (P<0.05)
 # : Significantly different from group III (P<0.05)

Table IV—Variation of neutrophil (%) in plasma ingredients following adoption of ultrasound with triamcinolone gel on muscle injured rat

Preparation	0	Time(h)		72
		24	48	
I	25.1±1.9	44.3±1.2	40.6±1.7	35.3±1.6
II	24.3±1.3	43.6±0.9	40.1±0.8	34.5±1.2
III	24.5±1.2	41.5±1.1	34.6±2.2	27.8±1.5*
IV	24.8±1.6	31.5±2.9*†#	28.0±1.9*†	26.6±1.6*†

Each data represents the mean SE from 6 experiments
 * : Significantly different from group I (P<0.05)
 † : Significantly different from group II (P<0.05)
 # : Significantly different from group III (P<0.05)

Lymphocyte 함량은 초기 68.1±3.4(%)였으나 24시간 후 90.1±2.1(%)로 증가하였으며, 72시간 후 81.3±0.8(%)로 감소하였고 초음파영동군에서는 24시간 후 76.5±3.0(%)으로 타군에 비하여 낮은 증가를 보였으며, 72시간 후 유의성 있는 감소가 나타나 초음파의 조사로 인한 triamcinolone의 흡수촉진으로 인하여 염증의 개선효과가 나타났다(Table IV).

혈청효소 변화

CPK는 염증 유발 24시간 후 대조군에서는 급격히 상승하여 1030.1±101.5(IU/L)를 나타낸 후 48시간에 1132.5±104.4(IU/L), 72시간에는 1008.5±77.8(IU/L)로 약간 낮아지는 경향을 나타내었으나 제3군에서는 24시간 후 897.6±45.6(IU/L), 72시간 후에는 598.5±62.3(IU/L)로 대조군에 비하여 월등히 낮아졌으며 제4군에서는 각각 351.1±41.5(IU/L) 및 323.0±46.9(IU/L)로 대조군은 물론 제3군에 대해서도 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table V).

LDH 역시 CPK와 유사한 결과를 나타내었는데 염증유발 후 24시간에서 384.6±24.0(IU/L)로 가장 높은 수치를 나타냈다가 72시간에 320.6±11.4(IU/L)까지 서서히 감소하는 양상을 보였다. 3군과 제4군에서 LDH 수치의 감소가 두드러

Table V—Variation of CPK (IU/L) in plasma ingredients following adoption of ultrasound with triamcinolone gel on muscle injured rat

Preparation	0	Time(h)		72
		24	48	
I	140.8±6.3	1030.1±101.5	1132.5±104.4	1008.5±77.8
II	144.1±3.8	1046.5±107.6	1191.1±76.5	1065.1±96.0
III	141.8±4.3	897.6±45.6	906.6±66.2^	598.5±62.3*^
IV	143.6±3.4	351.1±41.5*†#	405.5±40.0*†#	323.0±46.9*†#

Each data represents the mean SE from 6 experiments
 * : Significantly different from group I (P<0.05)
 † : Significantly different from group II (P<0.05)
 # : Significantly different from group III (P<0.05)

Table VI—Variation of LDH (IU/L) in plasma ingredients following adoption of ultrasound with triamcinolone gel on muscle injured rat

Preparation	Time(h)			
	0	24	48	72
I	173.5±15.2	384.6±24.0	369.0±13.8	320.6±11.4
II	170.3±20.1	380.0±27.7	357.3±16.7	328.0±12.0
III	174.3±18.5	318.1±18.5	286.0±13.0*	239.1±12.0*^
IV	168.5±17.8	294.8±30.5†	273.8±12.8*†	222.8±13.4*†

Each data represents the mean SE from 6 experiments
Significantly different from group I *, II † and III #. (P<0.05)

졌는데 48시간과 72시간 이후에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table VI).

고 찰

오래전부터 임상에서는 피부 및 피하조직, 근골격계 염증의 치료에 소염제로 glucocorticoids 계열의 약물인 hydrocortisone, dexamethasone, triamcinolone acetonide 등에 대한 경피흡수 촉진 방법으로 iontophoresis와 phonophoresis가 많이 사용되어 왔다. 특히 glucocorticoids에 대한 phonophoresis는 조직손상의 최소화, gel이나 cream 형태로 적용할 수 있고, iontophoresis 보다 안락한 느낌을 준다는 점에서 점차적으로 임상적용이 증가되고 있다. 적용범위는 주로 신경근골격계 염증성 병변으로써 근 타박상, 염좌 및 좌상, 상과염, 건염, 활액낭염, 관절낭염, 관절염, 신경염 등이다.

신경근골격계 염증성 병변에 대한 glucocorticoids의 가장 큰 효과는 강력한 소염작용이다. 이 약물들은 prostaglandins (PGs) 및 leukotrienes 등 염증 전구물질들의 합성을 억제한다.¹⁷⁾ 염증부위에 탐식성 백혈구들의 이주를 억제하고, 손상 세포 내에서 lysosomal membrane을 안정시키는 능력을 가졌으며, 세포 내에서 파괴효소의 분비와 파열을 방지하여 자가세포파괴를 감소시킨다, 염증 증상을 감소시키는데 glucocorticoids의 효과는 매우 탁월하나 부작용도 많다. 가장 주된 문제로 근, 건(tendon), 골 등 교원질 조직에 대한 이화작용으로 인한 파괴이며, 장기간 투여 시 부신피질 억제로 인해 이 호르몬의 내재적 생산이 억제된다.¹⁸⁾ 이러한 부작용은 장기간에 걸쳐 고 용량을 지속적으로 투여하면 나타나게 되며, phonophoresis를 이용한 촉진 경피흡수 방법은 특정 국소조직에 상대적으로 낮은 용량으로 적용하기 때문에 이러한 위험이 감소될 수 있는 장점이 있다.

초음파를 지속적 적용하였을 때 주파수 1 MHz가 3 MHz 보다 높은 피부투과도를 나타내었고, 온도에 의한 영향은 없는 것으로 나타났으며 또한 강도는 1.0 w/cm² 보다 2.5 w/

cm²에서 높은 투과율을 나타내었다.

일반적으로 수용액의 온도 및 교반 속도는 약물의 피부투과에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 그러나 30°C, 35°C, 40°C로 각각 온도를 변화시켰을 때 투과량은 큰 차이를 보이지 않았다. 즉 피부투과에 대한 초음파의 효과는 열에 의한 영향이 매우 적은 것으로 사료된다. 초음파는 약물 또는 피부에 압력을 가하고, 수용체의 용액-막 전위 에너지 장벽을 감소시킴으로써 피부투과에 대하여 영향을 준다. 또한 충격파에 의하여 세포 내 기포가 파괴되며 공동화 현상이 일어나게 된다.⁹⁾

이에 따라 조직액의 운동이 유발되어 막 투과성을 개선시킴으로써 트리암시놀론의 피부투과도가 증가된 것으로 사료된다. 초음파의 주파수는 1 MHz가 효과적이었는데 이는 임상적으로도 가장 효과가 높은 것으로 알려져 있으며 강도 역시 2,500 w/cm²가 피부투과 촉진효과가 크게 나타나 임상적 이용과 유사한 결과를 나타내었다.

Direct contusion을 이용하여 염증을 유발시킨 결과 모든 측정치에서 급격한 상승을 나타내어 염증상태를 간접적으로 반영하였으며, 트리암시놀론겔의 처치와 초음파 조사 후 서서히 개선되는 경향을 나타내었다. 혈액성분의 변화에서 WBC, neutrophil 및 lymphocyte 모두가 염증유발 후 24시간에서 최고에 달하였으며 72시간까지 서서히 감소되었다. 초음파 조사군에서는 24시간, 48시간에서 다른 세 군에 대하여 유의성 있는 WBC의 감소가 관찰되었으며 lymphocyte와 neutrophil에서는 24시간에서 같은 결과를 나타내었다. 초음파 단독 조사군에 대한 초음파군의 수치는 24시간, 48시간, 72시간에서 모든 수치의 유의성 있는 감소가 나타났다. 혈청효소인 CPK와 LDH에서도 유사한 양상을 나타내었는데, CPK에서의 결과는 24,48,72시간에서 각각 초음파조사군이 나머지 세군과 유의성 있는 차이를 나타내었으며 LDH 수치는 대조군과 초음파 단독 조사군에 대해서만 유의성 있는 감소를 나타내었다.

원심성 운동으로 유발된 근육 손상으로 인한 급성 염증이 혈청 CPK, LDH, myoglobin이 손상 후 2일, 3일, 4일까지 유의성 있게 증가하다가 1주 후에 baseline level로 회복하였다.¹⁹⁾ 일주일간 최대 등속성, 원심성 훈련기간 중 근 손상 및 염증 반응에 대한 지표 찾기 위한 연구에서도 CPK, LDH, GOT는 유의성 있게 변화하였으나 백혈구 수의 변화에는 유의성이 없었다. 후발성 근육통증후군에서도 혈청 CPK, LDH, GOT 활성이 증가하는데, 특히 muscle soreness의 등급과 CPK 활성도는 상관성이 매우 높았다. 동물실험에서도 운동-유발 근 손상이나 허혈성-재관류 손상에서 CPK 활성의 증가를 보고하였다.²⁰⁾

결 론

초음파를 이용하여 트리암시놀론의 피부투과에 대한 영향을 알아보기 위하여 온도, 파장, 강도에 대한 실험을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 초음파 적용은 트리암시놀론의 피부투과도를 증가시켰으며 주파수 1MHz, 강도는 2.5 w/cm²의 조건에서, 간헐적 조사에 비하여 지속적 조사가 타군에 비하여 높은 피부투과속도를 나타내었다. 근육 손상 후 초음파영동을 하였을 때 타군에 비하여 혈액성분을 분석한 결과 초음파 적용군에서 다른군에 비하여 WBC, neutrophil 및 lymphocyte의 수치가 24시간 이후부터 감소되기 시작하여 72시간 이후까지 감소된 양상을 나타내었으며 혈청효소인 CPK는 각각의 군에 대하여 유의성 있는 감소를 나타냄으로써 초음파의 적용이 약물의 흡수를 촉진시키고 염증의 뚜렷한 개선효과를 나타낼 수 있었으며 이는 다른 약물에서도 광범위하게 적용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 우석대학교의 학술연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Tyle P., Agrawala P., Drug delivery by phonophoresis, *Pharm. Res.*, **6(5)**, 355-359 (1989).
- 2) Mitragotri S., Blankschtein D., langer R., Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis, *Pharm. Res.*, **13**, 411-420 (1996).
- 3) Hoogland R., *Ultrasound Therapy*, Instrument Manual. Enraf Nonius, Amsterdam, 14-17 (1991).
- 4) Dinno M.A. et al., The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound, *Phys. Med. Biol.*, **34**, 1543-1552 (1989).
- 5) Nyborg W.L., Ultrasonic microstreaming and relayed phenomena, *Br. J. Cancer*, **45(5)**, 156-160 (1982).
- 6) Nussbaum E.L., Therapeutic ultrasound, *Physical Agents Theory and Practice for The Physical Therapist Assistant*, Yeongmun Publishing Company, Seoul, 95-102 (1996).
- 7) Zhang J., Clement D.B., Taunton J.E.; The Efficacy of farabloc, an electromagnetic shield In delayed onset muscle soreness, *Canadian Academy of Sports Medicine Annual General Meeting*, (1998).
- 8) Fielding R.A., Violan M.A., Svetkey L., Abad L.W., Manfredi T.J., Cosmas A. and Bean J.; Effects of prior exercise on eccentric exercise-induced neutrophilia and enzyme release, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **32**, 359-364 (2000).
- 9) Saxton J.M., Donnelly A.E. and Roper H., Indices of free radical mediated damage following maximum voluntary eccentric and concentric muscular work, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **68**, 189-193 (1994).
- 10) Michael H.R. and Edward J.R., *Histology*, 1st ed., NewYork, J.B. Lippincott Company, 172-193 (1985).
- 11) Duswald K.H., Jochum M., Schramm W. and Frits H., Released granulocyte elastase: An indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery, *Surgery*, **98**, 892-892 (1985).
- 12) Saxton J.M. and Donnelly A.E., Light concentric exercise during recovery from exercise-induced muscle damage, *Int. J. Sports Med.*, **16**, 349-353 (1995).
- 13) Janssen Degenarr C.P. and Geurten P., Plasma activity of muscle enzyme: Quantatification of skeletal muscle damage & relationship with metabolic variables, *Int. Spt. Med.*, **10**, 15-17 (1988).
- 14) Bettany J.A., Fish D.R. and Mendel F.C., Influence of high voltage pulsed direct current on edema formation following impact injury, *Phys. Ther.*, **70**, 219-224 (1990).
- 15) Meidan V.M., Walsley A.D., Docker M.F. and Irwin W.J., Ultrasound-enhanced diffusion into coupling gel during phonophoresis of 5-fluorouracil, *Int. J. Pharmaceutics*, **185**, 205-213 (1999).
- 16) Burtist C.A., Eshwood E.R., *Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saundere Company, **788**, 202-202 (1994).
- 17) Lewis G.D., Campbell W.B., Johnson A.R.; Inhibition of prostaglandin synthesis of glucocorticoids in hyman endothelial cells, *Endocrinology*, **119**, 62-69 (1986).
- 18) Zora J.A., Zimmerman D., Carey T.L. et al.; Hypothalamic-pituitary axis suppression after short-term, high-does glucocorticoid therapy in children with asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **77**, 9-13 (1986).
- 19) Childs A., Jacobs C., Kaminski T., Halliwell B. and Leeuwenburgh C.; Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise, *Free Radical Biology and Medicine*, **3(6)**, 745-753 (2001)
- 20) Chanoit G.P., Lefebvre H.P., Orcel K., Laroute V., Toutain P.L., Braun J.P.; Use of plasma creatine kinase pharmacokinetics to estimate the amoust of exercise-induced muscle damage in Beagles, *Am. J. Vet. Res.*, **62(9)**, 1375-1380 (2001).