

## 초음파를 이용한 피록시캄의 경피흡수

정규호 · 김영일\* · 양재현†

우석대학교 약학과, \*건양대학교 제약공학과  
(2002년 7월 13일 접수 · 2002년 8월 28일 승인)

### Phonophoretic Delivery of Piroxicam

Kyu-Ho Chung, Young-Il Kim and Jae-Heon Yang†

College of pharmacy, Woosuk University, Wanju 490, Korea

\*Pharmaceutical engineering department, Konyang University, Nonsan 26, Korea

(Received July 13, 2002 · Accepted August 28, 2002)

**ABSTRACT**—Piroxicam is one of the NSAID, which is used in the systemic and topical treatment of a variety of inflammatory conditions. Conventionally, for topical use, the drug is formulated in gel. We designed an phonophoretic drug delivery system to investigate the piroxicam permeability and the influence of ultrasound application (continuous mode, pulsed mode), frequency (1.0 MHz, 3.0 MHz) and intensity (1.0 w/cm<sup>2</sup>, 1.5 w/cm<sup>2</sup>, 2.0 w/cm<sup>2</sup>) with 0.5% piroxicam gel. Percutaneous absorption studies were performed in vitro models to determine the rate of drug absorption via the skin. Permeation study using hairless mouse skin was performed at 37°C using buffered saline (pH 7.4, 10% propylene glycol solution) as the receptor solution. Anti-inflammatory activity was determined using carrageenan-induced foot edema model in rat. A pronounced effect of ultrasound on the skin absorption of the piroxicam was observed at all ultrasound energy level studied. Ultrasound was carried out for 10 hr. The highest permeation was observed at intensity of 2.0 w/cm<sup>2</sup>, frequency of 1.0 MHz and continuous output. The inclusion of phonophoresis was found to improve significantly the skin permeation in vitro and the anti-inflammatory activity *in vivo*.

**Key words**—Piroxicam, Transdermal delivery, Phonophoresis, Ultrasound, Carrageenan

경피흡수를 통한 약물의 전달 방법은 경구 또는 주사를 통한 약물수송에 비하여 초회 통과 효과를 피할 수 있으며, 환자가 간편하게 사용할 수 있고, 약물의 지속적 투여가 가능하다는 등 여러 가지 장점을 가지고 있다.<sup>1)</sup> 그러나 경피 흡수에서 각질층의 낮은 투과도로 인하여 흡수가 저하되기 때문에 치료 용량에 도달하는데 문제점이 발생한다. 약물의 경피흡수는 단순확산에 의하여 각질층이 흡수의 율속단계로 작용한다.<sup>2)</sup> 따라서 단순확산에 의한 경피흡수는 낮은 분자량을 가진 소수의 약물에만 국한되기 때문에 촉진 전달 방법으로 각질층의 장벽기능을 감소시켜주는 용매, 계면 활성제, 알콜류 같은 경피흡수 촉진제와 물리적 인자인 전류, 초음파 등이 사용된다.<sup>3)</sup>

물리적 인자에 의한 경피흡수 촉진 방법으로 직류전류를 이용한 iontophoresis<sup>4)</sup>가 있다. Iontophoresis는 직류에 의해 약물의 전하분자를 피부를 투과하여 수송하며, electrophoresis는 고전압 맥동전류(short pulses of high voltage current)

를 적용하여 형성되는 일시적인 미세 구멍을 통해 약물의 투과를 촉진시킨다.<sup>5)</sup> 초음파를 이용하는 phonophoresis는 적용 시 피부화상에 대한 위험도가 적으며, 약물의 이온화가 불필요하고, 투과력이 약 5 cm 정도로 깊으며, 치료 적용시간이 짧은 것이 장점이다.<sup>6,7)</sup>

초음파의 발생은 역 압전 효과(reverse piezo-electric effect)로 polycrystalline 재질에 고주파 교류(high frequency alternating current)를 통전 시키면 수축과 확장이 교대하는 진동이 고주파로 일어나 초음파를 발생시킨다. 초음파의 물리적 특성으로 매질(medium)에 대해 반사(reflection), 굴절(refraction), 산란(scattering), 흡수(absorption), 투과(penetration) 등이 일어난다. 초음파의 효과는 조직내의 미세 진동에 의한 기계적 효과로 인해 발생되어 혈액 및 조직액에서 작은 기포들이 초음파의 진동에 의해 수축 확장되면서 형성되는 공동화 현상(cavitation effect)이 있다. 안정적 공동화는 세포의 막 투과성과 활동을 증가시키지만 불안정 공동화는 조직을 손상시킨다. 또한 공동화에 의해 발생하는 국소 전류에 의해 진동하는 가스 덩어리 근처에 있는 세포 소기관들에 회전력과 응력이 가해져 조직액의 운동을 유발

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

시킨다.<sup>8)</sup> 결과적으로 초음파 빔 영향하에서는 조직액을 한 방향으로 흐르게 하여 막 투과성, 이온운동 및 세포활동을 증가시키는 음향 흐름효과가 나타난다. 이러한 기계적 효과는 높은 강도, 낮은 주파수, 지속성 양식에서 최대화된다.<sup>9)</sup> 초음파에 의한 조직 미세 진동이 증가되면 마찰열의 생성을 유도하여 조직온도를 증가시켜 열적 효과를 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 및 통증 완화 등이다.<sup>10)</sup>

피록시카ם은 oxycam계열의 비스테로이드성 소염진통제로서 소염, 진통효과가 우수하여 류머티스 관절염, 골관절염, 강직성 척수염 등 국소적인 염증에 효과적으로 사용되고 있으며 인도메타신, 나프록센, 디클로페낙 소듐 등 다른 비스테로이드성 소염제에 비해 반감기가 길고 혈중 단백질 결합률은 99% 이상인 약물이다.<sup>11)</sup> 그러나 위장장애를 일으키는 부작용을 갖고 있다.<sup>12)</sup> 이러한 부작용은 약물의 피부적용으로 제거 할 수 있다.<sup>13,14)</sup> 비록 경피를 통한 약물의 흡수는 용이하지 않지만 효과적인 약물 흡수 증가를 위하여 Tsai 등<sup>15)</sup>은 연고기제를 이용하여 피록시카ם의 경피투과를 연구하였고, Marks 등<sup>16)</sup>은 피록시카ם겔의 경피적용 후 혈장 및 피부 단위의 측정을 하였으며, Santoyo 등<sup>17)</sup>은 피부투과 촉진에 따른 피록시카ם의 *in vitro* 경피흡수를 연구하였고, Shin 등<sup>18)</sup>은 폴록사머 피록시카ם겔을 이용하여 경피투과를 연구하였다.

본 실험에서는 피록시카ם의 피부 투과에 대하여 초음파가 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 이를 위하여 propylene glycol과 Transcutol®, 겔 기재로서 carbomer 940을 이용하여 피록시카ם 하이드로겔을 제조하였다. 그리고 겔제에 대한 피부투과도를 무모마우스 피부를 이용하여 비교 측정하였으며,  $\lambda$ -carrageenan을 이용하여 랫트에게 부종을 유발시킨 후 부종율과 즉부종 억제율을 측정하였고 조직 변화를 관찰하였다.

## 실험방법

### 시약

시약으로서 피록시카ם과 carbomer 940, propylene glycol, triethanolamine은 약전 규격품을 사용하였고, oil인 glyceryl triacetate는 Sigma사(St. Louis, U.S.A)에서 구입하여 사용하였으며, 계면활성제인 diethylene glycol monoethyl ether(이하 Transcutol®) 및 polyethylene glycol-8-glyceryl caprylate/caprate(이하 Labrasol®)은 Gattefoss사 (France)의 제품을 사용하였다. 기타 시약은 시판 특급 시약을 사용하였다.

### 실험 동물

무모마우스(5주령, 웅성, 25±5 g, Charles River Lab., USA)와 스프라그 돌리계 랫트(5주령, 웅성, 200±10 g, 다물 사이언스, Korea)를 분양 후 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하여 일주일간 안정화시킨 후 사용하였다.

### 기기

High Performance Liquid Chromatography system (LC-10AT, Shimadzu, Japan), Ultrasound unit (Sonopulse 590, Enraf-Nonius, Netherlands), Skin permeation tester (FCDV-15, Lab Fine, Korea), Light microscopy (Olympus BX 50, Olympus Optical Co., Japan) 등을 사용하였다.

### 피록시카ם의 HPLC 분석

Shimadzu A10 HPLC system을 이용하였으며 고정상으로는  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> (3.9×300 mm)을 사용하였고 컬럼의 온도는 40°C로 유지 하였으며, 이동상으로는 methanol과 pH 완충액 (무수구연산 7.72 g과 인산일수소나트륨 5.35 g을 정제수에 녹여 1 L로 함)의 70:30의 혼합액을 사용하였다. 검출기는 UV detector로서 파장은 254 nm, 유속은 1.2 mL/min, 감도는 0.01 AUFs였고 얻어진 피크의 면적을 측정하여 계산하였다.

### 피록시카ם겔의 제조

피록시카ם의 함량이 0.5 w/w %가 되도록 제조하였다(Table I). 먼저 homomixer에 물 6.85 mL를 넣고 겔화제인 carbomer 940 0.1 g을 가하여 팽윤 용해하였으며 따로 용해 보조제 Transcutol® 1.0 mL 및 propylene glycol 2.0 mL에 피록시카ם 0.05 g을 용해 후 gel의 pH가 6.5-7.5가 되도록 triethanolamine을 넣으면서 교반하여 맑은 겔을 제조하였다.

### 경피흡수 실험

겔제제의 피록시카ם 피부 투과량을 관찰하기 위하여 Franz modified diffusion cell (area:1.77 cm<sup>2</sup>, effective vol.:11.5

Table I—Preparations of gel containing piroxicam with various concentration

Preparation	0.1%	0.3%	0.5%
Piroxicam	0.1	0.3	0.5
Carbomer 940	1.0	1.0	1.0
Propylene glycol	20.0	20.0	20.0
Transcutol®	10.0	10.0	10.0
Water	68.9	68.7	68.5
Total	100.0	100.0	100.0

mL)을 이용하였고 무모마우스피부는 복부를 절개하고 피하 지방 및 모세 혈관을 조심스럽게 제거한 후 사용하였다. 시험액은 pH 7.4 완충용액 (10% propylene glycol)을 사용하였다. Franz modified diffusion cell에 무모마우스 피부를 장착하고 겔시료를 0.5 g씩 도포한 후 채취시간마다 100  $\mu$ L 씩을 채취하고 새로운 시험액을 동량 보충하였다. 시험액은  $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 를 유지하도록 하였으며 cell 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하였다.

초음파 적용은 continuous mode는 5분 적용 후 25분간의 휴지기를 가졌으며, pulsed mode는 실험 종료까지 휴지기 없이 적용하였다.

실험은 초음파를 처리하지 아니한 대조군, 피록시카姆 겔을 적용하여 초음파를 조사한 continuous mode 및 pulsed mode로 나누어 실시하였으며, 약물의 농도, 주파수의 세기, 온도 및 적용 초음파 강도의 세기 등이 피부 투과에 미치는 영향을 평가하였다.

#### 카라기난 유발 족부종 억제실험

실험동물로서 체중  $200 \pm 20$  g 스프라그 돌리계 랫트를 사용하였으며 실험 기간중 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 부종생성을 위하여 1%  $\lambda$ -carrageenan(Type IV) 용액 0.1 mL를 대조군과 실험군 랫트의 발바닥에 주사하고 주사직후 및 3시간 후에 족부종측정기를 사용하여 족용적을 측정하고 다음의 식을 이용하여 족부종률(% swelling)과 족부종억제율(% inhibition)을 산출하였다.

$$\% \text{ Swelling} = \frac{V - V_i}{V_i} \times 100$$

$$\% \text{ Inhibition} = \left[ 1 - \frac{V_d}{V_c} \right] \times 100$$

$V$ 는 carrageenan 주사 후 일정시간 후의 발의 부피이고,  $V_i$ 는 주사한 직후의 발의 부피,  $V_d$ 는 실험군의 족부종률,  $V_c$ 는 대조군의 족부종률이다.

염증 유발후 대조군은 어떠한 처치도 하지 않았으며 치료군은 치료과정을 제외하고 대조군과 동일한 조건으로 안정시켰다. 치료군 중 약물도포군과 초음파영동군은 제조한 피록시카姆겔을 적용하였는데, 대조군을 제외한 모든 치료군에서 염증유발 직후, 24시간, 48시간, 72시간 후에 매 한번씩 적용하여 총 3회 실시하였다. 치료도자 적용기술은 지속양식으로 음파영동치료시 가장 많이 사용하는 이동법을 선택하여 규정속도인 1.0 inch/sec로 환부 전체에 방사가 균등하게 되도록 규칙적으로 원을 그리며 문질러 주었다. 약물 도포군은 매 치료시마다, 피록시카 Nonetheless 겔을 면봉을 이용하여 환부에

바르면서 가볍게 5회 정도 문질러 주었다. 염증 유발 후 제1군은 아무런 처리를 하지 않았고(control group), 제2군은 약물만 처리(gel group), 제3군은 약물과 pulsed mode ultrasound를 처리한 군(pulsed mode group), 제4군은 약물과 continuous mode ultrasound를 처리한 군(continuous mode group)으로 나누어 실험하였고, 제2군, 제3군 및 제4군은 0.5% 피록시카 Nonetheless 겔을 0.5 g씩 적용하였다.<sup>19,20)</sup>

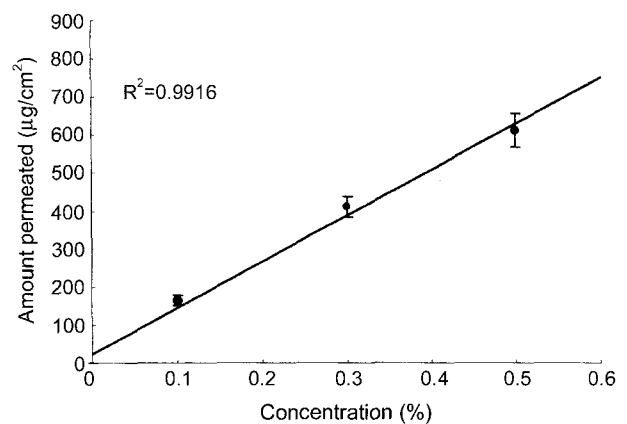
## 결과 및 고찰

#### 피록시카 Nonetheless 겔의 제조

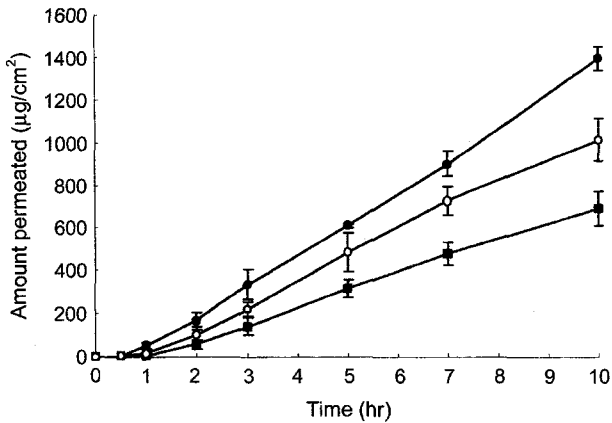
피록시카 Nonetheless은 난용성 약물이므로 용해보조제로 propylene glycol 및 용해도가 우수한 Transcutol 을 사용하였으며, 고분자로서 carbomer 940을 사용하였다. 겔의 외관은 투명한 상태로서 1400 mPa · s의 점도를 갖고 있으며, pH는 6.5-7.5을 유지하였다. 예비 실험에서 약물 용해를 위하여 첨가된 Transcutol 의 비율이 높을수록 겔의 투명도가 떨어짐에 따라 10%로 고정하였다. 제조된 겔을 4 $^\circ\text{C}$ , 37 $^\circ\text{C}$ , 50 $^\circ\text{C}$ 에서 6개월간 안정성 실험을 했으나 심각한 제제의 변화는 나타나지 않았다.

#### 경피 흡수

약물 농도가 피부투과에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 7시간 후 피록시카 Nonetheless 겔(0.1%, 0.3%, 0.5%)의 투과량을 측정 한 결과 각각  $165.04 \pm 14.51 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $413.32 \pm 27.77 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $614.68 \pm 45.69 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 농도 의존적으로 투과량이 증가함을 알 수 있었다(Figure 1). 피부투과에 대한 초음파의 영향을 실험 한 결과, 실험 10시간 후 대조군  $75.61 \pm 14.20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ /

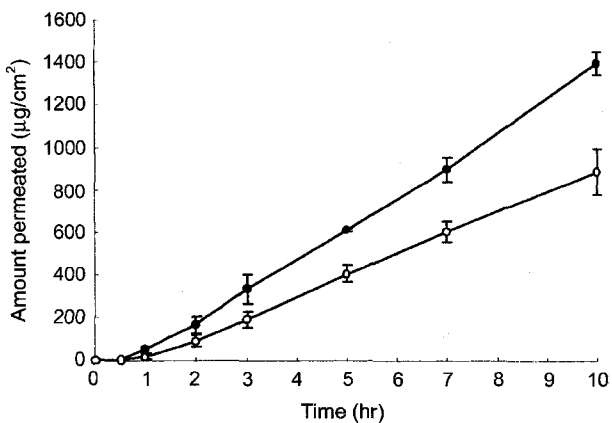


**Figure 1**—Effects of piroxicam contents in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin at 7hours. Each bar represents the mean  $\pm$  SD (n=5).

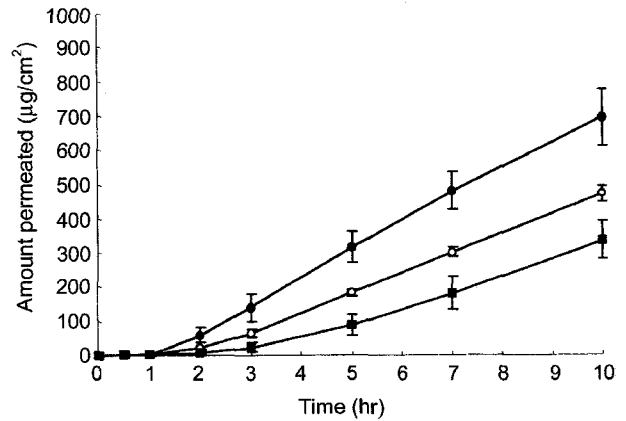


**Figure 2**—Effects of various frequency in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin (Key : ●; 1 MHz, ○; 3 MHz, ■; none ultrasound). Each bar represents the mean ± SD (n=5).

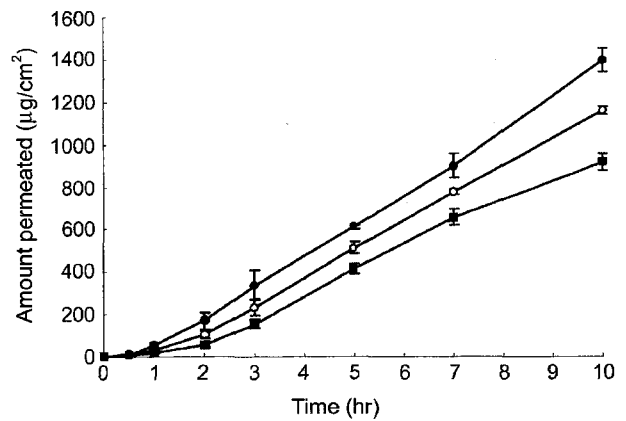
hr에 비하여 초음파 1 MHz와 3 MHz를 적용한 군에서 각각  $141.40 \pm 29.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 와  $126.92 \pm 11.30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 높은 수치를 나타내었다(Figure 2). 대조군에서의 약물투과는 완만하게 지속되었으며 3 MHz에서도 유사한 양상이었지만 투과농도는 대조군에 비하여 10시간 후 60%정도 증가하였다. 또한 1 MHz 적용군에서는 1시간 이후부터 유의성 있게 투과증진이 나타났으며 10시간 후에는 100%이상 증가하였다. 주파수에 따른 피부투과 촉진효과는 1 MHz가 3 MHz 적용군보다 높은 투과율을 나타내었다. 또한 초음파 적용에 따른 비교에서는 10시간 후 continuous mode가  $141.40 \pm 29.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 pulsed mode  $96.29 \pm 19.35 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 보다 높은 투과율을 나타내었다(Figure 3). 온도가 피부투과에 미치는 영향을 알아보기 위하여 receptor cell의 온도를 30°C, 34°C,



**Figure 3**—Effects of continuous and pulsed mode treatment in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin (Key : ●; continuous mode, ○; pulsed mode) Each bar represents the mean ± SD from (n=5)



**Figure 4**—Effects of temperature in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin (Key : ●; 37°C, ○; 34°C, ■; 30°C). Each bar represents the mean ± SD (n=5)



**Figure 5**—Effects of ultrasound intensity in cumulative skin permeation containing piroxicam through excised hairless mouse skin (Key : ●; 2.0 w/cm², ○; 1.5 w/cm², ■; 1.0 w/cm²). Each bar represents the mean ± SD (n=5).

37°C로 하여 관찰한 결과 각각  $46.16 \pm 6.99 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ,  $57.28 \pm 6.56 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ,  $75.61 \pm 14.20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 온도 상승과 함께 투과량도 증가함을 알 수 있었다(Figure 4). 초음파 적용강도에 따른 피부투과도는 1.0 w/cm²를 적용한 군에서는 10시간 후  $88.07 \pm 3.95 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ , 1.5 w/cm²를 적용한 군에서는  $98.48 \pm 6.95 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ , 2.0 w/cm²를 적용한 군에서는  $141.40 \pm 29.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 나타나 피부투과량은 적용강도에 비례하는 것을 알 수 있었다(Figure 5, Table II).

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. 이에 따라 조직액의 운동이 유발되어 막 투과성을 개선시킴으로써 피로시감의 피

**Table II**-Permeation parameters of piroxicam gel through excised hairless mouse skins

Application	Parameters		
	$Q_{7hr}$	$J_s$	$T_L$
Non-Ultrasound	480.95±56.69	75.61±14.20	1.14±0.33
3 MHz, continuous, 2.0 w/cm <sup>2</sup>	728.46±68.20	126.92±11.30	0.98±0.18
1 MHz, pulsed, 2.0 w/cm <sup>2</sup>	604.82±49.31	96.29±19.35	1.17±0.34
1 MHz, continuous, 1.0 w/cm <sup>2</sup>	658.95±40.33	88.07±3.95	1.20±0.16
1 MHz, continuous, 1.5 w/cm <sup>2</sup>	777.94±12.18	98.48±6.95	1.06±0.21
1 MHz, continuous, 2.0 w/cm <sup>2</sup>	902.43±57.66	141.40±29.85	2.13±0.31

$Q_{7hr}$  : Cumulative amount for 7 hr ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

$J_s$  : Permeation rate ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )

$T_L$  : Lag-time (hr)

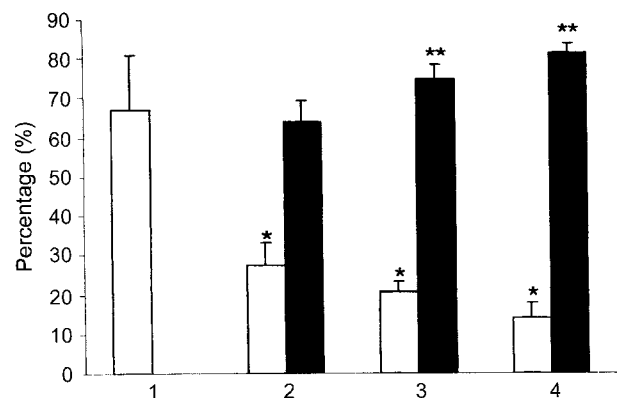
부투과도가 증가된 것으로 사료된다. 초음파의 주파수는 1 MHz가 효과적이었는데 이는 임상적으로도 가장 효과가 높은 것으로 알려져 있으며 강도 역시 2.0 w/cm<sup>2</sup>가 피부투과 촉진효과가 크게 나타나 임상적 이용과 유사한 결과를 나타내었다.

#### 카라기난 유발 족부종 억제실험

카라기난 유발 족부종법은 NSAID의 전임상시험에서 표준화되어 쓰이고 있으며 NSAID간의 항염증작용을 비교하는데 흔히 사용되므로 족부종률과 족부종억제율을 대조군과 비교하여 초음파조사군과 겔 처치군의 항염증작용을 평가하였다. 카라기난 유발 족부종 억제실험의 염증억제 약효 범위는 약 60%로 알려져 있어 외용제제가 효과적으로 카라기난 부종을 억제했을때의 부종억제율이 약 60%로 산출되는 실험이다.<sup>21,22)</sup>

본 실험에서는 초음파가 피록시캄의 소염 약효에 미치는 영향을 비교 평가하기 위하여 gel group(제2군), pulsed mode group(제3군), continuous mode group(제4군)을 실험군으로 하여 평가하였다. 그 결과 6시간 후 Figure 6와 같이 2, 3, 4군 모두 대조군에 비하여 유의성 있게 족부종을 감소시키고 부종억제율이 60%이상으로 관찰되었으며, 특히 초음파 적용군인 3군이 74%, 4군이 81%로서 겔 처치군인 2군보다 유의성 있는 부종억제율의 상승을 나타내었다.

Control군인 1군과 continuous mode ultrasound 적용군인 4군의 24시간 및 72시간 후의 조직 관찰을 한 결과 1군은 출혈 및 충혈, 염증세포의 침윤이 심하였으나, 4군에서는 음성 반응을 나타내어 염증이 거의 소실됨을 알 수 있었다 (Figure 7). 원심성 운동에 의한 골격근 손상 시에도 손상부위로 호중구의 이주가 증가되며,<sup>23,24)</sup> 근육이 허혈성 재관류 손상을 받을 때에도 호구 등 염증세포가 침윤되고,<sup>25,26)</sup> 염증성 근육질환인 다발성근염(polymyositis)의 경우에는 림파구



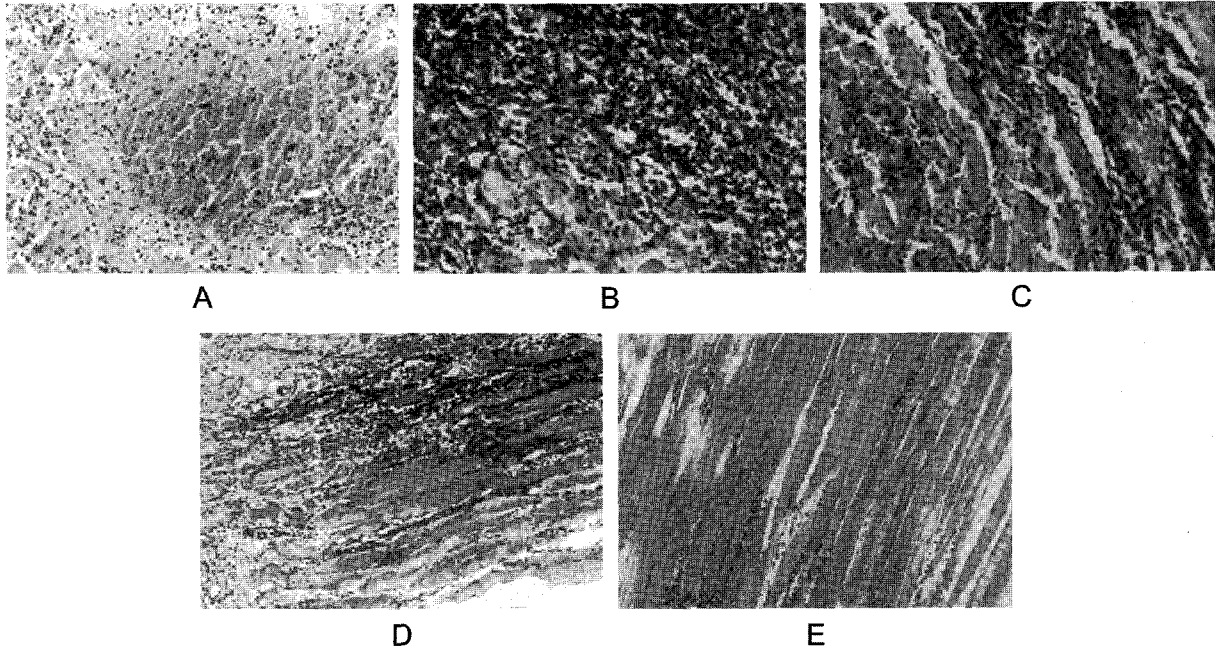
**Figure 6**-The percentage of edema and edema inhibition in carrageenan-induced foot edema in rat (Key : 1; control group, 2; gel group, 3; ultrasound pulsed mode, 4; ultrasound continuous mode, □; % swelling, ■; % inhibition).

\*significantly different from control ( $P<0.01$ ).

\*\*significantly different from group 2 ( $P<0.05$ ).

가 혈관주변(perivascular)이나 endomysial에 침윤되며,<sup>27)</sup> 단핵구가 침윤되고 endomysial and perimysial fibrosis가 관찰되는 것으로 알려져 있는데,<sup>28)</sup> 본 실험의 결과 continuous mode 초음파 적용 시 72시간 후에 염증반응이 완전히 소실됨을 알 수 있었다.

급성염증기에는 pulsed ultrasound의 기계적 효과에 의해 탐식세포(macrophages)의 탐식활동(phagocytic activity)이 증가되어 염증을 억제시키고, lysosome의 활동과 농도를 증가시켜 lysosome에 의해 생산된 enzyme이 이물질들을 파괴시켜 과사조직이나 박테리아를 청소함으로써 조직이 재생할 수 있는 여건을 형성한다. 반대로 continuous ultrasound를 적용하면 용량에 따라 강한 기계적 효과와 열적효과가 발생되기 때문에 손상 후 급성기에 적용을 하면 염증이 장기화되는 잠재력을 유발시킬 수 있다.<sup>9)</sup> 본 연구의 *in vitro* 실험에서는 continuous ultrasound가 피록시캄의 투과성을 현저히 증가시



**Figure 7**—Image by confocal microscope and histological stain of rat femoral muscle. H&E stain  $\times 200$ .  
 A; Diffuse moderate infiltration histiocyte and proliferation of connective cells. 0 hour post carrageenan injection.  
 B; Diffuse severe hemorrhage and infiltration of neutrophil in muscle fiber. 24 hours post in control group.  
 C; Diffuse moderate hemorrhage and hyperemia and infiltration of lymphocytic inflammatory cells in muscle fiber. 72 hours post in control group.  
 D; Diffuse moderate infiltration of neutrophil and proliferation of connective cells. 24 hours post treatment in continuous ultrasound and gel.  
 E; Focal infiltration of mononuclear cells in perivascular between muscle fiber. 72 hours post treatment in continuous ultrasound and gel.

켰기 때문에 *in vivo*에서도 조직온도의 상승이 염증반응에 최소한의 영향을 줄 수 있는 용량으로 continuous ultrasound를 음파영동군에 사용하였다.

## 결 론

피복시감 피부투과에 대한 초음파의 영향을 알아보기 위하여 파장, 적용방법, 강도, 온도에 대한 실험을 시행하였으며 족부종 억제실험을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 피복시감 농도별로 *in vitro* 피부투과실험을 시행하여 농도증가와 피부투과량이 비례하는 것을 알 수 있었다.
- 초음파의 주파수를 다르게 조사하여 피부투과를 시행한 결과 1 MHz가 3 MHz보다 높은 피부투과속도를 나타내었으며, 적용 mode의 비교에서는 continuous mode가 pulsed mode보다 높게 나타났다. 온도 증가에 따라 피부투과량이 증가하였으며 초음파 적용 강도를 증가하였을 때 피부 투과속도도 증가하였다.
- 카라기난을 이용한 족부종 억제 실험 결과 겔 및 초음파 적용군이 대조군에 비하여 유의성 있는 억제효과를 나타내었으며, 초음파 적용군 중 continuous mode 적용이 pulsed mode 적용군보다 억제효과가 높게 나타났다.

이상의 결과 피복시감 경피투여시 초음파 조사는 피부투과를 촉진시키고, 염증의 뚜렷한 개선효과를 나타낼 수 있었으며 초음파 적용은 1 MHz, 2.0 w/cm<sup>2</sup>, continuous ultrasound이 촉진효과가 가장 높음을 알 수 있었다.

## 감사의 말씀

이 논문은 우석대학교의 학술 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) R.L. Bronaugh and H.I. Maibach, Percutaneous absorption. *Marcel Dekker*, New York, U.S.A., pp. 1-12 (1989).
- 2) H. Schaefer, A. Zesch and G. Stuttgart, Skin permeability, *Springer-Verlag*, New York, (1982).
- 3) C.S. Yong, J.D. Rhee and H.G. Choi, Factors affecting percutaneous absorption, *The J.S.B.R.*, **2**, 49-67 (2000).
- 4) J.E. Riviere and M.C. Heit, Electrically-assisted transdermal drug delivery, *Pharm. Res.*, **14**, 687-697 (1997).
- 5) R.R. Burnette, Iontophoresis in transdermal drug delivery, J. Hadgraft and R.H. Cuy (eds.), *Marcel Dekker*, New York, 247-291 (1989).

- 6) P. Tyle and P. Agrawala, Drug delivery by phonophoresis, *Pharm. Res.*, **6**, 355-359 (1989).
- 7) S. Mitragotri, D. Blankschtein and R. Langer, Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis, *Pharm. Res.*, **13**, 411-420 (1996).
- 8) W.L. Nyborg, Ultrasonic microstreaming and relayed phenomena, *Br. J. Cancer*, **45**, 156-160 (1982).
- 9) E.L. Nussbaum, Therapeutic ultrasound, *Physical Agents Theory and Practice for The Physical Therapist Assistant*, Yeongmun Publishing Company, Seoul, 95-102 (1996).
- 10) M.A. Dinno, M. Dyson, S.R. Young, A.J. Mortimer, J. Hart and L.A. Crum, The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound, *Phys. Med. Biol.*, **34**, 1543-1552 (1989).
- 11) E.H. Wiseman, Y.H. Chang and J.G. Lombardino, Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent, *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **26**, 1300 (1976).
- 12) A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor, The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., *Pergamon Press, Inc.*, New York, U.S.A., p.668, (1991).
- 13) P. Schiantarelli and S. Cadel, Piroxicam pharmacologic activity and gastrointestinal damage by oral and rectal route, *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **31**, 87-92 (1981).
- 14) P. Schiantarelli, S. Cadel, D. Acerbi and L. Pavesi, Anti inflammatory activity and bioavailability of percutaneous piroxicam, *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **32**, 230-235 (1982).
- 15) Y.H. Tsai, L.R. Hsu and S.I. Natio, Percutaneous absorption of piroxicam from ointment bases in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **24**, 61-78 (1985).
- 16) R. Marks and P. Dykes, Plasma and cutaneous levels after topical application of piroxicam gel: a study in healthy volunteers, *Skin Pharmacol.*, **7**, 340-344 (1994).
- 17) S. Santoyo, A. Arellano, P. Ygartua and C. Martin, Penetration enhancer effects on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam through rat skin, *Int. J. Pharm.*, **117**, 219-224 (1995).
- 18) S.C. Shin, C.W. Cho and H.K. Choi, Permeation of piroxicam from the poloxamer gels, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 273-278 (1999).
- 19) M.H. Cameron and L.G. Monroe, Relative transmission of ultrasound by media customarily used for phonophoresis, *Phys. Ther.*, **72**, 142-148 (1992).
- 20) D.E. Wilson, K. Kaidbey, S.C. Boike and D.K. Jorkasky, Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy, *Clin. Ther.*, **20**, 299-306 (1998).
- 21) K.F. Swingle, T.J. Grant, L.W. Jaques and D.C. Kyam, Interaction of anti-inflammatory drugs in carrageenan-induced foot edema of the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **172**, 423-425 (1974).
- 22) B.J. Yun, E.S. Park and S.C. Chi, Pharmacokinetic and pharmacological evaluation of topical microemulsion preparation containing piroxicam, *J. Appl pharmacology*, **7**, 54-58 (1999).
- 23) A.N. Belcastro, G.D. Arthur, T.A. Albisser and D.A. Raj, Heart, liver, and skeletal muscle myeloperoxidase activity during exercise, *J. Appl. Physiol.*, **80**, 1331-1335 (1996).
- 24) D.L. MacIntyre, W.D. Reid, D.M. Lyster and D.C. McKenzie, Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **81**, 47-53 (2000).
- 25) R.A. Pedowitz, D.W. Gershuni, J. Friden, S.R. Garfin, B.L. Rydevik and A.R. Hargens, Effects of reperfusion intervals on skeletal muscle injury beneath and distal to a pneumatic tourniquet, *J. Hand Surg.*, **17A**, 245-255 (1992).
- 26) R.A. Pedowitz, D.H. Gershuni, A.H. Schmidt, J. Friden, B.L. Rydevik and A.R. Hargens, Muscular injury induced beneath and distal to a pneumatic tourniquet: a quantitative animal study of effects of tourniquet pressure and duration, *J. Hand Surg.*, **16A**, 610-621 (1991).
- 27) A. Bohan and J.B. Peter, Polymyositis and dermatomyositis, *New England J. of Medicine*, **292**, 344-347, 403-407 (1975).
- 28) A. Bohan, J.B. Peter, R.L. Bowman and C.M. Pearson, A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis, *Medicine(Baltimore)*, **56**, 255-286 (1977).