

음파영동 경피약물수송에 의한 Piroxicam Gel의 경피투과

동신대학교 대학원 물리치료학과

최 석 주

동신대학교 한의과대학 물리치료학과

오 명 화

동신대학교 한의과대학 물리치료학과

김 태 열

Skin Permeability of piroxicam Gel
by Phonophoretic Transdermal Drug Delivery

Choi, Suk-Joo, P.T., B.S

Dept. of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University

Oh, Myung-Hwa, P.T., M.A.

Dept. of Physical Therapy, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Kim, Tae-Youl, P.T., Ph.D.

Dept. of Physical Therapy, College of Oriental Medicine, Dongshin University

<ABSTRACT>

Transdermal permeation enhancer has been used to increased skin absorption. External control of drug release and skin absorption can also be achieved by iontophoresis or phonophoresis. However, because several problems with iontophoresis are that it has a risk to skin damage because of the change of pH and the increase of current density in applying it and that it can be applied only in the form of water solution. This study is to enhance drug permeation via skin following application of ultrasound. For this goal, in gel containing piroxicam, the degree of skin permeation *in vitro* and anti-inflammatory effect in *in vivo* were investigated. Permeation study using hairless mouse skin was performed at 37 °C using buffer saline as the receptor solution. The amount of piroxicam were quantified using a HPLC

system consisting of solvent delivery system. Following adoption of ultrasound 1 MHz, it showed relatively high permeation rate where it was compared with non treated by ultrasound. The influence of duty cycle having an effect on skin permeation rate was slight higher in the case of using pulsed mode. Skin permeation increase attended by intensity of ultrasound, the permeation of trice was accelerated at 2.0 W/cm² than 1.0 W/cm². The skin permeation of piroxicam was substantially influenced by ultrasound. Anti-inflammatory effects were determined using carrageenan-induced paw swelling method in SD rat. Paw swelling tests showed that pulsed phonophoresis group was more effective than control group and only gel application group. The conclusion of phonophoresis was found to improve significantly the skin permeation *in vitro* and the anti-inflammatory effect *in vivo*.

I. 서론

경피약물수송(transdermal drug delivery)을 통한 약물투여는 주사나 경구투여와 같은 전통적 투여방법에 비하여 여러 가지 이점을 가진다(Mitragotri 등, 1995). 주사에 비하여 통증이나 감염의 가능성이 낮으며, 경구투여에 비하여 위장에서의 약물대사와 간에서의 초회-통과 대사(first-pass metabolism)를 피할 수 있으며, 지속적인 약물 투여가 가능하다(Tyle과 Agrawala, 1989). 이러한 장점들로 인해 최근 들어 약물의 경피투과에 대한 연구가 양적, 질적으로 큰 발전을 이루었다. 그러나 피부의 외층을 이루는 각질층이 약물분자를 매우 느리게 투과시키는데, 그 이유는 약물의 경피투과가 단순확산에 의해 일어나며 각질층이 흡수의 율속단계로 작용하기 때문이다(Schaefer 등, 1982). 단순확산에 의한 경피투과는 분자량이 낮은 약물에서만 효율성을 얻을 수 있기 때문에 약물의 경피투과를 촉진시키기 위해 다양한 용매, 계면활성제 및 알콜류와 같은 경피흡수촉진제나 전류, 초음파, 자장 등 물리적 동인들이 사용된다(용철순 등, 2000).

약물수송과 투과를 촉진시키기 위한 물리적 동인을 이용한 외적 조절 방법에는 직류를 이용한 이온도입(iontophoresis)과 초음파를 이용한 음파영동

(phonophoresis)이 있다(Skauen과 Zentner, 1984; Tyle과 Kari, 1988). 이온도입은 직류에 의해 약물의 전하분자를 피부를 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 피부를 투과하여 흡수된다. 초음파에 의해 생체조직이 열적, 기계적, 화학적으로 변화를 일으켜 약물투과를 촉진시킨다. 음파영동은 약물의 이온화에 따른 사용 제한이 없고, 투과도가 5 cm 이상으로 심부투과가 가능하며, 치료시간이 이온도입에 비해 매우 짧고 피부화상의 위험이 최소화된다는 장점을 가지고 있다(Antich, 1982).

초음파를 이용한 경피약물투과에 대한 연구는 최초의 임상보고가 발표된 이후, 현재까지 다양한 약물을 대상으로 수많은 *in vivo*, *in vitro* 실험은 물론 임상실험이 진행되었다(Muir 등, 1989; Ciccone 등, 1991; Franklin 등, 1995; Bare 등, 1996; Meidan 등, 1999; Mitrigotri 등, 2000). 그러나 음파영동의 경피약물투과 촉진효과에 대한 기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다(Byl 등, 1993). 현재까지 제시된 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 촉진시킬 것으로 추측하고 있으며, 추가로 세포막의 투과성이 증가되어 세포 안으로 약물의 확산을 촉진한다는 이론도 제시되고 있다(Nussbaum, 1996).

비스테로이드성 소염진통제들은 주로 근골격계 통증, 수술 후 통증, 두통, 생리통 등에 효과적이며 다량 투여시 내성이나 의존성을 유발하지 않으나 위장장애, 간독성 등의 부작용이 출현한다(Honig, 1994). Piroxicam은 oxicam 유도체로 다른 비스테로이드성 소염제에 비해 반감기가 길고 혈중 단백질 결합율이 매우 높다(Wiseman 등, 1976). 작용기전은 세포막 인지질에서 유래된 arachidonic acid 대사에 관여하는 cyclo-oxygenase를 저해하여 소염, 진통작용을 나타낸다. 류머티스 관절염, 퇴행성 관절염, 강직성 척추염, 급성 통풍발작 등에 효과적으로 사용되고 있으나 경구투여로 인해 위장장애를 심하게 일으키는 약물 중에 하나이다(Gilman 등, 1991). 이러한 부작용을 최소화시키기 위해 piroxicam의 경피투과에 대한 연구가 진행되었다(Marks와 Dykes, 1994; Santoyo 등, 1995). 현재 임상에서 piroxicam hydrogel 형태가 가장 많이 사용되고 있으며, 제형의 특성이 음파영

동용으로 사용하기에도 적합할 것으로 사료된다. 따라서 초음파에 의한 piroxicam의 경피투과도를 측정하여 음파영동용 경피제제로 이용 가능성에 대한 검토가 필요하다. 본 실험은 piroxicam hydrogel에 대한 1MHz 초음파를 이용한 음파영동이 경피투과에 미치는 효과와 Carrageenan 유발 족부종 실험을 통해 음파영동 경피투과에 의한 piroxicam의 항염효과를 관찰하고자 하였다.

II. 실험 재료 및 방법

1. 실험 재료

Piroxicam gel은 0.5% piroxicam 함유제제를 사용하였다. HPLC 분석을 위해 Methanol (HPLC 급, Waters Co., USA), Water (HPLC 급, Waters Co., USA)와 Citric acid anhydrate 등을 사용하였으며, 족부종 유발을 위해 1% λ -carrageenan type IV(Sigma Chem. co., USA)를 사용하였다.

실험동물은 경피투과에 Hairless mouse(웅성, $25\pm 5g$) 25마리, 족부종 실험에 Sprague-Dawley계 rat(웅성, $230\pm 30g$) 18마리를 각각 사용하였다. 실험실은 25 ± 2 °C의 온도로 유지하였고, 12시간 주기로 명암을 조절하였다. 실험기간 동안 모든 실험동물들은 물과 먹이를 자유롭게 급식하게 하였다.

본 실험에 사용된 초음파 장비는 Sonopulse 590(Enraf-Nonius, Netherlands)이다. 경피투과 측정에는 Skin permeation tester (FCDV-15, Lab Fine, Korea)와 High Performance Liquid Chromatography system (LC-10AT, Shimadzu, Japan)을 사용하였다.

2. 실험 방법

1) 경피투과 실험

실험은 대조군과 초음파적용군으로 나누고 초음파 적용군은 임무주기 (duty cycle), 강도에 따른 경피투과를 평가하였다. Piroxicam의 경피투과량을

측정하기 위하여 먼저 hairless mouse를 경추탈구법으로 희생시킨 후 복부에서 피부를 분리한 다음 주의하여 피하지방 및 모세 혈관을 제거하였다. 면적이 1.77 cm², 용적이 11.5 mL인 Franz diffusion cell의 receptor compartment에 완충용액(pH 7.4)을 가하고 분리한 피부의 진피층이 receptor compartment 측을 향하게 장치한 다음 겔 0.5 g을 donor compartment에서 장착한 후 초음파 변환기를 장치하였다. 초음파 주파수는 1 MHz를 사용하였다. 지속초음파의 총 적용용량은 초음파 강도가 1.0 W/cm²일 때 40 W/cm²SATA_i, 1.5 W/cm²일 때 60W/cm²SATA_i, 2.0 W/cm²일 때 80W/cm²SATA_i이다. 맥동초음파는 총 적용용량이 2.0 W/cm²일 때 48 W/cm²SATA_i였다. 맥동초음파는 맥동반복 주파수(pulse repetition frequency)가 100Hz, 맥동반복주기(pulse repetition period)가 10ms, 맥동시간이 2ms, 맥동단속시간(pulse pause)이 8ms로 순환주기는 20%였다. 초음파 변환기는 도형면적(geometric area, GA)이 1.4cm², 효과적방사영역(effective radiating area, ERA)이 0.8cm², 빔 비-균질성비(beam non-uniformity ratio, BNR)가 6.0 max.인 기종을 사용하였다.

시험액은 일정 시간 간격으로 receptor compartment로부터 100μL씩을 취하고 즉시 새로운 시험액을 동량으로 보충하였다. 시험액은 37 ± 0.2 °C를 유지하도록 하였으며 receptor compartment 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하였다. 시료는 HPLC로 분석하였다. 분석조건으로 고정상은 μ-Bondapack C₁₈ (3.9×300 mm)을 사용하였으며 온도는 40°C로 유지 하였다. 이동상으로는 methanol과 무수구연산 7.72 g과 인산일수소나트륨 5.35 g을 정제수에 녹여 1 L로 한 완충액의 70 : 30의 혼합액을 사용하였다. UV detector의 파장은 254 nm, 유속은 1.2 mL/min, 감도는 0.01 AUFs였고 얻어진 피크의 면적을 측정하여 계산하였다.

2. 족부종 실험

실험동물은 족부종을 유발시킨 후 어떠한 치료도 하지 않은 대조군(I군)과 piroxicam hydrogel만 적용한 약물도포군(II군), piroxicam hydrogel과 맥동초음파를 동시에 적용한 음파영동군(제 III군)으로 나누어 시행하였다.

족부종은 랫트의 좌측 족배부에 λ-Carrageenan(Type IV)를 주사하여 유발하였

다. 치료는 I 군을 제외한 모든 실험군에 적용되었으며 λ -Carrageenan(Type IV)를 주사 직후 부피를 측정된 후 즉시 1회만 실시하였다. II 군은 좌측 족배부에 1 g의 piroxicam hydrogel을 문질러 투여하였다. III 군은 좌측 족배부에 1 g의 piroxicam hydrogel을 바른 후 치료용량 1.0 W/cm² SATA₁로 적용하였다.

실험동물의 족부종 실험은 Winter(1962) 등이 개발한 방법을 변형하여 실험하였다. 생리식염수를 이용해 제조한 1% λ -Carrageenan(Type IV)용액 0.1 ml를 주사한 발의 부피를 plethysmometer를 사용하여 측정하였다. 측정은 주사 직후와 주사 후 3시간, 6시간, 9시간에 실시하였다. 주사 직후 및 각 시간대의 발 부피의 변화를 이용하여 족부종율(% Swelling)과 족부종 억제율(% inhibition)을 산출하였다.

III. 실험 결과

1. 경피투과실험

1) 초음파 임무주기에 따른 경피투과

대조군과 초음파 적용군의 초음파 임무주기에 따른 piroxicam의 경피투과량은 초음파 총 적용용량이 비슷한 지속초음파 1.0 W/cm²와 맥동초음파 2.0 W/cm²을 비교하였다. 대조군 및 초음파 적용군 모두에서 시간이 경과함에 따라 경피투과량에 차이는 있었지만 점진적으로 증가되는 양상을 나타내었다. 대조군의 경피투과량은 실험 시작 후 10시간대까지 완만하게 증가되는 양상을 나타내었으나, 초음파 적용군들은 실험 시작 후 3시간대부터 대조군에 비하여 경피투과량이 급속히 증가되었다. 초음파 적용군에서는 맥동초음파 적용군이 지속초음파 적용군에 비하여 각 시간대에서 약간 높은 경피투과량을 나타내었으나 유의한 차이는 없었다(Figure 1).

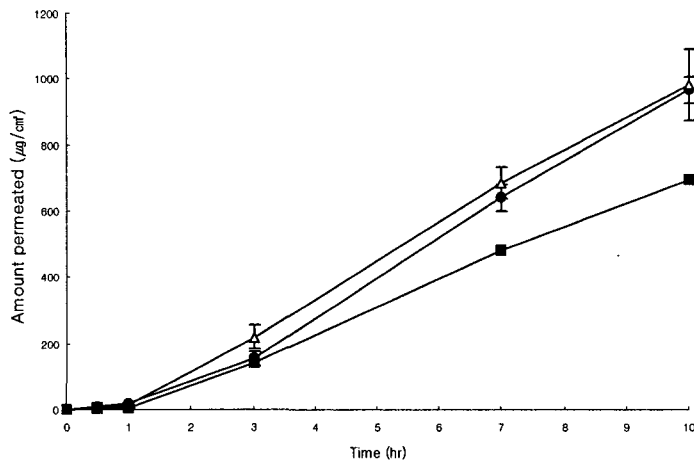


Figure 1. Effects of duty cycle in cumulative skin permeation
 ■ control, ○ pulsed ultrasound, ● continuous ultrasound

2) 초음파 강도에 따른 경피투과

초음파 강도에 따른 시간대별 piroxicam의 경피투과량은 실험군을 지속 초음파 1.0 W/cm² 적용군, 1.5 W/cm² 적용군, 2.0 W/cm² 적용군으로 나누어 측정하였다. Piroxicam의 경피투과량은 실험군 모두에서 시간이 경과함에 따라 경피투과량에는 차이가 있었지만 점진적으로 증가되는 양상을 나타내었으며, 초음파 강도가 증가할수록 높은 경피투과량을 나타내었다(Figure 2).

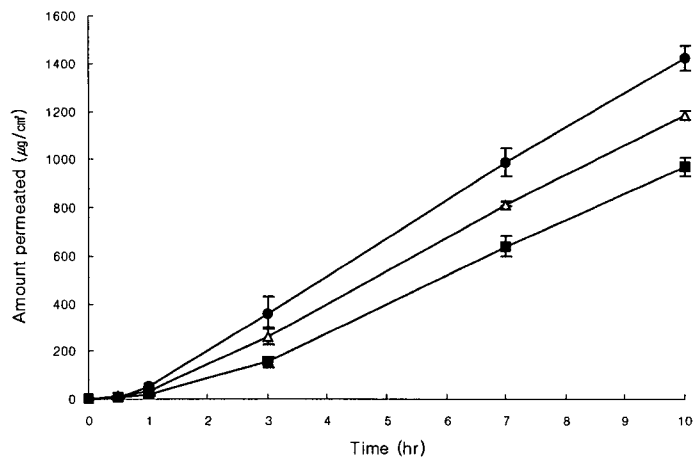


Figure 2. Effects of intensity in cumulative skin permeation

■ 1.0 w/cm², ○ 1.5 w/cm², ● 2.0 w/cm²

2. 족부종 실험

λ -Carrageenan Type IV을 주사 직후 및 각 시간대의 발 부피의 변화를 측정한 결과 족부종율이 I 군은 주입 3시간후 33.74 %, 6시간후 36.78 %, 9시간후 39.07 % 였으며, II 군은 주입 3시간후 25.97 %, 6시간후 25.01 %, 9시간후 24.61 %, III 군은 주입 3시간후 20.64 %, 6시간후 18.94 %, 9시간후 17.19 % 로 각 시간대에서 I 군에 비해 II 군, III 군의 족부종율이 현저히 낮게 나타났으며, 특히 맥동초음파 적용군인 III 군의 족부종율이 가장 낮게 나타났다(Figure 3). 족부종 억제율(% inhibition)은 II 군은 주입 3시간후 23 %, 6시간후 32 %, 9시간후 37 % 였으며, III 군은 주입 3시간후 38.8 %, 6시간후 48.5 %, 9시간후 56 % 로 나타나 족부종 억제율이 각 시간대에서 맥동초음파 적용군인 III 군이 더 높았다(Figure 4).

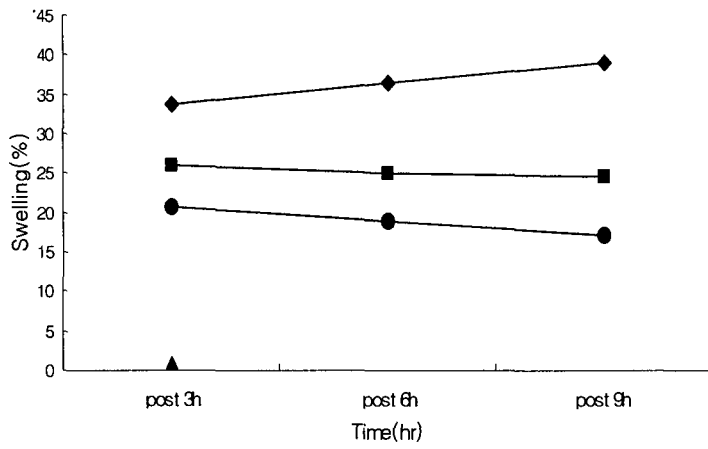


Figure 3. The percentage of swelling in carrageenan-induced swelling in rat

◆ group I , ■ group II , ● group III

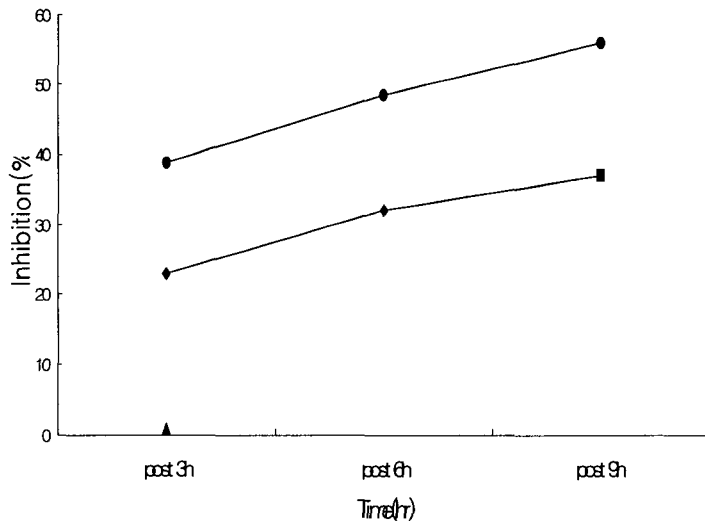


Figure 4. The percentage of swelling inhibition in carrageenan-induced foot swelling in rat

■ group II , ● group III

피부구조 중 약물이 투과하는데 가장 큰 장벽기능을 하는 층은 표피에서도 제일 바깥층인 각질층(stratum corneum)이다. 각질층은 각질화된 keratocyte가 여러층 쌓여 두께가 10~50 μm 로 그 사이에는 lipid-water bilayer가 들어가 있는 벽돌사이를 회반죽으로 쌓은 것 같은 구조인 brick mortar model로 각질층의 투과는 두 가지 경로를 통하여 이루어진다. 세포막을 가로질러 통과하는 세포통과로(transcellular route)와 세포간질 사이로 통과하는 세포간통과로(intercellular route)이다. 이 외에도 피지선, 모낭 그리고 한선을 통하여 약물의 확산이 이루어진다(Tyle과 Agrawala, 1989).

음파의 생체효과에 대한 연구는 1920년대 수중에서 초음파에 의해 발생하는 고압력파(high pressure wave)가 생체 조직에 손상을 준다는 것이 밝혀지면서부터이며, 초음파가 치료적 목적으로 사용되기 시작한 것은 1930년대이다. 초음파는 생체를 투과하는 과정에서 미세진동에 의한 기계적 효과를 발생시킨다. 초음파의 기계적 효과에는 조직내의 혈액 및 조직액에서 작은 기포들이 초음파의 진동에 의해 수축 확장되면서 형성되는 공동화(cavitation) 현상이 있다. 공동화에 의해 발생하는 국소전류에 의해 회전력과 응력(rotational forces and stresses)이 가해져 조직액의 운동을 유발시킨다(Meidan 등, 1999). 결과적으로 초음파 빔 영향하에서는 조직액을 한 방향으로 흐르게 하여 음향흐름(acoustic streaming)효과가 나타나 막 투과성(membrane permeability), 이온운동(ion flexes) 및 세포활동을 증가시킨다. 초음파의 기계적 효과와 열적 효과는 혈류증진, 조직 재생력 증가, 막 투과성 증진, 조직순환 향상, 말초신경에 대한 효과, 근 이완, 통증 완화 등 다양한 생물학적 효과를 유발시킨다. 초음파에 의한 약물의 경피투과촉진은 주로 공동화(cavitation)에 의해 형성된 세포간 통과로와 부속기관 통과로를 통하여 이루어지며, 또한 초음파에 의해 세포막의 투과성이 증가되어 세포통과로를 통해서도 이루어진다(Mitragotri 등, 1995).

음파영동 경피약물투과는 약물의 제제학적 특성과 초음파의 주파수, 임무주기, 강도에 따라 투과도에 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 1 MHz 초음파의 임무주기와 강도에 따른 경피투과도를 평가하였다. 실험결과 대조군 및 음파영동군들의 경피약물투과는 시간경과에 따라 점진적으로 증가되는 경향을 나타내었다. 특히 10시간 후 경피투과량은 대조군에 비하여 임무주

기, 강도 등 매개변수에 따라 차이는 있지만 초음파 적용군들이 매우 높게 증가하였다.

음파영동을 적용할 때 초음파의 주파수에 따라 약물의 경피투과도가 달라지는데 일반적으로 분자량이 많은 약물에서는 저-주파수 음파영동이 고-주파수 음파영동보다 경피투과가 더 효과적인 것으로 보고되고 있다. 음파영동은 초음파 주파수에 따라 1 MHz 이하의 저-주파수 음파영동(low-frequency phonophoresis), 1 MHz 에서 3 MHz 사이의 치료-주파수 음파영동(therapeutic-frequency phonophoresis), 3 MHz 에서 15 MHz 사이의 고-주파수 음파영동(high-frequency phonophoresis)으로 분류된다. Insulin, interferon γ 등 분자량이 큰 대부분의 약물들은 저-주파수 초음파에서 경피투과가 증가된다(Mitrigotri, 1995). 임상에서 가장 많이 사용되는 치료-주파수 음파영동에 사용되는 약물들은 주로 cortisol, dexamethasone, salicylates 등 소염진통제와 국소마취제이다. 치료-주파수 음파영동은 cortisol, trolamine salicylate, corticosteroid의 경피투과를 증가시켰다(Cicccone 등, 1991). 따라서 대표적인 비-스테로이드성 소염진통제 중 하나인 piroxicam의 경피투과를 평가하는 본 연구에서도 임상에서 소염진통제의 음파영동에 가장 많이 적용되는 1 MHz 초음파를 사용하였다.

음파영동에 의한 경피투과에 영향을 주는 매개변수 요인으로 초음파의 주파수 외에도 임무주기, 강도가 있으며, 이러한 매개변수는 조직온도의 상승에 영향을 준다. 초음파의 기계적 효과는 고-강도, 저-주파수, 지속성 양식에서 최대화된다. 초음파의 임무주기에 따라 경피투과가 차이가 나는데 본 연구에서는 지속초음파 적용군과 맥동초음파 적용군의 경피투과량에 유의한 차이가 없어 비슷한 수준의 초음파 치료용량을 적용하면 임무주기에 따른 투과량의 차이가 크지 않을 것으로 사료된다. 그러나 맥동초음파 적용군의 경피투과량이 약간 높은 것은 지속적 적용을 한 결과로 생각된다. 초음파의 강도는 조직반응을 결정하는데 있어 가장 중요한 요인이다. 강도의 증가는 조직분자의 미세진동 진폭을 크게하여 조직온도를 상승시키기 때문에 기계적 효과와 열적 효과가 크게 향상된다. 본 연구의 결과에서는 1 MHz 지속초음파를 고-강도로 적용하였을 때 piroxicam의 경피투과가 증가되는 것으로 나타나 초음파의 기계적 효과가 증가될수록 약물의 수송동력이 커지게 되며, 열적 효과의 증가로 온도가 상승되어 경피투과가 촉진되는 것으로 사료된다.

Carrageenan 유발 족부종법은 NSAID의 전임상실험에서 표준화되어 쓰이고 있

으며 비스테로이드성 소염진통제의 항염작용을 비교하는데 흔히 사용된다. 본 실험에서도 족부종울과 족부종 억제율을 대조군과 실험군의 항염증작용을 비교하는데 사용하였는데, 맥동초음파 적용군을 실험군을 선택한 이유는 지속초음파가 경피투과량을 증가시키지만 급성염증기 열적효과에 의한 항부종효과가 상쇄되기 때문이었다. 실험이 종료되는 9시간에서 족부종 억제율이 맥동초음파를 적용한 III군이 56%로 대조군인 I군과 약물도포군인 II군에 비해 억제율이 높았다. Zanin과 Ferreira(1978)는 Carrageenan 유발 족부종 실험에서 piroxicam제제가 부종억제에 유의한 항염작용을 나타내는 것으로 보고하였으며, piroxicam patch를 이용한 carrageenan 유발 족부종 실험에서도 대조군에 비해 유의성있는 억제작용을 나타내었다(고광호 등, 1994).

치료-주파수 초음파를 이용한 음파영동을 임상에서 적용하기 시작한 이 후 주로 외상과염, 건염, 건초염, 점액낭염, 골관절염 등 근골격계 염증성 병변에 적용하였다. 따라서 지금까지의 음파영동 경피투과 실험이나 임상실험의 대상약물은 대부분이 salicylate, cortisol, hydrocortisone, corticosteroid 등 소염진통제가 차지하였다(Ciccone, 1991). 최근 들어 비스테로이드성 소염진통제인 diclofenac, indomethacin, ketoprofen, piroxicam 등의 경피제제를 이용한 음파영동 경피투과에 대한 연구들이 이루어지고 있다(Sancin 등, 1999; Fini 등, 2002). 이러한 경피제제들은 대부분 약물을 피부에 도포하는 방법으로 사용되지만 일부 임상에서는 음파영동용 경피제제로 활용되기도 한다. 그러나 단순한 도포에 비하여 약물과 함께 초음파를 적용하는 음파영동이 약물의 경피투과를 어느 정도 촉진시키는지에 대한 연구가 매우 미흡한 실정이다

VI. 결론

초음파를 이용한 piroxicam hydrogel의 음파영동의 경피투과와 항염효과를 측정하기 위하여 경피투과 실험과 carrageenan 유발 족부종 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 초음파 임무주기에 따른 piroxicam의 경피투과량은 초음파 적용군들이 대조군에 비하여 유의하게 차이를 나타내었으며, 초음파 적용군에서는 맥동초

음파 적용군이 지속초음파 적용군에 비하여 투과량이 약간 높았으나 유의한 차이는 없었다.

2. 초음파 강도에 따른 piroxicam의 경피투과량은 실험 10시간대에 1.0 W/cm² 적용군, 1.5 W/cm² 적용군, 2.0 w/cm² 적용군 순으로 높게 나타나 초음파 강도가 증가할수록 총 적용용량이 증가하여 높은 경피투과율을 나타내었다.

3. Carrageenan 유발 족부종 실험에서 부종율은 9시간에서 I군이 39.07 %, II군이 24.61 %, III군이 17.19 %로 대조군인 I군에 비해 실험군들의 부종율이 낮게 나타났으며, 특히 맥동초음파를 적용한 III군에서는 가장 낮게 나타났다. 족부종 억제율은 9시간에서 II군이 37 %, III군이 56 %로 나타나 맥동초음파를 적용한 III군에서 가장 높은 억제율을 나타내었다.

이상의 결과 경피투과 실험에서 piroxicam gel에 대한 음파영동은 경피투과를 촉진시키며, piroxicam gel의 음파영동시 1MHz 지속초음파를 고강도로 적용하였을 때 경피약물투과 촉진효과가 가장 큰 것을 알 수 있었다. 항염증 실험에서는 맥동초음파를 적용한 III군이 가장 효과적이었다.

참 고 문 헌

고광호, 조미정, 이장훈, 등 : 피록시캄 패취제의 소염, 진통 효능 및 피부자극시험. 응용약물학회지 2:71-76, 1994.

용철순, 이종달, 최한곤 : 경피흡수에 영향을 미치는 인자. 한국피부장벽학회지 2(1) : 266-285, 2000

Antich T. J. : Phonophoresis: the principles of the ultrasonic driving force and efficacy in treatment of common orthopaedic diagnosis. J of Orthop Sports Phys Ther 4 : 99-102, 1982

Bare A. C., McAnaw M. B., Pritchard A. E., et al : Phonophoretic Delivery of

10% Hydrocortisone Through the Epidermis of Humans as Determined by Serum Cortisol Concentrations. *J of Physical Therapy* 76(7) : 738–745, 1996

Byl N. N., McKenzie, et al : The effect of phonophoresis with corticosteroids: a controlled pilot study. *J Orthop Sports Phys Ther* 18(5) : 590–600, 1993

Ciccione C. D., Leggin B. G., Callamaro J. J. : Effects of Ultrasound and Trolamine Salicylate Phonophoresis on Delayed-Onset Muscle Soreness. *J of Physical Therapy* 71(9) : 666–675, 1991

Fini A., Rodriguez L, et al : Ultrasound-compacted and spray-congealed indomethacin/polyethyleneglycol systems. *International Journal of pharmaceutics* 00 : 1–12, 2002

Franklin M. E., Smith S. T., et al : Effect of Phonophoresis With Dexamethasone on Adrenal Function. *J of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 22(3) : 103–107, 1995

Gilman, A. G., Rall, T. W. et al : The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., Pergamon Press, Inc., New York, U.S.A. : 668, 1991

Honig S. M : Nonsteroidal anti inflammatory drugs. In: *Handbook of Pain Management*, Chap 14. 2nd Ed. Tollison C. D. : 165–172, 1994

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 V. M., Walmsley A. D., et al : Ultrasound-enhanced diffusion into couplin gel during phonophoresis of 5-fluorouracil. *Int J of Pharmaceutics* 185 : 205–213, 1999

Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R. : Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. *Pharm Res* 13 : 411–420 1996

Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R. : Ultrasound-Mediated Transdermal Protein Delivery. *J of Science* 269 : 850–853, 1995

Mitragotri S., Farrell J., et al : Determination of threshold energy dose for ultrasound-induced transdermal drug transport. *J of Controlled Release Official* 63 : 41-52, 2000

Muir W. S., Magee F. P., Longo J. A., et al : Comparison of Ultrasonically Applied VS. Intra-articular Injected Hydrocortisone Levels in Canine Knees. *J of Orthopaedic Review* 19(4) : 351-356, 1990

Munting E., Ultrasonic therapy for painful shoulders. *Physiotherapy* 64 : 180-181, 1978.

National Council on Radiation Protection and Measurements. Biological Effects of Ultrasound : Mechanism and Clinical Implications, NCRP Report No. 74, NCRP, Bethesda, Md., 1983

Nussbaum E. L. : Therapeutic ultrasound, Physical Agents Theory and Practice for The Physical Therapist Assistant. Yeongmun Publishing Company, Seoul : 95-102 1996

Sakusabe N., Okada K. et al : Enhanced sonodynamic antitumor effect of ultrasound in the presence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Japaness Journal of Cancer Research* 90(10) : 1146-1151, 1999

Santoyo S., Arellano A., Ygartua P. , Martín C. : 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., et al : Effect of ultrasound-assisted compaction on Ketoprofen/Eudragit® S100 Mixtures. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 7 : 207-213, 1999

Schaefer H, Zesch A, Stuttgen G : Skin permeability. Springer-Verlag, New York : 1982

Skauen D. M. and Zentner G. M. : *Int. J. Pharm.* 20, 235-245, 1984

Tale P. and Agrawala P. : Drug Delivery by Phonophoresis, *J of Pharmaceutical Res.* 6(5) : 355-361, 1989

Tyle P., Agrawala P. : Drug delivery by phonophoresis. *Pharmaceutical Research* 6(5) : 355–359 1989

Tyle P. and Kari. B. In P. Tyle(ed.) : *Drug Delivery Devices : Fundamentals and Applications*. New York, Marcel Dekker, 421–454, 1988

Wiseman, E. H., Chang, Y. H. and Lombardino, J. G. : Piroxicam. a novel anti-inflammatory agent, *Arzneimittelforschung* 26(7) : 1300 1976