대한임상전기생리학회 제4권 제1호
Journal of the Korean Academy of Clinical Electrophysiology
Vol. 4, No. 1, 2006.

초음파의 매개변수에 따른 Meloxicam Gel의 경피투과 촉진효과

최 석 주·윤 세 원·정 대 인
(동신대학교 대학원 물리치료학과)
김 영 일
(건양대학교 제약공학과)
정 진 규
(정 가정의학과 물리치료실)
김 태 열
(동신대학교 물리치료학과)

Skin Permeation Effects of Meloxicam Gel on Ultrasound Parameters by Phonophoresis

Choi Sug-Ju, P.T., Ph.D.·Yoon Se-Won, P.T., Ph.D.·Jung Dae-In, P.T., Ph.D
(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)
Kim Young-Il, Ph.D.
(Dept. of Pharmaceutical Engineering, Konyang University)
Jeong Jin-Gyu, P.T., Ph.D
(Dept. of Physical Therapy, Jeong's FM Clinic)
Kim Tae-Youl, P.T., Ph.D
(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)

ABSTRACT

This study conducted the following experiment to examine and compare transdermal permeation effects according to parameters of ultrasound and physiochemical characteristics of meloxicam. Permeation by ultrasound among these experimental drugs was relatively higher and it was involved in COX-2 inhibition unlike other drugs. Recently use of oral agents has been rapidly increased, but it was not generalized to transdermal agent and this study selected meloxicam that transdermal permeation research using ultrasound was not performed and conducted transdermal permeation experiment with skin of hairless mouse and analyzed permeation with HPLC. It made gel first and analyzed permeation depending on frequency and intensity of ultrasound of meloxicam with the same experimental procedures as the above experiment.

The results of this study can be summarized as follows.

Transdermal permeation by ultrasound frequency was higher in 1.0 ㎒ and it was higher as intensity increased. In comparison by parameters of ultrasound, there was similar permeation in 1.0 W/㎠ of continuous mode and 3.0 W/㎠ of pulsed mode and it was effective to high intensity for using pulsed mode.

It was found that duty cycle of ultrasound affected transdermal permeation in meloxicam gel used in this experiment and transdermal permeation was higher in used ultrasound as phonophoresis than non-ultrasound for anti-inflammatory effects.

Key Words: Meloxicam, Phonophoresis, Transdermal drug delivery, Ultrasound.

Ⅰ. 서 론

오래 전부터 체내에 약물을 투여하는 방법으로 경구투여나 주사 등과 같은 전통적 방법의 대안으로 경피를 통한 약물의 효율적 투여 방식을 찾는데 많은 노력을 하고 있다. 그 이유로 경구투여는 간단하고 비 침습적이지만 간 초회통과 효과(first pass effect)로 인한 낮은 효과와 위장관 자극, 위장관 내에서 약물의 불안정성 등의 단점이 있으며, 주사는 바늘에 의한 공포와 의료기관을 방문해야하는 번거로움, 감염 등의 문제점이 나타났기 때문이다(Chien 등, 1989). 이러한 문제점을 해결하기 위하여 근래에 들어 다양한 약물에

대한 경피투과가 많은 관심을 끌게 되었다(박승규와 김태열, 2001).

경피약물투과(transdermal drug delivery; TDD)는 경구투여나 주사에 의한 문제를 발생시키지 않고 통증제거, 공기전염의 가능성 제거, 인내심을 필요로 하지 않으며 피부를 가로질러 약물분자를 전달하는 경피투과 방식으로, 경구투여로 인한 위장약물대사와 간 초회통과 효과를 피할 수 있다(Chien 등, 1989). 또한, 약물의 효과를 7일 이상 지속시켜 주는 이점이 있다(Mitragotri 등, 1995). 이런 많은 이점에도 불구하고 많은 종류의 약물들은 피부장벽을 통과하는데 여러 가지 장애를 가지고 있어 경피제제화 하는데 많은 제한점으로 작용하고 있다. 약물의 경피투과경로는 각질층으로 세포막을 가로질러 통과하는 세포통과로(transcellular route)와 세포간질 사이로 통과하는 세포간 통과로(intercellular route)등 두 가지 경로가 있으며, 그 외에도 모낭, 피지선, 한선 등의 부속기관을 통해 약물수송이 이루어진다(Tyle과 Agrawala, 1989; Mitragotri 등, 1995).

모공이나 땀샘 등을 통한 약물의 투과속도는 각질층을 통한 투과속도 보다 빠르기는 하나 총 피부면적의 0.1% 이하를 차지하므로 피부 부속물을 통한 약물의 투과는 거의 미비하며, 거의 대부분 각질층을 통하여 투과되는 것으로 알려져 있다(Chien, 1987). 약물의 경피투과는 각질층의 낮은 투과성으로 인해 투과속도가 느리며, 단순 확산에 의한 경피투과는 분자량이 낮은 소수의 약물에만 국한되므로 투과 촉진방법으로 물리화학적 동력을 사용하는 방법에 대한 관심이 증가되고 있으며(Schaefer 등, 1982), 약물의 경피투과를 촉진시키기 위하여 약물의 물리화학적 특성에 변화를 주는 방법(Rolf, 2002; Mollgaard와 Hoelgaard, 1983)이나, 다양한 물리적 동인들의 사용에 대한 연구(Burnette, 1989; Mitrigotri 등, 2000; Prausnitz, 1993)가 활발하게 이루어졌다.

초음파를 이용하여 피부를 통해 약물을 투과시키는 음파영동의 임상적용은 현재까지 다양한 약물을 대상으로 연구가 진행되었고(Muir 등, 1990; Mitrigotri 등, 2000), 지난 20여년 동안 연구자들은 초음파에 의한 약물의 경피투과 촉진에 대한 연구를 체계적으로 진행하여 근래에 이르러 약물의 주된 경피투과 수단으로 초음파가 관심을 끌게 되었다. 초음파는 20 ㎑에서 16 ㎒까지 다양한 주파수에서 여러 가지 약물들의 경피투과를 촉진하는 것으로 보고되고 있다(Boucaud 등, 2001; Fang 등, 1999). 따라서 다른 경피투과 촉진방법에 비하여 투과가 낮은 약물을 위장장애나 피부손상 없이 투여할 수 있어서 다양한 질환에 약물의 투과가 가능할 것으로 본다.

초음파를 이용한 약물의 경피투과 연구로 초음파의 주파수, 순환주기, 강도 등 다양한 매개변수의 차이에 따른 경피투과의 측정은 매우 중요하다. 1992년 Bommanan 등은 초음파의 다양한 주파수가 경피투과에 미치는 영향을 연구 하였는데, 저주파가 고주파 보다 효과적이라고 보고하였다. Mitragotri 등(1996)도 저주파수 초음파의 공동효과, 열 효과, 음향흐름 효과 등 생물리학적 효과가 다양한 약물의 경피투과 촉진에 미치는 영향에 대하여 보고하였다. 임상에서 가장 보편적으로 사용되는 음파영동을 위한 초음파 조건은 1.0~3.0 ㎒, 강도 0~2.0 W/㎠이다(Tezel 등,

2001). 초음파의 적용강도에 따른 비교로 triamcinolone acetonide(김태열과 김계엽, 2002), clobetasol 17-propionate(Fang 등, 1999)에 대한 보고가 있었다. 이러한 연구들은 물리치료 영역에서 가장 일반적으로 사용되는 주파수와 강도 범위를 대상으로 한 실험으로 현재 임상에서 주로 사용되고 있는 치료주파수 초음파를 이용한 음파영동 치료를 좀 더 체계화시킬 수 있을 것으로 본다.

경피투과가 원활한 약물은 소수에 불과하기 때문에(진화은 등, 2005), 약물의 경피투과를 촉진시킬 수 있는 방법에 대한 체계적인 연구가 근래에 들어 매우 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 물리적 동력을 이용한 경피투과 촉진방법에 대한 연구는 아직까지도 충분하게 이루어지지 않고 있으며, 특히, 물리치료 분야에서의 물리적 동력을 이용한 경피투과 촉진에 대한 연구는 주로 임상 위주로 진행되어 왔다. 또한 초음파를 이용한 경피투과 촉진에 대한 연구는 아직 미흡한 상태이다.

이에 본 연구에서는 최근 임상에서 많이 사용되고 있는 멜록시캄을 대상으로 초음파의 매개변수에 따른 경피투과 효과를 알아보기 위하여 겔을 제조하였다. 또한, skin permeation tester의 franz diffusion cell과 초음파 변환기를 실험의 목적에 맞게 제작하였는데 임상에서 상용화 되어 있는 초음파 변환기는 1.0 ㎒와 3.0 ㎒로 직경이 달라 동일조건하에 실험을 하기위해 직경이 같도록 제작하였고, franz diffusion cell의 크기도 변환기의 크기에 맞게 제작하여 hairless mouse의 피부로 경피투과 실험을 실시하고 약물별로 투과를 HPLC로 분석하였다. 특히, 맥동초음파를 이용하여 지속초음파에 의한 열적 효과를 피하면서도 유사한 경피투과 효과를 얻을 수 있는 적정 강도를 알아보아 급성기 근골격계 염증성 병변의 활용가능성에 대한 자료를 제공하고자 한다.

II. 연구방법

1. 실험동물

체중이 20±3 g인 5주령의 웅성 hairless mouse(Charles River Lab., USA)를 대한실험동물(Korea)에서 분양받아 일주일 동안 안정화시킨 후 사용하였다. 사육실의 온도는 25±1℃, 습도 55±10%를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다. 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

2. 시약 및 실험기기

1) 시약

NSAIDs 약물로 meloxicam을 동우화인캠(Korea)에서 특급 또는 최순품으로 구입하여 사용하였다. 겔화제로는 carbopol 940®, 경피투과 촉진제로는 labrafil®, dimethylisosorbide(DMI), cremophor EL®(Gattefosse, France) 등은 특급 또는 최상품을 사용하였고, acetonitrile과 methanol은 HPLC급을 사용하였다.

2) 실험기기

본 실험에서는 HPLC(LC-10AT, shimadzu, Japan), skin permeation tester(FCDV-15, Lab

Fine, Korea), homogenizer(MS-CB 404, MS-3030, Hanwoul engineering, Korea) 등을 사용하였다. 약물의 경피투과 실험에 사용된 franz diffusion cell은 초음파 발생장치인 USTD-M의 초음파 변환기에 맞도록 주문 제작하였다.

본 실험에서는 1.0 ㎒와 3.0 ㎒ 겸용 초음파 발생장치(USTD-M, Daeyang Medical Co., Korea)를 제작하였다. 초음파 발생장치는 전원공급(power supply), programming board, RF amplifier, 출력부(output), 1.0 ㎒와 3.0 ㎒ 초음파 발생이 가능한 초음파 변환장치(transducer)로 구성되어 있다.

초음파 발생장치의 기술적 사양은 주파수가 1.0㎒와 3.0㎒, 맥동기간이 200㎳, 순환주기 20%, 정점-정점 진폭이 600㎷, 출력강도는 0~5Watt이다. 초음파 변환기는 piezoelectric ultrasonic transducer (Kyungwon Ferrite Ind. Co., Ltd, Korea)를 사용하였으며, 초음파 변환기 면적은 6.908㎠이었다. 초음파 출력 측정을 위하여 ultrasound watt meter(UW-4, Biotech Co., USA)을 사용하였다.

3. 실험방법

1) 겔의 제조

용기에 증류수 41 ㎖를 넣고 겔화제인 carbopol 940® 1g을 가하여 균일하게 혼합한 후, propylene glycol 20㎖, labrafil 5㎖, ethanol 30㎖에 약물을 용해시켜 함께 교반하여 겔을 제조하였다. Triethanolamine을 서서히 가하여 pH를 7.0으로 조절하였으며, 다양한 약물을 함유하는 겔을 제조하였다.

2) 초음파 적용

초음파 주파수에 따른 경피투과 실험은 강도가 1.0 W/㎠인 지속초음파를 적용하였다. 강도에 따른 경피투과는 지속초음파에서 주파수가 1.0 ㎒, 강도가 1.0 W/㎠를 적용하였고, 맥동초음파는 주파수가 1.0 ㎒와 강도는 1.0 W/㎠, 2 W/㎠, 3 W/㎠를 적용하였다. 시간대별 초음파 적용방식에 따른 경피투과의 변화를 분석하기 위해 hairless mouse를 군당 5마리씩 배정하여 in vitro 실험을 실시하였다. 지속초음파 적용군은 5분간 적용 후 25분의 휴지기를 가졌으며, 맥동초음파 적용군은 순환주기가 20%(1:4)인 맥동비율로 실험이 종료되는 동안 지속적으로 적용하였다(정규호 등, 2002).

겔 제제로부터 약물의 경피투과를 관찰하기 위하여 먼저, hairless mouse를 ether로 마취시키고 복부를 절개한 뒤 피하지방 및 모세혈관을 조심스럽게 제거한 후 사용하였다. 투과측정장치(FCDV-15, Lab Fine, Korea)의 receptor compartment에 완충용액(pH 7.4)을 가하고 분리한 피부의 진피층이 receptor compartment 측을 향하게 franz modified diffusion cell에 장치한 다음 제조한 겔을 donor compartment에 적용한 후 초음파 변환기를 장치하였다. 시험액은 10% polyethyleneglycol 용액을 사용하여 온도를 37±0.2℃를 유지하였고 cell 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하여 실험하였다. 정해진 시간마다 receptor cell에서 0.1㎖씩 시료를 채취하고 신선한 시험액을 같은량 보충하였다.

3) HPLC 분석

분석은 HPLC system을 이용하였으며, 약

물에 따라 고정상과 이동상을 달리하였으며, 공통적으로 flow rate는 1.0㎖/min였고, 감도는 1.000 AUFs였으며, 분석 후 피크의 면적에서 농도를 계산하였다. 약물에 따른 분석 조건은 Table 1과 같다. 따로 작성한 검량선에서 투과된 종류별 약물의 농도를 산출하였다.

Table 1. Determination conditions of NSAIDs by HPLC.

Drugs	Column	Mobile phase	Detection
Meloxicam	μ-Bondapak C_{18}	0.4 M Sodium acetic acid 45:55 v/v	355 nm

HPLC; High Performance Liquid Chromatography.

4) 경피투과실험 자료분석

약물의 약효 발현을 위하여 경피투과 후 흡수되어 적절한 범위의 혈중농도를 지속적으로 유지하는 것이 필요하다. 단위 면적당 투과된 약물의 축적투과량을 시간에 대하여 정리(plotting)한 후 직선성을 나타내는 부위의 기울기로부터 평형상태에서의 flux를 계산하였다. Lag time(TL)은 직선이 x축을 통과하는 시간으로 부터 구하였다. 기제 및 경피투과 촉진제의 효과는 평형상태에서의 흐름(flux) 및 투과계수 등을 다음 식으로 계산하여 비교 분석하였다. 피부의 단위 면적당 투과한 약물의 양을 시간에 대한 함수로 나타낸 후 다음의 식을 이용하여 투과 파라메터들을 구하였다.

$$Js = \frac{1}{A}\left(\frac{dQ}{dt}\right)ss = \frac{DKC}{h}$$

$$D = \frac{h^2}{6T_L}$$

Js : 평형 상태에서의 투과 속도(㎍/㎠/hr).

A : 투과가 일어나는 피부의 면적(㎠).

(dQ/dt)ss : 평형 상태에서의 단위 시간당 피부를 투과하는 약물의 양(㎍/hr).

C : 제제중의 약물 농도(㎍/mL).

K : 약물의 분배계수(피부/기제).

h : 피부의 두께(㎝).

D : 피부를 통한 약물의 확산 계수(㎠/hr).

TL : lag time(hr).

Ⅲ. 결 과

1. Meloxicam 겔의 초음파 매개변수에 따른 경피투과 실험

1) 초음파 주파수에 따른 경피투과

초음파 주파수에 따른 경피투과는 강도가 1.0 W/㎠인 지속초음파를 적용하여 측정 시간별로 조사한 결과, 대조군에 비해 초음파 적용군에서 모두 높게 나타났으며, 대조군의 경피투과의 변화는 시간이 지남에 따라 완만하게 증가되었으나, 초음파 적용군들에 비해 증가의 폭이 크지 않았다(Figure 1).

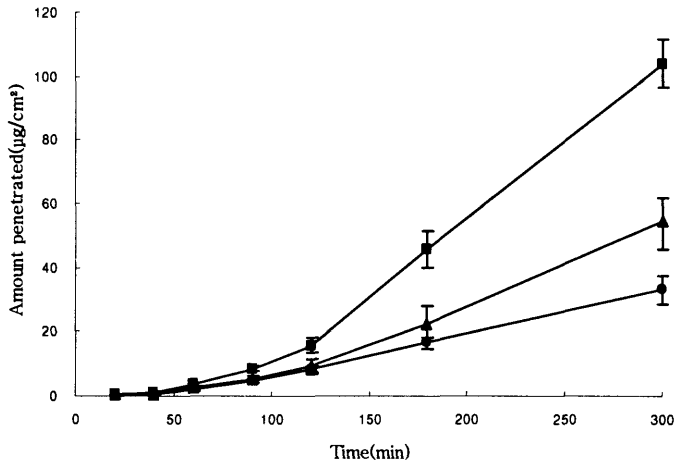

Figure 1. Effects of frequency on transdermal permeation of meloxicam with or without ultrasound.
■; 1.0 ㎒ ▲; 3.0 ㎒ ●; control

2) 초음파 강도에 따른 경피투과

초음파 강도에 따른 시간대별 meloxicam 겔의 경피투과는 주파수 1.0 ㎒에서 맥동초음파로 적용하여 조사한 결과 각 시간대별로 강도가 증가함에 따라 경피투과가 증가하는 양상을 보였다.

3.0 W/㎠ 적용군의 경피투과는 1시간 후부터 급속히 증가하기 시작 해 5시간 까지 증가하는 양상을 나타내었으며, 1.0 W/㎠ 적용군보다 2배 정도 투과가 높게 나타났다. 2.0 W/㎠ 적용군은 3시간 까지는 3.0 W/㎠ 적용군과 비슷한 투과를 보이다가 5시간 후 3.0 W/㎠ 보다 낮은 투과를 보였지만 1.0 W/㎠ 보다는 현저한 투과의 증가가 나타났다.

1.0 W/㎠ 적용군은 2시간까지는 3.0 W/㎠, 1.0 W/㎠ 적용군과 비슷한 투과를 보이다가 3시간 후부터 3.0 W/㎠, 1.0 W/㎠ 적용군보다 현저히 낮게 나타났다(Figure 2).

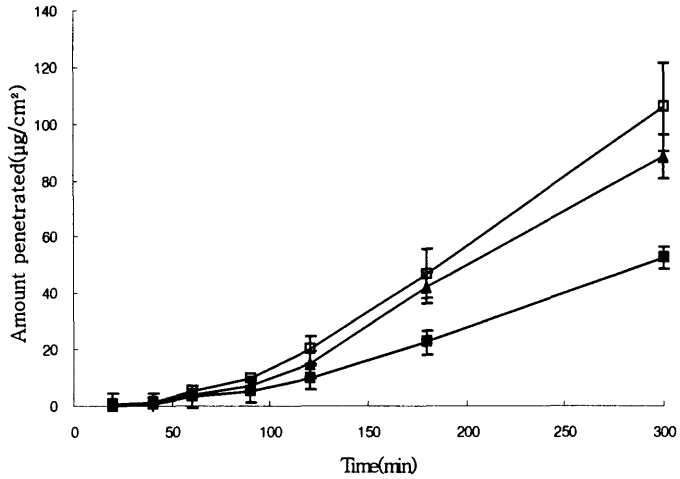

Figure 2. Effects of frequency on transdermal permeation of meloxicam with ultrasound.
■; 1.0 W/㎠ ▲; 2.0 W/㎠ □; 3.0 W/㎠

3) 지속초음파와 맥동초음파의 강도에 따른 경피투과

지속초음파와 맥동초음파의 강도에 따른 meloxicam 겔의 경피투과는 맥동초음파 1.0 W/㎠에서 가장 낮게 나타났고, 지속초음파 1.0 W/㎠와 맥동초음파 3.0 W/㎠에서 비슷한 투과를 보였으며, 맥동초음파 3.0 W/㎠에서 가장 높게 나타났다.

맥동초음파 3.0 W/㎠는 90분 까지 다른 적용군과 비슷하게 투과가 증가 하다가 3시간 후에는 지속초음파 1.0 W/㎠, 맥동초음파 2.0 W/㎠와 비슷하게 상승하였으며, 5시간 후 지속초음파 1.0 W/㎠와 비슷하게 나타났으나, 맥동초음파 2.0 W/㎠ 보다는 투과가 현저히 증가하였다.

맥동초음파 1.0 W/㎠는 가장 낮은 경피투과를 보였으며, 5시간 후 맥동초음파 3.0 W/㎠ 보다는 2배정도 낮은 투과가 나타났다 (Figure 3).

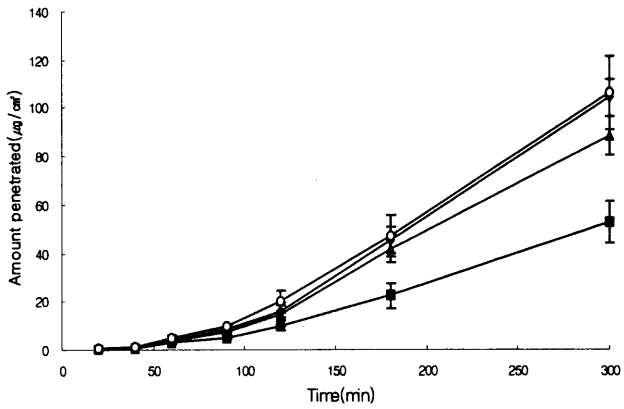

Figure 3. Effects of frequency and intensity of ultrasound in skin permeation of meloxicam.
◆; 1.0 W/㎠(continuous), ■; 1.0 W/㎠(pulsed)
▲; 2.0 W/㎠(pulsed), ○; 3.0 W/㎠(pulsed)

Ⅳ. 고 찰

물리적으로 약물의 경피투과는 주로 단순확산에 의해 일어나지만 이러한 단순확산에 의한 경피투과는 분자량이 낮은 약물에서만 효율성을 얻을 수 있기 때문에 약물의 경피투과를 촉진시키기 위해 다양한 용매, 계면활성제 및 알콜류와 같은 경피투과 촉진제나 전류, 초음파, 자장 등 물리적 동인들이 사용된다(용철순 등, 2000). 본 연구에서 경피투과 촉진을 위해 사용된 초음파는 주로 공동화(cavitation)에 의해 형성된 세포 간 통과로와 부속기관 통과로를 통하여 이루어지며, 또한 초음파에 의해 세포막의 투과성과 활동이 증가되어 조직액의 운동이 유발되며, 이는 세포 통과로를 통해서도 이루어진다(Mitragotri 등, 1995; Nussbaum, 1996). 초음파를 이용한 meloxicam의 음파영동이 초음파 매개변수에 따른 경피투과를 알아보기 위한 연구를 고찰해 보면 다음과 같다.

본 연구에서는 NSAIDs 약물 중 임상에서 사용되는 대부분의 NSAIDs 약물이 COX-1에 영향을 줌으로써 위장관계에 부작용을 주는 반면, COX-2에 대한 억제작용에 더 크게 관여함으로써 소염진통에 효과가 있고 위장관과 신장에 부작용이 적고 최근에 사용이 급증하는 meloxicam을 선택하여 겔을 제조하였다. 겔화제인 carbomer 940을 가하여 물과 혼합하고, 용해 보조제와 첨가제인 propylene glyclo, labrafil 등에 약물을 용해시킨 후 함께 교반하여 겔을 제조하였으며, 모든 제제에서 98% 이상의 우수한 회수율을 보였고, 겔 제간의 유의한 차이는 없었으므로 겔로 사용할 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 일반적으

로 상용화 된 초음파 치료기는 주파수에 따라 초음파 변환기 직경이 다르기 때문에 조사면적의 오차가 생길 수 있어 본 실험에서는 1.0 ㎒와 3.0 ㎒ 초음파 변화기의 면적이 동일하게 조절하기 위하여 초음파 발생장치 및 초음파 변화기와 약물의 경피투과 측정에 필요한 franz diffusion cell을 Smith 등(2003)의 실험을 참고로 제작하여 사용하였다.

20 ㎑의 저 주파수와 14.0 W/㎠의 고강도로 초음파적용 후 포도당의 투과가 증가하였고, 2시간동안 피부 장벽을 투과한 mannitol은 6.2±4.3 nmol에서 211±105 nmol로 평균 35배 증가하였다. 이것은 초음파에 의한 공동형성과 온도증가의 상호작용에 의해 이루어진 것이다(Mitragotri 등, 2000). 음파영동에 의한 경피투과에 영향을 주는 매개변수 요인으로 초음파의 주파수 외에도 강도, 임무주기가 있으며, 이러한 매개변수는 조직온도의 상승에 영향을 준다(Junji 등, 1996). 일반적으로 초음파의 기계적 효과는 고강도, 저주파수, 지속 양식에서 최대화된다(Behrens와 Michlovitz, 1996). 경피투과에 대한 초음파의 영향을 실험 한 결과, hydorcortisone의 음파영동이 약물 단독적용군 보다 더 많은 약물이 투과되었다(Davick 등, 1988). 또한, 김태열과 김계엽(2002)은 triamcinolone acetonide 겔을 이용한 음파영동결과 주파수가 1.0 ㎒에서 3.0 ㎒ 보다 경피투과가 향상되었다고 보고하였다. 본 연구에서 주파수가 meloxicam의 경피투과에 미치는 영향을 비교한 결과 대조군에 비하여 초음파 적용군의 투과가 모두 높게 나타났으며 3.0 ㎒보다 1.0 ㎒에서 투과가 높게 나타났다. 5시간 후 1.0 ㎒ 에서는 103.70±7.55 ㎍/㎠/min 로 대조군 33.00±4.31 ㎍/㎠/min 보다 약 3배 이상 높게 나타났다. 이것은 초음파 주파수가 낮을수록 투과가 증가한다는 기존 연구결과와 일치한다. 따라서 저 주파수 음파영동은 음향흐름 효과에 의해 땀샘, 모낭 등의 피부부속 기관을 통한 경피투과도 일어나며, 삼투를 통한 각질층의 세포지질을 통해 수성채널을 형성하여 경피투과를 증가시키는 것을 알 수 있다.

Ciccone(1991)은 초음파의 강도는 조직반응을 결정하는데 가장 중요한 요인이며, 강도의 증가는 조직분자의 미세진동 진폭을 크게 하여 조직온도를 상승시키기 때문에 기계적 효과와 열적효과가 크게 향상된다고 주장하였다. 초음파 강도에 따른 경피투과를 관찰한 결과 지속초음파 1.0 W/㎠ 적용군, 지속초음파 1.5 W/㎠ 적용군, 지속초음파 2.0 W/㎠ 적용군 모두에서 시간이 경과함에 따라 점진적으로 경피투과가 증가하였고, 강도가 증가할수록 높은 경피투과를 나타내었다(정규호 등, 2002). 본 연구에서 meloxicam의 경피투과에 미치는 초음파 조사강도의 영향은 1.0 ㎒의 주파수에서 맥동초음파로 적용할 경우 3.0 W/㎠ 조사군에서 105.77±15.43 ㎍/㎠/min로 2.0 W/㎠ 적용군에서 87.92±7.84 ㎍/㎠/min, 1.0 W/㎠ 적용군에서 52.56±8.51 ㎍/㎠/min 보다 높게 나타났다. 이는 초음파 적용강도가 경피투과에 큰 영향을 미친다는 이전의 연구 결과와 동일하다.

각 측정 시간대에서 경피투과는 맥동초음파 2.0 W/㎠ 적용군이 지속초음파 2.0 W/㎠ 적용군보다 낮게 나타났으며, 지속초음파 1.0 W/㎠ 적용군과는 비슷한 투과를 나타내었다(최석주, 2003). 본 연구에서도 meloxicam 겔을 이용한 지속초음파 1.0 W/㎠와 맥동초음

파 1.0 W/㎠, 2.0 W/㎠, 3.0 W/㎠의 시간대별 경피투과를 비교해본 결과 5시간에 맥동초음파 1.0 W/㎠에서 52.56±8.51 ㎍/㎠/min로 가장 낮게 나타났고, 지속초음파 1.0 W/㎠와 맥동초음파 3.0 W/㎠ 에서 각각 103.70±7.55 ㎍/㎠/min, 105.56±15.43 ㎍/㎠/min 로 비슷한 투과를 보였으며, 맥동초음파 3.0 W/㎠ 에서 가장 높게 나타났다. 따라서 급성기 초음파치료 시 지속초음파의 열적 효과를 피할 수 있는 맥동초음파로 강도를 높이면 지속초음파와 같은 경피투과 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

이상과 같이 meloxicam을 대상으로 초음파 매개변수가 경피투과에 미치는 영향을 요약하면, 지속초음파에서 강도가 증가할수록 경피투과가 높게 나타났다. 또한, 맥동초음파의 고강도 적용과 지속초음파의 저강도 적용이 유사한 경피투과를 보였다. 따라서 지속초음파를 적용할 수 없는 경우 강도를 높여 맥동초음파를 적용하여도 경피투과에 별 차이가 없는 것으로 나타나, 초음파 겔로 실용화하는 것이 가능할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 NSAIDs 약물 중 최근 경구제제로 사용량은 급증하나 경피제제로 보편화 되어있지 않고 초음파를 이용한 경피투과 연구가 전무한 meloxicam을 대상으로 겔을 제조하고 초음파 주파수와 강도에 따른 경피투과를 분석한 결과를 요약하면 다음과 같다.

초음파 주파수에 따른 경피투과는 1.0 ㎒에서 더 높았으며, 강도가 증가할수록 더 높게 나타났다. 초음파의 순환주기에 따른 비교에서 지속초음파 1.0 W/㎠와 맥동초음파 3.0 W/㎠에서 비슷한 투과를 나타내어 맥동초음파 적용 시에는 고강도를 사용해야 효과적인 것으로 나타났다.

결론적으로 본 실험에 사용된 NSAIDs 약물인 meloxicam에서 초음파 매개변수가 경피투과에 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 고강도 맥동초음파 적용과 저강도 지속초음파의 적용이 유사한 경피투과를 보였다. 따라서 지속초음파를 적용할 수 없는 경우 맥동초음파를 적용해도 경피투과에 별 차이가 없는 것으로 나타나, 초음파 겔로 실용화하는 것이 가능할 것으로 사료되며, 물리치료 분야에서 근 골격계 염증성 병변에 대한 음파영동 약물로 활용성이 매우 높을 것으로 생각된다.

참고문헌

김태열, 김계엽 : 음파영동에 의한 Triamcinolone 겔의 음파영동 경피약물수송. 대한물리치료학회지. 14(2);59-69, 2002.

박승규, 김태열 : 초음파를 이용한 경피약물수송의 촉진. 대한물리치료학회지. 13(3);719-726, 2001.

용철순, 이종달, 최한곤 : 경피흡수에 영향을 미치는 인자. 한국피부장벽학회지. 2(1);49-67, 2000.

정규호, 김영일, 양재헌 : 초음파를 이용한 피록시캄의 경피흡수. 약제 학회지. 32(4);259-265, 2002.

진화은, 김중현, 백일영 : 경피 흡수와 연구동향. 공업화학 학회지. 16(1);15-20, 2005.

최석주 : 피록시캄 겔을 이용한 음파영동이 경피투과와 염증에 미치는 효과. 대한물리치료사학회. 10(1);170-179, 2003.

Behrens BJ, Michlovitz SL : Physical agents theory and practice. FA Davis, Yeoung Mum Pub. Seoul, 95-102, 1996.

Bommannan, Okuyama, Stauffer et al : Sonophoresis 1. The use of high-frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. Pharm Res. 9(4);559-564, 1992.

Boucaud A, Montharu JRM, Machet L et al : Clinical, histological, and electron-microscopy study of skin exposed to low frequency ultrasound, Anat. Rec. Sci. 264;114-119, 2001.

Burnette RR : Iontophoresis in transdermal drug delivery. J Hadgraft and R.h. Cuy(eds.). Marcel Dekker, New York. 247-291, 1989.

Chien YW, Siddiqui O, Shi WM et al : Direct current iontophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs. J Pharm Sci. 78;376-383, 1989.

Ciccone CD, Leggin BG, Callamaro JJ : Effects of Ultrasound and Trolamine Salicylate Phonophoresis on Delayed-Onset Muscle Soreness. Journal of Physical Therapy. 71(9);666-675, 1991.

Davick JP, Martin RK, Albright JP : Distribution and deposition of tritiated cortisol using phonophoresis. Physical therapy. 68(11);1672-1675, 1988.

Fang JY, Fang CL, Sung KC : Effect of low frequency ultrasound on the in vitro percutaneous absorption of clobetasol 17-propionate. J Pharm. 191;3342, 1999.

Junji Asano, Fumie Suisha, Masahiko, et al : Effect of Pulsed Output Ultrasound on the Transdermal Absorption of Indomethacin from an Ointment in Rats. Received December. 2;61-62, 1996.

Mitragotri S, Edwards DA, Blankschtein D et al : A mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery. Journal of Pharm Sci. 84; 697, 1995.

Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R : Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. Pharmaceutical Research. 13(3);411-420, 1996.

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

Mollgaard B and Hoelgaard A : Vehicle effect in topical drug delivery 1. influence of glycols and drug concentration on skin transport. Acta Pharm Suec. 20;433-442, 1983.

Muir WS, Magee FP, Longo JA, et al : Comparison of Ultrasonically Applied VS Intra-articular Injected Hydrocortisone

Levels in Canine Knee., Maricopa medical center. 19(4);351-356, 1990.

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

Prausnitz MR, Bose V, Langer R et al : Proc Natl Acad Sci. USA. 90;10504-10508, 1993.

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

Smith NB, Lee S, Maione E et al : Ultrasound Mediated Transdermal in vivo Transport of Insulin with Low-profile Cymbal Arrays. Ultrasound in Med & Biol. 29(8);1205-1210, 2003.

Tezel A, Sens A Tuchscherer J : Frequency dependence of sonophoresis, Pharm. Res. 18(12);1694-1700, 2001.

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