

## 500kHz 초음파를 이용한 Lidocaine HCl Gel의 경피투과 효과

정대인, 윤세원, 최석주, 이정우, 김명훈<sup>1</sup>, 김태열<sup>2</sup>

동신대학교 대학원 물리치료학과, <sup>1</sup>광주보건대학 물리치료과, <sup>2</sup>동신대학교 물리치료학과

### Transdermal Permeation Effects of Lidocaine HCl Gel Using Low Frequency Ultrasound of 500kHz

Dae-In Jeong, PT, PhD, Se-Won Yoon, PT, PhD, Sug-Ju Choi, PT, PhD, Jeong-Woo Lee, PT, MPT, Myong-Hoon Kim, PT, PhD<sup>1</sup>, Tae-Youl Kim, PT, PhD<sup>2</sup>

Department of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University, <sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Kwangju Health College, <sup>2</sup>Department of Physical Therapy, Dongshin University

**Purpose:** This study conducted the following experiment to examine transdermal permeation effects of 500 kHz ultrasound with lidocaine HCl. **Methods:** First, to experiment skin permeation enhancement effects of 500kHz ultrasound frequency, it produced apparatus and transducer of 500 kHz ultrasound and Franz diffusion cell for skin permeation experiment suitable to purposes of the experiment. Transdermal permeation experiment applied Lidocaine HCl gel to skin of hairless mouse depending on ultrasound frequency and duty cycle and analyzed permeation ratio with HPLC. **Results:** As a result of fixing lidocaine HCl gel at the same intensity with pulsed mode and continuous mode and comparing transdermal permeation ratio by frequency, transdermal permeation ratio was increased at 500 kHz ultrasound and remarkably increased at continuous ultrasound. It was found that 1 kHz and 500 kHz ultrasound in transdermal permeation experiment enhanced transdermal permeation of lidocaine HCl. In particular, transdermal permeation of 500 kHz using lidocaine HCl gel was highest. **Conclusion:** However, researches considering various frequencies, intensities and application hours in low frequency areas including 500 kHz ultrasound are needed to increase deep permeation of drugs.

(J Kor Soc Phys Ther 2006;18(1);75-82)

**Key Words :** Transdermal permeation, 500 kHz ultrasound, Lidocaine HCl

### I. 서 론

경피약물투과(transdermal drug delivery; TDD)는 피부를 통하여 약물을 비침습적으로 투여하는 방법으로 기존의 약물 투여방법에 비하여 여러 가지 장점을 가지고 있다(Bronaugh와 Maibach, 1989; Petelenz 등,

1992). 그러나 대부분의 약물들은 낮은 경피투과도를 가지고 있어 일반화하는데 어려움을 가지고 있으며, 이는 피부 가장 외부에 위치한 각질이 외부물질에 대한 방어 강벽기능을 하기 때문이다. 따라서 경피투과를 촉진시키는 방법으로 다양한 종류의 기체, 계면활성제, 용매류 및 지방산류 등이 복합체로 사용되는 화학적 방법과 음파영동법(phonophoresis), 이온도입법(iontophoresis), electroporation 등과 같은 물리적 방법이 있다(Lavon과 Kos, 2004). 그러나 화학적 촉진제를 이용하여 피부내로 고분자 약물들의 투과를 촉진시키는 방법은 각질층

논문접수일: 2005년 12월 10일  
수정접수일: 2005년 12월 19일  
게재승인일: 2006년 1월 18일  
교신저자: 김태열, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 보건복지대학 물리치료학과 e-mail: ptcep@hanmail.net

의 특성을 변화시키거나 피부 손상을 입혀서 피부방어기능을 떨어뜨린다는 단점을 가지고 있다. 물리적 촉진방법으로 electroporation은 고전압 사용에 의한 위험부담이 있고, 이온도입법은 조직손상의 위험과 7 kDa 이하의 분자크기를 갖는 약물과 이온화 되어있는 약물에만 국한되어 사용이 가능하다는 단점이 있다(Iwata, 1993; Turner, 1997).

물리적 경피투과 촉진방법 중 초음파를 이용하는 음파영동은 약물의 이온화에 따른 사용 제한이 없고, 심부투과가 가능하며, 치료시간이 매우 짧고 피부화상의 위험이 최소화 된다는 장점을 가지고 있다(Franklin 등, 1995; Tyle과 Agrawala, 1989). 이 외에도 환자에게 안락감을 주며, 초음파의 열적 및 비열적 효과를 이용하여 이온도입, electroporation, 주사(injection) 등 다른 약물투여방법과 병행하여 상승효과(synergy effect)를 얻을 수 있다(Machet와 Boucaud, 2002; Montorsi 등, 2000; Prausnitz, 1999).

일반적으로 임상에서 상용화 되어 있는 1 MHz~3 MHz 치료주파수대의 음파영동은 열 에너지 발생률과 에너지의 침투 깊이가 낮아 indomethacin, hydrocortison, ibuprofen 등과 같은 저분자량 약물의 경피투과는 촉진시킬 수 있지만(Asano 등, 1997; Brucks 등, 1989; Medan 등, 1998), fluocinolone-acetonide, benzydamin, nicotinate, salicylate 등 고분자량의 투과도가 낮은 약물에 대한 경피투과의 제한점이 있다(Benson 등, 1991; Ciccone 등, 1991; McElnay 등, 1985). 이에 비하여 20~200 kHz대의 저주파 초음파는 열 에너지 발생률이 높고 에너지의 침투 깊이가 깊어 vasopressin, glucose 등 투과도가 낮은 약물에 대한 경피투과가 가능하다(Tachibana, 1992; Zhang 등, 1996). 특히 최근 분자량이 6 kDa인 insulin, 48 kDa인 당단백물질, 17 kDa인 interferon- $\gamma$  등 분자량이 매우 큰 약물에 대한 경피투과 촉진효과도 보고되고 있어 저주파 초음파를 이용한 경피투과 및 임상적용에 대한 연구가 활발히 진행 중이다(Mitragotri 등, 1995; Naik 등, 2000). 그러나 저주파 초음파는 높은 에너지 방출에 의한 과도한 공동효과를 만들어내어 조직에 괴사 또는 손상을 유발시킬 수 있어 적용강도가  $mW/cm^2$ 대로 매우 낮아야 한다(Bommannan 등, 1992). Insulin의 경우 당뇨 쥐를 이용한 in vivo 실험에서 90분 이상 20 kHz대 초음파를 적용해야 혈당의 변화가 나타난다고 보고하였다(Boucaud, 2000).

초음파 주파수와 강도는 약물의 경피투과도를 결정하는 매우 중요한 요인 중에 하나이며, 초음파를 이용한 경피투과 연구에서 주파수에 따른 강도 산출은 매우 중요하다(Williams, 1990). 현재 임상에서 음파영동에 주로

사용되는 1 MHz~3 MHz 초음파의 적정 치료강도 범위는 1~2  $W/cm^2$  (Williams, 1990)로 초음파의 열 효과에 의해 조직온도를 혈류에 영향을 줄 만큼 충분히 상승시키는 것이 약물의 경피투과를 촉진시키는데 매우 중요하다. 그러나 치료주파수대 초음파의 생물리학적 특성 상 강도의 증가에 따른 약물의 경피투과 향상에는 한계가 있어 사용 약물이 제한될 수밖에 없기 때문에(Moussatov 등, 1998) 좀 더 낮은 주파수를 이용한 경피투과에 대한 연구의 필요성이 요구된다. 현재 20 kHz~200 kHz대 저주파 초음파의 경피투과 및 임상연구가 많이 진행되고 있으며, 여러 연구 결과에서 치료주파수대에 비해 경피투과가 가능한 약물의 범위가 넓어지고 경피투과도 증가하는 것으로 나타났으나 조직손상의 위험 때문에 낮은 강도로 적용해야 하므로 아직도 많은 약물이 경피투과에 한계가 있으며, 너무 많은 적용시간이 요구되는 제한점을 가지고 있다.

따라서 200 kHz 이하의 낮은 저주파수대에 치우친 약물의 경피투과에 대한 연구에서 벗어나 고강도를 적용하면서도 조직손상을 최소화시킬 수 있는 적정 주파수대를 발견하는 경피투과 효과에 대한 연구가 필요하며, 특히 치료주파수대에 가까워 보다 고강도의 적용이 가능한 500 kHz~800 kHz대 저주파대의 초음파 경피투과 효과에 대한 연구가 필요한 실정이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험 동물

Hairless mouse(웅성,  $25 \pm 5g$ , Charles River Lab., USA) 25마리를 각 군당 5마리씩 할당 후 분양하여 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하며 일주일간 안정화시킨 후 사용하였다. 사육실의 온도는  $25 \pm 1^\circ C$ , 습도  $55 \pm 2\%$ 를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다. 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

### 2. 시약 및 실험 기기

#### 1) 시약

Lidocaine HCl(그림 1), triethanolamine은 Sigma(St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하였으며, Carbopol 940®, Transcutol®는 Gattefoss® (France)의 제품을, Dimethylisoborbide(DMI) 및 기타 시약은 시판 특급 시약을 사용하였다.

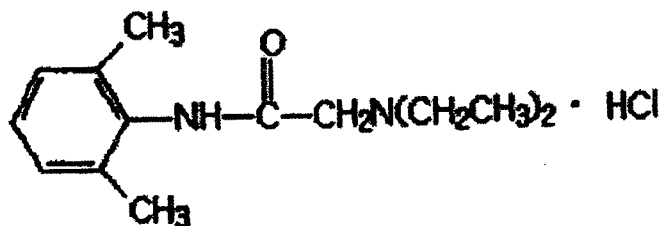


그림 1. Lidocaine-HCl의 분자구조.

2) 경피투과 실험기기

경피투과 실험에는 High Performance Liquid Chromatography system (LC-10AT, Shimadzu, Japan), skin permeation tester (FCDV-15, Lab Fine, Korea), homogenizer (MS-CB 404 and MS-3030, Hanwoul engineering Co., Korea) 등을 사용하였다.

3) 초음파 발생장치

본 실험을 위하여 500 kHz 저주파 초음파 발생장치 (USTD-K, Daeyang Medical Co., Korea)를 제작하였다. 초음파 발생장치는 전원공급 (power supply), programming board, RF amplifier 등의 회로판, 출력부 (output), 500 kHz 초음파 발생이 가능한 초음파 변환장

치 (transducer)로 구성되어 있다(그림 2).

초음파 발생장치의 기술적 사양은 주파수가 500 kHz, 맥동기간이 200 ms, 순환주기 20%, 정점-정점 진폭이 600 mV, 출력강도는 0~5 Watt이다. 초음파 변환기에 사용된 압전재는 Ceramic 500 K (Digital Echo Co., Korea)를 사용하였으며 변환기 면적은 6.908 cm<sup>2</sup>이다. 초음파 출력 측정을 위하여 Ultrasound Watt Meter (UW-4, Biotech Co., USA)을 사용하였다.

1 MHz 초음파 발생장치는 주파수가 1 MHz, 맥동기간이 200 ms, 순환주기 20%, 정점-정점 진폭이 600 mV, 출력강도는 0~5 Watt이며, 초음파 변환기 면적이 6.908 cm<sup>2</sup>인 USTD-M (Daeyang Medical Co., Korea)를 사용하였다.

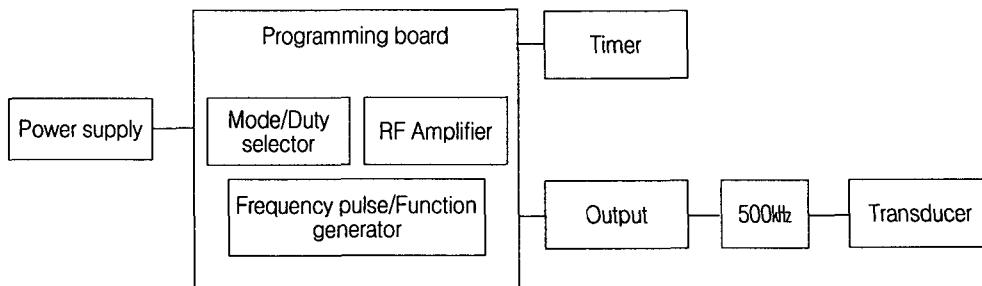


그림 2. USTD-K의 모식도.

3. 겔의 제조 및 경피투과 실험

1) Lidocaine의 HPLC 분석

HPLC 분석 시 고정상으로는  $\mu$ -Bond-apak C18 (3.9×300 mm)을, 이동상으로는 glacial acetic acid : water : acetonitrile (40:744:16)의 혼합액을 0.1M NaOH로 pH 3.42로 하여 500 ml로 하였다. 검출은 파장 254 nm, 유속은 1 ml/min, 감도는 0.01 AUFs이었고 얻어진 피크의 면적으로부터 농도를 계산하였다.

2) 겔의 제조

Lidocaine HCl의 함량이 1 w/w%가 되도록 제조하였다. 먼저 homomixer에 물 13.7 mL를 넣고 겔화제인 carbomer 940 1.0 g을 넣어 팽윤 용해하였으며 따로 용해 보조제 Transcutol® 10.0 mL 및 propylene glycol 20.0 mL에 lidocaine 또는 lidocaine HCl 1.0 g을 용해 후 겔의 pH가 6.5-7.5가 되도록 triethanolamine을 넣으면서 교반하여 맑은 겔을 제조하였다(표 1).

Table 1. Lidocaine HCl겔 제제의 구성.

Preparation	0.1 %	0.3 %	0.5 %
Lidocaine HCl	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

### 3) 투과 실험

겔로부터 lidocaine HCl의 경피투과량을 측정하기 위하여 franz modified diffusion cell (area : 1.77 cm<sup>2</sup>, effective vol. : 11.5 mL)을 이용하였고, hairless mouse는 복부를 절개하고 피하지방 및 모세 혈관을 조심스럽게 제거한 후 사용하였다. 시험액은 pH 7.4 완충용액 (10% propylene glycol)을 사용하였다. Franz modified diffusion cell에 hairless mouse 피부를 장착하고 제조한 겔을 0.5 g씩 도포한 후 채취시간마다 100 µL씩을 채취하고 새로운 시험액을 동량 보충하였다. 시험액은 37 ± 0.2°C를 유지하도록 하였으며 cell 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하였다.

지속초음파는 강도를 1 Watt/cm<sup>2</sup>에 고정하고 5분 적용 후 25분간의 휴지기를 가졌으며, 맥동초음파는 강도를 1 Watt/cm<sup>2</sup>에 고정하고 순환주기를 1:4로 조정하여 실험 종료까지 5시간 동안 휴지기 없이 적용하였다. 실험은 초음파를 적용하지 않고 lidocaine HCl시약만 도포한 대조군, lidocaine HCl 함유 겔을 함유하고 1 MHz 초음파를 적용한 1 MHz 초음파 적용군, lidocaine HCl 함유 겔을 함유하고 500 kHz 초음파를 적용한 500 kHz 초음파 적용군으로 군을 설정하여 지속초음파와 맥동초음파로 나누어 주파수에 따른 경피투과를 평가하였다.

### 4) 경피투과 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 시간으로부터 구하였다. 기체 및 피부투과 촉진제의 효과는 평형상태에서의 흐름(flux) 및 투과계수 등을 다음 식으로 계산하여 비교 분석하였다.

피부의 단위 면적당 통과한 약물의 양을 시간에 대한 함수로 나타낸 후 다음의 식을 이용하여 투과 파라미터

들을 구하였다.

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

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

- Js : 평형 상태에서의 투과 속도 (µg/cm<sup>2</sup>/hr),
- A : 투과가 일어나는 피부의 면적 (cm<sup>2</sup>),
- (dQ/dt)<sub>ss</sub> : 평형 상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양(µg/hr),
- C : 제제중의 약물 농도 (µg/mL),
- K : 약물의 분배계수 (피부/기체),
- h : 피부의 두께 (cm),
- D : 피부를 통한 약물의 확산 계수 (cm<sup>2</sup>/hr),
- TL : lag time (hr).

## IV. 결 과

### 1. Lidocaine HCl 겔의 제조

Lidocaine HCl은 난용성 약물이므로 용해보조제로 propylene glycol 및 용해도가 우수한 Transcutol®을 사용하였으며, 고분자로서 Carbomer 940을 사용하였다. 겔의 외관은 투명한 상태로서 1280±190 mPa·s의 점도를 갖고 있으며, pH는 6.5-7.5를 유지하였다. 예비실험에서 약물의 용해를 위하여 첨가된 Labrafil®의 비율이 높을수록 겔의 투명도가 떨어짐에 따라 10%로 고정하였다. 겔 조성 중 propylene glycol 20%와 Transcutol® 10%에 lidocaine HCl 1.0%가 전량 용해하는 것을 용해도 실험 결과 알 수 있었다. 제조된 겔을 50°C에서 6개월간 안정성 실험을 했으나 심각한 제제의 변화는 나타나지 않았다.

### 2. 초음파 주파수에 따른 lidocaine HCl의 경피투과

1) 지속초음파에서 경피투과

Lidocaine HCl의 투과량은 초음파를 적용한 실험군이 적용하지 않은 대조군에 비하여 월등히 높았으며, 특히 1 MHz 초음파를 적용한 실험군과 500 kHz 초음파를 적용

한 실험군의 초음파 적용 5시간 후 투과량은  $10.96 \pm 2.96 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 와  $19.65 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 500 kHz 초음파를 적용한 실험군의 투과량이 현저히 높았다(그림 3).

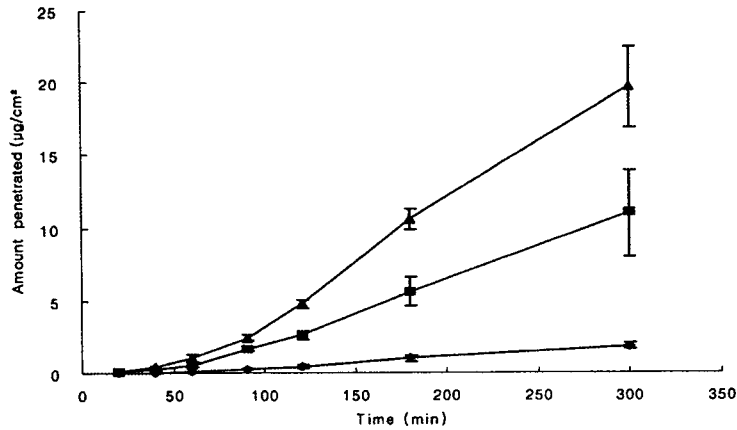


그림 3. 지속초음파에서 주파수에 따른 Lidocaine-HCl의 경피 투과 효과  
 ◆ Lidocaine-HCl도포군 ■ 1 MHz 초음파 적용군 ▲ 500 kHz 초음파 적용군

2) 맥동초음파에서 경피투과

Lidocaine HCl의 투과량은 초음파를 적용한 실험군이 적용하지 않은 대조군에 비하여 월등히 높았으며, 특히 1 MHz 초음파를 적용한 실험군과 500 kHz 초음파를 적용

한 실험군의 초음파 적용 5시간 후 투과량은  $7.43 \pm 0.80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 와  $23.83 \pm 3.97 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 500 kHz 초음파를 적용한 실험군의 투과량이 현저히 높았다(그림 4).

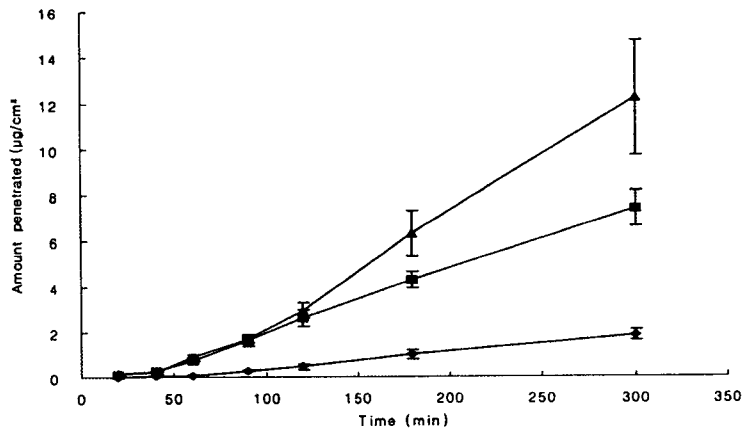


그림 4. 맥동초음파에서 주파수에 따른 Lidocaine-HCl의 경피 투과 효과  
 ◆ Lidocaine-HCl도포군 ■ 1 MHz 초음파 적용군 ▲ 500 kHz 초음파 적용군

V. 고 찰

약물의 경피투과 촉진을 위해 사용된 초음파는 이온도

입과 달리 이온화에 따른 약물의 사용 범위가 제한이 없고, 심부투과가 가능하며, 치료시간이 매우 짧고 피부화상의 위험이 최소화 된다는 장점을 가지고 있어 다양한

연구가 진행되고 있다(Mitragotri 등, 1995). 최근 초음파를 이용한 경피투과에 대한 연구는 주로 약물의 물리화학적 특성에 의해 경피투과가 어려운 약물들을 대상으로 이루어지며, 특히 초음파의 생체물리학적 특성에 따른 경피투과 효과에 대한 연구가 관심을 끌고 있다(Rawlings 등, 1994). 초음파를 이용한 경피투과에 가장 영향을 주는 물리적 매개변수는 초음파 주파수이기 때문에(Lenart와 Auslander, 1980), 다양한 주파수대의 초음파를 발생시키는 발생장치를 개발하여 실험에 이용하고 있다. 지금까지 이루어진 연구들 중 일부는 제품화되어 있는 초음파 발생장치 및 변환기를 사용하였는데, 20kHz 초음파 발생장치인 VCX400(Sonics와 Materials, USA)를 이용하여 inulin과 mannitol의 경피투과 실험과 역시 동일 주파수대의 Sonicator W385(Heat Systems, USA)를 이용한 vassopressin, insulin 등의 경피투과 실험이 있다(Zhang 등, 1996). 그러나 제품화 되어있는 초음파 발생장치는 주파수의 선택범위가 제한되거나 원하는 주파수를 발생시키는 장비를 구하기가 어렵다는 문제점 때문에 Mitragotri 등(1995)은 고분자량의 약물의 경피투과를 연구하기 위해 20kHz 초음파 발생장치를 개발하였다.

따라서 20kHz~200kHz 사이의 초음파가 조직손상 등의 문제로 매우 낮은 강도에서만 적용이 가능하기 때문에 갖는 약물의 경피투과 촉진효과 한계점을 개선하기 위한 방법으로 조직손상의 위험이 낮으면서 비교적 높은 강도를 적용할 수 있고, 현재 임상에서 치료초음파로 사용되고 있는 800kHz 이상의 초음파에 비하여 저주파 초음파가 갖는 투과심도를 기대할 수 있는 주파수대로 500kHz를 선정하여 초음파 발생장치 및 초음파 변환기를 제작하였다. 또한 일반적으로 상용화 된 초음파 치료기는 주파수에 따라 초음파 변환기 직경이 다르기 때문에 초음파 적용면적의 오차가 생길 수 있어, 500kHz와 1MHz 초음파 변환기의 면적을 동일하게 조절하기 위하여 약물의 경피투과 측정에 필요한 Franz diffusion cell을 Smith 등(2003)의 실험을 참고로 제작하였다. 제작된 500kHz 초음파 발생장치 및 Franz diffusion cell을 이용하여 비교적 경피투과가 어려운 약물로 알려져 있으며, 물리치료 분야에서 가장 자주 사용되어지는 약물 중에 하나인 lidocaine HCl의 경피투과 효과를 알아보기 위해 in vitro에서 경피투과 실험을 실시하였다.

본 연구에 사용된 lidocaine HCl은 난용성 약물이므로 겔화제인 Carbomer 940을 가하여 물과 혼합하고, 용해 보조제인 propylene glycol, transcutool®, propylene, 첨가제인 Labrafil,과 작용약물인 lidocaine 1% 교반하여 겔을 제조하였다. 제조된 겔은 용해도 실험에서 전량 용해되었으며, 안정성 실험에서 심각한 제제의 변화는 나

타나지 않아 경피제제용 겔로 사용할 수 있을 것으로 평가하였다. 주파수가 lidocaine HCl 경피투과에 미치는 영향을 비교하기 위하여 지속초음파 1 W/cm<sup>2</sup>로 고정하고 1 MHz, 500 kHz 두 가지 주파수를 적용하여 5시간 동안의 투과량을 측정된 결과에서 두 약물 모두 초음파를 적용하지 않은 대조군에 비하여 초음파 적용군의 투과량이 모두 높게 나타났으며, 주파수에 따른 비교에서는 1 MHz보다 500 kHz의 투과량이 더 높게 나타났다. lidocaine HCl의 5시간 후 투과량이 500 kHz에서는 19.65±2.8 µg/cm<sup>2</sup>/min, 1 MHz에서는 10.96±2.96 µg/cm<sup>2</sup>/min, 대조군에서는 1.85±0.22 µg/cm<sup>2</sup>/min로 500 kHz가 대조군 보다는 약 10배, 1 MHz 보다는 약 2배 정도 투과량이 많았다. 또한 주파수에 따른 경피투과량을 비교해보면 500kHz에서 더 높아 약물의 투과량이 주파수에 반비례하는 것으로 나타났다. Tezel 등(2002)은 초음파의 주파수는 공동의 크기나 양, 전도의 깊이에 영향을 미치기 때문에 낮은 주파수의 초음파는 높은 주파수의 초음파에 비하여 공동효과를 더 많이 발생시키는 것으로 보고하였다. 김태열과 김계업(2002)은 triamcinolone acetonide 겔을 이용한 경피투과 실험에서 3MHz에 비해 상대적으로 낮은 주파수인 1MHz가 경피투과를 증가시키는 것으로 보고하였으며, Median 등(1998)도 hydrocortisone의 경피투과 실험에서 1MHz가 3MHz 보다 현저하게 경피투과량을 증가시키는 것으로 보고하였다. 맥동초음파에서 경피투과로 1 W/cm<sup>2</sup>에 고정하고 측정된 lidocaine HCl의 투과량은 500kHz가 23.83±3.97 µg/cm<sup>2</sup>/min, 1MHz가 7.43±0.80 µg/cm<sup>2</sup>/min으로 나타나 1MHz와 약 3배의 차이가 났으며, 대조군과 비교하면 11배 정도로 현저한 차이를 나타내었다. Behrens 등(1996)은 초음파의 기계적 효과는 저주파, 지속양식에서 최대화된다고 하였으며, Mitragotri 등(2000)은 20 kHz 초음파 적용 후 포도당의 투과량이 증가하였고, 2시간동안 피부 장벽을 투과한 mannitol은 6.2±4.3 nmol에서 211±105 nmol로 평균 35배 증가한 실험을 통해 초음파에 의한 공동형성과 온도증가의 상호작용이 경피투과를 촉진한다고 보고하였다. 음파영동에 의한 경피투과에 영향을 주는 매개변수 요인으로 초음파의 주파수, 강도, 순환주기가 있으며, 이러한 매개변수는 체내에서 열적, 비-열적 물리 화학적 효과를 통해 약물의 경피투과를 촉진시키는 것으로 보고되었다(Asano 등, 1997).

이상의 결과를 정리하면 Lidocaine HCl의 경피투과는 주파수가 낮은 지속초음파에서 증가하는 것으로 나타나 500kHz 주파수대의 초음파가 치료주파수대의 초음파에 비하여 경피투과를 더 촉진시키는 것을 알 수 있었다. 따라서 향후 다양한 약물을 대상으로 한 500kHz 주파수대 초음파의 경피투과 효과에 대한 지속적인 실험이 필요하며, 더 나아가 지금까지 주로 100kHz 이하의 낮은 저주파

수대 초음파에서 저장도 에너지를 이용한 경피투과 연구에서 벗어나 좀 더 다양한 주파수대에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## VI. 결론

본 연구에서 lidocaine HCl을 대상으로 500kHz의 저주파 초음파에 의한 경피투과 촉진효과를 알아보기 위하여 500 kHz 초음파 발생장치 및 초음파 변환기를 개발하고 franz diffusion cell을 초음파 변환기에 맞도록 제작한 다음 각 약물을 겔로 제조하여 경피투과도에 대하여 hairless mouse의 피부를 이용하여 in vitro 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Lidocaine HCl 겔을 맥동초음파와 지속초음파를 이용하여 동일 강도에 고정하고 주파수에 따른 경피 투과량을 비교한 결과 맥동초음파와 지속초음파에서 모두 500 kHz 초음파에서 경피투과량이 증가되었다. 또한 lidocaine HCl 겔을 맥동초음파와 지속초음파를 이용하여 동일 강도에 고정하고 주파수에 따른 맥동초음파와 지속초음파의 투과량을 비교한 결과에서 모두 지속초음파가 월등히 높았다.

이상의 결과를 정리하면 경피투과 실험에서 lidocaine HCl에 적용한 1MHz와 500kHz 초음파 모두 경피투과를 촉진시키는 것으로 나타났으나, 특히 500kHz 초음파를 적용하였을 때 경피투과가 현저하게 증가되었다. 따라서 음파영동 방법으로 500kHz 초음파의 효과를 아직 일반화하여 해석하기에는 제한적이기는 하지만 현재 임상에서 가장 많이 사용하고 있는 1MHz 초음파에 비하여 좀 더 효과적인 것으로 생각되며, 향후 500kHz 초음파를 이용한 in vivo 및 임상실험이 지속적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

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

Asano J, Suisha F, Takada M et al. Effect of pulsed output ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats. Biol Pharm Bull. 1997;20(3):288-91.

Behrens BJ, Michlovitz SL. Physical agents theory and practice. Philadelphia, FA Davis. 1996:95-102.

Benson HA, McElnay JC, Harland R et al. Influence of ultrasound on the percutaneous absorption of nicotinate esters. Pharm Res. 1991;8(2):204-9.

Bommannan D, Menon GK, Okuyuma H et al. Sonophoresis II. Examination of the mechanism(s) of ultrasound enhanced transdermal drug delivery. Pharm Res. 1992;9(8):1043-7.

Boucaud A, Tessier L, Machet L et al. Transdermal delivery of insulin using low frequency ultrasound. Proceedings of the IEEE. 2000:1453-6.

Bronaugh RL, Maibach HI. Percutaneous absorption. New York, Marcel Dekker, 1989:1-12.

Brucks R, Nanavaty M, Jung D et al. The effect of ultrasound on ibuprofen through human epidermis. Pharm Res. 1989;6(8):697-701.

Cicccone CD, Leggin BG, Callamaro JJ. Effects of ultrasound and trolamine salicylate phonophoresis on delayed-onset muscle soreness. Phys Ther. 1991;71(9):666-75.

Franklin ME, Smith ST, Chenier TC et al. Effect of phonophoresis With dexamethasone on adrenal function. J Orthop Sports Phys Ther. 1995;22(3):103-7.

Iwata H. Pharmacologic and clinical aspects of intraarticular injection of hyaluronate. Clin Orthop Relat Res. 1993;289:285-91.

Lavon I, Kost L. Ultrasound and transdermal drug delivery. Drug Discov Today. 2004;9(15):670-6.

Lenart I, Auslander D. The effect of ultrasound on diffusion through membranes. Ultrasonics. 1980;18(5):216-8.

Machet L, Boucaud A. Phonophoresis: efficiency, mechanisms and skin tolerance. Inter J Pharm. 2002;243(1-2):1-15.

McElnay JC, Matthews MP, Harland R et al. The effect of ultrasound on the percutaneous absorption of lignocaine. Br J Clin Pharmacol. 1985;20(4):421-4.

Median VM, Walmsley AD, Irwin WJ. Phonophoresis is it reality? Int J Pharm. 1995;118:129-49.

Mitragotri S, Edwards DA, Blankschtein D et al. A mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery. J Pharm Sci. 1995;84(6):697-706.

Mitragotri S, Farrell J, Tang H et al. Determination of threshold energy dose for ultrasound-induced

- transdermal drug transport. *J. Controll Release.* 2000;63(1-2):41-52.
- Montorsi F, Salonia A, Guazzoni G et al. Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J Androl.* 2000;21(1):85-90.
- Moussatov AG, Baker AC, Duck FA. : A possible approach to the treatment of polycystic ovarian syndrome using focused ultrasound. *Ultrasonics.* 1998;36(8):893-900.
- Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technol Today.* 2000;3(9):318-26.
- Petelenz TJ, Buttke JA, Bonds C et al. Iontophoresis of dexamethasone: laboratory studies. *J Control Release.* 1992;20:55-66.
- Prausnitz MR. A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;35(1):61-76.
- Rawlings AV, Scott IA, Harding CR et al. Stratum corneum moisturizing properties at the molecular level. *J Invest Dermatol.* 1994;103(5):731-40.
- Smith NB, Lee S, Maione E et al. Ultrasound mediated transdermal in vivo transport of Insulin with low-profile cymal arrays. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(8):1205-10.
- Tachibana K. Transdermal delivery of insulin to alloxan-diabetic rabbits by ultrasound exposure. *Pharm Res.* 1992;9(7):952-4.
- Tezel A, Sens A, Mitragotri S. Investigations of the role of cavitation in low-frequency sonophoresis using acoustic spectroscopy. *J Pharm Sci.* 2002;91(2):444-53.
- Turner NG, Ferry L, Price M et al. Iontophoresis of poly-L-lysine, the role of molecular weight. *Pharm Res.* 1997;14(10):1322-31.
- Tyle P, Agrawala P. Drug delivery by phonophoresis. *Pharm Res.* 1989;6(5):355-9.
- Williams AR. Phonophoresis: an in vivo evaluation using three topical anaesthetic preparations. *Ultrasonics.* 1990;28(3):137-41.
- Zhang I, Shung KK, Edwards DA. Hydrogels with enhanced mass transfer for transdermal drug delivery. *J Pharm Sci.* 1996;85(12):1312-6.