

이온도입의 전류밀도에 따른 메틸렌 블루의 경피전달 효과 비교

이재형 · 김진경¹ · 권필승² · 제갈승주^{2†}

원광보건대학교 물리치료과, ¹미용피부관리과, ²임상병리과

Comparison of Current Density on Iontophoretic Transdermal Delivery of Methylene Blue in Rat Skin

Jae-Hyoung Lee, PhD, Jin-Kyung Kim, PhD¹, Pil-Seung Kwon, PhD², Seung-Joo Jekal, PhD^{2†}

Department of Physical Therapy, ElectroTherapy Research Laboratory for Tissue Growth and Repair

¹Department of Cosmetics

²Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health Science University

Received: January 28, 2014 / Revised: March 4, 2014 / Accepted: March 13, 2014

© 2014 J Korean Soc Phys Med

| Abstract |

PURPOSE: The purpose of this study was to compare the effect of current density on penetration depth, tissue concentration and transdermal transport of methylene blue(MB) by iontophoretic transdermal delivery.

METHODS: Twenty-four male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 1 mA(0.11 mA/cm²), 2 mA(0.22 mA/cm²), 4 mA(0.44 mA/cm²), and 8 mA(0.89 mA/cm²) groups. These rats were exposed to anodic iontophoresis of 1% MB using a direct current for 15 minutes. The penetration depth were measured using light microscopy from cryosections of skin tissue. The tissue concentration and transdermal transport were measured using biochemical analysis from target skin tissues. The data were analyzed with one-way analysis of variance.

RESULTS: The significant differences in the penetration

depth, tissue concentration and transdermal transport were detected among the groups(p<.001). Post hoc comparisons of the penetration depth, tissue concentration and transdermal transport of the 2 mA, 4 mA, and 8 mA iontophoresis groups were greater than in the 1 mA iontophoresis group(p<.05). There was no significant difference, however, among 2 mA, 4 mA, and 8 mA iontophoresis group.

CONCLUSION: There was no difference in the efficiency of iontophoresis from 2 mA(0.22 mA/cm²) to 8 mA(0.89 mA/cm²). Higher current density can cause skin injury and discomfort sensation. In general, 0.5 mA/cm² is proposed to be the maximum iontophoretic current which should be used on human. The appropriate current amplitude should be selected by considering the safety current density and the depth of the target tissue.

Key Words: Iontophoresis, Penetration depth, Tissue concentration, Transdermal transport, Methylene blue

†Corresponding Author : sjjei@wu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

약물전달체(drug delivery system, DDS)는 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능을 극대화하기 위해 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 제형을 설계하여 약물치료를 최적화하는 기술을 말한다. 여러 약물전달 기술 중 피부를 통해 약물을 전달하는 경피약물 전달체계(transdermal drug delivery system, TDDS)에 대한 관심이 증가하고 있다. 경피약물전달체계는 경구투여와 달리 간초회 통과 대사과정과 위장관 흡수과정이 없어 안전하고, 약물의 방출속도를 조절하여 혈중 농도를 장시간 유지할 수 있으며, 경구투여의 문제점인 낮은 생체이용률을 해결할 수 있고 환자의 투약 편의성이 좋아 복용 순응도를 높일 수 있다(Deshpande 등, 2012).

경피 약물전달은 세공경로, 각질층의 각화세포와 세포사이 경로를 통과하여 표적 조직이나 세포 또는 진피의 모세혈관에 흡수되어 약리효과를 발휘한다(Barry, 2002). 약물 분자는 피부의 털집 및 기름샘과 땀샘을 통해 쉽게 이동할 수 있으나 피부 1 cm² 당 땀샘관 200-250개, 털집 40-70개의 밀도로 분포하여 약물의 투과 효율이 0.1%에 지나지 않는다(Benson, 2005; Wang 등, 2005). 따라서 약물은 표피의 각질층을 통과해야 한다. 10-15층의 각화세포로 구성된 각질층은 건조 상태에서 약 10-15 μm, 수화 상태에서 약 40 μm의 두께를 가진다(Holbrook와 Odland, 1974; Benson, 2005). 각질층은 각화세포와 세포사이의 지질층이 벽돌-회반죽(brick-mortar)구조를 이루고 있어 물질 투과의 장벽으로 작용하기 때문에 약물의 수동적 확산은 500 Da 이하의 분자량이 작은 지용성 분자에 제한되고 약물의 피부통과 속도가 느리며 안정 상태에 도달하는 시간도 지연된다(Benson, 2005).

지난 40여년 동안 경피약물전달의 효율을 높이기 위해 피부 장벽을 극복하는 여러 방법들이 제시되어 왔다. 1970년대에 약물의 피부 장벽 통과를 강화시키는 방법으로 화학 강화제(chemical enhancer)에 대한 연구가 진행되었으며(Lane, 2013), 이온도입(iontophoresis)을 비롯하여 최근에 100-1000 V의 고전압 맥동전류를 사용하는 전기천공(electroporation), 100 kHz 이하의 저주파 초음파를 사용하는 음파영동(phonophoresis), 자기장을 사용

하는 자기영동(magnetophoresis), 100 kHz 이상의 교류 전류를 사용하는 고주파(radio frequency), 레이저, 열(thermophoresis) 등 여러 가지 전기물리적인 에너지를 사용하여 약물의 피부 통과를 촉진시키는 연구가 활발하게 진행되고 있다(Barry, 2001; Brown 등, 2006).

이온도입의 경우 전통적인 여러 이온도입치료기에서부터 패치형 이온도입 장치인 다용도 Iontopatch, 통증치료를 위한 Lidosite(Zempsky 등, 2004), 통증 치료를 위한 마이크로전기계시스템인 E-TRANS(Chelly 등, 2004) 등이 미국 FDA에서 승인을 받았으며, EES(electrode scanning system) 등을 비롯하여 새로운 유형의 이온도입 장치들이 개발되어 임상시험을 진행하는 등 전류를 이용하는 경피약물전달에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

이온도입은 7,000-8,000 Da(Kanikkannan, 2002; Deshpande 등, 2012)이하의 약물을 국소 부위에 선택적으로 전달하는 표적 지향적 방법이고 특히 혈관분포가 없는 부위에 약물을 전달할 수 있는 효율적인 방법이다. 약물역동학분야에서는 이온도입을 이용한 경피약물전달에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으나 물리치료분야에서는 연구가 드물고 임상시험이 많지 않아 근거 발생에 어려움이 있다. 약물이 얼마나 전달되는지, 어느 깊이까지 전달되는지에 대한 불확실성과 함께 피부 손상에 대한 두려움으로 인해 이온도입을 많이 활용하지 않는 것 같다.

이온도입은 효율과 피부 안전성이 확보되어야 한다. 이온도입의 효율에 영향을 미치는 주요 요인은 약물의 분자량과 용액의 농도 및 pH 등 약물의 특성과 전류강도와 적용 시간이다(Costello와 Jeske, 1995; Lee와 Choi, 2011). 이온도입의 피부 안전성에 영향을 미치는 요인은 전류밀도이다. 전류밀도는 전류강도와 전극 크기에 의해 결정되며 전류밀도가 높을 때 피부 손상이 발생할 수 있다. Prasad 등(2011)과 Li 등 (2005)이 전류밀도에 따른 피부 손상 및 부작용에 대해 보고를 하였으나 이온도입의 효율에 중요한 영향을 주는 전류 강도를 제시하지 않았다.

이온도입의 효율에 대한 대부분의 선행 연구는 쥐나 돼지 또는 사람의 표피를 적출하여 시행하는 프란츠 세포 확산 모델 연구이다. 본 연구의 목적은 혈류와

체온이 유지되는 살아있는 생체를 대상으로 피부 침투 여부와 침투 깊이를 시각화하여 현미경 하에서 직접 측정하고 아울러 조직 투과량과 수송량을 정량적으로 측정하여 전류 강도에 따른 이온도입의 효과를 비교하여 효율적인 전류 강도와 전류밀도를 제시하는데 있다. 본 연구에서 이온도입의 전류 강도에 따른 침투 깊이와 투과량 및 수송량을 제시함으로써 향후 임상에서 치료 목적에 따른 이온도입의 용량 선택 근거로 활용할 수 있게 될 것이다.

II. 연구방법

1. 실험동물

실험에 사용한 동물은 생후 8주령(270±2.3 g)의 특정 병원균 부재 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 KOATECH (Pyungtaek, Korea)으로부터 구입하여 사용하였다. 실험동물은 실험동물 관리 및 이용에 관한 지침에 따라 관리하였다. 실험기간 동안 고형사료(KOATECH, Pyungtaek, Korea)와 물을 자유롭게 공급하면서 사육하였다. 동물 사육실의 온도는 23±1°C, 상대습도 50±2%를 유지하였으며, 명암주기는 12시간 간격으로 하였다.

2. 용액조제

1% 메틸렌 블루(MB) 수용액은 메틸렌 블루(methylene blue, MW. 319.85, Junsei Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)와 초순수제조장치(Balmann Tech. Seoul, Korea)를 사용하여 제조한 3차 증류수를 사용하여 제조하였으며, 용매는 무수 에탄올(Sigma Chemical Co., St. Louis, USA)과 0.1 N 수산화 나트륨(sodium hydroxide, Sigma Chemical Co., St. Louis, USA)을 1:1로 혼합하여 제조하였다.

3. 이온도입

표피 각질층의 손상을 고려하여 실험 3일전 전기이발기를 사용하여 등과 허리의 털을 깎았다. 24마리의 흰쥐를 1 mA, 2 mA, 4 mA, 8 mA군에 6마리씩 무작위로 배정하여 생리식염수를 적신 부드러운 면패드(4 cm x 4 cm)를 등에 댄 다음 전극을 고정하고 전기자극기의 음극에

연결하였으며, 5 cm 거리의 허리에 1% BM수용액을 적신 부드러운 면패드(3 cm x 3 cm)를 댄 다음 전극을 고정하고 전기자극기의 양극에 연결하였다. 1% BM수용액은 600 µl를 사용하였다. 직류전류가 발생하는 전기자극기(Endomed 982, Enraf-Nonius B.V. Vareseweg 127, 3047 AT Rotterdam, Netherlands)를 사용하여 각각 1 mA(0.11 mA/cm²), 2 mA(0.22 mA/cm²), 4 mA(0.44 mA/cm²), 8 mA(0.89 mA/cm²)의 강도로 15분 간 이온도입을 시행하였다.

4. 침투깊이 측정

이온도입 직후 흰쥐를 희생시킨 후 알코올과 증류수를 사용하여 피부 표면에 잔류한 BM용액을 최대한 제거한 다음 피부전층을 적출하고 0.4 cm x 0.4 cm의 피부조직을 OCT compound(Tissue Tek, Sakura Finetechnical Co., Ltd., Tokyo, Japan)와 동결분무액(Lip Freeze, L.I.P. Ltd., West Yorkshire, UK)을 사용하여 금속 원판위에 포매한 다음 즉시 냉동박절기(Shandon, Thermo Electron Corporation, Waltham, USA)를 사용하여 -20°C에서 7 µm 두께의 절편을 제작하였다. 절편을 광학현미경에 부착된 Olympus DP-72 디지털카메라(Olympus Optical Co., Tokyo, Japan)로 100배 하에서 이미지를 촬영하고 Image-Pro Plus ver. 4.5 프로그램(Media Cybernetics Inc., Georgia, USA)을 사용하여 침투 깊이를 측정하였다.

5. 조직 내 침투량 및 경피 수송량 측정

조직 내 메틸렌 블루의 침투량과 경피 수송량은 Lilge 등(1997)의 방법을 변형하여 측정하였다. 적출한 피부 중 0.48 cm x 0.48 cm(평균 무게 63.31 mg)의 표본을 0.1 N NaOH 용액 1 ml를 1.7 ml Eppendorf 튜브에 넣고 37°C에서 12시간 동안 반응시킨 후 원심분리기 (Fisher Scientific, Rochester, NY, USA)를 사용하여 상온에서 13,000 g로 20분 간 원심분리하여 상청액을 취했다. 정상 피부의 상청액과 1% MB수용액 10 µl (0.1 mg)을 이용하여 600 nm에서 분광광도계(Spectronic 20+, Spectronic Instruments, USA)를 보정하고 표준검정곡선을 그린 후 각 검체의 흡광도를 측정하여 조직에 침투된 메틸렌 블루의 총량을 검출한 후 조직 1 g 당 메틸렌 블루의 양과 피부 1 cm²당 메틸렌 블루의 수송량을 산출하였다.

6. 자료분석

각 군당 24 표본에서 얻은 침투깊이, 조직 내 침투량, 경피 수송량의 평균과 표준편차를 구하고 군 간 차이를 비교하기 위하여 일원분산분석을 하였으며 Bonferroni교정으로 사후검정하였다. 통계적 유의수준은 $p < .05$ 로 하였다.

III. 결과

1. 침투깊이

피부 조직에서 청색으로 보이는 부분이 메틸렌 블루가 침착된 부위이다. 메틸렌 블루가 표피와 털집 및 피부기름샘에 진하게 침착되어있으며, 많은 양이 표피를 가로 질러 진피층 깊숙이 전달되었다(Fig 1A). 15분간 메틸렌 블루 이온도입을 시행한 결과 1 mA군에서는 평균 20.94 μm 두께의 표피를 가로질러 91 μm 까지 침투하였으나 부분적으로 침투하였고 색이 열었으며, 2 mA, 4 mA 및 8 mA군은 각각 표피를 가로질러 288 μm , 320 μm 및 293 μm 까지 진피층에 깊이 침투하였으며(Fig 1B), 전류강도에 따른 메틸렌 블루의 침투깊이를 일원분산 분석한 결과 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($F=8.97$, $df=3$, $p < .001$)(Table 1). 이를 사후검정한 결과 2 mA, 4 mA 및 8 mA 이온도입군이 1 mA보다 침투깊이가

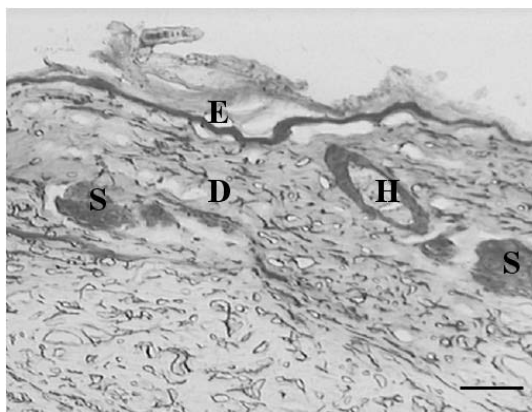


Fig 1A. Visualization of MB penetration following iontophoresis. Bluish- stained MB can be seen in the cryosections from rat skin. E: epidermis, D: dermis, H: hair follicles, S: sebaceous glands. Light microscopy: 100x, Bar: 100 μm .

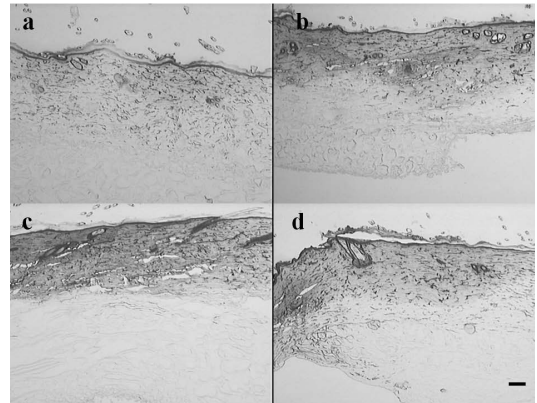


Fig 1B. Photomicrographs(light microscopy, 40x) of cryosections of rat skin after MB iontophoresis for 15 minutes. a. 1 mA, b. 2 mA, c. 4 mA and d. 8 mA. Bar: 100 μm .

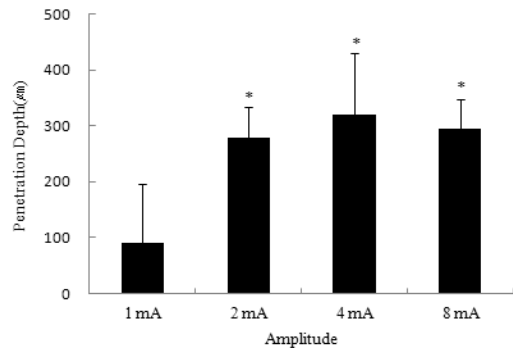


Fig 1C. Comparisons of penetration depth of MB in the cryosections of rat skin. There were significant differences in the penetration depth among the groups($p < .001$). *Post hoc* comparisons revealed that 2, 4 and 8 mA groups have the deeper penetration comparing 1 mA group(*; $p < .05$). Values are mean \pm standard deviation($n=24$).

유의하게 깊었으며($p < .05$), 2 mA와 4 mA 및 8 mA 이온도입 군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig 1C).

2. 조직 내 침투량

비색분석으로 측정된 각 군의 조직 1 g 당 메틸렌 블루의 침투량은 표 1과 같았다. 전류강도에 따른 메틸렌 블루의 조직 내 침투량을 일원분산분석한 결과 군간

Table 1. Means and standard deviations (S.D.) of penetration depth, tissue concentration and transdermal transport of MB in 1, 2, 4 and 8 mA iontophoresis groups

	1 mA	2 mA	4 mA	8 mA	F	p
	Mean±S.D.	Mean±S.D.	Mean±S.D.	Mean±S.D.		
Penetration Depth (μm)	91.10±105.72	278.09±55.59	320.38±109.99	293.71±54.14	8.965	.001
Concentration (mg/1 g)	0.18±0.13	0.46±0.16	0.64±0.17	0.56±0.13	11.518	.000
Transport ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	39.11±25.36	102.58±31.86	143.67±27.37	134.09±28.28	16.688	.000

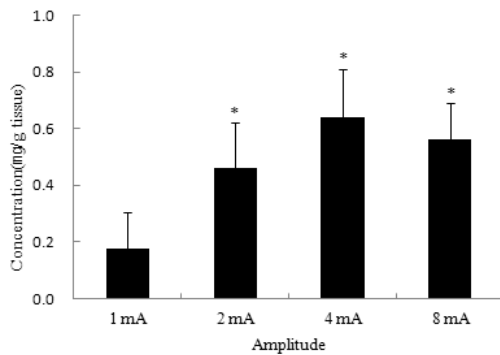


Fig 2. Comparisons of tissue concentration (mg/g tissue) in the rat skin. There were significant differences in the tissue concentration among the groups ($p < .001$). *Post hoc* comparisons revealed that 2, 4 and 8 mA groups have the higher tissue concentration comparing 1 mA group ($^*p < .05$). Values are mean±standard deviation ($n=24$).

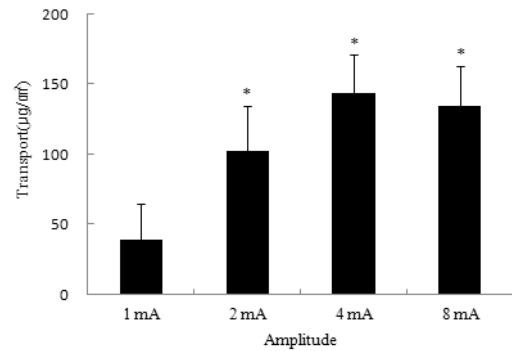


Fig 3. Comparisons of transport ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) in the rat skin. There were significant differences in the tissue concentration among the groups ($p < .001$). *Post hoc* comparisons revealed that 2, 4 and 8 mA groups have the higher tissue concentration comparing 1 mA group ($^*p < .05$). Values are mean±standard deviation ($n=24$).

통계적으로 유의한 차이를 보였다($F=11.52$, $df=3$, $p < .001$)(Table 1), 이를 사후검정한 결과 2 mA, 4 mA 및 8 mA 이온도입군이 1 mA보다 침투량이 유의하게 많았으며($p < .05$), 2 mA와 4 mA 및 8 mA 이온도입군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig 2).

3 경피 수송량

피부 단위면적 (1 cm^2) 당 메틸렌 블루의 수송량은 표 1과 같았다. 전류강도에 따른 메틸렌 블루의 경피 수송량을 일원분산분석한 결과 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($F=16.69$, $df=3$, $p < .001$)(Table 1). 이를 사후검정한 결과 2 mA, 4 mA 및 8 mA 이온도입군이 1 mA보다 경피 수송량이 유의하게 많았으며($p < .05$), 2 mA와 4 mA 및 8 mA 이온도입군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Fig 3).

IV. 고 찰

본 실험에서 이온도입 직 후 피부를 적출하고 고정을 하지 않은 신선한 조직 절편을 제작하여 광학현미경으로 메틸렌 블루의 침투 깊이와 분포를 확인하고 비교할 수 있었다. 15분 동안 이온도입을 시행한 결과 메틸렌 블루가 표피를 가로질러 진피층까지 침투하였다. 털집과 피부기름샘이 진하게 보이는 결과는 털집과 피부기름샘을 통해 메틸렌 블루가 쉽게 통과했음을 보여주고 있다. 섬유모세포가 진하게 보이는 것은 메틸렌 블루가 섬유모세포의 핵산과 결합했기 때문으로 보인다. 이와 같은 결과는 이온도입으로 물질이 피부 장벽인 각질층을 통과해 피부 깊숙이 이동시킴을 보여주고 있다.

실험에서 메틸렌 블루를 사용한 이유는 침투 깊이와

분포를 광학현미경 하에서 시각적으로 직접 확인할 수 있기 때문이었다. 본 연구에서 2 mA, 4 mA, 8 mA의 이온도입이 91.10 μm 깊이까지 침투한 1 mA 보다 각각 3.05배, 3.52배, 3.22배 더 깊이 침투하였으며, 1 mA에서 4 mA까지는 전류 강도가 증가함에 따라 침투 깊이가 증가하였다. 높은 전류 강도에서는 이온 상호 현상과 역 침투 현상이 나타나기 때문에 일반적으로 이온도입에서는 5 mA 이하의 전류 강도를 권고하고 있다 (Costello와 Jeske, 1995). 본 연구에서도 8 mA의 높은 강도에서는 침투 깊이가 비례하여 증가하지 않았다.

이온도입의 침투 깊이에 대한 연구는 국소마취제를 적용하고 주사바늘을 찔러 마취 깊이를 측정하거나 (Wallace 등, 2001), 조직을 층 별로 적출하여 고속 액체 크로마토그래피를 사용하여 침투된 약물을 생화학적으로 검출하거나 (Singh와 Roberts, 1993; Mathy 등, 2005; Sintov와 Brandys-Sitton, 2006), 조직을 생검하여 방사성 동위원소를 표지한 약물을 검출하여 (Glass 등, 1980; Riviere 등, 1992; Costello와 Jeske, 1995) 침투 깊이를 추정하는 간접적인 방법을 이용하였다. 본 연구의 가장 큰 특징은 이온도입에 따른 물질의 조직 내 침투 깊이를 추정하지 않고 시각적으로 직접 정확하게 측정했다는 점이다.

비색분석으로 측정한 메틸렌 블루의 침투량도 조직 1 g 당 0.18 mg이 침투된 1 mA보다 2 mA, 4 mA, 8 mA의 이온도입이 각각 2.56배, 3.56배, 3.11배 더 많이 침투하였으며, 4 mA까지는 전류 강도가 증가함에 따라 침투량이 증가하였고 2 mA와 8 mA사이에는 차이가 없었으며 4 mA에서 침투량이 가장 많은 경향을 보였다. 단위면적 당 수송량도 39.11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 인 1 mA보다 2 mA, 4 mA, 8 mA의 이온도입이 각각 2.62배, 3.67배, 3.43배 더 많이 침투하였으며 2-4 mA와 8 mA간 차이가 없었다.

이온도입에 따른 약물의 조직 침투량에 대한 연구는 피부를 적출하여 프란츠세포 모델에서 이온도입을 시행하고 용매에 확산된 약물의 양을 측정하는 *in vitro* 실험이 주종을 이루고 있다 (Siddoju 등, 2011; Cázares-Delgadillo 등, 2010; Xu 등, 2009; Vemulapalli 등, 2008). 기존의 연구와 달리 본 연구는 *in vivo*에서 쥐의 피부에 직접 이온도입을 시행하고 피부를 적출하여 침투량과 단위면적 당

수송량을 측정했다.

이온도입에 따른 효과는 조직에 침투된 약물의 양과 침투 깊이에 따라 다르며, 이온도입에 의해 조직으로 침투되는 약물의 양과 깊이는 전류의 강도와 통전시간에 따라 결정된다. 어느 정도 까지는 전류 강도가 증가할수록 전달되는 약물의 양이 증가하지만 피부 손상이 초래될 수 있기 때문에 주의할 해야 한다 (Dixit 등, 2007).

전류밀도는 이온도입 적용 시 피부 안전성에 매우 중요한 요소이다. 전류밀도는 단위 면적 당 흐르는 전류의 양으로, 신체 조직의 횡단면을 통과한 전류의 양이다. 국소부위에 전류밀도가 집중되면 전기화학화상에 의해 피부 손상이 유발되기 때문에 전류가 고르게 분포되어야 한다 (Hage 등, 1997). Prasad 등(2011)이 생쥐 피부에 1시간 동안 이온도입을 시행한 결과 표피의 초점 파괴 및 해면화 (spongiosis)가 나타나고 진피에서 부속기 및 콜라겐 손상이 나타났으며, 0.2 mA/cm^2 의 낮은 전류밀도에서는 24시간 이내에 회복 과정이 시작되어 48 시간 이내에 완전하게 회복되었지만 0.5 mA/cm^2 의 높은 전류밀도에서는 48시간 이후에도 조직학적 변화가 회복되지 않고 부종과 부속기 확장 및 표피의 초점 손상이 지속되었다고 보고하였다. Li 등 (2005)의 사람을 대상으로 3시간 동안 이온도입을 시행한 결과 0.25 mA/cm^2 의 전류밀도에서 매우 경한 발적과 부종이 나타났다고 보고하였다. 그러나 이들 연구에서는 전류 강도와 전극 크기를 보고하지 않고 전류밀도만 제시하고 있어 실제 이온도입 적용 시 전류 강도를 선택해야 하는 의사 결정에 직접 활용하기 어려운 문제가 있다.

일반적으로 이온도입은 15분 이하로 적용하고, 피부의 손상이 없이 안전하게 사용할 수 있는 전류밀도는 0.5 mA/cm^2 이하를 권고하고 있다 (Singh와 Maibach, 1994; Dixit 등, 2007).

3 cm x 3 cm (9 cm^2) 크기의 전극을 사용하여 15분간 이온도입을 시행한 본 연구에서 2 mA, 4 mA, 8 mA간 침투 깊이와 조직 내 침투량 및 경피 수송량이 유의한 차이가 없었다. 그러나 8 mA의 강도를 사용할 경우 이온도입의 효율이 높지만 전류밀도가 0.89 mA/cm^2 에 이르기 때문에 피부 손상의 위험이 있을 수 있고, 1 mA의

강도를 사용할 경우 전류밀도가 0.11 mA/cm^2 에 지나지 않아 피부 손상의 위험이 낮지만 이온도입의 효율도 낮다. 따라서 이온도입의 효율을 높이고, 피부 손상의 위험이 없이 안전하게 이온도입을 적용하기 위해서는 4 mA 이하의 전류강도를 선택하여 전류밀도를 0.5 mA/cm^2 이하로 사용하는 것이 적합하다고 사료된다.

이온도입은 필요한 국소 부위에만 선택적으로 약물을 전달하는 표적 지향적 방법이고 특히 혈관분포가 없는 부위에 약물을 전달할 수 있는 효율적인 방법이다. 이온도입은 전류 강도와 시간을 조절하여 약물의 조직 내 침투 깊이와 침투량을 조절할 수 있다. Lee와 Choi (2011)의 연구에서 시간에 따른 이온도입의 효율을 제시한바 있다. 따라서 이미 개발된 기존 의약품 제형을 표적조직의 깊이에 따라 전류 강도와 시간을 고려하여 다양한 질환에 활용하기를 기대한다.

V. 결론

본 연구에서 흰쥐 피부에 분자량 319.85 Da 의 메틸렌 블루를 15분 간 이온도입한 결과 메틸렌 블루가 표피 장벽을 가로 질러 진피층 $320 \mu\text{m}$ 까지 침투되었음을 시각적으로 확인하였으며, 침투 깊이와 조직 내 침투량 및 피부 단위면적 당 수송량은 2 mA (0.22 mA/cm^2), 4 mA (0.44 mA/cm^2), 8 mA (0.89 mA/cm^2) 간 차이가 없었으나 4 mA 에서 침투 깊이와 조직 내 침투량 및 수송량이 가장 많은 경향을 보였다. 전류밀도는 전류강도와 전극크기에 따라 결정되고, 피부 안전성에 매우 중요한 요소이며 이온도입 적용 시 0.5 mA/cm^2 이하를 권고하고 있다. 따라서 약 320 Da 의 약물을 사용하여 효율적이고 피부 손상의 위험이 없이 안전하게 이온도입을 적용하기 위해서는 $3 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ (9 cm^2) 크기의 전극을 사용할 경우 4 mA 이하의 전류강도를 선택하여 이온도입을 적용하는 것이 적합하다고 사료된다.

Acknowledgements

This work was supported partly by the Academic Research Fund of Wonkwang Health Science University (2013).

References

- Barry BW. Drug delivery routes in skin: a novel approach. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54 Suppl 1:S31-40.
- Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2001;14(2):101-14.
- Benson HA. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr Drug Deliv.* 2005;2(1):23-33.
- Brown MB, Martin GP, Jones SA, et al. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv.* 2006;13(3):175-87.
- Cázares-Delgadillo J, Balaguer-Fernández C, Calatayud-Pascual A, et al. Transdermal iontophoresis of dexamethasone sodium phosphate in vitro and in vivo: effect of experimental parameters and skin type on drug stability and transport kinetics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;75(2):173-8.
- Chelly JE, Grass J, Houseman TW, et al. The safety and efficacy of a fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2004;98(2):427-33.
- Costello CT, Jeske AH. Iontophoresis: applications in transdermal medication delivery. *Phys Ther.* 1995;75(6):554-63.
- Deshpande S, Lahoti S, Shah R, et al. Iontophoresis: A physical approach to transdermal drug delivery system. *Research J Pharm Tech.* 2012;5(2):175-80.
- Dixit N, Bali V, Baboota S, et al. Iontophoresis - an approach for controlled drug delivery: a review. *Curr Drug*

- Deliv. 2007;4(1):1-10.
- Glass JM, Stephen RL, Jacobson SC. The quantity and distribution of radiolabeled dexamethasone delivered to tissue by iontophoresis. *Int J Dermatol.* 1980;19(9):519-25.
- Hage M, Akatani M, Kikuchi J, et al. Transdermal iontophoretic delivery of insulin using a photoetched microdevice. *J Control Rel.* 1997;43(2-3):139-49.
- Holbrook KA, Odland GF. Regional differences in the thickness (cell layers) of the human stratum corneum: an ultrastructural analysis. *J Invest Dermatol.* 1974;62(4): 415-22.
- Kanikkannan N. Iontophoresis-based transdermal delivery systems. *BioDrugs.* 2002;16(5):339-47.
- Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm.* 2013;15; 447(1-2):12-21.
- Lee Jae-Hyoung, Choi Eun-Young. Iontophoresis enhances transdermal delivery of methylene blue in rat skin (I): Effect of current application duration. *J Kor Soc Phys Ther* 2011;23(6):77-84.
- Li GL, Van Steeg TJ, Putter H, et al. Cutaneous side-effects of transdermal iontophoresis with and without surfactant pretreatment: a single-blinded, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):404-12.
- Lilge L, O'Carroll C, Wilson BC. A solubilization technique for photosensitizer quantification in ex vivo tissue samples. *J Photochem Photobiol B.* 1997;39(3): 229-35.
- Mathy FX, Lombry C, Verbeeck RK, et al. Study of the percutaneous penetration of flurbiprofen by cutaneous and subcutaneous microdialysis after iontophoretic delivery in rat. *J Pharm Sci.* 2005 Jan;94(1):144-52.
- Prasad R, Anand S, Koul V. Biophysical assessment of DC iontophoresis and current density on transdermal permeation of methotrexate. *Int J Pharm Investig.* 2011;1(4):234-9.
- Riviere JE, Monteiro-Riviere NA, Inman AO. Determination of lidocaine concentrations in skin after transdermal iontophoresis: effects of vasoactive drugs. *Pharm Res.* 1992;9(2):211-4.
- Siddoju S, Sachdeva V, Friden PM, et al. Iontophoretic delivery of acyclovir: intradermal drug monitoring using microdialysis and quantification by skin extraction. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2011 Sep-Oct;65(5): 432-44.
- Singh P, Maibach HI. Iontophoresis in drug delivery: basic principles and applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1994;11(2-3):161-213.
- Singh P, Roberts MS. Iontophoretic transdermal delivery of salicylic acid and lidocaine to local subcutaneous structures. *J Pharm Sci.* 1993;82(2):127-31.
- Sintov AC, Brandys-Sitton R. Facilitated skin penetration of lidocaine: combination of a short-term iontophoresis and microemulsion formulation. *Int J Pharm.* 2006;316(1-2):58-67.
- Vemulapalli V, Banga AK, Friden PM. Optimization of iontophoretic parameters for the transdermal delivery of methotrexate. *Drug Deliv.* 2008;15(7):437-42.
- Wallace MS, Ridgeway B, Jun E, et al. Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or iontophoresis: an evaluation of skin anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(3):229-38.
- Wang Y, Thakur R, Fan Q, et al. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;60(2):179-91.
- Xu Q, Ibrahim SA, Higuchi WI, et al. Ion-exchange membrane assisted transdermal iontophoretic delivery of salicylate and acyclovir. *Int J Pharm.* 2009;369(1-2):105-13.
- Zempsky WT, Sullivan J, Paulson DM, et al. Evaluation of a low-dose lidocaine iontophoresis system for topical anesthesia in adults and children: a randomized, controlled trial. *Clin Ther.* 2004;26(7):1110-9.