

산소 압력과 초음파를 이용한 피부투과도 증대에 관한 연구

차민석 · 이철규** · 윤영로 · 이원수*

연세대학교 보건과학대학 의공학과, *연세대학교 원주의과대학 피부과, **첨단의료기기 기술혁신 센터
(2002년 3월 8일 접수, 2002년 6월 12일 채택)

Synergistic Effect of Oxygen Pressure and Sonophoresis for Skin Permeability

M.S. Cha, **C.G. Lee, YR. Yoon, *W.S. Lee

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University

*Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University

**Technology Innovation Center for Medical Instruments

(Received March 8, 2002. Accepted June 12, 2002)

요약 : 피부를 통한 약물 전달 방법은 국소 병변 부에 직접적으로 약물을 전달할 수 있는 장점을 가졌으나 피부의 가장 바깥 층인 각질층의 장벽기능으로 인해 약물 전달 능력에 제한이 있다. 본 연구에서는 산소 압력 방법과 초음파 방법을 결합하는 방법을 시도하여 약물 전달 능력의 향상 정도를 검증해 본다. 흡수 물질로는 수분을 사용하였고 수분의 흡수도를 측정하기 위해 피부 임피던스 방법을 선택하였다. 실험은 총 42명을 대상으로 각각 대조군(13명), 초음파군(13명), 산소 압력군(6명), 초음파와 산소압력 결합군(10명)으로 나누어서 시행하였다. 각 군마다 다른 약물 전달 방법을 손등 부위에 적용하여 20분간 피부 임피던스 변화를 측정 한 값을 PC에 저장하였다. 수분을 적용한 대조군의 경우 피부 임피던스의 변화가 거의 일어나지 않고, 초음파를 적용한 군과 산소를 적용한 군은 수분을 적용한 군보다 25-30배정도 높은 수분 흡수를 보였으며, 초음파와 산소 압력을 결합한 방법은 수분을 적용한 군보다 70배정도 높은 수분 흡수를 보였다. 이러한 평균의 차이를 반복 측정된 분산방법(Repeated Measures Analysis of Variance)의 다변량 검증과 다중비교를 통해 변화량간의 차이를 검증하여 유의성을 확인하였다.

Abstract : Transdermal drug delivery offers an alternative method to the conventional oral and injection delivery method. Its advantages include its ability to deliver drugs directly into systemic circulation. However, there have been restrictions in its application to deliver drugs because of the skin's barrier function. In this study, we try to combine a Sonophoresis and oxygen pressure method in order to increase the permeability of the skin. we used water as the compound and by utilizing the skin impedance method, we measured the hydration permeability of skin. Ultrasound was applied using a sonicator(Solcare-U1000, Solco, Korea) operating at a frequency of 1MHz. oxygen pressure was applied using a compressor(Oxyjet-pointer, Nora Bode, Germany) operating at a pressure of 2Bar/cm². Experiment was performed in vivo for 42 people. We divided the subjects into four smaller groups. A different transdermal drug delivery method was applied for each group on the back of their hand. We measured the skin impedance variations on the hand, during a 20-minute time period. The control group did not show any significant increase or variation of skin impedance to water. In comparison to the control group(passive diffusion), the hydration permeability of the ultrasound group and the oxygen pressure group was approximately 25 and 30 times higher consecutively. Furthermore, the hydration permeability of the combination of ultrasound and oxygen pressure group was about 70-fold higher in comparison to the control group(passive diffusion). The results reveal that a combination of ultrasound and oxygen pressure will significantly enhance transdermal water transport compared when only one of them is used.

Key words : Transdermal drug delivery, Oxygen pressure, Ultrasound, Skin impedance

본 연구는 과학기술부·한국과학재단 지정 연세대학교 의공계측 및
재활공학 연구센터의 지원에 의한 것입니다.

통신저자 : 차민석 (220-710) 강원도 원주시 흥업면 매지리 234

연세대학교 의공학과

Tel. (033)760-2805, Fax. (033)760-2197

E-mail. dylan@bsplab.yonsei.ac.kr

서 론

피부를 통한 약물 전달(transdermal drug delivery)은 인체 순환계로 약물이 직접 흡수가 가능한 방법이다. 이러한 방법은 약물을 경구 투여 시에 야기되는 소화작용이나 간의 대사작용

을 피할 수 있고 위장관이나 간의 장애가 적어 약물의 효과를 제대로 전달할 수 있다. 또한 경구 투여가 곤란하여 주사 방법을 사용할 경우 야기되는 통증이나 약물과용을 줄일 수 있고, 장시간 동안 약물이 지속적으로 흡수될 수 있어 약물의 생체 이용률이 향상된다. 그리고 약물에 대한 피부 부작용이 일어난 경우 신속히 중단시킬 수 있을 뿐만 아니라 환자의 불편함도 감소하게 된다. 하지만 피부의 낮은 투과성 때문에 소수의 약물만이 제한적으로 피부를 통해 흡수된다[1]. 이러한 피부의 낮은 투과 특성은 대부분 피부의 가장 바깥 층인 각질층(stratum corneum)에서 비롯된다[2-3]. 장벽 기능을 가진 각질층은 단백질로 이루어진 단단한 케라틴 세포로 구성되어 있고 그 주위를 지질 이중층(lipid bilayer)이 둘러싸고 있어서 약물이 각질층을 통해 인체 내로 흡수하는데 어려움이 있기 때문에 각질층의 장벽 기능을 극복하기 위한 다양한 접근 방법이 시도되고 있는 상황이다[3]. 대표적인 방법으로는 화학촉진제를 사용하여 각질을 제거하는 방법, 초음파의 진동을 이용하는 방법, 전기적인 환경을 변화시킴으로써 이온을 전달하려는 방법(iontophoresis), 순간적인 전압을 피부에 가해주는 방법(electroporation) 등 여러 가지가 있다. 과거에는 이러한 방법에 관한 연구가 진행되어 온 반면, 최근에 와서는 이러한 방법들을 결합하여 시너지 효과를 보고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 연구에서는 최근 새로 개발된 산소압력을 이용한 방법과 기존의 방법인 초음파를 결합하였을 때 어느 정도의 시너지 효과를 얻을 수 있는지 시도해 보고자 하였다. 산소 압력을 이용한 방법은 피부가 가지는 장벽기능을 극복하기 위하여 산소압력을 이용하여 강제적으로 약물을 투입하는 방법이다. 이 방법은 표피층에 손상을 주지 않고 침투되며 사용되는 약물은 표피층 제일 밑까지 도달하여 상하 좌우로 흡수된다. 또한 산소 압력 방법은 산소를 피부에 침투시킴으로써 약물 투여 기능 이외에 피부의 교원질 및 탄력섬유를 증가시켜 피부를 강화, 개선 시켜주고 여드름 유발 및 악화의 원인이 되는 박테리아를 제거하는 부가적인 기능까지 있다[4]. 그리고 초음파를 이용한 방법은 약물을 피부에 바르고 그 위에 초음파를 적용하여 약물을 침투시키는 방법이다. 초음파가 피부 투과도를 높이는 기전은 크게 세 가지로, ATP 활성화 증가, 피부의 온도의 상승 유발, 공동현상(cavitation) 유도가 있다. 이 세 가지 모두가 초음파를 피부에 적용하였을 때 발생되며 그 중에서도 공동현상이 약물 흡수의 주된 요인으로 작용한다. 공동현상은 물분자를 분해시켜서 작은 공기방울을 형성시키는 초음파의 특성중의 하나이다. 이 공기방울이 피부의 각질층을 분해시켜서 친수성통로(aqueous channels)를 만들어 수분의 흡수가 각질세포막을 통해 이루어지도록 한다. 현재 초음파를 이용한 약물전달 방법은 분자량이 큰 단백질과 펩타이드를 적용한 약물 전달 시스템까지 그 영역이 넓혀졌다[5-9]. 이 두 가지 방법에 대한 피부 투과도를 관찰하는 방법으로 본 연구에서는 피부 임피던스 측정 방법을 사용하였고 임피던스 방법으로 얻은 데이터를 A/D 변환하여 PC에 저장하였으며, 통계적 방법인 반복 측정된 분산방법의 다변량 검증과 다중비교를 통해

변화량간의 차이를 검증하였다. 본 연구에서는 약물 전달 방법인 산소 압력과 초음파를 각각 이용하여 피부를 통하여 약물을 전달하였을 때의 피부 투과도와 두 방법을 동시에 사용하였을 때의 피부 투과도를 관찰해서 더 나은 피부 투과도를 가진 약물 전달 시스템 방법을 피부 임피던스 방법을 통해 검증하였다.

피부 임피던스 측정 시스템

본 연구를 위해 피부 임피던스 측정 시스템을 구축하였으며, 개발된 하드웨어의 전체적인 블록 다이어그램이 그림 1에 나타나 있다. 약물 전달 방법에 따른 피부 투과도 차이를 수분 변화량으로 관찰하기 때문에 단일 주파수로 그 변화량을 얻었다. 피부 각질층의 유전체적 특성은 다양한 요인에 따라서 변화한다. 생화학적 특성이나 세포 내외 액의 구성 그리고 정신적 생리화적인 요인의 변화에 따라 그 특성이 변화하는데, 그 중의 피부 임피던스의 변화는 피부내의 수분정도를 판가름하는데 중요한 정보로 인식되며, 수분 함유량이 많으면 임피던스가 감소하는 특성이 있다[10]. 피부 임피던스는 세포들의 막 성분에서 의한 커패시턴스 성분과 생체 조직에 의한 저항성 성분으로 구분되어 단순한 저항과 커패시턴스가 직렬로 연결된 수동 소자로서 표현할 수 있다[11]. 하지만 세포막의 커패시턴스는 완벽한 절연체 특성을 가지지 않기 때문에 누설 저항 성분을 가지게 되어 단일 주파수로는 그 성분들을 추출해 내기 불가능 하지만 피부의 수분 변화량을 얻는 본 연구에서는 적절한 측정 기술을 이용한다면 단일 주파수를 사용하더라도 피부의 수분량의 변화를 얻는데 충분하다[12]. 피부 임피던스 측정을 위해서는 인체에 교류 정전원을 인가하여 전압을 측정하여야 한다. 피부에 인가되는 전류는 주파수와 크기에 따라 그 측정 범위가 다르다. 일반적인 2-진극 피부 임피던스 측정의 경우 정전류원 주파수를 1kHz 적용하였을 때, 측정된 임피던스의 10%정도가 진피 이하의 생체 조직이고 100kHz를 적용했을 때는 측정된 임피던스의 90%가 생체 조직이다[10]. 따라서 본 연구에서는 피부 임피던스 측정이 주로 각질층에 집중될 수 있고 선형적인 특성을 가지는 범위내인 1kHz 주파수 대역에 20 μ A의 전류 크기를 R, C를 이용한 Wein bridge 회로를 사용하여 교류 정전원을 구성하였다. 본 연구에 사용된 시스템 하드웨어는 크게 피부 임피던스 측정과 처리를 위한 아날로그 부분과 측정된 데이터를 PC에 전송하기 위한 디지털 부분으로 나눌 수 있다. 아날로그 부분은 피부에 인가되는 교류 정전류원 발생부, 전압 전류 전환부, 임피던스 전압 측정부, 증폭부, RMS 전환부, 저역통과 필터부분으로 구성되고 디지털 부분은 마이크로 컨트롤러 부분과 시리얼 전송 부분으로 구성하였다. 피부 임피던스 측정은 간단한 2-진극법을 사용하였다. 따라서 정전류원을 인가한 곳에서 전압을 측정하였으며, 이렇게 유기된 전압을 AD620(instrumentation amplifier)을 사용하여 두 진극 사이의 피부 전압 차이를 증폭을 하였다. 증폭된 신호는 2차 고역통과 필터를 통해서 DC성분을 제거해 주었고,

이렇게 제거된 신호를 이득이 10인 증폭기를 통해 증폭해 준다. 다음, RMS converter를 통해서 RMS값으로 바꾸어 주었다. 이렇게 측정된 RMS값을 PC로 전송하여 음의 법칙을 이용해서 임피던스로 환산하였다. 피부 임피던스를 측정하기 위해서 계속 정전류를 흘려주면 이온 영동법과 같은 전류효과로 인한 피부 투과도 증가 효과를 볼 수 있다. 또한 초음파를 적용할 경우나 산소 압력을 적용할 경우 피부에 직접적으로 기기가 닿기 때문에 피부만의 임피던스 성분 측정에 영향을 주어 연속적으로 피부 임피던스를 측정하는데 의미를 두기 힘들다. 따라서 디지털 부분에서 피부 임피던스 측정 시간을 제어 할 수 있도록 하였다. 본 연구에서는 30초마다 20분간 피부 임피던스를 측정하였고, 이러한 제어를 위해 마이크로 콘트롤러(PIC 16C73)를 사용하였다.

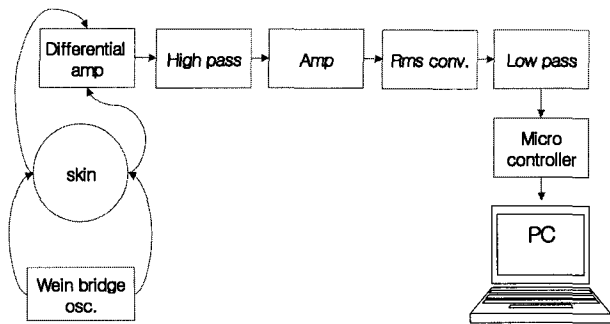


그림 1. 피부 임피던스 측정 시스템 구성도
 Fig. 1. Block diagram of the Skin impedance measurement system

실 험 방 법

본 연구는 실내 온도 25~28℃인 직사광선이 없고 바람이 불지 않는 동일한 장소에서, 과거 피부질환이 없고 건강한 20-28세의 남자 42명(24.5±3.5세)을 대상으로 손등부위에서 피부 임피던스를 측정하였다. 수분만을 적용한 대조군 13명, 초음파를 이용한 실험군 13명, 산소 압력을 이용한 실험군 6명, 그리고 초음파와 산소 압력을 번갈아 적용한 실험군 10명으로 총 4개의 군으로 나누었다. 약물 전달 방법에 따른 투과도를 분석하기 위해서는 기준이 되는 대조군으로 수분을 적용한 군으로 선택하였다. 수분은 수동 확산으로는 피부 내에 거의 흡수되지 않기 때문에 대조군으로서 적합하다[2]. 수분만을 적용한 대조군을 제외한 나머지 실험군에서는 온도에 따른 임피던스 변화량을 제거하기 위해 수분을 적용하지 않은 실험을 별도로 시행하여 각군의 피부 임피던스 변화에서 온도에 의한 임피던스 변화를 제거해 주었고 초음파와 산소압력을 결합한 실험에서는 초음파를 먼저 적용하고 산소를 적용하였으며 결합한 효과를 보기 위하여 2분마다 번갈아 가며 적용하였다. 본 연구에 사용한 초음파 기기는 약물전달 방법에 쓰이는 초음파의 주파수(20kHz~10MHz) 범위 내에 있는 1MHz를 사용하고

강도는 1W/cm²를 썼다. 산소 발생 장치는 2.0mm² 면적 당 2Bar의 압력이 나오는 Oxy-Jet pointer를 사용하였다. 이 기기는 독일의 Fraunhofer 생명 의학 연구소에서 이용하여 Ceromone(bio-active complex)의 흡수가 일반적인 수동 확산(passive diffusion)보다 30-40배정도 약물의 피부 흡수가 증가함을 발표하여 그 성능이 입증되었다[4]. 침투시키는 물질로는 수분을 이용하였다. 수분은 약물의 영향이 인체에 미치지 않는 실험에서나 동물 실험에서 주로 쓰인다[1]. 수분은 스포이드로 한 방울씩 떨어뜨렸고 전극으로 흐르지 않도록 손등의 경사도를 유지하였다. 임피던스 측정을 위해 사용된 전극은 지름이 1.5cm인 전극 3M red dot을 사용하였다. 측정은 피침자를 편안하게 얹힌 다음, 한 쪽 손등의 내측 외측 부위에 각각 전극을 4cm간격으로 붙이고 임피던스 측정을 시작하여 임피던스가 안정화가 되면 피부 임피던스 변화를 측정하였다. 피부 임피던스는 전극의 상태에 따라서도 큰 영향을 받기 때문에 피침자의 정확한 신호를 얻기 위하여 전극-전해질액의 임피던스의 변화가 없을 때를 기준으로 측정을 시작하였다. 안정화를 위해 약 10~20분 정도가 소요되었다. 실험은 총 20분 동안 시행하였으며, 30초마다 피부 임피던스를 측정하여 PC에 저장하였다. 초기 임피던스 값을 기준 임피던스(reference impedance)로 정하고 수분을 적용에 의한 변화가 기준 값보다 증가하면 (+)으로 표시하고, 기준 임피던스 값보다 작으면 음의 값(-)으로 표시하였다. 그 결과에 대한 통계적인 유의성을 검증(p<0.01)하기 위하여 SPSS 10.0 통계 프로그램을 이용하여 각 군간의 차이를 검증하였다.

결 과 및 고 찰

1. 수분을 적용한 경우

대조군으로 분류된 피험자들의 평균 피부 임피던스 변화가 그림 4의 (a)에 나타나 있다. 그림 4의 (a)에서 보는 것처럼 수분만 적용한 경우 거의 피부 임피던스의 변화가 없었다. 수분을 적용한 20분 동안 평균 30Ω정도의 임피던스 감소가 있었다. 표 1은 2분마다의 임피던스 값을 나타내고 있다. 대부분 수분으로 인한 온도의 격감으로 임피던스가 소폭 증가하는 경향을 보였으나 그 변화가 미미하였다. 이론적으로 수분이 수동 확산을 통해서서는 각질층의 세포간 지질을 투과하기에는 어렵다는 것을 수분을 적용한 실험을 통해 확인하였다.

2. 초음파를 적용한 경우

초음파 탐촉자 온도 변화량에 따른 피부 임피던스 변화량 측정 실험에서는 시작에서부터 실험이 끝날 때까지 선형적으로 피부 임피던스가 감소하였다. 평균 -523Ω정도까지 감소하였다. 초음파 탐촉자 온도에 의한 피부 임피던스 감소는 온도의 상승이 피부 내의 혈류량을 증가 시켜서 임피던스 감소를 가져온 것이다. 또한 시간이 지남에 따라 적은 변화량이나마 임피던스가 감소하는 경향을 보였다(그림 2 (a)). 이는 초음파의 경우 매질이 없더라도 100% 초음파 진동효과를 차단하지 못

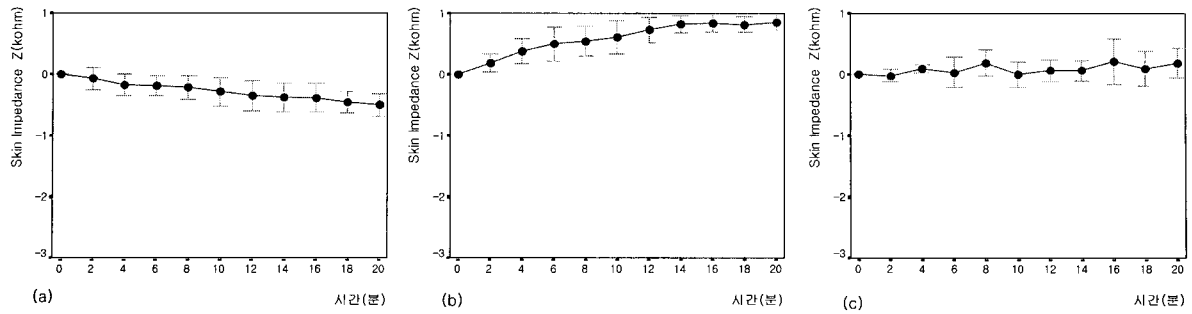


그림 2. 각각의 약물전달 방법에서 온도 변화에 따른 임피던스 변화

(a) 초음파를 적용했을 때 (b) 산소압력을 적용했을 때 (c) 초음파와 산소압력을 결합했을 때

Fig. 2. Skin impedance change at each group according to temperature variation

(a) By ultrasound (b) By oxygen pressure (c) Combined ultrasound and oxygen pressure

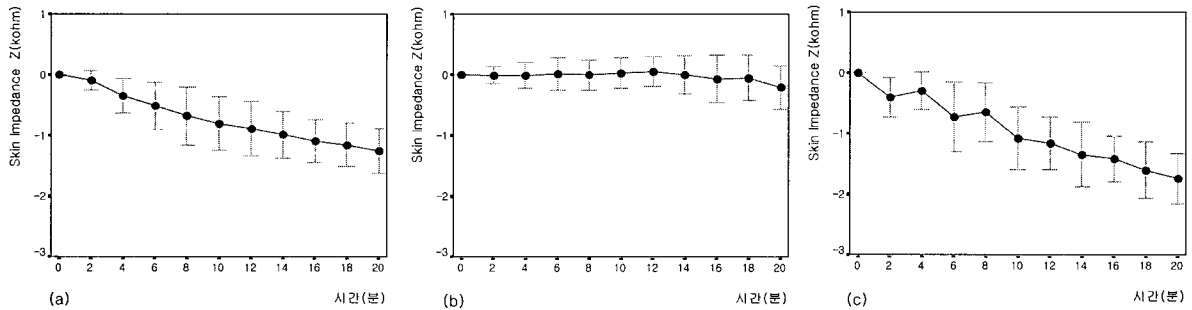


그림 3. 각각의 약물전달 방법에서 온도 보상 전의 임피던스 변화

(a) 초음파를 적용했을 때 (b) 산소압력을 적용했을 때 (c) 초음파와 산소압력을 결합했을 때

Fig. 2. Skin impedance change before temperature compensation at each group

(a) By ultrasound (b) By oxygen pressure (c) Combined ultrasound and oxygen pressure

하여 이로 인해 어느 정도(공기와 피부의 경우 2%)의 초음파 효과가 피부에 전달되어서 지속적인 임피던스 감소가 있었다 [6]. 그림 4의 (b)와 표 1에 나타난 결과가 최종적인 초음파에 따른 피부 임피던스의 변화 값이다. 초음파 탐촉자 온도 변화량에 따른 피부 임피던스 변화량(그림 2의 (a))과 초음파 적용 시의 피부 임피던스 변화량(그림 3의 (a))의 차를 이용해서 간접적으로 초음파 효과에 따른 피부 임피던스 변화를 구하였다. 그림 4의 (b)는 초음파 탐촉자 온도에 의한 영향을 제거한 초음파 효과만의 수분 흡수도 변화를 나타낸다. 수분을 적용한 경우와 비교해 보았을 때 상당한 수분 흡수도를 보인 것을 관찰 할 수 있었다. 수분만 적용한 경우 실험적으로 -30Ω 의 임피던스 변화가 있었던 반면 초음파를 적용했을 때는 -729Ω 의 임피던스 감소를 보여 20분 정도 초음파를 적용하였을 때, 수분보다 약 24배정도의 높은 흡수도를 보인 것을 알 수 있다. 이 실험으로 초음파의 진동 효과가 각질층을 분해시켜서 수분이 흡수가 어려운 각질층을 쉽게 투과하여 피부 임피던스의 감소를 가져온 것을 알 수 있다.

3. 산소 압력을 적용한 경우

산소 압력을 적용한 경우도 마찬가지로 온도 보상을 위한

실험은 수분을 적용하지 않은 순수한 기체 온도 변화에 따른 피부 임피던스 변화를 측정하였다. 그림 2의 (b)의 그래프를 보면, 온도 변화에 따른 피부 임피던스 변화량 실험에서는 피부 임피던스가 상승하다가 12분 정도부터는 일정한 값으로 나오는 것을 알 수 있다. 이는 산소 기체에 의해 온도가 감소되어 피부 내의 혈류량을 감소시켜서 피부 임피던스 값이 상승하는 것이다. 또한 초음파의 경우와는 다르게 시간이 흐른 뒤에는 일정한 값을 가진다. 이는 산소 압력 방법은 초음파의 경우처럼 각질층의 변화(친수성통로 발생)를 가져오는 약물 전달 방법이 아니라 순수한 산소 압력으로 약물을 전달시키는 방법 이므로 친수성 통로에 따른 임피던스 감소는 없는 것이다. 순수한 산소 압력의 효과에 따른 피부 임피던스를 얻기 위하여 초음파의 경우와 마찬가지로 산소 압력 적용시의 피부 임피던스 변화량에서 산소 분출시의 온도 변화량 값(그림 2의 (b))을 제거해 주었다. 표 1에 온도 보상을 해준 산소 압력 효과만의 피부 임피던스 변화를 나타내었다. 그림 4의 (c)에서 보면, 초음파의 경우와는 다른 침투 특성을 보이는 것을 알 수 있다. 산소 압력 효과에 따른 임피던스 변화의 경우 초기서부터 6분 정도까지 흡수 변화가 적다가 그 이후로 급격한 피부 임피던스의 감소를 관찰 할 수 있었다. 초음파의 효과와 비교해 보면

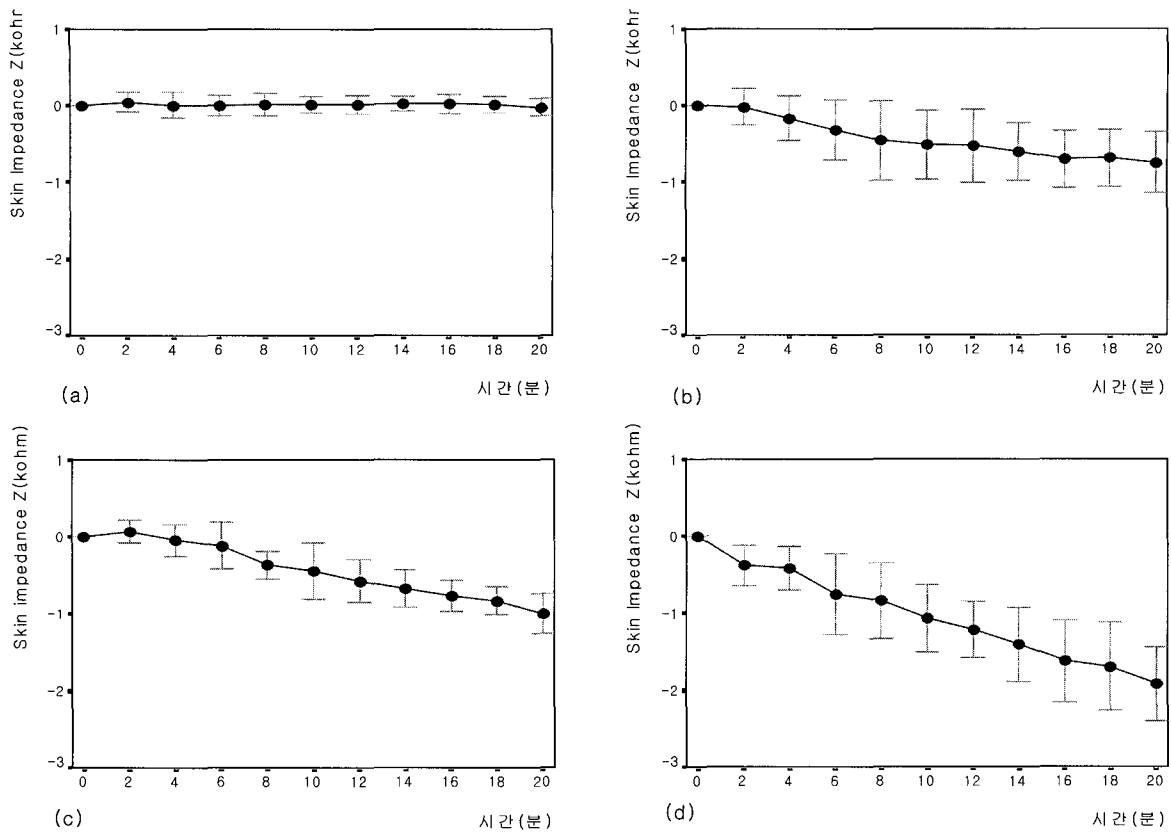


그림 4. 각각의 약물전달 방법에 따른 피부 임피던스 변화
 (a) 수분을 적용했을 때 (b) 초음파를 적용했을 때
 (c) 산소압력을 적용했을 때 (d) 초음파와 산소압력을 결합했을 때

Fig. 4. Skin impedance change at each transdermal drug delivery method
 (a) Skin impedance change by water (b) Skin impedance change by ultrasound
 (c) Skin impedance change by oxygen pressure (d) Skin impedance change by combined effect

초음파의 경우는 6분 정도 시간이 지났을 때 산소 압력의 경우 보다 약 2 배정도(-297Ω) 큰 임피던스 변화를 보였다. 하지만 20분이 지났을 때는 초음파 효과에 의한 변화량이 -729 Ω 정도이고 산소 압력 효과에 의한 변화량이 -996Ω으로 오히려 산소 압력 효과에 의한 변화량이 큰 것을 알 수 있다. 이는 산소 압력의 경우 초기에는 산소 압력이 각질층의 큰 변화를 주지 않아 대부분의 수분이 각질층에 투과가 되지 않는 반면 시간이 지날수록 각질층에 변화를 주어 수분의 투과가 늘어나 그 흡수속도가 빨라 임피던스의 급격한 감소가 이루어 졌다.

4. 초음파와 산소 압력을 결합하여 적용한 경우

초음파와 산소를 결합한 경우 온도 변화에 따른 피부 임피던스 변화는 초음파를 적용하였을 때에는 피부 임피던스가 감소하고 산소 압력을 적용 시켰을 때는 임피던스가 증가하는 경향을 보였다(그림 2의 (c)). 시간이 지날수록 임피던스가 전체적으로 증가하였는데, 평균적으로는 산소 압력에 따른 온도의 변화가 초음파의 온도 변화보다 크기 때문이다. 하지만 그 변화량이 77Ω으로 큰 상승은 보이지 않았다. 이렇게 얻은 데

이터들을 마찬가지로 초음파와 산소 압력 적용시의 피부 임피던스 변화량에서 초음파와 산소를 결합시 온도에 따른 피부 임피던스 변화량(그림 2의 (c))을 제거하여 주었다(그림 4의 (d)). 표 1에서 보면 초음파와 산소 압력을 결합한 경우(-1925 Ω) 초음파 단독 사용(-729Ω), 산소 압력 단독 사용(-996Ω) 때 보다 약 2.5배정도 높은 투과도를 보인 것을 알 수 있다. 그 원인을 살펴보면, 초음파의 경우 단독으로 사용했을 때 물 분자를 분해시키고, 각질층의 구조를 변화시킬 뿐만 아니라, 친수성 통로를 만들어 쉽게 친수성 분자를 이동시키지만, 분자 자체가 스며드는 원리는 수동 확산에 의한 것으로 그 속도가 느리다. 또한 산소 압력을 단독으로 사용하였을 때에는 처음 몇 분간의 각질층의 장벽기능으로 인해 물분자가 투과되지 못하는 단점이 있지만 시간이 지날수록 산소의 높은 압력으로 인한 충격으로 각질층의 구조가 흐트러져서 수동확산보다 빠른 속도로 침투할 수 있게 된다. 따라서 먼저 초음파로 각질층의 구조를 변화시키고 친수성 통로를 만든 다음 산소 압력을 적용했을 때, 서로의 단점을 보완하면서 가장 이상적인 약물 침투의 경로가 되어 빠른 흡수를 보였다.

표 1. 각각 실험군에 대한 피부 임피던스 변화량

Table 1. Variation of skin impedance at each control group

시간(min)	수 분		초 음 파		산 소 압 력		초 음 파 + 산 소	
	평균(ohm)	표준 편차	평균(ohm)	표준 편차	평균(ohm)	표준 편차	평균(ohm)	표준 편차
0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	30	114	3	223	63	122	-385	263
4	15	171	-139	286	-45	171	-419	288
6	2	140	-297	404	-115	250	-757	527
8	32	129	-439	537	-369	146	-844	490
10	17	106	-498	467	-444	294	-1072	443
12	12	132	-518	496	-575	223	-1219	366
14	32	103	-590	395	-676	195	-1411	479
16	22	129	-704	387	-773	163	-1628	531
18	7	114	-701	385	-832	151	-1698	578
20	-30	120	-729	407	-996	207	-1925	485

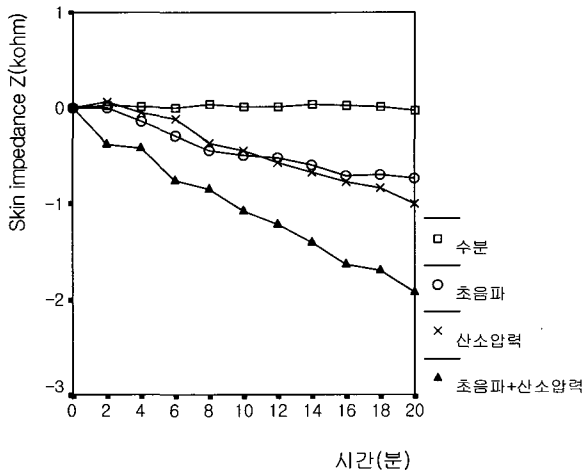


그림 5. 각 실험군의 피부 임피던스의 변화 곡선
Fig. 5. Change curved line of skin impedance at each control group

5. 통계적 검증

표 2. 다변량 검증

Table 2. Multivariate tests

		값	자유도	유의확률
임피던스	Pillai' Trace	.940	45.702	.000*
	Wilks' Lamda	.060	45.702	.000*
	Hotelling's Trace	15.759	45.702	.000*
	Roy's Largest Root	15.759	45.702	.000*
임피던스*각군	Pillai's Trace	1.390	2.678	.000*
	Wilks' Lamda	.050	5.086	.000*
	Hotelling's Trace	11.204	10.332	.000*
	Roy's Largest Root	10.559	32.733	.000*

* : p < 0.01

지금까지 피부 임피던스 변화에 따른 각 실험군 마다의 평균을 구해서 어느 정도 차이가 있는지 관찰해 보았다. 그림 5는 4가지 방법에 대한 평균의 차이를 그래프로 나타낸 것이다. 아래 그림 5를 보면 4가지 방법에 따른 평균의 차이가 있는 것을 확인할 수 있다. 하지만 이런 피부 임피던스의 평균적인 차이가 실제로 인정되는지 초음파를 적용한 실험군과 산소를 적용한 실험군 보다 두 조건을 결합한 경우가 실제적으로 차이가 있는 것이라 할 수 있는지 검증하기 위해, 본 연구에서는 이를 통계적 방법인 ANOVA 방법을 이용하여 그 유의성을 확인하였다.

통계 프로그램 SPSS 10.0을 사용하였고 분석한 결과는 다음과 같다.

우선 다변량 검증을 통해 본 결과(표 2) Pillai's 트레이스, Wilks의 람다 등의 모든 유의확률이 임피던스와 임피던스*각 실험 그룹간에서 유의 차가 있었다(p<0.01). 이 결과는 시간의 변화에 따라 임피던스의 변화량이 통계적으로 유의하게 변했다는 것과 동시에 시간에 따라 임피던스의 변화는 각 약물 전달 방법에 따라 통계적으로 다르다는 것을 증명해 준다. 개체간 즉 수분을 적용한 군, 초음파를 적용한 군, 산소 압력을 적용

표 3. 다중 비교
Table 3. Multiple comparisons

	(I)군	(J)군	평균차이(I-J)	표준오차	유의확률
Dunnett T3	초음파+산소	산소	-897.08	167.61	.001*
		초음파	-1088.33	136.52	.000*
		수분	-1803.25	136.52	.000*
	산소	초음파+산소	-897.08	167.61	.001*
		초음파	-191.24	160.19	.570
		수분	-906.17	160.19	.000*
	초음파	초음파+산소	-1088.33	136.52	.000*
		초음파	191.24	160.19	.570
		수분	-714.92	127.31	.000*
	수분	초음파+산소	-1803.25	136.52	.000*
		초음파	96.17	160.19	.000*
		수분	714.92	127.31	.000*

* : p < 0.01

한 군, 초음파와 산소를 결합한 군간의 차이가 있는지를 나타내는 곳에서도 유의확률이 0.01미만으로 약물 전달 방법에 따른 피부 임피던스의 유의 변화가 있음을 통계적으로 검증하였다. 이렇게 검증된 후에 각각의 다중 비교표를 확인하여 차이가 있었던 그룹간의 변수를 확인하였다[13].

다중비교는 사후검정을 통해 이루어지며, 본 연구에서는 Dunnett T3 방법을 사용하였다[13]. 이 방법은 처리간 차이의 검증에 있어서 표본 크기가 다르고 그 분포가 등분산 가정이 만족되지 않을 때 검증력을 높일 수 있는 다중 비교법이다 [13]. 표 3을 보면 수분을 적용한 경우 다른 실험군과의 평균 차이의 유의수준이 0.01미만으로 약물 전달 방법에 따른 피부 임피던스의 평균에 유의한 차이가 있음을 알 수 있다. 반면에 산소 압력을 적용한 경우나 초음파를 적용한 경우의 평균값은 통계적으로 차이가 없음을 알 수 있다(p>0.01). 그리고 초음파와 산소 압력을 결합한 경우 다른 세 가지 방법과 비교해 보았을 때 그 유의수준이 0.01미만이므로 다른 방법과 유의 차가 있음을 알 수 있다.

력을 적용한 경우(-996.0)에는 피부 임피던스의 감소가 수분만을 적용한 대조군의 경우보다 약 25-30배정도 크게 나타났고, 두 방법을 같이 사용한 경우(-1925.0)에는 70배정도 크게 나타났다. 초음파를 단독으로 적용하였을 때의 경우 선형적으로 임피던스가 감소하는 것을 관찰하였고, 산소 압력을 적용하였을 때는 초기에는 수분의 흡수의 변화가 크지 않다가, 시간이 지났을 때 그 흡수가 급격히 진행되는 것을 관찰하였다. 또한 산소 압력과 초음파를 결합한 경우에 있어서는 산소 압력에서 보이는 빠른 흡수의 장점을 살리고, 초음파가 산소 압력의 초기 지연되는 흡수 현상을 보완하면서 각각 단독으로 적용하였을 때 보다 2.5배정도 빠른 흡수도의 상승 효과를 관찰하였다. 이러한 차이를 반복 측정 분산 방법을 통하여 초음파를 적용한 실험군 및 산소 압력을 사용한 실험군과 두 경우를 함께 적용한 군 사이에 통계적으로 유의 차가 있음을 검증하였다. 본 연구를 통해서 산소 압력과 초음파를 결합한 약물 전달 방법이 각각을 단독으로 적용했을 때 보다 수분 투과도에 있어서 보다 발전적인 방법임을 결론 내릴 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 산소 압력과 초음파를 사용한 약물전달 시스템의 피부 투과도를 피부 임피던스 방법으로 알아보고자 하였다. 손등 부위에 3가지 약물 전달 방법을 사용하여 수분을 흡수시키면서 피부 임피던스를 측정하여 피부 각질층 및 진피층의 수분 함유량 변화를 관찰하였다. 여기서 사용된 수분은 수동 확산으로는 각질층을 투과할 수 없기 때문에 대조군의 좋은 예가 될 뿐만 아니라, 초음파의 매질 역할과 흡수량 만큼의 임피던스의 감소를 가져오는 장점이 있어서 흡수 물질로 선택하였다. 본 연구에서 수분만 피부에 적용하여 수동확산을 유도한 경우에서는 피부 임피던스의 변화가 -30.0으로 거의 일어나지 않았다. 반면에 초음파를 적용한 경우(-729.0)나 산소 압

참 고 문 헌

1. Ramesh Panchagnula, "Transdermal Delivery of Drug", Indian Journal of Pharmacology, Vol 29, pp. 140-156, 1997
2. Aarti Naik, Yogeshvar N.Kalia, Richard H. Guy, "Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function", PSTT, Vol.3, pp. 318-325, 2000
3. Samir Mitragotri, Daniel Blankschtein, Robert Langer, "Transdermal Drug delivery Using Low-Frequency Sonophoresis", Pharmaceutical Research, Vol. 13, No. 3, pp. 411-420, 1996
4. K. Stanzl, L. Zastrow, J. Roding, C. Artmann, "The

- effectiveness of molecular oxygen in cosmetic formulations*", International Journal of Cosmetic Science, Vol. 18, pp. 137-150, 1996
5. 황성주, "초음파가 Methyl Nicotinate 경피흡수에 미치는 영향", 경북 대학교 석사학위 논문
 6. 이종락, 초음파와 그 사용법, 세화출판사
 7. Tatzuma Yamamoto, Yoshitake Yamaomoto, "The measurement principle for evaluating the performance of drugs and cosmetics by skin impedance", Med. & Biol. Eng. & Comput. Vol 16, pp. 623-632, 1978
 8. Long le, Joseph Kost, Samir Mitragotri, "Combined Effect of Low-Frequency Ultrasound and Iontophoresis: Applications for Transdermal Heparin Delivery", Pharmaceutical Research, Vol. 17, No. 9, pp.1151-1154, 2000
 9. Samir mitragotri, "Synergistic Effect of Enhancers for Transdermal Drug delivery", Pharmaceutical Research, Vol. 17, No.11, 2000
 10. E.J. Clar, C.P. Her, C.G. Sturelle, "Skin impedance and moisturization", J. Soc. Cosmet. Chem, Vol. 26, pp. 337-353, 1975
 11. O.G. Martinesen, S.Grimnes, "On Using Single frequency electrical measurements for skin hydration assessment", Innov. Techn. Biol. Med. Vol 19, No. 5, pp. 395-399, 1998
 12. O.G. Martinesen, S. Grimnes, J. Karlsen, "Electrical Methods for Skin Moisture Assessment", Skin Pharmacol, Vol. 8, pp. 237-245, 1995
 13. 안재익, 유근영, "의학연구에서 반복 측정된 자료의 분산 분석", SPSS 사례논문