

## 저주파수 초음파를 이용한 Lidocaine Gel의 피부투과 촉진 효과

정대인 · 이정우\* · 안효초\*\* · 양재현\*\* · 김태열\*\*\* · 조성원\*\*\*\* · 김영일\*\*\*\*\*†

광주보건대학 물리치료과  
506-701 광주시 광산구 신창동 683-3  
\*광주여자대학교 물리치료학과  
506-713 광주시 광산구 산정동 165  
\*\*우석대학교 약학대학  
565-701 전북 완주군 삼례읍 후정리 490  
\*\*\*동신대학교 물리치료학과  
520-714 전남 나주시 대호동 252  
\*\*\*\*건양대학교 제약공학과  
320-711 충남 논산시 내동 26  
(2008년 1월 23일 접수, 2008년 2월 5일 채택)

## Enhanced Transdermal Permeation Effects of Lidocaine Gel by Low Frequency Ultrasound

Dae-In Jung, Jung-Woo Lee\*, Hyo-Cho Ahn\*\*, Jae-Heon Yang\*\*, Tae-Youl Kim\*\*\*,  
Seong-Wan Cho\*\*\*\* and Young-Il Kim\*\*\*\*\*†

Department of Physical Therapy, Gwangju Health College, 683-3 Sinchang-dong, Gwangsan-gu, Gwangju 506-701, Korea  
\*Department of Physical Therapy, Kwangju Women's University, 165 Sanjung-dong, Gwangsan-gu, Gwangju 506-713, Korea  
\*\*College of Pharmacy, Woosuk University, 490 Hujeong-ri, Samrye-eup, Wanju-gun, Jeonbuk 565-701, Korea  
\*\*\*Department of Physical Therapy, Dongshin University, 252 Daeho-dong, Naju, Jeonnam 520-714, Korea  
\*\*\*\*Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, 26 Nae-dong, Nonsan, Chungnam 320-711, Korea  
(Received 23 January 2008; accepted 5 February 2008)

### 요 약

다양한 초음파의 주파수와 강도 등의 물리적 인자에 대한 경피투과 촉진효과를 알아보기 위하여 lidocaine gel을 제조하고 hairless mouse의 피부를 이용하여 경피투과 촉진효과를 평가하였다. Lidocaine을 함유한 겔을 제조하여 안정성을 확인할 수 있었으며, 주파수에 따른 lidocaine의 경피투과량은 500 kHz 초음파의 경피투과량이 크게 증가하였으며, 특히 지속초음파에서 현저히 증가하였다. 초음파의 강도에 따른 lidocaine의 경피투과량은 강도가 높을수록 높게 나타났다. 500 kHz 초음파의 조사는 1 kHz에 비하여 flux를 유의성 있게 증가시켰으며, lag time을 상대적으로 지연되는 양상을 나타내었다. 따라서 현재 임상에서 가장 많이 사용하고 있는 1 kHz 초음파를 이용한 음파영동보다 500 kHz 초음파를 이용한 음파영동이 lidocaine의 투과량 증대를 위한 임상적 응용이 가능할 것으로 사료된다.

**Abstracts** – To investigate the enhancing effects in transdermal permeation of drug using newly designed ultrasound apparatus of 500 kHz, the transdermal permeation studies through the hairless mouse skin were conducted with lidocaine. The ultrasound apparatus of 500 kHz frequency and transducer were newly developed. The drug permeation studies were performed according to the ultrasound frequencies such as 1 MHz and 500 kHz at 1 W/cm<sup>2</sup> in intensity in continuous mode or pulsed mode, respectively. The results on transdermal permeation of lidocaine according to ultrasound intensity showed that the drug permeation increased as the intensity was higher.

Key words: Lidocaine, Low Frequency Phonophoresis, Transdermal Permeation

### 1. 서 론

음파영동은 초음파의 주파수에 따라 1 MHz 이하의 저주파수 음파영동, 1 MHz~3 MHz 사이의 치료주파수 음파영동, 3 MHz~

15 MHz 사이의 고주파수 음파영동으로 구분되며[1], 대다수의 연구와 임상적용은 주로 이 범위 내에서 이루어진다[2]. 특히 치료주파수 음파영동은 오래전부터 임상에서 가장 많이 사용되어온 방식으로 cortisol, lidocaine, hydrocortisone, polysaccharide, prednisolone, heparin, triamcinolone acetone[3] 등 다양한 약물들이 이용되었다. 그러나 치료주파수 초음파는 indomethacin, hydrocortisone, ibuprofen 등과 같은 저분자 약물의 경피투과는 촉진시킬 수 있지만 분자량이

† To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: kim01@konyang.ac.kr

‡ 이 논문은 약물전달기술 분야 특집 논문입니다.

커지면 경피투과 촉진효과가 감소하는 것으로 알려져 있다[4]. 이에 비하여 20~200 kHz대의 저주파수 초음파는 에너지 발생이 크고 침투깊이가 깊어 치료주파수 초음파로 경피투과가 어려운 약물들도 이 주파수대에서는 가능한 것으로 보고되었다[5].

초음파는 일반적으로 주파수가 낮을수록 침투깊이는 깊어지고 음향흐름 효과는 커지게 되기 때문에 음파영동을 적용할 때 기계적 효과를 극대화 시키는 조건은 저주파를 지속양식으로 고강도에서 적용하는 것이며, 약물의 분자량이 작을수록 효과적인 것으로 나타났다[6]. 그러나 저주파는 기계적 에너지가 너무 크기 때문에 지속모드의 높은 강도에서는 조직에 피사 또는 손상을 줄 수 있기 때문에 강도를 매우 낮게 하여 적용해야 한다[7]. Zderic 등 [8]은 20 kHz 초음파를 살아있는 상피세포에 고강도로 적용한 경우 세포분해를 가속화 시켜 세포 내 부종이나 피사, 열상, 감염을 유발한다고 하여 고강도 사용의 문제점을 제기하였다. 또한 초음파의 기계적 에너지에 의해 발생하는 국소전류는 조직액의 운동을 유발시켜 세포의 막 투과성과 활동을 증가시키는데, 만약 이 과정에서 불완전 공동현상이 발생되면 조직손상을 유발할 수 있다. 따라서 저주파를 지속모드로 적용할 경우에는 강도를 매우 낮게 사용해야 한다[5, 9-11].

현재 임상에서 주로 사용되는 1 MHz~3 MHz 초음파의 적정 치료강도 범위는 1~2 W/cm<sup>2</sup>로 강도를 높게 적용할 수 있어 동일한 치료용량에 도달하는데 필요로 하는 적용시간이 짧아지지만 고분자량의 약물에 대한 경피투과 촉진효과는 저주파수 초음파에 비하여 현저히 낮다[12, 13]. 이와 다르게 20 kHz 초음파는 고분자량의 약물에 대한 경피투과 촉진효과는 크지만 지속양식에서는 적용강도가 매우 낮기 때문에 동일한 치료용량에 도달하기 위해서는 시간을 크게 늘려야 한다. 따라서 주파수대가 치료주파수대에 근접하여 20 kHz 초음파에 비하여 적용 강도는 더 높이고 적용시간은 크게 단축시킬 수 있는 500 kHz~800 kHz 사이의 초음파에 대한 연구도 가치가 있을 것으로 생각된다. 이 주파수대를 이용한 경피투과 연구는 아직까지 그다지 많지 않아 망막 이영양증, 창상 및 염증치료를 적용한 보고[14]와 친수성 약물의 경피투과에 대한 연구[15] 등이 있다.

Lidocaine의 물리화학적 특성을 변화시키거나, 물리적 동인을 이용하여 경피투과를 촉진시키는 연구가 많이 이루어 졌다[16]. 특히 물리적 동인을 이용하면 투과량이나 심도를 증가시킬 수 있을 것으로 생각하고 다양한 방법을 이용하여 경피투과에 대한 연구를 하였지만 모두 표면마취효과 이상의 결과를 얻기는 어려웠다[17]. 그러나 최근 연구에서 이온도입에 비하여 음파영동이 약물의 투과심도를 더 깊게 한다고 보고하였는데[18], 초음파는 주파수에 따라 투과심도가 달라지며 일반적으로 주파수가 낮고 파장이 길수록 조직에서 초음파 에너지의 흡수량은 감소한다[19]. 주파수가 낮아지면 표층조직에서 에너지 흡수가 낮기 때문에 저주파 초음파는 에너지가 심층까지 도달할 수 있게 된다. 따라서 저주파 초음파를 이용하면 약물이 심층까지 도달하게 하는데 매우 효율적이며, 심부조직 온도를 효율적으로 증가시켜 약물의 경피투과를 촉진시킨다[19]. Lidocaine의 음파영동에 대한 연구는 주로 치료주파수대를 사용하였으나[12, 20], 근래에 들면서 점차 저주파수대를 이용한 연구가 주를 이루고 있으며[1, 18], 최근에는 EMLA cream의 저주파수 초음파를 이용한 국소마취효과에 대하여 보고되었다[21, 22]. 따라서 이 연구에서는 500 kHz대의 저주

파수 초음파에 의한 lidocaine의 경피투과 촉진효과에 대하여 알아보고자 한다.

## 2. 연구방법

### 2-1. 겔 제조

Lidocaine(Sigma, St. Louis, MO, USA)의 함량이 1 w/w%가 되도록 제조하였다. 먼저 homogenize에 물 13.7 mL를 넣고 carbomer 940 (Gattefosse, France)을 1.0 g 넣어 팽윤, 용해하였으며, transcitol (Gattefosse, France)을 10.0 mL, propylene glycol 20.0 mL에 lidocaine을 1.0 g 용해 후 겔의 pH가 6.5~7.5가 되도록 triethanolamine (Sigma, St. Louis, MO, USA)을 넣으면서 교반하여 겔을 제조하였다(Table 1).

### 2-2. 피부투과량 분석

HPLC 분석 시 고정상으로는  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub>(3.9×300 mm)을, 이동상으로는 glacial acetic acid : water : acetonitrile(40:44:16)의 혼합액을 0.1 M 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.

### 2-3. 경피투과

Hairless mouse(웅성, 25±5 g, Charles River Lab., USA)를 분양하여 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하고 일주일간 안정화 시킨 후 사용하였다. 사육실의 온도는 25±1 °C, 습도 55±2%를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다.

Lidocaine의 경피투과량을 측정하기 위하여 Franz diffusion cell (Lab Fine, Korea)을 초음파 변환기 크기에 맞게 제작하여 사용하였고, hairless mouse는 복부를 절개하고 피하지방 및 모세 혈관을 조심스럽게 제거한 후 사용하였다. 시험액은 pH 7.4 완충용액(10% propylene glycol)을 사용하였다. Franz diffusion cell에 hairless mouse 피부를 장착하고 제조한 겔을 0.5g씩 도포한 후 채취시간마다 100  $\mu$ L씩을 채취하고 새로운 시험액을 동량 보충하였다. 시험액은 37±0.2 °C를 유지하도록 하였으며 cell 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하였다.

본 실험을 위하여 500 kHz 초음파 장치(USTD-K, Daeyang Medical Co., Korea)를 제작하였다[3]. 경피투과 실험을 위하여 초음파 변환기(transducer)를 Franz diffusion cell의 donor compartment에 잘 고정되도록 장착한 후 지속초음파는 5분 적용 후 25분간의 휴지기를 가졌으며, 맥동초음파는 맥동비를 1:4로 하여 실험 종료까지 휴지기 없이 적용하였다.

Lidocaine 분석을 위하여 HPLC(LC-10AT, shimadzu, Japan)를 사

**Table 1. Preparations of gel containing lidocaine with various concentration**

Preparation	Ingredients(g)
Lidocaine	0.5
Carbomer <sup>®</sup> 940	1.0
Propylene glycol	20.0
Transcitol <sup>®</sup>	10.0
Water	68.5
Total	100.0

용하였는데 고정상으로는  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub>(3.9×300 mm)을, 이동상으로는 glacial acetic acid : water : acetonitrile(40:44:16)의 혼합액을 0.1 M 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.

2-4. 경피투과 자료분석

약물의 약효 발현을 위하여 경피투과 후 흡수되어 적절한 범위의 혈중농도를 지속적으로 유지하는 것이 필요하다. 단위 면적당 투과된 약물의 축적투과량을 시간에 대하여 정리한 후 직선성을 나타내는 부위의 기울기로부터 평형상태에서의 flux를 계산하였다. Lag time(T<sub>L</sub>)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 파라미터들을 구하였다.

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

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

여기서 J<sub>s</sub>는 평형 상태에서의 투과 속도(μg/cm<sup>2</sup>/min), A는 투과가 일어나는 피부의 면적(cm<sup>2</sup>), (dQ/dt)<sub>ss</sub>는 평형 상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양(μg/h), C는 제제중의 약물 농도(μg/mL), K는 약물의 분배계수(피부/기체), h는 피부의 두께(cm), D는 피부를 통한 약물의 확산 계수(cm<sup>2</sup>/h), T<sub>L</sub>은 lag time(h)을 각각 나타낸다[23].

3. 결 과

3-1. Lidocaine gel의 평가

제조된 겔의 외관은 투명한 상태로서 1,280±190 mPa/s의 점도를 갖고 있으며, pH는 6.5~7.5을 유지하였다. 예비실험에서 약물의 용해를 위하여 첨가된 Labrafil의 비율이 높을수록 겔의 투명도가 떨어

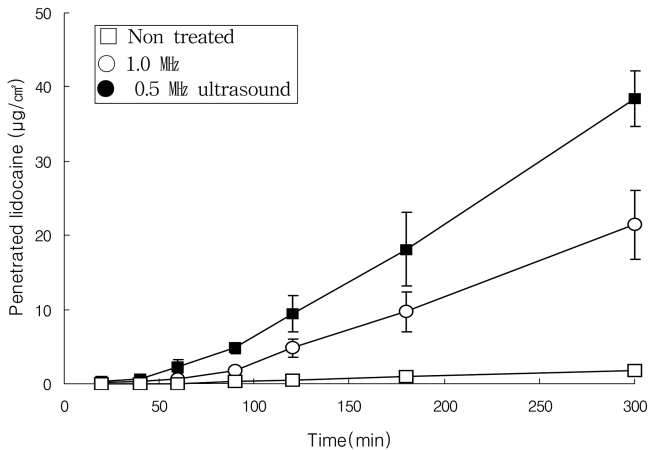


Fig. 1. Effect of frequency of ultrasound on skin permeation of lidocaine in cumulative skin permeation through excise mouse skin with continuous mode, 2 W/cm<sup>2</sup> condition.

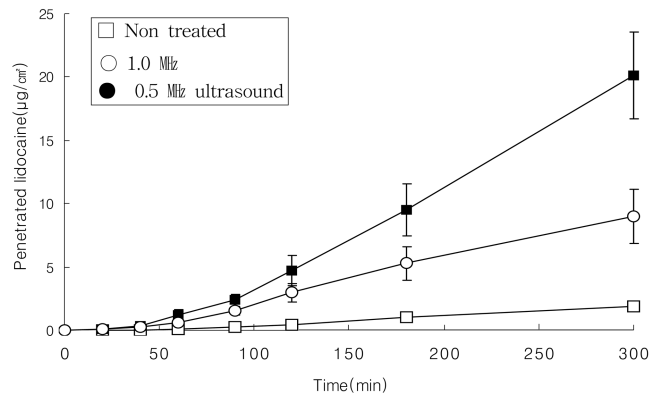


Fig. 2. Effect of frequency of ultrasound on skin permeation of lidocaine in cumulative skin permeation through excise mouse skin with pulse mode, 2 W/cm<sup>2</sup> condition.

어짐에 따라 10%로 고정하였다. 겔 조성 중 propylene glycol 20%와 transcutol 10%에 lidocaine 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.

3-2. 초음파 주파수의 효과

Lidocaine의 투과량은 초음파를 적용하지 않은 대조군에 비하여 초음파 적용군들이 적용시간이 길어질수록 점차 증가하는 추세를 나타내었다. 초음파 강도를 2 W로 고정하고 각 주파수를 비교한 시험결과 lidocaine의 투과량은 초음파를 적용한 실험군이 적용하지 않은 실험군에 비하여 월등히 증가되었으며(Fig. 1), 지속양식에서 1 MHz 초음파를 적용한 실험군과 500 kHz 초음파를 적용한 실험군의 초음파 적용 300분 후 투과량은 8.96±2.15 μg/cm<sup>2</sup>와 20.11±3.44 μg/cm<sup>2</sup>로 500 kHz 초음파를 적용한 실험군의 투과량은 뚜렷한 증가를 나타내었다(Fig. 2).

3-3. 초음파 조사방식의 효과

지속초음파의 적용은 맥동초음파 적용에 비하여 높은 피부투과도를 나타내었으며 이는 주파수에 상관없이 유사한 양상을 나타내었다. 300분 후 경피투과량은 1 MHz와 500 kHz 모두에서 약 두 배 정도 투과도가 증가되었다.

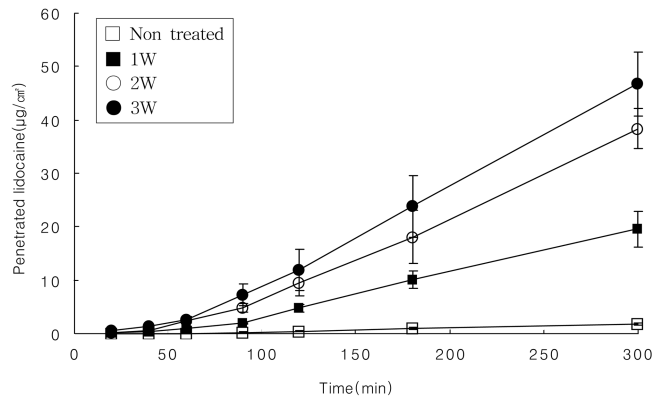


Fig. 3. Effect of various intensity in cumulative skin permeation on 0.5 MHz frequency.

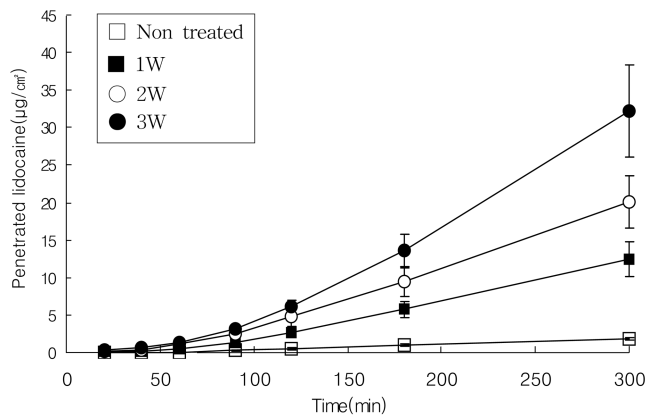


Fig. 4. Effect of various intensity in cumulative skin permeation on 0.5 MHz frequency.

Table 2. Permeation parameters of lidocaine gel with various ultrasound condition

Preparation	Preparation parameters		
	Js(µg/cm <sup>2</sup> /min)	T <sub>L</sub>	TP <sub>300</sub>
I	0.006±0.00	52.84±6.72	1.85±0.22
II	0.03±0.01	40.06±6.42	8.96±2.15
III	0.09±0.01	57.15±5.15	21.45±4.62
IV	0.08±0.01	56.07±6.42	20.11±3.44
V	0.11±0.02	63.61±6.21	38.37±3.74

PT<sub>300</sub> : Total penetrated concentration after 300 minutes

I: Non treated, II: 1.0MHz pulse mode, III: 1.0MHz continous mode, IV: 0.5MHz pulse mode, V: 0.5MHz continous mode

### 3-4. 초음파 조사강도의 효과

초음파 주파수를 500 kHz, 지속모드로 조사하였을 경우 리도카인의 피부투과를 Fig. 3에 나타내었다. 초음파 미처리군은 상대적으로 낮은 투과도를 나타내었으며, 초음파 조사 강도가 증가할수록 약물의 투과도는 증가 되었다. 조사 300분 후 1 W/cm<sup>2</sup>에서 19.57±3.37 µg/cm<sup>2</sup>, 46.76±5.96 µg/cm<sup>2</sup>로 월등히 높은 투과도를 나타내었다(Fig. 3).

맥동초음파 조사에서도 유사한 효과를 나타내었는데 그 증가 양은 지속모드에 비하여 상대적으로 감소되었다(Fig. 4).

### 3-5. 경피투과 flux 비교

각 파라미터 별 투과 기율기와 지연시간을 비교한 결과를 Table 2에 나타내었다. 2 W/cm<sup>2</sup>의 조사강도와 지속모드에 따른 flux는 1 MHz와 500 kHz에서 각각 0.09±0.01 µg/cm<sup>2</sup>/min와 0.11±0.02 µg/cm<sup>2</sup>/min를 나타내었으며, T<sub>L</sub> 값은 57.15±5.15 min과 63.61±6.21 min을 나타내었다. 이와 달리 1 MHz, 지속모드와 500 kHz 맥동모드는 유사한 결과를 나타내어 유사한 파라미터 값을 나타내었다(Table 2).

## 4. 고 찰

초음파를 이용한 경피투과에 가장 영향을 주는 매개변수는 주파수이기 때문에[24], 다양한 주파수대의 초음파의 피부투과 촉진효과를 평가하였다. 20 kHz~200 kHz 사이의 지속 초음파가 조직손상 등의 문제로 매우 낮은 강도에서만 적용이 가능하기 때문에 적용 시간이 길어야 한다. 따라서 본 연구에서는 조직손상의 위험이 낮으면서 비교적 높은 강도를 적용할 수 있어 경피투과 촉진효과 및 투

과 심도의 증가를 기대할 수 있는 500 kHz 초음파 발생장치 및 초음파 변환기를 제작하고 평가하였다. 본 연구에서는 제작한 500 kHz 초음파 장치를 이용하여 임상에서 국소마취제로 널리 사용되어지는 약물 중에 하나이며, 비교적 경피투과가 어려운 약물로 알려져 있는 lidocaine을 gel로 제조하고 피부투과도 및 정상성인에 대한 마취효과를 평가하였다.

제조된 lidocaine gel은 용해도 실험에서 전량 용해되었으며, 안정성 실험에서 심각한 제제의 변화는 나타나지 않아 음파영동용 겔로 사용하기에 적절한 것으로 평가되었다. Lidocaine은 spray, lotion, cream 등의 도포용으로 시판되어 피부질환, 경미한 외래 수술, 국소 통증의 완화를 위하여 임상에서 많이 사용되고 있으나, 심부마취 효과가 거의 불가능하고 투과심도도 깊지 않아 적용범위가 표면마취로 제한되어 있다. 따라서 약물의 경피투과도와 투과심도를 향상시키기 위해 다양한 물리적 동인을 이용한 촉진 방법들이 연구되어지고 있으며, 그 중 저주파수 초음파를 이용한 음파영동이 비교적 효과적인 것으로 보고되고 있다. 초음파 주파수가 lidocaine의 경피투과에 미치는 영향을 비교하기 위하여 주파수별로 지속초음파와 맥동초음파를 각각 1 W/cm<sup>2</sup>로 고정하고 5시간까지의 경피투과량을 측정된 결과에서 모두 초음파를 적용하지 않은 대조군에 비하여 초음파 적용군이 높게 나타났으며, 주파수 간 비교에서는 지속초음파와 맥동초음파 모두 1 MHz보다 500 kHz의 투과량이 더 높게 나타났다. 초음파의 조사로 약물의 흡수가 지속적으로 촉진되었으며, 0.5 MHz 1에서 300분 후 투과량은 과 flux 및 T<sub>L</sub> 등이 1 MHz보다 유의성 있게 증가되었다(Table 2). 초음파의 주파수는 조직 내 공동의 크기나 양, 전도의 깊이에 영향을 미치기 때문에 낮은 주파수의 초음파는 높은 주파수의 초음파에 비하여 공동효과가 커진다[25]. Hydrocortisone의 경피투과 실험에서도 유사한 결과를 나타내었으며[26], triamcinolone acetone gel을 이용한 비교에서도 3 MHz 보다 1 MHz에서 경피투과가 더 증가되었다[3].

초음파의 강도는 조직반응을 결정하는데 가장 중요한 요인이며, 강도의 증가는 조직분자의 미세진동 진폭을 크게 하여 조직온도를 상승시키기 때문에 기계적 효과와 열적 효과가 크게 향상된다[4]. 초음파에 의한 심부온도의 증가는 강도에 비례하여 나타나며, 주파수별로 지속초음파와 맥동초음파 모두에서 강도에 비례하여 증가하는 것으로 나타났다[27]. 이 연구에서도 500 kHz 초음파의 강도에 따른 경피투과량은 3 W/cm<sup>2</sup>에서 가장 높은 것으로 나타났다. Zderic 등은 880 kHz 초음파를 이용한 sodium fluorescein의 경피투과 실험에서 고강도에서 경피투과량이 증가한다고 보고하였다[2]. 주파수에 따른 지속초음파와 맥동초음파의 경피투과량을 비교한 결과에서 500 kHz와 1 MHz 모두 지속초음파가 맥동초음파보다 경피투과를 더 증가시키는 것으로 나타나 1 MHz 초음파를 이용한 lidocaine의 경피투과를 연구한 20 kHz 초음파를 이용한 clobetasol 17-propionate의 경피투과를 연구한 Fang의 결과[28]와 유사하였다. 또한 맥동초음파와 지속초음파의 강도에 따른 경피투과량을 비교하면 지속초음파를 이용한 음파영동에서 맥동초음파보다 약간 높게 나타났으나, 열 효과는 일으키지 않으면서 초음파에너지 용량의 집중이 가능한 맥동양식이 더욱 효과적인 것으로 평가되었다[29].

## 5. 결 론

500 kHz 초음파의 경피투과 촉진효과를 알아보기 위하여 lidocaine

gel을 제조하고 hairless mouse의 피부를 이용하여 경피투과 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) Lidocaine을 함유한 겔을 제조하여 안정성을 확인할 수 있으며, 함량의 평가는 HPLC로 분석하였다.

(2) 초음파 강도를 동일하게 하여 주파수에 따른 lidocaine의 경피투과량을 비교한 결과에서 모두 500 kHz 초음파의 경피투과량이 크게 증가하였으며, 특히 지속초음파에서 현저히 증가하였다.

(3) 초음파의 강도에 따른 lidocaine의 경피투과량을 비교한 결과에서는 강도가 높을수록 높은 투과량을 나타내었다.

(4) 500 kHz 초음파의 조사가 1 MHz에 비하여 flux를 유의성 있게 증가시켰으며, lag time을 상대적으로 지연되는 양상을 나타내었다. 이 연구의 결과로 보아 현재 임상에서 가장 많이 사용하고 있는 1 MHz 초음파를 이용한 음파영동보다 500 kHz 초음파를 이용한 음파영동이 lidocaine의 투과심도를 더 증가시키기 때문에 임상적 응용이 가능할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

- Tachibana, K. and Tachibana, S., "Transdermal Delivery Of insulin by Ultrasonic Vibration," *J. Pharm.*, **43**(4), 270-271(1991).
- Zderic, V., Clark, J. I. and Martin, R. W., "Ultrasound-Enhanced Transcorneal Drug Delivery," *Cornea Nov.*, **23**(8), 804-11(2004).
- Yang, J. H., Kim, D. K. and Kim, T. Y., "Anti-inflammatory Effects by Transdermal Application of Triamcinolone Acetonide Gel Using Phonophoresis in Rats," *Int. J. Pharm.*, **302**(1-2), 39-46 (2005).
- Ciccone, C. D., Leggin, B. G., Callamaro, J. J., "Effects of Ultrasound and Trolamine Salicylate Phonophoresis on Delayed-onset Muscle Soreness," *Physical therapy*, **71**(9), 666-675(1991).
- Monti, D., Gianelli, R. and Chetoni, P., "Comparison of the Effect of Ultrasound and of Chemical Enhancers on Transdermal Permeation of Caffeine and Morphine through Hairless Mouse Skin *In Vitro*," *Int. J. Pharm.*, **229**(1-2), 131-137(2001).
- Machet, L. and Boucaud, A., "Phonophoresis-Efficiency, Mechanisms and Skin Tolerance," *Inter. J. Pharm.*, **243**(1-2), 1-15(2002).
- Bommannan, D., Menon, G. K. and Okuyama, H., "Sonophoresis 2. Examination of the Mechanism(s) of Ultrasound Enhanced Transdermal Drug Delivery," *Pharm. Res.*, **9**(8), 1043-1047(1992).
- Zderic, V., Vaezy, S. and Martin, R. W., "Ocular Drug Delivery Using 2-kHz Ultrasound," *Ultrasound Med. Biol.*, **28**(6), 823-829(2002).
- Patel, G. M., Chuang, A. Z. and Kiang, E., "Epithelial Healing Rates with Topical Ciprofloxacin, Ofloxacin, and Ofloxacin with Artificial Tears After Photorefractive Keratectomy," *J. Cataract Refract Surg.*, **26**(5), 690-694(2000).
- Merino, G., Kalia, Y. N. and Guy, R. H., "Ultrasound-Enhanced Transdermal Transport," *J. Pharm. Sci.*, **92**(6), 1125-37(2003).
- Mitragotri, S. and Kost, J., "Low-Frequency Sonophoresis-a Review," *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56**(5), 589-601(2004).
- Williams, A. R., "Phonophoresis-an *in vivo* Evaluation Using Three Topical Anaesthetic Preparations," *Ultrasonics*, **28**(3), 137-140(1990).
- Moussatov, A. G., Baker, A. C. and Duck, F. A., "A Possible Approach to the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome Using Focused Ultrasound," *Ultrasonics*, **36**(8), 893-900(1998).
- Gvarishvili, E. P. and Dushin, N. V., "Effect of Superphonoelectrophoresis on Chorioretinal Dystrophy," *Vestn. Oftalmol.*, **115**(4), 19-21(1999).
- Panova, I. G., Fateeva, V. I. and Petrishcheva, T. S., "A Pharmacokinetic Study of Para-aminobenzoic Acid Administered into the Rabbit Eye by Phonophoresis," *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.*, Jul-Aug(4), 487-489(1995).
- Galinkin, J. L., Rose, J. B. and Harris, K., "Lidocaine Iontophoresis Versus Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA) for IV Placement in Children," *Anesth. Analg.*, **94**(6), 1484-1488 (2002).
- Wallace, M. S., Ridgeway, B. and Jun, E., "Topical Delivery of Lidocaine in Healthy Volunteers by Electroporation, Electroincorporation, or Iontophoresis-an Evaluation of Skin Anesthesia," *Reg. Anesth. Pain. Med.*, **26**(3), 229-38(2001).
- Becker, B. M. and Helfrich, S., "Ultrasound with Topical Anesthetic Rapidly Decreases Pain of Intravenous Cannulation," *Acad. Emerg. Med.*, **12**(4), 276-293(2005).
- Asano, J., Suisha, F. and Takada, M., "Effect of Pulsed Output Ultrasound on the Transdermal Absorption of Indomethacin From an Ointment in Rats," *Biol. Pharm. Bull.*, **20**(3), 288-291(1997).
- McElnay, J. C., Matthews, M. P. and Harland, R., "The Effect of Ultrasound on the Percutaneous Absorption of Lignocaine," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **20**(4), 421-424(1985).
- Burry, K. A., Patton, P. E. and Hermismayer, K., "Percutaneous Absorption of Progesterone in Postmenopausal Women Treated with Transdermal Estrogen," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **180**(6 Pt 1), 1504-1511(1999).
- Katz, N. P., Shapiro, D. E. and Herrmann, T. E., "Rapid onset of Cutaneous Anesthesia with EMLA Cream After Pretreatment with a New Ultrasound-Emitting Device," *Anesth. Analg.*, **98**(2), 371-6(2004).
- Kim, M.-J., Kim, Y.-I. and Yang, J.-H., "Formulation Design for Skin Permeation of Lincomycin Cream," *Yakhak Hoeji*, **47**(3), 154-158 (2003).
- Lenart, I. and Auslander, D., "The Effect of Ultrasound on Diffusion Through Membranes," *Ultrasonics*, **18**(5), 216-218(1980).
- Tezel, A., Sens, A. and Mitragotri, S., "Investigations of the Role of Cavitation in Low-Frequency Sonophoresis Using Acoustic Spectroscopy," *J. Pharm. Sci.*, **91**, 444-453(2002).
- Meidan, V. M., Docker, M. F. and Walmsley, A. D., "Low Intensity Ultrasound as a Probe to Elucidate the Relative Follicular Contribution to Total Transdermal Absorption," *Pharm. Res.*, **15**(1), 85-92(1998).
- Tang, H., Blankschtein, D. and Langer, R., "An Investigation of the Role of Cavitation in Low-Frequency Ultrasound-Mediated Transdermal Drug Transport," *Pharm. Res.*, **19**(8), 1160-1169(2002).
- Fang, J. Y., Fang, C. L. and Sung, K. C., "Effect of Low Frequency Ultrasound on the *in vitro* Percutaneous Absorption of Clobetasol 17-Propionate," *J. Pharm.*, **191**(1), 3342(1999).
- Kozanoglu, E., Basaran, S. and Guzel, R., "Short Term Efficacy of Ibuprofen Phonophoresis Versus Continuous Ultrasound Therapy in Knee Osteoarthritis," *Swiss Med. Wkly.*, **133**(23-24), 333-338 (2003).