

국산 Lidocaine 알칼리화를 위한 Bicarbonate 혼합시 침전유발 최소량에 대한 고찰

한림대학교 의과대학 마취과학교실, *세종대학교 응용수학과

안원식 · 이선호* · 손민제 · 최관호
곽인숙 · 김현수 · 김광민

= Abstract =

A Study for Minimum Volumes of Bicarbonate to Cause Precipitation of the Domestic Lidocaines

Wonsik Ahn, M.D., Sun-ho Lee, Ph.D.*, Min Jae Son M.D.
Kwan Ho Choi, M.D., In Suk Kwak, M.D., Hyun Soo Kim, M.D.
and Kwang Min Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

*Department of Applied Mathematics, College of Natural Science, Sejong University, Seoul, Korea

Background: When local anesthetics for regional anesthesia is used, usually small amounts of bicarbonate are added for rapid onset. This addition gives the mixed solution a more alkaline pH. The following result is an increased unionized form of the local anesthetic and rapid penetration of the drug into tissue. Unfortunately, no data about adequate mixing volumes of domestic lidocaine and bicarbonate is available.

Methods: We examined six mixing pairs of two kinds of 2% lidocaines and three kinds of 8.4% bicarbonates for minimum volumes of bicarbonate to cause a precipitation of 2% 20 ml lidocaine.

Results: The mean volumes of bicarbonate to cause precipitation were 1.54 ml for Kwang-Myung lidocaine with Kwang-Myung bicarbonate, 2.90 ml for Kwang-Myung lidocaine with Dae-Won bicarbonate, 2.73 ml for Kwang-Myung lidocaine with Je-Il bicarbonate, 0.97 ml for Je-Il lidocaine with Kwang-Myung bicarbonate, 1.26 ml for Je-Il lidocaine with Dae-Won bicarbonate and 1.39 ml for Je-Il lidocaine with Je-Il bicarbonate.

Conclusions: We conclude that the Kwang-Myung lidocaine and the Je-Il lidocaine could cause precipitation when mixing with a smaller bicarbonate volume than foreign textbook recommended. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 726 ~ 729)

Key Words: Anesthetics, local: lidocaine; bicarbonate. Anesthetic technique: regional.

서 론

부위 마취를 할 때 사용하는 국소 마취제의 작용 발

현 시간을 빨리 하기 위해 흔히 bicarbonate을 사용하여 국소 마취제의 알칼리화를 유도한다.^{1,4)} 이 때 약제마다 적절한 bicarbonate의 양이 정해져 있고, 흔히 사용되는 국소 마취제인 lidocaine의 혼합량은 외국 교과서에는 lidocaine 20 ml에 1.92 ml로 기술되어 있으나,⁵⁾ 국내 교과서에는 용량이 기술되어 있지 않다.^{3,6)} 그러나 제약회사에서 제조하는 약제마다 약간의 차이가 있어 어느 제품은 bicarbonate이 상대적으로 소량이 투입되어도 침전이 발생되고 어떤 약제는 상대적으로 다량을

논문접수일 : 2000년 7월 7일

책임저자 : 안원식, 서울시 영등포구 영등포동 94-195

한강성심병원 마취과, 우편번호: 150-030

Tel: 02-2639-5503, Fax: 02-2631-4387

E-mail: aws@plaza.snu.ac.kr

투여해도 침전이 발생되지 않는 현상이 있어 국내에서 통용되는 lidocaine과 bicarbonate의 혼합실험을 통해 침전을 일으키는 최소량을 제시하여 향후 적정 혼합 비율 연구에 기초자료로 삼고자 이 연구를 기획하였다.

대상 및 방법

의료보험 연합회 홈페이지(<http://www.nfmi.or.kr>) 자료실에 있는 2000년 5월 1일자 약가화일을 기준으로, 등록되어 있으면서 생산, 시판되고 있는 2% 20 ml lidocaine vial 두 종류(광명약품공업, 제일제약)와 8.4% bicarbonate 20 ml 세 종류(광명약품공업, 제일제약, 대원제약)에 대한 혼합을 고찰해 보았다. 실험실의 온도는 섭씨 24.5도로 유지된 상태에서 실험을 시행하였다.

두 종류의 lidocaine의 산도(pH)를 pH meter (model 420 A, ORION, USA)를 사용하여 측정하였다. 또한, 세 종류의 bicarbonate도 상기 pH meter를 이용하여 측정하였다.

약제의 혼합과 침전의 관찰은 실제 임상에서 수행하는 방법을 가상하여 lidocaine의 용량은 측정하지 않고 한 개의 vial내의 모든 용량을 사용하였으며, bicarbonate은 micropipett을 사용하여 0.1 ml씩 투여하면서 침전 여부를 관찰하였다.

약제의 혼합은, 100 ml 용량의 비이커에 lidocaine 한 vial을 넣고, 150-200 RPM으로 회전하는 혼합기(model PC-420, CORNING, USA)에 올려놓고, 투여 5-10초 후에 침전이 없으면 bicarbonate 투여를 계속 진행하였다. 침전의 관찰은 나안으로 하였으며 5초 후에도 없어지지 않을 때 침전이라고 판정하고 이때의 산도를 측정하였다.

상기의 실험을 6개의 약제 조합에서 모두 시행하였다. 위의 각 침전의 관찰은 7회 반복하여 평균치를 구하였다.

두 종류의 lidocaine 산도(pH) 비교와 세 종류의 bicarbonate 산도(pH) 비교를 시행하였다.

Lidocaine의 종류와 bicarbonate의 종류에 따른 bicarbonate의 최소 투여량 비교는 two-way ANOVA를 이용하여 분석하였는데 두 요인 사이의 교호작용으로 요인별로 따로 one-way ANOVA를 시행하였다. 즉, 광명 lidocaine과 혼합하는 세 회사의 bicarbonate양을 비교해 보고, 제일 lidocaine과 혼합하

여 침전이 생기는 세 회사의 bicarbonate양을 비교해 보았으며 결과에 따라 Tukey의 다중비교도 시행하였다. 또한 각 bicarbonate 제품별로 두 개의 lidocaine 제품과의 혼합에서 침전 유발 최소 bicarbonate의 양이 다른지 여부를 비교해 보았다. 혼합 용액의 산도(pH)는 평균만 제시하였고 차이여부를 비교하지 않았다.

통계자료분석은 SAS version 6.12 (Cary, North Carolina, USA)를 이용하였다. 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 0.01의 유의수준이 사용되었다.

결 과

두 가지 lidocaine의 산도(pH) 비교와 세 가지 bicarbonate의 산도 비교는 Table 1과 같았다.

침전이 생기는 bicarbonate 최소 투여량과 이때의 산도(pH)는 Table 2와 같았다.

광명 lidocaine과 각각의 bicarbonate제품의 침전 유발 최소 bicarbonate의 양이 제일 lidocaine의 그것보다 통계적으로 유의하게 많았다. 광명 lidocaine과 광명 bicarbonate의 침전 유발 최소 bicarbonate의 양(광명-광명 조합)은 광명-대원 조합이나 광명-제일 조합보다 통계적으로 유의하게 적었다. 또한 제일 lidocaine과 광명 bicarbonate의 침전 유발 최소 bicarbonate의 양은 제일-대원 조합이나 제일-제일 조합보다 통계적으로 유의하게 적었다.

Table 1. PHs of the Dugs

	pH
Kwang-myung lidocaine*	6.63 \pm 0.02
Je-III lidocaine	6.11 \pm 0.06
Kwang-myung bicarbonate [†]	8.83 \pm 0.10
Je-II bicarbonate	8.53 \pm 0.09
Dae-won bicarbonate	8.45 \pm 0.08

Data are presented as mean \pm SD. *Statistically different compared with the Je-II lidocaine ($p < 0.01$), [†]Statistically different compared with the Je-II bicarbonate and the Dae-Won Bicarbonate ($p < 0.01$). N = 7 for each cell.

Table 2. Minimum Bicarbonate Volume for Forming Precipitation and the pH of the Mixture

	Kwang-myung bicarbonate	Dae-won bicarbonate	Je-Il bicarbonate
Kwang-myung lidocaine	1.54 ± 0.10* [†] (7.61 ± 0.07)	2.90 ± 0.21* (7.65 ± 0.07)	2.73 ± 0.18* (7.65 ± 0.05)
Je-Il lidocaine	0.97 ± 0.10 [†] (7.32 ± 0.04)	1.26 ± 0.05 (7.30 ± 0.04)	1.39 ± 0.18 (7.32 ± 0.05)

Data are presented as mean ± SD. The pHs are described in parenthesis. *Statistically different compared with the minimum mixing volume of the Je-Il Lidocaine with each Bicarbonate ($p < 0.01$). [†]Statistically different compared with the minimum mixing volume of the Kwang-Myung Lidocaine with the Dae-Won Bicarbonate and the Kwang-Myung Lidocaine with the Je-Il Bicarbonate ($p < 0.01$). [‡]Statistically different compared with the minimum mixing volume of the Je-Il Lidocaine with the Dae-Won Bicarbonate and the Je-Il Lidocaine with the Je-Il Bicarbonate ($p < 0.01$). N = 7 for each cell.

고 찰

국소 마취제는 물에 불용성인 염기이다. 그러나 이들의 염산염(HCl salt)은 물에 잘 용해되고, 산성용액에서 안정적이므로 제조 시 산성용액으로 만든다.⁷⁾ 이러한 산성 용액이 주입 시 통증을 유발하기 때문에 통증을 감소시키기 위해 중탄산염을 첨가하기도 한다.^{2,8,9)} 많은 마취과 의사들은 국소 마취제의 발현 속도를 빠르게 하기 위해 중탄산염을 첨가하는데 이것은 비이온화 형태가 신경에 더 잘 침투되기 때문이다.¹⁰⁾ 이론적 근거로는 Henderssen-Hasselbach 공식에서 유도되는 $\log ([B]/[BH^+]) = pH - pKa$ 의 공식에서 염기성 약제는 용액의 산도가 염기가 될수록 비이온화 형태로 더 많이 존재하기 때문에 용액의 산도를 염기로 만드는 것이 빠른 발현시간을 가져올 수 있다는데 있다.⁹⁾

실험 중에 발견한 특이한 현상으로, bicarbonate 투여 직후에는 침전이 없다가 시간이 지남에 따라(5-15분) 나중에 침전이 생기는 경우를 발견하였는데 이것은 pH의 변화와 관련이 있는 것으로 생각된다. 이들의 임상적 의의에 대해서는 좀더 연구가 필요하다.⁹⁾

저자들이 실험을 해 본 결과 국내에서 통용되는 두 가지 lidocaine 중에서 광명 lidocaine이(평균 2.39 ml) 제일 lidocaine (평균 1.21 ml)보다 bicarbonate을 많이 투여해도 침전이 늦게 생기고 좀 더 염기 상태(6.63 vs 6.11)로 만들 수 있는 것으로 나왔다. 또한 제일 lidocaine의 bicarbonate 첨가량은 외국 교과서의

추천량(1.92 ml)보다도 적으므로 혼합할 때 침전이 생기지 않도록 주의가 필요하다고 생각된다.⁹⁾ 이러한 결과의 원인은 제일 lidocaine의 산도(평균 6.11)가 광명 lidocaine (평균 6.63)보다 산성이기 때문이라고 생각된다. 또한 3개의 bicarbonate 중에서 광명약품공업의 제품(평균 8.83)이 보다 염기성을 가지므로 이 제품과 lidocaine을 혼합할 때에는 다른 2회사의 제품(평균 8.49)보다 적은 양으로도 침전이 생기므로 주의가 필요하다.

광명 lidocaine이 더 많은 bicarbonate을 혼합(평균 2.39 ml)할 수 있고, 보다 염기 상태(평균 7.63)의 혼합물을 만들 수 있다고 하더라도 이것이 제일 lidocaine (투여량 평균 1.21 ml, 산도 평균 7.31)보다 우수하다고 얘기하거나 작용발현시간이 빠르다고 얘기하기에는 생각할 점이 있다. 그것은, 제품의 보관 문제에서 제일 lidocaine의 산도(평균 6.11)가 광명 lidocaine의 산도(평균 6.63)보다 낮기 때문에 보관 시에 안정적이고, 그러므로 유효한 성분이 많이 남아 있을 가능성이 있다. 그래서 혼합용액의 pH가 제일 lidocaine이 낮고(평균 7.31), 광명 lidocaine이 높다(평균 7.63)고 하더라도 이 용액 내에 포함되어 있는 lidocaine의 약가는 어느 것이 높다고 속단하기 어려우므로 작용발현시간에 대한 우열은 다른 연구로 검증되어야 한다.

결론적으로 국내에서 통용되는 lidocaine 두 종류 중에, bicarbonate의 혼합시 침전을 일으키는 최소량은 광명 lidocaine이 제일 lidocaine보다 상대적으로 크지만 어떤 lidocaine이라도 외국 교과서에서 제시된 용량보다 적은 양의 bicarbonate로 침전을 일으킬 수

있고, 두 제품의 작용발현 시간이나 약가의 비교는 좀 더 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. 정소영, 박동호, 이춘희: Alkalinized lidocaine이 경막의 마취에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1992; 25: 302-9.
 2. Zahl K, Jordan A, McGroarty J, Sorensen B, Gotta AW: Peribulbar anesthesia. Effect of bicarbonate on mixtures of lidocaine, bupivacaine, and hyaluronidase with or without epinephrine. Ophthalmology 1991; 98: 239-42.
 3. 대한마취과학회: 마취과학. 3판. 서울, 여문각. 1996, pp 179-91.
 4. Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics. Anesthesia, 5th ed. Edited by Miller. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, pp 491-521.
 5. Gaiser RR: Pharmacology of local anesthetics. Introduction to anesthesia, 9th ed. Edited by Longnecker DE, Murphy FL. Philadelphia. W.B. Saunders. 1997, pp 210-1.
 6. 윤석민: 국소 마취제. 마취과학, 초판. 김호영 편저. 서울, 군자출판사. 2000, pp 59-65.
 7. Bowles WH, Frysh H, Emmons R: Clinical evaluation of buffered local anesthetic. Gen Dent 1995; 43: 182-4.
 8. Doolan KL: Buffering lidocaine with sodium bicarbonate. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2564-5.
 9. Hinshaw KD, Fiscella R, Sugar J: Preparation of pH-adjusted local anesthetics. Ophthalmic Surg 1995; 26: 194-9.
 10. Morison DH: Alkalinization of local anaesthetics. Can J Anaesth 1995; 42: 1076-9.
-