

# 국부 마취제로 이용되는 Lidocaine 화합물들이 공기/물 계면에 형성된 지질 단분자 막의 팽창효과에 미치는 영향

최 속 영 · 오 성 근<sup>†</sup> · 이 주 성

한양대학교 응용화학공학부  
(1998년 8월 21일 접수, 1998년 9월 21일 채택)

## Effects of Lidocaine Compounds on the Expansion of Lipid Monolayer at the Air/Water Interface

Suk-Young Choi, Seong-Geun Oh<sup>†</sup>, and Ju-Seong Lee

Department of Chemical Engineering and Industrial Chemistry, College of Engineering, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea  
(Received August 21, 1998; accepted September 21, 1998)

**요 약:** 국부 마취제로 이용되는 lidocaine 화합물들이 마취 효과를 나타내는 과정을 알아보기 위하여 세포벽을 구성하는 지질 이중막의 모사 시스템으로 공기/물 계면에 형성된 지질 단분자 막을 이용하여 lidocaine 화합물들이 지질 단분자 막의 팽창에 미치는 영향을 연구하였다. Lidocaine이 신경 세포와 접하게 되면 세포벽을 구성하는 지질 이중막을 팽창시켜 이중막에 합쳐진 단백질들을 압축하여 이를 통한 이온 통과가 차단되어 신경 전달이 마비된다는 가설과, 단백질 이온 통로에 존재하는 lidocaine receptor에 직접 흡착되어 이온 통로를 막는다는 가설이 구체적 실험 없이 제안되었다. 본 연구에서는 두 가설 타당성을 증명하고자 리피드 단분자 막팽창에 lidocaine이 미치는 영향을 조사 하였다. 실험 결과 수용성인 lidocaine은 phosphatidyl choline, sphingomyelin, DS-PL95E, lipid의 단분자 막을 수축시켰으며 phosphatidyl ethanolamine은 특정 조성 범위에서만 단분자 막을 팽창시켰다. 반면 수용성인 lidocaine-HCl 염은 실험에 사용된 모든 지질의 단분자 막을 팽창시켰다.

**Abstract:** Lidocaine compounds have widely been used as local anesthetics. Regarding the molecular mechanism for anesthesia by lidocaine, it is proposed that lidocaine molecules penetrate to the hydrophobic region of cell membrane and expand the membrane volume, producing a change in protein conformation that blocks sodium permeability or lidocaine molecules directly adsorb into lidocaine receptor in the protein channel without expanding the cell membrane. But these proposals have never been proven experimentally. In this study, the expansion of cell membrane by lidocaine compounds was investigated by employing lipid monolayer at the air/water interface as the mimetic system of cell membrane. It was found that oil-soluble lidocaine contracted the area/molecule of lipid in the monolayer of phosphatidyl choline, sphingomyelin, DS-PL95E and lipid, but expanded the monolayer of phosphatidyl ethanolamine only in a certain range of mixing ratios. On the contrary, water-soluble lidocaine-HCl salt expanded the monolayers of all lipids used in this study.

**Key words:** Local Anesthetics, Lidocaine Compounds, Monolayer, Cell Membrane, Lipids

### 1. 서 론

중추 신경계에 작용하여 신체 전부를 마취시키는 전신 마취제와는 달리 국부 마취제는 신체의 제한된 부위에서 신경 섬유의 신호 흐름을 가역적으로 차단하여 감각을 잃게 하므로 국부 수술시에 통증 감소제로 많이 이용되고 있다. 최초의 국부 마취제는 1884년 Keller가 안과 수술에 이용한 cocaine이며, 1890년에 Ritsert가 benzocaine, 1909년에 Einhorn이 procaine을, 1931년에 Eisleb가 tetracaine을 발견하였으나 이들은 모두 부작용이 심하여 사용에 제한을 받고 있으며, 근래에는 1946년 Löfgren이 발견한 lidocaine이 널리 이용되고 있다. 한편 lidocaine은 수용액에 대한 용해도가 낮아 사용상 한계가 존재하므로 용해성이 높은 lidocaine-salt들이 조직에 부작용이 없고, 작용이 신경세포에 국한되며, 마취되는 데 개발되어 이용되고 있다. 이상적인 국부 마취제는 적용되는 부위의

걸리는 시간이 짧고, 마취 되어 있는 시간이 적당하며, 독성이 없고 물에 대한 용해도도 높아야 된다[1].

동식물의 세포벽은 주로 40~50%의 리피드와 50~60%의 단백질로 구성되어 있으며, 세포의 종류에 따라 세포벽을 구성하는 리피드의 종류와 리피드/단백질 비율이 변하게 된다. 세포벽 내에서 리피드와 단백질의 배열은 Singer와 Nicolson이 제안한 fluid-mosaic 모형에 의하여 잘 설명되어지며, 이 모형에 의하면 인지질이나 당지질 등으로 형성된 지질 이중막내에 단백질이 이중막의 표면 혹은 내부에 존재하여 세포활동에 필요한 영양분, 세포 분비물, 이온 등을 통과시키는 경로로 작용한다(Figure 1)[2].

지질은 한 분자내에 두 개의 탄소사슬로 이루어진 소수성 부분, 인산염 혹은 카르복실릭 에스터로 구성된 친수성 부분과 수소결합이 가능한 중간지역(intermediate region)으로 이루어져 있다. 이들 세 부분의 종류에 따라 여러 가지 지질로 분류가 가능하다. 세포벽의 이중막을 형성하는 대표적인 지질에는 phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidyl inositol, phosphatidyl serine 등의 인지질과 sphingomyelin과 같은 sphingolipid 등이 있

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: seongoh@email.hanyang.ac.kr)

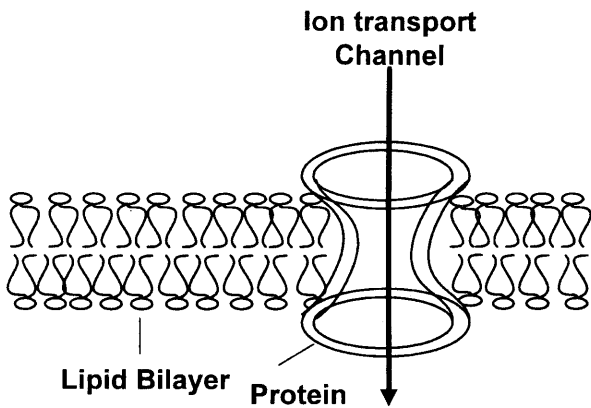


Figure 1. Schematic diagram for the cell membrane

다. 세포벽의 이중막내 지질의 종류와 조성은 생물의 종류, 세포의 종류에 따라 변한다[3].

국부 마취제는 신경 자극의 흐름과 생성을 차단하며 이와 같은 작용은  $\text{Na}^+$  이온이 세포벽을 통과하여 신경세포 내로의 침투를 저지하여 일어나는 것으로 알려져 있으며 일부 가설에 의하면 국부 마취제 분자들이 이중막 구조를 갖는 세포벽의 친유성 부분으로 침투되어 들어가 세포벽의 부피를 팽창시켜 세포벽 내에 인지질과 함께 존재하는 단백질의 구조를 변형시켜 단백질내에 형성된 이온 통로를 막아  $\text{Na}^+$  이온의 통과를 차단한다고 설명한다[4]. 또 다른 가설은 국부 마취제가 세포벽을 팽창 시키는 것이 아니라, 세포벽에 존재하는 단백질내 이온 통로에 존재하는 국부 마취제 수용체에 직접 흡착되어 이 통로를 막아주므로 sodium 이온의 통과가 차단되어 마취된다고 주장한다[5]. 이외에 여러 가지 설명과 이론이 국부 마취과정에 대하여 제안되었으나 아직까지 정확히 설명되어 지지 않고 있다. 한편 마취 후 시간이 경과함에 따라 국부 마취제는 혈장이나 간에서 분해되며 에스터 결합이 있는 국부 마취제는 혈장내에 존재하는 에스터 분해 효소에 의하여, 아마이드 결합이 있는 국부 마취제는 간에서 분해되므로 세포벽 이중막내의 마취제 분자들이 제거되어 원래 상태로 복원되어 sodium 이온의 통과가 자유롭게 되어 신경전달 기능을 회복하게 된다.

국부 마취제에 의한 마취과정과 같은 세포의 생리작용이나 의약품과의 상호작용을 연구하기 위하여 실제 세포를 이용하면 세포벽에 많은 종류의 리피드와 단백질들이 존재할 뿐 아니라 구조도 복잡하므로 간단한 모사 시스템을 이용한 많은 연구가 진행되었다. 세포벽의 모사 시스템으로는 세포막의 이중구조와 유사성을 지니고 있는 계면활성제 분자로 형성된 단분자 막, 이중막, 베셀클, 역상 마이크로 에멀전 등이 많이 활용되었으며 이에 대한 연구 결과들이 많이 보고 되었다[6-8].

지질과 같이 표면활성을 갖고 물에 용해되지 않는 물질이 공기/물 계면에 존재하게 되면 친수성 부분은 물과 접촉하고, 친유성 부분은 공기쪽을 향한 지질 단분자 막을 형성하게 된다. 공기/물 계면에 형성된 단분자 막을 barrier를 이용하여 압축하면 이중막 내에서 지질 한 분자가 차지하는 면적(A)이 감소함에 따라 표면장력도 감소하게 된다. 이 때 표면압( $\pi$ )은 다음과 같이 정의된다[9].

$$\pi = \gamma_f - \gamma_o \quad (1)$$

여기서  $\gamma_f$ 는 단분자 막의 표면장력,  $\gamma_o$ 는 순수한 물의 표면장력을 의미한다. 단분자 막의 특성을 연구 하는 데  $\pi$ -A 곡선이 이용되며 지질의 종류, 물의 온도, pH, NaCl 의 농도 등에 영향을 받는다.

인지질 단분자 막내에서 온도가 증가할수록 인지질 탄화수소 부분의 열 에너지가 증가되어 한 분자가 차지하는 면적도 증가하였으며, 탄화수소 부분이 같은 인지질의 경우 단분자 막이 최대 압축되었을 때 한분자가 면적은 phosphatidyl serine > phosphatidyl ethanolamine > phosphatidyl choline 순이었으며, 이는 친수성 부분이 크기에 기인한 것으로 보고 되었다[10]. 또한 세포벽의 모사 시스템으로 공기/물 표면에 형성된 단분자 막의 상 변화에 콜레스테롤이 미치는 영향의 연구 결과에 따르면 단분자 막을 형성하는 계면활성 물질이 직쇄사슬로 형성된 경우 단분자 막은 콜레스테롤 함량이 증가함에 따라 고체 상태에서 액체 상태로 전환된다. 반면 단분자 막을 형성하는 계면활성 물질 분자내에 이중 결합이 존재하면 콜레스테롤 함량이 증가함에 따라 단분자 막의 상태가 액상에서 고상으로 전환되는데 이는 이중 결합을 갖는 계면활성 물질의 탄소사슬이 콜레스테롤을 끌어드리는 하나의 cavity 역할을 하기 때문이다[11].

본 연구에서는 국부 마취제로 널리 이용되는 lidocaine 분자들이 세포막 구성 성분인 리피드 분자 배열의 팽창에 미치는 영향을 Langmuir-Blodgett film balance의 공기/물 계면에서 리피드/lidocaine 혼합물의 monolayer를 형성시킨 후 lidocaine의 함량에 따른 혼합물의 area/molecule 측정을 통하여 조사하였다. 한편 수용성인 lidocaine-HCl 염이 수용액상에 존재할 때도 리피드 인지질막의 팽창에 미치는 영향에 대하여도 함께 조사하였다. Lidocaine의 세포막, 즉 인지질 이중막의 팽창에 미치는 영향 연구를 위하여 이중막 자체가 아닌 간단한 단분자 막계를 모사 시스템으로 도입하였으나 이들의 상호 작용에 대한 많은 정보를 얻을 수 있었으며 lidocaine이 마취효과를 발휘하는 과정에 대하여 정확히 설명하는데 도움을 줄 수 있었다.

## 2. 실험

### 2.1. 시 약

본 실험에서 사용한 phosphatidylcholine(PC), phosphatidyl ethanolamine(PE), sphingomyeline(SP), DS-PL95E은 두산에서 구입하였으며, lipid 80은 동국제약에서 구입하였으며 각각의 성분과 조성은 Table 1에 표시하였다. 모든 lipid는 계관 노르자에서 추출한 것으로서 hydrocarbon chain의 길이가 16에서 22사이로 다양하며 이들의 분자구조가 Figure 2에 나타나 있다.

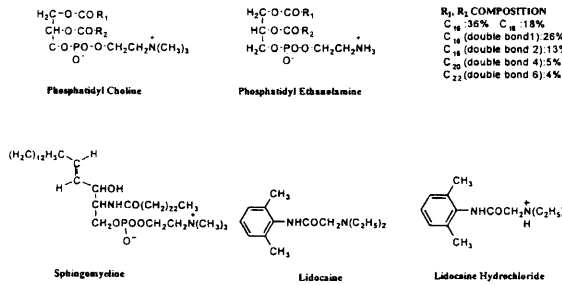
국부 마취제로 많이 이용되는 lidocaine과 lidocaine hydrochloride는 sigma사에서 구입한 제품으로 순도가 99%이상이며 chloroform(Matsunoen, Japan)과 methanol(carlo erba, France)도 순도가 99.9%이고 위의 모든 시약은 정제없이 바로 사용하였다. Subphase 용 증류수는 Milli Q Plus system(Millipore, France)으로 제조한 3차 증류수이며 pH는 조절하지 않고 이용하였다. 공기/물 표면에 단분자 막을 형성시키기 위하여 Langmuir-Blodgett Film Balance(KSV 5000 Langmuir system, Finland)를 이용하였고, trough는 solid PTFE (teflon)를 이용하여 제작되었다. 표면압은 wilhelmy plate method로 증류수와 단분자 막의 표면장력 측정으로 계산하였으며 백금 plate를 사용했다.

### 2.2. 실험 방법

Lidocaine에 PC, PE, SP, DSPL-95E, lipid 80 각각을 물비율 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100으로 변화시켜 혼합하였다. 이것을 chloroform과 methanol을 4:1로 혼합한 혼합용매에 농도가 2 mg/mL 이하가 되도록 용해시켰다. 이때 순수한 lipid는 농도가 1 mg/mL 이하가 되도록 하였다. 농도가 진하면 monolayer를 만들

**Table 1.** Characteristics of Lipids and Local Anesthetics Used in Experiment

	Composition (%)	Molecular Weight	Manufacturer
Phosphatidylcholine (PC)	PC : 99.1, SP : 0.9	800.25	두산
Phosphatidylethanolamine (PE)	PE : 99.2, PC : 0.1, neutral lipid : 0.7	758.24	두산
Sphingomyeline(SP)	SP : 100%	813.97	두산
DS-PL95E	PC : 75.2, PE : 15.3, SP : 2.1 lysoPC : 1.4, lysoPE : 1.2	768.17	두산
Lipoid 80	PC : 81.7, PE : 7.8, SP : 2.5, lysoPC : 1.7, P : 3.78, triglyceride : 2.7	747.4	동국제약
Lidocaine	> 99.0 %	234.3	Sigma
Lidocaine-HCl salt	> 99.0 %	270.8	Sigma



**Figure 2.** Molecular structures of lipids and lidocaine compounds.

지 못하고 island를 형성하기 때문에 낮은 농도에서 실험을 행하였다. LB trough안에 매 실험시 일정한 양(1 L)의 증류수를 채우고 subphase water의 표면에 있는 불순물은 suction pump로 이용하여 깨끗이 제거했다. Wilhelmy plate를 1/3 정도 subphase water에 잠기게 한 후 영점을 맞추고 barrier를 움직여 표면압의 변화가 0.1 mN/m 이하가 되도록 하여 물 표면이 먼지나 용액내 다른 물질에 의하여 오염되지 않은 상태를 확인하고 chloroform용액을 분산시켰다.

혼합용액은 microsyringe (250 μL, Hamilton Company)를 사용해서 초기 surface pressure가 0.2 mN/m가 될 때까지 분산시켰다. Chloroform은 물보다 무겁기 때문에 분산시 한번에 떨어지는 양이 많으면 용액이 물에 가라앉게 되어 리피드의 단분자 막을 형성시키지 못한다. 따라서 각 drop을 3 μL 이하로 하여 subphase의 표면 전체에 균일하게 분산했으며 20분을 두어서 용매가 완전히 증발할 수 있게 하였다. Barrier의 압축 속도를 50, 30, 15 mm/min로 실험을 한 결과 50 mm/min 이하의 속도에서는 모두 동일한 결과가 나왔다. 본 실험에서는 barrier의 속도를 15 mm/min로 일정하게 유지하였다. 표면압의 측정 정확도는 ±0.01 mN/m이며, 위 모든 실험을 2번씩 반복하여 평균값을 취하였다.

Lidocaine hydrochloride는 물에 용해되므로 0.1 wt % 농도의 수용액을 만들어 LB trough안에 일정량(1 L)을 채우고 위와 같은 방법으로 lipid를 분산시킨후 단분자 막의 면적변화에 따른 표면압을 측정했다. 모든 실험은 상온에서 실행하였다.

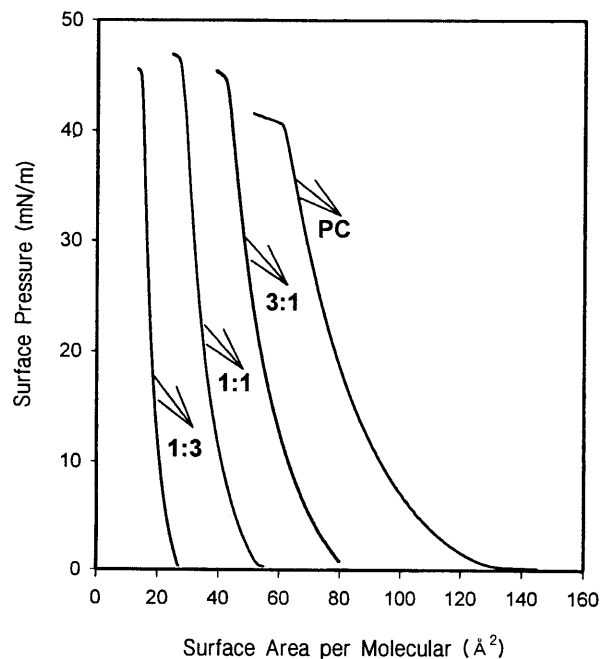
**3. 결과 및 고찰**

**3.1. 리피드/lidocaine 혼합물의 area/molecule**

Langmuir trough에 리피드/lidocaine 혼합물을 용매에 녹여 물 표면에 spreading 시킨후 용매를 증발시키고 barrier를 움직여 단분자 막을 압축하면 Figure 3~7에서와 같이 물 표면에서 한 분자가 차지하는 면적이 감소됨에 따라 표면압이 증가되고 어느 한계점을 넘으면 더 이상의 증가없이 일정하게 유지되며, 이 점 이상에서는 단분자막의 구조가 깨져 이중막의 구조로 변형되거나 혼합물들이 물 내부로 가라앉게 된다. 단 분자막 구조를 유지하면서 최대한 압축 되었을 때 한 분자가 차지하는 면적을 포화 면적/분자라 하며 phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, sphingomyelin, DS-PL95E, lipid와 lidocaine을 100 : 0, 75 : 25, 50 : 50, 25 : 75의 혼합비로 섞었을 때 공기/물 표면에서 혼합 단분자 막의 π-A curve가 Figure 3~7에 나타나 있다. 또한 여러 종류의 리피드와 lidocaine이 포화되었을 때 한 분자가 차지하는 포화면적을 구하면 Table 2와 같다.

**Table 2.** Saturated Area/Molecule (Å<sup>2</sup>) in the Mixed Monolayer of Lidocaine and Lipids at Various Mixing Ratios

Mixing ratio between lipid and lidocaine	100 : 0	75 : 25	50 : 50	25 : 75	0 : 100
Lipids					
Phosphatidyl choline	89.7	59.1	39.7	19.6	5.6
Phosphatidyl ethanolamine	75.2	64.7	40.9	20.0	5.6
Sphingomyelin	68.4	46.5	29.1	16.2	5.6
DS-PL95E	96.5	63.7	42.1	21.1	5.6
Lipoid	90.7	63.8	43.5	23.6	5.6



**Figure 3.** π-A curves for phosphatidyl choline/lidocaine mixtures at various mixing ratios

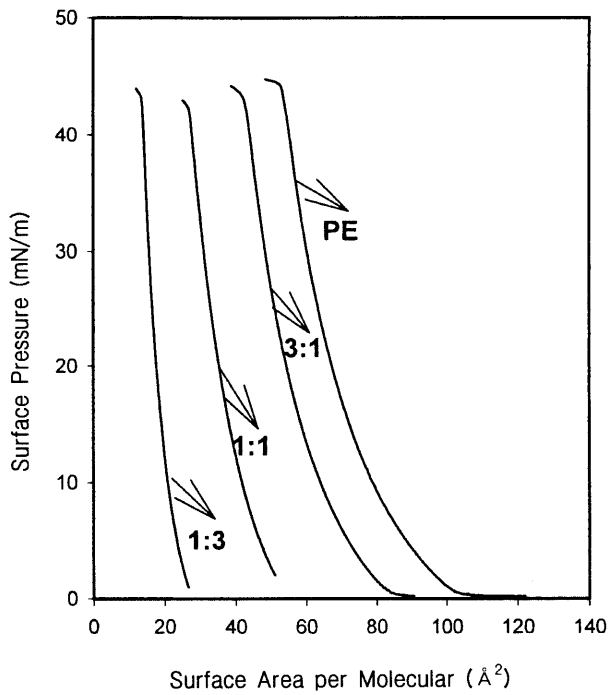


Figure 4.  $\pi$ -A curves for phosphatidyl ethanolamine/lidocaine mixtures at various mixing ratios.

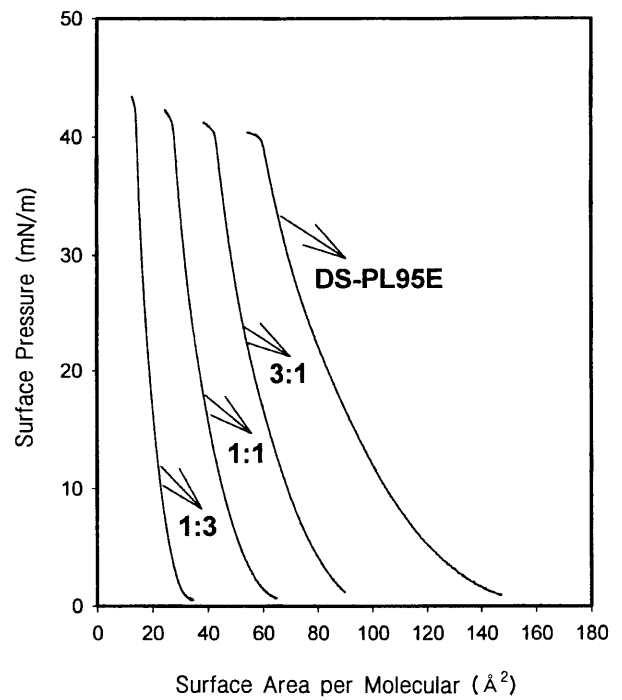


Figure 6.  $\pi$ -A curves for DS-PL95E/lidocaine mixtures at various mixing ratios.

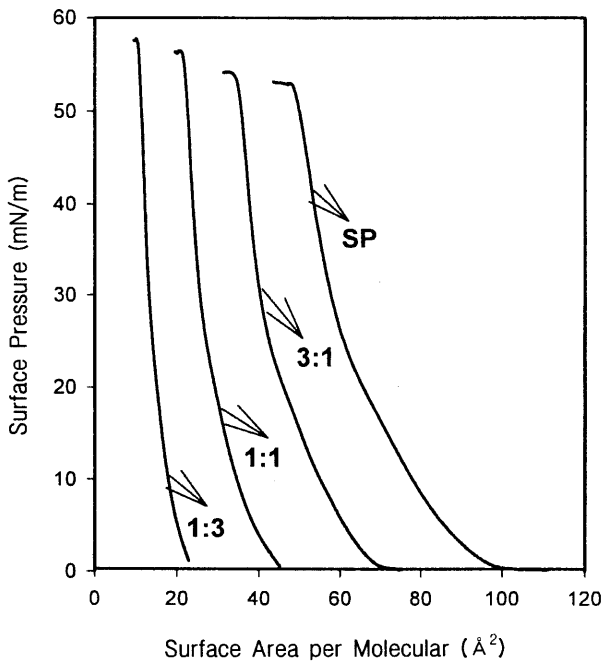


Figure 5.  $\pi$ -A curves for sphingomyelin/lidocaine mixtures at various mixing ratios.

Lidocaine의 단일성분 단분자 막을 형성시켜 lidocaine의 area/molecule를 측정하려고 하였으나 Figure 2에 표시된 바와 같이 lidocaine 분자에는 친수성 부분과 친유성 부분이 따로 존재하지 않아 물 표면에서 lidocaine층이 압축됨에 따라 cluster 형성 또는 lidocaine 분자들끼리 뭉치는 현상이 발생하여  $\pi$ -A curve에서 포

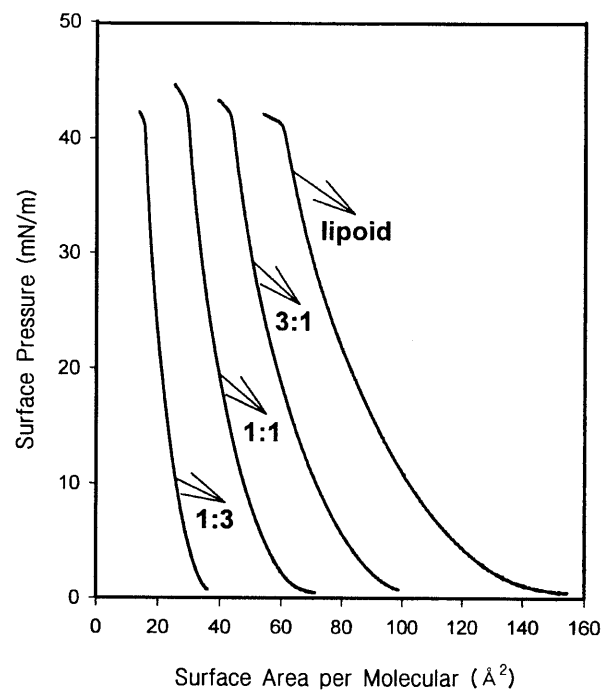


Figure 7.  $\pi$ -A curves for lipid/lidocaine mixtures at various mixing ratios.

화 area/molecule이 zero로 나타났다.

따라서 lidocaine의 공기/물 표면에서 한 분자당 면적을 구하기 위하여 Figure 3에서 surface pressure가 30, 25.3, 18.2, 12.3, 7.1, 2.2 dyne/cm일 때 혼합물의 area/molecule과 phosphatidyl choline

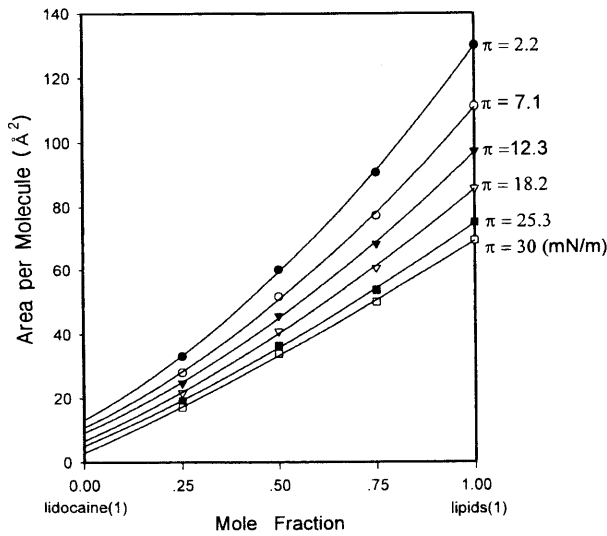


Figure 8. Fitting curve of lidocaine by extrapolation.

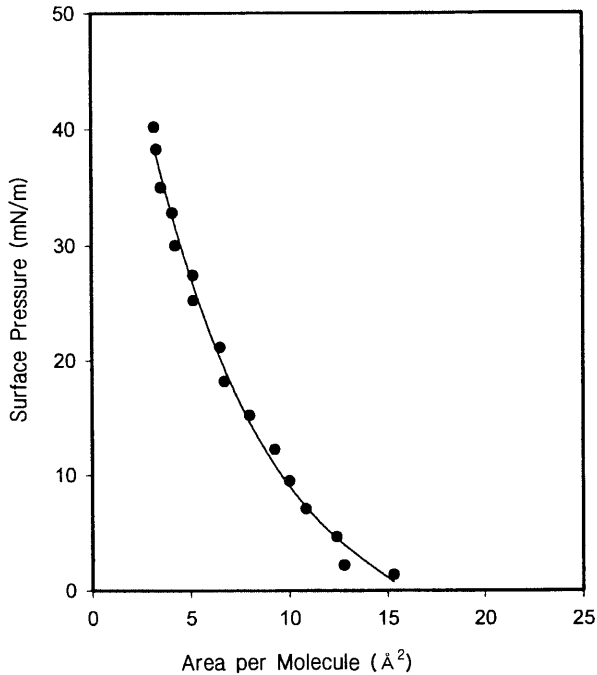


Figure 9. Fitting curve for the area/molecule of lidocaine at various surface pressures.

의 area/molecule를 취하여 Figure 8에서와 같이 외삽하여 Figure 9와 같이 여러 표면압력하에서 lidocaine의 area/molecule 구할 수 있었다.

공기/물 표면에 형성된 리피드의 단분자 막에서 lidocaine이 리피드 분자 배열의 팽창에 미치는 영향을 알아보기 위하여 다음 식을 이용하여 혼합 단분자 막에서 분자들의 excess area를 구하였다.

$$A_{ex} = A_{12} - (N_1 A_1 + N_2 A_2) \quad (2)$$

여기서  $A_{ex}$ 는 리피드와 lidocaine의 혼합에 의한 면적 증가이며,  $A_{12}$ 는 혼합 단분자 막에서 한 분자가 차지하는 면적,  $A_1$ ,  $A_2$ 는 리

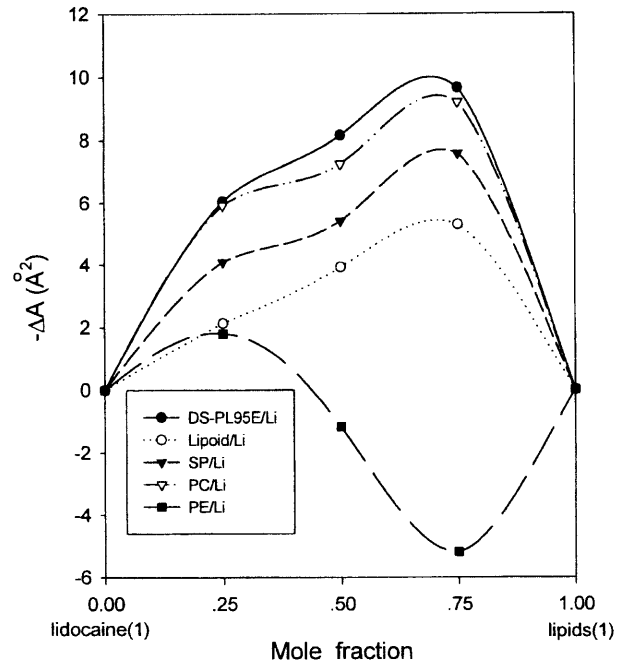


Figure 10. Excess area/molecule at the lipid/lidocaine mixed monolayer

피드, lidocaine 한 분자가 차지하는 면적이며,  $N_1$ ,  $N_2$ 는 리피드와 lidocaine의 혼합 단분자 막에서 물 분율이다. 식 (2)에서  $A_{12}$ 는 리피드와 lidocaine이 혼합되었을 때 실제 area/molecule이며  $N_1A_1 + N_2A_2$ 는 두 성분이 이상적으로 혼합된다고 가정하였을 때 혼합 단분자 막에서의 area/molecule이다. Figure 10에 계산 결과가 나타나 있으며 대부분 리피드는 lidocaine과 혼합시 모든 혼합비에서 한 분자가 차지하는 면적이 감소하여 단분자막이 수축됨을 알 수 있었으나 phosphatidyl ethanolamine의 경우에는 PE의 조성이 0.4일 때는 오히려 반대로 팽창되었다. 이는 대부분의 리피드 이중막에서 lidocaine이 마취효과를 나타내는 것은 세포막의 팽창에 따른 단백질내 이온 통로의 차단이 아니라 단백질내 lidocaine 수용체 (receptor)에 직접 흡착되어 이온의 통과가 차단 되기 때문일 것으로 추정된다.

또한 인지질과 콜레스테롤의 혼합물로 공기/물 표면에 형성된 단분자 막에 콜레스테롤 분자가 첨가되면 대부분의 리피드/ lidocaine 혼합계에서와 마찬가지로 단분자 막내에서 한 분자가 차지하는 면적이 감소되어 단분자 막이 수축됨이 보고되었다. 이러한 경향은 콜레스테롤/인지질 혼합 단분자 막의 표면압이 증가 할수록 단분자 막의 압축 효과는 증가하였다. 콜레스테롤의 이러한 효과 때문에 인지질 이중막으로 형성된 리포솜에서 이중막을 압축시켜 단단하게 하므로 리포솜 내에 함유된 의약품의 방출속도를 느리게 하는데 이용된다[12,13].

리피드 단분자 막이 수축되는 비율은 리피드의 종류와 리피드/ lidocaine의 혼합 비율에 따라 변화되나 실험에 이용된 모든 리피드에서 리피드/ lidocaine 혼합 비율이 3:1일 때 최대가 되었다. 이는 리피드와 lidocaine 분자들이 가장 잘 상호작용할 수 있는 육각형 분자배열을 이루기 때문으로 추측된다[14]. Lidocaine에 의한 리피드/ lidocaine의 혼합 단분자 막 수축은 DS-PL95E, PC, SP, lipid 순이었으며, DS-PL95E는 여러 종류의 리피드가 혼합되어 있어 리피드간 상승효과 때문에 lidocaine에 의한 수축 효과가 최대인 것으로 생각된다.

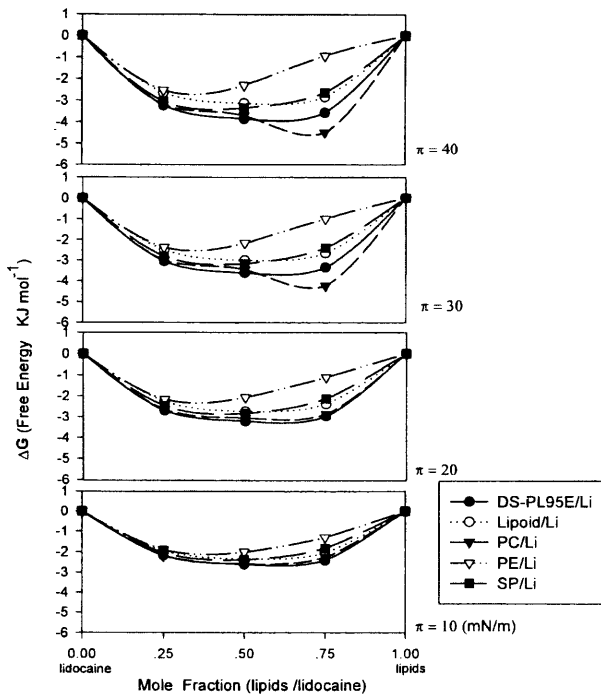


Figure 11. Change in Gibbs free energy by mixing between lidocaine and lipid at the monolayer.

3.2. 리피드/lidocaine monolayer에서 혼합 자유 에너지 계산  
 실험에 이용된 리피드와 lidocaine의 단분자 막내 혼합성을 조사하기 위하여 Figure 3~7의 결과를 이용하여 다음 식으로부터 혼합 excess Gibbs free energy를 계산하고 그 결과가 Figure 11에 나타나 있다[15].

$$\begin{aligned} \Delta G^{ex} &= \Delta G_{12} - \Delta G_{12}^{id} \\ &= \int_0^{\pi} (A_{12} - N_1 A_1 - N_2 A_2) d\pi \end{aligned} \quad (3)$$

여기서  $\Delta G^{ex}$ 는 혼합 단분자 막내에서 리피드와 lidocaine의 혼합 excess Gibbs free energy,  $\Delta G^{id}$ 는 두 성분이 단분자 막내에서 이상적으로 혼합할 때의 자유에너지 변화를 나타내며 다음 식으로 표시 가능하다.

$$\Delta G^{id} = RT (N_1 \ln N_1 + N_2 \ln N_2) \quad (4)$$

Figure 11에 나타난 바와 같이 표면압력이 10, 20, 30 40 dyn/cm 일 때 phosphatidyl choline, sphingomyelin, phosphatidyl ethanolamine, DS-PL95E, lipid와 lidocaine이 혼합시 단분자 막내에서 혼합 자유에너지가 음의 값을 갖으므로 혼합이 자발적으로 일어남을 확인할 수 있었다. 따라서 lidocaine이 세포 근처에 위치하게 되면 자발적으로 세포벽 이중막 내부로 침투되어 분자 차원에서 리피드와 균일하게 혼합된다는 것을 추론할 수 있다.

만일 단분자 막내에서 두 성분이 혼합시 성분 1과 성분 2가 균일하게 섞이지 않고 1성분 영역, 2성분 영역이 따로 존재하거나, 1성분의 cluster들이 2성분 막내에 분산되어 있으면 혼합 자유에너지 변화는 양의 값을 갖는다[16].

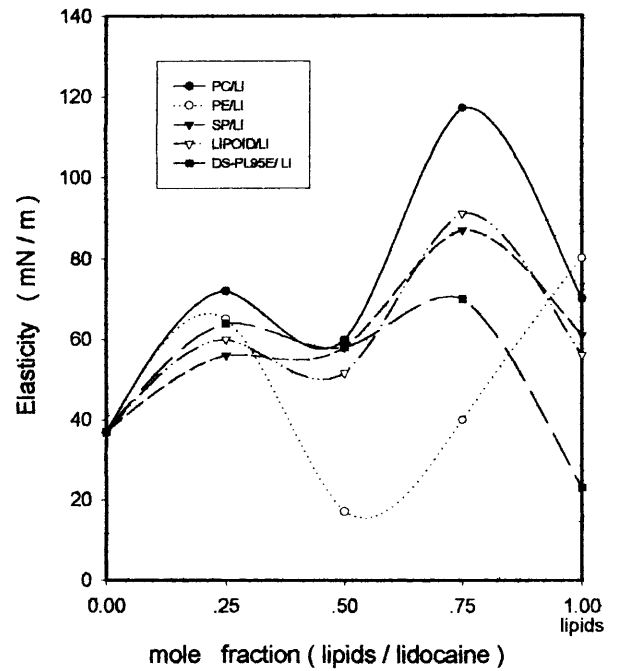


Figure 12. Elasticity of lidocaine/lipid mixed monolayer.

### 3.3. 리피드/lidocaine monolayer의 탄성도

공기/물 계면에 형성된 단분자 막의 특성을 연구하는 데 막의 탄성도도 자주 이용되며 이는 외부에서 막에 작용하는 힘에 대하여 막이 저항하는 성질로써 탄성이 적으면 외부 충격에 의하여 막이 쉽게 파괴된다. 공기/물 표면에 형성된 리피드 단분자 막에 lidocaine이 첨가될 때 리피드 단분자 막의 탄성도(E)를 다음 식을 이용하여 계산 하였다.

$$E = - \frac{\partial \pi}{\partial \ln A} \quad (5)$$

계산 결과가 Figure 12에 나타나 있으며 대부분 리피드/lidocaine 혼합 단분자 막의 탄성도는 혼합에 의하여 리피드 또는 lidocaine 단독 성분 일 때보다 증가되나 phosphatidyl ethanolamine의 경우에는 혼합 조성에 따라 탄성도가 증가 또는 감소되었고, 특히 혼합비 1:1가 탄성도 감소가 현저하였다. 이는 phosphatidyl ethanolamine과 lidocaine이 1:1 혼합된 단분자 막이 가장 brittle한 구조를 갖음을 의미한다[17]. 이는 phosphatidyl ethanolamine의 친수부는 다른 종류의 리피드와 비교하여 크기가 적으므로 단분자 막이 압축 되었을 때 한 분자가 차지하는 면적이 매우 작은 막을 형성할 수 있으며[18], 이로 인하여 형성된 단분자 막의 상태가 고체상의 성질을 갖기 때문에 추정된다[19]. 리피드/lidocaine 혼합물로 형성된 단분자 막의 탄성도도 phosphatidyl ethanolamine을 제외하고는 리피드와 lidocaine의 혼합 비율이 3:1일 때 최대가 됨을 알 수 있으며 이도 단분자 막내에서 혼합 분자들의 배열 상태가 육각형 구조를 이루기 때문이다.

### 3.4. 리피드/lidocaine-HCl 혼합물의 area/molecule 특성

Lidocaine 분자 자체는 유용성이므로 마취 효과를 나타내기 위하여 세포벽 지질 이중막 내 소수성 부분으로 침투하여 이중막을 팽창시키고 이로 인하여 단백질 내에 형성된 이온 통과 경로를 차단하거나 lidocaine receptor에 직접 흡착되어야 한다. Lidocaine은

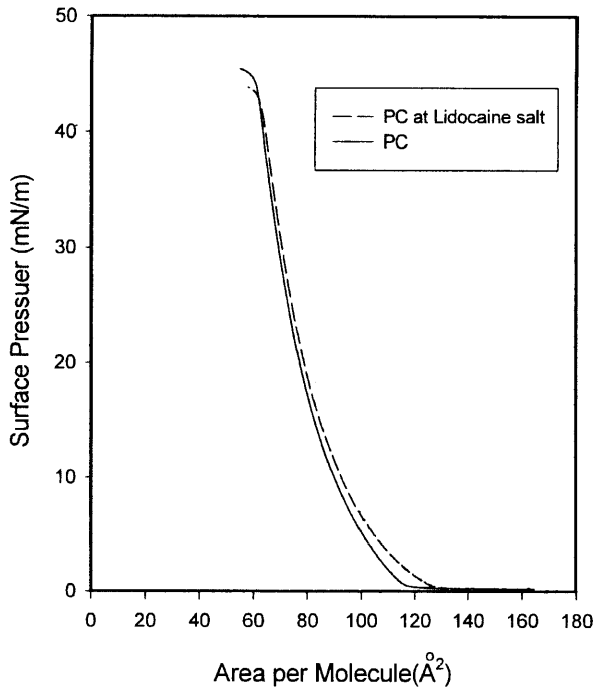


Figure 13.  $\pi$ -A curve of phosphatidyl choline monolayer on the pure water surface and 0.1% of lidocaine-HCl aqueous solution.

자체가 유용성이므로 마취하고자 하는 부분으로 투여하기 쉬운 의약품의 제형을 만들기 어려우므로 수용성인 lidocaine-HCl 염이 개발되어 이용되고 있다[20]. 따라서 lidocaine-HCl 염이 세포벽을 구성하는 리피드 이중막을 팽창시킨다면 이중막내 소수성 부분으로 침투되어 들어가는 것이 아니라 이중막 밖 수용액 상에서 이중막 내 리피드의 분자간 거리를 증가시켜 이중막을 팽창시키므로 단백질 내 이온 통과 경로를 차단하여 신경 세포들을 마취시킬 것이다. 이와같은 효과를 확인하기 위하여 lidocaine-HCl 염이 0.1 wt. % 함유된 수용액 위에 phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, lipid의 단분자 막을 형성시켜 압축 시키면서  $\pi$ -A curve를 구하고 그 결과를 순수한 수용액 위에서의 실험 결과와 비교하였다. 그 결과들이 Figure 13~15에 나타나있으며 수용액내에 존재하는 lidocaine-HCl 염이 리피드 단분자 막내에서 한 분자가 차지하는 면적, 즉 분자간 거리를 적은 양이나마 증가시킬 수 있었고 phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine 단일 성분일 때 보다 이들이 혼합되어 있는 lipid에서 그 효과가 더욱 향상되었다.

4. 결 론

국부 마취제로 이용되는 유용성인 lidocaine과 수용성인 lidocaine-HCl이 신경세포와 작용하여 마취효과 작용을 나타내는 과정을 분자 차원에서 규명하기 위하여 세포막을 형성하는 지질 이중막의 모사 시스템으로써 공기/물 표면에 형성된 지질 단분자 막을 도입하여 상호작용을 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 지질 단분자 막에 lidocaine이 첨가되면 phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanol amine, sphingomyelin, DS-PL95E, lipid와 균일하게 혼합되며, 단분자 막내에서 리피드 한 분자가 차지하는 면적이 감소되었으나 phosphatidyl ethanolamine으로 형성된 단분자 막내에서는 지질 한 분자가 차지하는 면적이 PE의 조성이 0.4

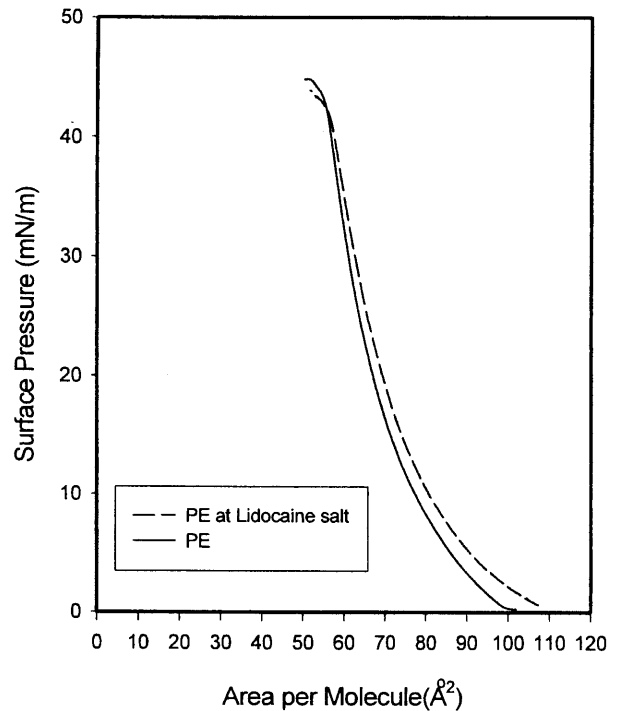


Figure 14.  $\pi$ -A curve of phosphatidyl ethanolamine monolayer on the pure water surface and 0.1% of lidocaine-HCl aqueous solution.

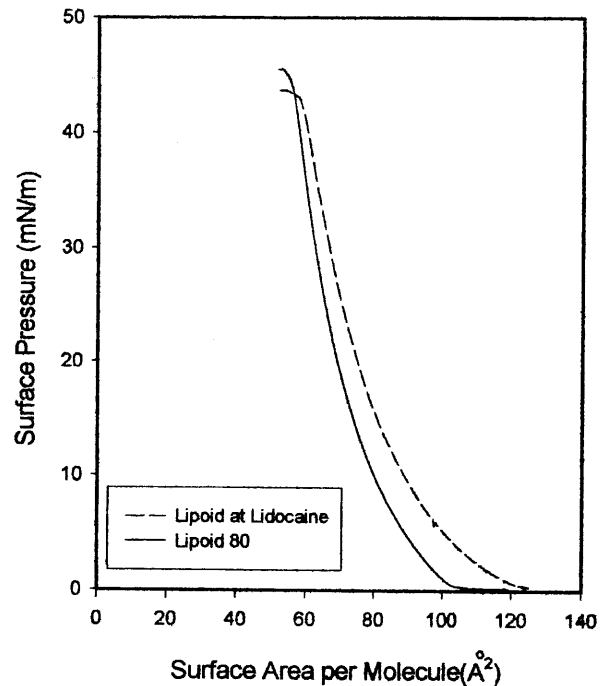


Figure 15.  $\pi$ -A curve of lipid monolayer on the pure water surface and 0.1% of lidocaine-HCl aqueous solution.

이상일 경우에 증가하였다. 이로부터 세포막내에 phosphatidyl ethanolamine이 많은 경우에만 lidocaine이 세포벽을 팽창시켜 단백질내에 존재하는 sodium 이온 통로를 차단하여 마취 효과가 나

타나고 대부분의 경우에는 lidocaine이 단백질내 lidocaine receptor에 직접 흡착되어 마취효과가 나타남을 알 수 있다.

2) 지질 단분자 막에 lidocaine이 첨가되면 단분자 막의 탄성도는 phosphatidyl ethanolamine의 경우에만 대부분 혼합비에서 감소하였고 이는 phosphatidyl ethanolamine 이중막에 lidocaine 첨가되면 단분자 막이 파괴되기 쉬운(brittle) 형태로 전환됨을 의미한다.

3) Lidocaine-HCl 염은 수용액에서 작용하여 공기/물 표면에 형성된 모든 지질 단분자 막내 한 분자가 차지하는 면적을 증가시키므로 단백질내 이온 통로가 차단되는데 지질 이중막의 팽창도 기여한다.

따라서 lidocaine은 세포벽을 형성하는 지질 이중막의 팽창에 의하여 이중막내 단백질을 수축시켜 이온 이동 통로가 차단시켜 마취 효과를 나타내기 보다는, 단백질 내 이온 통로에 존재하는 lidocaine receptor에 직접 흡착되어 이온 통로를 차단시켜 마취 효과를 나타낸다. 한편 lidocaine-HCl은 이외에 세포벽을 팽창시켜 이온 통로의 차단에 상승작용을 한다.

## 감 사

본 연구는 한국과학재단 핵심전문연구(과제번호 : 981-1105-022-2)에 의하여 지원된 결과이며, 이와 함께 한양대학교 신소재공정 공학원의 장학지원에 감사 드립니다.

## 참 고 문 헌

1. A. R. Patel, "Encyclopedia of Chemical Technology", John Wiley & Sons, Inc., 3rd. ed., Vol. 2, p 684, New York(1980).
2. A. L. Lehninger, D. L. Nelson, and M. M. Cox, "Principles of Biochemistry", 2nd. ed., Worth Publishers, Inc., New York (1993).
3. J. H. Fendler, "Membrane Mimetic Chemistry", chap. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York(1982).
4. P. Seeman, *Pharmacol. Rev.*, **24**, 583(1972).
5. B. G. Covino, "Basic and Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Drugs" in "Anesthesia", M. D. Miller, ed., Churchill-Livingstone, New York(1986).
6. C. W. McConlogue and T. K. Vanderlick, *Langmuir*, **13**, 7158(1997).
7. H. M. McConnell, T. H. Watts, R. M. Weis, and A. A. Brian, *Biochim. Biophys. Acta*, **864**, 95(1986).
8. K. Holmberg, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **51**, 137(1994).
9. A. W. Adamson, "Physical Chemistry of Surfaces", 5th. ed., John Wiley & Sons, Inc., New York(1990).
10. S. R. Kim, S. U. Ahn, and J. D. Kim, *Korean J. of Chem. Eng.*, **13**, 46(1996).
11. Y. K. Rao and D. O. Shalh, *J. of Colloid & Interface Sci.*, **137**, 25(1990).
12. R. L. Juliano, in "Liposomes", ed. by M. J. Ostro, chap. 2, Marcel Dekker, Inc., New York(1983).
13. C. J. Kirby and G. Gregoriadis, in "Liposome Technology", ed. by G. Gregoriadis, chap. 5, Vol. 2, Boca Raton(1984).
14. D. O. Shah, *J. Colloid and Interface Sci.*, **37**, 744(1971).
15. G. L. Gaines, "Insoluble Monolayers at the Liquid-Gas Interface", Interscience Publishers, New York(1966).
16. D. Berti, L. Franchi, and P. Gagliani, *Langmuir*, **13**, 3438 (1997).
17. M. J. Rosen, "Surfactants and Interfacial Phenomena", 2nd. ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1989).
18. J. Krägel, J.B. Li, R. Miller, M. Bree and H. Möhwald, *Colloid Polym. Sci.*, **274**, 1183(1996).
19. Y. F. Dufrene, W. R. Barger, J. D. Green and G. U. Lee, *Langmuir*, **13**, 4779(1997).
20. A. T. Attwood and A. T. Florence, "Surfactant Systems: Their Chemistry, Pharmacy and Biology", chap. 4, Chapman and Hall, London(1983).