

乳化劑와 Lidocaine·HCl의 併用效果에 關한 研究 (I)

金容鉉 · 廉哲鎬 · 催俊植

朝鮮大學校 藥學大學

Combined Effect of Lidocaine Hydrochloride with Some Surfactants (I)

Yong Hyoun Kim, Chul Ho Yeum, and Jun Shik Choi

(Received April 18, 1982)

The effect of some surfactants, such as tween 40, tween 80, span 80, and triethanolamine, on the absorption of lidocaine was studied using goldfish as a model of absorption kinetics. This model was believed that reciprocal overturn time and death time were the occurrence of biological effect versus drug absorption.

The results were as follows; The threshold concentration of lidocaine was significantly reduced by the surfactants. Overturn time and death time of goldfish in the lidocaine solution were reduced by such surfactants as tween 40, tween 80, span 80 and triethanolamine, and more reduced with increasing concentration of surfactants except tween 40 and tween 80. The plots of reciprocal death time versus lidocaine concentration were linear relationship with a positive concentration intercept such as minimum effective concentration (0.2—0.8%).

As results it is believed that these surfactants may form complexes with lidocaine or affect the goldfish membrane to make more permeable to lidocaine, which is adsorbed more rapidly.

生體膜을 通過하는 藥物吸收의 動態學의 研究에서 Levy 등¹⁾이 금붕어 (goldfish)를 사용한 이래 금붕어의 迅速한 有用性, 耐久力 등에 의해 널리 利用되고 있다. 금붕어가 들어있는 溶液의 藥物의 濃度에 따른 吸收率과 藥物의 效果가 出現하는 時間 사이에는 函數 關係가 있기 때문이다. 즉 금붕어의 藥物吸收量이 增加함에 따라서 藥物效果의 發現時間이 나타나는데 이것을 overturn time과 death time으로 表現할 수 있다. 금붕어의 生體膜을 통한 吸收에 관해서는 Collett 등²⁾, Florence 등³⁾, Kaka 등⁴⁾, Cascella 등⁵⁾의 發表가 있다.

College of Pharmacy, Chosun University

lidocaine은 局所麻醉劑로서 齒科를 비롯하여 臨床에서 手術時 또는 연고제로도 使用되며 부정맥 治療劑로서 經口 또는 注射劑 등으로 널리 使用되고 있다. lidocaine의 藥物動態學의 研究로는 Blodow 等⁶⁾, Deboer 等⁷⁾, Boyes 等⁸⁾의 發表가 있으며 금붕어를 使用한 吸收에 關한 研究는 發表되어 있지 않다. 藥劑學에서 널리 使用하는 乳劑는 濕潤作用, 乳劑作用, 溶解補助作用等 製劑의 添加劑로 使用되며 乳劑는 藥物의 利用效率에 影響을 준다. 乳劑와 藥物과의 併用效果에 關해서는 Blanpín 等⁹⁾, Gantt 等^{10,11)}, Lish 等¹²⁾, Nishioka 等¹³⁾, Kobayashi 等¹⁴⁾, Collett 等¹⁵⁾의 研究가 있다.

乳劑와 lidocaine을 併用投與時 금붕어에서 吸收와 作用發現에 대해서는 發表된 바 없어 저자 등은 금붕어에 있어서 數種 乳劑의 濃度에 따른 lidocaine의 吸收를 threshold time, overturn time, death time 등으로 測定하여 얻은 結論을 발표하는 바이다.

實 驗 方 法

試料—lidocaine(Merk), polyethylene glycol 400(P.E.G)(和光), tween 40(和光), KH_2PO_4 (和光), Na_2HPO_4 (和光), NaCl(和光), ether(和光), brom thymol blue(和光), carbon tetrachloride(和光)

금붕어에서 Lidocaine과 乳劑의 濃度—lidocaine 0.025mM에서 0.5mM까지의 濃도를 8個 濃도로 區分 하였으며 乳劑 濃度는 0.05%, 0.2%, 0.8%로 하여 使用하였다.

금붕어에서 Overturn Time과 Death Time의 測定—一定한 條件下에서 飼育된 $7 \pm 1g$ 의 금붕어(Comet)를 12時間 絶食시킨 後 各 群을 6마리로 하여 各各 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 250ml beaker의 藥物溶液 100ml(pH 7.4 인산 완충액)에 넣어 3時間동안 overturn time과 death time을 Levy and Gucinski 方法¹⁾에 준하여 測定하였다. 즉 righting reflux가 되지 않을 때를 overturn time으로, 아가미가 움직이지 않을 때를 death time으로 하였다.

結 果

금붕어에서 乳劑가 Lidocaine의 Threshold Concentration에 미치는 影響—lidocaine의 threshold concentration값은 Table I에서 관찰할 수 있듯이 乳劑의 種類와 濃度에 따라서 PEG(0.05%, 0.2%)를 除外하고는 어떤 경우라도 減少되었다. 즉 control에서 0.1mM이었으나 PEG(0.8%)에서 0.075mM, tween 40에서 0.075mM(0.8%), 0.05mM(0.05%, 0.2%), tween 80에서 0.075mM(0.8%), 0.05mM(0.05%, 0.2%), span 80에서 0.075mM(0.05%), 0.05mM(0.2%, 0.8%), triethanolamine에서 0.05mM(0.05%), 0.025mM(0.2%, 0.8%)이었다.

금붕어에서 乳劑가 Lidocaine의 Overturn Time에 미치는 影響—금붕어의 overturn time은 lidocaine의 吸收에 의해서 일어나는 藥物의 效果發現이다. 乳劑와 lidocaine의 併用投與時 overturn time은 Table II와 Figure 1에서와 같이 PEG를 除外하고는 어떤 경우라도 短縮되었다. 즉 0.3mM에서 control은 84分 tween 40(0.2%)에서 59分, tween 80(0.2%)에서 43分, span 80(0.2%)에서 29分, triethanolamine(0.2%)에서 18分으로 短縮되었다. PEG는 高濃度의 境遇를 除外하고는 거의 影響이 없었으며 triethanolamine, span 80,

Table I—The Effect of some Surfactants on the Mean Threshold of Lidocaine Concentration in Goldfish

| Concentration | Control | Polyethylene Glycol 400(%) | | | Tween 40 (%) | | | Tween 80 (%) | | | Span 80 (%) | | | Triethan-olamine (%) | | |
|-------------------------|---------|----------------------------|-----|-----|--------------|-----|-----|--------------|-----|-----|-------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
| | | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 |
| Threshold Concentration | ※10 | 10 | 10 | 7.5 | 5 | 5 | 7.5 | 5 | 5 | 7.5 | 7.5 | 5 | 5 | 5 | 2.5 | 2.5 |

※ Mean concentration of lidocaine (10^{-2} mM) from 6 goldfishes.

Table II—The Effect of Some Surfactants on the Mean Overturn Time in Lidocaine Absorption from Goldfish

| Lidocaine Concentration (10^{-2} mM) | Control | Polyethylene Glycol 400(%) | | | Tween 40 (%) | | | Tween 80 (%) | | | Span 80 (%) | | | Triethan-olamine (%) | | |
|---|---------|----------------------------|-----|-----|--------------|-----|-----|--------------|-----|-----|-------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
| | | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 |
| 2.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 143 | 130 |
| 7.5 | — | — | — | — | 145 | — | — | 147 | 134 | — | — | 126 | 119 | 137 | 119 | 93 |
| 10 | — | — | — | 154 | 148 | 132 | 146 | 137 | 107 | 143 | 131 | 84 | 82 | 89 | 57 | 46 |
| 20 | ※137 | 133 | 129 | 113 | 125 | 123 | 123 | 113 | 94 | 105 | 93 | 75 | 76 | 31 | 23 | 20 |
| 30 | 84 | 85 | 83 | 68 | 70 | 59 | 67 | 61 | 43 | 62 | 54 | 29 | 29 | 29 | 18 | 9 |
| 40 | 57 | 51 | 52 | 47 | 41 | 32 | 38 | 37 | 25 | 35 | 34 | 23 | 21 | 19 | 15 | 9 |
| 50 | 28 | 29 | 27 | 26 | 25 | 21 | 23 | 22 | 16 | 19 | 22 | 14 | 13 | 18 | 8 | 7 |

※ Mean overturn time(min.) from 6 goldfishes.

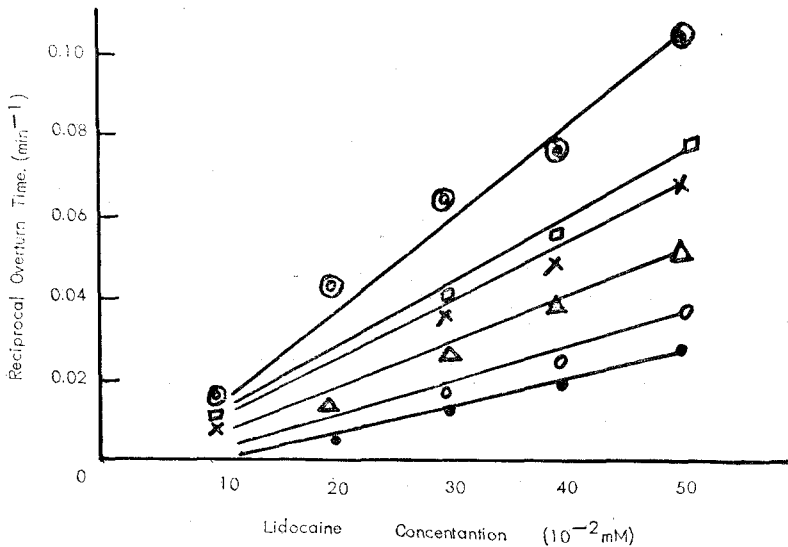


Figure 1—The effect of some surfactants(2.2%) on the reciprocal overturn time as a function of lidocaine concentration from goldfish.

Key : ●, Triethanolaamine; □, Span 80; ×, Tween 80; △, Tween 40; ○, P.E.G; ●, Control

tween 80, tween 40의 順으로 短縮되었다. 또한 乳化劑 濃度 增加에 따라 大部分 overturn time이 短縮되는 傾向이 있으나, Tween 40과 Tween 80에서는 高濃도에 있어서 큰 差異가 없음을 보여주고 있다.

금붕어에서 乳化劑가 Lidocaine의 Death Time에 미치는 影響——乳化劑는 Table III과 Figure 2에서와 같이 PEG의 高濃도를 除外하고는 어떤 境遇라도 lidocaine의 death time을 短縮시켰다. 즉 0.3mM에서 control은 117分, tween 40(0.2%)에서 78分, tween 80(0.2%)에서 65分, span 80(0.2%)에서 57分, triethanolamine(0.2%)에서 48分으로 短縮되었다. 短縮되는 順序와 乳化劑 濃度增加에 따른 影響은 overturn time과 거의 同一하였다.

Table III—The Effect of Some Surfactants on the Mean Death Time in Lidocaine Absorption from Goldfish

| Lidocaine Concentration (10 ⁻² mM) | Control | Polyethylene Glycol 400(%) | | | Tween 40 (%) | | | Tween 80 (%) | | | Span 80 (%) | | | Triethanolamine (%) | | |
|---|---------|----------------------------|-----|-----|--------------|-----|-----|--------------|-----|-----|-------------|-----|-----|---------------------|-----|-----|
| | | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 | 0.05 | 0.2 | 0.8 |
| | | 2.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 174 | 170 |
| 7.5 | — | — | — | — | 183 | — | — | 170 | 167 | — | — | 153 | 150 | 168 | 139 | 128 |
| 10 | — | — | — | 176 | 165 | 154 | 161 | 159 | 141 | 152 | 155 | 122 | 118 | 108 | 88 | 83 |
| 20 | ※173 | 170 | 169 | 153 | 149 | 146 | 153 | 144 | 134 | 139 | 134 | 103 | 95 | 75 | 56 | 51 |
| 30 | 117 | 118 | 121 | 110 | 84 | 78 | 81 | 83 | 65 | 80 | 83 | 57 | 55 | 61 | 48 | 29 |
| 40 | 82 | 75 | 79 | 69 | 63 | 52 | 60 | 58 | 47 | 56 | 55 | 42 | 39 | 42 | 32 | 25 |
| 50 | 53 | 53 | 50 | 48 | 46 | 42 | 45 | 43 | 38 | 44 | 44 | 35 | 30 | 37 | 21 | 19 |

※ Meanvalue death time (min.) from 6 goldfishes

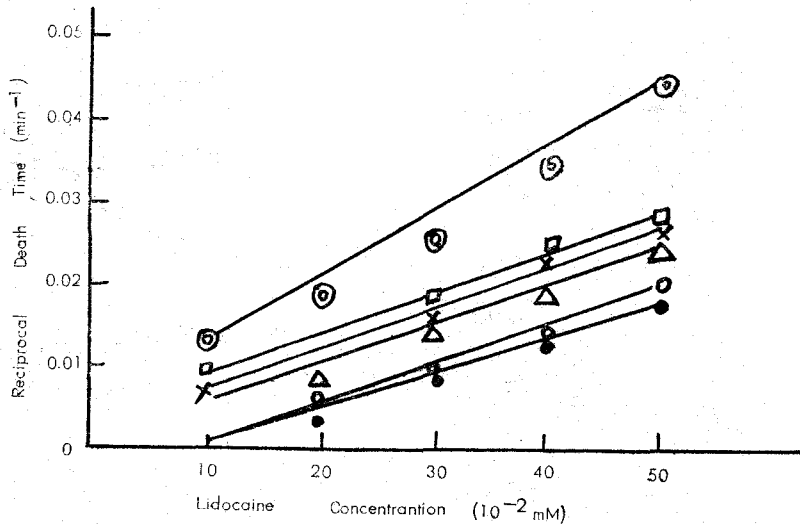


Figure 2—The effect of some surfactants (0.2%) on the reciprocal death time as a function of lidocaine concentration from goldfish.

Key : ●, Triethanolamine; □, Span 80; ×, Tween 80; △, Tween 40; ○, P.E.G; ●, Control

금붕어에서 乳化劑가 Lidocaine의 Reciprocal Time에 미치는 影響——Figure 1 및 2에서 lidocaine의 濃度增加에 따른 overturn time과 death time의 逆數와의 相關關係를 그래프로 나타내 보면 거의 直線이었으며 乳化劑를 併用했을 때의 기울기(slope)는 어느 境遇에서나 control에 비해서 큰 값을 보여준다. 즉 lidocaine의 吸收速度 增加에 起因한 것이다. 또한 Figure 3에서와 같이 어느 一定한 濃度(0.5mM)에서 reciprocal overturn time과 reciprocal death time의 關係도 역시 直線을 이루고 있다.

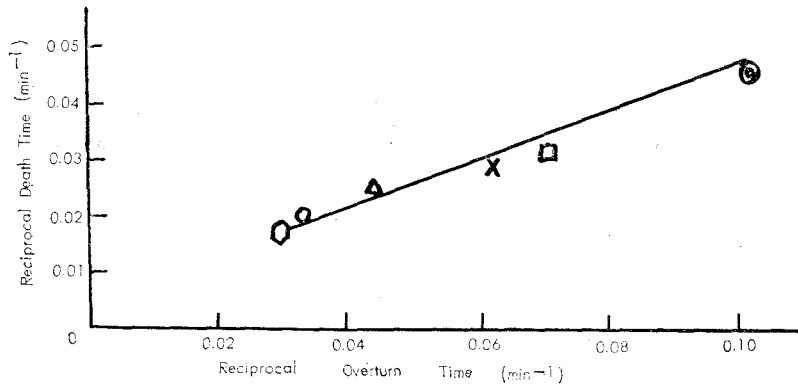


Figure 3—Plot of the reciprocal overturn time versus the reciprocal death time in 0.5mM of lidocaine concentration from goldfish.

Key : ©, triethanolamine; □, span 80; ×, tween 80; △, tween 40; ○, PEG; ◇, control.

考 察

금붕어에서 lidocaine의 overturn time과 death time이 乳化劑에 의해서 많이 短縮되었다는 것은 금붕어의 生體膜을 통한 吸收速度를 增加시켰기 때문이다.

또한, lidocaine 濃度에 따른 reciprocal overturn time과 death time은 各各 linear relationship을 이루고 있다.

이것은 Kaka 등⁴⁾의 乳化劑인 polysorbate 80이 aminopyrine의 吸收를 促進시켰다는 것과 Florence 등³⁾의 tween 80이 chlorpromazine에서 금붕어의 overturn time과 death time을 短縮시켰다는 報告와 一致하였다.

그리고 Gantt 등¹⁰⁾¹¹⁾의 polysorbate 80이 spironolactone의 吸收促進과 Lish 등¹²⁾의 sodium lauryl sulfate가 phenol red의 吸收를 促進시켰다는 發表와, Nishioka 등¹³⁾의 tween 80이 Insulin 直腸 吸收를 促進시켰고 Tardos 등¹⁸⁾의 span이 atropine의 吸收를 促進시켰다는 것과는 一致하였으나 Riegelman 등¹⁹⁾의 polysorbate 20과 sodium lauryl sulfate가 iodoform의 吸收를 抑制시켰다는 報告와는 相反되었다.

Tween 40, tween 80, span80 및 triethanolamine 등의 乳化劑가 금붕어의 生體膜에서 lidocaine의 吸收를 增加시킨 結果는 藥物과 乳化劑, 乳化劑와 生體膜, 또는 藥物과 生體膜 間의 物理化學的 相互作用에 起因한 것으로 思料된다. 즉 乳化劑에 의한 surface tension의 低下와 mucous peptizing action으로 吸收部位와 藥物과의 接觸을 增加시킨다는 것과 藥物

分子와 surfactant 間의 mixed micelle을 形成하므로써 투과성을 增加시킨 것으로 생각된다. triethanolamine과 span 80의 濃度가 增加(0.05~0.8%)함에 따라 lidocaine의 吸收가 增加하는 것은 critical micelle concentration(CMC) 값보다도 낮은 濃度에서는 濃度增加에 따라 투과막과 藥物이 잘 接觸되어 溶液의 surface tension을 低下시켜 生體膜의 透過性を 增加시키기 때문이며 tween의 吸收가 高濃度에서 低濃度보다 抑制된 것은 CMC 값보다 높은 濃度에서는 藥物의 吸收가 抑制되는 傾向이 있다는 理論에 의한 것으로 思料된다.

結 論

數種類 乳化劑의 濃度에 따른 lidocaine의 生物藥劑學의 研究로서 금붕어에서 藥物效果 發見인 overturn time과 death time, reciprocal time에 의한 吸收速度와 濃度와의 相關關係에 對한 結果는 다음과 같다.

- 1) 乳化劑는 lidocaine의 threshold 濃度를 control群에 比해서 減少시켰다.
- 2) 乳化劑는 lidocaine 溶液에서 금붕어의 overturn time과 death time을 短縮시켰으며 PEG 400에서는 control群과 비슷하였다.
- 3) lidocaine 濃度에 따른 reciprocal overturn time과 death time은 linear relationship을 이루고 있다.
- 4) 乳化劑 濃度의 增加에 따라(CMC 內에서) overturn time과 death time은 점진적으로 短縮되는 傾向이 있다.

文 獻

- 1) G. Levy and S.P. Gucinski, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **146**, 80 (1964)
- 2) J.H. Collett and A.T. Elizaketh, *J. Pharmacol.*, **31**, 517 (1979)
- 3) A.T. Florence, *J. Pharmacol.*, **22**, 265 (1970)
- 4) J.S. Kaka and L.H. William, *J. Pharm. Sic.*, **67**, 1558 (1978)
- 5) P.J. Cascella and S. Feldman, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 4 (1979)
- 6) D.C. Bloedow and D.H. Ralston, *Ibid.*, **69**, 1 (1980)
- 7) A.G. Deboer and D.D. Breimer, *Ibid.*, **69**, 7 (1980)
- 8) R.N. Boyes and H.J. Adames, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **741** (1970)
- 9) P. Blanpin, *Pharm.*, **13**, 425 (1958)
- 10) C.L. Gantt, *Lancet*, **1**, 486 (1961)
- 11) C.L. Gancett, *Ibid.*, **1**, 130 (1962)
- 12) P.M. Lish, *Ibid.*, **1**, 130 (1961)
- 13) Y. Nishioka et al., *Yakuzaigaku.*, **37**, 119 (1977)
- 14) H. Kobayashi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 42 (1975)
- 15) J.H. Collett et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 805 (1980)
- 16) L.S. Shanker, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **123**, 8 (1958)
- 17) P.J. Cascella and S. Feldman, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 4 (1979)
- 18) L. Tardos, *Pharmazie*, **14**, 526 (1960)
- 19) S. Riegelman, *J. Am. Pharm. Ass.*, **47**, 115 (1958)