

초음파를 이용한 리도카인 수용성겔의 경피흡수 및 진통효과

양재현[†] · 김대근 · 송경숙 · 윤미영 · 안효초 · 김영일* · 김태열**

우석대학교 약학대학, *건양대학교 제약공학과, ** 동신대학교 물리치료학과

(2007년 5월 17일 접수 · 2007년 6월 15일 승인)

Transdermal Delivery and Analgesic Effects of Lidocaine Hydrogel by Phonophoresis

Jae-Heon Yang[†], Dae-Keun Kim, Kyung-Suk Song, Mi-Young Yun, Hyo-Cho Ahn, Young-Il Kim* and Tae-youl Kim**

College of Pharmacy Woosuk University, Wanjugun 565-701, Korea

*Pharmaceutical Engineering Department, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea

**Department of physical Therapy, Dongshin University, Naju 520-714 Korea

(Received May 17, 2007 · Accepted June 15, 2007)

ABSTRACT – To investigate the permeability of lidocaine, percutaneous absorption studies were performed using excised hairless mouse skin and the penetration of lidocaine via the skin was determined. To increase the skin permeation of lidocaine, the effects of Labrasol[®], Labrafil[®], Labrafac[®] and Transcutol[®] were investigated. The skin permeation of lidocaine was increased when Labrasol[®] and Transcutol[®] were used as permeation enhancer.

To evaluate the influence of ultrasound, various factors such as application modes (continuous mode and pulsed mode), frequency (1.0 and 3.0 MHz) and intensity (1.0, 1.5 and 2.0 w/cm²) were investigated with lidocaine hydrogel. The pronounced effect of ultrasound on the skin permeation of lidocaine was observed at all ultrasound energy levels.

The influence of frequency having an effect on skin permeation rate was higher in the case of using 1 MHz, 2.0 w/cm² and continuous treatment. As the intensity of ultrasound increased, the permeation of lidocaine was accelerated.

The *in vivo* anesthetic effects were evaluated by two aspects as mechanical threshold and electrical threshold.

Six healthy volunteers consented to the randomized, double-blind, and cross-over designed study in each group. In each subject, 3 groups were adapted such as K group (ultrasound with gel base only), L group (lidocaine gel) and B group (ultrasound with lidocaine gel).

In conclusion, lidocaine was potent anesthetic which could be block pain threshold effectively. And ultrasound could accelerate the skin penetration of lidocaine.

The phonophoretic delivery system could be a good candidate for lidocaine as a local anaesthetic to improve the skin permeation and *in vivo* anaesthetic effect.

key words – Lidocaine hydrogel, Skin permeation, Phonophoresis, Anesthetic effects

리도카인은 국소마취제의 일종으로 작용발현이 신속하고 약효 유지시간이 길며 표면마취작용이 강력하다. 리도카인은 amide형 제제로 나트륨채널의 나트륨 유입을 감소시켜 흥분 전달을 억제함으로써 국소마취작용을 나타낸다¹⁾. 독성은 염산테트라카인에 비하여 1/10 정도로 안정성이 높고 침윤성 전달마취는 염산프로카인의 2-4배, 표면마취는 염산프로카인의 약 5배이다.²⁾

리도카인은 국소마취용으로 다양한 제제가 개발되었는데 크림제와 겔제의 형태가 일반적으로 사용되며 최근에는 spray 제제도 이용되고 있다. 국소마취용으로 사용되는 리도카인은 태양에 의한 화상, 벌레물린 곳, 치질 등에 의한 가

려움증 등의 피부질환에서 이명, 발치 등의 경미한 외래 수술 등에 이르기까지 다양하게 이용되고 있으며 통증클리닉에서 국소통증의 완화를 위하여 사용되고 있다.³⁾

리도카인은 정맥투여 시 주입 양과 주입속도의 조절에 이상이 생길 경우 투여용량 과다로 인하여 저혈압증, 부전수축, 호흡정지, 발작, 혼수 등의 부작용을 초래하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾

일반적으로 리도카인의 국소마취작용을 증강시키기 위하여 에피네프린을 복합하여 사용할때 국소마취의 지속시간이 크게 증가할 수 있다. 이는 적용부위에서 혈관을 수축시킴으로써 전신 순환계로의 흡수를 감소시켜 대사 되기 전에 국소마취 작용을 지속시킬 수 있다.⁵⁾ Williams 등⁶⁾은 초음파에 의한 3종류의 국소마취제의 *in vivo* 흡수에 관하여 보고하였으며, McElenny 등⁷⁾은 lidocaine의 초음파에 의한 흡수 촉진 효과를 보고한바 있다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)290-1570, E-mail : yang787878@hanmail.net

최근 경피흡수를 통한 약물의 전달 방법에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 경피흡수 제제는 경구 또는 주사를 통한 약물수송에 비하여 간 초회통과 효과(first pass effect)를 피할 수 있으며, 환자가 간편하게 사용할 수 있고, 약효의 지속이 가능하다는 등 여러 가지 잇점이 있다.⁸⁾ 그러나 경피흡수에서 인체의 장벽으로 작용하는 각질층의 낮은 투과도로 인하여 유효농도에 도달하는데 어려움이 있다. 일반적으로 약물의 경피흡수는 단순확산에 의하며 이에 따라 각질층이 흡수의 율속단계로 작용하는 경우가 많다.⁹⁾ 따라서 분자량이 작은 소수의 약물이 경피흡수에 유리하다. 이와 같이 많은 약물이 피부에 제한을 받기 때문에 이를 해결하기 위한 수단으로 각질층의 장벽기능을 감소시켜주는 용매, 계면 활성제, 알콜류 같은 경피흡수 촉진제가 이용되거나 물리적 인자인 전류, 초음파 등의 방법이 도입되고 있다.¹⁰⁾

직류전류를 이용한 iontophoresis¹¹⁾는 직류에 의해 약물의 전하분자를 피부를 투과하여 수송하며, electrophoresis는 고전압 맥동전류를 적용하여 형성되는 일시적인 미세 구멍을 통해 약물의 투과를 촉진시킨다.¹²⁾ 그러나 iontophoresis는 적용 시 pH의 변화와 전류 밀도의 증가로 인하여 피부 화상을 유발시킬 우려가 있으며, 약물 선택의 범위가 좁아 용액상태의 극성물질에 주로 적용되는 단점이 있다.¹³⁾ 이에 반하여 초음파를 이용하는 phonophoresis는 적용 시 피부화상에 대한 위험이 적으며, iontophoresis와 달리 약물의 이온화가 필요하지 않아 적용약물의 범위가 넓고, 투과 깊이가 약 5 cm 정도로 iontophoresis에 비하여 낮아 안전하며, 치료 시 적용시간이 짧아 임상적용이 용이한 것이 장점이다.^{14,15)}

초음파는 약물 또는 피부에 압력을 가하고, 수용체의 용액-막 전위 에너지 장벽을 감소시킴으로써 피부투과에 대하여 영향을 준다. 또한 충격파에 의하여 세포 내 기포가 파괴되며 공동화 현상이 일어나게 된다.¹⁶⁾ 이에 따라 조직액의 운동이 유발되어 막 투과성을 개선시킴으로써 약물의 피부투과도를 증가시킬 수 있다. 초음파에 의해 조직의 미세진동이 증가되면 마찰열의 생성을 유도하여 조직온도를 증가시켜 열적효과를 얻을 수 있다. 초음파의 기계적 효과와 열적 효과에 의한 생물학적 변화는 혈류증진, 조직 재생력 증가, 막 투과성 증진, 조직순환 향상, 말초신경에 대한 효과, 근 이완 및 통증 완화 등이 보고되어있다.¹⁷⁾

초음파를 이용한 약물의 피부투과 효과는 다양한 약물에 적용되었는데 초음파에 의해 5-fluorouracil,¹⁸⁾ indomethacin,¹⁹⁾ isosorbide dinitrate과 antipyrin,²⁰⁾ hydrocortisone,²¹⁾ dexamethasone,²²⁾ trolamine salicylate²³⁾ 등 약물에 대한 초음파의 피부투과 촉진효과에 대하여 보고된바있다. 또한 piroxicam²⁴⁾ 및 triamcinolone acetoneide gel^{25,26)}의 초음파에 의한 피부투

과 실험에서 초음파 적용군은 대조군에 비하여 피부투과도가 증가됨을 보여주었다.

초음파의 적용으로 인하여 insulin,²⁷⁾ fentanyl and caffeine²⁸⁾ 등 약물에서 초음파 조사에 따른 약물의 분해는 일어나지 않는 것으로 보고되었다. 또한 insulin과 저분자량 heparin의 *in vitro* 및 *in vivo* 실험에서 생물학적 활성에는 영향이 없는 것으로 나타났다.²⁹⁾

본 연구에서는 리도카인을 피부를 통하여 효과적으로 투과시켜 국소 통증을 간편하게 제거하고자 피부투과에 필요한 수용성 겔의 제제설계와 초음파에 의한 투과 촉진양상에 대하여 검토하였다. 이를 위하여 Labrasol[®], Labrafil[®], Labrafac[®] 및 Transcutol[®]을 이용하여 리도카인 수용성 겔을 제조하였으며, 사용된 투과촉진제의 효과를 검토하고 피부투과에 유리한 초음파 조사 조건을 검토하였다. 또한 리도카인 수용성 겔의 hairless mouse의 적출피부에서의 피부투과와 초음파에 의한 투과변화를 측정하였고 *in vivo* 실험으로 리도카인 겔제를 도포한 후 자극에 대한 역치를 측정하여 리도카인 수용성 겔제의 초음파에 의한 피부투과 촉진효과를 평가하였다.

실험 방법

시약

리도카인과 carbomer 940, propylene glycol(이하 PG), triethanolamine은 Sigma사 제품(St. Louis, USA)을 사용하였고, polyethylene glycol-8-glyceryl caprylate/caprate(이하 Labrasol[®]), corn oil PEG-8 esters(Labrafil[®]), caprylic/capric triglyceride polyethylene glycol-4 complex(Labrafac[®]), 및 diethylene glycol monoethyl ether(이하 Transcutol[®])은 Gattefoss사 (France)의 제품을 사용하였다. 기타 시약은 시판 특급 시약을 사용하였다.

기기

High performance liquid chromatograph (LC-10AT, Shimadzu, Japan), Ultrasound unit (Sonopulse 590, Enraf-Nonius, Netherlands), Franz diffusion cell (FCDV-15, Lab Fine, Korea), Semmes-Weinstein Monofilaments (Sammons Preston, USA), Two point anesthesiometer (Sammons Preston, USA), Algometer (Somedic sale AB, Sweden), Myomed 932 (Enraf Nonius, Netherland)등을 사용하였다.

실험 동물

Hairless mouse(웅성, 25±5 g, Charles River Lab., USA)를 분양 후 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하며 일주일

Table I—Preparations of Lidocaine Hydrogel Containing Various Ingredients

Class	A	B	C	D
Lidocaine	5.0	5.0	5.0	5.0
Labrasol	-	5.0	-	-
Labrafil	-	-	5.0	-
Labrafac	-	-	-	5.0
Transcutol	10.0	10.0	10.0	10.0
PG	10.0	10.0	10.0	10.0
Carbomer 940	0.8	0.8	0.8	0.8
Triethanolamine	15.2	15.2	15.2	15.2
Ethanol	20.0	20.0	20.0	20.0
D.W	qs	qs	qs	qs
Total	100	100	100	100

간 안정화시킨 후 사용하였다.

리도카인 수용성 겔의 제조

리도카인 수용성 겔의 제조는 Chung 등²⁴⁾의 방법에 따라 실험하였다. 먼저 정제수 6.85 mL 및 Carbomer 940 100 mg을 가하여 Homomixer를 사용하여 교반하였다. 따로 리도카인 500 mg, propylene glycol 2.0 mL 및 Transcutol 1.0 mL을 혼합 용해시킨 후 위의 용액에 교반하면서 가하여 주었다. 혼합용액에 에탄올과 enhancer를 가하고 Triethanolamine을 소량씩 가하면서 교반하여 용액의 pH가 6.5가 되도록 조정한다 다음 리도카인 수용성 겔을 제조하였다.

Enhancer를 사용하지 않은 수용성 겔(A군)과 enhancer를 사용한 군으로써 Labrasol(B군), Labrafil(C군), Labrafac(D군)을 사용하여 4종류의 수용성 겔을 제조하였다.(Table I)

리도카인의 정량

수용성 겔중에 함유되어 있는 리도카인의 정량은 Kim 등³⁾의 HPLC 분석방법을 응용하였으며, 고정상으로는 μ -Bondapak C₁₈(3.9×300 mm)을 사용하였고, 이동상으로는 PBS buffer soln. (pH 7.4 buffer와 0.9% NaCl soln.의 1:1 혼합액)을 사용하였다. PH 7.4 buffer는 0.2M KH₂PO₄ 2.722 g을 정제수에 녹여 100 mL로 조제한 용액과 0.2 M NaOH 632 mg을 정제수 79 mL을 합하여 400 mL로 하였다. 검출은 파장 254 nm, 유속은 1.2 mL/min, 감도는 0.01 AUFs 이었고 얻어진 chromatogram의 면적을 측정하여 함량을 계산하였다.

수용성 겔의 피부투과 실험

수용성 겔의 피부투과 실험은 Bommannan 등¹⁶⁾의 방법에 따라 실험하였다. 먼저 수용성 겔제제를 각각 0.5 g씩 취

하고 Hairless mouse 피부에 도포한 후 Franz modified diffusion cell(area:1.77 cm², effective vol.:11.5 mL)에 장착하였다. Hairless mouse는 복부를 절개하고 피하지방 및 모세 혈관을 조심스럽게 제거한 후 사용하였다. 시험액은 pH 7.4 완충용액(10% PG)을 사용하였다. 시간별로 수기용액 100 μ L씩을 채취하고 새로운 시험액을 동량 보충하였다. 시험액은 37±0.2°C를 유지하도록 하였으며 cell 내의 교반속도는 600 rpm으로 고정하였다.

초음파 투과 실험

초음파의 frequency는 McElnay 등⁷⁾의 방법에 따라 실험하였다. 초음파 조사는 1 및 3 MHz로 조사하였고 intensity는 1.0, 1.5 및 2.0 W/cm²에서 실시하였으며 receptor medium의 온도는 36°C에서 투과량을 측정하였다.

투과시간은 30분부터 180분까지 흡수되는 리도카인의 양을 HPLC법으로 측정하였다.

초음파 조사방법은 Hoogland¹⁷⁾의 방법에 따라 continuous mode에서는 5분 적용한 후 25분간 휴지기를 가졌으며, pulsed mode에서는 실험 종료까지 휴지기 없이 적용하였다.

초음파의 파장과 intensity, 적용 mode에 따른 리도카인의 피부투과에 미치는 영향을 비교 평가하였다.

경피 흡수 자료 분석

피부의 단위 면적당 통과한 리도카인의 양을 시간에 대한 함수로 나타낸 후 다음의 식을 이용하여 투과 파라미터들을 구하였다.³⁰⁾

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

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

- J_s : 평형 상태에서의 투과 속도(μ g/cm²/hr)
- A : 투과가 일어나는 피부의 면적(cm²)
- (dQ/dt)_{ss} : 평형 상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양(μ g/hr)
- C : 제제 중 약물의 농도(μ g/mL)
- K : 약물의 분배계수(피부/기체)
- h : 피부의 두께(cm)
- D : 피부를 통한 약물의 확산 계수(cm²/hr)
- T_L : lag time(hr)

통증역치실험

실험 대상자- 건강한 성인 남녀(나이 20.5±1.9세, 신장

162.1±3.29 cm, 체중 55.9±1.25 kg) 18명을 대상으로 하였다. 실험에 영향을 주는 선행질환이나 감각장애가 있는 자, 현재 상지에 통증이 있거나 이로 인해 약물을 복용하는 자 등은 제외시켰다. 실험기간 중 술, 약물 등은 복용하지 못하도록 하였다.

초음파에 의한 리도카인 겔의 흡수촉진 효과를 *in vivo* 상에서 알아보기 위하여 실험군은 모두 세 그룹으로 나누어 실험하였다.

피험자들을 무작위 추출법을 이용하여 리도카인이 함유되지 않은 겔을 바르고 초음파를 적용한 실험군(이하 A군), 초음파의 조사 없이 리도카인 겔만을 바른 군(이하 B군), 및 리도카인 겔을 바르고 초음파를 적용한 실험군(이하 C군)으로 분류하였으며, 각 군 당 6명으로 하였다.

초음파 치료방법 - 대조군과 초음파군은 초음파 치료도자의 기술적 사양이 geometric area(GA)가 1.4 cm², effective radiating area(ERA)가 0.8 cm², beam non-uniformity ratio(BNR)가 6.0 max인 것을 사용하였으며, 치료 매개변수는 지속 양식으로 주파수는 1 MHz, 치료용량은 1.0 w/cm² SATA, (spatial average temporal area intensity)으로 하였으며, 치료면적은 ERA의 4배, 치료시간은 10분으로 하였다.

초음파의 조사를 위한 실험부위는 비우수 내측전완 중간부를 선택하였다. 먼저 약 5 g의 리도카인 겔을 환부에 바른 후에, 초음파 치료도자를 회피반응이 출현하지 않을 정도로 가볍게 압박하면서 치료도자의 표면과 피부표면이 직각을 이루도록 접촉하여 초음파 빔이 반사 및 굴절되어 에너지 손실이 일어나지 않도록 하였다. 치료도자 적용기술은 지속양식으로 음파영동 치료 시 가장 많이 사용하는 이동법을 선택하여 규정속도인 1.0 inch/sec로 환부 전체에 방사가 균등하게 되도록 규칙적으로 원을 그리며 문질러 주었다. B군은 리도카인을 함유하지 아니한 겔을 사용하여 10분 동안 조사하였으며 C군은 리도카인을 함유한 겔을 이용하여 동일하게 조작하였다.

실험 시작 후 10, 15, 30, 45 및 60분마다 역치를 측정하였으며 실험 전 수치와 비교하여 마취효과를 판단하였다.

Mechanical threshold test (MTT)-1) Tactile detection threshold (TDT): TDT측정은 Hanne 등³¹⁾의 방법에 따라 실험하였다. 표재성 촉각검사로 hair filament로 촉각을 인지하는 압력을 측정하였는데 hair filament는 굵기와 길이에 따라 압력이 다르므로 표재성 감각신경의 마취상태를 알아 볼 수 있다. Hair filament의 range는 2.83~6.65 g의 촉각제를 사용하여 측정하였다. 2) Two point discrimination (2 PD): 2 PD측정은 Holger 등³²⁾의 방법에 따라 실험하였다. Complex multimodal sensory test로 2점간의 거리의 변화에 따라 2점

으로 식별이 가능한 최소거리(mm)를 측정하여 표시하였다.

3) Pressure pain threshold (PPT): PPT측정은 Eva 등³³⁾의 방법에 따라 실험하였다. 심부압통검사로 압통계(algometer)로 실험부위를 압박하여 통각이 느껴지는 압력(kg)을 측정하는 것으로 application tip의 굵기에 따라 sharp tip(반경 0.1 mm)과 blunt tip(반경 0.5 mm)으로 구분하여 실험하였다.

Electrical threshold test (ETT)-1) Electrical detection threshold (EDT): EDT측정은 Johnson 등³⁴⁾의 방법에 따라 실험하였다. 파형단상 직사각형파 맥동전류를 이용하여 pulse duration(위상기간)을 1.0 ms, 맥동간격 pulse interval 500 ms 로 고정한 다음 비우수 전완부 내측 중간부위에서 전기자극감을 느끼는 최초 강도를 측정하였다. 2) Electrical pain threshold (EPT): EPT측정은 Rieb 등³⁵⁾의 방법에 따라 실험하였다. Electrical detection threshold와 동일한 방법으로 전기적 자극을 가하였을 때 통증을 느끼는 역치를 측정하였다.

실험 결과

리도카인 수용성 겔의 제조

리도카인 수용성 겔의 제조는 enhancer로서 Labrasol[®], Labrafil[®] 및 Labrafac[®]을 사용하였고 용해보조제로 transcutoil[®]을 사용하였으며 투과촉진제로 propylene glycol 및 ethanol을 사용하였다. 겔화제로서는 carbomer 940을 사용하였고 triethanolamine을 가하여 pH 6.0~6.5로 조정하였을 때 점도가 높아지기 시작하였으며 4°C에서 24시간 방치 했을 때 안정한 수용성 겔이 형성되었다. 제조된 겔을 37 및 50°C조건에서 6개월 간 보존하였으나 외관의 변화는 나타나지 않았다.

리도카인의 분석

Kim 등³⁾의 방법을 응용하여 수용성 겔 중 리도카인을 정량한 결과 파장 254 nm에서 리도카인의 retention time은 약 3.5분에 나타났으며 분리도는 양호하였고 피크는 대칭적이었다 (Figure 1).

검량선 작성 결과 리도카인 농도 0~1000 µg/mL까지 양

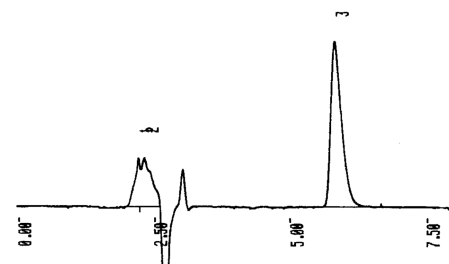


Figure 1—Chromatogram of lidocaine by HPLC.

Table II—Permeation Parameters of Lidocaine Gel through Excised Hairless Mouse Skins

Class	Parameters		
	Cumulative amount for 3 hr ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	T_L (hr)
A	355.2±36	118.4±16	0.49±0.2
B	597.6±25	199.2±22	0.38±0.18
C	514.8±34	771.6±19	0.41±0.1
D	451.0±22	150.3±11	0.42±0.12

Each data represents the mean±SE from 5 experiments

호한 직선성을 보여주었으며 $y=1373.1x+5265.1$ 이었고 $r^2=0.999$ 로 나타났다.

피부투과 실험

Bommannan 등¹⁶⁾의 방법을 응용하여 수용성 겔을 hairless mouse의 피부에 도포하고 리도카인의 투과량을 측정 한 결과 3시간 후 투과된 양을 비교해보면, 초음파를 조사하지 않았을 때 enhancer를 사용하지 않은 A군에서 $355.2\pm36 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 나타난 반면, B군에서는 $597.6\pm25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, C군에서는 $514.8\pm34 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, D군에서는 $451.0\pm22 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로써 Labrasol을 사용한 B군이 가장 높은 수치를 나타내었다.

단위시간당 투과량은 A군에서 $118.4\pm16 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 나타났고, lag time은 0.49 ± 0.21 hr이었으며 B군에서는 $199.2\pm22 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 를 나타내었고 lag time은 0.38 ± 0.18 hr이었다 (Table II).

McElnay 등⁷⁾의 방법에 따라 초음파 조사조건을 검토하기 위하여 먼저 주파수에 따른 리도카인의 투과량을 비교해보면 3시간 후에 A군에서는 3 MHz에서 $480.9\pm27 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 나타난 반면 1 MHz에서는 $735.4\pm32 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 50%이상 높아졌고, B군에서는 3 MHz에서 $822.4\pm34 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 인 반면 1 MHz에서는 $1274.2\pm42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 나타나 동일한 결과를 나타냄으로써 3 MHz에 비하여 1 MHz에서 리도카인의 투과량이 훨씬 증가된 것으로 나타났다 (Table III, Figure 2).

Hoogland¹⁷⁾의 방법에 따라 초음파의 조사방식에 의한 리도카인의 투과속도를 비교해보면 pulse mode에서는 3시간 후 A군에서 $470.6\pm24 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 인 반면 Continuous mode에서는 $735.4\pm32 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 50%이상 높아졌고, B군에서는 pulse mode에서 $840.9\pm32 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이었으나 Continuous mode에서는 $1274.2\pm42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 높아졌다 (Figure 3).

초음파의 강도가 리도카인의 투과에 미치는 영향을 비교해보면 $1.0 \text{ W}/\text{cm}^2$ 에서는 3시간 후 A군에서 $514.7\pm19 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 인데 비하여 $2.0 \text{ W}/\text{cm}^2$ 에서는 $735.4\pm32 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 40%이상 높아졌고 B군에서는 $1.0 \text{ W}/\text{cm}^2$ 에서 $917.4\pm26 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이

Table III—Comparison of Permeation Amounts of Lidocaine Gel through Excised Hairless Mouse Skins with Ultrasound

Variables	parameters	
	3 MHz	1 MHz
A	480.9±27	735.4±32
B	822.4±34	1274.2±42
C	659.8±29	950.8±35
D	609.6±24	925.5±30

Each data represents the mean±SE from 5 experiments

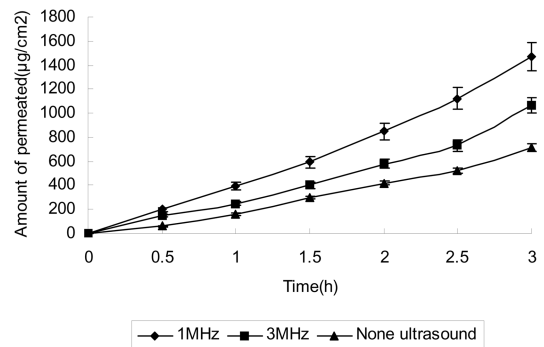


Figure 2—Effects of various frequency under B group in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin. Each bar represents the mean±SE (n=5)

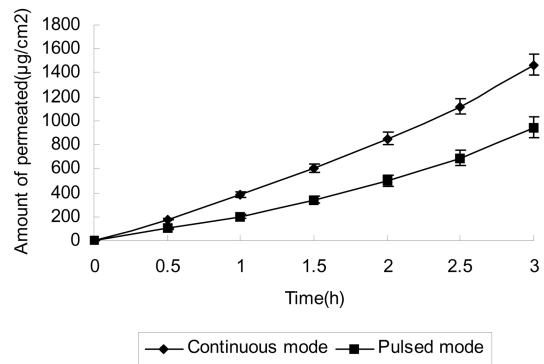


Figure 3—Effects of continuous and pulsed mode treatment under B group in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin. Each bar represents the mean±SE from (n=5)

었으나 $2.0 \text{ W}/\text{cm}^2$ 에서는 $1274.2\pm42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로 높아졌다 (Figure 4).

초음파 조사 조건을 1 MHz, Continuous mode 및 $2.0 \text{ W}/\text{cm}^2$ 로 하여 실험한 결과 A군에서는 $735.4\pm32 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 투과된 양이 비 조사군에 비하여 200%정도 높아졌고, B군에서는 $1274.2\pm42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 역시 200%이상 투과량이 증가 되는 것으로 나타났으며 C 및 D군에서도 각각 950.8 ± 35 , $925.5\pm30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 2배정도 증가되었다. 단위시간당 투

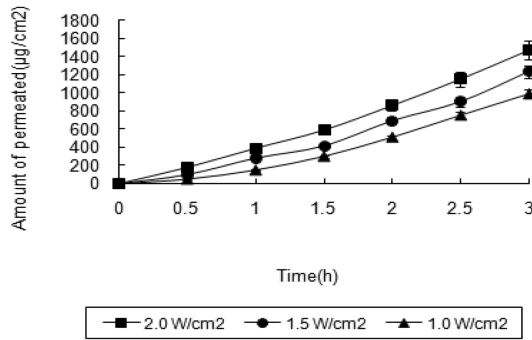


Figure 4—Effects of intensity under B group in cumulative skin permeation containing lidocaine through excised hairless mouse skin. Each bar represents the mean±SE from 5 experiments

과량은 A군에서 $245.16 \pm 28 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 나타났고 lag time은 $0.35 \pm 0.16 \text{ hr}$ 이었으며, B군에서는 $424.74 \pm 21 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 높아졌고 lag time은 $0.26 \pm 0.10 \text{ hr}$ 으로 나타났다 (Table III, Figure 5).

통증역치

Mechanical threshold test (MTT) –Hanne 등³¹⁾의 방법에 따라 Tactile detection threshold(TDT) 실험에서 Hair filament를 이용하여 표재성 촉각검사를 실시한 결과, 리도카인을 함유하지 않고 초음파를 조사하지 않은 K군(blank)에서는 $0.07 \pm .00 \text{ kg}$ 을 나타낸 반면, 리도카인을 함유하고 초음파를 조사하지 않은 L군(control)에서는 $0.18 \sim 0.24 \text{ kg}$ 를 나타냄으로써 2~3배 높아졌으나 리도카인을 함유하고 초음파

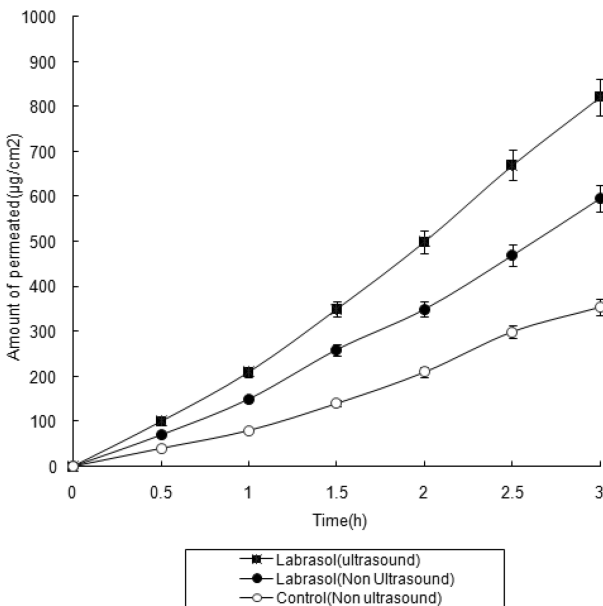


Figure 5—Effects of ultrasound under B group in cumulative skin permeation through excised hairless mouse skin. Each bar represents the mean±SE (n=5)

Table IV—Variation of Tactile Detection Threshold (TDT) Following Clinical Trial (kg)

Time (min)	Group		
	K	L	B
0	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00
10	0.07 ± 0.00	0.18 ± 0.17	0.18 ± 0.17
15	0.07 ± 0.00	0.24 ± 0.18	0.24 ± 0.18
30	0.07 ± 0.00	0.24 ± 0.17	0.35 ± 0.18
45	0.07 ± 0.00	0.24 ± 0.18	0.24 ± 0.18
60	0.07 ± 0.00	0.18 ± 0.17	0.18 ± 0.17

Each data represents the mean±SE from 6 experiments
 K group was treated with simple ultrasound gel base only
 L group was applied with lidocaine gel without ultrasound
 B group was applied with lidocaine gel with ultrasound

Table V—Variation of 2 Point Discrimination (2PD) Following Clinical Trial

Time (min)	Group		
	K	L	B
0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
10	1.46 ± 0.44	2.11 ± 0.60	$2.78 \pm 0.46^*$
15	0.96 ± 0.66	$2.20 \pm 0.42^*$	$3.33 \pm 0.54^{**}$
30	1.28 ± 0.43	$2.16 \pm 0.36^*$	$2.98 \pm 0.63^*$
45	1.07 ± 0.71	2.11 ± 0.52	2.40 ± 0.52
60	1.22 ± 1.43	1.28 ± 0.54	1.28 ± 0.37

Each data represents the mean±SE from 6 experiments
 K group was treated with simple ultrasound gel base only
 L group was applied with lidocaine gel without ultrasound
 B group was applied with lidocaine gel with ultrasound
 *Significant different from K group.
 **Significant different from L group.

를 조사한 B군에서는 $0.24 \sim 0.35 \text{ kg}$ 으로 증가하였으나 모든 실험군 간의 유의성은 나타나지 않았다 (Table IV).

Holger 등³²⁾의 방법에 따라 Two point discrimination(2PD) 실험에서 촉각을 느낄 수 있는 두 점간의 거리를 측정 한 결과 K군(blank)에서는 시간에 따라 크게 변화하지 않았으나 L군(control)과 B군에서는 30분 후까지 급격히 증가하였으며 그 이후에는 서서히 감소하는 양상을 나타내었다. L군에서는 15분과 30분에서 각각 $2.20 \pm 0.42 \text{ mm}$, $2.16 \pm 0.36 \text{ mm}$ 으로 K군에 비하여 역치가 유의성 있게 증가하였으며, B군에서는 15분과 30분 후 각각 $3.33 \pm 0.54 \text{ mm}$, $2.98 \pm 0.63 \text{ mm}$ 으로 L군에 비하여 훨씬 높은 수치를 보여주었다 (Table V).

Eva 등³³⁾의 방법에 따라 Pressure pain threshold(PPT) 실험에서 심부압통에 대한 리도카인의 효과를 Sharp tip과 Blunt tip을 사용하여 비교 측정 한 결과, K군에 비하여 L군과 B군에서 약간 증가된 경향을 나타내었다. 먼저 Sharp tip을 사용한 방법에서는 K군에서는 60분까지 역치의 상승이 아주 적었으나, L군에서는 15분, B군에서는 10분후에 유의

성 있는 역치의 상승이 관찰되었다. 한편 Blunt tip을 사용한 PPT 측정 결과, L군에서는 30분후에, B군에서는 15분후에 유의성 있는 역치의 상승이 관찰되었다. Sharp tip을 사용한 경우와 blunt tip을 사용한 경우 모두 유사한 결과를 나타내었다 (Tables VI,VII).

Electrical threshold test (ETT) -Johnson 등³⁴⁾의 방법에 따라 Electrical detection threshold(EDT) 실험에서 표재성 촉각을 비교 실험한결과, K군에서는 시간에 따른 변화가 나타나지 아니 하였으나 L군과 B군에서는 실험시작 10분부터 증가하여 15분까지 지속되었으며 그 이후에는 다시 서서히 감소하는 경향을 나타내었다. L군에서 10분과 B군에서 10분 및 15분에 각각 K군에 비하여 유의성 있는 역치의 상승이 나타났다. B군에서는 10분 후 0.36±0.04 mA로 L군 0.26±0.04 mA에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다 (Table VIII).

한편 Rieb 등³⁵⁾의 방법에 따른 Electrical pain threshold (EPT)실험에서 표재성 통증 감각 역치를 측정된 결과, K군

Table VI-Variation of Pressure Pain Threshold (Sharp Tip) Following Clinical Trial

Time (min)	Group		
	K	L	B
0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
10	0.10±0.05	0.16±0.03	0.22±0.04*
15	0.12±0.04	0.21±0.04*	0.22±0.03*
30	0.13±0.03	0.17±0.03	0.18±0.04
45	0.14±0.04	0.15±0.04	0.17±0.05
60	0.13±0.04	0.17±0.05	0.18±0.04

Each data represents the mean±SE from 6 experiments
 K group was treated with simple ultrasound gel base only
 L group was applied with lidocaine gel without ultrasound
 B group was applied with lidocaine gel with ultrasound
 *Significant different from K group

Table VII-Variation of Pressure Pain Threshold (Blunt Tip) Following Clinical Trial (kg)

Time (min)	Group		
	K	L	B
0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
10	0.12±0.03	0.12±0.03	0.15±0.03
15	0.12±0.05	0.13±0.04	0.20±0.04*
30	0.11±0.03	0.16±0.03*	0.19±0.03*
45	0.11±0.04	0.16±0.03	0.14±0.03
60	0.12±0.03	0.15±0.04	0.15±0.02

Each data represents the mean±SE from 6 experiments
 K group was treated with simple ultrasound gel base only
 L group was applied with lidocaine gel without ultrasound
 B group was applied with lidocaine gel with ultrasound
 *Significant different from K group

Table VIII-Variation of Electrical Detection Threshold (EDT) Following Clinical Trial (mA)

Time (min)	Group		
	K	L	B
0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
10	0.17±0.05	0.26±0.04*	0.36±0.04*#
15	0.19±0.04	0.25±0.05	0.30±0.05*
30	0.19±0.05	0.23±0.06	0.28±0.06
45	0.18±0.06	0.20±0.04	0.24±0.05
60	0.16±0.07	0.19±0.06	0.20±0.05

Each data represents the mean±SE from 6 experiments
 K group was treated with simple ultrasound gel base only
 L group was applied with lidocaine gel without ultrasound
 B group was applied with lidocaine gel with ultrasound
 *Significant different from K group
 #Significant different from L group

Table IX-Variation of Electrical Pain Threshold (EPT) Following Clinical Trial (mA)

Time (min)	Group		
	K	L	B
0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
10	1.85±0.65	8.98±2.28*	14.68±1.66*#
15	1.36±0.85	10.32±1.64*	16.44±2.39*#
30	1.39±0.24	10.31±2.55*	14.49±1.52*#
45	1.68±0.92	8.90±1.97*	12.44±2.78*
60	2.11±0.71	6.52±1.39*	9.61±3.29*

Each data represents the mean±SE from 6 experiments
 K group was treated with simple ultrasound gel base only
 L group was applied with lidocaine gel without ultrasound
 B group was applied with lidocaine gel with ultrasound
 *Significant different from A group
 #Significant different from B group

에서는 시간에 따른 값의 변화를 나타내지 아니하였으나 L군과 B군에서는 15분 후까지 증가되는 양상을 보이다가 그 이후 서서히 감소되는 경향을 나타내었다. 모든 시간대에서 L군과 B군에서 K군에 비하여 유의성 있는 역치의 상승이 나타났다. K군, L군 및 B군에서 15분 후 각각 1.36±0.85, 10.32±1.64 및 16.44±2.39 mA를 나타내었으며, 30분에서는 각각 1.39±0.24, 10.31±2.55 및 14.49±1.52 mA를 나타내었다. 10분, 15분 및 30분에서 B군은 L군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다 (Table IX).

고 찰

국소마취제는 국소적용 혹은 주사에 의해서 지각신경 impulse의 전도를 줄이거나 억제하여 감각의 가역적 손실을 유도한다.³⁶⁾ 또한 이들의 작용은 신경세포막 효과를 가지는

것이라 할 수 있다.

국소마취제의 부작용은 마취제 사용의 오류나 교감신경의 차단에 의해 발생하는데 이는 급격한 약물의 혈중농도 상승이나 혈관수축제의 병용에 기인한다. 리도카인의 다른 부작용으로는 심부전환자의 처치에 의해 CNS에 대한 정신작용이 보고되었으며,³⁷⁾ skin에 대하여 소아의 치료 중 홍반과 색소침착³⁸⁾ 등이 보고 되어 있다.

피부투과율이 B군에서 A군보다 월등하게 높은 것은 enhancer인 Labrasol[®]의 hydrophilic lipophilic balance(HLB)가 14.0으로써 가장 피부 친화력이 높는데 기인하며, Labrafil의 HLB는 6~7, Labrafac의 HLB는 4.0으로써 지용성이 너무 높아 피부에 대한 투과력이 상대적으로 저하된 것으로 사료된다.

Frequency에 따른 초음파의 조사효과는 1 MHz에서 3 MHz에 비하여 전반적으로 50%이상 투과율이 높아졌는데 이는 긴 파장에서 에너지가 높은 짧은 파장에 비하여 심부투과 효과가 더 큰 것으로 인정된다.

초음파의 intensity에 따른 효과는 2.0 w/cm²에서 1.0 w/cm²에 비하여 피부투과 촉진효과가 약 40%정도 높아졌고, 초음파 mode에 따른 비교결과 3시간 후 continuous mode가 pulsed mode보다 훨씬 높은 투과율을 나타내었다.

결과적으로 enhancer로서 Labrasol을 사용하고 1 MHz, 2.0 w/cm² 및 continuous mode에서 초음파를 조사시킨 제제에서는 초음파를 조사하지 않은 제제에 비하여 200%이상의 피부투과 촉진효과를 나타내었다. 이는 피록시킴²⁴⁾ 및 트리암시놀론 아세트나이드 겔^{25,26)}의 초음파에 의한 피부투과 실험결과와 유사한 것으로 인정되고 있다.

Mechanical threshold test(MTT) 실험에서 Hair filament를 이용한 Tactile detection threshold(TDT) 실험결과는 리도카인 수용성 겔에 초음파를 조사한 군이 조사하지 않은 군보다 비교적 높은 수치를 보여주었으나 유의성은 나타나지 않는 반면, Two point discrimination(2 PD) 실험에서는 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 훨씬 높은 수치를 나타냄으로써 통증 역치가 유의성 있게 증가함을 알 수 있었다. Pressure pain threshold(PPT) 실험에서 Sharp tip을 사용한 것은 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 통증 역치의 상승이 5분정도 단축되었고, blunt tip을 사용한 경우 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 15분정도 단축됨으로써 훨씬 빠른 효과를 나타내었다.

한편 Electrical threshold test(ETT)실험에서 표재성 촉각을 측정된 결과는 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 10분 후에 40%정도의 역치 상승치를 보여주었고, Electrical pain threshold(EPT)실험에서 표재성 통증 감각역치를 비교한 결

과는 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 10분에서 30분까지 유의성 있는 역치 상승이 지속되었다.

결 론

리도카인의 경피 흡수를 촉진시키고 진통효과를 증강시키기 위하여 수용성 겔을 제조하고 피부투과 실험, 초음파 조사 실험 및 통증역치 실험을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

리도카인 수용성 겔의 기체에 따른 피부투과 속도는 enhancer로서 Labrasol[®]을 사용한 기체에서 가장 높게 나타났다. 초음파의 Frequency에 따른 리도카인의 피부 투과율을 비교해보면 3 MHz에 비하여 1 MHz에서 훨씬 높은 투과율을 나타내었고, 초음파의 mode에 의한 투과량은 pulsed mode에 비하여 continuous mode에서 더 좋은 성적을 보여주었으며, 초음파의 intensity는 2.0 w/cm²에서 가장 높은 투과량을 유지하였다.

따라서 Labrasol[®]을 사용한 수용성 겔을 도포한 후 초음파를 1 MHz, continuous mode, 2.0 w/cm²의 조건으로 조사시킨 결과 대조군에 비하여 2배 이상 높은 피부투과 속도를 나타내었다.

Mechanical threshold test(MTT) 실험에서 Two point discrimination(2 PD) 및 Pressure pain threshold(PPT) 측정 결과 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 유의성 있는 역치 상승치를 나타내었고 통증 억제시간도 단축되었다.

Electrical threshold test(ETT) 및 Electrical pain threshold(EPT)실험에서도 초음파 조사군이 비조사군에 비하여 훨씬 높은 역치 상승치를 나타내었으며, 통증억제시간도 길게 지속되었다.

이상의 실험결과 리도카인 수용성 겔에 enhancer로서 Labrasol[®]을 사용하고 초음파를 조사시킬 경우 리도카인의 통증억제 효과를 더욱 크게 증강시킬 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2007년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구(우석대학교 헬스케어기술개발사업단)이며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Kundu S. and Achar S., Reated Articles., Links., Principles

- of office anesthesia part II. Topical anesthesia. *Am Fam Physician.*, **66**(1), 99-102 (2002).
- 2) Machet L. and Boucaud A., Phonophoresis efficiency, mechanisms and skin tolerance, *Science Direct*, **243**(1-2) 1-15 (2002)
 - 3) Jae-Hong Kim., Byung-chul Shin., Ho-Suk Choi., Sung-Soo Kim and Young-Do Park., Effect of Ionic Enhancers in the Iontophoresis of Lidocaine, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**(3) 171-177 (1999).
 - 4) James E.F., Reynolds(Ed.), The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *Martindale(30TH)*, The Pharmaceutical press, London, England, pp. 1010-1014 (1993).
 - 5) Stratford AF, Zoutman DE. and Davidson Js., Related Articles., Links., Effect of lidocaine and epinephrine on Staphylococcus aureus in a guinea pig model of surgical wound infection, *Plast Reconstr Surg.*, **110**(5), 1275-9 (2002).
 - 6) Williams AR., Related Articles., Links., Phonophoresis : an in vivo evaluation using three anaesthetic preparations, *Ultrasonics.*, **28**(3), 137-41(1990).
 - 7) McElnay JC., Matthews MP., Harland R. and McCaferty DF., Related Articles., Links., The effect of ultrasound on the percutaneous absorption of lignocaine, *Br J Clin Pharmacol.*, **20**(4) 421-4 (1985).
 - 8) Bronaugh RL, Maibach HI : Percutaneous absorption. *Marcel Dekker*, New York, 1-12 (1989).
 - 9) Schaefer H, Zesch A, Stuttgen G : Skin permeability. *Springer-Verlag*, New York (1982).
 - 10) Yong C.S., Rhee J.D. and Choi H.G., Factors affecting percutaneous absorption, *The J.S.B.R.*, **2**, 49-67 (2000).
 - 11) Riviere J.E. and Heit M.C., Electrically-assisted transdermal drug delivery, *Pharm. Res.*, **14**, 687-697 (1997).
 - 12) Burnette RR : Iontophoresis in transdermal drug delivery. J Hadgraft and RH Cuy(eds.). *Marcel Dekker*, New York, 247-291 (1989).
 - 13) Ahn H.A., Transdermal delivery of cationic drug, isopropamide through rat skin by iontophoresis, *Thesis of Pharm. Seoul Natl. Univ.*, (1991).
 - 14) Tyle P. and Agrawala P., Drug delivery by phonophoresis, *Pharmaceutical Research*, **6**(5), 355-359 (1989).
 - 15) Mitragotri S., Blankschtein D. and langer R., Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis, *Pharm. Res.*, **13**, 411-420 (1996).
 - 16) Bommannan, D., Okuyama H., Stauffer P., Guy R.H. and Sonophoresis. I. The use of high-frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery, *Pharmaceutical Research.*, **4**(9), 559-564 (1992).
 - 17) Hoogland R., *Ultrasound therapy, Instrument Manual*. Enraf Nonius, Amsterdam, 14-17 (1991).
 - 18) Meidan VM., Walmsley AD., Socker MF. and Irwin WJ., Ultrasound-enhanced diffusion into coupling gel during phonophoresis of 5-fluorouracil, *Int J Pharm.*, **185**(2), 205-13 (1999).
 - 19) Asano J., Suisha F., Takada M., Kawasaki N. and Miyazaki S., Effect of pulsed output ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats, *Biol pharm Bull.*, **20**(3), 288-91 (1997).
 - 20) Ueda H., Ogihara M., Sugibayashi K. and Morimoto Y., Difference in the enhancing effects of ultrasound on the skin permeation of polar and non-polar drugs, *Chem pharm bull.*, **44**(10), 1973-6 (1996)
 - 21) Bare AC, McAnaw MB., Pritchard AE., Struebing JG, Smutok MA., Christie DS., Domenech MA., Bare MA., Bloodworth ML. and Seal La., Phonophoretic delivery of 10% hydrocortisone through the epidermis of humans as determined by serum cortisol concentrations, *Phys Ther.*, **76**(7), 738-45 (1996).
 - 22) Franklin ME., Smith ST., Chenier TC. and Franklin RC., Effect of phonophoresis with dexamethasone on adrenal function, *J Orthop sports Phys Ther.*, **22**(3), 103-7 (1995).
 - 23) Ciccone CD., Leggin BG. and Callamaro JJ., Effects of ultrasound and trolamine salicylate phonophoresis on delayed-onset muscle soreness. *Phys Ther.*, **71**(9) 666-75 (1991).
 - 24) K.H.Chung, Y.I.Kim and J.H.Yang, Phonophoretic Delivery of Piroxicam., *J.Kor.Pharm. sci.*, **32**(4), 259-265(2002)
 - 25) K.S. Song, Y.I. Kim and J.H. Yang., Transdermal Delivery of Triamcinolone acetonide Gel by Ultrasound, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(2), 87-93 (2002).
 - 26) J.H.Yang, D.K.Kim, M.Y.Yun, T.Y.Kim and S.C.Shin., Transdermal Delivery System of Triamcinolone acetonide from a gel using Phonophoresis., *Arch. Pharm. Res.* **29**(5), 412-417(2006)
 - 27) Boucaud, A., Garrigue M.A., Machet L., Vallant L. and Patat F., Effect of sonication parameters on transdermal delivery of insulin to hairless rats, *J. Control. Release.*, **81**, 113-119 (2002).
 - 28) Boucaud A., Montharu J., Machet L., Arbeille B., Machet M. C., Sourmac M., Mavon A., Patat F. and Vaillant L., In vitro study of low-frequency ultrasound-enhanced transdermal transport of fentanyl and caffeine across human and hairless rat skin, *Int. J. Pharm.*, **228**, 69-77 (2001).
 - 29) Mitragotri S. and Kost J., Transdermal delivery of heparin and low-molecular weight heparin using low frequency ultrasound, *Pharm.Res.* **18**, 1151-1156 (2001).
 - 30) Barry B. W., *Dermatological Formulations*, *Marcel Dekker*, New York, 49-94 (1983).
 - 31) Hanne Gottrup, Jesper Nielsen, Lars Arendt-Nielsen and Troels S. Jensen, The relationship between sensory thresholds and mechanical hyperalgesia in nerve injury, *pain*, **75**, 321-329 (1998)
 - 32) Holger Holthusen., Stefan Irsfeld., Peter Lipfert. and Effect of pre- or post-traumatically applied i. v. lidocaine on primary and secondary hyperalgesia after experimental heat trauma in humans, *pain.* **88**, 295-302 (2000)
 - 33) Eva Kosek., Jan Ekholm. and Per Hansson., Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy

- controls, *pain.* **64**, 415-423 (1996)
- 34) Johnson M. I., Hajela V.K., Ashton C.H. and Thompson J.W., The effects of auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain threshold and autonomic function in healthy subjects, *pain.* **46**(3), 337-342 (1991).
- 35) Rieb L. and Pomeranz B., Alterations in electrical pain thresholds by use of acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation in pain - free subjects, *physical Therapy.* **72**(9), 658-667 (1992)
- 36) Parfitt K., *Martinadale*, 3rd edit., Pharmaceutical Press, London, UK, 1281-1298 (1999)
- 37) Turner W.M. Lidocaine and psychotic reactions, *Ann In tern Med.* **97**, 149-150, (1982)
- 38) Curley R.K. An unusual cutaneous reaction to lignocaine, *Br Dent J* **162**. 113-114, (1987)
- 39) Nussbaum E.L., Therapeutic ultrasound, Physical Agents Theory and Practice for The Physical Therapist Assistant, Yeongmun Publishing Company, *Seoul*, 95-102 (1996).
- 40) Cameron M.H. and Monroe L.G., Relative transmission of ultrasound by media customarily used for phonophoresis, *Phys. Ther.*, **72**, 142-148 (1992).
- 41) Dinno M.A., Dyson M., Young S.R., Mortimer A.J., Hart J. and Crum L.A., The significance of membrane changes in the safe and effective use of therapeutic and diagnostic ultrasound, *Phys. Med. Biol.*, **34**(11), 1543-1552 (1989).
- 42) Prithiruj P., Practical management of pain Vol. 2, Year book medical publishers Inc. Chicago, (1986)
- 43) Thomson I, Addition of hyaluronate to lignocaine with adrenaline for retrobulbar anaesthesia in the surgery of senile cataract. *Br J Ophthalmol.* **72**, 700-702, (1988)