Ketorolac Tromethamine과 Nalbuphine HCl 혼합액의 적합성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과

합 태 수 · 김 지 애 · 이 상 민

= Abstract =

The Compatibility of Mixed Solutions of Ketorolac Tromethamine with Nalbuphine HCl

Tae Soo Hahm, M.D., Jie Ae Kim, M.D., and Sang Min Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: In patient-controlled analgesia (PCA), ketorolac tromethamine has been mixed with nalbuphine HCl in the same PCA balloon or syringe. The compatibility of mixed drugs is an important factor in determining the effects of the administered drugs, so we examined the compatibility of the mixed solution of the both drugs in various dilutions.

Methods: Ketorolac tromethamine (K1, 3, 7, 19 group; n = 10/group) or nalbuphine HCl (N1, 3, 7, 19 group; n = 10/group) was diluted 1: 1, 3, 7, or 19 with normal saline and then the other drug was added. The presence of precipitates, turbidity by visual and spectrophotometric methods, and the pH of the mixed solutions were evaluated 0, 1, 6, 12 and 24 hours later.

Results: Precipitates were observed in all studied solutions except in solutions of nalbuphine HCl diluted 1: 19 with normal saline plus ketorolac tromethamine at the observed intervals. Turbid changes were observed in N1, 3, K1, 3, and 7, but significantly decreased from 6 hours after mixing. The pH of the K groups were significantly lower than those of the N groups.

Conclusions: The mixed solutions of ketorolac tromethamine with nalbuphine HCl were visually incompatible in almost all studied cases, so careful considerations are needed in mixing ketorolac tromethamine with nalbuphine HCl. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 1075~1080)

Key Words: Interactions, drug: incompatibility; ketorolac tromethamine, nalbuphine HCl.

서 론

수술 후 통증 관리를 위해 정맥내 자가조절 통증

치료가 보편적으로 시행되고 있으며 진통제로써 아편양제제나 비스테로이드 소염진통제가 단독 또는 병용하여 투여되고 있다. 대수술에서와 같이 심한 통증이 유발되는 경우에 보조 진통제로 사용되는 비스테로이드 소염진통제는 아편양제제의 필요량을 감소시켜 부작용을 최소화하고 아울러 진통효과를 증진시키는 작용을 한다.^{1,2)} 그러나 두 약제를 서로 따로 투여하는 경우에는 자가조절 통증 치료기기가 2대 필요할 뿐만 아니라 각각의 정맥로가 필요하다.

논문접수일 : 2000년 4월 28일

책임저자 : 합태수, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 마취과, 우편번호: 135-230
Tel: 02-3410-0364, Fax: 02-3410-0361
E-mail: tshahm@smc.samsung.co.kr.

따라서 사용상의 편리함과 경제적인 이유로 기기의 용기나 balloon에 함께 혼합하여 투여하는 방법이 여러 논문에서 보고되고 있다.³⁻⁸⁾

그러나 두 약제를 혼합하는 경우에 물리적 또는 화학적 반응에 의해 침전이 발생할 수 있어 약효가 저하되고 주입로가 폐쇄될 수 있어, 적절한 진통 효과를 기대하기가 어렵다. 비스테로이드 소염제인 ketorolac tromethamine (ketorolac)을 아편양제제와 혼합하여 사용하는 경우에 침전이 생성되며 특히 아편양 작용길항제인 nalbuphine HCl (nalbuphine)과 혼합 시 심한 침전이나 혼탁이 유발된다고 보고하였다.^{9,10)} 그럼에도 불구하고 이러한 방법이 임상적으로 빈번하게 사용되고 있고 혼합 후에도 장기간 투여되지만 그 동안 이에 대한 연구가 미비하였다. 특히 두 약제의 희석 정도나 혼합 순서 등에 따른 적합성 여부는 아직까지 보고되지 않았다.

이에 본 실험에서는 nalbuphine과 ketorolac의 희석 정도를 달리하여 두 약제를 혼합하여 혼합액의 침전, 혼탁, pH 등의 변화를 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

Ketorolac tromethamine(Tarasyn[®], Roche, 대한민국, 30 mg/ml)을 먼저 생리식염수와 1:1, 1:3, 1:7 그리고 1:19로 희석하여 4 ml가 되게 혼합하여 K1, K3, K7, K19인 4개의 군으로 나누었고 각 군은 10개로 하였다. 각 군에 해당하는 용기에 nalbuphine HCl (Nubain[®], 제일약품, 대한민국, 10 mg/ml) 40 mg인 4 ml를 첨가하여 총 용적 8 ml로 만들었다.

또한 혼합하는 순서를 달리하기 위해 nalbuphine을 생리식염수와 같은 방법으로 희석하여 4 ml를 만들었고 N1, N3, N7, N19로 4개의 군으로 나누었고 각 군은 10개로 하였다. 각 군에 해당하는 용기에 ketorolac 120 mg인 4 ml를 혼합하여 총 용적을 8 ml로 하였다.

각각의 혼합액 중 4 ml는 투명한 일회용 플라스틱 cuvette에 담아 침전유무, 시각적 혼탁 정도와 흡광도를 측정하였고, 나머지 4 ml는 일회용 플라스틱 튜브에 담아 혼합액의 pH를 측정하였다. 각각의 측정은 혼합 직후, 혼합 후 1시간, 6시간, 12시간 및 24시간에 실시하였으며, 측정하지 않는 동안에는 빛에 의한 변색과 침전의 가능성을 배제하기 위해 빛

이 차단되는 밀폐된 용기 안에 보관하였다.

침전의 유무는 형광등 조명 밑에서 흰색과 흑색의 배경으로 동일인에 의해 육안으로 관찰하였다. 혼합액의 시각적 혼탁도는 ketorolac 2 ml와 생리식염수 2 ml의 혼합액에서 육안으로 혼탁이 관찰되지 않는 상태를 0점으로 하였고 phenytoin sodium 2 ml와 5% 포도당용액 4 ml의 혼합액의 혼탁을 가장 심한 혼탁한 정도를 나타내는 4점으로 하였다. 또한 혼합 직후에 혼탁이 보이다 사라진 경우에 1점, 약간 흐려지는 경우에 2점, 중등도로 흐려지는 경우에 3점으로 점수화하여 흰색과 흑색의 배경에서 육안으로 관찰하였다. 흡광도의 측정은 UV-visible spectrophotometer (Biochrom 4060, Pharmacia-Biotech, USA)를 사용하였는데 대조치로 ketorolac 2 ml와 생리식염수 2 ml를 혼합한 용액을 사용하였다. 색깔이 흡광도에 영향을 미치지 않는 최소 파장인 650 nm에서 측정하였다. 혼합액의 pH 측정은 pH meter (model 420A, Orion, USA)를 이용하였고 측정 전에 pH 4.01, 7.50 지시액을 통해 보정하였다.

통계적 분석을 위하여 시간에 따른 군내의 비교는 Friedman repeated measured ANOVA on ranks를 시행하였고, 군간에 비교는 Kruskal-Wallis ANOVA on ranks를 시행하여 차이가 있는 경우에 Dunnett's me-

Table 1. Precipitates of Admixtures with Ketorolac and Nalbuphine

	0 h	1 h	6 h	12 h	24 h
K 1	+	+	+	+	+
K 3	+	+	+	+	+
K 7	+	+	+	+	+
K 19	-	-	-	+	+
N 1	+	+	+	+	+
N 3	-	+	+	+	+
N 7	-	-	+	+	+
N 19	-	-	-	-	-
Control	-	-	-	-	-

K groups (n = 10/group): ketorolac diluted 1: 1, 3, 7, 19 ratio with normal saline plus nalbuphine, N groups (n = 10/group): nalbuphine diluted 1: 1, 3, 7, 19 ratio with normal saline plus ketorolac, Control group (n = 10): ketorolac 2 ml with normal saline 2 ml, +: precipitates formation, -: no formation.

thod로 비교하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

Nalbuphine을 먼저 생리식염수로 1 : 19로 희석한 후 ketorolac을 혼합한 N19군에서만 24시간 동안 침전이 없었고 그 외에 나머지 혼합액의 경우에는 서로 정도의 차이는 있지만 침전이 생겼다. 특히 K19군에서는 혼합 후 침전이 없다가 혼합 후 12시간이 지나서 침전이 관찰되었고 N3군에서는 1시간에서, N7

에서는 6시간에서 각각 침전이 관찰되었다(Table 1).

각 군에서 시간에 따른 시각적 혼탁 정도는 N1, K1, K3군에서 혼합 직후와 혼합 후 1시간에 4점이었다. K7군은 혼합 직후 2점이었다가 혼합 후 1시간에서 0점으로 감소되었다. N3군에서는 혼합 직후 0점이었다가 혼합 후 1시간에서 2점으로 증가였다. 한편 모든 군에서 혼합 후 6시간 이후 시각적 혼탁 점수는 0점이었다.

각 군에서 시간에 따른 흡광도는 K1, N1, K3군에서 대조치에 비해 혼합 직후와 1시간에서 의미 있게 높은 수치를 나타내었다. 특히 N3군에서는 혼합 직

Table 2. Spectrophotometric Absorbance of Admixtures with Ketorolac and Nalbuphine

	0 h	1 h	6 h	12 h	24 h
K 1	3.0 ± 0.0*	3.0 ± 0.0*	0.203 ± 0.165 ^{0,1}	0.086 ± 0.045 ^{0,1,6}	0.063 ± 0.014 ^{0,1,6}
K 3	3.0 ± 0.0*	2.404 ± 0.300 ⁰	0.088 ± 0.025 ^{0,1}	0.106 ± 0.042 ^{0,1}	0.070 ± 0.016 ^{0,1}
K 7	0.089 ± 0.008	0.087 ± 0.011	0.095 ± 0.018	0.093 ± 0.016	0.084 ± 0.011 ⁶
K 19	0.079 ± 0.065	0.079 ± 0.005	0.075 ± 0.007 ^{0,1}	0.071 ± 0.007 ^{0,1,6}	0.063 ± 0.008 ^{0,1,6,12}
N 1	3.0 ± 0.0*	3.0 ± 0.0*	0.059 ± 0.00 ^{0,1}	0.082 ± 0.028 ^{0,1}	0.080 ± 0.034 ^{0,1}
N 3	0.067 ± 0.006	0.133 ± 0.055 ⁰	0.077 ± 0.014 ¹	0.072 ± 0.034 ¹	0.057 ± 0.067 ¹
N 7	0.066 ± 0.004	0.070 ± 0.004	0.061 ± 0.006 ^{0,1}	0.058 ± 0.005 ^{0,1}	0.056 ± 0.005 ^{0,1,6}
N 19	0.074 ± 0.007	0.074 ± 0.007	0.067 ± 0.006 ^{0,1}	0.066 ± 0.005 ^{0,1}	0.063 ± 0.005 ⁰
Control	0.075 ± 0.003	0.080 ± 0.002	0.082 ± 0.003	0.064 ± 0.003	0.068 ± 0.004

K groups (n = 10/group): ketorolac diluted 1: 1, 3, 7, 19 ratio with normal saline plus nalbuphine, N groups (n = 10/group): nalbuphine diluted 1: 1, 3, 7, 19 ratio with normal saline plus ketorolac, Control group (n = 10): ketorolac 2 ml with normal saline 2 ml, Values are mean ± SD. ⁰: P < 0.05 vs 0 hr, ¹: P < 0.05 vs 1 hr, ⁶: P < 0.05 vs 6 hr, ¹²: P < 0.05 vs 12 hr within each group, *: P < 0.05 vs control group.

Table 3. Changes of pH of Admixtures with Ketorolac and Nalbuphine

	0 h	1 h	6 h	12 h	24 h
K 1	4.06 ± 0.03*	4.11 ± 0.04	4.30 ± 0.06 ^{0,1}	4.41 ± 0.04 ^{0,1,6}	4.37 ± 0.04 ^{0,1}
K 3	3.85 ± 0.01*	3.88 ± 0.02 ⁰	4.04 ± 0.01 ^{0,1}	4.09 ± 0.02 ^{0,1,6}	4.05 ± 0.01 ^{0,1,6,12}
K 7	3.73 ± 0.01*	3.76 ± 0.03 ⁰	3.87 ± 0.02 ^{0,1}	3.92 ± 0.02 ^{0,1,6}	3.88 ± 0.02 ^{0,1,6,12}
K 19	3.68 ± 0.01*	3.69 ± 0.08 ⁰	3.77 ± 0.01 ^{0,1}	3.82 ± 0.01 ^{0,1,6}	3.79 ± 0.01 ^{0,1,6,12}
N 1	4.59 ± 0.06 [†]	4.67 ± 0.05 ⁰	5.18 ± 0.05 ^{0,1}	5.22 ± 0.06 ^{0,1,6}	5.46 ± 0.01 ^{0,1,6}
N 3	4.80 ± 0.03 [†]	4.81 ± 0.06	5.40 ± 0.02 ^{0,1}	5.47 ± 0.02 ^{0,1,6}	5.47 ± 0.02 ^{0,1,6}
N 7	5.26 ± 0.04 [†]	5.25 ± 0.04	5.40 ± 0.03 ^{0,1}	5.52 ± 0.02 ^{0,1,6}	5.50 ± 0.01 ^{0,1,6}
N 19	6.58 ± 0.26	6.58 ± 0.26	6.62 ± 0.25	6.63 ± 0.22	6.62 ± 0.25

K groups: ketorolac diluted 1: 1, 3, 7, 19 ratio with normal saline plus nalbuphine, N groups: nalbuphine diluted 1: 1, 3, 7, 19 ratio with normal saline plus ketorolac, Values are mean ± SD. ⁰: P < 0.05 vs 0 hr, ¹: P < 0.05 vs 1 hr, ⁶: P < 0.05 vs 6 hr, ¹²: P < 0.05 vs 12 hr within each group, *: P < 0.05 K groups vs N1 group, [†]: P < 0.05 N1, 3, 7 vs N19 group.

후에는 대조치와 차이가 없다가 1시간에서 의미 있게 높은 수치를 나타내었다. 그러나 대부분의 군에서 시간이 지나면서 흡광도의 수치가 감소하였다 (Table 2).

각 군에서 시간에 따른 pH 변화는 N1, 3, 7군과 K3, 7, 19군에서 혼합 후 6시간 이후에서 혼합 직후에 비해 의미 있게 증가하였다. 또한 N군에 비해 K군의 pH가 모든 관찰시간에서 의미 있게 낮았다 (Table 3).

고 찰

본 실험에서 회석정도를 달리하고 ketorolac과 nalbuphine의 혼합순서를 바꾸어 혼합하였을 때, nalbuphine을 생리식염수로 1 : 19 비율로 회석한 후 ketorolac을 혼합한 군만이 24시간 동안 침전이 관찰되지 않았고 그 외에 모든 군에서 침전 또는 혼탁이 생성되었다. 이것은 두 약제의 혼합이 시각적으로 적합하지 않지만 약제의 회석정도와 혼합순서에 따라 시각적 변화를 유발하지 않을 수도 있다는 것을 시사하고 있다.

약제를 혼합해서 사용할 경우에 혼합 용액의 적합성(compatibility)과 안정성(stability)을 관찰하는 것은 정확하고 적절한 약제의 전달과 안전한 치료를 위해 매우 중요하다. 두 약제의 혼합액에 대한 비적합성은 화학적 또는 시각적 비적합성으로 나누어 볼 수 있는데,^{11,12)} 이 중 화학적 비적합성은 비가역적인 반응으로 분자구조의 변화나 다른 화학구조로 재배열되는 것을 의미한다. 그러므로 약제의 효능이 변화하거나 유독한 물질이 형성되고 대부분 시각적 변화 없이 일어난다. 화학적 반응에 영향을 미치는 인자로는 용액의 pH, 온도, 빛 등이 있다. 한편 시각적 비적합성은 농도에 따른 침전생성이나 산 염기 반응과 연관이 있고 주로 용해도의 변화와 관련이 있다. 주로 침전이나 혼탁, 색깔 또는 점도 변화, 혼합되지 않는 용액 형성 등과 같은 시각적인 변화를 유발한다.

본 실험에서 혼합 후에 관찰된 침전의 양상은 투명한 별모양의 침전물과 백색의 침전물로 나타났고 별모양의 침전물은 용액 수면에 위치하는 반면 백색의 침전물은 cuvette의 표면에 부착되거나 바닥에 가라앉아 있었다. 비록 침전물의 양을 정량적으로 측정하지는 못했지만, 일단 생성이 되면 관찰기간 동안

안 계속 잔존해 있었다. 이것은 침전물이 비용해성 특징을 갖고 있다는 것을 시사한다고 하겠다. 또한 혼합 후 6시간 또는 12시간에서 침전물이 관찰되었는데, 이것은 혼합 직후 시각적 변화가 없는 경우일지라도 시간이 지남에 따라 침전물이 생성될 수 있음을 나타낸다. 그러므로 이러한 침전물이 혼합액에 담긴 용기의 출구나 여과기에 축적 되어 약제의 전달을 방해할 수 있다. 임상에서 사용되는 ketorolac과 nalbuphine의 회석 정도는 대부분 1 : 18-19 정도로^{7,8)} 본 실험에서 K19, N19 군의 회석 비율과 비슷하다.

약물을 혼합하는 경우에 시각적 변화를 유발할 수 있는 요인으로 pH의 변화가 있다. 약산이나 약염기에 해당하는 약물의 용해도는 용액의 pH와 약물의 pKa에 의해 영향을 받을 수 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 즉 약물의 이온화 형태의 비율과 비이온화 형태의 용해도를 결정한다. 본 실험에 사용된 ketorolac과 nalbuphine의 경우에 일정한 용해 상태를 만들기 위해 상업적으로 각각 pH 6.9-7.9, pH 3.0-4.2로 조제되었다. 그러므로 nalbuphine이 상대적으로 많이 혼합된 K군의 경우에 측정된 pH가 N군에 비해 의미 있게 낮았다. 혼합 후 pH가 혼합 전 ketorolac의 pH보다 낮아지면 비이온화 형태의 용해도에 영향을 미쳐 침전이 생성되었으리라고 생각된다.

또한 산 염기 반응으로 침전이나 혼탁한 복합물이 유발될 수도 있다.¹⁶⁾ 혼합 용액 내 탄소화합물의 양이온과 음이온이 전기적으로 작용하여 불용성의 염을 만들 수 있다. 이러한 반응의 정도는 이온의 전기적 활성도, 용액의 pH, 약물의 pKa, 혼합 순서나 약물 농도 및 혼합 후 시간 경과 등에 의해 영향을 받는다. 또한 약물에 포함된 buffer system이 pH의 변화에 대해 완충작용을 하여 영향을 끼칠 수 있다. 본 실험에 사용된 ketorolac은 약산염 형태의 약물인 반면 nalbuphine은 약염기염 형태의 약물로 여러 가지 요인에 의해 해리된 양이온과 음이온의 형태가 결합하여 불용성의 ketorolac 염이 형성되었으리라 생각된다.

또한 약제의 용액에 첨가된 물질에 의해 서로 침전이 유발될 수 있다. Nalbuphine에는 완충제로 무수 구연산, 구연산나트륨과 안정제로 피로아황산나트륨 그리고 방부제로 파라옥시안식향산 메칠, 파라옥시안식향산 프로필이 첨가되며 ketorolac과 마찬가지로 pH조절을 위해 HCl이나 NaOH 등이 첨가된다. 이러

한 첨가물에 의해 침전이 생길 가능성이 있다.

본 연구에서 nalbuphine이나 ketorolac을 생리식염수에 희석하여 혼합한 경우 침전이 형성되었다. 비록 혼합액에서 각 약물의 농도 측정과 같이 정량적인 방법이 이루어지지 않았지만, 침전에 인한 약제의 손실이 있을 수 있음을 예상할 수 있다. 또한 자가조절 통증기기의 용기나 balloon에 혼합하는 경우에 침전이나 화학적 반응으로 정해진 용량이 환자에게 투여되지 못해 효과적인 치료를 기대할 수 없을 뿐 아니라, 침전물이 용액의 주행로를 가로막아 환자에게 전달되지 못할 가능성이 있다.

혼합 약물의 혼탁 정도를 판정하는데 있어서 시각적 판정과 육안 관찰로 인한 객관성 결여를 보완하기 위한 목적으로 spectrophotometer를 통해 판정하는 방법이 사용된다.^{17,18)} 본 연구에서 시각적으로 혼탁이 생긴 군에서 시간이 지나면서 혼탁이 없어지고 6시간 이후에는 대조용액과 비슷한 정도를 나타내었다. 그러나 비록 육안으로 혼탁 정도가 대조용액과 같을지라도 흡광도의 수치는 증가하였다. 이것은 혼합액의 화학적 반응이 계속 진행이 되며, 안정되어 평형상태를 유지하기까지 상당한 시간이 소요된다는 것을 의미한다.

약물을 혼합해서 사용할 경우 이전의 경험, 약물의 물리, 화학적 성질이나 기존의 연구 등을 참고로 하여 부적합성을 예상하고 피하는 것이 가장 중요하다. 그러나 이런 자료가 없을 경우에 약물 혼합 시 우선, 한가지 약물을 정주용 희석용 수액에 먼저 혼합하여 반응 여부를 확인한 후 다른 약물을 혼합해야 하고 이때 고농도의 약물이나 용해성이 큰 약물을 먼저 혼합한 후 충분히 흔들어 주는 것이 농도나 pH layering을 막을 수 있다. 또한 사용 약제가 pH 변화에 민감하게 영향을 받는 경우에 혼합액의 pH에 영향을 더 많이 줄 수 있는 약제를 먼저 희석하여 pH변화를 감소시키는 것도 하나의 방법이다. 본 실험에서 nalbuphine을 먼저 희석한 군이 ketorolac을 먼저 희석한 군에 비해 pH가 높았고 시각적 변화가 적었다. 둘째로 화학적 구조가 유사한 약물은 비슷하게 반응한다는 것도 도움이 될 수 있다. 셋째 어떤 침전이나 색깔 반응은 나중에 쉽게 확인할 수 없는 경우가 많으므로 원래 색깔을 띄고 있는 약물은 나중에 혼합하는 게 좋다. 마지막으로 환자에게 투여하는 것과 같은 혼합 약물을 하나 더 만들어 장기

간 보관하여 관찰하다가 부적합성이 관찰될 경우 환자에게 투약을 중지시키는 것도 한가지 방법이 될 수 있겠다.

결론적으로 nalbuphine과 ketorolac을 희석정도와 혼합순서를 달리하면서 혼합하여 24시간 동안 관찰하였을 때, nalbuphine을 생리식염수로 1 : 19로 희석한 후 ketorolac을 혼합한 군을 제외하고 대부분에서 시각적인 변화가 유발되었다. 그러므로 두 약제의 혼합이 시각적으로 부적합하다는 것을 의미한다. 따라서 약물을 혼합해서 사용할 경우에는 항상 주의가 요망된다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Sevarino FB, Sinatra RS, Silverman DG: Intravenous ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia for management of postgynecologic surgical pain. *J Clin Anesth* 1994; 6: 23-7.
2. Etches RC, Warriner B, Badner N, Buckley DN, Beattie WS, Chan VWS, et al: Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1995; 81: 1175-80.
3. Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P: Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain* 1997; 73: 401-6.
4. Reuben SS, Connelly NR, Steinberg R: Ketorolac as adjunct to patient-controlled morphine in postoperative spine surgery patients. *Reg Anesth* 1997; 22: 343-6.
5. 김동희, 김성희: 복식 전자궁절제술 후 통증자가조절을 통해 ketorolac과 함께 투여한 Fentanyl과 Meperidine의 비교. *대한마취과학회지* 1997; 32: 985-9.
6. 고병일, 박상현, 윤명하, 유경연, 임응모: 전자궁절제술 후 자가진통법을 이용한 정맥내 Morphine과 Ketorolac의 비교연구. *대한마취과학회지* 1999; 36: 1008-16.
7. 조현숙, 이정은: 상복부 수술환자에서 Nalbuphine-Ketorolac의 정맥내 통증자가조절법에 의한 진통효과 및 선행진통의 평가. *대한마취과학회지* 1999; 37: 86-91.
8. 박성택, 김상태: 정맥 통증자가조절법을 이용한 Nalbuphine-Ketorolac과 Morphine-Fentanyl-Ketorolac의 술 후 진통 효과 비교. *대한마취과학회지* 1999; 36: 841-5.
9. Knapp AJ, Mauro VF, Alexander KS: Incompatibility of ketorolac tromethamine with selected postoperative drugs. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 2960-2.
10. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH, Dewey DR, Fong PA, Ford ME, et al: AHFS Drug information 99,

- Bethesda, ASHP Inc, 1999, pp 1737-44.
11. Trissel LA: Handbook on injectable Drugs. 8th ed. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists, 1994, pp 13-8.
 12. Newton DW: Physiochemical determinants of incompatibility and stability in injectable drug solutions and admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 1213-22.
 13. Webb JW: A pH pattern for i.v. additives. *Am J Hosp Pharm* 1969; 26: 31-5.
 14. Edward M: pH-an important factor in the compatibility of additives in intravenous therapy. *Am J Hosp Pharm* 1967; 24: 440-9.
 15. Newton DW, Kluza RB: pKa values of medical compounds in pharmacy practice. *Drug Intell Clin Pharm* 1978; 12: 546-54.
 16. Stella VJ: Chemical and physical bases determining the instability and incompatibility of formulated injectable drugs. *J Parenter Sci Technol* 1986; 40: 142-63.
 17. Trissel LA, Martinez JF: Visual, turbidimetric, and particle-content assessment of compatibility of vinorelbine tartrate with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 495-9.
 18. Dasta JF, Hale KN, Stauffer GL, Tschampel MM: Comparison of visual and turbidimetric methods for determining short-term compatibility of intravenous critical-care drugs. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 2361-6.
-