

Total Nutrient Admixtures(TNAs)에서 지질유제의 입자크기 분포 및 안정성

박승미[†] · 장은주 · 신완균 · 이병구 · 이민화*

서울대학교병원 약제부
서울대학교 약학대학*

Particle Size Distribution and Stability of Lipid Emulsion in Total Nutrient Admixtures

Seung Mi Park[†], Eun Ju Jang, Wan Gyoon Shin,
Byung Koo Lee and Min Wha Lee*

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital
College of Pharmacy, Seoul National University*

The particle size distribution and physical stability of commercial lipid emulsion inject, intralipos[®] before and after mixture with total parenteral nutrition(TPN) was tested. Three TNAs were prepared by adding intralipos to P-TPN, Neo-TPN and IVH-2 respectively. Particle size of fat emulsion in three TNA preparations were measured by using LPA-3000 photon correlater. Each TNAs was stored for 48 hours at 4°C and 25°C. During storage, three TNAs showed the particle size in the range of 40-1000nm(about 100% of total fat) and in the range of 1000-8000nm(less than 0.005% of total fat). All TNAs were stable in terms of pH and visual appearance. The results showed that added lipid emulsion was stable for 48 hours at 4°C and 25°C.

서 론

지질유제(lipid emulsion)를 포함하는 total parenteral nutrition(TPN)을 투여할 경우 아미노산, 당, 전해질만을 혼합하고 지질유제를 따로 투여하는 방법과 지질까지 포함한 제제를 조제하여 함께 투여하는 방법이 있으며, 후자는 three-in-one 또는 total nutrient admixtures(TNAs)라고 알려져 있다.¹⁾

TNAs를 이용할 때의 장점은 의료인이나 환자에게 있어 지질을 따로 투여할 때 생기는 번거로

움을 피할 수 있고 의료경비의 절감으로 인한 경제적 잇점도 있으며 또 지질을 한꺼번에 투여하는 것보다 일정량을 계속 주입함으로써 인해 신체의 지질 이용율이 증가되므로 결과적으로 영양적인 면에서도 유익하다.²⁾ 이러한 이유로 TNAs의 이용이 외국에서는 크게 증가하고 있는 추세이다. 현재 서울대학교 병원에서는 전자의 방법으로 TPN이 투여되고 있다.

지질유제는 수용성의 외상(external phase)과 400-500nm의 지질, 즉 지용성의 내상(internal phase)으로 구성되어 있어 혈액과 잘 혼합될 수

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

있으며 각 지방 입자는 유화제인 인지질에 의해 안정하게 분산되어있다. 그런데 유화제인 인지질이 음전하를 띄고 있기 때문에 양이온, 특히 마그네슘, 칼슘과 같은 2가 양이온의 영향으로 중화될 수 있으며 또 당 등에 의해 pH가 감소될 때도 인지질은 불안정해진다. 이렇게 되면 지방 입자끼리 응집(aggregation)이 일어나게 되고 응집된 지방 덩어리는 지질유제의 표면으로 떠올라 소위 크림분리(creaming)현상이 일어나게 되며 계속 진행되면 비가역적인 합일(coalescence)현상까지 일어나게 된다. 불안정해진 유제가 환자에게 정맥 투여될 때 지방입자에 의해 모세혈관 색전증 등의 부작용을 일으킬 수 있다.^{3,4)} 즉, TNAs의 방법으로 지질유제를 정맥주사 할 경우 생길 수 있는 부작용^{5,6)}은 지방의 입자크기와 직접적인 관계가 있다.^{7,8)} 따라서 TNAs중 지방의 입자크기가 유미구(chylomicron) 범위 내로 유지되는지 알아보고 유미구보다 큰 입자에 대해서는 좀더 검토해 볼 필요가 있다.⁹⁾

이러한 목적으로 서울대학교 병원 소아환자에게 투약되고 있는 TPN에 지질유제를 함께 혼합하였을 때 TNAs 전후에서 지질유제의 물리적인 안정성¹⁰⁾ 및 입자크기의 변화를 알아보았다.

실험 방법

재료 및 기기

재료로는 Intralipos® 10% (녹십자양행(주)), Aminosteril® 6% (보령제약), Freamine® 10% (중의 제약), 20% Dextrose®(중의 제약), 50% Dextrose®(중의 제약), electrolyte, Multivitamine[®](삼성 제약 공업(주)), heparin¹¹⁾을 사용하였고 기기로는 LPA-3000 photon correlater(Photal®, OTSUKA Electronics, Japan), pH meter(CORNING, ion analyzer 255), mixer(Type 37600)를 사용하였다.

TNAs의 조제

TNAs의 조제는 먼저 TPN을 Table I 과 같은 조성으로 조제하여 P-TPN, Neo-TPN을 각각 2병, IVH-2는 bag을 이용하여 2 bag씩 준비하였다. TNA 1,2는 20% Dextrose, Aminosteril 6%를 동일량 함

유하고 있으며 전해질량도 Ca gluconate만 2.3 mEq의 차이가 있을 뿐 그 조성이 같다. 이에 비해 TNA 3는 50% Dextrose, Freamine 10%로 이루어져 있으며 전해질량에도 약간의 차이가 있다.

Table I. Composition of Total Parenteral Nutrition

| 조성/formula | *TNA1 | *TNA2 | *TNA3 |
|--|-------|---------|--------|
| | P-TPN | Neo-TPN | IVH2 |
| 20% Dextrose | 300ml | 300ml | |
| 50% Dextrose | | | 250ml |
| Aminosteril 6% | 200ml | 200ml | |
| Freamine 10% | | | 250ml |
| *Intralipos 10% | 100ml | 100ml | 100ml |
| NaCl(2mEq/ml) | 6ml | 6ml | 12.5ml |
| KCl(2mEq/ml) | 3ml | 3ml | 7.5ml |
| Ca gluconate 10% (0.45mEq/ml) | 20ml | 25ml | 5ml |
| CuSO ₄ (0.1mg/ml) | 1ml | 1ml | 2.5ml |
| MgSO ₄ (0.8mEq/ml) | 2ml | 2ml | 5ml |
| ZnSO ₄ (0.3mg/ml) | 2ml | 2ml | 2.5ml |
| KH ₂ PO ₄ (1mM/ml) | 5ml | 5ml | - |
| Heparin | 0.1ml | 0.1ml | 0.1ml |
| Multivitamin | 2.5ml | 2.5ml | 2.5ml |

조제된 TPN, IVH에 Intralipos 10%를 100ml씩 주입하여 3종류의 TNAs(P-TPN+Intralipos : TNA 1, Neo-TPN+Intralipos : TNA 2, IVH-2 +Intralipos : TNA 3)를 조제하였다.

입자크기분포 측정

지질유제의 입자크기분포 측정은 LPA-3000 photon correlater를 사용하여 dynamic light scattering method에 의해 측정하였다. 이때 cell은 4.5 ml의 polystyrene으로 만들어진 1회용 cell을 이용하였다.

대조군인 지질유제는 Intralipos 10%에 이차중류수를 넣어 120배 희석한 후 측정하였고 각 sample은 대조군과 희석배수를 같게하기 위해 0.15 ml에 이차중류수를 넣어 3.0ml로 하여 20배 희석

하였다. 이때 혼합조건을 일정하게 하기 위해 각 TNAs에서 시료를 취하기 전 5번을 흔들고 cell에 넣어 덮개를 씌운 후 교반기에서 1분간 혼합하고 다시 cell을 뒤집으면서 5번 흔들었다. 이 cell을 바로 측정기에 넣고 안정화된 상태로 유도하기 위해 10분간 방치한 후 측정하였다.

이와 같은 방법으로 120배 희석한 Intralipos, 조제직후의 TNA 1, TNA 2, TNA 3에 대해 각각 2개씩의 시료를 취하여 그 입자크기를 측정하였다.

이후 3종류의 TNAs를 각각 실온(25°C)과 냉장(4°C)으로 구분하여 48시간까지 보관하면서 6시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 48시간 후에 시료를 취하여 입자크기를 측정하였다.

pH측정

각 시료를 50ml 비이커에 25ml씩 취한 후 표준액으로 COOHC₆H₄COOK(pH 4.0, at 25°C)와 Conservateur Colorant(pH 7.0, at 25°C)를 이용하여 pH 측정기로 측정하였고 대조군으로 Intralipos

10%와 P-TPN, Neo-TPN, IVH-2에 대해 각각 2번씩 측정하여 평균으로 나타내었다. 동일한 방법으로 TNA 1, TNA 2, TNA 3에 대해 조제직후의 pH를 측정한 후 다시 실온 및 냉장보관을 하면서 6, 12, 24, 48시간 후의 pH변화를 비교해 보았다.

실험 결과

입자크기 분포

Fig.1은 입자크기분포가 측정되는 것을 한 예로 나타낸 것이다. 그래프 A는 평균직경을 중심으로 하여 나타낸 정규 분포도이고 B는 총 입자수를 기준할 때 61nm크기의 입자가 24% 존재하는 것을 나타내며 C는 무게를 기준으로 하여 입자분포를 나타낸 것으로 여기에서는 299-659nm의 입자가 발견되는데 이것은 그 수가 적어서 입자수를 기준으로 하는 분포에서는 나타나지 않고 그 입자가 커짐에 따라 무게도 증가되므로 무게를 기준으로 했을 때는 그래프에 나타나게 된 것이다.

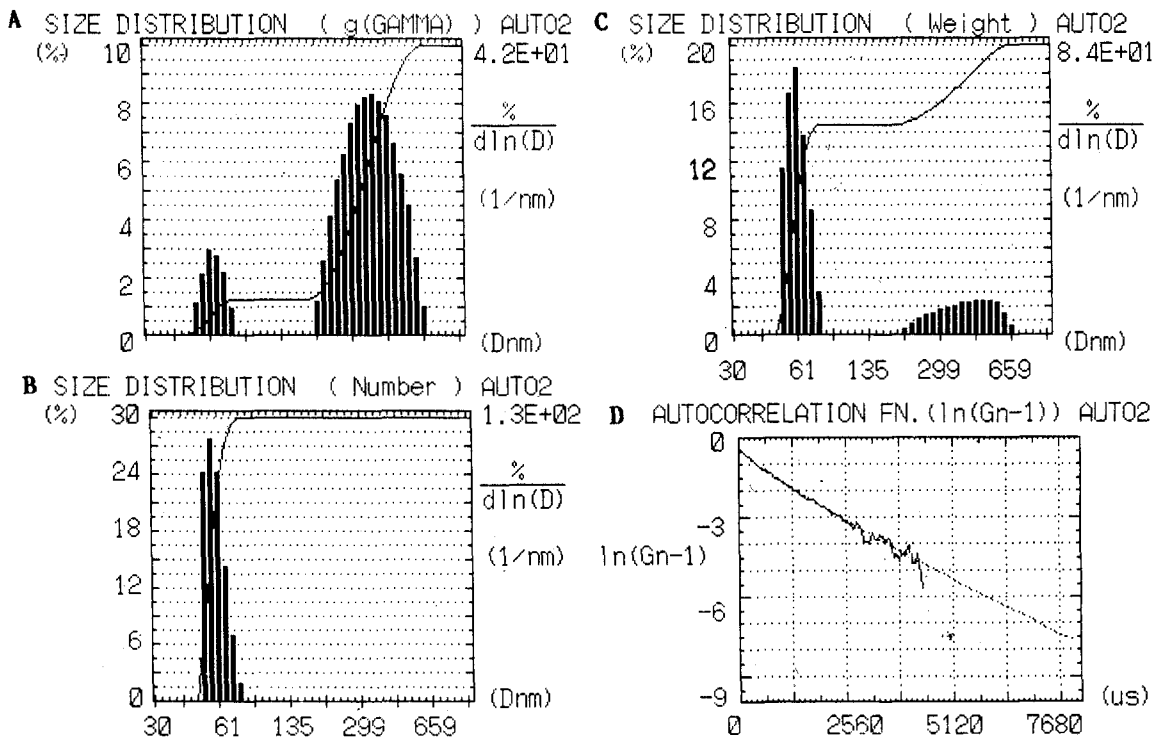


Fig. 1. Particle size distribution

Table II는 측정된 입자분포를 바탕으로 하여 평균직경을 구한 후 각 시간대별로 비교해 보았는데 대조군으로 희석된 Intralipos 10%와 조제 직후의 TNA 1, TNA 2, TNA 3의 평균 입자크기를 나타낸 것으로 희석된 Intralipos에 비해 각 TNAs에서의 지방입자가 약간 크게 측정되었다.

Table II. Diameter(nm) of Particles in Diluted Intralipos and in TNAs(n=2) Immediately after Preparation

| Intralipos(x120) | TNA 1 | TNA 2 | TNA 3 |
|------------------|-----------|-----------|------------|
| 229.9±18.1 | 227.0±1.6 | 254.3±3.2 | 276.1±21.7 |

(TNA 1 : P-TPN+Intralipos, TNA 2 : Neo-TPN+Intralipos, TNA 3 : IVH2+Intralipos)

Fig.2와 Fig.3에서는 실온 및 냉장으로 보관하였을 때 시간의 경과에 따르는 지방입자의 평균직경을 그래프로 비교한 것이다. 48시간동안 평균직경은 실온과 냉장보관시 특이한 차이는 없었고 시간의 경과에 따라 평균직경이 다소 변하였지만 유미구 범위(40-1,000nm)를 기준으로 했을 때 극히 미약한 정도였다. 실제 48시간동안 측정된 입자크기분포는 1,000nm이하로 거의 100% 유지되었고 1,000-8,000nm의 입자가 0.005% 이하에서 발견되었다.

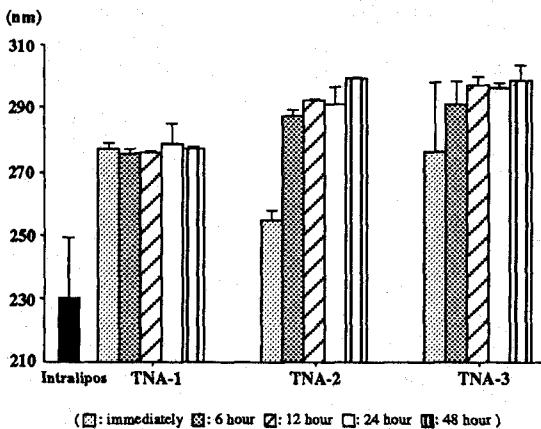


Fig. 2. Mean Diameter over Time of Particles in Intralipos and TNAs at 25°C (n=2)

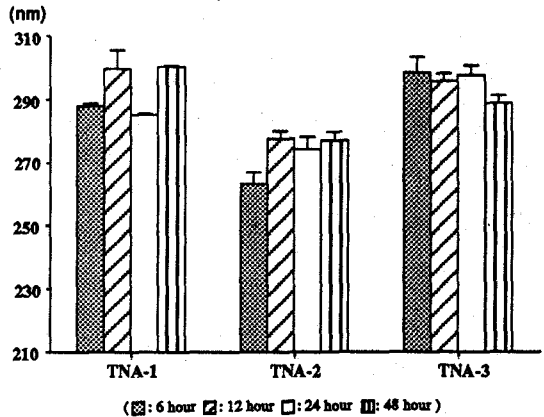


Fig. 3. Mean Diameter over Time of Particles in TNAs at 4°C (n=2)

pH 측정

Table III은 대조군으로 Intralipos 10%와 각 TPN 자체의 pH를 나타낸 것이고 Table IV는 실온 및 냉장보관을 하면서 각 TNAs의 조제직후부터 48시간까지의 pH를 나타낸 것이다. pH변화에서도 48시간 동안 실온과 냉장 보관시의 차이는 거의 없었고 시간이 지남에 따라 pH 6.67-5.45로 약간 감소되기는 했지만 지방유제가 안정하게 유지될 수 있는 범위였다.

Table III. pH of Intralipos and TPN

| Intralipos 10% | P-TPN | Neo-TPN | IVH 2 |
|----------------|-------|---------|-------|
| 6.67 | 5.49 | 5.49 | 5.83 |

Table IV. pH over time of TNAs at 25°C and 4°C

| | 실온(25°C)보관 | | | 냉장(4°C)보관 | | |
|-------|------------|------|------|-----------|------|------|
| | TNA1 | TNA2 | TNA3 | TNA1 | TNA2 | TNA3 |
| 조제직후 | 5.51 | 5.51 | 5.84 | | | |
| 6시간후 | 6.02 | 6.04 | 6.67 | 5.97 | 6.00 | 6.57 |
| 12시간후 | 5.97 | 5.95 | 6.54 | 5.94 | 5.98 | 6.58 |
| 24시간후 | 5.46 | 5.48 | 6.13 | 5.54 | 5.55 | 6.15 |
| 48시간후 | 5.51 | 5.45 | 6.13 | 5.47 | 5.49 | 6.11 |

육안으로 관찰

조제직후부터 48시간까지 외관상 크립분리 현

상이나 응집된 지방입자는 관찰되지 않았다.

고 찰

TNAs의 방법으로 지질유제를 투여할 경우 모세혈관 색전증 등은 지방의 입자크기와 관련이 있다. 지질유제^{12,13)}의 안정성에 영향을 미치는 요인으로는 이미 언급한 바와 같이 전해질¹⁴⁾(특히 2가 양이온)과 pH를 들 수 있으며 이러한 이유로 조제시 혼합순서도 고려해야 한다. 즉, 지질을 당 등의 산성물질과 직접 혼합하는 것을 피하고 당에 아미노산을 먼저 혼합하여 아미노산의 완충효과를 이용하는 것이 좋다.¹⁵⁾ 이외에도 용기, 약물, 미생물 발육에 의한 영향도 주의해야 한다.¹¹⁾

TNAs중 지방의 입자크기는 유미구(chylomicron)범위 내로 유지되어야 하는 바 본 실험에서는 입자분포가 40-1000nm의 범위로 거의 100% 존재하였고 극소량(0.005% 이하)에서 1000-8000nm의 입자가 발견되었다. 또한 pH는 48시간 이내에서 pH 6.67-5.45로 약간 감소되었지만 지질유제가 안정하게 유지될 수 있는 범위에 속하였고, 육안으로 관찰했을 때 크립분리 현상은 보이지 않았다. 이것은 L. Iliano, M. Delanghe등의 연구 보고 결과와 비슷하였다. L. Iliano, M. Delanghe등의 연구에 의하면 아카데미 병원에서 실제 사용되고 있는 TNAs의 입자크기가 0.6-16 μ m로 분포한다고 보고하였다. 그리고 전해질 등의 구성물질을 어느정도 변화시켰을 때에도 입자분포에는 별 영향이 없었으며 적어도 8일동안은 안정한 것으로 나타났다.¹⁶⁾

이상의 결과로 볼 때 48시간 이내에서 TNAs중 지질유제는 안정하게 유지되었으며 따라서 본원에서도 TNAs의 이용이 가능할 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) R. C. Mehta, L. F. Head et al, Fat emulsion particle-size distribution in total nutrient admixtures, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 49, 2749-2755 (1992).
- 2) H. Flaatten, Long term parenteral nutrition

using admixture of fat, amino acids, and carbohydrates in a single three-liter bag, *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, 29, 81-3(1985).

- 3) D. F. Driscoll, R. J. Baptista et al, Practical considerations regarding the use of total nutrient admixtures, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 43, 416-9(1986).
- 4) H. H. LeVeen et al, The mechanism of removal of intravenously injected fat, *Arch. Surg.*, 83, 311-321(1961).
- 5) C. S. Alexander, L. Zieve et al, Toxic effects and alterations in fasting serum lipids following prolonged use, *Arch. Intern. Med.*, 107, 514-28 (1961).
- 6) S. M. Levenson, H. L. Upjohn et al, Two severe reactions following the long-term infusion of large amounts of intravenous fat emulsion, *Metabolism*, 6, 807-14(1957).
- 7) O. Lutz, Z. Meraihi et al, Fat emulsion particle size : influence on the clearance rate and the tissue lipolytic activity, *Am. J. Clin. Nutr.*, 50, 1370-81(1989).
- 8) T. Fugita, T. Sumaya et al, Fluorocarbon emulsion as a candidate for artificial blood, Correlation between particle size of emulsion and acute toxicity, *Eur. Surg. Re.*, 3, 436-53(1971).
- 9) H. R. Freund, R. N. Barbara Rimon et al, The all-in-one system for total parenteral nutrition causes increased rates of catheter blockage, *J. Parenter. Enter. Nutr.*, 10, 543-4(1986).
- 10) R.P Geyer, D.M. Watkin et al, Parenteral nutrition studies with stable and unstable fat emulsions administered intravenously, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 77, 872-6(1951).
- 11) K. Ladefoged, F. Efsen et al, Long-term parenteral nutrition, *Scand. J. Gastroent.*, 16, 913-919(1981).
- 12) J. Fischer, Lipid emulsions, Total parenteral nutrition, 2nd Ed., J. Fischer, pp. 403-419 (1981).
- 13) J. L. Rombeau, M. D. Caldwell, Lipido meta-

- bolism in parenteral nutrition, Parenteral Nutrition, 2, Press of W. B. Saunders Company, U.S.A., pp. 72-94(1986).
- 14) T. L. Whateley, G. Steele et al, Particle size stability of intralipid and mixed total parenteral nutrition mixtures, *J. Clin. Hos. Pharm.*, **9**, 113-126(1984).
 - 15) L. A. Trissel, Handbook on injectable drugs, 5th Ed., American Society of Hospital Pharmacists' Special Projects Division, pp. 288-297 (1988).
 - 16) L. Iliano, M. Dclanghe et al, Effect of electrolytes in the presence of some trace elements on the stability of all-in-one emulsion mixtures for total parenteral nutrition, *J. Clin. Hosp. Pharm.*, **9**, 87-94(1984).