

## 고영양수액요법에 빈용되는 아미노산수액제와 포도당액의 혼합시 안정성에 관한 연구

송미경<sup>a</sup> · 서옥경<sup>b</sup> · 이숙향<sup>b</sup> · 이승우<sup>c</sup> · 신현택<sup>b</sup>  
<sup>a</sup>아주대학교병원 약제과, <sup>b</sup>숙명여자대학교 임상약학대학원,  
<sup>c</sup>성균관대학교 약학대학

## The Stability of TPN Admixture of Amino acids Solution and Dextrose Solution

Mi Kyeong Song<sup>a</sup>, Okkyung Suh<sup>b</sup>, Suk Hyang Lee<sup>b</sup>,  
Sung Woo Lee<sup>c</sup>, and Hyun Taek Shin<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmaceutical Services, Aju University Hospital  
Suwon City 442-380, Korea.

<sup>b</sup>Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University,  
Seoul 140-72, Korea.

<sup>c</sup>College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon City 440-746, Korea

The purpose of this study was to test the stability of TPN basic solutions containing amino acids and dextrose. Test solutions containing 4.25% amino acids in 25% dextrose (central TPN basic solution) or 4.25% amino acids in 10% dextrose (peripheral TPN basic solution) were prepared. Two different amino acids solutions (Fravasol<sup>®</sup> vs Freamine<sup>®</sup>) were tested. The samples were taken from each admixture and stored in the evacuated, sterile containers at 2~8°C and ambient room temperature. Each sample was analyzed at 0, 3, 7, 14 and 30 days of storage. Each amino acid was analyzed by amino acid analyzer. Dextrose content was measured by polarimeter. The pH and chromagen formation were also monitored. The decomposition was measured by the changes in concentration of amino acids and dextrose. TPN basic solution-Freamine<sup>®</sup> admixture stored at 2~8°C were stable for 30 days. Central and peripheral TPN basic solutions stored at room temperature were stable for 7 days and 14 days, respectively. There were no changes in color for 30 days by naked eye. Amino acid concentrations in TPN basic solution-Fravasol<sup>®</sup> admixture stored at 2~8°C or room temperature were stable for 30 days. But, significant color change was detected according to passing time. In conclusion, Peripheral TPN basic solution - Fravasol<sup>®</sup> admixture stored at room temperature and in refrigerator were stable for 3 days and 7 days, respectively. However, central TPN basic solution-Fravasol admixtures were unstable. Therefore, it is recommended that it should be admixed right before use. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 147-158)

□ Keywords - IV admixture, Stability, TPN admixture, Maillard reaction, Freamine<sup>®</sup>, Fravasol<sup>®</sup>, Dextrose, Amino acid

TPN(Total Parenteral Nutrition)제제는 아미노산, 포도당을 중심으로 전해질, 미량원소, 비타민 등이 혼합조제 되어 있는 고영양수액으로, 1960년대 후반 Du-

drick 등에 의해 처음으로 인간에게 투여하는데 성공한 이후 질병의 치료와 예방 등에 중요한 위치를 차지하게 되었다.<sup>1,2)</sup>

한편, TPN제제의 조제업무는 혼합조제되는 내용성분 상호간의 물리·화학적 안정성(stability)과 배합금지(incompatibility)에 관한 지식 및 조제과정이 무균적

교신저자 : 송 미 경  
442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지  
아주대학교병원 약제과  
TEL. 0331-219-5678, FAX. 0331-219-5685

으로 이루어져야 하는 특수성 등으로 인해 이에 관한 전문적 지식과 숙련된 무균조제기술을 갖춘 병원약사들의 주업무로 자리잡게 되었다.<sup>2)</sup>

TPN제제의 조제는 주 열량원이 되는 아미노산 용액과 포도당액을 혼합하여 TPN기초수액(TPN basic solution)을 조제하는 거대조작(macro-mixing) 단계와 TPN기초수액에 전해질(electrolyte), 미량원소(trace-element), 비타민 등을 혼합하는 미세조작(micro-mixing) 단계로 대별할 수 있다. 이중에서도 거대조작단계는 TPN 조제약사의 숙련도와 무관하게 주로 시간을 요하며, TPN조제시간의 가장 큰 비중을 차지하기 때문에 TPN제제 수요량 증가시 과다한 업무부하를 유발하는 주된 단계가 된다. 이러한 측면에서 볼 때 안정성이 보장된 TPN기초수액(TPN basic solution)이 공급된다면 영양평가(nutritional assessment) 및 추후 관리를 중심으로 한 TPN업무는 더욱 활성화될 수 있겠으나, 반면 Maillard reaction으로 알려진 아미노산과 포도당의 반응 문제 때문에 충분한 시간동안의 안정성은 확보되지 못한다.<sup>3,4)</sup> 또한 TPN제제 중에서의 몇가지 아미노산은 시간과 온도의 요인에 의해 함량의 변화가 나타나는 것으로 보고되는 등 TPN제제 자체의 안정성(stability)에 대해 국내·외에서 많이 연구되어 왔으나,<sup>2,4,6,7)</sup> 환자별 처방의 차이 및 조제에 사용된 아미노산용액, 포도당용액 등에 차이가 있기 때문에 이 결과들을 모든 경우의 TPN제제에 적용하기에는 문제가 따른다.

따라서 본 연구에서는 TPN기초수액의 예제제화를 통한 TPN 조제시간을 단축함으로써 더 많은 환자에게 TPN제제를 공급해 줄 수 있도록 여러 의료기관에서 빈용되는 TPN standard formula의 TPN 기초수액의 예제제화를 할 수 있는 가능성을 검토하고자 2종의 아미노산 용액을 사용한 TPN기초수액을 제조하여 보관조건에 따른 안정성 시험을 시도하였다.

### 실험방법

#### 관찰항목 및 시점

2개 제약회사에서 생산되는 8.5% 아미노산용액과 1종의 50% 포도당용액, 1종의 20% 포도당용액을 사용하여 아주대학교병원에서 빈용되는 중심정맥용과 말초정맥용 TPN기초수액(central and peripheral TPN basic solution)(Table 1)을 조제한 후, 실온(18~25℃)과 냉장온도(2~8℃)에서 차광보관하면서 시간에 따른 이들 예제제들의 안정성을 평가하였다. 안정성의

Table 1. TPN Standard Formula

TPN Standard Formula <sup>*</sup>			
조성	구분	Central TPN	Peripheral TPN
Dextrose	50%	500 ml	-
	20%	-	500 ml
Amino Acid	8.5%	Freamine <sup>®</sup>	
	500	Fravasol <sup>®</sup>	
NaCl (NA-40)		20 ml (40 mEq)	
KCl (K-40)		20 ml (40 mEq)	
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		10 ml	
Ca. Gluconate		10 ml	
MgSO <sub>4</sub>		5 ml	
Heparin		1000 u	
Furtman		10 ml	
MVH		1A	
Total Volume		1080 ml	1080+500 ml
Total Calory		1020 kcal	540+550 kcal
Kcal from D/W		850 kcal	340 kcal
Protein		42.5 g	42.5 g
Nitrogen		6.8 g	6.8 g
NPC/N		125	130.9
10% Lipid		-	500 ml (62% of NPC)

<sup>\*</sup>TPN Standard formula of Ajou University Hospital.

조사 방법으로는 시간경과에 따른 외관상의 색(color), 투명도(clarity), 침전(precipitation) 및 pH의 변화 및, 내용성분인 아미노산과 당의 함량변화를 관찰하였다. 관찰시점은 TPN기초수액 조제당일(조제후 6시간 이내)의 측정값을 기준으로 하여, 각각의 보관조건에서 조제후 3, 7, 14 및 30일째에 측정 값을 비교 검토하였다.

#### TPN기초수액의 조제<sup>15)</sup> 및 보관조건

무균시험을 위한 TPN기초수액의 조제는 Horizontal clean bench하에서 2개사의 8.5% 아미노산수액제와 50% 포도당 500 ml(partial filled, 1 l PVC bag)과 20% 포도당액을 이용하여 중심정맥용과 말초정맥용 TPN 기초수액을 각각 9개씩 총 36개를 무균조작으로 조제하였으며, 이외는 별도로 정량분석을 위한 TPN기초수액도 조제하였는데, 이는 앞의 조제방법으로 하여 100 ml의 TPN 기초수액 bottle을 각각 9개씩 총 36 bottle을 조제하였다.

그리고 조제된 중심정맥용과 말초정맥용 TPN기

초수액 1 / bag 각 8개씩과 정량분석을 위한 100 ml bottle 각 8개씩은 모두 차광한 상태로 보관되었으며, 무균시험을 위하여 각 4개씩은 실온(18~25℃)에서, 나머지 각 4개씩은 냉장온도(2~8℃)에서 보관하였다.

**TPN기초수액의 색, 투명도, 침전 및 pH 변화의 관찰<sup>2,4,6,17)</sup>**

정량분석을 위한 중심정맥 및 말초정맥용 TPN기초수액을 조제당일과 차광실온 및 차광냉장하에서 각각 보관하였다가 3, 7, 14 및 30일째에 육안으로 색의 변화를 관찰하고 동시에 UV spectrophotometer를 이용하여 400 nm에서 optical density(O.D.)를 측정하였으며, 또한 투명도와 침전의 생성 유무를 육안으로 관찰하였다. 아울러 Climet사(USA)의 CI-1000 particle analyzer로 각 시험액 중의 불용성 미립자의 수를 측정하였다.

또한 중심정맥 및 말초정맥용 TPN기초수액을 조제당일과 차광실온 및 차광냉장하의 보관조건에서 3, 7, 14 및 30일째의 pH 변화를 관찰하였다.

**TPN기초수액중의 포도당 및 아미노산들의 함량분석**

(1) 포도당의 함량측정<sup>5)</sup>

중심정맥 및 말초정맥용 TPN기초수액을 조제당일과 차광실온 및 차광냉장하에 보관하였다가 3, 7, 14 및 30일째에 polarimeter를 이용하여 α값을 측정하고 후, 포도당의 농도를 계산하였다.

(2) Tryptophan과 Cysteine, Tyrosine을 제외한 아미노산의 함량측정

중심정맥 및 말초정맥용 TPN기초수액을 조제당일(조제후 6시간 이내)과 차광실온 및 차광냉장하에 보관하였다가 3, 7, 14 및 30일째에 Hitachi L-8500 (Japan) 아미노산 자동분석기를 사용하여 분석하였으며, peak area 등의 계산은 Integrator(Hitach D-2850, Japan)를 이용하여 계산하였다.

8.5% Fravasol 중에 함유되어 있는 Tyrosine은 chromatogram상에서 peak가 작고 넓게 퍼져 다른 peak에 포함되는 경향이 짙어 분석할 수 없었고,<sup>2)</sup> 8.5% Freamine 중에 항산화제로 미량 함유된 cysteine은 분석하지 않았다.

(3) Tryptophan의 함량측정

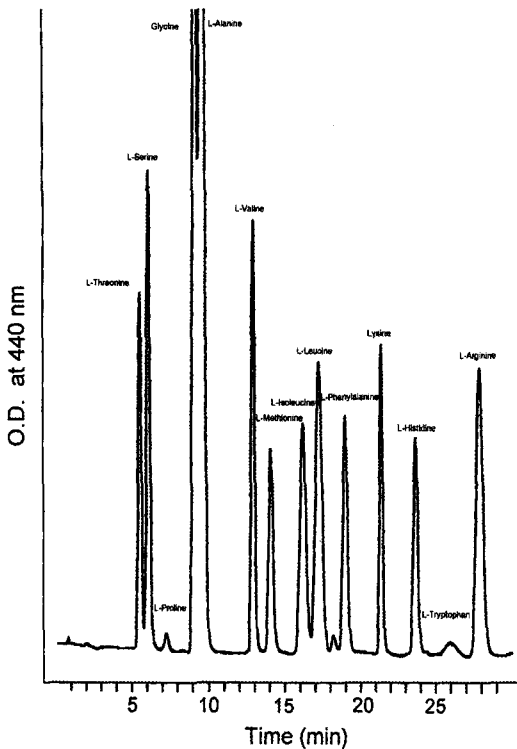


Fig. 1. Chromatogram of Amino Acids (8.5% Fravasol®).

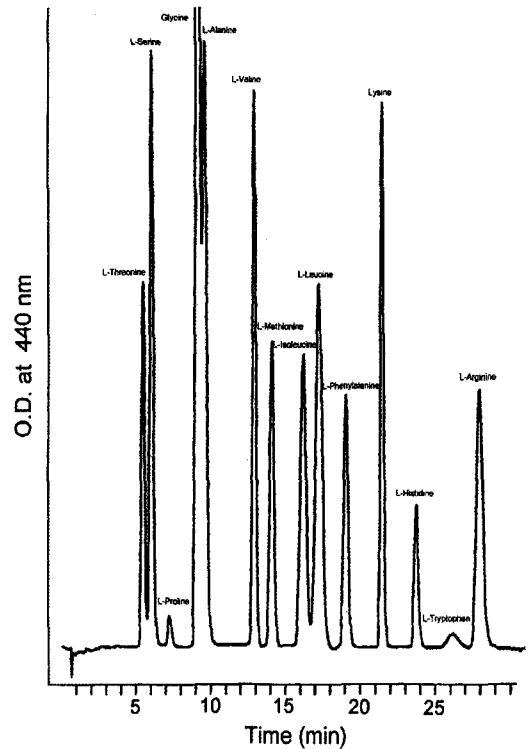


Fig. 2. Chromatogram of Amino Acids (8.5% Freamine®).

중심정맥 및 말초정맥용 TPN기초수액을 조제당일과 차광실온 및 차광냉장하에 보관하였다가 3, 7, 14 및 30일째에 UV spectrophotometer (UV-2100, Shimadzu, Japan)로 280.5 nm에서의 O.D.를 측정함으로써 tryptophan의 함량을 구하였다.

**무균시험<sup>5)</sup>**

차광실온 및 차광냉장하에 보관한 중심정맥 및 말초정맥용 TPN기초수액 1 l/bag을 조제당일과 조제후 3, 7, 14 및 30일째에 검액을 채취, 10일간 배양하여 membrane filter법으로 무균상태를 실험하였다.

**실험결과**

본 연구의 실험결과 중심정맥용 TPN기초수액과 말초정맥용 TPN기초수액을 조제후 30일간 실온 및 냉장하에서 차광하여 저장한 경우 시험액의 색, pH, 시험액중의 포도당의 함량변화는 Table 2~5에 나타내었다.

(1) 색의 변화 관찰

색의 경우 8.5% Freamine<sup>®</sup>으로 하여 조제한 TPN기초수액에서는 냉장 및 실온의 조건 모두에서 육안으로 관찰되는 색의 변화가 거의 없었으나, Optical density(O.D.)의 값은 실온에서 저장한 중심정맥용의 경우 조제후 14일째에, 말초정맥용의 경우 30일째에 유의성있게 증가하였다(Table 2~ 5 참조).

8.5% Fravasol<sup>®</sup>로 조제한 경우에서는 조제후부터 색의 변화(browning)가 육안으로 뚜렷이 관찰되었으며 이에 제조사에서 제공하는 amino acid gold standard 색과 비교하여 scale 0~10으로 표시하였을 때, 변색은 시간이 경과할수록 심화되었는데, 포도당의 농도가 높을수록, 포도당의 농도가 같은 조건에서는 온도가 높을수록 변색정도가 심함을 알 수 있었으며, 측정된 O.D.값도 유의성있는 변화를 보여주었다. 이는 Maillard reaction에 기인하는 것으로 볼 수 있었다.<sup>1)</sup>

이상으로 볼 때 Freamine<sup>®</sup>으로 조제한 경우 실온에서 14일이상 저장한 중심정맥용 TPN기초수액들과 실온에서 30일간 저장한 말초정맥용 TPN기초수액에

**Table 2. Change of Central TPN Basic Solution(8.5% Fravasol<sup>®</sup>)**

구분	Time	Day-0		Day-3		Day-7		Day-14		Day-30	
		실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장
Dextrose 함량(%)	25.30	25.40	25.50	25.60	25.50	25.20	25.30	25.30	25.40	25.30	25.40
pH	5.81	5.81	5.81	5.82	5.82	5.79	5.78	5.77	5.80	5.77	5.80
Color(color scale)	0	4	2	7	4	8	6	9	7	9	7
OD(at 400 nm)	0.021	0.097	0.065	0.146	0.095	0.21	0.097	0.322	0.124	0.322	0.124

**Table 3. Change of Peripheral TPN Basic Solution (8.5% Fravasol<sup>®</sup>)**

구분	Time	Day-0		Day-3		Day-7		Day-14		Day-30	
		실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장
Dextrose 함량(%)	10.00	10.00	10.10	9.90	10.00	9.90	10.00	9.90	10.00	9.90	9.90
pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
Color(color scale)	0	0	0	1	0	2	1	3	1	3	1
OD(at 400 nm)	0.015	0.021	0.017	0.034	0.021	0.051	0.028	0.091	0.035	0.091	0.035

**Table 4. Change of Central TPN Basic Solution (8.5% Freamine<sup>®</sup>)**

구분	Time	Day-0		Day-3		Day-7		Day-14		Day-30	
		실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장
Dextrose 함량(%)	25.7	25.2	25.3	25.1	25.3	25.3	25.3	25.3	25.0	25.5	25.5
pH	6.31	6.33	6.34	6.32	6.34	6.28	6.32	6.25	6.32	6.25	6.32
color				Slightly pale yellow							
OD(at 400 nm)	0.082	0.082	0.081	0.082	0.074	0.12	0.081	0.121	0.065	0.121	0.065

**Table 5. Change of Peripheral TPN Basic Solution (8.5% Freamine®)**

구분	Time	Day-0		Day-3		Day-7		Day-14		Day-30	
		실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장	실온	냉장
Dextrose 함량(%)	10.0	9.90	9.80	9.70	9.80	9.90	9.70	9.80	9.80	9.80	
pH	6.45	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.4	6.5	
color		Slightly pale yellow									
OD(at 400 nm)	0.060	0.060	0.050	0.066	0.067	0.075	0.071	0.109	0.064		

만 색의 변화가 있었으며, Fravasol®로 조제한 경우에는 실온에서 3일, 냉장온도에서 7일까지 저장한 말 초정맥용 TPN기초수액들을 제외하고는 모두 노랗게 변색(browning)하였다.

(2) 침전물 관찰 시험

전 실험기간 동안 모든 시험액들은 투명하였고 침전물은 관찰되지 않았다. Particle analyzer로 측정된 불용성 미립자수도 KP 기준에 적합했다.<sup>5)</sup>

(3) pH 변화 관찰

전 실험기간중 모든 시험액들의 pH에는 변화가 거의 없었다.

(4) 포도당의 함량변화

포도당의 함량은 전 실험기간 동안 모든 시험액들에서 ±5% 범위내로 거의 변화가 없이 일정하게 유지되었다.

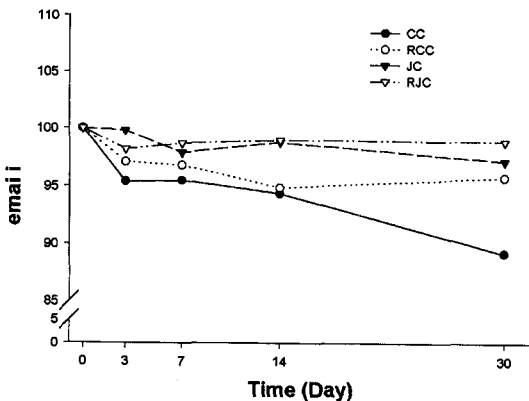
(5) 아미노산의 함량변화

가. Tryptophan, Cysteine, Tyrosine을 제외한 총 아미노산의 함량변화

Tyrosine과 cysteine을 제외한 전체 아미노산 즉, L-Threonine, L-Serine, L-Proline, Glycine, L-Alanine, L-Valine, L-Methionine, L-Isoleucine, L-Leucine, L-Phenylalanine, Lysine, L-Histidine, L-Tryptophan, L-Arginine의 함량변화를 Table 6~9에 나타내었다. Freamine®으로 조제한 후 실온에서 30일간 저장한 중심정맥용 TPN기초수액의 경우를 제외한 모든 시험액들에서 총 아미노산의 함량으로 10% 이상의 함량저하를 보인 것은 없었다.(Fig. 3)

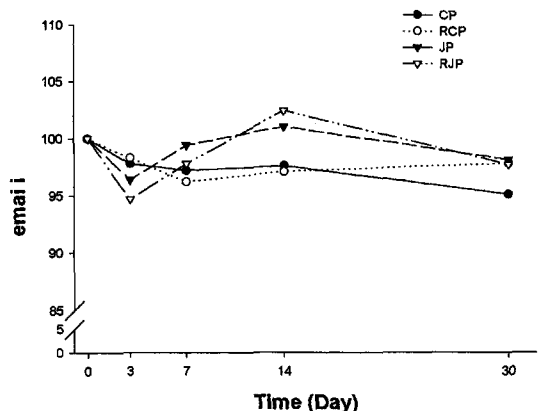
Freamine®으로 조제하여 실온에서 30일간 저장한 중심정맥용 TPN기초수액에서의 함량저하는 전체 아미노산 함량의 약 78.8%를 차지하는 non-aromatic 아미노산의 함량저하(Fig. 8)에 기인하는 것으로 나타났다.

Fravasol®로 조제한 시험액들의 경우에는 특별히



**Fig. 3. Stability of Amino Acids in Central TPN Basic Solutions during a 30-day period.**

JC: Central TPN at Room Temp.(85% Fravasol®)  
 RJC: Central TPN in Refrigerator at 2~8°C.(8.5% Fravasol®)  
 CC: Central TPN at Room Temp.(8.5% Freamine®)  
 RCC: Central TPN in Refrigerator at 2~8°C.(8.5% Freamine®)



**Fig. 4. Stability of Amino Acids in Peripheral TPN Basic Solutions during a 30-day period.**

JP: Peripheral TPN at Room Temp.(8.5% Fravasol®)  
 RJP: Peripheral TPN in Refrigerator 2~8°C.(8.5% Fravasol®)  
 CP: Peripheral TPN at Room Temp.(8.5% Freamine®)  
 RCP: Peripheral TPN in Refrigerator 2~8°C.(8.5% Freamine®)

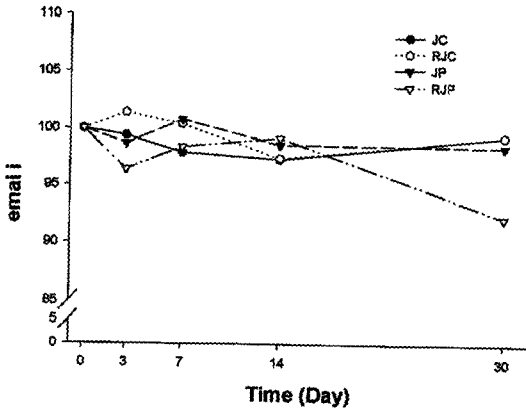


Fig. 5. Stability of Aromatic Amino Acids in TPN Basic Solutions during a 30-day period (8.5% Fravasol®)

JC: Central TPN at Room Temp.  
 RJC: Central TPN in Refrigerator at 2~8°C.  
 JP: Peripheral TPN at Room Temp.  
 RJP: Peripheral TPN in Refrigerator at 2~8°C.

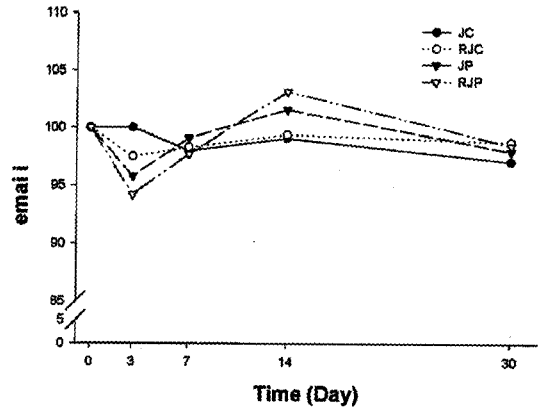


Fig. 7. Stability of Non-Aromatic Amino Acids in TPN Basic Solutions during a 30-day period. (8.5% Fravasol®)

JC: Central TPN at Room Temp.  
 RJC: Central TPN in Refrigerator at 2~8°C.  
 JP: Peripheral TPN at Room Temp.  
 RJP: Peripheral TPN in Refrigerator at 2~8°C.

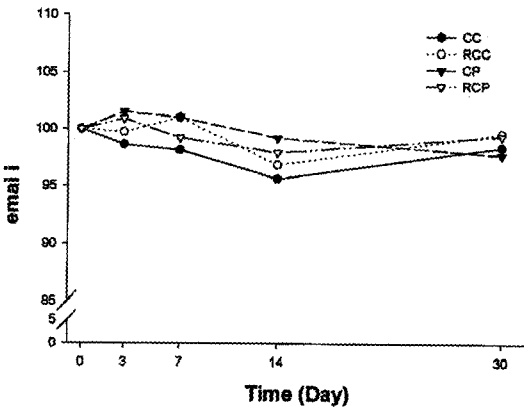


Fig. 6. Stability of Aromatic Amino Acids in TPN Basic Solutions during a 30-day period (8.5% Freamine®)

CC: Central TPN at Room Temp.  
 RCC: Central TPN in Refrigerator at 2~8°C.  
 CP: Peripheral TPN at Room Temp.  
 RCP: Peripheral TPN in Refrigerator at 2~8°C.

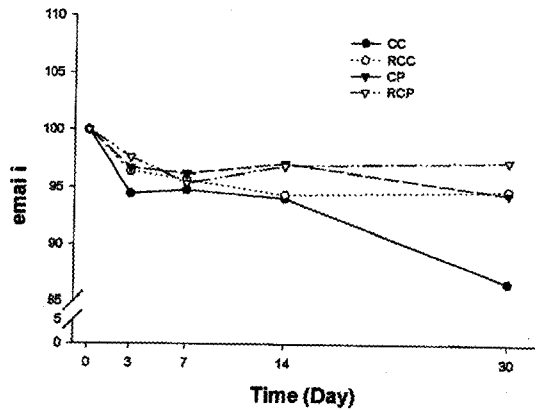


Fig. 8. Stability of Non-Aromatic Amino Acids in TPN Basic Solutions during a 30-day period. (8.5% Freamine®)

CC: Central TPN at Room Temp.  
 RCC: Central TPN in Refrigerator at 2~8°C.  
 CP: Peripheral TPN at Room Temp.  
 RCP: Peripheral TPN in Refrigerator at 2~8°C.

함량저하를 보이는 아미노산 없이 안정한 경향을 보였다.(Fig. 5) 반면, Freamine®으로 조제된 시험액의 경우, 포도당의 농도가 높을수록, 포도당의 농도가 같은 조건에서는 온도가 높을수록 arginine의 함량저하가 크게 나타났는데, 중심정맥용 TPN기초수액의 경우는 조제후 3일째부터(Table 8), 말초정맥용의 경우에는 조제후 7일째부터(Table 9) 10% 이상의 함량저하를 나타냈다. 이는 arginine에 대한 아미노산 자

동분석기의 정량능력이 떨어진다라는 점도 있지만, Fravasol®으로 조제된 시험액(Table 6, 7)에 비해 상대적으로 함량저하가 크게 나타났다.

나. Tryptophan의 함량 변화

Tryptophan은 종종 불안정한 아미노산으로 인용되어 왔다. bisulfite를 함유하는, TPN용액 또는 단일 아미노산으로 조제된 용액 중에서 tryptophan의 함량저하가 48시간 이내에 일어났다는 보고도 있다.<sup>6,7,18)</sup> 반

**Table 6. Remaining % of Amino Acids at Central TPN Basic Solution (8.5% Fravasol<sup>®</sup>)**

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-3(%)		Day-7(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1871	100.4±0.7	97.9±1.3	98.6±0.7	99.0±0.5
L-Serine	2206	101.3±1.1	99.4±1.5	98.1±0.5	98.4±0.7
L-Proline	3070	98.9±0.7	99.3±1.9	98.1±2.4	99.0±4.1
Glycine	4531	101.3±1.2	99.8±1.4	99.1±0.1	100.0±0.6
L-Alanine	9180	99.8±0.6	97.6±1.3	98.0±1.1	97.8±0.2
L-Valine	2576	98.7±0.4	96.8±1.6	98.9±1.4	99.0±0.2
L-Methionine	1768	99.9±2.6	97.4±3.7	96.5±1.6	96.7±1.0
L-Isoleucine	2637	96.0±1.5	93.1±2.1	97.5±0.9	97.4±0.6
L-Leucine	3267	101.5±0.7	96.7±3.9	96.8±0.7	97.7±0.5
L-Phenylalanine	2472	104.7±1.8	105.1±3.3	100.6±5.3	102.8±2.3
Lysine HCl	3098	101.3±0.7	98.6±1.1	98.3±0.6	99.5±0.9
L-Histidine	2057	100.8±2.0	98.5±1.0	97.6±1.1	98.8±0.9
L-Tryptophan	954	83.7	105.4	90.9	102.6
L-Arginine	4939	99.2±2.1	96.6±1.8	97.4±0.6	97.8±0.7
Total	44626	99.4±0.9	98.2±1.2	97.5±0.7	98.7±0.5

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-14(%)		Day-30(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1871	99.2±1.1	99.9±0.1	97.9±1.2	99.2±1.0
L-Serine	2206	100.2±1.7	100.2±0.1	98.1±1.0	99.3±1.4
L-Proline	3070	93.3±1.7	92.7±0.1	97.7±2.1	97.9±1.7
Glycine	4531	100.0±0.9	100.5±0.4	98.1±1.0	99.3±1.0
L-Alanine	9180	98.5±1.4	99.0±0.4	97.8±1.1	98.9±1.3
L-Valine	2576	97.8±1.2	98.8±0.9	96.6±2.4	98.1±0.8
L-Methionine	1768	97.6±1.0	99.4±1.1	94.3±0.5	97.2±1.8
L-Isoleucine	2637	98.9±1.1	99.7±0.2	97.2±0.9	98.5±1.3
L-Leucine	3267	98.4±1.6	99.6±0.5	96.2±1.4	98.1±1.0
L-Phenylalanine	2472	99.7±1.7	99.6±0.2	96.0±1.9	99.4±0.5
Lysine HCl	3098	98.8±1.2	99.9±0.5	97.0±1.3	99.5±1.0
L-Histidine	2057	99.5±2.5	100.6±0.1	96.3±1.4	99.9±1.7
L-Tryptophan	954	99.2	99.8	104.4	103.2
L-Arginine	4939	101.0±3.8	98.4	96.2±1.3	98.8±1.3
Total	44626	98.7±1.0	99.0±0.2	97.2±1.1	98.9±1.0

면에 조제된 TPN용액 중에서 조제 후 6개월에도 조제당일 값에 대해 87%를 유지할 정도로 비교적 안정했다는 연구도 있다.<sup>4)</sup> 본 실험에 사용된 8.5% 아미노산 용액중 Fravasol<sup>®</sup>의 경우는 bisulfite를 함유하지 않았으며 실험기간 30일 동안 거의 안정하였으나, Freamine<sup>®</sup>의 경우는 sodium Bisulfite를 0.05% 함유하였으며, 실험기간 14일까지는 5% 이상의 함량저하없이 안정하였으나, 조제 후 30일째는 10% 이상의 함량저하

를 보였다.

(6) 무균시험

전 실험기간 동안 모든 시험액들에서 어떠한 미생물의 증식도 관찰되지 않았다.

**고 찰**

많은 연구보고에 따르면 Maillard 반응은 pH, 온도,

**Table 7. Remaining % of Amino Aids at Peripheral TPN Basic Solution (8.5% Fravasol®)**

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-3(%)		Day-7(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1876	96.3±1.4	95.0±0.7	99.7±0.7	98.3±1.7
L-Serine	2210	97.5±1.7	95.8±0.6	98.5±0.7	97.1±1.4
L-Proline	3063	96.6±0.9	95.8±2.2	102.5±2.0	97.8±1.5
Glycine	4588	96.9±1.5	95.8±0.6	98.9±0.4	98.0±1.1
L-Alanine	9130	96.8±1.4	95.3±1.3	99.9±0.4	97.9±1.3
L-Valine	2559	95.6±1.8	94.1±2.1	100.7±1.8	98.7±1.1
L-Methionine	1752	96.8±2.1	95.3±3.0	100.1±0.7	97.4±1.5
L-Isoleucine	2653	91.4±0.4	89.3±1.6	98.4±0.7	97.1±0.3
L-Leucine	3252	96.3±1.1	93.4±2.7	98.3±0.6	98.0±0.8
L-Phenylalanine	2508	99.1±8.0	93.4±8.7	97.5±2.0	96.1±8.8
Lysine HCl	3120	96.6±1.2	95.1±0.7	99.1±0.6	97.8±1.5
L-Histidine	2010	99.6±1.7	98.4±0.8	102.5±1.4	101.1±1.4
L-Tryptophan	956	102.6	102.2	100.9	100.8
L-Arginine	5022	93.4±1.4	92.2±0.9	97.4±0.6	96.4±0.3
Total	44699	96.4±0.8	94.7±1.4	99.4±0.4	97.8±1.3

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-14(%)		Day-30(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1876	99.3±0.8	101.4±0.9	98.4±0.3	99.2±0.7
L-Serine	2210	142.1±0.7	144.6±0.8	99.0±0.6	99.4±0.9
L-Proline	3063	94.9±2.3	94.0±0.9	97.5±0.2	97.5±1.3
Glycine	4588	99.2±0.3	101.2±1.0	98.0±0.7	98.4±0.3
L-Alanine	9130	99.6±0.7	100.2±1.7	98.7±0.4	98.9±0.4
L-Valine	2559	99.1±2.0	101.2±1.6	98.6±1.5	97.6±1.9
L-Methionine	1752	100.4±0.9	102.4±0.8	98.3±1.8	99.0±0.7
L-Isoleucine	2653	99.1±0.7	100.4±1.3	97.8±0.7	98.1±0.6
L-Leucine	3252	100.0±1.9	101.2±1.5	98.1±1.0	99.1±0.4
L-Phenylalanine	2508	99.4±4.4	101.2±1.5	95.9±1.7	96.7±0.6
Lysine HCl	3120	99.0±1.0	101.0±1.1	97.7±1.0	98.6±0.4
L-Histidine	2010	103.2±0.8	105.3±0.8	101.9±0.4	102.7±2
L-Tryptophan	956	98.6	97.4	101.3	106.8
L-Arginine	5022	96.1±1.6	98.1±1.2	96.3±0.5	97.2±0.5
Total	44699	101.0±1.0	102.4±0.9	98.1±0.4	98.7±0.4

포도당의 농도 등 여러가지 인자들에 의해 영향을 받는 것으로 밝혀져 있다.<sup>3)</sup> 본 실험에서는 시험액이 함량분석을 위해 bottle상태로 조제되었기 때문에 실제 TPN용액 조제시 사용하는 PVC bag에서와는 달리 공기와의 접촉, 수분의 투과성 등이 배제된 상태에서 행해졌으므로 본 실험의 결과를 실제 업무에 적용하는 것에는 다소 차이가 있을 수도 있겠으나, 반면에 PVC bag에서의 수분 투과성으로 인한 수분의 소실은 TPN

조제 6개월 후에도 0.2%만이 소실되었다는 보고<sup>4,8)</sup> 등에 근거하여, 본 실험기간 30일의 경우, 아주 미미한 수분의 소실이 예상되기 때문에 그 차이를 무시할 수 있을 것으로 사료되었다.

다만, 공기의 투과성 부분에서는 Maillard 반응이 온도와 포도당의 농도가 높아지면, aerobic 상태에서 pH 저하가 현저하게 일어나는 반면, 변색(browning)은 anaerobic 상태에서 훨씬 강하게 일어나는 것으로



**Table 8. Remaining % of Amino Acids at Central TPN Basic Solution (8.5% Freamine®)**

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-3(%)		Day-7(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1761	95.0±2.8	98.1±1.2	96.4±0.3	96.7±0.5
L-Serine	2572	95.3±2.6	97.7±0.6	96.1±0.2	95.9±0.2
L-Proline	4715	98.2±4.3	99.4±0.9	98.5±0.4	102.4±1.2
Glycine	6119	95.6±2.9	98.2±1.1	96.7±0.4	97.4±0.4
L-Alanine	3116	95.1±4.3	96.4±1.1	95.6±0.7	95.5±0.4
L-Valine	2750	100.9±3.7	98.1±3.2	101.7±0.6	103.7±0.1
L-Methionine	2146	109.0±4.7	108.2±3.6	107.9±0.3	109.7±0.0
L-Isoleucine	3060	94.5±3.7	95.5±2.9	94.7±0.3	95.8±0.1
L-Leucine	3997	95.9±2.7	98.0±4.0	95.6±0.9	95.8±0.6
L-Phenylalanine	2519	102.0±5.1	102.5±2.9	99.9±2.3	101.6±3.3
Lysine Acetate	4649	89.1±3.0	92.0±0.8	89.2±0.7	91.4±2.1
L-Histidine	1275	91.1±3.1	92.9±0.9	91.2±0.9	92.4±4.5
L-Tryptophan	720	102.4	103.4	101.8	101.6
L-Arginine	4354	85.4±2.2	87.2±1.2	84.4±0.6	85.5±0.8
Total	43753	95.4±3.1	97.1±0.3	95.5±0.4	96.8±0.6

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-14(%)		Day-30(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1761	95.3±2.1	95.4±0.4	95.2±1.4	96.1±1.4
L-Serine	2572	95.3±1.9	95.3±0.6	95.8±1.5	96.4±1.4
L-Proline	4715	98.5±4.8	96.9±0.8	102.1±2.3	102.1±1.6
Glycine	6119	95.8±2.4	95.4±0.3	96.8±1.5	97.2±1.3
L-Alanine	3116	94.9±1.6	94.7±0.4	87.4±2.2	95.4±1.3
L-Valine	2750	100.1±2.5	99.1±0.4	100.1±0.5	101.6±3.2
L-Methionine	2146	106.1±2.5	106.7±0.9	104.7±1.7	108.0±1.7
L-Isoleucine	3060	94.2±2.4	94.3±0.2	93.9±2.2	93.7±1.7
L-Leucine	3997	96.8±1.5	96.6±0.7	96.3±2.6	93.8±2.5
L-Phenylalanine	2519	94.0±2.6	96.9±0.1	100.2±3.5	99.9±2.8
Lysine Acetate	4649	87.0±2.1	89.3±0.3	84.8±1.4	89.1±1.7
L-Histidine	1275	87.4±1.6	91.9±1.7	87.8±5.7	96.9±2.4
L-Tryptophan	720	96.4	104.2	86.3	87.4
L-Arginine	4354	85.6±3.1	86.6±0.1	82.3±1.8	86.4±2.6
Total	43753	94.4±2.2	94.9±0.3	89.2±1.7	95.8±1.8

알려져 있는데,<sup>19)</sup> 본 실험에서의 Fravasol 로 조제한 중심정맥용 TPN기초수액의 경우, 실제 TPN bag에 조제할 때 변색효과(browning)가 경감될 것인지는 더 연구되어야 하겠다. 그리고 Maillard 반응의 첫 단계는 색변화를 동반하지 않는 것으로 알려져 있으므로 색의 변화가 없다 하더라도, Maillard 반응이 전혀 일어나지 않았다고 보기는 어려울 것으로 사료된다.

아울러 본 실험의 결과, 아미노산의 구조에 따라

aromatic 아미노산과 non-aromatic 아미노산으로 대별해 볼 때, Freamine®과 Fravasol®을 사용하여 조제한 시험액 중에서 Maillard 반응으로 추정되는 아미노산의 함량저하 경향은 다르게 나타났다. Aromatic 아미노산류에서는 Freamine®으로 조제한 검액의 경우, 중심정맥 및 말초정맥용 양쪽 모두 aromatic 아미노산 총량의 ± 5% 내외로 거의 함량변화가 없이 비교적 안정했다. Fravasol®의 경우에는 중심정맥용에서는

**Table 9. Remaining % of Amino Acids at Peripheral TPN Basic Solution (8.5% Freamine®)**

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-3(%)		Day-7(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1762	97.5±1.2	98.5±1.2	96.9±1.5	97.2±1.3
L-Serine	2584	97.1±1.2	97.3±0.7	96.0±1.2	95.9±1.5
L-Proline	4754	101.6±4.8	101.2±2.6	102.0±0.3	101.5±0.7
Glycine	6142	97.9±1.2	98.6±1.8	97.5±1.2	97.8±1.0
L-Alanine	3186	95.4±1.1	95.6±1.3	93.5±0.9	93.5±1.6
L-Valine	2811	99.9±0.0	102.4±3.2	101.9±1.3	100.6±2.2
L-Methionine	2331	100.1±0.8	102.7±5.6	100.9±1.2	100.6±1.4
L-Isoleucine	3062	96.8±0.4	96.5±3.2	95.9±1.3	94.7±2.8
L-Leucine	4010	97.3±0.2	97.6±2.7	95.7±1.3	93.3±3.6
L-Phenylalanine	2544	104.0±2.5	104.3±3.2	102.6±1.9	100.6±3.4
Lysine HCl	4470	95.6±0.9	96.6±1.4	94.4±1.5	94.8±0.9
L-Histidine	1246	95.1±1.9	90.6±9.4	93.6±2.9	84.2±9.1
L-Tryptophan	705	103.8	104.6	103.2	104.5
L-Arginine	4113	92.1±1.6	93.0±1.7	92.1±1.3	88.8±2.8
Total	43720	97.8±0.9	98.3±2.0	97.2±1.2	96.2±1.4

Amino Acid	Day-0 (mg)	Day-14(%)		Day-30(%)	
		실온	냉장	실온	냉장
L-Threonine	1762	97.5±1.6	97.6±1.2	96.1±1.0	98.7±0.7
L-Serine	2584	97.0±1.7	96.7±1.1	93.6±5.6	98.4±0.6
L-Proline	4754	99.6±0.4	98.2±2.6	101.8±1.6	102.8±4.4
Glycine	6142	97.7±1.2	97.6±1.4	97.0±1.0	99.3±1.3
L-Alanine	3186	94.7±1.8	94.2±1.6	93.2±1.8	95.1±0.7
L-Valine	2811	100.5±1.7	99.3±1.0	98.7±2.9	102.2±2.0
L-Methionine	2331	100.8±2.8	100.6±1.2	97.6±1.1	101.5±1.3
L-Isoleucine	3062	96.9±1.9	96.4±2.4	94.0±1.9	96.0±1.7
L-Leucine	4010	99.6±2.7	99.0±3.1	95.0±3.6	96.4±2.5
L-Phenylalanine	2544	100.2±6.0	97.5±4.0	94.5±3.5	95.2±7.0
Lysine HCl	4470	94.9±2.7	95.4±1.3	91.7±1.4	95.4±0.6
L-Histidine	1246	94.5±1.7	95.7±2.9	95.1±3.1	102.0±1.4
L-Tryptophan	705	101.0	100.8	85.7	86.8
L-Arginine	4113	93.7±1.5	93.7±1.2	89.7±1.3	93.2±0.6
Total	43720	97.6±1.8	97.1±1.2	95.1±2.0	97.8±1.6

온도에 무관하게 거의 함량저하가 없었고, 말초정맥 용에서는 냉장저장한 경우 조제후 30일째 약 8% 정도의 함량저하를 보여 상대적으로 큰 함량변화를 보였으나, 전 실험기간 동안 10% 이상의 심각한 함량저하를 보인 검액은 2개 제조사 모두에서 없었다. Non-aromatic 아미노산류에서는 Freamine®으로 조제한 검액의 경우, 중심정맥용에서는 온도가 낮을수록 안정한 것으로 나타났고, 실온 저장하여 조제 후 30일째

되는 검액에서는 10% 이상의 함량저하를 보여 온도가 크게 영향을 주는 것을 알 수 있었다. 말초정맥용에서도 온도가 낮을수록 안정했으나 함량변화의 차이는 ± 5% 내외로 거의 없었다.

Fravasol®의 경우에는 중심정맥 및 말초정맥용 모두에서 온도에 무관하게 함량변화가 거의 없이 안정했다.

본 실험에서 아미노산의 함량분석시 특히, Fravasol®

로 조제한 말초정맥용 TPN기초수액의 시험액들에서 조제후 3일째의 함량이 조제후 7일 이상의 시험액들에서보다 낮은 함량을 보였는데 이는 30일까지의 전체 함량경향을 고려할 때 3일째에서의 sampling오차 등에 기인하는 것으로 보이며 전체적인 data의 해석에는 큰 의미가 없는 것으로 사료된다.

이렇게 두 개 제조사의 아미노산수액제의 결과가 다르게 나온 것으로 미루어 보아 TPN 기초수액 중의 아미노산의 안정성은 그 수용액 중의 개개 아미노산의 조성, 함량 등에 의해서도 차이가 생기는 것으로 이는 Maillard 반응이 특정 아미노산에 따라 다르게 일어나는 것으로 추측된다.

그러므로 현 업무에 본 실험의 결과를 적용시 이와 같은 차이점을 염두에 두고, 조제 후 일정기간 저장했다가 사용하는 TPN기초수액의 경우 일단 색변화를 확인하고, 또한 모든 정맥주사용 약제의 전제조건인 무균상태를 유지하기 위해 무균조작기술(aseptic technique)에 신경써야 할 뿐 아니라 정기적인 미생물검사를 실시하여 TPN기초수액을 안전하게 사용할 수 있어야 할 것이다.

최근 미국과 일본 등 외국의 경우 이러한 Maillard 반응의 영향을 받지 않는 twin-bag 형태의 TPN수액제가 상품화되었으나, 용기의 특징에 기인되는 약가의 상승 및 각 환자별 열량 요구량이 다양하여 일반적으로 널리 사용하는데는 다소 무리가 따를 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구를 통해 2개 제약회사에서 판매되고 있는 8.5% 아미노산수액제를 사용하여 TPN기초수액 예제제를 조제한 후 그 안정성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

중심정맥용 TPN기초수액에서는 Freamine<sup>®</sup>을 사용한 경우, 차광 냉장온도에서 30일간, 차광 실온에서는 7일간 안정하였다. Fravasol<sup>®</sup>을 사용한 경우에는 차광냉장 및 차광실온의 두 조건 모두에서 총 아미노산의 함량으로 유의성 있는 함량저하는 나타나지 않았으나, 3일째부터 저장온도에 따른 차이가 있긴 하나, 시험액의 변색이 명백하였으므로 이는 Maillard 반응에 기인되는 새로운 색소체의 생성으로 결론 지을 수 있었으며, 또한 이 색소체에 대한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 TPN기초수액은 용시 조제하여, 가능한한 당일내에 사용하는 것이 좋을 것으로 사료된다.<sup>2)</sup>

말초정맥용 TPN기초수액에서는 Freamine<sup>®</sup>으로 조제한 시험액의 경우, 차광 냉장온도에서 30일간, 차광 실온에서 14일간 안정하였다. Fravasol<sup>®</sup>로 조제한 시험액의 경우, 차광 냉장온도에서 7일간, 차광 실온에서 3일간 색의 변화없이 안정한 것으로 나타났다.

따라서 이러한 결과를 기초로 TPN 기초수액의 대량조제를 통한 예제제화는 일정기간 가능하며, 이를 실제 적용한다면 TPN조제업무의 효율화로 병원약사들은 TPN투여환자의 모니터에 더 많은 시간을 할애함으로써 환자치료에 더욱 적극적으로 참여할 수 있을 것으로 사료된다.

## 문 헌

1. Dudrick S.J., Wilmore, D.W., Vars H.M. et al. Long-Term Parenteral Nutrition with Growth, Development, and Positive Nitrogen Balance. *Surgery*. 1968; 64: 134-142.
2. William L. Laegeier., James M. Tio and Martin I. Blake. Stability of Certain Amino Acids in Parenteral Nutrition Solution. *Amer. J Hosp. Pharm.* 1974; 31: 776-779(Aug.).
3. Ellis G.P. The Maillard Reaction. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. 1959; 14: 63-134.
4. K. Nordfield, M. Rasmussen and V. Gaune Jensen. Storage of Mixture for Total Parenteral Nutrition Long-Term Stability of Total Parenteral Nutrition Mixture. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*. 1983; 8: 265-274.
5. 대한약전 제 7개정판. 1998.
6. Jurgens R.W., Henry R.S. and Welco A. Amino acid stability in a mixed parenteral nutrition solution. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1981; 38: 1358-1359.
7. Jay M. Mirtallo, Kimberly R. Rogers, Jerome A. Johnson, Peter J. Fabri, and Phillip J. Schneider. Stability of Amino Acids and the availability of Acid in Total Parenteral Nutrition Solutions Containing Hydrochloric Acid. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1981; 38: 1729-1731.
8. Stauffer G.L., Kleinberg M.L., Rogers K.R. and Latiolais C.J. Water permeation through polyvinyl chloride bags without overwrap. *Amer. J Hosp. Pharm.* 1981; 38: 998-1001.
9. David A. Rowlands, William R. Wilkinson and Norman Yoshimura. Storage stability of hyperalimentation solutions. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1973; 30: 436-438(May).
10. Chan J.C., Malekzadeh M., Hurely J. pH and Titratable Acidity of Amino Acid Mixtures Used in Hyperalimentation. *JAMA*, 220, 1972; 8: 1119-1120.
11. C.W. Schmutz. Microbiological safety and stability of TPN admixtures. XVIII ESPEN CONGRESS September 8-11, 1996-Geneva, Switzerland.

12. W.R. Wilkinson, L.L. Flores, J.N. Pagones. Growth of Microorganisms in Parenteral Nutritional Fluids. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1973; 7: 226-231(May).
13. John Y. Park, Gregory R. Moore, Roy J. Sturgeon, Richard M. Kiral. Fluorometric Determination of Tryptophan in Commercial Amino Acid Products. *Clinical Chemistry*. 1981; 27: 339.
14. Lawrence J. Schroeder, Michael Lacobellis, Arthur H. Smith. The Influence of Water and pH on the Reaction Between Amino Compounds and Carbohydrates. *Amino Compounds and Carbohydrates*. 1954; 973-983.
15. National Coordinating Committee on Large Volume Parenterals. Recommended methods for compound-  
ing intravenous admixtures in hospitals. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1975; 32: 261-270(Mar).
16. Michael D. Park, Karen E. Bertch, Robert P. Rapp. Amino acid stability and microbial growth in total parenteral nutrient solutions. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1985; 42: 2688-2690(Dec).
17. Stability of Nutriflex<sup>®</sup> after mixing. Vifor SA, Geneva-Switzerland. 1984.
18. Larry M. Kleinman, Joseph A. Tangrea, Joseph F. Gallelli, Judith H. Brown, Ethard Gross. Stability of Solutions of Essential Amino Acids. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 1974; 30: 1054-1057(Nov.).
19. A.B. Foster, D. Horton, Aspects of the Chemistry of the Amino Sugars. *Advances in Carbohydrate Chemistry & Bio Chemistry*. 1959; 14: 21-279.