정맥영양 공급을 위한 3-Chamber Bag 제제에 대한 고찰

최희진

(주)엠지 중앙연구소

Review of the 3-Chamber Bag Preparations for Total Parenteral Nutrition

Heejin Choi

Central R&D Center, MG Co., Ltd., Seoul, Korea

Total parenteral nutrition (TPN) therapy has advanced significantly during the recent half a century, from single bottle therapy to the combined therapy including macronutrients and micronutrients. The purposes of 3-chamber bag development are to reduce the restriction of total nutrient admixture, and increase the accessibility of therapy. This is also based on trial and errors during R&D activities, and the clinical experiences at the hospital compounding centers. The 3-chamber bag started with concerns regarding the mixture of fat and glucose and amino acids, but up to the present, it is used widely with clinical experience of more than 15 years. Therefore, it might be reasonable to ensure that its efficacy and safety is confirmed. The physicians have reported that it contributes to the convenient and efficient nutrition therapy, allowing enhanced patient compliance and convenience at hospital. In addition, depending on the further R&D works, 3-chamber bags are expected to advance further, opening a new landscape for advanced nutrition therapy.

Key Words: Total nutrient admixture, All-in-one, 3-chamber bag

서 론

정맥영양요법(total parenteral nutrition [TPN] 혹은 PN)은 다량영양소(macronutrient)와 전해질, 미량영양소(비타민, 미량원소 등 micronutrient)들을 정맥을 통하여 공급하는 필수 치료요법의 하나이다. 본격적인 TPN의 발전은 1960년 후반부터 Dudrick 등의 비글과 환자들에 대한 PN 투여의 성공¹ 이후 비교적 짧은 기간 내에 이뤄졌다. 그간 많은 연구와 임상 및 조

제경험 하에 PN 제품이 개발되었는데, single bottle 투여와 2 chamber (혹은 2-in-one) 제제를 거쳐서 3대 영양소를 같이 투여하는 all-in-one (AIO), 혹은 3-in-1, total nutrient admixture (TNA) 제제까지 발전하였으며, 이중 가장 최근 개발된 제품인 3-chamber bag (3CB) 제제는 주요한 TPN의 하나로 자리잡았다. 금번 종설에서는 이러한 TPN의 발전에 따른 AIO 제제 개발과, 3CB 제제에 대하여 살펴보고자 하겠다.

본 론

1. PN 시장

전 세계 PN 시장 관련 현황 및 예측은 Table 1과 같다.² 인구 노령화와 만성질환증가 등이 시장지표에 주로 영향을 미치며, 전세계 시장점유율 관련, 박스터 인터내셔널사(Baxter)는 23%, B.Braun사 약 17%, Fresenius Kabi사 13%, 그리고 최근 Pfizer사에 합병된 Hospira사 6% 순으로 나타났다.

Received May 29, 2017; Revised Jun 14, 2017; Accepted Jun 14, 2017

Correspondence to Heejin Choi

Central R&D Center, MG Co., Ltd., 3, Mabang-ro 4-gil, Seocho-gu, Seoul 06777, Korea

Tel: +82-2-2057-1002, Fax: +82-2-2057-1003, E-mail: choihj@medi-green.co.kr

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Global clinical nutrition market, year 2010~2022 (USD billion, \$)²

Year	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Market	3.6	3.8	3.9	4.1	4.3	4.5	4.6	4.8	5	5.2	5.4	5.7	6.0

Table 2. Global parenteral nutrition formula market (USD billion, \$)²

Year	Amino acid	Dextrose	Fats	Additives	Total
2016	2.5	1.0	0.7	0.4	4.6
Market share	54%	22%	15%	9%	100%
CAGR (Compound Annual Growth Rate) 2010~2016	4.1%	4.5%	3.5%	4.1%	4.1%

또한 영양소별 2016년 전세계 시장을 살펴보면 Table 2와 같다.² 2016년 3CB 제제시장은 국내 영양수액제시장의 금액 기준으로 약 60%에 상당하며 규모는 1,000억원을 상회하고 있다. 이 중 어유(fish oil)가 함유된 제제가 금액 기준으로 55% 이상을 차지한다.³

2. PN의 발전

PN의 개념은 1665년 영국의 과학자인 Christopher Wren이 와인과 에일맥주를 개에게 주사한 후, 정맥으로 주입된 알코올이 마시는 것과 같은 반응을 보이는 것을 관찰한 실험으로부터 시작된다.⁴

현실적으로 연구자들은 위장관 기능에 문제가 있는 환자에게 영양공급의 필요성을 느끼고 있었으며, Wren 이후에도 다양한 실험과 시행착오를 거쳐서, 1904년 Friedrich이 피하로 남성에 fat, glucose, 전해질 등을 주입한 것을 최초의 TPN으로 간주된다.⁵ 하지만 수반되는 통증이나 당시의 약제학적, 미생물학적인 지식의 부재 및 배합안정성이나 멸균 등이 고려되지 않는 문제점이 있었다.

1) 단백질, 아미노산의 경정맥 투여

1913년, fibrin과 casein 등 단백질의 가수분해물들이 정맥으로 투여되고, 식용단백질의 대체재로서의 역할이 입증되었다.⁵ 1937년 Elman⁶이 단백가수물을 인체에 정맥 투여하는 방법을 주창한 논문의 출간은 전세계의 PN에 대한 연구를 촉발시켰다. 하지만, 불완전한 가수분해와 고암모늄혈증⁷ 등의 부작용으로 인해, 현재의 아미노산수용액은 결정 L-아미노산 제제 타입으로 대체 개발되었다.

2) 탄수화물, 포도당의 경정맥 투여

1896년 Bei와 Kraus는 포도당용액을 인체에 경정맥으로 주입해 보았지만, 심각한 발열을 경험하였다.⁵ 하지만 lipid emul-

sion의 출현 이전에는 포도당이 에너지공급원으로 간주되었고, 고열량 공급을 위하여 고농도 포도당이 주입되었다. 이는 필연적으로 혈전성정맥염과 발적 등을 촉발하였다. 이러한 문제점은 Dudrick 등⁸에 의해, 개와 인체에서 중심정맥을 통한 투여방식으로 해결될 수 있음이 입증되었다. 그리고 만연한 단백에너지영양실조와 질환의 예후와의 상관관계에 대한 인식으로부터 본격적인 현대 TPN이 발전하게 된다.

3) 지방 유제의 경정맥 투여

1712년 Courten는 개에게 olive oil을 정맥으로 공급하는 시도를 해 보았지만, 결국 사망에 이르렀다.⁵

150여 년이 지난 이후, Menzel과 Perco는 부작용발현 없이 지방의 정맥투여가 가능함을 입증하였다.⁵ 이후 cotton seed oil,⁹ castor oil,¹⁰ olive oil¹¹ 등을 이용한 실험적인 경정맥 투여에는 오심구토 발열 등이 나타났고, 그 밖의 간장애, 황달, 출혈 등의 부작용은 1964년 미국의 lipid emulsion의 전면사용금지를 촉발시켰다. 한편, 비슷한 시기에 유럽의 Schubert와 Wretling¹²는 난황인지질을 유화제로 사용하는 연구를 진행하였다. 또한 1961년 스웨덴의 Wretling는 대두유를 원료로 필수 지방산을 공급하고, 등장화제로서 글리세린을 사용하며, 난황 레시틴을 유화제로 사용하고, 지방입자를 1 μ 이하 미세화하는 연구를 하였는데, 이것이 장쇄트리글리세라이드(long chain triglyceride, LCT) 지방 유제의 출시로 이어졌고, 현재까지 필수 지방산의 공급원으로 사용되고 있다. 이후, 중쇄트리글리세라이드(medium chain triglyceride, MCT)가 함유된 제제가 MCT/LCT의 50대 50의 비율로 개발되었는데, MCT는 간이나 지방조직에 저장되지 않고 열량원으로 신속하게 이용된다. 그 이후 90년대 후반 개발된, 정제된 올리브유와 대두유가 80대 20의 비율로 혼합된 제제는 항염증 및 과산화억제작용을 나타냄이 밝혀져 있다.

최근에는 어유를 함유하는 제제가 개발되었다. 최근 가장 각광

받고 있는 어유는 ω -3 지방산인 eicosapentaenoic acid (EPA)와 docosa hexaenoic acid (DHA)를 함유하여 환자의 면역기능 향상과 염증반응 조절에 도움을 주는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁵ 또한, 어유를 함유하는 PN 제제는 동종 조혈모세포이식 환자를 대상으로 할 때, 다른 오일을 함유하는 유제와 비교하여 상대적으로 체중증가 양상을 보였으며, 재입원 환자의 생존기간이 더 긴 것이 확인되었다.¹⁶ 현재 사용되고 있는 지방 유제들의 조성은 Table 3과 같다.

4) 전해질과 미량영양소

인체에서의 염류(salt)의 중요성은 1839년 O'Shaughnessy가 콜레라 환자의 혈청을 연구한 이래 인식되었고, Latta는 콜레라 환자 혈액에게 염을 결정액 투여하는 실험으로 환자의 회복을 경험하였으며¹⁷ 다양한 NaCl 농도의 수액요법이 사용되는 계기가 되었다. 이후 1896년 Beidl와 Kraus의 연구 이후 표준요법으로 발전되어,¹⁷ dextrose-saline 요법으로 사용되고 있다. PN 제제에 주로 첨가되는 전해질로는 인(PO_4^{3-}), 염소(Cl^-), 칼륨(K^+), 나트륨(Na^+), 마그네슘(Mg^{2+}), 칼슘(Ca^{2+}) 등이 있다.

비타민의 필요성에 대한 인식은 20세기 초반, 영양실조 환자들의 PN 투여 이후 수일 이내로 비타민 결핍증상을 발견하면서 생겼다.¹⁸ 이후 비타민 투여 관련 가이드라인이 설정되었고, 현재는 상용화된 주사용 복합비타민 제제가 사용되고 있다.

환자의 생리활성유지를 위해 필수적인 미량원소(trace element)로서, 아연(Zn), 구리(Cu), 망간(Mn), 셀렌(Se), 코발트(Co), 몰리브덴(Mo), 요오드(I), 불소(F), 니켈(Ni), 규소(Si), 주석(Su), 크롬(Cr) 등도 환자 상태를 고려하여 첨가되어야 하며, 설정된 관련 가이드라인에 따라 상용화된 주사용 미량원소 제제들이 사용되고 있다.

3. AIO admixture와 3CB의 개발

AIO, 혹은 TNA 제제는 필요영양소를 하나의 용기에 혼합하여 동시에 투여하는 PN의 목표가 어느 정도 구현된 형태라고 할 수 있다.

AIO admixture는 투여기간 및 환자 상태에 따라 중심정맥 및 말초정맥투여제제로 나뉘고, 상업용 3CB 제품과 약국에서의 조제하는 제제로 분류된다.

GMP (good manufacturing practices)의 준수 하에 환자 개인별로 조제된 AIO 제제는 감염, 대사 합병증, 기계적 합병증(카테터 폐색), 제제 불안정성 투여 시의 에러 등의 주 합병증 감소를 위한 초석이 된다.

1) AIO admixture의 기본 전제조건

최종사용 전의 상태가 적용되는 상업화된 다중 chamber bag 들은 PN을 필요로 하는 환자 대부분의 요구량을 수용하는 것을 지향한다. 그러나 환자의 임상적 상태나 전반적 영양섭취상황, 혹은 성장(소아 환자의 경우)으로 인해 개별영양 요구량이 변하는 환자들은 여전히 개별맞춤 조제된 PN 혼합제제에 의존적이므로, IV 혼합, 조제 서비스가 여전히 필요하다.

의료기관에서의 축적된 임상경험과 조제시의 어려움을 극복하면서 개발된 AIO 제제는 특히 TNA 안정성에 대한 연구가 이루어지면서 가능해졌으며, 다음과 같은 사항을 고려한다.

AIO 제제는 하나의 결정액 라인을 통해 투여함으로써, 편의성은 증가하고 감염 등의 위험도가 감소되었다. 그러나 AIO 제제의 물리화학적 상호작용 및 미생물학적 제한된 안정성 등의 약학적 양상은 PN의 품질, 안전성에 중요한 영향을 주므로, 약사의 전문지식과 경험을 요한다. AIO 제제는 주로 투여 직전에 약국에서 무균상태로 조제해야 하며, 약물배합안정성의 이슈로 인해 보관온도는 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 사이가 권장되고 안정성은 적어도 24~48시간 보장되어야 하며, 개별 환자들을 위한 제품의 라벨

Table 3. Composition of lipid emulsions

	LCT	LCT/MCT	Olive oil/LCT	Fish oil/olive oil/ MCT/LCT	Fish oil
Product name	Intralipid [®]	Lipofundin [®]	ClinOleic [®]	Smoflipid [®]	Omegaven [®]
Lipid source	Soybean	Coconut/soybean	Olive/soybean	Fish/olive/coconut/soybean	Fish
w/w (%)	100	50/50	80/20	15/25/30/30	100
Fat (g/L)	200 ^a	200 ^a	200 ^a	200 ^a	100
Phospholipid (g/L)	12	12	12	12	12
Glycerol (g/L)	22	25	22.5	25	25
Energy (kcal/L)	2,000	1,908	2,000	2,000	1,120
n-6:n-3	7:1	7:1	9:1	2.5:1	0.08:1

LCT = long chain triglyceride; MCT = medium chain triglyceride.

^aBased on 20%.

링과 보관조건이 준수되어야 한다.

2) AIO 제제들의 약제학적 측면과 배합안정성

AIO admixture의 많은 성분들로 인해, 안정성과 물리화학적 적합성에 대한 문제가 종종 제기되므로 약제의 상호작용은 주의 깊게 보아야 한다. 잘 알려진 반응으로는 아미노산의 아미노기와 포도당의 알데히드기의 축합반응으로 갈변과 함량저하 등이 유발되는 Maillard 반응과, 지방과 포도당의 혼합 후 가열멸균 시 유화제의 등전점(isoelectric point) 이하 지점에서의 pH 저하 및 cracking 현상 등이며, 좀더 살펴보면 다음과 같다.

(1) 지방 유제의 물리화학적 안정성: 지방 유제의 지름이 5 μm 가 넘으면 embolic syndrome 등을 유발할 수 있으므로 주의한다.¹⁹ 이 유제는 혈장에서 지방분해, 그리고 조직에서 트리글리세라이드 흡수가 잘 일어나도록 화학 변화가 잘 이루어져야 한다. 지방 유제에는 oiling out을 일으키는 불용성의 높은 잠재적 위험성이 있다(Fig. 1).²⁰

고농도의 2, 3가 양이온(전해질, 미량원소)은 1가 양이온보다 높은 불안정성을 가지고 있으며 음전하를 띠는 유화제(레시틴)와 결합을 형성하고, 지방 방울에 있는 음전하의 표면 전위(zeta potential)를 감소시킨다. 그리고 열역학적 특성에 따라 지방 방울은 서로 뭉치거나 용해될 수 있다. 따라서 AIO로 미량원소가 혼합되는 것 또한 안정성에 영향을 준다. 또한 올바르게 혼합된 순서의 혼합, 5 이하의 pH, 증가된 온도 그리고 일부의 높은 전해질농도 등도 emulsion의 안정성에 영향을 주는 요인들이다.

불포화 지방산이 들어있는 지방 유제에서 발생할 수 있는 지질 과산화(lipid peroxidation)의 결과로 초래되는 염증이나 apoptosis 등은 환자들에 역시 심각한 영향을 미칠 수 있으므로, 필요 시 지질 과산화 평가를 수행한다. 적절한 농도의 항산화제(비타민 E와 C)는 산화방지의 효과가 있으며, 공기가 투과되지 않는 플라스틱 호일 용기나 산소흡수제나 다층구조의 용기는

산화현상으로 인해 분해될 수 있는 영양분의 손실을 현저히 낮춘다.²⁰

(2) 전해질 석출(물리적 안정성): 전해질의 석출과 염의 형태로 녹아있는 미량원소 등도 AIO 제제의 안정성에 영향을 주는 요소이다. 칼슘과 인산염은 pH와 온도에 따라 침전을 유발할 수 있다. 따라서 조제 시 잘 규정된 혼합순서를 필수적으로 지켜야 한다. 또한 redox (산화환원) 반응, 복합체 형성 등이 나타나더라도 모든 반응이 분석될 수는 없으므로 철저한 규정 준수와 문서작성이 실행되어야 한다.²¹⁻²³ 부가적으로 세균을 미연에 제거하고, 환자에게서 감염합병증을 최소화하기 위해서는 PN 투여라인에 지방의 입자크기를 고려한 1.2 μm 라인 내 필터(inline filter) 사용을 권장한다.²⁰

3) 3CB 제제의 연구개발 및 제품의 특징

AIO 제제의 조제를 위한 설비비용, 노동 집약적인 업무특성, 조제직후 투여 및 보관조건 등의 AIO admixing의 한계점은 기술적인 발전과 함께, 더 안정적이고 다루기 쉬우며 환자 접근성을 높이는 상용화된 PN 혼합제제 개발의 원동력이 되어왔다.

(1) 투여용기와 조성의 표준화에 따른 multi-chamber bag의 개발: 1980년대에는 약국이나 간호사들이 빠르고 간편한 영양성분의 혼합을 위해 아미노산과 포도당이 하나의 병에 함유된 two-in-one 제품이 개발되었다.²⁴ 이는 easy-to mix system이라고도 불렸으며, 1병의 아미노산과 포도당 혼합용액과 1병의 지방 유제를 함께 투여한다. 이렇게 lipid를 제외한 다량영양소가 유리병 용기에 혼합되었지만, 병의 사용으로 인한 비용 및 파손의 문제가 야기되었다.²⁴ 따라서 1990년대에는 사용에 좀더 편리한 polyvinyl chloride (PVC) bag을 사용하면서, 병에서 bag으로의 용기사용 전환이 시작되었다.²⁵ 다량영양소들을 하나의 용기로 투여하는 것이 임상적으로 입증되고, PN 조성물의 물리화학적 측면에 대한 이해와 가이드라인의 제시 및 제제기술, 생산설비의 발전은 bag 용기 안의 격막에 의해 여러 공간(chamber)으로 분리, 충전된 제제를 가능케 하였다. 격벽의 봉합상태로 영양소들은 각 chamber에 분리충진이 되고, 사용시 격벽을 터뜨림으로써 조제와 혼합물의 믹싱을 용이하게 한다. 이것은 포도당과 아미노산 및 전해질이 분리 충전되어 상용화된, 이른바 2-chamber (2CB) bag 제제와 3CB의 상용화로 이어지는 핵심기반이 된다.

Lipid를 포함한 모든 조성으로 구성된 3CB 제제는, 종래의 PVC bag 제제의 vitamin A의 흡착과 가소제가 야기하는 문제²⁵를 극복하기 위해, 생체적합성 측면에서 유리하고²⁶ Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)-free를 내세우는 ethylene-vinyl acetate (EVA) bag이 다수 사용되고 있으며, 근래 도입된 다층

Fig. 1. Lipid emulsion destabilization.²⁰ LCT = long chain triglyceride.

구조(multilayer)의 bag 제제는 산화방지를 위한 안정성을 증가시켰다. 이러한 bag 제제는 EVA ethylvinyl alcohol (EVOH) 등의 배합으로 다층구조의 bag 조성을 갖추는 또 다른 진보를 이루게 된다. 이 연구로 인하여 종래의 EVA bag보다 산소투과도를 100배 이상 낮추면서 안정성을 확보할 수 있게 되었고, 공기 비 투과성 플라스틱 호일 포장으로 인해 주위 공기로 인한 산화가 일어나지 않기 때문에 유통기한이 연장되었다. 이러한 다층구조의 백제제의 개발은 제제안정성과 멸균상태를 보장하는 제제의 핵심기반이 되어, 수증기 멸균과 미생물로부터의 안정성 증가가 가능해졌다.

3CB 시스템은 기존 PN 처방을 표준화하여 적용시켰으며 초기 PN을 투여 받는 대부분의 환자들의 요구량을 안전하고 효과적으로 충족시켜 준다.

구조는 세 개의 chamber (소실)가 격벽으로 분리되어 있으며, 투약직전에 백을 압박함으로써 격벽을 터트려서 혼합 사용한다. 혼합 이후 전해질과 미량원소, 비타민의 첨가는 첨가제 포트를 통하여 가능하다. 이렇게 세 개의 소실로 분리되는 것은, 주사제의 특성상 생산 시에 가열멸균을 거쳐야 하므로, 영양소의 상호작용을 방지하여, 안정성을 확보하기 위함이다. 다층구조의 용기(bag)는 overpouch (외백)와 inner bag (내백)으로 이뤄져 있는데, 내백과 외백 모두 투명하고, 생산 시 증기멸균이 적용되며, 외백과 내백 사이의 잔존산소는 첨가된 산소흡수제에 의하여 흡수된다. 따라서 미생물오염이나 산소투과가 방지될 수 있게 설계되었다고 볼 수 있다.

이렇게 아미노산과 전해질, 포도당, 지방 유제를 분리와 백테 크놀로지의 적용으로써, 물리화학적 안정성을 높이고, 조제과정 오염의 위험을 최소화하며, 유효기간의 증대와 실온보관이 가능하게 되었다(Fig. 2).

(2) 3CB 제품의 조성: 국내 상용화된 3CB 제품은 Table 4, 5와 같다.

포도당은 non protein calorie (NPC)원으로 에너지의 공급

Fig. 2. Example of 3-chamber bag image.

기능을 하고, 아미노산은 단백합성을 촉진시키고 음식의 질소평형(nitrogen balance)을 정상화하며, 지방 유제는 필수지방산 결핍을 예방하고 임상증상을 개선시킨다.

3대 영양조성물은 대부분 기존 PN 처방을 활용하였으며, 아미노산과 지방의 조성이 각기 달라져, 제품들의 특성을 이룬다.

각 영양소의 용량은 대부분 유럽정맥경장영양학회(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)나 미국정맥경장영양학회(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) 등의 국제영양학회에서 권고하는 가이드라인을 준수하여, 실제 투여칼로리, 투여속도 등도 가이드라인에 부합되게 설계되었다.

NPC/N에서의 N은 아미노산(단백질)중의 질소함량으로, 통상 N은 아미노산 분자 중 약 16% 정도 함유하므로, 아미노산의 중량에서 6.25로 나눈 값을 기재한다. NPC는 포도당과 lipid에서 기인한 열량이다. NPC/N의 숫자가 낮아질수록 상대적인 단백질조성비가 높아지고, 아미노산이 열량원으로 소모되지 않고 체단백합성이나 대사작용에 적절히 이용되는 것으로 간주된다.

포도당 대 지질의 비율은 모든 제품이 ESPEN 가이드라인(50:50~60:40의 포도당 대 지질비율)에 부합한다.

삼투압(osmolality)은 용액이 포함하는 용질의 양을 물 1리터당 함유된 용질의 밀리오스몰로 표현하는 용액의 농도이다. 말초정맥으로 투여 시 삼투압이 높아질수록 통증유발과 정맥염발생의 우려가 있기 때문에 설계 시 가급적 낮은 삼투압을 지향해야 한다.

(3) 3CB의 제조공정: 3CB 제제는 제한된 안정성과 유통기한을 지닌 복잡한 약학적 포물라를 대규모 생산화한 제제로서, 제조공정은 주사제 GMP 규정에 따라 철저히 관리 감독되고 있다. 또한 QA (quality assurance, 품질보증), QC (quality control, 품질관리) 규정이 등록 전 심사 및 생산과정에 적용되고 있다. SOP (standard operating procedure)에 의한 생산공정관리, 품질관리 및 품질보증과정의 규정 준수는 GMP 규정 내에서의 제품 품질 보증의 핵심으로 보건당국의 감시가 동반되고 있다(Fig. 3).

원료는 품질표준에 부합하는 활성이 관리되고 있으며, 플라스틱백 용기는 유효기간 내의 멸균상태를 보증하기 위하여 validation과 각종 확증실험들을 진행하며, 주사제의 특성상 물리화학적, 미생물 테스트를 규정에 따라 진행한다(Fig. 4).

영양요법의 임상적 역할과 중요성에 대한 인식은 일부 국가에서 영양요법의 시행에 대한 법적 도덕적인 책임을 지우기도 하며²⁷ 점점 더 확립되어가고 있다.

2000년도 무렵 최초 출시된 3CB는 초기의 포도당과 지방의 혼합에 대한 우려를 어느 정도 극복하고, 15년이 넘는 기간의

Table 4. Composition of 3-chamber bags Central

Composition	SmofKabiven [®] / FOMS TNA [®] /OMAPONE ^{®a}		Winuf [®]		KABIVEN [®] /MG TNA [®]		OLIMEL [®] N9E		Nutriflex [®] Lipid plus				
	Manufacturer	Fresenius Kabi/MG/CJ	JW	Fresenius Kabi/MG	Baxter	B. Braun							
Total Volume per bag (mL)	986	1,477	1,970	1,085	1,435	1,820	1,026	1,540	2,053	1,000	1,500	1,250	1,870
Glucose (mL)	298	446	595	328	433	550	536	790	1,053	400	600	500	750
Glucose (g)	125 ^a	187 ^a	250 ^a	152 ^b	200 ^b	254 ^b	100 ^a	150 ^a	200 ^a	110 ^a	165 ^a	150	225
Glucose (kcal)	500	748	1,000	552	728	925	400	600	800	440	660	600	900
Amino acids (mL)	500	750	1,000	551	729	924	300	450	600	400	600	500	750
Amino acids (g)	50	75	100	55	73	92	34	51	68	57	85	48	72
Nitrogen (g)	8	12	16	8.8	11.7	14.8	5.4	8.1	10.8	9.0	13.5	7	10
Amino acids (kcal)	200	300	400	220	292	370	136	204	272	230	340	192	288
Lipid (mL)	188	281	375	206	273	346	200	300	400	200	300	250	375
Lipid (g)	38	56	75	42	55	69	40	60	80	40	60	50	75
Lipid (kcal)	378	565	754	412	546	692	400	600	800	400	600	475	715
Lipid Source & w/w%	Fish/olive/coconut/soybean 15/25/30/30%		Fish/olive/coconut/soybean 20/25/25/30%		Soybean 100%		Olive/soybean 80/20%		Coconut/soybean 50/50%				
Approx. total calories (kcal)	1,100	1,600	2,200	1,200	1,600	2,000	900	1,400	1,900	1,070	1,600	1,265	1,900
NPC	878	1,313	1,754	970	1,300	1,650	799	1,199	1,598	840	1,260	1,302	1,860
NPC/N (kcal/g)	113	108	113		111		148			93		186	
Glucose/lipid ratio %		57/43			57/43		50/50			52/48		56/44	
Electrolytes (mmol)													
Sodium	40	60	80	43.9	58	73.6	32	48	64	35	52.5	50	75
Potassium	30	45	60	33.5	44.3	56.1	24	36	48	30	45	30	52.5
Magnesium	5	7.5	10	5.5	7.3	9.2	4	6	8	4	6	4	6
Calcium	2.5	3.8	5	2.7	3.6	4.6	2	3	4	3.5	5.3	4	6
Phosphate	12	19	25	13.8	18.3	23.2	10	15	20	15	22.5	15	22.5
Chloride	35	52	70				46	70	93	45	68	45	67.5
Acetate	104	157	209				39	58	78	54	80	40	67.5
Sulfate	5	7.5	10				4	6	8				
Zinc	0.04	0.06	0.08	0.04	0.06	0.07							
Osmolarity (mOsm/L)		1,500			1,440			1,060		1,310		1,215	
pH		5.6						5.6		6.4			
Dosing rate		2.0 mL/kg/hr ↓		2.0 mL/kg/hr ↓				2.6 mL/kg/hr ↓		Adult: 1.8 mL/kg/hr ↓ 12~18 yr: 2.1 mL/kg/hr ↓ 2~11 yr: 3.3 mL/kg/hr ↓		2.0 mL/kg/hr ↓	

w/w% = weight/weight%; approx. = approximate; NPC: Non Protein Calories, N: Nitrogen grams.

^aAnhydrous, ^b monohydrate.

Table 5. Composition of 3-chamber bags Peripheral

Composition	SMOFKABIVEN [®] Peripheral/ FOMS TNA [®] -peri/ OmapOne [®] Peri			Winuf [®] peri		KABIVEN [®] Peripheral/ MG/TNA [®] Peri		Periolimel [®] N4E		Nutriflex [®] Lipid peri					
Manufacturer	Fresenius Kabi/MG/CJ			JW		Fresenius Kabi/MG		Baxter		B.Braun					
Total Volume per bag (mL)	1,206	1,448	1,904	1,085	1,450	2,020	1,440	1,920	2,400	1,000	1,500	2,000	1,250	1,875	2,500
Glucose (mL)	656	788	1,036	590	789	1,099	885	1,180	1,475	400	600	800	500	750	1,000
Glucose (g)	85 ^a	103 ^a	135 ^a	84 ^b	113 ^b	157 ^b	97 ^a	130 ^a	162 ^a	75 ^a	113 ^a	150 ^a	80	120	160
Glucose (kcal)	340	412	540	307	410	572	388	520	648	300	450	600	320	480	640
Amino acids (mL)	380	456	600	342	457	636	300	400	500	400	600	800	500	750	1,000
Amino acids (g)	38	46	60	34	46	64	34	45	57	25	38	51	40	60	80
Nitrogen (g)	6.2	7.4	9.8	5.5	7.3	10.2	5.4	7.2	9	4.0	6.0	8.0	5.7	8.6	11.4
Amino acids (kcal)	152	184	240	137	183	254	136	180	228	100	150	200	160	240	320
Lipid (mL)	170	204	268	153	204	285	255	340	425	200	300	400	250	375	500
Lipid (g)	34	41	54	31	41	57	51	68	85	30	45	60	50	75	100
Lipid (kcal)	341	410	538	306	408	570	510	680	850	300	450	600	475	715	950
Lipid Source & w/w%	Fish/olive/coconut/soybean 15/25/30/30%			Fish/olive/coconut/soybean 20/25/25/30%		Soybean 100%		Olive/soybean 80/20%		Coconut/soybean 50/50%					
Approx. Total Calories (kcal)	800	1,000	1,300	750	1,000	1,400	1,000	1,400	1,700	700	1,050	1,400	955	1,435	1,910
NPC	681	822	1,078	615	820	1,145	902	1,202	1,503	600	900	1,200	792	1,195	1,585
NNPC/N	113	108	112		112		167				150			139	
Glucose/Lipid ratio %	50/50			50/50		43/57				50/50		50/50		40/60	
Electrolytes (mmol)															
Sodium	30	36	48	27.2	36.4	50.6	32	43	53	21	31.5	42	50	75	100
Potassium	23	28	36	20.8	27.7	38.6	24	32	40	16	24	32	30	45	60
Magnesium	3.8	4.6	6	3.41	4.56	6.34	4	5.3	6.7	2.2	3.3	4.4	3	4.5	6
Calcium	1.9	2.3	3	1.7	2.27	3.16	2	2.7	3.3	2	3	4	3	4.5	6
Phosphate	9.9	11.9	15.6	9	12	16.7	11	14	18	8.5	12.7	17	7.5	11.3	15
Zinc	0.03	0.036	0.048	0.03	0.04	0.05									
Sulfate	3.8	4.6	6.1				4	5.3	6.7						
Chloride	27	32	42				47	62	78	24	37	49	48	72	96
Acetate	79	96	125				39	52	65	27	41	55	40	60	80
Osmolarity (mOsm/L)		850			850			750			760			840	
pH		5.6					6				6				
Dosing rate	3.0 mL/kg/hr ↓			3.0 mL/kg/hr ↓		3.7 mL/kg/hr ↓		Adult: 3.2 mL/kg/hr ↓ 12~18 yr: 4.3 mL/kg/hr ↓ 2~11 yr: 4.3 mL/kg/hr ↓		2.5 mL/kg/hr ↓					

Approx. = approximate; w/w% = weight/weight%; NPC = non protein calories; N = nitrogen.

^aAnhydrous, ^b monohydrate.

Fig. 4. Manufacturing process of 3-chamber bag. WFI = water for injection; API = active pharmaceutical ingredient; QC = quality control; QA = quality assurance. *QC and QA process omitted.

1. System for quality assurance (QA)
2. Personnel
3. Rooms/equipments
4. Documentation
5. Production
6. Quality control
7. Commissioned manufacture
8. Complaints
9. Self inspection

Swiss Pharmaceutica 10th edition: Chap. 21.1.1

Fig. 3. GMP (good manufacturing practices) rules and chapters of contents.

축적된 임상경험 하에, 안전성 유효성에 대한 신뢰를 쌓아왔다고 볼 수 있다. 하지만 표준처방 PN 제제가 적용된 제제로서 모든 환자의 예후를 향상시키기에는 분명한 한계가 따른다. 따라서 질환별에 따라서 적절하게 대응해줄 수 있는 맞춤형 3CB, 가령, 기존 질환별로 특정화된 아미노산조성을 활용하거나 중환자들을 위한 면역영양치료를 위하여 arginine, glutamine, antioxidant, fish oil이 강화된 포몰라 등이 개발된다면 환자의 예후 개선에 도움이 될 것이다. 다만 신규제제의 개발 시에, 허가를 득하기 위한 안정성, 독성과 약리자료, 임상자료 이외에 방대한 등록자료가 필요한 점이 제한점으로 작용한다.

또한 약물상호반응으로 인한 우려로 인하여, 대부분의 주사치료제들은 병용 투여 시 별도 정맥라인으로 투여된다. 하지만 입원 환자의 투여효율성을 위하여 지질친화적인 약제와 3CB 제제에 대한 배합안정성의 연구로 안전성이 입증된다면, 하나

의 라인에 동시투여로서 환자순응도 개선과 효율적인 치료를 기대할 수 있을 것이다.

결론

TPN은 기아상태나, 영양결핍의 해소에 그치지 않고, 입원환자에 대한 주요 치료방법의 하나로 자리잡았다.²⁸ 3CB 제제는 TPN이 발전함에 따라 임상경험과 제제, 생산기술이 집대성된 결과물로, 효능과 안전성이 입증되면서, 보편적으로 편리하게 사용할 수 있는 환자영양요법의 주요 수단 중 하나가 되었다. 3CB의 연구개발에서처럼, 기존제제의 한계점을 개선하기 위한 부단한 연구에 따라 향후 진화도 기대해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

1. Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of total parenteral nutrition. *Surg Clin North Am* 2011;91(3): 693-717.
2. Clinical Nutrition Products: A Worldwide Perspective, Kalorama information, Nov. 2016.
3. IMS data 2016 3Q MAT.
4. Annan GL. An exhibition of books on the growth of our knowledge of blood transfusions. *Bull New York Acad Med* 1938;15:623.
5. Wretling A. Parenteral nutrition support: history, present, and future. Plenary Lecture given at the XV International Congress of Nutrition; 1993 Sep 26 to Oct 1; Adelaide, Australia.
6. Elman R. Amino acid content of the blood following intravenous

- injection of hydrolyzed casein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37:437-40.
7. Vanderveen TW, Niemiec PW. Parenteral nutrition. In: Herfindal ET, Hirschman JL, eds. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 3rd ed. Baltimore, MD:William & Wilkins;1984.
 8. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-termed parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.
 9. Geyer RP. Parenteral nutrition. *Physiol Rev* 1960;40:150-86.
 10. Macht SD. Three hundred years of parenteral nutrition: the history of intravenous nutritional therapy. *Conn Med* 1980; 44(1):27-30.
 11. Meng HC, Early F. Study of complete parenteral alimentation on dogs. *J Lab Clin Med* 1949;34(8):1121-32.
 12. Schubert O, Wretling A. Intravenous infusion of fat emulsions and phosphatides and emulsifying agents. *Acta Chir Scand Suppl* 1961;278:1-21.
 13. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012;27(2):150-92.
 14. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr* 2007;98 Suppl 1:S133-9.
 15. Ahn HS, Heo SC. Immunonutrition in surgical patients. *JKSPEN* 2013;5:10-4.
 16. Choe JH, Lee YJ, Bae HJ, Jung SH, Hahn HJ, Koh YI. Effect of fish oil-based intravenous fat emulsion with parenteral nutrition in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Nutr* 2016;8(1):29-35.
 17. Cosslett AG. Studies on the stability of lipid emulsions in total parenteral nutrition admixtures [thesis]. Cardiff:University of Wales;1991.
 18. Grant JP. Vitamin requirements. In: Grant JP, ed. *Handbook of total parental nutrition*. 2nd ed. Mexico:W.B. Saunders Company;1992.
 19. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(3):297-303.
 20. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Prague: ESPEN/Galen;2011.
 21. Barnett MI, Cosslett AG, Duffield JR, Evans DA, Hall SB, Williams DR. Parenteral nutrition. Pharmaceutical problems of compatibility and stability. *Drug Saf* 1990;5 Suppl 1:101-6.
 22. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000;22(3):88-91.
 23. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(2):67-74.
 24. Silberman H. Parenteral nutrition: the lipid system. In: Silberman H, ed. *Parenteral and enteral nutrition*. 2nd ed. Connecticut:Appleton & Lange;1989.
 25. Chiou WL, Moorhatch P. Interaction between vitamin A and plastic intravenous fluid bags. *JAMA* 1973;223(3):328.
 26. Richards JH. The role of polymer permeability in the control of drug release. In: Comyn J, ed. *Polymer permeability*. London: Elsevier Applied Science Publishers Ltd.;1985.
 27. Macfie J. Ethics and nutrition. *All-in-One Newsletter* 1998; 22:2-5.
 28. Boullata JI. Parenteral nutrition: adjunctive or primary role in gastrointestinal therapeutics? *Nutr Clin Prac* 1998;13(2):57-8.