

수액세트에 대한 약물흡착도 평가 가이드라인(안) 제안

진수연^{1,2} · 전승호³ · 박정우⁴ · 백 흥⁴ · 박상욱⁴ · 변효진² · 황성주^{1*}

¹연세대학교 약학대학, ²연세대학교 의과대학, ³폴리사이언텍, ⁴한국화학융합시험연구원

초록 수액세트는 주사기를 사용하지 않고 다량의 정맥주사용 약물을 정맥 내로 투여하기 위해 사용할 수 있는 멸균된 1회용 의료기기로, 주로 도입침, 점적통, 연결관(수액튜브), 슛접합부, 및 보호덮개로 구성되며, 공기흡입장치, 유량조절기, 여과기, 약액주입부, 수액침 등을 부착할 수 있고, 사용목적에 따라 다양하게 구성가능하다. 수액세트는 정맥투여용 수액을 환자의 체내에 직접 전달하는 매우 중요한 도구로서 그 안전성을 확보하는 것이 매우 중요하다. 최근 수액세트를 이용하여 주입하는 약물의 수액세트에 대한 흡착 문제가 불거지며, PVC 소재 수액세트의 가소제에 의한 환경호르몬 문제와 함께 사회적으로 큰 이슈가 되었고, 이에 대한 안전기준(안)의 필요성이 대두되었다. 본 논문에서는 PVC 혹은 non-PVC 소재 수액튜브에 대한 약물흡착 사례를 조사 및 분석하고, 약물의 수액세트에 대한 약물흡착도 평가에 대한 가이드라인(안)을 제안하였다. 특히, 1차문헌 및 다빈도 처방 주사제 목록 중 흡착이 보고된 약물 사례를 조사 및 분석하고, 수액세트에 대한 약물의 흡착 기전 및 흡착 약물의 물리약학적 특성에 대해 확인하였다.

주요어 PVC, non-PVC, 수액세트, 수액튜브, 약물 흡착, 가이드라인(안)

I. 서 론

수액세트(administration set, infusion set)란 “정맥에 바늘 또는 카테터를 삽입하여 용기에 있는 약액을 주입하는 기구”로서 도입침, 보호덮개, 공기흡입장치, 점적통, 폴리염화비닐제(polyvinyl chloride, PVC) 연결관(수액튜브), 유량조절기, 여과기, 약액주입부(Y-관 및 커버), 슛접합부 등으로 구성되어 있는 멸균일회용제품을 말한다.¹⁾ 이것은 제2의 혈액이라고도 할 수 있는 정맥투여용 수액을 환자의 체내에 직접 전달하는 매우 중요한 도구로서, 신체 밖 혈관에 견주어 생각할 수 있다. 따라서 수액세트에 대한 임상적 안전성 및 유효성을 확보하기 위해 필요한 정책을 입안하거나 기존의 한계점을 개선하고자 노력하고 있으며, 국제 기준과 조화를 이룰 수 있도록 법령 및 시행규칙, 고시 등이 신속하게 변화하고 있다. 실제로 식품의약품안전처(식약처)에서는 『수액세트의 허가 및 기술문서 작성을 위한 가이드라인』을 제정하여 수액세트의 규격 확보와 인허가의 수월성을 향상시키고 있다.¹⁾

특히 2013년 식약처에서는 PVC 소재 수액세트의 가소제로 사용되는 디에틸헥실프탈레이트(di-(2-ethylhexyl)-phthalate, DEHP)가 환경호르몬으로 인체에 위해를 가할 수 있어 수액세트의 원재료 중 가소제와 관련한 사용상의 주의사항을 추가하였다.¹⁾ 또한, 최근 『의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정』의 일부개정고시를 발표하여 안전성·유효성 문제 원자재 사용 의료기기 등에서 DEHP, 디부틸프

탈레이트(dibutylphthalate, DBP) 또는 벤질부틸프탈레이트(benzyl butyl phthalate, BBP) 등 프탈레이트류를 포함하는 원자재의 수액세트 허가 및 신고를 제한하였다.²⁾ 비단 수액세트의 원자재에 의한 가소제의 문제뿐만 아니라 약물투여 관련 수액세트의 안전성 및 유효성을 확보하기 위해 수액세트에 대한 약물 흡착 문제 또한 해결책을 제시하는 것이 시급하다.

수액세트에 대한 약물 흡착은 수액세트를 구성하는 고분자에 약물이 흡착되어 약물 주입 초기에 치료용량이 인체에 도달하지 못하는 경우가 발생하는 것을 의미한다.³⁾ 수액세트를 구성하는 고분자의 종류에 따라 흡착 결과가 상이하고, 특정 고분자 소재의 수액세트에 대한 약물 흡착이 매우 심각한 수준임을 우려하는 사례들이 보고되어 사회적 이슈가 되고 있다.⁴⁾ 그러나 이에 대한 심사 규정이나 규격에 대한 지침은 아직 전무한 실정이다.

본 연구에서는 수액세트의 품질을 확보하고, 수액세트에 대한 약물 흡착으로 유발되는 국민 건강 위해 요소를 제거하기 위해, 수액세트의 약물흡착도 평가에 대한 안전기준(안)을 제안하고자 하였다. 우선 수액세트의 고분자 소재 종류에 대한 약물 흡착 관련 연구 결과를 수집하여 정리하고, 비교 분석하였다. 특히, 수액세트에 대한 약물 흡착 관련 기전을 파악하기 위해 수액세트 소재와 흡착 약물간의 상호작용 및 수액세트에 흡착되는 약물들의 분자량, 화학구조 및 유수분배계수(log P) 등의 물리화학적 특성을 조사하고, 이를 바탕으로 수액세트에 대한 약물 흡착도를 비

*교신저자, 황성주 (21983) 인천시 연수구 송도과학로 85 연세대학교 약학대학
(Tel: 032-749-4518, Fax: 032-749-4105, E-mail: sjh11@yonsei.ac.kr)

교 분석하였다. 또한, 3차병원의 다빈도처방 주사제 목록을 중심으로 흡착 약물을 조사하고, 궁극적으로는 수액세트의 약물 흡착과 주사제의 임상적 사용을 고려한 수액세트의 약물흡착도 평가 가이드라인(안)을 제안하고자 하였다.

II. 연구 방법

본 연구에서는 Pubmed⁵⁾와 International Pharmaceutical Abstracts(IPA)⁶⁾로 데이터베이스를 지정하고, administration set 혹은 infusion set, drug adsorption 혹은 drug sorption 등을 주요어로 입력하여 1차 문헌을 검색하였다. 또한, Handbook on Injectable Drugs⁷⁾를 참고로 하여 수액 세트에 대한 약물 흡착의 대표 사례를 조사하였다. 확보한 자료를 바탕으로 수액세트에 대한 약물흡착 기전 및 관련 약물의 물성을 사례 별로 정리하여 분석하였다. 뿐만 아니라 세브란스 병원의 다빈도처방주사제 목록으로부터 약물의 흡착 및 손실 사례를 분석하여 임상 사용 주사제와 수액세트 소재별 약물 흡착과의 관계를 확인하였다. 최종적으로 연구 사례를 바탕으로 약물흡착도 평가용 대표약물 추천과 함께 수액세트에 대한 약물흡착도 평가 가이드라인(안)을 제안하였다.

III. 연구결과 및 고찰

1. 수액세트에 사용하는 의료용 고분자의 종류 및 특성

수액세트는 Food and Drug Administration (FDA), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), European Medicines Agency (EMA), 식약처 등 국내외 규제기관에서 class 2로 분류되는 의료기기 중 하나로, class 2는 규제기관의 4 가지 분류 중 certification standards를 필요로 하거나 허가심사를 통한 제품의 승인이 필요한 그룹이다. 수액세트는 생체적합성(biocompatibility), 즉 조직적합성(tissue compatibility)과 혈액적합성(blood compatibility)을 갖춘 내구성있는 의료용 고분자 소재로 제조되어야 한다.⁸⁾ 현재 수액세트에는 폴리염화비닐(polyvinyl chloride, PVC) 소재와 폴리우레탄(polyurethane, PU) 및 폴리올레핀(polyolefin, PO) 등 non-PVC 소재가 주로 사용된다.

PVC는 산업계 전반에 광범위하게 빈용되는 고분자 플라스틱이다. PVC 소재의 가장 큰 특징은 DEHP, DBP, BBP, diisononyl phthalate (DINP), diisodecyl phthalate (DIDP), di-n-octyl phthalate (DNOP) 등의 가소제를 사용하여 유연성을 더함으로써 사용을 용이하게 할 수 있다는 것이다.⁹⁾ 그러나 DEHP 등 프탈레이트류의 가소제는 환경호르몬으로서 그 위험성이 강조되어 왔으며, 전세계적으로 규제받고 있다.¹⁰⁾ 미국에서는 소비자제품 안전개선법(CPSIA-HR4040)에 따라 어린이용품 중 DEHP, DBP, BBP 0.1% 이상 포함

금지, 입에 넣을 수 있는 장난감이나 어린이용 제품에서 DINP, DNOP, DIDP는 0.1% 이상 포함 금지하며, 유럽연합에서는 Directive 2005/84/EC에 따라 어린이용품 중 DEHP, DBP, BBP 0.1% 초과 포함 금지, 입에 넣을 수 있는 장난감이나 어린이 용품 중 DINP, DNOP, DIDP 0.1% 초과 포함 금지로 기준이 정해져 있다.¹¹⁾ 이에 대해 국내에서는 PVC 소재 수액세트에 사용된 프탈레이트류 가소제의 안전성과 가소제-약물 간의 상호작용에 대한 논란이 한창이다. 앞서 기술한 바와 같이 식약처에서는 프탈레이트류 가소제 중 DEHP, DBP 및 BBP 포함 원재료를 사용한 수액세트의 경우 허가 및 신고를 제한하고 있으며,²⁾ 이에 대해 관련 업계에서는 화학구조를 변경한 새로운 가소제의 개발에 박차를 가하고 있다.

반면 수액세트에 사용되는 수액튜브의 고분자 소재 중 PU와 PO 등은 non-PVC 소재로 구분된다.^{12,13)} PO는 Polypropylene 혹은 polyethylene 등의 구조를, PU는 디이소시아네이트(diisocyanate)의 구조를 포함하고 있으며, 각각 방수 및 열안정성의 특성을 갖고 있다. PO와 PU 역시 수액세트 뿐만 아니라 산업계 전반에 걸쳐 다용도로 활용되고 있다. Non-PVC 소재는 프탈레이트류의 가소제를 사용하지 않는다는 점에서 가소제에 대한 수액세트의 안전성을 확보할 수 있으며, 이러한 장점 때문에 의료용 고분자로서 수액백 혹은 수액세트의 소재로 널리 활용되고 있다. 표 1에 PVC, PU 및 PO의 구조 및 특성을 정리하였다.

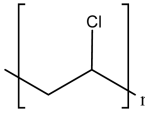
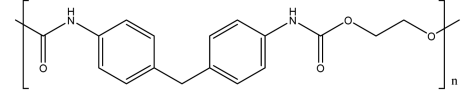
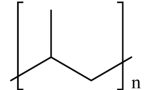
2. 수액세트에 대한 약물 흡착 연구 사례 분석

수액세트에 대한 약물 흡착은 여러 가지 용어가 사용되고 있다. 약물 흡착 관련 용어를 먼저 살펴보면, 약물의 sorption은 adsorption보다는 넓은 의미로 약물의 absorption와 adsorption을 모두 포함한다.^{3,13)} 이중 adsorption은 약물과 수액세트 내 수액튜브의 고분자 표면과의 상호작용을 의미하며, 좁은 의미의 흡착 개념으로 생각할 수 있다.

수액세트에 대한 약물 흡착 사례를 조사하기 위해 데이터베이스 내 key word로 검색하였을 때 Pubmed에서 administration set과 drug adsorption으로 검색 시 33편, infusion set과 drug adsorption으로 검색 시 15편, administration set과 drug sorption으로 검색 시 15편, infusion set과 drug sorption으로 검색 시 10편의 1차 문헌 검색 결과를 얻을 수 있었다. 한편, IPA에서는 동일한 key word로 검색할 때 각각 3편, 430편, 1,504편 및 429편의 결과를 확보하였다.

검색 결과 내용에는 약물별 수액세트에 대한 흡착 연구 결과뿐만 아니라 수액 백과 용기에 대한 내용이 혼재하였고, 수액세트를 이용하여 약물을 주입하는 방법으로 펌프방법, 드립(drip)방법 등이 소개되어 있었다.^{13,14)} 궁극적으로 약물 흡착이 발생하지 않는 수액세트 고분자 소재 대체품을

표 1. 수액세트에 사용되는 대표적인 고분자의 종류와 특성

종류	대표구조	특성
PVC		· 프탈레이트류 가소제 사용 · 유연성 · 성형용이
Non-PVC		· 프탈레이트류 가소제 미사용
PU		· 열안정성 · 탄성
		· 방수성 · 유연성 · 성형용이
PO		

연구 개발하기 위해 multilayered PO 혹은 PU 소재 등 현 PVC 소재 대체 목적의 non-PVC 소재 연구 개발 사례가 보고되어 있었다.¹⁵⁾

2.1 대표적인 흡착 약물

약물별 흡착 사례를 살펴보면, 니트로글리세린(nitroglycerin)의 경우 infusion시 수액세트를 통과하여 도달하는 약물의 43%까지 손실된 사례가 보고되어 있다.¹³⁾ 니트로글리세린^{13,16)} 및 수액세트에 흡착되는 대표적인 약물의 분자량, 화학구조, 유수분배계수를 표 2에 정리하였다. 조사 결과 디아제팜(diazepam)^{17,18)} 및 로라제팜(lorazepam)³⁾과 같은 벤조디아제핀계 약물(benzodiazepines),³⁾ 아미오다론(amiodarone),^{19,20)} 클로메티아졸(chlomethiazole),^{21,22)} 사이클로스포린 A(cyclosporin A),^{23,24)} 타크로리무스(tacrolimus),^{25,26)} 히드랄라진 염산염(hydralazine hydrochloride),³⁾ 인슐린(insulin),³⁾ 이소소르비드 질산염(isosorbide dinitrate),³⁾ 페노티아진(phenothiazine),³⁾ 티오펜탈 나트륨염(thiopental sodium)³⁾ 등의 약물에서 흡착이 발생하였다. 특히 사이클로스포린 A의 경우 수액세트에 사용되는 고분자의 소재에 따라 사이클로스포린 A가 수액세트에 흡착되어 예상하는 유효농도로 환자에게 전달되지 못하는 경우가 발생할 수 있다.²¹⁾

2.2 수액세트에 대한 약물 흡착 기전

수액세트에 대한 약물 흡착은 수액세트에 사용되는 고분자 소재와 주사제 내 주약 및 첨가제의 상호 작용에 의해 발생할 수 있다. 이 때 발생하는 흡착 상호작용은 화학적 흡착과 물리적 흡착으로 나누어 생각해볼 수 있으며, 전자는

수액튜브 고분자 소재의 화학 그룹에 대한 약물 내 화학 그룹의 화학결합에 의한 상호작용이고, 후자는 약물의 소수성, 용해도, pKa 등 물리약학적 특성에 기반한 수액튜브 고분자 소재와의 상호작용이다. 수액세트에 대한 약물 흡착은 난용성 약물의 경우 일반적으로 물리적 흡착이 중요하게 작용할 수 있다.¹³⁾

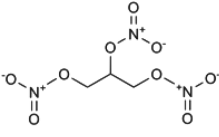
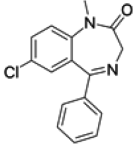
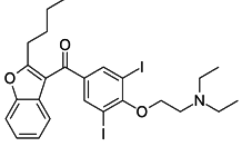
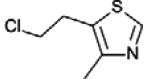
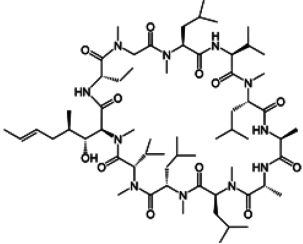
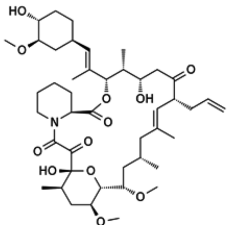
대부분 주사제는 원료의약품의 물리약학적 특성에 따라 염형(salt form)으로 제조하거나, 처방(formulation) 내 계면활성제(surfactant) 혹은 공용매(cosolvent)를 사용하여 약물을 가용화함으로써, 주사제 내에서 안정화되도록 제조한다.²⁸⁾ 약물 자체의 소수성 및 약물 가용화 목적으로 사용한 공용매 혹은 계면활성제에 의해 수액세트 내 leaching 및 흡착이 발생할 수 있으며, 주입 시 약물 농도, 유입속도 등에 따라 흡착량이 달라질 수 있다.²⁹⁾

수액세트에 대한 약물 흡착 경향에 대해 partition과 diffusion 등 주요 인자를 고려하여 convection - diffusion model, convention - interfacial resistance - diffusion model 등 수식으로 설명할 수 있으며, 니트로글리세린 및 이소소르비드 질산염 혹은 디아제팜 및 클로프로마진(chlorpromazine)의 사례에 각각 적용해볼 수 있다.³⁰⁾ 각 모델에서의 주요 파라미터는 약물의 수액세트 중 수액튜브에 대한 친화도, 약물이 수액세트를 통과하는 시간 등이며, 흡착도 평가 시험 시 수액튜브에 수액을 채우지 않은 경우와 수액튜브에 수액을 채우고 시작하는 경우 모두를 고려하여 약물의 흡착 양상을 설명하고 있다.

3. 수액세트에 대한 약물 흡착과 주사제의 임상적 사용

세브란스 병원의 다빈도처방 주사제 목록 중 100 품목에

표 2. 수액세트에 흡착되는 대표 약물의 예

약물명 (분자량)	화학구조	유수분배계수 (log P)	수액튜브 조성 (PVC/non-PVC)	흡착도(%)	참고문헌
Nitroglycerin (227.09)		1.62	PVC	43%	13, 26)
Diazepam (284.7)		2.82	PVC	93%	17, 18)
Amiodarone (645.31)		7.57	PVC	18%	19, 20)
Clomethiazole (161.653)		2.12	PVC	78.5%, 82.2%, 71.2%	21, 22)
Cyclosporin A (1,202.61)		4.3	PVC	30%	23, 24)
Tacrolimus (804.018)		3.96	PVC	24%	25, 26)

대해 선행연구를 바탕으로 흡착 사례를 분석하였을 때, 약 10%의 약물에서 약물 손실 사례가 보고되어 있었다. 표 3에는 다빈도처방 주사제 목록 중 약물 손실 예로서, 종합비타민(multivitamin) 내 비타민 A(vitamin A acetate),³¹⁾ 리도케인(lidocaine),^{32,33)} 니카르디핀,^{14,34)} 프로포폴(propofol),^{3,35,36)} 펜타닐(fentanyl),^{37,38,39)} 반코마이신^{35,40,41)}의 화학구조 및 유수분배계수, 약물흡착도를 정리하였다. 현재 PVC 소재에 대한 약물흡착 보고가 대부분이나, 반코마이신의 경우, 헤파린(heparin)과 함께 사용되는 non-PVC 소재 PU 카테터에 대한 흡착이 보고되어 있다.^{40,41)}

4. 수액세트에 대한 약물 흡착도 평가 가이드라인(안) 제안

앞서 기술한 수액세트에 대한 약물 흡착 사례 연구를 바

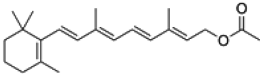
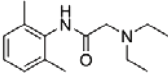
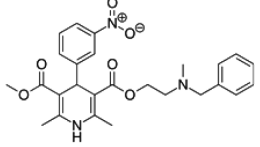
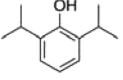
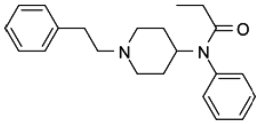
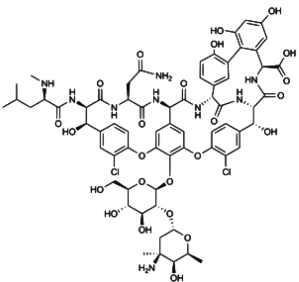
탕으로 “수액세트에 대한 약물흡착도 평가 가이드라인(안)”을 제안하고자 한다. 가이드라인(안)에는 적용범위, 수액세트의 정의 및 구성, 추진배경 및 목적, 국내외 평가 기술 현황, 수액세트에 대한 약물흡착도 평가 방법 및 관련 참고문헌을 소개하였다. 특히, 가이드라인(안)의 수액세트에 대한 약물흡착도 평가방법 관련 고려사항과 시험법, 추천 대표약물, 판정법에 대해 다음과 같이 기술하였다.

[수액세트에 대한 약물흡착도 평가 가이드라인(안)]

안1. 적용 범위

· 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)의 소분류 A79030.01에 따르는 수액세트(특히 수액튜브)에 대한 약물흡착도 평가법을 제시함.

표 3. 다빈도처방 주사제 100품목 중 수액세트에 대한 약물 흡착으로 인한 약물 손실 사례

약물명 (분자량)	화학 구조	유수분배계수 (log P)	수액튜브 조성 (PVC/non-PVC)	흡착도(%)	참고문헌
Multivitamin (Vitamin A acetate) (328.50)		6.08	PVC	50%	31)
Lidocaine (234.34)		2.6	PVC (용기)	pH 8 조건에서 12~19%	32, 33)
Nicardipine (479.525)		3.82	PVC	pH 6.0 조건에서 24.2%	14, 34)
Propofol (178.271)		4.0	PVC	7.70%	3, 35, 36)
Fentanyl (336.471)		3.94	PVC (용기)	pH 6.7 조건에서 17%, 임상적 사용 pH에서 흡착 손실 없음	37, 38, 39)
Vancomycin (1449.2536)		-3.1	non-PVC (PU central hemodialysis catheters)	Heparin sodium 5,000 units/mL와 함께 사용시 37°C, 72시간 후 50%	35, 40, 41)

• ISO/TC 76 (Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use)

안2. 수액세트의 정의 및 구성

- 수액세트는 주사기를 사용하지 않고 다량의 정맥주사용 약물을 정맥 내로 투여하기 위해 그대로 즉시 사용할 수 있는 멸균된 1회용 의료기기임.
- 수액세트는 주로 도입침, 점적통, 연결관(수액튜브), 슛 집합부, 및 보호덮개로 구성되며, 공기흡입장치, 유량조절기, 여과기, 약액주입부, 수액침 등을 부착할 수 있고, 사용목적에 따라 다양하게 구성가능함.

안3. 추진 배경 및 목적

- 약물이 수액세트의 수액튜브를 통과하여 인체에 주입되는 과정에서, 약물의 수액튜브에 대한 흡착이 발생할 수 있고, 이에 따라 실제 투여농도와 체내 전달된 농도가 달라질 수 있음. 이로 인해 약효가 감소하거나 정확한 약

효의 예측이 어려워, 국민건강 위해 요소로 작용할 수 있다는 것이 사회적으로 큰 이슈가 됨.

- 국내외 판매되는 수액세트는 다양한 재질의 수액튜브를 사용하고 있어 이들 재질별 약물흡착도를 명확히 평가해야 하며 이에 따른 안전기준 마련이 시급함.
- 수액세트의 수액튜브에 대한 약물흡착도 평가방법 및 이에 따른 안전기준을 마련하여 수액세트의 허가 및 품질평가 지침으로 활용함으로써, 투여 약물의 농도 감소, 투여 약물 농도의 부정확성 등으로부터 유발되는 국민건강 위해성을 사전 예방하고자 함.

안4. 국내외 수액세트에 대한 약물흡착도 평가기술 개발 현황

가. 국외 평가기술

- 전세계적으로 수액세트의 수액튜브에 대한 객관적이고 체계적인 약물흡착도 평가기술은 아직 제시된 바 없음.
- 수액세트의 수액튜브에 대한 약물흡착도 평가법을 살펴볼 때, 대표적인 연구 사례를 소개하면 다음과 같음.

- PVC 수액튜브 및 대체 수액튜브에 대한 니트로글리세린(nitroglycerin) 및 디아제팜(diazepam)의 흡착거동에 대한 연구^{안1)}
- 골수 이식환자의 수액 모드 관련 사이클로스포린 A(cyclosporin A) 흡착 및 약동학에 대한 연구^{안2)}
- PVC 및 폴리부타디엔 수액튜브에 대한 4개 약물(니트로글리세린, 디아제팜, 이소소바이드 디나이트레이트(isosorbide dinitrate) 및 클로르메티아졸(chlormethiazole))의 흡착에 대한 연구^{안3)}
- 드립 인퓨전 시 타크로리무스 주사액의 손실과 di-2-ethylhexyl phtalate의 leaching에 관한 연구^{안4)}

나. 국내에서 시행되는 평가기술

- 국내에서도 객관적이고 체계적인 수액세트의 수액튜브에 대한 약물흡착도 평가기술은 제시된 바 없음.
- 수액세트의 수액튜브에 대한 약물흡착 관련 국내 1차 문헌을 소개하면 다음과 같음.
 - Non-PVC(폴리올레핀) 수액튜브 내면에서의 약물흡착거동: PVC 및 PU 수액튜브와의 비교에 관한 연구^{안5)}

안5. 수액세트에 대한 약물흡착도 평가 방법

가. 평가시 고려사항

- 수액세트의 수액튜브에 대한 약물흡착도 평가 및 약물 분석은 선행 연구를 살펴볼 때 펌프방법(pump method), 드립방법(drip method) 등 여러 시험 방법이 있을 수 있으나, 평가결과의 재현성, 평가의 신속성 등을 고려할 때 펌프방법이 적절함.
- 약물흡착도 평가시험에 적합한 시험조건(약물 농도와 유속 등)은 사용하는 약물별로 차이가 있으며, 사용 약물에 대한 임상적 사용 지침, 허가사항, 약전 등을 사전에 충분히 고려하여 결정하여야 함.
- 시험용 수액튜브는 수액세트 완제품에서 절단하여 채취하되, 약물흡착도 결과의 재현성 및 대표성을 나타낼 수 있는 충분한 길이여야 하며 1m를 추천함.
- 약물흡착도 평가에 적합한 약물투입 시간은 약물별 차이가 다소 있을 수 있으나 평가결과의 재현성, 평가의 신속성 등을 고려할 때 인퓨전 초기로서 1회 채집량의 2~4 배수에 도달하는 시간의 약물흡착도를 평가함이 적절함.

나. 펌프방법에 의한 약물흡착도 평가

- 약물의 희석액을 담은 수액병에 수액튜브를 연결하여, 수액튜브 내 기포를 제거하고 펌프에 장착함.
- 사용하는 약물에 적합한 유속으로 수액튜브를 통과시키고, 수액튜브의 길이를 고려, 수액튜브 전체를 통과하는 용액의 부피를 1회 채집량으로 하여 채집함. 이 때 사

용하는 약물에 따라 채집량과 유속을 고려하여 채집 시간 간격을 정함.

- 채집한 시료의 약물 농도 평가 시 사용한 약물 희석액의 농도를 고려하여 분석법을 선택하되, 일반적으로는 고성능액체크로마토그래프법을 사용하여 측정함.

다. 약물흡착도 평가용 추천 대표약물

- 소수의 대표약물로서 수액튜브의 약물흡착도 평가를 갈음함이 적절함.
- 대표약물은 수액세트나 용기에 대해 흡착 관련 보고가 있는 약물로서, 약물의 화학구조, 유수분배계수 등의 물리약학적 특성을 바탕으로 스크리닝함.
- 대표약물의 선정 기준은 약물의 사용빈도, 약물흡착도 평가의 용이성, 약물의 구입 용이성(특히 항정신성 약물은 구입 및 관리가 어려워 제외), 약물의 구입가격 등을 고려하여 다음의 약물을 추천함.

- 1) 니트로글리세린
- 2) 사이클로스포린 A
- 3) 타크로리무스

라. 판정

- 수액세트에 대한 약물흡착도는 수액튜브 통과 전 약물 농도에 대한 수액튜브 통과 전과 후의 약물 농도 차의 백분율로 구함. 이 때 수액세트의 약물흡착 안전성 판정 기준은 약전의 주사제 함량 기준(90-110%)에 따라 약물흡착도가 10% 미만일 것으로 함.

$$\text{수액세트에 대한 약물흡착도}(\%) = \frac{C_o - C_p}{C_o} \times 100$$

Co: 수액튜브 통과 전 약물 농도

Cp: 수액튜브 통과 후 약물 농도

안6. 참고문헌

- 안1) Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. Int J Pharm. 2009, 369(1-2), 30-37.
- 안2) Shibata N, Ikuno Y, Tsubakimoto Y, Hoshino N, Minouchi T, Yoshio K, Inoue T, Taga T, Ando A, Hodohara K, Ohta S, Fujiyama Y, Bamba T, Yamaji A. Adsorption and pharmacokinetics of cyclosporin A in relation to mode of infusion in bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant. 2000, 25(6), 633-638.
- 안3) Lee MG. Sorption of four drugs to polyvinyl chloride and polybutadiene intravenous administration sets. Am J

Hosp Pharm. 1986, 43(8), 1945-1950.

안4) Suzuki M, Takamatsu S, Muramatsu E, Nakajima S, Tanaka M, Kawano K. Loss of tacrolimus solution content and leaching of di-2-ethylhexyl phthalate in practice injection of precision continuous drip infusion. Jpn J Hosp Pharm. 2000, 26(1), 7-12.

안5) 박강훈, 박창규, 박중, 전승호, 방사익, 김지홍, 정동준. Non-PVC(폴리올레핀) 수액줄 내면에서의 약물흡착거동: PVC 및 PU 수액줄과의 비교. Polymer(Korea) 2014. 38(3), 333-337.

IV. 결 론

수액세트의 수액튜브에 대한 약물 흡착은 수액세트를 이용한 약물 주입 시 약물 용량 및 약효와 직결되는 국민 건강 위해 요소 중 하나이다. 현재 수액세트의 약물흡착에 대한 임상적 중요성에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있으나 주입하는 약물의 용량이 작고, 유속이 느린 경우 약효의 감소에 미치는 영향이 매우 심각할 수 있다. 따라서, 본 논문에서는 기존에 보고된 다수의 약물 흡착 사례에 대해 조사 및 분석하고, 약물 흡착 기전과 약물 흡착도 평가법, 국내의 현황 등을 살펴봄으로써 수액세트의 약물흡착도 평가를 위한 안전기준(안)을 제안하였다. 본 연구를 통해 제안한 가이드라인(안)은 수액세트(수액튜브)의 안전 관리 및 품질 평가에 활용할 수 있을 것이라 사료되며, 이를 통해 국민의 불안감을 해소하고, 국내 의료기기의 경쟁력을 확보할 수 있을 것이라 기대한다.

감사의 말씀

본 연구는 2015년도 환경부 연구개발과제의 연구개발비 지원(E315-00015-0414-2)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) 식품의약품안전평가원 의료기기 심사부, 수액세트의 허가 및 기술문서 작성을 위한 가이드라인 (2015).
- 2) 의료기기 허가·신고·심사 등에 관한 규정 일부개정고시, 식품의약품안전처 고시 제2014-142호 (2014).
- 3) D'Arcy PF, Drug interactions with medicinal plastics, Adverse Drug React. Toxicol. Rev., **15**(4), pp. 207-219 (1996).
- 4) Park KH, Park CK, Park J, Jeon S, Bang SI, Kim JH, Chung DJ, Drug Adsorption Behavior of Polyolefin Infusion Tube Compared to PVC and PU, Polymer (Korea), **38**(3), pp. 333-337 (2014).
- 5) Pubmed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
- 6) International Pharmaceutical Abstracts (EBSCOhost), <https://health.ebsco.com/products/international-pharmaceutical-abstracts>.
- 7) American Society of Health-System Pharmacists, Handbook on Injectable Drugs, 18th Edition, ASHP (2014).
- 8) Jung BO, Lee JW, The Development of Polymeric Biomaterials for Biomedical Applications, Biomaterials Res., **11**(1), pp. 20-29 (2007).
- 9) Testai E, Hartemann, Rastogi SC, Bernauer U, The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update), Regul. Toxicol. Pharmacol., **S0273-2300**(16), pp. 30013-30017 (2016).
- 10) Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M, Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review, Am. J. Ind. Med., **39**(1), pp. 100-111 (2001).
- 11) Kim SD, Son KS, A Study on the Toys Assessment of Harmful Substances and Control, J. KOSOS., **25**(5), pp. 27-32 (2010).
- 12) Taormina D, Abdallah HY, Venkataramanan R, Logue L, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, Todo S, Fung JJ, Starzl TE, Stability and sorption of FK 506 in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection in glass, polyvinyl chloride, and polyolefin containers. Am. J. Hosp. Pharm., **49**(1), pp. 119-122 (1992).
- 13) Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F, Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application, Int. J. Pharm., **369**(1-2), pp. 30-37 (2009).
- 14) Kenji K, Rieko T, Shinichiro N, The Effect of the Drip Condition (Container Materials, Concentration, Drip Rate) on the Sorption of Nicardipine Hydrochloride from Injection to the Intravenous Infusion Set, Jpn. J. Hosp. Pharm., **8**(5), pp. 491-495 (1992).
- 15) Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F, Brunet C, Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. J. Pharm. Biomed. Anal., **37**, pp. 259-264 (2005).
- 16) Hansch C, Leo A, Hoekman D, Exploring QSAR hydrophobic, electronic and steric constants, ACS, Washington. DC. (1995).
- 17) MacKichan J, Duffner PK, Adsorption of diazepam to plastic tubing, N. Engl. J. Med., **301**, pp. 332-333 (1979).
- 18) Mercolini L, Mandrioli R, Iannello C, Matrisciano F, Nicoletti F, Raggi MA, Simultaneous analysis of diazepam and its metabolites in rat plasma and brain tissue by HPLC-UV and SPE, Talanta, **80**, pp. 279-285 (2009).
- 19) Weir SJ, Myers VA, Bengtson KD, Ueda CT, Sorption of

- amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **42**(12), pp. 2679-2683 (1985).
- 20) Nadanaciva S, Bernal A, Aggeler R, Capaldi R, Will Y, Target identification of drug induced mitochondrial toxicity using immunocapture based OXPHOS activity assays, *Toxicol. In Vitro*, **21**(5), pp. 902-911 (2007).
 - 21) Tsuei SE, Nation RL, Thomas J, Sorption of chlormethiazole by intravenous infusion giving sets, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **18**(4), pp. 333-338 (1980).
 - 22) Sear JW, Comparative molecular field analysis to derive pharmacophore maps for disposition parameters of intravenous anaesthetic agents, *Br. J. Anaesth.*, **109**(4), pp. 595-602 (2012).
 - 23) Yano R, Nakamura T, Aono H, Masada M, The amount of the loss of cyclosporine A dose correlated with the amount of leaching di(2-ethylhexyl)phthalate from polyvinyl chloride infusion tube, *Uakugaku Zasshi*, **121**, pp. 139-144 (2001).
 - 24) Cheng WP, Gray AI, Tetley L, Hang Tle B, Schätzlein AG, Uchegbu IF, Polyelectrolyte nanoparticles with high drug loading enhance the oral uptake of hydrophobic compounds, *Biomacromolecules*, **7**(5), pp. 1509-1520 (2006).
 - 25) Suzuki M, Takamatsu S, Muramatsu E, Shinichiro N, Mutsuko T, Kenji K, Loss of tacrolimus solution content and leaching of di-2-ethylhexyl phthalate in practice injection of precision continuous drip infusion, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **26**, pp. 7-12 (2000).
 - 26) Lei W, Yu C, Lin H, Zhou X, Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo, *Asian J. Pharm. Sci.*, **8**(6), pp. 336-345 (2013).
 - 27) Shibata N, Ikuno Y, Tsubakimoto Y, Hoshino N, Minouchi T, Yoshio K, Inoue T, Taga T, Ando A, Hodohara K, Ohta S, Fujiyama Y, Bamba T, Yamaji A, Adsorption and pharmacokinetics of cyclosporin A in relation to mode of infusion in bone marrow transplant patients, *Bone Marrow Transplant.*, **25**(6), pp. 633-638 (2000).
 - 28) Lee YC, Zocharski PD, Samas B, An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development, *Int. J. Pharm.*, **253**(1-2), pp. 111-119 (2003).
 - 29) Boyle DA, Goldspiel BR, A review of paclitaxel (Taxol) administration, stability, and compatibility issues, *Clin. J. Oncol. Nurs.*, **2**(4), pp. 141-145 (1998).
 - 30) Roberts MS, Modeling solute sorption into plastic tubing during organ perfusion and intravenous infusions. *J. Pharm. Sci.*, **85**, pp. 655-665 (1996).
 - 31) Hartline JV, Zachman RD. Vitamin A delivery in total parenteral nutrition solution, *Pediatrics*, **58**, pp. 448-451 (1976).
 - 32) Lackner TE, Baldus D, Butler CD, Amyx C, Kessler G, Lidocaine stability in cardioplegic solution stored in glass bottles and polyvinyl chloride bags. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **40**, pp. 97-101 (1983).
 - 33) Sawant PD, Luu D, Ye R, Buchta R, Drug release from hydroethanolic gels. Effect of drug's lipophilicity (logP), polymer-drug interactions and solvent lipophilicity, *Int. J. Pharm.*, **396**(1-2), pp. 45-52 (2010).
 - 34) Sangster J, Octanol-Water partition coefficients of simple organic compounds. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **18**(3), pp. 1111-1227 (1989).
 - 35) Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, Corvol E, Belhabib G, Fillâtre P, Luyt CE, Leven C, Farinotti R, Fernandez C, Combes A, Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood, *Crit. Care.*, **19**, pp. 40 (2015).
 - 36) Bailey LC, Tang KT, Rogozinski BA, Effect of syringe filter and i.v. administration set on delivery of propofol emulsion. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **48**(12), pp. 2627-2630 (1991).
 - 37) Kowalski SR, Gourlay GK, Stability of fentanyl citrate in glass and plastic containers and in a patient-controlled delivery system, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **47**, pp. 1572-1574 (1990).
 - 38) Sattler A, Jage J, Physico-chemical stability of infusion solutions for epidural administration containing fentanyl and bupivacaine or lidocaine. *Pharmazie*, **53**, pp. 386-391 (1998).
 - 39) Mills PC, Magnusson BM, Cross SE, Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl from patches placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs, *Am. J. Vet. Res.*, **65**(12), pp. 1697-1700 (2004).
 - 40) Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski FJ, Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter, *Pharmacother.*, **20**, pp. 394-399 (2000).
 - 41) Vercaigne LM, Zhanel GG, Antibiotic-heparin lock: in vitro confirmation of antibacterial activity, *Can. J. Hosp. Pharm.*, **53**, pp. 193-198 (2000).

Abstract

Consideration and Recommendation of Guideline for Evaluation of Drug Sorption to Administration Sets

Su-Eon Jin^{1,2}, Seungho Jeon³, Jung Woo Park⁴, Hong Baek⁴, Sang Wook Park⁴, Hyo-Jin Byon² and Sung-Joo Hwang^{1†}

¹College of Pharmacy, Yonsei University, Incheon 21983, Republic of Korea

²College of Medicine, Yonsei University, Seoul 03722, Republic of Korea

³Polysciencetech Co. Ltd, Anseong, Gyeonggi 17508, Republic of Korea

⁴Korea Testing & Research Institute, Gwacheon, Gyeonggi 13810, Republic of Korea

Administration sets are sterilized disposable medical devices without syringes that are used to deliver bulk intravenous injectable drug solutions to the human body. They consist of a spike, drip chamber, tubes, luer adapter (connector), and needle cover for protection. An airway check valve, regulating clamp, in-line filter, Y-tube with cap (injection port), and needle can also be attached to administration sets. The safety of administration sets is very important because of their clinical use in directly transferring intravenous injection solutions to the human body. Recently, sorption of drugs to administration sets has been reported due to the plasticizer in PVC-based administration sets. Thus, guidelines regarding drug sorption is considered to be necessary to ensure drug efficacy and safety. In this review, we analyzed cases of drug sorption to polyvinylchloride (PVC)- or non-PVC-based tubes in administration sets and recommended guideline for the evaluation of drug sorption to administration sets, specifically tubes in administration sets. In particular, we investigated drug sorption cases from scientific databases and list of the most commonly prescribed drugs of injections in clinic. Furthermore, the mechanism of drug sorption to administration sets and the physicochemical properties of sorptive drugs were confirmed.

Key words : PVC, non-PVC, administration set, tube, drug sorption, guideline

[†]Corresponding Author : Sung-Joo Hwang

(Tel: 032-749-4518, Fax: 032-749-4105, E-mail: sjh11@yonsei.ac.kr)