

소용량 Vancomycin 주사액 조제방법의 차이에 의한 정확성 비교: 단일희석방법과 이중희석방법

신혜영 · 서옥경 · 이숙향 · 신현택
숙명여자대학교 임상약학대학원

The Comparison of the Accuracy in Preparing Small Vancomycin Dosage : Single vs. Double Dilution Method

Hea Young Shin, Ok Kyung Suh, Suk Hyang Lee, and Hyun Taek Shin

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University,
Chungpa-Dong 2-Ka Yongsan-Ku, Seoul 140-72, Korea

This study was to find a more accurate method for measuring small vancomycin dosages which are commonly used in neonates by comparing single and double dilution method. For single dilution method, 500 mg of vancomycin powder was accurately measured and reconstituted with 5 ml of distilled water to make a concentration of 100 mg/ml. Volumes of 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, and 0.5 ml, which equal the target dosages of 5, 10, 15, 20, 30, 40, and 50 mg, were measured using syringes made by Shina and each sample was further diluted with 2 ml of 5% dextrose. The solution of 100 mg/ml concentration was further diluted with 5% dextrose to make a concentration of 20 mg/ml. Volumes of 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, and 2.5 ml, which correspond to 5, 10, 15, 20, 30, 40, and 50 mg, were sampled by the same Shina's syringe as in single dilution method and then each sample was further diluted to make a total volume of 10 ml. Each sample was analyzed by HPLC. The measured dosages of each sample in both single and double dilution methods were lower than the target dosages; however, the values in double dilution method were higher than those in single dilution method for seven target dosages. Percent target dosages in single dilution method were 65 to 90%, while in double dilution method 91 to 94%. Statistically significant difference between two groups was shown in 5, 10, 15, 20, and 40 mg dosages ($P < 0.05$). In conclusion, when preparing small vancomycin dosages lower than 20 mg (volume ≤ 0.2 ml), using Shina's syringes, the double dilution method has a closer value to the target dosage than single dilution method. (Kor. J. Clin. Pharm. 1997; 7:0-0)

□ Keywords - Vancomycin, Single dilution method, Double dilution method, Neonate

현재 생산되고 있는 vancomycin을 포함한 많은 약품들이 소아에 필요한 양을 취하기에는 부적당한 농도로 제조되고 있다. 특히 이런 약물을 신생아에 그대로 사용시 1 kg의 신생아에게 사용되어지는 표준 용량에 해당하는 부피는 0.001-0.1 ml 정도로서 용량을 측정하거나 약물을 혼합하는 과정에서 발생할 수 있는 오차는 치료 효과에 큰 영향을 미칠 수가 있다.¹⁾ 필요량 0.1 ml이 1 ml 주사기로 취할 수 있는 양이라고 하더라도 주사하기 전에 희석하지 않으면 IV tube의 Y-site에 약액이 남게 되어 정확한 양을 투여할 수 없게 된다. 그러므로 농축된 약물을 희석하는데 있어

서 적절한 방법을 사용하지 않는다면 심각한 오류가 발생할 수 있다.²⁾ 저체중아(low birth weight) 환자에 digoxin을 투여할 때 주사기로 정확하게 취할 수 없을 정도의 아주 적은 양을 투여 할 경우 상당한 오류가 발생되어 높은 혈중농도를 유지하게 될 수도 있다. Berman W. 등은 정맥주사시 약물을 투여하기 위하여 사용된 주사기의 빈 공간을 씻어 주는 것(flushing)이 digoxin의 혈중농도를 높인다고 발표하였다.³⁾ 약물을 정확하게 투여하기 위해서는 약물을 투여하는 방법 뿐만 아니라 약용량을 측정하는 방법 또한 고려해야 한다. IV투여시 사용되는 IV tube의 구강내 직경

(intraluminal diameter)^{4,10}과 약물을 주사할 부위와 형태 등이 약물을 점적정주시 소요되는 시간, 주사속도 (IV flow rate)에 영향을 미칠 수 있으며^{11,12} 약물이 유리용기나 플라스틱 주사기, 여과기 등에 흡착되어 환자에게 투여되는 약물의 용량이 감소되는 경우가 있다.¹³⁻¹⁵ 이와 같이 약물을 조제, 투여하는 과정에서 발생 될 수 있는 오차는 치료혈중농도 범위가 좁은 TDM 대상 약물의 경우 체혈하여 얻어진 약물 농도를 토대로 환자의 약동학적 매개변수들을 정확히 예측할 수 없음은 물론 더 나아가 환자상태에 적합한 투여계획이 수립될 수 없으므로 정확한 양의 투여가 중요하다.^{16,17} Vancomycin은 methicillin-resistant *staphylococci*를 포함한 gram positive bacteria에 강력한 항균작용(bactericidal activity)을 가진 glycopeptide계 항생물질로 적정혈중농도를 유지하는 것이 매우 중요하다. 실제로 vancomycin 주사제를 투여받는 소아환자의 약용량을 토대로 TDM을 실시한 결과 적은 용량을 사용하는 신생아의 약물 혈중농도가 예상혈중농도와 매우 다르다는 사실을 관찰하게 되었다.¹⁸ 그 원인은 여러가지가 있을 수 있으나 그 한 예가 약용량 측정에 있어서의 문제점이다. 본 연구에서는 신생아에 많이 사용되고 있는 약용량을 대상으로 단일희석방법(single dilution method)과 미국에서 사용되고 있는 이중희석방법(double dilution method)을 비교하여 소량의 약물을 사용할 경우에 더 정확한 양을 투여할 수 있는 방법을 제시하고자 하였다.

실험방법

HPLC분석

대상약물로는 vancomycin (대웅Lilly제약 500 mg/vial, Lot No. 057A1)을 사용하였으며 희석액은 주사용 증류수(중외제약 Lot No. AAW7AH)와 5% Dextrose 주사액(중외제약 100 ml 유리병 Lot No. AAD7BS)을 사용하였다. 분석시 사용된 HPLC장치는 Waters (Boston, USA)의 M 515 pump, 486 detector, 746 integrator, 717 PLUS autosampler를 사용하였다. HPLC분석용 컬럼은 μ -Bondapak column (C18, particle size 10 μ m, 300 \times 3.9 mm, Waters)을 사용하였다. HPLC분석용 시약은 HPLC용 methanol (Tedia company, Inc. Fairfield, Ohio, USA Lot No. 609001), tetrahydrofuran (Merck사 Darmstadt, German Lot No. 34168), acetonitrile (Tedia company, Inc. Fairfield, Ohio, USA Lot No. 604042), triethylamine (Janssen Lot No. 9311244A)을 사용하였

고 이동상은 0.2% triethylamine : tetrahydrofuran : acetonitrile (920 : 10 : 70 v/v) 사용하였으며^{19,21} HPLC분석 조건은 UV검출기 파장을 280 nm로 고정하였고 유속(flow rate)은 1 ml/min으로 하였다. 검체 조제자는 항암제 혼합실에서 6개월 이상 주사제 혼합업무를 담당 한 약사 1명이 행하였으며 주사기 제조회사에 따라 발생될 수 있는 오차를 적게 하기 위하여 서울중앙병원에서 가장 많이 사용되고 있는 Shina사에서 제조한 주사기만을 사용하였다.

검체의 조제방법

(1) 단일희석방법(single dilution method)

Vancomycin powder의 용량을 정확하게 하기 위하여 전자저울(Ohaus, USA TP200S)로 powder 500 mg의 무게를 정확히 측정된 후 10 ml vial에 옮기고 5 ml의 주사용 증류수를 가하여 농도를 100 mg/ml로 용해시켰다. 각각의 목표용량 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 mg에 해당하는 부피 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 ml을 1 ml 주사기로 취하고, 5 ml 주사기에 5% dextrose 2 ml를 미리 취하여 주사바늘을 제거한 후 여기에 목표용량을 넣고 잘 섞었다. 목표용량 7가지와 검체 조제시 사용된 100 mg/ml용액을 포함한 8가지 검체를 0.45 μ m membrane filter를 사용하여 여과한 후 HPLC 분석을 하였다.

(2) 이중희석방법(double dilution method)

Vancomycin powder의 용량을 정확하게 하기 위하여 전자저울로 powder 500 mg의 무게를 정확히 측정된 후 10 ml vial에 옮기고 5 ml의 주사용 증류수를 가하여 농도를 100 mg/ml로 용해시켰다. 10 ml 주사기로 용해된 vancomycin액 4 ml를 취하여 20 ml vial에 넣고 5% dextrose를 가하여 전체량을 20 ml로 하였다 (20 mg/ml). 주사기의 빈 공간(dead space)의 용적을 줄이기 위하여 목표용량 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 mg에 해당하는 용적 각 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 ml 보다 0.1 ml씩 많은 양을 취하여 10 ml vial에 목표용량에 해당하는 용적만 넣고 5% Dextrose를 가하여 전체량을 10 ml로 하였다(이 조작은 1, 2, 10 ml 주사기를 사용하였다). 목표용량 7가지와 검체 조제시 사용된 20 mg/ml용액을 포함한 8가지 검체를 0.45 μ m membrane filter를 사용하여 여과후 HPLC분석을 하였다.

정량법

(1) 단일희석방법은 매회 실험 반복시 10 mg/ml 표

준용액(standard solution)의 피크면적을 측정하여 각 검체의 피크면적을 용량으로 계산하였다.

$$\text{측정용량(mg)} = \frac{10 \times \text{목표용량의 peak 면적}}{\text{표준용액의 peak 면적}} \times \text{회석시 총량 (ml)}$$

(2) 이중회석방법은 매회 실험 반복시 2 mg/ml 표준용액 (standard solution)의 피크면적을 측정하여 각 검체의 피크면적을 용량으로 계산하였다.

$$\text{측정용량(mg)} = \frac{2 \times \text{목표용량의 peak 면적}}{\text{표준용액의 peak 면적}} \times \text{회석시 총량 (ml)}$$

통계처리

단일회석방법과 이중회석방법의 측정용량의 차이에 대한 통계학적 유의성을 student's t-test로 검정하고(P<0.05), 측정용량의 평균값과 %목표용량을 평균값 ± 표준편차로 표시하였다.

결 과

HPLC분석-측정용량

단일회석방법과 이중회석방법으로 조제한 검체를 HPLC로 분석한 결과 Fig. 1과 같은 Chromatogram을 나타내었다. 분석시간(run time)은 20분이었고 피크가 나타난 retention time은 14.35분이었다.

단일회석방법과 이중회석방법의 측정용량은 두 방법 모두 측정용량이 목표용량보다 낮은 수치를 나타냈으며(Table 1) 7개의 목표용량에서 이중회석방법이 더 높은 수치를 나타냈다. 두 방법의 측정용량은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 40 mg에서 유의성 있는 차이를 나타냈다(P<0.05). %목표용량은 단일회석방법

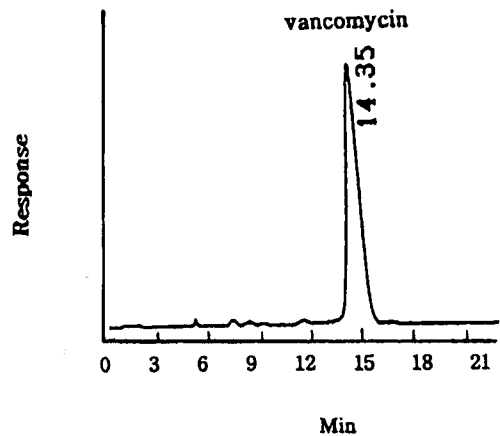


Fig. 1. HPLC Chromatogram of vancomycin Detection: 280 nm, column: μ-Bondapak C18 (300×3.9 mm Waters Co), flow rate: 1 ml/min, sensitivity: 0.05 aufs.

에서 최고 90%, 최저 65%였으나 이중회석방법에서는 최고 94%, 최저 91%를 나타냈다(Fig. 2, 3).

고찰 및 결론

현재 소아환자를 위해 사용하고 있는 vancomycin 과 같은 대부분의 약물들이 성인용으로 생산된 제품을 그대로 사용하기 때문에 소아, 특히 신생아에 필요한 양을 취하기에는 매우 부적당한 농도이다. 성인에서 약물을 취하는 방법(단일회석방법)으로 소아에 필요한 양을 취한 경우 생기는 오차를 미국에서 현재 소아환자를 위해 사용되는 이중회석방법과 비교하였다. 신생아에 사용되는 vancomycin 주사용량을 대상으로 단일회석방법과 이중회석방법으로 조제한 경우 측정용량은 20 mg(용적 0.2 ml에 해당)이하의 용량에서

Table 1. Measured dosages of single vs. double dilution methods

Target dosage	Single dilution method		Double dilution method		P Value
	Measured dosage	Percent target dosage	Measured dosage	Percent target dosage	
5 mg	3.23 ± 1.91**	65 ± 38	4.69 ± 0.40	84 ± 8	0.005*
10 mg	8.33 ± 0.87	83 ± 9	9.20 ± 0.61	92 ± 6	0.004*
15 mg	13.43 ± 0.6	90 ± 4	13.87 ± 0.42	92 ± 3	0.027*
20 mg	17.62 ± 1.2	88 ± 6	18.45 ± 0.68	92 ± 3	0.027*
30 mg	27.02 ± 0.9	90 ± 3	27.33 ± 1.41	91 ± 5	0.523
40 mg	35.74 ± 0.73	89 ± 2	36.93 ± 1.33	92 ± 3	0.017*
50 mg	44.81 ± 1.26	90 ± 3	45.88 ± 1.40	92 ± 3	0.054

**mean ± SD (single dilution method n=18, double dilution method n=11). *P<0.05.

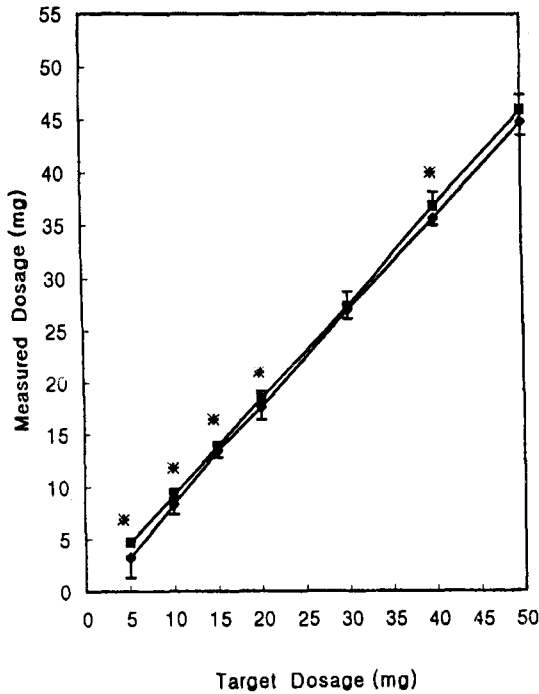


Fig. 2. Measured dosages vs. target dosages: single vs. double dilution methods (—◆—; single dilution method —■—; double dilution method *; P<0.05)

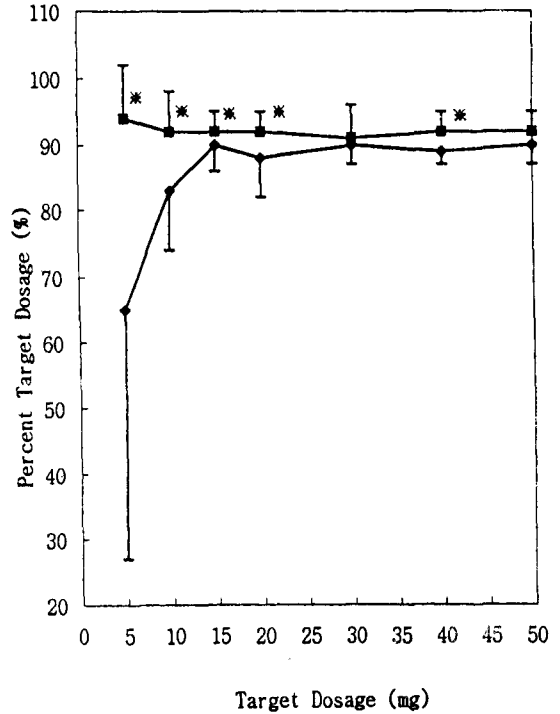


Fig. 3. Percent target dosages achieved using the measured dosages: single vs. double dilution methods(—◆—; single dilution method —■—; double dilution method *; P<0.05)

유의성있는 차이를 나타냈으며 이중희석방법이 단일 희석방법 보다 목표용량에 근접한 값을 나타냈다.

위와 같이 약용량을 취하는 과정에서의 오차와 주사기 펌프(syringe-pump)나 튜브에서의 손실을 감안하면 실제로 환자는 처방량보다 적은 용량을 투여받게 된다. 이처럼 실제보다 적은 용량이 투여됨에도 불구하고 이 문제를 조절, 혹은 개선하지 않고 환자의 처방 용량을 토대로 TDM (Therapeutic drug monitoring)을 실시할 경우 약동학 매개변수(pharmacokinetic parameter) 산출시 오차가 발생할 수 있으며 다르게 계산된 매개변수를 기준으로 투여계획(용량변경, 투여간격 설정)을 세울 경우 혈중농도와 예상혈중농도에 차이가 발생할 수 있다. TDM대상약물외에도 신생아에 투약되는 약물중 적은용량을 투여해야 하는 경우(≤0.2 ml volume) 계획한 것보다 적은 용량이 투여되어 적절용량에서 해당 효과를 나타내지 못할 수 있다. 그러므로 질병을 악화 또는 독성발현의 위험을 증가시켜 환자의 적절한 치료를 지연시키는 결과로 이어질 수 있다.

이 실험에서는 Shina사에서 생산된 주사기만을 이용해 검체를 조제하였으나 실제로 다른 회사의 제품

을 사용하였을 경우 용량에 차이가 있을 수 있으므로 다른 주사기도 이와 같은 실험이 행해져야 될 것이다. 그리고 본 논문에서는 vancomycin만을 대상으로 실험하였으나 이 외에도 신생아에 빈번하게 사용되어지는 TDM 대상약물인 digoxin, gentamicin, aminophylline 등과 같은 약물도 같은 문제점을 갖고 있으므로 동일한 실험이 행해져야 되겠다.

결과적으로 vancomycin을 20 mg(용적 0.2 ml에 해당)이하의 적은 용량이 투여되는 환자의 경우 Shina사의 주사기를 사용했을 때 이중희석방법이 기존의 단일희석방법에 비하여 목표용량에 근접한 vancomycin을 투여할 수 있다.

문 헌

1. Leff RD, Roberts RJ. Problems in drug therapy for pediatric patients. Am J Hosp Pharm. 1987; 44: 865-70.
2. Berman W, White V, Marks K, H, Friedman Z, Maisels MJ, Musselman J. Inadvertent overad-

- ministration of digoxin to low-birth-weight infant. *J Pediatrics* 1978; 92: 1024.
3. Berman W, Dubynsky O, Whitman V, Friedm Z, Maisels J. Digoxin therapy in low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatrics* 1978; 93: 652.
 4. Arwood L, Anderson C, Cordero L et al. The effect of intravenous tubing internal radius and injection port position on drug delivery. *Clin Res.* 1981; 30: 790A.
 5. Gould T, Roberts RJ. Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. *J Pediatrics* 1979; 95: 465-71.
 6. Nahata MC, Powell DA, Glazer JP et al. Effect of intravenous flow and injection site on in vitro delivery of chloramphenicol succinate and in vivo kinetics. *J Pediatrics* 1981; 99: 463-6.
 7. Leff RD, Roberts RJ. Effects of intravenous fluid and drug solution administration on final infusate osmolarity, specific gravity and pH. *Am J Hosp Pharm.* 1982; 39: 468-71.
 8. Leff RD, Roberts RJ. Methods of intravenous drug administration in the pediatric patient. *J Pediatrics* 1981; 98: 631-5.
 9. Leff RD. Intravenous administration of medications to the pediatric patient. *NITA.* 1983; 6: 255-8.
 10. Rebagay T, Rapp R, Bivens B et al. Residues in antibiotic preparations, I: scanning electron microscope studies of surface topography. *Am J Hosp Pharm.* 1976; 33: 433-43.
 11. Arwood LL, Cordero L, Visconti JA. Effect of intravenous tubing lumen diameter on drug delivery. *Rev Pharmacol Ther.* 1984; 7: 259-62.
 12. Geater REM, Leff RD, Roberts RJ. Factors affecting drug delivery from a syringe-pump infusion set. *Am J Hosp Pharm.* 1985; 42: 2510-3.
 13. Petty C, Cunningham NL. Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride insulin containers, and intravenous tubing. *Anesthesiology* 1974; 40: 400.
 14. Weinsenfeld S, Podolsky S, Goldmith L, Ziff L. Adsorption of insulin to infusion bottles and tubing. *Diabetes* 1968; 17: 766.
 15. Wagman GH, Baily JV, Weinstein MJ. Binding of aminoglycoside antibiotics to filtration materials. *Antimicrob Agent Chemotherapy* 1975; 7: 316.
 16. 홍창의: 소아과학, 대한교과서(주). 1993; 234-248.
 17. William E. Evans, Jerome J. Schentag, William J. Jusko. Considerations in Children. *Applied Pharmacokinetics* 1992; 10: 1-32.
 18. 최성주, 서옥경, 이숙향, 신현택, 노환성, 피수영. 한국 신생아에서의 vancomycin 약동학과 dosing guideline에 대한 연구. *임상약학회지* 1996; 6: 7-13.
 19. Demotes-mainard F, Labat. L, Vincon G, Bannwarth. Column-switching HPLC Determination of Vancomycin in Serum. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16(3): 293-7.
 20. Bever FN, Finley PR, Fletcher C, Williams J. Liquid-chromatographic determination of vancomycin evaluated and improved. *Clin Chem* 1984; 30: 1586-7.
 21. Jehl F, Gallion C, Thierry RC, Monteil H. Determination of vancomycin in human serum by high-pressure liquid chromatography. *Antimicrob Agent Chemotherapy* 1985; 27: 503-7.