

구중청량제 중 보존제 사용실태 조사연구

의약품분석팀

김정곤 · 박원희 · 최부철 · 이춘영 · 문수진 · 이정미

Monitoring the Use of Preservatives in Mouthwash

Pharmaceutical Analysis Team

**Jeong-gon Kim, Won-hee Park, Bu-chuhl Choe,
Chun-yeong Lee, Su-jin Moon and Jeong-mi Lee**

Abstract

This study was performed to investigate the contents of preservatives in mouthwash products. The concentration of six preservatives(methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, benzoic acid, and sorbic acid) were analyzed in 26 mouthwash products using HPLC. The calibration curves of the preservatives were linear over the concentration range 0.25~50 μ g/mL, with correlation coefficients exceeding 0.9999. The limits of detection(LOD) and quantitation(LOQ) of methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, benzoic acid and sorbic acid were 0.03 and 0.09, 0.01 and 0.03, 0.01 and 0.03, 0.03 and 0.09, 0.1 and 0.3, and 0.01 and 0.03 μ g/mL. For this study, 26 commercial mouthwash samples were purchased in Seoul, in the form of tablets(3 samples), sprays(9 samples), and gargles(14 samples). The preservatives were detected in 50%(13) of the samples: in one sprays and 12 gargles. The concentration ranges for methyl paraben(in 3 samples), benzoic acid(in 7 samples), and sorbic acid(in 3 samples) were 0.97~1.60 mg/mL, 0.44~2.60 mg/mL, and 0.69~0.73 mg/mL, respectively. Ethyl paraben, butyl paraben and propyl paraben was not detected in any of the mouthwash samples. The contents of none of the detected preservatives in mouthwash products exceeded the allowed maximum limit.

Key words : mouthwash, preservative, methyl paraben, benzoic acid, sorbic acid

서 론

경제발전으로 소득수준이 높아지고 삶의 질이 향상되면서 개인의 구강 보건에 대한 관심이 증가하고 있다. 구강질환의 예방목적과 입 냄새로 인한 불쾌감을 예방하기 위한 구강보조용품의 소비가 증가하고 있다. 구강 청결을 유지하기 위해 가장 보편적으로 이용하는 방법은 칫솔질이나 칫솔질이 불가능한 경우 구중청량제는 간편하게 입안을 행구어 입 냄새 제거와 구강세척 등의 효과를 얻을 수 있는 의약외품이다. 구중청량제는 물리적으로 구강내 이물을 제거하는 칫솔질과 다르게 화학적인 작용을 통해 치아의 미백, 입안의 청량감과 함께 충치와 잇몸질환(치은염, 치주염) 예방을 목적으로 사용하는 구강보조용품으로 치약과 칫솔 다음으로 사용비율이 높고 시장 규모도 지속적으로 증가하고 있다(1, 2).

의약품 및 의약외품의 표시기재사항에 대한 약사법 개정 전에는 제품에 따라 보존제의 사용여부가 해당 성분에 대한 표시가 없어 소비자가 확인하는데 어려움이 있었다. 이후 2016년과 2017년에 개정된 약사법 제56조와 제65조에 따라 의약품 및 의약외품에 대한 전성분 표시제가 시행되었고 구중청량제는 2017년 12월 3일부터 전성분을 기재하도록 하여(3), 현재 구중청량제의 성분표시는 효능효과를 위한 유효성분과 보존제, 기타첨가제, 에탄올 함량, 타르색소 등을 표시하고 있다.

합성 보존제인 벤조산, 소르빈산 및 파라벤류는 가격이 저렴하고 넓은 pH범위에서 화학적으로 안정적이어서 식품, 의약품, 화장품 등에 널리 사용되고 있다(4~6). 벤조산은 정상적인 세포에도 영향을 미치는 화학적 작용기를 가지고 있어 두드러기 및 천식등의 증상을 유발할 수 있으며(7, 8), 소르빈산도 독성은 낮지만 비면역학적 두드러기나 유사알러지(pseudo-allergy)를 유발한다는 보고가 있다(7, 8). 파라벤류는 2000년대부터 성호르몬과 구조가 유사해 내분비계통 교란을 일으킬 수 있고 발암 가능성에 대한 보고가 있어 안전성에 대한 논란이 지속되고 있다(9, 10).

구중청량제는 일부 발포정을 제외하고는 대부분 액제의 형태로 되어 있으며 충치예방과 잇몸질환

예방을 위한 주성분 이외에도 미생물오염에 의한 소비자 위험을 방지하고 유통기간을 증가시키기 위해 보존제를 사용한다(4). 식품의약품안전처에서는 구강용품 중 구중청량제에 사용가능한 보존제로 벤조산, 벤조산나트륨, 메칠파라벤, 프로필파라벤, 소르빈산, 소르빈산칼륨 및 소르빈산나트륨을 허용하고 있다. 보존제의 배합 허용범위는 원료약품 총 분량을 기준으로 벤조산 및 벤조산나트륨은 0.3% 이하, 메칠파라벤과 프로필파라벤은 0.2% 이하, 소르빈산 및 그 염류는 0.6%(산으로서) 이하로 규정하고 있으며 같은 종류(군)의 보존제를 2종 이상 배합하는 경우 그 총량은 각 단일성분의 최대량을 초과해서는 안되며 서로 다른 종류(군)의 보존제를 배합하는 경우에는 각 단일성분의 어느 하나의 최대량을 초과하지 않도록 설정되어 있다(11).

구중청량제에 대한 품질관리는 개별 제품의 품목허가증상 기준 및 시험방법에 따라 주성분 위주의 확인시험 및 함량시험이 시행되고 있으며 의약외품의 전 성분 표시기재와는 별개로 보존제 함량시험이 포함되지 않고 있다.

본 연구에서는 품목허가증의 기준 및 시험방법에서 포함되지 않은 시험항목인 보존제에 대한 함량 실험을 통해 전 성분 표시기재에 따른 적절한 보존제 함유여부를 확인하고 유통 구중청량제의 주성분 이외의 표시성분에 대한 품질관리 실태를 조사하여 소비자에게 안전한 사용을 위한 정보를 제공하고자 실시하였다.

재료 및 방법

1. 재료

2019년 3월부터 6월까지 서울지역 대형 마트 및 소매점 등에서 유통중인 구중청량제 26품목이 수거의뢰되었고 제형별로 발포정제 3품목, 스프레이제(액제) 9품목, 가글제(액제) 14품목이었다. 26개 품목의 구중청량제를 대상으로 메칠파라벤(methyl paraben), 에칠파라벤(ethyl paraben), 프로필파라벤(propyl paraben), 부틸파라벤(butyl paraben), 벤조산(benzoic acid) 및 소르빈산

(sorbic acid) 등 6종류 보존제 함량을 분석하였다.

2. 시약 및 기기

메칠파라벤, 에칠파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤 및 벤조산은 Dr. Ethrenstorfer GmbH (Ausburg, Germany)사의 표준품을 사용하였고, 소르빈산은 SIGMA-ALDRICH(Laramie WY, USA)사의 표준품을 사용하였다. 시료추출 및 분석용매로 HPLC등급의 유기용매 Acetonitrile, Methanol(Merck, Germany)와 Phosphoric acid (Fluka, Germany), Acetic acid(Merck, Germany)를 사용하였다. 분석장비는 ACQUITY UPLC H-Class PDA(Waters, USA)와 LA-20A PDA (Shimadzu, JAPAN)을 사용하였다.

3. 실험방법

의약품 및 의약품의 보존제 분석방법은 대한민국의약품시험법 중 보존제 시험법에서 파라옥시벤조산에스텔, 벤조산 및 그염류, 소르빈산 및 그염류에 대한 종류(군)별 시험법으로 규정하고 있다. 본 연구의 대상인 구충청량제는 의약품으로 분류되어 대한민국의약품시험법에서 보존제 종류(군)별로 실험을 실시하였다.

1) 표준액의 조제

메칠파라벤, 에칠파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤 4종의 표준품 약 10 mg을 정밀히 달아 100% 메탄올(이하 메탄올)에 녹여 50 mL로 한 액을 표준원액으로 하였다. 표준원액을 각 5 mL씩 취하고 메탄올을 넣고 25 mL로 하여 표준액으로 하였으며 최종 표준액의 농도는 2, 4, 10, 20, 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 하였다. 벤조산 표준품 약 10 mg을 정밀히 달아 메탄올에 녹여 100 mL로 한 액을 표준원액으로 하였다. 표준원액을 0.25, 0.5, 1, 2, 5 mL를 취하여 메탄올로 10 mL로 하여 최종 표준액의 농도는 2.5, 5, 10, 20, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 하였다. 소르빈산 표준품 약 10 mg을 정밀히 달아 100% 메탄올에 녹여 100 mL로 한 액을 표준원액으로 하였다. 표준원액을 10 mL를 취하여 메탄올을 넣고 20 mL로 하여 표준액으로 하였으며 최종 표준액의

농도는 1, 2.5, 5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 하였다.

2) 검액의 조제

검액을 만들기 위해 각 품목의 원료약품의 표시량 단위(g/mL, g/g)에 따라 시료 약 1.0 g 또는 1 mL를 취하여 메탄올에 넣고 60분간 초음파 진탕한 후 상온에서 식힌 다음 메탄올을 넣어 100 mL로 한 액을 0.45 μm 필터로 여과해 검액으로 하였다.

3) 기기분석

파라벤류 4종, 벤조산 및 소르빈산의 표준액과 검액은 HPLC-PDA로 분석하였으며 보존제 종류(군)별 분석 조건은 표 1~3과 같다.

4. 검출한계(Limit of detection, LOD)와 정량한계(Limit of Quantitation, LOQ)

파라벤류 4종, 벤조산 및 소르빈산의 검출한계(LOD, $\mu\text{g}/\text{mL}$)와 검량한계(LOQ, $\mu\text{g}/\text{mL}$)를 구하는 실험은 표준원액을 메탄올로 희석하여 0.2~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도의 5단계로 조제하여 각 농도별로 5회 반복하여 측정 후 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use(ICH)에서 제시한 Q2B guideline의 Text and Methodology(Q2R1)에 따라 각 농도에 따른 기울기와 절편과 절편의 표준편차를 이용하여 측정하였다(12).

5. 검량선(Calibration curve)과 회수율(Recovery rate)

검량선은 파라벤류 4종, 벤조산 및 소르빈산의 표준원액을 메탄올로 희석하여 종류(군)별로 2~40, 2.5~50, 1~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 조제하고, 농도별 피크의 면적을 이용하여 단순 선형회귀곡선 형태로 작성하였으며, 작성된 검량선의 r^2 값이 0.9999 이상인 경우 검량선으로 사용하였다. 회수율은 보존제가 검출되지 않은 시료를 동일한 방법으로 전처리하여 100 mL로 한 액의 최종 농도가 검체에서 검출되는 농도와 유사하도록 파라벤류 4종은 13 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 벤조산은 5, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 소르빈산

은 8 µg/mL가 되게하여 3회 반복하여 회수율과 상대표준편차(relative standard deviation, RSD)를 측정하였다.

µg/mL, 프로필파라벤 0.01 µg/mL, 부틸파라벤 0.03 µg/mL, 벤조산 0.1 µg/mL 및 소르빈산 0.01 µg/mL이었고, 정량한계는 메칠파라벤 0.09 µg/mL, 에칠파라벤 0.03 µg/mL, 프로필파라벤 0.03 µg/mL, 부틸파라벤 0.09 µg/mL, 벤조산 0.3 µg/mL 및 소르빈산 0.03 µg/mL이었다(표 4).

결과 및 고찰

1. 검출한계와 정량한계

Q2B guideline에 따라 측정된 각 보존료의 검출 한계는 메칠파라벤 0.03 µg/mL, 에칠파라벤 0.01

2. 검량선과 회수율

각 보존료의 검량선은 그림 1~3과 같으며, r^2 값은 메칠파라벤 0.99998, 에칠파라벤 0.99998,

Table 1. Analytical conditions of HPLC for parabens

Parameter	Condition
Column	Waters Symmetry C ₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 µm)
Detector	PDA, 254 nm(Waters)
Mobile phase	MeOH : Tetrahydrofuran : DW(225 : 60 : 715) (0.01 mol/L NH ₄ H ₂ PO ₄), pH 3.4 with phosphoric acid
Injection volume	10 µℓ
Flow rate	0.7 mL/min

Table 2. Analytical conditions of HPLC for benzoic acid

Parameter	Condition
Column	Waters Nova-pak C ₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 4 µm)
Detector	PDA, 254 nm(Shimadzu)
Mobile phase	MeOH : Tetrahydrofuran : DW(225 : 60 : 715) (0.01 mol/L NH ₄ H ₂ PO ₄), pH 3.4 with phosphoric acid
Injection volume	10 µℓ
Flow rate	1.0 mL/min

Table 3. Analytical conditions of HPLC for sorbic acid

Parameter	Condition
Column	Waters Nova-pak C ₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 4 µm)
Detector	PDA, 254 nm(Shimadzu)
Mobile phase	Acetonitrile : DW(35 : 65) (0.01 mol/L((NH ₄) ₂ HPO ₄), pH 2.5 with phosphoric acid
Injection volume	10 µℓ
Flow rate	1.0 mL/min

프로필파라벤 0.99998, 부틸파라벤 0.99997, 벤조산 0.99999 및 소르빈산 0.99999로 양호한 결과를 보였다. 회수율은 메칠파라벤이 101.06~101.22%, 에칠파라벤이 101.29~101.50%, 프로필파라벤이 95.67~96.28%, 부틸파라벤이 100.86

~101.49%였으며, 벤조산은 저농도에서 108.73~109.85% 고농도에서 93.87~93.98%, 소르빈산은 95.94~96.12%로 나타났다(표 4). 보존제 6종의 크로마토그램은 그림 4~6과 같다.

Table 4. Method validation parameter of preservatives in mouthwash

Preservative	R ²	Spiking level (µg/mL)	Recovery rate(%) ± RSD(%)	LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)
Methylparaben	0.99998	13.45	101.06 ± 0.16	0.03	0.09
Ethyl paraben	0.99998	13.20	101.41 ± 0.11	0.01	0.03
Propyl paraben	0.99998	13.45	95.94 ± 0.33	0.01	0.03
Butyl paraben	0.99997	13.60	101.21 ± 0.32	0.03	0.09
Benzoic acid	0.99999	20.55	93.92 ± 0.06	0.1	0.3
		5.14	109.12 ± 0.59		
Sorbic acid	0.99999	8.00	96.01 ± 0.10	0.01	0.03

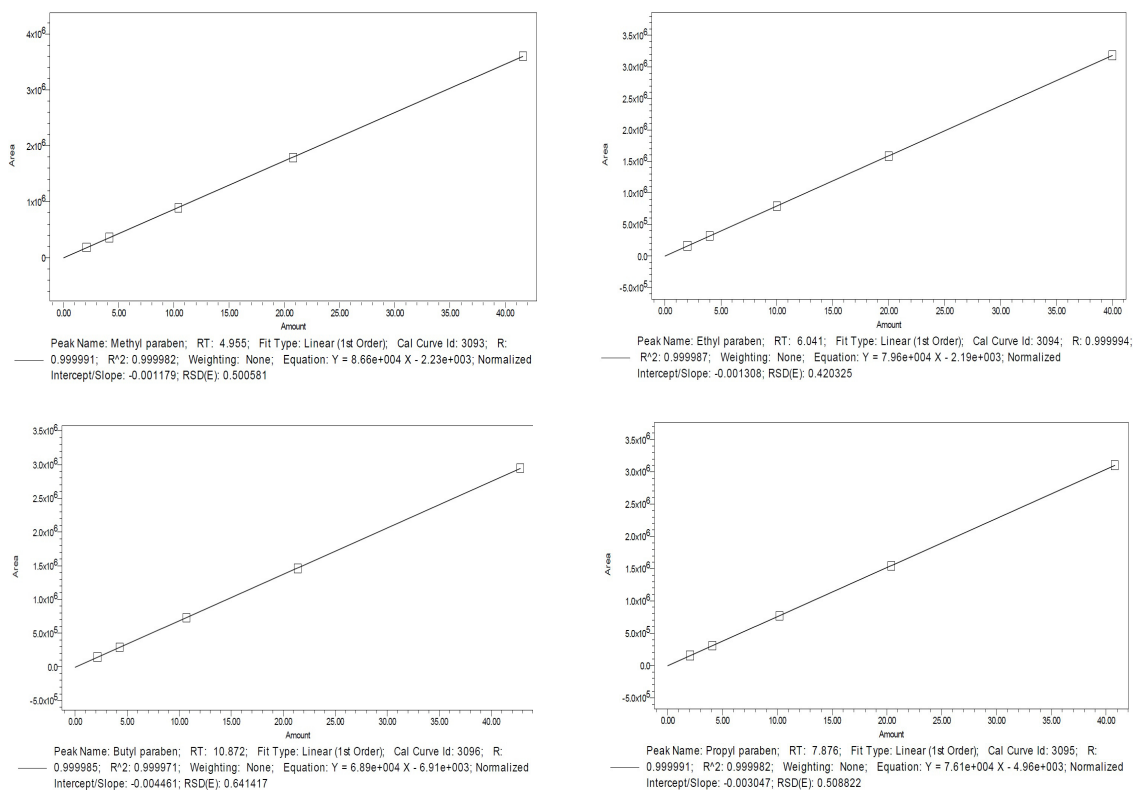


Fig. 1. Calibration curve of parabens.

ID# : 1
 Name : Benzoic acid
 Quantitative Method : External Standard
 Function : $f(x)=0.00026036*x+0$
 Rr1=0.9999965 Rr2=0.9999929
 MeanRF:0.000264453 RFSD:4.76211e-006 RFRSD:1.80074
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA

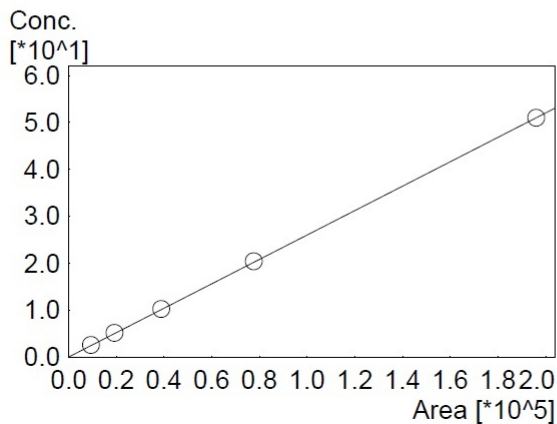


Fig. 2. Calibration curve of benzoic acid.

ID# : 1
 Name : Sorbic acid
 Quantitative Method : External Standard
 Function : $f(x)=8.49544e-006*x+0$
 Rr1=0.9999951 Rr2=0.9999901
 MeanRF:8.4722e-006 RFSD:3.8542e-008 RFRSD:0.454923
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA

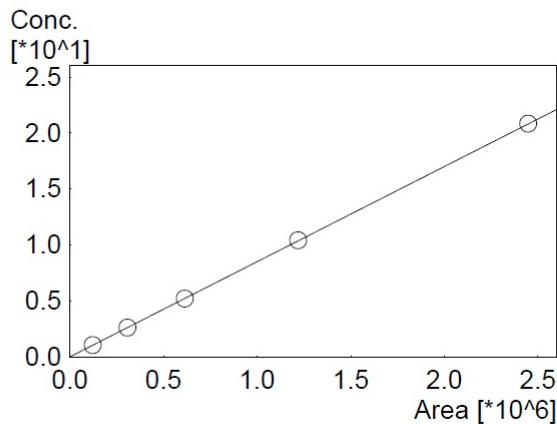


Fig. 3. Calibration curve of sorbic acid.

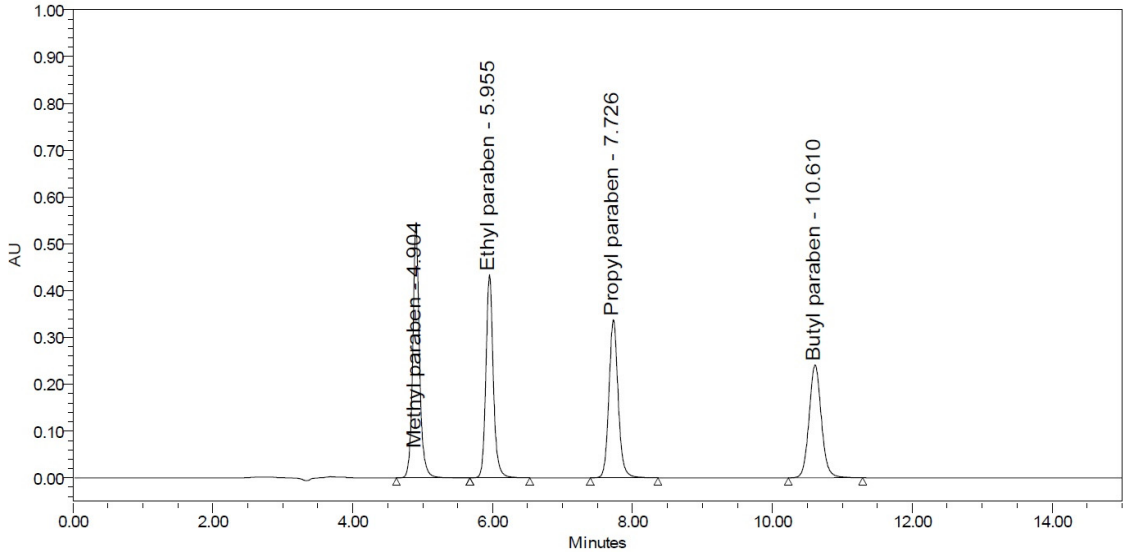
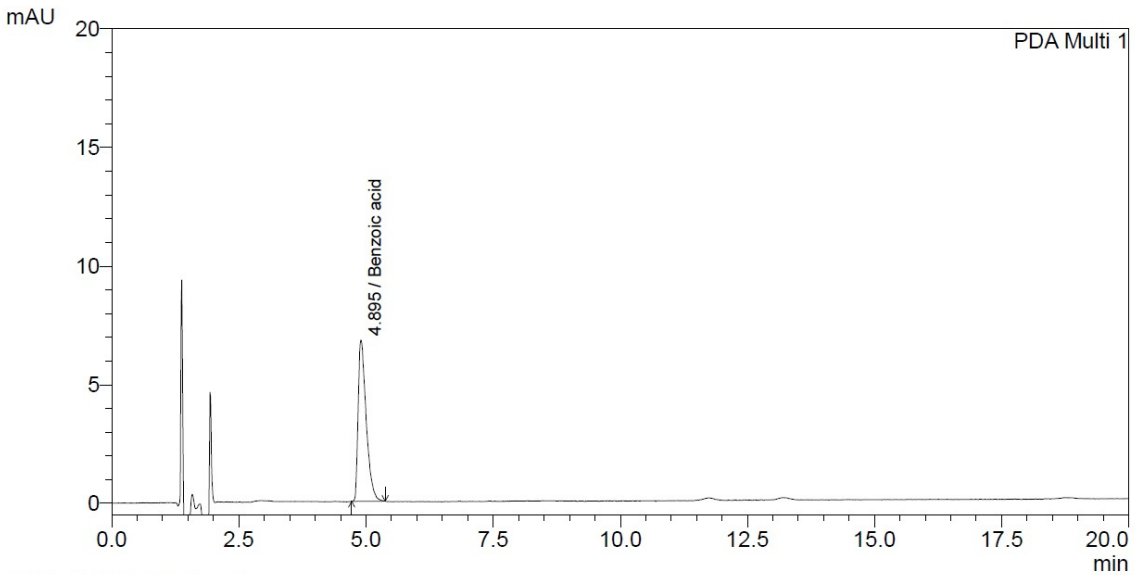


Fig. 4. Chromatogram of parabens.



1 PDA Multi 1/254nm 4nm

Fig. 5. Chromatogram of benzoic acid.

3. 구중청량제 중 보존제의 분석결과

구중청량제 26품목에 대해 파라벤류 4종과 벤조산 및 소르빈산 보존제의 함량을 분석한 결과 13 품목에서 메틸파라벤, 벤조산, 소르빈산이 검출되었다. 검출량은 메틸파라벤 0.97~1.60 mg/mL, 벤조산 0.44~2.60 mg/mL, 소르빈산 0.69~0.73

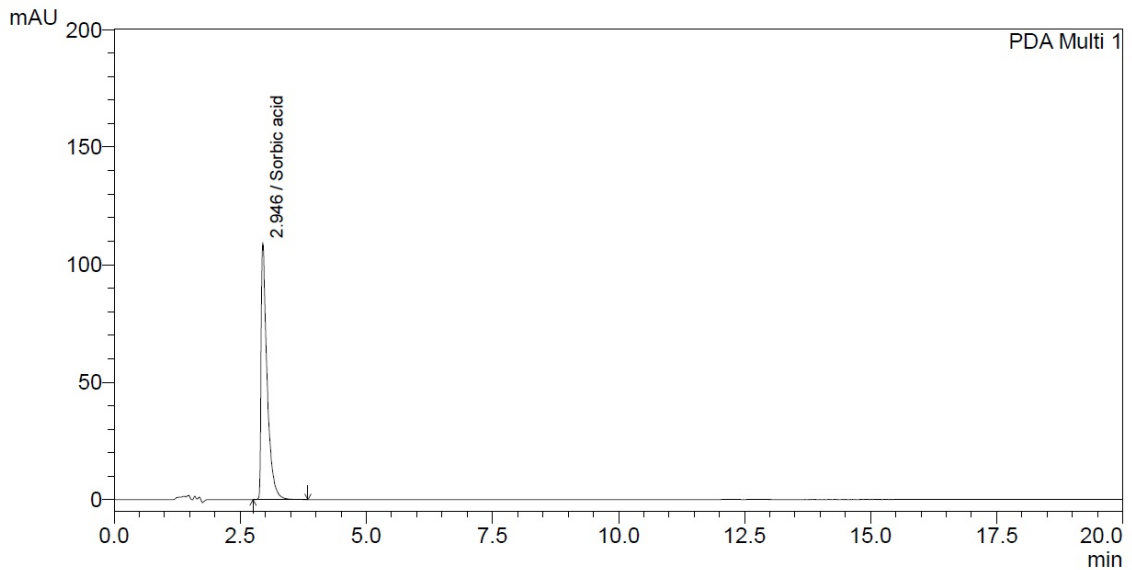
mg/mL이었고 배합이 허용되지 않은 에틸파라벤과 부틸파라벤은 검출되지 않았다(표 5).

보존제 분석 결과를 제형별로 보면 발포정제형의 제품에서는 보존제가 검출되지 않았으며 스프레이형 액제가 1품목, 가글형의 액제가 12품목에서 보존제가 검출되었다. 이러한 결과는 제품의

형태에 따라 개별 포장된 발포정제와 외부환경과 접촉이 차단된 스프레이형 제품의 미생물 오염의 위험도가 낮은 것에 기인한 것으로 사료된다.

보존제의 종류별 검출현황은 메칠파라벤 3품목, 소르빈산 3품목, 벤조산이 7품목이었으며 복합 검출된 품목은 없었다. 배합이 허용되지 않은 에칠 파라벤과 부틸파라벤은 검출되지 않았으며 검출된 보존제는 배합 허용범위 이내였고 제품에 표시된 보존제가 품목허가증 원료약품 분량과 비교해보면

86.9~106.4%가 검출되어 보존제 함량기준인 표시량의 80.0~120.0%를 충족하였다. 이러한 결과는 정 등(2012)(13), 이 등(2016)(14) 및 김 등(2016)(15)과 비교했을 때 구중청량제에 대한 보존제 사용비율이 전반적으로 감소하였고 다른 종류(군)의 보존제와 복합사용이 감소하고 단일 사용이 증가하는 추세를 확인할 수 있었다. 특히 파라벤류의 복합사용이 감소하고 벤조산류의 단일 사용이 증가하는 추세는 김 등(2016)(15)의 연구



1 PDA Multi 1/254nm 4nm

Fig. 6. Chromatogram of sorbic acid.

Table 5. Average concentration and number of detected sample of each preservatives

Preservative	Total(n)				Mean (mg/mL)	Range (mg/mL)	
	Total(n)		Tablet(n)	Spray(n)			Gargle(n)
	Analysed	26	3	9			14
	Detected	13	0	1	12		
Methyl paraben	3		0	0	3	1.20	0.97~1.60
Ethyl paraben	0		0	0	0		
Propyl paraben	0		0	0	0		
Butyl paraben	0		0	0	0		
Benzoic acid	7		0	1	6	1.51	0.44~2.60
Sorbic acid	3		0	0	3	0.71	0.69~0.73

n : number of sample

결과와 유사했다. 또한 기존 보고와 다르게 배합 한도를 초과한 품목은 없었다. 이러한 보존제 사용의 추세 변화는 2016년과 2017년에 개정된 약 사법에 따라 구중청량제를 포함한 의약품에 보존제 등의 전 성분 표시기제를 실시하면서 소비자 들의 보존제 함유여부에 대한 관심이 증가하고 제 품 선택의 폭이 넓어지면서 발생한 변화로 보인다.

식품의약품안전처의 보존제에 대한 위해성 보고 (16)에 따르면 소르빈산류의 일일 섭취허용량 (Acceptable daily intake, ADI)은 11 mg/kg bw/day(소르빈산으로서), 벤조산류는 5 mg/kg bw/day(벤조산으로서)이며 파라벤류는 10 mg/kg bw/day이다. 본 연구에서 검출된 보존제별 최고 함량은 소르빈산이 0.73 mg/mL, 벤조산이 2.60 mg/mL, 메칠파라벤이 1.60 mg/mL이었다. 식품 의약품안전처의 보존제 위해성 보고와 구중청량제 중 보존제 함량실험 결과를 기반으로 구중청량제 를 사용했을 때 보존제의 일일섭취허용량과 일일 흡수추정량을 비교하였다(표 6, 7).

통계청에 공개된 국민건강보험공단의 건강검진 통계에 따르면 대한민국 성인남성평균체중 72.25 kg이고 성인여성평균체중 57.67 kg이며 성인평균 체중 65.43 kg(17)을 기준으로 회당 20 mL의 구 중청량제를 1일 3회 사용하고 구강점막을 통해 보 존제가 100% 흡수된다는 가정 하에 보존제별 일 일흡수추정량은 소르빈산이 43.8 mg/day, 벤조산 이 156 mg/day, 메칠파라벤이 96 mg/day였으며 일일 섭취허용량과 비교하였을 때 소르빈산이 5.97%, 벤조산이 47.68%, 메칠파라벤이 14.67% 로 모두 허용량 이내로 보존제에 의한 위해가능성 은 낮은 것으로 확인하였다.

결 론

서울시에서 유통중인 26품목의 구중청량제에 대 해 6종류 보존제(메칠파라벤, 에칠파라벤, 프로필 파라벤, 부틸파라벤, 벤조산 및 소르빈산) 함량을

Table 6. Detection of preservatives in mouthwash & ADI

Preservatives	Sorbic acid	Benzoic acid	Parabens
Range of Detection value(mg/mL)	0.69~0.73	0.44~2.60	0.97~1.60
ADJ ¹⁾ (mg/kg bw/day)			
Korea ²⁾	11 ²⁾	5 ²⁾	10 ²⁾
EU ³⁾	11 ³⁾	5 ³⁾	10 ³⁾
Japan ⁴⁾	25 ⁴⁾	-	-

1) acceptable daily intake

2) established by Republic of Korea

3) established by Republic of EU

4) established by Republic of Japan

Table 7. %ADI of maximum detection preservatives

Preservatives	Max detection value (mg/mL)	Daily intake (mg) ¹⁾	ADI (mg/kg bw/day)	%ADI ²⁾
Sorbic acid	0.73	43.8	11	5.97
Benzoic acid	2.60	156.0	5	47.68
Parabens	1.60	96.0	10	14.67

1) Daily intake : 20 mL/time, 3time for day(60 mL)

2) %ADI : Maximum detection value/(Average weight of Korean adult(65.43kg) × ADI) × 100

제품포장 용기의 표시 기재사항 및 품목허가증 상의 원료의약품 분량과 비교하여 HPLC-PDA를 이용하여 분석하였다. 13품목의 구중청량제에서 메칠파라벤 0.97~1.60 mg/mL, 벤조산 0.44~2.60 mg/mL 및 소르빈산 0.69~0.73 mg/mL의 범위로 검출되었다. 검출된 보존제의 종류는 표시기재사항과 일치하였으며 함량은 원료 약품분량 86.9~106.4%였다. 허용되지 않은 에칠파라벤등의 파라벤류는 검출되지 않았으며 기재하지 않은 보존제도 검출되지 않았다.

구중청량제의 제품별 규격 기준에는 보존제 시험항목이 제외되어 있으며 보존제 함량이 위해성을 우려할 만한 수준은 아니지만 보존제의 독성에 대한 지속적인 보고가 있으므로 위해요소의 예방적 관리를 위해서는 보존제 함량의 꾸준한 모니터링이 필요하며 새롭게 적용된 전 성분 표시에 보존제 함량을 추가 표시하고 개별 품목허가증의 기준 및 시험방법에 보존제 시험을 추가 적용할 필요가 있다.

참고문헌

1. 보건복지부 : 2018년도 아동구강건강실태조사보고서, p.297~314, 2019.
2. Fridus A. Van der Weijden, Eveline Van der Sluijs, Sebastian G. Ciancio and Dagmar E. Slot : Can chemical mouth wash agents achieve plaque/gingivitis control. *Dental Clinics of North America.*, 59(4):799~829, 2015.
3. 약사법 : 제56조 의약품 용기 등의 기재사항, 제65조 의약품 용기 등의 기재사항
4. Shabir, GA : Determination of combined p-hydroxy benzoic acid preservatives in a liquid pharmaceutical formulation by HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 34: 207~213, 2014.
5. Memon, N, Bhangar, MI and Khuhawer, MY : Determination of preservatives in cosmetics and food samples by micellar liquid chromatography. *J. Sep. Sci.*, 28: 635~638, 2005.
6. Mikami, E, Goto, T, Ohno, T, Matsumoto, H and Nishida, M : Simultaneous analysis of dehydroacetic acid, benzoic acid, sorbic acid and salicylic acid in cosmetic products by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 28:261~267, 2002.
7. Tfouni SAV and Toledo MCF : Determination of benzoic and sorbic acids in Brazilian food. *Food Control.*, 13(2):117~123, 2001.
8. Elena Giménez-Arnau : Chemical compounds as trigger factors of immediate contact skin reactions. *Contact Urticaria Syndrome 2nd Edition*, 2015.
9. Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Boberg J, Hansen PR, Frederiksen H and Nellemann C : Do Parabens Have the Ability to Interfere with Steroidogenesis? *Toxicological sciences : an official Journal of the Society of Toxicology.*, 106(1):206~219, 2008.
10. Hae Sun Ahn, Won Heum Nah, Jae Eun Lee, Yeong Seok Oh and Myung Chan Gye : Toxicity and Endocrine Disrupting Effect of Parabens. *Korean J. Environ. Biol.*, 27(4):323~333, 2009.
11. 식품의약품안전처 : 의약품 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2019-68호, 2019. 7. 31., 일부개정), 2019.
12. ICH Q2B Quality Guideline. Validation of Analytical Procedures : Methodology, www.ich.org/.
13. Sang Mi Jung, Tae Jung Moon, Jae Dong Kim and Gye Won Lee : Study on simultaneous analysis and use of preservatives in mouthwash. *Journal of Digital Convergence.*, 10(6):331~339, 2012.

14. Seong Bong Lee, Beom Ho Kim, Hong Rae Jung, So Hyun Lee, Hye Jung Kwon, Ho Jeong Bae and Mi Hye Yoon : Monitoring of antimicrobial and preservatives in dentifrice. J. Food Hyg. Saf., 31(4):272~277, 2016.
15. Boyoung Kim, Joohee Lee, Seonyeob Kim, Eunji Lee, Chorong Choi and Younglim Kho : Determination of Preservatives in Pharmaceuticals and Personal Care Products. J Environ Health Sci., 42(1):53~60, 2016.
16. 식품의약품안전처 : 2019 식품첨가물 위해평가(식품의약품안전평가원), 2019.
17. 통계청 : 시도별 성별 연령별 평균 체중 분포 현황 : 일반, 생애(국민건강보험, 건강검진통계), 2019.