

液體醫藥品中の 保存劑 含量 調査

機器分析科

金 明 姬·元 智 淑

Studies on the Contents of Preservatives in Liquid Medicine (Ⅲ)

Instrumental Analysis Division

Myunghee Kim, Ji Sook Won

==Abstract==

This study was performed to investigate the contents of preservatives in oral liquid medicines. 35 samples were collected from April to September in 1985. Six kinds of preservatives were determined by gas chromatography and high pressure liquid chromatography.

The results were as follows.

1. The preservatives detected were benzoic acid, dehydroacetic acid, sorbic acid, methyl-p-hydroxy benzoate, propyl-p-hydroxy benzoate. The ratio of preservatives was 57.1 : 17.1 : 11.4 : 28.6 : 17.1.
2. The oral liquids contained 5 types of preservatives. Among them the single type was 68.6% and the mixed type of 2 kinds of preservatives was 31.4%.
3. The Mean value of benzoic acid, sorbic acid and dehydroacetic acid in the oral preparations were 95.1mg, 66.5mg and 24.9mg
4. The Mean value of M-POB, P-POB in the samples were 25.6mg, 11.0mg, respectively.

緒 論

一般的으로 液體 및 半固體 藥品에 주로 使用되는 保存劑는 醫藥품을 長期間 保存하는 동안 變敗 방지를 위하여 必要한 것으로서 그 使用 保存劑나 含量에 뚜렷한 基準이 없이 使用되어 오고 있다. 다만 藥品에 使用되는 保存劑는 그 製劑의 投與量에 無害하고 治療 效果나 試驗에 지장을 주어서는 안된다고만 大韓藥典 통칙에 기술하고 있다.¹⁾ 그러나 醫藥品の 種類에 따라 사용빈도가 크고 長期間의 연용과 過量服用의 우려가 있는 藥品の 경우에는 保存劑 使用에 問題가 있을 것으로 생각된다. 더우기 자양강장제나 피로회복제 등의 Drink 제류는 요즘에 와서는 醫藥品으로 認識되기 보다는 靑涼飲料처럼 간주하고 市販하는 동시에 또한 濫用되고 있으므로 多量의 長期服用등이 염려된다. 따라서 外國에서는 이미 藥品과 食品의 모든 分野에서

자기 許用되는 保存劑의 種類와 그 含量이 規定되어 있으나²⁾ 우리나라에서는 食品에 대하여만 使用規定이 設定되어 있을뿐 藥品の 경우에는 뚜렷한 規定은 물론 表記조차 의무화하지 않고 있다. 따라서 著者등은 前報³⁾에 이어 일부 다른 學者들에 의하여 調査되어 온 資料와 요즘 流通되는 液體醫藥品 中 過量, 장기간의 連用 服用 우려가 있는 쌍화당류, 자양강장제, 피로회복제, 소화제류 및 진해거담제에 주로 使用되는 保存劑의 種類 및 그 含量을 比較檢討함으로써 保存劑의 使用 實態를 파악하고자 本 實驗을 試到하였다.

材料 및 方法

試料 : 1985年 4月~9月로 製造年月日이 表示된 Drink 劑, 消化제, 쌍화당류 및 82年~84年사이에 걸쳐 製造된 진해 거담제 등 35種의 市販 液體醫藥品을 試料로 求得하였다.

試料를 製劑別로 區分하면 Drink 製 9種, 爽化당류 2種, 소화제류 7種, 진해거담제 17種이며 이 중 保存劑 使用를 表記한 製劑는 단지 1種 뿐 이었다.

實驗對象 保存劑: 食品에서 많이 使用되고 있는 benzoic acid와 그 鹽류, dehydroacetic acid 및 그 鹽류, sorbic acid 및 그 鹽류, 그리고 methyl-p-hydroxy benzoate (M-POB), ethyl-p-hydroxy-benzoate(E-P-OB), propyl-p-hydroxy benzoate (P-POB) 및 butyl-p-hydroxy benzoate (B-POB)를 對象으로 하였다.

使用機器: Gas chromatograph (Perkin Elmer 900) 과 High Pressure Liquid Chromatograph (Waters 440) 및 Vacuum Evaporator (Büchi R110)을 使用하였다.

試藥: 保存劑의 標準品은 NIH에서 제공받은 含量 99.0% 以上の 것을 使用하였으며 hydrochloric acid,

Table 1. Condition of Gas Chromatography

Column	: 2% DEGS on chromosorb AW φ 3mm×2m.
Detector	: FID
Column Temp	: 125°C
Detector Temp	: 230°C
Injector Temp	: 210°C
Carrier Gas	: N ₂ . 2.8ml/min
Chart Speed	: 5mm/min
Sample Size	: 3μl

Table 2. Condition of HPLC.

Column	: μ-Bondapak C ₁₈
Detector	: UV 254, 280nm
Flow Rate	: 1.0ml/min.
Solvent	: 50% Acetonitril
Sensitivity	: 0.02Aufs.
Sample Size	: 10μl

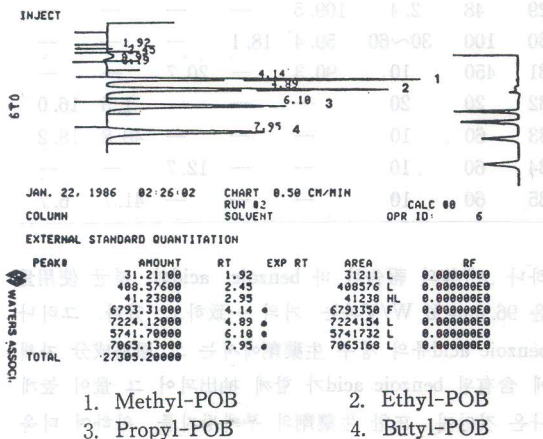


Fig. 1. HPLC Chromatogram of Standard.

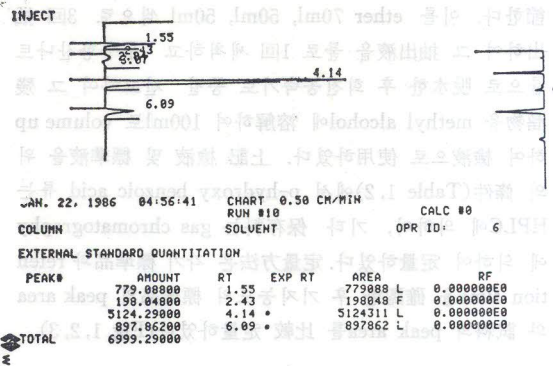
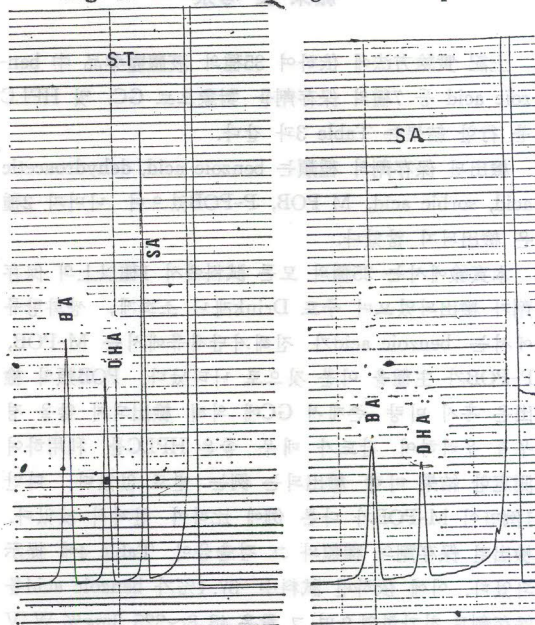


Fig. 2. HPLC Chromatogram of Sample



SA : Sorbic acid
BA : Benzoic acid
DHA : Dehydroacetic acid

Fig. 3. GC. Chromatogram of Standard and Sample ether, sodium chloride 및 sodium sulfate (anhydrous) 는 G.R 등급의 試藥을, 그리고 증류수는 milli-Q system을 통과하여 제조한 정제수를 使用하였다.

方法: 標準液은 benzoic acid, sorbic acid 및 dehydroacetic acid(DHA)를 ml당 0.1mg이 되도록 methyl alcohol에 용해하였다.

methyl, ethyl, propyl 및 butyl-p-hydroxy benzoate 는 p-hydroxy benzoic acid (POB)로서 ml당 0.1mg이 되도록 methyl alcohol에 용해하여 25배로 희석 使用하였다.

檢液의 경우는 試料 25ml씩을 정확히 취하여 증류수

20ml 및 묽은 염산 5ml를 加하고 酸性으로 液性を 調節한다. 이를 ether 70ml, 50ml, 50ml 석으로 3회 抽出하여 그 抽出液을 물로 1회 세척하고 무수황산나트륨으로 脫水한 후 회전농축기로 증발 건조하여 그 殘溜物을 methyl alcohol에 溶解하여 100ml로 volume up 하여 檢液으로 使用하였다. 上記 檢液 및 標準液을 위의 條件(Table 1, 2)에서 p-hydroxy benzoic acid 류는 HPLC에 의하여, 기타 保存料는 gas chromatography 에 의하여 定量하였다. 定量方法은 각기 標準品과 retention time을 確認한 후 기지농도의 標準品の peak area 와 試料의 peak area를 比較 定量하였다(Fig. 1, 2, 3).

結果 및 考察

上記 實驗方法에 依하여 35種의 液體醫藥品 中 benzoic acid 등 7種의 保存劑를 對象으로 GC, 및 HPLC 를 行한 結果는 Table 3과 같다.

檢出된 保存劑의 種類는 benzoic acid, dehydroacetic acid, sorbic acid, M-POB, P-POB였으며 나머지 2種은 檢出되지 않았다.

本實驗에서는 35種의 모든 試料에서 1種以上の 保存劑가 檢出되었으며 주로 Drink제나 소화제, 쌍화탕류에서는 benzoic acid가 진해거담제류에서는 M-POB, P-POB가 主種을 이룬 것으로 나타났다. POB類의 檢出은 혹시 미량 존재시 GC에 의해 檢出되지 않을 경우를 우려하여 감도가 매우 좋은 HPLC를 利用하여 測定한 結果 미량 檢出되는 例는 별로 없었다. 다만 1例만이 M-POB가 다른 例에 比하여 현저히 낮았다. 檢出된 保存劑의 種類와 그 檢출율이 Table 4에 提示되었다. 이에 依하면 試料中 57.1%가 benzoic acid를 保存劑로 첨가하였으며 그 量은 48.8~325.3mg% W/V의 범위로 檢出되었으며 다음으로 많이 使用된 保存劑는 M-POB로서 試料중 10건에서 檢出되어 28.6%의 使用率을 나타냈고 그 量은 1.5~48.8mg% W/V로 平均 25.6mg%W/V 사용한 것으로 나타났다. P-POB와 DHA가 각기 17.1% 사용되었으며 sorbic acid의 使用는 11.4%로 가장 낮았으며 그 量은 66.5mg% W/V 정도였다.

이러한 結果는 양⁴⁾ 등의 報告에 의한 쌍화탕류에서는 100% benzoic acid가 檢出된 것에 比하면 本 實驗結果 benzoic acid의 檢出率이 약간 낮았으나 박, 오^{3,5)} 등의 報告와는 큰 差가 없는 것으로 나타났다. benzoic acid 류의 使用量 역시 生藥劑에서는 약간 높아서 平均 106 mg% W/V가 使用되었다고 報告⁴⁾하고 있으나 이에 比하면 本 實驗結果 95.1mg% W/V로 약간 낮은 듯

Table 3. Preservatives Contents in Oral Liquid preparations

Unit of Package (ml)	Dose/time for Adult (ml)	Preservatives Detected(mg%)				
		Benzoic Acid	Sorbic Acid	Dehydr oacetic Acid	meth-yl-POB	Propyl POB
1	100	100	53.0	—	—	—
2	100	100	121.1	—	—	—
3	100	100	57.3	—	54.0	—
4	100	100	78.6	—	—	—
5	100	100	98.2	—	—	—
6	100	100	48.8	—	—	—
7	100	100	77.8	—	—	—
8	100	100	67.1	—	—	—
9	100	100	61	—	—	—
10	75	75	—	—	—	—
11	75	75	60.7	118.6	—	—
12	75	75	78.9	—	20.5	—
13	75	75	95.9	—	14.4	—
14	75	75	—	—	—	29.8
15	75	75	48.0	—	27.2	—
16	50	50	73.0	—	—	—
17	75	75	98.8	—	—	—
18	60	60	199.8	—	—	—
19	60	20	—	108.4	—	—
20	120	30	—	325.3	—	—
21	100	15	—	—	27.5	—
22	120	5	—	21.0	—	—
23	30	8~16	—	—	6.20	—
24	60	10	—	—	25.5	9.3
25	60	6	—	—	25.5	—
26	100	10~20	—	—	28.0	—
27	100	20	—	—	21.5	—
28	50	10	—	—	—	9.1
29	48	2.4	109.5	—	—	—
30	100	30~60	59.4	18.1	—	—
31	450	10	90.3	—	20.7	—
32	20	20	—	—	1.5	16.0
33	60	10	—	—	48.8	18.2
34	60	10	—	—	12.7	—
35	60	10	—	—	41.7	6.7

하나 오³⁾ 등의 報告한 바 benzoic acid의 平均 使用量은 96.0mg% W/V와는 거의 一致하고 있다. 그러나 benzoic acid류의 경우 生藥劑에서는 그 原料成分 자체에 含有된 benzoic acid가 함께 抽出되어 그 量이 높게 나온 것인지, 또한 生藥劑의 부패방지를 위하여 더욱 過量을 使用하였는지의 여부는 本 實驗에 依하여는 알

수가 없었다. 합성 방부제 사용량도

단지 식품에서는 장류, 청량음료수, 케찹, 팔랑김류에서 그 사용을 허용하고 있으며 그 량도 청량음료수에서는 60mg%로 장류에서는 100mg%로規制하고 있는데 비한다면⁶⁾ 最高量 325.3mg%는 약 5배 이상의過量으로서, 물론 藥品의 경우에는 食品에 比하여 服用量이나 回數가 規定되어 있다고는 하나 지나치게 사용

Table 4. Detection Rate of Preservatives in Samples.

Name of Preservatives	No. of detected Samples.	Detection rate (%)
Benzoic acid	20	57.1
Sorbic acid	4	11.4
Dehydroacetic acid	6	17.1
Methyl-POB	10	28.6
Propyl-POB	6	17.1

Table 5. Prescription Formula of Preservatives

Used type	Preservatives	No. of case	Ratio (%)
None	—	—	—
Single	Benzoic acid	13	37.2
	Sorbic acid	2	5.7
	Dehydroacetic acid	1	2.9
	Methyl-POB	6	17.1
	Propyl-POB	2	5.7
Mixture	B.A+DHA	5	14.3
	B.A+S.A	2	5.7
	M-POB+P-POB	4	11.4
Total		35	100.0

Table 6. Distribution of Preservatives Contents in Samples

	Contents (mg%)	Contents (mg%)						Total
		0~20	20~50	50~100	100~150	150~200	200~300	
B.A	Single	—	1	8	2	1	1	13
	Mixture	1	—	6	—	—	—	7
S.A	Single	—	1	—	1	—	—	2
	Mixture	1	—	—	1	—	—	2
DHA	Single	1	—	—	—	—	—	1
	Mixture	1	3	1	—	—	—	5

Table 7. Distribution of Preservatives Contents in Samples

	Contents (mg%)	Contents (mg%)					Total
		0~10	10~20	20~30	30~40	40~50	
M-POB	Single	1	—	5	—	—	6
	Mixture	1	—	1	—	2	4
P-POB	Single	2	—	—	—	—	2
	Mixture	2	2	—	—	—	4

되고 있는 것 같다.

식품에서는 전혀 사용이 허용되지 않은 M-POB가 藥品에서는 상당수 사용되고 있음이 注目할 만한 일이다. M-POB의 경우 박⁵⁾ 등은 약 20% 정도 사용하고 있는 것으로 그 含量은 약 51.4mg% W/V로 報告하고 있으나 그에 비하면 使用量이 많이 減少되어 本 實驗結果에 따르면 25.6mg% W/V 정도로 나타났다.

계질의 변화를 보기 위하여 4월~9월 사이에 製造된 藥劑들을 試驗하였으나 이렇다 할 차이를 發見할 수 없었으며 더우기 同一한 製品中の 保存劑 含量에 對한 變化를 比較·檢討하지 않았으므로 本 實驗結果만으로 단정을 내리기는 어려울 것 같다. 특히 benzoic acid의 含量이 가장 높게 나타난 것이 12월에 製造된 진해거담제로서 이에 依하면 계절에 무관하며 液體醫藥品을 만드는 製劑의 種類에 따라 크게 變化가 있는 것으로 思料된다.

Benzoic acid의 使用量은 단독 使用의 경우 108.6mg% W/V, 혼용時에는 평균 70.1mg W/V로 단독 使用의 경우 그 含量이 현저히 높았다(Table 4, 5).

이를 製劑別로 區分하여 보면 Drink 제류는 benzoic acid가 평균 73.7mg% W/V, 쌍화탕류에서는 60.7mg% W/V 소화제류에서는 99.1mg% W/V로 나타났다.

Sorbic acid의 경우에도 使用量은 18.1~118.6mg% W/V로 差가 심하였으나 DHA의 경우는 14.4~54mg% W/V로 차이가 比較的 적었고 대부분 benzoic acid와 混合 使用되었다(Table 4, 5).

檢出된 保存劑의 含量分布가 Table 6에 제시되었다. 이에 따르면 benzoic acid의 경우 50~100mg% W/V 범위에서 단독 혹은 혼합使用한 例가 가장 많아 각기 8건(40%), 6건(30%)을 나타냈다. Sorbic acid의 사용例는 많지 않았으며 DHA는 檢出된 시료중의 50%가 20~50mg% W/V의 범위에서 使用되었다.

使用된 POB類의 含量分布가 Table 7에 제시되었다. POB類는 그 使用量이 比較的 낮았으며 M-POB는 단

독 사용의 경우 50%가 20~30mg% W/V 범위에서, 혼합 사용의 경우에는 40~50mg% W/V 범위에서 사용된 것으로 나타났다. 반면 P-POB의 경우는 10~20 mg% W/V 범위에서 사용되어졌다.

以上の實驗을 통하여 35건중 保存劑가 전혀 檢出되지 않은 경우는 없었으며 5種의 檢出된 保存劑중 단독 2種 혼합 사용한 경우가 대부분이며, 混用率은 45.7% 였고 3種 以上을 混合 사용한 例는 찾을 수가 없었다. 또한 標示書에 保存劑 사용을 明示한 試料는 단지 1例 였으며 그외에는 전혀 表記가 되지 않았다. 따라서 本實驗을 통하여 比較的 服用回數나 長期連用可能性이 있는 液劑의 경우에는 保存劑 사용에 對한 基準設定이 必要한 것으로 思料된다.

結 論

소화제 7種, 쌍화당류 2種, Drink제류 9種 및 진해 거담제 17種 등 35種의 試料를 GC와 HPLC에 의하여 試驗分析한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 檢出된 保存劑의 種類는 benzoic acid, dehydroacetic acid, sorbic acid, M-POB 및 P-POB 였으며 그 比는 57.1 : 17.1 : 11.4 : 28.6 : 17.1 이었다.
2. 保存劑의 檢出 형태는 5種의 保存劑가 자기 單獨

으로 使用한 경우가 68.6% 2계제의 混合 使用한 경우가 31.4% 였다.

3. Acid類에서는 benzoic acid류가 평균 95.1mg% W/V, sorbic acid류는 66.5mg% W/V, 그리고 dehydroacetic acid류는 24.9mg% W/V가 檢出되었다.
4. POB類에서는 M-POB가 25.6mg% W/V P-POB는 평균 사용량이 11.0mg% W/V로 나타났다.

參 考 文 獻

1. 保健社會部：大韓藥典(4개정).
2. 노홍식：食品중의 保存劑에 관한 調査 研究, 한국 식품과학회지 4:32 (1972).
3. 吳世宗, 金明姬, 朴聖培, 朴在柱, 液體醫藥品中の 保存劑에 關한 研究(II), 서울특별시 보건연구소보 14:11 (1978).
4. 양기숙, 이덕형, 이하봉, 박성배：生藥液體劑劑中の 保存劑 含量에 關한 研究, 서울특별시 보건환경연구소보(1983).
5. 朴聖培, 尹源庸, 吳世宗：液體醫藥品中の 保存劑에 關한 研究(I), 서울특별시 보건연구소보 12:25 (1976)
6. 保健社會部：食品·添加物公典(1985).

Contents (mg%)	0	20	50	100	150	200	300	Total
Sorbic acid	5	5	5	5	5	5	5	35
Dehydroacetic acid	1	1	1	1	1	1	1	7
Methyl-POB	6	6	6	6	6	6	6	42
Propyl-POB	2	2	2	2	2	2	2	14
B.A.+D.H.A.	2	2	2	2	2	2	2	14
M-POB+P-POB	4	4	4	4	4	4	4	28
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Table II. Distribution of Preservatives Contents in Samples

Contents (mg%)	0	20	50	100	150	200	300	Total
B.A. Single	—	1	8	2	1	1	1	13
Mixture	1	—	6	—	—	—	—	7
B.A. Single	—	1	—	1	—	—	—	2
Mixture	1	—	—	1	—	—	—	2
D.H.A. Single	1	—	—	—	—	—	—	1
Mixture	1	3	1	—	—	—	—	5