

생약액체제제 의약품중의 보존제 함량에 관한 연구

藥品化學科

梁基淑 · 李德行 · 李夏鵬 · 朴聖培

A study on the Preservatives in Crude drug liquid preparations

Pharmaceutical Chemistry Division

Ki Sook Yang, Deuk Heng Lee, Ha Bung Lee and Sung Bae Park

=Abstract=

The preservatives in crude drug preparations which is used in gastrointestinal and antipyretic analgesic drugs were determined by gas chromatography. Benzoic acid and its salt detected in all samples. The kind of preservatives in one sample showed one(19%), two(44%), three(25%), four(6%) and five (6%).

서 론

액체제제 의약품중 특히 생약으로 구성된 제제는 일반액제보다 변패되기 쉬우므로 그 성상 및 품질을 확보하고 유용성을 높이기 위하여 보존제를 사용하는 것이 허용되어있다. 그러나 이 보존제는 천연이 아닌 합성품이므로 다량사용시 인체에 대해 유해한 작용을 야기시킬 우려가 있어 외국에서는 약품 및 식품에서 보존제의 함량을 규정하고 있다. 우리나라의 경우에 식품에서는 보존료의 종류와 사용량까지도 규정하고 있으나 약품에서는 투여량에서 무해하여야하고 치료효과를 변하게하거나 시험에 지장을 주어서는 안된다고만 규정하고 있다.¹⁾ 생약은 자체에 기원하는 방부제로서 식물성 Phenol류, 휘발성 정유에 속하는 Terpene류, 및 방향성 유기산등이므로 예를들면 정향²⁾, 산자소³⁾, 안식향⁴⁾ 등이 있으나 종류와 양이 적으므로 인공보존료가 첨가된다. 액체의약품의 보존제에 관한 연구로는 박⁵⁾, 백⁶⁾ 등의 보고가 있으나 저자들은 생약성분으로 구성된 소화, 정장제류와 해열, 진통제류 중에 사용된 보존제를 GC방법에 의해 그 종류 및 함량을 측정 검토하였다.

실 험

1. 시 료

시판되는 생약액제류중 사용빈도가 높은 소화, 정장

제류 9종, 해열진통제(쌍화탕)류 7종을 제조년월이 1983년 10월에서 12월사이의 것을 취하여 시료로 하였다.

2. 기기 및 시약

Gas chromatograph (Perkin Elmer 900)

1. Benzoic acid 및 그염 (KP)
2. Dehydro acetic acid (Merck)
3. Sorbic acid (Merck)
4. Methylis-parahydroxybenzoas (Methyl paraben) (KP)
5. Ethylis-parahydroxybenzoas (Ethyl paraben) (KP)
6. Propylis-parahydroxybenzoas (Propyl paraben) (KP)
7. Butylis-parahydroxybenzoas (Butyl paraben) (KP)
8. Acetanilide (KNIH)

3. 실험방법

1) 표준액의 조제

상기 표준품을 acetone에 용해하여 ml당 2mg, 4mg, 6mg으로 만들고 내부표준물질(acetanilide)을 ml당 2mg 되도록 각각 넣었다.

2) 시료액의 조제

시료 20ml를 비이커에 취하여 10% NaOH 또는 10% HCl로 pH meter를 사용하여 중화시킨다. 이것을 500ml 환저후라스크에 옮기고 15% tartaric acid 5ml,

NaCl 80g과 물을 넣어 전량을 100ml로 하여 steam distillation으로 유액 500ml를 취한다. 유액 500ml를 각각 250ml씩 두개의 분액여두에 나누고 10% HCl 4ml와 NaCl 10g을 넣어 ether 40ml로 각각 3회 추출하고 ether추출액을 합하여 소량의 물로 세척하고 ether층을 분취하여 무수황산나트륨을 놓은 여과지에 여과한다. ether액을 농축시키고 이에 aceton 4ml와 내부표준액 1ml를 가하여 검액으로 한다.

상기의 시료액 및 표준액을 아래의 조건 A, B에서 Gas chromatography를 행하여 각 보존제의 chromatogram을 얻고 내부표준법으로 정량하였다.

측정조건

A. Column: 5% DEGS-PS on chromosorb AW,

φ3mm×2m

column temp.: 170°C

detector temp.: 240°C

Injector temp.: 210°C

carrier gas (N₂): 60ml/min

chart speed: 10mm/min

detector: FID

sample size: 2~4μl

B. Column: 33% SE 30 on chromosorb AW,

φ 3mm×2m

column temp.: 160°C.

이하의 조건은 측정조건 A와 동일함.

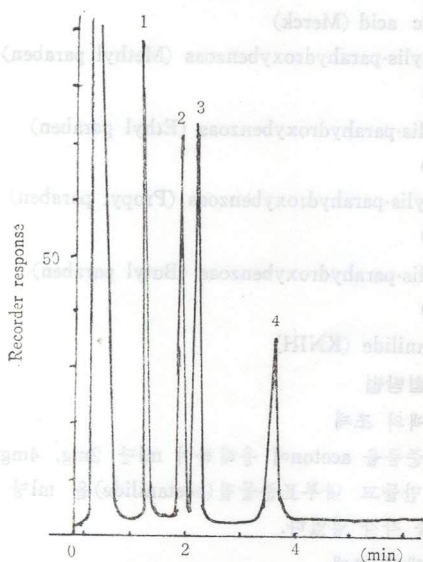


Fig. 1. Chromatogram on 5% DEGS-PS.

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1. Sorbic acid | 3. Benzoic acid |
| 2. DHA | 4. Acetanilide |

결과 및 고찰

측정조건 A, B에서 행한 표준액들의 chromatogram은 Fig. 1 및 2와 같이 양호하게 분리되었으며 소화, 정장제류 및 쌍화당류 16종의 시료에 대해 실시한 결과는 Table I-II와 같다. 표에 나타난 바와 같이 Benzoic acid는 모든 시료에서 검출되었으며 그 양은 소화 정장제류에서 10.5~257.6mg%, 쌍화당류 38.2~100.9mg%로 소화, 정장제류에서 더 사용량의 범위가 넓고 평균치도 쌍화당류 68.2mg%에 비해 106.0mg%로 높게 나타났다. D.H.A.는 소화, 정장제류에서 2종, 쌍화당류에서 1종이 검출되었으며 그 양은 37.5~50.8mg%이고 Sorbic acid는 5종 (31%)에서 검출되었고 그 양은 4.0~228.3mg%이었다. Methyl paraben은 소화제류 2종(13%)에서 검출되었고 양은 25.7~49.6mg%이고 Ethyl paraben은 소화제류 3종에(19%)서의 1.6~19.6mg% 양으로 검출되었으나 쌍화당류에서는 검출되지 않았다. Propyl paraben은 소화제류에서 1.6mg% 1종(6%)이 쌍화당류에서 2종(13%)이 101.9~102.1mg%로 검출되었다. Butyl paraben은 소화제류에서 7종(78%)이 0.9~49.4mg%로 검출된 반면 쌍화당류에서는 전혀 검출되지 않았다. 개개의 제제에서 사용된 방부제의 총합량은 최고치 288.5~최저치 42.0mg%의 상당한 차이를 나타냈으며 한종류만 사용된 것은

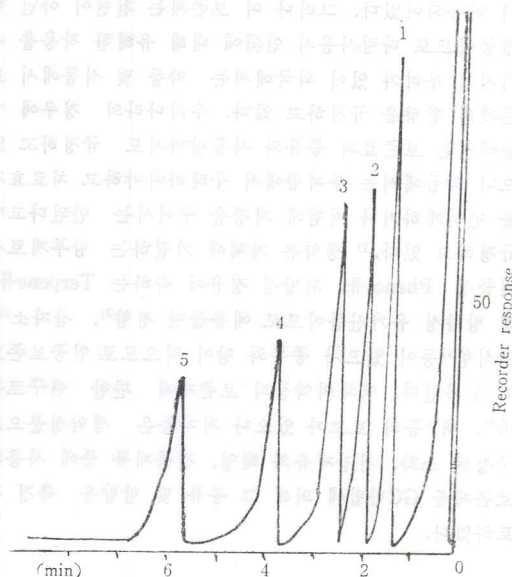


Fig. 2. Chromatogram on 3% SE30

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1. Methyl paraben | 3. Propyl paraben |
| 2. Ethyl paraben | 4. Butyl paraben |
| 5. Acetanilide | |

Table I. Preservative contents in gastrointestinal drugs.

Sample No.	unit of package (ml)	Benzoic acid 및 그 염	DHA	Sorbic acid	Methyl paraben	Ethyl paraben	Propyl paraben	Butyl paraben	Total content (mg %)
1	100	79.6	37.5	—	49.6	—	—	22.2	188.9
2	75	66.7	—	—	—	—	—	49.4	116.1
3	75	10.5	39.8	—	—	—	—	—	50.3
4	60	257.6	—	—	—	19.6	—	11.3	288.5
5	100	92.4	—	—	—	5.8	—	2.4	100.6
6	100	29.6	—	4.0	—	1.6	1.6	0.9	34.7
7	100	13.0	—	77.2	25.7	—	—	26.0	141.9
8	75	201.2	—	18.8	—	—	—	31.2	251.2
9	20	206.0	—	—	—	—	—	—	206.0
Min.		10.5	—	—	—	—	—	—	50.3
Max.		257.6	39.8	77.2	49.6	19.6	1.6	49.4	288.5
Mean		106.0	8.6	11.1	8.4	3.0	0.2	15.9	153.1

Table II. Preservative contents in antipyretic and analgesic drugs.

Sample No.	unit of package (ml)	Benzoic acid 및 그 염	DHA	Sorbic acid	Methyl paraben	Ethyl paraben	Propyl paraben	Butyl paraben	Total content (mg %)
1	75	42.0	—	—	—	—	—	—	42.0
2	100	90.1	—	228.3	—	—	—	—	318.4
3	100	61.0	50.8	—	—	—	—	—	111.8
4	100	150.9	—	52.6	—	—	—	—	135.3
5	75	99.8	—	—	—	—	—	—	99.8
6	100	38.2	—	—	—	—	102.1	—	140.3
7	75	45.3	—	—	—	—	101.9	—	147.2
Min.		38.2	—	—	—	—	—	—	42.0
Max.		150.9	50.8	228.3	—	—	102.1	—	147.2
Mean		68.2	7.3	40.1	—	—	29.1	—	144.7

3건(19%), 2종류 사용 7건(44%), 3종류 4건(25%), 4종류 1건(6%), 5종류 1건(6%)로 한 제품에 사용된 보존제의 종류는 1~5까지의 차이를 나타내었고 이는 한 가지를 다량 사용하는 것보다 여러종류를 사용함으로써 시료의 미각을 해치지 않으면서 어떤 상승효과를 기대하는 것으로 추측되며 Benzoic acid 및 그 염이 모든 시료에서 검출된 것은 생약 그 자체내에 있는 Benzoic acid 또는 Benzyl alcohol의 산화등의 영향도 약간 있을 것으로 추측되며 식품의 간장등에 허용량이 60mg%인 것에 비하면 최고치 257.6mg%는 약 4배 높았으며 식품보다는 복용량 및 회수가 규정되어 있긴하나 의약품에서는 다량 사용되고 있음을 알 수 있었다. 또한 본 실험에서 생약당류에서 Methyl, Ethyl, Butyl paraben류는 전혀 검출되지 않았다. 본 시료들은 겨울

제품이므로 앞으로는 변패하기 쉬운 여름제품에 대해서도 조사해보고자 한다.

결 론

시판 생약액체제제 16종을 취하여 사용된 보존제의 실태를 조사한 결과

1. Acid류에 있어서 benzoic acid 및 그 염은 시료 모두에서 검출되고 그 양은 10.5~257.6mg%이었고, D. H.A.는 3종(19%)이 검출되고 37.5~50.8mg, Sorbic acid는 5종(31%)에서 검출되었고 그 양은 4.0~228.3mg%이었다.

2. Paraben류에 있어서는 Methyl paraben은 소화, 정장제류에서 2건(13%)으로 그 양은 25.7~49.6mg%

이고 Ethyl paraben은 3종(19%)에서 1.6~19.6mg%로 검출되고 Propyl paraben은 3종(19%)이 1.6~102.1mg%양으로 검출되었다. 그러나 Methyl, Ethyl, Butyl paraben이 쌍화탕류에서는 전혀 검출되지 않았다.

3. 쌍화탕류가 한 제품중에 1~2종의 보존제를 사용하고 있는 반면 소화, 정장제류에서는 1~5종을 사용하고 있으며 1종류만 사용이 19%, 2종 44%, 3종 25%, 4종 6%, 5종 6%로서 2종 사용이 제일 많았다.

참 고 문 헌

1. 대한약사회 : 대한약전 제 4 개정, p. 27 세문사 (1982).

2. E.O. Akinrimisi: West. African J. Pharmacol. Drug res. 3(2) 141 (1976).
 3. K. Skopp et al: Planta Med., 29(3) 208(1976).
 4. E. Schratz et al: Planta Med., 19(2) 160 (1970).
 5. A.E. Williams: Encyclopedia of Chemical Technology, 3, 778(1978).
 6. 朴聖培 등 : Report of S.I.P.H., 12(1)25 (1976).
 7. 백덕우 등 : Report of N.I.H., 15, 387 (1978).
 8. 金原秀雄 : 衛生試驗法注解, p. 296, 金原出版社 (1980).

Table II. Preservative contents in analgesic and anesthetic drugs.

Drug	Paraben	Phenol	BHA	Salicylic acid	Methyl paraben	Ethyl paraben	Propyl paraben	Butyl paraben	Total preservative (%)
1	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
2	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
3	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
4	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
5	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
6	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
7	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
8	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
9	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
10	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
11	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
12	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
13	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
14	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
15	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
16	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
17	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
18	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
19	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
20	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
21	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
22	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
23	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
24	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
25	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
26	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
27	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
28	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
29	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
30	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
31	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
32	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
33	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
34	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
35	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
36	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
37	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
38	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
39	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
40	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
41	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
42	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
43	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
44	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
45	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
46	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
47	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
48	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
49	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
50	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
51	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
52	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
53	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
54	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
55	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
56	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
57	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
58	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
59	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
60	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
61	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
62	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
63	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
64	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
65	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
66	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
67	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
68	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
69	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
70	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
71	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
72	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
73	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
74	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
75	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
76	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
77	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
78	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
79	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
80	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
81	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
82	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
83	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
84	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
85	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
86	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
87	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
88	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
89	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
90	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
91	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
92	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
93	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
94	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
95	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
96	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
97	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
98	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
99	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0