

殺虫製劑의 安定性에 關한 研究

禹 鍾 鶴* · 金 在 完**

서울大學校 藥學大學 · 德成女子大學 藥學部

Studies on the Stabilities of Insecticides Combined with some Stabilizers

Chong Hak Woo, Jae Wan Kim

(Received September, 6 1971)

The stability and toxicity test for *p.p'*-DDT, DDVP and dipterex that put to used sample in this study effects is follows A. about *p.p'*-DDT

- ① In elevating the stability of *p.p'*-DDT, best stabilizing solvent was benzene.
- ② The stability-agent has no difficulty as long as it not contain metal ion for instance Zn^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , and Fe^{2+} or Fe^{3+} but in case of contain Fe^{3+} , the combination of salicylaminoguanidine is best effective.
- ③ Using this product for water-suspension, We must use span 40 for stability agent and adding it at the same time.
- ④ We must use container which does not week alkali and metal ion but it is to preserved in tight light-resistant container.
- ⑤ The stopper of container is adapted with above-mentioned condition of container, but it is better not to use metal material.
- ⑥ This product needs opening ventilation more than 30 minutes after diffusion or spray and in the room we remove cause of remained poison by cleaning the bottom.

B. about DDVP and Dipterex

- ① Benzene or toluene in best solvent to preserve stability of DDVP and Dipterex.
- ② Span 40 is superior for stability agent of this product and second is span 80.
- ③ The pH of solution is very stable in pH 5-6 and comparative stable in alkali more than *p.p'*-DDT.
- ④ Container is to preserved in tight, light resistant container and especially be careful of outflow and inflow of water.
- ⑤ Because this product is central stimulant poison, we must pay attention to prevent cause of contact diadermic toxicity after use.

* College of Pharmacy, Seoul National University Seoul, Korea

** Faculty of Pharmacy, Duk Sung Women's College, Seoul, Korea

緒 論

殺虫劑는 夏節期의 豫防藥劑로서 그 比重은 絕對性을 지니고 있다. 其中 *p, p'*-dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT)는 優秀한 有機合成殺虫劑中 先驅藥劑로서 鹽素系殺虫劑로 널리 使用되고 있다. 이는 雙翅目 鱗翅目 鞘翅目, 및 半翅目 등 比較的 넓은 害虫에 有效하며 物理學的으로 比較的 安定하나 殘留效果가 있고 他 殺虫劑에 比하여 人畜에는 比較的 毒性이 적다. 그러나 抵抗性害虫이 잘 생기고 殘留性이 길며 動物體內에 蓄積하는 성질이 있는것이 缺點이다.

DDT의 殺虫劑效果의 試驗으로서 熊澤¹⁾ 및 岡本²⁾ 등의 研究가 있으며 이들 作用機轉에 關하여서는 Brown³⁾, Dahm⁴⁾ 및 Müller⁵⁾ 등의 研究가 있고 이밖에 表皮浸透力의 試驗^{6,7)}, 毒性試驗⁸⁾, 溫度에 따르는 吸收率試驗⁹⁻¹¹⁾ 및 抵抗性試驗^{12,13)} 등이 있다.

또 有機磷系의 合成殺虫劑인 *o, o'*-dimethyl *o*-2,2-dichloro-vinyl phosphate (DDVP)에 關한 研究는 石倉等¹⁴⁻¹⁸⁾의 研究가 있으며 *o, o'*-dimethyl 1-hydroxy-2-trichloro-methyl phosphate (Dipterex)에 關한 研究는 Barthel 등^{19,20)}의 研究가 있다.

여기에 있어서 著者等은 上記 3種의 殺虫劑에 對하여 그들의 우리나라에서의 市販 製劑濃度 및 諸條件下에서의 有效性 및 安全性을 研究檢討하고 이들의 安全性과 品質管理向上을 爲하여 그對策을 究明하고자 試圖한바 이에 그 研究結果를 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

1) 實驗材料

1. 試 料

- ① *p, p'*-Dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT)
- ② *o, o'*-Dimethyl *o*-2,2-dichloro vinyl phosphate (DDVP)
- ③ *o, o'*-Dimethyl 1-hydroxy-2-trichloromethyl phosphate (Dipterex)

2. 溶 媒

- ① Benzene
- ② Toluene
- ③ Methylchloride
- ④ Ethylchloride
- ⑤ Ethyl alcohol
- ⑥ Propyl alcohol

3. 安定劑(乳化劑)

- ① Tween 40
- ② Tween 80
- ③ Span 40
- ④ Span 80

2) 實驗方法

A. in vitro에서 實驗

① 有効殺虫劑의 成分定量法

가 有効 DDT의 比色定量: 本試驗에 試料로 使用된 殺虫劑는 모두 含鹽素化合物임으로 全鹽素法中 가장 比色定量에서 特異성이 있고 正確성이 있는 Shechter-Haller's method^{21, 22}에 따라 azo化하고, Averell-Norris' method²³에 따라 比色定量하여 全鹽素量을 測定하였다. 有効活性鹽素量을 測定하기 위하여 Chaikin's method²⁴에 따라 *p, p'*-DDT와 *o, p'*-DDT를 分離定量하고 全鹽素量에서 有効活性鹽素量을 算出하였다.

나 有効 DDVP 및 Dipterex의 比色定量; 本試驗에서 使用한 DDVP 및 Dipterex는 모두 含鹽素化合物인 有機磷殺虫劑임으로 上記 Schechter-Haller's method 및 Averell-Nossiss method에 따라 全鹽素量에서 全殺虫劑의 量을 定量한 後 Gage's method^{25, 26}에 따라 全鹽素量에서 얻은 DDVP 및 Dipterex의 全量에서 有効活性磷의 量(有効活性 DDVP 및 Dipterex의 量)을 算出하였다.

B. in vivo에서 實驗

in vivo에서의 殘存性과 毒性을 各[溶媒에 따라 比較 研究檢討하기 爲하여 Vinson's method²⁷]에 따라 mouse를 使用하여 皮膚浸透力에 대한 解毒力 및 神經感受性(train 發現力)을 實驗하였다.

實 驗 成 績

A) in vitro에서의 實驗成績

가. 有効活性 DDT, DDVP 및 Dipterex의 安全性 實驗成績

有効活性 DDT를 *p, p'*-DDT로 基準으로 하여 定量한 含量 65%의 것을 全有効量(100%)으로 定하고 15~25°C에서의 殘存率을 測定한 實驗結果는 다음과 같다.

Table I. Active *p, p'*-DDT level (rate) at the several temperature (15~35°C) during two month.

Temp. (°C)	15	20	25	30	35
rate(%) of active <i>p, p'</i> -DDT	99.9	99.9	99.8	99.8	99.8

Table II. Active *p, p'*-DDT level (rate) at the ultraviolet ray (wave length: 2200~2400Å) at 25°C

Day	1	7	14	21	28	35	42	49	56	63
rate(%) of active <i>p, p'</i> -DDT	100	98.5	96.3	93.6	89.3	85.5	78.4	73.6	69.5	65.8

Table III. Active *p, p'*-DDT level (rate) in the light resistant container. (at 15~35°C)

Day	1	7	14	21	28	35	42	49	56	63
rate(%) of active <i>p, p'</i> -DDT	100	99.2	98.6	95.2	93.8	92.1	89.5	88.2	86.8	82.9

Table IV. Active DDVP level (rate) at the several temperature (15~35°C) during two month.

Temp(°C)	15	20	25	30	35
rate(%) of active DDVP	99.8	99.8	99.8	99.7	99.7

Table V. Active DDVP level (rate) at the of Ultraviolet ray (wave length: 2200~2400Å) at 25°C

Day	1	7	14	21	28	35	42	49	56	63
rate(of) of active DDVP	100	98.1	96.1	93.2	89.0	86.1	77.2	73.2	68.7	64.7

Table VI. Active DDVP level (rate) in the light resistant container (at 15~35°C)

Temp(°C)	1	7	14	21	28	35	42	49	56	63
rate(%) of active DDVP	100	99.1	98.4	96.0	93.3	92.0	88.9	88.0	86.2	82.5

Table VII. Active dipterex level(rate) at the several temperature (15~35°C) during two month.

Temp (°C)	15	20	25	30	35
rate(%) of active Dipterex	99.8	99.8	99.7	99.7	99.7

Table VIII. Active dipterex level (rate) at the ultraviolet ray (wave length ; 2200~2400Å) at 25°C

Day	1	7	14	21	27	35	42	49	56	63
rate(%) of active dipterex	100	98.2	96.0	93.1	89.0	86.0	77.1	73.2	68.5	64.5

Table IX. Active Dipterex level(rate) in the light resistant container (at 15~35°C)

Day	1	7	14	21	28	35	42	49	56	63
rate(%) of active Dipterex	100	99.0	98.2	96.0	93.1	92.0	88.7	87.5	86.2	82.4

나. 有機溶媒中에서의 有効活性 DDT, DDVP 및 Dipterex의 殘存性 實驗成績

有機溶媒中에서 殺虫劑의 安全性을 研究檢討하기 爲하여 芳香族炭化水素系의 溶媒인 benzene, toluene, 一鹽化 paraffine系의 溶媒인 methyl chloride, ethyl chloride 및 alcohol 系의 溶媒인 ethyl alcohol, propyl alcohol 中에서의 *p, p'*-DDT, DDVP, Dipterex의 有効活性量을 測定하기 爲한 毒性濃度의 相對飽和度의 實驗結果는 다음과 같다.

Table X. Comparative level of active *p, p'*DDT solved in the several solvents.

Solvent	benzene	toluene	methyl chloride	ethyl chloride	ethyl alcohol	propyl alcohol
Vapor pressure(at 25°C, mm)	93.9	28.5	4199	1168	58.5	20.3
M. L. D(10^{-6} g mol/l)	2688	1039	3280	17388	1848	825
pt/ps *	0.53	0.67	0.012	0.28	0.58	0.76

$$* \text{pt/ps} : \text{Pt} = \text{mol concentration} \times 22.41 \times \frac{t+273}{273} \times 760 \text{ (mg Hg)}$$

$$\text{Ps} = \text{Vapor pressure (mm Hg) (at 25°C)}$$

Table XI. Comparative level of active DDVP solved in the several solvents.

Solvent	benzene	toluene	methyl chloride	ethyl chloride	ethyl alcohol	propyl alcohol
Vapor pressure (at 25°C, mm)	94.0	28.5	4199	1168	590	20.4
M.L.D. (10 ⁻⁶ gmol/l)	2689	1040	3278	17386	1850	826
Pt/Ps	0.54	0.68	0.013	0.28	0.58	0.77

Table XII. Comparative level of active Dipterex solved in the several solvents.

Solent	benzene	toluene	methyl chloride	ethyl chloride	ethyl alcohol	propyl alcohol
Vapor Pressure (at 25°C, mm)	94.0	28.6	4198	1168	59.0	20.3
M.L.D. (10 ⁻⁶ g mol/l)	2688	1040	3276	17387	1849	827
Pt/Ps	0.53	0.68	0.013	0.27	0.57	0.76

B. in vivo에서의 實驗成績

上記 實驗에서 使用한 芳香族炭化水素系の 溶媒인 benzene, toluene, 鹽化 par-affine系の 溶媒인 methyl chloride, ethyl chloride 및 Alcohol系の 溶媒인 ethyl alcohol, propyl alcohol에 대한 殘存量 및 毒性을 比較檢討하기 위하여 mouse에 皮下注射를 實驗한 結果는 다음과 같다.

Table XIII. Comparative control toxicity (depression) and Q₁₀ Value (epidermic penetration) of *p, p'*-DDT (5μg/g.) (at 25°C)

Effect \ Solvent	benzene	toluene	methyl chloride	ethyl chloride	ethyl alcohol	propyl alcohol
epidermic penetration (Q ₁₀)	1,906	1.905	1.903	1.904	1.904	1.905
Control toxicity (Q ₁₀)	0.1813	0.1812	0.1814	0.1813	0.1814	0.1816

Table XIV. Comparative central toxicity (stimulation) and epidermic penetration of DDVP (0.15μg/g) (at 25°C)

Effect \ Stabilizer	Solvent		Benzene		Ethanol		Water	
	Span40	Span80	Span40	Span80	Tween40	Tween80	Tween40	Tween80
epidermic penetration (Q ₁₀)	1.903	1.900	1.902	1.901	1.301	1.208	1.301	1.208
central toxicity (Q ₁₀)	0.1811	0.1810	0.1811	0.1810	0.1210	0.1206	0.1210	0.1206

Table XV. Comparative central toxicity (stimulation) and epidermic penetration of Dipterex (1.8μg/g) (at 25°C)

Effect \ Stabilizer	Solvent		Benzene		Ethanol		Water	
	Span40	Span80	Span40	Span80	Tween40	Tween80	Tween40	Tween80
epidermic penetration (Q ₁₀)	1.902	1.900	1.901	1.902	1.301	1.206	1.301	1.206
central toxicity (Q ₁₀)	0.1811	0.1810	0.1810	0.1811	0.1210	0.1202	0.1210	0.1202

考 察

1938年 DDT의 發見 以後 砒素, 弗素 및 硫黃化合物에 代置되어 發見되어온 數많은 有機合成殺虫劑의 研究는 急激한 接觸 殺虫劑로의 發展을 飛躍的으로 이루게 하였다. 그러나 이와같은 많은 藥物은 理想과는 달리 그 毒性과 副作用의 發顯으로 이의 克服 또는 除去를 보다 切實하게 要望하게 한 것 또한 事實이라 하겠다. 이와같은 문제는 일찍이 Müller²⁸⁾에 의하여 理想的인 接觸殺虫劑의 具備條件을 밝히게 함으로 더욱 그 필요성을 굳건히하게 되었다.

理想的인 接觸殺虫劑의 條件을 檢討하기 爲하여 Holt²⁹⁾는 有機化合物의 蒸氣毒性을, Moore³⁰⁾는 昆蟲에 對한 燻蒸試驗을 한바 있다.

藥物作用點의 表示와 接觸殺虫劑의 作用過程에서 虫體作用 經路는 體表面作用, 體內侵入作用, 作用點 到達作用의 3大別로 分類 說明할 수 있으며 그 經皮의 侵入經路도 問題가 될 것이다. 油溶性殺虫劑의 lipid의 溶解性이 體內侵入速度 및 效果에 主要한 關係을 지니고 있는 만큼 皮膚脂肪의 融點, 沃素價等의 성질도 必要할 것이다. 本 研究는 殺虫劑의 安全性, 有効性 및 品質管理의 向上에 主目的을 두는 것임으로 從來 많은 研究들에 依하여 밝혀진 事實과 本 研究를 比較檢討하고 그 有意性을 찾아보면 다음과 같다.

DDT에 있어서의 理化學的 研究로서 Perkow³¹⁾의 DDT의 分子電荷分布와 殺虫效果와의 關係를 究明하고 *p*-位置에 ortho·para配向性의 置換置를 갖는다고 한바 있다.

DDT는 比較的 安定한 化合物로서 酸에 대해서는 安定하나 alkali 및 alcohol溶液에서 分解를 이르게하여 鹽素를 1個 잃고 2,2-bis(*p*-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene(DDE)^{32,33)}가 생성되어서 殺虫力을 잃는다. 또 Zn나 HCl도 1,1-bis(*p*-chlorophenyl) ethane과 2,2-bis(*p*-chlorophenyl) 1,1-dichlorethane (DDD)³⁴⁾로 變化시킨다.

이와같은 脫鹽素效果는 Cr⁺⁺⁺, Al⁺⁺⁺, Fe⁺⁺⁺등의 鹽類와의 접촉으로도 招來되며 Chlorbenzene, nitrobenzene등의 溶媒도 分解促進作用³⁵⁾을 한다. 그러나 picric acid 및 salicylamino-guanidine은 Fe⁺⁺⁺와 結合하여서 分解作用을 抑制³⁶⁾한다.

따라서 强 alkali, 鹽化鐵 및 鹽化 aluminium을 含有하는 增量劑와 接觸하게하면 DDT의 分解가 促進된다.

本 研究의 in vitro에서 DDT를 藥劑로 그 安全性과 毒性 및 副作用을 研究檢討한 바에 의하면, *p,p'*-DDT를 基準한 殘存有效量의 온도에 對한 變化는 常時 取扱溫度 (15~35°C)에서 그 溫度差에 따라 密封遮光貯藏時에는 거의 變化가 없음(Table 1.)을 알 수 있다. 紫外線 (波長2200~2400Å) 照射下에서 光線 露出에 對한 保有性을 試驗한 結果 遮光容器에 저장했을 때 光線 露出藥物에 比하여 그 有効性의 減少率이 約 1/2(Table II~III.)로 減少함을 볼 수 있었다.

또 各種 有機溶媒中에서 安全性은 有効活性量의 保有性을 比較測定한 바 芳香族化水素系의 溶媒인 benzene이 가장 좋으며 alcohol系의 溶媒인 propyl alcohol은 蒸氣壓이나 毒性濃度 모두 低下됨을 나타내었다(Table X.).

DDVP에 있어서 含鹽素性 有機磷製劑인 關係로 招來되는 水分에 의한 失効性을 除外하고는 온도조건에 의한 變化는 DDT와 類似한 成績을 얻었으며(Table IV.), 紫外線照射時(Table V.)와 遮光容器內의 變化(Table VI.)는 DDT보다 더욱 현저한 失効性을 招來함을 볼 수 있다.

Dipterex도 含鹽素性 有機磷製劑로 DDVP와 같이 그 毒性이 有機磷製劑로서는 比較的 弱함

으로 醫藥用 殺虫劑로 흔히 쓰이는 것이나 이것 또한 溫度差에 따르는 變化는 別로 認定할 수 없었으며(Table VII.) 紫外線照射試驗과 遮光容器에 對한 貯藏試驗도 DDVP나 비슷한 效果(Table VIII~IX.)를 볼 수 있었다.

各種 溶媒에 의한 DDVP와 Dipterex의 有効保存性試驗은 모두 DDT와 別有意差가 없는 類似한 結果를 얻었다(Table X~XII.).

한便 in vivo에서 試驗에서 各種溶媒와 安定劑 添加效果에 對한 透過性 및 中樞神經毒試驗은 DDT에 있어서는 benzene, toluene, methyl chloride, ethyl chloride, ethyl alcohol, propyl alcohol로 溶媒로 噴霧劑中心의 試驗을 한 結果 各溶媒 모두 無水物로서 別有意性的 差를 發見할 수 없으나(Table XIII.) 揮發성이 적고 比較的 引濕性 alcohol性 용매의 취급에 있어서는 防濕성에 格別한 留意를 안하면 失効性的 憂慮가 많으며 DDVP와 Dipterex는 모두 benzene에 span 40를 安定劑로 添加한 試料에서 가장 保存성이 높고 물에 tween 80으로 分散시킨 溶液에서 모두 失効성이 顯著함(Table XIV~XV)을 볼 수 있었고 毒性亦是 減少됨을 確認할 수 있었다.

結 論

以上 本研究에서 試料로 使用한 *p,p'*-DDT, DDVP 및 Dipterex에 對한 安定性 및 毒性 試驗結果는 다음과 같이 結論된다.

A. *p,p'*-DDT에 있어서

- ① *p,p'*-DDT의 安定性を 높일 수 있는 溶媒 그自身 水分을 反撥하는 benzene이 가장 優秀하며,
- ② 安定劑는 金屬 ion인 Zn^{2+} , Cr^{3+} , Al^{3+} 및 Fe^{2+} or $3+$ 을 含有하지 않는 限 支障이 없으나 Fe^{3+} 를 含有할때는 salicylaminoguanidine의 配合가 가장 有効하다.
- ③ 本劑를 水分懸濁液으로 使用할 때에는 span 40을 安定劑로 使用하여 同時에 加하여 懸濁시켜 使用하여야 한다.
- ④ 容器는 alkali 및 金屬 ion을 溶出시키지 않을 것을 使用하되 遮斷氣密貯藏이 可能한 것이어야 한다.
- ⑤ 容器의 마개는 上記 容器의 條件에 맞도록 하되 金屬性的 것을 使用하지 않는 것이 좋다.
- ⑥ 本劑는 散布 또는 噴霧後 30分以上 開放 通風하고 室內散露時에는 반드시 바닥을 깨끗이 하여 殘留毒의 原因을 除去하여야 한다.

B. DDVP 및 Dipterex에 있어서

- ① DDVP 및 Dipterex의 安全性을 保存하기 위한 溶媒도 疏水性인 benzene이나 Toluene이 가장 優秀하며
- ② 本劑의 安定劑로서는 span 40이 가장 有効성이 높으며 다음 span 80이다.
- ③ 液性은 pH 5~6에서 가장 安定하며 *p,p'*-DDT보다 alkali에서 比較的 安定하다.
- ④ 容器는 遮光氣密容器에 저장하여야 하며 特別히 水分의 流入入에 留意해야 한다.
- ⑤ 本劑는 中樞興奮毒임으로 接觸透皮性毒作用의 原因을 完全히 防止케할 수 있도록 使用後에 格別 注意가 필요하다.

文 獻

- 1) 熊澤忠雄: 北日本病虫研年報 3, 18 (1952)
- 2) 岡本大二郎: 農藥, 1(12), 15 (1944)
- 3) Brown, A.W.A.: *Insect control by Chemicals*, 252 (1951)
- 4) Dahm, P.A.: *Ann. J. Trop. Med. Hyg.* 1, 404 (1957)
- 5) Müller, P.: DDT, (Basel), 93(1955)
- 6) Dresden, D., Krugsman, B.: *Bull. Entomol. Research.* 38, 575 (1948)
- 7) Tobias, J., Kollros, J., Savit, J.: *J. cellullr comp. Physiol.*, 28, 159 (1948)
- 8) Lord, K.: *Biochem. J.*: 43, 72(1948)
- 9) Richards, A., Cutkomp, L.: *Biol Bull.*, 90, 97(1946)
- 10) Sternberg, J., Kearns, C.: *J. Econ. Entomol.*, 45, 497 (1952)
- 11) Sternberg, J., Kearns, C.; Bruceop W.N.: *J. Econ. Entomol.*, 43, 214(1950)
- 12) Bruce, W.N., Decker, G.C.: *Soap Sanit. Chem.*, 26, 122, 145(1950)
- 13) Harrison, C.M.: *Nature*, 167, 855(1951)
- 14) 石倉秀次等: 四國農試報 2, 147 (1955)
- 15) 湖山利篤, 太田貴之: 植物防疫 7, 163 (1953)
- 16) 岡本大二郎等: 中國農試 36, (1956)
- 17) 土山哲夫等: 中國農試 33, (1956)
- 18) 山科裕郎: 九州農試 8, (1956)
- 19) Barthel, W., Giang, P. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4186(1954)
- 20) 岡本大二郎等: 中國農試 36(1956)
- 21) Schechter, M.S., Haller, H.L.: *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 2129 (1944)
- 22) Schechter, M.S., Soloway, S.B., Hayes, R.A., Haller, H.L.: *Ind. Eng. Chem., Ana. Ed.*, 17, 704 (1945)
- 23) Averell, P.R., Norris, M.V.: *Anal, Chem.*, 20, 753 (1948)
- 24) Chaikin, S.W.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, 18, 272 (1946)
- 25) Gage, J.C.: *Analyst*, 75, 189(1950)
- 26) Ketelaar, J.A.A., Hellingman, J.E.: *Anal. Chem.*, 23, 646(1956)
- 27) Vinson, E., Kearns, C.: *J. Econ Entomol.* 45, 484 (1952)
- 28) Muller, P.: *Chimia*, 3, 159 (1949)
- 29) Holt, J.J.H.: *Lancet*, 5, 1135 (1916)
- 30) Moore, W.: *J. Agr. Research*, 10, 365 (1917)
- 31) Perkow, W.: *Z. Naturforschg*, 116, 389 (1956)
- 32) Cristol, S.: *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1494 (1945)
- 33) Cristol, S., Hause, N, Quest, A., Miller, H., Eilar, K., Meek, J.: *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3333 (1952)
- 34) Lauger, P., Martin, H., Muller, P.: *Helv. Chim. Acta.* 27, 892 (1944)
- 35) Harris, W., Tate, H., Zukel, J.: *U.S. Pat.*, 2, 529, 493 (1950)
- 36) Guanther, F., Tow, L.: *J. Soc. Chem. Ind.*, (London) 66, 57 (1947)