

액상한약제제의 보존제 모니터링

전종섭 · 조현례 · 김범호 · 조상훈 · 박신희 · 김영숙* · 윤미혜 · 이정복

경기도보건환경연구원 약품화학팀

(2011. 2. 7. 접수, 2011. 3. 2. 승인)

Monitoring of preservatives in herbal liquid preparations

Jong-Sup Jeon, Hyun-Ye Jo, Kim-Bum Ho, Sang-Hun Cho, Shin-Hee Park,
Young-Sug Kim*, Mi-Hye Yoon and Jeong-Bok Lee

Pharmaceutical Chemistry Team, Gyeonggi-do Institute of Health and Environment

(Received February 7, 2011; Accepted March 2, 2011)

요 약: 본 연구에서는 기존 대한약전의 일반시험법 중 파라옥시안식향산에스텔 및 그 염류의 함량시험법의 이동상의 조성을 acetonitrile·water (containing 1% glacial acetic acid) mixture (30:70 v/v)로 변화시켜 첨가제로 사용된 보존제성분과 제품에서 기인하는 방해물질과의 완전한 분리를 통하여 액상한약제 분석의 효율성을 기하였다. 유통되고 있는 한약제제 중 액상제품 총 47품목을 대상으로 안식향산나트륨, 디히드로초산나트륨, 파라옥시안식향산메칠, 파라옥시안식향산에칠, 파라옥시안식향산프로필 등 5종의 함량을 모니터링 하였다. 그 결과 액상한약제제 37품목 중 보존제가 표시된 31품목은 보존제가 표시된 함량에 맞게 함유되어 있었다. 안식향산과 디히드로초산이 함유된 7품목 중 6품목은 디히드로초산이 표시량에 비해 낮게 검출되었거나 검출되지 않았다. 보존제가 미표시된 10품목 중 3품목에서 보존제가 검출되었다. 3건 모두 안식향산이 검출되었고 그 중 2건에서 디히드로초산이 검출되었으며 1건에서 메틸파라벤이 검출되었다.

Abstract: Quantitative HPLC analysis for the determination of in herbal liquid preparations was improved from the general test method besides the Korean Pharmacopeia. Good chromatographic separation of samples containing parabens, interferences, and other pharmaceutical excipients was effectively achieved by using acetonitrile·water (containing 1% glacial acetic acid) mixture (30:70 v/v) as mobile phase. To monitor preservatives (benzoic acid, parabens, sorbic acid, dehydroacetic acid, and their salts) in herbal liquid preparations, a group of 47 samples was divided into two different group: preservative labeled group and unlabeled group. From the results, the contents of preservatives in 31 samples of preservative labeled group fell under KFDA regulations, and the contents of dehydroacetic acid in 6 samples of preservative labeled group were not followed by KFDA regulations. Preservatives were detected in 3 samples out of 10 samples in preservative unlabeled group.

Key words: herbal liquid preparations, pharmaceutical excipients, preservatives

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)31-250-2569 Fax : +82-(0)31-250-2560

E-mail : suga@gg.go.kr

1. 서 론

의약품에 사용되는 첨가제(pharmaceutical excipients)는 제제에 함유된 유효성분 이외의 물질로서 의약품의 유용성을 높이고 제제화(formulation)를 용이하게 하며 제제의 안정화를 도모하고 외관을 좋게 하는 등의 목적으로 사용되고 현재 1,000여종이 제약업계에서 사용되고 있다. 첨가제는 필요에 따라 부형제, 안정화제, 보존제, 향산화제, 완충제, 고미제, 현탁화제, 유화제, 방향제, 용해보조제, 착색제, 점증제 등을 사용할 수 있다.^{1,2} 이들 중 보존제(preservatives)와 향산화제(antioxidants)는 살아있는 세포에 영향을 미치게 하는 특정 화학적작용기들을 지니고 있어 인체에 특정영향을 미칠 가능성이 있어 그 사용량을 제한하고 있다.³ 현재 식품의약품안전청 고시 제 2010-71호(의약품의 품목허가·신고·심사 규정) 중 의약품용 보존제 및 그 사용범위에 따르면 내용액제류에는 안식향산(benzoic acid), 파라옥시안식향산에스테르(이하 파라벤류라 한다, parabens), 소르빈산(sorbic acid), 디히드로초산(dehydroacetic acid) 및 그 염류 등이 배합될수록 허용되어 있으며, 안과용제, 주사제류 및 연고제류 등에는 클로로부탄올(chlorobutanol), 염화벤잘코늄(benzalconium chloride), 염화벤젠토늄(benzenetionium chloride) 등이 사용될 수 있다. 같은 종류(군)의 보존제를 2종 이상 배합하는 경우 그 총량은 각 단일성분 최대량을 초과하여서는 아니 되며 사용시 제품에 성분 및 사용량을 표시하도록 규정되어 있다.⁴ 국내에서 식품첨가물로도 쓰이는 보존제 중에서 디히드로초산의 경우에는 식품공전에 사용기준이 정하여져 있지 않으며 식품첨가물공전에서 2010년 11월 12일자로 지정이 취소되었다.⁵ 안식향산, 소르빈산, 파라벤류, 디히드로초산 등과 같은 합성보존제는 값이 싸고 광범위한 적용성 등으로 인하여 세균이나 곰팡이 등의 미생물에 의한 제품의 변질과 분해를 방지하기 위해 식품, 의약품, 화장품 등에 널리 사용되어지고 있으며, 안식향산은 낮은 pH조건에서 다른 보존제와 혼합하여 사용되고 있다.⁶⁻⁹ 최근 국내에서 유통 중인 액상의약품(드링크류)에 함유된 보존제가 정하여진 기준을 초과하여 사회적 이슈가 되기도 하였다. 식품 및 의약품 등에서의 합성보존제는 thin layer chromatography, liquid chromatography, gas chromatography 등을 이용하여 분석이 가능하며, 일반적으로는 분석용 column (C-18, 3~5 μm)과 UV 검출기를 사용하는 HPLC법이 많이 이용되고 있다. 그리고 Memon 등은 micellar liquid

chromatography를 사용하여 화장품과 식품에서 안식향산 및 파라벤류를 분석하였다고 보고하였다.⁷

이에 본 연구에서는 유통되고 있는 한약제제 중 액상제품을 대상으로 안식향산나트륨(sodium benzoate), 디히드로초산나트륨(sodium dehydroacetate), 파라옥시안식향산메틸(methylparaben), 파라옥시안식향산에틸(ethylparaben), 파라옥시안식향산프로필(propylparaben)의 현행 시험법을 검토하고, 이들 5종 보존제의 함량을 모니터링하여 표시 및 사용기준의 준수여부를 파악하고자 하였다. 또한 액상한약제제 중 보존제 사용실태를 파악하고 이에 대한 정보를 제공하여 안전한 의약생활을 유도하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 시험재료

보존제 분석을 위한 표준물질인 안식향산나트륨(sodium benzoate), 디히드로초산나트륨(sodium dehydroacetate), 파라옥시안식향산메틸(methylparaben), 파라옥시안식향산에틸(ethylparaben), 파라옥시안식향산프로필(propylparaben)은 Sigma-Aldrich (USA) 제품을 사용하였고 methanol, acetonitrile 등 분석용매는 HPLC용 Burdick & Jackson (USA) 제품을 사용하였다. 5종 보존제 각각의 구조식은 Fig. 1과 같다. 증류수는 18.2 수준으로 정제된 물을, 그 외의 모든 시약은 특급시약을 사용하였다. 2010년 3월부터 8월까지 시중 약국에

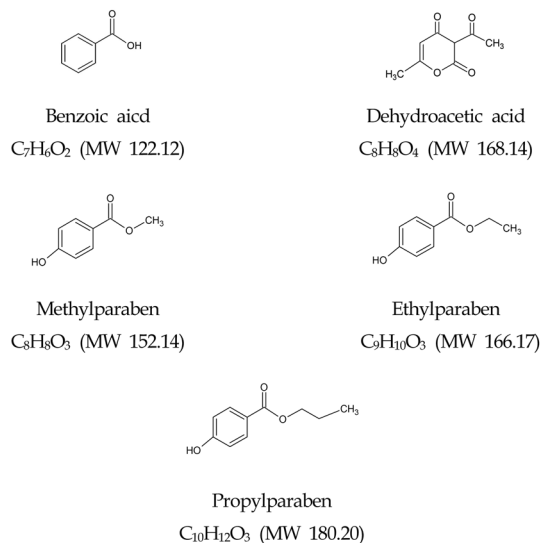


Fig. 1. Chemical structures of preservatives.

서 유통 중인 액상한약제제 47품목을 재료로 사용하였으며 변질을 막기 위해 냉장상태로(5 °C) 보관하여 분석에 사용하였다.

2.2. 시험방법

보존제 표준물질을 약 100 mg씩 정밀히 칭량하여 각각 메탄올에 녹여 100 mL씩으로 한 액을 표준원액으로 하였다. 안식향산과 디히드로초산은 적당한 농도로 희석하여 혼합표준용액으로 조제하여 사용하였으며, 파라옥시안식향산메칠, 파라옥시안식향산에칠 및 파라옥시안식향산프로필은 별개의 혼합표준용액을 조제하여 사용하였다. 검액은 액상한약제제 각각 5 mL를 취하여 메탄올로 50 mL가 되도록 한 후 초음파로 추출하고 원심분리하여 고상성분을 제거한 상층액을 시험용액으로 사용하였다. 표준용액과 시험용액을 0.45 µm 시린지 필터(Advantec, Ireland)로 여과한 후 대한약전의 일반시험법¹⁰ 중 보존제시험의 정량법에 따라 HPLC-PDA (Alliance 2695, Waters, USA)로 분석하였다. 그리고 현행 파라벤류 시험법을 검토하고, 분석대상물질의 분리능향상을 위해 이동상을 조정하여 분석하였다. 분석을 위한 HPLC 컬럼은 Waters HSS C18 SB (250 mm×4.6 mm I.D., 5µm, Waters, USA)을 사용하였으며, 실온에서 분석하였다. 파장은 200 nm ~ 400 nm 범위를 측정하였으며, 정량 파장은 254 nm를 선택하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 파라옥시안식향산에스텔 및 그 염류의 시험방법 중 이동상 조성 변경

대한약전의 일반시험법 보존제시험 중 정량법의 “파라옥시안식향산에스텔 및 그 염류의 HPLC법”에 의하면 이동상은 acetonitrile · water · acetic anhydride mixture (55:44:1 v/v)를 사용하도록 되어 있다. 이 조건으로 분석하였을 때 표준액의 분리능은 양호하였으나(Fig. 2(a)) 본 연구의 대상 시료들에 적용한 결과 액상한약제제 중의 보존제 성분이 시료에서 유래되는 특정성분들의 간섭을 받아 분리능이 뛰어나지 않았다(Fig. 3(a)). 이에 이동상을 acetonitrile · water(containing 1% glacial acetic acid) 혼합액(30:70 v/v)으로 조정하여 시료에 대하여 분석을 실시하였으며 그 결과는 Fig. 3(b)와 같았다. 이동상의 조성을 변경하였을 경우 총 분석시간은 길어진 반면 보존제와 방해물질이 완전히 분리되어 분리능이 향상된 분석을 할 수 있었다.

이동상조성은 용매기울기법을 적용할 수도 있었으나, 현 고시의 이동상 조건을 최소한으로 변형시켜 분석을 실시하였다. 따라서 새로운 시험법 개발에 수반되는 validation은 수행되지 않았으며, 본 시험법 적용의 적합성을 알아보기 위하여 시스템 적합성(System suitability testing)만 수행되었다. 대한약전의 일반시험법 중 보존제시험의 정량법에 수제된 시험법과 본 연구에서 개선한 시험법의 시스템 적합성 인자(System suitability testing parameter)를 비교해 보면 분리능(resolution), 대칭인자(tailing factor), 이론단수(plate count) 등은 두 시험법 모두 양호하였으며, 용량인자(capacity factor)의 경우는 개선한 시험법이 훨씬 더 뛰어난을 나타냈다(Table 1). 그리고 개선한 시험법은 5.0 ppm ~ 100.0 ppm의 표준용액의 농도범위에 세가지 보존제 모두 검정곡선의 R²값이 0.9998 이상으로 직선성이 뛰어나 분석방법이 적합함을 나타냈다(Fig. 4).

기존의 연구에서 식품, 화장품, 의약품제제 중 보존제 분석에 관한 보고^{6,9,12-16}가 있었지만, 액상한약제제를 대상으로 파라벤류만을 분석한 연구는 거의 없었다. Shabir 등⁶은 52.5% methanol in potassium phosphate buffer (pH 7.05)를 용매로 사용하여 단일용매조건에서 액상의약품제제중의 파라벤류를 8분 안에 분석하였다고 보고하였다. 그러나 다양한 천연물질을 함유하고 있는 한약을 원료로 하는 액상한약제제와는 달리 일반 액상의약품제제의 경우 보존제와 활성성분 및 기타첨가제의 분리능이 뛰어나는 것으로 사료된다. 현재 고시의 보존제 시험법은 이동상을 단일용매법으로 하고 있으나, 한약과 같이 matrix가 다양한 성분을 함유하는 원료를 사용하는 경우에는 분석의 재현성과 완전성을 위해 기울기용매법을 적용해야 한다고 사료되며 더 신속한 분석을 위해 추후 연구가 필요하겠다.

3.2. 한약제제의 보존제 사용현황

대한약전의 일반시험법에 수제되어 있는 보존제의 함량 기준¹⁰에 따르면 표시량에 대하여 80.0~120.0%를 사용할 수 있으며, 그 경우 약사법 제56조제10호 및 동법 시행규칙 제75조제1항제4호에 따라 그 명칭 및 함량을 표시 및 기재토록 되어있다. 본 연구에서 사용된 액상한약제제 중 보존제가 표시된 제품은 37품목, 보존제가 표시가 되어 있지 않은 제품은 10품목으로 총 47품목을 대상으로 하였다. 보존제가 표시된 제품의 보존제 함유현황을 살펴보면 안식향산나트륨만 함유하는 제품은 20품목, 그 외의 보존제를 혼합한 제품은 17품목이었으며, 안식향산나트륨 외의 단일보

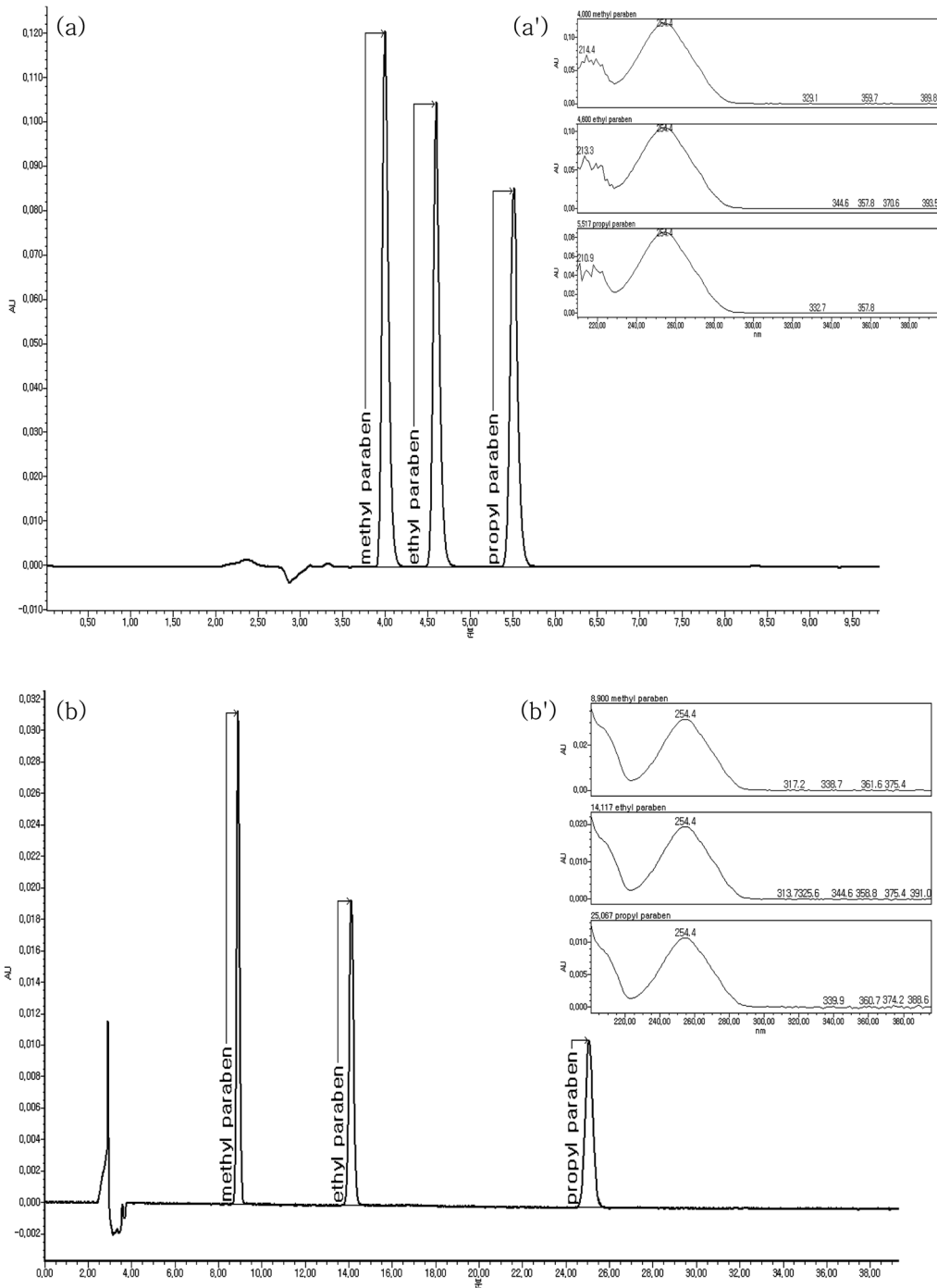


Fig. 2. Chromatogram & UV spectrum of preservatives in standard solution by HPLC-PDA : (a) standard solution (KFDA method, Mobile phase : acetonitrile · water · acetic anhydride (55:44:1 v/v)), (a') UV spectrum of standard solution, (b) standard solution (new method, Mobile phase : acetonitrile · water (containing 1% glacial acetic acid) (30:70 v/v)), (b') UV spectrum of standard solution.

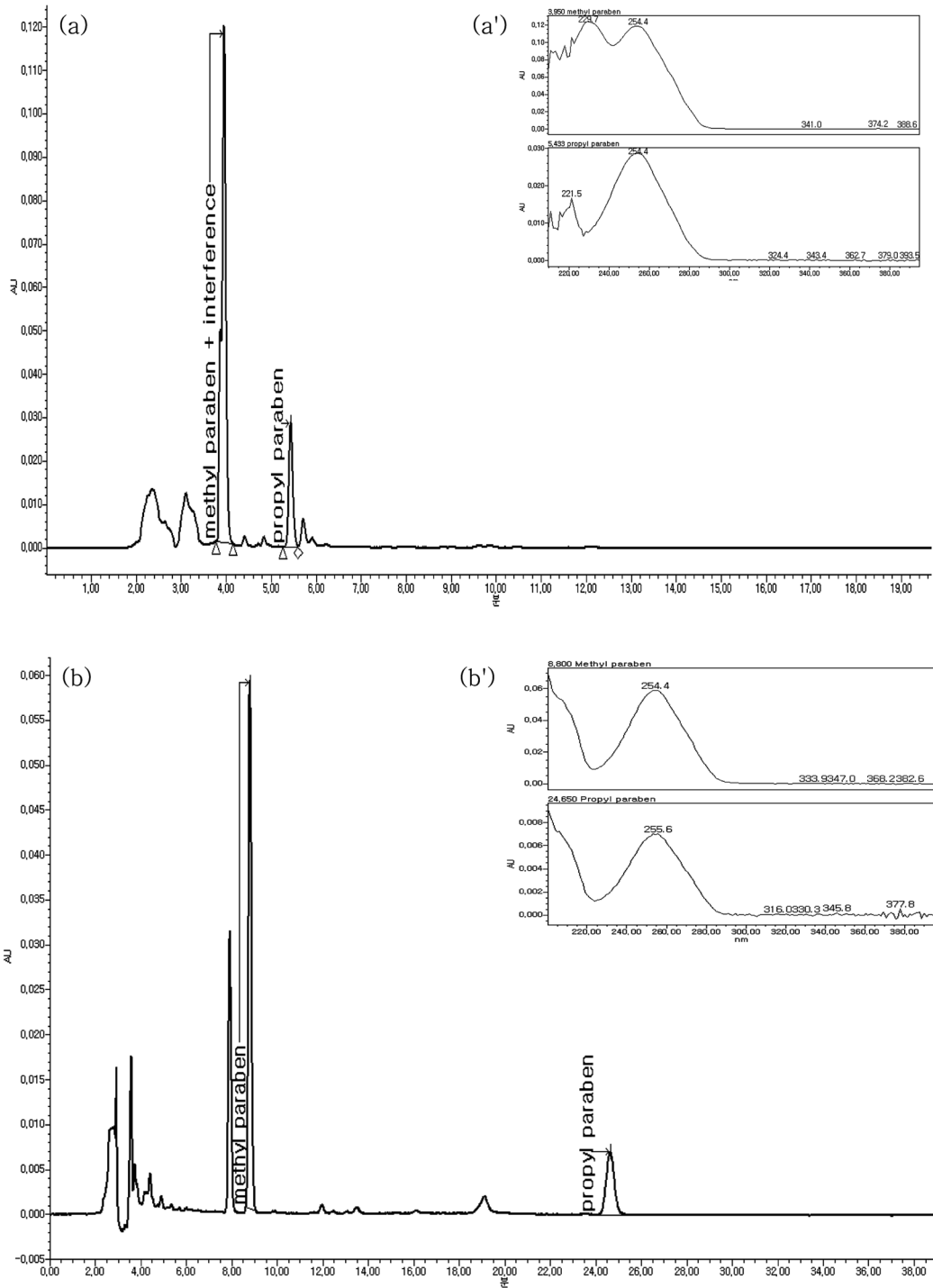


Fig. 3. Chromatogram & UV spectrum of preservatives in sample solution by HPLC-PDA : (a) sample solution (KFDA method), (a') UV spectrum of sample solution, (b) sample solution (new method), (b') UV spectrum of sample solution.

Table 1. Comparison of analytical characteristics of HPLC method

SST* limits	Preservatives	KFDA method	New method	CDER** guidelines ¹⁾
Resolution (R)	Ethylparaben	4.4	16.4	>2.0 in general
	Propylparaben	6.1	21.0	
Tailing factor (Tf)	Methylparaben	1.2	1.1	≤2.0
	Ethylparaben	1.2	1.1	
	Propylparaben	1.2	1.0	
Plate count (N)	Methylparaben	14,144	19,243	>2,000
	Ethylparaben	16,014	21,349	
	Propylparaben	17,832	22,327	
Capacity factor (k)	Methylparaben	0.4	2.5	>2
	Ethylparaben	0.6	4.6	
	Propylparaben	0.9	9.0	

*SST: System suitability testing

**CDER: U.S. FDA's Center for Drug Evaluation and Research

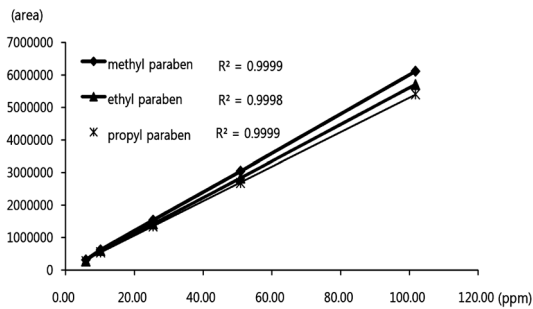


Fig. 4. Calibration curves of preservatives.

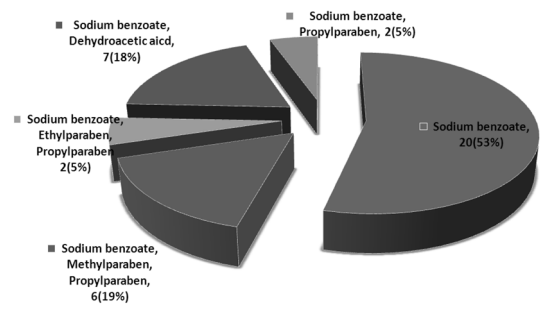


Fig. 5. Percentage of preservatives labeled in samples in this study.

Table 2. Detected preservatives in sample by HPLC-PDA

Sample type (Total)	Labeled sample				Unlabeled sample			
	Number of samples		Preservatives	Contents (%)*	Number of samples		Preservatives	Concentrations (ppm)**
	Tested	Detected			Tested	Detected		
herbal liquid preparations (47)	20	37	Benzoic acid	89.5~119.1	10	3	Benzoic acid	164.0~198.0
			Benzoic acid	81.2~100.2				
	6	Methylparaben	94.5~97.7	Dehydroacetic acid			149.8, 272.4	
		Propylparaben	81.2~96.3					
	2	Benzoic acid	88.7, 95.5	Methylparaben			88.4	
		Ethylparaben	80.0, 81.5					
	7	Propylparaben	83.6, 84.7	Dehydroacetic acid			149.8, 272.4	
		Benzoic acid	84.1~117.5					
	2	Dehydroacetic acid	ND~49.9 81.3	Methylparaben			88.4	
		Benzoic acid	94.7, 98.2					
2	Propylparaben	83.9, 92.0	Methylparaben	88.4				
	Propylparaben	83.9, 92.0						

*Detected quantity of preservatives/labeled quantity of preservatives×100

**Concentration of preservatives in sample

존제를 사용하는 제품은 없었다(Fig. 5). 본 연구에서 이용된 한약제제에 대한 보존제 사용현황 및 검사결과는 Table 2와 같다.

본 연구에서는 액상한약제제에 함유된 안식향산나트륨은 안식향산으로, 디히드로초산나트륨은 디히드로초산으로 각각 환산하여 함량을 분석하였다. 액상한약제제 47품목 중에서 제품에 보존제가 표시된 37품목 중 31품목은 보존제가 표시된 함량에 적합하였으나, 6품목은 기준범위를 벗어났다. 이를 자세히 살펴보면 안식향산 단일 보존제만 사용한 20품목은 표시량 대비 89.5%~119.1%의 범위를 나타냈다. 안식향산과 파라벤류를 함께 함유하고 있는 10품목은 기준범위에 맞게 함유되어 있었다. 안식향산과 디히드로초산이 함유된 7품목에서는 안식향산은 표시된 함량의 기준범위를 나타내었으나 그 중 6품목은 디히드로초산이 검출되지 않았거나 표시량에 비해 낮게 검출되었으며, 1건은 기준범위 내에 있었다.

보존제가 표시되지 않은 10품목 중 보존제가 검출된 경우는 3건이었다. 3건 모두 안식향산이 검출되었고 그 중 2건에서 디히드로초산이 149.8 ppm, 274.7 ppm으로 검출되었으며 1건에서 파라옥시안식향산메칠이 88.4 ppm으로 검출되었다. 이를 식품공전¹⁷상 액상한약제제와 비슷한 유형인 인삼·홍삼음료류의 보존제 기준(안식향산은 600 ppm이하, 파라벤류는 100 ppm이하)에는 부합되나, 미표시 성분이 검출되었다는 것은 약사법에 위배되는 결과이며, 디히드로초산은 식품공전상의 기준도 없는 실정이다. 디히드로초산의 경우에는 미국, 일본, 독일 등 3개국 중에서 일본에서만 경구제제에 0.1%로 사용하고 있으며, 디히드로초산나트륨 경구제제의 경우에는 일본에서만 60%로 높게 사용하고 있다고 보고되었다.¹⁸ 현재 국내에선 디히드로초산은 내용액제류, 안과용제, 연고제류 등에서 0.05~0.1% 범위로 사용가능하고 디히드로초산나트륨은 내용액제류에만 0.05~0.1% 범위로 사용할 수 있다.⁴

안식향산은 방향성 산으로 화장품의 pH 조절제와 보존제로서 사용가능하며, 독성은 약하지만 두드러기, 천식, 비염, 과민성 쇼크를 일으킬 수 있다고 보고되어 있다.^{18,19} 디히드로초산은 일부의 항균작용이 알칼리 조건에서 일어나긴 하지만 산성조건에서 더욱 큰 항균작용을 하며, 식품보존제, 제한적 의약품보존제, 산업적 보존제, 향균제, 살충제로도 사용이 되고 있으며, 아만성과 만성의 연구에서 여러 가지 독성효과가 나타났는데 대부분 식욕부진과 체중감소로 인해 초래된 것으로

보고되어 있다. 파라벤류는 항균작용을 발휘하기 위해 단일로 사용되거나 혼합하여 사용되어지고 있다.¹⁸ 파라벤류는 1920년대 중반부터 의약품의 향균제로서 사용되어지기 시작하였으며, 파라벤류의 에스텔(ester) 그룹이 길어질수록 항균작용이 뛰어나다고 알려져 있다.²⁰ 많은 연구에서 파라벤류는 생식기와 유방암의 가능성을 내포하고 있다고 보고하고 있다.^{21,22}

정 등²³의 연구에서 보존제가 표시되지 않는 한약제제 51품목 중 22품목(43%)에서 보존제가 검출되었다고 보고하였는데, 22품목 중 액상제제가 4품목(9.8%)이었다. 본 연구에서도 나타났듯이 표시기준 위반의 의약품이 유통되고 있으므로 보존제 사용에 좀 더 강화된 기준 및 사후관리가 필요할 것으로 사료된다. 식품의약품안전청 고시 제 2010-103호²⁴에서 의약품 중 내용액제에 대한 보존제 시험기준을 “표시량에 대하여 80.0%~120.0%”에서 “표시량 이하”로 조정을 하고, 내용액제 및 내용고형제에 대한 “벤조산류” 보존제의 허용범위를 0.1%이하에서 0.06%이하로, “안식향산류” 보존제의 허용 범위를 0.1%이하에서 0.01%이하로 하향 조정하였으며, “파라옥시안식향산이소프로필, 파라옥시안식향산이소부틸, 디히드로초산 및 디히드로초산나트륨”을 의약품등에 사용하는 보존제 성분에서 삭제 하는 등 의약품 중 보존제의 안전관리를 강화하려는 조치를 취하였다. 이에 향후에는 보존제의 사용이 줄어들 것으로 예상되며 이와 함께 제약업체의 자발적인 준수가 이뤄져서 안전한 의약품이 유통되는 계기가 되어야 할 것이다. 김 등²⁵의 조사에서 감초나 황기와 같은 한약제제의 원료로 쓰이는 생약에서도 안식향산, 소르빈산 등과 같은 보존제가 천연 유래된다는 연구결과가 보고되었으며, Ahn 등²⁶의 연구에서도 구기자 등에서 프로피온산이 자연유래로 검출되었다는 보고도 있다. 이에 한약제제의 원료가 되는 생약 등에서의 천연유래 보존제에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Korea Food and Drug Administration, Korean Pharmacopoeia, Ninth Edition (2007).
2. Baldrick, P., *Regul. Tox. Pharm.*, **32**, 210-218(2000).
3. European Medicine agency, Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product, Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

- Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf. Accessed Dec. 02(2010).
4. Korea Food and Drug Administration, Notice No. 2010-71 (2010).
 5. Korea Food and Drug Administration, Notice No. 2010-82 (2010).
 6. Shabir, G. A., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **34**, 207-213(2004).
 7. Memon, N., Bhangar, M. I. and Khuhawer, M. Y., *J. Sep. Sci.*, **28**, 635-638(2005).
 8. Mikami, E., Goto, T., Ohno, T., Matsumoto, H. and Nishida, M., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **28**, 261-267 (2002).
 9. Lee, M. R., Lin, C. Y., Li, Z. G. and Tsai, T. F., *J. Chromatogr A.*, **1120**, 244-51(2006).
 10. Korea Food and Drug Administration, Notice No. 2008-76 (2008).
 11. FDA CEDER. Validation of chromatographic methods, Available from [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance RegulatoryInformation/Guidances/UCM134409.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/UCM134409.pdf), Accessed Dec. 02 (2010).
 12. USDA. Determination of Benzoic acid, Sorbic acid, and Methyl, Ethyl, Propyl, and Butyl Parabens by HPLC, Available from http://www.fsis.usda.gov/PDF/CLG_BSP_01.pdf, Accessed Dec. 02 (2010).
 13. Chen, B. H. and Fu, S. C., *Chromatographia*, **14**, No. 1/2, 43-50(1995).
 14. Memon, N., Bhangar, M.I. and Khuhawer, M.Y., *J. Sep. Sci.*, **28**, 635-638(2005).
 15. Ochiai, N., Sasamoto, K., Takino, M., Yamashita, S., Daishima, S., Heiden, A. C. and Hoffmann, A., *Anal Bioanal Chem*, **373**, 56-63(2002).
 16. Li, XQ, Ji, C., Yong, W., Ling, Y., Yang, M. L. and Chu, X. G., *Chromatographia*, **68**, 57-63(2008).
 17. Korea Food and Drug Administration, Korean Food Code (2010).
 18. Korea Food and Drug Administration, Optimization Plan of Use Standard for Preservatives, The annual report of KFDA (2009).
 19. WHO, Benzoic acid and sodium benzoate. Concise International Chemical Assessment Document 26. World Health Organization, Geneva, Switzerland (2000).
 20. Soni, M. G., Carabin, I. G. and Burdock, G. A., **43**, 985-1015(2005).
 21. Oishi, S., *Food Chem. Toxicol.*, **40**, 1807-1813(2002).
 22. Routledge, E. J., Rarker, J., Odum, J., Ashby, J. and Sumpter, J. P., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **153**, 12-19 (1998).
 23. Jeong, I. H., Kim, J. H., Jeon, J. S., Cho, S. H., Par, S. H., Jo, H. Y. and Kim, Y. S., *J. Fd Hyg. Safety*, **25**(3), 232-237(2010).
 24. Korea Food and Drug Administration, Notice No. 2010-103 (2010).
 25. Kim, M. C., Park, H. K., Hong, J. H., Lee, D. Y., Park, J. S., Park, E. J., Kim, J. W., Song, K. H., Shin, D. W., Mok, J. M., Lee, J. Y. and Song, I. S., *Korean J. Food. Sci. Technol.*, **31**(5), 1144-1152(1999).
 26. Lee, H. J., Ahn, H. J., Kang, C. S., Choi, J. C., Choi, J. C., Lee, K. G., Kim, J. I. and Kim, H. Y., *Food Control*, **21**, 217-220(2010).