

## A study on the development of analytical method for zinc pyrithione in cosmetics

Jung-sul Jung<sup>★</sup>, Kyeong-mi Bae, Seung-hwan Son, Jung-woo Park, Ji-hyun Kim,  
Sung-taeg Hong and Yle-shik Sun

*Materials & Components Research Institute, Korea Testing and Research Institute  
98 Gyoyukwon-ro Gwacheon-si, Gyeonggi-do 427-716, Korea*

(Received May 26, 2015; Revised June 15, 2015; Accepted June 15, 2015)

## 화장품 중 zinc pyrithione 분석방법 개발에 대한 연구

정정설<sup>★</sup> · 배경미 · 손승환 · 박정우 · 김지현 · 홍성택 · 선일식

한국화학융합시험연구원 소재부품연구소

(2015. 5. 26. 접수, 2015. 6. 15. 수정, 2015. 6. 15. 승인)

**Abstract:** This study aims to develop a new analytical method to detect zinc pyrithione, the ingredient of cosmetics appointed as restricted ingredients and used as preservatives. The analytical method was based on data gathered from the relevant literature. Information about the amounts of these ingredients was researched in order to select the base-matrix materials used to validate the analytical method. After selecting and preparing the base-matrix materials, the analytical method was validated by method validation procedures. The analytical method was verified first by inter-laboratory validation and then through analyzing the cosmetics sold in the market. Based on the results of this study, guidelines are proposed for the analysis of restricted ingredients in cosmetics, which will provide a method to test the cosmetics circulating in the Korean market. The use of the proposed guidelines will increase the quality of the cosmetics as well as the safety of human health, which will enhance the competitiveness of the Korean cosmetics industry and lead to an increase in the exportation of cosmetics.

**요약:** 이 연구에서는 화장품 중 사용제한 성분으로 지정되어 있으나 아직 분석방법이 개발되지 않은 살균·보존 성분으로 사용되는 zinc pyrithione (ZnPT)에 대한 분석방법을 개발·확립하기 위한 목적으로 국·내외 자료 및 문헌을 조사하여 분석방법을 설정하였으며, 분석방법의 유효성 확인에 필요한 base matrix 시료의 선정을 위해 대상성분들의 사용량 및 사용제품들에 대한 자료를 조사하였다. Base matrix 시료를 선정·제조한 후 분석방법 유효성 확인 절차에 따라 각 대상성분들에 대한 분석방법의 유효성을 확인하였으며 실험실간 분석방법의 유효성 확인 수행을 통해 개발된 분석방법을 검증하여 확립하였다. 최종적으로 실제 시중 유통 화장품을 대상으로 개발된 분석방법을 적용하여 분석방법의 적합성을 검증하였다. 이 연구를 통해 개발된 분석방법을 ‘화장품 중 배합한도

<sup>★</sup> Corresponding author

Phone : +82-(0)2-2164-0045 Fax : +82-(0)2-2634-0035

E-mail : [jsyk38317@ktr.or.kr](mailto:jsyk38317@ktr.or.kr)

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성분 분석법 가이드라인'으로 제시함으로써 국내 시장 유통화장품의 검정에 활용되어 품질의 향상 및 국민 보건 안전성이 증진될 것이며 국내 화장품 산업의 국제 경쟁력 강화로 인해 수출 증대에 기여할 것으로 기대된다.

**Key words:** zinc pyrithione, development of analytical method, preservative ingredients, method validation, cosmetic ingredients

## 1. 서 론

화장품은 기초화장품 및 색조화장품, 어린이용 제품 등 다양한 제품유형으로 분류되어 있으며 대부분의 화장품에는 미생물 오염 및 부패를 방지하기 위해 살균·보존제를 단독 혹은 수종의 성분을 혼합하여 사용하고 있다. 이러한 살균·보존제는 그 함량이 많을 경우 접촉성 피부염, 피부 알레르기 등의 안전성 문제를 야기할 우려가 있어 식품의약품안전처에서는 사용한다도로 지정하여 관리하고 있으며 사용한다도 준수여부를 확인하는 것이 매우 중요하다. 2008년 10월부터 시행된 화장품 전성분표시제에 따라 국내에서 유통되는 화장품은 모든 성분을 표시해야 하나, 실제 유통되고 있는 화장품에서 전성분 표시에 없는 살균·보존제들이 그 사용한다도를 초과하여 검출되는 사례가 빈번히 발생하여 심각한 문제가 되고 있는 실정이다. Zinc pyrithione은 우수한 항균·항진균 작용으로 인해 화장품에 살균·보존제로 사용되고 있으며, 비듬 방지용 샴푸, 린스 등에도 많이 사용될 뿐만 아니라 크립, 젤, 베이비로션 등에도 첨가되어 있다. 하지만 zinc pyrithione은 어류의 심각한 기형 발생 및 극히 낮은 농도에서도 등뼈에 극심한 기형을 유발할 수 있는 가능성을 가지고 있는 유해물질로 분류되고 있다. 일본 국립환경연구소의 고카 고이치 주임연구원은 1998년 일본 환경호르몬학회에서 25종의 합성샴푸로 제브라 피쉬(Zebrafish)에 실험한 결과 zinc pyrithione이 사용된 2개 제품에 대해 치어의 등뼈가 나선형으로 휘는 심각한 기형발생이 확인되었다고 발표하였다.

대부분의 화장품에 사용되는 살균·보존제에 대한 분석방법은 “화장품 중 배합한다도성분 분석법 가이드라인”에 일부 항목들에 대해서만 나와 있어 화장품업체의 품질관리 및 유통 화장품의 검정에 적절히 대응하고 있지 못한 실정으로 분석방법의 개발 및 확립이 매우 시급하다. 따라서 본 연구를 통해 zinc pyrithione에 대한 전처리 조건 및 기기분석 조건, 분석방법의 유효성 확인 등을 통해 분석방법을 개발·확립함으로써 국

민 보건 안전성 및 삶의 질 향상에 기여하고자 하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 기구 및 시약

Zinc pyrithione 표준물질은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA)의 고순도 시약을 사용하였으며 화학구조는 Fig. 1에 나타내었다. 반응시약으로 사용한 DPDS (2,2-Dipyridyl disulfide)와 2Na-EDTA는 Sigma-Aldrich사의 시약을 사용하였고, DMSO (dimethylsulfoxide), ACN (acetonitrile), 증류수는 J.T. Baker사 (NJ, USA)의 HPLC grade 시약을 사용하였다. 분석방법의 유효성 확인(method validation)을 위해 첨가시료(spiked samples)로서 사용할 base matrix 화장품 시료는 국내 화장품 제조업체 354개사를 대상으로 2011년도 사용량 등을 조사하여 최종적으로 샴푸, 컨디셔너로 선정하였으며, zinc pyrithione이 함유되지 않은 시료를 제조하여 사용하였다. 화장품 시료의 분산 및 추출을 위해 고도기 연사의 초음파 추출기(JAC ultrasonic 2010)를 사용하였으며, 시료자동주입기와 UV-Vis 검출기가 장착된 Agilent사(Palo Alto, CA, USA)의 1100 series HPLC 시스템을 사용하였다.

### 2.2. 시료 전처리 및 기기분석 조건

#### 2.2.1. 시료 전처리

DPDS 0.1 g을 취해 100 mL 부피플라스크에 넣고 ACN(25)/증류수(75)를 첨가하여 완전히 용해시킨 후 눈금까지 채워 0.1% DPDS 용액을 제조하였으며, 2Na-EDTA 2수화물 11.1672 g을 취해 100 mL 부피플

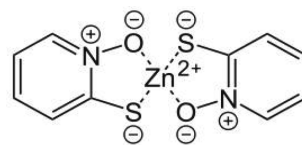


Fig. 1. Chemical structure of zinc pyrithione.

Table 1. HPLC-UV/D operating conditions for the determination of zinc pyriothione

Instrument	HPLC-UV/D (1100, agilent, USA)
Detector	UV (235 nm)
Column	CAPCELL PAK C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)
Mobile phase	D.I water : ACN (60 : 40)
Injection volume	10 μL
Column temperature.	30 °C
Run time	15 min
Flow rate	1.0 mL/min

라스크에 넣고 증류수를 첨가하여 완전히 용해시킨 후 눈금까지 채워 0.3 M 2Na-EDTA 용액을 제조하여 반응시약으로 사용하였다.

시료 0.1 g을 정밀하게 달아 10 mL 부피플라스크에 넣고 DMSO 5 mL를 첨가하여 초음파 추출장치를 이용해 60 분간 시료를 완전 분산시켰으며, 상온으로 냉각시킨 후 DMSO로 눈금까지 채웠다. 이 용액 1 mL를 10 mL 부피플라스크에 넣고 0.1% DPDS 용액 1 mL, 0.3 M 2Na-EDTA 용액 1 mL를 첨가하여 증류수로 눈금까지 채운 후 상온에서 60 분간 방치하여 반응을 시켰으며, 바탕시험용액 및 표준용액도 동일한 과정으로 반응을 시켰다.<sup>1-6</sup>

### 2.2.2. 기기분석 조건

Zinc pyriothione 분석을 위해 HPLC-DAD (high performance liquid chromatograph-diode array detector)를 사용하여 최대흡수파장( $\lambda_{max}$ )을 235 nm에서 분석하였으며, Table 1에 기기분석 조건을 나타내었다.<sup>7</sup>

### 2.3. 분석방법의 유효성 확인

분석방법의 유효성 확인(method validation)은 특이성, 직선성, 정확도 등 여러 가지 수행인자(method parameter)가 있으며, 이러한 수행인자를 평가하기 위해 가장 좋은 방법은 일정한 양의 분석대상성분이 포함된 매질 인증표준물질(CRM, certified reference material) 또는 표준물질(RM, reference material)로 분석하는 것이나 적절한 CRM 또는 RM이 없는 경우에는 첨가시료(spiked samples), 즉 알려진 양의 분석대상성분을 첨가하기 전과 첨가한 후의 시료를 분석하여 추정할 수 있다. 분석방법의 유효성 확인을 위해 특이성, 직선성, 정밀도, 회수율, 분석방법 검출한계 및 정량한계, 측정불확도를 평가하였다.<sup>1,8-10</sup>

### 2.3.1. 특이성

불순물, 분해생성물, 첨가물 등이 혼합되어 있는 상태에서 분석대상물질을 선택적으로 정확하게 측정할 수 있는 능력으로서 다이오드어레이검출기(DAD)를 이용하여 분석대상물질을 포함한 시료용액과 표준용액에서 구한 결과를 비교하여 피크의 단일성 여부를 확인하였다.<sup>7</sup>

### 2.3.2. 직선성

적용범위의 농도에서 분석물질의 농도에 상응하는 분석결과를 얻을 수 있는가를 확인하는 것으로 검정곡선에서 직선의 결정계수( $r^2$ )로 평가하였다. 검정곡선용 표준용액을 5개 농도로 설정하였고, 각각 3개씩 독립적으로 제조하여 각 농도별로 3회씩 측정하여 일내 및 일간 반복 재현성을 확인하였다.

### 2.3.3. 정확도

정확도는 정밀도와 회수율로 구분하여 진행하였으며, 정밀도는 동일 분석조건에서 여러 번 분석된 값이 어느 정도 일치하는지에 대한 척도로 반복 측정결과의 상대표준편차(RSD: relative standard deviation)로 평가하였고 회수율은 'spiked samples'를 이용하여 시료를 분석한 농도와 첨가한 농도의 상대 백분율로 평가하였다. 삼푸, 컨디셔너 시료에 zinc pyriothione을 3 가지 농도로 첨가하여 각각 5 개씩 독립적으로 제조하여 정밀도 및 회수율을 확인하였다.

Zinc pyriothione 표준물질 0.1017 g을 정밀하게 달아 100 mL 부피플라스크에 넣고 DMSO를 이용하여 완전 용해시키고 난 후 눈금까지 채워 첨가용액으로 사용하였다. 삼푸, 컨디셔너 2가지 base matrix 시료를 각각 0.1 g씩 10 mL 부피플라스크에 무게를 재고 첨가용액을 각각 0.1 mL (시험용액의 농도 0.1%), 0.5 mL (시험용액의 농도 0.5%), 1.0 mL (시험용액의 농도 1.0%) 첨가한 후 DMSO를 5 mL 넣고 초음파 추출장치를 이용해 60분간 완전히 분산시켰다. 상온으로 냉각시킨 후 DMSO로 눈금까지 채우고 이 용액 1 mL를 10 mL 부피플라스크에 넣고 0.1% DPDS 용액 1 mL, 0.3 M 2Na-EDTA 용액 1 mL를 첨가하여 증류수로 눈금까지 채운 후 상온에서 60 분간 방치하여 반응을 시켰으며 0.2 μm 실린지필터로 여과하여 HPLC로 분석하였다.

### 2.3.4. 분석방법 검출한계 및 정량한계

분석방법 검출한계(MDL: method detection limit)는

매질에 포함되어 있는 분석대상물질의 측정 가능한 최소 농도이다. 컨디셔너 base matrix 시료 0.1 g을 10 mL 부피플라스크에 무게를 재고 98 mg/L 농도의 첨가용액을 0.5 mL 첨가한 후 DMSO를 5 mL 넣고 초음파 추출장치를 이용해 60 분간 완전히 분산시켰다. 상온으로 냉각시킨 후 DMSO로 눈금까지 채우고 이 용액 1 mL를 10 mL 부피플라스크에 넣고 0.1% DPDS 용액 1 mL, 0.3 M 2Na-EDTA 용액 1 mL를 첨가하여 증류수로 눈금까지 채운 후 상온에서 60분간 방치하여 반응을 시켜 시험용액을 만들었으며 독립적으로 제조하여 7회 반복 측정하였다. 분석방법 검출한계는 7회 분석한 후, 표준편차를 계산하여 총 n번 분석수에서 n-1의 자유도를 갖는 Student's *t*-value를 곱하여 산출하였다.

IUPAC에서는 일반적으로 표준편차에 10을 곱하여 정량한계(LOQ: limit of quantitation)를 산출하며 이 값은 분석방법 검출한계의 3 배수와 동일하므로 정량한계는 분석방법 검출한계에 3 배수로 하여 결정하였다.<sup>11</sup>

### 2.3.5. 측정불확도

측정결과에 관련하여 측정량을 합리적으로 추정한 값의 분산 특성을 나타내는 파라미터이다.<sup>10</sup> 샴푸 base matrix 시료 0.1 g을 10 mL 부피플라스크에 무게를 재고 1000 mg/L 농도의 zinc pyrithione 첨가용액을 0.5 mL 첨가한 후 DMSO를 5 mL 넣고 초음파 추출장치를 이용해 60분간 완전히 분산시켰다. 상온으로 냉각시킨 후 DMSO로 눈금까지 채우고 이 용액 1 mL를 10 mL 부피플라스크에 넣고 0.1% DPDS 용액 1 mL, 0.3 M 2Na-EDTA 용액 1 mL를 첨가하여 증류수로 눈금까지 채운 후 상온에서 60 분간 방치하여 반응을 시켜 시험용액을 만들었으며, HPLC로 표준용액 및 시험용액을 각각 3회 반복 측정하였다. 시료는 독립적으로 제조하여 3회 반복 분석하였다.

### 2.4. 실험실간 분석방법의 유효성 확인 수행

개발된 zinc pyrithione의 분석방법에 대해 2개 시험기관과의 유효성 결과를 비교 검증하기 위해 분석방법의 유효성 확인 절차와 동일한 시료 및 분석방법을 제공하였다. 샴푸 base matrix 시료에 대해 분석대상 농도는 0.5%, 1.0%이며 직선성, 정밀도, 회수율을 확인하였다.

### 2.5. 시중 유통 화장품에 대한 개발 분석방법 적용

Zinc pyrithione이 실제 사용된 국내 시장 유통 화장품에 대해 분석방법을 적용하여 측정결과의 재현성 및 정확성을 확인하여 검증하였으며 분석방법 유효성 확인에서 사용한 base matrix 시료와 동일한 샴푸, 컨디셔너 두가지 화장품 시료를 대상으로 하였다. 각 시료별로 독립적으로 3회 반복 분석하여 상대표준편차를 산출하여 정밀도를 확인하였으며 시험자간 비교시험을 통해 유효성을 확인하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. 분석방법의 유효성 확인

Zinc pyrithione 분석방법의 유효성 확인을 위해 샴푸, 컨디셔너 두가지 base matrix 시료에 대해 분석한 결과 시험용액과 표준용액을 HPLC에서 측정된 후 비교하였을 때 Fig. 2와 Fig. 3에서와 같이 크로마토그램 및 UV 스펙트럼에서 다른 방해물질이 존재하지 않는 것을 확인할 수 있었다. Table 2~Table 6과 같이 직선성은 일내 및 일간반복 측정 결과 측정농도 범위에서 0.999 이상의 안정한 결정계수( $r^2$ )값을 나타냈으며, 통계적으로 유의한 수준인 상대표준편차 3.6% 이내의 정밀도와 87.0%~109.8%의 회수율을 나타내었다. 분석방법 검출한계는 0.0028%, 정량한계는 0.0084%로 나타났으며, 측정불확도는 상대확장불확도가 5.9%

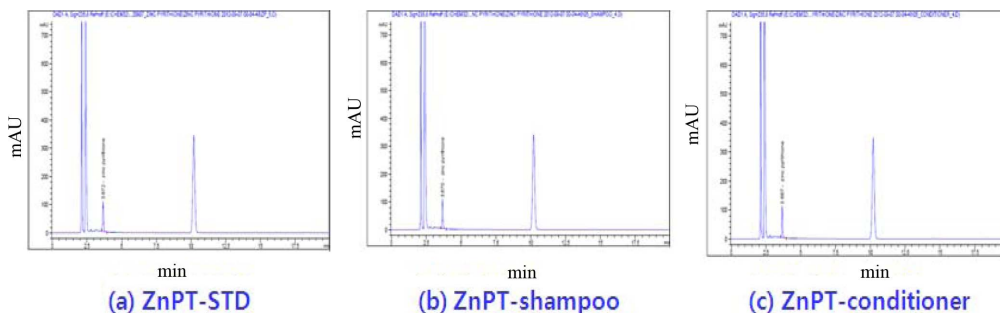


Fig. 2. Comparison results of chromatogram for zinc pyrithione standard solution and base matrix samples.

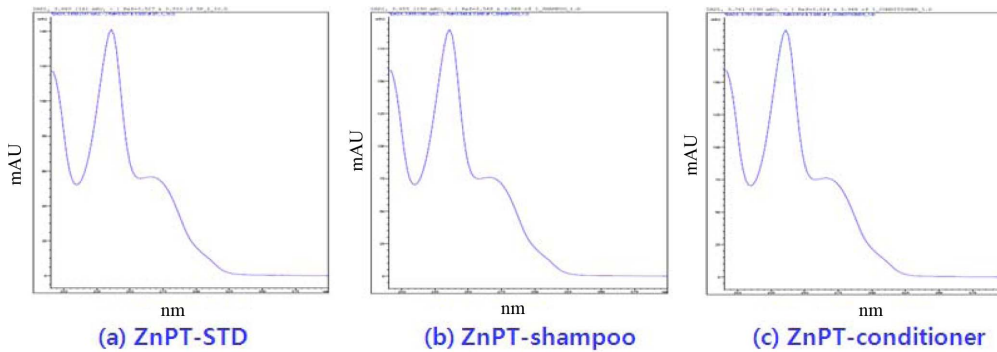


Fig. 3. Comparison results of UV spectrum for zinc pyrithione standard solution and base matrix samples.

Table 2. Results of linearity for zinc pyrithione analysis

Concentration range (mg/L)	Within day analysis ( $r^2$ )			Daily analysis ( $r^2$ )		
	1	2	3	1	2	3
0.5 ~ 20	0.99945	0.99953	0.99950	0.99945	0.99946	0.99936

Table 3. Results of precision and recovery for zinc pyrithione analysis in shampoo product form

Spiked conc. (%)	Zinc pyrithione (n=5)				
	Analysis conc. (%)	Recovery (%)	Average conc. (%)	St.dev. (%)	RSD (%)
0.100	0.088	88.0	0.088	0.0008	0.95
	0.087	87.0			
	0.089	89.0			
	0.087	87.0			
	0.088	88.0			
0.510	0.530	103.9	0.522	0.0083	1.59
	0.524	102.7			
	0.530	103.9			
	0.514	100.8			
	0.513	100.6			
1.000	1.045	104.5	1.033	0.0176	1.70
	1.050	105.0			
	1.042	104.2			
	1.014	101.4			
	1.014	101.4			

로 산출되었다. 따라서 이상과 같은 유효성 검증을 통해 화장품 시료에서 zinc pyrithione의 분석방법으로 적합한 것을 확인할 수 있었다.

**3.2. 실험실간 분석방법의 유효성 확인 수행**

이 연구에서 개발된 분석방법의 유효성을 검증하기 위해 실험실간 분석방법의 유효성 확인을 수행한 결과 Table 7과 Table 8에서와 같이 직선성은 2 개 참여

기관 모두 일내 및 일간 분석에서 결정계수가 0.999 이상으로 나타났고 정확도의 경우 참여기관 A는 회수율이 98.6%~105.8%, 참여기관 B는 90.0%~97.0%로 산출되었으며 정밀도의 경우 참여기관 A는 상대 표준편차가 1.8% 이내, 참여기관 B는 2.5% 이내로 산출되어 분석방법에 대한 유효성 검증 기준에 적합하므로 이 연구에서 개발된 분석방법이 유효한 것을 확인할 수 있었다.

Table 4. Results of precision and recovery for zinc pyrithione analysis in conditioner product form

Spiked conc. (%)	Zinc pyrithione (n=5)				
	Analysis conc. (%)	Recovery (%)	Average conc. (%)	St.dev. (%)	RSD (%)
0.100	0.101	101.0	0.099	0.0018	1.84
	0.099	99.0			
	0.099	99.0			
	0.096	96.0			
	0.098	98.0			
0.510	0.560	109.8	0.547	0.0144	2.64
	0.556	109.0			
	0.557	109.2			
	0.530	103.9			
	0.533	104.5			
1.000	1.097	109.7	1.041	0.0375	3.60
	1.050	105.0			
	1.045	104.5			
	1.006	100.6			
	1.007	100.7			

Table 5. Results of MDL and LOQ for zinc pyrithione analysis in conditioner product form

Sample No.	Spiking conc. (%)	Analysis conc. (%)	Recovery (%)
1	0.049	0.046	93.7
2	0.049	0.046	93.3
3	0.049	0.044	90.7
4	0.049	0.044	90.1
5	0.049	0.045	91.8
6	0.049	0.045	91.2
7	0.049	0.043	88.4
Average	-	0.045	91.3
St.dev	-	0.0009	-
t-value	-	3.14	-
MDL	-	0.0028	-
LOQ	-	0.0084	-

### 3.3. 시중 유통 화장품에 대한 개발 분석방법 적용

샴푸와 컨디셔너 두가지 제형의 시중 유통 화장품 을 대상으로 개발된 분석방법을 적용하여 분석한 결과 Table 9와 같이 상대표준편차가 2.5% 이내로 산출

Table 6. Results of uncertainty for zinc pyrithione analysis in shampoo product form

	Value
Combined uncertainty, $u_c$ (%)	0.0153
Effective degree of freedom, $v_{eff}$	14
Coverage factor, $k$ (Confidence level of approximately 95%)	2
Expanded uncertainty, $U$ (%)	0.031
Analytical result (%)	0.528

되었고 시험자간 비교분석 결과를  $t$ -검정으로 통계 처리한 결과  $t$ 통계량(-1.784) <  $t$ 기각치(2.776) 이므로 두 시험자간의 데이터 차이가 없는 것을 확인하였다. 따라서 이 연구에서 개발한 분석방법은 유효성이 검증 되었으며 실제 시중 유통 화장품에 적용 가능한 것을 확인할 수 있었다.

## 4. 결 론

이 연구에서는 살균·보존 성분으로 화장품에 사용

Table 7. Results of linearity for zinc pyrithione analysis by inter-laboratory validation

Laboratory	Conc. range (mg/L)	Within day analysis ( $r^2$ )			Daily analysis ( $r^2$ )		
		1	2	3	1	2	3
A	0.5 ~ 20	0.99968	0.99968	0.99965	0.99968	0.99966	0.99967
B		0.99966	0.99992	0.99998	0.99998	0.99983	0.99980

Table 8. Results of precision and recovery for zinc pyrithione analysis in shampoo product form by inter-laboratory validation

Laboratory	Spiked conc. (%)	Zinc pyrithione (n=3)				
		Analysis conc. (%)	Recovery (%)	Average conc. (%)	St.dev. (%)	RSD (%)
A	0.50	0.56	105.8	0.55	0.01	1.8
		0.55	103.8			
		0.54	102.0			
	1.00	0.97	98.6	0.99	0.02	1.7
		1.01	102.0			
		0.99	100.1			
B	0.50	0.45	90.0	0.46	0.01	2.5
		0.47	94.0			
		0.47	94.0			
	1.00	0.97	97.0	0.97	0.01	0.6
		0.97	97.0			
		0.96	96.0			

Table 9. Analysis results of zinc pyrithione for cosmetics circulated on the market

Product form	Tester	Analysis results (%)	Average results (%)	St.dev. (%)	RSD (%)
Shampoo	A	0.97	0.98	0.01	1.4
		0.97			
		0.99			
	B	0.98	1.00	0.02	2.5
		1.03			
		1.00			
Conditioner	-	0.97	0.97	0.01	1.5
		0.99			
		0.96			

되는 zinc pyrithione에 대해 분석방법 유효성 확인 절차에 따라 특이성, 직선성, 정밀도 및 정확도, 검출한계 및 정량한계, 측정불확도를 평가하여 분석방법을 개발하였다. 개발된 분석방법의 유효성을 검증하기 위해 식품의약품안전처로부터 화장품검사기관으로 지정 받은 두개 검사기관과 실험실간 분석방법의 유효성 확인을 수행하였으며, 시중 유통화장품을 대상으로 개발된 분석방법을 적용하여 실제 유통 화장품을 대상으로 하였을 경우에도 분석결과 유의성에 적합한 것을 최종적으로 확인할 수 있었다. 따라서 이 연구에서 분석방법 유효성 확인 및 실험실간 분석방법의 유효성 확인, 실제 시중 유통화장품에 대한 적합성 검증을 통해 개발된 분석방법을 국내 시장 유통화장품의 검정에 활용할 수 있도록 함과 동시에 국내 수입·제조자들이 자체 품질관리 및 우수한 제품의 생산관리에 활용할 수 있도록 식품의약품안전처에 ‘화장품 중

배합한도 성분 분석법 가이드라인’으로 제시하였다.

## 감사의 글

이 연구는 2012년도 식품의약품안전처의 연구개발비 (12172MFDS456)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## References

1. Ministry of Food and Drug Safety Guideline No. B2-2012-4-001(2012.01.01), Republic of Korea.
2. Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, labour and Welfare Notification No. 1219-1(2011.12.19), Japan.
3. US EPA method 3500C, Organic extraction and sample preparation, 2007.

4. US EPA method 3550C, Ultrasonic extraction, 2007.
5. V. A. SAKKAS & K. SHIBATA, Proceedings of the 10<sup>th</sup> International conference on environmental science and technology, B-731 (2007).
6. B. L. KABACOFF, B. S. and C. M. FAIRCHILD, B. S., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **26**, 453-459 (1975).
7. KS M 0033, General rules for analytical methods in high performance liquid chromatography, 2008.
8. Ministry of Food and Drug Safety Guideline No. B1-2012-2-013(2012.09.19), Republic of Korea.
9. Korean Agency for Technology and Standards Notification No. 2012-0084 (2012.02.17), Republic of Korea.
10. Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, 1<sup>st</sup>Ed., ISO, Switzerland, 1993.
11. Report of the federal advisory committee on detection and quantitation approaches and uses in clean water act programs, US EPA, 2007.