(약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
3(4) 16~27 (1973))

市販醫藥品의 微生物 汚染度 調査 (第2報)

— 市販內服液劑의 細菌汚染度 —

*朴 榮 柱 · *金 榮 一

柳 韓 洋 行

A Survey on Microbial Contamination of Currently-Sold Drugs. (Ⅱ)

— Bacterial contamination of marketed liquid —

*Young Ju Park, *Young Il Kim

An investigation was carried out on a basis of the examination with a view to detecting the degree of microbial contamination for the 82 samples collected from the locally-sold liquid preparations.

The results obtained are summarized as follows;

1. Total viable Bacteria(TVB) per ml. in test sample shows min. 0 and Max. 8.0×10^5.
   Among the test samples, 2 items of Herb medicines have shown the highest bacterial contamination degree.
2. The number of unsuitable products are 9(11.0%) of the 82 items tested. Comparing with the study of 1971 (18 or 23.4% of 77 items), this fact suggests that the more than 50% decreasing tendency has come from the technical preventive efforts on bacterial contamination.
3. E. coli, Staph. aureus, and Pseudomonas aeruginosa could not be detected with the test sample.
4. The number of confirmable mycotic contamination in the test samples has been revealed as 17 items (20.7%).
5. Chiefly, the causative organisms of the contamination are proved to be bacilli and fungi broadly distributed in nature.
6. Generally, the neutrality of the pH had greatly increased the number of products unsuitable on the specification of TVB.

pH		No. of unsuitable items	
	>7.0		0/4 (0.0%)
	6.0-7.0	〃	4/9 (44.4%)
	4.0-6.0	〃	5/45(11.1%)
	<4.0	〃	0/24(0.0%)

7. The viability of general bacteria has shown a rather decreasing tendency in time.

*Yuhan Corporation

緒 論

우리나라 醫藥品의 微生物汚染實態에 關한 調査의 一環으로 著者等은 이미 1971年에 市販內服液劑의 細菌汚染度를 調査하여 第1報로 報告하였으며, 이 報告에서 醫藥品의 微生物汚染에 對한 品質管理의 必要性을 强調한 바 있다.

今番 中央藥事審議委員會의 安全性分科委員會에서 1973年 7月 5日附로 "醫藥品의 微生物汚染基準"이 設定되어 6個月間의 猶豫期間이 지난후 1974年 1月 4日부터 施行 되었기에 著者等은 市販中인 醫藥品의 微生物汚染實態를 再調査하여 第1報의 結果와 比較檢討 함으로써 앞으로 微生物汚染에 對한 品質管理를 遂行하는데 보탬이 될 수 있는 參考資料를 얻고자 本調査를 하였으며 다음과 같은 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

調査資料 및 試驗方法

1. 調 査 資 料

27個製造會社에서 1973年 2月부터 8月사이에 製造되어 市販中인 內服液劑 82品目을 調査對象으로 하여 1973年 8月 15日부터 9月 30日까지 47日間에 걸쳐 "醫藥品의 微生物汚染基準"의 項目에 對하여 檢討하였다.

2. 試驗方法

1) 一般生菌數

檢體를 原液 및 10倍系列稀釋한 各稀釋段階液 1m*l* 씩을 滅菌 Petri-dish 2枚 以上에 無菌的으로 分注한 후 Nutrient agar[1] (42~45°C)를 約 15m*l* 씩 加하여 混合하고 凝固시킨다.

이 操作은 15分 以內에 完了하고 37°C 에서 48±2時間동안 培養한 後 菌集落數가 30~300個 範圍內의 것 集落을 計算하여 m*l* 當 一般生菌數를 算出하였다. [1,2,3,4,5,]

2) 細菌學的檢査

가. 大腸菌(Escherichia coli) 檢査

美國藥典(第18改正版)[6]의 "Microbial Limit Tests"中 大腸菌 檢査方法에 準하였다. [4,6]

나. 黃色葡萄狀球菌(Staph. aureus)檢査

檢體를 Brain Heart Infusion Broth[5]에 接種하고 35~37°C 에서 48時間동안 培養하여 增菌한 後 以下 美國藥典의 "Microbial Limit Tests"中 黃色葡萄狀球菌檢査方法에 準하였다. [1,4,6]

다. 綠膿菌(Pseudomonas aeruginosa)檢査

檢體를 Nutrient Broth[5]에 接種하고 35~37°C 에서 48時間동안 培養하여 以下 美國藥典

의 "Microbial Limit Tests"中 綠膿菌檢査方法에 準하였다.[4,6,7]

라. 眞菌類(絲狀菌 및 酵母類) 檢査

大韓藥典(第2改正版)[8]의 一般試驗方法中 無菌試驗項의 眞菌試驗法에 準하였으며, 眞菌의 發育形態를 觀察하기 爲하여 Sabouraud dextrose agar[2] plate에 檢體를接種하여 23~25°C에서 10日間 培養하였다.[1,2,8]

마. 其他汚染菌種의 分離確認

綠膿菌檢査에서 增菌培養시킨 培養液 1白金耳를 Nutrient agar 培地에 移植하여 分離培養(35~37°C에서 24時間)하였다.

分離된 集菌을 Gram 染色 및 顯微鏡檢査를 하여 確認하였다.[1,5]

3) 一般生菌數의 經時的 變化

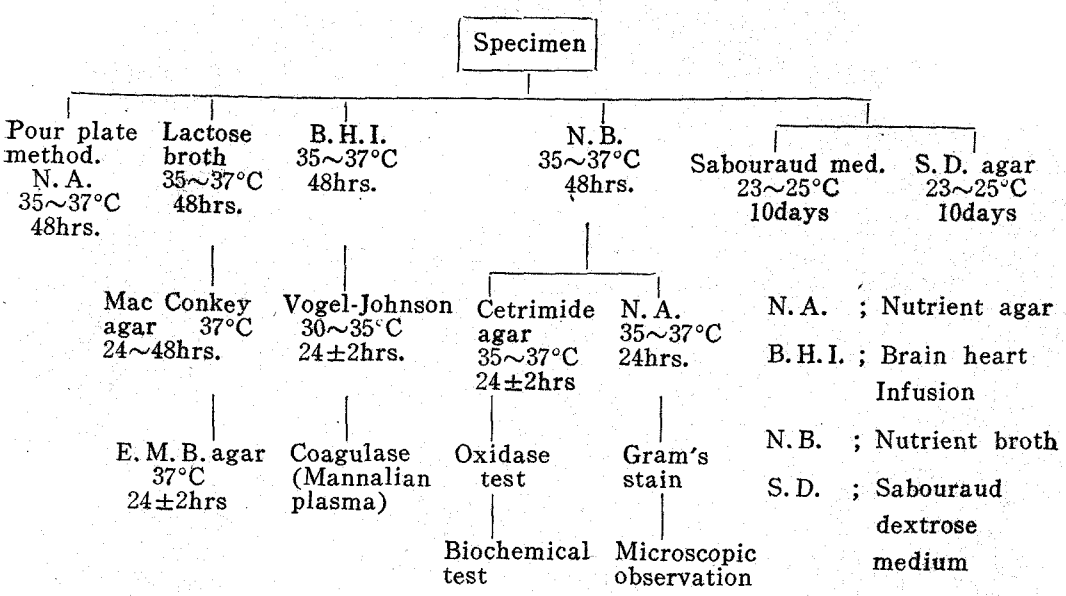
檢體中 2品目을 選擇하여 室温(25±2°C)과 37±2°C에 保管하고 15~20日 間隔으로 一般生菌數를 測定하였으며, 또한 pH도 測定하였다.

4) pH 測定

pH測定器(Beckman Zerometric Ⅱ type)로 測定하였다.[1]

以上의 試驗方法을 要約하면 Tab. 1. 과 같다.

Table 1. Procedure of microbiological examination



Total viable bacteria count	Escherichia coli	Staphylccoccus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Other Bacilli & Cocci	Mold & yeast

Table2. Microbiological examination of samples.

Sample	No. of Sample	Microbiological Examination											pH	Manufacturing date	Remarks
		T.V.B./ml. or gm.			E. coli	Staph. aureus	Pseudomonas aeruginosa	Mold & yeast	Bacilli.		Cocci.				
		Min.	Max.	Mean					Gram (+)	Gram (−)	Gram (+)	Gram (−)			
1 Vitamins	6	0	9.0×10	6.0×10	Negative	Negative	Negative	1	1	—	—	—	3.4-4.5	'73 5/31-8/7	
2 Expectorant	18	0	9.0×10^3	5.2×10^2	〃	〃	〃	5	11	4	—	—	3.2-6.1	2/15-7/18	
3 Cold syrup	9	0	2.5×10^2	5.0×10	〃	〃	〃	—	5	2	—	—	4.3-6.4	3/2-7/24	Suspending agent
4 Antidiarrheas	5	0	4.0×10^4	8.0×10^3	〃	〃	〃	1	—	—	2	—	3.8-6.6	4/27-7/21	
5 Digestives	13	0	2.5×10^5	2.0×10^4	〃	〃	〃	5	9	4	—	—	1.9-7.4	4/14-8/1	
6 Antiemetics	4	0	1.0×10	$<1.0\times10$	〃	〃	〃	1	—	—	—	—	3.5-4.3	3/10-7/23	
7 Sulfa drugs	4	0	7.0×10^3	1.8×10^3	〃	〃	〃	—	—	—	1	—	5.3-6.3	5/3-7/25	Suspending agent
8 Antibiotics	4	0	1.0×10	$<1.0\times10$	〃	〃	〃	—	—	—	1	—	4.6-6.0	2/1-5/24	
9 Ulcer remedies	3	0	3.0×10^4	1.0×10^4	〃	〃	〃	1	2	—	1	—	6.7-8.3	5/8-8/7	
10 Drinks	6	0	1.0×10	$<1.0\times10$	〃	〃	〃	1	1	—	—	—	2.8-4.3	5/11-7/28	
11 Cold oral liquid	8	0	1.0×10	$<1.0\times10$	〃	〃	〃	—	—	—	—	—	3.4-5.5	2/14-7/28	
12 Herb medicines	2	6.0×10^4	8.0×10^5	4.3×10^5	〃	〃	〃	2	2	2	—	—	4.4-4.6	5/22-6/12	

成 績

調査對象品目에 對한 試驗結果를 綜合한 것이 Tab. 2. 이다.

1. 一般生菌數

第2表에 表示된 바와 같이 m*l* 當 一般生菌數의 平均은 生藥製劑가 4.3×10^5으로 가장 높고 그 다음은 消化內服液劑 2.0×10^4, 胃潰瘍治療劑 1.0×10^1, 止瀉劑 8.0×10^3, 설파劑 1.8×10^3, 鎭咳祛痰劑 5.2×10^2, 비타민營養劑 6.0×10, 感氣시럽劑(小兒用) 5.0×10이며 鎭吐劑, 抗生劑, 드링크類 및 感氣內服液劑는 1.0×10以下의 順이있다.

또한 本調査品目中에서 一般生菌數가 基準(m*l* 當 100以下)에 不適合인 製品의 細菌汚染度는 Tab. 3. 와과 같다.

Table 3. Degree of microbial contamination & number of the rejected samples.

Sample	No. of Sample	No. of reject	T.V.B./m*l*	pH	Remarks
Expectorant	18	2	2.6×10^2 9.0×10	5.3 4.5	
Digestives	13	1	2.5×10^5	4.1	
Cold syrup	9	1	2.5×10^2	6.5	Use suspending agent
Antidiarrheas	5	1	4.0×10^4	6.6	〃
Sulfa drugs	4	1	7.0×10^3	6.3	〃
Ulcer remedies	3	1	3.0×10^4	6.7	Suspension type
Herb medicines	2	2	6.0×10^4 8.0×10^5	4.6 4.4	

가. 細菌汚染度에 따른 品目數를 第1報의 結果와 比較하면 Tab. 4. 와 같다.

Table 4. Degree of microbial contamination by year.

Range of T.V.B./m*l*.	1971		1973	
	No.	%	No.	%
0	10	24.6	25	30.5
Less than 100	40	52.0	48	58.5
$1\times10^2\sim1\times10^3$	10	13.0	2	2.4
$1\times10^3\sim1\times10^4$	5	6.5	2	2.4
$1\times10^4\sim1\times10^5$	2	2.6	3	3.8
$1\times10^5\sim1\times10^6$	1	1.3	2	2.4
Total	77	100.0	82	100.0

나. 檢體의 種類別 細菌汚染度를 第1報의 結果와 比較하면 Tab. 5. 와 같다.

Table 5. Degree of microbial contamination by year.

Sample	Total Viable Bacteria/ml.							
	1971				1973			
	No. of Sample	Min.	Max.	Mean	No. of Sample	Min.	Max.	Mean
1 Vitamins (Hematopoietics)	5	0	$<1.0\times10^2$	$<5.0\times10$	6	0	9.0×10	6.0×10
2 Expectorant	14	0	2.7×10^3	4.5×10^2	18	0	9.0×10^3	5.2×10^2
3 Cold syrup	14	0	6.0×10^3	5.3×10^2	9	0	2.5×10^2	5.0×10
4 Antidiarrheas	5	0	2.3×10^3	4.8×10^2	5	0	4.0×10^4	8.0×10^3
5 Digestives	9	0	2.0×10^4	4.1×10^3	13	0	2.5×10^5	2.0×10^4
6 Antiemetics	4	0	2.8×10^4	7.5×10^3	4	0	1.0×10	$<1.0\times10$
7 Sulfa drugs	3	0	1.2×10^5	4.0×10^4	4	0	7.0×10^3	1.8×10^3
8 Antibiotics	3	0	$<3.0\times10$	$<3.0\times10$	4	0	1.0×10	$<1.0\times10$
9 Ulcer remedies	—	—	—	—	3	0	3.0×10^4	1.0×10^4
10 Drinks	9	0	1.4×10^2	$<5.0\times10$	6	0	1.0×10	1.0×10
11 Cold oral liquid	9	0	1.4×10^3	2.1×10^2	8	0	1.0×10	$<1.0\times10$
12 Herbmedicines	2	9.0×10	1.5×10^3	8.0×10^2	2	6.0×10^4	8.0×10^5	4.3×10^5

Table 6. Relationship between pH and degree of bacterial contamination.

pH range	No. of Sample	T.V.B. less than 100/ml.	
		No. of sample	%
<4.0	24	24	100.0
4.0-5.0	28	24	85.7
5.0-6.0	17	16	94.1
6.0-7.0	9	5	55.6
7.0-9.0	4	4	100.0

Table 7. Relationship between manufacturing date and degree of bacterial contamination

Manufacturing Date	No. of sample	Total Viable Bacteria/ml. or gm.			Total Vible Bacteria less than 100/ml.		Remarks
		Min.	Max.	Mean	No. of Sample	%	
Feb. 1973	5	0	5.0×10	2.0×10	5	100.0	Antibiotics: 2
Mar.	6	0	3.0×10	1.0×10	6	100.0	
Apr.	5	0	1.0×10	1.0×10	5	100.0	Sulfa drugs: 3 Antibiotics: 1
May	22	0	6.0×10^4	5.1×10^3	19	86.4	Antibiotics: 1
June	17	0	8.0×10^4	6.3×10^3	14	73.7	
July	24	0	3.0×10^4	1.3×10^3	21	87.5	Sulfa drugs: 1
Aug.	3	0	9.0×10	4.0×10	3	100.0	

Table 8. Change of total viable Bacteria/ml. by the elapse of time.

Sample	Manufacturing date	Total Viable Bacteria/ml.							pH		
		Initial	After 20 days		35		50		Initial	After 50 days	
			R.T.	37°	R.T.	37°	R.T.	37°		R.T.	37°
A	July 2, '73	1.1×10^2	1.2×10^2	8.0×10	1.1×10^2	7.0×10	7.0×10	4.0×10	4.45	4.25	4.30
B	June 14, '73	9.0×10^3	8.2×10^3	7.5×10^3	9.0×10^3	3.0×10^3	6.3×10^3	1.8×10^3	4.50	4.50	4.50

다. 製品의 pH와 細菌汚染度와의 關係를 나타내면 Tab. 6. 과 같다.

라. 製品의 製造日別 細菌汚染度는 Tab. 7. 과 같다.

마. 一般生菌整의 經時的 變化를 測定한 結果는 Tab. 8. 과 같다.

2. 細菌學的 檢査

調査對象品目에 對한 檢査結果는 各各 다음과 같다.

가. 大腸菌, 黃色葡萄狀球菌 및 綠膿菌

Tab. 2. 에서와 같이 모든 檢體에서 檢出할 수 없었다.

나. 眞 菌 類

Tab. 2. 에 依하면 檢體 82品目中 17品目(20.7%)에서 汚染을 確認할 수 있었으며, 이중 12品目(70.6%)은 一般生菌數가 基準에 適合한 製品이었으며 나머지 5品目 (29.4%)이 不適合品目이었다.

汚染順位는 生藥製劑가 100.0%로서 最高며, 다음은 消化內服液劑 38.5%, 胃潰瘍治療劑 33.3%, 鎭咳祛痰劑 27.8%, 鎭吐劑 25.0%, 止瀉劑 20.0%, 營養劑 및 드링크類가 16.7%이었다.

다. 其他汚染菌種의 分離確認

眞菌類以外의 汚染菌種을 分離確認할 수 있었던 品目은 41品目(50.0%)이었으며 Gram 陽性桿菌類의 汚染이 가장 甚하여 73.2% 다음이 Gram 陰性桿菌類로 29.3%, Gram 陽性球菌이 12.2%, Gram 陰性球菌의 汚染은 確認할 수 없었다.

이와같은 結果를 第1報의 結果와 比較하면 Tab. 9. 같다.

Tab. 2. 에 依하여 汚染菌種의 分布를 살펴보면 各各 다음과 같다.

Gram 陽性桿菌類는 生藥製劑가 100.0%로서 最高値를 보이며, 다음이 消化內服液劑 69.2%, 胃潰瘍治療劑 66.7%, 鎭咳祛痰劑 61.1%, 感氣시럽劑(小兒用) 55.6%, 營養劑와 드링크類가 16.7%의 順이었다.

Gram 陰性桿菌類에서도 亦是 生藥製劑가 100.0%로 最高으며, 消化內服液劑 30.8%, 鎭咳祛痰劑와 感氣시럽劑 22.2%였다

Gram 陽性桿菌類는 止瀉劑가 40.0%로 가장 높고 胃潰瘍治療劑 33.3%, 설파劑와 抗生劑가 25.0%였다.

Table 9. A comparisons on the degree of microbial contamination by year

Contaminated microorganisms		1 9 7 1		1 9 7 3	
Bacillus	Gram posit.	31/53	58.5%	30/41	73.2%
	Gram nega.	18/53	35.9%	12/41	29.3%
Coccus	Gram posit.	13/53	24.5%	5/41	12.2%
	Gram nega.		—		—
Mold & yeast		42/77	54.5%	17/82	20.7%

3. pH 測 定

調査對象品目의 pH 測定値는 Tab. 2. 와 같다.

全體的인 pH 範圍는 1.9~8.3으로 그 幅이 대단히 넓으며, pH 가 3.0 以下인 것이 3品目(3.7%), 3.0~5.0範圍가 49品目(59.8%)으로 大部分을 차지하며, 5.0~7.0이 26品目(31.7%), 7.0以上이 4品目(4.8%)이었다.

總括 및 考擦

1. 一般生菌의 汚染度

Tab. 3. 에서와 같이 一般生菌數가 基準에 不適合한 製品은 生藥製劑2品目 모두 汚染度가 높아 m*l* 當 6.0×10^4 과 8.0×10^5 이었다.

여기서 生藥製劑란 動植物을 起源으로하는 製劑를 말하는 것으로 動物起源 原料, 特히 臟器製劑에서 多種의 Salmonella 屬菌이 檢出된다하였으며,[9,10] 高木等[9] (1669)은 植物起源의 原料와 製劑에 細菌과 眞菌이 甚하게 汚染된다고 한것과 같이 動植物을 原料로 하여 加工되는 醫藥品 特히 內服液劑에 있어 汚染의 危險度가 높다는 것을 알 수 있다.

內服液劑는 大部分이 시럽劑로서 이中에서도 懸濁化劑(Suspending agent)를 使用하며, pH 가 中性에 가까운 製品일수록 汚染度가 높아 基準에 不適合이 9品目中 3品目(33.3%) 이었다.

이와같은 事實은 懸濁化劑를 使用하는 製品의 汚染度가 比較的 높다고 報告한 第1報의 結果와 一致한다.

鎭咳祛痰劑 2品目과 消化內服液劑 1品目은 pH 가 4.1~5.3으로 酸性이지만 汚染度가 높은 것을 볼때 內服液劑에 있어서 微生物汚染을 防止하기 爲하여서는 根本的인 對策이 講求되어야 할 것으로 생각한다.

懸濁劑(Suspension)인 胃瘍瘍治療劑의 1品目도 汚染度가 높았는데, Hirsch 等[9] (1969)도

市販經口液劑中 懸濁劑가 病原性細菌의 汚染率이 57%로 가장 높다고 報告한바 있다.

內服液劑에 있어서 基準에 不適合한 品目의 大部分은 微生物汚染을 받기 쉬운 要因을 內包하고 있음에도 不拘하고 製造會社에서 이에 對한 品質管理를 전혀 施行하지 않고 있는 것으로 생각된다.

Tab. 4. 에 依하면 一般生菌數의 不適合率이 第1報의 結果는 23.4%였으나 本調査에서는 11.0%으로서 50% 以上 減少한 것을 알 수 있는데, 이것은 各製造會社가 그間 衛生的인 製造施設 및 作業環境의 改善等으로 製造工程中에서의 微生物汚染防止에 努力한 結果라 생각한다.

Tab. 5. 에서 注目할만한 事實은 感氣시럽劑, 鎭吐劑와 感氣內服液劑의 一般生菌數가 第1報의 結果보다 월등하게 減少하여, 29品目中 28品目이 基準에 適合하였고, 汚染濃度도 26品目이 ml 當 10以下로 지극히 良好한 狀態였다.

特히 感氣시럽劑(小兒用)의 微生物汚染度가 良好하여졌다는 事實은 2世의 保健을 생각할 때 바람직한 現象이라 아니할 수 없으며, 이러한 傾向이 繼續되기를 바라는 마음이다.

그러나 설파劑에 있어서는 第1報에서와 本調査에서 同一한 品目이 汚染度가 甚하였으며, 汚染濃度도 比較的 높은 편이었다.

이와같이 抗菌製劑의 微生物 汚染으로 因한 耐性菌의 出現等을 考慮할때 再三 醫藥品의 微生物汚染에 對한 警覺心을 가져야 할 것이다.

製品의 pH와 汚染度와의 關係는 Tab. 6. 에 依하여 pH가 中性에 가까운 製品일수록 汚染度가 높은 傾向인 것을 알 수 있다.

이러한 傾向이 있음은 이미 著者等이 第1報에서도 報告한 바 있으며, 이러한 結果는 製品의 pH가 中性에 가까울수록 添加된 防腐劑의 效果가 減少되어 一旦 汚染된 菌이 長時間 生存할 수 있기 때문이라 생각된다.

高取吉太郎等[11] (1972)은 含糖 Pepsin水를 使用하여 防腐劑(Ethyl paraben, Sod. DHA, Benzoic acid, Sorbic acid 等)의 效果를 實驗한 結果에 依하면 實驗한 各種 防腐劑가 pH4.5에서는 全部 30日間 有效하였지만 pH7.0으로 되면 細菌에 有效한 것은 Ethyl Paraben 뿐이며 眞菌에는 Ethyl Paraben, Sod. DHA가 有效하고 다른 것은 增殖을 抑制시키지 못한다고 하였다.

이와같이 防腐劑의 使用에 있어서는 愼重을 期하여 自家製品의 條件에 맞는 防腐劑를 充分한 實驗을 通하여 그 種類 濃度等을 檢討하여 使用하되, 어디까지나 2次汚染防禦에 그 目的을 두어야 할 것이며, 充分한 實驗的 根據없이 過量의 防腐劑만 使用하면 微生物汚染問題는 解決된다는 非科學的인 思考方式이 이 機會에 拂拭되기를 바란다.

Tab. 7. 에 依하면 製造日이 오랜것일수록 汚染度가 낮은 傾向을 알 수 있으며, 또한 一般生菌數의 經時的 變化는 Tab. 8. 와 結果로 立證한다.

이와같이 液劑의 境過에 있어서는 食品과는 달리 그 成分과 條件(pH, 防腐劑의 添加等)이 微生物의 生活條件에는 매우 不適當한 狀態이므로 一旦 汚染된 微生物이라 도 그 減少率

의 差異는 있으나 時間이 經過함에 따라 自然死滅하리라는 것은 微生物의 增殖過程을 생각할 때 當然한 結果라 할 것이다.

그러므로 醫藥品의 微生物汚染에 對한 品質管理는 事前品質管理로서 製造會社 自體에서 防止하며 또한 汚染程度를 徹底하게 檢査하여야만 眞正한 意義가 있다고 생각한다.

2. 細菌學的 檢査

가. 大腸菌, 黃色葡萄狀球菌 및 綠膿菌의 檢査

Tab. 2.에 表示된 바와 같이 全檢査對象에서 이들 細菌을 檢出할 수 없었다는 것은 지극히 多幸한 일이라 하겠다.

그러나 이들 細菌은 醫藥品에 汚染될 可能性이 얼마든지 있는 것이다.

第1報에서 調査對象 77品目中 1品目(1.3%)에서 大腸菌을 檢出한 바 있었으며 Hirsch 等[9] (1969)도 大腸菌과 Pseudomonas 屬을 檢出한 바 있다.

또한 Robinson[12] (1971)은 水酸化마그네슘含有液體制酸劑, 原料 및 製造工程中의 檢體에 對한 綠膿菌의 汚染을 調査하여 市販液體制酸劑에서 30.5%, 製造工程中의 檢體中 33%가 性임을 報告하였으며, 6.8%가 Coliform 나 Alcaligenes Sp.에 汚染되어 있었다고 하였다.

그리고 Kelsey 等[13] (1966)은 一般的으로 微生物이 汚染될 수 없으리라고 생각하는 消毒劑에서 Klebsiella 屬菌의 汚染을 確認하였으며, 또 Pseudomonas 屬菌에 對한 選擇的消毒劑에서도 이 菌이 汚染되었다고 報告한 바와 같이 모든 醫藥品에 汚染될 수 있으므로 病原性細菌의 汚染防止에 最大限의 努力을 기우려야 할 것으로 생각한다.

나. 眞菌類의 檢査

眞菌類는 自然界 어디에나 分布存在하는 것으로 醫藥品에 있어서도 가장 容易하게 汚染될 수 있는 微生物이라 할 수 있으며, 이의 汚染을 完全하게 防止할 수 있다면 醫藥品의 微生物汚染問題는 쉽게 解決될 것이다.

眞菌類의 汚染이 더욱 問題視되는 것은 菌體의 病原性뿐만 아니라 眞菌類가 分泌하는 代謝物質(Mycotoxin)들이 生體에 미치는 有毒性과 發癌性이다.[14]

이와같은 有害作用은 特히 穀類에 汚染되었을때 問題視되는 것이나, 醫藥品에서도 이러한 有害性이 전혀 없다고는 斷言할 수 없으므로 汚染은 可能한 限 防止되어야 할 것이다.

Tab. 9.에 依하면 眞菌類의 汚染率이 20.7%로 第1報의 結果(54.5%)보다 60%以上 減少를 보였는데, 이러한 結果는 一般生菌數의 減少와 더불어 醫藥品의 汚染狀態가 良好하여졌다는 것을 보여준다.

米山[9]은 丸劑로 부터 Aspergillus 屬, Penicillium 屬等 多種의 絲狀菌을 分離하였으며, Hirsch 等[9]은 市販內服經口液體에서 亦是 Aspergillus 屬, Penicillum 屬을 分離하였고, Bowman 等[15]은 眼軟膏劑에서 이들 絲狀菌外에 yeast 等을 分離同定하였다.

또한 Harman[16]은 外用軟膏劑에서 多種의 眞菌類를 分離 報告하였다.

이와같이 醫藥品中에는 眞菌類가 汚染될 可能性이 많으며 또한 本調査에서도 一般生菌數가 基準에 適合하며 病原性細菌이 陰性인 品目中 眞菌類가 汚染된 品目이 68.4%나 되는것을 볼때 今番 設定된 "醫藥品의 微生物汚染基準"에서 絲狀菌이 汚染되어서는 안된다는 條項은 考慮의 여지가 있다고 본다.

다. 其他汚染菌種의 分離確認檢査

Tab. 9. 에 依하면 汚染率이 가장 높은 菌種은 桿菌類이다.

桿菌類는 所謂 雜菌으로 眞菌類와 함께 自然界에 많은 種類들이 廣範圍하게 分布되어 있으며 特히 空氣나 土壤中에 많이 存在하므로 眞菌類의 汚染이 甚하다는 것은 아직도 醫藥品의 製造環境이 不良하다는 것을 말한다.

醫藥品의 微生物汚染要因과 對策에 對하여서는 第1報에서도 言及하였으나 本調査의 總括및 考察에서 檢討한 바를 綜合하여 볼 때 다음과 같이 大別할 수 있겠다.[17]

汚染要因은 ① 原料(Raw materials)
② 用水(給水源, Water supply)
③ 空氣源(Air supply)
④ 工程作業(Processing operations)
⑤ 器 具(Equipment)
⑥ 從業員(Employees)
⑦ 作業環境과 施設(Environment and plant facilities)이며

汚染防止對策은 ① 徹底한 微生物學的管理
② 衛生的인 作業環境의 助成, 製造器具 및 施設의 衛生的管理
③ 從業員에 對한 衛生知識의 注入 및 徹底한 健康管理等을 施行함으로써 可能하다고 생각한다.

結 論

市販內服液劑 82品目의 調査對象에 對한 微生物汚染度를 "醫藥品의 微生物汚染基準"을 適用하여 試驗調査한 結果는 다음과 같다.

1) m*l* 當 一般生菌數를 測定한 結果 基準에 不適合한 品目數는 9品目(11.0%)이었으며, 그 範圍는 最低 0에서 最高 8.0×10^5으로 이中 生藥製劑 2品目의 汚染度가 가장 甚하였다.

이와같은 事實은 第1報의 77品目中 18品目 (23.4%)에 比하여 50% 以上의 減少를 보았으며, 微生物汚染의 防止에 努力한 結果라고 생각한다.

2) 調査對象總檢體에서 大腸菌, 黃色葡萄狀菌 및 綠膿菌은 檢出할 수 없었다.

3) 眞菌類가 汚染되어 있는 品目數는 17品目(20.7%)이었다.

이 結果는 第1報의 42品目(54.5%)보다 60%以上 汚染率이 減少된 것으로 比較的 良好한 狀態라고 할 수 있다.

4) 一般生菌數에 있어서 第1報의 結果보다 越等하게 汚染度가 減少한 製劑는 小兒用綜合感氣시럽劑, 鎭吐劑와 感氣內服液劑였다.

5) 汚染되어 있는 菌種은 主로 自然界에 널리 分布되어 있는 桿菌類와 眞菌類이었다.

6) 一般的으로 pH가 中性인 製品일수록 一般生菌數基準에 不適合한 製品이 많았다.

pH 7.0以上 :	不適合品目數	0/4(0.0%)
6.0—7.0 :	〃	4/9(44.4%)
4.0—6.0 :	〃	5/45(11.1%)
4.0以下 :	〃	0/24(0.0%)

7) 一般生菌數의 經時的變化는 一般的으로 增加하지는 않으며 오히려 程度에 差異는 있으나 減少하는 傾向을 보인다.

參 考 文 獻

1) 朴榮柱, 金榮一 (1971) : "市販醫藥品의 微生物汚染度 調査 (第1報)" 藥劑學會誌, **4** (1) : 1974

2) X. Buhlmann, M. Gay, H.U. Cubler, et al: *Microbiological Quality of Pharm. Preparations Guidelines and Methods"Am. J. of Pharmacy and the SciencesSupporting Public Health*, **144** (6) : 165-186. 1972

3) C.W. Bruch: "*Possible Modifications of USP Microbial Limits and Teste*" *Drug and Cosmetic Industry*, **110** (6): 32-37. 116-130. 1972

4) W.S. Miller, & Korczynski: "*Microbiological controlsin packaging*" *Drug and Cosmetic Industry*, **110** (6): 38-43. 11-116. 1972

5) Difco Laboratories: *Difco Manual* (1969) *Ninth Edition, pp.* **23**-237

6) Mack publishing co.: "*Microbial Limit Tests*" pp.846 *United States Pharmacopia*, Vol. XVIII (1970)

7) 徐應明 : "環境과 臨床材料에서 分離한 綠膿菌의 抗生劑에 對한 感氣性調査"公衆保健雜誌 **8** (1): 112—116. 1971

8) 保健社會部 : "一般試驗法中 無菌試驗法" 大韓藥典(第2改正版第1部) (1967) pp.634-637

9) 高野正彦 : "製劑の微生物汚染(その1)" 藥局, **21** (11): 69-74. 1970

10) K.R. Lennington: "*Salmonella in Drugsa nd Dietary Supplements*" *Drug and Cosmetic Industry*, **100** (3): 42-43. 174-175. 1967

11) 高取吉太郎等 : "保存劑による水劑の細菌汚染防止" 藥劑學, **32** (4). 209-216. 1972

12) E.P. Robinson: "*Pseudomonas aeruginosa Contamination of Lipuid nt. acids; A Survey*" *J. of Pharm Scienes*, **60** (4): 604-605. 1967

13) 高野正彦 : "製劑の 微生物汚染(その 4)" 藥局, **222**): 55-59. 1971

14) 高春明, 柳駿 : "各種食品中의 有毒性眞菌에 關한 硏究(第1報)" 大韓微生物學會誌, **71**): 51-54. 1972

15) F.W. Bowmann, E.W. Knoll, M.White, P. Mislivec: "*Survey of Microbial Contamination of Ophthalmic Ointments*" *J. of Pharm. Sciences*, **61** (4): 532-535, 1972

16) 高野正彦 : "製劑の 微生物汚染(その 3)" 藥局, **22** (1); 55-60. 1971

17) 高野正彦 : "製劑の 微生物汚染(その 5)" 藥局, **22** (3): 75-80. 1971