pISSN 1229-1153 / eISSN 2465-9223 *J. Food Hyg. Saf.*
Vol. 31, No. 4, pp. 272~277 (2016)
http://dx.doi.org/10.13103/JFHS.2016.31.4.272

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

치약제 중 항균성분 및 보존제 조사 연구

이성봉 · 김범호* · 정홍래 · 이소현 · 권혜정 · 배호정 · 윤미혜
경기도보건환경연구원

Monitoring of Antimicrobial and Preservatives in Dentifrice

Seong-Bong Lee, Beom-Ho Kim*, Hong-Rae Jung, So-Hyun Lee, Hye-Jung Kwon, Ho-Jeong Bae, and Mi-Hye Yoon
Gyeonggi Province Institute of Health and Environment
(Received March 31, 2016/Revised May 23, 2016/Accepted August 3, 2016)

ABSTRACT - The purpose of this study was to investigate present status of use about antimicrobial agent (triclosan, ethanol) and preservatives (sodium benzoate, methyl *p*-hydroxybenzoate, propyl *p*-hydroxybenzoate) in dentifrice. 75 samples including 16 mouthwashes were analyzed in this study. Contents of triclosan and preservatives were analyzed using by HPLC and ethanol was analyzed by headspace-GC. Preservatives were detected from total 37 samples, which are suitable for the legal limits in Korea. Methyl *p*-hydroxybenzoate was detected from 26 samples (0.003~0.19%), propyl *p*-hydroxybenzoate was detected from 11 samples (0.002~0.02%) and sodium benzoate was detected from 14 samples (0.1~0.3%), respectively. Methyl *p*-hydroxybenzoate was detected from 6 samples (0.03~0.19%), propyl *p*-hydroxybenzoate was detected from 1 samples (0.01%) and sodium benzoate was detected form 5 samples (0.1~0.2%) in 20 dentifrice for children. Triclosan was not detected from 75 samples. Ethanol was detected from 16 samples (4.9~21.9%) in 19 samples; among them three samples showed the higher contents (20.5~21.9%) but ethanol contents was not labeled in these samples.

Key words : dentifrice, preservatives, triclosan, ethanol

현대 치약은 1873년 미국 colgate가 향기가 있는 치약을 처음 선보였으며, 비누성분이 치약에 이용되다가 2차 대전 중에 합성물질로 대체되어 사용되었다[1]. 19세기 산업혁명 이후 세치제는 대량생산화가 시작된 이후 현재 다양한 세치제가 개발되어 판매되고 있다[2]. 우리나라에서 세치제는 치약으로 불리어지고 있으며, 치아표면을 세정하는 세정기능, 치아표면을 활택하게 하는 연마기능, 치아를 깨끗하게 유지하여 균의 번식을 방지하는 구강병 예방 기능, 입안을 청결히 하여 입냄새를 제거하는 구취기능 등의 작용을 포함하고 있다. 최근에는 구강병 예방 및 치료효과를 나타내는 물질을 첨가한 제품, 미용효과를 지닌 제품 등 새로운 기능성 제품들에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있다[3-7].

파라옥시벤조산은 주로 화장품, 식품, 약품 등에 미생물의 성장을 억제하고 보존 기간을 증가시키는데 이용되는 살균성 보존제로 일반적으로 독성을 갖지 않는 것으로 알려져 1920년 중반에 약품에 처음 사용된 이래 오랫동안 사용되고 있다[8-10]. 파라옥시벤조산류(메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 헵틸, 벤질)는 *p*-하이드록시벤조산(*p*-hydroxybenzoic acid, Fig. 1)의 알킬에스테르이며 일반적으로 사용되는 종류는 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필이다. 파라옥시벤조산은 낮은 농도에서도 곰팡이에 대해 살균작용이 효과적으로 나타나는데, 에스테르 그룹의 사슬길이가 길어질수록 살균활성은 증가하고 수용성은 감소한다[11-14].

파라옥시벤조산의 안전성에 대한 논란으로는 에스트로젠 유사활성을 가져 화장품을 통한 경피흡수를 통해 유방암과 상관성을 갖고 있다[15]는 논란과 파라옥시벤조산의 항안드로젠성 또한 수컷 생식계의 기능을 방해하는 것으로 알려졌다[16]는 것이다. 그러나 이와 상반된 견해도 있으며 국제암연구소(IARC)에서는 발암물질로 지정하지 않았지만 여전히 논란은 계속되고 있다.

파라옥시벤조산의 각국 규제사항은 우리나라에서는 치약제에서 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필 0.2%,

*Correspondence to: Beom-Ho Kim, Gyeonggi Province Institute of Health and Environment, 95, Pajangcheon-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16205, Korea
Tel: 82-31-250-2560, Fax: 82-31-250-2569
E-mail: ko5314@gg.go.kr

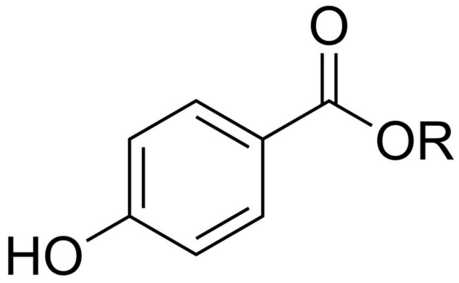

Fig. 1. The chemical structure of *p*-hydroxybenzoic acid. R, an alkyl group.

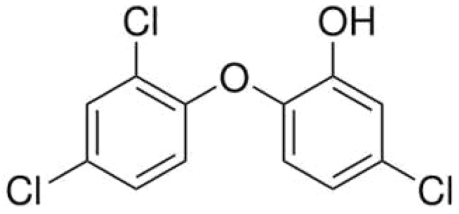

Fig. 2. The chemical structures of triclosan.

파라옥시벤조산메틸나트륨 0.2%, 파라옥시벤조산프로필나트륨 0.1% 이하로 사용할 수 있으며 다른 종류의 보존제를 배합하는 경우 단일성분 최대량 이하로 사용 할 수 있다. 유럽연합은 화장품에서 파라옥시벤조산(메틸・에틸・프로필・부틸)에 대하여 단일사용 시 0.4%, 혼합사용 시 0.8%를 사용할 수 있다. 일본은 의약외품 및 화장품에 혼합하여 1.0% 이하로 사용할 수 있다.

트리클로산(triclosan, Fig. 2)은 1968년 Ciba- Geigy에서 개발하여 안전성 시험으로 인해 세상에 알려졌다. 이 후 EPA에 1969년 처음으로 항균제로 등록 되었으며 1970년대부터는 병원에서 의료처치 전 손을 소독하기 위해 트리클로산이 함유된 비누가 사용되었다. 이 후에 트리클로산의 활용이 상업적으로 확장되면서 항균작용을 기반으로 비누, 샴푸, 치약, 구강세정제, 세탁세제, 섬유유연제, 화장지, 탈취제 등에 살균보존제로 사용되고 있다[17].

트리클로산은 안전성에 대한 문제점도 보고되고 있다. 호르몬과 비슷한 구조를 가지고 있어 체내에서 호르몬과 관련된 신호전달을 비정상적으로 교란시키고, 호르몬 수용체에 결합하여 여러 종류의 암 증식과정을 촉진시킨다고 알려져 있다[18-20].

본 연구에서는 각종 언론매체 및 소비자단체 등에 의해 안전성에 대해 문제 제기된 치약제 중 항균성분인 트리클로산과 에탄올, 보존제 벤조산나트륨과 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필의 사용 여부 및 표준제조기준 준수를 확인하여 유통 치약제의 관리와 소비자의 구매에 유용한 정보를 제공하고자 실시하였다.

Materials and Methods

실험재료

시중에 유통되고 있는 페이스트 및 액상형 치약 등 총 75품목(구중청량제 16품목 포함)을 대상으로 본 연구를 수행하였다. 이 중 유아・어린이용 제품은 총 20품목이었다.

표준품 및 시약

파라옥시벤조산메틸(methyl *p*-hydroxybenzoate, mPHBA), 파라옥시벤조산프로필(propyl *p*-hydro-xybenzoate, pPHBA)은 Dr. Ehrenstofer (Augsburg, Germany)사의 standard를 구매하여 사용하였으며, 벤조산나트륨(sodium benzoate), 트리클로산(triclosan)은 U.S. Pharmacopeia (Rockvile, MD, USA)사의 제품을 구매하여 사용하였다. 에탄올(ethanol)은 Burdick & Jacson (SK chemicals, Korea)사에서 구매하여 사용하였다. 이외의 전처리에 필요한 시약인 메탄올(methanol)과 아세토니트릴(acetonitrile)은 Burdick & Jackson사의 제품을 사용하였으며, 물은 증류하여 제조한 초순수를 사용하였다.

장비

시료 전처리에 초음파장치(Branson Ultrasonics, USA)을 사용하였다. 정량분석에 사용된 HPLC system으로 트리클로산 분석은 Agilent 1260 (Agilent Technologies, Germany), 보존제 분석은 Waters alliance (Waters Corporation, USA)로 PDA검출기를 사용하였으며, 에탄올 분석은 GC-FID (6890N, Agilent Technologies, USA)를 사용하였으며 시료주입은 headspace sampler (G1888, Agilent Technology, Italy)를 사용하였다. 보존제와 트리클로산 분석에는 CAPCELL PAK C18 (250 mm*4.6 mm, 5 μm) column을 사용하였고, 에탄올 분석에는 HP-INNOWAX column (60 m*0.32 mm, 0.25 μm)을 사용하였다.

보존제 정량

시험법은 대한민국약전 일반시험법 보존제 시험법에 따라 수행하였다. 벤조산나트륨은 53.1 mg (100.0%)을 정확하게 취하여 메탄올을 가해 100 mL로 만들어 표준원액으로 하였다. 파라옥시벤조산메틸과 파라옥시벤조산프로필은 각각 10.5 mg (99.5%), 10.4 mg (99.5%)을 정확하에 취하여 메탄올을 가해 100 mL로 만들어 표준원액으로 하였다. 각각을 5단계 희석하여 벤조산나트륨은 2.1~53.1 mg/L, 파라옥시벤조산메틸은 1.0~52.2 mg/L, 파라옥시벤조산프로필은 1.0~51.7 mg/L 농도로 하여 표준액으로 하였다. 정량시험을 위한 검액은 검체 약 0.5 g을 취하여 물 10 mL을 넣고 2시간 초음파처리한 후 실온으로 식혀 메탄올을 넣어 100 mL로 하고 이 액을 여과하여 검액으로 하였다. HPLC 분석조건은 Table 1과 같다.

Table 1. Operation conditions of HPLC

Parameter	Sodium benzoate	*mPHBA and **pPHBA
Column	CAPCELL PAK C18 (250 mm*4.6 mm, 5 μm)	CAPCELL PAK C18 (250 mm*4.6 mm, 5 μm)
Detector	PDA, 254 nm	PDA, 254 nm
Mobile phase	MeOH (0.01 mol/L $NH_4H_2PO_4$) Tetrahydrofuran DW (225 : 60 : 715), pH 3.4 with phosphoric acid	ACN·DW·Anhydrous Acetic acid (55:44:1)
Flow rate	1.0 mL/min	0.7 mL/min
Injection volume	20 μL	10 μL

*mPHBA : methyl *p*-hydroxybenzoate, **pPHBA : propyl *p*-hydroxybenzoate

Table 2. Operation conditions of HPLC

Parameter	Triclosan
Column	CAPCELL PAK C18 (250 mm*4.6 mm, 5 μm)
Detector	PDA, 280 nm
Mobile phase	MeOH·DW·Phosphoric acid (750:250:1)
Column temp.	45°C
Flow rate	1.0 mL/min

트리클로산 정량

시험법은 의약외품에 관한 기준 및 시험방법 중 일불소인산나트륨・트리클로산・이산화규소 페이스트 항의 트리클로산 분석법에 따라 실험하였다. 트리클로산을 13.4 mg (99.6%) 칭량하여 80% 메탄올에 넣어 녹여 100 mL로 만들어 표준원액으로 하고 이 액을 각각 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL취하여 80% 메탄올 40 mL 넣고 물을 넣어 100 mL로 하여 표준액으로 하였다. 검액은 검체 약 5 g을 취하여 80% 메탄올에 넣어 녹여 100 mL로 한 다음 여과하고 여액 20 mL를 취하여 50 mL 용량플라스크에 넣고 물을 넣어 50 mL로 하였다. HPLC 분석조건은 Table 2와 같다.

에탄올 정량

시험법은 대한민국약전 일반시험법 알코올수 측정법 제2법 기체크로마토그래프법에 따라 실험하였다. 에탄올을 15 ± 2°C에서 정확하게 50 mL를 취하여 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액을 표준원액으로 하여 각각 2 mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL, 40 mL, 50 mL를 취하고 내부표준액(아세토니트릴용액(3 → 50)) 10 mL를 넣고 물을 넣어 100 mL로 하여 표준액으로 하였다. 검액은 15 ± 2°C에서 정확하게 25 mL를 취하여 물을 넣어 50 mL로 하고 이 액 25 mL를 취한 후 내부표준액 10 mL를 넣고 물을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 하였다. 검액 및 표준액 5 mL를 취하여 알코올수 측정법의 수동 전처리법을 이용하여 GC로 분석하였으며 분석조건은 Table 3과 같다.

Results and Discussion

정량법 검토

표준액을 5회 반복 측정하여 검량선을 구해 1차 회귀방정식(y = Sx + b)으로 결정계수(determination coefficient, R^2)를 구하고 직선성(linearity)을 검토하였으며 Table 4에 나타내었다. 결정계수는 보존제인 벤조산나트륨은 1.000, 파라옥시벤조산메틸은 1.000, 파라옥시벤조산프로필은 1.000, 트리클로산은 0.9993, 에탄올은 0.9999로 직선성이 우수한 것으로 나타났다. 벤조산나트륨, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 트리클로산, 에탄올 표준액을 6회 반복 측정하여 구한 정밀도를 Table 4에 나타내었다. 벤조산나트륨 21.2 mg/L, 파라옥시벤조산메틸 10.4 mg/L, 파라옥시벤조산프로필 10.3 mg/L, 트리클로산 4.0 mg/L, 에탄올 5.0%의 농도에서 상대표준편차 0.2%~0.7%로 양호하게 나타났다. 정확성(accuracy)을 확인하기 위하여 대상물질이 검출되지 않은 시료에 보존제, 트리클로산은 사용한도, 에탄올은 10%가 되도록 첨가하여 회수율을 확인한 결과를

Table 3. Operation conditions of Headspace sampler and GC

Parameter	Headspace sampler	Parameter	GC
Oven temp.	50°C	Column	HP-INNOWAX (60 m*0.32 mm, 0.25 μm)
Loop temp.	80°C	Inlet temp.	250°C
Transfer line temp.	90°C		
Equilibration time	10 min	Oven temp.	60°C
Shake	High	Detector temp.	250°C
Pressurization time	0.15 min	Split ratio	50 : 1
Vent (loop fill) time	0.15 min		
Loop equilibration time	0.05 min	Carrier flow	1 mL/min, N_2
Injection time	0.03 min		

Table 4. Result of LOD, LOQ, linearity, precision and accuracy

Parameter		Sodium benzoate	mPHBA	pPHBA	Triclosan	Ethanol
LOD		0.2 mg/L	0.03 mg/L	0.03 mg/L	0.1 mg/L	0.2%
LOQ		0.8 mg/L	0.1 mg/L	0.1 mg/L	0.3 mg/L	0.5%
Linearity(r^2)		1.0000	1.0000	1.0000	0.9993	0.9999
Precision (RSD %, n = 6)		0.6	0.2	0.2	0.7	0.7
Accuracy (n = 3)	Conc.	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	10%
	Recovery (%)	100.11	92.05	103.42	98.85	100.76
	RSD (%)	0.82	1.06	0.86	0.19	1.16

Table 5. Results of analysis in dentifrice and toothwashes

	Sodium benzoate	mPHBA	pPHBA	Triclosan	Ethanol
Detected samples No.	14*	26*	11*	Not detected*	16**
Content (%)	0.1~0.3	0.003~0.19	0.002~0.02	-	4.9~21.9
Labelling No.	3	11	11	-	3

*results of total 75 samples, **results of total 19 samples

Table 6. Results of analysis in dentifrice and toothwashes for children

	Sodium benzoate	mPHBA	pPHBA	Triclosan	Ethanol
Detected samples No.	5*	6*	1*	Not detected*	1** (bubble toothpaste)
Content (%)	0.1~0.2	0.03~0.19	0.01	-	-
Labelling No.	3	11	11	-	1

*results of total 20 samples, **results of total 3 samples

Table 4에 나타내었다. 회수율은 92.05~103.42%로 양호한 결과를 확인하였다.

검출한계(limit of detection, LOD)와 정량한계(limit of quantification, LOQ)는 직선성 시험에서 구한 1차 회귀방정식으로 검량선의 기울기(S)를 구하고 반응의 표준편차(σ)를 이용하여 아래 식으로 구하였으며 Table 4에 나타내었다.

$LOD = 3.3 \times \sigma/S$

$LOQ = 10 \times \sigma/S$

정량한계는 각각 벤조산나트륨 0.8 mg/L, 파라옥시벤조산메틸 0.1 mg/L, 파라옥시벤조산프로필 0.1 mg/L, 트리클로산 0.3 mg/L, 에탄올 0.5% 이었다.

보존제 정량 결과

총 75품목을 대상으로 보존제를 분석한 결과는 Table 5와 같이 파라옥시벤조산메틸은 26품목에서 0.003~0.19%, 파라옥시벤조산프로필은 11품목에서 0.002~0.02%, 벤조산나트륨은 14품목에서 0.1~0.3% 농도로 검출되었다. 이는 의약외품 품목허가・신고・심사 규정[21] 중 치약제의 보존제 허용범위인 파라옥시벤조산메틸 0.2%, 파라옥시벤조산프로필 0.2%, 벤조산나트륨 0.3%에 적합하였다. 구중청량제는 의약외품 외용제류(보존제 허용범위: 벤조산으로서 0.5%, 파라옥시벤조산으로서 단일성분 0.4%, 혼합사용의 경우 0.8%)로 규정되어 있지만 치약제의 보존제 허용범위 이하로 검출되었다. 보존제로 파라옥시벤조산(메틸, 프로필)을 사용한 치약은 26품목이었으며 벤조산나트륨을 사용한 제품은 14품목으로 치약 제품의 보존제로 파라옥시벤조산이 더 많이 쓰여지는 것으로 나타났다. 보존료 사용 제품 중 파라옥시벤조산과 벤조산나트륨이 동시에 검출된 치약은 2품목이었다.

Table 6은 어린이용 제품의 보존제 사용결과를 나타낸 것으로 20품목 중 파라옥시벤조산메틸은 6품목에서 0.03~0.19%, 파라옥시벤조산프로필은 1품목에서 0.01%의 농도로 검출되었고, 벤조산나트륨 또한 5품목에서 0.1~0.2% 농도로 검출되었다. 어린이용 치약은 파라옥시벤조산과 벤조산나트륨이 동시에 검출된 제품은 없었다.

트리클로산 정량 결과

총 75품목을 분석한 결과 트리클로산은 검출되지 않았으며 표시된 제품도 없었다. 과거에는 트리클로산을 함유한 치약이 있었지만 2014년 트리클로산 유해성 논란 이후로 사용을 하지 않는 것으로 사료된다.

에탄올 정량 결과

액상형 제품(구중청량제 16품목 포함)을 대상으로 에탄올 함량을 분석한 결과 19품목 중 16품목에서 4.9~21.9%

농도로 에탄올이 검출되었다. 검출된 16품목 중 3품목의 에탄올 함량은 20.5~21.9%으로 나타났다. 이 결과에서 일부 제품의 알코올 함량이 현재 시판되는 소주보다 높은 것을 알 수 있었으며, 이 중 에탄올 함량이 표시된 제품은 없었다. 거품형 치약 2품목에서는 에탄올이 각각 4.9%, 5.7% 농도로 검출되었다. 어린이용 구중청량제는 2건 모두 에탄올이 검출되지 않았다.

표시사항 검토

본 연구에 사용된 시료 75품목 중 보존제 사용을 표시한 제품은 3건이었다. 현재 우리나라의 표시기준을 살펴보면, 의약품에는 주성분과 보존제 등이 함량까지 표시되어 있으나, 의약외품에는 주성분만 표시되고 함량 및 보존제 등은 표시되지 않고 있으며, 화장품에는 전성분명이 표기되어있다. 최근 건강이나 안전에 대한 관심이 높아지면서 소비자들의 안전추구 구매 패턴이 식품에서 생활용품, 화장품 등으로까지 확대되고 있으며, 소비자단체 등은 의약외품 및 공산품에 성분표기가 정확하게 되어 있지 않은 것을 문제로 제기하고 있다.

액상 및 페이스트 치약 75품목 중 보존제 사용을 표시한 제품은 3품목이었고. 무파라벤 문구 표시된 어린이용 제품은 8품목이었으며, 이들 제품에서 파라옥시벤조산류는 검출되지 않았지만 5품목에서 벤조산나트륨이 검출되었다. 무방부제 문구 표시된 어린이용 제품은 3품목이었으며 3품목 모두 보존제는 검출되지 않았다.

총 19품목의 액상치약 및 구중청량제 중 에탄올 함량이 표시된 제품은 1품목이었고, 에탄올무첨가 문구 표시 1품목, 저알코올 문구 표시 1품목이 있었다. 저알코올이란 기준은 따로 정해진 바는 없으며, 제조회사에서 임의로 표기한 것으로 판단되며 에탄올 함량은 5.5%로 나타났다. 에탄올 함량표시에 대해서는 규정되어 있지 않아 제품 중 알코올 함량을 소비자는 알 수가 없다. 소비자 선택권을 위해 함량표시도 병행 되어야 할 것으로 사료된다.

국문요약

경기도내 유통중인 75품목의 페이스트 및 액상형 치약 및 구중청량제 제품에 대하여 항균 성분인 트리클로산과 에탄올 및 보존제인 파라옥시벤조산(메틸, 프로필), 벤조산나트륨에 대해 사용여부 및 표준제조기준 준수 여부를 조사하였다. 이를 위해 HPLC, GC를 이용하여 정량시험을 실시하였다. 보존제 검사결과 총 37품목이 검출되었으며 이 중 파라옥시벤조산메틸은 26품목에서 0.003~0.19%, 파라옥시벤조산프로필은 11품목에서 0.002~0.02%, 벤조산나트륨은 14품목에서 0.1~0.3%의 농도로 검출되었다. 파라옥시벤조산과 벤조산나트륨이 동시에 검출된 치약은 2품목이었다. 어린이용 치약 20품목 중 파라옥시벤조산메틸은 6품목에서 0.03~0.19%, 파라옥시벤조산프로필은 1품목에서 0.01%, 벤조산나트륨은 5품목에서 0.1~0.2%의 농도로 검출되었다. 이 중 무파라벤 문구 표시된 제품은 8품목이었으나 벤조산나트륨이 5품목에서 검출되었다. 트리클로산은 75품목 모두 불검출이었으며 에탄올은 19품목 중 16품목에서 4.9~21.9%의 농도로 검출되었다. 이 중 3품목은 20.5~21.9%로 함유량이 높게 나타났으며 거품형 치약 2품목에서도 에탄올이 각각 4.9%, 5.7%의 농도로 검출되었다. 에탄올 함량이 표시된 제품은 1품목이었으며 에탄올무첨가 문구 표시 제품 1품목, 저알코올 문구 표시 제품 1품목이었다.

본 연구결과 유통되고 있는 치약제 및 구중청량제에서 검출된 보존제는 치약제의 허용범위 이하로 사용되고 있었다. 트리클로산은 검출되지 않았으며, 에탄올은 대부분의 구중청량제에서 사용되었으나 함량이 표시되어 있지 않았다. 의약외품인 치약제 및 구중청량제는 의약품과 달리 현행 규정상 전 성분 표시가 되지 않고 있으며, 주성분만 기재 의무화 되어있다. 보존제의 경우 75품목 중 3품목에서 주의사항에 사용여부가 표시되어 있었다. 따라서 소비자들의 알권리와 제품 선택권을 위해 제품에 전 성분 표시 기재가 되어야 할 것으로 사료된다. 또한 에탄올 함량이 주류인 소주보다 높게 나타난 제품이 있어, 이러한 경우 함량 표시도 병행되어야 할 것으로 사료된다.

References

1. Euromonitor: Oral Hygiene-Cosmetics and Toiletries in South Korea, pp. 1-11 (2004).
2. Park J.H.: The effect of the flouride dentifrice in dental caries. Unpublished master's thesis, Chonnam National University, Gwangju (2010).
3. Jang J.H., Park Y.D., Ryu D.Y.: The effect of garlic extract on antibacterial activity of periopathogens. *J. Korean Soc. Dent. Hyg.*, **12**(3), 631-640 (2012).
4. Nam S.H., Choi J.O.: Efficacy and Evaluation of Tooth Stain with Various pH Beverages Following Whitening Dentifrice. *J. Dent. Hyg. Sci.*, **13**(2), 191-196 (2013).
5. Ahn J.H., Kim J.H., Kim, J.H.: Tooth whitening maintence efficacy of dentifrices containing several active ingredients in vitro and in vivo. *J. Korean Acad. Oral. Health*, **15**(2), 325-332 (2015).
6. Ko H.Y., Kang S.M., Kwon H.K., Kim B.I.: Evaluation of fluoride bioavailability in toothpastes. *J. Korean Soc. Dent. Hyg.*, **39**(2), 81-87 (2015).
7. Kim B.R., Ko H.Y., Han S.Y., Kim H.E., Jung E.H., You AR., Ha W.H., Kwon H.K., Kim B.I.: Efficacy of dentifrices containing policresulen in controlling dental plaque and gingivitis formation. *J. Korean Acad. Oral. Health*, **39**(4), 267-272 (2015).
8. Golden, R., Gandy, J. and Vollmer, G.: A review of the endo-

crine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev Toxicol.*, **35**, 435-458 (2005).
9. Frederiksen, H., Taxvig, C., Hass, U., Vinggaard, A.M. and Nellemann, C.: Higher levels of ethyl paraben and butyl paraben in rat amniotic fluid than in maternal plasma after subcutaneous administration. *Toxicol. Sci*., **106**, 376-383 (2008).
10. Mizuno, H., Hirai, H., Kawai, S. and Nishida, T.: Removal of estrogenic acitivity of iso-butylparaben and n-butylparaben by laccase in the presence of 1-hydroxybenzotri- azole. *Biodegradation*, **20**, 533-539 (2009).
11. Sabalitxchka, T. and Neufeld Crzelliter, R.: Behavior of p-hydroxybenzoic acid in human body. *Arzneimittel-Forsch*, **4**, 575-579 (1954).
12. Harvey, P.W. and Darbre, P.: Endocrine Disrupters and Human Health: Could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women?. *J. Appl. Toxicol*., **24**, 167-176 (2004).
13. Darbre, P.D. and Harvey, P.W.: Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol.,* **28**, 561-567 (2008).
14. Tavares, R.S., Martins, F.C., Oliveira, P.J., Ramalho-Santos, J. and Peixoto, F.P.: Parabens in male infertility - Is there a mitochondrial connection?. *Reprod. Toxicol.*, **27**, 1-7 (2009).
15. Darbre, P.D., Byford, J.R., Shaw, L.E., Horton, R.A., Pope, G.S. and Sauer, M.J.: Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. *J. Appl. Toxicol.*, **28**, 561-567 (2002).
16. Oishi, S.: Effects of butylparaben on the male reproductive system in rat. *Toxicol. Ind. Health*, **17**, 31-39 (2001).
17. Thompson, A., Griffin, P., Stuetz, R. and Cartmell, E.: The fate and removal of triclosan during wastewater treatment. *Water Environ. Res.*, **77**, 63-7 (2005).
18. Lim H.D.: Risk Assessment for Toothpaste Product containing Triclosan. Unpublished master's thesis, Chungbuk National University, Cheongju (2015).
19. Nik, v., Rachel, C.S., Heather, O., Heidi, W., David, J.C., Mark, P.G., Graham, V.A. and Caren, C.H.: The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat. Toxicol.*, **80**(3), 217-227 (2006).
20. Kim S.H.: Effect of triclosan on the proliferation of breast and prostate cancer cells and breast cancer suppressive mechanism of kaempferol. Unpublished master's thesis, Chungbuk National University, Cheongju (2015).
21. Ministry of Food and Drug Safety : Regulations on the Approval, Notification, and Evaluation of Quasi-Drugs, MFDS Notice No. 2015-69 (2015).