Diethyl Ether 의 불순물에 관한 연구

연세대학교 의과대학 마취과학교실

정 화 성

=Abstract=

Study on the Impurities in Anesthetic Diethyl Ether

Wha Sung Chung

Department of Medical Science, The Graduate School, Yonsei University.

The impurities of diethyl ether are mainly acetic aldehyde and ether peroxide. Other impurities are sulfuric acid, sulphur dioxide, mercaptane and ethyl ester. It was believed that these impurities are produced during production and storage.

When we use ether containing impurities, inhalation of excessive peroxide can cause salivation, profuse bronchial secretion, lung edema and pneumonia.

Excessive aldehyde also irritates the mucous membrane and can cause lacrimation, photophobia, conjunctivitis, an oppressive feeling of the chest, severe cough, headache, unconsciousness, bronchitis and pneumonia.

It is well known that the deterioration of ether is favoured by contact with air, heat and sunlight. There are two opposite opinions on reuse of ether. Baskerville(1910) claimed that it should not be used for anesthesia twenty-four hours after the container is opened. However Harry and David Gold(1934) showed that, in ordinary anesthetic ether cans which were opened many times and stoppered with cork, the contents remaining pure by very delicate chemical tests for the usual impurities, aldehyde and peroxide, during a period of months.

In order to measure the impurities of ether, four brands of ether for anesthesia were randomly selected for analysis. Type of containers and date of production in each group are as follows:

Group I : Kong Shin Pharmaceutical Co. LTD., so called Korean made ether, 140 ml in brown bottle one month old.

Group II : May & Baker LTD., made in England, 100g(140 ml) can.

Group III : Mallinckrodt Chemical Works, made in U.S.A., 1/4lb(113.4 gm) can.

Group IV : Showa Co., so called Japan made ether, 160 ml in brown bottle, fourteen months old in three samples and four years and six months old in another three samples.

They were analysed by chemical tests for peroxide, aldehyde and acetic acid just after the containers were opened(zero day) and one, two, four, six and eight days later.

Ethyl alcohol was analysed by gas chromatography.

The results were as follows;

Ether peroxide: Threshold limit value for U.S.P. is 7.1 microgram/10 ml ether (0.025 mg of hydrogen peroxide/25 gm ether). In group I and III, they were within this value from zero to eight days but in group II and IV, they exceed this value already on zero day.

Aldehyde: Threshold limit value in U.S.P. is 0.007 mg/20 ml ether(formaldehyde 0.0005%). In group I, there was nothing on zero day but after twenty-four hours it exceed threshold limit

value and increased day by day up to eight days.

In groups II, III and IV, they exceeded this value already on zero day, and increased day by day up to eight days but were below maximum allowable concentration for U.S.P.

Acidity: The incidence was slightly increased day by day up to eight days but all were within normal range.

By gas chromatography, analysis showed 4% ethyl alcohol in group III and IV.

On the other hand, to ascertain the interrelationship between the production of impurities and the existence of alcohol or H_2O_2 in ether, 3% alcohol(group A), 6% alcohol(group B), H_2O_2 (600 microgram%)(group C), and H_2O_2 with 3% alcohol together(group D) were added to ether respectively.

In four groups, immediately after one, two, four, six and eight days after the containers were opened, they were analysed for peroxide, aldehyde and acidity.

Peroxide: This was increased in all groups just after adding, and increased further day by day up to eight days when the increase was marked. Especially in group D, it increased sharply.

Aldehyde: It was increased in all groups just after adding, and thereafter increased or decreased irregularly day by day up to eight days by which time it had increased markedly.

Acidity: It was increased in all groups up to one and/or two days, thereafter decreased day by day up to eight days. However none of the groups exceeded the threshold limit value of 0.4 ml of N/50 NaOH.

It was concluded that:

1. Impurities in ether for anesthesia are influenced by type of container for storage, date of its production, and duration after container is opened.
2. Ether for anesthesia should not be used for this purpose, if the original container has been opened longer than twenty four hours.
3. The production of impurities in ether was influenced by the presence of alcohol in ether.
4. It would be better to analyse the ether for impurities by chemical tests prior to clinical use.

I. 서 론

Diethyl Ether (이하 ether로 약함)는 13세기경 R. Lullus에 의해 처음으로 알려졌고 1540년 Valerius Cordus에 의해 alcohol과 농황산(H_2SO_4)을 혼합 탈수시켜 제조하는 방법이 기술되었으며 (Wylie 및 Churchill-Davidson, 1972), 1730년 August Siegmund Frobenius는 이것을 "Aether"라 명명하였다(한 및 이, 1965).

그후 1842년 1월 Crawford W. Long은 그의 집에서 시행한 수술에 이를 사용한바 있으나 불행히도 이 사실은 세상에 알려지지 않았고, 1846년 William Morton이 Massachusetts 종합병원에서 시행한 ether의 공개시범후 비로서 널리 인식되게 되었다(Wylie 및 Churchill-Davidson, 1972).

그후 London에도 이 사실이 알려져서 Boot와 Squire가 대학병원에서 외과수술 환자에 사용하였고(한 및

이, 1965), 1893년 제22회 독일 외과학회에서는 ether마취시 사망율이 chloroform마취때보다 통계적으로 적다는 것이 보고된 후, 넓은 안전도를 갖고있는 마취제로 인정되었고, 그후 널리 보급되어 오늘날까지 사용돼 왔다.

그런데 ether는 제조과정 및 보관방법에 따라 acetaldehyde, ether peroxide, alcohol, sulfuric acid, sulphur dioxide, mercaptane 및 ethyl ester 등의 분해산물이 생길 수 있다. 그결과 마취작용이 감소돼 만족한 마취를 유도할 수 없다가 또는 그 독성으로 인하여 소량 사용시에도 허탈이 온다(Cotton, 1917)는 등의 보고가 있다. 그래서 Baskerville(1910)는 일단 사용하다 남은 ether는 24시간 후에는 다시 사용하지 않는 것이 좋다고 시사한바 있으나 Hediger 등(1940)은 개봉후 약 1개월 정도는 사용해도 무방하다고 하였고, Gold 및 Gold(1934)는 수차 사용하던 ether라해도 cork 마개로 용기를 잘막아 보관해 놓으면 ether의 산화가 촉진되

지 않으므로 수개월 동안은 상관없다는 상반된 주장을 하고 있다.

우리나라에서는 근래 새로운 각종 마취제가 도입되어 임상에서 사용되고 있음에도 불구하고 ether는 아직도 그 넓은 안전도와 경제적인 이점 때문에 가장 많이 사용되고 있는 실정이라 하겠다.

그러나 이 약물의 공급이 주로 수입품에 의존하고 있으며 근래 그 적시공급이 곤란해짐에 따라 소위 우리나라에서 생산된 마취용 ether도 점차 사용돼가고 있는 추세를 보이고 있다. 따라서 저자는 현재 시판되고 있는 수종의 국산 및 외국산 ether의 불순도 및 공기에 노출시킨 후 시일의 경과에 따르는 불순물의 생산을 검토하고 또한 ether에 혼합되어 있는 alcohol 및 과산화물이 불순물 생성에 어떠한 영향을 미치는가를 추구하기 위하여 본 실험에 착수하였다.

II. 실험재료 및 방법

A. 실험재료

1. 시판 ether의 불순물에 대한 실험.

시판 ether를 제조원에 따라 아래와 같이 구분하여 실험하였다. 즉,

제 I 군: 시판 마취용 ether로써 소위 국산으로 주식회사 공신약품 공업사 제품이다. 갈색 유리병에 140 ml가 담겨 있었고 플라스틱 마개로 막은 위에 베크라이트 뚜껑이 덮였으며 실험 1개월 전에 제조된것을 사용하였다. 그리고 같은제품으로 실험 5개월 전에 제조된것을 사용하여 보관기간에 따르는 변화를 비교 관찰하였다.

제 II 군: 시판 영제 마취용 ether로서, May & Baker 제품으로 can에 100 gm(140 ml)이 밀봉돼 있었다.

제 III 군: 시판 미제 마취용 ether로써 Mallinckrodt Chemical Works 제품으로 can에 1/4 Lb(113.4 gm)가 밀봉돼 있었다.

제 IV 군: 시판 마취용 ether로 소위 일제 Showa Co. 제품이다. 갈색 유리병에 160 ml씩 담겨 있었다. 6개의 실험표본군중 3개의 표본군은 실험 4년 6개월전에 제조되어 cork 마개로 막은 위에 베크라이트 뚜껑이 덮여 있었고 나머지 3개의 표본군은 실험 1년 2개월전에 제조되어 플라스틱 마개위에 베크라이트 뚜껑이 덮여 있었다.

2. 불순물 첨가군에 대한 실험.

Peroxide, aldehyde, acidity 등 함량이 타군에 비해 가장적은 전향 실험의 제 I 군에 해당하는 소위 국산 ether를 사용하여 불순물로써 alcohol 및 과산화수소를

아래와 같이 혼합, 4군으로 만들어 실험하였다. 즉,

A 군: Ether에 alcohol을 3% 첨가한군.

B 군: Ether에 alcohol을 6% 첨가한군.

C 군: Ether에 과산화수소(H_2O_2)를 600 $\mu g\%$ 첨가한군.

D 군: Ether에 alcohol을 3% 및 과산 화수소를 600 $\mu g\%$ 함께 첨가한군.

B. 실험방법

상술한바 각군(제 I, II, III 및 IV 군)에 있어서 불순물에 대한 실험은 공기에 노출시킨 직후와 제 1, 2, 4, 6 및 8일후에 각각 6개씩의 표본을 사용하여 peroxide, aldehyde, acidity 및 ethyl alcohol을 측정하였으며 그때 사용한 측정방법은 아래와 같다.

또한 불순물 첨가군(A, B, C 및 D 군)에서는 불순물 첨가 직후 및 제 1, 2, 4, 6 및 8일후에 각각 6개씩의 표본을 사용하여 peroxide, aldehyde, 및 acidity를 측정하였는데, 각 측정치는 사용한 소위 국산 ether의 시일경과에 따르는 각 불순물 함량을 공제하여 보정치를 구하였다.

1. Peroxide

대한약전에 기재된 방법에 따라 발색시약인 옥도가리(KI) 1 ml를 ether 10 ml에 가하여 10분간 혼합 방치후 분광분석계(Hitachi Model 101)로 파장 352 $m\mu$ 에서 optimal density를 측정하여 제 I 도의 표준곡선에 의하여 그농도를 산출 하였다. 과산화물의 표준물질로는 과산화수소(H_2O_2) (30%, 일본 임경약품주식회사제·대판시)를 사용하였으며 미국 연방 보건교육 후생성에서 채택된 대기오염 측정법(Selected Method for the Measurement of Pollutants, U.S. HEW, 1965)에 의하여 그농도를 표정하였다.

제 1도 Peroxide의 표준곡선

2. Aldehyde

대한약전(1965)에 기재한 방법에 따라 Nessler's NaCl 시약 7 ml 을 ether 20 ml 에 가하고 30분간 혼합 방치 후 분광분석제로 파장 560 m μ 에서 optimal density 를 측정하고 제 2 도의 formaldehyde 표준곡선에 의하여 그 농도를 산출하였다. Aldehyde 의 표준물질은 formaldehyde(36%, Matheson Coleman & Ball W. U.S.A.) 를 전기 미국의 대기오염 측정법에 의하여 그 농도를 표정하였다.

제 2 도 Formaldehyde 의 표준곡선

3. Acidity

대한약전(1965)에 기재된 방법에 따라 phenolphthalein 및 N/50 가성소다(NaOH) 적정법을 사용했으며 산을 중화시키는데 필요한 N/50가성소다액 소모 ml 을 측정하였다.

4. Ethyl alcohol

제 I, II, III 및 IV 군의 ether 를 공기에 노출시킨 직

후 표본 2.0 μ l 을 취하여 Gas Chromatography(Perkin Elmer, Model 881)를 사용하여 ethyl alcohol 의 함유 여부를 측정하였는 이때 column 은 20% polyethylene glycol 400 을 chromosorb W. AW. DMCS, 60~80 Mesh 에 coating 한 것을 사용하였다.

5. 보관기간 및 보관방법에 따르는 변화

제 I 군에서 보관기간은 다르나 보관방법이 동일했던 각각 6개의 표본군을 개봉직후 peroxide, aldehyde 및 acidity 를 측정하여 보관기간에 따르는 불순물의 함량을 비교 관찰하였다. 또한 제 IV 군에 있어서 보관기간 및 보관방법이 다른 각각 3개의 표본군을 개봉직후 peroxide, aldehyde 및 acidity 함량을 비교 관찰하였다.

III. 실험성적

A. 시판 마취용 ether 의 불순물

1. Peroxide

공기에 노출시킨 직후 및 시일의 경과에 따르는 peroxide 함량의 변화는 제 1 표와 같다.

U.S.P. 허용기준농도는 7.1 μ g/10 ml (0.025 mg of hydrogen peroxide/25 gm ether)인데, 제 I 및 III 군에서는 개봉직후 각각 평균 1.4 및 2.9 μ g/10 ml 이었으며 시일경과에 따라 점차 증가하여 제 8 일에는 각각 평균 5.9 및 4.6 μ g/10 ml 로 나타났다. 즉 제 I 및 III 군에서는 공기노출 직후에 비해 각각 약 400 및 200% 의 증가를 보였으나 허용농도 이내였다. 그러나 제 II 및 IV 군에서는 개봉직후 각각 평균 8.4 및 86.4 μ g/10 ml 로 이미 허용기준 농도를 초과하고 있었으며 시일경과에 따라 점차 증가하여 제 8 일째에는 각각 평균 13.1

제 1 표 시일경과에 따르는 Peroxide 함량의 변화

		(μg/10 ml)					
시일	실험군	I	II	III	IV	F ratio	P
	표본수	6	6	6	6		
0		1.4±0.49	8.4±1.04	2.9±0.49	86.7±18.13	4.4	<0.05
1		3.6±0.12	10.0±0.39	4.1±0.53		2.1	>0.05
2		5.2±0.17	11.8±0.66	4.3±0.36	85.3±24.62	3.1	<0.05
4		5.7±0.50	9.8±1.79	6.7±0.92	83.2±25.20	4.0	<0.05
6		5.8±0.65	12.1±0.41	5.2±0.32	108.1±34.81	3.8	<0.05
8		5.9±1.00	13.1±0.58	4.6±0.40	112.3±27.70	4.8	<0.05
F ratio		9.74	6.86	5.42	0.10		
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05		

F 95(5. 30)=2. 69

F 95(3. 20)=3. 1

제 2 표 시일경과에 따르는 aldehyde 함량의 변화

(mg/20 ml)

표본수 시일	실험군				F ratio	P
	I	II	III	IV		
	6	9	9	6		
0	0±0	0.5±0.08	1.0±0.10	14.9±5.30	0.4	>0.05
1	0.7±0.18	0.5±0.10	1.3±0.26	10.1±3.09	0.1	>0.05
2	0.5±0.23	0.7±0.17	0.9±0.13	5.8±3.13	0.6	>0.05
4	0.3±0.11	0.5±0.14	1.2±0.18	14.4±4.38	2.3	>0.05
6	0.5±0.17	0.5±0.09	1.2±0.16	17.1±5.78	1.1	>0.05
8	0.8±0.18	0.8±0.07	1.7±0.30	27.3±9.20	1.3	>0.05
F ratio	5.37	1.50	1.83	1.73		
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

F 95(5, 30)=2.69 F 95(3, 20)=3.1

및 112.3 µg/10 ml로 각각 약 40 및 35%가 더 증가하였다.

특히 제 IV군은 개봉직후 이미 제 I, II 및 III군의 약 62, 10 및 30배를 함유하고 있었다(제 3 및 4도 참조).

2. Aldehyde

공기에 노출시킨 직후 및 시일의 경과에 따르는 aldehyde 함량의 변화는 제 2 표와 같다.

U.S.P. 허용기준농도는 0.007 mg/20 ml(Formaldehyde 0.05 mg/10 gm, 0.0005%)인데 개봉직후 제 I 군에서는 전혀 aldehyde가 함유되어 있지 않았으나 제 II, III 및 IV군에서는 각각 평균 0.5, 1.0 및 14.9 mg/20 ml로 이미 허용기준농도를 초과하고 있었다. 제 I 군도 24시간 후에는 평균 0.7 mg/20 ml로 이농도를 초과하였으며 전군에서 시일의 경과에 따라 일률적인 경

제 4 도 시일경과에 따르는 peroxide 함량의 변화 (제 IV군)

향은 없었으나 제 8일째에는 제 I, II, III 및 IV군에서 각각 평균 0.8, 0.8, 1.7 및 27.3 mg/20 ml로 개봉직후에 비해 각각 약 80, 60, 70 및 100%의 증가율을 보였다(제 5도 참조).

제 3 도 시일경과에 따르는 peroxide 함량의 변화 (제 I, II 및 III군)

제 5 도 시일경과에 따른 aldehyde 함량의 변화.

제 3 표 시일경과에 따르는 acidity 의 변화

(ml/25 ml)

실험군 표본수	I	II	III	IV	F ratio	P
시일	6	6	6	6		
0	0.13±0.022	0.15±0.30	0.13±0.22	0.23±0.26	6	<0.05
1	0.11±0.16	0.16±0.30	0.13±0.32	0.25±0.20	1	>0.05
2	0.13±0.32	0.18±0.14	0.15±0.20	0.23±0.26	6	<0.05
4	0.15±0.40	0.20±0.25	0.20±0.25	0.28±0.58	1	>0.05
6	0.19±0.08	0.21±0.34	0.22±0.31	0.19±0.40	1	>0.05
8	0.21±0.24	0.21±0.34	0.22±0.25	0.32±0.37	11	<0.05
F ratio	6.1	3.2	7.0	1.2		
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

F95(5.30)=2.69

F95(3.20)=3.1

3. Acidity

공기에 노출시킨 직후 및 시일의 경과에 따르는 acidity 의 변화는 제 3표와 같다. 제 I, II, III 및 IV군에서 개봉직후 각각 평균 0.13, 0.15, 0.13 및 0.23ml/25ml 이던것이 시일의 경과에 따라 점차 증가하는 경향이 있었으며, 제 8일에는 각각 평균 0.21, 0.21, 0.22 및 0.32ml/25ml로 각각 약 40, 30, 40 및 30%가 증가 하였으나 전부 허용범위인 0.4ml/25ml 이내였다. 그중 제 IV군은 타군에 비해 처음부터 산도가 높았다(제 6도 참조).

제 6 도 시일경과에 따른 acidity 의 변화

4. Ethyl Alcohol

공기에 노출시킨 직후에 있어서 제 I 및 II군의 표본에서는 검출되지 않았고 제 III 및 IV군에서는 4%의 ethyl alcohol 이 검출되었다. 이를 도표로 표시하면 제 7도와 같다.

5. 보관기간 및 보관방법에 따르는 변화.

제 I군에서 제조후 약 1개월간 보관했던 표본군은

제 7 도 Ether 와 ethyl alcohol 의 gas chromatogram.

FID온도 : 65°C

Attenuation: ×20 K

Carrier gas: N₂ 40l/min., 50 psi

Chart 속도 : 0.5 inch/min

Gas Chromatography: Perkin Elmer. Model 881

peroxide 가 1.4 µg/10ml±0.49, aldehyde 는 0, 그리고 acidity 는 0.13 ml/25ml±0.22였으나 약 5개월간 보관했던 표본군은 peroxide 가 2.9 µg/10ml±1.10, aldehyde 는 0.4 mg/20ml±0.60 그리고 acidity 는 변화가 없었다.

제 IV군에서도 보관방법 및 제조 년월일에 따른 불순물의 함량을 또한 분석하여 보았든바 구성적은 제 4 표 및 제 8도와 같다. 즉 cork 마개를 막은위에 뚜껑을 덮어 약 4년 6개월간 보관했던 3개의 표본군은 개봉직후에 peroxide 가 25.4 µg/10ml 이던것이 제 8 일째에도 별로 증가하지 않았으며 aldehyde 는 12.5 mg/20 ml, acidity 는 0.23 ml/25 ml 이였고 나머지 3개의 표본군은 플라스틱 마개로 막은 위에 뚜껑을 덮어 약 1년 2

개월간 보관했던 것으로 개봉직후의 peroxide 함량은 121.7 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$ 로써 전자의 3개의 표본군에 비해 약 5 배량을 함유하고 있었으며 제 8 일째에는 170 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$ 로 30%의 증가를 보였으며, aldehyde는 17.2 mg/20 ml. 그리고 acidity는 0.24 ml/25 ml로 aldehyde 함량 역시

많았으나 acidity는 별차가 없었다.

제 8 도 제조년월일에 따른 peroxide 함량의 변화.
(제 IV 군)

제 4 표 보관기간 및 보관방법에 따른 변화

	보관기간	Peroxide	Aldehyde	Acidity
제 I 군	1 개 월	1.40	0	0.13
	5 개 월	2.9	0.4	0.13
제 IV 군	1년 2개월	121.7	17.2	0.23
	4년 6개월	25.4	12.5	0.24

제 5 표 불순물 첨가시의 peroxide 함량의 변화

						(ug/10 ml)	
시일	표본수	A	B	C	D	F ratio	P
		6	6	6	6		
0		9.0 $\pm$ 1.48	40.3 $\pm$ 0.70	37.0 $\pm$ 2.34	42.1 $\pm$ 1.55	76	<0.05
1		14.5 $\pm$ 1.29	35.2 $\pm$ 1.37	64.3 $\pm$ 4.11	96.9 $\pm$ 7.47	56	<0.05
2		23.6 $\pm$ 2.51	69.3 $\pm$ 3.19	110.6 $\pm$ 17.97	132.6 $\pm$ 8.70	18	<0.05
4		21.9 $\pm$ 1.78	91.1 $\pm$ 11.18			25	<0.05
6		23.1 $\pm$ 2.67	80.4 $\pm$ 6.18	123.6 $\pm$ 21.60	165.6 $\pm$ 4.76	23	<0.05
8		33.6 $\pm$ 2.31	96.1 $\pm$ 1.85	129.1 $\pm$ 5.06	203.9 $\pm$ 7.12	198	<0.05
F ratio		13	66	116	304		
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

F95(5.30)=2.69

F95(3.20)=3.1

F95(4.25)=2.79

제 6 표 불순물 첨가시 aldehyde 함량의 변화

						(mg/20 ml)	
시일	표본수	A	B	C	D	F ratio	P
		6	6	6	6		
0		1.3 $\pm$ 0.41	0.5 $\pm$ 0.20	0.6 $\pm$ 0.12	0.3 $\pm$ 0.19	2.8	>0.05
1		0.6 $\pm$ 0.56	0	0	0.2 $\pm$ 0.12	2.5	>0.05
2		0.1 $\pm$ 2.90	0.1 $\pm$ 0.05	0.3 $\pm$ 0.18	0.3 $\pm$ 0.15	1.0	>0.05
4		0.2 $\pm$ 0.08	0.9 $\pm$ 0.23	0.2 $\pm$ 0.14	0.4 $\pm$ 0.25	3.5	>0.05
6		0.3 $\pm$ 0.25	0.7 $\pm$ 0.23	0.1 $\pm$ 0.10	0.1 $\pm$ 0.25	2.0	>0.05
8		1.8 $\pm$ 0.53	0.1 $\pm$ 0.12	0.3 $\pm$ 0.09	0.2 $\pm$ 0.16	6.0	<0.05
F ratio		2.8	5	9	1.0		
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

F 95(5.30)=2.69

F 95(3.20)=3.1

제7표 불순물 첨가시 acidity의 변화

(ml/25 ml)

실험군 표본수	A	B	C	D	F ratio	P
시일	6	6	6	6		
0	0.05±0.01	0.07±0	0.10±0.02	0.17±0.02	11	
1	0.08±0.01	0.14±0.02	0.14±0.02	0.19±0.02	5	
2	0.10±0.02	0.14±0.02	0.15±0.02	0.17±0.02	2.3	
4	0.10±0.02	0.13±0.02	0.13±0.01	0.15±0.03	2.2	
6	0.08±0.02	0.09±0.02	0.09±0.01	0.11±0.02	0.9	
8	0.07±0.02	0.07±0.01	0.08±0.01	0.09±0.04	0.9	
F ratio	0.8	10	2.9	2.0		
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

F 95(5.30)=2.69

F 95(3.20)=3.1

B. 불순물 첨가시의 변화

1. Peroxide

불순물로서 600 µg% 과산화수소를 첨가 직후 및 시일의 경과에 따르는 peroxide 변화는 제5표와 같다.

전군에서 첨가 직후 이미 허용기준 농도를 초과하고 있었으며 시일의 경과에 따라 점차 증가하여 제8일째에는 A, B, C 및 D군에서 각각 평균 33.6, 96.1, 129.1 및 203.9 µg/10 ml로 개봉 직후 함량에 비해 각각 370, 130, 350 및 500%의 증가를 보였고(제9도), B군은 A군보다 그리고 C군은 B군보다 증가율이 높았으며 특히 D군에서는 급격한 증가를 보였다.

제9도 불순물 첨가시 peroxide 함량의 변화

2. Aldehyde

불순물 첨가 직후 시일의 경과에 따르는 aldehyde 함량은 제6표와 같다.

전혀 aldehyde가 함유되어 있지 않았든 대조군에 비해 첨가 직후 전군에서 약간의 증가를 보였으며 A군에

서는 제1 및 2일째에 약간 감소하였다가 그후 점차 증가하여 제8일째에는 1.8 mg/20 ml로 증가하였다. B, C 및 D군에서도 일률적인 아니나 비슷한 경향을 보였다(제10도 참조).

제10도 불순물 첨가시 aldehyde의 변화

제11도 불순물 첨가시 acidity의 변화

3. Acidity

불순물 첨가직후 및 시일의 경과에 따르는 acidity의 변화는 제 7표와 같다. A 및 C군에서 제 2일까지 B 및 D군에서는 제 1일까지 각각 증가하였다가 그후 감소하는 경향을 보였다(제 11도).

IV. 총괄 및 고안

Ether는 135°~140°C에서 ethyl alcohol에 농황산을 혼합 발수시켜 제조하며 그 과정은 아래와 같다.

그리고 그 성상은 무색 투명한 유동성액체이며 특이한 냄새와 달콤하고 뜨겁한 맛이 있으며 불점은 36.5°C이다. 그런데 이 ether의 불순물로서는 acetaldehyde, ether peroxide 및 acid 등이 저장중 분해되어 생성되는 것으로 알려져 있으며 그불순물의 생성과정은 Gold (1942)와 한 및 이(1965)가 기재한 것을 종합 검토해 볼때 아래와 같은 과정을 밟는 것으로 추측된다(제 8 표).

제 8 표 Ether의 산화과정

그리고 그외의 불순물로는 alcohol, mercaptane 및 ethyl ester 등이 생성된다.

이와 같은 불순물을 함유하고 있는 ether를 흡입시, 예컨대 과량의 peroxide를 흡입하면 타액 및 기관지 분비물이 증가되고 심할때는 폐수종 및 폐렴을 일으킨다고 하였다. 그리고 aldehyde는 점막을 자극하여 유루(lacrimation), 광선혐오(photophobia) 및 결막염을 초래하며, 고농도를 흡입하면 자각손상, 비열 및 무후

각증을 초래하며, 흉부 질식감과 심한 기침, 두통, 의식상실, 때로는 기관지염 내지는 폐렴을 일으킨다고 하였다(Oettingen, 1958). 그러나 이 불순물이 생체에 미치는 영향은 그 투여되는 시간에 따라 다른듯 하다.

Wylie 및 Churchill-Davidson(1972)은 동물에서 0.5%의 aldehyde는 별로 의의있는 병변을 보이지 않았으나 0.5%의 peroxide 및 1%의 mercaptane은 위장장애를 일으킬수 있다고 하였다.

본 실험에서 제Ⅳ군의 제 8일째의 peroxide 함량은 112.3μg/10ml로써 0.001123%였고, aldehyde의 함량은 27.3mg/20ml로써 0.1365%로 동물에서 증상을 나타낼 수 있는 농도에는 미달이었으나 인간에 있어서 증상을 일으킬 수 있는 농도인지의 여부는 앞으로 더 연구해야 될 과제이다.

제 9 표 개봉직후 불순물의 평균함량

실험군	불순물 Peroxide (μg/10 ml)	Aldehyde (mg/20 ml)	Acidity (ml/25ml)
I	1.4±0.49	0	0.13±0.22
II	8.4±1.04	0.5±0.08	0.15±0.30
III	2.9±0.49	1.0±0.1	0.13±0.22
IV	86.7±18.13	14.9±5.30	0.23±0.26

제 10 표 개봉후 8일간의 불순물 증가율

실험군	불순물 Peroxide(%)	Aldehyde (%)	Acidity (%)
I	400	80	40
II	40	60	30
III	60	70	40
IV	35	100	30

본실험에서 개봉직후 불순물 평균함유량 및 개봉후 제 8일째까지의 불순물증가율은 제 9 및 10 표와같이 제조후 1개월된 제 I군에서 만이 개봉직후 peroxide, aldehyde 및 acidity가 허용농도 이내였으며, 제 II군은 peroxide 및 aldehyde, 제 III군은 aldehyde, 제 IV군은 peroxide 및 aldehyde. 그리고 제 I군과 같은 제품으로써 제조후 5개월간 보관했던 표본군은 aldehyde가 각각 허용농도를 초과하여 현저한 양을 함유하고 있었다. 이와 같이 불순물의 함량이 실험군에 따라 상이한 이유를 고찰해보건대 우선 그 보관방법과 제조후의 보관기간에 관련이 있는것 같다. 즉 제 I군의 ether는 갈색유리병에 담아 플라스틱마개를 막았으나 제조후 1개월밖에 지나지않은 최근의 제품으로써 개봉직후

peroxide, aldehyde 및 acidity가 허용농도 이내였다. 그러나 같은 제품으로 같은 조건하에서 5개월간 보관된 다른 6개의 표본군은 aldehyde가 허용농도를 초과한 것으로 미루어보아 제Ⅰ군의 ether는 개봉하지 않은 상태에서 약 1개월간은 순도높게 유지됨을 보았다. 제Ⅱ군은 can에 밀봉돼 제조일자가 명시돼있지 않았으나 개봉직후 peroxide 및 aldehyde가 이미 허용농도를 초과하였던 것으로 미루어보아 제조시 산화방지 목적의 흑종 약품을 첨가했거나 또는 제조후 오랜시일이 경과한 것으로 사료된다. 제Ⅲ군역시 can에 밀봉됐고 제조일자가 명시되지 않았으며 개봉직후 aldehyde가 또한 허용농도를 초과하였던 것으로 미루어보아 제조시에 ether의 비등점을 다소 높여주고 자연연소를 막기 위해 첨가한 ethyl alcohol에 기인되거나 오랜시일이 경과한 것으로 사료되며 can에 밀봉해도 시일이 오래 경과하면 ether가 산화됨을 보았다. 제Ⅳ군은 갈색 유리병에 담겨있었는데, cork 마개를 막아 4년 6개월간 보관되었던 3개의 표본군은 개봉직후 peroxide 및 aldehyde가 이미 허용농도를 초과하였고, 플라스틱 마개로 막아 1년 2개월간 보관되었던 다른 3개의 표본군도 개봉직후 peroxide 및 aldehyde가 또한 허용농도를 초과하였으나 전자 3개의 표본군에 비해 약 5배의 peroxide를 함유하고 있었던 것으로 보아 cork 마개가 plastic 마개에 비해 ether의 산화방지에 우수함을 보았다.

Ether를 저장하는데 있어 cork 마개는 ether의 산화를 방지한다하며 따라서 can을 일단 개봉했다해도 cork 마개로 꼭 막아 놓으면 수주 내지는 수개월동안 불순물이 생성되지 않는다고 하였다(Gold 및 Gold, 1934, Hediger 등, 1940). 그런데 본실험의 제Ⅳ군에 있어서도 cork 마개를 막은 표본군에 있어서는 그보다 약 3년이나 후에 제조된 플라스틱 마개를 막은 표본군에 비해 peroxide 함량이 현저히 적었던 것으로보아 같은 제품이라도 저장방법에 따라 불순물 생성에 많은 영향을 줄을 알 수 있었다.

개봉후 시일경과, 즉 제 8 일째까지의 불순물 증가율은 peroxide는 개봉직후 함유량이 적었던 제Ⅰ군에서 400%로 가장 많은 증가를 보였고 당초에 함유량이 많았던 제Ⅳ군은 30%로 증가율이 적었던 것으로 보아 순도가 높을수록 산화되는 속도가 처음에는 빨리 일어나며 일단 불순물이 생성된 후에는 서서히 진행됨을 알 수 있었다.

Aldehyde는 제Ⅳ군에서 가장 많이 증가했고, acidity는 개봉직후에 비해 전군에서 약 30~40%의 증가를 보였다.

제Ⅳ군에 있어서 제 8 일째의 peroxide는 $112.3 \mu\text{g}/10 \text{ ml}$ 로 타군에 비해 최고함량으로 허용농도를 훨씬 초과하였으나 0.001123%로써 동물에서 임상증상을 나타낼수있는 범위인 0.5%에는 미달이었으며, aldehyde도 역시 $27.3 \text{ mg}/20 \text{ ml}$ 이 최고함량으로 허용농도를 훨씬 초과하였으나 0.192%로써 동물에서 특별한 임상증상이 나타나지 않은 범위인 0.5%에도 미달이었다.

그리고 제Ⅰ군에 있어서 제조후 1개월간 보관된것은 개봉당시 peroxide가 $1.4 \mu\text{g}/10 \text{ ml}$ 이었고 aldehyde는 전혀 함유하지 않았으며 acidity는 0.13 ml/25 ml이었으나, 제조후 5개월간 보관된 것은 개봉당시 peroxide가 $2.9 \pm 1.07 \mu\text{g}/10 \text{ ml}$ 이었고 acidity는 $0.13 \pm 0.041 \text{ ml}/25 \text{ ml}$ 로 허용농도 이내였으며 aldehyde가 $0.4 \pm 0.62 \text{ mg}/20 \text{ ml}$ 로써 허용농도를 초과한 것으로 보아 제조후 우선 1개월간은 순도높게 보관되었음을 알수있었으나 그후 몇개월간이나 더 순도높게 보관할수 있는나 하는 문제에 대해서는 앞으로 더 추구해야될 문제라 생각된다.

미제 ether는 3% alcohol을 함유한다고 하였는데 (Goodman 및 Gillman, 1970), alcohol은 제조과정에서 남은 경우도 있으나 일부러 첨가하는 경우도 있는데 그 이유는 비등점이 35°C 인 ether에 75.8°C 인 alcohol을 첨가하여 비등점을 다소나마 높여주기 위한 것이며 또한 alcohol 자신이 peroxide를 거치지않고 acetaldehyde 및 acetic acid로 산화됨으로써 불안정하여 자연 연소를 일으키기 쉬운 peroxide의 생성을 다소나마 감소시키기 위해서라고 한다.

Alcohol을 함유한 제Ⅲ 및 Ⅴ군에서 개봉직후 및 시일경과에 따르는 acidity 증가가 현저한 경향이 있었고, can에 밀폐 보관했던 제Ⅲ군에서는 개봉직후의 peroxide, aldehyde 및 acidity가 각각 $2.9 \mu\text{g}/10 \text{ ml}$, $1.0 \text{ mg}/20 \text{ ml}$ 및 $0.13 \text{ ml}/25 \text{ ml}$ 이었는데, 갈색유리병에 보관했던 제Ⅳ군에서는 각각 $86.7 \mu\text{g}/10 \text{ ml}$, $14.9 \text{ mg}/20 \text{ ml}$ 및 $0.23 \text{ ml}/25 \text{ ml}$ 로써 제Ⅲ군에 비해 peroxide는 약 2,800%, aldehyde는 약 1,400% 그리고 acidity는 약 80%가 증가돼 있는것으로 보아 alcohol을 함유한 군에서도 그 보관 방법에 따라 불순물 생성에 영향이 컸던것을 알 수 있었다. 그리고 유리병에 보관했던 제Ⅰ군에 있어서도 제조후 1개월간 보관된 것은 불순물이 허용농도 이내였으나 5개월간 보관된 것은 aldehyde가 허용농도를 초과하였고, peroxide도 제Ⅲ군과 같은 양이었으며, 역시 유리병에 보관된 제Ⅳ군도 can에 보관했던 제Ⅱ, Ⅲ군에 비해 불순물 함량이 월등히 많았던 것으로보아 유리병에 보관하는 것은 can에 밀

폐 보관하는 것에 비해 불순물 생산에 영향이 큼을 보았다.

Alcohol 및 과산화수소의 존재가 불순물 생성에 미치는 영향 및 그 소장을 관찰하기 위해 불순물을 첨가한 실험에서 peroxide 함량은 6% alcohol 첨가군이 3% alcohol 첨가군보다 증가해 있었고, 과산화수소를 첨가한군은 6% alcohol을 첨가한군보다 증가하였으나 3% alcohol과 과산화수소를 함께 첨가한군에서는 더 의의 있는 증가를 보여 양자의 공존은 peroxide 함량을 증가시키는데 현저한 영향을 줄 수 있었다.

중간산물인 aldehyde는 제1 및 2일에 감소하였다가 그 후 증가하는 경향을 보인데 반하여 acidity는 제1 및 2일에 증가한후 감소하는 경향을 보여 aldehyde의 감소와 acidity의 증가하는 경향은 서로 상반된 상관관계를 보였다.

이상 실험으로 미루어보아 시판 마취용 ether는 개봉직후 불순물 함량이 제조후 1개월이 경과하지 않은 소위 국산품만이 peroxide, aldehyde 및 acidity가 허용농도 이내였으나 제조후 5개월된 소위 국산품은 aldehyde가 이농도를 초과하고 있었다. 영제와 제조후 1년이상 보관했던 소위 일제는 acidity 이외에는 전부 허용농도를 초과하고 있었는데 그 이유로는 보관방법에 있어서 유리병에 보관했거나 또는 can에 흡착물질을 넣고 밀폐시켰거나 제조 후 시일이 오래 경과했기 때문인것 같다. 국산도 개봉 24시간후에는 aldehyde가 허용농도를 초과하는 것으로 미루어보아 Baskerville (1910)가 시사한 바와 같이 24시간 이후에는 다시 사용하지 않는것이 무방하겠다. 그리고 본실험에 사용된 can에 밀봉되어 있지않은 소위 국산품 및 일제 마취용 ether는 제조후 시일이 오래 경과된 것은 사용하지 않는 것이 좋겠다.

그리고 이와 같은 불순물 즉 peroxide, aldehyde 및 acidity의 증가가 alcohol이나 과산화수소 또는 양자의 첨가로써 현저히 증가하는 것은 ether내의 불순물의 형성은 Gold의 설(1942)과 같이 산화과정의 촉진인 alcohol의 존재에 의한을 알수 있었다. 따라서 순도높은 ether를 저장하는 방법에 대하여는 앞으로 더 연구하여 개선되어야 될것으로 사료된다.

V. 결 론

시판 마취용 ether 4종의 개봉직후 및 시일경과에 따르는 불순물에 대한 화학 분석 결과와 alcohol 및 과산화수소 첨가시의 불순물 생성 및 그 소장을 관찰하

여 결론을 종합해 볼 때 :

1. 제조후 1개월된 제 I 군을 제외한 전군에서 개봉직후 불순물에 대한 U.S.P. 기준농도 함유량(peroxide 및 aldehyde에 있어서)을 초과하고 있었으나 임상증상을 나타낼만한 함량의 불순물은 함유하고 있지 않았으며, 개봉 24시간 후에는 기준농도를 초과함을 알았고, 제 I 군에서도 제조후 5개월 된것은 이미 기준농도 함유량을 훨씬 초과하고 있었으며, ether내 불순물의 생성은 제조후 저장방법 및 개봉후 시일 경과에 따라 많은 영향을 받음을 알았다.

2. 마취용 ether는 개봉 24시간이 경과한 후에는 사용하지 않는 것이 좋겠다.

3. Ether내 alcohol 또는 과산화수소의 첨가가 불순물 증가에 영향을 주며 alcohol 및 과산화수소를 함께 첨가하는 더욱 현저히 영향을 준다는 것을 알았다.

4. 시판 마취용 ether 중에는 U.S.P. 기준농도 함유량을 훨씬 넘는 불순물을 함유하고 있는 것도 있으므로 약품을 선택할 때에는 재검토가 필요하다. 그러나 ether의 불순물을 peroxide, aldehyde 및 acidity만을 측정하여 그 제품이 우수하다고는 보지 않는다.

(본 논문을 완성함에 있어 시종 간곡한 지도와 적극적인 교열을 아끼지 않으신 吳興根교수님과 權肅교수님께 충심으로 감사의 말씀을 올리며 또한 尹明熙교수님과 鄭勇강사님께도 진심으로 사의를 표합니다.

동시에 이 실험을 격려하여 주신 Ian S. Robb 및 朴光遠교수님과 아울러 많은 협조를 하여주신 예방의학 및 마취과 교실원 제위에게 치사하는 바입니다).

参 考 文 献

- Baker, J.M. and King, B.D.: *Rapid blood ether determinations using gas chromatography. Anesthesiology*, 24:122, 1963.
- Baskerville, C.: *Ethyl ether for anesthetic purposes. Am. Druggist & Pharmaceut. Rec.*, 57:162, 1910.
- Cotton, J.H.: *Anesthesia from commercial ether administration and what it is due to. Canad. M.A.J.*, 7:769, 1917.
- Gold, H. and Gold D.: *Stability of U.S.P. ether after the metal container is opened. J.A.M.A.*, 102:817, 1934.
- Gold, M.: *The use of bulk ether in anesthesia. J.A.M.A.*, 120:44, 1942.

- Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Macmillan Canada, LTD., Toronto, Ontario, p. 79, 1970.
- Hediger, E.M., Chenoweth, M.B. and Gold, H.: *The use of bulk ether in surgical anesthesia; The stability of ether in cork stoppered metal containers*. J.A.M.A., 114:1424, 1940.
- Lowe, H.L.: *Flame ionization detection of volatile organic anesthetics in blood, gases and tissues*. Anesthesiology, 25:808, 1964.
- Noehren, T.H. and Cudmore, J.W.: *Ethyl ether content in blood as determined by gas chromatography*, Anesthesiology 22:519, 1961.
- Oettingen, V.: *Poisoning; A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London, p. 208, 1958.
- The Pharmacopeia of The United States of America*. 18th Rev. p. 249, 1970.
- Wylie, W.D. and Churchill-Davidson, H.C.: *A Practice of Anesthesia*. 3rd ed. Lloyd-Luke(medical book)LTD. London, p. 159, 1972.
- 한구동·이남순 : 대한약전주해. 집현사, 에텔-C-43. C-177. 1965.

》정확성 논문 사진부도 및 설명《

부도 1.

본 실험에 사용한 시판 마취용 ether
(제 I, II, III 및 IV 군)

부도 2. 분광분석계.
Hitachi Model 101

부도 3. 제 I 및 IV 군에서 aldehyde 검출사
혼탁도의 비교.
(좌측 3개가 제 IV 군, 우측 3개가 제 I 군임)