

원저

熟地黃 제조 방법에 따른 성분변화에 관한 연구

洪亮杓*, 金潤相*, 孫永宗**, 李暎鍾*

ABSTRACT

Changes in the Constituents of *Rehmanniae Radix* during Processing

Hong Yang-Phyo*, Kim Yun-Sang*, Son Young-Jong**, Lee Young-Jong*

* Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University

** Institute of Oriental Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungwon University,
Seongnam 461-701, Korea

In order to analyze the changes in the contents of *Rehmanniae Radix* during processing, the constituents of *Rehmanniae Radix Preparata*, such as catalpol, 5-HMF and the carbohydrates, were analyzed. The results were :

1. The catalpol contents of *Rehmanniae Radix Preparata* remarkably decreased during the 1-4th steps in the processing, and the concentrations of 5-9th *Rehmanniae Radix Preparatas* were very low.

2. The contents of 5-HMF increased gradually with each additional processing, and the increasing rate in oven-dried *Rehmanniae Radix Preparata* was greater by about 2-folds than that of sun-dried.

3. *Rehmanniae Radix* contained a lot of sugars, such as rhamnose, raffinose and stachyose. In the course of the process for sun-dried or oven-dried *Rehmanniae Radix Preparata*, rhamnose disappeared during the 1-2nd step, but raffinose and stachyose stayed the same.

4. The level of fructose, developed at the first processing step, stayed the same during each additional processing for sun-dried *Rehmanniae Radix Preparata*. But, the level gradually decreased after the 6th processing step for oven-dried *Rehmanniae Radix Preparata*.

Key Words : *Rehmanniae Radix*, *Rehmanniae Radix Preparata*, catalpol, 5-HMF

* 暎園大學校 韓醫科大學 本草學教室

** 暎園大學校 韓醫科大學 韓醫學研究所

접수일: 99. 3. 31 연락처: 이영중 T. 0342-750-5415

I. 서론

熟地黃(Rehmanniae Radix Preparata)은 玄參科에 속하는 多年生 草本인 地黃(Rehmannia glutinosa Liboschitz)의 뿌리를 가공 제조한 한약재로써, 그 修治에 대하여 張隱菴은 地黃을 蒸熟한 것, 陳修園은 九蒸九晒한 것, 本草綱目에서는 술에 담구어 縮砂仁가루를 첨가하고 찐다음 그늘에 말리는 과정을 아홉 번 되풀이한 것, 本草求真에서는 地黃에 술과 砂仁가루를 함께 넣고 九蒸九曝한 것이라고 하였다.¹⁻³⁾ 生地黃은 藥性이 寒하며 涼血 止血 및 生津止渴의 효능이 있고, 乾地黃은 藥性이 涼하며 涼血과 滋陰의 효능이 있는데 비하여, 熟地黃은 藥性이 微溫하고 滋陰補血과 益精填髓의 효능이 있다.⁴⁾ 熟地黃은 酒蒸 및 乾燥를 되풀이하는 製造過程에서 쓴맛이 단맛으로 바뀌고, 紫色을 띄던 것이 黑色으로 변화된다.³⁾ 최근의 연구에 의하면 製造過程에서 stachyose 함유량은 급속히 감소되고, catalpol의 농도는 점진적으로 감소되며, iridoid glycosides들은 완전히 분해되거나 함량이 현저히 낮아지는데 비하여, polysaccharides의 분해로 manninotriose 등 단당류 및 다당류의 농도는 증가하고, serebroside, aceoside 및 HMF 등이 新生된다고 보고된 바 있다.⁴⁻¹⁰⁾

九蒸九曝하는 전통적인 熟地黃 製造過程과는 달리, 현재 市中에 유통되고 있는 제품들의 건조과정은 曝乾이 아닌 건조기에서 이루어지는 烘乾상태이며, 또한 대부분의 제품들이 2-4 차례의 修治만을 통하여 제조되는 것으로 알려지고 있다. 그러므로 熟地黃의 제조 과정에 따른 성분 변화를 검정할 필요가 있다고 사료된다.

본 연구에서는 蒸熟하는 횟수 및 건조방법에 따른 熟地黃의 함유성분변화를 분석하기 위하여, 1 蒸부터 9 蒸까지의 晒乾熟地黃과 烘乾熟地黃을 각각 제조한 다음, catalpol, 5-HMF 및 糖類의 함량변화를 분석하였다.

II. 실험재료 및 방법

熟地黃제조 : 경북 김천시 부항면 월곡리에서 1997 년에 생산된 地黃으로 제조한 乾地黃을 사용하여 熟地黃을 제조하였다. 막걸리에 24 시간 酒浸한 乾地黃을 3 시간 동안 증기점을 실시한 다음, 晒乾 熟地黃은 햇볕에서 48 시간 건조시켰고, 烘乾 熟地黃은 60 °C로 온도가 조절된 건조기에서 8 시간 건조시켰으며, 이러한 제조과정을 1 차례 행한 1 蒸부터 9 차례 반복한 9 蒸까지의 熟地黃을 준비하였다.

Catalpol 정량 : Catalpol 함량은 元 등¹¹⁾의 방법에 따라 정량하였다. HPLC용 column으로는 C18(7.8x300mm, Spectraphysics Co.), 유출용액으로는 H2O/metanol(100/2) 혼합액을, 표준물질로는 catalpol 표준용액(Wako Co.)을 사용하였으며, 유출속도는 1.0 ml/min, 흡광측정파장은 210 nm였고, sample loop의 용량은 20 µl였다.

5-hydroxymethyl-2-furaldehyde(5-HMF) 정량 : 5-HMF 추출은 李의 방법¹⁰⁾에 따랐으나, 그 용량을 축소하여 시료를 물중탕한 용액 100 ml 중에서 1/20인 5 ml를 5-HMF 추출용 시료로 사용하였고, 3 차례의 n-hexane 처리과정 및 4 차례의 ethylacetate처리과정 역시 1/20로 축소하여 총 40ml의 ethylacetate 분리층을 회수 및 건조한 다음, 메탄올 1.0 ml를 첨가하여 재용해시킨 추출용액을 5-HMF 정량용 검액으로 사용하였다. 5-HMF 정량을 위한 HPLC용 분리관으로는 TSK gel ODS-120T(4.6 x 150 mm)를, 유출용액으로는 DW/acetonitril(95/5) 혼합액을 사용하였고, 유출속도는 1.0 ml/min, 시료투입관(sample loop)의 용량은 20 µl, 측정파장은 280 nm였다.

당류분석 : 乾地黃 또는 熟地黃 2 g에 증류수를 가하여 마쇄한 후 3 시간 동안 물중탕한 다음 최종부피가 약 150 ml가 되도록 물을 첨가하여 시료추출액을 준비하여, 박층크로마토그래피로 당류를 분석하였다. 전개판은 aluminium silica plate(Kieselgel 60 F₂₅₄;

MERCK Co.), 전개용매로는 chloroform/methanol/DW (6/4/1) 혼합액을 사용하였고, 전개를 마친 후 Anisaldehyde Spray Reagent로 성분들을 발색시켰다.

III. 결 과

Catalpol 함량의 변화

熟地黄제조에 사용된 乾地黄의 catalpol 함량은 14.14 mg/g 이었고, 晒乾熟地黄의 catalpol 함량은 1 蒸 熟地黄이 그램당 6.74 mg, 2 蒸 4.69 mg, 3 蒸 2.83 mg, 4 蒸 2.05 mg, 5 蒸 1.81 mg, 6 蒸 1.72 mg, 7 蒸 1.68 mg, 8 蒸 1.59 mg, 그리고 9 蒸 熟地黄이 1.58 mg 이었다. 이와 같이 catalpol 함량은 1 蒸 과정에서 크게 감소되어 乾地黄에 비하여 50% 이하로 현저히 저하되었고, 이후 점차로 감소되어 4 蒸의 경우에는 그 함량이 乾地黄의 14.5 %로 감소되었으며, 5 蒸부터 9 蒸까지는 그 함량이 乾地黄의 11.2-12.8 %로써 그 함량이 미미하였다. 한편, 烘乾熟地黄의 catalpol 함량은 1 蒸 熟地黄이 그램당 6.82 mg, 2 蒸 4.91 mg, 3 蒸 3.08 mg, 4 蒸 2.23 mg, 5 蒸 2.02 mg, 6 蒸 1.95 mg, 7 蒸 1.83 mg, 8 蒸 1.78 mg, 그리고 9 蒸 熟地黄이 1.69 mg으로 晒乾熟地黄의 경우와 거의 동일한 감소경향을 보였다(Fig. 1).

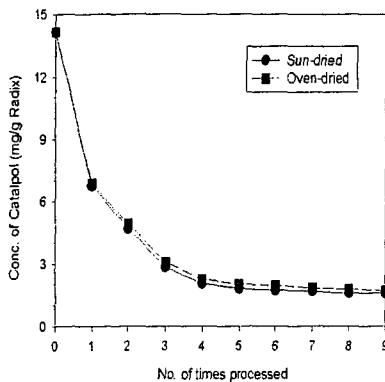


Fig. 1. The changes in the concentration of catalpol during the

processing for Rehmanniae Radix Preparata. Determination was performed on C18(7.8x300mm) which was equilibrated with an eluent, H2O/ methanol(100/2). The calculation of catalpol was based on the results obtained from HPLC. Chromatographic conditions : sample loop, 20 µl; flow rate, 1.0 ml/min; absorbent wavelength, 210 nm

Sun-dried : Rehmanniae Radix Preparata dried in sun-light

Oven-dried : Rehmanniae Radix Preparata dried in dry oven

5-hydroxymethyl-2-furaldehyde(5-HMF) 함량의 변화

熟地黄제조에 사용된 乾地黄의 5-HMF 함량은 단위그램당 0.4 µg(4.0x10⁻³ %; w/w)이었고, 晒乾熟地黄의 5-HMF 함량은 1 蒸이 그램당 0.2 µg, 2 蒸 0.9 µg, 3 蒸 2.8 µg, 4 蒸 2.2 µg, 5 蒸 2.8 µg, 6 蒸 3.4 µg, 7 蒸 3.9 µg, 8 蒸 6.1 µg, 그리고 9 蒸 熟地黄이 6.2 µg 이었다. 이와 같이 단위그램당 5-HMF 함량은 1 蒸 제조과정에서는 약간 감소되었으나, 2 蒸 이후에는 유의성있게 증가되어 5 蒸일 경우에는 乾地黄의 약 660%, 9 蒸일 경우에는 약 1,500 %로 증가되었다. 이에 비하여, 烘乾熟地黄의 5-HMF 함량은 1 蒸이 그램당 0.4 µg, 2 蒸 1.4 µg, 3 蒸 2.5 µg, 4 蒸 2.4 µg, 5 蒸 4.2 µg, 6 蒸 6.2 µg, 7 蒸 6.9 µg, 8 蒸 11.3 µg, 그리고 9 蒸 熟地黄이 11.6 µg이었다. 晒乾熟地黄과 마찬가지로 5-HMF 함량이 점차적으로 증가하였으나, 그 증가폭은 더욱 현저하여 5 蒸일 경우에는 乾地黄에 비하여 약 1,000 %, 9 蒸일 경우에는 약 2,900 %로 증가되어 그 증가폭이 晒乾熟地黄의 거의 2 배에 달하였다(Fig. 2).

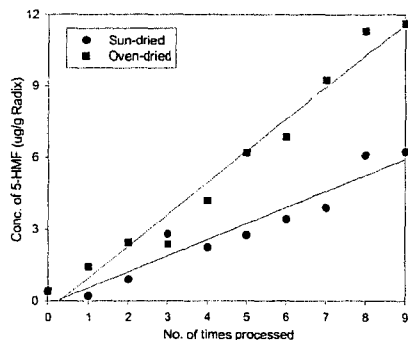


Fig. 2.

The changes in 5-HMF concentration during the processing for *Rehmanniae Radix Preparata*. The calculation of 5-HMF was based on the results obtained from HPLC. Separation was performed on TSK gel ODS-120T column(4.6 x 150 mm) which was equilibrated with an eluent, H₂O/acetonitril (95/5). Chromatographic conditions : sample loop, 20 µl; flow rate, 1.0 ml/min; absorbent wavelength, 280 nm

糖類 조성의 변화

地黃에 함유된 성분을 분석하기 위하여 9 蒸 熟地黃 및 乾地黃의 물증탕액에 함유된 성분을 전개용매로 chloroform/methanol/DW (6/4/1) 혼합액을 사용하여 TLC를 실시하였다. 우선, 함유성분들의 종류를 파악하기 위하여, fructose, fucose, galactose, glucose, lactose, maltose, mannose, raffinose, rhamnose, saccharose 및 xylose 등 11 종류의 단당류와 다당류인 stachyose, 그리고 stigmasterol을 표준물질로 사용하여 각 한약재에 함유된 성분을 검정하였다. 그림 4 에서 보는 바와 같이, 乾地黃에서는 검정되지만 9 蒸 熟地黃에서는 관찰되지 않은 spot-1은 rhamnose와 이동도가 동일하였다. 乾地黃에서는 관찰되지 않았으나 熟地黃에서 검정된 spot-2는 fructose 및 glucose와 이동도가 동일하였으나 熟地黃추출액과 표준물질로 사용한 fructose의 경우에는 spot-2가 검정시약으로 사용한 anisaldehyde에 의하여 청색으로 발색된 반면에 glucose는 암갈색으로 발색되었기 때문에 fructose인 것으로 검정되었다. 乾地黃에는 있었으나 熟地黃에서는 관찰되지 않은 spot-3의 경우에는 사용한 11 종류의 표준물질 중에서 이동도가 동일한 성분이 없어 다당류로 추정되었다. 乾地黃 및 熟地黃에서 모두 검정된 spot-4는 raffinose와 이동도가 동일하였으며, spot-5는 표준물질로 사용한 stachyose와 이동도가 동일하였고, spot-7과 표준물질로 사용한 stigmasterol은 전혀 이동이 되지 않았다(Fig. 3).

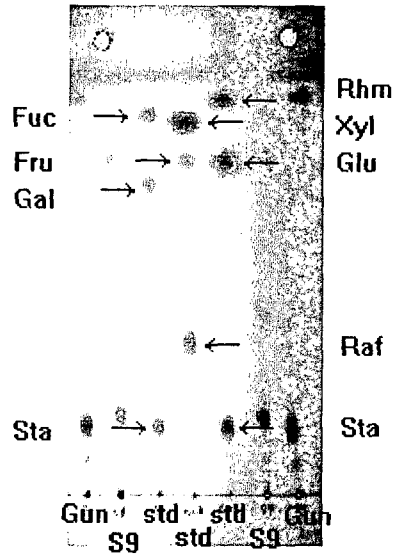


Fig. 3.

Thin layer chromatography of *Rehmanniae Radix Preparata*(9th), and *Rehmanniae Radix*(lane Gun) with 8 standards(lane stds) on aluminium silica plate(10 x 20cm) using chloroform/methanol/ DW(6/4/1) as a solvent. Fuc: fucose; Xyl: xylose; Rha: rhamnose; Gal: galactose; Fru: fructose; Glu: glucose; Raf: raffinose; Sta: stachyose

晒乾熟地黃과 烘乾熟地黃을 동일한 방법으로 분석한 결과는 그림 5와 같았다. Rhamnose로 확인된 spot-1은 乾地黃, 1 蒸 및 2 蒸 熟地黃에서만 검정되었으며, 3 蒸 이상의 熟地黃에서는 검정되지 않았다. Fructose로 확인된 spot-2는 乾地黃에서는 검정되지 않았으나 1 蒸부터 5 蒸까지의 모든 熟地黃에서 검정되었으며, 이와는 반대로 다당류로 추정되는 spot-3은 乾地黃에서만 검정되었고 모든 熟地黃에서는 검정되지 않았다. 한편 raffinose, stachyose 로 확인된 spot-4, -5 및 spot-6, -7 등은 乾地黃과 熟地黃 모두에서 검정되었다. 晒乾熟地黃과 烘乾熟地黃은 대부분의 성분들에서 차이가 없었으나, fructose로 확인된 spot-2는 晒乾熟地黃의 경우에는 1-9 蒸까지 그 량이 일정하게 유지되었지만, 烘乾熟地黃의 경우에는 6 蒸부터 점차로 줄어들어 9 蒸의 경우에는 그 함량이 현저히 낮았다(Fig. 4).

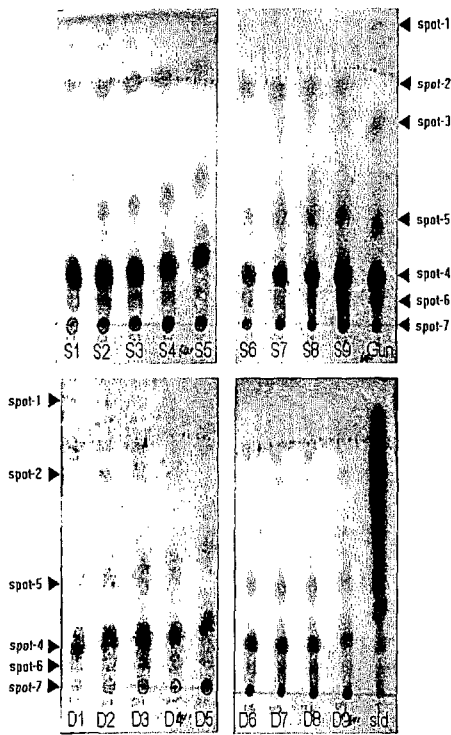


Fig. 4. Thin layer chromatography of Sun-dried(lane S1-S9) and oven-dried(D1-D9) Rehmanniae Radix Preparata with Rehmanniae Radix(lane Gun) on aluminium silica plate (10x20cm) using chloroform/methanol/DW(6/4/1) as a solvent.

이와 같은 결과로 미루어 보아, 건조항에는 rhamnose, rafiinose, stachyose 및 복합당류가 다량으로 함유되어 있고, 이 성분들 중에서 ramnose는 1 蒸과정에서 소멸되지만 stachyose와 raffinose는 그대로 유지되며, 건조항에서는 거의 검정되지 않는 fructose가 1 蒸과정에서 생성되었음을 알 수 있었다. 또한, 晒乾熟地黃과 烘乾熟地黃에 함유된 당류는 거의 차이가 없으나, 晒乾熟地黃은 1 蒸과정에서 생성된 fructose의 함량이 9 蒸까지 변함없이 유지되지만, 烘乾熟地黃의 경우에는 6 蒸 이상일 경우 그 양이 점차로 감소되었음을 알 수 있었다.

IV. 고찰

본 연구의 결과에 의하면, catalpol과 fructose를 제외한 대부분의 糖성분들에서는 晒乾熟地黃과 烘乾熟地黃간에 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 그러나 乾地黃에서는 거의 검출되지 않으면서 熟地黃제조과정에서 생성되는 fructose의 양은 晒乾熟地黃의 경우에는 1-9 蒸까지 없어지지 않고 유지되지만, 烘乾熟地黃의 경우에는 6 蒸 이상에서는 줄어들어 9 蒸의 경우에는 그 함량이 현저히 낮아졌다(Fig. 1). 熟地黃 제조과정에서 fructose가 생성되는 점은 다당류, 올리고당류 또는 복합당류가 제조과정에서 분해된다고 추정되며, 이로 미루어 보아 다른 糖類 및 糖類이외의 다른 성분들도 그만큼 영향을 받을 수 있음을 시사한다. 본 연구에서는 TLC를 이용하여 분석한 관계로 정확한 함량을 정량하지는 못하였으며, 이 점은 보다 면밀한 검정이 요구된다고 생각된다.

결과에서 언급한 바와 같이, 5-HMF는 제조과정이 진행됨에 따라 단위중량당 함량이 현저하게 증가되었으며, 晒乾熟地黃은 5 蒸이 乾地黃의 660 %, 9 蒸이 1,500 %로, 그리고 烘乾熟地黃은 5 蒸이 乾地黃의 1,000 %, 9 蒸이 2,900 %로 증가되어 그 증가폭이 烘乾熟地黃이 더 현저하였다(Fig. 2). 본 연구에서 蒸熟과정은 동일하게 하고 건조과정만 달랐던 점을 고려할 때, 上記한 바와 같은 결과는 5-HMF 생성이 건조방법과 큰 연관이 있음을 시사한다. 糖類가 함유된 食品이나 藥劑 등을 조리하거나 열처리로 멸균하면 glucose, fructose, sucrose 등이 분해되어 5-HMF가 생성되며,¹²⁻¹⁵⁾ 이러한 현상은 과일주, 과일즙, 벌꿀, 야채, 카라멜형의 약제 등에서 보고된 바 있다.¹⁶⁻²¹⁾ Jellum 등에 의하면, fructose 등 6 탄당은 열처리과정에서 분해될 수 있으며, 온도가 높을수록 또 酸도가 높을수록(pH 3.5 이하) 그 분해산물인 5-HMF와 2-(2'-hydroxyacetyl)-furan이 보다 많이 생성된다.²²⁾ 이런 관점에서 볼 때, 熟地黃제조과정에서 다당류 등의 분해로 생성되는 fructose 등 단당류가 6 蒸 이상의 烘乾熟地黃에서 현저히 줄어들지만 晒乾熟地黃에서는 9 蒸까지 함량이 유지되는

점과 5-HMF 함량이 晒乾熟地黄의 경우에 烘乾熟地黄에서의 경우에 비하여 더 큰 폭으로 증가하는 점은 熟地黄제조과정에서도 5-HMF함량은 단당류의 분해정도와 밀접한 연관이 있음을 시사한다. 동물실험에 의하면 5-HMF투여량이 75 mg/(kg 체중)이 넘으면 여러 가지 독성을 나타낼 수 있으며, 5-HMF는 5-hydroxymethyl-2-furoic acid 및 N-(5-hydroxymethyl-2-furoyl) glycine 등으로 재분해되어 24 시간내에 95-100 %가 배설되기 때문에 투여함량이 소량일 경우에는 큰 문제를 일으키지는 않는다.²⁴⁻²⁵⁾ 그렇다고 하여도 숙지황의 지표물질인 5-HMF가 熟地黄제조과정에서 너무 많이 생성되는 것은 바람직하지 않으므로 숙지황의 지표물질을 재검토하는 것이 타당할 것으로 사료된다.

Kubo 등에 의하면 熟地黄제조과정에서 stachyose는 현저하게 감소된다고 하였다.⁴⁾ 그리고 본 연구결과에서는 stachyose가 그 함량이 9 蒸까지에서도 검정되었다. 이러한 점을 명확히 究明하기 위하여 보충실험을 실시하였는데, 즉 stachyose표준물(WAKO Co.)을 물중탕으로 가열한 후에 TLC로 분석한 결과, 加熱한 stachyose도 加熱하지 않은 것과 마찬가지로 잔존하는 것으로 검정되었다. 이는 stachyose가 제조과정에서 열에 의해 완전히 분해되는 것이 아님을 시사하였으나, 그 함량의 변화는 HPLC 등을 이용하여 보다 정밀한 정량이 필요하다고 사료되었다.

V. 결 론

熟地黄의 제조방법에 따른 함유성분의 변화를 분석하기 위하여, catalpol, 5-HMF 및 糖類 등에 대한 함량변화를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 晒乾熟地黄과 烘乾熟地黄의 catalpol 함량은 1 蒸부터 4 蒸까지의 제조과정에서 현저하게 감소되었으며, 5 蒸부터 9 蒸까지는 그 함량이 매우 낮았다.
2. 5-HMF 함량은 熟地黄제조과정에서 유의있게 증가되었으며, 烘乾熟地黄의 증가폭

이 晒乾熟地黄의 증가폭보다 2 배 정도로 더 컸다.

3. 乾地黄에는 rhamnose, raffinose, stachyose 등의 당류가 다량 함유되어 있으며, 熟地黄제조과정에서 rhamnose는 2 蒸이면 사라졌으나, raffinose와 stachyose는 9 蒸까지 그대로 유지되었다.

4. 1 蒸 과정에서 fructose의 함량이 현저히 증가하였으며, 晒乾熟地黄의 경우에는 증가된 fructose함량이 9 蒸까지 유지되었으나, 烘乾熟地黄의 경우에는 6 蒸 이상에서 그 함량이 점차로 감소되었다.

참고문헌

1. 張隱菴, 葉天士, 陳修園 編, 本草三家合註 : 서울 : 성보출판사 영인, : 卷一, 8-9, 1981.
2. 新文豐出版公司 編: 新編中藥大辭典, 臺北, 新文豐出版公司, 下2446, 1990
3. 黃宮繡 纂, 本草求真 : 서울 : 도서출판 一 中社, p.43, 1992.
4. Kubo, M., T. Asao, H. Matsuda, S. Yutani, and S. Honda, Studies on Rehmanniae radix. III. The relation between changes of constituents and I mprovable effects on hemorheology with the processing of roots of Rehmannia glutinosa. Yakugaku Zasshi 116(2): 158-168, 1996.
5. Kitagawa, I., Y. Fikuda, T. Taniyama, and M. Yoshikawa. Chemical studies on crude drug processing. X. On the constituents of rehmanniae radix (1): comparison of the constituents of various rehmanniae radices originating in China, Korea, and Japan. Yakugaku Zasshi 115(12): 992-1003, 1995.
6. Bian B, M. Ni, and H. Wang, Analysis and comparison of acidic constituents in petroleum ether-soluble fraction of radix Rehmanniae and its processed products. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih. 16(6): 339-341, 1991.
7. Bian B, H. Wang, M. Ni, Determination of total saccharide and several main

- saccharides in *Rehmannia glutinosa* Libosh, and its processed products. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 20(8): 469-471. 1995
8. Liu ZY. Comparison of monosaccharide contents between the raw and prepared roots of *Rehmannia*. *Chung Yao Tung Pao. Jan;* 9(1): 17-18, 1984.
 9. Ni MY, BL Bian, and L. Jiang, Analysis and comparison of free amino acids in *Rehmannia glutinosa* Libosch, and its products. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 14(3): 21-22, 1989.
 10. 서울대학교천연물과학연구소, 1996년도 생약·한약제 품질 표준화 연구 : 보건복지부, pp. 96-117, 1996.
 11. 원도희 외 7인, 상용생약의 정량분석 : 서울, 도서출판 성은, : pp.198-217, 1991.
 12. Cartoni, G. P., F. Coccioli, and M. Spagnoli, Analysis of ethereal extracts of wines and other alcoholic beverages by high-performance liquid chromatography with microbore columns. *J. Chromatogr. A* 782(2): 219-226, 1997.
 13. Lo Coco F, V. Novelli, C. Valentini, and L. Cecon, High-performance liquid chromatographic determination of 2-furaldehyde and 5-hydroxy-methyl-2-furaldehyde in fruit juices. *J. Chromatogr. Sci.* 35(12): 578-583, 1997.
 14. Gokmen, V. and J. Acar, Rapid reversed-phase liquid chromatographic determination of patulin in apple juice. *J. Chromatogr. A* 730(1-2): 53-58, 1996.
 15. White, J. W. Jr. and J. Siciliano, Hydroxymethylfurfural and honey adulteration. *J Assoc Off Anal Chem* 63(1): 7-10, 1980.
 16. Chepurnoi, I. P., S. M. Kunizhev, and N.G. Chebotareva, 1987. Formation of hydroxy methylfurfural during the storage and processing of food products. *Vopr. Pitan.* 6: 67-68, 1987.
 17. Hewala II, S. M. Blaih, A. M. Zoweil, and S. M. Onsi, Detection and determination of interfering 5-hydroxymethylfurfural in the analysis of caramel-coloured pharmaceutical syrups. *J. Clin. Pharm. Ther.* 18(1):49-53, 1993.
 18. Antal, M. J. Jr, W. S. Mok, and G. N. Richards, Mechanism of formation of 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde from D-fructose an sucrose. *Carbohydr. Res.* 199(1): 91-109, 1990.
 19. Allen, B. H., and H. B. Chin, Rapid HPLC determination of hydroxy methylfurfural in tomato paste. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 63(5): 1074-1076, 1980.
 20. Nassberger, L., Influence of 5-hydroxymethylfurfural(5-HMF) on the overall metabolism of human blood cells. *Hum Exp Toxicol* 9(1): 211-214, 1990.
 21. Cook A. P., T. M. Macleod, J. D.Appleton, and A. F. Fell, Reversed phase high performance liquid chromatographic method for the quantification of 5-hydroxy-methylfurfural as the major degradation product of glucose in infusion fluids. *J. Chromatogr.* 467(2): 395-401, 1973.
 22. Jellum, E., Børresen, H.C., and Eldjarn, L., The presence of furan derivatives in patients receiving fructose-containing solution intravenously. *Clin. Chim. Acta* 47, 191-201, 1973.
 23. Germond, J.E., G. Philippossian, U. Richli, L. Bracco, and M.J. Arnaud, Rapid and complete urinary elimination of [14C]-5-hydroxy methyl-2-furaldehyde administered orally or intravenously to rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 22(1): 79-89, 1987.
 24. Ulbricht, R.J., S.J. Northup, and J.A. Thomas, A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4(5): 843-853, 1984.
 25. Wieslander, A.P., A.H. Andren, C. Nilsson-Thorell, N. Muscalu, P.T. Kjellstrand, and B. Rippe, Are aldehydes in heat-sterilized peritoneal dialysis fluids toxic in vitro? *Perit. Dial. Int.* 15(8): 348-352, 1995.