

## Capillary Column Gas Chromatography/Nitrogen Phosphorus Detector를 이용한 흥분제 및 마약성 진통제의 동시분석에 관한 연구

盧東錫<sup>1</sup> · 申浩相 · 姜南奭 · 白榮鎮 · 金勝基 · 李楨愛 · 金英林 · 朴鍾世

韓國科學技術研究院 도핑컨트롤센터

(1991. 1. 28 접수)

### Simultaneous Analysis of Stimulants and Narcotic Analgesics by Capillary Column Gas Chromatography with Nitrogen Phosphorus Detector

Dongseok Lho<sup>1</sup>, Hosang Shin, Bokyung Kang, Heang Kee Paek, Seungki Kim,  
Jeongae Lee, Younglim Kim, and Jongsei Park

Doping Control Center

Korea Institute of Science and Technology Seoul 136-791, Korea

(Received January 28, 1991)

**요 약.** 질소를 함유한 흥분제와 마약성 진통제 18종류의 약물들을 gas chromatography-nitrogen phosphorus detector(GC-NPD)를 사용하여 human urine으로부터 동시에 신속하게 분석할 수 있는 최적조건을 찾기 위하여 pH 변화와 추출용매 변화에 따른 회수율을 조사하였다. pH 8.5에서 에테르를 추출용매로 사용하였을 때 가장 적은 방해영향과 가장 좋은 회수율을 나타냈다. NPD에 대한 각 약물들의 상대 감응인자를 구하였고, 이 상대감응인자는 약물이 가지고 있는 질소원자의 개수가 증가할수록 작은 값을 나타냈다. 생체시료 중의 약물들을 신속하게 검정하기 위하여 내부표준물질인 diphenylamine에 대한 relative retention time(RRT)을 작성하였다. 상대머뭇름 시간은 0.1% 이하의 정밀도를 나타냈다.

**ABSTRACT.** A systematic analysis of 18 stimulants and narcotic analgesics containing nitrogen atom (s) in human urine by gas chromatography with nitrogen phosphorus detector (GC-NPD), is described. The urinary extract with diethyl ether at pH 8.5 showed good recoveries of the drugs and less interference peaks on GC chromatogram. Retention data were standardized by the calculation of relative retention times using diphenylamine as the internal standard. The relative standard deviations of retention times were less than 0.1% for the within-run analyses. The response factor (RRF) of a drug relative to the internal standard was calculated. RRF decreased with increasing number of nitrogen atoms. This technique can be adapted to various analytical toxicology problems.

#### 서 론

흥분제(stimulants)와 마약성 진통제(narcotic analgesics)는 치료효과를 얻기 위하여 사용하게 되면 사회문제화되지 않지만, 반복적으로 복용하게 되면 만성중독 현상으로 발전하게 되어 망상, 환각 등에 의하여 사회적인 범죄를 불러일으키게 되므로 이 약물들에 대한 신속한 동시분석 방법은 사회적인 측면에서 크게 요구되고 있다. 또한 이 약물들은

국제올림픽기구(IOC)의 규정에 의하여 운동선수들이 경기력 향상을 위하여 경기전에 복용하는 것을 금지하고 있어 스포츠 의학적인 측면에서도 이들 약물들에 대한 분석방법이 오래전부터 개발되어 왔다. 특히 노로부터 이들 약물의 액체-액체 추출방법 및 가스크로마토그래피(GC)에 의한 정량법에 관한 많은 문헌<sup>1-11</sup>이 보고되고 있다. 이들 문헌들은 모두 유도체를 만들지 않고 모약물을 chloroform 또는

diethyl ether를 추출용매로 사용하여 분석하는 절차를 보고하였으며, Fish 등<sup>12</sup>과 Ikekawa 등<sup>13</sup>은 유도체화 시약으로서 bis(trimethylsilyl) acetamide를 사용하여 유도체를 만들어 GC로 분석하는 방법을 보고한 바 있다. 또한 추출용매로서 *n*-butyl chloride가 적절하다고 보고한 문헌<sup>14</sup>도 있다. 일반적으로 흥분제들은 대부분이 모약물로서 뇨로 배설되지만, 마약성 진통제들은 약물들에 따라 차이는 있지만 모약물 혹은 모약물의 conjugated form이나 다른 대사물질로서 뇨로 배설된다. 예를 들면 amphetamine은 뇨의 pH에 따라 배설되는 양의 차이는 있지만 일반적으로 oral dose한 양 중 30% 정도가 변하지 않고 모약물로서 뇨로 배설되나, codeine과 같은 약물은 oral dose한 양 중 5% 정도만이 모약물로서 뇨로 배설되고 나머지는 물에 용해되는 모약물의 conjugated form이나 다른 대사물질로서 뇨로 배설된다고 알려져 있다<sup>15,16</sup>. 그러므로 극미량으로 배설되는 모약물을 분석하기 위해서는 극미량까지 정량이 가능한 추출방법 및 분석기기가 필요하다. 일반적으로 GC는 이러한 극미량의 여러 혼합물을 분리 정량하는데 가장 좋은 분석방법 중의 하나로 알려져 있고, 특히 생체물질 중에 있는 미량의 약물이나 그것들의 대사물질의 분리에 매우 좋다는 것이 입증되었으며, 모세분리관의 개발로 그 이용 영역이 더욱 넓어졌다.

사회적으로 오용되고 있는 흥분제와 마약성 진통제들은 대부분이 질소원자를 포함하고 있는 화합물로서 이들을 선택적으로 검출할 수 있는 nitrogen-phosphorus detector(NPD)<sup>17-20</sup>의 개발로 복잡한 시료준비 과정을 거치지 않고 간단한 추출과정을 거쳐 분석할 수 있게 되었다. NPD의 작용 메커니즘은 아직 정확히 밝혀지지 않고 있지만 그의 specificity와 sensitivity 때문에 여러 분야에서 GC-NPD는 널리 사용되고 있다. 본 논문에서는 구조적으로 서로 다른 흥분제와 마약성 진통제들을 동시에 분석할 수 있는 최적 추출조건을 찾기 위해 pH와 용매의 변화에 따라 흥분제 및 진통제 18개 약물들의 회수율을 조사하였다. 또한 GC-NPD에서 이들 약물들을 정량분석하기 위하여 각각 약물들의 상대감응인자를 구하였다.

## 실 험

### 분석기기

분석과정에서는 nitrogen-phosphorus detector(NPD)와 연결된 Hewlett-Packard(HP) 5890A Gas Chromatograph(GC)를 이용하였다. 모든 시료는 HP 7673A Autosampler를 사용하여 GC에 주입하고 chromatogram은 HP 3392A Integrator를 이용하여 얻었다. 사용된 분리관은 cross-linked 5% phenylmethyl silicone으로서 내부 코팅된 유리모세 분리관(HP SE-54)으로 길이가 17 m, 내경이 0.2 mm, 두께가 0.3  $\mu$ m였다. GC 작동조건은 Table 1에 실었다. 추출장비로는 Bühler 7400 Tubingen 진탕기(Edmund 제품, 독일), Varifuge F 원심분리기(Heraeus 제품, 독일)를 사용하였다. 물은 이중중류장치인 Quarzschmelze GMBH(Heraeus제품, 독일)를 사용하여 중류하였다.

### 시 약

추출용매로는 모두 분석용 특급(Merck, 독일)으로 diethyl ether, chloroform, dichloromethane 및 isopropanol을 사용하였고, 이 중 diethyl ether는 중류하여 4°C에서 보관하여 사용하였다. 염산, 수산화나트륨은 분석용 특급(Junsei Chemical Co., 일본)을 사용하였고, 무수황산나트륨은 300°C에서 12 시간 동안 노에서 건조시켜서 사용하였다.

### 표준용액

내부표준물질인 diphenylamine의 표준용액은 메탄올에 녹여 1,000  $\mu$ g/ml가 되도록 만들었다. 각각의 표준약물은 메탄올에 녹여 약 1000  $\mu$ g/ml를 만든 다음 필요할 때 이 용액을 묽혀 사용하였다. 약물들의 혼합표준용액은 strychnine이 2,500  $\mu$ g/ml, 그리고 나머지 약물들은 모두 1,000  $\mu$ g/ml가 되도록 메탄올에 녹여서 만들어 묽히지 않고 사용하였다.

### 시 료

시료처리 과정에서 사용한 뇨는 2일 이상 담배와 커피 및 다른 약물을 복용한 사실이 없는 건강한 남자의 뇨(채취한 후 냉장고에서 5일 이상 경과하지 않은 뇨)를 사용하였다.

### 시료방법

회수율에 대한 pH의 영향. 6개의 비이커에 뇨

25 ml씩을 옮겨 하나는 blank로 사용하기 위하여 표준약물을 첨가하지 않고 나머지는 약물들의 혼합 표준용액 50 µl를 첨가한 후 각각 pH 2.0, 6.5, 8.5, 9.5, 12.0, 13.5로 조절하였다. 이때 산성으로 조절할 때는 염산을, 알칼리성으로 조절할 때는 수산화칼륨을 사용하였다. 각 pH에 따라 노 5 ml를 정확히 pipetting하여 4개의 15 ml glass-stoppered centrifuge tube에 옮긴 후 하나는 blank로 사용하고 다른 셋은 내부표준물질의 표준용액 10 µl씩 가하였다. 여기에 salting-out agent로서 무수황산나트륨 3g을 가하고 diethyl ether 2.0 ml를 추가하였다. 이것을 약 20분 동안 진탕기로 흔들어 준 다음 원심분리기로 2,500 rpm에서 5분 동안 유기층과 수층으로 분리시킨 다음 유기층 약 1.5 ml를 ampou로 옮긴 후, 앞의 GC 조건에서 autosampler를 사용하여 1.0 µl씩 GC에 주입시켜 정량하였다.

**회수율에 대한 용매 극성의 영향.** 노 120 ml를 취하여 약물들의 혼합표준용액 240 µl를 첨가한 후 수산화칼륨을 사용하여 pH 8.5가 되도록 조절하였다. 위의 노 5 ml를 정확히 pipetting하여 20개의 15 ml glass-stoppered centrifuge tube로 옮긴 후 5개를 각 용매에 대한 blank로 사용하고 나머지는 내부표준물질의 표준용액 10 µl를 가하였다. 여기에 무수황산나트륨 3g을 가하고 추출용매 2 ml를 가하였다. 이 때 추출용매로는 diethyl ether, dichloro-

methane, chloroform, isopropanol+dichloromethane(1:9)를 사용하였다. 이것을 약 20분 동안 진탕기로 흔들어 준 다음 원심분리기로 2,500 rpm에서 5분 동안 유기층과 수층으로 분리시켰다. 유기층 약 1.5 ml를 ampou로 옮긴 후 앞의 GC 조건에서 시료 1.0 µl를 GC에 주입시켜 정량하였다.

**결과 및 고찰**

**Standard mixture의 크로마토그램 및 검정곡선 작성.** 분리관의 온도는 최종 피이크의 빠른 용출 시간과 약물의 좋은 분리능을 절충 설정하였으며 그 조건은 Table 1과 같다.

Table 1. GC operating conditions

Parameter	Condition
Detector	300°C
Injector temperature	280°C
Temperature program	
Initial temperature	100°C
Ramp temperature	20°C/min.
Final temperature	300°C for 4 min.
Carrier gas (He)	1.5 ml/min.
Hydrogen	3 ml/min.
Air	70 ml/min.
Auxiliary (He)	30 ml/min.
Split ratio	1/10

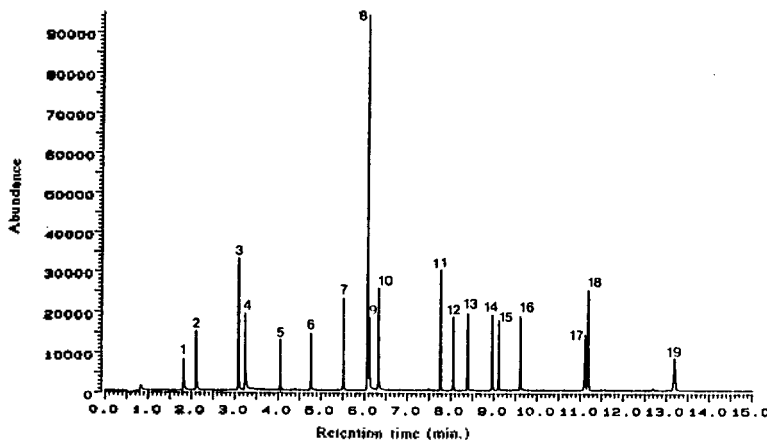


Fig. 1. GC chromatogram of a mixture of drugs in methanol under Table 1 conditions. 1. Amphetamine, 2. Methamphetamine, 3. Nicotine, 4. Ephedrine, 5. Diethylpropion, 6. Diphenylamine (I.S.), 7. Methylphenidate, 8. Caffeine, 9. Methadone, 10. Benzphetamine, 11. Ethamivan, 12. Cocaine, 13. Pentazocine, 14. Codeine, 15. Ethylmorphine, 16. Oxycodone, 17. Anileridine, 18. Doxapram, 19. Strychnine.

Table 2. Linear equations for drugs

Drug	Linear equation	Linear correlation coefficient
Amphetamine	$Y=0.261X-0.031$	0.998
Methamphetamine	$Y=0.236X-0.165$	0.999
Nicotine	$Y=0.871X-0.338$	0.999
Ephedrine	$Y=0.415X-0.114$	0.999
Diethylpropion	$Y=0.720X-0.282$	0.999
Methylphenidate	$Y=0.351X-0.175$	0.999
Methadone	$Y=0.293X-0.031$	0.999
Benzphetamine	$Y=0.752X-0.201$	0.999
Ethamivan	$Y=0.332X-0.076$	0.995
Cocaine	$Y=0.329X+0.610$	0.978
Pentazocine	$Y=0.372X-0.156$	0.996
Codeine	$Y=0.527X-0.276$	0.998
Ethylmorphine	$Y=0.603X-0.271$	0.999
Oxycodone	$Y=0.497X-0.277$	0.998
Anileridine	$Y=0.350X+0.601$	0.983
Doxapram	$Y=0.388X-0.053$	0.999
Strychnine	$Y=0.312X+0.621$	0.980

앞의 GC 조건에서 흥분제 및 마약성 진통제 약물들과 내부표준물질의 크로마토그램은 Fig. 1과 같으며 모든 약물이 14분내에 용출됨을 알 수 있었다. 혼합표준용액에서의 각 약물들은 strychnine(5 µg/ml)을 제외하고 모두 2 µg/ml 정도의 농도로 만들어 GC로 분석하였다. 내부표준물질인 diphenylamine은 다른 약물 피크로부터 잘 분리되고 예리한 피크를 보일 뿐 아니라 반복성이 좋아 내부표준물질로서 적합함을 알 수 있다.

각 약물들에 대한 검정곡선은 Table 2에 나타난 것처럼 좋은 직선성을 보였으며, 이때 검정곡선은 측정농도 범위인 0.5~10 µg/ml에서 농도변화에 따라 내부표준물질에 대한 각 약물의 피크의 높이 비로써 작성되었다. Table 3에는 내부표준물질에 대한 각 약물의 상대머무름시간(RRT) 및 상대감응인자(RRF)를 표시하였다. 어떤 물질의 절대 머무름시간은 운반가스의 흐름속도나 온도변화에 따라 민감하게 변화하므로 보다 더 신뢰도가 높은 상대머무름시간으로 모든 결과를 얻었고, 이의 상대표준편차는 amphetamine과 methamphetamine을 제외하고는 모두 0.1% 이내의 값을 보이고 있어 정성에 매우 좋은 조건임을 알 수 있다. 상대감응인

Table 3. Response factor (RRF) and retention time (RRT) of drug relative to diphenylamine

Drug	RRF <sup>a</sup>	RRT	
		Mean <sup>b</sup>	RDS (%) <sup>b</sup>
Amphetamine	2.26	0.35	0.14
Methamphetamine	1.73	0.46	0.20
Nicotine	1.48	0.75	0.07
Ephedrine	1.72	0.79	0.08
Diethylpropion	1.58	0.92	0.06
Diphenylamine (I.S.)	1.00	1.00	0.06
Methylphenidate	2.02	1.09	0.07
Methadone	1.65	1.33	0.06
Benzphetamine	1.53	1.16	0.05
Ethamivan	1.55	1.17	0.06
Cocaine	1.77	1.35	0.06
Pentazocine	2.85	1.39	0.06
Codeine	2.20	1.43	0.06
Ethylmorphine	2.58	1.45	0.06
Oxycodone	2.13	1.50	0.06
Anileridine	2.27	1.67	0.07
Doxapram	1.92	1.67	0.07
Strychnine	7.21	1.70	0.09

<sup>a</sup>Mean of 3 determinations, <sup>b</sup>Relative standard deviation for within-run analyses.

자는 내부표준물질을 이용하여 질소함유 화합물을 정량분석할 때 각 단위 질량당 response를 보정해주는 인자로서, 이 값은 본 실험조건하에서 분자내에 함유된 질소원자의 개수에 거의 반비례함을 알 수 있으며, 이는 NPD에서의 질소원자 함유 화합물의 특성적인 현상이다.

Morphine계열(codeine, ethylmorphine, oxycodone)의 화합물과 pentazocine은 똑같이 한 개의 질소원자를 포함하고 있지만 다른 약물들보다 비교적 큰 RRF 값을 나타내었고, 특히 strychnine은 다른 약물들 보다 훨씬 큰 RRF 값(7.21)을 나타내고 있다. 상대 감응인자를 구하는 식은 아래와 같으며 그 값을 이용하여 각 약물의 노에서 농도를 계산하였다.

$$RRF = \frac{S_i}{S_x} \times \frac{C_x}{C_i}$$

( $S_i$  and  $S_x$  are the peak heights of internal standard and any drug  $x$  at the corresponding concentration  $C$ .)

$$\text{Concentration of Drug D} = \text{ISc} \times \text{RRFd} \times \frac{\text{Dpa}}{\text{ISpa}}$$

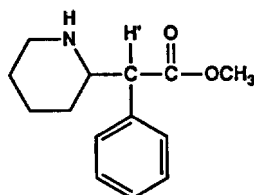
(ISpa is the peak height at the concentration ISc of internal standard. Dpa and RRFd are the peak height and RRF of any drug D.)

**pH 변화에 따른 회수율과 방해물질.** 수소 이온의 농도는 약물분자의 이온상태나 극성에 영향을 주게 되므로 섞이지 않는 유기층과 수층 사이의 분배계수에 변화를 준다. 어떤 pH 범위에서 분자들은 수층보다 유기층에 더 잘 녹는 비극성의 구조로 바뀌지만, 어떤 pH 범위에서는 분자들이 이온구조 또는 극성이 큰 구조로 바뀌어 수용액층에 더 잘 녹는다. 일반적으로 산성약물들(barbiturates, salicylates 등)은 액성을 산성으로 만든 다음 유기용매로 추출하며, 염기성 약물들(propoxyphene, amphetamine, imipramine, ephedrine 등)은 액성을 알칼리성으로 만든 다음 유기용매로 추출한다. 또한 양쪽성 약물(morphine, phenylephrine)은 산성과 알칼리성을 모두 갖고 있어 등전위점까지 pH를 조절한다.

본 연구에서의 대상 약물은 모두 아민기를 갖고 있으며, 이들은 구조적인 특징 때문에 pH에 따라 회수율의 변화를 나타낼 뿐 아니라, 뇨도 pH 변화에 따라 서로 다른 방해물질의 양상을 보이고 있다. Fig.

2에서 알 수 있듯이 뇨의 액성이 산성일 때 많은 방해 피이크들이 존재하며 이들 방해 피이크들은 액성이 알칼리성일 때 거의 모두 제거된다(Fig. 3). 위의 특성으로 미루어보아 이들 방해물질은 산의 특성을 갖고 있거나, 극성이 큰 화합물로 추측이 되며 뇨의 성분 중 이들 특징을 갖고 있는 성분으로는 황산염과 인산염이 있다. 이들 중 인산염은 산성의 뇨에서 가수분해되어 그 생성물이 인을 함유하고 있는 화합물이면 NPD에 높은 감도를 보이므로 중요한 방해물질이 될 수 있다.

Fig. 4에는 pH의 변화에 따른 여러 약물들의 회수율을 그래프로 나타내었다. 대부분의 약물들은 pH의 증가에 따라 아민기의 염기성 때문에 회수율이 증가하여 pH 8.5에서 가장 높은 회수율을 나타내었고 그 이상의 pH에서는 감소하는 현상을 나타내었지만, methylphenidate는 pH가 증가함에 따라 회수율이 감소하였다. 이는 아래 구조(I)에서 알 수



있는 것처럼 H'은 benzylic position에 있을 뿐 아니라 전자를 끄는 기인 carbonyl기에 대해서 α-posi-

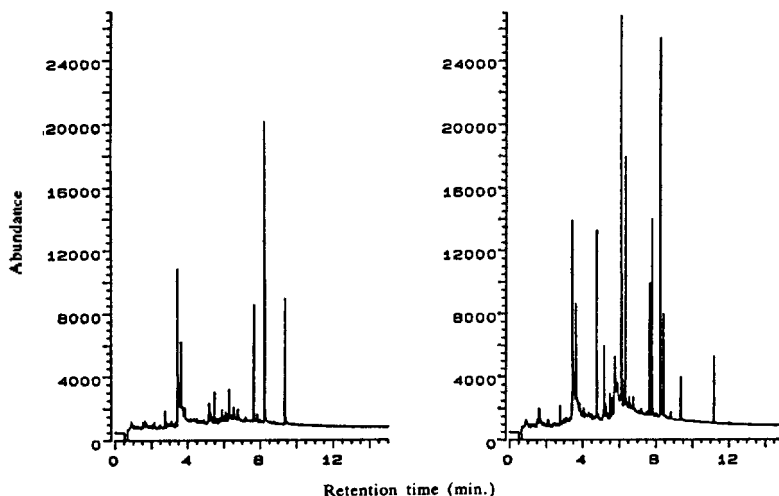


Fig. 2. GC chromatogram of the diethyl ether extracts of blank urine (left) and drug-spiked urine (right) at pH 2.0 under Table 1 conditions.

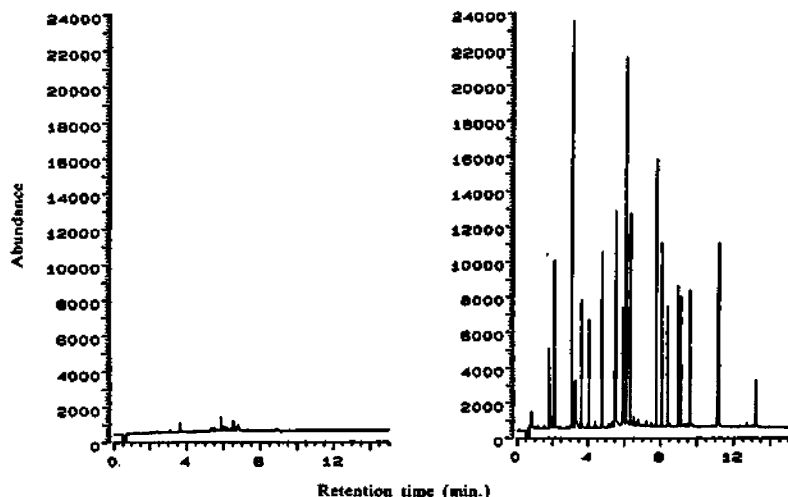


Fig. 3. GC chromatogram of the diethylether extracts of blank urine (left) and drug-spiked urine (right) at pH 8.5 under Table 1 conditions.

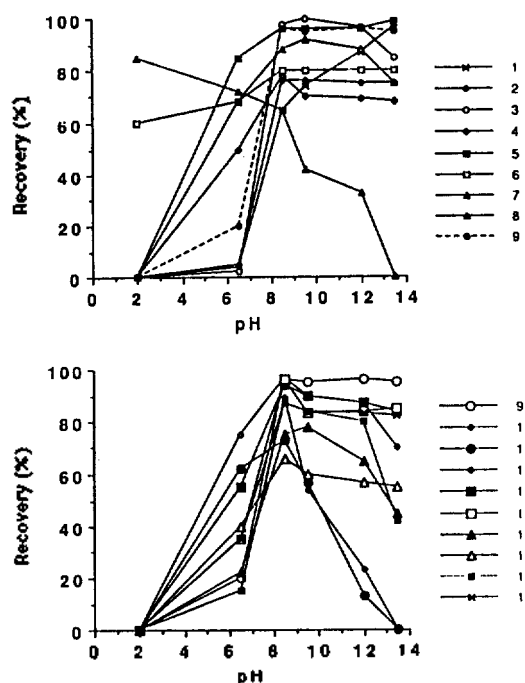


Fig. 4. Recoveries of drugs from human urine with diethylether at various pH. 1. Amphetamine, 2. Methamphetamine, 3. Nicotine, 4. Ephedrine, 5. Diethylpropion, 6. Diphenylamine (I.S.), 7. Methylphenidate, 8. Methadone, 9. Benzphetamine, 10. Ethamivan, 11. Cocaine, 12. Pentazocine, 13. Codeine, 14. Ethylmorphine, 15. Oxycodone, 16. Doxapram, 17. Anileridine, 18. Strychnine.

tion에 있기 때문에 다른 염기성 약물과 달리 보다 더 산성을 띠게 된다. 그러므로 알칼리성 용액에서는 보다 더 극성이 큰 구조로 존재하여 추출과정에서 유기층보다는 수층에 잘 녹게 되고, 산성용액에서는 극성이 작은 화합물로 존재하므로 유기층에 잘 녹게 되어 낮은 pH에서 좋은 회수율을 보이게 된다. 그리고 강알칼리성 용액에서 methylphenidate의 회수율이 낮은 또 다른 이유는, 시간이 경과함에 따라 빠른 가수분해 현상이 일어나므로 실제 methylphenidate의 농도가 감소하기 때문이다<sup>30,31</sup>. Methylphenidate를 제외한 대부분의 약물들은 pH 8.5에서 가장 높은 회수율과 가장 적은 방해물질을 보이므로 본 실험에서는 pH 8.5를 최적조건으로 선택하였다.

#### 용매의 극성에 따른 회수율 변화와 방해물질.

용매의 극성은 수층과 유기층 사이의 약물들의 분배수에 매우 큰 영향을 준다. 적절한 추출용매를 찾기 위해 diethyl ether, chloroform, dichloromethane, isopropanol + dichloromethane(1:9)의 서로 다른 극성을 갖는 추출용매를 선택하였다. 각 추출용매에 따른 방해물질을 조사하기 위해 약물이 전혀 없는 뇨(blank urine)로부터 여러 추출용매로 추출한 후의 GC chromatogram을 Fig. 5에 나타내었다. Diethyl ether를 추출용매로 사용하였을 때는 방해물질이 거의 나타나지 않았고(Fig. 5A), 추출용매의 극성이 커짐에 따라 방해물질의 피크가 많이

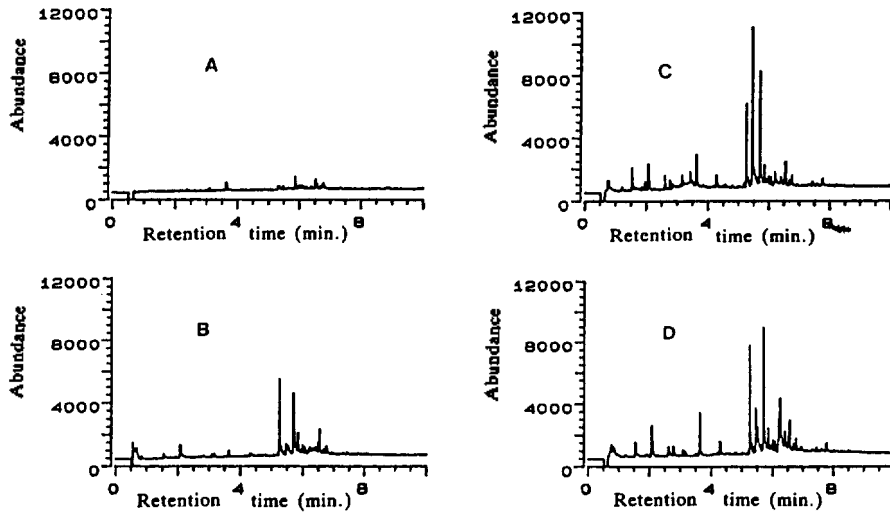


Fig. 5. GC chromatogram of the extracts of blank urine with various solvents at pH 8.5 under Table 1 conditions. A. diethyl ether, B. dichloromethane, C. chloroform, D. 10% isopropanol+90% dichloromethane.

Table 4. Recovery of drugs from human urine with diethyl ether at pH 8.5

Drug	Recovery <sup>a</sup>	RSD (%) <sup>b</sup>	Detection limit (µg/ml) <sup>c</sup>
Amphetamine	64.7	12.1	0.06
Methamphetamine	76.1	12.2	0.03
Nicotine	97.5	3.95	0.05
Ephedrine	78.3	6.64	0.05
Diethylpropion	96.3	3.34	0.02
Methylphenidate	65.1	5.79	0.03
Methadone	88.3	2.31	0.06
Benzphetamine	96.0	3.44	0.02
Ethamivan	88.7	3.66	0.05
Cocaine	73.1	2.45	0.05
Pentazocine	96.7	5.32	0.04
Codeine	93.9	9.24	0.04
Ethylmorphine	95.8	11.2	0.08
Oxycodone	75.2	11.6	0.11
Anileridine	86.6	10.8	0.08
Doxapram	66.5	2.44	0.03
Strychnine	87.1	11.0	0.05

<sup>a</sup>Mean of 3 determinations, <sup>b</sup>Relative standard deviation for within-run analyses, <sup>c</sup>3 Times of  $\delta^b$ .

나타났으며(Fig. 5B, C, D), 극성이 큰 유기용매를 사용할 때에는 많은 양의 여러 가지 내인성 방해 물질이 추출됨을 알 수 있었다. 그러므로 최적의 추출용매는 방해물질이 가장 적으며 18개의 약물

모두를 비교적 좋은 회수율로 추출할 수 있는 diethyl ether를 사용하였을 경우이다. 내부표준물질인 diphenylamine은 전 추출용매 system에서 70% 이상의 회수율을 보이고 있어 좋은 내부표준물질임을 알 수 있다.

**최적조건.** 신속하고 정확한 시료처리 방법으로 가장 적당한 조건은 pH 8.5이고, 추출용매로는 diethyl ether를 사용할 때임을 위의 실험결과로 알 수 있었다. 위의 최적조건에서 각각의 약물에 대한 회수율과 그의 정밀도 및 검출한계를 Table 4에 요약해 놓았다. 이 방법은 신속한 분석 절차로서 대부분의 약물이 좋은 회수율을 보이고 있으나, amphetamine과 methamphetamine은 휘발성이 크기 때문에 낮은 회수율과 큰 편차를 나타내었고, codeine, ethylmorphine, oxycodone, anileridine 및 strychnine도 구조적인 특징 때문에 다른 약물들 보다 GC에 대한 성질이 비교적 좋지 않아 크로마토그램에서 긴 머무름시간에 기인한 피이크의 broadening 현상 때문에 회수율에서 다소 큰 편차를 나타내었다. 그러나 이 방법은 구조적으로 전혀 다른 흥분제 및 마약성 진통제를 빠른 시간내에 동시에 검정할 수 있는 적합한 분석방법일 뿐 아니라, 특히 NPD의 질소함유 화합물에 대한 specificity와 sensitivity 때문에 생체물질속에 들어 있는 미량의 질소함유

화합물을 분석할 수 있다는 것이 이 방법의 장점이 있다고 할 수 있다.

### 인 용 문 헌

1. K. D. Parker, C. R. Fontan, and P. L. Kirk, *Anal. Chem.*, **35**, 356 (1963).
2. H. V. Street, *J. Chromatogr.*, **29**, 68 (1967).
3. A. H. Beckett, G. T. Tucker, and A. C. Moffat, *J. Pharmacol.*, **19**, 273 (1967).
4. J. W. Steele, M. Bolan, and J. K. Eyolfson, *J. Pharm. Sci.*, **5**, 107 (1970).
5. D. B. Campbell, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 129 (1969).
6. G. P. Cartoni and F. Destefano, *J. Biochem.*, **11**, 296 (1963).
7. A. H. Beckett and M. Rowland, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 628 (1965).
8. G. P. Cartoni and A. Cavalli, *J. Chromatogr.*, **37**, 158 (1975).
9. L. R. Goldbaum, P. Santinga and A. M. Dominguez, *Clin. Toxicol.*, **5**, 369 (1972).
10. B. Kinberger, A. Holmen and P. Wahrgren, *Anal. Lett.*, **15**, 937 (1982).
11. L. P. Hackett, L. J. Dusci, and I. A. McDonald, *J. Forens. Sci.*, **20**, 263 (1975).
12. F. Fish and W.D.C. Wilson, *J. Chromatogr.*, **40**, 164 (1969).
13. N. Ikekawa, K. Takayama, E. Hosoya, and T. Oka, *Anal. Chem.*, **28**, 156 (1969).
14. E. H. Fioerster and M. F. Mason, *J. Forens. Sci.*, **19**, 155 (1974).
15. R. C. Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, Biomedical Publications, Davis, California, pp.42~45 (1982).
16. R. C. Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, Biomedical Publications, Davis, California, pp.198~202 (1982).
17. M. J. Hartigan, J. E. Purcell, M. Novotny, M. L. McConnell, and M. L. Lee, *J. Chromatogr.*, **99**, 339 (1974).
18. B. Kolb, M. Auer, and P. Pospisil, *J. Chromatogr. Sci.*, **15**, 53 (1977).
19. P. L. Patterson, *J. Chromatogr.*, **167**, 381 (1978).
20. P. L. Patterson and R. L. Howe, *J. Chromatogr. Sci.*, **16**, 275 (1978).
21. R. Dugal, R. Masse, G. Sanchez, and M. J. Bertrand, *J. Anal. Toxicol.*, **4**, 1 (1980).
22. P. L. Patterson, R. A. Gatten, and C. Ontiveros, *J. Chromatogr. Sci.*, **20**, 97 (1982).
23. G. R. Verga, *J. Chromatogr.*, **279**, 657 (1983).
24. A. H. Lawrence, L. Elias, and M. Authier-Martin, *Can. J. Chem.*, **62**, 1886 (1984).
25. M. Terada, *J. Chromatogr.*, **318**, 307 (1985).
26. A. S. Christophersen, E. Dahlin, and G. Pettersen, *J. Chromatogr.*, **432**, 290 (1988).
27. J. S. Park, S. J. Park, D. S. Lho, H. Y. P. Choo, B. C. Chung, C. N. Yoon, H. K. Min, and M. J. Choi, *J. Anal. Toxicol.*, **14**, 66 (1990).
28. D. S. Lho, H. S. Shin, B. K. Kang, and J. S. Park, *J. Anal. Toxicol.*, **14**, 73 (1990).
29. D. S. Lho, J. K. Hong, H. K. Paek, J. A. Lee, and J. S. Park, *J. Anal. Toxicol.*, **14**, 77 (1990).
30. F. T. Delbeke, and M. Debackere, *J. Chromatogr.*, **106**, 412 (1975).
31. B. Levine, Y. H. Caplan, and G. Kauffman, *J. Anal. Toxicol.*, **10**, 209 (1986).