

축산식품 중 벤지미다졸계 구충제 잔류실태 조사

이경진 · 강영운¹ · 강은귀 · 김미란 · 반경녀 · 장영미² · 김미혜^{1,*}
경인지방식품의약품안전청 수입식품분석과, ¹식품의약품안전청 오염물질과,
²부산지방식품의약품안전청 수입식품분석과

Determination of Benzimidazole Residues in Livestock Products

Kyung Jin Lee, Young Woon Kang¹, Eungui Kang, Miran Kim, Kyeong Nyeo Bahn,
Young Mi Jang², and Meehye Kim^{1,*}

Imported Food Analysis Division Center for Food and Drug Analysis, Gyeongin Regional KFDA

¹Food Contaminant Division, Food Safety Evaluation Department, KFDA

²Imported Food Analysis Division Center for Food and Drug Analysis, Busan Regional KFDA

Abstract This research investigated benzimidazole residues (albendazole, fenbendazole, flubendazole, thiabendazole, oxbendazole) in livestock products. A total of 270 samples of livestock products (beef, pork and chicken) were purchased from local markets in Korea. Ethyl acetate was used to extract analytes from the sample, after which ethyl acetate extracts were purified using a MCX cartridge. Analytes were detected using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The limit of detection was 0.01-0.04 ppb, the limit of quantification was 0.03-0.13 ppb, the linearity (r^2) was 0.9992-1.0000, and the recovery was 70-85%. Residues of benzimidazoles, except for fenbendazole in pork, were not found in any of the 270 livestock samples. Fenbendazole was detected in the range of 1.2 to 3.1 ppb in 12 samples of pork.

Key words: benzimidazole, livestock, MCX cartridge, liquid chromatography, tandem mass

서 론

국민 생활수준의 향상과 소득의 증대로 우리나라의 식생활형태가 서구화되면서 축산식품에 대한 소비가 점차 증가하고 있다. 축산식품의 소비 증가로 인한 수요 충족과 축산식품의 생산성 향상을 위하여 축산물의 질병치료 및 예방을 목적으로 다양한 종류의 동물용의약품들을 사용하고 있다. 특히 우리나라의 축산산업은 집약적으로 이루어져 축산물 생산량과 비교하면 동물용의약품의 사용량이 많은 편이다. 이는 항생제에 대한 내성 증가(1-3) 및 부작용(4)을 일으켰으며, 이후 축산식품 중 잔류하는 항생제의 유해성에 대한 연구와 항생제의 잔류량 모니터링 연구가 활발히 이루어지게 하는 계기가 되었다(5-7).

본 연구에서 분석하고자 하는 벤지미다졸계 구충제 또한 축산농가에서 치료나 예방을 위하여 사용되어지고 있는 동물용의약품으로 과다하게 사용하거나 안전휴약기간을 준수하지 않을 경우 축산물의 체내에 잔류가능성이 있다. 잔류된 축산식품을 섭취하여 잔류물이 인체에 축적되면 급성독성이 발병하는 것은 아니지만 태반을 통과하여 태아기형을 유발한다. 또한 면역체계를 약하게 하여 병원 미생물에 의한 2차 감염을 받기 쉽게 한다. 따라서 국제적으로 잔류허용기준을 설정하여 이들 물질에 대한 잔

류여부를 검사해왔고(8-11), 1994년부터 우리나라에서도 축산식품에 대하여 식육별 잔류허용기준을 제정하여 관리하고 있다(12). 그러나 아직까지 우리나라에서는 축산식품 중 벤지미다졸계 구충제에 대한 분석 보고 자료가 미흡한 편이며, 외국에서도 주로 간장(13-15)과 생물(16-18)에서 연구한 분석 자료이고, 축산식품에 대한 연구 보고와 잔류실태에 대한 모니터링 자료는 부족한 상황이다.

또한 우리나라에서 제정하여 관리하고 있는 벤지미다졸계 구충제 시험법은 복잡한 전처리과정으로 분석시간이 길고 유기용매 사용량이 많아 경제적인 측면에서도 비효율적인 조건을 가지고 있으며, 축산식품의 매트릭스에 대한 고려를 하지 않아 분석에 어려움이 있다. 따라서 식육이나 계란 중 항생물질 분석시 matrix solid phase dispersion(MSPD) 시험법으로 대부분 수행하고 있다. 이 시험법은 유기용매의 사용량이 적어 경제적이기는 하나 시료채취량이 적어 시료 대표성의 문제가 있고 미량분석이 어려워 정량분석보다는 정성분석으로 사용되어지고 있다. 최근 LC/MS를 이용하여 정량 분석하는 방법이 개발이 되었으나, 이 시험법은 유기용매로 추출 후 정제과정 없이 분석하는 방법으로 분석시료가 식육인 경우 지방과 그 이외의 불순물들이 제거되지 않아 LC/MS를 오염시켜 감도를 저하시키는 단점이 있다.

그러므로 축산식품의 안전성 관리를 위하여 축산식품 중 벤지미다졸계 구충제 분석시 유기용매 사용량을 줄이고, 검출률과 회수율을 높일 수 있는 정확한 시험법의 확립이 요구되어진다. 따라서 본 연구는 기존의 전처리 방법을 개선하고 LC/MS/MS를 이용하여 국내 유통 중인 축산식품 중에서 벤지미다졸계 구충제를 분석하기 위한 최적의 시험법을 확립하고 이를 바탕으로 생산지역별 잔류량 실태를 조사하고자 한다.

*Corresponding author: Meehye Kim, Korea Food & Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

Tel: 82-2-380-1670~1672

Fax: 82-2-357-4735

E-mail meehkim@korea.kr

Received November 26, 2009; revised March 8, 2010;

accepted March 12, 2010

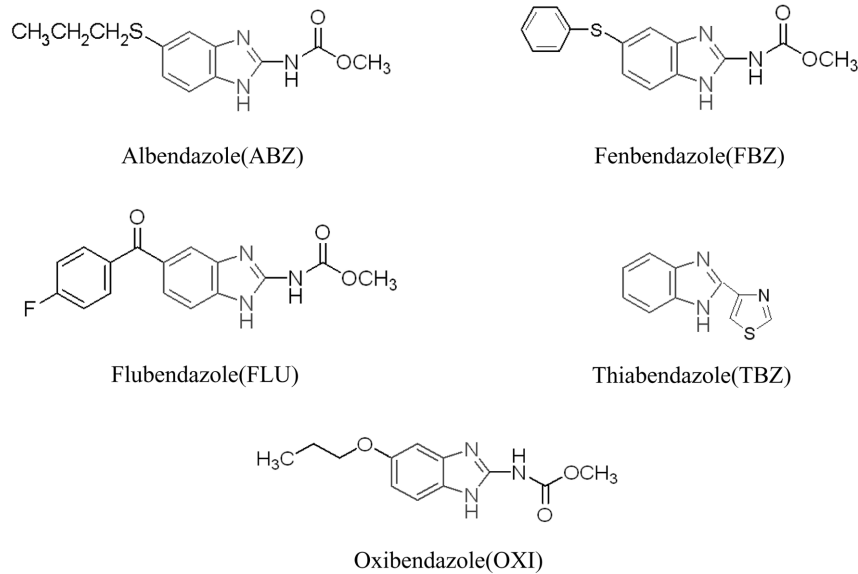


Fig. 1. The chemical structures of benzimidazole.

재료 및 방법

시료

국내 유통 중인 쇠고기, 돼지고기, 닭고기를 생산지역에 따라 7개 권역(서울, 경기, 충청, 경상, 전라, 강원, 제주)으로 나눠서 수거를 하고, 그 수는 각 지역의 생산량(도축량)의 비율과 벤지미다졸계 구충제의 사용량을 고려하였다. 또한 벤지미다졸계 구충제는 동물에 투여 후 그 잔류량이 지방>간>신장>근육의 순으로 분포하므로 시료 채취시 지방이 포함된 부위를 위주로 총 270건을 수거하여 벤지미다졸계 구충제 잔류량 모니터링을 실시하였다. 수거된 검체는 실험실에 도착하는 즉시 분쇄하여 잘 혼합되도록 한 후 영하 20°C 이하의 온도에서 보관하였으며, 실험시 냉장고에서 해동하여 사용하였다.

표준품 및 시약

Albendazole과 oxibendazole은 Sigma(St. Louis, MO, USA)에서 구입을 하고, thiabendazole, fenbendazole, flubendazole은 Riedel-de-Han(Seezle, Hannover, Germany)에서 구입을 하여 100 mL 용량플라스크에 각각의 표준품 10.0 mg을 넣고 100 mL methanol로 정용하여 표준원액(100 µg/mL)으로 사용하였다. 이 표준원액을 methanol로 희석하여 적절한 농도로 혼합 희석하여 표준용액으로 사용하였으며, 그 구조식은 Fig. 1과 같다.

벤지미다졸계 구충제의 추출과 LC/MS/MS 분석에 이용되는 ethyl acetate와 hexane(J.T, Baker, Phillipsburg, NJ, USA)은 HPLC급을 사용하였고, ethanol-0.2 N HCl은 ethanol(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan) 66 mL에 0.2 N HCl(Dongwoo Fine Chem, Iksan, Korea) 33 mL를 가하여 제조하였다. 정제 카트리지로 mixed mode cation exchange(MCX, 60 mg, 3 cc, Waters, Milford, MA, USA)를 사용하였고, 5% 개미산 메탄올 용액은 formic acid(96%, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) 5 mL를 methanol(J.T, Baker)로 100 mL 정용하여 사용하였으며, 5% 메탄올성 수산화암모늄은 25% ammonia hydroxide(Merck, Darmstadt, Germany) 20 mL를 methanol로 100 mL 정용하였으며 시험하기 전에 만들어 사용하였다. 이동상에는 ammonium formate(Sigma)와 formic acid(Sigma)를 사용하였고, 증류수는 저항

Table 1. HPLC and MS conditions

	Optimum value		
Column	Shiseido MG II C18(2.0 mm×150 mm, 5 µm)		
Mobile solvent	A: 10 mM ammonium formate and 0.1% formic acid in D.W B: methanol		
Gradient	Time	B (%)	A (%)
	Init	20	80
	1.5	20	80
	6.0	95	5
	8.0	95	5
Flow rate	9.0	20	80
	10.0	20	80
	Flow rate	0.3 mL/min	
Injection volume	2 µL		
Ionization mode	ESI positive		
IS	5500 eV		
TEM	450°C		
EP	10 eV		
MS operation mode MRM			

값이 18 MΩ 이상인 것을 사용하였다.

분석기기 및 분석조건

본 연구에서 사용한 기기는 Shiseido의 nanospace II system 모델의 HPLC(JP/Nanospace SI-2, Shiseido, Tokyo, Japan)를 Applied Biosystem사의 API 4000Qtrap(US/API4000, Applied Biosystem, Foster City, CA, USA)에 연결하였으며, 통합 실행 프로그램(operating system)은 ABI의 Analysis 1.4.2를 사용하여 분석 및 데이터 처리를 하였다. 분석컬럼은 Shiseido MG II C18(2.0 mm×150 mm, 5 µm)을, 이동상은 10 mM ammonium formate와 0.1% formic acid를 증류수에 녹인 것과 methanol로 하여 LC 분리 조건을 정하고, 실제 시료 매트릭스 및 불순물의 간섭을 최소화하는 이동상 조성 및 gradient 조건을 최적화하여 회수율, 검출한계 및 정량한계를 구하였다(Table 1). MS의 분석조건은 각각의 표준품에

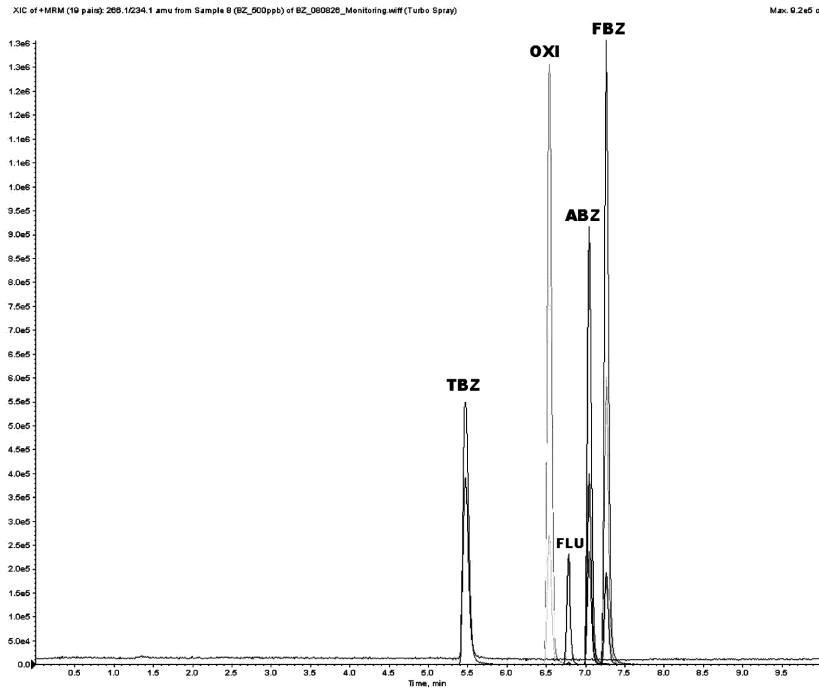


Fig. 2. Total ion chromatogram of benzimidazole.

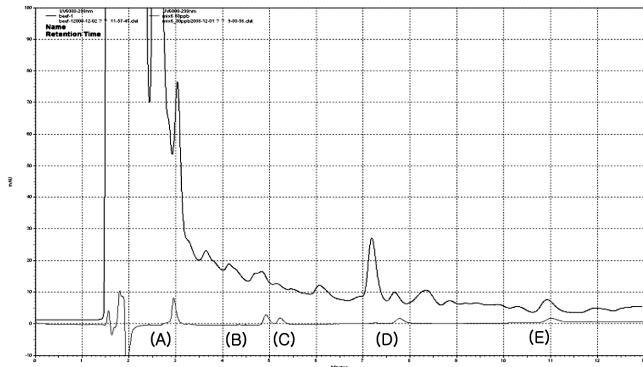


Fig. 3. Comparison of sample chromatogram and benzimidazole standard chromatogram. (A) thiabendazole, (B) oxibendazole, (C) flubendazole, (D) albendazole, (E) fenbendazole

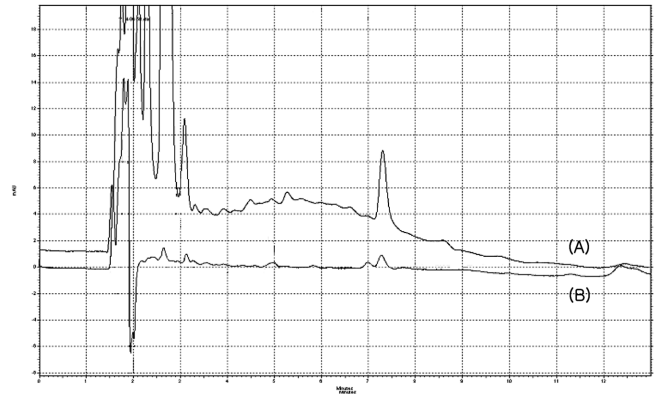


Fig. 4. Sample chromatogram comparison by cartridge. (A) silica & C18 cartridge, (B) MCX cartridge

대한 이온 및 그 이온 생성에 필요한 각 파라미터를 최적화하였고 쪼개짐 이온을 2개 이상 선택하여 최적화하였다(Table 2).

시료의 추출 및 정제

균질화한 시료 3 g을 15 mL 원심관에 넣고 ethyl acetate 8 mL를 첨가하여 균질기로 균질화한 후 3,000 rpm에서 5분간 원심분리한다. 상층액을 원뿔형 농축수기 25 mL에 취하고, 잔류물은 앞의 방법을 반복하였다. 상층액을 합한 액은 40°C 수욕조상에서 감압농축을 하고, 잔류물에 hexan 5 mL을 첨가하여 30초 동안 균질화한 후 ethanol-0.2 N HCl 1 mL을 첨가하여 다시 30초 동안 균질화한 후, 상층(hexane층)을 제거하였다. 잔여액은 45°C 수욕조상에서 감압농축 후 5% 개미산 메탄올 용액 3 mL로 용해하였다. 용해한 액을 acetonitrile:acetic acid(95:5) 1 mL과 5% 개미산 메탄올 용액 2 mL로 황성화시킨 MCX 카트리지에 옮겨 50% methanol 2 mL로 세척 후 수산화암모늄 아세트오닐리드 용액(25% ammonia hydroxide:acetonitrile=1:4) 3 mL로 용출 한 후 40°C 질

소하에서 농축하였다. 잔류물을 0.1% 개미산 수용액:methanol (50:50) 1 mL로 용해하여 0.2 µm 멤브레인 필터로 여과 후 시험 용액으로 하였다.

결과 및 고찰

시료 추출 및 정제 조건 확립

축산식품에서 벤지미다졸계 구충제를 분석하는 기존의 시험법은 acetonitrile을 추출용매로 하고, 본 연구는 간장이나 생물에서 벤지미다졸계 구충제 분석시 많이 사용되고 있는 ethyl acetate를 추출용매로 하였다. 두 추출용매의 회수율을 비교한 결과 albendazole 75%, fenbendazole 80%, oxibendazole 95%, flubendazole 85%이었고, Thiabendazole은 ethyl acetate로 추출할 경우 90%, acetonitrile로 추출할 경우 65%의 회수율을 보여주었다. 그러므로 ethyl acetate를 추출용매로 사용하는 것이 더 효율적임을 알 수 있다. 또한 정제과정을 보면 기존의 시험법은 C₁₈과 Silica 카트

Table 2. MRM parameters of benzimidazole

Compounds	Q1	Q3	Declustering potential	Collision energy	Cell extrance potential
Albendazole	266.1	234.1	71	29	4
		191.1	71	45	14
		159.2	71	55	12
Fenbendazole	300.1	268.1	91	31	6
		159.2	91	51	12
		131.2	91	67	8
Flubendazole	314.2	282.1	96	31	6
		159.2	96	67	12
Thiabendazole	202.1	175.1	76	37	12
		131.2	76	47	10
Oxibendazole	250.2	218.2	71	27	4
		176.1	71	39	14
		148.1	71	53	10

Table 3. Recovery data of benzimidazole

Compound	Fortified concentration	Recovery (%)±RSD (%) ¹⁾		
		Beef	Pork	Chicken
Albendazole	MRL×0.5	72.2±3.8	70.3±4.4	75.8±2.2
	MRL×1.0	71.5±4.9	71.2±3.9	75.1±2.9
	MRL×2.0	71.3±4.6	72.5±6.2	74.2±2.6
Fenbendazole	MRL×0.5	69.8±3.8	70.0±5.9	77.6±2.4
	MRL×1.0	70.4±6.8	70.7±3.6	74.1±3.9
	MRL×2.0	70.8±5.0	69.5±6.1	71.8±5.6
Flubendazole	MRL×0.5	79.8±4.2	82.9±5.9	83.2±4.6
	MRL×1.0	81.4±4.9	80.2±4.1	84.4±4.0
	MRL×2.0	79.9±4.8	80.9±4.6	83.0±4.6
Thiabendazole	MRL×0.5	85.2±3.8	82.9±4.8	85.5±5.4
	MRL×1.0	81.7±1.8	80.9±4.4	83.6±4.1
	MRL×2.0	81.1±1.6	81.4±4.8	83.1±5.1
Oxibendazole	MRL×0.5	83.0±6.5	84.4±3.7	85.4±2.9
	MRL×1.0	81.1±4.1	82.1±3.9	84.1±4.5
	MRL×2.0	81.6±5.2	81.0±2.7	85.5±3.7

¹⁾Number of samples=6

리지를 사용하고 있다. 이 정제방법은 추출한 액을 카트리지에 통과시켜 정제를 하나 불순물을 완벽히 제거하지 못하여 HPLC로 분석시 Fig. 3과 같이 분석이 용이하지 않았다. 따라서 이를 개선하고자 최근 염기의 성질을 띤 물질 및 아민구조를 가지고 있는 분석물을 정제할 때 많이 사용되어지고 있는 MCX(mixed mode cation exchange) 카트리지를 이용하였다. 이는 산성조건에서 분석물질이 카트리지에 흡착이 되고 염기성조건에서 용출되는 성질을 이용한 것으로 그 분석결과는 Fig. 4와 같았으며, C₁₈과 Silica 카트리지로 정제한 것과 비교하여 더 좋은 정제효과를 나타내는 것을 알 수 있다. 또한 본 연구에서 확립한 전처리 시험법으로 분석시 기존의 분석시 사용되는 유기용매 사용량인 150 mL 보다 유기용매 사용량을 30 mL 정도로 하여 유기용매 사용량을 5배 정도 줄이는 경제적 효과를 얻어낼 수 있다.

본 연구에서 확립한 전처리 시험법으로 기기분석시 분석이 가능하지만 벤지미다졸계 구충제의 잔류허용기준에 비하여 기기의 감도가 낮아 검출한계가 높아져서 그 실효성에 문제가 있다. 그러므로 본 연구에서는 이 문제를 해결하고자 고감도를 가지고 선

택성이 뛰어난 LC/MS/MS를 이용하여 기존의 분석결과보다 더 정확한 결과를 얻었다.

벤지미다졸계 구충제 표준품의 검량선

벤지미다졸계 구충제 표준품은 쇠고기 잔류허용기준(MRL)을 기준으로 하여 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0배 농도로 제조하여 LC/MS/MS로 분석하여 정량에 사용된 MS 이온의 peak 봉우리 면적으로 검량선을 작성한 결과 상관계수 값이 모두 0.999 이상의 직선성을 나타내었다. 또한 벤지미다졸계 구충제 각각의 peak들의 분리능이 양호하고 10분 이내에 동시 분석할 수 있었으면 그 total ion chromatogram은 Fig. 2와 같다.

정확도 및 정밀도

벤지미다졸계 구충제가 잔류되지 않은 쇠고기, 돼지고기, 닭고기 시료를 찾아 Codex guideline에 의하여 쇠고기, 돼지고기, 닭고기 잔류허용기준의 0.5, 1.0, 2.0배가 되는 농도를 첨가하여 6번 반복하여 회수율을 측정된 결과, 70-85%의 회수율을 나타내

Table 4. The result of monitoring on residues of benzimidazole

Compounds	Region	Residue level (mg/kg)	MRL (mg/kg)	
Pork	Fenbendazole (FBZ)	0.0012	0.1	
		Gyeonggi		0.0025
		0.0031		
		0.0028		
		Chungcheong		0.0014
		0.0018		
	0.0031			
	Jeolla	0.0019		
	0.0022			
	0.0017			
	Gyeongsang	0.0018		
	0.0016			
Beef	N.D.			
Chicken	N.D.			

었으며, 상대표준편차(RSD)는 6.5% 이내로 적합한 시험방법을 확인하였다(Table 3).

검출한계 및 정량한계

크로마토그램상에서 얻어진 peak의 신호 대 잡음비(S/N ratio) 3을 검출한계로 하고, 신호 대 잡음비 10을 정량한계로 구한 결과 검출한계는 0.01-0.04 ppb의 범위를 가지며 정량한계는 0.03-0.13 ppb이었다. 벤지미다졸계 구충제의 잔류허용기준 중 가장 낮은 농도가 flubendazole 10 ppb임을 감안할 때 100배 정도 높은 감도를 가지고 있다.

잔류량 조사

이상에서 확립된 시험법을 이용하여 국내 유통 중인 축산식품 중 쇠고기 80건, 돼지고기 120건, 닭고기 70건, 총 270건을 수거하여 벤지미다졸계 구충제 잔류량을 분석한 결과 경기, 충청, 경상, 전라 지역에서 각각 3건씩 fenbendazole이 돼지고기에서 0.0012-0.0031 mg/kg 으로 검출이 되었다(Table 4). 검출량은 잔류허용기준인 0.1 mg/kg 보다 낮은 수준이었고, 돼지고기의 1인 1일 평균섭취량(19) 고려하여 fenbendazole이 검출된 시료를 하루에 섭취한다고 가정할 경우 fenbendazole의 1인 1일 노출량 평가 결과는 Table 5와 같았다. 이는 JECFA(Joint FAO/WHO expert committee on food additives)에서 정하고 있는 ADI(Acceptable daily intake) 7 µg/kg b.w의 0.01%에 해당되는 낮은 수준으로 국민 건강에 안전하다고 볼 수 있었다. 모니터링 결과 쇠고기, 닭고기에서는 벤지미다졸계 구충제가 검출되지 않고 돼지고기에서만 12건이 검출된 것으로 보아, 소나 닭보다 돼지의 사육시 벤지미다졸계 구충제가 많이 사용되고 있음을 알 수 있었다.

Table 5. Estimated daily exposure from porks

Compounds	ADI (µg/kg b.w ¹⁾)	Average residue level ²⁾ (µg/g)	Food intake (g/day)	Estimated daily exposure ³⁾ (µg/kg b.w)	%ADI ⁴⁾
Fenbendazole (FBZ)	7	0.0021	24.6	0.0008	0.01

¹⁾b.w: body weight

²⁾Average residue level: average of detected amount in 12 samples of pork

³⁾Estimated daily exposure: [daily intakes of pork per adult (g/day/person)×average residue level of pork]/60 (body weight per adult)

⁴⁾%ADI: [Estimated daily exposure/ADI]×100

요 약

본 연구를 통하여 확립된 시험법은 고감도를 가지고 선택성이 뛰어난 LC/MS/MS를 이용하여 한번의 시료전처리와 분석을 통하여 축산식품 중 잔류하는 벤지미다졸계 구충제인 albendazole, fenbendazole, thiabendazole, flubendazole 및 oxbendazole 5종의 잔류량 분석을 가능하게 하였다. 추출용매로 ethyl acetate를 사용하고 MCX 카트리지를 이용하여 정제를 한 시험법으로 Codex guideline(20)에 따라 검량선의 직선성, 회수율, 검출한계 및 정량한계 등에 대한 실효성을 검증한 결과 검량선은 모두 0.999 이상의 좋은 직선성을 가졌으며 회수율은 albendazole 71-74%, fenbendazole 70-72%, thiabendazole 79-83%, flubendazole 79-83%, oxbendazole 81-86%로 좋은 결과를 얻었다. 또한 검출한계 및 정량한계는 0.01 ppb, 0.03 ppb로 잔류허용기준이 가장 낮은 flubendazole의 10 ppb보다 100배 정도 더 좋은 감도를 가지고 있으며, 소의 근육, 간, 및 천엽에서 MSPD법으로 분석한 실험(21)과 정제과정 없이 유기용매로 추출하여 LC/MS로 분석한 실험의 회수율(22)보다 본 연구의 시험법이 더 좋은 회수율을 보여주었다. 또한 확립된 시험법을 이용하여 유통 중인 돼지고기, 쇠고기, 닭고기 총 270건을 수거하여 잔류량을 모니터링 한 결과 경기, 충청, 전라, 경상 지역에서 수거한 돼지고기에서 fenbendazole이 0.0012-0.0031 mg/kg의 수치로 검출이 되었고, 그 검출률은 4.4%이었으나 잔류허용기준인 0.1 mg/kg보다 낮은 수준이었다. 또한 fenbendazole에 대한 노출량 평가 결과 JECFA에서 정하고 있는 ADI의 0.01% 이하로 나타났다. 그러나 축산 농가에서 축산물의 생산량을 높이기 위하여 벤지미다졸계 구충제를 과다 사용하거나 안전휴약기간을 준수하지 않을 경우 축산물의 체내에 잔류가능성이 높기 때문에 지속적인 잔류실태 조사가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

문 헌

1. Song JH. Emerging infectious disease due to microbial adaptation, emergence, and spread of antimicrobial resistance. Korean J. Infect. Dis. 31: 79-87 (1999)
2. Song JH, Yang W, Joung JH, Kang SJ, Lee NY. Unique alterations in Penicillin-binding protein 2B of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from Korea. Korean J. Infect. Dis. 32: 108-114 (2000)
3. Kwon YI, Kim TW, Kim HY, Chang, YH, Kwak HS, Woo GJ, Chung YH. Monitoring of antimicrobial resistant bacteria from animal farm environments in Korea. Korean J. Microbiol. Biotechnol. 35: 17-25 (2007)
4. da Silva JG, Hyppolito MA, de Oliveira JA, Corrado AP, Ito IY, Carvalho I. Aminoglycoside antibiotic derivatives: Preparation and evaluation of toxicity on cochlea and vestibular tissues and antimicrobial activity. Bioorg. Med. Chem. 15: 3624-3634 (2007)
5. Hong MK, Choi DM, Park KS, Im MH, Jeong JY, Chang MI, Yun HK, Hong SS, Lim BH, Lee CW. Monitoring of antibiotic residues in foods. Annu. Rep. KFDA, Korea. 8-1: 606-613 (2004)

6. Jung YH, Lee KK. Monitoring of antibiotic residues in foods. Annu. Rep. KFDA, Korea. 9: 414 (2005)
7. Lee JO, Sho YS, Kim MH, Park SK, Hu SJ, Chung SY, Yun HK, Chung KH, Kim SH. Monitoring of antibiotic residues in foods. Annu. Rep. KFDA, Korea. 7: 704-709 (2003)
8. Long AR, Hsieh LC, Malbrough MS, Short CR, Barker SA. Matrix solid phase (MSPD) extraction and liquid chromatographic determination of five benzimidazole anthelmintics in pork muscle tissue. *J. Food Compos. Anal.* 3: 20-26 (1990)
9. McKellar QA, Scott EW. The benzimidazole anthelmintic agents-a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 13: 223-247 (1990)
10. Russell GJ, Gill JH, Lacey E. Binding of [³H]benzimidazole carbamates to mammalian brain tubulin and the mechanism of selective toxicity of the benzimidazole anthelmintics. *Biochem. Pharmacol.* 43: 1095-1100 (1992)
11. Whittaker SG, Faustman EM. Effects of benzimidazole analogs on cultures of differentiating rodent embryonic cells. *Toxicol. Appl. Pharm.* 113: 144-151 (1992)
12. KFDA. Food Code. Korea Food & Drug Administration. Seoul, Korea. p. 7-1 (2008)
13. Rose MD. A method for the separation of residues of nine compounds in cattle liver related to treatment with oxfendazole. *Analyst* 124: 1023-1026 (1999)
14. Milan N, Thomas J, Miroslav L, Michal H, Barbora SZ, Jiri L, Lenka S. Achiral and chiral high-performance liquid chromatographic determination of flubendazole and its metabolites in biomatrices using UV photodiode-array and mass spectrometric detection. *J. Chromatogr. A* 1149: 112-120 (2007)
15. Danaher M, O'Keefe M, Glennon JD. Development and optimisation of a method for the extraction of benzimidazoles from animal liver using supercritical carbon dioxide. *Anal. Chim. Acta* 483: 313-324 (2003)
16. Lourdes M, Luis A, Carlos L. Quantitative chromatographic determination of several benzimidazole anthelmintic molecules in parasite material. *J. Chromatogr. B* 798: 117-125 (2003)
17. Danaher M, Ruyck HD, Crooks SRH, Dowling G, O'Keefe M. Review of methodology for the determination of benzimidazole residues in biological matrices. *J. Chromatogr. B* 845: 1-37 (2007)
18. Kitzman D, Cheng KJ, Fleckenstein L. HPLC assay for albendazole and metabolites in human plasma for clinical pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 30: 801-813 (2002)
19. Lee JK. The Korea national health and nutrition survey report. 4thed. Korea Centers for Disease Control and Prevention, Seoul, Korea. p. 18 (2008)
20. CAC. Codex guidelines for the establishment of a regulatory programme for control of veterinary drug residues in foods (CAC/GL16-1993). Vol. 3. FAO/WHO Publications. pp. 1-46 (1993)
21. Kim CH, Kim GS, Park JH, Hah DS, Ryu JD, Son SG, Heo JH, Jung MH, Kim JS. Matrix solid phase dispersion isolation and high performance liquid chromatographic determination of five benzimidazole anthelmintics in bovine muscle, liver and omasum. *Korean J. Vet. Res.* 42: 171-181 (2002)
22. Choi EY, Seo HS, Baek KJ, Hur BH, Seo LW, Joung DS. Study on analytical method of residual benzimidazole anthelmintics in meat by LC/MS. *Korean J. Vet. Serv.* 28: 81-89 (2005)