

GC-MS를 이용한 사람 뇨시료 중 비만치료제 분석 및 비만치료제 남용 현황의 법과학적 고찰

최혜영[#] · 이재신 · 장문희 · 양원경 · 김은미 · 최화경*

국립과학수사연구원 마약분석과, *국립과학수사연구원 남부분원

(Received September 5, 2013; Revised September 30, 2013; Accepted October 1, 2013)

Development of a Simultaneous Detection and Quantification Method of Anorectics in Human Urine Using GC-MS and its Application to Legal Cases

Hyeyoung Choi[#], Jaesin Lee, Moonhee Jang, Wonkyung Yang, Eunmi Kim and Hwakyung Choi*

Narcotics Analysis Division, National Forensic Service, Seoul 158-707, Korea

*Southern District Office of National Forensic Service, Yangsan 626-815, Korea

Abstract — Phentermine (PT) and phenmetrazine (PM) have been widely used as anti-obesity drugs. These drugs should be used with caution due to its close relation to amphetamine in its structure and toxicity. PT and PM, amphetamine-type anorectics, have recently been considered as alternatives for methamphetamine abuse in Korea. In addition, the misuse and abuse of PT and PM obtained by illegal sources such as the internet become a serious social problem. In the present study, a simultaneous detection and quantification method for determining PT and PM in human urine was developed and validated according to the international guidelines. The urine samples were screened using a fluorescence polarization immunoassay and analyzed by gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) after extraction using automatic solid phase extraction (SPE) with a mixed-mode cation exchange cartridge and derivatization with pentafluoropropionic anhydride (PFPA). The validation results for selectivity, linearity, limits of detection (LOD) and quantification (LOQ), intra- and inter-assay precision and accuracy and recovery were satisfactory. The validated method was successfully applied to authentic urine samples collected from 38 drug abuse suspects. PT and/or PM were identified with or without methamphetamine in urine samples. Abuse of PT and PM have increased continuously in Korea, therefore, closer supervision of the inappropriate use of anorectics is necessary.

Keywords □ phentermine, phenmetrazine, urine, gas chromatography mass spectrometry (GC-MS)

최근 펜터민(phentermine, 이하 PT) 및 펜메트라진(phenmetrazine, 이하 PM) 등 중추신경 흥분효과를 갖는 펜알킬아민류 비만치료제의 남용이 심각한 사회문제로 대두되고 있는데, 이들은 주로 중국으로부터 수입되는 다이어트 제제에 함유되어 있거나 인터넷을 통해 '살 빼는 약'으로 불법 유통되어 심장 판막 증 및 폐동맥고혈압 등의 치명적인 부작용과 함께 환각 등의 심각한 정신적 질환을 야기하고 있다.¹⁾ 특히 암페타민과 구조적으로 매우 유사한 PT의 경우 마약남용자들 사이에서 메트암페타

민의 대응품으로 남용되고 있는 실정이며, 그 검출사례 또한 증가하고 있다.²⁾ 이러한 펜알킬아민류 비만치료제의 남용 증가와 이에 따른 위해성의 증가로 인해 우리나라에서는 이들 비만치료제류를 향정신성의약품으로 지정하여 그 사용을 규제하고 있다. 따라서 생체시료 중 펜알킬아민류 비만치료제의 신속, 정확한 동시분석법의 개발은 법독성학 및 임상독성학 분야에서 중요한 의미를 갖게 되었다.

기존의 비만치료제류 대한 분석은 뇨시료로부터 약물을 추출하여 농축하고 유도체화시켜 기체크로마토그래프-질량분석법(GC-MS)을 이용해 분석하는 방법이 주를 이루었다.³⁾ 그러나 이들 약물은 국내에서 가장 많이 남용되고 있는 메트암페타민과 구조적으로 유사하여 면역분석법에 의한 메트암페타민류 예비실험에 위양성으로 반응할 가능성이 있으므로⁴⁾ 메트암페타민 분석법과 일원화하여 확인시험의 분석시간을 단축하고자 하는 노력이

[#]Corresponding Author

Hyeyoung Choi

Narcotics Analysis Division, National Forensic Service, Seoul 158-707, Korea

Tel.: 02-2600-4941 Fax.: 02-2600-4939

E-mail: hychoi22@korea.kr

진행되었다. 이와 관련하여 GC-MS를 이용한 뇨시료 중 fenfluramine과 PT의 동시 분석법에 대한 연구가 진행된 바 있으며⁵⁾ 또한 다양한 약물을 동시에 분석함으로써 분석시간을 최소화하기 위한 sympathomimetic amines의 일괄분석법이 보고된 바 있다.⁶⁾

본 연구에서는 GC-MS를 이용하여 뇨시료 중 PT 및 PM을 메트암페타민과 동시에 확인할 수 있는 분석법을 확립하였고, 확립된 시험법에 대한 유효화를 실시하여 적합성을 검토하였으며, 이를 이용하여 실제 마약남용자의 뇨시료를 분석함으로써 그 실용성을 입증하였다. 이와 함께 blank 뇨시료에 PT와 PM을 농도별로 첨가하여 면역분석법에 의한 예비실험에서 메트암페타민 검출용 시약에 반응하는 교차반응성을 확인함으로써, 비만치료제 검출에서 면역분석법의 사용 가능성을 확인하였다.

실험방법

면역분석법

항원항체반응 원리를 이용한 형광편광면역반응측정기(FPIA)로는 미국 애보트(Abbott)사의 AxSYM을 사용하였으며, 분석시약은 메트암페타민 약물 분석용 시약(AxSYM Amphetamine/Methamphetamine reagent pack)을 사용하였다. 별도의 전처리 과정이 필요하지는 않지만, 침전물이 많을 경우에는 뇨시료 1 ml를 원심분리관에 취하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 다음, 상층액을 취하여 사용하였다. 분석하고자 하는 마약류 성분에 노출된 이력이 없는 지원자의 뇨시료로 PM 및 PT 10 µg/ml 용액을 희석하여 500 ng/ml와 1000 ng/ml의 농도로 만든 후 교차반응성 확인을 위한 시료로 사용하였다.

GC-MS 분석

시약 및 재료 - 분석용 표준물질인 PT는 Cerilliant사(Round Rock, TX, USA)에서, PM 염산염은 Sigma사(MO, USA)에서 구입하였다. 내부표준물질은 amphetamine-d₅ 및 MDA-d₅로 Cerilliant사(Round Rock, TX, USA)에서 구입하였다. 유기용매는 모두 HPLC급을 사용하였으며, 0.1 N NaOH(증류수 500 ml에 NaOH 4.0 g을 넣어 녹인 후 증류수로 1000 ml로 맞추었다)와 5 N HCl(증류수 200 ml에 c-HCl 206 ml를 넣은 후 다시 증류수로 500 ml로 맞추었다)을 조제하여 사용하였다. 유도체 시약으로서 pentafluoropropionic anhydride(PFPA, Sigma, MO, USA)를 사용하였고, 기타 시약은 1급 또는 특급을 사용하였다.

추출방법 - 뇨시료 중 비만치료제의 추출은 자동고상추출장치인 RapidTrace™(Zymark, MA, USA)를 사용하였고, 고상추출용 컬럼은 mixed-mode cation exchange type인 CLEAN SCREEN (130 mg/3 ml, UCT, PA, USA)을 사용하였다. 뇨시료 100~1000 µl를 시험관(borosilicate, 16×100 mm)에 넣은 후 DW를 넣어 전

량을 3 ml로 맞추고 여기에 5 N HCl 30 µl와 내부표준물질을 50 µl씩 넣고 잘 혼합하여 고상추출용 시료로 하였다. 고상추출은 다음과 같이 시행하였다. 즉 2.0 ml의 메탄올 및 DW를 순서대로 컬럼을 통과시켜 활성화시킨 후 시료를 컬럼에 적용하였다. 2.0 ml의 0.1 M NaOH 및 증류수로 컬럼을 세척하고, 다시 4.0 ml의 헥산으로 세척하였다. 유출용매로 3 ml의 메칠렌클로라이드와 이소프로판올 혼합액(1:3)을 사용하여 유출시키고 유출액에 1% 염산성 메탄올 30 µl를 가한 다음, 46°C 수욕상에서 질소가스를 이용하여 건조시켰다. 잔사에 30 µl 초산에칠 및 30 µl의 PFPA를 넣고 65°C에서 15분간 반응시켰다. 반응액을 상온에서 식힌 후 다시 농축한 잔사를 50 µl 초산에칠로 녹인 후 GC-MS 분석용 시료로 하였다.

분석기기 및 조건 - 분석용 GC-MS는 자동시료주입기(model 7673)가 장착된 미국 Agilent사의 GC 6890N 및 MSD 5975를 사용하였고, 컬럼은 HP-5MS(0.25 mm ID, 0.25 µm film thickness, 30 M)를 사용하였다. EI mode로 70 eV에서 이온화시켰다. 주입기 온도는 250°C, transfer line 온도는 230°C, 오븐 온도는 100°C에서 1분간 머무르고 160°C까지 분당 15°C씩 올린 후 3분간 머무르고 다시 280°C까지 분당 30°C씩 올린 후 10분간 유지하였으며, 시료 1 µl를 splitless mode로 주입하였다. PT 및 PM의 확인 및 정량은 full scan mode를 사용하였으며, 유도체화된 PT 및 PM과 내부표준물질의 확인 및 정량 이온은 Table I에 나타내었다. 내부표준물질은 PT의 경우 amphetamine-d₅를, PM의 경우 MDA-d₅를 각각 사용하였다. 크로마토그램으로부터 각 약물별로 특징적 조각이온을 추출하여 약물의 유무를 확인하였으며, 이와 동시에 각 피크의 정량이온 대 확인이온의 면적비와 머무름시간을 표준품과 비교하여 검출여부를 판단하였다. 이 과정은 자체 개발한 마크로 프로그램을 이용하여 자동화하였다.

방법의 유효화 - 확립된 분석법의 유효화는 국제적인 가이드라인에 의해 수행되었는데, 이를 위한 측정항목으로서 선택성, 직선성, 검출한계, 정량한계, 정확도, 정밀도 및 회수율을 검토하였다.⁷⁾ 선택성을 확인하기 위하여는 10명의 사람으로부터 제공받은 blank 뇨시료를 분석하여 분석대상약물 또는 내부표준물질의 분석을 방해하는 피크의 존재여부를 확인하였고, 동시에 blank 뇨시료에 내부표준물질을 가한 샘플을 분석하여 분석대상약물의 피크에 내부표준물질의 확인 및 정량이온이 없음을 확인하였다.

Table I - Ions monitored for each analyte (Underlined ions were used for quantification)

Analyte	PFP derivatives	
	fragment ion	MW
Phentermine	<u>204</u> , 132, 164	295
Phenmetrazine	<u>217</u> , 98, 105	323
Amphetamine-D ₅	<u>194</u>	281
MDA-D ₅	<u>167</u>	325

PT 및 PM의 검량선은 표준용액을 blank 뇨시료(1 ml)에 가하여 농도범위 50 ng/ml에서 750 ng/ml까지 5개의 농도로 작성하였다. 검출한계와 정량한계는 목적이온의 signal/noise(S/N) ratio가 각각 3과 10이 되는 농도로 결정하였고, 정확도 및 정밀도 실험에 사용한 검증시료(QC)는 70 ng/ml 및 700 ng/ml의 두 가지 농도로 조제하여(n=5) 연속 5일간 반복실험을 수행하였다. 회수율은 두 가지의 농도에서 추출과정을 거친 시료와 추출과정을 거치지

않은 표준용액을 비교하여 구하였는데, 회수율 측정 시 내부표준물질은 추출과정을 끝낸 후 마지막에 첨가하였다.

실험결과 및 고찰

비만치료제의 면역분석법 교차반응성 확인

우리나라에서 가장 많이 오·남용되고 있는 비만치료제인 PT

Table II – Cross reactivity of anorectic drugs

Drug	Conc. (ng/ml)	Axsym level (ng/ml)				Mean±SD ^a
		Sample 1	Sample 2	Sample 3		
Phentermine	1000	326.98	337.52	290.87	318.46±24.47	
	500	296.69	267.23	259.27	274.4±19.71	
Phenmetrazine	1000	184.37	147.08	158.62	163.36±19.09	
	500	147.52	137.01	138.15	140.89±5.77	

^aStandard deviation.

====<< Chromatograms of Positive Drugs >>====

* Screening Result for Anoretics with Point Subtraction...

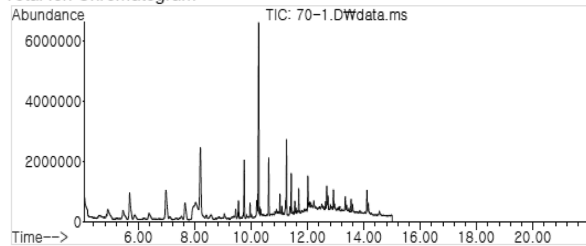
◆ Data File : D:\data\Phentermine\kms\11110270-1.D

◆ Method : U.M.A.M

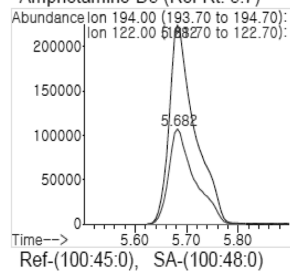
◆ Sample Name : 70-1

◆ Acq On : 2 Nov 2011 15:28

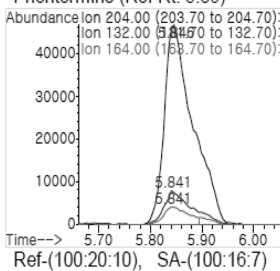
Total Ion Chromatogram



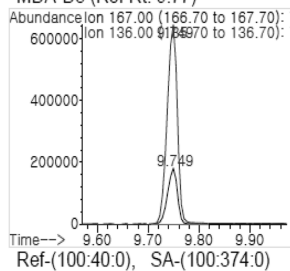
Amphetamine-D5 (Ref Rt: 5.7)



Phentermine (Ref Rt: 5.86)



MDA-D5 (Ref Rt: 9.77)



Phenmetrazine (Ref Rt: 9.47)

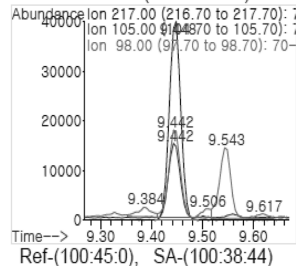


Fig. 1 – Extracted ion chromatogram of phentermine and phenmetrazine in spiked urine (Urine was spiked with 70 ng/ml of each analyte and IS).

및 PM이 면역분석법의 메트암페타민용 시약에 반응하는지를 알기 위하여 각각의 약물을 500 ng/ml와 1000 ng/ml 농도로 조제하여 면역분석장비에서의 교차 반응성을 3회 측정된 결과는 Table II와 같았다. PM의 경우 뇨시료 중 농도가 500 ng/ml 이상인 경우에는 당원의 메트암페타민의 cut off 농도인 250 ng/ml보다 높아 검출이 가능할 것으로 사료되나, PM의 교차반응성은 상대적으로 낮아 1000 ng/ml 이상의 경우에도 음성으로 반응하였다.

GC-MS에 의한 뇨시료 중 비만치료제류의 분석

GC-MS에 의한 분석 시 PT 및 PM의 검출여부는 특징적인 조각이온을 이용해 스크리닝하였는데, 선별이온 크로마토그램(Extracted ion chromatogram)에 피크가 검출되는 경우 정성 및 정량이온이 모두 존재하는지를 확인하고, 이와 더불어 정량 및 정성이온의 피크 면적비가 표준물질의 면적비의 ±20% 이내이고, 피크의 머무름시간이 표준물질의 머무름시간 ±0.2 min 이내인 경우 양성으로 판정하였다. 이런 일련의 과정은 자체 개발한 마이크로 프로그램으로 자동화하였으며, blank 뇨시료에 PT 및 PM 표준용액 및 내부표준물질을 첨가한 후 고상추출법으로 추출하여 얻어진 시료를 GC-MS 분석한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. PT 및 PM은 각각 5.8분 및 9.4분에 검출되었고, 내부표준물질인 AM-d₅ 및 MDA-d₅는 5.6분 및 9.7분에 각각 검출되어 양호하게 분리되었으며, 또한 해당 검출시간에서 매트릭스로부터 기인한 내인성 물질의 피크는 검출되지 않았다. 메트암페타민 및 암페타민의 경우 7.0분 및 5.6분에 각각 검출되어 PT 및 PM과 구별되었으며, PT 및 PM과 동시분석이 가능하였다. 따라서 본 연구에서 개발된 분석법은 PT 및 PM과 메트암페타민을 구분하기 위한 추가 정밀실험이 필요하지 않게 됨으로써 이전까지 사용했던 분석법에 비해 그 효율성이 증가하였다.

방법의 유효화 결과

확립된 실험법에 대하여 유효화를 실시하여 그 결과를 Table

Table IV – Recovery of phentermine and phenmetrazine

Analyte	Recovery (%)					
	70 ng/ml			700 ng/ml		
	Mean	Median	CV ^a	Mean	Median	CV ^a
Phentermine	88.0	86.0	6.1	85.1	84.7	1.8
Phenmetrazine	90.7	87.9	6.4	86.4	86.6	1.8

^aCoefficient of variation.

III 및 IV에 정리하였다. blank 뇨시료 1 ml에 PT 및 PM 표준용액을 농도별로 첨가한 후 고상추출법으로 추출하여 분석하고 검량선을 작성하였을 때 PT 및 PM은 50~750 ng/ml에서 모두 상관계수(r²)가 0.999 이상으로 직선성이었다. 정량한계(LOQ)는 PT 및 PM 모두 50 ng/ml이었고, 검출한계(LOD)는 정량이온의 S/N 비가 3 : 1 이상이고, 검출시간이 표준물질과 일치하는 경우의 농도로서 결정하였을 때 PT 및 PM 모두 10 ng/ml이었다. blank 뇨시료에 PT 및 PM 검증시료를 각각 70, 700 ng/ml이 되도록 첨가하고 5일간 연속하여 실험한 후 일내(intra-day) 및 일간(inter-day) 정확도 및 정밀도를 조사하였다. Table III에서와 같이 PT 및 PM의 정확도 및 정밀도는 두 가지 농도범위에서 모두 10% 미만으로서 적합하였다. 한편 저농도 및 고농도 범위에서 PT 및 PM의 회수율은 85% 이상이었다(Table IV).

면역분석법 및 GC-MS에 의한 뇨시료 중 비만치료제류의 함량분석

미약남용자 38명의 뇨시료를 확립된 GC-MS 분석법을 사용하여 함량 분석한 결과는 Fig. 2 및 Table V와 같았다. 분석결과, 30개의 시료에서 PT이 검출되었으며, 이 중 3개의 시료에서 메트암페타민이, 1개의 시료에서 PM이 함께 검출되었다. 또한 8개의 시료에서는 PM이 단독 검출되었다. 검출된 PT 및 PM의 함량은 PT의 경우 101~84748 ng/ml(mean, 19227 ng/ml; median, 4987 ng/ml), PM의 경우 72~6737 ng/ml(mean, 1777 ng/ml;

Table III – Results of the validation for the quantification of phentermine and phenmetrazine in urine

Analyte (ng/ml)	Precision (CV ^a , %)		Accuracy (Bias, %)		Calibration (50~700 ng/ml, n=5)						LOD ^c (ng/ml)	LOQ ^d (ng/ml)	
	Intra-assay (n=5)	Inter-assay (n=25)	Intra-assay (n=5)	Inter-assay (n=25)	Slope			Intercept					R ^{2b}
					Mean	SD	SE	Mean	SD	SE			
Phentermine													
70	3.99	6.47	3.80	4.58	0.0029	0.0002	0.0001	0.0294	0.0058	0.0026	0.9995	10	50
700	3.72	3.68	5.82	4.64									
Phenmetrazine													
70	3.10	6.38	8.58	6.80	0.0034	0.0002	0.0001	0.0237	0.0120	0.0054	0.9995	10	50
700	2.84	4.52	2.95	0.55									

^aCoefficient of variation.
^bRegression coefficient.
^cLimit of detection.
^dLimit of quantification.

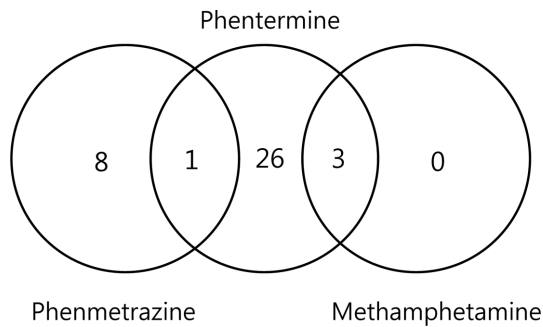


Fig. 2 – Numbers of samples in which anorectics and methamphetamine were detected (total number of samples 38).

median, 1431 ng/ml)의 범위였다.

노시료 중 PT 및 PM의 확인을 위한 예비시험으로 메트암페타민용 시약을 이용한 면역분석법이 활용 가능한지 확인하기 위하여 PT 및 PM이 검출된 38개의 노시료를 면역분석법의 메트암페타민 약물 분석용 시약을 이용하여 검색하였을 때 분석한 결과를 Table V에 나타내었다. 당원의 메트암페타민의 cut off 농도인 250 ng/ml을 양성판단 기준으로 설정하였을 때, PT의 경우 30개 중 28개의 노시료(93.3%)가, PM의 경우 9개 중 6개의 노시료(66.6%)가 cut-off level 이상의 수치를 나타내었다. 상대적으로 PT이 PM보다 메트암페타민에 대한 교차반응성이 높으므로 메트암페타민용 시약을 이용한 면역분석법에서 양성으로 반응하

는 비율이 높았으나, 두 약물 모두 농도가 낮은 시료의 경우 면역분석법에서 음성을 나타내었으므로, 이를 PT 및 PM의 스크리닝을 위한 예비시험법으로 활용하는기에는 한계가 있었다. PT 및 PM이 메트암페타민 스크리닝에 있어 교차반응을 나타내므로 확인시험을 거치지 않을 경우 위양성으로 판단될 위험이 있지만, 확인시험이 뒤따르는 경우 동시에 여러 약물을 스크리닝할 수 있는 장점이 있다. 따라서 교차반응을 나타낼 가능성이 있는 암페타민 계열 남용약물의 동시 스크리닝을 위해 자체적인 cut-off 농도 재설정에 대한 검토가 필요할 것으로 사료되며, 이와 동시에 다양한 암페타민 계열 남용약물을 확인할 수 있는 동시분석법이 개발되어야 할 것으로 보인다.

노시료 중 비만치료제의 검출현황

노시료는 남용약물 검사에 있어 가장 널리 사용되는 시료로서, 국립과학수사연구원 미약분석과에서는 연간 약 3천여 건의 노시료를 분석하여 남용약물 복용여부를 확인하고 있으며,^{8,9)} PT 및 PM 등의 비만치료제는 메트암페타민과 대마에 이어 가장 많이 검출되는 약물로 그 검출빈도가 매년 증가하는 추세를 나타내고 있다(Table VI). 또한 PT 및 PM과 함께 메트암페타민과 대마 등의 다른 남용약물이 함께 검출되는 빈도도 증가하고 있다.

PT 및 PM은 주로 식욕을 억제하여 비만을 치료하기 위한 목적으로 사용되나, 최근 메트암페타민 남용자 사이에서 메트암페

Table V – Summary of the screening and quantitative results for PT and PM in 38 urine samples

	Phentermine	Phenmetrazine
Number of positive samples in GC/MS ^a	30	9
Number of positive samples in screening assays ^b	28	6
Number of false negatives in screening assays ^c	2	3
Minimum ^d	101	72
Maximum ^d	84748	6737
Mean ^d	19227	1772
Median ^d	4987	1431

^aSamples with drug detected above the LOQ.

^bSamples with drug detected above the cut-off value (250 ng/ml) in screening assays.

^cFalse negatives were identified as those specimens that screened negative but were confirmed by GC/MS for drug at concentrations above the LOQ.

^dConcentrations (ng/ml), calculated with quantitative results.

Table VI – Frequency of anorectic drugs in urine samples

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 (~July)	Total
PT	34	26	47	46	24	46	28	251
PM	13	8	1	8		1	7	38
PT+PM	6	4	2	3		1		16
PT+MA				2	1	6	4	13
PT+THC			3	3	3	5	3	17
PT+MA+THC				1	1			2
PT+PP					3		1	4
PT+BEN						3	2	5
Total	53	38	53	63	32	62	45	346

PT: phentermine, PM: phenmetrazine, MA: methamphetamine, THC: tetrahydrocannabinol, PP: propopl, BEN: benzodiazepine.

타민의 대응 목적 또는 메트암페타민의 흥분 효과를 상승시킬 목적으로 메트암페타민과 함께 남용되고 있다. 이전의 연구에 의하면 뇨시료뿐 아니라 모발에서도 PT 및 PM이 메트암페타민과 함께 검출된 바 있으며,^{10,11)} 이는 우리나라에서 비만치료제가 만성적으로 남용되고 있음을 보여준다. PT 및 PM의 중독 가능성에 대하여는 아직 보고된 바 없으나, 이들의 남용빈도가 꾸준히 증가하는 것을 볼 때 비만치료제 불법 사용에 대한 지속적인 규제가 필요할 것으로 보이며, 또한 메트암페타민과 같은 다른 남용약물과 함께 사용시 일어날 수 있는 상승작용 및 이에 따른 부작용에 대한 연구도 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구를 통하여 고상추출법 및 GC-MS를 이용한 뇨시료 중 PT 및 PM의 동시분석법을 확립하였으며, 유효화 실험을 통해 본 분석법의 적합성을 확인하였다. 검출한계(LOD)는 PT 및 PM 모두 10 ng/ml로서 뇨시료 중 존재하는 PT 및 PM을 검출하기에 충분한 감도를 나타내었다. 또한 PT 및 PM이 메트암페타민과 구조적으로 유사하여 면역분석법을 통한 메트암페타민 예비 실험에서 위양성을 나타낼 수 있는데 이들을 메트암페타민 유도체류의 확인시험과 동일한 분석조건으로 분석함으로써 확인시험의 단계를 간소화 할 수 있으리라 사료되었다. 본 연구를 통하여 개발된 분석방법은 법과학 실험실에서 가장 폭넓게 사용하고 있는 GC-MS를 이용하였고 뇨시료 중 메트암페타민 유도체류와 동시분석 가능한 방법이라는 점에서, 추후 법독성학 및 임상독성학 분야에 폭넓게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전평가원의 첨단분석법 개발 연구사업으로부터 지원 받아 수행되었습니다(11182첨단기676).

참고문헌

1) Abenheim, L., Moride, Y. and Brenot, F : Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *New Engl. J. Med.* **335**, 609 (1996).

2) Lee, S., Kim, J., In, S., Choi, H., Chung, H. and Chung, K. : Detection of phentermine in hair samples from drug suspects. *Forensic Sci Int.* **207**, e5 (2011).

3) Jonsson, J., Kronstrand, R. and Hatanpaa, M. : A convenient derivatization method for the determination of amphetamine and related drugs in urine. *J. Forensic Sci.* **41**, 148 (1996).

4) Marin, S. J., Moore, C. and McMillin, G. A. : Cross-reactivity of phentermine with an immunoassay designed to detect amphetamine in a meconium specimen. *Clin Chem.* **55**, 589 (2009).

5) Palmer, R. B., Kim, N. H. and Dasgupta, A. : Simultaneous determination of fenfluramine and phentermine in urine using gas chromatography mass spectrometry with pentafluoropropionic anhydride derivatization. *Ther Drug Monit.* **22**, 418 (2000).

6) Valentine, J. L. and Middleton, R. : GC-MS identification of sympathomimetic amine drugs in urine: rapid methodology applicable for emergency clinical toxicology. *J. Anal. Toxicol.* **24**, 211 (2000).

7) Peters, F. T., Drummer, O. H. and Musshoff, F. : Validation of new methods. *Forensic Sci. Int.* **165**, 216 (2007).

8) Kim, E. M., Lee, J. S., Choi, H. Y., Han, E. Y., Park, Y. H., Choi, H. K. and Chung, H. S. : Comparison of methamphetamine concentrations in oral fluid, urine and hair of twelve drug abusers using solid-phase extraction and GC-MS. *Ann. Toxicol. Anal.* **20**, 145 (2008).

9) Baeck, S., Choi, H., Jang, M., Kim, S., Yang, W., Choi, H., Park, Y. and Chung, H. : The trends on drug abuse in metropolitan areas of Korea in last two years - based on urine samples & seized material analysis (2008~2009). *Korean J. Forensic Sci.* **11**, 36 (2010).

10) Lee, S., Kim, J., In, S., Choi, H., Oh, S. M., Jang, C. G. and Chung, K. H. : Development of simultaneous analytical method for selected anorectics, methamphetamine, MDMA, and their metabolites in hair using LC-MS/MS to prove anorectics abuse. *Anal. Bioanal. Chem.* **403**, 1385 (2012).

11) Kim, J. Y., Jung, K. S., Kim, M. K., Lee, J. I. and In, M. K. : Simultaneous determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in human hair by gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* **21**, 1705 (2007).