J Appl Biol Chem (2022) 65(1), 17–21
https://doi.org/10.3839/jabc.2022.003

Online ISSN 2234-7941
Print ISSN 1976-0442

Article: Soil/Pesticide/Environmental Sciences

Development of LC-MS/MS analytical methods for metalaxyl in *Atractylodes macrocephala* Koidzumi and *Achyranthes japonica* Nakai

Myung-Sub Yun[1,2] · **Seung-Hyun Yang**[1,2] · **Hoon Choi**[1,2]

LC-MS/MS를 이용한 생약 백출 및 우슬 중 Metalaxyl 잔류분석법 개발

윤명섭[1,2] · **양승현**[1,2] · **최 훈**[1,2]

Received: 18 November 2021 / Accepted: 17 January 2022 / Published Online: 31 March 2022
© The Korean Society for Applied Biological Chemistry 2022

Abstract A new rapid and simple method for metalaxyl in *Atractylodes macrocephala* Koidzumi and *Achyranthes japonica* Nakai has been developed and validated. This study was conducted to develop a method for analyzing metalaxyl by a method based on QuEChERS using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Samples were extracted with acetonitrile and purified using amino-propyl (NH_2) Solid Phase Extraction cartridge. The method limit of quantitation (MLOQ) was 0.01 mg/kg. The linearity of matrix-matched calibration curve (r^2) was ≥0.99 at the calibration range of 0.001-0.05 mg/kg. For recovery test, *Atractylodes macrocephala* Koidzumi or *Achyranthes japonica* Nakai was treated with standard solutions at MLOQ and 10MLOQ levels. Recovery rates were in the range of 88.1-109.1% with <5.5% coefficient of variation. This established analytical method was fully validated. Based on these results, it can contribute to improving the safety of residual pesticides in *Atractylodes macrocephala* Koidzumi and *Achyranthes japonica* Nakai.

Hoon Choi (✉)
E-mail: hchoi0314@wku.ac.kr

[1]Department of Bio-Environmental Chemistry, College of Agriculture and Food Sciences, Wonkwang University, Iksan 54538, Republic of Korea

[2]Institutue of Life Science and Natural Resources, Wonkwang University, Iksan 54538, Republic of Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Keywords *Achyranthes japonica* Nakai · *Atractylodes macrocephala* Koidzumi · Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry · Metalaxyl

서 론

백출(*Atractylodes macrocephala* Koidzumi)은 생약으로서 대한민국약전에 등재된 품목으로, 국화과에 속하는 뿌리줄기이며 항암, 항산화 작용, 항염증, 당뇨, 항우울 효과 등이 보고 되어있으며, 대표적인 지표 물질로는 atractylon, atractylenolide로 알려져 있다[1-2]. 그리고 우슬(*Achyranthes japonica* Nakai)은 우리나라에서 골관절염 및 통증 조절 개선에 효과적인 성분인 inokosterone, oleanolic acid, saponin, ecdysone 등을 다량 함유하고 있고 항암, 항염, 면역기능, 혈액 순환 등의 효능이 알려져 있다[3-4]. 이러한 생약재의 수요는 국민들의 생활 수준의 향상으로 건강과 장수에 대한 관심이 높아져 지속적으로 증가하고 있다[5]. 2020년 기준으로 약용작물의 재배면적은 9,792 ha이며 생산량은 55,183톤이며 그 중 백출은 46 ha의 재배면적에서 연간 76톤이 생산되었고 우슬은 36 ha의 재배면적에서 연간 63톤의 생산량을 보였다[6]. 생약 재배과정 중 발생하는 병해충을 효율적으로 방제하기 위해서 농약이 사용되고 있기 때문에[7] 필수적으로 잔류농약의 분석도 이루어져야 한다.

Acylalanine계 살균제인 metalaxyl은 Ciba-Geigy사에서 노균병, 역병 및 모잘록병 방제 목적으로 개발되었다. 병원균의 ribosomal RNA 합성 효소의 활성을 저해하여 단백질 합성을 방해하는 작용기작을 갖고 있으며, 침투이행성 살균제로 약효 및 예방의 효과를 나타낸다[8]. 현재 생약 중 농약 잔류허용기준은 대한민국약전에 고시되어 관리되고 있다. 하지만, 본 연구의 해당 성분인 metalaxyl은 농산물 잔류분석법으로 식품공전

7.2.2.2 단성분 시험법과 7.1.2.2 다성분 시험법-제2법[9]에 고시되어 있으나 생약 잔류농약 분석법은 대한민국약전에 아직 고시되어 있지 않은 실정이다.

또한, 우리나라는 농약안전관리 강화를 위해 농약허용물질관리제도(Positive List System, PLS)를 도입하여 시행하고 있다. PLS는 해당 작물에 농약의 잔류허용기준이 설정되어 있지 않으면 일률기준 0.01 mg/kg을 적용하기에 대다수의 소면적 재배작물들은 부적합 농산물 판정을 받을 가능성이 높아졌다. 따라서, 농촌진흥청에서는 농약 직권등록시험을 통해 소면적 재배작물에 사용가능한 농약을 등록하여 적용 확대하고 있다. 농약 직권등록시험은 농산물 위주로 수행되어 왔지만, 최근에는 특용작물에 대한 시험이 확대되고 있으며 약용작물이 그에 속하여 있다. 따라서, 농약의 등록 및 잔류허용기준 설정을 위해 신뢰성 있는 정량분석도 필수적이다.

일반적으로 metalaxyl은 high performance liquid chromatography (HPLC)로 분석[10-11]하거나 최근 QuEChERS법 도입에 따라 HPLC-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)를 활용하고 있다[12-14]. 그러나 생약은 일반 농산물에 비해 건조물 형태가 많고 생약마다 약리작용을 나타내는 정유와 같은 많은 화학성분이 다량 함유되어 있으며, 이외에도 녹말, 당, 스테로이드, 색소, 타닌, 단백질, 수지, 무기성분 등 직접 약효와 관계가 없어 보이는 부성분이 대량 함유되어 있어 QuEChERS를 활용한 기기분석 시 해당 성분들이 상대적으로 간섭을 일으킬 가능성이 높다.

본 연구에서는 일반적으로 농산물 시료 정제에 사용하는 PSA (primary secondary amine), C18, GCB (graphitized carbon black)가 함유된 dispersive-solid phase extraction를 검토하였지만, 생약의 매질 특성상 다량의 간섭물질을 제거하기 위해서 Solid Phase Extraction (SPE)를 이용하여 정제한 후 고감도의 정량분석이 가능한 HPLC-MS/MS를 이용하여 생약 중 metalaxyl의 안전성을 확보하기 위해 정확성 및 정밀성이 검증된 효과적이고 효율적인 잔류분석법을 확립하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 초자

시험대상 농약 metalaxyl (99.2%)의 표준품은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입 후 사용하였다. 유기용매 acetonitrile과 methanol은 J.T Baker (Center Valley, PA, USA)에서, acetone, dichloromethane, *n*-hexane 및 ammonium formate (≥97%)는 Daejung Chemicals & Metals (Siheung, Republic of Korea)에서, magnesium sulfate 및 sodium chloride은 Junsei chemical (Tokyo, Japan)에서 구매하였다. 정제에 사용된 SPE-NH_2 cartridge (1 g, 6 cc)는 Waters Co. (Milford, MA, USA)사로부터 구입하여 사용하였고, dispersive-solid phase extraction (d-SPE) 시약 키트 Part No. 5982-4921, 5982-5021, 5982-5121, 5981-5321은 Agilent technology (Santa Clara, CA, USA)로부터, Part No. 55417-U은 Supelco (St. Louis, MO, USA)에서 구매하였으며 Table 1과 같다. 진탕추출을 위해 고속 진탕추출기(2010/Grinder, SPEX® Sample Prep, Metuchen, NJ, USA)를 이용하였고, 원심분리를 위해 고속 원심분리기(Combo-408, Hanil Science Inc., Gimpo, Republic of Korea)를 사용하였다.

생약 시료

생약의 재배 및 생산지, 재배시기, 품종 등의 차이로 유효성분 및 불순물의 종류 및 양적 차이가 발생하는 등 생약의 동질성 및 균질성에 문제가 발생한다. 따라서, 본 연구에 사용될 생약은 시중 의약품 규격에 맞는 유통품을 구매하여 연구에 사용하기 이전에 시료의 적합성 여부를 검증한 후 진행하였다. 생약 적합품 판단은 한약재 관능검사 기준에 따르며 추천된 전문가의 검증을 받은 후 적합품일 경우에 본 연구의 시료로 사용하도록 하였다[15]. 분쇄기를 이용하여 균질화하였고, 균질화된 약재는 –20 ºC 냉동고에서 보관하여 실험할 때마다 사용하였다.

표준용액 조제 및 보관

Metalaxyl의 stock solution은 용해도가 높은 acetonitrile을 이용하여 100 μg/mL을 조제하여 4 ºC 냉장고에 보관하였다. Stock solution을 acetonitrile로 추가 희석하여 working solution 0.005-0.25 μg/mL을 조제한 후, 각 농도별 200 μL를 취한 후 무처리구 시험용액 800 μL를 첨가하여 matrix-matched calibration 표준용액을 조제하였다.

HPLC-MS/MS 기기분석

Metalaxyl을 분석하기 위해 액체크로마토그래피 Nanospace SI-2 HPLC (Shiseido Co., Tokyo, Japan)와 질량분석기 TSQ Quantum Ultra (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)를 이용하였다. 칼럼은 Unison UK-C8 (150 mm×2.0 mm, 3.0 μm, Imtakt, Portland, OR, USA)을 사용하였고 칼럼 온도는 40 ºC이었으며 시료주입량은 2 μL였고 유속은 0.2 mL/min이었다. 이동상 A는 10 mM ammonium formate가 함유된 methanol, 이동상 B는 10 mM ammonium formate가 함유된 water을 사용하였다. gradient 조건으로 이동상 A를 20%로 시

Table 1 Composition of d-SPE kit for the purification of extraction solution

d-SPE	Part No.	$MgSO_4$	PSA[1)]	C_{18}	GCB[2)]	Z-Sep
d-SPE 1	5982-5021	150 mg	25 mg	-	-	-
d-SPE 2	5982-5121	150 mg	25 mg	25 mg	-	-
d-SPE 3	5981-5321	150 mg	25 mg	-	7.5 mg	-
d-SPE 4	5982-4921	150 mg	-	25 mg	-	-
d-SPE 5	55417-U	150 mg	-	-	-	25 mg

[1)]Primary secondary amine, [2)]Graphitized carbon black

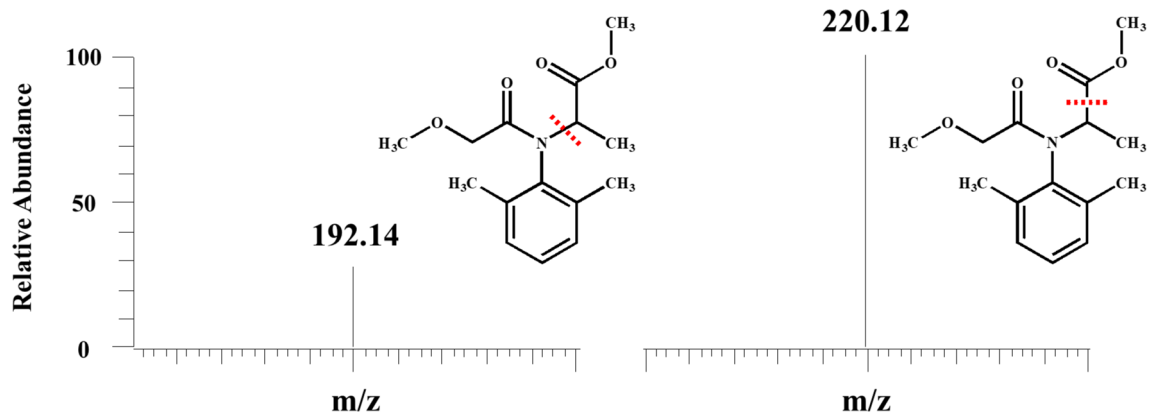

Fig. 1 Mass spectrum of metalaxyl by ESI positive-ion mode in LC-MS/MS

작하여 4분까지 유지하고 이후로 70%로 바꿔 15분까지 유지한 후 16분에 20%로 바꿔 24분까지 유지하였다. 질량분석기의 이온화방식은 ESI positive mode이며 source parameter는 다음과 같다; spray voltage 4000 V, capillary temperature 350 °C, vaporizer temperature 270 °C, sheath gas pressure 25 Arb, aux gas pressure 20 Arb. 그리고 metalaxyl의 전구이온 $[M+H]^+$는 m/z 280.1이었고 조각이온 중 정량이온과 정성이온은 각각 m/z 220.1 (collision energy; CE 13 V) 및 192.1(CE 17 V)를 선택하였다(Fig. 1).

HPLC-MS/MS 분석법 검증

Metalaxyl의 matrix-matched 표준용액 0.001-0.05 μg/mL를 HPLC-MS/MS에 2 μL씩 주입하여 chromatogram상의 s/n ratio가 3 이상인 농도를 기기검출한계(ILOD), 10 이상인 농도를 기기정량한계(ILOQ)로 설정하였다. 재현성을 확인하기 위해서 metalaxyl의 matrix-matched 표준용액 0.001 mg/L를 반복으로 7번 분석하였다. 0.001-0.05 μg/mL의 농도를 분석 후 검량선을 작성하고 직선성을 확인하였다.

정제 조건 검토

5가지의 d-SPE와 SPE-NH_2 cartridge를 각각 검토하였다. 먼저 5가지 각각의 d-SPE에 metalaxyl 표준용액 0.1 μg/mL를 1 mL 첨가하여 검토하였다. 정제시약으로 흡착제 PSA, C18, GCB, Z-Sep이 들어가 있는 다양한 종류 및 조성에 따른 정제효율을 검토하였고 d-SPE tube 구분은 Table 1과 같다. 다음으로 SPE-NH_2 cartridge 검토는 acetone/*n*-hexane의 혼합조성을 이용하여 metalaxyl의 용출 정도를 확인하였다. Acetone/*n*-hexane (5/95, v/v) 5 mL로 활성화한 후, metalaxyl 표준용액 10 μg/mL를 1 mL 질소농축 후 acetone/*n*-hexane (5/95, v/v) 5 mL로 재용해된 용액을 카트리지에 첨가한 후 acetone/*n*-hexane (5/95, v/v) 두 분획, acetone/*n*-hexane (10/90, v/v) 두 분획을 각각 5 mL씩 용출시켜 검토 확인하였다. 또한, 보다 최적화된 분석법 확립을 위하여 회수율을 확보한 d-SPE와 SPE-NH_2 cartridge를 이용하여 백출, 우슬 각각의 matrix effect를 검토하였다. Matrix effect는 다음과 같이 산출하였다.

$$\text{ME (\%)} = \left(\frac{\text{Slope of matrix-matched calibration}}{\text{Slope of solvent calibration}}\right) \times 100$$

분석정량한계 및 회수율 확인

Metalaxyl 분석을 위한 각각 전처리법을 확립한 후 기기정량한계, 시료채취량, 시험용액 부피, 희석배수 및 농축배수를 고려하여 분석정량한계(Method limit of quantitation, MLOQ)를 산출하였다. 또한, metalaxyl 잔류분석의 정확성과 정밀성을 확인하기 위해 회수율 실험을 수행하였다. 처리수준은 MLOQ 및 MLOQ의 10배가 되도록 metalaxyl 표준용액을 백출, 우슬 5 g에 처리하였다. 시료 5 g에 물 10 mL를 첨가하여 10분간 습윤화 후 acetonitrile 20 mL을 첨가하였다. 그리고 1,300 rpm으로 3분간 진탕 후 4 g $MgSO_4$, 1 g NaCl을 첨가하여 1분간 추가 진탕하였다. 그 후 원심분리기를 이용하여 4,000 rpm에서 5분간 원심분리하였고, 상등액 5 mL를 분취하여 acetone/*n*-hexane (50/50, v/v) 5 mL로 활성화 시킨 SPE-NH_2 cartridge에 첨가하였다. 그 후 acetone/*n*-hexane (50/50, v/v) 5 mL로 용출 후 질소건고 후 acetonitrile 5 mL에 녹여서 800 μL를 취해 acetonitrile 200 μL와 혼합하여 시험용액으로 하였다.

결과 및 고찰

HPLC-MS/MS 분석법 확립 및 검증

질량분석기 최적화 조건을 확립하기 위해 표준용액을 사용하여 Flow injection analysis분석을 수행하였다. 이온화 방식은 electrospray을 활용하였으며 spray voltage 4,000 V에서 이온화하였고 positive 모드에서 분석하였다. ESI positive mode에서는 양성화된 분자이온 $[M+H]^+$을 추가 붕괴시켜 감도 및 선택성이 우수한 2종의 daughter ion인 m/z 220.1을 정량이온으로 m/z 192.1을 정성이온으로 선정하였다. 해당 분석조건에서 metalaxyl의 기기상 정량한계 농도인 0.001 μg/mL를 7번 반복 분석한 결과 머무름 시간은 10.6분이었고 변이계수(Coefficient of variation, C.V.)는 1.3%로 10% 이내를 만족하였으며 검량선의 결정계수(R^2)는 매질별 0.999이상으로 우수한 직선성을 보였다.

정제조건 확립

표준용액을 이용하여 보편적으로 정제시 사용되는 5가지의 d-SPE를 검토하였는데 일반적으로 사용하는 PSA, C18, GCB의 흡착제가 들어갔을 경우 99.7-107.5%의 우수한 회수율을 보였

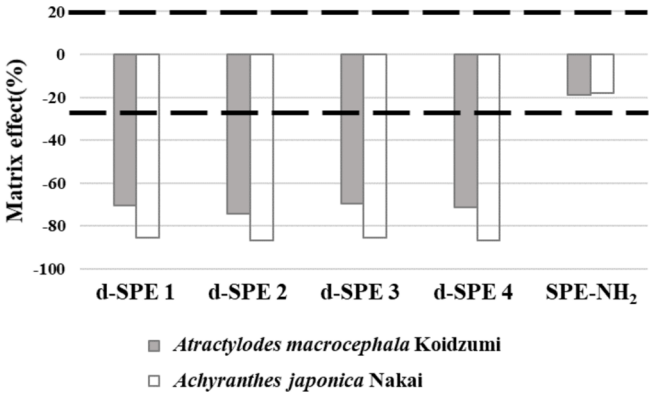

Fig. 2 The matrix effects of metalaxyl in samples extracted by purified d-SPE and SPE-NH_2 cartridge methods

지만, Z-Sep이 들어갔을 경우 32.9%의 낮은 회수율을 보였다. 이러한 결과를 토대로 Z-Sep이 들어간 d-SPE 5를 제외하고 회수율을 확보한 d-SPE를 이용하여 백출, 우슬 각각의 matrix effect를 확인하였다. LC-MS의 경우 matrix effect는 질량분석기 내의 이온화 과정에서 나타나며 matrix와 해당 성분과 함께 질량분석기의 이온화 소스로 주입되어 ion suppression 및 ion enhancement를 일으켜 정확한 정량분석을 방해한다. 대부분의 농약은 LC-MS ESI positive mode에서 분석이 용이하기 때문에[16] LC-MS에서 matrix effect는 불가피하다. 백출의 경우 d-SPE 1, 2, 3, 4로 정제했을 때 matrix effect가 –69.8%에서 최대 –71.4%이었고 우슬은 –85.6%에서 최대 –87.0%로 산출되었다. 두 매질 모두 matrix의 영향이 기존 다른 연구와 동일하게 d-SPE로 정제시 60%이상으로 크게 나타났다[17]. 따라서, metalaxyl이 약산성 화합물인 점에 착안하여 약음이온교환크로마토그래피인 SPE-NH_2 cartridge를 검토하였다. SPE-NH_2 cartridge로 acetone/*n*-hexane 혼합용매를 각 비율별로 5 mL씩 용출하여 확인하였을 때, acetone/*n*-hexane (5/95, v/v) 두 번째 분획에서 용출되기 시작하였으며, acetone/*n*-hexane (10/90, v/v) 두 번째 분획까지 용출되어 총 85.6%의 회수율 결과를 얻었다. 하지만, 생약 시료를 대입하였을 경우 회수율이 36.2%로 감소하여 acetone의 비율을 높여서 확립하였다. 최종적으로 카트리지에 acetone/*n*-hexane (50/50, v/v) 5 mL를 가하여 유출하여 버린 후 acetone/*n*-hexane (50/50, v/v) 5 mL에 녹인 시료 용액을 가하여 유출 시 충진제 표면이 노출되기 직전 acetone/*n*-hexane (50/50, v/v) 5 mL로 용출하여 받는 조건으로 확립하였다. 확립한 조건으로 적용하였을 경우 108.8%의 우수한 회수율을 보였다. 또한, SPE-NH_2 cartridge로 정제했을 경우 SPE cartridge type은 matrix effect의 영향이 낮다는 연구 결과[18]와 같이 백출에서 –18.9%, 우슬에서 –17.9%의 낮은 수치를 보였다(Fig. 2). 따라서, SPE-NH_2 cartridge 정제조건으로 확립하였다.

분석정량한계 및 회수율

본 연구에서 확립한 분석법 및 기기분석조건 과정을 생약시료 백출과 우슬에 적용하여 수행하였을 때 Table 2와 같은 회수율 결과를 얻었다. 분석기기의 기기상정량한계는 0.002 μg/mL이었으며, 분석정량한계는 백출과 우슬 모두 0.01 mg/kg 수준이었다. 이에 따른 회수율 시험결과는 백출시료의 경우 0.01 mg/kg 처리수준에서 100.3%의 회수율과 2.0%의 변이계수를 보였고 0.1 mg/kg 처리수준에서 109.1%의 회수율과 5.8%의 변이계수를 보였다. 우슬시료는 0.01 mg/kg 처리수준에서 88.6%의 회수율과 3.6%의 변이계수를 보였고 0.1 mg/kg 처리수준에서 88.1%의 회수율과 6.2%의 변이계수를 보였으며 두 매질 모두 잔류분석기준인 회수율 70-120%, 변이계수 10% 이내를 만족하였다[19-20].

초 록

생약 중 잔류농약의 안전성을 확보하기 위해 metalaxyl에 대해 백출과 우슬의 잔류농약 분석법을 개발하고자 하였다. LC-MS/MS를 사용하여 QuEChERS법을 기반으로 백출과 우슬 중 metalaxyl을 분석하기 위하여 물로 습윤화 시켜 acetonitirile로 추출하여 $MgSO_4$와 NaCl을 첨가해 층 분리 후 SPE-NH_2 cartridge로 정제하였다. 본 분석법의 기기정량한계와 분석정량한계는 0.002 μg/mL과 0.01 mg/kg이었고 표준검량선은 0.001-0.05 mg/L 범위에서 결정계수(R^2) 0.999의 직선성을 확인하였다. 백출과 우슬에 대한 회수율은 MLOQ 수준, MLOQ의 10배 수준에서 88.1-109.1%의 우수한 회수율을 보였고, 변이계수는 2.0-6.2%로 10%이하였다. 본 연구에서 확립한 LC-MS/MS를 이용한 잔류분석법의 회수율 및 분석오차는 국제적인 기준을 만족하고 있으므로 생약 백출 및 우슬 중 metalaxyl의 안전성 검사를 위한 분석법으로 활용할 수 있을 것이라고 판단된다.

Keywords 생약 · 잔류분석법 · LC-MS/MS · Metalaxyl

감사의 글 본 연구는 2020년도 식품의약품안전처의 연구개발비(19172한생약196)로 수행되었으며 이에 감사를 표합니다.

References

1. Yun BR, Weon JB, Lee BH, Lee JW, Eom MR, Ma CJ (2013) Quantitative Analysis of Atractylenolides I and III in Atractylodes Japonica. Korean J Pharmacogn 44: 53–59

Table 2 Recovery of metalaxyl from herbal medicines

Matrix	Fortification level (mg/kg)	Recovery (%, mean±SD)	C.V.(%)
Atractylodes macrocephala Koidzumi	0.01	100.3±2.0	2.0
	0.1	109.1±6.3	5.8
Achyranthes japonica Nakai	0.01	85.1±3.2	3.6
	0.1	88.1±5.5	6.2

2. Huang HL, Lin TW, Huang YL, Huang RL (2016) Induction of apoptosis and differentiation by atractylenolide-1 isolated from Atractylodes macrocephala in human leukemia cells. Bioorg Med Chem Lett 26: 1905–1909. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.03.021
3. Kitajima J, Kamoshita A, Ishikawa T, Takano A, Fukuda T, Isoda S, Ida Y (2003) Glycosides of Atractylodes japonica. Chem Pharm Bull 51: 152–157. doi: 10.1248/cpb.51.152
4. Chen XM, Tian GY (2003) Structural elucidation and antitumor activity of a fructan from Cyathula officinalis Kuan. Carbohydr Res 338: 1235–1241. doi: 10.1016/S0008-6215(03)00073-9
5. Ahn JW, Jeon YH, Hwang JI, Kim JM, Seok DR, Lee EH, Lee SE, Chung DH, Kim JE (2013) Monitoring of Pesticide Residues and Risk Assessment for Medicinal Plants. J Fd Hyg Safety 28: 13–18. doi: 10.13103/JFHS.2013.28.1.013
6. MAFRA (2021) 2020 an actual output of crop for a special purpose. Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs. Sejong
7. Seo CS, Huang DS, Lee JK, Ha HK, Chun JM, Um YR, Jang S, Shin HK (2009) Concentration of Heavy Metals, Residual Pesticides and Sulfur Dioxide of before/after a Decoction. Korean J Herbology 24: 111–119
8. Turner JA (2018) The Pesticide Manual, eighteenth Edition, British Crop Protection Council, Alton, Hampshire, pp 740–741
9. Ministry of Food and Drug Safety (2021) Food code in Korea. Cheongju
10. Zadra C, Marucchini C, Zazzerini A (2002) Behavior of Metalaxyl and Its Pure *R*-Enantiomer in Sunflower Plants (Helianthus annus). J Agric Food Chem 50: 5373–5377. doi: 10.1021/jf020310w
11. Zhou Z, Jiang S, Qiu J, Yang X, Jiang S (2004) HPLC Separation of Metalaxyl and Metalaxyl Intermediaate Enantiomers on Cellulose-Based Sorbent. Analytical letters 37: 167–173. doi: 10.1081/AL-120028895
12. Yu W, Luo X, Qin X, Huang M, Li J, Zeng S, Zhang K, Hu D (2018) Simultaneous determination and risk assessment of metalaxyl and azoxystrobin in otato by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Environ Monit Assess 190: 335. doi: 10.1007/s10661-018-6717-0
13. Kowalska G, Pankiewicz U, Kowalski R (2020) Estimation of Pesticide Residues in Selected Products of Plant Origin from Poland with the Use of the HPLC-MS/MS Technique. J Agriculture 10: 192. doi: 10.3390/agriculture10060192
14. Danek M, Sajdak M, Plonka J, Barchanska H (2020) Rapid MSPD-LC-MS/MS Procedure for Determination of Pesticides in Potato Tubers. J Chromatographic Science 58: 831–843. doi: 10.1093/chromsci/bmaa053
15. Kim DU, Kim TY, Seong RS, Kang YM (2019) Importance of Standardization in Cultivation and Processing for Production of Good Herbal Medicines. Korean Herb Med Inf 7: 109–136
16. Mastovska K, Dorweiler KJ, Lehotay SJ, Wegscheid JS, Szpylka KA (2010) Pesticide multiresidue analysis in cereal grains using modified QuEChERS method combined with automated direct sample introduction GC-TOFMS and UPLC-MS/MS techniques. J Agric Food Chem 58: 5959–5972. doi: 10.1021/jf9029892
17. Besil N, Cesio V, Heinzen H, Fernandez-Alba F (2017) Matrix Effects and Interferences of Different Citrus Fruit Coextractives in Pesticide Residue Analysis Using Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry. J Agric Food Chem 65: 4819–4829. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00243
18. Wang LQ, Zeng ZL, Su YJ, Zhang GK, Zhong XL, Liang ZP, He LM (2012) Matrix Effects in Analysis of β-Agonists with LC-MS/MS: Influence of Analyte Concentration, Sample Source, and SPE Type. J Agric Food Chem 60: 6359–6363. doi: 10.1021/jf301440u
19. Codex Alimentarius Commission (2021) Guidelines on Good Laboratory Pratice in Residue Analysis, CAC/GL 40-1993, Rev.1–2003, Rome
20. Ministry of Food and Drug Safety (2016) Guidelines on standard procedures for preparing analysis method. Cheongju