

***l*-디프레닐 투여 후 흰쥐 뇨중 메스암페타민 및 암페타민의 거울상이성질체의 가스크로마토그래피에 의한 분석**

김은미* · 김선춘 · 정희선 · 유영찬

국립과학수사연구소

(Received September 29, 1997)

Gas Chromatographic Analysis of Optical Isomers of Methamphetamine and Amphetamine After Administration of *l*-Deprenyl(Selegiline) to Rats

Eun Mi Kim*, Sun Cheun Kim, Hee Sun Chung and Young Chan Yoo
National Institute of Scientific Investigation, Seoul 158-097, Korea

Abstract—Recently, *l*-deprenyl (selegiline), a relative new antiparkinson's drug, has been marketed in Korea. As its metabolites, *l*-methamphetamine and *l*-amphetamine, are the enantiomers of illicit drugs, *d*-methamphetamine and *d*-amphetamine, a method for analysis of enantiomers of methamphetamine and amphetamine in rat urine was investigated. The optical isomers of methamphetamine and amphetamine were analyzed with the chiral derivatizing reagent (S)-(-)-N-(trifluoroacetyl)-prolyl chloride (*l*-TFP), which was used to form the diastereomers of methamphetamine and amphetamine, and all diastereomers (*l*-TFP-*l*-AM, *l*-TFP-*d*-AM, *l*-TFP-*l*-MA & *l*-TFP-*d*-MA) were well resolved by capillary gas chromatography. After administration of 10 mg/kg *l*-deprenyl to rat, *l*-methamphetamine and *l*-amphetamine were detected without autoracemization to the *d* form in all urine samples collected during 24hrs, and the ratios of *l*-amphetamine/*l*-methamphetamine were 1.1~3.3. *l*-Amphetamine was detected in only 3 out of 8 urine samples collected during 24~48 hrs where as no *l*-methamphetamine was detected in all cases.

Keywords □ *l*-deprenyl, optical isomers of methamphetamine and amphetamine, (S)-(-)-N-(trifluoroacetyl)-prolyl chloride, gas chromatography.

파킨슨씨병 치료제인 *l*-deprenyl(selegiline)은 도파민(dopamine; DA)을 대사시키는 주요효소인 monoamine oxidase B(MAO B)를 선택적으로 억제하는 약물¹⁻³⁾로서, 1996년도에 우리나라에서도 판매가 허용되었다. *l*-Deprenyl은 복용후 생체내에서 N-dealkylation에 의하여 *l*-desmethyldeprenyl과 *l*-methamphetamine(*l*-MA)으로 배설되고, 나아가 *l*-methamphetamine은 *l*-amphetamine(*l*-AM)으로 대사된다(Fig. 1).⁴⁾

Methamphetamine(MA)은 *d*체 및 *l*체의 거울상이성질체가 존재하며, 약리학적으로 중추신경 흥분작용은 *l*-MA보다 *d*-MA이 훨씬 강하고, 이들의 대사에도 차이가 있다고 보고되어 있다.^{5,6)}

이와 같이 MA의 이성질체에 따른 약리작용이 서로 다르기 때문에 *l*-deprenyl 투여후 검출되는 *l*-MA 및 *l*-AM은 임상적으로 중요한 의미를 갖게 된다. 치료를 목적으로 이 약물을 복용한 사람이 메스암페타민 불법남용자로 오인될 수 있기 때문에 실제 생체시료에서 검출되는 MA이 불법으로 사용되었는지, 아니면 질환의 치료목적으로 사용되었는지를 알기위해서는 생체시료에서 검출되는 이들 대사체에 대한 거울상이성질체를

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-600-2324~5 (팩스) 02-600-2333

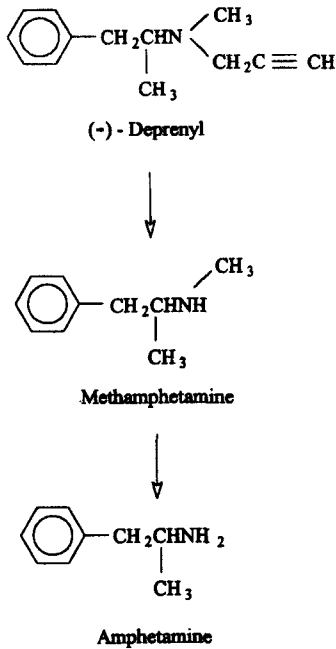


Fig. 1 - The structural formulae of Deprenyl and its metabolites.

분리·확인할 수 있는 분석법의 확립이 요구된다.

그러나 파킨슨씨병 치료제인 *l*-deprenyl이 최근 우리나라에도 판매되기 시작하였음에도 불구하고 현재의 대사에 대한 연구가 거의 진행되어 있지 않고, 또한 이들 대사체를 확인·정량하여 불법약물과의 차이점 등에 대하여도 특별히 보고된 바도 아직 없다. 따라서 저자 등은 본 실험에서 *l*-deprenyl을 투여하고 검출되는 대사체를 분석하여 불법 약물 복용과 치료 약물 복용과를 구별하는 시험법을 확립하고자 하였다.

MA의 거울상이성질체의 분석방법으로는 키랄형 칼럼을 사용한 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 의한 분석방법,⁷⁻⁹⁾ 키랄형 칼럼을 사용한 가스크로마토그래피(GC)에 의한 분석방법^{10, 11)}과 광학활성을 가진 유도체시약을 사용하여 HPLC 또는 GC에 의한 분석방법 등¹²⁻¹⁸⁾ 여러 방법이 보고된 바 있으며, 이들 방법들은 MA의 이성체 분석에 커다란 차이는 없는 것으로 알려져 있다. 이중 광학활성을 가진 유도체시약을 이용한 분석법은 유도체화시약의 종류가 많아 선택의 폭이 넓고, 비교적 가격이 싸고, 열에 안정한 고정상을 쓸 수 있다는 장점으로 MA이성체 분석에 많이 이용되고 있어 본 실험에서는 저자 등이 보고한바와 같이¹⁹⁾ (S)-(-)-N-(trifluoroacetyl)-proprylchloride로 MA이성체를 유도

체화 한 후 GC로 분리하는 방법을 이용하였다. 이 방법에 따라 흰쥐에 *l*-deprenyl을 투여하고 뇨중에서 대사체를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

실험방법

약물 및 시약 - *l*-Deprenyl hydrochloride는 초당약품에서 제공받았으며, 표준품으로 사용한 *d*-amphetamine, *l*-amphetamine, *d*-methamphetamine 및 *l*-methamphetamine과 내부표준물질로 사용한 *dl*-methoxyphenamine은 Sigma제품을 사용하였다. 유도체화 시약 (S)-(-)-N-(trifluoroacetyl)-propryl chloride(이하 *l*-TFP로 칭함)는 0.1 M의 dichloromethane용액으로 그 함량이 97%인 것을 Aldrich회사제품을 구입하여 사용하였으며, 기타 시약은 특급 시약을 사용하였다.

실험동물 - 실험동물로 사용한 Sprague-Dawley계 흰쥐(수컷)는 식품의약품안전본부에서 생후 5주령의 것을 분양받아 1주일이상 실험실에서 적응시킨 후 사용하였다. 실험 전날 1마리씩 대사케이지에 옮긴후 24시간동안 절식시키고 물만 섭취할 수 있게 한 다음 약물을 투여하였다.

약물투여 및 채뇨 - *l*-Deprenyl hydrochloride를 0.9% 생리식염수에 용해시켜 체중 kg당 10 mg을 1회 경구 투여하고 매 24시간 간격으로 3일간 뇨를 채취하여 분석시료로 하였다.

메스암페타민(MA) 및 암페타민(AM)의 추출 - 뇨 1~2 ml에 내부표준물질인 methoxyphenamine (100 µg/ml in MeOH) 100 µl를 넣고 6N-NaOH 1~2적을 가하여 알칼리성으로 한후, ethyl acetate 5 ml를 넣어 추출하여 유기용매층을 취하였다. 여기에 0.25N-H₂SO₄ 2 ml를 넣고 추출하여 유기용매층은 버리고 다시 1N-NaOH 2~3적을 가하여 알칼리성으로 한 후 ethyl acetate 5 ml로 추출하여 얻어진 상등액에 0.1% HCl이 함유된 MeOH 1~2적을 가하고 40°C이하에서 감압농축 하였다.

유도체화 과정 - 유도체화 과정은 전보의 방법¹⁹⁾과 같이, 뇨에서 추출한 잔사에 50 µl의 chloroform과 50 µl의 *l*-TFP를 가한후 85~90°C에서 10분간 반응시켰다. 반응액을 질소가스로 증발건고시키고 2% NaHCO₃액 0.5 ml를 넣고 미반응의 *l*-TFP를 제거한

후 ethylacetate 200 μ l로 추출하여 얻어진 상층액을 GC 및 GC-MS 분석용 시료로 하였다.

기기 및 분석조건 - 가스크로마토그래피는 FID가 장착된 도남시스템의 DS-6200을 사용하였으며 칼럼은 AT-35(15 m \times 0.53 mm I.D.)을 이용하였고, 오븐온도는 150 $^{\circ}$ C에서 1분간 머무르고 200 $^{\circ}$ C까지 10 $^{\circ}$ C/min로 올린 후 2분간 머무르고 210 $^{\circ}$ C까지는 2 $^{\circ}$ C/min로 올리고 다시 25 $^{\circ}$ C/min로 270 $^{\circ}$ C까지 올렸다. 시료용액중 1~2 μ l를 GC에 주입하였으며 splitless mode로 30초간 purge시켰다. GC-MS는 Finigan Mat GCQ를 사용하였고 칼럼은 DB-5(15 m \times 0.32 mm I.D.)를 사용하였으며 EI mode로 70 eV에서 이온화시켰다. 오븐온도는 150 $^{\circ}$ C에서 4분간 머무르고 220 $^{\circ}$ C까지 5 $^{\circ}$ C/min로 올린 후 다시 25 $^{\circ}$ C/min로 270 $^{\circ}$ C까지 올렸다

검량선의 작성 - *d*- 및 *l*-MA, AM을 MeOH에 녹여 1 mg/ml로 하여 표준원액으로 하였다. 이것을 다시 MeOH로 희석하여 100 μ g/ml로 한 것을 표준용액으로 하였다. 검량선은 *l*체의 MA 및 AM과 *d*체의 MA 및 AM으로 나누어 작성하였다. 즉, 표준용액으로부터 *l*체의 MA 및 AM과 *d*체의 MA 및 AM이 각각 0.5, 1, 5 및 10 μ g이 되도록 취하여 내부표준물질을 넣어 농축하고 전술한 방법으로 유도체화한 후 GC에 주입하여 검출되는 표준물질의 피크를 내부표준물질에 대한 면적 비로서 검량선을 작성하였다.

결과 및 고찰

검량선 - *l*-AM, *l*-MA 및 *d*-AM, *d*-MA의 *l*-TFP 유도체들은 전술한 GC 조건에서 검출시간이 각각 8.1분, 11.3분 및 8.5분, 11.8분으로 양호하게 분리되었

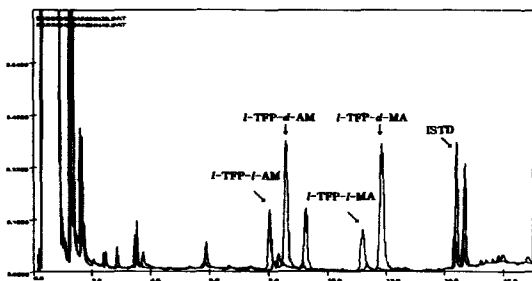


Fig. 2—Gas chromatogram of diastereomers by reaction of N-trifluoroacetyl-L-prolyl chloride (TFP) with *l*- and *d*-amphetamine (AM) and *l*- and *d*-methamphetamine (MA).

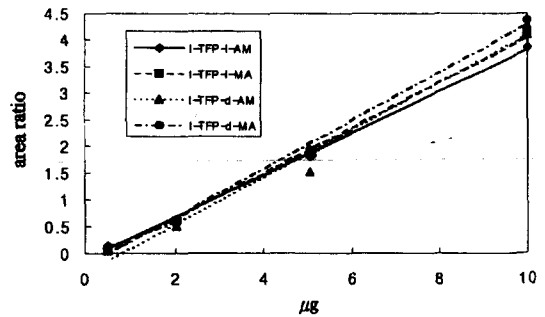


Fig. 3—Calibration curves of *l*-TFP derivatives of *l*- and *d*-amphetamine and *l*- and *d*-methamphetamine.

으며, 내부표준물질인 methoxyphenamine은 라세미체(*dl*-)이므로 *l*-TFP로 유도체화 시키면 14.3분 및 14.6분에서 두 개의 피크로 나타나는 데 본 실험에는 14.3분 것을 내부표준물질로 사용하였다. Fig. 2는 *l*-TFP유도체화한 표준품 *l*체의 AM 및 MA과 *d*체의 AM 및 MA의 chromatogram이다.

시료량 0.5~10 μ g범위에서 *l*-TFP-*l*-AM는 $Y = 0.3923 \cdot X - 0.1088$ ($r = 0.9992$), *l*-TFP-*d*-AM는 $Y = 0.4481 \cdot X - 0.3553$ ($r = 0.9868$), *l*-TFP-*l*-MA는 $Y = 0.4245 \cdot X - 0.1971$ ($r = 0.9984$), *l*-TFP-*d*-MA는 $Y = 0.4537 \cdot X - 0.2374$ ($r = 0.9968$)으로 양호한 직선성의 검량선을 얻었다(Fig. 3).

MA 및 AM의 검출 및 GC-MS에 의한 확인 - 쥐에게 *l*-deprenyl 10 mg/kg 경구투여한 후 처음 24시간동안 채취한 뇨와 blank 뇨를 추출하여 *l*-TFP유도체화하고 GC로 분석한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 8.1분과 11.3분에서 *l*-TFP-*l*-AM 및 *l*-TFP-*l*-MA의 피크가

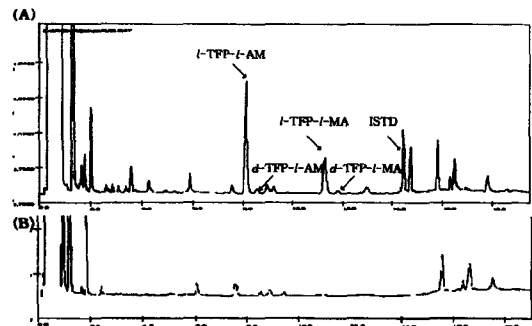


Fig. 4—GC chromatograms N-trifluoroacetyl-L-prolyl (TFP) derivatives of extract of rat urine during 24 hours after administration of *l*-deprenyl (A) and blank rat urine (B).

뚜렷하게 관찰되어 대사체로서 *l*-AM 및 *l*-MA이 배설됨을 알 수 있었으며(Fig. 4(A)), 이 부근에서 blank 뇨에서 유래된 간섭물질의 방해 피크는 관찰되지 않았다(Fig. 4(B)). 이들 대사체를 확인하기 위하여 실시한 GC/MS결과는 Fig. 5와 같다. (A)는 *l*-TFP-*l*-AM 및 *l*-TFP-*d*-AM, (B)는 *l*-TFP-*l*-MA 및 *l*-TFP-*d*-MA의 mass spectrum과 이들의 개열양식을 나타낸 것이다. AM의 경우 phenylpropane group의 β개열에 의한 fragment ion m/z 237이, MA에서는 m/z 251이 관찰되었고, 유도체시약에서 유래하는 fragment ion인 m/z 194 및 m/z 166이 AM 및 MA에서 모두 관찰되었다. 이들 AM과 MA의 *d*체 및 *l*체간의 검출이온의 강도차는 없었으며, 이성체간의 검출되는 이온은 서로 같았다. 한편 Fig. 4(A)에서 8.5분과 11.8분에서도 작은 피크가 관찰되어 *l*-TFP-*d*-AM 및 *l*-TFP-*d*-MA의 검출 시간과 일치하였으나 이는 저자¹⁹⁾ 등의 보고에서와 같이 *l*-TFP에 불순물로서 함유되어 있는 *d*-TFP가 *l*-AM 및 *l*-MA와 반응하여 생성된 것으로 생각되었다. 이들은 *l*-TFP에 의하여 생성되는 *l*-TFP-*d*-AM 및 *l*-TFP-*d*-MA과 거울상이성체로서 본 실험조건에서는 분리되지 않아 본 실험에서는 AM 및 MA의 *l*체 및 *d*체를 따로 검량선을 작성하여 분석결과에 미치는 영향을 최소화하였다. 이들 이성질체를 각각 분리하기 위해서는 키랄형 칼럼을 사용하면 가능할 것으로 사료된다. 불순물인 *d*-TFP에 의하여 생성되는 피크는 검량선에서도 관찰되었

는데, 면적비를 계산하여 보았을 때 *l*-TFP-*l*-AM에 대한 *d*-TFP-*l*-AM이 평균 6.5±0.2% (N=2), *l*-TFP-*l*-MA에 대한 *d*-TFP-*l*-MA이 평균 2.8±0.1% (N=2)였다. 한편, 24시간 동안 채취한 뇨시료에서의 경우 *l*-TFP-*l*-AM에 대한 *d*-TFP-*l*-AM체의 평균면적이 5.0±1.2% (N=5), *l*-TFP-*l*-MA에 대한 *d*-TFP-*l*-MA의 평균면적이 3.1±1.0% (N=2)으로서 검량선에서 검출된 양과 그 양이 서로 유사하였다. 따라서 Fig. 4(A)에서의 8.5분과 11.8분의 작은 피크는 *l*-deprenyl의 대사체로서 검출되는 *l*-AM 및 *l*-MA가 autoracemization에 의하여 생성된 *d*체의 AM 및 MA가 *l*-TFP와 반응하여 검출되었다기 보다는 불순물인 *d*-TFP가 *l*-AM 및 *l*-MA와 반응하여 생성된 것임을 알 수 있었다. *l*-TFP에 들어있는 불순물인 *d*-TFP에 대한 보고는 많이 있는데, 저자 등¹⁹⁾은 10종의 *d*체의 메스암페타민 분말을 *l*-TFP로 유도체화하여 GC로 분석하였을 때 *d*-TFP에 의하여 2.4~3.8%의 *d*-TFP-*d*-MA가 함께 검출되었다고 보고하였으며, Fitzgerald 등¹⁸⁾도 1.2%의 *d*체가 함유된 *l*-TFP를 사용하여 *d*-MA를 유도체화하였을 때 *l*-TFP-*d*-MA에 대하여 2.6±1.1%의 *d*-TFP-*d*-MA가 함께 검출되었다고 보고한 바 있다. 이와 같이 *l*-TFP는 불순물로 존재하는 *d*-TFP의 영향으로 AM 및 MA의 enantiomer가 검출될 수 있기 때문에 유도체화 과정에 사용하는 시약의 순도를 반드시 확인하여야 하며 가능한한 순도가 높은 시약을 사용하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

GC에 의한 MA 및 AM의 정량 - Table I과 II는 흰쥐에 *l*-deprenyl 투여후 24시간 및 48시간동안 채취한

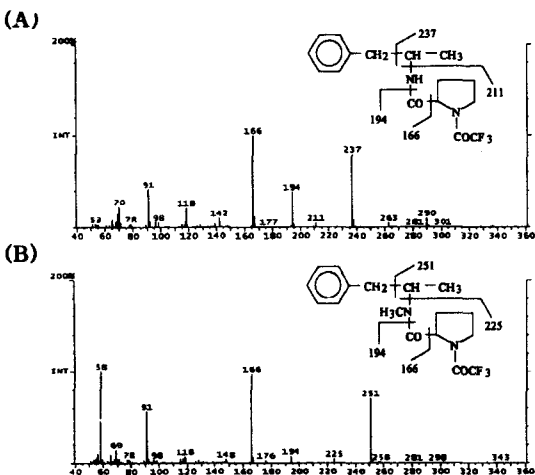


Fig. 5—Mass spectra of (A) *l*-TFP-*l*- & *d*-amphetamine (AM) and (B) *l*-TFP-*l*- & *d*-methamphetamine (MA) derivatives.

Table I—Urinary excretion of *l*-amphetamine and *l*-methamphetamine after administration of *l*-deprenyl (10 mg/kg) to rat during 24 hours

Number	pH	Volume (ml)	<i>l</i> -Amp-	<i>l</i> -Methamp-	AM/MA ratio
			excretion	excretion	
			mg	mg	
1	8.37	14	0.034	0.020	1.9
2	8.57	9	0.033	0.026	1.4
3	7.34	8.5	0.049	0.015	3.6
4	8.46	14.5	0.072	0.032	2.4
5	8.63	19	0.041	0.033	1.3
6	8.25	9	0.031	0.019	1.8
7	8.47	13.5	0.050	0.020	2.7
8	8.65	12.5	0.042	0.037	1.2
-	-	12.5	0.044	0.025	1.87

Table II—Urinary excretion of *l*-amphetamine and *l*-methamphetamine after administration of *l*-deprenyl (10 mg/kg) to rat during 24~48 hours

Number	pH	Volume (ml)	<i>l</i> -Amp-	<i>l</i> -Methamp-	AM/MA ratio
			hetamine excretion mg	hetamine excretion mg	
1	7.86	12.8	-	-	-
2	8.40	11.6	-	-	-
3	8.04	11	0.0019	-	-
4	8.46	16.7	0.0017	-	-
5	8.35	17.2	-	-	-
6	8.45	19.3	0.0015	-	-
7	8.08	10.4	-	-	-
8	8.51	12.5	-	-	-

뇨의 액성(pH), 뇨량(volume) 및 이에 따른 *l*-AM과 *l*-MA의 배설량 및 이들의 비율을 나타낸 것이다. *l*-deprenyl 10 mg/kg 투여후 24시간 동안 채취한 뇨에서(N=8) 뇨의 액성은 7.34~8.65로 중성에서 약 알칼리성이었고, 뇨량은 8.5~19 ml로 평균 12.5 ml이었으며, 시료에서 모두 *l*-AM 및 *l*-MA가 검출되었다. 24시간 동안의 총 배설량은 *l*-AM의 경우 0.031~0.072 mg으로 평균 0.044 mg이 배설되었으며, *l*-MA는 0.015~0.037 mg으로 평균 0.025 mg이 배설되었다. 이들 대사체의 비율을 *l*-MA에 대한 *l*-AM의 비율로 계산하여볼 때 1.1~3.3(평균 1.87)으로 *l*-AM이 *l*-MA보다 많이 배설되었음을 알 수 있었다(Table I). 24~48시간 동안 채취한 뇨에서는 *l*-AM만이 검출되었으며(N=3), *l*-AM의 총 배설량은 0.0015~0.0019 mg이었고, *l*-MA는 검출되지 않았다(Table II). 또한 48~72시간 동안의 뇨에서는 *l*-AM 및 *l*-MA 모두 검출되지 않아 *l*-deprenyl 투여후 MA와 AM로의 대사와 배설은 48시간 이내에 일어남을 알 수 있었다.

Tanaka 등²⁰⁾은 쥐에게 *l*-deprenyl 10 mg/kg 경구 투여한 후 24시간동안 채취한 뇨에서 *l*-AM 및 *l*-MA만이 검출되었으며, AM/MA양의 비는 0.9이었고 *d*-AM 및 *d*-MA는 검출되지 않았다고 보고하였다. 본 실험에서도 *l*-deprenyl 투여후 대사체로서 *l*-AM 및 *l*-MA만이 검출되어 autoracemization은 일어나지 않았음을 확인할 수 있었다. 대사체로서 뇨중에 MA 또는 AM이 배설될 수 있는 약물로는 *l*-deprenyl이외에도 진통제인 famprofazone과 식욕억제제인 *dl*-fenorex등을 들 수 있다.^{20, 21)} 신 등²²⁾은 *l*-deprenyl 10 mg을 복용한 사람의 뇨에서 *l*-AM 및 *l*-MA가 검출되

었으며 대사과정중 어떤 racemization은 일어나지 않았다고 하였으며, AM과 MA의 거울상이성질체들의 조성비를 통하여 약물의 불법 남용과 치료적 사용의 구별을 판단해야 한다고 하였다.

본 연구에서는 우선 쥐에서의 *l*-deprenyl의 대사체를 분석하여보았으나 본 실험결과가 사람에서의 *l*-deprenyl 대사와 일치하기는 어려우므로, 앞으로 사람에서의 대사체분석을 통하여 이들 약물이 불법 약물 스크리닝 방법인 효소면역시험에서 메스암페타민 불법남용자와는 어떻게 다르게 반응하는가를 살펴보아야 할 것이다. 또한 실제 파킨슨씨 병으로 장기적으로 *l*-deprenyl을 복용하고 있는 환자들의 뇨를 채취하여 이들 대사체로서의 *l*-AM 및 *l*-MA의 변화를 살펴보고 메스암페타민 불법남용자에서 약물대사과정과 비교하여 다른점을 알아보는 것도 약물의 불법 남용과 치료목적으로서의 구별을 위하여 매우 중요하므로 이들에 대하여는 앞으로 지속적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

결 론

파킨슨씨병 치료제인 *l*-deprenyl을 흰쥐에 투여후 뇨중 대사체인 MA 및 AM의 거울상이성체를 GC로 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. *d* 및 *l*-AM과 MA는 *l*-TFP유도체화 한 후 AT-35 column의 GC에서 양호하게 분리되었다.
2. *l*-deprenyl 10 mg/kg 투여후 24시간동안 채취한 뇨에서 *l*-AM과 *l*-MA만이 검출되었고, *d*-AM 과 *d*-MA는 검출되지 않았으며 이때 *l*-AM/*l*-MA양의 비는 1.1~3.3 이었다. 24~48시간 동안 채취한 뇨중 3개의 시료에서 *l*-AM만이 검출되었고, *l*-MA는 검출되지 않았다. 그 이후에 채취한 뇨에서는 *l*-AM 및 *l*-MA 모두가 검출되지 않았다.

문 헌

- 1) Ambrozi, L., Birkmayer, W., Reiderer, P. L., Youdim, M. B. H. : Implications of combined treatment with Medopar & *l*-deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1, 439 (1977).
- 2) Elaworth, J. D., Kohout, L. J., Lees, A. J., Shaw, K. M., Sandler, M., Stern, G. M., Youdim, M. B. H. : Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 2, 791

- (1977).
- 3) Giovanni, P., Martignoni, E., Piccolo, I. : (-)Deprenyl in parkinson's disease: a two year study in different evolutive stages. *Journal of Neural Transmission* **22**(Suppl.), 235 (1986).
 - 4) Heinonen, E. H., Myllyla, V., Sotaniemi, K., Lammintausta, R., Salonen, J. S., Anttila, M., Savijarvi, M., Kotila, M. and Rinne, U. K. : Pharmacokinetics and metabolism of selegiline. *Acta Neural Scand.* **126**, 93 (1989).
 - 5) Jenner, P. and Testa, B. : The influence of stereochemical factors on drug disposition. *Drug Metabolism Reviews* **2**, 117 (1973).
 - 6) Cody, J. T. and Schwarzhoff, R. : Interpretation of methamphetamine and amphetamine enantiomer data. *Journal of Analytical Toxicology* **17**, 321 (1993).
 - 7) Wainer, I. W. and Doyle, T. D. : Application of high performance liquid chromatographic chiral stationary phase to pharmaceutical analysis. Direct enantiomeric resolution of amide derivatives of 1-phenyl-2-aminopropane (amphetamine). *J. Chromatogr.* **259**, 465 (1983).
 - 8) Crowther, J. B., Covey, T. R., Dewey, E. A. and Henion, J. D. : Liquid chromatographic mass spectrometric determination of optically active drugs. *Anal. Chem.* **56**, 2921 (1984).
 - 9) Wainer, I. W., Doyle, T. D. and Adams, W. M. : Liquid chromatographic chiral stationary phase in pharmaceutical analysis : Determination of trace amounts of the (-)enantiomer in (+)amphetamine. *J. Pharm. Pharmacol.* **73**, 1162 (1984).
 - 10) Liu, J. H. and Ku, W. W. : Determination of enantiomeric N-trifluoroacetyl-L-prolyl chloride amphetamine derivatives by capillary gas chromatography/mass spectrometry with chiral and achiral stationary phase. *Anal. Chem.*, **543**, 2180 (1981).
 - 11) Liu, J. H., KU, W. W., Tsay, J. T., Fitzgerald, M. P. and Kim, S. : Approaches to drug sample differentiation. III: A comparative study of the use of chiral and achiral capillary column gas chromatography/mass spectrometry for the determination of methamphetamine enantiomers and possible impurities. *J. Forensic Sci.* **27**, 39 (1982).
 - 12) Clark, C. R. and Barksdale, J. M. : Synthesis and liquid chromatographic evaluation of some chiral derivatizing agents for resolution of amine enantiomers. *Anal. Chem.* **56**, 958 (1984).
 - 13) Miller, K. J., Gal, J. and Ames, M. M. : High performance liquid chromatographic resolution of enantiomers of 1-phenyl-2-aminopropanes (amphetamines) with four chiral reagents. *J. Chromatogr.* **307**, 335 (1984).
 - 14) Noggle, F. T. Jr., DeRuiter, J. and C. R. : Liquid chromatographic determination of the enantiomeric composition of amphetamine prepared from norephedrine and norpseudoephedrine. *J. Chromatogr. Sci.* **25**, 38 (1987).
 - 15) Gordis, E. : Gas chromatographic resolution of optical isomers in microgram samples of amphetamine. *Biochem. Pharm.* **15**, 2124 (1966).
 - 16) Gunne, L. M. : The urinary output of d- and l-amphetamine in man. *Biochem. Pharm.* **16**, 863 (1967).
 - 17) Jori, A., Caccia, S. and DePonte, P. : Differences in the availability of d- and l-enantiomers after administration of racemic amphetamine to rats. *Xenobiotica* **8**, 589 (1978).
 - 18) Fitzgerald, R. L., Ramos, J. M. Jr., Bogema, S. C. and Poklis, A. : Resolution of methamphetamine stereoisomers in using drug testing : Urinary excretion of R(-)-methamphetamine following use of nasal inhalers. *J. Anal. Toxicol.* **12**, 255 (1988).
 - 19) 유영찬, 정희선, 최화경, 김은미, 김선춘, 김미경 : 우리나라에서 남용 되는 메스암페타민의 거울상이성질체 분리. *약학회지* **41(3)**, 272 (1997).
 - 20) Tanaka, K., Ohmori, T. and Inoue, T. : Gas chromatographic analysis of optical isomers of methamphetamine and amphetamine in urine. *科學警察 研究所報告* **43(4)**, 11 (1990).
 - 21) Yoo, Y. C., Chung, H. S. and Choi H. K. : Urinary methamphetamine concentration following famprofazone administration. *J. Anal. Toxicol.* **18**, 265 (1994).
 - 22) 신호상, 박종세 : 대사체들의 거울상체비를 이용한 불법 약물남용과 치료용 약 사용의 구별. *한국생화학회지* **26(8)**, 741 (1993).