

LC/MS/MS를 이용한 식용란 중 fluoroquinolone계 항균물질의 분석법에 관한 연구

최유정¹, 윤이란, 남상윤, 박영호, 김병훈, 손성기

경상남도축산진흥연구소

(접수 2007. 2. 7, 게재승인 2007. 3. 20.)

Study on analytical method of fluoroquinolone residues in eggs by LC/MS/MS

You-Jeong Choi¹, I-Ran Yun, Sang-Yun Nam, Young-Ho Park,
Byeong-Hun Kim, Seong-Gi Son

Gyeongnam Livestock Promotion Research Institute, Jinju, 660-985, Korea

(Received 7 February 2007, accepted in revised from 20 March 2007)

Abstract

An atmospheric pressure chemical ionization (APCI) LC/MS/MS method was developed for the simultaneous analysis of fluoroquinolones (norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin, danofloxacin) residues in eggs. The spiked and blank samples were extracted from whole eggs using 50mM phosphate buffer (pH 7.4). The extract was cleaned up by passage through Oasis[®] MAX extraction cartridge for solid-phase extraction followed by elution with 4% formic acid in methanol. The extract of sample was separated on a Waters Atlantis[™] dC₁₈ reversed-phase column (4.6×150mm, 5 μ m) and analyzed by APCI positive mode mass spectrometry. The mobile phase consists of aqueous 0.2% nonafluoropentanoic acid (NFPA) and methanol. Multiple reaction monitoring (MRM) using the precursor to

¹Corresponding author

Phone : +82-55-771-6641, Fax : +82-55-771-6619

E-mail : cyj9144@hanmail.net

product ion combinations of m/z 320 \rightarrow 302, 332 \rightarrow 314, 360 \rightarrow 342 and m/z 358 \rightarrow 340 were used to quantify norfloxacin (NOR), ciprofloxacin (CIP), enrofloxacin (ENR) and danofloxacin (DAN), respectively.

The limits of quantification (LOQ) were 7.8ppb for NOR, 8.5ppb for CIP, 8.9ppb for ENR, and 4.8ppb for DAN. Average recoveries of fortified sample at levels of 0.025 to 0.1 ppm were estimated 71.29% for NOR, 75.27% for CIP, 85.51% for ENR and 81.22% for DAN. These results could be applied for the confirmation and quantification in eggs.

Key words : Fluoroquinolones, Eggs, LC/MS/MS, APcI

서 론

과거의 소규모 개체별 질병치료 및 예방중심에서 현재는 축산경영이 대규모 밀집, 집단사육으로 변화하면서 질병으로 인한 피해 최소화 및 생산성 향상 등을 위하여 항균제 등 동물약품을 지속적으로 사용하고 있는 실정이다.

플루오로퀴놀론계열 항균물질은 세균의 DNA-gyrase의 작용을 억제하여 DAN 합성을 방해함으로써 살균 작용을 나타내는 합성항균제이다. 이들 항균물질은 *Salmonella*를 비롯한 그람음성균뿐만 아니라 *Campylobacter*를 비롯한 그람양성균, 그리고 마이코프라스마에 강한 항균력을 지니고 있기 때문에 사람과 가축의 치료 및 예방약제로 널리 이용되고 있다¹⁻³. 가축에서는 호흡기, 비노기, 소화기 감염증 치료에 주로 사용되고 있으며⁴ 어류용으로도 사용되고 있다. 그러나 최근에 미국에서 플루오로퀴놀론계 저항성 *Salmonella* spp⁵와, *Campylobacter* spp⁶가 검출되었으며 이는 플루오로퀴놀론계 약물의 남용으로 조류에서 *Campylobacter*의 저항성이 증가되어 문제가 야기된 것으로 추정되는 등 항생제의 식품 중 잔류로 인한 항생제 내성 또는 독성이나 알레르기, 기타의 공중보건학적 위해

성 야기 등 여러 위험성이 있으므로 미국의 FDA, 캐나다⁷, FAO/WHO⁸, 일본⁹ 등에서도 규제가 강화되고 있는 실정이다.

유럽에서는 식육중 enrofloxacin과 ciprofloxacin의 잔류허용기준이 30 μ g/kg으로 설정되어 있고, 프랑스에서는 danofloxacin에 대하여 식육중에 잔류허용기준을 300 μ g/kg로 설정하고 있다¹⁰. 우리나라에서는 ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin, danofloxacin, cenfloxacin, pefloxacin, orbifloxacin 등이 가축 및 수산용으로 판매되고 있으며¹¹, enrofloxacin은 동물용의약품의 안전사용기준상 산란계에서 사용금지 되어 있다. 또한 식품위생법에 의거 알에서는 최대 잔류 허용량이 불검출로 고시하여 규정을 하고 있다.

플루오로퀴놀론계열의 잔류시험법으로는 미생물학적 방법, 면역학적 방법¹², 박층크로마토그래피(TLC)¹³, 액체크로마토그래피(HPLC)^{14,15}, HPLC-MS^{1,16}, LC/MS/MS^{17,18} 등의 다양한 방법이 보고되고 있다. HPLC법의 시료전처리법으로는 액상추출법(LLE)^{19,20}, 고체상 추출법(SPE)^{1,21}, 시료 고체상분산처리법(matrix solid phase dispersion, MSPD)^{3,22,23} 등 다양한 추출·정제법이 보고되어 왔다. 우리나라에서도 시료 고체상분산처리법을 이용한 플루오로퀴놀론

계 항균물질의 분석법과 액상추출법을 이용한 본 약물에 대한 잔류분석 연구가 보고된 바 있다^{3,19,22)}. 이들 방법이 우리나라 식품공전 및 국립수의과학검역원에서 발간한 축산물 중 유해물질 분석법 편람(동물용의약품편)에 고시되어 활용되고 있다^{24,25)}. 그러나 본 약물에 대한 정성확인을 위한 분석 보고가 드물며 재검사를 위한 많은 경비와 시간적 소모, 대량의 유기용매 사용 등과 같은 비효율적인 조건을 내포하고 있어, 식용란에서 enrofloxacin의 불검출 기준에 부합되는 고감도 LC/MS/MS를 이용한 특이이온에 의한 최종 분석법이 절실히 요구되어지고 있다.

본 연구에서는 초정밀 분석장치인 LC/MS/MS로 이용하여 식용란내 미량 잔류하는 플루오르퀴놀론계 항균물질에 대한 동시다제 확인 및 정량 분석법을 확립하여 2006년부터 실시하고 있는 식용란의 잔류물질검사에 적용시켜 식용란의 안전성확보 및 국민 보건향상에 기여하고자 실시하였다.

재료 및 방법

표준품 및 시약

플루오르퀴놀론계 표준품은 norfloxacin (NOR, Sigma), ciprofloxacin (CIP, Fluka), danofloxacin (DAN, Kanto), enrofloxacin (ENR, Kanto)을 사용하였다. 추출과 분석에 사용되는 methanol은 HPLC grade로 JT Baker (USA) 제품을, nonafluoropentanoic acid (NFPA), NaOH, formic acid 등 시약은 특급 및 그이상의 수준을 추출용 칼럼으로는 Oasis[®] MAX extraction cartridge (6cc/150mg, 30 μ m)로 Waters 제품을 사용하였다.

또한 본 실험에서 사용된 계란은 식용란

의 검사사업에서 잔류물질검사 결과 음성으로 판정된 계란을 사용하였다.

분석기기 및 분석조건

분석기기는 LC/MS/MS(Waters[®] Micro mass[®] Quattro micro[™] API triple-quadrupole mass spectrometer, USA)를 사용하였다. LC/MS/MS 최적 분석조건으로 칼럼은 Waters Atlantis[™] dC₁₈(4.6×150mm, 5 μ m), 이동상 용매는 0.2% NFPA와 메탄올을 20/80(v/v)조건으로 설정하였다(Table 1).

확인정량을 위한 각 물질에 대한 분석이온을 설정한 결과 NOR의 parent ion으로는 m/z 320 선발하였으며 최적의 product ion으로는 m/z 302을 선발하였으며, CIP의 parent ion으로는 m/z 332와 product ion으로는 m/z 314을, ENR의 parent ion으로는 m/z 360와 product ion으로는 m/z 342을, DAN의 parent ion으로는 m/z 358와 product ion으로는 m/z 340을 선발하여 multiple reaction monitoring(MRM)으로 분석하였으며 각각의 조건은 con voltage 30, collision energy는 각각 32, 28, 33, 22 eV로 하였고 dwell time은 0.5초로 하였다(Table 2).

표준용액 및 첨가시료 조제

각각의 fluoroquinolone계 항균물질의 표준품 10mg을 취하여 100ml 갈색 용량플라스크에 넣고 methanol을 가해 완전히 녹인 다음 100 μ g/ml 농도로 만들어 표준원액(stock solution)으로 하였다. 또 표준원액을 메탄올로 희석하여 10 μ g/ml로 만들어 표준용액으로 사용하였다. 분석법의 정확도와 정밀도를 확인하기 위한 첨가시료(spiked sample)는 전란액 1g씩을 취하여 4종 혼합표준용액(1 μ g/ml)을 0.1, 0.05 및 0.025ml을 첨가하여 0.1, 0.05 및 0.025 μ g/g으로 조제하였다.

Table 1. Analytical condition of fluoroquinolone by LC/MS/MS

Column	Mobile phase	Detection
Atlantis™ dC ₁₈ (4.6×150mm, 5μm)	0.2% NFPA/MeOH(20/80,v/v) injection volume : 50μl Flow rate : 0.8ml/min	MS/MS APCI positive mode

LC/MS/MS : Waters[®] Micromass[®] Quattro micro™ API triple-quadrupole mass spectrometer(USA)

Table 2. Multiple reaction monitoring(MRM) parameter of fluoroquinolones in LC/MS/MS

Compounds	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)	Dwell time(s)	Cone voltage(V)	Collision energy(eV)
Norfloxacin	320	302	0.5	30	32
Ciprofloxacin	332	314	0.5	30	28
Enrofloxacin	360	342	0.5	30	33
Danofloxacin	358	340	0.5	30	22

표준검량곡선 작성

4종의 fluoroquinolone계 혼합표준용액(10 μg/ml)을 100ml 용량플라스크에 0.1, 0.05, 0.025μg/ml으로 희석하였다. 3개 농도로 희석된 표준용액을 50μl씩 3회 반복 주입하여 얻은 크로마토그램에서 각각의 항균물질에 대한 농도별 평균면적을 구하여 X축을 농도, Y축을 면적으로 하여 표준곡선을 작성하였다.

시료 전처리

균질화된 계란시료 1g을 칭량하여 50ml 원심튜브에 취한 후 50mM phosphate buffer (pH7.4) 15ml를 가하고 약 10분간 혼합한 후 4,000rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상층액을 취하여 여과지로 여과하였다. 미리 methanol, 5N NaOH, DW로 각각 1ml 씩 흘려서 활성화된 SPE에 여과액 5ml을 옮기고, 2~3 drop/sec의 유속으로 유출한 뒤 5% ammonia 와 methanol 1ml로 각각 세척한 후 4% formic acid 포함한 methanol 3 ml로 용출하였다. 용출된 액을 필터로 여과하여 시험용액으로 사용하였다(Fig 1).

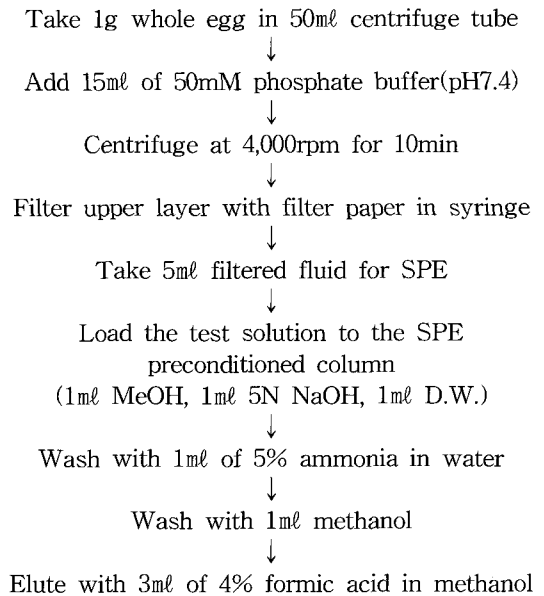


Fig 1. The sample preparation scheme of fluoroquinolones in chicken egg

분석법의 검증

분석법의 검증을 위하여 음성대조 계란 시료를 이용하여 조제한 첨가시료(spiking sample)에 대하여 정확도와 정밀도를 확인하

였으며, 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)는 일반적인 분석의 권장기준에 따라 LOD는 Signal (S)/Noise(N)≥3의 농도로, LOQ는 S/N≥10의 농도로 설정하였다.

결과 및 고찰

표준곡선 작성

4종의 혼합표준용액을 25-100ng/ml 농도로 조제한 후 이 용액 50 μ l씩을 LC/MS/MS로 분석하였을 때 NOR, CIP, DAN, ENR 모두에서 $r^2 = 0.999$ 이상의 매우 양호한 직선성을 나타내었다(Fig 2).

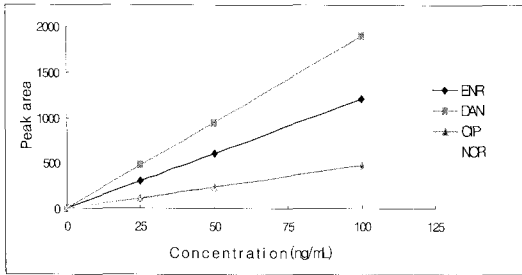


Fig 2. The Standard calibration curves of fluoroquinolones ($r^2 > 0.999$)

LC/MS/MS 크로마토그램

4종의 혼합표준용액 0.05 μ g/ml의 LC/MS/MS MRM 크로마토그램은 Fig 3에 나타난 바와 같이 각각 항균제별 특이이온을 확인할 수 있었다. 4종 혼합표준용액을 0.05 μ g/g의 농도로 계란에 첨가하여 50mM phosphate buffer로 액상추출을 시행한 후 solid phase extraction (Waters Oasis[®] MAX, 6cc, 150mg)으로 정제한 다음 LC/MS/MS로 분석한 결과 어떠한 방해피크 없이 표준용액과 동일한 분리능을 나타냄을 확인할 수 있었다(Fig 4).

이는 LC/MS/MS를 이용하여 소, 돼지, 닭 근육에서 4종의 플루오로퀴놀론계 항균물질을 연구한 Yamada 등¹⁸⁾의 결과와 Johnston 등¹⁷⁾이 어류에서 CIP, ENR, DAN을 연구한 결과와 준하는 분리도를 나타냈으며, 분리시간대는 이들 연구자들의 결과보다 빠른 3분 내에 방해물질 없이 신속하게 분석할 수 있었다.

standard 50ppb

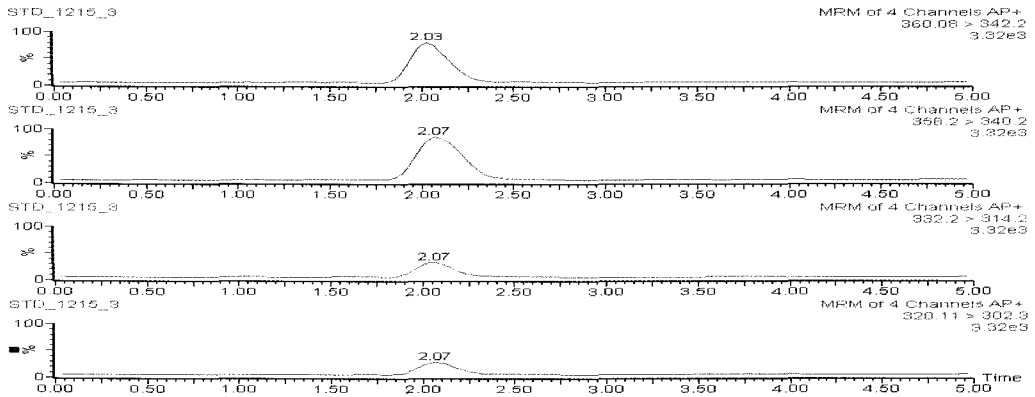


Fig 3. LC/MS/MS chromatogram of fluoroquinolones standard at 50ppb

spike sample 50ppb

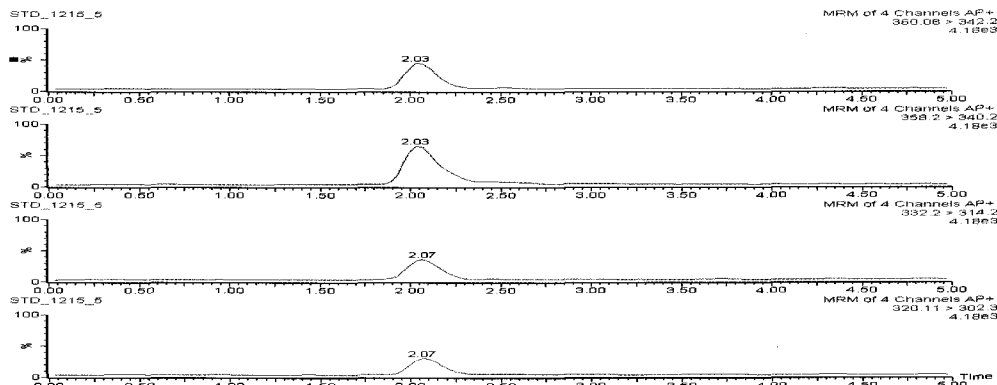


Fig 4. LC/MS/MS chromatogram of fluoroquinolones in fortified egg at 50ppb

정확도 및 정밀도

정확도 및 정밀도를 확인하기 위하여 플루오로퀴놀론계 약물이 잔류되지 않은 것으로 확인된 계란을 이용하여 0.025-0.1 μ g/g의 농도로 첨가하여 회수율을 측정 한 결과 계란에서 norfloxacin 70.62-72.16% (71.29), ciprofloxacin 74.14-76.26% (75.27), enrofloxacin 84.12-87.18% (85.51), danofloxacin 79.24-82.82% (81.22)을 나타내었다. 또한 실험실 내 평균 변이계수(CV)는 1.11-9.47% 범위를 보였다(Table 3).

Lolo 등²⁶⁾은 HPLC를 이용하여 계란시료의 ENR과 CIP에 대한 회수율이 난황에서 50-85%, 난백에서 36-49%를 보고한 바 있으나 변이계수에 대해서는 언급이 없었으며, Schneider와 Donoghue¹⁶⁾는 sarafloxacin (SAR) 등 6종에 대해 회수율 66-110%, 변이계수 1.8-16.0%를 보고하였다. LC/MS/MS 분석하여 얻은 결과로서 Johnston 등¹⁷⁾은 어류에서 얻은 회수율은 41-80%, 변이계수는 3-10%로 보고하였으며, Yamada 등¹⁸⁾은 CIP 등 4종에서 0.01 μ g/g으로 첨가한 닭

Table 3. Recovery rate and coefficient variation of fluoroquinolones in spiked egg

Compounds	Recovery rate(%, n=5)			
	0.025(μ g/g)	0.05(μ g/g)	0.1(μ g/g)	Mean
Norfloxacin	70.62 \pm 4.47*	71.10 \pm 3.94	72.16 \pm 4.90	71.29 \pm 4.43
CV**	6.35	5.55	6.82	6.24
Ciprofloxacin	74.14 \pm 6.45	76.26 \pm 5.25	75.42 \pm 1.90	75.27 \pm 4.53
CV	8.72	6.91	2.52	6.05
Enrofloxacin	84.12 \pm 2.57	85.24 \pm 1.54	87.18 \pm 0.97	85.51 \pm 1.69
CV	3.05	1.80	1.11	1.98
Danofloxacin	81.60 \pm 7.28	79.24 \pm 7.44	82.82 \pm 3.11	81.22 \pm 5.94
CV	8.99	9.47	3.76	7.40

* Mean \pm standard deviation

** Coefficient variation

고기를 비롯한 식육에서 회수율은 83.6-99.7%, 변이계수 3.6-15%로 보고하였다. CODEX에서는 0.01-0.1 µg/g 농도일 경우 회수율은 70-110%, 실험실내 변이계수는 20% 이내, 0.1 µg/g 초과 농도일 경우 회수율은 80-110%, 변이계수는 15%이내를 권장하고 있다. 이와 같은 여러 연구자들과 본 연구결과는 분석법의 정확도와 정밀도에 있어서 국제권장기준 이내의 매우 양호한 결과로 판단되었다.

검출한계 및 정량한계

계란에서 4종의 fluoroquinolone계 항균물질의 동시분석에 있어 검출한계(LOD)와 정량한계(LOQ)는 각각 norfloxacin 3.2ppb, 7.8ppb, ciprofloxacin 4.5ppb, 8.5ppb, enrofloxacin 4.8ppb, 8.9ppb, danofloxacin 0.9ppb, 4.8ppb이었다(Table 4).

Table 4. Limit of detection(LOD) and limit of quantification(LOQ) of fluoroquinolones in egg

Compounds	LOD(ppb)	LOQ(ppb)
Norfloxacin	3.2	7.8
Ciprofloxacin	4.5	8.5
Enrofloxacin	4.8	8.9
Danofloxacin	0.9	4.8

LOD, S/N=3 ; LOQ, S/N=10

Schneider와 Donoghue¹⁶⁾는 LOQ로서 DAN이 0.3ppb, ENR이 1ppb, NOR과 CIP이 2ppb, SAR이 3ppb이었다고 보고하였으며, Johnston 등¹⁷⁾은 ENR 등 8종에 대해 LOD는 1-3ppb, LOQ는 5-10ppb이었다고 보고하였다. Yamada 등¹⁸⁾은 CIP 등 4종에서 닭고기 등 다양한 시료에서 LOD는 0.1-0.4ppb, LOQ는 0.4-1.0ppb로 보고한 바 있다. 본 연

구에서 동 계열 항균물질 4종에 대한 LOD와 LOQ는 이들과 유사한 결과를 나타냄을 확인할 수 있었다.

결 론

1. LC/MS/MS를 이용한 fluoroquinolone 계열의 분석조건으로 칼럼은 Waters AtlantisTM dC₁₈(4.6×150mm, 5µm), 이동상 용매는 0.2% NFPA와 methanol의 혼합 용매를 20:80 (v/v)비율을 조절하여 사용하였으며, 유속은 0.8ml/min, 시료 용액은 50µl씩 주입하여 분석하였다. 최적의 MS/MS는 con voltage 30, collision energy는 각각 32, 28, 33, 22 eV, 확인정량을 위한 분석이온으로는 NOR의 parent ion *m/z* 320와 product ion *m/z* 302, CIP의 parent ion *m/z* 332와 product ion *m/z* 314, ENR의 parent ion *m/z* 360와 product ion *m/z* 342, DAN의 parent ion *m/z* 358와 product ion *m/z* 340을 선별하여 multiple reaction monitoring (MRM) 분석조건으로 설정하였다.
2. 계란에서 4종의 플루오르퀴놀론계 약물에 대한 시료 전처리는 50mM phosphate buffer로 액상추출을 시행한 후 solid phase extraction (Waters Oasis[®] MAX, 6cc, 150mg)으로 정제하여 분석한 결과 음성시료와 첨가시료 사이에 어떠한 방해 피크 없이 표준용액과 동일한 분리능을 나타내었다.
3. 계란에 0.025-0.1ppm으로 첨가하여 정확도 및 정밀도를 조사한 결과 평균 회수율은 NOR 70.62-72.16%, CIP 74.14-76.26%, ENR 84.12-87.18%, DAN 79.24-

82.82%를 나타내었으며, 변이계수(CV)는 1.11~ 9.47%를 보였다.

4. 4종의 플루오르퀴놀론계 약물의 검출한계는 0.9-4.8ppb이었으며, 정량한계는 4.8-8.9 ppb로 낮은 농도도 검출할 수 있었다.

참고문헌

1. Gigoso PG, Revesado PR, Cadahia O, et al. 2000. Determination of quinolones in animal tissues and eggs by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *J Chromatogr A* 871(1-2) : 31-36.
2. Wright DH, Herman VK, Konstantinides FN, et al. 1998. Determination of quinolone antibiotics in growth media by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 709(1) : 97-104.
3. 서계원 이재일, 이채용 등. 2002. MSPD 법과 HPLC를 이용한 계란내 플루오르퀴놀론계 항균물질의 동시 다성분 정량 분석. *한국공중보건학회지* 26(4) : 269-281.
4. Yorke JC, Froc P. 2000. Quantitation of nine quinolones in chicken tissues by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A* 882(1-2) : 63-77.
5. Herikstad H, Hayes P, Mokhtar M, et al. 1997. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis* 3(3) : 371-372.
6. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, et al. 1999. Quinolone-resistant *Cam-pylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. *N Engl J Med* 340(20) : 1525-1532.
7. Barry C. 1993. The analytical testing followed by laboratory services division of agriculture Canada for veterinary drug residue in eggs, in proceedings of the euroresidues II conference on residues of veterinary drugs in food, Veldhoven, The Netherlands 3-5, 170-175.
8. Posyniak A, Zmudzki J, Semeniuk S, et al. 1999. Determination of fluoroquinolone residues in animal tissues by liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 13(4) : 279-285.
9. Horie M, Saito K, Nose N, et al. 1994. Simultaneous determination of benfloxacin, danofloxacin, enrofloxacin and ofloxacin in chicken tissue by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 653(1) : 69-76.
10. Yorke JC, Froc P. 2000. Quantitation of nine quinolones in chicken tissues by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A* 882(1-2) : 63-77.
11. 사단법인 한국동물약품협회의 : 동물용 의약품등 편람. 2001.
12. Watanabe H, Satake A, Kido Y, et al. 2002. Monoclonal-based enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic assay for enrofloxacin in biological matrices. *Analyst* 127(1) : 98-103.

13. Juhel GM, Abjeun JP. 1998. Screening of quinolones residues in pig muscle by planer chromatography. *Chromatographia* 47(12) : 101-104.
14. Hussain MS, Chukwumaeze-Obiajunwa V, Micetich RG. 1995. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for norfloxacin utilizing fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 663(2) : 379-384.
15. Kung K, Riond JL, Wanner M. 1993. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 16(4) : 462-468.
16. Schneider MJ, Donoghue DJ. 2000. Multiresidue determination of fluoroquinolones in eggs. *J AOAC Int* 83 (6) : 1306-1312.
17. Johnston L, Mackay L, Croft M. 2002. Determination of quinolones and fluoroquinolones in fish tissue and seafood by high-performance liquid chromatography with electro spray ionization tandem mass spectro metric detection. *J Chromatogr A* 982(1) : 97-109.
18. Yamada R, Kozono M, Ohmori T, et al. 2006. Simultaneous determination of residual veterinary drugs in bovine, porcine, and chicken muscle using liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biosci Biotechnol Biochem* 70(1) : 54-65.
19. 박수정, 조병훈, 임채미 등. 2005. HPLC를 이용한 닭고기 및 계란내 Fluoroquinolone계 항균물질의 동시 분석법. *한국공중보건학회지* 29(1) : 45-55.
20. Schneider RP, Ericson JF, Lynch MJ, et al. 1993. Confirmation of danofloxacin residues in chicken and cattle liver by microbore high-performance liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom* 22(10) : 595- 599.
21. Barron D, Jimenez-Lozano E, Bailac S, et al. 2002. Determination of difloxacin and sarafloxacin in chicken muscle using solid-phase extraction and capillary electrophoresis. *J Chromatogr B* 767(2) : 313-319.
22. 강환구, 손성환, 이혜숙 등. 1997. 시료고체상분산(matrix solid phase dispersion)전처리법과 액체크로마토그래피를 이용한 돈육중 enrofloxacin 및 ciprofloxacin 분석. *대한수의학회지* 37(1) : 195-202.
23. Barker SA. 2000. Matrix solid-phase dispersion. *J Chromatogr A* 885(1- 2) : 115-127.
24. 식품의약품안전청. 2005. 식품의 기준 및 규격.
25. 국립수의과학검역원. 2006. 축산물 중 유해물질 분석법 편람.
26. Lolo M, Pedreira S, Fente C, et al. 2005. Study of enrofloxacin depletion in the eggs of laying hens using diphasic dialysis extraction/purification and determinative HPLC-MS analysis. *J Agric Food Chem* 53(8) : 2849-2852.