

^{13}C 및 ^{15}N 안정성 동위원소 비율 분석에 의한 원료의약품에서 에페드린 및 슈도에페드린의 기원 판별

백승경[#] · 장문희 · Yukiko Makino* · 정진일 · 양원경 · 최화경 · 정희선 · 표명윤** · Tetsuo Nagano*

국립과학수사연구소 법과학부, *동경대학교 약학대학 대학원, *숙명여자대학교 약학대학

(Received July 6, 2009; Revised August 3, 2009; Accepted August 10, 2009)

Discrimination of the Origin of Ephedrine and Pseudoephedrine for Pharmaceutical Powder Materials by Carbon and Nitrogen Stable Isotope Ratio Analysis

SeungKyung Baeck[#], MoonHee Jang, Yukiko Makino*, JinIl Jeong, Wonkyang Yang, HwaKyung Choi, HeeSun Chung, MyungYun Pyo** and Tetsuo Nagano*

Forensic Science Department, National Institute Scientific Investigation, Seoul, Korea

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Japan

**College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

Abstract — The abuse of methamphetamine (MA) is one of the most serious drug abuses in Asia. And, the prevention of precursor production for abuse drug is one of the most effective drug control system. Isotope ratio analysis at natural abundance levels have been used to establish the environmental source or the geographic origin of various biological and non-biological materials. Ephedrine, the precursor of MA, is produced by one of three methods; extraction from Ephedra plants, full chemical synthesis or via a semi-synthetic process involving the fermentation of sugar, followed by amination. We investigated the origin of ephedrine and pseudoephedrine based on the carbon and nitrogen values for nineteen pharmaceutical powder materials (PPMs) obtained from pharmaceutical company in Korea by stable isotope ratio mass spectrometry coupled to an elemental analyser (EA-IRMS). The carbon delta values for the ephedrine and pseudoephedrine were $-24.21 \sim -22.72$ (mean = -23.72) ‰ and $-23.79 \sim -22.71$ (mean = -23.48) ‰. The nitrogen delta values were $3.51 \sim 5.55$ (4.43) ‰ and $2.24 \sim 8.22$ (5.42) ‰. These results indicate that PPMs are semi-synthetic products. Therefore the origins of ephedrine (natural, semi-synthetic or synthetic) could be discriminated by using carbon and nitrogen stable isotope ratios. we are sure that this stable isotope ratio analysis can discriminate the origins of precursors of methamphetamine.

Keywords □ ephedrine, pseudoephedrine, precursor, methamphetamine, stable isotope ratio

불법약물남용은 국제적인 협력을 통해서만 해결될 수 있는 심각한 전세계적인 문제이다. 특히 메스암페타민(MA)의 남용은 아시아 지역에서 가장 심각한 약물남용중의 하나이다.¹⁾ 1998년 이래 ATS(amphetamine type stimulant)계 약물의 남용이 전세계적으로 급속하게 확산되었으며, 더구나, MA는 북아메리카, 동아시아 및 남동 아시아 지역에서 주로 생산되고 있지만, 유럽에도 심각한 위험요소로 작용하여 급속하게 확산되고 있는 실정이다.²⁾ 남용약물의 생산을 금지하는 것은 일반적으로 남용약물을 통제하는 가장 효과적인 수단이며, 또한 합성마약인 경우에 원료물

질에 대한 통제는 합성마약의 생산을 막는 중요한 전략중의 하나라고 할 수 있다. 따라서, 각국의 정부기관들은 합성마약 및 그들의 원료물질의 유통을 통제하기 위한 국제적인 활동에 서로 협력해 오고 있다.¹⁾ MA의 원료물질중의 하나인 에페드린은 각국에서 의료용으로도 상당한 양을 생산하고 있다. 에페드린은 마황의 추출에 의한 생합성, 서당의 발효에 의한 반합성, 그리고 화학적인 합성 등에 의해 생산된다. MA는 비밀리에 불법적으로 원료물질로 부터의 생산이 쉽게 일어날 수 있기 때문에 MA 원료물질의 유통을 많은 나라에서 엄격히 통제함과 동시에 계속적으로 모니터링하고 있으며, 에페드린의 유통을 통제하거나 모니터링 하는 것뿐만 아니라, MA의 원료물질로 사용되는 에페드린에 대한 기원 및 MA의 합성방법 등을 과학적인 기기분석법에 의해 찾아내는 것도 매우 중요하다고 할 수 있다.³⁾ 최근에 법과학 영

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-2600-4931 (팩스) 02-2600-4942
(E-mail) skbaeck@hanmail.net

역에서 주로 사용하고 있는 분석법들은 푸리에변환적외선분광법(FT-IR), 마이크로엑스선형광분석법(XRF), 주사전자현미경/에너지분산형엑스선검출법(SEM/EDX), 엑스선회절법(XRD), 미세관 전기영동법(CE), 이온크로마토그래피(IC), 액체크로마토그래피(HPLC), 액체크로마토그래피/질량분석법(LC/MS), 가스크로마토그래피(GC), 가스크로마토그래피/질량분석법(GC/MS) 등을 들 수 있다.⁴⁾ 한편, 이러한 분석법들을 사용하여 혼합물을 분석함으로써, 압수된 MA의 합성에 사용된 원료물질인 에페드린의 종류를 찾는 것은 가능하지만, 에페드린의 기원을 결정하는 데는 충분하지가 않다. 한편, 안정성동위원소비율질량분석법(IR/MS)은 주어진 가정에 대하여 시험하여 확인할 수 있는 부가적인 분석기법이라 할 수 있으며, 법과학 분야에서 관심있는 특정 물질에 대하여 일정한 범위로 개별화 시킬 수 있는 강력한 분석기법이라 할 수 있다.^{3,6)} 따라서, 본 연구에서는 MA의 원료물질로 사용되고 있는 에페드린 및 슈도에페드린에 대한 기원을 판별하기 위하여 국내에서 시판되고 있는 제약회사제품인 원료물질 19종에 대하여 ¹³C 및 ¹⁵N 안정성동위원소비율분석을 시행하였으며, 에페드린 및 슈도에페드린의 기원을 판별하는 분석법을 확립함으로써, MA의 불법제조 방지, 약물남용 방지와 더불어 과학적인 마약수사의 참고 자료로 활용하고자 본 연구를 실시하였다.

실험방법

실험재료

시료로는 국내 15개의 제약회사에서 사용하고 있는 19종의 원료물질(7종의 에페드린 및 12종의 슈도에페드린)을 사용하였으며, 에페드린은 광동제약, 대한뉴팜, 동광제약회사, 국제제약, 대웅제약, 대원제약 및 조아제약에서 사용중인 제품을 사용하였고, 슈도에페드린은 경동제약, 보령제약, 크라운제약, 신일제약, 중외제약, 조아제약, 종근당제약, 뉴젠팜, 대웅제약에서 사용중인 제품을 사용하였다. 또한, 동위원소 분석에 사용된 주석 캡슐은 Eurovector(Milan, Italy)에서 구입하여 사용하였다.

동위원소 분석

탄소 및 질소의 동위원소비율분석은 Lee 등⁵⁾과 같이 EuroEA 원소분석기(GV Instruments, UK)가 부착된 IsoPrime stable isotope ratio mass spectrometer(GV Instruments, UK)를 사용하였다. 에페드린 및 슈도에페드린 분말을 일정량 취하여 유발 및 유봉으로 미세하게 분쇄하여 균질하게 한 후, 약 250 µg을 취하여 주석 캡슐에 넣어 압착하고, 분말이 새어나오지 않도록 원형 모양으로 정교하게 짚은 다음, 원소분석기내의 석영반응장치 안에서 유기물을 이산화탄소 및 질소로 완전히 분해하여 기화시킨 후, GC 컬럼(1.5 m length, packed with 5 Å molecular sieve)을 통하여 분리한 후, 질량분석기로 분석하였다. 원소분석

기의 산화로 및 환원로의 온도는 각각 1,020°C 및 650°C로, 오븐 온도는 115°C로 설정하였다. 에페드린 및 슈도에페드린에서 탄소 및 질소의 안정성동위원소 비율은 각 원소의 통상적인 표준물질(탄소의 경우 Pee dee belemnite(PDB), 질소의 경우 대기중 질소)에 대한 각 시료의 동위원소 비율로서 아래의 식에 의하여 산출하였으며, 통계분석에는 SPSS 12.0(SPSS Inc.)을 사용하였다.

$$\delta X_{\text{sample}} = (R_{\text{sample}}/R_{\text{standard}} - 1) \times 1,000$$

$$R = {}^{13}\text{C}/{}^{12}\text{C} \text{ 또는 } {}^{15}\text{N}/{}^{14}\text{N}$$

각 샘플은 5회씩 측정하였으며, precision은 $\delta^{13}\text{C}$ 및 $\delta^{15}\text{N}$ 모두 0.1‰ 이하이었다.

실험결과 및 고찰

국내에서 의약품의 원료물질로 사용하고 있는 원료물질인 7종의 에페드린 및 12종의 슈도에페드린에 대하여 ¹³C 및 ¹⁵N 안정성동위원소비율을 분석한 결과, 에페드린 시료에서 $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 -24.21~-22.72‰(평균 -23.74‰)이었으며, $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 3.51~5.55‰(평균 4.43‰)이었고(Table I), 슈도에페드린 시료에서 $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 -23.79~-22.71‰(평균 -23.48‰)이었으며, $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 2.24~8.22‰(평균 5.42‰)이었다(Table II). ATIS계 약물의 남용은 국제적으로 문제가 되고 있으며, 특히 아시아 지역에서는 MA 자체에 대한 남용도 심각한 문제라고 할 수 있다. MA는 비밀리에 원료물질로 부터의 합성이 쉽게 일어날 수 있기 때문에, MA 전 단계, 즉, 에페드린 및 슈도에페드린 등 MA 원료물질에 대한 유통을 많은 국가에서 엄격히 통제 및 모니터링하고 있다. 에페드린에 대한 기원을 찾는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다. HPLC, GC/MS 또는 키랄 분석(Chiral analysis) 등을 통하여 MA의 불순물(impurity)를 분석함으로써, MA의 합성법이나 전구물질을 밝히거나, 압수된 MA 합성시 원료로 사용된 에페드린의 종류를 찾는 것이 일반적인 마약 프로파일링 분석법이지만, 이러한 분석법만으로는 에페드린

Table I - The $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$ values of ephedrine from Korean pharmaceutical companies

| Compound | Sample | Manufacturer | $\delta^{13}\text{C}$ (‰) | $\delta^{15}\text{N}$ (‰) |
|-----------|--------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| Ephedrine | 1 | E | -24.21 | 3.97 |
| | 2 | E | -24.09 | 3.97 |
| | 3 | M | -22.72 | 3.51 |
| | 4 | M | -23.06 | 5.76 |
| | 5 | M | -24.01 | 4.16 |
| | 6 | M | -24.15 | 5.55 |
| | 7 | M | -23.93 | 4.06 |

E: Emmellen Biotech Pharmaceuticals LTD in India, M: Malladi Drugs & Pharmaceuticals Limited in India

Table II – The $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$ values of pseudoephedrine from Korean pharmaceutical companies

| Compound | Sample | Manufacturer | $\delta^{13}\text{C}$ (‰) | $\delta^{15}\text{N}$ (‰) |
|-----------------|--------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| Pseudoephedrine | 1 | E | -23.42 | 4.26 |
| | 2 | E | -23.78 | 4.80 |
| | 3 | E | -23.10 | 8.30 |
| | 4 | E | -23.97 | 6.20 |
| | 5 | E | -23.73 | 6.41 |
| | 6 | E | -23.96 | 5.95 |
| | 7 | E | -23.54 | 4.24 |
| | 8 | E | -23.39 | 4.19 |
| | 9 | E | -22.71 | 2.24 |
| | 10 | M | -23.51 | 5.61 |
| | 11 | M | -23.59 | 4.57 |
| | 12 | C | -23.01 | 8.22 |

E: Emmellen Biotech Pharmaceuticals LTD in India, M: Malladi Drugs & Pharmaceuticals Limited in India, C: Cheng Fong Chemical Co. Ltd. in Taiwan

의 기원(origin)을 찾는 것은 불가능하다. 즉, 이러한 분석법들만으로는 각각 다른 방법으로 생산된 에페드린 시료들 간의 차이점을 확인할 수는 없다. 그러나, 이렇게 각각 다른 방법으로 생산된 에페드린 시료들 간에는 $\delta^{13}\text{C}$ 과 $\delta^{15}\text{N}$ 값에서 차이를 보이게 되며, 생합성된 에페드린의 동위원소 비율은 마황(Ephedra)을 재배하는 동안의 재배환경조건에 따라 서로 다르게 나타나게 된다.^{1,3,7)} 식물에서 나타나는 동위원소 변동(isotopic variation)은 생합성시에는 일정하지만, 성장과정에서의 환경조건이나 물질대사 과정에서 차이가 나타나게 된다. 예를 들면 낮은 습도나 건조한 조건에서 자란 식물의 $\delta^{13}\text{C}$ 값은 습도나 수분이 많은 조건에서 자란 식물보다 더 높은 값(positive)을 나타내며, 또한, 기름 등의 유기물이 많은 비옥한 토양에서는 $\delta^{15}\text{N}$ 값이 5~10‰ 이상의 높은 값을 나타내는 반면, 척박한 토양이나 화학비료를 사용하는 토양에서는 낮은 $\delta^{15}\text{N}$ 값(0‰)을 나타낸다.^{3,5)} 따라서, 동위원소를 이용한 원산지 감별은 현재, DNA 감별법과 함께 쌀, 꿀 및 우유 등 농축산물의 원산지 감별 등에도 사용되고 있으며, 인삼 등 생약의 원산지를 추적하거나 재배 환경을 판별하는 데에도 활용하고 있다.^{5,11)} 에페드린은 일반적으로 마황 식물에서 추출하는 생합성(천연합성)법, 서당(sugar)의 발효 및 아민화(amination)에 의한 반합성법, 그리고 화학적 합성법 등 3가지 방법에 의하여 제조되어 진다. 대부분의 원소들이 몇 가지의 다른 동위원소들의 형태들로서 존재한다는 사실과 다양한 환경 조건 등의 기원에 따라서 동위원소의 양이 차이가 있다는 사실을 바탕으로 하여 최근 MA 및 그 원료물질의 특성화를 위한 새로운 분석 장비인 안정동위원소/질량분석기(IRMS)를 이용하여 물질의 지리학적인 기원, 식품연구 및 법과학 영역에서의 연구 등이 각국에서 활발히 진행되고 있으며, 특히 합성약품일 경우에는 합성 경로에 있어서의 제조공정 및 사용된 조작 조건 등에 따라서도 구별될 수 있다.^{1,8,9)} Makino¹⁾ 및 Kurashima³⁾ 등에 의하면, 천연

에페드린은 마황이라는 식물에서 추출됨으로써 생산되는데 이 과정은 보통 중국에서 에페드린을 만들 때 사용되는 방법이고, **당발효 시 아민화에 의해 생성되는** 반합성 에페드린은 주로 인도에서 사용되어지고 있으며, 완전히 화학적으로만 합성된 에페드린은 그 외에 다른 곳에서 생산되고 있다고 보고하고 있다. 일반적으로 식물의 주된 탄소 섭취경로는 Benson-Calvin(C3), Hatch-Slack-Kortschak(C4) 및 Crassulacean Acid metabolism (CAM) 등의 3종류로 분류될 수 있으며, 사탕무, 호밀 등 C3 계열의 식물은 대기 중 이산화탄소를 낮은 $\delta^{13}\text{C}$ (약 -27‰)의 phosphoglycerate로 환원한다. $\delta^{13}\text{C}$ 는 강수량이 증가함에 따라 감소하며, 기후 조건에 따라 광역적인 분포를 나타낸다. 반면에 질소 고정(nitrogen fixation)은 토양중의 질소 화합물을 통해 이루어지며, 토양조건에 따라 국지적인 분포를 나타내기 때문에 개별적인 생육조건을 지표로서 활용될 수 있다.^{5,11,12)} 밀, 호밀, 담배, 클로버와 콩 등 대부분의 주요 식물들, 즉 지구상에 존재하는 식물종의 약 85~90%가 C3 식물들이며, C3 식물들의 일반적인 $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 약 -30~-22 ‰인 것으로 보고되어 있고, C4 식물들은, 열대지역 식물에서 발생하는 사탕수수, 열대 식물, 사막식물 및 해양 식물류를 포함한 옥수수 등 일반적인 농작물들이 이에 속하며, C4 식물들의 일반적인 $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 약 -18~-10‰인 것으로 보고되어 있고, C4 식물들에는 C3 식물들과 비교하여 보다 더 많은 ^{13}C 를 가지고 있다고 보고되어 있다.^{1,4)} 사탕수수(C4 식물)에서 나온 설탕은 반합성 에페드린의 전형적인 출발 물질(starting material)인 반면, 천연에페드린의 원료식물인 마황은 C3 식물이다. 출발 물질의 특징들은 에페드린이 생산되는 $\delta^{13}\text{C}$ 값에 반영되었을 것으로 예상된다. Makino 등^{1,3)}은 천연에페드린 및 합성 에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값은 반합성 에페드린의 값보다 더 낮고, 약 -31.1에서 -26.0‰로 넓게 분산되어있으며, 천연에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값이 광범위하게 다양한 것은 식물이 자라는 지역의 습도와 다른 조건들이 다름을 반영하는 것이라고 추정된다고 보고하고 있으며, 또한, 천연 에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값 및 $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 -31.1~-26.0‰ 및 2.0~11.0‰이며, 반합성 에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값 및 $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 -24.5~-22.0‰ 및 2.0~11.0‰이고, 합성 에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값 및 $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 -29.5~-27.5‰ 및 -29.5~-27.5‰이었다고 보고하고 있다. 또한, 필로폰의 또 다른 주원료인, *d*-슈도에페드린은 보통 acid isomerization을 통해 *l*-에페드린에서 제조된다. *d*-슈도에페드린의 $\delta^{15}\text{N}$ 값은 반합성 에페드린의 값보다 낮으나, 합성 에페드린의 값보다는 현격하게 높음을 보여주며, 반면에 *d*-슈도에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값은 반합성 에페드린의 값과 유사하다고 보고하고 있다. 본 연구에서 시료로 사용한 국내에서 의약품의 원료물질로 사용되는 19종의 에페드린 및 슈도에페드린을 15개의 국내 제약회사로부터 제공받아 ^{13}C 및 ^{15}N 안정성동위원소비율을 분석한 결과, 7종의 에페드린 원료물질에서 $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 -24.21~-22.72‰

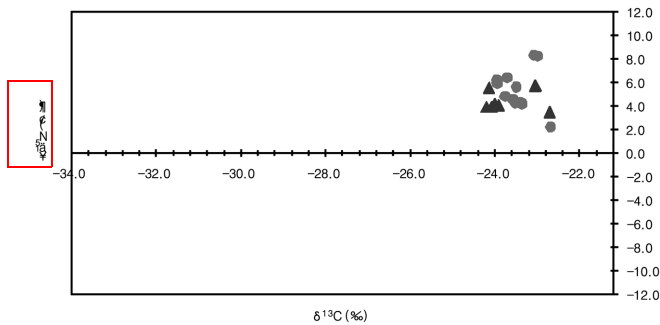


Fig. 1 – Scatter plot of the $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$ values of ephedrine & pseudoephedrine from Korean pharmaceutical companies.
▲: ephedrine, ●: pseudoephedrine.

(평균 -23.74‰)이었으며, $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 $3.51\sim 5.55\text{‰}$ (평균 4.43‰)이었고, 12종의 슈도에페드린 원료물질에서 $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 $-23.79\sim 22.71\text{‰}$ (평균 -23.48‰)이었으며, $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 $2.24\sim 8.22\text{‰}$ (평균 5.42‰)로 분석되었는데, 이는 에페드린의 기원이 반합성 에페드린으로 추정되며(Fig. 1), 이는 Makino 등^{1,3)}이 보고한 반합성 에페드린의 $\delta^{13}\text{C}$ 값 및 $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위와 일치되었다. 또한, 본 연구에서 분석된 19종의 시료는 모두 반합성된 원료물질이었고, 그 중 18종은 당발효시 아민화에 의해 만들어지는 반합성 에페드린이었으며, 본 연구자들은 제약회사에서 제공받은 원료물질 규격서를 통하여 우리나라 제약회사들이 대부분 인도에서 에페드린을 수입하여 사용하고 있으며, 1종은 타이완에서 수입하여 사용하고 있다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, ^{13}C 및 ^{15}N 안정성 동위원소 비율분석에 의하여 원료물질 또는 압수물질에서 에페드린 및 슈도에페드린의 기원 판별이 가능할 것으로 사료된다.

결론

국내 제약회사에서 사용되는 7종의 에페드린 및 12종의 슈도에페드린의 원료물질에 대하여, ^{13}C 및 ^{15}N 안정성동위원소비율을 분석한 결과, $\delta^{13}\text{C}$ 값의 범위는 $-24.21\sim -22.72\text{‰}$ (평균 -23.72‰) 및 $-23.79\sim -22.71\text{‰}$ (평균 -23.48‰)이었으며, $\delta^{15}\text{N}$ 값의 범위는 $3.51\sim 5.55\text{‰}$ (평균 4.43‰) 및 $2.24\sim 8.22\text{‰}$ (평균 5.42‰)로 분석되어, 에페드린 및 슈도에페드린은 모두 당 발효 시 아민화에 의해 만들어지는 반합성 에페드린으로 추정되었고, 19종의 시료 중 18종은 인도에서 수입한 것이며, 1종은 타이완에서 수입한 것으로 확인되었다. 따라서, ^{13}C 및 ^{15}N 안정성동위원소비율분석에 의하여 원료물질 또는 압수물질 등에서 에페드린 및 슈도에페드린의 생산방법 등의 기원 판별이 가능할 것으로 사료된다. 또한, 추후 다른 마약 원료물질에서도 ^{13}C 및 ^{15}N 등의 안정성동위원소비율분석을 통하여, 마약의 원료물질과 마약의 생산방법 및 원산지의 정보 확인이 가능케 됨으로써, 마약의 생산 및

유통에 대한 규제와 더불어 마약의 남용예방 및 수사 등에 적극적으로 효율적으로 적용할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 교육과학기술부 특정사업인 증거의 유효화를 위한 분석방법 및 시스템기술개발사업과제(과제명: 최첨단 감식 및 분석시스템 원천기술개발)로서 연구비 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Makino, Y., Urano, Y. and Nagano, T. : Investigation of the origin of ephedrine and methamphetamine by stable isotope ratio mass spectrometry : a Japanese experience. *Bulletin on narcotics* **LVII**(1,2), 63 (2005).
- 2) Dujordy, L., Dufey, V., Besacier, F., Miano, N., Marquis, R., Lock, E., Aalberg, L., Dieckmann, S., Zrcek, F and Bozenko, Jr. J. S. : Drug intelligence on organic impurities in illicit MA samples. *Forensic Science International* **177**, 153 (2008).
- 3) Kurashima, N., Makino, Y., Sekita, S., Urano, Y. and Nagano, T. : Determination of origin of ephedrine used as precursor for illicit methamphetamine by carbon and nitrogen stable isotope ratio analysis. *Anal. Chem.* **77**, 4233 (2004).
- 4) Benson, S., Lennard, C., Maynard, P. and Roux, C. : Forensic applications of isotope ratio mass spectrometry-a review. *Forensic Science International* **157**, 2 (2006).
- 5) Lee, J. S., Park, Y. H., Rhee, J. S., Jeing, J. I., Lim, M. A. and Chung, H. S. : Planting conditions of Korean cannabis derived from stable isotope ratio & tetrahydrocannabinol contents. *Yakhak Hoeji* **52**(3), 172 (2008).
- 6) Billault, I., Courant, F., Pasquereau, L., Derrien, S., Robins, R. J. and Naulet, N. : Correlation between the synthetic origin of methamphetamine samples and their ^{15}N and ^{13}C stable isotope ratios. *Analytica Chimica Acta* **593**, 21 (2007).
- 7) Matsumoto, T., Urano, Y., Makino, Y., Kikura-Hanajiri, L., Kawahara, N., Goda, Y. and Nagano, T. : Evaluation of characteristic deuterium distributions of ephedrines and methamphetamines by NMR spectroscopy for drug profiling. *Anal. Chem.* **80**, 1176 (2008).
- 8) Galimove, E. M., Sevastyanov, V. S., Kulbachevskaya, E. V. and Golyavin, A. A. : Isotope ratio mass spectrometry: $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$ analysis for tracing the origin of illicit drugs. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **19**, 1213 (2005).
- 9) Palhol, F., Lamoureux, C., Chabrilat, M. and Naulet, N. : ^{15}N and ^{13}C isotopic ratio and statistical analysis: an efficient way of linking seized Ecstasy tablets. *Analytica Chimica Acta* **510**, 4 (2004).
- 10) Schmit, T. C., Zwank, L., Elsner, M. and Berg, M. :

- Meekenstock, Compound-specific stable isotope analysis of organic contaminants in natural environments: a critical review of the state of the art, prospects, and future challenges. *Anal. Bioanal. Chem.* **378**, 283 (2004).
- 11) Jeong, J. I., Min, S. S. and Park, Y. S. : The study on the purity estimate of food make use of isotope ratio mass-a genus of honey. *Annual. Report of N.I.S.I.* **39**, 233 (2007).
- 12) Shibuya, E. K., Sarkis, J. E. S., Neto, O. M., Moreira, M. Z. and Victoria, R. L. : Sourcing Brazilian marijuana by applying IRMS analysis to seized samples. *Forensic Sci. Int.* **160**(1), 35 (2006).