J. Fd Hyg. Safety 19(1), 12–18 (2004)

액체크로마토그래피-형광검출기를 이용한 닭고기 중 플루오로퀴놀론계 항균물질 정량분석 및 잔류조사

박은정 · 임지흔 · 이성모†
인천광역시보건환경연구원

Determination and Survey of Fluoroquinolones Residue in Chicken Muscle by HPLC with Fluorescence Detector

Eun-Jeong Park, Ji-Huen Lim and Sung-Mo Lee†
Incheon Metropolitan City Institute of Health & Environment, Incheon 404-251, Korea

ABSTRACT – Ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, and enrofloxacin in chicken muscle were seperated by liquid extraction and determined with high performance liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detector. Analysis was carried out using following conditions; C18 column (250×4.6 mm i.d. 5 μm particle size), mobile phase composed of D.W. (containing 0.4% triethylamine and phospholic acid): methanol : acetonitrile (800:100:100, v/v/v), isocratic pump at a flow rate of 1.0 m*l*/min and 50 μ*l* of injection volume, fluorescence detector with EX 278 nm/EM. 456 nm. The calibration curves of four fluoroquinolones showed linearity ($\gamma^2 \geq 0.999$) at concentration range of 0.025-0.6 μg/m*l*. The recoveries in fortified chicken muscle represented more than 80% with low coefficient of variation (<10%) for concentration range of four fluoroquinolones. The detection limits for ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, and enrofloxacin were 23.5, 3.4, 3.0 and 2.5 ng/g in chicken muscle, respectively. We also monitored fluoroquinolones residue in muscle of chickens (broiler 1,227, Korean native chicken 219, laying chicken 77) using EEC-4-plate screening and HPLC confirmation methods. Ten(broiler 5, Korean native chicken 5) out of the fifteen samples which were positively detected by EEC-plate screening method from 1,523 chicken meat were confirmed with ciprofloxacin and enrofloxacin by HPLC. The ranges of residual concentration were 0-0.12 ppm for ciprofloxacin and 0.01-6.79 ppm for enrofloxacin. In conclusion, our method could be applied effectively to determine four fluoroquinolones residues in chicken meat, and further survey for fluoroquinolones residue in chicken meat are needed for more effective control of fluoroquinolones used in livestock.

Key words: Fluoroquinolone, HPLC, Enrofloxacin, Ciprofloxacin, Chicken muscle

플루오로퀴놀론계 항균물질은 항생물질, 설파제 다음으로 개발된 화학요법제로서 그람양성세균, 그람음성세균, *Mycoplasma* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Camphylobacter* spp., *Entrobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae* 등 다양한 미생물에 강한 항균력을 가지고 있어 사람과 수의분야에서 많이 사용되고 있으며, 본 계통의 약제는 세균에서 DNA의 복제가 저해되어 사멸되는 작용기전을 갖고 있어 설파제, β-락탐계, 아미노글리코사이트계 및 테트라사이클린계 등 항균물질에 내성을 가진 균주에도 효과가 있는 것으로 보고되어 있다.[1,2,3] 그러나 최근 들어 미국에서는 플루오로퀴놀론계 저항성 *Salmonella* 속 균[4]과 *Campylobacter* 속 균[5]이 검출되는 등, 축산물 내 본 약물의 잔류로 인한 약제 내성이 문제가 되어 미국,[6] 캐나다,[7] 유럽,[8] 일본[9] 등에서 규제가 강화되고 있는 실정이다. 국내에서는 ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin, danofloxacin, cenfloxacin, pefloxacin, orbifloxacin 등이 가축 및 수산용으로 판매되고 있으며,[10] enrofloxacin은 산란계에서 사용을 금지하고 있다.

Danofloxacin, enrofloxacin 등에 대하여는 사용동물에 대해 휴약 기간을 설정하고 있으나 기타 약제는 휴약 기간이 설정되어 있지 있다.[11] 또한, 국내에는 식육에 대한 잔류허용 기준 및 공인 시험법이 없으며, 현재 danofloxacin, enrofloxacin에 대해서 잔류 허용기준과 시험법을 신설, 입안 예고 중에 있다.[12] 잔류시험법으로는 국내외에서 Microbiological assay,[13] Immunoassay,[13] Thin layer chromatography(TLC),[14] High performance liquid chromatography(HPLC),[7,15,16] High

†Author to whom correspondence should be addressed.

performance liquid chromatography - Mass spectrometry (HPLC-MS)[17] 등의 다양한 방법이 보고되고 있다. 전처리법으로는 시료 고체상 추출법[18]과 액상 추출법[19] 등이 있는데, 액상 추출법은 유기용매의 사용량이 고체상 추출법에 비해 많다는 단점이 있으나 많은 양의 시료를 사용할 수 있다는 장점이 있어 낮은 수준의 잔류조사를 수행하거나 정확한 검사를 위해서 선호되는 방법이다. 본 연구에서는 국내외에서 보고된 플루오로퀴놀론 합성항균제에 대한 검사법[7, 15-17, 19-31]을 토대로 액상추출법과 형광검출기를 이용한 액체크로마토그래피를 사용하여 국내에서 식육 내 잔류 가능성이 높은 ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin을 동시 정량 분석하는 방법을 개발하고 2003년 인천 관내에서 도축한 닭고기중의 플루오로퀴놀론 합성항균제 잔류실태를 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

표준품 및 시약

플루오로퀴놀론계 표준품은 ofloxacin(OF, Sigma), norfloxacin(NOR, Sigma), ciprofloxacin(CF, Fluka), enrofloxacin(ENRO, Fluka)을 사용하였고, ethyl acetate, methanol, acetonitrile은 LC급 이상을 사용하였으며, oxalic acid, triethylamine, phospholic acid 등은 특급 시약급으로 사용하였다.

표준용액 조제

플루오로퀴놀론계 표준품 각각을 10 mg씩 취하여 100 m*l* 갈색 용량 플라스크에 넣고 methanol에 완전히 녹인 다음 100 μg/m*l* 농도로 만들어 표준원액(stock solution)으로 하였다. 표준원액을 이동상 용매로 희석하여 10 μg/m*l* 농도로 만들어 표준용액으로 사용하였다. 표준용액은 냉장 보관하면서 14일간 사용하였다.

표준곡선 작성

플루오로퀴놀론계 표준용액(10 μg/m*l*)을 100 m*l* 갈색 용량 플라스크에 6, 3, 2, 1, 0.5, 0.25 m*l*씩 취하고 이동상으로 채워 0.6, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.025 μg/m*l*으로 희석하였다. 6개 농도의 희석된 표준용액을 50 μ*l*씩 주입하여 얻은 크로마토그램에서 각각의 플루오로퀴놀론계 약물에 대한 농도별 평균면적을 구하여 X축을 농도, Y축을 면적으로 하여 표준곡선을 작성하였다.

분석조건

HPLC는 형광검출기가 장착된 액체크로마토그래피(Spectra

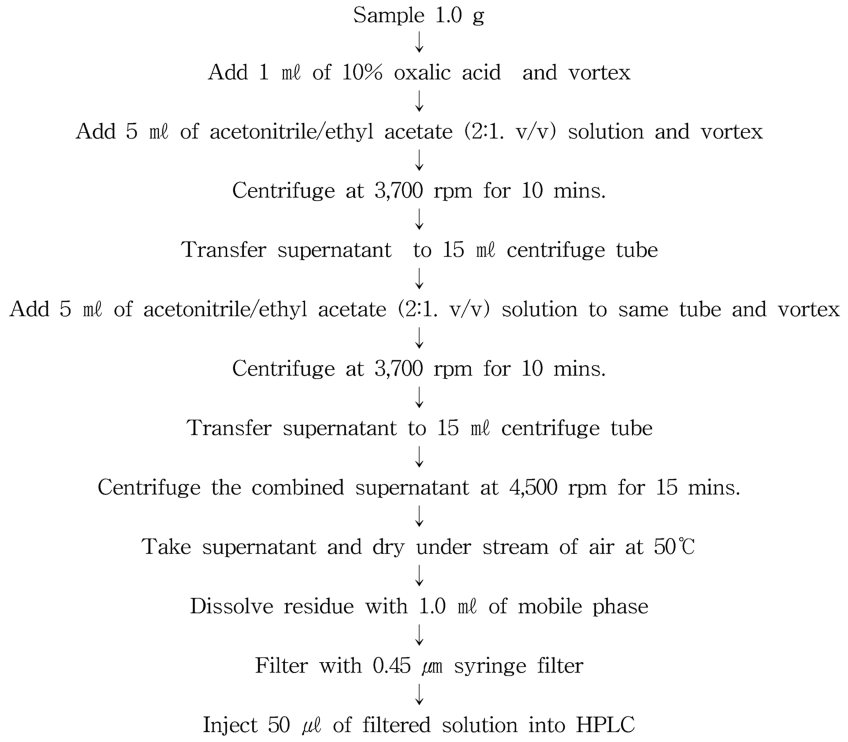

Fig. 1. Flow chart of sample preparation of fluoroquinolones in chicken muscle.

system FL2000 TSP, USA)를 이용하였으며 컬럼은 Symmetry C18(250×4.6 mm id, 5 μm, Waters)를 그리고 주입량은 50 μl로 하였다. 이동상 용매는 1L 증류수에 triethylamine과 phospholic acid이 0.4%가 되도록 첨가시킨 용액, methanol 및 acetonitrile을 800 : 100 : 100 (v/v/v)이 되도록 혼합한 후, 0.45 μm 필터로 여과하여 사용하였으며, 검출파장은 형광검출기의 여기파장 278 nm, 측정파장 456 nm에서 유속은 1.0 ml/min.으로 측정하였다.

닭고기중 플루오루퀴놀론계 항균물질 추출 · 정제

시료 1.0 g을 칭량하여 50 ml 원심튜브에 취한 후 Fig. 1. 술식에 따라 처리하여 이동상 1 ml을 가한 뒤 초음파 세척기에서 10분간 방치하여 완전히 용해시킨 후, 원심분리(10,000 rpm, 10 mins.)하여 상층액을 0.45 μm syringe filter로 여과하여 시험용액으로 사용하였다.

잔류조사 시료

2003년 1월부터 12월까지 인천지역 닭도축장에서 도계된 닭고기 1,523수를 EEC-4-plate법(축산물의 가공기준 및 성분규격 : 국립수의과학고시 제2002-3호)으로 검사하여 양성 반응을 보인 닭고기를 -20°C의 냉동실에 보관한 후 시험에 공시하였다.

결과 및 고찰

표준곡선 작성

4종(OF, NOR, CF, ENRO)의 플루오로퀴놀론 항균물질 표준 혼합용액을 이동상으로 각각 25~600 ng/ml이 되도록 제조한 후 HPLC에 주입하여 형광검출기로 측정한 후 농도대 평균 피크 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성한 결과 4종 모두에서 상관계수가 0.999 이상의 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 2).

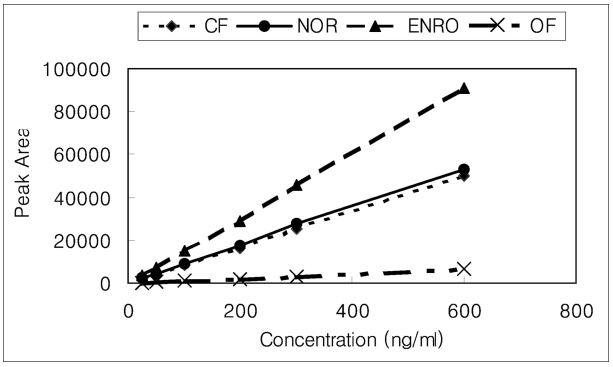

Fig. 2. Standard calibration curves of four fluoroquinolones (γ^2>0.999). OF: Ofloxacin, NOR: Norfloxacin, CF: Ciprofloxacin, ENRO: Enrofloxacin.

HPLC 크로마토그램 및 첨가한 닭고기에서의 회수율

플루오로퀴놀론계 합성항균제 4종의 표준품에 대한 분석조건하에서 HPLC 크로마토그램은 분리도가 양호하였다(Fig. 3a). 또한 혼합표준용액을 50 ng/g의 농도가 되도록 닭고기에 첨가하여 앞에서 기술한 추출법으로 전처리하여 분석하였을 때 각각의 플루오르퀴놀론 항균물질 피크에서 방해피크 없는 깨끗한 크로마토그램을 얻었다(Fig. 3b). 분리도가 양호한 결과는 다른 연구자들의 보고[15,16,20,21]에서와 동일하게 이동상에 triethylamine을 첨가함으로서 peak tailing을 일으키는 아미노기를 차단함으로서 얻을 수 있는 것으로 사료되며, 시료전처리 방법 및 기기분석 조건은 닭고기 중 4종의 플로오로퀴놀론계 항균물질을 분석하는데 적합한 것으로 판단된다.

플루오로퀴놀론계 합성항균물질이 잔류되지 않은 닭고기

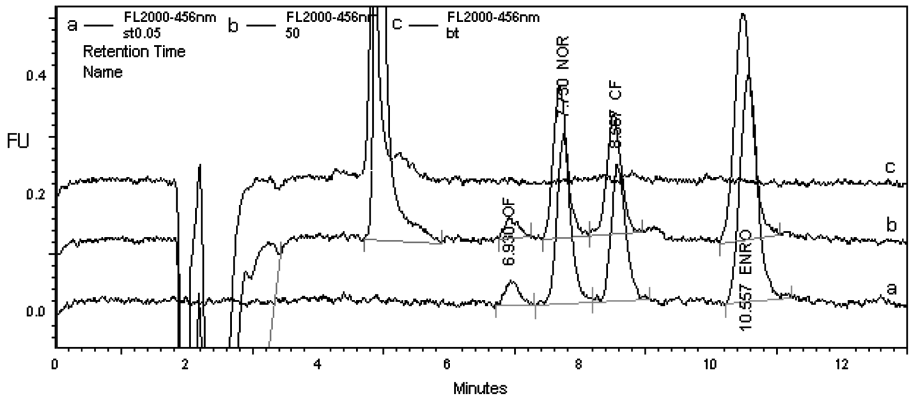

Fig. 3. Chromatograms of four fluoroquinolone. a; 50 ng/ml of four fluoroquinolone standards, b; chicken muscle fortified with 50 ng/g of four fluoroquinolones, c; blank chicken muscle.

를 선별하여 0.05~0.2 μg/g의 농도로 첨가한 후 회수율을 측정한 결과 ofloxacin 92.0~95.4%, norfloxacin 84.2~87.3%, ciprofloxacin 78.3~82.2%, enrofloxacin 91.3~95.3%로 나타났고, 실험실내 평균 변이계수(CV)는 2.7~9.4%이었다(Table 1).

플루오로퀴놀계 항균물질에 대한 회수율은 실험자 마다 다르게 보고되었는데, 서 등,[16] Schneider와 Donoghue[22]의 보고에서는 norfloxacin이 enrofloxacin 보다 낮은 회수율을 보였으나, Gigosos 등[23]의 보고에서는 반대로 norfloxacin의 회수율이 enrofloxacin보다 높게 보고되었다. 본 시험에서는 enrofloxacin의 회수율이 norfloxacin보다 높아 전자의 보고와 유사하였다. 본 조사의 전체적인 회수율에 있어서는 Schneider와 Donoghue,[22] Gorla 등,[24] Andrzej 등[25]의 보고에 비해서는 다소 낮은 회수율을 보였으나 강 등,[15] Lim 등,[17] Maraschiello 등,[21] Immanuel 등,[26] Roybal 등[27]의 조사와는 유사한 결과를 나타내었으며, CODEX에서 정한 권장 회수율(10~100 ppb일 경우 70~110%, 100 ppb 이상 80~110%)을 모두 만족하였다.

검출한계 및 정량한계

닭고기에서 플루오로퀴놀론계 4종 약물에 대한 동시분석에 있어 검출한계와 정량한계는 각각 ofloxacin 23.5 ppb, 35.3 ppb, norfloxacin 3.4 ppb, 5.1 ppb, ciprofloxacin 3.0 ppb, 4.5 ppb, enrofloxacin 2.5 ppb, 3.8 ppb 이었다(Table 2).

이러한 결과는 강 등,[15] Gorla 등,[24] Wright 등,[28] Maya 등[29]의 보고 보다 검출한계와 정량한계가 낮은 수준이었으며, Lim 등,[17] Schneider와 Donoghue,[22] Gigosos 등,[23] Andrzej 등,[25] Tyczkowska 등[30]이 보고한 1~5 ppb와는 유사한 결과를 보였으며, 서 등[16]이 보고한 1 ppb 이하의 검출한계 보다는 높은 수준이었다. Ofloxacin은 다른 약제에 비해 검출한계와 정량한계가 높게 나타났는데, Maraschiello 등[21]은 닭고기에서 검출한계를 25 ppb, 정량한계를 50 ppb로 보고하였으며, Rose 등[31]은 ofloxacin 검출한계를 50 ppb, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin은 각각 10 ppb로 보고하고 있다. 이와 같은 검출한계 및 정량한계의 차이는 시료, 분석 대상물질과 전처리법, 검출기 종류 및 파장, 이동상 용매 등 분석조건의 차이에 따른 것으로 사료되며, 본 시험결과는 닭고기 중에서 플루오르퀴놀론계 항균물질의 잔류조사를 위해 적용할 수 있는 방법으로 판단된다.

닭고기중 잔류조사

인천지역에서 2003년도에 도축된 1,523수의 닭고기[육계 1,227수, 토종닭 219수(오골계 6수 포함), 산란노계 77수]를 EEC-4-plate법(축산물의 가공기준 및 성분규격 : 국립수의과학고시 제2002-3호)으로 검사한 결과 양성반응을 보인 닭고기는 육계 10, 토종닭 5수였으며, 이를 HPLC로 정밀 검사한 결과 육계 5수에서 ciprofloxacin은 불검출~0.04 ppm, enrofloxacin 0.01~0.69 ppm 수준으로 검출되었으며, 토종닭 5수에서 ciprofloxacin은 0.02~0.12 ppm, enrofloxacin 0.36~6.79 ppm 수준으로 검출되었다(Table 3). 외국의 닭고기 중 잔류 기준은 미국[6]이 enrofloxacin에 대한 허용기준이 0.3 ppm이며, 유럽[8]에서는 ciprofloxacin과 enrofloxacin의 합에 대하여 0.1 ppm으로 정하고 있다. 본 조사 결과, 유럽 기준인 0.1 ppm이상의 위반율은 육계 3건(0.2%), 토종닭 5건(2.3%)으로 총 8건(0.5%)이었다(Table 3). 이는 2003년 6월까지 국내 식육 중 잔류물질 허용기준 평균 위반율[32] 0.24% 보다 다소 높은 결과를 보였다. 가축에서 플루오로퀴놀론계 약물 중 enrofloxacin이 ciprofloxacin으로 대사 되는 것으로 보고되고 있다. 그러나, 축종별로 enrofloxacin이 ciprofloxacin으로 대사 되는 양이 달라, 양에서는 55% (Mengozzi 등[33]), 개에서는 43% (Kung 등[20]), 젖소에서는

Table 2. Limit of detection (LOD) and Limit of quantification (LOQ) of four fluoroquinolones in chicken muscles

Fluoroquinoles	LOD (μg/kg)	LOQ (μg/kg)
Ofloxacin	23.5	35.3
Norfloxacin	3.4	5.1
Ciprofloxacin	3.0	4.5
Enrofloxacin	2.5	3.8

LOD = Blank determination + 3 * SD
LOQ = Blank determination + 6 * SD
N= 20

Table 1. Recoveries and coefficient variation of four fluoroquinolones in spiked chicken muscles

Fluoroquinoles	Recovery rate (%, mean±S.D., n=6)				Coefficient of variation(%)			
	0.05 μg/g	0.1 μg/g	0.2 μg/g	Mean	0.05 μg/g	0.1 μg/g	0.2 μg/g	Mean
Ofloxacin	92.0±9.3	94.7±10.2	95.4±7.3	94.0±8.9	10.1	10.7	7.6	9.4
Norfloxacin	87.3±3.7	84.2±0.8	85.5±2.6	85.7±2.4	4.3	0.9	3.0	2.7
Ciprofloxacin	78.3±4.5	82.2±2.3	81.8±2.3	80.8±3.0	5.7	2.8	2.8	3.8
Enrofloxacin	95.3±2.7	91.3±1.9	92.1±3.8	92.9±2.8	2.9	2.0	4.1	3.0

Table 3. Residues of fluoroquinolones in chicken muscles at Incheon slaughterhouses

Items		Broiler (N=1,227)	*Korean native chickens (N=219)	Laying chicken (N=77)	Total (N=1,523)
EEC-4-plate method		10 (0.8)	5 (2.3)	0 (0)	15 (1.0)
HPLC		5 (0.4)	5(3.7)	0 (0)	10 (0.7)
Concentration (ppm)	ciprofloxacin	N. D.~0.04	0.02~0.12	-	N. D.~0.12
	enrofloxacin	0.01~0.69	0.36~6.79	-	0.01~6.79
Sum of ciprofloxacin and enrofloxacin (ppm)	< 0.1	2	-	-	2
	≥ 0.1	3(0.2)	5(2.3)	-	8(0.5)

* Korean native chickens : Korean native chicken, Ogol chicken
Data is represented as number of detected sample and detection rate (%), N.D. = Not Detected, N = Number of chickens

35% (Kaartinen 등[34]), 닭과 오리에서 10% 미만(Garcia 등[35] 과 Intorre 등[36])으로 대사 된다고 보고하였다. 본 조사에서 enrofloxacin은 다량 검출된 반면 ciprofloxacin은 불검출 이거나 소량 검출되었는데, 이는 Garcia 등[35]과 Intorre 등[36]의 조사와 일치하여 enrofloxacin이 체내에서 ciprofloxacin으로 소량 대사 되어진 것으로 약물의 투여시점, 투여방법 및 투여일수에 따라 대사 되는 양의 차이가 발생될 수 있을 것으로 사료된다.

국내에서 플루오로퀴놀론계 약물의 사용이 많아져 식육 위생에 있어 내성균의 발현 등 공중 보건상 위해 발생 등 큰 문제가 발생될 수 있으나 최근 이러한 약제에 대한 잔류허용기준 대하여 입안예고[12] 중에 있어 국내에서도 식육의 안전성 확보에 기여하리라 생각되며 무엇보다도 농가에서 약제의 사용 시 휴약 기간의 준수가 필요하다고 사료된다. 또한 본 시험에서 확인된 액상 추출법 및 액체크로마토그래피법은 닭고기내 잔류가능성이 높은 플루오로퀴놀론 합성항균제 중 ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin을 빠른 시간 내 동시에 분석하기 위한 효과적 분석법으로서 다양한 종류의 축산식품 분석에도 많이 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

국문요약

1. 닭고기에서 4종의 플루오로퀴놀론계 합성항균제(ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin)를 액상추출법으로 추출하여 형광검출기와 HPLC를 이용하여 동시 정량분석하는 방법을 확립하였으며 분석조건으로서 컬럼은 Symmetry C18(250×4.6 mm id, 5 μm), 이동상은 0.4% triethylamine 및 0.4% phospholic acid 수용액, methanol 및 acetonitrile 혼합용액(800:100:100, v/v/v)을 사용하였으며, 형광검출기는 여기파장 278 nm, 측정파장 456 nm으로 그리고 유속은 1.0 ml/min., 주입량은 50 μl로 하였다. 확립된 분석조건으로 측정한 ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin 표준품의 표준곡선식에서 모두 상관계수 0.999이상의 양호한 직선성을 보였으며, 첨가한 닭고기의 크로마토그람에서도 각각의 물질별 분리시간대에 방해 피크 없이 양호한 분리도를 나타내었다. 0.05~0.2 μg/g 첨가한 시료에서 평균 회수율은 ofloxacin 92.0~95.4%, norfloxacin 84.2~87.3%, ciprofloxacin 78.3~82.2%, enrofloxacin 91.3~95.3%이었으며 변이계수(CV)는 2.7~9.4% 이었다. 4종의 동시분석법의 검출한계 및 정량한계는 각각 ofloxacin 23.5 ppb, 35.3 ppb, norfloxacin 3.4 ppb, 5.1 ppb, ciprofloxacin 3.0 ppb, 4.5 ppb, enrofloxacin 2.5 ppb, 3.8 ppb 수준이었다.

2. 인천 지역에서 도축한 닭고기 총 1,523수를 EEC-4-plate법으로 검사한 결과 양성반응을 보인 닭고기는 15수(육계 10, 토종닭 5)였으며, HPLC를 이용한 정밀검사결과 육계 5수에서 ciprofloxacin이 불검출~0.04 ppm, enrofloxacin이 0.01~0.69 ppm수준으로 검출되었으며, 토종닭 5수에서는 ciprofloxacin이 0.02~0.12 ppm, enrofloxacin이 0.36~6.79 ppm수준으로 검출되었다.

참고문헌

1. Hooper, D.C. and Wolfson, J.S.: Minireview The fluoroquinolone; Pharmacology, clinical use and toxicities in human. *Antimicrob Agents Chemother*, **28**(5), 716-721 (1985).
2. Vancutsem, P.M., Bablish, J.G. and Schwark, W.S.: The quinolone antimicrobials; Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animal and toxicity. *Cornell Vet,* **80**, 173-186 (1990).
3. Mitsuyama, J.: Structures of existing and new quinolones and relationship to bactercidal activity against *Streptococcus pneumoniae*. *J. Anti. Chem*., **44**, 201-207 (1999).
4. Herikstad, H., Hayes, P., Mokhtar, M., Fracaro, M.L., Threlfall, E.J. and Angulo, F.J.: Emerging quinolone-resistant Salmonella in the United States. *Emerging Infect. Dis*., **3**, 371-372 (1997).
5. Smith, K.E., Besser, J.M., Hedberg, C.W., Leano, F.T., Bender, J.B., Wicklund, J.H., Johnson, B.P., Moore, K.A. and Osterholm, M.T.: Qunolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota, 1992-1998. *The New Engl. J. Med.*, **340**(20), 1525-1532 (1999).
6. FDA Approved animal drug products: NADA 140-828. 21 *CFR* 520.813 (2003).
7. Barry, C.: The analytical testing followed by laboratory services division of agriculture Canada for veterinary drug residues in eggs. In proceedings of the euroresidues II conference on residues of veterinary drugs in food, *Veldhoven*, The Netherlands, 3-5 May, 170-175 (1993).
8. The European agency for the evaluation of medical products: Veterinary medicines and inspections, Committee for veterinary medical products, Enrofloxacin, Summary report(5). *EMEA*/MRL/820/02-Final (2002).
9. Horie, H., Saito, K., Nose, N. and Nakazawa, H.: Simultaneous determination of benofloxacin, danofloxacin, enrofloxacin, and ofloxacin in chicken tissues by HPLC. *J. Chrom. B*, **653**, 69-76 (1994).
10. 사단법인 한국동물약품협의회: 동물용의약품등 편람. (2001).
11. 국립수의과학검역원: 동물용 의약품의 안전 사용기준. 국립수의과학검역원고시 제2003-4호 (2003).
12. 식품의약품안전청: 식품의 기준 및 규격중 개정(안) 입안예고. 식약청공고 2003-108호 (2003).
13. Suhren, G., Hammer, P. and Heeschem, W.: Detection of residues of quinolones in milk. In proceedings of the euroresidue III conference on residues of veterinary drugs in food, *Veldhoven*, The Netherlands, 6-8 May, 917-921 (1996).
14. Juhel, G.M. and Abjeun, J.P.: Screening of quinolones residues in pig muscle by planer chromatography. *Chromatographia*., **47**(12), 101-104 (1998).
15. 강환구, 손성완, 이혜숙, 김재학, 조명행: 시료고체상분산 전처리법과 액체크로마토그라피를 이용한 돈육중 enrofloxacin 및 ciprofloxacin 분석. *대한수의학회지*, **37**, 195-202 (1997).
16. 서계원, 이재일, 이채용, 김은선, 이정치: MSPD법과 HPLC를 이용한 계란내 플루오로퀴놀론계 항균물질의 동시 다성분 정량분석. *한국수의공중보건학회지*, **26**(4), 269-281 (2002).
17. Lim, J., Park, B. and Yun, H.: Sensitive liquid chromatographic - mass spectrometric assay for norfloxacin in poultry tissue. *J. Chrom. B*, **772**, 185-189 (2002).
18. Horie, M., Saito, K., Nose, N. and Nakazawa, H.: Determination of enrofloxacin in meat & fish by high - performance liquid chromatography. *J. FHS*, **34**(4), 289-293 (1994).
19. Guyonnet, J., Pacaud, M., Richard, M., Doisi, A., Spavone, F. and Hellings, P.: Routine determination of flumequine in kidney tissue of pig using automated liquid chromatography. *J. Chrom. B*, **679**, 177-184 (1996).
20. Kung, K.L., Riond, J.L. and Wanner, M.: Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.,* **16**, 462-468 (1993).
21. Maraschiello, C., Cusido, E., Abellan, M. and Vilageliu, J.: Validation of an analytical procedure for the determination of the fluoroquinolone ofloxacin in chicken tissues. *J. Chrom. B*, **754**, 311-318 (2001).
22. Schneider, M.J. and Donoghue, D.J.: Multiresidue determination of fluroquinolones in eggs. *J. AOAC Int.* **83**(6), 1306-1312 (2000).
23. Gigosos, P.G., Revesado, P.R. Cadahia, O., Fente, C.A., Vazquez, B.I., Franco, C.M. and Cepeda, A.: Determination of quinolones in animal tissues and eggs by high - performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *J. Chrom. A*, **871**, 31-36 (2000).
24. Gorla, N., Chiostri, E., Ugnia, L., Weyers, A., Giacomelli, N., Davicino, R. and Ovando, H.G.: HPLC residues of enrofloxacin and ciprofloxacin in eggs of laying hens. *Int. J. Antimicrob. Agents,* **8**, 253-256 (1997).
25. Andrzej, P., Jan, Z., Stanislaw, S., Jolanta, N. and Richard, E.: Determination of fluoroquinolone residues in animal tissues by liquid chromatography. *Biomed. Chromatogr.,* **13**, 279-285 (1999).
26. Immanuel, C. and Hemanth Kumar, A.K.: Simple and rapid high - performance liquid chromatography method for determination of ofloxacin concentrations in plasma and urine. *J. Chrom. B*, **760**, 91-95 (2001).
27. Roybal, J.E., Pfenning, A.P., Turnipseed, S.B., Walker, C.C. and Hurlbut, J.A.: Determination of four fluroquinolones in milk by liquid chromatography. *J. AOAC Int.,* **80**(5), 982-987 (1997).
28. Wright, D.H., Herman, V.K., Konstantinides, F.N. and

Rotschafer, J.C.: Determination of quinolone antibiotics in growth media by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chrom. B*, **709**, 97-104 (1998).
29. Maya, M.T., Goncalves, N.J., Silva, N.B. and Morais, J.A.: Simple high-performance liquid chromatographic assay for the determination of ciprofloxacin in human with ultraviolet detection. *J. Chrom. B*, **755**, 305-309 (2001).
30. Tyczkowska, K.L., Voyksner, R.D., Anderson, K.L. and Papich, M.G.: Simultaneous determination of enrofloxacin and its primary metabolite ciprofloxacin in bovine milk and plasma by ion - pairing liquid chromatography. *J. Chrom. B Biomed Appl.*, **658**(2), 341-348 (1994).
31. Rose, M.D., Bygrave, J. and Stubbings, G.W.: Extension of multi-residue methodology to include the determination of quinolones in food. *Analyst,* **123**(12), 2789-2796 (1998).
32. 김용상: 도축장의 HACCP 의무적용 현황 및 향후 관리방안 (II). *대한수의사회지*, **40**(1), 82-88 (2004).
33. Mengozzi, G., Intorre, L., Bertini, S. and Soldani, G.: Phamacokinetics of enrofloxacin and its metabolite, ciprofloxacin after intravenous and intramuscular administration in sheep. *Am. J. Vet. Res.,* **57**, 1040-1043 (1996).
34. Kaartinen, L., Salonen, M., Alli, L. and Pyorala, S.: Phamacokinetics of enrofloxacin after single intravenous and intramuscular and subcutaneous injection in lactating cows. *J. Vet. pharma. and Ther.,* **9**, 254-263 (1995).
35. Garcia, O.H., Gorla, N., Luders, C., Poloni, G., Errecalde, C., Prieto, G. and Puelles, I.: Comparative phamacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. *J. Vet. pharma. and Ther.,* **22**, 209-212 (1999).
36. Intorre, L., Mengozzi, G., Bertini, S., Begliacca, M., Lichetti, E. and Soldani, G.: The plasma kinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite, ciprofloxacin in the Muscovy Duck. *Vet. Res. Communications,* **21**, 127-136 (1997).