서울特別市 保健環境研究院報 第24卷(1988)
Report of S.I.H.E., 24 : 81~88 (1988)

血液中 Flurazepam의 分離定量에 관한 硏究

毒性藥品科
明 魯 弘

Study on the seperation and determination of Flurazepam in blood

Toxicopharmaceatical Division
Myoung Noh Hong

=Abstract=

The sorption and desorption properties of four different solid adsorbents were evaluated for enrichment of highly polarizable flurazepam (FZ) from biological samples. Graphitized Carbon Black (GCB) gave the highest adsorption coefficient. And among the organic solvents examined, acetonitrile gave the highest desorption coefficient.

Using the GCB column, the optimum elution volume were evaluated from the breakthrough curve. The usefulness of GCB as the solid matrix for the solid-pahse extraction of FZ from serum in the concentration range of 5~50μg/ml was examined.

Ⅰ. 緖 論

Flurazepam(以下 FZ라 略함)은 Sternbach[1] 等에 의해 Hoffman-LaRoche社에서 合成되어 Dalmone(FZ dihydrochloride)이라는 이름으로 商品化되었다.

FZ는 거의 모든 形態의 不眠症에 催眠劑[2-5]로 쓰이며 특히 美國의 南部地方에서 많이 사용되고 있는[6] 1,4-benzodiazepine系 藥物이다(Fig. 1).

FZ의 治療量은 15~30mg/day이며 LD_{50}은 mice에 복강內 주입할 때 290mg/kg이다. FZ는 부작용이 거의 없는 有用한 藥物이지만 不安과 興奮 그리고 연용에 의한 정신적 의존성의 심한 경우 coma도 유발시키므로 신속 정확한 藥物濃度측정이 요구된다.

生體液中의 血液, 尿등에 微量의 benzodiazepine系列 藥物과 그 대사물들을 high performance liquid chromatography(以下 HPLC라 略함)[7~17], gas liquid chromatography 및 mass spectromtry[18,19]와 electron-capture gas liquid chromatography(以下 GLC-ECD과 略함)[20~24]을 사용하여 分析한 예들이 報告되어 있다.

FZ의 生體內 代謝과정에서 重要한 化學的인 變化는 desalkylation과 hydroxylation이다. FZ의 主要代謝物質의 代謝,[25] 合成[26]에 관한 硏究가 이미 報告되었으며, 血液中의 微量分析이 GLC-ECD[4,27~29], spectroflurodensitometry[18,30]와 HPLC[31]에 의해 이루어졌다.

生體시료中 微量의 藥物을 分析할 때는 먼저 여러 有機性, 無機性 妨害物質은 제거하여 사용器機의 검출한계이상으로 汚染없이 分離濃縮하여야 한다.

이제까지 報告된 分析方法中에 대부분 前處理方法으로서 liquid-liquid extraction[2,3,27~29,31]을 이용했는데 이 方法은 여러 단계에 걸친 조작이 요구되고 사용되는 용매에 의한 汚染문제등이 있으므로 신속하고 조작

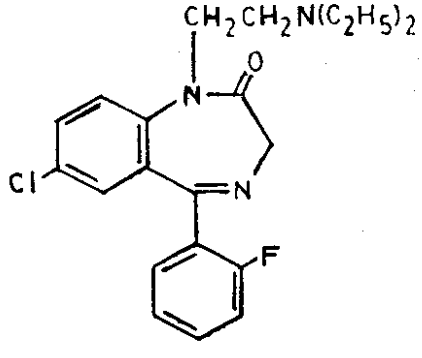

Fig. 1. Chemical structure of Flurazepam.

이 간단한 solid-phase extraction (以下 SPE라 略함, 혹은 liquid-solid extraction이라고도 命名됨) 方法이 요즈음 많이 이용되고 있다.

최근에는 極性이 적은 有機性 吸着劑인 RP-C_{18}, XAD-2, XAD-7과 無機性 非極性 吸着劑인 graphitized carbon black(以下 GCB라 略함)과 Thermosorb가 固形吸着劑로서 이 方法에 많이 사용되고 있다. 원하는 有機成分에 대한 最的의 吸着劑와 적절한 抽出有機溶媒를 결정하기 전에 먼저 이용가능한 吸着劑들의 吸着係數 및 脫着係數의 物理的성질을 조사해야 한다.

著者는 FZ에 대한 最的의 吸着劑를 선정하기 위하여 GCB, XAD-7, XAD-2와 Thermosorb에 대한 FZ의 吸着係數를 조사하였다. FZ은 매우 편극성이 큰 -F, -Cl과 benzene ring을 가지고 있으므로 위 여러 吸着劑中 GCB에 매우 선택적으로 吸着한다는 이론과 硏究結果에 기초하여[32] HPLC를 사용하여 FZ의 分離濃縮方法을 檢討 生體시료 分析에서의 最的吸着劑선택과 溶出溶媒條件을 硏究함으로써 藥物투여와 중독진단에 신속하게 쓰일수 있는 좋은 結果를 얻었기에 보고하고자 한다.

Ⅱ. 材料 및 方法

1) 試料 및 試藥

1) Flurazepam (Jong Kun Dang, Korea)

2) Nitrazepam (Jong Kun Dang, Korea)(以後 NZ라 略함)

3) Methanol, Acetonitrile (Kokusan, Japan)

Acetone, Ethylacetate, Methylene chloride(American scientific product, U.S.A) 以上 HPLC grade

4) 물은 2次 증류한 탈이온수(Milli Q water system 사용)를 pH 10으로 조정

5) Carbopak B(60/80 mesh, Supelco Inc., U.S.A)를 GCB로 사용

6) XAD-2 (60/80 mesh, Supelco Inc., U.S.A)

7) XAD-7 (60/80 mesh, Supelco Inc., U.S.A)

8) Thermosorb (80/100 mesh, Union carbide, U.S.A)

4종류의 吸着劑를 methanol, acetone, methylene chloride順으로 추출 洗滌한 후(Soxhlet 장치 사용) 2시간 동안 vacuum下에서 활성화 시켰다(IR lamp로 加熱).

2. 實驗器機

1) High-performance liquid chromatograph: Water Associates Model 441, U6K Injector, solvent delivery system 6000(U.S.A).

2) Centrifuge: Kubota KR-20000T (Japan)

3) Shaker: Water bath shaker (제일이화학)

4) Freeze-dryer: Yamato freeze dryer Model DC35 K206 (Japan)

5) Ther-mix: Corning hot plate Pc-101(U.S.A)

3. 試液調製

1) FZ標準溶液 : FZ 60mg을 methanol 1.2ml에 녹인 다음 1μl를 取하여 methanol 1ml를 가해 調製하였다(50μg/ml).

2) NZ標準溶液 : NZ 60mg을 methanol 1.2ml에 녹인 다음 1μl를 取하여 methanol 1ml를 가해 調製하였다(50μg/ml).

4. HPLC 測定條件

HPLC를 사용해 FZ를 定量하였으며 HPLC 測定條件은 다음과 같다.

Column : μ Bondapak C_{18} (300×3.9mm I.D.)

Mobile phase : acetonitrile/methanol/water/acetic acid=32 : 19 : 28 : 1

Flow rate : 0.9ml/min

Detector : UV at 254nm

Sample size : 5μl

5. 實驗方法

1) 정적 吸着係數(Static adsorption coefficient, K_A ; solid water system) 測定

GCB, XAD-7, XAD-2, Thermosorb의 g당 FZ에 대한 吸着能力을 pH 10의 탈이온수를 사용 測定하였다.

pH 10의 탈이온수에 FZ標準溶液을 가해 50ppm溶液을 만들고 이를 吸着劑 50mg이 들어있는 screw-capped vial에 5ml를 가했다. 8시간 震盪混和하여 吸着平衡에 도달시켰다(12±2°C).

4.5ml를 取하여 고속 원심 분리기에서 원심 분리하였다(17,000rpm, 20min, 10°C).

원심 분리後 상등액 3ml를 取하여 內部標準物質인 NZ을 7.5ppm 되게 가한 다음 減壓下에서 凍結乾燥시켰다.

乾燥된 잔사를 각 吸着劑에 따라서 적절한 양의 methanol을 加하여(GCB : 100μl ; XAD-2, XAD-7 : 500μl ; Thermosorb : 1ml) 녹이고 5μl를 HPLC로 분석하였다.

吸着係數는 다음 식으로 산출하였다.

$$K_A = \frac{C_S}{C_L} = \frac{\mu g \text{ of FZ per } g \text{ of solid phase}}{\mu g \text{ of FZ per ml of water phase}}$$

2) 動的吸着係數(Dynamic adsorption coefficient, K_A ; solid-water system) 測定

GCB, XAD-2, XAD-7과 Thermosorb를 內徑이 4 mm인 polyethylene column(Supelco Co, USA)에 200mg씩을 各各 기밀하게 充塡시켰다. 여기에 FZ 50 ppm pH 10 標準水溶液 5ml를 통과시켜 얻은 여액中 3ml를 取하여 內部標準物質인 NZ를 7.5ppm 되게 加한 다음 凍結乾燥하였다. 얻은 잔사에 각 吸着劑에 따라 적당한 양의 methanol을 (GCB, XAD-7 : 100μl ; Thermosorb : 200μl ; XAD-2 : 1 ml) 加하여 녹여서 5ml를 HPLC로 분석하였다. 吸着係數는 1)과 같이 구하였다.

3) 脫着係數(Solid-organic liquid system) 測定

最的吸着劑로서 선정된 GCB을 사용하여 FZ에 대한 methanol, acetone, acetonitrile, methylene chloride, ethylacetate 5가지 有機溶媒의 脫着能力을 測定하였다. Screw capped-vial에 GCB 50mg을 넣고 各 有機溶媒에 FZ 50ppm이 되도록 調製한 溶媒 5ml를 각각 넣었다.

8시간 震盪混化하여 脫着平衡에 도달시켰다(12±2°C). 고속 원심 분리기에서 원심 분리하였다(1,500 ppm, 20min, 10°C, 4.5ml).

원심 분리後 상등액 3ml를 取하여 thermal vacuum 장치下에서 溶媒를 휘발시켰다. 잔유물에 內部標準物質인 NZ가 7.5ppm되도록 가한후 methanol을 加하여 용해시켰다.

5μl를 HPLC로 분석하였다.

脫着係數는 다음과 같이 구하였다.

$$K_D = \frac{C_L}{C_S} = \frac{\mu g \text{ of FZ per ml of organic liquid phase}}{\mu g \text{ of FZ per g of GCB phase}}$$

4) Breakthrough curve (GCB-water system) 測定

FZ 5mg을 methanol 1ml에 녹인후 10μl를 取하여 pH 10 탈이온수 1ml를 加하여 FZ 標準溶液으로 사용하였다(50μg/ml=50ppm).

Stainless-steel column(50×2mm I.D.)을 75mg의 GCB로 기밀하게 充塡한 다음 injector와 UV detector 사이에 직접 연결하여 溶出液을 UV 254nm에서 on-line monitoring하였다.

① HPLC條件

Column : 75mg GCB packed into a HPLC stainless steel column (50×2mm I.D.)

Mobile phase : acetonitrile at 0.5ml/min for elution 혹은 pH 10 water at 3ml/min for adsorption

Detector : UV 254nm at 0.5 AUFS 혹은 0.005 AUFS

② 檢量線의 作成

Mobile phase인 acetonitrile이 0.5ml/min의 流速으로 흐르는 GCB column에 50ppm의 FZ pH 10 탈이온수 標準溶液을 10, 25, 50 및 100μl씩 주입하여 0.5 AUFS에서 UV response를 측정하여 檢量線을 作成하였다.

③ Breakthrough curve 作成

HPLC用 pH 10 탈이온수로 平衡시킨 HPLC系에 50 ppm FZ 標準 pH 10 水溶液 100μl를 注入하고 pH 10 탈이온수를 mobile phase로서 3ml/min로 20분간 통과시키면서 0.005AUFS에서 FZ의 breakthrough curve를 측정하였다. Mobile phase를 acetonitrile로 전환하고 0.5ml/min의 유속으로 통과시키면서 0.5AUFS에서 GCB column으로부터 溶出되는 FZ의 elution curve를 측정하였다.

5) Serum中의 FZ定量

內徑이 2mm인 micro-glass clumn에 GCB 50mg을 기밀하게 充塡한 다음 methanol, 탈이온수, methanol, acetone, methylene chloride順으로 洗滌한 다음 減壓下에서 300°C(IR lamp를 사용함)로 열을 가해 활성화시켰다.

Serum은 6N-NaOH를 적가하여 pH 10으로 조정하였다. pH 10 탈이온수 2ml를 활성화된 GCB column에 통과시켜 平衡狀態로 만들고 FZ가 첨가된 serum 100μl를 GCB colum에 loading시켰다.

pH 10 탈이온수 3ml로 세정시키고 탈수시켰다(aspirator 減壓下에서). Petroleum ether 3ml를 통과시키고 건조시켰다. Acetonitrile로 溶出해 얻은 溶出液 2 ml를 therml-vacuum 장치下에서 휘발시킨후 內部標準物質 NZ가 7.5ppm이 되게 넣고 100μl의 methanol을 加했다.

5μl를 HPLC로 析分하여 FZ을 定量해서 回收率을 檢討하였다. 回收率을 檢討할 때의 pH 10 serum中의 FZ 농도는 5~50mg/l이다.

Ⅲ. 實驗結果 및 考察

1. 檢量線의 作成

Methanol에 內部標準物質인 NZ의 濃度를 7.5μg/ml로 하고 FZ의 濃度가 2.5~100μg/ml가 되게 한후 HPLC로 分析하여 얻은 結果 回歸方程式은 Y=0.04369×−0.00179(Y : peak height ratio ; FZ의 濃度)이고 相關係數는 r=0.9989이었다(Fig. 2).

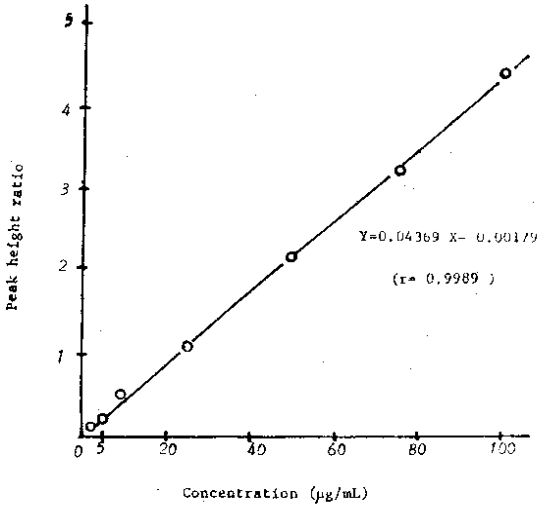

Fig. 2. Calibration curve of Flurazepam.

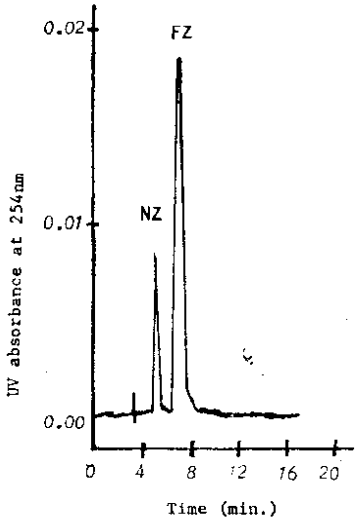

Fig. 3. Typical chromatogram of FZ and NZ.

사용된 HPLC條件下에서 分離된 NZ와 FZ의 retention time은 各各 5.2와 7.0min이며, HPLC chromatogram은 Fig. 3과 같다.

2. 정적吸着係數 測定(solid-water system)

FZ의 最小治療血中濃度 및 중독 진단에 있어 독성농도는 微量이므로 血液으로 부터 微量의 FZ를 신속히 선택적으로 分離濃縮하는 方法이 개발되어야 한다. 여러 과정을 거쳐 시간이 많이 소요되고 오차가 발생할 확률이 많은 有機溶媒抽出法(liquid-liquid extraction) 대신에 本實驗에서 조작이 간단하고 선택성이 큰 固形吸着抽出法(SPE)을 이용하였다.

本 실험에서 FZ조사시 pH 10으로 定한 것은 FZ가 强鹽基인 trialkylamino group을 가진 pKa_2가 8.16 ±0.05인 强鹽性 물질이기 때문이다. Henderson-Hasselbach 方程式에 의해 pH 5일때는 99.9%가 pH 7일 때는 93.61%가 이온화되나 pH 10일 때는 1.42%가 이온화된다는 것을 알 수 있다. 따라서 pH 10에서는 FZ가 거의 free base로 존재하기 때문에 GCB에 FZ가 거의 吸着하므로 pH 10에서 실험하였다.

Henderson-Hasselbach 方程式

酸인 경우 : pKa

$$=pH+\log\frac{\text{非 이온화 산의 분자농도}}{\text{이온화 산의 분자농도}}$$

알카리인 경우 : pKa

$$=pH+\log\frac{\text{이온화 알카리의 분자농도}}{\text{非 이온화 알카리의 분자농도}}$$

吸着劑로서 현재 널리 사용되고 있는 chemically bonded silica인 RP-C_{18}은 pH 10에서 가수분해하여 불안정하므로 적합치 않다. 그러므로 pH제한성이 적은 有機性 吸着劑中 sytrene divinylbenzene 구조를 가진 XAD-2와 methacrylate polymer인 XAD-7[33], 그리고 非極性 무기성 吸着劑인 GCB 및 Thermosorb 등의 네가지 吸着劑에 대한 吸着力을 비교, 測定하였다. 그 결과는 Table 1에 열거되어 있다.

XAD-2는 hydrophobic해서 수분을 쉽게 흡수하지 않는 반면 XAD-7은 중간 극성으로 hydrophilic하여 수분을 잘 흡수한다. XAD-2와 XAD-7에 대한 pH와 solvent의 영향이 연구되기도 했다.[33,34]

예상 밖으로 비극성인 XAD-2의 흡착係數가 적은 것은 XAD-2의 입자가 가벼워서 흡착평형동안에 물 위층에 거의 분포되어 충분히 FZ을 吸着못했기 때문이라고 사료된다.

GCB는 黑鉛類似構造(Fig. 4)의 表面이 均一하고 specific surface area가 적은 탄소가 여러 benzene 고리 형태로 연결된 평면층으로 구성된 다환성 非極性固

Table 1. Static Adsorption Coefficients in solid Sorbent-water Systems
Conditions: solid sorbents, 50mg; pH 10 water 5ml; FZ, 250μg. Shaken for 8hr at hoom temperature. n=3

Solid sorbents	Adsorption coefficient
GCB	1,000
XAD-7	18.78±1.28
XAD-2	4.10±2.93
Thermosorb	2.93±4.20

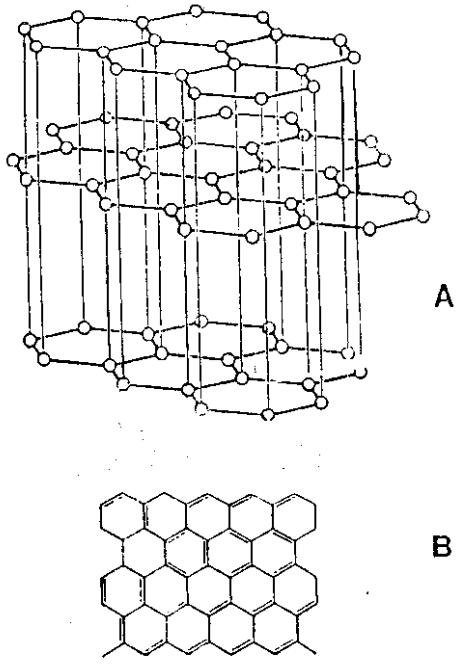

Fig. 4. Structures of graphites.
A. Total structure of graphite.
B. One of resonance structures of graphite.

形吸着劑이다.

GCB의 장점은 완전한 無機物質로 사용된 溶媒에 전혀 溶解안되고 極性溶媒나 熱에 安定하다는 것이다.[32]

GCB 표면에 吸着되는 에너지는 分散力이므로 偏極性이 큰 $-NO_2$, -Cl 및 -phenyl기, -benzene환 등 芳香族 有機化合物을 選擇的으로 강하게 吸着하는 性質을 가지고 있다. FZ은 -Cl, -F와 benzene 고리가 3개나 가지고 있어 편극성이 크므로 GCB에 選擇的으로 강하게 吸着되리라 예상되었다.

Thermosorb은 白色, 불용성으로 흑연형 구조로서 층 내의 결합은 B와 N의 sp^2 혼성으로 이루어지고 그 밖의 전자는 층 上下에 있는 非偏在궤도함수에 들어 있다. 층과 층 사이의 간격은 대단히 넓으며, 그 결합은 본질적으로 van der waals形이다.

흑연형 구조이나 흑연과 비교해서 층의 육각형이 직접 바로 위에 겹쳐 있다(N밑에 B가 온다)는 점에서 다르다. Thermosorb이 대단히 안정하며 반응성이 적으나 수증기와 같이 적열하면 분해한다.[35]

XAD-2, XAD-7과 Thermosorb의 구조는 Fig. 5에 나타내었다. Table 1의 결과로 부터 GCB의 吸着係數가 2번째로 吸着係數가 큰 XAD-7보다 약 50배 이상

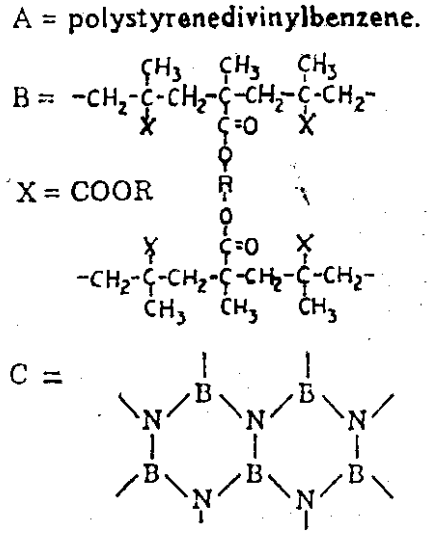

Fig. 5. Structures of adsorbents.
A. XAD-2 B. XAD-7 C. Thermosorb

더 吸着力이 좋음을 확인하였다

따라서 GCB가 FZ의 微量分離濃縮에 가장 최적의 吸着劑임을 알 수 있었다.

3. 動的吸着係數 測定(solid-water system)

Serum中의 FZ를 分離濃縮할때는 dynamic mode로 吸着시키므로 4가지의 吸着劑에 대해서 dynamic mode로 吸着係數를 測定했고, 그 결과는 Table 2에 열거하였다.

예상한대로 GCB의 吸着係數가 가장 컸으며 위 2.3. 실험결과로 미루어 GCB가 serum으로부터 FZ을 分離濃縮할 때 最的의 吸着劑임을 보여주고 있다.

Table 2. Dynamic Adsorption Coefficients in solid Sorbents-water Systems Conditions: solid sorbents, 200mg packed into columns of 4mmI.D.; pH 10 water, 3ml; FZ, 150μg; gravity flow.

Solid sorbents	Adsorption coefficient
GCB	1,000
XAD-7	299
XAD-2	0.12
Thermosorb	21.87

4. 脫着係數 測定(sold-organic liquid system)

GCB表面이 吸着된 化合物은 溶出溶媒가 GCB表面에 대신 吸着되면서 脫着되어 溶出된다. FZ이 용해되

Table 3. Static Desorption coefficients in GCB-Lipuid Systems Conditions: GCB, 50mg; liquid, 5ml; FZ, 250μg. n=3

Liquid system	Desorption coefficient
Methanol	2,031±3.70
Acetonitrile	32,058±1.23
Methylene chloride	1,740±4.75
Ethyl acetate	4,639±3.46
Acetone	801±2.88

고 GCB에 吸着된 FZ를 최대로 回收할 수 있는 溶出溶媒를 選擇하는데 있어서, 脫着係數가 클수록 溶出溶媒의 吸着物에 대한 藥物의 回收率이 增加한다.

5가지의 有機溶媒에 대한 GCB에서 FZ의 脫着係數 測定結果는 Table 3에 열거되어 있다.

이 결과 acetonitrile이 두번째로 脫着係數가 큰 ethylacetate보다 거의 8배이상 脫着力이 좋음을 알 수 있었다.

5. Breakthrough curve 測定

Serum內에 FZ의 定量을 방해하는 수용성 방해물질을 제거하고자 GCB에 吸着된 FZ가 breakthrough 되기 전까지 통과 가능한 물의 최대量이 얼마인가를 알기위해 FZ에 대한 물의 breakthrough study를 했다.

GCB에 吸着된 FZ의 回收率을 측정하기 위하여 여러 양의(10~100μl) 50ppm FZ를 acetonitrile로 용출

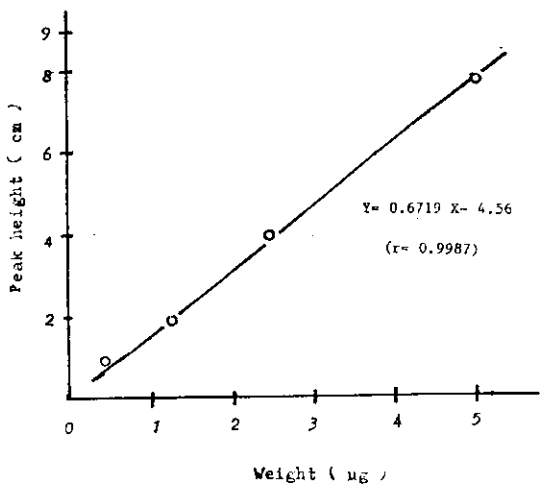

Fig. 6. Calibration curve of FZ for the breakthrough volume study.
Conditions: GCB column, 75mg GCB packed into S.S. column (50×2mmID); mobile phase 0.5ml/min. CH_3CN; UV monitoring 254nm at 0.5 AUFS

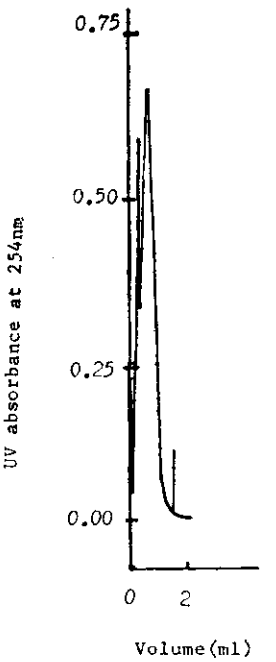

Fig. 7. Acetonitrile elution curve.

시켜 얻은 檢量線과 chromatogram은 Fig. 6과 Fig. 7에 나타내었다.

Fig. 8은 60ml의 물을 통과시켜도 GCB에 吸着된 FZ이 breakthrough되지 않음을 보여주고 있다.

이 결과로 GCB에 吸着된 FZ의 물에 대한 breakthrough volume이 60mL 이상임을 알았다.

위의 결과로 75mg의 GCB에 흡착된 50ppm의 FZ을 탈착시키는데 2.1ml의 acetonitrile이 필요하므로 50mg의 GCB에는 1.4ml의 acetonitrile이면 흡착된 FZ를 용출시킬 수 있음을 알았다.

사용된 GCB column의 plate number는 6,900이며 broadening factor는 1.15 이하로 거의 broadening이

Table 4. Results of Breakthrough Studies on GCB Column Conditions: GCB, 75mg (5cm×2mmI.D.); 50ppm FZ, 100μl; elution, CH_3CN 0.5ml/min. pH 10 water 3ml/min.

	Passage of water	
	Without	After
Column efficiency(n)	5,000	6,900
Recovery(%)		96.7±2.53
Elution volume(ml)	2.10	1.70±1.03
Broadening factor	1.15	1.04

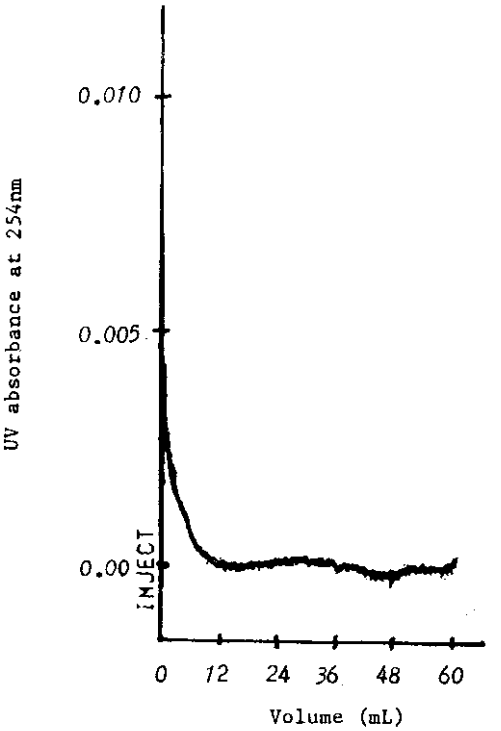

Fig. 8. Breakthrough curve of FZ adsorbed on GCB during the water passage-through.

일어나지 않는 것이 확인되었다. 또한 recovery는 95% 이상으로 GCB column에 흡착된 FZ는 거의 다 회수할 수 있다는 것을 알았다.

위의 결과들로 이 GCB column은 매우 효율이 높은 column임을 알 수 있었다(Table 4).

6. Serum中의 FZ定量

대부분의 혈장 단백성분은 本 실험에서 선정된 pH 10에서 강한 negative charge를 띄게되어 물에 대한 용해도가 커지게 되므로 거의 吸着이 되지 않는다.

pH 10 탈이온수로 세정하는 것은 serum中의 산성 유기물 혹은 기타 수용성 방해물질을 제거시키기 위하여 하는 것이며 petroleum ether는 非極性 유기 방해물질을 제거하기 위하여 세정하는 것이다.

Liquid-liquid extraction에 의한 FZ生體液分析에 있어 전처리 방법들은[2,227~29,31] 방치, 추출, 원심 분리 등 여러 단계에 걸친 과정때문에 시간이 많이 소비되어 FZ의 分解 등 오차가 발생하기 쉬우므로 처리 방법이 빠르고 편리한 본 실험의 SPE 방법이 더 효율적이라고 사료된다.

FZ가 첨가된 pH 10으로 조정된 serum 100μl를 50

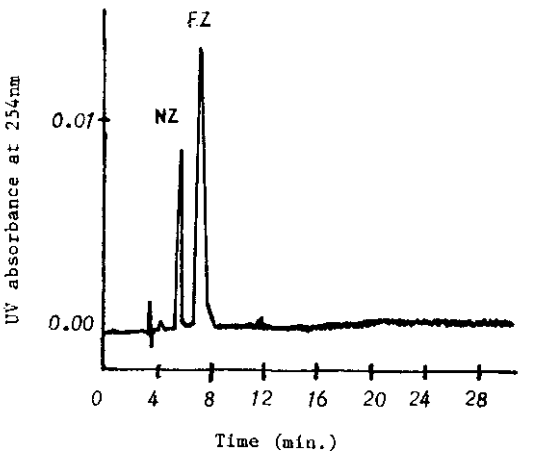

Fig. 9. Typical chromatogram of serum spiked with FZ.

mg의 GCB column에 loading시켜 전처리하여 분석한 chromatogram은 Fig. 9와 같다.

여기서 본 실험방법으로 serum中 FZ을 분석하였을 때 방해물질이 전처리 과정에서 거의 제거되어 FZ定量에 어려움을 주지 않는다는 것을 알 수 있었다.

FZ을 5~50μg/ml의 농도로 첨가한 serum을 分析한 結果 回收率은 85.2% 이상이었고(Table 5) 本 硏究는 전처리에서 결과를 얻을 때까지의 소요시간이 30분 가량이므로 기존의 방법보다 신속 간편하였다.

Table 5. Recoveries of Known Amounts of Flurazepam Added to Human Serum Conditions: serum, 100μl; GCB, 50mg packed into 2mm I.D. glass column; cetonitrile eluate, 2ml.

Amount added (μg/ml)	Amount found (μg/ml)	Recovery (%)
5.0	4.4	88.3
10.0	8.9	89.1
20.0	17.6	87.9
40.0	34.9	87.4
50.0	42.6	85.2

Ⅳ. 結 論

편극성이 큰 강염기성 flurazepam을 model compound로 여러 吸着劑와 有機溶媒에 대한 吸着, 脫着性質을 비교, 조사하였다.

1. FZ에 대한 GCB, XAD-7, XAD-2, Thermosorb의 吸着力측정결과 static mode에서는 FZ의 -Cl, -F,

bengene ring에 대해 選擇的으로 吸着力이 강한 GCB가 두번째로 吸着力이 강한 XAD-7보다 20배이상 吸着係數가 크다.

2. 動的吸着係數 測定에서도 GCB가 예상대로 가장 큰 吸着係數를 나타냈으므로 GCB를 吸着劑로 사용하였다.

3. FZ에 대한 methanol, acetone, acetonitrile, methylene chloride, ethylacetate의 脫着係數를 測定하여acetonitrile이 가장 큰 脫着係數를 가진 것으로 결과가 나와 최적의 溶出溶媒로 선택되었다.

4. GCB에 대한 FZ의 breakthrough study결과 FZ에 대한 물의 breakthrough volumn이 60ml 이상임을 알았다.

5. FZ를 serum에 적용시켜 85.2% 이상의 recovery를 얻었다.

參 考 文 獻

1. Morton Leibowitz, M.D. and Abraham Sunshine. M.D., *J. Clin. Pharm.*, May-Jung, 302 (1978).
2. Roberto Riva, Marco De Anna, Fiorenzo Albani and Agostino Baruzzi, *J. Chromatogr.*, 222, 491 (1981).
3. B.J. Miwa and W.A. Garland, *Anal. Chem.*, 53, 793 (1981).
4. Sam F. Cooper and Daniel Drolet, *J. Chromaogr.*, 231, 321 (1982).
5. Willam Glover, James Earley, Michael Delaney and Ross Dixon, *J. Pharm. Sci.*, 69, 601 (1980).
6. J.C. Krank and J.P. Crombeen, *J. Liq. Chromatogr.*, 5(Suppl 2), 273 (1984).
7. S. Cotler, C.V. Puglisi and J.H. Gustafson, *J. Chromatogr.*, 222, 95 (1981).
8. Gary L. Lensmeyer, Cynthia Rajani and Merle A. Evenson, *Clin. Chem.*, 28/11, 2274 (1982).
9. Srinivas N. Rao, Amiya K. Dhar, Heaa Kutt and Michiko Okamoto, *J. Chromatogr.*, 231, 341 (1982).
10. Thomas J. Good and Jennifer S. Andrews, *J. Chromatogr. Sci.*, 19, 562 (1981).
11. T.B. Vree, A.M. Baars, Y.A. Hekster and E. Van Der Kleijn, *J. Chromatogr.*, 224, 519 (1981).
12. N. Ratnaraj, V.D. Goldberg, A. Elyas and P.T. Lascells, *Analyst*, 106, 1001 (1981).
13. U.R. Tjaden, M.T.H.A. Meeles, C.P. Thys and M. Van Der Kaay, *J. Chromatogr.*, 181, 227 (1980).
14. T.B. Vree, A.M. Baarss, Y.A. Hekster and E. Vander, *J. Chromatogr.*, 162, 605 (1979).
15. Poker M. Kabra, Gary L. Stevens and Laurence J. Marton, *J. Chromatogr.*, 150, 355 (1978).
16. Robert J. Perchalski and B.J. Wilder, *Anal. Chem.*, 50, 554 (1978).
17. P.R. Brodie, L.F. Chasseaud and T. Tayler, *J. Chromatogr.*, 150, 361 (1978).
18. A. Forgione, P. Martelli, F. Marcucci, R. Fanelli, E. Mussini and G.C. Tommi, *J. Chromatogr.*, 59, 163 (1971).
19. W. Sadee and E. Van Der Kleijn, *J. Pharm. Sci.*, 60, 135 (1971).
20. Teresa Kaniewska and Wanda Wejman, *J. Chromatogr.*, 182, 81 (1980).
21. David J. Greonblatt, Kate Franke and Richard I. Shader, *J. Chromatogr.*, 146, 311 (1978).
22. D.B. Faber, R.M. Kok and E.M. Rempt-Van Dijk, *J. Chromatogr.*, 133, 319 (1977).
23. J. Arthur F. de Silva, Ihor Bekerasky, Marvin A. Brooks, Robert E. Weinfeld, William Glover and Car D.V. Puglisi, *J. Pharm. Sci.*, 63, 1440 (1974)..
24. J. Arthur F. de Silve, Carl V. Puglisi and Nancy Munno, *J. Pharm. Sci.*, 63, 521 (1974).
25. J.V. Earley, R.I. Fryer, D. Winter and L.H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, 11, 774 (1968).
26. Morton A. Schwartz, Floie M. Vnae and Edward Postma, *J. Med. Chem.*, 11, 770 (1968).
27. R. Jochemsen and D.D. Breimer, *J. Chromatogr.*, 227, 199 (1982).
28. Manoru Hasegawa and Isao Matsubara, *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 1826 (1975).
29. J. Arthur F. de Silva, Carl V. Puglisi, Marvin A. Brooks and Martin R. Hackman, *J. Chromatogr.*, 99, 461 (1974).
30. J. Arthur F. de Silva, Ihor Bekersky and Carl V. Puglisi, *J. Pharm.* Sci., 63, 1837 (1974).
31. Robert E. Weinfeld and Kenneth F. Miller, *J. Chromatogr.*, 223, 123 (1981).
32. Kyoung R. Kim, Yoon J. Lee and Hye S. Lee, *J. Chromatogr.*, 400, 285 (1987).
33. G.R. Aikan, E.M. Thurman and R.L. Melcoin *Anal. Chem.*, 51, 1799 (1979).
34. Donald J. Pletrzyk and Chi-Hung Chu, *Anal. Chem.* 49, 757 (1977).
35. 李斗謙과 司空烈："無機化學", 276 (1975),