환경분석과 독성보건 제24권 (제3호) 127~132, 2021
Journal of Environmental Analysis, Health and Toxicology
DOI: https://doi.org/10.36278/jeaht.24.3.127

연구논문

Mass balance법에 의한 농약 표준물질의 순도 분석

김승환[1] · 김병주[2] · 주광국[3] · 지수언[4] · 정대원[4] · 이석기[5†]

[1](주)케미다스
[2]한국표준과학연구원
[3]광국컨설팅
[4]수원대학교 신소재공학과
[5]우석대학교 응용화학과

Mass Balance Method for Purity Assessment for Pesticide Analytical Standards

Seung-Hwan Kim[1], Byungjoo Kim[2], Kwangguk Joo[3], Su-Eon Ji[4], Dae-Won Chung[4], and Seok-Ki Lee[5†]

[1]Kemidas Co., Ltd. Suwon-si, Korea
[2]Korea Research Institute of Standards and Science, Daejon, Korea
[3]Kwangguk Consulting, Seoul, Korea
[4]Dept. of Polymer Engineering, Suwon University, Hwaseong-si, Korea
[5]Dept. of Applied Chemistry, Woosuk University, Wanju, Korea

Received September 23, 2021 / Revised September 23, 2021 / Accepted September 27, 2021

Imazamox, a widely used herbicide, is currently managed by the Pesticide MRLs and Positive List System of the Ministry of Food and Drug Safety, and the development of reliable standard materials for analysis is urgently required. To confirm the reliability of the mass balance method, we measured the purity of the imazamox reference material (RM) certified by an RM producer accredited with ISO Guide 34 and estimated measurement uncertainty. According to this method, the content of structurally similar organic impurities was measured using high-performance liquid chromatographic coupled with ultraviolet (HPLC-UV), and the moisture, volatile impurities, and non-volatile impurities were quantitatively analyzed using a thermogravimetric analyzer (TGA). Purity and measurement uncertainty were calculated based on analysis of the HPLC-UV and TGA results obtained, and the validity of these values was confirmed by comparing with the values provided in the RM certificate.

Key words: Mass balance, Reference Material, Imazamox, Pesticide, Purity

서 론

표준물질은 정성/정량 분석 시 기준이 되는 물질로 이를 이용하여 특정물질의 순도 및 함량을 측정할 수 있다. 따라서 기준이 되는 표준물질의 순도를 정확하게 측정하는 것은 매우 중요하며 일반적으로 HPLC 또는 GC를 이용하여 분석대상 물질과 동일한 표준물질과 비교하여 값을 결정할 수 있다. 그러나 표준물질이 없는 경우 그 순도를 측정할 수 있는 방법이 용이하지 않으며, 시차 주사열량 측정법 (DSC, Differential Scanning Calorimeter),[1-3] quantitative NMR (qNMR)법[4,5] 등이 표준 물질 없이도 순도를 측정할 수 있는 방법으로 알려져 있다. 이 두 방법은 유기물 내 주요 구성 요소의 질량 분율을 직접 결정할 수 있는 기법이기는 하지만, 주성분에 용해되지 않는 불순물이 제대로 측정되지 않는 한계를 지니고 있다. 이를 보완하기 위한 다양한 방법 중에서 Mass Balance법이 미국표준기술연구소, 한국표준연구원을 비롯한 많은 국가측정표준기관에서 채택되어 활용되고 있으며, 최상

†To whom correspondence should be addressed.
Tel: 82-63-290-1506, Fax: 82-63-290-1501, E-mail: sklee@woosuk.ac.kr

위 측정방법으로 ISO Guide 35,[6] ICH Guideline[7]등에 명시되어 있는 SI 단위에 대한 소급성이 있는 시험방법이다.

Mass balance 법은 기존에 널리 사용되던 다양한 분석 기술을 사용하여 유기 물질에서 검출 가능한 모든 불순물을 측정하는 방법이다. 즉, 주성분의 순도(질량분율)는 100% (kg/kg)에서 다양한 분석 방법으로 검출된 모든 불순물의 함량을 빼서 구할 수 있다.[8,9] 다양한 접근 방식 중에, 구조적으로 유사한 유기 불순물의 측정을 위해서는 GC-FID 또는 UV/VIS 검출기가 있는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC-UV)가 일반적으로 사용된다. GC-FID는 주성분이 휘발성 또는 반휘발성이며 열적으로 안정한 유기 화합물인 경우에 일반적으로 사용된다. 기본적으로 GC는 높은 크로마토그래피 분리 능력을 나타내며, FID 검출기는 검출 한계가 낮고 피이크의 면적이 분자의 탄소 수에 개략적으로 비례하는 특징이 있으므로, 주성분의 피이크 면적과 물질에서 검출된 모든 불순물의 피이크 면적의 합이 물질의 질량 분율 순도에 비례한다는 가정을 세우기에 더 적합하다. 이러한 점에서 GC-FID는 휘발성 및 비휘발성 유기 물질의 순도 평가를 위한 보편적인 방법으로 널리 사용된다. 반면에, 열적으로 불안정하거나, 비점이 매우 높은 유기물질의 경우에는 HPLC-UV에 의하여 구조적으로 유사한 유기 불순물의 함량을 측정할 수 있다. 이 경우 유기 물질의 잔류 용매는 헤드 스페이스 GC (HS-GC)로 분석할 수 있다.

불활성 가스 하에서 열중량 분석(Thermal gravimetric analysis, TGA)은 GC에 의해 검출되지 않는 비휘발성 잔류물의 측정에 사용되며, 공기 중에서 측정하는 TGA에 의해서는 HPLC에 의해 검출되지 않은 무기 불순물 함량을 측정할 수 있다.[10] 또한 경우에 따라서는, 수분 및 유기 용매와 같은 휘발성 액체의 함량 측정에도 활용될 수 있다.[11] 물론, 수분 함량은 전통적인 방식인 Karl-Fisher 법에 따라서 측정하기도 한다.[12] 이러한 방법은 순도의 측정대상인 분석대상물질이 휘발성이 없는 물질일 경우 적용 가능하며, 이 방법에 의하여 통상적으로 진행하는 수분분석, 잔류용제 분석, 비휘발성 불순물 분석을 TGA시험 하나로 측정 가능하다. 따라서 기존 방법에 비하여 효율적이며 비용이 적게 소요되는 시험방법이라고 할 수 있다. 이 방법을 통하여 통상적으로 mass balance방법에 사용되는 수분분석, 비휘발성 잔류물 분석, 잔류용제 분석 및 유기 공정불순물 분석을 TGA분석 및 유기 공정불순물의 2가지 시험으로 줄일 수 있다.

Mass balance법은 상기와 같은 분석 기기 이외에도 물질의 특성 등에 따라서 다른 분석기기들이 활용되기도 한다. 예를 들면, 이온성 물질의 순도측정에서는 HPLC대신에 펄스 전류계 검출기가 장착된 고성능 음이온 교환 크로마토그래피 (high-performance anion exchange chromatography equipped with pulsed amperometric detection, HPAEC-PAD)를 사용하고 또한 유기산 계열의 불순물을 측정하기 위하여 전도도 검출기가 장착된 이온 크로마토그래피 (ion chromatography with conductivity detection, IC-CD)를 사용하여 mass balance 법으로 순도를 측정하기도 한다.[13] 이와 같이 mass balance 법에 의한 순도 결정은 다양한 분석 기법을 병용하여 유기 물질에서 검출 가능한 모든 불순물을 측정하는 포괄적인 방법으로 이해할 수 있다.

한편, 수생식물은 보호가 필요한 수생 생태계의 귀중한 구성요소로서 많은 종류의 수생생물, 물고기, 야생동물들에게 커버, 서식지, 음식을 제공한다. 그러나, 그들은 특정한 수역의 사용을 제한할 수 있으며, 떠다니는 식물은 수질을 저하시키고, 특정 어업을 손상시키며, 항해를 방해할 수도 있다. 결과적으로, 유해한 수생 식물 종들을 관리하기 위해 제초제의 필요성이 대두되고 있다.[14] 이러한 용도로 가장 많이 사용되고 있는 이마자목스는 Figure 1에 나타낸 바와 같이 이미다졸론 (imidazolone) 구조를 포함하여 이미다졸론계 제초제의 하나로 알려져 있으며,[15] 2008년 EPA에 등록되어 주로 수생용으로 시판되고 있으나, 아직까지도 환경 유해성에 관한 다양한 연구가 진행되고 있다.[16,17] 이마자목스는 현재 식약처 농약 잔류허용기준 및 허용물질목록 관리제도(PLS)에 의하여 관리되고 있는 성분이므로 분석에 필요한 신뢰도 높은 표준물질의 개발이 요구되고 있다.

본 연구에서는 상용화된 ISO Guide 34 인정을 받은 표준물질생산기관이 보급하는 RM을 이용하여 이마자목스에 대한 Mass Balance법의 적용 가능성을 확인하였다. 구입한 이마자목스 표준물질을 자체적으로 확보한 Mass

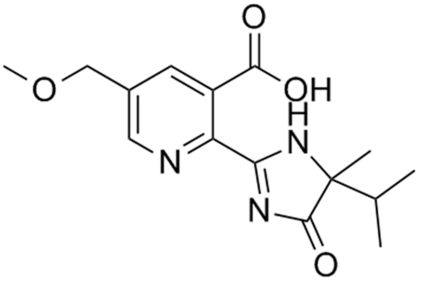

Fig. 1. Chemical structure of imazamox.

Balance법을 사용하여 순도를 측정하였으며 측정불확도를 추정하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 시약 및 실험 방법

본 연구에서 사용한 이마자목스는 상용화된 ISO Guide 34 RM (미국 Ultra scientific사)를 사용하였다. 표준물질 인증서 상에 포함된 순도는 99.5%였으며, 확장불확도는 0.5%로 기술되어 있었으나 순도의 측정에 사용된 시험방법에 대한 기술이 구체적이지 않아 측정에 대한 비교는 어려웠으며 따라서 표기된 순도 및 불확도는 Mass Balance법에 의한 순도 측정 후 정확도를 측정하는 기준으로만 사용하였다. 모든 시험에 사용된 시약은 분석용 또는 동급이상의 제품을 사용하였으며, 시험에 사용된 모든 초자기구는 ISO 17025에 의해 국가교정기관지정제도 운영요령에 따라 교정된 것만을 사용하였다.

2.2. HPLC 측정

시료 중에 포함된 구조적으로 유사한 유기 불순물의 함량을 측정하기 위하여 HPLC를 사용하였다. HPLC분석은 Tedia 사(미국, Ohio) HPLC급 Acetonitrile 및 실험실에서 제조된 초순수를 사용하여 진행하였으며, 분석은 Acetonitrile : water = 7 : 3의 조건에서 1.0 mL/min의 이동속도로 isocratic으로 진행하였다. 분석에 사용된 시료는 정확한 측정을 위하여 0.1 mg까지 측정이 가능한 저울로 25 mg을 정확히 계량한 후 250 mL 부피 플라스크 내에서 250 mL의 acetonitrile에 용해시켜 분석에 사용하였다. HPLC로는 영린기기 Acme 9000 HPLC/Autosampler 및 AutoChro 3000 software를 사용하였다. HPLC 기구 및 software는 ISO 17025 : 2017 third edition을 참고하였다. 분석을 시행하기 전에 기기의 중간점검을 실시하였으며, 이마자목스를 100 μg/mL의 농도로 희석하여 반복측정을 통하여 기기의 직선성 및 반복성을 점검하였다. 이마자목스의 기기반응값을 측정하기 위해서 UV검출기를 사용하였고 254 nm에서 면적을 측정하였다. 분석에 사용된 모든 시료는 충분히 잘 건조된 상태의 시료를 사용하여 수분함량이나 휘발 잔류물에 대한 보정이 필요 없는 상태로 실험을 진행하였다.

2.3. TGA 측정

열 중량 분석은 기기 제조사(Scinco M&T)에서 제공하는 백금 팬에 수 mg (2~10 mg)의 샘플을 넣고 처음 25°C에서 10분간 유지한 후에, 10°C/min의 속도로 120°C까지 상승시키고 20분동안 유지하여 발생하는 무게의 차이로부터 휘발성 불순물의 함량을 측정하였다. 여기에서 휘발성 불순물은 오염물질인 수분 및 공정 등에서 발생하는 잔류 용제를 포함한다. 이후 다시 10°C/min의 속도로 600°C까지 상승시키고 그 후 600°C에서 1시간 동안 유지하여 비휘발성 불순물의 함량을 측정하였다. 비휘발성 불순물은 주로 외부로부터 오염되는 무기 불순물 및 촉매 등으로부터 유래한 공정 불순물 등을 포함한다. 백금 팬은 그 안에 존재할 지도 모르는 불순물을 제거하기 위하여 동일한 온도 프로그램으로 미리 처리한 후에 사용하였다. 건조 질소를 20 mL/min의 속도로 주입하였으며, 반응성 기체로는 공기를 30 mL/min의 유량으로 공급하였다. 또한 기기의 보호를 위하여 추가로 질소를 보호기체로 사용하였다.

이와 같은 조건 하에서, 측정을 위해 적재한 샘플(W_{sample})의 무게와 팬에 남아 있는 총 비휘발성 불순물($W_{non\text{-}volatile\ impurities}$)의 무게를 표준 불확도 0.7 μg과의 차이에 따라 정밀하게 측정하였다.

2.4. 시험방법의 유효성 확인

통상적으로 유효성 확인은 선택성 (Selectivity, 또는 특이성), 직선성 (linearity)등에 대하여 진행한다. 그러나 이 수행인자들 대부분은 Mass Balance법의 유효화를 위한 검증방법으로 사용하기 쉽지 않으며, 따라서 이들 중 적용 가능한 방법에 대하여 유효성 확인 시험을 진행하였다. 진행한 유효성 확인 시험은 특이성, 정확도, 정밀도, 측정불확도 및 완건성이며 추가로 시험범위는 Mass balance법을 이용하여 CRM을 제작하고 있는 한국표준과학연구원(KRISS)의 조언을 받아 경험적으로 설정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. HPLC에 의한 구조적으로 유사한 불순물의 함량

HPLC spectrum을 Figure 2에 나타내었다. 전체적으로 높은 순도를 나타내는 것으로 보였으며, 158초에 나오는 불순물은 확대하여 나타낸 그림을 보면 알 수 있듯이, 1종류의 불순물로 이해된다. HPLC에서 UV detector로 순도를 측정할 시에 불순물이 다수인 경우에는 농도 차이에 따른 각각의 불순물의 감도 차이를 확인하나[12] 본 연구에서는 Figure 2 안에 확대해 놓은 그림을 보면 알 수 있듯이 불순물이 한 종류이므로 UV detector의 감도 차이를 고려하지 않았다.

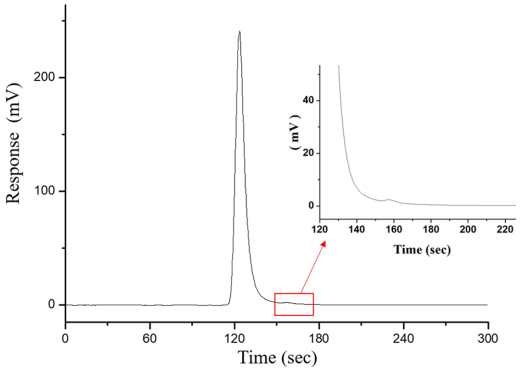

Fig. 2. HPLC/UV chromatogram (254 nm) of the imazamox reference material solution in acetonitrile (100 mg/L). Inserted picture shows enlargement of UV spectra for an impurity.

시료중에 포함되어 있는 이마자목스의 분율은 아래 식으로 계산된다.

$$P_{HPLC} = \frac{A_{Imazamox}}{A_{Imazamox} + \Sigma_i A_{Impurities,i}} \quad (1)$$

P_{HPLC}: 이마자목스의 질량분율
$A_{Imazamox}$: 이마자목스의 피이크 면적
$A_{Impurities,\ i}$: 불순물 i의 피이크 면적

전체적으로 6번의 시료를 제조하고 분석하였으며 거의 동일한 스펙트럼을 얻었다. 상기의 식에 따라 계산하여 얻어진 각각의 순도값을 Table 1에 정리하였다.

3.2. TGA에 의한 휘발성 및 비 휘발성 불순물 함량 측정

TGA는 온도를 조절하여 온도에 대한 무게의 증가 또는 감소를 측정하는 열분석법으로 미세한 무게를 정확하게 측정할 수 있는 저울이 가장 중요한 구성 성분이다. TGA에서의 저울은 로드셀을 사용하는 통상적인 저울에 비해 감도가 훨씬 높아 미세한 중량의 변화를 마이크로그램 단위까지도 측정 가능하다. 본 연구에서는 무게 변화를 정확하게 측정하기 위하여 온도 상승에 gradient를 주어서 중요한 온도 영역에서는 온도 상승을 잠시 멈추고 질량 변화가 충분히 평형에 도달하도록 조정하였다. Gradient에 따른 온도 변화는 Figure 3의 오른쪽 y축에 표기하였으며, 일반적으로 표기되는 잔류 질량%는 왼쪽 y축에 나타내었다.

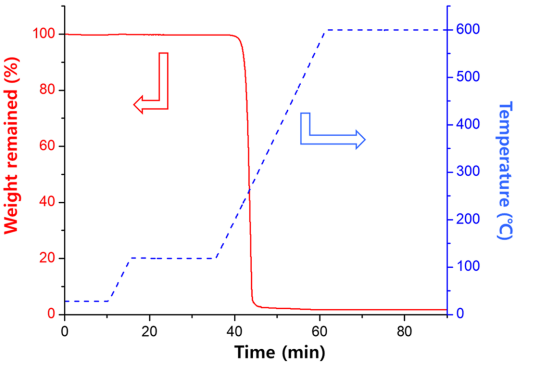

Fig. 3. TGA diagram of imazamox.

일반적으로, 유기물질에는 예측할 수 없는 무기물 또는 촉매와 같은 공정불순물 등이 제조 공정 중에 포함될 수 있으며 이들 불순물들은 HPLC-UV 또는 GC-FID법에 의해서는 검출할 수 없다. 이들 물질을 통칭해서 비휘발성(non-volatile) 불순물로 표기하며, 일반적으로 TGA를 사용하여 600°C의 고온에서도 잔류하는 양으로부터 측정한다. 또한 HPLC-UV 법에서는 수분이나 휘발성 유기용매

Table 1. Measurement results and uncertainty evaluation

	HPLC Purity (%)	Volatile impurities (%)	Non-volatile impurities (%)
1st	99.77	0.101	0.342
2nd	99.77	0.138	0.945
3rd	99.77	0.106	1.239
4th	99.78	0.146	0.786
5th	99.77		
6th	99.77		
Average	99.77167	0.12275	0.842
SD	0.004082	0.022559	0.457284
sensitivity coefficient	0.0017	0.998	−0.998
Uncertainty	0.001667	0.01128	0.228642
Degree of freedom	5	3	3

등의 불순물을 측정할 수 없으며, 이런 불순물들은 휘발성 불순물로 통칭하며 TGA에서 120°C까지 온도를 올렸을 때 감소하는 질량으로부터 함량을 측정할 수 있다. 즉, 본 연구에서는 구조적으로 유사한 불순물의 검출에 HPLC-UV를 사용하였으므로, TGA를 통하여 휘발성 불순물 및 비휘발성 불순물의 함량을 다음과 같은 방법을 통하여 각각 측정하였다.

먼저, 총 비휘발성 불순물(비휘발성 잔류물)의 함량은 다음 식을 통해 추정할 수 있다.

$$P_{Non-volatile\ impurity} = \frac{W_{Non-volatile\ residues}}{W_{Sample}} \quad (2)$$

여기에서

$P_{Non\text{-}volatile\ impurity}$: 비휘발성 불순물 질량분율 (%)
W_{Sample} : 시료무게
$W_{Non\text{-}volatile\ residues}$: 진류된 비휘발성 불순물 무게

한편, 휘발성 불순물의 함량은 다음 식으로 계산된다.

$$P_{volatile\ impurity} = \frac{W_{Loss\ at\ 120C}}{W_{Sample}} \quad (3)$$

여기에서

$P_{Volatile\ impurity}$: 휘발성 불순물 질량분율 (%)
W_{Sample}: 시료무게
$W_{Loss\ at\ 120℃}$: 120°C에서 무게 감소

위 계산값을 이용한 이마자목스 표준물질의 순도는 다음 식으로 계산된다.

$$P_{Imazamox} = \left(1 - \frac{P_{Volatile} + P_{Non-volatile\ impurity}}{100}\right) \times P_{HPLC} \quad (4)$$

여기에서, $P_{Imazamox}$: 이마자목스의 순도 (%)

3.3. 최종 순도, 자유도 및 측정불확도 추정

시험에 사용된 측정방법들 및 자유도를 이용하여 측정불확도를 추정하였으며, 상기의 식 (4)에 해당하는 순도 계산식을 이용하여 순도 계산을 하였다. 측정불확도 추정시에 사용된 감도계수는 순도계산식을 편미분한 후, 휘발성 불순물, 비휘발성 불순물 및 구조적으로 유사한 불순물 등 각 변수에 대하여 계산하였다. 측정불확도 추정시 자유도는 Figure 4에 표시된 불확도 요인분석 결과를 바탕으로 계산하였다. 변수로 사용되는 휘발성 불순물, 비휘발성 불순물 및 구조적으로 유사한 불순물은 모두 반복측정에 의하여 계산하였으며 이에 따라 불확도 및 자유도도 반복측정 결과로부터 계산하였다.

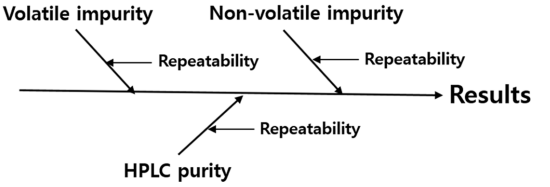

Fig. 4. Fishbone diagram of uncertainty factors in estimating measurement uncertainty of imazamox purity.

시험결과 실제적으로 측정된 값 및 상기와 같은 방법을 거쳐서 계산한 자유도, 측정불확도 등의 계산값을 Table 1에 정리하였다. 이들 수치를 바탕으로 순도계산식에 의해 결정된 순도는 98.8% 였으며, 추정된 측정불확도는 95 % 신뢰수준에서 확장불확도로 0.6%였다.

3.4. 시험결과의 유효성 확인

시험결과의 유효성은 En값을 통하여 진행하였다. 측정값과 설정값을 비교하여 시험결과의 유효성을 확인하기 위해서는 다양한 방법이 있을 수 있다. 이러한 평가 방법은 측정값과 설정값의 차이가 측정오차에 대한 허용량과 비교되어야 하며 측정오차에 대한 허용량은 측정값과 설정값의 측정불확도로부터 계산 가능하다. 이러한 방법은 표준화된 성능 통계치에 의하여 이루어지며 이 중 대표적인 성능 통계치 중의 하나가 En값으로 이 값은 숙련도 등 다양한 분야에서 가장 보편적으로 사용되고 있다.[18] 즉, 이 En값을 확인하여, 표준물질 생산기관에서 측정한 표준물질의 순도와 본 연구를 통하여 측정한 결과가 측정불확도 이내에서 일치함을 확인하고자 하였으며, 아래의 식을 이용하여 En값을 계산하였다.

$$E_n = \frac{|x_{lab} - X_{reference}|}{\sqrt{U_{lab}^2 + U_{reference}^2}} = \frac{|98.8 - 99.5|}{\sqrt{0.6^2 + 0.5^2}} = 0.89$$

여기에서

x_{lab} = 측정값(순도, %)
$X_{references}$ = 인증서에 포함된 표준물질의 순도값(%)
U_{lab} = 측정값의 확장 불확도(%)
U_{lab} = 인증서에 포함된 표준물질의 확장불확도(%).

이 식을 통하여 계산된 En값은 0.89로 ISO Guide 34RM의 인증서에 포함된 순도 99.5% (확장불확도 0.5%)와 불확도내에서 유의성이 없음을 확인 가능하였다.

4. 결 론

본 연구에서는 상용화된 ISO Guide 34 인정을 받은 표준물질생산기관의 RM을 이용하여 잔류농약성분으로 관리되고 있는 이마자목스의 순도 측정에 대한 Mass Balance법의 적용 가능성을 확인하였다. 자체적으로 확보한 Mass Balance법을 사용하여 ISO Guide 34로 검증된 표준물질의 순도를 측정하였으며 측정불확도를 추정하였다. Mass Balance법에서 구조적으로 유사한 불순물의 함량은 HPLC-UV를 사용하였으며, 수분/휘발성 불순물 및 비휘발성 불순물은 열중량 분석(TGA)기를 사용하여 분석하였다. 분석결과 시료의 최종 순도 및 측정불확도는 98.8 ± 0.6%로 결정되었으며, 이 값은 ISO Guide 34 RM 인증서에 포함된 값 (99.5 ± 0.5)%을 이용한 En값이 0.89로 측정불확도 내에서 유의성이 없음을 확인할 수 있었다. 즉, 본 연구에서 수행한 시험방법은 기존에 생산된 표준물질의 순도를 효율적으로 평가 가능한 동시에, 향후에 이를 이용하여 표준물질의 생산이 가능한 새로운 방법이라고 판단된다.

참고문헌

1. D. Giron, and C. Goldbronn, “Place of DSC purity analysis in pharmaceutical development”, *Journal of Thermal Analysis*, **1995**, 44, 217-251.
2. America Society for Testing and Materials (ASTM) International, Standard Test Method for Purity by Differential Scanning Calorimetry, E 928-08, ASTM International, West Conshohocken, PA, **2014**.
3. S. Mathkar, S.Kumar, A.Bystol, K. Olawoore, D. Min, R. Markovich, and A. Rustum, “The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2009**, 49, 627-631.
4. F. Malz, and H. Jancke, “Validation of quantitative NMR”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2005**, 38, 813-823.
5. U. Holzgrabe, “Quantitative NMR spectroscopy in pharmaceutical applications”, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **2010**, 57, 229-240.
6. ISO Guide 35, Reference materials-general and statistical principles for certification, International Organization for Standardization (ISO), **2006**.
7. ICH Q3A(R2) Guideline, Impurities in new drug substances, **2006**.
8. S. H. Kim, J. H. Lee, S. H. Ahn, Y. S. Song, D. K. Kim, and B. J. Kim, “Purity Assessment of Organic Reference Materials with a Mass Balance Method: A Case Study of Endosulfan-II”, *Bull of the Korean Chemical Society*, **2013**, 34, 531-538.
9. S. Westwood, T. Choteau, A. Daireaux, R. D. Josephs, and R. I. Wielgosz, “Mass Balance Method for the SI Value Assignment of the Purity of Organic Compounds”, *Analytical Chemistry*, **2013**, 85, 3118-3126.
10. H. S. Lee, and S. J. Park, “Purity assignment of 17α-hydroxyprogesterone by mass balance method to establish traceability in measurement”, *Analytical Science and Technology*, **2019**, 32, 225-232.
11. S. R. Davies, M. Alamgir, B. K. H. Chan, T. Dang, K. Jones, M. Krishnaswami, Y. Luo, P. S. R. Mitchell, M. Moawad, H. Swan, and G. J. Tarrant, “The development of an efficient mass balance approach for the purity assignment of organic calibration standards”, *Analytical Bioanalytical Chemistry*, **2015**, 407, 7983-7993.
12. J. H. Lee, and B. J. Kim, “Mass balance method for purity assessment of organic reference materials: for thermolabile materials with LC-UV method”, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2014**, 35, 3275-3279.
13. S. Y. Lee, and H. J. Kwon, “Purity Assessment of Monosaccharides using Mass Balance Method”, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2020**, 41, 1002-1008.
14. K. A. Nelson, K. A. Renner, and D. Penner, “Weed control in soybean (Glycine max) with imazamox and imazethapyr”, *Weed science*, **1998**, 46, 587-594.
15. S. Tan, R. R. Evans, M. L. Dahmer, B. K. Singh, and D. L. Shaner, “Imidazolinone-tolerant crops: history, current status and future”, *Pest Management Science*, **2005**, 61, 246-257.
16. Ç. Sevim, S. Çomaklı, A. Taghizadehghalehjoughi, M. Özkaraca, R. Mesnage, L. Kovatsi, T. I. Burykina, A. Kalogeraki, M. N. Antoniou, and A. Tsatsakis, “An imazamox-based herbicide causes apoptotic changes in rat liver and pancreas”, *Toxicology Reports*, **2019**, 6, 42-50.
17. H. Arda, A. Kaya, G. Alyuruk, “Physiological and Genetic Effects of Imazamox Treatment on Imidazolinone-Sensitive and Resistant Sunflower Hybrids”, *Water Air Soil Pollut*, **2020**, 118, 1-12.
18. ISO 13528, Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison, International Organization for Standardization (ISO), 2015.