

Structural characterization and degradation efficiency of degradation products of iopromide by electron beam irradiation

Hyun-Sun Ham and Seung-Woon Myung[★]

Department of Chemistry, Kyonggi University, Gwanggyosan-ro 154-42, Yeongtong-gu, Suwon 443-760, Korea

(Received August 27, 2014; Revised December 8, 2014; Accepted December 8, 2014)

전자선 처리 후 생성된 Iopromide의 분해산물 구조 규명 및 분해 효율

함현선 · 명승운[★]

경기대학교 화학과

(2014. 8. 27. 접수, 2014. 12. 8. 수정, 2014. 12. 8. 승인)

Abstracts: Iopromide is an X-ray contrast agent that has been detected frequently with high concentration level in surface waters. Structural characterization of degradation products and measurement of degradation efficiency of iopromide by an electron beam irradiation were performed. For the fortified sample with iopromide, electron beam irradiation (UELV-10-10S, klysostrm, 10 MeV, 1 mA and 10 kW) was performed. The chemical structures of I_D_665 and I_D_663, which are degradation products of iopromide, were proposed by interpretation of mass spectra and chromatograms by LC/ESI-MS/MS. The mass fragmentation pathways of mass spectra in tandem mass spectrometry were also proposed. Iopromide was degraded 30.5~98.4% at dose of 0.3~5 kGy, and 97.8~30% in the concentration range 0.5~100 µg/kg at electron beam dose of 0.3 kGy, respectively. Thus, increased degradation efficiency of iopromide by electron beam irradiation was observed with a higher dose of electron beam and lower concentration.

요약: X-선 조형제인 이오프로마이드는 하천수에서 비교적 높은 검출 농도와 높은 검출 빈도로 검출되는 의약품물질이다. 이오프로마이드를 전자선에 노출시킨 후 생성된 생성물의 화학 구조를 예측하였고 분해 효율을 측정하였다. 이오프로마이드를 소량 첨가시킨 수용액 시료를 전자선(UELV-10-10S, klysostrm, 10 MeV, 1 mA and 10 kW)에 노출시켰으며, LC/ESI-MS/MS 분석 후 질량스펙트럼을 해석함으로써 분해산물인 I_D_665와 I_D_663에 대한 화학적 구조 규명을 수행하였으며, 직렬식 질량분석에 의한 질량스펙트럼 토막이온의 생성 경로도 제안하였다. 0.3~5 kGy에 노출 시켰을 때 흡수선량의 증가에 따라서 30.5~98.4%가 분해되었으며, 0.5~100 µg/kg의 농도에서 0.3 kGy의 전자선으로 조사하였을 경우 97.8~30%가 분해되었다. 전자선량이 높을수록 그리고 분석물질이 낮은 농도일수록 전자선 조사에 의한 이오프로마이드의 분해효율은 증가하였다.

Key words: iopromide, electron beam, degradation products, degradation efficiency

[★] Corresponding author

Phone : +82-(0)31-249-9647 Fax : +82-(0)31-249-9647

E-mail : swmyung@kgu.ac.kr

1. 서 론

의약품질은 인간과 동물의 건강 및 축산의 생산성 향상에 필수적인 물질로써 질병을 치료하거나 건강을 개선할 목적으로 사용된다. 현재 3,000여 개 이상의 화학종이 의약품질로 승인 받았으며, 각 나라별 연간 소비량이 수 킬로그램(kg)에서 수 천 톤(ton)에 이르고 있다.¹ 무분별한 의약품질의 생산과 소비로 인해 환경으로의 유입이 지속적으로 늘어나고 있다. 대부분의 의약품질은 물에 비교적 잘 녹고 생물농축이 잘 일어나지 않아서 환경이나 생체에 높은 농도로 축적될 가능성이 적지만, 그 약리작용을 유지하기 위하여 생분해가 잘 이루어지지 않도록 만드는 경우가 많이 있다. 따라서, 사용 후에도 상당 부분의 활성의약성분이 대사되지 않은 채 인간과 동물의 배설물로 배출되며, 이외에도 다양한 경로를 통해 환경으로 유입되게 된다.

환경 중으로 유입된 의약품질은 하수처리장을 거치지만, 하수처리공정은 이오프로마이드를 비롯한 의약품질의 제거를 목적으로 설계된 것이 아니기 때문에 불완전한 수처리 공정으로 인하여 의약품질들은 환경에 잔류하게 된다. 이는 인간이나 동물들에게 비정상적인 생리학적 과정을 일으켜 생식 또는 번식기관의 손상, 발암성 위험증가는 물론 내성 항생 박테리아의 발달 등 인간과 생태계에 잠재적인 영향을 미치게 된다.²

한편, 환경 중 잔류 의약품질에 대한 비효율적인 하수처리공정 대신 효율적으로 분해·처리 할 수 있는 방법으로 전자선 처리 공정을 사용하기도 한다. 전자선 처리 방법이 현재 연구되고 있거나 상용화되고 있는 분야로는 지표수 및 지하수 처리, 폐수의 정화, 하수 슬러지 및 배연가스처리 그리고 병원 폐기물 및 오염토양의 처리 등을 들 수 있다.^{6,7} 이렇게 국내외적으로 전자선을 오염물질의 처리공정에 이용하면 처리공정의 단순화, 추가 화학 첨가물질 배제, 속도가 빠르고 처리 효율 또한 우수하다는 장점이 있어 주목할 만한 수처리 방법이다.⁶ 기존 하수처리공정에서도 마찬가지로 이지만, 전자선을 이용한 수처리에 의해 분해산물들이 생성된다. 생성된 분해산물들은 모약물(parent drug) 보다 생태계나 인간에게 독성을 나타내고 유해할 수 있으므로 분해산물에 대한 연구가 필요하다. 실제 수질 환경 중 분해산물은 매우 낮은 농도로 존재할 뿐만 아니라 복잡한 매트릭스와 섞여 있어 검출이 방해되기 때문에 이에 따른 분해산물의 생성과 이에 대한 구조규명은 아주 미약하게 이루어지고 있는 실정이다.⁶

이오프로마이드는 매우 극성인 비이온성 X-ray 조영제로써 경구 투여나 혈류를 통해 주입하면 체내의 연조직, 혈관과 장기들의 영상을 선명하게 제공함으로써 질병을 진단하는 의약품이다. 실제, X-ray 검사 시 이오프로마이드는 30~300 g의 양이 필요하며, 세계적으로 연간 3500 t을 사용하는 것으로 추정된다고 보고되었다.⁷ 이 물질은 인체 내에서 반감기가 짧으며, 경구 투여시 대사되지 않은 채로 24 시간 이내에 체외로 배출된다. 또한, 체외로 배출된 상태에서도 높은 안정성과 극성 때문에 하수처리공정에 의해서 완벽하게 처리되지 않아서 하천수 등 환경으로 유입되게 된다. 아직까지 이오프로마이드는 전 세계적으로 환경규제기준은 아직 설정되어 있지 않은 상태이다.⁸⁻¹⁷

환경시료 중에서의 이오프로마이드의 분해 산물에 대한 연구 결과가^{16,17-18} 보고 된 바 있지만, 전자선에 의한 분해산물의 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 선행 연구¹⁹를 바탕으로 하여, 실제 물 환경시료에서 검출 빈도수가 높고 대체적으로 높은 농도로 검출되는 이오프로마이드에 대해서 전자선을 조사한 후 생성된 분해산물에 대한 구조규명을 하고자 하였으며, 전자선의 흡수선량과 시료 중 의약품질의 농도에 따른 처리 효율을 연구하였다.

2. 실험

2.1. 시약 및 기구

실험에 사용한 모든 유리 기구는 세척액, 메탄올, 아세톤 및 정제수로 세척 후 자연 건조하여 사용하였다. 물과 아세트나이트릴은 J.T. Baker사(NJ, USA)의 HPLC급 시약을 사용하였으며, 정제수는 Milli-Q system을 통과한 정제수를 사용하였다. 암모늄아세테이트는 Merck사(Darmstadt, Germany), 개미산은 Fluka사(Seelze, Germany)의 시약을 사용하였다.

HPLC의 이동상 용매는 불순물과 기포 제거를 위해 필터와 초음파 추출기를 거친 후 사용하였고, 최종 시료의 불순물 제거를 위해 Pall사(Prot Washington, NY, USA)의 GHP syringe filter (13 mm, 0.45 μ m)를 사용하여 여과하였다. 이오프로마이드($C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$, 791.1 g/mol) 표준물질은 Sigma-Aldrich사(Germany)와 LG생명과학에서 생산하는 고순도의 제품을 사용하였다.

2.2. 시료 준비

전자선 처리를 위해 한국원자력연구원과 이비테크(주)에서 보유하고 있는 선형 전자선 가속기(UELV-

10-10S, klystron, 10 MeV, 1 mA, 5 kW)를 이용하였다. 전자선 처리 후 생성된 분해산물의 구조규명 연구를 위해 정제수에 이오프로마이드의 표준물질을 녹여서 시료를 준비하였고, 10 kGy의 흡수선량으로 전자선 처리를 하였다. 비교실험을 위해서 전자선을 처리하지 않은 표준물질과 바탕시료를 준비하였다.

전자선 선량에 따른 처리 효율 연구를 위해서 시료는 100 µg/mL가 되도록 위의 방법과 동일하게 만들었으며, 0.3, 0.5, 1, 3, 5 kGy의 흡수선량으로 처리하였다. 처리 효율 비교를 위해 전자선을 처리하지 않은 표준물질을 준비하였다. 또한, 농도별 전자선 처리 효율 연구를 위해 시료 중 0.5, 1, 10, 50, 100 µg/kg의 농도가 되도록 준비한 후, 0.3 kGy의 흡수선량으로 처리하였고, 비교를 위하여 처리하지 않은 표준물질을 준비하였다.

모든 시료는 4 °C, 암실에서 보관하였으며 분석 전 시료 중 불순물 제거를 위해 0.45 µm syringe filter로 여과시켰다.

2.3. 분석기기

분석물질의 분리를 위해 사용한 액체크로마토그래프/전기분무이온화-직렬식 질량분석기(LC/ESI-MS/MS)는 시료 자동주입기(Agilent 1200 series Autosampler)가 장착된 Agilent 1200 series HPLC (Palo Alto, CA, USA)를 사용하였다. 분리된 각 물질들은 Agilent 6410 Triple Quadrupole Tandem Mass spectrometer (Palo Alto, CA, USA)를 사용하여 질량 스펙트럼을 측정하였다.

전자선 처리에 의해 생성된 이오프로마이드 분해산물의 분리를 위해서 Phenomenex사 CAPCELL PAK C₁₈ HPLC 컬럼(100 mm × 4.6 mm, 3 µm)을 사용하였다. 이동상은 0.1% 개미산이 포함된 수용액과 아세트나이트릴을 이용하여 기울기 용리 방법을 사용하였으며 조건은 다음과 같다. 10분까지 유기용매 조성을 10%에서 20%로 선형적으로 변화시킨 후, 10분 동안에 80%로 선형적으로 변화시켰다. 그 후, 10분 동안에 10%로 선형적으로 감소시킨 후 이동상의 재평형을 위해 10분 유지하였으며, 이동상의 유속은 0.3 mL/min이었다.

MS/MS 분석조건으로 전자분무이온화(Electrospray Ionization, ESI) 방식의 양이온(+) 모드를 사용하였다. Capillary voltage는 3.50 kV이었고, 분무기체의 온도는 350 °C, gas flow는 각각 8.0 L/min와 10.0 L/min, nebulizer의 압력은 45 psi이었다.

3. 결과 및 고찰

전자선 처리 후 분해산물의 생성 확인, 구조규명 및 처리 효율을 파악하기 위해 LC/ESI(+)-MS/MS 분석을 실시한 후 각각의 크로마토그램과 질량 스펙트럼을 해석하는 방법을 사용하였다. 전자선에 노출시키지 않은 이오프로마이드의 표준물질(10 µg/mL), 전자선에 노출한 바탕시료 및 이오프로마이드를 소량 첨가한 시료의 크로마토그램을 비교하였다. 이 때 시료의 농도는 500 µg/mL였으며 10 kGy의 흡수선량으로 조사하였다. 이는 스크리닝 목적으로 분해산물의 생성을 위해 높은 농도의 시료와 높은 선량의 전자선을 이용한 것이다.

Full scan mode에서 얻은 질량스펙트럼은 혼합물의 분자량을 확인하는데 사용될 수 있으나 질량 이외의 이온의 화학적 구성에 대한 정보는 제공하지 않는다. 따라서 분석하고자 하는 이온에 대해 더 많은 정보를 얻기 위해 MS/MS 시험을 수행하였다.

LC/ESI(+)-MS/MS 분석을 통해 얻은 질량스펙트럼에서 [M+H]⁺ 형태의 유사분자이온(pseudo-molecular ion)을 확인하였다. 분해산물의 구조 규명을 위해 이 유사분자이온을 선구이온(precursor ion)으로 선택한 후, 첫 번째 사중극자를 고정시켜 선구이온만을 투과시키고 세 번째 사중극자에서 충돌 에너지(collision energy)를 주어 생성이온(product ion)을 생성하는 product ion scan mode를 이용하여 MS/MS 시험을 진행하였다.

3.1. 이오프로마이드의 분해산물

전자선을 조사하지 않은 이오프로마이드를 소량 첨가한 수용액 시료에서는 이오프로마이드의 분자 내에 존재하는 카이랄 중심으로 인하여 7.0분과 7.5분에서 이성질체들이 분리되어 용출되었으며(Fig. 1(a)), 이오프로마이드가 존재하지 않은 바탕시료를 전자선으로 조사하였을 경우에는 아무런 피크도 존재하지 않았으며(Fig. 1(b)), 전자선을 조사한 이오프로마이드를 소량 첨가한 수용액 시료에서는 이오프로마이드 표준물질의 머무름 시간 외에 다른 머무름 시간에서 피크가 나타났음을 알 수 있었으며(Fig. 1(c)), 이들을 분해산물 피크로 간주하고 구조들을 확인하고자 하였다.

ESI-MS/MS에 의해서 얻어진 질량 스펙트럼과 참고 문헌을 이용하여 여러 개의 분해산물 중에서 두 종류의 분해산물에 대한 구조를 예측할 수 있었다. 6.3분과 6.8분에서 유사분자이온 [M+H]⁺ m/z 664인 I_D_663

이 검출되었으며, I_D_633보다 분자량이 2 amu 큰 분해산물이 8.9분과 9.6분에서 $[M+H]^+$ m/z 666로 검출되었는데 이를 I_D_665로 명명하였다(Fig. 2).

이오프로마이드 분해산물들에 대한 질량스펙트럼의 해석은 다음과 같다.

I_D_665: 머무름 시간 8.9분과 9.6분에서 검출된 이 분해산물인 I_D_665는 분자량이 665이며 실험식은 $C_{18}H_{25}O_8N_3I_2$ 으로써 이오프로마이드에 존재하는 3개의 iodine 원자들 중의 한 개의 iodine 원자가 수소 원자로 치환된 형태로 예측되는 분해산물이며,¹⁷ 두 피크가 거의 동일한 질량스펙트럼이면서도 각각 다른 머무름시간에 검출된 것으로 보아 이들은 이성질체들

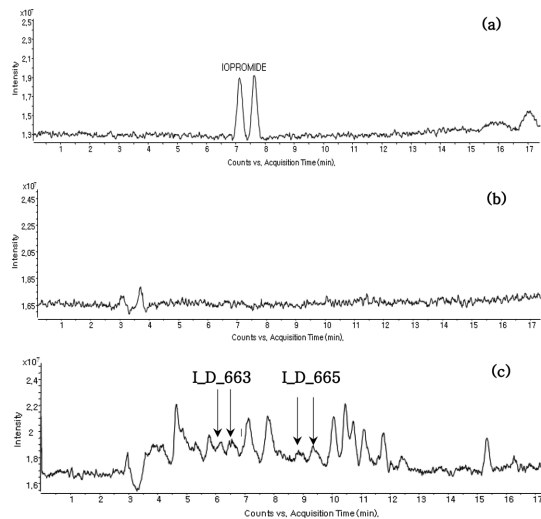


Fig. 1. Comparison of LC/ESI(+)/MS/MS chromatograms of a) iopromide standard, (b) irradiated blank sample and (c) irradiated spiked sample.

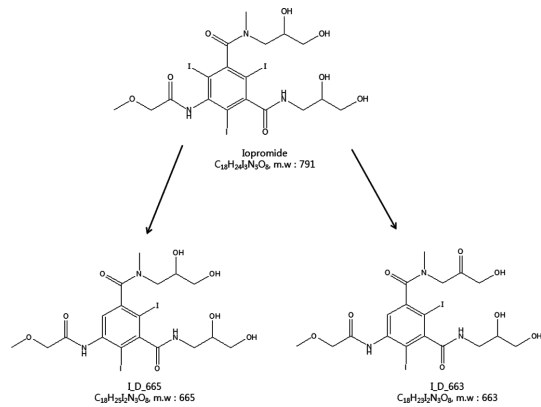


Fig. 2. Proposed degradation products of iopromide in spiked aqueous sample by electron beam irradiation.

로 예측된다(Fig. 3(a)와 (b)).

유사분자이온인 $[M+H]^+$ 가 m/z 666에서 기준이온으로 나타났으며, m/z 648은 물 분자(H_2O)가 떨어져서 생성된 even electron 토막이온으로써 m/z 648에서 검출되었다(Fig. 3(a)). I_D_665의 모 분자에서 N-메틸 아마이드 결합이 끊어지면서 $-NCH_2CH(OH)CH_2OH$ 이 떨어져 나가면서 생성된 토막이온이 m/z 561에서 검출되었다. 토막이온 m/z 575는 또 다른 아마이드 결합($-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$)이 끊어지면서 생성된 것이며, 연속해서 HI가 떨어져지면서 seven-membered ring을 형성하면서 안정된 m/z 447 토막이온이 크게 생성된 것으로 예측된다. 이와 같은 MS/MS 스펙트럼의 토막화 경로들을 종합해 볼 때 I_D_665 분해산물은 분자량이 665이며 이오프로마이드의 세 개 iodine 중에서 한 개가 수소로 치환된 것으로 예측될 수 있다. 이 분해산물은 백색부후균 (white rot fungus)에¹⁸ 의한 이오프로마이드의 분해산물 규명에서도 고분해능 질량분석기에 의해 규명된 바 있지만, 토막화된 이온들에 대한 생성 메커니즘은 언급되지 않았다.

I_D_663: 분해산물 I_D_663은 분자량이 663이며 실험식은 $C_{18}H_{23}O_8N_3I_2$ 으로써 앞에서 기술된 분해산물 I_D_665에 있는 두 개의 아마이드 결합 체인에 있는 두 개의 수산화 기능기 중의 한 개가 케톤($-CO$)으로 산화된 형태로 예측되며, 머무름 시간 6.3분과 6.8분에서 거의 동일한 질량 스펙트럼을 나타내었는데(Fig. 4(a)와 (b)) 이들 또한 키랄 이성질체들로 예측된다.

I_D_665 분해산물의 질량스펙트럼과의 유사한 패턴을 나타냄을 고려할 때 N-메틸 아마이드 결합 쪽에 있는 수산화 기능기가 케톤으로 산화된 것으로 추정하였다. I_D_663 구조에서 물 분자(H_2O)가 떨어진 m/z 646이 even electron으로 검출되었으며, 두 개의 수산화 기능기가 있는 아마이드 결합($-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$)에서 C-N 끊어짐으로 생성된 odd electron으로 추정되는 m/z 573 이온이 약하게 검출되었다. 한편, 분자량에서 1-hydroxy-3-(methylamino)propan-2-one 기능기($-N(CH_3)CH_2COCH_2OH$)가 떨어져 나간 odd electron으로 추정되는 m/z 561 토막 이온이 검출되었고, 연속해서 HI가 떨어져지면서 seven-membered ring을 형성한 토막 이온인 m/z 433이 기준이온으로 검출되었다.

3.2. 전자선 선량에 따른 분해 효율과 분해산물의 생성

이오프로마이드의 전자선 선량에 따른 분해효율은 LC/MS/MS에서 얻어진 크로마토그램의 피크 면적을

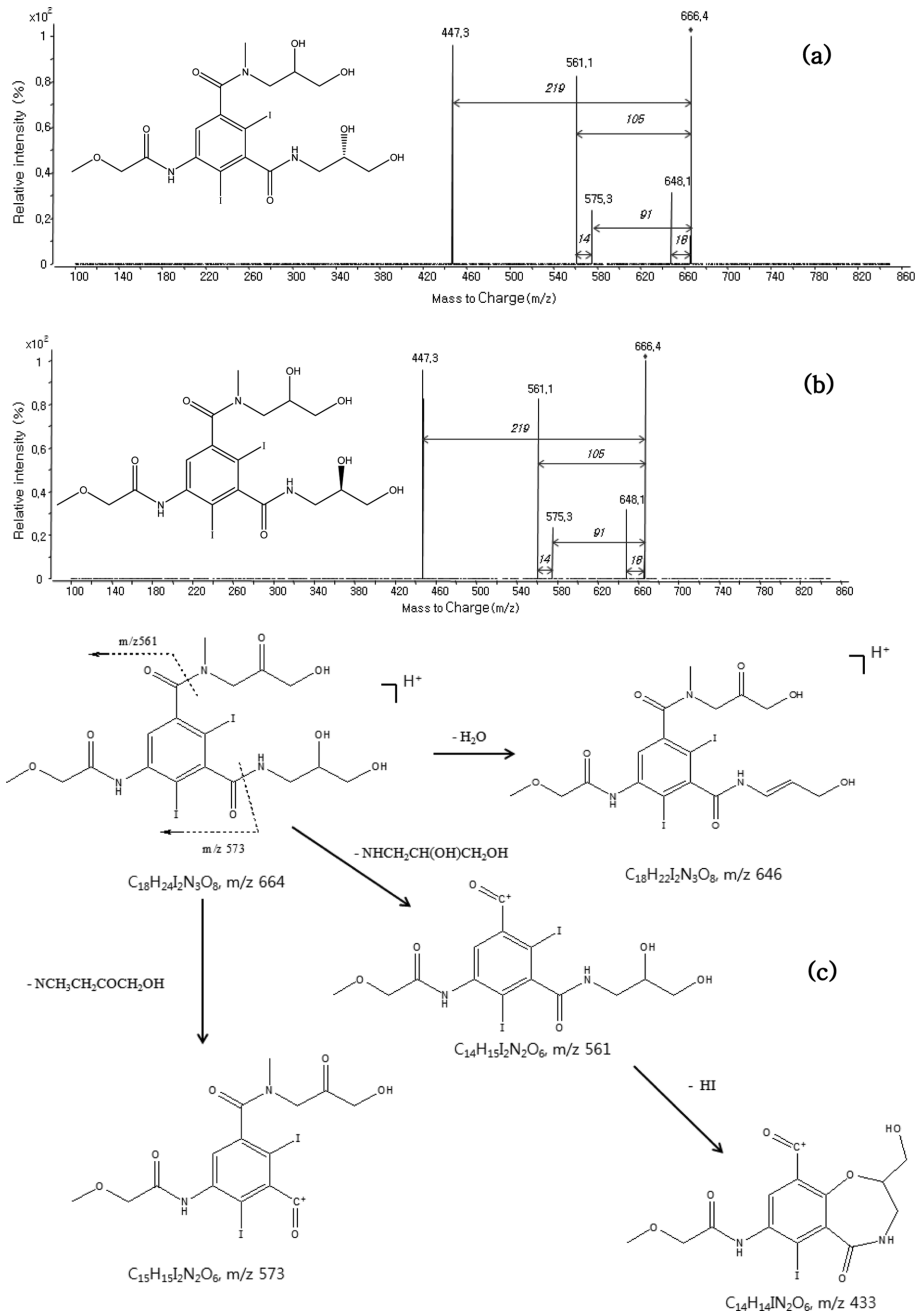


Fig. 3. MS/MS spectra and the proposed fragmentation pathway of degradation product I_D_665.

측정함으로써 비교하였다. 정제수에 이오프로마이드 표준물질을 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 가 되도록 용해시켜서 수용액 시료를 준비하였으며, 전자선을 조사하지 않은 이오프로마이드의 면적과 흡수선량을 증가시키면서(0.3, 0.5, 1, 3, 5 kGy) 전자선을 조사한 후 분해되지 않고 잔류

하는 이오프로마이드의 면적을 측정하였다.

Fig. 5에 나타낸 바와 같이, 전자선을 조사하지 않은 시료에서는 이오프로마이드가 전혀 분해되지 않았으며, 0.3 kGy에서는 30.5%, 0.5 kGy에서는 45.1%, 1.0 kGy에서는 85.4%, 3.0 kGy에서는 95.3% 그리고 5 kGy

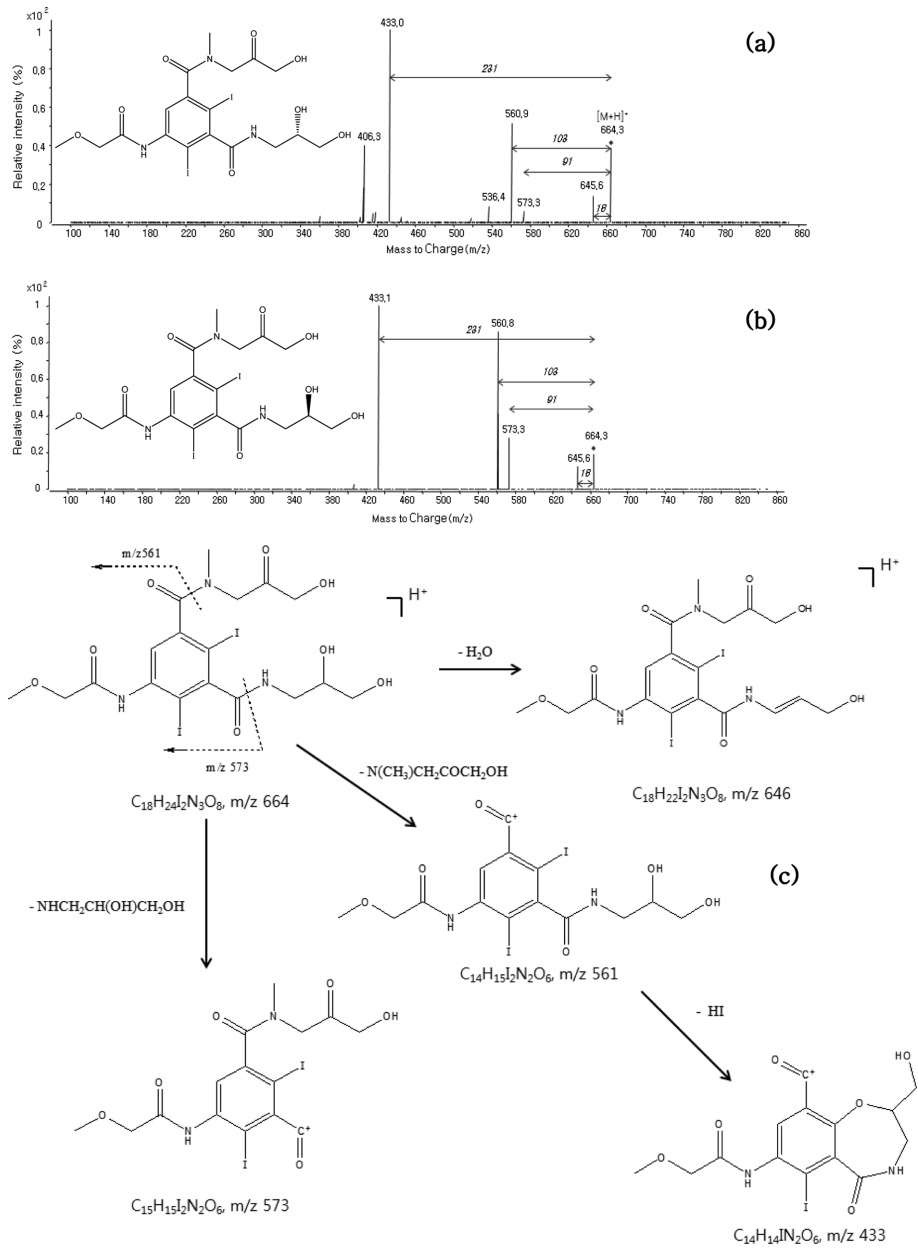


Fig. 4. MS/MS spectra and the proposed fragmentation pathway of degradation product I_D_663.

에서는 98.4%가 분해되었음을 확인할 수 있었다.

따라서, 이오프로마이드는 수용액 상태에서 전자선의 흡수선량이 증가할수록 분해되는 양이 증가하였으며, 5 kGy의 흡수선량으로 처리 할 경우 100%에 근접하게 분해되었다. 이는 전자선을 이용한 환경오염물질의 처리를 실시 할 경우에 처리 효율을 높이기 위해서는 이 정도 세기의 조사선이 필요함을 말해 준다.

3.3. 시료 농도에 따른 전자선 처리 효율

수용액 중에서 이오프로마이드의 농도에 따른 분해 효율에 대한 조사를 위해서, 이오프로마이드를 0.5, 1, 10, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 가 되도록 정제수에 소량 첨가시킨 시료를 준비하였는데, 이는 본 연구팀의 하천수 중 이오프로마이드의 잔류량 모니터링 결과에 따르면 수 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 정도의 농도로¹⁹ 하천수에 존재하고 있었으므로

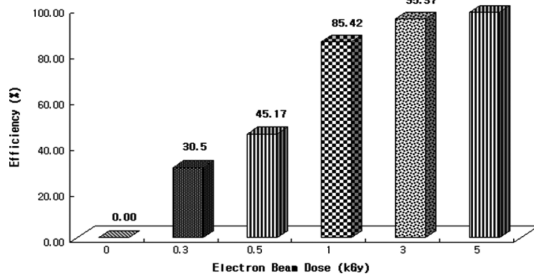


Fig. 5. Degradation efficiency of iopromide according to electron beam dose.

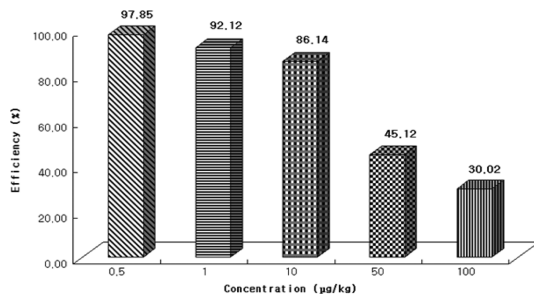


Fig. 6. Comparison of degradation efficiency according to concentration of iopromide in aqueous solution.

이 농도범위를 택하였으며, 낮은 농도 조사선 세기에서의 분해효율을 측정하기 위해서 0.3 kGy의 전자선으로 처리하였다.

Fig. 5에서 보는 바와 같이, 이오프로마이드의 농도가 0.5 µg/kg일 때는 97.8%가 분해되었으며, 1.0 µg/kg에서는 92.1%, 10 µg/kg에서는 86.1%, 50 µg/kg에서는 45.1%, 100 µg/kg에서는 30%가 분해됨을 알 수 있었다.

이는 동일한 전자선 선량으로 처리할 경우에 시료의 농도가 증가함에 따라 분해 효율이 감소한다는 것을 말해주는 것이므로, 전자선을 이용하여 수처리를 할 경우에는 농도에 따른 조사선량이 높아져야 하며, 실제 폐수 처리시에는 매트릭스 성분들이 많아지기 때문에 매트릭스 성분들이 복잡할수록 더 높은 강도의 조사가 필요할 것으로 사료된다.

4. 결 론

기존의 하수처리 공정 대신 전자선을 이용한 수처리 연구가 활발히 진행되고 있으나 단순히 처리 효율에 관한 연구만 진행되고 있으며, 이러한 수처리 결과로 인하여 생성되는 생성물질에 대한 연구는 미진한

실정이다. 본 연구에서는 LC/ESI(+)-MS/MS를 이용하여 이오프로마이드가 함유된 수용액 시료를 전자선을 조사하여 처리함으로써 생성된 분해산물들의 구조를 예측하였다. 기존 다른 매체들을 사용하여 수처리한 후 생성되었다고 보고된 I_D_665가 전자선을 사용한 수처리에 의해서도 분해산물로 생성되었음을 확인하였고, MS/MS에 의해 생성된 토막 이온에 대한 생성 경로 등을 제시하였다. 또한, 지금까지는 이오프로마이드의 분해산물이나 대사체로는 보고된 바 없는 분해산물 I_D_663를 LC-MS/MS를 이용하여 검출한 후 질량 스펙트럼의 토막이온들을 해석함으로써 I_D_663의 구조 예측도 수행하였다.

한편, 전자선의 선량에 따른 이오프로마이드의 처리 효율의 관계를 알아보기 위한 실험에서, 100 µg/mL 농도의 이오프로마이드 표준물질을 0.3 kGy의 흡수선량으로 처리하였을 경우에 30.4% 정도의 분해효율을 나타내었으며, 5 kGy의 흡수선량으로 처리하였을 경우 98.4% 이상의 분해 효율을 나타내었다. 즉, 전자선의 흡수선량이 증가할수록 이오프로마이드의 처리 효율이 우수함을 알 수 있었다.

또한, 시료 중에 함유된 이오프로마이드의 농도와와의 관계를 알아보기 위해 시료 중 농도를 각각 0.5, 1, 10, 50, 100 µg/kg가 되도록 정제수에 용해 시킨 후 0.3 kGy의 흡수선량으로 처리한 결과, 시료 중 농도가 0.5 µg/kg인 경우, 100%에 가까운 처리 효율을 보여 주었으나 100 µg/kg인 경우에는 약 30%의 분해 효율을 나타내었다.

본 연구에서 예측한 이오프로마이드의 분해산물을 합성하고 이에 대한 구조를 확정된 후 이를 이용하여 생물학적 독성평가 연구가 진행된다면, 전자선에 의한 하수처리공정에 의해 생성된 분해산물들의 위해성을 확인할 수 있으며, 이는 기존 하수처리공정으로 완벽한 정화가 불가능했던 의약품물질의 처리 공정으로 전자선을 사용하는데 있어 기초적인 연구가 될 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국연구재단(KOSEF)의 원자력연구개발 과제(과제번호: 2012M2B2A4029623)의 지원을 받아 수행된 연구결과이며 이에 감사드립니다.

References

1. K. Fent, A. A. Weston and D. Caminada, *Aquat. Toxicol.*

- col., **76**, 122-159 (2006).
2. S. J. Khan and J. E. Ongerth, *Chemosphere*, **54**, 355-367 (2004).
 3. B. Han, J. Ko, J. Kim, Y. Kim, W. Chung, I. E. Makarov, A. V. Ponomarev and A. K. Pikaev, *Radiat. Phys. Chem.*, **64**, 53-59 (2002).
 4. Y. A. Maruthi1, N. L. Das, K. Hossain, K. P. Rawa, K. S. S. Sarma and S. Sabharwal, *EJSD*, **2**, 1-18 (2013).
 5. S. Hea, J. Wanga, L. Yeb, Y. Zhangb and J. Yub, *Radiat. Phys. Chem.*, **105**, 104-108 (2014).
 6. T.-H. Kim, *NICE*, **27**(2), 163-170 (2009).
 7. M. Sprehe and S. U. Geissen, *ATV-DVWK Schriftenreihe*, **18**, 257-248 (2000).
 8. National Institute of Environmental Research, South Korea, Risk of Pharmaceuticals in Environmentals, **14** 10 (2010).
 9. S. Perez, P. Elchhorn, M. D. Cellz and D. S. Aga, *Anal. Chem.* **78**, 1866-1874 (2006).
 10. A. Putschew, U. Mieke, A. S. Tellez and M. Jekel, *Water Sci. Technol.*, **56**(11), 159-165 (2007).
 11. A. Haib and K. Kummerer, *Chemosphere*, **62**, 294-302 (2006).
 12. T. S. Hartmann, R. Lange and H. Schewinfurth, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **42**, 274-281 (1999).
 13. S. Perez and D. Barcelo, *Anal. Bioanal. Chem.*, **387**, 1235-1246 (2007).
 14. A. Boersma, B. Robinson, M. Stehouwer, and M. Troupos, *Wyoming Clean Water Plant Tertiary Treatment Project Feasibility Study*, **8**, Dec (2012).
 15. W. Kalsch, *Sci. Total Environ.*, **255**, 143-153 (1999).
 16. M. Schulz, D. Loffler M. Wagner and T. A. Ternes, *Environ. Sci. Technol.*, **42**, 7207-7217 (2008).
 17. L. B. Angela, K., Sungpyo and S. A. Diana, *Environ. Sci. Technol.*, **40**, 7367-7373 (2006).
 18. M. Gros, C. Cruz-Morato, E. Marco-Urrea, P. Longree, H. Singer, M. Sarra, J. Hollender, T. Vicent, S. Rodriguez-Mozaz and D. Barcelo, *Water Res.*, **60**, 228-241 (2014).
 19. National Institute of Environmental Research, South Korea, A Study and Monitoring of Residual Pharmaceuticals (II), (2009).