

QSAR(정량적구조활성관계)를 이용한 환경 중 잔류의약품류의 물리화학적 특성 및 독성 예측

장태수 · 신선경* · 김현욱†

서울시립대학교 환경공학부, *국립환경과학원 화학물질거동연구과

Estimation of Physico-chemical and Eco-toxicological Properties of Pharmaceuticals by QSAR Approach

Tae-Soo Jang, Sun-Kyung Shin, and Hyunook Kim†

The University of Seoul, Dept. of Environmental Engineering, Seoul 130-743, Korea
National Institute of Environmental Research, Chemicals Behavior Research Division

Received February 28, 2010/Accepted March 23, 2010

QSAR(Quantitative Structure Activity Relationship) is a method to estimate physico-chemical properties and eco-toxicity of a man-made chemical through the statistical analysis of the relation between molecular structure and activity of the chemical. It can be advantageous since QSAR gives an idea to researchers how a man-made chemical behaves in the environment where it is discharged without any time-consuming and labor intensive laboratory experiment. In this study, physico-chemical and toxicological properties of 15 pharmaceuticals were estimated by applying QSAR. In general, the predicted properties were reasonable good; some of them were compared with experimental data available in literature. It was concluded that QSAR could be utilized as a tool to initially screen eco-toxicologically harmful pharmaceuticals.

Key words: PPCPs, QSAR, Physicochemical properties, biological toxicity

1. 서 론

산업화와 함께 인간의 활동은 10만 가지 이상의 화학물질을 환경으로 유출시키고 있으며, 유출된 화학물질들은 환경에 화학적/생물학적으로 영향을 미치고 있다. 하지만, 이렇게 유출된 화학물질 중에서 단 1~5% 정도에 대해서만 독성 정보가 존재한다.¹⁾ 특히, 각 화학물질에 대해서 환경 노출시간과 농도라는 요소는 물질의 화학적/물리학적 성질과 직접 관련되어 환경 독성/영향 평가에 언급되어지는 내용들이다. 화학물질들의 환경 중 거동을 예측함에 있어서, 물질의 끓는점, 녹는점, 용해도, 옥탄올/물분배계수 등과 같은 물리화학적 성질에 관한 정보는 중요하다. 특히, 이러한 물질의 물리화학적 특성에 관한 정보는 제한된 독성이나 거동자

료 밖에 없는 경우가 많은 신규화학물질의 평가에 매우 긴요하게 활용된다. 하지만, 현실적으로 환경으로 유출되는 수많은 화학물질에 관한 물리화학적 정보나, 이를 바탕으로 한 독성학적 정보가 존재하지 않는 것이 일반적이다. 화학물질의 물리화학적, 생물학적 정보의 부재는 해당 화학물질의 관리 방안 수립에 어려움을 갖게 한다. 또한, 모든 화학물질에 대해서 실험을 실시하여 물리화학적 정보를 획득하는 데에도 시간적 금전적 한계가 있다. 실제로 화학물질의 독성도를 평가하기 위해서 유럽이나 미국 등은 많은 비용을 투자하여 Microtox, Lettuce, Rotifer, Brine shrimp, Polytox, Daphnia magna, Pimephales promelas, Selenastrum capricornutum, Carcingenicity 등 다양한 방법으로 독성도 테스트를 실시하고 있다. 이러한 테스트는 그 비

†To whom correspondence should be addressed.

Tel: 82-(0)2-2210-5646, Fax: 82-(0)2-2210-2917, E-mail: h_kim@uos.ac.kr

용 뿐 아니라 테스트 기간 또한 오래 걸리는 특징을 가지고 있다. 이를 보완할 수 있는 정량적구조활성관계 기법(QSAR: Quantitative Structure Activity Relation-ship)은 환경 중 독성도 평가를 진행하고 미리 예측하는 방법으로 유용하게 사용되고 있다.¹⁾

QSAR은 분자 시스템의 특징적인 구조 혹은 화학적 특성과 분자 성질 사이에 존재하는 연관성을 통계학적으로 상호비교유추하여 유해성을 예측하게 한다. 즉, 어떤 화학구조를 갖는 그룹에 대한 특징을 알게 되면, 그것을 이용하여 비슷한 구조의 화합물의 특성을 유추하는 것이다.²⁾

실제로 QSAR은 비실험적인 방법으로 새로운 화학물질의 환경 중 노출과 농도에 따른 환경 위해성 평가시 screening 도구로 사용되고 있다. 유럽연합의 경우 동물보호에 대한 인식이 높아 가능한 동물실험을 생략하려는 추세이며, QSAR 등 비 실험적인 방법을 적극 권장하거나 의무화하는 경향이다. 예를 들면, 연구에서는 동물실험을 가급적 자제하고, 기존 자료와 QSAR 등을 활용한 유해성 평가 결과를 제출토록 규정하고 있으며, 동물실험이 필요하다고 판단하는 경우는 기술서류에 실험계획을 제출하여 ECA에서 허가를 득한 후 시험토록 규정하고 있다. 또한 화장품의 경우 동물실험을 근거로 한 결과를 제시하는 경우 이를 수용하지 않기도 하였다. 즉, 전반적으로 생체실험(in-vivo test)은 생략되는 경향이며, 대체 방법으로 시험관실험(in-vitro test)과 QSAR 등을 혼합하여 결과를 도출하는 방법이 적극 권장되고 있다.

최근 환경으로 유출되는 화학물질 가운데 가장 이슈화 되고 있는 물질이 의약품이라 할 수 있다. 의약품은 여러 가지 질병의 치료 목적으로 인간 뿐 아니라 동물과 농산물 생산, 수산물 양식 등 광범위하게 사용되고 있다. 사용되거나 폐기된 이후, 환경 내에 유출된 의약품류들이 자연 상태에서 어떻게 변화되고 어느 정도의 농도로 검출되며, 노출된 인간, 동식물 등에 어떤 영향을 미치는 가에 대한 과학적인 관심 또한 증가하고 있다. 국내에 유통되는 의약품은 약 16,000종에 달한다고 알려져 있으며, 사람이나 동물에 투여되는 항생제 량의 약 30%~90%가 소변을 통해 활성물질로서 배출 될 수 있다고 한다.³⁾

실제로 환경 중 의약품 노출실태에 대해 우리나라에서 최근에 조사한 내용에 따르면, 4대강 유역 하천수에서 인체용/동물용 소염, 항생, 해열, 진통제 및 다수의 의약품류가 검출되고 있다.^{3,5)} 이 조사에서는 4대강(한

강낙동강금강영산강) 유역 하천수, 하수처리장 및 축산 폐수처리장의 유입수와 방류수 등 40개 지점에서 채수된 시료 중에 존재하는 의약품류 27종이 정량되었다.

외국 및 우리나라에서 시행된 의약품류 관련 연구들은 주로 환경시료 중 의약품의 분석에 초점이 맞추어져 있으며, 이들 물질들의 환경 중 거동 혹은 환경 독성에 대한 자료의 축적이나 관리방안 도출에 관한 연구는 미비한 수준이다. 또한, 하수도를 통해서 하수처리장으로 유입된 의약품류들이 제거되는 정도에 대한 평가를 예측해 볼 필요가 있다.

이에 본 연구에서는 국내 하천에서 많이 발견되는 의약품류 중에서 15개 종에 대해서 미국 EPA에서 개발하여 보급하고 있는 EPI Suite를 적용하여, 이들 물질들의 물리화학적 특성을 예측하였다. 적용된 의약품류들은 다음과 같다: Acetaminophen, Cefadroxil, Cephadrine, Chlortetracycline, Ciprofloxacin, Diclofenac, Erythromycin, Ibuprofen, Naproxen, Sulfamethazine, Sulfamethoxazole, Tylosin, Caffeine, Iopromide, Streptomycin, Virginiamycin M1, 선정된 물질들은 우리나라에서 인체용 진통, 해열, 소염제 의약품류의 총 생산량 및 동물용 항생제 판매량이 가장 많은 물질로 알려진 것들이다.^{3,6)} 이들 물질들의 옥탄올물분배계수(K_{ow}), 수용해도(Water Solubility), 헨리상수(H), 독성치(Toxicity) 등을 포함하는 물리화학적 특성들은 대부분 실험적으로 측정되어 있지 못하다. 따라서, 이들 물리화학적 특성들을 QSAR를 통해서 예측하고, 예측된 정보를 활용하여 생분해가능성, 독성, 유해성을 예측하였다.

2. EPI Suite™ v4.0

Fig 1은 선정된 15개 의약품류에 대해서 QSAR를 적용하기 위해서 사용된 미국 USEPA의 EPI Suite™ v4.0 프로그램을 보이고 있다(USEPA, 2009). 이 프로그램을 이용하여 각 의약품류의 물리화학적 특성 및 생물학적 독성을 예측하는 순서는 다음과 같다. 먼저, 각 의약품의 IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry) 물질명 혹은 CAS#를 확인한다. 그리고, 이를 토대로 각 물질의 분자구조를 나타내는 SMILES(단순화 분자 입력 라인 등록 시스템) 정보를 찾아서 프로그램에 입력한다. 이 과정을 거치고 나서 프로그램을 가동시키면, 프로그램에 코드화된 QSAR을 통해 각 의약품류의 끓는점, 녹는점, 수용해도, 옥탄올/

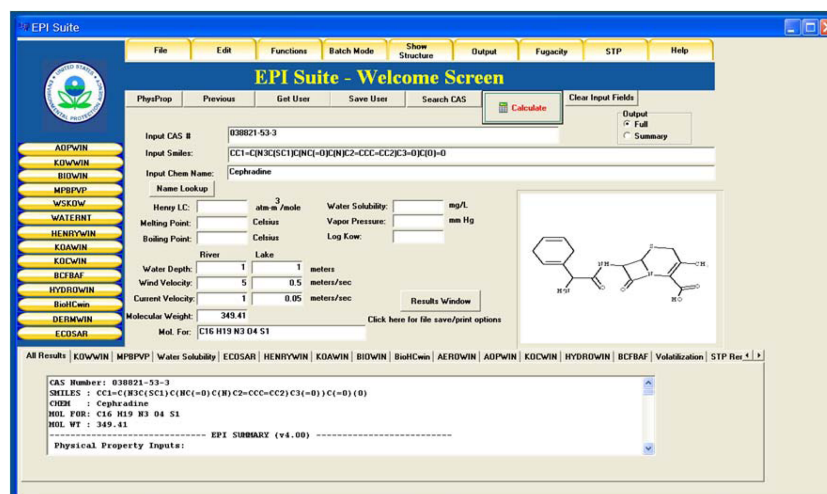


Fig. 1. EPI Suite™ v4.0 - USEPA's QSAR Programming.

물분배계수, 옥탄올/공기분배계수, 헨리법칙 상수, 독성도(물고기, 물벼룩, 조류의 LC50) 등이 계산된다.

분해, 산화 등)으로 수계에서 빠르게 제거가 될 것으로 예측할 수 있다.

3. 결과 및 고찰

본 연구의 대상인 15개 의약품질에 대해서 USEPA의 EPI Suite™ v4.0을 적용하여 얻은 끓는점, 녹는점, 수용해도, 옥탄올/물분배계수, 옥탄올/공기분배계수, 헨리법칙 상수, 독성도(물고기, 물벼룩, 조류의 LC50)를 Table 1에 정리하여 제시하였다.

Table 1에서 정리한 내용을 보면 옥탄올물분배계수 (Log Kow) 실측자료가 없는 의약품은 15개 의약품질 가운데 Streptomycin과 Virginiamycin M1이 있었으며, 수용해도 실측자료가 없는 의약품질은 Erythromycin, Iopromide, Streptomycin, Virginiamycin M1이었다. 이 물질들에 대해서는 정확한 독성도나 환경 중 거동을 예측하기가 쉽지 않다. 따라서, 이들 물질에 대해서는 QSAR을 통해서 각 물질들의 Log Kow와 수용해도를 계산하였다. 이를 통해서 이들 물질의 독성도를 예측하였다.

3.1. 수용해도

15개의 의약품질 가운데 Streptomycin, Ciprofloxacin, Caffeine, Acetaminophen의 수용해도(mg/L)가 큰 것을 확인할 수 있었다. 이는 환경 중 수계로 이들 물질들이 유입될 경우, 물에 쉽게 용해되어 영향을 줄 수 있는 물질이며, 다양한 물리/화학적 반응(가수분해, 생

3.2. 헨리법칙 상수

15개의 의약품질 가운데 헨리법칙 상수값은 Ibuprofen, Naproxen, Sulfamethazine, Caffeine, Diclofenac 순으로 값이 컸다. 즉, 이들 물질들이 대기 중으로 쉽게 휘발될 수 있음을 의미하며, 그만큼 수계에서 제거되는 속도에도 영향을 줄 수 있을 것이다.

3.3. 반응성

USEPA의 EPI Suite™ v4.0은 어떤 대상 화합물의 가능한 분해성에 관해서 예측할 수 있도록 자료 (ECOSAR v1.00)를 제공하고 있다. 15개 의약품질에 대해서는 Table 2와 같은 유기 화합물 부류를 만들어 낼 수 있는데, 여기에 제시된 화합물들은 대부분 수생 식물에 영향을 줄 수 있는 반응성 물질로 예측할 수 있다.

3.4. 독성도

각 의약품질에 대한 어류, 물벼룩, 조류의 급성 수생 독성 및 만성 수생 독성에 대한 예측치를 QSAR를 통해서 얻을 수 있다. ECOSAR을 통해 얻을 수 있는 독성도 자료는 독성도에 대해 시험하기 어려운 물질들에 대해 매우 유용한 예측을 가능하게 한다. 수중 미생물 Daphnia LC50을 기준으로 보았을 때 Diclofenac, Ibuprofen의 독성도가 높게 나타났다.

Table 1. Physicochemical property of PPCPs under study predicted by QSAR

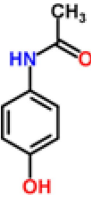
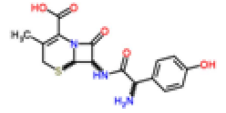
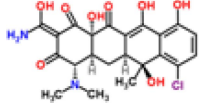
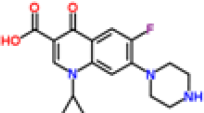
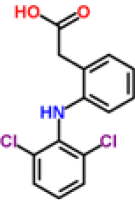
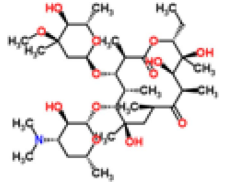
| Compound | Structure | Result of QSAR Medelling(Physical Property) | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---|--|---------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|--|
| | | Mol. wt. g/mol | Boiling Point °C | Melting Point °C | Water Sol. mg/L | Henry's atm-m ³ /mol | Log K _{ow} octanol/air | Fish (LC50) mg/L | Daphnia (LC50) mg/L | Algae (EC50) mg/L | Log K _{ow} octanol/ water |
| Acetaminophen |  | 151.17 | 340.65 (6.1×10 ⁻⁵) ^Q (>500) ¹⁶ | 119.92 (170.00) ^Q | 2.37×10 ⁵ (1.4×10 ⁴) ^Q (11,000) ¹⁶ | 6.42×10 ⁻¹³ (NA) | 1.09×10 (NA) | 3.40×10 ³ (258) | 1.59×10 ³ (41) | 3.37×10 ² (2549) | 0.27 (0.46) ^Q |
| Cefadroxil |  | 363.39 | 670.89 (NA) | 331.90 (NA) | 1.1×10 ³ (NA) | 2.88×10 ⁻²¹ (NA) | 1.88×10 (NA) | 1.60×10 ⁴ (NA) | 7.17×10 ³ (NA) | 1.32×10 ³ (NA) | -0.08 (0.08) |
| Chlortetracycline |  | 478.89 | 764.02 (1.8×10 ⁻²⁰) ^Q | 335.93 (168.5) ^Q | 615.7 (6.3×10 ²) ^Q | 3.45×10 ⁻²⁴ (NA) | 2.12×10 (NA) | 6.89×10 ⁴ (1.39×10 ⁵) | 2.87×10 ⁴ (357) | 4.12×10 ³ (267) | -0.68 (-0.62) |
| Ciprofloxacin |  | 331.35 | 566.55 (NA) | 316.67 (NA) | 1.15×10 ⁴ (3.0×10 ⁴) ^Q | 5.09×10 ⁻¹⁹ (NA) | 1.67×10 (NA) | 1.26v10 ⁴ (2.46×10 ⁵) | 5.70×10 ³ (991) | 1.08×10 ³ (938) | 0.00 (0.28) ^Q |
| Diclofenac |  | 296.15 | 423.77 (NA) | 174.60 (NA) | 4.518 (2.37) ^Q | 4.73×10 ⁻¹² (NA) | 1.37×10 (NA) | 3.84×10 (532) | 2.92×10 (5057) | 3.33×10 (2911) | 4.02 (4.51) ^Q |
| Erythromycin |  | 733.95 | 853.10 (1.2×10 ⁻²³) ^Q | 349.84 (191.0) ^Q | 0.5168 (NA) | 5.42×10 ⁻²⁹ (NA) | 2.91×10 (NA) | 2.23×10 ² (6.1) | 1.36×10 ² (7.8) | 7.14×10 (4.3) | 2.48 (3.06) ^Q |

Table 1. Physicochemical property of PPCPs under study predicted by QSAR (continued)

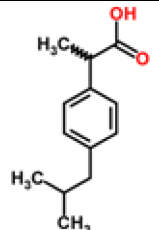
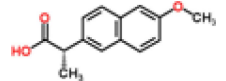
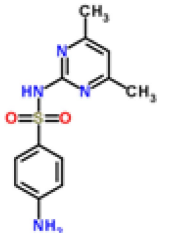
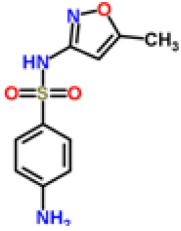
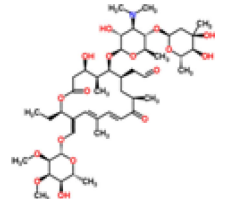

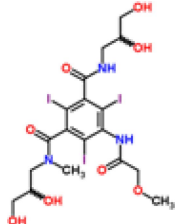
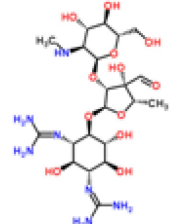
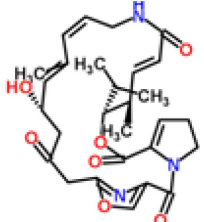
| Compound | Structure | Result of QSAR Medelling(Physical Property) | | | | | | | | | |
|------------------|---|---|--|--------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| | | Mol. wt. g/mol | Boiling Point °C | Melting Point °C | Water Sol. mg/L | Henry's atm-m ³ /mol | Log K _{oa} octanol/air | Fish (LC50) mg/L | Daphnia (LC50) mg/L | Algae (EC50) mg/L | Log K _{ow} octanol/ water |
| Ibuprofen |  | 206.29 | 323.11 (5.7×10 ⁻⁶) ^Q | 94.22 (76.0) ^Q | 41.05 (2.1×10) ^Q | 1.52×10 ⁻⁷ (NA) | 9.00 (NA) | 4.20×10 (5) | 3.09×10 (38) | 3.20×10 (26) | 3.79 (3.97) ^Q |
| Naproxen |  | 230.27 | 379.70 (2.6×10 ⁻⁵) ^Q | 137.63 (153.0) ^Q | 144.9 (1.6×10) ^Q | 3.39×10 ⁻¹⁰ (NA) | 1.10×10 (NA) | 1.90×10 ² (34) | 1.96×10 ² (15) | 9.66×10 (22) | 3.10 (3.18) ^Q |
| Sulfamethazine |  | 278.33 | 451.19 (4.6×10 ⁻⁷) ^Q | 189.80 (198.5) ^Q | 1.13×10 ⁴ (1.5×10 ³) ^Q | 1.93×10 ⁻¹⁰ (NA) | 8.86 (NA) | 2.42×10 ³ (517) | 1.20×10 ³ (4) | 3.11×10 ² (38) | 0.76 (0.89) (0.19) ^Q |
| Sulfamethoxazole |  | 253.28 | 414.01 (3.8×10 ⁻⁶) ^Q | 172.43 (167.0) ^Q | 3942 (6.1×10 ²) ^Q | 9.56×10 ⁻¹³ (NA) | 1.09×10 (NA) | 3.74×10 ³ (890) | 1.80×10 ³ (4.5) | 4.16×10 (51) | 0.48 (0.89) ^Q |
| Tylosin |  | 916.12 | 1046.08 (NA) | 349.84 (NA) | 0.5065 (5.0) ^Q | 5.77×10 ⁻³⁸ (NA) | 3.67×10 (NA) | 4.50×10 ³ (27.4) | 2.31×10 ³ (66) | 6.75×10 ² (16) | 1.05 (1.63) ^Q |

Table 1. Physicochemical property of PPCPs under study predicted by QSAR (continued)

| Compound | Structure | Result of QSAR Medelling(Physical Property) | | | | | | | | | |
|------------------|---|---|--|--------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|---|---|--|
| | | Mol. wt. g/mol | Boiling Point °C | Melting Point °C | Water Sol. mg/L | Henry's atm-m ³ /mol | Log K _{oa} octanol/air | Fish (LC50) mg/L | Daphnia (LC50) mg/L | Algae (EC50) mg/L | Log K _{ow} octanol/ water |
| Caffeine |  | 194.19 | 430.85 (1.5×10 ⁻⁶) ^Q | 180.30 (238.0) ^Q | 2632 (2.2×10 ⁴) ^Q (22,000) ¹⁶ | 3.58×10 ⁻¹¹ (NA) | 9.00 (NA) | 5.43×10 ³ (805) | 2.51×10 ³ (46) | 5.08×10 ² (46) | 0.16 (-0.17) ^Q |
| Iopromide |  | 791.12 | 885.14 (NA) | 349.84 (NA) | 2.4×10 (NA) | 1.00×10 ⁻²⁸ (NA) | 2.39×10 (NA) | 3.84×10 ⁶ (8.65×10 ⁶) | 1.29×10 ⁶ (7.66×10 ⁶) | 8.79×10 ⁴ (3.70×10 ⁶) | -2.49 (-2.05) ^Q |
| Streptomycin |  | 581.58 | 869.56 (NA) | 349.84 (NA) | 1.0×10 ⁶ (NA) | 8.45×10 ⁻⁴⁴ (NA) | 3.39×10 (NA) | 5.20×10 ¹⁰ (NA) | 9.48×10 ⁹ (NA) | 8.18×10 ⁷ (NA) | -7.53 (NA) |
| Virginiamycin M1 |  | 525.61 | 794.72 (NA) | 349.84 (NA) | 2.8×10 (NA) | 4.43×10 ⁻²³ (NA) | 2.07×10 (NA) | 2.33×10 ⁴ (NA) | 1.05×10 ⁴ (NA) | 1.92×10 ³ (NA) | -0.08 (NA) |

* (괄호)안의 데이터는 각 물질별 실측치로 개별 MSDS 또는 QSAR DB내부에 정리되어 있는 값임.

* 실측 데이터를 확인하기 어려운 의약품은 무 기재.

Q : QSAR의 DB에 등록되어 있는 실측값

Table 2. Neutral Organic Compound of ECOSAR v1.00 Class(es) Found

| 의약품의 가용 분해성 유기 물질(Neutral Organic Compound Class) | | |
|---|-----------------------|--------------------------|
| a-,b-Ketone alcohol | Benzyl Amines-acid | Phenols |
| Acrylamides | Benzyl Ketones | Phenols, Poly -acid |
| Acrylates | Carbamate Esters | Phenols-acid |
| Aldehydes (Mono) | Esters | Substituted Ureas |
| Aliphatic Amines | Esters-acid | Vinyl/Allyl Alcohols |
| Aliphatic Amines-acid | Halo Benzamides | Vinyl/Allyl Amines |
| Amides | Haloacetamides | Vinyl/Allyl Amines-acid |
| Amides -acid | Imidazoles | Vinyl/Allyl Ethers |
| Anilines (amino-meta) | Imides | Vinyl/Allyl Ketones |
| Anilines (Aromatic Amines) | Neutral Organics-acid | Vinyl/Allyl Ketones-acid |
| Benzyl Alcohols | Phenol Amines | |
| Benzyl Alcohols-acid | Phenol Amines -acid | |

3.5. 옥탄올물분배계수(K_{ow})

K_{ow} (옥탄올/물분배계수)의 경우 화학물질의 생물농축 및 세포흡수성 평가 척도로 사용된다. 15개 의약품물질 가운데 Ibuprofen, Naproxen, Erythomycin, Tylosin 순으로 Log K_{ow} 값이 1보다 컸다. 이들 물질은 환경 중으로 유입 시에 생물농축 및 세포흡수성이 상대적으로 좋을 수 있다. 또한, 적은 양으로도 위해성을 줄 수 있을 것으로 예측되어 진다.

3.6. 기타 결과 도출

살펴본 15개 의약품물질 가운데 진통, 해열 소염제 의약품물질의 총 생산량에서 상위를 차지하는 의약품물질은 Acetaminophen, Naproxen이고, 국내 동물용 항생제 판매량 상위를 차지하는 의약품물질은 Chlortetracycline, Tylosin이며^{20,23)}, QSAR을 통해 독성도가 높은 것으로 계산된 것은 Diclofenac, Ibuprofen이다.

이를 바탕으로 우리나라 환경 중에 가장 많이 유입되거나 영향을 줄 것으로 예측되는 대표 물질 3가지에 대하여 물질별 특징 및 예측 결과를 살펴보았다. 3개 대표 물질은 Acetaminophen, Caffeine, Chlortetracycline이며, 각 물질에 대한 특성 및 예측은 다음과 같다.

3.6.1. Acetaminophen

벤젠의 1번 위치에 아세트아미노($CH_3OC-NH-$)가 결합되어 있고 4번 위치에 하이드록시(-OH)가 결합된 화합물로 항염증 효과는 약하나 해열 진통 효과가 뛰어나 감기로 인한 발열 및 통증, 두통, 치통 등의 치료에 널리 쓰인다. 비스테로이성 항염증약물과 달리 위와 신장에 대한 부작용이 없어 장복 시에도 비교적 안전하

게 사용할 수 있고, 특히 임신부에서도 사용가능하다. 증상에 따라 하루 4.0 g까지 사용할 수 있다. 타이레놀이 대표적이다. 단, 부작용으로 간독성이 있어 다량 복용하였을 때 생명이 위험해 질 수 있다.

ECOSAR를 통해 도출한 결과로 보면 생물학적 독성으로 영향을 줄 수 있는 가용한 분해성 물질은 Phenols, Amides, Phenol Amines이며, $K_{ow} = 0.27$, Daphnia LC50 = 1.59×10^3 (mg/L), 수용해도 = 1.40×10^4 (mg/L) 등을 얻을 수 있었다. 우리나라의 경우 Log K_{ow} 값이 4에서 7 사이일 경우 관찰 물질로 지정하고 있다. USEPA의 경우, Log K_{ow} 값이 6 이상일 경우 어류 농축성 시험을 요구하고 있는데 Acetaminophen의 경우 일반 환경중에 유입이 될 경우 생물학적 분해가 빠르고, 물에 매우 잘 녹아 생분해, 가수분해, 광분해, 산화 등으로 빠른 분해 또한 가능할 것으로 예측된다. 그리고 생물 농축 및 흡수가 큰 값을 보이지 않기 때문에 독성 및 유해성에 큰 영향을 주지 않을 것으로 예측되었다.

3.6.2. Caffeine

고등식물 속에서 볼 수 있는 퓨린 염기의 하나로 브라질의 커피콩에 1~1.5%, 동양의 차잎에 1~5%, 열대 아프리카의 콜라열매에 3% 가량 들어있는 백색의 연한 결정이다. 중추신경 흥분제, 호흡 흥분제, 강심제, 이뇨제 등 약리작용이 있으며 소량이라도 피로회복의 효력이 있다고 알려져 있다.

ECOSAR를 통해 도출한 결과로 보면 생물학적 독성으로 영향을 줄 수 있는 가용한 분해성 물질은 Imides, Substituted Ureas, Imidazoles, Amides이 있으며, $K_{ow} = 0.16$, Daphnia LC₅₀ = 2.51×10^3 , 수용해

도 = 2.16×10^4 (mg/L) 등을 얻을 수 있었다. 이 값을 통해 Caffeine은 생물학적 분해가 빠르고, 물에 잘 녹으며, 독성도가 낮음을 간접적으로 예측할 수 있었다.

3.6.3. Chlortetracycline

오레오마이신(Arueomycin)이란 상품명으로 알려져 있으며, 일종의 방선균으로부터 분리해 낸 노란 가루로 물에 잘 녹는다. 여러 가지 세균성 질병을 치료하는데 쓴다. 테트라시클린류의 최초의 약물로 이 후, 더욱 유용한 화합물이 개발되어 현재는 의료용으로 쓰이지 않고 생선의 신선도 유지 등에 사용되고 있다.

ECOSAR를 통해 도출한 결과로 보면 생물학적 독성으로 영향을 줄 수 있는 가용한 분해성 물질은 Aliphatic Amines, Phenols, Vinyl/Allyl Ketones, Benzyl Alcohols, Acrylamides, Vinyl/Allyl Alcohols, Amides, a,b-Ketone alcohol, Phenol Amines, Vinyl/Allyl Amines이 있으며, $K_{ow} = -0.68$, Daphnia $LC_{50} = 2.87 \times 10^4$ (mg/L), 수용해도 = 6.30×10^2 (mg/L) 등을 얻을 수 있었다. 이 값을 통해 Chlortetracycline은 생물학적 분해가 빠르고, 물에도 잘 녹으며, 독성도 및 위해성이 낮음을 간접적으로 예측할 수 있었다.

3.7. US EPA/EU의 합동 QSAR 평가 결과와 거동 예측

OECD 주관의 US EPA/EU 합동사업중 물리화학적 성질분야에서 발췌한 내용에 따르면 실측치는 EU에 신규화학물질 신고시 제출한 시험자료를, 예측치는 주로 미국 USEPA에서 제공하는 프로그램을 이용하여 계산하였다. 이 예측치를 바탕으로 합동 QSAR 평가결과를

도출하였다. 주요 물리화학적 특성별 최대 144개의 물질들을 이용하여 프로그램 예측치와 실측치를 비교 평가하였다. 그 결과를 Table 3로 정리해 보았다.

Table 3에 제시된 바와 같이, 예측치들이 실측치에 일치하는 경우가 우세한 것으로 확인할 수 있다. 특히 옥탄올물분배계수, 수용해도, 생분해성 측면에서 데이터 값이 예측치와 실측치에 일치하는 동시에 정확한 데이터를 산출해 낼 수 있음을 보인다. 이는 실험없이 예측된 다양한 물리적/화학적 값들이 유용하게 활용될 수 있다는 의미이다.

5. 결 론

많은 비용과 인적 자원이 투자되어 개발된 QSAR 시스템은 산업용 화학 물질의 환경 위해성 평가와 독성 평가를 위한 도구로서 많이 사용되고 있다. 화학물질의 물리화학적 성질 자체는 독성이나 환경 중 거동과 직접적인 관련성은 적다하더라도 상관성이 있는 다른 물리화학적 성질의 예측, 노출량 평가, QSAR에 근거한 유해성 예측, 환경 중 거동 예측 등에 필요한 입력요소로 위해성 및 위험성평가에 매우 중요하다. 특히 끓는점, 녹는점, 용해도, 옥탄올물분배계수 등 기본적인 물리화학적 특성에 관한 정보는 제한된 독성이나 거동 자료 밖에 없는 경우가 많은 신규화학물질의 평가에 매우 긴요하게 활용되고 있다. 인간 혹은 동물에 사용되어 배출되거나 미사용된 이후에 폐기되어 환경 중에 유입되는 의약품의 환경 중 거동 혹은 독성 평가에 QSAR이 유용하게 활용될 수 있음을 본 연구의 결과를 통해서 확인하였다. 15개 의약품질에 대해서 분자구조

Table 3. Accuracy summary of QSAR for estimating physico-chemical properties and biodegradability

| 구분 | 끓는점 | | 증기압 | | 수용해도 | | 분배계수 (Log K_{ow}) | | 생분해성 | |
|------|-----|-----|---------------------|---------------------|------|------|---|---|--|--|
| | 물질수 | % | 물질수 | % | 물질수 | % | 물질수 | % | 정확 | 부정확 |
| 총계 | 30 | 100 | 113 | 100 | 133 | 100 | 82 | 100 | 107 (93%) | 8 (7%) |
| 일치 | 15 | 50 | 71 | 62.8 | 90 | 67.7 | 50 | 61 | | |
| 불일치 | 15 | 50 | 42 | 37.2 | 43 | 32.3 | 32 | 39 | | |
| 기타사항 | | | 23 ^{a>} | 20 ^{a>} | | | 25 ^{b>} 7 ^{c>} | 30.5 ^{b>} 8.5 ^{c>} | 5 ^{d>} 102 ^{e>} | 4 ^{d>} 4 ^{e>} |

a> 불일치중 log단위로 3이상의 차이를 보이는 분명한 불일치

b> 과대평가

c> 과소평가

d> 이분해성 물질

e> 이분해성이 아닌 물질

및 구성 작용기들의 특성 분석을 통해서 예측된 물리화학적, 환경독성학적 특성은 대체로 정확하였다. 실제 분석된 자료와 비교할 때에 큰 오차를 보이지 않았다.

하지만 예측 프로그램의 결과는 기본적으로 실측치를 우선하지는 못할 뿐만 아니라 사전에 예측프로그램의 한계를 올바르게 이해하지 못할 경우 확보자료의 신뢰성에 손상이 가해질 수 있다. 즉 물리화학적 특성 예측 프로그램은 확보 가능한 실측 정보를 가능한 충분히 조사한 다음에 활용함으로써, 잘못된 예측에서 오는 오차를 줄여야 할 것이다. 또한, 다양한 프로그램들 중에서 화학구조/특성에 따른 최적의 프로그램을 이용하여 불확실성을 줄여야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 국립환경과학원(2009년)의 지원으로 진행

되었습니다. 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

1. John C. Dearden, J. Braz. Prediction of Environmental Toxicity and Fate Using Quantitative Structure- Activity Relationships (QSARs) *Chem. Soc.*, **2002**, 13(6), 754-762.
2. *Overview of SAR for Environmental Endpoints*, **1995** Contract #EV5V-CT92-0211.
3. 명승운, 권오승, 박준규, *환경 중 의약품 분석방법 연구 및 노출실태조사*, **2006**, 국립환경과학원.
4. 단병호, *주요 하천수에서 항생제 등 일부 의약품물질 검출*, **2007**.
5. *주요 하천수에서 항생제 등 일부 의약품물질 검출*, **2008**, 환경부
6. 박정임, *의약품물질의 환경위해성 평가 체계 구축 방안*, **2006**, 한국환경정책평가연구원.