

폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜

(Polyethylene-polypropylene glycol)

산업화학연구실

2020. 08.

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약(Summary)

폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜은 일반적으로 동의어인 폴록사머라는 명칭으로 많이 쓰이며 polyethylene oxide^x-polypropylene oxide^y-polyethylene oxide^x의 구조로 이루어진 3블록 중합체(Polymer)이다. 일반적으로 CAS 번호 9003-11-6를 사용하나, 블록 구조에 따라 성상이 변화한다.

국내 폴록사머의 사용처는 주로 화장품, 의약품, 치약제, 콘택트렌즈 관리용품으로 쓰이며, 해외에서도 일상 생활 용품에 널리 쓰이고 있다.

흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)에서 폴록사머108를 정맥 주사한 경우 폐, 간, 신장에서 용량 의존적인 분포를 관찰할 수 있었으며, 폴록사머108은 주로 신장에 의해 소변으로 빠르게 배출되고 4일 후 모든 폴록사머가 배출되었다. 폴록사머 407의 경우 복강 내 주사한 24시간 뒤에는 더 이상 검출되지 않았다.

급성 흡입독성시험 결과, Lubricant 50-H-5100의 LC₅₀은 340mg/m³, 폴록사머 231의 LC₅₀은 2,000mg/m³, 폴록사머284의 LC₅₀은 2,000mg/m³ 로 알려져 있으며, 아급성 흡입독성시험 결과 폴록사머101의 NOAEL은 100mg/m³ 로, 폴록사머의 발암성을 암시하는 데이터는 발견되지 않았다.

사람, 토끼의 피부자극시험에서 폴록사머는 비감작제로 평가를 받았고, 미국식품의약국(FDA) 등에서 살균 용액 및 향균제로 사용이 승인되었으며, 화장품 원료검토 위원회(CIR)에서 안전평가를 통해 일부 폴록사머가 화장품 성분으로 안전하다는 결론을 내린 바 있다.

제품의 구성에 따라 다양한 평가가 존재하기 때문에 추가적인 흡입독성시험 수행 시 개별 제품을 선정하여 구조적 특성을 세분화할 필요가 있을 것으로 사료된다.

중심단어 : 폴록사머, 폴록살렌, 플로로닉, polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymer, Polyethylene-polypropylene glycol

차례(Contents)

요약(Summary)	2
약어(Abbreviations)	4
1. 서론(Introduction)	5
1.1. 구성(Composition)	5
1.2. 정의 및 구조(Definition and structure)	7
1.2. 사용(Uses)	9
2. 인체 연구(Human Studies)	14
2.1. 사례 연구(Case Reports)	14
2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)	14
3. 독성 연구(Toxicological Studies)	16
3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	16
3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)	19
3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)	23
3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)	26
3.5. 만성 독성·발암성(Chronic Toxicology/Carcinogenicity)	27
3.6. 생식·발생 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)	28
3.7. 유전 독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)	28
3.8. 그 외 독성 정보(Others)	29
4. 유해성 분류(Hazard Classification)	31
5. 결론(Conclusion)	32
참고문헌(References)	33

약어(Abbreviations)

LD ₅₀	Lethal Dose for 50 percent kill, 반수치사량
LC ₅₀	Lethal Concentration for 50 percent kill, 반수치사농도
ALC	Approximate Lethal Concentration, 치사농도근사치
PEO	Polyethylene oxide, 폴리에틸렌옥사이드
PPO	Polypropylene oxide, 폴리프로필렌옥사이드
EPA	U.S. Environmental Protection Agency, 미국환경보호청
FDA	U.S. Food and Drug Administration, 미국식품의약국
CIR	Cosmetic Ingredient Review, 화장품 원료검토 위원회



1. 서론(Introduction)

1.1. 구성(Composition)

구조	$\text{HO} \left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} \right]_x \left[\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{a}}{\text{CH}}} - \text{O} \right]_y \left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} \right]_x \text{H}$
영문 물질명	Polyethylene-polypropylene glycol
국문 물질명	폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜
CAS No	9003-11-6
분자식	$(\text{C}_3\text{H}_6\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{x-a}$
분자량	표1 참조
색깔 및 성상	표1 참조
끓는점	자료없음
어는점	표1 참조
인화점	자료없음
자연발화온도	자료없음
증기압	-
밀도/비중	-
점도	표1 참조
옥탄올-물 분배계수	자료없음
용해도	자료없음

※ 동의어(Synonyms) : 폴록사머(Poloxamer), 폴록살렌(Poloxalene), 플루로닉(Pluronic)

^a ChemIDplus 발췌

[표 1] 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜(폴록사머)의 종류별 구성

폴록사머	플루로닉	성상	PEO ^x	PPO ^y	평균 분자량	녹는점 (°C)	점도 (Pa·s)	표면장력 (dyn/cm)	HLB ^a	Refer ence
101	L31	액체	2	16	1,100	-32	0.18	46.9	5	b
105	L35	액체	11	16	1,900	7	0.38	49	18-23	c
108	F38	고체	46	16	4,700	48	0.26	52	>24	c
122	L42	액체	5	21	1,630	-26	0.28	46	7-12	c
123	L43	액체	7	21	1,850	-1	0.31	47	7-12	c
124	L44	액체	11	21	2,200	16	0.44	45	12-18	c
181	L61	액체	11	21	2,000	-29	0.33	-	3	b
182	L62	액체	8	30	2,500	-4	0.45	43	1-7	c
183	L63	액체	10	30	2,650	10	0.49	43	7-12	c
184	L64	액체	13	30	2,900	16	0.85	43	12-18	c
185	P65	고체	19	30	3,400	27	0.18	46	12-18	c
188	F68	고체	75	30	8,400	52	1.00	50	>24	c
212	L72	액체	8	35	2,750	-7	0.51	39	1-7	c
215	P75	고체	24	35	4,150	27	0.25	43	12-18	c
217	F77	고체	52	35	6,600	48	0.48	47	>24	c
231	L81	액체	6	39	2,750	-37	0.48	-	2	b
234	P84	고체	22	39	4,200	34	0.28	42	12-18	c
235	P85	고체	27	39	4,600	34	0.31	42	12-18	c
237	F87	고체	62	39	7,700	49	0.70	44	>24	c
238	F88	고체	97	39	11,400	54	2.30	48	>24	c
282	L92	액체	10	47	3,650	7	0.70	35.9	6	b
284	P84	고체	21	47	4,200	34	0.28	42	14	b
288	F98	고체	122	47	13,000	58	2.70	43	>24	c
331	L101	액체	7	54	3,800	-23	0.80	-	1	d
333	P103	고체	20	54	4,950	30	0.29	34	7-12	c
334	P104	고체	31	54	5,900	32	0.39	33	12-18	c
335	P105	고체	38	54	6,500	35	0.75	39	12-18	c
338	F108	고체	128	54	14,600	57	2.80	41	>24	c
401	L121	액체	6	67	4,400	-	-	-	1	e
402	L122	액체	13	67	5,000	20	1.75	33	1-7	c
403	P123	고체	21	67	5,750	31	0.35	34	7-12	c
407	F127	고체	98	67	12,600	56	3.10	41	18-23	c

x, y : 1.1. 구성(Composition)의 구성 참조

a : 친수성-친유성의 균형(hydrophilic-lipophilic balance)

b : <http://www.infochems.co.kr/>

c : Eleonora Russo, Carla Villa, 2019

d : <https://www.drugfuture.com/chemdata/poloxamers.html>

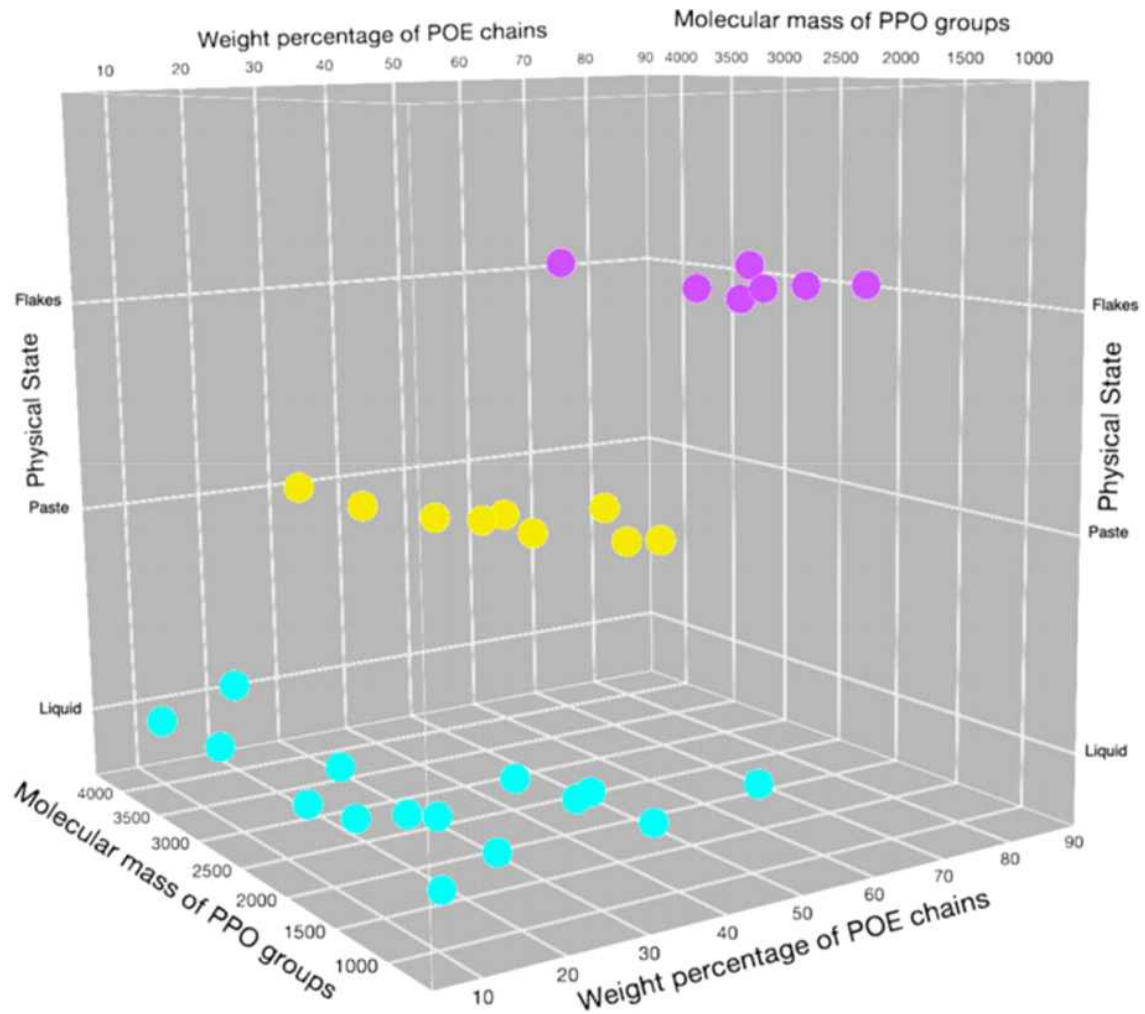
e : Anaïs Pitto-Barry, Nicolas P.E. Barry, 2014

1.2 정의 및 구조(Definition and structure)

폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜(이하 폴록사머)은 polyethylene oxide^x-polypropylene oxide^y-polyethylene oxide^x(PEO-PPO-PEO)의 구조로 이루어진 3블럭 중합체(Polymer)이며, 동의어인 폴록사머(Poloxamer)라는 명칭으로 많이 쓰이며, 상업적 명칭은 Pluronic®, Lutrol®, Kolliphor®(BASF), Antarox®(Rhodia), and Synperonics®(Croda)등으로 알려져 있다. (Eleonora Russo and Carla Villa, 2019) 또한 일반 CAS 번호 9003-11-6은 모든 폴록사머에 적용된다(Singh-Joy SD and McLain VC, 2008).

에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드 블록의 구성에 따라 특성이 다른 중합체를 생성할 수 있다. 폴록사머의 경우, 일반적으로 문자 P(폴록사머의 경우)에 3자리 숫자로 명명된다. 첫 두 번째 자리에 100을 곱한 것은 폴리프로필렌 옥사이드의 대략적인 분자량을 의미하고, 마지막 자리에 10을 곱한 것은 폴리에틸렌 옥사이드의 함량 백분율을 의미한다. (예를 들어, P105=1,000g/mol의 폴리프로필렌 옥사이드 분자량 및 50% 폴리에틸렌 옥사이드 함량을 갖는 폴록사머). Pluronic® 및 Synperonics®의 경우, 이들 명명법은 실온에서 물리적 형태를 정의하는 문자(L(liquid), F(flake), P(paste))로 시작하고 첫 번째 자리에 300을 곱한 것(3자리의 Pluronic® 경우, 첫 두 번째 자리)은 폴리프로필렌 옥사이드의 대략적인 분자량을 의미하고, 마지막 자리에 10을 곱한 것은 폴리에틸렌 옥사이드의 함량 백분율을 의미한다. (예를 들어, L42는 액체이며, 1,200g/mol의 폴리프로필렌 옥사이드의 분자량 및 20% 폴리에틸렌 옥사이드 함량을 나타냄).

폴록사머는 1,100에서 14,000까지의 분자량에 따라 액체, 페이스트 및 고체형태로 나타나며, 폴리에틸렌 옥사이드 사슬의 중량 백분율 및 폴리프로필렌 옥사이드 그룹의 분자량에 따라 그림1과 같이 물리적 상태가 보고되어 있다. (Eleonora Russo and Carla Villa, 2019)



[그림 1] 폴리에틸렌 옥사이드 사슬의 중량 백분율 및 폴리프로필렌 옥사이드 그룹의 분자량에 따른 폴록사머의 물리적 상태 3D 분포(고체 플레이크=빨강, 페이스트=노랑, 액체=파랑), 출처 : Eleonora and Carla, 2019)

1.3. 사용(Uses)

1) 화장품

폴록사머(101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 407)는 화장품 및 퍼스널케어 제품에서, 폴록사머는 피부 세정제, 목욕 제품, 샴푸, 헤어 컨디셔너, 구강 청량제, 눈 메이크업 리무버 및 기타 피부 및 모발 제품 처방에 사용된다. 또한 폴록사머는 유화 물질의 표면 장력을 줄임으로써 유화액을 형성하고 일반적으로 용해되지 않는 용매에 잘 용해되도록 도와준다. 오일과 먼지를 물에 섞어서 피부와 모발에 있던 오염 물질을 씻겨 내려가게 함으로써 피부와 모발을 깨끗하게 만든다. 폴록사머188은 미생물을 사멸시키고 성장과 번식을 예방하거나 억제한다.

미국식품의약국(The Food and Drug Administration, FDA)는 간접식품첨가물 목록에 폴록사머를 포함시켰다. 이러한 성분은 식품과 부수적으로 접촉하는 살균 용액에 사용하도록 허용된다. 폴록사머188은 또한 처방전 없이도 구입할 수 있는 일반의약품인 상처용 피부 세정제 제품에서 항균제로 사용이 승인되었다. 폴록사머의 안전성은 미국 화장품원료검토위원회(Cosmetic Ingredient Review, CIR) 전문가 토론 참석자에 의해 평가되었다. CIR 전문가 토론 참석자는 과학적 데이터를 평가하고 폴록사머 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 237, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 407은 화장품 성분으로서 안전하다고 결론지었다. (대한 화장품 협회)

[표 2] 국내 폴록사머 첨가 의약품 및 의약외품

제품유형	대표 제품명	Poloxamer						제품 총 합계
건위 소화제	생까스액	P (100%)						1
구강청결 용 물휴지	에티켓 구강 청결티슈	P407 (100%)						6
구중 청량제	죽염수수 가글	P (8.6%)	P407 (91.4%)					327
기피제	트리플 가드액	P407 (100%)						1
외용 소독제	클린앤 굿겔	P335 (93.3%)	P407 (6.7%)					15
원료	폴록사머 188액	P188 (100%)						2
의약품 첨가제	제이알히 드로코르 티손연고	P (39.9%)	P124 (9.8%)	P182 (1.0%)	P188 (24.9%)	P3800 (0.2%)	P407 (24.2%)	409
자양강장 변질제	원비디 진액	P (100%)						1
저함량 비타민 및 미네랄 제제	락슈 프리정	P407 (100%)						1
치아 미백제	클라렌 매직화이 트닝	P (6.0%)	P407 (94.0%)					84
치약제	페리오 토탈	P (3.9%)	P188 (6.2%)	P338 (0.2%)	P407 (89.7%)			436
콘택트렌 즈 관리용품	아이럽액	P17R4 (2.3%)	P181 (4.7%)	P188 (4.7%)	P237 (2.3%)	P338 (4.7%)	P407 (81.4%)	43

출처 : 식품의약품안전처, 의약품통합정보시스템

[표 3] 미국식품의약국(FDA)에 보고된 폴록사머 제품 유형 (FDA, 2002)

제품유형 (FDA, 2002)	Poloxamer				
개인 위생 제품(기타)	P217	P407			
거드랑이 탈취제	P407	P184			
구강 위생 제품(기타)	P407				
구강 청정제	P237	P335	P338	P407	
나이트 크림, 로션 등	P188				
립스틱	P182				
마스크 (머드팩)	P182	P185			
매니큐어 제품(기타)	P407				
메이크업 고정제	P184				
메이크업 제품(기타)	P184				
면도크림	P105	P407			
목욕 제품(기타)	P182	P184	P238		
무색 샴푸	P184	P234			
바디 및 핸드 크림, 로션 등	P184	P234	P238	P333	P401
발 파우더 및 스프레이	P238				
보습제	P181	P184	P234	P407	
선풐 제품	P234				
선풐 젤, 크림 및 액체	P182	P234			
스킨 케어 제품(기타)	P181	P182	P184	P185	P188
	P212	P407	P234		
스킨 클렌징 크림, 로션 등	P184	P182			
실내 태닝 준비	P184	P188			
아이 라이너	P182				
아이 로션	P185	P188			
아이 메이크업 리무버	P184	P185	P237	P407	
아이 메이크업 제품(기타)	P185				
얼굴 및 목 크림, 로션 등	P234				
치약	P237	P407			
퍼머넌트 웨이브	P188				
피부 청정제	P407	P188	P234	P407	
헤어 컨디셔너	P105	P184			
헤어 토닉, 드레싱 등	P234	P334			

2) 비화장품 (Noncosmetic)

폴록사머188은 식품 첨가물, 대변유연제(변비약), 습윤제, 항균성 캐리어 (antimicrobial carrier), 국소 상처 소독제, 정맥 지방 유제 내의 유화제, 혈장 단백질의 침전제 및 심폐 바이패스(cardiopulmonary bypass, CPB) 관류 용액의 첨가제로 사용된다.(Jewell RC et al. 1997).

3) 의료약품 부형제

Portoles et al. (1994)은 폴록사머407 하이드로겔을 콘택트 렌즈를 위한 세균성 항 접착제로 테스트하였고, El-Kamel (2002)은 안약 전달용 매개체로 평가하였다. 약물 전달에서 폴록사머의 사용을 검토하는 과정에서 Kabanov 및 Alakhov (2002)는 폴록사머가 약제학적 부형제로 인정된다고 언급하였다. 폴록사머는 약물의 용해도 및 안정성 둘 모두를 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, Pluronic® block copolymer는 실험용 의약품 및 약학에 광범위하게 사용되며 미국 및 영국 약전에 등재된 제약 부형제이다.

4) 조직 공학

Cao et al. (1998)은 면역능이 있는 돼지 동물 모델에서 유사한 접근법을 사용하여 마우스의 연골 재생에 대한 초기 연구를 확대하였다. 폴록사머 겔은 천연 탄성 연골과 가장 유사한 조직학적 특징을 생성하였다.

5) 유전자 전달 매개체

Van Belle et al. (1998)은 매개체로 폴록사머407이 경피 아데노 바이러스-매개 유전자 전달을 증가시키고 형질 감염에 필요한 시간을 감소시킨다고 보고하였다. 이들 연구는 혈관 성형술 부위에서 동맥 평활근 세포내로 항증식성 유전자의 도입을 통해 혈관의 재협착을 예방하기 위한 새로운 전략의 개발의 일부로서 수행되었다. 그들의 리뷰 논문에서 Kabanov 및 Alakhov (2002)는 또한 폴록사머가 랫드의 골격근에서 플라스미드 DNA의 발현을 유의하게 증가시켜 이들 block copolymer가 유전자 치료에 유용 할 가능성을 높였다고 언급하였다. Kuo (2003)는 NIH/3T3 세포에서 DNA 복합체의 유전자 전달의 혈청-매개 억제에 대한 연구에서 생체 내 유전자 전달을 위한 폴록사머의 연구를 확대하였다.

6) 면역 기능

Moghimi and Murray (1996)는 마우스에 5.0% 폴록사머188 용액을 정맥 주사하였고 그 결과, 폴록사머188이 간과 비장의 대식세포에 식세포 작용을 자극한

다고 결론지었다.

7) 상처 치유

상처 세정에 사용되는 표면 활성제는 Pluronic polyols이라 불리는 block copolymers 계열인 Pluronic F68(poloxalene, 플록살렌)이다. 장기간 독성시험 및 임상 시험에 따르면 이 표면 활성제는 사람이 사용하기에 안전하다. 플록살렌은 본질적인 항균 활성이 없는 비이온성 세제이다. 식염수에 적신 스폰지를 사용한 세척은 박테리아를 효과적으로 제거하지만 상처를 손상시키고 감염에 대한 내성을 손상시킨다. 스폰지에 의해 가해진 피부 손상의 중증도는 다공성과 상관될 수 있다. 다공성이 낮은 스폰지는 다공성이 높은 스폰지보다 연마성이 뛰어나 피부에 더 많은 손상을 준다. 가장 거친 스폰지에 플록살렌을 첨가하면 스폰지 스크럽의 박테리아 제거 효율이 유지되고 조직 외상은 최소화된다. 표면 활성제의 이러한 이중 효과는 오염된 상처의 감염률을 극적으로 감소시킨다(Rodeheaver et al., 1975). Wahl 및 Butterfield (1976)는 플록사머188이 랫드의 위산 농도와 궤양 형성에 억제 효과가 있다고 보고하였고, Rodeheaver et al. (1976)은 Pluronic® block copolymer가 인간의 정맥 내 사용에 안전하다고 제안하였다. 또한 Rodeheaver et al. (1980)은 알비노 토끼를 통해 플록사머188의 상처 치유능력을 테스트하였다. 그 결과, 플록사머188로 문지른 상처는 총 감염이 0% ($p < 0.01$)였다. 해당 연구에서는 플록사머188이 효과적인 상처 세정제라고 제안하며, 플록사머188은 처방전 없이도 구입할 수 있는 일반의약품인 상처용 피부 세정제 제품에서 항균제로 사용이 승인되었다. (대한 화장품 협회)

2016년 기준, 국내 유통량으로는 연 9,114톤, 제조량 12,957톤, 수입량 5,262톤, 사용량 10,931톤으로 노출 근로자는 약 467,000명으로 집계되었다(화학물질안전원).

유통량 [톤/년]	제조량 [톤/년]	수입량 [톤/년]	수출량 [톤/년]	사용량 [톤/년]	근로자 [명]
9,114	12,957	5,262	9,104	10,931	467,595

* 화학물질안전원, 2016년 국내 통계조사결과

2. 인체 연구(Human Studies)

2.1. 사례 연구(Case Reports)

자료 없음

2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)

1) 임상 테스트

Adams-Graves et al. (1997)은 겸상 적혈구 질환(sickle cell disease, SCD)을 앓고있는 환자에서 폴록사머188의 효과를 테스트하였고, 치료군의 평균 통증 강도는 크게 감소하여 급성 통증을 호소하는 SCD환자에게 폴록사머188이 도움이 될 수 있다고 언급하였다.

CORE(The Collaborative Organization for RheothRx Evaluation, RheothRx 평가를 위한 협력기구)는 급성 심근 경색 환자에서 폴록사머188의 영향을 조사했다. 전체적으로, 폴록사머188은 높은 수준의 급성 신장 기능 장애(Acute Renal Dysfunction, ARD)를 유발하였으며, 낮은 용량에서는 부작용이 덜 널리 퍼졌지만 경색 크기, 좌심실 기능 또는 사망률에 유리한 영향은 없었다(CORE 1997).

폴록사머188의 독성 및 약동학 시험으로 무작위, 이중 맹검, 위약(placebo) 대조, 용량 상승 연구가 진행되었다. 36명의 건강한 남성(19~35세)을 대상으로 폴록사머 또는 위약(placebo)을 10~90mg/kg/hr 만큼 정맥 내 주사하였다. 이 결과 가장 흔한 부작용은 통증, 주사 부위 이상 및 메스꺼움이었고, 8명은 부작용으로 인해 폴록사머 투여를 중단하였다(Jewell et al, 1997).

2) 피부 자극 및 과민

Leaf (1967)는 10명의 지원자에게 폴록사머188 페이스트를 테스트한 결과, 피부 자극이 관찰되지 않았으며, 14일 휴식 후, 임의의 지원자에게 피부 감각의 증가는 발견할 수 없었다.

CTFA (2004b)는 반복 패치 테스트 후 피부 자극 및 알레르기 감각을 유도하는 능력을 결정하기 위해 5% 폴록사머184를 함유한 보습 클렌저를 사용하였고, 5%

폴록사머184를 함유한 보습 클렌저는 알레르기 감작을 유발할 가능성이 없음을 결론지었다.

Ivy Laboratories (1993, 2003)는 8.0% 폴록사머185를 함유한 눈 로션(eye lotion)과 사람 피부에서 국소 제품의 접촉 감작 가능성을 조사하였다. 그 결과 폴록사머185 샘플은 검출 가능한 접촉 감작 전위를 갖지 않으므로 정상적인 사용 조건에서 접촉 감도 반응을 일으키지 않을 것으로 결론 내렸다.

CTFA (2004d)는 5% 폴록사머185를 함유한 마스크(peel-off mask)에 대한 알레르기성 접촉 감작 시험에 대해 보고하였는데, 샘플 크기 및 시험 절차 자체에 의해 부과된 한계 내에서 폴록사머185를 함유한 마스크는 알레르기 감작을 유발할 가능성이 없음으로 결론지었다.



3. 독성 연구(Toxicological Studies)

3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

Batrakova et al. (2001a; 2001b) 및 Batrakova et al. (2003)은 폴록사머가 혈액-뇌 장벽을 가로 질러 일부 약물의 투과성을 증가시킨다고 보고하였다.

Rodgers et al. (1984)는 큰 분자량의 비이온성 소수성 표면 활성제인 14C-폴록살렌2930(PX)의 흡수 및 배설은 담관 누공 랫드(bile fistula rats)를 사용하여 연구되었다. 주입된 용량의 약 절반이 십이지장으로 흡수되었다고 밝혔다.

Jewell et al. (1997)에서는 폴록사머188의 독성 및 약동학시험으로 무작위, 이중 맹검, 위약(placebo) 대조, 용량 상승 연구가 진행되었다. 36명의 건강한 남성 (19~35세)을 대상으로 폴록사머 또는 위약(placebo)을 10~90mg/kg/hr 만큼 정맥 내 주사하였다. 폴록사머 또는 위약(placebo). 폴록사머는 주로 신장 배설에 의해 제거되었다. 정상 상태에서의 제거율, 제거 속도 상수 및 겉보기 분포의 추정치는 주입 속도와 무관하였다. 정상 상태 혈장 수준은 최대 90mg/kg/hr까지 주입 속도 값이 증가함에 따라 선형으로 증가하였다. 평균 혈장 제거율은 1.06ml/min/kg이었다. 신장제거 메커니즘은 결정되지 않았지만, 사구체 여과를 통해 폴록사머188이 제거되었을 것으로 추측하였다.

Willcox et al. (1978)은 정맥 주사 후 개에서 폴록사머188 분포를 연구하였다. 폴록사머188의 농도는 뇌, 신장, 간 및 담즙을 포함한 몇몇 조직에서 측정되었다. 약간의 폴록사머가 지방 또는 뇌 조직에서 발견되었으며 해당 연구는 폴록사머188이 지용성이 아니며, 혈장으로 수송되는 것으로 밝혔다.

Port et al. (1978)은 수컷 SD(Sprague Dawley)랫드에 4, 2, 1, 0.150g/kg 폴록사머108 용액을 주5일 2주 동안 꼬리 정맥주사하였다. 그 결과, 혈청에서 폴록사머가 검출되지 않았으며, 비록 상당한 변동성(considerable variability)이 나타났지만, 폐, 간 및 신장에서 폴록사머의 농도는 용량-의존적 반응을 보였다고 밝혔다.

Wang and Stern (1975)은 랫드에서 [¹⁴C]폴록사머108의 약동학을 조사하기 위해 0.28%, 4.0% 폴록사머 용액 7mg/kg의 정맥 주사를 투여하였다. 두 농도에서,

[¹⁴C] 폴록사머108은 소변에서 빠르게 분비되고 사실상 모든 폴록 사머는 4일 후에 배설되었다. 해당 연구는 폴록사머108은 주로 신장에 의해 빠르게 배설되고, 담즙 배설에 의해서 소량 배설된다고 밝혔다.

Port et al. (1978)은 수컷 SD(Sprague Dawley)랫드에 4, 2, 1, 0.150g/kg 폴록사머108 용액을 주5일 2주 동안 꼬리 정맥에 주사하였다. 그 결과, 폴록사머108이 소변으로 빠르게 배출되는 것을 알 수 있었다.

Rodgers et al.(1984)은 ¹⁴C-폴록살렌2930(PX)를 7, 14, 또는 23일 경구 투여하여 시험 기간이 연장됨에 따라 표면 활성제가 체내에 계속 축적되는지 여부를 확인하였다. 7일에서 14일 사이에 추가 축적이 발생했지만 총 23일 동안 먹이를 계속했을 때는 축적되지 않았다. 공급 23일 후 섭취한 ¹⁴C-PX의 양 중, 투여 중단 7일 후 모두 배설되었다. 이 연구들은 약 3,000의 큰 분자량에도 불구하고 일부 ¹⁴C-PX가 흡수됨을 나타내었다. 더욱이, 흡수된 물질은 신체 조직에 거의 보유되지 않은 담즙 및 소변으로 즉시 배설되었다.

Li et al. (1996)은 SD(Sprague Dawley)랫드를 사용하여 폴록사머407의 소변 배설 속도를 결정하기 위해, 랫드에 300mg의 30% 폴록사머407 용액을 복강 내 주사하여 소변을 96시간 동안 24시간 간격으로 수집하였다. 처음 24시간 동안, 배설된 폴록사머407의 평균량은 $76.3 \pm 1.8\text{mg}$ 이었고, 그 이후로는 폴록사머407이 검출되지 않았다.

Wang and Stern (1975)은 7, 100 mg/kg 용량을 랫드에 정맥 주사한 결과 ethylene-¹⁴C-labeled polymer 중 약 94%를 3일내에 소변으로 배출시켰고, 약 6%는 대변으로 배출되었다. 적혈구막(Erythrocyte membranes)은 polymer에 투과성이 없어 소변에서 검출될 수 있었다. 투여 20시간 후, 잔류물은 신장, 간, 소장 등에서 소량 검출되었다. 혈장 소실 패턴의 3단계(The 3rd phase of the plasma disappearance pattern)는 더 큰 용량에서만 나타나지만, 혈장 소실 동역학(plasma disappearance kinetics)은 사용된 범위에서의 용량과 무관하였다. 랫드에서 폴록사머108의 대부분은 신장 배설에 의해 빠르게 제거되었고, 소변에 의해 더 적은 부분이 제거되었을 것으로 밝혔다.

Willcox et al. (1978)은 정맥 주사 후 개에서 폴록사머188 분포를 연구하였다. 혈액 샘플을 주사 후 3분, 6분, 10분, 15분, 20분, 30분, 1시간, 2시간, 24시간에 수집하였다. 모든 개에서 투여된 용량의 약 40%가 24시간 후에 소변으로 배출되었

고, 그 중 20%가 첫 1시간에 배설되었다.

Grindel et al. (2002)은 SD(Sprague-Dawley)랫드, 임신한 알비노 토끼, 비글 개 및 6명의 지원자에서 정제 된 Poloxamer 188의 약동학을 조사하였다. 랫드에게 0, 15, 45, 150mg/kg/h로 투여한 결과 150mg/kg/h군을 제외한 랫드의 폴록사머 188 혈장 수준은 주입 시작 46시간 후 정상 상태로 돌아왔고, 150mg/kg/h군은 7일 후 정상 상태로 돌아왔다. 결과적으로 정상 상태 혈장 농도는 용량 의존적이며, 성별 간에는 차이가 없었다.

토끼에 0, 125, 415, 830 또는 1250 mg/kg/day의 용량으로 폴록사머188을 정맥 내 투여한 결과, 폴록사머188의 최대 농도에는 차이가 없었으며, 전체 폴록사머188 농도에서 용량 의존적 증가를 나타내었지만, 혈장 $t_{1/2}$ 에서의 변화는 없었다.

개에게 720, 2400 또는 72,000mg/kg/day의 용량으로 폴록사머188을 정맥 내 투여한 결과, 혈장의 분석은 폴록사머188의 용량-비례 농도를 나타내었고, 반감기는 17.5~19.6시간이었지만 용량 또는 성별에 따라 변하지 않았다.

5명의 남성 및 1명의 여성 지원자에게 총 1510mg/kg의 용량으로 폴록사머 188을 정맥 주사하였다. 주입 시작 후 96시간 동안 소변 및 대변을 수집한 결과, 정상 상태의 혈장에서 폴록사머188의 평균 농도는 $522 \pm 118 \text{ mg/L}$ 였으며, 1시간 주입 종료시 발생 된 평균 최대 농도는 $909 \pm 165 \text{ mg/L}$ 이었다. 혈장 농도 데이터만을 사용하여 추정하고 소변 수집의 중간점에서 혈장 농도를 사용하는 경우 총 평균 신체 제거율은 각각 $4.40 \pm 0.77 \text{ L/h}$ 및 $5.40 \pm 1.24 \text{ L/h}$ 이었다. (Grindel et al., 2002)

3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)

1) 실험용 윤활제(Experimental Lubricant) 50-H-5100.

각 5마리의 암수 Sprague-Dawley Albino 랫드를 이용하여 4개군에 에어로졸로 4시간동안 전신 노출시켰다. 평균 노출 농도는 0.82 ± 0.07 , 0.46 ± 0.01 , $0.20 \pm 0.01 \text{ mg/L}$ 이었다. 에어로졸에 대한 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter, 공기역학질량중위지름)는 $1.1 \sim 2.4 \mu\text{m}$ 이고 GSD(Geometric Standard Deviation, 기하표준편차)는 $1.8 \sim 5.2$ 이었다. 사망률은 고농도에서 100%, 중농도에서 80%, 저농도에서 10%로 관찰되었다. 동물에서 관찰된 주요 병변은 폐(저, 중, 고농도군), 간 (고농도군) 및 신장(고농도군)의 변색이었다. 수컷 랫드에 대한 LC_{50} 은 0.37 mg/L 이며, 암컷 랫드에 대한 LC_{50} 은 0.32 mg/L 를 제안하였다. 이 둘을 결합한 LC_{50} 은 0.34 mg/L 임을 밝혔다(Union Carbide, 1990)

2) 폴록사머101

군당 6마리 수컷 랫드를 이용하여 180 , $4,800 \text{ mg/m}^3$ 의 에어로졸 농도로 4시간 동안 비부노출(Nose-Only)시켰다. 노출 첫째 날에 용량의존적인 체중감소가 있었고, 폴록사머101의 ALC는 $4,800 \text{ mg/m}^3$ 이상으로 보고되었다(DuPont, 1985a).

3) 폴록사머184

군당 6마리 수컷 랫드를 이용하여 40 , 280 , $1,500 \text{ mg/m}^3$ 의 에어로졸 농도로 4시간 동안 비부노출(Nose-Only)시켰다. 고농도군에서 시끄러운 호흡(noisy respiration)을 포함하여 초기 약간의 체중 감소가 나타났다. 따라서, 폴록사머184의 ALC는 $1,500 \text{ mg/m}^3$ 이상으로 설정하였다(DuPont, 1985b).

4) 폴록사머231

군당 6마리 수컷 랫드를 이용하여 710 , $1,500$, $2,400$, $2,800 \text{ mg/m}^3$ 의 에어로졸 농도로 4시간 동안 비부노출시켰다. 모든 노출군에서 노출과 관련된 임상 징후가 다양하게 관찰되었다. 농도 의존적인 체중 감소가 나타났고, 노출종료 1일 이내 고농도 2개의 군에서 사망개체가 발생하였다. 따라서, 폴록사머184의 ALC는 $2,400 \text{ mg/m}^3$, LC_{50} 은 약 $2,000 \text{ mg/m}^3$ 로 설정하였다. (DuPont, 1986)

4) 폴록사머284

군당 6마리 수컷 랫드를 이용하여 $1,500$, $2,400$, $2,800 \text{ mg/m}^3$ 의 에어로졸 농도로 4시간 동안 비부노출 시켰다. 중농도에서 4마리가 사망하였으며, 남은 2마리에서는 체중감소가 나타났다. 고농도에서는 6마리 모두 사망하였고, 사망 전 호흡곤란과 체중감소가 나타났다. 따라서 LC_{50} 을 $2,000 \text{ mg/m}^3$ 로 설정하였다.

(Kennedy et al. 1990)

5) 다중 폴록사머(Multiple Poloxamers)

Leaf (1967)은 알비노 랫드(albino rat)에서 폴록사머 124, 182, 188 및 235의 급성 독성을 조사하였다. 폴록사머 124 및 182는 1~15g/kg, 폴록사머188은 2~15g/kg, 폴록사머 235는 10.2~34.6g/kg의 용량 범위로 삽관(intubation)을 이용하여 투여하였다. 최저 용량(명시되지 않음)에서, 증상은 없지만 용량이 증가함에 따라, 랫드는 얇은 진정상태(mild sedation, 투약 후 보통 상태보다 좀 더 차분한 상태)를 나타내며, 이는 시간에 따라 심각성이 증가하였다. 사망한 동물에서 심한 호흡 억제가 관찰되었으며, 수포음과 함께 폐부종이 흔한 증상이었다. 부검 시 폐의 현저한 충혈(engorgement), 위 팽창 및 장의 혈관 확장을 보여 주었다. 이 결과에 따라 폴록사머 124, 182, 188 및 235에 대한 경구 LD₅₀ 값은 각각 5g/kg, 5.5g/kg, >15g/kg 및 >34.6g/kg으로 측정되었다.

Johnston and Miller (1985)는 토끼에게 근육 내 주사 후 혈액에서 폴록사머 238, 335, 403 및 407 크레아틴인산활성효소(CPK, Creatine Phosphokinase) 수준의 영향을 조사하였다. 폴록사머 335와 403은 식염수만 주사한 토끼에 비해 크레아틴인산활성효소 수치가 유의하게 높았고, 폴록사머238 및 407은 대조군 토끼와 유사한 크레아틴인산활성효소 수준을 유발하였다. 해당 연구에서는 근육독성(muscular toxicity)을 나타내는 혈액의 높은 크레아틴인산활성효소 수준이 폴록사머의 친유성에 비례한다고 결정하였다. 폴록사머가 친유성일수록 혈장 크레아틴인산활성효소의 증가가 더 크다고 결론지었다.

폴록사머 181 및 407의 매개체(vehicle)로서의 효능을 연구하기 위해, Alakhov et al. (1999)은 그룹 당 5마리의 암컷 및 수컷 랫드에게 2, 4, 8, 10, 또는 15 ml/kg/min의 용량으로 정맥 주사하였다. 급성 독성은 약 12ml/kg/min으로 계산되었으며, 고혈량증(hypervolemia) 및 폐부종(pulmonary edema)으로 사망하였다. 또한 Alakhov et al. (1999)는 2마리의 비글 개를 사용한 급성 정맥 주사 독성 연구에서 3일마다 1회, 개에게 0.2, 0.4, 1.2, 2.4, 4.8 및 9.6ml/kg/min를 투여하였다. 사망은 발생하지 않았지만 구토, 빈맥 및 감소된 활동과 같은 임상 증상이 9.6ml/kg/min에서 나타났다. 4.8ml/kg/min까지의 수치는 잇몸의 붉어짐을 유발했지만 부검결과 다른 부작용이 나타나지 않았다. 따라서 폴록사머 181, 407은 6 ml/kg/min에서 급성 독성이 있음을 확정하였다.

6) 폴록사머407

폴록사머407 (Pluronic F-127)의 잠재적 독성을 랫드의 다양한 장기 시스템에 특성화하기 위해 0.33, 1.0g/kg/day의 폴록사머407을 랫드에게 복강 내 주사를 연속 4일 동안 매일 1회 투여하였다. 대조군과 비교할 때, 0.33g/kg/day의 폴록사머407을 주사한 랫드는 비장, 간 또는 총 체중의 유의한 변화를 나타내지 않았다. 4일 동안 0.33g/kg/day를 주사한 랫드는 대조군과 비교할 때 단핵구 수가 유의하게 증가하였고, 1.0g/kg/day 투여한 랫드는 뚜렷한 비장 비대, 체중의 현저한 감소 및 림프구(%), 적혈구(%), 헤모글로빈(%) 및 헤마토크릿(%)의 현저한 감소, 백혈구 수와 단핵구(%) 증가가 나타났다. 폴록사머407을 4일 동안 랫드에 반복적으로 복강 내 1.0mg/kg/day 주사하면 비장 비대 및 총 체중 감소가 발생한다고 결론지었다(Johnston et al, 1993).

Li et al. (1998)에 따르면, 0.4, 0.2, 0.1ml의 용량으로 인산완충식염수 또는 0.2ml 폴록사머407 용액을 복강 내 투여한 결과, 중대한 경련 반응을 나타내는 동물은 없었다. 0.4ml(5.0g/kg)의 폴록사머407이 투여된 20마리 마우스 중 10마리가 8주 내에 사망하여, 이 용량에서는 LD₅₀을 의미하나 다른 그룹에서는 마우스가 죽지 않았다. 두 번째 연구에서는 0.2 또는 0.1ml의 용량으로 0.2ml 인산완충식염수 또는 25% 폴록사머407 용액을 복강 내 투여하고, 주사 후 3, 7, 14 일에 각 군의 마우스를 평가하기 위해 안구로부터 혈액을 수집하여 ALT, BUN(blood urea nitrogen), CHOL, TRIG의 수준을 분석하였다. 그 결과 모든 군에서 혈액 ALT 수준은 시험 기간 동안 유사하였고, BUN수준은 노출군에서 약간 더 낮았고, 주사 후 3일에 시험 마우스에서의 CHOL 및 TRIG 수준은 대조군보다 현저히 낮았다(Li et al. 1998).

Blonder et al.(1999)의 토끼에 대한 용량 의존성 연구에서는 고용량의 폴록사머407에서 부작용이 관찰되었지만, 저용량(27.5mg/kg)의 단일 주사는 고지혈증(hyperlipidemia)을 유발하나 다른 혈액화학에서의 이상은 없다고 밝혔다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (SD)	흡입	(Lubricant 50-H-5100) LC ₅₀ : 340mg/m ³ /4H (구분 2)	Union Carbide (1990)
Rat (SD)	흡입	(폴록사머101) ALC : >4,800mg/m ³	DuPont (1985a)
Rat (SD)	흡입	(폴록사머184) ALC : >1,500mg/m ³	DuPont (1985b)
Rat (SD)	흡입	(폴록사머231) LC ₅₀ : 2,000mg/m ³ ALC : >2,400mg/m ³	DuPont (1986)
Rat	흡입	(폴록사머284) LC ₅₀ : 2,000mg/m ³	Kennedy et al. (1990)
Rat (Albino)	경구 (삽관법)	(폴록사머124) LD ₅₀ : 5g/kg	Leaf (1967)
Rat (Albino)	경구 (삽관법)	(폴록사머182) LD ₅₀ : 5.5g/kg	Leaf (1967)
Rat (Albino)	경구 (삽관법)	(폴록사머188) LD ₅₀ : >15g/kg	Leaf (1967)
Rat (Albino)	경구 (삽관법)	(폴록사머235) LD ₅₀ : >34.6g/kg	Leaf (1967)
Rat	경구	LD ₅₀ : 5,700mg/kg	ChemIDplus
Rat	경구	LDLo : 16,000mg/kg	ChemIDplus
Rat	경구	LD ₅₀ : 22,400mg/kg	Pubchem
Mouse	경구	LD ₅₀ : 3,000mg/kg	ChemIDplus
Mouse	경구	LD ₅₀ : >15,000mg/kg	ChemIDplus
Mouse	경구	LD ₅₀ : 45,000mg/kg	ChemIDplus
Mouse	경구	LDLo : 15,000mg/kg	ChemIDplus
Rabbit	경구	LD ₅₀ : 35,000mg/kg	ChemIDplus

3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)

1) 폴록사머101

Ulrich et al. (1992)에서는 폴록사머101에 대한 Sprague-Dawley 랫드 2주 전신 에어로졸 흡입독성시험을 진행하였다. 음성 대조군은 깨끗한 공기에 노출되었고, 양성 대조군은 UCON® 50-HB-5100 (Poly alkylene glycol monobutyl ether, CAS No. 9038-95-3, LC_{50} 0.10~0.26mg/l) 55mg/m³에, 노출군은 폴록사머 101 97mg/m³에 노출되었다. 랫드는 하루 6시간 주5일 2주간 전신 에어로졸 노출을 겪었고, 그 후 각 군으로부터 5마리 랫드를 부검한 반면, 나머지 랫드는 2주 회복 기간을 갖고 관찰하였다. 입자 크기 분포는 제공되지 않았다. 노출 3일 후, 양성 대조군에서 10마리 중 9마리의 쥐가 사망한 반면, 남은 1마리는 첫 주가 끝날 무렵 사망하였다. 양성대조군의 랫드에서 폐의 울혈(congestion), 경화(consolidation) 및 적색 변색(red discoloration)이 관찰되었다. 대조적으로, 폴록사머101 노출군은 전체 노출기간동안 생존하였으며 독성의 징후를 보이지 않았다. 폴록사머101 노출군에서 관찰된 유일한 부작용은 2주간의 노출 후 약간의 폐포염(alveolitis)이 생긴 것이고, 이는 관찰기간 2주 후에 가라앉았다.

Warheit et al(1995)은 폴록사머101 에어로졸에 대한 아급성 흡입독성을 평가하기 위해 CrkCDBR 랫드에 에어로졸 농도 109.7mg/m³의 농도로 하루 6시간, 3일동안 비부노출(Nose-Only)시켰다. 노출 결과 모든 랫드는 부작용없이 생존하였다. 기관지 폐포 세척액의 분석결과 또한 흡입 노출과 관련된 유의한 변화는 없는 것으로 나타났다. Lewis (1995)은 위 시험 결과로 NOAEL을 100mg/m³으로 설정하였다.

2) 다중 폴록사머(Multiple Poloxamers)

Alakhov et al. (1999)은 폴록사머181, 407을 0.3, 3.0 및 6.0ml/kg/min의 용량으로 14일 동안 정맥 주사한 결과, 혈액의 분홍색 변색, 식욕 억제, 체중 증가 및 간, 비장 및 부신 무게 증가가 고농도군에서 나타났다. 고농도에서 주요 장기 및 조직에서 혼잡 및 출혈, 공포 및 조직구증이 관찰되었으며, 중농도군에서의 랫드는 고농도군과 유사한 반응을 보였지만, 강도와 발생률이 낮고 반응이 가역적이며 사망은 발생하지 않았다. 저농도군은 부작용을 일으키지 않았다.

Leaf (1967)의 연구에서 삽관법(intubation)을 이용해 실험한 결과, 182, 235

및 338의 사망률은 각각 51%, 20% 및 15%였다. 해당 연구에서는 랫드의 사망 원인은 심각한 영양실조(severe inanition)라고 밝혔다. 폴록사머182, 235를 먹인 군에서는 암컷 간 무게가 약간 증가한 반면 폴록사머338군에서는 수컷 부신이 약간 확대되었다. 주 5일, 총 7주 동안 0.5g/kg/day의 폴록사머188을 정맥 주사 투여 하였는데, 시험기간 동안 부작용은 관찰되지 않았고, 혈액 및 소변 분석은 정상으로 보였다. 두 연구 모두에 대한 추가 세부 사항은 제공되지 않았다.

Comai and Sullivan (1980)은 항비만 활성화에 대한 조사를 위해 폴록사머188과 331를 랫드에게 42일 동안 경구 투여하였다. 1% 및 3% 폴록사머 331를 투여한 군에서 대변-지방 제거(Fecal-fat elimination)의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 폴록사머331을 투여한 랫드는 모두 같은 양의 칼로리를 섭취했지만 다른 군에 비해 체중이 상당히 줄었다. 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 포도당의 혈청 수준은 그룹간에 비슷했으며 독성의 징후는 관찰되지 않았다.

Alakhov et al. (1999)는 개에게 0.3, 1.0 또는 2.0ml/kg의 폴록사머 181, 407을 주사하였다. 치료군에서는 임상 징후가 나타나지 않았지만 고용량은 혈액의 분홍색 변색과 단백질, AST, ALT, 빌리루빈 및 포도당 수치의 가역적 증가를 유발하였다. 부검에서는 이상이 발견되지 않았다. 중농도군 및 고농도군은 Kupifer 세포 색소 침착뿐만 아니라 간 무게 증가 및 조직학적 세포 변화를 일으켰다. 저용량은 간에서 약간의 명확한 세포 변화를 일으켰다.

3) 폴록사머108

Port et al. (1978) 은 수컷 SD랫드에 폴록사머108 용액을 꼬리 정맥에 주사하였다. 랫드는 2주 동안 매일 40ml/kg의 농도로 3ml/min의 용액을 투여 하였다. 그 결과 최대 4g/kg로 단기 정맥 내 투여된 결과 체중에 변화를 보이지는 않았지만 확산된 간세포 액포화와 신장의 신세뇨관 확장 및 근위곡요세관에서 상피세포의 용량 반응적 액포화를 초래하였다.

4) 폴록사머184

Warheit et al (1995)은 폴록사머184 에어로졸에 대한 아급성 흡입독성을 평가하기 위해 CrkCDBR 랫드에 에어로졸 농도 99.3mg/m³의 농도로 하루 6시간, 3일 동안 비부노출(Nose-Only)시켰다. 노출 결과 모든 랫드는 부작용없이 생존하였고, 조직 병리학적 평가에서 동물의 폐는 정상으로 보였다.

Ulrich et al. (1992)는 10마리의 수컷 Sprague-Dawley 랫드를 이용하여

103mg/m³의 농도에 에어로졸로 전신(Whole Body)흡입 노출시켰다. 그 결과, 노출기간 및 노출 후 증상관찰시 독성 징후가 나타나지 않았다. 노출 기간 동안 체중은 대조군과 유사하였고, 장기 중량 또는 혈액학적 검사에서도 유의한 점은 나타나지 않았다.

CTFA (2004a)는 토끼를 사용한 4주 아급성 피부 독성 연구 결과를 보고하였고, 그 결과, 폴록사머184는 약간의 홍반으로 피부 변화를 일으킨다는 결론을 내렸다. 병리학적으로, 피부는 약간의 경피 내 염증 반응을 가졌지만, 사용된 용량에서 폴록사머184에 의해 전신 효과는 발생하지 않았다.

5) 폴록사머188

Magnusson et al. (1986)은 랫드에게 정맥 주사가 투여된 폴록사머188의 독성을 평가하였다. 한달동안 0, 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1000mg/kg의 일일 복용량으로 투여하였다. 폴록사머188은 500 및 1000mg/kg의 용량 수준에서 폐 기포 세포를 유도하고 100, 200, 500 및 1000mg/kg의 용량 수준에서 신장 근위 세뇨관의 약간의 국소 퇴행성 변화를 유도하였다.

Bentley et al. (1989)는 Wistar 랫드에 10ml/kg 폴록사머188 용액 또는 식염수를 정맥 내 주사 하였다. 정제되지 않은 폴록사머 용액이 제공된 암컷 랫드의 비장 무게는 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. ($p<0.01$) 그러나 다른 모든 조직과 기관의 무게는 비슷하였다.

6) 폴록사머402

Bio/dynamics Inc.(1985)은 군당 암수 각각 5마리의 SD 랫드를 에어로졸에 전신(Whole Body)노출시켰다. 농도는 0, 24, 47, 67mg/m³이었으며, 하루 6시간 14일의 기간을 가지고 진행하였다. 그 결과 노출기간 동안 두 성별 모두 치료와 관련된 변화가 관찰되지 않았고, 안검사 및 체중에서도 특이점을 찾을 수 없었다.

7) 폴록사머407

Johnston et al. (1993)은 수컷 SD랫드를 통해 0.33, 1.0g/kg/day만큼 복강 내 주사하여 폴록사머407의 독성을 조사하였다. 폴록사머407의 33g/kg/day는 비장, 간 또는 총 체중에서 유의미한 변화가 없었으나, 혈액에서 단핵구의 백분율이 유의하게 ($p<0.05$) 증가하였다. 1.0g/kg/day 용량의 폴록사머407의 투여는 식세포의 침윤으로 인해 뚜렷한 비장 비대와 체중의 현저한 감소, 림프구(%), 적혈구(%), 헤모글로빈(%) 및 헤마토크릿(%)의 감소를 보였다. 1.0g/kg/day 군은 백혈구

(%) 및 단핵구(%)가 유의하게 증가 하였다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (SD)	흡입	(폴록사머101) NOAEL 100mg/m ³	Ulrich et al. (1992)
Rat (SD)	흡입	(폴록사머184) 특이사항 없음	Warheit et al. (1995)
Rat (SD)	흡입	(폴록사머184) 특이사항 없음	Ulrich et al. (1992)
Rat (SD)	흡입	(폴록사머402) 특이사항 없음	Bio/dynamics Inc. (1985)
Rat	경구 (삽관법)	(폴록사머 182, 235 및 338) 사망률은 각각 51%, 20% 및 15%, 영양실조로 인한 사망	Leaf (1967)

3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)

1) 다중 폴록사머(Multiple Poloxamers)

Leaf (1967)은 폴록사머188 투여의 효과를 보기 위해 랫드와 개에 대해 6개월의 경구투여를 수행하였다. 랫드에서는 식이 급여로 0%, 3% 또는 5%(중량%)로 폴록사머188을 투여하였고, 시험 기간 동안 2마리와 14마리의 동물이 각각 3%와 5% 그룹에서 사망하였다. 개는 캡슐로 0, 0.05, 0.1g/kg 폴록사머188을 경구 투여하였고, 대조군과의 차이는 관찰되지 않았다.

다른 일련의 연구에서 랫드와 개에 대한 90일의 경구투여시험에서 폴록사머 331, 235 및 338을 테스트하였다. 폴록사머 331은 0.04, 0.2, 0.5g/kg/day의 용량으로 투여되는 반면, 폴록사머 235는 0.04, 0.20, 1.0g/kg/day로, 폴록사머338은 0.2, 1.0, 5.0g/kg으로 투여되었다. 폴록사머로 인한 사망은 어떤 군에서도 발생하지 않았으나, 5.0g/kg 군의 랫드는 일시적인 설사가 있었다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat	경구	(폴록사머188) 중농도 및 고농도 군에서 각각 2마리, 14마리 사망	Leaf (1967)
Dog	경구	(폴록사머188) 특이사항 없음	Leaf (1967)
Rat	경구	(폴록사머 331, 235, 338) 사망동물 없음, (폴록사머 338) 고농도군에서 일시적인 설사	Leaf (1967)
Dog	경구	(폴록사머 331, 235, 338) 특이사항 없음	Leaf (1967)

3.5. 만성독성·발암성(Chronic Toxicology/Carcinogenicity)

Leaf (1967)는 랫드에서 폴록사머188에 대해 2년 동안 사료에서 0%, 3%, 5%, 7.5%의 경구투여 연구를 수행하였다. 지속적인 설사로 고통받는 5%, 7.5% 랫드 외에, 다른 부작용은 관찰되지 않았다. 대조군 동물의 사망률은 노출군의 사망률보다 높았다. 7.5% 폴록사머를 먹인 랫드에서는 약간의 성장 감소가 관찰되었지만, 어떤 랫드에서도 병리학적 효과는 관찰되지 않았다.

다른 연구에서, Leaf (1967)는 랫드와 개를 대상으로 한 2년간의 경구 투여 연구에서 폴록사머 182를 테스트하였다. 개에게 0.04, 0.2, 0.5g/kg/day의 용량으로 투여되었다. 폴록사머 182의 투여와 관련이 없는 만성 호흡기 감염으로 인해 모든 군의 랫드가 사망하였다. 랫드 또는 개에서 심한 병리학적 변화는 관찰되지 않았다. 0.5g/kg 군에서, 한 마리의 수컷과 세 마리의 암컷 개가 모두 죽었고, 암컷은 사망하기 전에 빈번한 구토를 나타냈다. 0.2g/kg 군의 개는 가끔 구토 및 타액을 분비하였다. 0.2, 0.5g/kg 군의 개는 혈청의 황색 변색, 높은 혈청 알칼리성 포스파타제 활성, 및 혈청 글루탐산-피루브산 트랜스 아미나제 및 혈청 글루탐산-옥살 아세트산 트랜스 아미나제 활성을 가졌다.

Palmer et al. (1998)은 마우스에 복강 내 주사한 폴록사머407의 만성투여 (3일마다 0.5g/kg씩, 300일간)가 혈장 콜레스테롤과 트리글리세리드 수치를 높이고 동맥 경화성 병변의 형성을 초래한다고 보고하였다. 연구에서 아토르바스타틴과 같은 HMG-CoA 억제제 약물의 투여는 block copolymer의 이러한 부작용을 감소시키는 한 방법 일 수 있다고 제안하였다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat	경구	(폴록사머188) 대조군의 사망률이 노출군의 사망률보다 높음. 병리학적 관찰결과 이상없음.	Leaf (1967)
Rat	경구	(폴록사머182) 물질과 관련없는 만성 호흡기 감염으로 모두 사망	Leaf (1967)
Dog	경구	(폴록사머182) 고농도군에서 4마리 사망, 그 중 암컷은 사망 전 빈번한 구토증세	Leaf (1967)
Mouse	복강	(폴록사머407) 혈장 콜레스테롤과 트리글리세리드 수치를 높이고 동맥 경화성 병변의 형성을 초래	Palmer et al. (1998)

3.6. 생식·발생 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)

해당 자료 없음

3.7. 유전독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)

Salmonella 균주인 TA97, TA98, TA100, TA1535 및 TA1537을 시험에 이용하였다. 시험물질은 에탄올에 녹여 50 % 용액으로 만들어 이용하였으며, 대사활성화제(S9 mix) 유무(With and without)으로 나누어 실험하였다. 조제된 용액은 균주와 섞어 37 °C에서 20 분간 배양 후 준비된 플레이트에 중층하였다. 중층 후 48 시간동안 배양한 후에 결과를 확인하였다. 실험결과 대사활성화제 존재 유무와 관계없이(S9 mix with and without) 음성의 결과로 보고되었다.

시험법	시험제(종)	시험 결과	참고문헌
복귀돌연변이 (TG471)	Salmonella 균주 (TA97, TA98, TA100, TA1535 및 TA1537)	음성 (대사활성제 유·무)	Marino (1987)

3.8. 그 외 독성 정보(Others)

3.8.1. 안구 또는 점막 자극

1) 다중 폴록사머(Multiple Poloxamers)

Leaf (1967)은 폴록사머 124, 182 및 235을 토끼의 눈에 주입하였다. 25%, 50%, 75% 및 100% 농도에서 폴록사머 124는 1일째에 각각 6.5, 12.0, 20.2 및 20.4점의 초기 자극을 유발하였고, 2, 4, 8, 10일에는 0점이었다. 폴록사머 182는 10 일에 25%, 50%, 75% 및 100% 폴록사머 182에 대해 0점을 얻었다. 100%의 폴록사머 235는 4일째에 0점을 주었다.

(2) 폴록사머338

Kim et al. (1988)은 토끼 양쪽 눈에 해부와 관련된 수술을 수행하고, 멸균된 폴록사머 (0.03ml)를 준비된 각막층에 주입한 반면 대조군에는 사용하지 않았다. 대조군 및 폴록사머로 치료된 눈은 결막 충혈, 광범위한 각막 혈관화 및 발병시작은 상피 결함의 증거를 가졌다. 모든 눈은 각막 두께의 초기 증가를 가졌으며, 흉터 및 염증은 3개월 후 완치되었다. 해당 연구에서는 폴록사머는 3개월이 지나도 내약성이 우수하며 keratorefractive 수술에 사용될 수 있다고 보고하였다.

(3) 폴록사머407

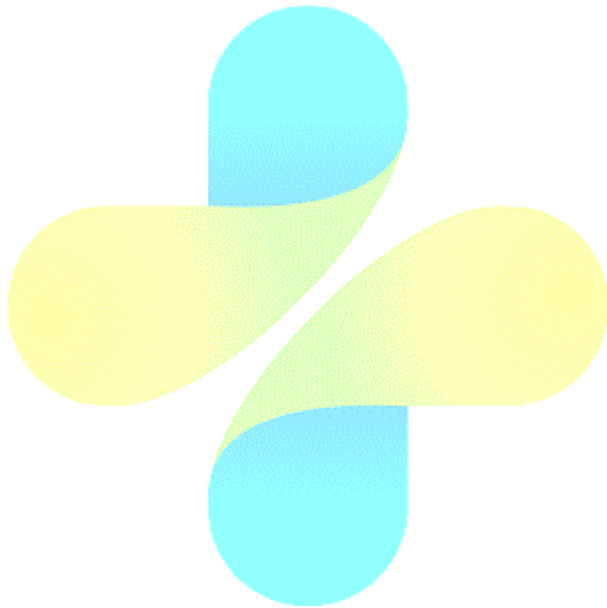
Davidorf et al. (1990)은 토끼에게 유리체 절제술 후 폴록사머407을 첨가하였다. 그 결과 폴록사머407을 첨가한 눈과 대조군 눈 사이에 약간의 임상적 차이가 있었다. 두 군 모두 안압에 차이가 없는 가벼운 수술 후 염증을 보였다. 대조군에 대한 조직 병리학적 소견은 유의한 망막 변화를 보이지 않았으나, 폴록사머 407을 첨가한 눈은 수술 후 2주까지 망막의 현저한 파괴를 나타냈다. 해당 연구에서는 폴록사머407이 잠재적인 유리체 대체물로 매력적이지만 사용된 농도에서는 인간이 사용하기에 안전하지 않다고 결론지었다. 또한 Pluronic® F-127이 유리 체내 약물 전달 시스템으로 사용될 수 있음을 시사하는 여러 가지 특성을 가지고 있다고 제안하였다.

3.8.2. 피부 자극

Leaf (1967)는 개, 토끼 및 기니피그에서 폴록사머188의 피부 감작을 시험하였다. 동물을 시험 영역에 걸쳐 모발을 잘라내고, 이 제품을 2일마다 페이스트 형태로 도포하여 총 10회 적용 하였다. 어떤 동물도 자극을 보이지 않았고, 피부 감작의 증거가 보이지 않았다.

CTFA (2004c)는 폴록사머185가 알레르기 가능성에 대해 평가된 연구를 보고하

였다. 기니피그를 사용하여 시험을 수행하였고 그 결과, 폴록사머185가 시험조건 하에서 기니피그를 민감하게 하지 못했음을 나타내었다. 따라서, 폴록사머185는 비 감작제로 간주하였다.



4. 유해성 분류(Hazard Classification)

유해성·위험성 분류	자료 없음
예방조치문구를 포함한 경고표지 항목	 - 유해·위험문구 H332 : 흡입하면 유해함 - 예방조치문구 P261 : (분진·흙·가스·미스트·증기·스프레이)의 흡입을 피하십시오. P271 : 옥외 또는 환기가 잘 되는 곳에서만 취급하십시오. P304+P312 : 흡입하여 불편함을 느끼면 의료기관(의사)의 진찰을 받으십시오. P304+P340 : 흡입하면 신선한 공기가 있는 곳으로 옮기고 호흡하기 쉬운 자세로 안정을 취하십시오. P312 : 불편함을 느끼면 의료기관(의사)의 진찰을 받으십시오.
유해성·위험성 분류기준에 포함되지 않는 기타 유해성·위험성	자료 없음
참고문헌	Pubchem

5. 결론(Conclusion)

폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜(폴록사머)은 구조가 달라도 일반적인 CAS 번호 9003-11-6를 적용하며, 블록의 구조가 변경되면 그에 따라 성상이 액체, 고체, 페이스트로 달라진다.

국내 폴록사머의 사용처는 주로 화장품, 의약품, 치약제, 콘택트렌즈 관리용품으로 쓰이며, 해외의 경우에도 스킨케어, 보습, 메이크업, 구상 청정제 등 일상생활에 쓰이는 용품에 널리 쓰이고 있다.

급성 흡입독성시험 결과, Lubricant 50-H-5100의 LC_{50} 은 $340\text{mg}/\text{m}^3$ (구분 2), 폴록사머101의 치사농도 근사치(ALC)는 $>4,800\text{mg}/\text{m}^3$ (구분 4), 폴록사머184의 치사농도 근사치(ALC)는 $>1,500\text{mg}/\text{m}^3$ (구분 4), 폴록사머231의 치사농도 근사치(ALC)는 $>2,400\text{mg}/\text{m}^3$ (구분 4), LC_{50} 은 $2,000\text{mg}/\text{m}^3$ (구분 4), 폴록사머284의 LC_{50} 은 $2,000\text{mg}/\text{m}^3$ (구분 4)으로 설정되었다.

아급성 흡입독성시험 결과, 폴록사머101의 NOAEL은 $100\text{mg}/\text{m}^3$, 폴록사머184 및 402에서는 대조군과 비교했을 때 유의미한 차이를 발견할 수 없었다.

폴록사머의 발암성을 암시하는 데이터는 발견되지 않았지만 꼬리 정맥 주사 시 항암 및 암치료에 관한 데이터는 발견되었다.

사람, 토끼의 피부자극시험에서 폴록사머는 비 감작제로 평가를 받았고, 미국 식품의약국(FDA)은 간접식품첨가물 목록에 폴록사머를 포함시키며 살균 용액에 사용하도록 허용되었다. 폴록사머188은 처방전 없이 구입할 수 있는 일반의약품인 상처용 피부 세정제 제품에서 항균제로 사용이 승인되었다.

미국식품의약국(FDA) 및 화장품원료검토위원회(CIR)에서 그 안전성을 간접적으로 승인하고 있고, 종류는 달라도 같은 CAS 번호를 공유하고 있기 때문에 추가적인 흡입독성시험 수행 시 물질이 아닌 개별 제품으로 세분화할 필요가 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Adams-Graves P, Kedar A, Koshy M, et al. RheothRx (poloxamer 188) injection for the acute painful episode of sickle cell disease: a pilot study. *Blood*. 1997;90(5):2041-2046.
2. Alakhov V, Klinski E, Li S et al. Block copolymer-based formulation of doxorubicin. From cell screen to clinical trials. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1999;16(1-4):113-134.
3. Batrakova EV, Li S, Alakhov VY, Miller DW, Kabanov AV. Optimal structure requirements for pluronic block copolymers in modifying P-glycoprotein drug efflux transporter activity in bovine brain microvessel endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(2):845-854.
4. Batrakova EV, Li S, Vinogradov SV, Alakhov VY, Miller DW, Kabanov AV. Mechanism of pluronic effect on P-glycoprotein efflux system in blood-brain barrier: contributions of energy depletion and membrane fluidization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001a;299(2):483-493.
5. Batrakova EV, Miller DW, Li S, Alakhov VY, Kabanov AV, Elmquist WF. Pluronic P85 enhances the delivery of digoxin to the brain: in vitro and in vivo studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001b;296(2):551-557.
6. Bentley PK, Davis SS, Johnson OL, Lowe KC, Washington C. Purification of pluronic F-68 for perfluorochemical emulsification. *J Pharm Pharmacol*. 1989;41(9):661-663.
7. Bio/dynamics Inc., 1985. A two week inhalation toxicity study of C-593 in the rat. Project No. 84-7758, Final report.
8. Cao Y, Rodriguez A, Vacanti M, Ibarra C, Arevalo C, Vacanti CA. Comparative study of the use of poly(glycolic acid), calcium alginate and pluronics in the engineering of autologous porcine cartilage. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1998;9(5):475-487.
9. Comai K, Sullivan AC. Antiobesity activity of pluronic L-101. *Int J Obes*. 1980;4(1):33-42.

10. Singh-Joy SD, McLain VC. Safety assessment of poloxamers 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, and 407, poloxamer 105 benzoate, and poloxamer 182 dibenzoate as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2008;27 Suppl 2:93-128.
11. CTFA. 2004a. Safety evaluation of Poloxamer 184: Four week subacute dermal toxicity study in rabbits. Unpublished data submitted by CTFA. 7 pages.
12. CTFA. 2004b. Allergic contact sensitization test: Moisturizing cleanser containing 5% Poloxamer 184. Unpublished data submitted by CTFA. 8 pages.
13. CTFA. 2004c. An evaluation of the allergy potential of Poloxamer 185: Guinea pig maximization procedure. Unpublished data submitted by CTFA. 6 pages.
14. CTFA. 2004d. Allergic contact sensitization test: Peel-off mask containing 5% Poloxamer 185. Unpublished data submitted by CTFA. 8 pages.
15. DuPont, 1985a. Inhalation Approximate Lethal Concentration (ALC) of Pluronic L31. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Laboratory Report No. 348-85.
16. DuPont, 1985b. Inhalation Approximate Lethal Concentration (ALC) of Pluronic L64. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Laboratory Report No. 758-85.
17. DuPont, 1986. Inhalation Approximate Lethal Concentration (ALC) of Pluronic L81. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Laboratory Report 26-86.
18. Russo E, Villa C. Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):671. Published 2019 Dec 10.
19. Food and Drug Administration. Frequency Of Use Of Cosmetic Ingredients. Washington, DC: FDA; 2002.
20. Grindel JM, Jaworski T, Emanuele RM, Culbreth P. Pharmacokinetics of a novel surface-active agent, purified poloxamer 188, in rat, rabbit, dog and

- man. *Biopharm Drug Dispos.* 2002;23(3):87-103.
21. Ivy Laboratories. 1993. Evaluation of the contact-sensitizing potential of a test agent, eye lotion containing 8.0% Poloxamer 185. Unpublished data submitted by CTFA. 10 pages.
22. Ivy Laboratories. 2003. An evaluation of the contact-sensitization potential of a topical coded product (facial cleanser with 3% Poloxamer 184) in human skin by means of the maximization assay. Unpublished data submitted by CTFA. 10 pages.
23. Jewell RC, Khor SP, Kisor DF, LaCroix KA, Wargin WA. Pharmacokinetics of RheothRx injection in healthy male volunteers. *J Pharm Sci.* 1997;86(7):808-812
24. Johnston T, Beris H, Wout Z, Kennedy J. Effects on splenic, hepatic, hematological, and growth parameters following high-dose poloxamer 407 administration to rats. *Int J Pharm.* 1993;100(1-3):279-284.
25. Johnston TP, Miller SC. Toxicological evaluation of poloxamer vehicles for intramuscular use. *J Parenter Sci Technol.* 1985;39(2):83-89.
26. Johnston TP, Palmer WK. Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1993;46(6):1037-1042.
27. Kabanov AV, Alakhov VY. Pluronic block copolymers in drug delivery: from micellar nanocontainers to biological response modifiers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2002;19(1):1-72.
28. Kennedy GL, Kinney U and Chromey NC, 1990. Acute inhalation toxicity of 3 ethylene oxide/propylene oxide block copolymers in rats. American Industrial Hygiene Conference, Abstract No. 408.
29. Kim JP, Peiffer RL, Holman RE. Pluronic polyol: a potential alloplastic keratorefractive material. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14(3):312-316.
30. Kuo JH. Effect of Pluronic-block copolymers on the reduction of serum-mediated inhibition of gene transfer of polyethyleneimine-DNA complexes. *Biotechnol Appl Biochem.* 2003;37(Pt 3):267-271.
31. Leaf, C. W. 1967. Toxicology of some non-ionic surfactants. *Soap Chem. Spec.* 43:48.
32. Lewis RW, 1995. Polyalkylene glycols; Review of lung pathology after

- inhalation exposure. Zeneca CTL, Report on behalf of ICI.
33. Li C, Palmer WK, Johnston TP. Disposition of poloxamer 407 in rats following a single intraperitoneal injection assessed using a simplified colorimetric assay. *J Pharm Biomed Anal.* 1996;14(5):659-665.
 34. Li, B., Y. J. Wang, C. Q. Ling, and W. J. Wang. 1998. Acute toxicity test of a new pharmaceutical adjuvant: Poloxamer 407. *J. Chin. Pharm.* 9:111-112
 35. Magnusson G, Olsson T, Nyberg JA. Toxicity of Pluronic F-68. *Toxicol Lett.* 1986;30(3):203-207.
 36. Marino DJ. Evaluation of Pluronic Polyol F127 as a vehicle for petroleum hydrocarbons in the Salmonella/microsomal assay. *Environ Mutagen.* 1987;9(3):307-316.
 37. Moghimi SM, Murray JC. Poloxamer-188 revisited: a potentially valuable immune modulator. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(11):766-768.
 38. Palmer WK, Emeson EE, Johnston TP. Poloxamer 407-induced atherogenesis in the C57BL/6 mouse. *Atherosclerosis.* 1998;136(1):115-123.
 39. Parnaud G, Taché S, Peiffer G, Corpet DE. Pluronic F68 block polymer, a very potent suppressor of carcinogenesis in the colon of rats and mice. *Br J Cancer.* 2001;84(1):90-93.
 40. Port CD, Garvin PJ, Ganote CE. The effect of Pluronic F-38 (Polyoxamer 108) administered intravenously to rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1978;44(2):401-411.
 41. Portolés M, Refojo MF, Leong FL. Poloxamer 407 as a bacterial adhesive for hydrogel contact lenses. *J Biomed Mater Res.* 1994;28(3):303-309.
 42. Rodeheaver GT, Kurtz L, Kircher BJ, Edlich RF. Pluronic F-68: a promising new skin wound cleanser. *Ann Emerg Med.* 1980;9(11):572-576.
 43. Rodeheaver GT, Kurtz L, Kircher BJ, Edlich RF. Pluronic F-68: a promising new skin wound cleanser. *Ann Emerg Med.* 1980;9(11):572-576.
 44. Silk M, Sigman E. Effect of pluronic-F68 on the development of tumor metastasis. *Cancer.* 1972;29(1):171-172.
 45. Ulrich CE, Geil RG, Tyler TR, Kennedy GL Jr, Birnbaum HA. Two-week aerosol inhalation study in rats of ethylene oxide/propylene oxide

- copolymers [published correction appears in Drug Chem Toxicol 1992;15(3):269-70]. Drug Chem Toxicol. 1992;15(1):15-31.
46. Union Carbide, 1990. Experimental lubricant 50-H-5100: Acute aerosol inhalation toxicity test in rats. Bushy Run Research Center, Project Report 52-138.
 47. Van Belle E, Maillard L, Rivard A, et al. Effects of poloxamer 407 on transfection time and percutaneous adenovirus-mediated gene transfer in native and stented vessels. Hum Gene Ther. 1998;9(7):1013-1024.
 48. Wahl R, Butterfield WC. The prevention of ulcers in the pylorus-ligated rat by intravenous pluronic F-68. J Surg Res. 1976;20(1):45-47.
 49. Wang ZY, Stern IJ. Disposition in rats of a polyoxypropylene-polyoxyethylene copolymer used in plasma fractionation. Drug Metab Dispos. 1975;3(6):536-542.
 50. Warheit D, Fogle H, Thomas W et al. Pulmonary Toxicity Assessments Of Inhaled Ethylene Oxide/Propylene Oxide Copolymer Lubricants In Rats. Inhal Toxicol. 1995;7(3):377-392.
 51. Rodgers JB, Kyriakides EC, Bochenek WJ. Effect of surfactant poloxalene 2930 on food intake, lipid absorption, and serum cholesterol in rats. Exp Mol Pathol. 1984;40(2):214-222.
 52. Willcox ML, Newman MM, Paton BC. A study of labeled pluronic F-68 after intravenous injection into the dog. J Surg Res. 1978;25(4):349-356.
 53. Poloxalene. Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24751#section=related-Compounds-with-Annotation>. Published 2020. Accessed August 31, 2020.
 54. Chambers M. ChemIDplus - 9003-11-6 - Poloxalene [USAN:USP:INN:BAN] - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. Chem.nlm.nih.gov. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9003-11-6>. Published 2020. Accessed August 31, 2020.
 55. Poloxalene. Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24751#section=GHS-Classification&fullscreen=true>. Published 2020. Accessed August 31, 2020.

56. 대한화장품협회 - 소비자를 위한 화장품 상식. Kcia.or.kr.
https://kcia.or.kr/pedia/search/search_01_view.php?no=139. Published
2020. Accessed August 31, 2020.

