

1,2-디하이드로-2,2,4-트리메틸-퀴놀린 중합체

(Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline))

산업화학연구실

2020. 08

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약(Summary)

1,2-디하이드로-2,2,4-트리메틸-퀴놀린 중합체(Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline), TMQ)는 산화방지제, 이형제, 유압유 등에서 주로 사용되고 있다.

역학 연구 결과, TMQ에 노출된 근로자들을 대상으로 조사했을 때 같은 지역의 일반 인구에 비해서 사망률이 증가하지 않은 것으로 보고되었다.

동물 시험 결과, 경구 시험의 LD₅₀은 3,190mg/kg으로 보고되었고, 피부 독성 시험의 LD₅₀은 5,010mg/kg 이상으로 보고되었다. 아급성 흡입 독성시험 시, 150mg/m³ 노출군에서 간 중량 수치가 통계적으로 유의하고 농도 의존적으로 증가되는 것을 확인할 수 있었으나, 조직병리학적 변화는 확인할 수 없었고, 아만성 독성시험 시, LOAEL는 15mg/m³ 으로 보고되었다. 만성·발암성 독성시험 시, 2년 동안 식이투여 했을 때, NOAEL 값이 수컷에서는 250ppm, 암컷에서는 50ppm으로 보고되었다. 생식·발생 독성시험 결과에서, 생식 독성에 대한 NOEL은 20mg/kg이며, 발생 독성에 대한 NOEL은 120mg/kg인 것으로 확인되었다.

세균을 이용한 복귀돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 물질이 아닌 것으로 보고되었다.

TMQ는 GHS 분류에 따라 유해성·위해성 분류에서 급성 독성 구분 4(경구)로 지정되어 있어, 급성흡입독성에 대한 독성 근거가 충분한 물질이다.

중심단어 : 1,2-디하이드로-2,2,4-트리메틸-퀴놀린 중합체, TMQ, 급성 경구독성, 아급성 흡입독성, 아만성 흡입독성, Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl- quinoline)

차례(Contents)

요약(Summary)	2
약어(Abbreviations)	4
1. 서론(Introduction)	5
1.1. 구성(Composition)	5
1.2. 사용(Uses)	6
2. 인체 연구(Human Studies)	7
2.1. 사례 연구(Case Reports)	7
2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)	7
3. 독성 연구(Toxicological Studies)	8
3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	8
3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)	8
3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)	8
3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)	9
3.5. 만성 독성·발암성(Chronic Toxicology/Cancer Information)	10
3.6. 생식·발생 독성(Reproductive/Developmental Toxicology)	11
3.7. 유전 독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)	11
3.8. 그 외 독성 정보(Others)	12
4. 유해성 분류(Hazard Classification)	13
5. 결론	14
참고문헌(References)	15

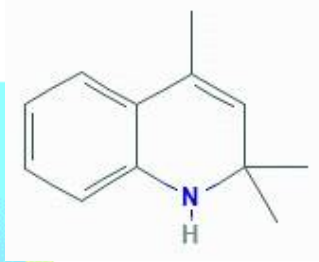
약어(Abbreviations)

TMQ	Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline), 1,2-디하이드로-2,2,4-트리메틸-퀴놀린 중합체
CAS No	Chemical Abstract Service Register Number, CAS 등록번호
ECHA	European Chemicals Agency, 유럽화학물질청
US EPA	United state Environmental Protection Agency, 미국환경보호청
LD ₅₀	Lethal Dose for 50 percent kill, 반수치사량
NOEL	No observed effect level, 최대무작용량
NOAEL	No observed adverse effect level, 최대무독성용량
LOAEL	Lowest observed adverse effect level, 최소유해용량
GHS	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, 세계조화시스템

1. 서론(Introduction)

1.1. 구성(Composition)

Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline)(TMQ)은 다음과 같은 물리화학적 특성을 가지고 있다.

구조	
영문 물질명	Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline)
국문 물질명	(동의어) 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylquinoline, polymer 1,2-디하이드로-2,2,4-트리메틸-퀴놀린 중합체
CAS No	26780-96-1
분자식	(C ₁₂ H ₁₅ N) _x
분자량	173.25
색깔 및 성상	흰색 계통색에서 갈색까지, 고체
끓는점	260.0°C ^a / 300°C ^b
어는점	120°C ^a / 90°C ^b
인화점	101°C ^a / 115~150°C ^b
자연발화온도	-
증기압	<4.8×10 ⁻⁶ hPa, 25°C ^a / 73.6mmHg, 50°C ^b
밀도/비중	1.08, 25°C ^a / 1.09, 25°C ^b
점도	5.0 cP
옥탄올-물 분배계수	3.21
용해도	< 0.1 mg/mL, 20°C

^a PubChem 발췌, ^b 안전보건공단 MSDS 발췌

1.2. 사용(Uses)

유럽 경제 지역(European Economic Area)을 중심으로 연간 10,000 ~ 100,000 톤을 제조 및 수입되고 있으며, 윤활제, 그리스, 이형제, 유압유 등에서 주로 사용되고 있다(ECHA, 2020). 미국 EPA 화학 및 제품 데이터베이스(US EPA Chemical and Products Database)에 따르면, 산화 방지제, 종이 접시, 수저, 로스터와 같은 소형 가전 제품 등의 포장 산업의 재료, 산화제, 환원제, 공정 조절제 등으로 사용되며 2016년 EPA 독성 물질 관리법에 따른 화학 데이터보고 (Chemical Data Reporting)에 집계된 제품량은 대략 1,000,000 ~ 10,000,000 파운드로 확인되었다(PubChem). 국내의 경우, 2016년 통계조사결과를 바탕으로 연간 6,322톤이 유통되고 있으며, 33,818명의 근로자가 연간 10,511톤을 사용하고 있는 것으로 나타났다(화학물질안전원, 2016).

유통량 [톤/년]	제조량 [톤/년]	수입량 [톤/년]	수출량 [톤/년]	사용량 [톤/년]	근로자 [명]
6,322	76	6,283	27	10,511	33,818

* 화학물질안전원, 2016년 국내 통계조사결과

2. 인체 연구(Human Studies)

2.1. 사례 연구(Case Reports)

해당 자료 없음

2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)

1) 1955 ~ 1986년 동안 고무 산업 공장에서 화학물질 제조를 위해 고용된 근로자들(n=2,160)의 암 사망률 연구에서 TMQ에 노출된 근로자(n=213)들을 대상으로 조사한 결과, 같은 지역의 일반 인구에 비해서 사망률이 증가하지 않았다 (Sorahan und Pope, 1993).

2) 3년간 케이블 제조에서 TMQ에 노출된 작업자의 상체, 팔, 다리에 피부염이 발생하였고, 관련 시험에서 작업자는 1% 및 10% (w/w) 농도의 용액(아세톤 용매)에 반응했지만 0.1% 농도의 용액에는 반응하지 않았다. 10% 농도의 용액으로 대조군(n=40)에서 반응 시험을 실시하였으나 용액에 대해 반응하지 않았다 (Björkner und Niklasson, 1986).

3. 독성 연구(Toxicological Studies)

3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

해당 자료 없음

3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)

Aalbino 랫드를 이용한 급성 경구시험(non-GLP)에서 약 2,160 ~ 4,470mg/kg의 용량으로 단회 투여 후 14일 관찰한 결과, LD₅₀은 3,190mg/kg으로 추정되었고, 토끼를 이용한 급성 피부 독성시험에서 24시간동안 5,010 ~ 7,940 mg/kg의 농도로 도포 후 14일 관찰한 결과, LD₅₀은 5,010mg/kg 이상으로 나타났다(ECHA).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (Albino)	경구	LD ₅₀ : 3,190mg/kg (non-GLP)	ECHA (1976)
Rabbit	피부	LD ₅₀ : > 5,010mg/kg (non-GLP)	ECHA (1976)

3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)

1) Fischer 344(F344) 랫드를 이용한 시험에서, 0, 2, 20, 200, 1,000 및 2,000mg/kg의 용량으로 매일 피부 페인팅(painting) 노출을 실시하였다. 사망한 개체는 없었으나, 200mg/kg이상의 투여군에서 평균 체중이 감소하였고, 20mg/kg 이상의 투여군에서 투여 부위에 비늘 모양의 피부(scaly skin)이 육안적으로 확인되었으며, 200mg/kg 투여군의 갑상선에서 조직병리학적 소견(hyperplasia, follicular cell)이 확인되었다(ECHA).

2) 암수 Sprague Dawley(SD) 랫드에서 4주 동안 주5일, 6시간동안 전신 흡입 독성시험을 0, 15, 40, 90 및 150mg/m³ 농도로 실시한 결과, 수컷 및 암컷

150mg/m³ 노출군에서 간 중량 수치가 통계적으로 유의하고 농도 의존적으로 증가되는 것을 확인할 수 있었으나, 조직병리학적 변화는 없었다(Monsanto Co., 1984).

3) 암수 Wistar 랫드를 각각 20마리씩 4주 동안 0, 1,800 및 3,600mg/kg/day의 농도로 경구 투여한 결과, 3600mg/kg/day 노출군에서 3주째 사망이 발생하였고, 1800mg/kg/day 노출군에서 약간의 성장 지연, 간 무게 증가 및 간 지방 축적 증가가 발생하였다(Panner and Packert 1961).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (F344)	피부	200 mg/kg : 갑상선 소견 (hyperplasia, follicular cell)	ECHA (1994)
Rat (SD)	흡입	150 mg/m ³ : 간 중량 증가	Monsanto Co. (1984)
Rat (Wistar)	경구	3600 mg/kg/day 노출군 : 3주째 사망 1800 mg/kg/day 노출군 : 약간의 성장 지연 간 무게 증가 및 간 지방 축적 증가	Panner and Packert (1961)

3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)

1) 랫드를 이용한 시험(계통 알 수 없음, 암수 알 수 없음, 20주)에서, 0, 2.5, 12.5 mg/L의 용량으로 매일 4시간씩 흡입노출을 실시하였고, 회복기간을 30일 동안 실시한 결과, 2.5mg/L 노출군에서는 약간의 체중이 감소하였고, 간의 항독 기능이 감소하였으나 30일 후 회복되었으며, 12.5mg/L 노출군에서도 체중이 감소하고, 간의 항독 기능이 떨어지고, 알부민 농도의 감소 및 감마 글로불린 농도의 증가, 가스교환 강도의 감소가 발생하였으나 30일 후 회복되었다(ECHA).

2) SD 랫드를 이용하여 TMQ를 사용한 13주 전신 흡입독성연구를 0, 15, 49 및 148mg/m³ 농도에서 실시한 결과, 노출된 모든 동물에서 붉은 비강 분비물, 얼굴 부위의 건조 물질, 탈모, 둔한 털 및 꼬리의 변색이 발생하였고, 대부분 노출 농도에 따라 증가했다. 15mg/m³ 노출군의 빌리루빈 농도가 크게 감소했으며 49mg/m³ 노출군에서는 요산 수치가 크게 감소했다. 암수 모두 단백질 농도가 증가했고, 수컷 글로불린 농도 및 암컷 알부민 농도가 증가했다. 폐의 절대 및

상대 장기중량이 148mg/m³ 노출군에서 크게 증가했다. 수컷 동물에서만 절대 신장 중량이 49mg/m³ 노출군에서 증가했고, 암수 148mg/m³ 노출군에서 상대 간 장기중량이 증가했다. 또한, 148mg/m³ 노출군에서는 간세포 세포질의 흐림 및 공포와 같은 조직병리학적 변화가 관찰되었으며 본 시험 조건에서의 LOEL 을 15mg/m³ 으로 보고하였다(Monsanto Co., 1986).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat	흡입	2.5mg/L 노출군 : 체중감소, 간 기능 저하 12.5mg/L 노출군 : 체중감소, 간 기능 저하, 알부민 농도 감소, 감마 글로불린 농가 증가, 가스 교환 강도 감소	ECHA (1965)
Rat (SD)	흡입	LOAEL : 15mg/m ³	Monsanto Co. (1986)

3.5. 만성독성·발암성(Chronic Toxicology/Cancer Information)

1) GLP(TG453)를 적용하여 실시한 만성독성 시험에서, TMQ를 군당 60마리의 암수 SD 랫드에 0, 50, 250 및 1000ppm(수컷 0, 2.3, 11.8, 48mg/kg/day, 암컷 0, 3.1, 15.3, 63mg/kg/day)의 용량으로 2년 동안 식이 투여한 결과, NOAEL 값은 수컷에서 250 ppm(11.8mg/kg/day,) 암컷에서 50 ppm(3.1mg/kg/day)로 보고하였으며, 갑상선 난포 선종/낭종(thyroid follicular adenoma/cystadenoma)의 발생률이 증가한 것으로 확인하였고, 이러한 증가가 물질에 의한 간 영향으로 인한 2차 작용으로 발생한 것으로 보인다고 보고하였다(Monsanto Chemical Co, 1992).

2) 암수 Wistar 랫드를 각각 35마리씩 이용한 2년 동안 TMQ를 0, 5, 50 및 750 mg/kg/day 농도로 경구 투여한 결과, 750mg/kg/day 노출군에서 간, 비정형 담관 증식 및 간 결절 형성이 발생하였다(Panner and Packert 1961).

3) SD 랫드(수컷 30마리, 암컷 20마리)를 이용하여 2년 동안 5, 50, 250 및 750 mg/kg/day의 농도로 경구 투여한 결과, 750mg/kg/day 노출군은 10주령에 사망하였으나, 물질 관련 종양은 확인할 수 없었다(BF Goodrich Co, 1993).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (SD)	식이투여	NOAEL : 11.8(M), 3.1(F)mg/kg/day 표적기관 : 간, 부신, 갑상선(2차)	Monsanto Chemical Co.,(1992)
Rat (Wistar)	경구	750mg/kg/day 노출군 : 간, 비정형 담관 증식, 간 결절 형성	Panner and Packer (1961)
Rat (SD)	경구	물질 관련 종양 관찰되지 않음	BF Goodrich Co. (1993)

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

1) Walter Reed-Carworth Farms 랫드를 이용하여 22일 동안 매일 56.8 mg/kg/day의 농도로 식이 투여하였으나 모체에 대한 독성을 보이지 않았으며, 재흡수율(resorptions-rate) 증가도 발생하지 않았다(Telford, 1962).

2) SD 랫드를 이용한 시험에서 군당 25마리씩 0, 20, 120 및 300mg/kg의 농도로 임신 6일부터 15일까지 경구 투여한 결과, 120 및 300mg/kg 투여군 모체의 간 무게가 증가하였으며, 태아를 형태학적으로 관찰한 결과 300mg/kg 투여군의 태아에서 기형을 및 발육 변이가 통계적으로 증가하였다. 따라서 생식독성에 대한 NOEL은 20mg/kg이며, 발생독성에 대한 NOEL은 120mg/kg인 것으로 확인되었다(ECHA, 1993).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
Rat (Walter Reed-Carworth Farms)	식이투여	생식 독성 없음, 재흡수율 증가 없음	Telford, 1962
Rat (SD)	경구	NOEL : 20mg/kg(생식독성) NOEL : 120mg/kg(발생독성)	ECHA, 1993 (non-GLP)

3.7. 유전독성/변이원성(Genotoxicity, Mutagenicity)

1) 살모넬라균(*S. typhimurium*) 균주: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538,

Saccharomyces cerevisiae stain D4(methylnitrosoguanidine, 2-nitrofluorene, quinacrine mustard 양성 대조군 사용)을 사용한 복귀돌연변이 시험에서 0.5, 5, 50, 250 μ g/plate 농도로 노출한 후, 대사 활성화 처리한 결과, 시험한 균주에서 돌연변이 유발성이 나타나지 않았다(ECHA, 1976).

2) 고무 산업에 종사하는 근로자 72명의 소변 시료를 이용한 복귀돌연변이 시험을 실시하였다. 살모넬라균(*S. typhimurium*) 균주: TA98, TA100, TA1535(2-Amino -anthracene 양성 대조군 사용)을 사용한 시험에서 40 ~ 1,000 μ g/plate 농도로 노출한 후, 대사 활성화 처리한 결과, 시험한 균주에서 돌연변이 유발성이 나타나지 않았다(Crebelli et al., 1985).

시험법	시험계(종)	결과	참고문헌
복귀돌연변이 (TG471)	<i>Salmonella typhimurium</i> (Saccharomyces cerevisiae strain D4, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.5, 5, 50, 250 μ g/plate : 음성 (GLP)	ECHA (1976)
복귀돌연변이	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535)	40 ~ 1,000 μ g/plate : 음성 (Non-GLP)	Crebelli et al. (1985)

3.8. 그 외 독성 정보(Others)

토끼(New Zealand White, 암수 알 수 없음)를 군당 6마리씩 500mg 농도로 24시간 도포 후 168시간 관찰한 결과, 피부 자극 징후가 없다는 결과가 나타났다. 토끼(New Zealand White, 암수 알 수 없음)를 군당 6마리씩 100mg 농도로 24시간 도포 후 168시간 관찰한 결과, 심한 눈 자극 징후가 없다는 결과가 나타났다. 기니피그(DH, 암컷, 8주령)을 이용하여 군당 10마리씩 5%(intradermal), 12%(challenge) 또는 50%(topical induction) w/w의 농도로 도포하였으나, 해당 시험조건에서는 비자극성임을 확인할 수 있었다(ECHA).

4. 유해성 분류(Hazard Classification)

유해성·위험성 분류	급성 독성 : 구분 4 만성 수생환경 유해성 : 구분 3
예방조치문구를 포함한 경고표지 항목	 - 유해·위험문구 H412 : 장기적 영향에 의해 수생생물에게 유해함 - 예방조치문구 · 예방 P273 : 50°C/122°F 이상의 온도에 노출시키지 마시오 · 폐기 P501 : 지방/지역/국가/국제 규제에 따라 내용물/용기를 폐기하십시오
유해성·위험성 분류기준에 포함되지 않는 기타 유해성·위험성	자료 없음
참고문헌	ECHA

5. 결론

1,2-디하이드로-2,2,4-트리메틸-퀴놀린 중합체(Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl - quinoline), TMQ) 유럽 경제 지역을 중심으로 연간 10,000 ~ 100,000톤을 제조·수입되고 있다. 국내에서는 2016년 기준 연간 6,322톤이 유통되어지고 있으며, 약 33,818명의 근로자가 연간 105,111톤을 사용되고 있다고 보고되었고, 주로 산화 방지제, 윤활제, 그리스, 이형제, 유압유 등에서 사용되고 있다.

역학 연구 결과, TMQ에 노출된 근로자들이 같은 지역의 일반 인구에 비해서 사망률이 증가하지 않았다고 보고되었다. 동물을 이용한 독성시험 결과로, 급성 경구독성시험에서 단회 투여 후, 14일 관찰한 결과 반수치사농도(LD₅₀)가 3,190mg/kg으로 보고되었고, 급성 피부독성시험에서 24시간동안 도포 후, 14일 관찰한 결과 LD₅₀은 5,010mg/kg 이상인 것으로 확인되었다. 아급성 독성시험 결과로 4주간의 전신 흡입독성시험을 실시했을 때, 150mg/m³ 노출군에서 간 중량 수치가 농도 의존적으로 증가되는 것을 확인할 수 있었으나, 조직병리학적 변화는 확인할 수 없었다. 아만성 독성시험 결과로, 13주 전신 흡입독성시험 시 LOAEL는 15mg/m³ 으로 나타났다. 만성·발암성 독성시험 시, 2년 동안 식이 투여한 결과, NOAEL 값이 수컷에서는 250ppm, 암컷에서는 50ppm 으로 확인되었다. 생식·발생 독성에 대한 연구결과, 생식독성에 대한 NOEL은 20mg/kg이며, 발생독성에 대한 NOEL은 120mg/kg인 것으로 확인되었다. 유전독성 및 변이원성에 대한 연구 결과, 세균을 이용한 복귀돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 물질이 아닌 것으로 보고되었다.

TMQ는 이미 역학연구 및 동물을 이용한 급성독성시험의 결과들이 존재하고, GHS 분류에서 급성독성(경구) 구분 4로 이미 급성독성에 대한 독성 근거가 있으며, 또한 아급성 및 아만성 전신 흡입독성시험에 대한 연구 결과가 존재하므로 흡입독성에 대한 근거가 충분하다고 판단된다.

참고문헌

1. 화학물질안전원. Available from: icis.me.go.kr
2. Björkner B, Niklasson B. Contact allergy to AgeRite resin D. Contact Dermatitis. 1983;14(2):122-123.
3. Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, Carere A. Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. Br J Ind Med. 1985;42(7):481-487.
4. Panner BJ, Packer JT. Hepatic alterations in rats fed 1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline, Flectol H. Proc Soc Exp Biol Med. 1961;106:16-19.
5. Sorahan T, Pope D. Mortality study of workers employed at a plant manufacturing chemicals for the rubber industry: 1955-86. Br J Ind Med. 1993;50(11):998-1002.
6. Telford IR, Woodruff CS, Linford RH. Fetal resorption in the rat as influenced by certain antioxidants. Am J Anat. 1962;110:29-36.
7. BF Goodrich Co. Initial submission: Letter from BF Goodrich Company to USEPA submitting an enclosed summary report and a full report on 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline polymer with attachments. 1993. Available From: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb2678096d0064>
8. Monsanto Co. Follow-up information: chronic study of Flectol pastilles antioxidant administered in feed to albino rats (volumes I-III) (final report) with cover letter dated 031292. EPA/OTS; Doc #89-920000162, Monsanto Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA. 1992. Available From: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb2678096d0064>
9. Monsanto Co. A four week inhalation toxicity study of

1,2-Dihydro-2,4-trimethylquinoline antioxidant in the rat. 1984. Available
From: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb2678096d0064>

10. Monsanto Co. A thirteen week inhalation toxicity study of
1,2-Dihydro-2,4-trimethylquino-line antioxidant in the rat. 1986. Available
From: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb2678096d0064>

11. PubChem. Available from : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8981>

12. ECHA. Available from: <https://echa.europa.eu/>

