

랫드와 마우스에서 폴리(아크릴산소다아크릴산)의 급성 경구 독성 시험에 관한 연구

박기숙 · 서경원 · 김효정*
국립보건안전연구원 독성부

Acute Toxicity Study of Poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) in Rats and Mice

Ki-Sook Park, Kyung-Won Seo and Hyo Jung Kim*

Department of Toxicology, National Institute of Safety Research
5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Ku, Seoul, 122-020, Korea

ABSTRACT—The acute toxicity of orally administered poly(sodium acrylic acid-acrylic acid), powerfully water-absorbent polymer, was evaluated in Sprague-Dawley rats and ICR mice. Rats and mice aging 6 weeks were gavaged with 0, 2.0, 3.0, 4.4, 6.7, or 10 g of poly(sodium acrylic acid-acrylic acid)/kg in corn oil. No animal died by treatment and any toxic symptom was not observed in the treated animals during 2 weeks. The body weight of the treated animals was not significantly different from the controls. The results of macroscopic examination on the organs of the treated animals revealed no abnormal findings. Therefore, it was concluded that poly(sodium acrylic acid-acrylic acid) was practically non-toxic when it was orally administrated to rats and mice up to 10 g/kg, and its LD₅₀ was evaluated more than 10 g/kg in rats and mice.

Keywords □ Poly(sodium acrylic acid-acrylic acid), Acute toxicity

20세기초부터 cellulose nitrate 중합체 등 매우 다양하고 여러가지 특징을 가진 합성 중합체들이 개발되었다. 나일론이나 폴리에스테르 등의 합성섬유는 섬유산업의 신소재가 되었고, 그 외 경화제, 안정화제, 충전제, 보강제, 도료, 가소제 등 다양한 용도로 사용되는 중합체들이 계속 합성되었다.¹⁾ 이러한 공업적 용도 외에 실리콘과 같은 중합체는 의학적으로 조직 대체물로 사용되고 있으며, 그 밖에도 약제학적으로는 drug delivery system에 이용되고 있다. 합성중합체는 매우 거대한 유기 분자로 분자량 10,000을 경계로 분자량이 작은 oligomer와 분자량이 큰 polymer로 구분된다. 일반적으로 거대한 중합체는 화학적으로 활성이 없으며, 생리적인 효과나 독성작용이 거의 나타나지 않는다고 알려져 있다. 그러나 중합체 합성시 반응 후 남는 미량의

단량체(monomer)나 반응 부산물과 반응에 사용한 촉매나 첨가제 등에 의하여 독성이 나타날 수 있다.²⁾ 합성중합체의 일반적인 노출경로는 경구, 피부, 호흡기인데, acrylonitrile의 경우 음료 용기로 사용되므로 음료에 단량체 등이 용출되면 경구를 통하여 노출된다.³⁾ 작업장과 같은 곳에서는 단량체가 먼지로 공기 중에 존재하기 용이하므로 호흡기를 통한 노출이 많이 일어난다. 자연에 존재하는 중합체도 미량의 성분으로 인하여 알러지와 같은 피부염증을 유발하며,⁴⁾ 조직 대체물로 사용되는 중합체는 발암성이나 염증반응 등이 문제로 제기되고 있다.⁵⁾ 따라서 작업장의 공기 중 농도 한계와 노출시간 등이 제한되고 있으며,^{6,7)} 식품이나 의약품 등의 용기도 단량체의 용출정도와 인체에 미치는 영향에 대한 규제가 중요시된다. 또한 인체에 직접 적용되는 물질들에 대해서는 더 많은 안전성시험이 요구되고 있다.

*To whom correspondence should be addressed.

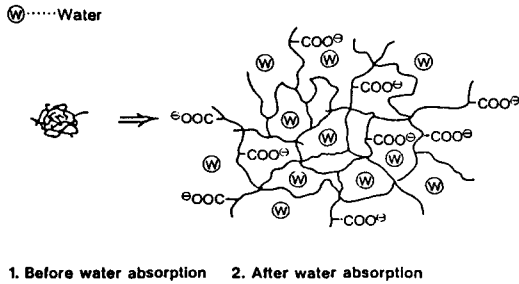


Fig. 1. Diagram of Water Absorption.

폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 건설화학공업주식회사가 일본의 고흡수성 수지 제조업체인 소화전공과 공동으로 개발한 고흡수성 수지이다. 10년전 1g이 1l의 물을 흡수하여 그 물이 빠르게 겔로 변화하는 분체 형태의 초강력 흡수성 고분자 중합체가 처음 개발되었고, 강력한 흡수성으로 인하여 이 중합체는 종이 기저귀, 생리대 등과 같은 각종 위생재료를 주축으로 보수재, 탈수재, 겔로 방지제 등의 단독 사용 및 고무, 수지 등으로의 복합화까지 그 용도가 크게 증대되어 가고 있다. 이 중합체는 Fig. 1에서와 같이 수분을 함유하지 않은 건조상태에서는 긴 고분자 사슬들이 서로 얽혀있는 형태로 존재한다. 3차원적 구조로 형성되어 각기 다른 분자와 결합하고 있는 이 사슬들은 전체가 원형대로 폐쇄되어 있으며, 이 고분자가 물과 만나게 되면 물을 흡수하여 팽창하게 된다. 이때 분자내의 친수성음이온(-COO-)기들이 서로간에 반발하며 더 나아가서는 고분자가 팽창하는 것을 도와준다. 3차원적 구조를 갖는 이 고분자는 고기 어망을 펼친 것과 비슷한 형태까지 팽창하며 어느 시점에서는 이 팽창이 멈추게 된다. 이러한 고분자가 갖는 그물형태는 고분자가 높은 흡수력을 갖도록 하여 준다.

폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 제조 공정을 살펴보면 아크릴산을 가성소다로 중화한 후 중합 반응을 통해 고분자를 만들고, 이를 건조하여 수분을 제거하고 사용시 편리하도록 미립화하여 제품화한다. 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 폴리 아크릴산소다와 폴리 아크릴산이 주성분인 고분자 중합체로서 물, 헵탄, 메틸렌 비스 아크릴 아마이드(MBA) 및 하이드록시 에틸 셀룰로오즈가 미량 함유되어 있다. 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 원료인 아크릴산은 부식

성 액체로서 가연성이 있어 보관시에도 주의하여야 하고, 미국방화협회(NFPA)의 건강 위험성 등급이 3이며(위험성 등급은 0에서 4까지 5단계로 구분), 1일 8시간 노동의 가중 평균농도(TLV-TWA)가 10 ppm이고, 랫트에서의 LD₅₀가 경구투여시 340 mg/kg으로 보고된 바 있다.⁸⁾ 또한 가성소다는 무색 무취의 강한 알카리성으로 접촉시 심한 화학적 화상을 유발하는 물질로 알려져 있다.⁹⁾ 헵탄은 중합반응 중간체, 고분자 중합용 용매로 사용되는 인화성 유기용제로 지속적인 증기 흡입시 중추 신경계의 손상을 유발하고, 피부접촉시 피부자극을 일으키며 섭취시 치명적인 독성물질이다. 메틸렌 비스 아크릴 아마이드(MBA)는 amide기 등의 여러 단량체와 중합하여 매우 크게 가교된 고분자를 형성하며, 새로운 용도에 쓰이기 위하여 계속적인 연구가 진행되고 있는 물질로, Albino 랫트에서 경구투여시 LD₅₀가 390 mg/kg이며 눈이나 피부에는 독성이 없다고 알려져 있다. 하이드록시 에틸 셀룰로오즈(HEC)는 콜로이드로서 분산 안정제나 유화안정제로 사용되는 물질이다.¹¹⁾

이와 같이 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 원료들은 독성을 나타내는 물질들이므로 고분자 중합체 자체는 독성을 나타내지 않아도 중합반응 후 원료가 남아있거나 또는 중합시 생성되는 부산물들이 독성을 나타낼 수 있다. 그러므로 위생용품과 같이 인체에 접촉하는 제품에 사용할 경우 독성 시험을 수행할 필요가 있다. 이에 본 연구원에서는 독성 시험의 첫단계로 랫트와 마우스를 사용하여 경구투여시 급성독성을 평가하였다.¹⁰⁾

재료 및 방법

시험동물 및 사육환경

시험구역은 국립보건안전연구원 동물실험실이며, 청정구역에서 생산된 5주령의 SPF(특정병원체 부재) Sprague-Dawley 랫트와 ICR 마우스를 받아 온도 23±1°C, 습도 55±5%, 배기 10~18회/hr, 형광등 명암 12hr cycle, 조도 300~500 lux의 사육환경에서 폴리카보네이트 사육 상자에 5마리씩 넣어 사육하였다. 사료는 신촌사료주식회사의 실험동물사료를 구입하여 실험동물에 자유로이 공급하였으며, 음수

는 평균수도물을 자유롭게 섭취시켰다.

군분리 및 투여용량의 설정

암수 각 50마리 중에서 1주일간의 순화기간 후 투여전일 체중을 측정하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였다. 동물의 개체식별은 피모색소표시법 및 사육상자별 tag표시법을 이용 실시하였다.

예비시험 결과 시험물질은 독성이 거의 없는 것으로 판단되었으므로, 투여용량은 본 제제의 투여 가능 최대용량인 10,000 mg/kg을 최고용량으로 6,667 mg/kg, 4,444 mg/kg, 2,963 mg/kg, 1,975 mg/kg의 투여군을 설정하고 대조군을 두었다.

시험물질의 조제 및 투여

시험물질 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 경구투여가 가능한 상태로 현탁시키기 위하여 미분하여 사용하였으며, 고흡수 팽윤제이므로 corn oil을 vehicle로 사용하였다. 투여직전 10,000 mg/20 ml로 조제하여 균질하게 현탁시켜 사용하였다. 실험동물을 투여 전일부터 절식시킨 후, 경구투여기를 이용하여 1회 경구투여하였으며, 투여량은 투여 직전 체중에 따라 산출하였다.

관찰 및 검사항목

임상증상관찰—모든 실험동물에 대하여 투여당일에는 투여 후 6시간 동안 매 시간마다 관찰하였으며 투여일로부터 14일까지는 1일 1회씩 동물의 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망유무를 관찰하였다.

체중측정—시험에 사용된 모든 실험동물에 대하여 시험물질 투여일, 투여 후 1일, 3일, 7일, 14일째에 체중을 측정하였다.

부검—시험 종료 후 동물을 ether로 가볍게 마취하고 설하동맥 및 복대동맥 절단방법으로 치사시킨 다음 외관 및 내부장기 이상유무를 육안적으로 상세히 관찰하였다.

자료의 통계학적 해설

체중에 대한 통계학적 처리는 HASEKEN 컴퓨터 프로그램을 사용하여 ANOVA 검정을 행하고, Duncan's method에 의해 P<0.05의 수준으로 대조군과 시험물질투여군을 비교하였다.

결 과

랫드와 마우스에 폴리(아크릴산소다-아크릴산)을 corn oil에 현탁하여 1회 투여하고 2주일간 관찰한

Table 1. Survival of rats and mice treated orally with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid)*

Species	Dose (mg/kg)	Days after treatment								Final Mortality	Days after treatment								Final Mortality
		0	1	2	3	4	5	14		0	1	2	3	4	5	14	
		Male									Female								
Rats	10,000	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	6,667	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	4,444	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	2,963	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	1,975	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
Mice	10,000	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	6,667	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	4,444	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	2,963	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	1,975	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5
	0	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	0/5

*Values are expressed as survival number/total number of animals.

Table 4. Body weight in mice treated orally with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid)^a

Sex	Dose (mg/kg)	Days after treatment					
		0	1	3	7	10	14
Male	10,000	27.1± 1.1	30.4± 1.0	31.9± 0.8	33.3± 1.2	34.0± 0.7	35.8± 1.5
	6,667	26.6± 1.4	30.3± 1.2	32.1± 1.3	32.6± 1.2	33.9± 1.4	35.2± 1.3
	4,444	26.5± 1.0	31.4± 1.2	32.2± 1.1	33.8± 1.2	34.5± 1.1	36.8± 1.5
	2,963	27.0± 1.6	31.5± 1.9	32.6± 1.6	33.6± 1.7	34.6± 2.0	35.3± 1.4
	1,975	26.0± 1.9	31.2± 2.1	32.6± 2.2	33.0± 2.5	34.7± 2.4	36.7± 2.6
	0	27.0± 1.5	31.1± 1.9	32.9± 1.3	34.0± 1.2	35.3± 1.5	36.4± 1.5
Female	10,000	20.5± 0.6	22.5± 1.3	23.7± 0.8	23.9± 1.2	24.7± 1.6	25.3± 1.0
	6,667	20.5± 0.5	23.0± 0.9	23.1± 0.7	23.9± 0.6	25.7± 0.6	25.6± 1.5
	4,444	20.0± 0.8	23.1± 0.7	23.6± 0.7	23.4± 0.5	24.5± 1.4	25.4± 1.2
	2,963	19.8± 0.8	21.9± 0.7	22.6± 0.9	22.9± 1.4	23.9± 1.2	24.9± 1.6
	1,975	19.8± 0.9	22.2± 1.3	23.4± 0.8	23.9± 1.7	25.4± 2.0	25.3± 1.4
	0	20.7± 0.8	22.8± 0.8	24.6± 0.7	24.6± 1.1	26.7± 1.4	26.6± 1.9

^aValues (unit: gm) represent means± S. D. for 5 mice.

결과 전시험물질 투여군에서 시험기간내 사망동물은 없었다. 10,000 mg/kg 투여군의 경우 전동물에서 투여 직후 활동성 감소가 나타났고, 투여 후 1일째에 랫트 10,000 mg/kg 투여군의 암수 전례와 6,667 mg/kg 투여군의 수컷 전례와 암컷 1례, 마우스

10,000 mg/kg 투여군의 암수 모두에서 연변이나 설사와 유사한 상태로 시험물질이 배설되었으나, 기타 시험물질에 기인한 증독증상은 관찰되지 않았다. 대조군에서는 투여 직후 설사증상이 관찰되었으나 이는 대조물질로 사용한 corn oil에 의한 것으로

Table 5. Gross necropsy in rats and mice treated orally with poly(sodium acrylic acid-acrylic acid)^a

Species	Dose (mg/kg)	Observation	Frequency	Observation	Frequency
Rats	10,000	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	6,667	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	4,444	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	2,963	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	1,975	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	0	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
Mice	10,000	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	6,667	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	4,444	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	2,963	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	1,975	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5
	0	N. G. L.	5/5	N. G. L.	5/5

^aValues represent animal numbers.

N. G. L.: No Gross Findings.

생각된다(Table 1, 2). 또한 랫드와 마우스 모두 대조군과 시험물질 투여군 사이에 유의성 있는 체중변화는 나타나지 않았다(Table 3, 4). 그리고 부검 결과 대조군과 전 시험물질 투여군의 모든 장기에서 별 다른 육안적 소견이 관찰되지 않았다(Table 5).

고 찰

시험 결과 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 랫드와 마우스 모두에서 뚜렷한 급성 증상을 나타내지 않았으며, LD₅₀치가 랫드와 마우스 암수 모두에서 10,000 mg/kg 이상인 저독성 물질로 평가되었다.

일본에서 개발된 유사한 고분자 중합체인 SAN-WET[®]은 올리브 오일에 섞여 투여하여 SD 랫드와 ICR 마우스에서 LD₅₀치가 5,000~6,000 mg/kg 사이인 것으로 보고되었다. 이 때 검체 투여 수분 후에 활동성이 감소되고 입모 증상과 함께 배를 위로한 채로 사망하였으며 사망동물 해부시 폐에 가벼운 충혈과 위에서 검체의 정유가 관찰되었다. 본시험 검체의 경우 10,000 mg/kg까지 사망례가 나타나지 않았다. 예비시험시 투여 후 1~2일에 부검시 위내에 검체가 꼭 차있는 것을 관찰할 수 있었으며, 시간이 지남에 따라 투여시와 거의 같은 상태로 투여물질이 배설되었다. 또한 검체가 위장관내에서 점차 빠져

나가 사료를 섭취할 수 있게 되면 특기할 만한 임상 증상은 나타나지 않았다.

최고용량군에서 투여 직후에 활동성 감소가 관찰되었는데 이는 다량의 시험물질이 위내에 있어 나타난 것으로 생각된다. 그 외의 다른 독성증상은 나타나지 않았고 상기증상도 곧 소실되었다. 또한 설사증상은 시험물질이 위장관내의 물을 흡수하여 팽윤상태로 corn oil에 섞여 배설된 것으로, 위장관내 기능 이상에 의한 것은 아니라고 사료된다. 또한 이러한 증상도 사료섭취에 의하여 시험물질이 정상변과 섞여 나오면서 나타나지 않았다. 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 경구투여시 물을 흡수하는 특성으로 인하여 나타나는 물리적 증상 이외의 부산물 등에 의한 화학적 독성은 나타나지 않았다. 대조군에서 관찰된 설사 증상은 최고용량군과 같은 양의 corn oil 투여로 인하여 나타난 것으로 생각된다.

폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 자체의 독성으로 보여지는 임상증상이 관찰되지 않았을 뿐만 아니라, 체중변화도 대조군과 차이가 없었다. 또한 부검 결과도 각 장기에서 이상소견이 전혀 발견되지 않았다. 이 결과를 종합하여 보면 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 랫드와 마우스 암·수 모두에서 LD₅₀가 10 g/kg 이상인 저독성 물질로 평가된다.

국문요약

랫드와 마우스에서 고흡수성 중합체인 폴리(아크릴산소다-아크릴산)의 급성경구 독성시험을 수행하였다. 본 시험물질을 최고 10 g/kg까지 corn oil에 현탁하여 1회 경구투여하고 2주간 관찰한 결과, 사망례가 없었으며 일반적인 임상증상 관찰시 특기할 만한 독성증상이 나타나지 않았고, 체중변화도 대조군과 유의성있는 차이를 보이지 않았다. 또한 부검 후 각 장기의 육안적 관찰 결과도 이상소견이 없었다. 따라서 본시험에 사용한 폴리(아크릴산소다-아크릴산)은 LD₅₀가 10 g/kg 이상일 것으로 사료되며, 10 g/kg까지 투여하였을때 랫드와 마우스에서 특이한 독성이 관찰되지 않았다.

참고문헌

1. Montgomery, R.R.: Polymers. In *patty's industrial hygiene and toxicology* (D. Clayton and E. Clayton eds.). John Wiley & Sons, Inc. New York. vol. 2, pp. 4209-4237 (1982).
2. Lefaux, R.: *Practical toxicology of plastics*. CRC Press, Cleveland, Ohio. (1968).
3. Chudy, J.T. and Crosby, N.T.: Some observations on the determination of monomer residues in foods. *Food Cosmet. Toxicol.*, **15**, 547-551 (1977).
4. Woods, B. and Calnan, C.D.: Toxic woods, *Br. J. Dermatol.*, **95**, 1-97 (1976).
5. Bischoff, F.: Organic polymer biocompatibility and toxicology. *Clin. Chem.*, **18**, 869-894 (1972).
6. International labour office: Occupational exposure

- limits for airborne toxic substances. *In Occupational safety and health series*, No. 37, Geneva (1977).
7. ACGIH (American conference of governmental industrial hygienists): TLVs (threshold limit values) for chemical substances in workroom air adopted by ACGIH for 1980. Cincinnati, Ohio (1980).
 8. Guest, D., Katz, G.V. and Astill, B.D.: Aliphatic carboxylic acids. *In Patty's industrial hygiene and toxicology* (D. Clayton and E. Clayton eds.). John Wiley & Sons, Inc., New York. vol. 2, pp. 4901-4987 (1982).
 9. Wands, R.C.: Alkaline materials. *In Patty's industrial hygiene and toxicology* (D. Clayton and E. Clayton eds.). John Wiley & Sons, Inc., New York. vol. 2, pp. 3061-3062 (1982).
 10. 국립보건안전연구원 예규: 제 10호, 의약품 등의 독성시험기준. (1988).