

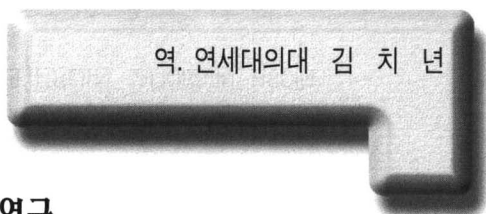
MORPHOLINE(2)

CAS: 110-91-8

동의어: Diethyleneimide oxide; Tetrahydro-2H-1,4-oxazine

화학식: C₄H₉NO

TLV-TWA: 20ppm(71mg/m³); 피부



로 배설되었다^{14,15,16}. 기니피그의 경우는 투여 용량의 20% 이상이 N-methylmorpholine-N-oxide로 전환되었다¹⁴. 사람의 마이크로솜은 흰쥐의 마이크로솜보다 morpholine에 대한 대사효율이 적다¹⁷. 흰쥐에게 동위원소로 처리한 [¹⁴C] morpholine을 125mg/kg을 1회 복강내 투여하고 30분이 경과된 후 투여 용량의 4.7%가 간에서 검출되었고 신장에서는 투여 용량의 2.3%가 발견되었다. 24시간 이내에 이들 조직에서는 방사능이 거의(91.6%~97.8%) 제거되었다¹⁸.

동물실험 연구

유전독성 연구

Morpholine은 Salmonella 배양검사에나⁹ 흰쥐 배양 간세포에서의 특이한 DNA 합성 증가 반응은 없었다¹⁰. Chinese hamster ovary(CHO) 세포에서의 자매-염색분체 변화(SCE)의 증가도 유도되지 않았다¹¹. 그러나 Salmonella를 대상으로 한 숙주-중개 평가(host-mediated assay)에서는 약한 반응이 있었으며^{11,12} L5178Y 생쥐를 대상으로 림프종 평가에서도 약한 반응이 있었고 BALB/3T3 악성 세포 변화 평가에서는 type III 병소의 유의한 증가가 유도되었다¹³.

약물 동력학/대사 연구

흰쥐, 햄스터, 토끼, 개에서는 morpholine의 대사가 억제되어 투여 용량의 99% 이상이 소변으로 대사되지 않은 morpholine의 형태

사람 대상의 연구

액체나 증기상태의 morpholine은 눈이나 점막에 강한 자극을 유발한다¹². Shea¹⁾는 morpholine의 12,000ppm 노출된 경우 1분 후에는 코에 자극이 있었으며 1.5분 후에는 기침이 있었다고 보고하였으며 morpholine을 피펫으로 전이한 경우 목에 심한 통증과 점막이 붉어졌다. 이러한 증상은 노출 중지 후에는 사라졌다.

진한 농도의 morpholine은 쉽게 피부에 침투된다. 희석하지 않은 화합물은 눈에 심한 자극을 유발하며 피부에는 중간정도의 자극을 유발한다¹⁹. Morpholine을 물로 25% 이하로 희석하면 자극도 감소된다. 화합물질을 가열할 때 morpholine에 노출되거나 고농도의 morpholine에 접촉될 때 몇 건의 피부나 호흡기관지계의 자극은 있었으나²⁾ 직업적으로 morpholine에 노출되어 나타난 심한

만성 건강장해는 보고되지 않았다²⁰⁾. 저농도의 증기에 수 시간동안 노출된 근로자들이 일시적으로 각막 부종에 의해 나타나는 불빛의 원형 주변이 흐리게 보이는 불평은 있었지만 노출 종료 3시간에서 4시간이내에 이러한 증상은 사라졌다²¹⁾. 실험동물들과 같이 morpholine의 대사는 제한적이었으며 대사를 거치지 않은 원래의 morpholine이 사람들의 소변에 주로 배설되었다²²⁾.

TLV 권고

Morpholine 증기는 눈, 코, 목에 자극을 준다. 흰쥐에서는 25ppm의 morpholine 증기에 반복적으로 노출되는 경우 눈, 피부, 점막에 자극이 나타났다. 따라서 TLV-TWA를 상기도와 눈에 자극 및 독성의 가능성을 억제하는 목적으로 20ppm으로 권고하였다. 또한 morpholine이 전신중독을 충분히 유발할 수 있는 양정도로 피부 침투가 가능하여 “피부” 경고표지를 권고하였다^{3,19)}. 아직은 추가적인 독성자료와 산업위생학적 경험이 독성학적 기초에 의한 STEL의 정량화가 안되어 STEL을 권고하고 있지 않다. 8시간-TWA가 권고 기준 이내라 할지라도 TLV-TWA 상한치에 대한 안내와 관리지침이 수록되어있는 TLV/BEI 책자의 “Introduction to the Chemical Substances”를 참고해야 한다.

다른 권고사항

OSHA PEL: OSHA는 PEL-STEL 30ppm과 함께 PEL-TWA를 20ppm으로 권고하였으며 “피부”경고도 표지하였다. OSHA에서는 이러한 기준들이 morpholine에 노출되는 근로자들의 눈과 호흡기기관지에 자극을 예방할 수 있을 것으로 결론을 내렸다. 또한 morpholine이 독성을 유발할 수 있는 양만큼 피부흡수가 가능하다고 인정하여 피부 경고를 선정하였다.

NIOSH REL/IDLH: NIOSH[Ex 8-47, Table N1]는 OSHA PEL과 동일하게 REL-TWA를 20ppm으로 STEL을 30ppm으로 설정하였으며 “피부”경고도 선정하였다²³⁾. NIOSH는 IDLH를 8,000ppm으로 설정하였다.

PEL 또는 REL과 다른 ACGIH의 TLV의 이론적 견해: 1988년에 morpholine에 대한 현재의 TLV를 재조사하고 다시 설정하였으며 STEL에 대한 30ppm은 삭제하였다.

NTP 연구: NTP는 morpholine이 Salmonella 평가에서 음성반응을 나타냈다고 보고하였으며 만성적 독성연구와 발암성 연구에 대한 결론은 내리지 못하였다.

다른 국가들의 권고사항

호주(1990): TWA 20ppm, STEL 30ppm, “피부”; 독일연방(1990): TWA 20ppm, short-term level 40ppm(5분간 노출 근무시간동안 8회 이상 모출 불가), “피부”; 스웨

텐(1991): TWA 20ppm, STEL 30ppm, “피부”; 영국(1991): TWA 20ppm, 10분간-STEEL 30ppm, “피부”.

참고문헌

9. Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K.; et al.: Salmonella Mutagenicity Test Results for 250 Chemicals. Environ. Mutagen Suppl.1:1-142 (1983).
10. Conaway, C.C.; Tong, C.; Williams, G.M.: Evaluation of Morpholine, 3-Morpholinone, and N-Substituted Morpholines in the Rat Hepatocyte Primary Culture/DNA Repair Test. Mutat. Res. 136:153-157 (1984).
11. Braun, R.; Schoneich, J.; Ziebarth, D.: In vivo Formation of N-Nitroso Compounds and Detection of Their Mutagenic Activity in the Host-Mediated Assay. Cancer Res. 37:4572-4579 (1977).
12. Inui, N.; Nishi, Y.: Host-Mediated Mutagenesis for Detection of Mutagens/Carcinogens. Gann 77:73-84 (1981).
13. Conaway, C.C.; Myhr, B.C.; Rundell, J.O.; Brusick, D.J.: Evaluation of Morpholine, Piperazine, and Analogues in the L51 78Y Mouse Lymphoma Assay and BALB/393 Transformation Assay. Proceedings of the 13th Annual Meeting of Environmental Mutagens Society. Environ. Mutagen. 4:390 (1982).
14. Sohn, O.S.; Fiala, E.S.; Conaway, C.C.; Weisburger, J.H.: Metabolism and Disposition of Morpholine in the Rat, Hamster, and Guinea Pig. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64:486-491 (1982).
15. Rhodes, C.; Case, D.E.: Non-Metabolite Residues of ICI 58,834 (Viloxazine). Studies with [[super 14]C] Morpholine, [[super 14]C] Ethanolamine and [[super 14]C] Glyoxylate. Xenobiotica 7:112 (1977).
16. Van Stee, E.W.; Wynns, P.C.; Moorman, M.P.: Distribution and Disposition of Morpholine in the Rabbit. Toxicology 20:53 (1981).
17. Sohn, O.W.; Fiala, E.S.; Conaway, C.C.; et al.: Species Comparison of the Methylation and N-Hydroxylation of Morpholine and N-Oxidation of N-Methylmorpholine by Liver Subcellular Fraction. Unpublished data; cited by Harbison et al. in reference 5.
18. Sohn, O.S.; Fiala, E.S.; Weisburger, J.H.: Metabolism and Disposition of Morpholine. Unpublished final progress report. Submitted to Texaco, Inc., by Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, Valhalla, NY (1981); cited by Conaway et al. in reference 4.
19. Jefferson Chemical Co., Inc.: Morpholine Technical Brochure. Bellaire, TX (1961).
20. Reinhardt, C.F.; Brittelli, M.R.: Heterocyclic and Miscellaneous Nitrogen Compounds. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. ed., Vol. 2A, Toxicology, pp. 2671-2811. G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New York (1981).
21. Proctor, N.H.; Hughes, J.P.; Fischman, M.L.: Morpholine. In: Chemical Hazards of the Workplace, 2nd ed., pp. 353-354. J.B. Lippincott Co., Philadelphia (1988).
22. Bellander, T.; Hagmar, L.: Morpholine. Arbetarskyddsstyrelsen, Publikationsservice, 171 84 Solna, Sweden (1982).
23. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: 29 CFR Part 1910, Air Contaminants: Final Rule. Fed. Reg. 54(12):2636-2637 (January 19, 1989). 