

직업적 관리기준 제안 및 노출평가

- Propylene glycol monomethyl ether acetate,
Ethyl lactate -

연세대학교 보건대학원
산업보건전공
이 소 정

직업적 관리기준 제안 및 노출평가

- Propylene glycol monomethyl ether acetate,
Ethyl lactate -

지도 원 종 욱 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2014년 12월 일

연세대학교 보건대학원

산업보건전공

이 소 정

이소정의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 원종욱 

심사위원 노재호 

심사위원 김치연 

연세대학교 보건대학원

2014년 12월 일

감사의 말씀

배움에 대한 설렘과 학문에 대한 겸손함을 다시 한 번 느끼게 해준 대학원 생활이 어느덧 졸업을 앞두고 있습니다. 교수님들의 강의 말씀들, 대학원 학우들의 얼굴들이 이렇듯 친근하고 선명한데, 벌써 졸업을 앞두고 있다는 것에 이런저런 아쉬움이 남습니다.

먼저 많은 가르침을 주신 노재훈 교수님과 부족한 부분을 꼼꼼히 지도해주신 원종욱 교수님, 세심한 조언을 아끼지 않으셨던 김치년 교수님께 감사드립니다. 열정적인 강의로 환경보건 분야에 관심을 가지게 해주셨던 임영욱 교수님, 양지연 교수님께도 감사드립니다.

따뜻한 배려로 즐거운 대학원 생활을 할 수 있게 도움을 주신 많은 선배, 후배, 동기들에게 감사드립니다. 아낌없는 조언과 많은 자료를 주신 정우진 선생님, 존재만으로도 힘이 되어준 김지훈 선생님, 지금은 다른 곳에서 멋지게 일을 즐기고 있는 이경민 선생님, 최재준 선생님, 이희명 선생님, 밝은 웃음으로 주변까지 환하게 해주던 솔휘, 승연이, 상규에게 고맙다는 말을 전하고 싶습니다.

그리고 많은 응원과 격려 해주신 회사 선·후배님과 동료분들에게 감사를 드립니다. 특히 배움의 기회를 열어주신 김영서 실장님, 김영일 팀장님, 신총수 팀장님, 이경화 수석님께 감사드립니다.

끝으로 항상 가장 가까이에서 끝없는 사랑과 인내의 성원을 보내준 양가 부모님들과 남편에게 감사의 마음을 전합니다.

2014년 12월

이 소 정 올림

차 례

| | |
|--|----|
| I. 서 론 | 1 |
| II. 연구대상 및 방법 | 4 |
| 1. 연구의 틀 | 4 |
| 2. 연구방법 | 5 |
| III. 연구결과 | 12 |
| 1. 사전 적합성 평가 | 12 |
| 2. PGMEA, 젯산 에틸(Ethyl lactate) 직업적 관리기준 제안 | 17 |
| 3. 노출평가 | 21 |
| IV. 고 찰 | 22 |
| V. 결 론 | 25 |
| 참 고 문 헌 | 27 |
| Abstract | 31 |

표 차 례

| | | |
|-----|---|----|
| 표 1 | 평가계수(Assessment Factor, AF) | 7 |
| 표 2 | 불확실성 계수(Uncertainty factor, UF) 적용 기준 | 8 |
| 표 3 | 비발암성 물질의 양-반응 평가 보정계수 통일화 지침 | 10 |
| 표 4 | 정량분석을 위한 GC/FID 운전 조건 | 11 |
| 표 5 | 2-ethoxyethanol acetate, n-buthyl lactate의 POD 특성 | 13 |
| 표 6 | 2-ethoxyethanol acetate 용량-반응 평가(생식독성) | 15 |
| 표 7 | n-buthyl lactate 용량-반응 평가(흡입독성) | 16 |
| 표 8 | PGMEA, 젓산 에틸(Ethyl lactate) POD 특성 | 18 |
| 표 9 | PGMEA, 젓산 에틸(Ethyl lactate) 직업적 관리기준 산정(흡입독성) .. | 19 |

그림 차례

| | |
|---|----|
| 그림 1 연구의 틀 | 4 |
| 그림 2 PGMEA, 2-ethoxyethyl acetate, Ethyl, n-butyl lactate 화학구조 | 13 |
| 그림 3 젖산 에틸(Ethyl lactate)의 GC/FID Spectrum | 2 |

국 문 요 약

연구목적: 본 연구는 반도체 제조공정에서 포토레지스트 유기용매로 광범위하게 사용되나 국내 작업환경 노출기준이 없는 PGMEA, 젯산 에틸(Ethyl lactate)에 대해 직업적 관리기준을 설정하고, 취급 사업장의 실태 조사를 통해 제안된 기준과 작업환경 관리 수준을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법: 관리기준 설정 방법으로 REACH TGD 및 ECETOC TRA에 의한 EU DNELs, EPA RfC, 산업안전보건공단에서 제시한 RfC_{work} 등을 사용하였다. PGMEA, 젯산 에틸과 유사한 특성을 가지며, 노출기준이 있는 2-ethoxyethyl acetate, n-butyl lactate를 대상으로 한 평가기법 검정을 통해 도출된 방법을 적용하여 직업적 관리기준을 제안하고, 한 반도체 사업장에서 노출평가를 수행하였다.

연구결과: ECETOC TRA에 의한 흡입 DNELs은 규제수준의 20%를 초과한 값을 나타내었고, EPA RfC 방법은 근로자 노출조건에 적합하지 않아 제외하였다. 따라서 PGMEA, Ethyl lactate에 대한 관리기준으로 REACH TGD에 의한 작업자 흡입 DNELs와 국내 RfC_{work}의 범위값인 6.75mg/m³(1.25ppm) ~ 21.7mg/m³(4ppm) 및 0.38mg/m³(0.17ppm) ~ 5.36mg/m³(1.1ppm)으로 설정하였다. 이에 작업환경 측정 검출한계값을 고려하여 관리기준은 4ppm, 1.1ppm 이하로 제안하였다. 그리고 한 반도체 사업장에서의 60개의 지역시료 측정 결과, 검출한계 이하로 분석되어 제안된 관리기준 이하였다.

결론: PGMEA, Ethyl lactate에 대해 EU REACH TGD에 의한 흡입 DNELs 및 산업안전보건공단에서 제시한 RfC_{work}를 활용한 관리기준 제안이 적정함을 확인하였다.

I. 서 론

작업환경에는 근로자 건강에 영향을 미칠 수 있는 물리적, 화학적, 생물학적 인자 및 작업형태, 자세 등의 인간공학적 인자 등 다양한 요소들이 존재한다. 작업환경측정은 이들 유해인자들의 노출을 관리하는데 가장 중요한 수단이다.

그러나 작업환경측정에서 평가에 반드시 필요한 노출기준이 모든 화학물질에 존재하지는 않는다. 미국 산업위생학회(American Industrial Hygiene Association, AIHA), 미국 산업위생전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienist, ACGIH) 등의 권위 있는 기관에서 제시하고 있는 작업환경 노출기준은 작업장에서 사용하는 7만종의 화학물질 중 대략 600여개의 자료가 있을 뿐이다. 이에 노출기준이 설정되어 있지 않은 물질에 대해서는 독성학 및 역학자료를 근거로 자체적인 기준을 설정하고 관리하는 것을 권고하고 있다(Mulhausen and Damino, 1998).

최근 작업환경이 개선되어 노출 수준이 크게 낮아지면서, 건강장해도 급성 고노출로 인한 중독에서 만성 저노출로 인한 만성장해로 변화하고 있다. 뿐만 아니라 노출 기준이 없는 물질의 관리에도 관심을 갖게 되었다.

반도체산업은 제품에 영향을 줄 수 있는 입자상 물질을 최소화하기 위해 대부분의 생산활동이 클린룸 설비 내에서 이루어지는 대표적인 저농도 노출 산업이다(Zellers 등, 1992). 또한 클린룸에서의 모든 작업은 온 몸을 감싸는 작업복인 스막(Smock)을 입고 진행하므로 직접적인 피부 노출은 거의 없다. 그럼에도 불구하고 반도체 제조 과정에서는 많은 화학물질을 사용하므로 화학적 유해인자 노출에 대한 예방관리는 매우 중요하다.

반도체 제조공정은 웨이퍼에 위에 회로를 집적하는 과정이다. 즉, 실리콘

웨이퍼 위의 마스크에 미리 설계된 회로를 빛을 통해 전사하여 회로패턴을 새기고, 그 위에 여러 가지 막을 입힌 후 불필요한 부분을 식각, 스트리핑하는 과정을 반복함으로써 반도체 소자를 제조하는 공정이다. 제조공정은 수백 단계를 거치지만, 보통 회로패턴 형성을 위한 포토리소그래피(photolithography), 식각(etching)공정과 회로접합형성을 위한 확산(diffusion), 이온 주입(ion implant)공정 및 박막증착(thin film), 금속증착(metalization) 등의 핵심 공정으로 이루어진다. 이 단위 공정을 반복하여 웨이퍼 기판 위에 여러 층의 회로를 쌓아 올린다(Wald and Jones, 1987; Cox J, 1984; Harrison, 1992).

이 중에서 회로 패턴 형성을 위한 포토리소그래피(photolithography)는 산화막 위에 포토레지스트(photoresist)를 얇게 코팅하고, 마스크에 설계된 회로 패턴 위로 자외선을 노출시켜 회로패턴을 웨이퍼로 전사하는 공정이다(박동욱 등, 2011). 포토레지스트는 수지, 감광성 성분, 용매, 첨가제 등으로 구성된다. 가장 높은 함량을 차지하는 용매는 수지, 감광성 성분들을 용해시켜 포토레지스트를 액체상태로 유지하는 역할을 한다. 용매로는 주로 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르(PGME), n-부틸 아세트산(n-butyl acetate), 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르 아세트산(PGMEA), 젯산 에틸(Ethyl lactate) 등의 성분들을 사용한다.

이 중 작업환경 노출기준이 설정되어 있지 않은 물질은 PGMEA, Ethyl lactate가 해당된다. 이 물질들은 미국 산업안전보건청(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)에서 제시하는 시료 채취 및 분석 방법이 존재하므로 자체 관리기준 설정을 통해 작업환경 관리가 가능하다.

이에 유럽화학물질관리청(European Chemical Agency, ECHA)의 신유해화학물질관리제도(REACH)에서 Health Benchmark로 사용하고 있는 DNELs(Derived No effect Levels) 및 악영향이 관찰되지 않은 독성물질의 역치 농도를 의미하

는 미국 환경보호국(US EPA) 독성참고농도(reference dose, RfC) 등의 지표를
작업장 자체 관리기준으로 활용해보고자 하였다.

따라서 PGMEA, Ethyl lactate에 대해 EU REACH TGD(Test Guideline Documents) 및 ECETOC TRA(European Center For Ecotoxicology and toxicology of Chemical Targeted risk Assessment)방법을 적용한 흡입 DNELs, EPA RfC, 국내 산업안전보건공단에서 제안한 작업장참고농도 (workplace reference concentration, RfC_{work}) 등 총 3가지 산정방법 중 가장 적합한 관리기준을 제안하고자 하였다. 또한 해당 물질을 취급하는 일개 반도체 사업장의 작업환경 실태조사를 통해 본 연구에서 제안된 관리기준을 근거로 작업환경 수준을 알아보고자 하며, 세부 목적은 다음과 같다.

첫째, PGMEA, Ethyl lactate와 유사한 구조를 가진 아세트산 2-에톡시에탄올(2-ethoxyethyl acetate), n-부틸 락테이트(n-butyl lactate)를 대상으로 EU DNELs, EPA RfC, 국내 RfC_{work}를 이용한 관리 기준 설정의 적합성을 평가한다.

둘째, 각각의 방법을 이용해 PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준을 제안한다.

셋째, 일개 사업장 내 실태 조사를 통해 제안된 기준과 작업환경 관리 수준을 비교한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구의 틀

본 연구에서는 국내외 반도체 제조 산업에서 사용되는 포토레지스트의 주요 구성성분이면서, 작업환경 노출기준이 없는 PGMEA, Ethyl lactate를 직업적 관리기준 설정 대상으로 선정하였다. 그리고 노출평가를 고려하여 미국 OSHA에서 분석방법이 등재된 물질로 선정하였다.

한편, 관리기준 설정 방법의 검정을 위하여 연구대상 물질인 PGMEA, Ethyl lactate와 유사한 화학적 및 생물학적 특성을 가지는 2-에톡시에탄올(2-ethoxyethyl acetate), n-부틸 락테이트(n-butyl lactate)을 선정하여 사전 적합성 평가를 수행하였다.

그리하여 평가기법의 검정을 통해 도출된 방법론을 적용하여 PGMEA, 젯산에틸의 직업적 관리기준을 제안하고, 해당 물질을 취급하는 사업장의 노출평가 수행하는 것이 본 연구의 주요 내용으로 이는 그림 1과 같다.

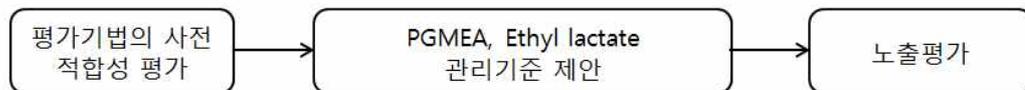


그림 1. 연구의 틀

2. 연구방법

가. 유사 물질의 선정

PGMEA, 젯산 에틸의 작업환경 노출기준 설정에 앞서 관련 물질과 유사한 화학적 및 생물학적 특성을 가진 물질을 선정하여, 흡입 DNELs, EPA RfC, 국내 RfC_{work} 등 각각의 결과값이 국내외 규제 직업적 노출기준 대비 보수적인 수준임을 확인코자 사전 적합성 평가를 수행하였다.

유사한 물리-화학적 및 생물학적 특성을 가지는 물질은 유기화합물의 정량적 구조-활성상관(quantitative structure activity relationship)기법의 토대가 되는 Hansch 이론(1964)에 의거하여 구조적 특이성에 따라 물리-화학적 성질과 생물활성 사이의 상관성이 있다는 전제하에 구조적 유사성이 높은 물질을 사전 적합성 평가 물질로 선정하였다(성낙도, 2002).

Chemspider라는 데이터베이스를 활용하여 PGMEA, 젯산 에틸의 분자 연결지표 혹은 원자쌍과 같은 다중 위상 표현자(descriptor)분석을 통해 물질 구조를 파악하였다. 이를 토대로 각각 75%, 80%의 구조적 유사성을 가지며 법적 노출기준이 있는 2-ethoxyethyl acetate, n-butyl lactate을 선정하여 관리 기준 설정 방법에 대한 검토를 수행하였다.

나. 유해성 확인

대상물질의 국내외 규제 직업적 노출기준 및 기본적인 독성 정보를 확인하고 평가의 시작점이 되는 용량-반응 자료 분석을 위한 단계로서, 물질에 대한 많은 문헌고찰이 필요하다. 반도체 제조공정에서는 작업복인 스막(Smock)을 입으므로 주로 흡입노출로 인한 악영향을 고려하였다.

평가를 위해 필요한 값들은 무영향관찰용량(NOAEL), 최소독성량(LOAEL)으로서 평가에서 NOAEL을 가장 최우선으로 적용하였다

경우에 따라 호흡률의 차이, 노출시간, 중간 대사율의 차이는 EU, US EPA, 국내 등 각각의 평가 기준에 알맞게 보정하여 산출하였다.

다. DNELs 산정

해당 매질에서 예측된 영향이 없는 수준을 의미하며 NOAEL 또는 LOAEL 등의 선택자료를 평가 목적에 알맞은 평가계수로 나누어 산정한다. 이 과정은 용량-반응 평가의 하나로 평가지침에 근거하지만 평가자에 의해 결정된 값들로 산정되므로 매우 신중히 평가를 수행하였다.

표 1는 대상 물질의 유해성 분석을 통해 선택한 자료 조건에 따라 존재하는 다양한 불확실성 및 변이성을 고려한 평가계수로서, DNELs의 산정방법인 REACH TGD 및 ECETOC TRA에 따라 각각의 인자를 평가 목적에 맞게 적용하였다 (EU ECHA, 2010).

표 1. 평가계수(Assessment Factor, AF)

| 구분 | 전신영향 | | 국소영향 | | |
|-------------|------------------------------------|---------------------|-------|--------|---|
| | REACH | ECETOC | REACH | ECETOC | |
| | TGD | TRA | TGD | TRA | |
| 경로 외삽 | 경구에서 흡입 | 2 | | | |
| | 흡입에서 경구 | 1 | 제안 | | |
| | 경구에서 경피 | 1 | 되지 | - | |
| | 경피에서 흡입 | 사례별 적용 | 않음 | - | |
| | 흡입에서 경피 | | | | |
| 중간외삽 | AS (Rat → 인체) | 4 | 4 | 1 | 1 |
| | AS (Mouse → 인체) | 7 | 7 | | |
| | 남아있는 차이 | 2.5 | - | 2.5 | 1 |
| | | | | | |
| 종내외삽 | 근로자 | 5 | 3 | 3 | 1 |
| | 일반인구 | 10 | 5 | 10 | 5 |
| 노출기간 | 아급성에서 아만성 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | 아만성에서 만성 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| | 아급성에서 만성 | 6 | 6 | 6 | 1 |
| 용량-반응 자료 | 자료의 신뢰도 | 3 | | | |
| | LOAEL/NOAEL의 외삽 및 영향의 심각성 정도 | (예외의 경우 10적용) | 3 | ≥1 | - |
| 자료의 신뢰성 | 완성도 및 일관성 | | | | |
| | 대체 가능 데이터 신뢰도 | ≥1 | - | ≥1 | - |

다. 독성참고농도(RfC)의 산정

유해화학물질에 노출되는 인구집단의 일일 안전 용량(safety does), 즉 인체에 독성 영향을 나타내지 않을 것으로 기대되는 용량을 평가하는 방법으로 NOAEL, LOAEL 등 선택자료에 알맞은 불확실성 계수(uncertainly factor, UF)를 나누어 산정하는 용량-반응 평가 방법이다.

표 2는 종내 및 종간 다양성(intraspecies and interspecies variability), 동물실험의 질(quality) 및 기간(duration) 등에 대한 불확실성 적용 기준이다(산업안전보건공단, 2011).

표 2. 불확실성 계수(uncertainly factor, UF) 적용 기준

| 구분 | | 적용 계수 |
|---------|---|-------|
| 불확실성 계수 | 사람에 있어 적절한 노출기간에 따르는 다양한 실험 결과를 이용하고, 인구 집단내 개인간의 민감성을 고려한 불확실성 | 10 |
| | 사람에 대한 자료가 유용하지 않고 단기 노출연구의 실험결과를 이용한 경우, 동물에서 사람으로의 외삽과정의 불확실성 | 10 |
| | 사람에 대한 자료가 유용하지 않고 단기간 노출연구의 실험결과를 이용한 경우, 노출기간의 외삽과정에서의 불확실성 | 10 |
| 첨가 계수 | NOAEL 대신 LOAEL을 사용한 경우의 불확실성 | 10 |
| | 과학적인 판단에 의거하여 첨가되는 불확실성 계수로 크기는 불확실성(자료의 신뢰성이나 충분한 정도, 실험에 할당된 동물의 수 등)의 전문적 판단 | 1-10 |

라. 작업장참고농도(RfC_{work})의 산정

EU 흡입 DNELs 및 US EPA의 독성참고농도(RfC) 등 각 국가마다 평가 대상, 산정 방법이 저마다 다르므로 국내에서는 DNEL를 기본으로 하고 미국 EPA 방식을 보완하여 아래 표 3의 방법으로 국내 작업환경에 보다 적합한 작업장참고농도(RfC_{work})산정 방법을 제안하고 있다(산업안전보건공단, 2011). 신뢰성이 높은 NOAEL, LOAEL 선정 자료에 알맞은 보정계수를 나누어 산정하는 용량-반응 평가의 일환이다.

표 3. 비발암성 물질의 양-반응 평가 보정계수 통일화 지침

| Step | | RfC _{work} |
|----------------------------|---------------------------|---|
| POD | NOAEL(예시) | NOAEL 100 mg/m ³ (rat, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 13주 반복 노출 |
| | NOAEL _{adj} (예시) | $6/8 * 5/5 * 0.83/1.25 = 0.5$ |
| | NOAEL _{hec} | 1(0.14 if affect on ET _j) |
| Quantitative correction | Mouse | 7 |
| | Rat | 4 |
| | Hamster | 5 |
| | Guinea pig | 3 |
| | Rabbit | 2.4 |
| | Monkey | 2 |
| | Dog | 1.4 |
| | Intraspecies | 3 |
| | Interspecies | 5 |
| | ≥ 4 week | 6 |
| Uncertainly Correction | Duration ≥ 13 week | 2 |
| | ≥ 6 month | 1 |
| | NOAEL, BMD | 1 |
| | Severity LOAEL | 5 |
| | Quality | 1 |

마. 노출평가

새로이 작업환경 관리기준 설정 대상인 PGMEA, Ethyl lactate의 공기 중 시료 포집과 분석은 미국 OSHA 99, PV2081 분석방법에 준하여 실시하였다. 작업환경 중 시료채취를 위해 흡착제로서 활성탄관(Coconut shell charchol tube, 100 mg/50 mg)을 사용하고 95:5(v/v) Methylene chloride/methanol 용매로 추출하여 가스 크로마토그래피(gas chromatography, GC)/불꽃이온화 검출기(flame ionization detector, FID)로 정량분석을 수행하였다. 표 4는 정량분석을 위한 세부 장비 운전 조건이다.

표 4. 정량분석을 위한 GC/FID 운전 조건

| Descriptions | Analytical conditions | |
|------------------|--|---|
| | PGMEA | Ethyl lactate |
| Instrument | Varian 3800 | Agilent 7890A |
| Column | DB-WAX | Agilent J&W DB WAX |
| Temperature | 90°C to 200°C (10°C/min) Injector : 190°C Detector : 240°C | 40°C to 140°C(6~10°C/min) Injector : 230°C Detector : 250°C |
| Carrier gas | N2 | N2 |
| Flow rate | 35 ml/min | 38.882 ml/min |
| Injection volume | 1 μ l | 1 μ l |

Ⅲ. 연구결과

1. 사전 적합성 평가

PGMEA와 75%의 구조적 유사성을 가지는 2-ethoxyethyl acetate는 2-에톡시에탄올(2-ethoxyethanol)과 2-에톡시에탄올의 산화물인 2-ethoxyacetic acid로 생체 내에서 대사된다 (Henschler and Lehnert, 1994). 주요 독성 영향은 발생 독성(태아의 체중 감소 및 골격 변이 등)으로 아급성 동물 실험에서 이에 대한 노출 영향이 관찰되었다(Tinston 등, 1983; Tyl 등, 1988).

Ethyl lactate과 80%의 유사한 구조를 가지는 n-butyl lactate는 생체내에서 빠른 가수분해로 젖산(lactic acid), 알코올 등으로 변화된다(Clay 등, 1998). 주요 독성 영향은 호흡기, 피부 및 눈 자극으로 가수분해 산물인 젖산으로 인해 피부 혹은 눈에 자극이 유발되는 것으로 밝혀졌다(Prinsen, 1995).

2-ethoxyethyl acetate과 n-butyl lactate의 흡입 노출로 인한 주요 독성 영향에 대한 아급성 동물 실험에서 도출된 NOAEL을 용량-반응 평가를 하기 위한 표 5과 같이 시작점으로 활용하였다.

표 5. 2-ethoxyethyl acetate, n-butyl lactate의 POD 특성

| 분류 | POD |
|-----------------------|---|
| 2-ethoxyethyl acetate | <p>6-29일의 임신 기간 내 임신토끼에게 매일 6시간 동안 25, 100, 400ppm 농도로 흡입 노출시켰을 때, 음식 섭취량 및 체중 감소와 심각한 헤모글로빈 감소가 400ppm 노출군에게 발견되었다. 25ppm의 노출군의 한 태아에서는 왼쪽 신장이 형성되지 않았으며, 400ppm 노출군의 한 태아 역시, 오른쪽 신장이 형성되지 않았다. (Tinston 등, 1983)</p> <p>NOAEL 50ppm (274.7mg/m³)</p> <p>6-18일의 임신 기간 내 임신토끼에게 25, 100, 400ppm 농도로 흡입노출시켰을 때, 400ppm 노출군에서 척추 기형이 발견되었다. 100ppm의 노출군에서 발생기형(체중 감소, 골격 변이)이 관찰되었다. (Tyl 등., 1988)</p> |
| n-butyl lactate | <p>NOAEL (Local effect) = 200mg/m³</p> <p>28일간 주5일, 매일 6시간씩 0, 75, 200, 600 mg/m³의 농도로 6마리의 male rat에게 흡입 노출시켰을 때, 어떤 농도에서도 임상학적 증상 및 체중 증가 등이 관찰되지 않았다. 600 mg/m³의 노출군에게 코의 호흡상피에서 세포이상증식이 발견됨.(Arts, 1997)</p> <p>(Systemic effect) = 600mg/m³</p> <p>아급성흡입시험 결과, 비강의 퇴행성의 축열식 변화는 젖산의 영향으로 보임.(Clay 등, 1998)</p> |

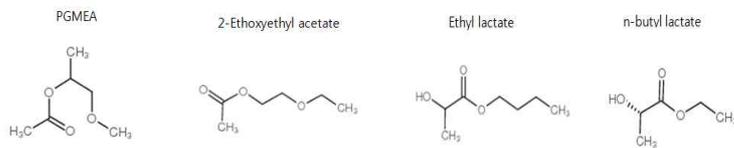


그림 2. PGMEA, 2-ethoxyethyl acetate, Ethyl, n-butyl lactate 화학구조

2-ethoxyethyl acetate의 경우, 생식독성 동물실험에서 도출된 NOAEL 50ppm(274.7mg/m³)을 POD(point of departure)로 활용하였으며 n-butyl lactate는 아급성 흡입노출실험에서 도출된 국소영향 NOAEL 200mg/m³을 활용하여 용량-반응 평가를 수행하였다.

표 6, 7은 비발암 물질에 대한 용량-반응 평가를 EU CETOC TRA 및 REACH TGD에 근거한 흡입 DNELs, US EPA RfC, 국내 안전보건공단에서 제안한 RfC_{work} 등 각각의 평가 기법에 따라 산정한 결과이다. ECETOC TRA에 의한 DNELs값을 제외하면, 국내 법적 규제수준 대비 10% 이하의 결과값이 산출되었다. ECETOC TRA에 의한 2-ethoxyethyl acetate 흡입 DNELs은 규제 수준 대비 20% 초과한 값이 도출되었다. REACH TGD는 ECETOC TRA 보다 보수적 불확실성 계수를 제시하고 있어 ECETOC TRA에 의한 흡입 DNELs 값보다 약 10% 미만의 결과가 도출되었다.

국내에서 제안한 RfC_{work} 값은 RfC와 EU의 흡입 DNELs 값의 중간 수준을 유지하고 있는데, 이는 RfC_{work} 산정방법이 DNEL를 기본으로 하고 미국 EPA 방식을 보완하는 방식으로 구성되었기 때문이다.

US EPA RfC 값은 세가지 방법 중 가장 보수적으로 산출되었는데, 이는 EPA에서는 70Kg의 일반인이 1일 24시간 365일간 70년(기대수명)간의 노출을 기준으로 RfC를 구하고 있어 노출조건이 작업장 조건과 다르기 때문이다(산업안전보건연구원, 2013). RfC 값은 작업환경의 관리기준 제안에 있어 작업장 조건과 다르므로 규제 수준을 초과하여 산정된 ECETOC TRA에 의한 흡입 DNEL 평가 방법과 함께 추후 산정방법에서는 제외하였다.

따라서 PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준 결정에 있어 REACH TGD에 의한 흡입 DNELs, 국내 RfC_{work}을 활용하여 관리기준을 제안하고자 한다.

표 6. 2-ethoxyethyl acetate 용량-반응 평가(생식독성)

| STEP | RfC | DNEL _{workplace} | | RfC _{work} |
|------------------------------------|---|--|----------------------------|--|
| | | REACH TGD | ECETOC TRA | |
| POD (NOAEL) | 274.7 mg/m ³ (rabbit, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 18일 반복 노출 | 274.7 mg/m ³ (rabbit, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 18일 반복 노출 | | 274.7 mg/m ³ (rabbit, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 18일 반복 노출 |
| Dose- scaling | - | 6.7m ³ /10m ³ (호흡률 보정) | | 2.4 |
| Quant itative correc tion | NOAEL _{adj} 6/24x5/7x 0.83/0.83 | 6/8x5/5x0.83/1.25 | | 6/8x5/5x 0.83/1.25 |
| | NOAEL _{hec} 1 | 1 | | 1 |
| | NOAEL _{cor} 46.7mg/m ³ | 92.02mg/m ³ | | 57.23mg/m ³ |
| | Interspecies 3 | 2.5 | 1 | 3 |
| Uncer tain correc tion | Intraspecies 10 | 5 | 3 | 5 |
| | Duration 10 | 3 | 1 | 6 |
| | Severity 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Quality 1 | 1 | 1 | 1 |
| Result | 0.0057mg/m ³ | 2.45 mg/m ³ | 30.67 mg/m ³ | 0.64mg/m ³ |
| 노출기준 (고용노동부/ACGIH) | | TWA : 5ppm(27mg/m ³) | | |

표 7. n-butyl lactate 용량-반응 평가(흡입독성)

| STEP | RfC | DNEL _{workplace} | | RfC _{work} |
|------------------------------------|--|---|---------------------------|--|
| | | REACH TGD | ECETOC TRA | |
| | 200 mg/m ³ | 200 mg/m ³ | | 200 mg/m ³ |
| POD (NOAEL) | (rat, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 28일 반복 노출 | (rat, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 28일 반복 노출 | | (rat, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 28일 반복 노출 |
| Dose- scaling | - | 6.7m ³ /10m ³ (호흡률 보정) | | 4 |
| Quant itative correc tion | NOAEL _{adj} 6/24×5/7× 0.83/0.83 | 6/8×5/5×0.83/1.25 | | 6/8×5/5×0.83/1.25 |
| | NOAEL _{hec} 1 | | 1 | 1 |
| | NOAEL _{cor} 34mg/m ³ | 37mg/m ³ | | 25mg/m ³ |
| | Interspecies 3 | 2.5 | 1 | 3 |
| Uncer tain correc tion | Intraspecies 10 | 5 | 3 | 5 |
| | Duration 10 | 3 | 1 | 6 |
| | Severity 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Quality 1 | 1 | 1 | 1 |
| Result | 0.0045mg/m ³ | 1.79 mg/m ³ | 22.3 mg/m ³ | 0.27mg/m ³ |
| 노출기준 (KOSHA/ACGIH) | | TWA : 5ppm(25mg/m ³) | | |

2. PGMEA, 젖산 에틸(Ethyl lactate) 직업적 관리기준 제안

반도체 산업에서 포토레지스트의 유기용매로 광범위하게 사용되는 PGMEA, Ethyl lactate는 국내외 노출기준이 설정되어 있지 않은 물질이다. 다만, PGMEA의 경우 2005년 미국 AIHA에서 WEEL(Workplace Environmental Exposure Level) 50ppm(270mg/m³)을 노출기준으로 제시하였다.

체내에서 PGMEA가 흡수되면 대부분 PGME로 가수 분해되며, 노출시 감각 자극성 및 간영향이 주요 독성 영향으로 관찰되었다(Miller 등, 1984; Spencer 등, 2002).

Ethyl lactate는 n-butyl lactate와 함께 Lactate Esters의 한 종류로 체내 흡수시, n-butyl lactate와 동일한 대사산물 및 주요 독성 영향이 관찰되었다(Clay 등, 1998).

표 8은 PGMEA, Ethyl lactate의 흡입 노출로 인한 주요 독성 영향이 관찰된 아만성 및 아급성 동물실험에서 도출된 NOAEL로서 300ppm(1,620mg/m³), 국소 영향을 근거로 도출된 200mg/m³을 각각 적용하여 표 9와 같이 직업적 관리기준 제안을 위한 평가를 수행하였다.

다만, 사전 적합성 평가 결과에서 법적 규제수준을 초과한 ECETOC TRA에 의한 흡입 DNELs, 일반인구집단에 대한 노출조건으로 산정된 RfC 방법은 제외하였다.

표 8. PGMEA, 젓산 에틸(Ethyl lactate) POD 특성

| 분류 | POD |
|---------------|---|
| PGMEA | <p>① 13주간(5일/주) 0, 300, 3000 ppm의 농도로 Rat에게 일일 6시간, 흡입 노출시켰을 경우 3000ppm의 노출군에서 산화효소 및 간세포 증식이 나타났음. 3,000 ppm, 수컷에서 α-2-microglobulin 증가로 인해 신장병(nephropathy)이 나타났으며, 300 ppm에서는 경미한 영향을 보였음(Spencer 등, 2002)</p> <p>② 13주간(5일/주) 0, 300, 1000, 3000 ppm의 농도로 Mouse에게 일일 6시간, 흡입 노출시켰을 경우 : 암컷의 경우 3,000 ppm에서는 부식 위축이 나타났음. 암수 모두에서 3,000 ppm에서는 경미하게 부신 및 간세포 증식이 나타났음. 또한 암컷의 경우 1,000 ppm에서 경미하게 부신 위축이 확인되었음 (Spencer 등, 2002)</p> |
| Ethyl lactate | <p>NOAEL (Local effect) = 200mg/m³</p> <p>① 28일간 0, 150, 600, 2500 mg/m³의 농도로 rat 에게 흡입 노출 시, 600mg/m³ 농도까지는 전식작용의 임상학적 변화가 나타나지 않았음</p> <p>600mg/m³ 노출군에서 코의 후각 상피 변화와 코의 호흡 상피 조직의 이상 증식 및 배상세포의 이상 증식이 관찰되었다. (Reuzel and Wijnands, 1990)</p> <p>NOAEL (Systemic effect) = 600mg/m³</p> <p>② 28일간 0, 25, 75, 200mg/m³의 농도로 rat 에게 흡입 노출 시, 임상학적 변화가 나타나지 않았음 (Arts and Wijnands, 1991)</p> |

표 9. PGMEA, 젓산 에틸(Ethyl lactate) 직업적 관리기준 산정(흡입독성)

| STEP | PGMEA | | Ethyl lactate | |
|------------------------------------|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
| | REACH TGD DNEL _{workplace} | RfC _{work} | REACH TGD DNEL _{workplace} | RfC _{work} |
| POD (NOAEL) | 1,620 mg/m ³ (rat, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 13주 반복 노출 | | 600 mg/m ³ (rat, inhalation) 1일 6시간, 주 5일 28일 반복 노출 | |
| Dose- scaling | 6.7m ³ /10m ³ (호흡률 보정) | 4 | 6.7m ³ /10m ³ (호흡률 보정) | 4 |
| Quant itative correc tion | NOAEL _{adj} | 6/8x5/5x | 6/8x5/5x | 6/8x5/5x |
| | NOAEL _{hec} | 0.83/1.25 | 0.83/1.25 | 0.83/1.25 |
| | NOAEL _{cor} | 1 | 1 | 1 |
| | NOAEL _{cor} | 542.7mg/m ³ | 202.5mg/m ³ | 74.7mg/m ³ |
| | Interspecies | 2.5 | 3 | 2.5 |
| Uncer tain correc tion | Intraspecies | 5 | 5 | 5 |
| | Duration | 2 | 2 | 3 |
| | Severity | 1 | 1 | 1 |
| | Quality | 1 | 1 | 1 |
| Result | 21.7mg/m ³ (4ppm) | 6.75mg/m ³ (1.25ppm) | 5.36mg/m ³ (1.1ppm) | 0.83mg/m ³ (0.17ppm) |
| 노출기준 (고용노동부/ACGIH) | 없음(단, 2005년 AIHA에서 WEEL 50ppm 제안함) | | 없음 | |

PGMEA의 아만성 반복흡입 노출의 $1,620\text{mg}/\text{m}^3$ NOAEL값이 용량-반응 평가의 출발점으로 사용되었다. DNELs 값, RfC_{work} 값 도출을 위해서는 각각 실험동물과 사람간 호흡률 및 민감성의 불확실성 $6.7\text{m}^3/10\text{m}^3$, 4(Rat → human)를 고려하여 NOAEL값을 보정하였다. 또한, 기대수명 대비 근무시간을 고려하여 일평균노출농도를 추정된 $\text{NOAEL}_{\text{correction}}$ 값을 도출하였다.

또한 동물 실험 자료 사용에서 발생하는 불확실성을 고려하여 중간, 종내, 시험기간에 대한 불확실성 계수 등은 REACH TGD에 따른 DNELs, RfC_{work} 에서 제시하는 기준에 따라 $\text{NOAEL}_{\text{correction}}$ 값에 각각 25, 100, 30의 총 불확실성을 고려하여 결과값을 산정하였다.

Ethyl lactate는 아급성 반복흡입 노출의 $600\text{mg}/\text{m}^3$ NOAEL값이 용량-반응 평가의 출발점으로 사용되었다. Rat이 시험동물로 사용되어 실험동물과 사람간의 호흡률 및 민감성 불확실성 $6.7\text{m}^3/10\text{m}^3$, 4를 DNELs, RfC_{work} 산정방법별로 각각 고려하고 기대수명 대비 근무시간을 고려한 일평균 노출농도를 추정된 $\text{NOAEL}_{\text{correction}}$ 값을 도출하였다. 동물실험자료에서 발생한 총 불확실성은 REACH TGD에 따른 DNELs, RfC_{work} 에 따라 37.5, 150를 고려하여 결과값을 산정하였다.

따라서, PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준을 REACH TGD의 흡입 DNELs값과 RfC_{work} 값인 $6.75\text{mg}/\text{m}^3$ (1.25ppm) ~ $21.7\text{mg}/\text{m}^3$ (4ppm) 및 $0.38\text{mg}/\text{m}^3$ (0.17ppm) ~ $5.36\text{mg}/\text{m}^3$ (1.1ppm)로 설정한다면 흡입 노출경로를 통해 예측되는 유해영향이 미미한 수준으로 관리될 수 있다.

3. 노출평가

PGMEA, Ethyl lactate는 포토리소그래피공정에서 사용되는 유기용매 성분이지만 클린룸 내의 확산 여부를 확인하기 위해 포토리소그래피(photolithography), 식각(Etching), 확산(Diffusion), 박막증착(Thinfiln), 세정(cleaning)각 공정별로 12개의 지역시료를 채취하여 분석하였다. 분석 결과, 전 지점에서 PGMEA, Ethyl lactate의 농도는 검출한계이하로 불검출되었다. PGMEA, Ethyl lactate의 검출한계는 1.4ppm, 0.75ppm으로 클린룸 내의 농도는 검출한계 이하였다.

따라서 PGMEA, Ethyl lactate의 제안된 관리기준인 $6.75\text{mg}/\text{m}^3$ (1.25ppm) ~ $21.7\text{mg}/\text{m}^3$ (4ppm) 및 $0.38\text{mg}/\text{m}^3$ (0.17ppm) ~ $5.36\text{mg}/\text{m}^3$ (1.1ppm)의 값에 검출한계값을 고려한다면, 4ppm, 1.1ppm 이하로 작업환경을 관리할 것을 제안할 수 있다.

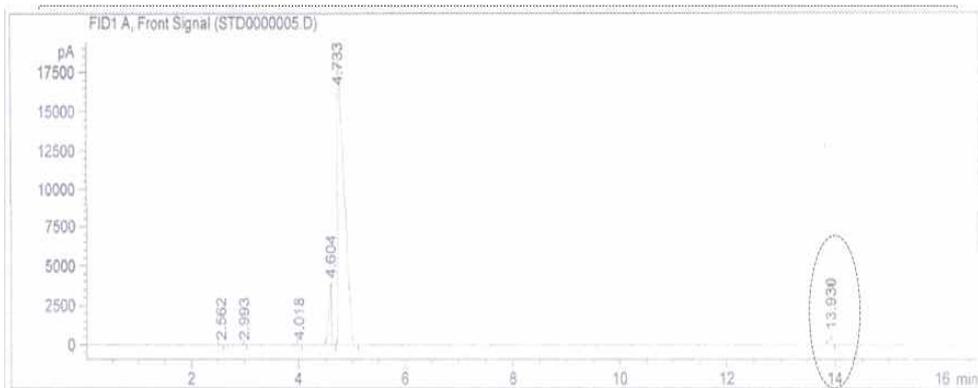


그림 3. 젖산 에틸(Ethyl lactate)의 GC/FID Spectrum

IV. 고 찰

유해인자의 노출평가는 측정과 함께 노출수준이 어느 정도 인체에 영향을 미칠 수 있는지 평가할 수 있는 노출기준이 반드시 있어야 한다. 국내 산업현장에서 취급하는 유해화학물질은 기존 화학물질 3만여종이고, 매년 400여종의 신규 화학물질이 새로이 도입되고 있다(Kuk 등, 2010). 반면, 고용노동부 고시(제2013-38호)에서 법적 노출기준이 제정된 화학물질은 약 700종이 있을 뿐이다.

이에 본 연구에서는 노출기준 미설정 물질에 대해 EU DNELs 및 EPA RfC, 국내 RfC_{work} 등 다양한 방법의 용량-반응 평가를 통해 도출된 독성종말치(Endpoint)를 직업적 관리기준으로 활용하는 것에 대한 산정방법의 검증을 수행하고 및 PGMEA, 젯산 에틸에 대한 관리기준을 제안하였다.

PGMEA, Ethyl lactate와 75%, 80%의 구조적 유사성을 보이는 유기화합물인 2-ethoxyethyl acetate, n-butyl lactate에 다양한 기법의 용량-반응 평가를 수행한 결과, ECETOC TRA에 의한 흡입 DNELs을 제외한 나머지 독성종말치는 국내 법적 규제수준 대비 10% 이하의 보수적인 결과값이 도출되었다.

윤영희 등(2013)의 연구에서는 만성노출에 대한 REACH TGD에 의한 DNELs값은 국내 TWA(Time Weighted Average, 8시간 시간가중평균치)보다 평균 27배 낮았으며, 국내 노출기준과는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 본 연구의 사전 적합성 평가에서도 REACH TGD에 의한 흡입 DNELs 값은 국내 노출기준 대비 11~14배 낮은 수준으로 평가되었다. Marisa 등(2010)의 연구에서도 산출된 DNELs이 작업자 노출기준보다 20~250배 낮은 것으로 나타나 본 연구와 유사한 결과를 보였다.

다만 ECETOC TRA에 의한 2-ethoxyethyl acetate 흡입 DNELs은 규제 수준 대비 20% 초과한 값을 나타내어 PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준 산정방법에서는 제외하였다. EPA RfC는 매우 보수적으로 평가되나 작업장 조건과는 달리 일반 인구집단의 24시간, 365일, 70년간의 노출을 기준으로 산정되므로 작업 환경 관리기준 설정을 위해서는 REACH TGD에 의한 작업자 흡입 DNELs와 국내 RfC_{work} 방법을 활용하여 평가를 수행하였다.

평가 결과 반도체 제조 공정에서 포토레지스트의 유기용매로 광범위하게 사용되고 있으나 노출기준이 마련되어 있지 않은 PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준으로 REACH TGD에 의한 작업자 흡입 DNELs와 국내 RfC_{work} 간의 범위값을 관리기준으로 설정하였다.

즉, PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준은 6.75mg/m³(1.25ppm) ~ 21.7mg/m³(4ppm) 및 0.38mg/m³(0.17ppm) ~ 5.36mg/m³(1.1ppm)로 설정된다. 하지만 각각의 작업환경측정 검출한계값이 1.4ppm, 0.75ppm인 것을 고려하면 PGMEA, Ethyl lactate는 4ppm, 1.1ppm 이하로 작업환경을 관리할 것을 제안할 수 있다. 이는 2005년 AIHA에서 제안한 PGMEA의 WEEL(workplace environmental exposure levels) 50ppm 대비 12.5배 낮은 수준이다.

또한 신설된 PGMEA, Ethyl lactate의 관리기준 대비 취급사업장에서의 실태 파악을 위해 반도체 제조 공정에서 총 60여개의 지역시료 측정을 수행하였다. 분석 결과, 불검출로서 취급 화학물질로 인한 노출영향은 미비한 수준이라고 할 수 있다. 그러나, PGMEA의 경우 체내에 흡수되어 대부분 PGME로 가수 분해되므로(Miller 등, 1984; Spencer 등, 2002), 포토리소그래피(photolithography)공정에서 PGME를 유기용제로 함께 사용하는 것을 고려하여 중복 독성영향 최소화를 위해 PGMEA와 PGME의 동시 작업환경 측정 및 평가가 필요하다.

화학물질의 직접 피해자는 대부분 화학물질을 제조, 취급하는 작업현장의 근로자이며, 이의 유해·위험성에 대한 정보부족이나 취급부주의에 의해 우리나라에서만도 매년 약 400-500건의 중독 및 질식 등 유해화학물질 관련 사고가 발생하고 있다(김현영 등, 2012). 이러한 화학물질로 인한 사고 및 근로자 건강장해를 예방하기 위해 공식적인 노출기준 자료가 없을 경우의 관리기준 설정 및 관리방안에 대한 연구는 매우 중요하다.

앞서 수행된 선행연구(윤영희 등, 2013)는 관리기준 설정을 위해 DNELs과 같이 활용될 수 있는 독성참고치가 규제 노출기준 대비 보수적 수준임을 확인하고자 하였다면, 본 연구에서는 실제 반도체 사업장에서 취급하는 PGMEA, Ethyl lactate에 대한 관리기준을 설정하고 노출평가를 수행하였다는데 의의가 있다고 생각된다. 앞으로 본 연구를 토대로 사업장 내에서도 손쉽게 수행할 수 있는 체계적인 관리기준 설정 방법론 연구가 활발히 이루어져 근로자가 보다 안전하게 일할 수 있는 사업장 마련의 기반이 되었으면 한다.

V. 결 론

본 연구는 국내 작업환경 노출기준이 없는 PGMEA, Ethyl lactate에 대한 관리기준을 설정하고 취급 사업장의 실태 조사를 통해 제안된 기준과 작업환경 관리 수준을 알아보기 위해 수행하였다.

관리기준 설정 방법으로 EU DNELs, EPA RfC, 산업안전보건공단에서 제시한 RfC_{work} 등 3가지를 사용하였다. 이 방법의 타당성 검증을 위해서 PGMEA, Ethyl lactate과 유사한 특성을 갖고, 노출기준이 있는 2-ethoxyethyl acetate, n-butyl lactate를 이용하였다. 또한 한 반도체 사업장에서 약 60개의 지역시료를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 2-ethoxyethyl acetate, n-butyl lactate를 대상으로 REACH TGD 및 ECETOC TRA에 의한 EU DNELs, EPA RfC, 산업안전보건공단에서 제시한 RfC_{work} 평가를 수행한 결과, ECETOC TRA에 의한 흡입 DNELs을 제외하고 나머지 값들은 국내 규제수준의 10% 이하로 낮게 도출되었다. 그러나 ECETOC TRA에 의한 흡입 DNELs은 규제수준의 20%를 초과한 값을 나타내었고, EPA RfC 평가방법은 근로자 노출조건에 적합하지 않아 제외하였다.

둘째, PGMEA, Ethyl lactate에 대한 관리기준으로 REACH TGD에 의한 작업자 흡입 DNELs와 국내 RfC_{work}의 범위값인 6.75mg/m³(1.25ppm) ~ 21.7mg/m³(4ppm) 및 0.38mg/m³(0.17ppm) ~ 5.36mg/m³(1.1ppm)으로 설정하였다. 이에 작업환경 측정 검출한계값을 고려하여 관리기준은 4ppm, 1.1ppm 이하로 제안하였다.

셋째, 한 반도체 사업장에서 총 60개의 지역시료 측정 결과, 모두 검출한계 이하로 분석되어 제안된 관리기준 이하였다.

본 연구를 통하여 법적 규제기준이 없는 PGMEA, Ethyl lactate에 대해 EU REACH TGD에 의한 흡입 DNELs 및 산업안전보건공단에서 제시한 RfC_{work} 를 활용한 관리기준 제안이 적정함을 알 수 있었다.

따라서 법적 규제기준이 설정되어 있지 않으나 산업현장에서 광범위하게 사용되고 있는 다른 화학물질에 대해서도 이 방법을 적용할 수 있을 것으로 생각하며, 향후 더 좋은 다른 방법에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

고용노동부. 화학물질 및 물리적인자의 노출기준(고시 제2013-38호),
고용노동부, 2013.

김현영, 황양인, 국원근. Ammonium nitrate의 유해성과 작업환경 관리.
한국산업위생학회지 2012;22(3):235-43

박동욱, 변혜정, 최상준, 정지연, 윤충식, 김치년, 하권철, 박두용. 반도체
웨이퍼 가공 공정 및 잠재적 유해인자에 대한 고찰. 대한직업환경의학회지
2011;23(3):333-42

산업안전보건공단. 화학물질의 유해성.위험성 평가 지침(KOSHA GUIDE
W-6-2011), 2011

산업안전보건연구원. 산안법 상 관리수준 결정을 위한 산업체 노출평가
연구, 2013

성낙도, 정량적인 구조-활성상관(QSAR) 기법에 의한 새로운 농약의 개발:
기본개념과 QSAR 기법의 유형. 한국농약과학회지 2002;6(3):166-174

윤영희, 이석원, 정현희, 김관식. 작업자 무영향도출수준(work-DNEL)의
사업장 적용을 위한 평가 연구. 한국산업위생학회지 2013;23(1):27-34

Arts JHE. Subacute(4week) inhalation toxicity study with n-butyl-(L)-lactate and 2-ethylhexyl-(L)-lactate. TNO Report V97, 1997

Arts JHE, Wijnands MVW. Sub-acute(28day)inhalation toxicity study followed by a (28day) recovery study with ethyl lactate in rats. TNO Report V91, 1991

Cox J RD. LSI semiconductor manufacturing. John Wiley and Sons, Ltd. New York, 1984

EU ECHA(european chemical agency). Guidance on assessment factors to derive a DNEL(Technical Report No. 110), EU ECHA, 2010.

Hansch C, Fujita T. Rho-sigma-pi analysis: A method for the correction of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 1964;86(8):1616-1626

Harrison M. Semiconductor manufacturing hazards, Clinical principles of environmental health. Williams and Wikins. Baltimore, Maryland. 1992.

Henscler D, Lehnert G. 2-Ethoxyethanol, 2-ethoxyethyl acetate. Biological exposure values for occupational toxicans and carcinogens. critical evaluation fo BAT and EKA values. Volume 1. VCH, Weinheim, 1994

Clay JJ, Feron VJ, Van Velthuijsen JA. Safety assessment of lactate esters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1998;27:88-97

Kuk WK, Song KS, Lim MH, Lee CM, Kim JS. A study on the assessment of hazardous properties of the chemicals (I). Occupational Safety & Health Research Institute Report. 2010

Mulhausen JR, Damiano Joseph. A strategy for assessing and managing occupational exposures. 2nd. American Industrial Hygiene Association, 1998

Marisa L. Kreider E. Spencer W. Interpreting REACH guidance in the determination of derived no effect level(DNEL). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010;58:323-29

Miller RR, Hermann EA, YoungJT, Calhoun LL, Kastl PE. Propylrnr Glycol Monomethyl Ether Acetate(PGMEA) Metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;75:521-30

Prinsen MK, Acute dermal irritation/corrosion study with a 10% aqueous soltion of lactic acid in albino rabbits. TNO Report V95, 1995

Reuzel PGJ, Wijnands MVW. Sub-acute (4 week) inhalation toxicity study of ethyl lactate in rats. TNO Report V90, 1990.

Spancer PJ, Crissman JW, Stott WT, Corley RA, Cieslak FS, Schumann AM, Hardisty JF. Propylene glycol monoethyl ether(PGME): Inhalation toxicity and carcinogenicity in Fisher 344 rats and B6C3F1W mice. Toxicol Pathol 2002;30:570-79

Tinston DJ, DE JE, Killick ME, Thomas MR. Ethylene glycol monoethyl ether acetate(EEAc) inhalation teratogenicity study in rabbits. Imperial chemical industries PLC, Report No. CTL/P/840 to chemical manufactures association, 1983.

Tyl RW, Prittis IM, France KA, Fisher LC, Trler TR. Developmental toxicity evaluation oh inhaled 2-ethoxyethaol acetate in Fisher 344 rats and New Zealand white rabbits, Fundam Appl Toxicol 1988;10:20-39

Wald PH, Jones JR. Semiconductor manufacturing: An introduction to processe and hazards. Am J Ind Med 1997;11:203-21

Zellers ET, Huiqiong KE, David Smigiel, Robert Sulewskil, Samuel JP, Minwei Han, Guo Zheng Zhang . Glove permeation by semiconductor processing mixtures containing glycol-ether derivatives. Am Ind Hyg Assoc J 1992;53(2):105-116

= Abstract =

A study on proposal of occupational management
limits and work environment evaluation
- Propylene glycol monomethyl ether acetate,
Ethyl lactate -

So Jung Lee

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Jonguk Won, M.D., Ph.D.)

Objective: The purpose of this study is to set occupational management limits for PGMEA and Ethyl lactate, which are widely used as photoresist organic solvents in semiconductor manufacturing process, but to which have no local standards for work exposure, and identify

proposed management limits and the status of worker's exposure through a working environment measurement of workplaces dealing with such materials.

Subjects and Method of Study: To set management limits, EU DNELs (based on REACH TGD and ECETOC TRA), EPA RfC and RfC_{work} (proposed by Korea Occupational Safety Health Agency) were used. Occupational control standards were proposed applying a method derived from the verification of evaluation techniques to 2-ethoxyethyl acetate and n-butyl lactate, which have similar characteristics to PGMEA and Ethyl lactate and exposure limits for them, and exposure evaluation was performed at a semiconductor company.

Results of Study: Inhalation DNELs (based on ECETOC TRA) exceeded the control limits by 20 %, and EPA RfC method was excluded because it was not appropriate for worker exposure conditions. Thus, management limits for PGMEA and Ethyl lactate were set to worker inhalation DNELs (by REACH TGD) and local RfC_{work} range values of 6.75 mg/m³ (1.25 ppm) - 21.7mg/m³(4 ppm) and 0.38mg/m³ (0.17 ppm) - 5.36 mg/m³ (1.1 ppm). Accordingly, proposed management limits are below 4 ppm and 1.1 ppm, respectively, taking into consideration the detection limits for the measurement of work environment. The measurement of 60 site samples from a semiconductor company showed values below the detection limits, marking values below the proposed control standards.

Conclusions: It was confirmed that the proposed management limits using inhalation DNELs (based on EU REACH TGD) and RfC_{work} (proposed by the Korea Occupational Safety Health Agency) for PGMEA and Ethyl lactate were appropriate.

Keyowrd: PGMEA, Ethyl lacate, DNELs, RfC, RfC_{work} , Exposure limits of working environment