

Phthalate 3종에 대한 경피투과 특성 연구

정덕채[†] · 윤철훈* · 엄미선** · 황현석*** · 백정훈*** · 최진호***

인천대학교 화학과

*대전대학교 화학공학과

**장안대학교 뷰티디자인과

***수지고등학교

Characteristics of Percutaneous Absorption for Three Kinds of Phthalate

Duck-Chae Jung[†], Cheol-Hun Yoon*, Mi-Sun Um**, Hyun-Suk Hwang***,
Jung-Hun Baek***, and Jin-Ho Choi***

Department of Chemistry, University of Incheon, Incheon, 402-749, Korea

*Department of chemical Engineering, University of DeaJin, Pocheon, 487-711, Korea

**Department of Beauty Design, Jangan College, Sang-ri, Bongdam-eup, Hwaseong, 445-756, Korea

***SuJi High School, Yongin 448-170, Korea

ABSTRACT

Objectives: Phthalates are used in a large variety of products including as coatings of pharmaceutical tablets, film formers, stabilizers, dispersants, emulsifying agents, and suspending agents. They have been the subject of great public concern in recent years. The extensive uses of this material have attracted attention and issues regarding its safety have been raised.

Methods: In this study, three types of phthalate skin permeation were studied using matrixes such as ointments, creams and lotions *in vitro*. The absorption of phthalate diesters [Dimethyl phthalate (DMP), Di-*n*-propyl phthalate (DPP) and Di-*n*-pentyl phthalate (DNPP)] using film former has been measured *in vitro* through rat skin. Epidermal membranes were set up in Franz diffusion cells and their permeability to PBS measured in order to establish the integrity of the skin before the phthalates were applied to the epidermal surface.

Results: Absorption rates for each phthalate ester were determined and permeability assessment made to quantify any irreversible alterations in barrier function due to contact with the esters. Types of phthalate *in vitro* experimental results quickly appeared in the following order DMP > DPP ≥ DNPP.

Conclusions: In the experimental results, lotion > cream > ointment, and the permeation rate of lotion with a great amount of moisture was the fastest. Skin permeation rate is generally influenced by the chemical characteristics of a given chemical, such as molecular weight and lipophilicity. As the esters became more lipophilic and less hydrophilic, the rate of absorption decreased.

Keywords: Phthalate, skin permeation rate, *in vitro*, permeability, Franz Cell

[†]Corresponding author: Department of Chemistry, University of Incheon, Incheon, 402-749, Korea Tel: +82-32-835-8218, Fax: +82-32-835-8238, E-mail: chyoon520@naver.com

Received: 7 June 2013, Revised: 16 July 2013, Accepted: 7 August 2013

I. 서 론

화장품·장난감·세제 등 각종 PVC 제품이나 가정용 바닥재 등에 이르기까지 광범위하게 쓰였지만, 현재는 내분비계 장애물질(endocrine disruptors)로 구분하여 일부 사용이 금지되어있는 phthalate는 환경보건법의 환경유해인자로 경구, 경피, 흡입 등의 경로로 체내에 흡수되어 면역이상, 종양발생, 변이원성 및 생식독성 등을 나타내는 물질로 알려져 있다.¹⁾ 종류는 디에틸헥실프탈레이트(DEHP), 다이부틸프탈레이트(DBP), 뷰틸벤질프탈레이트(BBP), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 등 여러 가지가 있다. 세계 각국은 DEHP 등 6종의 phthalate계 가소제가 인체에 유해하다는 잠정결정을 내리고 1999년부터 내분비계 장애 추정물질로 관리해 왔다. 2005년 EU 환경과학위원회는 phthalate 6종의 위해성 평가를 통하여 DEHP·DBP·BBP 등 3종의 phthalate계 가소제가 발암성과 변이독성, 재생독성이 있는 물질임을 확인하였다.²⁾ 이에 따라 phthalate가 사용된 완구와 어린이용 제품에 대하여 유럽연합 내에서 생산 및 수입을 금지하기로 하였다. 나머지 3종인 DINP(diisonoylphthalate), DIDP(diisodecylphthalate) 및 DNOP(di-n-octylphthalate)의 경우에는 입 안으로 들어갈 여지가 있는 장난감 및 어린이용 제품에 대하여 사용 금지되어 있다. 아이들이 입으로 빨 때 침과 접촉되어 입 안으로 방출되며, 간·신장 및 고환에 영향을 줄 수 있다는 것이다. 한국에서는 2003년 시민단체의 조사 결과 수입 및 국산 화장품에서 phthalate 성분이 검출된 뒤, 2005년에도 PVC 장갑에서 DEHP가 검출되는 등 phthalate로 인한 파동을 겪었다. 이로 인하여 식품용기에 phthalate의 사용이 금지되었고, 2006년부터 모든 플라스틱 재질의 완구 및 어린이용 제품에 DEHP, DBP 및 BBP의 사용이 전면 금지되었으며 태아사망, 기형, 고환과 간손상, 과산화물질의 증대를 일으킬 수 있다고 보고하고 있다.^{3,4)} Phthalate는 칫솔, 인형과 같은 제품과 발포제, 화장품류, 방충제, 접착제에서 발견된다. Phthalate의 주 노출경로는 음식포장이나 생산과정에서 흡수된 음식의 섭취이며, 환경에서 잔류하는 특성으로 인해 phthalate는 지하수, 강과 음용수에서도 발견되고 PVC로 만들어진 장난감에서 유출된 phthalate는 유아의 입을 통해 노출될 수 있다.

Phthalate는 diester 형태로 체내에 흡수되어 monoester형태로 대사되며, 소변이나 대변으로 배설되고,⁵⁾ DOP, DBP 및 BBP는 monoethylhexyl(MEHP), monoethyl(MEP), monobutyl(MnBP) 및 monobenzyl(MBzP)로 대사되어 나온다. 즉, 노출되었을 때 각각의 monoester 또는 그 산화물로 대사되며 그들의 일부는 glucuronidate화 되고, 대소변을 통해 배출된다.⁶⁾ Phthalate의 섭취 및 독성에 대한 정보가 많지 않으며, 일상생활에서 광범위하게 사용됨에 따라 환경 중에 유입량이 많아지고, 노출량이 증가하여 phthalate가 미치는 건강영향에 대한 우려가 높아지고 있는데 phthalate의 경피투과 연구는 거의 알려져 있지 않은 실정이다.

화학물질의 피부투과는 화장품을 포함한 피부과학이나 의학 분야에서 흡수효과, 밀착성 등이 주로 연구되어 왔으나, 최근 Mickelsen 등은 hybrid quantitative structure permeation relationships(QSPeR) 기법을 이용하여 다양한 혼합 화학물질의 피부투과 예측모델을 제시하였고, Brain 등은 화장품의 기본 배합으로 사용되는 diethanolamine(DEA)의 노출과 잠재적 위험성에 대한 피부 투과 등의 연구를 하는 등, 산업 및 생활환경에 있어서 피부흡수와 위해성, 투과량 평가 등 다양한 연구가 진행되고 있다.^{7,9)}

산업현장 및 일상생활에서 화학물질을 대량으로 장시간 취급하는 경우가 많으며, 사용방법과 조건에 따라 유해화학물질 노출로 인해 건강장해를 초래할 수 있다. 따라서 노출에 의한 체내흡수량의 평가를 위해서는 호흡에 의한 흡수량뿐만 아니라 경우에 따라서는 피부 노출 및 피부접촉에 따른 흡수량에 대해서도 평가를 할 필요성이 있다.

피부흡수는 화학물질의 물리 화학적 성질, 피부 상태, 연령 및 부위, 병변 및 온습도 등 환경과 조건 등에 영향을 받고 있으며 물리 화학적 성질에는 분자량, 용해성, 극성/비극성, 흡착성 및 대사성 등에 좌우되며 동일한 조건의 경우 피부흡수량은 유사하게 나타난다고 하였다. 그러나 화학물질의 신체 접촉 면적이거나 접촉시간 등 조건에 따라 흡수량에 있어서 상당한 차이를 나타내므로 일률적으로 동등하게 기준을 적용할 수는 없다.¹⁰⁾

경피투과 평가방법은 방법들이 계속 연구 개발되어 가고 있으나 아직 시험법의 표준화에는 이르지 못했으며, 이러한 이유 중 하나는 *in vivo* 시험인 피

부흡수량 측정의 경우 시험조건과 방법의 어려움과 복잡한 과정을 필요로 하고, *in vitro*의 경우는 투과량과 투과속도를 전량 흡수량과 피부 조건과 부위에서의 동일 투과속도로 판단하기에는 미흡한 점이 있기 때문이다.^{11,12)}

본 연구에서는 phthalate 함유제품의 피부접촉에 의한 경피투과 특성을 통한 피부흡수 평가를 위해 아직 경피투과 특성이 밝혀지지 않은 phthalate(DMP, DPP 및 DNPP) 3종의 피부 투과 특성을 연구하였다.

II. 실험

1. 실험 재료 및 분석기기

경피투과 물질로 이용한 phthalate류는 Dimethyl phthalate(DMP), Di-*n*-propyl phthalate(DPP) 및 Di-*n*-pentyl phthalate(DNPP)는 Sigma제 특급 시약(99.8% 이상)을 사용하였으며 기제(matrix)로 사용된 일반연고(ointment)는 수용성의 삼아제약의 삼아베이스연고를 사용하였다. 크림(cream) 및 로션(lotion)은 인천 A 화장품회사의 기본 베이스를 그대로 사용하였다. 사용한 용매는 Millipore사의 Milli-Q Reference Water Purification System을 사용하여 처리한 탈이온수를 자외선으로 멸균 처리하여 사용하였다. *In vitro* 실험에서의 대체 혈장 용액인 인산염 완충 용액으로서 Merck사의 phosphate buffered saline(sodium chloride 120 mmol, potassium chloride 2.7 mmol, phosphate buffer salt 10 mmol, PBS)을 이용하여 pH 7.4로 제조하였으며, 기타 실험에 사용한 에탄올, IPA(isopropyl alcohol) 등의 용매는 국산 제품을 사용하였다.

Table 1. Grouping of rats for skin permeation experiments *in vitro*

grouping		No. of rat
ointment	DMP	10
	DPP	10
	DNPP	10
cream	DMP	10
	DPP	10
	DNPP	10
lotion	DMP	10
	DPP	10
	DNPP	10
Total		90

실험동물은 대한바이오링크에서 5주령 된 체중 100~150 g의 특정 병원체 부재(Specific Pathogen Free, SPF) 수컷 Sprague-Dawley(SD)계 rat를 분양 받아서 온도 23±3°C, 습도 50±5%, 환기 15분/10~15회/일 및 12 시간 주기 명암 교대의 환경 하에 일주일간 적응 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 Table 1과 같이 실험군을 설정하였고 *in vitro*에서의 경피투과 실험을 위해 사용할 rat의 피부를 적출하였다. Rat는 halomethane을 사용하여 마취하였고, 털을 제거하고 에탄올로 소독한 후 멸균된 수술용 칼로 표피를 3.0×3.0 cm의 크기로 피부를 적출하였으며 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 주의하였다. 적출한 피부를 Fig. 1에 나타낸 것과 같이 LOGAN사의 SFDC-6 Franz 수평막 셀 drive console 실험장치 중앙에 고정시킨 후 투과실험을 진행하였다. 이 방법은 OECD guideline에 있는 Fick's의 법칙을 응용한

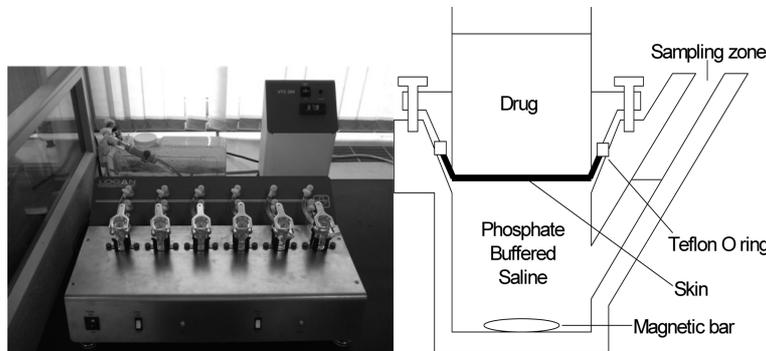


Fig. 1. Schematic diagram of percutaneous absorption apparatus of chemicals release *in vitro*.

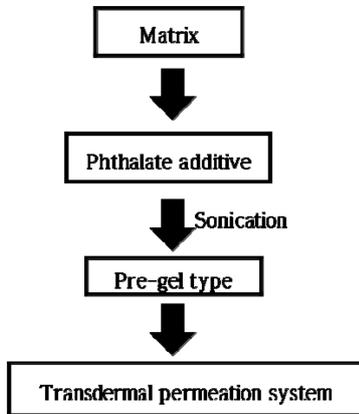


Fig. 2. Preparation procedure of phthalate from matrix.

실험 방법¹³⁻¹⁵⁾으로 *in vitro*에서의 경피투과에 많이 이용하고 있는 방법을 이용하였다. 기제로 사용한 크림, 로션 및 연고와 phthalate에 대한 기제 안정성 측정에는 제타-전위(zeta-potential)를 질량 이동법¹⁶⁾에 의하여 측정하기 위하여 Brookhaven사의 Zeta-PALS를 이용하였다.

2. 실험 방법

2.1. Phthalate 경피투과제의 제조

Phthalate 경피투과 실험에 적용한 각각의 phthalate의 양은 Scott, No observable adverse effect level (NOAEL)^{17,18)}의 피부에 대한 급성노출 1715 mg/kg/day 및 만성노출 855 mg/kg/day의 rat에 대한 치사량을 기준^{19,20)}으로 각각의 기제 10.0 g당 0.2 g의 phthalate 농도를 설정하여 Fig. 2와 같은 실험방법으로 9개의 농도군을 제조하여 실험하였다. 예로서 phthalate류 화학 물질로 DPP를 사용한 피부 흡수 화학물질의 경우는 상용 연고기제 10.0 g을 취하여 비커에 넣고 교반기를 사용하여 200 rpm의 속도로 0.5시간 동안 교반하여 완전 분산시켰다. 이렇게 만들어진 기제에 DPP 200 mg을 가하고 교반기를 사용하여 200 rpm의 속도로 0.5시간 동안 교반하여 균일하게 분산시켰다. 그 밖의 크림, 로션 및 다른 phthalate(DMP, DNPP)에 대한 실험도 같은 방법으로 제조하였다.

2.2. *In vitro*에서의 경피투과

제조한 phthalate 경피투과제를 적출한 rat의 피부가 고정된 투과 셀 상층에 넣고 37±0.5°C로 유지된

항온조에서 실험하였으며 교반기를 사용하여 막 주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하였다.²¹⁾ 투과가 진행되는 동안 HP 8452 UV-Vis Spectrophotometer를 이용하여 분광광도법의 최대 흡수 파장(λ_{max} :DMP:277 nm, DPP:254 nm, DNPP:273 nm)에서 흡광도를 측정하였으며 시료 2.0 ml를 채취한 후 바로 동량의 PBS를 넣어 sink condition을 유지하였고 각 실험은 3회 실시하여 그 평균값을 사용하였다. 피부를 통한 화학 물질의 흡수는 화학물질이 기제와 생체 내부 사이의 농도 차이에 따라 이동하는 현상이다.²²⁾

화학물질의 농도 구배와 이동 속도의 관계를 나타내는 Fick 법칙의 제1식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적 화학물질 투과량-시간곡선을 해석하여 구할 수 있다.

$$\frac{J}{A} = -D \frac{\partial C}{\partial X} \quad (1)$$

A : permeation area, cm²

C : concentration, g/ml

D : diffusion coefficient, cm²/hr

J : permeation rate, g/hr

X : Skin thickness, cm

화학물질 경피투과는 정상상태에서의 투과속도로 정해진다. 피부가 barrier(막) 이고, 식(1)에서 ($\partial C/\partial X$)가 X에 관계없이 일정하고 피부표면의 화학물질농도가 0이라고 가정하면, 피부라는 막에서의 화학물질의 농도는 실제 측정이 불가능하므로 공여체와 수용체의 농도와 분배계수의 곱으로부터 구한다. 화학물질을 현탁액 형태로 적용하여 화학물질이 분배계수 K에 따라 피부에 분배되고 수용체에서 항상 sink condition이 유지되고 있다고 하면 수용체 층으로의 누적 화학물질 투과량 Q는 다음의 (2)식으로 나타내진다.

$$Q = AKLC_v \left[\frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \right] \quad (2)$$

(A: 확산유효면적, C_v:화학물질의 농도,

D: 확산계수, K: 분배계수, L: 피부두께 t: 시간)

이 식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누

Table 2. Values of zeta potential for matrix at various pH
Unit : mV

sort	pH	matrix	matrix + DPP
ointment	1.5	-13.1	-
	5.5	-32.6	-30.9
	7.4	-84.2	-
cream	1.5	-14.4	-
	5.5	-33.2	-34.3
	7.4	-48.3	-
lotion	1.5	-31.0	-
	5.5	-36.1	-33.5
	7.4	-40.1	-

적 화학물질 투과량-시간곡선을 해석하여 분배계수 K와 확산계수 D를 구할 수 있다. 정상상태의 기울기가 투과속도 J이며 이 직선을 시간 축에 외삽했을 때의 교점이 lag-time(LT)에 해당하므로 투과속도 J와 LT는 그래프로부터 구할 수도 있다. 따라서 피부 barrier의 두께를 안다면 lag-time으로부터 D를 구하고 D와 투과계수 K_p 로부터 K를 구하면 된다.²³⁾

III. 결 과

1. 기제와의 안정성

기제를 이용하면 화학물질 경피 투과속도는 화학물질 자체의 성질에 덜 의존하게 되고 시간에 따라 일정 속도로 화학물질이 흡수될 수 있다.²⁴⁾ 본 실험에서 제타-전위를 측정할 이유는 연고, 크림 및 로션 형태의 분산막과 밀착층이 되는 피부 사이에서의 pH 변화에 따른 기제의 안정성을 관찰하려고 했으며, 경피투과 실험의 기제로 사용한 크림, 로션 및 연고와 Di-n-propyl phthalate(DPP)에 대한 zeta-potential을 질량이동법에 의하여 측정하여 Table 2에 나타내었다. 실험 결과 phthalate 함유 기제들은 응결, 침전 및 석출 등이 나타나는 등전점으로부터 제타전위의 차이가 나타나 피부와 접촉 시 phthalate 및 기제의 석출 가능성이 없다는 것을 확인할 수 있었다. 이상과 같이 경피 투과실험에 기제로 사용한 재료의 물리 화학적 특성을 조사하였으며 또한 이들 기제는 이미 화장품 및 식품 또는 섬유의 재료로 사용하는 인체에 비교적 안정성이 있는 재료이므로 생체의 피부에 직접 접촉하는 기제로서 사용하였다.

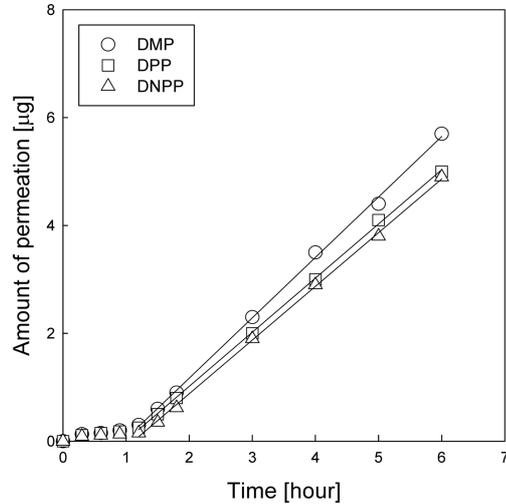


Fig. 3. Percutaneous absorption amount of selected three phthalate species release versus time for ointment *in vitro*.

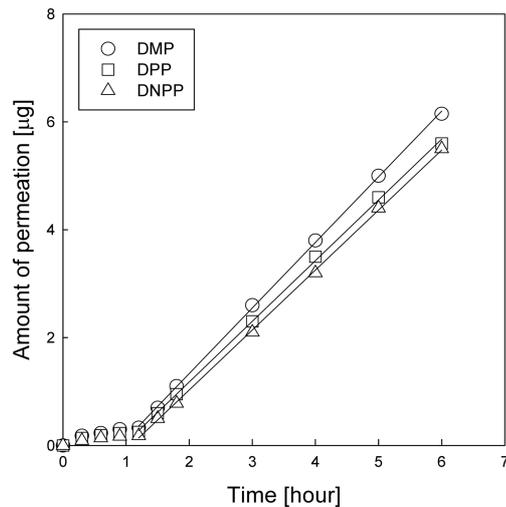


Fig. 4. Percutaneous absorption amount of selected three phthalate species release versus time for cream *in vitro*.

2. In vitro에서의 경피 투과특성

선택한 3종 phthalate 경피투과의 결과를 보면 Fig. 3에서와 같이 기제인 연고(ointment)를 고정하고 phthalate인 DMP, DPP 및 DNPP의 투과속도를 비교하면 DMP의 lag time과 투과속도는 0.891 hr과 1.391 µg/cm²/h, DPP의 lag time과 투과속도는 0.952 hr과 1.302 µg/cm²/h, DNPP의 lag time과 투과속도는

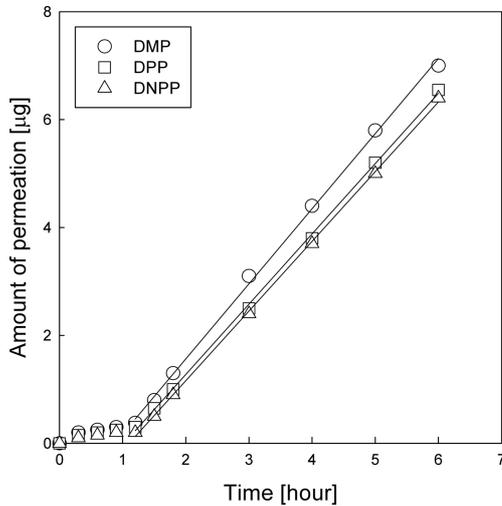


Fig. 5. Percutaneous absorption amount of selected three phthalate species release versus time for lotion *in vitro*.

0.987 hr과 1.292 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다. Fig. 4에서와 같이 기제인 크림(cream)을 고정하고 DMP, DPP 및 DNPP의 투과속도를 비교하면 DMP의 lag time과 투과속도는 0.888 hr과 1.216 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, DPP의 lag time과 투과속도는 0.934 hr과 1.126 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, DNPP의 lag time과 투과속도는 0.968 hr과 1.112 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다. Fig. 5에서와 같이 기제인 로션(lotion)을 고정하고 투과속도를 비교하면 DMP의 lag time과 투과속도는 0.885 hr과 1.120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, DPP의 lag time과 투과속도는 0.918 hr과 1.004 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, DNPP의 lag time과 투과속도는 0.953 hr과 0.996 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다.

Table 3의 결과에 나타내었듯이 실험에 이용한 phthalate 3종중에서 DMP가 기제의 조건 등에 무관하게 가장 빠른 투과속도를 나타내었으며 DNPP가 가장 늦은 투과속도를 나타내었다.

투과속도 계산 결과에서 보면 대체적으로 DMP의 경우가 실험에 이용한 다른 phthalate 제제들의 경우보다 빠른 투과속도를 나타내었다. 즉, 기제 간의 차이 없이 DMP가 가장 빠른 lag time과 투과속도를 나타내었으며 이러한 결과는 다른 phthalate 제제 [DPP($\text{C}_6\text{H}_4[\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3]_2$): 250.29 g/mol, DNPP ($\text{C}_6\text{H}_4[\text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]_2$): 306.40 g/mol]들에 비하여 DMP[(CH_3) $_2$ ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{COO})_2$)]의 경우 피부투과에 유리

Table 3. Permeation parameters of phthalate through excised rat skin from transdermal permeation

Formulation	permeation parameters		
	$J_s(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr})^a$	$T_L(\text{hr})^b$	$D(\text{cm}^2/\text{hr}\times 10^4)^c$
DMP ointment	1.391	0.891	5.64
DPP ointment	1.302	0.952	5.54
DNPP ointment	1.292	0.987	5.79
DMP cream	1.216	0.888	5.66
DPP cream	1.126	0.934	5.41
DNPP cream	1.112	0.968	5.79
DMP lotion	1.120	0.885	5.68
DPP lotion	1.004	0.918	5.77
DNPP lotion	0.996	0.953	5.81

a) J_s : steady-state flux, b) T_L :lagtime, c) D : diffusivitycoefficient

한 작은 분자량(194.184 g/mol), 화학구조 차이, 분배계수 및 용해도 등 때문에 기제와 각질간의 수동 확산에서 투과되는 속도를 증가시켰으리라고 생각된다.

기제 조건에 따른 결과는 각각의 phthalate 3종에 대한 기제의 조건에서도 앞의 피부 흡수결과와 유사하게 lotion > cream > ointment 순으로 lotion의 투과속도가 가장 빠르게 나타났는데 일반적으로 기제들 중 수분 함량이 가장 많은 lotion이 빠른 투과 속도를 나타내었으며 이유로는 수분함량이 많은 기제가 피부 각질층의 수화속도를 빠르게 하여 phthalate 3종의 투과속도를 증가시켰을 것으로 생각된다.

IV. 고 찰

화학물질의 피부 흡수는 화학물질이 기제와 생체 내부 사이의 농도 차이에 따라 이행하는 현상이다. 각질층을 투과하는 전체 흡수 과정은 첫째, 기제 중에서 확산, 둘째, 기제에서 각질층 표면으로 분배, 셋째, 각질층에서 확산, 넷째, 각질층에서 이하의 층으로 분배, 다섯째, 살아있는 표피 및 진피 중에서 확산, 여섯째, 진피 중에서 혈관으로의 이행의 단계로 나눌 수 있다. 화학물질 경피투과 과정은 확산과 분배의 반복과정이라 생각되지만 실제로는 조직과의 결합이나 대사 등도 확산과 동시에 일어난다.

화학물질에 대한 피부 흡수 측정의 어려운 점은 각질이 친수성의 불투과성 막이기 때문이다. 각질층

의 수분함량은 12~68%로 다양하며, 화학물질의 용해도에 영향을 미침으로 인하여 화학물질의 체내흡수 역할을 좌지우지하며 밀도가 높고 수용성이 크므로 비극성 화학물질인 경우 유효 혈중 농도를 유지할 수 있을 정도의 피부 투과가 쉽지는 않다. 그러나 친수성과 상용성이 좋은 지용성 물질 또는 반극성의 물질은 각질을 용이하게 투과하여 진피와 표피층으로 쉽게 투과 된다.²⁵⁾

Phthalate와 같은 화학물질의 피부 투과는 분자량, 화학구조, 극성/비극성, 분배계수, 유동성, 생체 내 변화를 받는 정도 및 적용 용매의 성격 등에 따라 다르다. 피부는 표피, 진피 및 피하조직으로 되어있고 땀샘이나 모공이 표피로부터 진피까지를 관통하고 있다. 화학물질의 피부흡수는 대별하여 표피 최외층을 피복하고 있다고 하는 각질층 경로와 땀샘이나 모공과 같은 피부부속기관 경로로 나누어진다. 피부부속기관을 개입하는 경로는 화학물질 투과에 대해서는 유리하나 그 유효표면적은 피부 전체의 0.1%로 작기 때문에 특별한 경우를 제외하면 기여도는 크지 않다.

각질층경로는 다시 각질세포를 개입하는 경로와 각질세포 간 지질을 경유해야 하는 경로로 분류된다. 각질 세포는 케라틴으로 채워져 있기 때문에 당연히 친수성 물질의 투과에 기여한다. 한편 각질세포 간에는 각질세포를 채우는 케라틴 보다는 상대적으로 친수성이 강하지 않은 세라마이드(ceramide)로 된 각질세포 간 지질이 존재하고 있다. 따라서 비교적 비극성성이 강한 화학물질은 이 부분을 개입하여 투과되는 것으로 알려져 있다.²⁶⁾

피부 조건에 영향을 주는 생물학적 인자로는 종차, 연령, 부위, 수화, 온도 그리고 병태 등이 있다.²⁷⁾ 생체 접촉 화학물질의 용해성과 분해성에 영향을 주는 인자를 살펴보면 분자량, 친유성, 결정화도, 열량, 표면적 및 유리전이 온도(T_g)등이 크면 용해성 및 분해성이 반대로 작아진다. 또한 피부와 같은 생체 환경 측면적 요인으로서 수분 함유량, pH 및 이온 강도 등에 영향을 받는다.

그러나 모델동물을 이용한 화학물질의 피부 흡수 평가는 기초 연구로서 중요하다. 동물 중에 따라 피부형태, 각질층의 두께나 모혈, 땀샘의 수, 각질층 구성 지질이 다르고, 화학물질의 피부 투과성도 다르다. 피부 투과성은 피부의 부위, 화학물질의 종류,

투여 방법과 실험 방법 등에 따라 영향을 받기 때문에 종에 따른 피부 투과성의 차이를 일반화하기는 어렵지만, 피부 투과성이 일반적으로 사람에서 가장 낮고, 돼지, 모르모트, 흰쥐, 토끼의 순으로 좋아진다고 한다.²⁸⁾ 일정 시간의 lag time에 도달 후 지용성 물질을 잘 투과시키는 이유는 생체 피부가 수분함량이 많은 lotion과 이에 함유된 phthalate가 각질과 수화되어 수동확산²⁹⁻³¹⁾에서 율속(투과속도 결정) 단계를 빠르게 하여 phthalate 3종의 투과를 원활하게 시키기 때문이라 생각된다. 이와 같이 phthalate 같은 화학물질의 피부 투과는 화학물질의 종류, 기제 및 피부 등의 물리 화학적 특성에 의하여 결정되기 때문에 이들의 상호 관계를 조절하면 피부 흡수를 제어할 수 있으며, phthalate 같은 화학물질과 피부간의 작용에 관해서는 앞으로 지속적인 연구를 수행해야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

일상생활에서 범용적으로 사용되는 연고, 크림 및 로션을 기제로 이용하여 선택된 phthalate 3종(DMP, DPP 및 DNPP)의 실험동물 rat에 대한 *in vitro*에서 경피투과 실험을 수행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Phthalate의 3종에 대한 *in vitro* 실험 결과 DMP > DPP ≥ DNPP의 순서로 피부투과가 빠르게 나타났는데 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조의 차이, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 기제와 각질간의 수동 확산에서 투과되는 속도를 증가시켰으리라고 생각된다.

2. 기제의 종류 변화에 대한 실험결과, phthalate 3종에 대해 모두 lotion > cream > ointment 순으로 수분 함량이 가장 많은 lotion의 투과속도가 가장 빠르게 나타났다.

3. 각질층의 수화 후 투과가 일어나는 일정 시간인 lag time에 도달 후 지용성 물질을 잘 투과시키는 생체 피부가 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 선택된 phthalate 중에서 DMP와 수분 함량이 많은 lotion이 각질과 쉽게 수화(hydration)되어 수동확산에서 율속 단계를 빠르게 하여 phthalate 3종의 투과를 원활하게 시키기 때문이라 생각된다.

참고문헌

1. Rudel R, Perovich L. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos Environ*. 2008; 43(1): 170-81.
2. Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci*. 2000; 58(2): 350-65.
3. Mendes F, Amaral J. The endocrine disruptors: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol*. 2002; 40(6): 781-788.
4. Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, De Felice C. Phthalate Exposure and Male Infertility. *Toxicology*. 2006; 226(2-3): 90-98.
5. Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, Calafat AM. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod*. 2007; 22(3): 688-95.
6. Barr DB, Silva MJ, Kato K, Reidy JA, Mal NA, Hurtz D. Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. *Environ. Health Perspect*. 2003; 111(9): 1148-1151.
7. Mickelsen RL, Hall RC, Chern RT, Myers JR. Evaluation of a simple weight-loss method for determining the permeation of organic liquids through rubber films. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1991; 52(10): 445-447.
8. Riviere JE, Brooks JD. Predicting skin permeability from complex chemical mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 208(2): 99-110.
9. Brain KR, Walters KA, Green DM, Brain S, Loretz LJ, Sharma RK. Percutaneous penetration of diethanolamine through human skin *in vitro*: application from cosmetic vehicles. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43(5): 681-90.
10. Pappinen S, Tikkinen S, Pasonen-Seppänen S, Murtomäki L, Suhonen M, Urtti A. Rat epidermal keratinocyte organotypic culture (ROC) compared to human cadaver skin: The effect of skin permeation enhancers. *Eur J Pharm Sci*. 2007; 30(3-4): 240-250.
11. Anissimov YG, Roberts MS. Diffusion modeling of percutaneous absorption kinetics. 2. Finite vehicle volume and solvent deposited solids. *J Pharm Sci*. 2001; 90(4): 504-520.
12. McCarley KD, Bunge AL. Review of pharmacokinetic models of dermal absorption. *J Pharm Sci*. 2001; 90(11): 1699-1719.
13. Clowes HM, Scott RC, Heylings JR. Skin absorption: flow-through or static diffusion cells. *Toxicol In Vitro*. 1994; 8(4): 827-30.
14. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects Test No. 428: Skin Absorption: In Vitro Method. Paris:OECD Press; 2004. p.1-8.
15. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals / Section 4: Health Effects Test No. 427: Skin Absorption: In Vitro Method. Paris: OECD Press; 2004. p.1-8.
16. Brien O, Richard W, Lee R. Electrophoretic mobility of a spherical colloidal particle. *J Chem Soc Faraday Trans 2* 1978; 74: 1607-1626.
17. Robert C. Scott, Paul H. Dugard, John D. Ramsey, Christopher Rhodes, In Vitro Absorption of Some o-Phthalate Diesters Through Human and Rat Skin. *Environ Health Perspect*. 1987; 74: 223-227.
18. ATSDS. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Safeguarding Communities from Chemical Exposures. Atlanta GA:ATSDA Press; p.1-38.
19. SCCNFP. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food products intended for Consumers. Diethyl Phthalate Press; 2002. p.1-63.
20. National Toxicology Program National Institute of Environmental Health Sciences National Institutes of Health U.S. Department of Health and Human Services Research Triangle Park, NC. Chemical Information Profile for Diethyl Phthalate, Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program. NTP Press; 2006. p.1-16
21. Lian G, Chen L, Han L. An evaluation of mathematical models for predicting skin permeability. *J Pharm Sci*. 2008; 97(1): 584-598.
22. Crank J. The Mathematics of Diffusion 2nd ed. London: Clarendon Press; 1995. p.42-61.
23. Shah JC. Analysis of permeation data : evaluation of the lag time method. *Int J Pharm*. 1993; 90(2): 161-169.
24. Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B. The *in vitro* absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro*. 2006; 20(3): 301-307.
25. Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P. *In vitro* percutaneous absorption and *in vivo* stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007; 20(1): 10-20.
26. Pappinen S, Tikkinen S, Pasonen-Seppänen S, Mur-

- tomäki L, Suhonen M, Urtti A. Rat epidermal keratinocyte organotypic culture (ROC) compared to human cadaver skin: The effect of skin permeation enhancers. *Eur J Pharm Sci.* 2007; 30(3-4): 240-250.
27. Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P, In vitro Percutaneous Absorption and in vivo Stratum Corneum Distribution of an Organic and a Mineral Sunscreen, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2007; 20(1): 10-20.
28. Cevc G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56(5): 675-711.
29. Lee CK, Uchida T, Kitagawa K, Yagi A, Kim NS, Goto S. Effect of hydrophilic and lipophilic vehicles on skin permeation of tegafur with and without permeation enhancers. *Biol Pharm Bull.* 1993; 16(12): 1264-1269.
30. Hwang SK, Oh SY. Percutaneous absorption Characteristics of antihyperlipidemia gel ointment using Fibric acid. *J Kor Oil Chem. Soc.* 2010; 27(4): 407-414.
31. Hadgraft J. Modulation of the barrier function of the skin. *Skin Pharm Appl Skin Physiol.* 2001; 14(1): 72-81.