

## 플라스틱 가소제인 phthalate에 대한 경피 흡수 특성 연구

김낙주<sup>1,†</sup> · 오은하<sup>2</sup> · 서한슬<sup>2</sup> · 정광보<sup>3</sup> · 윤철훈<sup>4</sup>

<sup>1</sup>서울과학기술대학교 자연생명과학대학 정밀화학과, <sup>2</sup>(재)네오딘의학연구소,  
<sup>3</sup>한서대학교 공학부 화학공학과, <sup>4</sup>대진대학교 화학공학과,

### Characteristics of Percutaneous Absorption of Phthalate as Plasticizer

Nack-Joo, Kim<sup>1,†</sup>, Eun-ha, Oh<sup>2</sup>, Han-Seul, Suh<sup>2</sup>, Kwang-Bo, Chung<sup>3</sup>, and Cheol-Hun Yoon<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Fine Chemistry, Seoul National University of Science and Technology, Seoul 139-743, Korea

<sup>2</sup>NEODIN Medical Institute, Seoul 133-170, Korea

<sup>3</sup>Department of Chemical Engineering, Hanseo Univ., Seosan 356-706, Korea

<sup>4</sup>Department of chemical Engineering, University of DeaJin, Pocheon 487-711, Korea

Received February 15, 2013/Revised February 28, 2013/Accepted March 11, 2013

Phthalate is used in a wide range of consumer goods. It has been the subject of great public concern in recent years. It has attracted the attention of extensive uses of this material and issues regarding its safety have been raised. Phthalate is currently used through direct addition in cosmetic products and indirectly in fragrances. The material is listed in the inventory of ingredients employed as a solvent and vehicle in fragrance and cosmetic products, as well as a plasticizer, denaturant, and film former. In this study, using *in vitro* from Rat phthalate 3 types of skin permeation were studied using matrix such as ointment, cream and lotion *in vitro*. The absorption of phthalate diesters [Butyl benzyl Phthalate (BBP), dibutyl phthalate (DBP) and Diisobutyl Phthalate (DIBP)] has been measured *in vitro* through rat skin. Epidermal membranes were set up in Franz diffusion cells and their permeability to PBS measured to establish the integrity of the skin before the phthalate were applied to the epidermal surface. 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 on DBP > DIBP > BBP quickly appeared in the following order: skin permeation was beneficial to the skin permeation small molecular weight, the difference in chemical structure, such as hydrophilic, because with the partition coefficient and solubility mechanisms and passive diffusion to increase the speed at which transmission is considered. As the esters became more lipophilic and less hydrophilic, the rate of absorption was reduced.

**Key words:** Plasticizer, Phthalate, Percutaneous absorption, Skin permeation rate, *in vitro*

### 1. 서 론

Phthalate는 환경보건법의 환경유해인자로 발암물질로는 분류되어있지 않으나 경구, 경피, 흡입 등의 경로로 체내에 흡수되어 면역체계 이상, 종양발생, 변이원성, 생식독성을 나타내는 물질로 알려져 있다. Phthalate는 플라스틱 물질과 공유결합을 하지 않아 결합력이 약해 쉽게 떨어져 나오므로, 생산이나 이동과정, 사용할 때

쉽게 인간에게 노출이 가능하며,<sup>1)</sup> 음식이나 물, 고기 및 phthalate를 함유하는 상품들을 통해서도 노출될 수 있다.<sup>2)</sup> 급성독성은 낮은 편이지만, 내분비교란물질로 작용하여 태아사망, 기형, 고환과 간 손상, 과산화물질의 증대를 일으킬 수 있다.<sup>3)</sup> 2005년 EU에서는 DOP, DBP 및 BBP 등 3종의 phthalate계가 변이원성, 생식독성이 있는 물질임을 확인하였으며, phthalate계의 유해성분석 결과 DEHP, DBP 등은 동물실험 결과 유해할 뿐 아니

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.

라, 수컷의 정소 위축, 정자수 감소 및 정자 내 유전물질인 DNA 파괴, 임신복합증과 유산 등 생식독성에도 영향을 미치는 것으로 나타났다<sup>4)</sup>. Phthalate류는 diester 형태로 체내에 흡수되어 monoester 형태로 대사되며, 노나 번으로 배설되고,<sup>5)</sup> DOP, DBP 및 BBP는 monoethylhexyl(MEHP), monoethyl(MEP), monobutyl(MnBP) 및 monobenzyl(MBzP)로 대사되어 나온다. 즉, phthalate에 노출되었을 때 이것은 각각의 monoester 또는 그 산화물로 대사되며 그들의 일부는 glucuronidate 화되고, 대소변을 통 배출된다.<sup>6)</sup> 그러나 phthalate의 섭취 및 흡입독성에 대한 정보가 많지 않으며, 일상생활에서 광범위하게 사용됨에 따라 환경 중에 유입량이 많아지고, 노출량이 증가하여 phthalate류가 미치는 건강영향에 대한 우려가 높아지고 있는데 phthalate의 피부를 통한 흡수 연구는 거의 알려져 있지 않은 실정이다.

화학물질 피부 흡수 연구는 화장품뿐만 아니라 약학 분야에서도 흡수의 용이성과 효과, 밀착성, 피부 독성 및 유해성이 주로 연구되어 왔으나 최근 작업 환경 및 생활환경에 있어서 피부흡수와 건강장해, 흡수량의 평가 등 여러 분야에서 다양한 연구가 진행되고 있다.<sup>7-9)</sup> 화학물질을 대량으로 장시간 취급하는 경우가 많으며, 취급방법과 환경에 따라 과도한 유해물질 흡수로 인해 건강장해를 초래할 수 있다. 따라서 이의 체내흡수 가능량의 평가를 위해서는 호흡에 의한 흡수량뿐만 아니라 경우에 따라서는 피부 노출 및 화학물질의 접촉에 따른 흡수량에 대해서도 정량적 평가를 통해 폭로량을 고려할 필요성이 제기되고 있다. 물론 화학물질의 피부 흡수는 물질의 물리 화학적 성질, 피부의 성상, 온도, 습도 등 외부환경과 흡수 조건 등에 영향을 받고 있으며 물리 화학적 성질에는 분자량, 용해성, 극성, 점성, 흡착성 및 대사성 등에 좌우되나 동일한 조건의 경우 피부 흡수량은 동일하게 나타난다고 하였다<sup>10)</sup>. 그러나 피부흡수량을 환경 허용농도(TLV-TWA)에 이를 수량적으로 가감하기는 어려운 일이다. 왜냐하면 화학물질의 신체 접촉 면적이나 접촉시간 등 조건에 따라 흡수량에 있어서 상당한 차이를 나타내므로 일률적으로 동등하게 기준을 적용할 수는 없다.

화학물질의 인체 흡수 경로 중 경피 흡수의 경우는 흡수량의 측정도 어렵지만, 입과 기도와 같이 화학물질의 흡수에 따른 생체의 영향을 쉽게 느끼지 못하며 피부 흡수는 자신 스스로가 그 물질을 섭취할 목적이 아니기 때문에 체내 흡수량에 대해서도 자연 소홀히 취급되어 왔다고 볼 수 있다. 종전의 화학물질 피부흡수

연구는 화장품뿐만 아니라 피부과학이나 약학 분야에서 흡수의 용이성과 효과, 밀착성, 경피 독성 및 유해성 등이 주로 연구되어 왔으나,<sup>11-12)</sup> 최근 일부 작업환경에서 있어서 피부 흡수와 건강장해, 흡수량의 평가 등 분야에서 연구가 진행되고 있다. 지금까지의 각 화학물질에 대한 피부흡수 연구는 계속 발표되어지고 있으나, 우리 인간이 사용하는 화학물질의 수에 비하여 매우 한정적이다. 그리고 시험방법 또한 간편하고 재현성이 우수한 방법들이 계속 연구 개발되어 가고 있으나 아직 시험법의 표준화에는 이르지 못했으며, 이러한 이유 중 하나는 *in vivo* 시험인 피부 흡수량 측정의 경우 시험 조건과 방법의 어려움과 복잡한 과정을 필요로 하고, *in vitro*의 경우는 투과량과 투과속도를 전량 흡수량과 피부 조건과 부위에서의 동일 투과속도로 판단하기에는 미흡한 점이 있기 때문이다.<sup>13-14)</sup> 기존에 알려진 경우 및 호흡에 의한 흡수량뿐만 아니라 피부노출 및 접촉에 따른 흡수량에 대해서도 정량적 평가를 통해 폭로량을 고려할 필요성이 제기되고 있다.

본 연구에서는 phthalate 함유제품을 사용하고 취급함에 따라 피부접촉에 의한 피부 흡수량의 평가를 위해 아직 피부 흡수 특성이 밝혀지지 않은 플라스틱 소재인 phthalate(BBP, DIBP, DBP)의 피부 투과 특성을 연구하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 실험 재료 및 분석 기기

경피흡수 물질로 이용한 phthalate류는 Diisobutyl Phthalate(DIBP), dibutyl phthalate(DBP) 및 butyl benzyl Phthalate(BBP)는 Sigma사제 특급 시약을 사용하였다.

실험 기체(matrix)로 사용된 일반연고(ointment)는 수용성 주기제로 사용되는 PEG 600(polyethylene glycol)이 주 성분으로 일본 TCI사제 특급 시약으로 사용하였다. 크림(cream) 및 로션(lotion)은 인천 남동공단에 소재하는 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 Sigma사의 phosphate buffered saline(sodium chloride 120 mmol, potassium chloride 2.7 mmol, phosphate buffer salt 10 mmol, PBS)을 이용하여 pH 7.4로 제조

하였으며, 기타 실험에 사용한 에탄올, IPA 등의 용매는 국산 Sigma 제품을 사용하였다.

실험동물은 대한바이오링크에서 4~5주령의 Fischer 344 Rat를 분양 받아서 일주일간 적응 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 *in vitro*에서의 실험을 위해 막으로 사용할 랫드의 피부를 적출하였다. 랫드는 할로메테인을 사용하여 마취하였고, 털을 제모하고 에탄올로 소독한 후 멸균된 수술용 칼로 표피를 3.0×3.0 cm의 크기로 피부를 적출하여 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 제거하였으며 이때 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 주의하였다. 적출한 피부를 실험장치 중앙에 고정시킨 후 실험을 진행하였다. 장치는 LOGAN사의 SFDC-6 Franz 수평막 셀 drive console을 사용하여 투과실험을 진행하였다. 이 방법은 OECD guideline에 있는 Fick's의 법칙을 응용한 실험방법<sup>15-17)</sup>으로 약물과 화학물질의 *in vitro*에서의 경피 투과에 많이 이용하고 있는 방법을 이용하였다. 기제로 사용한 크림, 로션 및 연고와 phthalate에 대한 기제 안정성 측정은 제타-전위(zeta-potential)를 질량 이동법에 의하여 측정하기 위하여 Brookhaven사의 Zeta-PALS를 이용하였다.

2.2. 실험 방법

2.2.1. Phthalate 경피흡수제의 제조

경피흡수제의 제조는 기제의 양을 각각 일정하게 취하여 분산시켰다. 이때 피부 투과 실험에 적용한 각각의 phthalate의 양은 Scott, NOAEL(No observable adverse effect level)의<sup>18-19)</sup> 피부에 대한 급성노출 1715 mg/kg/day 및 만성노출 855 mg/kg/day의 랫드에 대한 치사량을 기준<sup>20-21)</sup>으로 각각의 상용기제 10.0 g당 0.2 g의 phthalate 농도를 설정하여 실험하였다. 예로서 phthalate류 화학물질로 DBP를 사용한 피부 흡수 화학

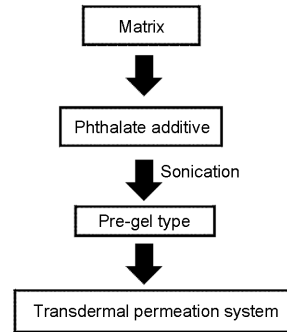


Fig. 1. Preparation procedure of the three kinds of Phthalate from matrix.

물질의 경우는 상용 연고기제 10.0 g을 취하여 비이커에 넣고 기계식 교반기를 사용하여 200 rpm의 속도로 0.5시간 동안 교반하여 완전 분산시켰다. 이렇게 만들어진 기제에 DBP 200 mg을 가하고 다시 기계식 교반기를 사용하여 200 rpm의 속도로 2시간 동안 교반하여 균일하게 분산시켰다. 그 밖의 크림, 로션 및 다른 phthalate(DBP, BBP)에 대한 실험도 같은 방법으로 제조하였다.

2.2.2. In vitro에서의 피부 투과

동일 조건으로 제조된 phthalate 경피흡수제를 *in vitro*에서의 50 ml의 부피를 가지며 적출한 랫드의 피부가 고정된 투과 셀 상층에 제조한 경피흡수제를 넣고 37±0.5°C로 유지된 항온조에서 실험하였으며 교반기를 사용하여 막 주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하였다.<sup>22)</sup> 투과가 진행되는 동안 투과정도는 분광광도법의 최대 흡수 파장( $\lambda_{max}$ : DIBP: 280 nm, DBP: 274 nm, BBP: 285 nm)에서 흡광도를 측정하였으며 시료 3.0 ml를 채취한 후 바로 동량의 PBS를 넣어 sink condition을 유지하였고 각 실험은 3회 실시하여 그 평균값을 사용하였다. 피부를 통한 phthalate와 같은 화학물질의 흡수는 화학물질이 기제와 생체 내부 사이의 농도 차이에 따라 이행하는 현상이다.<sup>23)</sup> 이와 같이 화학물질의 경피 흡수 과정은 확산과정과 분배과정의 반복이라 생각되지만 실제로는 조직과의 결합이나 대사 등도 확산과 동시에 일어난다. 화학물질의 농도 구배와 이동 속도의 관계를 나타내는 Fick의 제1식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적 화학물질 투과량-시간곡선을 해석하여 구할 수 있다. 정상상태의 기울기가 투과속도 J이며, 피부 barrier의 두께 L을 안다면 lag-time으로부터 D를 구하고 D와 투과계수로부터 K를 구

Table 1. Grouping of rats for transdermal experiments *in vitro*

Grouping		No. of Rat
Ointment	DIBP	10
	DBP	10
	BBP	10
Cream	DIBP	10
	DBP	10
	BBP	10
Lotion	DIBP	10
	DBP	10
	BBP	10
Total		90

할 수 있다.<sup>24)</sup>

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. 기제의 물리 화학적 특성

기제를 이용하면 화학물질의 피부 흡수속도는 화학물질 자체의 성질에 덜 의존하게 되고 시간에 따라 일정 속도로 화학물질이 흡수될 수 있다.<sup>25)</sup> 실험의 기제로 사용한 크림, 로션 및 연고와 DIBP에 대한 zeta-potential을 질량 이동법에 의하여 측정하여 Fig. 3과 Table 2에 나타내었다. 본 실험에서 제타-전위를 측정하는 이유는 연고, 크림 및 로션 형태의 분산막과 밀착층이 되는 피부 사이에서의 pH 변화에 따른 기제의 안정성을 관찰하려고 했기 때문이다. 실험 결과 phthalate 함유 기제들은 응결, 침전이 나타나는 등전점으로부터 제타전위의 차이가 나타나 피부와 접촉 시 phthalate 및 기제의 석출 가능성이 없다는 것을 확인할 수 있었다. 이상과 같이 경피흡수 실험에 기제로 사용한 재료의 물리 화학적 특성을 조사하였으며 또한 이들 기제는 이미 화장품 및 식품 또는 섬유의 재료로 사용하는 인체에

비교적 무해한 안전성이 있는 재료이므로 생체의 피부에 직접 접촉하는 기제로서 사용하였다.

#### 3.2. *In vitro*에서의 실험

화학물질에 대한 피부 흡수 측정의 어려운 점은 각질이 친수성의 불투과성 막이기 때문이다. 피부 각질은 밀도가 높고 수용성이 크므로 친유성 화학물질인 경우 유효 혈중농도를 유지할 수 있을 정도의 피부 투과가 쉽지는 않다. 그러나 친수성과 상용성이 좋은 지용성 물질 또는 반극성의 물질은 각질을 용이하게 투과하여 진피와 표피층으로 쉽게 투과된다.<sup>26)</sup> Phthalate와 같은 화학물질의 피부 투과는 분자량, 화학구조, 친수/친유성, 물질의 분배계수, 지용성/수용성, 생체 내 변화를 받는 정도 및 적용 용매의 성격 등에 따라 다르다.

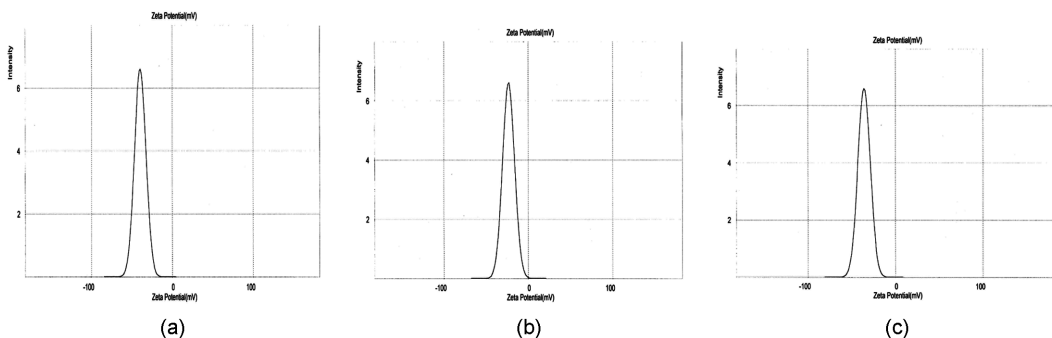
피부 조건에 영향을 주는 생물학적 인자로는 종차, 연령, 부위, 수화, 온도 그리고 병태 등이 있다.<sup>27)</sup> 생체 접촉 화학물질의 용해성과 분해성에 영향을 주는 인자를 살펴보면 분자량, 친유성, 결정화도, 열량, 표면적 및 유리전이 온도( $T_g$ ) 등이 크면 용해성 및 분해성이 반대로 작아진다. 또한 피부와 같은 생체 환경 측면적 요인으로서 수분 함유량, pH 및 이온 강도 등에 영향을 받는다.

선택한 3종 phthalate 피부 투과의 결과를 보면 Fig. 4에서와 같이 기체인 연고(ointment)를 고정하고 phthalate인 BBP, DBP 및 DIBP의 투과속도를 비교하면 DIBP의 lag time과 투과속도는 0.938 hr과 0.988  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , DBP의 lag time과 투과속도는 0.892 hr과 1.064  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , 의 lag time과 투과속도는 BBP 1.112 hr과 0.954  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다.

Fig. 5에서와 같이 기체인 크림(cream)를 고정하고 BBP, DBP 및 DIBP의 투과속도를 비교하면 DIBP의 lag time과 투과속도는 1.025 hr과 1.182  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , DBP의 lag time과 투과속도는 0.896 hr과 1.195  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ,

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

Natural polymer	pH	Matrix	Matrix + DIBP
Ointment	1.5	-14.3	-
	5.5	-34.8	-32.9
	7.4	-91.1	-
Cream	1.5	-12.3	-
	5.5	-33.2	-37.2
	7.4	-56.8	-
Lotion	1.5	-32.9	-
	5.5	-37.5	-35.9
	7.4	-50.8	-



**Fig. 3.** Zeta-potential plots for Ointment (a) Cream (b) and Lotion (c).

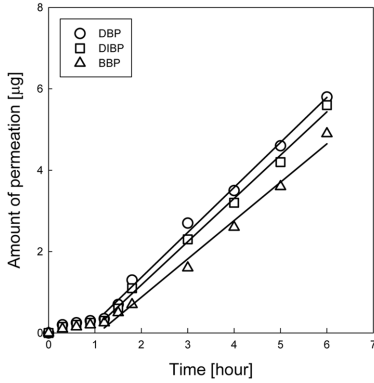


Fig. 4. Percutaneous absorption amount of selected Phthalate 3 species release versus time for ointment *in vitro*.

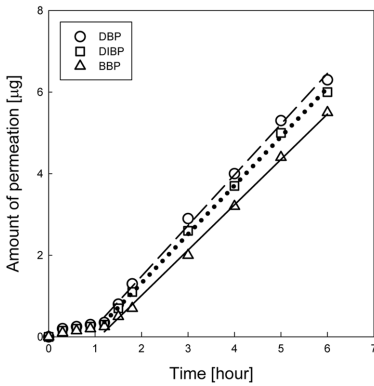


Fig. 5. Percutaneous absorption amount of selected Phthalate 3 species release versus time for cream *in vitro*.

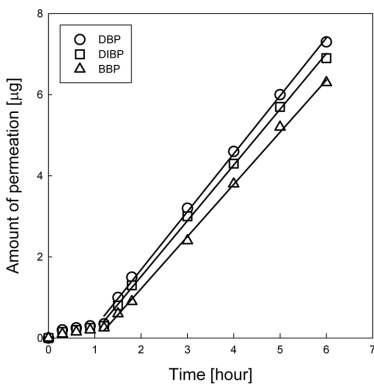


Fig. 6. Percutaneous absorption amount of selected Phthalate 3 species release versus time for lotion *in vitro*.

BBP의 lag time과 투과속도는 0.984 hr과 1.099  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  으로 계산되었다. Fig. 6에서와 같이 기체인 로션

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

Formulation	Permeation parameters		
	$J_s$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) <sup>a</sup>	$T_L$ (hr) <sup>b</sup>	D ( $\text{cm}^2/\text{hr} \times 10^4$ ) <sup>c</sup>
BBP lotion	1.286	0.981	5.61
DBP lotion	1.374	0.897	5.48
DIBP lotion	1.323	0.926	5.80
BBP cream	1.099	0.984	5.58
DBP cream	1.195	0.896	5.38
DIBP cream	1.182	1.025	5.89
BBP ointment	0.954	1.112	5.63
DBP ointment	1.064	0.892	5.34
DIBP ointment	0.988	0.938	5.91

<sup>a</sup> $J_s$ : steady-state flux, <sup>b</sup> $T_L$ : lag time,

<sup>c</sup>D: diffusivity coefficient

(lotion)를 고정하고 투과속도를 비교하면 DIBP의 lag time과 투과속도는 0.926 hr과 1.323  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , DBP의 lag time과 투과속도는 0.897 hr과 1.374  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , BBP의 lag time과 투과속도는 0.981 hr과 1.286  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다.

Table 3의 결과에 나타났듯이 실험에 이용한 phthalate 3종 중에서 DBP가 기체의 조건 등에 무관하게 가장 빠른 투과속도를 나타내었으며 BBP가 가장 늦은 투과속도를 나타내었다.

투과속도 계산 결과에서 보면 대체적으로 DBP의 경우가 실험에 이용한 다른 phthalate 제제들의 경우보다 빠른 투과속도를 나타내었다. 즉, 기체 간의 차이 없이 DBP가 가장 빠른 lag time과 투과속도를 나타내었으며 이러한 결과는 다른 phthalate 제제들에 비하여 DBP의 경우 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조의 차이, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 기체와 각질 간의 수동 확산에서 투과되는 속도를 증가시켰으리라고 생각된다. 결과에서 보듯이 각각의 phthalate 3종에 대한 기체의 조건에서도 앞의 피부 흡수결과와 유사하게 lotion > cream > ointment 순으로 lotion의 투과속도가 가장 빠르게 나타났는데 일반적으로 기체들 중 수분 함량이 가장 많은 lotion이 빠른 투과 속도를 나타내었다.

피부 흡수 화학물질의 평가는 최종적으로는 사람에게 이루어져야 하지만 모델동물을 이용한 시험도 기초 연구로서 중요하다. 동물 중에 따라 진피부 혹은 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 투과성

의 차이를 일반화하기는 어렵지만, 피부 투과성이 일반적으로 사람에서 가장 낮고, 돼지, 모르모트, 흰쥐, 토끼의 순으로 좋아진다고 한다.<sup>28)</sup> 일정 시간의 lag time에 도달 후 지용성 물질을 잘 투과시키는 생체 피부가 수분 함량이 많은 lotion과 이에 함유된 phthalate가 각질과 수화되어 수동확산<sup>29-30)</sup>에서 율속 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 상호관계를 조절하면 피부 흡수를 제어할 수 있으며, phthalate 같은 화학물질과 피부간의 작용에 관해서는 앞으로 지속적인 연구를 수행해야 할 것으로 생각된다.

#### 4. 결 론

일상생활에서 범용적으로 사용되는 연고, 크림 및 로션을 기제로 이용하여 선택된 phthalate 3종(BBP, DBP, DIBP)의 실험동물 Rat에 대한 *in vitro* 및 *in vivo*에서 피부흡수 실험을 수행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. phthalate의 종류에 대한 *in vitro* 실험 결과 DBP > DIBP > BBP의 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 조건 변화에 대한 *in vitro* 실험 결과, phthalate 3종에 대한 투과속도 결과와 유사하게 lotion > cream > ointment 순으로 lotion의 투과속도가 가장 빠르게 나타났는데 일반적으로 기제들 중 수분 함량이 가장 많은 lotion이 빠른 투과 속도를 나타내었다.

3. 일정 시간의 lag time에 도달 후 지용성 물질을 잘 투과시키는 생체 피부가 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조의 차이, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 선택한 phthalate 중에서 DBP와 수분 함량이 많은 lotion이 각질과 쉽게 수화(hydration)되어 수동 확산에서 율속 단계를 빠르게 하여 phthalate 3종의 투과를 원활하게 시키기 때문이라 생각된다.

#### 감사의 글

이 연구는 서울과학기술대학교 교내 학술연구비 (일부) 지원으로 수행되었습니다.

#### 참고문헌

1. Becker, K., Seiwert, M., Angere, J., Heger, W., Koch, H. M., and Nagorka, R., *Int. J. Hyug. Health*, **2004**, 207, 409-417.
2. Silva, M. Barr, D. B., Reidy, J. A., Malek N. A., Hodge, C. C., Caudill, S. P., Brock, J. W., Needham, L. L., and Calafat, A. M. *Environmental Health Perspectives*, **2004**, 11(3): 331-338.
3. David, R. M., *Health Perspect.*, **2000**, 108, A440.
4. Schettler, T., *Int. J. Androl.*, **2006**, 29(1), 134.
5. Albro, P. W., Jordan, S., and Gorbett, J. T., *Anal. Chem.*, **1984**, 56, 247.
6. Barr, D. B., Silva, M. J., Kato, K., Reidy, J. A., Mal, N. A., Hurtz, D., Sadowski, M., Needham, L. L., and Calafat, A. M., *Environmental Health Perspectives*, **2003**, 111, 1148-1151.
7. Riviere, J. E. and Brooks, J. D., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2005**, 208, 99-110.
8. Dreher, F., Fouchard, F., and Patouillet, C., *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, **2002**, 15, 40-58.
9. Brain, K. R. and Walters, K. A., *Toxicol.*, **2005**, 43, 681-690.
10. Blount, B. C., Silva, M. J., Caudill, S. P., Needham, L. L., Pirkle, J. L., Sampson, E. J., Lucier, G. W., Jackson, R. J., and Brock, J. W., *Environmental Health Perspectives*, **2000**, 108, 979-982.
11. S. Pappinen, S. Tikkinen, and S. Pasonen-Seppänen, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2007**, 30, 240-250.
12. U. Bock, and A. Gamer, *Altern. Lab. Anim.*, **2006**, 34, 283-294.
13. Y. G. Anissimov, and M. S. Roberts MS, *J. Pharm. Sci.*, **2001**, 90(4), 504-520.
14. Poole, S. K. and Poole, C. F., *Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **2003**, 797, 3-19.
15. Clowes, H. M., Scott, R. C., and Heylings, J. R., *Toxicol. in Vitro*, **1994**, 8, 827-830.
16. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2000. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals-428 Skin Absorption: In Vitro Method. OECD, Paris.
17. Roberts, M. S., Anissimov, Y. G., and Gonsalvez, R. A. *J. Toxicol-Cutan. Ocul.*, **2002**, 20, 221-270.
18. Robert C. Scott, Paul H., Dugard, John D. Ramsey, and Christopher Rhodes, *Environmental Health Perspectives*, **1987**, 74, 223-227.
19. U. S. Department of health and human services, **1995**, *Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for Diethyl Phthalate*.
20. SCCNFP during the 20th Plenary meeting, **2002**,

- Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products intended for Consumers, Dimethyl Phthalate.*
21. National Institute of Environmental Health Sciences, **2006**, U.S. Department of Health and Human Services Research Triangle Park, National Toxicology Program, Chemical Information Profile for Diethyl Phthalate, Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program.
  22. G. Lian, L. Chen, and L. Han, *J. Pharm. Sci.*, **2008**, 97, 584-598.
  23. J. Crank. *The Mathematics of Diffusion*, **1995**, Clarendon Press, Oxford Univ., London. 42-61.
  24. J. C. Sah., Analysis of Permeation Data: Evaluation of the Lag Time Method, *Int. J. Pharm.*, **1993**, 90, 161-169.
  25. A. O. Gamer, and E. Leibold, *Toxicol. In Vitro*, **2006**, 20, 301-307.
  26. Mavon, A., Miquel, C., and Lejeune, O, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **2007**, 20, 10-20.
  27. G. Cevc, and D. Gebauer, *Biophysical Journal*, **2003**, 84(4), 1010-1024.
  28. W. Luo, S. Medrek, J. Misra, and G. J. Nohynek, *Toxicol. Ind. Health.*, **2007**, 23, 39-45.
  29. G. Lian, L. Chen, and L. Han, *J. Pharm. Sci.*, **2008**, 97, 584-598.
  30. J. Hadgraft, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.*, **2001**, 14(1), 72-81.