

Glycol ethers에 대한 피부 투과 특성

이한섭[†] · 최성부 · 김낙주^{*} · 근장현^{**} · 황현석 · 백정훈 · 최진호 · 이호준

[†]용인대학교 환경학과

^{*}서울과학기술대학교 정밀화학과

^{**}수지고등학교

(2013년 2월 21일 접수; 2013년 3월 21일 수정; 2013년 3월 22일 채택)

Characteristics of Percutaneous Absorption of Glycol ethers

Han-Seob Lee[†] · Sung-Boo Choi · Nac-Joo Kim^{*} · Jang-Hyoun Keun^{**}
Hyun-Suk Hwang · Jung-Hun Baek · Jin-Ho Choi · Ho-Joon Lee

[†]Department of Environmental Sciences, Yong-In University, Yongin 449-714, Korea,

^{*}Department of Fine Chemistry, Seoul National University OF Science and Technology,
Seoul 139-743, Korea

^{**}Suji High School, Yongin 448-170, Korea

(Received February 21, 2013 ; Revised March 21, 2013 ; Accepted March 22, 2013)

요약 : Glycol ethers는 페인트에 흔히 사용되는 ethylene glycol의 alkyl ethers에 기반을 둔 용제들이다. 이 용제들은 일반적으로 저분자량 에테르와 알코올의 용제 친화적 성질과 더불어 더 높은 비등점을 가지고 있다. Union Carbide Corp.는 "Glycol ethers"를 하나의 미국 상표로 등록했으며, 이는 제약, 자외선차단제, 화장품, 잉크, 염료 및 수성페인트에서 찾아볼 수 있다. 반면 glycol ethers는 그리스 제거제, 세제, 에어로졸 페인트와 접착제에서도 발견된다. 대부분의 glycol ethers는 수용성, 생분해성이며, 아주 적은 수의 glycol ethers만이 유독성이라고 여겨진다. 그러므로 glycol ethers는 환경에 부작용을 낼 것 같지는 않다. 최근 연구는 glycol ethers에 작업상 노출되는 것이 남성 정자의 저 운동성과 연관이 되어 있다고 제시했지만, 이는 다른 이들에 의해 반박되어지고 있다.

본 연구에서는 3가지 종류의 glycol ethers의 피부침투성에 관해 용제와 세제의 조합을 사용하여 시험관을 통해 연구한다. Methyl glycol ethers, ethyl glycol ethers and butyl glycol ethers의 흡수는 쥐의 피부를 통해 시험관에서 측정되었다. Epidermal membranes는 Franz diffusion cells에 세워졌으며, 그들의 PBS 침투율은 glycol ethers가 epidermal surface에 적용되기 전, 피부의 보전을 위해 처리하였다.

개별 glycol ethers의 흡수율은 최대 흡수 파장(λ_{max})에서 흡광도를 측정하여 결정하였으며, 침투율의 측정은 esters와의 접촉을 이유로 장벽 기능 내 불가역 변화를 정량화하였다. 시험관 실험 결과 glycol ethers의 종류는 methyl glycol ethers > ethyl glycol ethers > butyl glycol ethers의 순에 따라 빠르게 나타났다. 피부침투는 저분자량 피부침투, 친수성과 같은 화학적구조의 차이에서 유익했다. 이는 분배계수와 용해 방법 및 수동확산이 전달이 고려되는 곳에서 속도를 올렸기 때문이다.

주제어 : 글리콜 에테르, 피부투과, 침투율, 비임상, 계면활성제

[†]주저자 (E-mail: hslee@yongin.ac.kr)

Abstract : Glycol ethers are a group of solvents based on alkyl ethers of ethylene glycol commonly used in paints. These solvents typically have a higher boiling point, together with the favorable solvent properties of lower-molecular weight ethers and alcohols. The word "Glycol ethers" was registered as a United States trademark by Union Carbide Corp. Typically, glycol ethers are found in pharmaceuticals, sunscreens, cosmetics, inks, dyes and water based paints. On the other hand, glycol ethers are used in degreasers, cleaners, aerosol paints and adhesives. Most glycol ethers are relatively water soluble, biodegradable and only a few are considered toxic. Therefore, they are unlikely to pose an adverse risk to the environment. Recent study suggests that occupational exposure to glycol ethers is related to low motile sperm count in men, but the finding has been disputed by others.

In this study, skin permeation of 3 types glycol ethers were studied *in vitro* using matrix such as solvent and detergent. The absorption of glycol ethers[methyl glycol ethers(MC), ethyl glycol ethers(EC) and butyl glycol ethers(BC)] 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 glycol ethers were applied to the epidermal surface. Absorption rates for each glycol ethers were determined and permeability assessment made to quantify any irreversible alterations in barrier function due to contact with the esters. Types of glycol ethers *in vitro* experimental results on MC > EC > BC 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.

Keywords : glycol ethers, percutaneous absorption, permeation rate, *in vitro*, surfactant

1. 서론

석유계 탄화수소 용제 중 최근 다량 사용되는 glycol ethers는 에틸렌글리콜 모노에테르($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$)로서 Union Carbide사의 등록 상품명이며 가격이 저렴하며, 중비점으로 저장안정성이 좋고 에폭시 등 바인더 수지 또는 수용성 도료와 상용성이 좋은 용제여서 산업용제 및 가정용 세정제로서 광범위하게 사용되는 외에 합성 화학의 중간체 등으로도 용도가 있다.[1-3]

글리콜 에테르류는 코팅시 표면에 응집, 다른 유기용제의 증발속도를 낮추고 건조력, 점도를 부여하며, 메틸셀로솔브(methyl glycol ethers, 2-ME), 2-ethoxyethanol(glycol ethers, 2-EE), 2-ethoxyethyl acetate(glycol ethers acetate, 2-EEA), 부틸셀로솔브(butyl glycol ethers, 2-BE), 1-methoxy-2-propanol(1-MP) 및 2-methyl-3-methoxy butanol과 같은 종류가 있다.

Glycol ethers는 콜수와 고환에 독성을 일으키

며, 높은 수준에 노출된 작업자는 백혈구감소증(granulocytopenia)에 대한 위험이 있으며, 대적혈구성빈혈, 정자부족증(oligospermia) 그리고 무정자증(azoospermia)에 위험이 있다고 알려져 있다. Butyl glycol ethers의 작업자 노출에 대한 현재 ACGIH의 임계 한도 값(TLV)은 0.4 ppm으로 산업현장에서는 20 ppm으로 알려져 있다.[4-6]

Glycol ethers의 섭취 및 흡입독성에 대한 정보는 비교적 잘 알려져 있으나, 산업 및 생활에서 광범위하게 사용량이 많아지고, 노출량이 증가하는데 glycol ethers의 피부를 통한 흡수 연구는 거의 알려져 있지 않은 실정이다.

한편, 화학물질 피부 흡수 연구는 화장품을 포함한 피부과학이나 약학 분야에서 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.[7-9] 화학물질을 대량으로 장시간 취급하는 경우가 많

으며, 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 유사하게 나타난다고 하였다.[10]

그러나 피부흡수량을 환경 허용농도(TLV-TWA)에 이를 수량적으로 가감하기는 어려운 일이다. 왜냐하면 화학물질의 신체 접촉 면적이나 시간 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 화장품을 포함한 피부과학이나 약학 분야에서 흡수의 용이성과 효과, 밀착성, 경피 독성 및 유해성 등이 주로 연구되어 왔으나[11-12], 최근 일부 작업환경에서 있어서 피부 흡수와 건강장해, 흡수량의 평가 등 분야에서 연구가 진행되고 있다. 지금까지의 각 화학물질에 대한 피부흡수 연구는 계속 발표되고 있지만, 우리 인간이 사용하는 화학물질의 수에 비하여 매우 한정적이다. 그리고 시험방법 또한 간편하고 재현성이 우수한 방법들이 계속 연구 개발되고 있으나 표준화에는 이르지 못했으며, 이러한 이유 중 하나는 *in vivo* 시험인 피부 흡수량 측정의 경우 시험조건과 방법의 어려움과 복잡한 과정을 필요로 하고, *in vitro*의 경우는 투과량과 투과속도를 전량 흡수량과 피부 조건과 흡수 부위에서의 동일 투과속도로 판단하기에는 미흡한 점이 있기 때문이다.[13-14] 기준에 알려진 경우 및 호흡에 의한 흡수량뿐만 아니라 피부 노출 및 접촉에 따른 흡수량에 대해서도 정량적 평가를 통해 폭로량을 고려할 필요성이 제기되고 있다.

본 연구에서는 glycol ethers 체내 흡수 평가를 위해서는 기존에 많이 알려진 경구 및 호흡에 의한 흡수량뿐만 아니라 glycol ethers 함유제품의 사용패턴에 따른 피부노출 및 접촉에 의한 흡수량을 고려할 필요성이 제기되고 있다. 이에 glycol ethers 함유제품을 사용하고 취급함에 따라 피부접촉에 의한 피부 흡수 평가를 위해 *in vitro*에서 glycol ethers의 피부 투과 속도를 연구하여 glycol ethers 조건에 따른 피부투과 특성을 평가하고자 하였다.

2. 실험

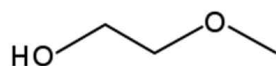
2.1. 실험 재료 및 동물 실험방법

Glycol ethers 피부 흡수 실험의 기체(matrix)로 사용된 세정제(detergent)는 수용성으로 계면활성제를 주 성분으로 인천 남동공단에 소재하는 T 회사의 제품을 기본 베이스로 하여 사용하였다. 피부 흡수화학 물질로 이용한 glycol ethers 류 중 MC(methyl glycol ethers), EC(ethyl glycol ethers) 및 BC(butyl glycol ethers)는 Sigma사의 특급 시약을 사용하였다. 실험에 선정된 glycol ethers 3종의 화학구조를 Fig. 1에 나타내었다.

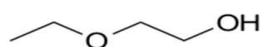
사용한 용매는 Millipore사의 Milli-Q Reference Water Purification System을 사용하여 처리한 탈이온수를 자외선으로 멸균 처리하여 사용하였다. *In vitro* 실험에서의 대체 혈장 용액인 인산염 완충 용액으로서 Sigma사의 phosphate buffered saline(sodium chloride 120 mmol, potassium chloride 2.7 mmol, phosphate buffer salt 10 mmol, PBS)을 이용하여 pH 7.4로 제조하였으며, 기타 실험에 사용한 에탄올, IPA 등의 용매는 국산 Sigma 제품을 사용하였다.

실험동물은 대한바이오링크에서 4 ~ 5 주령의 Fischer 344 Rat를 분양 받아서 온도 23 ± 3 °C, 습도 50 ± 5 %, 환기 10 ~ 15 회/1 일, 12 시간 주기 명암 교대 및 조도 150 ~ 300 Lux의 환경 조건에서 일주일간 적응 순화시킨 5주령의 건강한 Rat을 선택하여 폴리카보네이트 사육 상자(케이지, 280W × 400L × 1700H, mm)당 평균 체중에 대한 차이를 최소화하여 3마리씩 넣어 군분리를 시행하여 실험하였으며, 사용한 깔짚은 펄프 재질을 사용하였다. 동물 사료와 음용수 섭취는 배합 사료(카길 사료 Co., 탄수화물 65.6 %,

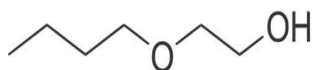
지방 3.5 % 이상, 단백질 22.1 %, 인 0.4 % 이상, 칼슘 0.6 % 이상, 회분 8.0 % 이하, 섬유 5.0 % 이하 함유)와 일반 수도수를 음용수로 실험동물인 Rat에 자유로이 공급하였다.



Molecular formula $C_3H_8O_2$
Molar mass 76.09 g/mol
Density 0.965 g/cm³
Melting point -85 °C
Boiling point 124~125 °C



Molecular formula $C_4H_{10}O_2$
Molar mass 90.12 g/mol
Appearance clear liquid
Density 0.930 g/cm³, liquid
Melting point -70 °C,
Boiling point 135 °C
Solubility in water miscible



Molecular formula $C_6H_{14}O_2$
Molar mass 118.17 g/mol
Appearance Clear, colorless liquid
Density 0.90 g/cm³, liquid

(a) MC(λ_{max} : 292nm) (b)EC(λ_{max} : 274nm) (c) BC(λ_{max} : 243nm)

Fig. 1. Chemical structure for three kinds of glycol ethers.

일주일간 적응 순화기간을 거친 후 외관상 피부에 외상이나 흔적이 없는 건강한 동물을 선택하여 *in vitro* 실험의 막으로 사용할 Rat의 피부를 적출하였다. Rat는 할로테인을 사용하여 마취하였고, 털을 제모하고 에탄올로 소독한 후 멸균

된 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 실험 방법[15-17]으로 약물과 화학물질의 *in vitro* 에서의 피부 투과에 많이 이용하고 있는 방법을 이용하였다.

2.2. 실험 방법

2.2.1. 피부투과제의 제조

피부 흡수 화학물질의 제조는 일정량의 수용액에 측정하고자 하는 glycol ethers의 양을 각각 일정하게 취하여 분산시켰다. 이때 기계식 교반기를 사용하여 일정 시간 동안 균일하게 분산, 용해되도록 하였다. 피부 투과 실험에 적용한 각각의 glycol ethers의 양은 NOAEL(no observable adverse effect level)의 피부에 대한 급성노출 0.5 mg/day 및 만성노출 16 mg/day의 Rat에 대한 기준[18-19]으로 각각의 용액 100.0 ml당 0.2 ml의 glycol ethers 농도를 설정하여 실험하였다. 예로서 MC의 경우는 실험용액을 취하여 비커에 넣고 교반기를 사용하여 200 rpm의 속도로 0.5 시간 동안 교반하여 완전 분산시켰으며 그 밖의 다른 glycol ethers(EC, BC)에 대한 실험도 같은 방법으로 제조하였다. 실험에 기체(matrix)로 이용한 제정제의 기본 조성은 Table 2에 나타내었다. 제조한 샘플은 밀봉하여 사용할 때까지 PE병에 보관하고 실험 때 마다 적량을 덜어 사용하였

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

Grouping		No. of rat
Solvent + Water	MC	10
	EC	10
	BC	10
Detergent + Water	MC	10
	EC	10
	BC	10
Total		60

다. 3일에 1회씩 피부 흡수제의 변화, 냄새 및 변질 등의 안정성 관찰을 실시하였으며 Fig. 2는 실험에 사용한 피부 투과 장치이다.

Table 2. Component of detergent using experiment

Component	%w/w
Water	90.3
Sodium phosphate tribasic 12H ₂ O	1.0
Surfactant	2.0
Meta Sodium Silicate	0.2
Methyl glycol ethers (Ethyl, Butyl glycol ethers)	5.0
Sodium Pyrophosphate	1.5
Perfume	q.s
Total	100

+q.s : quantum sufficit'



Fig. 2. Schematic Diagram of Transdermal Absorption Apparatus of Chemicals Release *In Vitro*.

2.2.2. *In vitro*에서의 피부 투과

동일 조건으로 제조된 glycol ethers 피부흡수제를 *in vitro*에서의 50 ml의 부피를 가지며 적출한 Rat의 피부가 고정된 투과 셀 상층에 피부흡수제를 넣고 37±0.5 °C로 유지된 항온조에서 실험하였으며 교반기를 사용하여 막 주위의 농도 분극이나 경계저항을 제거하였다[22]. 투과가 진행되는 동안 투과정도는 미국 HP(Hewlett-Packard)사 분광 광도계(8453 UV-Vis Spectrophotometer)를 사용하여 분광 광도법으로

200 ~ 500 nm에서 각 물질의 최대 흡수 파장에서 농도를 측정하였으며 각 물질의 최대 흡수 파장(λ_{max} : MC : 292 nm, EC : 274 nm, BC : 243 nm)에서 흡광도를 측정하였으며 시료 3.0 ml를 채취한 후 바로 동량의 PBS를 넣어 sink condition을 유지하였고 각 실험은 3회 실시하여 그 평균값을 사용하였다.

2.2.3. Glycol ethers 3종의 최대 흡수 파장 측정 및 검량선 작성

실험에 사용한 glycol ethers 3종의 농도는 인산염 완충 용액인 PBS에 알코올에 용해한 각각의 glycol ethers를 과잉으로 가하여 더 이상 녹지 않을 때까지 용해시킨 후 37.0 ± 0.5 °C에서 24 시간 동안 교반시킨 후 이 용액을 millipore filter(pore size: 0.2 μm)로 여과한 다음 분광광도계를 이용하여 각 glycol ethers의 최대 흡수 파장(λ_{max})에서 흡광도를 측정하여 결정하였다.

검량선은 각각의 glycol ethers 3종을 정밀히 측정한 후 PBS에 용해시키고 50, 100, 150, 200, 및 250 μg/L의 농도로 희석하여 각각의 glycol ethers 3종의 최대 흡수 파장에서 흡광도 값을 측정하여 그 결과로부터 검량선을 작성하여 투과된 glycol ethers 3종의 농도를 계산하였다.

2.2.4. *In vitro*에서의 피부 투과속도 해석

피부를 통한 화학 물질의 흡수는 화학 물질이 기체와 생체 내부 사이의 농도 차이에 따라 이행하는 현상이다.[20] 이와 같이 화학 물질의 피부 흡수 과정은 확산 과정과 분배 과정의 반복이라 생각되지만 실제로는 조직과의 결합이나 대사 등도 확산과 동시에 일어난다. 화학 물질의 피부 흡수는 화학 물질이 기체와 생체 내부 사이의 농도 차이에 따라 이행하는 현상이다. 각질층 실질을 투과하는 전체 흡수 과정은 첫째, 기체 중에서 확산, 둘째, 기체에서 각질층 표면으로 분배, 셋째, 각질층에서 확산, 넷째, 각질층에서 그 이하의 층으로 분배, 다섯째, 살아있는 표피·진피 중에서 확산, 여섯째, 진피 중에서 혈관으로의 이행의 단계로 나눌 수 있다.

이와 같이 화학 물질의 피부 흡수 과정은 확산 과정과 분배 과정의 반복이라 생각되지만 실제로는 조직과의 결합이나 대사 등도 확산과 동시에 일어난다. 농도 구배는 열역학적 활동도 혹은 전기 화학적 위치의 구배로 치환되며, 피부투과 현상은 이것들에 기초한 물질의 이행 현상이라고

설명할 수 있다.[21]

화학 물질의 농도 구배와 이동 속도의 관계를 나타내는 Fick의 제1식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적 화학물질 투과량-시간곡선을 해석하여 구할 수 있다.

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

A : 투과면적, cm^2 ,
 C : 약물의 농도, g/ml ,
 D : 확산계수, cm^2/hr ,
 J : 투과속도, cm/hr ,
 x : 투과거리(막의 두께) h cm

화학 물질의 피부 투과는 대부분 정상상태에서의 투과속도로 정해진다. 피부가 barrier막이고, 식(1)에서 $(\partial C/\partial X)$ 가 X 에 관계없이 일정하고 피부표면의 화학 물질농도가 0이라고 가정하면, 피부라는 막에서의 화학 물질의 농도는 실제 측정이 불가능하므로 공여체와 수용체의 농도와 분배계수의 곱으로부터 구한다. 화학 물질을 현탁액 형태로 적용하여 화학 물질이 분배계수 K 에 따라 피부에 분배되고 수용체에서 용해도가 더 이상 변하지 않는 상태가 유지되고 있다고 하면 수용체 층으로의 누적 화학 물질 투과량 Q 는 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 : 화학 물질의 농도, D : 확산계수, K : 분배계수, L : 피부두께 t : 시간)

이 식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적 화학 물질 투과량-시간곡선을 해석하여 분배계수 K 와 확산계수 D 를 구할 수 있다. 정상상태의 기울기가 투과속도 J 이며 이 직선을 시간축에 외삽했을 때의 교점이 lag-time (LT)에 해당하므로 투과속도 J 와 LT는 그래프로부터 구할 수도 있다. 따라서 피부 barrier의 두께 L 을 안다면 lag-time으로부터 D 를 구하고 D 와 투과계수 K_p 로부터 K 를 구하면 된다.[22]

피부에 투여된 화학물질의 대부분은 각질층에서부터 표피를 거쳐 흡수된다. 피부는 표피, 진피 및 피하조직으로 되어있고 땀샘이나 모공이 표피

로부터 진피까지를 관통하고 있다. 화학물질의 흡수는 대별하여 표피 최외층을 피복하고 있는 각질층 경로와 땀샘이나 모공과 같은 피부부속기관 경로로 나누어진다. 피부부속기관의 경로는 그 유효표면적은 피부 전체의 0.1 % 가 되게 매우 작기 때문에 특별한 경우를 제외 화학물질투과에 대한 피부기관 경로의 기여도는 크지 않다. 피부 흡수는 화학물질이 기체와 생체내부 사이의 농도 차이에 의한 현상이다. 각질층을 투과하는 전체 확산과정은 기체 중에서 확산, 각질층으로 분배와 확산, 각질층 이하의 층으로 분배, 표피와 진피 중에서의 확산 그리고 진피 중에서 혈액으로의 이행되는 수동확산으로 나눌 수 있다.

3. 결과 및 고찰

In vitro 피부 흡수 실험을 위해 먼저 선택된 glycol ethers 3종의 최대 흡수 파장(λ max)을 용매인 PBS에서 측정하였다. 분광광도법으로 측정된 각 glycol ethers의 최대 흡수 파장에서 농도를 달리하여 흡광도 값을 측정하고 측정값으로부터 Fig. 3과 같이 검량선을 작성하였다. 작성한 검량선을 사용하여 *in vitro* 실험에서 glycol ethers의 투과량을 계산하였다.

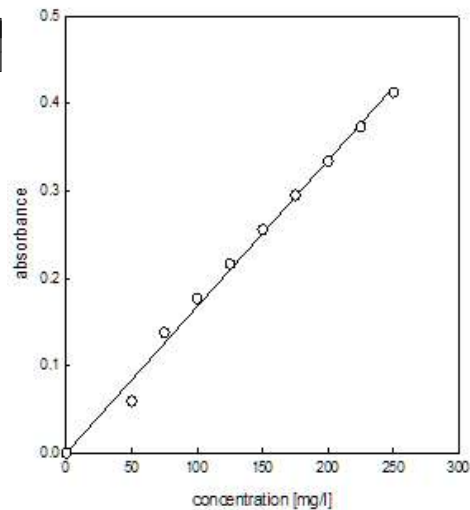


Fig. 3. Schematic diagram of calibration curve to λ max(274nm) by EC(ethyl glycol ethers).

선택한 3종의 *in vitro*에서의 glycol ethers solvent 피부 투과의 결과를 보면 Fig. 4에서와 같이 수용액에 넣은 친수성 용제에서 glycol ethers인 MC, EC 및 BC의 투과속도를 비교하면 MC의 lag time과 투과속도는 0.712 hr과 1.015 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, EC의 lag time과 투과속도는 0.738 hr과 1.123 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, BC의 lag time과 투과속도는 0.802 hr과 1.298 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다.

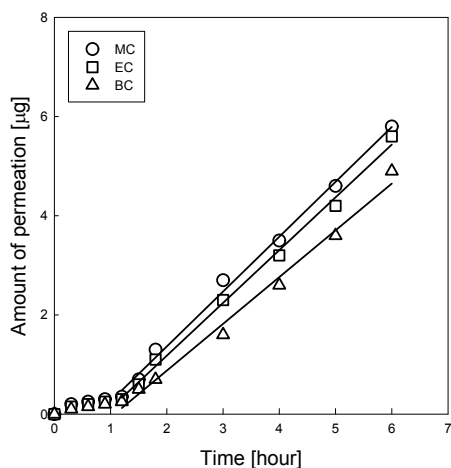


Fig. 4. Percutaneous absorption amount of selected glycol ethers three species release versus time for glycol ethers +water(Solvent) *in vitro*.

Fig. 5에서와 같이 세정제로서 사용되는 계면활성제와 같이 추가된 용제인 glycol ethers인 MC,

EC 및 BC의 투과속도를 비교하면 MC의 lag time과 투과속도는 0.705 hr과 1.009 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, EC의 lag time과 투과속도는 0.716 hr과 1.095 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, BC의 lag time과 투과속도는 0.787 hr과 1.272 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다.

Table 3의 결과에 나타내었듯이 실험에 이용한 glycol ethers 3종중에서 MC가 조건 등에 무관하게 가장 빠른 투과속도를 나타내었으며 BC가 가장 늦은 투과속도를 나타내었다.

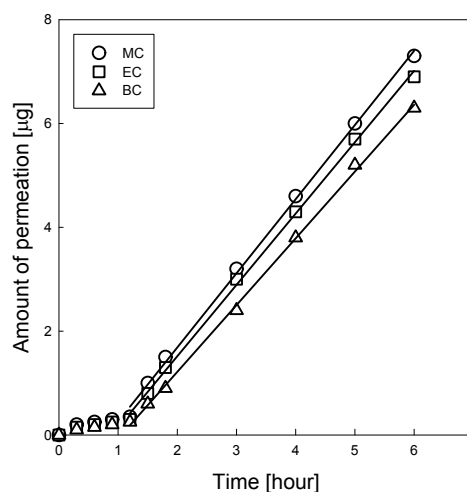


Fig. 5. Percutaneous absorption amount of selected glycol ethers three species release versus time for Detergent *in vitro*.

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

Formulation	Permeation parameters		
	$J_s(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr})^a$	$T_L(\text{hr})^b$	$D(\text{cm}^2/\text{hr} \times 10^4)^c$
BC Solvent	1.298	0.802	4.32
BC Detergent	1.272	0.787	4.71
EC Solvent	1.123	0.738	4.94
EC Detergent	1.095	0.716	4.83
MC Solvent	1.015	0.712	4.61
MC Detergent	1.009	0.705	4.67

a) J_s : steady-state flux, b) T_L : lag time, c) D : diffusivity coefficient

Fig. 6 ~ Fig. 8의 결과에서 보듯이 각각의 glycol ethers 3종에 대한 기제의 조건에서도 피부 흡수결과와 유사하게 detergent(세정제) > solvent 순으로, 세정제의 투과속도가 가장 빠르게 나타내었다.

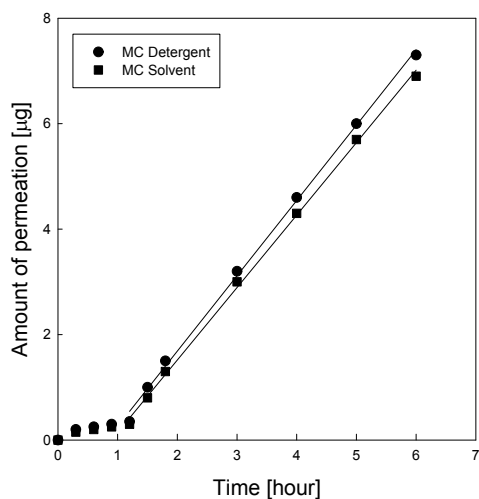


Fig. 6. Percutaneous absorption ratio for matrix release versus time for MC *in vitro*.

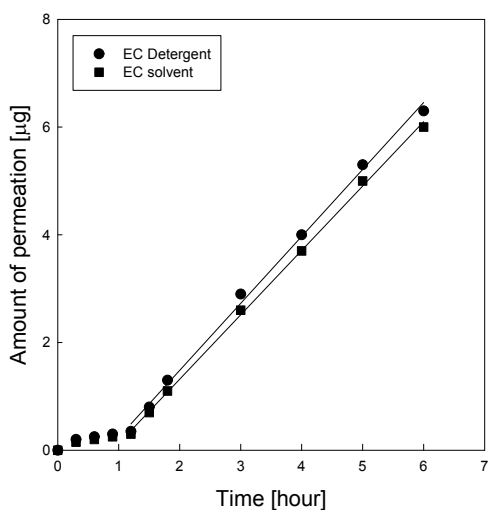


Fig. 7. Percutaneous absorption ratio for matrix release versus time for EC *in vitro*.

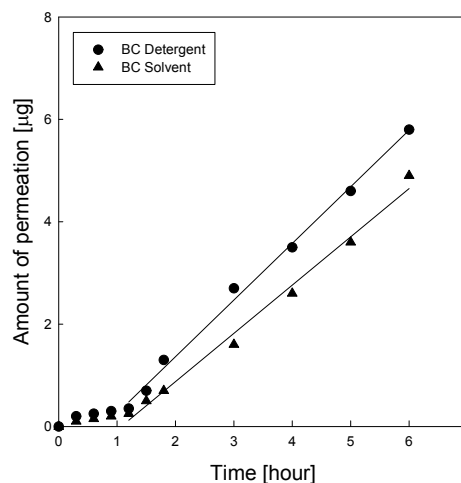


Fig. 8. Percutaneous absorption ratio for matrix release versus time for BC *in vitro*.

선택된 glycol ethers 3종에 대한 *in vitro*에서 진행한 피부투과 실험에서의 결과를 보면 같은 량의 glycol ethers 조건에서 기제의 조건(세정제와 용제), glycol ethers의 용해도 및 분자량에 따라 투과속도가 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 선택한 glycol ethers 3종중에서 methyl glycol ethers(MC) 세정제가 가장 빠른 투과속도를 나타내었으며 butyl glycol ethers(BC) 용제가 가장 늦은 투과속도를 나타내었다.

투과속도 계산 결과에서 보면 대체적으로 MC의 경우가 실험에 이용한 다른 glycol ethers의 경우 보다 빠른 투과속도를 나타내었다. 즉, 기제간의 차이 없이 MC가 가장 빠른 lag time과 투과속도를 나타내었으며 이러한 결과는 다른 glycol ethers 제제들에 비하여 MC의 경우 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조의 차이, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 기제와 각질간의 빠른 수화에 의한 수동 확산에서 투과되는 속도를 증가시켰으리라고 생각된다. 이와 같이 *in vitro*에서 피부투과에 영향을 미치는 인자들은 매우 다양하지만 이들 인자들의 여러 사항을 광범위하게 고려해 봄으로써 *in vivo*에서의 glycol ethers 같은 화학물질에 대한 피부 흡수를 결정할 수 있다.

화학물질에 대한 피부 흡수 측정의 어려운 점은 각질이 친수성의 불투과성 막이기 때문이다. 피부 각질은 밀도가 높고 수용성이 크므로 친유

성 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.[23]

Glycol ethers와 같은 화학물질의 피부 투과는 분자량, 화학구조, 친수/친유성, 물질의 분배계수, 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.[24] 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.

본 연구에서 glycol ethers 기제로 사용한 세정제 성분 중 속 계면활성제는 투과 촉진제의 역할을 하는데 화학물질 또는 약물이 피부 각질을 통과할 수 없거나 기존 용매만으로 적절한 투과량을 유지하기 어려울 때 투과 촉진제가 운환제로서의 역할을 한다. 이러한 투과 촉진제는 화학적 촉매작용과 같이 자체의 작용이 없어야 하고 피부 각질의 확산에 대한 저항력을 저하시키거나 생화학적 성질을 가역적으로 변화시킴으로서 화학물질을 흡수하게 한다.

즉 기제가 glycol ethers의 투과를 증가시키기 위해서는 확산에 필요한 에너지를 감소시켜야 한다. 투과 촉진제 중에서 계면활성제의 경우 용매인 물에 혼합액으로 사용시 수용성 화학물질뿐만 아니라 지용성 화학물질의 피부 흡수도 증가시킨다고 알려져 있다.[25] 수분은 피부 각질내의 지방의 극성 부분에 수소 결합으로 작은 수화막을 형성하여 각 지방이 차지하는 면적을 넓혀줌으로써 지방의 유동성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.[26]

일정 시간의 lag time에 도달 후 지용성 물질을 잘 투과시키는 피부가 투과촉진 역할을 하는 계면활성제가 존재하는 세정제와 이에 함유된 glycol ethers 3종이 각질과 수화되어 수동확산에서 율속 단계(rate determining step, 투과속도 결정 단계)를 빠르게 하여 glycol ethers 3종의 투과를 원활하게 시키기 때문이라 생각된다. 이는 친수성/친유성 화학물질의 열역학적 활동도와 용해도 파라미터 등과 관련이 있다고 생각된다. 열

역학적 활동도는 물질의 도피 경향을 나타내는 개념으로 기제 중 화학물질과 투과 촉진제의 열역학적 활동도에서 유래하는 활동도의 구배가 피부 투과를 촉진한다고 알려져 있다.[27]

즉, glycol ethers 3종의 기제로 사용한 계면활성제 성분으로 알려진 지방산, 글리세린과 같은 투과 촉진제의 역할을 수행하여 피부투과에 영향을 미친다.[28-30] 예를 들면 기제와 촉진제간의 공용매 효과에 의해 기제 중 화학물질의 용해도와 투과도가 변하면 겉보기에 같은 농도라도 glycol ethers 같은 화학물질의 기제 중 열역학적 활동도가 변하기 때문에 피부 투과량이 변할 수 있으며 투과 촉진제의 영향 같은 화학물질의 피부 투과성에 영향을 받을 수 있으리라 생각된다.

Glycol ethers 같은 화학물질과 계면활성제와 같은 투과 촉진제의 친화성을 분배계수로 표현하며 일반적으로 화학물질과 투과 촉진제의 피부에 대한 친화성이 증가하게 되면 분배 계수도 증가하여 피부 투과속도도 증가한다. 이러한 용해도 파라미터는 유사한 분자간의 응집력을 나타내며 일반적으로 화학물질의 친유성이 증가하면 용해도 파라미터는 작아진다. 즉, 포화 용해도 이하의 농도 범위에서는 glycol ethers 같은 화학물질과 기제 또는 기제와 투과 촉진제간의 용해도 파라미터 차이가 클수록 투과계수가 증가한다.

결과적으로 널리 사용되는 계면활성제는 투과 촉진제 역할을 하여 glycol ethers에 대해 피부내의 지방과 단백질의 유동성과 피부 각질의 지용성(lipophilicity)을 증가시킴으로서 각질로의 분배를 촉진한다고 생각된다. 이와 같이 glycol ethers 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, glycol ethers 같은 화학물질과 피부간의 작용에 관해서는 앞으로 지속적인 연구를 수행해야 할 것으로 생각된다.

4. 결론

생활에서 범용적으로 사용되는 용제 및 세정제를 기제로 이용하여 선택된 glycol ethers 3종(MC, EC 및 BC)의 실험동물에 대한 *in vitro*에서의 피부흡수 실험을 수행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Glycol ethers 3 종류에 대한 *in vitro* 실험 결과 MC > EC > BC의 순서로 피부투과가 빠르게 나타났는데 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조의 차이, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 기체와 각질간의 수동 확산에서 투과되는 속도를 증가시켰다.
2. 기체의 조건 변화에 대한 *in vitro* 실험 결과, glycol ethers 3종에 대한 투과속도 결과와 유사하게 세정제 > 용제 순으로 세정제의 투과속도가 가장 빠르게 나타났는데 이는 세정제 내에 첨가되어 있는 투과촉진 역할을 하는 계면활성제의 존재 때문이다.
3. 일정 시간의 lag time(피부 각질 체류시간)에 도달 후 지용성 물질을 잘 투과시키는 생체 피부가 피부투과에 유리한 작은 분자량, 화학구조의 차이, 친수성과의 분배계수 및 용해도 등 때문에 선택한 glycol ethers 중에서 MC와 투과촉진 역할을 하는 계면활성제가 들어가 있는 세정제가 각질과 쉽게 수화되어 수동확산에서 투과속도 결정 단계를 빠르게 하여 투과를 원활하게 시키기 때문이다.
4. Chemicals in Man”, 8th edition, Biomedical Publications, Foster City, CA; 208-210. (2008).
5. 2009 TLVs and BEIs, American Conference of Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio; 101. (2009)
6. JE Riviere and JD Brooks. “Predicting skin permeability from complex chemical mixtures”, Toxicol. Appl. Pharmacol. 208:99-110(2005).
7. F Dreher, F Fouchard and C Patouillet, “Comparison of cutaneous bioavailability of cosmetic preparations containing caffeine or α -tocopherol applied on human skin models or human skin ex vivo at finite doses”. Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.; 15:40-58. (2002).
8. KR Brain, KA Walters and DM Green, “Percutaneous penetration of diethanolamine through human skin in vitro: application from cosmetic vehicles”. Food Chem. Toxicol.; 43:681-90. (2005).
9. Blount, BC, Silva, MJ, Caudill, SP, Needham, LL, Pirkle, JL, Sampson, EJ, Lucier, GW, Jackson, RJ & Brock and JW, “Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environmental Health Perspectives”; 108:979-982. (2000).
10. S Pappinen, S Tikkinen and Pasonen-Seppänen, “Rat epidermal keratinocyte organotypic culture (ROC) compared to human cadaver skin: The effect of skin permeation enhancers”, Eur. J. Pharm. Sci.; 30:240-250. (2007).
11. U Bock and A Gamer, “Reconstructed human epidermis for skin absorption testing: Results of the German prevalidation study”, Altern. Lab. Anim.; 34:283-294. (2006).
12. YG Anissimov and MS Roberts, “Diffusion modeling of percutaneous absorption kinetics. 2. Finite vehicle volume and solvent deposited solids”, J Pharm Sci; 90(4):504-520. (2001).
13. SK Poole and CF Poole, “Separation

참고문헌

1. E.M Kosower, “An introduction to Physical Organic Chemistry”, Wiley: New York; 293. (1969).
2. D Ratna and J Karger-Kocsis, “Recent advances in shape memory polymers and composites a review”, J Mater Sci; 43:254-269. (2008)
3. RL Mickelsen, RC Hall, RTChern and JR Myers, “Evaluation of a simple weight-loss method for determining the permeation of organic liquids through rubber films”. Am Ind Hyg Assoc J; 52(10): 445-447. (2005).
4. Nicola Cherry, Harry Moore, Roseanne McNamee, Allan Pacey, Gary Burgess, Julie-Ann Clyma, Martin Dippnall, Helen Baillie and Andrew Povey. "Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures". Occup. Environ. Med.; 65(10): 708-714. (2008).
5. R. Baselt, “Disposition of Toxic Drugs and

- methods for estimating octanol-water partition coefficients”, *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*; 797:3-19. (2003).
15. HM Clowes, RC Scott and JR Heylings, “Skin absorption: flow-through or static diffusion cells”, *Toxicol. in Vitro* ; 8:827-30. (1994).
 16. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), “OECD Guidelines for the Testing of Chemicals—428 Skin Absorption: In Vitro Method”, OECD, Paris; (2004).
 17. Roberts, MS., Anissimov, YG. Gonsalvez, RA, “Mathematical models in percutaneous absorption (Reprinted from *Percutaneous Adsorption*”, *J. Toxicol-Cutan. Ocul.* ; 20:221-270. (2002).
 18. RL Mickelsen, RC Hall, RT Chern and JR Myers. “Evaluation of a simple weight-loss method for determining the permeation of organic liquids through rubber films”, *Am Ind Hyg Assoc J*; 52(10): 445-447. (1991).
 19. California Code of Regulations, Title 8, Section 339. : “The Hazardous Substances List”, State of California Department of Labor Relations, Archived from the original on 5 May 2008; Retrieved 2008-04-21.
 20. G Lian, L Chen and L Han, “An evaluation of mathematical models for predicting skin permeability”, *J. Pharm. Sci.*; 97:584-598. (2008).
 21. J Crank, “The Mathematics of Diffusion”, Clarendon Press, Oxford Univ., London; 42-61. (1995).
 22. JC Sah, “Analysis of Permeation Data : Evaluation of the Lag Time Method”, *Int. J. Pharm.*; 90:161-169. (1993).
 23. AO Gamer and E Leibold, “The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin”, *Toxicol. In Vitro.* ; 20:301-307. (2006).
 24. A Mavon, C Miquel and O Lejeune, “In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen”, *Skin Pharmacol. Physiol.*; 20:10-20. (2007).
 25. W Luo, S Medrek, J Misra and GJ Nohynek, “Predicting human skin absorption of chemicals: Development of a novel quantitative structure activity relationship”. *Toxicol. Ind. Health.*; 23:39-45. (2007).
 26. D Southwell and BW Barry, “Penetration enhancers for human skin: mode of action of 2-Pyrrolidone and dimethylformamide on partition and diffusion of model compound water, n-alcohol and caffeine”. *J Invest Dermatol* ; 82:507-515. (1984).
 27. SK Hwang, SY Oh, “Percutaneous absorption Characteristics of antihyperlipidemia Gel ointment using Fibric acid”, *J. Kor. Oil Chem. Soc.*; 27(4):407-414. (2010).
 28. N Kanikkannan, K, Kandimalla and SS Lamba, “Singh M. Structures activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery”, *Current Medicinal Chemistry* ; 6:593-608. (1999).
 29. AF EL-Kuttan, CS Asbill and BB Michniak, “The effect of terpenes enhancer lipophilicity on the percutaneous permeation of hydrocortisone formulated in HPMC gel system”. *Int J Pharm*; 198:179-189. (2000).
 30. H Morimoto, Y Woda, T Seki and K Sugibayashi. “In vitro skin permeation of morphin hydrochloride during the finite application of penetrationenhancing system containing water, ethanol and L-menthol”. *Biol Pharm Bull*; 25:134-136. (2002).