

## 액체성 화학작용제의 흡수를 차단하는 피부보호제 제제 설계 연구

김상웅<sup>1)</sup> · 서동성<sup>1)</sup> · 손홍하<sup>2)</sup> · 유치호<sup>3)</sup> · 조혜은<sup>3)</sup> · 조 영<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup> 한소주식회사 부설연구소

<sup>2)</sup> 뮤앤틱 기술부

<sup>3)</sup> 국방과학연구소 Chem-Bio기술센터

### Study on the formulations for Topical Skin Protectant against Liquid-Phase Chemical Warfare Agents

Sang Woong Kim<sup>1)</sup> · Dong Sung Seo<sup>1)</sup> · Hong Ha Son<sup>2)</sup> · Chi Ho Yu<sup>3)</sup> · Hae Eun Joe<sup>3)</sup> · Young Cho<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup> *Research and Development Center, Hanso Inc., Korea*

<sup>2)</sup> *Department of Technology, MuNTech Inc., Korea*

<sup>3)</sup> *Chem-Bio Technology Center, Agency for Defense Development, Korea*

(Received 25 October 2021 / Revised 2 December 2021 / Accepted 21 January 2022)

#### Abstract

Chemical warfare agents(CWA) such as nerve agents and vesicating agents show lethality by skin contamination. Skin protection, therefore, is one of the top priorities to deal with the growing threat from CWA. In an attempt to develop the most effective topical skin protectant(TSP), candidate substances including PFPE(perfluorinated polyether), PTFE(polytetrafluoroethylene), glycerin, and polysaccharides were evaluated in forms of various formulations against nerve agent simulant DMMP(dimethylmethyl phosphonate) penetration. The protective efficacy of the formulation against DMMP penetration was estimated as the onset time of color change of the KM9 chemical agent detection paper. Based on this study, it was found that several PFPE- and glycerin-based formulations exhibit remarkably superior efficacy as a protective cream. This protective cream is expected to be used as TSP for military application after further research.

Key Words : Topical Skin Protectant(피부보호제), Chemical Warfare Agents(화학작용제), Perfluorinated Polyether(불소계 오일), Polytetrafluoroethylene(테프론 분말), Glycerin(글리세린), M9 Detection Paper(M9탐지지)

#### 1. 서론

화학방 상황 및 테러 목적으로 사용되는 화학작용제 중에서 신경작용제(nerve agents)와 수포작용제(vesicating agent)의 경우, 액체 상태로 피부에 오염될 경우 극소량에 의해서도 사망에 이를 수 있다. 예를 들면 신경작용제 VX의 경우 체중 70 kg 성인을 기준으로 피부

\* Corresponding author, E-mail: ycho@hansoinc.com

Copyright © The Korea Institute of Military Science and Technology

에 오염될 경우 중간 치사량(LD<sub>50</sub>)은 약 10 mg 정도에 불과하다<sup>[1]</sup>. 따라서 액체성 화학작용제의 피부 오염을 방지할 수 있는 피부침투억제제(이하 “피부보호제”) 연구개발을 위하여 많은 연구가 진행되어 왔다<sup>[2,3,4]</sup>. 미군의 경우 화생방 상황에서 사용하기 위한 피부보호제로서 SERPACWA(Skin Exposure Reduction Paste Against Chemical Warfare Agent)를 과거에 운용하였으며, 다음 단계로 USAMRICD(US Army Medical Research Institute of Chemical Defense)에서는 SERPACWA의 성능을 보완하기 위한 반응성 피부보호제(reactive Topical Skin Protectant, rTSP)의 연구개발을 수행한 바 있다<sup>[5]</sup>. SERPACWA의 경우 제독성능은 없고 피부를 보호하는 연고제 형태로서 주성분은 PFPE(perfluorinated polyether, Fomblin<sup>®</sup>, 오일 성분)와 PTFE(polytetrafluoroethylene, Polymist F5A<sup>®</sup>, 미세분말)의 1:1 배합으로 이루어져 있다.

한편 이스라엘에서는 glycerin을 기반으로 하는 피부보호제를 개발하여 이스라엘 및 유럽에서 허가를 받고 Dermostyx<sup>®</sup>(모델명 : IB1)라는 상품명으로 사용되고 있다. IB1은 magnesium sulfate를 포함하는 친수성 복합 조성물로서 피부조직의 stratum corneum층에 흡수되어 수포작용제 HD 및 신경작용제 VX에 대해 약 12시간 동안 방어효과가 지속되는 것으로 알려졌다<sup>[6,7,8]</sup>.

본 연구에서는 SERPACWA보다 우수한 피부보호제를 개발하기 위하여 각종 후보물질에 대한 특성을 조사하고 후보물질로 이루어진 다양한 복합 조성물(이하 “formulation”)을 제조하여 신경작용제의 유사작용제인 DMMP(dimethylmethyl phosphonate)에 대한 투과 차단 효과를 측정하였고 발굴된 우수한 formulation들의 조성을 보고하고자 하였다.

## 2. 이론 해석

### 2.1 피부보호제로서 적용 가능한 후보물질에 대한 특성

불소계 오일인 PFPE의 경우 탄소, 불소, 산소로 이루어진 고분자 화합물로서 오래 전부터 화장품 및 윤활유의 원료로 사용되었다. 화장품 원료로서의 기능은 피부보호, 막 형성, 수분흡수 장벽, 피부 연화효과 등으로 사용되고 있으며, 산업용으로는 윤활제, 습윤제, 항접착제, 고착제, 향균열제등으로 사용된다. PFPE는 화학적으로 매우 안정하여 인체에 독성이 거의 없으

며 어떠한 유기용매에도 녹지않는 특성을 가지고 있다. 특성을 요약해보면 소수성이지만 지방층과도 섞이지 않는, 즉 물과 기름에 모두 섞이지 않으며 PFPE 간에도 서로 반발하는 성질이 있다. 그러나 기체를 비교적 잘 통과시키고, 인화성이 없으며 표면장력이 낮고 거의 모든 용매에 녹지않는다. PFPE(상품명 Fomblin<sup>®</sup>)는 분자량에 따라 점도(viscosity)등 그 물리화학적 특성에 차이가 있는데, 대부분의 화학작용제는 비교적 소수성인 편에 속하므로 본 연구에서는 Fomblin 중에서도 친수성의 특징을 갖는 Fomblin에 관심을 두고 유사작용제 투과에 대한 방어성능을 시험해 보고자 하였다. 본 연구를 위하여 다양한 종류의 Fomblin을 구입하여 물리화학적 특성을 비교하여 보았는데 그 결과는 다음 Table 1과 같다. 이 중에서 Fomblin HC/OH-1000, Fomblin HC/P2-1000은 hydroxyl group modification, 또는 phosphoryl group modification된 친수성 Fomblin이고 특히 HC/P2-1000의 경우 점도가 매우 높으므로 보호성능이 장시간 지속 가능하며 작용제 투과 차단효과가 양호할 것으로 기대되었다. 또한 OH기를 도입함으로써 향후 보호제에 반응성을 부여할 수 있는 촉매제 첨가 시에 제독활성에 도움이 될 수 있다는 장점이 있다.

Table 1. Physico-chemical properties of various Fomblin<sup>®</sup> types

PTFE types Properties	HC/04	HC/25	HC/R	HC/ OH-1000	HC/ P2-1000	Y25/6
Molecular weight	1500	3200	6250	1400	2500	3300
Viscosity (20°C, cst)	40	250	1300	190	35000	113 (viscosity index)
Surface tension (20°C, dyne/cm)	21	22	24	20	-	22
Density	1.87	1.90	1.92	1.75	1.72	1.9
Boiling point	230°C	230°C	230°C	-	-	-

참고로 과거 미군에서 운용되었던 피부보호제 SERPACWA의 경우 Fomblin과 PTFE의 혼합 조성으로 되어있기 때문에 Fomblin 자체로는 화학작용제에 대한 보호성능이 불충분할 수 있으므로 Fomblin과 이상적인 배합을 이룰 수 있는 PTFE의 종류에 대하여 조사하였다. PTFE는 불소계 고분자 화합물로서 그 종류 및 특

성은 다음 Table 2와 같다. PTFE 중에서 Algorflon<sup>®</sup>의 경우 표면적은 크고 bulk density는 상대적으로 작기 때문에 SERPACWA에 사용된 Polymist<sup>®</sup> 계열보다는 여러 면(특히 Fomblin과 혼합 시 점도 증가)에서 장점이 있을 것으로 예상된다.

Table 2. Physico-chemical properties of various PTFE types

PTFE types Properties	Polymist <sup>®</sup> F5A	Polymist <sup>®</sup> XPP538	Polymist <sup>®</sup> F284	Algorflon <sup>®</sup> L206
Surface area [cm <sup>2</sup> /g]	3.0	3.0	3.0	> 7.5
Particle size [μm]	4.0	4.5	9.0	5.0
Bulk density [g/L]	400	400	400	325
Melting point [°C]	325±5	325±5	330±5	330±5

이외에도 이스라엘의 피부보호제 IB1의 주성분인 glycerin을 비롯하여 피부보호제로서 적용 가능한 다양한 성분을 제조하여 복합 조성물을 만들고 보호성능을 비교 평가하였다. 특히 복합 조성물 제조 시에 상분리 또는 침전현상이 없는 formulation 제조를 위해 많은 시행착오를 거치면서 제조공정의 재현성 확보에 주력하였다.

2.2 실험방법에 대한 이론적 설명

액체성 화학작용제의 피부침투를 방어할 수 있는 피부보호제의 성능을 효과적으로 평가하기 위하여 미국 USAMRICD에서는 M8 chemical detection paper를 사용하였다<sup>[5]</sup>. M8탐지지와 M9탐지지는 액체성 신경 및 수포작용제와 접촉되면 색상이 변하여 야전상황에서 병사들이 육안으로 쉽게 식별할 수 있도록 개발되었는데, M8탐지지는 3종의 색으로 침윤되어 있어서 각 작용제와 반응 시 고유한 특정 색을 나타내므로 작용제의 종류까지 식별이 가능하다. 반면 M9탐지지에는 단일 색소(agent-sensitive red indicator dye) 만이 침윤되어 있어서 작용제 종류별 식별은 불가능하며 작용제와 접촉 시 매우 예민하게 적색 또는 적갈색으로 변한다. 이 색소는 발암성이므로 M9탐지지 취급시에는 반드시 보호장갑을 착용해야한다. 장점으로는

M8탐지지 보다 반응시간(response time)이 더욱 빠르다.(반응시간 : M8탐지지; 30초, M9탐지지; 즉시)<sup>[9]</sup>.

USAMRICD에서는 M8탐지지를 사용하여 수많은 후보물질(조성물)에 대한 스크리닝 시험<sup>[5]</sup>을 실시하였는데, 수포 및 신경작용제가 보호제 층을 통과할 때 탐지지의 색상변화가 시작되는 시간(onset time)을 측정하는 방식으로 분 단위로 하여 최대 6시간까지 모니터링 하였다. 그 결과 중에서 실제로 미군이 운용하였던 피부보호제 SERPACWA의 경우에 수포작용제 HD, 신경작용제 CD 및 VX에 대한 결과는 Fig. 1과 같다. Fig. 1에서 각 작용제 별로 onset time은 HD가 5.5 시간, GD가 3.65 시간, VX가 2.3 시간으로서, SERPACWA는 HD에 대하여는 보호효과가 비교적 양호하나 VX에 대하여는 상대적으로 보호성능이 저조함을 나타낸다.

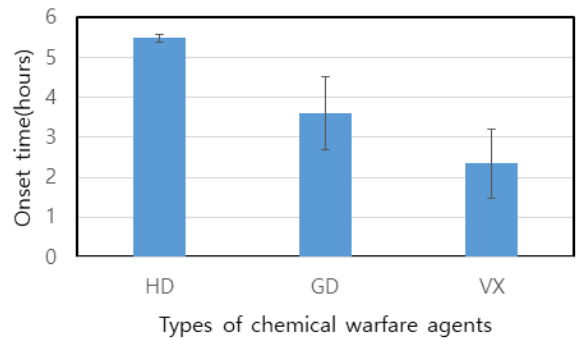


Fig. 1. The results of M8 detection paper study in USAMRICD<sup>[5]</sup>. 100 μl of TSP(SERPACWA) was spreaded onto a test site(2 cm<sup>2</sup>) of M8 paper, then 8 μl of HD, GD, or VX was applied on the site, respectively. The onset time of color change of M8 paper represents the protective efficacy of TSP against the chemical agents penetration. All values are mean ± SD(n = 3)

참고로 피부보호성능을 평가하기 위한 또 다른 in-vitro 시험방법으로서 확산시험(Franz-type diffusion cell test)이 있는데, 생체 피부조직 일정면적을 취하여 피부조직 위에 보호제를 도포하고 그위에 작용제를 가한 후 하단의 수용관에 녹아 나오는 작용제를 HPLC로 정량하는 방법이다. 이 방법의 장점은 보호제와 피부간의 상호작용(보호제가 피부 각질층에 스며들어 새로운 방어막 형성)이 반영된 데이터를 얻는 것인데 탐지지 시험방법에 비하여 생체조직으로부터 오는 개

체별 오차 가능성이 상존하고 무엇보다도 많은 시료를 스크리닝하기는 어려운 방법이므로 주로 후속 연구단계에서 성능 확인을 위하여 사용된다.

따라서 본 연구에서는 M8탐지지보다 반응시간이 더욱 빠른 KM9탐지지를 사용하여 USAMRICD의 실험방법<sup>5)</sup>과 동일한 수준에서 실험을 실시하였다.

### 3. 실험재료 및 방법

#### 3.1 실험재료

PFPF(Fomblin<sup>®</sup> 계열 화합물) 및 PTFE(Polymist<sup>®</sup>, Algoflon<sup>®</sup>)는 Solvay, glycerin은 C.M. Tech, perfluoroalkylethyl phosphate(Flexwet PD30<sup>®</sup>)은 Innovative Chemical Technology, polytrimethyl siloxymethacrylate copolymer(FA4103<sup>®</sup>)은 Dow chemical, Nomcort HK-P<sup>®</sup>는 Nissin Oillio, boron nitride는 Merck, Baycusan 1008<sup>®</sup>은 Covestro사 제품을 각각 사용하였고, KM9 탐지지는 미국의 M9탐지지를 국내업체(한국루베)에서 제조한 것으로 구입하여 사용하였다. Mg(OH)<sub>2</sub>, ethanol, 알긴산나트륨은 국내 제품, tromethamine은 ANGUS Chemical Company, DMMP는 Aldrich 제품을 각각 사용하였다.

#### 3.2 실험방법

피부보호제의 formulation 제조를 목적으로 각 후보 물질들의 균질화 혼합 및 분산을 위하여 Robomixer<sup>®</sup> (high-speed emulsifier/dispenser, T.K PRIMIX, Japan)를 사용하였으며, DMMP penetration에 대한 formulation 차단효과 측정을 위한 실험방법은 다음과 같다.

본 실험을 위하여 Fig. 2와 같은 기구를 제작하였는데 재질은 테프론과 유리로 구성되고 탐지지 뒷면(보호제 반대쪽)의 변색 여부를 확인하기 위하여 반사경을 설치하였다. 일정간격의 원형(지름 16 mm) 구멍이 뚫린 labeling 테이프를 KM9 탐지지에 부착하고 Fig. 2의 기구 상에 고정시킨 다음 탐지지 표면(면적 2 cm<sup>2</sup>)에 formulation 100 µl(또는 점도 조건에 따라 50, 70 µl)를 가하여 표면에 균질하게 잘 바르고 슬라이드글라스로 시료 표면을 깎아내어 일정 두께(0.25 mm)로 유지시킨다. 보호제 층의 안정화 및 평탄화를 위하여 30분 경과 후 유사작용제 DMMP 8 µl를 떨어 뜨리고 탐지지의 변색 여부(onset time-변색 시작시간, 변색 강도)를 관찰하였다.

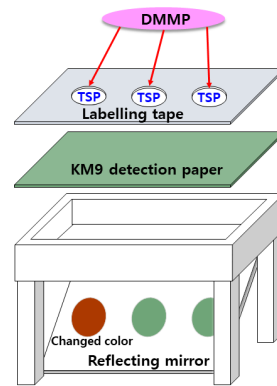


Fig. 2. Experimental apparatus for the test of the protective efficacy of TSP candidates against DMMP penetration

### 4. 실험결과 및 해석

#### 4.1 보호제로서 각종 barrier oil의 성능 비교

대표적인 barrier oil로서 Fomblin 계열 화합물과 glycerin에 대하여 DMMP 보호성능을 비교하였다. 미국 SERPACWA의 주성분인 Fomblin Y25, 친수성 작용기가 도입된 Fomblin HC/OH-1000, Fomblin HC/P2-1000, 그리고 이스라엘 IB1의 주성분인 glycerin 등 총 4종에 대하여 실험한 결과는 다음 Fig. 3과 같다. 탐지지의 onset time과 변색강도를 2시간 동안 관찰한 결과 Fomblin Y25의 경우 DMMP challenging 직후 변색되었으며 이어서 나머지 친수성 Fomblin 2종이 변색되고 glycerin의 경우는 24시간 후에도 변색되지 않았다. 이 결과로부터 DMMP에 대한 보호성능은 glycerin이 가장 우수하며 다음은 친수성 Fomblin HC/P2-1000, Fomblin HC/OH-1000이고 Fomblin Y25의 보호효과가 가장 저조하였다.

유사작용제 DMMP가 비교적 소수성에 가까우므로 친수성 보호제의 효과가 좋은 것으로 해석되며 이어서 Fomblin Y25 계열 화합물과 glycerin의 혼합물에 대하여 실험을 실시하였다.

친수성 glycerin과 Fomblin은 섞이지 않으므로 계면활성제 Flexwet PD30<sup>®</sup>을 첨가하였으며 각 시료의 조성은 다음 Table 3과 같다. MT-119 시료의 경우 glycerin 함량이 가장 낮고 MT-112로 갈수록 glycerin 농도를 점차적으로 증가시켰으며 계면활성제의 농도는 균일하게 유지시켰다. 같은 방법으로 각 조성물에

대한 DMMP 투과 차단효과를 관찰하였는데, glycerin의 농도가 높을수록, 즉 glycerin 농도가 가장 낮은 MT-119의 onset time은 10분, 가장 높은 MT-112의 경우는 100분으로 투과 차단효과가 glycerin 농도에 비례하여 증가됨을 확인하였다.(Fig. 4)

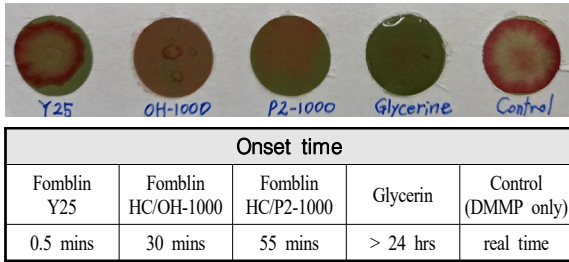


Fig. 3. Color changes of KM9 detection paper. The respective barrier oil (100 µl) was uniformly spreaded over the 2 cm<sup>2</sup> surface area of KM9, and challenged by 8 µl of DMMP. Control means DMMP application without the oil. Then the result was monitored for 24 hours

Table 3. Concentrations of the mixtures of Fomblin Y25 with glycerin (unit : gram)

Component \ TSP	Component							
	MT 119	MT 118	MT 117	MT 116	MT 115	MT 114	MT 113	MT 112
Glycerin	2	4	6	8	10	12	14	16
Fomblin Y25	16	14	12	10	8	6	4	2
Flexwet PD30	2	2	2	2	2	2	2	2

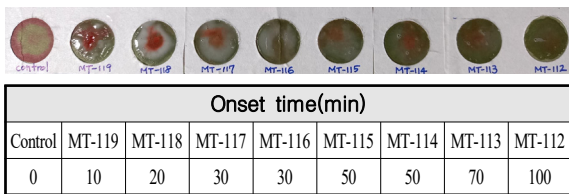


Fig. 4. Color changes of KM9 detection paper. The respective formulation (50 µl) was uniformly spreaded over the 2 cm<sup>2</sup> surface area of KM9, and challenged by 8 µl of DMMP. Control means DMMP application without the formulation. Then the result was monitored for 2 hours

#### 4.2 PTFE 첨가에 의한 barrier oil의 성능 변화

미국 피부보호제 SERPACWA의 경우 PFPE와 PTFE가 1 : 1로 혼합되어 있는데 같은 불소계 오일과 파우더의 배합으로 보호성능을 상승시키는 효과가 있다. 본 연구팀은 예비실험을 통하여 PFPE에 PTFE의 함유량을 증가시킬수록 그와 비례하여 DMMP 투과 차단효과가 증가함을 확인한 바 있다. PTFE는 Table 2와 같이 다양한 종류가 있는데 SERPACWA의 주성분인 Polymist F5A와 Algoflon L206의 보호성능을 비교하기 위하여 3 종류의 Fomblin과 각각 혼합하여 조성물을 제조하고 비교 실험하였다. 별도로 실시된 실험결과에 의하면, PFPE : PTFE의 조성비가 1 : 0.5 이상부터 DMMP 차단 성능이 24시간 이상 유지되었는데 본 실험에서는 2종류의 PTFE를 비교하기 위하여 조성비를 1 : 0.3으로 적용하였고 그 결과는 Fig. 5와 같다.

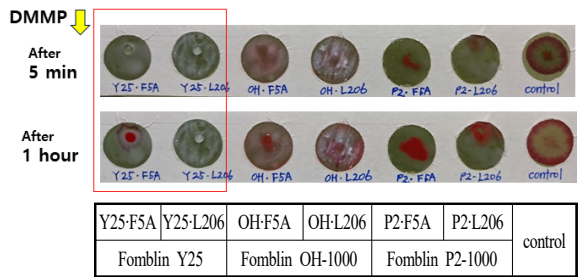


Fig. 5. Color changes of KM9 detection paper. The mixtures(70 µl) of Fomblin with 2 types of PTFE were uniformly spreaded over the 2 cm<sup>2</sup> surface area of KM9, followed by 8 µl of DMMP challenging. Control means DMMP application without the mixture. Then the result was monitored for 1 hour

Fig. 5에서 나타난 바와 같이 Fomblin Y25와 PTFE 조합의 DMMP 차단효과가 가장 우수하였으며, PTFE 중에서도 Polymist 보다는 Algoflon 조합이 더 성능이 우수하였다. 이는 Algoflon의 높은 비표면적과 낮은 bulk density(Table 2)로부터 기인하는 결과로 해석될 수 있다. 그러나 개별적으로는 Fomblin HC/OH-1000, 또는 Fomblin HC/P2-1000 보다 상대적으로 DMMP 차단효과가 떨어졌던 Fomblin Y25가 PTFE와의 혼합물에서는 가장 우수한 결과를 보였는데, 원인은 Fomblin Y25의 경우 PTFE와의 친화성이 높아서 혼합시 응집현상이 거의 없이 매우 고르게 분산되어 균질

화된 크림 형태의 물성을 보이는 현상 때문으로 해석될 수 있다. Glycerin의 경우는 계면활성제 등의 첨가에도 불구하고 PTFE와의 혼합 시 상분리 또는 응집 현상이 나타났기 때문에 이를 해결하기 위하여 각종 첨가제를 사용하여 다양한 혼합실험을 거친 후 다음 스크리닝 시험에 착수하였다.

4.3 피부보호제 조성 선정을 위한 스크리닝 시험

이상의 결과를 바탕으로 신경 및 수포작용제에 대한 효과적인 피부보호제를 개발하기 위하여 각종 후보물질을 포함하는 formulation을 제조하고 스크리닝 시험을 실시한 결과는 Table 4와 같다.

Table 4에서 주요 구성성분은 Fomblin 3종, glycerin, 그리고 PTFE 2종인데 혼합 시 상분리와 침전현상이 발생하여 이를 해결하고자 계면활성제(Flexwet)와 산도보정제(tromethamine)를 사용하였다. Onset time은 KM9 탐지지의 변색이 시작되는 시간으로서 onset time이 늦을수록 보호성능이 우수하며, 총 24개 조성물의 보호성능을 우수한 순서대로 배열하였다(ranking의 괄호 안 숫자). 전반적으로 Fomblin Y25, Fomblin HC/OH-1000, Algoflon L206의 조합이 우수하였고(1번 ~ 6번 조성), 여기에서 Fomblin Y25가 빠지면 성능이 현저하게 저하되었다(18, 19번 조성). 친수성 Fomblin 없이 Fomblin Y25와 PTFE 조합으로도 우수한 성능을 보였으나(7번, 8번 조성), 향후 작용제 제독을 위한 촉매/분해제를 도입할 경우 OH기 등과 같은 친수성 작용기가 존재하여야 하므로 친수성 Fomblin의 첨가가 필요하다. 그밖에 전반적으로 Fomblin HC/OH-1000 포함 조성이 Fomblin HC/P2-1000 포함 조성보다 효과적이었는데, Fig. 3의 결과에 의하면 개별적 단일성분 상태로는 Fomblin HC/P2-1000이 Fomblin HC/OH-1000보다 보호성능이 우수하였던 결과와 상반되는 현상으로서 복합조성 상태에서 일어나는 물성 변화에 기인되는 것으로 추정된다. PTFE의 경우 Algoflon L206이 Polymist F5A보다 보호성능은 일관되게 우수하였는데 Table 2에서의 물성 차이와 Fig. 5의 결과와 일치한다고 볼 수 있다. Glycerin의 경우는 단일성분으로 보호성능이 매우 우수하므로 glycerin의 농도를 높여보고자 하였으나, PTFE 존재 하에서 혼합 가능한 농도는 최대 10 ~ 15 % 수준이어서 glycerin 첨가에 의한 보호성능 향상 효과는 없었다.

따라서 친수성 glycerin을 고농도로 녹일 수 있는 각종 성분을 발굴하여 몇가지 formulation을 제조하고

Table 4. Results of screening test : Protective efficacies of various Fomblin-based formulations against DMMP penetration was evaluated in terms of the onset time of color change of KM9 detection paper

Serial Number (Ranking)	Components for Fomblin-based formulations (Unit : gram)								Results (onset time)
	Y25 <sup>a</sup>	OH <sup>b</sup>	P2 <sup>c</sup>	Gly <sup>d</sup>	F5A <sup>e</sup>	L20 <sup>f</sup>	PD <sup>g</sup>	Tro <sup>h</sup>	
1(1)	12.0	2.0				6.0			>24 hrs
2(1)	10.0	2.0		2.0		6.0			>24 hrs
3(1)	11.0	2.0				7.0			>24 hrs
4(1)	9.0	2.0		2.0		7.0			>24 hrs
5(1)	10.0	2.0			8.0				>24 hrs
6(1)	10.0	2.0				8.0			>24 hrs
7(1)	14.0				6.0				>24 hrs
8(1)	14.0					6.0			>24 hrs
9(2)	8.5		2.0	3.0		6.0		0.5	180 mins
10(3)	11.0		2.0		7.0				120 mins
11(3)	8.5		2.0	3.0	6.0			0.5	120 mins
12(4)	9.0		2.0	2.0	7.0				45 mins
13(4)	9.5		2.0	2.0		6.0		0.5	45 mins
14(4)	10.0		2.0		8.0				45 mins
15(5)	12.0		2.0		6.0				30 mins
16(6)			14.0		6.0				20 mins
17(6)			14.0			6.0			20 mins
18(6)		14.0			6.0				20 mins
19(6)		14.0				6.0			20 mins
20(7)	10.0		2.0			8.0			10 mins
21(7)	9.5		2.0	2.0	6.0			0.5	10 mins
22(8)	10.0		2.0	2.0	6.0				6 mins
23(9)					6.0		14.0		3 mins
24(9)						6.0	14.0		3 mins

(a: Fomblin Y25, b: Fomblin HC/OH-1000, c: Fomblin HC/P2-1000, d: Glycerin, e: Polymist F5A, f: Algoflon L206, g: Flexwet PD30, h: Tromethamine)

DMMP 투과 차단효과를 측정하였다(Table 5). 성분 중에서 알긴산나트륨(sodium alginate)은 일종의 다당류에 속하는 천연 고분자 응집제로서 점착성 및 점도를 증가시키는 식품첨가제로 사용된다. 그밖에 첨가제로서 FA4103<sup>®</sup>은 막형성제, Nomcort HP-K<sup>®</sup>는 겔화제로 사용되었으며, boron nitride는 미세 판상형 구조로 가공하여 향후 촉매/분해제 도입(표면 고정화)을 위한 고분자 plate 역할을 할 수 있도록 조성에 포함시켰고, 화장품 소재로 사용되는 폴리우레탄 계열 분산제인 Baycusan 1008<sup>®</sup>이 사용되었다.

Table 5에서 glycerin과 FA4103, Nomcort HP-K, boron nitride로 구성된 조성물(1번 시료)의 경우 우수한 보호 성능을 나타내었는데, 알맞은 점도의 백색크림 형태로 피부 도포 시에 피부에 친화적이고 지속성이 있는 물리적 특성을 보였으므로 향후 실용화될 가능성이 높다고 볼 수 있다. 또한 glycerin과 알긴산나트륨의 조합(2, 3, 4번 시료)의 경우 점도가 있는 투명한 에멀션 상태로 보호성능이 우수하기 때문에 추가적 연구 대상이다. 그러나 알긴산나트륨이 빠진 조성(5, 6, 7번 시료)의 경우 비교적 고농도의 glycerin임에도 불구하고 저조한 보호성능을 나타내었다.

Table 5. Results of screening test : Protective efficacies of various glycerin-based formulations against DMMP penetration was evaluated in terms of the onset time of color change of KM9 detection paper

Serial Number (Ranking)	Components for glycerin-based formulations (Unit : gram)									Results (onset time)
	Gly <sup>a</sup>	SA <sup>b</sup>	FA <sup>c</sup>	HK <sup>d</sup>	BN <sup>e</sup>	BC <sup>f</sup>	BM <sup>g</sup>	ET <sup>h</sup>	H <sub>2</sub> O	
1(1)	15.0		1.9	1.2	1.9					>24 hrs
2(1)	8.0	0.5							11.5	>24 hrs
3(1)	3.5	1.0							15.5	>24 hrs
4(1)	2.0	0.5							17.5	>24 hrs
5(2)	7.6			1.4		4.0	4.0	2.0	1.0	30 mins
6(2)	7.0			2.0		4.0	5.0	2.0		30 mins
7(2)	7.0			2.6		4.0	5.0	1.4		30 mins

(a: Glycerin, b: Sodium alginate, c: FA4103, d: Nomcort HK-P, e: Boron nitride, f: Baycusan 1008, g: Boron nitride + Mg(OH)<sub>2</sub>, h: Ethanol)

## 5. 고찰

미국 USAMRICD의 실험결과(Fig. 1)에 의하면 미군에서 운용되어온 피부보호제 SERPACWA의 onset time이 실작용제의 경우 모두 6시간 이내로 밝혀진 바 있다(Fig. 1)<sup>[9]</sup>. 본 연구에 적용된 실험방법은 USAMRICD 보고서의 실험방법과 거의 동일함에도 불구하고 onset time이 24시간 까지 도달하는 다수의 formulation이 발굴되었는데, 이들이 실제로 SERPACWA보다 월등히 우수한지 여부는 실작용제 실험을 통하여 검증되어야 할 것으로 판단된다. 작용제의 보호제층(인체 피부 포함) 투과 특성은 작용제의 분자량, 녹는 점, 끓는 점, 휘발성, 용해도 등 다수의 요인에 의해 결정되지만 가장 중요한 요인으로는 친수성/소수성을 결정하는 octanol/water 분배계수( $K_{ow}$ )이다. 즉 Log  $K_{ow}$  값이 클수록 소수성이 강하고 이 경우 보호제 층이나 피부를 잘 통과할 것으로 예상된다. 수포작용제 HD의 경우 Log  $K_{ow}$  값이 2.41 ~ 2.55, 신경작용제 GD의 경우 1.78, 신경작용제 VX의 경우 2.09로 유사작용제 DMMP의 0.96 보다 모두 높다<sup>[10]</sup>. 그러므로 본 연구의 후속으로 실작용제 시험평가가 필요하다고 판단된다.

## 6. 결론

신경 및 수포작용제에 의한 피부 오염을 효과적으로 예방할 수 있는 피부보호제(Topical Skin Protectant: TSP)를 개발하기 위하여, 다양한 후보물질의 조합으로 이루어진 formulation에 대한 스크리닝 시험을 실시한 결과 Fomblin-based formulation 8종(Table 4의 serial No. 1 ~ 8번), glycerin-based Formulation 4종(Table 5의 Serial No. 1 ~ 4번)을 최초로 발굴하였다. 향후 후속 연구로서 실험동물의 피부조직 표면에서의 보호성능을 비교하여(*in-vitro* diffusion cell test) 가장 우수한 formulation을 선별하고 이어서 신경(GB, VX) 및 수포작용제(HD, L)를 사용하여 보호성능을 검증할 예정이다.

## 후 기

본 연구는 국방과학연구소의 연구비(과제명: rTSP제 제 피부 보호 및 제독제 개발) 지원을 받아 수행되었

으며 기술적으로 도와주신 국방과학연구소 Chem-Bio 기술센터에 감사 드립니다.

## References

- [1] Frederick R., "Textbook of Military Medicine," Published by the Office of Surgeon General Department of Army, USA, pp. 141, 1997.
- [2] J. Millerioux, et al., "Evaluation of *in vitro* Tests to Assess the Efficacy of Formulations as Topical Skin Protectants against Organophosphorus Compounds," *Tox. in Vitro*, Vol. 23, pp. 127-133, 2009.
- [3] J. Millerioux, et al., "*In vitro* Selection and Efficacy of Topical Skin Protectants against the Nerve Agent VX," *Tox. in Vitro*, Vol. 23, pp. 539-545, 2009.
- [4] Bignon C., et al., "Barrier Cream Based on CeO<sub>2</sub> Nanoparticles Grafted Polymer as an Active Compound against the Penetration of Organophosphates," *Chemico-Biological Inter.*, Vol. 267, pp. 17-24, 2017.
- [5] Ernest H. Braue, Jr., "Development of an Active Topical Skin Protectant," USAMRICD-TR-16-03, pp. 1-180, 2016. 2.
- [6] Dahir S., et al., "Dermostyx (IB1)-High Efficacy and Safe Topical Skin Protectant against Percutaneous Toxic Agents," *Chemico-Biological Inter.*, Vol. 267, pp. 25-32, 2017.
- [7] Kadar T., et al., "A Topical Skin Protectant against Chemical Warfare Agents," *Israel Med. Ass. J.*, Vol. 5, pp. 717-719, 2003. 10.
- [8] Ophir N., et al., "Using the Skin Protective Lotion IB1 as a Substitute for Chemical Protective Gloves," *Am. J. Emer. Med.*, Vol. 34, pp. 1986-1990, 2016.
- [9] Sandra L. Fox, et al., "Emergency First Responders' Experience with Colorimetric Detection Methods," Idaho National Laboratory U.S. Department of Homeland Security Under DOE Idaho Operations Office Contract DE-AC07-05ID14517, pp. 1-33, 2007. 10.
- [10] SHANNON L., et al., "Review of Chemical Warfare Agent Simulants for the Study of Environmental Behavior," *Critical Rev. in Environ. Sci. and Tech.*, Vol. 38, pp. 112-136, 2008.