

사람과 토끼에서 행한 화장품의 면포형성능력 평가*

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실
명 기 범

= Abstract =

Assessment of Comedogenicity of Cosmetics in Humans and Rabbits

Ki Bum Myung

Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

Cosmetics that are moderately to strongly comedogenic in the rabbit ear model test have been found to be capable of inducing comedones in human model.

In humans the test cosmetics were applied under occlusion for 4 weeks to the scapular region of young adults. The degree of follicular hyperkeratosis was assessed by a noninvasive skin surface biopsy technique, employing a fast-setting cyanoacrylate adhesive to remove the follicular content.

The rabbit model was more sensitive than the human. The test materials were applied once every day for 2 weeks onto the ventral surface of ear just external to ear canal. Excised tissue was thus immersed in water at 60°C for 2 minutes, yielding a sheet of epidermis with microcomedones attached.

The magnitude of follicular hyperkeratosis was assessed under the stereomicroscope. High correlation between assay results of comedogenicity in humans and rabbits was found. So, it was concluded that rabbit ear assay is a simple and rapid method to assess the comedogenicity of cosmetics and other contactants.

서 론

좌창이 남자에서 보다 여자에서 경하게 나타나지만 남자에서 대부분 20대중반 이전에 사라지는데 반하여 여자에서는 20대 후반 이후까지 지속되는 경우가 많으며 또한 사춘기에 좌창이 없었던 여자에서 성년기에 발생되는 경우가 많다. Kligman과 Mills¹⁾는 성인여성에서 발생하는 경증의 좌창은 매일 사용하는 화장품에 기인하며 이를 화장품좌창이라 하였다.

좌창의 발생기전은 주로 사춘기이후 남성호르몬의 증가로 피지선의 기능이 항진되어 피지 분비가 증가되고 피지내 triglyceride로부터 피부상의 주균인 *Propionibacterium acnes*의 지방분해에 의하여 유리된 자유지방산이 화학적 자극제로 작용하여 모낭주위의 염증성 병변을 일으키는 것으로 간주되고 있다²⁻⁹⁾. 피부가 화학적 자극제에 장기간 노출되면 표피의 적응과정으로 극세포증과 과각화증이 생긴다¹⁰⁾. 모낭누두상피는 많은 점에서 표피와 유사하게 행동하므로 모낭관내

*본 논문의 요지는 1988년 10월 대한피부과학회 제40차 추계학술대회에서 발표하였음.

의 화학적 자극물질이 모낭벽의 극세포증과 과각화를 유도할 수 있다고 생각된다. 그러나 해부학적인 요인에 의하여 모낭내에서 과도하게 형성된 각질이 빨리 배출되지 못하므로 해서 면포가 형성된다¹¹⁾.

좌창은 피지에서 유리된 자유지방산외에 외부접촉 물질에 의하여 발생할 수 있으며 특히 염화 탄화수소¹²⁾, 유지방¹³⁾¹⁴⁾, 콜타르¹⁵⁾ 및 이들의 유도체는 강한 좌창 유발시킬 가능성이 있다.

약한 면포형성능력이 있는 물질로 사람에서 면포를 유도하기란 쉽지않다. 왜냐하면 강한 면포형성능력이 있는 물질이라도 사람에서 면포를 유도하기 위해서는 수주내지 수개월을 요하며 그것도 단지 현미경적으로만 확인할 수 있기 때문이다¹⁶⁾. 그러므로 모낭구조가 사람과 유사하고 사람에 비해 민감한 반응을 보이는 토끼 외이피부를 흔히 모델로 사용한다¹⁷⁾. 그러나 사람에서 국소도포제로 좌창을 유도함에 있어 30세미만의 젊은 성인에서 좌창 호발부위인 얼굴과 상배부에 적절한 농도의 국소도포제를 지속적으로 밀봉함으로써 4~6주내에 면포를 유도할 수 있으며¹⁸⁾, Kaidbey와 Kligman¹⁵⁾은 이와같은 방법으로 3주간 콜타르를 도포하여 좌창양발진을 유발할 수 있었다.

실험적으로 면포를 유도한후 종전에는 조직을 생검하여 광학현미경하에서 병변의 단면만을 관찰하여 면포진체를 관찰할 수 없고 관찰자에 따라 상이한 결과를 얻을 수 있으므로 부정확 하였으나 최근 피부표면생검¹⁹⁾ 및 표피분리생검²⁰⁾ 방식을 도입함으로써 면포를 생체내에서 존재하는 상태로 입체적으로 관찰할 수 있게 되었다. 거의 대부분 성인 여성이 화장품을 사용하고 있으며 좌창환자가 다대하므로 저자는 피부표면생검과 표피분리생검 방법으로 흔히 쓰이는 안면용 화장품들이 어느정도 면포형성능력이 있는지를 가늠해보고 토끼에서의 양성반응이 사람에서 면포를 형성할 수 있는 능력과 얼마나 밀접한 연관성이 있는지를 점검하여 화장품의 면포형성능력검사로서 토끼모델의 유용성을 알아보고저 본 실험을 시행하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험대상

좌창이 없는 건강한 성인 24명과 3kg의 젊은 일본 흰색 집토끼 48마리를 실험대상으로 하였다.

2. 실험물질

국내에서 널리 쓰이는 상표의 안면용 화장품인 스킨로션, 밀크로션, 콜드크림, 마싸지크림, 뉴트리언트크림, 크린싱크림, 화운데이션, 콤팩트등 8종을 구입하였다.

3. 면포의 유도

토끼외이도에 가까운 귀의 복측에 유리막대를 이용하여 화장품을 희석하지않은 상태로 잘 문질러 1일 1회 2주간 도포하였다. 각 실험물질당 3마리의 토끼를 이용하였으며 한쪽 귀에 실험물질을 도포하고 반대편 귀는 대조부위로 삼았다. 도포개시 2주후에 생검하였다. 사람에서는 면포유도를 위하여 양쪽 견갑부위에 각각 4cm² 넓이를 잘지워지지않는 것으로 2개씩 표시한후 한쪽 부위는 대조부위로 하고 반대편 쪽을 실험부위로하여 검사물질 0.2ml를 잘 펴서 바른후에 솜으로 얇게 덮고 비투과성 플라스틱 테이프로 밀봉하였다. 실험물질은 4주간 매주 월, 수, 금요일에 도포하고 도포개시 4주후에 cyanoacrylate를 이용하여 피부표면생검을 시행하였다.

4. 입체현미경적 관찰

실험물질을 2주간 도포후 토끼귀의 연골상부의 피부를 길이 3cm 정도의 장방형 피부조직을 분리하여 60℃ 물에 2분간 담근후 안과용 감자를 사용하여 모낭각화물질이 붙어있는 완전한 표피를 분리하였다. 분리한 표피를 밀부분이 상방으로 향하게 하여 슬라이드 위에 놓고 공기중에서 마르게한후 입체현미경하에서 면포를 관찰하였다. 조직은 포매시키지않고 마른 상태에서 장기간 보관할 수 있다. 이러한 방법은 일상적인 조직검사에 비해 광범위한 부위를 전체적으로 관찰할 수 있다. 사람에서는 실험물질을 4주간 밀봉도포한 견갑부의 피부를 에테르로 깨끗이 닦고 강력접착제인 cyanoacrylate를 한방울 떨어뜨린후 유리슬라이드를 접착제위에 놓고 가볍게 누른후 30~40초후에 슬라이드를 피부에서 떼면 각질층과 더불어 모낭내용물(미세면포)은 연모를 싸고있는 원통형 혹은 구형의 각질응집체로 떨어져 나온다. 응고된 접착제도 투명하므로 생체로부터 분리된 조직을 육안과 현미경하에서 직접 관찰할 수 있다. 검사물질의 면포형성능력의 정도는 면포의 크기와 비례하므로 이상의 과정을 통하여 얻은 조직들을 입체현미경하에서 관찰하여

Table 1. Criteria for the comedogenic potential

Grade	Microscopic findings
0	No horny mass in the follicle
1	Small horny cylinder, involving at least half of the follicles
2	Moderately sized horny masses over most of the field
3	Large, globoid microcomedones over the entire field(not all were of maximum size, but every follicle has many horny impaction)

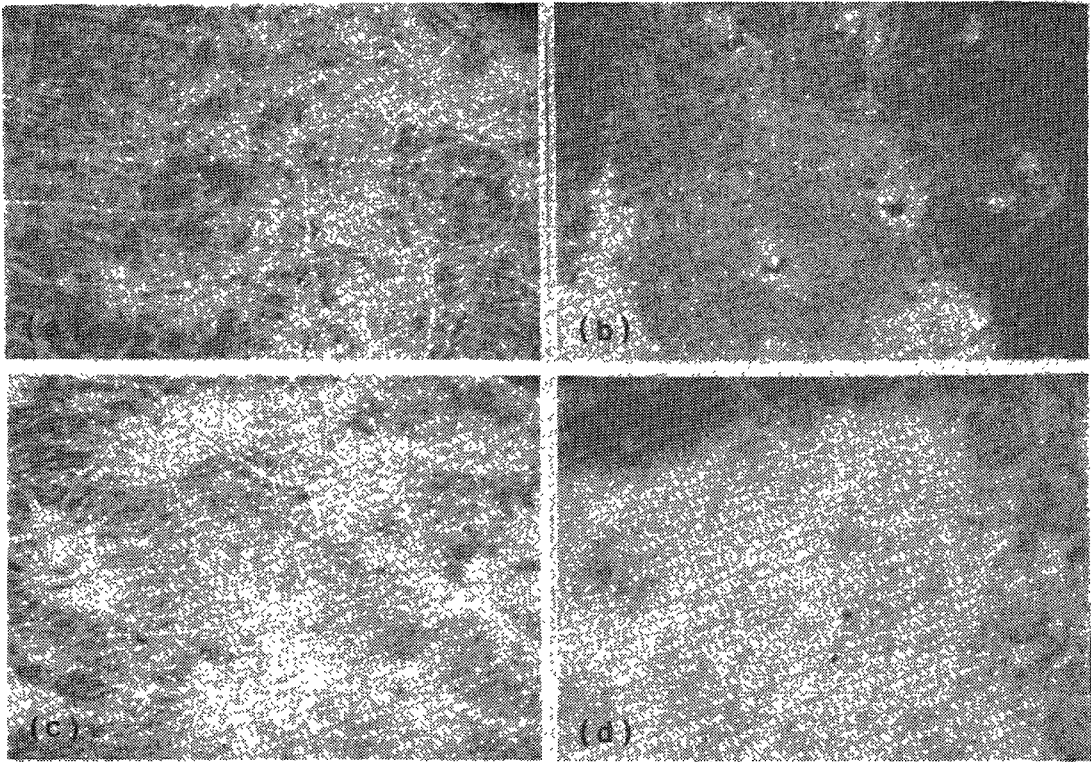


Fig. 1. Comedones in rabbit model. (a) Untreated, normal. No evidence of accretion around fine hairs. (b) Grade 1 comedogenicity(massage cream). Small horny cylinder. (c) Grade 2 comedogenicity(milk lotion). Moderately sized horny masses in tree-like forms. (d) Grade 3 comedogenicity(foundation). Dense globes of horny impaction($\times 8$).

grade 0에서 3까지 4등급으로 나누어 판정하였다(Table 1). 입체현미경하에서 grade 3인 경우 육안으로도 면포를 확인할 수 있었다.

실험 성적

실험물질을 도포하지않은 대조군에서는 토끼와 사람에서 공히 모낭각화를 관찰할 수 없었다. 토끼실험에서 모든 화장품이 grade 1에서 grade 3까지 양성반응을 보였으며(Fig. 1) 사람에서는 grade 0에서 grade

2를 보여(Fig. 2), 토끼에서 사람보다 더 민감한 반응을 보였다. Grade 1에서는 grade 2와 3에서 보다 직경이 작은 원통형 각질이 연모주위에 형성되어 있었고 반응도가 높을 수록 면포의 직경이 증가함을 관찰할 수 있었다. Grade 2인 경우 면포하방에 수지상돌출을 볼 수 있는 반면에 grade 3에서는 면포의 표면이 편평하고 전체적으로 구형을 나타내었다.

Table 2에서 보는 바와 같이 8종의 화장품이 면포 형성능력에 있어서 사람과 토끼 사이에 좋은 연관성이 있으나 사람에서 토끼보다 덜 민감하였다. 토끼에서

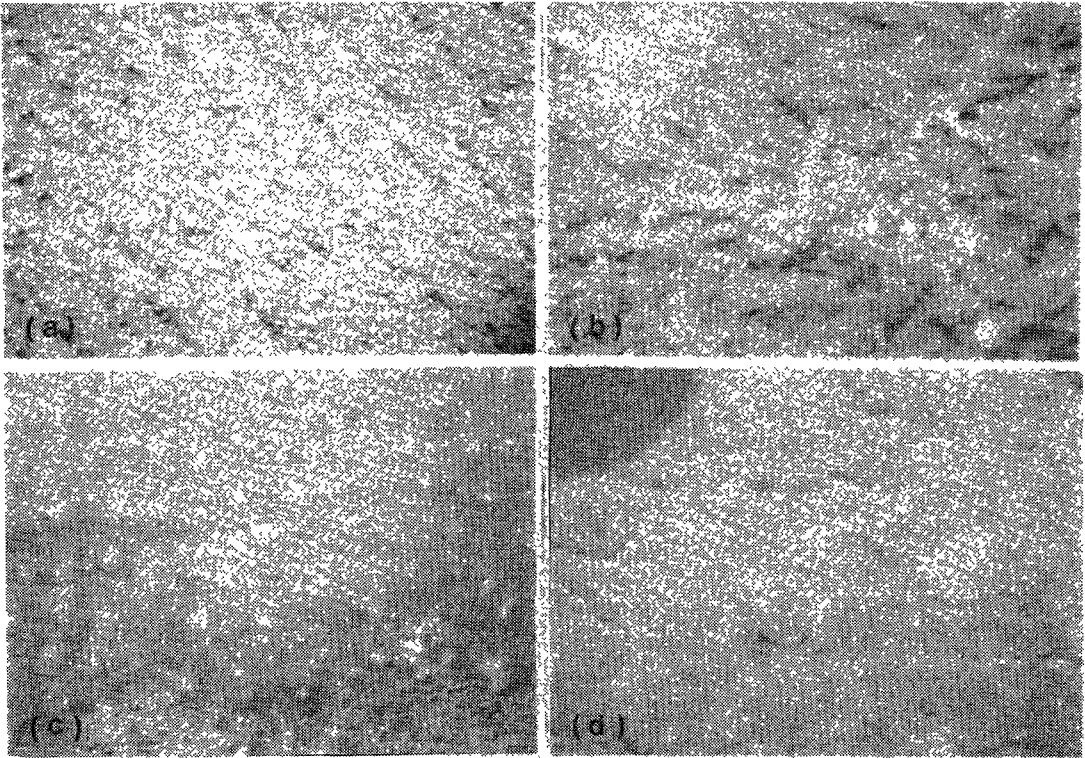


Fig. 2. Comedones in human model. (a) Untreated, normal. No microcomedones are seen. (b) Grade 1 comedogenicity (skin lotion). Slender horny cylinder around vellous hair. (c) Grade 2 comedogenicity (foundation). Moderately sized horny masses ($\times 8$). (d) Higher magnification of one of microcomedones in figure (c) ($\times 20$).

Table 2. Comparison of human and rabbit assays

Cosmetics	Rabbits							Human			
	control	1	2	3	4	5	6	control	1	2	3
Skin lotion	0	1	2	2	2	1	1	0	1	1	1
Milk lotion	0	2	2	2	2	1	3	0	1	1	0
Cold cream	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Massage cream	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Nutrient cream	0	3	2	2	2	2	2	0	1	1	1
Cleansing cream	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Foundation	0	3	3	3	3	2	3	0	1	1	2
Compact	0	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0

grade 1인 화장품은 사람에서 좌창형성능력이 없었으며 토끼에서 grade 2 이상인 화장품은 사람에서 항상 면포형성능력이 있었다. 8종의 화장품중 화운데손, 영양크림, 밀크로손 순으로 면포형성 능력이 높았다.

고 찰

좌창을 일으키는 많은 요소중에서 가장 중요한 역할을 하는 것은 성호르몬이므로 좌창은 주로 사춘기에

발생한다. 성호르몬중 특히 남성호르몬이 주된 역할을 하며 남성호르몬은 피지선을 자극하여 피지분비를 촉진시키고 피지에 의하여 면포가 형성된다²¹⁾. 좌창에서 면포형성과 모낭주위의 염증은 피지에서 기원한 피부 표면지방층 자유지방산에 의하여 야기된다고 여겨지고 있다. 지방분해능력이 있는 피부의 상주균인 *Propionibacterium acnes*에 의하여 피지내 triglyceride에서 유리된 자유지방산이 화학적 자극물질로 작용하여 모낭벽의 과각화를 유도하고 과도하게 생성된 각질이 빨리 배출되지 못함으로써 면포가 형성된다²⁻¹¹⁾. 실제로는 자유지방산 뿐만아니라 사람의 피지를 구성하는 주요 성분의 대부분은 면포형성능력이 있으며 특히 C₁₆과 C₁₈ 지방이 면포형성능력이 높다²²⁾.

좌창은 피지외에 여러가지 외부접촉물질에 의하여 야기될 수 있으며 흔히 알려진 물질로는 포마드¹³⁾, 타르¹⁵⁾, 부실피질호르몬¹⁸⁾, 염산탄화수소¹²⁾ 및 화장품등이 있다. 타르와 염화탄화수소는 강한 면포형성능력이 있으며 이들에 의한 좌창은 주로 이러한 물질을 취급하는 직업을 갖은 사람에서 발생한다. 화장품은 타르나 염화탄화수소에 비하여 면포형성능력이 훨씬 약하지만 장기간 계속 도포함으로써 폐쇄성 면포가 장기간 지속될 수 있고 특히 좌창의 과각력이 있거나 현증이 있는 환자에서 좌창이 심해질 위험성이 있다.¹⁶⁾. 화장품에 의한 좌창은 주로 20세와 50세 사이에서 발생하지만 20대와 30대에서 가장 큰 문제가 된다¹⁾. 병변이 작게 나타나는 것이 특징이며 발생부위도 안면에 국한된다. 주로 작은 면포로서 대부분이 폐쇄성 면포이다. 일반적으로 면포가 숫적으로 적으며 산재해 있다. 그러나 소수의 환자에서는 군집되 있거나 때로는 작은 구진과 농포가 생기기도 한다. 병변은 주로 턱에 집중되어 나타나며 뺨에도 생기지만 이유는 알 수 없으나 이마에 생기는 경우는 거의 없다. 많은 환자에 10대에 좌창이 생겨서 치유되거나 혹은 부분적으로 호전된 수년후에 병변이 재발되는데 이때 병변은 비교적 소형이다. 좌창환자가 병변을 감추기 위하여 더욱 화장품 많이 쓰게되고 때로는 면포형성능력이 더 큰 화장품으로 바뀌 쓸 수도 있다. 같은 연령의 남자에서 생기지않는 지속성 경증의 면포성 좌창이 여자에 존재하며 화장품을 바른 부위에 국한되어 나타나는 점으로 화장품이 좌창을 유발할 수 있다는 증거가 될 수 있다. 그러나 화장품은 아주 약한 좌창 원인물질이기 때문에 수년간 사용한 후에 문제가 야기된다. 화장품이 좌창의 원인이 될

수있음을 입증하기 위해 사람을 대상으로 면포형성능력 검사를 시행할 경우 장기간에 걸쳐 실험대상으로 선택된 사람들이 고통을 받게되므로 실험상 제약이 따르게 된다. 이러한 제한을 극복하기 위하여 사람의 모낭과 피지선의 구조와 유사한 모피지선을 갖고있는 토끼의 귀를 이용하게 되었다. Adams 등²³⁾이 처음으로 심한 직업성 좌창을 일으키는 물질들을 토끼귀에 도포하면 항상 모낭각화가 유발됨을 보고한 이래 Kligman과 Katz¹⁷⁾는 면포형성능력이 비교적 약한 물질의 면포형성능력을 검정하는데 널리 쓰이고 있다. 그러나 토끼귀가 사람피부에 비해 훨씬 민감하므로 토끼모델에서 얻은 결과가 사람에게도 유용한지에 대한 의문이 제기되었다. Kligman 등²²⁾은 토끼귀분석에서 강한 면포형성능력이 있는 물질은 사람에서도 면포를 형성할 수 있다고 하였으나 저자는 면포형성능력이 약하다고 알려져 있으나 널리 사용되고 있는 화장품이 좌창을 악화시키거나 유발할 수 있는 능력이 있는지 여부와 토끼에서의 양성반응이 사람에서 면포를 형성할 수 있는 능력과 얼마나 밀접한 연관성이 있는지를 알아본 결과 토끼에서 중등도(grade 2) 혹은 고도(grade 3)의 면포형성능력이 있는 물질은 사람에서도 토끼보다는 낮지만 면포형성능력이 있음을 알 수 있었다. 그러므로 사람을 대상으로 면포형성능력검사를 시행할 경우 긴 시간을 요하고 생리적 제한도 있으므로 토끼를 이용한 검사로 대처할 수 있음을 알 수 있었다.

토끼에서 grade 1인 화장품은 사람에서 면포형성능력이 거의 없었다. 그러나 이러한 화장품은 무한정도로 매일 사용되며 또한 안면의 모피지모낭은 타부위의 모피지모낭보다 크고 민감한 반응을 보이므로 토끼에서 grade 1이라고 사람에서 완전히 안전하다고는 할 수 없다. 또한 여자들은 매일 얼굴에 한가지 이상의 화장품을 바르므로 화장품 상호간의 상승작용도 일어날 수도 있다. 특히 좌창이 생기기 쉬운 소질을 갖고 있는 사람에서는 토끼에서 grade 1의 화장품 사용에도 유의하여야 하리라고 생각된다.

나이가 많을 수록 과민성이 감소하므로 60세이상인 사람은 화장품으로 인한 좌창발생의 우려는 없다하겠으나 사춘기이후 중년에 이르는 연령층에서는 화장품 사용으로 인한 좌창발생의 가능성에 유념해야 하며 특히 사춘기에서 위험성이 가장 높음을 염두에 두어야 한다²⁴⁾. 모낭이 여자에서 보다 남자에서 크기때문에 화장품을 동일하게 사용할 경우 좌창이 악화되거나

생길 가능성은 남자에서 높다. 면포형성능력이 있는 물질은 햇빛에 의하여 면포형성능력이 증가되므로 옥외에서 활동이 많은 사람은 특히 화장품사용에 세심한 배려가 요구된다²⁵⁾. 어떤 화장품이 더 강한 면포형성능력이 있는지는 정확히 알 수 없으나 일반적으로 지용성인 glycol이 수용성인 glycol보다 그리고 자유지방산이 알코올 보다 강하다²⁶⁾. 피부에 매끄럽고 부드러운 느낌을 주기위하여 화장품에 흔히 isopropyl palmitate, isopropyl isoestearate, butyl stearate, isostearyl neopentanoate, myristyl myristate, decyl oleate, octyl stearate, octyl palmitate, isocetyl stearate, lanolin유도체등이 쓰이는데 이들은 지방산의 유도체로서 쉽게 유화되어 피부내로 침투가 용이하여 면포를 형성할 수 있다²⁶⁾. Fulton등²⁷⁾은 좌창환자에서 잠정적으로 보습제가 필요할 경우 면포형성능력이 적은 petrolatum이나 mineral oil을 권장하고 있다. 볼연지에 쓰이는 D & C red pigment(타르제제)도 면포형성능력이 있어 적색 볼연지를 계속 사용하는 이에서 협골부위에 좌창이 발생할 수 있다²⁷⁾.

화장품이 사람에서 좌창발진을 일으킬 수 있는 가능성이 있으므로 좌창의 현증환자나 과거력이 있는 사람에게 화장품사용을 최소화할 것을 권고하지만 일부 사람에게는 이러한 권고가 심리적으로 불가능하기 때문에 이런 사람들을 위하여 좌창 유발성이 없는 화장품의 개발이 필요하다. 저좌창유발성 화장품을 개발함에 있어 구성성분이 면포형성능력이 있다고해서 꼭 제외시킬 필요는 없다고 본다. 이러한 물질의 농도가 중요하기 때문이다. 가장 중요한 것은 최종적으로 생산된 제품의 면포형성능력 이다. 기존의 화장품은 물론 새로 개발된 화장품의 판매전 안전성검사로서 면포형성능력을 측정함에 있어 토끼를 이용한 분석이 간단하고 신속한 방법이라고 생각된다.

결 론

화장품의 면포형성능력을 알아보고 토끼에서의 양성반응물질이 사람에서 면포를 형성하는 강도와 얼마나 밀접한 연관성이 있는지를 알아보고져 국내에서 흔히 쓰이는 8종의 화장품을 토끼귀에 1일 1회 2주간 도포한 후 표피분리생검을 실시하고 동종의 화장품을 사람의 배부에 1주 3회 4주간 밀봉도포한 후 피부표면생검 방법으로 조직을 취하여 입체현미경하에서 비

교관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 8종의 화장품중 화운데손, 영양크림, 밀크로손, 스킨로손, 콤팩트 순으로 면포형성능력이 강하였다.

2) 토끼에서는 grade 1 내지 grade 3의 면포형성을 보였으며 사람에서는 grade 0 내지 grade 2의 면포형성을 보여 토끼가 사람보다 민감하였다.

3) 토끼가 사람보다 한단계 높은 면포형성반응을 보였으나 이들 두 실험대상에서 보인 반응 사이에는 깊은 연관성이 있었다.

이상의 결과로 화장품과 같이 비교적 면포형성 강도가 낮은 피부접촉물질의 면포형성능력을 감정하는데 토끼를 이용한 분석이 신빙성 있으며 간단하고 신속한 방법이라는 결론을 얻었다.

References

- 1) Kligman AM and Mills OH : *Acne cosmetica*. *Arch Dermatol* 1972 : 106 : 843
- 2) Nicolaidis N and Wells GC : *On the biogenesis of free fatty acids in human skin surface fat*. *J Invest Dermatol* 1957 : 29 : 243
- 3) Kirschbaum JO and Kligman AM : *The pathogenetic role of corynebacterium acnes in acne vulgaris*. *Arch Dermatol* 1963 : 88 : 832
- 4) Freinke RD : *The origin of free fatty acids in sebum. I. Role of coagulase negative staphylococci*. *J Invest Dermatol* 1968 : 50 : 186
- 5) Reisner RM, Silver DZ, Puhvel M, and Sternberg TH : *Lipolytic activity of corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1968 : 51 : 190
- 6) Reisner RM and Puhvel M : *Lipolytic activity of staphylococcus albus*. *J Invest Dermatol* 1969 : 53 : 1
- 7) Kellum RE and Strangfeld K : *Triglyceride hydrolysis by corynebacterium acnes in vitro*. *J Invest Dermatol* 1969 : 52 : 255
- 8) Kellum RE, Strangfeld K, and Ray LF : *Acne vulgaris. Studies in pathogenesis*. *Arch Dermatol* 1970 : 101 : 41
- 9) Straus JS and Pochi PE : *Intracutaneous injection of sebum and comedones. Histological observation*. *Arch Dermatol* 1965 : 92 : 443
- 10) McOsker DE and Beck LW : *Characteristics of accommodated(hardened) skin*. *J Invest Dermatol* 1967 : 48

- 11) Kanaar P : *Follicular keratogenic properties of fatty acids in the external ear canal of rabbit. Dermatologica* 1971 : 142 : 14
- 12) Shelley WB and Kligman AM : *The experimental production of acne by penta-and hexachloronaphthalenes. Arch Dermatol* 1957 : 75 : 689
- 13) Plewig G, Fulton JE, and Kligman AM : *Pomade acne. Arch Dermatol* 1970 : 101 : 580
- 14) Berlin C : *Acne comedo in children due to paraffin oil applied on the head. Arch Dermatol* 1954 : 69 : 683
- 15) Kaidbey KH and Kligman AM : *A human model of coal tar acne. Arch Dermatol* 1974 : 109 : 212
- 16) Mills OH and Kligman AM : *Acne detergicans. Arch Dermatol* 1975 : 111 : 65
- 17) Kligman AM and Katz AG : *Pathogenesis of acne vulgaris I : Comedogenic properties of human sebum in external ear canal of the rabbit. Arch Dermatol* 1968 : 98 : 53
- 18) Plewig G and Kligman AM : *Induction of acne by topical steroid. Arch Dermatol Forsch* 1973 : 247 : 29
- 19) Marks R and Dawber RPR : *Skin surface biopsy : An improved technique for the examination of the horny layer. Br J Dermatol* 1971 : 84 : 117
- 20) Kligman AM and Kwong T : *An improved rabbit ear model for assessing comedogenic substances. Br J Dermatol* 1979 : 100 : 699
- 21) Rong HR and Zakon SJ : *Effect of androgen on sebaceous glands of the human skin. Arch Dermatol and Syph* 1943 : 48 : 601
- 22) Kligman AM, Wheatley VR, and Mills OH : *Comedogenicity of human sebum. Arch Dermatol* 1970 : 102 : 267
- 23) Adams EM, Irish DD, Spencer HC, and Rowe VK : *The response of rabbit skin to compounds reported to have caused acneiform dermatitis. Industrial Medicine* 1941 : 10 : 1
- 24) Mills OH and Kligman AM : *A human model for assessing comedogenic substances. Arch Dermatol* 1982 : 118 : 903
- 25) Mills OH, Porte M and Kligman AM : *Enhancement of comedogenic substances by ultraviolet radiation. Br J Dermatol* 1978 : 98 : 145
- 26) Fulton JE, Bradley S, Aquidez A, and Black T : *Non-comedogenic cosmetics. Cutis* 1976 : 17 : 344
- 27) Fulton JE, Pay ST, and Fulton III JE : *Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. J Am Acad Dermatol* 1984 : 10 : 96