

경피흡수제제용 점착제의 기술동향

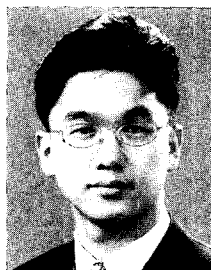
신 진 섭 · 김 중 현

1. 서 론

점착제 (pressure sensitive adhesive)는 일시적인 접착, 일반적으로 영구 점착에 대하여 사용되는 말로 특징으로는 물, 용제, 열 등을 사용하지 않고, 상온에서 단시간 약간의 압력을 가해준 것만으로 점착할 수 있고 또 응집력과 탄성을 지니고 있으므로 강하게 점착하는 반면, 경질의 평활면에서는 떼어낼 수도 있다. 다만 후처리에 의하여 영구 점착이 되는 것이 있다고 정의되어진다.¹ 1840년대 이후에 처음으로 특허로 등록되었으며 그 이후로 산업용 및 소비재용으로 많이 사용되기 시작하였다. 1899년에 이르러 산화아연 (II) (zinc-oxide)가 함유된 천연 고무를 의료용으로 Johnson & Johnson사가 처음으로 의료용 테이프로 사용하기 시작하였다.² 초기 점착제는 점착 레진이 쉽게 산화되어서 지속성이 떨어지는 단점을 가지고 있었다. 1934년에 Hercules Powder Company에서 점착지속성을 향상시킨 수소화된 로진을 개발하였다. 천연고무의 단점을 극복한 가황된 식물성 오일, 에스테르 레진, 폴리부텐을 성분으로 하는 폴리이소부텐 점착제가 제 2차 세계 대전 중에 개발되었다.³ 1960년대 이르러 폴리아크릴, 폴리비닐 에테르가 병원용 테이프로 개발되어졌다. 그 후에는 낮은 피부 거부감으로 인해 의료용 점착제 시장에서 아크릴계 고분자가 주종을 이루었다. 1950년 이후로 여러 가지 고분자가 점착제로 개발되었고 최근에 실리콘 점착제가 개발되었다. 최근에는 기존의 일반적인 점착제 용도인 테이프 및 라

벨에 이용되는 것 이외에 여러 가지의 특수목적으로 개발된 많은 종류의 점착제 개발되어 지고 있으며,⁴ 이러한 예증의 하나가 경피 약물전달 시스템으로의 응용이다.

지금까지 약물성분의 투여방법은 대개 경구투여, 주사투여, 근육내 또는 정맥내투여, 장내 또는 구강내의 점막투여 등이 사용되어 왔으며, 그중에서도 경구투여가 가장 광범위하게 적용되어져 왔다. 그러나 경구투여의 경우에는 약물의 농도가 약물의 효과



신진섭

1998 연세대학교 화학공학과(공학사)
2000 연세대학교 화학공학과
(공학석사)
2000~ 현재 연세대학교 화학공학과
박사과정



김중현

1978 연세대학교 화학공학과(공학사)
1982 연세대학교 화학공학과(석사)
1986 Lehigh University 화학공학과
(공학박사)
1986~ 1987 Emulsion Polymers Institute
선임연구원
1987~ 1989 Morton Thiokol Inc. 선임연구원
1989~ 1991 Morton International 책임연구원
1991~ 현재 연세대학교 화학공학과 조교수,
부교수, 교수

Trends of Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Patches

연세대학교 화학공학과 기능성 초미립자 공정연구실 (Jin-Sup Shin and Jung-Hyun Kim, Nanosphere Process and Technology Laboratory, Department of Chemical Engineering, Yonsei University, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-749, Korea)

를 지속시키는데 필요한 유효농도보다 초기에는 더 높아지고 위장병 또는 식욕감퇴를 야기시킬 수 있는 부작용과 같은 결점이 발생한다. 또한 주사투여시에는 흡수가 빠르긴 하지만 의사 등과 같은 전문가에 의해서만 투여되는 번거로움이 있다. 최근에 이러한 부작용 및 결점을 제거시키기 위해 경피투여에 의한 패취제 형태 의 약물전달 시스템에 대한 개발이 활발히 이루어지고 있다. 이러한 경피투여에 의한 약물전달 시스템은 크게 배면층, 약물층, 점착층으로 구성되어 있으며 피부와 접촉하는 점착층은 기존의 다른 용도의 점착제와 달리 피착질인 피부의 특성으로 인해 내수성이 강해야 하며 특히나 피부거부감이 없어야 하고 또한 약물과 저장과정 및 약물 전달과정에서 반응하지 않아야 하는 특성을 가져야 한다. 이러한 경피흡수제에 사용되어지는 대부분의 점착제들이 초기에는 대부분 유기용매를 이용해 제조되어져서 대기오염을 일으키는 문제뿐만 아니라 용매를 제거하기 위해서 부대비용이 크다는 단점을 가지고 있다. 특히나 피부에 부착되어지는 경피제에 사용되는 점착제의 경우에는 유기용매로 인한 피부거부감과 약물과의 반응 문제 등이 제기되고 있어 새로운 방식의 점착제가 개발 연구되어지고 있다. 본고에서는 경피흡수제용 점착제의 종류 및 기술동향에 대해서 논하고자 한다.

2. 경피 약물전달 시스템 형태

일반적으로 경피 약물전달 시스템은 넓은 의미에서 모노리틱형(monolithic device)과 저장형(reservoir device), 모노리틱형과 저장형의 혼합형으로 구분할 수 있다. 첫 번째 형태인 모노리틱형은 크게 비투과성 배면층, 피부 접촉 점착층, 약물을 포함하고 있는 고분자 중간 매트릭스 등 3개층으로 구성되어 있다(그림 1(a)). 그림 1(b)에서 알 수 있듯이 초기에 약물은 고분자 매트릭스에 균일하게 분포되어 있다가 피부에 부착하였을 때 표면에 있는 약물이 상대적으로 빠른 속도로 피부로 투과해 들어간다. 고분자 매트릭스의 표면에서 약물이 소멸됨에 따라서 약물전달 속도가 떨어진다. 사용되어지는 점착제는 약물과 상호작용이 없어야 하며 약물이 투과할 수 있어야 한다. 또한 약물에 의해서 점착강도가 상대적으로 약해지지 않아야 한다. 이런 모노리틱형 시스템은 단일 구조로 방출제어, 점착성의 확보 및

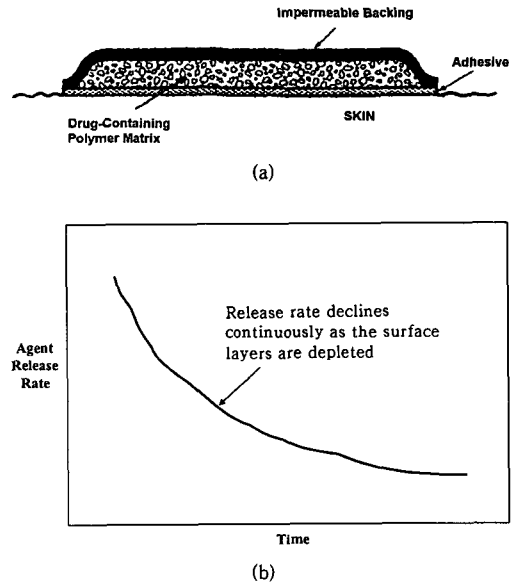
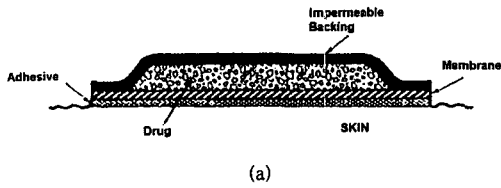


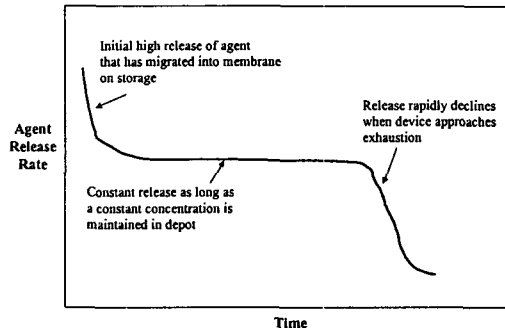
그림 1. 모노리틱형(Monolithic) 경피 약물전달 시스템의 개략도 (a) 및 약물전달속도 (b).

안정성의 보장 등을 만족시켜야 하는 어려움이 있지만 그 구성양식이 단순하므로 제조과정이 단순하여 경제적인 장점이 있다.⁵ 대표적인 사례로는 Key Pharmaceuticals사의 Nitro-Dur II가 있다.

그림 2(a)는 전형적인 저장형 시스템의 개략도이다. 이 시스템은 모노리틱형과 마찬가지로 배면층과 점착제층을 가지고 있다.⁵ 하지만 약물은 저장층에 별도로 존재하며 약물전달속도는 약물전달속도 조절막에 의해서 조절되어진다. 약물은 일반적으로 액상에 현탁되어 있거나 젤 운반상으로 저장되어 있다. 그림 2(b)는 저장형 시스템의 약물전달속도 특성을 보여준다. 약물은 약물전달속도 조절막과 점착층을 통해 피부로 이동한다. 시스템이 피부에 부착되었을 때 약물은 초기 과열효과를 주며 급속도로 방출되어진다. 그에 따라 약물방출은 약물전달속도 조절막과 피부에 부착되는 점착제층에 의해 약물확산이 조절되어진다. 이런 방출은 저장고 안의 용액이 분리되어 있는 즉 과량의 녹지않은 약물이 존재하는 동안은 일정한 값을 갖는다. 저장 용액에서 약물의 확산은 즉시 과량의 약물 용액상에 의해 보충되어진다. 마지막 과량의 약물이 녹는 순간 약물의 농도는 포화값 이하로 떨어지고 약물전달속도 역시 떨어지게 된다. 이런 형의 약물전달 시스템은 막의 두께 및 투과도에 의해서 약물전달속도를 조절한다. 점착제층이 약물전달 시스템의 표면전체에 덮여있기 때



(a)



(b)

그림 2. 저장형 (Reservoir) 경피 약물전달 시스템의 개략도 (a) 및 약물전달속도 (b).

문에 약물은 점착제층을 통과하여 확산하는 동안 점착제의 점착성질을 저하시키지 말아야 한다. 또한 점착제로 쓰인 고분자는 약물의 전달속도에 큰 영향을 미치지 말아야 하며 약물과도 아무런 물리화학적 작용이 없어야 한다. 이런 저장형 시스템은 약물을 단순한 형태로 저장할 수 있고 제제의 특성을 다양하게 할 수 있는 장점이 있는 반면, 구조가 복잡해지며 약물 저장층의 막이 손상되는 경우에 약물의 체내흡수가 조절되지 않아 과다한 약물의 흡수가 일어날 수도 있다는 위험성이 단점으로 알려져 있다. 이런 형태의 시스템의 예로 Alza/Ciba Geigy사의 Transderm-Nitro 및 Transderm-Scop을 들 수 있는데 전자는 협심증 경감을 위해 24시간 니트로글리세린을 방출하며 후자는 동요증 예방을 위해 72시간 scopolamine을 방출한다. 이러한 약물전달 유효 시간은 약물전달속도 조절막의 두께 및 조절막의 종류와 약물의 특성 및 사용목적에 따라서 조절되어진다.

또 다른 형태로는 모노리틱형과 저장형의 장점을 살린 형태로 모노리틱 고분자 매트릭스에 약물을 분산시킨 후 매트릭스를 약물전달속도 조절막으로 코팅한 것이다(그림 3(a)).⁵ 이 형태에서 약물전달속도는 약물전달속도 조절막이 약물방출 속도를 조절하는 것으로 조절막에 해당하는 고분자 매트릭스에서 약물이 소멸되면 약물이 점착성 고분자 매트릭스를 통해 약물이 확산되어야 함으로 약물전달속도가 급

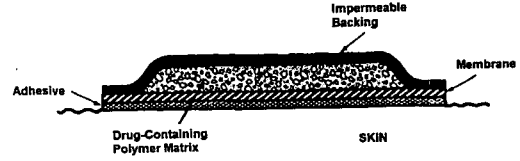


그림 3. 모노리틱형 (Monolithic) 과 저장형 (Reservoir) 의 혼합형 경피 약물전달 시스템의 개략도.

격히 떨어진다. 대표적인 상품으로는 Pharma-Schwarz Deponit System이 있다.

3. 경피흡수제제용 점착제의 요구사항

경피흡수제제용 점착제가 갖춰야 할 성질은 일반적인 점착제가 가져야 하는 성질 이외에도 피부에 부착되어야 함으로 피부자극성이 반드시 없어야 하는 생체적합성을 가져야 한다. 또한 약물과 혼합하였을 때 약물과 물리화학적으로 상호작용하지 않아야 하며 다양한 종류의 피부에 잘 달라붙고 제거 후에 잔류물을 남기지 말아야 하며 피부의 굴곡이나 움직임에도 좋은 점착성을 유지해야 한다.

일반적으로 경피흡수제제용 점착제에 요구되어지는 사항은 아래와 같다.

- 피부 거부감을 주는 요소가 없어야 한다.
- 피부에 점착되었을 때 점착력을 유지하기 위해서 내수성이 뛰어나야 한다.
- 피부에서 패취제를 떼어낼 때 잔류물이 없도록 충분한 cohesive strength가 요구된다.
- 피부 폐색(occlusivity)을 막기 위해 높은 습기 투과도를 가져야 한다.
- 과대한 기계적 피부 거부감을 없이 또한 피부의 적당한 유동성을 가지면서 점착력을 잃지 않는 유연학적 특성을 가져야 한다.

3.1 생체적합성 (Biocompatibility)

경피흡수제제에 쓰이는 점착제는 피부에 부착하여야 함으로 무엇보다 피부자극이나 체내독성이 없어야 한다. 일반적으로 자극가능물질로서는 점착제 내부에 남아있는 잔류용매, 미반응 단량체, 황산화제 및 점착제 그 자체 등이다. 이들 각 성분에 대한 안전성 검사도 할 수 있겠지만 완성된 경피흡수제제 시스템의 독성시험은 반드시 실시해야 하며 그뿐만 생체적합성을 판단할 수 있게 된다. 독성시험은 각각의 제품에 따라 그 제조과정이나 함유되는 성분 등을 고려하여 제품 특이적으로 시행되고 있다. 이

러한 시험에 있어 표준독성테스트인 albino 토끼의 자극시험과 사람피부를 이용한 완제품 패취제의 반복적인 접착-제거 시험을 통해 피부거부감 등을 확인하는 Draize 법(1959년) 등이 있다. 제품 특이적 독성시험의 한 예로 Dow Corning 355 의료용 접착제의 독성시험을 들 수 있는데 이 연구에서는 토끼피부 등을 이용한 감응성 극대화 실험, 플라스틱에서 나오는 유해추출물의 실험(USP class V test), 염수추출물의 토끼 pyrogen 테스트, 세포병리학 연구를 위한 조직세포배양, 토기를 이용한 근육 및 피하로의 90일 이식실험, 50명의 사람을 이용한 피부로의 반복적 접착 제거실험 등을 실시하여 확인해야 한다. 이러한 피부거부감의 기준으로는 국립보건안전연구원에서 제시하는 고시 제93-3호에 의해 피부 반응과 피부자극에 준하는 기준으로 평가해야 한다.

3.2 피부접착력

인체의 피부는 표면이 매우 불규칙한 굴곡을 가지고 있다. 일상생활 활동에 의해서 피부는 반복적인 수축과 팽창하에서 땀을 방출하여 접착력에 많은 영향을 미친다. 따라서 일반 접착제 테스트에 쓰이는 steel plate와 같은 표준 접착력 테스트 기질과는 매우 다르다. 따라서 충분한 접착력과 쉽게 제거될 수 있는 성질의 접착제 개발이 쉽지 않다. 사람피부에서의 접착력 시험은 테이프 여러 가닥을 사람의 등에 붙인 후 여러 시간 간격으로 제거하는 실험을 96 시간 동안 행하면서 피부의 자극 및 접착성질을 조사한다.⁶

기타로 패취제는 환부에 첨부후에 반드시 제거되어야 함으로 제거시 피부에 통증을 주지 말아야 한다. 따라서 활동이나 땀 등에 의한 접착력의 손실이 없으면서 물리적으로 유연하게 휘어도 접착력을 유지할 수 있으며 제거시 환자에게 통증을 주지 않는 접착력이 요구되어진다. 또한 적당한 투과력을 지니고 있지 않으면 피부 도포시 피부각질층의 수화문제로 피부가 손상을 받게 될 수 있다. 따라서 적당한 수분 투과력이 있는 접착제가 요구되어진다.

3.3 접착물성

경피흡수제용 접착제 역시 기본적으로는 주요성능은 접착성있어야 하며 이러한 접착성의 주요 성질은 초기 접착력(tack), 접착력(peel adhesion), 응집력(shear holding power)의 3가지 물성으로 표현될 수 있다. 접착력 평가는 보통 이들 3가지 항에 대해 실시한다. 적용 목적에 따라 이런 성질들의 적

절한 배합이 필요하다.

이중 접착력 또는 감압성 접착력 (pressure sensitive tack)은 ASTM, PSTC (pressure sensitive tape council), JIS 등에서 접착제 표면이 피착물의 표면에 용제 및 열 등의 에너지를 사용하지 않고 그 자체의 작은 압력에 의해 단시간내에 접착가능한 기능으로 정의되어 있다. 접착제와 피착물을 단시간에 분리하는데 필요한 힘 즉 고분자가 기질에 매우 적은 접촉 압력을 가한 상태에서 달라 붙는 정도를 나타낸다. 이 성질은 지압으로 피부에 붙이게 되는 대부분의 경피흡수제제 시스템에서 있어서 매우 중요하다. 이러한 접착력은 고분자의 분자량, 조성에 영향을 받으며 특히 접착부여수지(tackifying resins)에 영향을 받는다. 한 예로 polyisobutylene 같은 고분자는 낮은 유리전이온도(T_g)를 가지고 있어 자체의 접착력 성질을 나타낸다. 또한 접착력은 접착부여수지의 첨가에 의해 증가될 수 있다. 접착력은 밀도나 모듈 등과 같은 단순한 물질의 특징이 아니며 접착제 표면이 다른 물질과 접촉하는 과정에서 발생되는 화학적, 물리적 성질이 복합되어 나타나기 때문에 접착제와 피착물의 조성과의 관계된 결합형태, 접착제의 기본적인 화학적, 물리적 성질 및 실제 응용에 있어 접착제의 기능을 파악, 예측할 수 있는 정보를 제공해 준다. 접착력 테스트로서 일반적으로 thumb tack test, rolling ball tack test, quick-stick test, probe tack test 등 4가지가 사용되고 있는데 이들 각각은 접착력 성질의 서로 다른 면을 평가하게 한다(그림 4).

또 다른 접착성 특성으로서 접착력은 피착물 표면으로부터 접착제 또는 접착 테이프를 박리시킬 때 박리에 대한 저항력으로 나타나는 물성이다. 따라서 접착력은 접착제와 피착물의 계면에서 발생하는 일종의 파괴현상(failure)에서 비롯되는 힘이며 평가 방법은 일정한 박리속도에서 행한다. 이 접착력은 경피흡수제제 접착제에서 매우 중요하다. 그 이유는 피부에 적절히 잘 결합해야 하면서도 피부에서 제거시 통증 없이 제거될 수 있어야 하기 때문이다. 이러한 접착력 성질에 영향을 주는 변수로는 접착제 고분자의 분자량, 첨가제의 양이나 종류, 그리고 고분자의 성분 등이다. 일반적인 접착제의 경우에는 PSTC test no.1의 방법으로 측정되는데 보통 stainless steel plate 위에 접착제가 도포된 테이프를 붙인 다음 만능시험기를 이용해 180 각도에서 테이프를 떼어내는데 드는 하중을 측정한다(그림 5).

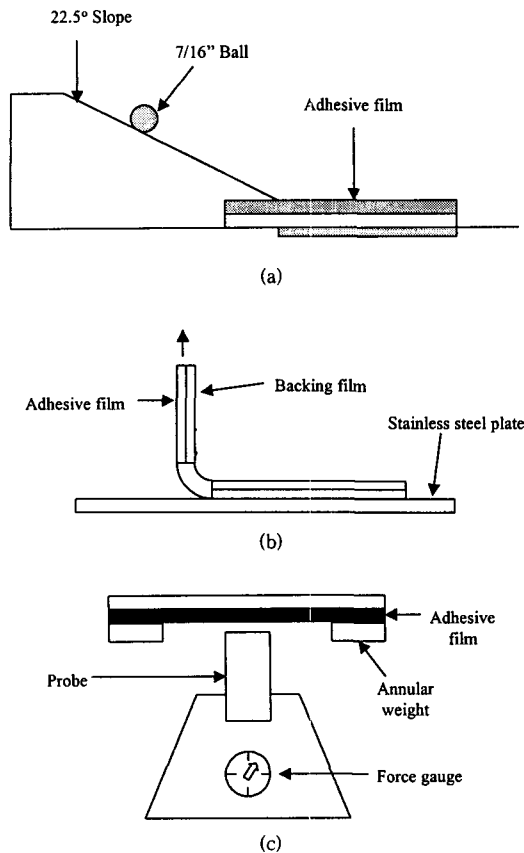


그림 4. 접착력 측정 방법 개략도; (a) rolling ball test, (b) peel adhesion test, and (c) quick-stick test.

만약 테이프가 아무런 잔류물도 판위에 남기지 않으면 접착파괴라고 하며 잔류물을 남기면 응집파괴라고 한다. 접착파괴가 대부분의 경피흡수제에 있어서 최소가 요구된다. 또한 불규칙한 피부굴곡 및 땀에 의해서 기존의 steel plate 대신에 새로운 접착기에 관한 연구가 진행되고 있는데 그 한 예로는 Komerska와 Moffett에 의해 제시된 collagen film의 이용이 있다. 이 방법은 높은 수준의 습도에서 aging한 후 접착력을 테스트하는 방법이다.⁷

기타 접착물성으로는 전단강도 (shear strength)가 있는데 이 물성은 접착제 고분자의 자체 결합력의 크기를 나타낸다. 자체결합력이 크면 접착테이프를 제거할 때 기질에 아무런 잔류물을 남기지 않게 된다. 이 성질은 고분자의 분자량, 가교도, 성분, 접착제의 종류나 양에 의해 영향을 받는다. 가장 흔히 쓰이는 방법은 PSTC test no. 7(전단강도 시험)이다.⁸ 이 방법에서는 stainless steel plate에 붙인 테이프의 다른 한쪽에 일정 무게의 추를 매단 후 테이

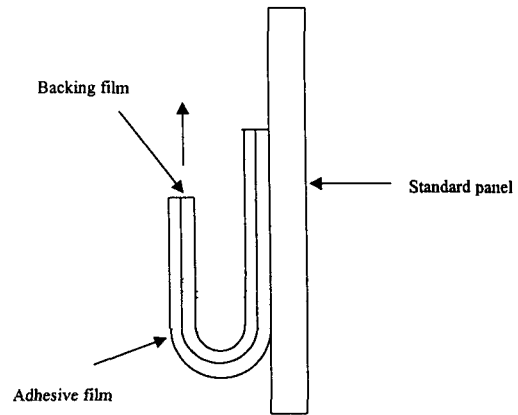


그림 5. 180° peel adhesion test 개략도.

프가 stainless steel plate에서 완전히 분리되는데 걸리는 시간을 측정하며 그 시간이 길수록 전단강도가 큰 것이다. 전단강도는 creep resistance라고도 불린다.

위에서 논의된 접착력, 점착력, 전단강도는 접착제의 연구에 이용되는 기본적인 테스트들이지만 이들은 주로 제품간의 비교에만 유용하게 이용될 수 있으며 그 결과가 일반적으로 사람피부로 똑같이 적용된다고는 볼 수 없다.

이상에서 살펴본 일반적인 의료용 접착제에 사용되어지는 접착제의 전형적인 특성에 관해서 표 1에 나타내었다.⁹ 그러나 이런 특성이 피부에 적용되어지는 접착제에 반드시 적당하다는 것은 아니다. 접착제가 땀과 연속적인 수축과 팽창에 노출됨으로 반드시 피부에 적용하여 분석할 필요가 있다.

4. 경피흡수제용 주요 접착제

의료용으로 주로 쓰이는 접착제는 크게 원재료와 사용되어지는 용매에 따라 구분되어질 수 있다. 일반적으로 원재료에 따라 구분하면 polyisobutylenes, acrylics, silicones으로 구분할 수 있다. 이러한 접착성 고분자 물질은 점착층이 피부에 잘 접착하게 할 뿐만 아니라 점착층내의 활성 성분을 저장하는 작용을 하며, 동시에 활성 성분의 점착층내의 확산 속도에도 영향을 미치게 한다. 이들 접착제들은 일적인 접착제에 비해서 피부 거부감 및 약물과의 화학적 반응을 피하기 위해 잔류용매의 양이 매우 적어야 하며, 약물의 전달속도에 미치는 영향 때문에

표 1. 의료용 접착제의 전형적인 특성

Properties	Acrylic-Based	Rubber-Based	Silicone-Based
180-degree stainless steel ^{a, b} (12 in/min, 1 min dwell) pounds/inch.	1~4.5	2.0~10.0	0.5~5
(N/25 mm)	(6.5~17.4)	(8.7~34.9)	(500~10000+)
Static shear (1/4 in. RT, 500g) minutes	15~150	100~10000+	200~1200
Polyken tack (2 g/sec, 2 sec dwell, 100 g) grams	150~1000	500~2000	-

^a ASTM-0903-49.

^b For comparison only, could react differently on skin.

benzoyl peroxide와 같은 가교제로 가교가 매우 많이 있으면 안되며, 접착력은 일반적으로 상업적 목적으로 사용되어지는 것에 비해서 상대적으로 작아야 한다(표 2). 또한 약물의 성질에 따라서 고분자 매트릭스 상에서 결정화가 일어나서 약물의 전달속도를 떨어뜨릴 수도 있어 접착제의 고기능화가 필요하다.¹⁰ 무엇보다 인체의 피부에 적용되어짐으로 인체 적응성이 좋아서, 피부감응 또는 자극성질을 갖고 있지 않아야 한다. 즉 대부분의 의료용 등급의 접착제는 촉매 또는 유기 가소제, tackifier의 사용이 최소가 되어야 한다. 접착제는 용제의 형태에 따라 물에 유화될 수계형과 유기용제에 용해된 용제형으로 나누어질 수 있다.

4.1 Polyisobutylene 계의 접착제

Polyisobutylenes(PIBs)는 염화알루미늄 같은 Lewis 산 형의 촉매를 이용하여 중합한다(그림 6). 이중결합 및 반응성이 없는 파라핀 탄수화물의 불활성을 가지고 있으므로 표준 고무 가공 기술을 이용하여 경화하거나 가황처리를 할 수 없다. 물에 대한 투과도는 다소 낮기 때문에 경피흡수체제로 사용되어지기 위해서는 물에 대한 투과도 증가를 위해 부가적인 공정이 이루어져야 한다. 저분자량의 polyisobutylene인 Vistanex LM-MS, LM-MH, LM-H는 안정제없이도 영속적으로 접착성이 있으며 clear white하고 또한 FDA 규제에서 안전성을 확인받았다.¹¹ 높은 온도에서 흐름성을 보여주고 150~180 °C에서 액상으로써 조작이 가능하다. 이런 저분자량의 PIBs는 접착성을 부여하는 물질로 사용되기도

표 2. 의료용 접착제와 산업용 접착제의 일반 물성 비교

	Medical-grade Adhesive	Industrial-grade Adhesive
Release(g/cm) ^a	1.4	79
Tack(g/cm ²)	56	1141
Peel adhesion(g/cm)	328	555

^a From BIO-RELEASE X7-2751 medical-grade silicone release coating cured on 2-mil polyester film. Adhesive solvent cast on liner, cured, and laminated to 2-mil polyester film. Laminates aged one week at room temperature.



그림 6. Polyisobutylenes (PIBs) 계 접착제 합성.

하는데 그 예로 polyolefin 플라스틱 표면의 접착력 향상에 유용하다. 고분자량의 PIBs인 Vistanex MM L-80과 L-140은 0.1% 이내의 butylated hydroxytoluene 안정제를 포함하며 옅은 노란색에서 흰색을 띠며, tough하고 고무와 비슷한 고상이다.¹² 이 고분자는 지방족 및 방향족 탄화수소용매, 이황화탄소, 할로겐화용매에 잘 녹으며 극성 용매에는 잘 녹지 않는다. 이 종류 역시 FDA규제에서 안전성을 확인받았고 주로 접착제의 기재수지로서 사용되어진다.

PIBs는 다른 종류의 접착제와는 달리 일반적으로 고분자 제조사에 의해 포물레이션이 되지 않고 패취 제작시에 자가 처방에 의해 제조된다. 분자량이 다른 PIBs를 적절한 비율로 블렌딩하여 다양한 접착력을 가지는 접착제를 얻을 수 있다. 물성의 향상 및 목적에 따라서 접착부여제나 접착력과 응집력 변화를 위해 가소제를 가격과 취급의 용이를 위해 충전제 및 안정화제, 산화방지제 등을 첨가하여 제조된다. Exxon Chemical Company의 Vistanex MM L-100, Vistanex LM-MS와 BASF(Badische-Anilin-und-Soda-Fabrik-Co.)의 Oppanol 등이 있다. 표 3은 대표적인 수술용 접착테이프에 사용되는 기본 조성의 예를 보여준다.¹³

4.2 Acryl계의 접착제

Acryl계의 고분자는 오래전부터 알려져 왔지만, 접착제로서의 사용 역사는 그렇게 오래되지 않았다. 접착제는 acrylic ester를 acrylic acid나 다른 단량체와 공중합하여 얻는다(그림 7). 일반적인 중합은

다. 이러한 최소한의 레진의 양 이상에서는 증가되는 레진의 양에 따라서 더욱 높은 가교 구조를 갖는 네트워크를 형성하게 된다. 가교도의 증가의 발현은 향상된 응집강도와 높은 접착력 값을 갖는 탄성 점착제를 가능하게 한다. 보통 점착제에서 레진 비율은 50-70%(w/w) 정도이다. 대표적인 생산업체로는 Dow Corning Corporation이 주 공급회사이다.

5. 경피흡수제제용 점착제의 기술동향

대부분의 패치형 경피제제는 유기용제형 점착제를 사용하고 있는데 이는 활성성분의 용해도를 증가시키기 위한 목적이거나 실제 패치의 제작공정에 있어 유기용제의 휘발성 및 피부에 부착시 잔류하는 유기용제에 의한 유해성 등의 문제점을 내포하고 있으므로 활성 성분 및 다른 첨가제를 고려하여 그 성분의 선택에 신중을 기해야 한다.

제조공정 중 사용되는 각종 유기용매가 대기중으로 휘발, 확산되어 오존층 파괴, 대기 환경 오염의 문제를 일으킨다. 주로 사용되고 있는 유기용매는 공정 중 쉽게 날려 보낼 수 있는 비점이 낮은 아세톤, 메틸에틸케톤, 헥산, 톨루엔, 염화메틸렌, 에틸아세테이트, 헵탄, 이소프로필 알코올, 에탄올, 메탄올 등이 주로 사용되고 있다. 이 용매들은 비점이 40~120 °C로 인화성, 폭발성을 가진 물질들로 작업장의 안전상 각별한 주의를 요한다. 또한 작업자가 이런 유기용매에 노출되었을 때 두통, 현기증, 오심, 빈혈, 구토, 피부·점막 자극 및 조절 기능 장애, 자율신경장애, 신장·간 장애 등의 중독증상을 나타낼 수도 있다. 이런 문제 때문에 폭발방지를 위한 방폭설비, 작업장내의 유기용매 포집을 위한 회수장치 등의 고가의 안전장치 설비를 필요로 한다.

특히나 유기용매를 이용한 점착제로 코팅되어진 경피흡수제제의 경우 경제성 또는 환경적인 측면을 떠나서도 유기용매로 인해서 최종제품에서 용매가 잔류할 수 있는 잠재성을 가지고 있다. 이러한 잔류용매는 피부에 거부감을 줄 가능성이 있고 오염을 줄 수 있으며 또한 혼합한 약물 및 약제와 반응할 수 있는 문제점이 있다. 따라서 최근에는 용제형 점착제 대신에 수계 에멀전형 점착제의 사용 범위가 증대하고 있다.¹⁵ 이러한 실례로 Key Pharmaceuticals Inc. 등에서는 수계 아크릴 점착제를 nitroglycerin의 경피투과제용 점착제로 사용하고 있다.¹⁶

일반적으로 약물과 첨가제 등은 용제형 점착제의 용액상에 직접 분산혼합 후에 얇은 필름형태로 도포되어지고, 용매 건조후 약물과 첨가제를 포함한 점착층을 형성하게 된다. 그러므로 용제형 점착제의 소수성 때문에 약물 또한 소수성이 되어져야 한다. 친수성 형태인 약물의 경우에는 용제형 점착제와 상용성이 일반적으로 떨어진다. 따라서 혼합도를 증가시키기 위해서는 소수성 형태의 free acid 또는 free base 형태로 변환시켜야 한다.¹⁷ 이에 비해서 친수성인 수계 에멀전형인 경우에는 별도의 분산제 및 안정제를 사용하지 않고도 단순한 혼합공정으로 약물을 분산시킬 수 있으며 건조후 점착층에 약물의 상분리 없이 균일하게 점착층을 형성할 수 있다. 따라서 수계 에멀전형 점착제에서는 기존의 용제형 점착제에서는 다루기 힘든 수용성 약물을 분산시키기 매우 용이하다는 장점이 있다.

수계 에멀전형 점착제는 용제형 점착제와 달리 독특한 필름 형성 메커니즘을 가지고 있다.¹⁸ 이러한 수계 에멀전형 점착제는 독특한 필름 형성 메커니즘으로 인해서 약물의 분산과 전달속도를 기능성 입자 설계를 통해서 조절할 수 있다. 그 예로 기능성 단량체를 이용하여 shot-growth method 등을¹⁹ 통해 입자 표면의 전하량을 변화시키고 이를 통해서 필름 형성 속도 및 필름의 미세구조를 조절할 수 있어 필름의 투과도 등을 조절하는 것이 가능하며 이를 통해 약물의 전달속도를 조절할 수 있다. 또한 입자 표면 또는 제조되어진 고분자의 친수성·소수성에 따라서 유화제 및 약물의 표면으로의 migration 및 미세한 약물의 상분리를 조절할 수 있다.²⁰ 앞에서 언급한 독특한 필름 형성 메커니즘으로 인해서 약물의 분산도를 향상할 수 있으며 약물의 전달속도를 높이는 예로서 용제형 점착제와 수계 에멀전형 점착제를 각각 이용하여 비스테로이드 항염증치료제인 케토프로펜의 약물전달속도에 관한 실험 결과에서도 확인할 수 있다. **그림 9**에서 보듯이 상대적인 약물전달에서 수계 에멀전형 점착제가 더욱 높은 것을 알 수 있다. 이러한 약물전달 성능이외에 동일 제품간의 박리 실험에서도 수계 에멀전형 점착제가 용제형 점착제에 비해 우수한 결과를 보였다. **그림 10**에서 보듯이 수계 에멀전형은 박리하는 동안 균일한 접착력을 주었으나 용제형의 경우에는 후반부에 높은 접착력을 나타내었다. 이것은 박리시 후반부에 환자에게 통증을 줄 수 있다는 가능성을 보여준다고 할 수 있다.

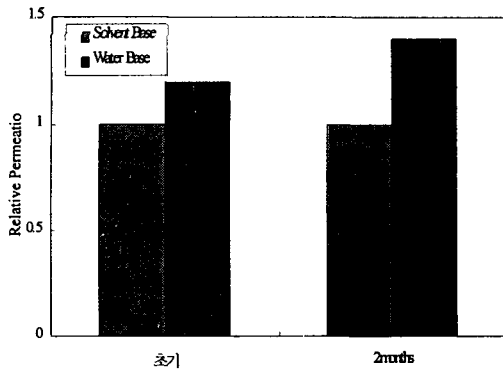


그림 9. 용제형과 수계 에멀전형 점착제를 이용한 경피흡수제에서 케토프로펜의 상대적 약물투과량. Hairless mouse에서의 경피흡수율의 비교.

하지만 수계 에멀전형 점착제가 용제형에 비해서 기본적인 물성에 있어서는 큰 차이를 보이지 않으나 투명성과 내수, 내습성에서는 물성이 떨어짐을 알 수 있다. 인체의 피부에 접촉했을 때 땀 등에 의해서 점착력이 떨어지는 문제점을 가지고 있다. 따라서 내수성 등 수계 에멀전형 점착제의 단점을 극복하기 위해서는 다단중합 등 중합방법, 유화제의 선택 및 양, 블렌딩, 계면활성제, 단량체 조성 등을 변화시켜서 기존의 수계 에멀전형 점착제의 단점을 극복하는 것이 필요하다. 물론 이러한 수계 에멀전형 점착제의 단점도 장점으로 부각되어질 수 있다. 경피제제용으로 사용되어지는 점착제는 점착력 자체도 중요하지만 피부로부터 박리될 때 박리 점착력이 커서 첩부제를 벗길 때 털 또는 피부에 손상을 주어서 환자들에게 통증을 줄 수 있다. 이러한 이유로 수계 에멀전형 점착제는 적당한 정도의 내수성 향상을 통해서 박리시의 통증을 줄일 수 있는 장점이 될 수도 있다.

일반적인 유화중합에서 사용되어지는 유화제 및 안정제는 피부부담감을 줄 수도 있으며 최종 점착제의 점착력을 약화시키며 내수성을 떨어뜨리는 문제점이 있다. 이런 단점을 극복하면서 작은 입자, 안정성 문제없는 점도조절, low foam 등을 향상시키기 위해서 alkali-soluble resin을 유화제로 사용하여 점착제를 만든 연구도 진행되고 있다.²¹

기타 환경친화적인 무용제형 점착제로 hot melt형이 있다. Hot melt형은 원료비가 상대적으로 비싸지만 제조단계, 도포단계에서 유기용제를 전혀 사용하지 않고 용융상태로 취급할 수 있기 때문에 설비비 및 설치면적이 적고, 생산성이 좋은 점착제이

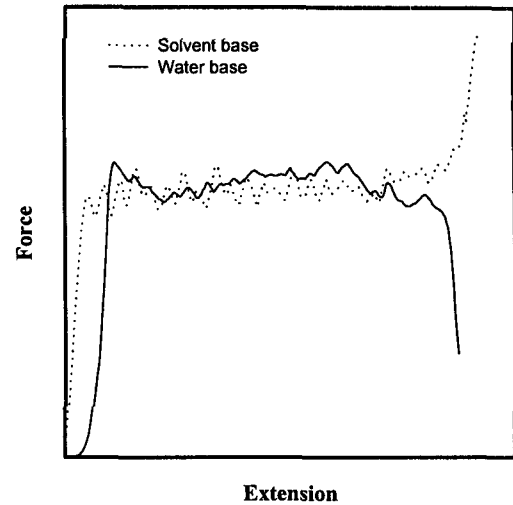


그림 10. 용제형과 수계 에멀전형 점착제를 이용한 경피흡수제제의 tensile strength 비교.

다. 하지만 높은 온도의 제조공정으로 인해 주약의 손실 및 함량 조절이 매우 어려워 실제적인 공법으로는 적용되기 어렵다.

6. 맺 은 말

경피흡수제제는 경구투여, 주사투여 등 기존의 약물전달 시스템의 단점을 극복하면서 효과적인 약물전달의 가능성을 보여주는 시스템이다. 이러한 경피흡수제제는 주로 약물의 전달속도 및 용용범위의 개발에만 많은 연구가 진행되어져 왔고 경피흡수제제에서 반드시 필요한 점착제는 단순한 부가제의 개념으로만 주로 개발되어져 온 것이 현실이다. 앞서 언급한 것과 마찬가지로 약물투과속도 조절이 약물전달속도 조절막 등에 의해서만 얻어지는 것이 아니라 점착층에 의해서도 조절가능하다는 가능성을 확인할 수 있었다. 따라서 적절한 가교도와 base 고분자의 선정을 통해서 보다 단순한 구조의 경피흡수제제의 제조가 가능할 수 있을 것이다. 앞서 본고에서 언급했듯이 경피흡수제제용 점착제를 개발하기 위해서는 일반적인 목적의 점착제와 달리 상대적으로 작은 압력에서도 피부에 잘 점착되며, 충분한 응집력을 가지고 있어 잔류물이 없는 점착제를 개발해야 한다. 특히나 피부에 부착해야 함으로 피부에 자극을 주지 말아야 하며 인체의 활동에 의한 땀 발생에 따른 습기에 견딜 수 있는 우수한 내수성을 확보해야겠다.

또한 부위에 따른 모든 피부형에도 잘 점착할 수 있어야 하고 사용되는 약물과 반응성이 없는 점착제의 개발이 필수적이라고 할 수 있겠다. 이러한 연구는 고분자재료 공학 뿐만 아니라 생화학, 약학, 의학 등에서 유기적으로 연구를 진행하여 응용범위를 확대해야 할 것이다.

기존의 연구는 일반 상업적 목적으로 개발되어진 점착제 중 polyisobutylene, polyacrylate, silicone 계와 같이 비자극성의 고분자를 경피흡수체제로 응용하여 단순히 점착제로만 이용해 왔다. 앞으로는 환경친화적 생산공정과 동시에 생체적합성이 높은 새로운 개념의 점착제를 개발하고 점착제 매트릭스를 통한 약물전달속도 메카니즘 및 경피흡수체제용 점착제의 점착물성 분석 방법에 관한 연구가 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 한국공업규격, A 106-1987.
2. "Professional Uses of Tape", 3rd Ed., Johnson & Johnson, New Brunswick, N. J., 1972.
3. M. H. Kemp, *Adhesives Age*, **4**(12), 22-5 (1961).
4. J. A. Fries and D. A. Nadlee, "Pressure Sensitive Adhesives for Medical Applications", in *Proc. Industry Technical Conference*, p. 7. Pressure-Sensitive Tape Council, Itasca, ILL. May 9-11, 1984.
5. R. Morton, "Controlled Release of Drug", VCH Publishers, New York, 1988.
6. S. A. Huie, P. F. Schmidt, and J. S. Warren, *Adhesives Age*, **32** (1985).
7. J. F. Komerska and N. Moffett, in *Proc. Technical Seminar*, p. 108. Pressure Sensitive Tape Council, Itasca, ILL., 1985.
8. "Test Methods for Pressure-Sensitive Tapes", 7th Ed., Pressure-Sensitive Tape Council, Glenview, IL, 1976.
9. K. Krug and N. M. Marecki, *Adhesives Age*, **26**(12), 19-23 (1983).
10. N. E. Variankaval, K. I. Jacob, and S. M. Dinh, *J. Biomed. Mater. Res.*, **44**, 397 (1999).
11. Exxon Chemical Company, "An Introduction to Vistanex LM Low Molecular Weight Polyisobutylene", *Polyisobutylene*, Brochure 204-0188-01A, Houston, 1982.
12. Exxon Chemical Company, "Vistanex Polyisobutylene, Properties & Applications", Brochure SYN-86-1434, Houston, 1982.
13. J. J. Higgins, F. C. Jagisch, and N. E. Stucker, in "Handbook of Pressure Sensitive Adhesives Technology", D. Santas ed., Van Nostrand Reinhold, New York, 1982.
14. T. Tangney, "Sub-Ambient Pressure Sensitive Adhesive Applications: The Advantage of Silicones", *Adhesives '87*, SME Publication.
15. M. McCoy, *Chemical & Engineering News*, **29** (2000).
16. S. Sablitsky, J. M. Questel, and J. A. Thompson, U. S. Pat. No. 5,186,938 (1993).
17. S. Venkateshwaran, D. Fikstad, and C. D. Ebert, U. S. Pat. No. 5,985,317 (1999).
18. M. A. Winnik, in "Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers", eds. by P. A. Lovell and M. S. El-Aasser, John Wiley & Sons Inc., New York, 1997.
19. J. H. Kim, M. Chainey, M. S. El-Aasser, and J. W. Vanderhoff, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **27**, 3187 (1989).
20. H. B. Kim and M. A. Winnik, *Macromolecules*, **28**, 2033 (1995).
21. L. A. Kaminski, Canadian Patent No. 814,528 (1969).