



파스제의 점착력 관리기준 및 피부 부작용 조사연구

김지연¹ · 김광준² · 박상욱¹ · 방준석³ · 이원재^{1,2*}

¹조선대학교 대학원 식품의약학과, ²조선대학교 약학대학 약학과, ³숙명여자대학교 임상약학대학원

(2014년 7월 2일 접수 · 2014년 8월 18일 수정 · 2014년 8월 21일 승인)

Investigation on Adhesion Control Standards and Skin Adverse Effects of Skin Attached Formulations

Ji Yeon Kim¹, Kwang Joon Kim², Sang-Wook Park¹, Joon Seok Bang³, and Wonjae Lee^{1,2*}

¹Department of Food and Drug, Chosun University Graduate School, Gwangju 501-759, South Korea

²College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, South Korea

³Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, South Korea

(Received July 2, 2014 · Revised August 18, 2014 · Accepted August 21, 2014)

Objectives: This paper was aimed to investigate the adhesion control standards of pain relieving patch (PRP) drugs and to survey its adverse effects on the skin of patients for safe use of PRP drugs. **Methods:** In this study, the related documents of PRP drugs of Korea pharmacopoeia (KP), United States pharmacopoeia (USP), Japanese Pharmacopoeia (JP), European pharmacopoeia (EP), and information web sites of the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) were surveyed. Also, the past and current labeling of PRP drugs marketed in the pharmacy was investigated and compared. **Results:** In KP and JP, the lower limit standard for PRP's adhesion control is established, but the upper limit standard is not designated. In USP and EP, neither the lower nor upper limit standard is established. The main reasons of skin adverse effects are considered as inherent adverse reactions of the applied drugs for PRP. Another reason is involved in patient's medication mistakes related to PRP's adhesion control, respiratory depression of skin according to physical skin closure, and microbial growth, etc. **Conclusion:** For safe use of PRP drugs, we proposed ensured guidelines like additional instructions of pharmacist's prescription and detailed labeling systems for usage of PRP drugs applied on skin.

□ Key words - pain relieving patch, adhesion control standards, skin adverse effect

통상적으로 '파스'라 칭하는 의약품류는 환자의 피부를 통하여 국소 또는 전신적으로 약물을 전달하여 효과를 기대하는 외용제로서 우리나라에서는 작용기전 및 제조방법 등에 따라 첩부제, 카타플라스마제, 경피흡수제로 구분하고 있다.¹⁾ 이들 파스형 제제는 간 초회통과(first-pass metabolism) 효과를 겪지 않으므로 간에서의 약물대사를 피할 수 있고, 위장장애와 같은 동일효과 경구용 제제로 흔히 발생하는 부작용도 회피할 수 있으며, 필요시 약물투여의 중단이 용이한 등 경구제나 주사제에 비해 많은 장점이 부각된다.²⁾ 이 같은 이유 때문에 일반의약품인 진통소염제(케토프로펜, 플루르비프로펜 등) 및 금연보조제 패취(니코틴) 외에도 전문의약품인 마약성진통제 패취(펜타닐), 마취제 패취(리도카인), 알츠하이

머 패취(리바스티그민) 등 점차 다양한 제품군으로 용도가 확산 중이다.

한편, 한국소비자원에서는 파스류의 사용 시 피부의 표피 박탈 등 심각한 부작용이 발생한 사례를 지난 2012년 11월에 사회적으로 부각시켰는데, 부작용 발생의 주된 원인으로써 파스류 의약품이 지닌 높은 점착력을 지적하면서 점착력의 상한기준을 시급히 마련해야 한다고 주장하였다.³⁾ 인체는 외부 환경으로부터 자신을 보호하는 기능을 담당하는 피부기관이 발달했으므로 약물이 피부를 손쉽게 통과하여 일정한 혈중농도에 도달하는 것이 쉽지 않다. 이 때문에 파스가 지닌 고유하고 적절한 수준의 약효를 나타내기 위해서는 약물투과의 장벽으로 작용하는 피부 고유의 기능을 감소시키거나, 이를 극복할 수 있는 별도의 기술이 필요하다. 이러한 용도로 프로드럭(prodrug) 또는 투과촉진제의 사용 등 약물의 생체내 경피흡수를 용이하게 할 목적으로 다양한 제제연구와 기술이 개발 중이다²⁾, 한편으로 파스류 의약품의 사용으로 인해 발생 가능한 피부 부작용을 최소화시키기 위한 연구는

Correspondence to : Wonjae Lee

College of Pharmacy, Chosun University
309 Pilmundaero, Dong-gu, Gwangju 501-759,
Tel: +82-62-230-6376, Fax: +82-62-222-5414
E-mail: wlee@chosun.ac.kr

상대적으로 많지 않은 실정이다. 2012년 한국소비자원이 보도한 사항에 대하여 우리나라 식품의약품안전평가원이 시행한 연구에서 새로운 첩부제를 개발 시 고려해야하는 시험항목인 신축성시험, 방출시험, 안정성시험 등과 더불어 박리력, 점착력, 응집력에 대한 시험항목도 추가 설정되어야 할 필요성을 제시한 바 있으나, 점착력의 구체적 기준이나 피부 부작용과 점착력의 상관관계에 대한 어떠한 내용도 제시하지 못하였으므로 그 연구결과만으로는 파스류의 피부 부작용이나 점착력을 이해하는데 한계가 있었다.^{3,4)} 따라서, 본 연구에서는 국내·외 파스류 의약품의 허가현황과 점착력 시험기준을 중심으로 본 의약품류의 관리현황, 부작용 발생의 원인 고찰 및 제품의 안전사용수칙의 표시기재 여부를 분석하고, 이와 함께 파스류 의약품의 안전한 임상사용을 위한 제도적 개선사항을 제안하고자 한다.

연구 방법

국내·외 파스류 의약품과 관련된 본 연구를 위하여 한국(대한약전)^{1,9)}, 일본(日本藥局方)⁵⁾, 미국(USP)⁶⁾, 유럽⁷⁾ 등 각국의 의약품 공정서인 약전을 포함하여 취득 가능한 다양한 자료원을 취득, 검토, 분석을 진행하였다. 또한, 우리나라에서 시판중인 피부 부착형 의약품 및 의약외품류의 허가현황은 식품의약품안전처의 이지드럭 사이트⁸⁾를 검색하였고, 우리나라 약국에서 판매 중인 20여개 제품을 직접 구매하여 이들 제품의 포장면과 첩부문서에 기재된 표시사항을 분석하였다.

연구 결과

국내·외 피부 부착용 제제의 분류와 정의

우리나라에서는 피부에 부착하여 치료효과를 기대하는 의

Table 1. Legal status of the skin attached formulations for PRP drugs in domestically available items.⁸⁾

Category	No.*	Class	Formulation	Ingredients	Product name
Drugs	264	Analgesic, Anti-itching, Astringent, Anti-inflammatory	P	Ketoprofen, Flurbiprofen, Diclofenac, Felbinac, Indomethacin, Loxoprofen, Buprenorphine, Methyl salicylic acid-containing complexes	케토폴플라스타 Ketotop Plaster [®] 신실파스아렉스 SinSin PAS-RX [®]
			C	Ketoprofen, Felbinac, Indomethacin, Methyl salicylic acid-containing complexes	제일쿨파프 Cool Pap Jeil [®] 제놀쿨카타플라스마 Zenol Cool Cataplasma [®]
			TA	Ketoprofen Piroxicam	케펜텍플라스타 Kefentech Plaster [®] 트라스트패취 Trast Patch [®]
	121	Local anesthetics	P	Lidocaine	유패치플라스타 Youpatch Plaster [®]
	266	Emollients	P**	Salicylic acid	대일살리실산반창고 Aminosalicilic CA [®] 신신티눈고 SinSin Corn Plaster [®]
	119	CNS drugs	TA	Rotigotin Rivastigmine	뉴프로패취 Neupro Patch [®] 디누보패취 Dinuvo Patch [®]
	217	Vasodilator	TA	Nitroglycerine	엔지덤패취 Angiderm Patch
	235	Emetic, Antiemetic	TA	Scopolamine Granisetron	키미테패취 Kimite Patch [®] 산쿠소패취 Sancuso Patch [®]
	799	Others	TA	Nicotine	니코스탑패취 Nicostop Patch [®]
	821	Synthetic narcotics	TA	Fentanyl	펜타스패취 Fentas Patch [®]
Quasi-drugs	791	Adhesive plaster	P	Adhesive plaster	-

* Drug classification number according to regulation on drug classification number (Standard Operating Procedure of Korea Ministry of Food and Drug Safety); ** Anti-wart & anti-corn plaster; CNS (central nervous system); P (plaster); C (cataplasma); TA (transdermal absorbent)

약품을 첩부제, 카타플라스마제, 경피흡수제 등 3종으로 분류하고 있다.¹⁾ ‘첩부제(plaster)’란 보통 포(布) 또는 플라스틱 제 필름 등에 주성분과 기재 또는 첨가제로 된 혼합물을 전연 또는 봉입한 다음 피부표면의 환부 또는 피부를 통해 국소환부에 주성분이 도달할 수 있도록 점착시켜 쓰는 국소작용 외용제(예: 케토톱플라스타, 신신파스아렉스 등) 이다. ‘카타플라스마제(cataplasma)’란 보통 주성분과 물을 함유하는 혼합물을 이슬(泥狀)으로 만들거나 포상(布上)에 전연 성형하여 국소부위의 습포에 사용되는 외용제(예: 제일쿨파프, 제늘쿨카타플라스마 등) 이다. ‘경피흡수제(transdermal system)’란 피부면에 적용하여 주성분이 피부를 통하여 전신순환 혈류에 송달될 수 있도록 설계된 제제(예: 케펜텍플라스타, 트라스트패취, 키미테패취 등) 이다. 아울러 상처 보호를 위해 피부에 부착하는 반창고류는 ‘의약외품’으로 분류되어 있다.

Table 1은 현재 피부에 부착하는 제제로써 우리나라 식품의약품안전처에서 허가된 의약품 및 의약외품의 전체 현황을 보여주고 있다. 주요 외국의 피부 부착형 제제의 경우는 Table 2에 나타내었는데, 일본에서는 주성분을 함유한 국소적용제를 ‘테이프제(tapes, plaster)’로, 주성분과 물을 함유한 국소 적용제를 ‘파프제(cataplasma, gel patch)’로 분류하고 있다.⁵⁾ 한편, 미국에서는 보호·밀봉을 위한 반고형 외용제를 ‘플라스타(plaster)’로, 주성분을 함유한 국소적용제를 ‘테이프(tape)’로, 주성분을 함유한 전신순환제를 ‘경피흡수제(transdermal system)’로 분류하고 있다.⁶⁾ 유럽에서는 피부의 보호나 각질 용해 등을 위한 반고형 외용제를 ‘플라스타(medicated plaster)’로, 주성분을 함유한 국소외용제를 ‘패취제(cutaneous patch)’로, 주성분을 함유한 전신순환제를 ‘경피흡수제(patches, transdermal)’로 분류하고 있다.⁷⁾

국내·외 피부 부착용 제제에 대한 점착력 관리기준

국내·외 피부 부착용 제제 개별 제품에 대해 점착력 기준이 설정되어 있는지를 조사한 결과를 Table 2에 제시하였다. 먼저 우리나라에서 설정되어있는 기준으로는 Peel Adhesion

Test시에 케토프로펜 함유 첩부제는 제품 폭 12 mm 당 150 g 이상의 점착력이¹⁰⁾, 이외의 첩부제 및 카타플라스마제는 제품 폭 12 mm 당 42 g 이상의 점착력을 유지하여야 한다.¹¹⁾ 아울러 의약외품인 반창고는 제품 폭 12 mm 당 150 g 이상의 점착력 기준이 설정되어 있다.^{9,12)}

일본약전에는 Salicylic Acid Adhesive Plaster 제제가 수재되어 있는데 별도의 점착력 기준은 제시되어있지 않았으며⁶⁾, 대신 일본 의약품제조판매지침에는 패취제 시험법으로 Steel Ball Test를 이용한 점착력 시험법이 기술되어 있고, 2 g 불 이상의 점착력을 가지도록 권장기준이 제시되어 있었다.¹³⁾

미국약전에는 클로니딘·니코틴 경피흡수제가 수재되어 있는데 일본약전과 마찬가지로 별도의 점착력 기준은 설정되어 있지 않았고, General Requirement Part에 경피흡수제(transdermal system)의 점착력 시험법으로 Peel Adhesion Test, Release Liner Peel Test, Tack Test 등을 소개하고 있다.⁵⁾ 유럽 약전에서는 첩부제 등 파스류 제제 자체가 수재되어 있지 않았고 따라서 점착력의 시험법도 수재되어 있지 않았다.⁷⁾

즉, 우리나라 및 일본을 제외하고는 피부 부착용 제제의 점착력 기준을 의약품 공정서에 제시하는 등 국가가 주도하여 일괄적으로 관리하지 않고 있으며, 일본의 경우도 우리나라와 마찬가지로 하한선만 제시할 뿐 어느 나라도 점착력의 상한선 기준을 제시하고 있지는 않았다.

피부 부착용 제제 사용에 따른 피부 부작용의 원인

파스 사용에 따른 피부 부작용의 원인이 될 수 있는 아래와 같은 다양한 개연성이 대두되었다.

(1) 전술된 한국소비자원의 보도내용에 따르면, 파스 사용에 따른 피부 부작용이 주로 점착력에 기인한다고 주장하였으나³⁾, 이 외에도 파스에 도포된 약리작용성분 자체의 부작용에 기인한 것은 아닌지를 고려할 필요가 있다. 약리성분 자체의 피부 부작용 유발 영향을 알아보기 위해 파스의 주요 약리성분으로 사용되는 케토프로펜, 디클로페낙 등 13

Table 2. Lower and upper limits of the adhesive strength for the skin attached formulations for PRP drugs.^{5,7,9-13)}

Country	Formulation	Test methods	Lower limit	Upper limit
Korea	Plasters ¹¹⁾ (exclude ketoprofen plaster)	Peel adhesion test	≥42 g/12 mm	None
	Ketoprofen plaster ¹⁰⁾	Peel adhesion test	≥150 g/12 mm	None
	Cataplasma ¹¹⁾	Peel adhesion test	≥42 g/12 mm	None
	Transdermal systems ⁹⁾	None	None	None
	Adhesive plaster ^{9,12)}	Peel adhesion test	≥150 g/12 mm	None
Japan ¹³⁾	Tapes, Plasters	Steel ball test	≥2 g balls	None
USA ⁵⁾	Plasters, Tapes, Transdermal systems	Peel adhesion test, Release liner peel test, Tack test	None	None
EU ⁷⁾	Plasters, Patches, Transdermal systems	None	None	None

Table 3. Comparison of the side effects and precautions for external and oral formulations.⁸⁾

Ingredients	External-use*	Oral-use**
Ketoprofen (single-component)	[Contraindication] · History of hypersensitivity and photosensitivity [ADRs] · Sometimes shows redness, itching, edema, erosion, irritation and swelling, contact dermatitis, dry skin, pigmentation · Photosensitivity, skin rash [Notes] · When under using or until 2 weeks after starting the drug, regardless of the weather, avoid outdoor activities, and whenever in outdoor, do not expose to the UV light on the application sites and protect by clothing, sunglasses, hat, sunscreen, etc. · Colored cloths are recommended because white or light-colored clothes can transmit UV light (photosensitivity is possible after or under using the preparations)	[ADRs] RS → Stop applying when these symptoms are present: photosensitivity, hair loss, herpetic lesions including SJS and RS
Diclofenac (single-component)	[ADRs] (1) Sometimes these may be present: itching, redness, sores, dermatitis (rashes, eczema, papules, contact dermatitis, edema), skin stripped and rough, irritation, blister-forming, rarely pigmentation. (2) If under long-term or broad-area using, may occur disseminated skin rash, photosensitivity (by cream, gel).	[ADRs] Rarely possible symptoms are skin rash, hives, vesicular herpes, stripped dermatitis, purpura, allergic purpura, SJS, RS, photosensitivity, redness, itching, eczema, dermatitis, vasculitis, erythema multiforme, flush, exudative dermatitis → Stop using the medication and take proper treatments.
Indomethacin (single-component)	[ADRs] Sometimes cause itching, redness, rash, contact dermatitis, eczema (when administering stopped the symptoms are simply disappeared) can occur, and rarely shows warmth, swelling, redness, anaphylactic, photosensitivity, burning, irritation, dryness, tingling feeling, gastrointestinal discomfort, headache, dizziness. → Stop applying the medication when the above symptoms are severely present.	[ADRs] Rarely expressed with SJS, RS, hair loss, nodular erythema → Stop applying when the above symptoms are present.
Piroxicam (single-component)	[ADRs] Skin: · Sometimes present local itching, redness, rash, scales, eczema, dermatitis, contact dermatitis, erythema · Rarely present photosensitivity → Stop applying the above symptoms are severely present.	[ADRs] Rarely SJS, RS, photosensitivity, etc. → Stop applying when the above symptoms are present. You can also receive a nail dissection, abnormal growth of the nail, hair loss, bullous reaction rarely be present.
Roxoprofen (single-component)	[ADRs] Itching, erythema, contact dermatitis, rash ($\leq 1\sim 3\%$)	[ADRs] May causing SJS, RS. Therefore, observation should be thoroughly. If each ADR is present, stop immediately administering and take proper treatments.
Felbinac (single-component)	[ADRs] (1) Sometimes cause itching, rash, redness, dermatitis (rash, eczema), contact dermatitis, and rarely cause irritation or blisters. If symptoms occurred heavily, stop applying (Cataplasmas only). (2) Sometimes cause itching, rash, redness, irritation, dermatitis, and rarely cause blisters and abnormal sensation. If symptoms occurred heavily, stop applying (Ointments only).	None
Flurbiprofen (single-component)	[ADRs] Occasionally flare (the congestion redness), rash, drug rash, itching and burning (burning feeling), contact dermatitis	None
Methyl salicylic acid (combo-preparation)	[Counsel with doctors or pharmacists] Rash, redness, itching, edema	None
Indomethacin (combo-preparation)	[Counsel with doctors or pharmacists] Rash, redness, itching, skin lacquer, burning, edema, pain, heat, dryness, etc.	None

Table 3. Comparison of the side effects and precautions for external and oral formulations.⁸⁾ (continued)

L-menthol (combo-preparation)	[Counsel with doctors or pharmacists] Rash, redness, itching, edema	None
Vanillyl nonylamide (combo-preparation)	[Counsel with doctors or pharmacists] (1) Rash, redness, itching, dermatitis, pigmentation, peeling skin, etc. (2) Severe itching and pain	None
Formulations containing capsicum tincture	[Counsel with doctors or pharmacists] (1) Rash, redness, itching, dermatitis, pigmentation, peeling skin, etc. (2) Severe itching and pain	None
Herbal-containing (combo-preparation)	[Counsel with doctors or pharmacists] Rash, redness, itching, etc.	None
NSAIDs	-	[Precautions] Skin reactions: May cause serious ADRs such as deceduous dermatitis, SJS, RS, which cause fatal results. These serious ADRs can occur without any alarming symptoms. In most cases, these ADRs occur within 1 month after initiating. Patients should be aware of the signs and symptoms of the serious skin reactions and must stop the medication when find the first signs and symptoms such as skin rash or other hypersensitive reactions.

*Preparations for the external-use only such as creams, gels, cataplasmas, plasters, lotions, ointments, etc.

**Preparations for the oral-use only such as tablets, capsules, etc.; RS (Riel's syndrome or toxic epidermal necrosis); SJS (Stevens-Johnson syndrome); ADR (adverse drug reaction); UV (ultraviolet); NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)

개 성분의 외용제 및 경구제 의약품의 허가사항을 비교, 검토하였다.⁸⁾

성분별 외용제와 경구제 부작용 및 주의사항을 비교, 정리한 Table 3에서는 비스테로이드성 소염진통제의 경우 외용제 뿐만 아니라 경구용 제제도 탈락성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피괴사 등과 같은 중대한 이상반응을 일으킬 수 있음을 경고하고 있다. 그러므로 Table 3의 결과를 볼 때 파스형 제제를 피부에 부착했을 때뿐만 아니라 동일 성분을 함유한 내복약을 복용 시에도 피부 이상반응이 발생할 수 있는 가능성은 매우 높다.

또한, 약리성분 자체의 피부 이상반응 유발 영향을 보다 분명히 보여주는 사례가 있는데, 니트로글리세린 경피흡수제에 피부 부작용을 나타낸 환자에게 니트로글리세린 연고제를 사용한 경우에도 유사한 피부반응이 나타났으며, 타사 연고 제품으로 바꾸어도 피부반응이 달라지지 않았다.¹⁴⁾ 또한, ethinylestradiol과 norelgestromin이 함유된 경피흡수제를 사용한 환자에서는 피부반응이 나타났으나, 약물이 함유되지 않은 경피흡수제 위약 대조군 연구에서는 피부반응이 나타나지 않았다.¹⁵⁾ 이와 같은 임상사례들을 분석해볼 때, 파스류 의약품 사용 시 발현 가능한 피부 부작용이 단지 점착력 때문 이라기보다는 약리성분 자체의 특성에서도 기인했을 가능성이 매우 높다는 것을 시사한다.

(2) 파스류 개별 제품에 따라 부착시간이 상이하다는 사실

도 주의 깊게 살펴볼 필요가 있다. 이를 위해 시중에서 유통 중인 파스류 주요 제품인 A(케토프로펜), B(피록시캠), C(플루르비프로펜), D(살리실산메칠 등 복합제) 제품 각각의 효능·효과와 용법·용량을 비교해보았다(Table 4). 위 제품들은 모두 관절염, 근육통 등에 선택되는 속칭 유사 제품인데, A, C, D 제품의 용법은 1일 2회 부착인 반면, B 제품의 용법은 2일 동안 1매를 부착하도록 지시하고 있다. 만약 B 제품을 주로 사용하던 환자가 A 제품으로 바꾸어 사용하였을 때 환자의 실수로 부주의하게 A 제품의 용법·용량을 지키지 못하고, 이 제품을 전에 사용하던 B 제품과 같이 2일 동안 환부에 부착했다면 피부 조직의 손상이 더욱 심하게 나타날 수도 있을 것이다. 이와 관련해서 미국 식품의약국(FDA)에서는 투약시간을 준수하지 않거나, 패취제가 피부에서 탈락하지 않도록 고정시키기 위해 덧붙이는 밀착포를 제대로 사용하지 못하는 등 사용법의 오류 사례를 FDA 인터넷 홈페이지의 'Safety Page'란에 게시하고 있다.¹⁶⁾

(3) 파스류 표면에 도포되어있는 점착제 및 지지체는 피부 표면을 적극적으로 폐쇄시킴으로써 피부의 호흡작용을 방해 하며, 땀이나 피지 등과 같은 피부 분비물을 각질층 아래에 축적시켜 미생물의 번식 또는 피부 자극반응을 유발할 수 있다. 또한, 장기간 동일한 병소 부위에 반복적으로 파스를 부착하는 경우에도 물리적 자극에 의한 피부 부작용의 발현 가능성이 증가할 수 있다.

Table 4. Comparison of the major retailing products.⁹⁾

Product	A	B	C	D
Ingredient	Ketoprofen	Piroxicam	Flubiprofen	Methyl salicylate
Efficacy & Effects	Analgesic, anti-inflammatory for the following diseases and conditions: OA, shoulder peri-arthritis, tenosynovitis, peri-, lateral-epicondylitis (tennis elbow, etc.), myalgia, swelling and pain after trauma	Degenerative arthritis (OA)*, tenosynovitis (tendon synovitis), muscle pain, bone joint pain, post-traumatic pain, pain after fracture healing	Analgesic, anti-inflammatory for the following diseases and conditions: OA, shoulder peri-arthritis, tenosynovitis, peri-, lateral-epicondylitis (tennis elbow, etc.), myalgia, swelling and pain after trauma	Analgesic, anti-inflammatory for the following diseases and conditions: Stiff neck, back pain, neuralgia, rheumatism, bruises, sprains, muscle pain, joint pain
Usage & Volume	After removing the cover, then attach the product on lesions as twice a day	Apply 1 piece of product every other day on lesions. After a bath or shower, or if the surface is sweaty, 1 piece can be attached in each day. Let clean and dry the affected area. After removing the cover from the patch, then applying on lesions and get the good press with the palm of the hand. In particular, make sure the edges of the patch stuck well.	After removing the cover from the drug, attaching on lesions as twice a day	Attaching on the painful part as once or twice a day

*OA (osteoarthritis)

(4) 파스에 사용되는 것은 주로 감압 접착제인데 일반적으로 약한 압력이 가해졌을 때 기질에 달라붙고 제거될 때 부착면에 아무런 잔류물도 남기지 않은 물질로써 주로 polyisobutylene류, acrylics, silicone류가 쓰이고 있다. 이들 접착제는 자체로서 피부자극 성질을 지니지 않았다고 알려져 있다.²⁾ 그러나 앞서 보도된 한국소비자원의 자료에 의하면, 이들이 가지는 점착력 때문에 파스를 떼어낼 때 피부의 각질층 일부가 함께 제거될 수 있으며, 이때 피부 부작용이 발생한다고 주장하고 있으나, 어느 정도의 점착력이 피부 부작용을 유발하는지 구체적인 증거는 제시되지 않았다.³⁾ 한편, 일부 연구에 따르면 피부의 움직임에 따라 부착된 경피흡수제가 유연성을 가지고 함께 움직이는 경우에는 피부 부작용이 최소화됨을 보여주고 있다.¹⁷⁾ 이는 경피흡수제의 중앙 부위보다는 피부에 더 많은 점착력이 작용되는 가장자리 부위에서 피부 부작용이 더 많이 발생할 수 있음을 보여주고 있다.

점착력과 피부 부작용의 상관관계

파스는 사용기간 동안 기대에 부응하는 치료효과가 발현하도록 피부에 잘 밀착되어 있어야 하고, 탈착 시에는 통증이 최소화 되어야 한다. 또한 제품의 사용기간 동안에는 접착제의 노화로 인한 점착성능의 저하 없이 적절한 물리적 성질이 유지되어야 한다. 이런 점에서 파스는 개별 품목마다 최적의 점착성을 지녀야 하고, 이를 입증하기 위해 점착력시험이 필수적이다.

점착력과 피부 부작용의 상관관계를 이해하기 위해서는 우선 점착력 시험법에 대한 이해가 필요하다. 점착력 시험법은

제품의 품질을 보증할 수 있어야 하고, 시험 자체가 안정적으로 실시될 수 있어야 하며, 제품 성능에 영향을 미치는 어떠한 변화도 감지할 수 있어야 한다. 또한 재현성이 있어야 한다.¹⁸⁾ 현재 가장 많이 채택되는 점착력 시험법은 'Peel Adhesion Test'로서 피착제에 점착시킨 점착제를 벗겨낼 때 기록되는 힘의 세기를 측정한다. 점착력 값은 단위 폭 당 작용하는 힘(예: g/cm)으로 표시된다. 주로 stainless steel 판을 피착제로 사용하여 일정한 속도로 점착제를 90° 또는 180°로 벗겨낼 때 작용하는 힘을 계산한다. 이 시험법은 피착제의 종류, 피착 각도, 피착 속도뿐만 아니라 약물 지지체 및 점착제의 두께에도 영향을 받는다.^{5,18)} 이외에도 경사진 점착면에 강철구를 굴러서 멈췄을 때 강철구 직경과 대비되는 힘의 세기를 측정하는 'Steel Ball Test', 프로브를 점착제에 점착시킨 후 probe가 떨어지는 초기 점착력을 측정하는 'Probe Tack Test' 등이 있다.^{2,18)}

이들 시험은 모두 실험실적으로 실시하는 시험법으로서 주로 stainless steel 재질의 피착제를 사용한다. 이렇게 stainless steel판을 이용하여 측정된 점착력과 실제 피부에서의 측정된 점착력 간에는 특별한 상관관계를 찾을 수 없었다.^{17,19)} 이는 피부표면에는 땀, 피지, 털이 나고 굴곡이 있어 테스트에 사용되는 stainless steel판의 기질과는 매우 다르기 때문이다. Stainless steel판은 이러한 피부의 물리·화학적 특성을 대표할 수 없으며 이는 파스 대 피부, 파스 대 stainless steel판 간에 존재하는 표면에너지의 차이로 이해할 수 있다.^{2,18)} 깨끗한 피부의 표면에너지(27 dyn/cm)는 주로 피착제로 사용되는 stainless steel (500 dyn/cm), polyethylene (31 dyn/cm)

Table 5. Comparison of the labeled information in the 20 main products.

No.	Product name	Manufacturer	Whether safety rules for precautions are indicated or not*	
			Reported information in November 2012**	Reviewed results in July 2014
1	케토톱플라스타 Ketotop Plaster [®]	태평양제약 Pacific Pharm	×	○
2	케토톱엘플라스타 Ketotop-L Plaster [®]	태평양제약 Pacific Pharm	×	○
3	케토크린플라스타 Ketoclin Plaster [®]	신신제약 SinSin Pharm	×	○
4	케펜텍플라스타 Kefentech Plaster [®]	제일약품 Jeil Pharmaceutical	○	○
5	제놀골드플라스타 Zenol Gold Plaster [®]	녹십자 Green Cross Corp	○	○
6	케phem플라스타 Kephem Plaster [®]	중근당 Chong Kun Dang Pharm	○	○
7	케논엘플라스타 Kenon-L Plaster [®]	아이큐어 Icure Pharmaceutical	×	×
8	케바논칩부제 Kebanon Plaster [®]	대화제약 Daehwa Pharmaceutical	×	○
9	케노펜플라스타 Kenofen Plaster [®]	일동제약 Ildong Pharmaceutical	○	○
10	멘담케토 플라스타 Menthom Keto Plaster [®]	보령제약 Boryung Pharm	○	○
11	신신파스아렉스 SinSin PAS-RX [®]	신신제약 SinSin Pharm	×	×***
12	제일탑칩부제 Jeil Top Plaster [®]	제일약품 Jeil Pharm	○	○
13	트라스트 패취 Trast Patch [®]	에스케이케미칼 SK Chemical	×	○
14	투어펜플라스타 Tourpen Plaster [®]	신일제약 Sinil Pharm	○	○
15	플럭스플라스타 Flux Plaster [®]	아이큐어 Icure Pharmaceutical	○	○
16	노펜칩부제 Nofen Plaster [®]	중외제약 JW-Pharm	○	○
17	조인업칩부제 Joinup Plaster [®]	일양약품 Ilyang Pharm	○	○
18	키페낙에스칩부제 Keyfenac S Plaster [®]	유한메디카 Yuhan Medica	○	○
19	플로스타플라스타 Flostop Plaster [®]	현대약품 Hyundai Pharm	○	○
20	멘담플루비플라스타 Menthomfluvi Plaster [®]	보령제약 Boryung Pharm	○	○

* The additional safety information including the authorized indications and clinical symptoms is described; ** Reported information issued by Korea Customer Agency (KCA)³⁾; *** Safety information for precaution is already included in the authorized information for users in detail.

cm), polymethacrylate (39 dyn/cm), polystyrene (33 dyn/cm)의 표면에너지 보다 작다.²⁰⁾ 따라서 현재 주로 채택되는 점착력 시험법으로 측정된 점착력과 피부부작용 간의 상관관계를 정확히 규명할 수 없으며, 이에 대하여 심층적이고 다각적인

연구가 더 필요하다고 사료된다.

시중 유통품목의 안전사용표시 실태조사

현재 약사법 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 등 관련

법률에 따르면, 허가사항 이외의 파스 안전사용에 대한 표시기재는 의무사항이 아니나, 제품의 안전한 사용을 위해 제조업체가 파스 탈부착 시 주의사항 등을 자율적으로 표시하고 있다. 2012년 11월 한국소비자원에서는 20개 제품 중 12개 제품이 허가사항 외 안전사용법이 표시되어 있었다고 발표하였다.³⁾ 현 시점에서 이들 제품의 표시기재 사항이 어떻게 변화했는지 알아보기 위해 한국소비원이 조사한 20품목으로 2013년 이후 제조되어 시중에 유통 중인 제품을 대상으로 허가사항 이외 안전사용 표기실태 현황을 조사하였다. Table 5에서 조사결과를 보여주고 있는 바와 같이, 제품 포장면 또는 첨부 문서에 안전사용수칙을 표시한 제품이 12개(2012년 기준, 60%)에서 18개로(2014년 기준, 90%) 30% 증가했음을 알 수 있었다. 안전사용수칙을 표시하지 않은 2개 제품 중 1개는 이미 허가사항에 파스의 안전한 사용방법을 상세히 포함하고 있기 때문에 실질적으로 안전사용수칙을 표시하지 않은 제품은 1개라고 볼 수 있다. 그러나 임상현장 일선의 약사들이 의약품 정보검색에 많이 활용하는 인터넷사이트 ‘드럭인포’²¹⁾와 ‘약학정보원 홈페이지’²²⁾에 안내된 제품정보에는 위 20개 제품 모두 허가사항 이외의 안전사용에 대한 내용이 전혀 언급되지 않았다. 파스 안전사용에 대한 표시내용은 제품에 따라 크게 차이가 없었으며, 그 주요 내용은 다음과 같다.

- 질환부위를 깨끗이 하고 건조한 상태에서 부착하십시오.
- 같은 질환부위에 반복 부착 시 부착위치를 약간씩 바꾸어도 약효는 동일하게 지속됩니다.
- 무릎 등 굽혀지는 관절부위에 부착하실 때에는 약 45도로 관절을 굽힌 상태에서 부착하십시오.
- 손목 또는 손가락 관절부위에는 적당한 크기로 잘라서 사용하십시오.
- 가려움증이 발생하는 경우는 즉시 떼어내고, 질환부위를 흐르는 찬물에 담가두거나, 얼음으로 차게 하여 주십시오.
- 피부이상이 있는 경우 즉시 사용을 중지하고 이상부위를 차거나 서늘하게 한 뒤, 의사 또는 약사와 상의하십시오.
- 본 제품은 관절부위에도 적용이 가능한 강한 점착력을 지녔으므로, 건조한 상태의 피부나 목과 같이 연약한 부위에 사용한 경우에는 미지근한 물을 가해 적당히 불려서 떼어내면 만약에 발생할 수도 있는 통증을 경감시킬 수 있습니다.
- 사우나, 온찜질 후에는 피부의 각질층이 약해지고 내피층도 손상되기 쉬우므로 본 제품의 부착 시 주의하십시오.

또한, 일부 제품에서는 허가사항에 없는 효능·효과에 대해 직접적으로 언급하고 있으며(예: 000은 통증에 대하여 압박지지 효과가 있음), 케토프로펜 제제와 달리 광과민증 부작용이 알려지지 않은 플루르비프로펜 제제의 경우에는 허가사항에 없는 광과민증 예방법을 소개하고 있는 경우도 확인되었다.

고 찰

파스형 의약품은 경구용 제품이 가지는 위장장애, 간 초회 통과 효과 등과 같은 단점이 없어 주로 근육통, 관절통 등에 소염·진통 효과를 기대하며 널리 사용되는 제품이다. 특히, 경구 투여가 곤란한 환자의 경우 피부를 통해 손쉽게 투약할 수 있기에 편리성이 우수한 제제이다. 그러나 파스가 약효를 나타내기 위해서는 약물성분이 피부의 보호장벽층을 물리·화학적으로 뚫고 체내로 이행되어야 하므로 일정시간 이상의 부착이 필요하며, 이 과정에서 피부 접촉부위에 홍반, 피부탈락 등의 부작용이 나타날 수 있다. 따라서 장시간 부착에 따른 피부부작용의 정도와 유형을 인식하고 이를 최소화 할 수 있는 방안이 필요하다.

본 연구에서 조사한 바에 따르면, 파스의 피부 부작용을 나타내는 대표적인 원인은 주성분 자체의 특성 때문이라 할 수 있다. 특히 케토프로펜 제제는 광과민증, 발진 등을 일으킬 수 있으므로 파스 사용 중에는 옥외활동을 피하고, 일상 외출 시에는 도포부위를 옷, 자외선 차단제 등으로써 자외선에 노출을 피해야 한다.

또 다른 원인으로서는 환자의 투약과오를 들 수 있다. 경구제나 주사제 등 다른 제제에 비해 취급이 편리한 점이 파스 제품의 가장 큰 장점이나 취급이 손쉬운 만큼 투약과오도 많다는 점을 주의해야 한다. 환자는 반드시 정해진 투약시간이나 투약부위, 투약방법 등을 잘 숙지해야 하며 이를 위해서 약사의 복약지도에 대한 준수가 필요하다. 이외 피부부작용을 나타내는 원인으로서는 물리적인 피부폐쇄에 따른 피부 호흡 저하, 미생물 번식 등이 있다. 이를 최소화하기 위해서 파스를 같은 부위에 반복적으로 부착하여 장시간 사용해야 하는 경우에는 부착부위를 변화시키거나 어느 정도의 휴식기를 두고 사용할 수 있도록 해야 한다. 참고로 한국소비자원에서는 파스 부작용의 주요 원인으로 점착력을 꼽으며, 부작용을 줄이기 위해 파스의 점착력 상한선이 있어야 한다고 주장하였으나³⁾ 국외 사례, 점착력과 피부부작용과의 상관관계 등을 종합해 보면 현 시점에서 점착력 상한선을 정하는 것은 어려움이 있다고 판단된다.

또한 2012년 한국소비자원에서 조사했던 시중 유통 중인 파스 20개 제품의 표기실태를 현시점에서 재조사하여 비교해 본 결과, 90%에 해당되는 18개 제품이 자율적으로 허가사항 이외의 안전사용수칙을 표기하고 있었다. 이는 2012년 한국소비자원의 조사결과 때보다 안전사용수칙 표기가 30%가 증가한 것으로 업계 스스로 파스 사용에 따른 피부부작용을 최소화하기 위해 노력하고 있음을 알 수 있었다. 다만 일부 제품은 허가사항에도 없는 효과를 직접적으로 언급하는 등 부적절한 내용을 담고 있었고, 또한 의약품 정보사이트인 드럭인포와 약학정보원 홈페이지에서는 안전사용수칙이 전혀 언급되고 있지 않아 환자가 직접 접하는 파스제품에 표시된 안전사항정보와 의약품사이트를 통한 온라인 정보 간에는 상

당한 차이가 있음이 조사되었다.^{21,22)}

따라서, 파스로 인한 피부부작용을 최소화하면서 안전하게 사용할 수 있도록 다음의 개선이 필요하다고 사료된다.

(1) 소비자가 파스의 허가된 용법·용량을 준수하고, 파스 사용 시 주의할 사항을 충분히 인식할 수 있도록 약사의 복약지도와 소비자 교육 및 홍보를 강화시킨다. 복약지도 시 소비자가 꼭 알아야 하는 핵심사항을 간추려 제품 표면에 스티커를 부착하는 방법, 또는 복약안내서를 추가로 제공하면서 설명하는 방법 등을 활용하여 파스 탈·부착 교환 시기, 특정 약물에 대한 알레르기 발현가능성 등 복약지도를 충실히 행할 수 있도록 한다. 또한 유·소아부터 노년층까지 전 세대가 손쉽게 사용할 수 있는 의약품임을 감안하여 학교 보건교육, 공익광고, 약국 내 팸플릿 등을 활용하여 파스의 올바른 사용법에 대한 교육 및 홍보가 필요하다.

(2) 약물 부작용 정보뿐만 아니라 피부에 안전하게 붙이거나 떼어내는 방법, 부착한 후 햇볕, 물 등의 자극이 있는 옥외활동 시 주의할 사항 등 안전사용에 관한 내용을 의약품 허가사항으로 관리한다. 식품의약품안전처고시「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제17조에 따르면, 허가항목 중 사용상 주의사항에는 그 의약품이 안전하고 합리적으로 사용되는데 필요한 최신의 안전성 관련사항을 모두 기재하여야 하고, 특히 투여 경로, 부위 등 투여에 필요한 주의사항을 기재하도록 하고 있다.¹¹⁾ 따라서 현재 제조사가 자율적으로 표기하는 안전사용수칙 내용을 객관적 검증 후 허가함으로써 유사 제품군에는 통일된 내용이 표시되고, 제품 포장면의 표시내용과 온라인 제품정보 내용이 동일하게 관리될 수 있어야 한다.

감사의 말씀

본 연구는 2014년도 조선대학교 학술연구비 지원에 의해 수행되었음.

참고문헌

1. Notice #2014-46, KMFDS ‘Korean Pharmacopoeia: General Formulation’ <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=0&searchkey=title:contents&mid=1013&searchword=대한민국약전&y=0&division=&pageNo=1&seq=6313&cmd=v> (Accessed on February 12, 2014).
2. Transdermal formulation, Choi HK, Shinil Books, Seoul, Korea, 1999.
3. Report information by Korea Customer Agency http://www.kca.go.kr/brd/m_32/view.do?seq=1361&multi_itm_seq=, (Accessed on November 9, 2012).
4. Korea National Institute of Food and Drug Safety

Evaluation, “Research on establishing of guidelines for evaluating the effectiveness of drug safety”, 2011.

5. Japanese Pharmacopoeia 15th edition, Ministry of Health, 2010.
6. United States Pharmacopoeia 34th edition, USP Convention, 2011.
7. European Pharmacopoeia 7.0, European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2011.
8. EZdrug, Korea Ministry of Food and Drug Safety. <http://ezdrug.mfds.go.kr> (Accessed on June, 2014)
9. Notice #2014-46, KMFDS ‘Korean Pharmacopoeia: Individual Monograph’. Internet site: <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=0&searchkey=title:contents&mid=1013&searchword=대한민국약전&y=0&division=&pageNo=1&seq=6313&cmd=v> (Accessed on February 12, 2014).
10. Notice #2013-235, KMFDS ‘Criteria for non-formulary drugs excluding Korean Pharmacopoeia’. Internet site: <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=0&searchkey=title:contents&mid=1013&searchword=대한민국약전외&y=0&division=&pageNo=1&seq=6312&cmd=v> (Accessed on November 21, 2013).
11. Notice #2014-58, KMFDS ‘Regulations for marketing and sales, report, review of authorized medications’. Internet site: <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=0&searchkey=title:contents&mid=1013&searchword=의약품의 품목&y=0&division=&pageNo=1&seq=7773&cmd=v> (Accessed on February 12, 2014).
12. Notice #2014-77, KMFDS ‘Standards and test methods on the quasi-drugs’. Internet site: <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=0&searchkey=title:contents&mid=1013&searchword=의약외품&y=0&division=&pageNo=1&seq=7737&cmd=v> (Accessed on February 12, 2014).
13. Drug approval and licensing procedures in Japan 2010.
14. Prez-Caldern R, Gonzalo-Garijo MA, Rodriguez-Nevado I. Generalized allergic contact dermatitis from nitroglycerin in transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis* 2002;46(5):303.
15. Alfaya T, Mur Gimeno P, Iglesias AM, *et al.* Allergic contact dermatitis caused by an ethinylestradiol - norelgestromin transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis* 2011;64(4):237-44.
16. FDA safety page, drug topics. April 1, 2002. Lee M and Phillips J.
17. Tokumura F, Ohyama K, Fujisawa H, *et al.* Conformability and irritancy of adhesive tapes on the skin. *Contact Dermatitis* 1997;37(4):173-78.
18. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, *et al.* Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety,

- efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm* 2006;64(1):1-8.
19. Cilurzo F, Gennari CG, Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in trans-dermal patch development. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(1):33-45.
 20. Satas D. *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*, 3rd ed. Rhode Island: Satas & Associates, 1999;36-61.
 21. Korea Pharmaceutical Information Center (Accessible at <http://www.health.kr>)
 22. Druginfo, Drug Information Organization in Korea (Accessible at <http://www.druginfo.co.kr>)