

## Clonidine Patch제의 효능시험 : 혈압강하작용

정재훈<sup>1</sup>, 신찬영<sup>1</sup>, 류재련<sup>1</sup>, 박우일<sup>2</sup>, 고광호<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 약학대학, <sup>2</sup>신풍제약 중앙연구소, <sup>3</sup>서울대학교 유전공학연구소

### Antihypertensive Action of Clonidine Patch

Jae Hoon CHEONG<sup>1</sup>, Chan Young SHIN<sup>1</sup>, Jae Ryeon RYU<sup>1</sup>, Woo Yle PARK<sup>2</sup>, and Kwang Ho KO<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

<sup>2</sup>Central Research Institute, Shin Poong Pharmaceutical Co., LTD., 434-4, Moknae-dong, Ansan-si, Kyung gi-do 425-100, Korea

<sup>3</sup>Institute for Molecular Biology and Genetics, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

**Abstract** – Clonidine, an antihypertensive drug, stimulates postsynaptic alpha-2 adrenergic receptors in the central nervous system and lowers arterial pressure through the effects on both cardiac output and peripheral resistance. However, many patients experience that sedation and xerostomia occur upon oral administration of clonidine. These side effects are due to high plasma peak concentration and can be avoided when clonidine is given transdermally. In this study, we tested the antihypertensive effects of transdermal administration of clonidine patch on spontaneously hypertensive rat (SHR) which is a model animal for human essential hypertension. Forty eight SHR (male) were divided into six groups according to the dose levels, respectively. After transdermal administration of clonidine patch of each dose, systolic blood pressure and heart rate were measured. Clonidine patch produced maximal antihypertensive and bradycardiac effects 48 hrs after administration and antihypertensive effects showed dose-dependency. We suggest that antihypertensive effects of clonidine patch are similar to those of orally given clonidine and clonidine patch can be used instead of clonidine tablet.

**Keywords** □ clonidine, patch, antihypertensive effect

Clonidine은 중추에서 절후섬유의  $\alpha_2$ -아드레날린수용체를 흥분시키며 말초에서 교감신경 활성을 억제함으로써 혈압강하작용을 나타내는 것으로 알려졌다(Ishii et al., 1994). 1966년 이후 임상에서 혈압강하제(Catapres<sup>R</sup> tablets, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)로 사용되어왔으나, 소화기계로 흡수되는 경우 빠른 시간내에 혈중최고농도에 이룸으로써 입마름, 졸림등의 전신 부작용을 유발하는 문제점이 있었다(Davis et al., 1977; Lowenthal, 1980). 이러한 문제점을 해결하기 위하여 경구투여와 유사한 혈압강하작용을 유지하면서 전신 부작용의 유발은 줄일 수 있는 적절한 혈중농도를 유지하기 위한 약물투여방법을 모색하게 되었다. 미국에서 개발되어 널리 사용되고 있는 경피를 통한 투여방법(Catapres-TTS, Alza Corp., Palo Alto, CA, U.S.A. and Boehringer Ingelheim)은 적절한 혈중농도를 유지하게 하였고, 경구투여에 비교해 볼 때 만족할 만한 혈압강하작용을 나타내었다. 또한 경피제의 경우 발생할 수 있는 특징

적인 피부반응이나 피부관련 부작용을 유발하지 않는 방법도 개발되었다(Hayakawa et al., 1991).

혈압강하를 목적으로 하는 Clonidine 패취제는 종래의 경구투여제에 비해 한 단계 발전된 경피용 제제로서 본 연구에서는 국내에서 생산 예정인 Clonidine 패취제의 혈압강하효과를 인간의 본태성 고혈압의 모델동물인 선천성 고혈압 쥐 (SHR)에서 다음의 방법을 통하여 검색하였다.

#### 실험방법

##### 시험물질

클로니딘 패취제의 clonidine 함량은 각 patch 단위 면적당 0.7143 mg/cm<sup>2</sup>이다. Patch의 조성은 클로니딘이 주성분인 약물저장층, 라미네이트 폴리에스터 필름으로 이루어진 지지체, 폴리이소부틸렌, PVC포말테이프로 이루어진 접착제와 릴리크라이너 페이퍼로 이루어진 박리막 등 4부분으로 구성되어 있다.

##### 실험동물

\*To whom correspondence should be addressed.

실험동물은 (주)해은무역이 Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Indiana, U.S.A.)사로부터 수입하여 공급한 12주령의 응성 선천성고혈압쥐(Spontaneously Hypertensive Rat; SHR) 를 사용하였다. 동물 입수후 4주간 안정화 시킨 다음, 수축기혈압이 170 mmHg이상 되는 동물만 선택 하여 사용하였다. 선택된 동물은 정상대조군, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg 및 7.5 mg/kg 처치군으로 구분하였다. 실험기간동안 동물은 온도 25±3℃, 습도 60±15% 및 12시간 명/암 cycle을 유지하였으며 사료와 식수는 자유롭게 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다.

**혈압강화작용 검색**

동물을 안정화시킨 후 Sphygmomanometer(Grass instrument co.)을 이용하여 꼬리 간접측정법(tail-cuff method)으로 수축기 혈압과 심박동수를 측정하였다. 동물을 안정화시킨 후 7×7 cm 넓이로 등의 털을 제거한후 시험물질 항에서 기술한 클로니딘 패취를 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg 및 7.5 mg/kg body weight이 되도록 절단하여 부착하였다.정상대조군에는 클로니딘이 함유되지 않은 패취를 최고용량에 해당하는 크기로 절단하여 부착하였다. 동물을 안정화시킨 후 42℃로 유지되는 Rat temperature control unit(Narco Bio-System)에 20±3분간 고정하여 충분히 꼬리혈관을 확장한 후 혈압 및 심박동수를 측정하였다. 혈압 및 심박동수는 패취 부착전, 패취부착후 12시간, 24시간, 48시간, 72시간 및 144시간후 6회에 걸쳐 측정 하였다.

**통계처리**

실험결과에 대한 유의성 검정에는 ANOVA test와 Newman-Keuls test를 이용하였다.

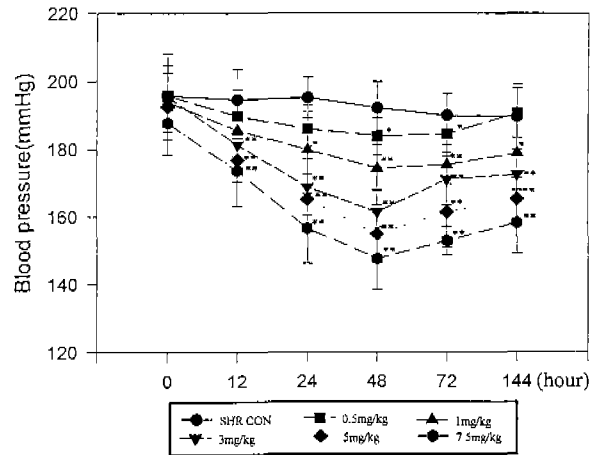
**실험결과**

**혈압변화**

클로니딘 패취에 의한 혈압변화에 대한 실험결과는 Fig. 1에 나타내었다. 클로니딘 패취에 의해 전용량군의 전시간대에서 전반적으로 유의성 있는 혈압강화작용이 나타났다. 클로니딘이 첨가되지 않은 패취 즉 패취기제 자체의 영향에 의해서는 유의성 있는 혈압 및 심박동수의 변화가 관찰되지 않았다. 클로니딘 패취에 의한 혈압강화효과는 48시간대에서 최고효과 즉, 0.5 mg/kg용량에서 12 mmHg, 1 mg/kg-19.63 mmHg, 3 mg/kg-34.25 mmHg, 5 mg/kg-37.63 mmHg 및 7.5 mg/kg-40.25 mmHg의 혈압강화작용을 나타내었고, 용량별로는 최고용량인 7.5 mg/kg에서 최대효과를 나타내었으며, 혈압강화 효과에 대해 용량 의존성을 갖고 있는 것으로 나타났다.

**심박동수 변화**

심박동수 변화에 대한 실험 결과는 Fig. 2에 나타내었다. 클로니딘 패취에 의해 전용량군의 전시간대에서 전반적으



**Fig. 1.** Effect of Clonidine patch on blood pressure in SHR. Each point represents the mean±S.D. of 8 animals. \*indicates a significant difference from value of 0 hr-base blood pressure before transdermal application(\*p<0.05, \*\*p<0.01).

로 유의성 있는 심박동수 감소가 나타났다. 이러한 심박동수의 감소는 48시간대에서 최대효과 즉, 0.5 mg/kg용량에서 19.5 beats/min, 1 mg/kg-37.25 beats/min, 3 mg/kg-56.63 beats/min, 5 mg/kg-51.25 beats/min 및 7.5 mg/kg-49.25 beats/min의 심박동수 감소를 보였다. 클로니딘이 첨가되지 않은 패취 즉 패취기제 자체의 영향에 의해서는 유의성 있는 심박동수의 변화가 관찰되지 않았다.

**고 찰**

Fig. 1, 2 에서 볼 수 있는 것처럼 클로니딘 패취에 의한 혈압강화효과는 용량의존적으로 증대되었으며 시간별 ED<sub>50</sub>은 24시간-1.36 mg/kg, 48시간-1.62 mg/kg 72시간-1.30 mg/kg으로 나타났다. 클로니딘 패취에 의해 심박동수도 감소되었고 이러한 심박동수의 감소 역시 48시간대에서 최대효과 즉, 0.5 mg/kg용량에서 19.5 beats/min, 1 mg/kg-37.25 beats/min, 3 mg/kg-56.63 beats/min, 5 mg/kg-51.25 beats/min 및 7.5 mg/kg-49.25 beats/min의 서맥효과를 나타내었다. 그러나, 심박동수의 감소는 혈압강화 효과와는 다르게, 최고효과가 나타난 48시간대에서는 용량의존성을 나타내지 않았다. Ishii 등은, 클로니딘을 100 µg/kg의 용량으로 경구투여시, 혈압강하치는 30 mmHg, 심박동수 감소치는 40 beats/min, 혈중 peak 농도는 4 ng/ml 이었고, 1.5 mg/kg의 용량으로 경피투여시는 혈압강하치가 30 mmHg, 심박동수 감소치가 60 beats/min, 혈중 peak 농도가 2.5 ng/ml이었다고 보고했다(Ishii et al., 1994). 따라서, 본 실험에서 얻어진 용량별 혈압강하 효과 및 심박동수 감소정도는 이전의 연구자들에 의해 보고된 클로니딘 경피투여제제의 혈압강하 효과 및 심박동수 감소정도와 유사하며, 또한 클로니딘의

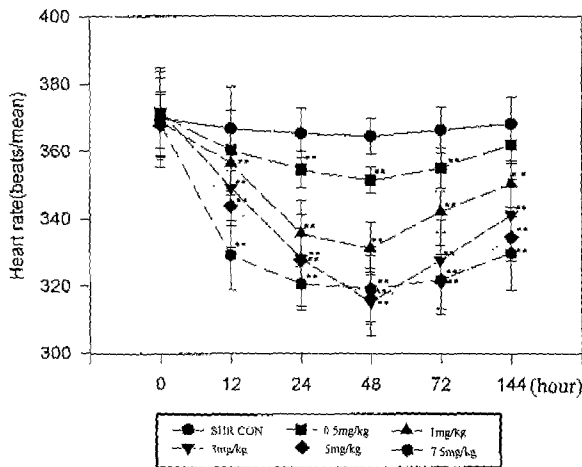


Fig. 2. Effect of Clonidine patch on heart rate in SHR. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of 8 animals. \* indicates a significant difference from value of 0 hr-base heart rate before transdermal application (\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01).

경구투여에 의한 효과와도 유사한 수준임을 알 수 있다. 경피투여시의 혈중 peak 농도가 경구투여시의 그것보다 낮고, 혈압강화 효과는 동등한 수준으로 얻어지는 것은, 경피투여시의 유효혈중농도 작용지속시간이 경구투여제제의 유효혈중농도 작용지속시간보다 길기 때문인 것으로 판단되며, 이러한 특성들이 경구투여에 의해 발생하는 전신 부작용의 감소에 주된 요인으로 작용하고 있다(MacGregor et al., 1985; Ishii et al., 1994; Boekhorst et al., 1987). 경피투여에 의해 유발될 수 있는 피부 부작용들은 육안 관찰상으로는 발견되지 않았으며 패취 부착을 위해 제거했던 부위의 털도 패취를 제거하고 나서 4주 경과후에는 정상으로 회복되었다.

이상의 결과를 요약하면, 클로니딘 패취는 혈압강화효과 및 서맥효과를 나타내며 이러한 효과는 패취부착 48시간후

에 최대효과를 나타내고, 혈압강화작용은 용량의존적으로 증대된다. 이 혈압강화 효과는 클로니딘이 중추에서 절후섬유의  $\alpha_2$ -아드레날린수용체를 흥분시키며 말초에서 교감신경 활성을 억제함(Ishii et al., 1994)에 기인하는 것으로 사료된다. 또한, 클로니딘 패취의 혈압강화효과는 경구투여제제의 혈압강화효과와 유사한 수준으로서 경구투여제제에 대체해서 임상적으로 응용하기에 충분한 수준으로 사료된다.

## 참고문헌

- Ishii, R., Naruse, T., Tagawa, T., Yamahata, T., Dote, S., Hamada, K., Ishida, T., Funabiki, K. and Namba, K. (1994). Antihypertensive effects of a new transdermal delivery system for clonidine (M-5041T) in SHRs. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **327**, 294-308
- Davis, D. S., Wing, L. M. H., Neill, E., Tippett, P. and Dolly, C. T. (1977). Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 593-601
- Hayakawa, R., Matsunaga, K., Suzuki, M., Ogino, Y., Arisu, K. and Ninagawa, Y. (1991). Skin safety evaluation of M-5041T [a transepidermal therapeutic system containing clonidine (0.4 mg/cm<sup>2</sup>)]. *Skin Res.* **33**, 356-370
- Lowenthal, D. T. (1980). Pharmacokinetics of clonidine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2** (Suppl. 1) S29-S37
- Boekhorst, J. C., Lustermaans, F. A. and Vantol, R. G. L. (1987). Transdermal administration of clonidine for treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Current Therapeutic Res.* **41**(2): 215-225
- MacGregor, T. R., Matzek, K. M., Keirns, J. J., Van Wayjen, R. G. A., Ende, A. and Vantol, R. G. L. (1985). Pharmacokinetics of transdermally delivered clonidine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **38**(3), 278-284