Clonidine Patch의 효능시험 : 혈압강하작용

Jae Hoon CHEONG1, Chan Young SHIN1, Jae Ryeon RYU1, Woo Yle PARK2, and Kwang Ho KO1,2,*

1College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
2Central Research Institute, Shin Poong Pharmaceutical Co., LTD., 434-4, Moknae-dong, Ansan-si, Kyung gi-do 425-100, 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 bradycardic 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 증후군에서 경후성유의 α2-아드레날린수용체 를 흡복시키며 담초에서 교감신경 활성을 억제함으로써 혈 압강하작용을 나타내는 것으로 알려졌다(Ishii et al., 1994). 1966년 이후 일본에서 혈압강하제(Catapres® tablets, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)로 사용되어왔으나, 소화기계로 흡수되는 경우 빠른 시간내에 혈중화학농도에 의롭트로써 임상, 증상등의 전신 부작용을 유발하는 문제점이 있었다(Davis et al., 1977; Lowenthal, 1980). 이러한 문제점을 해결하기 위하여 경구부여와 유사한 혈압강하작용을 유지하면서 전신 부작용의 유발은 줄일 수 있는 적절한 혈중농도를 유지하기 위한 약물투여방법을 고려하게 되 었다. 미국에서 개발되어 널리 사용되고 있는 경구를 통한 투여방법(Catapres-TTS, Alza Corp., Palo Alto, CA, U.S.A. and Boehringer Ingelheim)은 적절한 혈중농도를 유지하게 하였고, 경구투여에 비해 혈 볼 때 즉각할 만한 혈압강하작용을 나타내었다. 또한 경구제의 경우 발생될 수 있는 특징 적인 피부부종이나 피부전란 부작용을 유발하지 않는 방법도 개발되었다(Hayakawa et al., 1991).

혈압강하를 목적으로 하는 Clonidine 패치제는 혈압의 경 구투여제에 비해 단계 발전된 경구용 제제로서 본 연구 에서는 국내에서 생산 예정인 Clonidine 패치제의 혈압강하시효과를 TEMP의 부패성 고혈압의 모델동물인 신천성 고혈압 쥐(SHR)에서 다음의 방법을 통하여 검증하였다.

실험방법

시험물질

클로나디네 패치제의 clonidine 함량은 각 patch 단위 면적 당 0.7143 mg/㎠이다. Patch의 조성은 클로나디네 주성분인 약물저장층, 라이어사이트층, 테이퍼에스터 필름으로 이루어진 저지층, 풀리온포트리, PVC포말레이트로 이루어진 접착 층과 필리스테이어 페이퍼로 이루어진 바리막 등 4분으로 구성되어 있다.

실험동물
실험동물은 (주)례온무역이 Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Indiana, U.S.A.) 사로부터 수입하여 공급한 12주령의 족성 산천성고혈압쥐(Spontaneously Hypertensive Rat; SHR)를 사용하였다. 동물 입우후 4주간 인쇄와 시간 다음, 수측기혈압이 170 mmHg 이상되는 동물을 선택하여 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/야 주기로 유탈되었으며 사료와 음식은 자유롭게 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다.

혈압강하작용 검색

동물을 안정화시킨 후 Sphygmomanometer(Grass instrument co.)을 이용하여 조리 간절측정법(tail-cuff method)으로 수측기 혈압과 심박동수를 측정하였다. 동물을 안정화시킨 후 7x7 cm 네모로 된 그물에 제거한 후 시험물질 양에서서 기술한 클로나린 루프를 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg 및 7.5 mg/kg body weight이 되도록 정리하여 부착하였다. 정상대조군에는 클로나린이 체유되지 않은 루프를 최고용량에 해당하는 크기로 정리하여 부착하였다. 동물을 안정화시킨 후 42℃로 유지되는 Rat temperature control unit(Narco Bio-System)에 20±3%간 고정하여 충분히 포리혈관을 확장한 후 혈압 및 심박동수를 측정하였다. 혈압 및 심박동수는 루프 부착전, 부착후 12시간, 24시간, 48시간, 72시간 및 144시간후 6회의 걸쳐 측정 하였다.

통계처리

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

실험결과

혈압변화

 클로나린 루프에 의한 혈압변화에 대한 실험결과는 Fig. 1에 나타내었다. 클로나린 루프에 의해 전용량군의 전시시간 내에서 전반적으로 유의성이 있는 혈압강하작용이 나타났다. 클로나린이 체유되지 않은 루프 즉 루프기체 자체의 영향에 의해서는 유의성이 없는 혈압 및 심박동수의 변화가 관찰되지 않았다. 클로나린 루프에 의한 혈압강하효과는 48시간에서 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 혈압강하작용을 나타내었고, 용량별로는 최고용량인 7.5 mg/kg에서 최대효과를 나타내었고, 혈압강한 효과에 대해 용량의존성을 갖고 있는 것으로 나타났다.

심박동수 변화

 심박동수 변화에 대한 실험 결과는 Fig. 2에 나타내었다. 클로나린 루프에 의해 전용량군의 전시시간에서 전반적으로
정구무어에 의한 효과와도 유사한 수준임을 알 수 있다. 정구무어시의 혈중 peak 농도가 정구무어시의 그것보다 낮고, 혈압강하 효과는 동등한 수준으로 나타내는 것은, 정구무어시의 유호혈증능도 작용시간간이 정구무어제계의 유호혈증능도 작용시간간보다 길기 때문인 것으로 판단되며, 이러한 특성들이 정구무어에 의해 발생되는 전신 부작용의 감소에 근본 요인으로 작용하고 있다(MacGregor et al., 1985; Ishii et al., 1994; Boekhorst et al., 1987). 정구무어에 의해 유발될 수 있는 저부 부작용들은 유안 완강함으로는 발견되지 않았으며 폐쇄 부작용을 위해 제거했던 부위의 턱의 폐쇄를 제거하고 나서 4주 경과후에는 정상으로 회복되었다.

이상의 결과를 요약하면, 클로니딘 폐쇄는 혈압강하효과 및 서맥효과를 나타내며 이러한 효과는 폐쇄부작 48시간후에 최대효과를 나타내고, 혈압강하작용은 용량의존적으로 증가된다. 이 혈압강하 효과는 클로니딘이 중추에서 정부 성유의 \( \alpha \)아드레날린수용체를 흡수시키며 뒤편에서 교감 신경 활성을 억제함(Ishii et al., 1994)에 기인하는 것으로 사료된다. 또한, 클로니딘 폐쇄의 혈압강하효과는 정구무어 전체의 혈압강하효과와 유사한 수준으로 정구무어체계에 대비해서 임상적으로 응용하기에 충분한 수준으로 사료된다.

참고문헌


Hayakawa, R., Matsunaga, K., Suzuki, M., Ogiso, Y., Aris, K. and Ninagawa, Y. (1991). Skin safety evaluation of M-5041T [a transdermal therapeutic system containing clonidine (0.4 mg/cm²)]. Skin Res. 33, 356-370

