

Clonidine Patch의 피부자극성 시험

이영순¹ · 박우일² · 고광호^{3,4*}

¹서울대학교 수의과대학, ²신풍제약 중앙연구소, ³서울대학교 약학대학, ⁴서울대학교 유전공학연구소

Skin Irritation Test of Clonidine Patch

Yong Soon LEE¹, Woo Yle PARK² and Kwang Ho KO^{3,4*}

¹College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon, Korea

²Central Research Institute, Shin Poong Pharmaceutical Co., LTD., Kyung Gi-do 425-100, Korea

³College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

⁴Institute for Molecular Biology and Genetics, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received May 6, 1996; accepted June 15, 1996)

Abstract – Clonidine, an antihypertensive drug, stimulates postsynaptic α_2 -adrenergic receptors in the CNS and lowers arterial pressure by effects on both cardiac output and peripheral resistance. However, many patients experience that sedation and xerostomia occurred 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 performed the skin irritation test for transdermal administration of clonidine patch on New Zealand white rabbits. Twelve New Zealand white rabbits were divided into two groups according to the dose levels, respectively. After transdermal administration of clonidine patch with two doses, clinical manifestations, body weight loss and postmortem findings were observed. We could not find any significant evidence of skin irritation by transdermal administration of clonidine patch.

Keywords □ clonidine, patch, skin, irritation

Clonidine은 중추에서 절후섬유의 α_2 -아드레날린수용체를 흥분시키며 말초에서 교감신경 활성을 억제함으로써 혈압강하작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(Ishii *et al.*, 1994). 1966년 이후 임상에서 고혈압치료제(Catapres^R tablets, Boehringer Ingelheim, Germany)로 사용되어 왔으나, 경구투여시 신속히 최고혈중농도에 도달함으로써 구갈, 수기등의 전신 부작용을 수반하는 문제점이 있었다(Davis *et al.*, 1977; Lowenthal, 1980). 이러한 문제점을 해결하기 위하여 경구투여와 유사한 혈압강하작용을 유지하면서 전신 부작용의 유발은 줄일 수 있도록 적절한 혈중농도를 유지하기 위한 약물투여방법을 연구하게 되었다. 미국에서 개발되어 널리 사용되고 있는 경피 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. 혈압강하를 목적으로 하는 Clonidine 패취제는 종래의 경구투여제에 비해 한단계 발전된 경피투여 제제로서, 본 연구

에서는 국내에서 생산 예정인 Clonidine 패취제의 경피투여에 의한 피부자극 시험을 시행하고자 하였다.

실험방법

시험물질

시험물질은 주성분인 클로니딘이 7.5 mg(고용량 투여군) 혹은 0.5 mg(저용량 투여군), 용제로서 프로펠렌 글리콜 24.75 mg, 폴리에틸렌 글리콜 11.5 mg, 헥산 21.2 mg, 유화제로서 폴리솔베이트 80 14.5 mg, 기제로서 히드록시프로필셀룰로스 21.75 mg 등이 함유된 액상물질이다.

실험동물 및 사육환경

체중범위 1.9~2.4 kg 범위의 3~4개월령 수컷 토끼(New Zealand White Rabbit)를, 삼육실험동물 센터에서 구입하여 사용하였다. 동물 입수 후 약 1주일간 동물실에서 순화시켰다. 순화기간 중 일반상태를 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 사용하였다. 온도 23±3℃, 상대습도 55±10%, 환기회수 10~12회/hr, 12시간 명/암 주기, 조도 150~300 Lux로 설정된 사육환경에서 3단 사육상자대에

*To whom correspondence should be addressed.

배열된 스테인레스 사육상자(420×520×310 mm. 명진기계제작)에 개체별로 사육하였다.

사료는 토끼용 고형사료(퓨리나사료(주))를 자유로이 섭취시켰으며 음수는 상수도수를 자유로이 섭취시켰다.

투여량, 시험군의 구성 및 시험물질의 투여

시험물질의 주성분인 클로니딘 7.5 mg/0.5 ml과 0.5 mg/0.5 ml을 각각 고용량과 저용량으로 정하고, 대조물질은 시험물질의 구성 성분중 주성분인 클로니딘을 제외한 여타 물질의 혼합물로 하였다. 토끼는 모두 순화기간 중에 건강하다고 판단된 개체를 골라 체중측정하였으며, 동물개체식별은 피모색소 마킹법과 tag표시법으로 하였다. 토끼를 각 군당 6마리씩 2개군으로 나누어 제1군은 Clonidine 저용량, 제2군은 Clonidine 고용량으로 분류하여 시험물질의 적용 24시간 전에 체모를 실시하여 Fig. 1과 같이 처치구획 및 대조구획으로 구분하였다. 투여방법은 시험물질을 동물 1마리당 고용량과 저용량을 각각 1 ml(0.5 ml/site)씩, 투여 부위에 1회 도포하였으며, 무처리 대조구획에는 대조물질을 동량 도포하였다. 도포 후 가제를 덮은 뒤 시험물질의 증발을 막기 위해 침투성이 없고 반응성이 없는 고형 재질의 박지로 덮고 테이프를 사용, 고정하여 24시간 적용시켰다. 적용시간 종료 후에는 0.9%(w/v) 생리 식염수를 이용해 도포부위를 가볍게 세정해 주었다.

관찰 및 검사항목

1) 임상증상 및 검사항목; 시험물질 투여 후 일주일간 매일 외관, 사료 및 음수 소비상태와 임상증상등에 대하여 관찰하였다.

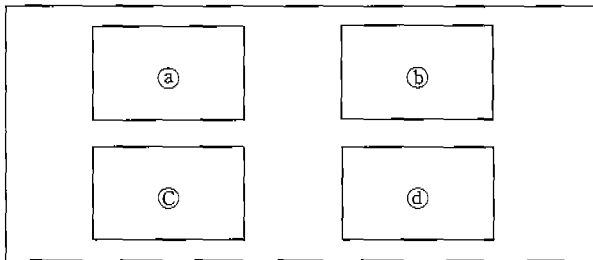


Fig. 1. Experimental region to rabbit back skin. ㉑, Test site, abraded. ㉒, Test site, non-abraded. ㉓, Control site, non-abraded. ㉔, Control site, abraded.

Table I. Body weight changes in rabbits after applying Clonidine (low dose-0.5 mg/0.5 ml) on skin (unit : g)

Sex	No. of rabbits	Day after application		Changes
		0 day	7 day	
Male	1	2,000	2,200	+200
	2	1,750	2,000	+250
	3	2,000	2,000	0
	4	2,050	2,050	0
	5	1,950	2,000	+50
	6	2,100	2,250	+150

2) 체중변화; 투여시 및 적용 후 7일째(부검직전)에 각각 체중을 측정하였다.

3) 부검; 적용 후 7일째에 전신마취제(케타민, 유한양행)를 귀정맥을 통해 주입하여 안락사 시킨 후 부검하여 육안적으로 이상유무를 관찰하였다.

피부반응의 평가 및 자극성의 판정

피부반응의 평가는 "의약품등의 독성시험기준"을 이용하여 판정하였다. 또한 피부에 대한 자극성의 정도 판정은 일반적으로 많이 이용되는 Draize의

P.I.I.(Primary Irritation Index)의 산출방법을 적용하였다.

<Irritation Rating for Primary Dermal Reaction>

Ranging of P. I. I.*	Rating
<2	Mildly irritating
2~5	Moderately irritating
>5	Severely irritating

*P. I. I., Primary Irritation Index.

Table II. Body weight changes in rabbits after applying Clonidine (high dose-7.5 mg/0.5 ml) on skin (unit : g)

Sex	No. of rabbits	Day after application		Changes
		0 day	7 day	
Male	1	2,000	2,050	+50
	2	2,150	2,100	-50
	3	1,900	2,000	+100
	4	2,000	2,100	+100
	5	1,950	2,150	+200
	6	2,150	2,300	+150

Table III. Results of abraded skin reaction in rabbits after applying Clonidine (low dose-0.5 mg/0.5 ml)

Sites	Control site				Test site				
	Erythema & eschar		Edema		Erythema & eschar		Edema		
Phage (hr)	24	72	24	72	24	72	24	72	
Ani. No.	Sex								
1	male	0	0	0	0	0	0	0	0
2	male	0	0	0	0	0	0	0	0
3	male	0	0	0	0	0	0	0	0
4	male	0	0	0	0	0	0	0	0
5	male	0	0	0	0	0	0	0	0
6	male	0	0	0	0	0	0	0	0
Total Score	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean Score	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P.I.I.*	0				0				

*P.I.I.; (Primary Irritation Index) is calculated by averaging the erythema values and averaging the edema values combining averages (maximum P.I.I.=8).

Table IV. Results of abraded skin reaction in rabbits after applying Clonidine (high dose-7.5 mg/0.5 ml)

Change	Control site				Test site			
	Erythema & eschar		Edema		Erythema & eschar		Edema	
Phage (hr)	24	72	24	72	24	72	24	72
Ani. No.	Sex							
1	male	0	0	0	0	0	0	0
2	male	0	0	0	0	0	0	0
3	male	0	0	0	0	0	0	0
4	male	0	0	0	0	0	0	0
5	male	0	0	0	0	0	0	0
6	male	0	0	0	0	0	0	0
Total Score	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean Score	0	0	0	0	0	0	0	0
P.I.I.*	0				0			

*P.I.I.; (Primary Irritation Index) is calculated by averaging the erythema values and averaging the edema values combining averages (maximum P.I.I.=8)

실험결과 및 고찰

Clonidine의 피부자극성시험을 각 군당 토끼 6마리씩 2개군으로 나누어 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호 (1994. 4. 14.) "의약품등의 독성시험 기준"에 준하여 1 ml/rabbit(0.5 ml/site)로 경피적용한 결과 일반증상, 체중변화에 있어 Clonidine에 기인된 것으로 생각되는 특이 병변은 관찰되지 않았다(Tables I, II).

저용량군(0.5 mg/0.5 ml)과 고용량군(7.5 mg/0.5 ml)에서는 비찰과부위와 찰과부위에서는 홍반, 가피, 부종등의 피부자극 반응은 나타나지 않았다(Tables III, IV). 이상과 같은 피부반응의 결과를 평가하기 위하여 피부 자극율(P.I.I.)을 산출한 결과, Clonidine의 저용량군과 고용량군에서 각

각 '0'으로서 토끼피부에 대한 자극이 거의 없는 무자극성 (practically non-irritating)으로 나타나, 토끼에서 Clonidine의 피부적용시 저용량군과 고용량군에서 각각 자극성이 없이 비교적 안전하게 사용될 수 있는 가능성을 나타낸 것으로 사료된다.

참고문헌

- 국립 보건안전연구원 (1994). 의약품등의 독성시험기준, 국립 보건안전연구원 고시 94-3호.
- 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 SHR. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **327**: 294-308.
- Davis, D. S., Wing, L. M. H., Neill, E., Tippett, P. and Dolerly, C. T. (1977). Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**: 593-601.
- Draize, J. H., Woodward, G. and Calvery, H. O. (1994). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membrane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **82**: 377-390.
- 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/cm²)]. *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.