

## 클렌부테롤 경피흡수제제의 개발

최한곤 · 권기철 · 정시영 · 이종달 · 용철순<sup>†</sup>

영남대학교 약학대학  
(2000년 8월 21일 접수)

### Development of Transdermal Delivery Systems Containing Clenbuterol

Han-Gon Choi, Qi-Zhe Quan, Si-Young Jung, Jong-Dal Rhee and Chul Soon Yong<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan, Kyungbuk 712-749, Korea

(Received August 21, 2000)

**ABSTRACT**—The advantages of transdermal administration are avoiding hepatic first pass effect, minimizing inter- and intra-patient variation, maintaining steady-state plasma level to provide long-term therapy from a single dose, and allowing a rapid termination of drug input. Clenbuterol, a selective  $\beta_2$ -adrenergic receptor stimulant, has been introduced as a potent bronchodilator for patients with bronchial asthma, chronic obstructive bronchial disease. For the development of transdermal systems containing clenbuterol, two limiting factors - long lag time and low flux - must be overcome. In this study, we attempted to select optimal formulation for preparation of clenbuterol patch using hairless mouse skin and flow-through diffusion cell. The flux of clenbuterol increased as the percent of clenbuterol dose dependently in the concentration range of 5-15%. Based on this result, we fixed the concentration of clenbuterol as 15%. The effect of various penetration enhancers on percutaneous absorption of clenbuterol through hairless mouse skin was investigated. Labrafil was the most effective enhancer, which increased the permeability of clenbuterol approximately 4-fold compared with the control without penetration enhancer. Optimal enhancer concentration was 3%. The effect of various adhesives on penetration of clenbuterol was also investigated. Among the adhesives studied, MA-31 was the most effective adhesive. Furthermore, the clenbuterol patch composed of 15% clenbuterol, 3% Labrafil and 82% MA-31, which gave most excellent penetration of drug in in vitro penetration study, maintained therapeutic plasma levels in in vivo study using S.D. rats. These studies demonstrated a good feasibility of clenbuterol administration through the intact skin using a transdermal patch, and show a possibility of the development of clenbuterol patches.

**Keywords**—Clenbuterol, Enhancer, Transdermal drug delivery systems

약물을 일정한 속도로 계속 정맥주입하는 방법은 간초회 통과효과를 극복할 수 있을 뿐만 아니라 지속적으로 일정한 약효를 유지시킬 수 있는 매우 우수한 투여방법이나 환자를 병원에 입원시켜야하고 의료종사자가 항상 세심하게 관찰하고 감독해야하는 문제점을 가지고 있다.<sup>1,2)</sup> 피부를 통한 약물 투여 제형을 정맥주입 방법과 유사하게 지속적으로 약물을 전달하도록 개발할 수 있다면 정맥주입제의 장점은 유지하면서 정맥주사제의 문제점을 극복할 수 있을 것이다. 또한, 약물의 투여방법으로 가장 보편적으로 사용되는 경구투여는 체내로 전달된 약물이 위장관 및 간 등에서 초회통과 효과에 의하여 상당부분이 분해될 가능성이 있다. 그러므로 일정한 약효를 얻기 위하여 과다한 양의 약물투여가 필요하고, 약물의 혈중 농도가 시간에 따라 증가하였다가 감소하며, 약

물의 농도가 최소 유효 농도 이하로 떨어지게 되면 약효를 유지시키기 위한 약물 투여 횟수가 증가하게 된다. 이러한 반복적인 투여는 독성 농도 이상과 최소 유효농도 이하를 오 르내리게 되고 특히 이 두 level의 농도 차이가 작을 때는 치료 유효 농도 범위 안에 혈중농도를 유지하기 어렵게 되며 약물의 독성이 심할 경우 아무리 좋은 약물이라도 실질적인 임상적 사용이 불가능할 수 있다. 이러한 여러 가지 문제점을 해결하기 위해서는 약물을 체내에 효과적으로 공급하고 부작용을 최소화시키기 위한 새로운 제형을 개발할 필요가 있다.<sup>3)</sup>

기관지 천식 및 만성 폐쇄성 호흡기 질환에 사용되는 클렌부테롤 (Figure 1)은  $\beta_2$ -adrenergic receptor에 선택성이 강하여 상대적으로 다른 약물보다 심장에 대한 부작용이 작기 때문에 빈번히 사용하는 약물이다. 그러나 클렌부테롤은 일일 경구투여량이 20-80  $\mu$ g로서 약물의 치료효과를 나타내는 농도의 범위가 좁아서 부작용을 나타내기 쉬우므로 적절

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel: 041)821-5922, E-mail : csyong@yu.ac.kr

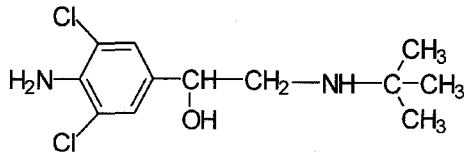


Figure 1—Structure of clenbuterol.

한 혈중농도를 지속적으로 유지시키는 것이 필요한 약물이다.<sup>4)</sup> 특히 천식환자의 경우 야간의 천식발작을 예방하기 위해서는 지속적으로 약물의 혈중농도를 유지시키는 것이 필요하다. 이러한 점에서 볼 때, 클렌부테롤을 경피흡수제제로 개발할 경우 경구투여시 나타나는 혈중 약물농도의 변화를 방지하고 지속적으로 적절한 혈중 농도를 유지시킴으로써 약물의 독성을 최소화하고 치료효과를 극대화 할 수 있다. 또한 소아의 경우 경구용 제제의 진신적 부작용을 경감시키기 위하여 최근 개발된 metered dose inhaler의 사용이 매우 어렵기 때문에 환자의 약물복용 순응도를 높일 수 있고, 장기간의 투여에 적합하며 혈중 농도를 조절하기 쉬운 클렌부테롤의 경피흡수제제 개발이 절실히 필요한 실정이다.<sup>5-7)</sup>

약물은 주로 피부각질층 통과시 intercellular 또는 intracellular pathway를 이용한다고 알려져 있으며, pore pathway는 피부에서 차지하는 분획이 매우 작아 극성이 높은 약물의 투과경로로 작용한다.<sup>8)</sup> 경피흡수제제 개발시 약물의 피부투과를 촉진하기 위하여 적절한 기제를 선택하면 높은 피부투과도를 얻을 수 있는 가능성은 있으나 대부분의 약물은 매우 낮은 피부투과도때문에 단지 기제만으로 약물의 유효혈중농도를 유지할 수 있는 경피흡수제제를 개발하는 것은 불가능하다. 따라서 경피흡수제제의 개발 연구에서 흡수촉진제는 상당히 중요한 역할을 한다. 이 중 장쇄 지방산과 지방산 알콜류는 프로필렌글리콜과 같은 용매와 함께 사용하면 acyclovir<sup>9)</sup>, ketoprofen<sup>10)</sup>, methotrexate 및 edatrexate<sup>11)</sup> 등 약물의 경피흡수를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 특히, Aungst 등<sup>12)</sup>은 탄소수 8-18의 지방산 알콜인 naloxone의 인체 피부투과에 미치는 영향을 검토하여 탄소수가 12인 lauryl alcohol을 흡수촉진제로 사용하면 최대의 피부투과가 나타났음을 보고하였으며, Yong 등<sup>13)</sup>은 다양한 경피흡수촉진제가 클렌부테롤의 경피흡수에 미치는 영향을 보고하였다.

본 연구에서는 클렌부테롤 경피흡수제제를 개발하기 위하여 약물, 흡수촉진제 및 점착제로 구성된 매트릭스 형태의 클렌부테롤 경피패취제를 제조한 다음 Franz diffusion cell에 의한 in vitro 경피투과 실험을 통해 약물의 양, 점착제의 종류 및 흡수촉진제의 종류 및 양에 의한 피부투과도

의 영향을 조사하였다. 그리고 lag time 및 flux가 가장 탁월한 클렌부테롤 경피패취제 처방을 가지고 흰쥐에서 in vivo 실험을 통하여 유효 혈중농도의 지속성을 확인하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

클렌부테롤, lauric acid, lauryl alcohol, Span 20, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 65, Tween 85, Brij 30, Brij 92, Brij 97, limonene, cineol, terpineol, methyl pyrrolidone, lauryl pyrrolidone, PGML<sup>®</sup>, PGMO<sup>®</sup> 및 isoproryl myristate (IPM) 등은 Sigma (St. Louis, MO, USA)사로부터, Labrafil<sup>®</sup>, Labrasol<sup>®</sup>, PGMC<sup>®</sup> 및 Transcutol은 Gattafossé (France)로부터 구입하였다. MA-24, MA-31, MA-46, Acryl A, Acryl B, release liner 및 불투과성 필름은 Adhesives Research Inc. (USA)로부터 구입하였다. 아세토니트릴 및 수산화나트륨은 Riedel-deHaen 사 및 Kanto Chemical Co. Inc.에서 각각 구입하였으며, 이외의 모든 시약은 특급 혹은 일급을 사용하였다. HPLC (Hitachi, Japan), 자석교반기(Corning, USA), sonicator (Branson, USA), aspirator (Eyela, Japan), 미량원심분리기 (Eppendorf 5415C, Germany), 고속원심분리기 (Supra 22K, Hanil Sci. Co. Ltd., Korea), shaking water bath (KMC-1205SW1, Vision Co., Korea), pH meter (Orion Research Inc., USA), immersion circulator (Jeio Tech Co. Ltd., Korea), peristaltic pump (Watson-Mallow, U.K.), 분획수집기 (Retriever IV, USA), multi-point magnetic stirrer (Variomag, USA), film applicator (Yoshimitsu Seiki Co. Ltd., Japan), roller (Yoshimitsu Seiki Co. Ltd., Japan), micrometer adjustable film laminator (Miltutoyo, Japan) 및 flow-through diffusion cell (Uil, Korea) 등을 사용하였다.

### 클렌부테롤 경피흡수 패취제의 제조

클렌부테롤 50-200 mg을 1 ml의 에탄올에 녹인 용액을 Table I과 같은 조성으로 여러 농도의 점착제 및 흡수촉진제 등에 첨가하여 매트릭스 용액 (drug-loaded adhesive)을 제조하였다. 이 용액을 coating unit를 이용하여 backing sheet (impermeable film)에 도포하고 건조기에서 더운 공기로 용매를 휘발시켜 점착제 필름을 제조하였다. Release liner를 점착제 필름 위에 부착시켜 3층의 laminate를 제조한 다음 각각 다른 넓이로 절단하여 클렌부테롤 경피흡수 패취제를 얻었다.

### In vitro 경피흡수 실험

**실험 동물 및 처치** - 실험에 사용한 hairless mouse (SKH-1, USA)는 중앙실험동물 (Korea)에서 구입한 8~10주령의 웅성으로, 피부에 전혀 상처나 긁힌 자국이 없는 것으로 선택하였다. 이 hairless mouse를 경추탈구 방법에 의하여 고통 없이 죽이고 전체 피부를 벗긴 다음 피하지방을 조심스럽게 제거하였다. 이 피부를 잘 펴서 사용할 때까지 -70°C에서 보관하였으며 실험 전에 해동하여 사용하였다.<sup>14)</sup>

**In vitro 실험** - 동결된 hairless mouse 피부를 실험 전에 상온에서 서서히 녹이고 Franz diffusion cell의 donor compartment와 receptor compartment 사이에 끼운 다음 피부 위 표면에 클렌부테롤 패취를 올려놓는다. Receptor compartment에는 pH 7.4 인산염 완충액 (phosphate buffered saline)을 넣고 온도를 37±0.5°C로 유지하면서 600 rpm으로 계속 교반하였다. 이 때 receptor compartment와 접촉하는 피부의 면적은 2 cm<sup>2</sup>이었고 receptor compartment의 용량은 5 ml이었다. 실험 개시전 1시간 동안 평형상태 도달을 위하여 방치한 다음 시료는 분획수집기로 6시간 간격으로 36 시간까지 채취하였다.<sup>15)</sup>

### 클렌부테롤의 정량

시료의 클렌부테롤 농도는 Botterblom<sup>16)</sup>의 방법을 변형시킨 HPLC 방법으로 정량하였다. 시료를 밀리포아 여과기 (Millipore filter)로 여과하고 약 20 µl를 HPLC에 주입하였다. HPLC는 용매 펌프 (Hitachi, Model L-7100), column (Inertsil ODS-2 column: 5 µm particle size, 4.6×150 mm), guard column (Symmetry<sup>®</sup> C18 (3.9×20 mm), Waters Co., USA) 및 integrator (Hitachi, Model D-2500)로 구성되어 있으며 주입기는 manual injector (Rheodyne, Model 7450)를 사용하였고, 흡광도는 UV/Visible detector (Photodiode array detector Model L-7450)를 사용하여 215 nm에서 검출하였다. 이동상으로는 아세토니트릴/인산완충용액 (0.05M, pH 3.0)의 비가 20/80인 혼합용매를 사용하였고, 유속은 1.2 ml/min이었다.

### 경피흡수 실험 자료분석

클렌부테롤이 약효를 발현하기 위하여 경피투과 후 흡수되어 적절한 범위의 혈중농도를 지속적으로 유지하는 것이 필요하다. 단위 면적당 투과된 클렌부테롤의 축적량을 시간에 대하여 plotting한 후 직선성을 나타내는 부위의 기울기로부터 평형상태에서의 flux를 계산하였다.

Lag time ( $T_L$ )은 직선이 x축을 통과하는 시간으로부터 구하였다. 기제 및 피부투과 촉진제의 효과는 평형상태에서

의 flux 및 투과계수 등을 다음 식으로 계산하여 비교 분석하였다.<sup>17)</sup>

$$J_s = \frac{1}{S} \left( \frac{dQ}{dt} \right)_{ss} = K_p C_d$$

$J_s$ 는 평형상태에서의 flux,  $T_L$ 은 lag time,  $S$ 는 투과가 일어나는 면적,  $(dQ/dt)_{ss}$ 는 평형상태에서 피부를 통과하는 클렌부테롤의 양을 시간에 대하여 plotting하여 얻은 기울기,  $C_d$ 는 클렌부테롤의 매트릭스에서의 농도, 그리고  $K_p$ 는 투과계수를 나타낸다. 또한 모든 자료는 Student's t-test로 유의성 검증을 실시하였다.

### In vivo 경피흡수 실험

**실험 동물** - 국립보건안전원에서 구입하여 영남대학 동물사에서 오전 7시에 점등되고 오후 7시에 소등되며 실내온도가 22°C로 유지되는 일정한 조건으로 사육한 건강하고 웅성 S.D.계 흰쥐(체중 230±30 g)를 사용하였다.

**In vivo 실험** - 실험전 24시간 절식시킨 흰쥐 5마리를 에테르로 마취시키고 전기면도기를 사용하여 복부 부위의 털을 제거한 다음 polyethylene tube (PE-50, Clay Adams, Parsippany, NJ, USA)을 대퇴부에 cannulation하였다. 클렌부테롤 15%, Labrafil<sup>®</sup> 3% 및 MA-31 82%를 함유하며 면적이 2 cm<sup>2</sup>이고 두께는 1 mm인 클렌부테롤 경피흡수 패취를 복부 부위에 부착시킨 후 정해진 시간에 약 120 µl를 대퇴부동맥으로 cannula를 통해 채혈하였고, 헤파린 (10 unit/ml)을 함유한 증류수로 cannula를 flush하였으며, 정맥으로는 생리실험수 약 200 µl를 주입하였다. 채취한 혈액은 즉시 12,000 rpm에서 2분간 원심분리하고 혈장 50 µl을 -20°C에서 냉동보관한 후 전술한 HPLC 방법으로 정량하였다.

## 결과 및 고찰

경피흡수제제를 개발하기 위해서는 적절한 점착제 및 경피흡수촉진제를 선정하는 것이 필요하다.<sup>8-10)</sup> 본 연구에서도 클렌부테롤의 경피흡수제제의 개발하기 위하여 클렌부테롤의 양, 점착제의 종류 및 경피흡수촉진제의 종류와 양에 따른 피부투과 흡수에 미치는 영향을 검토하여 최적의 처방을 선정하고 in vivo에서의 피부투과 실험을 시행하였다.

먼저 약물인 클렌부테롤의 양과 경피흡수와의 상관관계를 검토하기 위하여 경피흡수촉진제를 3%로 고정시키고 클렌부테롤의 농도를 5%에서 20%로 변화시키면서 패취제를 제조하여 in vitro상에서 경피흡수실험을 하였다 (Table I, A-D 조성). 이 실험에서 경피흡수촉진제로는 Labrafil<sup>®</sup>을 점착제

**Table I—Composition of Clenbuterol Patches**

Composition (%)	A	B	C	D	E	F	G	H
Clenbuterol	5	10	15	20	15	15	15	15
Labrafil	3	3	3	3	0	1	2	5
MA-31	92	87	82	77	85	84	83	80

**Table II—Permeation Parameters of Clenbuterol Patches with Different Clenbuterol Concentration**

Clenbuterol concentration (%)	Permeation parameters		
	T <sub>L</sub> (hr)	J <sub>s</sub> (μg/cm <sup>2</sup> /hr)	K <sub>p</sub> (10 <sup>3</sup> , cm/hr)
5	1.04 ± 0.34	0.21 ± 0.05	1.49 ± 0.13
10	0.71 ± 0.12	0.60 ± 0.12	2.12 ± 0.10
15	0.47 ± 0.10	1.34 ± 0.67	3.16 ± 0.83
20	0.41 ± 0.07*	1.40 ± 0.53*	3.20 ± 0.61*

T<sub>L</sub>: lag time, J<sub>s</sub>: flux, K<sub>p</sub>: permeability coefficient  
 Each value represents the mean ± S.D. (n=3)  
 \*p>0.05 compared with permeation parameters of patch containing 15% of clenbuterol

**Table III—Permeation Parameters of Clenbuterol Patches Prepared with Various Adhesives**

Adhesives	Permeation parameters		
	T <sub>L</sub> (hr)	J <sub>s</sub> (μg/cm <sup>2</sup> /hr)	K <sub>p</sub> (10 <sup>3</sup> , cm/hr)
MA-31	0.47 ± 0.01	1.34 ± 0.67	3.16 ± 0.83
MA-46	0.65 ± 0.16	0.99 ± 0.16	2.88 ± 0.46
Acryl-A	7.16 ± 0.13	0.01 ± 0.001	0.17 ± 0.003
Acryl-B	0.61 ± 0.25	0.98 ± 0.16	3.00 ± 0.73

T<sub>L</sub>: lag time, J<sub>s</sub>: flux, K<sub>p</sub>: permeability coefficient  
 Each value represents the mean ± S.D. (n=3)

로는 MA-31을 임의로 선택하여 사용하였다. 다양한 클렌부테롤 패취제에서 투과계수가 증가할수록 lag time (T<sub>L</sub>)은 감소하였으며 flux는 증가하였다 (Table II). 또한 클렌부테롤의 농도가 5, 10, 15 및 20%일 때 flux는 각각 0.21, 0.60, 1.34, 및 1.41 μg/cm<sup>2</sup>/hr로서 15% 이하의 농도에서는 flux가 약물량에 대하여 의존적으로 크게 증가하는 반면 20%에서의 flux는 15%에서의 flux와 비교할 때 유의성 있게 증가하지 않는 경향을 보였다. 이런 현상은 약물의 농도가 15%에서 매트릭스에 대한 클렌부테롤의 용해도가 포화를 나타내기 때문으로 사료된다.<sup>13)</sup> 따라서 개발하고자하는 클렌부테롤 경피흡수 패취제의 약물의 농도는 15%로 결정하였다.

클렌부테롤 경피흡수 패취제에 적합한 점착제를 선정하기 위하여 클렌부테롤의 양은 15%, 경피흡수촉진제인 Labrafil®의 양은 3% 그리고 여러 점착제의 양은 82%로 하여 패취제를 제조한 다음 *in vitro*상에서 경피흡수실험을 하였다 (Table III). 이 실험에서도 경피흡수촉진제로는 Labrafil®을 임의로 선택하여 사용하였다. 일반적으로 경피흡수촉진제의 활성도는 점착제의 종류에 따라 달라지므로 점착제를 결정한 후에 피부흡수촉진제가 선정되어야 하며 점착제의 일차적 선택은 대상 약물의 용해도에 의존하나 그 최종적 선택은 피부 투과시험 결과에 따라 결정하여야 한다.<sup>14)</sup> 이 연구에서 점착제로는 아크릴계 점착제인 MA-31, MA-46, Acryl-A 및 Acryl-B를 사용하였으며 클렌부테롤의 낮은 용해도 때문에 이소부틸렌계 점착제는 사용하지 않았다 (Table III). MA-31, MA-46, Acryl-A 및 Acryl-B로 제조한 패취제의 flux는 각각 1.34, 0.99, 0.98 및 0.01 μg/cm<sup>2</sup>/hr이다.

즉, MA-31이 피부에 대한 약물의 투과도를 가장 높였기 때문에 MA-31을 클렌부테롤 경피흡수 패취제의 점착제로 결정하였다.

클렌부테롤 경피흡수 패취제에 적합한 경피 흡수촉진제를 선정하기 위하여 클렌부테롤의 양은 15%, MA-31의 양은 82% 그리고 여러 경피흡수촉진제 양은 3%로 하여 패취제를 제조한 다음 *in vitro*상에서 경피흡수실험을 하였다 (Table IV). 경피흡수촉진제로는 Table IV와 같이 Labrafil®, Span류, 지방산 및 지방 알코올류, terpene류, pyrrolidone류, Tween류, 지방산 에스테르 화합물 및 Brij 류를 포함하여 총 23가지를 사용하였다. 본 실험에서 사용된 경피흡수촉진제 중 Labrafil®, Brij류 및 Tween 65 등 비이온성 계면활성제류가 다른 흡수촉진제보다 클렌부테롤의 경피흡수를 증가시켰다.<sup>13)</sup> 특히, Labrafil®은 대조군에 비하여 lag time을 3배 정도 단축시키고 (0.47 vs. 1.39 hr) flux를 4배 정도 높였다 (1.34 vs. 0.36 μg/cm<sup>2</sup>/hr). Labrafil®은 다른 흡수촉진제보다 클렌부테롤의 경피흡수를 효과적으로 증가시켰으므로 클렌부테롤 경피흡수 패취제의 흡수촉진제로 결정하였다.

클렌부테롤 경피흡수 패취제에 적합한 Labrafil®의 농도를 결정하기 위하여 클렌부테롤의 양은 15%로 고정시키고 Labrafil®의 양은 1-5%로, MA-31의 양은 80-84%로 변화시키면서 패취제를 제조한 다음 *in vitro*상에서 경피흡수실험을 하였다 (Table I, C 및 E-H). 다양한 클렌부테롤 패취제에서 Labrafil®의 농도가 증가하면 lag time (T<sub>L</sub>)은 감소하였으며 flux (J<sub>s</sub>) 및 permeability coefficient (K<sub>p</sub>)는 증가하였다 (Table V). 또한 Labrafil®의 농도가 0, 1, 2, 3 및 5%일 때 flux는 각각 0.36, 0.45, 0.89, 1.34 및 1.38 μg/cm<sup>2</sup>/hr로서 3% 이하의 농도에서는 flux가 Labrafil®의 농도

**Table IV**—Permeation Parameters of Clenbuterol Patches Containing Various Enhancers

Enhancer	Permeation parameters		
	T <sub>L</sub> (hr)	J <sub>s</sub> (μg/cm <sup>2</sup> /hr)	K <sub>p</sub> (10 <sup>3</sup> , cm/hr)
Control	1.39 ± 0.94	0.36 ± 0.05	1.10 ± 0.11
Labrafil®	0.47 ± 0.01	1.34 ± 0.67	3.16 ± 0.83
Labrasol®	1.82 ± 0.24	0.36 ± 0.05	1.11 ± 0.02
Capryol PGMC®	0.87 ± 0.08	0.40 ± 0.02	1.11 ± 0.08
PGML	1.39 ± 0.94	0.31 ± 0.08	0.99 ± 0.23
PGMO	1.60 ± 0.14	0.33 ± 0.03	1.08 ± 0.07
IPM	2.89 ± 0.10	0.24 ± 0.07	0.77 ± 0.28
Lauryl alcohol	1.81 ± 0.25	0.48 ± 0.09	1.44 ± 0.25
Lauric acid	1.75 ± 0.16	0.14 ± 0.02	0.48 ± 0.02
Transcutol®	1.16 ± 0.33	0.36 ± 0.04	1.13 ± 0.11
Lauryl pyrrolidone	0.89 ± 0.20	0.88 ± 0.07	2.58 ± 0.11
Methyl pyrrolidone	2.35 ± 0.41	0.31 ± 0.08	0.92 ± 0.18
Span 20	1.47 ± 0.24	0.33 ± 0.20	0.93 ± 0.36
Span 80	1.42 ± 0.78	0.37 ± 0.03	1.13 ± 0.05
Span 85	1.09 ± 0.15	0.48 ± 0.01	1.44 ± 0.05
Brij 30	1.02 ± 0.25	0.73 ± 0.50	1.69 ± 0.69
Brij 92	1.34 ± 0.16	0.62 ± 0.01	1.72 ± 0.21
Brij 97	1.52 ± 0.41	0.50 ± 0.05	1.27 ± 0.11
Tween 20	1.95 ± 0.13	0.22 ± 0.03	0.70 ± 0.08
Tween 65	1.87 ± 0.33	0.71 ± 0.03	2.07 ± 0.07
Tween 80	2.04 ± 0.20	0.36 ± 0.004	1.14 ± 0.03
Terpeneol	3.12 ± 0.45	0.19 ± 0.005	0.57 ± 0.04
Cineol	2.59 ± 0.24	0.28 ± 0.02	0.94 ± 0.21
Limonene	2.66 ± 0.41	0.23 ± 0.12	0.78 ± 0.33

T<sub>L</sub> : lag time, J<sub>s</sub> : flux, K<sub>p</sub> : permeability coefficient  
Each value represents the mean ± S.D. (n=3)

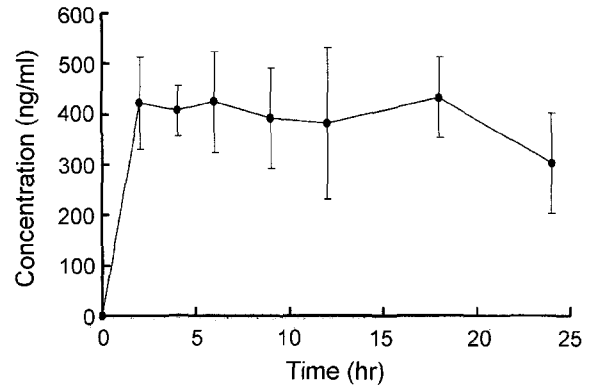
**Table V**—Permeation Parameters of Clenbuterol Patches with Different Labrafil Concentration

Labrafil concentration (%)	Permeation parameters		
	T <sub>L</sub> (hr)	J <sub>s</sub> (μg/cm <sup>2</sup> /hr)	K <sub>p</sub> (10 <sup>3</sup> , cm/hr)
0	1.39 ± 0.94	0.36 ± 0.05	1.10 ± 0.11
1	1.00 ± 0.15	0.45 ± 0.03	1.57 ± 0.10
2	0.62 ± 0.04	0.89 ± 0.32	1.97 ± 0.35
3	0.47 ± 0.01	1.34 ± 0.67	3.16 ± 0.83
5	0.42 ± 0.06*	1.38 ± 0.48*	3.19 ± 0.73*

T<sub>L</sub> : lag time, J<sub>s</sub> : flux, K<sub>p</sub> : permeability coefficient  
Each value represents the mean ± S.D. (n=3)

\*p>0.05 compared with permeation parameters of patch containing 3% of Labrafil

에 대하여 의존적으로 크게 증가하는 반면 5%에서의 flux는 3%에서의 flux와 비교할 때 통계적으로 유의성 있게 증가하지 않는 경향을 보였다. 따라서 클렌부테롤 경피흡수 패취제의 Labrafil 의 농도는 3%로 결정하였다.



**Figure 2**—Plasma concentration-time profile following in vivo percutaneous absorption study.

종합적으로 보면 클렌부테롤 15%, Labrafil® 3% 및 MA-31 82%를 함유한 클렌부테롤 경피흡수 패취제는 lag time이 0.47 hr, flux는 1.34 μg/cm<sup>2</sup>/hr 및 permeability coefficient는 3.16 cm/hr인 피부투과 특성을 나타냈으며, 특히 lag time은 흡수촉진제를 사용하지 않은 control보다 약 3배 정도 감소되었고 flux는 약 4배 정도가 높게 나타났다. 따라서 가장 피부투과도가 우수한 이 처방을 가지고 면적 2cm<sup>2</sup> 및 두께 1mm인 클렌부테롤 경피흡수 패취 (클렌부테롤 15mg 해당량)를 제조하여 털을 제거한 흰쥐의 복부 부위에 부착시켜 혈중농도 추이를 관찰하였다. Figure 2에서 보듯이 클렌부테롤은 혈중농도는 패취제를 부착한 후 2시간 내에 정상 농도에 도달하였으며, 약 20시간 동안 350-420 ng/ml의 혈중농도를 지속적으로 유지하였다. 흰쥐에 5 mg/kg의 클렌부테롤을 경구투여시 2-compartment model로 해석이 가능하였으며, 약 30분 후에 최고 혈중농도(약 2000 ng/ml)에 도달한 후 약 8시간 후 소실상에 도달하여 24시간까지 400-600 ng/ml의 혈중농도를 유지하였다.<sup>18)</sup> 본 연구에서는 클렌부테롤의 경구투여시 초기의 높은 혈중 농도에 의한 부작용을 감소시키고, 일정한 혈중농도 (400 ng/ml)를 유지할 수 있도록 경피흡수제제를 설계하였으며, *in vivo* 실험 결과 1일 1회 부착할 수 있는 패취제의 개발이 가능할 것으로 사료된다.

**결 론**

β<sub>2</sub>-adrenergic receptor에 선택성이 강해 기관지 천식 및 만성 폐쇄성 호흡기 질환에 사용되는 약물인 클렌부테롤의 매트릭스 형태의 패취제를 개발하기 위한 연구에서 최적의 약물량은 15%이었으며 최적의 흡수촉진제 및 점착제는 Labrafil® 및 MA-31이었고 최적의 흡수촉진제 양은 3%이었

다. 클렌부테롤 15%, Labrafil® 3% 및 MA-31 82%를 함유한 클렌부테롤 경피흡수 패취제는 흡수촉진제를 사용하지 않은 control보다 lag time이 약 3배 정도 감소되었고, flux는 약 4배 정도가 높았으며 흰쥐에서 유효혈중농도가 24시간동안 지속적으로 유지됨을 보였다. 따라서 이 경피흡수 패취제는 치료농도 범위가 좁은 클렌부테롤과 같은 약물의 최적 투여 제형이다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1999년도 영남대학교 자유공모과제 연구비에 의하여 수행되었으며 지원에 감사를 드립니다.

### 문헌

- 1) J.M. Hadgraft, *Transdermal drug delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A. (1989).
- 2) C.T. O'Neil and P.B. Deasy, Development and evaluation using hairless mouse skin of a transdermal product, *Int. J. Pharm.*, **48**, 247-254 (1988).
- 3) Y.W. Chien, *Novel Drug Delivery System*, Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A., (1992).
- 4) G.L. Flynn and B. Stewart, Percutaneous drug penetration: Choosing candidates for transdermal development, *Drug Dev. Res.*, **13**, 169-185 (1988).
- 5) C. Pasotti, A. Capra and C. Vibelli, NAB 365(clenbuterol) and salbutamol in asthmatics: a double-blind clinical trial, *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, **17**, 176-180 (1979).
- 6) Y. Itaru, I. Kohji. and N. Mitsuyoshi, Pharmacokinetics of plasma and urine clenbuterol in man, rat, and rabbit, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 385-391 (1985).
- 7) F. Masaki, K. Yumie, H. Takuma and M. Tamotsu, Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: In view of effect of bronchodilator therapy, *J. Asthma*, **31**, 463-472 (1994).
- 8) R.J. Scheuplein, Skin as a barrier, : In *The Physiology and Pathophysiology of Skin*. Vol. 5, A. Jarret(Ed.), Academic Press, New York, U.S.A., pp. 1693-1730 (1978).
- 9) E.R. Cooper, E.W. Merrit and R.L. Smith, Effect of fatty acids and alcohols on the penetration of acyclovir across human skin *in vitro*, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 688-689 (1985).
- 10) J. Yukawa, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Effect of various additives on the skin permeation of ketoprofen from the film forming transdermal formulation, *Yakuzaigaku*, **49**, 254-262 (1989).
- 11) D.J. Chatterjee, W.Y. Li and R.T. Koda, Effect of vehicles and penetration enhancers on the *in vitro* and *in vivo* percutaneous absorption of methotrexate and edatrexate through hairless mouse skin, *Pharm. Res.*, **14**, 1058-1065 (1997).
- 12) B.J. Aungst, N.J. Rogers and E. Shefter, Enhancement of naloxone penetration through human skin *in vitro* using fatty acids, fatty alcohols, surfactant, sulfoxides and amides, *Int. J. Pharm.*, **33**, 225-234 (1986).
- 13) Y.D. Lee, Q.Z. Quan, S.Y. Jung, J.D. Rhee and C.S. Yong, The effect of fatty acids, fatty alcohols and propylene glycol on the penetration of clenbuterol through hairless mouse skin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 329-335 (1999).
- 14) R.S. Hinz, C.D. Hodson, C.R. Lorence and R.H. Guy, *In vitro* percutaneous penetration: evaluation of the utility of hairless mouse skin, *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 87-91 (1989).
- 15) M.H.A. Botterblom, M.G.P. Feenstra and E.B.H.W. Erdtsieck-Ernste, Determination of propranolol, labetalol and clenbuterol in rat brain by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **613**, 121-126 (1993).
- 16) T.K. Ghosh, W.R. Pfister and S.I. Yum, *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, U.S.A., (1997).
- 17) K.I. Cumming and A.J. Winfield, *In vitro* evaluation of a series of sodium carboxylates as dermal penetration enhancers, *Int. J. Pharm.*, **108**, 141-148 (1994).
- 18) Von Z. Kopitar and A. Zimmer, Vergleich des pharmakokinetischen Profils von Clenbuterol bei Ratte und Hund während toxikologischer Untersuchungen, *Arzneim-Forsch*, **26**, 1450-1455(1976).