Permeation of Ranitidine through the Intestinal Membrane : Site-, pH- and Concentration-dependency

OK-Nam Kim[1], Ph.D. and Gordon L. Amidon[2], Ph.D.

[1]College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

2College of Pharmacy, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 48109-1065, U.S.A.

라니티딘은 최근 위궤양 및 십이지장 궤양의 치료에 통상적으로 많이 처방되는 히스타민 H_2 receptor antagonist로 작용 하는약물이다. 이 약물의 pharmacokinetics에 대해서는 동물 및 사람에 있어서 이미 많은 연구가 되어있다(1-4). 수용성 약물인 라니티딘은 정상인에 있어서 경구투여후 흡수가 신속하나 불완전한 것으로 알려져 있다(4). 경구투여후 개개인에 따른 최고 혈중농도(Cmax)가 상당히 큰 차이를 보이며, 생체내 이용률(Bioavailability)은 평균 50% 이나 최저 27%에서 최고 88%에 이르기까지 넓은 범위를 보이고 있다. 더우기 공복시 경구투여하거나(5-8), jejunum에 직접 bolus 투여후(9) 혹은 심지어는 정맥주사후의 경우(10)에도 소위 'double-peak phenomenon'이라고 불리우는 최고 혈중농도에 있어서 bimodal pattern을 나타낸다. 이처럼 highly variable한 약물들은 생물학적 동등성(Bioequivalence) 측면에서 제제를 평가할 때 상당히 중요하고도 어려운 과제이므로, 현재 세계적인 issue가 되고 있다.

따라서 연자 등은 실험동물 모델로서 개(dog)와 흰쥐(rat)를 사용하여 일반적으로 수용성 약물의 흡수에 영향을 미치는 여러 인자중 key controlling parameter인 intestinal permeability(P_{eff})의 측정을 통하여 이 약물의 variable oral absorption의 underlying mechanism을 구명하고자 하였다. Dog의 경우에는 *in vivo* regional segmental perfusion technique를 사용하였고, rat의 경우에는 insitu single-pass perfusion 실험을 하였다. Regional segmental perfusion technique이란 사람 또는 사람과 소화관내의 physiology가 유사한 dog의 upper jejunum에다 Loc-I-gut®(Kabi-Pharmacy, Sweden)이라고 하는 새로운 타입의 highly sophisticated한 multichannel tube를 삽입하여 일정한 유속으로 약물이 포함된

perfusion solution을 주입하고, 일정시간마다 perfusate를 채취하는 새로운 타입의 흡수실험 기법이다. *In situ* single-pass perfusion 실험은 목적하는 장관부위에 inlet과 outlet의 두 군데에 scar를 내어 catheter 혹은 tube를 삽입하여 일정한 유속으로 약물용액을 주입하고 일정시간마다 perfusate를 채취하는 방법이다.

Effective intestinal permeability(P_{eff})는 최대 흡수속도를 반영하는 하나의 absorption parameter로서 unstirred aqueous boundary layer의 permeability 즉, unknown aqueous resistance를 고려하고 있다(11-14).

$$P_{eff} = P_a P_w / (P_a+P_w) \quad \cdots\cdots (1)$$

여기에서 P_w는 intestinal wall permeability이고, P_a는 apparent resistance to mass transport to the intestinal membrane을 의미한다. 그리고 다음과 같은 관계식들을 이용하여 라니티딘의 effective permeability를 구하였다.

$$P_w^* = P_w \cdot R / D = P_{eff}^* / [1-(P_{eff}^* / P_a^*)] \quad \cdots\cdots (2)$$

$$P_{eff} = Q [1-(C_m/C_0)] / 2 \pi RL \quad \cdots\cdots (3)$$

$$P_a^* = 1 / (A \cdot Gz^{1/3}) \quad \cdots\cdots (4)$$

$$G_z = \pi D L / 2 Q \quad \cdots\cdots (5)$$

$$D = 13.26 \cdot 10^{-4} \eta^{-1.4} V^{-0.589} \quad \cdots\cdots (6)$$

여기에서 P_w^*는 dimensionless wall permeability, P_{eff}^*는 dimensionless effective permeability, P_{eff}는 effective permeability, P_a^*는 dimensionless aqueous permeability, Q는 perfusion solution의 유속, C_m/C_0는 net water flux로 보정한 output/input 농도비, R은 intestinal radius, L은 perfusion한 intestinal segment의 길이, A는 predetermined constant, G_z는 Graetz number, D는 약물의 aqueous diffusivity, h는 viscosity of water, V는 molar volume at normal boiling point이다.

Dog 실험 결과, 라니티딘은 유의성있는 개체내 차이(intrasubject variability)는

보이지 않았으며, net water absorption과 라니티딘의 Peff간에는 좋은 상관성 ($r=0.8490$)을 보였으나, 이것만으로는 이 약물의 흡수경로가 transcellular route인지 paracellular route인지 확실히 구분지을 수는 없었다. 한편, passive transport marker인 propranolol의 Peff와 라니티딘의 Peff사이에 양호한 ($r=0.7247$)상관관계를 보였다. 이로써 라니티딘의 intestinal permeation은 passive type의 transcellular route인 것으로 생각되었다. Rat를 사용한 실험에서는 저농도(0.1 mM)에서는 highly permeable하였고, 고농도(1 mM)에서는 유의성 있게 ($p<0.001$) 현저한 감소를 보여 이 약물의 흡수과정에 saturable process가 있을 가능성이 표출되었고, duodenum, jejunum, ileum 및 colon에서 region-dependent permeability 양상을 보였으며, 특히 duodenum과 jejunum에서 concentration dependence를 나타내어 이 부위에서의 saturation kinetics 가능성을 보였다. Intestinal site-dependent permeability는 아마도 morphology, mucosal cell differentiation, surface area, pH 및 intestinal mucosa내 carrier의 capacity 및 location 차이 때문이 아닌가 사료된다.

결론적으로, 라니티딘을 경구투여후 개개인의 흡수에 변동이 심한것은 intestinal permeability의 site-, pH- 및 concentration-dependence가 most probable한 원인이 아닐까 생각된다.

본 연구는 FDA Grant FD01462-04 및 한국과학재단(Korean Science and Engineering Foundation, KOSEF) Grant를 지원받아 수행하였기에 이에 감사를 드립니다.

References

1. Ziemniak, J.A.; Welage, L.S.; Schentag J.J. In *Applied Pharmacokinetics*; Evans, W.E.; Schentag, J.J.; Jusko, W.J., Eds.; Applied Therapeutics: Spokane, 1986; PP 782-825.
2. Bell, J.A.; Dallas, F.A.; Jemmer, W.N.; Martin, L.E. *Biochem. Soc. Trans.* **1980**, 8, 93.
3. Martin, L.E.; Bell, J.A.; Carey, P.E.; Dallas, F.A.; Dixon, G.T.; Jenner, W.N. In *The Clinical Use of Ranitidine*; Misiewicz, J.J.; Wormsley, K.G.; Eds,; Medicine Publishing Foundation: Oxford, 1982; pp 23-31.
4. Roberts C.J. *Clin. Pharmacokinet.* **1984**, 9, 211-221.
5. van Heckin A.M.; Tjandramaga T.B.; Mullie A.; Verbesselt R.; de Schepper P.J. *Br. J.Clin. Pharmacol.* **1982**, 14, 195-200.
6. Kroemert H.; Klotz U. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **1987**, 25, 458-463
7. Mihaly G.W.; Marino A.T; Webster L.K.; Jones D.B.; Smallwood R.A. *Br. Med. J.* **1982**, 285, 998-999.
8. Shim C.K.; Hong J.S. J. *Pharm.* Sci. 1989, 78(12), 990-994.
9. Williams M.F.; Dukes G.E.; Heizer W.; Han Y-H; Hermann D.J.; Lampkin T.; Hak L. *Pharm, Res.* **1992**, 9, 1190-1194.
10. Woodings E.F.; Dixon G.T.; Harrison C.; Carey P.; Richards D.A. *Gut*, **1980**, 21, 187-191.
11. Amidon G.L.; Sinko P.J.; Fleisher D. *Pharm. Res.* **1988**, 5, 10, 651-654.
12. Gardener C.R.; Bochardt R.T.; Repta A.J.; Stella V.J.(eds.), Directed Drug Delibery, Human Press, N.J., 1985, pp 61-62.
13. Hu M.; Siinko P.J.; DeMeere A.L.; Johason d.A.; Amidon G.L. *J. Theor. Biol.* **1988**, 131, 107-114.
14. Johnson D.A.; Amidon G.L.; *J. Theor. Biol.* **1988**, 31, 93-106.