

## 라니티딘을 함유한 새로운 위장질환 치료용 의약조성물(DWP302)의 약물동태

김영만 · 김동오<sup>#</sup> · 김영도 · 남권호 · 이성원 · 이주현 · 김학형 · 유영효 · 박명환

(주)대웅제약 중앙연구소

(Received July 21, 1993)

### Pharmacokinetics of DWP302, a New Combined Ranitidine Preparations for Gastroduodenal Diseases

Young Man Kim, Dong O Kim, Young Do Kim, Kweon Ho Nam, Sung Won Lee,  
Joo Hun Lee, Hak Hyoung Kim, Young Hyo Yu and Myung Hwan Park  
R & D Center, Daewoong Pharm. Co. Ltd., Sungnam 462-120, Korea

**Abstract**—The pharmacokinetics of DWP302, a new combined ranitidine preparation in rats and dogs was studied using HPLC. DWP302 was composed of ranitidine, sucralfate and tripotassium dicitrato bismuthate. Especially, this study was focused on the possibilities that the concomitant administration of either sucralfate or TDB may affect the absorption of orally administered ranitidine. Ranitidine and DWP302 were orally administered to rats at a dose of ranitidine 10 mg/kg. Several rats showed the biphasic peak of plasma concentration.  $AUC_{0-8}$  of ranitidine and DWP302 group were found to be  $1040 \pm 109$  and  $945 \pm 124$  ng·hr/ml, respectively, and there was no significant difference between both AUCs. In a cross-over study for dogs,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  beta and total AUC of ranitidine group were found to be  $625.8 \pm 86.7$  ng/ml,  $2.80 \pm 0.28$  hr and  $1688 \pm 127$  ng·hr/ml, and those of DWP302 group were  $562.6 \pm 120.9$  ng/ml,  $3.05 \pm 0.30$  hr and  $1673 \pm 123$  ng·hr/ml, respectively. There was no significant difference between those parameters, but  $T_{max}$  of DWP302 group ( $1.69 \pm 0.31$  hr) was significantly different from ranitidine group ( $1.13 \pm 0.26$  hr). The results suggest that either sucralfate or TDB may affect the lag-time or rate of absorption of ranitidine but not the extent of absorption.

**Keyword** □ Ranitidine, DWP302, tripotassium dicitrato bismuthate(TDB), sucralfate, pharmacokinetics, rat, dog, absorption, plasma.

위장질환의 원인은 매우 다양한 것으로 알려져 있으며 최근의 연구결과로는 위산, 펩신, *Helicobacter pylori* 등의 공격인자와 점막에서 분비되는 점액, 조직재생능력, 혈형개선능력 등 방어인자 불균형에 의한 것이 가장 타당한 것으로 받아들여지고 있다. 그러나 단일물질에 의해서 공격인자와 방어인자의 불균형을 바로 잡을 수 있는 약물이 없고, 그러한 신물질을 개발하기 위해서는 많은 시간과 비용이 필요하므로 배합신약의 개발로서 그러한 어려움을 극복하려는 노력이 있었다. 즉,  $H_2$ 길항제 단독투여 또는 bis-

muth제제의 단독투여 보다는 병용투여가 더 높은 치료효과를 갖는다는 보고가 있었고,<sup>1)</sup>  $H_2$ 길항제와 sucralfate제의 병용투여 시에 각 약물군의 단독투여 시보다 위궤양의 재발이 효과적으로 억제된다고 하는 보고도 있었다.<sup>2)</sup> DWP302는 염산 라니티딘, TDB (tripotassium dicitrato bismuthate), sucralfate 배합물로서 위장질환을 단기간내에 치료하고 재발을 저하시키기 위하여 공격인자에 작용하는 요소와 방어인자에 작용하는 요소가 이상적으로 보완되었으며 위 및 십이지장 질환에 우수한 효과가 있음을 약효 실험을 통하여 확인하였다.

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

이들 약물중 전신흡수를 보이는 것은 라니티딘으로서 라니티딘의 약물동력학에 대해서는 많은 연구가 있어왔다.<sup>3-6)</sup> 조성물의 구성성분중의 하나인 sucralfate가 라니티딘의 흡수와 임상 약효에 미치는 영향에 대한 연구도 있었다.<sup>7,8)</sup> 이 중에는 sucralfate가 라니티딘의 흡수를 유의적으로 저해한다는 결과도 있었으나 임상적으로는 효력에 차이가 없다는 결과가 있었다.<sup>7)</sup>

따라서 본 연구에서는 DWP302조성물에 있어서 라니티딘의 흡수에 대한 영향을 평가하기 위하여 라니티딘 투여군과 DWP302조성물 투여군을 흰쥐와 개에 경구투여한 후 약물동력학 자료를 도출하고자 하였다.

## 실험방법

### 사용약제 및 실험동물

시험에 쓴 약제로 염산 라니티딘은 일동제약에서 (주)의 것을, TDB는 Exquim Co.(스페인)에서 생산된 것을 이성 인터내셔널사에서 구입하여 썼으며, sucralfate는 (주)중외제약에서 만든 것을 사용하였다.

실험에 사용한 흰쥐는 한국실험동물원에서 6~8주령의 수컷을 사용하였으며 개는 시중에서 체중 15kg 가량으로 4마리를 구입하여 썼다. 개의 경우 약물투여 후 다음 약물투여까지 적어도 2주일은 투약 중지하였다.

### 약물투여 및 검체 채취

흰쥐-군당 4~5마리를 사용하였으며, 에테르 마취하에 흰쥐의 대퇴동맥에 polyethylene tube(Natsume Co., Japan SP45)를 삽입하였다. 마취가 완전히 회복된 후에 라니티딘과 DWP302 조성물을 0.5% NaCMC 용액에 현탁하여 10 ml/kg을 투여하였다. 투여용량은 라니티딘의 경우 10 mg/10 ml이었으며, DWP302조성물은 용액 10 ml중 라니티딘 10.0 mg, TDB 13.3 mg, sucralfate 40.0 mg을 함유하였다.

혈액은 약물투여 후, 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8시간에 약 200 l를 채혈하고 100 unit/ml heparin 함유 생리식염수 200 l를 보충해 주었다. 채취한 혈액은 즉시 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장은 정량전까지 냉동보관하였다.

개-군당 4마리를 사용하였으며 라니티딘 투여군과 DWP302투여군을 교차실험하였다. 라니티딘투여군은 라니티딘 5 mg/kg, DWP302조성물 투여군은 라니티딘 5 mg, TDB 6.667 mg, sucralfate 20 mg/kg의 용량으로 정제를 만들어 개의 턱을 벌려 구강 안쪽으로 넣고 물을 주입한 후 턱을 닫아 연하시켜 투여하였다.

혈액은 약물투여 후 전지정맥에서 채혈하였는데, 라니티딘투여군은 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9시간에, DWP302조성물투여군은 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9시간에 약 3 ml를 채혈하고 채취한 혈액은 응고가 끝난 후 원심분리하여 혈청을 얻은 후 정량할 때까지 냉동보관하였다.

### 검체 중 라니티딘의 정량

흰쥐-염산 라니티딘을 탈이온수에 녹여 라니티딘 100 µg/ml의 표준용액을 만들었다. 이를 단계적으로 희석하여 20, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05 µg/ml 용액을 만든 후 900 µl의 blank 혈장과 위 용액 각각 100 µl를 섞어 검량선용 시료를 조제하였다. 이 시료 100 µl에 완충액 (0.1 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 9.0) 100 µl를 가한 후 내부표준물질로 procaine·HCl(4 µg/ml) 20 µl를 가하여 1분간 혼합하였다. 다음 octanol 500 µl를 가하여 3분간 혼합함으로써 추출하고 6000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상정액 450 µl를 취하였다. 이 액에 인산 완충액 (0.1 M, pH 6.0) 50 µl를 가하고 3분간 혼합한 후 6000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 수층 30 µl를 취하여 HPLC로 Table I의 조건하에서 정량하여 검량선을 작성하였다.

다음 약물을 투여한 흰쥐로부터 각 시간별로 채취한

**Table I**—HPLC system and chromatographic conditions for determination of ranitidine in rat plasma

Instrument	Waters HPLC system 510 pump, 484 detector
detector	UV detection at 313 nm
column	Waters, µ Bondapak C <sub>18</sub> , 3.9×300 mm 10 µm
mobile phase	MeOH; phosphate buffer (pH 7.0)=1 : 1
flow rate	1.0 ml/min.
injection volume	20 µl

**Table II**—HPLC system and chromatographic conditions for determination of ranitidine in dog serum

instrument	Waters HPLC system 510 pump, 484 detector
detector	UV detection at 313 nm
column	LiChrosorb RP-8 (10 m)
mobile phase	CH <sub>3</sub> CN; 0.05 M (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> =35;65
flow rate	1.5 ml/min.
injection volume	50 l

혈장을 같은 방법으로 처리하여 HPLC로 분석한 후 검량선을 써서 약물량을 정량하였다.

개-염산 라니티딘 25 mg을 50% acetonitrile로 녹여 라니티딘 1.22 µg/ml의 표준용액을 만들었다. 이를 단계적으로 희석하여 121.95, 182.93, 243.9, 304.88 ng/ml의 검량선용 시료를 조제하였다. 이 시료를 0.45 µm membrane filter (Gelman Science Co., Acrodisc 3CR PTFE, 3 mm)로 여과하여 HPLC로 Table II의 조건하에서 정량하여 검량선을 작성하였다. 혈청으로부터 라니티딘의 회수율을 확인하기 위하여 50 µl의 라니티딘용액을 500 µl의 blank혈장에 섞어 저농도 107.66 ng/ml, 고농도 1418.00 ng/ml serum의 시료를 조제한 후 500 µl의 acetonitrile을 가해 혼화하여 단백질을 제거하고 원심분리하여 상징액을 취하였다. 상징액을 여과하여 50 µl를 HPLC로 수차례 정량하여 회수율을 구하였다. 회수율은 저농도에서 99.55±2.93%, 고농도에서 100.23±2.08%로 거의 전량 회수되었다.

다음 약물을 투여한 개로부터 각 시간별로 채취한 혈청 500 µl를 같은 방법으로 500 µl의 acetonitrile로 제단백하고 원심분리한 후 상징액을 여과하여 50 µl를 HPLC로 분석하여 검량선을 써서 약물량을 정량하였다.

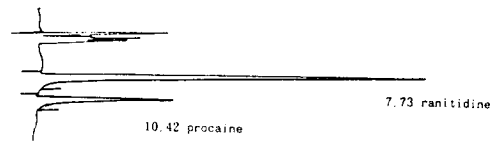
#### 데이터의 해석

**혈장중농도-시간 곡선**하면적(AUC)은 computer software program인 PKCALC(Bob Shumaker, 1987)로 계산하였으며, 흰쥐는 8시간까지의 partial AUC를, 개는 total AUC를 사용하였다. 혈장중 소실반감기는 소실상 말단부로부터 산출하였다.

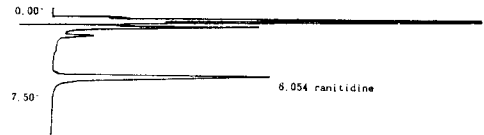
#### 실험결과

흰쥐에 있어서 라니티딘 및 DWP302조성물의 약물동태-흰쥐 혈장중 라니티딘의 HPLC chromatogram과 검량선을 Fig. 1과 3에 나타내었다. 흰쥐에 라니티딘과 DWP302조성물 경구투여 후 혈장중농도-시간곡선과 AUC를 Fig. 5와 Table III에 나타내었다.

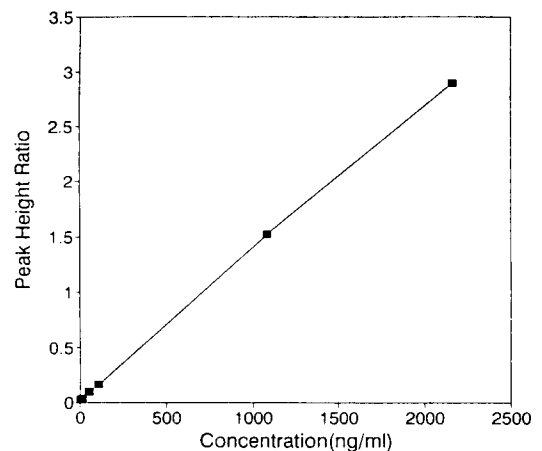
8시간 까지의 AUC를 비교한 결과, DWP302조성물에서 라니티딘의 흡수에 대한 영향은 관찰할 수 없었다.



**Fig. 1**—HPLC chromatogram of ranitidine in rat plasma.



**Fig. 2**—HPLC chromatogram of ranitidine in dog serum.



**Fig. 3**—Calibration curve of ranitidine in rat plasma( $R_2 = 0.9995$ ).

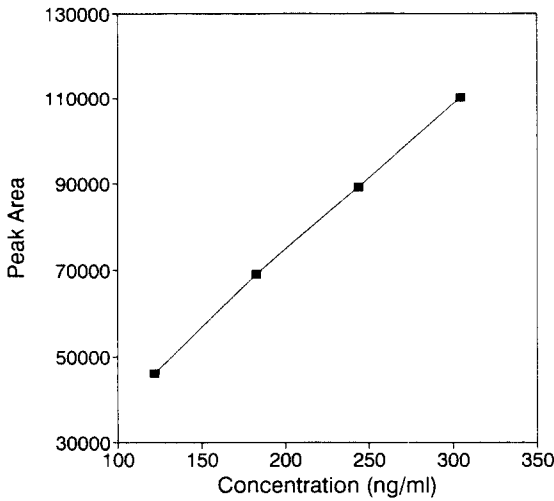


Fig. 4—Calibration curve of ranitidine in dog serum( $R_2 = 0.9996$ ).

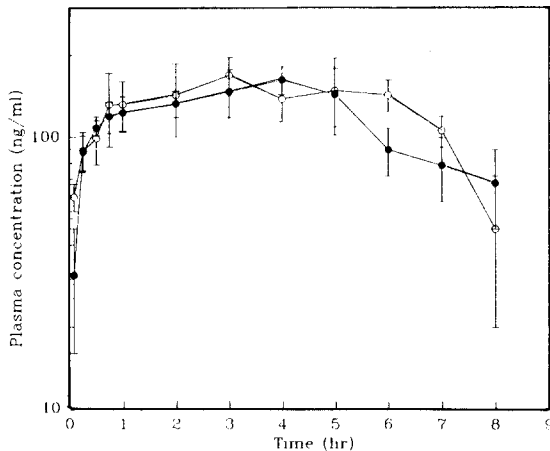


Fig. 5—Plasma level-time curve of two preparations of ranitidine after oral dosing of 10 mg/kg in rats( $n=4$ ).

○—○; ranitidine, ●—●; DWP302

개에 있어서 라니티딘 및 DWP302조성물의 약물 동태—개 혈장중 라니티딘의 HPLC chromatogram과 검량선을 Fig. 2와 4에 나타내었다. 개에 라니티딘과 DWP302조성물 경구투여 후 혈장중농도-시간곡선과 약물동력학 자료를 Fig. 6과 Table IV에 나타내었다.

Table IV에 나타낸 것과 같이  $T_{max}$ 가 DWP302조성물 투여군이 라니티딘투여군에 비해 유의적으로

Table III—The AUCs(0→8 hr) of two preparations of ranitidine after oral dosing of 10 mg/kg in rats

Group	AUC(nghr/ml)
Ranitidine	1040±109
DWP302	945±124

Each value represents the mean±S.E.( $n=4$ )

Table IV—The pharmacokinetics parameters of two preparations of ranitidine after oral dosing of 5 mg/kg in dogs

Group	Ranitidine	DWP302
$T_{max}$	1.13±0.26	1.69±0.31 <sup>a</sup>
$C_{max}$	625.8±86.7	562.6±120.9
$t_{1/2}$ beta	2.80±0.28	3.05±0.30
AUC(0→∞)	1688±127	1673±123

Each value represents the mean±S.E.( $n=4$ )

<sup>a</sup> significantly different from ranitidine group ( $p<0.01$ )

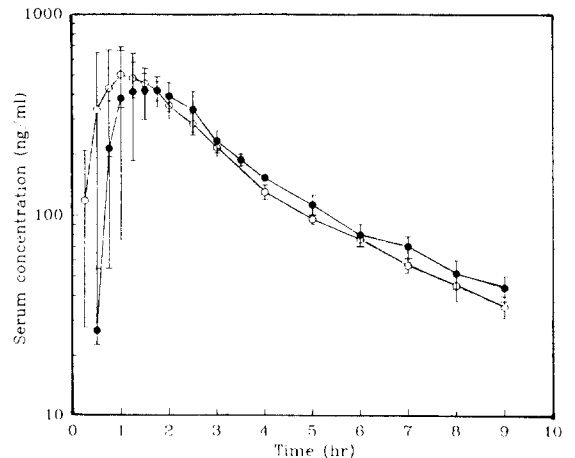


Fig. 6—Serum level-time curve of two preparations of ranitidine after oral dosing of 5 mg/kg in dogs( $n=4$ ).

○—○; ranitidine, ●—●; DWP302

늦어짐을 관찰할 수 있었다. 그러나  $C_{max}$ , 혈장중 소실반감기 그리고 AUC는 유의적인 차이가 없었다.

## 고 찰

이 연구는 DWP302조성물의 한 성분인 라니티딘이 또 다른 성분인 TDB와 sucralfate에 의해 그 흡수가

영향을 받는지 평가하기 위한 것이었다.

라니티딘은 사람에게 경구투여하였을 때 15분 정도의 흡수지연시간을 갖고 신속히 흡수되어 혈장중 최대농도는 1~3시간에 도달한다. 또한 2차 피크가 관찰되기도 한다.<sup>3)</sup> 흰쥐에 라니티딘을 경구투여하면 1~2시간에 피크농도에 도달하고 혈장중 소실반감기는 1시간 정도된다.<sup>4,5)</sup> 개에 경구투여하면 라니티딘은 1~3시간에 피크농도에 달하고 소실반감기는 2.47시간으로 나타났다.<sup>6)</sup>

Sucralfate가 라니티딘의 흡수에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구도 있었는데, in vitro 실험에서는 10% 정도 결합이 확인되었으나 in vivo 실험에서는 약물동력학 자료간에 유의적인 차이는 없었다.<sup>7)</sup> 또 다른 연구에서 sucralfate와 라니티딘의 동시복용이 흡수를 22% 정도 저해하는 것을 확인하고 시차복용을 권유했다.<sup>8)</sup>

본 실험 결과에 따르면, 라니티딘과 DWP302조성물을 흰쥐에 경구투여하였을 때 라니티딘은 신속히 흡수되어 1시간 정도에 plateau에 도달하였으며 많은 개체에서 2차 피크가 관찰되었다. 두 군에서 높은 혈장 중 농도가 지속되는 경향이 관찰되었는데 이러한 현상은 Segelman 등의 결과에서도 관찰되었다.<sup>4)</sup> AUC에 있어서 두 군사이에는 유의적인 차이가 없어 흡수저해작용을 관찰할 수 없었다.

개에 경구투여한 후, 라니티딘은 신속히 흡수되어 1~2시간 정도에 피크농도에 달했으며  $T_{max}$ 가 두 군 사이에 유의적인 차이가 나타났다. 이 것은 sucralfate와 TDB의 개개의 효과로 보이는데 즉, sucralfate의 위산 중에서의 겔형성과 퍼신흡착능력,<sup>7,9)</sup> TDB의 병소부위와의 점착 및 라니티딘과의 착물형성을 볼때<sup>10-12)</sup> 라니티딘의 용출에 영향을 주어 흡수가 저해되는 것으로 생각되었다. 그러나 AUC에는 차이가 없어 결론적으로, DWP302조성물에 있어서 라니티딘의 흡수가 양적으로 저해받지 않으나 흡수 속도에는 저해를 받아 흡수지연시간이 길어지고 최고혈중농도 도달시간이 늦어지는 것으로 생각되었다.

## 문 헌

1) Place, G.: 胃腸疾患を治療するための組成物及び方

- 法. 公開特許公報(A) 昭 63-290830 (1988).
- 2) Magnanelli, M., Belvisi, A., Toninelli, A., Mategri, M. and Cammari, E.: The association of ranitidine and sucralfate in the short-term treatment of duodenal ulcers as compared to other forms of treatment. *Int. J. Tiss. React.* VI(2), 189-193 (1990).
  - 3) Grant, S.M., Langtry, H.D. and Brogden, R.N.: Ranitidine (An updated reviews of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer and other allied diseases). *Drugs* 37, 801-870 (1989).
  - 4) Segelman, A.B., Adusumalli, V.E. and Segelman, F.H.: Automated liquid chromatographic determination of ranitidine in microliter samples of rat plasma. *J. Chromatogr.* 535, 287-292 (1990).
  - 5) Guiso, G., Fracasso, C., Caccia, S. and Abbiati, A.: Determination of ranitidine in rat plasma and brain by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 413, 363-369 (1987).
  - 6) Makil, O., Kaltenbach, M.L., Limberg, J., Harrison, D., Hocking, M.P. and Derendorf, H.: Pharmacokinetics of ranitidine after partial gastrectomy in dogs. *J. Pharm. Sci.* 80, 1034-1036 (1991).
  - 7) Mullersman, G., Gotz, V.P., Russell, W.L. and Derendorf, H.: Lack of clinically significant in vitro and in vivo interactions between ranitidine and sucralfate. *J. Pharm. Sci.* 75, 995-998 (1986).
  - 8) Kimura, K., Sakai, H. and Yoshida, Y.: Effects of concomitant drugs on the blood concentration of a histamine  $H_2$  antagonist(the 2nd report). *Jpn. J. Gastroent.* 83, 603-607 (1986).
  - 9) Samloff, M., O'Dell, C.: Inhibition of peptic activity by sucralfate. *The American Journal of Medicine* 79(suppl.2C), 15-18 (1985).
  - 10) Lee S.P.: A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate: diffusion barrier to hydrochloric acid. *Scand J Gastroenterol* 17(suppl.80), 17-21 (1982).
  - 11) *Annu Drug Data Rep* 12, 565 (1990).
  - 12) Clitherow, J.W.: Ranitidine derivs. GB2220937.