

흰쥐에서의 라니티딘제제의 생체이용률

이미숙 · 구영순*

이화여자대학교 약학대학

(Received October 4, 1995)

Bioavailability of Ranitidine Tablets in Rats

Mi Sook Lee and Young Soon Ku*

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—Comparison of bioavailability (BA) of three brands of ranitidine (RT) tablets has been studied in rats. The purpose of this study was to characterize the pharmacokinetics of RT tablets in the rat and to compare pharmacokinetic parameters of three brands of RT tablets. In addition, it was investigated whether plasma RT concentrations in humans can be predicted from pharmacokinetic parameters obtained in rats. RT was administered intravenously in dose of RT · HCl 10 mg/kg and orally in dose of RT · HCl 50 mg/kg as solution or crushed sample of tablets. Plasma RT concentrations were determined by HPLC. Plasma RT concentrations as a function of time were fitted to two compartment model. Plasma RT concentrations declined with a terminal half life ($t_{1/2\beta}$) of 40.9 min. The plasma RT concentration-time curve showed two peak plasma concentrations following an oral administration of solution or crushed sample in rats like humans. No significant difference among pharmacokinetic parameters was observed except T_{max2} ($p < 0.05$). In compared with BA of three crushed samples, C_{max1} was showed significant difference between crushed sample A and B ($p < 0.05$), and T_{max2} was showed significant difference between crushed sample A and C ($p < 0.05$). The BA for crushed sample A, B and C were found to be 54.6, 40.7 and 40.0%, respectively. Equivalence of C_{max1} and T_{max2} were guaranteed in this study. However, it was concluded that three brands of RT tablets are bioequivalent, taking the following characteristics of RT into consideration: (1) rapid onset of the effect is not required, (2) C_{max1} and T_{max2} do not seem to influence the effectiveness of the drug during a long-term treatment by the usual administration of twice a day. Results from this study were combined with pharmacokinetic data for RT in dogs and humans to develop a basis for interspecies scale-up of the disposition characteristics of the drug. There were similarities in the general disposition of the drug. Allometric relationships were sought between pharmacokinetic parameters and species body weight. Significant interspecies correlations were found for total body clearance (Cl) and steady state volume of distribution (V_{dss}). Thus, plasma RT concentrations in humans can be predicted from pharmacokinetic parameters obtained in rats.

Keywords □ Ranitidine, bioavailability, pharmacokinetic parameter, interspecies scale-up.

동일 유효성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 제조회사나 로트번호에 따라 실제 임상적 효과에 차이가 있거나 예기치 않은 부작용을 일으키는 경우가 종종 보고되어 왔다.¹⁾ 이러한 제제간 임상적 효과의 차이는 약물이 체내에 흡수되는 차, 즉 생체이용률(BA)의 차

에 기인한다. BA에 영향을 주는 요인으로는 약물 자체의 물리화학적 요인, 제제화에 따르는 요인 및 생체측의 생리적 요인 등을 들 수 있다.²⁾

생물학적 동등성(Bioequivalence, BE) 시험은 두 가지 혹은 그 이상의 제제가 생물학적으로 동등한지를 통계학적으로 비교 확인하는 시험으로 이러한 여러 가지 변동요인을 고려하여 BA의 차이를 분석하는 시험이다.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-360-3025 (팩스) 02-360-3051

항전간약, 항부정맥약 및 아미노글리코시드 항생제 등과 같이 유효혈중농도와 부작용발현농도가 근접해 있어서 약물의 혈중농도를 주의깊게 조절하지 않으면 심한 부작용을 일으키기 쉬운 약물, 난용성 약물, 능동수송으로 흡수되는 약물, 소화관내에서 불안정한 약물 또는 항생물질, 진통제, 혈관 확장제, 혈당 강하제처럼 유효혈중농도를 유지하지 않으면 최적치료효과를 기대하기 어려운 약물들을 제조 허가하거나 대체 사용할 때에는 반드시 BE를 확인해야 할 항목이다. 미국, 일본 등 선진국에서는 이미 제제평가시 BE시험을 필수로 규정하고 있으며 국내에서도 푸로세미드³⁾, 프로프라놀롤⁴⁾, 프리미돈⁵⁾, 메페남산⁶⁾, 노르트립틸린⁷⁾, 발프로산나트륨⁸⁾ 등의 제제들에 대해 BE시험이 시행되었다.

제제의 BA는 제제로부터 순환혈로 이행되는 약물의 양과 속도로부터 측정되므로 BE시험은 원칙적으로 사람을 써서 수행되어야 할 것이다. 그러나 독성시험 데이터가 적은 경우, 안전역이 좁은 경우, 절대 생체이용률을 처음으로 측정해야 하는 경우, 흡수부위나 초회통과효과와 같은 흡수과정을 연구하는 경우, 약물상호작용을 연구하는 경우 및 BA에 미치는 질병의 영향을 연구하는 경우 등 사람의 사용은 윤리성 및 안전성 면에서 제한되어지며 특히 신약개발에서는 더욱 제한되어 질 것이다.

그래서 사람에서의 BA를 추정하기 위한 적절한 실험 동물모델이 요구된다. 약물을 작은 동물에게 투여한 후 여기서 얻어지는 약물동태학적 파라미터를 구하고 이 값으로부터 정량적으로 동물로부터 사람으로 또는 건강한 사람으로부터 병태에로의 예측이 가능하다면 현재 많은 어려움을 가지고 있는 약물동태의 예측에 크게 기여할 것이다.

실험동물모델을 이용한 연구의 장점은 동물실험을 통해 안전성 있는 농도를 알 수 있고, 임상 연구로부터 얻을 수 없는 약물 분포, 소실 기전을 관찰할 수 있고, 사람에 대한 임상적인 투약계획을 설계할 수 있다. 그 뿐만 아니라 약물 모니터링하기가 쉽고 BA를 연구하는데 있어서 사람을 사용하는 것보다 경제적이다.

BA 시험을 하는데 있어서 가장 적절한 동물모델의 선택은 중요하다. 먼저 동물을 선택하기 전에 종들간의 BA에 영향을 미치는 인자들을 파악하는 것이 필요하다. 실제로 이상적인 동물은 없고 동물마다 각각 장단점을 가지고 있다.⁹⁾

또한 동물과 사람의 생물학적 차이에 관해 일정한 관

계를 발견하였는데 Adolph는 체중의 지수함수로써 해부학적, 생리학적 특성을 포유동물 사이에서 상관시킬 수 있음을 관찰하였고¹⁰⁾ 포유동물종간에 해부학적, 생리학적인 유사성¹¹⁾을 바탕으로 동물 데이터로부터 사람의 데이터를 예측하기 위해 외삽시키는 약물체내속도론을 응용한 보고를 많이 발표하였다.¹²⁾

본 연구에서는 라니티딘(RT)제제를 시료로 하여 국내에 시판되고 있는 A, B, C 세 RT제제를 가지고 흰쥐에서의 생물학적 동등성의 연구가 가능한지를 검토하고 그 결과로부터 흰쥐와 사람과의 상관관계를 검토하였다.

실험방법

재료 및 시약 - 시료는 시판되고 있는 A, B, C사의 동일 로트번호의 RT제제(RT 150 mg/Tab.)를 사용하였다. 시약은 라니티딘 (화일약품, 약전품), 염산라니티딘 (일동제약, 99.0%, Working standard), 염산프로카인 (약전품), 염화메칠렌 (Duksan Pharmaceutical Co., Ltd.), 메탄올 (HPLC용, Merck Chemical Co.), 인산이수소칼륨 (Duksan Pharmaceutical Co., Ltd.), 인산일수소나트륨 (Duksan Pharmaceutical Co., Ltd.), 수산화나트륨 (Duksan Pharmaceutical Co., Ltd.)등을 사용하였다.

기기 - HPLC (Waters : W-501 HPLC pump, W-TCM temperature controller, W-484 tunable absorbance detector, W-745B data module) 등을 사용하였다.

실험동물 - 200~400 g의 Sprague-Dawley(SD)계 수컷 흰쥐를 사용하였다.

흰쥐의 처치¹³⁾ - 흰쥐를 실험하기 전에 약 18시간 정도 절식시킨 후 에텔로 가볍게 마취시키고 흰쥐의 체중을 잰 다음 고정대에 배위고정시켰다. 우측 경정맥에 헤파린함유 생리식염수를 채운 폴리에틸렌 튜브 (PE-50, Natsume, Japan)를, 우측 경동맥에 헤파린함유 생리식염수를 채운 폴리에틸렌 튜브(PE-60, Natsume, Japan)를 각각 삽입하였다. 두 줄의 튜브를 흰쥐의 피하조직사이로 해서 목 뒤로 빼낸 다음 두줄의 튜브에 각각 cannula setting tube를 연결시켰고 절개한 피부를 봉합사로 봉합하였다. 두 줄의 cannula setting tube (길이는 약 30 cm)는 각각 주사기를 연결시켰고, 흰쥐가 튜브를 물어뜯지 못하도록 스프링으로 감아서 보호

하였으며 자유로이 움직일 수 있도록 하였다. 체온 저하를 막기 위해 수술과 채혈하는 동안 흰쥐에게 백열등을 쬐었다.

흰쥐에 RT 정맥주사 - 마취가 깬 후 2시간 이상 방치한 흰쥐에 경정맥 cannula를 통해 RT·HCl 주사액(10 mg/ml)을 1 ml/kg 주사하였다. RT주사액이 cannula에 남지 않도록 헤파린함유 생리식염수를 0.3 ml 밀어 넣어주었다. 주사한 후 경동맥으로부터 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 0.25 ml씩을 채혈하고 1,600 rpm에서 5분간 원심분리한 후 혈장을 취해 정량할 때까지 -20°C 냉동고에 보관하였다. 채혈 후 cannula내의 혈액의 응고를 방지하기 위해 헤파린함유(20 IU/ml) 생리식염수 0.3 ml를 압입함으로써 cannula내의 혈액도 순환혈로 들어가도록 하였다. 채혈한 총 혈액량은 총 혈액부피의 10%를 초과하지 않도록 하였다.

흰쥐에 RT 용액 경구투여 - 마취가 깬 후 2시간 이상 방치한 흰쥐에 RT·HCl용액 10 mg/ml을 sonde로 50 mg/kg의 용량으로 경구투여하였다. 이때 증류수를 압입함으로써 sonde에 남아 있는 약물의 손실을 없게 하였다. 경구투여후 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 180, 240, 360, 480분에 우측 경동맥으로부터 혈액 0.25 ml를 채취하고 혈액은 즉시 1,600 rpm에서 원심분리하여 혈장을 얻은 후 정량할 때까지 혈장을 -20°C 냉동고에 보관하였다. 혈액채취후 헤파린함유(20 IU/ml) 생리식염수 0.3 ml를 cannula에 압입함으로써 cannula의 혈액의 응고를 방지하고 cannula내의 혈액도 순환혈로 들어가도록 하였다. 채혈한 총 혈액량은 총 혈액부피의 10%를 초과하지 않도록 하였다.

흰쥐에 정제의 파쇄과립물 경구투여 - A, B, C 세 정제를 20정씩 각각 유발, 유봉을 사용하여 파쇄하였고, 이 중 25호체(710 μ m)를 통과하고 40호체(420 μ m)에 남아있는 파쇄과립물을 경구투여에 사용하였다. 수술 후 2시간이 경과한 다음 마취에서 깨어난 흰쥐에 25~40호체 RT 파쇄과립물을 RT·HCl로서 50 mg/kg에 해당하는 양을 sonde를 이용하여 경구투여하였다. 먼저 주사기에 RT·HCl 50 mg/kg에 해당하는 RT 파쇄과립물을 넣고 흰쥐에 투여하기 직전에 증류수 0.5 ml를 가해 경구투여한 후 sonde에 남아있는 약물의 손실을 없애기 위해 0.5 ml의 증류수로 주사기를 2번 세척하여 투여하였다. 용액을 경구투여했을 때와 동일한 방법으로 채혈하였다.

정제의 파쇄과립물 및 정제의 함량시험 - 25~40호체 사이의 RT 파쇄과립물 및 RT 정제를 USP XXII¹⁴⁾에 준하여 함량시험을 하였다.

HPLC에 의한 혈장중의 RT 정량 - Segelman¹⁵⁾, Carey¹⁶⁾ 및 Shim¹⁷⁾등의 HPLC 정량조건을 준용하고 조건을 설정하여 RT를 정량하였다. 정맥주사 및 경구투여 후의 혈장 100 μ l를 silanization¹⁶⁾한 시험관에 넣고 2 M NaOH용액 100 μ l 및 내부표준물질용액(염산프로카인 0.1 M 인산완충액(pH 6)용액, 4 μ g/ml) 100 μ l를 가하고 염화메틸렌 2 ml를 첨가한 후 30초간 vortex mixing하고 3,600 rpm으로 10분간 원심분리하였다. 위층은 pasteur pipet으로 제거하고 남은 염화메틸렌층을 1.4 ml씩 취해 약 45°C 수욕상에서 N₂ gas로 염화메틸렌을 날려보냈다. 남은 잔사에 100 μ l의 이동상을 가하고 10초간 vortex mixing하여 용해시킨 후 각 시료 70 μ l를 HPLC에 주입하여 정량하였다. μ -Bondapak C₁₈ column을 사용하였고 guard column은 μ -Bondapak C₁₈ analytical guard pack insert를 사용하였고 column oven 온도는 40°C로 하였다. 이동상은 methanol : 0.05 M phosphate buffer = 1 : 1 용액을 조제하여 사용하였다. 이동상의 유속은 1.0 ml/min로 하였으며 그 때의 압력은 1,000 psi이었다. 측정시료는 70 μ l씩 주입하여 UV(검출기) 313 nm에서 측정하였다.

약물속도론적 해석 - 흰쥐의 흡수시험 데이터에서 RT의 약물속도론적 파라미터는 약물속도론 분석 프로그램 (MULTI)¹⁸⁾을 이용하여 모델비의존적 방법으로 구하였다. RT를 정맥주사한 후 얻은 혈중농도-시간곡선으로부터 Vd_{ss}, Cl_t, AUC, AUMC, MRT, C_{max}, T_{max} 및 t_{1/2, β} 를 구하였으며, AUC 및 AUMC는 마지막 채혈 시간까지 사다리꼴면적공식으로 계산하였고 마지막 채혈 시간부터 무한대시간까지는 계산식에 따라 구하였다.

통계처리 - A, B, C 세 RT 정제 파쇄과립물을 경구투여한 후 흰쥐에서의 약물속도론적 파라미터간의 유의적 차이를 one-way ANOVA로 분석하였고 RT 정제 파쇄과립물간의 약물속도론적 파라미터 차이는 Tukey's multiple range test로 분석하였다. p<0.05 수준에서 유의성 검정을 하였고 각 결과는 mean \pm s.e.m.으로 나타내었다.

Interspecies scale-up - 본 흰쥐 흡수시험의 약물속도론적 데이터와 Makil 등¹⁹⁾이 발표한 개에서의 약물속도론적 데이터 및 Garg 등²⁰⁾이 발표한 사람의 약물속

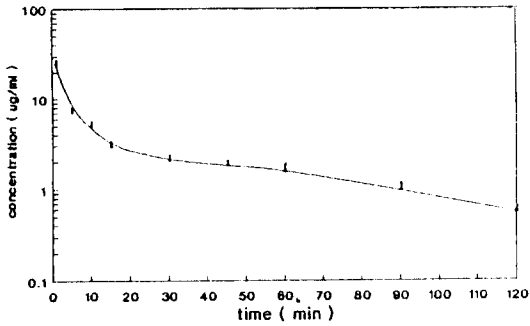


Fig. 1— Mean plasma concentration of ranitidine following a bolus intravenous administration of ranitidine hydrochloride 10 mg/kg in rats (n=6).

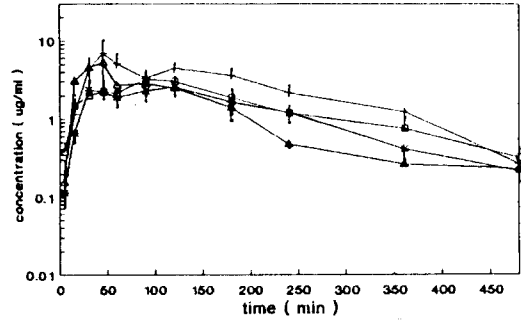


Fig. 2— Mean plasma concentrations of ranitidine following an oral administration of solution^a and three crushed samples^b in rats.
^an=6, ^bn=5
 Keys: +, solution; □, crushed sample A; △, crushed sample B; *, crushed sample C.

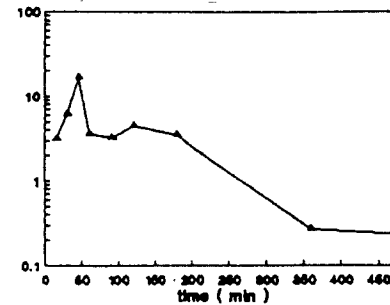
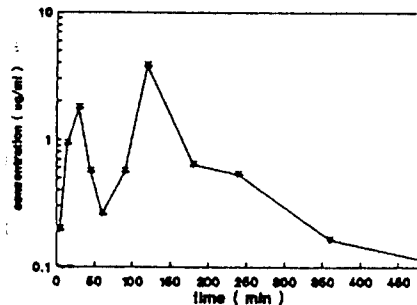
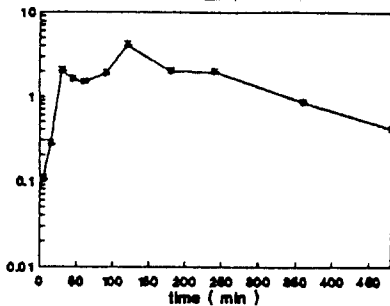
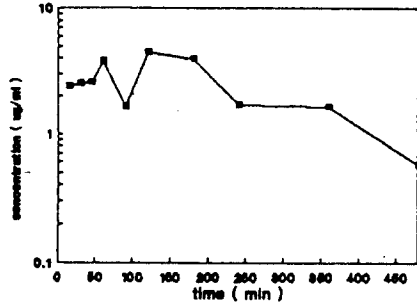
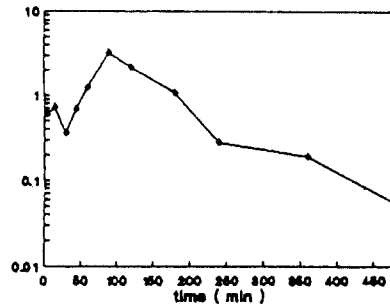
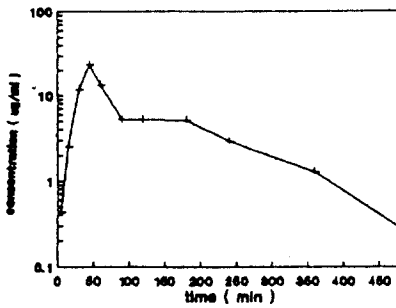


Fig. 3— Plasma concentrations of ranitidine following an oral administration of solution and three crushed samples in rats. This shows intersubject variation in rats.
 Keys: +, solution; □, crushed sample A; △, crushed sample B; *, crushed sample C.

도론적 데이터를 가지고 약물속도론적 파라미터의 종체중 (species body weight) 간의 상관관계를 allometric relationship을 이용하여 관찰하였다.²¹⁾

또한 종차간 전신클리어런스 (total body clearance, Cl_t) 및 분포용적 (volume of distribution at steady state, Vd_{ss})과 종체중(species body weight)과의 관계에서 사람의 약물속도론적 데이터를 예측하기 위해 Dedrick approach²¹⁾를 준용하였다.

결과 및 고찰

흰쥐에서의 생체이용률

흰쥐에의 정맥투여 - RT을 흰쥐의 경정맥에 주사한 후의 혈중약물농도곡선은 Fig. 1에 나타내었다. 혈중으로부터의 RT은 biexponential 양상으로 감소하였다. $t_{1/2, \beta}$ 는 40.9분으로 약물투여 후 초기 10분까지 급속하게 감소하고 그 이후에는 서서히 감소하였다. 정맥주사 후 RT의 체내동태를 모델비의존적방법으로 분석한 약물속도론적 파라미터는 Vd_{ss} 이 $1613.375(\pm 102.405)$ ml/kg, AUC는 $300.578(\pm 25.235)$ $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, MRT는 $46.227(\pm 4.014)$ min, Cl_t 는 $34.745(\pm 3.004)$ ml/min/

kg 및 $t_{1/2, \beta}$ 는 $40.920(\pm 5.219)$ min이었다.

흰쥐에의 경구투여 - 25~40호체 사이의 파쇄과립물을 USP XXII¹⁴⁾에 준하여 함량시험을 하였을 때 파쇄과립물 A, B 및 C의 함량은 99.3, 97.9 및 99.7%이었다.

파쇄과립물 A, B, C 및 RT 용액을 각각 흰쥐에게 경구투여한 후 혈중약물농도곡선은 Fig. 2에 나타내었다. RT·HCl은 물에 섞 잘 녹는다. 흰쥐에 정제를 경구투여하는데에는 정제의 크기에 문제가 있었고, 정제의 생체이용률에는 방해가 신속하면 첨가제의 영향이 크게 문제가 되므로 sample A, B, C를 파쇄하여 일정 크기의 입체(粒體)를 경구투여하였다. 파쇄과립물 A, B, C 및 RT 용액 투여 후 모든 흰쥐에서 double peak 현상이 관찰되었다. Peak pattern에 있어서 개체간 차이는 많았지만(Fig. 3), 평균혈중농도시간곡선에서는 분명한 double peak현상을 보였다. 서²²⁾, 김²³⁾, 이²⁴⁾ 등은 RT을 흰쥐에게 경구투여하였을 때 multiple peak현상을 보였고 개체차가 컸다고 보고하였고, Shim등¹⁷⁾은 RT 정제를 사람 12명에게 일주일의 휴약기간을 두고 2회 투여시 혈중 농도에서 개체간 변동은 컸으나 개체내 변동은 작음을 보고하였다. 또한 사람에게 RT을

Table I— Mean pharmacokinetic parameters of ranitidine following an oral administration of solution and three crushed samples of tablets in rats^a

Pharmacokinetic parameter	Solution	Crushed sample		
		A	B	C
Vd_{ss} , ml/kg	9223.495 ± 1484.774	16910.02 ± 3113.306	11717.63 ± 2228.775	18231.99 ± 3393.946
AUC, $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$	1183.798 ± 178.305	821.252 ± 144.878	612.397 ± 157.763	601.324 ± 61.307
MRT, min	193.634 ± 23.105	252.814 ± 51.319	118.030 ± 14.622	205.637 ± 16.851
Cl_t , ml/min/kg	47.860 ± 6.451	71.705 ± 13.396	101.030 ± 15.7879	84.507 ± 11.036
$t_{1/2, \beta}$, min	98.723 ± 12.428	157.506 ± 53.805	57.824 ± 12.749	106.802 ± 21.208
C_{max1} , $\mu\text{g}/\text{ml}$	7.378 ± 3.072	2.532 ± 0.782	8.466 ± 2.269	2.953 ± 0.446
C_{max2} , $\mu\text{g}/\text{ml}$	5.029 ± 0.424	4.134 ± 0.519	3.560 ± 0.735	3.159 ± 0.348
T_{max1} , min	45 ± 5.00	39 ± 6.841	39 ± 6.841	45 ± 10.393
T_{max2} , min ^b	125 ± 10.995	102 ± 6.573	114 ± 5.367	168 $\pm 20.080^c$
F, %	78.9	54.6	40.7	40.0

^a mean \pm s.e.m. (solution : n=6, crushed sample : n=5)

^b significant difference between A and C at $p < 0.05$

^c significant difference between A and C at $p < 0.05$

$F = (AUC_{\text{oral}}/AUC_{\text{iv}}) \times (D_{\text{iv}}/D_{\text{oral}})$

Table II—Pharmacokinetic parameters following an oral administration of ranitidine hydrochloride in rats, dogs¹⁹⁾ and humans²⁰⁾

Parameter	Rat (n=6)	Dog (n=6)	Human (n=12)
body weight, kg	0.3	30.1	73.5
dose, mg	15(50 mg/kg)	150(5 mg/kg)	150
type administered	solution	solution	tablet
t _{1/2, β} , min	98.7	148.2	180
Cl _t , ml/min	12.671	533.9	1041.667
Vd _{ss} , ml	2767.049	144153	154350
MRT, min	193.049	270	-
C _{max} , μg/ml	193.63	1.469	0.44
T _{max} , min	45	78	138

경구투여하였을 때도 double peak 현상이 나타난다는 보고가 다수 발표되었는데²⁵⁾ double peak는 사람의 결과와도 유사하다.

흰쥐에 파쇄과립물 A, B, C 및 RT 용액을 경구투여한 후에 RT의 체내동태를 모델비의존적방법으로 분석한 약물속도론적 파라미터는 Table I에 나타내었다. 여기에서 T_{max2}는 유의적 차이를 나타내었다(p<0.05).

C_{max2}, T_{max1} 및 AUC에서 파쇄과립물 A, B 및 C간에 유의적 차이가 없었고, 각각의 BA는 54.6, 40.7 및 40.0%이었다. 그러나 C_{max1}에서 파쇄과립물 A, B간에 유의적 차이가 나타났고(p<0.05), T_{max2}에서 파쇄과립물 A, C간에 유의적 차이를 보였다(p<0.05). 그러나 RT 제제의 치료 특징상 약효의 빠른 발현시간을 요구하지 않고, 하루에 2번씩 장시간 치료하므로 C_{max1}, T_{max2}의 유의적인 차는 약효발현에 영향을 미친다고는 할 수 없다. 그러므로 파쇄과립물 A, B 및 C는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. Shim 등²⁶⁾의 사람에게 두 종류의 RT 정제를 경구투여한 후 약물속도론적 파라미터를 비교한 결과에서 T_{max1}, T_{max2} 및 C_{max2}에서 유의적 차이를 나타내었지만 RT제제의 치료특징상 생물학적으로 동등하다고 결론을 지었다. 정제로 투여된 약물흡수의 율속단계 (rate-limiting step)는 정제의 봉해보다는 과립의 봉해와 약물의 용출과정으로 생각된다.²⁷⁾ 따라서 정제를 파쇄시켜 얻은 파쇄과립물로부터도 정제흡수연구의 simulation이 가능함을 알 수 있었다.

Interspecies scale-up - 본 흰쥐흡수시험결과의 약물속도론적 파라미터와 문헌에서 얻은 개¹⁹⁾ 및 사람²⁰⁾의 약물속도론적 파라미터를 Table II에 나타내었다. Cl_t, Vd_{ss}는 종체중이 증가할수록 증가하였다. t_{1/2, β} 역시 종체중이 증가할수록 증가하였으나 Cl_t 및 Vd_{ss}의 체중증가에 따르는 증가의 폭에 비해 크지 않으므로 종차간에

차이가 없다고 할 수 있다.

MRT, T_{max}의 증가 폭도 크지는 않았으나 종간의 GI관에서의 약물의 체류시간, GI관의 fluid volume 및 GI관 운동 등의 차이로 인한 것으로 생각된다. RT투여 후의 체내동태는 종차간에 유사성이 있음을 알 수 있었다.

Cl_t, Vd_{ss}의 종차간의 상관관계는 allometric relationship plot으로 나타내었다(Fig. 4). Cl_t는 r=1.000로 높은 상관성을 보였고 Vd_{ss}는 r=0.991로 상관성을 보였다. Cl_t, Vd_{ss}의 종차간의 상관관계로부터 RT의 혈중약물농도의 interspecies scale-up이 가능함을 알 수 있었다.

또한 Dedrick approach²¹⁾를 이용하여 C_{max}와 T_{max}의 종차이를 보정하고(Table III), interspecies scale-up의 가능성도 검토하였다.

C_{max}는 투여량 (mg/kg)으로 보정(normalization)하여 종차간의 차이를 비교하였다. 실제로 측정된 C_{max}는 흰쥐에서 7.378 μg/ml, 개에서 1.469 μg/ml 및 사람에서 0.44 μg/ml이었다. 투여량 (mg/kg)으로 보정시킨 C_{max}는 흰쥐에서 0.148 μg/ml, 개에서 0.294 μg/ml, 사람에서 0.216 μg/ml로 개와 사람의 보정 C_{max}치는 유사하였으며, 흰쥐는 0.148 μg/ml로 차이를 보였다.

그리고 T_{max}는 전신클리어런스 (Cl_t)를 t/W^(1-b)로 보정하여 보정Cl_t치와 W^(1-b)가 비례하면 T_{max}를 W^(1-b)로 나누어 종차간의 차이를 비교하였다. t는 시간을 나타내고 b는 Fig. 4(A)에서 Log Cl_t와 Log W를 allometric plot했을 때의 기울기의 값으로 0.805이었다.

이 값을 W^(1-b)에 사용한 W^(1-0.805)(W^{0.195})에서 0.3 kg인 흰쥐의 경우는 0.79이었고, 30.1 kg인 개의 경우는 1.94, 73.5 kg인 사람의 경우는 2.31이었다. 그러므로 t/W^(1-b)으로 보면 흰쥐의 1분은 개의 2.46분에 해당하

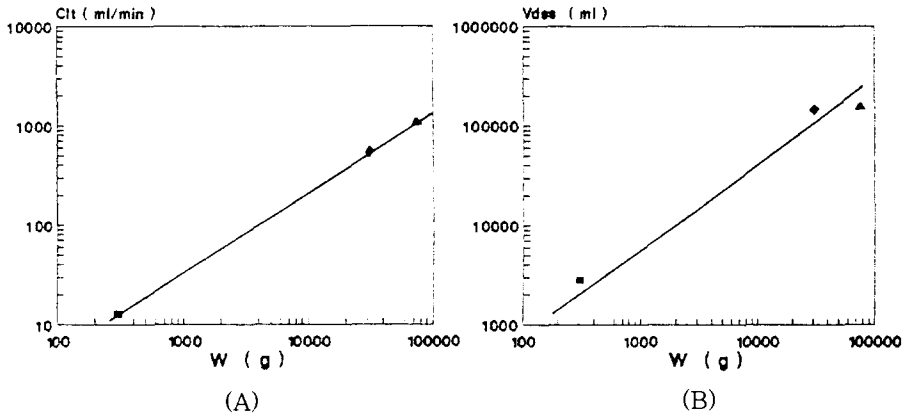


Fig. 4 — Interspecies correlation between total body clearance (A), volume of distribution at steady state (B) and species body weight. (A), $r=1.000$; (B), $r=0.991$.

Keys: ■, rat; ◆, dog; ▲, human.

* allometric relationship

$PK = aW^b$ or $\text{Log } PK = \text{Log } a + b \cdot \text{Log } W$

PK : pharmacokinetic parameter

W : animal body weight

a, b : linear least squares regression에 의해 얻은 절편과 기울기

Table III — Interspecies scale-up according to Dedrick approach

Parameter	Rat	Dog	Human
$C_{max}/\text{dose}(\text{mg}/\text{kg})$	0.148	0.294	0.216
$T_{max}/W^{(1-b)}$	14.798	10.449	15.523

b : $\text{Log } Cl_t$ 와 $\text{Log } W$ 를 plotting 시켰을 때의 기울기

고, 사람의 2.93분에 해당하였다. 보정된 Cl_t 는 흰쥐, 개 및 사람의 경우 42.24, 7.21 및 4.84이었다. 보정 Cl_t 치와 $W^{0.195}$ 는 linear least squares regression으로 계산하여 $r=-0.984$ 를 얻었고 T_{max} 를 $W^{0.195}$ 로 나누어 종차간의 차이를 비교하였다.

실제로 측정된 T_{max} 는 흰쥐는 45분, 개는 78분, 사람은 138분이었으나 $W^{(1-b)}$ 로 보정시킨 T_{max} 는 흰쥐에서 14.8분, 개에서 10.4분 및 사람에서 15.5분이었다. 흰쥐와 사람의 보정 T_{max} 치는 각각 14.8분, 15.5분으로 비슷하였고 개의 보정 T_{max} 치는 10.4분으로 약간의 차이를 보였다. 이상에서 C_{max} 및 T_{max} 에서 종차간의 데이터의 변동은 흰쥐 및 사람에서의 RT 약물속도론적 데이터의 다수의 보고에서도 개체간에 차이가 큰 것이 보고된 것과 유사하다. Sawada등²⁸⁾은 생쥐, 흰쥐, 토끼, 개, 원숭이 및 사람에서 β -lactam antibiotics의 약물속도론적 파라미터를 비교하였고, Adolph-Dedrick approach로서 몇몇 동물중에서 체중과 비결합약물의 고유 클리어런스간의 관계를 통해 사람에서의 클리어런

스를 예측할 수 있었다. Ibrahim등²⁹⁾은 allometric relationship을 이용하여 2', 3'-dideoxycytidine (DDC)이 종의 체중과 약물속도론적 파라미터간에 상관관계가 있음을 보았고 elementary Dedrick plot을 이용하여 4종의 실험동물과 사람으로부터 얻은 DDC 혈중농도-시간 곡선이 겹쳐지는 결과를 통해 사람에서의 혈중농도는 실험동물에서 얻어진 파라미터로부터 예측할 수 있음을 보고하였다. Igari등³⁰⁾은 생리학속도론 모델에 의해 흰쥐로부터 얻은 디아제팜의 disposition kinetics data로부터 사람에서의 디아제팜의 disposition kinetics data를 예측할 수 있다고 보고하였다. 이외에도 많은 연구자들이 동물의 데이터로부터 사람으로의 외삽에 생리학속도론 모델을 응용한 보고를 많이 발표하였다.³¹⁾

이상의 결과로부터 흰쥐의 RT 약물속도론적 데이터로부터 사람의 약물속도론적 데이터의 예측이 가능하다고 사료된다. 또한 라니티딘 제제는 흰쥐에서 생물학적으로 동등하고, 흰쥐는 라니티딘 제제의 생물학적 동등성의 여부를 검토할 수 있는 동물 모델로 사용가능하다고 사료된다.

결 론

1. 라니티딘을 흰쥐에 경구투여하였을 때도 사람에

서처럼 double peak가 나타났다.

2. A, B 및 C 정제의 파쇄과립물은 흰쥐에서 생물학적으로 동등하였고, 정제의 흡수연구를 위해 정제의 파쇄과립물을 사용할 수 있었다.

3. 전신클리어런스 (total body clearance, Cl_t)와 분포용적 (volume of distribution at steady state, Vd_{ss})은 종체중과 상관관계를 나타내었다.

4. 흰 쥐에서의 라니티딘의 약물속도론적 데이터와 개 및 사람에서의 라니티딘의 약물속도론적 데이터에서 라니티딘의 체내동태는 종차간에 유사성이 있음을 알 수 있었고, 흰쥐에서의 라니티딘의 약물속도론적 데이터로부터 사람에서의 라니티딘의 약물속도론적 데이터 예측할 수 있었다.

문 헌

- 1) Danon, A., Horowitz, J., Ben-Zvi, Z., Kaplanski, J., and Glick, S.: An outbreak of digoxin intoxication. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 643(1977).
- 2) Abdou, H. M.: *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*. Mack, p. 367-378.
- 3) Choi, K. S., Moon, H. H., Choi, J. S., Bum, J. P. and Choi, T. M.: Study on the Bioequivalence Test of Furosemide Preparations. *Report of NISR Korea* **3**, 479(1990).
- 4) Lee, C. K., Moon, H. H., Choi, K. S., Lee, S. D., Lee, S. H., Han, J. S., Lee, J. U., Choi, C. H. and Shim, C. K.: Study on the Bioequivalence Test of Propranolol Preparations. *Report of NISR Korea* **2**, 467(1989).
- 5) Choi, K. S., Moon, H. H., Han, J. S., Lee, J. U., Shim, C. K. and Jung, B. H.: Study on the Bioequivalence Test of Primidone Preparations. *Report of NISR Korea* **3**, 501(1990).
- 6) Lee, S. H., Choi, K. S., Moon, H. H. and Lee, Y. K.: Bioequivalence Test on Mefenamic Acid Preparations. *Report of NISR Korea* **2**, 509 (1989).
- 7) Choi, K. S., Moon, H. H., Shin, S. K., Jang, I. J., Kim, Y. S. and Shin, J. S.: Study on the Bioequivalence Test of Nortriptyline Preparations. *Report of NISR Korea* **3**, 517 (1990).
- 8) Choi, K. S., Kim, S. Y. and Lee, S. H., Na, H. K., Lee, J. U., Kim, J. G. and Moon, H. H.:

- Bioequivalence Test on Sodium Valproate Preparation in Beagle dog. *Report of NISR Korea* **2**, 101(1989).
- 9) Smolen, V. F. and Ball, L.: *Controlled drug Bioavailability-Bioavailability methodology and Regulation*. Wiley-interscience, p. 44 (1984).
- 10) Adolph, E. F.: Quantitative Relations in the Physiological Constitutions of Mammals. *Science* **109**, 579 (1949).
- 11) Dedrick, R. L. and Bischoff, K. B.: Species Similarities in Pharmacokinetics. *Federation Proceeding* **39**, 54 (1980).
- 12) Boxenbaum, H.: Interspecies Variation in Liver Weight, Hepatic Blood Flow and Antipyrine Intrinsic Clearance: Extrapolation of Data to Benzodiazepines and Phenytoin. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **8**, 165 (1980).
- 13) Vandongen, J. J. and Remie, R.: *Manual of Microsurgery on the Laboratory Rat part1 General Information and Experimental Techniques*. Elsevier, Amsterdam, NewYork, Oxford (1990).
- 14) *The United states Pharmacopeia XXII*, p. 1208 (1990).
- 15) Segelman, A. B.: Automated Liquid Chromatographic Determination of Ranitidine in Microliter Samples of Rat Plasma. *J. Chromatogr.* **535**, 287 (1990).
- 16) Carey, P. F. and Martin, L. E.: A High Performance Liquid Chromatography Method for the Determination of Ranitidine in Plasma. *J. Liq. Chromatogr.* **2**, 1291 (1979).
- 17) Shim, C. K. and Hong, J. S.: Inter- and Intra-subject Variation of Ranitidine Pharmacokinetics after Oral Administration to Normal Male Subject. *J. Pharm. Sci.* **78**, 990 (1989).
- 18) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. and Uno, T.: *J. Pharm. Dyn.* **4**, 879 (1981).
- 19) Makil, O., Kaltenbach, M. L., Limberg, J. and Harrison, D., Hocking, M. P., Derendorf, H.: Pharmacokinetics of Ranitidine after Partial Gastrectomy in Dogs. *J. Pharm. Sci.* **80**, 1034 (1991).
- 20) Garg, D. C., Eshelman, F. N. and Weidler, D. J.: *J. Clin. Pharmacol.* **25**, 437 (1985).
- 21) Boxenbaum, H.: Interspecies Scaling, Al-

- lometry, Physiological Time and the Ground Plan of Pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **10**, 201 (1982).
- 22) 서미경, 서울대학교 대학원 1990학년도 석사학위청구 논문.
- 23) 김미숙, 서울대학교 대학원 1991학년도 석사학위청구 논문.
- 24) 이해원, 서울대학교 대학원 1992학년도 석사학위청구 논문.
- 25) Garg, D. C., Weidler, D. J. and Eshelman, F. N.: Ranitidine Bioavailability and Kinetics in Normal Male Subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **33**, 445 (1983).
- 26) Shim, C. K., Hong, J. S., Lee, C. K., Han, I. S. and Choi, K. S.: Bioequivalence Study of Ranitidine Tablet. *Arch. Pharm. Res.* **13**, 180 (1990).
- 27) Gibaldi, M.: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* 4th edition, Lea & Febiger, p. 65-66.
- 28) Sawada, Y., Hanano, M., Sugiyama, Y. and Iga, T.: Prediction of the Disposition of β -lactam Antibiotics in Humans from Pharmacokinetic Parameters in Animals. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **12**, 241 (1984).
- 29) Ibrahim, S. S. and Boundinot, F. D.: Pharmacokinetics of 2', 3'-Dideoxycytidine in Rats: Application to Interspecies Scale-up. *J. Pharm. Pharmacol.* **41**, 829 (1989).
- 30) Igari, Y., Sugiyama, Y., Sawada, Y., Iga, T. and Hanano, M.: Prediction of Diazepam Disposition in the Rat and Man by a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **11**, 577 (1983).
- 31) Sawada, Y., Hanano, M., Sugiyama, Y. and Iga, T.: Prediction of the Disposition of Nine Weakly Acidic and Six Weakly Basic Drugs in Humans from Pharmacokinetics Parameters in Rats. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **13**, 477(1985).