

## Influencia de la Glicoproteína-P en el Fenómeno de Múltiples Picos en el Perfil Plasmático de Ranitidina

Paula S. SCHAIQUEVICH <sup>1\*</sup>, Ada V. NISELMAN <sup>2</sup> y Modesto C. RUBIO <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA- CONICET).

<sup>2,3</sup> Cátedras de Matemáticas y Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Buenos Aires, Junín 956 5° piso (1113), Buenos Aires, Argentina.

---

**RESUMEN.** Los picos secundarios del perfil plasmático de ranitidina podrían resultar como consecuencia de ciertos procesos fisiológicos implicados en el proceso de absorción de la droga en el intestino delgado. Considerando la absorción preferencial de ranitidina, se estudió su permeación a través del íleon aislado de rata y la participación de la glicoproteína-P en el proceso. Los resultados mostraron una permeación polarizada neta en la dirección basal-apical, reducida por inhibidores del transportador (verapamil 0,1 mM; quinidina 0,2 mM). Se propone que la glicoproteína-P podría modular la magnitud y determinar la existencia de los picos del perfil plasmático, participando de ciclos de circulación entero-entéricos.

**SUMMARY.** "Influence of Glycoprotein-P on Ranitidine Plasmatic Profile Multiple-Peak Phenomenon". Secondary peaks in ranitidine plasmatic profiles may result from some physiologic phenomena implicated in drug absorption in the small intestine. Considering ranitidine preferential absorption, we studied in this work ranitidine permeation across the isolated rat ileum and the existence of P-glycoprotein-mediated transport. Results showed a polarized permeation in the basal-to-apical direction, reduced by inhibitors of the transporter (0.1 mM verapamil; 0.2 mM quinidine). P-glycoprotein is proposed to modulate and determine the existence of peaks in the plasmatic profiles while taking part of enteroenteric cycles.

---

### INTRODUCCIÓN

La ranitidina es un antagonista del receptor histaminérgico tipo H<sub>2</sub> muy utilizada en el tratamiento de la úlcera duodenal y en estados de hipersecreción ácida. Luego de su administración oral, en el perfil plasmático se observan picos secundarios al pico de absorción principal <sup>1-6</sup>. Esta forma atípica del perfil se acepta que responde a su absorción preferencial a través de segmentos específicos y discontinuos del intestino delgado del hombre y de la rata. En el caso de la rata, la droga se absorbe de manera preferencial a través del segmento distal del intestino delgado, y en menor proporción, en el segmento proximal <sup>7-9</sup>. Por el contrario, el duodeno es el principal sitio de absorción en el hombre con una secreción neta de droga hacia el lumen intestinal a nivel del yeyuno.

Este modelo, denominado de múltiple sitios de absorción, considera que el transporte de droga es homogéneo en todo el segmento, pudiendo diferir en la velocidad de transporte entre segmentos. Cada fracción de droga absorbida a través de un segmento en particular llevará a un pico en el perfil plasmático, de tal modo que se encontrarán tantos picos como segmentos de absorción cuantitativa de droga existan a lo largo del tracto <sup>10-12</sup>. La hipótesis es perfectamente viable considerando que diferentes segmentos del tracto gastrointestinal difieren en su anatomía, fisiología y propiedades fisicoquímicas, lo que a su vez deriva en diferencias en la capacidad absorbente por una droga en particular.

La existencia de segmentos intestinales de absorción de ranitidina separados entre sí por

**PALABRAS CLAVE:** Glicoproteína-P, Picos secundarios, Ranitidina.

**KEYWORDS:** P-Glycoprotein, Ranitidine, Secondary peaks.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia: E-mail: paulas@huemul.ffyb.uba.ar

sitios de tránsito o de secreción hacia el lumen cuestiona las características que determinan si un segmento es absorbivo o de tránsito y los mecanismos implicados en su transporte. Como el proceso de absorción define la forma del perfil plasmático, es importante determinar los factores involucrados en la transferencia de ranitidina, de modo de postular el modelo que mejor explique las causas del perfil plasmático atípico y determinar así la dosis terapéutica a emplear.

El estudio del proceso de permeación de ranitidina ha sido investigado anteriormente por otros autores<sup>13-15</sup>. Sin embargo, el mecanismo exacto de transporte a nivel intestinal no está completamente dilucidado.

La ranitidina es una molécula pequeña y relativamente hidrofílica, por lo que se asume que utiliza la vía paracelular de transporte<sup>13</sup>. Sin embargo, datos obtenidos en cultivo de células Caco-2 derivadas de cáncer de colon humano sugieren que la ranitidina bien puede utilizar la vía transcelular de absorción. Incluso, se ha reportado que la glicoproteína-P regularía la concentración intracelular de droga<sup>15</sup>. La glicoproteína-P es el producto del gen MDR1 en humanos y *mdr1a* y *mdr1b* en animales. Su actividad implica el bombeo de los sustratos hacia el exterior celular en dirección opuesta a la absorción, luego de su ingreso al interior celular. De hecho, disminuye la concentración intracelular de drogas tales como agentes quimioterápicos, desencadenando el fenómeno de resistencia a múltiples drogas<sup>16-18</sup>. El transportador se localiza en diferentes tejidos normales y se halla sobreexpresado en células tumorales. Uno de los sitios de localización, relevante en el presente trabajo, es la membrana apical de las células epiteliales intestinales o enterocitos. Por lo tanto, la actividad del transportador se opone al flujo de absorción normal, lo que regula la cantidad neta de droga (sustrato) que alcanza la circulación sanguínea a nivel intestinal y modula, en definitiva, su absorción<sup>15,16</sup>.

Según lo discutido, el transportador podría determinar no sólo la biodisponibilidad de la ranitidina por regular la cantidad que ingresa efectivamente al torrente circulatorio en cada segmento intestinal, sino también la forma del perfil plasmático.

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar la permeación de ranitidina a través del íleon aislado de rata y evaluar la influencia de la glicoproteína-P en el transporte de la droga.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### **Preparación del saco intestinal aislado**

Se trabajó con ratas macho Wistar, de 2-3 meses de edad y de peso corporal 200-250 g. Los animales fueron mantenidos en ambientes con control de temperatura ( $20 \pm 2$  °C) y ciclos de luz-oscuridad de 12 h.

Los animales se mantuvieron en condición de ayuno durante las 8 h anteriores al experimento. La ingesta de agua fue *ad libitum*. Bajo anestesia de uretano (1,2 g/kg, ip), se aisló un segmento de intestino delgado de 10 cm de longitud, ubicado a 5 cm de la unión íleo-cecal. El segmento aislado se sumergió inmediatamente en medio de incubación mantenido a 37 °C y oxigenado con O<sub>2</sub> / CO<sub>2</sub> (95:5). Posteriormente se lavó gentilmente con medio hasta observar un efluente límpido y se insufló aire dentro del segmento para remover los restos de Krebs. El medio de incubación (Krebs-Henseleit) consistió de glucosa 5,84 mM, NaCl 118 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 2,55 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 1 mM, KCl 4,69 mM, MgCl<sub>2</sub> 6·H<sub>2</sub>O 1,16 mM y ácido etilendiamintetracético 4,03 µM (EDTA).

La caracterización de la permeación de ranitidina se llevó a cabo en sacos de íleon de rata aislados evertidos y no evertidos según se estudiase la permeación de la droga en la dirección basal-apical o apical-basal del enterocito, respectivamente. En cuanto a los experimentos de permeación de ranitidina en la dirección apical-basal, el segmento intestinal aislado se ató en un extremo y se introdujo en el extremo opuesto una cánula tipo B-TR50 atándose suavemente. Para la medición de la transferencia de droga en la dirección basal-apical, cada saco intestinal fue evertido con la ayuda de una varilla de vidrio y luego se ató como se ha explicado previamente.

Luego de incubar el saco durante 10 min en 5 ml de Krebs a 37 °C y oxigenado, se introdujeron dentro del saco 0.5 ml de solución de ranitidina 0,1 mM removiéndose a continuación la cánula y atando firmemente el extremo del saco. Luego, el segmento se lavó y se sumergió nuevamente en 5 ml de Krebs fresco.

En los experimentos realizados con inhibidores de la glicoproteína-P, los sacos aislados se pre-incubaron durante 10 min en 5 ml de una solución del inhibidor, verapamil 0,1 mM o quinidina 0,2 mM, antes de introducir la solución de ranitidina en el interior del saco.

Las muestras (200 µl) del medio de incubación se recolectaron a los siguientes tiempos: 0

(blanco), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 y 60 min respecto del momento de la introducción de la ranitidina dentro del saco. Cada muestra se reemplazó por el mismo volumen de Krebs fresco o solución de inhibidor según el experimento desarrollado. Las muestras recolectadas se mantuvieron en tubos de polipropileno a -40 °C hasta el momento del análisis de la droga.

**Cuantificación de Ranitidina**

La ranitidina se cuantificó acorde a una técnica por HPLC U.V, previamente reportada y validada <sup>19</sup>. La linealidad del sistema se registró en el intervalo de concentraciones [0,05-2,5] µg/ml. La repetibilidad y reproducibilidad fue del 4 y 7%, respectivamente.

La estabilidad de las soluciones de ranitidina en Krebs se estudió a temperatura ambiente y luego de ciclos de congelación-descongelación.

El sistema cromatográfico consistió de una bomba Spectra System P2000, un inyector manual Thermo Separation, un detector UV-100 Spectra Series fijo a 320 nm. En todos los casos, el volumen de inyección fue de 20 µl. La fase móvil consistió de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7 mM / metanol (50:50), mantenida a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se utilizó una columna analítica de fase reversa RP-C18, 150 x 4,6 mm, 5 µm Phenomenex, Luna.

Las muestras fueron descongeladas sin ayuda externa, centrifugadas durante 5 min a 10.000 rpm e inyectadas directamente en el sistema cromatográfico.

**Análisis estadístico**

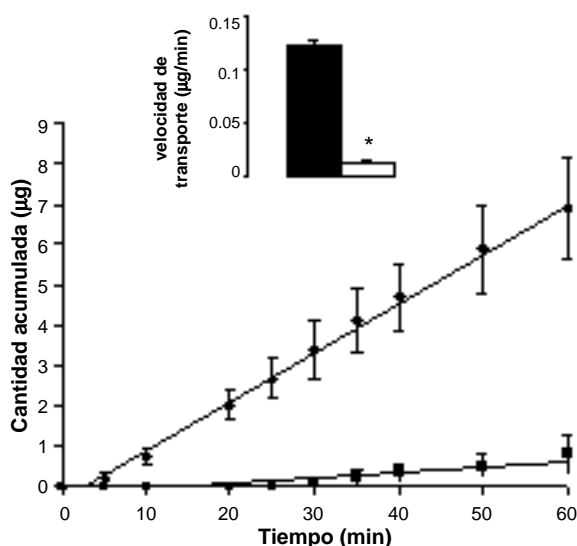
En primer lugar, se graficó la cantidad acumulada de droga transferida al medio de incubación en función del tiempo, datos obtenidos para cada saco intestinal. Luego, se obtuvo la función matemática que ofrecía el mejor ajuste de los datos experimentales del grupo en estudio. En todos los experimentos, se observó una relación lineal entre la cantidad de droga acumulada y el tiempo de recolección de muestras, determinada a través del análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos (Prism 2.0, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Para la evaluación de la linealidad de sistema, se consideró el valor del coeficiente de determinación obtenido, bajo un nivel de significancia de 0,05.

La velocidad de transporte de ranitidina se calculó como la pendiente de la recta definida por la cantidad de droga acumulada en el medio en función del tiempo de recolección de

muestras calculada para cada experimento realizado. La comparación entre tratamientos de la velocidad de transporte de droga se realizó por el test de las pendientes. Nuevamente, se consideró una diferencia significativa si p<0.05. Todos los resultados se han expresado como media ± desvío estándar.

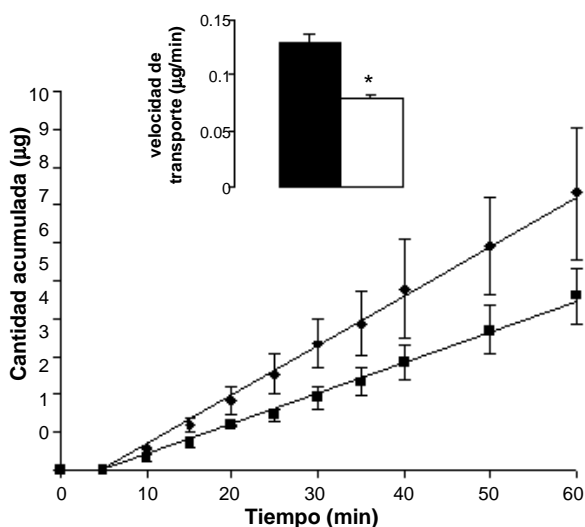
**RESULTADOS**

La cantidad de ranitidina transferida a través del íleon aislado evertido y no evertido mantuvo una relación lineal en el tiempo durante los 60 min de duración de la experiencia (Figura 1).



**Figura 1.** Transporte de ranitidina a través de ◆ íleon evertido (dirección basal-apical) y ■ no evertido (dirección apical-basal). La ecuación de la recta corresponde a (■)  $y = 0.013x - 0.160$  ( $r = 0.731$ ,  $n = 5$ ); (◆),  $y = 0.122x - 0.310$  ( $r = 0.960$ ,  $n = 6$ ). El gráfico inserto muestra la velocidad de transporte de ranitidina (µg/min) en el segmento intestinal aislado (■) evertido y (□) no evertido. \* Diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0.001$ .

La comparación de las pendientes de las rectas, equivalente a la comparación de las velocidades de transporte de la droga en el íleon evertido y no evertido, mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Las velocidades de transporte fueron  $0,013 \pm 0,002$  µg /min y  $0,122 \pm 0,004$  µg /min medidas a través del saco no evertido (basal-apical) y evertido (apical-basal), respectivamente. Este resultado es un indicativo de la secreción polarizada de



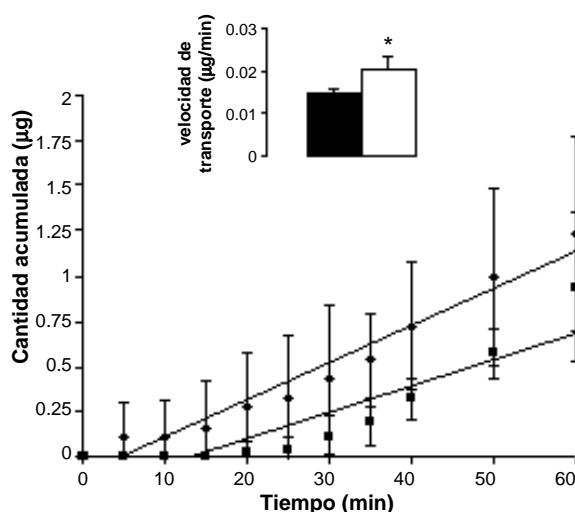
**Figura 2.** Transporte de ranitidina a través del íleon aislado evertido (dirección basal-apical) en condición (◆) control y (■) en presencia de verapamil 0.1 mM. La ecuación de la recta corresponde a (◆),  $y = 0.129x - 0.554$  ( $r = 0.950$ ,  $n = 4$ ); (■),  $y = 0.080x - 0.370$  ( $r = 0.973$ ,  $n = 4$ ). El gráfico inserto muestra la velocidad de transporte de ranitidina en condición (■) control y (□) en presencia de verapamil 0.1 mM.

\* Diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0.001$ .

ranitidina bajo las condiciones experimentales de trabajo.

Probablemente, la glicoproteína-P medie el transporte de la ranitidina fuera del enterocito en la dirección basal-apical luego de haber entrado a la célula a través de un mecanismo transcelular. Para probar éstas hipótesis se determinó la velocidad de transporte de ranitidina en la dirección basal-apical en presencia de verapamil 0,1 mM en el medio de incubación. La velocidad de transporte fue de  $0,129 \pm 0,006 \mu\text{g}/\text{min}$  y  $0,080 \pm 0,003 \mu\text{g}/\text{min}$  para el grupo control y en presencia de verapamil, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Es decir, se observó una disminución del transporte de ranitidina del 38 % en la dirección basal-apical. Los resultados discutidos se reportan en la Figura 2.

Por el contrario, sería de esperar un aumento en la velocidad de transporte de ranitidina en la dirección apical-basal por bloqueo de la glicoproteína-P en presencia de un inhibidor del transportador, ya que ésta, actuaría bombeando la droga nuevamente hacia el lumen intestinal. Como se observa en la Figura 3, se registró un aumento de la velocidad de transporte en la dirección apical-basal a pesar de no presentar significancia estadística ( $p = 0,052$ ).



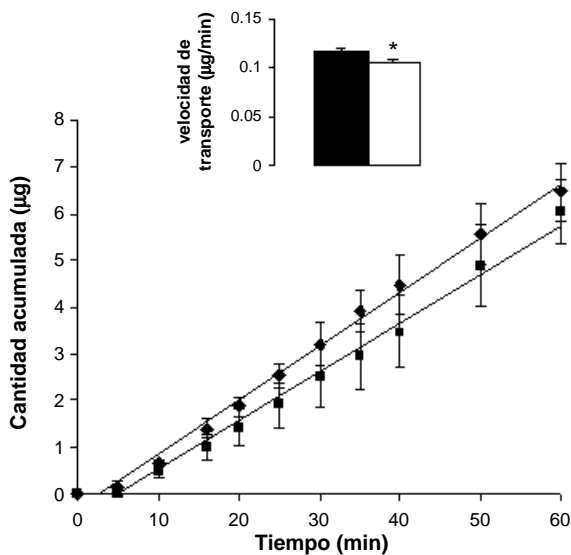
**Figura 3.** Transporte de ranitidina a través del íleon aislado no evertido (dirección apical-basal) en condición (◆) control y (■) en presencia de verapamil 0.1 mM. La ecuación de la recta corresponde a (◆),  $y = 0.014x - 0.181$  ( $r = 0.817$ ,  $n = 4$ ); (■),  $y = 0.020x - 0.094$  ( $r = 0.791$ ,  $n = 3$ ). El gráfico inserto muestra la velocidad de transporte de ranitidina en condición (■) control y (□) en presencia de verapamil 0.1 mM. ( $p = 0.052$ ).

Asimismo, el transporte de ranitidina en la dirección basal-apical se redujo en presencia de quinidina 0,2 mM, resultando en una velocidad de  $0,116 \pm 0,003 \mu\text{g}/\text{min}$  y  $0,104 \pm 0,004 \mu\text{g}/\text{min}$  para los grupos control y tratado con inhibidor, respectivamente ( $p < 0,05$ ). El transporte de ranitidina en las condiciones experimentales expuestas se observa en la Figura 4.

Considerando que la reducción de la velocidad de transporte de ranitidina en la dirección basal-apical fue mayor en presencia de verapamil que de quinidina, y que en presencia de verapamil no se observó una diferencia estadística en la velocidad de transporte de la droga en la dirección apical-basal, se consideró innecesaria la cuantificación de la velocidad de transferencia en ésta dirección en presencia de quinidina.

## DISCUSIÓN

La cinética de la ranitidina y en particular los fenómenos relacionados con el proceso de absorción, han sido objeto de estudio dados los perfiles plasmáticos atípicos con más de un pico luego de su administración en el hombre. Uno de los mecanismos postulados y más aceptado que explica el fenómeno de múltiples picos es el que considera la existencia de sitios de absor-



**Figura 4.** Transporte de ranitidina a través del íleon aislado evertido (dirección basal-apical) en condición (◆) control y (■) en presencia de quinidina 0.2 mM. La ecuación de la recta corresponde a (◆),  $y = 0.116x - 0.324$  ( $r = 0.983$ ,  $n = 4$ ); (■),  $y = 0.104x - 0.513$  ( $r = 0.963$ ,  $n = 5$ ). El gráfico inserto muestra la velocidad de transporte de ranitidina en condición (■) control y (□) en presencia de quinidina 0.2 mM.

\* Diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0.05$ .

ción de ranitidina específicos y discontinuos a lo largo del tracto gastrointestinal, demostrado para la rata y el hombre <sup>7-9</sup>.

Supongamos que una fracción F de la dosis D de droga administrada por vía oral se transfiere a partir del primer sitio de absorción desde el lumen al torrente circulatorio. Esta transferencia de droga llevará al primer pico en el perfil plasmático. Luego, la fracción remanente (1-F) podría continuar su tránsito a través del tracto hasta alcanzar un nuevo sitio de absorción con la aparición concomitante de un segundo pico en el perfil plasmático. El proceso se desarrollaría tantas veces como número de sitios de absorción a lo largo del tracto gastrointestinal se encuentren en la especie animal para la droga en estudio <sup>10,11</sup>.

En la última década se ha relacionado la actividad de un grupo de proteínas transportadoras dependientes de ATP con el fenómeno de resistencia a múltiples drogas anticancerígenas <sup>16,17</sup>. Esto se debe a que dichas proteínas extruyen la droga sustrato hacia el exterior celular luego de su ingreso a través de un mecanismo transcelular, lo que resulta en la disminución de su con-

centración efectiva intracelular. El transportador mejor caracterizado es la glicoproteína-P. Uno de los sitios de localización es la membrana apical de los enterocitos que forman el epitelio intestinal. El transportador media el bombeo nuevamente hacia el lumen intestinal de aquellos sustratos que han ingresado al interior del enterocito. De esta manera, la proteína regula la cantidad de droga neta que alcanza la circulación sistémica, reflejándose su actividad en la magnitud de los picos plasmáticos de la droga <sup>16,19</sup>. En los últimos años se han caracterizado un gran número de drogas sustratos del transportador que, en presencia de otros sustratos, compiten por el sitio de transporte de la glicoproteína-P. En la competencia, el transporte del sustrato de menor afinidad se ve reducido por la presencia del de mayor afinidad que actúa como sustrato alternativo o inhibidor <sup>16,20</sup>. Dos de los sustratos alternativos o inhibidores de la glicoproteína-P mejor caracterizados son el verapamil y la quinidina <sup>21,22</sup>.

De estar implicada la glicoproteína-P en el pasaje intestinal de ranitidina, podría modular su transferencia a través de los segmentos de absorción preferencial según el balance establecido entre su absorción y la excreción nuevamente hacia el lumen intestinal.

Suponiendo que la ranitidina es un sustrato de la glicoproteína-P, de la cantidad FD de droga capaz de ser transferida a partir del primer sitio de absorción, sólo una fracción se transfiere a la circulación sanguínea gracias al bombeo de droga por el transportador en la dirección contraria a la absorción. La cantidad devuelta al lumen junto con aquella que no ha sido absorbida en el primer segmento continúa avanzando por el tracto intestinal hasta alcanzar un nuevo sitio de absorción. Este proceso denominado recirculación entero-entérica, permite que la droga entre en contacto con el enterocito y su maquinaria enzimática numerosas veces, regulando la cantidad de droga que finalmente alcanza circulación sistémica <sup>23</sup>. Consecuentemente, la glicoproteína-P modularía la cantidad de droga neta absorbida, el sitio de absorción (según los sitios de concentración de transportador) y la existencia y magnitud de los picos del perfil plasmático.

Por lo tanto, es importante determinar en primer lugar cuál es la vía de absorción que utiliza la ranitidina y en segunda instancia, si es un sustrato de la glicoproteína-P.

Considerando las características fisicoquími-

cas de la ranitidina, se esperaría que la droga utilizase la vía paracelular de absorción<sup>13,14</sup>. Incluso se ha propuesto que la misma ranitidina puede modular las interacciones entre las proteínas que participan del complejo de uniones estrechas, resultando en una modulación negativa de su propio transporte<sup>24</sup>.

Sin embargo, algunos investigadores han reportado que en cultivo de células Caco-2, la ranitidina utiliza la vía transcelular de pasaje intestinal en la dirección basal-apical (15). Los mismos autores además, encontraron que la permeación de droga en la dirección apical-basal se realizaba principalmente a través de la vía paracelular.

En los experimentos de captación de droga en anillos aislados de intestino delgado de rata, Mummani et al. observaron que la región de mayor captación correspondía al íleon de rata. Más aún, la captación de droga en el epitelio colónico fue del 70% respecto de aquel registrado para la porción del yeyuno<sup>13</sup>. Considerando que las uniones intercelulares son más firmes en los segmentos intestinales más distales lo que lleva a la disminución de la capacidad de permeación paracelular de moléculas polares, la sola consideración de un transporte paracelular de ranitidina en el íleon de rata se opone a los resultados obtenidos por los autores.

Los datos bibliográficos reportados hasta el momento no mostraban una respuesta clara en cuanto al mecanismo de permeación de la ranitidina en el intestino delgado. Incluso, los reportes más concluyentes acerca del mecanismo de permeación de ranitidina se realizaron en cultivos de células Caco-2, derivado de un tumor de colon humano. Es discutible la representatividad de los resultados obtenidos en el cultivo celular respecto del transporte de droga a través del tejido normal, dado el origen de la línea celular, su procedencia (colon) y las características celulares e intercelulares.

En el presente trabajo se caracterizó el transporte de ranitidina a través de íleon aislado de rata y se estudió la influencia de la glicoproteína-P en el proceso. Se registró un transporte polarizado de ranitidina a través del íleon aislado de rata aproximadamente 10 veces mayor en la dirección basal-apical respecto de la transferencia en la dirección apical-basal ( $p < 0,001$ ). La dirección de transferencia neta de droga se asemeja al proceso de secreción y podría influir sobre la absorción regional de ranitidina, contribuyendo con los ciclos de recirculación entero-entéricos.

La velocidad de transporte de ranitidina en la dirección basal-apical disminuyó parcialmente por la presencia de verapamil 0,1 mM y de quinidina 0,2 mM en el medio de incubación. Tanto el verapamil como la quinidina son compuestos que presentan una reconocida afinidad por el transportador<sup>21,22</sup>. Estos resultados demuestran que existe una componente del pasaje de ranitidina a través del epitelio intestinal que utiliza la vía transcelular y es mediada por la glicoproteína-P. Por el contrario, el pasaje de ranitidina en la dirección apical-basal prácticamente no se modificó por la presencia de verapamil 0,1 mM, indicando que en ésta dirección probablemente predomine el pasaje paracelular.

Al igual que el verapamil, la presencia de quinidina en el medio de incubación redujo significativamente la velocidad de transferencia de ranitidina en la dirección basal-apical ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, el verapamil fue más eficiente que la quinidina en reducir la velocidad de transporte de ranitidina probablemente por una mayor afinidad por la glicoproteína-P o una mayor capacidad de atravesar la membrana basal de las células epiteliales.

La permeación de ranitidina mostró en todos los casos una respuesta lineal en el tiempo tanto en presencia como en ausencia de inhibidores de la glicoproteína-P. Sin embargo, cabe señalar que la transferencia de droga a través del saco no evertido mostró una leve curvatura parabólica. Probablemente, ésta observación derive de que la cantidad de droga cuantificada resulta de la sumatoria de los procesos simultáneos de absorción en la dirección apical-basal y de secreción en la dirección basal-apical lo que no necesariamente resulta en un transporte lineal en el tiempo.

Concluyendo, el estudio de la permeación de ranitidina a través del íleon aislado de rata mostró la existencia de un transporte polarizado de droga en la dirección basal-apical disminuido por la presencia de inhibidores de la glicoproteína-P. Considerando que la cantidad de droga que alcanza la circulación sistémica determina la existencia y la magnitud del pico en el perfil plasmático y que la glicoproteína-P media el transporte de ranitidina en la dirección opuesta a la de absorción intestinal, se propone que el transportador podría modular la existencia y la magnitud de los picos del perfil plasmático luego de la administración oral de ranitidina, participando activamente de ciclos de circulación entero-entéricos.

**Agradecimientos** El presente trabajo se financió con el subsidio B-090, otorgado por la Universidad de Buenos Aires. Los autores agradecen a C.G. Bonelli y L. Caballero por su colaboración en el desarrollo de los protocolos experimentales.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bogues K., G. Dixon, P. Fowler & W. Jenner (1981) Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans. *Br. J. Pharm.* **73**: 275-6.
2. Woodings, E.P., G.T. Dixon, C. Harrison & D. A. Carey (1980) *Gut* **21**: 187-91.
3. Van Hecken, A.M., T.B. Tjandramaga, A. Mullie, R. Verbesselt & P.J. Schepper (1982) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **14**: 195-200.
4. Garg, D.C., D.J. Weidler & F.N. Eshelman (1983) *Clin. Pharmacol. Ther.* **33**: 445-52.
5. Shim, C-S & J-S. Hong (1989) *J. Pharm. Sci.* **78**: 990-4.
6. Schaiquevich, P.S., A.V. Niselman & M. C. Rubio (2002) *Pharmacol. Res.* **45**: 399-405.
7. Williams, M.F., G.E. Dukes, W. Heizer, Y.H. Han, D.J. Hermann, T. Lampkin & L.J. Hak (1992) *Pharm. Res.* **9**: 1190-4.
8. Gramatté, T., E. Desoky & U. Klotz (1994) *Eur. J. Pharmacol.* **46**: 253-9.
9. Suttle, A.B & K. L. Brower (1995) *Pharm. Res.* **12**: 1311-5.
10. Suttle, B.A., G.M. Pollack & K.L. Brower (1992) *Pharm. Res* **3**: 350-356.
11. Plusquellec, Y. & G.Houin (1994) *Arzneim. Forsh. Drug Res.* **44**: 679-82.
12. Wright Witcher, J. & F. Boudinot (1996) *Pharm. Res* **13**: 1720-4.
13. Mummaneni, V. & J. Dressman (1994) *Pharm. Res* **11**: 1599-604.
14. Gan, L-S., P-H. Hysu, J.F. Pritchard & D. Thakker (1993) *Pharm. Res* **10**: 1722-5.
15. Collet, A., N. B. Higgs, E. Sims, M. Rowland & G. Warhurst (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **288**: 171-8.
16. Matheny, C.J, M.W. Lamb, K.L. Brower & G.M. Pollack (2001) *Pharmacotherapy* **21**: 778-96.
17. Croop, J.M, M. Raymond, D. Haber, A. Devault, R.J. Arceci, P. Gros & D.E. Housman (1989) *Mol. Cell Biol.* **9**: 1346-50.
18. Sparreboom, A., J. van Asperen, U. Mayer, A. H. Schinkel, J.W. Smith, D.K. Meijer, P. Borst, W.J. Nooijen, J.H. Beijnen & O. van Tellingen (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**: 2031-5.
19. Mihaly, G.W., O.H. Drummer, A. Marshall, R.A. Smallwood & W. Louis (1980) *J. Pharm. Sci.* **69**: 1155-7.
20. Seelig, A (1998) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **36**: 50-4.
21. Yumoto, R., T. Murakami, Y. Nakamoto, R. Hasegawa, J. Nagai & M. Takano (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **289**: 149-55.
22. Höllt, V., M. Kouba, M. Dietel & G. Vogt (1992) *Biochem. Pharmacol.* 2601-8.
23. Benet, L. & C.L. Cummins (2001) *Adv. Drug Del. Sys.* **50**: S3-S11.
24. Gan, L-S L., S. Yanni & D. Thakker (1998) *Pharm. Res* **15**: 53-7.