

ESCUELA: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

2  
29

**RANITIDINA**

PROPOSICION DE MONOGRAFIA PARA INCLUIR-  
SE EN LA FARMACOPEA NACIONAL DE LOS  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**QUIMICO FARMACEUTICO**

**B I O L O G O**

**P R E S E N T A**

**CABRERA CASTRO BEATRIZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pag.
INTRODUCCION . . . . .	1
OBJETIVOS. . . . .	2
CAPITULO I. GENERALIDADES. . . . .	3
CAPITULO II. ASPECTOS COMPARATIVOS ENTRE CIMETIDINA Y RANITIDINA . . . . .	10
CAPITULO III. FARMACOLOGIA DE LA RANITIDINA . . . . .	15
3.1. Generalidades de anatomía y fisiología del estomago . . . . .	15
3.2. Ulcera péptica . . . . .	26
3.3. Farmacocinética. . . . .	28
3.4. Efectos colaterales. . . . .	34
3.5. Toxicidad. . . . .	38
3.6. Investigaciones en animales. . . . .	39
3.7. Investigaciones en el hombre . . . . .	40
CAPITULO IV. ASPECTO QUIMICO. . . . .	49
4.1. Nombre químico y sinónimos . . . . .	50
4.2. Formulas desarrolladas y condensada, peso molecular. . . . .	50
4.3. Mecanismo de obtención . . . . .	51
4.4. Descripción. . . . .	55
4.5. Solubilidad. . . . .	57

	<i>Pag.</i>
4.6. <i>Ensayos de identidad</i> . . . . .	62
4.7. <i>Temperatura de fusión</i> . . . . .	68
4.8. <i>Ensayos de pureza</i> . . . . .	71
4.8.a <i>Pérdida al secado</i> . . . . .	71
4.8.b <i>Determinación de agua</i> . . . . .	73
4.8.c <i>Determinación del pH</i> . . . . .	75
4.8.d <i>Residuos de la ignición</i> . . . . .	76
4.8.e <i>Metales pesados</i> . . . . .	77
4.8.f <i>Determinación de sulfatos</i> . . . . .	80
4.9. <i>Métodos de valoración</i> . . . . .	81
CAPÍTULO V. MONOGRAFIA PROPUESTA . . . . .	93
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . . . . .	97

## INTRODUCCION

El problema de las enfermedades gastrointestinales, principalmente la enfermedad ulcero-peptica ha ido incrementandose, por esta razón se han sintetizado fármacos que, actuando sobre los diversos factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad, ayuden a prevenir, mejorar o desaparecer la sintomatología que esta implica.

Entre los farmacos utilizados para este fin, se tienen los Antiacidos, Anticolinergicos, prostaglandinas y analogos, etc., y gracias a la teoria "receptores celulares", los antagonistas de los receptores histamínicos "H<sub>2</sub>".

Este trabajo monografico comprende las propiedades físicas, químicas, farmacologicas, terapeuticas, reacciones secundarias y de intoxicacion de la RANITIDINA, un nuevo antagonista "H<sub>2</sub>", concluyendo en la monografía propuesta para incluirse en la FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, pensando que su uso se extendiera rapidamente por ser un excelente agente en el tratamiento de la enfermedad ulcero-peptica.

Cabe señalar que en la última revisión del cuadro básico de medicamentos del Sector Salud, el genérico RANITIDINA esta contemplada para hospitales de especialidades.

**OBJETIVO**

*Elaborar un proyecto de reglamentacion oficial para fijar --  
las normas de calidad que debe reunir la RANITIDINA con el objeto  
de ser empleadas en las formas farmacéuticas mas convenientes.*

## CAPITULO I

## GENERALIDADES

Con el nombre de RECEPTORES se designan las estructuras moleculares situadas en las células efectoras con las cuales reacciona el fármaco para producir una respuesta determinada; es probable que sean secciones especializadas de las proteínas de las células y cuya forma sea aproximada a las moléculas del fármaco, por lo que pueden unirse fácilmente a estas, formando un complejo mantenido por enlaces químicos. No son entidades visibles, pero su concepto es muy útil para explicar el mecanismo de acción de los fármacos.

Para producir el efecto deben transcurrir 3 etapas: (fig.1)

- 1.- Llegada del fármaco a la vecindad de los receptores o biofase (incluye procesos de absorción, distribución, transformación y excreción del fármaco).
- 2.- Interacción del fármaco y el receptor específico, que produce el estímulo.
- 3.- Producción del efecto o respuesta celular a dicho estímulo.

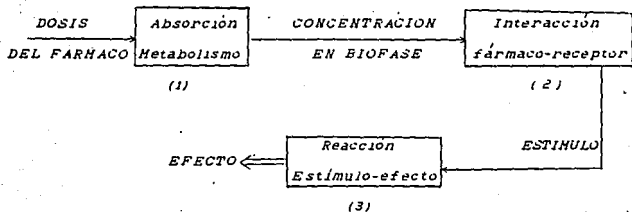


Fig. 1.- Producción de un efecto farmacológico por un fármaco.

La actividad específica de un fármaco depende de dos factores:

- 1.- **AFINIDAD**, que es la capacidad de combinarse con los receptores celulares.
- 2.- **EFICACIA** o acción intrínseca, que es la propiedad de inducir estímulos al unirse con los receptores.

El fármaco no puede crear o impartir nuevas funciones a la célula, sino que éstas, solo pueden incrementarse, disminuirse o inhibirse; esto da como consecuencia la posibilidad de introducir cambios en la composición de los fármacos, para que se aumente su eficacia o disminuyan sus efectos secundarios.



De acuerdo a estos conceptos, los fármacos pueden ser **AGONISTAS y ANTAGONISTAS**.

Un **AGONISTA** posee afinidad y eficacia; en cambio, un **ANTAGONISTA** es capaz de producir efectos inhibiendo la acción de un agonista específico, y su efecto depende de su afinidad (si es mas afín, sera menor la cantidad requerida), y de la concentración.

Como ejemplo de un Agonista se encuentra la **HISTAMINA**, perteneciente a un grupo heterogeneo de sustancias presentes normalmente en el organismo o pueden formarse en él y poseen actividad farmacologica intensa con efectos similares a los fármacos, por lo que se llaman **AGENTES AUTOFARMACOLOGICOS, HORMONAS LOCALES O AUTOCOIDES** (del griego autos = propio y akos = remedio), su mecanismo de acción corresponde a un proceso de absorción, o sea la combinación química reversible entre dichas sustancias y receptores específicos.

Entre las principales actividades farmacologicas de la Histamina, figuran la contracción de musculos lisos (en especial de los bronquios y del intestino), el choque anafiláctico, fenómenos alérgicos y el estímulo de la secreción gástrica. A partir de su descubrimiento en 1927 y con el conocimiento de sus efectos, se inicio la busqueda de sustancias que antagonizaran con ella.

El primer fármaco bloqueador de la Histamina (el 2-isopropil-5-metilfenoxietildietil amina), fué descubierto en 1937 (Bovet y Staub), su aislamiento representó importantes avances, a pesar de ser poco activo y de poseer efectos tóxicos. Estos inconvenientes fueron superados en 1944 con el Maleato de Pirilamina (NEO-ANTERGAN). (27).

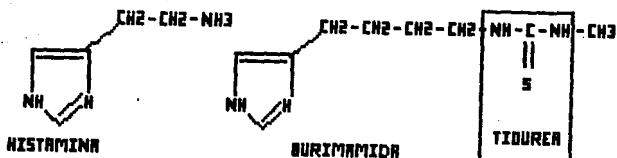
Los primeros indicios de que la Histamina actúa a través de receptores fueron manifestados por Folkow, et. al. en 1948, posteriormente por Furchgott en 1955. En 1966 Ash y Schild, descubrieron la existencia de un tipo de receptores de la histamina en la membrana de células de musculatura lisa, a través de los cuales ejerce acción sobre musculatura bronquial e intestinal. Los autores denominaron a estos receptores específicos de la histamina "H1" y constataron al mismo tiempo, que otras acciones bien conocidas como el estímulo de la secreción gástrica y el aumento de la frecuencia cardíaca no eran suprimidas por los mismos anti-histaminicos, por lo cual, dedujeron que las acciones de la Histamina en el estómago y en el corazón, no eran ejercidas a través de los receptores "H1" y que en consecuencia deberían existir, por lo menos otro tipo de receptor de la Histamina en los diferentes tejidos.

Fue hasta 1972, cuando Black y Col. anunciaron el descubrimiento de un grupo de fármacos que bloqueaban la acción de la - -

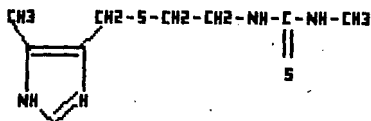
Histamina sobre la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, contracción de útero en algunas especies y sobre la frecuencia cardíaca, de este modo, se demostró la existencia de otros receptores que fueron denominados "H2" y la posibilidad de ejercer - efecto antagónico a nivel de los mismos, por medio de nuevos antihistamínicos.

Las acciones de cada uno de estos receptores pueden ser bloqueadas eficazmente por medio de fármacos antagonistas, cuya estructura química es diferente según la capacidad de bloquear los receptores "H1" o "H2"; en consecuencia se trata de dos grupos distintos de fármacos y se les denomina ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS H1 y H2 respectivamente. El descubrimiento de los antagonistas H2, significó un importante adelanto en el conocimiento de los efectos fisiológicos y patológicos de la Histamina, pero además, representó un progreso terapéutico al introducir fármacos capaces de inhibir eficazmente la secreción ácida del estómago, factor importante en la fisiopatología de la enfermedad úlcero-peptica.

Las síntesis de los antagonistas H2, se logró modificando la molécula de la Histamina, obteniéndose 200 compuestos, de los cuales el primero en ser experimentado, fue la BURIMANIDA, que conservó el anillo imidazólico, pero con una cadena lateral más larga y el átomo de nitrógeno de la amina se cambió por el radical tiourea.

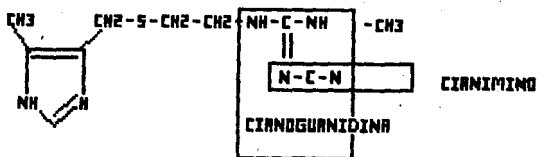


Debido a su mala absorción, poca actividad y alta toxicidad, la burimamida fue modificada, añadiéndole un grupo metilo en el carbono 5 del anillo imidazólico, una ligadura tioéster (-S-) y se conservó el grupo tiourea para obtenerse la **METIAMIDA**, que era más efectiva pero provocaba agranulocitosis.



**METIAMIDA**

El reemplazo del átomo de azufre tión (=S) por un grupo cianimino, dio como resultado la **CIMETIDINA**, conservándose el resto de la molécula igual:



**CIMETIDINA**



## CAPITULO II

## ASPECTOS COMPARATIVOS ENTRE CIMETIDINA Y RANITIDINA

Tanto la CIMETIDINA como la RANITIDINA son excelentes antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, pero por su estructura química diferente, presentan efectos distintos bajo el mismo mecanismo de acción que consiste en su antagonismo competitivo y reversible, - por ocupar el receptor histaminico H<sub>2</sub>.

A diferencia de la Cimetidina, la ranitidina no contiene el grupo imidazol que se consideraba un constituyente necesario de los antagonistas de los receptores histaminicos; a eso se deben las diferencias en potencia, acción y efectos adversos que se pueden apreciar durante tratamientos con alguno de los dos fármacos y en estudios comparativos.

a) Efecto sobre Secreciones Orgánicas:

La secreciones gástricas y pancreáticas no se ven afectadas por ninguno de los dos antagonistas H<sub>2</sub>. (30).

La Cimetidina altera la composición y secreción de moco gástrico después de una administración repetida.

b) Efecto sobre Funciones Endocrinas:

Ni la Cimetidina, ni la Ranitidina, producen efectos sobre los niveles de gastrina sérica, sin embargo, con la Cimetidina

se advierte un aumento de prolactina en hombres que presentan ginecomastia y en mujeres que desarrollan galactorrea. (10).

c) Efectos Antiandrogenicos:

La Cimetidina desplaza en forma competitiva a la Dihidrotestosterona en los lugares de enlace de los androgenos. Esta actividad se refleja mediante una disminuci'considerable de los pesos de vesícula seminal en ratones, que recibieron altas dosis de Cimetidina y mediante aumentos en las concentraciones basales de testosterona sica en hombres tratados con dosis terapéuticas en tratamientos que oscilaban entre 4 semanas a 6 meses.

Estos efectos no se detectan con Ranitidina a dosis terapéuticas durante varias semanas. (10).

d) Interacci' de los antagonistas H2 con otros fármacos:

Estas interacciones se deben a los niveles farmacocinéticos de las sustancias y pueden ocurrir por las siguientes causas:

- 1.- Los compuestos requieren un pH gástrico bajo para su absorci' que puede decrecer por el efecto antisecretorio de los citados antagonistas.

2.- La Cimetidina tiene gran afinidad con el sistema enzimático del hígado que metaboliza los fármacos, -- donde es capaz de inhibir la eliminación de estas.

3.- Ambos antagonistas se eliminan en su mayor parte por el sistema de transporte tubular específica de la base del riñón; puede entonces, interferir con la eliminación renal de otros compuestos que se excretan por la misma -- vía.

Debido a la alta potencia de la Ranitidina, y por consiguiente su baja dosis, no existen causas relevantes para interacciones en la función normal del riñón.

Alguno de los fármacos, cuyo metabolismo hepático se ve afectado por la Cimetidina son: diazepam, hexobarbital, warfarina, -- propranolol, metoprolol, teofilina y lidocaina.

Esto no sucede con la Ranitidina, porque su afinidad en la formación de un enlace con el Citocromo P450 del sistema enzimático, es aproximadamente 10 veces más baja que de la Cimetidina. (7).

Esto demuestra, en principio, que ambos antagonistas compiten por otras bases del sistema de transporte tubular, pero que a la dosis de Ranitidina bajo condiciones terapéuticas normales, es insuficiente para producir efectos significantes. (48) (61).



e) Comparación de la farmacocinética de los dos antagonistas:

<u>CÁRACTERISTICAS</u>	<u>CIMETIDINA</u>	<u>RANITIDINA</u>
Biodisponibilidad oral 68 - 78%		39 - 87% (34)
Alimentos y antiácidos	demoran absorción	no la afectan (34) (35)
Vida media (t 1/2)	1.7 - 2.1 h.	2 - 3 h. (52)
Concentración max. en plasma	700 - 1500 ng/ml	aprox. 480 ng/ml (48)
Barrera placentaria	atraviesa	atraviesa (59)
Leche materna	presente	presente (68)
Concentración Líquido alta Cefalorraquídeo		escasa (15)
Excreción	renal	renal
Recuperación urinaria de medicamento sin cambio		
0 - 24 h. (%)	48 - 58	50 - 70 (38) (36) (45)
IC50 (ng/ml)*	780	165 (42)

Concentración media resultante en una inhibición del 50% de la secreción de ácido estimulado después de la dosis.

f) Otros efectos:

Con la Ranitidina las perturbaciones, en el sistema nervioso central son mmas por ser menos lipofílico que la Cimetidina y sus niveles de líquido cefalorraquídeo son mucho menores. Tampoco se advierten elevación de creatinina sérica ni efectos en células mediadoras de inmunidad. (57)

Todos los aspectos antes descritos, dan una idea del porque la Ranitidina puede convertirse, en poco tiempo, en el fármaco de primera elección en la úlcera péptica, a pesar del uso tan extenso de la Cimetidina. Sin embargo, hay estados donde los efectos - adversos de esta son mas probables o pueden ser mas dañinos y es donde la Ranitidina se puede prescribir con mas seguridad, estos son:

- 1.- Pacientes con úlcera que requieran un tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados por el sistema del Citocromo P450.
- 2.- Donde se requieran altas dosis.
- 3.- Pacientes de edad avanzada.
- 4.- Síndrome Zollinger - Ellison y Mastocitosis sistémica.
- 5.- Pacientes con padecimientos renales.
- 6.- Donde se prefiere una administración de 2 veces al día en vez de 4.

## CAPITULO III

## FARMACOLOGIA

3.1. Generalidades de la Anatomía y Fisiología del Estómago.

El estómago es un órgano móvil cuya forma semeja un cono invertido y su extremo inferior es curva hacia dentro y a la derecha.

El estómago normal varía de tamaño, forma y posición según la edad, el sexo, la constitución individual, el contenido gástrico y la relación con los órganos vecinos.

Presenta una porción cardial, un fondo, un cuerpo y una porción pilórica; dos curvaturas: mayor y menor; dos paredes: anterior y posterior y dos orificios: cardias y píloro.

La cavidad del estómago se continúa con la del estómago por el cardias en la unión de las dos curvaturas (mayor y menor), la porción inmediata adyacente del estómago es la porción cardial y se distinguen solamente por las glándulas típicas en su mucosa, porque no existe una línea externa definida que señale la separación entre la porción cardial y el fondo o el cuerpo.

El fondo es la parte craneal del estómago a la entrada del estómago, su mucosa es de estructura similar a la del cuerpo y ambas contienen glándulas gástricas propiamente dichas.

El cuerpo es la parte entre el fondo y la porción pilórica. Esta última se forma de antro pilórico y de conducto pilórico. El píloro es el orificio situado entre la porción del duodeno y el estómago y está rodeado por el esfínter pilórico.

Las curvaturas se extienden desde el cardias hasta el orificio pilórico. La curvatura mayor se encuentra a la izquierda, es convexa y ordinariamente larga. La curvatura menor situada a la derecha, es mucho más corta, cóncava y suele presentar una incisura angular, en su punto más caudal.

La orientación de las paredes anterior y posterior, varía según la posición y grado de distensión del estómago.

Las paredes gástricas están formadas por cuatro capas:

A. La MUCOSA o capa glandular, llamada así porque aloja 3 tipos de glándulas:

a) Glándulas del cardias, revestidas de células productoras de moco (material gelatinoso que recubre la superficie de la mucosa).

b) Glándulas gástricas, se encuentran en la mayor porción del cuerpo gástrico y en el fondo; contienen 3 clases de células:

1. Las células cilíndricas, secretoras de moco.
2. Las células zimógenas o principales, secretoras de pepsinógeno.
3. Las células parietales, oxínticas o ácidas, secretoras de ácido clorhídrico del jugo gástrico.

c) Glándulas pilóricas, el jugo secretado por estas glándulas es alcalino y viscoso, no contiene ácido pero puede contener una pequeña cantidad de pepsinógeno, de ellas se produce una hormona llamada GASTRINA.

B. La SUBMUCOSA o Muscularis Mucosae, contiene los vasos sanguíneos y linfáticos que irrigan la mucosa.

C. La capa MUSCULAR que continúa a la submucosa, se compone de fibras musculares lisas dispuestas en 3 capas:

1. Capa superficial o de fibras longitudinales.
2. Capa media o de fibras circulares.
3. Capa interna de fibras oblicuas.

D. La capa SEROSA o peritoneo visceral, que reviste completamente el estómago en su parte externa.

*El estómago posee 4 funciones básicas que son:*

- 1) SECRECIÓN*
- 2) MOTILIDAD*
- 3) RESERVORIO*
- 4) COMO BARRERA ANTIBACTERIANA*

*Para los efectos de este trabajo, nos dedicaremos a estudiar con mas profundidad la función secretora, ya que es la que ejerce mayor influencia en la fisiopatología de la enfermedad úlcera péptica.*

*La secreción gástrica se lleva a cabo a través de diferentes fases:*

- a) Fase interdigestiva, en la cual el estómago tiene, en ausencia de cualquier estímulo perceptible, una secreción intermitente.*
- b) Fases digestivas, se dividen en tres:*
  - b.1) Fase cefálica. Representa la respuesta secretora a la vista, olfato, gusto y anticipación a la comida; es mediada por impulsos eferentes del centro vagal que estimula a las células parietales directamente por un incremento a la liberación de gastrina.*
  - b.2) Fase gástrica. Es inducida por la presencia del alimento en el estómago, involucra la estimulación*

de receptores químicos y mecánicos de la pared gástrica.

El alimento en el estómago promueve la secreción ácida por incremento de la liberación de gastrina, debido principalmente al contenido de proteínas en la comida.

- b.3) Fase intestinal. Se debe a la entrada o presencia de alimento dentro de la luz del intestino delgado. Se ha propuesto que esto induce la liberación de una hormona intestinal, probablemente un polipeptido, que estimula la secreción ácida gástrica y que es distinta a la gastrina.

Tanto el factor neural como el hormonal participan en la regulación de la secreción gástrica ácida; esta es estimulada por gastrina y fibras vagales postganglionares colinérgicas via receptores muscarínicos en las células parietales. La GASTRINA es el estimulante conocido más potente de la secreción ácida gástrica, consiste de una familia de polipeptidos, presentes en las células de las glándulas del antro pilórico. Es absorbida en la sangre, que la regresa al estómago en donde estimula la secreción ácida.

La HISTAMINA, producida por descarboxilación del aminoácido Histidina está presente en grandes concentraciones en los

mastocitos en la region contenida por celulas parietales de la mucosa gastrica.

La mayoria de las opiniones coinciden en que:

- 1.- La histamina interviene en el estimulo de secrecion acida.
- 2.- Que actua de acuerdo con gastrina y actividad colinergica, pero
- 3.- No es, probablemente, el causante final molecular en la estimulacion de la secrecion de la celula parietal.

La secrecion puede ser inhibida por varios mecanismos como: la presencia de acido en el estomago o duodeno, por hiperglucemia o por fluidos hipertonicos o grasas en el duodeno. La reduccion del pH intragastro a 3.0 produce una inhibicion parcial de la liberacion de gastrina; a un pH de 1.5 o menos se bloquea dicha liberacion.

Un gran numero de peptidos han sido identificados en la mucosa del tracto gastrointestinal con la capacidad de inhibir la secrecion acida, entre ellos se encuentran: somatostatina, glucagon, peptido intestinal vasoactivo (VIP) y urogastrona.

Como se indicb anteriormente, existen secreciones muy variadas que se originan en las diferentes celulas localizadas



en las glándulas de la pared y que en conjunto, forman el JUGO GÁSTRICO. Ordinariamente consiste en una mezcla de saliva, secreción gástrica y contenido intestinal regurgitado desde el duodeno; su volumen oscila en 30 ml/h en reposo y aumenta a 2-3 l en 24 horas.

Desde el punto de vista químico, la secreción gástrica se compone de una mezcla variable de agua (99.4% aproximadamente), iones inorgánicos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{K}^+$ ), ácido clorhídrico y una parte de constituyentes orgánicos como enzimas (proteolíticas y no proteolíticas), varias clases de moco, factor intrínseco y otras sustancias.

Los productos del moco poseen un pH aproximado de 7.4, pero se altera por la presencia o ausencia del ácido clorhídrico en el jugo gástrico y su función es la de protección de la mucosa.

Desde el punto de vista biológico, la secreción que realiza la mucosa gástrica de un ácido mineral es única.

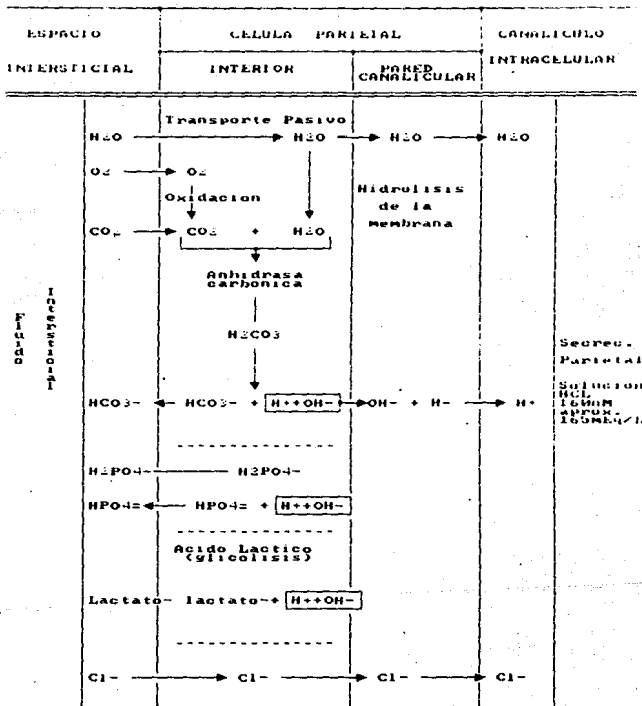
En el instante de la secreción por las células parietales tiene una concentración de 0.17 N (aprox. 160 mM) y un pH de 0.87 de ácido, esta composición es remarcadamente constante.

Mientras que la célula parietal secreta un ácido fuerte, el plasma sanguíneo y fluidos de los tejidos son neutros o

ligeramente alcalinos (pH 7.3 aproximadamente). Existen muchas teorías sobre este fenómeno pero se expone una, la formulada por Hollander, que se basa en el hecho de que la célula parietal contiene una alta concentración de anhidrasa carbónica, que cataliza la siguiente reacción:



Esta reacción puede llevarse a cabo sola pero la enzima la acelera enormemente. El siguiente esquema ilustra esta hipótesis: (Fig. 2)



(FIG. 2).- QUIMICA DE LA FORMACION DE HCL POR LA CELULA PARIETAL.

Como la secreción parietal es enteramente libre de cationes aparte de  $H^+$  y de aniones aparte de  $Cl$ , la membrana de los canaliculos intracelulares es permeable a estos cationes y al agua.

Por otra parte, la membrana de la célula que separa a esta del fluido intersticial, debe ser permeable a gran variedad de iones, incluyendo  $Na^+$ ,  $HCO_3$ ,  $Cl$  y lactato, así como a  $CO_2$  y  $O_2$ . La formación de  $H^+$  ocurre en la pared canalicular por la disociación de agua:



La reacción procede a la derecha por la permeabilidad selectiva de la membrana, donde los  $H^+$  son pasados al jugo gástrico junto con los  $Cl$ , y porque los iones  $OH$  pueden combinarse inmediatamente con los  $H^+$  formados por la disociación del  $H_2CO_3$ . La formación de este ácido es acelerada por la anhidrasa carbónica en el citoplasma de la célula parietal. El  $CO_2$ , que la eleva (en combinación con agua), se deriva de una difusión dentro de la célula o de la oxidación como resultado de un proceso metabólico. Los fosfatos y lactatos también producen  $H^+$  que neutralizan los  $OH$  formados. Si no ocurriese, esta base puede afectar el tejido y ser causa de úlceras. El plasma sanguíneo recibe factores alcalinos, principalmente  $HCO_3$  durante o después de la secreción de ácido gástrico. Este hecho

armoniza con el analisis de sangre en estos momentos y tambien con el hecho de que usualmente despues de las comidas, la orina secretada es alcalina. La llamada Harea Alcalina es uno de los mecanismos para manetener la concentracion de  $H^+$  de la sangre de manera constante.

El acido clorhidrico gastrico inicia la conversion del zimogeno Pepsinogeno a pepsina activa y provee un pH favorable para su actividad. Tiene acciones fisicas sobre algunas proteinas haciendolas mas facilmente digeribles; posee una accion hidrolitica ligera, quizá mas en los disacaridos que en los nutrientes.

La acidez gastrica puede disminuir por varios factores incluyendo los siguientes:

1. Variaciones en la razon de secrecion parietal (la composicion es constante pero la cantidad puede variar).
2. Dilucion por la secrecion de otras celulas, especialmente moco.
3. Dilucion y pH del alimento.
4. Dilucion y pH de la saliva.
5. Regurgitacion del fluido duodenal y bilis.

La cantidad de ácido secretado en condiciones de estimulación máxima varía con el número de células parietales, es por eso que el paciente con úlcera duodenal tiene una concentración más elevada de ácido que el sujeto normal, debido a un mayor número de células parietales, al mismo tiempo que disminuye la secreción no parietal.

### 3.2. Úlcera péptica.

La úlcera es, probablemente, el resultado de varios mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la digestión de áreas localizadas de la mucosa gástrica por la presencia de ácido clorhídrico y pepsina en dichas áreas, así como el descenso de la resistencia de la mucosa principalmente.

El nombre de úlcera péptica se puede considerar arbitrario si tomamos en cuenta que las úlceras pueden presentarse tanto en el estómago como en el duodeno, llamándose así, ÚLCERA GÁSTRICA Y DUODENAL respectivamente.

Desde el punto de vista etiológico, la úlcera duodenal puede ser producida debido a que los pacientes frecuentemente sufren trastornos emocionales (ansiedad, tensiones, conflictos, stress), en los que hay hiperactividad vagal provocando hipersecreción e hipermotilidad gástrica, la descarga rápida del jugo gástrico "demasiado ácido" al duodeno es capaz de lesionar la mucosa, antes de poder neutralizarse, produciéndose la lesión;

para ello es necesario tambien, que la mucosa haya perdido proteccion. El dolor epigástrico parece ser el sintoma más frecuente de la úlcera duodenal, es descrito como ardoroso o que corroe.

La accion vagal puede provocar tambien congestion y aun hemorragias, especialmente en la mucosa del estomago y el jugo gástrico puede digerir y dañar la mucosa, llegándose así a la Úlcera Gástrica.

El dolor ulceroso suele acompañarse de pirosis e indigestion. En la úlcera gástrica puede faltar el ritmo clásico y el dolor desaparece inmediatamente despues de las comidas, se observa retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico, es más frecuente la hemorragia y la lesion profundizada hasta la muscularis mucosae, lo que inevitablemente produce una cicatriz fibrosa. La gastritis se observa con mucha más en el estomago con úlcera gástrica, que con úlcera duodenal, entonces la gastritis puede considerarse como factor que contribuye, no sólo a la hipersecrecion que acompaña a la úlcera, sino tambien a la susceptibilidad de la mucosa a la ulceracion. En la úlcera duodenal, la evacuacion gástrica aumenta; generalmente aparece a edad más temprana, es la más frecuente y el dolor aparece despues de la ingesta de los alimentos.

Existen factores que predisponen la presencia de úlcera

gástrica o duodenal que son hereditarios, emocionales y fisiológicos.

Existen además, fármacos que se consideran ulcérigenos por romper la barrera mucosa, estos son: salicilatos, fenilbutazona, glucocorticoides y alcohol etílico.

El proceso de curación, incluye la neutralización o supresión continua de la secreción ácida y el mejoramiento de la resistencia del tejido, dejando una cicatriz fibrosa, que se logra suprimiendo los irritantes gástricos y a través de la salud general del paciente.

### 3.3. Farmacocinética.

El mecanismo de acción consiste en un antagonismo competitivo, reversible, por la ocupación de los receptores histamínicos "H<sub>2</sub>", de las células oxínticas (parietales).

Cuando la Histamina se fija en dichos receptores, se produce una respuesta histamínica, que en este caso, es la producción de ácido y pepsina en el estómago; el fármaco al ocupar el lugar del receptor, va a bloquear la acción y a impedir la respuesta.

#### a) Absorción:

La RANITIDINA se absorbe en un 50% después de una administración oral. Las concentraciones plasmáticas promedio



de RANITIDINA relacionadas con la dosis, obtenidas en diferentes estudios; son las siguientes:

DOSIS	CONCENTRACION PLASMATICA EXPRESADA EN ng/ml					
20 mg.	44	100	(42)			
40 mg.	140	176	(15)	(34)	(35)	(42) (69)
80 mg.	210	274	(34)	(69)		
100 mg.	186	436	(42)	(45)		
150 mg.	403	411	(42)			

Se han encontrado los niveles máximos de 440 a 545 ng/ml en un período de 1 a 3 horas después de una dosis i.v. de 150 mg. y la duración de la acción fue de 8 a 12 horas. (45).

Durante un tratamiento de mantenimiento, encontramos que los niveles plasmáticos de RANITIDINA fueron significativamente menores en pacientes a los que les recurrió la úlcera que en aquellos que permanecieron sanos, estos hallazgos pueden relacionarse con el hábito de fumar, ya que, la proporción de fumadores en el grupo con recurrencia fue mayor, que en el grupo de los que permanecieron sanos. (39).

Es pacientes con úlcera duodenal, la concentración plasmática máxima promedio fue de 356 ng/ml después de una dosis única de 150 mg y 653 ng/ml durante el estado estable después de 150 mg dos veces al día por 28 días. (39).

La absorción no se altera con la administración concomitante

de alimentos; sin embargo, según estudios que tratan del efecto de dosis altas de antiácidos sobre la absorción de los antagonistas de los receptores "H<sup>2</sup>", se observa que, los antiácidos con una alta capacidad neutralizante, pueden disminuir su biodisponibilidad.

La biodisponibilidad promedio de la RANITIDINA, por vía oral, ha variado entre estudios del 39% al 87.8% y otros investigadores reportaron una biodisponibilidad sistémica del 50%. (15) (45) (42) (69).

Las concentraciones séricas estimadas para inhibir el 50% de la secreción de ácido gástrico (IC<sub>50</sub>) son de 3694 ng/ml que permanecen por arriba de 12 horas después de una dosis oral única de 150 mg.

b) *Distribución:*

El volumen aparente de distribución de la RANITIDINA después de una administración i.v. ha sido reportada de 1.6 a 1.87 L/Kg. (47).

Después de una dosis de 150 mg oral se reportó un volumen de distribución total promedio de 115 L en 6 sujetos que pesaron de 63 a 91 kg. (45).

La unión en el plasma humano a proteína es aproximadamente del 15%.

Después de dos dosis orales de 200 mg de RANITIDINA a intervalos de 12 horas, la concentración en líquido cefalorraquídeo en 13 pacientes fue de 1/20 a 1/30 de la del plasma al mismo tiempo de 1 a 1.5 horas después de la ingestión. (68).

Después de una dosis oral de 150 mg de RANITIDINA se encontró un coeficiente leche: plasma de 1:1 1:4 en mujeres puerperas.

El coeficiente de concentración semen: plasma después de una dosis de 200 mg varío de 0.12:1 0.7:1, de 2 a 6 horas después de la administración. Se ha demostrado que la RANITIDINA, no afecta el número de esperamtozoides o la motilidad de los mismos. (59).

c) Vida media:

La vida media de eliminación después de una dosis oral única de 150 mg es de 2 a 3 horas de una dosis i.v., es de 1.6 a 2.1 horas. (34) (35) (45).

Concentraciones plasmáticas y efectos clínicos.

Poco se sabe acerca del grado de inhibición de la secreción ácido gástrica que debe obtenerse para promover la cicatrización de la úlcera duodenal o gástrica, pero la mayoría de los estudios intentan mostrar una correlación entre las concentraciones plasmáticas de los antagonistas  $H_2$  y la inhibición de la acidez

gástrica, han usado una inhibición del 50% como valor apropiado. (48).

Después de la administración intraduodenal, la IC50 (inhibición del 50% de la secreción ácido gástrica) de la RANITIDINA ha variado de 93.6 ng/ml a 280 mg/ml. (48).

En un estudio bien conducido, la concentración máxima promedio de RANITIDINA asociada con una suspensión del 50% en la producción de iones hidrógeno sobre un período de 2 horas después de la administración oral, fue de 165 ng/ml (el margen de confianza del 95% delimita entre 123 a 204 ng/ml). (48).

e) Metabolismo y Excreción.

A las 24 horas después de la administración oral de una dosis de 100 mg del 25 al 30% de la droga es excretada por orina de manera no alterada y como del 6 al 7% en forma de metabolitos.

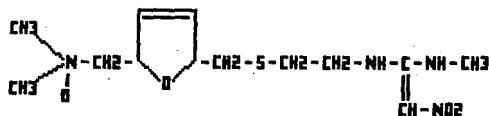
Los productos metabólicos de la RANITIDINA en humanos, después de la administración i.v. y oral de una dosis de 100 mg son:

## PRODUCTOS METABOLICOS

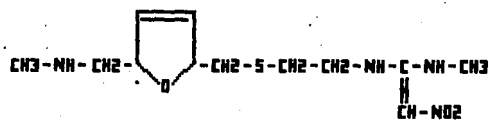
% DE DOSIS RECUPERADA EN  
LA ORINA DE 24 HORAS

	ORAL	I.V.
Ranitidina sin cambio	27.0	66.0
Ranitidina N óxido	3.5	5.1
Desmetilranitidina	1.7	2.4
Ranitidina S óxido	1.1	1.7

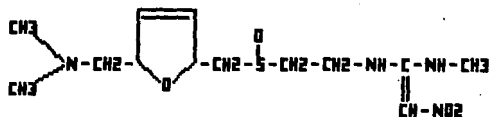
Las formulas de estos metabolitos son las siguientes:



N-OXIDO DE RANITIDINA



DESMETIRANITINA



5-OXIDO DE RANITIDINA

Estos compuestos han sido reportados también en investigaciones con animales ( ratas, ratones, perros, conejos y monos), a los que se les administró la droga en varios niveles de dosis, o bien, por diferentes vías de administración, observándose una excreción total en tres días, la mayor parte por la orina a las 24 horas, el resto por heces y por vía biliar. ( 15 ).

#### 3.4. Efectos colaterales.

En estudios controlados y abiertos a corto plazo en el tratamiento de la úlcera péptica, y en estudios a largo plazo para la prevención en las recaídas ulcerosas, las dosis diarias de 200 a 300 mgs. de RANITIDINA han sido bien toleradas, reportándose efectos colaterales en cerca del 3% de los pacientes. Los efectos colaterales que se han reportado hasta ahora se limitan a erupciones cutáneas, cefalea y mareos.

La verdadera incidencia de efectos adversos provocados por el fármaco es difícil determinar, debido a los diferentes métodos de reporte. Algunos estudios han señalado todos estos efectos sin considerar las probabilidades de asociación con el medicamento, mientras que la mayoría han descrito solo efectos colaterales clínicamente importantes o severos, o aquellos en que ha sido necesario suprimir la RANITIDINA. Rara vez se ha mencionado el método para registrar los efectos colaterales en los reportes publicados, pero debido a la baja incidencia general, es probable

que solo hayan registrado los efectos reportados voluntariamente o por interrogatorio indirecto. ( 4 ) ( 72 ).

De acuerdo a un estudio multicentrico, para un tratamiento de mantenimiento de Úlcera Duodenal, con una duración de 12 meses y un total de 125 pacientes con Úlcera sanada, que fueron aleatorizados y designados para recibir dosis de RANITIDINA, 150 mgs. ( 60 pacientes ) o CIMETIDINA, 400 mgs. ( 65 pacientes ), se reportaron un 6.7% de pacientes que presentaron efectos secundarios en el grupo de RANITIDINA; en cambio el grupo de CIMETIDINA, se observo una tasa de 29.2% . ( 28 ).

Otro estudio, comparando las dosis de 150 mgs. dos veces al día contra 300 mgs. por la noche de RANITIDINA, para el tratamiento de Úlcera duodenal, con 109 pacientes, se encontraron sólo 12 efectos adversos: 6 con la primera dosis y seis con la segunda, algunos de aquellos efectos fueron dolor de cabeza, constipación y hepatitis ( un caso probablemente relacionado con el fármaco ).

En un estudio donde se compara la efectividad de RANITIDINA y CIMETIDINA, en la inhibición de la secreción ácida, en pacientes con estados hipersecretorios: 19 de 22 pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison, uno con mastocitosis sistémica y dos con secreción ideopática de ácido gástrico, no se encontraron efectos en datos clínicos y pruebas de laboratorio y alguno de ellos como impotencia ( parcial o total ), ginecomastia y efecto

de pechos flácidos, se presentaron en un 59% con los pacientes tratados con CIMETIDINA y en ningún paciente tratado con RANITIDINA.

En reportes de casos individuales, la RANITIDINA ha sustituido a la CIMETIDINA en pacientes que no toleran este medicamento, sin causar una recurrencia de confusión mental, erupción cutánea, ginecomastia o impotencia, causados inicialmente por la CIMETIDINA.

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad en los cuales, ratones y ratas recibieron RANITIDINA en dosis de hasta 2000 mgs/kg al día, durante 2-5 años, observándose que la RANITIDINA no tiene carcinogenicidad intrínseca.

Concluyendo, los efectos adversos de RANITIDINA comparados con los producidos por CIMETIDINA pueden ser resumidos en el siguiente esquema:



## EFECTOS SECUNDARIOS

## CIMETIDINA RANITIDINA

<i>Ginecomastia</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Atrofia testicular</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Decremento en la cantidad de espermatozoides</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Galactorrea</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Hepatotoxicidad</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Efectos sobre el Sistema Nervioso Central</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Síndrome de Zollinger-Ellison</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Incrementos de niveles de prolactina</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Incrementos de niveles de creatinina</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>
<i>Jaqueca</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
<i>Mareos</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
<i>Prurito</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
<i>Hialgia</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
<i>Constipación</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
<i>Fatiga</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>
<i>Diarrea</i>	<i>Presente</i>	<i>Presente</i>

### 3.5. Toxicidad.

La toxicidad también ha sido ensayada en la rata y en el ratón, empleando las vías de administración oral, intramuscular y endovenosa, manteniendo un período de observación se calculó la DL50 y los resultados fueron los siguientes:

#### Toxicidad aguda en la rata Sprague Dawley de la RANITIDINA:

Vía de administración	No. de animales por dosis	DL50 mg/Kg
oral	40	5 000
intramuscular	40	1 455
endovenosa	40	843

#### Toxicidad aguda en ratón albino Swiss de la RANITIDINA:

Vía de administración	No. de animales por dosis	DL50 mg/Kg
oral	40	2 347
intramuscular	40	382
endovenosa	40	93

En estudios de toxicidad fetal en conejos, tratados por vía oral con dosis de 10, 20, y 40 mg/Kg del 60. al 200. día de gravidez, la RANITIDINA no ha puesto en evidencia alguna malformación o efecto dismorfogenético; el número de nacidos muertos, nacidos vivos, de abortos y maceración embrionaria, no evidenciaron diferencias significativas entre los controles y en función de dosis administradas.

### 3.6. Investigaciones en animales.

estudios comparativos entre CIMETIDINA y RANITIDINA en rata y perro, con varios niveles de dosis, mostraron la inhibición relacionada con la dosis, encontrándose que la RANITIDINA fue de 5 a 10 veces más potente y los valores de DE50 se encontraron dentro de los límites confiables; aun en concentraciones 500 veces mayores a las necesarias para el antagonismo H<sub>2</sub> no afecta a los receptores H<sub>1</sub>, $\beta$ , ni a los muscarínicos, ni hubo actividad anticolinérgica. Experimentos en próstata de rata, vesículas seminales y testículos, demostraron que la RANITIDINA no tiene acción antiandrogénica.

Los efectos de los dos fármacos fueron estudiados en perros ( no anestesiados ) en quienes se indujeron respuestas secretorias mediante una comida de prueba o la administración de 2-deoxi-D-glucosa, 30 minutos después de iniciar la infusión intravenosa de solución salina, RANITIDINA o CIMETIDINA.

Las dosis efectivas medias, calculadas para lograr un 50% de inhibición en la secreción ácida total en respuesta a la comida de prueba, fueron de 0.15 mg/Kg-h para la RANITIDINA y 1.5 mg/Kg-h para la CIMETIDINA.

Los antagonistas H<sub>2</sub> dan protección a la mucosa gástrica de las lesiones producidas por la ASPIRINA, según se ha comprobado en experiencias en ratas a las que se les administró aspirina

oralmente ( 300 mg/Kg ), sacrificando luego de 5 horas, resultando ser la RANITIDINA 5 veces más efectiva que la CIMETIDINA en este aspecto. ( 13 ).

En otros experimentos del antagonismo de la respuesta de secreción gástrica, se estudio el antagonismo vasopresor de la histamina por la RANITIDINA y CIMETIDINA en perros anestesiados a los cuales se les midió la presión arterial, ritmo cardiaco y electroencefalograma. Por medio de una cánula en el estómago, se recogió el ácido secretado, estimulado por una infusión de histamina. Se les dio una dosis de los dos fármacos, midiendo después de 30 minutos la producción de ácido gástrico, presión sanguínea y demás parámetros, observandose que no presentaron cambios y que las DE50 se encontraron dentro de los límites confiables. ( 18 ).

### 3.7. Investigaciones en el hombre.

#### a) Úlcera duodenal.

El tratamiento de úlcera duodenal se ha llevado a cabo en pacientes elegidos al azar, que son equiparables con respecto a edad, sexo, duración de la enfermedad ulcerosa, de la recaída actual y la proporción de pacientes con tabaquismo.

Después de 4 semanas, las úlceras han cicatrizado (verificado endoscópicamente) en un 60 a 100% de los pacientes

tratados con 100 a 150 mg de RANITIDINA 2 veces al día y en un 16 a 52% de los pacientes de los pacientes tratados con placebo. ( Tabla I ).

Como con otros tratamientos efectivos, el dolor tendió a disminuir y desaparecer durante el tratamiento con RANITIDINA, a medida que progresaba la curación. ( 28 ).

En otros ensayos terapéuticos, se han comparado 200-320 mg de RANITIDINA con 800-1 000 mg de CIMETIDINA en pacientes con úlcera duodenal; los porcentajes de curación obtenidos con los dos fármacos han sido semejantes. ( Tabla II ).

TABLA I

Resumen de los ensayos terapeuticos que comparan la RANITIDINA y el placebo en pacientes con Úlcera duodenal.

Referencia	No. pacientes	Dosificación diaria (mgs) R	% de curación P	
Berstad et al. (6)	49	200	23/25	92 11/24 46
Dobrilla et al.(23)	35	200	15/18	83 5/17 29
Dobrilla et al.(24) 122		300	50/63	79 18/59 30
Korman et al. (31)	50	300	20/25	80 4/25 16
Lim et al. (36) 223		300		78 30
Mackay et al. (41)	57	300	27/29	93 9/28 32
Harcks et al. (43)	65	300	28/34	82 14/31 45
Hoshal et al. (49)	47	300	15/25	60 6/22 27
Nelis G.F. (50)	27	300	14/14	100 4/13 31
Paré P. et al (53)	41	300	18/20	90 11/21 52
Roberts et al. (60)	76	300	20/37	54 3/39 8

Todos estos estudios, a excepcion del de Nelis, tuvieron una duracion de 4 semanas y el otro de 6 semanas.

TABLA II

Resumen de resultados de ensayos terapeuticos que comparan la  
 RANITIDINA y la CIMETIDINA en pacientes con úlcera duodenal.

Referencia	No. pacientes	Dosificación X de curacion	
		diaria (mgs)	4 semanas 8 semanas
Barr et al. (4) 50		R 300	18/25 72 23/25 92
		C 1000	16/25 64 23/25 92
Langman et al. (33) 37		R 200	12/19 63 17/18 88
		C 1000	13/18 72 17/18 92
Peden et al. (56) 38		R 320	14/18 78
		C 800	9/20 45
Walt et al. (67) 103		R 300	40/52 77
		C 1000	43/51 84
Zaitun D'Azemar (72) 794		R 300	292/395 74
		C 1000	271/399 68

b) Tratamiento de mantenimiento para la prevención de la recurrencia de úlcera duodenal:

La úlcera duodenal es crónica y los pacientes recaen en una frecuencia variable en los años siguientes a la curación después de una terapia adecuada; a pesar de la disponibilidad de varios fármacos con aparente efectividad en la curación de úlcera duodenal, hasta ahora sólo los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (RANITIDINA y CIMETIDINA), se han investigado lo suficiente para mostrar su seguridad y efectividad en periodos prolongados de terapia ( mayores de 6 meses ). (48).

Existen dos estrategias para tratamientos a largo plazo:

1.- Intermitente:

Con supervisión del médico, cuando el paciente recaer, el médico le da un tratamiento de "dosis totales de RANITIDINA", 2 veces al día, que se prescribirán en periodos mixtos, quizá convenientemente en múltiplos de 4 semanas hasta que al paciente no presente síntomas. Se detiene el tratamiento y no se sigue un tratamiento activo hasta el próximo episodio de ulceración.



## 2.- Tratamiento de mantenimiento con antagonistas "H2":

Se usan dosis de RANITIDINA para inducir una remisión sintomática y curación; esta dosis es de 150 mg de RANITIDINA por la noche. Este tratamiento se puede seguir por meses o años (esto hace que ocasionalmente se recaiga).

La ulceración duodenal causa 4 problemas clínicos: dolor, hemorragia, perforación y estenosis pilórica. Las razones del tratamiento para la enfermedad son aliviar el dolor y terminar con estas complicaciones.

En estudios comparativos se han obtenido índices de recurrencia de 6.7% con RANITIDINA (150 mg por la noche) y 44% con placebo. (48).

### c) Úlcera gástrica:

En pacientes con úlcera gástrica, la RANITIDINA a dosis de 150 mg al día, ha sido comparada con placebo obteniéndose que la tasa de cicatrización fue de 23 a 44%.

En estudios comparativos con CIMETIDINA no se encontraron diferencias significativas en la eficacia de ambas drogas después de 4 a 8 semanas de tratamiento (67 y 66% respectivamente). (2) (70).

d) *Efecto del hábito de fumar en la Úlcera duodenal:*

*El hábito de fumar afecta adversamente las tasas de curación, la secreción gástrica estimulada por pentagastrina y la recurrencia en pacientes con Úlcera duodenal.*

*En una investigación, donde se usaron RANITIDINA y placebo, se examinó el efecto del consumo de cigarros sobre la tasa de curación, en el grupo de RANITIDINA el 80% de los pacientes curados a la cuarta semana, el 30% eran fumadores y el 70% no. Seis meses después de continuar el tratamiento, 10 de 20 pacientes curados con RANITIDINA y 1 de 4 con placebo tenían recurrencia ulcerosa sintomática y demostrada por endoscopia. Estos resultados sugieren :*

*1.- La RANITIDINA es significativamente superior al PLACEBO en la curación de Úlcera Duodenal.*

*2.- La tasa de curación obtenida con RANITIDINA es comparable a la reportada para la CIMETIDINA.*

*3.- Igual que en estudios con CIMETIDINA o antiácido en altas dosis, el hábito de fumar afectó adversamente la curación de la Úlcera Duodenal.*

*4.- La tasa de recidiva después de un tratamiento más largo con RANITIDINA es del 50% a los 6 meses, resultado semejante, al observado con CIMETIDINA. ( 51 ).*

En un estudio endoscópico en pacientes externos, entre los que habían fumadores, exfumadores, y no fumadores, se encontró que, entre los dos últimos, no hubo diferencia en la frecuencia, ni de úlcera gástrica benigna ni duodenal, pero sí se observó una frecuencia significativa mayor en los fumadores.

Esta frecuencia aumentó con el consumo creciente de cigarrillos. ( 1 ).

Se investigaron los efectos del hábito de fumar sobre la secreción gástrica estimulada por pentagastrina y la secreción gástrica basal durante la noche en pacientes que recibían fármacos antiseecretorios; se observó que el consumo de cigarrillos disminuye en forma notable los efectos inhibitorios de estos fármacos sobre la secreción gástrica basal, y por consecuencia, contribuye a una insatisfactoria respuesta terapéutica, observada en pacientes con úlcera duodenal. ( 31 ).

e) RANITIDINA en estados hipersecretorios de ácido gástrico :

Existen estados hipersecretorios de ácido gástrico como el Síndrome de Zollinger-Ellison, e hipersecreción idiopática de ácido gástrico, donde los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, también están indicados.

Aun a altas dosis de 1.2 gr/día de RANITIDINA, 3.2 gr/día más agente colinérgico o 5.3 grs/día de CINETIDINA, mostraron -

· Ser seguros, siendo la RANITIDINA 2.5 veces más potente que la CINETIDINA, sin provocar los efectos secundarios de esta última, su toxicidad incluso a altas dosis. ( 6.0 grs/día ).

Esto sugiere que la RANITIDINA es la droga de primera elección para estos casos. ( 17 ).

**CAPITULO IV**  
**ASPECTO QUIMICO**

El aspecto químico de esta monografía, considera las características físicas, químicas y fisicoquímicas de la RANITIDINA, que se utiliza en forma de CLORHIDRATO ; incluye también, el mecanismo de obtención de la RANITIDINA BASE y RANITIDINA CLORHIDRATO, los diferentes métodos de valoración y la validación estadística de los mismos para la elección del método más confiable.

Para la realización de las pruebas que en este capítulo se tratan, se trabajó en cinco lotes de RANITIDINA CLORHIDRATO de diferente procedencia, a los que se denominó con las letras "A", "B", "C", "D" y "E" ; la materia prima de referencia corresponde a una materia prima de importación ( Potkova E., Francia ).

Con respecto a la presentación de las diversas determinaciones, el orden a seguir es el siguiente :

- 1.- Fundamento de la prueba.
- 2.- Método a seguir.
- 3.- Límites determinados en la literatura consultada.
- 4.- Resultados obtenidos.
- 5.- Cálculos ( si se requieren ).
- 6.- Conclusiones.

## 4.1. Nombre químico y sinónimos :

La sustancia conocida genéricamente como RANITIDINA HCL, se denomina químicamente como sigue :

-Clorhidrato de N-2-[[[ 5-Dimetilamino-metil-2-Furanil ] Metil ] tio ] etil - N'-metil, 2-Nitro-1,1 etilendiamina.

Se le puede encontrar con los siguientes sinónimos :

-Clorhidrato de - NH- Dimetil - 5 - [ 2- ( 1-Metilamino-2-Nitrovinilamino ) etiltiometil ] furfurilamina.

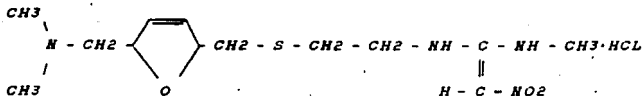
( Martindale, 28 ed., London, The Pharm Press. 1982. )

-AH 19065 ( Code Number, Allen & Hamburys Limited, London, England ).

-Ranidil.

-Zantac ( Glaxo Inc. )

## 4.2. Fórmulas desarrollada y condensada ; peso molecular :



C<sub>13</sub> H<sub>22</sub> N<sub>4</sub> O<sub>3</sub> S HCL

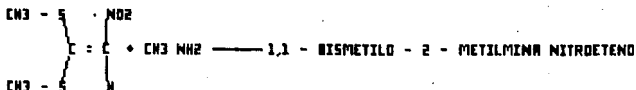
p.m. = 350.87

4.3 obtencion : ( 50 ).

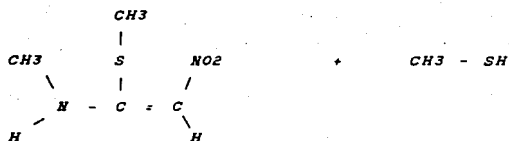
Mecanismo de obtención de la RANITIDINA a partir de :

N - Metil - 1 - (metilitio) - 2 - nitroeteneamina y 2 [(f 5 - ( dimetilamino ) metil - 2 - furanil ) metil ) tio ] etanamina.

a) Obtención de n - metil - 1 - (metilitio) - 2 - nitroeteneamina



- 1) 5.5 HRS. A 70° AGITAR EN ETANOL.
- 2) REFLUJO, DESTILACION 99.0 g.
- 3) ENFRIAR, LAVAR CON HCL EN 1.5 l DE CL CL2M (250 MLS).
- 4) CRISTALIZAR CON ACETATO DE ISOPROPILLO
- 5) TRATAR LA SOLUCION CALIENTE CON CARBON ACTIVADO
- 6) FILTRAR, CRISTALIZAR.

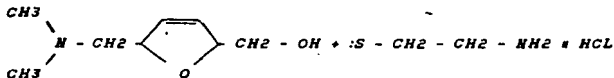


Prismas amarillos , p.f. =  $114^{\circ}\text{C}$  Metil mercaptano 35.0 g.



99.0 g. = 0.6 mol 31 g. = 0.94 mol 35g. = 0.236 mol

b) Obtención de N - 2 - [[[ 5 - (dimetilamino)metil -2 - furanil] metil] tio] etanamina :



5 - (Dimetilamina)metil Clorhidrato de

- 2 - furametanol

15.5 g.

Cisteamina

11.36 g.

en HCL (40 ml.)

Sol. enfriada

con hielo

1)  $0^{\circ}\text{C}$  18 hrs.

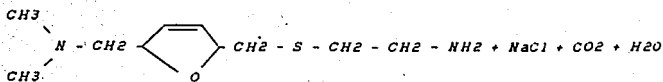
2)  $\text{Na}_2 \text{CO}_3$  exceso

3) Extraer con

éter etílico

4) Destilar





11.6 g. p.f. = 104 - 106°C

$\text{C}_8 \text{H}_{13} \text{O}_2 \text{N} + \text{C}_2 \text{H}_8 \text{N}_2 \text{S} \text{Cl} \xrightarrow{\text{Na}_2\text{CO}_3} \text{C}_{10} \text{H}_{18} \text{N}_2 \text{S} \text{O}$

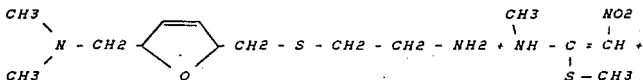
p.m. = 155

p.m. = 113.6

p.m. = 200

15.5 g. = 0.1 mol 11.36 g. = 0.1 mol 11.6 g. = 0.058 mol

c) Obtención de N - 2 [[ [ 5 - (dimetilamino) metil - 2 - furanil] metil ] tio] etil - N' - metil - 2 - nitro - 1,1 - etendiamina :



Compuesto B)

230 g. en agua

(440 ml) calentar

a 45 - 50°C

Compuesto A)

321 g. agregar a

la solución anterior

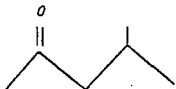
gota a gota por 4 hrs.

1) Agitar por 3.5 hrs.

2) Calentar, reflujo

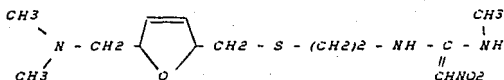
por 30 min.

3) Enfriar a 70°C.



4 - metil pentan - 2 - ona se adicionan 2 lts.

----->  
1) Destilación  
azeotrópica



P = 260 mmHg.

RANITIDINA

2) Tratar con 10 g. de  
carbón activado

380 g.

3) Filtrar y enfriar a 10 C

CH3SH

Metil mercaptano

C<sub>4</sub> H<sub>8</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> S + C<sub>10</sub> H<sub>18</sub> N<sub>2</sub> S O -----> C<sub>13</sub> H<sub>22</sub> N<sub>4</sub> O<sub>2</sub> S + CH<sub>3</sub> SH

p.m. = 148

p.m. = 214

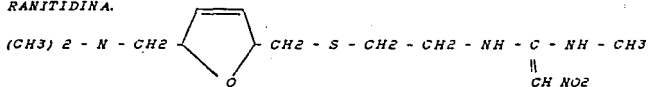
p.m. = 314

p.m. = 48

230 g = 1.55 mol 321 g. = 1.5 mol

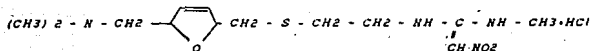
380 g = 1.21 mol

d) Mecanismo de obtención de RANITIDINA CLORHIDRATO a partir de RANITIDINA.



- 1) Disolver en extracto metilano industrial a 74 C, 200 ml, conteniendo 0.16 del equivalente de HCL.
- 2) Adicionar acetato de etilo.

3) Filtrar y lavar con ambos  
solventes y secar a 50 ° C.



50 g. de producto p.f. = 133 - 134 ° C

#### 4.4 Descripción.

la descripción de una sustancia, se hace tomando como base los caracteres organolépticos ( aspecto cristalino, color, olor, sabor ), descomposición a la luz o aire, absorción de agua etc., sin mencionar características fisicoquímicas.

En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos para 5 lotes de RANITIDINA HCL de diferente procedencia, a los que se les han asignado letras :

## L O T E

## D E S C R I P C I O N

- A Polvo ligeramente amarillento, de olor característico ligero y sabor amargo, higroscópico.
- B Polvo ligeramente amarillento, de olor característico ligero y sabor amargo, higroscópico
- C Polvo amarillento, de olor característico y sabor amargo, higroscópico.
- D Polvo amarillento, de olor característico y sabor muy amargo, higroscópico.
- E Polvo café claro, de olor característico y sabor muy amargo, higroscópico.

*Conclusiones :*

La RANITIDINA HCL es un polvo que puede ser de color ligeramente amarillento hasta café claro, de olor característico y sabor amargo ; es muy higroscópico.

#### 4.5. Solubilidad.

Para llevar a cabo dicha determinación, se tomó como base la prueba de solubilidad de la FNEUH (pág.376) y el análisis de Fase-soluble de la USP XXI (pág.1343), pero con modificaciones de los - dos métodos : (26) (66). La prueba de solubilidad es la determina-ción cuantitativa de la pureza de una sustancia a través de la -- aplicación de medidas precisas de solubilidad.

A una temperatura dada, una cantidad determinada de sustancia es soluble en una cantidad definida de solvente. La solución resultante es saturada con respecto a la sustancia particular, pero deja restos de solución insaturada con respecto a otras sustancias aunque esta estén muy relacionadas en estructura química y propiedades físicas a la sustancia de prueba.

La constancia de la solubilidad así como la de punto de fusión, indican que la materia es pura o está libre de material - extraño, excepto en el único caso donde el porcentaje de composición de la mezcla está en razón directa con la solubilidad de los componentes respectivos. La variación de solubilidad indica la presencia de una o más impurezas.

Este análisis es aplicable a todos los compuestos sólidos -- cristalinos que forman soluciones estables. No es aplicable a compuestos que forman soluciones verdaderas con impurezas.

El método adoptado consiste en cinco pasos :

- 1.- Mezclar, en una serie de sistemas separados, de diferentes solventes, cantidades conocidas de material, con cantidades conocidas de los primeros.
- 2.- Establecer el equilibrio de cada sistema a una temperatura y presión constantes.
- 3.- Colocar en crisoles previamente tarados, cantidades de las soluciones anteriores.
- 4.- Evaporación de los solventes a las temperaturas adecuadas para cada uno de ellos.
- 5.- Pesar los crisoles y calcular los residuos y de acuerdo a los resultados, comparar con la tabla de solubilidades siguiente :

## TERMINO DESCRIPTIVO

PARTES DE SOLVENTE  
REQUERIDAS PARA UN PARTE

	DE SOLUTO
HUY SOLUBLE	Menos de 1
FACILMENTE SOLUBLE	de 1 a 10
SOLUBLE	de 10 a 30
ESCASAMENTE SOLUBLE	de 30 a 100
LIGERAMENTE SOLUBLES	de 100 a 1 000
HUY LIGERAMENTE SOLUBLE	de 1 000 a 10 000
PRACTICAMENTE INSOLUBLE	
O INSOLUBLE	10 000 o mas.

Un solvente adecuado para el analista sigue los siguientes criterios:

- El solvente es de volatilidad suficiente, tal que, se puede evaporar a su temperatura de ebullición, que debe ser entre 60<sup>o</sup> y 150 C.
- El solvente no debe afectar adversamente a la sustancia, los que causan descomposición o reaccionan con ella no debe usarse, lo mismo los que forman sales.
- El solvente debe ser de pureza y composición conocidos, se permiten usar mezclas cuidadosamente preparadas. Los rastros de impurezas puede afectar grandemente en la determinación.

- d) Una solubilidad de 10 a 20 mg de materia es óptimo, pero debe usarse un rango de trabajo más amplio.

**PROCEDIMIENTO:**

La determinación se llevo a cabo con los siguientes solventes: Agua, Acetona, Metano, Etano y Cloroformo. Con ellos se hicieron soluciones saturadas de RANITIDINA HCL, quedando 5 soluciones a las siguientes concentraciones:

SOLVENTE:	CONCENTRACION:
Agua	1 g/ml
Metanol	150 mg/ml
Etanol	25 mg/ml
Acetona	3 mg/ml
Cloroformo	1 mg/ml

Se colocan 2 ml de cada uno de estos sistemas, e capsulas de porcelana, previamente a peso constante, y se procedio ala evaporación de los solventes.

Después se pesaron las capsulas y los resultados fueron:



SOLVENTE	TEMPERATURA	PESOS OBTENIDOS DESPUES DE LA EVAPORACION
	(Temperatura absoluta) ° K	
Agua	373	1.1348 g.
Metanol	337.7	280.2 mg.
Etanol	351.5	49.0 mg.
Acetona	329.5	4.4 mg.
Cloroformo	334-335	0.5 mg.

La siguiente tabla expone los resultados en partes de Solventes correspondientes a los pesos obtenidos y mencionados anteriormente:

SOLVENTE	PARTES REQUERIDAS	INTERPRETACION
Agua	1.76	Muy soluble
Metanol	7.13	Fácilmente soluble
Etanol	40.0	Escasamente soluble
Acetona	454.4	Ligeramente soluble
Cloroformo	4000.0	Prácticamente insoluble.

El Clorhidrato de Ranitidina es:

Muy soluble en agua

Facilmente soluble en metanol

Escasamente soluble en etanol

Ligeramente soluble en acetona

Practicamente insoluble en cloroformo

#### 4.6. Ensayos de identidad.

Los ensayos de identidad se basan en poner de manifiesto los grupos funcionales de las sustancias por analizar, sea mediante reacciones coloridas directas, formación de derivados - característicos de ese tipo de grupos funcionales, espectroscopia de absorción en el rango visible, U.V. , I.R. , etc.

Para la RANITIDINA HCL, estos ensayos consisten en espectroscopia en el rango U.V. ( método del que hay dos variantes ), y en el rango I.R.; la prueba de identidad de cloruros debe de resultar positiva.

A) Método espectrofotométrico en el rango U.V.

a) Acuoso :

Una solución al 0.001% acuosa de RANITIDINA HCL, exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que una solución estándar preparado de manera similar.

**Resultados:** Se obtienen dos máximos de absorción : a 314 nm y 226 nm y un mínimo de 256 nm +- 3% (Gráfica # 1).

b) En Metanol :

Una solución al 0.001% en metanol de RANITIDINA HCL, exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que una solución estándar y preparada de manera similar.

**Resultado:** Se obtienen dos máximos de absorción: a 324 nm y a 226 nm y un mínimo a 276 nm +- 3%. (Gráfica # 2).

**Condiciones de la prueba:**

**Aparato:** Beckman modelo 35 spectrophotometer.

**Longitud de onda:** de 360 nm a 200 nm en escala 1 A.

**B) Método espectrofotométrico en el rango I.R.**

Para el registro de una muestra de RANITIDINA HCL en el rango I.R., se realiza una dispersión de ésta en KBr con una concentración de 1%.

**Condiciones de la prueba:**

**Aparato:** Perkin Elmer I.R. Spectrophotometer 727.

**Velocidad:** Normal.

**Slit:** Normal.

Diluyente : KBr.

Resultados : La RANITIDINA HCL presenta cuatro máximos a las siguientes frecuencias :

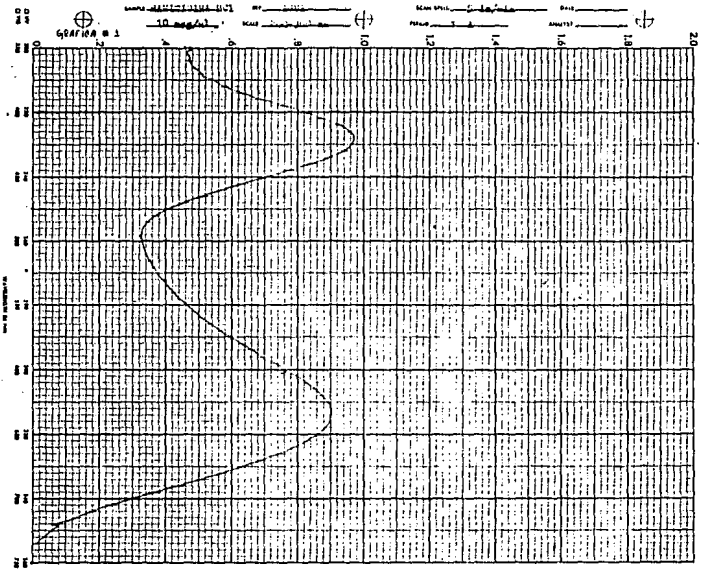
2 500 cm - 1

1 640 cm - 1

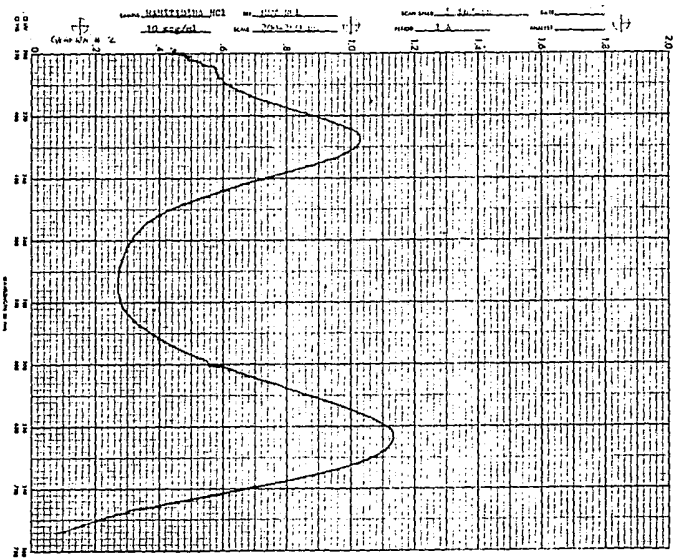
1 400 cm - 1

1 230 cm - 1

(Gráfica # 3 ).



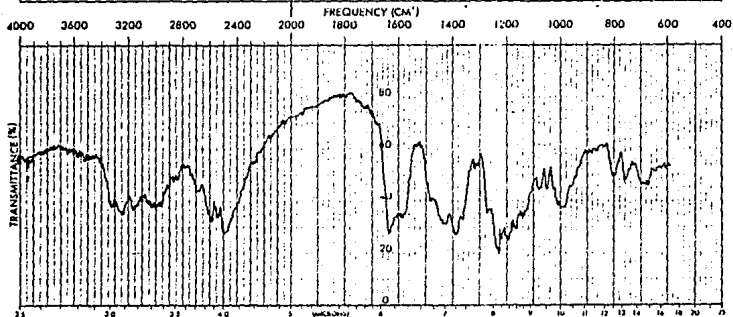
1  
 GEORGE W. BROWN, JR.  
 1000 S. 10th St.  
 SPOKANE, IDAHO 83402



MODEL MANITOWOC MCI  
 NO. 1000 101  
 PAPER 3 A  
 ANALYST 17

NO. 007-1271

REMARKS	ORIGIN .....	<b>PERKIN-ELMER</b>	
	PURITY .....		
	SPEED .. NORMAL <input checked="" type="checkbox"/> FAST		SPECTRUM NO. <u>Gráfica 3</u>
	SLITS .. NORMAL <input checked="" type="checkbox"/> WIDE		SAMPLE 1. <u>PARACETAMOL</u>
	PHASE .....		.....
	CONCENTRATION .. 1 mg/100 mg de KBr		SAMPLE 2. ....
THICKNESS .....	.....		
DATE .....	.....		
OPERATOR .....	.....		



SAMPLE SPECTRUM NO.

C) Como Cloruro :

**Procedimiento :**

Disolver 100 mg de RANITIDINA HCL con 10 ml de agua, agregar unas gotas de ácido nítrico y de nitrato de plata S.R., se produce un precipitado blanco, espeso.

Resultado : Todos los lotes exhiben esta prueba positiva.

**4.7. Temperatura de fusión.**

Se le conoce así a la temperatura a la cual una sustancia sólida se reblandece y funde completamente.

El procedimiento es sencillo y es el que se conoce como Procedimiento para las sustancias de la Clase I (U.S.P. XXI P.G. 1249) que consiste en un aparato con un recipiente de vidrio con baño de líquido transparente, un termómetro preciso y una fuente de calor graduada. ( 66 ).

Un tubo capilar de vidrio se cierra por uno de los extremos, se llena con una cantidad suficiente de RANITIDINA CLORHIDRATO, previamente desecada y pulverizada. Calentar al baño maría a una temperatura aproximada a 300C a bajo de la temperatura de fusión estimada, introducir el capilar y graduar la velocidad de ascenso de la temperatura.



*La temperatura a la cual funde, en cualquier parte de la columna es el principio de la fusión. El fin de esta, es la temperatura a la cual la muestra funde completamente.*

*Ambas temperaturas deben quedar dentro de los límites aceptados para la fusión.*

*Condiciones de prueba : Gallenkamp Melting Point Apparatus.*

*Limites: Temperatura de fusión de RANITIDINA HCl: 133-134°C.*

**Resultados:**

LOTES	A	B	C	D	E
1	133-134	133-134	133-134	131-132	131-132
2	133-134	133-134	133-134	132-133	131-132
3	133-134	133-134	133-134	132-133	131-132
4	133-134	133-134	132-133	132-133	131-132
5	133-134	133-134	132-133	132-133	131-132
6	133-134	133-134	132-133	132-133	132-133
7	133-134	133-134	132-133	132-133	132-133
8	133-134	133-134	132-133	131-132	132-133
9	134-135	133-134	133-134	131-132	132-133
10	134-135	133-134	133-134	131-132	131-132
11	134-135	133-134	133-134	131-132	133-132
12	134-135	134-135	132-133	131-132	131-132
13	134-135	133-134	132-133	131-132	131-132
14	133-134	134-135	132-133	131-132	131-132
15	133-134	134-135	133-134	131-132	131-132
Media	133.33 134.22	133.2 134.2	132.46 133.46	131.4 132.4	131.26 132.26
Punto medio 134		134	133	132	132

**Conclusion:** los lotes A, B y C presentan puntos de fusión dentro de los límites, en cambio los lotes D y E presentan resultados ligeramente abajo de estos.

#### 4.8. Ensayos de pureza.

##### 4.8.a Perdida al secado:

El procedimiento determina la cantidad de materia volátil de cualquier clase que se seca bajo condiciones específicas.

Para las sustancias que parecen contener sólo agua como el único constituyente volátil, el procedimiento de " Determinación de Agua " es apropiado.

El método a seguir es el expresado en la U.S.P. XXI (Pag. 1249), que consiste en los siguientes pasos: ( 26 ) ( '66 ).

Pasar una cantidad específica de RANITIDINA HCl.

Tarar un pesafiltros con tapa de vidrio, previamente secado por 30 minutos bajo las mismas condiciones empleadas para la determinación.

Colocar la muestra en el pesafiltros, tapar y pesar, dando ligeros golpes de lado a lado para distribuir perfectamente la muestra.

poner el pesafiltros en el horno de desecación y remover la tapa, dejándola dentro. Secar la muestra a una temperatura de 600 C, una presión no mayor a 5 torr., por 2 horas, cerrar apropiadamente el pesafiltros y dejar enfriar a temperatura ambiente en un desecador antes de pesar.

Límite: La RANITIDINA HCl no debe perder más del 1% de su peso.

Resultados:

LOTE	I	II	III	MEDIA
A	0.21%	0.21%	0.21%	0.21%
B	0.21%	0.21%	0.21%	0.21%
C	0.35%	0.38%	0.35%	0.36%
D	0.43%	0.40%	0.42%	0.416%
E	0.41%	0.44%	0.42%	0.423%

Conclusión: De acuerdo a los resultados anteriores, se observa que todos se encuentran dentro del límite.

#### 4.6.b Determinación de Agua:

tomando en cuenta que muchas sustancias farmacopeicas contienen agua de hidratación o de absorción, es importante la determinación del contenido de ella para comprobar que se ajusta a los patrones de la Farmacopea.

Existen diferentes métodos para dicha determinación y se aplican dependiendo de la naturaleza de la sustancia a ensayar.

En el caso de la RANITIDINA HCl, se utilizó el método de VALORACIÓN YODOMETRICA DE KARL FISCHER o METODO POTENCIOMETRICO, tal como lo indica la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y la U.S.P. XXI, pág. 1279. ( 66 ) ( 26 ).

Los resultados obtenidos, después de 15 determinaciones para cada lote fueron las siguientes:

	A	B	C	D	E
1	0.22%	0.19%	0.42%	0.73%	0.94%
2	0.22	0.22	0.41	0.56	0.86
3	0.17	0.30	0.39	0.72	0.77
4	0.28	0.22	0.42	0.56	0.77
5	0.28	0.28	0.33	0.61	0.82
6	0.23	0.22	0.44	0.59	0.79
7	0.19	0.23	0.38	0.56	0.80
8	0.23	0.22	0.45	0.63	0.89
9	0.22	0.27	0.43	0.68	0.86
10	0.17	0.29	0.45	0.58	0.79
11	0.19	0.29	0.42	0.60	0.77
12	0.22	0.22	0.42	0.63	0.81
13	0.23	0.27	0.45	0.57	0.86
14	0.22	0.24	0.39	0.61	0.89
15	0.19	0.27	0.40	0.59	0.91
X	0.202%	0.248%	0.413%	0.614%	0.835%

Condiciones de prueba:

Aparato: Beckman K F 4 B Aquameter.

Peso de Muestra: 100 mg.

Conclusion: Segun los resultados obtenidos, los lotes "D" y "E" son muy higroscopicos, sin embargo, no rebasan el limite determinado para este caso que es del 1.0%.

**4.6.c Determinación de pH:**

Los límites de pH se establecen para aquellas sustancias farmacopeicas en las cuales la actividad del ión hidrógeno redonda en su estabilidad química y física, o bien, en su actividad farmacológica.

El primer paso para esta determinación fue realizar soluciones del 1 al 5% del lote "D", medir el pH de cada una y observar si se presenta variación en el resultado, debido a la concentración:

1% = 5.4

2% = 5.4

3% = 5.4

4% = 5.4

5% = 5.4

Para llevar a cabo la determinación en los demás lotes, utilizando el mínimo de muestra se hicieron soluciones con una concentración del 1%, obteniéndose los siguientes resultados:

LOTES	I	II	III
A	5.4	5.45	5.5
B	5.4	5.4	5.4
C	5.5	5.5	5.6
D	5.4	5.45	5.4
E	5.4	5.4	5.5

*Conclusión:* Como puede observarse, se obtiene un rango de pH de 5.4 - 5.6 para la RANITIDINA HCl.

#### 4.8.d Residuos de la ignición.

*Este procedimiento determina la cantidad de materia no volátil exenta de carbón, que resulta de la completa combustión de una sustancia.*

*El método utilizado, es el expresado en la U.S.P. XXI (Pag. 1249), que consiste en lo siguiente: ( 66 ) ( 26 ).*

*Pesar 1 000 mg de RANITIDINA HCl aproximadamente, en un crisol previamente puesto a peso constante, bajo las mismas condiciones en que se efectuará la prueba.*

*Calentar primero hasta que la sustancia esté completamente carbonizada, enfriar, humedecer el residuo con 1 ml. de ácido sulfúrico, calentar ligeramente hasta que no haya más desprendimiento de vapores blancos y proceder a la ignición a 800 +- 25o C, hasta que el carbón se consuma. Al término de la prueba*



se saca el crisol y se deja enfriar en un desecador hasta temperatura ambiente, antes de pesar.

Límites: Para la RANITIDINA HCl, el límite para residuos de la ignición o cenizas sulfatadas, es igual o inferior a 0.1%.

Resultados: Se llevó a cabo una sola determinación de cada lote y los resultados obtenidos son:

LOTE	X
A	0.1
B	0.1
C	0.1
D	0.12
E	0.16

Conclusión: Los dos últimos lotes, exceden el límite y por lo tanto, contienen impurezas no volátiles.

#### 4.6.e Metales pesados.

Esta prueba demuestra que el contenido de impurezas metálicas que se colorean por el ion sulfuro, bajo ciertas condiciones, no exceden el límite de METALES PESADOS determinado para la sustancia de prueba.

Como es bien sabido existen 3 métodos para determinar la cantidad de metales pesados, cuya elección depende de la naturaleza de los compuestos.

En el caso de la RANITIDINA HCl, que es una sustancia colorida y cuyas soluciones no son claras, se eligió el método II (U.S.P. XXI, Pág. 1189), como el adecuado para esta determinación. ( 26 ) ( 66 ).

**Procedimiento:**

**Reactivos especiales:**

Sol. de referencia de nitrato de plomo.- Disolver 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 ml. de agua, a la que se le ha adicionado 1 ml. de ácido nítrico, diluir con agua a volumen de 1 000 ml. Prepararla y guardarla en envase de vidrio libre de plomo.

Sol. patrón de referencia de plomo.- El día que se use, diluir 10.0 ml. de solución anterior con agua a 100 ml.; cada ml. de esta solución contiene el equivalente a 1 mcg de plomo.

Cuando se emplea 0.1 ml. de la solución estándar de plomo, para obtener la de comparación, con una solución que contenga 1 g. de la muestra por ensayar, la solución así preparada contiene el equivalente de una parte de plomo por millón de partes de la muestra por ensayar.

*Preparación estandar.- En un tubo de comparación de color de 50 ml., depositar 2 ml. de solución st. de plomo ( 20 mcg de plomo ), y diluir con agua a 25 ml. Ajustar a un pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N, utilizando papel indicador de corto rango, diluir con agua a 40 ml y mezclar.*

*Preparación Problema.- En un crisol de porcelana, se colocan exactamente pesados unos 1 000 mg de RANITIDINA HCl ( cantidad calculada por la fórmula  $2.0/[1000L]$ , donde L es el límite de metales pesados, en porcentaje), se agrega suficiente ácido sulfúrico hasta humedecerla y cuidadosamente se incinera a baja temperatura hasta que se carboniza totalmente ( durante la carbonización, el crisol debe cubrirse parcialmente ). Adicionar a la masa carbonizada 2ml. de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico y calentar cuidadosamente, hasta desprendimiento de humos blancos.*

*Incinerar de preferencia en una mufla, entre 500o y 600o C hasta que el carbon se haya quemado. Enfriar, adicionar 4 ml de HCl 6N, cubrir, digerir en baño maría durante 15'. Destapar y evaporar lentamente en baño de vapor hasta sequedad. Humedecer el residuo con una gota de HCl, adicionar hidróxido de amonio, gota a gota, hasta que la solución sea justamente alcalina al papel tornasol, diluir con agua a 25 ml y ajustar con ácido acético 1N a pH entre 3.0 y 4.0 usando papel indicador de corto rango. Filtrar*

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

si es necesario, lavar el papel filtro y el crisol con 10 ml de agua, combinar el filtrado y los lavados en un tubo de comparación de color, diluir con agua a 40 ml y mezclar.

A cada tubo conteniendo la preparación estandar y la preparación problema respectivamente, adicionar 10 ml de la solución reactivo de ácido sulfhídrico ( sulfuro de hidrogeno ), recientemente preparada, mezclar, dejar en reposo 5' y se compara observando los dos tubos de arriba hacia abajo sobre fondo blanco; el color de la solución problema no es más oscuro que la solución estandar.

**Limites:** Para la RANITIDINA HCl, el límite será de no más de 0.002%.

**Resultados:** Para todos los lotes, fue de menos de 0.002%.

#### 4.8.f Determinación de sulfatos.

La prueba se hace tomando en cuenta a los sulfatos como impurezas. El procedimiento es el señalado por la U.S.P. XXI, Pág. 1189, como sigue: ( 26 ) ( 66 ).

Disolver 1 000 mg de RANITIDINA HCl en 30 - 40 ml de agua, si es necesario, neutralizar la solución con HCl, adicionar, 1 ml de solución 3 N de HCl y 3 ml de cloruro de bario S.R. y agua suficiente hasta un volumen de 50 ml. Mezclar, dejar reposar 10'

y comparar turbidez si la hay, con la producida por una solución conteniendo 1.0 ml de solución 0.020 N de ácido sulfúrico.

Límites: No más de 0.1%.

Resultados: Los lotes de RANITIDINA HCl presentaron menos del 0.1%.

#### 4.9 Métodos de valoración.

De acuerdo a la fórmula estructural de la RANITIDINA HCl, se eligieron varios métodos de valoración:

I.- Método volumétrico.

II.- Métodos espectrofotométricos.

a) Al UV en agua

b) Al UV en metanol

En cada lote, se efectuaron 15 determinaciones con cada método.

Para los métodos espectrofotométricos, se utilizó una materia prima previamente validada.

## I.- METODO VOLUMETRICO:

## Procedimiento:

Disolver aproximadamente 100 mg de RANITIDINA HCl, exactamente pesados, en 50 ml de ácido acético previamente neutralizado.

Adicionar 10 ml de acetato mercurico S.R. y dos gotas de cristal violeta S.I. y titular con ácido perclórico 0.1 N, hasta vire de color violeta a azul, llevar a cabo una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias.

Cada ml de HCl P O4 0.1 N equivale a 17.5435 mg de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$

## Cálculos:

$$X = \frac{(V-V_0) \times N \times meq \times 100}{PH}$$

## donde:

V = Volumen de ácido gastado por el problema, expresado en ml.

V<sub>0</sub> = Volumen de ácido gastado por el blanco, expresado en ml.

N = Normalidad del ácido perclórico.

meq = Miliequivalente.

PH = Peso de muestra, expresado en mg.

Resultados de 15 determinaciones de cada lote de RANITIDINA HCl con el método volumétrico, en porcentaje: (VER ANEXO 1).

A	B	C	D	E
99.80	99.50	99.20	98.93	98.06
99.80	99.50	99.20	98.93	98.06
99.80	99.50	99.20	98.93	98.06
99.94	99.50	99.20	98.93	98.06
99.94	99.50	99.50	98.93	98.06
99.94	99.73	99.50	98.93	98.24
99.94	99.73	99.50	99.20	98.24
99.94	100.08	99.50	99.20	98.24
99.94	100.08	99.89	99.20	98.24
100.20	100.08	99.89	99.20	98.40
100.20	100.08	99.89	99.44	98.40
100.20	100.08	99.89	99.44	98.40
100.20	100.08	99.89	99.44	98.40
100.20	100.20	100.08	99.73	98.40
100.20	100.20	100.08	99.73	98.40

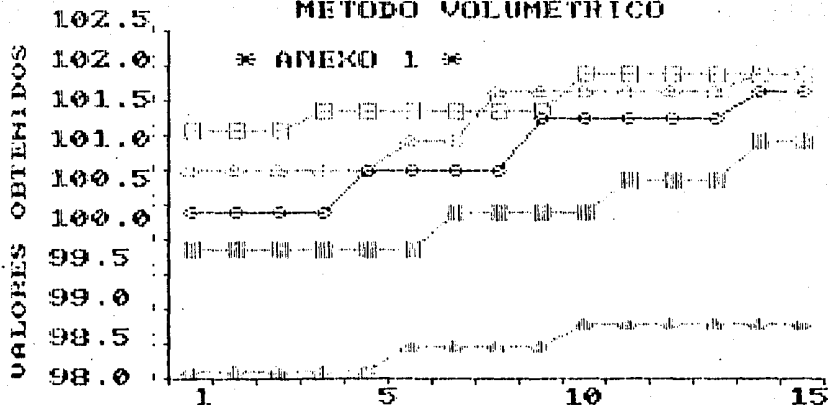
VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR EL  
METODO VOLUMETRICO

	A	B	C	D	E
X	100.016	99.85	99.62	99.21	98.24
mg	100.016	99.85	99.62	99.21	98.24
ma	100.016	99.85	99.62	99.21	98.24
mediana	99.94	99.90	99.50	99.20	98.24
mo 99.94.100.20		100.08	99.89	98.93	98.40
amplitud	0.40	0.70	0.88	0.80	0.34
$\sigma$	0.1587	0.2832	0.3214	0.2793	0.144
$\sigma^2$	0.0251	0.082	0.1033	0.078	0.021
DRS o Cv	0.1586	0.2836	0.3226	0.2815	0.147
E	0.041	0.731	0.083	0.0721	0.037
Vr	100.01-0.041	99.85-0.073	99.62-0.27	99.21-0.23	98.2



# METODO VOLUMETRICO

\* ANEXO 1 \*



LOTES DE RANITIDINA HCl.

A B C D E

## II.- METODOS ESPECTROFOTOMETRICOS:

En el caso de la RANITIDINA HCl, se estudiaron dos posibles métodos de valoración por medio de la espectrofotometría en el rango UV y son los siguientes:

### a) Método espectrofotométrico acuoso:

**Solución patrón de referencia.-** Transferir 50 mg de RANITIDINA HCl, materia prima de referencia, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 ml diluir con agua y mezclar; esta solución tiene una concentración de 1mg/ml. Tomar 1.0 ml de esta solución y llevarlo a un matraz de 100 ml, para obtener una solución con una concentración de 10 mcg/ml.

**Preparación problema.-** Transferir 50 mg de RANITIDINA HCl, exactamente pesados a un matraz volumétrico de 50 ml diluir con agua y mezclar, esta solución tiene una concentración de 1 mg/ml.

Tomar 1.0 ml de esta solución y llevarlo a un matraz de 100 ml, para obtener una solución con una concentración de 10 mg/ml.

### Procedimiento:

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima de 314 nm aproximadamente. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$ , utilizando agua como blanco.

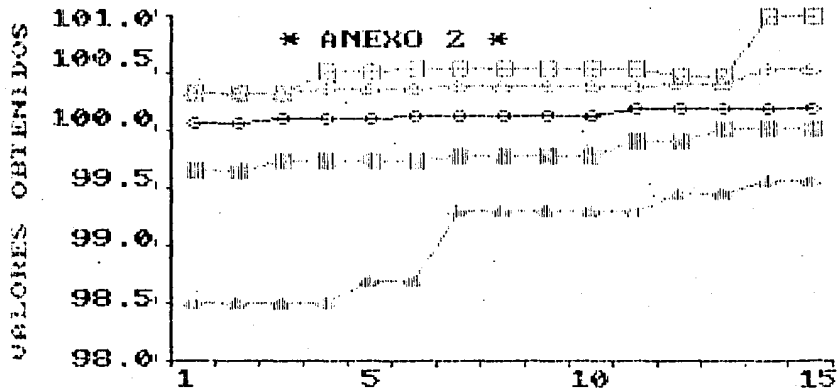
Resultados de 15 determinacion de cada lote de RANITIDINA HCl con el método espectrofotométrico en agua, en porcentaje: (VER ANEXO 2).

A	B	C	D	E
100.33	100.33	100.08	99.66	98.51
100.33	100.33	100.08	99.66	98.51
100.33	100.33	100.12	99.76	98.51
100.53	100.38	100.12	99.76	98.51
100.53	100.38	100.12	99.76	98.70
100.56	100.38	100.15	99.76	98.70
100.56	100.40	100.15	99.80	99.31
100.56	100.40	100.15	99.80	99.31
100.56	100.40	100.15	99.80	99.31
100.56	100.40	100.15	99.80	99.31
100.56	100.40	100.21	99.92	99.31
100.49	100.43	100.21	99.92	99.47
100.49	100.43	100.21	100.03	99.47
101.00	100.56	100.21	100.03	99.58
101.00	100.56	100.21	100.03	99.58

VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR EL METODO  
ESPECTROFOTOMETRICO EN AGUA.

	A	B	C	D	E
$\bar{X}$	100.56	100.40	100.15	99.83	99.0
mg	100.56	100.40	100.15	99.83	99.0
ma	100.56	100.40	100.15	99.83	99.0
mediana	100.56	100.40	100.15	99.80	99.3
moda	100.56	100.40	100.15, 100.21	99.76, 99.80	99.3
amplitud	0.67	0.23	0.13	0.37	1.0
G	0.1927	0.0673	0.0446	0.1203	0.4
G <sup>2</sup>	0.0371	0.0045	0.0020	0.0144	0.16
DRS o Cv	0.1917	0.0671	0.0447	0.1205	0.4
E	0.0497	0.0174	0.0115	0.0310	0.16
Vr	100.56-0.15	100.40-0.056	100.15-0.037	99.83-0.101	99.08

**METODO ESPECTROFOT. EN AGUA.**



**LOTES DE RANITIDINA HCl.**

□ A   △ B   ○ C   \* D   ◇ E

b) Metodo espectrofotometrico en metanol:

*Solucion patron de referencia.- Transferir 50 mg de RANITIDINA HCl materia prima de referencia, exactamente pesados, a un matraz volumetrico de 50 ml diluir con metanol y mezclar, esta solucion tiene una concentraci3n de 1 mg/ml. Tomar 1.0 ml de esta soluci3n y llevarlo a un matraz de 100 ml, para obtener una soluci3n con una concentraci3n de 10 mcg/ml.*

*Preparaci3n estandar.- Usando una cantidad suficiente de una materia prima estandar de RANITIDINA HCl, exactamente pesada, preparar una soluci3n en metanol, teniendo una concentraci3n conocida de 10 mcg/ml.*

*Preparaci3n problema.- Transferir 50 mg de RANITIDINA HCl, exactamente pesados a un matraz volumetrico de 50ml, diluir con metanol y mezclar, esta soluci3n tiene una concentraci3n de 1 mg/ml. Tomar 1.0 ml de esta soluci3n y llevarlo a un matraz de 100 ml, para obtener una concentraci3n de 10 mcg/ml.*

*Procedimiento:*

*Determinar la absorvancia de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de m3xima absorvancia de 324 nm aproximadamente. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ . HCl, utilizando metanol como blanco.*

**Condicion de la prueba:****Aparato: Beeckman, modelo 35****Potencia del St: 100.8%****Peso del St: 49.6 mg****Concentracion St: 10 mcg/ml****Peso de muestras: 50.0 mg**

Resultados de 15 determinaciones de cada lote de RANITIDINA HCl con el método espectrofotométrico en metanol, en porcentaje: (VER ANEXO 3).

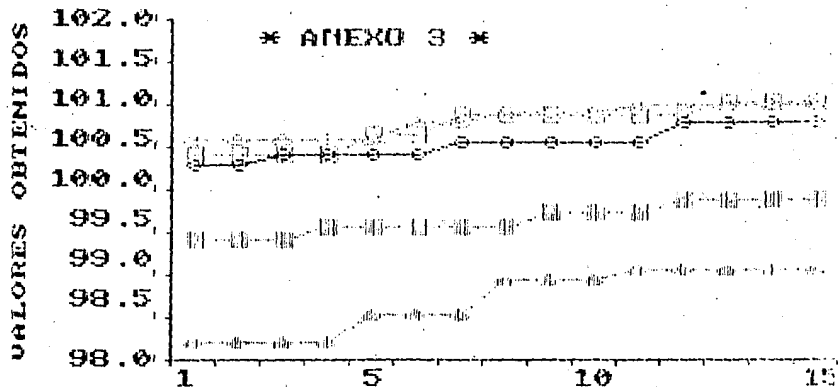
A	B	C	D	E
100.44	100.61	100.32	99.42	98.22
100.44	100.61	100.32	99.42	98.22
100.44	100.61	100.44	99.42	98.22
100.44	100.61	100.44	99.56	98.22
100.67	100.61	100.44	99.56	98.55
100.67	100.80	100.44	99.56	98.55
100.90	100.80	100.56	99.56	98.55
100.90	100.93	100.56	99.56	98.95
100.90	100.93	100.56	99.75	98.95
100.90	100.93	100.56	99.75	98.95
100.90	100.00	100.56	99.75	99.06
100.90	101.00	100.80	99.91	99.06
101.05	101.00	100.80	99.91	99.06
101.05	101.00	100.80	99.91	99.06
101.05	101.00	100.80	99.91	99.06



VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR EL METODO  
ESPECTROFOTOMETRICO EN METANOL

	A	B	C	D	
$\bar{X}$	100.77	100.82	100.54	99.66	9
mg	100.77	100.82	100.54	99.66	9
ma	100.77	100.82	100.54	99.66	9
mediana	100.90	100.86	100.56	99.56	9
moda	100.90	100.61, 101.0	100.56	99.56	9
amplitud	0.61	0.39	0.48	0.49	
$\sigma$	0.2297	0.1669	0.1509	0.1820	
$\sigma^2$	0.0527	0.0278	0.0227	0.0331	
DRS o Cv	0.2279	0.1656	0.1501	0.1826	
E	0.0593	0.0431	0.039	0.047	
Vr	100.77-0.1929	100.82-0.14	100.54-0.126	99.66-0.047	98.

METODO ESPECTROFOT. EN METANOL



LOTES DE RAMITIDINA HCl.

(A) (B) (C) (D) (E)

## ESQUEMA DE ESPECIFICACIONES Y REFERENCIAS\*

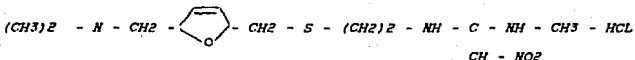
PRUEBA	ESPECIFICACION	REFERENCIA
DESCRIPCION	Polvo fino de color beige o café claro	Certificado Analítico Quimsi, S.A.**
	Polvo amarillento untoso al tacto de olor desagradable	Certificado Analítico Lab. Silanes, S.A.
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
Identificación de Cloruros	Positiva	Quimsi, S.A.**
Absorción UV		
Absorción IR	Corresponden al Std.	Lab. Silanes, S.A.
TEMPERATURA DE FUSION	133-134o C	INDEX MERC 10a ED
PERDIDA AL SECADO	no mas del 1.0%	Quimsi* y Silanes
DETERMINACION DE AGUA	no mas del 1.0%	Quimsi* y Silanes
DETERMINACION DE pH	pH = 6 pH = 5.1-6.5	Quimsi* y Silanes
RESIDUOS DE LA IGNICION	no mas del 0.1%	**
METALES PESADOS	no mas del 0.002%	**
VALORACION	no menos del 97%	Lab. Silanes, S.A.
	98-102%	Quimsi, S.A.**
PRUEBA DE SOLUBILIDAD	Soluble en agua Facilmente sol. en metanol Escasamente sol. en etanol ligeramente sol. en acetona practicamente insol. en cloroformo	

\* Proveedor de Laboratorios Liomont, S.A. de C.U.  
 \*\* Interna de Laboratorios Liomont, S.A. de C.U. segun U.S

## CAPITULO V

## MONOGRAFIA PROPUESTA

## RANITIDINA CLORHIDRATOS.



C13 H22 N4 O3 S . HCL

peso molecular = 350.57

Clorhidrato de N - 2 - [[[ 5 (dimetilamino) metil - 2 - furanil] metil] tio] etil - N' - metil, 2 nitro-1, 1 etilendiamina.

Clorhidrato de -NH-Dimetil-5-[ 2-(1-metilamino-2-nitro-vinilamino ) etil]iometil ] furfurilamina.

Almacenamiento. - Conservar en envases resistentes a la luz y en cuarto con temperatura y humedad controlada.

Patron de referencia. - Patron de referencia de RANITIDINA HCL seca previamente a 60 o C. por dos horas.

## Identificación:

a) El espectro de absorción infrarrojo de una dispersión en Bromuro de potasio, previamente seco, exhibe máximos solo a la misma longitud de onda de una preparación similar de RANITIDINA HCL, patrón de referencia.

- b) El espectro de absorción ultravioleta de una solución 0.001X en agua, exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda de una solución de RANITIDINA HCl, patrón de referencia, a la misma concentración.
- c) El espectro de absorción ultravioleta de una solución 0.001X en metanol, exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda de una solución de RANITIDINA HCl, patrón de referencia, a la misma concentración.
- d) Disolver 100 mg. de RANITIDINA HCL con 10 ml. de agua, agregar unas gotas de ácido nítrico y de nitrato de plata S.R., se produce un precipitado blanco, espeso.

Rango de fusión.- Entre 133-134 °C. Ver pag. 68.

Residuos de la ignición: no más de 0.1X. Ver pag. 76.

Pérdida al secado: Secar la muestra a 60 °C, a una presión de no más de 20 torr, por 2 horas: no pierde más del 1.0X de su peso.

Humedad: por el método de Karl Fischer, no mayor del 1.0X.

pH: 5.4-5.6, en solución acuosa al 1.0X (p/v).

Sulfatos: no más de 0.1X.

**MÉTODOS DE VALORACION:**

a) *Método volumétrico.-* Disolver aproximadamente 100 mg. de RANITIDINA HCl, exactamente pesados, en 50 ml. de ácido acético, previamente neutralizado. Adicionar 10 ml. de acetato mercuríco S.R. y 2 gotas de cristal violeta S.I. y titular con ácido perclórico 0.1 N, hasta vire de color de violeta a azul. Llevar a cabo una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml. de HClO<sub>4</sub> 0.1 N equivale a 17.5435 mg de C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · HCl.

b) *Método espectrofotométrico acuoso.-* Solución patrón de referencia.- Usando una cantidad suficiente de una materia prima estandar de referencia de RANITIDINA HCl, exactamente pesada, preparar una solución acuosa, con una concentración final de 10 mcg/ml.

*Solución problema.-* Transferir 50 mg. de RANITIDINA HCl, exactamente pesados a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir con agua y mezclar, esta solución tiene una concentración de 1 mg./ml.

Tomar 1.0 ml. de esta solución y llevarlo a un matraz de 100 ml, para obtener una solución con una concentración de 10 mcg/ml.

*Procedimiento.-* Determinar las absorvancias de ambas soluciones

en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorvancia de 314 nm aproximadamente. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  HCl, utilizando agua para el ajuste del aparato.

- c) Metodo espectrofotometrico en metanol.- Sol. patron de referencia.- usando una cantidad suficiente de una materia prima patron de referencia de RANITIDINA HCl, exactamente pesada, preparar una solución en metanol, con una concentración final de 10 mcg/ml.

Solucion problema.- Transferir 50 mg. de RANITIDINA HCl, exactamente pesados a un matraz volumetrico de 50 ml, diluir con metanol y mezclar, esta solución tiene una concentración de 1 mg/ml.

Tomar 1.0 ml de esta solución y llevarlo a un matraz de 100 ml. para obtener una solución con una concentración de 10 mcg/ml.

Procedimiento.- Determinar las absorvancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda máxima de absorvancia de 324 nm aproximadamente. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  HCl utilizando metanol para el ajuste del aparato.

La sustancia debe contener no menos del 98.0X y no mas del 102.0X de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ , calculado sobre base seca.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Ainley, C.C., et al; EL HABITO DE FUMAR Y LA ULCERACION PEPTICA; *The British Society of Gastroenterology*; A904, F 17 (1981).
- 2.- Asthon, H.G., et al; HEALING OF GASTRIC ULCERS AFTER ONE, TWO AND THREE MONTHS OF RANITIDINE; *British Medical Journal*; 284: 467 (1982).
- 3.- Bardhan, K.D., et al ; A COMPARISON OF ENPROSTIL AND RANITIDINE IN TREATMENT OF DUODENAL ULCER; *J. Clin Gastroenterol*; 10 (2): 137-42 (1988).
- 4.- Barr, G.D., et al; COMPARISON OF RANITIDINE WITH CIMETIDINE IN DUODENAL ULCER HEALING; IN HISIEWICZ AND WORKSLEY (EDS) *THE CLINICAL USE OF RANITIDINE*; *Medicine Publishing Foundation Series*; 5 pp. 146-151 (1982).
- 5.- Belgian Peptic Ulcer Study Group; AN INTERIM REPORT ON A SINGLE BLIND COMPARATIVE STUDY OF RANITIDINE AND CIMETIDINE IN PATIENTS WITH GASTRIC ULCER; IN HISIEWICZ AND WORKSLEY (EDS) *THE CLINICAL USE OF RANITIDINE*; *Medicine Publishing Foundation Series*; 5 pp. 204-211 (1982).
- 6.- Berstad, A., et al ; TREATMENT OF DUODENAL ULCER WITH RANITIDINE A NEW HISTAMINE H<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONIST; *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 15 (5): 637-39 (1980).



- 7.- Bogues, K., et al ; PHARMACOKINETICS AND BIOVILITY OF RANITIDINE IN HUMANS; *British Journal of Pharmacology*; 73 (1): 275 p (1981).
- 8.- Bohman, T., et al; INHIBITION OF HISTAMINE-STIHULATED --- GASTRIC SECRETION IN HEALING SUBJETS BY THE H2 RECEPTOR - ANTAGONIST RANITIDINE; *Gastroenterology*, 15: 183-185 ---- (1980).
- 9.- Bockus, L.H.; GASTROENTEROLOGIA; Salvat Editores; 2a. --- ed. Tomo I pp. 134-138, 232-234, 237, 238, 253-256, 270, 267; Barcelona, España. (1968).
- 10.- Boyd, E.J.S., et al; CLINICAL AND ENDOCRINE ASPECTS OF -- TREATMENT WITH RANITIDINE; *Scandinavian Journal of Gas -- troenterology*; 16: (suppl. 69): 81-83 (1981).
- 11.- Boyd, E.J.S., et al; MAINTENANCE TREATMENT OF DUODENAL -- ULCER WITH RANITIDINE; IN HISIEWICZ AND WORMSLEY (EDS) -- THE CLINICAL USE OF RANITIDINE; *Medicine Publishing Founda-- tion*; series, 5 pp. 187-189; (1982).
- 12.- Bradshaw, J., et al; RANITIDINE (AH19065) A NEW POTENT - SELECTIVE HISTAMINE H2 RECEPTOR ANTAGONIST; *British Jour-- nal of Pharmacology*, 66 (3): 46 p. (1979).

- 13.- Brunce, K.T., et al; PROTECTION AGAINST ASPIRIN-INDUCED GASTRIC LESIONS IN THE RAT BY THE H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST RANITIDINE AND CIMETIDINE; *British Journal of Pharmacology* 70 (1): 178 p. (1980).
- 14.- Brunner, G., et al; THERAPY WITH OMEPRAZOLE IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCERATIONS RESISTANT TO EXTENDED HIGH-DOSE RANITIDINE TREATMENT; *Digestion*, 39 (2): 80-90 (1988).
- 15.- Carey, P.F., et al; DETERMINATION OF RANITIDINE AND ITS METABOLITES IN HUMAN URINE BY REVERSED PHASE ION-PAIR -- HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY; *Journal of Chromatography*; 225: 161 (1981).
- 16.- Cano, S.M., et al; STABILITY OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE IN TOTAL NUTRIENT ADJUSTURES; *Am J. Hosp. Pharm.*; 45 (5) : 1400 - 2 (1988).
- 17.- Colen, H.J., et al; COMPARISON OF RANITIDINE AND CIMETIDINE IN THE TREATMENT OF GASTRIC HYPERSECRETION; *Annals of Internal Medicine*; 100 : 52 (1984).
- 18.- Daly H.J., et al; ANTAGONISM OF VASOPRESSOR AND GASTRIC SECRETORY RESPONSES TO HISTAMINE BY RANITIDINE AND CIMETIDINE IN THE ANAESTHETISED DOG; *British Journal of pharmacology*; 67 (3) 414 p (1979).

- 19.- Daly, H.J., et al; INHIBITION OF GASTRIC ACID SECRETIONS IN THE DOG BY THE H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST RANITIDINE, CIMETIDINE AND METIAHIDE; *GUT* 21: 408 (1980).
- 20.- Daly, H.J., et al; INHIBITION OF GASTRIC ACIDS SECRETIONS BY THE NEW H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST RANITIDINE IN THE DOG WITH GASTRIC FISTULA; *Gut* 20 (10) : A 914 (1979).
- 21.- Daly, H.J., et al; IN VITRO ACTIONS OF RANITIDINE A NEW-HISTAMINE H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST; *Agents and Actions* 10: 190 (1980).
- 22.- Daly, H.J., et al; THE EFFECT OF RANITIDINE ON GASTRIC ACID SECRETORY RESPONSE CURVES OF HISTAMINE, PENTAGASTRINE, OR BETANECHOL IN THE DOG WITH A HEINDENHAINS POUCH; *Agents and Actions*. 11: 160 (1981).
- 23.- Dobrilla, G., et al; ENDOSCOPIC DOUBLE BLIND CONTROLLED TRIAL OF RANITIDINE VS. PLACEBO IN THE SHORT-TERM-TREATMENT OF DUODENAL ULCER; *Hepato-gastroenterology* 28: 49 (1981).
- 24.- Dobrilla, G., et al; PLACEBO CONTROLLED STUDIES WITH RANITIDINE IN DUODENAL ULCER; *Scandinavian Journal of gastroenterology*; 16 (Suppl. 59): 101 (1981).

- 25.- Ehsanullah, R.S., et al; PREVENTION OF GASTRODUODENAL --  
DAMAGE INDUCED BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS:-  
CONTROLLED TRIAL OF RANITIDINE; B.M.J.; 297 (6655): ---  
1017-21 (1988).
- 26.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4a.  
ed. Edición al cuidado de la oficina de coordinación de  
la Sria. de Salubridad y Asistencia; México; (1964).
- 27.- Goodman Gilman, A. et al; LAS BASES FARMACOLOGICAS DE -  
LA TERAPEUTICA; Ed. Médica Panamericana, 6a. Ed. págs. -  
602-607; Bogotá, Colombia. (1981).
- 28.- Hunt, R.H., et al; COMPARISON OF RANITIDINE 10 mg NOCTE-  
WITH CIMETIDINE 400 mg NOCTE IN THE MAINTENANCE TREAT --  
MENT OF DUODENAL ULCER; IN MISIEWICZ AND WORMSLEY (ADS)-  
THE CLINICAL USE OF RANITIDINE; Medicine Publishing ---  
Foudation Series, 5 pp. 190-193 (1982).
- 29.- Khara, D.C., et al; RANITIDINA-INDUCED BRADYCARDIA: let -  
ter; Am J. Gastroenterol; 83 (3): 332-3 (1988).
- 30.- Konturek, S.J., et al; EFFECT OF RANITIDINE A NEW H2-ANTA  
GONIST ON GASTRIC AND PANCREATIC SECRETION IN DUODENAL -  
ULCER PATIENTS; Digestive Diseases and Science 25: 737 -  
(1980).

- 31.- Korman, H.G., et al; RANITIDINE IN DUODENAL ULCER, HEALING RATE AND EFFECT OF SHOCKING; Abstract, Gastroenterology 80 ( 5 part 20 ): 1197 (1981).
- 32.- Langman, H.J.S., et al; CIMETIDINE AND RANITIDINE IN DUODENAL ULCER; British Medical Journal; 281: 473(1980)
- 33.- Langman, H.J.S., et al; RANITIDINE AND CIMETIDINE FOR DUODENAL ULCER; Scandinavian Journal fo Gastroenterology; 16 (Supp. 69): 115 (1981).
- 34.- Lebert, P.A., et al; RANITIDINE KINETICS AND DYNAMICS I. ORAL DOSE STUDIES; Clinical Pharmacology and Therapeutics; 30: 539 (1981).
- 35.- Lebert, P.A., et al; RANITIDINE KINETICS AND DYNAMICS II. INTRAVENOUS DOSE STUDIES AND COMPARISON WITH CIMETIDINE; Clinical Pharmacology and Therapeutics; 30: 539/545 (1981).
- 36.- Lim, C.G., et al; RANITIDINE IN DUODENAL ULCER. AN INTERNATIONAL COLLABORATIVE STUDY; Abstract, Gastroenterology 80 ( 5 part 20 ): 1214 (1981).
- 37.- Louis, W.J., et al; PHARMACOKINETICS AND SECRETORY STUDIES OF RANITIDINE IN MAN; Scandinavian Journal of Gastroenterology 16 (supp. 69): 11 (1981).

- 38.- Mac Fayden, H.L., et al; THE PHARMACOKINETICS OF RANITIDINE IN PATIENTS WITH CRONIC DUODENAL ULCERATION, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 16 (supp. 69): 109 (1981).
- 39.- Mac Fayden, H.L., et al; THE PHARMACOKINETICS OF RANITIDINE IN PATIENTS WITH CRONIC DUODENAL ULCERATION: A COMPARISON OF RESPONDERS AND NON-RESPONDERS; *European Journal of Clinical Pharmacology*; 24: 441 (1981).
- 40.- McGuigan, J.E.; PEPTIC ULCER; de la obra de Harrison T.R. et al; *PRINCIPLES DE INTERNAL MEDICINE*;
- 41.- Mac Kay, C., et al; THE EFFECT OF RANITIDINE A NEW HISTAMINE H<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONIST IN THE HEALING RATE OF DUODENAL ULCERATION; *Gastroenterology* 80 (5 part 2): 1219 (1981).
- 42.- Martin, L.E., et al; A REVIEW OF PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF RANITIDINE IN ANIMALS AND MAN; IN HISIEWICZ AND WORMLEY (EDS) *THE CLINICAL USE OF RANITIDINE*; *Medicine Publishing Foundation Series*, 5 pp. 23-31 (1982).
- 43.- Marks, I.N., et al; RANITIDINE HEALS DUODENAL ULCER; *South African Medical Journal*; 61: 152-153 (1982).

- 44.- Mc Carthy, B., et al; RANITIDINE OR CIMETIDINE; *Annals of Internal Medicine*; 99 (4) : 551-53 (1983).
- 45.- McNeil, J.J., et el; PHARMACOKINETICS OF THE H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST RANITIDINE IN MAN; *British Journal of Clinical Pharmacology*; 12: 411 (1981).
- 46.- Mihaly, G.W., et al; HIGH DOSE OF ANTIACID (MYLANTA II) REDUCES BIOAVAILABILITY OF RANITIDINE, *British Medical Journal*; 285: 998 (1982).
- 47.- Mihaly, G.W. et al; HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF RANITIDINE, A NEW H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST, IN PLASMA AND URINE; *Journal of Pharmaceutical Sciences* 69: 1155 (1980).
- 48.- Misiewicz, J.J., and Wood, J.R.; (EDS); RANITIDINE THERAPEUTIC ADVANCES; *Excerpta Medica*; (1984).
- 49.- Moshal, M.G., et al; A DOUBLE BLIND ENDOSCOPICALLY CONTROLLED TRIAL OF RANITIDINE IN A HIGH INCIDENCE AREA; *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 16 (supp. 69): 129 (1981).
- 50.- Helis, G.F., et al; CONTROLLED TRIAL WITH RANITIDINE IN THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER; *Netherlands Journal of Medicine*, 24P: 224 (1981).

- 51.- Olaeta elizalde, R., et al; TRATAMIENTO CON RANITIDINA EN ESOFAGITIS POR REFLUJO Y ULCERA PEPTICA DUODENAL Y GASTRICA; Informe preliminar a un estudio multiinstitucional controlado y a doble ciegas; Investigacion medica internacional 10: 3-6 (1983).
- 52.- Orsetti, m., et al; NEW RANITIDINE ANALOGUES CONTAINING THE 2-AMINOBENZIMIDAZOLE MOIETY: IN VIVO AND IN VITRO HISTAMINE H2-RECEPTOR BLOCKING ACTIVITY; Agents Actions; 24 (1-2): 109-113 (1983).
- 53.- Pare, P., et al; EFFECT OF RANITIDINE ON HEALING OF PEPTIC ULCER; IN HISIEWICZ AND WORHSLEY (EDS) THE CLINICAL USE RANITIDINE; Medicine Publishing Foundation Series, 5 pp. 178-182 (1982).
- 54.- Peden, N.R. et al; INHIBITION OF PENTAGASTRIN STIMULATED AND NOCTURNAL GASTRIC SECRETION BY RANITIDINE; Lancet I: 690 (1979).
- 55.- Peden, N.R., et al; PHARMACOLOGICALLY EFFECTIVE PLASMA CONCENTRATION OF RANITIDINE; Correspondencia; Lancet: 199-200 (1979).
- 56.- Peden, N.R., et al; RANITIDINE IN THE TREATMENT OF DUODENAL ULCERATION; Scandinavian Journal of Gastroenterology; 16: 325 (1981).



- 57.- Poynter, D., et al; EVALUATION OF RANITIDINE SAFETY; INHISIEWICZ AND WORMSLEY (EDS) THE CLINICAL USE OF RANITIDINE; Medicine Publishing Foundation series, 5 pp. 48-56 (1982).
- 58.- Price, B.J., et al; AMINOALKYL FURAN DERIVATIVES; U.S. Patent 4 128 658. Dec. 5 (1978).
- 59.- Riley, A.J., et al; TRANSFER OF RANITIDINE TO BIOLOGICAL FLUIDS: MILK AND SEHEN; IN HISIEWICZ AND WORMSLEY (EDS) THE CLINICAL USE OF RANITIDINE; Medicine Publishing foundation series, 5 pp. 77-86 (1982).
- 60.- Roberts, D.M., et al; CLINICAL TRIAL OF RANITIDINE ON THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER; British Journal of Clinical Practice 36: 9 (1982).
- 61.- Sewing, K. Fr., et al; COMPARATIVE STUDY WITH RANITIDINE AND CIMETIDINE ON GASTRIC SECRETION IN NORMAL VOLUNTEERS; Gut 21: 750 (1980).
- 62.- Sewing, K. Fr., et al; PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF RANITIDINE IN MAN; IN HISIEWICZ AND WORMSLEY (EDS) THE CLINICAL USE OF RANITIDINE; Medicine Publishing foundation series, 5 pp. 32-40 (1982).
- 63.- Sprio Howard M., et al; GASTROENTEROLOGIA CLINICA; Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., (1980).

- 64.- Stables, R., et al; INHIBITION OF GASTRIC SECRETION IN THE DOG BY THE HISTAMINE H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONIST RANITIDINE AND CIMETIDINE, *Agents and Actions* 10: 191 (1980).
- 65.- Squella, J.A., et al; SIMPLE DETERMINATION OF RANITIDINE IN DOSAGE BY IN-PHASE. SELECTIVE AC POLAROGRAPHY; *J.Assoc. of anal. chem.*; 71 (2): 388-90 (1988).
- 66.- U.S. Pharmacopoeial Convention Inc.; THE U.S.A. PHARMACOPEIA; 2a. Ed.; pp. 1189, 1192, 1221, 1249, 1258, 1277, 1343; (1985).
- 67.- Walt, R.P., et al; COMPARISON OF TWICE DAILY RANITIDINE WITH STANDARD CIMETIDINE TREATMENT OF DUODENAL ULCER; *Gut* 22: 319-322 (1981).
- 68.- Walt, R.P., et al; INVESTIGATION OF THE PENETRATION OF RANITIDINE INTO THE CEREBROSPINAL FLUID AND COMPARISON ON THE EFFECTS OF RANITIDINE ON MALE SEX HORMONES; *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 16 (Suppl. 69): 19-24 (1981).
- 69.- Woodings, E.P., et al; RANITIDINE A NEW H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONISTS; *Gut* 187-191 (1980).
- 70.- Wright, J.P., et al; RANITIDINE IN THE TREATMENT OF GASTRIC ULCERATION; *South African Medical Journal* 61: 155 (1981).

- 71.- Wright, J.P., et al; RANITIDINE IN THE TREATMENT OF GASTRIC ULCER DISEASE; IN HISIEWICZ AND WORMSLEY (EDS) THE CLINICAL USE OF RANITIDINE; Medicine Publishing foundation series, 5 pp. 2120219 (1982).
- 72.- Zeitoum, P., D'Azumar, P., et al; INTERNATIONAL MULTICENTER-CLINICAL TRIAL OF RANITIDINE IN DUODENAL USE OF RANITIDINE; Medicine Publishing Foundation series, 5 pp. 141-145.