

## Estudio de la Absorción *in vitro* de Ranitidina. I. Efecto del Ayuno y del Ión Potasio

Claudia G. MARANO y Pablo LUFRANO

Area Producción y Ensayo de Medicamentos, Departamento de Ciencias Biológicas,  
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,  
calles 47 y 115, La Plata, 1900, Argentina

---

**RESUMEN.** En el presente trabajo se analizan algunos factores que pueden incidir en la transferencia de la ranitidina a través de las paredes gastrointestinales, ensayando la incidencia de la zona intestinal, del ayuno y del ión potasio. El modelo experimental empleado fue el del intestino evertido de rata. De análisis de los resultados surge que la absorción de la ranitidina no es afectada significativamente por los diferentes factores estudiados.

**SUMMARY.** "Study of the *in vitro* Absorption of Ranitidine. I. Effect of Fast and Potassium". In the present paper factors which might affect transference of ranitidine through gastrointestinal walls were analyzed, including the incidence of the intestinal zone, fast, and the presence of potassium. Reversed rat intestine was the experimental model used. The factor assayed do not affect ranitidine absorption in a significative way.

---

### INTRODUCCION

La ranitidina, droga antihistamínica H<sub>2</sub>, se presenta en nuestro mercado farmacéutico como monofármaco. Es utilizada ampliamente en el tratamiento de úlceras gastroduodenales <sup>1,2</sup>, empleándose desde el inicio del tratamiento como único recurso terapéutico o combinado con otros fármacos tales como hidróxido de aluminio o de magnesio, magaldrato, etc.

Nuestro objetivo es analizar la incidencia de drogas antiácidas y citoprotectoras en la transferencia de la ranitidina a nivel gastrointestinal, empleando para ello modelos *in vitro* preparados con órganos aislados de ratas <sup>3,5</sup>. La finalidad de estos estudios es evaluar la posibilidad de sugerir un polifármaco que facilite el régimen posológico de enfermos que padecen úlceras.

La bibliografía reporta estudios sobre el tipo de transporte que preferentemente utiliza la ranitidina, destacando el pasaje pasivo a través de las membranas, como asimismo el efecto nulo del 2,4 dinitrofenol <sup>6</sup>.

**PALABRAS CLAVE:** Ranitidina; Absorción *in vitro*; Efecto del Ayuno; Efecto del Potasio.

**KEY WORDS:** Ranitidine; *In vitro* Absorption; Fast Effect; Potassium Effect.

En el presente trabajo comunicamos los resultados de estudiar el efecto del ayuno, como así también del ión potasio, en la transferencia de la ranitidina a nivel intestinal. Este último ha merecido nuestra atención, ya que en la bibliografía no registramos referencias sobre el mismo, contribuyendo de este modo al conocimiento de factores que gravitan en la absorción de la ranitidina. Para tal fin recurrimos en todos los casos al modelo experimental del intestino evertido de rata <sup>7</sup>, ampliamente utilizado en el transporte de drogas, puesto que permite en breve tiempo disponer de valiosa información acerca de la transferencia de fármacos, como asimismo de aquellos factores que inciden en ella <sup>8</sup>.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

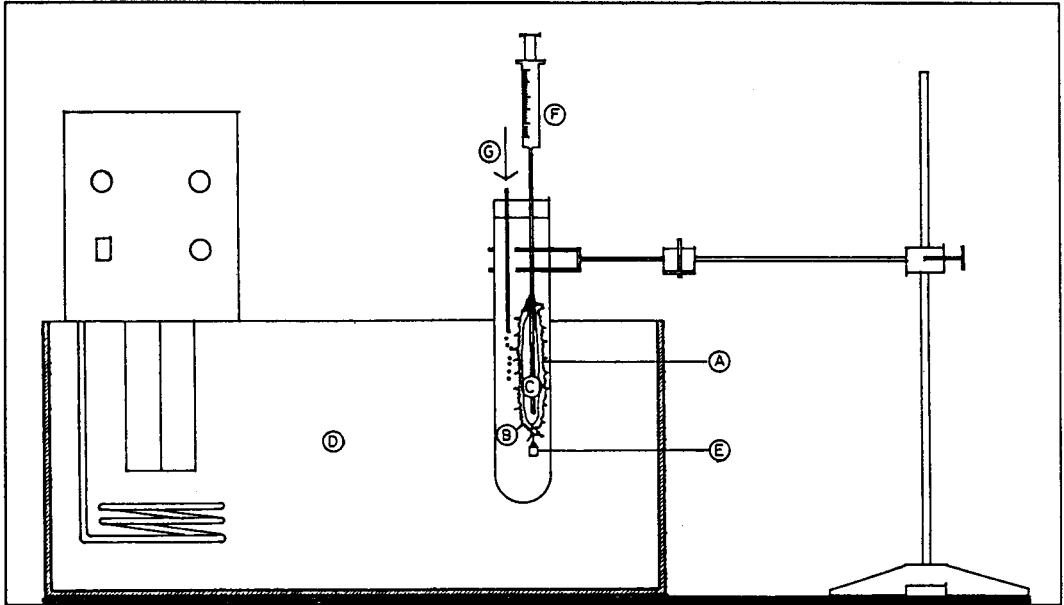
### ***Modelo del intestino evertido de rata***

Se emplean ratas Sprage Dowley de  $200 \pm 50$  g de peso. Las mismas son anestesiadas con éter etílico y luego de realizar una incisión abdominal se aíslan 2 trozos de intestino de 12 cm de longitud correspondientes a la zona del yeyuno, habiéndose descartado previamente los 10 cm próximos al píloro.

Los trozos intestinales aislados son lavados con solución Krebs de pH 7,4 termostatizada a 37 °C, cuidando de no provocar el desprendimiento del tejido mucosal. El trozo de órgano es evertido con ayuda de una varilla de vidrio y, con el objeto de lograr que adopte la posición vertical en el dispositivo experimental (diseñado para seguir la aparición de ranitidina en el sitio serosal), se liga uno de los extremos a una pesa de 5 g. El compartimiento mucosal contiene 150 ml de una solución de ranitidina (0,5 mg/ml), en solución Krebs de pH 6. El preparado es mantenido a 37 °C bajo burbujeo de gas carbónico, tal como se muestra en la figura 1. En el interior del trozo intestinal (sitio serosal) se aloja 1 ml de solución Krebs de pH 7,4 y a cada tiempo de muestreo se extrae todo el volumen, se enjuaga el interior con 1 ml de la misma solución, se reúnen ambos volúmenes y finalmente se lleva a 5 ml para su posterior cuantificación; a continuación se coloca en el compartimiento serosal 1 ml de solución Krebs "fresca" para el análisis del siguiente tiempo. La experiencia se realiza durante 95 minutos y las muestras se extraen a intervalos de 10 minutos, comenzando a utilizar esta frecuencia después de los 15 minutos de colocado el órgano en el dispositivo.

### ***Método analítico***

Los trozos intestinales aislados y empleados en el modelo descrito liberan sustancias que absorben en la zona del ultravioleta, interfiriendo en la medición de la absorbancia de la ranitidina. Utilizando el método de 2 longitudes de onda, la diferencia de las absorbancias cancela la señal parásita y el valor medio es función de la concentración de ranitidina. Los volúmenes de las extracciones y de los lavados correspondientes a cada tiempo de muestreo se reúnen, llevando el volumen a 5 ml con solución Krebs de pH 7,4; se filtra cada una de las muestras a través de papel de filtro de poro fino y se leen las absorbancias a 330 nm y 340 nm. Mediante una curva de calibración se estima la concentración de ranitidina para calcular la cantidad de droga absorbida a cada tiempo.



**Figura 1.** Diagrama del equipo utilizado en el modelo de absorción *in vitro*. Intestino evertido.

### ***Incidencia del ayuno y del ión potasio***

En el estudio de la incidencia del ayuno se utilizaron dos bloques de cuatro ratas cada uno, privadas de alimento durante 18 horas antes de ser sacrificadas para preparar el modelo experimental, mientras que solamente se emplea un bloque de cuatro ratas liberadas a una dieta a voluntad.

En el análisis del ión potasio se emplea un solo bloque de seis ratas, destinándose uno de los dos trozos del órgano aislado como control, incubado en solución Krebs pH 6; con el restante segmento intestinal se sigue la cinética de absorción de ranitidina utilizando una solución Krebs de pH 6 modificada, donde el ión sodio es reemplazado equimolecularmente por el ión potasio. En este estudio los segmentos intestinales proximales y distales se destinan en forma alternada para el ensayo control y para el estudio del efecto del ión potasio.

### ***Tratamiento estadístico de los datos***

En cada experimento se calcula la ecuación de regresión y el coeficiente de correlación de la cantidad acumulativa en función del tiempo. El coeficiente de regresión tomado como velocidad de absorción es el valor que resulta de cada ensayo. Aplicando el análisis de varianza se compara el parámetro estimado en las distintas circunstancias experimentales.

## **RESULTADOS**

En la tabla 1 se expresan los valores de la cantidad acumulativa de ranitidina en función del tiempo, obtenidos con los dos bloques ensayados para la condición de ayuno. Con cada una de las 16 experiencias se estima la ecuación de re-

BLOQUE 1								
tiempo	Exp. 1		Exp. 2		Exp. 3		Exp. 4	
	p.P	p.D	p.P	p.D	p.P	p.D	p.P	p.D
15	12.20	23.85	20.70	42.10	15.70	56.50	28.50	27.60
25	32.6	55.55	46.75	83.60	37.70	100.15	59.37	58.30
35	63.05	94.80	67.15	114.05	60.70	136.65	89.27	88.50
45	114.25	145.80	87.85	175.05	86.75	169.95	129.94	127.97
55	184.65	206.15	111.40	217.80	115.60	207.00	173.66	172.66
65	268.60	264.25	134.95	252.35	144.20	27.36	222.78	221.68
75	368.65	315.76	161.95	293.20	173.70	321.35	272.40	262.40
85	485.05	364.75	189.25	367.00	204.45	365.65	327.70	317.70
95	608.05	437.70	218.10	429.90	239.95	447.35	396.80	386.80

BLOQUE 2								
tiempo	Exp. 1		Exp. 2		Exp. 3		Exp. 4	
	p.P	p.D	p.P	p.D	p.P	p.D	p.P	p.D
15	27.65	28.90	20.10	11.00	13.80	49.00	8.75	21.35
25	51.50	53.40	56.85	32.35	35.80	77.60	31.35	55.95
35	89.20	93.95	96.45	61.25	69.10	103.95	58.65	100.90
45	125.70	131.35	149.95	94.85	109.30	130.00	87.55	144.25
55	164.95	205.85	200.95	132.25	152.95	155.50	124.05	199.25
65	203.95	274.35	251.95	175.30	198.50	185.35	163.65	261.15
75	243.85	346.35	388.95	215.80	240.30	230.60	211.75	322.15
85	286.25	439.35	460.95	265.75	299.40	274.60	257.95	384.05
95	354.45	510.85	531.45	312.25	358.15	306.10	302.90	452.90

**Tabla 1.** Cantidad acumulativa de ranitidina transferida en condición de ayuno (Bloques 1 y 2). p.P: porción proximal del intestino; p.D: porción distal del intestino.

gresión. Los coeficientes de regresión, considerados como velocidad de absorción, son ordenados en cuatro grupos como trozos proximal y distal para cada uno de los 2 bloques. El análisis de varianza arrojó un valor de F experimental (0,013) menor que el F tabulado (3,49), sugiriendo que no existen diferencias significativas en la transferencia de la ranitidina medida con los trozos proximales y distales, como tampoco entre los bloques de ratas utilizados.

tiempo	Exp. 1		Exp. 2		Exp. 3		Exp. 4	
	p.P	p.D	p.P	p.D	p.P	p.D	p.P	p.D
15	29.50	23.85	16.60	23.85	21.00	17.25	19.50	29.20
25	49.25	48.65	41.40	62.15	48.30	62.50	42.40	65.30
35	85.05	82.25	84.75	96.40	81.60	86.65	71.00	102.70
45	140.05	119.65	143.20	129.40	110.20	131.25	104.30	151.40
55	216.05	169.30	222.70	165.50	141.90	179.30	151.45	234.70
65	301.25	202.25	296.23	206.00	180.20	229.25	201.70	322.20
75	412.75	250.00	387.70	245.90	221.70	264.85	262.35	408.20
85	521.75	293.35	488.70	285.80	264.75	333.60	334.35	507.70
95	625.75	345.80	583.20	333.85	309.70	393.60	406.35	622.20

**Tabla 2.** Cantidad acumulativa de ranitidina transferida en condición de no ayuno. p.P: porción proximal del intestino; p.D: porción distal del intestino.

tiempo	Exp. 1		Exp.2		Exp.3		Exp.4		Exp.5		Exp.6	
	Na	K	Na	K	Na	K	Na	K	Na	K	Na	K
15	17	36	33	23	15	29	10	15	18	22	30	28
25	37	84	64	52	30	51	24	29	46	54	64	62
35	61	126	114	85	43	77	40	48	71	75	97	97
45	83	182	161	120	61	111	59	64	98	108	129	133
55	115	220	154	84	142	82	82	79	129	145	162	176
65	157	330	285	186	112	180	106	94	158	182	197	226
75	206	400	354	225	138	226	138	142	194	227	230	274
85	247	465	420	267	170	263	171	137	236	280	263	327
95	300	530	490	310	211	305	208	166	279	339	298	379

**Tabla 3.** Cantidad acumulativa de ranitidina transferida. Efecto del ión potasio. Na: solución Krebs normal; K: solución Krebs-potasio.

En la tabla 2 se ordenan los valores de la cantidad acumulativa de ranitidina en función del tiempo, obtenidos con los 4 animales que componen el bloque destinado a estudiar la incidencia del factor ayuno. Con cada una de las 8 experiencias se estima el coeficiente de regresión. Se ordenan 2 grupos, trozo proximal y trozo distal y son cotejados mediante el análisis de varianza, no arrojando diferencias significativas entre los distintos trozos ( $F_{exp} = 0,30$ ;  $F_{tabulado} = 6,65$ ).

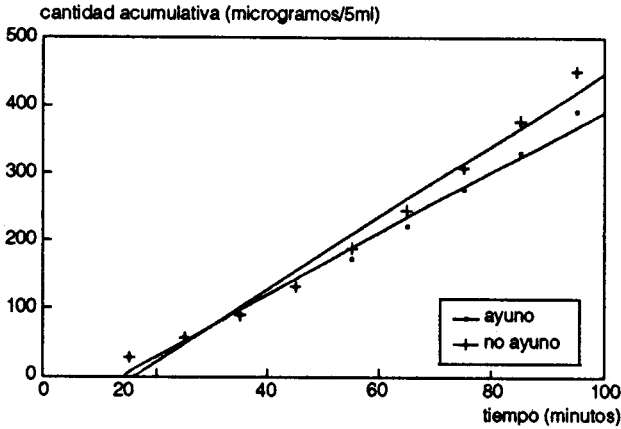


Figura 2. Cantidad transferida de Ranitidina en condiciones de ayuno y de alimentación normal.

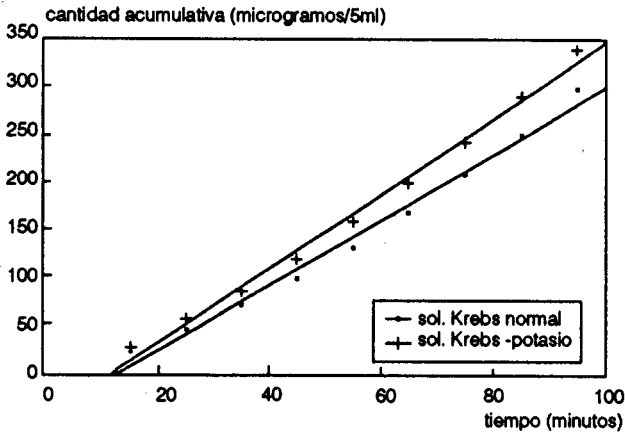


Figura 3. Cantidad transferida de Ranitidina. Efecto del ión potasio

La aplicación del análisis de varianza para la condición de animales ayunados y animales sometidos a una dieta a voluntad indica que no existen diferencias significativas entre los tratamientos, siendo el  $F_{exp} (2,09)$  menor que el  $F_{tabulado}$ .

En la figura 2 se representan las cantidades acumulativas promedio de ranitidina en función del tiempo, logradas con trozos proximales y distales, tanto para la condición de ayuno como para la condición de dieta a voluntad.

En la tabla 3 se muestran los valores logrados en el estudio de la incidencia del ión potasio en el transporte de ranitidina igual que en los casos anteriores, no se observan diferencias significativas entre los experimentos llevados a cabo con solución Krebs normal y solución Krebs-potasio. En la figura 3 se representan las cantidades acumulativas de ranitidina en función del tiempo obtenidos en el estudio de la incidencia del ión potasio.

## CONCLUSIONES

El análisis precedente nos permite establecer que

- a) la transferencia de ranitidina se independiza tanto del trozo intestinal empleado como de las crías de animales utilizadas
- b) el transporte de la droga no se ve influenciado por el factor ayuno
- c) el transporte de ranitidina parece no estar asociada a los canales vinculados al transporte del ión sodio.

**AGRADECIMIENTOS.** Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires y a Cofarquil por financiar en parte el presente trabajo; al Laboratorio de Botánica Aplicada por facilitarnos el uso del Espectrofotómetro Beckman M26 y a Laboratorios Bagó, planta City Bell, por el suministro de los animales experimentales utilizados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Grant, S.M., H.D. Langty y R.N. Brogden (1986). *Drugs*, **37**: 801-70
2. Dawson, J., D.A. Richards y R. Sables (1983) *J. Clin. Hosp. Pharm.* **8**: 1-13
3. Turner, R.H., S.M. Chandrakant y L. Benet (1970) *J. Pharm. Sci.* **59**: 590-3
4. Carelli, V., G. Di Colo y E. Nanipieri (1980) *Il Fàrmaco*, **36**: 166-80
5. Lovering, E.G. y D.B. Black (1974) *J. Pharm. Sci.* **63**: 671-5
6. Nuñez Vergara, L., G. Domoso, A. Roman y J.A. Squella (1988) *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* **19**: 505-12
7. Chowhan, Z.T. y A.A. Amaro (1977) *J. Pharm. Sci.*, **66**: 1249-53
8. Marano, C.G.; M.I. Reinoso y P. Lufrano (1991) *Acta Farm. Bonaerense* **10**: 37-48