

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 69-78, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 69-78, 1989

Ranitidin Hidroklorür'ün Enjektabl Şeklinin Stabilitesi Üzerine Bir Çalışma (*)

Fusun ACARTÜRK (**)

Özet: Peptik ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılan Ranitidin Hidroklorür'ün enjektabl şeklinin stabilitesi uzun süreli ve hızlandırılmış testlerde incelendi. Uzun süreli testler 22°C ve 37°C, hızlandırılmış testler, 50, 60, 70 ve 80°C'de gerçekleştirildi. Elde edilen verilere göre bozunma hız sabitleri ve t_{90} süreleri hesaplandı ve iki farklı stabilite testi sonucu karşılaştırıldı.

A STUDY ON THE STABILITY OF INJECTABLE RANITIDINE HYDROCHLORIDE

Summary: The stability of injectable Ranitidine Hydrochloride which is widely used in the treatment of peptic ulcer was studied by long term and accelerated stability tests. Long-term and accelerated stability tests were performed at 22, 37°C and at 50, 60, 70, 80°C respectively. According to the obtained results, the degradation constants and expiration dates were calculated and the results of the two different stability tests were compared.

Keywords: Ranitidine Hydrochloride, Long-term stability test, Accelerated stability test.

Başvuru Tarihi: 10.3.1988

Kabul Tarihi: 5.10.1988

(*) Bu çalışmanın bir kısmı 47th. International Congress of Pharmaceutical Science, Amsterdam, 1987'de sunulmuştur.

(**) FAKO İlaçları, A.Ş. Levent-İstanbul.

GİRİŞ

Ranitidin hidroklorür, peptik ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılan, N-(2-(5-dimetilaminometil furfurlitio)etil)-N'-metil-2-nitro-1, 1-etan diammin yapısında, güçlü bir Histamin H₂ reseptör antagonisti olan bir maddedir. (1-3)

Tedavide tablet şeklinde oral olarak ve parenteral olarak uygulandığını görmekteyiz.

Ranitidin hidroklorür'ün stabilitesi ile ilgili yayınlanmış yeterli bir çalışma olmamakla birlikte tablet şeklinin 4, 20, 30, 37 ve 45 °C'de 1 yıl süreyle aktivitesini hemen hiç kaybetmediği, enjeksiyonluk şeklinin ise sadece hızlandırılmış stabilite testi verilerine göre 30 °C'de 18 ay, 25°C'de 36 ay stabil olduğu bilinmektedir. (4) Ayrıca enjeksiyonluk şeklinin % 0.9'luk NaCl çözeltisi, Dekstroz ve Sodyum bikarbonat çözeltisi gibi infüzyon çözeltileri içindeki stabilitesi de incelenmiş ve bu çözeltilerle geçimli olmakla birlikte, farmasötik açıdan, 24 saat karıştırılmış çözeltinin kullanılması önerilmektedir. (4-6)

Dekstroz ve sodyum klorür çözeltileri içerisinde, PVC'den yapılmış torbalarla muhafaza edildiğinde dondurulmuş halde, konsantrasyona bağlı olarak uzun süre stabil kaldığı bildirilmiştir. (7)

Bu çalışmanın amacı Ranitidin Hidroklorür'ün enjeksiyonluk çözeltisinin stabilitesinin uzun süreli ve hızlandırılmış testlerle incelenmesi ve hızlandırılmış test sonuçlarının, preparatın stabilitesinin tahmininde bize ne ölçüde ışık tutabileceğinin ir-

delenmesidir. Ayrıca enjektabl şeklinin pH = 4.5, 6.5, 7.4 ve 8 tamponları içindeki stabilitesi de hızlandırılmış testlerle araştırılmış ve en dayanıklı olduğu pH saptanmıştır.

Materyal ve Yöntem

Deneylerde Ranitidin hidroklorür'ün enjektabl kullanılmak üzere suyla hazırlanmış preparatının iki farklı serisi kullanıldı. Kullanılan bütün diğer maddeler reaktif saflığında idi.

Test ortamı: Uzun süreli testlerde numuneler 22 °C % 60 R.H. ve 37 °C % 60 ortamlarını sağlayan iklim dolaplarında (Heraus-Vötsch VTRK) bekletildi. Hızlandırılmış testler 50°, 60°, 70° ve 80°'lik sirkülasyonlu etüvlerde gerçekleştirildi. Belirli zaman aralıklarıyla alınan numunelerde Ranitidin HCl miktarı spektrofotometrik olarak tayin edildi (8). Tayin yönteminin seçiciliğinden emin olmak için bozulmuş bir numunenin miktar tayini HPLC (6) ve spektrofotometrik yöntemle tayin edilip, karşılaştırıldı. Aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadığı için deneylere spektrofotometrik olarak devam edildi.

Farklı pH'lardaki tampon çözeltiler (4.5, 6.5, 7.4 ve 8) Teorell-Stenhagen Sitrat-fosfat-borat tamponu kullanılarak hazırlandı (9). Çözeltilerin iyonik kuvvetli $\mu = 0.5$ 'e ayarlandı. Enjektabl çözelti bu tampon çözeltilere katılarak belirli konsantrasyonlarda stok çözeltiler hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 5'er ml, cam flakonlara aktarılarak ağızları azot akımı altında kapatıldı. Bu çözeltilerde yine

yukarıda belirtilen sıcaklıklardaki etüvlerde bekletildi.

Tartışma ve Sonuç

Ranitidin hidroklorür'ün enjektabl şeklinin uzun süreli ve hızlandırılmış test sonuçlarının 0 derece ve 1. derece kinetiklerine olan uyumu incelendi ve determinasyon katsayıları

karşılaştırılarak 1. derece kinetiğinin daha iyi uyum sağladığı sonucuna varıldı. Uzun süreli ve hızlandırılmış testler için zamana karşı % kalan madde miktarlarının 1. derece kinetiğine göre grafiğe aktarımları Şekil 1 ve 2'de ve en küçük kareler yöntemine göre hesaplanan doğru denklemleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo I: Altı farklı sıcaklık için en küçük kareler yöntemine göre elde edilen doğruların parametreleri

T°C	Eğim ± G.S.	Kes.	r ²	k (gün ⁻¹)
22	- 0.0000244 ± 1.7x10 ⁻⁶	2.00	0.992	0.0000562
37	- 0.0000778 ± 1.80x10 ⁻⁵	2.00	0.920	0.000179
50	- 0.00105 ± 1.80x10 ⁻⁴	2.00	0.935	0.00242
60	- 0.00216 ± 1.12x10 ⁻⁴	1.999	0.993	0.00497
70	- 0.00986 ± 6.12x10 ⁻⁴	2.00	0.989	0.0227
80	- 0.0231 ± 1.49x10 ⁻³	1.991	0.957	0.0532

G.S.: Güvenirlik sınırları (Eğilim standart hatası $t_{0,05}$)

Kes.: Kesişim değeri

r² : Determinasyon katsayısı

k : Bozunma hız sabiti

Elde edilen doğruların eğilimleri Eğim = $-k/2.303$ eşitliğinde kullanılarak bozunma hız sabiteleri (k) hesaplandı. Hızlandırılmış test sonuçlarından hesaplanan bozunma hız sabiteleri kullanılarak

$$\log K = \frac{E_a}{2.303 R} \frac{1}{T} - \log S$$

K= bozunma hız sabiti

E= Aktivasyon enerjisi

R= Gaz sabiti

T= Sıcaklık

S= Frekans faktörü

denklemine göre log K'ya karşı 1/T grafiği çizildi, (Şekil 3) ve $\log K = 13.9 + 5.35 / T \cdot 10^3$ ($r^2 = 0.978$) doğrusu elde edildi. Bu doğrunun ekstrapolasyonu ile 22 ve 37 °C için hesaplanan bozunma hız sabitleri, t_{90} süreleri ve uzun süreli test sonuçlarından elde edilen değerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo II: Ranitidin HCl'nin uzun süreli testlere ve Arrhenius denklemine göre hesaplanan bozunma hız sabitleri ve t_{90} süreleri

T°C	Uzun Süreli Testlere Göre		Arrhenius Denkleminin Ekstrapolasyonu ile	
	k (gün ⁻¹)	t_{90} (gün)	k (gün ⁻¹)	t_{90} (gün)
22	0.0000562	1875 (63 ay)	0.0000571	1845 (62 ay)
37	0.000179	588 (19 ay)	0.000429	246 (8 ay)

Tablodan da görüldüğü gibi uzun süreli testlere ve Arrhenius denklemine göre hesaplanan bozunma hız sabitleri karşılaştırılırsa 22 °C için sonuçların yakın olduğu görülmektedir. 37°C için elde edilen sonuçlar ise birbirinden farklıdır.

37°C için elde edilen regresyon doğrusunun r^2 değerinin düşük olmasını (Tablo 1) bu sonucu yarattığı kanısındayız.

Farklı pH'larda yapılan hızlandırılmış test sonuçlarının 1. derece kinetiğine göre grafiğe aktarımları Şekil 4'de ve en küçük kareler yöntemine göre hesaplanan doğru denklemleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Her sıcaklık için elde edilen doğruların eğilimleri, değişik pH'lardaki bozunma hız sabitini, k (saat⁻¹) vermektedir. Dört farklı pH için Arrhenius denklemi kullanılarak hesaplanan regresyon doğrularının parametreleri ve hesaplanan aktivasyon enerjileri Tablo 4'de gösterilmiştir. Arrhenius denkleminin ekstrapolasyonu ile 4, 22, 37 °C için hesaplanan bozunma hız sabitleri ve t_{90} süreleri de

Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablolardan da görüldüğü gibi Ranitidin HCl'in tampon çözeltiler içindeki dayanıklılığı çok fazladır.

% 10 aktivite kaybı için hesaplanan t_{90} süreleri çok uzun gözükmemektedir. Literatürde dondurulmuş halde dekstroz ve NaCl çözeltileri içerisinde 100 günde aktivitesinin % 99'a indiği gösterilmiştir (6). Bizim kullandığımız çözeltilerin tampon olduğunu gözönünde bulundurarak bulduğumuz sonuçların normal olduğunu düşünmekteyiz. Buna göre en fazla pH= 6.5 ve 7.4'de dayanıklı olduğu ve 3 sıcaklıkta da aktivitesini uzun bir süre koruduğu görülmektedir.

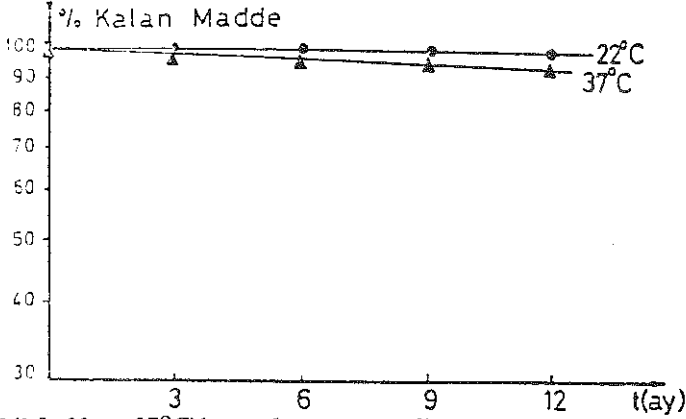
Sonuç olarak Ranitidin hidroklorürün uzun süreli ve hızlandırılmış test sonuçlarına göre 22°C için hesaplanan bozunma hız sabitlerini ve t_{90} sürelerinin birbirine yakın olduğu ve hızlandırılmış test sonuçlarından doğru yorum yapabileceğimizin mümkün olduğu, ayrıca preparatın başka enjeksiyonluk çözeltilerle karıştırıldığı takdirde en fazla pH = 6.5 ve 7.4'de

Tablo III: Farklı pH'larda 4 farklı sıcaklık için 1. derece kinetiğine göre elde edilen regresyon doğrularının parametreleri

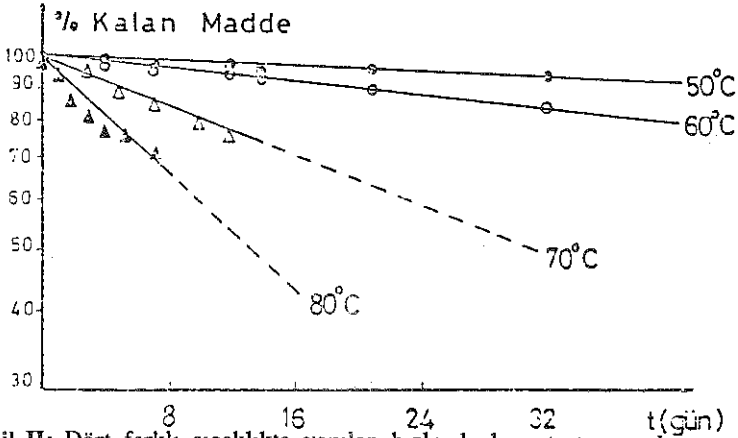
pH	T°C	Eğim ± G.S.	Kes.	r ²
4.5	50	- 0.000282 ± 5.86x10 ⁻⁵	1.997	0.964
	60	- 0.000366 ± 4.43x10 ⁻⁵	1.997	0.966
	70	- 0.000903 ± 1.18x10 ⁻⁴	1.997	0.960
	80	- 0.00148 ± 8.86x10 ⁻⁵	1.997	0.991
6.5	50	- 0.000146 ± 3.27x10 ⁻⁵	1.997	0.945
	60	- 0.000738 ± 1.69x10 ⁻⁴	2.00	0.948
	70	- 0.000964 ± 1.65x10 ⁻⁴	2.00	0.970
	80	- 0.00136 ± 1.42x10 ⁻⁴	2.00	0.988
7.4	50	- 0.000193 ± 3.52x10 ⁻⁵	1.997	0.953
	60	- 0.000424 ± 7.21x10 ⁻⁵	1.997	0.976
	70	- 0.000543 ± 5.34x10 ⁻⁵	1.997	0.967
	80	- 0.00167 ± 3.35x10 ⁻⁴	2.00	0.955
8.0	50	- 0.000324 ± 3.19x10 ⁻⁵	1.997	0.990
	60	- 0.000390 ± 8.95x10 ⁻⁵	1.997	0.971
	70	- 0.000847 ± 4.30x10 ⁻⁴	1.997	0.899
	80	- 0.00125 ± 4.41x10 ⁻⁵	1.997	0.999

Tablo IV: Arrhenius denkleminin parametreleri

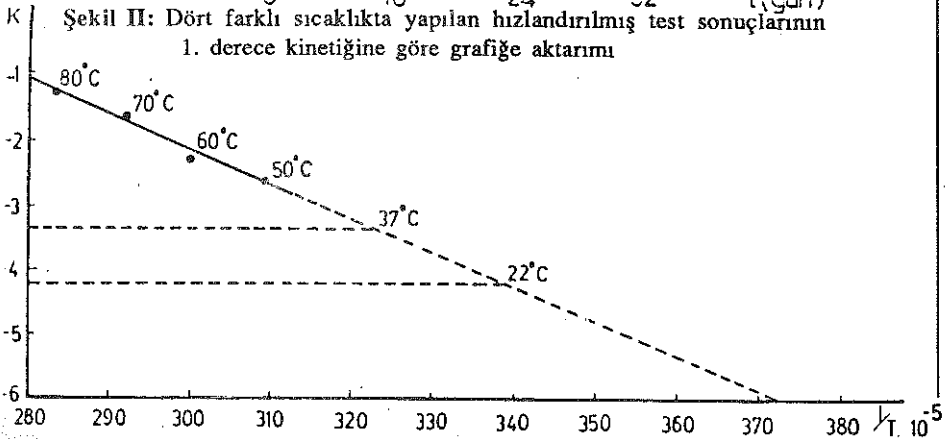
pH	Regresyon Doğrusu	Determinasyon katsayısı (r ²)	Aktivasyon enerjisi (KCal/mol)	Frekans Faktörü
4.5	log K = 5.72-2.895 1/T 10 ³	0.956	13.2	524807
6.5	log K = 7.49-3.490 1/T 10 ³	0.845	16.0	3.09X10 ⁷
7.4	log K = 6.91-3.318 1/T 10 ³	0.940	15.2	8.13X10 ⁶
8	log K = 4.19-2.38 1/T 10 ³	0.947	10.9	15488



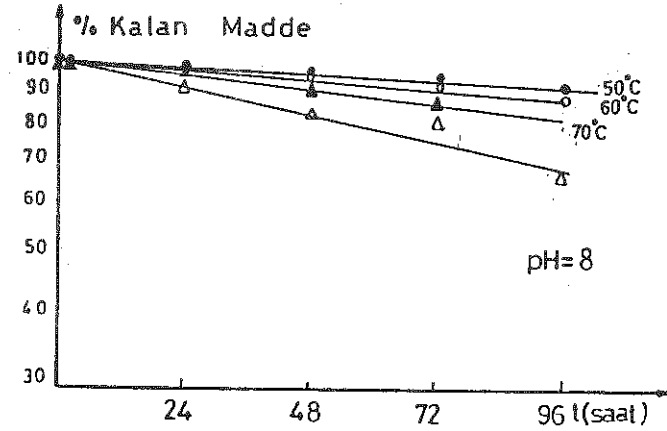
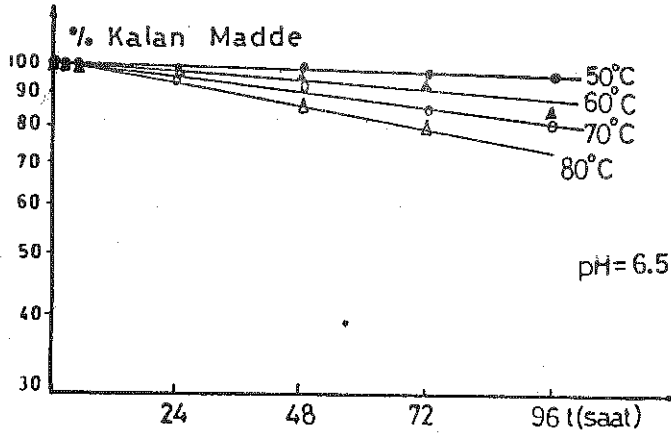
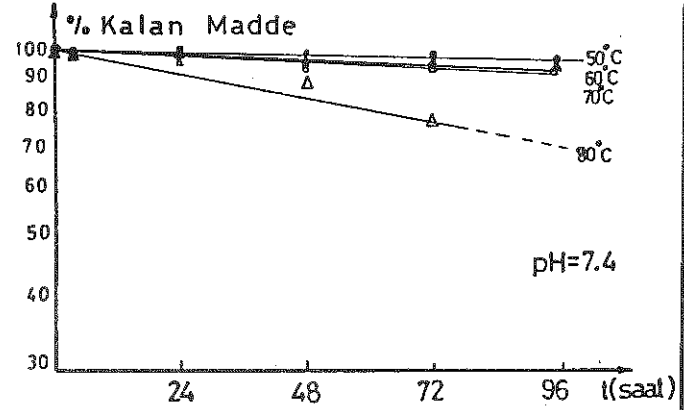
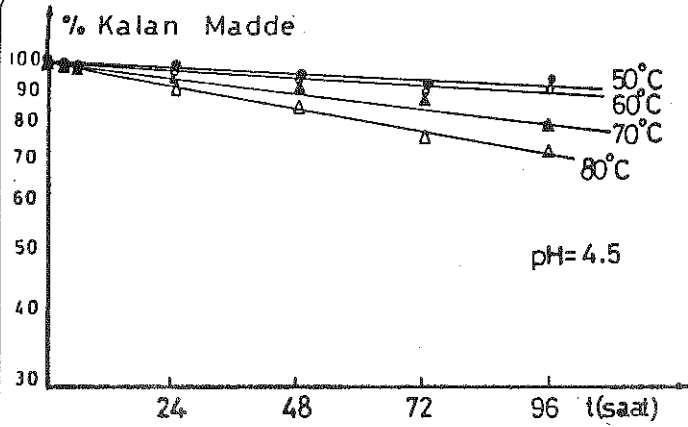
Şekil I: 22 ve 37°C'de yapılan uzun süreli test sonuçlarının 1. derece kinetiğine göre grafiğe aktarımı



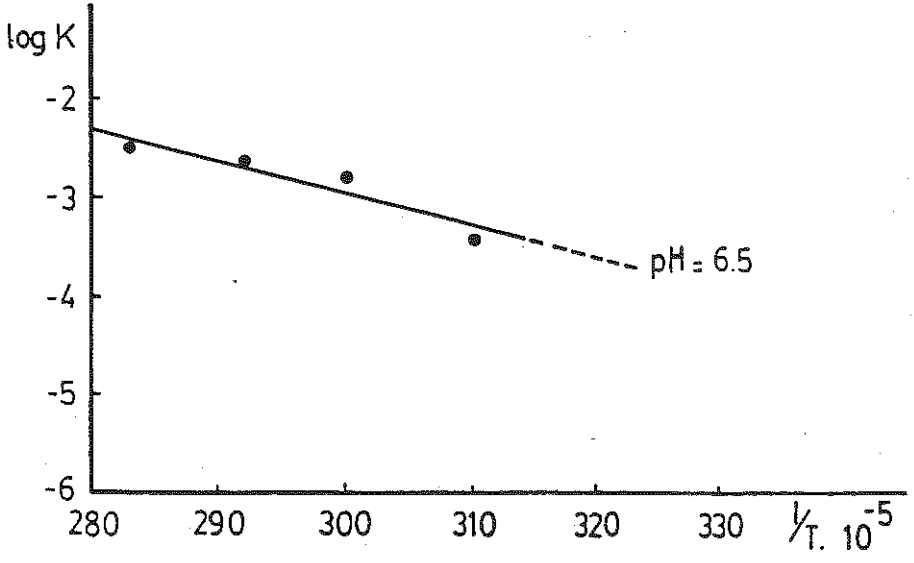
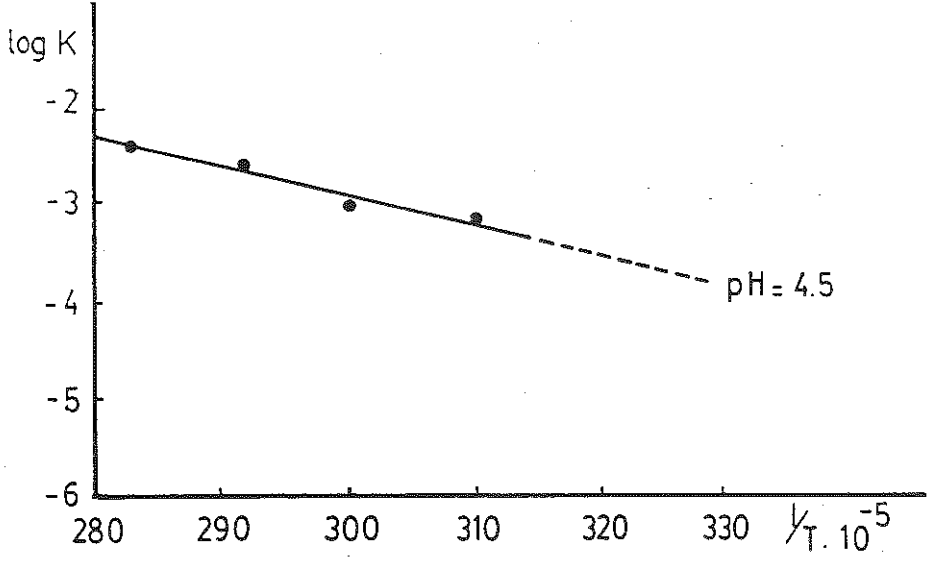
Şekil II: Dört farklı sıcaklıkta yapılan hızlandırılmış test sonuçlarının 1. derece kinetiğine göre grafiğe aktarımı



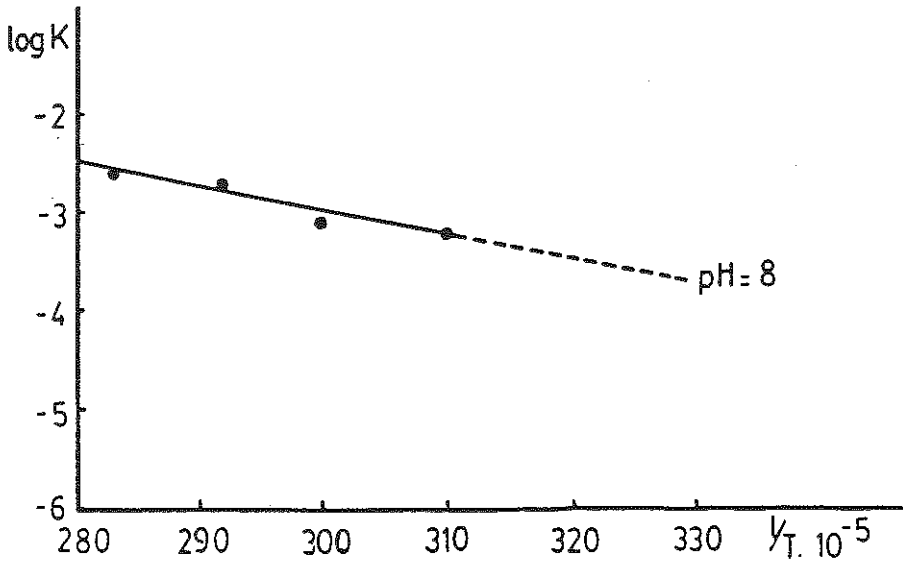
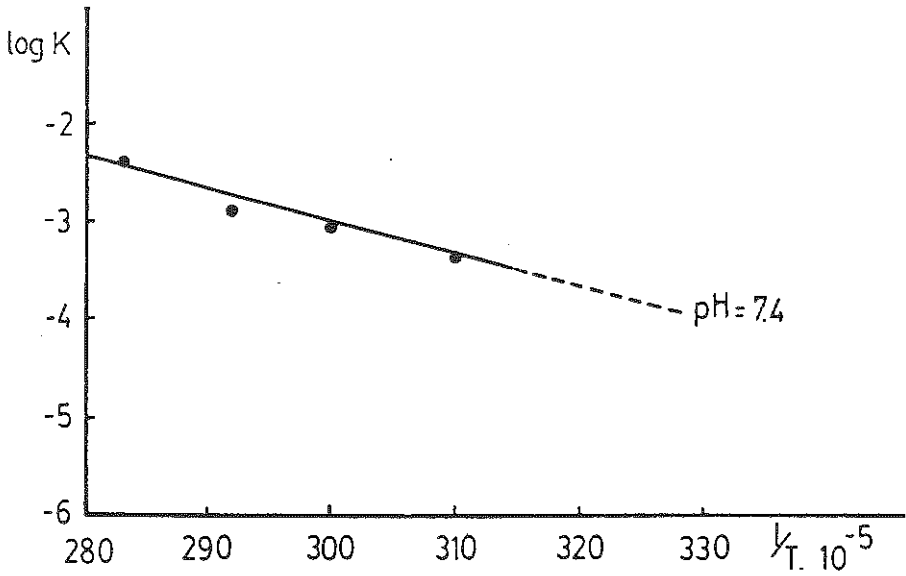
Şekil III: Dört farklı sıcaklık için elde edilen verilerin Arrhenius denkleminde grafiğe aktarımı



Şekil IV: Dört farklı pH'da yapılan hızlandırılmış test sonuçlarının 1. derece kinetiğine göre grafiğe aktarımı



Şekil V: Dört farklı pH için elde edilen verilerin Arrhenius denklemine göre grafiğe aktarımı



dayanıklı olduğu görülmüştür.

yazımında yardımcı olan Sayın Ecz. Nesrin Dinçmen'e teşekkür ederim

Teşekkür: Makalenin daktilo

Tablo V: Arrhenius denkleminin ekstrapolasyonu ile elde edilen parametreler

pH	T (°C)	K (gün ⁻¹)	t _{1/2} (gün)	t _{90%} (gün)
4.5	4	4.46.10 ⁻⁴	1552	235
	22	1.94.10 ⁻³	357	54
	37	5.81.10 ⁻³	119	18
6.5	4	1.85.10 ⁻⁴	3750	569
	22	1.09.10 ⁻³	637	96
	37	4.06.10 ⁻³	171	26
7.4	4	2.04.10 ⁻⁴	3397	517
	22	1.10.10 ⁻³	632	96
	37	3.84.10 ⁻³	180	27
8	4	9.58.10 ⁻⁴	723	110
	22	3.2.10 ⁻³	216	33
	37	7.87.10 ⁻³	88	14

KAYNAKLAR

1. Brogden, R.N., Carmine, A.A., Heel, R.C., Speight, T.M., Avary, G.S., "Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases" *Drugs*, 24, 267-303 (1982).

2. Gagarella, T.S., Baumen, J.H. "Ranitidine hydrochloride", *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 17, 873-885 (1983).

3. Hohnjec, M., Kuftinecs, J., Malnar, M., Skreblin, M., Kajfez, F., Nagl, A., Blazevic, N., "Ranitidine", Florey, K., (Ed.), *Analytical Profiles of Drug substances*, Vol. 15, P. 533, Academic Press, Inc., (1986).

4. Padfield, J.M., Winterborn, I.K., Clough, D., Rue, P.J., "Pharmaceutical Development of Zantac Tablets and Injection", Misiewicz, J.J. (ed.), Wormsley, K.G. (ed.), *The Clinical Use of Ranitidine*, The Medicine Pub-

lishing Foundation, Oxford, 1982.

5. Walker, S., Bayliff, C.D., "Stability of Ranitidine hydrochloride and in total parenteral nutrient solution", *Am. J. Hosp. Pharm.* 42, 590-592 (1985).

6. Bullock, L., Parks, R.B., Lampasona, V., Mullins, R.I., "Stability of Ranitidine hydrochloride and amino acids in parenteral nutrient solutions" *Am. J. Hosp. Pharm.*, 42, 2683-2687 (1985).

7. Lampasona, V., Mullins, R.E., Parks, R.B., "Stability of Ranitidine admixtures frozen and refrigerated in minibags", *Am. J. Hosp. Pharm.*, 43, 921-925 (1986).

8. Hohnjec, M., Rendic S., Kolbah, T., Kajfez, F., "Physical and spectroscopic data of Ranitidine", *Acta Pharm. Jugosl.*, 31, 131-142 (1981).

9. Documenta Geigy, 1973.