

ความคงตัวทางเคมีของสารละลาย รานิติดีน ไฮโดรคลอไรด์



นางสาว กนกวรรณ เตียงธวัช

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-285-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

239

**CHEMICAL STABILITY OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE
SOLUTION**

MISS KANOKWAN THIENGTHAWAT

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-285-5

I16843319

Thesis Title Chemical Stability of Ranitidine HCl Solution
By Miss Kanokwan Thiengthawat
Department Pharmacy
Thesis Advisor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University
in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Santi Thoongsuwan

.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

Prapapuck Silapachote Chairman

.....Chairman
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc. in Pharm.)

Panida Vayumhasuwan Thesis Advisor

.....Thesis Advisor
(Panida Vayumhasuwan, Ph .D.)

Chamnan Patarapanich Member

.....Member
(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

Suchada Prasertwittayakarn Member

.....Member
(Associate Professor Suchada Prasertwittayakarn, M.Sc. in Pharm.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

กนกวรรณ เตียงธวัช : ความคงตัวของเคมีของสารละลายรานิติดีนไฮโดรคลอไรด์
(Chemical stability of ranitidine HCl solution) อาจารย์ที่ปรึกษา ;
อ.ดร.พนิดา วัยมธุวรรณ, 182 หน้า. ISBN 974-631-285-5

การตรวจสอบความคงตัวของเคมีของ รานิติดีน ไฮโดรคลอไรด์ ในสารละลายบัฟเฟอร์ ฟอสเฟต ทำที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส จลนศาสตร์การสลายตัวทำโดยวิธีประเมินจากกราฟ พบว่าเป็นปฏิกิริยาลำดับสองแฝง และพีเอช-เรต โปรไฟล์ชี้ให้เห็นว่าไม่มีการเร่งด้วยกรดและด่างอย่างเจาะจง มีการเร่งปฏิกิริยาด้วยกรดทั่วไปโดยไดไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออน การเร่งปฏิกิริยาด้วยด่างทั่วไปโดยฟอสเฟตไอออนมีความเป็นไปได้ ค่าพีเอชสุดท้ายของสารละลายบัฟเฟอร์ที่มียาอยู่เปลี่ยนไปดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายตัวน่าจะสามารรถเปลี่ยนค่าพีเอชได้ ผลของไอออนิกสเตรงท์ (ionic strength) ชี้ให้เห็นว่าปฏิกิริยาที่เป็นไปได้ที่พีเอช 5 คือปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลที่มีประจุเหมือนกันสองโมเลกุล ในสารละลายที่มีพีเอช 12 อย่างน้อยมีสารตั้งต้น 1 ชนิดที่ไม่มีประจุ อัตราการสลายตัวของรานิติดีนไฮโดรคลอไรด์เพิ่มขึ้นเมื่อค่าคงที่ไดอิเล็กตริก (dielectric constant) ลดลง ปฏิกิริยาที่เป็นไปได้คือปฏิกิริยาระหว่างรานิติดีน ไฮโดรคลอไรด์ที่ไม่มีประจุกับเมทานอล



ภาควิชา.....เคมี.....
สาขาวิชา.....เคมี.....
ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม.....

C675085 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: STABILITY / RANITIDINE HCl / pH-RATE PROFILE

KANOKWAN THIENGTHAWAT : CHEMICAL STABILITY OF RANITIDINE HCl SOLUTION. THESIS ADVISOR : PANIDA VAYUMHASUWAN, Ph. D. 182 pp. ISBN974-631-285-5

The chemical stability of ranitidine HCl in phosphate buffer solution was investigated at 70°C. The degradation kinetics determined by a graphic method were shown to be pseudo second-order. A pH-rate profile indicated that there were no specific acid-base catalyses. A general acid catalysis by dihydrogen phosphate ion was concluded. A general base catalysis by phosphate ion was possible. Since pH values of buffer solutions containing the drug had changed, therefore a degradation product should be capable of changing the pH values. The results of ionic strength effect indicated a possible reaction between two molecules of like charges at pH 5. In pH 12 solution, at least one of the reactant was a neutral molecule. Degradation rates of ranitidine HCl increased with decreasing dielectric constant values. A possible reaction between a neutral ranitidine HCl and methanol was assumed.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา.....2557.....

ลายมือชื่อนิสิต.....กนกวรรณ ธีงธวัช.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....พ.น. ว.ม. -.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis would have never been succeeded without the assistance of several people. For their suggestions, helps and supports I will always be grateful.

Dr. Panida Vayumhasuwan, my advisor has freely given her time and effort to assist me throughout this study. Her invaluable advice, continuing guidance, patience, kindness, encouragement and understanding are also deeply appreciated. Surely, without her help this thesis would have never become a reality. Words can not express my gratitude for the contribution she has made.

My grateful appreciation is expressed to Glaxo, Co. Ltd. for the gift of Ranitidine HCl.

This investigation was supported in part by a grant forms the Graduate School, Department of Pharmacy and Government Fund through Chulalongkorn University, to which I am extremely grateful.

I would be remissed if I did not thank all facilities in Department of Pharmacy and all friends for their assistance and encouragement. Their friendships were continued source of strength of me.

Above all, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my family, especially, my parents for giving me so much in the way of educational opportunity, inspiration, love, warmly care, help, understanding and great encouragement.

Finally, I would like to express my thanks to all of those whose name have not been mentioned and to those who in one way or another have helped to make this thesis a reality.



CONTENTS

ABSTRACT [THAI].....	IV
ABSTRACT [ENGLISH].....	V
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	X
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XIII
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	3
Chemical kinetics.....	3
Rate of reactions.....	3
Order of reactions.....	4
Determination of order.....	4
Kinetic pH profile.....	6
Effect of ionic strength.....	14
Effect of dielectric constant.....	17
Chemical stability of ranitidine HCl.....	18
III EXPERIMENTAL.....	27
Materials.....	27
Equipments.....	27
Methods.....	28
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	36
V CONCLUSIONS.....	69
REFERENCES.....	71
APPENDICES.....	74
VITA.....	182

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Composition of pH 1-12 phosphate buffers at an ionic strength of 0.5.....	29
2. Composition of pH 4, 5 and 6 phosphate buffers having total concentrations of 0.1-0.4 M.....	31
3. Composition of pH 5 and 12 phosphate buffers having ionic strength values of 0.2, 0.5, 0.8, 1.0 and 1.2.....	32
4. Coefficient of determinations (r^2) of zero-order, first-order, and second-order plots of ranitidine HCl degradation in pH 1-12 phosphate buffers.....	38
5. Coefficient of determinations (r^2) of zero-order, first-order, and second-order plots of ranitidine HCl degradation in pH 4, 5, and 6 with various buffer concentrations.....	39
6. Coefficient of determinations (r^2) of zero-order, first-order, and second-order plots of ranitidine HCl degradation in pH 5 and 12 phosphate buffers with various ionic strength values.....	40
7. Coefficient of determinations (r^2) of zero-order, first-order, and second-order plots of ranitidine HCl degradation in various methanol-water mixtures.....	41

TABLE	PAGE
8. Data of a pH-rate profile of ranitidine HCl degradation in phosphate buffers (ionic strength=0.5).....	54
9. Observed rate constants obtained from ranitidine HCl degradation in pH 4, 5 and 6 phosphate buffer with various buffer concentrations (ionic strength=0.5).....	56
10. Effect of ionic strength on ranitidine HCl degradation in pH 5 phosphate buffer.....	61
11. Effect of ionic strength on the degradation of ranitidine HCl in pH 12 phosphate buffer.....	62
12. Effect of dielectric constant on the degradation rate of ranitidine HCl...	66

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. A linear plot of log C versus time for a first-order reaction.....	5
2. Rate-pH profile of a reaction susceptible to general base catalysis.....	12
3. Effect of the ionic strength (μ) on the pseudo first-order rate constant (k) of the degradation of penicillin G at different pH values at 60 °C.....	16
4. Variation of the logarithm of the rate constant (k) for glucose degradation with the reciprocal of the dielectric constant.....	19
5. Degradation profiles of ranitidine HCl in 0.1M acetate buffer solutions (ionic strength=0.5) at 65 °C.....	23
6. Relationship between percent degradation of ranitidine HCl after 72 h of storage and pH of buffer solutions at 65 °C.....	24
7. Degradation profiles of ranitidine HCl in distilled water at 65 °C.....	25
8. A zero-order plot of ranitidine HCl degradation in pH 1 phosphate buffer.....	42
9. A zero-order plot of ranitidine HCl degradation in pH 2 phosphate buffer.....	43

FIGURE	PAGE
10. A first-order plot of ranitidine HCl degradation in pH 1 phosphate buffer.....	44
11. A first-order plot of ranitidine HCl degradation in pH 2 phosphate buffer.....	45
12. A second-order plot of ranitidine HCl degradation in pH 1 phosphate buffer.....	46
13. A second-order plot of ranitidine HCl degradation in pH 2 phosphate buffer.....	47
14. pH changes as a result of ranitidine HCl degradation in pH 1 phosphate buffer.....	49
15. pH changes as a result of ranitidine HCl degradation in pH 2 phosphate buffer.....	50
16. A pH-rate profile of ranitidine HCl degradation in phosphate buffers (ionic strength=0.5).....	51
17. Effect of total phosphate buffer concentration on the degradation rate of ranitidine HCl	57
18. A plot of the intercept of k_{obs} vs [buffer] plot against hydronium ion concentration.....	59

FIGURE	PAGE
19. A plot of $\log k_{\text{obs}}$ versus $\frac{\mu^{1/2}}{(1+\mu^{1/2})}$	63
20. A plot of $\log k_{\text{obs}}$ versus $\mu^{1/2}$	64
21. Effect of dielectric constant on the degradation rate of ranitidine HCl.....	67
22. Chemical structure of ranitidine HCl.....	76
23. Ultraviolet spectrum of ranitidine HCl in an aqueous solution Instrument: pye-Unicam SP 8-100.....	79
24. Ranitidine HCl and its related compounds.....	81

LIST OF ABBREVIATIONS

→ At	=	attenuation
°C	=	degree celcius
cm	=	centrimeter
conc	=	concentration
M	=	molar
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter
mm	=	millimeter
nm	=	nanometer
PN	=	Parenteral Nutrient
PAR	=	Peak area ratio
r^2	=	Coefficient of correlation
SD	=	Standard deviation
TPN	=	Total Parenteral Nutrition
v/v	=	volume/ volume
w/w	=	weight/weight
μl	=	microliter