Effect of Coastal Climate on Chemical Stability of Commercial Ranitidine Tablets by using Derivative Spectrophotometry (DS)

Dr. Hala Barakat*
Dr. Mohammad Haroun **
Yasmin Jarjour***

(Received 18 / 5 / 2020. Accepted 26 / 8 / 2020)

□ ABSTRACT □

The stability of commercial Rantidine tablets (150 mg) from four local companies and one foreign company was studied. Tablets were exposed to three different conditions of temperature and humidity for six months, and storage on shelf for 12 months.
Derivative Spectrophotometry (DS) was used for determination the ranitidine in its tablets. The weight difference method was used to investigate tablets moisture absorption.
The results showed change in the color and smell of the tablets by storing in the accelerated conditions, decrease in the content of Rantidine tablets (less than 90%) for all companies, while the C company remained within the specified range. By storing on the shelf the content remained within the range specified, despite the percent degradation ranged between 15-20%.
Degradation of Ranitidine increased with temperature and humidity increasing, but the effect of moisture on stability was greater than the effect of temperature. Tablets of all companies, including foreign one, showed an increase in weight because of moisture absorption, which increased with humidity increasing at a constant temperature. This study also showed C company as the best local company in terms of its resistance to degradation and moisture absorption, unlike Company B, which showed rapid and significant degradation compared with other companies.

Keywords: Stability, Ranitidine, Degradation, Accelerated Testing, Derivative Spectrophotometry.

* **Assistant Professor - Department of Pharmaceutics Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
** **Associate Professor - Department of Pharmaceutics Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
Almanara University, Lattakia, Syria.
*** **Postgraduate Student, Department of Pharmaceutics Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria. Email: yasmin-jarjour.91@hotmail.com**

دراسة تأثير المناخ الساحلي على الثباتية الكيميائية لمضغوطات الرانتيدين التجارية باستخدام تقنية الاشتقاق الطيفي Derivative Spectrophotometry (DS)

د. هلا بركات*

د. محمد هارون**

ياسمين جرجور***

(تاريخ الإيداع 18 / 5 / 2020. قُبِل للنشر في 26 / 8 / 2020)

□ ملخّص □

تمت دراسة ثباتية مضغوطات الرانتيدين التجارية 150 ملغ العائدة لأربع شركات محلية و شركة أجنبية واحدة، وذلك بإجراء دراسة مسرعة ضمن شروط مختلفة من الحرارة والرطوبة لمدة ستة أشهر، بالإضافة إلى دراسة على الرف لمدة عام. استُخدمت تقنية اشتقاق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية(Derivative Spectrophotometry (DS في معايرة محتوى المضغوطات من الرانتيدين، وطريقة حساب فرق الوزن لدراسة امتصاص المضغوطات للرطوبة.

أظهرت النتائج تغيراً في لون ورائحة المضغوطات عند التخزين في الشروط المسرعة، خرج محتوى المضغوطات من الرانتيدين في أغلب الشركات الوطنية والأجنبية باستثناء الشركة C عن الحدود الدستورية %(90–110) المسموح بها وفق الدستور الأمريكي. أما عند التخزين على الرف فقد بقي محتوى المضغوطات من الرانتيدين ضمن الحدود الدستورية، على الرغم من حدوث تخرب بنسب تراوحت بين 20%–15. ازداد تخرب الرانتيدين بارتفاع درجة الحرارة والرطوبة إلا أن تأثير الرطوبة على الثباتية كان أكبر من تأثير الحرارة. أبدت مضغوطات جميع الشركات بما فيها الأجنبية زيادة في الوزن نتيجة امتصاصها للرطوبة، وتناسبت الزيادة في نسبة الرطوبة الممتصة مع ازدياد درجة الرطوبة عند درجة حرارة ثابتة. أظهرت نتائج هذه الدراسة تفوق الشركة C على غيرها من الشركات من ناحية مقاومتها للتخرب وامتصاصها للرطوبة، على خلاف الشركة B التي أبدت تخرباً سريعاً وكبيراً مقارنةً مع باقي الشركات.

الكلمات المفتاحية: ثباتية، الرانتيدين، تخرب، دراسة مسرعة، تقنية الاشتقاق.

* **مدرسة – قسم المراقبة الدوائية والكيمياء الصيدلية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

** **أستاذ مساعد – قسم المراقبة الدوائية والكيمياء الصيدلية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

جامعة المنارة– اللاذقية– سورية.

*** **طالبة دراسات عليا (ماجستير) – قسم المراقبة الدوائية والكيمياء الصيدلية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

Email: yasmin-jarjour.91@hotmail.com

مقدمة:

تعد دراسة تأثير العوامل البيئية من حرارة ورطوبة وضوء وأوكسجين على ثبات المواد الدوائية بشكل عام والمواد الحساسة للتخرب بشكل خاص من الأمور الهامة التي تؤخذ بعين الاعتبار في صياغة وتصنيع وتغليف الأشكال الصيدلانية الصلبة[1] .

تلعب الرطوبة دوراً سلبياً في ثباتية المنتجات الدوائية وبشكل خاص الأشكال الصلبة منها، إذ أنها تدمص على سطح هذه الأشكال وتتسبب بازدياد معدل التخرب عن طريق تسريع حلمهة الدواء وتسهيل تفاعله مع السواغات الأخرى، مما يؤثر بالنهاية على الثباتية الفيزيائية والكيميائية والعمر على الرف للمنتج النهائي[2].

الرانتيدين هيدروكلورايد مضاد هيستامين H_2 شائع الاستخدام في علاج القرحات الهضمية، إلا أنه يعاني من مشكلة حساسيته تجاه الرطوبة والعديد من العوامل الجوية، حيث تسبب كل من الرطوبة ودرجة الحرارة العالية والضوء والأوكسجين الجوي تغيراً في البنية الكيميائية للرانتيدين، والتي تؤدي لتخربه وتشكل مجموعة من نواتج التخرب والتي تكون مسؤولة بدورها عن تغير رائحة ولون مسحوق الدواء بالإضافة إلى نقص الفعالية الدوائية[5,4,3].

استُخدمت العديد من الطرائق في دراسة ثباتية الرانتيدين اعتمدت في أغلبها على الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)[7,6]، بفضل قدرتها العالية على الفصل وحساسيتها ونوعيتها، إلا أنها مكلفة وتعتمد على استخدام محلّات مضرّة للبيئة، من هنا تأتي أهمية اللجوء إلى طريقة أخرى أقل تكلفة وصديقة للبيئة (كيمياء خضراء) مثل تقنية اشتقاق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية Derivative Spectrophotometry (DS) والتي تم استخدامها في هذه الدراسة، وهي عبارة عن عملية رياضية تتضمن تحويل طيف الامتصاص العادي إلى مشتقه الأول أو الثاني أو أكثر، والذي يعبّر عن تغير الامتصاصية بدلالة طول الموجة للحصول على ما يسمى المدى (peak Amplitude) والذي يرتبط مع التركيز بعلاقة خطية[8]، تتميز تقنية الأطياف المشتقة عن مطيافية الأشعة فوق البنفسجية التقليدية بأنها أكثر حساسية، بالإضافة لإمكانية التحديد المتزامن لعدة مكونات في المزيج دون الحاجة إلى فصل مبدئي أو تنقية[9]، كما استُخدمت هذه التقنية مؤخراً في العديد من دراسات الثباتية كونها تحل مشكلة تداخل أطياف الامتصاص للمركب مع نواتج تخربه[12].

مرجعيّاً استخدمت تقنية اشتقاق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية (DS) في تحديد المحتوى من الرانتيدين بوجود ناتج أكسدته[11,10]، كما أن هناك العديد من الدراسات حول تأثير الحرارة والرطوبة على الثباتية الكيميائية للرانتيدين بحالته الصلبة كمادة أولية[2]، وفي أشكاله الصيدلانية الحقنية[4] والسائلة[6]، وقد ركزت دراستنا على فحص ثباتيته في المضغوطات المصنّعة محلياً.

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

إن عدم توفر ظروف تخزين مثالية للأشكال التجارية المطروحة في الأسواق والموجودة في الصيدليات، تفرض حاجة ماسة إلى تحري تأثير هذه الظروف المحيطة من حرارة ورطوبة مميزة لمناخنا الساحلي على ثباتية المواد الفعالة ضمن هذه المستحضرات، وقد اخترنا الرانتيدين في بحثنا هذا. كما تأتي أهمية هذا البحث من استخدامنا تقنية اشتقاق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية (DS) في دراسة الثباتية باعتبارها بسيطة وأقل كلفة وصديقة للبيئة (كيمياء خضراء).

أهداف البحث:

1-دراسة الثباتية الكيميائية من خلال تحديد محتوى المضغوطات من الرانتيدين.

2- مقارنة ثباتية المستحضرات المحلّية فيما بينها ومع المستحضر الأجنبي.

3-استخدام تقنية اشتقاق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية (DS) كطريقة بديلة عن الطرق المعهودة في دراسة الثباتية.

طرائق البحث ومواده:

المواد المستخدمة:

- رانتيدين هيدروكلورايد عياري (Ibn Hayyan Pharmaceuticals)
- ماء مقطر
- أملاح (كلوريد الصوديوم، بروميد الصوديوم) (Quallikems-India)
- مضغوطات رانتيدين 150ملغ المصنعة من قبل أربع شركات A,B,C,D محلية بالإضافة للمستحضر الأجنبي E

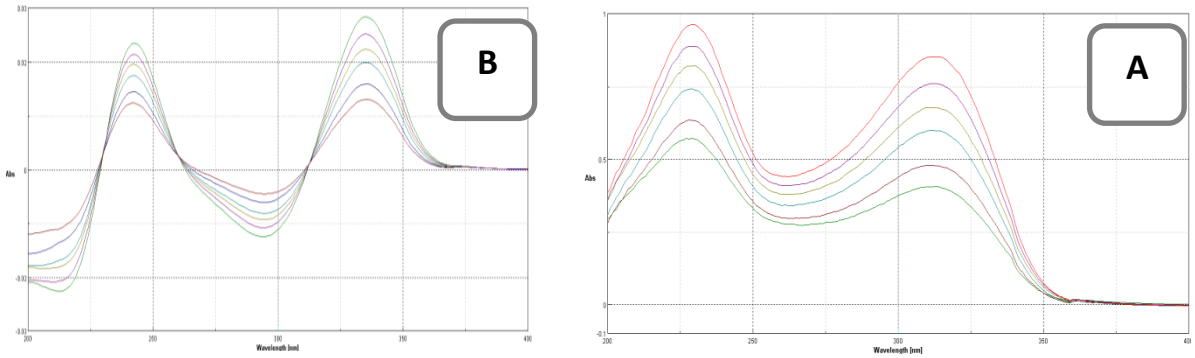
الأجهزة:

- ميزان حساس ذو حساسية 0.0001غ (Precisa XB A/Germany).
- مقياس الطيف الضوئي (Jasco V-530 /vis spectrophotometer/Japan).
- أفران كهربائية (Carbolite/ England)
- مجففات Desiccator
- مقياس للحرارة والرطوبة Themo-hygro meter

الطرائق

1. تحضير السلسلة العيارية:

تم تحضير محلول أم من الرانتيدين هيدروكلورايد بحل 20 ملغ منه في بالون سعة 100 مل والإكمال بالماء المقطر، مُدد المحلول عدة مرات للحصول على تراكيز السلسة العيارية (0.5,0.8,1,1.5,1.7,2) ملغ/ 100مل وسُجل طيف الامتصاص لهذه التراكيز باستخدام مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer، و تم حاسوبياً إيجاد المشتق الأول first derivative لهذه الأطياف ومن ثم تسجيل قيمة المدى (Amplitude) عند طول موجة 334 نانومتر[9,10]، يوضح الشكل (A 1) أطياف الامتصاص للتراكيز المختلفة من الرانتيدين في الماء المقطر و(1B) الأطياف المشتقة الموافقة.



الشكل (1): أطياف الامتصاص للتراكيز المختلفة من الرانتيدين (A) وأطياف الرتبة الأولى المشتقة الموافقة (B)

2.التأكد من دقة الطريقة:

من أجل التأكد من دقة الطريقة تم أخذ ثلاث مضغوطات من كل شركة ومعايرتها خلال يوم واحد وخلال ثلاثة أيام بطريقة ال first derivative وحساب الـ RSD (Relative Standard Deviation) وفق العلاقة:

$$RSD=\frac{S}{\overline{X}}*100$$

حيث S الانحراف المعياري، $\overline{X}$ المتوسط الحسابي لكمية الرانتيدين في المضغوطات الثلاث (ملغ).

3. ظروف التخزين:

تمت الدراسة على مضغوطات الرانتيدين الموجودة كمستحضر تجاري جاهز(مغلفة)، حيث تم التخزين في درجات حرارة ورطوبة مختلفة ضمن أفران خاصة ولفترات زمنية معينة.

تم ضبط الرطوبة ضمن الأفران بتحضير محاليل مشبعة من كل من كلور الصوديوم وبروميد الصوديوم وذلك للحصول على رطوبة 60%,75% على الترتيب. وضعت المحاليل المحضرة ضمن مجففات زجاجية في الأفران وتم تخزينها وفقاً للظروف الموضحة في الجدول(1). وكذلك تم التخزين على الرف لمدة عام حيث تراوحت درجات الرطوبة بين (50%–85%) RH مع بقائها أعلى من 60% RH في أغلب أشهر السنة، وتراوحت درجات الحرارة بين (10–20)°C شتاءً و(25–35)°C صيفاً.

الجدول (1): شروط التخزين المعتمدة في الدراسة

شروط التخزين		مدة التخزين
الرطوبة%	الحرارة °C	
75±5	40±2	6أشهر (أيار– تشرين أول)2018م
75±5	25±2	6أشهر (أيار– تشرين أول)2018م
60±5	40±2	6أشهر (أيار– تشرين أول)2018م
على الرف		12شهر (أيار2018م– أيار 2019م)

وللتأكد من الحرارة والرطوبة المطلوبتين وُضع مقياس الحرارة والرطوبة في كل مجفف وسجلت القيم بشكل دوري.

3. التحليل الإحصائي:

تم الاعتماد على اختبار ستيودنت الإحصائي لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين من البيانات، عند مستوى دلالة 5%، ويكون الفرق ذو أهمية إحصائية عندما تكون القيمة المحسوبة أكبر من القيمة الجدولية.

4. الاختبارات المجراة على المضغوطات المخزّنة:

1.4. الاختبارات الحسية:

تلعب الصفات الحسية للمنتج الدوائي دوراً هاماً في تقبل المريض له، وتبرز أهميتها بكونها المؤشر الأول للتغيرات التي تطرأ على المنتج الدوائي، حيث أن حدوث أي تغير في الصفات الحسية للمستحضر كلونه أو رائحته قد يشير إلى تخربه بشكل أو بآخر. لذلك تمت مراقبة لون ورائحة المضغوطات المخزنة في كافة الظروف، وتسجيل حدوث هذه التغيرات.

2.4. امتصاص الرطوبة:

تمت دراسة امتصاص المضغوطات المخزنة للرطوبة، وتحديد النسبة المئوية للرطوبة الممتصة عن طريق تسجيل أوزان المضغوطات في النقطة صفر (لحظة التخزين) ثمّ بعد فواصل زمنية (6,3,1,0) شهور ومن ثم تطبيق العلاقة:

$$\text{النسبة المئوية للرطوبة الممتصة} = [(W_1 - W_2)/W_1] * 100\%$$

حيث W_1 متوسط أوزان ثلاث مضغوطات عند النقطة صفر. W_2 متوسط أوزان ثلاث مضغوطات بعد فترة زمنية.

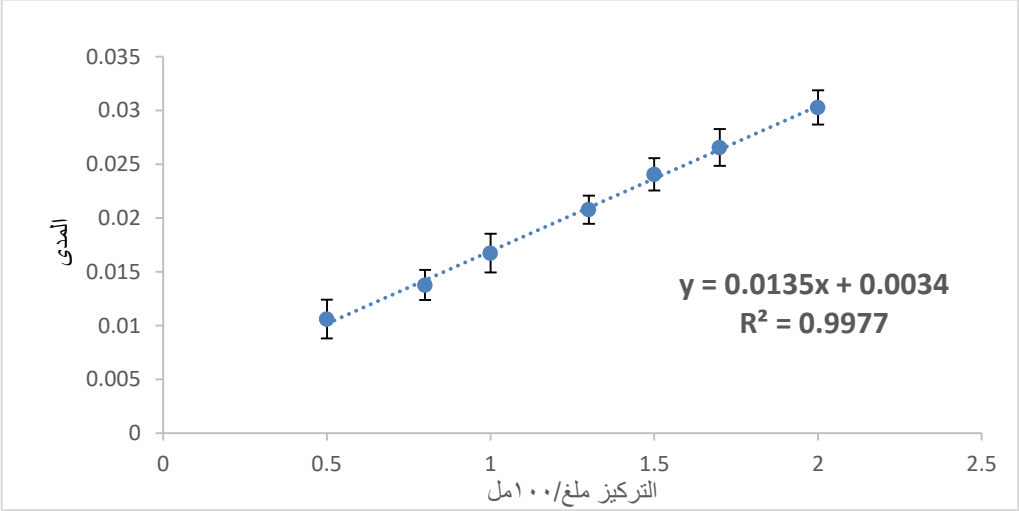
3.4. المراقبة الكيميائية:

تمت المراقبة الكيميائية من خلال تحديد محتوى ثلاث مضغوطات من كل شركة بتقنية الاشتقاق (Derivative Spectrophotometry) عند فترات معينة من التخزين بالشروط المذكورة خلال فترة الدراسة.

النتائج والمناقشة:

1. تحضير السلسة العيارية

كُررت عملية التحضير والقياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي، وحصلنا على الخط البياني للمدى (peak Amplitude) بدلالة التركيز الشكل رقم (2). وهو خط مستقيم معادلته: $y = 0.0135x + 0.0034$ وقيمة $R^2=0.9977$ أي أن الطريقة خطية.



الشكل(2): السلسلة العيارية للرانتيدين هيدروكلورايد في الماء المقطر

2. التأكد من دقة الطريقة:

حسبت قيمة الـ RSD وحصلنا على النتائج الموضحة في الجدول (2) حيث كانت جميع قيم الـ RSD < 10 أي أن دقة الطريقة جيدة.

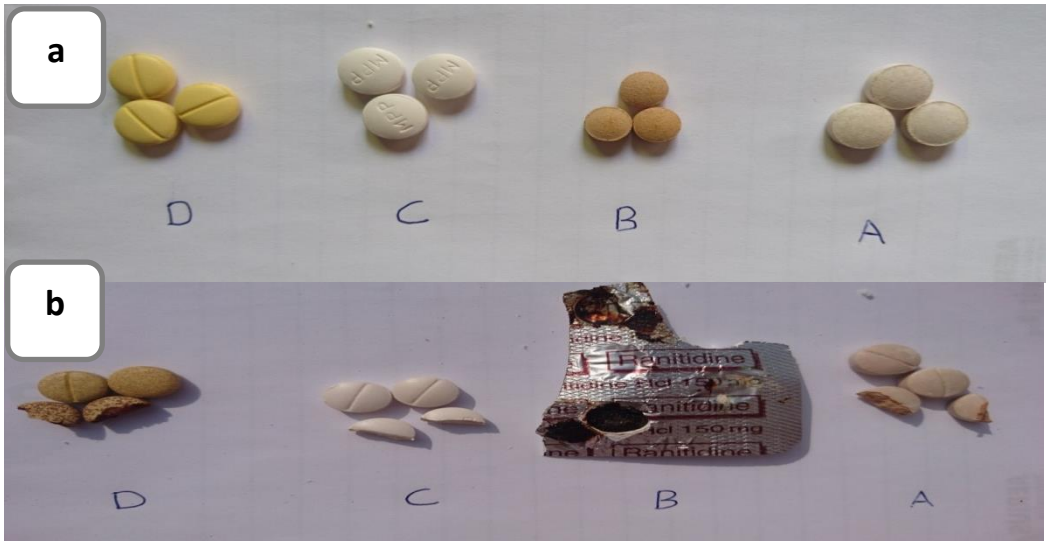
الجدول (2): قيم الانحراف RSD لكمية الرانتيدين (ملغ) في المضغوطات للشركات الخمسة خلال يوم وثلاثة أيام

الشركة	يوم واحد			ثلاثة أيام		
	المتوسط n=3	الانحراف المعياري	RSD	المتوسط n=3	الانحراف المعياري	RSD
A	168.99	2.5	1.47	165.95	2.9	1.74
B	161.13	3.2	1.98	158.25	3.1	1.95
C	165.55	2.7	1.63	165.5	1.5	0.90
D	176.87	3.1	1.75	174.61	4.03	2.30
E	159.1	3.2	2.01	156.02	2.9	1.85

3. دراسة تأثير ظروف التخزين على مضغوطات الرانتيدين:

الاختبارات الحسية: 1.3.

عند التخزين في الشروط المسرعة لوحظ حدوث تغير واضح في لون المضغوطات الخارجي ولون مسحوقها أثناء التحضير للمعايرة، طرأ هذا التغير على مضغوطات جميع الشركات باستثناء الشركة C التي حافظت على لونها حتى نهاية فترة الدراسة، أما باقي الشركات فقد ازداد فيها درجة اللون الأصفر الشاحب لمسحوق الدواء الذي كانت عليه في بداية الدراسة، وتحولت إلى اللون البني الذي كان واضحاً بشدة في مضغوطات الشركة B كما هو واضح في الشكل (3).



الشكل (3): (a) أشكال وألوان المضغوطات قبل التخزين، (b) أشكال وألوان المضغوطات بعد التخزين في (40°C–75%)

ومن الجدير بالذكر أن مضغوطات الشركة B كانت لزجة ملتصقة بالبلستر بعد مرور خمسة أشهر على التخزين في درجة رطوبة 75% بحيث كان من الصعب إخراجها منه. أما بالنسبة لرائحة المضغوطات فقد أصبحت رائحة الرنتيدين

(الشبيهة برائحة الكبريت) أكثر وضوحاً ويمكن ملاحظتها بمجرد إخراج المضغوطة من البلستر (شركة B) أو بسحق المضغوطة (باقي الشركات)، ومن الجدير بالذكر أن مضغوطات الشركة C لم تظهر لها هذه الرائحة.

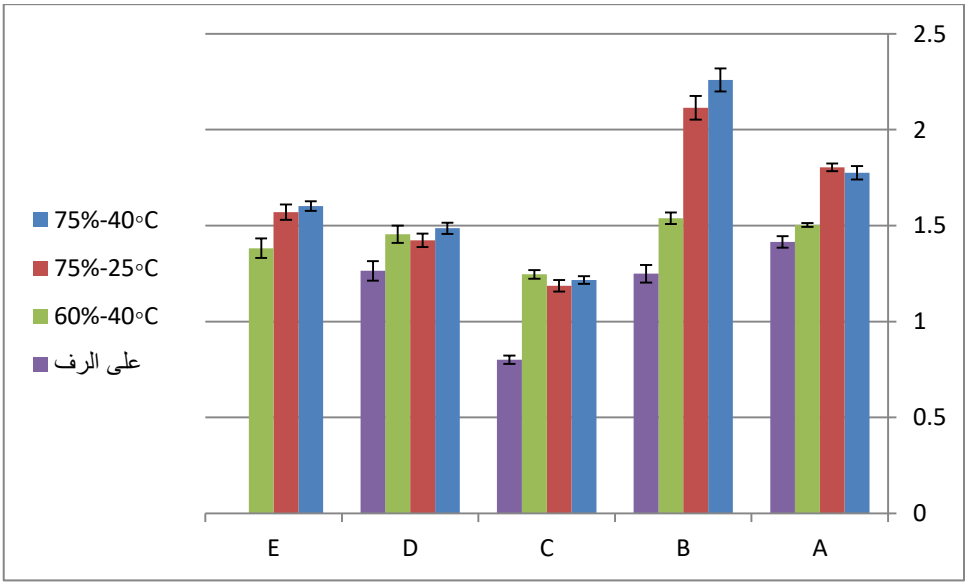
فيما يتعلق بالتخزين على الرف لم تحدث تغيرات حسية ملحوظة في لون ورائحة المضغوطات.

2.3. امتصاص الرطوبة:

كان لدرجة الرطوبة الجوية تأثير واضح على امتصاص المضغوطات لها، حيث أنه وبإجراء اختبار ستيودنت كان الفرق بين النسب الممتصة من الرطوبة عند التخزين في RH 75%–40°C والنسب الممتصة عند التخزين في RH 60%40°C ذو دلالة إحصائية وذلك بالنسبة للشركات A,B,E، حيث ازدادت النسبة الممتصة من الرطوبة بازدياد درجتها كما هو واضح في الشكل (3). أما بالنسبة للشركتين C,D لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين النسب الممتصة من الرطوبة في شروط التخزين المذكورة أعلاه، أي أن ازدياد درجة الرطوبة لم تؤثر على مضغوطات الشركتين D,C من ناحية امتصاصها للرطوبة.

ولدراسة تأثير الحرارة على امتصاص المضغوطات للرطوبة قمنا بمقارنة النسب الممتصة من الرطوبة عند التخزين في RH 75%–40°C والنسب الممتصة عند التخزين في RH 75%–25°C، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما وذلك في كافة الشركات، أي يمكن القول أنه لم يكن لدرجة الحرارة تأثير على امتصاص المضغوطات للرطوبة.

أما بالنسبة للمضغوطات المخزنة على الرف فقد امتصت رطوبة أقل بشكل واضح من باقي المضغوطات، حيث وجد فرق هام إحصائياً بين النسبة الممتصة من الرطوبة عند التخزين على الرف مدة 12شهر والنسبة الممتصة عند التخزين في شروط التخزين المختلفة لمدة ستة أشهر، وهذا واضح أيضاً في الشكل (4).



الشكل (4): النسبة المئوية للرطوبة الممتصة في نهاية فترات التخزين

بشكل عام امتصت الشركة B كمية كبيرة من الرطوبة مقارنة مع باقي الشركات بنسب أعلاها 2.25%,2.11% عند التخزين في RH 75%–40°C, RH 75%–25°C على الترتيب، في حين امتصت الشركة C أقل كمية من الرطوبة مقارنة مع باقي الشركات وكانت أقل نسبة ممتصة لها 0.8% وذلك عند التخزين على الرف.

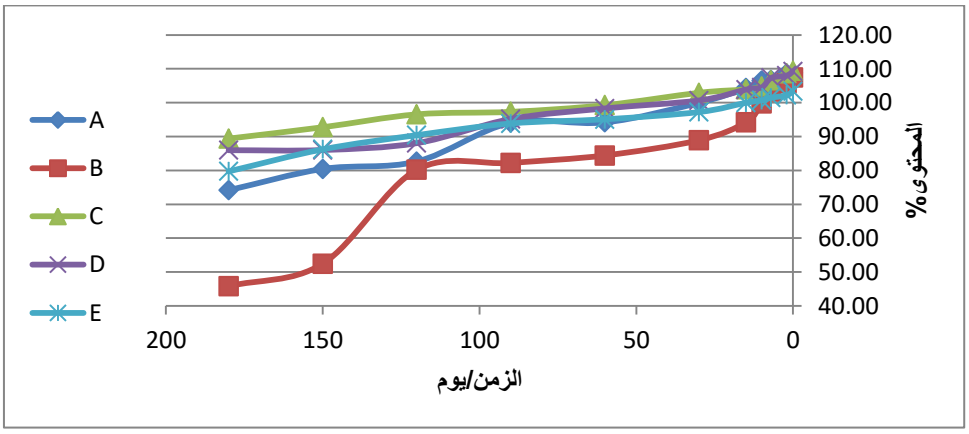
إن هذه الاختلافات في نسبة امتصاص الرطوبة بين الشركات الخمسة قد تعود إما إلى اختلاف طريقة تحضير المضغوطات أو السواغات المستخدمة أو اختلاف نوعية مواد التغليف[13,2].

3.3. المراقبة الكيميائية (معايرة المحتوى من الرانتيدين بعد التخزين):

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن الشكل التجاري للشركات الخمسة المدروسة، خلال فواصل زمنية مختلفة وفي ظروف تخزين مختلفة لمدة ستة أشهر يمكن تلخيصها بالتالي:

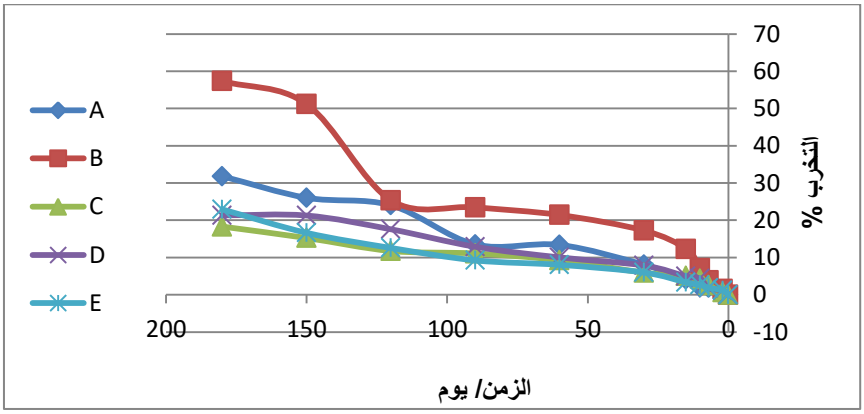
1.3.3. التخزين في الظروف (75%RH و 40°C):

حدد دستور الأدوية الأميركي النسبة المئوية للمحتوى لمضغوطات الرانتيدين بـ%(90–110). قمنا بإجراء اختبار ستيودنت لتحديد النقطة الزمنية التي خرجت عندها المضغوطات عن الحد الدستوري الأدنى، وكانت النتيجة خروج المضغوطات بعد مرور شهر للشركة B، أربعة أشهر للشركتين A,D، وخمسة أشهر للشركة E، بينما بقي محتوى مضغوطات الشركة C ضمن الحدود الدستورية كما هو واضح في الشكل (5).



الشكل (5): تغير النسبة المئوية للمحتوى من الرانتيدين في الظروف(40°C) 75%RH

تجدر الإشارة إلى أن زمن خروج محتوى المضغوطات عن الحد الأدنى الدستوري مرتبط بالنسبة المئوية للمحتوى في بداية الدراسة، حيث احتوت مضغوطات جميع الشركات منذ بداية الدراسة على نسبة من الرانتيدين أعلى من 100%، لكن كانت ضمن الحد الأعلى الدستوري (110%). إن تأخر أو عدم خروج الشركات عن الحد الأدنى الدستوري لا ينفي حدوث نسبة كبيرة من التخرب كما يوضح الشكل (6) الذي يمثل الجزء المتخرب من الرانتيدين كنسبة مئوية من المحتوى الفعلي للمضغوطة.

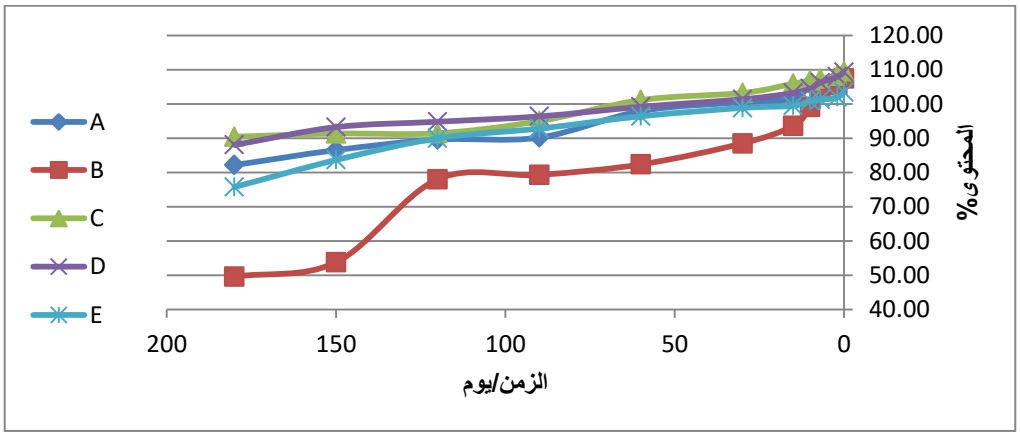


الشكل (6):النسبة المئوية لتخرب الرانتيدين في الظروف (40°C) 75%RH

حيث وجد أنه بعد ستة أشهر من التخزين كانت النسب المئوية للتخرب 31.7%, 57.3%, 18.29%, 21.3%, 22.9% للشركات A,B,C,D,E على الترتيب. إن هذه الاختلافات في نسبة التخرب بين الشركات الخمسة تعود إلى اختلاف امتصاصها للرطوبة حيث تناسبت النسبة المئوية لتخرب المضغوطات مع النسبة المئوية للرطوبة الممتصة، ومن الجدير بالذكر أيضاً أن الانخفاض الكبير بالمحتوى في الشركة B بالمقارنة مع بقية الشركات قد يعزى في جزء منه إلى حدوث ضياع أثناء إخراج المضغوطات من البلستر.

2.3.3.التخزين في الظروف (75%RH و 25 ˚C):

نلاحظ من الشكل (7) خروج محتوى المضغوطات المدروسة عن الحدود الدستورية من الرانتيدين بعد مرور شهر للشركة B، خمسة أشهر للشركتين A وE، ستة أشهر للشركة D بينما بقي محتوى مضغوطات الشركة C ضمن الحدود الدستورية.

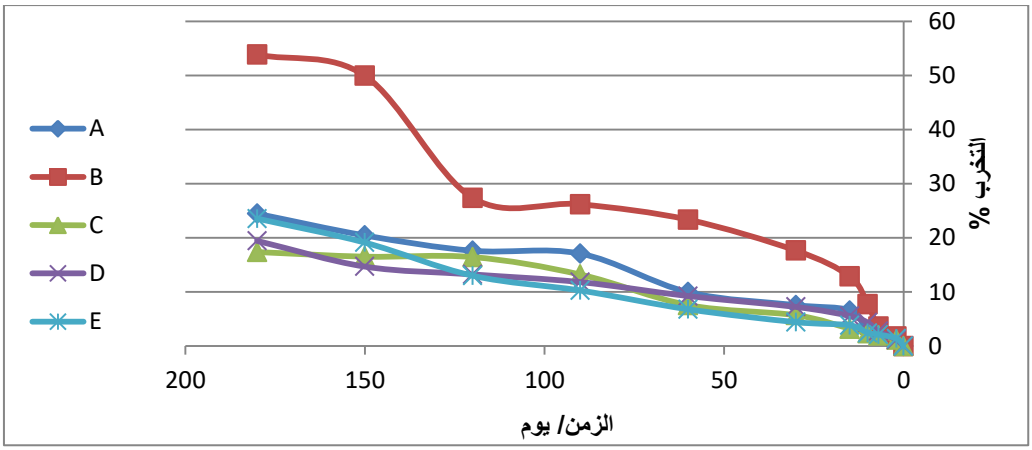


الشكل (7): تغير النسبة المئوية للمحتوى من الرانتيدين في الظروف (75%RHو25˚C)

يوضح الشكل (8) النسب المئوية لتخرب الرانتيدين مع الزمن والتي كانت بعد مرور ستة أشهر على التخزين 24.4%, 53.8%, 17.3%, 19.4%, 23.5% للشركات A,B,C,D,E على التوالي. لدراسة تأثير الحرارة على تخرب مضغوطات الرانتيدين قمنا بمقارنة النسب المئوية النهائية للتخرب عند التخزين في 40˚C–75% RH مع نسب التخرب عند التخزين في25˚C–75% RH وذلك باستخدام اختبار ستيودنت، وقد وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً بينهما بالنسبة للشركات A,B,D، حيث انخفضت هنا النسبة المئوية للتخرب بانخفاض درجة الحرارة، أي أن تخزين المضغوطات بدرجة حرارة طبيعية 25˚C يقلل من تخرب مضغوطات الرانتيدين عند درجة رطوبة ثابتة وهذا يتوافق مع دراسة أجراها الباحث Ahmed[14] وآخرون لدراسة ثباتية المحاليل العيارية الخاصة بالدراسة (تطوير طريقة تحليلية لدراسة ثباتية مضادات مستقبلات الهستامين H_2) في شروط التخزين المختلفة (25˚C، 4˚C البراد، الظلام) وكانت النتيجة أن المحاليل بقيت ثابتة في كافة ظروف التخزين مدة 5 أيام.

وهذا يتوافق أيضاً مع دراسة أجراها Jutkus وآخرون[17] حول تأثير الحرارة ومحتوى الرطوبة على الثباتية الكيميائية لفيتامين C حيث وجد أن الثباتية الكيميائية لحمض الأسكوربيك المعرض لدرجة حرارة 22 ˚C و35 ˚C لم تبد تغيراً هاماً، في حين أن زيادة درجة الحرارة إلى (40,50,60)˚C أدت إلى زيادة التخرب الكيميائي له.

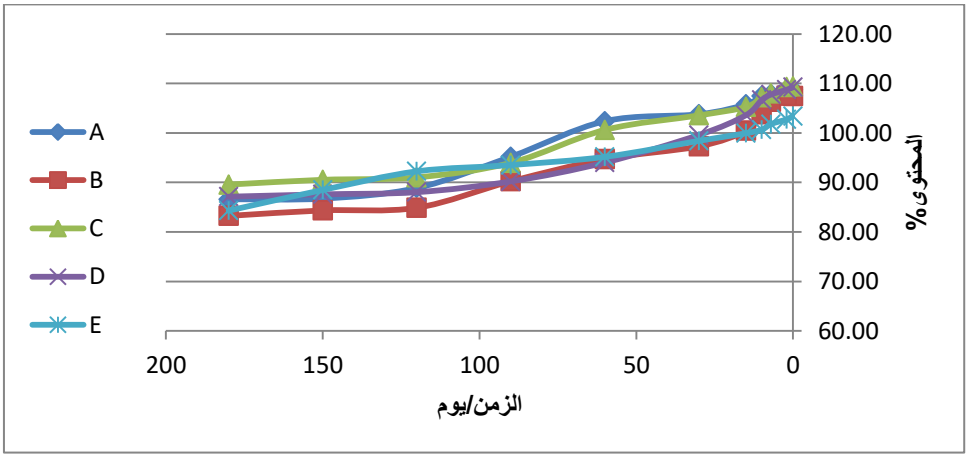
أما بالنسبة للشركتين C,D لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين نسب التخرب في شروط التخزين المذكورة أعلاه، هذا يعني أنه كان للحرارة تأثير متباين على تخرب مضغوطات الرانتيدين باختلاف الشركات.



الشكل (8): النسبة المئوية لتخرب الرانتيدين في الظروف (75%RH و25°C)

3.3.3. التخزين في الظروف (60%RH و 40 °C):

نلاحظ خروج محتوى المضغوطات عن النسبة الدستورية بعد مرور أربعة أشهر للشركتين A,B في حين خرجت الشركتين E,D بعد مرور خمسة أشهر، وبقيت الشركة C ضمن الحدود الدستورية كما هو موضح في الشكل(9)



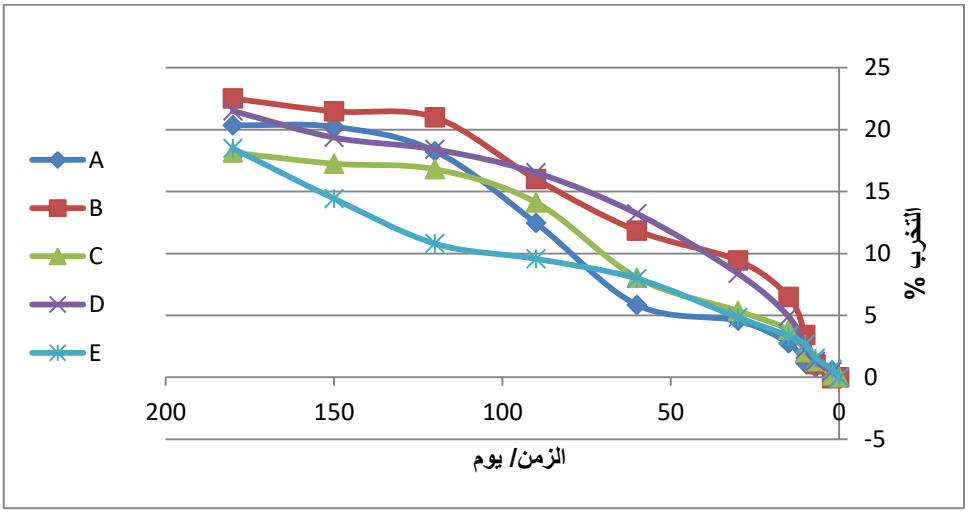
الشكل (9): تغير النسبة المئوية للمحتوى من الرانتيدين في الظروف (60%RH و40°C)

يوضح الشكل (10) النسب المئوية لتخرب الرانتيدين مع الزمن والتي كانت بعد مرور ستة أشهر على التخزين 18.47%, 20.24%, 18.13%, 22.5%, 20.3% للشركات A,B,C,D,E على التوالي، ولدراسة تأثير الرطوبة على تخرب مضغوطات الرانتيدين قمنا بمقارنة النسب المئوية للتخرب عند التخزين في 40°C–60%RH مع نسب التخرب عند التخزين في 40°C–75%RH في نهاية فترة التخزين وذلك باستخدام اختبار ستيودنت، وقد وجدنا فرق هام إحصائياً بينهما بالنسبة للشركات A,B,E، حيث انخفضت النسبة المئوية للتخرب بانخفاض درجة الرطوبة، ومن

الجدير بالذكر أيضاً أن مضغوطات الشركات A,B,E امتصت رطوبة أقل عند خفض درجة الرطوبة الجوية، وهذا جعلها تتخرب بنسبة أقل.

تتوافق دراستنا مع دراسة أجراها الباحث TERAOKA وآخرون[1] حول تأثير الحرارة والرطوبة على مسحوق الرانتيدين حيث قام بتعريضه لحرارة 45°C ولدرجات مختلفة من الرطوبة تتراوح بين 50% إلى 100% لمدة 40 يوم، وكانت النتيجة عدم حدوث تخرب للرانتيدين عند RH 50% في حين كانت النسبة المئوية المتبقية بعد 36 يوم عند RH 70% حوالي 40%[1] فقط.

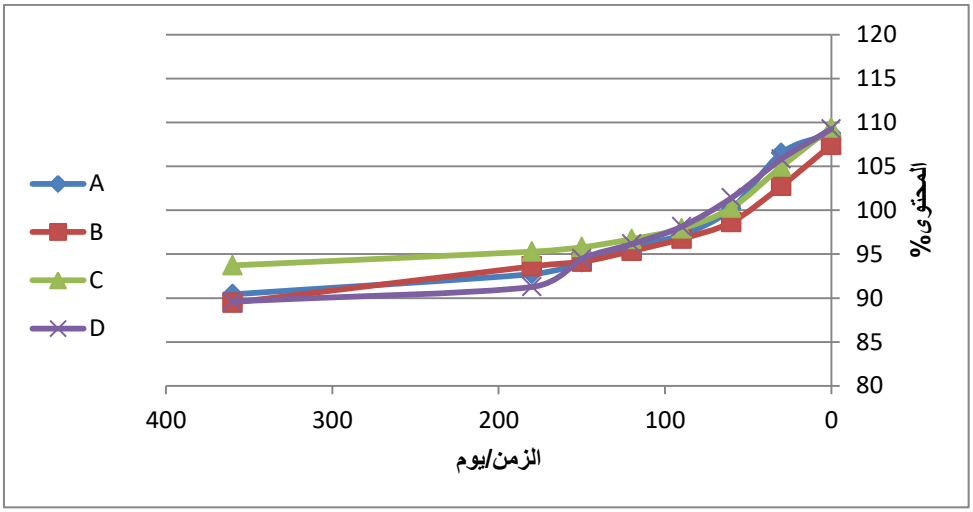
أما بالنسبة للشركتين C,D لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين نسب التخرب في شروط التخزين المذكورة أعلاه، أي أن انخفاض درجة الرطوبة لم تؤثر على مضغوطات الشركتين C,D من ناحية تخربها، وهذا يتوافق أيضاً مع نتائج امتصاصها للرطوبة، وقد تعزى هذه النتيجة إلى امتلاك مضغوطات هاتين الشركتين صياغة وتغليف جعلتها تمتص وتتخرب بشكل ثابت تقريباً باختلاف درجة الرطوبة الجوية.



الشكل (10): النسبة المئوية لتخرب الرانتيدين في الظروف (60%RH و40°C)

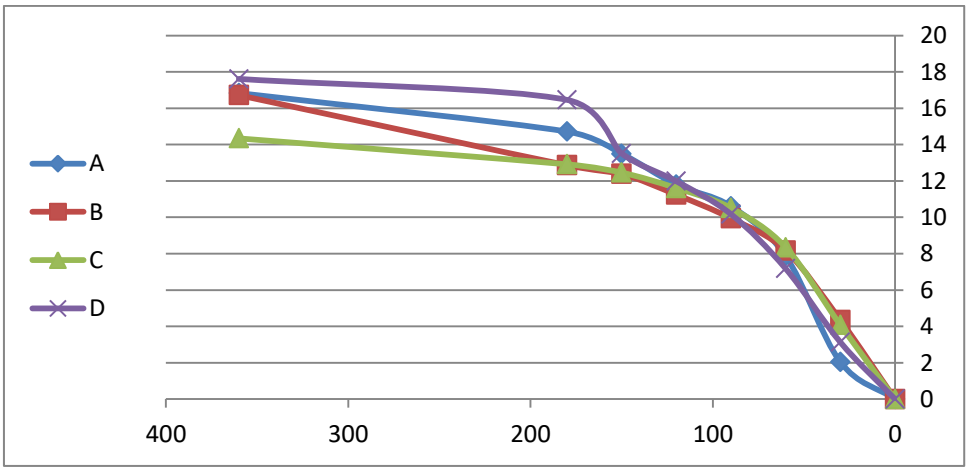
4.3.3. التخزين على الرف:

نلاحظ من الشكل (11) بقاء محتوى المضغوطات المدروسة ضمن الحدود الدستورية من الرانتيدين بعد مرور 12 شهر. إن هذه النتيجة لا تتوافق مع ما توصل إليه الباحث Mansour وآخرون[15,16] حيث خرج محتوى مضغوطات البارسيتامول والفورسيميد عن الحد الدستوري في كافة الشركات المدروسة وذلك بعد تخزينها 12 شهر على الرف في مناخ ساحلي مماثل لدراستنا، إن عدم التوافق هذا قد يعود إلى احتواء مضغوطات الرانتيدين في جميع الشركات منذ بداية الدراسة على نسبة من الرانتيدين أعلى من 100% كما ذكرنا سابقاً.



الشكل (11): تغير النسبة المئوية للمحتوى من الرانتيدين على الرف

يوضح الشكل (12) النسب المئوية لتخرب الرانتيدين مع الزمن والتي كانت بعد مرور 12شهر على التخزين 17.6%, 14.34%, 16.7%, 16.83% للشركات A,B,C,D على التوالي، نلاحظ هنا انخفاض النسب المئوية لتخرب الرانتيدين عما كانت عليه في كافة الظروف السابقة لكنها أقرب للتخرب ضمن الظروف (40°C–60%)، أي أن الظروف المناخية للبيئة الساحلية كانت أقرب للظروف المذكورة على الرغم من تسجيل درجات رطوبة جوية في مكان حفظ المضغوطات تتراوح على مدار العام بين (50%–85%) RH مع بقائها أعلى من 60% RH في أغلب أشهر السنة، هذه النتيجة تتوافق مع إحدى الدراسات التي وجدت أن تخرب الرانتيدين في درجات رطوبة (60%–70%) أكبر من تخربه في درجة رطوبة أكبر من 70%، وذلك كون درجة الرطوبة الحرجة CRH (Critical Relative Humidity) للرانتيدين هيدروكلورايد 67%، حيث يتخرب في حالته الصلبة (تحت CRH) لكنه يتحول إلى سائل أي ينحل في الماء الممتص (فوق CRH)[1]، من ناحيةٍ أخرى يمكن تفسير النتيجة أنه بسبب عدم تعرض المضغوطات لدرجة رطوبة عالية ثابتة طوال فترة الدراسة كان امتصاص المضغوطات للرطوبة وتخربها أقل من باقي الظروف، بالإضافة لدور الحرارة في التخرب والتي تتفاوت بشكل واضح بين أشهر السنة ولا تصل في البيئة الساحلية إلى 40°C.



الشكل (12): النسبة المئوية لتخرب الرانتيدين على الرف

الاستنتاجات والتوصيات:

بعد التخزين في الظروف المسرعة: درجات حرارة C˚(25−40)، ورطوبة %(60−75) RH لمدة ستة أشهر تبين ما يلي:

- ✓ أبدت مضغوطات أغلب الشركات بما فيها الأجنبية تغيراً في اللون والرائحة (بشكل كبير للشركة B) باستثناء الشركة C.
- ✓ أبدت مضغوطات جميع الشركات زيادة في الوزن نتيجة امتصاصها للرطوبة، وتناسبت الزيادة في نسبة الرطوبة الممتصة مع ازدياد درجة الرطوبة عند درجة حرارة ثابتة.
- ✓ أبدت مضغوطات جميع الشركات بما فيها الشركة الأجنبية تخرباً للمادة الفعالة، وتراوحت نسبة التخرب بين 18.29% للشركة C و57.3% للشركة B.
- ✓ خرج محتوى المضغوطات من الرانتيدين في أغلب الشركات عن الحدود الدستورية المسموح بها بما في ذلك الشركة الأجنبية باستثناء الشركة C.
- ✓ أظهرت هذه الدراسة الشركة C كأفضل شركة محلية بالمقارنة مع بقية الشركات ومع الأجنبية فيما يتعلق بتأثرها بظروف التخزين المسرعة من حرارة ورطوبة عالية.
- ✓ بالنسبة للمضغوطات على الرف بقي محتواها من الرانتيدين ضمن الحدود الدستورية.

ولذلك نوصي بما يلي:

1. ضرورة إجراء دراسات الثبات الميدانية على الأدوية المسوقة محلياً وخاصة الحساسة منها للحرارة والرطوبة.

2. دراسة جودة التغليف للأدوية المصنعة للمناطق ذات الرطوبة العالية.

3. دراسة تأثير السواغات المرافقة للمادة الفعالة على ثباتيتها من ناحية إمكانية جذبها للرطوبة أو تخربها بالحرارة وتأثيرها على المادة الفعالة.

References:

1. Teraoka, R; Otsuka, K; Matsuda, Y. *Effects of Temperature and Relative Humidity on the Solid-state Chemical Stability of Ranitidine Hydrochlorid.* Journal of Phamceutical Sciences. 82(6),1993.
2. Islam, A; Hossain, A; kabir H; Kabir, Sh;Hossain, kh. *Study of Moisture Absorption by Ranitidine Hydrochloride: Effect of % RH, Excipients, Dosage Forms and Packing Material*. Dhaka Univ. J. Pharm. Sci. 7 (1), 2008, 59-64.
3. Jamrogiewicz, M; Lukasiak, J. *Short Term Monitor of Photodegradation Processes in Ranitidine Hydrochloride Observed by FTIR and ATR-FTIR.* Journal of Food and Drug Analysis, 17(5), 2009, 342-347.
4. Vehabovic, M; Hadzovic, S; Stambolic, F; Hadzic, A; Vranjes, E; Haracic, E. *Stability of ranitidine in injectable solutions*. International Journal of Pharmaceutics, 256 (2003): 109–115.
5. Jamrógiewicza, M; Wielgomasb, B. *Detection of some volatile degradation products released during photoexposition of ranitidine in a solid state*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 76, 2013, 177– 182.
6. Sharma, N; Rao, S; Kumar, N; Reddy, P; Reddy, A. *A Validated Stability-Indicating Liquid-Chromatographic Method for Ranitidine Hydrochloride in Liquid Oral Dosage Form*. Sci Pharm. 79, 2011, 309-322.

7. Munro, J S; Walker, T A. *Ranitidine hydrochloride: development of an isocratic stability indicating high-performance liquid chromatographic separation*. Journal of Chromatography A. 914, 2001, 13–21.

8. Kamal, A; El-Malla, S; Hammad, Sh. A Review on UV Spectrophotometric Methods For Simultaneous Multicomponent Analysis. Ejpmr. 3(2), 2016, 348-360.

9. Kus, S; Marczenko, Z; Obarski, N. Derivative UV-VIS Spectrophotometry in Analytical Chemistry. Chern. Anal. (Warsaw), 41, 899 (1996).

10. Sok"£, A; Karpi, J; Talecka, R; Starzewska, B. *Quantification of Rantidine Hydrochloride In The Presence Of Its Decomposition Product By Spectrophotometric Methods*. Application For Kinetic Study. Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research. 68(2),2011, 169-177.

11. Kelani, Kh; Aziz, A; Hegazy, M; Abdel Fattah, L. *UV-Spectrophotometric Stability Indicating Methods For The Quantitative Determination Of Cimetidine, Famotidine, And Rantidine Hydrochloride In The Presence Of Their Oxidative Derivatives*. Analytical Letters. 35(6), 2002, 1055–1073.

12. Ojeda, C B; Rojas, F S. *Recent applications in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2009–2011 A review*. Microchemical Journal. 106, 2013, 1–16.

13. Uzunarslan,K; Akbuğa, J. *The effect of moisture on the physical characteristics of ranitidine hydrochloride tablets prepared by different binders and techniques*. Drug Development and Industrial Pharmacy. 17 (8), 1991, 1067-1081.

14. Ahmed, S; Elshaboury, S; Mohamed, N; Farrag, SH. *Development of a Validated Comparative Stability-Indicating Assay Method for Some H2-Receptor Antagonists*. Journal of Chromatographic Science. 55 (8), 2017, 818–831.

15. Mansour, Ou. *The effect of temperature and moisture on the physical and chemical stability of paracetamol tablets (500 mg) marketed in Syria*. Tishreen University Journal 39(4), 2017.

16. Mansour, Ou; Isbera, M; Ismail, GH. *The effect of temperature and moisture on the physical and chemical stability of Fursemide tablets (40 mg) marketed in Syria*. World Journal of Pharmaceutical Research. 7 (13), 2018, 2277– 7105.

17. Rebecca A. L. Jutkus, Na Li, Lynne S. Taylor & Lisa J. Mauer. *Effect of Temperature and Initial Moisture Content on the Chemical Stability and Color Change of Various Forms of Vitamin C.* International Journal of Food Properties. 18, 2015:862–879.