

**จลนศาสตร์การสลายตัวโดยออกซิเดชันของสารละลายวานิดีนไฮโดรคลอไรด์**

**นางสาวปฎิมา เฟื่องจันทร์**



**สถาบันวิทยบริการ**

**วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต**

**สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม**

**บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

**ปีการศึกษา 2540**

**ISBN 974-638-119-9**

**ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

**OXIDATIVE DEGRADATION KINETICS  
OF  
RANITIDINE HYDROCHLORIDE SOLUTIONS**

**MISS PATIMA PHUANGCHAN**

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**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**

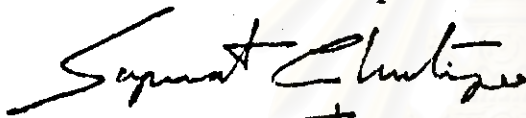
**Academic Year 1997**

**ISBN 974-638-119-9**

Thesis Title            Oxidative Degradation Kinetics of Ranitidine  
                                 Hydrochloride Solutions  
By                            Miss Patima Phuangchan  
Department            Pharmacy  
Thesis Advisor        Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.  
Thesis Co-Advisor    Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.

---

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



..... Dean of Graduate School  
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)


Thesis Committee




..... Chairman  
(Associate Professor Porntip Nimmannitya)



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



..... Thesis Co-Advisor  
(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)



..... Member  
(Narueporn Nachientung, Ph.D.)

ปฏิมา เพื่อจันทร : จลนศาสตร์การสลายตัวของออกซิเดชันของสารละลายรานิตีดินไฮโดรคลอไรด์ (OXIDATIVE KINETICS OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE SOLUTIONS)

อ.ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. พนิศา วัยมธุวรรณ อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช

197 หน้า. ISBN 974-638-119-9

งานวิจัยนี้ศึกษาจลนศาสตร์การสลายตัวของออกซิเดชันของสารละลายรานิตีดินไฮโดรคลอไรด์ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีพีเอช 8 ซึ่งประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชันชนิดต่างๆ สารต้านออกซิเดชันที่ศึกษามี 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่สามารถจับกับอนุมูลอิสระ คือ บิวทิลเลทไฮดรอกซีโทลูอิน (บีเอชที) ในปริมาณ 0.001 และ 0.005 % อัลฟา โทโคฟีรอล ในปริมาณ 0.001 และ 0.02 % กลุ่มที่สามารถจับกับออกซิเจน คือ โซเดียมโบซัลไฟด์ในปริมาณ 0.01 และ 0.1 % กรดแอสคอร์บิกในปริมาณ 0.01 และ 0.1 % และกลุ่มที่สามารถจับกับโลหะหนัก คือ กรดเอทิลไกลโคเอมีนเคตระอะซิติก (อีทีเอ) ในปริมาณ 0.01 และ 0.075 % กรดซิริวิกในปริมาณ 0.3 และ 2.0 % สารละลายดังกล่าวถูกเก็บไว้ในภาชนะที่มีและไม่มีออกซิเจนและ/หรือแสง พบว่าจลนศาสตร์การสลายตัวของรานิตีดินไฮโดรคลอไรด์เป็นปฏิกิริยาอันดับสอง ออกซิเจนเร่งอัตราการสลายตัวของรานิตีดินไฮโดรคลอไรด์มากกว่าแสง แต่รูปแบบการเปลี่ยนแปลงของค่าคงที่การสลายตัวไม่สามารถสรุปได้ การเปลี่ยนแปลงค่าคงที่การสลายตัวไม่ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของกลุ่ม หรือความเข้มข้นของสารต้านออกซิเดชันที่ศึกษา สารต้านออกซิเดชันบางชนิดบางความเข้มข้นเพิ่มค่าคงที่การสลายตัว ขณะที่สารต้านออกซิเดชันบางชนิดเมื่ออยู่ในกลุ่มเดียวกันหรือแม้เป็นชนิดเดียวกันแต่ต่างความเข้มข้นกับลดค่าคงที่การสลายตัว อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของค่าคงที่การสลายตัวเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นในกรณีของโซเดียมโบซัลไฟด์ในสภาวะที่มีแสงแต่ปราศจากออกซิเจน และกรดแอสคอร์บิกในภาวะที่มีออกซิเจนและแสง โซเดียมโบซัลไฟด์ที่ความเข้มข้น 0.01 และ 0.1 % ลดและเพิ่มค่าคงที่การสลายตัวตามลำดับ กรดแอสคอร์บิกที่ความเข้มข้น 0.01 % เพิ่มค่าคงที่การสลายตัว แต่ที่ความเข้มข้น 0.1 % สารนี้ลดค่าคงที่การสลายตัว

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา .....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา .....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา .....2540.....

ลายมือชื่อนิสิต .....*2/2/16/16000000*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*.....*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*Ki O*.....

\*\* C875087 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: RANITIDINE HCl / OXIDATION / OXYGEN / LIGHT / ANTIOXIDANT / STABILITY

PATIMA PHUANGCHAN : OXIDATIVE KINETICS OF RANITIDINE

HYDROCHLORIDE SOLUTIONS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. PANIDA

VAYUMHASUWAN, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. CHAMNAN

PATARAPANICH, Ph.D. 197 pp. ISBN 974-638-119-9

The oxidative degradation kinetics of ranitidine hydrochloride in pH 8 phosphate buffer solutions containing various kinds of antioxidants were studied. Three groups of antioxidants were studied including free radical inhibitors: 0.001 and 0.005 % butylated hydroxytoluene (BHT), and 0.001 and 0.02 % alpha tocopherol; oxygen scavengers: 0.01 and 0.1 % sodium bisulfite, and 0.01 and 0.1 % ascorbic acid; and chelating agents: 0.01 and 0.075 % ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), and 0.3 and 2.0 % citric acid. The solutions were stored in the presence and absence of oxygen and / or light. The degradation kinetics were found to be second order. Oxygen accelerated the degradation rates more than light did. Unexpectedly, the pattern of changes in degradation rate constant values was not conclusive. The changes in degradation rate constants did not depend on the specific group or concentration of antioxidants studied. At certain concentrations, some antioxidants increased the rate constants; whereas some of them, although they were in the same group or the same antioxidant but at different concentrations, decreased the rate constants. However, the changes were statistically insignificant except for the cases of sodium bisulfite in the presence of light but absence of oxygen and ascorbic acid in the presence of oxygen and light. Sodium bisulfite at 0.01 % and 0.1 % decreased and increased the rate constants, respectively. Ascorbic acid at 0.01 % increased the rate constant, but at 0.1 % it decreased the rate constant.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา.....2540.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*Patima Phuangschan*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*Asst. Prof. Panida*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*Asst. Prof. Chamnan*.....



## ACKNOWLEDGEMENTS

Thesis would have never been succeeded without the assistance of several people. I will always be grateful for their suggestions, help and supports.

Dr. Panida Vayumhasuwan, my advisor has 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. Certainly, without her help this thesis would have become a reality. No word can express my gratitude for the contribution she has made.

I am also deeply thankful to Dr. Chamnan Patarapanich, my co-advisor in his kindness and invaluable advice. For me, without his help this thesis would have never been succeeded completely.

I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee for suggestion and comment.

Special thanks are extended to grants and facilities from the Graduate School, Department of Pharmacy and the Government Fund through Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. Also, I would like to thank all the faculty members in the department of Pharmacy and all my friends for their assistant and encouragement.

Above all, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my family, especially, my parent for giving me the educational opportunity, 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.....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xi
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   REVIEW OF LITERATURE .....	3
Nature of oxidation .....	3
Mechanisms of oxidation .....	3
Factors influencing oxidation.....	6
Inhibitions of oxidation .....	19
III  EXPERIMENTAL .....	34
Materials.....	34
Equipment.....	35
Methods.....	35
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	42
V   CONCLUSIONS.....	80
REFERENCES.....	82
APPENDICES.....	89
VITA.....	197

## LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Oxygen content in water under air and pure oxygen at atmospheric pressure and various temperatures.....	12
2. Oxygen content in water.....	21
3. Correlation coefficient (r) of regression lines of zero, first and second order plots of ranitidine HCl stored in the presence of oxygen and light.....	44
4. Correlation coefficient (r) of regression lines of zero, first and second order plots of ranitidine HCl stored in the presence of oxygen but the absence of light.....	45
5. Correlation coefficient (r) of regression lines of zero, first and second order plots of ranitidine HCl stored in the presence of light but the absence of oxygen.....	46
6. Correlation coefficient (r) of regression lines of zero, first and second order plots of ranitidine HCl stored in the absence of oxygen and light.....	47
7. Second-order degradation rate constants of ranitidine HCl stored in the four different storage conditions.....	48
8. Additive effect of oxygen and light.....	51
9. Resolution values of ranitidine HCl and procaine HCl peak.....	72
10. Data for calibration curve of ranitidine HCl.....	77
11. Data of within run precision.....	78
12. Data of between run precision.....	78
13. Percentages of analytical recovery of ranitidine HCl.....	79



## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. The ground state of oxygen molecule.....	5
2. Chemical structures of simvastatin and compound L-647,318.....	7
3. Bound moisture of starch granulated material.....	10
4. Spectral energy distribution of global solar radiation.....	17
5. Transmission of light through glass surfaces.....	23
6. Spectral transmittance characteristics of clear and amber glass and the effect of glass thickness.....	25
7. Chemical structure of Butylated hydroxytoluene (BHT).....	27
8. Tocol structure of tocopherol.....	27
9. Chemical structures of ascorbic Acid.....	30
10. Chemical structure of EDTA.....	31
11. Chemical structure of citric acid.....	32
12. Bar charts of degradation rate constants of ranitidine HCl in phosphate buffer stored in different storage conditions.....	50
13. Bar charts presenting the effect of 0.5 % w/v Cremophor EL® .....	53
14. Line graphs presenting the effect of BHT.....	55
15. Bar charts presenting the effect of 0.5 % w/v Tween 20® .....	56
16. Line graphs presenting the effect of alpha tocopherol.....	58
17. Line graphs presenting the effect of sodium bisulfite.....	60
18. Line graphs presenting the effect of ascorbic acid.....	62
19. Line graphs presenting the effect of EDTA.....	65
20. Line graphs presenting the effect of citric acid.....	67
21. Ultraviolet spectrum of ranitidine HCl in an aqueous solution and in pH 8 phosphate buffer solution.....	68
22. Chromatograms of ranitidine HCl at 229 nm and 315 nm.....	69

23. High pressure liquid chromatograms of standard solution of ranitidine HCl concentrations of 4.00 µg/ml, (a); 8.00 µg/ml, (b); 16.00 µg/ml, (c); 24.00 µg/ml, (d); 32.00 µg/ml, (e); and 40.00 µg/ml, (f). Retention time of ranitidine HCl and procaine HCl are at 5.00-6.00 and 8.00-9.00 min, respectively.....	71
24. High pressure liquid chromatograms of alpha tocopherol, BHT, sodium bisulfite, ascorbic acid, EDTA, citric acid, Tween 20 <sup>®</sup> and Cremophor EL <sup>®</sup> .....	73
25. High pressures liquid chromatograms of decomposed ranitidine HCl in the presence and absence of additives .....	74
26. High pressures liquid chromatograms of decomposed alpha tocopherol, BHT, sodium bisulfite, ascorbic acid, EDTA, citric acid, Tween 20 <sup>®</sup> and Cremophor EL <sup>®</sup> .....	75
27. The calibration curve of ranitidine HCl .....	77
28. Chemical structure of ranitidine HC I .....	90
29. Ranitidine HCl and its related compounds .....	93

## LIST OF ABBREVIATIONS

ANCOVA	=	analysis of covariance
BHT	=	buthylated hydroxytoluene
°C	=	degree Celcius
CMC	=	critical micelle concentration
CV	=	coefficient of variation
EDTA	=	ethylenediamine tetraacetic acid
HPLC	=	high performance liquid chromatography
hr	=	hour
k	=	degradation rate constant
+L	=	presence of light
-L	=	absence of light
M	=	molar
μ	=	micrometre
μg	=	microgram
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
N	=	normality
+O	=	presence of oxygen
-O	=	absence of oxygen
PAR	=	peak area ratio
r	=	correlation coefficient
r <sup>2</sup>	=	coefficient of determination
SD	=	standard deviation
SPSS	=	Statistical Package for the Social Sciences
W	=	watt
w/v	=	weight by volume