

فرمولاسیون گرانول رانیتیدین جوشان

دکتر محمد حسین زرین تن^۱، دکتر جواد شکری^۲، دکتر امیر حسن زاده^۳

Title :The formulation of Ranitidine hydrochlorid effervescent granules

Authors :Mahammad Hossein Zarrintan¹, Javad Shokri², Amir Hassanzadeh³

Abstract :The formulation of effervescent granules of ranitidine hydrochloride was performed by use of citric acid, tartaric acid and sodium bicarbonat as effervescent base of formulation. To find the best percent of each of this compounds, tertiary diagram was applied. Sixty six different mixtures obtained from diagram was prepared and compared in respect to characteristics like clarity, pH, taste and other physical properties. The best mixtures was selected and granulated with wet and dry granulation methods. Other ingredients such as flavor, sweetener, granulator also determined by use of various amount from each of them, and determined the best formulation for each of granulation methods.

Key words :*Effervescent Ranitidine, Effervescent granules of Ranitidine.*

1- Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

2- PhD Student, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

3- Pharm D

۱- استناد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- رزیدنت دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دکتر داروساز

خلاصه

فرمولاسیون گرانول رانیتیدین جوشان بعلت احساس نیاز به تحقیقات کاربردی و عملی منطبق بر نیازهای سیستم دارویی کشور با توجه به مزایای این شکل دارویی (۷ و ۸ و ۹) انجام گرفت. اسید سیتریک، اسید تارتریک و بی کربنات سدیم بعنوان اجزاء اصلی پایه جوشان استفاده گردید. بمنظور یافتن بهترین درصد وزنی از سه ماده فوق بطوریکه گرانولهای حاصله از نظر عدم وجود کدورت در محلول نهایی، pH، طعم، زمان جوشش و خصوصیات فیزیکی در حد مطلوب و قابل قبولی باشند، از دیاگرام سه تایی ترنر استفاده شد. بر روی هر طلع دیاگرام ۱۰ نقطه با فواصل ۳٪ در حوالی درصد سهم هر کدام از سه ماده فوق در واکنش خشی شدن انتخاب گردید. تعداد ۶۶ ترکیب مختلف بدست آمده از دیاگرام مخلوط شد و از نظر pH، کدورت، طعم و سایر خواص مورد آزمایش قرار گرفت. بهترین فرمولها انتخاب و به دو روش خشک و مرطوب بصورت گرانول در آمدند. برای تعیین مقدار ماده شیرین کننده (سدیم ساخارین)، طعم دهنده (اسید اسکوربیک) و ماده چسباننده در روش گرانولاسیون مرطوب درصدهای مختلف با فواصل معین از این مواد در فرمول استفاده شد و در نهایت بهترین درصدها مشخص گردید که در قسمت نتایج قابل مشاهده است.

گل واژگان: رانیتیدین جوشان، گرانولهای جوشان رانیتیدین.

مقدمه

جوشان و قرصهای بلعیدنی موجود است (۳) در حالیکه در کشور ما فقط به فرم قرص خوراکی بلعیدنی ۱۵۰ میلی گرمی و شکل تزریقی موجود می باشد. فرمولاسیون گرانولهای جوشان رانیتیدین با توجه به مواد واکسیبیانهای موجود و با در نظر گرفتن خصوصیات و نداخلات هر یک از آنها انجام گرفت و با توجه به شرایط ساخت مطلوب برای این فرآورده انجام گرفت (۱۰ و ۱۱).

مواد و تجهیزات

ترازوی الکتریکی با دقت ۰/۱ میلی گرم (AEU-210 Shimadzu-Libror)، pH متر (Accumet-15)، اسپکتروفتومتر U.V (Shimadzu-160A)، اسپکتروفتومتر IR (Hitachi 215)، دستگاه بهم زدن مغناطیسی (Stir-plate).

رانیتیدین از گروه آنتاگونیست های H₂ در ناراحتیهای گوارشی بویژه در زخمهای پپتیک کاربرد فراوانی دارد. سالم و ارزان بودن این دارو باعث شده که به یکی از پر فروش ترین داروها در سطح جهان تبدیل شود. طبق آمار سال ۱۳۷۵ در کشور ما از بین یکصد داروی پرفروش در آن سال این دارو مقام دوم و در بین قرصها مقام اول را کسب نمود که نشان دهنده مصرف بالای این دارو در کشور می باشد (۱). یکی از علل استقبال از این دارو افزایش روز افزون کاربرد آن در انواع بیماریهای گوارشی می باشد بطوریکه در ابتدای کشف دارو برای آن بیش از ۲ یا ۳ اندیکاسیون تصور نمی شد ولی امروزه این تعداد به بیش از ۱۰ مورد مصرف رسیده است. از علل دیگر مصرف زیاد این دارو دفعات مصرف کم و کم بودن عوارض در مصرف طولانی مدت می باشد (۲). رانیتیدین در بازار دارویی دنیا به اشکال تزریقی، شربت، قرص و گرانول

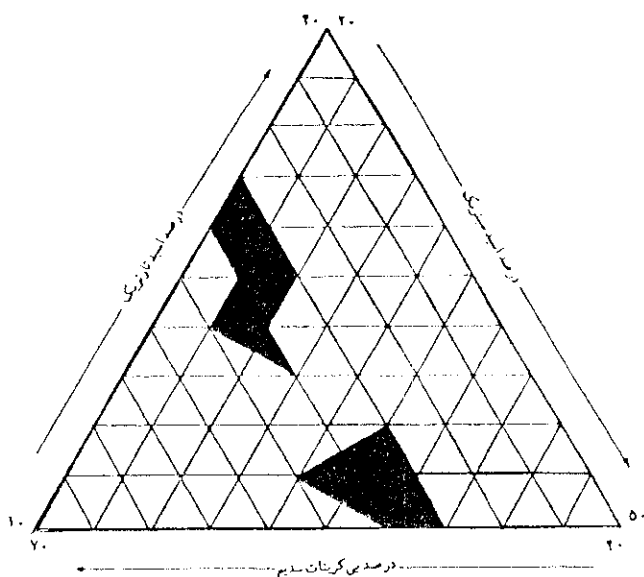
مواد

رانیتیدین هایدروکلراید تهیه شده از کارخانه کیمیدارو تهران (AARTI DURGS LTD, India)، اسید سیتریک منوهیدراته و انیدر (مرک آلمان)، اسید تارتریک و بی کربنات سدیم تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز (مرک آلمان)، اسید اسکوربیک، الکل اتیلیک ۹۹/۹٪ (مرک آلمان)، سوربیتول (مرک آلمان)، پلی وینیل پیرولیدون تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز (مرک آلمان)، سدیم ساخارین تهیه شده از کارخانه زهراوی تبریز (مرک آلمان).

بخش تجربی

ابتدا بمنظور تهیه پایه جوشان از ترکیبات دوتایی اسید سیتریک و بی کربنات سدیم و همچنین اسید تارتریک و بی کربنات سدیم استفاده شد و از هر ترکیب دو تایی فوق ۱۰ مخلوط با درصدهای وزنی مختلف در حوالی درصدهای خنثی شدن مواد مزبور استفاده شد و از نظر خصوصیات عمومی از قبیل pH، طعم، زلالیت و زمان جوشش مورد آزمایش قرار گرفتند. سپس بهترین مخلوطها انتخاب و بصورت گرانول در آمدند و مشاهده شد که گرانولهای حاصله از مخلوط دوتایی اسید سیتریک و بی کربنات سدیم بسیار جاذب الرطوبه و چسبنده و گرانولهای حاصل از اسید تارتریک و بی کربنات سدیم بسیار شکننده می شوند. در مرحله بعد از مخلوط سه ماده فوق برای تهیه پایه جوشان استفاده شد. برای یافتن درصدهای مناسب از سه ماده فوق از دیاگرام ترنر (۴) استفاده شد. در این دیاگرام سه تایی هر یک از ترکیبات را روی یک ضلع مثلث منتقل کرده و محدوده تغییرات روی ضلع مربوطه مشخص میشود در این حالت می توان مقدار هر یک از را در مخلوط دلخواه بطور همزمان بدست

آورد در این دیاگرام هر یک از سه گوشه مثلث نشاندهنده ۱۰۰٪ وزن یک ترکیب (A یا B یا C) می باشد و وزن دو ترکیب دیگر صفر می شود. روی هر ضلع نشاندهنده مخلوط دو ترکیب از سه ترکیب بکار برده شده و فضای داخلی مثلث شامل تمامی مخلوط های احتمالی از سه ماده A و B و C می باشد. مناطق ایده ال از نظر هر کدام از خصوصیات مورد بررسی (طعم، pH، زلالیت)، مشخص شده و نقاط مشترک در دیاگرام های بدست آمده در یک دیاگرام کلی رسم شده و مناطق ایده ال مشخص گردید (شکل ۱). درصدهای وزنی از هر ماده در حوالی نقطه خنثی شدن و با توجه به وزن اکی والان هر ماده در واکنش خنثی شدن (۲۷٪ اسید سیتریک، ۱۹٪ اسید تارتریک، ۵۴٪ بی کربنات سدیم) انتخاب شد. از هر ماده ۱۰ درصد متفاوت با فواصل ۳٪ روی اضلاع دیاگرام مشخص و ۶۶ ترکیب پیشنهادی بدست آمد.



شکل ۱: دیاگرام ترنر و ۶۶ نقطه مشخص شده بر روی آن و منطقه ایده ال از لحاظ طعم، زلالیت و pH

که اطلاعات مربوط به تعدادی از فرمولاسیونها (۳۰ فرمول از ۶۶ فرمول ساخته شده) در جدول شماره ۱ درج گردیده است.

۶۶ ترکیب وزنی بدست آمده از دیاگرام همگی ساخته شدند و از نظر خصوصیات کلی مانند pH، طعم، زمان جوشش و زلالیت محلول نهایی مورد آزمایش قرار گرفت

جدول شماره ۱: نحوه تعیین درصدهای پایه جوشان بر اساس دیاگرام ترنر

شماره مخلوط	اسید سیتریک (%)	اسید تارتاریک (%)	بیکربنات سدیم (%)	pH	طعم	زلالیت (مقدار رسوب)
۱	۲۰	۱۰	۷۰	۶.۷۴	بی مزه	رسوب جزئی
۲	۲۳	۱۰	۶۷	۶.۶۰	بی مزه	رسوب جزئی
۳	۲۶	۱۰	۶۴	۶.۵۳	بی مزه	رسوب جزئی
۴	۲۹	۱۰	۶۱	۶.۳۸	بی مزه	رسوب جزئی
۵	۳۲	۱۰	۵۸	۶.۱۸	جزئی ترش	رسوب جزئی
۶	۳۵	۱۰	۵۵	۵.۹۱	جزئی ترش	رسوب جزئی
۷	۳۸	۱۰	۵۲	۵.۳۰	جزئی ترش	بدون رسوب
۸	۴۱	۱۰	۴۹	۵.۲۱	جزئی ترش	بدون رسوب
۹	۴۴	۱۰	۴۶	۴.۹۴	ترش	بدون رسوب
۱۰	۴۷	۱۰	۴۳	۴.۶۴	ترش	بدون رسوب
۱۱	۵۰	۱۰	۴۰	۴.۵۳	خیلی ترش	بدون رسوب
۱۲	۲۰	۱۳	۶۷	۶.۶۱	بی مزه	رسوب جزئی
۱۳	۲۳	۱۳	۶۴	۶.۵۰	بی مزه	رسوب جزئی
۱۴	۲۶	۱۳	۶۱	۶.۳۷	جزئی ترش	رسوب جزئی
۱۵	۲۹	۱۳	۵۸	۶.۱۷	جزئی ترش	رسوب جزئی
۱۶	۳۲	۱۳	۵۵	۵.۹۵	جزئی ترش	بدون رسوب
۱۷	۳۵	۱۳	۵۲	۵.۶۰	جزئی ترش	بدون رسوب
۱۸	۳۸	۱۳	۴۹	۵.۲۷	جزئی ترش	بدون رسوب
۱۹	۴۱	۱۳	۴۶	۴.۹۶	ترش	بدون رسوب
۲۰	۴۴	۱۳	۴۳	۴.۶۲	ترش	بدون رسوب
۲۱	۴۷	۱۳	۴۰	۴.۳۸	خیلی ترش	بدون رسوب
۲۲	۲۰	۱۶	۶۴	۶.۵۰	بی مزه	رسوب جزئی
۲۳	۲۳	۱۶	۶۱	۶.۳۶	جزئی ترش	رسوب جزئی
۲۴	۲۶	۱۶	۵۸	۶.۱۸	جزئی ترش	رسوب جزئی
۲۵	۲۹	۱۶	۵۵	۵.۹۰	جزئی ترش	رسوب جزئی
۲۶	۳۲	۱۶	۵۲	۵.۵۹	جزئی ترش	رسوب جزئی
۲۷	۳۵	۱۶	۴۹	۵.۳۲	جزئی ترش	بدون رسوب
۲۸	۳۸	۱۶	۴۶	۴.۸۸	ترش	بدون رسوب
۲۹	۴۱	۱۶	۴۳	۴.۵۸	ترش	بدون رسوب
۳۰	۴۴	۱۶	۴۰	۴.۳۵	خیلی ترش	بدون رسوب

پس از تعیین فرمول مناسب برای پایه جوشان با استفاده از جدول شماره ۱ در مرحله بعد میزان ماده شیرین کننده فرمول (سدیم ساخارین) تعیین شد. بدلیل تلخی زیاد رانیپدین استفاده از ماده شیرین کننده برای فرمول

ضروری است از طرف دیگر نباید میزان سدیم ساخارین از حد مجاز مصرف این ماده (۵ mg/kg) تجاوز کند. برای این منظور پایه جوشان انتخاب شده و ماده موثره فرمول با ۱۰ مقدار مختلف از سدیم

ساخارین مخلوط و پس از حل کردن در مقدار معینی آب (۲۰۰ ml) طعم محلولهای نهایی مورد آزمایش قرار گرفت. آزمایش طعم توسط ۱۰ نفر از دانشجویان انجام گرفت و هر نفر در هر نوبت فقط طعم یک محلول را تعیین نمودند. تا خطا به حداقل برسد. پس از این آزمایش مشخص شد که به ازای ۵ گرم گرانول جوشان حداقل مقدار سدیم ساخارین برای پوشاندن طعم تلخ رانیپیدین ۲۱ میلی گرم می باشد. بعنوان طعم دهنده فرمول از اسید اسکوربیک و سوربیتول استفاده شد. اسید اسکوربیک محلول بوده و دارای طعم ترش دلپذیر می باشد و سوربیتول نیز دارای طعم شیرین (۶۰٪ ساکارز) بوده و باعث ایجاد احساس خنکی مطلوبی در دهان می شود (۵) علاوه بر این بعنوان رقیق کننده در قرصها بکار میرود و حلالیت مطلوبی نیز دارد. برای تعیین مقدار این دو ماده فرمول مطلوب حاوی ماده موثره پایه جوشان و سدیم ساخارین را با ۱۰ مقدار مختلف ابتدا از اسید اسکوربیک و سپس با سوربیتول مخلوط و پس از حل کردن در آب از نظر طعم مورد آزمایش قرار گرفتند. مقدار اسید اسکوربیک زیاد در بیماران مبتلا به زخمهای گوارشی ممکن است سبب تحریک گوارشی شود (۶). بنابر این باید حتی الامکان مقدار کمتری از این ماده استفاده شود. با توجه به نتایج این آزمایشات میزان اسید اسکوربیک ۱۵۰ میلی گرم و میزان سوربیتول ۱۲۰۰-۸۰۰ میلی گرم تعیین شد. نحوه آزمایش مشابه تعیین سدیم ساخارین و با ۱۰ مقدار مختلف اسید اسکوربیک (۵۰ تا ۵۰۰ میلی گرم) با فواصل ۵۰ میلی گرم انجام شد و نهایتاً میزان ۱۵۰ میلی گرم از نظر طعم مطلوب تشخیص داده شد.

گرانولاسیون

گرانولاسیون فرمولهای منتخب به دو روش خشک (فیوژن) و روش مرطوب (با استفاده از حلال آلی) انجام شد. در روش خشک (فیوژن) از آب کریستالیزاسیون اسید

سیتریک مونوهیدرات برای گرانولاسیون استفاده شد. این روش برای ۱۴ ترکیب مرحله اول (جدول شماره ۱) که از نظر خصوصیات آزمایش شده مطلوب بودند انجام شد به این صورت که هر یک از مخلوطها ابتدا بصورت پودر نرم در آورده و بصورت لایه نازکی روی یک کاغذ مومی قرار داده و به مدت ۲۴ ساعت در اتو با حرارت ۴۰ درجه سانتیگراد حرارت داده شد. از بین ۱۴ ترکیب امتحان شده مخلوطهای شماره ۷ و ۸ و ۱۸ در جدول شماره ۱ نتیجه خوبی دادند که مخلوط شماره ۸ از نظر طعم، pH و سایر خصوصیات بهتر از بقیه تشخیص داده شد. پس از ساخت گرانولها با این روش گرانولها از نظر میزان جذب رطوبت مورد آزمایش قرار گرفته و میزان کاهش وزن گرانولها در فواصل زمانی معین در نتیجه جذب رطوبت هوا و آزاد شدن CO₂ تعیین شد.

نشان داده شد که کاهش وزن ۵ گرم گرانول طی ۶۴ روز نگهداری در حرارت و رطوبت آزمایشگاه (۳۵٪ - ۳۰ و ۲۵ °C) حدود ۸/۳۷ میلی گرم میباشد. در گرانولاسیون با حلالهای آلی از ماده چسباننده استفاده می شود که در این مطالعه از محلول PVP در الکل اتیلیک ۹۹/۸٪ استفاده شد برای تعیین درصد PVP تعداد ۷ غلظت متفاوت از PVP تهیه و گرانولاسیون با آنها انجام گرفت و گرانولهای حاصله از لحاظ میزان شکنندگی، میزان کف در حین انحلال و میزان باقیمانده در محلول نهایی مورد بررسی قرار گرفت (جدول شماره ۲) و غلظت ۱۰٪ برای PVP مناسب تشخیص داده شد. پس از اختلاط تدریجی پودر با محلول گرانوله کننده توده خمیری حاصل از الک با مش ۱۶ عبور داده شده و گرانولها در سینی لعاب دار ریخته شده و در اتو ۴۰ درجه سانتیگراد بمدت ۸-۴ ساعت خشک شدند.

جدول شماره ۲: تعیین غلظت ایده آل PVP در

اتانول ۹۹/۸٪ برای گرانولاسیون مرطوب

شماره محلول	غلظت محلول PVP	شکنندگی گرانولها	کف	باقیمانده
۱	۰	بسیار زیاد	زیاد	زیاد
۲	۲	زیاد	زیاد	زیاد
۳	۴	نسبتاً زیاد	کم	کم
۴	۶	کم	کم	کم
۵	۸	بسیار کم	بسیار کم	ناچیز
۶	۱۰	ناچیز	بدون کف	بدون باقیمانده
۷	۱۲	ناچیز	بدون کف	بدون باقیمانده

فرمول A برای روش فیوژن (برای ۵ گرم گرانول)

- رانیتیدین هیدروکلراید ۱۵۰ میلی گرم

- اسید سیتریک مونو هیدراته ۱۴۸۷/۸۹ میلیگرم

- اسید تارتریک ۳۶۲/۹۰ میلی گرم

- بی کربنات سدیم ۱۷۷۸/۲۱ میلی گرم

- سدیم ساخارین ۲۱ میلی گرم

- اسید اسکوربیک ۱۵۰ میلی گرم

- سوربیتول ۱۰۰۰ میلی گرم

فرمول B برای گرانولاسیون با حلال آلی (برای ۵ گرم گرانول)

- رانیتیدین هایدروکلراید ۱۵۰ میلی گرم

- اسید سیتریک انیدر ۱۳۰۶/۴۴ میلی گرم

- اسید تارتریک ۵۴۴/۳۵ میلی گرم

- بی کربنات سدیم ۱۷۷۸/۲۱ میلی گرم

- سدیم ساخارین ۲۱ میلی گرم

- سوربیتول ۱۰۰۰ میلی گرم

PVP - جزئی

دو فرمول A و B از نظر خصوصیات مانند PH، زلالیت، طعم، زمان جوشش، اندازه گرانولها و مقدار جذب رطوبت توسط گرانولها مورد بررسی قرار گرفتند نتایج نشان داد که فرمول B از نظر مقدار جذب

بررسی نتایج

در هر مرحله از فرمولاسیون مخلوطهای حاصله از نظر چند ویژگی با هم مقایسه و بهترین ها انتخاب شدند بطور مثال ملاک انتخاب در مرحله اول برای پایه جوشان شفاف بودن و عدم وجود رسوب در محلول نهایی pH مناسب (۶-۷) و زمان جوشش مطلوب و طعم جزئی ترش مورد نظر بود نتایج نهایی چند مرحله بهترین فرمول برای دو روش خشک (فیوژن) و گرانولاسیون با حلال آلی را مشخص کرد (فرمول A برای روش فیوژن و فرمول B برای روش گرانولاسیون مرطوب). همچنین در روش گرانولاسیون مرطوب مشخص شد که با گرانولاسیون جداگانه قسمت اسیدی و بازی توسط حلال آلی گرانولهایی با ریزش بهتر و میزان رطوبت کمتر بدست می آید. (فرمول A ترکیب شماره ۸ در جدول شماره ۱ و فرمول B ترکیب شماره ۲۷ در جدول مزبور می باشد).

فوق و با در نظر گرفتن مزایای روش خشک از قبیل هزینه پایین مراحل تولید کمتر و عدم استفاده از حلالهای آلی و قابل انجام بودن مقیاس های بزرگ صنعتی می توان این روش برای تهیه گرانولهای جوشان با فرمول A استفاده کرد.

،رطوبت، قابلیت فشرده شدن گرانولها ، یکنواختی اندازه گرانولها و زمان جوشش مناسبتر از فرمول A می باشد و بنابر این خصوصاً زمانی که ساخت قرص از گرانولها مد نظر باشد گرانولاسیون با حلال آلی نتایج بهتری ارائه خواهد کرد ولی در مواردی که نیاز به کمپرس کردن گرانولها نباشد بدلیل نزدیکی این خصوصیات در دو فرمول

References:

- ۱- منتضری ع ، محلاتی و. ، ماهنامه دارویی رازی. شماره ۱۰۰ ، ۱۳۷۷ صفحات ۱۶۲-۱۵۳
- 2- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31 th ed, The Pharmaceutical Press, London, 1996, 1237-9.
- 3- Physician's Desk Reference, 52th ed., Medical Economics, 1998, 1127-31.
- 4 - Martin A., Physical Pharmacy, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia-London, Lea & Febiger; 1993, 43-44, 257.
- 5- Reilly W.J .,Pharmaceutical Necessities, In: Gennaro A.R.; Remington: The Sciences and Practice of Pharmacy; Vol: 2, 19th ed., Mack Publishing Company; 1995, P: 1390.
- ۶- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران ؛ چاپ سوم ؛ بخش بررسیهای علمی شرکت سهامی داروپخش؛ تهران ؛ ۱۳۷۴ ، ۷۴۳-۷۴۲.
- 7- W.D. Mason and N. Winer, J. Pharm. Sci, 1983, 72: 819-821.
- 8- K. Nishimura et al, J. Pharm. Sci., 1984, 73: 942-946.
- 9- C. Bajmond, Labo Pharma-Probl. Techn, 1884, 32: 363-367.
- 10- J.P. Armandou and A.G. Mattha, Pharm. Acta Helv., 1982, 57:287-289.