

1-1-1982

Effect of Pharmaceutical Aids on the Stability of Vitamin c in Liquid Multivitamin Preparations(อิทธิพลของสารขงแต่งยาต่อความคงตัวของ วิตามินซี ในยาน...

Suwanna Laungchonlatan

Sompol Prakongpan

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

Laungchonlatan, Suwanna and Prakongpan, Sompol (1982) "Effect of Pharmaceutical Aids on the Stability of Vitamin c in Liquid Multivitamin Preparations(อิทธิพลของสารขงแต่งยาต่อความคงตัวของวิตามินซี ในยาน...," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 7: Iss. 4, Article 1.
Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol7/iss4/1>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

69012657

6506709 วิชาเภสัช



บอมนิพนธ์ 142

ORIGINAL ARTICLE

อิทธิพลของสารปรุงแต่งยาต่อความคงตัวของวิตามินซี ในยาน้ำวิตามินรวม

สุวรรณา เหลืองขลธาร* ภม.

สมพล ประคองพันธ์** Ph. D.

บทคัดย่อ

การศึกษาความคงตัวของวิตามินซี ในยาน้ำวิตามินรวมเพื่อตั้งสูตรตำรับยาให้มีความคงตัวที่ดีที่สุดได้วางแผนการทดลองเพื่อศึกษาอิทธิพลของสารปรุงแต่งยาต่อความคงตัวของวิตามินซี สารปรุงแต่งยาเหล่านี้ได้แก่ กระจาวยยา สารกันออกซิเดชัน สารจับโลหะ สารเพิ่มความหนืด สารแต่งกลิ่น สารแต่งรส สารกันบูด ตลอดจนสภาพกรดต่าง และบัฟเฟอร์ที่ใช้เมื่อดูจากความคงตัวทั้งทางเคมีและทางกายภาพ

พบว่าวิตามินซีมีความคงตัวดีเมื่อมี sorbitol, glycerin, propylene glycol, corn syrup และน้ำเป็นกระสายยา แต่ syrup USP และ sodium metabisulfite กลับทำให้การสลายตัวเร็วขึ้นและที่ pH 3 พบว่าวิตามินซีมีความคงตัวดีซึ่งการใช้ citrate เป็นบัฟเฟอร์จะทำให้ตัวยายเป็นสีน้ำตาลมากกว่าการใช้ acetate ส่วนสารเพิ่มความหนืด สารแต่งกลิ่น สารกันบูดนั้นไม่มีผลต่อการสลายตัวของวิตามินซี อย่างมีนัยสำคัญ

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**Effect of Pharmaceutical Aids on the Stability of Vitamin C in Liquid
Multivitamin Preparations**

Suwanna Laungchonlatan M. Sc.

Sompol Prakongpan Ph. D.

ABSTRACT

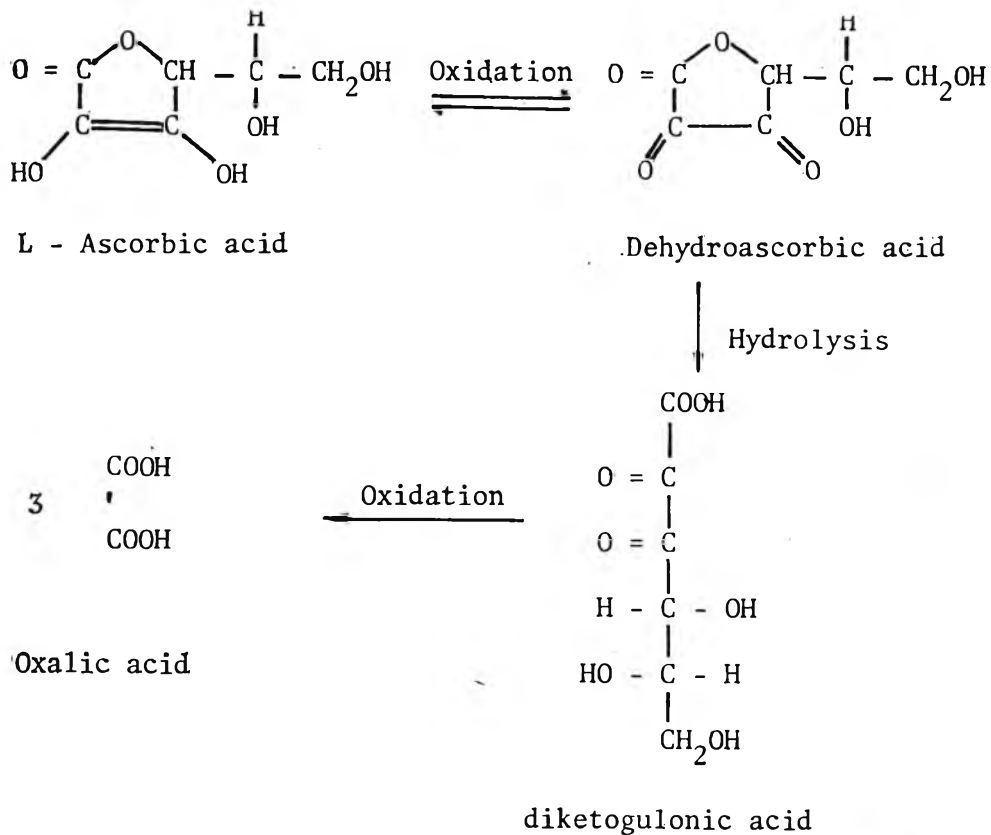
To formulate an oral liquid multivitamin preparation, the stability testing program was designed to assess the stability of vitamin C in the presence of various pharmaceutical aids. The influence of vehicles, antioxidants, chelating agents, suspending agents, flavor, preservatives, pH and buffers on both chemical and physical stability of the products were thoroughly investigated. It was found

that vitamin C was stabilized when either of sorbitol, glycerin, propylene glycol, corn syrup or water was used as vehicle while syrup USP and sodium metabisulfite accelerated its degradation. At pH 3 the degradation was decreased and citrate buffer had more browning effect than acetate buffer. Other agents such as suspending agents, flavor, preservatives showed no significant effect on vitamin C degradation.

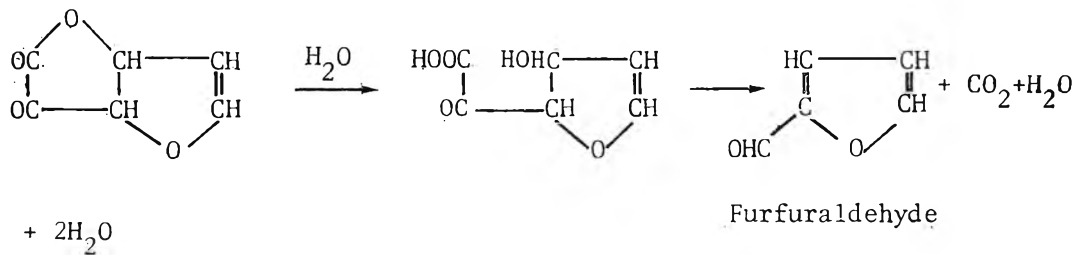
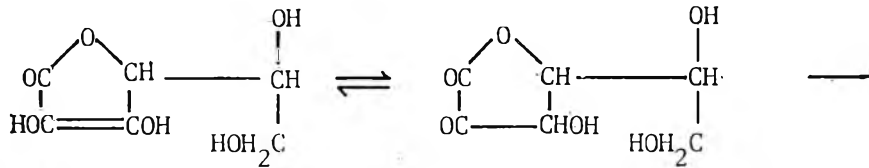
บทนำ

วิตามินซี (L-Ascorbic acid) เป็นวิตามินที่สลายตัวง่ายเนื่องจากสูตรโครงสร้างเป็น unsaturated cyclic lactone โดยเฉพาะวิตามินซีในยาน้ำจะมีการสลายตัวทั้งในสภาวะที่มีอากาศ (aerobic decomposition) (1-2)

และในสภาวะที่ไม่มีอากาศ (anaerobic decomposition) (3-4) ในสภาวะที่มีอากาศ วิตามินซี จะถูก ออกซิไดส์ไปเป็น dehydroascorbic acid และถูกไฮโดรไลส์ต่อไปเป็น diketogulonic acid และ oxalic acid



ในสภาวะที่ไม่มีอากาศ วิตามินซีจะถูกตีไฮเดรท และไฮโดรไลส์ไปเป็น furfural และ carbondioxide ซึ่งการสลายตัวในสภาวะที่ไม่มีอากาศนี้จะเกิดมากกว่าสภาวะที่มีอากาศถึง 20 เท่า (1)



จากการศึกษาของบุญอรรด สายคร และคณะ (6) ที่ได้ทำการสำรวจความคงตัวของ วิตามินซีในยาน้ำสำเร็จรูปวิตามินซีที่มีจำหน่าย ในท้องตลาดเมืองไทย พบว่า วิตามินซีมีอายุ การใช้ยา (shelf-life) สั้น และมีความแตกต่างกันมากในแต่ละสูตรตำรับยา แม้ว่าบางสูตรตำรับที่มีตัวยาสัญสำคัญต่าง ๆ ไม่แตกต่างกัน แต่จะมีอายุการใช้ยาต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากอิทธิพลจากสารปรุงแต่งยาต่าง ๆ ที่มีอยู่ในสูตรตำรับยานั้นแตกต่างกันนั่นเอง

การศึกษาในครั้งนี้ จึงมุ่งที่จะศึกษาอิทธิพลของสารปรุงแต่งยาต่าง ๆ ว่ามีผลต่อความคงตัวของวิตามินซีในยาน้ำวิตามินซีรวมอย่างไร เพื่อที่จะนำข้อมูลเหล่านี้มาใช้เป็นแนวทางใน

การตั้งสูตรตำรับยาเพื่อให้วิตามินซี มีความคงตัวที่สุดและผลิตภัณฑ์มีลักษณะต่าง ๆ ทางกายภาพน่าใช้และสวยงามและรสอร่อย

ในการศึกษาอิทธิพลของสารปรุงแต่งยาต่าง ๆ นั้น จะศึกษาอิทธิพลของกระสายยา (vehicle) สารกันการออกซิไดส์ (antioxidant) สารจับโลหะ (chelating agent) สารเพิ่มความหนืด (suspending agent) สารแต่งกลิ่น (flavoring agent) สารกันบูด (preservative) และบัฟเฟอร์ โดยใช้สูตรตำรับที่มีตัวยาสัญสำคัญเหมือนกัน แต่เปลี่ยนแปลงชนิดและขนาดปริมาณของสารปรุงแต่งยาชนิดต่าง ๆ ตามความเหมาะสม

สูตรตำรับที่มีตัวยาสำคัญต่าง ๆ ดังต่อไปนี้
ใน 5 มล. ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ

Vitamin A	5000 IU.
Vitamin D	1000 IU.
Thiamine hydrochloride	2 mg
Riboflavin 5' phosphate sodium	2 mg
Pyridoxine hydrochloride	2 mg
Vitamin B ₁₂	3 µg
Vitamin C	75 mg
Nicotinamide	20 mg
Saccharin sodium	0.1 %

ส่วนวิธีการศึกษาจะใช้วิธีเร่งให้ยาสลาย
ตัวด้วยความร้อน (accelerated thermodegra-
dation method) เพื่อให้เห็นผลการเปลี่ยน
แปลงได้ชัดเจนและรวดเร็ว ซึ่งเหมาะที่จะนำ
มาใช้ในการปรับปรุงสูตรตำรับยา (9)

การทดลอง

วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้

ตัวยาต่าง ๆ ในตำรับยาใช้ pharmaceu-
tical grade ส่วนสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์
หาปริมาณยาใช้ analytical grade

เครื่องมือที่ใช้คือ pH-meter ใช้ของ
PHM 62 standard (Radiometer) และ incu-
bator ใช้ของ Heareus

วิธีการ

การเตรียมยาตำรับต่าง ๆ ที่มีสาร
ปรุงแต่งต่าง ๆ กัน

เตรียมยาตำรับต่าง ๆ ให้มีตัวยา
สำคัญเหมือนกัน และมีสารปรุงแต่งยาต่างกัน

ตำรับละประมาณ 100 มล. สำหรับการศึกษ
อิทธิพลของกระสายยาต่าง ๆ เช่น syrup USP,
glycerin, sorbitol propylene glycol, corn
syrup และน้ำได้เตรียมยาไว้ 16 ตำรับ ตั้งแต่
ตำรับ F-1 ถึง F-16 ซึ่งมีส่วนประกอบต่าง ๆ
ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนการศึกษาอิทธิพล
ของสารกันการออกซิไดส์ เช่น sodium meta-
bisulfite (NaMS) และ cysteine hydrochlo-
ride (Cys.HCl) และสารจับโลหะ EDTA ได้
เตรียมยาไว้ 9 ตำรับตั้งแต่ ตำรับ F-17 ถึง
F-25 ซึ่งมีส่วนประกอบต่าง ๆ ดังแสดงใน
ตารางที่ 2 การศึกษาอิทธิพลของสารเพิ่มความ
หนืดเช่น sodium carboxymethylcellulose
(CMC) สารกันบูดเช่น methylparaben (MP)
และ sodium benzoate (NaBz) สารแต่งกลิ่น
เช่น vanillin strawberry และ banana ได้
เตรียมยาไว้ 10 ตำรับตั้งแต่ตำรับ F-26 ถึง
F-35 ซึ่งมีส่วนประกอบต่าง ๆ ดังแสดงใน
ตารางที่ 3 สำหรับการศึกษอิทธิพลของ บัฟ-
เฟอร์ และ pH ตั้งแต่ 2.5, 3.0, 3.5 และ 4.0
โดยใช้ acetate buffer และ citrate buffer
ได้เตรียมยาไว้ 9 ตำรับ ตั้งแต่ตำรับ F-36
ถึง F-44 ดังแสดงในตารางที่ 4 และการศึกษา
อิทธิพลของสูตรตำรับยาได้เตรียมยาไว้ 7 ตำรับ
ตั้งแต่ F-45 ถึง F-51 ซึ่งมีส่วนประกอบ
ต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 5

ยาเตรียมตำรับต่าง ๆ ที่เตรียมขึ้น ได้แบ่งบรรจุขวดคัสซีขนาด 10 มล. โดยบรรจุประมาณขวดละ 6 มล. จำนวน 12-15 ขวด ต่อตำรับ และปิดจุกให้แน่นสนิท จึงนำยาทั้งหมดไปอบใน incubator ที่ $60 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ จากนั้นได้นำยาแต่ละตำรับมาวิเคราะห์หาปริมาณวิตามินซี ที่เหลือในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่เหมาะสมเพื่อนำไปหาอัตราการสลายตัวของวิตามินซี

การวิเคราะห์หาปริมาณวิตามินซี

วิเคราะห์หาปริมาณวิตามินซีที่เหลือในแต่ละตำรับ ภายหลังจากอบแล้วทุก ๆ 2-3 วัน จนกว่าวิตามินซี จะสลายตัวไปต่ำกว่าครึ่งหนึ่งจากเมื่อเริ่มต้น

การวิเคราะห์ให้นำยาตัวอย่าง ตำรับละ 1 ขวด ออกจากตู้อบและรีบทำให้เย็นลง โดยการแช่น้ำแข็ง เพื่อจะหยุดปฏิกิริยาการสลายตัวทันที จากนั้นนำตัวอย่างยามาชั่งใส่ขวดวัดปริมาตรขนาด 50 มล. โดยชั่งให้มีเนื้อยาวิตามินซี ประมาณ 50 มก. เติมสารละลาย 8% acetic acid in 0.3 mol/L sulfuric acid จนครบปริมาตรแล้วนำสารละลายนี้ 2.0 มล. ไปไตเตรตทันที ด้วยสารละลายมาตรฐาน 2,6-dichlorophenolindophenol จนถึงจุดยุติ เป็นสีชมพูที่คงตัวไม่น้อยกว่า 5 นาที ทำ blank และวิเคราะห์เทียบกับสารมาตรฐาน L-ascorbic acid เพื่อคำนวณหาปริมาณวิตามินซี ที่เหลือ (7)

การหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว

หาอันดับการสลายตัว (order of reaction) ของวิตามินซีในยาแต่ละตำรับ จากความสัมพันธ์ความเข้มข้นของวิตามินซี ที่เหลือกับเวลาที่ใช้ในการสลายตัว จากนั้นจึงนำไปหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (specific rate constant) จาก slope ของเส้นตรง (8,9)

ผลและการวิจารณ์ผล

วิตามินซีในยาน้ำวิตามินรวม 51 ตำรับ ตั้งแต่ F-1 ถึง F-51 ที่ 60°C มีการสลายตัวด้วยปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first order reaction) และค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (specific rate constant) (k) หาได้จาก slope ของเส้นตรงจากความสัมพันธ์ของ natural logarithm ของความเข้มข้นต่อเวลาที่ใช้ในการสลายตัวเป็นวัน และค่า k ของวิตามินซีในยาทุกตำรับ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1-5 ถ้า k มีค่ามาก แสดงว่าวิตามินซีในตำรับยานั้นสลายตัวได้เร็ว แต่ถ้า k มีค่าน้อยแสดงว่าวิตามินซีในตำรับยานั้นมีความคงตัวดี

การศึกษาอิทธิพลของกระสายยาต่าง ๆ ต่อความคงตัวของวิตามินซี ได้ศึกษาถึงกระสายยาแต่ละชนิด และกระสายยาผสม ซึ่งพบว่ากระสายยาที่ช่วยให้วิตามินซี มีความคงตัวดี ได้เรียงจากมากไปน้อย ดังแสดงในรูปที่ 1 ดังต่อไปนี้

propylene glycol (F-8) > sorbitol (F-7) > corn syrup (F-6) > distilled water (F-5) > glycerin (F-4) > syrup USP (F-1)

ส่วนกระสายยาผสมของ syrup USP กับ polyhydric alcohol vehicle ได้แสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 2 นั้นพบว่าผลของกระสายยาผสมต่อความคงตัวของวิตามินซีเป็นดังนี้

20% propylene glycol + 20% syrup USP > 20% sorbitol + 20% syrup USP \cong 20% glycerin + 20% syrup USP \cong 20% propylene glycol + 40% syrup USP \cong 10% alcohol + 40% syrup USP \cong 20% glycerin + 40% syrup USP > 20% sorbitol + 40% syrup USP \cong 20% corn syrup + 40% syrup

จะเห็นว่า 40% syrup USP จะทำให้วิตามินซี สลายตัวเร็วกว่า 20% syrup USP ดังนั้น syrup จึงเป็นกระสายยาที่เร่งให้วิตามินซี สลายตัวเร็วขึ้น จึงควรจะใช้ polyhydric alcohol vehicle แทน syrup USP ในตำรับยาน้ำวิตามินรวม แต่การใช้ polyhydric alcohol vehicle ควรจะพิจารณาให้เหมาะสมถึงผลที่มีต่อลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ด้วย เช่น propylene glycol แม้ว่าจะช่วยให้วิตามินซี คงตัวดีก็จริงแต่จะมีรสขมมาก ส่วน corn syrup นั้น ชื่นเหนียวเกินไป และ glycerin มีรสอันเกินไป เป็นต้น

อิทธิพลของสารกันการออกซิไดส์ จากตารางที่ 2 พบว่า cysteine hydrochloride ช่วยป้องกันการสลายตัวของวิตามินซีได้ แต่ผลิตภัณฑ์จะมีกลิ่นเหม็นของกำมะถันและเมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดสีคล้ำได้เร็วมาก (browning effect) ส่วน sodium metabisulfite นอกจากจะไม่ช่วยให้วิตามินซี มีความคงตัวดีขึ้นจาก F-17 เปรียบเทียบ F-1 แล้ว ผลิตภัณฑ์จะคล้ำลงเร็วมาก เสมือนยังมีการเร่งให้วิตามินซี สลายตัวเร็วขึ้น

การที่สารกันการออกซิไดส์ ไม่ช่วยให้วิตามินซี มีความคงตัวดีขึ้นนั้น อาจเป็นเพราะวิตามินซีในยาน้ำวิตามินรวม ส่วนใหญ่จะสลายตัวในสภาพไม่มีอากาศ (1)

ส่วนสารจับโลหะ EDTA มีคุณสมบัติป้องกันการสลายตัวของวิตามินซีได้บ้าง ดู F-19 เปรียบเทียบ F-1 ทั้งนี้เพราะการสลายตัวของวิตามินซีมักจะมีโลหะต่าง ๆ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (1)

อิทธิพลของสารเพิ่มความหนืด CMC มีผลน้อยต่อความคงตัวของวิตามินซีจาก F-35 เปรียบเทียบ F-31 และผลิตภัณฑ์จะไม่สวยงาม หยาบและสากคอก

อิทธิพลของสารกันบูดได้แสดงในตารางที่ 3 sodium benzoate และ methyl paraben มีผลต่อความคงตัวของวิตามินซีไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 อิทธิพลของกระสายยาชนิดต่างๆ ต่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามินซี ในยาน้ำวิตามินรวม*

F	เปอร์เซ็นต์กระสายยา							ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 60°ซ ($k \pm t_{.05} S_k$) $\times 10^2$ (วัน ⁻¹)	ลักษณะทางกายภาพ	
	Syrup USP	Syrup Sucrose AR	Glycerin	Sorbitol	Propylene Glycol	Corn Syrup	Distilled Water		pH	สี
1	40	—	—	—	—	—	—	5.994±0.523	3.57	++++
2	—	40	—	—	—	—	—	5.859±0.354	3.61	++++
3	20	—	—	—	—	—	—	4.836±0.717	3.65	+++
4	—	—	40	—	—	—	—	3.856±0.648	3.61	++
5	—	—	—	—	—	—	100	3.574±0.304	3.56	++
6	—	—	—	—	—	60	—	3.011±0.196	3.34	+
7	—	—	—	40	—	—	—	2.948±0.461	3.51	+
8	—	—	—	—	40	—	—	2.044±0.617	3.77	+

* ยาเตรียมมีตัวยาสาคูต่างๆ เหมือนกัน, มีกระสายยาตามทแยงไว้ และเติมน้ำจนครบ 100 มล.

ตารางที่ 1 (ต่อ)

F	เปอร์เซ็นต์กระสายยา						ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 60°ซ ($k \pm t_{0.05} S_k$) $\times 10^2$ (วัน ⁻¹)	ลักษณะทางกายภาพ	
	Syrup USP	Glycerin	Sorbitol	Propylene Glycol	Corn Syrup	Alcohol		pH	สี
9	40	—	—	—	20	—	5.752±0.442	3.48	++++
10	40	—	20	—	—	—	5.566±0.389	3.52	++++
11	40	20	—	—	—	—	4.524±0.481	3.53	+++
12	40	—	—	—	—	10	4.250±0.604	3.58	++++
13	40	—	—	20	—	—	3.974±0.331	3.59	+++
14	20	20	—	—	—	—	4.310±0.474	3.55	++
15	20	—	20	—	—	—	4.133±0.198	3.53	++
16	20	—	—	20	—	—	3.066±0.409	3.60	++

ตารางที่ 2 อิทธิพลของสารกันการออกซิไดส์ สารจับโลหะ ต่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามินซี ในยาน้ำวิตามินรวม*

F	เปอร์เซ็นต์กระสายยา				เปอร์เซ็นต์สารกันการออกซิไดส์		เปอร์เซ็นต์ EDTA	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 60°ซ ($k \pm t_{.05} S_k$) $\times 10^2$ (วัน ⁻¹)	ลักษณะกายภาพ Physical Changes	
	Syrup USP	Glycerin	Sorbitol	Prepylene Glycol	NaMS ^a	Cy ^b HCl			pH	สี
17	40	—	—	—	0.1	—	—	5.858±0.447	3.49	++++
18	40	—	—	—	—	0.1	—	4.762±0.297	3.31	++++
19	40	—	—	—	—	—	0.02	5.550±0.329	3.43	++++
20	40	—	—	—	0.1	—	0.02	5.913±0.351	3.45	++++
21	40	—	—	—	—	0.1	0.02	5.007±0.639	3.41	++++
22	40	20	—	—	0.1	—	0.02	4.845±0.551	3.52	++++
23	40	—	20	—	0.1	—	0.02	5.821±0.295	3.49	++++
24	40	—	—	20	0.1	—	0.02	4.001±0.362	3.56	++++
25	40	20	—	—	—	0.1	0.02	4.149±0.310	3.35	++++

* ยาเตรียมมีตัวยาสำคัญต่างๆ เหมือนกัน มีกระสายยา สารกันการออกซิไดส์ และสารจับโลหะตามที่แจ้งไว้และเติมน้ำจันครบ 100 มล.

^a Sodium Metabisulfite

^b Cysteine hydrochloride

ตารางที่ 3 อิทธิพลของสารเพิ่มความหนืด สารกันบูดและสารแต่งกลิ่นต่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามินซีในยาน้ำวิตามินรวม*

F	เปอร์เซ็นต์กระสายยา			เปอร์เซ็นต์ CMC	เปอร์เซ็นต์สารกันบูด		เปอร์เซ็นต์สารแต่งกลิ่น		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 60°ซ ($k \pm t_{.05} S_k$) $\times 10^{-2}$ (วัน ⁻¹)	ลักษณะทางกายภาพ	
	Syrup USP	Syrup Sucrose AR	Sorbitol		MP	NaBz ^a	Vanillin Strawberry	Banana		pH	สี
26	—	—	—	—	0.1	—	0.1	—	4.781±0.955	3.45	++++
27	40	—	—	—	0.1	—	0.1	—	5.682±0.605	3.38	++++
28	—	40	—	—	0.1	—	0.1	—	5.957±0.484	3.37	++++
29	—	40	—	—	—	0.1	0.1	—	5.736±0.287	3.48	++++
30	—	40	—	—	—	0.1	—	0.1	5.580±0.217	3.43	++++
31	—	—	40	—	—	0.1	—	0.1	3.774±0.447	3.53	++++
32	—	—	40	—	0.1	—	0.1	—	3.419±0.459	3.58	+++
33	—	—	40	—	0.1	—	—	0.1	2.893±0.350	3.67	++
34	—	—	40	0.6	—	0.1	0.1	—	3.175±0.311	3.69	++
35	—	—	40	0.6	—	0.1	—	0.1	3.555±0.489	3.73	++

* ยาเตรียมชนิดด้วยสำคัญต่างๆ เหมือนกัน มีกระสายยา สารเพิ่มความหนืด CMC สารกันบูด และสารแต่งกลิ่นตามที่แจ้งไว้ และเติมน้ำจนครบ 100 มล.

^a Sodium benzoate

ตารางที่ 4 อิทธิพลของบัฟเฟอร์ และ pH ต่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามินซี ในยาน้ำวิตามินรวม*

F	เปอรืเซินต์ Sorbitol	เปอรืเซินต์ Banana Flavor	บัฟเฟอร์		pH	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 60 °ซ ($k \pm t_{.05} S_k$) $\times 10^2$ (วัน ⁻¹)	ผล
			Acetate	Citrate			
36	40	0.1	—	—	3.30	3.957±0.274	+
37	40	0.1	Acetate	—	2.58	2.598±0.409	+++
38	40	0.1	Acetate	—	2.98	3.307±0.289	+++
39	40	0.1	Acetate	—	3.41	3.955±0.436	++
40	40	0.1	Acetate	—	3.90	3.914±0.423	+
41	40	0.1	—	Citrate	2.54	3.472±0.397	++++
42	40	0.1	—	Citrate	3.01	3.286±0.446	++++
43	40	0.1	—	Citrate	3.44	3.576±0.556	++
44	40	0.1	—	Citrate	3.92	3.886±0.464	+

* ยาเตรียมมมด้วยสำคัญต่างๆ เหมือนกัน มีกระสายยา สารแต่งกลิ่น บัฟเฟอร์ 0.2 m และ pH ตามที่แจ้งไว้และเด็มนำจนครบ 100 มล.

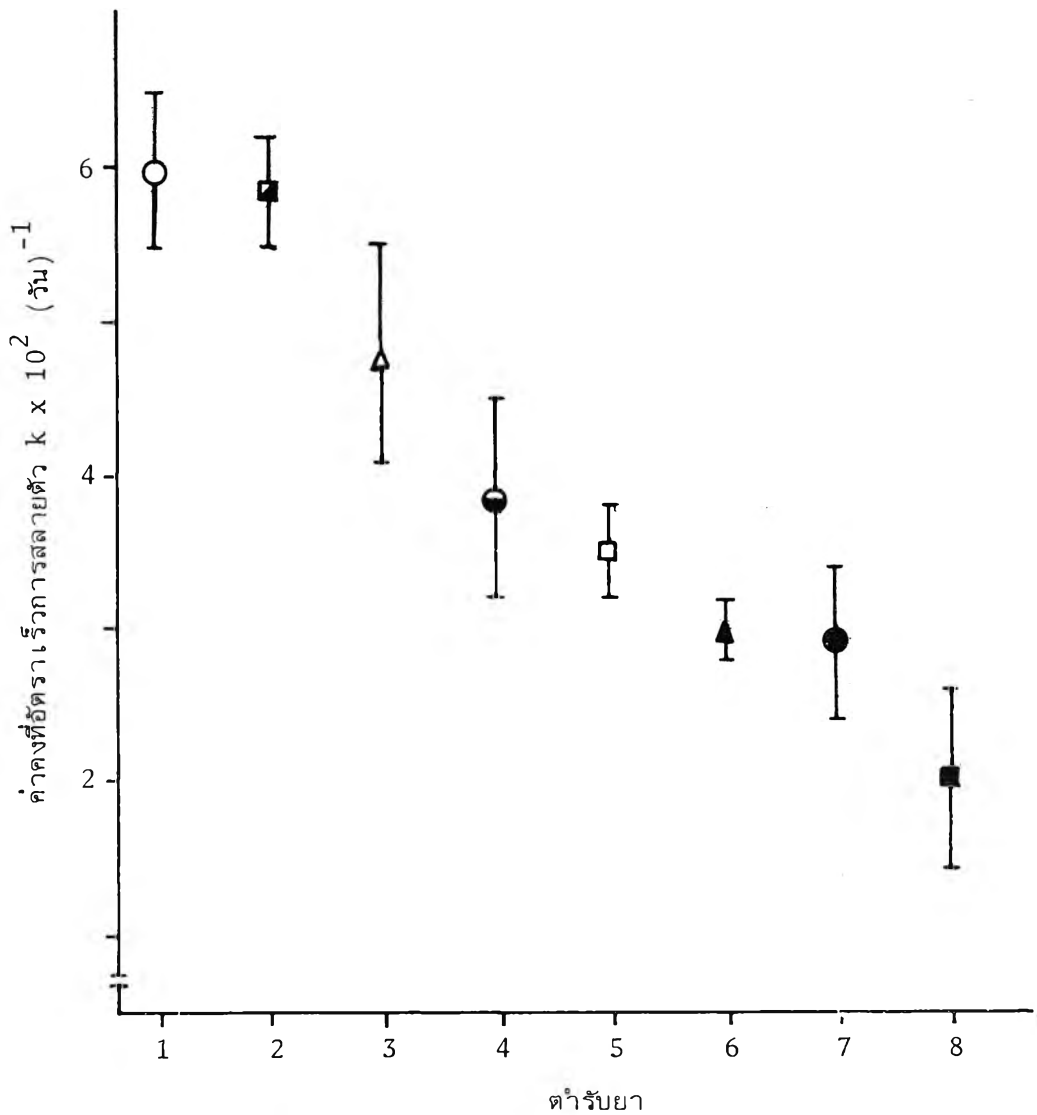
ตารางที่ 5 อิทธิพลของสูตรตำรับยาต่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำวิตามินรวม*

F	เปอร์เซ็นต์กระสายยา					เปอร์เซ็นต์ NaMS ^a	เปอร์เซ็นต์ EDTA	เปอร์เซ็นต์ NaBz ^c	เปอร์เซ็นต์ Banana	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว ที่ 60 ^o C ($k \pm t.05^{Sk}$) x 10 ² (วัน ⁻¹)	ลักษณะทางกายภาพ	
	Syrup USP	Glycerin	Sorbitol	Propylene Glycol	Corn Syrup						pH	สี
45	-	-	40	-	-	0.1	0.02	0.1	0.1	3.676 ± 0.656	3.52	+++
46	50	-	30	-	-	-	0.02	0.1	0.1	5.041 ± 0.402	3.50	++++
47	-	-	20	5	40	-	-	0.1	0.1	3.206 ± 0.218	3.52	++
48	-	-	20	5	40	-	0.02	0.1	0.1	3.151 ± 0.221	3.55	++
49	-	20	-	5	40	-	0.02	0.1	0.1	3.377 ± 0.606	3.55	++
50	-	20	-	-	40	-	0.02	0.1	0.1	3.773 ± 0.219	3.56	+++
51	-	20	20	-	20	-	0.02	0.1	0.1	2.899 ± 0.455	3.58	+++

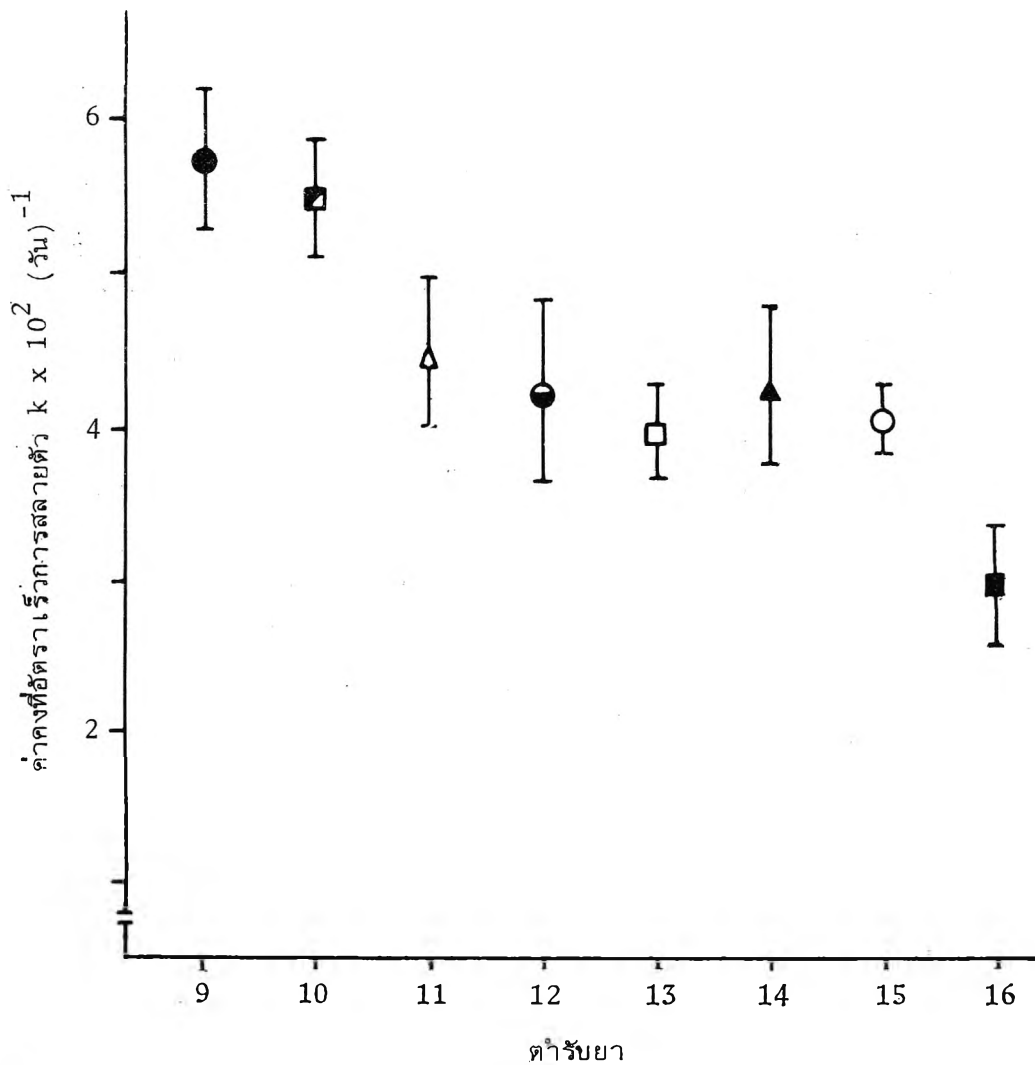
* ยาเตรียมนมตัวยาสำคัญต่างๆ เหมือนกัน มีกระสายยาสารกับโลหะสารแต่งกลิ่น สารกันบูด ตามที่แจ้งไว้และเติมน้ำจนครบ 100 มล.

^aSodium metabisulfate

^cSodium benzoate

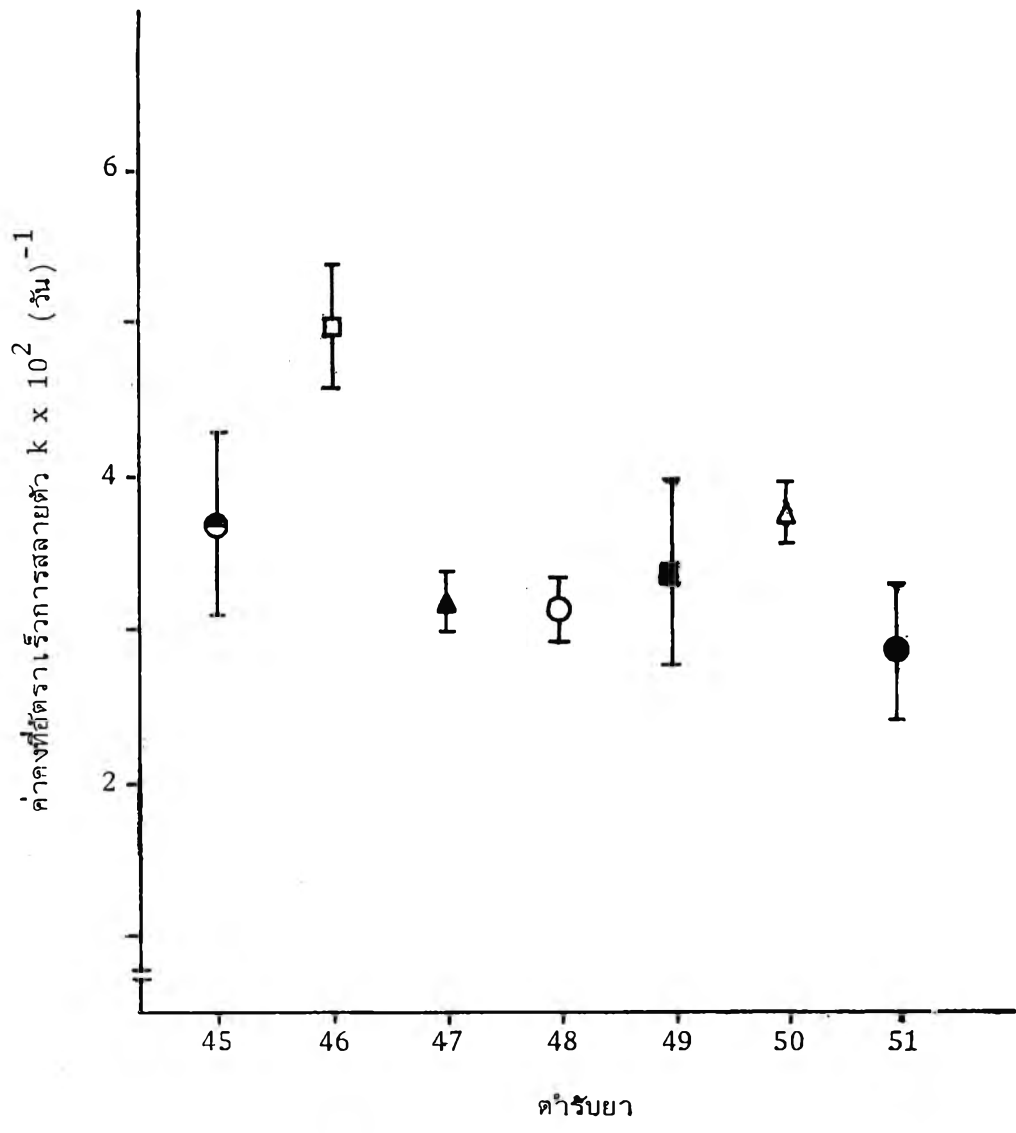


รูปที่ 1 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามินซี ที่ 60°ซ ในยาน้ำวิตามินรวมที่มีกระสายยาต่าง ๆ (○) 40 % syrup USP from cane sugar; (■) 40 % syrup USP from sucrose AR. ; (Δ) 20 % syrup USP from cane sugar; (●) glycerin; (□) distilled water; (▲) corn syrup; (●) sorbitol; (■) propylene glycol; ความสูงของเส้นแสดงค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วงความเชื่อมั่น 95 %



รูปที่ 2

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามินซี ที่ 60°ซ ในยาน้ำวิตามินรวม ที่มีกระสายยาผสมต่าง ๆ (●) 20 % corn syrup and 40 % syrup USP; (■) 20 % sorbitol and 40 % syrup USP; (Δ) 20 % glycerin and 40 % syrup USP; (●) 10 % alcohol and 40 % syrup USP; (□) 20 % propylene glycol and 40 % syrup USP; (▲) 20 % glycerin and 20 % syrup USP; (○) 20 % sorbitol and 20 % syrup USP; (■) 20 % propylene glycol and 20 % syrup USP; ความสูงของเส้น แสดงค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วงความเชื่อมั่น 95 %



รูปที่ 3 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของคลอโรฟอร์ม ที่ 60°C ในสูตรตำรับยาต่าง ๆ (●) no 45; (□) no 46; (▲) no 47; (○) no 48; (■) no 49; (△) no 50; (●) no 51; ความสูงของเส้นแสดงค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในช่วงความเชื่อมั่น 95 %

แต่ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ methyl paraben จะสวยงามมากกว่า เนื่องจาก sodium benzoate มักทำให้ผลิตภัณฑ์ชุ่มชื้นเนื่องมาจากการตกตะกอนของ benzoic acid ในสารละลายที่มีสภาพเป็นกรด

อิทธิพลของสารแต่งกลิ่น vanillin & strawberry และ banana ก็มีผลน้อยและมีผลต่อความคงตัวของวิตามินซีไม่แตกต่างกัน

อิทธิพลของ บัฟเฟอร์ ได้แสดงในตารางที่ 4 พบว่าการใช้ citrate buffer ผลิตภัณฑ์จะเกิดสีคล้ำได้เร็วกว่าการใช้ acetate buffer ส่วน pH ที่ทำให้วิตามินซี มีความคงตัวคือ pH 3 ซึ่งในตำรับยาเตรียมวิตามินรวมก็มี pH ในช่วงนี้อยู่แล้ว ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นใด ๆ ที่ต้องไปเติมบัฟเฟอร์อีก

อิทธิพลของสูตรตำรับยา ดังแสดงในตารางที่ 5 รูปที่ 3 ซึ่งได้ใช้กระสายยาผสมของ polyhydric alcohol vehicle ชนิดต่าง ๆ พบว่าจะมีผลต่อความคงตัวของวิตามินซี ดังนี้

20% glycerin + 20% sorbitol + 20% corn syrup > 20% sorbitol + 5% propylene glycol + 40% corn syrup > 20% glycerin + 5% propylene glycol + 40% corn syrup

> 40% sorbitol \cong 20% glycerin + 40% corn syrup > 30% syrup USP + 30% sorbitol

การลดจำนวน propylene glycol ให้เหลือ 5% ทำให้ผลิตภัณฑ์ไม่มีริซึมและการใช้ sorbitol จะทำให้รสชาติขึ้น ส่วนการใช้ corn syrup จะทำให้ยาขุ่นใส นำมารับประทาน

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาอิทธิพลของสารปรุงแต่งต่าง ๆ ต่อความคงตัวของวิตามินซี ในยาน้ำวิตามินรวมนั้นพบว่า กระสายยาจะมีอิทธิพลมากที่สุด ทั้งนี้เพราะเป็นส่วนประกอบยาที่ใช้มากที่สุดในการตำรับยา syrup USP จากน้ำตาลทรายจะเร่งให้วิตามินซี สลายตัวเร็วขึ้น จึงควรใช้ กระสายยาจากส่วนผสมของ polyhydric alcohol เช่น 20% glycerin + 20% sorbitol + 20% corn syrup หรือถ้าต้องการให้ยาขุ่นมากขึ้นอาจจะใช้ 20% sorbitol + 5% propylene glycol + 40% corn syrup หรือถ้าต้องการให้เตรียมง่าย อาจใช้ 40% sorbitol อย่างเดียว นอกจากนี้ควรใช้สารจับโลหะ EDTA ด้วย ส่วนสารกันการออกซิไดส์ ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ สารกันบูด ควรจะใช้พวก paraben และสารแต่งกลิ่น เลือกใช้ตามความเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Connors, K.A. Amidor, G.L, and Kennon, L. (1979) *Chemical Stability of Pharmaceuticals : A Handbook For Pharmacists*. New York, : Wiley-Interscience Publication.
2. Blang, S.M., and Hajratwala, B. (1972) "Kinetics of Aerobic Oxidation of Ascorbic Acid". *J. Pharm Sci.* 61, 556.
3. Finholt, P., Paulssen, R., Alsos, I., and Higuchi, T. (1963) "Rate Studies on the Anaerobic Degradation of Ascorbic Acid II." *Ibid* 54, 124
4. Finholt P., Paulssen, R.B., and Higuchi, T. "Rate of Anaerobic Degradation of Ascorbic Acid in Aqueous Solution". *Ibid* 52, 948.
5. De Ritter, E., and Johnson, J.B. (1976). "Stability of Vitamin C (Ascorbic Acid) in Tablets. *Ibid.*, 65, 963.
6. บุญอรรด สายสร, สุวรรณมา เหลืองชลธาร, สุนิพนธ์ กุมมางกูร, สุหรัาย สายสร, อนัญญา โพธิศิริ, สมเกียรติ รุจิรวัดน์, และ วินนา เจริญสุวรรณ (2521-2522) รายงานการวิจัยเรื่องการหาความคงตัวของ วิตามินซี ในยาน้ำสำเร็จรูปประเภทวิตามิน คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7. Hashi, M.H. (1973) *Assay of Vitamins in Pharmaceutical Preparations*. London, John-Wiley and Son.
8. Laidler K.J. (1961). *Chemical Kinetics*, 2 d Ed., New York, McGraw Hill
9. Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanic, J.L. (1976) *The theory and Practical of Industrial Pharmacy*, 2 d. Ed. Philadelphia, Lea and Febiger.