

คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุนงบประมาณแผ่นดิน

ปี 2524

รายงานผลการวิจัย

การหาความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาฉีด

STABILITY OF VITAMIN C IN INJECTIONS

โดย

สุวรรณา เหนือธงชลธาร

พฤษภาคม 2525



กิติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะ เกษีฆศาสตร์ และภาควิชาเกษตรเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่ให้การสนับสนุนการวิจัยครั้งนี้มาโดยตลอด

สกลชนวิทย์ชวีติกร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โครงการวิจัย การหาความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาฉีด
 ผู้วิจัย สุวรรณา เถลิงชลธาร
 ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 ปีที่วิจัย 2524

บทคัดย่อ

การศึกษาความคงตัวของยานี้คือวิตามิน ซี ในสูตรตำรับยาต่าง ๆ ที่มีกระสายยา polyhydric alcohol ได้แก่ polyethylene glycol 400, propylene glycol, sorbitol, ethanol และน้ำ พบว่า อิทธิพลของกระสายยาเหล่านี้มีผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) แต่ polyethylene glycol 400 มีแนวโน้มที่จะช่วยให้วิตามิน ซี มีความคงตัวยิ่งขึ้น

การศึกษาความคงตัวของยานี้คือวิตามิน ซี ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด จำนวน 4 ตำรับ พบว่า วิตามิน ซี ในทุกตำรับมีการสลายตัวเสมือนปฏิกิริยาอันดับศูนย์ logarithm ของค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 40, 50, 60, 70 °C. ทดสอบกับอุณหภูมิของค่าเฉลี่ยของยาทุกตำรับ พบว่าได้เป็นเส้นตรงตามความสัมพันธ์ของ Arrhenius มีค่าความรอนแพงการกระตุ้นอยู่ในช่วง 23 - 24 กิโลแคลอรีต่อโมล ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่คาดการณ์ได้จากเส้นกราฟ Arrhenius และค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ค่าเฉลี่ยอายุการโฆษณา ($t_{10-90\% LA_{90}}$) ของยาทุกตำรับที่อุณหภูมิห้อง มีค่า 2.95 ± 0.64 ปี และ 4.79 ± 1.84 ปี คำนวณจากค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจากการคาดการณ และค่าสภาพจริง ตามลำดับ อายุการใช้ที่คาดการณ์นี้เป็นที่ยอมรับได้ เพราะมีช่วงเวลาที่ยาจะปลอดภัยในการใช้มากกว่า ดังนั้นการใช้วิธีเร่งรัดการสลายตัวจึงมีประโยชน์ที่สามารถคาดการณ์อายุการโฆษณาของยานี้คือวิตามิน ซี ที่อุณหภูมิห้องได้อย่างถูกต้องแม่นยำและรวดเร็ว

Project Title STABILITY OF VITAMIN C IN INJECTIONS.
Investigator SUWANNA LAUNGCHONLATAN
Department of Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University.
Year 1981

ABSTRACT

The Stability Testing Program was designed to assess the stability of vitamin C injection in the various formulae of polyhydric alcohol vehicle, polyethylene glycol 400, propylene glycol, sorbitol, ethanol and water. The influence of these vehicles shows not significant difference ($P > 0.05$) but the polyethylene glycol 400 has a tendency to stabilize vitamin C.

The stability of vitamin C injection of four marketed products was investigated. The degradation of vitamin C in all formulations was found to be pseudo zero order. The straight line was obtained from Arrhenius plot of the logarithm reaction rates at 40, 50, 60, 70 °C against the reciprocal of degree kelvin ($\frac{1}{T}$) in every products. The heat of activation fall in the range 23 - 24 kcal/mole. The predicted degradation rate obtained from Arrhenius plots and the actual rate from room temperature storage were not significant difference ($P > 0.05$). The average shelf-life ($t_{110-90\% \text{ L.A.}}$) of all products at room temperature was 2.95 ± 0.64 year and 4.79 ± 1.84 year calculated from predicted rate and actual rate respectively. The predicted shelf-life was accepted because of more safety period, therefore, Accelerated Stability Testing Method is very useful and handy for rapid and accurate prediction of vitamin C injection's shelf-life at room temperature.

สารบัญ

	หน้า
กิจกรรมประกาศ	fi
บทคัดย่อ ภาษาไทย	iii
บทคัดย่อ ภาษาอังกฤษ	iv
รายการตาราง	vi
รายการภาพ	vii
บทที่	
1. บทนำ	1
2. วัตถุประสงค์และวิธีการ	8
3. ผลการทดลอง	15
4. การวิจารณ์ผล และบทสรุป	19
เอกสารอ้างอิง	52

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการตาราง

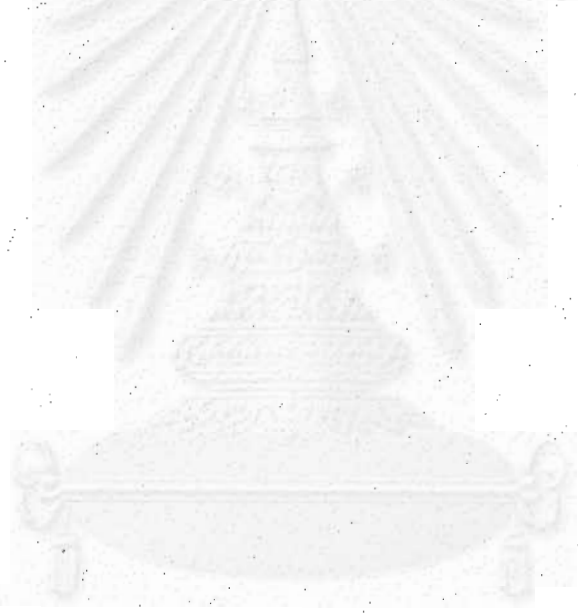
ตารางที่		หน้า
1	อิทธิพลสุทธคาร์บอนยาต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำ	27
2	ความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำ สุทธคาร์บอน F - 1	28
3	อิทธิพล Ethanol ต่อความคงตัวของ วิตามิน ซี ในยาน้ำ สุทธคาร์บอนต่าง ๆ	29
4	อิทธิพลของ Ampule บรรจุยาต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำ	30
5	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน A	31
6	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน B	32
7	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน C	33
8	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน D	34
9	ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน A	35
10	ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน B	36
11	ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน C	37
12	ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยาน้ำคาร์บอน D	38
13	การเปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำ ที่ได้จากการคาดการณ์โดยความสัมพันธ์ Arrhenius กับค่า ที่ได้ในสภาพจริง	39
14	การเปรียบเทียบอายุการเฝ้า (shelf-life) ของวิตามิน ซี ในยาน้ำ ที่สลายตัวจาก 110 % L.A. ถึง 90 % L.A. ($t_{110-90\%}$) คำนวณจากค่าการคาดการณ์ และจากค่าที่ได้ในสภาพจริง	40

รายการรูป

รูปที่	หน้า
1	แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำสูตรตำรับ F - 1 ที่อุณหภูมิ 60 °ซ 41
2	แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำสูตรตำรับ F - 1 ที่อุณหภูมิ 60 °ซ 42
3	แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ที่ 60 °ซ ของวิตามิน ซี ในยาน้ำสูตรตำรับต่าง ๆ (ในตารางที่ 1) 43
4	แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ที่ 60 °ซ ของวิตามิน ซี ใน Ampule ขนาดและสีต่าง ๆ กัน 44
5	แสดงความสัมพันธ์ของวิตามิน ซี ที่เหลืออยู่เป็น % L.A. (percent labelled amount) ในยาน้ำตำรับ A กับเวลาเป็นวันใน อุณหภูมิต่าง ๆ 45
6	แสดงความสัมพันธ์ของ Arrhenius ของ Natural logarithm (ln k) ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในตำรับ ยา A ที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน ส่วนกลับของอุณหภูมิองศาเคลวิน ($\frac{1}{T}$) เส้นประ แสดงถึงการคาดการณ์ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 30 °, 22 °, และ 5 °ซ ตามลำดับ 46
7	แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยาชนิด ต่าง ๆ ที่อุณหภูมิห้อง (30 °ซ) 47
8	แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยาชนิด ต่าง ๆ ที่อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 °ซ) 48
9	แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยาชนิด ต่าง ๆ ที่อุณหภูมิในตู้เย็น (5 °ซ) 49

รายการรูป

รูปที่		หน้า
10	แสดงค่าความรอนแพนการกระทบ (ΔHa) ของวิตามิน ซี ในยาฉีดตำรับต่าง ๆ	50
11	แสดงอายุการไถยาของยาฉีดวิตามิน ซี ในตำรับต่าง ๆ	51



สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บทที่ 1

บทนำ

ปัญหาและจุดมุ่งหมายในการวิจัย

ยาฉีดส่วนใหญ่เป็นยาที่มีจุดมุ่งหมายในการใช้บำบัดและรักษาโรคที่ค่อนข้างหายากหรือหายาก และสามารถใช้ในทางต่าง ๆ อย่างปัจจุบันทันด่วน ดังนั้นยาฉีดทุกชนิดควรมีความมั่นใจในสรรพคุณ คุณภาพมาตรฐาน ปริมาณ ความแรง ความบริสุทธิ์ ความเป็นเอกภาพ และความคงตัว เป็นต้น สำหรับยาฉีดที่เตรียมเป็นยาสำเร็จรูปนั้นจะมีรูปแบบยา (Dosage form) หลายชนิด มีทั้งชนิดที่เป็นยาเตรียมปราศจากเชื้อในลักษณะสารละลายใส (Sterile solution) ยาเตรียมปราศจากเชื้อที่เป็นยาน้ำแขวนตะกอน หรือยาน้ำอิมัลชัน (Sterile suspension or emulsion) และยาเตรียมปราศจากเชื้อที่เป็นยาผง (Sterile powder) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดและคุณสมบัติของตัวยา เช่น ยาปฏิชีวนะ ส่วนมากถ้าเตรียมเป็นยาน้ำจะสลายตัวอย่างรวดเร็ว จึงมักนิยมเตรียมเป็นยาผงปราศจากเชื้อ และเมื่อจะใช้จึงผสมกับน้ำสะอาดปราศจากเชื้อที่ใช้สำหรับฉีด (Sterile Water for Injection) วิธีการเช่นนี้เป็นวิธีที่ควรรู้หนึ่งในการป้องกันการสลายตัวของยา สำหรับวิตามิน ซี แม้ว่าจะเป็นยาที่สลายง่ายเช่นกัน แต่ในการเตรียมเป็นยาดังนั้น ไม่ได้ทำเป็นยาผงปราศจากเชื้อหากได้ทำเป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ทั้งนี้เนื่องจากจะต้องมีการปรับ pH ของสารละลายวิตามิน ซี ให้อยู่ในระหว่าง 5.5-7.0 จึงจะเป็นยาฉีดได้ (1)

โดยทั่วไปยาที่สลายตัวง่ายส่วนมากจะมีการกำหนดวันหมดอายุยา (Expired Date) ไว้ด้วย ทั้งนี้เพื่อเป็นเครื่องประกันความปลอดภัยในการใช้ยา โดยให้ใช้ยาในช่วงเวลาที่ยายังมีคุณภาพดีเท่านั้น แต่สำหรับยาฉีดวิตามิน ซี ที่มีขายในท้องตลาดปัจจุบันยังไม่มีกำหนดวันหมดอายุยา ซึ่งทำให้เสี่ยงต่อการใช้ยาที่ไม่มีสรรพคุณ และยิ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายจากสารสลายตัวได้อีกด้วย ก็จะเห็นว่า ถ้ามีการฉีดวิตามิน ซี ที่สลายตัวไปบางส่วน (สารละลายจะมีสีเหลืองอ่อน) คนไข้จะเจ็บปวดมาก

การนำตัวยาที่สลายตัวง่ายมาเตรียมเป็นยาสำเร็จรูปนั้น มีวิธีที่จะช่วยให้ยามีความคง

ตัวชี้ขึ้นได้ โดยการพัฒนารูปแบบยา (Formulation) อันต้องมีความรู้พื้นฐานในเรื่อง
 อิทธิพลของตัวยารวม และสารประกอบยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อความคงตัวของยา ซึ่งจากการศึกษาของ
 สุวรรณภา เหลืองชลธิชา (2) พบว่า กระจ่ายยาพวก Polyhydric alcohol vehicle
 เช่น propylene glycol, Sorbitol และ Glycerin จะช่วยให้วิตามิน ซี ในยา
 น้ำสำเร็จรูปวิตามินรวมมีความคงตัวดีขึ้น ในขณะที่สารประกอบยาอื่น ๆ เช่น สารกันการออกซิ-
 โคซ์ สารกันบูด สารเพิ่มความหนืด สารรับไลโซะ สารแต่งกลิ่น เป็นต้น
 จะมีผลเพียงเล็กน้อย ดังนั้นจึงได้นำข้อมูลนี้มาศึกษาเพื่อพัฒนารูปแบบยาตัววิตามิน ซี ควบ

จุมุ่งหมายในการวิจัยครั้งนี้ เพื่อที่จะนำทฤษฎีเคมีจลนศาสตร์ (Chemical
 kinetic theory) มาประยุกต์ใช้ศึกษาความคงตัวของวิตามิน ซี ซึ่งจะแบ่งการศึกษาวิจัยเป็น
 สองตอน ตอนแรกจะเป็นการศึกษาเพื่อพัฒนารูปแบบยาของยาตัววิตามิน ซี โดยวิจัยอิทธิพลของ
 กระจ่ายยาที่เป็น Polyhydric alcohol vehicle เช่น Polyethylene glycol 400
 propylene glycol, Sorbitol และ Alcohol ในส่วนผสมและอัตราส่วนต่าง ๆ กัน
 เพื่อหาสูตรตำรับยาตัววิตามิน ซี ในยานี้จะมีความคงตัวที่ดีที่สุด และนอกจากนี้ยังจะวิจัยถึงอิทธิพล
 ของขนาด และสีของ ampule ที่มีผลต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ด้วย ส่วนตอนที่
 สอง จะศึกษาความคงตัวของวิตามิน ซี ในตำรับยานี้สำเร็จรูปวิตามิน ซี ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด
 โดยใช้วิธีศึกษาความคงตัวแบบเร่งรัด (Accelerated Stability Test) และวิธีศึกษา
 ความคงตัวตามสภาพจริง (Actual Normal Storage Stability Test) เพื่อนำมา
 ประเมินอันดับของปฏิกิริยาการสลายตัว (Order of degradation) ความร้อนแห่งการ
 กระตุ้น (Heat of Activation) และอายุการไชยา (Shelf life) ตลอดจนประเมิน
 ว่าวิธีหาความคงตัวแบบเร่งรัดนี้จะได้ผลสอดคล้องกับวิธีตามสภาพจริงหรือไม่ และสามารถจะนำมา
 ใช้หาอายุการไชยา กำหนดวันอายุของยาได้หรือไม่ ?

ความรู้พื้นฐาน

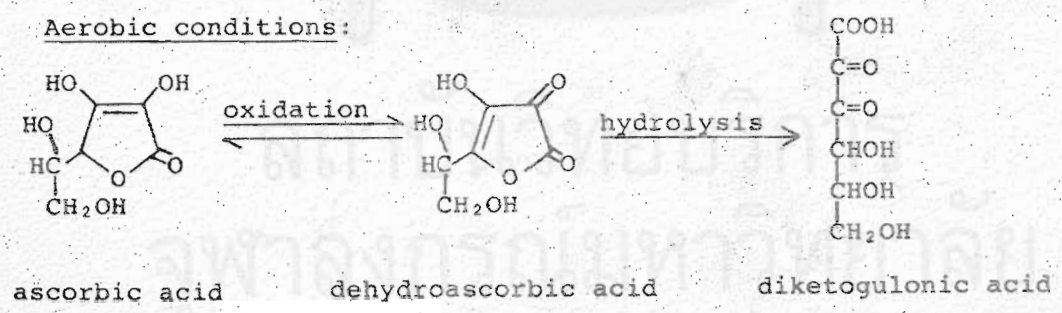
ความคงตัวของวิตามิน ซี

วิตามิน ซี มีสูตรโครงสร้างเป็น Unsaturated lactone มีคุณสมบัติเป็น

Reducing Agent เมื่ออยู่ในสภาพสารละลายจะสลายตัวง่าย ซึ่งการสลายตัวนี้เกิดได้ทั้งในสภาวะที่มีอากาศ (Aerobic Degradation) และในสภาวะที่ไม่มีอากาศ (Anaerobic Degradation) การสลายตัวของวิตามิน ซี ในที่มีอากาศจะเกิดจากปฏิกิริยา Oxidation เปลี่ยนจาก Ascorbic Acid ไปเป็น Dehydroascorbic Acid และต่อจากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยา Hydrolysis และ Oxidation ต่อไปเป็น Diketoglulonic Acid และ Oxalic Acid (3-4) ส่วนการสลายตัวของวิตามิน ซี ในสภาวะที่ไม่มีอากาศนั้นจะเกิดจากปฏิกิริยา Dehydration และ Hydrolysis ต่อไปจนได้ Furfural และ Carbondioxide และนอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการสลายตัวของวิตามิน ซี ภายใต้สภาวะที่ไม่มีอากาศจะเกิดได้รวดเร็วกว่าการสลายตัวของวิตามิน ซี ภายใต้สภาวะที่มีอากาศ (5)

การสลายตัวของวิตามิน ซี ในสภาวะที่มีอากาศ

อัตราการสลายตัวของวิตามิน ซี ในสภาวะที่มีอากาศจะขึ้นกับ pH อุณหภูมิ แสงสว่าง และโลหะหนัก โดยเฉพาะทองแดง และเหล็ก จะเป็นตัวเร่งการสลายตัว (5)



แผนภาพที่ 1 แสดงการสลายตัวของวิตามิน ซี ในสภาวะที่มีอากาศ

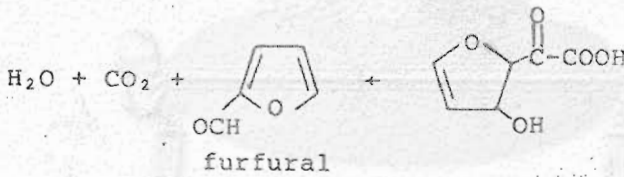
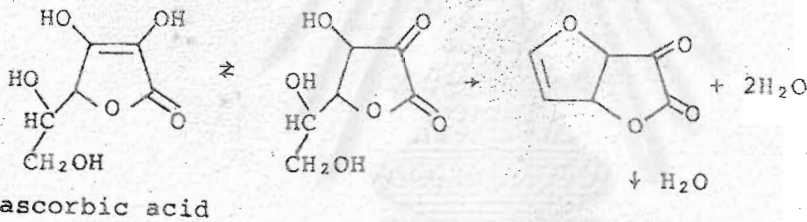
การสลายตัวของวิตามิน ซี ภายใต้สภาวะที่ไม่มีอากาศ

การสลายตัวของวิตามิน ซี ในสภาวะที่ไม่มีอากาศจะเกิดจากปฏิกิริยา

Dehydration, Oxidation และ Decarboxylation โดยมีโลหะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

(6-9)

Anaerobic conditions:



แผนภาพที่ 2 แสดงการสลายตัวของวิตามิน ซี ในสภาวะที่ไม่มีอากาศ

การสลายตัวของวิตามิน ซี ทั้งในสภาวะที่มีอากาศและไม่มีอากาศจะเป็นแบบปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (First order reaction) (5, 7) และพบว่า การสลายตัวของวิตามิน ซี ที่มีอยู่ในตำรับยาน้ำส่วนมากจะเกิดภายใต้สภาวะไม่มีอากาศ (10) และเมื่อเกิดการสลายตัวมักจะมีสีเหลืองเกิดขึ้น อันเนื่องมาจากการเกิดปฏิกิริยา Polymerization ของ Furfural

โดยสรุปแล้วปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตามิน ซี จะเกิดทั้ง Oxidation และ Hydrolysis

วิธีป้องกันปฏิกิริยา Oxidation

1. ป้องกันแสง

แสงเป็นตัวเร่งให้วิตามิน ซี สลายตัวเร็วขึ้น ดังนั้นจึงนิยมบรรจุวิตามิน ซี ไว้ใน ampule สีชาเพื่อป้องกันแสง

2. การกำจัด Oxygen

Oxygen จะไป oxidize วิตามิน ซี ได้ ดังนั้นการกำจัดหรือจำกัดปริมาณ Oxygen ในตัวทำละลาย จะช่วยทำให้วิตามิน ซี มีความคงตัวดีขึ้น ซึ่งวิธีกำจัดหรือจำกัดปริมาณ Oxygen อาจทำได้โดยต้มน้ำได้ Oxygen ออก หรือโดยการผ่าน Nitrogen ลงในน้ำ เพื่อไล่ออก Oxygen หรือใช้ Nitrogen อัดแทนที่อากาศที่อยู่เหนือสารละลายใน ampule หรือโดยใช้กระดาษขุ่น ๆ แทนที่น้ำ เช่น Polyhydric alcohol vehicle ได้แก่ Propylene glycol, Polyethylene glycol, Sorbitol, Glycerin เป็นต้น โดยเหตุที่สารเหล่านี้จะมีความหนืดมากกว่าน้ำ จึงทำให้ปริมาณ Oxygen ที่ละลายอยู่น้อยลง และการแลกเปลี่ยน Oxygen ในสารเหล่านี้จะน้อยกว่าในน้ำ

3. การเพิ่มสารกันการออกซิไดส์ (Antioxidant)

Antioxidant จะยับยั้งขบวนการ Oxidation ของวิตามิน ซี ได้โดยการยับยั้งการเกิด Free radicals สารดังกล่าวมีหลายชนิดขึ้นกับการเลือกใช้ให้เหมาะกับตัวยา เช่น Sodium Metabisulfite, Sodium Bisulfite, Cysteine Hydrochloride เป็นต้น โดยจะใช้ประมาณ 0.01 - 0.1 % นอกจากนี้ยังอาจจะใช้ร่วมกับสารจับโลหะ (chelating

agent) เพราะโลหะมักจะ เป็นตัวเร่งการสลายตัวของ

4. การควบคุม pH

pH เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งต่อความคงตัวของยาและการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้น การนำวิตามิน ซี มาเตรียมเป็นยานี้จะต้องคำนึงว่า pH ไหนจึงเหมาะสมที่จะใช้เป็นยานี้ได้ ซึ่ง USP xx ได้กำหนดให้ยานี้วิตามิน ซี มี pH อยู่ในช่วง 5.5 - 7.0 และได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Finholt และคณะ (7) ที่พบว่าในช่วง pH 6-7 จะเป็นช่วงที่วิตามิน ซี มีความคงตัวที่สุด ดังแสดงในรูปข้างล่างนี้ (5)

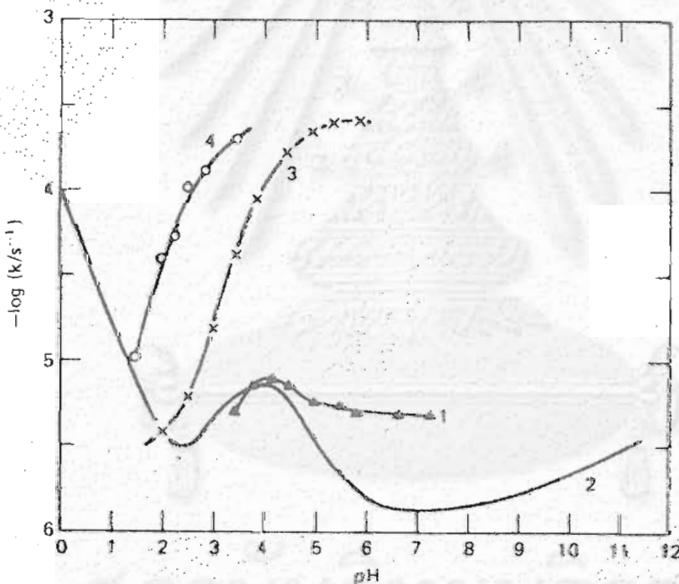


FIGURE 1. L-ASCORBIC ACID. pH-Rate profiles for ascorbic acid decomposition.

Curve 1: Aerobic conditions; temperature 67°C, ionic strength 0.4 M

Curve 2: Anaerobic conditions; temperature 96°C, ionic strength 0.5 M

Curve 3: Solution saturated with oxygen; temperature 25°C, ionic strength 0.1 M

Curve 4: Solution saturated with oxygen and in presence of 5×10^{-5} M copper sulfate; temperature 25°C, ionic strength 0.1 M

วิธีป้องกัน Hydrolysis

1. การจำกัดปริมาณน้ำ

ถ้าเป็นยาสำเร็จรูปอาจทำเป็นรูปแบบของแข็ง แต่ถ้าทำเป็นของแข็งไม่ได้เนื่องจากความไม่เหมาะสมในการนำไม่ใช้ในทางยา ก็จะต้องมีการคิดแปลงแก้ไข เช่น ถ้าต้องทำเป็นยาน้ำ ก็อาจจะต้องใช้กระสายยาอื่น ๆ ที่ไม่ระคาย เช่น ใช้ Polyhydric alcohol vehicle ได้แก่ Glycerin, Sorbitol propylene glycol และ Polyethylene glycol เป็นต้น

2. การควบคุม pH

เมื่อพิจารณาจาก pH rate profile ว่า pH ในช่วงใดยาจะมีความคงตัวมากที่สุด แต่ทั้งนี้จะต้องพิจารณาถึงอิทธิพลของ pH ที่มีต่อคุณสมบัติอื่น ๆ ของยาด้วย เช่น อานาจการออกฤทธิ์ของยา การละลายของตัวยา เป็นต้น สำหรับ ยาน้ำวิตามิน ซี จะต้องปรับ pH 5.5 - 7.0 ตามข้อกำหนดของ USP XX (1) ซึ่งในช่วง pH 6.0 - 7.0 นี้ จะเป็นช่วงที่วิตามิน ซี มีความคงตัวที่สุด (7)

3. การควบคุมอุณหภูมิ

เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น วิตามิน ซี จะสลายตัวเร็วขึ้น เนื่องจากวิตามิน ซี มีความร้อนแฝงการกระตุ้น (Heat of Activation) อยู่ในช่วง 10-30 กิโลแคลอรีต่อโมล (5) ซึ่งหมายความว่าความร้อนมีผลต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ทั้งนี้จึงควรเก็บยาไว้ในที่มีอุณหภูมิต่ำสุดเกินไม่

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วัสดุและวิธีการ

สารเคมีที่ใช้

วิตามิน ซี และสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์ ใช้เป็น Analytical grade ส่วนสารประกอบยาต่าง ๆ ที่ใช้ในการเตรียมเป็นยาจะใช้เป็น Pharmaceutical grade

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. ตู้ที่ควบคุมอุณหภูมิ (incubator) ที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงถึง ± 1 °ซ. จำนวน 4 ตู้ ได้แก่ ตู้ของบริษัท Heareus 2 ตู้, Scientific Co. และสหเภสัชเคมี
2. เครื่องคำนวณค่าตัวเลขต่าง ๆ และหาค่า Linear Regression ใช้ PH 34 C ของบริษัท Hewlett - Packard

การทดลอง

ตอนที่ 1 การศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาวิตามิน ซี

1. การศึกษาอิทธิพลของกระสายยาที่มีต่อความคงตัวของยาวิตามิน ซี

เตรียมยาวิตามิน ซี 16 สูตรตำรับโดยมีส่วนผสมของยาค้าง ๆ เหล่านี้ เหมือนกับ ได้แก่ วิตามิน ซี 500 มก. ทบ 2 มด., Sodium Bicarbonate 250 มก. ทบ 2 มด. สารจับโลหะ EDTA 0.02 % แคมีกระสายยาในลักษณะและส่วนผสมต่าง ๆ กันของ Propylene glycol, Sorbitol, Polyethylene glycol 400, Alcohol และน้ำ ทั้งแสดงไว้ในตารางที่ 1 ยาฉีดแต่ละสูตรตำรับจะเตรียมขึ้น 20 มด. แบ่งบรรจุใน ampule สีขาวขนาด 2 มด. หลอมที่คกด้วยไฟ แล้วนำไปเข้าตู้อบที่ 60° ซ. เพื่อเร่งให้วิตามิน ซี สลายตัว และวิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน ซี ที่เหลือในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่เหมาะสม เพื่อนำไปหาค่าคงที่อัตราการสลายตัว และนำมาเปรียบเทียบกันว่า สูตรตำรับยาใดที่วิตามิน ซี มีความคงตัวได้ดีที่สุด

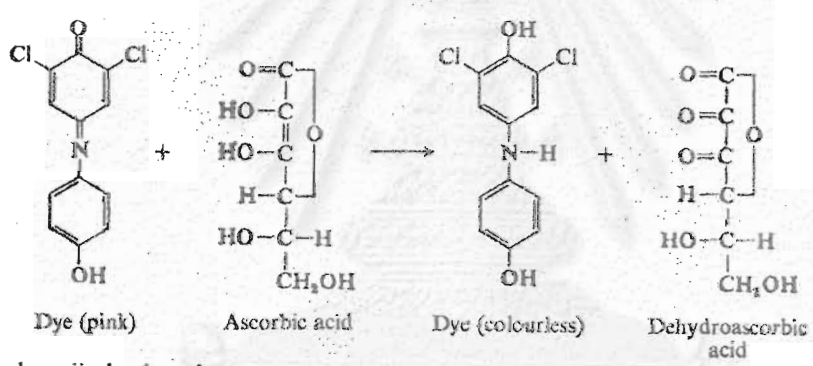
2. การศึกษอิทธิพลของ ampule ที่มีต่อความคงตัวของยาวิตามิน ซี

เตรียมยาวิตามิน ซี โดยใช้สูตรตำรับยาที่ได้คัดเลือกแล้วจากการศึกษาในข้อที่ 1 แล้วแบ่งบรรจุใน ampule สีขาว และสีชา ทั้งขนาด 1 และ 2 มด. จากนั้นจึงนำไปอบที่ 60° ซ. เพื่อเร่งให้ยาสลายตัวด้วยความร้อน และนำตัวอย่างยาแต่ละขวดไปวิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน ซี

ที่เหลือในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่เหมาะสม เพื่อนำไปหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว และนำไปเปรียบเทียบกัน ดังวิธีที่ทำในข้อ 1

3. การวิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน ซี

นำตัวอย่างยาวิตามิน ซี ในแต่ละสูตรทำปริมาณวิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน ซี ที่เหลือในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน โดยใช้วิธี Titrate ด้วย 2, 6 - Dichlorophenol indophenol ในสารละลายกรด ซึ่งจะเปลี่ยนจากสารละลายไม่มีสี เป็นสีชมพู (15) ดังปฏิกิริยาเคมีดังนี้



2,6-dichlorophenolindophenol

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทำ

นำตัวอย่างยาวิตามิน ซี ที่จะวิเคราะห์ ออกจากตูบและรีบไซเยนตามัดเพื่อหยุดปฏิกิริยาการสลายตัวด้วยความร้อนโดยทันที แล้วปล่อยให้ยาไหลเข้าหลอดหยดให้พอดี จึงมีเปิดตัวอย่างยาอีกมา 1.0 มล. ใส่ลงใน volumetric Flask ขนาด 100 มล. เติมสารละลายผสมของ 8% glacial Acetic Acid in 0.3 N Sulfuric Acid จนครบปริมาตร เขย่าให้เข้ากันและมีเปิดสารละลายนี้มา 1.0 มล. ซึ่งจะมีวิตามิน ซี ประมาณ 2.5 มก. เติมสารละลายผสมดังกล่าว 10 มล. และ titrate ด้วย สารละลายมาตรฐาน 2,6 - Dichlorophenol indophenol จนเกิดสีชมพูจาง ๆ ที่คงตัวอยู่ได้ไม่น้อยกว่า 5 วินาที วิเคราะห์ วิตามิน ซี มาตรฐานและ blank โดยไม่มีตัวยาคือด้วย โดยวิธีเดียวกันนี้ เพื่อให้เปรียบเทียบค่าความหาปริมาณวิตามิน ซี ในตัวอย่างยา

การคำนวณ

$$\text{ปริมาณวิตามิน ซี (มก.)} = \frac{(U-B)}{(S-B)} \times W$$

- เมื่อ U เป็นค่าเฉลี่ยของปริมาตรที่ได้จากการ Titrate สารตัวอย่าง
- S เป็นค่าเฉลี่ยของปริมาตรที่ได้จากการ Titrate มาตรฐาน
- B เป็นค่าเฉลี่ยของปริมาตรที่ได้จากการ Titrate blank
- W เป็นน้ำหนัก เป็น มก. ของวิตามิน ซี มาตรฐาน

จากนั้นจึงคำนวณเป็น % L.A (เปอร์เซ็นต์จากจำนวนที่แจ้งไว้ในฉลาก)

4. การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

ติดตามดูการเปลี่ยนสีของยาวิตามิน ซี เมื่อยามีการสลายตัวและขณะใดก็ตามจะสังเกตเห็นการที่เพิ่มขึ้นซึ่งปริมาณการที่ เกิดและความเข้มของสีจะขึ้นกับปริมาณ

ampule
น้ำหนักเสีย

5. การหาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัว (Order of Reaction Rate)

นำตัวอย่างยาวิตามิน ซี ที่อุณหภูมิต่าง ๆ ก็มาวิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน ซี

ที่เหลือน้อยอยู่ในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน แล้วหาความสัมพันธ์ของการสลายตัวของยากับเวลาที่ใช่ โดยอาจจะใช้ Least Squares Method หรือโดยวิธี plot เป็นกราฟและพิจารณาเอกลักษณ์ของกราฟ ถ้าพบว่าการสลายตัวของยาเป็นปฏิกิริยาแปรโดยตรงกับเวลาที่ใช่ คือได้กราฟเป็นเส้นตรงก็แสดงว่า เป็นปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์ (Zero - Order Reaction) แต่ถ้าได้เส้นกราฟเป็นเส้นโค้ง และทอเมื่อ plot ค่า logarithm ของความเข้มข้นต่อเวลาแล้วได้เส้นตรง ซึ่งแสดงว่าปฏิกิริยาการสลายตัวเป็นอันดับหนึ่ง (First Order Reaction)(13-14)

ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) จะไม่ขึ้นกับความเข้มข้น

$$-\frac{dC}{dt} = k$$

$$\int_{C_0}^{C_t} dC = -k \int_0^t dt$$

$$C_t - C_0 = -kt$$

$$C_t = C_0 - kt$$

ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว จะขึ้นกับความเข้มข้นของยา

$$-\frac{dC}{dt} \propto C$$

$$-\frac{dC}{dt} = kC$$

$$\int_{C_0}^{C_t} \frac{dC}{C} = -k \int_0^t dt$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = -kt$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - kt$$

- เมื่อ C_t = ความเข้มข้นของตัวยาที่เวลา t ใดๆ
 C_0 = ความเข้มข้นของตัวยาเมื่อเริ่มต้น
 k = ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว คือค่า slope ของเส้นตรง
 t = เวลาที่ใช้ในการสลายตัว

การหาอันดับปฏิกิริยาการสลายตัว จะเป็นอันดับศูนย์หรืออันดับหนึ่งนั้น อาจจะทำ
 ได้โดยการเปรียบเทียบค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) (r)
 ว่าปฏิกิริยาอันดับใดที่เข้าใกล้ ± 1 มากกว่ากัน การสลายตัวก็จะเป็นตามปฏิกิริยาอันดับนั้น

6. การหาค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของยาชนิดวิเคะมิน ซี (Specific Rate Constant)

หาค่า slope ของเส้นตรง การสลายตัวของวิเคะมิน ซี ตามเลข 5 ถ้าการสลาย
 ตัวเป็นอันดับศูนย์ slope จะมีหน่วยเป็น ความเข้มข้น (% LA) ต่อเวลา (วัน) แต่ถ้าวการ
 สลายตัวเป็นอันดับหนึ่ง slope จะมีหน่วยเป็นต่อเวลา (วัน) เนื่องจากค่า logarithm
 ไม่มีหน่วย

7. การวิเคราะห์ขนาดเพื่อหาสูตรตำรับยาชนิดวิเคะมิน ซี ที่ดีที่สุด

นำค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของแต่ละสูตรตำรับมาเปรียบเทียบกัน ในระดับความ
 เชื่อมั่น 95 % ว่าสูตรตำรับใดจะดีกว่ากัน ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวยังมีค่าบ่งชี้
 จะมีความคงตัวก็

ตอนที่ 2 การศึกษาเพื่อหาอายุการใช้ยาของยาชนิดวิเคะมิน ซี

นำตัวอย่างยานิวเคะมิน ซี ซึ่งเป็นยาตัวแรกที่มีจำหน่ายในท้องตลาดจำนวน 4 ตำรับ
 กันโดยมี A, B, C และ D สำหรับตำรับ A และ B นั้น ผลิตภัณฑ์ผลิตยาเดียวกัน โดย
 ตำรับ A มีปริมาณวิเคะมิน ซี 100 มก. ต่อ มล. บรรจุใน ampule ที่ขนาด 1 มล. ส่วนตำรับ

B มีวิตามิน ซี 500 มก. ต่อ 2 มล. บรรจุใน ampule สีชาขนาด 2 มล. ในขณะที่ตำรับ C, D ผลิตจากสถานที่ผลิตยาต่างกัน และต่างจาก A กับ B โดยมีปริมาณวิตามิน ซี 500 มก. ต่อ 2 มล. เช่นกันแต่ตำรับ C บรรจุใน ampule สีชาขนาด 2 มล. และตำรับ D บรรจุใน ampule สีขาวขนาด 2 มล.

นำตัวอย่างยาทั้ง 4 ตำรับเข้าที่ 70, 60, 50 และ 40 °ซ. เพื่อเร่งให้ยาละลายตัวเร็วขึ้น ในขณะที่ตัวอย่างอีกส่วนหนึ่งนำไปไว้ในห้องปฏิบัติการ ห้องปรับอากาศ และในตู้เย็น และหาค่าคงที่อัตราการสลายตัว จากนั้นใช้ทฤษฎีเคมีจลนศาสตร์หาความสัมพันธ์การสลายตัวของวิตามิน ซี ที่อุณหภูมิ 70, 60, 50 และ 40 °ซ. กับส่วนกลของสาคเคลวินที่อุณหภูมินั้น ๆ โดยใช้สมการ Arrhenius คำนวณ

1. ความสัมพันธ์ของ Arrhenius (Arrhenius Relationship)

ค่าคงที่อัตราการสลายตัวของวิตามิน ซี จะแปรผันเป็น exponential

กับอุณหภูมิของสาคเคลวิน ดังแสดงไว้ตามสมการ Arrhenius

$$k = Ae^{-\frac{\Delta H_a}{RT}}$$

$$\ln k = \ln A - \left(\frac{\Delta H_a}{R} \right) \cdot \frac{1}{T}$$

เมื่อ k = ค่าคงที่อัตราการสลายตัว

A = เป็นค่าคงที่

ΔH_a = ความร้อนแฝงการกระตุ้น

R = ค่าคงที่ของแก๊ส (มีค่า 1.987 กิโลแคลอรีต่อสาคเคลวินต่อโมล)

T = เป็นองศาเคลวิน (มีค่า °ซ. + 273)



เมื่อ Plot ค่า $\ln k$ กับ $\frac{1}{T}$ จะได้เส้นตรง มีค่า slope เป็น $\frac{\Delta H_a}{R}$ ซึ่งสามารถนำไปคำนวณหาค่า ΔH_a ได้ ซึ่งค่า ΔH_a นี้จะเป็นเครื่องชี้ให้เห็นว่าวิตามิน ซี สามารถจะศึกษาความคงตัวโดยขบวนการเร่งรัดหรือไม่ นอกจากนี้เส้นตรง Arrhenius นี้ เมื่อยลากเส้นตรงทอออกไปก็ทำให้สามารถหาค่าคงที่อัตราการสลายตัวที่อุณหภูมิต่าง ๆ ได้ เช่น

หากค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 30, 22 และ 5 °ซ. แล้วค่าค่าที่โคมมาเปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของอนุภาคนิวตริโนของ บรรยากาศ และอนุภาคนิวตริโน เพื่อที่จะประเมินผลว่า การศึกษาความคงตัวของนิวตริโนที่โรงไฟฟ้านิวเคลียร์จะนำมาใช้ในยานำสำเร็จรูป ยาไดอะมิโน ซี หรือไฮ

2. การหาอายุการโซ่ยา (Shelf life)

คุณภาพมาตรฐานของยาไดอะมิโน ซี USP xx (1) ได้กำหนดให้ปริมาณวิตามิน ซี 90 - 110 % ของจำนวนที่แจ้งไว้ในฉลาก ดังนั้นเมื่อทราบอันดับปฏิบัติการสลายตัว และค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยาแล้ว จะสามารถคำนวณอายุการโซ่ยาได้

ในปฏิบัติการสลายตัวอันดับหนึ่ง

$$\text{อายุการโซ่ยา (t)} = \frac{110 - 90}{k}$$

ในปฏิบัติการสลายตัวอันดับหนึ่ง

$$\text{อายุการโซ่ยา (t)} = \frac{\ln 110 - \ln 90}{k}$$

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ผลการทดลอง

ตอนที่ 1 การศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดวิตามิน ซีอันดับปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาเม็ด

การสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาเม็ดทุกสูตรตำรับที่ทดลองที่ 60°C . พบว่ามีอันดับเหมือนปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (Pseudo Zero Order Reaction) เพราะค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation Coefficient) (r) ของปฏิกิริยาอันดับศูนย์มีความสัมพันธ์มากกว่าของปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง ดังแสดงเป็นตัวอย่างการหาอันดับปฏิกิริยาของยาเม็ดวิตามิน ซี สูตรตำรับในตารางที่ 2 รูปที่ 1 และ 2

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาเม็ด

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาเม็ด (k) และความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (sk) ในช่วงความเชื่อมั่น 95% ($t_{.05}$ sk) หาได้จากค่า slope ของเส้นตรง ดังในรูปที่ 1 ของสูตรตำรับยา F-1 และค่า $k \pm t_{.05}$ sk ของวิตามิน ซี ในทุกสูตรตำรับ โคแสดงไว้ในตารางที่ 1 รูปที่ 3

อิทธิพลของสูตรตำรับยาต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาเม็ด

วิตามิน ซี ในยาเม็ดจำนวน 16 สูตรตำรับยา โดยมีกระสายยาทั้งชนิดและปริมาณต่าง ๆ กัน ดังแสดงในตารางที่ 1 เห็น พบว่ามีค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1 รูปที่ 3 และ Ethanol จำนวน 10% ไม่ได้ช่วยให้วิตามิน ซี มีความคงตัวดีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 3 จะเห็นได้จากค่า k_j ที่ได้รับอิทธิพลจาก Ethanol 10% มีค่า 1.0358 ในขณะที่ค่า k_j ที่ไม่มี Ethanol 10% จะมีค่า 1.0524 และถ้าเปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ที่ได้รับอิทธิพลจากกระสายยาต่าง ๆ เมื่อพิจารณาจากค่า k_i ในตารางที่ 3 พบว่า กระสายยาที่จะช่วยให้วิตามิน ซี ในยาเม็ดมีความคงตัวดีขึ้น จะเรียงจากมากไปน้อย ดังนี้ 30% PEG 400 > 15% PEG 400 + 15% Sorbitol > 15% PEG 400 + 15% Propylene glycol > 30% Sorbitol > 10% PEG 400 + 10% Sorbitol + 10% Propylene glycol > Water > 30% Propylene

glycol > 15 % Sorbitol + 15 % Propylene glycol แต่ถาพิจารณาอิทธิพลจาก
 กระจายยาเฉพาะในสูตรตำรับที่มี 10 % Ethanol อยู่ด้วย จะพบว่า ความคงตัวของวิตามิน
 ซี จะเรียงลำดับจากมากไปน้อย ดังนี้ 30 % PEG 400 > 30 % Propylene glycol >
 30 % Sorbitol > 10 % PEG 400 + 10 % Sorbitol + 10 % Propylene glycol
 > 15 % PEG 400 + 15 % Sorbitol > Water > 15 % PEG 400 + 15 %
 Propylene glycol > 15 % Sorbitol + 15 % Propylene glycol และถาพิจารณา
 สูตรตำรับที่ไม่มี 10 % Ethanol จะพบว่า อิทธิพลของกระจายยาต่อความคงตัวของวิตามิน ซี
 จะเรียงลำดับจากมากไปหาน้อย ดังนี้ 30 % PEG 400 > 15 % PEG 400 + 15 % Propylene
 glycol > 15 % PEG 400 + 15 % Sorbitol > Water > 30 % Sorbitol > 10 %
 PEG 400 + 10 % Sorbitol + 10 % Propylene glycol > 30 % Propylene
 glycol > 15 % Sorbitol + 15 % Propylene glycol จะเห็นว่า สูตรตำรับที่มี
 PEG 400 อยู่ด้วย จะมีแนวโน้มช่วยทำให้วิตามิน ซี ในยานี้มีความคงตัวดีขึ้น ส่วนกระจายยาอื่น ๆ
 Propylene glycol, Sorbitol และน้ำจะไหลไม่แตกต่างกันต่อความคงตัวของวิตามิน ซี

อิทธิพลของ Ampule ต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้

โดยศึกษาอิทธิพลของขนาดและสีของ Ampule ที่มีผลต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในสูตรตำรับ
 ที่ใช้น้ำเป็นกระสายนั้น ได้พบว่า ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ใน Ampule ขนาด
 1 และ 2 มล. ทั้งสีขาวและสีชา นั้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ดังแสดงใน
 ตารางที่ 4 ภายใต้นี้ ค่า \bar{k}_j ของสีขาวมีค่า 0.9096 ในขณะที่ \bar{k}_j ของสีชา มีค่า 0.9015
 ส่วน \bar{k}_j ของ 1 มล. มีค่า 0.9085 และ \bar{k}_j ของ 2 มล. มีค่า 0.9026

ตอนที่ 2 การศึกษาความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้สำหรับอุณหภูมิ

ยานี้สำหรับอุณหภูมิวิตามิน ซี ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประเทศไทย จำนวน 4 ตำรับ คือ
 A B C และ D มีสูตรตำรับและ Ampule แล่งอยู่ในภาคผนวก ได้นำมาศึกษาความคงตัวของ
 วิตามิน ซี โดยวิธีเร่งรัด (Accelerated Stability Test) ให้มีการสลายตัวอย่างรวดเร็วด้วย
 ความร้อนที่อุณหภูมิสูงที่ 40, 50, 60 และ 70 °C. เพื่อคาดการณ์ไปยังความคงตัวที่ 30, 22

และ 5 ° ซ. และเปรียบเทียบกับการศึกษาความคงตัวในสภาพจริง (Actual Stability Test) ที่อุณหภูมิห้อง (ประมาณ 30 ° ซ.) ที่ห้องปรับอากาศ (ประมาณ 22 ° ซ.) และในตู้เย็น (ประมาณ 5 ° ซ.)

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ที่อุณหภูมิต่าง ๆ

วิตามิน ซี ในยาฉีดทุกตำรับและทุกอุณหภูมิที่ศึกษาพบว่าการสลายตัวเป็นเสมือนปฏิกิริยาอันดับศูนย์ ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของยาฉีดตำรับ A ได้แสดงเป็นตัวอย่างในรูปที่ 5 และของยาฉีดทุกตำรับได้แสดงไว้ในตาราง 5 - 8

ความสัมพันธ์ Arrhenius (Arrhenius Relationship)

ความสัมพันธ์ระหว่างค่า Logarithm ของค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาฉีด ทุกอุณหภูมิ ($\ln k$) กับส่วนกลับของอุณหภูมิองศาเคลวิน ($\frac{1}{T}$) พบว่าเป็นไปตามสมการ

$$\ln k = \ln A - \frac{\Delta H_a}{R} \left(\frac{1}{T}\right)$$

ความสัมพันธ์ Arrhenius ของยาฉีดวิตามิน ซี ตำรับ A ได้แสดงไว้ในรูปที่ 6 และของยาฉีดทุกตำรับได้แสดงไว้ในตารางที่ 9 - 12 ส่วนค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ที่ได้จากการคาดการณ์จากเส้นกราฟของ Arrhenius ไปยังอุณหภูมิ 30, 22 และ 5 ° ซ. ของยาฉีดตำรับ A ได้แสดงไว้ในรูปที่ 6 และของยาฉีดทุกตำรับได้แสดงไว้ในรูปที่ 9 - 12 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์จากเส้นกราฟของ Arrhenius ไปยังที่อุณหภูมิ 30, 22 และ 5 ° ซ. ได้นำมาเปรียบเทียบกับค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ที่ห้องปรับอากาศ และในตู้เย็น ของยาฉีดทั้ง 4 ตำรับ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 13 รูปที่ 7, 8 และ 9 ซึ่งพบว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว ที่คาดการณ์ได้กับค่าคงที่จากความสภาพจริงของยาฉีดทั้ง 4 ตำรับที่ 30, 22 และ 5 ° ซ. ส่วนมากจะใกล้เคียงไม่แตกต่างกัน ในระดับความเชื่อมั่น 95 % ($P > 0.05$) มีเพียง ตำรับ A ที่อุณหภูมิ 5 ° ซ. เท่านั้น ที่ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากวิธีทั้งสองจะแตกต่างกัน ($P < 0.05$)

ความร้อนแฝงการกระตุ้น (Heat of Activation) (ΔH_a)

ความร้อนแฝงการกระตุ้นคำนวณจาก slope ของเส้นกราฟ Arrhenius พบว่า ในยานี้ทุกตัวรับจะมีค่าไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$) โดยจะมีค่าอยู่ในช่วง 23 - 24 กิโลแคลอรีต่อโมล และโคแสดงไว้ในรูปที่ 10 ตารางที่ 9 - 12

อายุการโซยา (Shelf - life)

อายุการโซยา คัดจากการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ที่สลายตัวจาก 110 % LA. (คิดเป็นเปอร์เซ็นต์ตามที่แจ้งไว้ในฉลาก) อันเป็นเกณฑ์สูงสุดที่ USP xx (1) กำหนดมาตรฐาน โคสลายตัวจนเหลือ 90 % LA อันเป็นเกณฑ์ต่ำสุดที่ USP xx กำหนดไว้ ซึ่งอายุการโซยา ($\pm 110 - 90 \%$) นี้ ได้คิดจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์ คำนวณจากค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากค่าที่คาดการณ์ และจากค่าตามสภาพจริง โคนำมาเปรียบเทียบกันในรูปที่ 11 ตารางที่ 14 ซึ่งพบว่า อายุการโซยาที่ได้จากการคาดการณ์ที่อุณหภูมิห้อง (30° ซ.) ห้องปรับอากาศ (22° ซ.) และในตู้เย็น (5° ซ.) นั้น มีความแปรปรวนน้อยกว่าค่าที่ได้ตามสภาพจริง ที่อุณหภูมิเดียวกัน และในแต่ละอุณหภูมิจะมีอายุการโซยาไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$) ซึ่งได้พบว่า ที่อุณหภูมิห้อง 30° ซ.) จะมีอายุการโซยาเฉลี่ยของยาทุกตัวรับเป็น 2.95 ± 0.64 ปี สำหรับค่าที่ได้จากการคาดการณ์ และจะมีค่า 4.79 ± 1.64 ปี สำหรับค่าที่ได้จากสภาพจริง ส่วนค่าเฉลี่ยอายุการโซยาที่ 22° ซ. และ 5° ซ. พบว่าค่าที่ได้จากการคาดการณ์จะมากกว่าค่าที่ได้ตามสภาพจริง นอกจากนี้พบว่า ความแปรปรวนที่เกิดจากการคาดการณ์ที่ 5° ซ. จะมากกว่า 22° ซ. และ 30° ซ. ตามลำดับ และในทำนองเดียวกัน ความแปรปรวนของอายุการโซยาที่ได้ตามสภาพจริงที่ 5° ซ. จะมากกว่าที่ 22° ซ. และ 30° ซ. เช่นกัน

บทที่ 4

การวิจารณ์ผลและการสรุปผล

ตอนที่ 1 การศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรคำนวณวิตะมิน ซี
อันคัมปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตะมิน ซี ในยาน้ำ

อันคัมปฏิกิริยาการสลายตัว สามารถหาได้โดยใช้วิธีพิจารณาจากลักษณะของ เส้น
กราฟ (Graphical Method) หรือใช้วิธี Least Squares Method โดยดูจากค่า
สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ว่าอันคัมของปฏิกิริยาใดจะมีค่า r เข้าใกล้ ± 1 มากกว่ากัน
สำหรับการทดลองในครั้งนี้พบว่า วิตะมิน ซี ในทุกสูตรตำรับจะมีการสลายตัวเป็นอันคัมศูนย์
โดยพิจารณาจากรูปที่ 1 และ 2 ของยาน้ำตำรับ F - 1 จะเห็นว่า เส้นกราฟของปฏิกิริยา
อันคัมศูนย์จะเป็นเส้นตรงมากกว่า หรือถ้าพิจารณาจากตารางที่ 2 จะเห็นว่า ค่าสัมประสิทธิ์สห
สัมพันธ์ (r) ของปฏิกิริยาอันคัมศูนย์เข้าใกล้ - 1 มากกว่าค่า r ของปฏิกิริยาอันคัมหนึ่ง

โดยทั่วไป วิตะมิน ซี ในตำรับยาน้ำต่าง ๆ จะมีการสลายตัวเป็นอันคัมหนึ่ง (5)
ซึ่งหมายความว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจะขึ้นกับความเข้มข้นของวิตะมิน ซี เมื่อเริ่มต้น โดย
ในระยะแรก ๆ จะสลายตัวเร็วมาก แต่ต่อมาจะสลายตัวช้าลง ๆ ดังรูปกราฟของ Exponential
แต่จากการทดลองในครั้งนี้พบว่า วิตะมิน ซี ในยาน้ำมีการสลายตัวเป็นอันคัมศูนย์ ดังนั้นจึงอาจกล่าว
ได้ว่าวิตะมิน ซี ในยาน้ำมีการสลายตัวเป็นเสมือนปฏิกิริยาอันคัมศูนย์ (Pseudo Zero Order
Reaction) ทั้งนี้เป็นเพราะวิตะมิน ซี ในยาน้ำมีความเข้มข้นมากถึง 500 มก. ต่อ 2 มล.
จึงมีลักษณะ เป็นสารละลายอิ่มตัว นั่นคือในทกขณะที่โมเลกุลหนึ่งสลายตัวไป อีกโมเลกุลจะละลาย
ออกมาแทนที่ ในสภาพเช่นนี้ความเข้มข้นเมื่อเริ่มต้น จึงเสมือนไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ความ
เข้มข้นจึงไม่มีผลต่ออัตราเร็วการสลายตัว ดังรูปที่ 1 ปฏิกิริยาการสลายตัวจึงเป็นอันคัมศูนย์ (16)

ผลที่ได้ในครั้งนี้ สอดคล้องกับการทดลองของ Garrett (17) ซึ่งพบว่า ในสาร
ละลายวิตะมิน ซี ที่มีความเข้มข้นเกิน 70 มก. ต่อ 5 มล. จะมีปฏิกิริยาการสลายตัวเปลี่ยนจาก
อันคัมหนึ่ง ไปเป็นเสมือนอันคัมศูนย์



อิทธิพลของสูตรตำรับยาต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำ

ในการศึกษาเพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำ นิยมใช้วิธีเร่งรัดการสลายตัวโดยใช้ความร้อน ที่อุณหภูมิสูงกว่าสภาพปกติ หรือจะใช้เพิ่มความชื้นในกรณีที่ยาสลายตัวโดยอิทธิพลของความชื้น สำหรับ การทดลองในครั้งนี้ใช้เร่งรัดการสลายตัวโดยอบยาที่ 60° ซ. ทั้งนี้เพื่อสามารถประเมินผลได้ในเวลา อันสั้น รวดเร็ว ประหยัดค่าใช้จ่าย และเหมาะสมสำหรับการแข่งขันผลิตภัณฑ์ในห้องตลาด

ยาน้ำวิตามิน ซี เป็นยาน้ำที่ส่วนผสมของ Sodium Bicarbonate เพื่อปรับให้มี pH 5.5 - 7.0 ตามข้อกำหนดของ USP XX (1) เมื่อส่วนผสมของตัวยาทั้งสองถูกกับน้ำ จะเกิดปฏิกิริยาเคมีทันที และให้ Carbondioxide อย่างรุนแรง ดังนั้น จึงไม่นิยมเตรียมยาน้ำ วิตามิน ซี ในสภาพผงแห้งปราศจากเชื้อ เหมือนกับยาปฏิชีวนะทั่วไป จะเตรียมเป็นยาน้ำ ปราศจากเชื้อ โดยปล่อยให้เกิดปฏิกิริยาจนหมด Carbondioxide เสียก่อนจึงปรุงแต่งส่วนผสม อื่น ๆ ต่อไป

ในตำรับยาน้ำส่วนมากนิยมใช้ทำเป็นกระสายยามากที่สุดด้วยเหตุผลที่ว่าน้ำมีอำนาจในการ ละลายตัวยาได้ดี ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ไม่ทำให้เกิดอาการระคายเคือง ไม่มีผลทำให้ฤทธิ์และพิษ ของตัวยาเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม และหาง่าย ราคาถูก แต่การใช้น้ำเป็นกระสายยาทั้งหมดอาจจะ ไม่เหมาะสมในกรณีที่ตัวยานั้นสลายตัวง่ายในปฏิกิริยา Hydrolysis ดังเช่นวิตามิน ซี นี้ จึงอาจ จะต้องเลือกใช้กระสายยาอื่น ๆ ร่วมด้วย ซึ่งจากการศึกษาของ สุวรรณมา เหลืองชลธาร (2) พบว่า กระสายยาพวก Polyhydric alcohol เช่น Propylene glycol, Sorbitol และสารจับโลหะ EDTA จะช่วยให้วิตามิน ซี ในยาน้ำสำเร็จรูปวิตามิน รวมมีความคงตัวดีขึ้น ในขณะที่สารประกอบยาอื่น ๆ เช่น สารกันการออกซิไดส์ สารกันบูด เป็นต้น ไม่มีผลแต่อย่างใด สำหรับกระสาย Polyhydric alcohol ที่นิยมใช้กันนั้นด้วยเหตุผลที่สารเหล่านี้สามารถละลายสาร ที่ละลายในน้ำได้ รวมทั้งกับน้ำได้ รวมทั้งกับ Body fluid ได้ มีพิษต่ำ และแต่ละชนิดมีคุณสมบัติ ต่าง ๆ กัน ถ้านำมาผสมกันอาจจะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามต้องการได้ ในการศึกษารุ่นนี้ได้ใช้ Propylene glycol, Polyethylene glycol 400, Sorbitol ผสมกับน้ำในอัตราส่วน ต่าง ๆ กัน โดยจะไม่ให้เกิน 30 % ของปริมาณทั้งหมด เพื่อให้ได้ลักษณะยาดีที่เหมาะสม และ คำนึงถึงการใส่สาร เหล่านี้มากเกินไปอาจ เกิดพิษหรืออาการข้างเคียงอันไม่พึงปรารถนาได้ ส่วน

Ethanol จะใช้เพียง 10 % เพื่อป้องกันฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และการใช้ในปริมาณที่สูง ๆ จะก่อให้เกิดความเจ็บปวดในขณะฉีดอันเนื่องมาจากการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อ สูตรตำรับยาที่จะศึกษาได้เตรียมไว้ 16 สูตร โดยทุกสูตรตำรับจะมีควิทยาต่าง ๆ ที่เหมือนกันดังนี้คือ วิตามิน ซี 500 มก. ทอ 2 มล. Sodium Bicarbonate 250 มก. ทอ 2 มล. และ EDTA 0.02 % ส่วนกระสายจะมีทั้งชนิดและส่วนผสมต่าง ๆ กันดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า ลักษณะทางกายภาพของตำรับที่มี Ethanol อยู่ด้วยนั้น สารละลายจะขุ่นและมีตะกอนเกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการเกิด Salting out จากสารละลายอิมัลชัน ส่วนความคงตัวของครีม จะเปรียบเทียบจากค่าคงที่อัตราการสลายตัวในตารางที่ 1 รูปที่ 3 ซึ่งพบว่า กระสายยาในสูตรตำรับต่าง ๆ ทั้ง 16 สูตร ไม่มีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ท่อความคงตัวของวิตามิน ซี ทั้งนี้เนื่องจากในระดับความเข้มข้นที่สูงมาก ๆ ของวิตามิน ซี นั้น การสลายตัวจะช้าอยู่แล้ว เพราะอยู่ในสภาพสารละลายอิมัลชันและกระสายยาต่าง ๆ ไม่มีผลต่อความคงตัวมากนัก ส่วน Ethanol ไม่มีส่วนช่วยทำให้ วิตามิน ซี มีความคงตัวดีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนั้นจึงสรุปว่า ไม่ควรที่จะเติม Ethanol เข้าไปในตำรับยาที่วิตามิน ซี และถ้าจะพิจารณาเฉพาะในสูตรตำรับที่ไม่มี Ethanol ซึ่งพบว่า กระสายยาในสูตรตำรับต่าง ๆ มีอิทธิพลต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาฉีดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) แต่ถ้าวัดเปรียบเทียบเฉพาะค่าคงที่อัตราการสลายตัวจะได้ว่า สารที่ช่วยให้ความคงตัวของวิตามิน ซี ที่ขึ้นเรียงลำดับมากไปยังน้อยดังนี้ 30 % PEG 400 > 15 % PEG 400 + 15 % Propylene glycol > 15 % PEG 400 + 15 % Sorbitol > Water > 30 % Sorbitol > 10 % PEG 400 + 10 % Propylene glycol + 10 % Sorbitol > 30 % Propylene glycol > 15 % Sorbitol + 15 % Propylene Glycol

นั่นคือ PEG 400 มีแนวโน้มที่จะช่วยให้วิตามิน ซี ในยาฉีดมีความคงตัวดีขึ้น ดังนั้นจึงขอเสนอแนะว่า วิตามิน ซี ในยาฉีดขนาด 500 มก. ทอ 2 มล. ควรจะใช้น้ำเป็นกระสายยา และถ้าจะใช้ร่วมกับ Non aqueous Vehicle ก็ควรจะใช้ PEG 400 แต่ถ้าวัดเปรียบเทียบเป็นเวลานาน ๆ ก็ควรคำนึงถึงอาการพิษข้างเคียงจาก Nonaqueous Vehicle ด้วย

อิทธิพลของ Ampule ต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้

ยานี้คือวิตามิน ซี นิยมบรรจุใน Ampule ขนาด 1 หรือ 2 มล. โดยอาจจะใช้ทั้งสีขาว และสีชา และมีก๊วยม็อกก๊าซ Nitrogen แทนที่ Oxygen ด้วย ในการศึกษาค้างนี้ ได้เลือก วิตามิน ซี ในยานี้คือสูตรตำรับที่ใช้มาเป็นกระสายยาอันเป็นผลจากการทดลองในตอนก่อนบรรจุใน Ampule ขนาด 1 และ 2 มล. ทั้งสีขาวและสีชา แต่ไม่ได้ออกก๊าซ Nitrogen แทนที่อากาศ และนำไปทดลองโดยวิธีเร่งรัดโดยอบที่อุณหภูมิ 60 °C เช่นกัน เมื่อพิจารณาจากค่าคงที่การสลายตัวของวิตามิน ซี ใน Ampule ชนิดต่าง ๆ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4 รูปที่ 4 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$)

ในการทดลองเรื่อง Ampule บรรจุยานี้ได้คาดการณ์ว่า Ampule สีชาน่าจะช่วยให้วิตามิน ซี มีความคงตัวดีขึ้น เพราะจะช่วยป้องกันแสงสว่างอันเป็นศัตรูเร่งให้วิตามิน ซี สลายตัว แต่การทดลองครั้งนี้มีข้อผิดพลาดในวิธีการทดลองที่ควรคำนึง เนื่องจากการใช้วิธีเร่งรัดการสลายตัวจะก่อให้เกิดความร้อนโดยอบในตูบ จึงทำให้ยาทุกตำรับอยู่ที่มืดและไม่ได้รับอิทธิพลจากแสงสว่างในสภาพที่แท้จริง ดังนั้นผลที่ได้จึงไม่แตกต่างกัน และไม่อาจจะสรุปผลได้ว่า Ampule ทั้งขนาดและสีไม่มีผลต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ที่จริงกว่าจะได้ออกมาโดยวิธีที่ตามสภาพปกติ วิทยากรจะใช้วิธีเร่งรัดการสลายตัวโดยแสง ซึ่งน่าจะศึกษาในโอกาสต่อไป

ตอนที่ 2 การศึกษาความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้สำเร็จรูปวิตามิน ซี

ความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้สำเร็จรูปวิตามิน ซี ที่ยี่ห้อขายในท้องตลาดประเทศไทย จำนวน 4 ตำรับ คือตำรับ A, B, C และ D ได้ศึกษาโดยใช้วิธีเร่งรัดการสลายตัว (Accelerated Stability Test) ด้วยความเย็นที่อุณหภูมิ 40, 50, 60 และ 70 °C แล้วใช้ทฤษฎีเคมีจลนศาสตร์ของความเข้มข้น Arrhenius ในการคาดการณ์ไปยังความคงตัวที่อุณหภูมิ 30, 22 และ 5 °C และนำไปเปรียบเทียบกับการศึกษาความคงตัวโดยวิธีตามสภาพจริง (Actual Stability Test) ที่อุณหภูมิห้อง ชุมพูนีของปรับอากาศ และอุณหภูมิในตู้เย็น ตามลำดับ เพื่อจะประเมินว่า วิธีเร่งรัดนี้สามารถจะนำมาหาอายุการใช้อย่างไรหรือไม่

ความสัมพันธ์ Arrhenius (Arrhenius Relationship)

จากผลการศึกษาพบว่า วิตามิน ซี ในยานี้ทุกตำรับ ทุกอุณหภูมิ มีปฏิกิริยาการสลายตัวเสมือนอันดับศูนย์ ดังแสดงในตารางที่ 5 - 8 และรูปที่ 5 เป็นการแสดงความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ตำรับ A โดยค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิสูงจะเร็วกว่าที่อุณหภูมิต่ำ ความสัมพันธ์กับความสมการ Arrhenius ของค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวกับอุณหภูมิของยาทุกตำรับได้แสดงไว้ในตารางที่ 9 - 12 และรูปที่ 6 แสดงเส้นกราฟของ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยานี้ตำรับ A ซึ่งจะเห็นได้ว่ายานี้ที่ทดลองทุกตำรับมีความสัมพันธ์ Arrhenius อย่างดีมาก โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) เข้าใกล้ 1

ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ทุกตำรับที่ได้จากการคาดการณ์จากเส้นกราฟของ Arrhenius ไปยังอุณหภูมิ 30, 22 และ 5° ซ. และที่ได้จากสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ที่ห้องปรับอากาศ และในตู้เย็น ได้แสดงเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 13 รูปที่ 7 - 9 ซึ่งพบว่าค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ที่ได้จากวิธีคาดการณ์และวิธีตามสภาพจริง ในแต่ละอุณหภูมิจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) แต่จะมีเพียงยานี้ตำรับ A ที่อุณหภูมิ 5° ซ. เท่านั้นที่พบว่า ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจากสภาพจริงจะมากกว่าค่าที่ได้จากการคาดการณ์ ($P < 0.05$) ทั้งนี้เป็นเพราะการหาอัตราเร็วการสลายตัวในสภาพจริงที่อุณหภูมิต่ำ ๆ ซึ่งมีการสลายตัวน้อยมักจะเกิดความผิดพลาดได้มาก เพราะจะเห็นการสลายตัวไม่ชัดเจน ส่วนการใช้วิธีเร่งรัดการสลายตัวที่อุณหภูมิสูง จะเห็นการสลายตัวได้ชัดเจน จึงมีความผิดพลาดน้อยกว่า โดยเฉพาะการหาความสัมพันธ์จากสมการ Arrhenius ของค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวกับอุณหภูมิมีจำนวนถึง 4 ค่า ทั้งความสอดคล้องเป็นเส้นตรงกัน เมื่อคาดการณ์จากเส้นตรงนี้ออกไปยังค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่อุณหภูมิต่ำกว่า จึงมีความสอดคล้องถูกต้องมากกว่า

โดยสรุปแล้ว เมื่อค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ที่หาโดยวิธีเร่งรัดการสลายตัว ได้ผลสอดคล้องกับวิธีตามสภาพจริง จึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาหาอายุการฉายา เพื่อควบคุมคุณภาพมาตรฐานของยานี้วิตามิน ซี ทดไป

ความร้อนแห่งการกระตุ้น (Heat of Activation) (ΔH_a)

จากค่า slope ของเส้นกราฟ Arrhenius สามารถคำนวณค่าความร้อนแห่งการกระตุ้น (ΔH_a) ได้ ซึ่งพบว่าในยาฉีดยาวิตามิน ซี ทุกตำรับ จะมีค่าไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$) โดยจะมีค่าในช่วง 23 - 24 กิโลแคลอรีต่อโมล ดังแสดงในตารางที่ 9 - 12 และรูปที่ 10 ค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นนี้พบว่าจะอยู่ในระดับ 10 - 30 กิโลแคลอรีต่อโมล อันเป็นเครื่องชี้ให้เห็นว่าปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตามินซีกับออกซิเจน และสามารถจะใช้สมการ Arrhenius เพื่อการคาดการณ์ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวได้อย่างถูกต้องแม่นยำ (13 - 14)

อายุการโชย (Shelf - life)

อายุการโชย จะคิดจากการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาฉีดยาจาก 110 % L.A ลงมาเหลือ 90 % LA อันเป็นการสลายตัวจากเกณฑ์สูงสุด ลงมายัง เกณฑ์ต่ำสุดตามที่ USP xx (1) ใ้กำหนดไว้ ซึ่งในปฏิกิริยาการสลายตัวอันกับกันจะสามารถคำนวณอายุการโชยได้จากสูตร

$$t (110 - 90 \%) = \frac{110 - 90}{k}$$

ซึ่งค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) จะหาได้จากค่าการคาดการณโดยวิธีเร่งรัด และจากสภาพจริง อายุการโชยของยาฉีดยาวิตามิน ซี ในทุกตำรับในแต่ละอุณหภูมิที่คำนวณจากค่า k ที่คาดการณ์และค่า k ที่สภาพจริง นำมาเปรียบเทียบกันในตารางที่ 14 รูปที่ 11 ซึ่งพบว่า อายุการโชยจากการคาดการณ์จะมีความแปรปรวนน้อยกว่าค่าที่ได้จากสภาพจริง และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานที่อุณหภูมิ 30° ซ. จะน้อยกว่าที่ 22° ซ. และที่ 5° ซ. ตามลำดับ ทั้งนี้เพราะยังมีการคาดการณ์ห่างจากจุดทดลองในเส้นกราฟ Arrhenius เท่าใดก็ยิ่งทำให้มีความแปรปรวนมากขึ้น ในทำนองเดียวกัน ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวในสภาพจริงนั้น ยิ่งอุณหภูมิทำยิ่งมีการสลายตัวน้อย จะยิ่งมีความผิดพลาดในการหามาขึ้น ส่วนที่ 22 และ 5° ซ. ค่าจากการคาดการณ์จะยาวกว่าจากสภาพปกติ จากรูปที่ 11 ได้แสดงอายุการโชยที่ 30° ซ. ของยาฉีดยาวิตามิน ซี ทั้ง 4 ตำรับ ทั้งจากการคาดการณ์และจากค่าตามสภาพจริง พบว่า ในแต่ละตำรับจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ซึ่งอายุการโชยเฉลี่ยที่ได้จากการคาดการณ์ จะมีค่า 2.95 ± 0.64 ปี ในขณะที่อายุการโชยเฉลี่ยที่ได้จากสภาพปกติมีค่า 4.79 ± 1.84 ปี ซึ่งแสดงให้เห็นว่า อายุการโชยจากการคาด

การจะสั้นกว่าจากสภาพจริง ซึ่งสรุปได้ว่าวิธีเร่งการสลายตัวนี้สามารถจะนำมาใช้หาอายุการโซยาโต เนื่องจากมีความปลอดภัยในการโซยามากกว่า และโดยหลักความเป็นจริงแล้วควรจะใช้วิตามิน ซี ในช่วงประมาณ 3 ปี (ค่าคาดหวัง) ไม่ควรจะนานมากเกินไปกว่า 4 - 5 ปี (ค่าจากสภาพจริง) และถ้ายิ่งเก็บยาไว้ในที่เย็นจะช่วยทำให้วิตามิน ซี สลายตัวช้าลง และถ้ายังมีสารสลายตัว จะสังเกตว่าสีของยาจะมีสีเหลือง ซึ่งถ้าเหลืองมาก แสดงว่ายาสลายตัวมาก จึงไม่ควรโซยานั้นอีกต่อไป

สรุปผลการทดลอง

วิตามิน ซี ในยานี้มีการสลายตัวแบบเสมือนปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (Pseudo Zero Order Reaction) ในส่วนการศึกษาเพื่อพัฒนาทำมียาชนิดวิตามิน ซี โดยใช้วิธีเร่งที่นั่นพบว่า น้ำ Ethanol และกระสายยาจำพวก Polyhydric Alcohol ได้แก่ Propylene glycol Sorbitol และ Polyethylene glycol 400 มีผลต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะ วิตามิน ซี ที่มีความเข้มข้นสูงมาก จนอยู่ในสภาพสารละลายอิ่มตัวจะมีความคงตัวดี แม้จะมีน้ำเป็นกระสายยากก็ตาม แต่อย่างไรก็ดี Polyethylene glycol 400 จะมีแนวโน้มที่ทำให้วิตามิน ซี ในยานี้มีความคงตัวดีขึ้น ในส่วนการศึกษาคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้สำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาด 4 ตำรับ คือ A, B, C, และ D โดยใช้วิธีเร่งที่การสลายตัวด้วยความร้อนที่ 40, 50, 60 และ 70 ° ซ. และใช้ทฤษฎีเคมีจลนศาสตร์ของความสัมพันธ์ Arrhenius คาดการณ์ไปยังการสลายตัวที่ 30, 22 และ 5 ° ซ. พร้อมกับนำค่าการสลายตัวตามสภาพจริงที่อุณหภูมิห้อง ที่ห้องปรับอากาศ และในตู้เย็น มาเปรียบเทียบ ซึ่งพบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ส่วนค่าความร้อนแห่งการกระตุ้นของวิตามิน ซี ในยานี้ทั้ง 4 ตำรับ จะมีค่าไม่แตกต่างกัน โดยอยู่ในช่วง 23 ถึง 24 กิโลแคลอรีต่อโมล สำหรับอายุการโซยานี้ก็หาจากการสลายตัวจาก 110 ถึง 90 % LA หมายความว่า ค่าที่ได้จากการคาดการณ์และค่าตามสภาพปกติในแต่ละอุณหภูมิจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) และที่ 30 ° ซ. อายุการโซยาจากการคาดการณ์มีค่า 2.95 ± 0.64 ปี และจากสภาพจริง มีค่า 4.79 ± 1.64 ปี ซึ่งค่าจากการคาดการณ์จะมีความปลอดภัยในการโซยามากกว่า

ไทยสรุปแล้ววิธีเร่งรัดการสลายตัวโคเอนสอคคสองกับวิธีตามสภาพจริง จึงควรจะนำมาใช้ศึกษาการ
หาอายุการไชยา เพื่อความสะดวกรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย และนำไปใช้ในการกำหนดวัน
หมดอายุ (Expired Date) ของยาที่มีวิตามิน ซี 10



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

F	กระสายยา, %					pH	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 60 °C. $k \pm t_{.05} sk$ (% I.L. 2 ชั่วโมง)
	Ethanol 95 %	PEG 400	Sorbitol 70%	Propylene glycol	น้ำ		
1	10	30	-	-	60	7.0	0.9828 ± 0.2268
2	-	30	-	-	70	7.0	0.9496 ± 0.2545
3	10	-	30	-	60	6.5	0.9984 ± 0.1837
4	-	-	30	-	70	6.5	1.0553 ± 0.1459
5	10	-	-	30	60	7.0	0.9970 ± 0.3708
6	-	-	-	30	70	7.0	1.1257 ± 0.09974
7	10	10	10	10	60	7.0	1.0157 ± 0.2979
8	-	10	10	10	70	7.0	1.0622 ± 0.1632
9	10	15	-	15	60	7.0	1.0681 ± 0.2182
10	-	15	-	15	70	7.0	0.9757 ± 0.0901
11	10	-	15	15	60	6.5	1.1478 ± 0.2517
12	-	-	15	15	70	6.5	1.2048 ± 0.0444
13	10	15	15	-	60	6.5	1.0197 ± 0.1783
14	-	15	15	-	70	6.5	1.0229 ± 0.1456
15	10	-	-	-	90	6.5	1.0565 ± 0.1715
16	-	-	-	-	100	6.5	1.0233 ± 0.1140

- สูตรตำรับยาทั้ง 16 ตำรับนี้จะมีส่วนผสมของตัวยาที่เหมือนกัน ดังนี้คือ วิตามิน ซี 500 มก. ทด 2 มล., Sodium Bicarbonate 250 มก. ทด มล., EDTA 0.02 % รวมทั้งส่วนผสมกระสายยาที่แตกต่างกันดังแสดงในตาราง
- % I.L. เป็น เปอร์เซ็นต์ที่คำนวณเทียบจากค่าวิตามิน ซี ที่แจ้งไว้ว่ามี 500 มก. ทด 2 มล. (เท่ากับ 100 % I.L.)

เวลา (วัน)	ความเข้มข้นของวิตามิน ซี ที่ 60° ซ.		การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ
	% L.A.	ln % L.A.	
0	110.5	4.7050	-
3	106.4	4.6672	-
6	106.0	4.6634	-
11	101.3	4.6181	+
19	94.79	4.5517	+
28	81.45	4.4005	++
ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์ : มีสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)			- 0.9865
ปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับหนึ่ง : มีสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)			- 0.9798
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวจากปฏิกิริยาการสลายตัวอันดับศูนย์, k ($k \pm t_{.05} S_k$), % L.A. ต่อวัน			0.9828 \pm 0.2268

ตารางที่ 3 อิทธิพลของ Ethanol ต่อความคงตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำคัสเจอร์ทำร่วมกับผง ๆ

Vehicles	10 % Ethanol		ไม่มี Ethanol		Sum k_i (% L.A. ต่อวัน)	\bar{k}_i (% L.A. ต่อวัน)
	F	k (% L.A. ต่อวัน)	F	k (% L.A. ต่อวัน)		
Polyhydric Alcohol Vehicles						
30 % PEG 400	1	0.9828 ± 0.2268	2	0.9496 ± 0.2545	1.9328	0.9662
30 % Sorbitol	3	0.9984 ± 0.1837	4	1.0553 ± 0.1459	2.0537	1.0269
30 % Propylene glycol	5	0.9970 ± 0.3708	6	1.1257 ± 0.09974	2.1227	1.0614
10 % PEG 400, + 10 % Sorbitol + 10 % Propylene glycol	7	1.0157 ± 0.2979	8	1.0622 ± 0.1632	2.0779	1.0390
15 % PEG 400 + 15 % Propylene glycol	9	1.0681 ± 0.2182	10	0.9757 ± 0.0901	2.0438	1.0219
15 % Sorbitol + 15 % Propylene glycol	11	1.1478 ± 0.2517	12	1.2048 ± 0.0444	2.3526	1.1763
15 % PEG 400 + 15 % Sorbitol	13	1.0197 ± 0.1783	14	1.0229 ± 0.1456	2.0426	1.0213
Water	15	1.0565 ± 0.1715	16	1.0233 ± 0.1140	2.0798	1.0399
Sum k_j (% L.A. ต่อวัน)		8.2860		8.4195		
\bar{k}_j (% L.A. ต่อวัน)		1.0358		1.0524		

ตารางที่ 4 อิทธิพลของ Ampule บรรจุกายความคงตัวของวิตามิน ซี ในยานี้

ชื่อ Ampule ขนาด Ampule	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว k % L.A. ต่อวัน		Sum k _i	\bar{k}_i
	สีขาว	สีชา		
1 มล.	0.9398 ± 0.1565	0.8771 ± 0.1137	1.8169	0.9085
2 มล.	0.8794 ± 0.0447	0.9258 ± 0.1374	1.8052	0.9026
Sum \bar{k}_j	1.8192	1.8029		
\bar{k}_j	0.9096	0.9015		



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาที่ตำรับ A

ตำรับยา	ปริมาณวิตามิน ซี ที่เหลืออยู่ภายหลังจากการสลายตัว																			
	อุณหภูมิเย็น (5 °ซ.)		อุณหภูมิห้อง		อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 °ซ.)		40 °ซ.		50 °ซ.		60 °ซ.		70 °ซ.							
	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.						
A	30	101.9	30	99.58	30	101.5	4	101.9	0	101.8	0	101.2	0	100.1						
	69	101.1	69	98.89	69	99.26	18	101.4	3	99.29	3	99.32	1	100.7						
	108	101.5	108	98.80	108	100.2	30	99.14	19	98.34	8	97.36	2	101.3						
	145	100.8	145	98.92	175	99.46	69	97.04	31	94.96	16	93.36	5	94.38						
	175	101.3	175	97.66	207	99.75	108	96.74	42	92.50	25	88.59	11	83.45						
	253	99.70	207	97.94	253	98.02	147	94.28	55	91.37	52	72.21	19	76.67						
	320	99.58	253	96.62	207	91.31	70	89.26	28	63.08										
															320	96.22	253	88.78	91	84.55
																	320	86.15	109	82.79
																			129	80.33
																		146	76.21	
																		176	71.45	
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว	- 0.007931	- 0.01182	0.01030	0.04906	0.1652	0.5543	1.3469													
$(k \pm t_{.05} sk) \% LA / (\text{วัน})$	0.004096	0.003669	0.01885	0.005160	0.00955	0.0457	0.2311													

ตารางที่ 6 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาชนิดตำรับ B

ตำรับยา	ปริมาณวิตามิน ซี ที่เหลืออยู่ภายหลังจากการสลายตัว													
	อุณหภูมิห้องเย็น (5 °ซ.)		อุณหภูมิห้อง		อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 °ซ.)		40 °ซ.		50 °ซ.		60 °ซ.		70 °ซ.	
	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.
B	30	101.7	30	97.81	30	102.0	0	98.77	0	100.0	0	96.38	1	95.53
	69	100.7	69	98.37	69	101.3	4	99.99	11	95.83	3	97.23	2	93.99
	108	100.8	108	96.60	145	99.15	18	100.5	19	95.17	8	90.61	5	90.45
	145	101.2	175	97.66	175	99.67	69	94.96	42	87.52	16	87.77	11	73.12
	175	101.1	207	96.44	207	99.57	109	94.10	55	86.14	25	76.75	19	54.22
	253	101.0	320	95.78	320	98.69	147	89.41	70	80.30	39	64.04		
	320	101.1					207	86.55	91	76.20	52	51.89		
						253	82.00	109	68.79					
						320	76.98	129	64.71					
								146	59.67					
								176	50.27					
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว	0.0005931		0.007483		0.01122		0.07153		0.2778		0.8858		2.3535	
($k \pm t_{.05} sk$), % L.A./วัน	± 0.003581		± 0.007798		± 0.007763		± 0.008017		± 0.01178		± 0.1052		± 0.4095	

ตารางที่ 7 ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยานี้ดตำรับ c

ตำรับยา	ปริมาณวิตามิน ซี ที่เหลืออยู่ภายหลังจากการสลายตัว													
	อุณหภูมิเย็น (5 °ซ.)		อุณหภูมิห้อง		อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 °ซ.)		40 °ซ.		50 °ซ.		60 °ซ.		70 °ซ.	
	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.
C	30	104.9	30	104.9	30	104.0	0	105.2	0	102.3	3	101.2	0	104.1
	69	105.2	69	102.8	69	104.6	30	104.3	11	100.8	8	96.28	1	103.6
	108	105.7	108	103.2	108	103.7	69	101.0	42	92.57	16	90.62	2	98.25
	145	103.8	145	101.9	145	103.7	108	98.43	55	90.95	25	82.96	5	94.57
	175	103.9	207	101.3	175	103.4	147	95.66	70	84.74	39	66.72	11	77.21
	320	103.6	253	101.0	207	103.2	207	91.86	91	80.14	52	55.21	19	61.42
			320	99.58	253	103.1	253	86.71	109	73.55				
						320	81.68	129	69.58					
								146	65.79					
								176	58.02					
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว	0.006152		0.015738		0.005686		0.07473		0.2590		0.9480		2.3048	
($k \pm t_{.05} sk$), % LA/วัน	± 0.008153		± 0.005693		± 0.003832		± 0.006012		± 0.0131		± 0.0884		± 0.2871	

ตำรับยา	ปริมาณวิตามิน ซี ที่เหลืออยู่ภายหลังจากการสลายตัว													
	อุณหภูมิเย็น (5 °ซ.)		อุณหภูมิห้อง		อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 °ซ.)		40 °ซ.		50 °ซ.		60 °ซ.		70 °ซ.	
	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.	วัน	% L.A.
D	69	100.7	30	101.8	69	101.1	4	100.5	0	100.7	0	96.38	1	99.56
	108	100.5	69	99.56	108	99.16	18	99.72	19	97.25	3	98.40	2	94.77
	145	100.8	108	99.16	145	99.85	30	98.73	31	93.50	8	92.20	5	89.33
	175	99.67	145	99.33	175	98.53	69	95.11	42	89.60	16	84.93	11	72.67
	320	100.3	175	99.09	207	99.09	108	92.94	55	86.90	25	78.71	15	63.51
			253	97.68	320	96.22	147	91.25	70	81.48	39	63.00		
			320	96.22			207	85.33	91	76.54	52	50.61		
							253	83.79	109	70.07				
							320	76.53	129	66.48				
									146	60.97				
								176	53.43					
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว	0.002367		0.01591		0.01449		0.07296		0.2758		0.9205		2.0121	
($k \pm t_{.05, sk}$), % L.A./วัน	± 0.008590		± 0.006393		± 0.009278		± 0.006208		± 0.00981		± 0.1050		± 0.6922	

ตารางที่ 9 ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยาฉีด ค่ายัน A

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี, % L.A. ต่อวัน			
°ซ.	$\frac{1}{T} \times 10^3 \text{ } ^\circ\text{K}$	$k \pm t_{.05} Sk$	$\ln k$	$\ln (k + t_{.05} Sk)$ ถึง	$\ln (k - t_{.05} Sk)$
70	2.9155	1.3469 ± 0.2311	0.2978	0.4562	ถึง 0.1096
60	3.0030	0.5543 ± 0.0457	- 0.5900	- 0.5108	ถึง - 0.6761
50	3.0960	0.1652 ± 0.00955	- 1.8006	- 1.7444	ถึง - 1.8601
40	3.1949	0.04906 ± 0.00516	- 3.0147	- 2.9147	ถึง - 3.1258
สมการ Arrhenius		$\ln k = 35.3027 - 11.9841 \left(\frac{1}{T}\right)$			
สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)		$r = - 0.9989$			
ความรอนแห่งการกระตุ้น $\Delta Ha \pm t_{.05} S \Delta Ha$		23.8124 ± 3.4640			
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการ สังเกตการณ์อุณหภูมิต่าง ๆ $k \pm t_{.05} S_k$		อุณหภูมิห้อง (30°ซ.)	อุณหภูมิห้องปรอทอากาศ (22°ซ.)	อุณหภูมิตู้เย็น (5°ซ.)	
		0.0143 (0.0228 - 0.008928)	0.004882 (0.009038 - 0.002638)	0.0004076 (0.001072 - 0.0001550)	



I 12236330

ตารางที่ 10 ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยานี้ดคาร์บี B

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี, % L.A. ต่อวัน				
ช.°	$\frac{1}{T} \times 10^3, K$	$k \pm t_{.05} S_k$	$\ln k$	$\ln (k \pm t_{.05} S_k)$	ถึง	$\ln (k - t_{.05} S_k)$
70	2.9155	2.3535 ± 0.4095	0.8559	1.0163	ถึง	0.6647
60	3.0030	0.8858 ± 0.1052	- 0.1213	- 0.009041	ถึง	- 0.2477
50	3.0960	0.2778 ± 0.0117	- 1.2809	- 1.2393	ถึง	- 1.3242
40	3.1949	0.07153 ± 0.008017	- 2.6376	- 2.5314	ถึง	- 2.7565
สมการ Arrhenius		$\ln k = 37.40667 - 12.5158 \left(\frac{1}{T} \right)$				
สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)		$r = - 0.9990$				
ความรอนแห่งการกระตุ้น $\Delta H_a \pm t_{.05} S \Delta H_a$		24.8689 ± 3.4404				
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่เอกจากการ ควบคุมอุณหภูมิต่าง ๆ $k \pm t_{.05} S_k$		อุณหภูมิห้อง (30 ช.°)	อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 ช.°)	อุณหภูมิตู้เย็น (5 ช.°)		
		0.02023 (0.03223 - 0.01270)	0.006600 (0.01217 - 0.003580)	0.0004935 (0.001289 - 0.0001889)		

ตารางที่ 11 ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวிகะมัน ซี ในยาฉีดคาร์บิ c

อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิกะมัน ซี, % L.A. ทอวัน			
°C.	$\frac{1}{T} \times 10^3 \text{ } ^\circ\text{K}$	$k \pm t_{.05} S_k$	$\ln k$	$\ln (k \pm t_{.05} S_k)$	ถึง $\ln (k - t_{.05} S_k)$
70	2.9155	2.3048 ± 0.2871	0.8350	0.9524	ถึง 0.7020
60	3.0030	0.9480 ± 0.0884	- 0.0534	0.0358	ถึง - 0.1513
50	3.0960	0.2590 ± 0.01313	- 1.3509	- 1.3015	ถึง - 1.4030
40	3.1949	0.07473 ± 0.006012	- 2.5939	- 2.5165	ถึง - 2.6777
สมการ Arrhenius		$\ln k = 37.2224 - 12.4538 \left(\frac{1}{T} \right)$			
สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)		$r = - 0.9983$			
ความร้อนแฝงการกระตุ้น $\Delta H_a \pm t_{.05} S \Delta H_a$		24.7456 ± 4.3892			
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่โคจากการ ค่าการอนุมานค่าต่าง ๆ $k \pm t_{.05} S_y$		อุณหภูมิห้อง (30 °C.)	อุณหภูมิห้องปรอทอากาศ (22 °C.)	อุณหภูมิตู้เย็น (5 °C.)	
		0.02065 (0.03713 - 0.01149)	0.006775 (0.1464 - 0.003135)	0.0005131 (0.001720 - 0.0001531)	

ตารางที่ 12 ความสัมพันธ์ Arrhenius ของวิตามิน ซี ในยาฉีดกำรวัน D

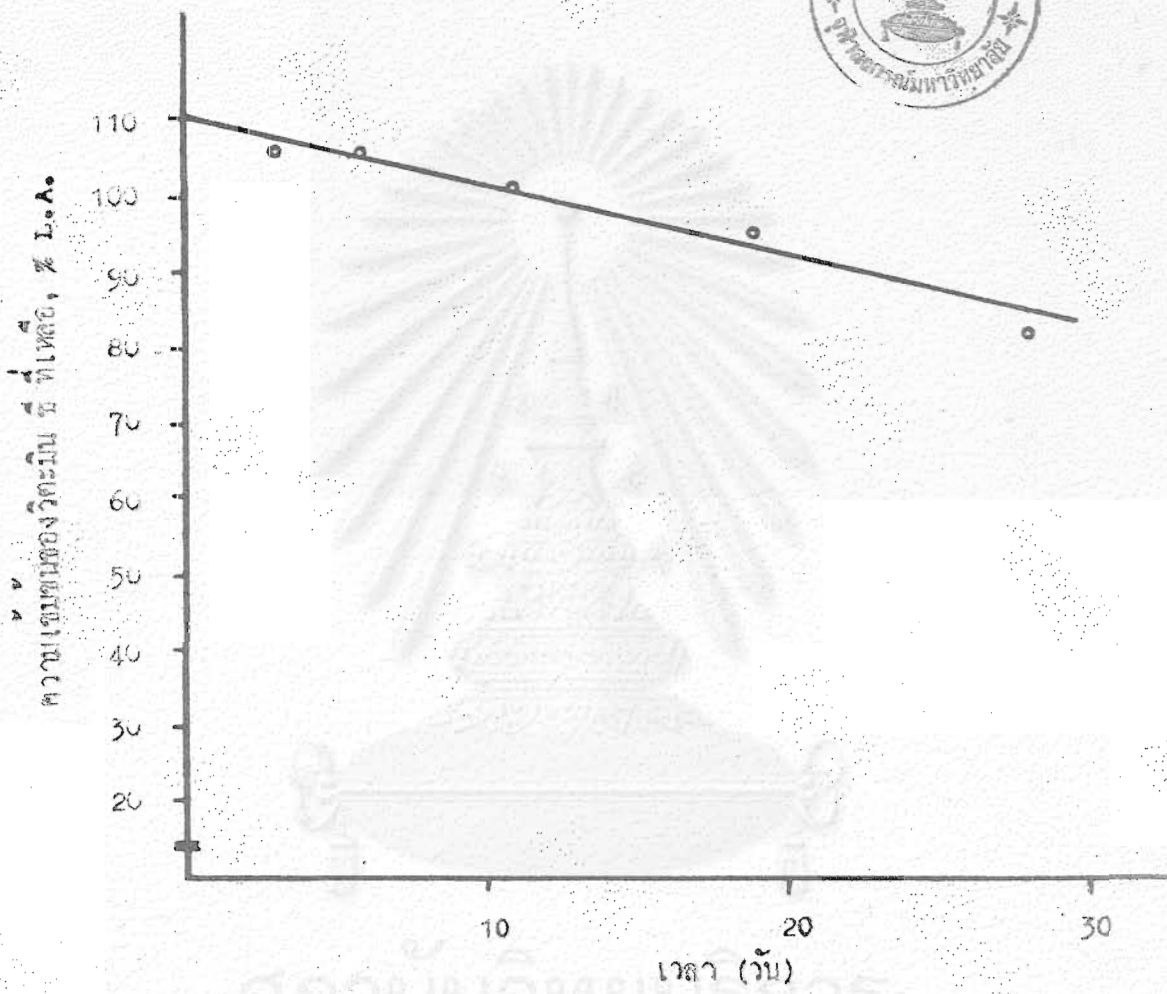
อุณหภูมิ		ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี, % L.A. ต่อวัน			
ช.	$\frac{1}{T} \times 10^3 \text{ K}$	$k \pm t_{.05} S_k$	$\ln k$	$\ln (k + t_{.05} S_k)$ ถึง	$\ln (k - t_{.05} S_k)$
70	2.9155	2.0121 ± 0.6922	0.6992	0.9948 ถึง	0.2776
60	3.0030	0.9205 ± 0.1050	- 0.0828	0.0252 ถึง	- 0.2040
50	3.0960	0.2758 ± 0.00981	- 1.2881	- 1.2531 ถึง	- 1.3243
40	3.1949	0.07296 ± 0.006208	- 2.6176	- 2.5362 ถึง	- 2.7068
สมการ Arrhenius		$\ln k = 35.82851 - 12.0074 \left(\frac{1}{T} \right)$			
สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)		$r = - 0.9963$			
ความรอนแพงการกระตุ้น $\Delta H_a \pm t_{.05} S \Delta H_a$		23.8588 ± 6.2816			
ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ไต่จากการ หาค่าการอนุมิต่าง ๆ $k \pm t_{.05} S_y$		อุณหภูมิห้อง (30 ช.) 0.02235 (0.05232 - 0.009549)	อุณหภูมิห้องปรับอากาศ (22 ช.) 0.007631 (0.02331 - 0.002498)	อุณหภูมิตูเย็น (5 ช.) 0.0006340 (0.003661 - 0.0001095)	

ตารางที่ 13 การเปรียบเทียบค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาจริง ที่ได้จากการคาดการณ์โดยความสัมพันธ์ Arrhenius กับค่าที่ได้ในสภาพจริงที่อุณหภูมิต่าง ๆ

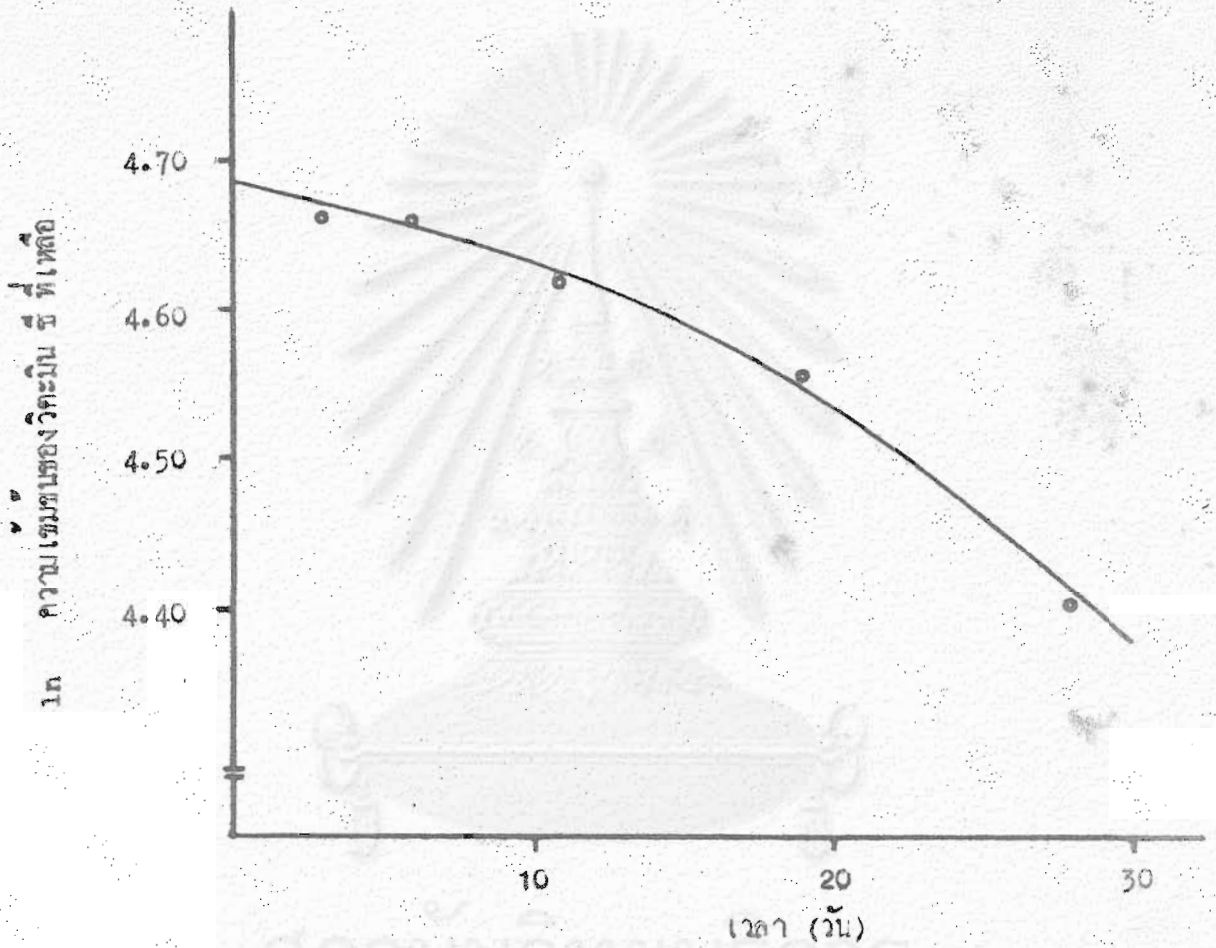
ตัวรับ	ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์จาก ความสัมพันธ์ Arrhenius $k \pm t_{.05} S_y$			ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ได้จากสภาพจริง $k \pm t_{.05} S_k$		
	30 °C	22 °C	5 °C	อุณหภูมิห้อง 30 °C.	อุณหภูมิห้องปรับ อากาศ 22 °C.	อุณหภูมิที่เย็น 5 °C.
A	0.0143 (0.0228 - 0.008928)	0.004862 (0.009036 - 0.002638)	0.0004076 (0.001072 - 0.0001550)	0.01182 ± 0.003669	0.01030 ± 0.01885	0.007931 ± 0.004096
B	0.02023 (0.03223 - 0.01270)	0.006600 (0.01217 - 0.003580)	0.0004935 (0.001289 - 0.0001889)	0.007483 ± 0.007796	0.01122 ± 0.007763	0.0005931 ± 0.003581
C	0.02065 (0.03713 - 0.01149)	0.006775 (0.01464 - 0.003135)	0.0005135 (0.001720 - 0.0001531)	0.01574 ± 0.005693	0.005686 ± 0.003836	0.006152 ± 0.008153
D	0.02235 (0.05232 - 0.009549)	0.007631 (0.02331 - 0.002498)	0.0006340 (0.003661 - 0.0001098)	0.01591 ± 0.006393	0.01449 ± 0.009278	0.002367 ± 0.008590

ตารางที่ 14 การเปรียบเทียบอายุการโซ้ยา (shelf - life) ของวิตามิน ซี ในยาน้ำที่สลายตัวจาก 110 % L.A. ถึง 90 % L.A. ($t_{110-90\%}$) คำนวณจากค่าคาดการณ์และจากค่าที่ได้ในสภาพจริง

คำรับ	อายุการโซ้ยยาที่ได้จากการคาดการณ์ (ปี)			อายุการโซ้ยยาที่ได้จากสภาพจริง (ปี)		
	อุณหภูมิห้อง 30 °ซ.	อุณหภูมิห้องปรับ อากาศ 22 °ซ.	อุณหภูมิสูง 5 °ซ.	อุณหภูมิห้อง 30 °ซ.	อุณหภูมิห้องปรับ อากาศ 22 °ซ.	อุณหภูมิสูง 5 °ซ.
A	3.89 (2.44 - 6.22)	11.38 (6.15 - 21.1)	136.30 (51.82 - 358.4)	4.70 (3.59 - 6.82)	5.39 (1.91 - 6.50)	7.00 (4.60 - 14.47)
B	2.75 (1.72 - 4.37)	8.42 (4.56 - 15.52)	112.60 (43.10 - 294.1)	7.42 (3.64 - 176.4)	4.95 (16.07 - 2.93)	93.67 (12.59 - 13.31)
C	2.69 (1.50 - 4.84)	8.20 (3.79 - 17.72)	108.30 (32.3 - 362.9)	3.53 (5.53 - 2.59)	9.77 (30.06 - 5.83)	9.03 (3.88 - 27.76)
D	2.48 (1.06 - 5.82)	7.28 (2.38 - 22.24)	87.63 (15.17 - 505.9)	3.49 (5.84 - 2.49)	3.83 (10.66 - 2.34)	23.47 (8.93 - 5.070)
\bar{x}	2.95	8.82	111.21	4.79	5.99	33.29
\pm SD	0.64	1.76	19.967	1.84	2.61	40.91

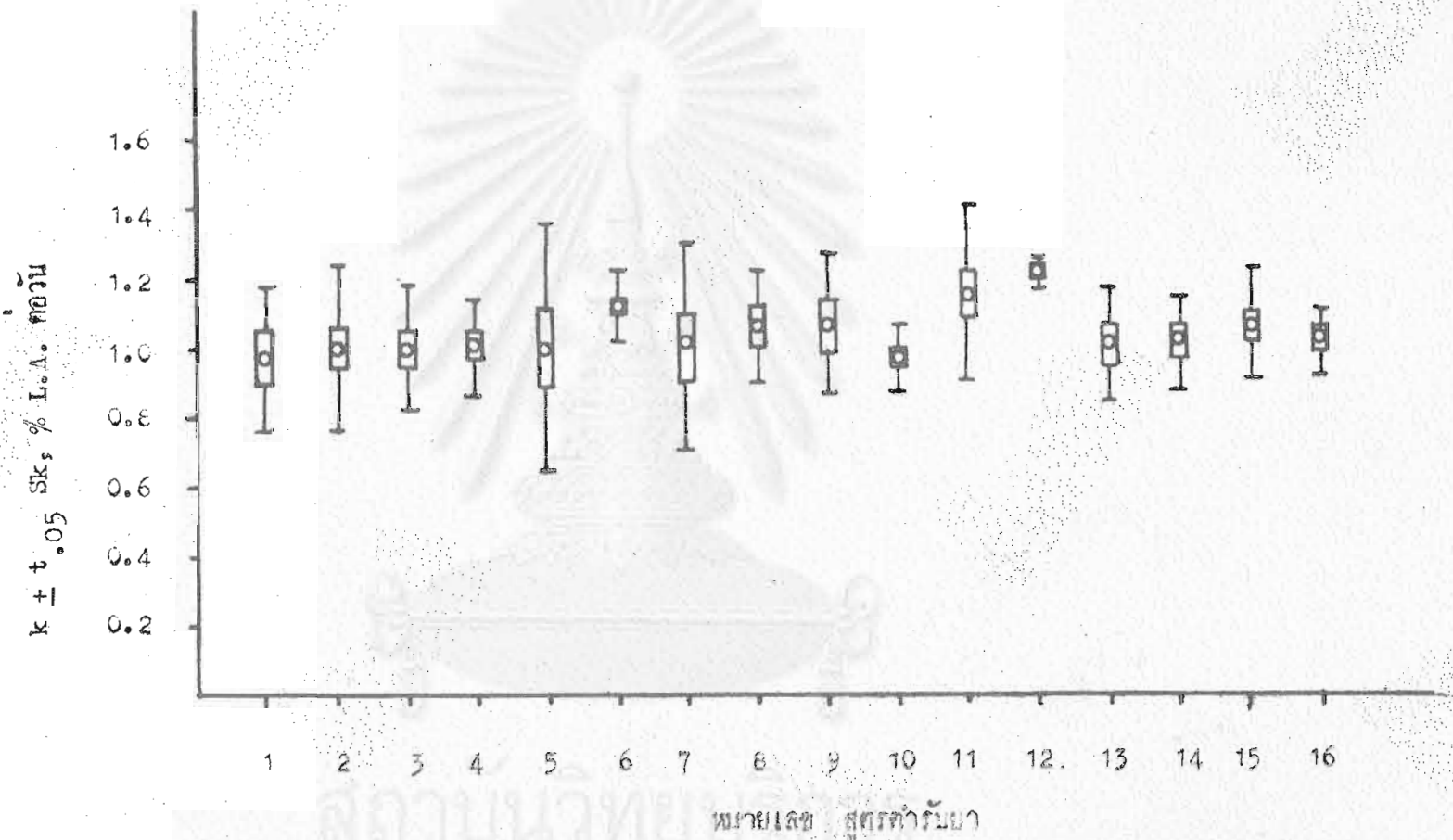


รูปที่ 1 แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของวิกะมัน ซี ในยาฉีดสูตรตัวรับ F - 1 ที่อุณหภูมิ 60 °ซ



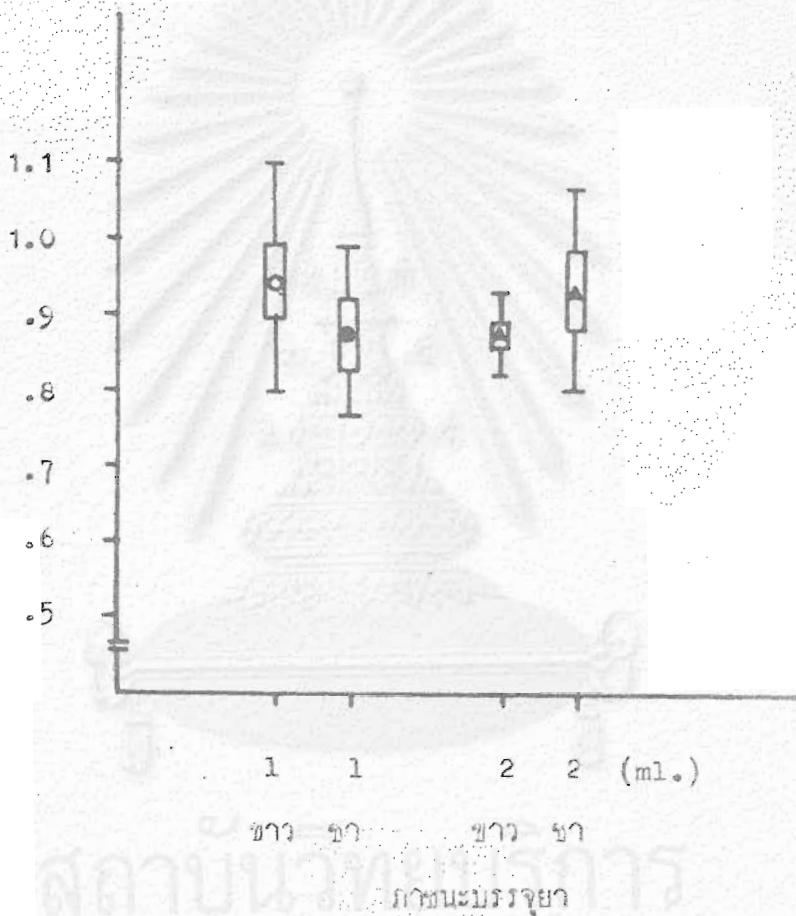
รูปที่ 2 แสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของวิตามิน ซี ในยาน้ำ สูตรตำรับ

F - 1 ที่อุณหภูมิ 60 °C

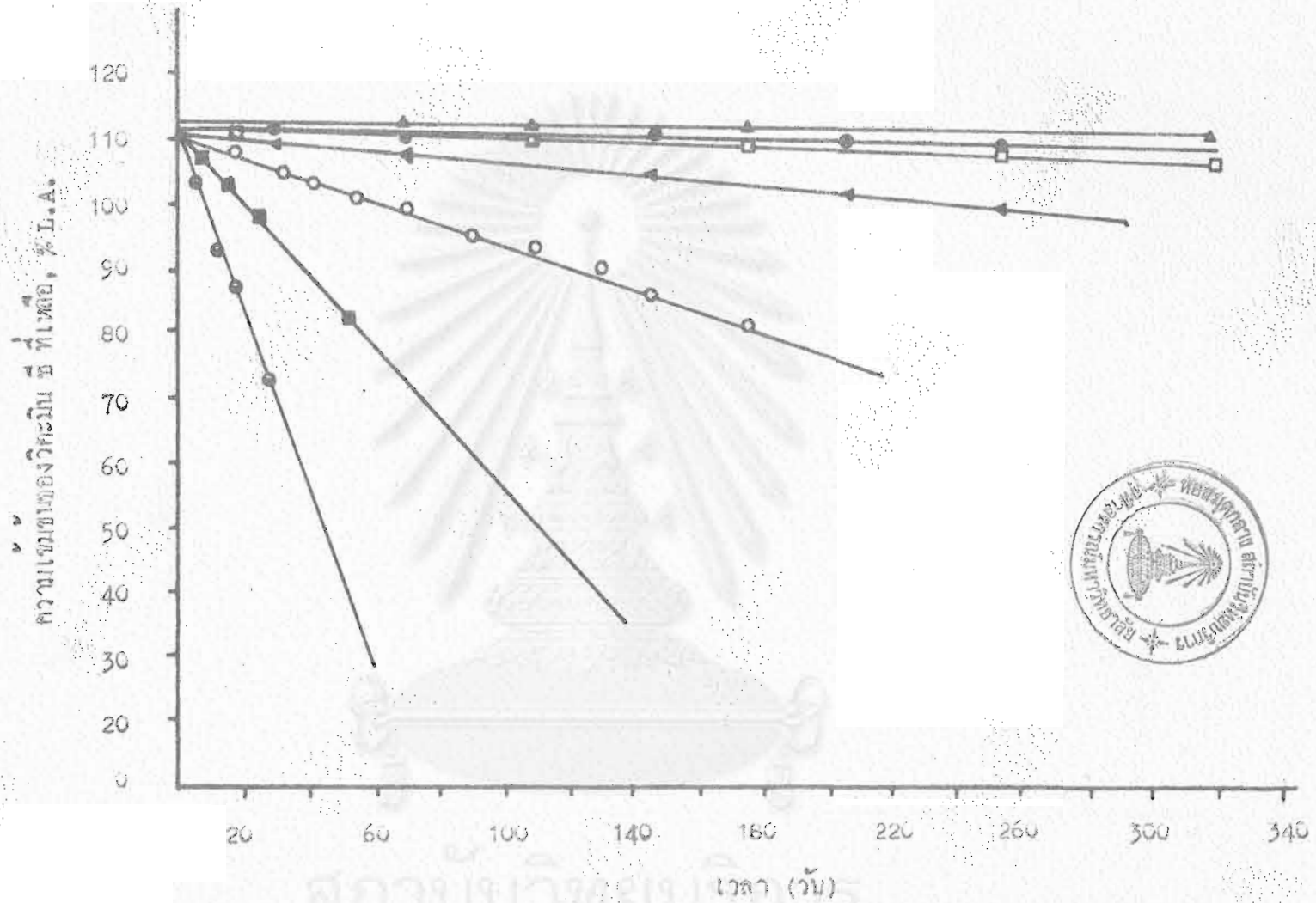


รูปที่ 3 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ที่ $60^{\circ} C$ ของวิตามิน ซี ในภายใต้สุกกรทำรับต่าง ๆ ในตารางที่ 1

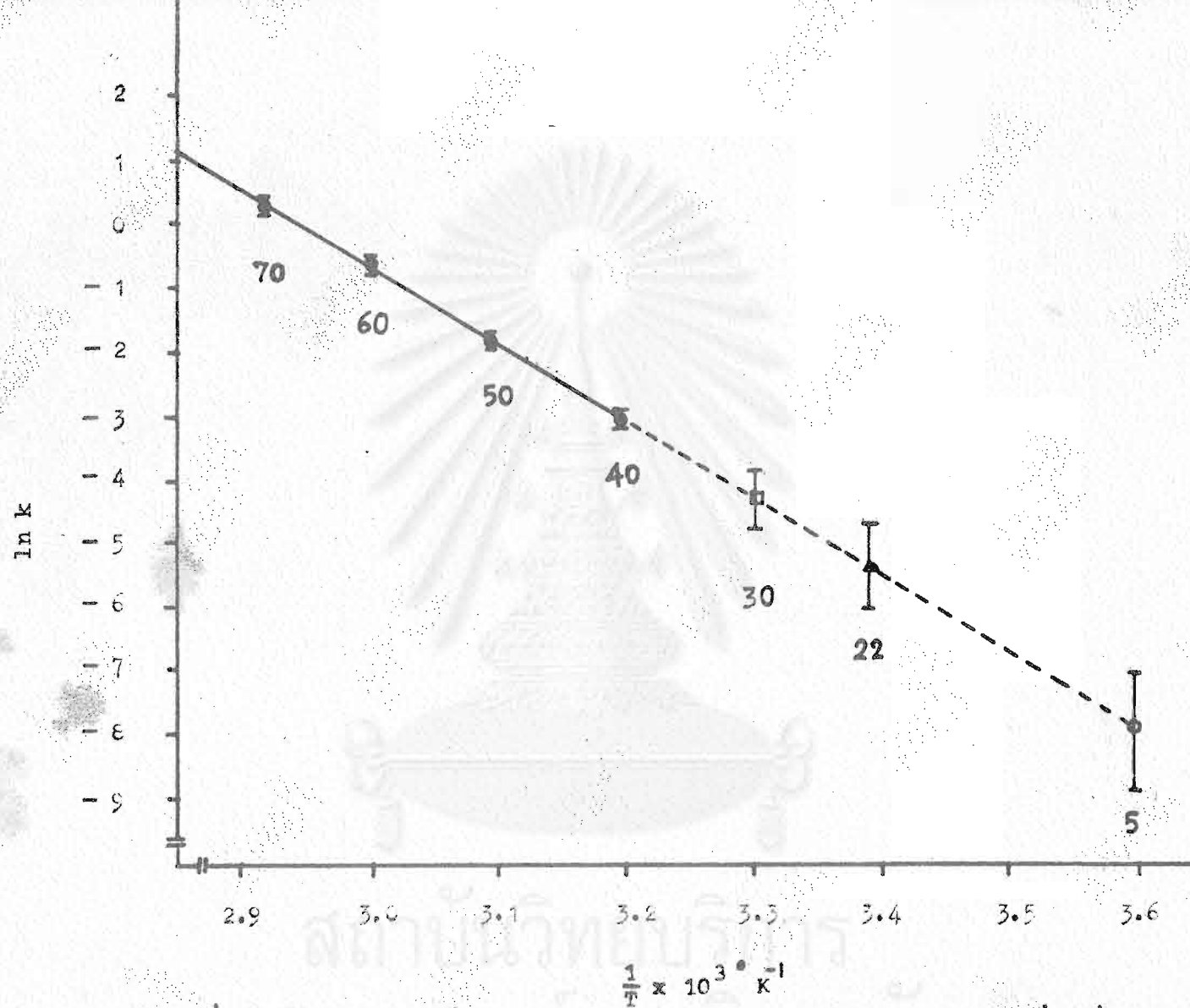
ค่าคงที่อัตราการสลายตัวของวิตามิน บี
k, % I.-A. ต่อวินาที



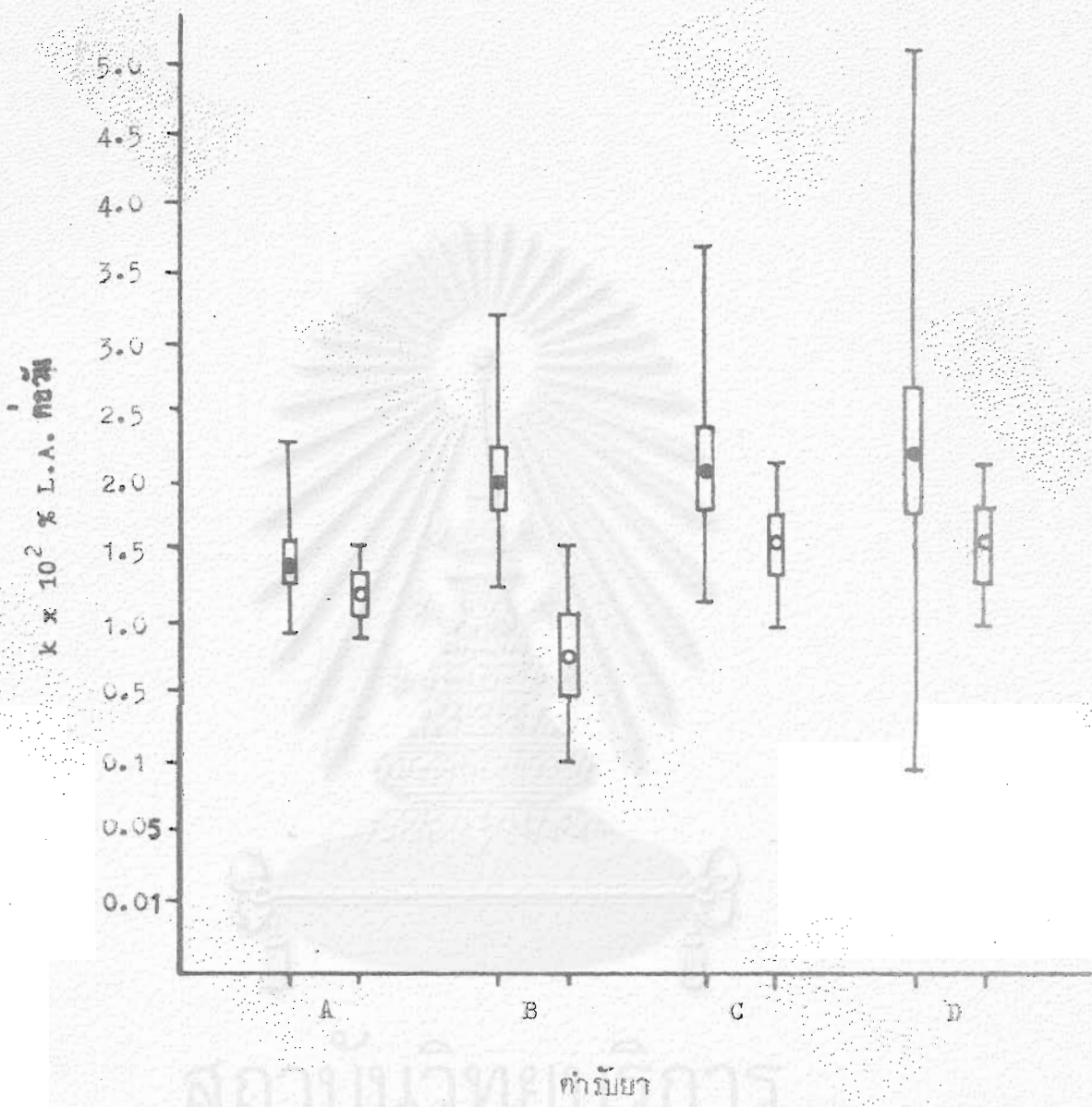
รูปที่ 4 แสดงค่าคงที่อัตราการสลายตัว (k) ที่ 60 วินาที ของวิตามิน บี ใน Ampule ขนาดและสีต่าง ๆ กับ (O) ขนาด 1 มล. สีขาว (●) ขนาด 1 มล. สีขาว; (Δ) ขนาด 2 มล. สีขาว (▲) ขนาด 2 มล. สีขาว; ความสูงของสี่เหลี่ยมเป็นค่า แสดงค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Sk) เส้นขวางแสดงค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานในระดัความเชื่อมั่น 95 % ($t_{.05} Sk$)



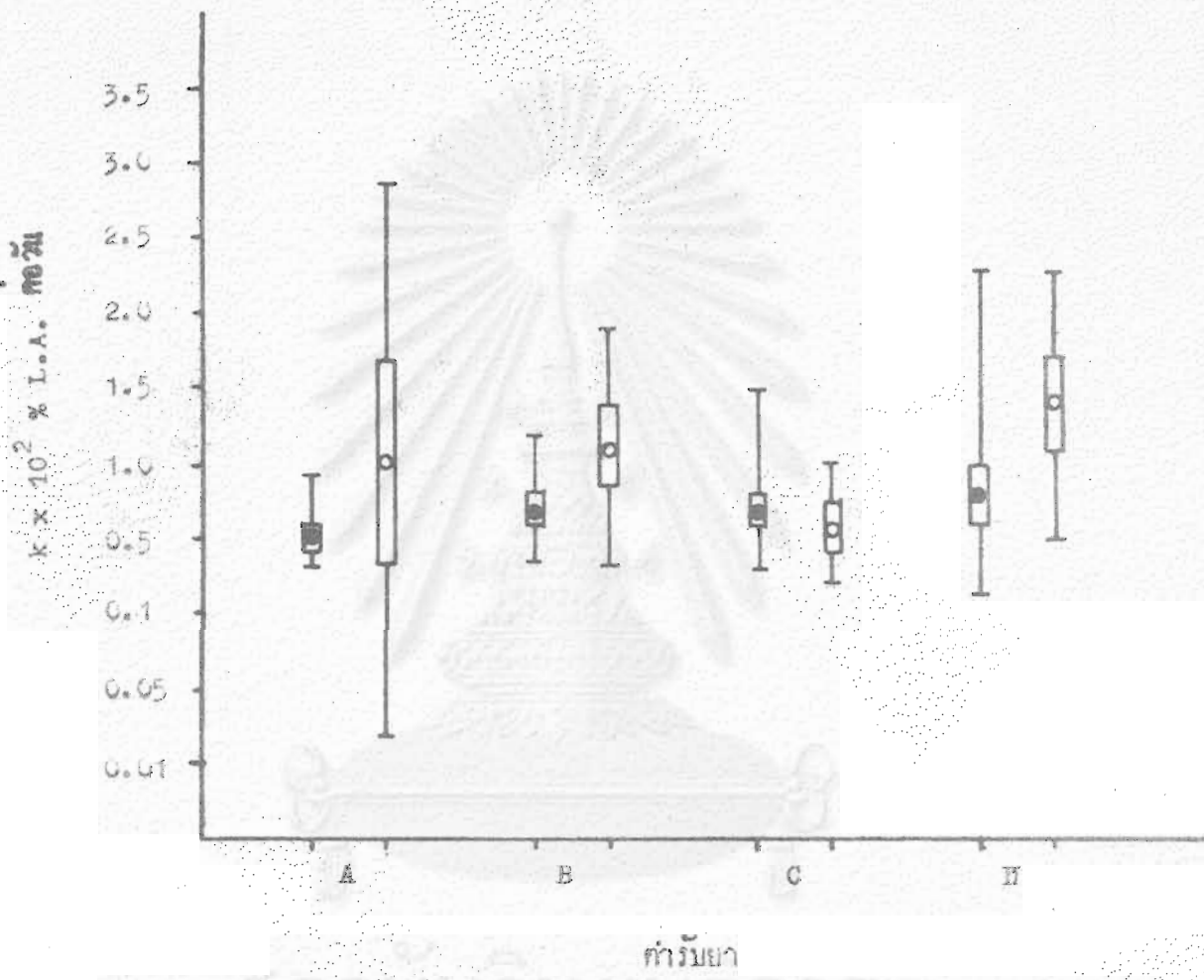
รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของวิตามิน บี 12 ที่เหลืออยู่เป็น % L.A. (percent labelled amount) ในข้าวกล้องขาวกับเวลาเป็นวันในอุณหภูมิต่าง ๆ (●) 70°ซ ; (■) 60°ซ ; (○) 50°ซ ; (▲) 40°ซ ; (□) อุณหภูมิห้อง, (●) อุณหภูมิห้องปรับอากาศ, (▲) อุณหภูมิเย็น



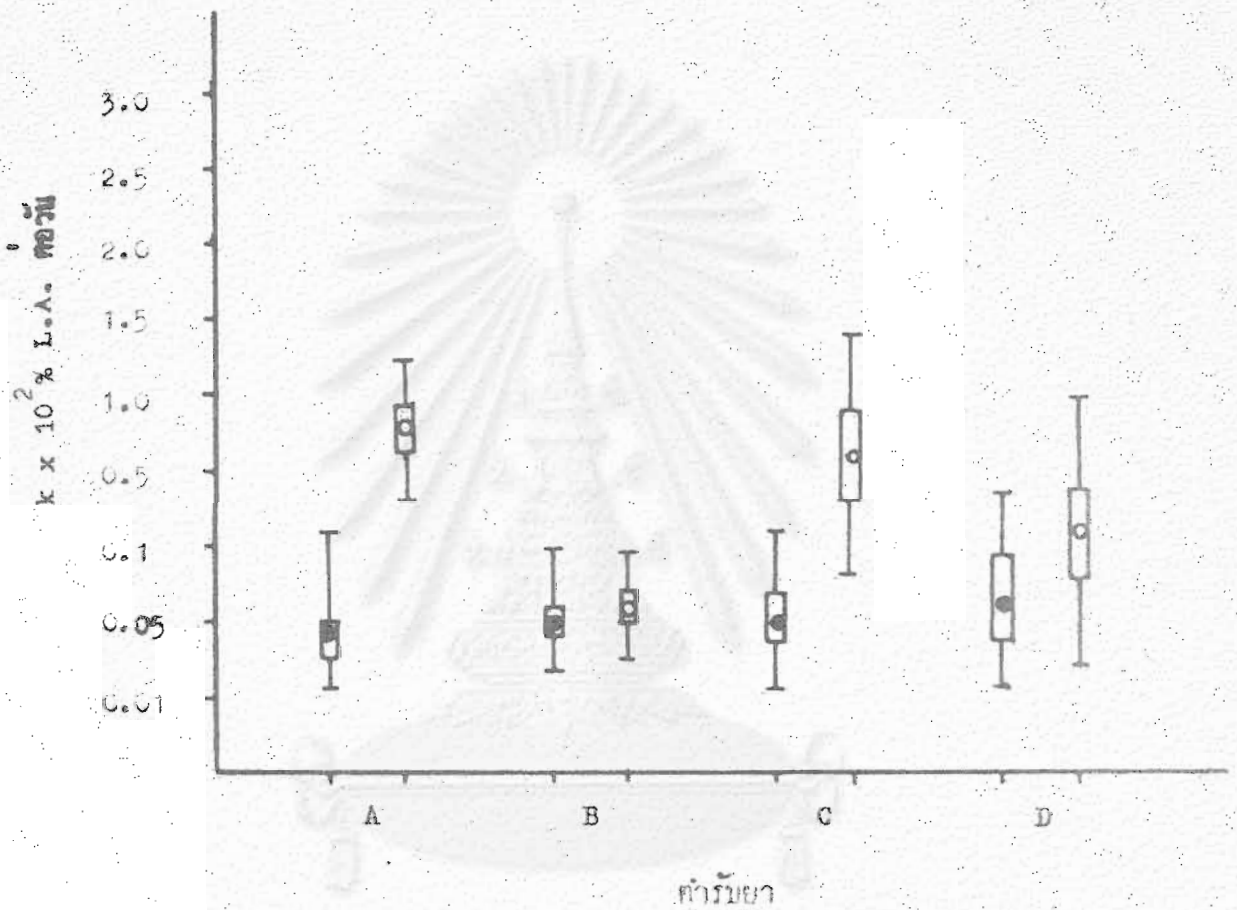
รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ Arrhenius ของ Natural logarithm ($\ln k$) ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวของวิตามิน ซี ในค่าร้อยละ λ ที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน ส่วนกลับของอุณหภูมิองศาเคลวิน ($\frac{1}{T}$) เส้นประแสดงถึงค่าการคาดการณ์ค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัวที่ 30°, 22° และ 5° ตามลำดับ



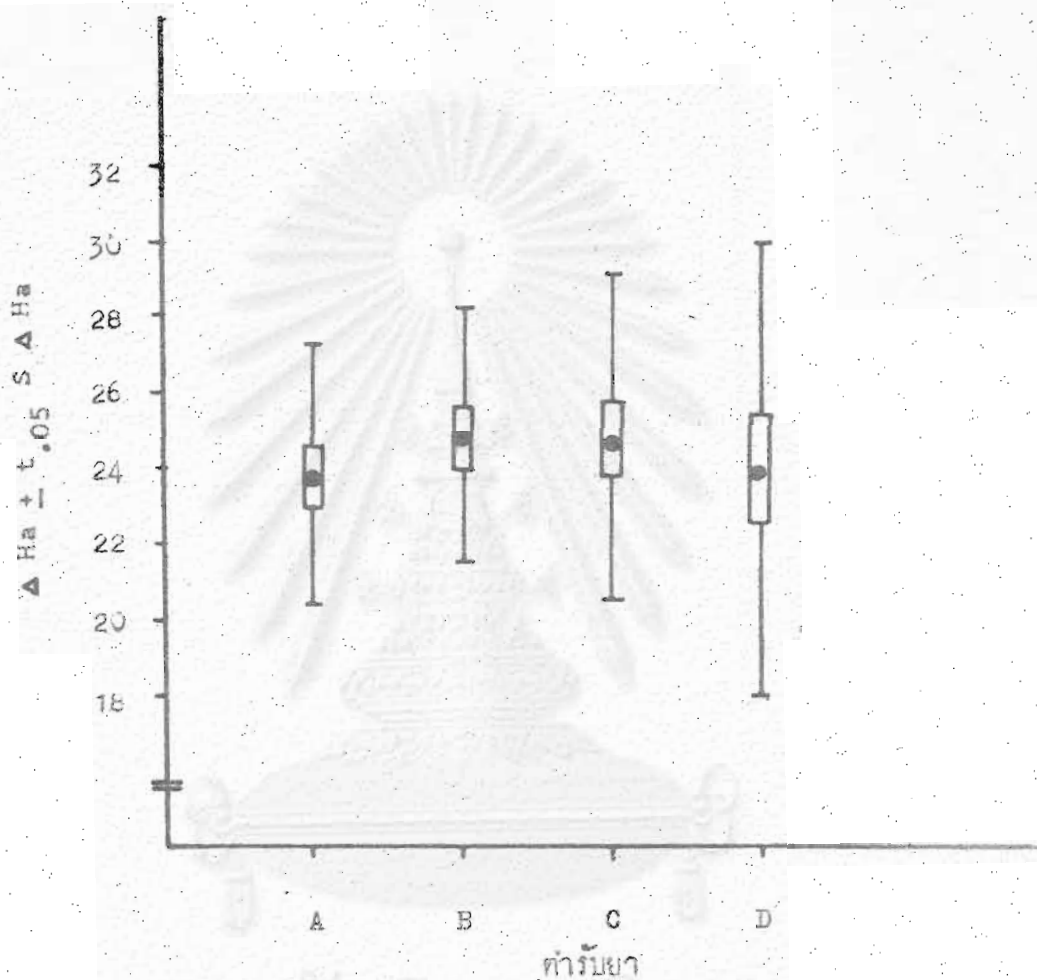
รูปที่ 7 แสดงค่าทางสถิติการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยา
 จี่ต่าง ๆ ที่อุณหภูมิห้อง (30 °C), ● เป็นค่าที่ได้จากการคาดการณ์
 โดยความสัมพันธ์ของ Arrhenius, ○ เป็นค่าที่ได้จากสภาพที่เป็นจริง
 ความสูงของสี่เหลี่ยม แสดงถึงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน เส้นขวางแสดง
 ความเบี่ยงเบนมาตรฐานในระดับความเชื่อมั่น 95 %



รูปที่ ๘ แสดงค่าคงที่อัตราการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยาชนิดต่าง ๆ (ที่อุณหภูมิห้องปรอทอากาศ (22 °C), ● เป็นค่าที่ได้จากการคาดการณโดยความสัมพันธ์ของ Arrhenius, ○ เป็นค่าที่ได้จากสภาพที่เป็นจริง ความสูงของสี่เหลี่ยม แสดงถึงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน เส้นขวางแสดงความเบี่ยงเบนมาตรฐานในระดับความเชื่อมั่น 95 %



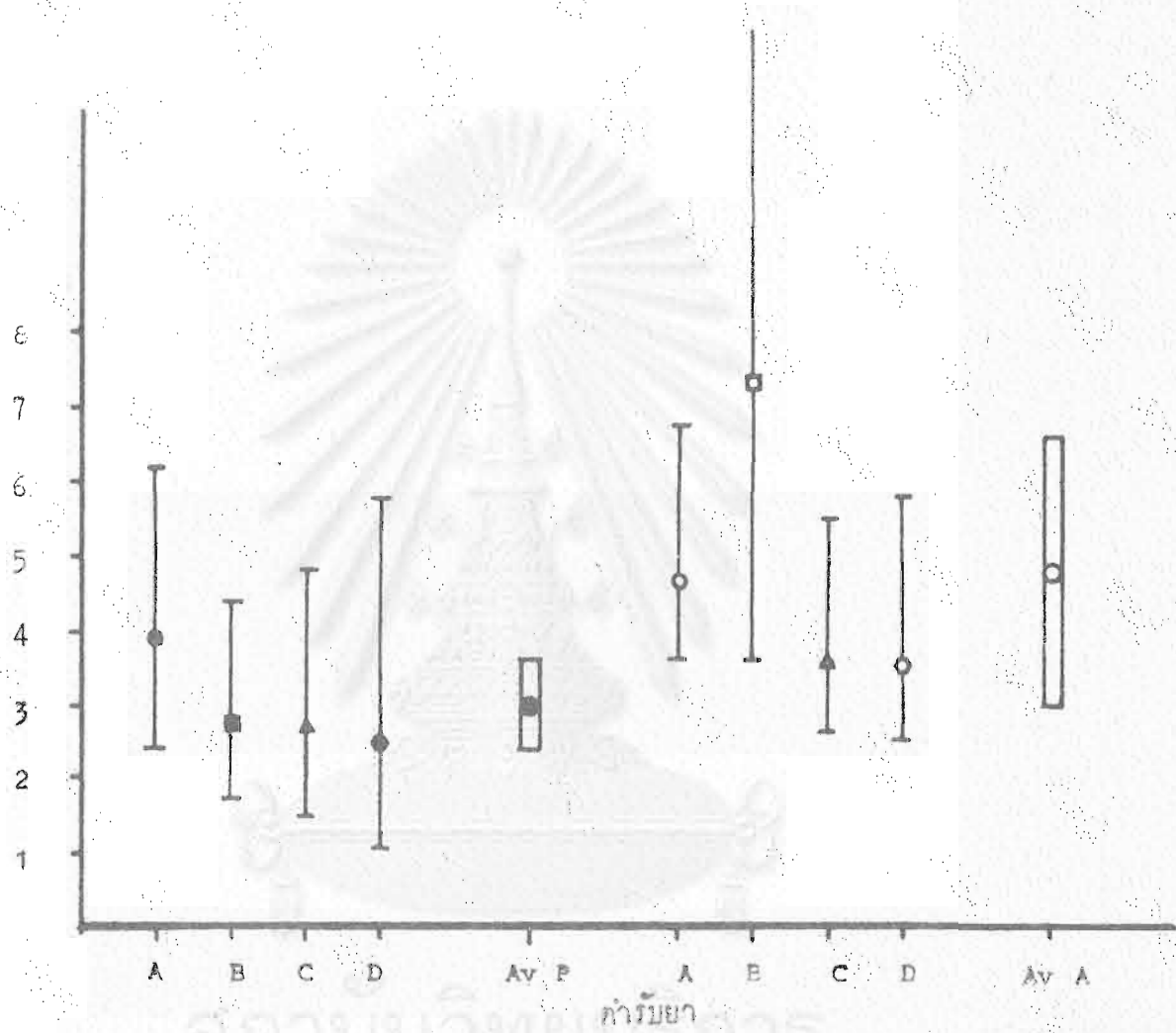
รูปที่ 9 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการสลายตัว (k) ของวิตามิน ซี ในตำรับยาชนิดต่าง ๆ ที่อุณหภูมิในตู้เย็น (5 °C), ● เป็นค่าที่ได้จากการคำนวณโดยความสัมพันธ์ของ Arrhenius, ○ เป็นค่าที่ได้จากสภาพที่เป็นจริง ความสูงของสี่เหลี่ยมแสดงถึงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน เส้นขวางแสดงความเบี่ยงเบนมาตรฐานในระดับความเชื่อมั่น 95 %



รูปที่ 10

แสดงค่าความรอบแพ้การกระตุ้น (ΔHa) ของวิตามิน ซี ในยาคีดำรับต่าง ๆ ความสูงของสี่เหลี่ยมแสดงค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($S \Delta Ha$) เส้นขวางแสดงค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานในระดับความเชื่อมั่น 95 % ($t_{.05} S \Delta Ha$)

อายุการโตอายุ (110-90) ปี



รูปที่ 11 แสดงอายุการโตของชาวดิวทีละมิน ซี ในกำรมยต่าง ๆ, ● เป็นค่าที่ได้จากการคาดการณ, ○ เป็นค่าที่ได้จากสภาพปกติ ที่เห็นมยบนผว แสดงค่าเฉลี่ยอายุการโตอายุ

เอกสารอ้างอิง

1. The United States Pharmacopeia. XX The National Formulary XV,
United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md. 55
2. Laungchonlatan, S., (1980) "Kinetic Study on the Stability of Vitamin C in Liquid Multivitamin Formulations." Master thesis of Pharmaceutical Chemistry, Graduate School, Chulalongkorn University.
3. Remington's Pharmaceutical Sciences. (1975), 15th ed, Easton, Pennsylvania : Mack Publishing
4. DeRitter, E. and Johnson J.B., (1976) Stability of Vitamin C (Ascorbic Acid) in Tablets. J. Pharm. Sci., 65, 963
5. Connors, K.A., Amidon, G.L., and Kenon, L., (1979) "Chemical Stability of Pharmaceuticals : A Handbook for Pharmacists, New York, Willey - Interscience Publication
6. Finholt, P., Paulssen, R.B., Alsos, I., and Higuchi, T., (1963) "Rate Studies on the Anaerobic Degradation of Ascorbic Acid II" J. Pharm. Sci., 54, 124
7. Finholt, P., Paulssen, R.B., and Higuchi, T. (1963) "Rate of Anaerobic Degradation of Ascorbic Acid in Aqueous Solution." J. Pharm. Sci., 52, 908
8. Taylor, E.W., et al (1947) "Investigation of the Properties of Cellulose Oxidized by Nitrogen Dioxide II. The Evolution of Carbon Dioxide from Uronic Acids and Polyuronides" J. Am. Chem

Soc., 69, 342

9. Poust, I.R., (1968) "Copper-Catalyzed Oxidation of Ascorbic Acid in Gels and Aqueous Solution of Polysorbate 80." J. Pharm. Sci., 57, 2119
10. Finholt, P., Kristiansen, H., Krowczynski, L., and Higuchi, T., (1966) "Rate Studies on the Anaerobic Degradation of Ascorbic Acid IV" J. Pharm. Sci., 55, 1435
11. สมคิด ประสงค์พิบูล (2523 - 2524) "การศึกษารับยาดี" วารสารจากคณะเภสัชกรการุญศรศิลปวิทยา, 3 (1), 1 - 4
12. Spiegel, A.J., and Nose worthy, M.M., (1963) "Use of Nonaqueous solvents in Parenteral Products". J. Pharm. Sci., 52 (10), 917-927
13. Laidler, K.J. (1961) Chemical Kinetics 2^d. Ed., New York Mc Graw Hill
14. Lechman, L., Lieberman, H.A., and Kanic, J.L., (1976) The Theory and Practical of Industrial Pharmacy, 2d. Ed. Philadelphia, Lea and Febiger
15. Hashmi, M.H., (1973) Assay of Vitamins in Pharmaceutical Preparations, London, John-Wiley and Son
16. Carstensen, J.T., (1972) Theory of Pharmaceutical System, vol 1 General Principles. New York, Academic Press.
17. Garrett, E.R (1956) "Prediction of Stability in Pharmaceutical Preparation" Vitamin Stability in Liquid Multivitamin Preparations J. Am. Pharm. Assoc., XLV No 3, 171 - 178

18. Neter, J., and Wasserman, W., (1974) Applied Linear Statistical Models, Illinois : Irwin Inc.
19. Draper, N.R., and Smith, H., (1966) Applied Regression Analysis, New York : John Wiley and Son Inc.

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก 1

ยาส้าเร่จรูป ตำรับที่ A

บรรจุใน ampule สีชา ขนาด 1 มล.

VITAMIN C INJECTION

(Ascorbic Acid Injection USP xix)

100 mg/ml.

ยาส้าเร่จรูป ตำรับที่ B

บรรจุใน ampule สีชา ขนาด 2 มล.

VITAMIN C INJECTION

(Ascorbic Acid Injection USP xix)

500 mg/2 ml.

ยาส้าเร่จรูป ตำรับที่ C

บรรจุใน ampule สีชา ขนาด 2 มล.

VITAMIN C INJECTION

500 มก. ต่อ 2 ซี.ซี.

ยาส้าเร่จรูป ตำรับที่ D

บรรจุใน ampule สีชา ขนาด 2 มล.

Ascorbic Acid 500 mg/2ml.

สถานวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก 2

สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient)

เส้นตรงที่หาค่าได้โดย Least Squares Method (18, 19) โดยหาจากสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ระหว่างค่าปริมาณอิสระ (X) ในช่วงเวลาต่าง ๆ (X) จะคำนวณจากสูตร ดังนี้

$$r = \frac{n \sum (XY) - \sum X \cdot \sum Y}{\sqrt{[n \sum (X)^2 - (\sum X)^2][n \sum (Y)^2 - (\sum Y)^2]}}$$

ค่าคงที่อัตราการสลายตัว (Specific rate constant)

ค่า slope ของเส้นตรงคือค่าคงที่อัตราการสลายตัว ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$k = \frac{n \sum (XY) - \sum X \cdot \sum Y}{n \sum (X)^2 - (\sum X)^2}$$

และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ slope ในช่วงความเชื่อมั่น 95 % สามารถจะคำนวณได้จาก

$$k \pm t_{.05} sk = k \pm t_{.05} Sy/x \sqrt{\frac{1}{\sum (X - \bar{X})^2}}$$

ค่าคงที่อัตราการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ (The Predicted Rate)

ค่าคงที่อัตราการสลายตัวที่ได้จากการคาดการณ์ ที่อุณหภูมิห้อง 30 °C. ได้จากการทาบเส้นของ Arrhenius Plot ออกไป ซึ่งสามารถคำนวณค่าได้ ในช่วงความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในระดับความเชื่อมั่น 95 %

$$\hat{Y} \pm t_{.05} s_{\hat{Y}} = Y \pm t_{.05} s_{Y \cdot X} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(X_0 - \bar{X})^2}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}}$$

เมื่อ X_0 คือค่าการคาดการณ์ที่ 30 ซม.

\bar{X} เป็นค่าเฉลี่ยที่ได้ในช่วงอนุกรมที่ต่าง ๆ ที่ศึกษา

n เป็นจำนวนอนุกรมที่ศึกษา



สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย