

การศึกษาความคงตัวของสัณฐานศาสตร์ของวิตามิน ซี ในคาร์บอนนำวิตามินรวม



นางสาวสุวรรณา เหลืองชลธาร

006156

ศูนย์วิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

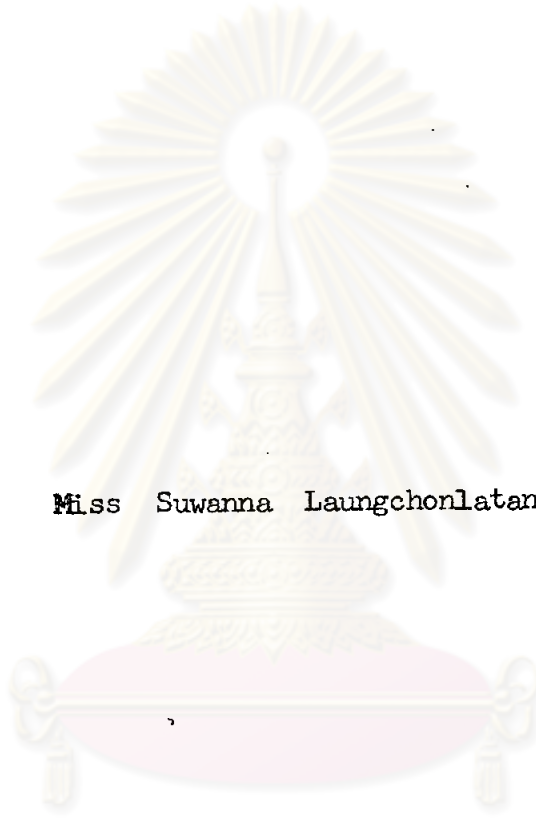
เทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2523

KINETIC STUDY ON THE STABILITY OF VITAMIN C IN LIQUID
MULTIVITAMIN FORMULATIONS



Miss Suwanna Laungchonlatan

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1980

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความคงตัวของวิตามิน ซี ในตำรับยาน้ำ วิตามินรวม
ชื่อนิสิต	นางสาวสุวรรณา เหลืองชลธาร
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมพล ประคองพันธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ บุญอรุณ สายศรี
ภาควิชา	เภสัชเคมี
ปีการศึกษา	2523

บทคัดย่อ



ในการศึกษาความคงตัวของวิตามิน ซี ในวิตามินรวมชนิดน้ำ เพื่อตั้งตำรับยาให้มีความคงตัวที่ดีที่สุด ได้วางแผนการทดลองเพื่อศึกษาอิทธิพลของสารปรุงแต่งยาต่อความคงตัวของวิตามิน ซี สารปรุงแต่งยาเหล่านี้ ได้แก่ กระจ่ายยา สารกันออกซิเดชัน สารจับโลหะ สารเพิ่มความหนืด สารแต่งกลิ่น สารแต่งรส สารกันบูด ตลอดจนสภาพกรดด่าง และบัฟเฟอร์ที่ใช้ เมื่อดูจากความคงตัวทั้งทางเคมีและทางกายภาพพบว่าวิตามิน ซี มีความคงตัวดีเมื่อมี sorbitol, glycerin, propylene glycol, corn syrup และน้ำเป็นกระจ่ายยา แต่ syrup USP และ sodium metabisulfite กลับทำให้การสลายตัวเร็วขึ้น ในช่วง pH 2.5 - 4 พบว่า pH ยิ่งต่ำตัวยาก็มีความคงตัวดี และการใช้ citrate เป็นบัฟเฟอร์จะทำให้ตัวยากลายเป็นสีน้ำตาลมากกว่าการใช้ acetate ส่วนสารเพิ่มความหนืด สารแต่งกลิ่น สารกันบูดนั้นไม่มีผลต่อการสลายตัวของวิตามิน ซี อย่างมีนัยสำคัญ

อาศัยข้อมูลเหล่านี้ โค้งคาร์บยาขึ้น 5 คาร์บ และศึกษาความคงตัวโดยใช้วิธี
 เวก์การสลายตัวคววามร้อนที่อุณหภูมิ 40°, 50°, 60°, 70° เซลเซียส และที่อุณหภูมิห้อง
 พบว่าการสลายตัวของวิตะมิน ซี ในทุกคาร์บเป็นแบบปฏิกิริยาอันดับที่หนึ่ง เมื่อทำ Arrhenius
 plot ระหว่างอัตราเร็วการสลายตัว (k) กับส่วนกลับของอุณหภูมิ องศาเคลวิน (1)
 จะได้เส้นตรงมีค่าความรอนแ่งการกระตุ 13 - 18 kcal/mol และในทุกคาร์บอัตรา
 การสลายตัวของวิตะมิน ซี ที่ได้จากการคำนวณมีค่าไม่ต่างจากที่ได้จากการเก็บไว้จริงที่
 อุณหภูมิห้องปกติ ดังนั้นการทำนายอายุของยาโดยการศึกษาแบบเวก์การปฏิกิริยา จึงใช้ได้ผลดี
 สำหรับการสลายตัวของวิตะมิน ซี คาร์บที่มีการปรับปรุงใหม่ทั้ง 5 คาร์บ มีอัตราการสลายตัว
 จริง (k) อยู่ระหว่าง 1.96×10^{-3} ถึง 3.28×10^{-3} ต่อวัน และค่าที่ได้จากการ
 คำนวณ อยู่ระหว่าง 2.34×10^{-3} ถึง 3.51×10^{-3} ต่อวัน ที่อุณหภูมิปกติ ซึ่งจะมี
 ความคงตัวดีกว่าคาร์บที่มีตัวยาเช่นเดียวกันที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ($k = 5.43 \times 10^{-3}$ ต่อวัน)
 และคาร์บที่ดีที่สุดที่หาขึ้นจะมีความคงตัวดีกว่าที่มีจำหน่ายอยู่ประมาณ 2 เท่า แต่ถึงกระนั้น
 ยังต้องใส่ตัวยาเมื่อเริ่มต้นผลิตเป็น 130 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนที่บ่งไว้ในฉลาก จึงจะได้
 อายุการใช้งานประมาณ 150 วัน

นอกจากนี้ ยังได้สร้างกราฟตามหลักเคมีจลนศาสตร์ เพื่อทำนายอายุของยาโดย
 วิธีง่าย ๆ โดยการ พล็อต อายุการไ้ยา (t_{90}) กับส่วนกลับของอุณหภูมิองศาเคลวิน
 (1) ซึ่งวิธีนี้จะเป็นประโยชน์ในการทำนายอายุของยาที่อุณหภูมิต่าง ๆ โดย่างถูกต้อง
 สะดวกและรวดเร็ว

Thesis Title Kinetic Study on the Stability of Vitamin C
 in Liquid Multivitamin Formulations

Name Miss Suwana Laungchonlatan

Thesis Advisors Assistant Professor Sompol Prakongpan, Ph.D.
 Assistant Professor Boonardt Saisorn

Department Pharmaceutical Chemistry

Academic Year 1980

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. In the pH range 2.5 - 4 studied, the degradation was decreased when pH was lowered 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.

Based on these preformulation studies, five formulations of liquid multivitamins were developed and evaluated according to accelerated stability testing techniques at 40°, 50°, 60°, 70°C and room temperature storage. The degradation of vitamin C in all formulations were found to be a first-order. A linear regression line was obtained from Arrhenius plot of the reaction rates against reciprocal of degree kelvin ($\frac{1}{T}$) in every product. The heat of activations fell in the range 13 - 18 kcal/mol in all formulations. The predicted degradation rate obtained from Arrhenius plots were found to be essentially equal to the values obtained from actual room temperature storage. Therefore, accelerated stability testing method is suitable for prediction of product's shelf-life. All of formulations developed have the actual degradation rates (k) in the range 1.96×10^{-3} to $3.28 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ and the predicted rates in the range 2.34×10^{-3} to $3.15 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ at room temperature which are all better stabilized than a marketed product with similar active components ($k = 5.43 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$). The best formulated product was stabilized about 2 times of the commercial one. However, an overage of 30 % of the labeled amount was required to obtain a shelf-life of about 150 days product.

Moreover, construction of graph to provide simple means for prediction of product shelf-life were made according to chemical kinetic principles by plotting shelf-life (t_{90}) against reciprocal of degree kelvin ($\frac{1}{T}$). This technique is very useful and handy for rapid and accurate prediction of product shelf-life at any temperature.



ACKNOWLEDGEMENTS

I am very thankful for the pleasure of having Assistant Professor Dr. Sompol Prakongpan, Lecturer of Faculty of Pharmacy, Mahidol University, as my major supervisor. His encouragement, patience, constant guidance and helpful advice throughout my graduate study are deeply appreciated.

I wish to express my sincere appreciate to Assistant Professor Boonardt Saisorn, Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his encouragement, suggestion and providing the opportunity to conduct this study program,

I feel greatly indebted and wish to express my appreciation to Professor M.L. Pranod Xumsaeng, Head of the Department of Food Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his kindness in providing an incubator for this study.

Special appreciation is also extended to Dr. Duangchit Panomvana, Lecturer of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical sciences, Chulalongkorn University, for her helpful suggestion in statistical analysis.

I wish to grateful thank to Chulalongkorn University, Graduate school for granting partial financial support to conduct this study.

I am also grateful to thank Acdhon Co. , Ltd. for their generous supply of active ingredient materials for this study.

Finally, I would like to express my thanks to all of those, who help me to make this work a reality.



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	vi
ACKNOWLEDGEMENTS	viii
LIST OF TABLES	xi
LIST OF FIGURES	xiv
LIST OF ABBREVIATIONS	xvii
 CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II MATERIALS AND METHODS	20
III RESULTS	25
IV DISCUSSION AND CONCLUSIONS	36
REFERENCES	91
APPENDIX	101
VITA	104



LIST OF TABLES

Table	Page
1. Criteria for accepted stability.....	4
2. Effect of Various Vehicles on the Specific Rate Constants of Vitamin C in Liquid Multivitamin Preparations.....	54-55
3. Effect of Antioxidants and Chelating Agent on the Specific Rate Constants of Vitamin C in Liquid Multivitamin Preparations.....	56
4. Effect of Suspending Agent, Preservatives and Flavoring Agents on the Specific Rate Constants of Vitamin C in Liquid Multivitamin Preparations....	57
5. Effect of Buffer and pH on the Specific Rate Constants of Vitamin C in Liquid Multivitamin Preparations.....	58
6. Effect of Formulation on the Specific Rate Constants of Vitamin C in Liquid Multivitamin Preparations....	59
7. Preparation of Various Liquid Multivitamin Formulations	60
8. Stability of Vitamin C in Liquid Multivitamin Formulation Number 1 (F-1).....	61

Table	Page
9. Effect of Polyhydric Alcohol Vehicle on the Stability of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	62
10. Effect of Antioxidants and Chelating Agent on the Stability of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	63
11. Effect of Suspending Agent on the Stability of Vitamin C in Liquid Multivitamin Formulation.....	64
12. Effect of Preservatives on the Stability of Vitamin C in Liquid Multivitamin Formulation.....	65
13. Effect of Flavoring Agents on the Stability of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulations.	66
14. Kinetic Study on the Stability of Vitamin C in Formulation 53.....	67
15. Kinetic Study on the Stability of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulation.....	68
16. Arrhenius Relation of Vitamin C in Formulation 53....	69
17. Arrhenius Relation of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	70

Table		Page
18.	Verification of Predicted Degradation Rate of Vitamin C at Room Temperature (30°C) in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	71
19.	Verification of Predicted Degradation Rate of Vitamin C at 20°C in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	72
20.	Shelf-Life of 10 % Concentration loss (t_{90}) of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	73
21.	Shelf-Life of Vitamin C Overage in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	74
22.	The Degradation Rate of Vitamin C in Various Liquid Multivitamin Formulations.....	75

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Concentration remaining versus time plot for zero-order degradation reaction of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 1 at 60°C.	76
2.	Natural logarithm of concentration remaining versus time plot for first-order degradation reaction of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 1 at 60°C.....	77
3.	The specific rate constant (k) of vitamin C at 60°C in liquid multivitamin formulations of various vehicles.....	78
4.	The specific rate constant (k) of vitamin C at 60°C in liquid multivitamin formulations of various mixed vehicles.....	79
5.	The specific rate constant (k) at 60°C versus pH plot of vitamin C in liquid multivitamin formulations....	80
6.	The specific rate constant (k) of vitamin C at 60°C in various liquid multivitamin formulations.....	81

Figure	Page
7. Natural logarithm of concentration remaining versus time plot for first-order degradation reaction of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 53.....	82
8. Arrhenius plots of the natural logarithm of specific rate constant versus the reciprocal of degree kelvin $\frac{(1)}{T}$ of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 53.....	83
9. Predicted specific rate constant of vitamin C in liquid multivitamin various formulations.....	84
10. The Heats of Activation (kcal/mol) of vitamin C in various liquid multivitamin formulations.....	85
11. Verification of the stability prediction of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 53	86
12. The specific rate constant (k) of vitamin C at room temperature (30°C) in various liquid multivitamin formulations.....	87
13. The shelf-life (t_{90}) of vitamin C at room temperature (30°C) in various liquid multivitamin formulations.....	88

Figure		Page
14.	Natural logarithm of shelf-life of 10 % potency loss (t_{90}) versus the reciprocal of degree kelvin $\left(\frac{1}{T}\right)$ plot of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 53.....	89.
15.	Natural logarithm of concentration remaining versus time plot of vitamin C in liquid multivitamin formulation number 53.....	90

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

F	Formulation number
NaMS	Sodium metabisulfite
NaBz	Sodium benzoate
Cys.HCl	Cysteine hydrochloride



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย