



การพัฒนาตำรับผงแห้งละลายน้ำก่อนรับประทานของโซเดียมซิเตรทกับกรดซิตริก

จันทร์จิรา โพธิ์พัฒน์, ฐานมาต เกื้อหมื่นไวย, พิชญา วรรณสุทธิ์, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ,
ทรงพร จิงมันคง, วริษฐา ศิลาอ่อน*

บทคัดย่อ

การพัฒนาตำรับผงแห้งละลายน้ำก่อนรับประทานของโซเดียมซิเตรทกับกรดซิตริก

จันทร์จิรา โพธิ์พัฒน์, ฐานมาต เกื้อหมื่นไวย, พิชญา วรรณสุทธิ์, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ, ทรงพร จิงมันคง, วริษฐา ศิลาอ่อน*

บทนำ: เนื่องจากตำรับผงแห้งละลายน้ำก่อนรับประทานของโซเดียมซิเตรทกับกรดซิตริก มีรสชาติไม่พึงประสงค์ผู้ป่วยจึงไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานแต่รูปแบบผงแห้งมีความคงตัวและเก็บได้นานกว่าสารละลายจึงเป็นที่มาในการพัฒนาสูตรตำรับให้อยู่รูปผงแห้งและปรับปรุงรสชาติให้ดีขึ้นและศึกษาความคงตัวทางด้านกายภาพและเคมีของยาผงแห้ง เพื่อประเมินอายุยาชั่วคราวและสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสม **วัสดุและวิธีการทดลอง:** พัฒนารสชาติโดยใช้สารเพิ่มความหวาน พบว่าแอลฟาแทมทำให้ได้รับมีรสชาติที่ดีที่สุด ทดสอบความคงตัวโดยเก็บโซเดียมซิเตรท กรดซิตริก และแอลฟาแทมโดยบรรจุแยกของพลาสติก ที่สภาวะต่างๆ ได้แก่ 25°C/75% RH, 45°C/75% RH, และอุณหภูมิห้อง/75% RH เป็นเวลา 4 เดือน ประเมินการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ วิเคราะห์ปริมาณยาคงเหลือที่เวลาต่าง ๆ ของกรดซิตริกและโซเดียมซิเตรทด้วยวิธีการต่างไทเทรชันและ atomic absorption spectroscopy ตามลำดับ **ผลการศึกษา:** ลักษณะผงยาของโซเดียมซิเตรทไม่เปลี่ยนแปลง แต่ความชื้นและปริมาณคงเหลือเพิ่มขึ้นในทุกสภาวะ เมื่อเก็บนาน 4 เดือน ส่วนลักษณะผงยาของกรดซิตริกที่สภาวะ 45°C/75% RH เริ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป 30 วัน ความชื้นเพิ่มขึ้นในทุกสภาวะ ส่วนแอลฟาแทมที่สภาวะ 45°C/75% RH เริ่มเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเมื่อผ่านไป 60 วัน **สรุปผล:** สภาวะการเก็บรักษาผงแห้งละลายน้ำก่อนรับประทานของโซเดียมซิเตรทกับกรดซิตริกควรเก็บที่อุณหภูมิห้องหรือที่ 25°C ในห้องหรือตู้ที่ควบคุมความชื้น และไม่สามารถทำนายอายุการใช้ยาชั่วคราวของตำรับนี้ได้ เนื่องจากวิเคราะห์ปริมาณโซเดียมได้มากเกินความจริงเพราะตัวยาดูดความชื้นเมื่อเก็บในสภาวะที่มีความชื้นสัมพัทธ์ 75% จากสารละลายอิมัลชันด้วยขวดของเกลือโซเดียมคลอไรด์ ดังนั้นควรเก็บผงแห้งในภาชนะบรรจุที่สามารถป้องกันความชื้นได้ อย่างไรก็ตามควรทำการทดสอบความคงตัวทางด้านจุลชีววิทยาของผงแห้งเมื่อเติมน้ำเป็นสารละลายแล้ว เพื่อยืนยันความปลอดภัยของตำรับ

คำที่สำคัญ: โซเดียมซิเตรท กรดซิตริก ยา ผงแห้งละลายน้ำสำหรับรับประทาน ความคงตัว

*ติดต่อผู้พิมพ์: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 โทร 045-353632 โทรสาร 045-353626
E-mail: warisada@yahoo.com

Abstract

Formulation development of Sodium citrate and Citric acid oral solution

Janjira Phophat, Thanamaat Thuanmuenwai, Pitchaya Wannasut, Utsana Puapempoonsiri, Zongporn Jurngmunkong, Warisada Sila-on*

Introduction: Since the reconstituted powders for solution of sodium citrate and citric acid having an undesirable flavor caused the drawback of patient compliance for the treatment. However, powder dosage form is more stable than solutions and have a longer beyond used date. Thus, the formulations of reconstituted powder have been developed regarding the flavoring improvement and study their physical and chemical stability. In addition, the beyond used date and storage



conditions have been performed. **Materials and Methods:** Various sweetening agents were used for improving the flavor of solution. Aspartame was used as a sweetening agent for further stability study. Powder of sodium citrate, citric acid and aspartame were separating contained in plastic bags and kept at 25°C/75% RH, 45°C/75% RH, and room temperature/75% RH for 4 months. The change in physical characters such as color and moisture content were determined. The remained contents of the citric acid and sodium citrate were carried out using acid-base titration and atomic absorption spectroscopy, respectively. **Results:** It was found that the appearance of sodium citrate powder was unchanged, but the moisture content and the percentage of sodium remained content were increased in all conditions for 4 months storage. The appearance of citric acid powder was slightly moist when keeping at 45°C/75% RH for 30 days. Aspartame powder was a pale yellow after keeping for 60 days. **Conclusion:** The desirable storage condition of reconstituted powders for solution of sodium citrate and citric acid was room temperature or 25°C with the humidity control. However, the beyond used date of the formulation could not be purposed. It was due to the overestimation of sodium content in reconstituted solution caused from the supersaturating solution of sodium chloride in which originates the 75% relative humidity condition. Therefore, the reconstituted powders for solution of sodium citrate and citric acid should be filling in the humidity control container. In addition, the microbiological test of reconstituted solution should be further study in order to verify the safety of the formulation.

Keywords: Sodium citrate, Citric acid, Oral solution, Stability

*Corresponding author: Tel: 045-353632, Fax: 045-353626, E-mail: warisada@yahoo.com

บทนำ

จากเภสัชตำรับโรงพยาบาล พ.ศ. 2549 สารละลายโซล (Shohl's solution) ทำในรูปแบบสารละลายบรรจุขวดพร้อมรับประทาน¹ ซึ่งมีราคาแพง อายุการใช้ยาสั้น และผู้ป่วยไม่สะดวกในการพกพา ดังนั้นโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์จึงผลิตในรูปแบบผงแห้งซึ่งสามารถเก็บได้นานกว่า อย่างไรก็ตามสารละลายยังมีรสชาติไม่พึงประสงค์ทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา จึงเป็นที่มาในการพัฒนาสูตรตำรับให้อยู่ในรูปแบบผงแห้งและปรับปรุงรสชาติให้ดีขึ้นโดยใช้สารให้ความหวานชนิดต่าง ๆ ได้แก่ sucrose, mannitol, saccharine sodium, aspartame, sucralose/erythritol, และ acesulfame potassium โดยเปรียบเทียบรสชาติและเลือกตำรับที่มีรสชาติที่ดีที่สุดเพื่อศึกษาความคงตัวในสภาวะต่าง ๆ เป็นระยะเวลา 4 เดือน

วิธีดำเนินการวิจัย

พัฒนาสูตรตำรับโดยใช้สารเพิ่มความหวานเพื่อหารสชาติที่ดีที่สุด จากนั้นแยกบรรจุโซเดียมซิเตรท กรดซิตริกและแอสปาแทม ใส่ซองพลาสติก (n=3) โดยเก็บที่สภาวะต่าง ๆ ได้แก่ 25°C/75% RH, 45°C/75% RH และอุณหภูมิห้อง 75% RH เป็นเวลา 4 เดือน ในแต่ละเดือนนำสารตัวอย่างที่เก็บไว้ใน

สภาวะต่าง ๆ มาละลายด้วยน้ำ DI ให้มีปริมาตร 100 ml สังเกตลักษณะทางกายภาพของสารและวิเคราะห์หาปริมาณกรดซิตริกและโซเดียมซิเตรทด้วยวิธี acid-base titration และ atomic absorption spectroscopy² ตามลำดับ

ผลการศึกษาวิจัย

จากการพัฒนาสูตรตำรับด้วยสารให้ความหวานชนิดต่าง ๆ พบว่าแอสปาแทมเป็นสารเพิ่มความหวานที่เหมาะสมที่สุดเพราะทำให้สารละลายมีรสชาติดีแม้ใช้ปริมาณเพียงเล็กน้อยและราคาถูกกว่า จึงเหมาะสมในการนำไปใช้จริงกับผู้ป่วย ด้านการวิเคราะห์ความคงตัวทางกายภาพพบว่าลักษณะผงยาของโซเดียมซิเตรทในทุกสภาวะและกรดซิตริกที่อุณหภูมิห้องและที่ 25°C/75%RH ไม่เปลี่ยนแปลงตลอดเวลา 4 เดือน อย่างไรก็ตามกรดซิตริกที่สภาวะ 45°C/75%RH เริ่มขึ้นตั้งแต่วันที่ 30 และมีความชื้นเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ส่วนแอสปาแทมไม่พบการเปลี่ยนแปลงของลักษณะผงยาในทุกสภาวะ ยกเว้นที่ 45 °C/75 % RH ผงยาเริ่มมีสีเหลืองอ่อนในวันที่ 60 และเหลืองมากขึ้นในวันที่ 90 และ 120 ซึ่งทำให้สีของสารละลายภายหลังการผสมน้ำมีสีเหลือง การทดสอบความชื้นของผงยาในเดือนที่ 4 พบว่ากรดซิตริกมี %LOD มากขึ้นที่สภาวะอุณหภูมิห้องและ



25°C/75%RH แต่ลดลงในสภาวะ 45°C/75%RH ส่วนโซเดียมซิติเรทพบว่ามี %LOD เพิ่มขึ้นทุกสภาวะ ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 %LOD ของโซเดียมซิติเรทและกรดซิตริกเมื่อเก็บที่สภาวะต่างๆ นาน 120 วัน

สภาวะการเก็บ	%LOD	
	Citric acid	Sodium citrate
ก่อนเก็บที่สภาวะต่าง ๆ	10.80	5.40
อุณหภูมิห้อง/75%RH	15.03±1.96	7.87±1.60
25 °C/75%RH	14.77±4.18	7.37±2.00
45 °C/75%RH	7.63±1.35	8.53±0.75

ตารางที่ 2 แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณกรดซิตริกในสูตรตำรับที่อุณหภูมิห้องและ 25°C ที่เวลาต่าง ๆ พบว่ามีปริมาณใกล้เคียงกัน แต่ที่อุณหภูมิ 45°C มีปริมาณของกรดซิตริกน้อยกว่าที่อุณหภูมิห้องและ 25°C ส่วนปริมาณโซเดียมเพิ่มขึ้นทุก ๆ เดือน (ไม่แสดงข้อมูล) จากปริมาณเริ่มต้น 96.90 ± 2.36 % เนื่องจากเก็บผงยาที่สภาวะเร่งที่ความชื้นสัมพัทธ์ 75% โดยใช้สารละลายอิมัลชันตัวยับยั้งของโซเดียมคลอไรด์เพื่อทำให้เกิดสภาวะดังกล่าว³

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปริมาณกรดซิตริกในสารละลาย

วันที่	อุณหภูมิ/ 75%RH	ค่าเฉลี่ย % label amount	SD
0		109.53	1.27
	RT	107.41	3.33
30	25	110.10	1.32
	45	107.08	2.60
	RT	104.77	1.89
60	25	105.68	1.04
	45	103.78	1.10
	RT	104.21	1.40
90	25	106.74	3.26
	45	99.31	0.66
	RT	103.28	1.79
120	25	105.28	1.35
	45	98.89	1.69

อภิปรายและสรุปผล

จากผลการศึกษาพบว่าสูตรตำรับที่ใช้แอสปาแทมเป็นสารให้ความหวาน ทำให้รสชาติของสารละลายโซเดียมซิติเรทกับกรดซิตริกดีและมีความเหมาะสมในการนำมาใช้กับผู้ป่วย จากการศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพและวิเคราะห์หาปริมาณยาเพื่อประเมินอายุยาชั่วคราวและสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสม พบว่าสภาวะการเก็บรักษาผงแห้งละลายน้ำก่อนรับประทานของโซเดียมซิติเรทกับกรดซิตริกควรเก็บที่อุณหภูมิห้องหรือที่ 25°C ในห้องหรือตู้ที่ควบคุมความชื้น และไม่สามารถทำนายอายุการใช้ยาชั่วคราวของยาเตรียมได้เนื่องจากวิเคราะห์ปริมาณโซเดียมได้มากเกินไปจนความจริง เพราะด้วยอายุความชื้นเมื่อเก็บในสภาวะที่มีความชื้นสัมพัทธ์ 75% จากสารละลายอิมัลชันตัวยับยั้งของเกลือโซเดียมคลอไรด์ ดังนั้นควรเก็บผงยาแห้งในภาชนะบรรจุที่สามารถป้องกันความชื้นได้อย่างไรก็ตามควรทำการทดสอบความคงตัวทางด้านจุลชีววิทยาของสารละลาย เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่สนับสนุนทุนวิจัยเพื่อพัฒนาการเรียนการสอนและการพัฒนาองค์กร ประจำปีงบประมาณ 2555

References

- National committee for drug, List of Hospital Formulary A.D. in National List of Essential Drugs. 2006, 34-25.
- The United States Pharmacopeia 31 and National Formulary NF 26. Asian edition. Rockville: The United States Pharmaceutical Convention Inc., 2008, 3248-3249.
- โรจนา ไก่วัฒนพงศ์ และเยาวลักษณ์ วรรณะพิศิษฐ์ 2547. แนวทางการทดสอบความคงสภาพของยาและผลิตภัณฑ์ยา. กระทรวงสาธารณสุข: 7