



ความคงสภาพของสไปโรโนแลกโตนในตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานที่เตรียมจากยาเม็ด  
ในน้ำกระสายยาที่มีและไม่มีไฮดรอกซีโพรพิล-เบตา-ไซโคลเดกซทริน

Stability of spironolactone in oral liquids prepared from tablet in vehicle  
formulated with and without hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin

ผศ.ดร. จุติมา บุญเลี้ยง<sup>1</sup>  
นางสาวจันทน์ผา ตันธนา<sup>1</sup>  
นางสุปรีย์ สังฆรักษ์<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>2</sup> ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

กมอ

เลขที่	RM377 973 2557
Bib Key	60469/0
	16 / 101 / 51

## สารบัญ

รายการรูปประกอบ.....	iii
รายการตาราง.....	iv
อธิบายคำย่อ.....	v
กิตติกรรมประกาศ.....	vi
บทคัดย่อ.....	vii
บทนำ.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
วิธีการทดลอง.....	2
ผลการทดลองและวิจารณ์.....	7
สรุปผลการทดลอง.....	13
ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยต่อไป.....	13
เอกสารอ้างอิง.....	13

## รายการรูปประกอบ

รูปที่ 1	สูตรโครงสร้างทางเคมีของสไปโรโนแลกโตน.....	1
รูปที่ 2	โครมาโทแกรมจากการวิเคราะห์น้ำกระสายยา (a), ตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานสไปโรโนแลกโตนที่เตรียมเสร็จใหม่ (b), ตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานสไปโรโนแลกโตนที่เติมสารจากการเร่งการเสื่อมสลายในสภาวะกรดและสภาวะด่าง (c), ตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานสไปโรโนแลกโตนที่มี HP- $\beta$ -CD ที่เวลา 28 วัน (d) และตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานสไปโรโนแลกโตนที่ไม่มี HP- $\beta$ -CD ที่เวลา 56 วัน (e).....	8
รูปที่ 3	การเปลี่ยนแปลง pH ของตำรับยาน้ำสำหรับรับประทานสไปโรโนแลกโตน ที่อุณหภูมิ 30°C.....	10
รูปที่ 4	ปริมาณสไปโรโนแลกโตนคงเหลือที่เวลาต่างๆ เทียบกับที่เวลาเริ่มต้น (%) ที่อุณหภูมิ 30°C.....	11

## รายการตาราง

ตารางที่ 1 Within-run (n=5) and between-run (n=20) accuracy และ precision ของวิธีวิเคราะห์.....	9
ตารางที่ 2 ลักษณะทางกายภาพของตำรับที่เวลาต่างๆ.....	11
ตารางที่ 3 ผลการทดสอบ Microbial Limit Test .....	12

## อธิบายคำย่อ

HPLC	high performance liquid chromatography
HP- $\beta$ -CD	Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin
mg	milligram
mL	milliliter
mm	millimeter
nm	nanometer
rpm	round per minute
RSD	relative standard deviation
SEM	standard error of mean
$t_R$	retention time
$\mu$ L	microliter
$\mu$ g	microgram
UV	ultraviolet

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ได้สนับสนุนทุนการวิจัยจากเงินรายได้มหาวิทยาลัย  
ประเภททั่วไป ประจำปี 2557 สัญญาเลขที่ PHA570422S

ขอขอบคุณ ภาควิชาเภสัชเคมี ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม และ ศูนย์บริการปฏิบัติการทางเภสัช  
ศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้เอื้อเฟื้อสารเคมีบางส่วน และเครื่องมือในการ  
วิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ รศ. นัฏฐา แก้วนพรัตน์ สำหรับความช่วยเหลือในการเตรียมตำรับยาน้ำสำหรับรับประทาน  
และขอขอบคุณ คุณดวงแข มณีนาวล สำหรับการทดสอบความหนืด

ผศ.ดร. จุติมา บุญเลี้ยง  
นางสาวจันทน์ผา ตันธนา  
นางสุปรีย์ดี สังข์รักษ์  
สิงหาคม 2558

### บทคัดย่อภาษาไทย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของไฮดรอกซีโพรพิล-เบตา-ไซโคลเดกซทริน (HP- $\beta$ -CD) ต่อการละลายและความคงสภาพของสไปโรโนแลกโตนในตำรับยาน้ำสำหรับรับประทาน โดยทำการเตรียมยาน้ำสำหรับรับประทานของสไปโรโนแลกโตน แบบยาเตรียมเฉพาะคราวโดยใช้ผงยาเม็ดสไปโรโนแลกโตน ในสูตรตำรับน้ำกระสายยาที่มีและไม่มี HP- $\beta$ -CD สูตรตำรับละ 6 ขวด บรรจุในขวดพลาสติกสำหรับใส่น้ำและเก็บที่อุณหภูมิ 30°C วิเคราะห์ปริมาณสไปโรโนแลกโตนคงเหลือที่เวลาต่างๆ รวมทั้งในตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาการละลายด้วยวิธี HPLC-DAD ที่สามารถบ่งชี้ความคงสภาพของสไปโรโนแลกโตนที่ได้พัฒนาขึ้น และได้ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แล้ว นอกจากนี้ยังทำการตรวจสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา, ทางกายภาพ และ pH ของตำรับ ผลการศึกษาพบว่า HP- $\beta$ -CD สามารถเพิ่มการละลายของสไปโรโนแลกโตน ได้ถึง 13 เท่าเมื่อเทียบกับตำรับที่ไม่มี HP- $\beta$ -CD อย่างไรก็ตามสไปโรโนแลกโตน ในตำรับที่มี HP- $\beta$ -CD ไม่คงสภาพ โดยหลังจากเก็บไว้ 1 สัปดาห์ มีปริมาณสไปโรโนแลกโตน คงเหลือเพียง  $86.05 \pm 1.64\%$  (mean  $\pm$  SD) และ pH ลดลงจาก  $6.85 \pm 0.21$  เป็น  $6.22 \pm 0.03$  ส่วนตำรับที่ไม่มี HP- $\beta$ -CD สามารถคงสภาพอยู่ได้นานถึง 6 สัปดาห์ โดยมีปริมาณสไปโรโนแลกโตนคงเหลือ  $93.81 \pm 1.69\%$  pH ของตำรับลดลงจาก  $6.76 \pm 0.18$  ที่เวลาเริ่มต้น เป็น  $6.28 \pm 0.11$  และยังคงสภาพทางจุลชีววิทยา รวมทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพอย่างมีนัยสำคัญ

### บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

To investigate the effect of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) on the solubility and stability of spironolactone, six batches of two formulations, either with or without HP- $\beta$ -CD, of spironolactone extemporaneous oral liquids were prepared. They were filled in polyethylene plastic prescription bottles and stored at 30°C. The amounts of spironolactone in formulations as well as in solubility samples were determined by a developed stability-indicating HPLC-DAD method. Microbial stability, pH and physical appearance were also monitored. The results demonstrated that the solubility of spironolactone in HP- $\beta$ -CD containing formulation was about 13 times higher than that in formulation without HP- $\beta$ -CD. However, spironolactone in HP- $\beta$ -CD containing formulation was unstable. At 1 week, spironolactone remained only  $86.05 \pm 1.64\%$  (mean  $\pm$  SD) and pH decreased from  $6.85 \pm 0.21$  to  $6.22 \pm 0.03$ . The HP- $\beta$ -CD-free formulation was stable for at least 6 weeks with the remaining amount of spironolactone of  $93.81 \pm 1.69\%$ , the microbial stability still remained within the specification and no significant changes in physical appearance observed. The pH decreased from  $6.76 \pm 0.18$  to  $6.28 \pm 0.11$ .