

# การพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

อนุสรณ์ สวัสดิ์ ภ.บ.\*  
อินทิรา เอกศักดิ์ ภ.บ.\*  
จักร์ เขานววิวัฒน์ ภ.บ.\*

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** ปัญหาการผลิตตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา คือ พาราเซตามอล มีค่าการละลายต่ำ สูตรเดิมที่ผลิตมีการใช้ alcohol และ propylene glycol เป็นตัวทำละลายร่วมในตำรับ ซึ่งมีรายงานถึงความไม่ปลอดภัยในการใช้สารเคมีทั้ง 2 ชนิดในเด็ก พาราเซตามอลมีความไม่คงตัวเนื่องจากถูกออกซิไดส์ได้ง่ายเมื่อเจอแสง โลหะหนัก ออกซิเจน และสภาวะกรด-เบส ของตำรับไม่เหมาะสม นอกจากนี้ ตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล มีรสชาติขมไม่น่ารับประทาน

**วัตถุประสงค์:** เพื่อพัฒนาตำรับโดยใช้ตัวทำละลายร่วมที่ไม่ใช่ alcohol และ propylene glycol พัฒนาตำรับให้มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพ เคมี มีกลิ่นและรสชาติน่ารับประทาน

**วัสดุและวิธีการ:** ทดลองหาตัวทำละลายร่วมเพื่อเพิ่มการละลายของพาราเซตามอล โดยศึกษาทดลองจากตัวทำละลายร่วม 9 สูตร เพิ่มความคงตัวของตำรับโดยใช้สารที่ลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน สารปรับสภาวะกรด-เบสให้เหมาะสม เดิมสารถนอม (กันบูด) ป้องกันการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ปรับปรุงรสชาติโดยสารปรุงแต่งรสหวาน และสารปรับปรุงรสขม ดำเนินการทดลองผลิตและส่งตรวจวิเคราะห์ปริมาณด้วยสำคัญ วัดค่าความเป็นกรด-เบส ของตำรับ ตรวจการปนเปื้อนเชื้อเมื่อตั้งทิ้งไว้เป็นระยะที่อุณหภูมิห้อง

**ผลการศึกษา:** จากการทดลองได้ตัวทำละลายร่วมที่เหมาะสม คือ สูตร polyethylene glycol (PEG) 1500 7.5% + glycerin 15% + syrup 40% และน้ำ ซึ่งสามารถละลายพาราเซตามอลได้สมบูรณ์ เพิ่มความคงตัวของตำรับโดย disodium edetate เป็น chelating agent ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ปรับสภาวะกรด-เบสของตำรับให้เหมาะสมที่ pH 5-6 โดย citrate buffer, ใช้ methyl paraben และ propyl paraben เป็นสารถนอม ปรับปรุงรสชาติให้หวาน และกลบรสขมด้วย syrup, 70% sorbitol solution และ sodium chloride

**สรุป:** ตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล พัฒนาได้มีความคงตัวดีเก็บได้นาน 24 เดือน ที่อุณหภูมิห้องโดยที่มีปริมาณด้วยพาราเซตามอล และค่า pH ของตำรับได้มาตรฐานเภสัชตำรับ (USP XXII และ BP 1988) ไม่พบการปนเปื้อนของเชื้อ สูตรตำรับที่พัฒนาได้ไม่มี alcohol และ propylene glycol ในสูตรตำรับมีกลิ่นและรสชาติน่ารับประทาน ปัจจุบันได้ผลิตไว้บริการผู้ป่วยของโรงพยาบาล และสูตรตำรับนี้ได้ถูกบรรจุเข้าอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

**Abstract: Formulation Improvement of Paracetamol Syrup at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital**

Anusorn Sawaddee, B.Sc. Pharm, Intira Ekkasak, B.Sc. Pharm, Chak Chaowivat, B.Sc. Pharm

Department of Pharmacy, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

*Nakhon Ratch Med Bull 2001;25:141-50.*

**Introduction:** The problem in production of paracetamol syrup at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital had been that paracetamol had very low solubility. The former formulation of the syrup then contained alcohol and propylene glycol that were used to increase the drug's solubility. However, the two agents were reported to be harmful to children. Moreover, paracetamol was easily oxidized when exposed to light, heavy metals, and oxygen. In addition, the syrup had not a pleasant taste and its pH was not optimal.

**Objectives:** To develop paracetamol syrup that contains no alcohol and propylene glycol, and to improve the syrup stability (chemically and physically), and taste.

**Materials and methods:** We studied 9 formulas of co-solvents that might increase paracetamol solubility. We also tried improving syrup stability by adding anti-oxidant, acid-base buffer, and preservative. Developed of paracetamol syrup were produced and kept at room temperature for analysis of active ingredient, pH, and microorganism contamination at certain intervals.

**Result:** The most appropriate co-solvents which could solubilize paracetamol completely were 7.5% polyethylene glycol (PEG) 1500 + 15% glycerine + 40% syrup + water. The syrup was more stabilized by adding disodium edetate, a chelating agent that could prevent oxidation reaction. The optimal pH for the syrup was 5-6. This condition could be maintained by adding citrate buffer. Preservative were methyl paraben and propyl paraben. Flavoring agents included syrup 70%, sorbitol solution, and sodium chloride.

**Conclusion:** Developed paracetamol syrup was well stable for 24 months at room temperature. Amount of paracetamol and pH were appropriate according to US Pharmacopoeia (USP XXII) and British Pharmacopoeia (BP 1988). No microorganism contamination was found. The syrup had pleasant taste and has been produced for use within Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. It has been included in the National Drug List in 1999.

ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล เป็นตำรับที่มีการผลิตใช้มากในโรงพยาบาล มีสรรพคุณเป็นยาบรรเทาปวด ลดไข้สำหรับเด็ก มีการเตรียมยาในรูปแบบน้ำเชื่อม ขนาดความแรง 120 mg/5 ml กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีการผลิตยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลขึ้นใช้ในโร

พยาบาลมาเป็นเวลากว่า 20 ปี ในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาปริมาณการผลิตมากขึ้นโดยเฉลี่ยประมาณ 2,500 ลิตรต่อปี ซึ่งการพัฒนาตำรับ การศึกษาปัญหาการผลิตยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลได้มีการศึกษาพัฒนาเป็นลำดับต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน โดยพบว่าปัญหาที่เกิดขึ้นจากการผลิตยาน้ำเชื่อมพารา

เซตามอลสูตรโรงพยาบาลมหารชนครราชสีมา คือ พาราเซตามอล มีค่าการละลายในน้ำต่ำ แต่ละลายได้ดีใน alcohol และ propylene glycol<sup>(1)</sup> ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล สูตรเดิมมีการใช้ alcohol และ propylene glycol ซึ่งมีฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และหัวใจไม่เหมาะสมสำหรับเด็ก<sup>(4)</sup> พาราเซตามอลจะถูกออกซิไดส์ได้ง่ายเมื่อเจอแสง โลหะหนัก ออกซิเจน<sup>(2)</sup> และไม่คงตัวเมื่อสภาวะกรด-เบสของตำรับเปลี่ยนไป<sup>(2,3)</sup> ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรเดิมมีรสขม<sup>(4)</sup> จากสภาพปัญหาดังกล่าว หน่วยผลิตยาทั่วไป กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหารชนครราชสีมา จึงได้พัฒนาสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรใหม่โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อพัฒนาตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ที่ปราศจากการใช้ alcohol และ propylene glycol ในตำรับ พัฒนาตำรับให้มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพและเคมี มีกลิ่นรสนาน่ารับประทาน ซึ่งการพัฒนาสูตรตำรับดังกล่าวนี้จะทำให้ได้ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรใหม่ที่มีความเหมาะสมและปลอดภัยที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กต่อไป

## วัสดุและวิธีการ

### สารเคมี

Citric acid, disodium edetate (EDTA), glycerin, methyl paraben, paracetamol, polyethylene glycol (PEG) 1500, Poncean 4R, propyl paraben, sodium chloride, sodium citrate, sorbitol solution, strawberry essence, syrup และสารเคมีอื่น ๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์พาราเซตามอลตามวิธีใน USP XXII<sup>(14)</sup> *อุปกรณ์*

เครื่องวัดความเป็นกรด-เบส (SCHOTT® pH-Meter CG 840, Germany), เครื่องช่วยผสม (homogenizer), UV/VIS spectrometer (Perkin Elmer® Lambda 2S, Germany)

## วิธีดำเนินการ

### 1. การหาตัวทำละลายร่วม

พัฒนาตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล โดยใช้ตัวทำละลายร่วมที่ปราศจาก alcohol และ propylene glycol โดยวิธีการศึกษาข้อมูลการละลายของพาราเซตามอล จากตำราวิชาการ เอกสารงานวิจัย และการประชุมวิชาการ ดำเนินการรวบรวม คัดเลือกตัวทำละลายร่วมที่สามารถละลายพาราเซตามอลได้ โดยหลีกเลี่ยงไม่ใช้ alcohol และ propylene glycol จากนั้นทดลองหาสัดส่วน ความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมที่ได้ให้มีความเหมาะสมตามหลักวิชาการ และวิเคราะห์ผลการทดลองโดยเปรียบเทียบทางกายภาพดูความสามารถในการทำละลายพาราเซตามอลของตัวทำละลายร่วมแต่ละสูตร นำผลการทดลองที่ได้ตัวทำละลายร่วมสูตรที่เหมาะสมไปตั้งตำรับยาเตรียมน้ำเชื่อมพาราเซตามอลต่อไป

### 2. ปรับปรุงตำรับ

ปรับปรุงยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรเดิมให้มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพ เคมี และมีกลิ่นรสนาน่ารับประทาน โดยวิธีการศึกษา รวบรวมข้อมูลความไม่คงตัว และสภาวะปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อความไม่คงตัวทางกายภาพ เคมี ของพาราเซตามอล เพื่อให้ได้ตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลที่มีความคงตัวดีไม่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่น ตำรับมีสภาวะกรด-เบสที่เหมาะสม อยู่ในช่วงที่ตัวยาสลายตัวได้น้อย ไม่มีการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ และมีรสนาน่ารับประทาน

3. ดำเนินการตั้งสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ตามผลการหาตัวทำละลายร่วม และปรับปรุงตำรับจากข้อ 1, 2 และดำเนินการทดลองผลิตตามสูตรที่ได้ปรับปรุงขึ้น

4. ทดสอบความคงตัวของตำรับ เมื่อตั้งทิ้งไว้เป็นระยะเวลาต่าง ๆ ที่อุณหภูมิห้อง โดยทางกายภาพประเมินจากความใส ไม่เกิดตะกอน รสชาติ กลิ่น และสีของตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลไม่เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมี โดยการ

ส่งตรวจวิเคราะห์หาตัวยา สำคัญให้อยู่ในช่วงร้อยละ 90-110 ของปริมาณตัว ยาที่ระบุบนฉลากซึ่ง วิเคราะห์ตามวิธีใน USP XXII, BP 1988 และ สภาวะความเป็นกรด-เบสของตำรับ กำหนดให้อยู่ ในช่วง 5-6 ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ ที่หน่วย วิเคราะห์คุณภาพ กลุ่มงานเภสัชกรรม คุณสมบัติ ทางด้านจุลชีวฯ ดำเนินการส่งตรวจวิเคราะห์หาการ ปนเปื้อนเชื้อที่หน่วยจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยา คลินิก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

### ผลการศึกษา

#### 1. การหาตัวทำละลายร่วม

พัฒนาตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลจาก สูตรเดิมที่ใช้ alcohol และ propylene glycol เป็น ตัวทำละลายร่วมในตำรับ พัฒนาไปเป็นสูตรใหม่ที่ ปราศจาก alcohol และ propylene glycol ใน ตำรับ ซึ่งยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรเดิมมีส่วน ประกอบ ดังนี้

R

Paracetamol	2.40	g
Ethyl alcohol 95%	10.00	ml
Glycerin	15.00	ml
Propylene glycol	0.80	ml
Syrup	42.50	ml
Vanila flavour	0.25	ml
Brilliant blue solution 1%	0.075	ml
Sunset yellow solution 1%	0.25	ml
Purified water to	100.00	ml

จากตารางที่ 1 ได้พิจารณาคัดเลือกตัวทำ ละลายร่วมที่ไม่ใช่ alcohol, propylene glycol คือ glycerin, polyethylene glycol, syrup และน้ำ โดยนำตัวทำละลายร่วมดังกล่าวนี้มาทดลองหา ปริมาณที่สามารถละลายพาราเซตามอลได้หมด สมบูรณ์ (ตารางที่ 2)

### ตารางที่ 1 ค่าการละลายพาราเซตามอลของตัว ทำละลายชนิดต่าง ๆ<sup>(2,4)</sup>

ตัวทำละลาย	ค่าการละลาย
Water	1 g : 70 ml
Boiling water	1 g : 20 ml
Glycerin	1 g : 40 ml
Propylene glycol	1 g : 9 ml
Alcohol	1 g : 7 ml
Polyethylene glycol	ไม่มีข้อมูล
Syrup	ไม่มีข้อมูล

จากตารางที่ 2 ตัวทำละลายร่วมที่เตรียมขึ้น 9 สูตร คือ สูตร A, B, C, D, E, F, G, H และ I พบว่าตัวทำละลายร่วมที่สามารถละลายพาราเซตามอลได้หมดสมบูรณ์ คือ สูตร A, B, C, D, E และ F สำหรับสูตร G, H และ I ไม่สามารถละลาย พาราเซตามอลได้สมบูรณ์ จากการทดลองตัวทำ ละลายร่วม สูตร A, B, D และ E แม้จะสามารถ ละลายพาราเซตามอลได้สมบูรณ์ แต่ต้องใช้ระยะเวลาการคนให้ละลายนานกว่าสูตร C และ F และ จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า PEG ที่มีขนาดโมเลกุล สูงถ้าใช้ความเข้มข้นมากจะมีกลิ่นคล้าย wax เกิด ขึ้นในตำรับได้<sup>(2)</sup> ดังนั้นจากการทดลองนี้ ผู้ศึกษาจึง ได้พิจารณาเลือก co-solvent สูตร F ซึ่งประกอบด้วย PEG 1500 7.5%, glycerin 15%, syrup 40% และน้ำประมาณ 40% เป็นตัวทำละลายร่วม ในตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ที่ทำการศึกษา ทดลองในการศึกษานี้

2. ปรับปรุงตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ให้มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพ เคมี และมีกลิ่น รสชาติ นำรับประทาน

จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า พาราเซตามอล จะถูกออกซิไดส์ได้ง่ายเมื่อเจอแสง โลหะหนัก หรือ ออกซิเจน จึงได้ปรับปรุงโดยบรรจุยาน้ำเชื่อมพารา-เซตามอลในภาชนะบรรจุขวดแก้วสีขาปิดสนิท เดิมสารประเภท chelating agent<sup>(2,3,9)</sup> คือ

ตารางที่ 2 ผลการทดลองหาปริมาณตัวทำละลายร่วมที่ละลายพาราเซตามอล 2.40 g ได้สมบูรณ์

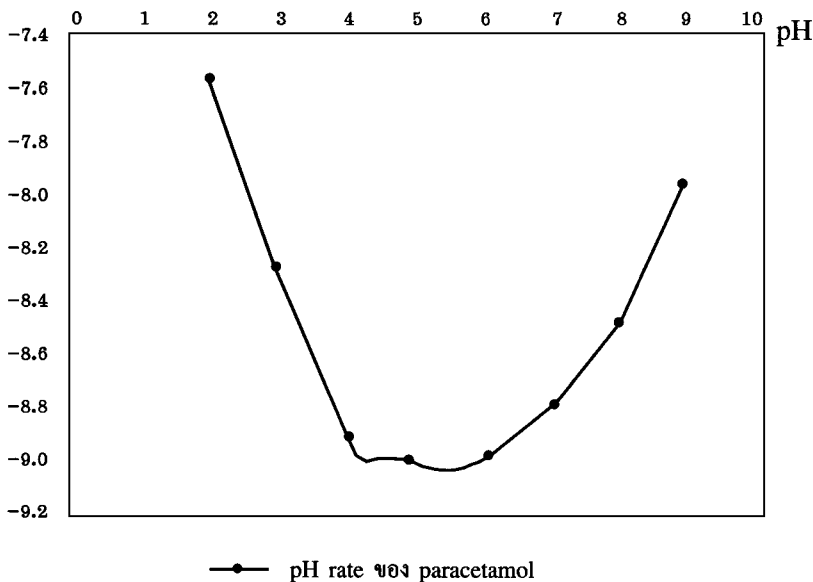
ตัวทำละลายร่วม	ความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วม (%)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Glycerin	5	10	15	5	10	15	5	10	15
PEG 1500	10	10	10	7.5	7.5	7.5	5	5	5
Syrup	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Purified water	50	45	40	50	45	40	50	45	40
Solubility result	S	S	S	S	S	S	P	P	P

S = soluble, P = precipitate

EDTA เข้าไปในตำรับซึ่ง EDTA หรือ disodium edetate นี้จะเป็นตัว ทำปฏิกิริยาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ซึ่งป้องกันไม่ให้โลหะหนักไปเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการ เกิดออกซิเดชันในตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลได้ ขนาดความเข้มข้นของ EDTA ที่ใช้ในตำรับเท่ากับ 0.01%<sup>(9)</sup> และมีข้อมูลพบว่าความไม่คงสภาพของ พาราเซตามอล เกิดจากขบวนการ hydrolysis ได้เป็น p-aminophenol และ acetic acid<sup>(3)</sup> ซึ่ง

จากการศึกษา pH-rate profile ของการ hydrolysis ของพาราเซตามอล ที่อุณหภูมิ 25 °C ทำให้ได้ข้อมูลซึ่งแสดงช่วง pH ที่พาราเซตามอล มีการเสื่อมสลายได้ช้าที่สุด คือ ช่วง pH 5-6 ดังรูปภาพที่ 1<sup>(2,3)</sup>

จากข้อมูลและรูปที่ 1 ได้เลือก buffer system ที่ใช้ในตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล คือ citrate buffer ซึ่งสามารถให้ผลควบคุมค่า pH 5-6 ที่พาราเซตามอลมีความคงตัวดี ซึ่งทดลองหาปริมาณความเข้มข้น citrate buffer ที่ใช้ในตำรับยา



รูปที่ 1 pH-rate profile ของการ hydrolysis ของพาราเซตามอลที่อุณหภูมิ 25 °C

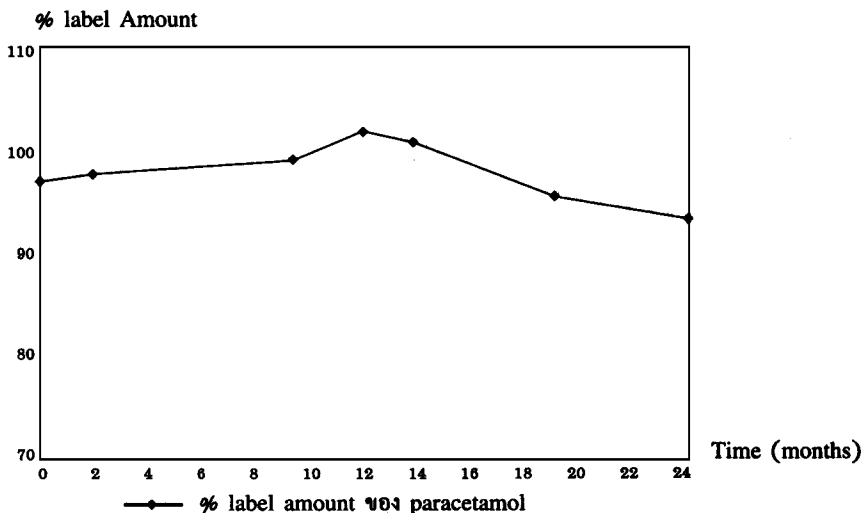
น้ำเชื่อมพาราเซตามอล สูตรที่ปรับปรุงใหม่พบว่า ต้องใช้ปริมาณความเข้มข้นของ citric acid : sodium citrate เท่ากับ 0.03% : 0.10% ตามลำดับ จึงจะทำให้ pH ของตำรับอยู่ในช่วง 5-6 ตามที่- ต้องการ นอกจากนี้ความไม่คงตัวจากการ ปนเปื้อนเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อราในตำรับ ผู้ศึกษาวิจัย ได้พิจารณาคัดเลือกรสกันบูดกลุ่ม paraben ซึ่งได้ ทดลองหาปริมาณความเข้มข้นที่เหมาะสมของ methyl paraben และ propyl paraben ที่ใช้ใน ตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล พบว่าต้องใช้สัดส่วน ความเข้มข้นของ methyl paraben : propyl paraben เท่ากับ 0.1% : 0.02% ซึ่งเมื่อนำส่งตรวจ หาเชื้อจุลินทรีย์ในตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล เป็นระยะ ๆ ในเวลา 24 เดือน ไม่พบการปนเปื้อน เชื้อจุลินทรีย์ตำรับ สำหรับการปรับปรุงรสชาติ และกลบรสขมของตำรับโดยใช้ syrup (น้ำตาล su- crose 85%) ในปริมาณความเข้มข้น 40% ของตำรับ ใช้ 70% sorbitol solution ปรับแต่งรสให้ หวาน เย็นในปริมาณ 5% ของตำรับ ใช้ sodium chlo- ride ในปริมาณ 0.02% ของตำรับ และแต่งสี กลิ่นโดยใช้ Ponceau 4R และ strawberry essence ตามลำดับ

3. ตั้งสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ที่ปรับปรุงใหม่

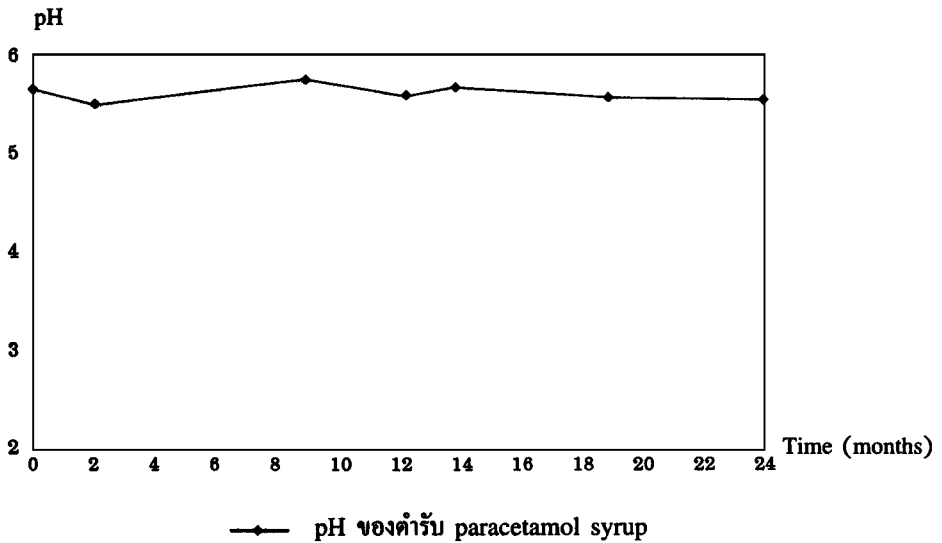
จากผลการหาตัวทำละลายร่วม และผลการ ศึกษาปรับปรุงความคงตัวของกายภาพ เคมี และ รสชาติตามผลข้อ 1, 2 นำมาตั้งตำรับยาน้ำเชื่อม พาราเซตามอลใหม่ ดังนี้

Rx

Paracetamol	2.40	g
PEG 1500	7.50	g
Glycerin	15.00	ml
Syrup	40.00	ml
70% sorbitol solution	5.00	ml
Disodium edetate (EDTA)	0.01	g
Methyl paraben	0.10	g
Propyl paraben	0.02	g
Sodium chloride	0.02	g
Sodium citrate	0.10	g
Citric acid	0.03	g
Ponceau 4R solution 1%	0.30	ml
Strawberry essence	0.60	ml
Purified water to	100.00	ml



รูปที่ 2 % label amount ของพาราเซตามอลเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน



รูปที่ 3 pH ของตำรับ paracetamol syrup เมื่อต้องทิ้งไว้ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน

**วิธีเตรียม**

1. ชั่ง methyl paraben และ propyl paraben คนละลายในน้ำร้อน 20 ml ในเหยือก
2. ชั่ง PEG 1500 เทลงในถังผสมยาที่เตรียมไว้ แล้วเทสารละลาย ข้อ 1 ลงไป พร้อมคนจน PEG 1500 ละลายหมดสมบูรณ์
3. ตวง syrup ใส่ลงไปในถังผสมยาพร้อมคนให้เข้ากัน
4. ตั้งทิ้งไว้ให้เย็น จากนั้นตวง glycerin,

- 70% sorbitol solution ลงไปในถังผสมยา พร้อมคนผสมให้เข้ากัน
5. ชั่ง disodium edetate แล้วละลายในน้ำ จากนั้นเทลงผสมในถังผสมยาคนให้เข้ากัน
6. ชั่งพาราเซตามอล เทลงในถังผสมยา พร้อมใช้เครื่องปั่นยา (homogenizer) ปั่นผสมจนผงยาละลายหมด
7. ชั่ง sodium chloride ละลายน้ำพอประมาณ แล้วเทลงปั่นผสมในถังผสมยา

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ และปริมาณด้วยพาราเซตามอลของตำรับที่ปรับปรุงแล้ว

ระยะเวลา (เดือน)	ลักษณะของสารละลาย	การตกตะกอน	รสชาติ	ค่าความเป็นกรด-เบส	ปริมาณด้วยยา (%)
เริ่มต้น	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.57	97.3
2	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.4	97.5
9	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.7	98.3
12	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.63	100.8
14	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.7	99.2
19	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.6	96.9
24	สีแดงใสหนืดเล็กน้อย	ไม่มีตะกอน	หวาน มีรสขมบ้างเล็กน้อย	5.6	93.9

8. เติมน้ำจนเกือบครบปริมาตร

9. ชั่ง sodium citrate และ citric acid ละลายน้ำพอประมาณแล้วเทลงปั่นผสมในถังผสมยา

10. แต่งสี กลิ่น และปรับปริมาตรจนครบตามต้องการ

จากผลการทดลองผลิตยาเตรียมน้ำเชื่อมพาราเซตามอลตามสูตรที่ปรับปรุงแล้ว พบว่า ผลการทดสอบคุณสมบัติทางด้านกายภาพ และวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ วัดสภาวะความเป็นกรด-เบสของตำรับที่ระยะเวลาต่าง ๆ กันได้ผลการศึกษาดังแสดงในรูปที่ 2, 3 และตารางที่ 3

### วิจารณ์

จากการทดลองพบว่าการพัฒนาหาตัวทำละลายร่วม (co-solvent) เพื่อใช้ละลายพาราเซตามอล โดยปราศจากการใช้ alcohol และ propylene glycol ในตำรับ ผลที่ได้ คือ ใช้ PEG 1500 7.5%, glycerin 15%, syrup 40% และน้ำ 40% สำหรับ PEG 1500 ที่ผู้ศึกษาวิจัยได้เลือกมาเป็นตัวทำละลายร่วมมีข้อดี คือ เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่นำมาศึกษาในครั้งนี้เป็นชนิด solid grade (คือ PEG ที่มี molecular weight  $\geq 1000$ ) และมีข้อดีกว่า PEG 4000 คือ จะช่วยลดกลิ่นคล้าย wax จาก PEG 4000 ลงได้บ้าง สำหรับ PEG ชนิด liquid grade (มี molecular weight  $< 1000$ ) ไม่เหมาะสำหรับนำมาใช้ในตำรับยาน้ำรับประทาน เพราะจะมีรสขาคิม (taste bitter and slightly burning)<sup>(8)</sup> สำหรับปริมาณความเข้มข้นของ PEG 1500 ที่เลือกใช้ในการทดลองหาตัวทำละลายร่วม ในปริมาณ 5-10% w/v ของตำรับนั้น อ้างอิงจาก การศึกษาของ Sompol Prakongpan และ Tsuneji Nagai<sup>(16)</sup> และจากการศึกษาของ จักรพันธ์ ศิริขันธ์คุณลักษณ์ และคณะ<sup>(15)</sup> สำหรับปริมาณ glycerin ที่ใช้เป็นตัวทำละลาย ร่วมในตำรับยาน้ำรับประทาน นิยมใช้ในปริมาณ 5-15% v/v ของตำรับ ซึ่งถ้าใช้เกิน 15% อาจจะมีรสเผ็ดร้อน กัดคอ<sup>(2)</sup> และ syrup ที่ใช้ในตำรับโดยทั่ว

ไปช่วยคงความเข้มข้นที่ ใช้ประมาณ 10-60%<sup>(2)</sup> ในการศึกษาครั้งนี้ใช้เพียง 40% v/v ของตำรับ ซึ่งนอกจากจะเป็นตัวแต่งรสหวานกลบรสขม ยังช่วยเป็นตัวทำละลายร่วมในตำรับอีกด้วย สำหรับน้ำในตำรับยังต้องคงมีอยู่ซึ่งอย่างน้อยต้อง 20% เพื่อช่วยในการละลายด้วยพาราเซตามอล<sup>(15)</sup> แต่อย่างไรก็ตามการพัฒนา co-solvent สูตร F ดังที่ผู้ศึกษาวิจัยได้คัดเลือกนั้นสามารถที่จะพัฒนาปรับลด เพิ่ม ส่วนประกอบใน co-solvent ได้อีก ซึ่งจาก การทดลองจะเห็นว่ากลุ่ม co-solvent ที่สามารถ ละลายพาราเซตามอลได้สมบูรณ์คือ A, B, C, D, E และ F แต่จะมีอัตราเร็วในการละลายได้แตกต่างกัน ซึ่งพบว่า co-solvent สูตร C ละลาย ได้เร็วกว่า สูตร B, A, F, E และ D ตามลำดับ ซึ่งแต่ละสูตรใช้ปริมาณ glycerin และ PEG 1500 แตกต่างมากน้อยต่างกันไป จากการทดลองกลุ่มที่ใช้ PEG 1500 10% ละลายได้เร็วกว่า 7.5% (แต่ผู้ศึกษาได้เลือกใช้ PEG 1500 เพียง 7.5% ทั้งนี้วัตถุประสงค์ที่ใช้ปริมาณ PEG ให้น้อย เพื่อลดปัญหากลิ่นคล้าย wax ที่พบในตำรับได้) และพบเช่นเดียวกันว่า co-solvent กลุ่มเดียวกัน (ทั้งที่ใช้ PEG 1500 10% และ 7.5%) จะพบว่าเมื่อใช้ glycerin 15% จะ สามารถละลายพาราเซตามอลได้ในเวลาที่เร็วกว่า 10% และ 5% ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามไม่ว่าจะใช้ glycerin 15%, 10% หรือ 5% ก็สามารถให้การละลายพาราเซตามอลได้หมดสมบูรณ์เช่นเดียวกัน แต่ถ้ามีการศึกษาพัฒนาต่อไปอาจจะปรับลดปริมาณการใช้ glycerin ลงเป็น 10% หรือ 5% พร้อมกับช่วยเพิ่มอัตราเร็วการละลายพาราเซตามอลได้โดยการใช้อุปกรณ์ช่วยการคน เขย่า หรือใช้เครื่องปั่น (homogenizer)<sup>(5)</sup> ซึ่งทั้งนี้ต้องศึกษาพัฒนาตำรับต่อไป ควบคู่ไปกับการตรวจวิเคราะห์ดูความคงตัวทางกายภาพ และทางเคมีด้วย

สำหรับสารถนอม (กันบูด) ผู้ศึกษาวิจัยได้เลือกใช้กลุ่ม paraben เนื่องจากตำรับยาน้ำเชื่อมส่วนใหญ่จะเกิดการปนเปื้อนจากเชื้อรา จากข้อมูลทางวิชาการสารกันบูดมีให้เลือกใช้หลายกลุ่ม เช่น กลุ่ม



alcohol, กลุ่ม phenol, กลุ่ม mercurials, กลุ่ม formaldehyde, กลุ่ม acid (benzoic acid), และ กลุ่ม paraben แต่ที่นิยมใช้ในตำรับยารับประทานจะเป็นกลุ่ม alcohol, benzoic acid, กลุ่ม paraben แต่เนื่องจากตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลจะไม่ให้มีการใช้ alcohol ในตำรับ เพราะฉะนั้นจึงไม่เลือกใช้สารอนอมกลุ่ม alcohol สำหรับ benzoic acid นั้นจะสูญเสียฤทธิ์ในการเป็นสารกันบูดที่ pH 6<sup>(11)</sup> ซึ่งตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลที่ปรับปรุงมี pH 5-6 เพราะฉะนั้นจึงไม่เลือกใช้ benzoic acid เป็นสารอนอม แต่สำหรับกลุ่ม paraben แล้วเป็นสารอนอมที่มีความปลอดภัยในตำรับยารับประทาน ไม่มี alcohol มีฤทธิ์ทำลายเชื้อราดีกว่าแบคทีเรีย และให้ความคงตัวดีในภาวะ pH 3-8 จึงพิจารณาเลือกใช้กลุ่ม paraben (methyl paraben และ propyl paraben) เป็นสารอนอมในตำรับ แต่อย่างไรก็ตามปัญหาที่พบคือ propyl paraben มักจะถูก PEG คูดจับไว้ทำให้ต้องเพิ่มปริมาณ propyl paraben เป็น 2 เท่า (ขนาดความเข้มข้น methyl paraben : propyl paraben ทั่วไปเท่ากับ 0.1%:0.01%)<sup>(11)</sup> เพื่อให้มีปริมาณสารอนอมอิสระที่สามารถป้องกันการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ได้

สำหรับสีเลือกใช้ Ponceau 4R เนื่องจากพบว่า สี brilliant blue (FD & C Blue NO 1) ของสูตรเดิมนั้นจะเกิดปฏิกิริยา incompatibility กับ PEG 1500 (solid grade) ในตำรับ<sup>(6)</sup> แต่สำหรับสี Ponceau 4R ไม่พบการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าว

สำหรับการปรับปรุงรสชาติความน่ารับประทานของตำรับ อาจพิจารณาเพิ่มปริมาณ 70% sorbitol solution อีกในตำรับหลังจากการปรับลดปริมาณการใช้ glycerin ลง ซึ่ง 70% sorbitol solution จะเป็นตัวทำให้ความรู้สึกเรื่องรส กลิ่นของตำรับดีขึ้นบ้าง<sup>(11)</sup> และ liquid glucose ก็เป็นตัวหนึ่งที่น่าจะถูกนำมาใช้ในตำรับ ทั้งนี้จะช่วยเพิ่มความหนืด และรสหวาน ซึ่งจะเพิ่มความน่ารับประทานของตำรับมากขึ้น<sup>(6)</sup>

นอกจากนี้ การแต่งกลิ่น รส อาจจะมีการปรับเปลี่ยนโดยใช้กลิ่นรสชาติหลากหลายชนิดใช้ร่วมกันซึ่งจะทำให้ผลกลิ่น รสที่ดีกว่าเดิม<sup>(11)</sup>

## สรุป

จากการพัฒนาสูตรตำรับ ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล โดยใช้ PEG 1500, glycerin, syrup และ น้ำ เป็นตัวทำละลายร่วม (co-solvent) ทดแทนการใช้ alcohol และ propylene glycol ในสูตรตำรับเดิม จึงทำให้ได้ตำรับ ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ที่มีความเหมาะสม และปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วยเด็กมากขึ้น นอกจากนี้ยังพัฒนาตำรับให้มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพ และเคมี โดยใช้ disodium edetate เป็น chelating agent, methyl paraben, propyl paraben เป็น สารกันบูด (preservative) และปรับสภาวะกรด-เบสของตำรับให้มีความคงตัวดีที่ pH 5-8 ด้วย citrate buffer, ปรับปรุงรสชาติและกลบรสขมของตำรับโดยใช้ 70% sorbitol solution, syrup, sodium chloride แต่งสี กลิ่นของตำรับด้วยสีแดง Ponceau 4R และ strawberry essence ตามลำดับ จากนั้นดำเนินการตั้งสูตรตำรับและทดลองผลิต แล้วส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววะ พบว่ายาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล สูตรที่พัฒนาใหม่มีความคงตัวดีทั้งทางกายภาพและเคมี มีปริมาณตัวยาพาราเซตามอล และ ค่า pH ของตำรับได้ตามมาตรฐานเภสัชตำรับ (USP XXII , BP 1988) และไม่พบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ในตำรับยาเตรียม ในปัจจุบันหน่วยผลิตยาทั่วไป กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ได้ผลิตยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรดังกล่าวนี้ สนับสนุนแก่หน่วยบริการสาธารณสุข ศูนย์แพทย์ชุมชน ในเขตเมือง และจำหน่ายแก่ผู้ป่วยที่มารับบริการในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา นอกจากนี้ยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลสูตรนี้ได้ถูกพิจารณาบรรจุอยู่ใน บัญชีหลักแห่งชาติ ตั้งแต่ พ.ศ. 2542 เป็นต้นมา

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ สมพล ประคองพันธ์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุพร จารุมณี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ภญ. ปันรสี ขอนพุดชา ภญ. ฉัญฉุญา พงศ์ผาสุข เจ้าหน้าที่งานผลิตยาทั่วไป ที่มีส่วนในการพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอล ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และทำให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

1. สมพล ประคองพันธ์. การละลายของยาบางชนิด. ใน: สมพล ประคองพันธ์, บรรณาธิการ. การพัฒนาตำรับยาน้ำ. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2529. หน้า 58-9.
2. ไกรสิทธิ์ อัมพรายน. แนวทางพิจารณาและพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำและยาปราศจากเชื้อ. ใน: กาญฉนิ ถนอมเกียรติ, สุวรรณ เหลืองชลธาร, ไกรสิทธิ์ อัมพรายน, บรรณาธิการ. การประกันคุณภาพยาที่ผลิตในโรงพยาบาล. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2531. หน้า 6-31, 45-71.
3. วรากรณ์ จรรยาประเสริฐ. ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาน้ำ. ใน: วรากรณ์ จรรยาประเสริฐ, บรรณาธิการ. เทคโนโลยีการผลิตยาน้ำ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2539. หน้า 108-16.
4. Reynolds James EF, editor. Martindale; the Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1982. p. 268.
5. สมพล ประคองพันธ์. การละลายของยาเพื่อการผลิตยาน้ำใส. ใน: วรากรณ์ จรรยาประเสริฐ, บรรณาธิการ. เทคโนโลยีการผลิตยาน้ำ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2539. หน้า 31-88.
6. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 1988. London: Her Majesty's Stationery Office; 1988. p. 743.
7. พิมพ์พรหม พิทยานุกุล. หลักการทำให้ยาละลาย. ใน: สมพล ประคองพันธ์, บรรณาธิการ. การพัฒนาตำรับยาน้ำ. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2529. หน้า 48.
8. American Pharmaceutical Association. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994. p. 355-60.
9. สุธี เวคะวากยานนท์. เทคนิคการตั้งตำรับยาเตรียม. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ยูไนเต็ดโปรดักชั่น; 2524. หน้า 12-3.
10. นันทนา พดุมภ์คุ้มวงษ์. สารกันบูด. ใน: สมพล ประคองพันธ์, บรรณาธิการ. การพัฒนาตำรับยาน้ำ. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2529. หน้า 230-44.
11. วรากรณ์ จรรยาประเสริฐ. สารปรุงแต่ง. ใน: วรากรณ์ จรรยาประเสริฐ, บรรณาธิการ. เทคโนโลยีการผลิตยาน้ำ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2539. หน้า 158-88.
12. มัชฌานา ภาณุมากรณ์. สารปรุงแต่ง. ใน: สมพล ประคองพันธ์, บรรณาธิการ. การพัฒนาตำรับยาน้ำ. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2529. หน้า 163.
13. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชีหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542. กรุงเทพฯ: ศาสนา; 2542. หน้า 74.
14. United States Pharmacopoeial Convention. United States Pharmacopoeia, XXII. Easton, MD: Mack Printing Company; 1990. p. 13-4.
15. จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์, สุพร จารุมณี, นุชบัน ศิริธัญญาลักษณ์. เอกสารวิจัย เรื่อง การผลิตตำรับยาน้ำเชื่อมพาราเซตามอลที่เตรียมขึ้นในโรงพยาบาล. การประชุมวิชาการประจำปี 2542 เกษสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ณ โรงแรมเซ็นจูรี่พาร์ค กรุงเทพฯ; 24 มีนาคม 2542. หน้า 1-10.
16. Prakongpan S, Nagai T. Solubility of acetaminophen in co-solvents. Chem Pharm Bull 1984;32:340-3.