

สุวรรณา เตโชวานิชย์: ความคงด้วทางเคมีของคีโดโคนาโซลในสารละลายน้ำ (CHEMICAL STABILITY OF KETOCONAZOLE IN AQUEOUS SOLUTION). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ Ph.D., อำพล ไมตรีเวช Ph.D., โอภา วัชรคุปต์ Ph.D. 178 หน้า. ISBN 974-662-472-5

ผลกระทบของความเป็นกรด-ด่าง ความเข้มข้นทั้งหมดของบัฟเฟอร์ ความแรงของประจุ และอุณหภูมิต่อการเสื่อมสลายของคีโดโคนาโซลในสารละลายน้ำได้ทำการศึกษาในสารละลาย ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส ยกเว้นสำหรับการศึกษาแบบอาร์เรเนียสซึ่งทำการ ทดลองที่อุณหภูมิต่าง ๆ กัน การวิเคราะห์ความคงด้วทางเคมีของคีโดโคนาโซลในสารละลายน้ำทำ โดยใช้วิธีรงคเลขของเหลวความดันสูง (HPLC) ผลการทดลองพบว่า เมื่อความเป็นกรด-ด่างและ อุณหภูมิคงที่อัตราการเสื่อมสลายของสารจะเป็นปฏิกิริยาจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง กราฟ pH-rate profile ซึ่งให้เห็นว่าการเสื่อมสลายของคีโดโคนาโซลที่ความเป็นกรด-ด่างระหว่าง 2.97 และ 5.21 ในสารละลาย ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เข้มข้น 0.1 โมลล้า ความแรงประจุ 0.35 โมล ที่ 65 องศาเซลเซียสเกี่ยวข้องกับสาม ปฏิกิริยา คือปฏิกิริยาการเร่งการเสื่อมสลายเฉพาะของกรดต่อคีโดโคนาโซลที่มี 2 ประจุ (AH_2^{2+}) ปฏิกิริยาการเร่งการเสื่อมสลายเฉพาะของกรดและปฏิกิริยาการเร่งการเสื่อมสลายโดยน้ำต่อ คีโดโคนาโซลที่มี 1 ประจุ (AH^+) อัตราค่าคงที่ของปฏิกิริยาทั้งสามมีค่าเป็น 40.76 ต่อโมลต่อวัน (k_{H^+} สำหรับ AH_2^{2+}) 51.53 ต่อโมลต่อวัน (k'_{H^+} สำหรับ AH^+) และ 3.44×10^{-2} ต่อวัน (k'_S สำหรับ AH^+) ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เร่งการเสื่อมสลายแบบทั่วไปของคีโดโคนาโซลที่ความเป็นกรด-ด่างระหว่าง 3.0 และ 5.0 โดยโมโนไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออนเร่งปฏิกิริยาได้มากกว่าไดไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออน 54 เท่า ความแรงของประจุมิผลต่ออัตราการเสื่อมสลายที่ความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 5.0 โดยที่อัตรา การเสื่อมสลายจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความแรงประจุ ดังนั้นปฏิกิริยาของประจุที่เหมือนกันระหว่าง คีโดโคนาโซล 1 ประจุ และไฮโดรเจนไอออนอาจเกี่ยวข้องในกระบวนการการเสื่อมสลายของสาร จากการศึกษาแบบอาร์เรเนียสพบว่า ค่าพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการเสื่อมสลายของสารมีค่าเป็น 22.09, 21.58 และ 21.34 กิโลแคลอรีต่อโมล ที่ความเป็นกรด-ด่าง 3.0, 4.0 และ 5.0 ตามลำดับ จากข้อมูลที่ได้สามารถนำมาทำนายอัตราค่าคงที่ของการเสื่อมสลายของสารที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ได้เป็น 1.15×10^{-3} , 9.21×10^{-4} และ 9.16×10^{-4} ต่อวัน ที่ความเป็นกรด-ด่าง 3.0, 4.0 และ 5.0 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่าการทำนายอายุของยาบหนึ่งี่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสมิค่าเป็น 91.3, 113.9 และ 114.6 วัน ที่ความเป็นกรด-ด่าง 3.0, 4.0 และ 5.0 ตามลำดับ

3736760 PYPY/M : MAJOR : PHARMACY ; M.Sc. (Pharmacy)

KEY WORDS : CHEMICAL STABILITY / STABILITY / DEGRADATION
KINETICS / KETOCONAZOLE

SUWANNA TECHOWANICH : CHEMICAL STABILITY OF KETOCONAZOLE
IN AQUEOUS SOLUTION. THESIS ADVISORS : VARAPORN JUNYAPRASERT,
Ph.D., AMPOL MITREVEJ, Ph.D., OPA VAJRAGUPTA, Ph.D. 178 P. ISBN 974-
662-472-5

The effects of pH, total buffer concentration, ionic strength and temperature on the degradation of ketoconazole in aqueous solution were studied in phosphate buffer solution at 65°C except for the Arrhenius study which was conducted at various temperatures. Chemical stability of ketoconazole in aqueous solution was determined using high performance liquid chromatography (HPLC) method. The results showed that, at constant pH and temperature, the degradation rate followed first-order kinetic. The pH-rate profile indicated that the ketoconazole degradation at pH between 2.97 and 5.21 in 0.1 M phosphate buffer solution with ionic strength of 0.35 M at 65°C involved three postulated reactions; specific acid-catalysis of fully protonated ketoconazole (AH_2^{2+}), specific acid-catalysis of monoprotated ketoconazole (AH^+) and water-catalysis of AH^+ . The rate constants of the three reactions were 40.76 $M^{-1} day^{-1}$ (k_{H^+} for AH_2^{2+}), 51.53 $M^{-1} day^{-1}$ (k'_{H^+} for AH^+) and $3.44 \times 10^{-2} day^{-1}$ (k'_S for AH^+). Phosphate buffer enhanced general acid-catalysis on the ketoconazole degradation at pH between 3.0 and 5.0, for which the HPO_4^{2-} had 54 times more catalytic effect than the $H_2PO_4^-$. At pH 5.0, the degradation rate was accelerated with increasing ionic strength, therefore the reaction of like-charge species between monoprotated ketoconazole and hydrogen ion would be involved in the ketoconazole degradation. From the Arrhenius study, it was found that the activation energies of ketoconazole degradation at pH 3.0, 4.0 and 5.0 were 22.09, 21.58 and 21.34 kcal/mole, respectively. The predicted degradation rates at 30°C were 1.15×10^{-3} , 9.21×10^{-4} and $9.16 \times 10^{-4} day^{-1}$ at pH 3.0, 4.0 and 5.0, respectively, which revealed that the predicted shelf-lives at 30°C were 91.3, 113.9 and 114.6 days at pH 3.0, 4.0 and 5.0, respectively.