



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การตัดแปรงข้าวเหนียวด้วยต่าง เพื่อใช้ชะลอการปลดปล่อยยาในยาเม็ดแบบมาทริกซ์

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ผดุงขวัญ จิตโรภาส และคณะ

ธันวาคม 2553

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การตัดแปรงข้าวเหนียวด้วยต่าง เพื่อใช้ชะลอการปลดปล่อยยาในยาเม็ดแบบมาทริกซ์

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ผดุงขวัญ จิตโรภาส | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 2. รองศาสตราจารย์นุวัตร วิศวรุ่งโรจน์ | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา |

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG-5080221

ชื่อโครงการ : การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวด้วยด่าง เพื่อใช้ชะลอการปลดปล่อยยาในยาเม็ดแบบมาทริกซ์

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ผดุงขวัญ จิตโรภาส (ผู้รับทุน)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รองศาสตราจารย์นวัตร วิศว์รุ่งโรจน์ (นักวิจัยที่ปรึกษา)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

อีเมล : padchi@kku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี

บทคัดย่อ :

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวด้วยด่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ (MGS) ศึกษาผลของ MGS ต่อคุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมโดยวิธีการตกโดยตรง รวมทั้งเปรียบเทียบคุณสมบัติของเม็ดยาที่ใช้ MGS และเม็ดยาที่ใช้สารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด โดยหาความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์และความเข้มข้นของกรดไฮโดรคลอริกที่เหมาะสม ศึกษาผลของตัวทำละลายและความแรงอิออนต่อความหนืดของ MGS รวมทั้งศึกษาผลของแรงที่ใช้ในการตกอัด อัตราส่วนของตัวยาสำคัญและ MGS ชนิดของสารเพิ่มปริมาณต่อคุณสมบัติของเม็ดยา และใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เอฟ 4 เอ็ม (HPMC F4M) เป็นพอลิเมอร์ต้นแบบ ผลการทดลองพบว่าสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียม MGS คือ โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 2.1 โมลาร์ และกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ ซึ่ง MGS ที่เตรียมได้ไม่พบลักษณะเม็ดยาแตก และพบการเกิดเจลในเซชัน มีโครงสร้างผลึกแบบอสัณฐาน มีการพองตัวดีและมีความหนืดสูง นอกจากนี้ค่าการพองตัวและความหนืดของ MGS ขึ้นอยู่กับค่าความแรงอิออนและชนิดของตัวทำละลายอีกด้วย การเพิ่มแรงที่ใช้ในการตกอัดทำให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้น ความกรอบของเม็ดยาลดลง แต่การปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน การเพิ่มอัตราส่วนของตัวยาสำคัญและ MGS ทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลง ความกรอบของเม็ดยาและการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น สำหรับคุณสมบัติของเม็ดยาที่มีสารเพิ่มปริมาณขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ เม็ดยาที่ใช้ MGS มีความแข็งและการปลดปล่อยยาน้อยกว่าเม็ดยาที่ใช้ HPMC F4M จึงสรุปได้ว่า MGS จัดเป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่สามารถชะลอการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาที่เตรียมโดยวิธีการตกโดยตรง อย่างไรก็ตามควรศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้ตัวยาสำคัญซึ่งมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันและศึกษาความคงตัวของเม็ดยาต่อไป

คำหลัก : แป้งข้าวเหนียว, แป้งดัดแปรด้วยด่าง, สารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ, ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน

Abstract

Project Code : MRG-5080221

Project Title : Modification of glutinous rice starch with alkaline treated for sustaining drug release in matrix tablet

Investigator : Assist. Prof. Padungkwan Chitropas (Researcher)

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

Assoc. Prof. Nuwat Visavarungroj (Mentor)

School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

E-mail Address : padchi@kku.ac.th

Project Period : 2 years

Abstract :

The objectives of this study were to determine the optimum condition to modify glutinous rice starch with alkaline treated in hydro-alcoholic solution (MGS) and to study the effect of MGS on properties of sustained release tablet prepared by direct compression method. The properties of the tablets were also compared with properties of tablet using commercial hydrophilic matrix agent. The suitable concentration of sodium hydroxide and concentration of hydrochloric acid were determined. The effects of type of medium and ionic strength on viscosity were studied. The effects of compression force, ratio of drug and MGS and type of filler on tablet properties were also evaluated. Hydroxypropyl methylcellulose F4M (HPMC F4M) was used as the benchmark polymer. The results showed that the suitable condition for preparing MGS was 2.1 M sodium hydroxide and 1.0 M hydrochloric acid. The starch grain and gelatinization endothermic of MGS were not shown. The MGS was amorphous form, high swelling capacity and high viscosity. In additional, swelling capacity and viscosity of MGS were depended on type of medium and ionic strength. Increasing the compression force, the hardness of tablet was increased whereas the friability was decreased. The compression force had no effect on drug release profiles. Increasing the ratio of drug and MGS, the hardness of tablet was decreased whereas friability and drug release were increased. The tablet properties were depended on properties of filler. The hardness and drug release of tablet contained MGS was lower than the tablet contained HPMC F4M. It can be concluded that MGS which acts as hydrophilic matrix can be sustained drug release from the tablet prepared by direct compression method. However, controlled release pattern of different type of active ingredient and stability of the tablet should be determined in the future.

Keywords : glutinous rice starch, alkali-treated starch, hydrophilic matrix, sustained release tablet

บทสรุปผู้บริหาร

ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานเตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง จัดเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็ง ซึ่งมีข้อดีคือ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา มีความสะดวกในการใช้ สามารถเตรียมได้ง่ายโดยใช้พอลิเมอร์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา เช่น สารก่อก้อนพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ พอลิเมอร์ธรรมชาติบางชนิดสามารถนำมาใช้เป็นสารก่อก้อนพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำได้ ซึ่งแบ่งข้าวเหนียวจัดเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่ไม่พองตัวและไม่มีคอลลอยด์ในน้ำ ที่อุณหภูมิห้องจึงเป็นข้อจำกัดของการใช้แบ่งข้าวเหนียว ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการดัดแปรแบ่งข้าวเหนียวด้วยต่างเพื่อใช้เป็นสารก่อก้อนพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำในยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง ผลการศึกษาพบว่าสภาวะที่เหมาะสมในการดัดแปรแบ่งข้าวเหนียวคือการใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 2.1 โมลาร์ และกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ ซึ่งทำให้สายเกลียวคู่ของแบ่งแตกออกและได้เป็นสารเกลียวเดี่ยวของแบ่ง โครงสร้างผลึกมีรูปแบบอสัณฐาน ไม่พบคุณสมบัติการเกิดเจลในเซชัน เมื่อนำไปกระจายในน้ำพบว่าแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรมีการพองตัวสูง สามารถละลายน้ำได้ในอุณหภูมิห้องได้เป็นของเหลวที่มีความหนืดสูง สำหรับการศึกษาค่าของ ionic strength โดยใช้สารละลาย sodium chloride ความเข้มข้น 0.9 และ 3 %w/w พบว่าสารละลายที่มี ionic strength ทำให้การพองตัวและความหนืดของแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรลดลง แต่ไม่มีผลต่อค่าความเป็นกรดด่าง และการศึกษาผลของ dissolution medium โดยใช้ น้ำ acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 พบว่าแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรในสารละลาย acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 มีค่าการพองตัวและความหนืดน้อยกว่าในสารละลายน้ำ ซึ่งเป็นผลจากค่าความเป็นกรดด่างและค่า ionic strength ที่แตกต่างกัน ซึ่งสัมพันธ์กับคุณสมบัติของสายพอลิเมอร์ แบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้สามารถนำมาตอกอัดเม็ดได้โดยวิธีการตอกโดยตรงและสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ซึ่งเป็นยาต้นแบบ สำหรับคุณสมบัติของเม็ดยาที่ได้มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ แรงที่ใช้ในการตอกอัด อัตราส่วนของตัวยาสำคัญและแบ่งข้าวเหนียวดัดแปร ชนิดและปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ ซึ่งพบว่าการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดทำให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้น ความกรอบของเม็ดยาลดลง แต่การปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน การเพิ่มอัตราส่วนของตัวยาสำคัญและแบ่งข้าวเหนียวดัดแปร ทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลง ความกรอบของเม็ดยาและการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น สำหรับคุณสมบัติของเม็ดยาที่มีสารเพิ่มปริมาณขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ นอกจากนี้เม็ดยาที่ใช้แบ่งข้าวเหนียวดัดแปร มีความแข็งและการปลดปล่อยยาน้อยกว่าเม็ดยาที่ใช้ HPMC F4M แต่อย่างไรก็ตามควรศึกษาโดยใช้ตัวยาสำคัญชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน และควรศึกษาผลของความคงตัวของยาเม็ดที่เตรียมได้ต่อไป

EXECUTIVE SUMMARY

Sustained release tablet which prepared by direct compression method is classified as solid dosage form. The advantages of the tablet are increasing therapeutic efficacy, easy to administration and easy to prepare. Hydrophilic matrix agent is used as polymer which controlled drug release. Some natural polymer could be used as hydrophilic matrix agent. Glutinous rice starch is natural polymer which is not swelling in water at room temperature. The viscosity of glutinous rice starch in water at room temperature was not determined. Thus, alkaline treated glutinous rice starch (MGS), which used as hydrophilic matrix agent in sustained release tablet prepared by direct compression method, was studied. The results showed that the suitable condition for preparing MGS was 2.1 M sodium hydroxide and 1.0 M hydrochloric acid. The double helical chain of starch was breakdown. The single helical chain was obtained. The MGS was amorphous form. The gelatinization endothermic of MGS was not shown. The MGS dispersed in water at room temperature gave high swelling capacity and high viscosity. The swelling capacity and viscosity of MGS in 0.9 and 3 %w/w of sodium chloride solution were lower than the MGS in water. The ionic solution was not effect on pH. In this study, the dissolution mediums were acid pH 1.2 and buffer pH 6.8. The swelling capacity and viscosity of MGS in various types of dissolution medium were lower than the MGS in water. These properties of MGS were related to the polymer properties. The MGS could be compressed by direct compression method. The propranolol HCL was used as model drug. The MGS could be used as sustaining drug release agent. The properties of tablet depended on many factors such as compression force, ratio of drug and MGS and amount and type of filler. Increasing compression force, the hardness of tablet was increased whereas the friability was decreased. The compression force had no effect on drug release profiles. Increasing the ratio of drug and MGS, the hardness of tablet was decreased whereas friability and drug release were increased. The tablet properties were depended on properties of filler. The hardness and drug release of tablet contained MGS was lower than the tablet contained HPMC F4M. It can be concluded that MGS which acts as hydrophilic matrix can be sustained drug release from the tablet prepared by direct compression method. However, controlled release pattern of different type of active ingredient and stability of the tablet should be determined in the future.

บทนำ

ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานจัดเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็ง ซึ่งมีข้อดีคือ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ช่วยลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ช่วยเพิ่มความร่วมมือและความสะดวกในการใช้ยาให้กับผู้ป่วย (Lee and Robinson, 2000) หลักการการควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยระบบมาทริกซ์เป็นรูปแบบหนึ่งของการควบคุมการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นาน สามารถเตรียมโดยการนำตัวยาไปกระจายในพอลิเมอร์ จากนั้นนำไปตอกอัดเม็ดด้วยวิธีการที่เหมาะสม สำหรับการตอกอัดเม็ดด้วยวิธีการตอกโดยตรงนั้น เป็นวิธีที่เตรียมได้ง่าย ใช้เวลาในการเตรียมสั้น โดยกลไกการปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับพอลิเมอร์ที่ใช้ ซึ่งแบ่งได้เป็นพอลิเมอร์ชนิดละลายน้ำ เช่น hydroxypropyl methylcellulose, sodium alginate เป็นต้น และพอลิเมอร์ชนิดไม่ละลายน้ำ เช่น ethylcellulose, polyacrylate copolymer เป็นต้น (Lee and Robinson, 2000) ซึ่งส่วนใหญ่พอลิเมอร์เหล่านี้ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ และมีราคาค่อนข้างแพง แต่ปัจจุบันมีการพัฒนาพอลิเมอร์จากธรรมชาติ เพื่อนำมาใช้ประโยชน์สำหรับควบคุมการปลดปล่อยตัวยาจากเภสัชภัณฑ์

แป้งข้าวเหนียว (glutinous rice starch) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากข้าวเหนียวซึ่งปลูกมากทางภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ส่วนใหญ่มีการนำแป้งข้าวเหนียวมาใช้ประโยชน์เพื่อการบริโภคในครัวเรือนและใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร แป้งข้าวเหนียวประกอบด้วยอะมิโลเพคตินร้อยละ 99.7 และอะมิโลสร้อยละ 0.3 (Kadan, et.al., 1997) อัตราส่วนของอะมิโลสและอะมิโลเพคตินของแป้งข้าวเหนียวมีความแตกต่างจากแป้งชนิดอื่นๆ ทำให้แป้งข้าวเหนียวมีคุณสมบัติแตกต่างจากแป้งชนิดอื่นๆ สำหรับการนำแป้งข้าวเหนียวเพื่อมาใช้ประโยชน์เป็นสารช่วยในตำรับยาเม็ดนั้น มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ ความสามารถในการพองตัวต่ำ ความหนืดต่ำ ไม่สามารถละลายได้ในน้ำอุณหภูมิห้อง และมีคุณสมบัติในการไหลที่ไม่ดี ดังนั้นจึงมีการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวด้วยวิธีการต่างๆ เพื่อให้ได้แป้งที่มีคุณสมบัติตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ ซึ่งแป้งข้าวเหนียวที่ได้จากวิธีการดัดแปรที่แตกต่างกันทำให้มีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน ได้แก่ การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวเป็น sodium carboxymethyl starch เพื่อใช้เป็นสารยึดเกาะในตำรับยาเม็ด (Pituksutheepong, 1995) การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้กรดไฮโดรคลอริก เพื่อใช้เป็นสารยึดเกาะและสารเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ด (Jinachai, 1999) การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้ความร้อน เพื่อใช้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นานชนิดมาทริกซ์ที่ตอกอัดเม็ดด้วยวิธีการเตรียมแกรนูลเปียก แต่แป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้ความร้อน มีคุณสมบัติในการไหลที่ไม่ดี (Peerapattana, 2010)

แต่อย่างไรก็ตาม หากมีวิธีการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวเพื่อใช้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นานซึ่งมีลักษณะเป็นมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic matrix) ที่สามารถตอกอัดเม็ดได้โดยวิธีการตอกโดยตรง น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ชนิดออกฤทธิ์นานในอนาคตได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงทำการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวโดยการใช้ต่าง ในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ เพื่อให้มีคุณสมบัติตามที่ต้องการ อีกทั้งเป็นการลดการนำเข้าของสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานและเป็นการเพิ่มมูลค่าของแป้งข้าวเหนียวซึ่งเป็นผลผลิตภายในประเทศ

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการตัดแปรแบ่งข้าวเหนียวโดยใช้ต่าง ในสภาวะที่มี แอลกอฮอล์
2. เพื่อศึกษาผลของการใช้แบ่งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมได้ ที่มีต่อคุณลักษณะของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์ นานที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง
3. เพื่อเปรียบเทียบคุณลักษณะของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่มีส่วนผสมของแบ่งข้าวเหนียวตัดแปรที่ เตรียมได้และมีส่วนผสมของสารก่อมาทริกซ์ชนิดขบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แป้ง (starch) จัดเป็นสารที่ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมต่างๆ มากมาย รวมทั้งอุตสาหกรรมยา เนื่องจากแป้งเป็นสารเฉื่อย (inert substance) ที่ได้จากธรรมชาติ สามารถควบคุมคุณภาพได้ และราคาถูก (Rutenberg, 1980) สำหรับการนำแป้งมาใช้ประโยชน์ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งนั้น โดยนำมาใช้เป็นสารช่วยในตำรับเพื่อวัตถุประสงค์ต่างๆ ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว สารช่วยไหล ขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของแป้งที่เลือกใช้

ถึงแม้ว่าแป้งดิบ (native starch) สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ดได้ แต่มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ความสามารถในการยึดเกาะต่ำ ความสามารถในการไหลต่ำ ไม่ละลายน้ำ ดังนั้นจึงมีการดัดแปรแป้งด้วยวิธีการต่างๆ เพื่อเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติบางประการของแป้งดิบให้ได้คุณสมบัติของแป้งตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ เช่น คุณลักษณะด้านเจลาติไนเซชัน ความหนืด การเกิดเจล คุณลักษณะด้านการชอบน้ำ ความสามารถในการเก็บน้ำ เป็นต้น วิธีการดัดแปรแป้งมีได้หลายวิธี ได้แก่ การดัดแปรทางกายภาพ การดัดแปรทางเคมี และการดัดแปรโดยการใช้อนุสรณ์ (BeMiller, 1997) เช่น การดัดแปรแป้งข้าวด้วยวิธีการพ่นแห้งเพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการตอกยาเม็ดด้วยวิธีการตอกโดยตรง ซึ่งเพิ่มความสามารถในการยึดเกาะและความสามารถในการไหล (Mitrevaj, 1990) การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวด้วยวิธีพรีเจลเพื่อช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาของยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก (Peerapattana, 2010) การดัดแปรแป้งมันสำปะหลังด้วยวิธีการพรีเจลเพื่อช่วยในการแตกตัวของเม็ดยา การดัดแปรโดยวิธี crosslinked และวิธี crosslinked ร่วมกับวิธีพรีเจล เพื่อใช้เป็นสารยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว และสารชะลอการปลดปล่อยยา (Visavarungroj, Herman and Remon, 1990 (a), (b); Visavarungroj and Remon, 1990; Visavarungroj and Remon, 1991) การดัดแปรแป้งมันสำปะหลังเพื่อใช้เป็น superdisintegrant (Teruya, 1995) การดัดแปรแป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว แป้งข้าวโพด แป้งมันสำปะหลัง แป้งมันฝรั่ง โดยเตรียมเป็น sodium carboxymethyl starch เพื่อใช้เป็นสารยึดเกาะในตำรับยาเม็ด (Pituksutheepong, 1995) การดัดแปรแป้งข้าวโพด แป้งข้าวเหนียว แป้งมันสำปะหลัง ชนิดพรีเจลด้วยวิธีการใช้กรดไฮโดรคลอริก เพื่อใช้เป็นสารยึดเกาะและสารเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ด (Jinachai, 1999)

แป้งข้าวเหนียว (glutinous rice starch หรือ sticky rice starch) เป็นผลผลิตจากข้าวเหนียว (*Oryza sativa* L.) ซึ่งนิยมปลูกมากทางภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย แป้งข้าวเหนียวเป็นคาร์โบไฮเดรตที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่สำคัญ 2 ชนิด คือ อะมิโลส (amylose) เป็นพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยกลูโคส 200 ถึง 2000 หน่วย จับกันเป็นเส้นตรงด้วยพันธะ α -1, 4-glucosidic linkage ซึ่งแป้งข้าวเหนียวมีอะมิโลสร้อยละ 0.3 และอะมิโลเพคติน (amylopectin) เป็นพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยกลูโคสมากกว่า 10000 หน่วย สายโซ่หลักประกอบด้วยหน่วยย่อยกลูโคสที่จับกันเป็นเส้นตรงด้วยพันธะ α -1, 4-glucosidic linkage และในแต่ละ 20-30 หน่วยย่อยกลูโคสมีกิ่งก้านสาขาที่จับกันด้วยพันธะ α -1, 6-glucosidic linkage ซึ่งแป้งข้าวเหนียวมีอะมิโลเพคตินร้อยละ 99.7 (Kadan, 1997) สำหรับคุณสมบัติอื่นๆ ของแป้งข้าวเหนียวมีดังนี้ ขนาดเฉลี่ยของเม็ดแป้งคือ 5 ไมครอน (อยู่ในช่วง 2-13 ไมครอน) อุณหภูมิที่เจลาติไนเซชัน คือ 68-90 องศาเซลเซียส ปริมาณความชื้นร้อยละ 14 ไขมันร้อยละ 0.2 โปรตีนร้อยละ 0.25 เถ้าร้อยละ 0.07 และ

ฟอสฟอรัสร้อยละ 0.007 นอกจากนี้แป้งข้าวเหนียวดิบยังมีความสามารถในการยึดเกาะต่ำ มีความสามารถในการไหลต่ำ ไม่ละลายน้ำ อีกด้วย ถึงแม้ว่าแป้งข้าวเหนียวดิบมีปริมาณอะมิโลเพคตินมาก แต่อย่างไรก็ตามแป้งข้าวเหนียวดิบไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน

ดังนั้นจึงมีการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้ความร้อน เพื่อใช้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ ซึ่งดอกอัดเป็นเม็ดด้วยวิธีการเตรียมแกรนูลเปียก แต่แป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้ความร้อนนี้ มีคุณสมบัติในการไหลที่ไม่ดี (Peerapattana, 2010) นอกจากนี้แป้งข้าวเหนียวพรีเจลละลายในน้ำได้มากกว่าแป้งข้าวเหนียวดิบ การเพิ่มความเข้มข้นของเกลือโซเดียมคลอไรด์ในสารละลายตัวกลางทำให้ความหนืดของสารกระจายตัวของแป้งข้าวเหนียวพรีเจลเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ความเป็นกรดต่างระหว่างค่า pH 1.2-8.0 มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนืดเพียงเล็กน้อย แต่ค่า pH มากกว่า 9.0 ทำให้ความหนืดเพิ่มขึ้นมาก นอกจากนี้ยังพบว่า การเพิ่มปริมาณแป้งข้าวเหนียวพรีเจลทำให้ความแข็งแรงของเม็ดยาเพิ่มขึ้นและทำให้การปลดปล่อยยาโพรพาราโนลไฮโดรคลอไรด์ลดลง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้แป้งข้าวเหนียวพรีเจลและ hydroxypropyl methylcellulose พบว่าการเพิ่มแรงตอกที่ใช้ในการดอกอัดเม็ดยามีค่าระหว่าง 6.9-27.5 เมกะปาสคาล พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยาและมีรูปแบบการปลดปล่อยยาเป็น anomalous แต่มีข้อเสนอแนะให้ศึกษาเปรียบเทียบกับแป้งข้าวเหนียวพรีเจลที่เตรียมจากวิธีการแบบอื่นด้วย

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการดัดแปรแป้งเพื่อใช้เป็นสารก่อกาตริกซ์ชนิดละลายน้ำ ได้แก่ Herman, et. al., (1989) ได้ศึกษาเกี่ยวกับการเตรียมแป้งดัดแปรด้วยวิธีการใช้ความร้อนเพื่อใช้เป็นสารก่อกาตริกซ์ชนิดละลายน้ำและศึกษาคุณลักษณะของแป้งดัดแปรที่ได้ แป้งดิบที่เลือกใช้มี 3 ชนิด คือ waxy maize starch (100% amylopectin), corn starch (70% amylopectin), high-amylose starch (75% amylose) วิธีการที่ใช้ในการเตรียมแป้งพรีเจลที่เลือกใช้มี 3 วิธี คือ extrusion, drum drying, controlled pregelatinization-spray drying เพื่อให้ได้แป้งดัดแปรที่มีคุณสมบัติในการพองตัวในน้ำเย็น พบว่าถ้าอะมิโลสในแป้งดิบมีปริมาณมากต้องใช้พลังงานเพื่อให้เกิดพรีเจลาติไนเซชันมาก อัตราการปลดปล่อยยาจากไฮโดรเจลมาทริกซ์มีลักษณะเป็น complex mechanism ปัจจัยหลักที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา คือ อัตราการกร่อน (erosion) ของชั้นเจลของเม็ดยามีลักษณะเปียก ซึ่งการกร่อนนี้มีความเกี่ยวข้องกับ gel strength และ cohesiveness สำหรับคุณสมบัติของแป้งพรีเจลที่เกี่ยวข้องกับ swelling capacity, water retention capacity และ amount of soluble นั้น มีความสัมพันธ์กับปริมาณอะมิโลเพคติน โดยแป้งพรีเจลที่มีปริมาณ amylose มาก ทำให้ swelling capacity ต่ำ นอกจากนี้ pH ของของตัวกลางเป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อความหนืดของไฮโดรเจล โดยที่ pH 1.2 ทำให้ความหนืดของไฮโดรเจลต่ำมาก เนื่องมาจากการเกิดไฮโดรไลซิสของ starch polymer ที่ pH มากกว่า 7 ทำให้ความหนืดเพิ่มขึ้น

Herman and Remon (1989) ได้ศึกษาผลของแป้งดัดแปรด้วยวิธีพรีเจลเพื่อใช้เป็นสารก่อกาตริกซ์ชนิดละลายน้ำ สำหรับเตรียมยาเม็ดชนิดควบคุมการปลดปล่อยยา พบว่าแป้งที่มีอะมิโลสต่ำและดัดแปรด้วยวิธีพรีเจลแบบสมบูรณ์ สามารถเกิดชั้นเจลเหนียวในน้ำ โดยแป้งที่มีปริมาณอะมิโลเพคตินมากเท่านั้นที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะใช้เป็นสารช่วยชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นานที่เตรียมโดยวิธีการดอกโดยตรง นอกจากนี้ยังพบว่าแรงตอก การกระจายขนาดของอนุภาค สารละลายตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบการ

ปลดปล่อยยา (simulated gastric fluid, simulated intestinal fluid และน้ำ) ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้แป้งชนิดไม่มีอะมิโลส

ยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ เป็นยาเม็ดที่ประกอบด้วยตัวยากระจายอย่างสม่ำเสมอในสารก่อมาทริกซ์ที่มีทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยยา ส่วนใหญ่สารก่อมาทริกซ์เป็นสารพอลิเมอร์ ซึ่งมีทั้งสารก่อมาทริกซ์ชนิดที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic matrix) เช่น ethylcellulose, polyacrylate copolymer, wax เป็นต้น และสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic matrix) เช่น hydroxypropyl methylcellulose, sodium alginate และ modified starch เป็นต้น สำหรับกลไกการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชนิดไม่ชอบน้ำมีความแตกต่างจากยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ นอกจากนี้ยังมีอีกหลายปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์

ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดชนิดมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ มีหลากหลายปัจจัย ได้แก่

- ชนิดของสารก่อมาทริกซ์ โดยสารก่อมาทริกซ์ที่มีความสามารถในการดูดน้ำได้มาก ทำให้เกิดเจลที่มีความหนืดสูง จึงส่งผลให้การปลดปล่อยยาลดลง (Wan et. al., 1991)
- สัดส่วนของยาต่อสารก่อมาทริกซ์ เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ต้องพิจารณา ควรมีการทดลองเพื่อหาสัดส่วนของยาต่อสารก่อมาทริกซ์ที่เหมาะสม โดยทั่วไปการเพิ่มปริมาณสารก่อมาทริกซ์ทำให้การปลดปล่อยยาลดลง (Veiga et. al., 1997)
- ขีดการละลายของตัวยาสำคัญ มีผลต่อการปลดปล่อยยา โดยส่วนใหญ่ตัวยาที่มีขีดการละลายมาก มักจะมีอัตราการปลดปล่อยยามาก (Lapidus et.al., 1968)
- สารช่วยที่เติมลงในตำรับยาเม็ด เช่น สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยลื่น โดยการใช้สารเพิ่มปริมาณชนิดละลายน้ำทำให้อัตราการปลดปล่อยยามากกว่าการใช้สารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำ (Lapidus et.al., 1968) สำหรับสารช่วยลื่น พบว่าการใช้สารช่วยลื่นชนิดที่ละลายน้ำได้ทำให้อัตราการปลดปล่อยยามากกว่าการใช้สารช่วยลื่นชนิดที่ไม่ละลายน้ำ เนื่องจากสารช่วยลื่นที่ละลายน้ำสามารถเปียกน้ำได้ง่ายกว่าสารช่วยลื่นที่ไม่ละลายน้ำ (Rizk et.al., 1995)
- แรงที่ใช้ในการตอกอัด ถึงแม้ว่าอัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำถูกควบคุมโดยการแพร่ของยาผ่านชั้นของเจลที่พองตัวอยู่รอบๆ เม็ดยา ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับความพรุนของเม็ดยา แต่การเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา ทั้งๆ ที่เม็ดยามีความพรุนลดลง ((Perez-Marcos B., et.al, 1991 และ Velasco MV., et.al,1999)
- สารละลายตัวกลางที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยยารูปร่างของยาเม็ด แบ่งได้เป็น ความเป็นกรดต่างของสารละลายตัวกลางมีผลต่อการละลายของตัวยาสำคัญและมีผลต่อความหนืดของสารก่อมาทริกซ์ซึ่งส่งผลต่ออัตราการปลดปล่อยยาด้วย และผลของความแรงไอออน (ionic strength) โดยการเพิ่มความแรงไอออนมีผลทำให้ความหนืดของเจลลดลงส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น (Qiu et.al., 1997)
- วิธีการเตรียมแกรนูล เพื่อนำไปเตรียมยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา โดยพบว่าการผสมแกรนูลด้วยเครื่องผสมที่ใช้แรงต่ำ (low shear mixer) ทำให้อัตราการปลดปล่อยยาเร็วกว่าการผสมแกรนูลด้วยเครื่องผสมที่ใช้แรงสูง (high shear mixer) (Qiu et.al., 1997)

สำหรับตัวอย่างของเภสัชภัณฑ์ประเภทยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำได้ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดนั้น ได้แก่ ตัวยา diltiazem hydrochloride ซึ่งมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องระบุว่า เมื่อทดสอบการปลดปล่อยยาเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ทำให้เม็ดยามีลักษณะพองและคงรูปได้ ดังนั้นจึงคาดว่ากระบวนการปลดปล่อยยาด้วยระบบมาทริกซ์โดยใช้พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (Saidan et.al., 2005)

สารเคมีและอุปกรณ์

สารเคมี

แป้งข้าวเหนียว (glutinous rice starch) (Cho-Heng Company, Thailand)
95 เปอร์เซ็นต์ เอทานอล (95% ethanol) (กรมสรรพสามิต กระทรวงการคลัง ประเทศไทย)
โซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) (Lab-Scan, Ireland)
กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) (BDH PROLABO, Belgium)
โพรพรานอลไฮโดรคลอไรด์ (propranolol hydrochloride) (Jiangsu Yabang, China)
ไมโครคริสตอลไลน์เซลลูโลสพีเอช 102 (microcrystalline cellulose PH 102) (Avicel[®] PH 102) (FMC BioPolymer, Ireland)
สเปรย์ดรายแลคโตส (spray dried lactose) (SuperTab[®]) (Meggler, Germany)
แกรนูลไดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟต (granulated dibasic calcium phosphate) (Emcompress[®]) (บริษัทประพดาร์สุด จำกัด, ประเทศไทย)
สเปรย์ดรายไรซ์สตาร์ช (spray dried rice starch) (Eratab[®]) (Cho-Heng Company, Thailand)
ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เอ 4 เอ็ม (hydroxypropylmethylcellulose F4 M) (Methocel[®] F4M) (Rama Production, Thailand)
คอลลอยด์ซิลิคอนไดออกไซด์ (colloidal silicon dioxide) (Aerosil[®]) (Nippon Co.Ltd, Japan)
แมกนีเซียมสเตียเรต (magnesium stearate) (Fluka Chemika, Switzerland)
ไดเบสิกโซเดียมไฮโดรเจนออร์โทฟอสเฟตแอนไฮดรัส (dibasic-sodium hydrogen orthophosphate anhydrous) (Ajax Finechem, Australia)
โซเดียมคลอไรด์ (sodium chloride) (Carlo Erba Reagenti, France)

อุปกรณ์

เครื่องดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมทรี (Differential Scanning Calorimetry) (Model DSC 822[°], Mettler Toledo, Switzerland)
เครื่องตอกอัดไฮดรอลิก (hydraulic press machine)
เครื่องวัดการปลดปล่อยตัวของยาเม็ด (dissolution apparatus I) Model SR-2, Hanson[®] Research, CA, USA)
เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสงยูวี (UV-VIS Spectrophotometry) (Model UV-1201, SHIMADZU, Japan)
เครื่องวัดขนาดอนุภาค (Laser Particle Size Analyzer) (Mastersizer[®] 2000, Malvern, England)
เครื่องปั๊มสารละลาย (peristaltic pump) (Model 505S, Watson-Marlow, England)

เครื่องวัดความหนืด (Brookfield Rheometer) (Model DV-III, Brookfield[®] Engineering, Massachusetts, USA)

กล้องถ่ายภาพอิเล็กตรอน (Scanning Electron Microscope; SEM) (Model JSM-5410LV, JEOL, Japan)

เครื่องหาโครงสร้างผลึกของสารด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (X-ray diffractometer) (Model D8 Discover, Bruker AXS, Germany)

เครื่องวัดการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration apparatus) (Model QC21, Hanson[®] Research, CA, USA)

เครื่องวัดความเป็นกรด-ด่าง (pH meter) (Model M 250, CORNING[®], England)

เครื่องชั่งน้ำหนักชนิดละเอียด (top loading balance) (Model A120S, BP 3100S, Sartorius[®], Germany) (Model AG135, Mettler Toledo, Switzerland)

เครื่องวัดความแข็งของยาเม็ด (tablet hardness tester) (Model VK 200, Vankel, Benchsarer[™] Series, NC, USA.)

เวอร์เนียคาลิเปอร์ (vernier caliper) (Mitutoyo[®], Japan)

เครื่องวัดความกร่อนของเม็ดยา (friability tester) (Model Friabilitor, Vankel[®], NJ, USA)

ตู้อบลมร้อน (hot air oven) (Model LD0-080F, DAIHAN LABTECH[®], Korea)

ตะแกรงร่อน (sieve) (ASTM Mesh no. 100, Retsch[®], W. Germany)

วิธีการทดลอง

ขั้นตอนที่ 1 การศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวโดยใช้ด่าง ในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์

1. การเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยการกระจายแป้งข้าวเหนียวใน 40 %w/v ของแอลกอฮอล์ และทำการดัดแปร โดยการเติมกรดและด่างที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน โดยแบ่งการทดลองเป็น 3 ชุด (ตารางที่ 1-3) ดังนี้

ตารางที่ 1 สภาวะที่ในการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรของการทดลองชุดที่ 1

Condition	ความเข้มข้นของ NaOH	ความเข้มข้นของ HCl
A2020	2.0 M	2.0 M
A2120	2.1 M	2.0 M
A2220	2.2 M	2.0 M
A2320	2.3 M	2.0 M
A2520	2.5 M	2.0 M

ตารางที่ 2 สภาวะที่ในการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรของการทดลองชุดที่ 2

Condition	ความเข้มข้นของ NaOH	ความเข้มข้นของ HCl
B1615	1.6 M	1.5 M
B2115	2.1 M	1.5 M
B2615	2.6 M	1.5 M
B1620	1.6 M	2.0 M
B2120	2.1 M	2.0 M
B2620	2.6 M	2.0 M
B1625	1.6 M	2.5 M
B2125	2.1 M	2.5 M
B2625	2.6 M	2.5 M

ตารางที่ 3 สภาวะที่ในการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรของการทดลองชุดที่ 3

Condition	ความเข้มข้นของ NaOH	ความเข้มข้นของ HCl
C1615	1.6 M	1.5 M
C2115	2.1 M	1.5 M
C2615	2.6 M	1.5 M
C2110	2.1 M	1.0 M
C2120	2.1 M	2.0 M

2. ประเมินคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ ได้แก่
 - ลักษณะผิวของอนุภาค (morphology) โดยใช้เครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM)
 - ขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาค (size and size distribution) โดยใช้เครื่อง Mastersizer[®]
 - คุณสมบัติด้านการไหล (flow properties)
 - ปริมาณความชื้น (moisture content) โดยใช้เครื่อง Moisture balance[®]
 - คุณสมบัติด้านความเป็นผลึก (crystallinity) โดยใช้เครื่อง X-Ray Diffraction (XRD)
 - คุณสมบัติด้านอุณหภูมิจำลอง โดยใช้ Differential Scanning Calorimeters (DSC)
 - ความสามารถในการพองตัว (swelling capacity)
 - ความหนืด (viscosity) โดยใช้เครื่องวัดความหนืด Brookfield[®] viscometer
 - ความเป็นกรดต่าง (pH) โดยใช้เครื่อง pH meter
3. ศึกษาผลของ ionic strength ที่มีต่อแป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้านความสามารถในการพองตัว ความเป็นกรดต่าง และความหนืด โดยสารที่ใช้ในการศึกษา ionic strength คือ 0.9 % NaCl และ 3.0 % NaCl
4. ศึกษาผลของชนิดของ dissolution medium ที่มีต่อแป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้านความสามารถในการพองตัว ความเป็นกรดต่าง และความหนืด โดยสารที่ใช้ในการศึกษา dissolution medium คือ buffer pH 1.2 และ buffer pH 6.8
5. คัดเลือกสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรสำหรับใช้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ

ขั้นตอนที่ 2 การศึกษาผลของการใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ ที่มีต่อคุณลักษณะของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง

1. เตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรตามสภาวะที่คัดเลือกจากขั้นตอนที่ 1 คือสภาวะที่ใช้ sodium hydroxide ความเข้มข้น 2.1 M และ hydrochloric acid ความเข้มข้น 1.0 M
2. เตรียมยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ โดยวิธีการตอกโดยตรง ซึ่งทำการศึกษาผลของปริมาณของสารช่วยลื่น ผลของแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยา ผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และผลของปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ (ตารางที่ 4-8)

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาเบื้องต้น

ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด	PS-12	PE-12	PSM-111	PEM-111	PM-12
Propranolol HCl (mg)	80	80	80	80	80
Super-Tab [®] (mg)	160	-	80	-	-
Emcompress [®] (mg)	-	160	-	80	-
MGS (mg)	-	-	80	80	160
Aerosil [®] (%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Magnesium stearate (%)	4	4	4	4	4

ตารางที่ 5 ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาผลของสารช่วยลื่น

ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด	PM-12-1	PM-12-2	PM-12-3	PM-12-4
Propranolol HCl (mg)	80	80	80	80
MGS (mg)	160	160	160	160
Aerosil [®] (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
Magnesium stearate (%)	1	2	3	4

ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาผลของแรงที่ใช้ในการตอกอัด แต่ละเม็ดประกอบด้วย Propranolol HCl 80 มิลลิกรัม MGS 160 มิลลิกรัม Aerosil[®] 0.4 % และ Magnesium stearate 4 % โดยใช้แรงตอกอัด 3 ระดับ คือ 100, 200 และ 300 kgf/cm² ซึ่งกำหนดสูตรตำรับเป็น MGS-100-100, MGS-100-200 และ MGS-100-300 ตามลำดับ

ตารางที่ 6 ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาผลของอัตราส่วนของยาและ MGS

ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด	MGS-100	MGS-75(120)	MGS-50(160)
Propranolol HCl (mg)	80	120	160
MGS (mg)	160	120	80
Aerosil [®] (%)	0.4	0.4	0.4
Magnesium stearate (%)	4	4	4

โดยใช้แรงตอกอัด คือ 200 kgf/cm²

ตารางที่ 7 ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณ

ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด	Super-Tab [®] -50	Era-Tab [®] -50	Avicel [®] PH102-50	Emcompress [®] -50
Propranolol HCl (mg)	80	80	80	80
MGS (mg)	80	80	80	80
Super-Tab [®] (mg)	80	-	-	-
Era-Tab [®] (mg)	-	80	-	-
Avicel [®] PH102 (mg)	-	-	80	-
Emcompress [®] (mg)	-	-	-	80
Aerosil [®] (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
Magnesium stearate (%)	4	4	4	4

โดยใช้แรงตอกอัด คือ 200 kgf/cm²

ตารางที่ 8 ส่วนประกอบของยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาผลของปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ

ส่วนประกอบ ใน 1 เม็ด	MGS-100	Super-Tab [®] -25	Super-Tab [®] -50
Propranolol HCl (mg)	80	80	80
MGS (mg)	160	120	80
Super-Tab [®] (mg)	-	40	80
Aerosil [®] (%)	0.4	0.4	0.4
Magnesium stearate (%)	4	4	4

โดยใช้แรงกดอัด คือ 200 kgf/cm²

- ประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ ได้แก่
 - น้ำหนักยาเม็ด (weight variation) โดยใช้ Top loading balance
 - ความหนา (thickness) โดยใช้ Vernier caliper
 - ความแข็ง (hardness) โดยใช้ Tablet hardness tester
 - ความกร่อน (friability) โดยใช้ Friabilator
 - เวลาที่ใช้ในการแตกตัว (disintegration time) โดยใช้ Disintegration apparatus
 - การปลดปล่อยตัวยา (dissolution test) โดยใช้ Dissolution apparatus I และใช้ Acid pH 1.2 ในช่วง 0-90 นาที และใช้ Buffer pH 6.8 ในช่วง 90-720 นาที

ขั้นตอนที่ 3 การเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้และที่มีส่วนผสมของสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

- เตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ โดยใช้สารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (hydroxypropyl methylcellulose; HPMC F4M)
- ประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ ได้แก่ น้ำหนักยาเม็ด ความหนา ความแข็ง ความกร่อน เวลาที่ใช้ในการแตกตัว และการปลดปล่อยตัวยา (เหมือนกับขั้นตอนที่ 2)
- เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้และที่มีส่วนผสมของ HPMC F4M ซึ่งเป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

1. ผลการศึกษาสภาวะที่ใช้ในการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวโดยใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์
- 1.1 ผลของความเข้มข้นของด่าง (sodium hydroxide) และความเข้มข้นของกรด (hydrochloric acid) ที่มีต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร

โดยแบ่งการทดลองเป็น 3 ชุด

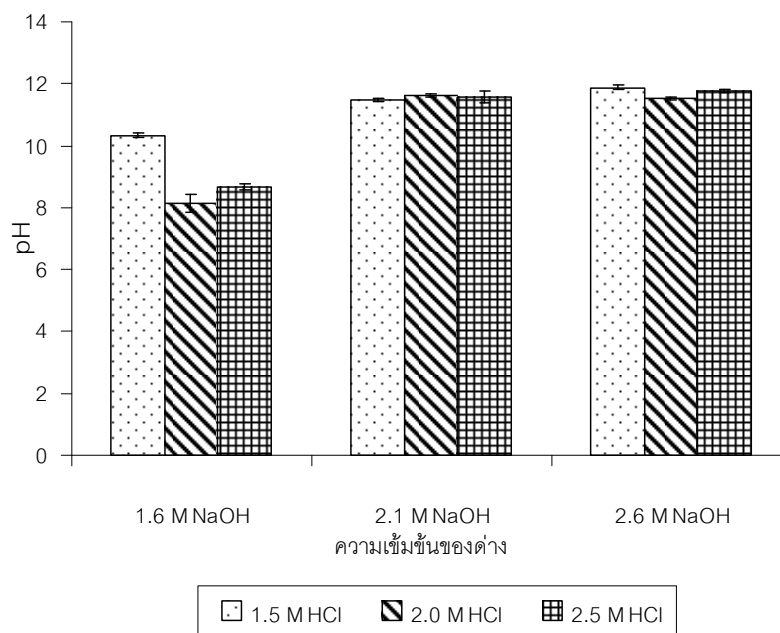
จากการทดลองชุดที่ 1 เป็นการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรโดยใช้ด่าง (sodium hydroxide) ที่มีความเข้มข้นต่างๆ คือ 2.0 M, 2.1 M, 2.2 M, 2.3 M และ 2.5 M นำไปประเมินค่าความเป็นกรดด่าง (pH) และความหนืดของแป้งดัดแปรที่เตรียมได้ ซึ่งได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ผลของความเข้มข้นของด่างที่มีต่อค่าความเป็นกรดด่าง (pH) และความหนืดของแป้งดัดแปรที่เตรียมได้

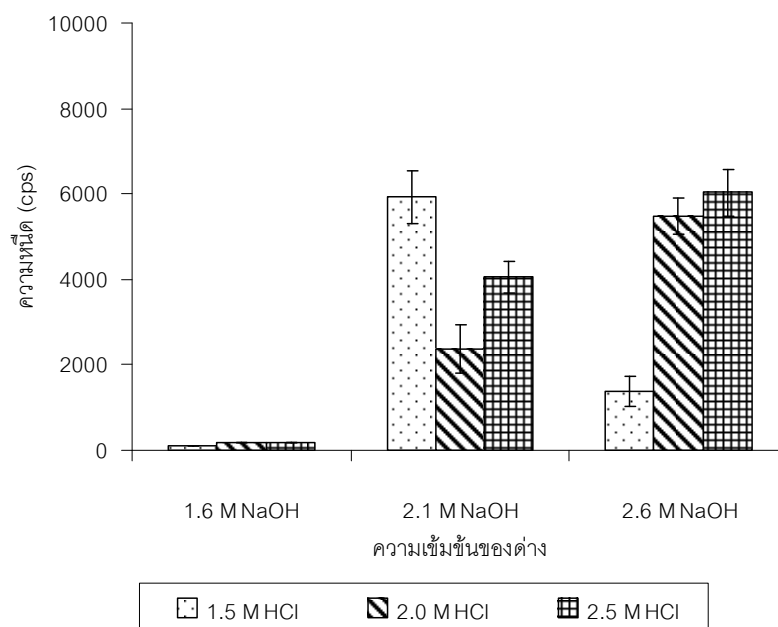
ความเข้มข้นของ NaOH	pH	ความหนืด (cps)
2.0 M	11.05±0.03	611.67±86.32
2.1 M	11.42±0.03	8489.33±1062.09
2.2 M	11.37±0.02	1306.33±28.29
2.3 M	11.38±0.05	2285.67±324.32
2.5 M	11.37±0.06	1706.33±324.86

จากตารางที่ 9 พบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีความเป็นด่าง (pH ประมาณ 11) ซึ่งมีค่าสูงกว่า pH ของแป้งข้าวเหนียว (pH = 5.56±0.02) การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวโดยใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ทำให้ความหนืดของแป้งดัดแปรสูงกว่าแป้งข้าวเหนียว (ความหนืดของแป้งข้าวเหนียว = 12.8±0.54 cps) และพบว่าความเข้มข้นของ NaOH มีผลต่อความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่มีความหนืดสูงสุดเมื่อเตรียมในสภาวะที่ใช้ NaOH ความเข้มข้น 2.1 M เนื่องจากต่างที่ใช้ในกระบวนการดัดแปรแป้ง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสายพอลิเมอร์ของแป้ง ดังนั้นความเข้มข้นของด่างที่เหมาะสมจึงทำให้ความหนืดของแป้งดัดแปรมากที่สุด

แต่หากพิจารณาถึงขั้นตอนการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรในปริมาณมาก อาจเกิดปัญหาในการขยายปริมาณการเตรียม (scale up) จึงปรับขั้นตอนการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรในการทดลองชุดที่ 2 และทำการศึกษาผลของความเข้มข้นของด่าง (sodium hydroxide) และความเข้มข้นของกรด (hydrochloric acid) ที่มีต่อค่าความเป็นกรดด่าง (pH) ความหนืด และการพองตัวในน้ำ ได้แสดงผลการทดลองในรูปแบบที่ 1 และ 2 และตารางที่ 10



รูปที่ 1 ผลของความเข้มข้นของ sodium hydroxide และ hydrochloric acid ที่มีต่อค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้



รูปที่ 2 ผลของความเข้มข้นของ sodium hydroxide และ hydrochloric acid ที่มีต่อความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้

ตารางที่ 10 ผลของความเข้มข้นของ sodium hydroxide และ hydrochloric acid ที่มีต่อการพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้

ความเข้มข้นของ NaOH	การพองตัว (คำนวณเป็นเท่า โดยเปรียบเทียบกับปริมาตรเริ่มต้น)		
	1.5 M HCl	2.0 M HCl	2.5 M HCl
1.6 M	7.86±0.43	น้อยกว่า 2	น้อยกว่า 2
2.1 M	12.9±1.52	12.29±0.59	17.04±0.43
2.6 M	13.74±0.81	15.92±1.44	14.52±0.26

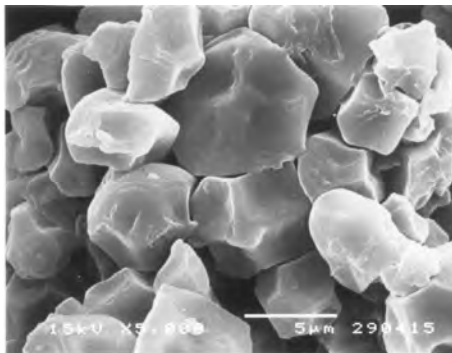
จากรูปที่ 1 และ 2 และตารางที่ 10 พบว่าความเข้มข้นของ hydrochloric acid ไม่มีผลต่อค่า pH ของสารละลายแป้งดัดแปร แต่ความเข้มข้นของ sodium hydroxide มีผลต่อค่า pH โดยการใช้ 1.6 M sodium hydroxide ทำให้สารละลายแป้งข้าวเหนียวดัดแปร มีค่า pH ต่ำกว่าการใช้ 2.1 M และ 2.6 M ของ sodium hydroxide ในสภาวะที่ใช้ 2.1 M และ 2.6 M sodium hydroxide พบว่าแป้งที่เตรียมได้มีความหนืดมากกว่าสภาวะที่ใช้ 1.6 M sodium hydroxide ทั้งนี้เนื่องจาก sodium hydroxide ทำให้สายพอลิเมอร์ของแป้งที่มีลักษณะเป็น helix แยกออกและหลังจากสะเทินด้วย hydrochloric acid พอลิเมอร์ของแป้งมีลักษณะเป็นสาย (Chen J, Jane J, 1994 (a)) เมื่อสัมผัสกับน้ำจึงทำให้เกิดความหนืด ดังนั้นความเข้มข้นของ sodium hydroxide ที่ใช้นั้น ต้องเพียงพอที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพอลิเมอร์ของแป้ง นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงพอลิเมอร์ของแป้งมีผลต่อการเกิดการพองตัว (swelling) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ โดยการใช้ 1.6 M sodium hydroxide ทำให้เกิดการพองตัวน้อยกว่าการใช้ 2.1 M และ 2.6 M sodium hydroxide

จากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของ sodium hydroxide จัดเป็นตัวแปรที่สำคัญทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติบางประการของแป้งข้าวเหนียว แต่อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของ hydrochloric acid มีส่วนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติบางประการของแป้งข้าวเหนียวด้วย จึงได้ทำการศึกษาผลของความเข้มข้นของ sodium hydroxide และความเข้มข้นของ hydrochloric acid ที่มีต่อคุณสมบัติด้านอื่นๆ ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ได้แก่ ลักษณะผิว ขนาดและการกระจายขนาด คุณสมบัติด้านการไหล ปริมาณความชื้น ความเป็นผลึก คุณสมบัติด้านอุณหภูมิ ความสามารถในการพองตัว ความหนืด ความเป็นกรดต่าง ประจุบนผิวอนุภาค

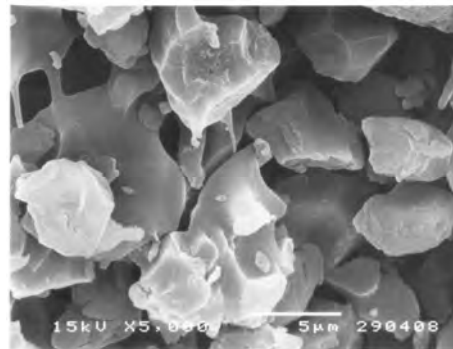
ลักษณะผิว (surface morphology)

ลักษณะผิว (surface morphology) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ซึ่งดูจากภาพถ่าย Scanning Electron Microscope (SEM) ได้แสดงในรูปที่ 3 และ 4 พบว่าการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวด้วยวิธีการใช้ด่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ทำให้เกิดการแตกของเม็ดแป้ง โดยสอดคล้องกับงานวิจัยของ Singh J., Singh N. (2003) ซึ่งพบว่าแป้งดัดแปรด้วยวิธีดังกล่าวทำให้เกิดการบวม (swelling) ภายในเม็ดแป้งและเกิดการแตก (fragmentation) การเพิ่มความเข้มข้นของ sodium hydroxide ทำให้เม็ดแป้งเกิดการเปลี่ยนสภาพมากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจาก sodium hydroxide มีหมู่ hydroxyl group ทำให้เกิด negative charge ของสายพอลิเมอร์ของแป้ง เม็ดแป้งมีลักษณะบวม ทำให้ double helical chain ของแป้งแตกออก และเมื่อสะเทินด้วย hydrochloric acid ทำให้สายพอลิเมอร์ของแป้งเกิดเป็น single helical complex (Chen J, Jane J, 1994 (b)) ดังนั้นความเข้มข้นของ sodium

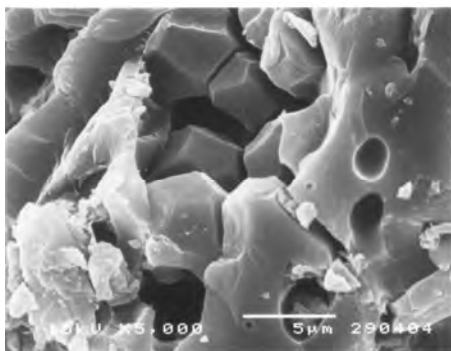
hydroxide จึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพของเม็ดแป้ง สำหรับการเพิ่มความเข้มข้นของ hydrochloric acid ทำให้เม็ดแป้งที่ยังคงสภาพอยู่ภายในเนื้อแป้งดัดแปรมากขึ้น อาจเกิดจาก hydrochloric acid ที่เติมลงไปเพื่อสะเทิน sodium hydroxide ทำให้เกิด single helical complex ของสายพอลิเมอร์ของแป้ง ส่งผลให้ความหนืดของเนื้อแป้งเพิ่มขึ้น จึงกักเก็บเม็ดแป้งที่ยังคงสภาพอยู่ภายในเนื้อแป้งมากขึ้น



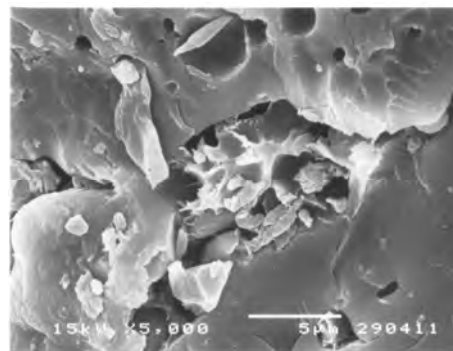
Native glutinous rice starch



1.6 M NaOH

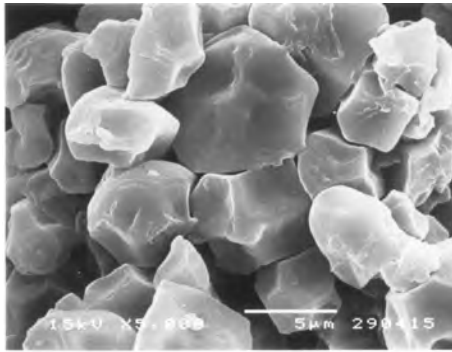


2.1 M NaOH

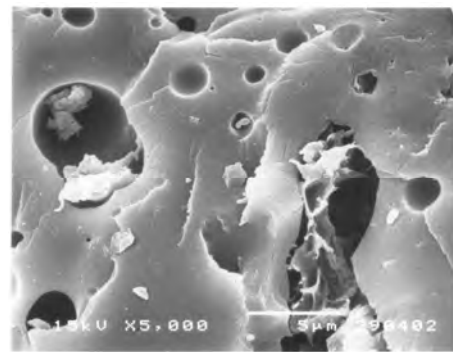


2.6 M NaOH

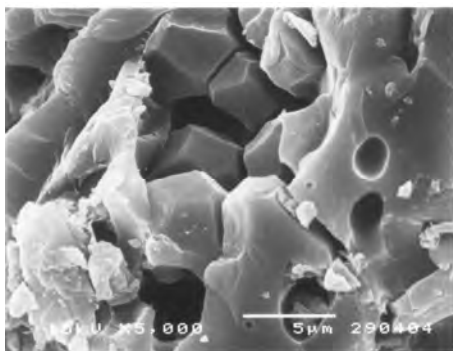
รูปที่ 3 ภาพ Scanning Electron Microscope (SEM) ของแป้งข้าวเหนียว และแป้งข้าวเหนียว ดัดแปรโดยใช้ด่าง (sodium hydroxide) ที่ความเข้มข้นต่างๆ และใช้กรดที่มีความเข้มข้น 1.5 M HCl



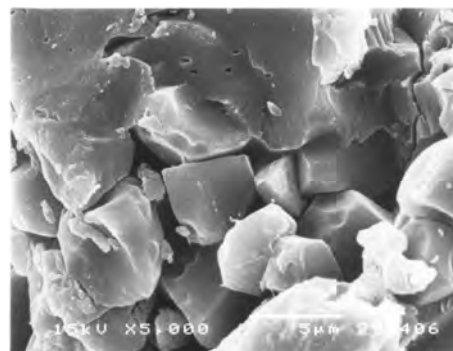
Native glutinous rice starch



1.0 M HCl



1.5 M HCl



2.0 M HCl

รูปที่ 4 ภาพ Scanning Electron Microscope (SEM) ของแป้งข้าวเหนียว และแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยใช้กรด (hydrochloric acid) ที่ความเข้มข้นต่างๆ และใช้ด่างที่มีความเข้มข้น 2.1 M NaOH

ขนาดและการกระจายขนาด (size and size distribution)

ขนาดและการกระจายขนาด (size and size distribution) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร วัดได้โดยใช้เครื่อง Mastersizer[®] ซึ่งอาศัยหลักการ light scattering ได้แสดงในตารางที่ 11 พบว่าขนาดของแป้งข้าวเหนียวเล็กกว่าขนาดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร แต่ความเข้มข้นของ sodium hydroxide และ hydrochloric acid ที่ใช้ในการเตรียมไม่มีผลต่อขนาดและการกระจายขนาดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรแป้งที่เตรียมได้ เนื่องจากกระบวนการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรนั้น ทำให้เกิดแป้งที่มีความเหนียวมาก ผสมอยู่กับของเหลวเล็กน้อย จึงต้องนำไปทำให้แห้งและบดลดขนาด แล้วจึงนำไปคัดขนาดโดยใช้แรงที่มีรูเปิด 180 ไมครอน ยกเว้นแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ 1.6 M sodium hydroxide และ 1.5 M hydrochloric acid มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยมากกว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ด่างและกรดที่มีความเข้มข้นอื่นๆ อาจเกิดจากสภาวะดังกล่าวทำให้ได้แป้งที่อบแห้งมีลักษณะเหนียวมากกว่า การบดลดขนาดจึงค่อนข้างยากกว่า จึงทำให้ได้ขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่าสภาวะอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตามสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดชนิดตอกโดยตรงที่มีจำหน่ายในท้องตลาด มีขนาดอนุภาคประมาณ 100 ไมครอน ซึ่งมีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกับแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้ด่างและกรดที่มีความเข้มข้นต่างๆ ตามที่ได้ศึกษาในครั้งนี้

ตารางที่ 11 ขนาดและการกระจายขนาดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	d0.1	d0.5	d0.9
Native glutinous rice starch	9.038	49.863	119.260
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	25.459	103.674	201.847
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	17.194	75.696	174.110
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	18.766	79.415	182.364
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	19.339	78.797	175.607
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	19.525	79.282	175.992

คุณสมบัติด้านการไหล (flowability)

เมื่อนำไปทดสอบคุณสมบัติด้านการไหล พบว่า แป้งข้าวเหนียวดัดแปรทั้ง 5 สภาวะ มีคุณสมบัติในการไหลที่ไม่ดี อาจเกิดจากแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีความสามารถในการดูดความชื้นในอากาศได้ (hygroscopic) จึงทำให้คุณสมบัติในการไหลที่ไม่ดี แต่อย่างไรก็ตามการนำแป้งข้าวเหนียวดัดแปรไปใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดชนิดตอกโดยตรงนั้น ต้องนำไปผสมกับตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่นๆ ในตำรับ ซึ่งอาจช่วยทำให้การไหลได้ดีขึ้น หรืออาจเติมสารช่วยไหล (glidant) เพื่อทำให้การไหลดีขึ้นได้

ปริมาณความชื้น (moisture content)

ปริมาณความชื้นของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ได้แสดงในตารางที่ 12

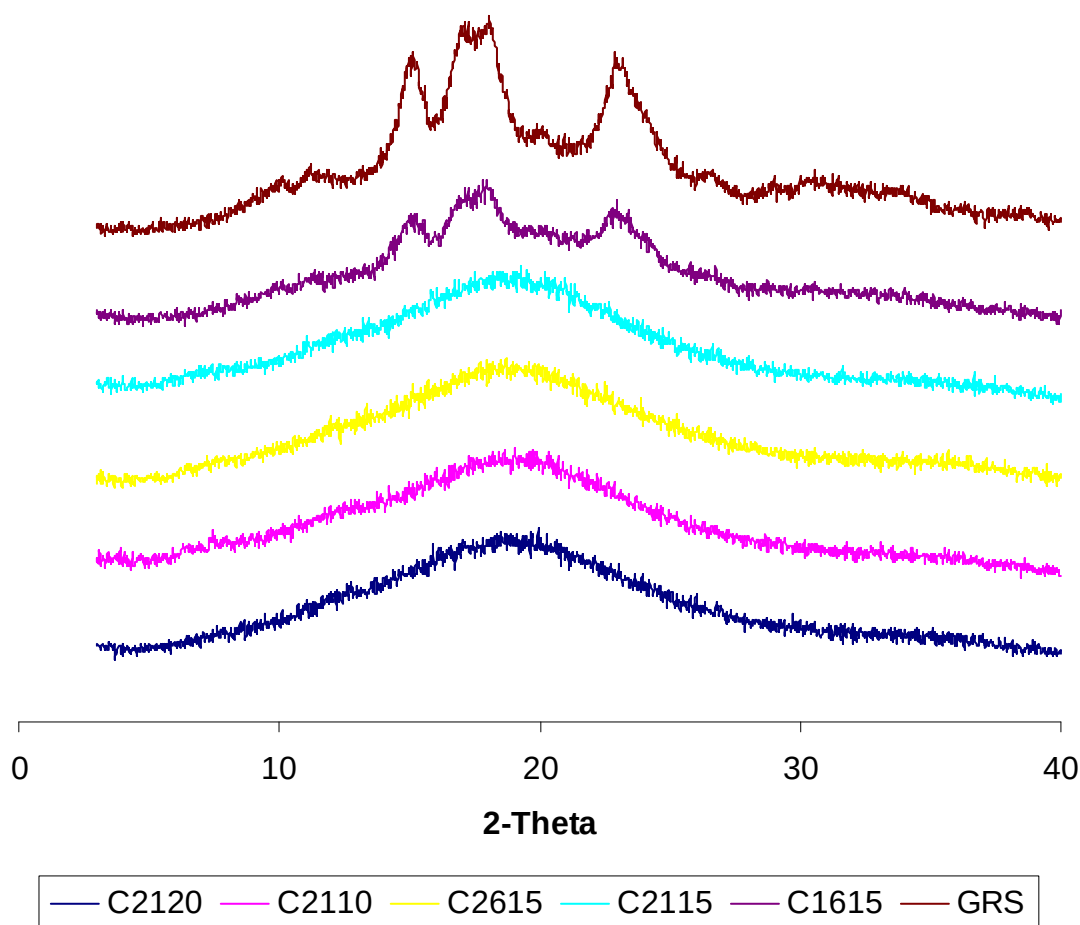
ตารางที่ 12 ปริมาณความชื้นของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	ปริมาณความชื้น (%)
Native glutinous rice starch	10.33 ± 0.48
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	10.99 ± 0.23
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	8.25 ± 0.66
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.87 ± 0.46
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	10.72 ± 0.06
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	10.20 ± 0.62

แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ มีปริมาณความชื้นประมาณ 8-12 % ซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติด้านความชื้นของแป้งที่นำมาใช้เป็นสารช่วยในตำรับ

คุณสมบัติด้านความเป็นผลึก

จากการใช้เทคนิค x-ray diffraction สำหรับศึกษาคุณสมบัติด้านความเป็นผลึกของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ได้แสดงลักษณะของ x-ray diffraction pattern ในรูปที่ 5



รูปที่ 5 X-ray diffraction pattern ของแป้งข้าวเหนียวและแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นในสภาวะต่างๆ

จากรูปที่ 5 แสดงลักษณะของ x-ray diffraction pattern พบว่าแป้งข้าวเหนียวมี peak เกิดขึ้น ตามลักษณะรูปแบบการเลี้ยวเบนแบบ A ซึ่งเป็นรูปแบบที่พบได้ในแป้งจากธัญพืชโดยไม่ผ่านกระบวนการดัดแปร (Shelton and Lee, 2000) สำหรับแป้งข้าวเหนียวดัดแปรส่วนใหญ่ไม่มี peak เกิดขึ้น แสดงว่ามีรูปแบบการเลี้ยวเบนแบบอสัณฐาน (amorphous pattern) ซึ่งเป็นลักษณะของแป้งข้าวเหนียวที่ผ่านกระบวนการทำให้โครงสร้างของแป้งเปลี่ยนแปลงไป โดยสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chen J, Jane J. (1994 (b)) ที่ได้ศึกษาการดัดแปรแป้งด้วยวิธี alcoholic-alkaline treatment พบว่า waxy maize starch มีรูปแบบการเลี้ยวเบนแบบ A และ modified waxy maize starch มีรูปแบบการเลี้ยวเบนแบบ amorphous pattern สำหรับแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นโดยใช้ 1.6 M sodium hydroxide และ 1.5 M hydrochloric acid ยังคงมีลักษณะของแป้งข้าวเหนียวที่ไม่ผ่านกระบวนการดัดแปรอยู่บางส่วน อาจเกิดจากความเข้มข้นของ sodium hydroxide ไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแป้ง ซึ่งมีความสอดคล้องกับภาพถ่ายจาก Scanning Electron Microscope ซึ่งแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้สภาวะดังกล่าวยังคงมีลักษณะของเม็ดแป้งข้าวเหนียว

คุณสมบัติด้านอุณหภูมิต

ผลของ Differential Scanning Calorimeters (DSC) ได้แสดงค่าพลังงานและอุณหภูมิตที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ไว้ในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ค่าพลังงานและอุณหภูมิตของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Enthalpy value (J/g)	Peak temperature (°C)
Native glutinous rice starch	9.13	71.15
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	3.72	70.19
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	-46.00	118.36
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	-33.44	89.62
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	-93.02	93.98
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	-26.24	109.10

จากตารางที่ 13 พบว่า peak temperature ของแป้งข้าวเหนียว (แป้งดิบ) มีค่าเท่ากับ 71.15 องศาเซลเซียส และ enthalpy value มีค่าเท่ากับ 9.13 J/g ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยของ Singh N., Singh J., Kaur L., Sodhi N.S., Gill B.S. (2003) สำหรับ peak temperature ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร มีค่ามากกว่า 90 องศาเซลเซียส ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chen J, Jane J. (1994 (b)) และ Singh J., Singh N. (2003) ซึ่งไม่พบ gelatinization endotherm ของแป้งดัดแปรด้วยวิธี alcoholic-alkaline treatment ในช่วงอุณหภูมิตต่ำกว่า 100 องศาเซลเซียส แต่ peak temperature และ enthalpy value ของแป้งข้าวเหนียวที่ดัดแปรโดยใช้ 1.6 M sodium hydroxide และ 1.5 M hydrochloric acid มีค่า 70.19 องศาเซลเซียส และ 3.72 J/g ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเกิดจากแป้งดัดแปรในสภาวะดังกล่าวมีแป้งข้าวเหนียว (แป้งดิบ) ผสมอยู่ด้วย

ความสามารถในการพองตัว (swelling)

การพองตัวในน้ำของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ได้แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 การพองตัวในน้ำของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	การพองตัว (คำนวณเป็นเท่า โดยเปรียบเทียบกับปริมาตรเริ่มต้น)
Native glutinous rice starch	น้อยกว่า 2
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	2.44 ± 0.10
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	13.41 ± 0.42
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	15.72 ± 0.64
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	15.61 ± 0.98
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	15.76 ± 1.25

จากตารางที่ 14 พบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรโดยการใช้อย่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์สามารถเกิดการพองตัวได้มากกว่าแป้งข้าวเหนียว (แป้งดิบ) ยกเว้นแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้ 1.6 M sodium

hydroxide และ 1.5 M hydrochloric acid ซึ่งสอดคล้องกับผลของภาพถ่าย Scanning Electron Microscope คุณสมบัติด้านอุณหภูมิจึง และคุณสมบัติด้านการเป็นผลึก

ความหนืด (viscosity)

ความหนืดในน้ำของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ได้แสดงในตารางที่ 15 ตารางที่ 15 ความหนืดในน้ำของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	ความหนืด (cps)
Native glutinous rice starch	41.90 ± 5.00
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	66.60 ± 1.93
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	4369.67 ± 116.80
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	2051.33 ± 201.78
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	5622.67 ± 437.52
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	3164.67 ± 277.65

จากตารางที่ 15 พบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรโดยใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์มีความหนืดมากกว่าแป้งข้าวเหนียว (แป้งดิบ) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chen J., Jane J. (1994 (b)) ทั้งนี้เนื่องจาก sodium hydroxide มีหมู่ hydroxyl group ทำให้เกิด negative charge ของสายพอลิเมอร์ของแป้ง เม็ดแป้งมีลักษณะววม ทำให้ double helical chain ของแป้งแตกออก และเมื่อสะเทินด้วย hydrochloric acid ทำให้สายพอลิเมอร์ของแป้งเกิดเป็น single helical complex เมื่อนำไปกระจายในน้ำจึงเกิดการพองตัวและได้ของเหลวที่มีความหนืด ยกเว้นแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้ 1.6 M sodium hydroxide และ 1.5 M hydrochloric acid ซึ่งยังคงมีลักษณะของแป้งข้าวเหนียวที่ไม่ผ่านกระบวนการดัดแปรอยู่บางส่วน โดยผลของความหนืดสอดคล้องกับผลของภาพถ่าย Scanning Electron Microscope คุณสมบัติด้านอุณหภูมิจึง คุณสมบัติด้านการเป็นผลึก และความสามารถในการพองตัว

จากภาพถ่าย Scanning Electron Microscope พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของ hydrochloric acid ทำให้เม็ดแป้งที่ยังคงสภาพเดิมถูกกักเก็บภายในเนื้อแป้งดัดแปรมากขึ้น ดังนั้นเมื่อนำไปเตรียมเป็นของเหลวที่มีความเข้มข้นของแป้งเท่ากันแล้วนำไปวัดความหนืด จึงทำให้ความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีความหนืดลดลง

ความเป็นกรดต่าง (pH)

ความเป็นกรดต่างในน้ำของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ได้แสดงในตารางที่ 16 พบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมในสภาวะที่ทำให้แป้งสามารถพองตัวได้ในน้ำอุณหภูมิห้อง มีค่าความเป็นกรดต่าง ประมาณ 11 ซึ่งจัดเป็นค่าที่สูง อาจเกิดจากสภาวะดังกล่าวมีการใช้ต่าง (sodium hydroxide) ในความเข้มข้นที่สูงและในกระบวนการสะเทิน (neutralized) โดยใช้กรด (hydrochloric acid) ส่งผลให้ความหนืดของเนื้อแป้งดัดแปรเพิ่มขึ้น จึงกักเก็บความเป็นด่างอยู่ภายในเนื้อแป้ง ทั้งที่ของเหลวภายนอกมีความเป็นกลาง ยกเว้นแป้งดัดแปรที่ใช้ 1.6 M sodium hydroxide และ 1.5 M hydrochloric acid มีค่าความเป็นกรดต่าง

ประมาณ 8 ทั้งนี้เพราะความเข้มข้นของด่างที่ใช้ทำให้เม็ดแป้งเปลี่ยนสภาพได้เพียงบางส่วน และเมื่อสะท้อนด้วยกรดจึงไม่เกิดการกักเก็บความเป็นด่างอยู่ในเนื้อแป้งมากนัก

ตารางที่ 16 ความเป็นกรดต่างในน้ำของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ด่างและกรดแตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	ความเป็นกรดต่าง (pH)
Native glutinous rice starch	5.03 ± 0.04
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	8.03 ± 0.07
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.16 ± 0.06
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.23 ± 0.02
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	11.25 ± 0.02
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	11.17 ± 0.08

1.2 ผลของ ionic strength ที่มีต่อแป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้านความสามารถในการพองตัว ความเป็นกรดต่าง และความหนืด

สารที่ใช้ในการศึกษา ionic strength คือ 0.9 % NaCl และ 3.0 % NaCl ซึ่งมีค่า ionic strength เท่ากับ 0.154 M และ 0.505 M ตามลำดับ

การพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ในของเหลวที่มีค่า ionic strength แตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ 0.9 % NaCl 3 % NaCl ได้แสดงในตารางที่ 17 การพองตัวในที่นี้เป็นการคำนวณการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรโดยคิดเป็นเท่า เปรียบเทียบกับปริมาตรเริ่มต้น

ตารางที่ 17 การพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ด่างและกรดแตกต่างกันในของเหลวที่มีค่า ionic strength แตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Water	0.9 % NaCl	3 % NaCl
Native glutinous rice starch	น้อยกว่า 2	น้อยกว่า 2	น้อยกว่า 2
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	2.44 ± 0.10	2.64 ± 0.09	2.71 ± 0.10
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	13.41 ± 0.42	9.18 ± 0.71	7.85 ± 0.13
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	15.72 ± 0.64	9.33 ± 1.09	7.35 ± 0.13
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	15.61 ± 0.98	8.93 ± 0.05	6.63 ± 0.42
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	15.76 ± 1.25	8.68 ± 0.99	7.86 ± 0.14

จากตารางที่ 17 พบว่าสภาวะที่ทำให้เม็ดแป้งเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพน้อยมาก (1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl) นั้น การพองตัวของแป้งดัดแปรในสภาวะดังกล่าวจึงเกิดขึ้นน้อยมาก ดังนั้นของเหลวที่มีค่า ionic strength ต่างกัน จึงไม่มีผลต่อการพองตัวของแป้งที่เตรียมได้ แต่สภาวะที่ทำให้เม็ดแป้งเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพนั้น การใช้ของเหลวที่มีค่า ionic strength มากขึ้น ทำให้การพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีค่าลดลง ทั้งนี้เกิดจากสาร sodium chloride ต้องการน้ำเพื่อใช้ในการละลาย ดังนั้นปริมาณน้ำอิสระที่สามารถทำให้แป้งพองตัวลดลง ทำให้การพองตัวของแป้งดัดแปรลดลง

ความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ในของเหลวที่มีค่า ionic strength แตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ 0.9 % NaCl 3 % NaCl ได้แสดงในตารางที่ 18 พบว่าการเตรียมแป้งในสภาวะที่ทำให้เม็ดแป้งเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพนั้น การใช้ของเหลวที่มีค่า ionic strength มากขึ้น ทำให้การความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีค่าลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการพองตัวของแป้งดัดแปรที่ลดลง

ตารางที่ 18 ความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกันในของเหลวที่มีค่า ionic strength แตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Water	0.9 % NaCl	3 % NaCl
Native glutinous rice starch	41.90 ± 5.00	38.47 ± 11.40	21.67 ± 0.60
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	66.60 ± 1.93	29.50 ± 4.40	36.00 ± 20.79
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	4369.67 ± 116.80	1520.67 ± 304.82	1439.00 ± 369.04
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	2051.33 ± 201.78	1540.00 ± 205.79	575.67 ± 99.50
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	5622.67 ± 437.52	3426.67 ± 315.76	3546.67 ± 116.17
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	3164.67 ± 277.65	2311.33 ± 299.54	2708.33 ± 433.59

ความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ในของเหลวที่มีค่า ionic strength แตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ 0.9 % NaCl 3 % NaCl ได้แสดงในตารางที่ 19 พบว่าของเหลวที่มีค่า ionic strength ต่างกัน ไม่ทำให้ค่าความเป็นกรดต่างของแป้งดัดแปรเปลี่ยนแปลงไป อาจเนื่องมาจาก sodium chloride เป็นสารที่มีความเป็นกลางและไม่เกิด buffering capacity

ตารางที่ 19 ความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกันในของเหลวที่มีค่า ionic strength แตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Water	0.9 % NaCl	3 % NaCl
Native glutinous rice starch	5.03 ± 0.04	5.69 ± 0.13	5.84 ± 0.41
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	8.03 ± 0.07	8.35 ± 0.02	7.86 ± 0.10
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.16 ± 0.06	11.31 ± 0.01	11.08 ± 0.02
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.23 ± 0.02	11.34 ± 0.02	11.24 ± 0.02
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	11.25 ± 0.02	11.27 ± 0.03	11.02 ± 0.04
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	11.17 ± 0.08	11.29 ± 0.02	11.12 ± 0.03

1.3 ผลของชนิดของ dissolution medium ที่มีต่อแป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้านความสามารถในการพองตัว ความเป็นกรดต่าง และความหนืด

ในเภสัชตำรับกำหนดให้เภสัชภัณฑ์ชนิดออกฤทธิ์นานต้องมีการประเมินการปลดปล่อยยา โดยใช้ dissolution medium ตามที่กำหนด สำหรับการประเมินการปลดปล่อยยา propranolol HCl ในรูปแบบ extended release ใช้ dissolution medium แตกต่างกัน แต่ในการศึกษาครั้งนี้เลือกใช้ dissolution medium 2

ชนิด คือ acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิดนี้ มีค่าความเป็นกรดต่างแตกต่างกัน และมีค่า ionic strength ต่างกัน และนำไปเปรียบเทียบกับน้ำ

การพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ใน dissolution medium ต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ acid pH 1.2 buffer pH 6.8 ได้แสดงในตารางที่ 20 พบว่าชนิดของ dissolution medium มีผลต่อการพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ ยกเว้นสภาวะการเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่มีการเสียสภาพของเม็ดแป้งน้อยมาก (1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl)

ตารางที่ 20 การพองตัวของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกันใน dissolution medium ต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Water	Acid pH 1.2	Buffer pH 6.8
Native glutinous rice starch	น้อยกว่า 2	น้อยกว่า 2	น้อยกว่า 2
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	2.44 ± 0.10	3.02 ± 0.18	2.57 ± 0.20
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	13.41 ± 0.42	8.45 ± 0.73	10.40 ± 0.38
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	15.72 ± 0.64	7.36 ± 0.95	8.54 ± 1.91
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	15.61 ± 0.98	7.82 ± 0.22	7.40 ± 0.72
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	15.76 ± 1.25	8.84 ± 0.27	7.62 ± 0.37

ความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ใน dissolution medium ต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ acid pH 1.2 buffer pH 6.8 ได้แสดงในตารางที่ 21 พบว่าการใช้ acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 เป็น dissolution medium ทำให้ความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีค่าลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการพองตัวของแป้งดัดแปรที่ลดลง

ตารางที่ 21 ความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกันใน dissolution medium ต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Water	Acid pH 1.2	Buffer pH 6.8
Native glutinous rice starch	41.90 ± 5.00	15.47 ± 0.40	45.13 ± 5.64
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	66.60 ± 1.93	32.40 ± 0.56	34.90 ± 3.44
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	4369.67 ± 116.80	632.33 ± 85.85	787.33 ± 17.01
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	2051.33 ± 201.78	464.00 ± 112.74	532.33 ± 94.64
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	5622.67 ± 437.52	1535.67 ± 737.08	2437.33 ± 244.68
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	3164.67 ± 277.65	902.67 ± 301.84	2249.00 ± 348.32

ความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ทั้ง 5 สภาวะ ในของเหลวที่มีค่าความเป็นกรดต่างแตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ acid pH 1.2 buffer pH 6.8 ได้แสดงในตารางที่ 22 พบว่าการใช้ acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 เป็น dissolution medium ทำให้ค่าความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรใกล้เคียง

กับค่า pH ของ dissolution medium ยกเว้นสภาวะที่ใช้ค่าความเข้มข้นสูงในการดัดแปรแป้งข้าวเหนียว ซึ่งทำให้ค่าความเป็นกรดต่างสูงกว่าค่าความเป็นกรดต่างของ dissolution medium

ตารางที่ 22 ความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ใช้ต่างและกรดแตกต่างกันใน dissolution medium แตกต่างกัน

สภาวะในการเตรียม	Water	Acid pH 1.2	Buffer pH 6.8
Native glutinous rice starch	5.03 ± 0.04	1.22 ± 0.03	6.57 ± 0.01
1.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	8.03 ± 0.07	1.24 ± 0.04	6.63 ± 0.04
2.1 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.16 ± 0.06	1.82 ± 0.17	7.54 ± 0.32
2.6 M NaOH และ 1.5 M HCl	11.23 ± 0.02	3.03 ± 0.21	8.54 ± 0.30
2.1 M NaOH และ 1.0 M HCl	11.25 ± 0.02	1.58 ± 0.01	7.14 ± 0.12
2.1 M NaOH และ 2.0 M HCl	11.17 ± 0.08	1.63 ± 0.05	7.28 ± 0.07

จากการศึกษาคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้นั้น มีความแตกต่างกันตามความเข้มข้นของกรดและด่างที่ใช้ในกระบวนการเตรียม แต่งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะนำแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ เพื่อใช้ชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชอบน้ำ ซึ่งคุณสมบัติที่สำคัญอย่างหนึ่งของสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชอบน้ำนั้น ต้องสามารถพองตัวได้และความหนืดมาก ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเลือกแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้ 2.1 M sodium hydroxide และ 1.0 M hydrochloric acid เพื่อนำไปศึกษาเกี่ยวกับยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ

2. ผลของการใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ ที่มีต่อคุณลักษณะของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง

2.1 คุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ตามสภาวะที่คัดเลือก

การศึกษาเกี่ยวกับยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ จำเป็นต้องใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรปริมาณมากจึงได้เตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปรในขนาดการผลิตแต่ละครั้งเพิ่มมากขึ้น (scale up) ซึ่งแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีคุณสมบัติบางประการ ได้แก่ ความเป็นกรดต่าง (pH) ความสามารถในการพองตัว (swelling capacity) และความหนืด (viscosity) ในสารละลายตัวกลาง ชนิดต่างๆ ได้แก่ น้ำ buffer pH 1.2 และ buffer pH 6.8 ดังแสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 23 คุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้สภาวะที่คัดเลือก ในสารละลายตัวกลางชนิดต่างๆ

คุณสมบัติ	สารละลายตัวกลาง		
	Water	Acid pH 1.2	Buffer pH 6.8
ความเป็นกรดต่าง	11.60 ± 0.06	1.52 ± 0.11	7.33 ± 0.06
ความสามารถในการพองตัว	12.83 ± 2.04	7.76 ± 0.29	7.44 ± 0.49
ความหนืด (cps)	9565 ± 67.82	525.7 ± 86.6	642.7 ± 70.5

จากตารางที่ 23 แสดงคุณสมบัติด้านความเป็นกรดต่าง (pH) ความสามารถในการพองตัว (swelling capacity) และความหนืด (viscosity) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้สภาวะที่คัดเลือกไว้แล้ว ในสารละลายตัวกลางชนิดต่างๆ ได้แก่ น้ำ buffer pH 1.2 และ buffer pH 6.8 พบว่าความเป็นกรดต่าง (pH) ความสามารถในการพองตัว (swelling capacity) และความหนืด (viscosity) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรขึ้นอยู่กับสารละลายตัวกลาง การใช้สารละลายบัฟเฟอร์ที่ pH 1.2 และ 6.8 ทำให้ค่า pH ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่มีค่าใกล้เคียงกับค่า pH ของสารละลายบัฟเฟอร์ นอกจากนี้สารละลายบัฟเฟอร์ที่ pH 1.2 และ 6.8 เป็นสภาวะที่มี pH เป็นกลางหรือกรด และมีค่า ionic strength ทำให้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรมีความสามารถในการพองตัวได้ลดลง จึงส่งผลให้มีความหนืดลดลง

2.2 คุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ โดยวิธีการตอกโดยตรง

จากการศึกษาเบื้องต้นในการนำแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มาใช้เป็นส่วนประกอบในยาเม็ดชนิดตอกโดยตรง โดยใช้สารเพิ่มปริมาณ 2 ชนิด คือ Super-Tab[®] เป็นสารกลุ่ม lactose ซึ่งจัดเป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดละลายน้ำได้ และ Emcompress[®] เป็นสารกลุ่ม calcium phosphate ซึ่งจัดเป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำ พบว่าการใช้ Super-Tab[®] หรือ Emcompress[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว ทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงน้อย จึงไม่นำมาประเมินคุณสมบัติอื่นๆ สำหรับการใช้ Super-Tab[®] หรือ Emcompress[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณร่วมกับแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้น หรือการใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นเป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว ได้แสดงคุณสมบัติของเม็ดยาไว้ในตารางที่ 24

ตารางที่ 24 คุณสมบัติของเม็ดยาที่เตรียมโดยใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรเป็นส่วนประกอบ

คุณสมบัติของเม็ดยา	PSM-111	PEM-111	PM-12
Weight (mg)	246.07 ± 7.26	247.86 ± 2.42	250.26 ± 3.86
Hardness (kp)	6.35 ± 2.32	6.67 ± 0.87	7.03 ± 0.99
Disintegration time (min)	3.29	มากกว่า 2 ชั่วโมง	มากกว่า 2 ชั่วโมง
Friability (%)	0.37	0.13	0.37

จากตารางที่ 24 แสดงคุณสมบัติของเม็ดยาที่ใช้ Super-Tab[®] หรือ Emcompress[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณร่วมกับแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้น หรือการใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นเป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว พบว่าเม็ดยาที่ได้มีน้ำหนักเม็ดยาใกล้เคียงกัน และมีความแข็งแรงของเม็ดยาประมาณ 6-7 kp มีความกรอบน้อยกว่า 1 % ซึ่งสอดคล้องกับข้อกำหนดของเภสัชตำรับ สำหรับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของสารเพิ่มปริมาณ โดยการใช้ Super-Tab[®] ซึ่งเป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดละลายน้ำร่วมกับแป้งข้าวเหนียวดัดแปรทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวน้อยกว่าการใช้ Emcompress[®] ซึ่งเป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำร่วมกับแป้งข้าวเหนียวดัดแปร และการใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรเป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว

ผลของปริมาณของสารช่วยลื่น

จากการศึกษาผลของสารช่วยลื่นที่มีต่อคุณสมบัติของเม็ดยาที่ใช้แบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นเป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ magnesium stearate 1 % เม็ดยาติดหน้า punch เมื่อเพิ่มปริมาณ magnesium stearate เป็น 2-3 % เม็ดยาไม่ติดหน้า punch แต่ขอบด้านข้างของเม็ดยาไม่เรียบ สำหรับเม็ดยาที่ใช้ magnesium stearate 4 % ได้เม็ดยาที่มีความมันสวยงาม ในการศึกษาผลของแรงตอกอัดเม็ดยาผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และผลของปริมาณของสารเพิ่มปริมาณจึงเลือกใช้สารช่วยลื่นในปริมาณ 4 %

ผลของแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยา

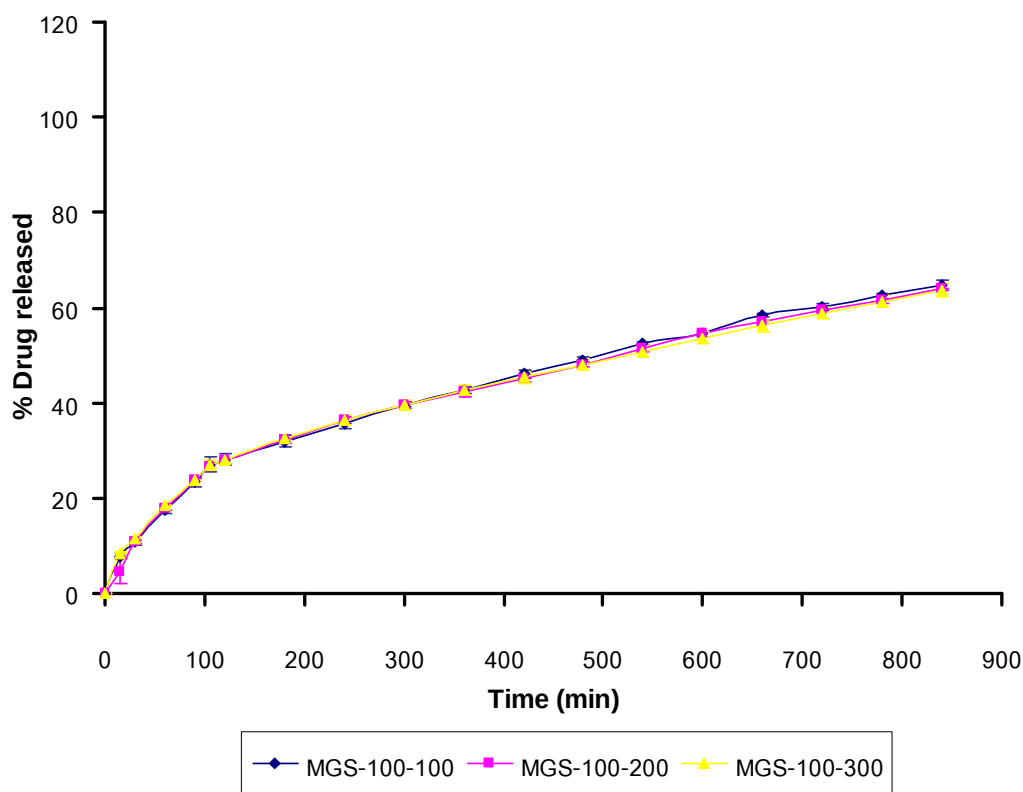
การศึกษาผลของแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยา โดยใช้แบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นเป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียวและใช้แรงที่ใช้ในการตอกอัด 3 ระดับ คือ 100, 200 และ 300 kgf/cm² ซึ่งผลของแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาที่มีต่อคุณสมบัติของเม็ดยา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 25

ตารางที่ 25 คุณสมบัติของเม็ดยาซึ่งใช้แรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาที่แตกต่างกัน

คุณสมบัติของเม็ดยา	MGS-100-100	MGS-100-200	MGS-100-300
Weight (mg)	246.26±1.19	247.51±0.46	246.70±0.47
Thickness (mm)	3.910±0.032	3.900±0.000	3.895±0.050
Hardness (kp)	4.91±1.02	5.46±1.16	5.43±0.71
Disintegration time (min)	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที
Friability (%)	1.21	0.76	0.94

จากตารางที่ 25 พบว่าการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยา ทำให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้นและความหนาของเม็ดยามีค่าใกล้เคียงกัน การใช้แรงที่ใช้ในการตอกอัด 200 และ 300 kgf/cm² ทำให้ความกรอบของเม็ดยาน้อยกว่า 1 % ซึ่งผ่านข้อกำหนดของเภสัชตำรับ สำหรับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาทั้ง 3 ระดับแรงตอก มีค่ามากกว่า 120 นาที โดยสอดคล้องกับลักษณะยาเม็ดแบบมาทริกซ์ที่ชะลอการปลดปล่อยยาซึ่งไม่แตกตัวภายในเวลา 120 นาที

สำหรับการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาที่ใช้แบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นเป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียวนั้นมีลักษณะการปลดปล่อยยาแบบช้าๆ โดยที่เวลา 840 นาที มีการปลดปล่อยยาประมาณ 60 % นอกจากนี้ได้ศึกษาผลของแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาที่มีต่อการปลดปล่อยยาจากเม็ดยา ซึ่งพบว่าการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา ดังแสดงในรูปที่ 6 ถึงแม้ว่าการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาทำให้ความพรุนของเม็ดยาลดลง (หลังการตอก) แต่อย่างไรก็ตามความพรุนของ hydrated matrix tablet ไม่ได้ขึ้นอยู่กับความพรุนของเม็ดยา (หลังการตอก) ดังนั้นการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาจึงไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา และมีรูปแบบการปลดปล่อยยาด้วยกลไกการแพร่ (diffusion mechanism) (Perez-Marcos B., et.al., (1991) ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับงานวิจัยของ Velasco MV., et.al. (1999) ที่ได้ศึกษาการใช้ hydroxypropyl methylcellulose K15M เป็นสารช่วยชะลอการปลดปล่อยยาจาก diclofenac tablet



รูปที่ 6 การปลดปล่อยยาของเม็ดยาซึ่งใช้แรงที่ใช้ในการตอกอัดเม็ดยาที่แตกต่างกัน
 ดังนั้นจึงเตรียมยาเม็ดโดยการตอกอัดเม็ดด้วยแรงที่ใช้ในการตอกอัด 200 kgf/cm² เพื่อศึกษาผลของปัจจัยด้านอื่นๆ ต่อไป

ผลของอัตราส่วนของยาและแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้

การศึกษาผลของอัตราส่วนของยาและแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยใช้อัตราส่วน 1:2, 1:1, 2:1 ซึ่งผลของอัตราส่วนของยาและแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่มีต่อคุณสมบัติของเม็ดยา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 26

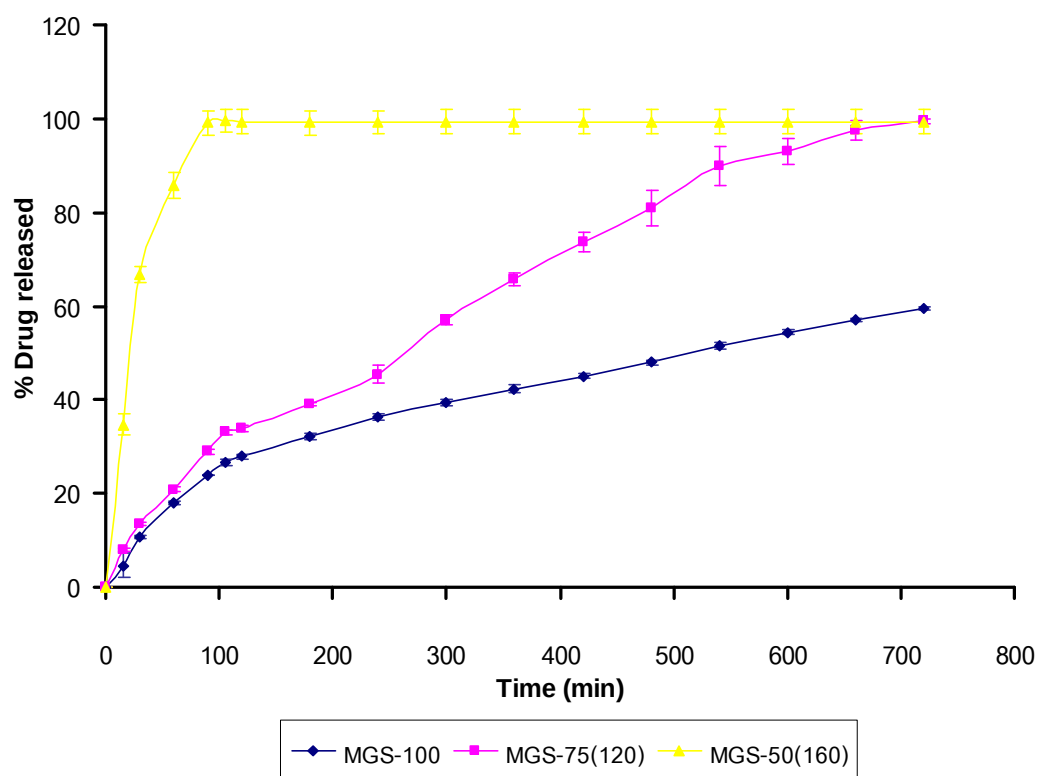
ตารางที่ 26 คุณสมบัติของเม็ดยาซึ่งมีอัตราส่วนของยาและแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ที่แตกต่างกัน

คุณสมบัติของเม็ดยา	MGS-100	MGS-75(120)	MGS-50(160)
Weight (mg)	247.57±0.39	247.67±0.56	248.18±0.40
Thickness (mm)	3.940±0.057	4.020±0.048	4.160±0.039
Hardness (kp)	8.75±1.73	7.86±1.03	6.68±0.36
Disintegration time (min)	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที
Friability (%)	0.74	1.01	2.01

จากตารางที่ 26 พบว่าการเพิ่มอัตราส่วนของยาต่อแป้งดัดแปร ทำให้ความหนาของเม็ดยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ความแข็งของเม็ดยามีแนวโน้มลดลง และมีความกรอบของเม็ดยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากการเพิ่มอัตราส่วน

ของยาต่อแบ่งดัดแปรเป็นการเพิ่มปริมาณยาและลดปริมาณแบ่งดัดแปร ทำให้ความสามารถในการยึดเกาะลดลง จึงส่งผลต่อความแข็งแรงและความกรอบของเม็ดยา

สำหรับการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่มีอัตราส่วนของยาต่อแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่แตกต่างกัน ได้แสดงไว้ในรูปที่ 7 พบว่าการเพิ่มอัตราส่วนของยาต่อแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรทำให้การปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากการเพิ่มปริมาณยาทำให้ปริมาณแบ่งลดลง ซึ่งหมายถึงปริมาณพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำลดลง จึงส่งผลให้ความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยาลดลง ทำให้ตัวยาปลดปล่อยเร็วขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลด้านคุณสมบัติของเม็ดยา



รูปที่ 7 การปลดปล่อยยาของเม็ดยาซึ่งมีอัตราส่วนของยาและแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ที่แตกต่างกัน

ผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณ

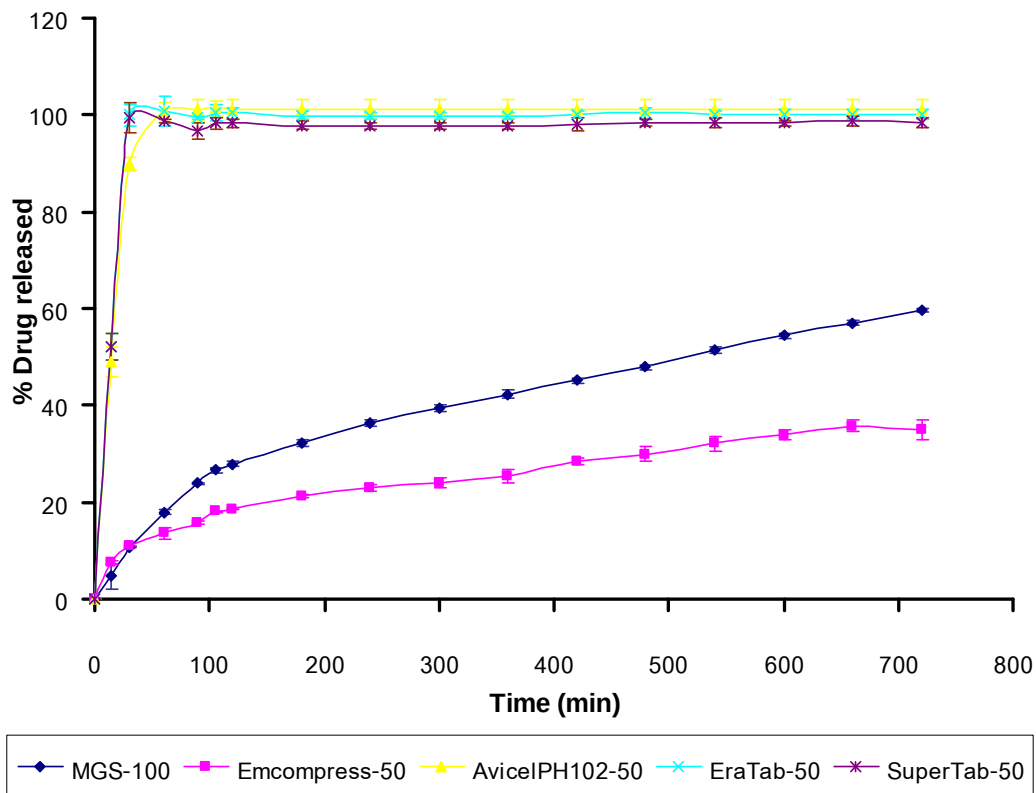
การศึกษาผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณ ทำได้โดยการเตรียมเม็ดยาที่ประกอบด้วยแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นและสารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกัน 4 ชนิด ได้แก่ Super-Tab[®] Era-Tab[®] Avicel[®] PH-102 และ Emcompress[®] ในอัตราส่วนที่เท่ากัน เพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ ซึ่งผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณที่มีต่อคุณสมบัติของเม็ดยา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 27

ตารางที่ 27 คุณสมบัติของเม็ดยาซึ่งประกอบด้วยชนิดของสารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกัน

คุณสมบัติของเม็ดยา	Super-Tab [®] -50	Era-Tab [®] -50	Avicel [®] PH102-50	Emcompress [®] -50
Weight (mg)	246.21±0.86	245.05±1.13	245.70±0.62	245.94±0.89
Thickness (mm)	3.810±0.057	3.910±0.032	3.960±0.032	3.495±0.069
Hardness (kp)	4.55±0.66	3.08±0.70	1.20±0.25	4.34±0.30
Disintegration time (min)	115	4	17	มากกว่า 120 นาที
Friability (%)	0.66	1.05	4.11	0.91

จากตารางที่ 27 พบว่าความหนาของเม็ดยาขึ้นอยู่กับชนิดของสารเพิ่มปริมาณ โดยสารเพิ่มปริมาณที่มีความหนาแน่นมาก ทำให้ได้เม็ดยาที่มีความหนาน้อย นอกจากนี้ความแข็งและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดยาขึ้นอยู่กับชนิดของสารเพิ่มปริมาณ โดยเม็ดยาที่ใช้ Super-Tab[®] และ Emcompress[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณมีความแข็งและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากกว่าเม็ดยาที่ใช้ Era-Tab[®] และ Avicel[®] PH-102 เป็นสารเพิ่มปริมาณ และความกรอบของเม็ดยาที่ใช้ Super-Tab[®] และ Emcompress[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณ มีค่าน้อยกว่า 1 % ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ

สำหรับการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดยาที่ประกอบด้วยแป้งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมขึ้นและสารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกัน 4 ชนิด ได้แก่ Super-Tab[®] Era-Tab[®] Avicel[®] PH-102 และ Emcompress[®] ในอัตราส่วนที่เท่ากัน เพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ ได้แสดงไว้ในรูปที่ 8 พบว่าเม็ดยาที่ใช้ Emcompress[®] และแป้งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมได้เป็นสารเพิ่มปริมาณ มีการปลดปล่อยยาน้อยที่สุดและน้อยกว่าการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาที่ใช้แป้งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมได้เป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว เนื่องจาก Emcompress[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำและมีความสามารถในการแตกตัวน้อยมาก แต่เม็ดยาที่ใช้ Super-Tab[®] และแป้งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมได้เป็นสารเพิ่มปริมาณ มีการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกับเม็ดยาที่ใช้ Era-Tab[®] Avicel[®] PH-102 และแป้งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมได้เป็นสารเพิ่มปริมาณ โดยมีการปลดปล่อยยามากกว่าการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาที่ใช้แป้งข้าวเหนียวตัดแปรที่เตรียมได้เป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว เนื่องจาก Super-Tab[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดละลายน้ำ อีกทั้ง Era-Tab[®] และ Avicel[®] PH-102 มีความสามารถในการแตกตัวดี จึงทำให้มีการปลดปล่อยยาได้มาก



รูปที่ 8 การปลดปล่อยยาของเม็ดยาซึ่งประกอบด้วยชนิดของสารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกัน

จากผลการทดลองในตารางที่ 27 และรูปที่ 8 พบว่าเม็ดยาที่ใช้ Super-Tab[®] และแป้งข้าวเหนียวตัดแปรรูปที่เตรียมได้เป็นสารเพิ่มปริมาณ มีความเป็นไปได้ในการนำมาพัฒนาเป็นยาเม็ดรูปแบบมาทริกซ์ที่สามารถช่วยชะลอการปลดปล่อยยาได้ แต่อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นต้องศึกษาผลของปริมาณของ Super-Tab[®] ที่มีต่อคุณสมบัติของเม็ดยา และเพื่อให้มีการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาที่เหมาะสมต่อไป

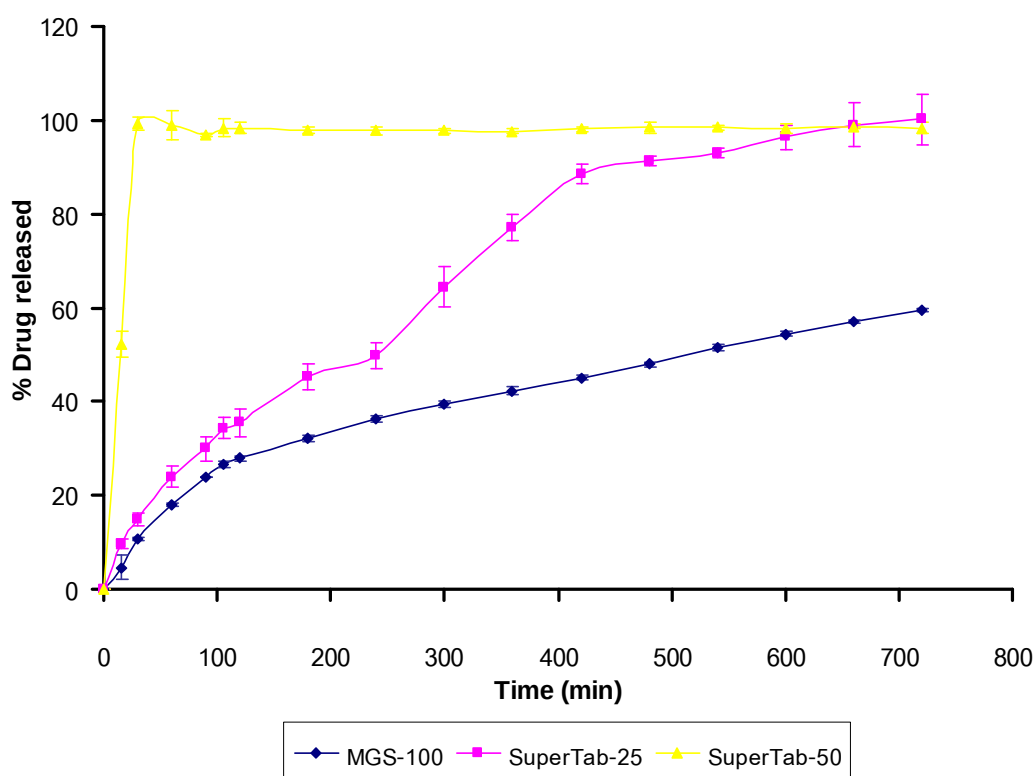
ผลของปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ

การศึกษาผลของปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ ทำได้โดยการเตรียมเม็ดยาที่ประกอบด้วยแป้งข้าวเหนียวตัดแปรรูปที่เตรียมขึ้นและสารเพิ่มปริมาณคือ Super-Tab[®] ในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน ซึ่งผลของปริมาณของสารเพิ่มปริมาณที่มีต่อคุณสมบัติของเม็ดยา ได้แสดงไว้ในตารางที่ 28 ซึ่งพบว่าความหนาของเม็ดยา ความแข็งและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้ Super-Tab[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณในอัตราส่วนที่แตกต่างกันมีค่าใกล้เคียงกัน และความกรอบของเม็ดยามีค่าน้อยกว่า 1 % ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ

ตารางที่ 28 คุณสมบัติของเม็ดยาซึ่งประกอบด้วยปริมาณของสารเพิ่มปริมาณที่แตกต่างกัน

คุณสมบัติของเม็ดยา	MGS-100	Super-Tab [®] -25	Super-Tab [®] -50
Weight (mg)	247.51±0.46	246.54±0.31	246.21±0.86
Thickness (mm)	3.900±0.000	3.845±0.003	3.810±0.057
Hardness (kp)	5.46±1.16	5.66±0.98	4.55±0.66
Disintegration time (min)	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที	115
Friability (%)	0.76	0.72	0.66

สำหรับการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่ประกอบด้วยแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมขึ้นและสารเพิ่มปริมาณคือ Super-Tab[®] ในอัตราส่วนที่ต่างกัน ได้แสดงไว้ในรูปที่ 9 พบว่ายาเม็ดที่มีอัตราส่วนของ Super-Tab[®] เพิ่มขึ้น มีการปลดปล่อยยามากขึ้น เนื่องจาก Super-Tab[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดละลายน้ำ ดังนั้น เม็ดยาที่มี Super-Tab[®] ในปริมาณเพิ่มขึ้น จึงทำให้มีการปลดปล่อยยาได้มาก



รูปที่ 9 การปลดปล่อยยาของเม็ดยาซึ่งประกอบด้วยปริมาณของสารเพิ่มปริมาณที่ต่างกัน

2.3 คุณสมบัติของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานรูปแบบมาทริกซ์ชนิดละลายน้ำ โดยวิธีการดกโดยตรงที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ และที่มีส่วนผสมของสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

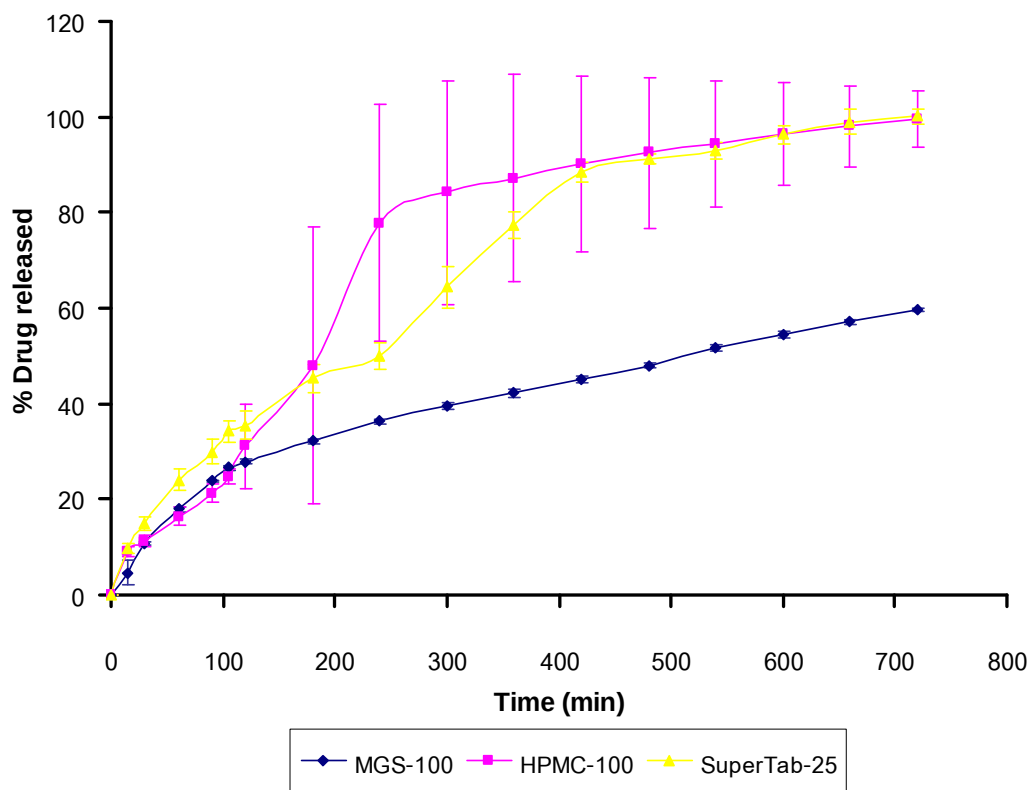
การเปรียบเทียบคุณสมบัติของเม็ดยาที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้และเม็ดยาที่มีส่วนผสมของ hydroxypropylmethylcellulose high viscosity (Methocel® F4M) ซึ่งเป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แสดงไว้ในตารางที่ 29

ตารางที่ 29 คุณสมบัติของเม็ดยาซึ่งประกอบด้วยแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้เปรียบเทียบกับเม็ดยาที่มี Methocel® F4M

คุณสมบัติของเม็ดยา	MGS-100	Super-Tab® -25	HPMC-100
Weight (mg)	247.51±0.46	246.54±0.31	247.26±0.61
Thickness (mm)	3.900±0.000	3.845±0.003	4.255±0.028
Hardness (kp)	5.46±1.16	5.66±0.98	9.59±0.62
Disintegration time (min)	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที	มากกว่า 120 นาที
Friability (%)	0.76	0.72	0.92

จากตารางที่ 29 พบว่าเม็ดยาทั้ง 2 ชนิดมีเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากกว่า 120 นาที แต่เม็ดยาที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีความหนา ความแข็ง และความกร่อนน้อยกว่าเม็ดยาที่มีส่วนผสมของ hydroxypropylmethylcellulose high viscosity (Methocel® F4M)

สำหรับรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาลำคัญจากเม็ดยาที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้และเม็ดยาที่มีส่วนผสมของ hydroxypropylmethylcellulose high viscosity (Methocel® F4M) ได้แสดงในรูปที่ 10 ซึ่งพบว่าการปลดปล่อยยาจากเม็ดยาทั้ง 2 ชนิด ในช่วง 0-120 นาที มีค่าใกล้เคียงกัน อาจเกิดเนื่องจากสารละลายตัวกลางที่ใช้สำหรับทดสอบการปลดปล่อยยา คือ Acid buffer pH 1.2 ซึ่งตัวยาลำคัญมีคุณสมบัติเป็นเกลือของด่างอ่อนจึงสามารถละลายได้ในสารละลายตัวกลางที่มีความเป็นกรดส่งผลให้การปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน โดยอาจจะไม่มีผลที่เกิดจากพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำที่เป็นส่วนผสมในยาเม็ด แต่ในช่วง 120-720 นาที พบว่าเม็ดยาที่มีส่วนผสมของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีการปลดปล่อยยาน้อยกว่าเม็ดยาที่มีส่วนผสมของ hydroxypropylmethylcellulose high viscosity (Methocel® F4M) อาจเกิดเนื่องจากสารละลายตัวกลางที่ใช้สำหรับทดสอบการปลดปล่อยยา คือ Phosphate buffer pH 6.8 ซึ่งแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้มีความเป็นด่างและตัวยาลำคัญมีคุณสมบัติเป็นเกลือของด่างอ่อนจึงสามารถละลายได้น้อยส่งผลให้การปลดปล่อยยาน้อยกว่า



รูปที่ 10 การละลายของเม็ดยาซึ่งประกอบด้วยแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้และสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

แป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้วยต่างในสถานะที่มีแอลกอฮอล์ที่เตรียมได้ มีคุณสมบัติเป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ โดยสามารถช่วยชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง ซึ่งคุณสมบัติของยาเม็ดขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ แรงที่ใช้ในการตอกอัด อัตราส่วนของตัวยาและแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ แต่อย่างไรก็ตามยาเม็ดที่ใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรมีความแข็งแรงและการปลดปล่อยยาน้อยกว่ายาเม็ดที่ใช้ Methocel® F4M

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวด้วยด่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ โดยศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการดัดแปรแป้งข้าวเหนียว ศึกษาผลของการใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ที่มีต่อคุณลักษณะของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง และเปรียบเทียบกับคุณลักษณะของยาเม็ดที่มีส่วนผสมของสารก่อมาทริกซ์ชนิดขบน้ำที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

จากการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของด่าง (sodium hydroxide) มีผลต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ เพราะ sodium hydroxide ทำให้ double helical chain ของแป้งแตกออก และเมื่อสะเทินด้วย hydrochloric acid ทำให้สายพอลิเมอร์ของแป้งเกิดเป็น single helical complex จึงส่งผลต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวคือการใช้ 2.1 M sodium hydroxide และ 1.0 M hydrochloric acid และแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ มีการเปลี่ยนแปลงของเม็ดแป้ง กล่าวคือเม็ดแป้งเกิดการบวมภายในเม็ดแป้งและเกิดการแตก โครงสร้างผลึกมีรูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) และไม่พบ gelatinization endotherm เมื่อนำไปกระจายในน้ำพบว่าแป้งดัดแปรมีการพองตัวสูง (ประมาณ 15 เท่า) สามารถละลายได้ในน้ำอุณหภูมิห้องได้เป็นของเหลวที่มีความหนืดสูง

สำหรับการศึกษาผลของ ionic strength ต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยใช้สารละลาย sodium chloride ความเข้มข้น 0, 0.9 และ 3 %w/w พบว่าสารละลายที่มี ionic strength ทำให้การพองตัวและความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรลดลง แต่ไม่มีผลต่อค่าความเป็นกรดต่าง ซึ่งผลที่ได้มีความคล้ายคลึงกับผลของ ionic strength ที่มีต่อพอลิเมอร์ และการศึกษาผลของ dissolution medium ต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยใช้น้ำ acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 พบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรในสารละลาย acid pH 1.2 และ buffer pH 6.8 มีค่าการพองตัวและความหนืดน้อยกว่าในสารละลายน้ำ ซึ่งเป็นผลมาจากค่าความเป็นกรดต่างและค่า ionic strength ที่แตกต่างกัน

แป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้วยด่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ที่เตรียมได้ สามารถนำมาตอกอัดเม็ดได้โดยวิธีการตอกโดยตรง และคุณสมบัติของเม็ดยาที่ได้มีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ แรงที่ใช้ในการตอกอัด อัตราส่วนของตัวยาสำคัญและแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ชนิดและปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ ซึ่งพบว่าการเพิ่มแรงที่ใช้ในการตอกอัดทำให้ความแข็งของเม็ดยาเพิ่มขึ้น ความกรอบของเม็ดยาลดลง แต่การปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน การเพิ่มอัตราส่วนของตัวยาสำคัญและแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลง ความกรอบของเม็ดยาและการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น สำหรับคุณสมบัติของเม็ดยาที่มีสารเพิ่มปริมาณขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ นอกจากนี้เม็ดยาที่ใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปร มีความแข็งและการปลดปล่อยยาน้อยกว่าเม็ดยาที่ใช้ HPMC F4M

ถึงแม้ว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้วยด่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ที่เตรียมได้ สามารถใช้เป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดขบน้ำและสามารถช่วยชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง ซึ่งใช้ propranolol HCl เป็นยาต้นแบบ แต่อย่างไรก็ตามควรศึกษาโดยใช้ตัวยาสำคัญชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน และควรศึกษาผลของความคงตัวของยาเม็ดที่เตรียมได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- BeMiller JN. 1997. Starch modification: Challenges and prospect. **Starch/Starke**. 49: 127-131.
- Buleon A., Colonna P., Planchot V., Ball S. 1998. Starch granules : structure and biosynthesis. **Int. J. Biol. Macromolecules** 23: 85-112.
- Chen J., Jane J. 1994 (a). Preparation of granular cold-water-soluble starches prepared by alcoholic-alkaline treatments. **Cereal Chem.** 71(6): 618-622.
- Chen J., Jane J. 1994 (b). Properties of granular cold-water-soluble starches prepared by alcoholic-alkaline treatments. **Cereal Chem.** 71(6): 623-626.
- Herman J, Remon JP, Vilder JD. 1989. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. I. Production and characterization of thermally modified starches. **Int J Pharm.** 56: 51-63.
- Herman J, Remon JP. 1989. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In vitro drug release evaluation of thermally modified starches. **Int J Pharm.** 56: 65-70.
- Iturriaga L., Lopez B., Anon M. 2004. Thermal and physicochemical characterization of seven argentine rice flours and starches. **Food Res. Int.** 37: 439-447.
- Jinachai N. 1999. Tablet filler / binder properties of pregelatinized starch prepared from hydrochloric acid treated corn, glutinous rice and tapioca starch. **Master' Thesis**, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
- Kadan RS, Champagne ET, Ziegler GM, Richard AO. 1997. Amylose and protein contents of rice cultivars as related to texture of rice-based fries. **J of Food Science** 62 (4): 701-703.
- Ladipus H, Lordi NG. 1968. Drug release from compressed hydrophilic matrices. **J Pharm Sci.** 57 (8 August): 1192-1201.
- Lee TWY, Robinson JR. 2000. Controlled release drug delivery systems. In: Gennaro AR, Marderosian AHD, Hanson GR, medwick T, editors. **Remington: The science and Practise of Pharmacy 20th edition**. Lippincott William & Wilkine. Philadelphia : 903-929.
- Mitrevej A, Varavinit S, Sinchaipanid N. 1990. Comparative evaluation of direct compression fillers: application of spray dried rice starch in tableting. **NUS-JSPS Seminar. Recent Developments in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology**, Chiba Japan.
- Nokhodchi A., Ford JL., Rowe PH., Rubinstein MH. 1996. The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropyl methylcellulose 2208. **Int. J. Pharm.** 129: 21-31.

- Peerapattana J., Phuvarit P., Srijesdaruk V., Peechagoon D., Tattawasart A. 2010. Pregelatinized glutinous rice starch as a sustained release agent for tablet preparations. **Carbohydrate Polymers**. 80: 453-459.
- Perez-Marcos B., Iglesias R., Gomez-Amoza JL., Martinez-Pacheo R., Souto C., Comcheiro A. 1991. Mechanical and drug release properties of atenolol-Carbomer hydrophilic matrix tablets. **J. Control. Rel.** 17: 267-276.
- Pituksutheepong T. 1995. Tablet binder properties of sodium carboxymethyl starch. **Master' Thesis**, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
- Qiu Y, Hui H, Cheskin H. 1997. Formulation development of sustained-release hydrophilic matrix of Zileuton. **Pharm Dev and Tech.** 2(3): 197-204.
- Rizk S, Duru C, Gaudy D, Jacob M. 1994. Natural polymer hydrophilic matrix: Influencing drug release factors. **Drug Dev Ind Pharm.** 20(16): 2563-2574.
- Rutenberg MW. 1980. Starch and its modification. In: Davidson RL, editor, **Handbook of water-soluble gums and resins**. McGraw-Hill. New York: 22/1-22/83.
- Saidan SM, Krishnaiah YSR, Patro SS, Satyanaryana V. 2005. In vitro and in vivo evaluation of guar gum matrix tablets for oral controlled release of water soluble diltiazem hydrochloride. **AAPS Pharm Sci Tech.** 06(01): E14-E21.
- Shelton DR., Lee WJ. 2000. Cereal Carbohydrates, pp. 385-415. In Kulp K., Ponte JG., eds. **Handbook of Cereal Science and Technology**. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Singh J., Singh N. 2003. Studies of the morphological and rheological properties of granular cold water soluble corn and potato starches. **Food Hydrocolloids** 17: 63-72.
- Singh N., Singh J., Kaur L., Sodhi N.S., Gill B.S. 2003. Morphological thermal and rheological properties of starches from different botanical sources. **Food Chem.** 81: 219-231.
- Teruya T. 1995. Development of superdisintegrant from tapioca starch. **Ph.D. Dissertation**, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
- Veiga F, Salsa T, Pina ME. 1997. Influence of technological variables on the release of theophylline from hydrophilic matrix tablets. **Drug Dev Ind Pharm.** 23(6): 547-551.
- Velasco MV., Ford JL., Rowe P., Rajabi-Siahboomi AR. 1999. Influence of drug : hydroxypropyl methylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. **J. Control. Rel.** 57: 75-85.
- Visavarungroj N, Herman J, Remon JP. 1990 (a). Crosslinked starch as sustained release agent. **Drug Dev Ind Pharm.** 16(7): 1091-1108.
- Visavarungroj N, Herman J, Remon JP. 1990 (b). Crosslinked starch as binding agent. I. Conventional wet granulation. **Int J Pharm.** 59: 73-78.

- Visavarungroj N, Remon JP. 1990. Crosslinked starch as a disintegrating agent. *Int J Pharm.* 62: 125-131.
- Visavarungroj N, Remon JP. 1991. Crosslinked starch as binding agent. III. Granulation of an insoluble filler. *Int J Pharm.* 69: 43-51.
- Wan LSC, Heng PWS, Wong LF. 1991. The effect of hydroxypropyl methylcellulose on water penetration into a matrix system. *Int J Pharm.* 73: 111-116.
- Wurzburg OB. Introduction. 1986. In Wurzburg OB, editor, **Modified starches: Properties and Uses**. CRC Press. Florida: 3-16.

ภาคผนวก

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ
อยู่ระหว่างการเตรียม manuscript เพื่อตีพิมพ์
2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์เชิงวิชาการ
นำความรู้ที่ได้จากการวิจัยในครั้งนี้ไปทำการศึกษาวิจัยต่อยอดโดยเป็นหัวข้อวิทยานิพนธ์สำหรับ
นักศึกษาระดับปริญญาโท 1 เรื่อง และหัวข้อโครงการพิเศษทางเภสัชศาสตร์สำหรับนักศึกษาระดับปริญญาตรี 1
เรื่อง ดังนี้
 - 2.1 หัวข้อวิทยานิพนธ์เรื่อง ผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่อฟิล์มแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรด้วยต่างใน
แอลกอฮอล์
ผลงานวิจัยบางส่วนได้ยอมรับให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชศาสตร์อีสาน ปีที่ 6 ฉบับที่ 3 เดือน
กันยายน-ธันวาคม 2553 เรื่อง การศึกษาความเป็นไปได้ของฟิล์มแบ่งข้าวเหนียวดัดแปรด้วยต่าง
ในแอลกอฮอล์เพื่อใช้สำหรับการเคลือบฟิล์ม (ตามเอกสารแนบ 1)
 - 2.2 หัวข้อโครงการพิเศษทางเภสัชศาสตร์เรื่อง Alkali-treated glutinous rice starch as a binder in
wet granulation tablet
ผลงานวิจัยได้นำเสนอในที่ประชุมวิชาการ The 2nd Annual International Conference of
Northeast Pharmacy Research 2010 วันที่ 13-14 กุมภาพันธ์ 2553 เรื่อง Alcoholic-Alkaline
Treated Glutinous Rice Starch as a Binder in Wet Granulation Tablet (ตามเอกสารแนบ 2)
3. อื่นๆ ได้แก่ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ
ผลงานวิจัยบางส่วน (ส่วนแรก) ได้นำเสนอในที่ประชุมวิชาการและได้ตีพิมพ์ในวารสารวิทยาศาสตร์
เกษตร ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 (พิเศษ) กันยายน-ธันวาคม 2551 หน้า 507-510 เรื่อง คุณสมบัติของแป้งข้าว
เหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยวิธีการใช้ต่าง เพื่อใช้เป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (เอกสารแนบ 3)

เอกสารแนบ 1



วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน

Isan Journal of Pharmaceutical Sciences

<http://pharm.kku.ac.th/isan-journal>

ที่ ศร 0529.11/ 10641

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

24 กันยายน 2553

เรื่อง ตอบรับการตีพิมพ์บทความในวารสารเภสัชศาสตร์อีสาน (Isan Journal of Pharmaceutical Sciences) ปีที่ 6

เรียน ผศ.ดร.ผดุงขวัญ จิตโรภาส

ตามที่ท่านได้ส่งบทความ เรื่อง การศึกษาความเป็นไปได้ของฟิล์มแบ่งขั้วเหนียวดัดแปรด้วยต่างในแอลกอฮอล์เพื่อใช้สำหรับการเคลือบฟิล์ม เพื่อตีพิมพ์ในวารสารเภสัชศาสตร์อีสาน ปีที่ 6 นั้น บทความของท่านได้ผ่านการพิจารณาต้นฉบับ (Manuscript) ตามข้อกำหนดของรูปแบบวารสาร และส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิในสาขา จำนวน 3 ท่านเป็นผู้อ่าน (reader) เรียบร้อยแล้วนั้น ทางกองบรรณาธิการวารสารเภสัชศาสตร์อีสาน คณะเภสัชศาสตร์ เห็นสมควรพิจารณาตีพิมพ์บทความประเภท นิพนธ์ต้นฉบับ (Research article) ดังกล่าวได้ใน วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน ปีที่ 6 เล่มที่ 3 ฉบับเดือน กันยายน-ธันวาคม 2553

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.แสง วัชรธนกิจ)

รองคณบดีฝ่ายแผนและวิจัย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

กองบรรณาธิการวารสารเภสัชศาสตร์อีสาน ปีที่ 6

สำนักงานคณบดี

โทรศัพท์ 0-4535-3609/ โทรสาร 0-4528-8384, 0-4535-3626



cDNA Cloning of Benzophenone Synthase from *Garcinia Mangostana* L.

Nualkaew N ^{1*}, Tetsuo Kushihiro ², Anuwachakit Klamrak ¹, Wanchai De-Eknamkul ³, Yutaka Ebizuka ²

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen Thailand.

² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University, Tokyo, Japan

³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Garcinia mangostana is a plant in family Guttiferae. Its pericarp contains a number of prenylated xanthone derivatives, especially alpha-mangostin, the major compound with apoptotic inducer in cancer cell lines, antimicrobial, antituberculosis, and antioxidant. Biosynthetic pathway of alpha-mangostin was proposed to involve benzophenone synthase (BPS) as the enzyme that catalyze the formation of the first intermediate of xanthone skeleton. This step is also crucial for alpha-mangostin biosynthesis. Since our final goal is to produce xanthone derivatives and alpha-mangostin in microorganism by the metabolic engineering approach. Therefore, we cloned cDNA of BPS and followed with the heterologous expression in *E. coli*. Core fragment of gene was amplified from total RNA of young leaves by using degenerated primers, and then the primers for 3'- and 5'- RACE PCR was designed by its nucleotide sequence. Finally, the full-length cDNA of 1176 bp open reading frame was obtained from RACE PCR of young fruit pericarp. This gene encoded for a protein that consisted of 391 amino acids with a predicted molecular mass of 42.7 kDa, and a predicted pI 5.97. The deduced amino acid sequence showed the most similarity (77%) to BPS of *Hypericum androsaemum* (Guttiferae). The phylogenetic tree analysis, was clearly indicated the close relationship to BPS of both *H. androsaemum* and *H. perforatum*. It can be concluded that cDNA of BPS from young fruit pericarp of *G. mangostana* was successfully obtained. The functional expression of this gene is underway.

Keywords: *Garcinia mangostana*, Benzophenone Synthase, cDNA cloning

*Corresponding author: Natsajee Nualkaew, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Thailand. Tel: +66 43 362095, Fax: +66 43 202379, E-mail: nnatsa@kku.ac.th



Alcoholic-Alkaline Treated Glutinous Rice Starch as a Binder in Wet Granulation Tablet

Ouidam T, Chimvong P, Chitropas P *

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

This study was to determine the characteristic of alcoholic-alkaline treated glutinous rice starch (MGS) and to find out the potential of MGS as binder in propranolol hydrochloride tablet. The effect of amount of MGS (1-3%w/w) and the type of fillers (Avicel® PH101 and lactose) were studied. The tablets were prepared by wet granulation method and compressed at 200 kgf/cm². The Scanning Electron Microscope (SEM) and Differential Scanning Colorimetry (DSC) showed changing in the starch granules. MGS gave high viscosity and swelling capacity, while pH depended on medium. All tablet formulations met the requirement of BP2002 in terms of the uniformity of mass and content of active substance. Increasing in amount of MGS, the thickness and the hardness of tablets using lactose as filler were increased. At 3%w/w of GRS and MGS, the thickness was not significant different ($p>0.05$). The hardness of tablet contained 1%w/w MGS or 3%w/w PVP K30 had the highest. The friability of all tablet formulations met the requirement of USP27. The disintegration time of the tablets used lactose as filler were less than the tablets used Avicel® PH101 as filler. The dissolution of the tablets used lactose as filler were met the requirement of USP27. At 30 minutes, the drug release from the tablet containing 3%w/w MGS and lactose as filler was the highest. Therefore, MGS has potential to use as a binder in wet granulation tablet. The disintegrant is added in the tablets used Avicel® PH101 as filler to achieve the dissolution test.

Keywords: Glutinous Rice Starch, Modified Glutinous Rice Starch, Binder, Tablet

*Corresponding author: Padungkwan Chitropas, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Thailand. Tel: +66 43 202378, Fax: +66 43 202 379, E-mail: padchi@kku.ac.th

เอกสารแนบ 3

Agricultural Sci. J. 39 : 3 (Suppl.) : 507-510 (2008)

ว.วิทย. กษ. 39 : 3 (พิเศษ) : 507-510 (2551)

คุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยวิธีการใช้ด่าง เพื่อใช้เป็นสารก่อก้อนมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ
Properties of modified glutinous rice starch prepared by alkali treated method used as hydrophilic matrix

ผดุงขวัญ จิตโรภาส¹ และ นุวัตร วิศวรโรจน์²
Padungkwan Chitropas¹ and Nuwat Visavarungroj²

Abstract

The hydrophilic matrix tablet which is classified as sustained release dosage form is not difficult to prepare. But properties of hydrophilic matrix must be suitable. The objective of this study was to study properties of modified glutinous rice starch treated with 1.6, 2.6 M sodium hydroxide and 1.5, 2.5 M hydrochloric acid. The pH, morphology, viscosity swelling and DSC pattern of the modified starch were determined. The result showed that pH of the modified starch was about 8-12. At 2.6 M of sodium hydroxide, changing in morphology, increased in viscosity and swelling were obtained. The concentration of sodium hydroxide and hydrochloric acid had effect on DSC pattern. The equation of viscosity (Y), concentration of sodium hydroxide (X_1) and hydrochloric acid (X_2) were $Y = 1923.335 + 1786.665X_1 + 1176.5X_2 + 1147.5X_1X_2$. It could be concluded that concentration of sodium hydroxide and hydrochloric acid had effect on properties of modified glutinous rice starch. The modified starch was possible to use as hydrophilic matrix. Furthermore, the suitable concentration of sodium hydroxide and hydrochloric acid should be determined.

Keywords : modified glutinous rice starch, alkali treated modification, starch properties

บทคัดย่อ

ยาเม็ดแบบมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำจัดเป็นรูปแบบยาออกฤทธิ์นานที่เตรียมได้ค่อนข้างง่าย แต่สารก่อก้อนมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำจำเป็นต้องมีคุณสมบัติที่เหมาะสม การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 1.6, 2.6 โมลาร์ และกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 1.5, 2.5 โมลาร์ และประเมินคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ได้แก่ ความเป็นกรดต่าง ลักษณะของแป้งดัดแปร ความหนืด การพองตัว และรูปแบบ DSC ผลการศึกษาพบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรมีความเป็นกรดต่าง (pH) ประมาณ 8-12 โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 2.6 โมลาร์ ทำให้โครงสร้างของเม็ดแป้งถูกทำลาย ความหนืดและการพองตัวเพิ่มขึ้น ความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกมีผลต่อรูปแบบ DSC สมการของความหนืด (Y) ความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ (X_1) และความเข้มข้นของกรดไฮโดรคลอริก (X_2) คือ $Y = 1923.335 + 1786.665X_1 + 1176.5X_2 + 1147.5X_1X_2$ จึงสรุปได้ว่าความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกมีผลต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร และมีความเป็นไปได้ในการใช้เป็นสารก่อก้อนมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ ความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกที่เหมาะสมจำเป็นต้องศึกษาต่อไป

คำสำคัญ : แป้งข้าวเหนียวดัดแปร การดัดแปรโดยใช้ด่าง คุณสมบัติของแป้ง

คำนำ

ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานที่มีหลักการควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยระบบมาทริกซ์ จัดเป็นเภสัชภัณฑ์ที่มีข้อดีหลายประการ (Lee and Robinson, 2000) ซึ่งสามารถเตรียมโดยการนำตัวยาไปกระจายในพอลิเมอร์ จากนั้นนำไปดอกอัดเป็นเม็ดด้วยวิธีการที่เหมาะสม โดยพอลิเมอร์ที่เลือกใช้สามารถแบ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดละลายน้ำ เช่น hydroxypropyl methylcellulose, sodium alginate เป็นต้น อาศัยการพองตัวของพอลิเมอร์และเกิดเป็นชั้นเจลหุ้มตัวยาจึงสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ และพอลิเมอร์ชนิดไม่ละลายน้ำ เช่น ethylcellulose, polyacrylate copolymer เป็นต้น (Lee and Robinson, 2000) ซึ่งส่วนใหญ่พอลิเมอร์เหล่านี้ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ และมีราคาค่อนข้างแพง แต่ปัจจุบันมีการพัฒนาพอลิเมอร์ต่างๆ เพื่อนำมาใช้ประโยชน์สำหรับควบคุมการปลดปล่อยตัวยามากขึ้น

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002

³ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พะเยา 56000

² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phayao, 56000

แป้งข้าวเหนียว (glutinous rice starch) ประกอบด้วยอะมิโลเพคตินร้อยละ 99.7 และอะมิโลสร้อยละ 0.3 (Kadan, et.al., 1997) เมื่อนำไปเตรียมเป็นของเหลวจะมีความหนืดสูงมาก แต่ไม่สามารถละลายและพองตัวได้ในน้ำอุณหภูมิห้อง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวเพื่อให้ได้แป้งที่มีคุณสมบัติตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการ เช่น การดัดแปรแป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้ความร้อน เพื่อให้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดออกฤทธิ์นานชนิดมาทริกซ์ที่ตอกอัดเป็นเม็ดด้วยวิธีการเตรียมแกรนูลเปียก แต่แป้งข้าวเหนียวพรีเจลด้วยวิธีการใช้ความร้อนนี้ มีคุณสมบัติในการไหลที่ไม่ดี (เพ็ญภา ภาณุฤทธิ์, 2547) แต่อย่างไรก็ตาม หากมีวิธีการดัดแปรแป้งข้าวเหนียวเพื่อให้มีความสามารถในการละลายและพองตัวได้ในน้ำอุณหภูมิห้อง และมีความหนืดสูง ซึ่งมีลักษณะเป็นมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic matrix) น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนายาชนิดออกฤทธิ์นานในอนาคตได้

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงศึกษาคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน

วิธีการทดลอง

การเตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ทำได้โดยการกระจายแป้งข้าวเหนียวในสารละลายแอลกอฮอล์ เดิมโซเดียมไฮดรอกไซด์และตั้งทิ้งไว้ 10 นาที เพื่อให้แป้งข้าวเหนียวตกตะกอนและเก็บตะกอน จากนั้นเติมสารละลายแอลกอฮอล์และปรับให้เป็นกลางโดยใช้กรดไฮโดรคลอริก จากนั้นนำไปล้างด้วยแอลกอฮอล์ อบแห้ง และบดเพื่อให้มีขนาดอนุภาคใกล้เคียงกัน

การประเมินคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ได้แก่ ความเป็นกรดต่างของ 6 % w/w ของแป้งโดยใช้ pH meter ความหนืดของ 6 % w/w ของแป้งโดยใช้ Brookfield viscometer ลักษณะภายนอกโดยใช้ Scanning Electron Microscope (SEM) และมีการประเมินคุณสมบัติด้านการพองตัว และ Differential Scanning Calorimetry (DSC)

ผลการทดลอง

ความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 1.6, 2.6 โมลาร์ และกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 1.5, 2.5 โมลาร์ มีค่าประมาณ 8-12 สำหรับผลของความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกที่มีต่อการพองตัวและความหนืดของแป้งข้าวเหนียวและแป้งข้าวเหนียวดัดแปรได้แสดงในตารางที่ 1 และภาพถ่ายลักษณะผิวของแป้งข้าวเหนียวและแป้งข้าวเหนียวดัดแปรได้แสดงในรูปที่ 1

Table 1 Effect of concentration of sodium hydroxide and hydrochloric acid on swelling and viscosity of native glutinous rice starch and the modified starch.

Conc. of NaOH / HCl	Swelling properties	Viscosity (cps)
Native starch	< 2	15.61 ± 1.93
1.6 M / 1.5 M	7.86 ± 0.43	115.67 ± 2.08
1.6 M / 2.5 M	< 2	173.67 ± 9.71
2.6 M / 1.5 M	13.84 ± 0.81	1386.00 ± 350.97
2.6 M / 2.5 M	14.52 ± 0.2	6034.00 ± 542.40

ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์และความเข้มข้นของกรดได้แสดงตามสมการ

$$Y = 1923.335 + 1786.665X_1 + 1176.5X_2 + 1147.5X_1X_2$$

โดย Y = ความหนืด; X_1 = ความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์; X_2 = ความเข้มข้นของกรดไฮโดรคลอริก



Fig.1 SEM of native glutinous rice starch and the modified starch.

Table 2 Effect of concentrations of sodium hydroxide on DSC pattern of native glutinous rice starch and the modified starch.

Conc. of NaOH	Energy (J/g)	Temperature (°C)
Native starch	9.13	71.15
1.6 M	3.72	70.19
2.6 M	-33.44	89.62

วิจารณ์ผลการทดลอง

ความเป็นกรดต่างของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 1.6, 2.6 โมลาร์ และกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 1.5, 2.5 โมลาร์ มีค่าประมาณ 8-12 ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่ใช้ โดยการเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ทำให้ค่าความเป็นกรดต่างเพิ่มขึ้น อาจเกิดจากการตกค้างของโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่อยู่ในแป้งดัดแปรที่เตรียมได้

จากตารางที่ 1 พบว่าความสามารถในการพองตัวและความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ เนื่องจากความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์มีผลต่อการแตกของสายพอลิเมอร์ของแป้ง (Chen J, Jane J, 1994) ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของการดัดแปรแป้งโดยวิธีการนี้ โดยส่งผลต่อการเกิดการพองตัว (swelling) ของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่เตรียมได้ โดยการให้ 1.6 M โซเดียมไฮดรอกไซด์ทำให้เกิดการพองตัวน้อยกว่าการใช้ 2.6 M โซเดียมไฮดรอกไซด์ นอกจากนี้ยังส่งผลต่อความหนืดของสารละลายแป้งข้าวเหนียวดัดแปรด้วย โดยการให้ 1.6 M โซเดียมไฮดรอกไซด์ทำให้มีความหนืดน้อยกว่าการใช้ 2.6 M โซเดียมไฮดรอกไซด์ ในกรณีที่ใช้ 2.6 M โซเดียมไฮดรอกไซด์พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของกรดไฮโดรคลอริกทำให้มีความหนืดเพิ่มขึ้น อาจเกิดจากกระบวนการสะเดินกรดต่างทำให้สายพอลิเมอร์ของแป้งมีความแตกต่างกัน

ลักษณะของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร (morphology) ซึ่งดูจากภาพถ่าย SEM ได้แสดงในรูปที่ 1 พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ทำให้เม็ดแป้งเกิดการเปลี่ยนแปลงมากขึ้น ในกรณีที่ใช้ 2.6 M โซเดียมไฮดรอกไซด์ พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของกรดไฮโดรคลอริกทำให้เม็ดแป้งที่ไม่เปลี่ยนแปลงลดลง ซึ่งเม็ดแป้งที่ไม่เปลี่ยนแปลงไม่ทำให้เกิดความหนืด ดังนั้นจึงทำให้ความหนืดเพิ่มขึ้น

จากตารางที่ 2 พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมไฮดรอกไซด์ทำให้คุณสมบัติด้านความร้อน (DSC) ของแป้งดัดแปรเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งเกิดได้จากการเปลี่ยนแปลงของสายพอลิเมอร์ของแป้ง การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติด้านความร้อนมีความสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงด้านความหนืดของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร

สรุปผลการทดลอง

สรุปได้ว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรโดยวิธีการใช้ต่างมีความเป็นไปได้ในการใช้เป็นสารก่อมาทริกซ์ชนิดชอบน้ำ แต่ความเข้มข้นของไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกมีผลต่อคุณสมบัติของแป้งข้าวเหนียวดัดแปร ดังนั้นความเข้มข้นของไฮเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกที่เหมาะสมจำเป็นต้องศึกษาต่อไป

คำขอบคุณ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และได้รับการสนับสนุนเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

- เพ็ญภา ภูฤทธิ. แป้งข้าวเหนียวพรีเจลเพื่อใช้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยาสำหรับตำรับยาเม็ด. วิทยานิพนธ์, มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ประเทศไทย: 2547.
- Chen J, Jane J. Properties of granular cold-water-soluble starches prepared by alcoholic-alkali treatment. Cereal Chem 1994; 71(6) :623-626.
- Lee TWY, Robinson JR. Controlled release drug delivery systems. In: Gennaro AR, Marderosian AHD, Hanson GR, medwick T, editors. Remington: The science and Practise of Pharmacy 20th edition. Lippincott William & Wilkine. Philadelphia; 2000: 903-929.
- Kadan RS, Champagne ET, Ziegler GM, Richard AO. Amylose and protein contents of rice cultivars as related to texture of rice-based fries. J of Food Science 1997; 62 (4): 701-3.