



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาอนุพันธ์ของโคโตแซนเพื่อ ใช้เป็นสารช่วยในยาเม็ด

โดย

จุไรรัตน์ นันทานิช และ
สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

มิถุนายน 2547

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาอนุพันธ์ของโคโคแซน
เพื่อใช้เป็นสารช่วยในยาเม็ด

คณะผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. จุไรรัตน์ นันทานิช

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รองศาสตราจารย์ ดร. สานิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG4580038

ชื่อโครงการ : การพัฒนาอนุพันธ์ของโคโตแซนเพื่อใช้เป็นสารช่วยในยาเม็ด

ชื่อนักวิจัย : จุไรรัตน์ นันทานิช คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
สาริต พุทธิพิพัฒน์ขจร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail address : jurairat@email.pharm.su.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อพัฒนาอนุพันธ์ของโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศในรูปเกลือ 4 ชนิด ได้แก่ อะซิเตด ไฮโดรคลอไรด์ ซิเตรต และมาเลต เพื่อนำมาประยุกต์ใช้เป็นสารช่วยในยาเม็ด โดยทำการพ่นแห้งสารละลายโคโตแซนในกรดอะซิติก ไฮโดรคลอไรด์ ซิเตริก และมาลิก ทำการประเมินคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ คุณสมบัติโมโครเมอริติก และคุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว และสารเพิ่มปริมาณ พบว่าโคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์มีลักษณะอนุภาคเป็นรูปทรงกลม ผิวไม่เรียบ ขนาดอนุภาคส่วนใหญ่เล็กกว่า 75 μm ส่วนเกลือซิเตรตและมาเลตอยู่ในรูปผงเกาะติดกันเป็นก้อน เกลือทั้ง 4 ชนิดมีความหนาแน่นในช่วง 1.36-1.58 g/cm^3 ทั้งนี้ DSC และ TGA thermograms แสดงการสลายตัวของเกลือทั้ง 4 ที่อุณหภูมิเริ่มต้นในช่วง 143–230 °C ผลการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์แสดงสภาวะของเกลืออะซิเตดอยู่ในรูปอสัณฐาน เกลือไฮโดรคลอไรด์และมาเลตอยู่ในรูปกึ่งผลึก ส่วนเกลือซิเตรตมีความเป็นผลึกมากที่สุด สเปกตรัมของ FTIR และ solid-state ^{13}C NMR ยืนยันโครงสร้างโมเลกุลของเกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิด คุณสมบัติการดูดความชื้นที่ 50 %RH ของเกลือทั้ง 4 ชนิดมีค่าต่ำกว่ากลุ่มแป้งที่มีจำหน่ายทางการค้า และไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างเกลืออะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์กับยากรด เบส และสารช่วยในยาเม็ดหลายชนิด ส่วนค่า % porosity ของเกลืออะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์อยู่ในช่วงร้อยละ 75-80 และผงยามีคุณสมบัติการไหลที่ไม่ดี

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยในยาเม็ดพบว่าโคโตแซนอะซิเตดสามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นสารยึดเกาะและสารเพิ่มปริมาณที่ควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นแบบออกฤทธิ์นานภายใน 12-24 ชั่วโมง รวมทั้งเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีโดยมีคุณสมบัติใกล้เคียงกับสารช่วยแตกตัวยวดยิ่งที่มีจำหน่ายทางการค้า ส่วนโคโตแซนไฮโดรคลอไรด์สามารถใช้เป็นสารยึดเกาะที่ควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นแบบออกฤทธิ์นานเช่นกัน แต่คุณสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวและสารเพิ่มปริมาณเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานยังไม่ดีนัก โคโตแซนซิเตรตสามารถใช้เป็นสารยึดเกาะและควบคุมการปลดปล่อยได้นานประมาณ 4 ชั่วโมง ส่วนโคโตแซนมาเลตมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำและผงยาอัดเกาะติดเป็นก้อนไม่สะดวกในการนำมาใช้เป็นสารช่วยในยาเม็ด ทั้งนี้เกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมจากแหล่งผลิตในประเทศไทยมีคุณสมบัติใกล้เคียงกันกับเกลือที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

กุญแจคำ : โคโตแซนอะซิเตด โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ สารยึดเกาะ สารช่วยแตกตัว

Abstract

Project Code: TRG4580038

Project Title: Development of chitosan derivatives as tablet excipients

ผู้หลักวิจัย : Jurairat Nunthanid – Faculty of Pharmacy, Silpakorn University
Satit Puttipipatkachorn – Faculty of Pharmacy, Mahidol University

E-mail address : jurairat@email.pharm.su.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 years

This research aim was to develop chitosan derivatives as acetate, hydrochloride, citrate and malate salts for application as tablet excipients. Chitosan obtained from source available in Thailand was dissolved in acetic or hydrochloric or citric or malic acid solution and was further spray-dried to obtain the salts. Physicochemical and micromeritic properties of the salts were evaluated as well as their binder, disintegrant and diluent properties. Chitosan acetate and hydrochloride were spherical particles with rather rough surface and particle size of less than 75 μm . Chitosan citrate and malate were sticky and agglomerate powder. The true density of all salts was about 1.36-1.58 g/cm^3 . DSC and TGA thermograms of all salts exhibited the degradation peak at onset about 143–230 $^{\circ}\text{C}$. Regarding to PXRD patterns, chitosan acetate was an amorphous form while chitosan hydrochloride and malate were partial crystalline form and chitosan citrate was crystalline form. FTIR and solid-state ^{13}C NMR spectra confirmed the chemical structure of the salts as an acetate, hydrochloride, citrate and malate salts. At 50 %RH, moisture absorption of all salts was lower than many commercial starch. No interaction was found between chitosan acetate and hydrochloride with acidic or basic drugs or many tablet excipients. The porosity of chitosan acetate and hydrochloride was about 75-80% and their flowability was poor.

It was found that the simple incorporation of chitosan acetate as a tablet binder and diluent could give rise to controlled drug delivery systems exhibiting sustained release within 12-24 h. Chitosan acetate was also an excellent disintegrant in comparable to a commercial super disintegrant. Chitosan hydrochloride could be used as a binder for sustained release tablets but its disintegration and diluent properties were not so good. Use of chitosan citrate as a tablet binder could control the slow drug release within 4 h. Unfortunately, chitosan malate was water insoluble and its sticky property was not allow for the application as tablet excipients. Finally, there is no difference between the salts of chitosan from source available in Thailand and Japan.

Key words : Chitosan acetate, chitosan hydrochloride, binder, disintegrant

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่ได้สนับสนุนเงินทุนสำหรับงานวิจัยโครงการนี้

ขอขอบคุณ Professor Keiji Yamamoto, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Japan และบริษัท Dainichiseika Color and Chemicals Manufacturing Co. Ltd., Japan ซึ่งได้สนับสนุนสารโคโคแซนเพื่อใช้ในการวิจัย

ขอขอบคุณ Associate Professor Lim Lee Yong, Department of Pharmacy, Faculty of Sciences, National University of Singapore และ Associate Professor Eugene Khor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, National University of Singapore ที่สนับสนุนให้ใช้เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมี รวมทั้งให้คำปรึกษาที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณโครงการ CRN (เครือข่ายเภสัชศาสตร์) สำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา (ทบวงมหาวิทยาลัย เดิม) และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่สนับสนุนทุนบางส่วนให้ไปทำวิจัยระยะสั้นที่ Faculty of Sciences, National University of Singapore

ขอขอบคุณภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือ differential scanning calorimetry (DSC) และ thermogravimetric analysis (TGA)

ขอขอบคุณภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณครอบครัวของคณะผู้วิจัย รวมทั้งเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	i
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	ii
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	iii
สารบัญ	iv
สารบัญตาราง	vi
สารบัญรูปภาพ	viii
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 วิธีการทดลอง	5
บทที่ 3 ผลการทดลอง	14
1. คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของเกลือโคโตแซน	14
1.1. ลักษณะทั่วไป	14
1.2. ความหนาแน่น	20
1.3. คุณสมบัติทางความร้อน	20
1.4. การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์	22
1.5. โครงสร้างโมเลกุล	27
1.5.1. FTIR spectroscopy	27
1.5.2. Solid-state ¹³ C NMR spectroscopy	30
1.5.3. การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลของเกลืออะซิเตต	31
1.6. อันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์และสารช่วยในยาเม็ดกับพอลิเมอร์	31
1.7. คุณสมบัติการดูดความชื้น	31
2. คุณสมบัติไมโครเมอริติก	38
3. คุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะ	38
3.1. การประเมินคุณสมบัติแกรนูล	38
3.2. การประเมินคุณสมบัติยาเม็ด	38
3.3. การศึกษาการปลดปล่อยยาภายนอกร่างกาย	45
3.4. การศึกษาโปรไฟล์ความสามารถในการตอกอัด	46
4. การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัว	55
5. การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณ	56
บทที่ 4 บทสรุปและวิจารณ์ผล	66

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
เอกสารอ้างอิง	70
Out put จากโครงการ	76

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 คุณสมบัติของไคโตแซน	7
ตารางที่ 2 สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ของสารละลายอิมัลชันของเกล็ดชนิดต่าง ๆ	9
ตารางที่ 3 ความหนาแน่นและขนาดอนุภาคของเกล็ดไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดจาก 2 แหล่งผลิต	20
ตารางที่ 4 ผลการเปลี่ยนแปลง DSC thermograms ของสารผสมโดยวิธีกายภาพ (physical mixtures) ระหว่าง SCTA หรือ SCTH กับยาหรือสารช่วยในยาเม็ดชนิดต่าง ๆ	39
ตารางที่ 5 คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกล็ดทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยและค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้น (n=5)	40
ตารางที่ 6 คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกล็ดทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นและค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้น (n=5)	40
ตารางที่ 7 คุณสมบัติไมโครเมอริติกของเกล็ดไคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต	42
ตารางที่ 8 คุณสมบัติของแกรนูลที่ใช้เกล็ดไคโตแซนที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ PVP K30 และ SCJPA (n=5)	43
ตารางที่ 9 คุณสมบัติของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้เกล็ดไคโตแซนที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ PVP K30 และ SCJPA	44
ตารางที่ 10 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นสารยึดเกาะที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก	49
ตารางที่ 11 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นสารยึดเกาะที่เวลาต่าง ๆ	50
ตารางที่ 12 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนซิเตรตจากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นสารยึดเกาะที่เวลาต่าง ๆ	51

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 13 โพรไฟล์ความสามารถในการดักจับของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกล็ดโคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA, SCTH, SCTC) เป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ PVP K30 และ SCJPA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก	54
ตารางที่ 14 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้โคโคแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab และเกล็ดโคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	57
ตารางที่ 15 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้โคโคแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารเพิ่มปริมาณเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้เกล็ดโคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นและ control	63
ตารางที่ 16 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโคแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโคแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ	65
ตารางที่ 17 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโคแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโคแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPH) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ	65

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของเซลลูโลส ไคติน และไคโตแซน	2
รูปที่ 2 การเตรียมไคโตแซนโดยปฏิกิริยา deacetylation ของสารไคติน	3
รูปที่ 3 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของแผ่นไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต (a) ประเทศไทย (CT) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (CJP)	15
รูปที่ 4 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนอะซิเตตจาก 2 แหล่งผลิต (a) ประเทศไทย (SCTA) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (SCJPA)	16
รูปที่ 5 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จาก 2 แหล่งผลิต (a) ประเทศไทย (SCTH) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (SCJPH)	17
รูปที่ 6 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนซิเตรตจาก 2 แหล่งผลิต (a) ประเทศไทย (SCTC) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (SCJPC)	18
รูปที่ 7 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนมาเลตจาก 2 แหล่งผลิต (a) ประเทศไทย (SCTM) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (SCJPM)	19
รูปที่ 8 DSC thermograms ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซิเตรต (SCTC) และไคโตแซน มาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย	23
รูปที่ 9 DSC thermograms ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซิเตรต (SCJPC) และไคโตแซน มาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	24
รูปที่ 10 TGA thermograms ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซิเตรต (SCTC) และไคโตแซน มาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย	25
รูปที่ 11 TGA thermograms ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซิเตรต (SCJPC) และไคโตแซน มาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	26
รูปที่ 12 Powder X-ray diffraction patterns ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซิเตรต (SCTC) และ ไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตใน ประเทศไทย	28
รูปที่ 13 Powder X-ray diffraction patterns ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซิเตรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตใน ประเทศญี่ปุ่น	29

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

หน้า

รูปที่ 14	Transmission infrared spectra ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซึเตรต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย	32
รูปที่ 15	Transmission infrared spectra ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตด (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซึเตรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	33
รูปที่ 16	Solid-state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซึเตรต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย	34
รูปที่ 17	Solid-state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตด (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซึเตรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	35
รูปที่ 18	Solid-state ^{13}C NMR spectrum ของ trisodium citrate	36
รูปที่ 19	Transmission infrared spectra ของ (a) CT (b) SCTA (c) SCTA อบที่ 120°C 12 ชม.	36
รูปที่ 20	Solid-state ^{13}C NMR spectra ของ (a) CT (b) SCTA (c) SCTA อบที่ 120°C 12 ชม.	37
รูปที่ 21	Moisture absorption isotherm ที่ 25°C ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซึเตรต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย	41
รูปที่ 22	Moisture absorption isotherm ที่ 25°C ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตด (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซึเตรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	41

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 23	การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	47
รูปที่ 24	การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	47
รูปที่ 25	การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนซิเตรด (SCTC) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย เป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	48
รูปที่ 26	ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนักกับรากที่สองของเวลา	51
รูปที่ 27	ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนักกับรากที่สองของเวลา	52
รูปที่ 28	ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนซิเตรด (SCTC) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนักกับรากที่สองของเวลา	52
รูปที่ 29	การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยและญี่ปุ่นเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	53
รูปที่ 30	การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในตัวกลางชนิดต่าง ๆ ได้แก่ น้ำกลั่น 0.1 N HCl และ pH 6.8 PO ₄ buffer จากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	53
รูปที่ 31	Compressibility profile ของยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะ (SCTA, SCTH, SCTC) เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 และ SCJPA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก	54
รูปที่ 32	การพองตัวในน้ำกลั่นของ Explotab ที่ตอกเป็นเม็ด ที่เวลาต่าง ๆ	58

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 33 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCTA ที่เวลาต่าง ๆ	59
รูปที่ 34 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCTH ที่เวลาต่าง ๆ	60
รูปที่ 35 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCJPA ที่เวลาต่าง ๆ	61
รูปที่ 36 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCJPH ที่เวลาต่าง ๆ	62
รูปที่ 37 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดจาก แหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโตแซน อะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ	64
รูปที่ 38 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้น ร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโต แซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPH) ที่ความเข้มข้น ร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ	64

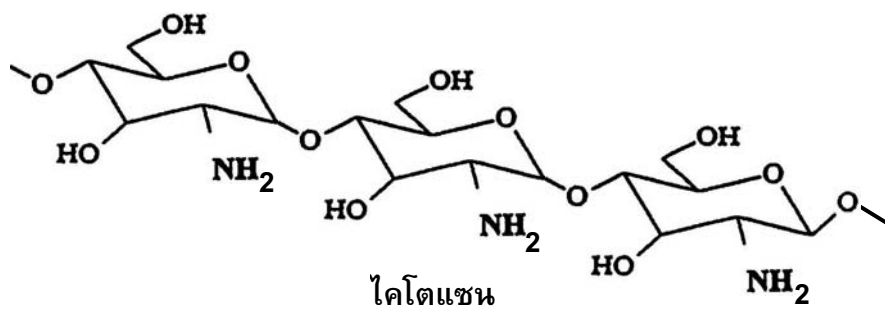
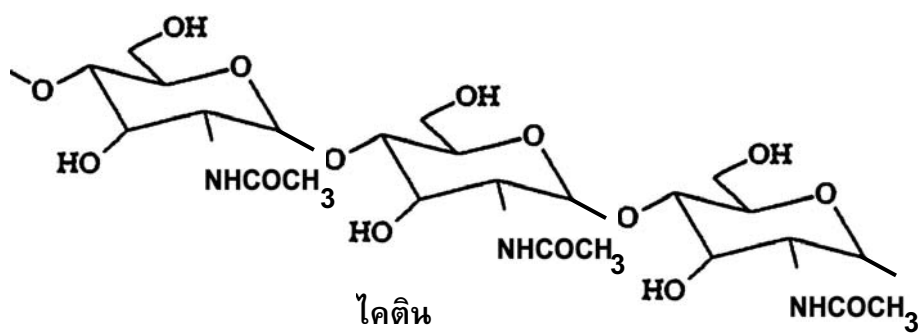
บทที่ 1

บทนำ

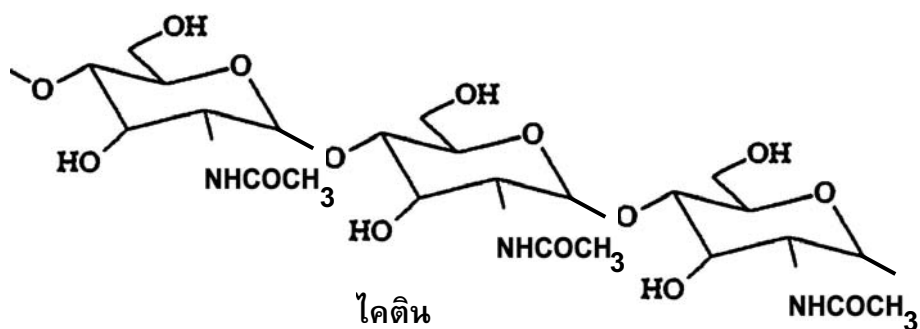
ไคโตแซนเป็นสารพอลิเมอร์จากธรรมชาติที่มีสูตรโครงสร้างโมเลกุลคล้ายเซลลูโลสและไคติน คือ (1-4)-2-amino-2deoxy- β -D-glucose โดยหมู่ฟังก์ชันที่คาร์บอนตำแหน่งที่สองเป็นหมู่เอมิโน ในขณะที่ของเซลลูโลสเป็นหมู่ไฮดรอกซิล และของไคตินเป็นหมู่เอซิทิลเอไมด์ (รูปที่ 1) ไคโตแซนสามารถเตรียมได้จากสารไคตินซึ่งพบมากตามธรรมชาติเป็นที่สองรองจากเซลลูโลสในเปลือกกุ้ง หอย กระดองปู แก่นปลาหมึก สัตว์จำพวกแมลง และผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา กระบวนการผลิตสารไคตินและไคโตแซนทำได้โดยการนำเปลือกกุ้ง ปู ที่เป็นของเสียจากโรงงานอุตสาหกรรมอาหารทะเลมาผ่านกระบวนการทางเคมีตามขั้นตอนต่าง ๆ จนกระทั่งได้สารไคติน จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา deacetylation จนได้เป็นสารไคโตแซน (รูปที่ 2) ไคโตแซนมีน้ำหนักโมเลกุลและความหนืดแตกต่างกัน และมีค่า degree of deacetylation แตกต่างกันในช่วง 40-98 %DD ขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางโมเลกุลซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อย N-acetylglucosamine และ glucosamine⁽¹⁻⁶⁾

ประเทศไทยมีอุตสาหกรรมอาหารทะเลขนาดใหญ่ที่มีปริมาณและมูลค่าการส่งออกอาหารทะเลกระป๋องและแปรรูปไปจำหน่ายต่างประเทศ พ.ศ. 2545 สูงถึงประมาณ 86 พันล้านบาท⁽⁷⁾ โดยเฉพาะกุ้งสดแช่เย็นมีโรงงานผลิต 160 แห่ง การส่งออกกุ้งสด แช่เย็น แช่แข็ง แปรรูป และต้มสุกในปี 2545 มีมูลค่าประมาณ 34 พันล้านบาท⁽⁸⁾ และปี 2546 เดือน ม.ค.-พ.ค. มีมูลค่า 606.69 ล้านบาทหรือสหรัฐเพิ่มขึ้นร้อยละ 9.63 เมื่อเทียบกับช่วงเวลาเดียวกันของปีก่อน⁽⁹⁾ ดังนั้นหากสามารถนำเปลือกกุ้ง หอย ปู ปลาที่เป็นของเสียจากอุตสาหกรรมที่จะก่อให้เกิดปัญหามลภาวะต่อสิ่งแวดล้อมมาเป็นแหล่งวัตถุดิบที่มีคุณค่าทางเศรษฐกิจในการผลิตไคโตแซนโดยเฉพาะการพัฒนาในรูปแบบผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ เพื่อขยายการใช้งานในทางเภสัชกรรมและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยาแบบต่าง ๆ ย่อมก่อให้เกิดประโยชน์เป็นอย่างสูง

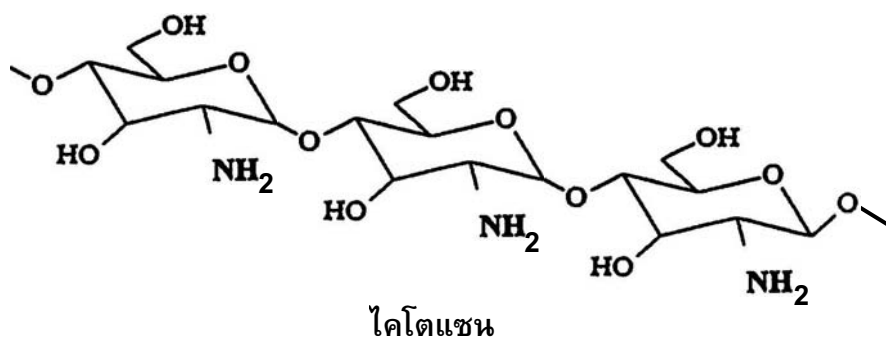
การนำไคตินมาใช้ประโยชน์มีข้อจำกัดเนื่องจากสามารถละลายในตัวทำละลายได้น้อยชนิด⁽²⁾ ได้แก่ hexafluoroisopropanol, hexafluoroacetone, chloroalcohols, formic acid เป็นต้น ในขณะที่ไคโตแซนมีข้อดีหลายด้าน มีความเป็นพิษต่ำโดยมีค่า LD₅₀ ในหนู (mice) มากกว่า 16 กรัมต่อกิโลกรัมซึ่งมีค่าสูงกว่าน้ำตาลซูโครส⁽⁴⁾ มีความเข้ากันได้กับร่างกายและถูกย่อยสลายได้โดยกระบวนการทางชีวภาพ มีคุณสมบัติยึดติด (bioadhesive) มีคุณสมบัติเพิ่มการซึมผ่าน (absorption enhancer) ละลายได้ดีในกรดเกลือและกรดอินทรีย์เจือจางหลายชนิด เช่น กรดซิตริก กรดอะซิติก และกรดมาลิก เป็นต้น⁽⁵⁾ ทำให้มีการพัฒนาไคโตแซนมาใช้ทางเภสัชกรรมในหลายด้าน มีการประยุกต์ใช้ไคโตแซน เปลือไคโตแซน และอนุพันธ์ของไคโตแซนในการผลิตยาแบบต่าง ๆ ทั้งในรูปแบบพื้นฐาน (conventional formulation) ได้แก่ การพัฒนาเป็นสารช่วยในยาเม็ด^(1-2,10-14) เช่น สารช่วยแตกตัว สารยึดเกาะในการเตรียมเป็นแกรนูลสารเพิ่มปริมาณที่ตกโดยตรง เป็นสารก่อกฟิล์มใช้ในการเคลือบยาหรือเตรียมในรูปยาผสมในแผ่น



รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของเซลลูโลส ไคติน และไคโตแซน



NaOH deacetylation



รูปที่ 2 การเตรียมไคโตแซนโดยปฏิกิริยา deacetylation ของสารไคติน

ฟิล์ม⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ สารก่อก้อน⁽¹⁷⁾ ระบบนำส่งยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาในรูปแบบยาเม็ดมา ทริกซ์ เพลเลต บีด และไมโครสเฟียร์^(1-2,18-24) และระบบนำส่งยารูปแบบใหม่^(1-2,25-32) ได้แก่ ระบบนำส่ง ยาสูंप้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดอาการข้างเคียงและความเป็นพิษของยา โดยเฉพาะยารักษาโรคมะเร็ง ระบบนำส่งยาโปรตีนและเปปไทด์ เช่น อินซูลิน เพื่อให้ทางปาก และจมูก นอกเหนือจากรูปแบบยาฉีด ระบบนำส่งยาสูंप้าใส่ใหญ่ และยาในรูปแบบนาโนพาร์ติเคิลเพื่อ

ให้ทางตา ระบบนำส่งวัคซีน และระบบนำส่งยีนส์ ทั้งนี้ชนิดของเกลือไคโตแซนที่มีการพัฒนาในระบบนำส่งยาแบบต่าง ๆ เหล่านี้ ได้แก่ chitosan malate, chitosan hydrochloride, chitosan glutamate, chitosan lactate, chitosan succinate และ chitosan phthalate⁽³³⁻⁴⁴⁾

แม้ว่าการดอะซิติกจะเป็นที่นิยมใช้ในการละลายไคโตแซนแต่การพัฒนาการใช้งานในรูปแบบเกลืออะซิเตตกลับมีไม่มากนัก ในการพัฒนาเกลือไคโตแซนมีการจดสิทธิบัตรการเตรียมเกลือไคโตแซนอะซิเตตโดยวิธีการพ่นแห้งสารละลายไคโตแซนในการดอะซิติกโดยเตรียมจากไคโตแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 2392, 42000 และ 142000 Da⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ และไคโตแซนในรูปแบบผงและแกรนูลที่เตรียมโดยใช้กรดแลกติกและมาลิกเป็นตัวทำละลาย⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ และมีรายงานวิจัยการพัฒนา theophylline particles ที่เตรียมโดยการพ่นแห้งสารละลายไคโตแซนที่ผสมยาในการดอะซิติกสำหรับนำส่งยาในรูปแบบ powder inhalation⁽⁵¹⁾

เนื่องจากไคโตแซนมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำแต่ละลายได้ดีในกรดเกลือและกรดอินทรีย์ เจือจางหลายชนิดดังที่กล่าวมาข้างต้น การนำมาใช้งานโดยเฉพาะในการเตรียมเป็นสารยัดเกาะจึงต้องนำมาละลายในการดดังกล่าวก่อน ทำให้ไม่สะดวกในการใช้งานและอาจมีผลต่อตัวยาสำคัญและสารอื่นในตำรับ มีการศึกษาคุณสมบัติของไคโตแซนในรูปแบบเกลือมาเลตและซิเตรตในการเป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ด แต่การศึกษาคูณสมบัติของไคโตแซนในรูปแบบเกลืออื่นในการเป็นสารช่วยยาเม็ด รวมทั้งการศึกษเปรียบเทียบกับไคโตแซนที่ผลิตจากต่างประเทศและในประเทศไทยยังมีไม่มาก จึงคาดว่าหากมีการพัฒนาไคโตแซนในรูปแบบเกลือต่าง ๆ ในคุณสมบัติดังกล่าวจะช่วยขยายการใช้งานไคโตแซนได้มากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะจากแหล่งที่ผลิตในประเทศไทย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาไคโตแซนในรูปแบบเกลือชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ไคโตแซนอะซิเตต ไคโตแซนซิเตรต ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ และไคโตแซนมาเลต โดยเตรียมจากไคโตแซนที่มาจากแหล่งผลิตในประเทศไทย โดยศึกษาวิธีและสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมอนุพันธ์ไคโตแซนในรูปแบบเกลือทั้ง 4 ชนิดโดยใช้เทคนิคการพ่นแห้ง (spray drying) จากนั้นศึกษาคูณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ และคุณสมบัติไมโครเมอริติกของเกลือไคโตแซนที่เตรียมได้ รวมทั้งศึกษาคูณสมบัติการเป็นสารช่วยยาเม็ด ได้แก่ คุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณ สารยัดเกาะ และสารช่วยแตกตัวโดยใช้ยาที่โอฟิลลีนในรูปแบบแอนไฮไดรส์ (anhydrous theophylline) เป็นยาจำลอง

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

สารเคมี

Chitosan (ผลิตในประเทศไทย Seafresh Chitosan (Lab.) Co. Ltd., Thailand, certificate of analysis, date 24/07/2002)

Chitosan (ผลิตจากต่างประเทศ Dainichiseika Color and Chemicals Manufacturing Co. Ltd., Japan, lot no. 324-701V0)

Citric acid monohydrate (Fisher Chemicals, UK, batch no. 0105515)

Corn starch (P.C. Drug Center, Thailand, lot no. 30440)

Dextrose (Emdex[®]) (Rama Production, Thailand, lot no. M-46)

Dibasic calcium phosphate (Emcompress[®]) (Rama Production, Thailand)

Glacial acetic acid (Carlo Erba, Italy)

Hydrochloric acid, conc. (Carlo Erba, Italy, 2N243143B)

Hydroxy propyl methylcellulose (Carlo Erba, Italy, 2N243143B)

Ethylcellulose (Rama Production, Thailand)

Fumed silica (Aerosil, Germany, 4000255313)

Lactose monohydrate (NZMP Ltd., New Zealand, IN 300200 B 1275)

Lithium chloride (Unilab, Australia, batch no. 70737816)

Magnesium stearate (P.C. Drug Center, Thailand, lot no. MAF02/104, Italy)

Magnesium chloride (Unilab, Australia, batch no. 805492)

Malic acid (Unilab, Australia, batch no. F2E089)

Mannitol (P.C. Drug Center, Thailand, lot no. 931030, China)

Methyl cellulose 4000 (P.C. Drug Center, Thailand, batch no. 12408, England)

Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, 102) (Asahi Kasei Corporation, Japan, lot no. 2212, lot no. 1282)

Monobasic potassium phosphate (Carlo Erba, Italy, 1C214151M)

Potassium chloride (Carlo Erba, Italy, 1E312252B)

Potassium nitrate (Carlo Erba, Italy, 2A059112C)

Polyvinyl pyrrolidone K 30 (P.C. Drug Center, Thailand, lot no. 03900006610, ISP)

Pregelatinized starch (starch 1500[®]) (Colorcon, USA, IN 504370)

Salicylic acid (บ.เภสัชพานิช ประเทศไทย lot no. 2001)

Sodium carboxymethyl cellulose (P.C. Drug Center, Thailand, lot no. 0553A5, Japan)

Sodium chloride (P.C. Drug Center, Thailand, batch no. 090502, Germany)
Sodium dichromate (Carlo Erba, Italy)
Sodium hydroxide (P.C. Drug Center, Thailand, lot no. SH45/23, Sweden)
Sodium starch glycolate (Explotab) (Rama Production, Thailand, batch no. E9963, Henkel)
Stearic acid (P.C. Drug Center, Thailand, batch no. 0010254)
Talcum (บริษัทเภสัชพานิช ประเทศไทย, Korea)
Theophylline anhydrous (P.C. Drug Center, Thailand, batch no. A000725, China)

เครื่องมืออุปกรณ์

Air pycnometer (Multivolume 1305, Micromeritic Instrument Corporation, USA)
Desiccator
Differential scanning calorimetry (DSC 7, Perkin-Elmer, USA and DSC 2010, TA Instrument Inc., New Castle, DE, USA)
Disintegration apparatus (Sotax DT3, Switzerland)
Dissolution apparatus (Pharmatest PTWS3C, Germany)
Fourier transform infrared spectroscopy (model Magna-IR system 750, Nicolet Biomedical Inc., Madison, WI, USA)
Hardness tester (Pharmatest PTB311, Germany)
Hydraulic press machine
Magnetic stirrer and magnetic bars
Minispray dryer (Büchi 190, Switzerland)
Powder X-ray Diffractometer (Diffractometer D8, Bruker AXS, Germany)
Punch and die 3/8 inch
Scanning electron microscope (SEM, model MX 2000, Cam Scan, Cambridge, England)
Sieve Analysis Tester
Solid state ¹³C nuclear magnetic resonance (400 MHz, Bruker, Switzerland)
Thermogravimetric analysis (TGA7, Perkin-Elmer, USA)
UV spectrophotometer (Lambda 2, Perkin Elmer, USA)

วิธีการทดลอง

1. ขั้นตอนการเตรียมเกล็ดไคโตแซน

คุณสมบัติของไคโตแซนที่นำมาจากแหล่งผลิตในประเทศไทยซึ่งผลิตจากเปลือกกุ้งและประเทศญี่ปุ่นซึ่งผลิตจากเปลือกปู ดังตารางที่ 1 (ข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิต)

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของไคโตแซน

Property	Sources	
	Thailand (CT)	Japan (CJP)
Molecular weight (kDa)	814	800-1,000
Degree of deacetylation (%DD)	88	82
viscosity (mps)	-	1,355

ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมเกล็ดไคโตแซนโดยวิธีการฉีดพ่นแห้ง (spray drying technique) ประกอบด้วย

1.1. หาค่า molar ratio ที่เหมาะสมระหว่างไคโตแซนต่อกรดทั้ง 4 ชนิดที่สามารถละลายไคโตแซนได้พอดีหมด โดยละลายไคโตแซนในสารละลายกรดที่ molar ratio ระหว่าง glucosamine unit และโมเลกุลของกรดแต่ละชนิด ที่อัตราส่วน 1:0.5, 1:0.8, 1:1, 1:2, 1:3 และ 1:4 ตามลำดับ ทั้งนี้ค่าที่เหมาะสมของกรดแต่ละชนิด ได้แก่

chitosan:acetic acid (1:2)

chitosan:HCl acid (1:0.8)

chitosan:citric acid (1:3.5)

chitosan:malic acid (1:3)

1.2. ความเข้มข้นของสารละลายที่เหมาะสมสำหรับการฉีดพ่น ได้แก่

- 1 % w/w สำหรับ CT ในกรดทั้ง 4 ชนิด

- 0.75 %w/w สำหรับ CJP ในกรดทั้ง 4 ชนิด

1.3. อัตราการป้อนน้ำยาไปยังหัวฉีด (spraying rate): 300-350 มล.ต่อนาที ขึ้นอยู่กับความหนืดของสารละลาย

1.4. สภาวะอุณหภูมิที่เหมาะสม

- Inlet temperature: 125 ± 3 °C

- Outlet temperature: 70 ± 3 °C

ฉีดพ่นสารละลายไคโตแซนที่ละลายในกรดแต่ละชนิดโดยใช้เครื่อง Minispray dryer (Büchi 190, Switzerland) จากนั้นรวบรวมผงเกล็ดไคโตแซนที่ได้ในภาชนะบรรจุที่เหมาะสม เก็บไว้ในโถดูดความชื้นที่บรรจุสารซิลิกาเจล นำไปศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และคุณสมบัติไมโครเมอริติกต่อไป

2. คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของเกล็ดไคโตแซน

2.1. ศึกษาลักษณะภายนอกของเกล็ดไคโตแซนทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA, SCJPA) ไฮโดรคลอไรด์ (SCTH, SCJPH) ซิเตรต (SCTC, SCJPC) และมาเลต (SCTM, SCJPM) โดยใช้เครื่อง scanning electron microscope (model MX 2000, Cam Scan, Cambridge, England)

2.2. หาความหนาแน่นของเกล็ดไคโตแซนทั้ง 4 ชนิด โดยเครื่องหาความหนาแน่น air pycnometer (Multivolume 1305, Micromeritic Instrument Corporation, USA)

2.3. ศึกษาคุณสมบัติทางความร้อน (thermal behavior) ของไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต (CT และ CJP) และเกล็ดไคโตแซนทั้ง 4 ชนิด โดยเทคนิค differential scanning calorimetry (DSC) ในช่วงอุณหภูมิ 40 °C ถึง 200-250 °C, scanning rate 5 °C/min. และ thermogravimetric analysis (TGA) ในช่วงอุณหภูมิ 26-300 °C, heating rate 5 °C/min.

2.4. ศึกษาสภาวะความเป็นผลึกหรือรูปร่างโครงสร้างโดยใช้ powder X-ray diffractometer (Bruker AXS, Diffractometer D8, Germany)

2.5. ศึกษาโครงสร้างทางเคมีของเกล็ดไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดโดยใช้ solid state ¹³C-NMR spectroscopy (Bruker, 400 MHz., Switzerland) และ Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

2.6. ศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของเกล็ดไคโตแซน 2 ชนิด คือ ไคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์กับสารช่วยยาเม็ดชนิดต่าง ๆ ได้แก่ anhydrous lactose, corn starch, dextrose (Emdex[®], 1:1 และ 1: 4 w/w ratio), dibasic calcium phosphate (Emcompress[®]), mannitol, microcrystalline cellulose (Avicel PH 101[®]), sucrose, sorbitol, fumed silica, magnesium stearate, stearic acid, talcum, croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol[®]), pregelatinized starch (starch 1500[®]), sodium starch glycolate (Explotab[®]), methyl cellulose 4000, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15 cps), และ polyvinyl pyrrolidone (PVP K30) รวมทั้งกรดซัลฟิวริกและยาที่โอฟิลินซึ่งเป็นตัวแทนยากรดและยาต่างตามลำดับ โดยผสมเกล็ดไคโตแซนกับสารดังกล่าวโดยเทคนิคการผสมทางกายภาพ (physical mixture) ในอัตราส่วน 1:1 ถึง 1:4 w/w (ในกรณีที่ตัวอย่างที่อาจเกิดปัญหาจาก dilution effect) โดยใช้ Vortex mixer เป็นเวลา 2 นาที จากนั้นนำไปวัด DSC thermograms ของสารผสมดังกล่าวโดยใช้ differential scanning calorimeter ที่ heating rate of 5 °C/min under nitrogen purge (DSC 2010, TA Instrument Inc., New Castle, DE, USA) เปรียบเทียบกับ thermograms ของสารเดี่ยวแต่ละชนิด

หมายเหตุ เนื่องจากเกล็ดไคโตแซนอีก 2 ชนิด ได้แก่ ไคโตแซนซิเตรตและมาเลตที่เตรียมได้จากไคโตแซนทั้ง 2 แหล่งผลิตมีคุณสมบัติเหนียวเหนียวหนืดคล้ายยางหรือมากเกินไปไม่สามารถผสมกับสารช่วยยาเม็ดและตัวยาโดยการผสมทางกายภาพ จึงไม่สามารถศึกษาการเกิดอันตรกิริยาโดยวิธีดังกล่าว

2.7. ศึกษาคุณสมบัติการดูดความชื้น (moisture absorption isotherm) ของเกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมจากโคโตแซน 2 แหล่งผลิตโดยวิธีชั่งน้ำหนัก โดยมีขั้นตอนดังนี้

2.7.1. หาปริมาณความชื้นเริ่มต้นในเกลือโคโตแซนที่เก็บในโถดูดความชื้นเป็นเวลา 48 ชั่วโมง โดยใช้ thermogravimetric analysis

2.7.2. ชั่งตัวอย่างเกลือโคโตแซน บันทึกน้ำหนักเริ่มต้น (n=5)

2.7.3. นำตัวอย่างเกลือโคโตแซน ไปเก็บในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิที่ 25 ± 2 °C โดยเก็บโถดูดความชื้นที่มีสารละลายอิมิตัวของเกลือต่าง ๆ เพื่อให้มีความชื้นสัมพัทธ์ต่าง ๆ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ของสารละลายอิมิตัวของเกลือชนิดต่าง ๆ

ชนิดของเกลือ	ความชื้นสัมพัทธ์ (%RH)
Lithium chloride	11.3
Magnesium chloride	32.8
Sodium dichromate	54.4
Sodium chloride	75.3
Potassium chloride	84.3
Potassium nitrate	93.7
Distilled water	100.0

2.7.4. ชั่งน้ำหนักเกลือโคโตแซนที่เพิ่มขึ้นหลังจากเก็บที่สภาวะความชื้นต่าง ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

2.7.5. เขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยร้อยละของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น กับปริมาณความชื้นสัมพัทธ์

3. คุณสมบัติไมโครเมอริติกของเกลือโคโตแซน (micromeritic property)

3.1. ศึกษาการกระจายขนาดอนุภาคของเกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์โดยวิธี sieve analysis ทั้งนี้ไม่สามารถหาการกระจายขนาดอนุภาคของเกลือโคโตแซนซิเตรตและมาเลตได้เนื่องจากผงยามีคุณสมบัติเหนียวหนืดดังที่กล่าวมาข้างต้น

3.2. ประเมินคุณสมบัติการไหลของเกลือโคโตแซนอะซิเตต และไฮโดรคลอไรด์ โดยการหาค่า angle of repose โดยวิธี fix base method ดังสมการ

$$\tan \theta = h / r \quad (1)$$

โดย	θ	=	angle of repose
	h	=	ส่วนสูงของ cone
	r	=	รัศมีของฐาน

3.3. หาปริมาตร bulk volume และ tapped volume ของเกล็ดโคโคโทแซนอะซีเตต และไฮโดรคลอไรด์ โดยการใช้กระบอกตวง และหาค่า true density โดยใช้ air pycnometer แล้วคำนวณหาค่า Hausner ratio และ % Carr's index เพื่อประเมินคุณสมบัติการไหลของเกล็ดทั้ง 2 ชนิด โดยสมการดังต่อไปนี้

$$\% \text{ Carr's index} = [(\rho_{\text{tap}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tap}}] \times 100 \quad (2)$$

$$\text{Hausner ratio} = \rho_{\text{tap}} / \rho_{\text{bulk}} \quad (3)$$

$$\rho_{\text{tap}} = \text{Tapped density}$$

$$\rho_{\text{true}} = \text{True density}$$

3.4. คำนวณหาค่า % porosity ของเกล็ดโคโคโทแซนอะซีเตตและไฮโดรคลอไรด์ โดยสมการ

$$\% \text{ porosity, } \varepsilon = (1 - \rho_{\text{tap}} / \rho_{\text{true}}) \times 100 \quad (4)$$

4. คุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะ (binder property)

4.1. เตรียมแกรนูลของยาทีโอฟิลลิน (theophylline anhydrous) ที่มีส่วนผสมของ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ sodium starch glycolate เป็นสารช่วยแตกตัวโดยใช้เกล็ดโคโคโทแซนอะซีเตต ไฮโดรคลอไรด์ และซีเตรต ที่ละลายในน้ำเป็นสารยึดเกาะ โดยใช้ในปริมาณน้ำหนักแห้ง 1, 2, 3 % w/w ดังสูตรต่อไปนี้

R_x	น้ำหนักต่อเม็ด
Anhydrous theophylline	100 mg
Sodium starch glycolate	4% w/w
Spray dried chitosan salts (or 2% w/w PVP K30)	1%, 2% or 3 % w/w
Lactose monohydrate qs to	300 mg

หมายเหตุ เกล็ดโคโคโทแซนมาเลตที่เตรียมได้มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำจึงไม่สามารถใช้เป็นสารยึดเกาะได้

4.2. ประเมินผลคุณสมบัติของแกรนูลที่เตรียมได้ ดังนี้

4.2.1. ความแข็งของแกรนูล (Granule strength)

ชั่งแกรนูลจำนวน 10 กรัม นำไปใส่ในเครื่องหาความกร่อนของยาเม็ด (Roche Friabilator, Yeawheng, Thailand) พร้อมกับ glass beads ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 4 มม. จำนวน 100 ลูก เปิดเครื่องหมุน 25 รอบต่อนาที เป็นเวลา 4 นาที นำแกรนูลทั้งหมดไปผ่านเครื่องเขย่าแรงขนาด 80 mesh ความเร็ว 26 รอบต่อนาที ชั่งน้ำหนักแกรนูลที่เหลือค้างบนร่อน คำนวณ % granule strength ดังสูตร

$$\% \text{ Granule strength} = \frac{\text{นน.แกรนูลที่ค้างบนร่อน} \times 100}{\text{นน.แกรนูลเริ่มต้น}}$$

หมายเหตุ จำนวนตัวอย่าง n = 5

4.2.2. ปริมาณผงละเอียด (% Fine)

ชั่งแกรนูลจำนวน 20 กรัม นำมาผ่านร่อนขนาด 100 mesh โดยใช้เครื่องเขย่าความเร็ว 26 รอบต่อนาที ชั่งน้ำหนักที่ค้างบนร่อน คำนวณหา % fine ดังสูตร

$$\% \text{ Fine} = \frac{(\text{นน.แกรนูลเริ่มต้น} - \text{นน.แกรนูลที่ค้างบนร่อน}) \times 100}{\text{นน.แกรนูลเริ่มต้น}}$$

หมายเหตุ จำนวนตัวอย่าง n = 5

4.2.3. คุณสมบัติการไหลของแกรนูลที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตด ไฮโดรคลอไรด์ และซิเตรต เป็นสารยึดเกาะ โดยหาค่า angle of repose, Hausner ratio และ % Carr's index

4.3. เตรียมแกรนูลของยาทีโอฟิลลินเช่นเดียวกับข้อ 4.1 โดยใช้ polyvinyl pyrrolidone (PVP K 30) ซึ่งเป็นสารยึดเกาะที่นิยมใช้ที่มีจำหน่ายทางการค้า ในปริมาณ 2% w/w ทำการประเมินคุณสมบัติของแกรนูลเช่นเดียวกับข้อ 4.2

4.4. นำแกรนูลในข้อ 4.1 และ 4.3 ผสมกับสารช่วยลื่น 0.5% magnesium stearate จากนั้นนำไปตอกเป็นเม็ดขนาด 300 มก. โดยใช้เครื่องตอก hydraulic press ชุดตอกขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว ควบคุมแรงตอกให้เท่ากันด้วยแรงตอก 10 kN

4.5. ประเมินคุณสมบัติยาเม็ดจากข้อ 4.4 ดังนี้

4.5.1. ความแข็ง (hardness)

หาค่าความแข็ง จำนวน 10 เม็ดโดยเครื่องหาความแข็ง (Pharmatest PTB311, Germany)

4.5.2. ความกร่อน (friability)

หาค่าความกร่อนจำนวน 20 เม็ด โดยใช้เครื่อง Roche friabilator ความเร็ว 25 รอบต่อ นาที นาน 4 นาที นำยาเม็ดไปปัดฝุ่น คำนวณหาค่า % friability

4.5.3. การแตกตัว (disintegration)

หาเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดโดยใช้เครื่องหาค่าการแตกตัว (Sotax DT3, Switzerland) โดยใช้น้ำเป็นตัวกลาง ควบคุมอุณหภูมิที่ $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

4.5.4. การปลดปล่อยยา (In vitro drug release)

หาค่าการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินจากยาเม็ดโดยใช้เครื่อง dissolution apparatus II, paddle (Pharmatest PTWS3C, Germany) ในสภาวะดังนี้

- Dissolution medium: น้ำกลั่น 900 มล.

Paddle speed: 50 รอบต่อนาที

อุณหภูมิ: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

วัดปริมาณตัวยาสำคัญโดยใช้ UV spectrophotometer (Lambda 2, Perkin Elmer, USA) ที่ความยาวคลื่นสูงสุด 271 nm

- ศึกษาเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินจากยาเม็ดที่ใช้ SCTA ความเข้มข้นร้อยละ 3 เป็นสารยึดเกาะในตัวกลาง 0.1 N HCl, pH 6.8 phosphate buffer และน้ำกลั่น

4.6. ศึกษาโพรไฟล์ความสามารถในการตอกอัด (compressibility profile study)

เตรียมแกรนูลของแลกโตสโดยใช้เกลือโคโคซานอะซิเตต ไฮโดรคลอไรด์ ซิเตรต และ PVP K30 เป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้น 2 % w/w โดยน้ำหนักแห้ง ผสมกับสารช่วยลื่น 0.5 % magnesium stearate นำไปตอกเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องตอก hydraulic press ขนาดชุดสากตอก 3/8 นิ้ว ตอกด้วยแรงตอก 10, 20, 30, 40, 50 kN นำยาเม็ดที่ได้ไปหาค่าความแข็ง ($n=6$)

นำค่าที่ได้ไปเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างแรงตอกกับความแข็งของยาเม็ด

5. คุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด (disintegratation property)

5.1. เตรียมยาเม็ดที่โอฟิลลินขนาด 300 มก. ที่มีส่วนผสมของ dibasic calcium phosphate (Emcompress®) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยตรง และสารช่วยลื่น 0.5% magnesium stearate โดยใช้เกลือโคโคซานอะซิเตต ไฮโดรคลอไรด์ และ สารช่วยแตกตัวยาวดยิ่งที่มีจำหน่ายในทางการค้า sodium starch glycolate (Explotab®) ในปริมาณ 2, 4 และ 10% w/w เป็นสารช่วยแตกตัว ดังสูตร

R_x	น้ำหนักต่อเม็ด
Anhydrous theophylline	100 mg
Spray dried chitosan salts (or sodium starch glycolate)	2%, 4% or 10 % w/w
Dibasic calcium phosphate qs to	300 mg

ตอกยาเม็ดโดยใช้เครื่องตอก hydraulic press ขนาดชุดสากตอก 3/8 นิ้ว ควบคุมแรงตอกให้เท่ากัน

5.2. หาค่าความแข็งและการแตกตัวของของยาเม็ดในข้อ 5.1 เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ตอกโดยไม่ใส่สารช่วยแตกตัว (n=6)

5.3. ศึกษาคุณสมบัติการพองตัวของเกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ เปรียบเทียบกับสารช่วยแตกตัวที่ยัง sodium starch glycolate โดยนำสารเหล่านี้ไปตอกเป็นเม็ด ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้ว ให้มีความแข็งประมาณ 4-5 kp นำไปแช่ในน้ำกลั่น บันทึกการขยายตัวของเม็ดยาตามแนวเส้นผ่าศูนย์กลางและตามความหนาที่เวลาต่าง ๆ

6. คุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณ (diluent property)

6.1. เตรียมยาเม็ดทีโอฟิลลินขนาด 300 มก. ที่มีส่วนผสมของ α -lactose monohydrate (Tabletose 80 ®) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยตรง ใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ในปริมาณ 10, 20 และ 30% w/w เป็นสารเพิ่มปริมาณ ผสมกับสารช่วยลื่น 0.5% magnesium stearate ดังสูตร

R _x	น้ำหนักต่อเม็ด
Anhydrous theophylline	100 mg
Spray dried chitosan salts	10%, 20% or 30 % w/w
α Lactose monohydrate qs to	300 mg

ตอกยาเม็ดโดยใช้เครื่องตอก hydraulic press ขนาดชุดตอก 3/8 นิ้ว ความคุมแรงตอกให้เท่ากัน

6.2. หาค่าความแข็ง การแตกตัวและการปลดปล่อยยาของยาเม็ดในข้อ 6.1 เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ไม่มีส่วนผสมของเกลือโคโตแซนเป็นสารเพิ่มปริมาณ

บทที่ 3

ผลการทดลอง

อนุพันธ์ของไคโตแซนในรูปเกลืออะซิเตต ชิเตรต ไฮโดรคลอไรด์ และมาเลต สามารถเตรียมได้โดยวิธีพ่นแห้งสารละลายไคโตแซนในกรดอะซิติก ชิตริก ไฮโดรคลอริก และมาลิก ในอัตราส่วนโมลาร์ระหว่างไคโตแซนต่อกรดชนิดต่าง ๆ ดังนี้

- ไคโตแซนต่อกรดอะซิติก 1:2
- ไคโตแซนต่อกรดชิตริก 1:3
- ไคโตแซนต่อกรดไฮโดรคลอริก 1:0.8
- ไคโตแซนต่อกรดมาลิก 1:3.5

ทั้งนี้ไคโตแซนที่ใช้ได้มาจากเปลือกกุ้งซึ่งเป็นวัสดุเหลือทิ้งจากอุตสาหกรรมอาหารทะเลจากแหล่งผลิตภายในประเทศ รวมทั้งมีการเตรียมเกลือไคโตแซนจากเปลือกกุ้งซึ่งมาจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นเพื่อใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติต่าง ๆ ของอนุพันธ์ไคโตแซน ดังนี้

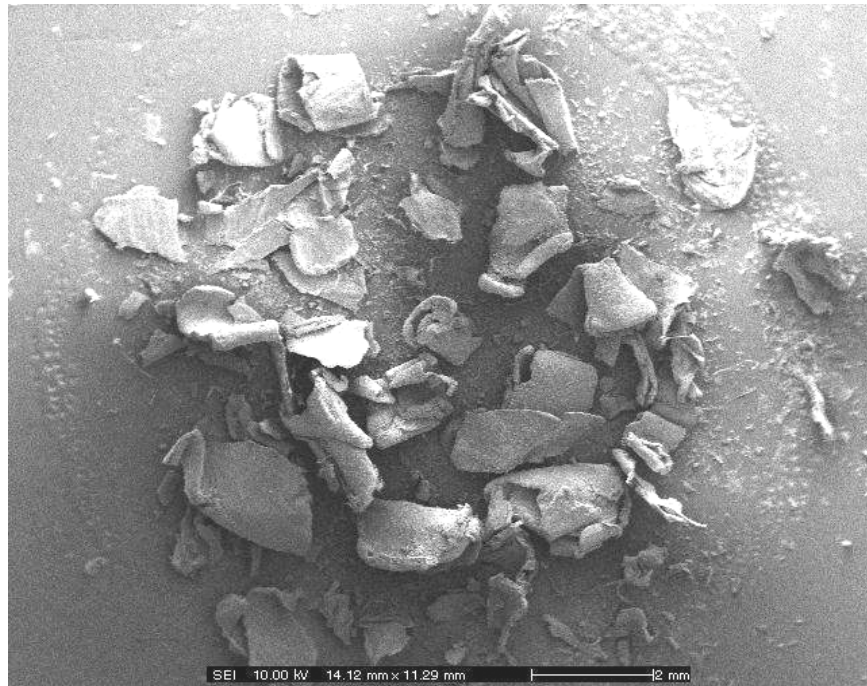
1. คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของเกลือไคโตแซน (physicochemical properties)

1.1. ลักษณะทั่วไป (morphology)

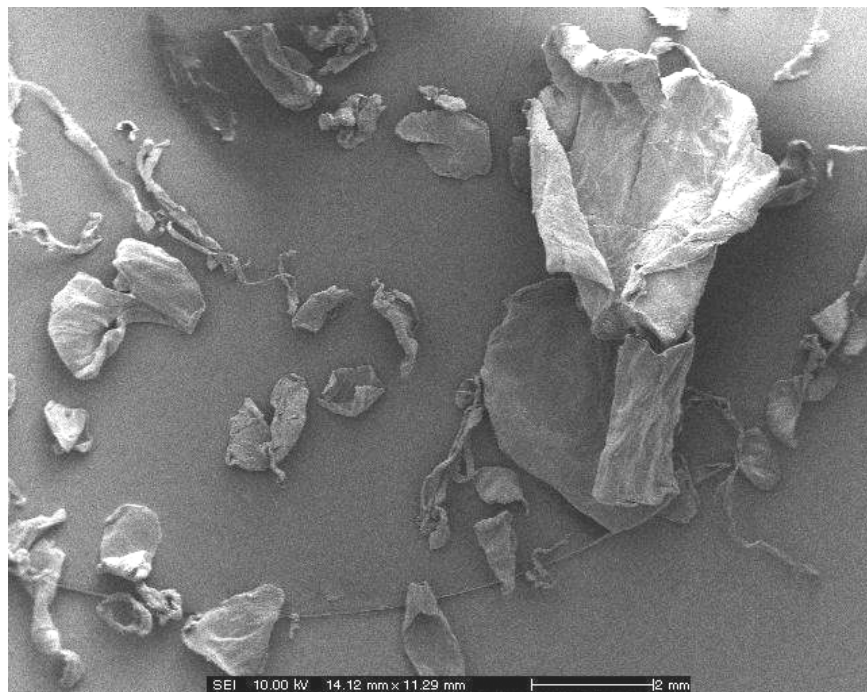
ลักษณะทั่วไปของเกลือไคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ (SCTA และ SCTH) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตภายในประเทศมีลักษณะเป็นผงละเอียด สีขาวครีม ในขณะที่เกลือที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA และ SCJPH) มีลักษณะเป็นผงละเอียด สีขาว ส่วนเกลือชิเตรตและมาเลตที่เตรียมจากไคโตแซนทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเหนียวติดกันเป็นก้อน

ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในรูปที่ 3 แสดงลักษณะของไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตซึ่งมีลักษณะเป็นแผ่น ลักษณะของเกลือไคโตแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมผิวมีรอยบุ๋ม เกาะกันเป็นกลุ่ม (รูปที่ 4) ในขณะที่อนุภาคของเกลือไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมผิวค่อนข้างเรียบ เกาะกันเป็นกลุ่ม (รูปที่ 5) ส่วนเกลือชิเตรตและมาเลตที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเป็นแถบติดกัน (รูปที่ 6 และ 7)

a

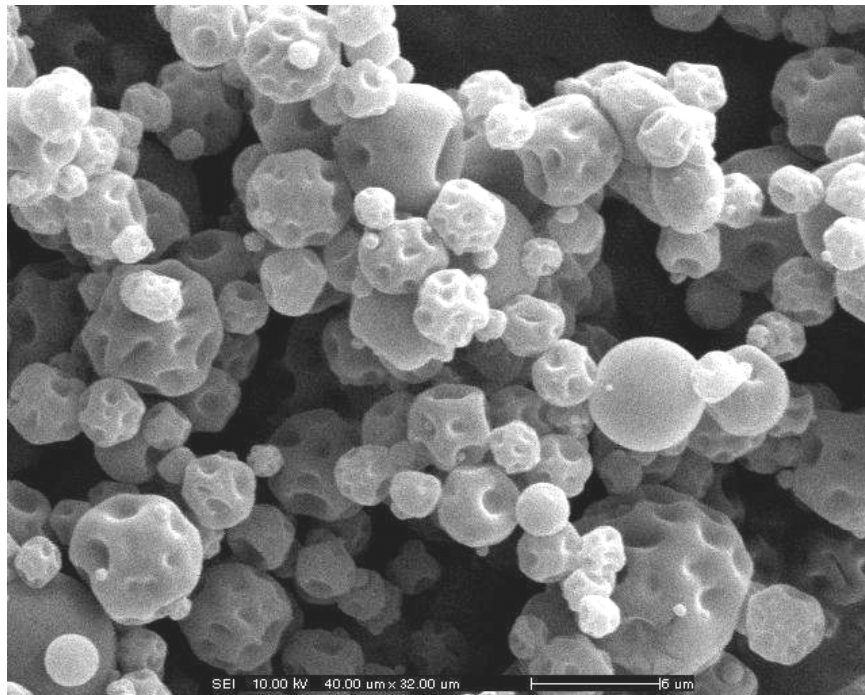


b

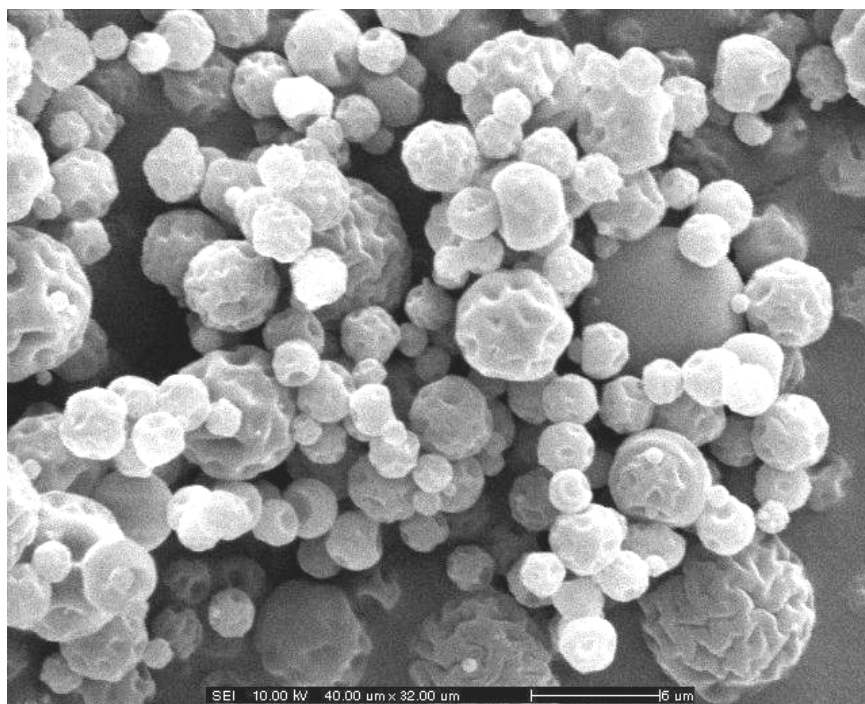


รูปที่ 3 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของแผ่นไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต
(a) ประเทศไทย (CT) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (CJP)

a

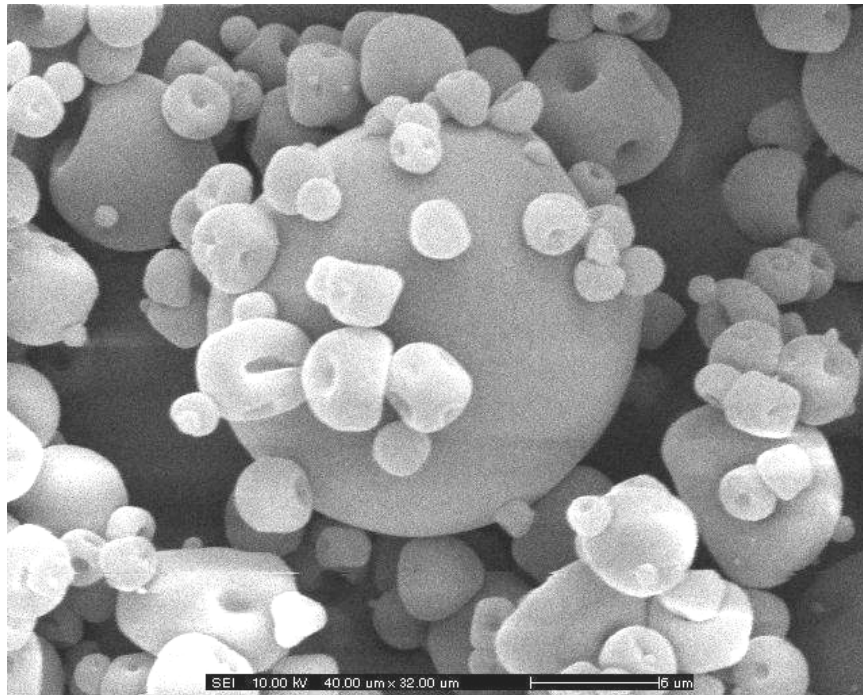


b

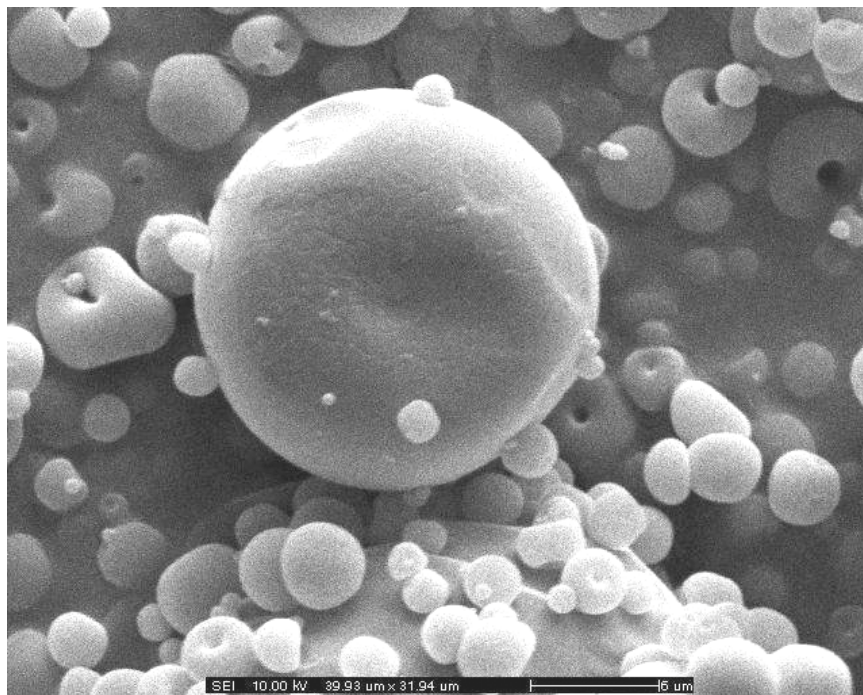


รูปที่ 4 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของโคโตนอะซิเตต (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA)

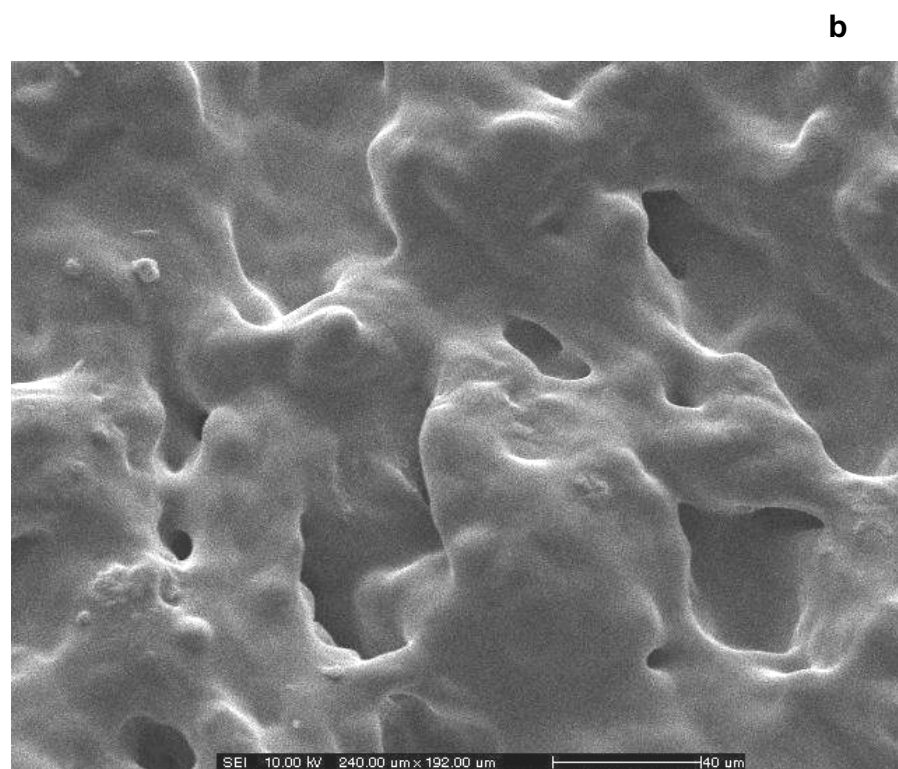
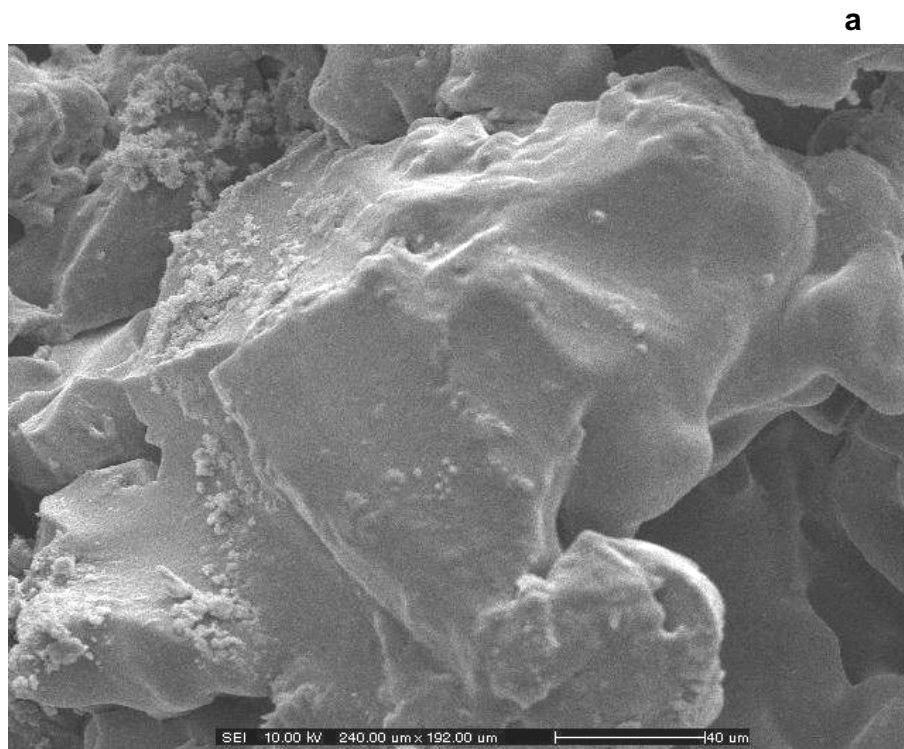
a



b

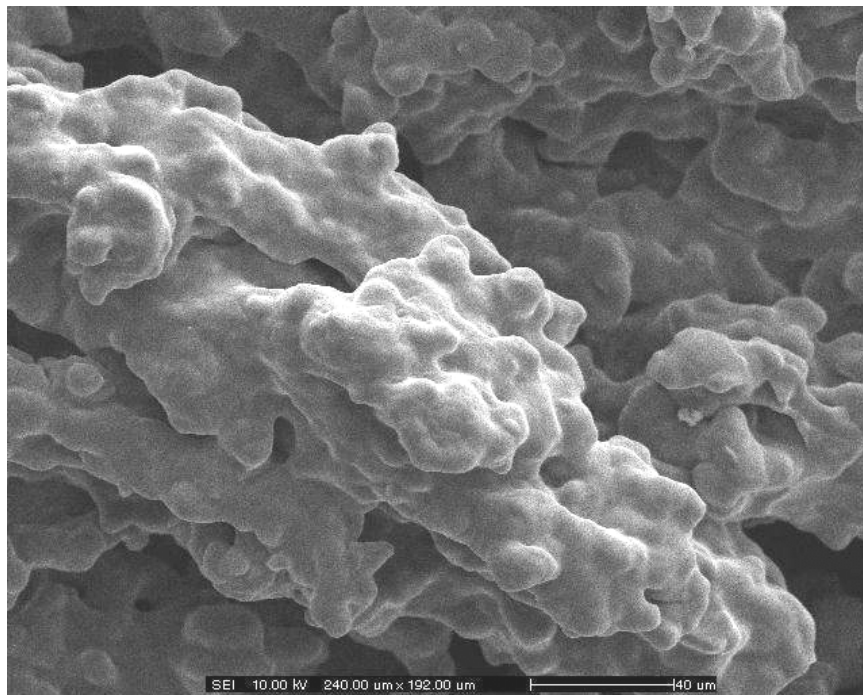


รูปที่ 5 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของโคโตะแซนไฮโดรคลอไรด์ (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPH)

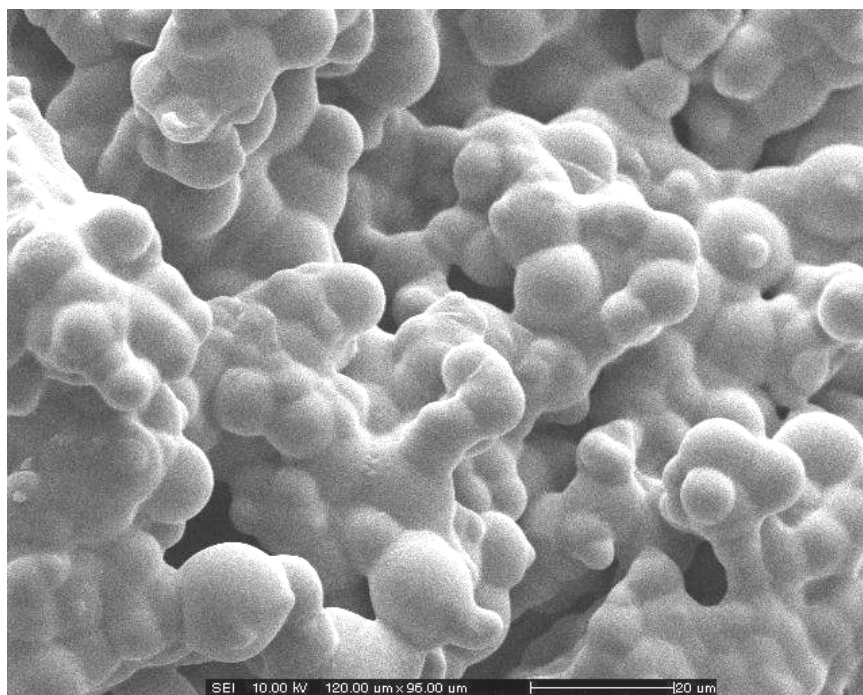


รูปที่ 6 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนซีเทรต (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTC) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPC)

a



b



รูปที่ 7 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนมาเลต (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTM) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPM)

1.2. ความหนาแน่น (true density)

ความหนาแน่นของผงเกลือทั้ง 4 ชนิดจาก 2 แหล่งผลิต อยู่ในช่วง 1.36-1.58 g/cm³ โดยอนุภาคของเกลือไคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้ง 2 แหล่งผลิต มากกว่าร้อยละ 80 มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 75 μm (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ความหนาแน่นและขนาดอนุภาคของเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดจาก 2 แหล่งผลิต

Type of chitosan salts	Density (g/cm ³)	% weight of particle (size $\leq$ 75 μm)
SCTA	1.48	91.84
SCTC	1.52	-
SCTH	1.58	81.47
SCTM	1.44	-
SCJPA	1.36	84.35
SCJPC	1.45	-
SCJPH	1.36	93.46
SCJPM	1.40	-

1.3. คุณสมบัติทางความร้อน (thermal behavior)

DSC และ TGA thermograms ของไคโตแซนและเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้ง 2 แหล่งผลิต แสดงในรูปที่ 8-11

ในรูปที่ 8 แสดง DSC thermograms ของไคโตแซนและเกลือทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย

- DSC thermogram ของ CT แสดงพีการสูญเสียน้ำในช่วงอุณหภูมิ 40-100 °C และแสดงพีการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 252 °C
- DSC thermogram ของ SCTA แสดงพีการสูญเสียน้ำที่อุณหภูมิ 40-112 °C และพีการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 230 °C นอกจากนี้ยังพบ endothermic peak ในช่วงอุณหภูมิ 122-225 °C แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของ SCTA ซึ่งจะอธิบายต่อไปในหัวข้อ 1.5.3
- DSC thermogram ของ SCTH แสดงพีการสูญเสียน้ำที่อุณหภูมิ 40-125 °C และพีการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 212 °C
- DSC thermogram ของ SCTC แสดงพีการสูญเสียน้ำที่อุณหภูมิ 40-112 °C และ

พิกแสดงการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 143 °C โดยพิกแบ่งเป็น 2 ช่วงต่อเนื่องกัน โดยในช่วงแรกน่าจะเป็นการหลอมของส่วนที่อยู่ในรูปผลึก

- DSC thermogram ของ SCTM แสดงพิกการสูญเสียน้ำที่อุณหภูมิ 40-100 °C และพิกแสดงการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 150 °C และมีพิกแบ่งเป็น 2 ช่วงเช่นเดียวกับของ SCTC

ในรูปที่ 9 แสดง DSC thermograms ของไคโตแซนและเกลีอทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

- DSC thermogram ของ CJP แสดงพิกการสูญเสียน้ำในช่วงอุณหภูมิ 40-150 °C และแสดงพิกการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 270 °C

- DSC thermogram ของ SCJPA แสดงพิกการสูญเสียน้ำที่อุณหภูมิและพิกแสดงการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับของ SCTA และยังพบ endothermic peak ในช่วงอุณหภูมิ 122-225 °C เช่นเดียวกับของ SCTA ซึ่งจะอธิบายต่อไปในหัวข้อ 1.5.3

- DSC thermogram ของ SCJPH แสดงพิกการสูญเสียน้ำที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับของ SCTH ส่วนพิกแสดงการสลายตัวเริ่มต้นที่อุณหภูมิประมาณ 212 °C

- DSC thermogram ของ SCJPC แสดงพิกการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นใกล้เคียงกับของ SCTC ทั้งนี้พิกแสดงการสูญเสียน้ำสังเกตได้ยากเนื่องจากมีปริมาณความชื้นค่อนข้างน้อย โดยเปรียบเทียบข้อมูลกับ TGA thermogram

- DSC thermogram ของ SCJPM แสดงพิกการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นใกล้เคียงกับของ SCTM ทั้งนี้พิกแสดงการสูญเสียน้ำสังเกตได้ยากเนื่องจากมีปริมาณความชื้นค่อนข้างน้อย โดยเปรียบเทียบข้อมูลกับ TGA thermogram

ในรูปที่ 10 แสดง TGA thermograms ของไคโตแซนและเกลีอทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย

- TGA thermogram ของ CT แสดงการสูญเสียน้ำหนักน้ำในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 9.59 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCTA แสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเป็น 2 ขั้น โดยขั้นแรกเป็นการสูญเสียน้ำหนักน้ำในปริมาณร้อยละ 10.17 ขั้นต่อมาแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ SCTA และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCTH แสดงพิกการสูญเสียน้ำในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 15.54 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCTC แสดงพิกการสูญเสียน้ำในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นใน

ปริมาณร้อยละ 4.93 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCTM แสดงฟีกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 3.12 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

ในรูปที่ 11 แสดง TGA thermograms ของไคโตแซนและเกลียวทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

- TGA thermogram ของ CJP แสดงการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 9.64 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPA แสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเป็น 2 ชั้น โดยชั้นแรกเป็นการสูญเสียน้ำหนักในปริมาณร้อยละ 7.49 ชั้นต่อมาแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ SCJPA และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPH แสดงฟีกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 9.93 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPC แสดงฟีกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 2.53 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

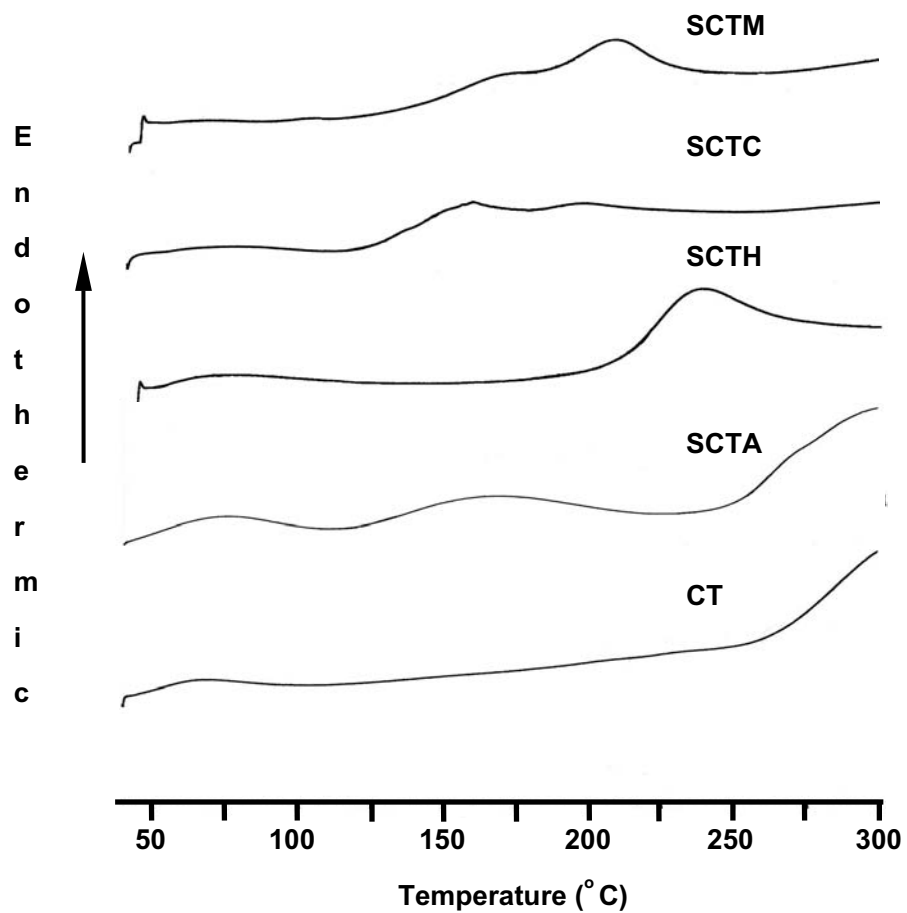
- TGA thermogram ของ SCJPM แสดงฟีกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 3.47 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

ทั้งนี้พบว่าคุณสมบัติทางความร้อนของเกลียวไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตทั้งสองมีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน

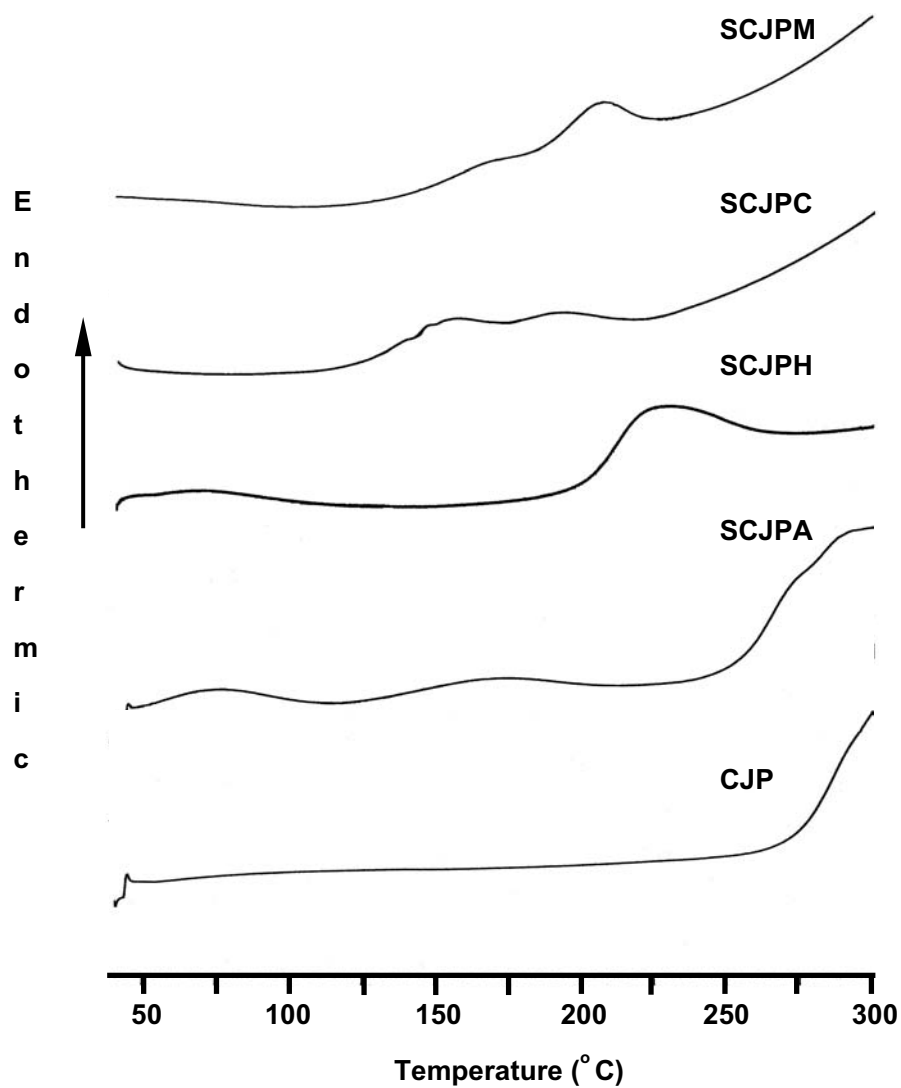
1.4. การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (powder X-ray diffraction)

รูปที่ 12-13 แสดงแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (powder X-ray diffraction patterns) ของไคโตแซนและเกลียวไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต

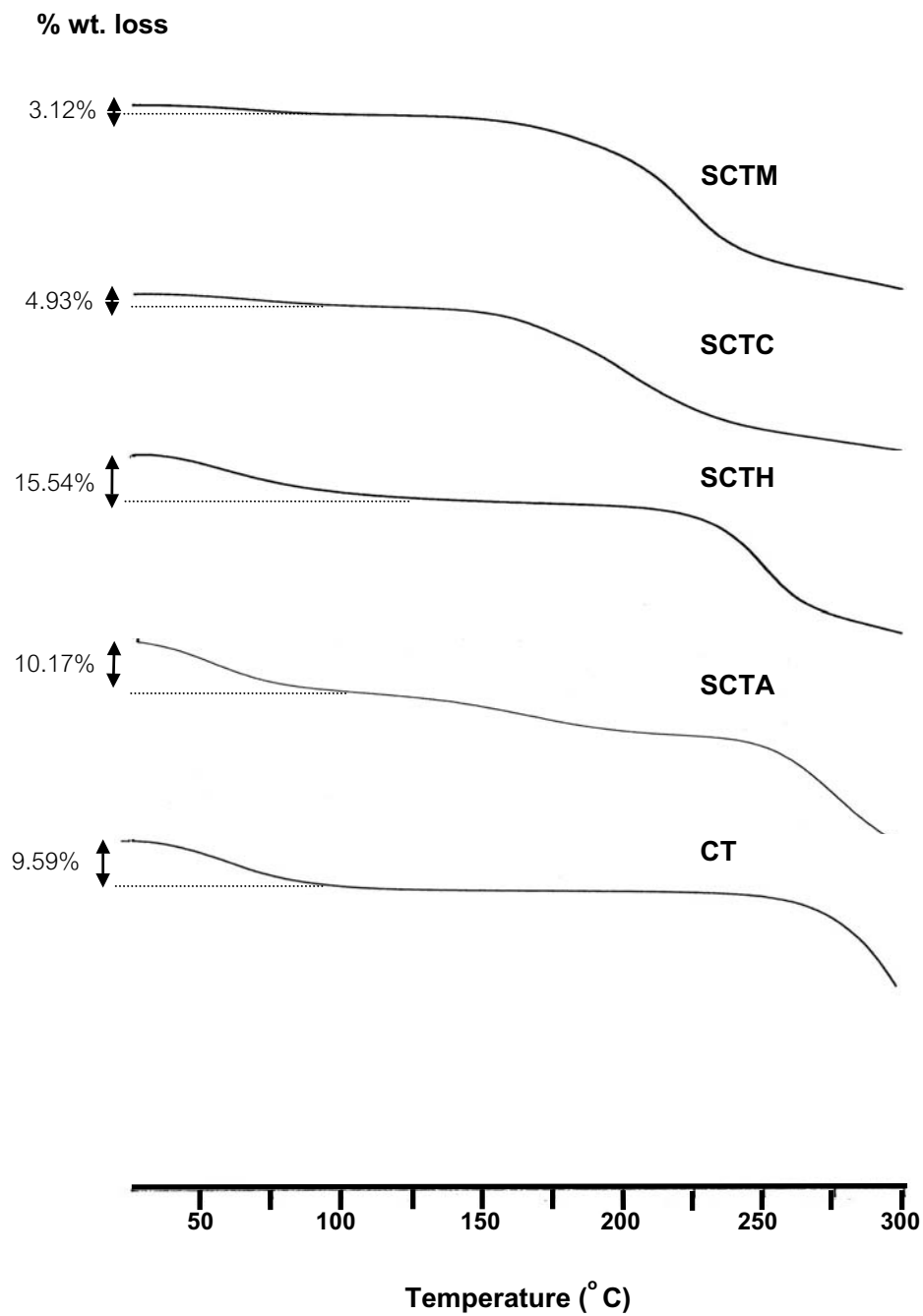
ในรูปที่ 12 แสดงแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของไคโตแซนและเกลียวไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย โดยแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของไคโตแซนแสดงฟีกที่ตำแหน่งประมาณ 10° , 12.9° และ 19° (2 θ) แสดงสภาวะความเป็นผลึกของผงยา ทั้งนี้ฟีกที่ตำแหน่ง 10° และ 19° (2 θ) สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาของนันทานิชและคณะ [52] และเมื่อผ่านการพ่นแห้งพบว่าแบบการเลี้ยวเบนของ SCTA เป็นแบบฮาโล (halo



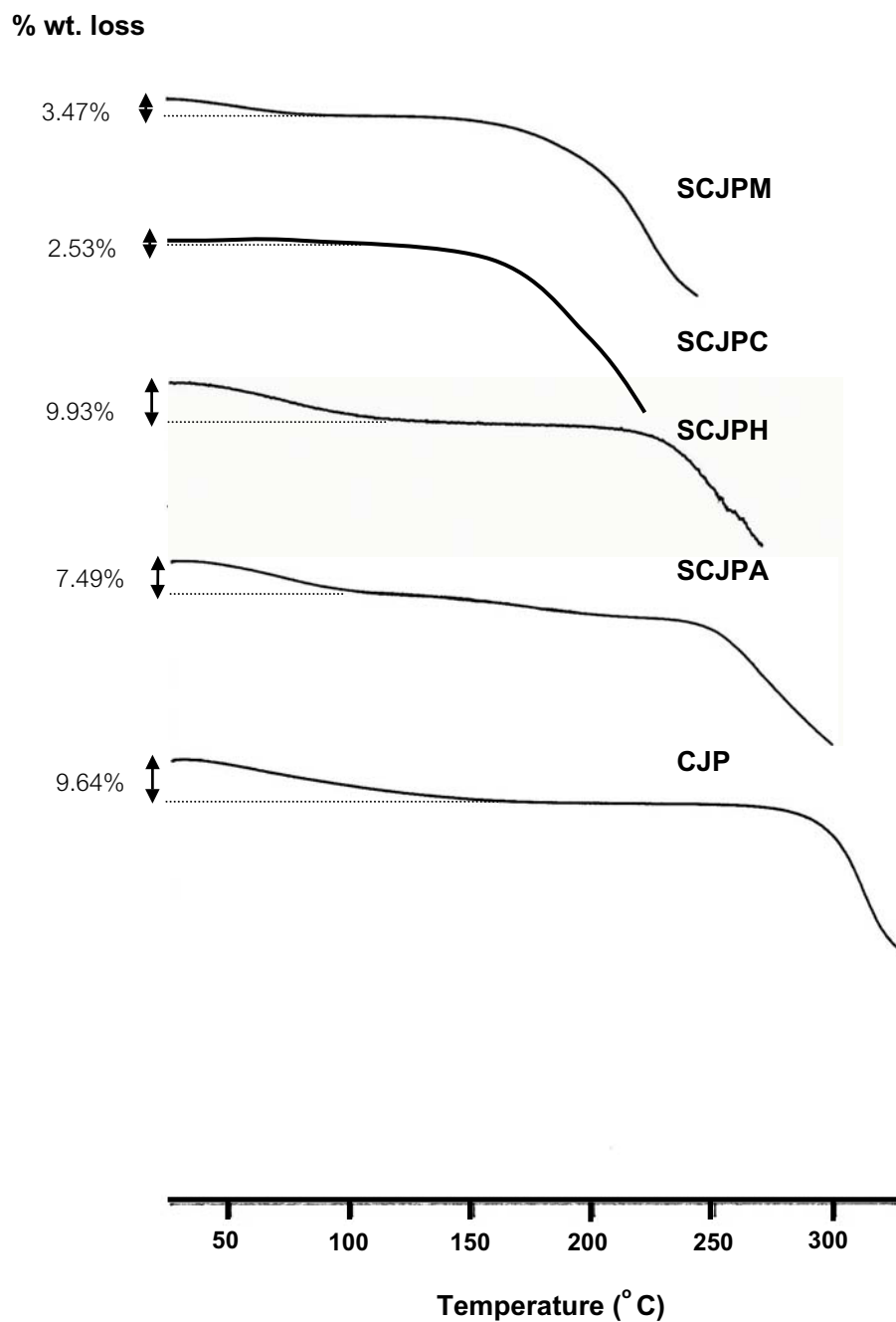
รูปที่ 8 DSC thermograms ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



รูปที่ 9 DSC thermograms ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตด (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยญี่ปุ่น



รูปที่ 10 TGA thermograms ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SETH) ไคโตแซนซิทเรต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



รูปที่ 11 TGA thermograms ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยญี่ปุ่น

diffraction pattern) ซึ่งแสดงว่า SCTA อยู่ในสภาวะอสัณฐาน (amorphous state) สำหรับแบบ การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของ SCTH และ SCTC ส่วนใหญ่เป็นแบบฮาโลและพบฟีกที่ตำแหน่ง ประมาณ $12-13^{\circ}$ (2θ) แสดงสภาวะอสัณฐานและรูปผลึกบางส่วน (partial crystalline state) ทั้งนี้แบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของ SCTC พบฟีกมากกว่าเกลือนิดอื่นแสดงถึงสภาวะความเป็น ผลึกที่มากกว่า

ในรูปที่ 13 แสดงแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของโคโตแซนและเกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น โดยแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ ของโคโตแซนแสดงฟีกที่ตำแหน่งประมาณ 10° และ 19° (2θ) แสดงสภาวะความเป็นผลึกของ ผงยาเช่นเดียวกับงานวิจัยของนันทานิซและคณะ [52] ซึ่งใช้โคโตแซนซึ่งผลิตจากเปลือกปูเช่ นกัน ทั้งนี้ฟีกที่ตำแหน่งประมาณ 13° (2θ) สามารถสังเกตได้ยาก และเมื่อเตรียมในรูปเกลือพบว่า เกลือทั้ง 4 ชนิดแสดงคุณสมบัติการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์เช่นเดียวกับเกลือโคโตแซนที่เตรียมจาก แหล่งผลิตในประเทศไทย ทั้งนี้การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของ SCJPH อยู่ในรูปอสัณฐานมากกว่า SCTH

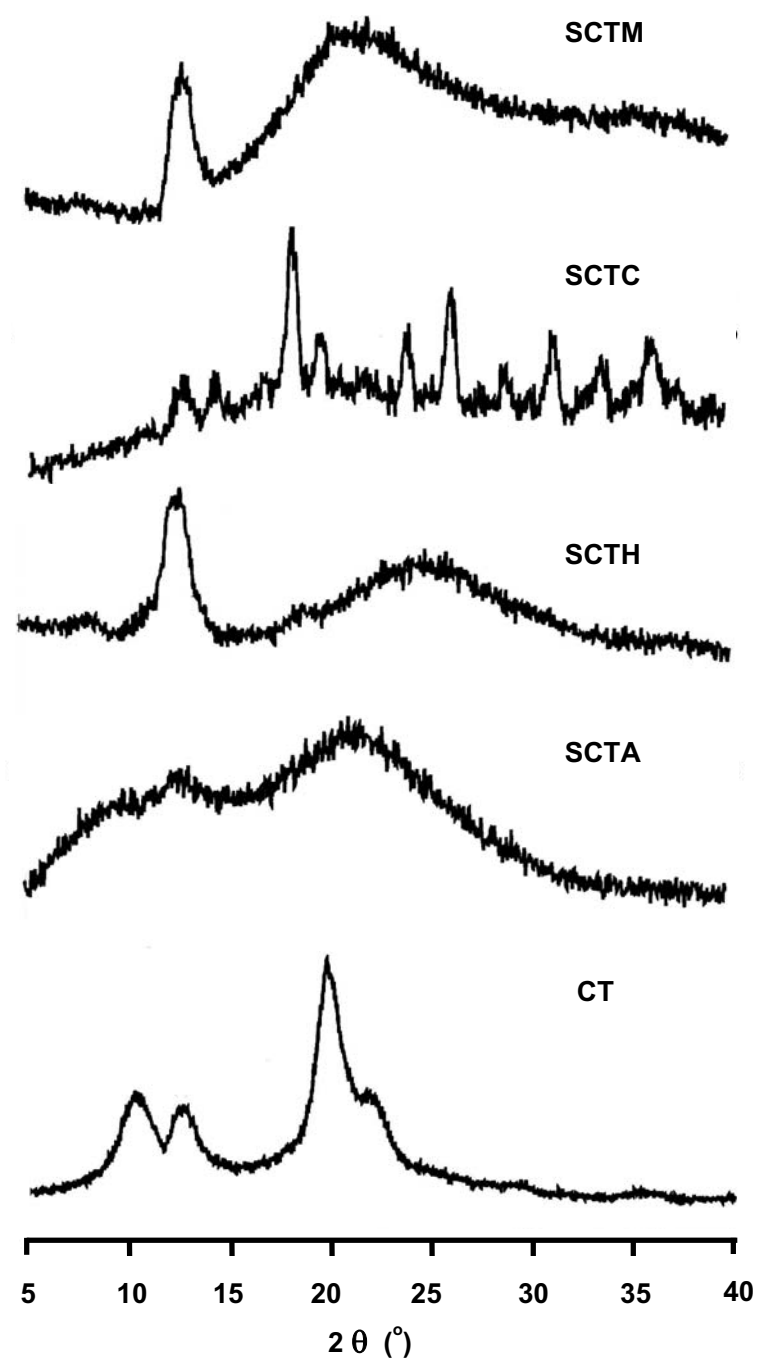
1.5. โครงสร้างโมเลกุล (molecular structure)

1.5.1. FTIR spectroscopy

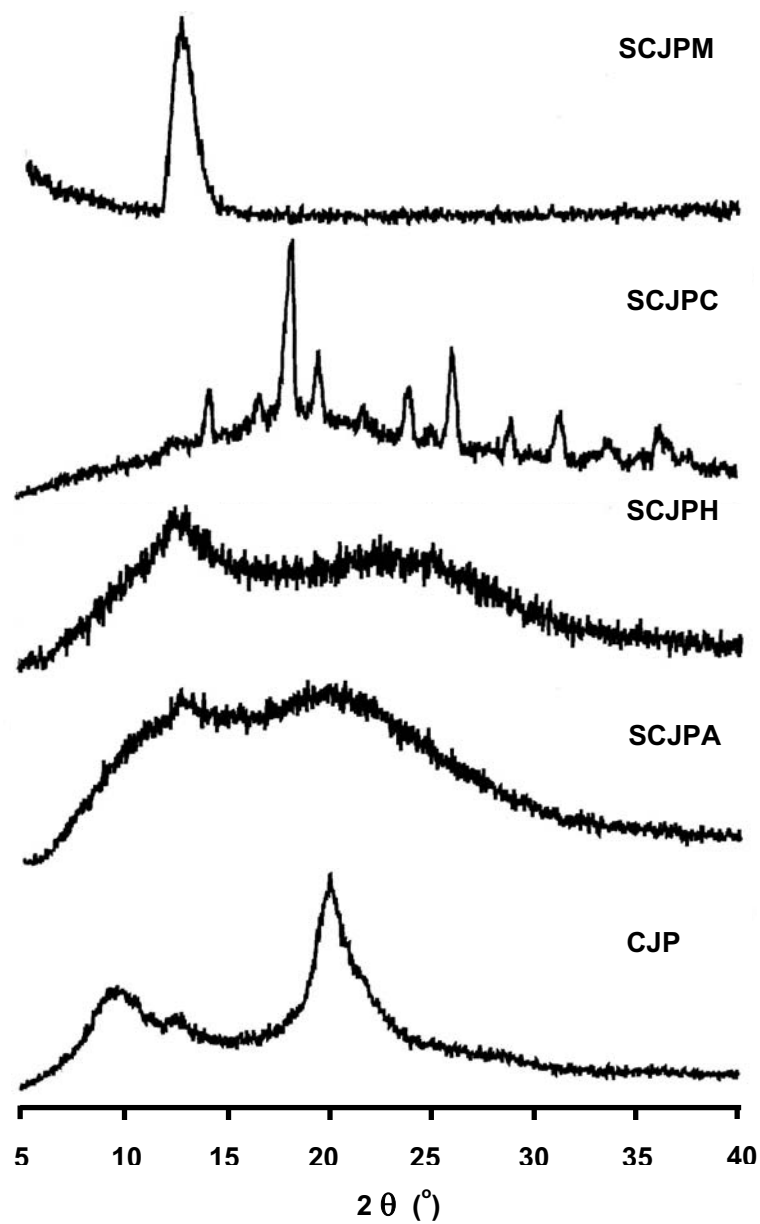
รูปที่ 14 แสดง FTIR spectra ของโคโตแซนและเกลือทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโต แซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในทุกสเปกตรัมจะพบฟีกกว้างในช่วง $3450-3400\text{ cm}^{-1}$ แสดง OH stretching ที่เกิด intermolecular hydrogen bonding ซึ่งจะซ้อนทับกับช่วงของ NH stretching [53] ในสเปกตรัมของ CT พบฟีก C=O stretching (amide I) บริเวณ 1655 cm^{-1} แสดงโครงสร้างของหมู่ *N*-acetylglucosamine และพบฟีก NH_2 stretching ที่บริเวณใกล้เคียง 1600 cm^{-1} แสดงถึงหมู่ glucosamine ทั้งนี้เนื่องจากโคโตแซนมีค่า degree of deacetylation ร้อยละ 88 จึงพบโครงสร้างของหมู่อนุพันธ์ทั้งสองดังกล่าว

ในสเปกตรัมของ SCTA พบฟีกเข้มที่ช่วง $1550-1600\text{ cm}^{-1}$ และฟีกอ่อนที่บริเวณ 1400 cm^{-1} แสดงถึง asymmetrical และ symmetrical carboxylate anion stretching ตามลำดับ เป็น การบ่งชี้ว่า SCTA ที่ได้จากการพ่นแห้งสารละลายโคโตแซนในกรดอะซิติกอยู่ในรูปเกลือโคโต แซนอะซิเตต [52-53] ทั้งนี้ฟีกแสดงถึง C=O stretching (amide I) ใกล้บริเวณ 1655 cm^{-1} ซึ่งเป็นโครงสร้างหน่วย *N*-acetylglucosamine สามารถสังเกตได้ค่อนข้างยาก

ในสเปกตรัมของ SCTH พบฟีกที่สอดคล้องกับเกลือไฮโดรคลอไรด์ของกรดอะมิโนที่ ตำแหน่ง 1633 cm^{-1} และ 1519 cm^{-1} แสดงถึง asymmetrical และ symmetrical NH_3^+ bending นอกจากนี้ยังพบฟีกในช่วง $2222-2000\text{ cm}^{-1}$ และฟีกที่ตำแหน่งใกล้ 500 cm^{-1} แสดงถึง asymmetrical NH_3^+ bending และ torsional oscillation ของหมู่ NH_3^+ แสดงว่า SCTH น่าจะอยู่ใน รูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ [53]



รูปที่ 12 Powder X-ray diffraction patterns ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SETH) ไคโตแซนซิทเรต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



รูปที่ 13 Powder X-ray diffraction patterns ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

ในสเปกตรัมของ SCTC และ SCTM พบพิกที่ตำแหน่งใกล้เคียง 1730 cm^{-1} ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกับ C=O stretching ของกลุ่ม formates และ benzoates และยังสอดคล้องกับ C=O stretching ของ citric acid monosodium salt แสดงว่า SCTC และ SCTM น่าจะอยู่ในรูปเกลือซิเตรตและมาเลต [53] ในรูปที่ 15 แสดง FTIR spectra ของไคโตแซนและเกลือทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น ทั้งนี้พบว่าในทุกสเปกตรัมพบพิกในทำนองเดียวกับของไคโตแซนและเกลือที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย

1.5.2. Solid-state ^{13}C NMR spectroscopy

รูปที่ 16 แสดง solid state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซนและเกลือที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในสเปกตรัมของไคโตแซนจะพบพิกในช่วง 50-110 ppm แสดงถึง methine/methylene carbon ในหน่วยกลูโคสเอมีนของไคโตแซน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Saito และคณะ [54]

ในสเปกตรัมของ SCTA พบพิกที่ตำแหน่ง 180 ppm และ 24 ppm แสดงถึงเมทิลคาร์บอนและคาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่อะซิเตต (CH_3COO^-) ตามลำดับ ซึ่งผลนี้สนับสนุนผลของสเปกตรัมจากการวิเคราะห์โดยใช้ FTIR spectroscopy [52, 55]

ในสเปกตรัมของ SCTH พบพิกคาร์บอนในตำแหน่งเช่นเดียวกับไคโตแซน เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ไม่มีผลต่ออะตอมของคาร์บอนในโครงสร้างโมเลกุล

ในสเปกตรัมของ SCTC พบพิกที่ตำแหน่งประมาณ 174, 175 และ 179 ppm โดยพิกที่ตำแหน่ง 174 และ 175 ppm แสดงถึงคาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่คาร์บอกซิลิก (COOH) ส่วนพิกที่ตำแหน่ง 179 ppm แสดงถึงคาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ซึ่งเกิดจากการเลื่อน (chemical shift) ไปสู่บริเวณสนามแม่เหล็กต่ำ (downfield) เนื่องจาก deshielding effect ของหมู่ซิเตรต นอกจากนี้จากสเปกตรัมของ tri-sodium citrate (รูปที่ 17) แสดงถึงคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลในรูปเกลือซิเตรตที่ตำแหน่ง 182, 180 และ 177 ppm จึงน่าจะสรุปได้ว่า SCTC อยู่ในรูปเกลือซิเตรต

ในสเปกตรัมของ SCTM พบพิกที่ตำแหน่งประมาณ 175 และ 177 ppm แสดงถึงคาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่คาร์บอกซิลิกและหมู่คาร์บอกซิเลตตามลำดับเช่นเดียวกับสเปกตรัมของ SCTC จึงน่าจะสรุปได้ว่า SCTM อยู่ในรูปเกลือมาเลตเช่นกัน

รูปที่ 18 แสดง solid state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซนและเกลือที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น ในสเปกตรัมของไคโตแซนจะพบพิกในช่วง 50-110 ppm แสดงถึง methine/methylene carbon ในหน่วยกลูโคสเอมีน เช่นเดียวกับของไคโตแซนที่ผลิตจากประเทศไทย นอกจากนี้ยังพบพิกที่ตำแหน่งประมาณ 173 และ 23 ppm แสดงถึงเอไมด์คาร์บอนิลคาร์บอนและเมทิลคาร์บอนของหมู่อะเซทิลเอไมด์ของหน่วย *N*-acetylglucosamine เนื่องจากไคโตแซนชนิดนี้มีค่า degree of deacetylation ร้อยละ 82 และพิกเหล่านี้จะปรากฏในเกลือไคโตแซนเช่นกัน อย่างไรก็ตามสามารถสังเกตพิกดังกล่าวได้ยากในไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยซึ่งมีค่า degree of deacetylation สูงกว่า คือ ร้อยละ 88

สำหรับสเปกตรัมของเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ SCJPA, SCJPH, SCJPC และ SCJPM จะพบพีกเช่นเดียวกับสเปกตรัมของเกลือไคโตแซนที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย

1.5.3. การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลของเกลืออะซิเตต

(Conversion of molecular structure of chitosan acetate)

จากผลของ DSC และ TGA thermograms ของ SCTA และ SCJPA พบหลักฐานการเปลี่ยนสถานะของเกลืออะซิเตตเมื่อได้รับอุณหภูมิสูงขึ้นในช่วง 122-225 °C เมื่อทำการวิเคราะห์ผลของ FTIR และ ¹³C NMR spectra ของ SCTA ที่อบที่อุณหภูมิ 120 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง พบว่า SCTA เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไปเป็นไคติน โดยพีกที่ตำแหน่ง 1550-1600 cm⁻¹ และพีกอ่อนที่ตำแหน่งใกล้เคียง 1400 cm⁻¹ ใน FTIR spectrum (รูปที่ 19) ซึ่งแสดงโครงสร้างของเกลืออะซิเตตหายไป ในขณะที่พีกของหมู่คาร์บอนิลกลับปรากฏขึ้นที่ตำแหน่งใกล้เคียง 1655 cm⁻¹ ซึ่งแสดงถึงโครงสร้างของหน่วย *N*-acetylglucosamine ไคติน และผลนี้สามารถยืนยันได้จาก ¹³C NMR spectrum (รูปที่ 20) โดยพบว่าพีกสัญญาณที่ตำแหน่ง 180 ppm ซึ่งแสดงถึงคาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่อะซิเตตได้หายไปเกือบทั้งหมด ในขณะที่พีกที่ตำแหน่งบริเวณ 174 ppm ซึ่งแสดงถึงเอไมด์-คาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่ *N*-acetylglucosamine ของไคตินกลับปรากฏขึ้น ซึ่งผลการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเกลืออะซิเตตนี้เป็นไปในทางเดียวกับงานวิจัยที่ผ่านมาของนนทานิชและคณะ [15]

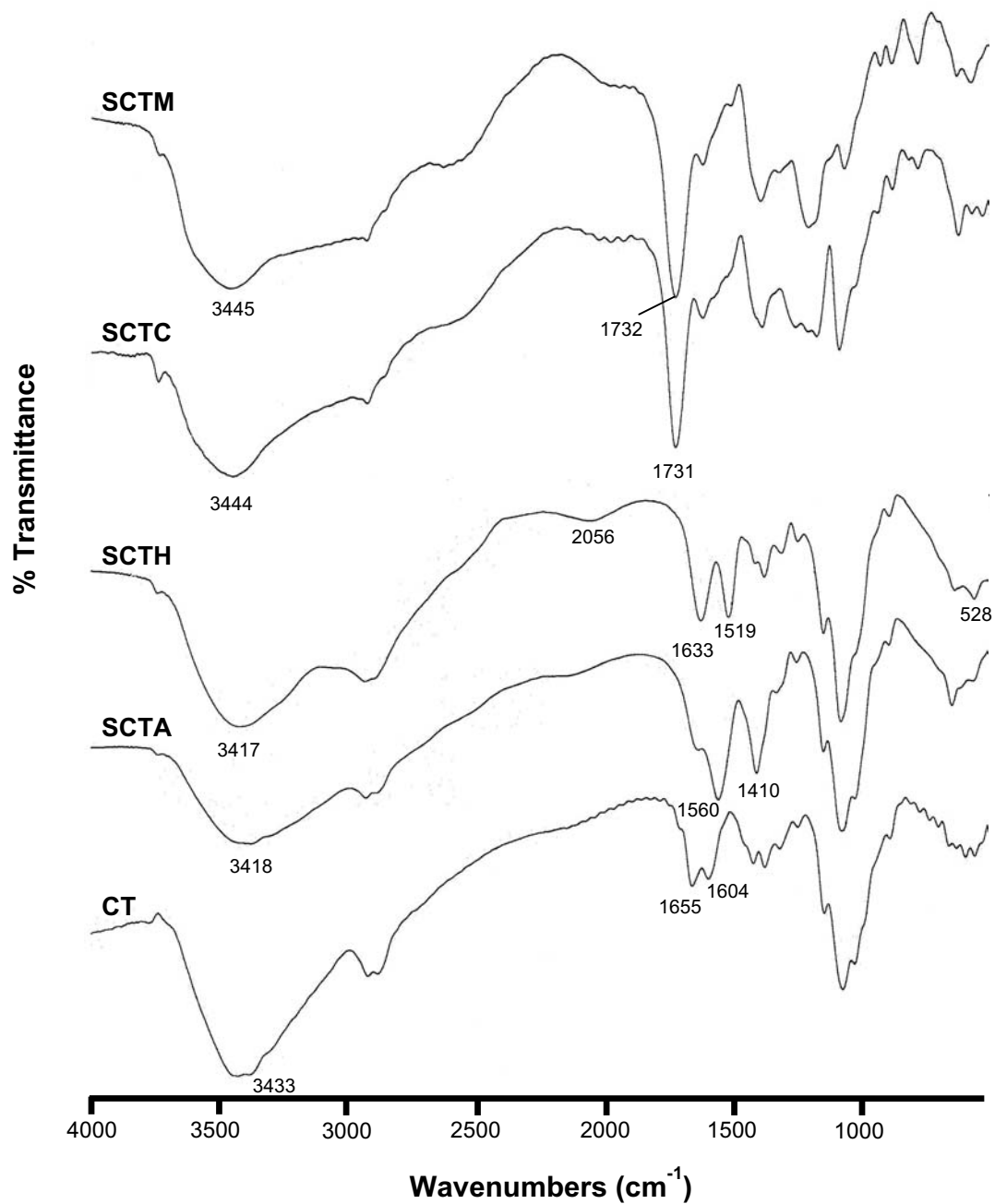
1.6. อันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์และสารช่วยในยาเม็ดกับพอลิเมอร์

(Drug-polymer and excipient-polymer interaction)

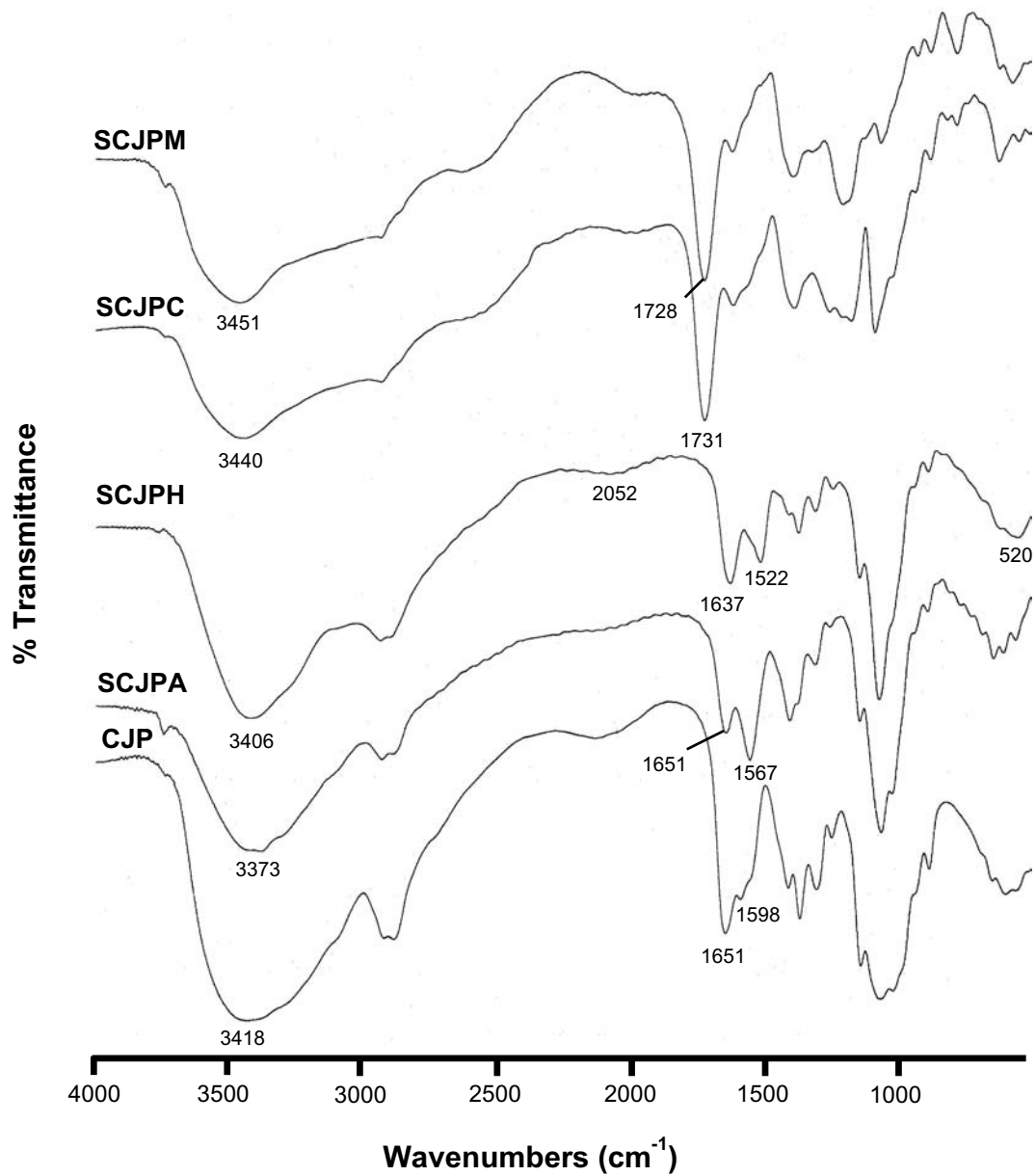
ผลการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ SCTA หรือ SETH และสารช่วยในยาเม็ดชนิดต่าง ๆ กับ SCTA หรือ SETH จาก DSC thermograms ของสารผสมดังกล่าวที่ผสมโดยวิธีกายภาพ (physical mixtures) ที่อัตราส่วน 1:1 และบางส่วนของผสมที่อัตราส่วน 1:4 กรณีที่อาจเกิด dilution effect พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง DSC thermograms เมื่อเปรียบเทียบกับ thermograms ของสารเดี่ยวแต่ละชนิด (ตารางที่ 4) แสดงว่า SCTA และ SETH น่าจะใช้ผสมกับยาและสารช่วยในยาเม็ดในสูตรตำรับที่ใช้สารเหล่านั้นได้

1.7. คุณสมบัติการดูดความชื้น (moisture absorption isotherm)

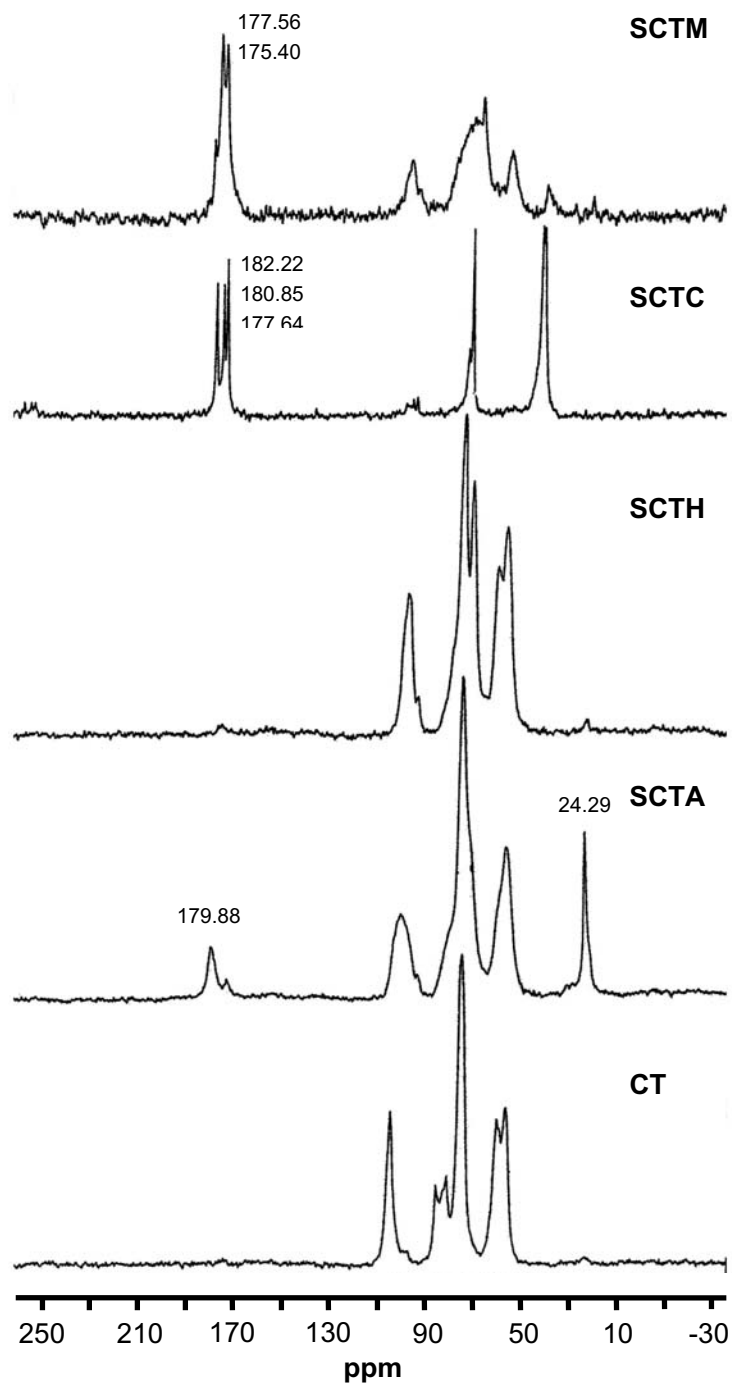
คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิตที่สภาวะอุณหภูมิ 25 °C ดังแสดงในตารางที่ 5-6 และรูปที่ 21-22 รวมทั้งค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้นของสารแต่ละชนิดโดยการวิเคราะห์จาก TGA thermograms พบว่าที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ 50-100 %RH ปริมาณการดูดความชื้นของ CT, CJP, SCTA และ SCJPA อยู่ในช่วงร้อยละ 14-35 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม slightly hygroscopic ส่วน SETH และ SCJPH ดูดความชื้นในช่วงร้อยละ 18-57 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม moderately ถึง very hygroscopic



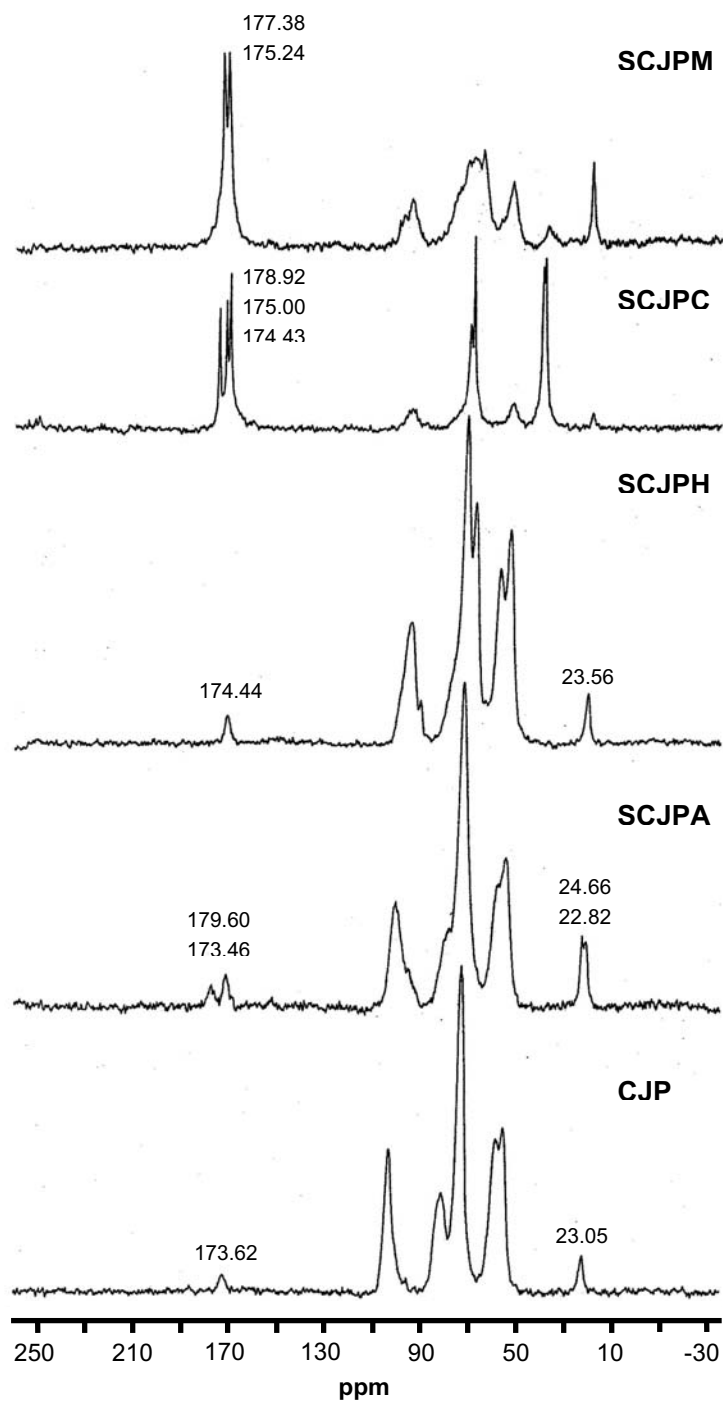
รูปที่ 14 Transmission infrared spectra ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SETH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



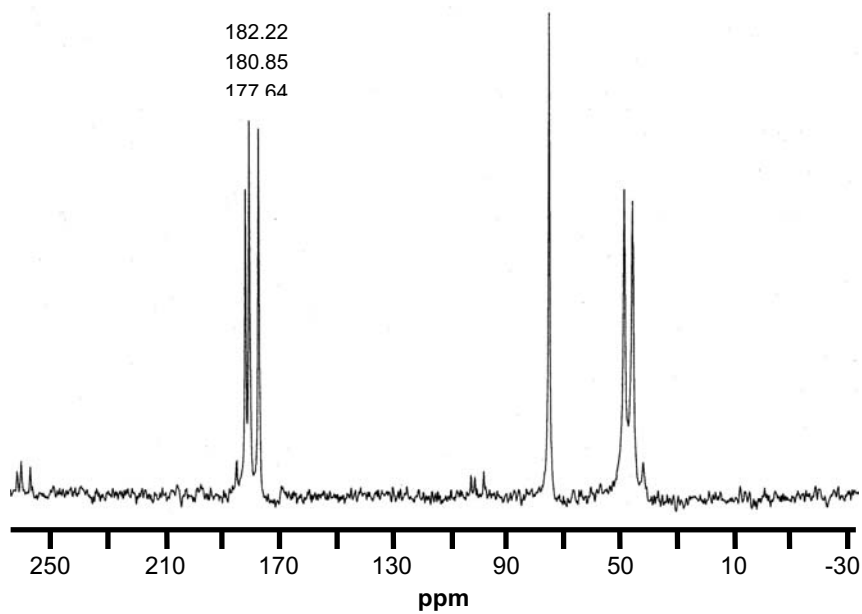
รูปที่ 15 Transmission infrared spectra ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น



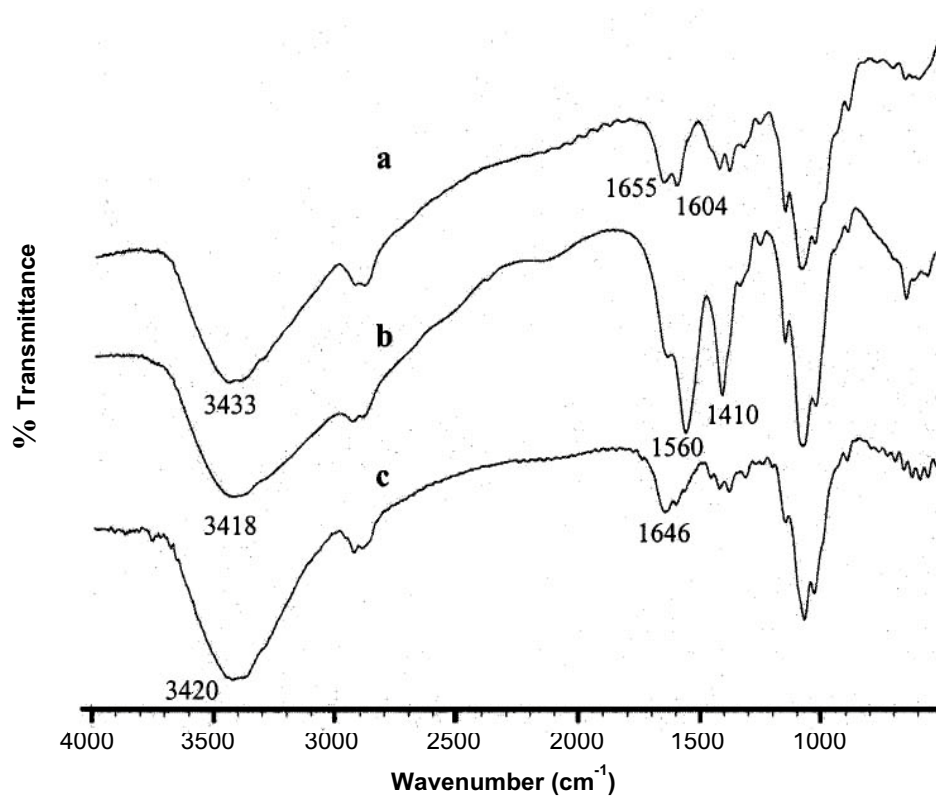
รูปที่ 16 Solid-state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SETH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



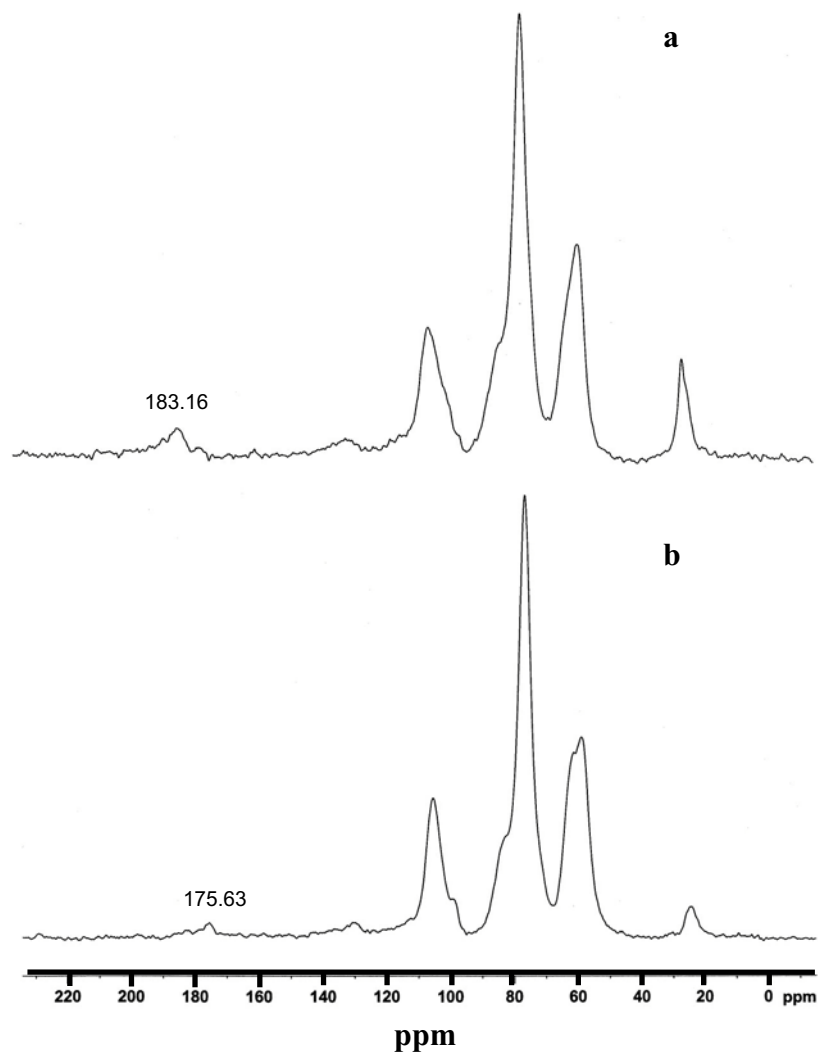
รูปที่ 17 Solid-state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซิทเรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยญี่ปุ่น



รูปที่ 18 Solid-state ^{13}C NMR spectra ของ trisodium citrate



รูปที่ 19 Transmission infrared spectra of (a) CT (b) SCTA (c) SCTA อบที่ 120 °ซ 12 ชม.



รูปที่ 20 Solid-state ^{13}C NMR spectra ของ (a) SCTA (b) SCTA อบที่ 120°C นาน 12 ชม.

และ SCTC, SCTM, SCJPC, SCJPM ดูดความชื้นในช่วงร้อยละ 8-75 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม very hygroscopic [56] ทั้งนี้ปริมาณความชื้นของเกลือโคโตแซนที่สภาวะ 50 %RH มีค่าต่ำกว่าแป้งที่ใช้เป็นสารช่วยยาเม็ดที่มีจำหน่ายทางการค้า ได้แก่ แป้งข้าวโพด แป้งมัน แป้งข้าวเจ้า และ แป้งสาลี ซึ่งมีปริมาณความชื้นคิดเป็นร้อยละ 11, 18, 14 และ 13 ตามลำดับ [57]

2. คุณสมบัติไมโครเมอริติก (micromeritic property)

คุณสมบัติไมโครเมอริติกของโคโตแซนและเกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตทั้ง 2 ได้แก่ true density, particle size, porosity, angle of repose, Carr's index, and Hausner ratio ดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่าค่าความหนาแน่นของเกลือทั้ง 4 ชนิดอยู่ในช่วง 1.36-1.58 กรัม/ลบ.ซม. เนื่องจาก SCTC, SCTM, SCJPC, SCJPM เป็นผงเหนียวติดกันเป็นก้อนจึงไม่สามารถหาการกระจายขนาดอนุภาค % porosity และคุณสมบัติการไหลได้ ส่วนการกระจายขนาดอนุภาคของ SCTA, SETH, SCJPA, SCJPH มากกว่าร้อยละ 80 มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 75 μm ค่า % porosity อยู่ในช่วงร้อยละ 75-80 และมีคุณสมบัติการไหลที่ไม่ดีเนื่องจากมีค่า Carr's index มากกว่าร้อยละ 40 และ ค่า Hausner ratio มากกว่า 1.25 [58] และไม่สามารถวัดค่า angle of repose ได้เนื่องจากผงยาไม่ไหล

3. คุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะ (binder property)

3.1. การประเมินคุณสมบัติแกรนูล (evaluation of granule properties)

คุณสมบัติของแกรนูลของยาที่โอฟิลลินที่ใช้เกลือโคโตแซน SCTA, SETH และ SCTC ที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะ โดยเตรียมในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับคุณสมบัติของแกรนูลที่ใช้ PVP K30 ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก และ SCJPA ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักเป็นสารยึดเกาะ ดังแสดงในตารางที่ 8 พบว่าแกรนูลที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโตแซนทั้ง 3 ชนิดในทุกความเข้มข้นมีค่า angle of repose อยู่ในช่วง 30-35°, Carr's index อยู่ในช่วงร้อยละ 4-15 และค่า Hausner ratio ต่ำกว่า 1.25 แสดงถึงคุณสมบัติการไหลที่ดีของแกรนูล [58] และมีค่า % fine อยู่ในช่วงร้อยละ 7-16 และค่า % granule strength อยู่ในช่วงร้อยละ 13-25 ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับแกรนูลที่เตรียมโดยใช้ PVP K30 พบว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน รวมทั้งแกรนูลที่เตรียมโดยใช้ SCJPA เป็นสารยึดเกาะ

3.2. การประเมินคุณสมบัติยาเม็ด (evaluation of tablet properties)

คุณสมบัติของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่เตรียมโดยใช้ SCTA, SETH และ SCTC จากโคโตแซนในแหล่งผลิตประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะ โดยเตรียมในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับคุณสมบัติของยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก และ SCJPA ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักเป็นสารยึดเกาะ ดังแสดงในตารางที่ 9 พบว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโตแซนทั้ง 3 ชนิดในทุกความเข้มข้นมีค่าความแข็งประมาณ

ตารางที่ 4 ผลการเปลี่ยนแปลง DSC thermograms ของสารผสมโดยวิธีกายภาพ (physical mixture) ระหว่าง SCTA หรือ SCTH กับยาหรือสารช่วยในยาเม็ดชนิดต่าง ๆ

Physical Mixtures	Weight Ratio	DSC Thermogram
SCTA/SCTH:Salicylic acid	1:1	No change
SCTA/SCTH:Theophylline	1:1	No change
SCTA/SCTH:Corn starch	1:1	No change
SCTA/SCTH:Croscamello sodium	1:1	No change
SCTA/SCTH:Dextrose	1:1,1:4	No change
SCTA/SCTH:Dibasic calcium phosphate	1:1	No change
SCTA/SCTH:Fumed silica	1:1	No change
SCTA/SCTH:HPMC	1:1	No change
SCTA/SCTH:Magnesium stearate	1:1,1:4	No change
SCTA/SCTH:Mannitol	1:1	No change
SCTA/SCTH:Methyl cellulose	1:1	No change
SCTA/SCTH:Microcrystalline cellulose	1:1	No change
SCTA/SCTH:PVP K30	1:1	No change
SCTA/SCTH:Pregelatinized starch	1:1	No change
SCTA/SCTH:Sodium starch glycolate	1:1	No change
SCTA/SCTH:Sorbitol	1:1	No change
SCTA/SCTH:Stearic acid	1:1	No change
SCTA/SCTH:Sucrose	1:1	No change
SCTA/SCTH:Talcum	1:1	No change

ตารางที่ 5 คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยและค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้น (n=5)

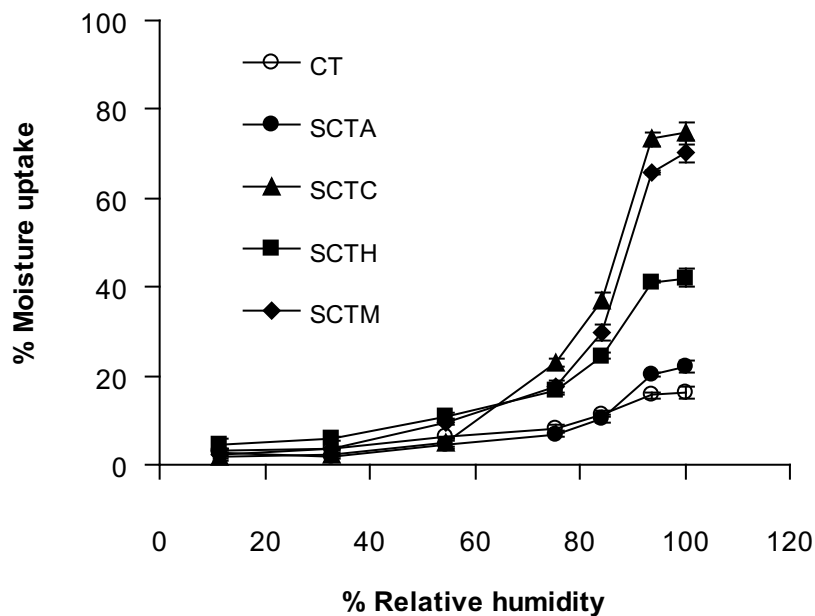
% RH	CT	SCTA	SCTH	SCTC	SCTM
11	2.96±0.48	2.64 ±0.81	4.70 ±1.02	1.69 ±0.69	2.09 ±0.93
32	3.49±0.25	1.77 ±0.46	5.89 ±0.36	2.33±0.35	3.66 ±0.28
52	6.22±0.29	4.53 ±0.80	11.01 ±0.48	4.91±0.87	9.33 ±0.43
75	8.11±0.79	6.93 ±0.78	16.81 ±1.13	22.95±0.74	17.52 ±1.33
84	11.45±0.62	10.24 ±0.98	24.51 ±0.60	37.13 ±1.40	29.51 ±1.80
93	15.62 ±0.72	20.28 ±0.66	41.09 ±0.29	73.24 ±1.49	65.71 ±0.53
100	16.17 ±1.24	22.21 ±1.27	41.98 ±1.98	74.64 ±2.38	70.42 ±2.52
% *I.C.	9.59	10.17	15.54	4.93	3.12

*Initial moisture content

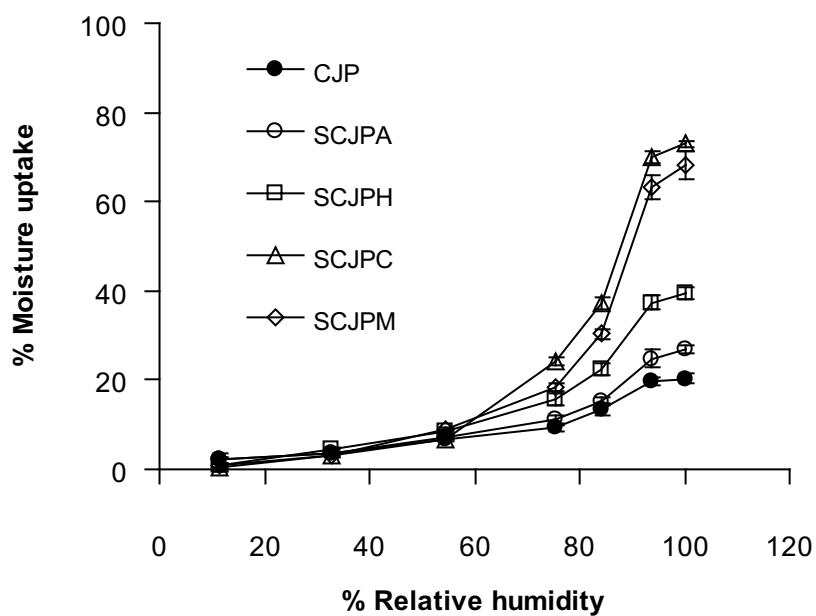
ตารางที่ 6 คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นและค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้น (n=5)

% RH	CJP	SCJPA	SCJPH	SCJPC	SCJPM
11	2.11±0.60	2.06 ±1.44	1.12 ±1.35	0.56±0.87	0.75 ±0.79
32	3.67±0.12	3.81 ±0.30	4.55 ±0.27	3.03±0.24	3.25 ±0.34
52	6.78±0.17	7.12 ±0.54	8.62 ±0.43	6.80±0.64	8.98 ±0.58
75	9.36±0.62	11.33 ±0.91	15.74 ±1.36	24.31±0.77	18.44 ±1.00
84	13.39±1.28	15.12 ±0.85	22.41 ±1.51	37.33 ±1.34	30.32 ±1.03
93	19.62 ±0.92	24.79 ±2.08	37.30 ±1.57	69.80 ±1.38	63.29 ±2.80
100	20.20 ±1.11	26.92 ±1.10	39.55 ±1.22	72.90 ±0.66	68.34 ±3.10
% *I.C.	9.64	7.49	9.93	2.53	3.47

*Initial moisture content



รูปที่ 21 Moisture absorption isotherm ที่ 25 °ซ ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซิเตรต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



รูปที่ 22 Moisture absorption isotherm ที่ 25 °ซ ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตด (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซิเตรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

ตารางที่ 7 คุณสมบัติไมโครเมอริติกของเกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต

Sample Density	g.cm ⁻³	% Weight of particle (size ≤ 75 μm)	%Porosity*	% Carr's index*	Hausner ratio*	Angle of repose (°)
SCTA	1.48	91.84	78.53±3.53	43.18±3.12	1.78±0.10	NA
SCTH	1.58	81.47	79.70±0.78	41.75±3.26	1.72±0.09	NA
SCTC	1.52	NA	NA	NA	NA	NA
SCTM	1.44	NA	NA	NA	NA	NA
SCJPA	1.36	84.35	74.73±1.44	41.80±4.20	1.73±0.13	NA
SCJPH	1.36	93.45	77.10±1.34	43.50±7.15	1.79±0.24	NA
SCJPC	1.45	NA	NA	NA	NA	NA
SCJPM	1.40	NA	NA	NA	NA	NA

*n=5

NA ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากผงยาไม่ไหล

ตารางที่ 8 คุณสมบัติของแกรนูลที่ใช้เกลือเคโตแซนที่เตรียมโดยใช้เคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ PVP K 30 และ SCJPA (n=5)

Binders	Carr's index (%)	Hausner ratio	Angle of repose (°)	% Fine	%Granule Strength
SCTA, 1%w/w	15.43±1.66	1.18±0.02	30.36±0.94	7.88±1.97	13.70±1.53
SCTA, 2%w/w	7.96±1.11	1.09±0.01	31.12±0.91	8.34±1.68	13.43±2.51
SCTA, 3%w/w	4.24±0.69	1.04±0.01	30.79±0.93	11.74±1.05	17.10±1.70
SCTH, 1%w/w	7.36±1.14	1.08±0.01	34.14±0.44	12.63±2.45	20.87±3.31
SCTH, 2%w/w	10.47±1.41	1.12±0.02	34.61±0.39	16.95±1.76	25.37±1.27
SCTH, 3%w/w	9.48±1.42	1.10±0.02	33.58±0.36	14.88±4.77	19.80±0.40
SCTC, 1%w/w	8.17±0.66	1.09±0.01	34.45±0.34	15.79±1.21	24.01±0.37
SCTC, 2%w/w	10.47±1.41	1.12±0.02	34.61±0.39	16.44±0.89	21.90±1.42
SCTC, 3%w/w	9.48±1.42	1.10±0.02	33.58±0.36	16.94±1.76	17.58±1.71
SCJPA, 3%w/w	16.60±1.47	1.20±0.02	37.07±0.96	13.69±2.59	19.13±0.93
PVP K30, 2%w/w	3.44±0.80	1.04±0.09	32.53±0.73	14.61±0.85	22.41±1.57

ตารางที่ 9 คุณสมบัติของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้เกลือโคโตแซนที่เตรียมจากโคโตแซนในแหล่งผลิตประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ PVP K 30 และ SCJPA

Binders	Hardness (Kp) (n=10)	Friability (%) (n=5)	Disintegration Time (h) (n=6)
SCTA, 1%w/w	5.36 $\pm$ 0.36	1.43 $\pm$ 0.10	> 3
SCTA, 2%w/w	6.64 $\pm$ 0.72	1.12 $\pm$ 0.06	> 3
SCTA, 3%w/w	7.76 $\pm$ 0.53 ^{*a}	1.05 $\pm$ 0.15 [*]	> 3
SCTH, 1%w/w	5.00 $\pm$ 0.23	1.78 $\pm$ 0.05	> 3
SCTH, 2%w/w	6.74 $\pm$ 0.41	1.04 $\pm$ 0.07	> 3
SCTH, 3%w/w	7.88 $\pm$ 0.73 ^{*a}	0.66 $\pm$ 0.04 [*]	> 3
SCTC, 1%w/w	5.60 $\pm$ 0.41	1.34 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.11 min.
SCTC, 2%w/w	6.44 $\pm$ 0.38	1.22 $\pm$ 0.20	> 3
SCTC, 3%w/w	6.12 $\pm$ 0.35 ^{*a}	1.12 $\pm$ 0.08 ^{*a}	> 3
SCJPA, 3%w/w	6.62 $\pm$ 0.16 ^{*a}	1.10 $\pm$ 0.05	> 3
PVP, 2%w/w	8.22 $\pm$ 1.37 [*]	0.94 $\pm$ 0.09	0.06 $\pm$ 0.10 min.

*p $\geq$ 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ PVP K30 และ ^ap $\geq$ 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ SCJPA

5-8 kp มีค่าความกร่อนในช่วงร้อยละ 0.6-1.7 โดยการเพิ่มปริมาณเกลือโคโคแซนในสูตรตำรับ จะทำให้ค่าความแข็งของยาเม็ดเพิ่มขึ้นและความกร่อนลดลง และเมื่อเปรียบเทียบกับ PVP K30 พบว่าสูตรตำรับที่ใช้ SCTA และ SETH ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักให้ยาเม็ดที่มีความแข็งและความกร่อนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p \geq 0.05$, ANOVA test) สำหรับค่าการแตกตัวของยาเม็ดพบว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโคแซนทั้ง 3 ชนิดในทุกความเข้มข้นจะให้ค่าการแตกตัวในน้ำกลั่นนานมากกว่า 3 ชั่วโมง ยกเว้นสูตรตำรับที่ใช้ SCTC ความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก จะให้ค่าการแตกตัวประมาณ 16 นาที ในขณะที่ยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ PVP K30 จะมีค่าการแตกตัวเร็วที่สุด ส่วนยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ SCJPA จะมีค่าความแข็งและความกร่อนใกล้เคียงกัน รวมทั้งมีค่าการแตกตัวนานมากกว่า 3 ชั่วโมงเช่นกัน ทั้งนี้ค่าการแตกตัวที่นานมากเช่นนี้สามารถอธิบายได้เนื่องจากคุณสมบัติการพองตัวและการเกิดเจลของเกลือโคโคแซนเมื่อสัมผัสน้ำ มีผลทำให้ยาเม็ดแตกออกเป็นชิ้น ๆ และเกิดเป็นเจลหุ้มรอบผงยาบางส่วนไว้ภายในเป็นก้อน ๆ ก้อนผงยาเหล่านี้จะค้างอยู่บนตะแกรงเป็นเวลานานมากกว่า 3 ชั่วโมงโดยมีส่วนที่เกิดเจลจะละลายอย่างช้า ๆ นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยสนับสนุนว่าเกลือโคโคแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนน้ำหนักโมเลกุลสูงในรูปแผ่นฟิล์มสามารถพองตัวได้ดีและละลายได้ในน้ำกลั่น [52]

3.3. การศึกษาการปลดปล่อยยาภายนอกห้องกาย (*In vitro* drug release study)

โพรไฟล์การละลาย (dissolution profiles) ของยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ SCTA, SETH, SCTC เป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนักเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ดังแสดงในรูปที่ 23-25 และตารางที่ 10-12 ทั้งนี้การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโคแซนเป็นสารยึดเกาะจะเป็นแบบออกฤทธิ์นานและช้ากว่ายาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ซึ่งจะปลดปล่อยยาถึงร้อยละ 100 ภายใน 1 ชั่วโมง โดยสูตรตำรับที่ใช้ SCTA ความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก จะปลดปล่อยยาถึงร้อยละ 100 ภายใน 3, 10 และ 24 ชั่วโมงตามลำดับ สูตรตำรับที่ใช้ SETH ความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก จะปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 97-100 ภายใน 4, 10 และ 24 ชั่วโมงตามลำดับ โดยการปลดปล่อยยาจะช้าลงเมื่อปริมาณสารยึดเกาะในตำรับเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้การปลดปล่อยเป็นแบบออกฤทธิ์นานเนื่องมาจากการที่เกลือโคโคแซนทั้ง 2 ชนิดเกิดการพองตัวเมื่อสัมผัสน้ำและเกิดเป็นเจลหุ้มรอบผงยาทำให้การปลดปล่อยยาช้าลง ส่วนสูตรตำรับที่ใช้ SCTC ความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก จะปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 96-100 ภายใน 2-4 ชั่วโมง ซึ่งจะช้ากว่าสูตรที่ใช้ PVP K30 แต่จะเร็วกว่าสูตรที่ใช้ SCTA และ SETH ที่ความเข้มข้นเดียวกัน และยังพบว่าที่สูตรที่ใช้ SCTC ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักจะปลดปล่อยยาได้มากกว่าสูตรที่ใช้ SCTC ความเข้มข้นร้อยละ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.05$, ANOVA test) ทั้งนี้จะเนื่องมาจากการที่ SCTC จะเกิดการพองตัวและเกิดเจลแต่ขณะเดียวกัน SCTC มีคุณสมบัติดูดความชื้นสูง ดังนั้นเมื่อเพิ่มปริมาณสารในตำรับทำให้เกิดการดูดความชื้นเร็วขึ้น เกิดการพองตัวและเกิดเจลที่ละลายน้ำได้ทำให้ปริมาณการปลดปล่อยยา

เพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยกลไกการปลดปล่อยยาของทุกสูตรตำรับในช่วงร้อยละ 60-70 แรกเป็นการแพร่แบบ Fickian และอธิบายได้โดยสมการแบบชี้กำลัง (exponential equation) แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง M_t/M_∞ กับ $t^{1/2}$ และ Higuchi's model (รูปที่ 26-28) [59-60] พบว่าทุกสูตรตำรับมีความสัมพันธ์เป็นแบบเส้นตรง โดยมีค่า r-square ในช่วง 0.9418-0.9986

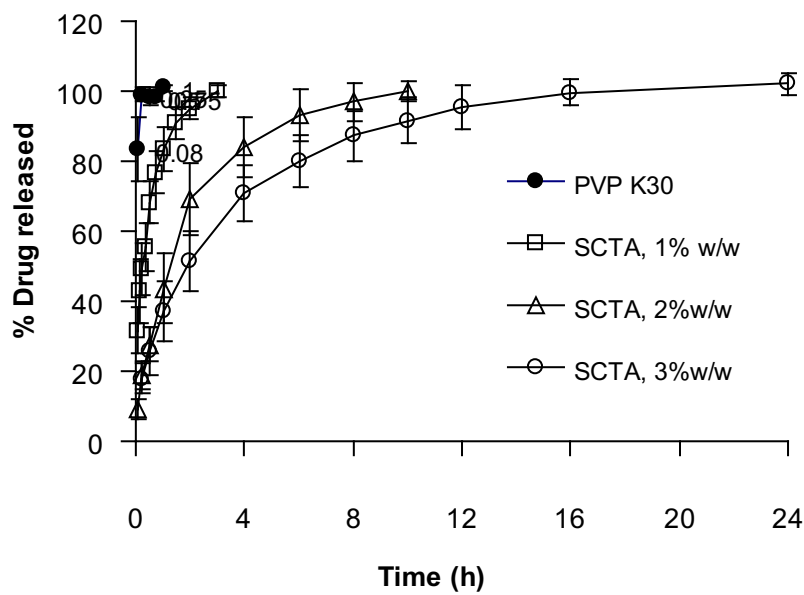
เมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาของสูตรตำรับที่ใช้เกลือโคโคแซนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศไทยและญี่ปุ่น ที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก (รูปที่ 29) พบว่าการปลดปล่อยยาจากสูตรตำรับทั้ง 2 เป็นแบบออกฤทธิ์นาน โดยสามารถปลดปล่อยได้ถึงร้อยละ 99-100 ภายใน 24 ชั่วโมง โดยสูตรตำรับที่ใช้ SCJPA จะให้การปลดปล่อยที่ช้ากว่าเนื่องจากโคโคแซนที่ใช้เตรียมมีค่าน้ำหนักโมเลกุลในช่วงที่สูงกว่า เมื่อเกิดการพองตัวจะให้เจลที่ละลายน้ำได้ช้ากว่า ทั้งนี้มีรายงานวิจัยสนับสนุนว่าโคโคแซนอะซิเตตในรูปฟิล์มที่เตรียมจากโคโคแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะละลายได้ช้ากว่าฟิล์มที่เตรียมจากโคโคแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำว่า [52]

รูปที่ 30 แสดงการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินที่เตรียมโดยใช้ SCTA ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ในตัวกลางชนิดต่าง ๆ ได้แก่ 0.1 N HCl, pH 6.8 phosphate buffer และน้ำกลั่น พบว่าใน 0.1 N HCl มีการปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 97 ภายในเวลา 6 ชั่วโมง ส่วนใน pH 6.8 phosphate buffer และน้ำกลั่น จะมีการปลดปล่อยยาเป็นแบบออกฤทธิ์นาน โดยมีการปลดปล่อยยาในปริมาณร้อยละ 97 และ 100 ภายในเวลา 16 และ 24 ชม. ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากการพองตัวและการเกิดเจลของ SCTA มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยมีรายงานก่อนหน้านี้พบว่าฟิล์มโคโคแซนอะซิเตตสามารถเกิดเจลและละลายได้ดีในตัวกลางที่ฤทธิ์เป็นกรดมากกว่าในตัวกลางที่เป็นน้ำกลั่นและในตัวกลางฟอสเฟต และฟิล์มสามารถพองตัวในน้ำกลั่นได้ดีกว่าในตัวกลางฟอสเฟต ทำให้การปลดปล่อยยาในน้ำกลั่นช้าที่สุด [52]

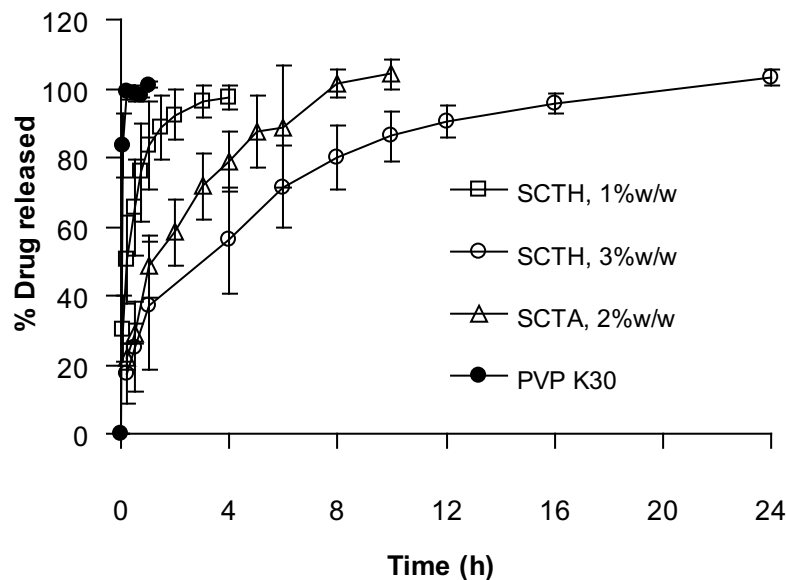
3.4. การศึกษาโพรไฟล์ความสามารถในการตอกอัด

(Compressibility Profile Study)

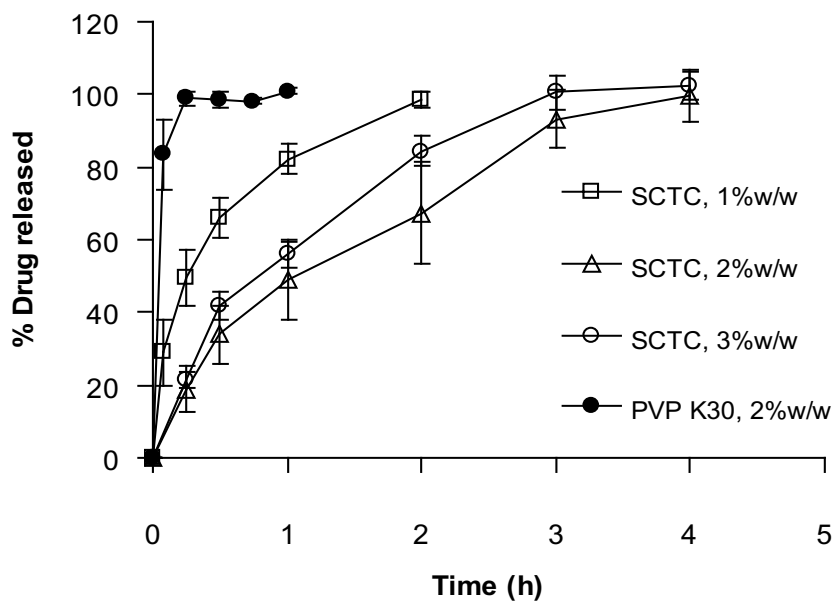
การประเมินคุณสมบัติของสารยึดเกาะทำได้โดยศึกษาผลของแรงตอกอัดกับความแข็งของยาเม็ด [61-64] ทั้งนี้โพรไฟล์ความสามารถในการตอกอัดของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ SCTA, SCTH, SCTC และ SCJPA เป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ดังแสดงในตารางที่ 13 และรูปที่ 31 พบว่า เมื่อเพิ่มแรงตอกจะมีผลทำให้ความแข็งของยาเม็ดเพิ่มขึ้นในทุกสูตรตำรับ โดยที่แรงตอกขนาด 50 kN ยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศจะให้ยาเม็ดที่มีความแข็งไม่แตกต่างกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 เป็นสารยึดเกาะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \geq 0.05$) ส่วนยาเม็ดที่ใช้ SCJPA เป็นสารยึดเกาะจะมีความแข็งมากที่สุด



รูปที่ 23 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนักเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)



รูปที่ 24 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนักเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)



รูปที่ 25 การปลดปล่อยยาทีโอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโดแซนซีเตรด (SCTC) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนักเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)

ตารางที่ 10 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด จากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นสารยึดเกาะที่ เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก

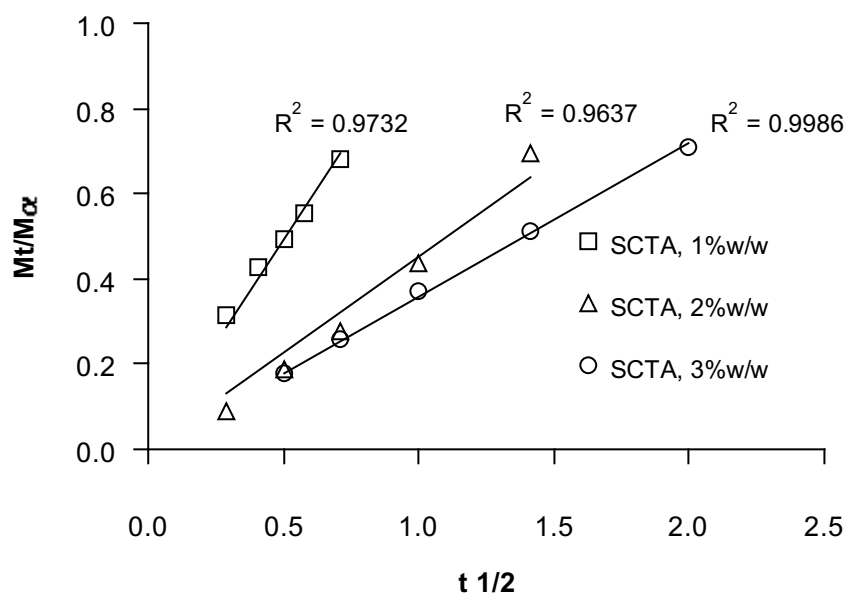
Time (h)	% Drug released (n=6)			
	PVP K30, 2 %w/w	SCTA, 1%w/w	SCTA, 2%w/w	SCTA, 3%w/w
0.08	83.41 $\pm$ 9.38	31.46 $\pm$ 6.55	9.10 $\pm$ 2.98	-
0.25	98.89 $\pm$ 1.99	49.13 $\pm$ 7.38	18.65 $\pm$ 3.97	17.82 $\pm$ 4.21
0.50	98.53 $\pm$ 2.33	68.22 $\pm$ 5.91	27.64 $\pm$ 4.84	25.68 $\pm$ 6.76
0.75	98.21 $\pm$ 1.00	76.83 $\pm$ 6.13	-	-
1.00	100.96 $\pm$ 0.90	83.52 $\pm$ 6.34	43.68 $\pm$ 10.24	37.08 $\pm$ 8.71
1.50		90.81 $\pm$ 4.67	-	-
2.00		95.10 $\pm$ 3.10	69.31 $\pm$ 10.39	51.23 $\pm$ 8.58
3.00		100.03 $\pm$ 1.85	-	-
4.00			83.97 $\pm$ 8.67	70.89 $\pm$ 7.83
6.00			93.11 $\pm$ 7.40	80.17 $\pm$ 7.37
8.00			96.88 $\pm$ 5.40	87.26 $\pm$ 7.17
10.00			99.98 $\pm$ 3.08	91.68 $\pm$ 6.40
12.00				95.38 $\pm$ 6.09
16.00				99.62 $\pm$ 3.68
24.00				102.16 $\pm$ 3.11

ตารางที่ 11 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นสารยึดเกาะที่เวลาต่าง ๆ

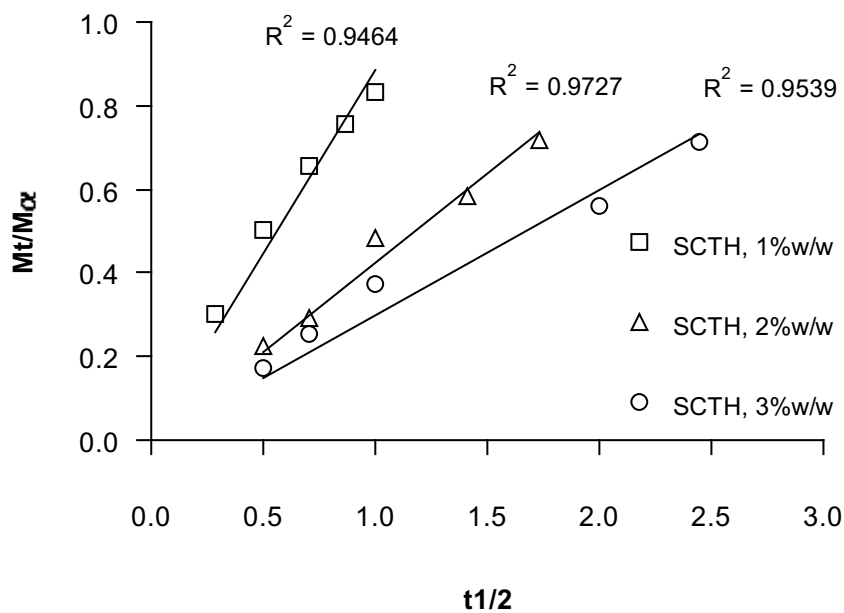
Time (h)	% Drug released (n=6)		
	SCTH, 1%w/w	SCTH, 2%w/w	SCTH, 3%w/w
0.08	30.34 $\pm$ 9.38	-	-
0.25	50.45 $\pm$ 12.58	22.30 $\pm$ 3.53	17.30 $\pm$ 8.89
0.50	65.46 $\pm$ 13.76	29.03 $\pm$ 3.08	25.15 $\pm$ 13.01
0.75	75.68 $\pm$ 14.36	-	-
1.00	83.44 $\pm$ 12.58	48.53 $\pm$ 8.92	37.16 $\pm$ 18.60
1.50	88.74 $\pm$ 9.43	-	-
2.00	92.45 $\pm$ 7.31	58.35 9.59	55.11 $\pm$ 24.83
3.00	96.35 $\pm$ 4.69	71.64 9.50	-
4.00	97.50 $\pm$ 3.32	78.86 8.90	56.06 $\pm$ 15.47
5.00		87.58 10.33	-
6.00		88.96 $\pm$ 17.57	71.47 $\pm$ 11.73
8.00		101.40 $\pm$ 3.93	79.97 $\pm$ 9.24
10.00		104.22 $\pm$ 4.29	86.12 $\pm$ 7.30
12.00			90.44 $\pm$ 4.82
16.00			95.88 $\pm$ 2.89
24.00			103.20 $\pm$ 2.14

ตารางที่ 12 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนชิเตรด จากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นสารยึดเกาะที่ เวลาต่าง ๆ

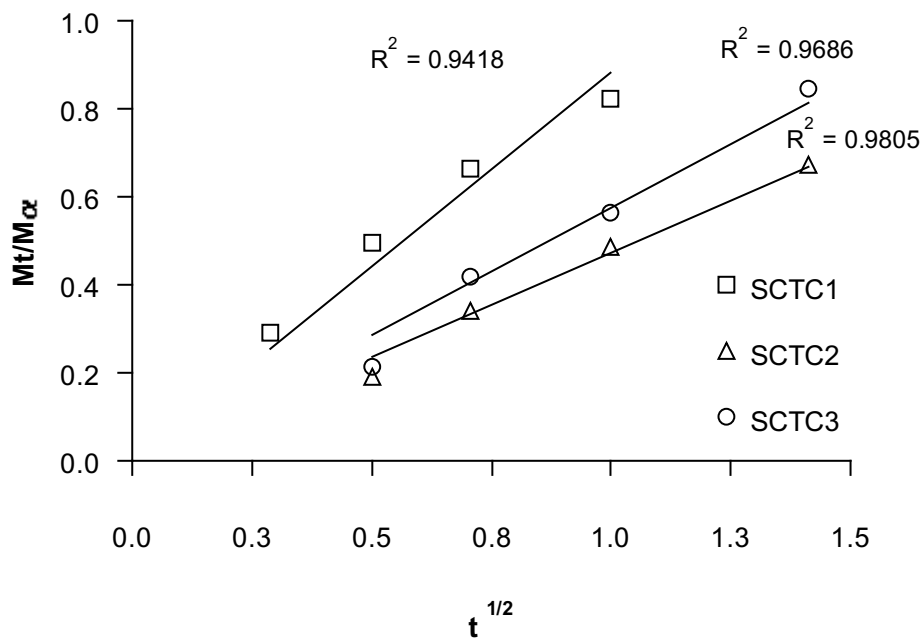
Time (h)	% Drug released (n=6)		
	SCTC, 1%w/w	SCTC, 2%w/w	SCTC, 3%w/w
0.08	28.92 $\pm$ 8.88	-	-
0.25	49.47 $\pm$ 7.74	18.88 $\pm$ 6.30	21.50 $\pm$ 2.27
0.50	66.17 $\pm$ 5.52	33.87 $\pm$ 7.82	41.93 $\pm$ 3.82
1.00	82.21 $\pm$ 4.19	48.72 $\pm$ 10.59	56.17 $\pm$ 3.90
2.00	98.59 $\pm$ 2.40	67.32 $\pm$ 13.97	84.47 $\pm$ 4.05
3.00		93.22 $\pm$ 7.96	100.47 $\pm$ 4.67
4.00		99.46 $\pm$ 7.13	102.25 $\pm$ 3.87



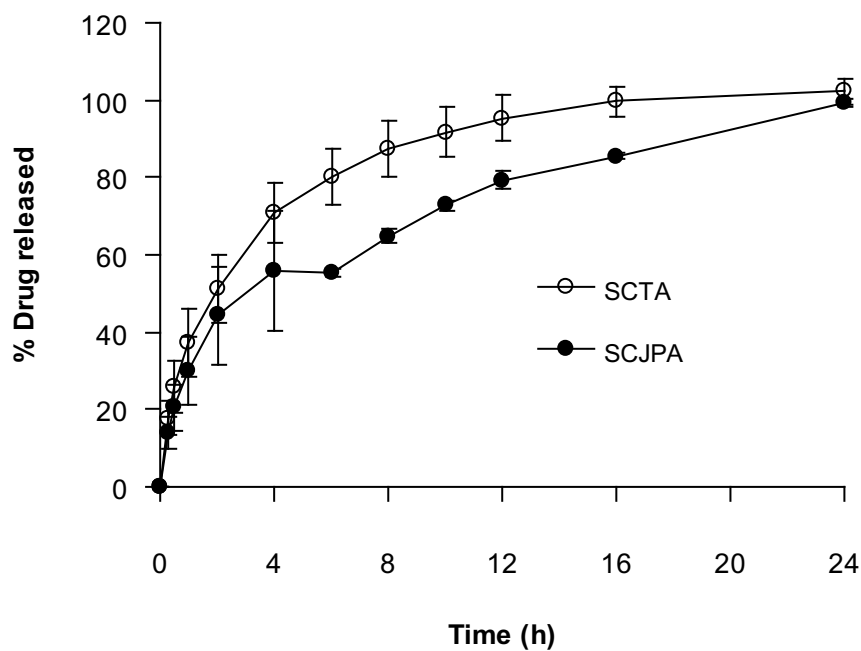
รูปที่ 26 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก กับรากที่สองของเวลา



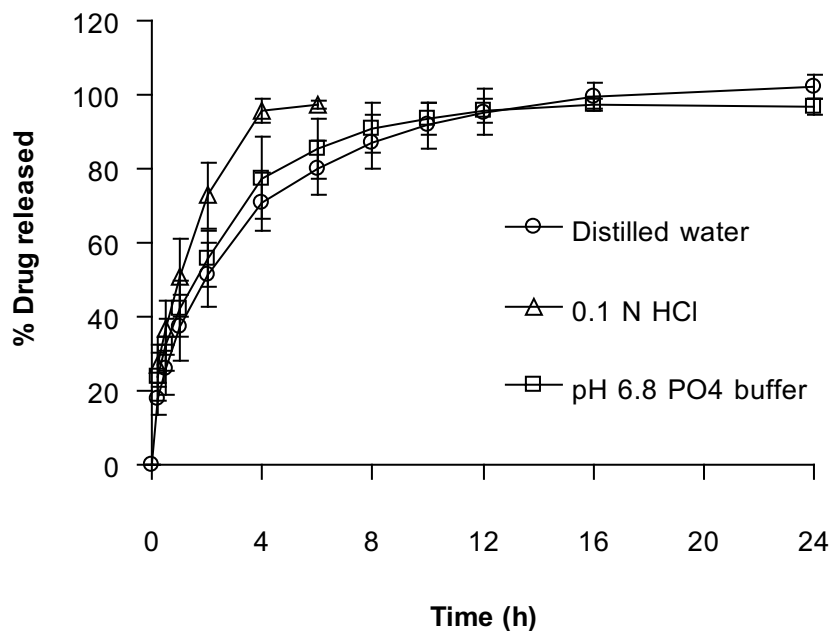
รูปที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SETH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก กับรากที่สองของเวลา



รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTC) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก กับรากที่สองของเวลา



รูปที่ 29 การปลดปล่อยยาทีโอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตนอะซิเตต (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยและญี่ปุ่นเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)

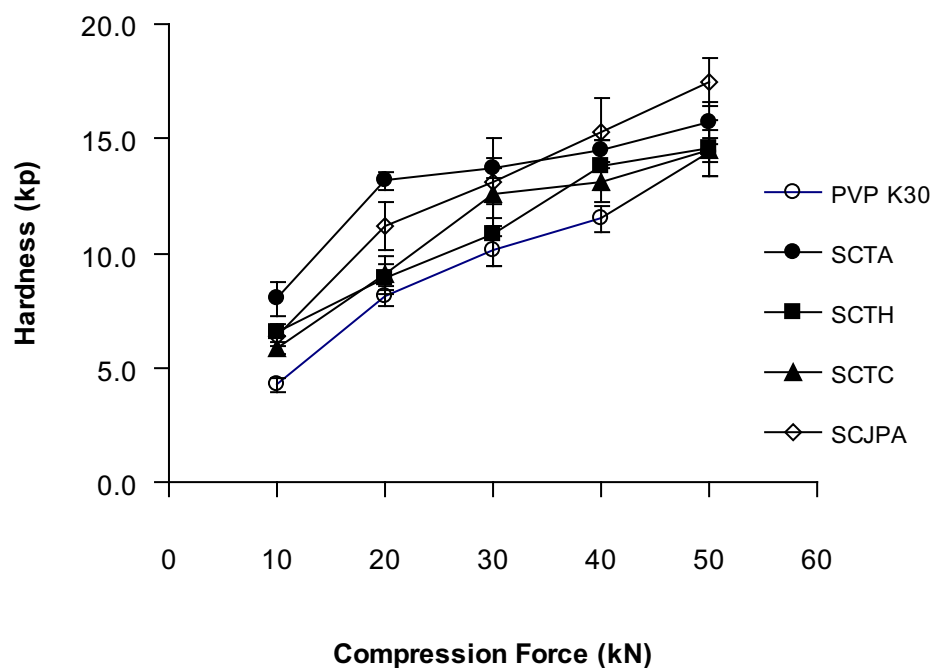


รูปที่ 30 การปลดปล่อยยาทีโอฟิลลินในตัวกลางชนิดต่าง ๆ ได้แก่ น้ำกลั่น 0.1 N HCl และ pH 6.8 PO₄ buffer จากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตนอะซิเตต (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)

ตารางที่ 13 โพรไฟล์ความสามารถในการดกอัดของยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโคแทนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA, SCTH, SCTC) เปรียบเทียบกับ PVP K 30 และ SCJPA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก

Force (kN)	Hardness (Kp) (n=6)				
	PVP K30	SCTA	SCTH	SCTC	SCJPA
10	4.3±0.30	8.0±0.73	6.6±0.22	5.9±0.30	6.4±0.50
20	8.1±0.46	13.2±0.40	9.0±0.60	9.1±0.81	11.2±1.04
30	10.1± 0.67	13.7±0.41	10.8±1.35	12.6±1.06	13.1±1.92
40	11.5±0.56	14.5±0.47	13.8±1.09	13.1±0.86	15.3±1.54
50	14.4±0.99*	15.7±0.93*	14.6±1.20*	14.5±0.53*	17.5±1.04

* $p \geq 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับ PVP K30



รูปที่ 31 Compressibility profile ของยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโคแทนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย เป็นสารยัดเกาะ (SCTA, SCTH, SCTC) เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 และ SCJPA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก

4. การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัว

(Evaluation of disintegration property)

ผลของความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่เตรียมโดยวิธีตอกโดยตรงโดยใช้เกลือโคโคแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA, SCTH) เป็นสารช่วยแตกตัวในความเข้มข้นร้อยละ 2, 4 และ 10 โดยน้ำหนักเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab ซึ่งเป็นสารช่วยแตกตัวด้วยวิธีที่มีจำหน่ายทางการค้า และตำรับที่ใช้เกลือโคโคแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA, SCJPH) ที่ความเข้มข้นเท่ากัน ดังแสดงในตารางที่ 14 พบว่ายาเม็ดทุกสูตรตำรับที่ตอกโดยวิธีตอกโดยตรงด้วยแรงตอกเท่ากันมีความแข็งอยู่ในช่วง 4-7 kp ในด้านคุณสมบัติการแตกตัวพบว่ายาเม็ดที่ใช้ SCTA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก มีค่าการแตกตัวประมาณ 5 นาที ส่วนที่ความเข้มข้นร้อยละ 4 และ 10 โดยน้ำหนัก มีค่าการแตกตัวเร็วกว่า 10 และ 15 วินาทีตามลำดับ ส่วนยาเม็ดที่ใช้ SCTH ในความเข้มข้นร้อยละ 2, 4 และ 10 โดยน้ำหนักมีค่าการแตกตัวประมาณ 43, 31 และ 27 นาทีตามลำดับ เมื่อเพิ่มปริมาณสารช่วยแตกตัวค่าการแตกตัวจะลดลง โดยสูตรตำรับที่ใช้ SCTA ความเข้มข้นร้อยละ 4 และ 10 โดยน้ำหนักมีค่าการแตกตัวใกล้เคียงกับยาเม็ดที่ใช้ Explotab ส่วนยาเม็ดที่ใช้ SCTH จะมีการแตกตัวช้ากว่า และเมื่อเปรียบเทียบกับเกลือโคโคแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนจากประเทศญี่ปุ่น พบว่า SCJPA ในความเข้มข้นร้อยละ 2 และ 4 โดยน้ำหนักมีค่าการแตกตัวมากกว่า 1 ชั่วโมง ส่วนที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนักมีค่าการแตกตัวประมาณ 2 นาที ส่วน SCJPH ในความเข้มข้นร้อยละ 2, 4 และ 10 โดยน้ำหนักมีค่าการแตกตัวประมาณ 28, 40 และ 21 นาทีตามลำดับ ซึ่งทำให้ยาเม็ดแตกตัวค่อนข้างช้าเช่นเดียวกับ SCTH

เมื่อพิจารณาคูณสมบัติการพองตัวในน้ำกลั่นของเกลือโคโคแซนที่ตอกเป็นเม็ดให้ความแข็งแรงประมาณ 5 kp ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับ Explotab ที่ตอกยาเม็ดให้ความแข็งแรงใกล้เคียงกันพบว่า Explotab สามารถพองตัวได้เร็วอย่างสม่ำเสมอและแตกกระจายเป็นผงภายใน 5 นาที ดังรูปที่ 32 ส่วน SCTA จะมีการดูดน้ำเข้าไปในเม็ดยา (capillary force) และยาเม็ดเริ่มแตกออกอย่างรวดเร็วในขณะเดียวกันที่บริเวณผิวรอบนอกมีการพองตัวและเกิดเป็นเจลขยายตัวออกไปเรื่อย ๆ เมื่อน้ำซึมผ่านเข้ามา โดยเม็ดยาเกิดการแตกกระจายตัวเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยไม่คงรูปภายใน 5 นาที (รูปที่ 33) สำหรับ SCTH จะมีการพองตัวและเกิดเจลรอบเม็ดยาในอัตราช้ากว่าทั้ง Explotab และ SCTA จากนั้นเจลรอบนอกจะค่อย ๆ ละลายออกไปทำให้ขนาดเม็ดยาลดลงไปเรื่อย ๆ (รูปที่ 34) จึงสามารถสรุปได้ว่ากลไกในการทำให้ยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็วใกล้เคียงกับ Explotab ของ SCTA น่าจะเกิดจาก capillary force และ swelling force ในขณะที่ SCTH เป็นการพองตัวเล็กน้อยและเกิดเจลที่ค่อย ๆ ละลายน้ำ และเมื่อเปรียบเทียบกับเกลือโคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) พบว่ามีกลไกการพองตัวเช่นเดียวกับ SCTA แต่ไม่สามารถทำให้เม็ดยาแตกตัวอย่างรวดเร็วเช่นเดียวกับ SCTA (รูปที่ 35) ทั้งนี้สาเหตุเนื่องมาจากโคโคแซนจากประเทศญี่ปุ่นมีค่าน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วงที่สูงกว่า SCTA ทั้งนี้มีรายงานพบว่าฟิล์มโคโคแซนอะซิเตตที่เตรียมจากโคโคแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง

จะพองตัวได้ดีกว่าฟิล์มที่เตรียมจากโคโตแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า [52] ในกรณีของ SCJPA จึงเกิดการพองตัวได้ดีและเกิดเป็นเจลหุ้มรอบผงยาทำให้น้ำซึมผ่านเข้าไปในผงยาได้ลดลง กลไกการเกิด capillary action ลดลง ทำให้เม็ดยาแตกกระจายตัวได้ช้าไม่สามารถเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดี ส่วนในกรณี SCJPH (รูปที่ 36) จะเกิดการพองตัวเล็กน้อยและเจลค่อย ๆ ละลายไปจากบริเวณผิวเช่นเดียวกับ SCTH ดังนั้นเกลือไฮโดรคลอไรด์ไม่มีคุณสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัววดยิ่งแต่มีคุณสมบัติช่วยเสริมให้ยาเม็ดแตกตัวได้ดีโดยขึ้นอยู่กับปริมาณที่ใช้

5. การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณ

(Evaluation of diluent property)

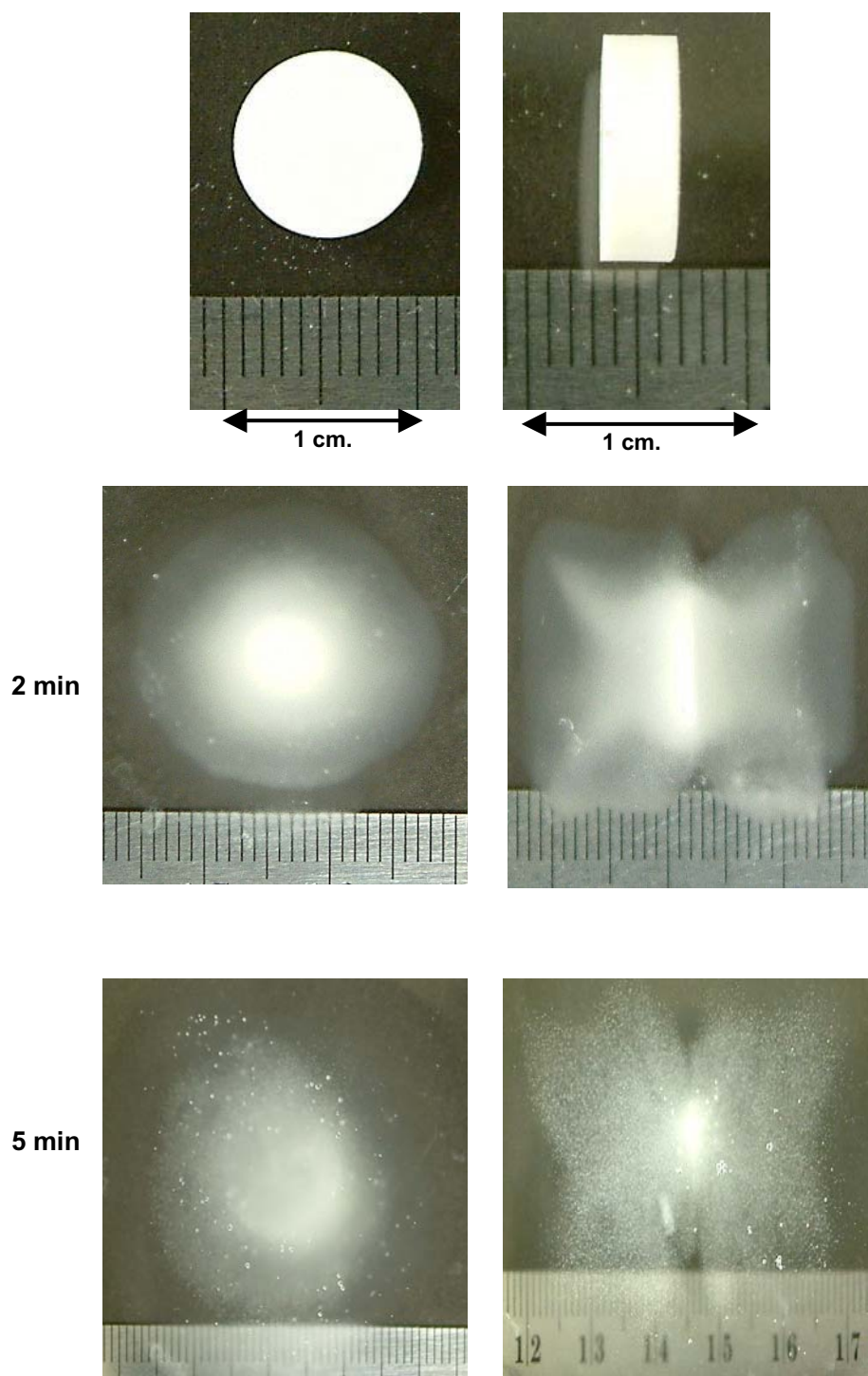
ตารางที่ 15 แสดงคุณสมบัติความแข็งแรงและการแตกตัวของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA, SCTH) ในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับสูตรที่ไม่ใช้เกลือโคโตแซน (control) และสูตรที่ใช้เกลือโคโตแซนที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA, SCJPH) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก พบว่าทุกสูตรได้รับให้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงมากกว่าและค่าการแตกตัวนานกว่า control โดยยาเม็ดที่ใช้ SCTA ความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 จะมีความแข็งแรงประมาณ 6.9, 8 และ 12 kp ตามลำดับ ทั้งนี้ความแข็งแรงจะเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณสารช่วยแตกตัวเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยาเม็ดที่ใช้ SCTA ยังมีค่าการแตกตัวนานมากกว่า 1 ชั่วโมงในทุกความเข้มข้น และเมื่อพิจารณาโพรไฟล์การปลดปล่อยยา (รูปที่ 37 และตารางที่ 16) พบว่ายาเม็ดที่ใช้ SCTA จะมีการปลดปล่อยยาเป็นแบบออกฤทธิ์นานโดยทุกสูตรได้รับจะปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 93-100 ที่เวลา 10-12 ชั่วโมง และเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรที่ใช้ SCJPA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 พบว่ายาเม็ดจะมีค่าความแข็งแรงและการแตกตัวใกล้เคียงกับยาเม็ดที่ใช้ SCTA ที่ความเข้มข้นเดียวกัน และมีการปลดปล่อยยาเป็นแบบออกฤทธิ์นานเช่นเดียวกัน แต่จะมีปริมาณการปลดปล่อยยาช้ากว่า ทั้งนี้จะเนื่องมาจากการเตรียม SCJPA โดยใช้โคโตแซนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า ทำให้การปลดปล่อยยาช้าลงซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติการพองตัวของ SCJPA ที่สามารถพองตัวได้ดีและเกิดเป็นเจลหุ้มรอบผงยา ทำให้การปลดปล่อยยาลดลงดังที่กล่าวมาแล้ว

ยาเม็ดที่ใช้ SCTH ความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 จะมีความแข็งแรงใกล้เคียงกันประมาณ 7.1, 6.8 และ 7.2 kp ตามลำดับ และมีค่าการแตกตัวประมาณ 37, 24 และ 39 นาทีตามลำดับ ทั้งนี้ control มีค่าการแตกตัวประมาณ 15 นาที แม้ว่า SCTH จะมีค่าการแตกตัวนานกว่า control แต่ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก จะมีผลการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน (รูปที่ 38 และตารางที่ 17) โดยมีการปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 92 ภายใน 2 ชั่วโมง แต่เมื่อเพิ่มปริมาณ SCTH การปลดปล่อยยาจะเร็วขึ้นเล็กน้อย โดยมีการปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 91 ภายใน 1.5 ชั่วโมงส่วนยาเม็ดที่ใช้ SCJPH พบว่ามีค่าความแข็งแรง การแตกตัว และการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกัน

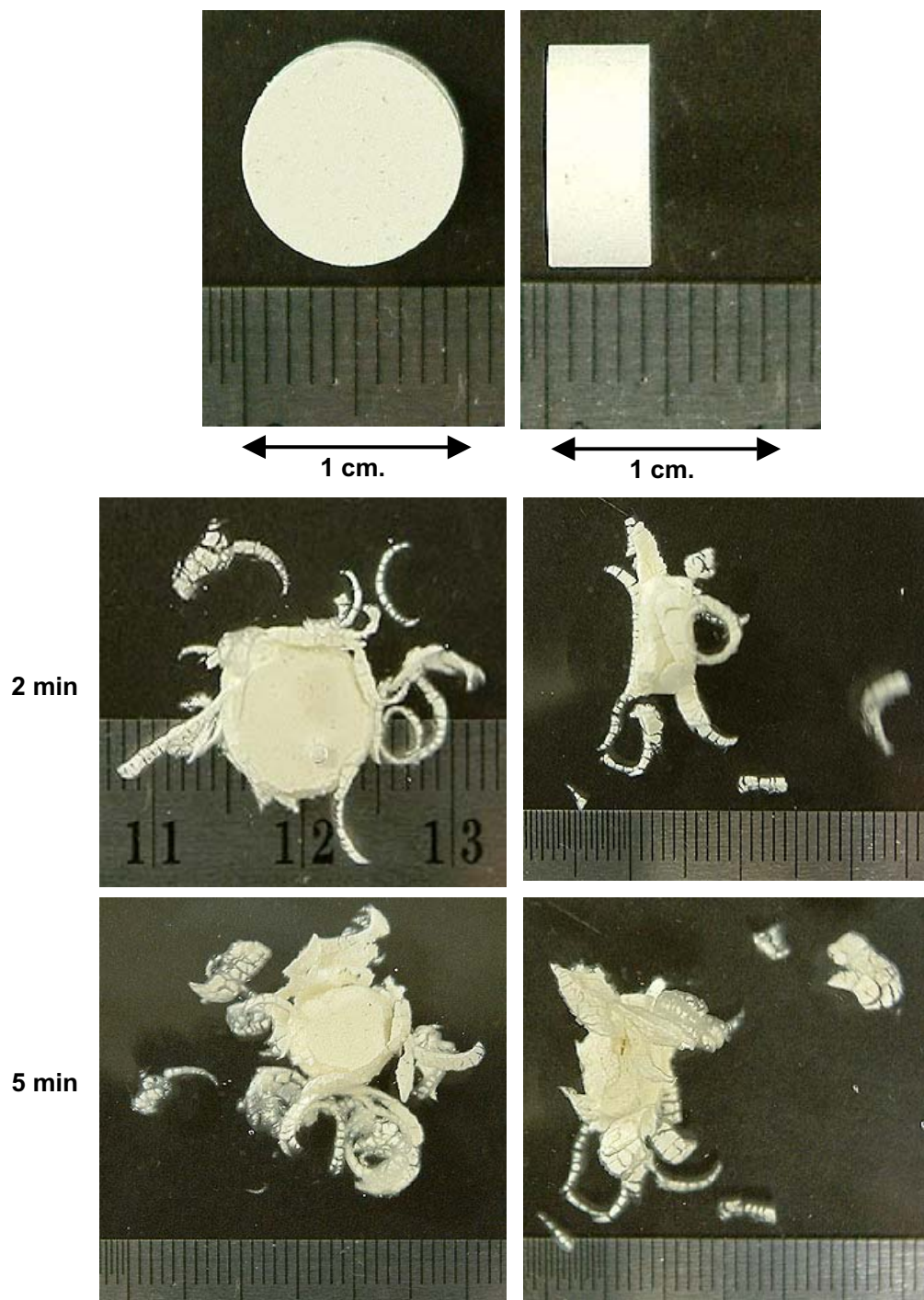
ตารางที่ 14 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้เกลือโคโคแทนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab และเกลือโคโคแทนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

Disintegrants*	Hardness (kp)*	Disintegration Time (min.)*
SCTA, 2%w/w	4.4 $\pm$ 0.37	5 $\pm$ 1.12
SCTA, 4%w/w	4.3 $\pm$ 0.43	<10 sec.
SCTA, 10%w/w	7.3 $\pm$ 0.63	<15 sec.
SCTH, 2%w/w	4.3 $\pm$ 1.04	43.17 $\pm$ 3.31
SCTH, 4%w/w	4.5 $\pm$ 0.42	31.04 $\pm$ 0.07
SCTH, 10%w/w	4.7 $\pm$ 0.34	27.02 $\pm$ 0.08
SCJPA, 2%w/w	4.1 $\pm$ 0.57	> 1h
SCJPA, 4%w/w	5.2 $\pm$ 0.66	> 1h
SCJPA, 10%w/w	5.2 $\pm$ 0.67	1.84 $\pm$ 0.09
SCJPH, 2%w/w	4.8 $\pm$ 0.65	28.63 $\pm$ 1.31
SCJPH, 4%w/w	4.0 $\pm$ 0.43	40.47 $\pm$ 1.92
SCJPH, 10%w/w	4.6 $\pm$ 0.24	21.11 $\pm$ 0.14
Explotab, 2%w/w	3.9 $\pm$ 0.46	<10 sec.
Explotab, 4%w/w	5.8 $\pm$ 1.04	<10 sec.
Explotab, 10%w/w	4.2 $\pm$ 0.56	<10 sec.
Control**	4.7 $\pm$ 0.39	> 1h

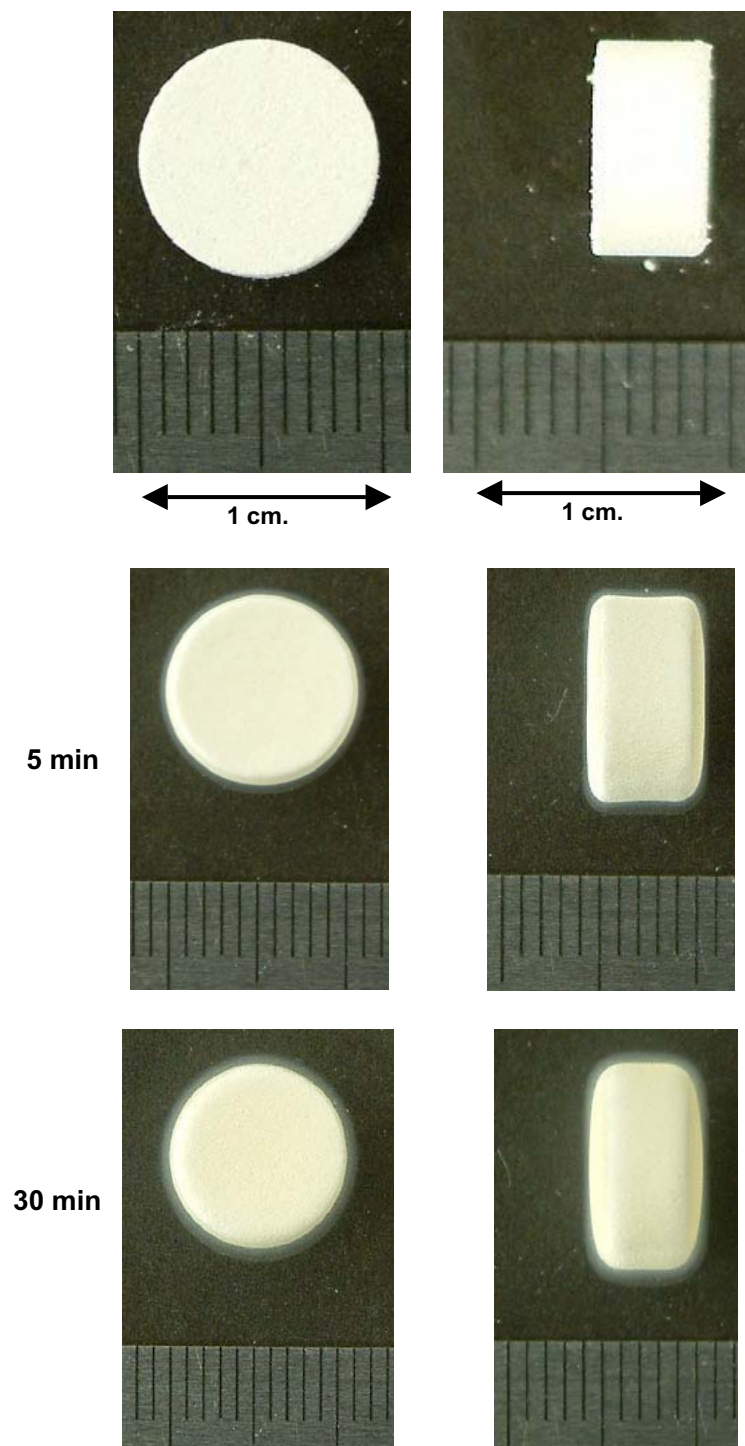
n=6, **no disintegrant



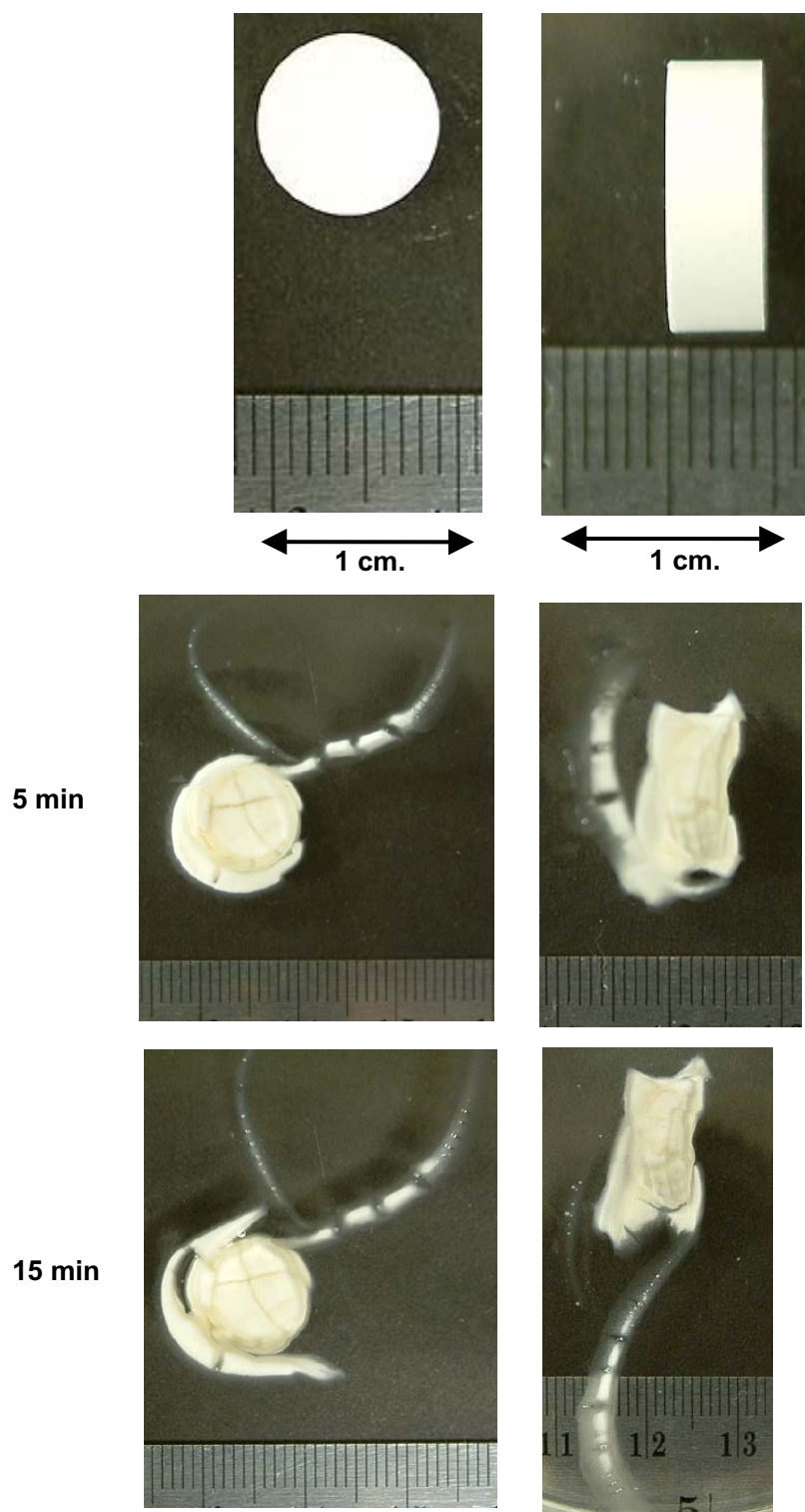
รูปที่ 32 การฟองตัวในน้ำกลั่นของ Explotab ที่ตอกเป็นเม็ด ที่เวลาต่าง ๆ



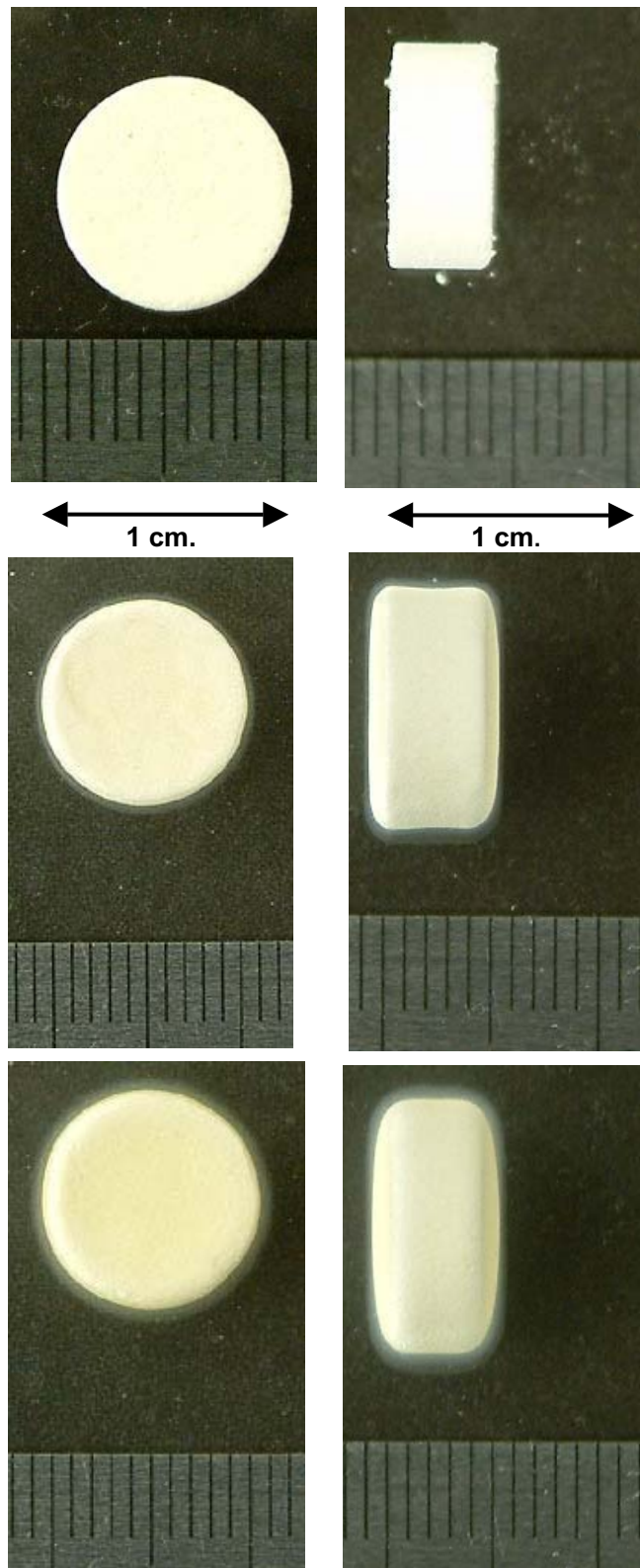
รูปที่ 33 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCTA ที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 32 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCTH ที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 35 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCJPA ที่เวลาต่าง ๆ

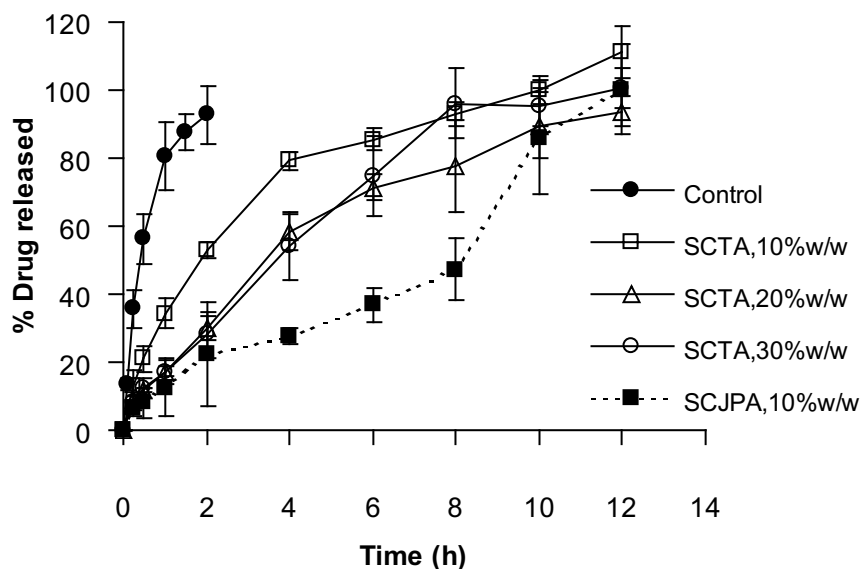


รูปที่ 36 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCJPH ที่เวลาต่าง ๆ

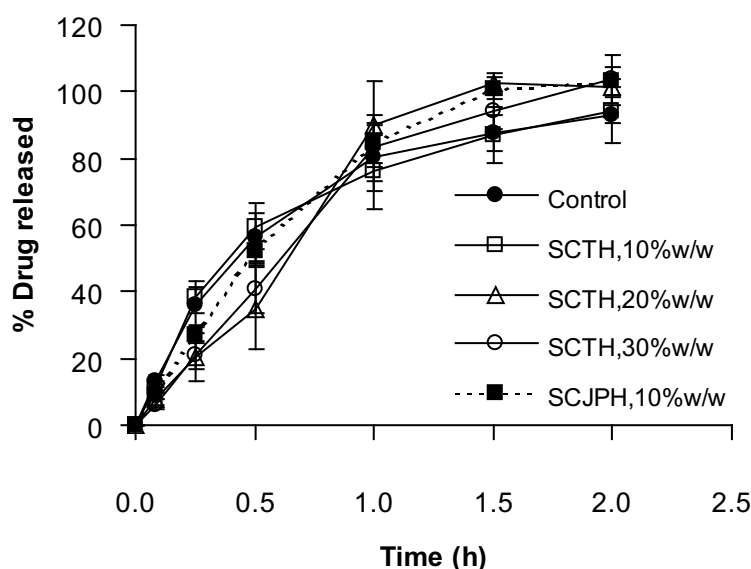
ตารางที่ 15 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดทีโอฟิลลินที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารเพิ่มปริมาณเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab และเกลือโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

Diluents*	Hardness (kp)*	D.T. (min.)*
SCTA, 10%w/w	6.9 $\pm$ 0.45	> 1h
SCTA, 20%w/w	8.0 $\pm$ 0.23	> 1h
SCTA, 30%w/w	12.0 $\pm$ 0.55	> 1h
SCTH, 10%w/w	7.1 $\pm$ 0.43	37.67 $\pm$ 1.63
SCTH, 20%w/w	6.8 $\pm$ 0.49	24.83 $\pm$ 2.04
SCTH, 30%w/w	7.2 $\pm$ 0.22	39.19 $\pm$ 1.28
SCJPA, 10%w/w	7.2 $\pm$ 0.30	> 1h
SCJPH, 10%w/w	6.2 $\pm$ 0.20	32.64 $\pm$ 3.19
Control	4.7 $\pm$ 0.29	15.13 $\pm$ 1.43

* n=6



รูปที่ 37 การปลดปล่อยยาทีโอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโดแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20, 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโดแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 38 การปลดปล่อยยาทีโอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโดแซไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20, 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโดแซไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ

ตารางที่ 16 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20, 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโตนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ

Time (h)	% Drug released (n=6)				
	Control	SCTA,10%w/w	SCTA,20%w/w	SCTA,30%w/w	SCJPA,10%w/w
0.08	13.40 $\pm$ 1.74	-	-	-	-
0.25	35.79 $\pm$ 5.54	13.03 $\pm$ 4.52	9.06 $\pm$ 0.88	7.96 $\pm$ 2.03	6.33 $\pm$ 2.22
0.50	56.29 $\pm$ 7.39	21.05 $\pm$ 3.92	11.93 $\pm$ 0.66	12.40 $\pm$ 3.16	8.08 $\pm$ 4.48
1.00	80.54 $\pm$ 10.15	34.32 $\pm$ 4.26	17.34 $\pm$ 1.46	17.05 $\pm$ 3.78	12.55 $\pm$ 8.49
1.50	87.67 $\pm$ 5.17	-	-	-	-
2.00	92.79 $\pm$ 8.41	52.87 $\pm$ 2.14	30.09 $\pm$ 3.44	27.94 $\pm$ 6.59	22.27 $\pm$ 15.34
4.00	-	79.19 $\pm$ 2.83	58.15 $\pm$ 5.24	54.16 $\pm$ 10.10	27.85 $\pm$ 2.29
6.00	-	85.53 $\pm$ 3.31	71.34 $\pm$ 3.86	74.65 $\pm$ 11.54	36.92 $\pm$ 5.11
8.00	-	92.92 $\pm$ 3.52	77.58 $\pm$ 13.34	96.16 $\pm$ 10.20	47.35 $\pm$ 9.19
10.00	-	100.05 $\pm$ 4.29	89.56 $\pm$ 9.79	95.03 $\pm$ 5.67	86.04 $\pm$ 16.68
12.00	-	111.18 $\pm$ 7.45	93.79 $\pm$ 4.60	100.70 $\pm$ 5.80	100.21 $\pm$ 13.37

ตารางที่ 17 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตนไฮโดรคอลลอยด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20, 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโตนไฮโดรคอลลอยด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPH) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ

Time (h)	% Drug released (n=6)				
	Control	SCTH,10%w/w	SCTH,20%w/w	SCTH,30%w/w	SCJPH,10%w/w
0.08	13.40 $\pm$ 1.74	11.59 $\pm$ 1.36	7.75 $\pm$ 1.85	6.29 $\pm$ 1.63	8.78 $\pm$ 0.89
0.25	35.79 $\pm$ 5.54	38.43 $\pm$ 4.90	20.50 $\pm$ 7.08	20.86 $\pm$ 3.77	27.28 $\pm$ 2.03
0.50	56.29 $\pm$ 7.39	59.61 $\pm$ 6.72	34.89 $\pm$ 12.31	40.62 $\pm$ 7.26	51.95 $\pm$ 3.23
1.00	80.54 $\pm$ 10.15	76.02 $\pm$ 11.06	90.18 $\pm$ 12.97	83.15 $\pm$ 9.76	84.52 $\pm$ 5.76
1.50	87.67 $\pm$ 5.17	87.27 $\pm$ 8.41	102.41 $\pm$ 3.15	94.08 $\pm$ 5.47	101.09 $\pm$ 3.54
2.00	92.79 $\pm$ 8.41	94.43 $\pm$ 3.96	101.35 $\pm$ 2.28	103.53 $\pm$ 7.46	103.33 $\pm$ 4.30

บทที่ 4

บทสรุปและวิจารณ์ผล

งานวิจัยนี้บรรลุลักษณะประสพความสำเร็จในการพัฒนาโคโตแซนในรูปแบบเกล็ดชนิดต่าง ๆ ได้แก่ โคโตแซนอะซิเตต โคโตแซนซิเตรต โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ และโคโตแซนมาเลต โดยเตรียมจากโคโตแซนที่มาจากแหล่งผลิตในประเทศไทย โดยศึกษาวิธีและสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมอนุพันธ์โคโตแซนในรูปแบบเกล็ดทั้ง 4 ชนิดโดยใช้เทคนิคการพ่นแห้ง (spray drying)

ในการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของเกล็ดโคโตแซนที่เตรียมได้ พบว่าเกล็ดโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์มีลักษณะเป็นผงแห้งอนุภาคเป็นรูปทรงกลม ผิวไม่เรียบ มีการกระจายขนาดอนุภาคมากกว่าร้อยละ 80 มีขนาดเล็กกว่า $75\ \mu\text{m}$ ในขณะที่เกล็ดโคโตแซนซิเตรตและมาเลต มีลักษณะเหนียวติดกันเป็นก้อน ความหนาแน่นของผงเกล็ดทั้ง 4 ชนิด อยู่ในช่วง $1.36\text{--}1.58\ \text{g/cm}^3$ และเมื่อเปรียบเทียบกับเกล็ดชนิดเดียวกันที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีคุณสมบัติเช่นเดียวกัน

ในการศึกษาคุณสมบัติทางความร้อนและผลจากการวัดคุณสมบัติการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ แสดงว่าโคโตแซนอะซิเตตอยู่ในรูปอสัณฐาน โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์และมาเลตอยู่ในสภาวะกึ่งรูปผลึก ส่วนโคโตแซนซิเตรตจะมีสภาวะความเป็นผลึกมากที่สุด โดยเกล็ดโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์มีการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นประมาณ 230°C และ 212°C ตามลำดับ ทั้งนี้จาก DSC และ TGA thermograms ของโคโตแซนอะซิเตตพบว่าการเปลี่ยนแปลงสภาวะของเกล็ดที่อุณหภูมิในช่วง $122\text{--}225^\circ\text{C}$ ส่วนโคโตแซนซิเตรตและมาเลตมีการสลายตัวที่อุณหภูมิเริ่มต้นที่ต่ำกว่าประมาณ 143°C และ 150°C โดยพิกแบ่งเป็น 2 ช่วงต่อเนื่องกันซึ่งน่าจะเกิดจากการหลอมของส่วนที่เป็นผลึกก่อนการสลายตัว และเมื่อเปรียบเทียบกับเกล็ดชนิดเดียวกันที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน

ผลจาก FTIR และ solid-state ^{13}C NMR spectra สามารถยืนยันโครงสร้างโมเลกุลของเกล็ดโคโตแซนทั้ง 4 ชนิดอยู่ในรูปเกล็ดอะซิเตต ไฮโดรคลอไรด์ ซิเตรต และมาเลต ทั้งนี้พบว่าโคโตแซนอะซิเตตเกิดการเปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลของหมู่อะซิเตตไปเป็นหมู่เอซีทิลเอไมด์ซึ่งเป็นหน่วย *N*-acetylglucosamine ของสารโคตินเมื่อได้รับอุณหภูมิสูงประมาณ 120°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ซึ่งสอดคล้องกับผลจาก DSC และ TGA thermograms ของโคโตแซนอะซิเตต และเมื่อเปรียบเทียบกับเกล็ดชนิดเดียวกันที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีคุณสมบัติเช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ในการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างเกล็ดโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์กับยา ได้แก่ กรดซาลิซิลิกและทีโอฟิลลีนในรูปแบบไม่มีน้ำผลึกซึ่งเป็นตัวแทนยารดและเบส และเกล็ดโคโตแซนทั้ง 2 ชนิดกับสารช่วยในยาเม็ด ได้แก่ กลุ่มสารช่วยแตกตัว สารยึดเกาะ และสารเพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ โดยการผสมเกล็ดโคโตแซนกับสารเหล่านั้นโดยการผสมทางกายภาพ (physical mixture) และใช้การวัด DSC thermograms ผลปรากฏว่าไม่พบการเปลี่ยน

แปลง DSC thermograms ของสารผสมแต่ละชนิดเมื่อเปรียบเทียบกับ thermograms ของสารเดี่ยว สรุปว่าเกลือโคโคซานอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์สามารถใช้ผสมกับตัวยาและสารช่วยในยาเม็ดดังกล่าวในสูตรตำรับ

ในด้านคุณสมบัติในการดูดความชื้นของเกลือโคโคซานทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมจากโคโคซานทั้ง 2 แหล่งผลิต พบว่าคุณสมบัติการดูดความชื้นที่สภาวะความชื้นสูง 100% RH ของเกลือโคโคซานอะซิเตตจัดอยู่ในกลุ่ม slightly ถึง moderately hygroscopic ส่วนเกลือไฮโดรคลอไรด์จัดอยู่ในกลุ่ม moderately ถึง very hygroscopic ส่วนเกลือซิเตรตและมาเลตจัดอยู่ในกลุ่ม very hygroscopic โดยเกลือซิเตรตจะดูดความชื้นได้สูงที่สุด แต่จะมีคุณสมบัติการดูดความชื้นต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคุณสมบัติการดูดความชื้นของสารช่วยในยาเม็ดกลุ่มแบ่งชนิดต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายทางการค้า เช่น แป้งข้าวโพด แป้งมันสำปะหลัง แป้งข้าวเจ้า และแป้งสาลี ที่สภาวะความชื้น 50 %RH

ในการศึกษาคุณสมบัติไมโครเมอริติกของเกลืออะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมจากโคโคซานทั้ง 2 แหล่งผลิต พบว่าค่า % porosity อยู่ในช่วงร้อยละ 75-80 และมีคุณสมบัติการไหลที่ไม่ดีเนื่องจากมีค่า Carr's index มากกว่าร้อยละ 40 และ ค่า Hausner ratio มากกว่า 1.25 และไม่สามารถวัดค่า angle of repose ได้เนื่องจากผงยาไม่ไหล สำหรับเกลือซิเตรตและมาเลตมีลักษณะเป็นผงเหนียวติดกันเป็นก้อนจึงไม่สามารถหาค่า % porosity และคุณสมบัติการไหลได้

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยในยาเม็ด ได้แก่ คุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะ โดยใช้ยาทีโอฟิลลินในรูปแบบไม่มีน้ำผลึกเป็นยาจำลอง พบว่า โคโคซานอะซิเตต ไฮโดรคลอไรด์ และซิเตรตสามารถใช้เป็นสารยึดเกาะได้เนื่องจากละลายและพองตัวในน้ำกลั่น ส่วนเกลือมาเลตไม่สามารถใช้ได้เนื่องจากไม่ละลายน้ำ โดยแกรนูลของยาทีโอฟิลลินที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโคซานทั้ง 3 ชนิดในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนักมีค่า angle of repose อยู่ในช่วง 30-35°, Carr's index อยู่ในช่วงร้อยละ 4-15 และค่า Hausner ratio ต่ำกว่า 1.25 แสดงถึงคุณสมบัติการไหลที่ดีของแกรนูล และมีค่า % Fine และค่า % granule strength อยู่ในช่วงใกล้เคียงกับแกรนูลที่เตรียมโดยใช้ PVP K30 และเมื่อนำแกรนูลเหล่านี้ไปตอกเป็นเม็ด พบว่ายามีความแข็งแรงประมาณ 5-8 kp มีค่าความกร่อนในช่วงร้อยละ 0.6-1.7 โดยการเพิ่มปริมาณเกลือโคโคซานในสูตรตำรับจะทำให้ค่าความแข็งของยาเม็ดเพิ่มขึ้นและความกร่อนลดลง และเมื่อเปรียบเทียบกับสูตร PVP K30 ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก พบว่าสูตรตำรับที่ใช้เกลืออะซิเตตความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักให้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงและความกร่อนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p \geq 0.05$, ANOVA test) ทั้งนี้ค่าการแตกตัวของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโคซานทั้ง 3 ชนิดในทุกความเข้มข้นจะให้ค่าการแตกตัวในน้ำกลั่นนานมากกว่า 3 ชั่วโมง ยกเว้นสูตรตำรับที่ใช้โคโคซานซิเตรตความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก จะให้ค่าการแตกตัวประมาณ 16 นาที ในขณะที่ยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ PVP K30 จะมีค่าการแตกตัวเร็วที่สุดน้อยกว่า 1 นาที โดยค่าการแตกตัวที่นานมากเช่นนี้สามารถอธิบายได้เนื่องจากคุณสมบัติการพองตัวและการเกิดเจล

ของเกลือโคโตแซนเมื่อสัมผัสน้ำ มีผลทำให้ยาเม็ดแตกออกเป็น ส่วน ๆ และเกิดเป็นเจลหุ้มรอบ ผงยาบางส่วนไว้ภายในเป็นก้อนค้างอยู่บนตะแกรงเป็นเวลานาน ส่วนการปลดปล่อยยาจากยา เม็ดที่ใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก จะเป็น แบบออกฤทธิ์นานถึง 24 ชั่วโมงซึ่งช้ากว่ายาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ซึ่งจะปลดปล่อยยาประมาณ ร้อยละ 100 ภายใน 1 ชั่วโมง โดยกลไกการปลดปล่อยยาของทุกสูตรตำรับเป็นการแพร่แบบ Fickian อธิบายได้โดยสมการแบบชี้กำลัง (exponential equation) แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง M_t/M_∞ กับ $t^{1/2}$ และ Higuchi's model

ในการปลดปล่อยตัวยาในตัวอย่างต่างชนิดกันพบว่าการปลดปล่อยยาในตัวอย่าง 0.1 N HCl และ pH 6.8 phosphate buffer ของยาเม็ดที่ใช้เกลืออะซิเตตเป็นการปลดปล่อยยาแบบ ออกฤทธิ์นานเนื่องจากคุณสมบัติการพองตัวและการเกิดเจลในตัวอย่างทั้ง 2 เช่นกัน

นอกจากนี้ในการศึกษาโพรไฟล์ความสามารถในการดักจับของยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโต แซนทั้ง 3 ชนิดเปรียบเทียบกับ PVP K 30 พบว่าที่แรงดกขนาด 50 kN ยาเม็ดทุกสูตรมีความ แข็งไม่แตกต่างกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 เป็นสารยึดเกาะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \geq 0.05$)

ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะของเกลือโคโตแซนอะซิเตตที่เตรียม จากโคโตแซนทั้ง 2 แหล่งผลิต พบว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน เพียงแต่เกลือที่เตรียมโดยใช้โคโต แซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีช่วงน้ำหนักโมเลกุลที่สูงกว่าจะให้การปลดปล่อยยาที่ช้า กว่าเล็กน้อย และให้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงมากกว่าที่แรงดก 50 kN

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวโดยใช้ยาที่โอฟิลลินในรูปไม่มีน้ำผลึกเป็น ยาจำลองพบว่าโคโตแซนอะซิเตตเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีเมื่อใช้ในความเข้มข้นร้อยละ 4 และ 10 โดยน้ำหนัก โดยยาเม็ดมีค่าการแตกตัวเร็วกว่า 10 และ 15 วินาที ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับยาเม็ด ที่ใช้ Explotab ซึ่งเป็นสารช่วยแตกตัวที่ยอดยั้งที่มีจำหน่ายทางการค้า โดยกลไกการแตกตัวเป็น แบบ swelling และ capillary action ส่วนโคโตแซนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นจะ เป็นสารช่วยแตกตัวที่ไม่ดีนักเนื่องจากมีช่วงน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า เช่นเดียวกับโคโตแซน ไฮโดรคลอไรด์จากทั้ง 2 แหล่งผลิตซึ่งยาเม็ดมีค่าการแตกตัวที่ค่อนข้างช้าประมาณ 30-40 นาที เนื่องจากเกิดการพองตัวเล็กน้อยและเจลค่อย ๆ ละลายไป

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณโดยใช้ยาที่โอฟิลลินในรูปไม่มีน้ำผลึกเป็น ยาจำลองพบว่าเกลือโคโตแซนอะซิเตตในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนักทำให้ ยาเม็ดมีค่าการแตกตัวนานมากกว่า 1 ชั่วโมง และมีการปลดปล่อยเป็นแบบออกฤทธิ์นานโดยมี การปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 100 ภายใน 10-12 ชั่วโมง ทั้งนี้การปลดปล่อยยาจะช้าลงเมื่อ เพิ่มปริมาณของเกลือ ส่วนเกลือโคโตแซนไฮโดรคลอไรด์มีผลทำให้การแตกตัวของยาเม็ดช้าลง แต่ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาเมื่อเปรียบเทียบกับ control และเมื่อเปรียบเทียบกับเกลือโคโต แซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน

โดยสรุปงานวิจัยนี้สามารถเตรียมเกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ อะซิเตต ไฮโดรคลอไรด์ ซิเตรต และมาเลต โดยเทคนิคการพ่นแห้ง โดยเกลือโคโตแซนที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้

เป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีโดยมีคุณสมบัติใกล้เคียงกับสารช่วยแตกตัวยวดยิ่งที่มีจำหน่ายทางการค้า และยังสามารถประยุกต์ใช้เป็นสารยัดเกาะและสารเพิ่มปริมาณที่ควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นแบบออกฤทธิ์นาน ได้แก่ ไคโตแซนอะซิเตต ส่วนไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์สามารถใช้เป็นสารยัดเกาะที่ควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นแบบออกฤทธิ์นาน แต่คุณสมบัติในการเป็นสารช่วยแตกตัวและสารเพิ่มปริมาณเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานยังไม่ดีนัก ส่วนไคโตแซนซิเตรต สามารถใช้เป็นสารยัดเกาะและควบคุมการปลดปล่อยได้นานประมาณ 4 ชั่วโมงสำหรับไคโตแซนมาเลตมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำและผงยาอัดเกาะติดเป็นก้อนไม่สะดวกในการนำมาใช้เป็นสารช่วยในยาเม็ด ทั้งนี้เกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมจากแหล่งผลิตในประเทศไทยมีคุณสมบัติใกล้เคียงกันกับเกลือที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

เอกสารอ้างอิง

1. Singla A.K., Chawla M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects – an update. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001, 53, 1047-1067.
2. Kumar M.N.V. Ravi. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive & Functional Polymers*, 2000, 46, 1-27.
3. Shahidi F., Arachchi J.K.V., Jeon Y-J. Food applications of chitin and chitosans. *Trends in Food Science & Technology*, 1999, 10, 37-51.
4. Dodane V., Vilivalam V.D., Pharmaceutical applications of chitosan. *PSTT.*, 1998, 1 (6), 246-253.
5. Karlsen J. Excipient properties of chitosan. *Manuf. Chemist*, 1991, 62(6), 18-9.
6. Mazzearelli R.A.A. Industrial production and applications. In: Mazzearelli R.A.A., ed., *Chitin*. New York, Pergamon Press. 1977, pp 207-265.
7. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. ปริมาณ และมูลค่าอาหารทะเลกระป๋องและแปรรูปส่งออก จำแนกตามประเทศ พ.ศ. 2544 – 2545. http://www.nso.go.th/thai/stat/stat_23/toc_13.html available on 7/11/2546
8. กรมส่งเสริมการค้าระหว่างประเทศ กระทรวงพาณิชย์. ข้อมูลพื้นฐานรายสินค้า/บริการ. http://www.depthai.go.th/scripts/cgiaws/formsearchkeyy_aws_show_08.pl?idkey=อาหารสดแช่เย็น%20/%20แช่แข็ง available on 7/11/2546)
9. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. ปริมาณ และมูลค่ากุ้งสด แช่เย็น แช่แข็งส่งออก จำแนกตามประเทศ พ.ศ. 2544 – 2545 http://www.nso.go.th/thai/stat/stat_23/toc_13.html 7/11/2546
10. Ritthidej G.C., Chomto P., Pummanggura S. Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, 20(13), 2109-2134.
11. Upadrashta S.M., Katikaneni P.R., Nuessle N.O. Chitosan as a tablet binder. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1992, 18(15), 2701-2708.
12. Sawayanagi Y., Nambu N., Nagai T. Direct compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to lactose or potato starch. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30(8), 2935-2940.
13. Sawayanagi Y., Nambu N., Nagai T. Direct compressed tablets containing chitin. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30(11), 4216-4218.
14. Knapczyk J. Excipient ability of chitosan for direct tableting. *Int. J. Pharm.*, 1993, 89, 1-7.

15. Nunthanid J., Wanchana S., Sriamornsak P., Limmatawapirat S., Luangthana-anan M., Puttipipatkachorn S. Effect of heat on chitosan film characteristics coated on theophylline tablet. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2002, 28(8), 919-930.
16. Puttipipatkachorn S., Nunthanid J., Yamamoto K., Peck G.E. Drug physical state and drug-polymer interaction on drug release from chitosan matrix films. *J Controlled Release*, 2001, 75(1-2), 143-53.
17. Kkinen M.S., Seppala U., Heinanen P. and Marvola M. In vitro evaluation of microcrystalline chitosan (MCCh) as gel-forming excipient in matrix granules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2002, 54 (1): 33-44.
18. Akbuga J. Use of chitosonium malate as a matrix in sustained-release tablets. *Int. J. Pharm.*, 1993, 89,19-24.
19. Nigalaye A.G., Adusumilli P., Bolton S. Investigation of prolonged drug release from matrix formulations of chitosan. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, 16(3), 449-67.
20. Bodmeier R., Oh K-H., Prammar Y. Preparation and evaluation of drug-containing chitosan beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1989, 15(9), 1475-1494.
21. Chandy T., Sharma C.P. Chitosan beads and granules for oral sustained delivery of nifedipine: in vitro studies. *Biomaterials*, 1992, 13(13), 949-52.
22. Filipovic-Grcic J., Becirevic-Lacan M., Skalko N., Jalsenjak I. Chitosan microspheres of nifedipine and nifedipine-cyclodextrin inclusion complexes. *Int. J. Pharm.*, 1996, 135, 183-190.
23. Santos H., Veigaa F., Pinaa M., Podczecb F., Sousaa J. Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J. Pharm.*, 2002, 246(1-2), 153-169.
24. Ko J.A., Park H.J., Hwang S.J., Park J.B., Lee J.S. Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 2002, 249(1-2), 165-174.
25. Xu Y., Du Y. Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles. *Int. J. Pharm.*, 2003, 250(1), 215-26.
26. Pan Y., Li Y.J., Zhaao H.Y., Zheng J.M., Xu H., Wei G., Hao J.S., Cui F. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: Chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo. *Int. J. Pharm.* 2002, 249: 139-147.

27. Jonker C., Hamman J. H., Kotze A. F. Intestinal paracellular permeation enhancement with quaternised chitosan: in situ and in vitro evaluation. *Int. J. Pharm.*, 2002, 238, 205-213.
28. Bernkop-Schnrch A. Chitosan and its derivatives: potential excipients for peroral peptide delivery system. *Int. J. Pharm.*, 2000, 194, 1-13.
29. Lim S.T., Martin G.P., Berry D.J., Brown M.B. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. *J. Controlled Release* 2000, 66, 281-292.
30. MacLeod G.S., Fell J.T., Collett J.H., Sharma H.L., Smith A.M. Selective drug delivery to the colon using pectin:chitosan:hydroxypropyl ethylcellulose film coated tablets. *Int. J. Pharm.*, 1999, 187, 251-257.
31. Kotze' A.F., de Leeuw B.J., Lueßen H.L., de Boer A.G., Verhoef J.C., Junginger H.E. Chitosans for enhanced delivery of therapeutic peptides across intestinal epithelia: in vitro evaluation in Caco-2 cell monolayers. *Int. J. Pharm.*, 1997, 159, 243-253.
32. Mansouri S., Lavigne P., Corsi K., Benderdour M., Beaumont E., Fernandes J.C. Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, 57, 1-8.
33. Borchard G. Chitosans for gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, 52, 145-150.
34. MacLaughlin F.C., Mumper R.J., Wang J., Tagliaferri J.M., Gill I., Hinchcliffe M., Rolland A.P. Chitosan and depolymerized chitosan oligomers as condensing carriers for in vivo plasmid delivery, *J. Controlled Release*, 1998, 56, 259-272.
35. Tozaki H., Odoriba T., Okada N., Fujita T., Terabe A., Suzuki T., Okabe S., Muranichi S., Yamamota A. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats. *J. Controlled Release*, 2002, 82, 51-61.
36. Tozaki H., Fujita T., Odoriba T., Okada N., Terabe A., Suzuki T., Tanaka C., Okabe S., Muranichi S., Yamamota A. Colon-specific delivery of R68070, a new thromboxane synthase inhibitor, using chitosan capsules: therapeutic effects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Life Sciences*, 1999, 64(13), 1155-1162.
37. Tozaki H., Komoike J., Tada C., Maruyama T., Terabe A., Suzuki T., Yamamota A., Muranichi S. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: improvement of insulin absorption from the rat colon. *J. Pharm. Sci.*, 1997, 86(9), 1016-1021.

38. Zhang H., Alsarra I.A., Neau S.H. An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon. *Int. J. Pharm.*, 2002, 239, 197-205.
39. Lorenzo-Lamosa M., Remuñán-López, Vila-Jato J.L., Alonso M.J. Designed of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. *J. Controlled Release*, 1998, 52, 109-118.
40. Vandamme Th.F., Lenourry A., Charrueau C., Chaumeil J-C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydr. Polym.*, 2002, 48, 219-231.
41. Aiedeh K., Taha M.O. Synthesis of chitosan succinate and chitosan phthalate and their evaluation as suggested matrices in orally administered colon-specific drug delivery system. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1999, 332(3), 103-107.
42. Sinha V.R., Kumaria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 2001, 224, 19-38.
43. Orienti I., Cerchiara T., Luppi B., Bigucci F., Zuccari G., Zecchi V. Influence of different chitosan salts on the release of sodium diclofenac in colon-specific delivery. *Int. J. Pharm.*, 2002, 238, 51-59.
44. Zambito Y., Di Colo G. Preparation and in vitro evaluation of chitosan matrices for colonic controlled drug delivery. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2003, 6(2), 274-281.
45. Yabe H., Itoyama M., Kawamura Y. Manufacture of chitosan and chitin porous microparticles, J.P. Patent, JP 632210101 A2, Aug 31, 1988.
46. Yamanami T., Tsuchida S., Seki M., Preparation of chitosan powder for pharmaceuticals, J.P. Patent, JP 63017902 A2, Jan 25, 1988.
47. Sukaya T., Murakami H., Katayama H. Preparation of chitosan particles by spray-drying of acidic chitosan solution, J.P. Patent, JP 630020302 A2, Jan 25, 1988.
48. Yabe H., Kawamura Y., Kinoshita M. Preparation of ultrafine spherical chitosan powder as pharmaceutical and cosmetic additives, J.P. Patent, JP 62062827 A2, Mar 19, 1987.
49. Kawaguchi T., Maeda H. Powders containing high concentration of chitosan and their manufacture, J.P. Patent, JP 2003047435 A2, Feb 18, 2003.
50. Muto M. Water-soluble chitosan-containing granules and manufacture of the granules, J.P. Patent, JP 2000095803 A2, April 04, 2000.
51. Asada M., Takahashi H., Okamoto H., Tanino H., Danjo K. Theophylline particle design using chitosan by the spray drying. *Int. J. Pharm.*, 2004, 270, 167-174.

52. Nunthanid J., Puttipipatkachorn S., Yamamoto K., Peck G.E. Physical properties and molecular behavior of chitosan films. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2001, 27(2), 143-157.
53. Silverstein R.M., Webster F.X., *Infrared spectrometry*, in: Silverstein R.M., Webster F.X. (Ed.), *Spectrometry Identification of Organic Compounds*, 6th Edition, John Wiley and Sons, New York, 1998 pp. 71-143.
54. Saito H., Tabeta R., Ogawa K. High-resolution solid-state ¹³C NMR study of chitosan and its salts with acid: conformation characterization of polymorphs and helical structure as viewed from the conformation-dependent ¹³C chemical shifts, *Macromolecules* 20 (1987) 2424-2430.
55. Toffy A., Samaranayake G., Frazier C.E., Glasser W.G. Chitin derivatives. I. Kinetics of the heat-induced conversion of chitosan to chitin. *J. Appl. Polym. Sci.*, 1996;60:75-85.
56. Wells J.I., *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Limited, John Wiley & Sons, New York, 1988, pp. 180-183.
57. Wade A., Weller P.J., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd ed., The Pharmaceutical Press, London, 1994.
58. Wells J.I., Aulton M.E., *Preformulation*, in: M.E. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988 pp.223-253.
59. Peppas N.A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv.* 60(4) (1985) 110-111.
60. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.* 50(10) (1961) 874-875.
61. Alderborn G., Particle dimensions, in Alderborn G., Nyström C. (Ed.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1996 pp. 245-282.
62. Kumar V., Reus-Medina M. de la L., Yong D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid, *Int. J. Pharm.* 235 (2002) 129-140.
63. Adolfsson A., Caramella C., Nyström C. The effect of milling and addition of dry binder on the interparticulate bonding mechanisms in sodium chloride tablets, *Int. J. Pharm.* 160 (1998) 187-195.

64. Rowlings C. E., Leung A.Y., Sheen P-C. Resolution of the material and machine contributions to the area to height ratio obtained from force-time powder compression data II; Rotary tablet press, *Pharm. Acta Helv.* 72 (1997) 125-130.

OUT PUT จากโครงการ

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

- 1.1. Journal of Controlled Release (impact factor 2003, 3.3) ได้รับหนังสือตอบรับเรียบร้อย ดึงเอกสารแนบ หัวข้อ “Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets”
- 1.2. เสนอผลงานในรูปแบบโปสเตอร์ในการประชุมวิชาการต่างประเทศ European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, May 10-12 2004, Sevilla, Spain. หัวข้อ “Evaluation of spray-dried chitosan hydrochloride as a binder for sustained release tablets”
- 1.3. เสนอผลงานในรูปแบบโปสเตอร์ในการประชุมวิชาการ นักวิจัยรุ่นใหม่พบเมธีวิจัยอาวุโส สกว. วันที่ 9-11 ม.ค. 2547 ณ โรงแรมเฟลิกซ์ ริเวอร์แคว จ.กาญจนบุรี หัวข้อ “การประเมินโคโตแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้งในการเป็นสารช่วยยึดเกาะสำหรับยาเม็ดออกฤทธิ์นาน (Evaluation of spray-dried chitosan acetate as a binder for sustained release tablets)”

2. ผลงานที่กำลังดำเนินการเผยแพร่

- 2.1. เสนอผลงานในรูปแบบโปสเตอร์ในการประชุมวิชาการโคติน-โคโตแซนแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 2 19 – 21 ตุลาคม 2547 ณ ศูนย์แสดงสินค้าและการประชุมอิมแพ็ค เมืองทองธานี กรุงเทพฯ หัวข้อ “การประเมินคุณสมบัติสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดใหม่:เกลือโคโตแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้ง (Evaluation of a novel tablet disintegrant: spray-dried chitosan acetate)”
- 2.2. ส่งผลงานเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสาร Biomaterials หรือ International Journal of Pharmaceutics หัวข้อ “การประเมินคุณสมบัติสารช่วยในยาเม็ดชนิดใหม่:เกลือโคโตแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้ง (Evaluation of a novel tablet excipient: spray-dried chitosan acetate)”

3. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

งานวิจัยนี้เป็นประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม และการพัฒนาผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมยา ทั้งในระดับปริญญาตรีและบัณฑิตศึกษา และกำลังศึกษาขั้นตอนในการดำเนินการเพื่อขอจดสิทธิบัตร