



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 โพรไฟล์ความสามารถในการดักจับของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกล็ดโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA, SCTH, SCTC) เป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ PVP K30 และ SCJPA ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก	54
ตารางที่ 14 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab และเกล็ดโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น	57
ตารางที่ 15 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารเพิ่มปริมาณเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้เกล็ดโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นและ control	63
ตารางที่ 16 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ	65
ตารางที่ 17 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (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 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	47
รูปที่ 24 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	47
รูปที่ 25 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนซิเตรด (SCTC) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย เป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	48
รูปที่ 26 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนักกับรากที่สองของเวลา	51
รูปที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนักกับรากที่สองของเวลา	52
รูปที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนซิเตรด (SCTC) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1, 2 และ 3 โดยน้ำหนักกับรากที่สองของเวลา	52
รูปที่ 29 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยและญี่ปุ่นเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)	53
รูปที่ 30 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในตัวกลางชนิดต่าง 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

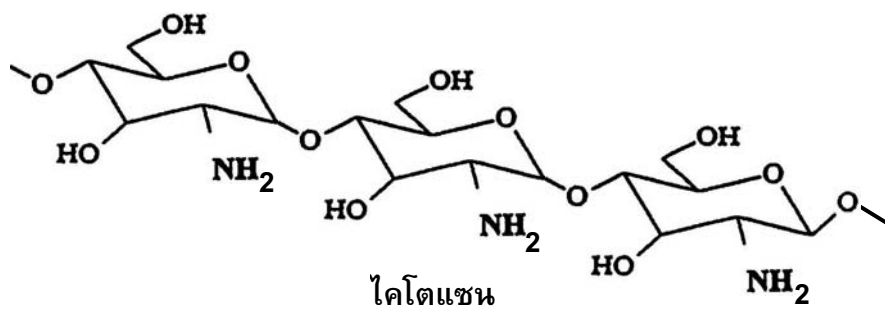
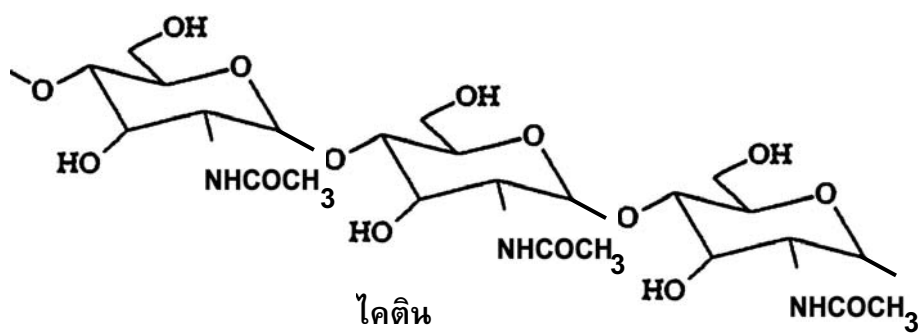
บทที่ 1

บทนำ

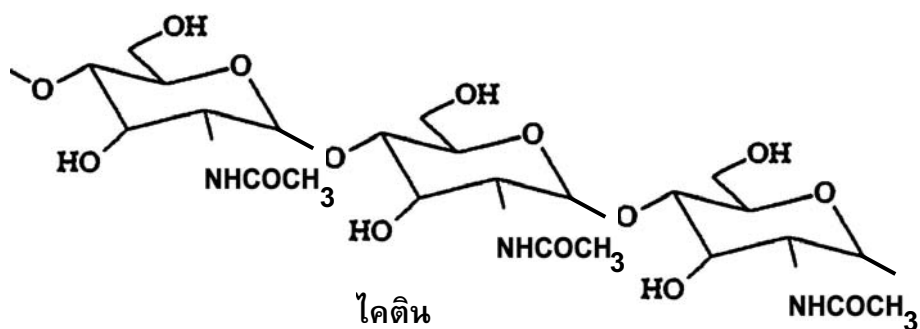
ไคโตแซนเป็นสารพอลิเมอร์จากธรรมชาติที่มีสูตรโครงสร้างโมเลกุลคล้ายเซลลูโลสและไคติน คือ (1-4)-2-amino-2deoxy- β -D-glucose โดยหมู่ฟังก์ชันที่คาร์บอนตำแหน่งที่สองเป็นหมู่เอมิโน ในขณะที่ของเซลลูโลสเป็นหมู่ไฮดรอกซิล และของไคตินเป็นหมู่เอซิทิลเอไมด์ (รูปที่ 1) ไคโตแซนสามารถเตรียมได้จากสารไคตินซึ่งพบมากตามธรรมชาติเป็นที่สองรองจากเซลลูโลสในเปลือกกุ้ง 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 ล้านเหรียญสหรัฐเพิ่มขึ้นร้อยละ 9.63 เมื่อเทียบกับช่วงเวลาเดียวกันของปีก่อน⁽⁹⁾ ดังนั้นหากสามารถนำเปลือกกุ้ง หอย ปู ปลาที่เป็นของเสียจากอุตสาหกรรมที่จะก่อให้เกิดปัญหามลภาวะต่อสิ่งแวดล้อมมาเป็นแหล่งวัตถุดิบที่มีคุณค่าทางเศรษฐกิจในการผลิตไคโตแซนโดยเฉพาะการพัฒนาในรูปแบบผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ เพื่อขยายการใช้งานในทางเภสัชกรรมและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยาแบบต่าง ๆ ย่อมก่อให้เกิดประโยชน์เป็นอย่างสูง

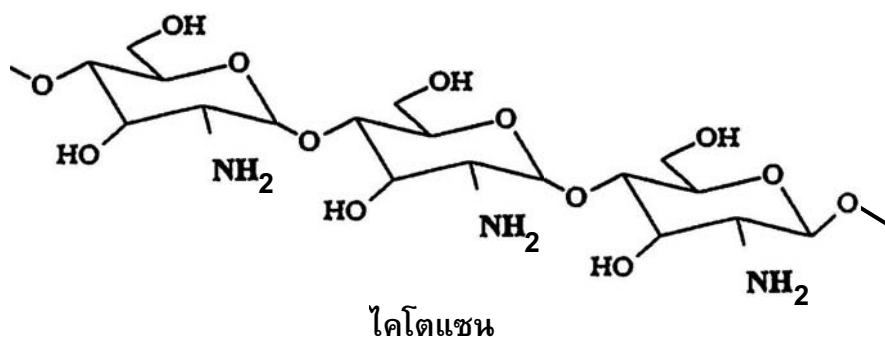
การนำไคตินมาใช้ประโยชน์มีข้อจำกัดเนื่องจากสามารถละลายในตัวทำละลายได้น้อยชนิด⁽²⁾ ได้แก่ hexafluoroisopropanol, hexafluoroacetone, chloroalcohols, formic acid เป็นต้น ในขณะที่ไคโตแซนมีข้อดีหลายด้าน มีความเป็นพิษต่ำโดยมีค่า LD₅₀ ในหนู (mice) มากกว่า 16 กรัมต่อกิโลกรัมซึ่งมีค่าสูงกว่าน้ำตาลซูโครส⁽⁴⁾ มีความเข้ากันได้กับร่างกายและถูกย่อยสลายได้โดยกระบวนการทางชีวภาพ 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 สารยึดเกาะในการเตรียมเป็นแกรนูลสารเพิ่มปริมาณที่ตอกโดยตรง เป็นสารก่อกฟิล์มใช้ในการเคลือบยาหรือเตรียมในรูปยาผสมในแผ่น



รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของเซลลูโลส ไคติน และไคโตแซน



NaOH deacetylation



รูปที่ 2 การเตรียมไคโตแซนโดยปฏิกิริยา deacetylation ของสารไคติน

ฟิล์ม⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ สารก่อกาว⁽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 และยาในรูปนาโนพาร์ติเคิลเพื่อ

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

คุณสมบัติของไคโตแซนที่ใช้มาจากแหล่งผลิตในประเทศไทยซึ่งผลิตจากเปลือกกุ้งและประเทศญี่ปุ่นซึ่งผลิตจากเปลือกปู 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, Micromeritics 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. ศึกษาสภาวะความเป็นผลึกหรือรูปร่างโดย 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 แหล่งผลิตมีคุณสมบัติเหนียวเหนียวคล้ายยางหรือมากเกินไปไม่สามารถผสมกับสารช่วยยาเม็ดและตัวยาโดยการผสมทางกายภาพ 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 และซีเทรต 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 ชุดสากตอกขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 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 เปรียบเทียบกับยาเม็ดที่
ตอกโดยไม่ใส่สารช่วยแตกตัว (n=6)

5.3. ศึกษาคุณสมบัติการพองตัวของเกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ เปรียบ
เทียบกับสารช่วยแตกตัวยวดยิ่ง sodium starch glycolate โดยนำสารเหล่านี้ไปตอกเป็นเม็ด
ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 3/8 นิ้วให้มีความแข็งประมาณ 4-5 kp นำไปแช่ในน้ำกลั่น บันทึกการ
ขยายตัวของเม็ดยาตามแนวเส้นผ่าศูนย์กลางและตามความหนาที่เวลาต่าง ๆ

6. คุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณ (diluent property)

6.1. เตรียมยาเม็ดทีโอฟิลลินขนาด 300 มก. ที่มีส่วนผสมของ α -lactose monohydrate
(Tabletose 80 ®) เป็นสารเพิ่มปริมาณที่ตอกได้โดยตรง ใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดร
คลอไรด์ในปริมาณ 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 ความคุมแรง
ตอกให้เท่ากัน

6.2. หาค่าความแข็ง การแตกตัวและการปลดปล่อยยาของยาเม็ดในข้อ 6.1 เปรียบ
เทียบกับยาเม็ดที่ไม่มีส่วนผสมของเกลือโคโตแซนเป็นสารเพิ่มปริมาณ

บทที่ 3

ผลการทดลอง

อนุพันธ์ของไคโตแซนในรูปเกลียวอะซิเตต 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 รวมทั้งมีการเตรียมเกลียวไคโตแซนจากเปลือกกุ้งซึ่งมาจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นเพื่อใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติต่าง ๆ ของอนุพันธ์ไคโตแซน ดังนี้

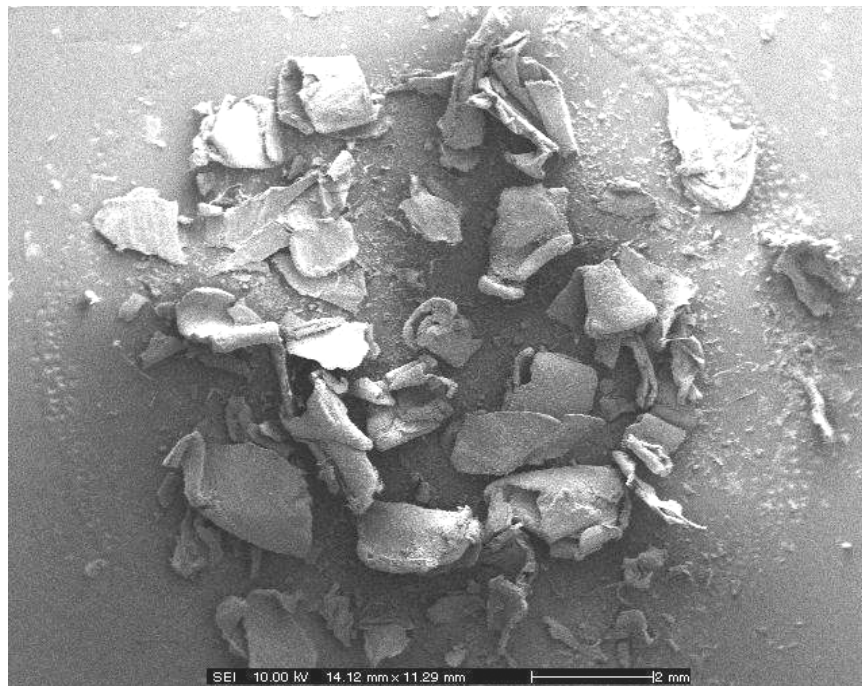
1. คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของเกลียวไคโตแซน (physicochemical properties)

1.1. ลักษณะทั่วไป (morphology)

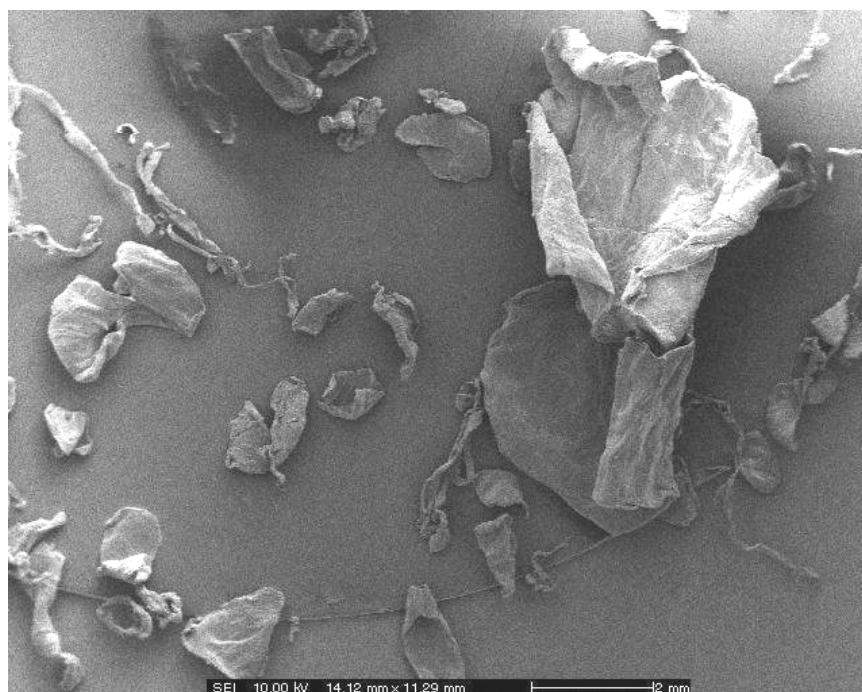
ลักษณะทั่วไปของเกลียวไคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ (SCTA และ SCTH) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตภายในประเทศมีลักษณะเป็นผงละเอียด สีขาวครีม ในขณะที่เกลียวที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA และ SCJPH) มีลักษณะเป็นผงละเอียด สีขาว ส่วนเกลียวชิเตรตและมาเลตที่เตรียมจากไคโตแซนทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเหนียวติดกันเป็นก้อน

ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในรูปที่ 3 แสดงลักษณะของไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตซึ่งมีลักษณะเป็นแผ่น ลักษณะของเกลียวไคโตแซนอะซิเตตที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมผิวมีรอยบุ๋ม เกาะกันเป็นกลุ่ม (รูปที่ 4) ในขณะที่อนุภาคของเกลียวไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมผิวค่อนข้างเรียบ เกาะกันเป็นกลุ่ม (รูปที่ 5) ส่วนเกลียวชิเตรตและมาเลตที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากทั้งสองแหล่งผลิตมีลักษณะเป็นแถบติดกัน (รูปที่ 6 และ 7)

a

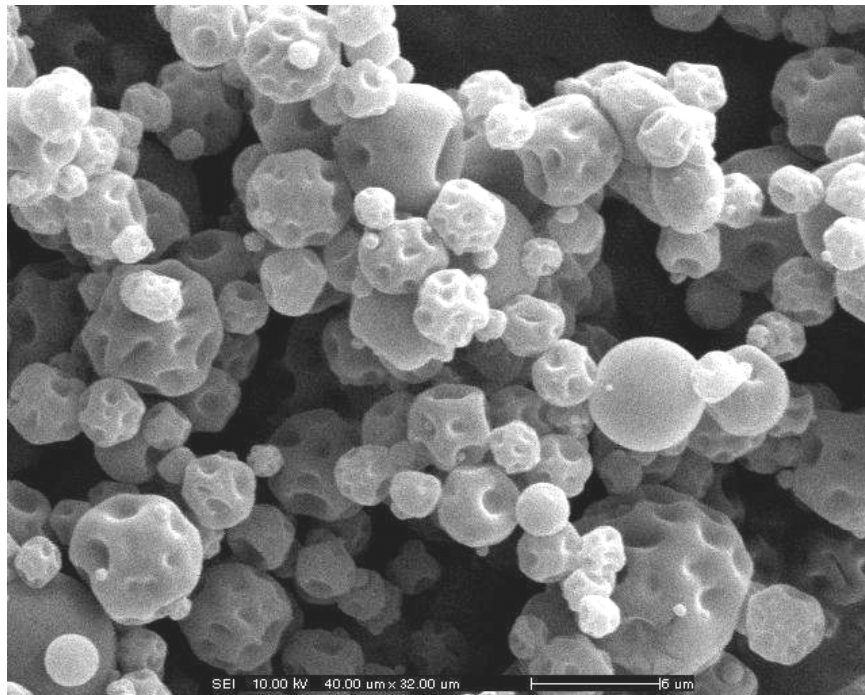


b

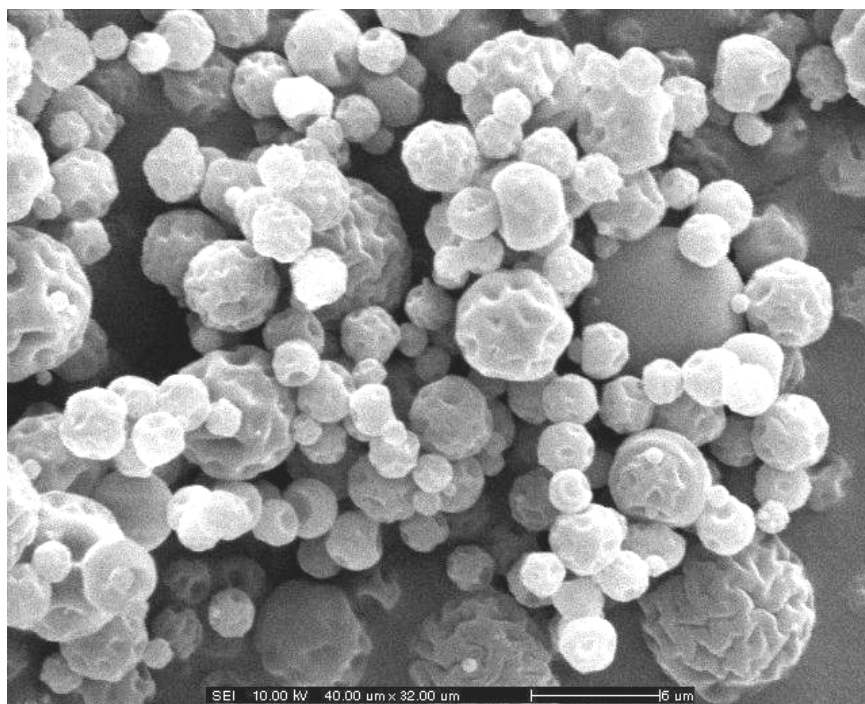


รูปที่ 3 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของแผ่นไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิต
(a) ประเทศไทย (CT) และ (b) ประเทศญี่ปุ่น (CJP)

a

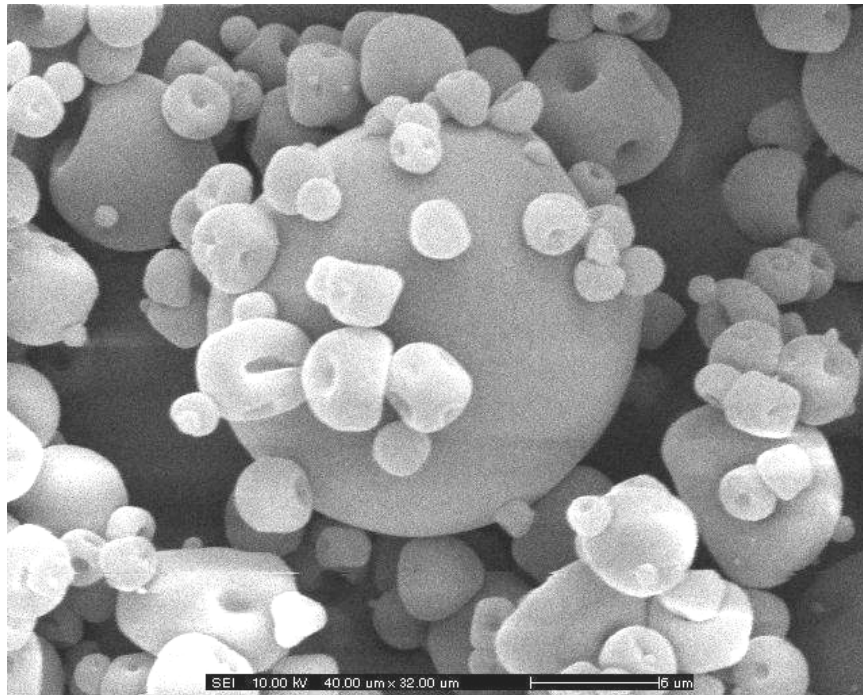


b

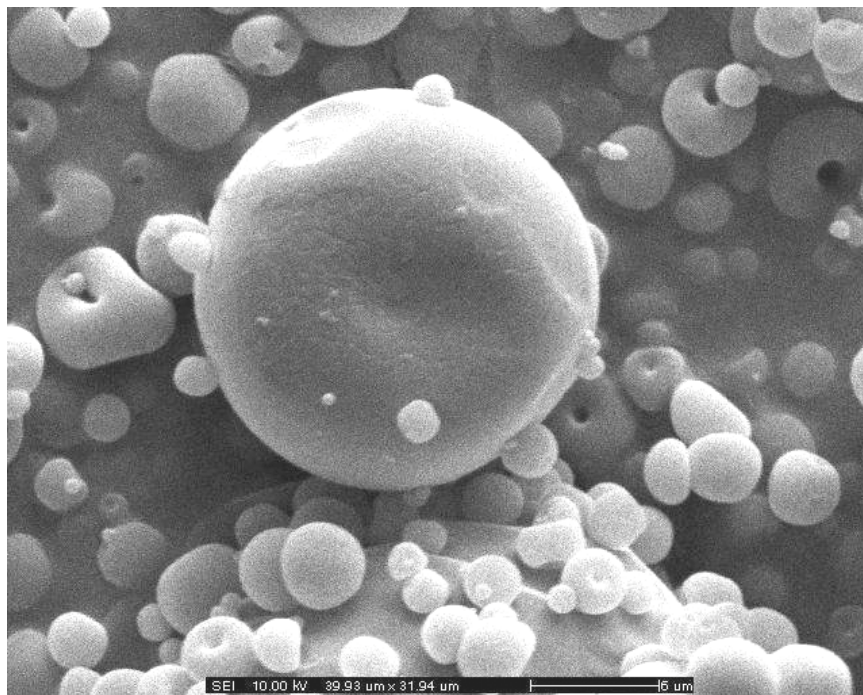


รูปที่ 4 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของโคโตนอะซิเตต (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA)

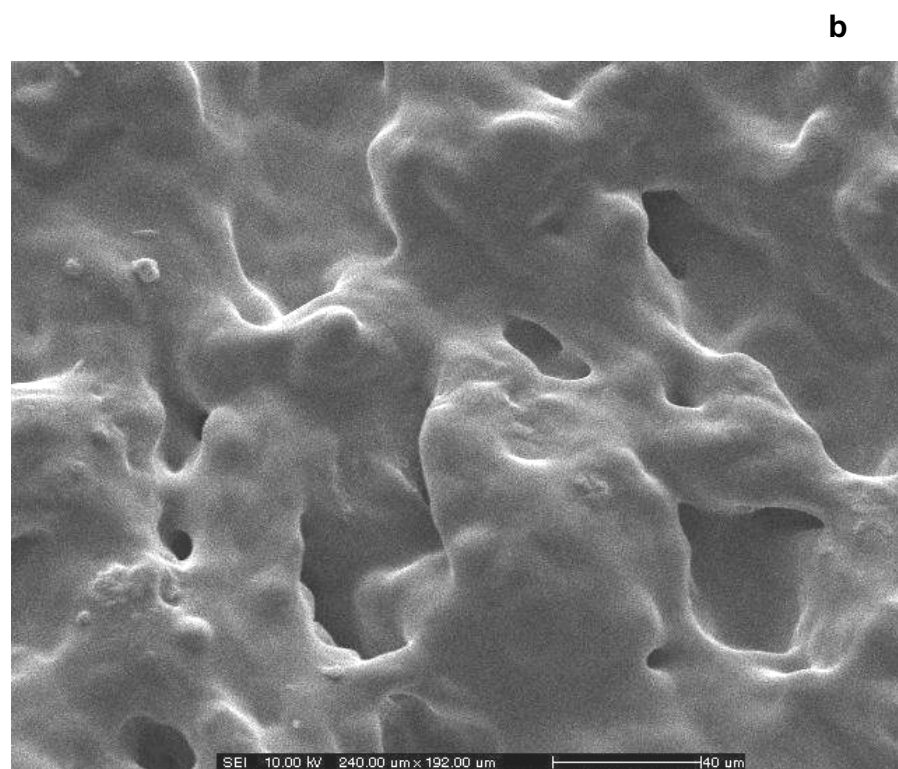
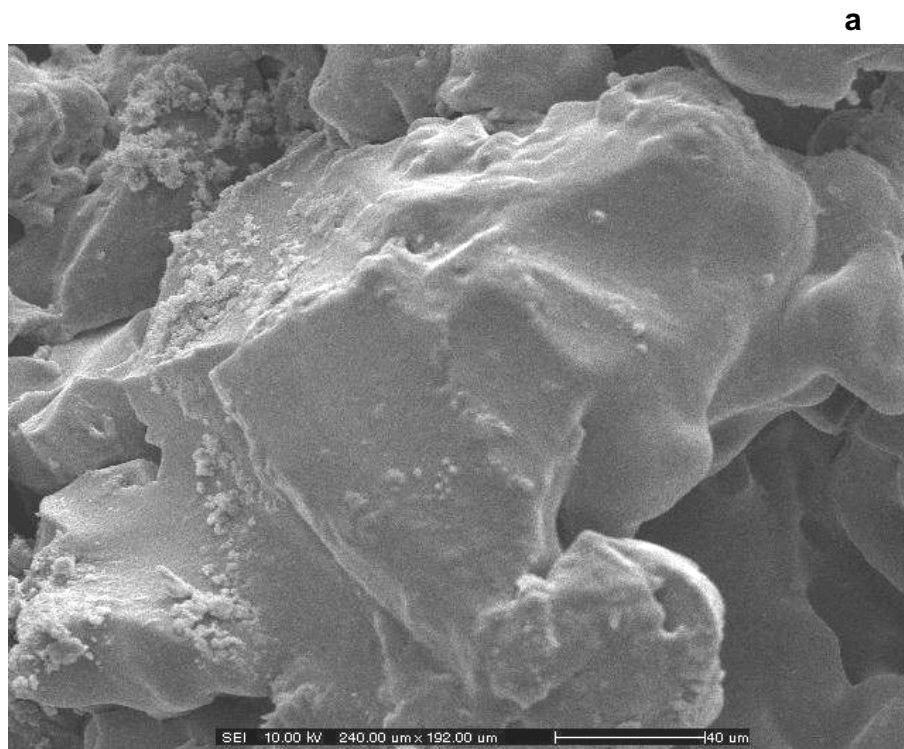
a



b

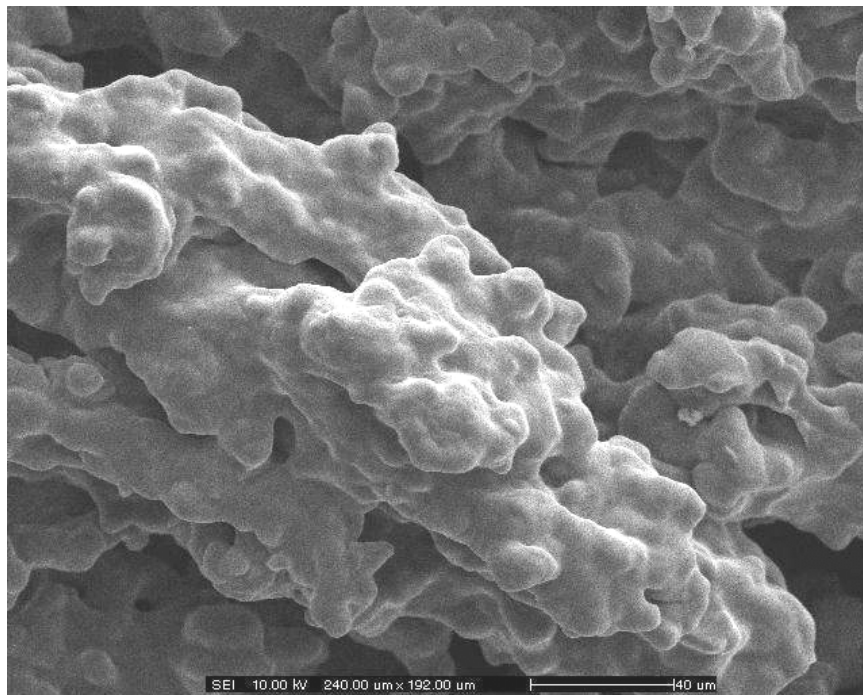


รูปที่ 5 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของโคโตะแซนไฮโดรคลอไรด์ (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPH)

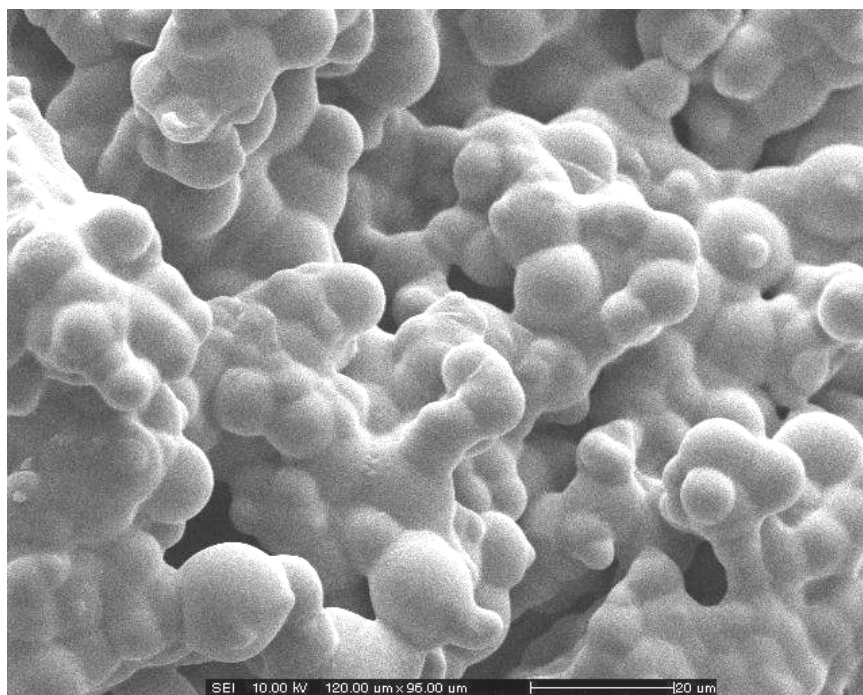


รูปที่ 6 ภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของไคโตแซนซีเทรต (a) จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTC) และ (b) จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPC)

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 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย

- 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 แสดงพิกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 3.12 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

ในรูปที่ 11 แสดง TGA thermograms ของโคโคแซนและเกลือทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

- TGA thermogram ของ CJP แสดงการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 9.64 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPA แสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเป็น 2 ขั้น โดยขั้นแรกเป็นการสูญเสียน้ำหนักในปริมาณร้อยละ 7.49 ขั้นต่อมาแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ SCJPA และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPH แสดงพิกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 9.93 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPC แสดงพิกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 2.53 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

- TGA thermogram ของ SCJPM แสดงพิกการสูญเสียน้ำหนักในช่วงอุณหภูมิเริ่มต้นในปริมาณร้อยละ 3.47 และแสดงการสูญเสียน้ำหนักสารเนื่องจากการสลายตัวที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับผลจาก DSC thermogram

ทั้งนี้พบว่าคุณสมบัติทางความร้อนของเกลือโคโคแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนจากแหล่งผลิตทั้งสองมีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน

1.4. การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (powder X-ray diffraction)

รูปที่ 12-13 แสดงแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (powder X-ray diffraction patterns) ของโคโคแซนและเกลือโคโคแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนจาก 2 แหล่งผลิต

ในรูปที่ 12 แสดงแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของโคโคแซนและเกลือโคโคแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย โดยแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของโคโคแซนแสดงพิกที่ตำแหน่งประมาณ 10° , 12.9° และ 19° (2 θ) แสดงสภาวะความเป็นผลึกของผงยา ทั้งนี้พิกที่ตำแหน่ง 10° และ 19° (2 θ) สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาของนันทานิชและคณะ [52] และเมื่อผ่านการพ่นแห้งพบว่าแบบการเลี้ยวเบนของ SCTA เป็นแบบฮาโล (halo