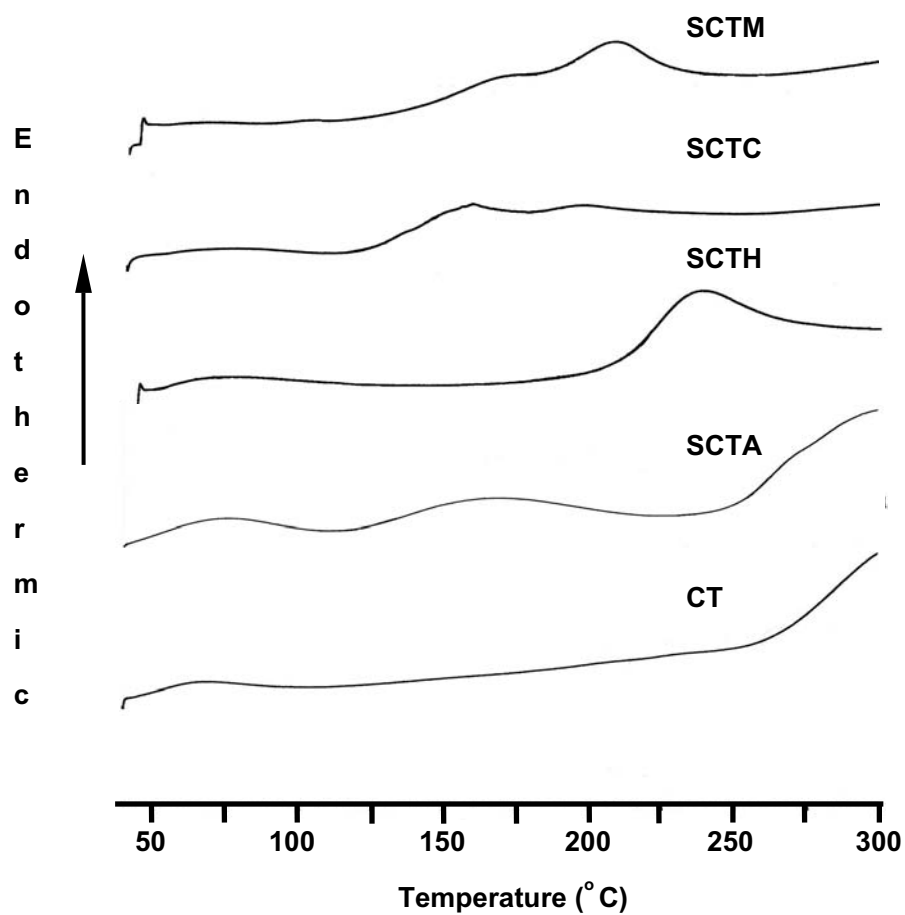
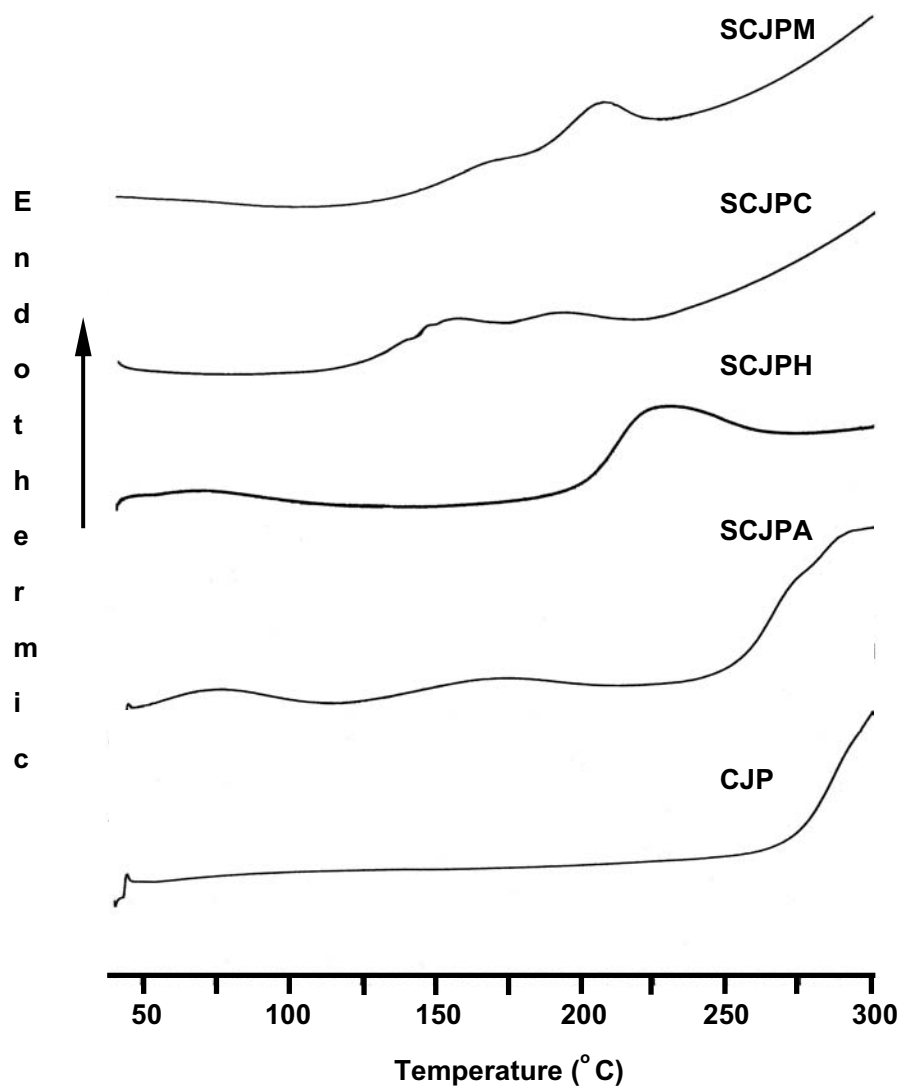
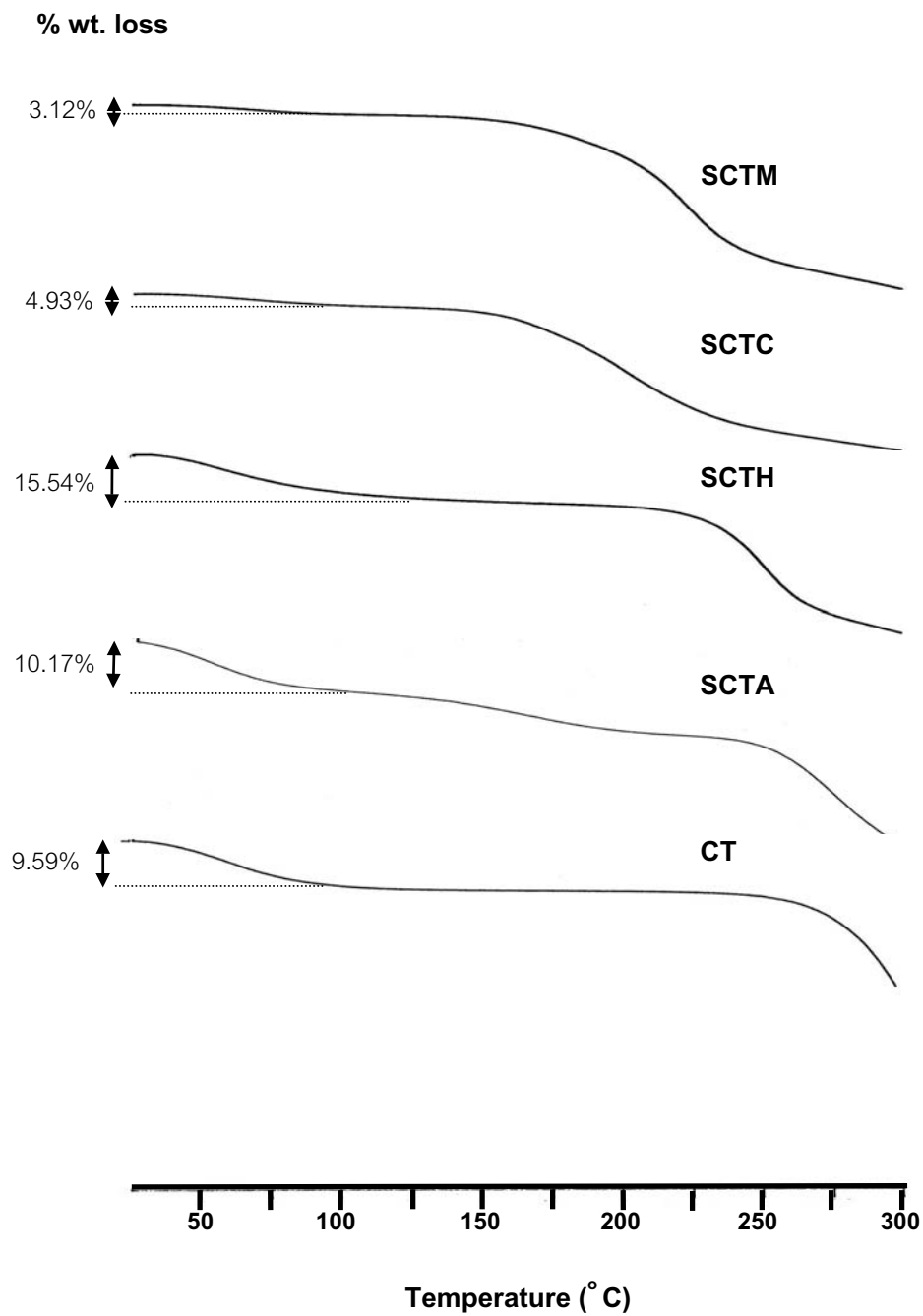




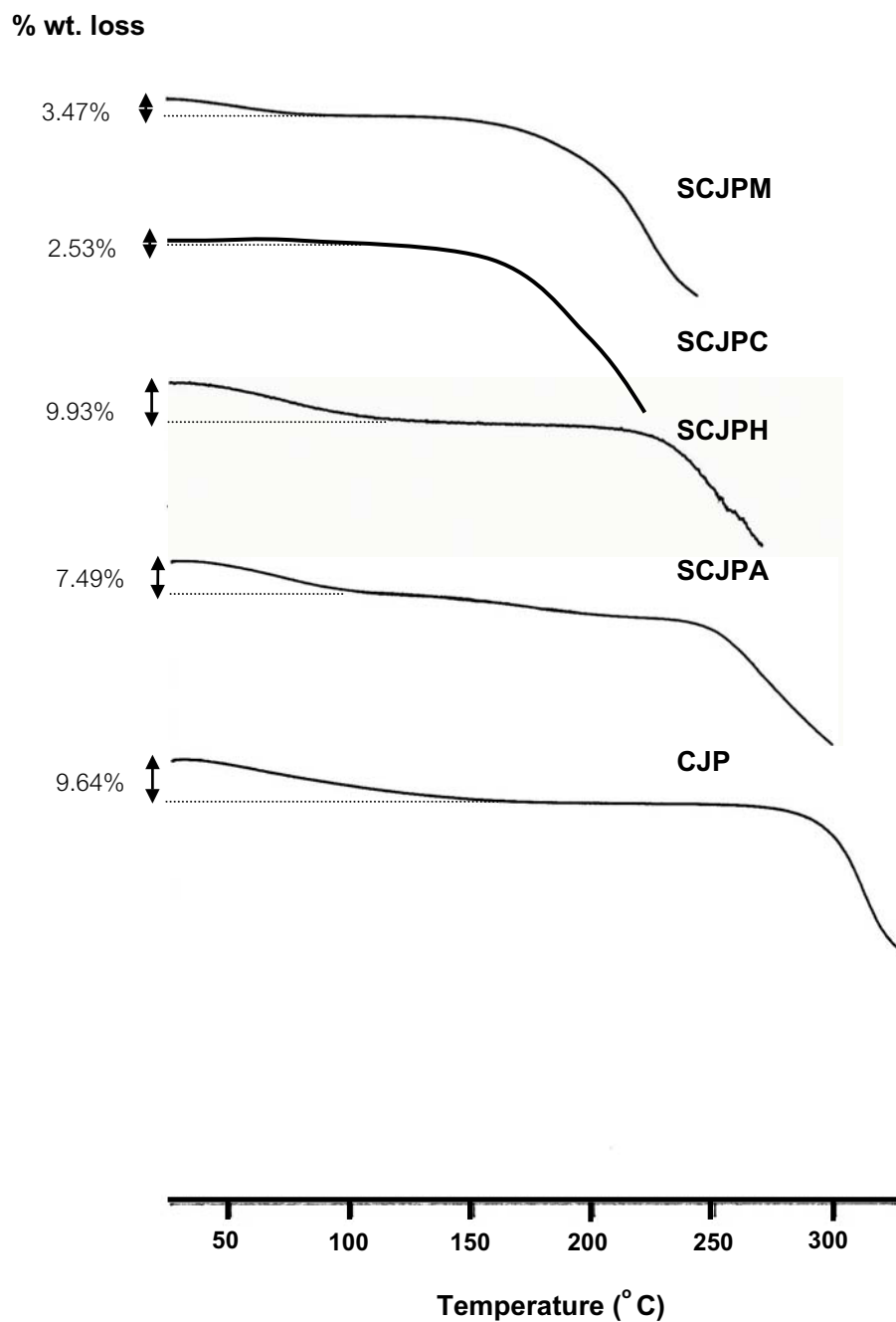
รูปที่ 8 DSC thermograms ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



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



รูปที่ 10 TGA thermograms ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตด (SETHA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SETH) ไคโตแซนซัลเฟต (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 SETH และ SETH ส่วนใหญ่เป็นแบบฮาโลและพบพีคที่ตำแหน่ง ประมาณ $12-13^{\circ}$ (2θ) แสดงสภาวะอสัณฐานและรูปผลึกบางส่วน (partial crystalline state) ทั้งนี้แบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของ SETH พบพีคมากกว่าเกลือชนิดอื่นแสดงถึงสภาวะความเป็น ผลึกที่มากกว่า

ในรูปที่ 13 แสดงแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของโคโตแซนและเกลือโคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น โดยแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ ของโคโตแซนแสดงพีคที่ตำแหน่งประมาณ 10° และ 19° (2θ) แสดงสภาวะความเป็นผลึกของ ผงยาเช่นเดียวกับงานวิจัยของนันทนิชและคณะ [52] ซึ่งใช้โคโตแซนซึ่งผลิตจากเปลือกปูเช่ นกัน ทั้งนี้พีคที่ตำแหน่งประมาณ 13° (2θ) สามารถสังเกตได้ยาก และเมื่อเตรียมในรูปเกลือพบว่า เกลือทั้ง 4 ชนิดแสดงคุณสมบัติการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์เช่นเดียวกับเกลือโคโตแซนที่เตรียมจาก แหล่งผลิตในประเทศไทย ทั้งนี้การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ของ SCJPH อยู่ในรูปอสัณฐานมากกว่า SETH

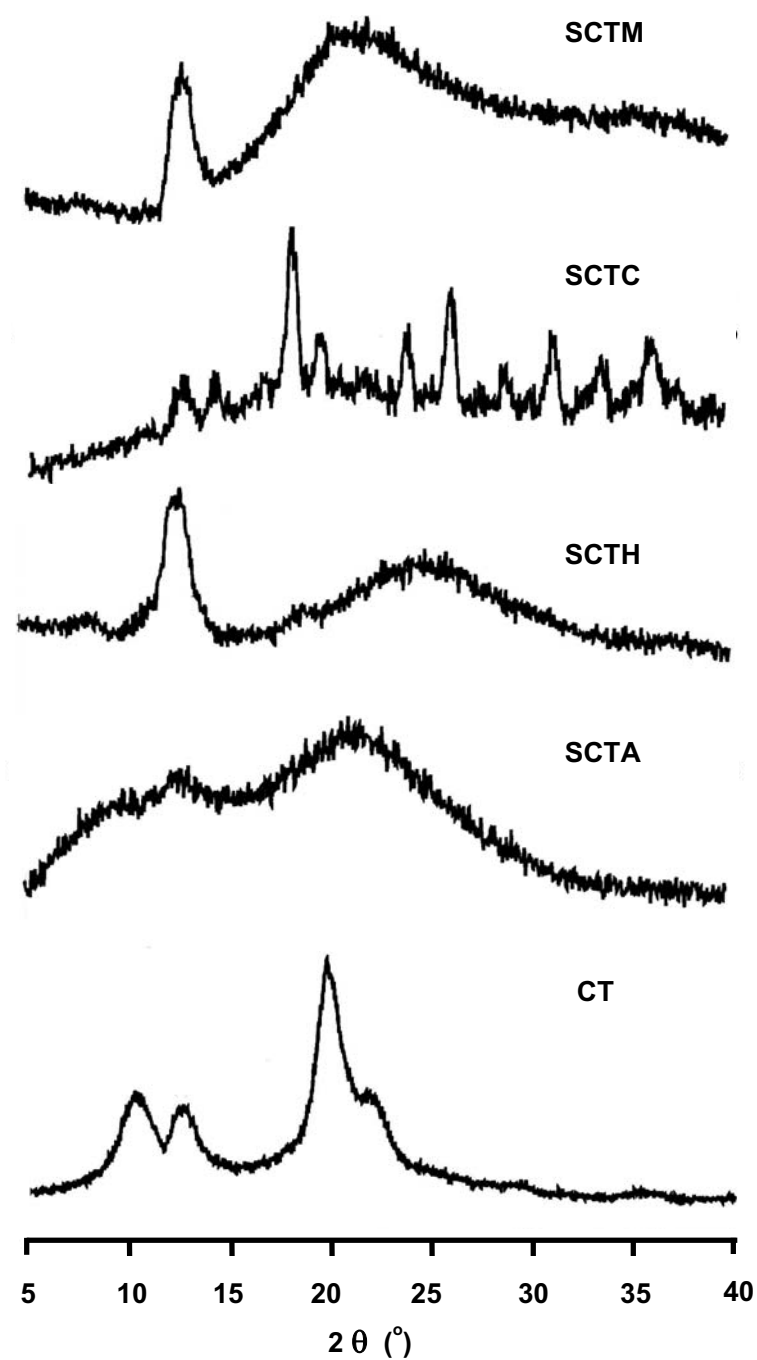
1.5. โครงสร้างโมเลกุล (molecular structure)

1.5.1. FTIR spectroscopy

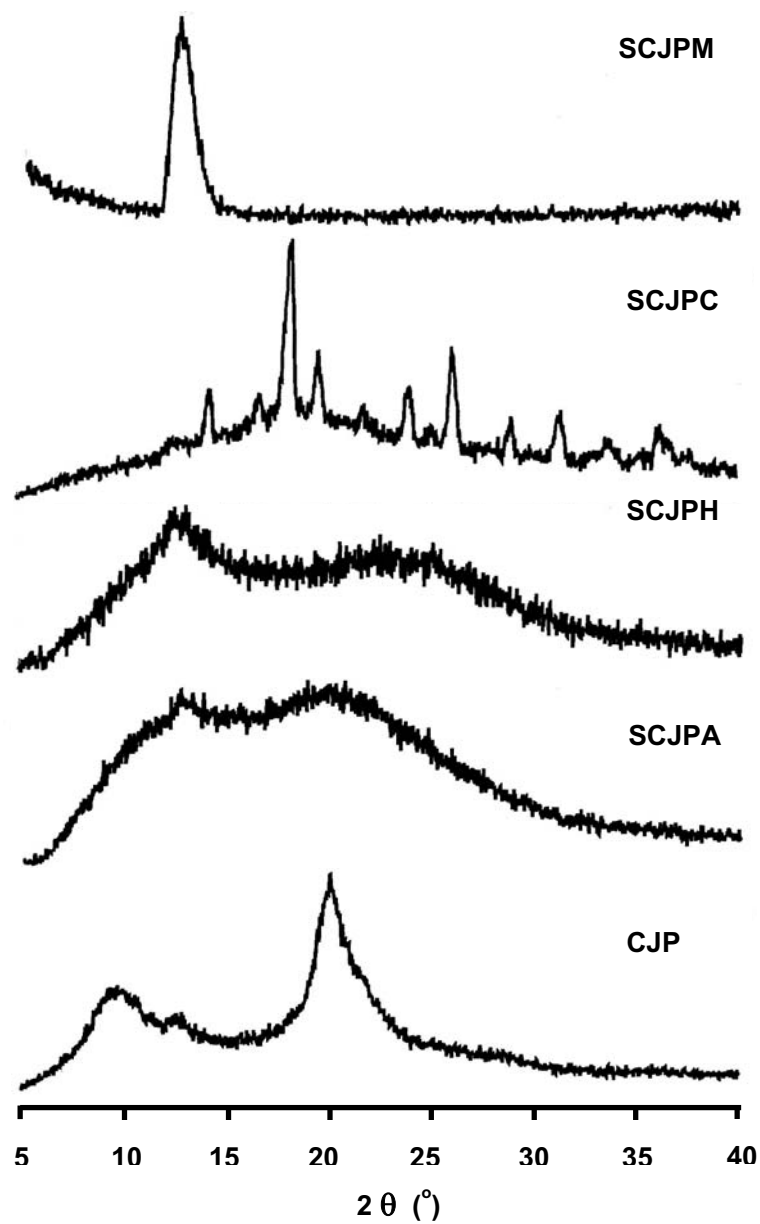
รูปที่ 14 แสดง FTIR spectra ของโคโตแซนและเกลือทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้โคโต แซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย ในทุกสเปกตรัมจะพบพีคกว้างในช่วง $3450-3400\text{ cm}^{-1}$ แสดง OH stretching ที่เกิด intermolecular hydrogen bonding ซึ่งจะซ้อนทับกับช่วงของ NH stretching [53] ในสเปกตรัมของ CT พบพีค C=O stretching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

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

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



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



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

ในสเปกตรัมของ SCTC และ SCTM พบพิกที่ตำแหน่งใกล้เคียง 1730 cm^{-1} ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกับ C=O stretching ของกลุ่ม formates และ benzoates และยังคงคล้องกับ 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 พบหลักฐานการเปลี่ยนสภาวะของเกลืออะซิเตตเมื่อได้รับอุณหภูมิสูงขึ้นในช่วง 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]

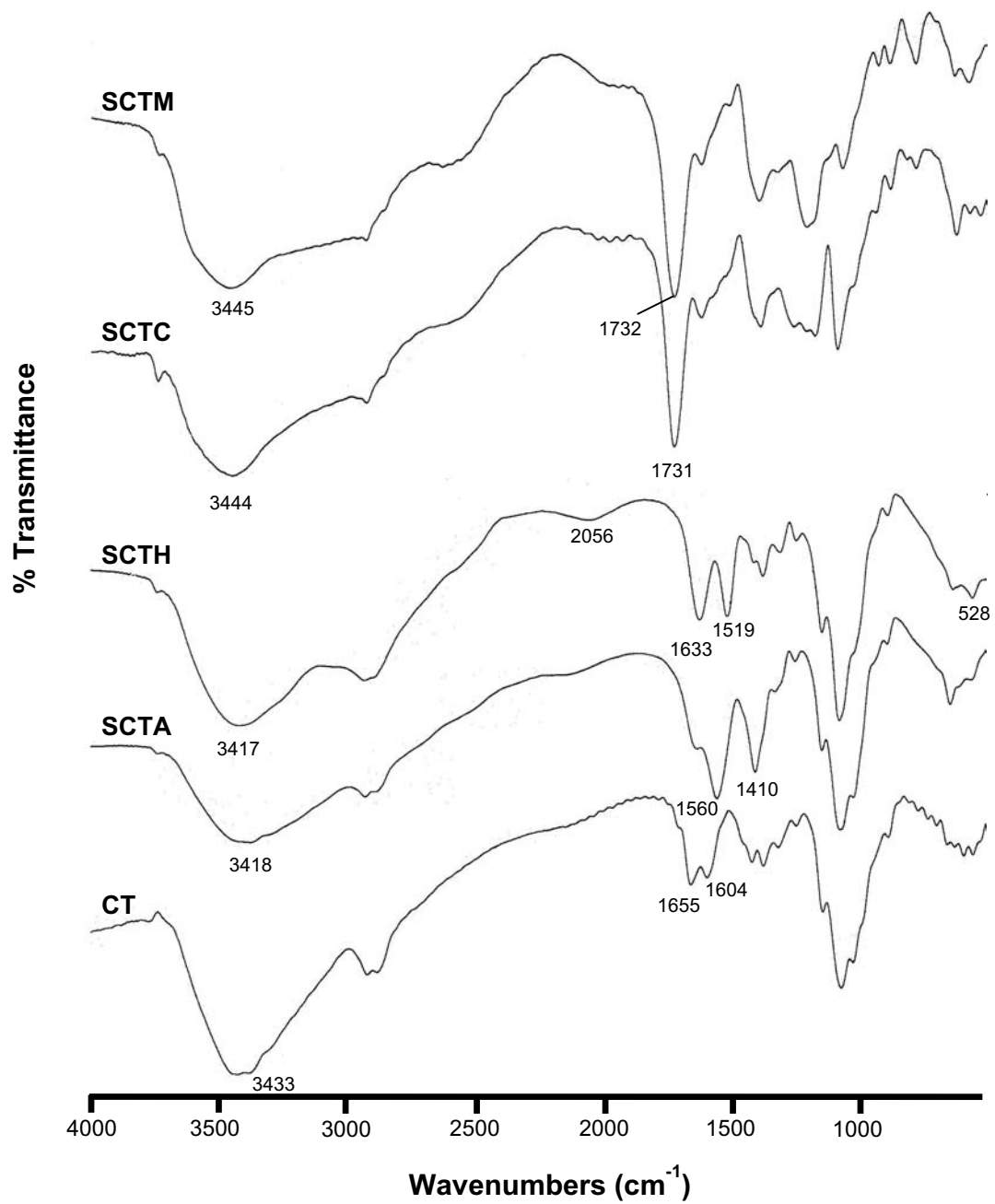
1.6. อันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์และสารช่วยในยาเม็ดกับพอลิเมอร์

(Drug-polymer and excipient-polymer interaction)

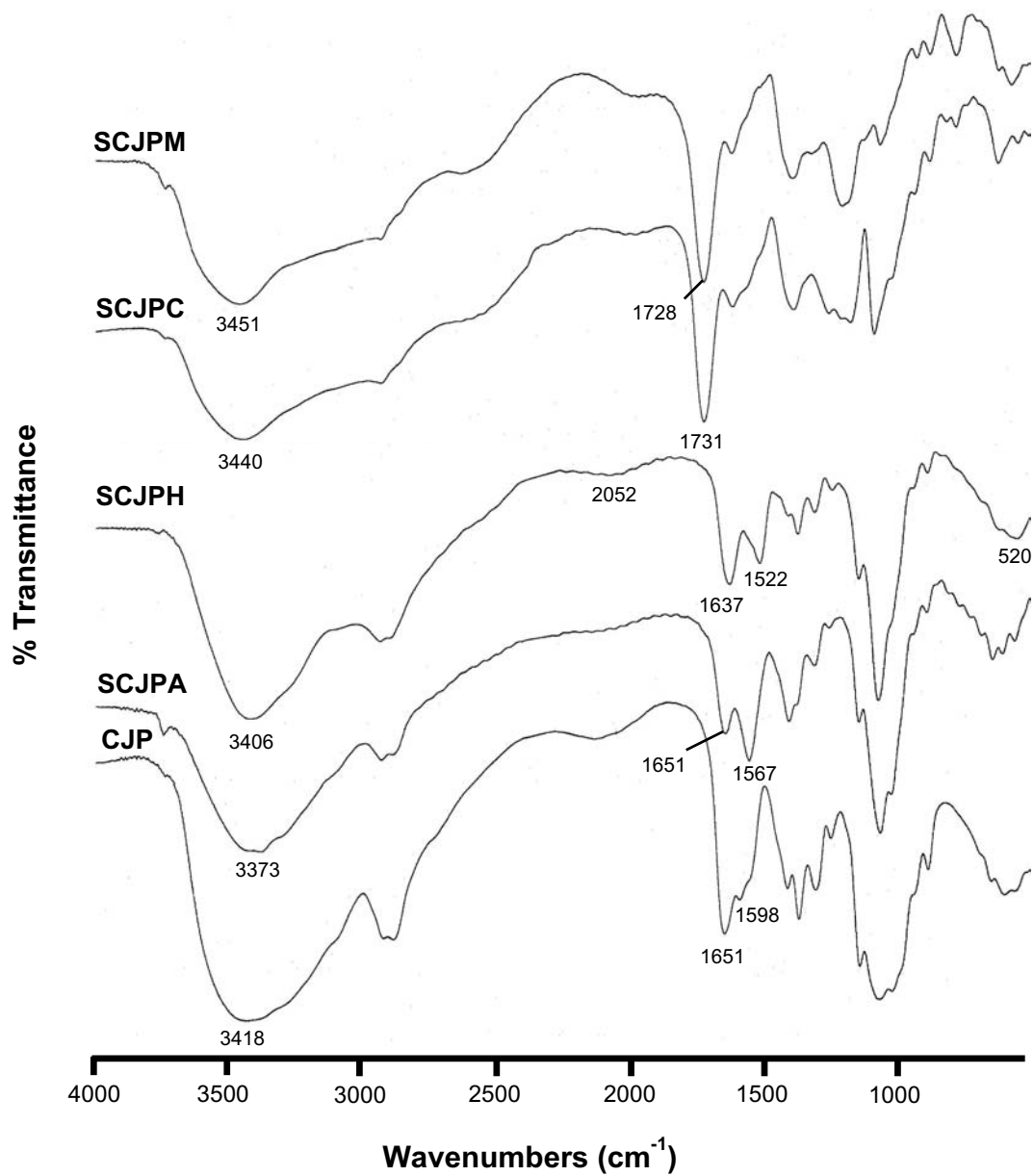
ผลการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ SCTA หรือ SCTH และสารช่วยในยาเม็ดชนิดต่าง ๆ กับ SCTA หรือ SCTH จาก DSC thermograms ของสารผสมดังกล่าวที่ผสมโดยวิธีกายภาพ (physical mixtures) ที่อัตราส่วน 1:1 และบางส่วนของผสมที่อัตราส่วน 1:4 กรณีที่อาจเกิด dilution effect พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง DSC thermograms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

1.7. คุณสมบัติการดูดความชื้น (moisture absorption isotherm)

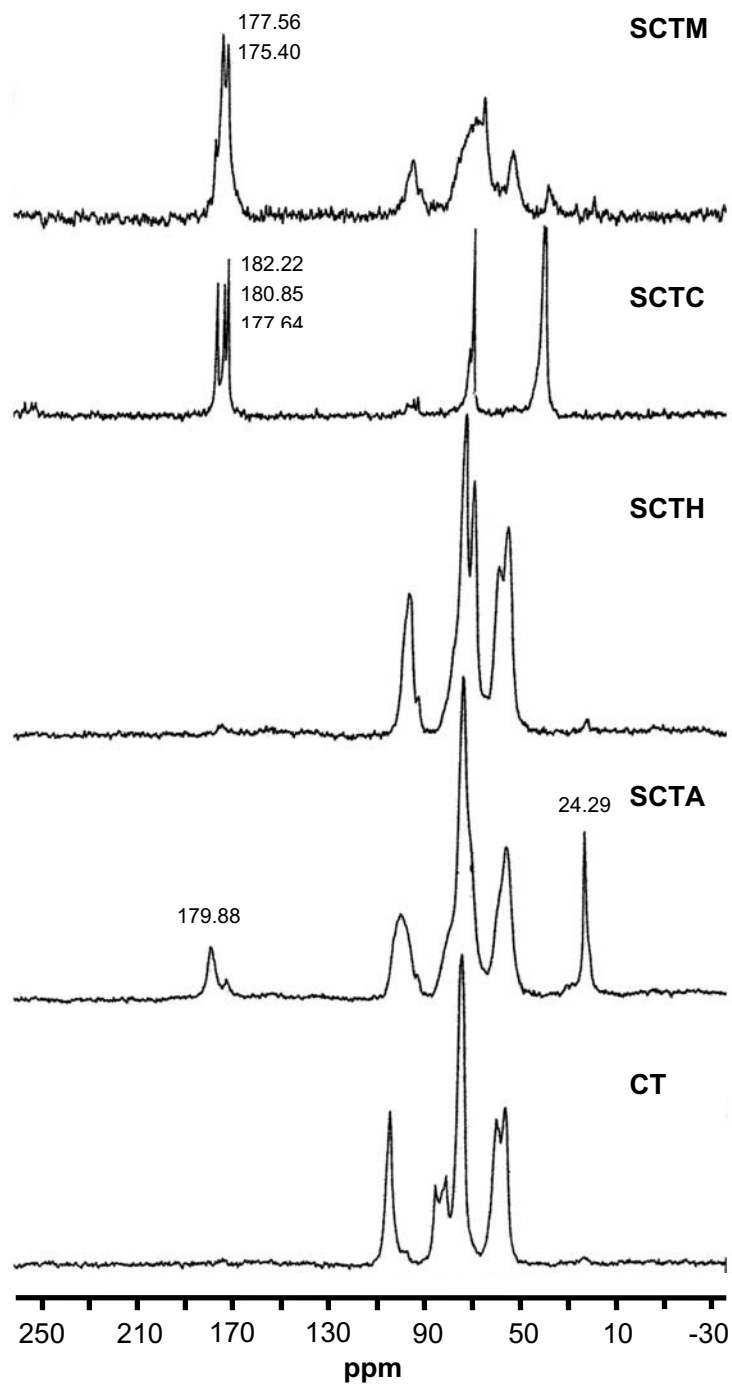
คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจาก 2 แหล่งผลิตที่สภาวะอุณหภูมิ 25 °C ดังแสดงในตารางที่ 5-6 และรูปที่ 21-22 รวมทั้งค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้นของสารแต่ละชนิดโดยการวิเคราะห์จาก TGA thermograms พบว่าที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ 50-100 %RH ปริมาณการดูดความชื้นของ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



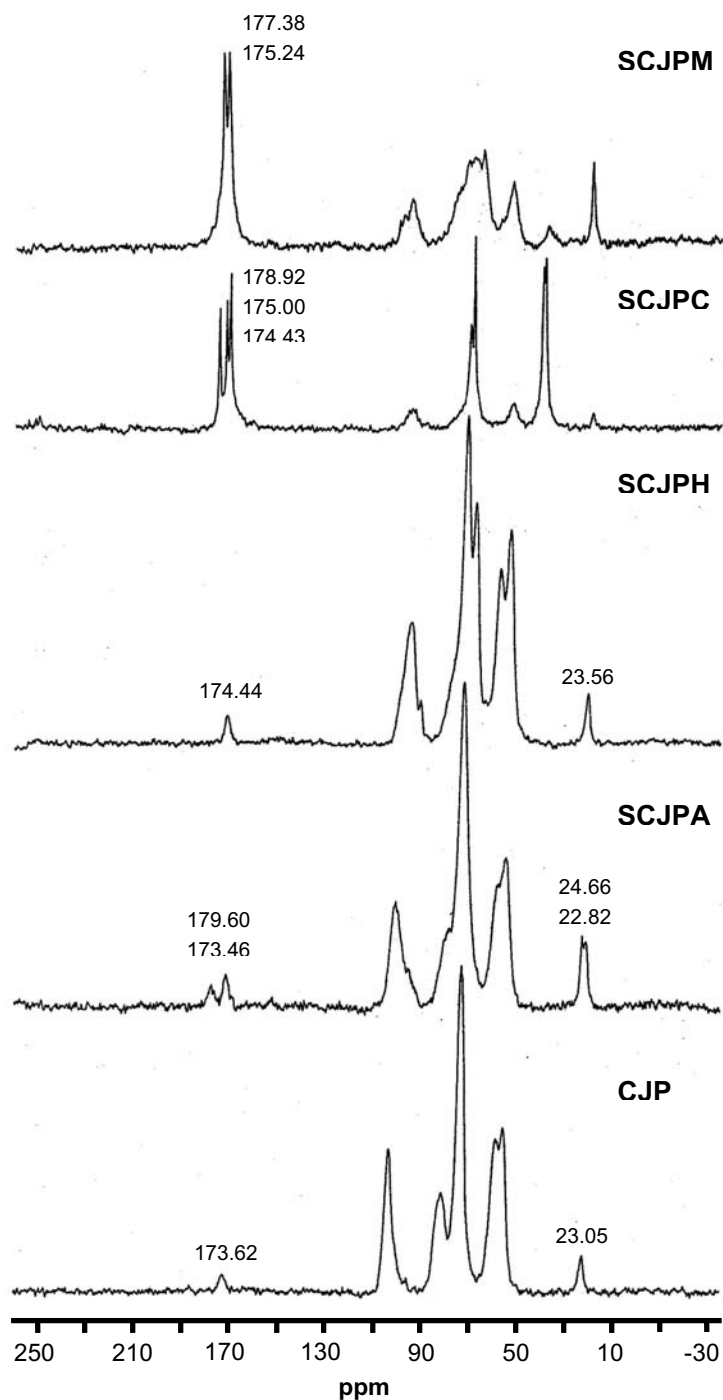
รูปที่ 14 Transmission infrared spectra ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



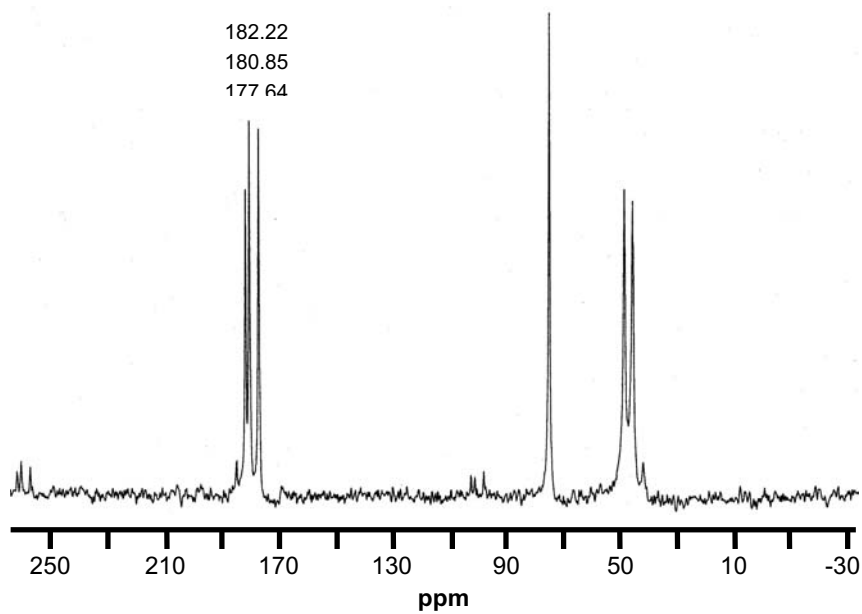
รูปที่ 15 Transmission infrared spectra ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น



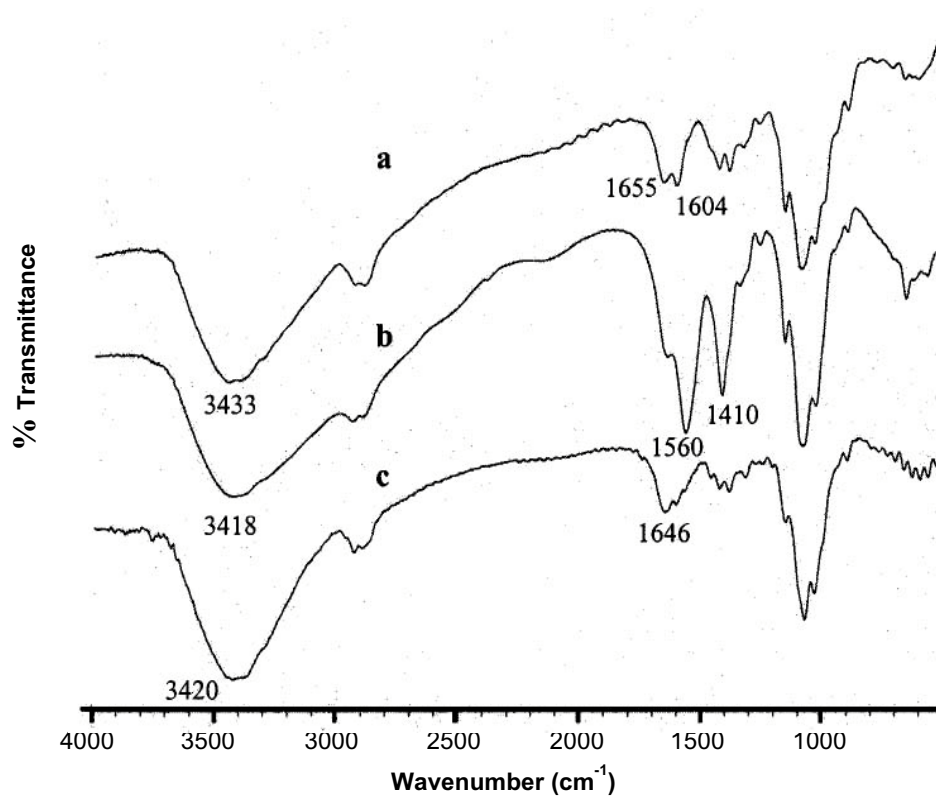
รูปที่ 16 Solid-state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซน (CT) ไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SETH) ไคโตแซนซัลเฟต (SCTC) และไคโตแซนมาเลต (SCTM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย



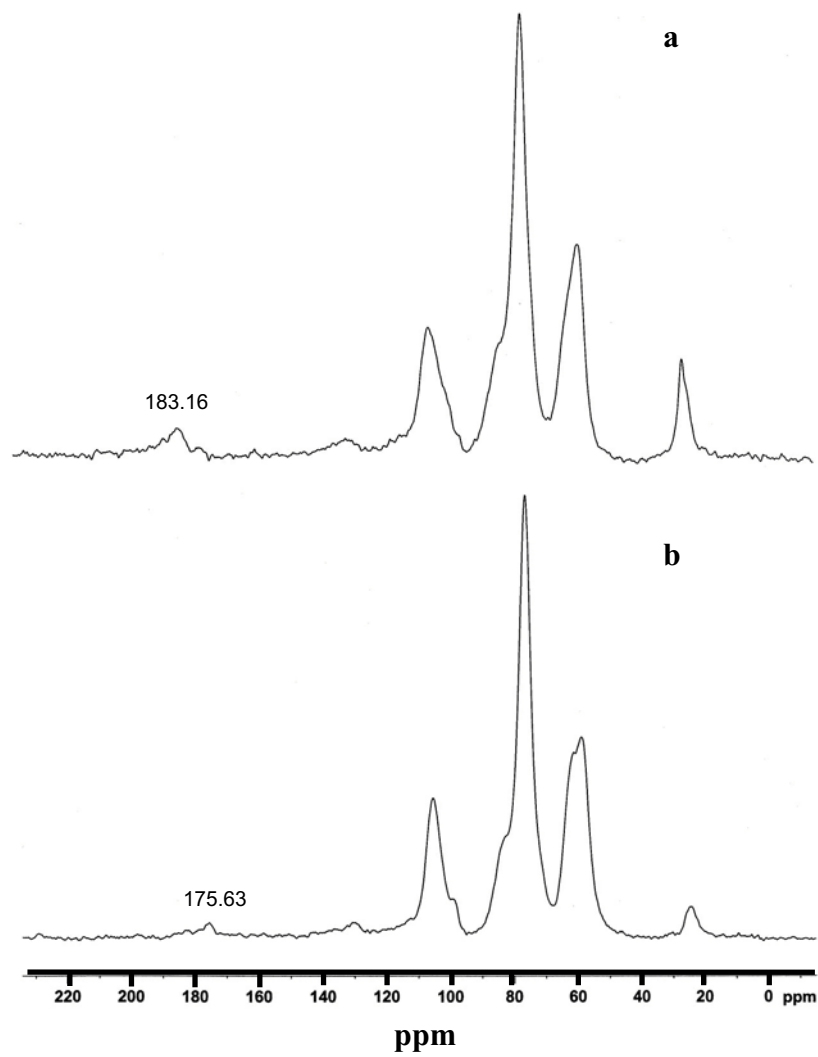
รูปที่ 17 Solid-state ^{13}C NMR spectra ของไคโตแซน (CJP) ไคโตแซนอะซิเตต (SCJPA) ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์ (SCJPH) ไคโตแซนซิทเรต (SCJPC) และไคโตแซนมาเลต (SCJPM) ที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยญี่ปุ่น



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 °C 12 ชม.



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

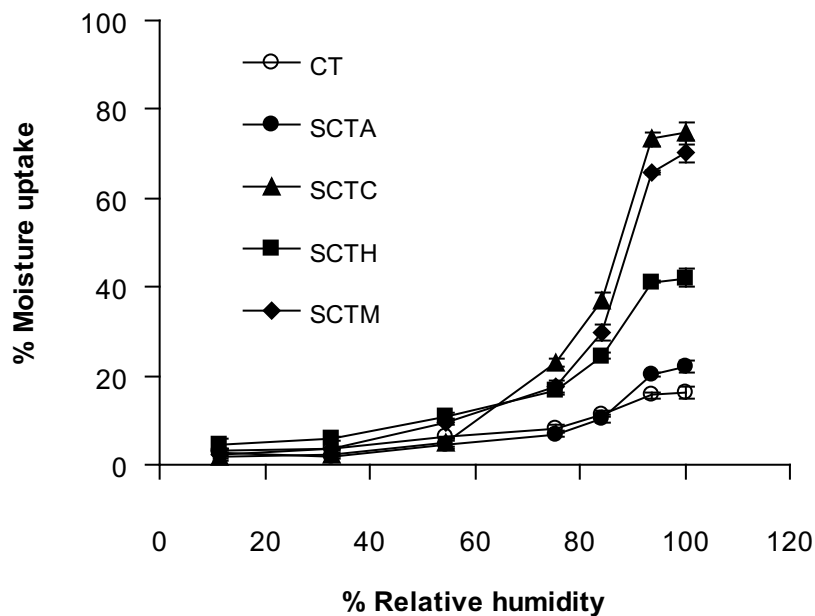
% RH	CT	SCTA	SCTH	SCTC	SCTM
11	2.96±0.48	2.64 ±0.81	4.70 ±1.02	1.69 ±0.69	2.09 ±0.93
32	3.49±0.25	1.77 ±0.46	5.89 ±0.36	2.33±0.35	3.66±0.28
52	6.22±0.29	4.53 ±0.80	11.01±0.48	4.91±0.87	9.33±0.43
75	8.11±0.79	6.93 ±0.78	16.81±1.13	22.95±0.74	17.52 ±1.33
84	11.45±0.62	10.24±0.98	24.51±0.60	37.13±1.40	29.51±1.80
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

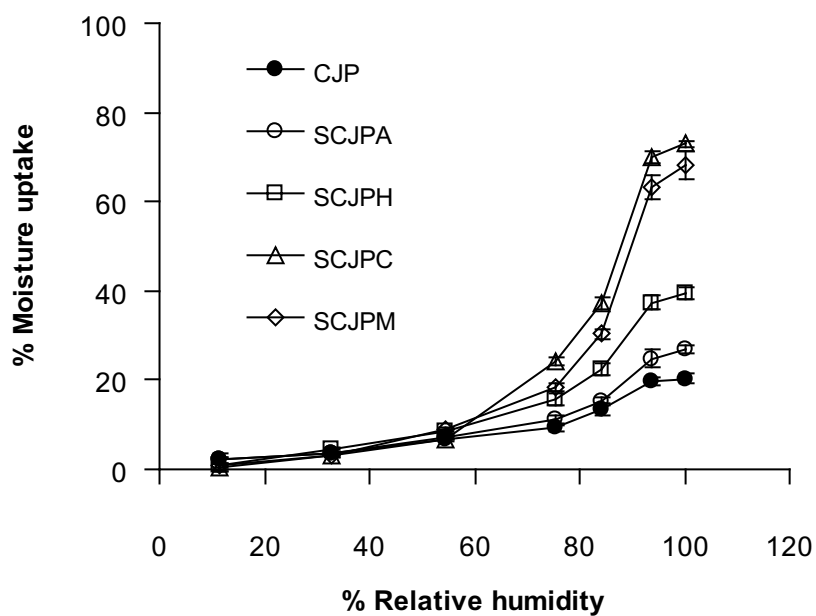
ตารางที่ 6 คุณสมบัติการดูดความชื้นของไคโตแซนและเกลือไคโตแซนทั้ง 4 ชนิดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นและค่าปริมาณความชื้นเริ่มต้น (n=5)

% 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 คุณสมบัติของยาเม็ดทีโอฟิลลินที่ใช้เกลือไคโตแซนที่เตรียมจากไคโตแซนในแหล่งผลิตประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับ 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 SCTH 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 นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยสนับสนุนว่าเกลือโคโคแซนอะซิเตดที่เตรียมโดยใช้โคโคแซนน้ำหนักโมเลกุลสูงในรูปแผ่นฟิล์มสามารถพองตัวได้ดีและละลายได้ในน้ำกลั่น [52]

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

โพรไฟล์การละลาย (dissolution profiles) ของยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ SCTA, SCTH, 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 SCTH 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 SCTH 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

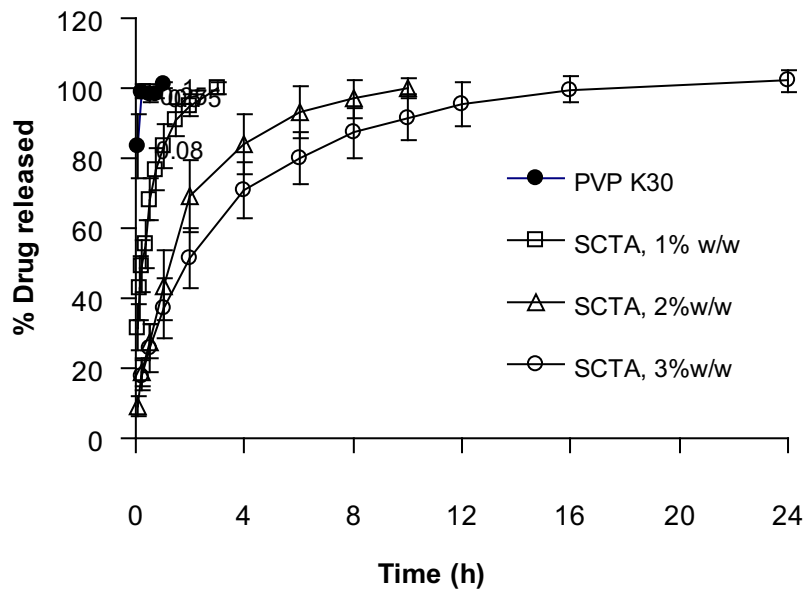
เมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาของสูตรตำรับที่ใช้เกลือโคโคแซนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศไทยและญี่ปุ่น ที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก (รูปที่ 29) พบว่าการปลดปล่อยยาจากสูตรตำรับทั้ง 2 เป็นแบบออกฤทธิ์นาน โดยสามารถปลดปล่อยได้ถึงร้อยละ 99-100 ภายใน 24 ชั่วโมง โดยสูตรตำรับที่ใช้ SCJPA จะให้การปลดปล่อยที่ช้ากว่าเนื่องจากโคโคแซนที่ใช้เตรียมมีค่าน้ำหนักโมเลกุลในช่วงที่สู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

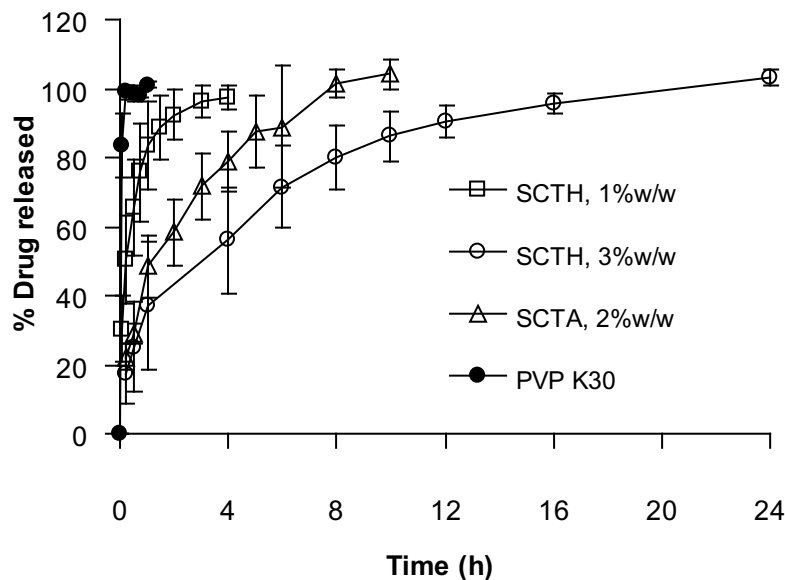
3.4. การศึกษาโพรไฟล์ความสามารถในการตอกอัด

(Compressibility Profile Study)

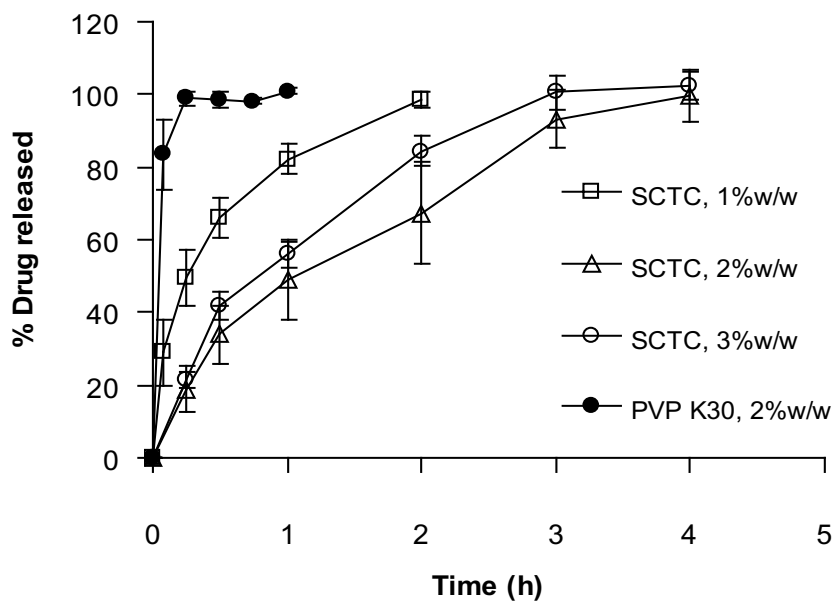
การประเมินคุณสมบัติของสารยึดเกาะทำได้โดยศึกษาผลของแรงตอกอัดกับความแข็งของยาเม็ด [61-64] ทั้งนี้โพรไฟล์ความสามารถในการตอกอัดของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ SCTA, SCTH, SCTC และ SCJPA เป็นสารยึดเกาะเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ดังแสดงในตารางที่ 13 และรูปที่ 31 พบว่า เมื่อเพิ่มแรงตอกจะมีผลทำให้ความแข็งของยาเม็ดเพิ่มขึ้นในทุกสูตรตำรั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



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



รูปที่ 24 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตนไฮโดรคลอไรด์ (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

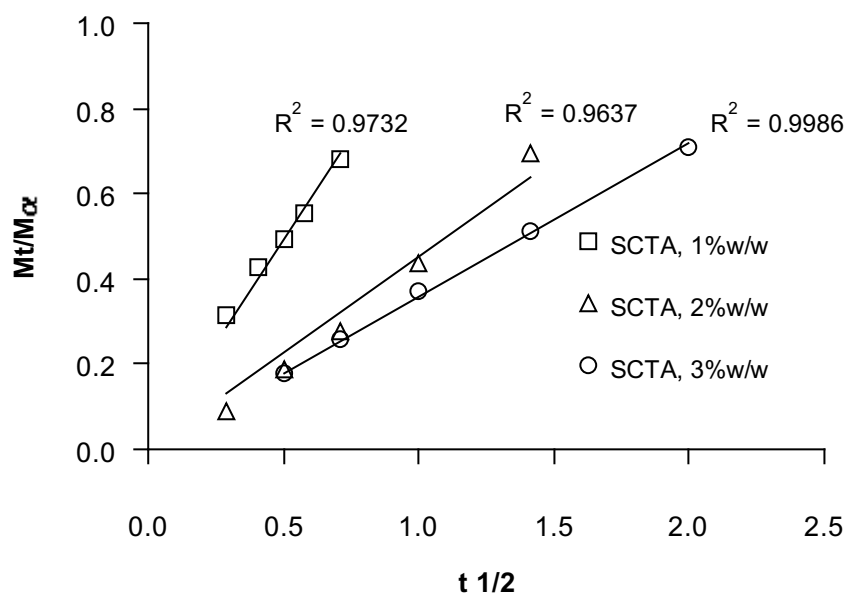
Time (h)	% Drug released (n=6)			
	PVP K30, 2 %w/w	SCTA, 1%w/w	SCTA, 2%w/w	SCTA, 3%w/w
0.08	83.41 $\pm$ 9.38	31.46 $\pm$ 6.55	9.10 $\pm$ 2.98	-
0.25	98.89 $\pm$ 1.99	49.13 $\pm$ 7.38	18.65 $\pm$ 3.97	17.82 $\pm$ 4.21
0.50	98.53 $\pm$ 2.33	68.22 $\pm$ 5.91	27.64 $\pm$ 4.84	25.68 $\pm$ 6.76
0.75	98.21 $\pm$ 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

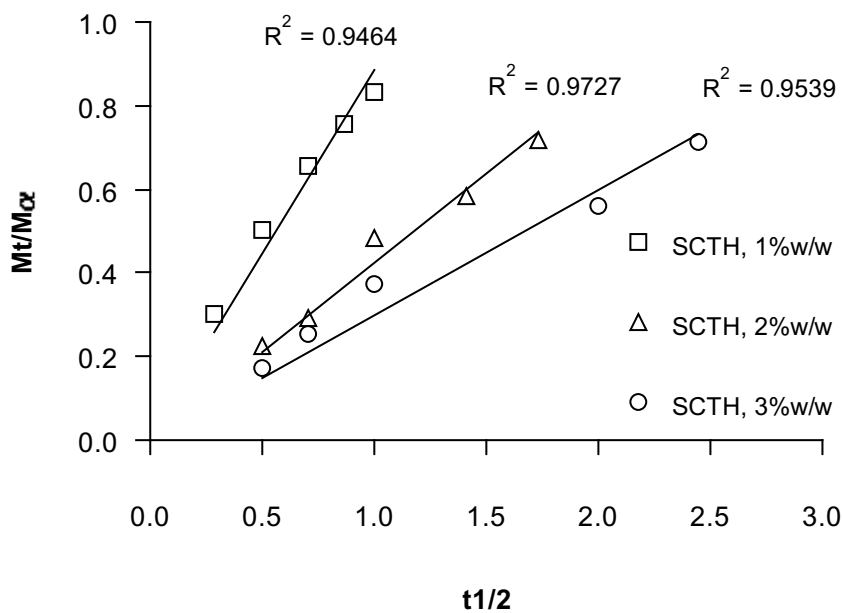
Time (h)	% Drug released (n=6)		
	SCTH, 1%w/w	SCTH, 2%w/w	SCTH, 3%w/w
0.08	30.34 $\pm$ 9.38	-	-
0.25	50.45 $\pm$ 12.58	22.30 $\pm$ 3.53	17.30 $\pm$ 8.89
0.50	65.46 $\pm$ 13.76	29.03 $\pm$ 3.08	25.15 $\pm$ 13.01
0.75	75.68 $\pm$ 14.36	-	-
1.00	83.44 $\pm$ 12.58	48.53 $\pm$ 8.92	37.16 $\pm$ 18.60
1.50	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

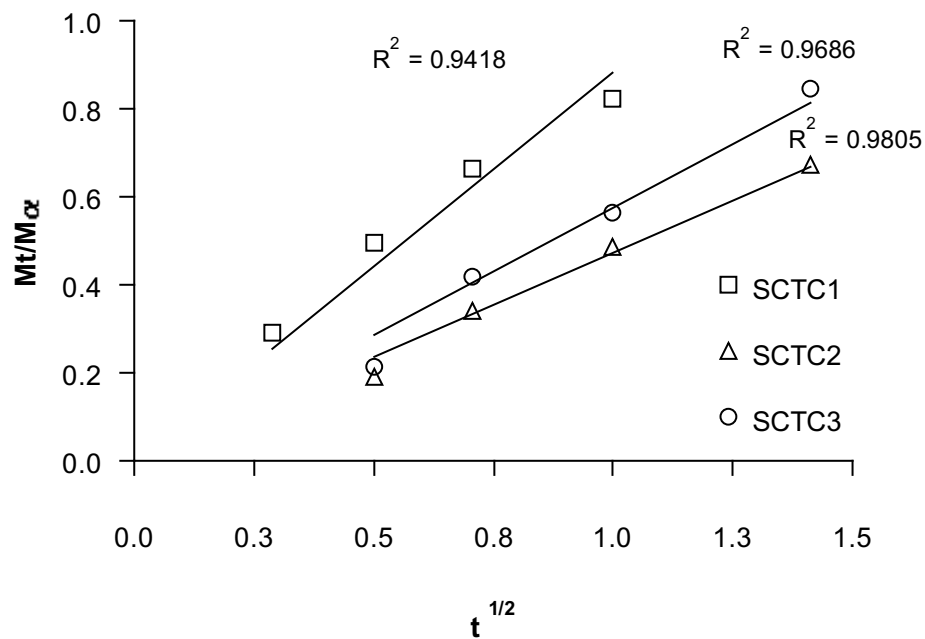
Time (h)	% Drug released (n=6)		
	SCTC, 1%w/w	SCTC, 2%w/w	SCTC, 3%w/w
0.08	28.92 $\pm$ 8.88	-	-
0.25	49.47 $\pm$ 7.74	18.88 $\pm$ 6.30	21.50 $\pm$ 2.27
0.50	66.17 $\pm$ 5.52	33.87 $\pm$ 7.82	41.93 $\pm$ 3.82
1.00	82.21 $\pm$ 4.19	48.72 $\pm$ 10.59	56.17 $\pm$ 3.90
2.00	98.59 $\pm$ 2.40	67.32 $\pm$ 13.97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



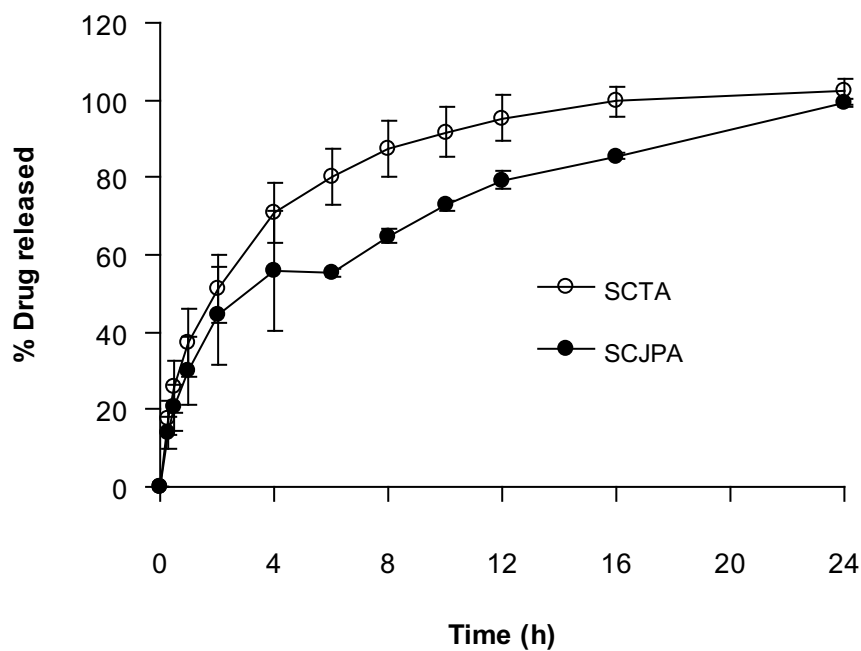
รูปที่ 26 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตแซนอะซิเตด (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก กับรากที่สองของเวลา



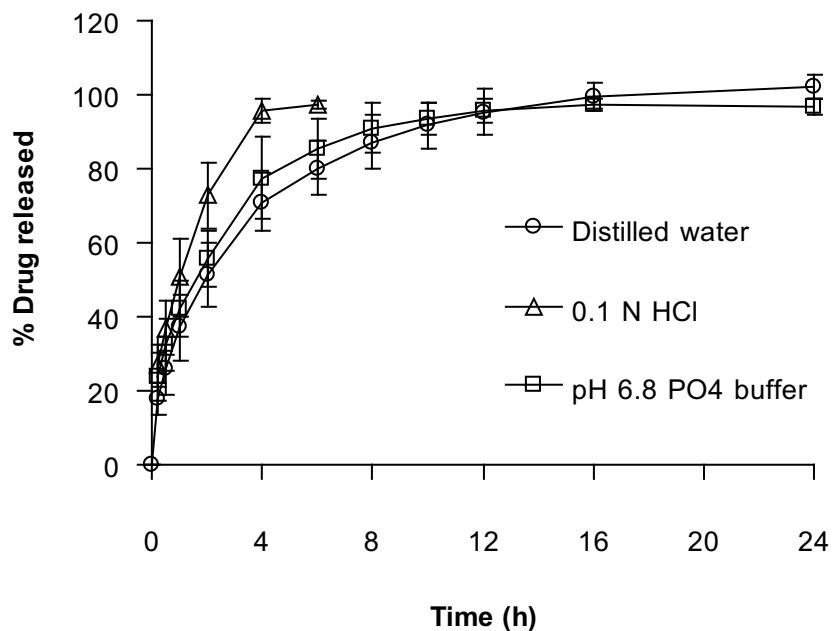
รูปที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนอะซิเตด (SETH) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 1,2 และ 3 โดยน้ำหนัก กับรากที่สองของเวลา



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



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

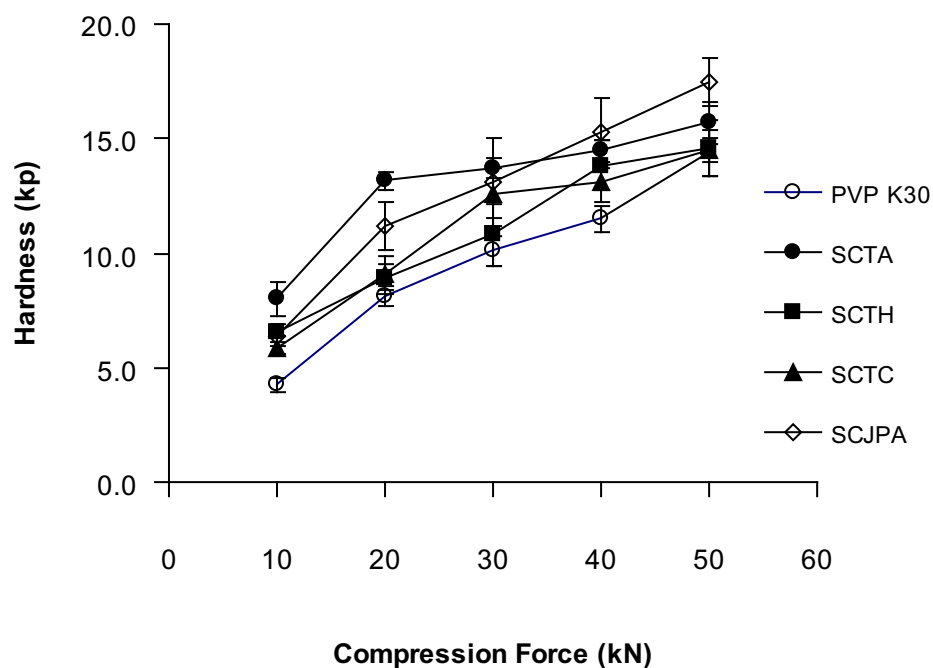


รูปที่ 30 การปลดปล่อยยาทีโอฟิลลินในตัวกลางชนิดต่าง ๆ ได้แก่ น้ำกลั่น 0.1 N HCl และ pH 6.8 PO₄ buffer จากยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้โคโตนอะซิเตต (SCTA) จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารยึดเกาะในความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ (n=6)

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

เมื่อพิจารณาคุณสมบัติการพองตัวในน้ำกลั่นของเกลือโคโคแซนที่ตอกเป็นเม็ดให้ความแข็งแรงประมาณ 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)

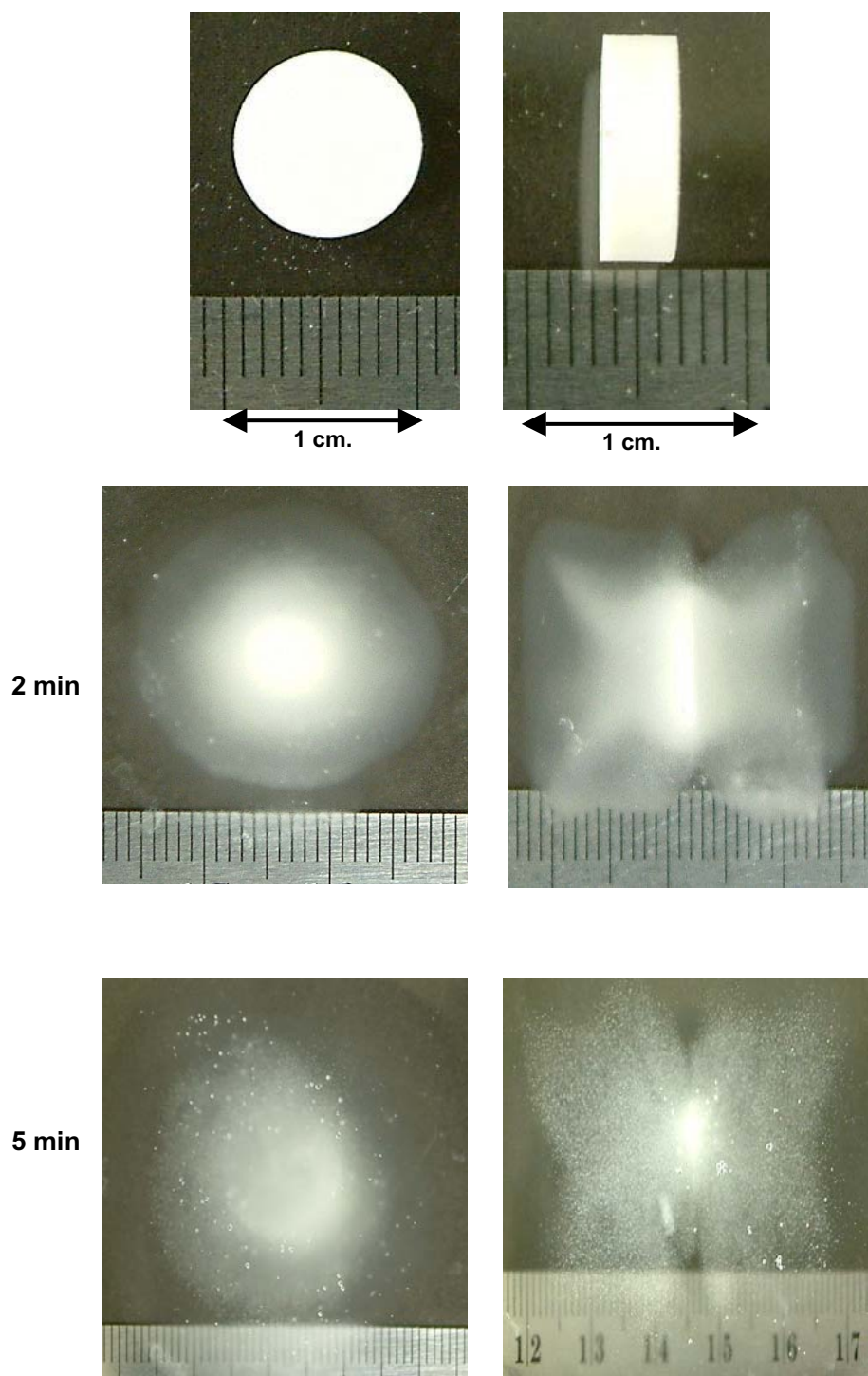
ตารางที่ 15 แสดงคุณสมบัติความแข็งแรงและการแตกตัวของยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์ที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA, SCTH) ในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับสูตรที่ไม่ใช้เกลือโคโตแซน (control) และสูตรที่ใช้เกลือโคโตแซนที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (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

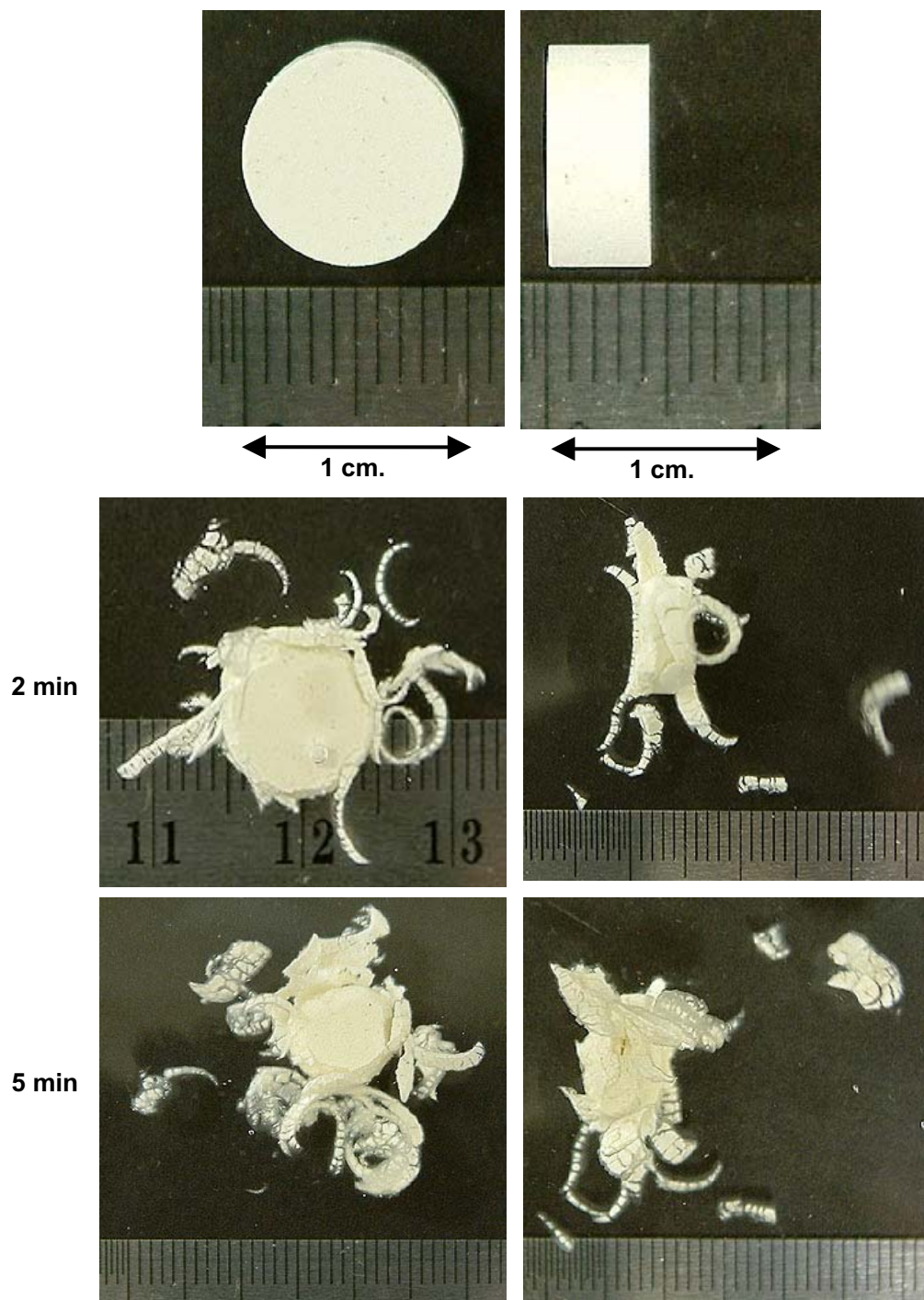
ตารางที่ 14 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้เกลือโคโคแทนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารช่วยแตกตัวเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab และเกลือโคโคแทนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

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

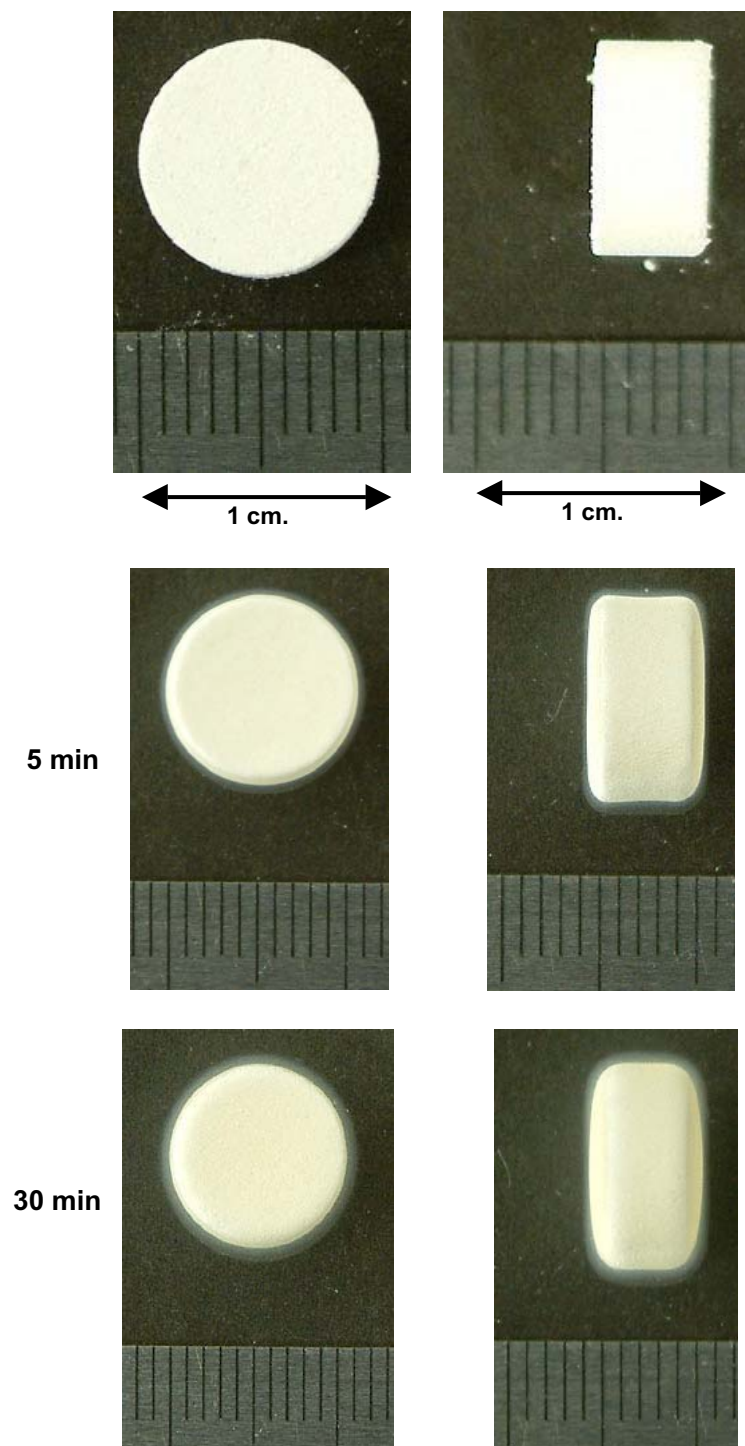
n=6, **no disintegrant



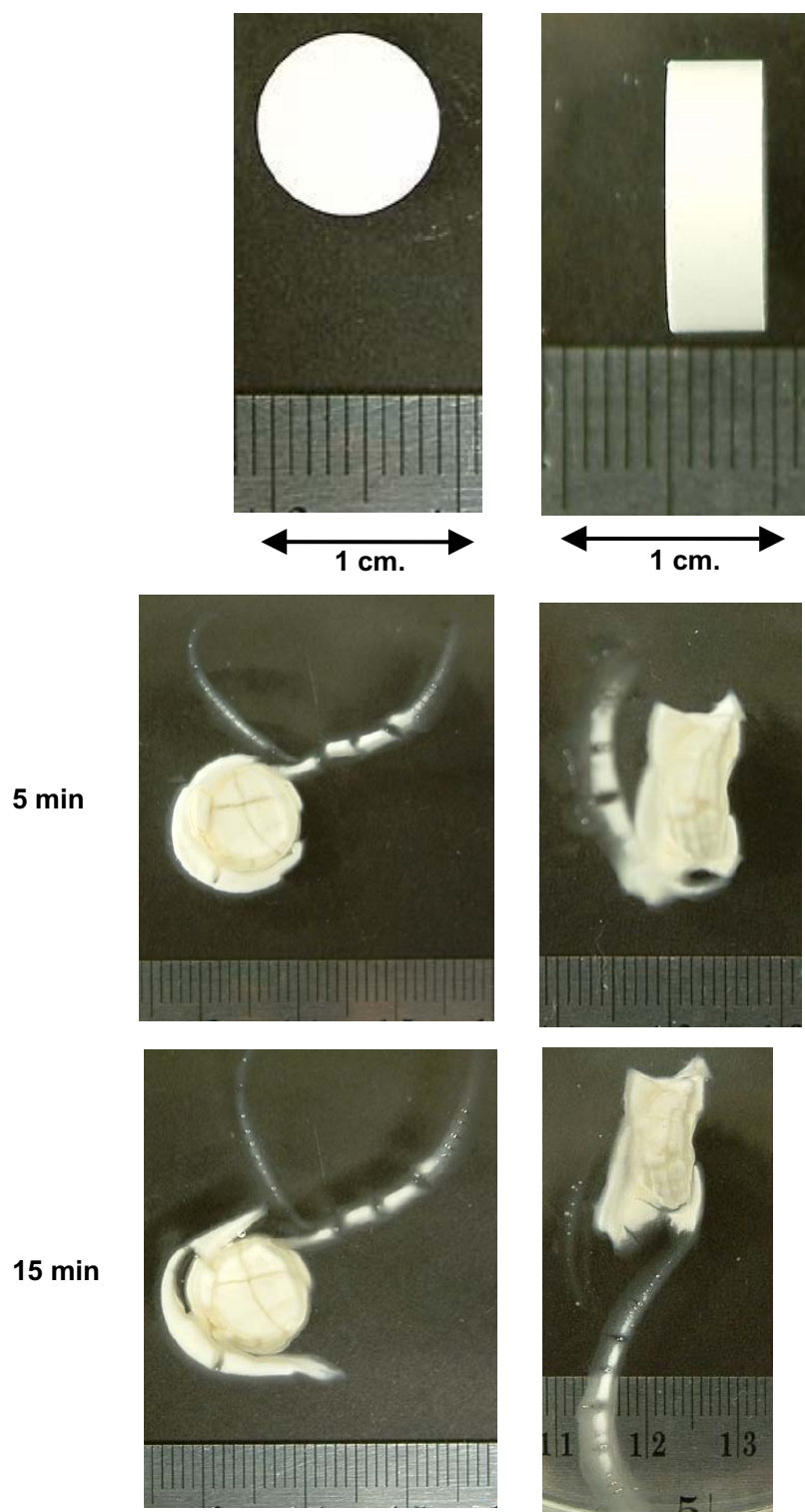
รูปที่ 32 การฟองตัวในน้ำกลั่นของ Explotab ที่ตอกเป็นเม็ด ที่เวลาต่าง ๆ



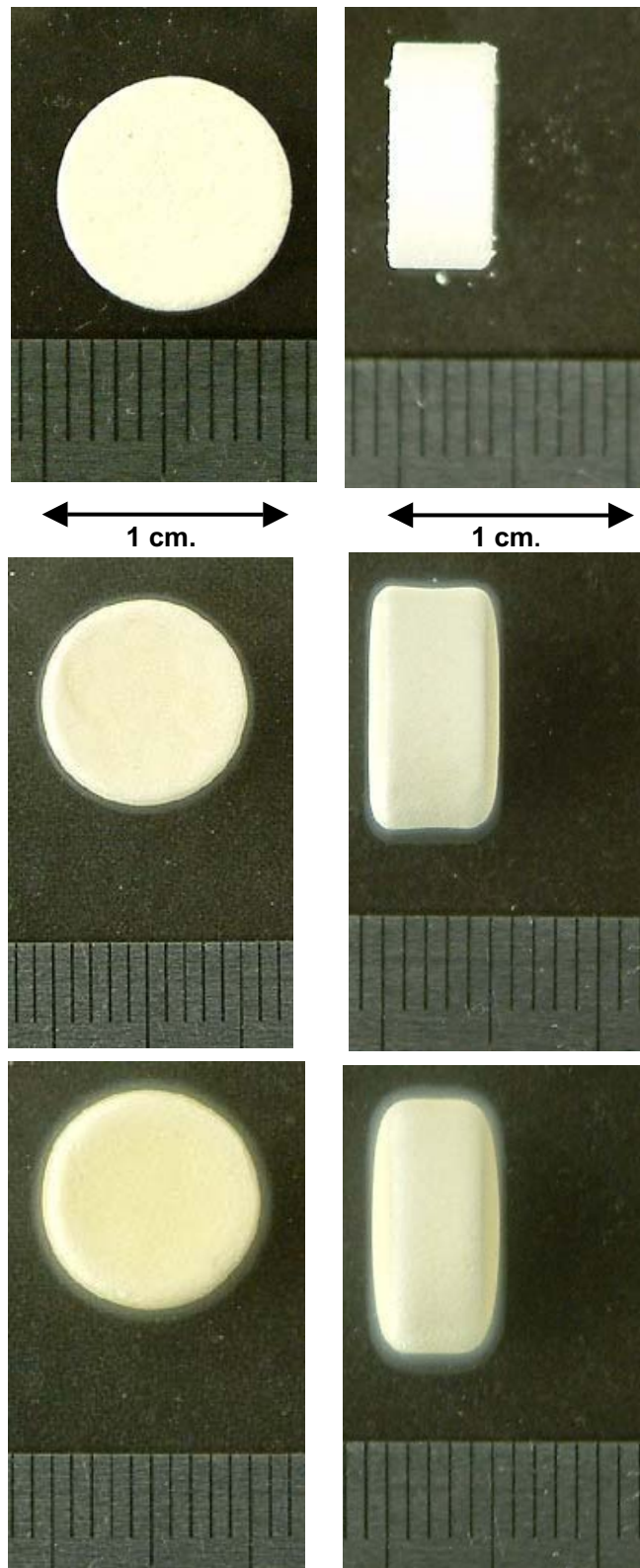
รูปที่ 33 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCTA ที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 32 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCTH ที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 35 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCJPA ที่เวลาต่าง ๆ

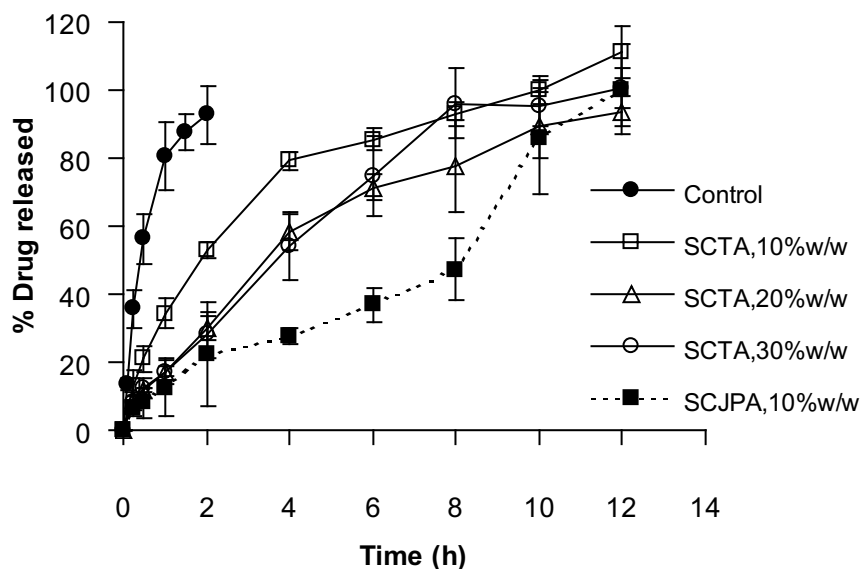


รูปที่ 36 การพองตัวในน้ำกลั่นของยาเม็ด SCJPH ที่เวลาต่าง ๆ

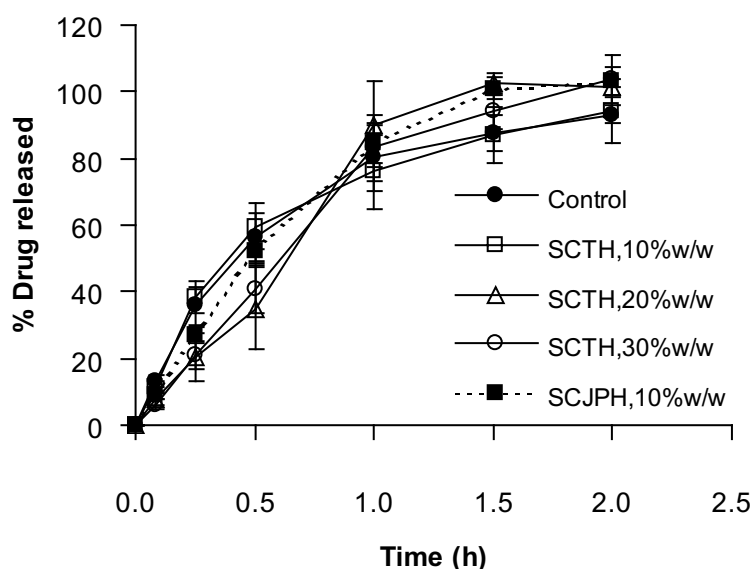
ตารางที่ 15 ความแข็งและการแตกตัวของยาเม็ดทีโอฟิลลีนที่ใช้โคโตแซนอะซิเตดและไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทยเป็นสารเพิ่มปริมาณเปรียบเทียบกับตำรับที่ใช้ Explotab และเกลือโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น

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 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้ไคโตแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTA) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20, 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้ไคโตแซนอะซิเตดจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPA) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 38 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลินในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้ไคโตแซไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (SCTH) เป็นสารเพิ่มปริมาณในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20, 30 โดยน้ำหนัก เปรียบเทียบกับ control และสูตรที่ใช้ไคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่น (SCJPH) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ

ตารางที่ 16 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศไทย (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 การปลดปล่อยยาที่โอฟิลลีนในน้ำกลั่นจากยาเม็ดที่ใช้โคโตนไฮโดรคอลลอยด์จากแหล่งผลิตในประเทศไทย (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 ทั้งนี้พบว่าโคโตแซนอะซิเตตเกิดการเปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลของหมู่อะซิเตตไปเป็นหมู่อะซิทิลเอไมด์ซึ่งเป็นหน่วย *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 โดยใช้ยาทีโอฟิลลินในรูปไม่มีน้ำผลึกเป็นยาจำลอง 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 โดยการเพิ่มปริมาณเกลือโคโคซานในสูตรตำรับจะทำให้ค่าความแข็งแรงของยาเม็ดเพิ่มขึ้นและความกร่อนลดลง 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 มีผลทำให้ยาเม็ดแตกออกเป็นส่วนใหญ่ และเกิดเป็นเจลหุ้มรอบผิวยางบางส่วนไว้ภายในเป็นก้อนค้างอยู่บนตะแกรงเป็นเวลานาน ส่วนการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโตแซนอะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก จะเป็นแบบออกฤทธิ์นานถึง 24 ชั่วโมงซึ่งช้ากว่ายาเม็ดที่ใช้ PVP K30 ซึ่งจะปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 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 ของยาเม็ดที่ใช้เกลืออะซิเตตเป็นการปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นานเนื่องจากคุณสมบัติการพองตัวและการเกิดเจลในตัวอย่างทั้ง 2 เช่นกัน

นอกจากนี้ในการศึกษาโพรไฟล์ความสามารถในการดักจับของยาเม็ดที่ใช้เกลือโคโตแซนทั้ง 3 ชนิดเปรียบเทียบกับ PVP K 30 พบว่าที่แรงดกขนาด 50 kN ยาเม็ดทุกสูตรมีความแข็งแรงไม่แตกต่างกับยาเม็ดที่ใช้ PVP K30 เป็นสารยึดเกาะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \geq 0.05$)

ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติการเป็นสารยึดเกาะของเกลือโคโตแซนอะซิเตตที่เตรียมจากโคโตแซนทั้ง 2 แหล่งผลิต พบว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน เพียงแต่เกลือที่เตรียมโดยใช้โคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีช่วงน้ำหนักโมเลกุลที่สูงกว่าจะให้การปลดปล่อยยาที่ช้ากว่าเล็กน้อย และให้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงมากกว่าที่แรงดก 50 kN

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวโดยใช้ยาทีโอฟิลลินในรูปไม่มีน้ำผลึกเป็นยาจำลองพบว่าโคโตแซนอะซิเตตเป็นสารช่วยแตกตัวที่ดีเมื่อใช้ในความเข้มข้นร้อยละ 4 และ 10 โดยน้ำหนัก โดยยาเม็ดมีค่าการแตกตัวเร็วกว่า 10 และ 15 วินาที ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับยาเม็ดที่ใช้ Explotab ซึ่งเป็นสารช่วยแตกตัวที่ยอดยี่ห้อที่มีจำหน่ายทางการค้า โดยกลไกการแตกตัวเป็นแบบ swelling และ capillary action ส่วนโคโตแซนอะซิเตตจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นจะเป็นสารช่วยแตกตัวที่ไม่ดีนักเนื่องจากมีช่วงน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า เช่นเดียวกับโคโตแซนไฮโดรคลอไรด์จากทั้ง 2 แหล่งผลิตซึ่งยาเม็ดมีค่าการแตกตัวที่ค่อนข้างช้าประมาณ 30-40 นาที เนื่องจากเกิดการพองตัวเล็กน้อยและเจลค่อย ๆ ละลายไป

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารเพิ่มปริมาณโดยใช้ยาทีโอฟิลลินในรูปไม่มีน้ำผลึกเป็นยาจำลองพบว่าเกลือโคโตแซนอะซิเตตในความเข้มข้นร้อยละ 10, 20 และ 30 โดยน้ำหนักทำให้ยาเม็ดมีค่าการแตกตัวนานมากกว่า 1 ชั่วโมง และมีการปลดปล่อยเป็นแบบออกฤทธิ์นานโดยมีการปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 100 ภายใน 10-12 ชั่วโมง ทั้งนี้การปลดปล่อยยาจะช้าลงเมื่อเพิ่มปริมาณของเกลือ ส่วนเกลือโคโตแซนไฮโดรคลอไรด์มีผลทำให้การแตกตัวของยาเม็ดช้าลงแต่ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาเมื่อเปรียบเทียบกับ control และเมื่อเปรียบเทียบกับเกลือโคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน

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. Mazzarelli R.A.A. Industrial production and applications. In: Mazzarelli 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., Limmatawapiwat 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., Pramart 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-Schnrck 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 “การประเมินโคโตแซนอะซิเตดที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้งในการเป็นสารช่วยยึดเกาะสำหรับยาเม็ดออกฤทธิ์นาน (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:เกลือโคโตแซนอะซิเตดที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้ง (Evaluation of a novel tablet disintegrant: spray-dried chitosan acetate)”
- 2.2. ส่งผลงานเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสาร Biomaterials หรือ International Journal of Pharmaceutics หัวข้อ “การประเมินคุณสมบัติสารช่วยในยาเม็ดชนิดใหม่:เกลือโคโตแซนอะซิเตดที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้ง (Evaluation of a novel tablet excipient: spray-dried chitosan acetate)”

3. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

งานวิจัยนี้เป็นประโยชน์ต่อการเรียนการสอนด้านเทคโนโลยีเภสัชกรรม และการพัฒนาผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมยา ทั้งในระดับปริญญาตรีและบัณฑิตศึกษา และกำลังศึกษาขั้นตอนในการดำเนินการเพื่อขอจดสิทธิบัตร