



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การเตรียมและศึกษาการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาที่ผ่านการเคลือบผิวเม็ดยา
ด้วยอนุภาคนาโนของสตาร์ชสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่โคลอน

**Preparation and *in vitro* evaluation of enteric film coating pellets from starch
nanocrystals for colon specific drug delivery systems**

โดย

ดร.กิตติวุฒิ เกษมวงศ์

มกราคม 2558

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การเตรียมและศึกษาการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาที่ผ่านการเคลือบผิวเม็ดยา
ด้วยอนุภาคนาโนของสตาร์ชสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่โคลอน

**Preparation and *in vitro* evaluation of enteric film coating pellets from starch
nanocrystals for colon specific drug delivery systems**

ดร.กิตติวุฒิ เกษมวงศ์
ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
และสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5480021

ชื่อโครงการ: การเตรียมและศึกษาการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาที่ผ่านการเคลือบผิวเม็ดยาด้วยอนุภาคนาโนของสตาร์ชสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่โคลอน

ชื่อนักวิจัย: ดร.กิตติวุฒิ เกษมวงศ์ สังกัด ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

E-mail Address: kittiwut@nanotec.or.th

ระยะเวลาโครงการ: 24 เดือน

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษากระบวนการเตรียมอนุภาคนาโนจากมันสำปะหลัง สำหรับการพัฒนาเป็นสารเคลือบผิวเม็ดยาให้มีสมบัติสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ในบริเวณลำไส้ใหญ่ โดยมีการใช้ยาไดโคลฟีแนกซ์เป็นตัวยาดต้นแบบ จากผลการศึกษาวิจัยพบว่า การผลิตอนุภาคนาโนจากสตาร์ชมันสำปะหลังโดยการย่อยด้วยกรดซัลฟิวริก เข้มข้น 3.16 โมลาร์ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 168 ชั่วโมง เป็นสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมอนุภาคนาโน โดยให้ผลผลิตที่มีค่าร้อยละความเป็นผลึกสูงถึง 60.87 เปอร์เซ็นต์ และมีคุณสมบัติทนความร้อนมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสตาร์ชแกรนูล (native starch) โดยมีช่วงอุณหภูมิการเกิดเจลลิตในเซชันที่สูงขึ้นและมีลักษณะการสลายตัวด้วยความร้อนที่ช้ากว่า เมื่อนำอนุภาคนาโนที่เตรียมได้มาผสมร่วมกับสารละลายไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสพาร์เทรตและทดสอบการขึ้นเป็นแผ่นฟิล์ม พบว่า ฟิล์มที่เตรียมได้สามารถทนต่อการละลายได้ดีในสารละลายตัวกลางที่ pH 1.2 และ pH 6.8 และเมื่อนำสารละลายผสมดังกล่าวไปทำการเคลือบเม็ดยาไดโคลฟีแนกซ์เตรียม และทำการศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนกซ์เตรียมจากเม็ดยา พบว่าสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ดีโดยตัวยาจะไม่ถูกปลดปล่อยในสภาวะช่วงต้นของระบบทางเดินอาหาร (สภาวะจำลองกระเพาะอาหารที่ pH 1.2) แต่จะค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาที่บริเวณลำไส้ใหญ่ (สภาวะจำลองลำไส้ใหญ่ส่วนต้นที่ pH 6.8)

คำหลัก: อนุภาคนาโน, การเคลือบเม็ดยา, การควบคุมการปลดปล่อยยา, ระบบนำส่งยา

Abstract

Project Code: TRG5480021

Project Title: Preparation and in vitro evaluation of enteric film coating pellets from starch nanocrystals for colon specific drug delivery systems

Investigator: Kittiwut Kasemwong, PhD

National Nanotechnology Center (NANOTEC)

National Science and Technology Development Agency (NSTDA)

E-mail Address: kittiwut@nanotec.or.th

Project Period: 24 Months

Colon targeting drug delivery systems are employed to improve the bioavailability of protein and peptide drugs through the oral route. So it is important to prepare the drug carriers for oral colon targeting drug delivery system. In this study, the nanocrystalline starch was studied for use as a vehicle in oral colon targeting drug delivery. Nanocrystalline starch particles are crystalline platelets resulting from the disruption of the semi-crystalline structure of starch granules by the acid hydrolysis of amorphous parts. The results presented here for nanocrystalline starch particle from cassava starch was observed to be aggregate of spherical parallelepiped blocks. The melting temperature of nanocrystalline starch particles corresponds to native cassava starch crystallite. It was also found that nanocrystalline starch particles can be used in wet processes below 100°C and in dry processes below 150-200°C to avoid melting. The statistical experimental design and the multi-linear regression analysis used in this study have proven to be very useful for establishing predictive models for both the yield of H₂SO₄ hydrolysis of cassava starch granules and the crystalline properties of insoluble residues after acid treatment. We achieved the production aqueous suspensions of nanocrystalline starch particles after 7 days of 3.16 M H₂SO₄ hydrolysis at 37°C and with a starch concentration of 12.5 wt % with a yield of 32.12 wt %. Diclofenac release from tablets coated with mixture of nanocrystalline starch and hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP) was found to be minimal in simulated gastric and intestinal fluids. This suggests that these mixed films provide starch domains that are resistant to the upper GI tract and thus can potentially be used in the preparation of colon-specific delivery devices.

Keywords: nanocrystalline starch, tablet coating, control drug release, drug delivery system

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สาริต พุทธิพิพัฒน์ขจร อาจารย์ประจำภาควิชา
เภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล รองศาสตราจารย์ กล้านรงค์ ศรีรอต อาจารย์
ประจำภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ และ
ศาสตราจารย์ Eric Bertoft อาจารย์ประจำ Department of Food Science, Uppsala BioCenter,
Swedish University of Agricultural Sciences ซึ่งเป็นคณะที่ปรึกษา ที่กรุณาให้แนวคิดและคำแนะนำ
ในการดำเนินงานวิจัย ตลอดจนแก้ปัญหาต่างๆ ทั้งยังช่วยเหลืออนุเคราะห์ตำราและเอกสารทางวิชาการ
อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่องานวิจัย นอกจากนี้ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ดร.เกื้อกุล ปิยะจอมขวัญ นักวิจัย
อาวุโส ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สังกัดสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และ
เทคโนโลยีแห่งชาติ สำหรับความช่วยเหลือตลอดจนคอยให้กำลังใจและคำปรึกษาที่มีประโยชน์มากมาย
สำหรับการดำเนินงานวิจัยครั้งนี้

ข้าพเจ้าขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และ
เทคโนโลยีแห่งชาติ ที่ช่วยเหลือสนับสนุนเงินทุนในการวิจัยครั้งนี้ให้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ผลเป็นอย่างดี

กิตติวุฒิ เกษมวงศ์

มกราคม 2558

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
รายการตาราง	จ
รายการภาพประกอบ	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
- ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
- ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
- วัตถุประสงค์ของโครงการ	19
- ขอบเขตการดำเนินงานวิจัย	20
บทที่ 2 วิธีดำเนินงานวิจัย	22
- วัตถุประสงค์ สารเคมี และอุปกรณ์	22
- การผลิตอนุภาคสตาร์ชฟลูคินาโน	23
- การศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์ม (free films) ที่เหมาะสม	23
- การผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วยฟิล์ม starch-based nanocomposite	28
- การศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยา	28
บทที่ 3 ผลและวิจารณ์ผลการทดลอง	29
- การศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาของอนุภาคสตาร์ชฟลูคินาโน	29
- การศึกษาสภาวะในการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสม	30
- การผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite	45
- การศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยา	48
บทที่ 4 สรุปและข้อเสนอแนะ	51
เอกสารอ้างอิง	53
ภาคผนวก	61

รายการตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.1	แสดงสมบัติการละลายของเอนเทอริกพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ (Hussan และคณะ, 2012)
ตารางที่ 2.1	แสดงอัตราส่วนของสารต่างๆที่ใช้ในการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์ HPMCP
ตารางที่ 2.2	แสดงอัตราส่วนของสารต่างๆที่ใช้ในการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์ HYLON VII
ตารางที่ 2.3	แสดงอัตราส่วนของสารต่างๆที่ใช้ในการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์ ethyl cellulose

รายการภาพประกอบ

		หน้า
ภาพที่ 1.1	บริเวณสีแดง เป็นบริเวณที่มักพบการเกิดของโรค โดยมี 3 ลักษณะ คือ A: Ileum, B: Ileocolic และ C: Colon	5
ภาพที่ 1.2	แสดงคำร้อยละของตำแหน่งที่สามารถพบการเกิดของ Crohn's disease	5
ภาพที่ 1.3	แผนผังการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่โดยผ่านระบบทางเดินอาหารด้วยยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริก (Maroni และคณะ, 2013)	10
ภาพที่ 1.4	การเกิดฟิล์มจากพอลิเมอร์แขวนลอยที่กระจายตัวอยู่ในตัวกลางที่เป็นน้ำ (Naresh และคณะ, 2012)	11
ภาพที่ 1.5	แสดงลักษณะการจัดเรียงตัวของโมเลกุลภายในเม็ดสตาร์ช	14
ภาพที่ 2.1	แผนการดำเนินงานวิจัยการศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสม	24
ภาพที่ 3.1	ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของ NS ที่กำลังขยาย a) 500 และ b) 1000 เท่า และ SNC ที่กำลังขยาย c) 100 และ d) 9000 เท่า	29
ภาพที่ 3.2	X-ray pattern ของอนุภาคสตาร์ช และฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ชปริมาณ 0-6 phr a) NS และ b) SNC	31
ภาพที่ 3.3	แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS ปริมาณ a) 0 b) 2 c) 4 และ d) 6 phr และฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ a) 0 e) 2 f) 4 และ g) 6 phr	32
ภาพที่ 3.4	แสดงสมบัติเชิงกลของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr a) ความต้านทานแรงดึงสูงสุด b) ความเหนียว และ c) เปอร์เซ็นต์การดึงยืด	33
ภาพที่ 3.5	X-ray pattern ของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ชปริมาณ 0-2 phr a) NS และ b) SNC	35
ภาพที่ 3.6	ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS a) 0 phr ที่กำลังขยาย 500 เท่า b) 1.5 phr ที่กำลังขยาย 150 เท่า และ c) 2 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า	36
ภาพที่ 3.7	ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค SNC a) 1 phr ที่กำลังขยาย 150 และ b) 1.5 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า	37
ภาพที่ 3.8	แสดงสมบัติเชิงกลของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr a) ความต้านทานแรงดึงสูงสุด b) เปอร์เซ็นต์การดึงยืด	38
ภาพที่ 3.9	X-ray pattern ของอนุภาคสตาร์ช และฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ช ปริมาณ 0-2 phr a) NS และ b) SNC	39

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

	หน้า
ภาพที่ 3.10	40
แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS a) 0 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า b) 0.5 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า c) 1 phr ที่กำลังขยาย 150 เท่า และ d) 1 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า	
ภาพที่ 3.11	41
แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค SNC a) 1 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า b) 1.5 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า และ c) 1 phr ที่กำลังขยาย 6500 เท่า	
ภาพที่ 3.12	42
แสดงสมบัติเชิงกลของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr a) ความต้านทานแรงดึงสูงสุด b) เปอร์เซ็นต์การดึงยืด	
ภาพที่ 3.13	44
แสดงผลการทดสอบการละลายของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (0.1 M) ที่ pH 1.2 เป็นระยะเวลา 1 และ 2 ชั่วโมง	
ภาพที่ 3.14	44
แสดงผลการทดสอบการละลายของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 เป็นระยะเวลา 2 และ 4 ชั่วโมง	
ภาพที่ 3.15	47
ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของยาเม็ดไดโคลฟีแนกโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC a) 0 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า b) 0 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า c) 2 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า d) 2 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า e) 4 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า f) 4 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า g) 6 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า และ h) 6 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า	
ภาพที่ 3.16	48
ภาพตัดขวางของยาเม็ดไดโคลฟีแนกโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ที่กำลังขยาย 200 เท่า a) 0 phr b) 2 phr c) 4 phr และ d) 6 phr	
ภาพที่ 3.17	49
อัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนกโซเดียมจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2	
ภาพที่ 3.18	49
อัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนกโซเดียมจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8	

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

นโยบายการดำเนินงานของรัฐบาล ณ สภาวะปัจจุบันได้ให้ความสนใจในการพัฒนาด้านคุณภาพชีวิตความเป็นอยู่ประชากรของประเทศมากขึ้น ซึ่งเป็นไปตามสภาพการณ์การสนับสนุนและส่งเสริมสุขภาพประชากรโลก โดยผลการดำเนินงานมีการผลักดันนโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2554 และยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559 เกิดขึ้นอย่างเป็นรูปธรรมประกอบด้วย 4 ยุทธศาสตร์เชื่อมโยงกันและกัน ได้แก่ การเข้าถึงยา การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล การพัฒนาอุตสาหกรรมยา สมุนไพร และชีววัตถุเพื่อการพึ่งตนเอง และการพัฒนาระบบควบคุมยาเพื่อประกันคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีว่าอุตสาหกรรมผลิตยาในประเทศไทยเป็นอุตสาหกรรมชั้นปลายหรือชั้นที่ 3 (ชั้นที่ 1 ค้นคว้ายาใหม่ ชั้นที่ 2 ผลิตวัตถุดิบ และชั้นที่ 3 ผลิตยาสำเร็จรูป) โดยมีการนำเข้าทั้งวัตถุดิบทางยาประมาณร้อยละ 95 มาผสมตำรับ (formulation) เป็นยาสำเร็จรูปเพื่อนำไปใช้ในรูปของยาเม็ด ยาแคปซูล ยาเหน็บ ยาครีม เป็นต้น ตลอดจนอาศัยเทคโนโลยีการผลิตจากต่างประเทศทำให้ยังไม่สามารถพึ่งพาตนเองได้อย่างเต็มที่ แนวทางหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มขีดความสามารถในการแข่งขันของประเทศในด้านอุตสาหกรรมยา คือ การเลือกใช้วัตถุดิบที่ผลิตได้เองภายในประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัตถุดิบที่ผลิตจากวัสดุชีวภาพ (Biomaterials) หรือแหล่งของพอลิเมอร์ธรรมชาติเนื่องจากประเทศไทยมีความได้เปรียบในเรื่องของแหล่งวัตถุดิบเหล่านี้เป็นรากฐานอยู่แล้ว ในขณะเดียวกันก็พบว่า โรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาสำเร็จรูปของประเทศไทยมีความสามารถในการผลิตและการบริหารจัดการทรัพยากรแตกต่างกันมาก ดังนั้นเพื่อสร้างจุดแข็งและส่งเสริมผลักดันให้นโยบายแห่งชาติด้านยารวมถึงยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติประสบผลสำเร็จและสร้างผลกระทบเชิงบวกอย่างยั่งยืนกับสังคมไทยในระยะยาว จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องอาศัยการวิจัยและพัฒนาทางด้านเภสัชกรรมอย่างเป็นระบบ เร่งวิจัยพัฒนาเพื่อสร้างนวัตกรรมยาและรูปแบบการนำส่งยาแบบใหม่ (potential new drug delivery system) รวมถึงยาแบบใหม่ (new dosage form) ที่ส่งผลต่อการรักษาหรือประสิทธิภาพการรักษาที่ดีขึ้น ให้มีปริมาณมากขึ้นในประเทศไทย

เมื่อพิจารณาด้านการวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีในการผลิตระบบนำส่งยา (drug delivery system; DDS) ในปัจจุบันพบว่ามีความก้าวหน้าอย่างต่อเนื่องและได้รับความสนใจจากนักวิจัย นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกเป็นอย่างมาก ทั้งนี้เนื่องจากระบบนำส่งยา เป็นกระบวนการที่ทำให้การบริหารยาในผู้ป่วยทำได้มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาและยังสามารถลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากตัวยาได้ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบริหารยาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง กล่าวคือระบบนำส่งยาสามารถควบคุมให้มีการปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะหรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ ขณะเดียวกันพบว่าภาคส่วนอุตสาหกรรมอาหารได้แก่ อาหารเสริมสุขภาพ (nutraceuticals และ functional food) ได้นำเทคโนโลยีระบบนำส่งยามา

ประยุกต์ใช้ในการนำส่งสารอาหาร หรือสารโภชนเภสัช ไปยังบริเวณอวัยวะเป้าหมายเพื่อให้มีการดูดซึมและใช้ประโยชน์จากสารอาหารได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ ประกอบกับเป็นที่ทราบกันดีว่าการบริหารยาด้วยการให้ยาโดยการรับประทานนั้นเป็นวิธีที่สะดวก และได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยมากที่สุด ที่สำคัญยังเป็นวิธีการบริหารยาที่ประหยัดค่าใช้จ่าย แต่ทว่าการให้ยาโดยวิธีนี้ยังเป็นปัญหาสำหรับยาหลายชนิด เช่น ยาที่ต้องการให้มีการนำส่งยาผ่านระบบทางเดินอาหารเพื่อไปยังอวัยวะเป้าหมาย เช่น ลำไส้ (colon) เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันพบว่า จำนวนประชากรในสังคมเมืองทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยมักมีปัญหาเรื่องระบบย่อยอาหารและการขับถ่ายเรื้อรังเพิ่มมากขึ้นโดยมีสาเหตุหลักๆ มาจากการรูปแบบการดำเนินชีวิตประจำวันของประชากรในสังคมเมืองมีการเปลี่ยนแปลงไปตามการพัฒนาของสังคมโลก ความผิดปกติที่เกิดขึ้นบริเวณลำไส้ของมนุษย์มีอยู่ด้วยกันหลายชนิด เช่น Inflammatory Bowel Disease (IBD) คือความผิดปกติโดยเกิดการอักเสบของลำไส้ ได้แก่ โรค Crohn's disease (CD) เป็นโรคที่เกิดมีการอักเสบเรื้อรังของระบบทางเดินอาหาร พบได้ตั้งแต่ปากจนถึงทวารหนัก และโรค Ulcerative Colitis (UC) พบได้ในบริเวณลำไส้ใหญ่เป็นส่วนใหญ่ โดย UC จะพบเป็นแผลอักเสบหรือแผลเปิดภายในลำไส้ใหญ่ นอกเหนือจากนั้นยังมีโรคลำไส้แปรปรวน หรือ โรคไอบีเอส (Irritable Bowel Syndrome) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดโรคหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการทำงานผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งลำไส้ แต่เรามักจะไม่ค่อยได้ยินหรือคุ้นหูนัก เนื่องจากเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยาก เพราะอาการไม่มีความเฉพาะเจาะจง แพทย์จึงไม่ค่อยได้มีการวินิจฉัยถึงโรคนี้ แต่เป็นที่น่ายินดีที่ปัจจุบันมีความรู้เกี่ยวกับโรคไอบีเอสเพิ่มมากขึ้น และมีการกำหนดหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยให้ชัดเจนขึ้น จึงส่งผลให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรคนี้ได้ดียิ่งขึ้น การรักษาอาการของโรคในกลุ่ม IBD และ IBS มีอยู่ด้วยกันหลายวิธีขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคแต่การรักษาด้วยยา (Medicine therapy) เป็นการรักษาในอันดับต้นๆ ที่เลือกใช้เนื่องจากได้รับการยอมรับที่ดีจากผู้ป่วย อย่างไรก็ตามวิธีการรักษาโรคเกี่ยวกับลำไส้ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากยาที่ใช้ในการรักษาที่เป็นเป็นยากกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ซึ่งเป็นตัวยาทที่พบปัญหาปริมาณยาที่ไปออกฤทธิ์ในบริเวณที่เกิดการอักเสบมีปริมาณน้อย เนื่องจากยาถูกดูดซึมในระหว่างทางเดินอาหารมาก เหลือไปออกฤทธิ์ที่บริเวณลำไส้ใหญ่ที่มีการเกิดของโรคน้อย ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร จึงมีความจำเป็นต้องทำการพัฒนาระบบการนำส่งยาเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาต่อไป ดังนั้นระบบการนำส่งยาไปยังลำไส้จึงเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจเนื่องจากสามารถป้องกันตัวยาที่อาจถูกทำลายได้จากน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร และตัวยามีเวลาอยู่ในลำไส้ได้นานกว่าทางเดินอาหารส่วนอื่น (High residence time) ทำให้มีเวลาเพียงพอในการถูกดูดซึม ซึ่งการนำส่งยาไปยังลำไส้สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การเคลือบยาด้วยพอลิเมอร์ที่ไวต่อความเป็นกรดต่ำ (pH-sensitive polymer) การเคลือบยาด้วยพอลิเมอร์ที่สามารถถูกย่อยสลายได้โดยแบคทีเรียในลำไส้ เป็นต้น

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นในการพัฒนาพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดใหม่ (new hybrid bio-polymer nanocomposite) ที่มีประสิทธิภาพสูงสำหรับการเคลือบเม็ดยาให้มีคุณสมบัติที่ทนต่อสภาวะกรด-ด่าง และยังคงถูกย่อยสลายได้โดยแบคทีเรียในลำไส้ของมนุษย์ ซึ่งได้แก่ อนุภาคสตาร์ชผลึกนาโน (starch nanocrystal; SNC) โดยพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาต้านอักเสบบนลำไส้ร่วมกับพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดอื่นในรูปแบบฟิล์มเอนเทอริกเคลือบเม็ดยา ซึ่งแนวความคิดในการนำอนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนมาใช้เป็นระบบนำส่งยาทางปากโดยการเคลือบผิวเม็ดยาถือเป็นแนวความคิดใหม่และได้ผ่านการศึกษาค้นคว้าโดยผู้วิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ การพัฒนาระบบนำส่งยาทางปากโดยใช้เทคนิคการเคลือบผิวเม็ดยาด้วยอนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนมีข้อดีอยู่หลายประการคือ ผลิตได้จากการลดขนาดโมเลกุลของสตาร์ช ทำให้มีคุณสมบัติด้านการเสริมแรงของฟิล์ม (reinforced) อันจะส่งผลให้มีความทนต่อการย่อยสลายในสภาวะกรด-ด่าง แตกต่างกันไป ซึ่งสตาร์ชเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่มีความปลอดภัย ไม่เป็นพิษกับร่างกาย และหาง่าย ราคาถูก ในขณะที่กระบวนการเตรียมอนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนยังมีการพัฒนาด้านเทคโนโลยีอย่างต่อเนื่อง กระทั่งปัจจุบันได้พัฒนาระบบการผลิตโดยปราศจากการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์และเป็นมิตรต่อสภาพแวดล้อม โดยการวิจัยส่วนแรกเป็นการสังเคราะห์อนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนและพิสูจน์โครงสร้างของอนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการนำไปพัฒนา bio-polymer nanocomposite ชนิดใหม่ สำหรับใช้เป็นสารเคลือบผิวเม็ดยาที่มีประสิทธิภาพตามต้องการโดยการเตรียมฟิล์มและทดสอบคุณสมบัติของฟิล์มที่เตรียมได้ ส่วนที่สองของการวิจัยเป็นการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะจำลองระบบทางเดินอาหารของเม็ดยาที่เตรียมขึ้นจากการเคลือบผิวเม็ดยาด้วยการใช้ starch-based nanocomposite ที่ถูกย่อยสลายได้ในลำไส้เป็นการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพที่ลำไส้โดยตรง และอาจควบคุมให้การปลดปล่อยตัวยาเป็นไปอย่างคงที่และช้าๆ เป็นผลทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ทำให้ไม่ต้องรับประทานยาหลายครั้ง และเนื่องจากการกระจายตัวของขนาดโมเลกุลอนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนมีลักษณะเป็น monodisperse (ผลจากการศึกษาค้นคว้าโดยผู้วิจัย) จึงคาดว่าเม็ดยาที่ได้และการปลดปล่อยตัวยาจากระบบจะมีความเป็น uniformity สูง นอกจากนั้นการใช้อนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนซึ่งมีคุณสมบัติละลายน้ำได้จะเป็นการช่วยเพิ่มการละลายน้ำของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำยากอีกประการหนึ่งด้วย ซึ่งยี่สิบวันผลิตภัณฑ์ยาในลักษณะนี้มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ แนวความคิดเรื่องการนำส่งยาสู่อวัยวะเป้าหมายจากเดิมซึ่งทดลองในห้องปฏิบัติการเท่านั้น แต่ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาในระบบดังกล่าวได้ก้าวเข้าสู่การทดลองทางคลินิก โดยเชื่อกันว่าความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องทั้งในด้านกลุยุทธ์และวิธีการของการนำส่งยาแบบเฉพาะเจาะจงนี้จะเป็น

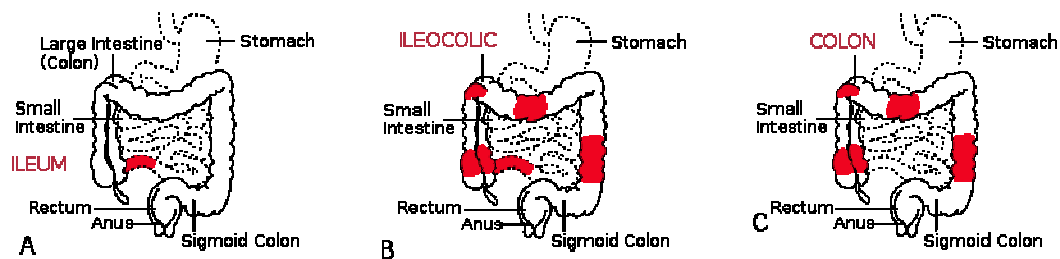
ปัจจัยสำคัญของการสัมฤทธิ์ผลในการรักษาโรคในอนาคต เพื่อพัฒนาศักยภาพของอุตสาหกรรมยาภายในประเทศให้สามารถพึ่งพาตนเองได้อย่างมั่นคงและยั่งยืน

1.2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

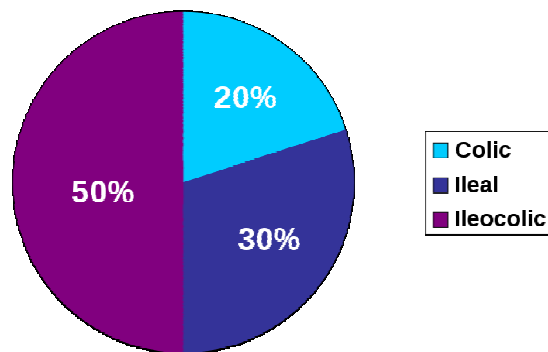
แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการคิดค้นรูปแบบของการให้ยา (drug delivery) สำหรับบำบัดหรือรักษาโรคของผู้ป่วยด้วยวิธีใหม่ๆ หลายวิธี เพื่อหวังผลต่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพและลดการเกิดผลข้างเคียงของผู้ป่วยให้น้อยที่สุดเช่น การใช้ยาผ่านทางโพลิเมอร์ไมโครชิพที่ฝังไว้ในร่างกายผู้ป่วย โดยที่ยาจะถูกปล่อยออกมาอย่างอัตโนมัติตามเวลาที่วางโปรแกรมไว้ ซึ่งตัวยาก็จะถูกบรรจุอยู่ในช่องที่เตรียมไว้จำนวนมากบนโพลิเมอร์ไมโครชิปสังเคราะห์ (Langer และคณะ, 1999; 2003; 2008) หรือการให้ยาโดยอาศัยวัสดุตัวพาที่มีคุณสมบัติเป็นแม่เหล็ก ซึ่งสามารถนำส่งยาไปยังเซลล์เป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจงมากขึ้น (Mykhaylyk และคณะ, 2005; 2006) เป็นต้น แต่การให้ยาเพื่อบำบัดหรือรักษาอาการของผู้ป่วยโดยการรับประทาน (oral administration of medication) ยังคงเป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรูปของยาเม็ด (tablet) เนื่องจากความสะดวกและผู้ป่วยสามารถใช้หรือรับประทานได้ด้วยตัวเองที่ได้ก็ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม มีตัวยาหลายกลุ่มเช่น ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ เปปไทด์และโปรตีน เป็นต้น ซึ่งจัดเป็นสารที่ถูกทำลายได้ง่ายในระบบทางเดินอาหาร จากสภาวะความเป็นกรดที่แรงในกระเพาะอาหาร (pH ในช่วง 1-4) (Gary และคณะ, 2007) และจากเอนไซม์ในลำไส้ที่สามารถย่อยสลายโปรตีน คาร์โบไฮเดรตและไขมันได้ ซึ่งได้แก่เอนไซม์ในกลุ่ม Proteolytic enzymes (Trypsin และ Chymotrypsin), Carboxypeptidase, Pancreatic lipase และ Pancreatic amylase เป็นต้น (Gary และคณะ, 2007)

ดังนั้นทางเลือกหนึ่งที่จะบริหารยาเหล่านี้โดยการให้รับประทานในรูปแบบเม็ดคือความสามารถในการนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ชีวภาพสู่บริเวณลำไส้ใหญ่ (colon) แล้วให้เกิดการปลดปล่อยและดูดซึมที่บริเวณดังกล่าว (Gary และคณะ, 2007) นอกจากนี้ยังมีความสำคัญต่อการนำส่งยาเพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณ สำหรับการรักษาโรคบางชนิดเช่น โรคที่เกิดจากการอักเสบของลำไส้ (inflammatory bowel diseases, IBD) ซึ่งมีอยู่ 2 ลักษณะใหญ่ๆ คือ โรค Crohn's disease (CD) และ Ulcerative Colitis (UC) โดยที่บริเวณของการเกิดโรคทั้ง 2 นั้นมีความแตกต่างกัน UC สามารถพบได้ในส่วนของลำไส้ ส่วน CD จะสามารถพบได้ตั้งแต่ปากจนถึงทวารหนัก (ภาพที่ 1.1, 1.2) แต่จะพบมากในส่วนของลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ สำหรับโรค Crohn's disease (CD) ที่

เกิดมีการอักเสบเรื้อรังของระบบทางเดินอาหารตามที่ได้กล่าวแล้วนั้น สามารถจำแนกได้ 3 ลักษณะ ตามการจำแนกของ The Vienna classification of Crohn's disease ได้แก่ 1) Stricturing เป็นการอักเสบและมีการซ่อมแซมของร่างกาย แล้วเกิดการตีบแคบของช่องภายในลำไส้ เกิดการอุดตันหรือการเปลี่ยนแปลงของขนาดอุจจาระ 2) Penetrating มีลักษณะของการเกิดที่การอักเสบเป็นแผลลึก แล้วเกิดเป็นแผลทะลุต่อกันกับอวัยวะอื่น หากบริเวณที่เป็นนั้นติดต่อกับผิวหนังก็อาจจะพบการอักเสบที่ผิวหนังได้ 3) Inflammatory จะเป็นการอักเสบในลำไส้ทั่วไป ซึ่งจะไม่มีลักษณะทั้ง 2 อย่างที่กล่าวมาข้างต้น



ภาพที่ 1.1 บริเวณสีแดง เป็นบริเวณที่มักพบการเกิดของโรค โดยมี 3 ลักษณะ คือ A: Ileum, B: Ileocolic และ C: Colon



ภาพที่ 1.2 แสดงค่าร้อยละของตำแหน่งที่สามารถพบการเกิดของ Crohn's disease

การอักเสบของลำไส้ทำให้เกิดการอุดตันของลำไส้และเป็นหนอง และมักจะเกิดที่บริเวณรูในลำไส้และทำให้ช่องแคบลง การเกิดแผลที่ลึกจะสามารถพัฒนากลายเป็นช่องทะลุไปยังอวัยวะต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นระหว่างทางเดินอาหารและกระเพาะปัสสาวะ ระหว่างทางเดินอาหารและช่องคลอด หรือระหว่างทางเดินอาหารและผิวหนัง ซึ่งจะขึ้นกับบริเวณที่เกิดการอักเสบของลำไส้และการลุกลามของการอักเสบนอกจากนี้อาจพบอาการแทรกซ้อนซึ่งสืบเนื่องมาจากอาการอักเสบของลำไส้สภาวะการอักเสบนำมาสู่การขาดสารอาหาร เนื่องจากบริเวณที่มีการอักเสบไม่สามารถดูดซึมสารอาหารได้ และร้ายที่สุดคือเป็นผลให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้อย่างมาก ทั้งนี้จากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งของประเทศไทยในปี 2541-2543 (Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000) พบอัตราการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่คาดว่าสาเหตุมาจากการอักเสบของลำไส้มากถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด และโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่มัพบมากเป็น 3 ในเพศชายรองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด และในเพศหญิงพบอัตราการเกิดโรคเป็นอันดับ 5 รองจากมะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ และมะเร็งปอดตามลำดับ จากรายงานดังกล่าวถือเป็นการบ่งชี้ทอนปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทยเป็นอย่างมาก ถึงแม้ว่า การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่จะสามารถรักษาหายได้ด้วยการกินยาหากตรวจพบได้ในระยะเริ่มแรกก็ตาม (Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000)

การรักษาโรค Crohn's disease (CD) แพทย์จะเลือกใช้การรักษาด้วยการใช้ยาเม็ด (medicine therapy) เป็นอันดับต้นๆ เนื่องจากว่าได้รับการยอมรับที่ดีจากผู้ป่วยและให้ผลการรักษาที่ดีในระดับที่น่าพอใจ ยาที่ใช้รักษานั้นมีอยู่หลายตัวทั้งที่เป็นตัวหลัก (first choice) ในการรักษาและยาอื่นๆ ที่ใช้เสริมในการรักษาเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษามากยิ่งขึ้น โดยยาที่นิยมและให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงในปัจจุบันนี้ได้แก่ 5-Aminosalicylic Acid หรือที่เรียกว่า Mesalamine ซึ่งเป็นตัวยาชนิดแรกๆ ที่มีการใช้รักษา Crohn's disease ในรูปแบบยารับประทาน แต่พบว่ายาดังกล่าวให้ผลการรักษาที่ไม่เต็มที่ พบปัญหาในเรื่องของการนำส่งตัวยา เนื่องจากยาจะถูกดูดซึมในระหว่างทางเดินอาหารมากทำให้เหลือตัวยาที่ไปออกฤทธิ์บริเวณลำไส้ใหญ่ที่มีการเกิดของโรคน้อย ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาตำรับยาใหม่ๆ มากขึ้นในปัจจุบันแต่ก็ยังพบว่ายา Mesalamine ยังคงเป็นยาที่ให้ผลในการรักษาได้ดีที่สุด และตำรับยาใหม่ๆ ที่ถูกพัฒนาขึ้นนั้นก็ยังคงมี 5-Aminosalicylic Acid อยู่ในตำรับด้วย ดังนั้นการศึกษาคิดค้นและพัฒนากระบวนการนำส่งเพื่อที่จะสามารถนำส่งยาไปให้ถึงบริเวณลำไส้ใหญ่จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยในการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตระบบนำส่งยาที่ยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์อาหารสุขภาพดังที่กล่าวข้างต้นได้เป็นอย่างดีอีกด้วย

1.2.1 ระบบนำส่งยา (Drug delivery system)

ระบบนำส่งยา (Drug delivery system) เป็นการเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง พอลิเมอร์ชีวภาพจัดเป็นองค์ประกอบสำคัญชนิดหนึ่งในระบบนำส่งยา ที่สามารถช่วยควบคุมให้การปลดปล่อยยาเป็นไปตามต้องการ โดยทำหน้าที่ใน 3 ลักษณะใหญ่ๆ คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดช้าๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกัน และนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อยหรือตัวยาถูกทำลายไปก่อน คุณสมบัติของพอลิเมอร์ชีวภาพที่เลือกใช้ต้องสามารถเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) มีความสามารถต่อการย่อยสลายได้ในร่างกาย (biodegradable) และเมื่อย่อยสลายแล้วสารเมตาบอไลต์ (metabolite) จากการย่อยสลายสามารถเป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเป็นพิษกับร่างกาย

โดยทั่วไปแล้วในระบบปลดปล่อย (controlled release system) ที่ใช้พอลิเมอร์เป็นตัวควบคุม จะต้องคำนึงถึงชนิด และสมบัติพื้นฐานของพอลิเมอร์ ชนิดของยาและระบบที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรูปแบบของยาเตรียม (dosage form) ที่เป็นยาชนิดซึ่งนิยมใช้กันมากที่สุดแบบหนึ่ง มักจะใช้หลักการแพร่ของยาผ่านเมทริกซ์พอลิเมอร์ โดยการเตรียมยากับพอลิเมอร์ในรูปเมทริกซ์บีด (matrix bead) ที่มียาถูกกักเก็บอยู่ในโครงสร้างบีด การปลดปล่อยยาจะอาศัยหลักการแพร่ของยาที่ละลายผ่านเมทริกซ์บีดออกมา การควบคุมการปลดปล่อยในระบบนำส่งยาให้อยู่ในอัตราและปริมาณที่ต้องการนั้น มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าตัวยาที่ใช้ในการรักษาเลยทีเดียว เนื่องจากการเตรียมยาเพื่อใช้ในการรักษาแบบเดิมๆ นั้น ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจนถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาโดยทันที และค่อยๆ ลดระดับลงจนหมดฤทธิ์ จากนั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาใหม่ ทำให้ต้องเพิ่มความถี่ในการใช้ยา ในขณะที่การเตรียมยาในรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย จะทำให้ระดับของยาในพลาสมาคงที่เป็นเวลานานตลอดช่วงการใช้ จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยามากครั้งหรือใช้ยาเกินปริมาณที่จำเป็นในการรักษา

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่หลายรูปแบบ ที่มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป แต่ทั้งหมดก็เพื่อเอาชนะความซับซ้อนและความแปรปรวนของระบบทางเดินอาหารมนุษย์นั่นเอง อย่างไรก็ตาม การนำส่งยาไปยังบริเวณลำไส้ใหญ่ (colon) ในรูปของ dosage forms เป็นลักษณะยาเม็ด (tablet) ซึ่งถูกห่อหุ้มหรือเคลือบที่บริเวณพื้นผิว (coating) ด้วยสารพอลิเมอร์ชีวภาพที่สามารถ

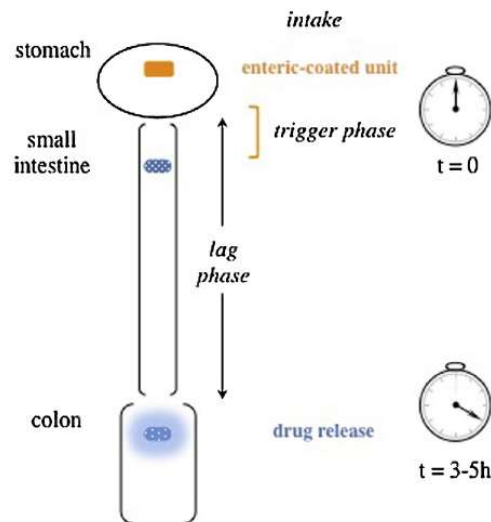
ทนต่อการถูกย่อยสลายจากสภาวะความเป็นกรดสูงในบริเวณของกระเพาะอาหาร และการถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ที่พบอยู่บริเวณลำไส้เล็ก แต่ตัวยาคะปลดปล่อยที่บริเวณลำไส้ใหญ่เพื่อบำบัดรักษาแผลที่เกิดบริเวณนั้น และ/หรือ มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดด้วยการเลือกย่อยสลายสารโพลีแซคคาไรด์ที่เคลือบผิวของเม็ดยาด้วยการทำงานของเอนไซม์จากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ภายในบริเวณลำไส้ใหญ่ (Friend, 1992) จากการสืบค้นงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า การศึกษาเพื่อพัฒนาระบบนำส่งส่วนใหญ่มักจะมุ่งเน้นศึกษาการใช้สารโพลีแซคคาไรด์หลายชนิดเช่น เพคติน (Ashford และคณะ, 1993; 1994) ไคโตแซน (Liu และคณะ, 2007) อินนูลิน (Akhgari และคณะ, 2006) กาแลคโตแมนแนน หรือกัวร์กัม (Krishnaiah และคณะ, 1998) เคลือบบนผิวของยาเม็ดอีกชั้นหนึ่ง (Milojevic และคณะ, 1996; Leong และคณะ, 2002; Siew และคณะ, 2004; McConnell และคณะ, 2007) แต่จากผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้นยังจำเป็นต้องมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติม ทั้งนี้เนื่องจากโพลีแซคคาไรด์ที่ใช้ในการศึกษาดังกล่าวข้างต้น มีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่สำคัญคือ ความชอบน้ำ (Hydrophilic) ดังนั้นเมื่อนำมาใช้เป็นฟิล์มเคลือบผิวของยาเม็ดเพื่อผลิตระบบนำส่งยา มีผลทำให้ฟิล์มที่เคลือบเปราะและเกิดรอยแตกได้ง่ายเมื่อเม็ดยามีการเคลื่อนที่ผ่านระบบทางเดินอาหารกระทั่งถึงลำไส้ใหญ่ ส่งผลให้ตัวยายังคงมีการปลดปล่อยออกจากเม็ดยาเป็นระยะๆ ทำให้ตัวยามีผลเสียในเม็ดยามีปริมาณลดลงเมื่อตัวยาคือเคลื่อนตัวถึงเป้าหมายที่ต้องการ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องมีการใช้ยาในปริมาณที่สูงขึ้นหรือผู้ป่วยต้องบริโภคยาในปริมาณสูงขึ้น

จากคุณสมบัติเฉพาะตัวของสารโพลีแซคคาไรด์ดังกล่าวข้างต้น เพื่อใช้เป็นองค์ประกอบในการเตรียมฟิล์มเคลือบเม็ดยา จึงยังไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควรในแง่ของความทนต่อสภาวะที่พบในระบบทางเดินอาหารส่วนต้นของมนุษย์ มีการปลดปล่อยยาหรือสารออกฤทธิ์บางส่วนออกมาก่อนที่เม็ดยาจะขับเคลื่อนไปยังเป้าหมาย (ลำไส้ใหญ่) ด้วยเหตุนี้ทำให้ยุทธศาสตร์การวิจัยในด้านนี้ต่างก็มีการอธิบายถึงความต้องการแก้ปัญหาดังกล่าวในหลายวิธีเช่น การเปลี่ยนชนิดของโพลีแซคคาไรด์ หรือการผสมโพลีแซคคาไรด์กับสารโพลีเมอร์ที่มีคุณลักษณะด้านความสามารถในการลดการละลายน้ำได้ เพื่อให้เกิดฟิล์มเคลือบผิวเม็ดยาที่มีความแข็งแรง และต้องสามารถย่อยสลายได้จากเอนไซม์ของแบคทีเรียที่มีอยู่ในบริเวณลำไส้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น การใช้เพคตินที่มีองค์ประกอบของแคลเซียมผสมกับเพคตินชนิด HM (High methoxy) ซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ (Rubinstein และคณะ, 1993; Ashford และคณะ, 1994) นอกจากนั้นยังพบว่ามีการใช้เพคตินร่วมกับสารอนุพันธ์ของเซลลูโลสบางชนิดเช่น ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส (Turkoglu และคณะ, 2002; Ugurlu และคณะ, 2007) หรือ เอทิลเซลลูโลส (Macleod และคณะ, 1997; Wakerly และคณะ, 1997) และการใช้เพคตินร่วมกับสารไคโตซาน (Fernández-Hervás และคณะ, 1998)

ตลอดจนใช้เพื่อกำหนดร่วมกับอะคริลิกโพลีเมอร์ ที่มีชื่อทางการค้าว่า Eudragit® (Semdé และคณะ, 2000a; 2000b) อย่างไรก็ตามสารโพลีแซคคาไรด์ชีวภาพสังเคราะห์ดังกล่าวข้างต้นยังมีราคาที่สูง ถ้าต้องการที่จะนำมาผลิตระบบนำส่งชนิดนี้ให้ได้ผลิตภัณฑ์หรือเม็ดยาที่มีคุณภาพสูง ก็จะส่งผลให้ราคาของผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีราคาสูงขึ้นตามลำดับ อันสะท้อนถึงการเข้าถึงยาของประชากรอย่างทั่วถึงทุกระดับ ยิ่งไปกว่านั้นประเทศไทยยังไม่สามารถผลิตสารโพลีแซคคาไรด์ดังกล่าวข้างต้น ยังคงต้องอาศัยการนำเข้าจากต่างประเทศ เป็นปัจจัยที่ทำให้ราคาของสินค้ายิ่งสูงขึ้นอีกตามกลไกของตลาด

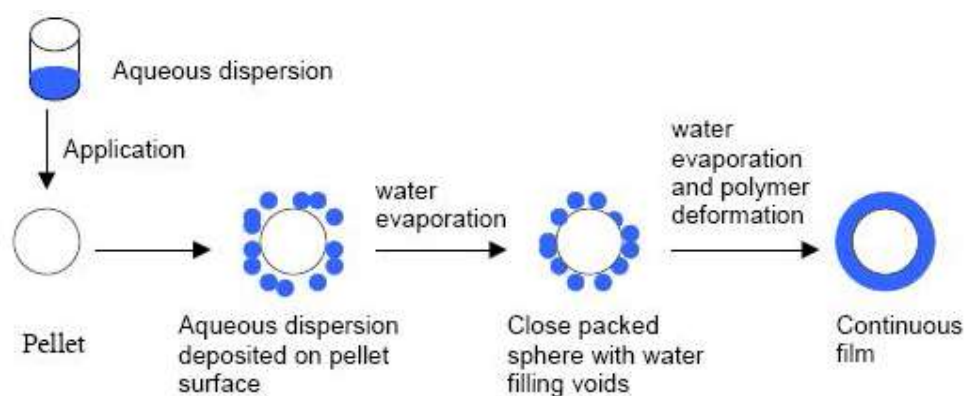
1.2.2 การเคลือบฟิล์มเอนเทอริก (enteric coating)

การเคลือบฟิล์มเป็นเทคนิคที่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในด้านเภสัชกรรม สามารถนำไปใช้กับยาที่เป็นรูปแบบของแข็ง เช่น แกรนูล pellets ยาเม็ด และแคปซูล เป็นต้น เพื่อปกป้องส่วนผสมของตัวยาจากสภาพแวดล้อม เช่น แสงและความชื้น เป็นต้น ช่วยปกป้องรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ และมีหน้าที่ปลดปล่อยตัวยาในลักษณะที่ควบคุมไปสู่อวัยวะเป้าหมาย (Hussan และคณะ, 2012; Naresh และคณะ, 2012) นอกจากนี้ยังช่วยลดความเสียหายของเม็ดยาระหว่างการบรรจุอีกด้วย การเคลือบฟิล์มแบบเอนเทอริก (enteric coating) เป็นเทคนิคที่นิยมใช้ในการเคลือบยาที่เป็นรูปแบบของแข็ง (solid dosage form) ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการบริหารยาโดยการรับประทาน (oral administration) เทคนิคดังกล่าวถูกออกแบบมาเพื่อทำให้ตัวยาทนต่อสภาวะในกระเพาะอาหาร สามารถผ่านไปได้แตกตัวและดูดซึมที่ลำไส้ได้จึงสามารถออกฤทธิ์ในการรักษาได้ โดยแผนผังการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ผ่านระบบทางเดินอาหารด้วยยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริกแสดงดังภาพที่ 1.3



ภาพที่ 1.3 แผนผังการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่โดยผ่านระบบทางเดินอาหารด้วยยาเคลือบฟิล์มเอนเทอริก (Maroni และคณะ, 2013)

ในกระบวนการเคลือบโดยทั่วไป เม็ดยาจะถูกเคลือบในหม้อเคลือบที่กำลังหมุนและมีการฉีดพ่นสารละลายที่ใช้เคลือบลงบนเม็ดยา โดยในเวลาที่กำลังฉีดพ่นสารละลายที่ใช้เคลือบ จะเกิดขึ้นฟิล์มบางๆ ยึดเกาะบนผิวเม็ดยาแต่ละเม็ดขึ้นเรื่อยๆ (Hussan และคณะ, 2012) ซึ่งการที่จะเคลือบฟิล์มให้ออกมามีประสิทธิภาพนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น คุณสมบัติของยาที่ต้องการเคลือบ เครื่องมือและสภาวะที่ใช้ในการเคลือบ และระบบตัวทำละลายที่ใช้ เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อคุณสมบัติและลักษณะปรากฏของฟิล์มบนผิวเม็ดยาที่ได้ โดยตัวอย่างการเกิดฟิล์มจากพอลิเมอร์แขวนลอยในระบบตัวกลางที่เป็นน้ำแสดงดังภาพที่ 1.4 นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญนั่นคือชนิดของเอนเทอริกพอลิเมอร์ที่ใช้ ซึ่งแต่ละชนิดก็จะมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันออกไป พอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้ในการเคลือบฟิล์มแบบเอนเทอริก ได้แก่ เซลลูโลส อะซิเตต พทาเลต (cellulose acetate phthalate; CAP), เซลลูโลส อะซิเตต ไตรเมลลิเตต (cellulose acetate trimellitate; CAT), พอลิไวนิล อะซิเตต พทาเลต (polyvinyl acetate phthalate; PVAP) และไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส พทาเลต (hydroxypropyl methylcellulose phthalate; HPMCP) เป็นต้น โดยสมบัติการละลายของเอนเทอริกพอลิเมอร์แต่ละชนิดแสดงดังตารางที่ 1.1



ภาพที่ 1.4 การเกิดฟิล์มจากพอลิเมอร์แขวนลอยที่กระจายตัวอยู่ในตัวกลางที่เป็นน้ำ (Naresh และคณะ, 2012)

ตารางที่ 1.1 แสดงสมบัติการละลายของเอนเทอริกพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ (Hussan และคณะ, 2012)

พอลิเมอร์	สมบัติการละลาย (pH)
เซลแล็ก (Shellac)	7.0
เซลลูโลส อะซิเตต พทาเลต (CAP)	6.2
พอลิเมทาคริลิกแอซิดโคเมทิลเมทาคริเลต	5.5-7.0
เซลลูโลส อะซิเตต ไตรเมลลิเตต (CAT)	5.0
พอลิไวนิล อะซิเตต พทาเลต (PVAP)	5.0
ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส พทาเลต (HPMCP)	4.5-5.5

Kim และคณะ (2007) ศึกษาอิทธิพลของสารตัวเติมที่มีคุณสมบัติในการละลายน้ำ (HPMC, PEG 4000 และ mannitol) และสาร HPMCP ต่อคุณสมบัติของฟิล์ม Surelease® เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยา tamsulosin hydrochloride จากการศึกษาพบว่า ยาเม็ดที่มีการเติม HPMC และ PEG 4000 ลงในฟิล์ม Surelease® มีการปลดปล่อยตัวยาวอย่างรวดเร็วที่ pH 1.2 ในขณะที่ยาเม็ดที่มีการเติม HPMCP ลงในฟิล์ม Surelease® มีการปลดปล่อยตัวยาวอย่างรวดเร็วที่ pH 7.2 โดยอัตราการปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้นตามปริมาณการเติม HPMCP และปลดปล่อยตัวยาน้อยมากที่ pH 1.2 เมื่อเปรียบเทียบกับสารตัวเติมชนิดอื่นที่ปริมาณการเติมเท่ากันพบว่า HPMCP มีอัตราการปลดปล่อย

ตัวยาส่งสุดท้ายที่ pH 7.2 ซึ่งการใช้สาร Surelease® ร่วมกับ HPMCP แสดงให้เห็นว่า การปลดปล่อยตัวยาส่งสุดท้ายขึ้นกับ pH ซึ่งเป็นผลมาจากสมบัติการละลายที่ขึ้นกับ pH ของ HPMCP

Zaid และ Qaddomi (2012) ศึกษาการเคลือบเม็ดยาไดโคลฟีแนลโซเดียมโดยใช้ sureteic เป็นเอนเทอริกพอลิเมอร์ ซึ่ง sureteic เป็นสารผสมระหว่างพอลิไวนิล อะซิเตต พทาเลต (PVAP) พลาสติไซเซอร์ (plasticizers) และส่วนผสมอื่นๆ เมื่อนำเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบไปทดสอบการละลาย พบว่า ไม่สังเกตเห็นการละลายของเม็ดยาในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 โดยเม็ดยามีลักษณะคงเดิม แต่เมื่ออยู่ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 เม็ดยามีการแตกตัวและละลายอย่างสมบูรณ์เมื่อเวลาผ่านไป 10 นาที และเมื่อนำไปทดสอบการปลดปล่อยตัวยาส่งสุดท้ายพบว่า ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาน้อยกว่าร้อยละ 0.9 ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 (2 ชั่วโมง) และปลดปล่อยมากขึ้นจนถึงร้อยละ 97 เมื่ออยู่ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ sureteic ในการเป็นเอนเทอริกพอลิเมอร์ซึ่งสามารถป้องกันการปลดปล่อยตัวยาในกระเพาะอาหารและช่วยนำส่งยาไปปลดปล่อยที่ลำไส้เล็ก

Soradech และคณะ (2012) ศึกษาคุณสมบัติเชิงกลและสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของฟิล์มเซลแล็ก (shellac) ที่มีการเติมเจลาตินที่ความเข้มข้นต่างๆ พบว่า ฟิล์มเซลแล็กที่มีการเติมเจลาตินร้อยละ 50 โดยน้ำหนักมีค่าการต้านแรงที่ทะลุ (puncture strength) และเปอร์เซ็นต์การดึงยืด (percentage elongation) สูงที่สุดคือ 15.58 MPa และร้อยละ 32.47 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า การเติมเจลาตินมีผลต่อการเพิ่มประสิทธิภาพในด้านความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของฟิล์มเซลแล็ก นอกจากนี้ฟิล์มเซลแล็ก/เจลาตินยังแสดงค่าความสามารถในการเปียกน้ำ (wettability) ค่าพลังงานอิสระพื้นผิว (surface free energy) ความมีขั้ว (polarity) การบวมน้ำ (water swelling) สมบัติในการละลายน้ำ (water solubility) ปริมาณความชื้น ไอโซเทอมการดูดซับความชื้น (moisture sorption isotherm) และค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านของไอน้ำ (water vapor permeability coefficient) ที่สูงขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณการเติมเจลาติน แสดงให้เห็นถึงสมบัติความชอบน้ำของฟิล์มที่มากขึ้น

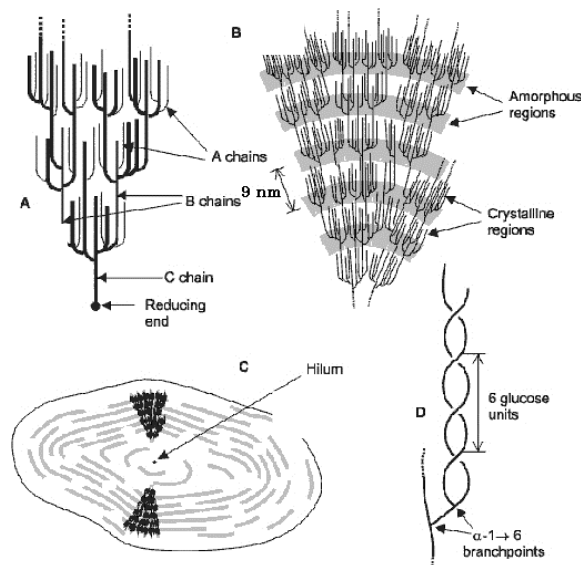
Albanez และคณะ (2013) ศึกษาผลของสภาวะที่ใช้ในการเคลือบเม็ดยาไดโคลฟีแนลโซเดียมด้วยเอนเทอริกพอลิเมอร์ Acryl-Eze® โดยใช้กระบวนการ Wurster fluid bed coating พบว่า อุณหภูมิอากาศเข้า (inlet temperature) และอัตราการไหลของสารแขวนลอย (suspension flow rate) มีผลต่อประสิทธิภาพในการเคลือบ ($\eta\%$) และค่า agglomeration index ($m_{agg}\%$) โดยอัตรา

การไหลของสารแขวนลอยที่สูงขึ้นส่งผลให้ประสิทธิภาพในการเคลือบผิวดีขึ้น และอุณหภูมิที่สูงขึ้นส่งผลให้เกิดการรวมตัวกันและเกาะกันของฟิล์มมากขึ้น เมื่อนำไปทดสอบการละลายพบว่า เม็ดยาที่เคลือบฟิล์ม Acryl-Eze[®] สามารถทนต่อสภาวะที่เป็นกรด (pH 1) และมีอัตราการปลดปล่อยตัวยาที่ pH 6.8 เป็นไปตามมาตรฐาน United States Pharmacopeia ทั้งนี้การเคลือบผิวเม็ดยาให้มีปริมาณชั้นฟิล์มเป็นร้อยละ 9.7 ของน้ำหนัก หรือ 2.7 mg/cm^2 เป็นสภาวะที่ดีที่สุดในการทำยาที่มีความคงทนต่อสภาวะกรด-ด่าง โดยที่ pH 1 (120 นาที) ตัวยาปลดปล่อยออกมาต่ำกว่าร้อยละ 10 และที่ pH 6.8 (45 นาที) ตัวยาปลดปล่อยออกมาร้อยละ 75 นอกจากนี้ยังพบว่า การเก็บรักษาเม็ดยาในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 มีผลต่อรูปแบบการปลดปล่อยตัวยา

1.2.3 แป้งสตาร์ชและอนุภาคนาโนของสตาร์ช (Starch and starch nanocrystal)

แป้งสตาร์ช (starch) เป็นสารประกอบคาร์โบไฮเดรตที่ประกอบด้วยน้ำตาลกลูโคสต่อกันเป็นสายยาวที่มีขนาดใหญ่และมีการจัดเรียงตัวเป็นโมเลกุลที่เป็นเส้นตรง และอาจมีกิ่งก้านบ้างเล็กน้อยในบางโมเลกุล (อะมิโลส หรือ amylose) และโมเลกุลเชิงกิ่ง (อะมิโลเพกติน หรือ amylopectin) โมเลกุลทั้งสองนี้ยังมีการจัดเรียงตัวเกิดเป็นโครงสร้างที่ซับซ้อนขึ้น กลายเป็นเม็ดแป้ง (starch granule) สะสมอยู่ในส่วนต่างๆ ของพืชเช่นราก หัวหรือเหง้า ลำต้น เมล็ด เป็นต้น (Jane และคณะ, 1999) ในรูปของเม็ดแป้งสตาร์ช แป้งสตาร์ช นับได้ว่าเป็นสารโพลีแซคคาไรด์ชนิดหนึ่งที่สะสมอยู่ในพืชเป็นจำนวนมาก รองจากเซลลูโลส การศึกษาทางด้านโครงสร้าง (morphology) ของเม็ดแป้งสตาร์ชโดยอาศัยเทคโนโลยีขั้นสูงด้วยเครื่องเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรคโตมิเตอร์ (XRD) กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนทั้งแบบส่องกราด (SEM) และแบบส่องผ่าน (TEM) ตลอดจนการใช้กล้องอะตอมมิกฟอร์ซไมโครสโคป (AFM) เพื่อการศึกษาถึงลักษณะพื้นผิวของเม็ดแป้งสตาร์ชในระดับนาโนเมตร ทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถเข้าใจถึงลักษณะการจัดเรียงตัวของโมเลกุลโพลีแซคคาไรด์ทั้งสองชนิดคืออะมิโลส และอะมิโลเพกติน ที่เป็นองค์ประกอบของเม็ดแป้งสตาร์ชได้อย่างละเอียดมากขึ้น ในแง่ของการศึกษาวิจัยถึงลักษณะโครงสร้างทางเคมีอย่างละเอียดของโมเลกุลทั้งสองชนิดในเชิงลึก เพื่อนำไปใช้อธิบายถึงลักษณะการจัดเรียงตัวของโมเลกุลทั้งสองชนิดที่มีความสลับซับซ้อนได้อย่างเข้าใจยิ่งขึ้นอีกด้วย

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยทำให้ทราบว่า โมเลกุลทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว เป็นพอลิเมอร์ของ น้ำตาลแอนไฮโดรกลูโคส (anhydroglucose) ซึ่งเกิดจากการเรียงตัวกันของน้ำตาลกลูโคสโดย สูญเสีย น้ำ 1 โมเลกุล ต่อ 1 พันธะไกลโคซิดิกที่เกิดขึ้น ในสภาพธรรมชาติโมเลกุลอะมิโลสและอะ มิโลเพคตินจะมีการจัดเรียงตัวกันอย่างหนาแน่นเกิดเป็นลักษณะรูปร่างและขนาดแตกต่างกันออกไป เช่น เป็นทรงกลมแบน รูปไข่ เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับแหล่งของพืชที่นำมาสกัดสตาร์ช โมเลกุลอะ มิโลสและอะมิโลเพคตินจะยึดกันด้วยพันธะไฮโดรเจน (H-bond) ทั้งภายในโมเลกุลและระหว่าง โมเลกุล โดยโครงสร้างที่เกิดขึ้นภายในเม็ดสตาร์ชสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนหลักๆ ได้แก่ ส่วน ที่มีการจัดเรียงตัวกันอย่างเป็นระเบียบที่เรียกกันว่าส่วนผลึก (crystalline region) และส่วนที่ไม่เป็น ระเบียบที่เรียกกันว่าส่วนอสัณฐาน (amorphous region) ดังแสดงได้ในภาพที่ 1.5 ทำให้เม็ดแป้ง สตาร์ชมีลักษณะความเป็นผลึกบางส่วนภายใน ที่เรียงสลับกันระหว่างส่วนผลึกและส่วนอสัณฐาน (semi-crystalline growth ring) โดยส่วนที่เป็นผลึกเกิดจากโครงสร้างในส่วนที่เป็นคลัสเตอร์ของ โมเลกุลอะมิโลเพคตินภายในเม็ดแป้ง (ดังภาพที่ 1.5) (Hizukuri และ Nikuni 1957; Robin และคณะ , 1974)



ภาพที่ 1.5 แสดงลักษณะการจัดเรียงตัวของโมเลกุลภายในเม็ดสตาร์ช

การศึกษาสมบัติต่างๆ ของแป้งสตาร์ชที่เกี่ยวข้องกับการใช้ประโยชน์ พบว่าทั้งปริมาณ โครงสร้าง และการจัดเรียงตัวของโมเลกุลทั้งสองโมเลกุลนี้จะทำให้แป้งสตาร์ชจากพืชชนิดต่าง ๆ หรือชนิดเดียวกันแต่ต่างพันธุ์กัน มีคุณสมบัติทางหน้าที่แตกต่างกันมากมาย (Yuan และคณะ, 1993; Shi และ Seib, 1995; Mua และ Jackson, 1997; Yoshimoto และคณะ, 2000) ดังนั้นการนำ

เม็ดแป้งสตาร์ชชนิดต่าง ๆ เช่นเม็ดแป้งสตาร์ชจากข้าวโพด ข้าวเจ้า ข้าวเหนียว มันฝรั่ง หรือมันสำปะหลังที่จัดเป็นพืชเศรษฐกิจสำคัญของประเทศไทย มาใช้ประโยชน์จึงต้องให้ความสำคัญ พร้อมกับคำนึงถึงคุณสมบัติเชิงหน้าที่ของเม็ดสตาร์ชที่ต้องการนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เป็นอย่างดี

สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตยา ได้มีการนำแป้งมาใช้ประโยชน์เพื่อเป็นสารเพิ่มปริมาณเนื้อยา (bulking agent) ตัวผสม (binder) สารเพิ่มการแตกตัวของเม็ดยาหลังจากบริโภคยา (disintegrant) และสารเพิ่มความข้นหนืด (thickening agent) ในรูปแบบของยาน้ำ (Röper, 1996) นอกจากนั้นแป้งสตาร์ชดิบ (native starches) สามารถนำมาดัดแปรด้วยวิธีทางเคมี เกิดเป็นอนุพันธ์ของแป้งสตาร์ชหลายชนิดเช่น แป้งอะซีเตท แป้งไฮดรอกซีโพรพิลไคโอฟอสเฟต หรือดัดแปรด้วยวิธีทางกายภาพโดยอาศัยความร้อนซึ่งจะได้แป้งที่มีคุณสมบัติเด่นเฉพาะตัว แป้งดัดแปรดังกล่าวได้ถูกนำมาใช้เป็นจำนวนมากในตำรับยาต่าง ๆ เพื่อให้มีวัตถุประสงค์ให้ได้ยาเม็ดที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันออกไปเช่น ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่นนาน (sustained release table) ยาเม็ดเคลือบให้ออกฤทธิ์ที่ลำไส้ (enteric coated tablet) เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยการใช้โมเลกุลของอะมิโลส ที่ผ่านการแยกสกัดออกมาจากเม็ดแป้งสตาร์ช โดยการอาศัยกระบวนการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของโมเลกุลอะมิโลสกับสารอินทรีย์ (amylose complex) โดยเฉพาะอย่างยิ่งบิวทานอล (butanol) (Milojevic และคณะ, 1996) ซึ่ง amylose complexes ที่แยกได้มีขนาดเล็กระดับนาโน (เรียกว่า starch nano particles) มาใช้เป็นวัสดุชีวภาพในส่วนผสมหลักสำคัญของสารเคลือบเม็ดยา (Coating compositions) โดยมีวัตถุประสงค์สำหรับการนำส่งตัวยา หรือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพไปยังบริเวณอวัยวะเป้าหมายคือลำไส้ใหญ่ อย่างไรก็ตามก่อนที่จะทำการเคลือบเม็ดยาด้วยโมเลกุลของอะมิโลสจำเป็นที่จะต้องทำให้โมเลกุลอยู่ในรูปของ glassy form ซึ่งเชื่อว่า สามารถทำให้เกิดเป็นฟิล์มอะมิโลสบนพื้นผิวของเม็ดยาที่มีความแข็งแรงได้ด้วยการควบคุมอัตราการแห้งในการเกิดฟิล์มของอะมิโลส การเปลี่ยนสถานะของโมเลกุลอะมิโลสให้อยู่ในรูปของ glassy form คือการเปลี่ยนจากสภาพความเป็น crystalline ของโมเลกุลอะมิโลสที่สกัดออกมาได้จากเม็ดแป้งสตาร์ช (crystalline type B) เป็น type V หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งก็จากสภาพที่อยู่เป็นผลึกในสภาพของเกลียวคู่เป็นผลึกในสภาพของเกลียวเดี่ยว เป็นผลให้ฟิล์มที่เกิดขึ้นมีความแข็งแรงสูงขึ้น (Bernazzani และคณะ, 2008; Whittam และคณะ, 1989) ผลการวิจัยส่วนใหญ่พบว่าการเคลือบผิวเม็ดยาด้วย amylose complex nanoparticles นั้น เม็ดยาดังกล่าวสามารถที่จะทนต่อการย่อยสลายของเอนไซม์อัลฟาอะมิเลสจากตับอ่อนได้ในช่วงระยะเวลาที่ต้องการ และเมื่อเม็ดยาเคลื่อนที่ไปถึงบริเวณลำไส้ใหญ่แล้ว ฟิล์มอะมิโลสก็จะมีการ

เปลี่ยนแปลงโดยการย่อยสลายจากกระบวนการหมักของจุลินทรีย์ที่อยู่ในลำไส้ใหญ่ แล้ว เม็ดยาก็จะปลดปล่อยตัวยาออกมาตามลำดับ (Milojevic และคณะ, 1996) ถึงแม้ว่าการใช้ amylose complex nanoparticles เป็นวัสดุเคลือบผิวเม็ดยาที่อยู่ในรูปของ glassy form จะมีประสิทธิภาพดีที่สุด แต่กระบวนการผลิต amylose complex nanoparticles ก็ยังไม่สามารถทำการผลิตให้อยู่ในระดับที่ใหญ่ขึ้นแม้กระทั่ง pilot scale ได้ในปัจจุบัน

Freire และคณะ (2009) ศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของฟิล์มที่เตรียมจาก maize starch (Hylon[®] VII, Hylon[®] V, IM-DS acetate starch และ LAPS) ร่วมกับ Surelease[®] และศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดยา 5-ASA ที่เคลือบด้วยฟิล์ม starch-based-biocomposites ดังกล่าวพบว่า พื้นผิวของฟิล์ม maize starch/Surelease[®] ที่เตรียมได้มีลักษณะเรียบเป็นเนื้อเดียวกัน และพอลิเมอร์ทั้งสองไม่มีอันตรกิริยาระหว่างกันจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง mDSC และ FT-IR นอกจากนี้ฟิล์มที่เตรียมจาก high amylose starches-based มี swelling ability ต่ำกว่าฟิล์ม high amylopectin starches-based และเมื่อนำไปศึกษาการปลดปล่อยตัวยา 5-ASA พบว่า ฟิล์มที่เตรียมจาก high amylose starches (Hylon[®] VII, Hylon[®] V และ LAPS) ร่วมกับ Surelease[®] ที่อัตราส่วน 1:2 w/w มีการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะจำลองของเหลวในกระเพาะอาหารและของเหลวในลำไส้เล็กเพียงเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่า ฟิล์มดังกล่าวมีความความทนทานต่อเอนไซม์ที่อยู่ในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการนำมาใช้ในระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่โคลอน

อนุภาคนาโน เป็นที่ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน ทั้งจากภาคการศึกษาของนักวิจัยชั้นนำระดับโลกตลอดจนภาคอุตสาหกรรมหลายประเภท โดยเฉพาะอย่างยิ่งอุตสาหกรรมการผลิตยา เนื่องจากวัสดุนาโนชีวภาพมีศักยภาพสูงต่อการนำมาประยุกต์ใช้ด้านการผลิตระบบนำส่งยา และการวิจัยคิดค้นพัฒนาสำหรับใช้เป็นสารเติมแต่งในตำรับยา เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพในการบำบัดรักษาโรคมมากขึ้น การผลิตและใช้ประโยชน์จากอนุภาคนาโนของแป้งสตาร์ช ถือว่ามีความสำคัญและควรมีการศึกษวิจัยเป็นอย่างมาก เนื่องจากแป้งสตาร์ช จัดเป็นโพลีเมอร์ชีวภาพชนิดหนึ่งที่มีอยู่ปริมาณมากในธรรมชาติ ราคาถูก สามารถผลิตขึ้นใหม่ทดแทนได้ตลอดเวลา สามารถย่อยสลายได้เองตามธรรมชาติ มีความปลอดภัยสูงและไม่ก่อให้เกิดการเป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์ ด้วยปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าวโดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านความเป็นพิษทำให้ อนุภาคนาโนของแป้งสตาร์ชมีความสำคัญเป็นพิเศษต่อการนำไปประยุกต์ใช้ในด้านวัสดุสำหรับการปลูกถ่าย (Implants materials) ในร่างกายมนุษย์ และใช้เป็นวัสดุนำส่งยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าผลึกนาโนของ

แบงส์ตารซ์สามารถนำไปใช้เพิ่มความแข็งแรง และสร้างความยืดหยุ่นให้กับแผ่นฟิล์มชีวภาพและการผลิตแผ่นยางอีกด้วย (Angellier และคณะ, 2005) ความหลากหลายในด้านขนาดของแบงส์ตารซ์จากตั้งแต่น้อยกว่า 100 นาโนเมตร (อนุภาคนาโน) จนถึงประมาณ 100 ไมโครเมตร (อนุภาคไมโคร) มีผลต่อการความสามารถในการประยุกต์ใช้ประโยชน์ที่แตกต่างกันเช่น เปลี่ยนแปลงความชื้นหนืดและคุณสมบัติด้านพฤติกรรมกลไก ในอุตสาหกรรมอาหาร สี และหมึกพิมพ์ เป็นสารเติมแต่งเพื่อให้มีคุณสมบัติการติดแน่นสำหรับอุตสาหกรรมการผลิตกาว ใช้เป็นสารเสริมหรือสารเติมเต็มในวัสดุต่อการประยุกต์ใช้งานด้านการเคลือบผิวและผลิตวัสดุชีวภาพที่ย่อยสลายได้ เป็นวัสดุนำแสงและสารช่วยชลอการปลดปล่อยตัวยาในอุตสาหกรรมการผลิตยา เครื่องสำอาง และอาหารเสริมสุขภาพ เป็นวัสดุนำแสงสารออกฤทธิ์ชีวภาพสำหรับกำจัดศัตรูพืชในอุตสาหกรรมเกษตร และอีกมากมาย (Angellier และคณะ, 2005)

อย่างไรก็ตามขนาดของเม็ดแบงส์ตารซ์ในธรรมชาติจะมีขนาดตั้งแต่ 1-100 ไมครอน (Jane และคณะ, 1994) ขึ้นอยู่กับชนิดของพืช และส่วนมากมักจะยังไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้งานดังกล่าวข้างต้นได้ ด้วยเหตุนี้กระบวนการตัดแปรเม็ดแบงส์ตารซ์ เป็นหนทางเดียวที่จะทำให้ได้เม็ดแบงส์ตารซ์ที่มีขนาดของอนุภาค และลักษณะการกระจายตัวของอนุภาค ตรงตามวัตถุประสงค์ของการนำไปประยุกต์ใช้งานได้ที่หลากหลายมากยิ่งขึ้น การศึกษาวิจัยที่ผ่านมาเกี่ยวกับลักษณะและขนาดของเม็ดแบงส์ตารซ์ การจัดเรียงตัวที่เป็นระเบียบของโมเลกุลอะมิโลส และอะมิโลเพคตินภายในเม็ดแบงส์ตารซ์เกิดโครงสร้างที่เป็นกึ่งผลึก (semi-crystalline) ดังกล่าวข้างต้น (ดังภาพที่ 1.5) ทำให้ทราบว่าบริเวณส่วนที่เป็นผลึกจะมีขนาดความหนาประมาณ 6-8 นาโนเมตร ความยาวประมาณ 20-40 นาโนเมตร และกว้างประมาณ 15-30 นาโนเมตร (Putaux และคณะ, 2003) ทำให้องค์ความรู้ด้านการศึกษาลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของเม็ดแบงส์ตารซ์ ได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนจากเม็ดแบงส์ตารซ์ ที่มีลักษณะเป็นเกล็ด ที่มีความเป็นผลึกในตัว (crystalline nanoplatelets) โดยนำไปใช้พัฒนาผลิตภัณฑ์ในอุตสาหกรรมเป็นจำนวนมาก อันมีแรงจูงใจสำคัญคือราคาถูก ไม่เป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์และสัตว์ของแบงส์ตารซ์ ซึ่งเหตุผลดังกล่าวเป็นปัจจัยสำคัญลำดับต้นๆ ของการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีศักยภาพในการผลิตเชิงการค้าเป็นอย่างดี

จากการค้นคว้าข้อมูลงานวิจัยที่มีมาก่อนพบว่า ได้เริ่มมีการศึกษาถึงการเตรียมผลึกนาโนจากแบงส์ตารซ์ มาเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว (Batista, 1975) แต่ยังคงติดปัญหาในด้านของการนำไปประยุกต์ใช้ของผลึกหรือเกล็ดนาโนที่เตรียมได้ในด้านต่างๆ เช่นการประยุกต์ใช้กับการเตรียมนานोकอมโพสิต และการใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยาซึ่งยังไม่มีทิศทางการใช้งานที่แน่ชัด สาเหตุหลักก็

เนื่องมาจากการขาดองค์ความรู้และความเข้าใจที่ลึกซึ้งด้านโครงสร้างทางเคมี และการจัดเรียงตัวของโมเลกุลอะมิโลสและอะมิโลเพ็คตินภายในเม็ดแป้งสตาร์ช ที่สะท้อนถึงการย่อยสลายเม็ดแป้งสตาร์ชด้วยกรด (ไฮโดรคลอริก หรือ ซัลฟูริก) หรือเอนไซม์ ต่อการกำจัดบริเวณส่วนที่เป็น amorphous ภายในเม็ดแป้งสตาร์ช เพื่อให้ได้ผลึกหรือเกล็ดนาโนจากเม็ดแป้งสตาร์ชตามต้องการ แต่จากคุณสมบัติเด่นเฉพาะตัวของแป้งสตาร์ชหลายอย่างดังที่กล่าวตอนต้น ผนวกกับปัญหาสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไปในทางลบ จนถึงการเกิดปัญหาสาธารณสุข ที่มีการเกิดโรคอุบัติใหม่ทั้งจากการติดเชื้อและที่ไม่ติดเชื้อของโลกที่มีอัตราสูงขึ้นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง จึงกลายเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้นักวิจัยและนักวิทยาศาสตร์กลับมาให้ความสนใจและทำการศึกษาในเรื่องนี้เพิ่มมากขึ้นเป็นลำดับ

Putaux และคณะ (2003) ได้ทำการศึกษาโครงสร้างของเกล็ดผลึกนาโนจากเม็ดแป้งสตาร์ชของพืช waxy maize ที่ได้จากการย่อยสลายด้วยกรด พบว่าเมื่อทำการย่อยสลายเม็ดแป้งสตาร์ช waxy maize ด้วยกรดไฮโดรคลอริก เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ จะได้เกล็ดผลึกนาโนที่มีความหนาประมาณ 5-7 นาโนเมตร จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง TEM และเมื่อทำการศึกษาที่ระยะเวลาการย่อยสลายเป็น 6 สัปดาห์ เกล็ดผลึกนาโนที่ได้ไม่แตกต่างจากการย่อยสลายที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์ จะอย่างไรก็ตามคุณลักษณะทางขาคณิตของเกล็ดผลึกนาโนที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยเกล็ดผลึกจะมีความยาว 20-40 นาโนเมตร และกว้าง 15-30 นาโนเมตร

Angellier และคณะ (2005a) ได้ทำการศึกษาสภาวะการผลิตที่เหมาะสมของเกล็ดผลึกนาโนจากแป้งสตาร์ช waxy maize ด้วยวิธี Response Surface Methodology โดยทำการเลือกปัจจัยในการศึกษาจำนวน 5 ตัวแปร ได้แก่อุณหภูมิในการผลิต ความเข้มข้นของกรด ความเข้มข้นของแป้งสตาร์ช ระยะเวลาในการย่อยสลายด้วยกรด และความเร็วรอบในการกวนสารละลาย โดยตั้งเป้าหมายของการศึกษาที่สภาวะในการทดลองที่จะทำให้ได้ผลึกนาโนที่ไม่ละลายน้ำที่มีขนาดชั้นที่เล็ก ในระยะเวลาสั้นและให้ผลผลิตสูงสุด ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผลึกนาโนจากแป้งสตาร์ช waxy maize ที่เตรียมได้มีขนาดและรูปร่าง (เกล็ดที่ได้มีความหนา 6-8 นาโนเมตร ยาว 40-60 นาโนเมตร และกว้าง 15-30 นาโนเมตร) ไม่แตกต่างจากกระบวนการเตรียมที่ใช้กันโดยทั่วๆ ซึ่งใช้เวลา 40 วันต่อการย่อยสลายเม็ดแป้งสตาร์ชด้วยกรดไฮโดรคลอริก ที่ได้ผลผลิตร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนักแห้งของแป้งสตาร์ช แต่จากการศึกษาวิจัยของ Angellier และคณะ ใช้ระยะเวลาเพียง 5 วัน ในการย่อยสลายสตาร์ชจาก waxy maize ด้วยกรดซัลฟูริกโดยที่สามารถให้ผลผลิตสูงถึงร้อยละ 15 โดยน้ำหนักแห้งของแป้งสตาร์ช และต่อมาคณะผู้วิจัย(Angellier และคณะ, 2005b) ยังได้ทำการศึกษาถึง

กระบวนการเพิ่มความความแข็งแรงของน้ำยางธรรมชาติ โดยการผสมผลึกนาโนที่ผลิตได้จากแป้งสตาร์ช waxy maize พร้อมกับการศึกษาคุณสมบัติด้านโครงสร้างของของผสมที่เกิดขึ้นด้วย ผลการศึกษาชี้ชัดว่าผลึกเกล็ดนาโนจากแป้งสตาร์ช waxy maize ที่เติมลงไปในน้ำยางธรรมชาติมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในเนื้อของแผ่นยาง ซึ่งการกระจายตัวสม่ำเสมอของสารเติมเต็มในการเตรียมฟิล์มหรือแผ่นยาง ถือเป็นปัจจัยที่สำคัญบ่งบอกถึงควมมีประสิทธิภาพที่ดีของแผ่นฟิล์มหรือยางในเชิงคุณสมบัติเชิงกล การศึกษาวิจัยครั้งนี้ยังเสนอว่า เกล็ดผลึกนาโนจากแป้งสตาร์ชจะทำให้ความสามารถในการซึมผ่านของน้ำและก๊าซออกซิเจนของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากน้ำยางธรรมชาติซึ่งเติมเกล็ดผลึกนาโนจากแป้งสตาร์ชลดลง

Thielemans และคณะ (2006) ได้ทำวิจัยการดัดแปรพื้นผิวของผลึกนาโนที่เตรียมได้จากแป้งสตาร์ช waxy maize จากการเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันกับ stearic acid chloride และ poly (ethyleneglycal) methylether (PEGME) โดยผลึกนาโนของแป้งสตาร์ชที่ผ่านการดัดแปรพื้นผิวกับ PEGME มีศักยภาพสูงต่อการนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์ยาและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ใช้ในร่างกายมนุษย์หลายชนิด ในขณะที่การดัดแปรด้วย stearic acid chloride จะมีประสิทธิภาพต่อการนำไปใช้ในตำรับยาที่ตัวยาคือเป็นสารอินทรีย์ที่มีความไม่ชอบน้ำสูง (Hydrophobic)

Szymońska และคณะ (2008) ศึกษาถึงคุณลักษณะของอนุภาคนาโนที่เตรียมได้จากแป้งสตาร์ช มันฝรั่ง โดยกระบวนการทางเชิงกล ผลจากการศึกษาพบว่าแป้งสตาร์ชจากมันฝรั่งที่ผ่านการดัดแปรทางเชิงกลในการทำลายสภาพเม็ดแป้งสตาร์ช จะเกิดอนุภาคนาโนที่มีขนาดระหว่าง 50-100 นาโนเมตร ประมาณร้อยละ 15 รวมอยู่ในผลผลิตทั้งหมด ผู้วิจัยได้เสนอแนะว่าอนุภาคนาโนที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากการแตกของโมเลกุลอะมิโลเพคตินที่จัดเรียงตัวอยู่ในเม็ดแป้งสตาร์ช และถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดแป้งสตาร์ช อนุภาคนาโนจากแป้งสตาร์ชที่เกิดขึ้นมีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยากับสารเคมีซึ่งแตกต่างจากเม็ดแป้งสตาร์ชดิบ (native starch granules) ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานต่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่ๆ โดยเฉพาะความเหมาะสมต่อระบบการนำส่งยา และ/หรือ สารออกฤทธิ์ชีวภาพ

1.3 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1.3.1 เพื่อศึกษาการเตรียมอนุภาคนาโนสตาร์ช (starch nanocrystals; SNC) และพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีกายภาพของอนุภาค โดยใช้สตาร์ชจากมันสำปะหลังเป็นสารตั้งต้น

1.3.2 เพื่อศึกษาและเตรียมฟิล์ม starch-based nanocomposite สำหรับการพัฒนาเป็นสารเคลือบผิวเม็ดยาที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ในบริเวณลำไส้ โดยการประเมินคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ และความทนต่อสภาวะกรด-ด่างของฟิล์ม

1.3.3 เพื่อศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะของระบบทางเดินอาหารจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วย starch-based nanocomposite ที่สังเคราะห์ขึ้น โดยทำการศึกษาในสภาวะจำลอง (*In vitro*)

1.4 ขอบเขตการดำเนินงานวิจัย

1.4.1 การวิจัยส่วนแรกเป็นการสังเคราะห์และพิสูจน์โครงสร้างของ starch nanocrystal โดยทำการวางแผนสภาวะที่ใช้ในการผลิต starch nanocrystal ด้วยวิธี traditional method คือการย่อยสลายด้วยการด (Linnntnerization)

1.4.2 ศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์ม (free films) ที่เหมาะสมจาก starch-based nanocomposite ที่เตรียมขึ้นจากการใช้ starch nanocrystal ร่วมกับพอลิเมอร์ชีวภาพที่เหมาะสม เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสพทาเลท สตาร์ชชนิดอะมิโลสสูง เป็นต้น จากนั้นศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของฟิล์มที่ได้ในด้านความแข็งแรงของฟิล์ม ด้านลักษณะพื้นผิวด้วยเครื่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope; SEM) ความเป็นผลึกของฟิล์มด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ (X-ray diffractometer; XRD) และค่าการละลาย (dissolution rate) โดยทำการศึกษาในสารละลายที่เป็นของเหลวจำลองในกระเพาะอาหารของมนุษย์ที่ปราศจากเอนไซม์ (gastric fluid) และของเหลวในลำไส้เล็ก (simulated intestinal fluid; SIF) เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับการอธิบายคุณสมบัติของฟิล์มจาก starch-based nanocomposite ที่จะใช้สำหรับเคลือบเม็ดยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยที่ลำไส้

1.4.3 ผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite ที่สังเคราะห์ขึ้น โดยเลือกสูตรของสารเคลือบเม็ดยาที่ได้ทำการศึกษาแล้วว่าเหมาะสมที่สุด โดยการเคลือบยาด้วยเครื่องเคลือบยาเม็ด (coating Machines) และเคลือบในลักษณะของ enteric coating โดยใช้ไดโคลฟีแนค โซเดียม (diclofenac sodium; DFNa) เป็นยาต้นแบบ ซึ่งตัวยาดังกล่าวจัดเป็นยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ (NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs)

1.4.4 ศึกษาถึงอัตราการปลดปล่อยตัวยาในบริเวณอวัยวะเป้าหมาย โดยวางแผนการทดลองแบบ *in vitro* ซึ่งในการทดลองจะทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส และมีการ

กวนสารละลายในระบบด้วย โดยที่กำหนดให้สารละลายที่ใช้เป็นสารละลายที่จำลองขึ้นตามสภาวะต่างๆ ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ ได้แก่ ของเหลวในกระเพาะอาหารที่ปราศจากเอนไซม์ที่ pH 1.2 และของเหลวในลำไส้เล็ก (Simulated intestinal fluid; SIF) ซึ่งเตรียมจากฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 ทั้งนี้กำหนดเวลาที่ทำการศึกษาการปลดปล่อยอยู่ในช่วง 0-240 นาที และทำการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยา ไดโคลฟีแนคโซเดียมที่มีการปลดปล่อยออกมาตามสภาวะที่ทำการศึกษาในระยะเวลาต่างๆ ด้วยการวัดค่าการดูดกลืนแสง UV

1.4.5 ทำการประเมินและวิเคราะห์ผลทางสถิติ โดยวางแผนการทดลองแบบสุ่มตลอด (Completely Randomized Design) และวิเคราะห์ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลด้วยวิธี Duncan's New Multiple Range Test (DMRT) ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($p < 0.05$)

บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย

การดำเนินงานวิจัยสำหรับโครงการวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลักตามวัตถุประสงค์ ดังนี้

- 1) การวิจัยเพื่อผลิตอนุภาคสตาร์ชผลึกนาโน (starch nanocrystals; SNC) จากสตาร์ชมันสำปะหลัง โดยการย่อยด้วยกรดซัลฟิวริก และพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีกายภาพของอนุภาค
- 2) ศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์ม (free films) ที่เหมาะสมจาก starch-based nanocomposite ที่เตรียมขึ้นจากการใช้อนุภาคสตาร์ชผลึกนาโนร่วมกับพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดต่างๆ และ
- 3) การผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite ที่สังเคราะห์ขึ้นในลักษณะของ enteric coating และตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเม็ดยา รวมทั้งศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะจำลองของระบบทางเดินอาหาร (*In vitro*)

2.1 วัตถุดิบ สารเคมี และอุปกรณ์

สำหรับสารเคมีสำคัญที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) สั่งซื้อจากบริษัท Acros organics จำกัด amylose-rich maize starch (Hylon VII) สั่งซื้อจากบริษัท National Starch จำกัด Ethyl cellulose (EC) สั่งซื้อจากบริษัท Sigma- Aldrich จำกัด sulfuric acid และ hydrochloric acid สั่งซื้อจากบริษัท CARLO ERBA Reagents จำกัด diclofenac sodium salt, poly ethylene glycol (PEG6000), potassium phosphate และ potassium chloride สั่งซื้อจากบริษัท Sigma- Aldrich จำกัด glycerol และ sodium hydroxide สั่งซื้อจากบริษัท VWR International จำกัด ส่วน iso-propanol acetone และ ethanol สั่งซื้อจากบริษัท Fisher Scientific UK จำกัด

เครื่องมือวิทยาศาสตร์ขั้นสูงที่ใช้ในการทำวิจัย ได้แก่ เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ (X-ray diffractometer; XRD) รุ่น D8 ADVANCE ของบริษัท Bruker Corporation ประเทศเยอรมัน กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope; SEM) รุ่น Hitachi S-3400N ของบริษัท Hitachi High-Technology ประเทศญี่ปุ่น เครื่องทดสอบคุณสมบัติเชิงกลแบบเอนกประสงค์ (Universal testing machine) ของบริษัท shimadzu ประเทศญี่ปุ่น เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-visible spectrophotometer) รุ่น Lambda 650 ของบริษัท PerkinElmer ประเทศสหรัฐอเมริกา

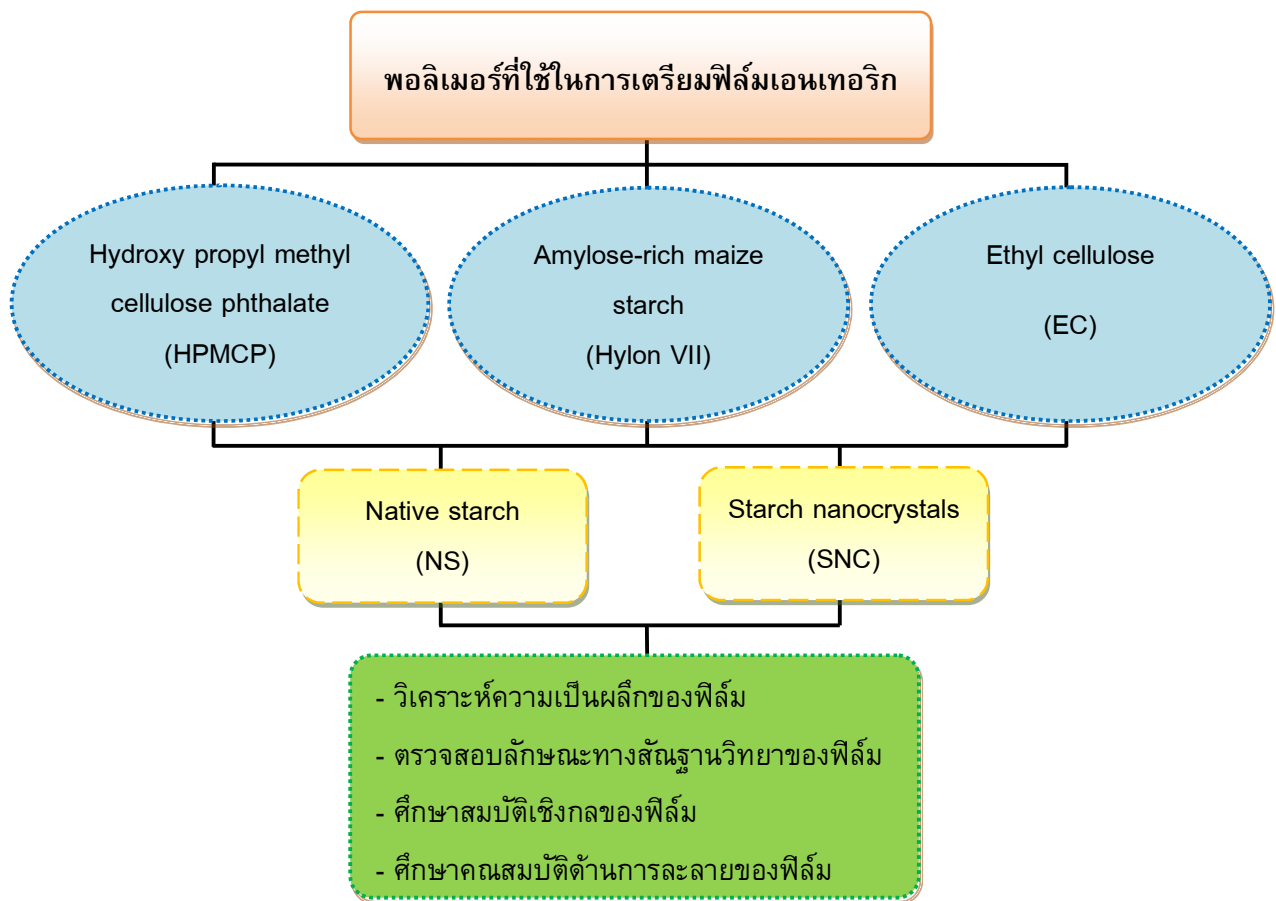
2.2 วิธีการทดลอง

2.2.1 การผลิตอนุภาคสตาร์ชฟลักไนาโน (starch nanocrystals, SNC) จากสตาร์ชมันสำปะหลังโดยการย่อยด้วยกรดซัลฟิวริก

การทดลองผลิตอนุภาคสตาร์ชฟลักไนาโน (starch nanocrystals, SNC) จากสตาร์ชมันสำปะหลังโดยการย่อยด้วยกรดซัลฟิวริกในเครื่องเขย่าควบคุมอุณหภูมิ ทำได้โดยเตรียมสตาร์ชที่ความเข้มข้นร้อยละ 15 โดยน้ำหนักแห้ง ในสารละลายกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 3.16 โมลาร์ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส พร้อมกับการกวนหรือเขย่าตลอดเวลาที่อัตรา 100 รอบต่อนาที (rpm) เป็นระยะเวลา 168 ชั่วโมง หรือ 7 วัน เมื่อครบกำหนดเวลาให้นำตัวอย่างออกจากเครื่องเขย่า พักทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นกรองและนำส่วนตะกอน (residues) ไปล้างด้วยน้ำกลั่นจนมีค่าพีเอชเป็นกลาง (pH = 7, neutralized) แล้วนำมาละลายในน้ำกลั่นเพื่อปั่นผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วย High speed homogenizer ที่ความเร็วรอบ 12000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 2-5 นาที ทำการกรองด้วยกรวยกรองแยกแบบมีแผ่นกรองเซรามิกขนาดรูพรุนเบอร์ 2 (ขนาดรูพรุน 40-100 ไมครอน) เพื่อแยกสิ่งสกปรกและฝุ่นละอองปนเปื้อน ทำแห้งด้วยกระบวนการอบแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (freeze drying) และเก็บตัวอย่างไว้ในตู้ดูดความชื้น

2.2.2 การศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์ม (free films) ที่เหมาะสม

ศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสมจาก starch-based nanocomposite โดยนำเอนเทอริกพอลิเมอร์ 3 ชนิด ได้แก่ hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), amylose-rich maize starch (Hylon VII) และ ethyl cellulose (EC) มาเติมอนุภาคสตาร์ชที่ไม่ผ่านการปรับปรุง (native starch; NS) และอนุภาคสตาร์ชฟลักไนาโน (starch nanocrystals; SNC) เพื่อพิจารณาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของฟิล์มที่ได้ และเลือกสูตรการเตรียมฟิล์มจาก starch-based nanocomposite ที่ได้ทำการศึกษาแล้วว่าเหมาะสมที่สุดไปใช้ในการเคลือบยาต้นแบบในลักษณะของ enteric coating เพื่อศึกษาถึงอัตราการปลดปล่อยยาในบริเวณอวัยวะเป้าหมายต่อไป ซึ่งแผนการดำเนินงานวิจัยในส่วนของการการศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสมแสดงดังภาพที่ 2.1



ภาพที่ 2.1 แผนการดำเนินงานวิจัยการศึกษาสภาวะการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสม

2.2.2.1 การเตรียมฟิล์ม hydroxy propyl methyl cellulose phthalate (HPMCP) ที่มีเติมอนุภาค NS และ SNC

เตรียมฟิล์มโดยนำอนุภาค NS และ SNC มาเติมลงในเอทานอลิกพอลิเมอร์ HPMCP ที่อัตราส่วนการเติม 0-6 ส่วนใน 100 ส่วน (phr) โดยอัตราส่วนของสารต่างๆ ที่ใช้แสดงดังตารางที่ 2.1 โดยสูตรที่ 1 คือ HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และสูตรที่ 2 คือ HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC

ตารางที่ 2.1 แสดงอัตราส่วนของสารต่างๆที่ใช้ในการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์ HPMCP

สาร	ปริมาณการเติม	
	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2
HPMCP	10 g	10 g
NS	0-6 phr	-
SNC	-	0-6 phr
Acetone	44 g	44 g
Iso-propanol	44 g	44 g
glycerol	2 g	2 g

นำสารละลายผสมที่เตรียมได้จากอัตราส่วนข้างต้นมาขึ้นรูป (cast) ลงบนโมลพอลิไทรีนหรือเทฟลอน และนำไปอบเพื่อกำจัดตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15-30 นาที จากนั้นลอกฟิล์มออกจากโมล เพื่อนำไปทดสอบสมบัติต่างๆ ของฟิล์มที่ได้ต่อไป

2.2.2.2 การเตรียมฟิล์ม amylose-rich maize starch (Hylon VII) ที่มีการเติม

อนุภาค NS และ SNC

เตรียมฟิล์มโดยนำอนุภาค NS และ SNC มาเติมลงในแอนเทอริกพอลิเมอร์ Hylon VII ที่อัตราส่วนการเติม 0-2 ส่วนใน 100 ส่วน (phr) โดยอัตราส่วนของสารต่างๆ ที่ใช้แสดงดังตารางที่ 2.2 ทำการกวนสารละลายให้เข้ากันเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นนำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียส ภายใต้แรงดัน 0.26 MPa เป็นเวลา 30 นาที นำสารละลายที่ผ่านการให้อุณหภูมิและแรงดันมาขึ้นรูป (cast) ลงบนโมลเทฟลอน แล้วนำไปอบเพื่อกำจัดตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 60-70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 คืน จากนั้นลอกฟิล์มออกจากโมล เพื่อนำไปทดสอบสมบัติต่างๆ ของฟิล์มที่ได้ต่อไป

ตารางที่ 2.2 แสดงอัตราส่วนของสารต่างๆที่ใช้ในการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์ HYLON VII

สาร	ปริมาณการเติม	
	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2
HYLON VII	4 g	4 g
NS	0-2 phr	-
SNC	-	0-2 phr
DI	100 g	100 g
glycerol	2 g	2 g

2.2.2.3 การเตรียมฟิล์ม ethyl cellulose (EC) ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC

เตรียมฟิล์มโดยนำพอลิเมอร์ EC มาละลายในเอทานอลจนพอลิเมอร์ละลายสมบูรณ์ แล้วค่อยๆเติม poly ethylene glycol (PEG6000) ปริมาณ 1 กรัม ลงไป แล้วกวนจนละลายเข้ากัน จากนั้นจึงเติมอนุภาค NS และ SNC ลงในเอทานอลพอลิเมอร์ EC ที่อัตราส่วนการเติม 0-2 ส่วนใน 100 ส่วน (phr) โดยอัตราส่วนของสารต่างๆ ที่ใช้แสดงดังตารางที่ 2.3 นำสารละลายที่ได้ไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 40-60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำมาขึ้นรูปลงบนโมลเทฟลอน แล้วจึงนำไปอบเพื่อกำจัดตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 60-80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30-60 นาที จากนั้นลอกฟิล์มออกจากโมล เพื่อนำไปทดสอบสมบัติต่างๆ ของฟิล์มที่ได้ต่อไป

ตารางที่ 2.3 แสดงอัตราส่วนของสารต่างๆที่ใช้ในการเตรียมฟิล์มจากพอลิเมอร์ ethyl cellulose

สาร	ปริมาณการเติม	
	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2
EC	5g	5g
NS	0-2phr	-
SNC	-	0-2phr
Ethanol	94g	94g
PEG6000	1g	1g

2.2.3 การวิเคราะห์ความเป็นผลึกของฟิล์ม

วิเคราะห์ลักษณะโครงสร้างผลึกของฟิล์มโดยใช้เครื่อง X-ray diffractometer ที่มีทองแดง ($\text{CuK}\alpha$) เป็นแหล่งกำเนิดรังสีเอกซ์ ความยาวคลื่นของรังสีเอกซ์ที่ใช้เท่ากับ 1.5406 อังสตรอม โดยทำการวัดมุม 2-theta ในช่วง 5 ถึง 45 องศา 2-theta ด้วยอัตราเร็ว 0.05 องศา 2-theta ต่อวินาที

2.2.4 การตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาของอนุภาคสตาร์ชและฟิล์ม

ตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์มด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope หรือ SEM) เตรียมตัวอย่างโดยการติดตัวอย่างบนแท่นยึด (stub) ที่มีเทปกาวคาร์บอนติดอยู่ หลังจากนั้นนำไปเคลือบผิวตัวอย่างฟิล์มด้วยทอง เพื่อให้เกิดการนำไฟฟ้า ควบคุมสภาวะการทดลองที่ค่าอัตราการเร่งของความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 20 กิโลโวลต์ (kV)

2.2.5 การศึกษาสมบัติเชิงกลของฟิล์ม

ศึกษาสมบัติเชิงกลของฟิล์มด้วยเครื่องทดสอบคุณสมบัติเชิงกลแบบเอนกประสงค์ (Universal testing machine) โดยทดสอบความต้านทานแรงดึงสูงสุด (tensile strength) ความเหนียว (toughness) และเปอร์เซ็นต์การดึงยืด (percentage elongation) ของฟิล์ม ตามมาตรฐาน ASTM D638 (2010) โดยลักษณะของชิ้นงานที่นำมาทำการทดสอบจะต้องเป็นแผ่นฟิล์มรูปทรงดัมเบลล์ มีความหนาของชิ้นงานอยู่ในช่วง 2-4 มิลลิเมตร

2.2.6 การศึกษาคุณสมบัติด้านการละลายของฟิล์ม

ศึกษาการละลายของฟิล์มโดยชั่งน้ำหนักของแผ่นฟิล์มก่อนทดสอบ แล้วนำแผ่นฟิล์มใส่ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 เป็นเวลา 1 และ 2 ชั่วโมง และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 เป็นเวลา 2 และ 4 ชั่วโมง จากนั้นนำแผ่นฟิล์มมาทำแห้งด้วย

กระบวนการอบแห้งแบบแช่เยือกแข็ง และบันทึกน้ำหนักของแผ่นฟิล์ม แล้วนำไปคำนวณหาน้ำหนักฟิล์มที่ละลาย โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์

2.2.7 การผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วยฟิล์ม starch-based nanocomposite

ผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite โดยใช้ไดโคลฟีแนคโซเดียมเป็นยาต้นแบบ กำหนดให้ปริมาณของแข็งในสารละลายที่ใช้เคลือบเท่ากับร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก ใช้หม้อเคลือบที่มีลมร้อนเป่าอุณหภูมิประมาณ 70-80 องศาเซลเซียส หมุนด้วยอัตราเร็ว (pan speed) 30 รอบต่อนาที สเปรย์สารละลายที่ใช้เคลือบ (coating solution) ปริมาณ 0.17 มิลลิลิตรต่อนาที เป็นระยะเวลา 300 นาที จากนั้นนำเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบไปอบที่อุณหภูมิประมาณ 40 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 10 นาที ทิ้งไว้สักพักที่อุณหภูมิห้องจนเม็ดยาแห้งสนิท เก็บตัวอย่างไว้ในตู้ดูดความชื้นก่อนทำการวิเคราะห์ในขั้นต่อไป

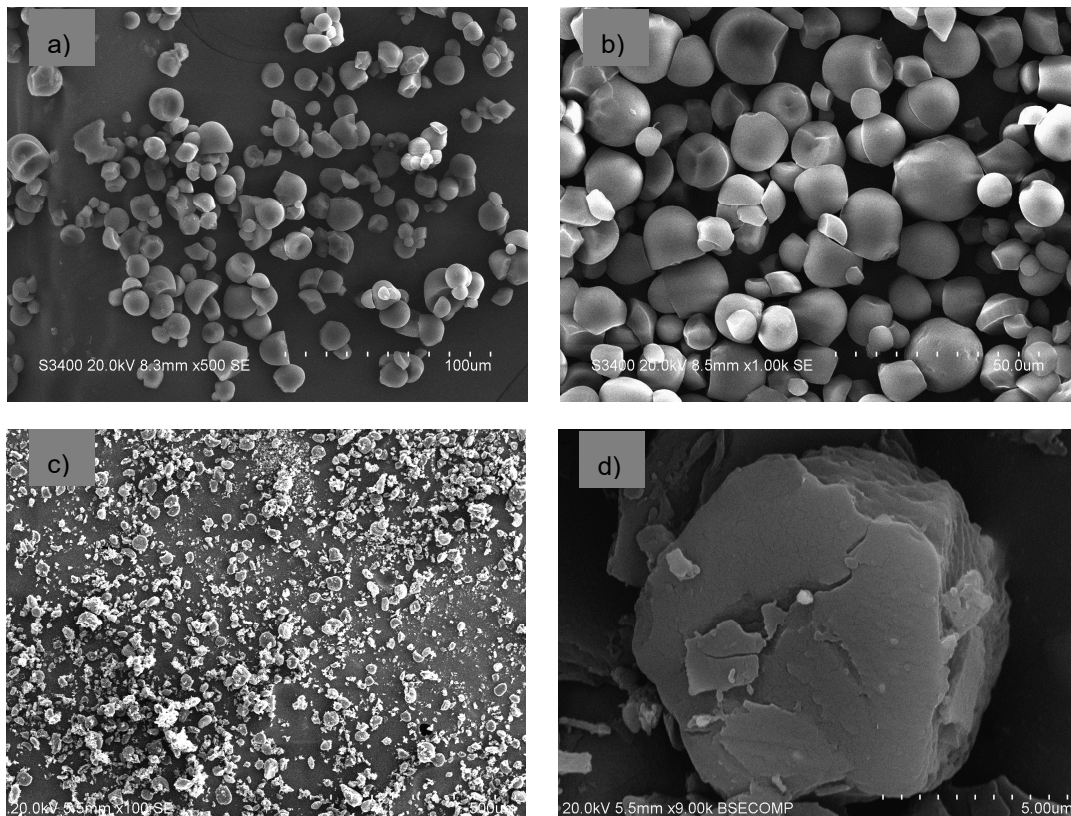
2.2.8 การศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยา

ศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาแบบ *in vitro* โดยดัดแปลงจากวิธีของ Kim และคณะ (2003) และวิธีของ Şanlı และคณะ (2007) นำตัวอย่างเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบมาทดสอบการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายตัวกลางคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 เป็นเวลา 4 ชั่วโมง โดยบ่มตัวอย่างไว้ในเครื่องเขย่าแบบควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส ด้วยอัตราเร็วในการเขย่า 50 รอบต่อนาที เก็บตัวอย่างสารละลายตัวกลางครั้งละ 5-10 มิลลิลิตร (เติมสารละลายตัวกลางกลับคืนในปริมาตรเท่ากันทุกครั้ง) นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 287 นาโนเมตร แล้วคำนวณหาปริมาณตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ปลดปล่อยออกจากเม็ดยา

บทที่ 3 ผลและวิจารณ์ผลการทดลอง

3.1 การศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาของอนุภาคสตาร์ชฟลักนาโนจากสตาร์ชมันสำปะหลังโดยการย่อยด้วยกรดซัลฟิวริก

จากการตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาของอนุภาคสตาร์ชที่ไม่ผ่านการปรับปรุง (native starch, NS) และอนุภาคสตาร์ชฟลักนาโน (starch nanocrystals; SNC) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) ดังแสดงในภาพที่ 3.1 เมื่อพิจารณาลักษณะโดยรวมของอนุภาคสตาร์ชทั้งสองพบว่า อนุภาค NS จะมีรูปร่างที่เป็นวงรี และมีพื้นผิวที่เรียบ ส่วนอนุภาค SNC จะมีลักษณะรูปร่างไม่แน่นอน มีการจัดเรียงเป็นชั้นๆ ซ้อนกัน และมีพื้นผิวขรุขระ ซึ่งในส่วนนี้เป็นข้อดีต่อการยึดเกาะของอนุภาค SNC กับฟิล์ม โดยใช้หลักการ mechanical inter-locking โดยผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการปรับปรุงสมบัติเชิงกลที่เหนือกว่าอนุภาค NS ที่มีผิวเรียบ ซึ่งผลการทดลองดังกล่าวจะนำเสนอต่อไป



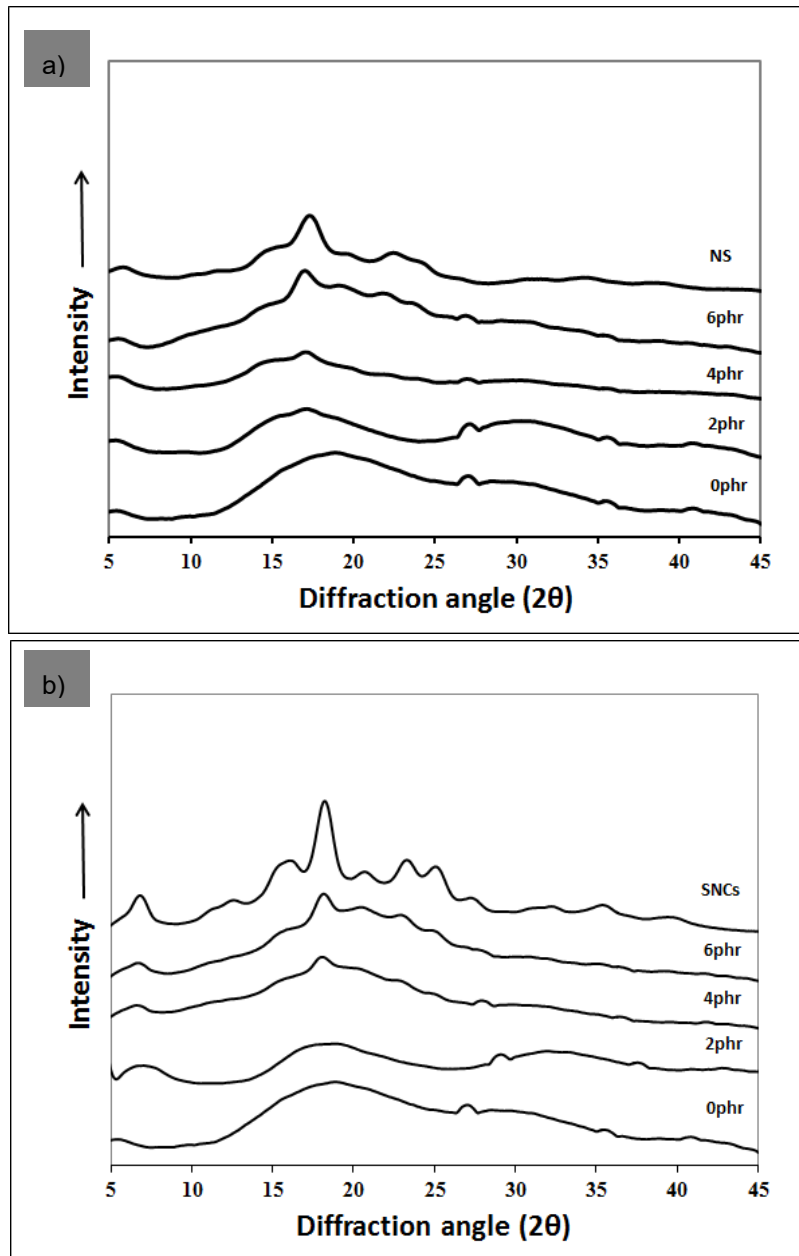
ภาพที่ 3.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของ NS ที่กำลังขยาย a) 500 และ b) 1000 เท่า และ SNC ที่กำลังขยาย c) 100 และ d) 9000 เท่า

3.2 การศึกษาสภาวะในการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสม

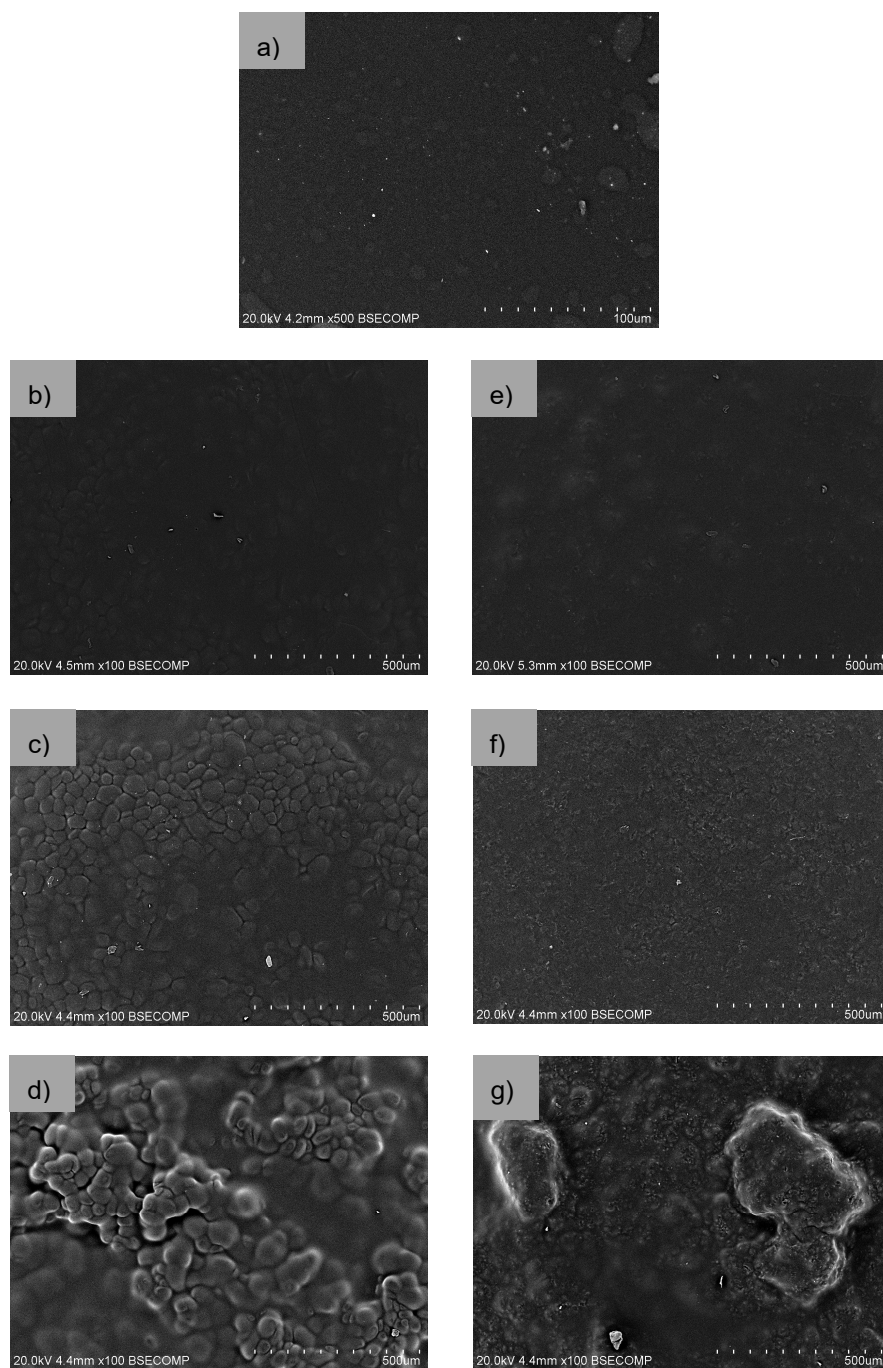
3.2.1 การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC

จากการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยการนำฟิล์ม HPMCP ที่เตรียมได้จากอนุภาคสตาร์ชทั้งสองไปวิเคราะห์ลักษณะโครงสร้างผลึกของฟิล์มด้วยเครื่อง X-ray diffractometer เทียบกับอนุภาค NS และ SNC เมื่อพิจารณาจาก X-ray pattern ที่ได้พบว่า อนุภาค NS และ SNC ปรากฏพีคที่ตำแหน่ง 2θ เท่ากับ 18 โดยอนุภาค SNC มีพีคที่สูงกว่า NS แสดงถึงความเป็นผลึกที่มากกว่า นอกจากนี้ ภาพที่ 3.2a-b ยังแสดง pattern ของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ตามลำดับ ที่ปริมาณ 0-6 phr โดยพบว่าการเพิ่มปริมาณอนุภาค NS และ SNC ส่งผลให้ความเป็นผลึกของฟิล์มสูงขึ้น สังเกตได้จากที่ตำแหน่ง 2θ เท่ากับ 18 กราฟของ HPMCP ที่ไม่มีการเติมทั้งอนุภาค NS และ SNC เปลี่ยนจากพีค broad ซึ่งแสดงความเป็นอสัณฐาน (amorphous) ไปเป็นพีคที่ชัดเจนขึ้น แสดงถึงความเป็นผลึก (crystalline) ที่มากขึ้น

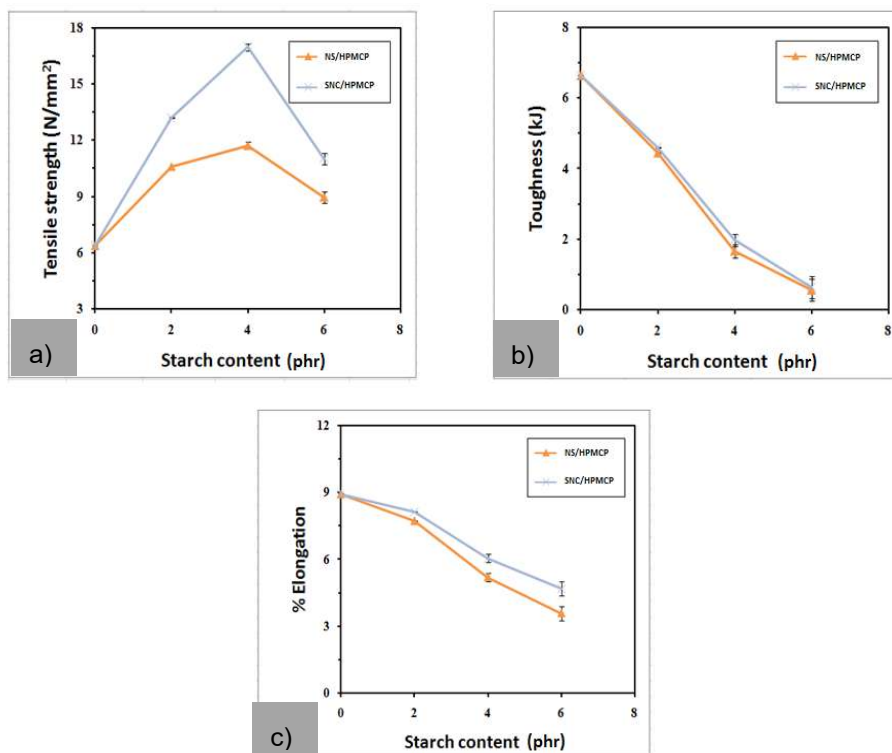
ภาพที่ 3.3 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยพบว่า ฟิล์มที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ชทั้งสองชนิดมีแนวโน้มการกระจายตัวของอนุภาคบนฟิล์มได้ดีที่ปริมาณการเติมเป็น 4 phr แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมสูงขึ้นเป็น 6 phr พบว่า เริ่มเห็นการจับกลุ่มกันของอนุภาคสตาร์ชบนผิวฟิล์ม ซึ่งผลดังกล่าวอาจทำให้ฟิล์มเกิดข้อบกพร่องขึ้นเนื่องจากมีรูพรุนเกิดขึ้นในโครงสร้าง และส่งผลต่อสมบัติเชิงกลที่ลดลง



ภาพที่ 3.2 X-ray pattern ของอนุภาคสตาร์ซ์ และฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ซ์ ปริมาณ 0-6 phr a) NS และ b) SNC



ภาพที่ 3.3 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS ปริมาณ a) 0 b) 2 c) 4 และ d) 6 phr และฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ a) 0 e) 2 f) 4 และ g) 6 phr



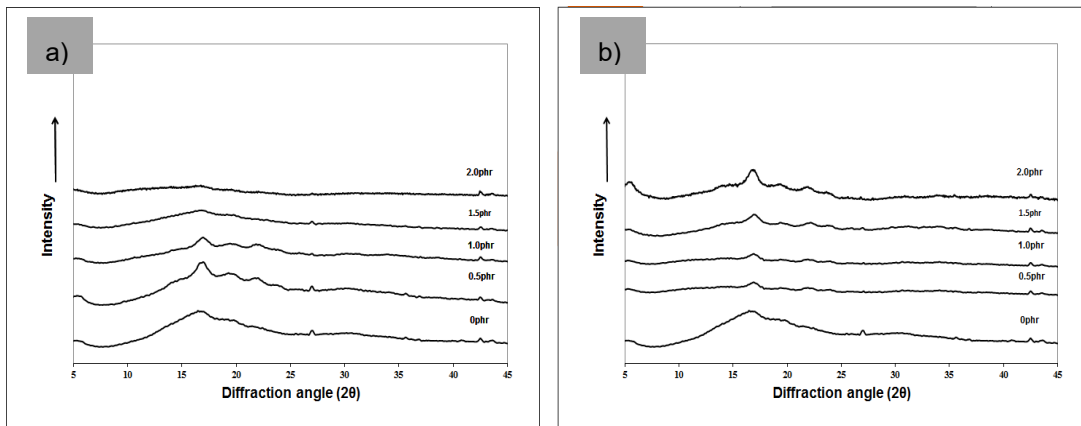
ภาพที่ 3.4 แสดงสมบัติเชิงกลของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr a) ความต้านทานแรงดึงสูงสุด b) ความเหนียว และ c) เปอร์เซ็นต์การดึงยืด

จากการศึกษาสมบัติเชิงกลของฟิล์มโดยใช้เครื่อง Universal testing machine พบว่าฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC แสดงแนวโน้มของสมบัติความต้านทานแรงดึงสูงสุด (ภาพที่ 3.4a) เหมือนกันคือ เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมอนุภาคสตาร์ชทั้งสองชนิดจนถึงปริมาณ 4 phr ความต้านทานแรงดึงสูงสุดมีค่าสูงที่สุด และจะมีค่าลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณการเติมเป็น 6 phr การเพิ่มขึ้นของสมบัติความต้านทานแรงดึงสูงสุดแสดงให้เห็นว่า อนุภาค NS และ SNC ทำหน้าที่ในการเสริมแรงให้กับฟิล์ม HPMCP ซึ่งดังกล่าวสอดคล้องกับผลของการพิจารณาความเป็นผลึกของฟิล์ม (ภาพที่ 3.2) ที่ได้นำเสนอมาแล้วข้างต้นที่ว่า การเพิ่มปริมาณสารตัวเติมลงในฟิล์ม HPMCP ส่งผลให้กราฟเปลี่ยนจากพืด board (amorphous phase) ไปเป็นพืดที่ชัดเจนขึ้น (crystalline phase) แต่ผลการเติมที่ปริมาณ 6 phr ซึ่งพบว่า แนวโน้มของความต้านทานแรงดึงสูงสุดมีค่าลดลง เนื่องจากอัตราส่วนของปริมาตรของเนื้อเมทริกซ์ลดลง และเกิดจากการเริ่มจับกลุ่มกันของอนุภาคสารตัวเติมที่เติมลงในฟิล์มซึ่งอาจทำให้เกิดรูพรุนขึ้นในฟิล์ม จึงส่งผลให้สมบัติเชิงกลดังกล่าวลดลง ซึ่ง

สอดคล้องกับผลการพิจารณาโครงสร้างทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม (ภาพที่ 3.3) ซึ่งได้นำเสนอไปแล้วข้างต้น ส่วนผลของความเหนียว (ภาพที่ 3.4b) และเปอร์เซ็นต์การดึงยืด (ภาพที่ 3.4c) ของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC แสดงแนวโน้มเหมือนกันคือ การเพิ่มปริมาณสารตัวเติมส่งผลให้สมบัติเชิงกลทั้งสองมีแนวโน้มลดลง ซึ่งดังกล่าวเป็นผลเนื่องจากการเพิ่มปริมาณสารตัวเติมเป็นการลดส่วนที่มีความยืดหยุ่น (flexible) ซึ่งก็คือส่วนของฟิล์ม HPMCP ลง ส่วนผลการพิจารณาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการเสริมแรงให้กับฟิล์ม HPMCP ระหว่างอนุภาค NS เปรียบเทียบกับ SNC พบว่า การเติมอนุภาค SNC ให้ค่าสมบัติเชิงกลโดยรวมที่สูงกว่า NS เนื่องจากผลของความเป็นผลึกที่สูงกว่า (ภาพที่ 3.2) และลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่พื้นผิวมีความขรุขระส่งผลให้อนุภาค SNC สามารถยึดเกาะและกระจายตัวบนฟิล์ม HPMCP ได้ดีกว่าอนุภาค NS (ภาพที่ 3.1 และ 3.3)

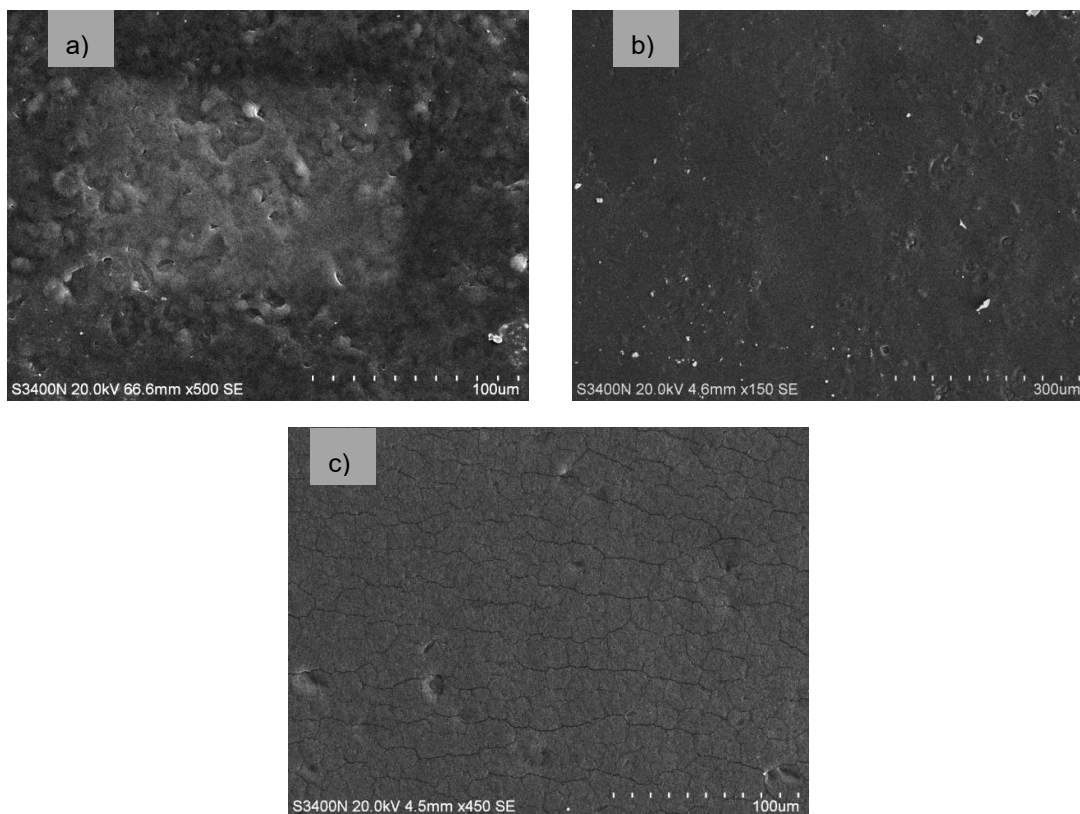
3.2.2 การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์ม Hylon VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC

จากการพิจารณา X-ray pattern ที่ได้จากการศึกษาความเป็นผลึกของฟิล์ม Hylon VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr โดยใช้เครื่อง X-ray diffractometer พบว่าฟิล์ม Hylon VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปรากฏพิกที่ตำแหน่ง 2θ เท่ากับ 18 โดยฟิล์ม Hylon VII ที่เติมอนุภาค SNC มีพิกที่สูงกว่า NS แสดงถึงความเป็นผลึกที่มากกว่า ส่วนผลของปริมาณการเติมพบว่า การเพิ่มปริมาณการเติมอนุภาค NS ส่งผลให้ความเป็นผลึกของฟิล์มลดลงสังเกตได้จากพิกที่ตำแหน่ง 2θ เท่ากับ 18 หายไป แต่ในกรณีการเติมอนุภาค SNC พบว่า การเพิ่มปริมาณการเติมอนุภาค SNC ส่งผลให้ฟิล์มมีความเป็นผลึกมากขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบกับแนวโน้มของความเป็นผลึกของฟิล์ม HYLON VII กับฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC พบว่า การเติมอนุภาค SNC ร่วมกับฟิล์ม HPMCP ให้ฟิล์มที่มีความเป็นผลึกที่สูงกว่า และสามารถเติมรวมกันได้ ในปริมาณที่สูงกว่ากรณีของฟิล์ม HYLON VII

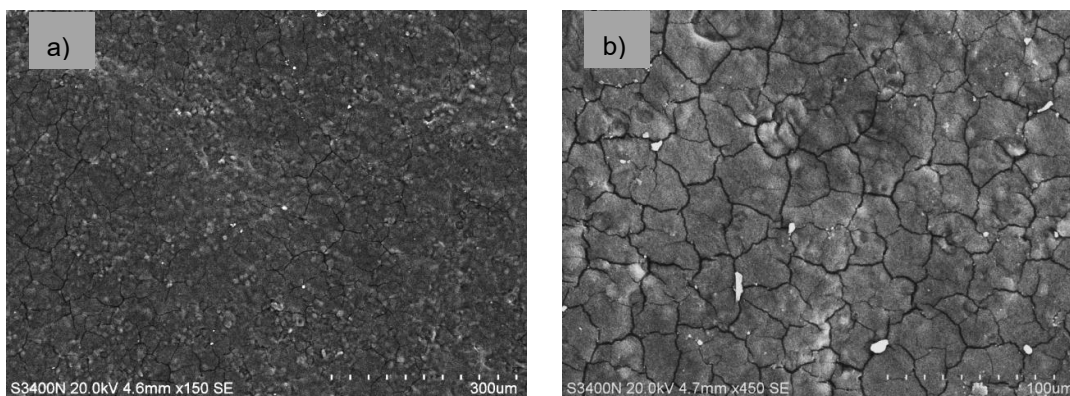


ภาพที่ 3.5 X-ray pattern ของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ชปริมาณ 0-2 phr a) NS และ b) SNC

ภาพที่ 3.6 และ 3.7 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ตามลำดับ (ที่ปริมาณการเติม 0-2 phr) ซึ่งภาพถ่ายจากกล้อง SEM พบว่า ฟิล์มที่มีการเติมสตาร์ชทั้งสองชนิดมีแนวโน้มการกระจายตัวของอนุภาคบนฟิล์มได้ดีที่ปริมาณการเติมเป็น 1 และ 1.5 phr ตามลำดับ แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติม NS และ SNC สูงขึ้นเป็น 2 และ 1.5 phr พบว่า เริ่มเห็นการจับกลุ่มกันของอนุภาคสตาร์ชบนผิวฟิล์ม และฟิล์มเริ่มเกิดการแตกออก ซึ่งจากผลดังกล่าวอาจทำให้ฟิล์มเกิดข้อบกพร่องขึ้น เนื่องจากมีรอยแยกและช่องว่างเกิดขึ้นในโครงสร้าง ส่งผลต่อสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่ลดลง ซึ่งในส่วนการพิจารณาสมบัติเชิงกลจะได้กล่าวต่อไป

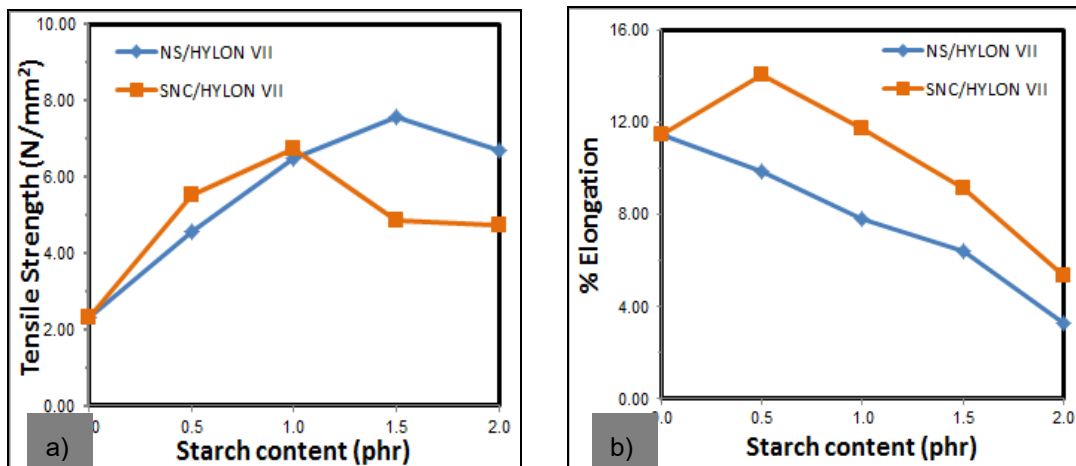


ภาพที่ 3.6 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS a) 0 phr ที่กำลังขยาย 500 เท่า b) 1.5 phr ที่กำลังขยาย 150 เท่า และ c) 2 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า



ภาพที่ 3.7 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค SNC a) 1 phr ที่กำลังขยาย 150 และ b) 1.5 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า

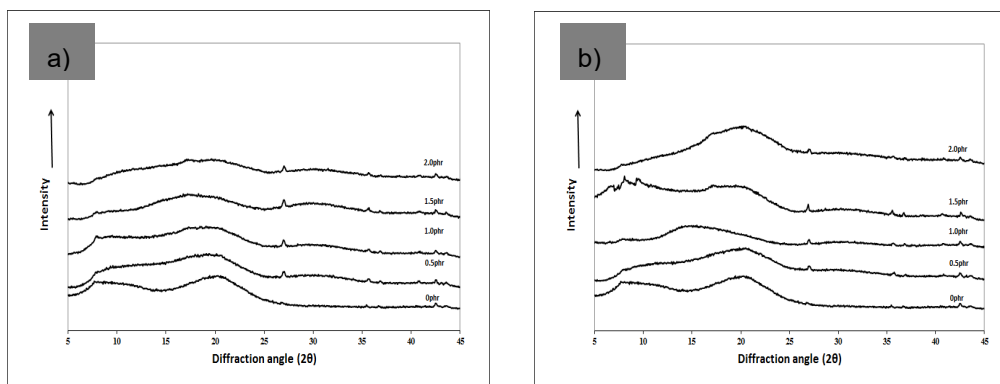
จากการพิจารณาสมบัติเชิงกลโดยการทดสอบด้วยเครื่อง Universal Testing Machine พบว่าฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC แสดงแนวโน้มของสมบัติความต้านทานแรงดึงสูงสุด (ภาพที่ 3.8a) เหมือนกันคือ เมื่อเพิ่มปริมาณอนุภาคตัวเติมจนถึง 1.5 และ 1.0 phr ตามลำดับ ค่าความต้านทานแรงดึงสูงสุดมีค่าสูงที่สุด และมีค่าลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณสารตัวเติมต่อไป โดยการเพิ่มขึ้นของสมบัติความต้านทานแรงดึงสูงสุดแสดงให้เห็นว่า อนุภาค NS และ SNC ทำหน้าที่ในการเสริมแรงให้กับฟิล์ม HYLON VII ส่วนแนวโน้มของค่าความต้านทานแรงดึงสูงสุดที่ลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณอนุภาค NS และ SNC มากกว่า 1.5 และ 1.0 phr ตามลำดับนั้น เนื่องจากอัตราส่วนโดยปริมาตรของเนื้อเมทริกซ์ลดลง และเกิดจากการเริ่มจับกลุ่มกันของอนุภาคสารตัวเติมที่เติมลงในฟิล์ม ทำให้โครงสร้างของฟิล์มเกิดเป็นรอยแยกและช่องว่าง จึงส่งผลให้สมบัติเชิงกลดังกล่าวลดลง ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลของการพิจารณาความเป็นผลึกและโครงสร้างทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม (ภาพที่ 3.6 และ 3.7) ซึ่งได้นำเสนอไปแล้วข้างต้น ส่วนผลของเปอร์เซ็นต์การดึงยืด (ภาพที่ 3.8b) ของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC แสดงแนวโน้มเหมือนกันคือ การเพิ่มปริมาณสารตัวเติมทั้งสองส่งผลให้สมบัติเชิงกลของฟิล์มมีแนวโน้มลดลง ซึ่งเป็นผลเนื่องจากการเพิ่มปริมาณสารตัวเติมเป็นการลดส่วนที่มีความยืดหยุ่น (flexible) คือ ส่วนของฟิล์ม HYLON VII ลง ส่วนผลการพิจารณาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการเสริมแรงให้กับฟิล์มระหว่างอนุภาค NS เปรียบเทียบกับ SNC พบว่า การเติมอนุภาค SNC ให้ค่าสมบัติเชิงกลโดยรวมที่สูงกว่า NS เนื่องจากผลของความเป็นผลึกที่สูงกว่า (ภาพที่ 3.5)



ภาพที่ 3.8 แสดงสมบัติเชิงกลของฟิล์ม HYLON VII ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr a) ความต้านทานแรงดึงสูงสุด b) เปอร์เซ็นต์การดึงยืด

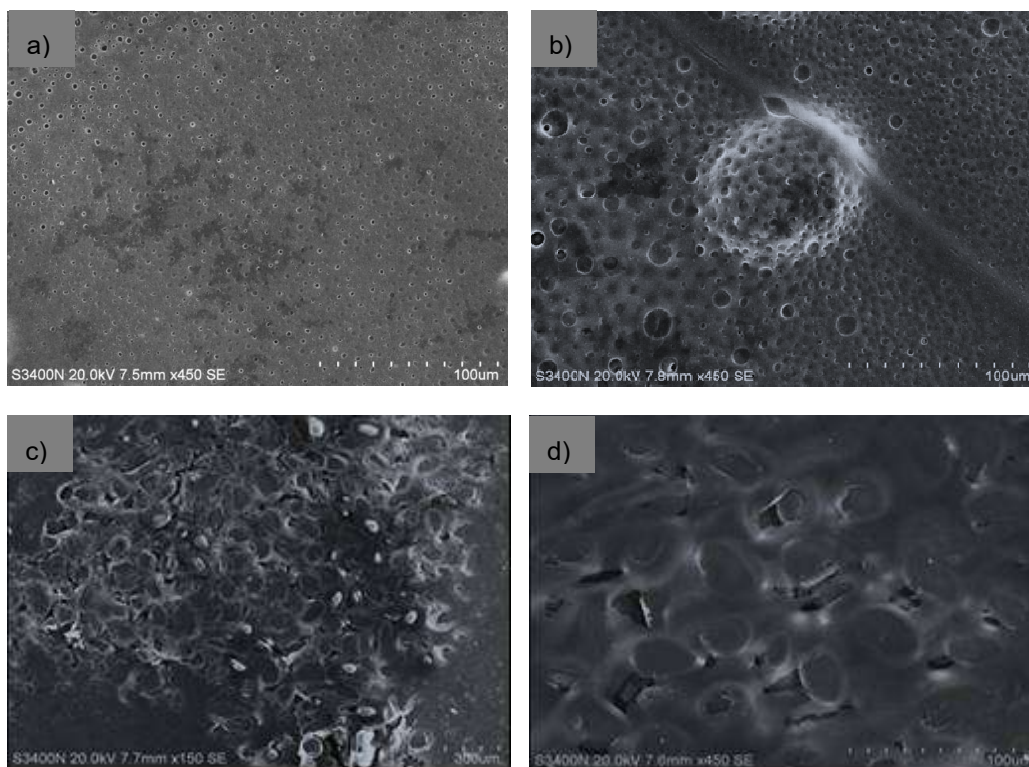
3.2.3 การเตรียมฟิล์ม ethyl cellulose (EC) ที่มีการเติม NS และ SNC

จากการศึกษาความเป็นผลึกของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr โดยใช้เครื่อง X-ray diffractometer เมื่อพิจารณาจาก X-ray pattern ที่ได้ (ภาพที่ 3.9) พบว่า ฟิล์ม EC ที่ไม่มีการเติมอนุภาคสตา์ชปรากฏพีกที่ตำแหน่ง 2θ เท่ากับ 20 ซึ่งพีกจะเลื่อน (shift) ไปทางขวา 2 องศาเมื่อเทียบกับพีกของอนุภาค NS และ SNC โดยเมื่อพิจารณาฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ที่ปริมาณต่างๆ จะปรากฏพีกที่ตำแหน่งระหว่าง 18 กับ 20 แสดงให้เห็นว่า EC กับอนุภาคสตา์ชทั้งสองชนิดมีอันตรกิริยาระหว่างกัน โดยการเพิ่มปริมาณอนุภาค NS ลงในฟิล์ม EC ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสูงของพีกค่อนข้างน้อย แต่ในกรณีของอนุภาค SNC พบว่า การเพิ่มปริมาณอนุภาค SNC ลงในฟิล์ม EC ส่งผลให้พีกมีแนวโน้มสูงขึ้น โดยเฉพาะที่ปริมาณการเติมสูงสุดคือ 2 phr

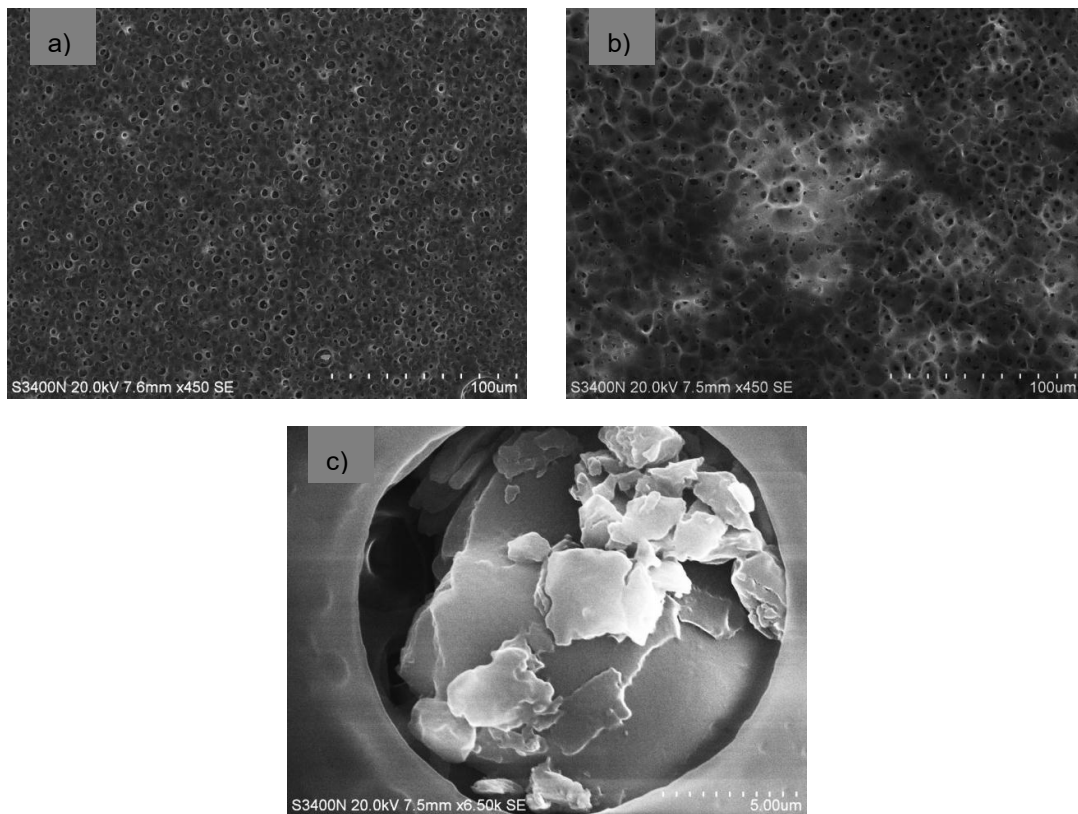


ภาพที่ 3.9 X-ray pattern ของอนุภาคสตาร์ช และฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาคสตาร์ชปริมาณ 0-2 phr a) NS และ b) SNC

ภาพที่ 3.10 และ 3.11 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr ตามลำดับ ซึ่งจากภาพถ่ายพบว่า ฟิล์มที่มีการเติมสตาร์ชทั้งสองชนิดมีแนวโน้มการกระจายตัวของอนุภาคบนฟิล์มได้ดีที่ปริมาณการเติมเป็น 1.5 และ 1 phr ตามลำดับ แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมอนุภาค NS และ SNC สูงขึ้นเป็น 2 และ 1.5 phr พบว่า เริ่มสังเกตเห็นการจับกลุ่มกันของอนุภาคสตาร์ชบนผิวฟิล์ม และฟิล์มเริ่มเกิดการแตกออก ซึ่งผลดังกล่าวอาจทำให้ฟิล์มเกิดข้อบกพร่องขึ้น และส่งผลต่อสมบัติเชิงกลที่ลดลง ในส่วนของฟิล์ม EC ลักษณะของฟิล์มที่ไม่มีการเติมอนุภาคของสตาร์ชทั้งสองชนิดลงไปพบว่า ลักษณะทั่วไปของฟิล์ม EC ที่ได้มีรูพรุนโดยวัดขนาดของรูพรุนเฉลี่ยจะอยู่ในช่วง 265-729 นาโนเมตร และเมื่อเติมอนุภาค NS และ SNC ลงไปในฟิล์ม EC พบว่ารูพรุนมีขนาดใหญ่ขึ้นอยู่ในช่วง 794-16400 นาโนเมตร ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากจับกลุ่มกันของอนุภาค NS และ SNC มีผลทำให้ขนาดของรูพรุนขยาย และเมื่อพิจารณาภาพถ่ายที่กำลังขยายสูงทั้งกรณีที่ได้เติม NS และ SNC พบว่าการเติม NS และ SNC ที่ปริมาณการเติม 1 phr อนุภาคสตาร์ชทั้งสองชนิดอาจทำหน้าที่ในการป้องกันการปลดปล่อยของสารออกจากรูพรุนได้ เนื่องจากอนุภาคสตาร์ชไปอุดขวางบริเวณช่องว่างในรูพรุนของฟิล์ม EC (ภาพที่ 3.10d และ 3.11c)



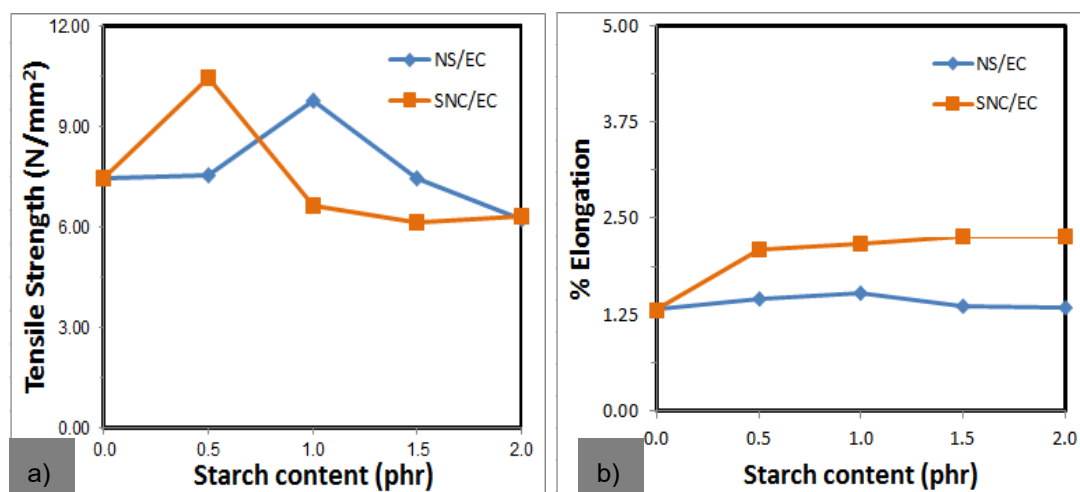
ภาพที่ 3.10 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS a) 0 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า b) 0.5 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า c) 1 phr ที่กำลังขยาย 150 เท่า และ d) 1 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า



ภาพที่ 3.11 แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค SNC a) 1 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า b) 1.5 phr ที่กำลังขยาย 450 เท่า และ c) 1 phr ที่กำลังขยาย 6500 เท่า

จากการศึกษาสมบัติเชิงกลของฟิล์มโดยใช้เครื่อง Universal Testing Machine พบว่า ฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC แสดงแนวโน้มของสมบัติความต้านทานแรงดึงสูงสุด (ภาพที่ 3.12a) เหมือนกันคือ เมื่อเพิ่มการเติมอนุภาค NS และ SNC จนถึงปริมาณ 1 และ 0.5 phr ตามลำดับ ความต้านทานแรงดึงสูงสุดมีค่าสูงที่สุด และมีค่าลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณการเติมเป็น 1.5 และ 1 phr ตามลำดับ จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า หากเติมอนุภาคสตาร์ชในปริมาณที่เหมาะสม อนุภาค NS และ SNC จะทำหน้าที่ช่วยเสริมแรงให้กับฟิล์ม EC แต่ถ้าเติมในปริมาณที่

มากเกินไปจะทำให้ค่าความต้านทานแรงดึงสูงสุดมีแนวโน้มลดลง เนื่องจากอัตราส่วนโดยปริมาตรของเนื้อเมตริกซ์ลดลง และเกิดจากการเริ่มจับกลุ่มกันของอนุภาคสตาร์ชที่เติมลงในฟิล์ม ซึ่งส่งผลให้รูพรุนของฟิล์มมีขนาดใหญ่ขึ้น เกิดเป็นจุดบกพร่องขนาดใหญ่ ส่งผลให้สมบัติเชิงกลดงกต่ำลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการพิจารณาโครงสร้างทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม (ภาพที่ 3.10 และ 3.11) ที่ได้นำเสนอไปแล้วข้างต้น ส่วนผลของเปอร์เซ็นต์การดัดยัด (ภาพที่ 3.12b) ของฟิล์ม EC พบว่า กรณีที่มีการเติมอนุภาค NS การเพิ่มปริมาณอนุภาค NS ที่เติมลงในฟิล์ม EC ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าเปอร์เซ็นต์การดัดยัด ส่วนกรณีการเติมอนุภาค SNC พบว่า เปอร์เซ็นต์การดัดยัดมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณอนุภาค SNC ซึ่งสอดคล้องกับผล XRD (ภาพที่ 3.9) ที่แสดงให้เห็นว่า อนุภาคมีอันตรกิริยากับฟิล์ม EC ได้ ซึ่งโดยปกติหากเติมอนุภาคลงในฟิล์มแล้วอนุภาคและฟิล์มไม่มีอันตรกิริยาต่อกัน การเพิ่มปริมาณอนุภาคลงในฟิล์มจะส่งผลให้เปอร์เซ็นต์การดัดยัดมีค่าลดลง แต่ในกรณีฟิล์ม EC ที่มีสารตัวเติมเป็นอนุภาค NS และ SNC พบว่า แนวโน้มของเปอร์เซ็นต์การดัดยัดมีค่าคงที่และเพิ่มขึ้น ตามลำดับ นั้นหมายถึงทั้งอนุภาค NS และ SNC มีอันตรกิริยากับฟิล์ม EC ได้ (สอดคล้องกับการพิจารณาความเป็นผลึกของฟิล์มที่มีการเติมอนุภาคทั้งสองชนิด ซึ่งพบว่า 2 θ เลื่อนไปทางที่มีค่าสูงกว่า)

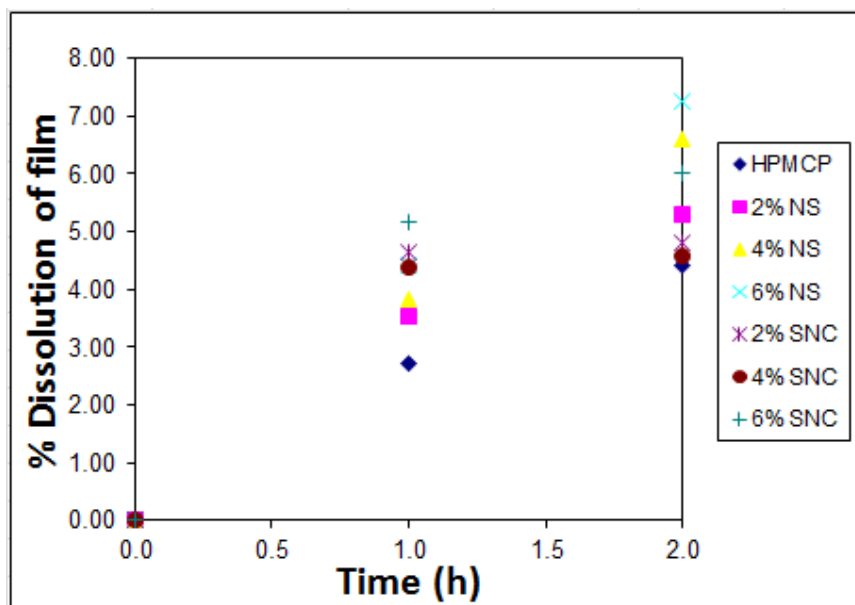


ภาพที่ 3.12 แสดงสมบัติเชิงกลของฟิล์ม EC ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-2 phr a) ความต้านทานแรงดึงสูงสุด b) เปอร์เซ็นต์การดัดยัด

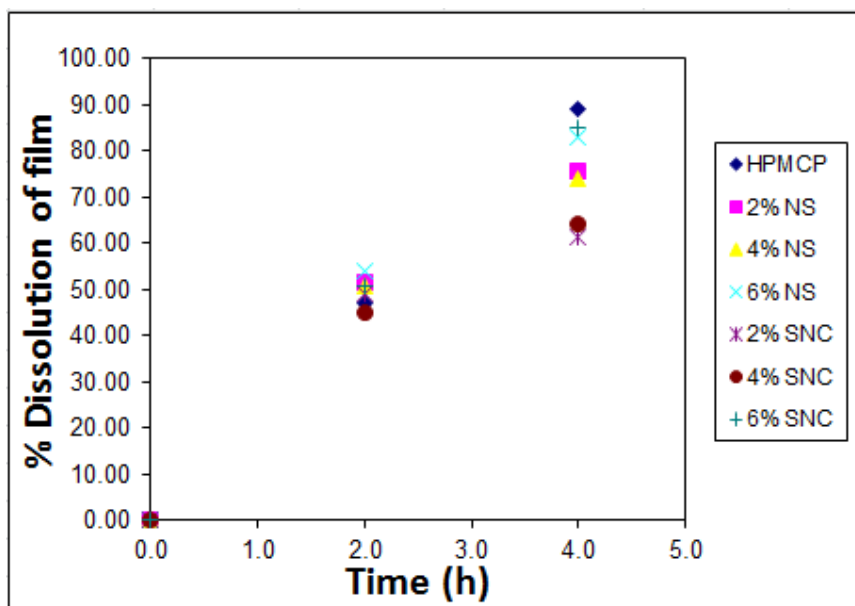
จากผลการศึกษาสภาวะในการเตรียมฟิล์มที่เหมาะสม โดยการศึกษาและพัฒนา รูปแบบการเตรียม nanocomposite จากพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดต่างๆ ร่วมกับอนุภาคสตาร์ช (NS และ SNC) และนำ starch-based nanocomposite ที่ได้ มาเตรียมให้อยู่ในรูปของฟิล์ม (free films) เพื่อประเมินคุณสมบัติต่างๆ ของฟิล์ม ได้แก่ ความเป็นผลึก ลักษณะทางสัณฐานวิทยา และสมบัติเชิงกล ซึ่งจากผลการทดลองดังกล่าวพบว่า พอลิเมอร์ชีวภาพที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์มคือ HPMCP เนื่องจากให้ฟิล์มที่มีความเป็นผลึกและสมบัติเชิงกลที่สูงกว่า และสามารถเติมอนุภาค สตาร์ชได้ในปริมาณที่สูงกว่าฟิล์มจากพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดอื่นๆ โดยที่ฟิล์มยังคงมีลักษณะทาง สัณฐานวิทยาคลายคลึงกับฟิล์มที่ไม่มีการเติมอนุภาคสตาร์ช ดังนั้นผู้วิจัยจะใช้พอลิเมอร์ชีวภาพ ชนิดนี้สำหรับการทดลองในขั้นต่อไป

3.2.4 การศึกษาคุณสมบัติด้านการละลายของฟิล์ม starch-based nanocomposite

จากการทดสอบคุณสมบัติด้านการละลายในสภาวะจำลองความเป็นกรดในกระเพาะอาหารของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบใน สารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 เป็นระยะเวลา 1 และ 2 ชั่วโมง ซึ่งผลการทดลองแสดงใน ภาพที่ 3.13 พบว่า ฟิล์ม HPMCP ที่ไม่มีการเติมสารตัวเติมและฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC มีแนวโน้มของการละลายใกล้เคียงกันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 4.3-4.8 ส่วนฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS มีการละลายอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5.2-7.2 แสดงให้เห็นว่า อนุภาค SNC มีความสามารถในการทนต่อการละลายที่ pH 1.2 ได้ดีกว่าอนุภาค NS ส่งผลให้ฟิล์มโดยรวมมีการ ละลายที่ pH ดังกล่าวน้อยกว่า นอกจากนี้ยังพบว่า ฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ที่ปริมาณการเติม 6 phr มีการละลายใน pH 1.2 สูงกว่าที่อัตราการเติมอื่นๆ อาจเป็นผล เนื่องจาก อนุภาคที่เกาะกลุ่มกันเกิดการหลุดออกจากผิวของอนุภาคด้วยตัวเองหรือหลุดออกจาก ฟิล์มได้เมื่อถูกโมเลกุลของน้ำและสารละลายเข้าแทรก



ภาพที่ 3.13 แสดงผลการทดสอบการละลายของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (0.1 M) ที่ pH 1.2 เป็นระยะเวลา 1 และ 2 ชั่วโมง



ภาพที่ 3.14 แสดงผลการทดสอบการละลายของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 เป็นระยะเวลา 2 และ 4 ชั่วโมง

จากการทดสอบคุณสมบัติด้านการละลายของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ที่ปริมาณ 0-6 phr ในสภาวะจำลองของเหลวในลำไส้เล็ก โดยทำการทดสอบในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 เป็นระยะเวลา 2 และ 4 ชั่วโมง (ภาพที่ 3.14) จากผลการทดลองพบว่า ฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC มีความสามารถในการทนต่อการละลายที่ pH 6.8 ได้ดีกว่าฟิล์ม HPMCP ที่ไม่มีการเติมสารตัวเติม ส่วนผลการพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพการต้านทานต่อการละลายของฟิล์มที่เติมอนุภาค NS และ SNC พบว่า ฟิล์มที่มีการเติมอนุภาค SNC มีความต้านทานต่อการละลายที่ pH 6.8 ดีกว่าอนุภาค NS โดยผลของปริมาณการเติมอนุภาค SNC พบว่า ที่ปริมาณการเติม 2 และ 4 phr ให้ผลของการต้านทานการละลายที่ pH 6.8 ดีกว่าที่ 6 phr ซึ่งหากพิจารณาเปรียบเทียบความสัมพันธ์กับผลของสมบัติเชิงกลแสดงให้เห็นว่า การปรับปรุงสมบัติเชิงกลของฟิล์มและความเป็นผลึกของสารตัวเติม มีผลต่อความต้านทานการละลายในสภาวะจำลองในลำไส้ได้ดีขึ้น

จากการศึกษาคุณสมบัติด้านการละลายของฟิล์ม starch-based nanocomposite ที่เตรียมจาก ฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ในสภาวะจำลองของเหลวในกระเพาะอาหารและของเหลวในลำไส้เล็ก พบว่า ฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC มีแนวโน้มในการต้านทานการละลายที่สภาวะทั้งสองดีกว่าอนุภาค NS ดังนั้นผู้วิจัยจะใช้ตัวอย่างนี้ในการเตรียมเป็นสารเคลือบเม็ดยา ร่วมกับ HPMCP สำหรับการทดลองในขั้นต่อไป

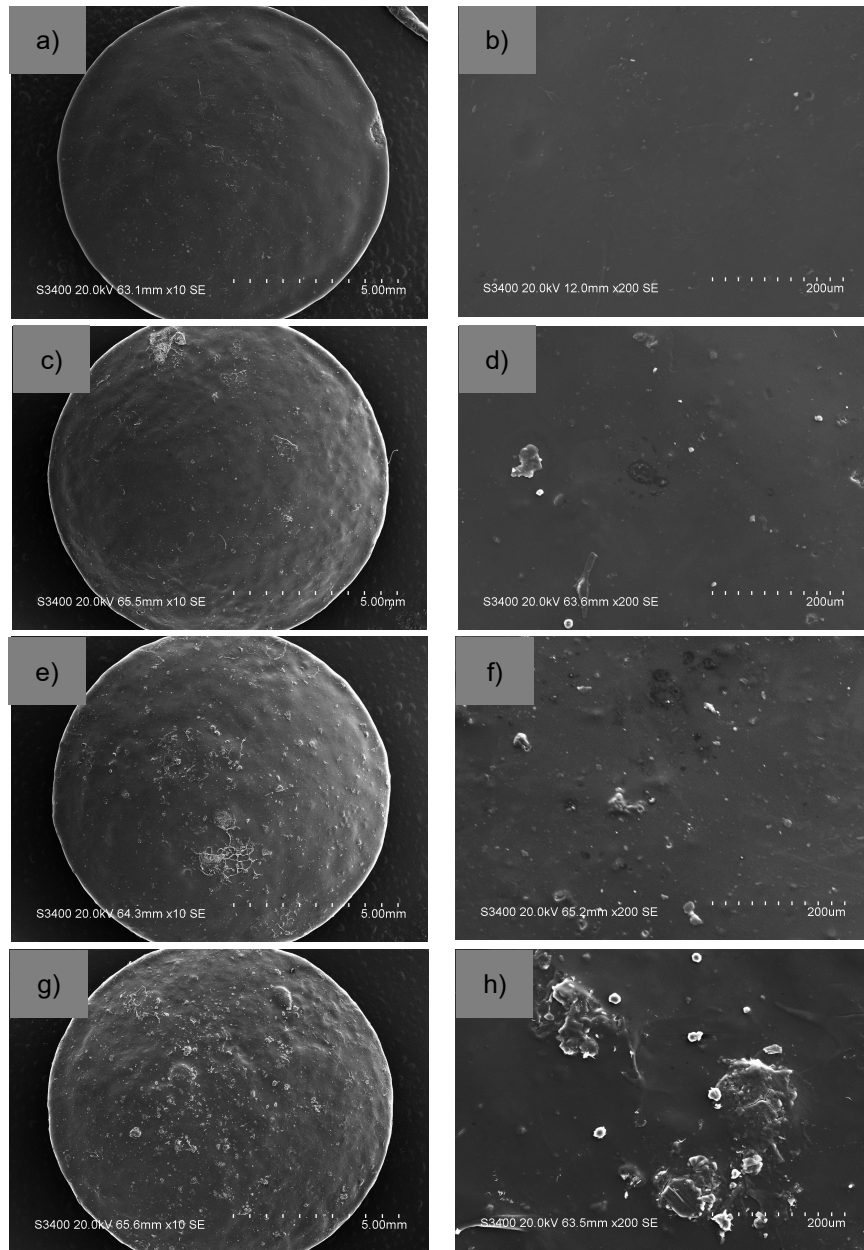
3.3 การผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite

3.3.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเม็ดยาไดโคลฟีแนคโซเดียมที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite

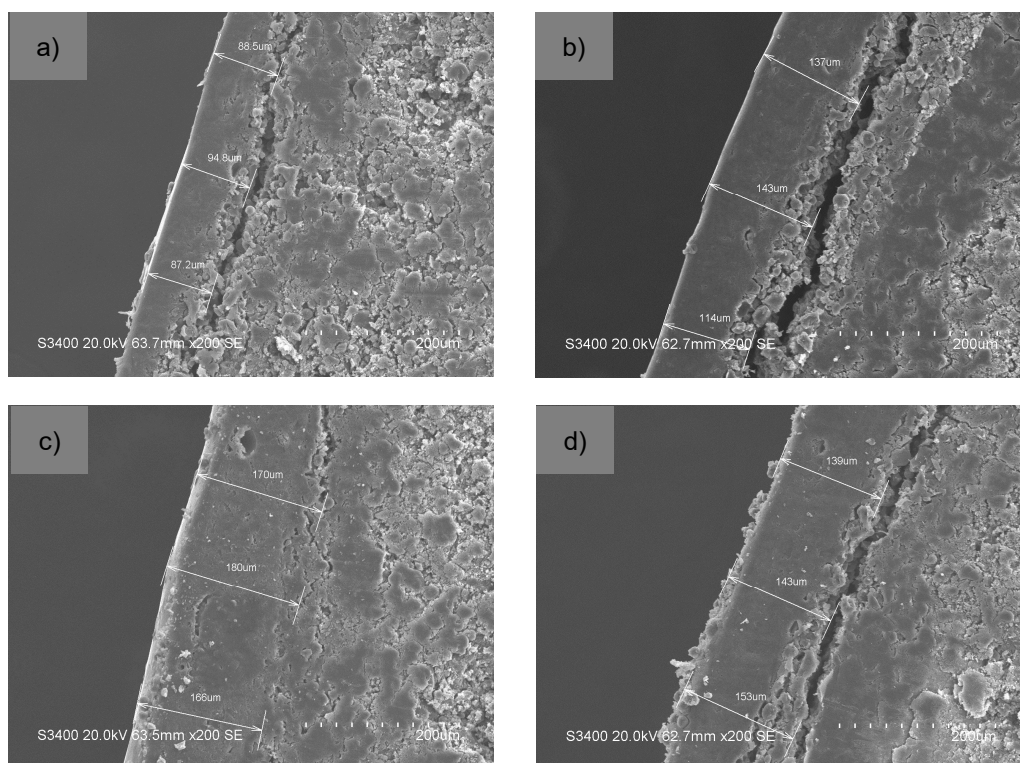
จากการทดลองผลิตเม็ดยาที่เคลือบด้วย starch-based nanocomposite ที่สังเคราะห์ขึ้น โดยการเคลือบในลักษณะของ enteric coating ด้วยเครื่องเคลือบยาเม็ด (coating Machines) โดยใช้ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofenac sodium; DFNa) เป็นยาต้นแบบ และใช้สูตรของสารเคลือบเม็ดยาที่เหมาะสมจากการศึกษาในข้อ 3.2 คือ hydroxypropyl methylcellulose phthalate หรือ HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC เมื่อนำเม็ดยาไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr ไปตรวจสอบลักษณะทาง

สัณฐานวิทยาบริเวณพื้นผิวของเม็ดยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) ดังแสดงในภาพที่ 3.15 สังเกตพบว่า เมื่อมีการเติมอนุภาค SNC ลงไป จะสังเกตเห็นการกระจายตัวของอนุภาค SNC บนผิวฟิล์ม โดยมีแนวโน้มการกระจายตัวได้ดีที่ปริมาณการเติมเป็น 4 phr แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมอนุภาค SNC เป็น 6 phr พบว่า อนุภาคเกิดการเกาะกลุ่มรวมตัวกันมากขึ้น ทำให้ฟิล์มบนผิวเม็ดยาบางส่วนเกิดรอยแยก อาจส่งผลให้ฟิล์มเกิดข้อบกพร่อง ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการทดลองที่ได้จากการตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์ม HPMCP/SNC ในรูปแบบ free film (ดังแสดงในข้อ 3.2.1)

ภาพที่ 3.16 แสดงภาพตัดขวางของยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP โดยพบว่า ความหนาของฟิล์ม HPMCP ที่ไม่มีการเติมอนุภาค SNC มีความคงที่ตลอดชิ้นงานและมีความหนาเฉลี่ยประมาณ 90.2 ไมครอน แต่เมื่อมีการเติมอนุภาค SNC ลงไป ความหนาของฟิล์ม จะเพิ่มมากขึ้น โดยการเติมอนุภาค SNC ที่ปริมาณ 4 phr ให้ฟิล์มที่มีความหนาสูงที่สุดและมีความหนาเฉลี่ยประมาณ 172 ไมครอน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะอนุภาค SNC ที่เติมลงไปในฟิล์ม HPMCP ช่วยปรับปรุงความสามารถในการยึดเกาะของฟิล์มบนผิวเม็ดยา ส่งผลให้ฟิล์มยึดเกาะได้ดีขึ้นและชั้นฟิล์มที่ได้มีความหนามากขึ้น



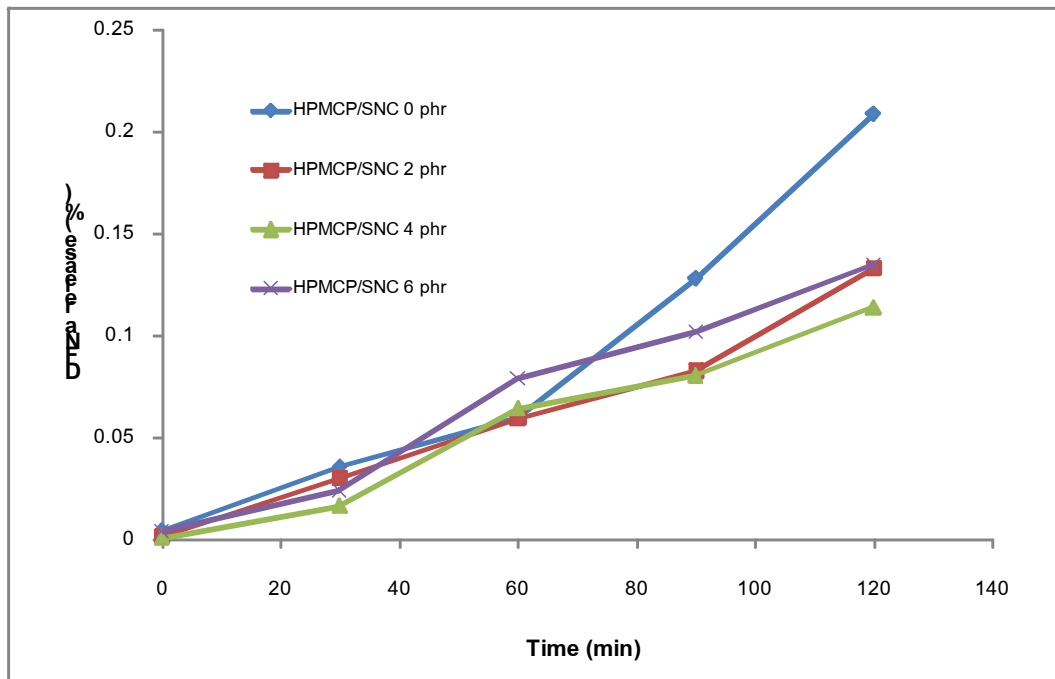
ภาพที่ 3.15 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC a) 0 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า b) 0 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า c) 2 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า d) 2 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า e) 4 phr ที่ กำลังขยาย 10 เท่า f) 4 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า g) 6 phr ที่กำลังขยาย 10 เท่า และ h) 6 phr ที่กำลังขยาย 200 เท่า



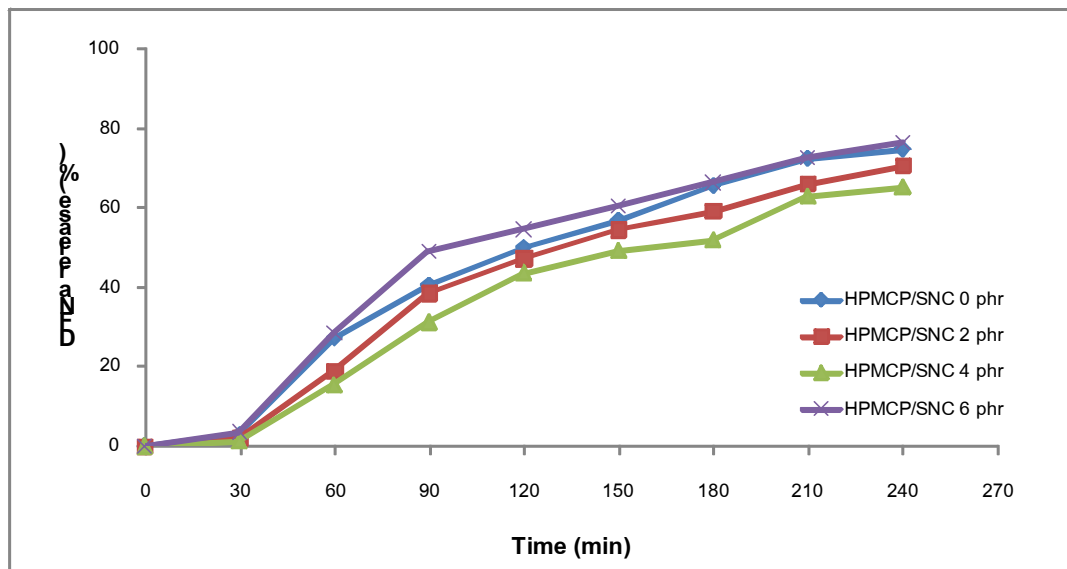
ภาพที่ 3.16 ภาพตัดขวางของยาเม็ดไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ที่กำลังขยาย 200 เท่า a) 0 phr b) 2 phr c) 4 phr และ d) 6 phr

3.3.2 การศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยา

รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr ในสารละลายตัวกลาง คือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 แสดงดังภาพที่ 3.17 และ 3.18 ตามลำดับ



ภาพที่ 3.17 อัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2



ภาพที่ 3.18 อัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยทำการทดสอบในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8

โดยผลการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0, 2, 4 และ 6 phr ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่ pH 1.2 พบว่า ที่ระยะเวลา 2 ชั่วโมง ยาปลดปล่อยออกมาร้อยละ 0.21, 0.13, 0.11 และ 0.13 ตามลำดับ และในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 พบว่า ที่ระยะเวลา 4 ชั่วโมง ยาปลดปล่อยออกมาร้อยละ 74.81, 70.51, 65.12 และ 76.43 ตามลำดับ สังเกตได้ว่า เม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์มทุกสูตรปลดปล่อยตัวยาได้น้อยในสารละลายตัวกลางที่ pH ต่ำหรือมีความเป็นกรด แต่สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ดีในสารละลายตัวกลางที่มี pH สูงหรือมีความเป็นเบส ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาคูณสมบัติด้านการละลายของฟิล์ม starch-based nanocomposite (ภาพที่ 3.13 และ 3.14) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการใช้ HPMCP เป็นพอลิเมอร์ในสูตรสารเคลือบยา โดย HPMCP เป็นสารเคลือบที่มีความคงตัวในสภาวะที่เป็นกรด (ในกระเพาะอาหาร) และสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในลำไส้ได้เมื่อชั้นเคลือบเตรียมโดยใช้ระบบตัวทำละลายอินทรีย์ (Kim et al., 2003) เมื่อพิจารณาผลของปริมาณการเติมอนุภาค SNC จะเห็นได้ว่า ที่ปริมาณการเติม 2 และ 4 phr อัตราการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายตัวกลางทั้งสองสภาวะมีแนวโน้มลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรสารเคลือบยาที่ไม่เติมอนุภาค SNC แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมอนุภาค SNC เป็น 6 phr พบว่า อัตราการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 มีแนวโน้มสูงขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาคูณสมบัติด้านการละลายของฟิล์มในข้อ 3.2.4

บทที่ 4 สรุปและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

1. การย่อยสลายไขมันสำหรับหลังด้วยกรดซัลฟิวริกเข้มข้น 3.16 โมลาร์ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 168 ชั่วโมง หรือ 7 วัน ให้อนุภาคสตาร์ชฟลิกนาโนที่มีความเป็นผลึกมากกว่าอนุภาคสตาร์ชที่ไม่ผ่านการปรับปรุง และเมื่อตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) พบว่า อนุภาคสตาร์ชฟลิกนาโนมีลักษณะรูปร่างไม่แน่นอน มีพื้นผิวขรุขระ และมีการจัดเรียงเป็นชั้นๆ ซ้อนกัน ซึ่งเป็นข้อดีต่อการยึดเกาะกับฟิล์ม

2. การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์ม starch-based nanocomposite จากการใช้อนุภาคสตาร์ช (NS และ SNC) ร่วมกับพอลิเมอร์ชีวภาพ 3 ชนิด คือ HPMCP, Hylon VII และ ethyl cellulose เพื่อประเมินคุณสมบัติต่างๆ ของฟิล์ม ได้แก่ ความเป็นผลึก ลักษณะทางสัณฐานวิทยา และสมบัติเชิงกล พบว่า พอลิเมอร์ชีวภาพที่เหมาะสมที่สุดในการเตรียมฟิล์มคือ HPMCP เนื่องจากให้ฟิล์มที่มีความเป็นผลึกสูง มีสมบัติเชิงกลที่เหนียวกว่า และสามารถเติมอนุภาคสตาร์ชได้ในปริมาณที่สูงกว่าฟิล์มจากพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดอื่นๆ

3. การทดสอบคุณสมบัติด้านการละลายของฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค NS และ SNC ที่ปริมาณ 0-6 phr ในสภาวะจำลองระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ พบว่า ฟิล์ม HPMCP/SNC มีความสามารถในการทนต่อการละลายได้ดีกว่าฟิล์ม HPMCP/NS ทั้งในสารละลายตัวกลางที่ pH 1.2 และ pH 6.8 นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณการเติมอนุภาคสตาร์ช (NS และ SNC) 2 และ 4 phr ให้ผลของการต้านทานการละลายดีกว่าที่ 6 phr

4. การทดลองผลิตเม็ดยาเคลือบด้วย HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr โดยการเคลือบในลักษณะของ enteric coating และใช้ไดโคลฟีแนคโซเดียมเป็นยาต้นแบบ พบว่า เมื่อนำเม็ดยาไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP/SNC ไปตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาบริเวณพื้นผิวและภาพตัดขวางของเม็ดยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) จะสังเกตเห็นการกระจายตัวของอนุภาค SNC บนผิวฟิล์ม โดยมีแนวโน้มการกระจายตัวได้ดีที่ปริมาณการเติมเป็น 4 phr แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมเป็น 6 phr อนุภาคจะเกิดการเกาะกลุ่มรวมตัวกันมากขึ้น ทำให้ฟิล์มบนผิวเม็ดยาบางส่วนเกิดรอยแยก นอกจากนี้ยังพบว่า การเติมอนุภาค SNC ส่งผลให้ฟิล์มมีความหนาเพิ่มขึ้น โดยที่ปริมาณการเติม 4 phr ให้ฟิล์มที่มีความหนาสูงสุดและมีความหนาเฉลี่ยประมาณ 172 ไมครอน

5. การศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมจากเม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP ที่มีการเติมอนุภาค SNC ปริมาณ 0-6 phr พบว่า เม็ดยาที่ผ่านการเคลือบด้วยฟิล์ม HPMCP/SNC ทุกสูตรปลดปล่อยตัวยาได้น้อยในสารละลายตัวกลางที่ pH 1.2 แต่สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ดีในสารละลายตัวกลางที่ pH 6.8 โดยปริมาณการเติมอนุภาค SNC ที่ 2 และ 4 phr สามารถลดอัตราการปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดเคลือบในสารละลายตัวกลางทั้งสองสถานะ แต่เมื่อเพิ่มปริมาณการเติมเป็น 6 phr อัตราการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรสารเคลือบเม็ดยาที่ไม่เติมอนุภาค SNC

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาความคงตัวของฟิล์ม starch-based nanocomposite ต่อสภาวะแวดล้อมในระหว่างการเก็บรักษา เช่น ออกซิเจน แสง และความชื้น เป็นต้น เพื่อประเมินอายุการเก็บรักษาและเป็นประโยชน์ในการนำไปประยุกต์ใช้ในผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Akhgari, A., Farahmand, F., Afrasiabi Garekani, H., Sadeghi, F., & Vandamme, T.F. (2006). permeability and swelling studies on free films containing inulin in combination with different polymethacrylates aimed for colonic drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(4), 307-314.
- Albanez, R., Nitz, M., & Taranto, O.P. (2013). Enteric coating process of diclofenac sodium pellets in a fluid bed coater with a wurster insert: Influence of process variables on coating performance and release profile. *Advanced Powder Technology*, 24, 659-666.
- Angellier, H., Choisnard, L., Molina-Boisseau, S., Ozil, P., & Dufresne, A. (2004). Optimization of the preparation of aqueous suspensions of waxy maize starch nanocrystals using a response surface methodology. *Biomacromolecules*, 5, 1545-1551.
- Angellier, H., Molina-Boisseau, S., & Dufresne, A. (2005). Mechanical properties of waxy maize starch nanocrystal reinforced natural rubber. *Macromolecules*, 38, 9161-9170.
- Ashford, M., Fell, J., Attwood, D., Sharma, H., & Woodhead, P. (1993). An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. *Journal of Controlled Release*, 26(3), 213-220.
- Ashford, M., Fell, J., Attwood, D., Sharma, H., & Woodhead, P. (1994). Studies on pectin formulations for colonic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 30(3): 225-232.
- Battista, O.A. (1975). *Microcrystal Polymer Science*, McGraw-Hill New York. pp. 138.
- Bernazzani, P., Peyyavula, V.K., Agarwal, S., & Tatikonda, R.K. (2008). Evaluation of the phase composition of amylose by FTIR and isothermal immersion heats. *Polymer*, 49, 4150-4158.

- Fernández-Hervás, M.J., & Fell, J.T. (1998). Pectin/chitosan mixtures as coatings for colon-specific drug delivery: an *in vitro* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 169(1), 115-119.
- Freire, C., Podczeck, F., Veiga, F., & Sousa, J. (2009). Starch-based coatings for colon-specific delivery. part II: physicochemical properties and in vitro drug release from high amylose maize starch films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, 587-594.
- Friend, D.R. (1992). Oral Colon-Specific Drug Delivery, 1st ed., CRC Press. pp. 288.
- Gray, H. (1918). Anatomy of the human body, 20th ed., thoroughly rev. and re-edited by Warren H. Lewis, Philadelphia: Lea & Febiger. pp. 1396.
- Hizukuri, S., & Nikuni, Z. (1957). Micelle dimension of potato starch. *Nature*, 180, 436-437.
- Hizukuri, S., Takeda, Y., Maruta, N., & Juliano, B.O. (1989). Molecular structure of rice starch. *Carbohydrate Research*, 189, 227-235.
- Hussan, S.D., Santanu, R., Verma P., & Bhandari V. (2012). A review on recent advances of enteric coating. *IOSR Journal of Pharmacy*, 2(6), 5-11.
- Jane, J., Chen, Y.Y., Lee, L.F., McPherson, A.E., Wong, K.S., Radosavljevic, M., & Kasemsuwan, T. (1999). Effects of amylopectin branch chain length and amylose content on the gelatinization and pasting properties of starch. *Cereal Chemistry*, 76, 629-637.
- Khuhaprema, T., Srivatanakul, P., Sriplung, H., Wiangnon, S., Sumitsawan, Y., & Attasara, P. (2007). Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000. Bangkok, National Cancer Institute.

- Kim, M.-S., Kim, J.-S., Kang, S.-H., Yoo, Y.-H., Lee, S., Park, J.-S., Woo, J.-S., & Hwang, S.-J. (2007). Influence of water soluble additives and HPMCP on drug release from surelease[®]-coated pellets containing tamsulosin hydrochloride. *Archives of Pharmacal Research*, 30(8), 1008-1013.
- Kim, H., Park, J.H., Cheong, I.W., & Kim J.H. (2003). Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 89, 225-233.
- Krishnaiah, Y.S.R., Satyanarayana, S., Rama Prasad, Y.V., & Narasimha Rao, S., (1998). Evaluation of guar gum as a compression coat for drug targeting to colon. *International Journal of Pharmaceutics*, 171(2), 137-146.
- Langer, R. (1998). Drug delivery and targeting. *Nature*, 392, 5-10.
- Langer, R. (2001). Perspectives: Drug delivery - drugs on target. *Science*, 293, 58-59.
- Leong, C.W., Newton, J.M., Basit, A.W., Podczec, F., Cummings, J.H., & Ring, S.G. (2002). The formation of colonic digestible films of amylose and ethylcellulose from aqueous dispersions at temperatures below 37 °C. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 5(3), 291-297.
- Liu, H., Yang, X.-G., Nie, S.-F., Wei, L.-L., Zhou, L.-L., Tang, R., & Pan, W.-S. (2007). Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: screening of formulation variables and in vitro investigation. *International Journal of Pharmaceutics*, 332(1-2), 115-124.
- Macleod, G.S., Fell, J.T., & Collett, J.H. (1997). Studies on the physical properties of mixed pectin/ethylcellulose films intended for colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 157(1), 53-60.
- Maroni, A., Curto, M.D.D., Zema, L., Foppoli, A., & Gazzaniga, A. (2013). Film coatings for oral colon delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 457, 372-394.

- McConnell, E.L., Tutas, J., Mohamed, M.A.M., Banning, D., & Basit, A.W. (2007). Colonic drug delivery using amylose films: the role of aqueous ethylcellulose dispersions in controlling drug release. *Cellulose*, 14(1), 25-34.
- Milojevic, S., Newton, J.M., Cummings, J.H., Gibson, G.R., Louise Botham, R., Ring, S.G., Stockham, M., & Allwood, M.C. (1996). Amylose as a coating for drug delivery to the colon: preparation and in vitro evaluation using 5-aminosalicylic acid pellets. *Journal of Controlled Release*, 38(1), 75-84.
- Mua, J.P., & Jackson, D.S. (1997). Relationships between functional attributes and molecular structures of amylose and amylopectin fractions from corn starch. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45, 3848-3854.
- Mykhaylyk, O., Antequera, Y.S., Vlaskou, D., & Plank, C. (2007). Generation of magnetic nonviral gene transfer agents and magnetofection *in vitro*. *Nature Protocols*, 2(10), 2391-411.
- Mykhaylyk, O., Zelphati, O., Hammerschmid, E., Anton, M., Rosenecker, J., & Plank, C. (2009). Recent advances in magnetofection and its potential to deliver siRNAs *in vitro*. *Methods in Molecular Biology*, 487, 111-46.
- Mykhaylyk, O., Zelphati, O., Rosenecker, J., & Plank, C. (2008). siRNA delivery by magnetofection. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 10(5), 493-505.
- Naresh, A., Anil, B., Yadav, D., Garg A., & Khanna, S. (2012). A review on development of HPMCP based aqueous enteric coating polymer. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(3), 2231-2781.
- Putaux, J.L., Molina-Boisseau, S., Momaur, T., & Dufresne, A. (2003). Platelet nanocrystals resulting from the disruption of waxy maize starch granules by acid hydrolysis. *Biomacromolecules*, 4, 1198-1202.

- Robin, J.P., Mercier, C., Charbonniere, R., & Guilbot, A. (1974). Lintnerized starches gel filtration and enzymatic studies of insoluble residues from prolonged acid treatment of potato starch. *Cereal Chemistry*, 51, 389-406.
- Roper, H. (1996). Applications of starch and its derivatives. *Carbohydrate Europe*, 15, 22-30.
- Rubinstein, A., Radai, R., Ezra, M., Pathak, S., & Rokem, S. (1993). *In vitro* evaluation of calcium pectinate: a potential colon-specific drug delivery carrier. *Pharmaceutical Research*, 10(2), 258-263.
- Şanlı, O., Ay, N., Işıklan, N. (2007). Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)-grafted-poly (acrylamide) / sodium alginate blend beads. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 204-214.
- Semdé, R., Amighi, K., Devleeschouwer, M.J., & Moës, A.J. (2000a). Effect of pectinolytic enzymes on the theophylline release from pellets coated with water insoluble polymers containing pectin HM or calcium pectinate. *International Journal of Pharmaceutics*, 197(1-2), 169-179.
- Semdé, R., Amighi, K., Devleeschouwer M.J, & Moës A.J. (2000b). Studies of pectin HM/Eudragit® RL/Eudragit® NE film-coating formulations intended for colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 197(1-2), 181-192.
- Shi, Y.C., & Seib, P.A. (1995). Fine structure of maize starches from four wx-containing genotypes of the W64A inbred line in relation to gelatinization and retrogradation. *Carbohydrate Polymers*, 26, 141-147.
- Siew, L.F., Man, S.M., Newton, J.M., & Basit, A.W. (2004). Amylose formulations for drug delivery to the colon: a comparison of two fermentation models to assess colonic

- targeting performance in vitro. *International Journal of Pharmaceutics*, 237(1-2), 129-134.
- Soradech, S., Nunthanid, J., Limmatvapirat, S., & Luangtana-anan, M. (2012). An approach for the enhancement of the mechanical properties and film coating efficiency of shellac by the formation of composite films based on shellac and gelatin. *Journal of Food Engineering*, 108, 94-102.
- Szymońska, J., Targosz-Korecka, M., & Krok, F. (2009). Characterization of starch nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series* 146, 012027.
- Thielemans, W., Belgacem, M.N., & Dufresne, A. (2006). Starch nanocrystals with large chain surface modifications. *Langmuir*, 22, 4804-4810.
- Turkoglu, M., & Ugurlu, T. (2002). In vitro evaluation of pectin-HPMC compression coated 5-aminosalicylic acid tablets for colonic delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 53(1), 65-73.
- Ugurlu, T., Turkoglu, M., Gurer, U.S., & Akarsu, B.G. (2007). Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(1), 202-210.
- Wakerly, Z., Fell, J.T., Attwood, D., & Parkins, D. (1997). Studies on drug release from pectin/ethylcellulose film-coated tablets: a potential colonic delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 153(2), 219-224.
- Whittam, M.A., Orford, P.D., Ring, S.G., Clark, S.A., Parker, M.L., Cairns, P., & Miles, M.J. (1989). Aqueous dissolution of crystalline and amorphous amylase-alcohol complexes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 11, 339-344.
- Yoshimoto, Y., Tashiro, J., Takenouchi, T., & Takeda, Y. (2000). Molecular structure and some physicochemical properties of high-amylose barley starches. *Cereal Chemistry*, 77, 279-285.

- Yuan, R.C., Thompson, D.B., & Boyer, C.D. (1993). Fine structure of amylopectin in relation to gelatinization and retrogradation behavior of maize starches from three wx-containing genotypes in two inbred lines. *Cereal Chemistry*, 70, 81-89.
- Zaid, A.N., & Qaddomi, A. (2012). Development and stability evaluation of enteric coated diclofenac sodium tablets using sureteric. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 59-64.

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุน

1. นำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการนานาชาติ 2 เรื่อง

- 1.1 Nanta, P., Piyachomkwan, K., and Kasemwong, K. 2014. Kinetic study on the acid-catalyzed hydrolysis of cassava starch granule to nanocrystalline starch particles, Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON2014), January 8-10, 2014, Centara Hotel and Convention Centre, Khon Kaen, Thailand
- 1.2 Pinket, W., and Kasemwong, K., 2015. Site-specific and controlled delivery of bioactive compounds to the colonic region by incorporation of nanocrystalline starch in enteric coating polymer, Biotechnology International Congress (BIC2015), September 9-10, 2015, Grand Halls GH201, BITEC Bang Na, Bangkok, Thailand

2. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

Manuscript สำหรับตีพิมพ์ผลงานในวารสารวิชาการนานาชาติ Carbohydrate Polymers ชื่อเรื่อง “An Investigation into the Characteristics of Nanocrystalline Starch/HYLON VII Free Films Intended for Colonic Drug Delivery” (ตามเอกสารแนบ ภาคผนวก)

ภาคผนวก

Kinetic Study on the Acid-Catalyzed Hydrolysis of Cassava Starch Granule to Nanocrystalline Starch Particles

Phawinee Nanta¹, Kuakoon Piyachomkwan², Kittiwut Kasemwong^{3,*}

¹Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Thammasat University, Rangsit Campus, Paholyothin Rd., Klong Luang Pathumthani, 12120, Thailand

²Cassava and Starch Technology Research Unit, National Center for Genetic Engineering and Biotechnology (BIOTEC), National Science and Technology Development Agency, 113 Thailand Science Park, Paholyothin Rd., Klong Luang Pathumthani, 12120, Thailand

³NANOTEC Research Unit, National Nanotechnology Center, National Science and Technology Development Agency, 130 Thailand Science Park, Paholyothin Rd., Klong Luang Pathumthani, 12120, Thailand

*E-mail: kittiwut@nanotec.or.th

Carbohydrate chemists have developed products that have greatly expanded starch use and utility. Most recent developed products from starch chemistry include starch derivatives and nanocrystalline starch particles (NSPs). NSPs are crystalline platelet-like particles obtained by the acid hydrolysis amorphous parts of the growth rings of starch in a granular form. The hydrolysis of starch could be schematically described as a “peeling process” of nanomaterials from microparticles. Thus, the kinetics of such a process will evolve with granule hydrolysis. A detailed kinetic study on the acid-catalyzed hydrolysis of granular starch from cassava to NSPs is reported in this paper. To assess the kinetics of acid-catalyzed hydrolysis of starch granules, the reaction between 312 hrs in shaking incubator at 37°C was carried out to prepare NSPs. The hydrolysis was stopped after 5 hrs, 24 hrs, 48 hrs, 72 hrs, 168 hrs, 216 hrs, and 312 hrs for each the yield was assessed. Rate of reaction can be observed by investigating the change in the concentration of a starch reactant with the time (dC_s/dt). Two-stage hydrolysis profile was observed: (i) an initial fast hydrolysis step presumably due to the hydrolysis of the amorphous regions of starch granules, and (ii) a second slower step presumably due to the hydrolysis of the crystalline regions crystalline areas. Initial concentration of starch granule present in reaction mixture is 0.12 kgL^{-1} . Linearity of a plot of $1/C_s^2$ versus t indicated that acid hydrolysis of starch follows Third-order reaction base on starch (S). The rate equation are described as $-r_s = k'C_s^3$ with k' value equal to $2.0019 \text{ L}^2\text{kg}^{-2}\text{h}^{-2}$ at 37°C.

Keywords Acid hydrolysis; Cassava starch; Chemical kinetic; Nanocrystalline starch; Reaction rate

Site-specific and controlled delivery of bioactive compounds to the colonic region by incorporation of nanocrystalline starch in enteric coating polymer

Wichchunee Pinket^a and Kittiwut Kasemwong^{a*}

^aNational Nanotechnology Center (NANOTEC), National Science and Technology Development Agency, 111 Thailand Science Park, Pahonyothin Road, Khlong Nueng, Khlong Luang, Pathumthani 12120, Thailand

*Corresponding author: kittiwut@nanotec.or.th

Abstract

Colon-specific delivery of drugs and nutrients has been subject to increasing interest for use in the therapy of colon-based diseases. In this study site-specific release of a bioactive compound, using a single unit formulation for targeted release in the colon was developed. A time-based formulation approach was taken to exploit the relative consistency in the small intestinal transit time of specific dosage forms. The proposed device explored the application of nanocrystalline starch (NST) and hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP) as a mixed film for colon-specific delivery. Tablets containing the model compound Diclofenac-Na were prepared and coated using various combinations of HPMCP and NST (0-6 phr; parts per hundred parts of HPMCP), by spraying from non-aqueous systems. Coated tablets were then tested *in vitro* for their suitability as colon-specific delivery systems. The results from pure HPMCP coating of tablets showed active compound release of 65% at 3 h; practically film-tablets that are insoluble in the stomach or small intestine require a transit time of approximately 3-5 h to reach the colon. Therefore, the drug dissolutions of different NST containing film-tablets were compared in order to identify the batch which showed the lowest level of Diclofenac-Na release at 3 h in PBS. The dissolution profiles show that with increasing parts of NST, the lag-time for swelling and diffusion of the active compound via the polymer film is extended. The best reduction in early drug release for HPMCP coated tablets, containing NST, identified as 4 phr NST. The results suggest that the use of NST would improve HPMCP films as colonic delivery systems.

Keywords: controlled delivery, enteric film coating, colon-specific delivery system, nanocrystalline starch.

Manuscript submitted to Carbohydrate Polymers

**An Investigation into the Characteristics of Nanocrystalline Starch/HYLON VII Free
Films Intended for Colonic Drug Delivery**

Goh Bing Qian¹ and Kittiwut Kasemwong^{2,*}

¹ Pharmaceutical Science, School of Applied Science, Temasek Polytechnic, 21 Tampines
Avenue 1, 529757 Singapore

² National Nanotechnology Center (NANOTEC), National Science and Technology Development
Agency, 130 Thailand Science Park, Paholyothin Rd., Klong Luang Pathumthani, 12120,
Thailand

* E-mail: kittiwut@nanotec.or.th

1 **Abstract**

2 It is a fundamental aspect to fulfil the different therapeutic needs via development of new materials to
3 control drug release. Starch is a safe and nontoxic excipient, however, native starch does not present
4 physical and chemical properties suitable to some specific uses and its modification by physical,
5 chemical and enzymatic processes is necessary in order to modulate its properties. Thus, starch
6 derivatives have been used in formulations of tablets, microparticles and coating films in order to
7 reach desired drug release rates. The purpose of this study was to establish the physico-mechanical,
8 digestibility, permeability and swelling properties of nanocrystalline starch particles (NSPs)/HYLON
9 VII films as potential coatings for colonic drug delivery. Mixed films containing different ratios of
10 NSPs to HYLON VII were prepared by casting/solvent evaporation method. The resultant mixed
11 films were characterized in terms of puncture strength and elongation (%), glass transition
12 temperature, swellability, polymer miscibility, permeability, and digestibility under different media.
13 The mixed films prepared were smooth and homogeneous in their appearance. The two polymers are
14 immiscible, and neither DSC nor FT-IR could detect interactions between them. The resultant mixed
15 films showed an increase in strength and a decrease in water solubility and water vapour transmission
16 rate, in comparison with films cast from defat-ted rice starch alone. Films prepared with higher NSPs
17 content assured the resistance of materials against enzymatic digestion by pancreatin. Changes in the
18 X-ray diffraction patterns indicated a more organized and crystalline structure of mixed films in
19 relation to isolated polymers. Overall, the results indicated that such NSPs/HYLON VII films had
20 potential as a coating system for drug delivery to the colon.

21
22 **Keywords:** Colonic drug delivery; Dissolution; Free film; Nanocrystalline
23
24
25
26
27

28 **1. Introduction**

29 Drug delivery directly to the colon has been a problem to treat colonic diseases which are better
30 treated if site specific delivery of the therapeutic agent was affected. These diseases include minor
31 ones such as diarrhea and constipation and more serious ones such as Chron's disease, irritable bowel
32 syndrome and ulcerative colitis. These serious diseases may develop into colon cancer if left
33 untreated. Currently, there are two proposed methods to facilitate the delivery of the therapeutic agent
34 to the colon. Firstly, the use of enteric coating of the dosage forms. The use of the enteric coating
35 allows the dosage form to resist the acidic pH in the stomach. However, it is not entirely reliable as it
36 was shown that the pH of the caecum has a lower pH than the ileum. [3]. Hence, this method might
37 lead to the therapeutic agent being released before reaching the colon. The second approach was the
38 use of bacterial enzymes. This approach utilizes the enzymes produced by the colonic bacteria to
39 degrade the amylose on the coating of the dosage form. The development of new materials to control
40 drug release is a fundamental aspect to fulfill the different therapeutic needs. Studies showed that
41 amylose-rich starch can form strong films with low oxygen permeability [2].

42
43 Several studies have been done on amylose-based coatings for colon-specific delivery using pea
44 starch and ethyl cellulose [3,6,7,9]. However, utilizing amylose as film forming agents has its
45 disadvantage due to its swelling properties. The control of this swelling is achieved by incorporating
46 nanocrystalline starch particles (NSPs) into the films.

47
48 The purpose of this study is to establish the physico-mechanical, digestibility, permeability and
49 swelling properties of NSPs/HYLON VII films as potential coatings for colonic drug delivery. Mixed
50 films containing different ratios of NSPs to HYLON VII will be prepared by casting/solvent
51 evaporation method. The resultant mixed films will be characterized in terms of its tensile strength
52 and elongation (%), glass transition temperature, swellability, polymer miscibility, permeability and
53 digestibility under different media.

54

55 **2. Materials and Methods**

56

57 *2.1 Materials*

58 HYLON VII (Lot MK8455) was purchased from National Starch Food Innovation. Cassava starch
59 was purchased from ETC International Trading, Nonthaburi, Thailand. All other chemicals were of
60 analytical grade and purchased from Carlo Erba, France.

61

62 *2.2 Preparation of nanocrystalline starch particles (NSPs)*

63 15 grams of cassava starch was mixed in 125 ml of 3.16 M sulfuric acid and mixed in the shaking
64 incubator at 37°, 100 rpm for seven days. The dispersion was centrifuged at 16500 g for ten minutes.
65 The samples were then homogenized at 10000 rpm for 5 minutes and freeze-dried for 2 days. The
66 samples were kept in the desiccator at $25 \pm 5^\circ\text{C}$ and 30% relative humidity for at least 5 days prior to
67 its usage.

68

69 *2.3 Preparation of HYLON VII films*

70 HYLON VII was dissolved in distilled water to produce 4% solutions. NSPs was added to the
71 solutions at various concentrations (0%, 1%, 2%, 3%, 4% and 5%) based on the solid dry weight of
72 HYLON VII. Each solution was stirred 400 rpm and 85°C for 90 minutes. The solutions were then
73 autoclaved at 121°C for 30 minutes and placed directly into a hot water bath at 95°C. The plasticizer
74 glycerol was added to each solution at a concentration of 10% (w/w) based on the solid dry weight of
75 HYLON VII. The solutions was stirred vigorously for 15 minutes in the hot water bath. The solution
76 was then poured onto Teflon trays and oven dried at 60°C for 15 hours. The films were then peeled
77 off and kept at 25°C (40% RH).

78

79 *2.4 Preparation of stimulated gastric fluid (SGF) and stimulated intestinal fluid (SIF)*

80 0.5M sodium dibasic phosphate was prepared by adding 35.5 g of sodium monobasic phosphate in
81 500 ml of distilled water. 0.5 M of sodium monobasic phosphate was prepared by adding 30g of

sodium monobasic phosphate and 80ml of sodium dibasic phosphate in 500 ml of distilled water. The pH of sodium monobasic phosphate was adjusted to pH 6.8 for SGF and pH 7.2 for SIF.

2.5 Scanning electron microscopy (SEM)

Microscopy of the mixed free films was performed using Scanning electron microscope (HITACHI S-3400N Illinois, USA) at voltage of 20.0kV.

2.6 X-ray diffraction (XRD)

The films prepared were analysed by X-ray diffraction. Symmetrical reflection mode with CuK α was used. The angular range was from 2° to 60° (at 2 θ) with steps of 0.02°. The measurements were done at 20 s/step.

2.7 Mechanical properties

The puncture strength and elongation (%) of the films were measured using an Instron universal testing machine (Model 55R4502, USA). The films were cut into strips (10 mm by 100mm) and were placed 40 mm apart. The extension speed was 100mm/min.

2.8 Dissolution

Films were cut 1.0 cm x 3.0 cm² and placed in 500 ml of stimulated gastric fluid (SGF) which was maintained at 37 $\pm$ 0.5 °C for 2 hours and stirred at 100 rpm. The films were then removed and placed into 500 ml of stimulated intestinal fluid (SIF) which was maintained at 37 $\pm$ 0.5 °C for 45 minutes.

2.9 Swelling

The films were cut into 1.5 x 1.5 cm² sections and placed in erlenmyer flasks with 25 ml of stimulated gastric fluid for 7 hours. The films were taken out from the solution, carefully dried with filter paper and weighed at pre-determined intervals i.e 15, 30, 60, 120, 180, 240 and 30 minutes. The swelling index (SI) was calculated using the following formula:

109 $SI (\%) = (\text{Initial weight} / \text{Final weight}) \times 100\%$

110

111 *2.10 Permeability*

112 The films were cut 2.0 cm x 2.0 cm² and placed in petri dishes which were 75% filled with distilled
113 water. The petri dishes were kept in desiccators at 25 °C. The samples were weighed every 24 hour
114 for 4 days.

115

116 **3. Results and Discussion**

117

118 *3.1 Morphology of NSPs/HYLON VII films*

119 As shown in figure 3.1, the morphology of the mixed film surfaces became increasingly amorphous as
120 the NSPs content increased up till 4% as compared to HYLON VII film. Several undissolved starch
121 particles can be seen on the surface of the HYLON VII film but these particles were in a much lesser
122 quantity in NSPs/HYLON VII film indicating that NSPs leads to having a smoother film surface. The
123 miscibility of the two polymers and overall quality of the mixed NSPs/HYLON VII films was
124 obtained qualitatively by SEM. SEM provided a detailed image of the surface of the film. Unfused
125 particles can be detected in HYLON VII film which may indicate that some retrogradation occurred
126 prior to the film formation. NSPs/HYLON VII films present similar surface morphology. The 1%
127 NSPs/HYLON VII film only had one detectable unfused particles while 2-4% NSPs/HYLON VII
128 films had no detectable unfused particles. This suggests that they are smooth and homogenous. The
129 surface morphology for the 5% NSPs/HYLON VII however had several unfused regions which
130 suggests that a less well distributed starch phase was formed during film formation.

131

132 *3.2 X-ray diffraction*

133 As observed from Figure 3.2, the films with NSPs have a peak at 9.64079 and 28.8669 of 2θ. The
134 crystallinity peaks of the films at 16.9335 and around 19-20 of 2θ can also be seen which indicates the
135 presence of a B-type crystallinity of the NSPs/HYLON VII films. No significant peaks were detected

136 in HYLON VII films suggesting that the film is amorphous. The X-ray diffraction patterns of the film
137 shows peaks at 18° of 2θ for all films except 2% NSPs/HYLON VII film which only has a peak at 20°
138 of 2θ . The absence of the peak for the film may be due to the sample being taken from the side of the
139 film where the film is thinner and less homogenous instead of the inner parts of the film where it is
140 more homogenous. Some peaks at 22° of 2θ can be observed for 0%, 1% and 5% NSPs/HYLON VII
141 films which suggest that they may have B-type crystallinity. Despite this, the X-ray diffraction
142 patterns of the NSPs/HYLON VII films were very similar to each other. The results are in agreement
143 with Piyada et al. (2013). They reported that the diffraction peaks of films with starch nanocrystals
144 had sharper peaks as compared to films without starch nanocrystals. This indicates that the presence
145 of starch nanocrystals causes the film to have a higher crystallinity as compared to one without. This
146 is due to the increased attack on the amorphous fractions of the starch as compared to the crystalline
147 regions during acid hydrolysis of the starch resulting in higher crystallinity of the starch.

148

149 *3.3 Mechanical properties*

150 As seen from Figures 3.3a-b, the NSPs content of film has little effect on the tensile strength of the
151 film with the exception of the 3% NSPs/HYLON VII film. The elongation however, is affected by the
152 NSPs content of the film with higher elongation as the NSPs content increase. The stiffness of the
153 films, measured by Young's Modulus, shows that NSPs content at 3% and 5% leads to a stiffer film
154 as compared to HYLON VII film.

155

156 Tensile strength is the measure of the maximum stress that a sample can sustain during a tension test.
157 The tensile strength of a film coating system is one important mechanical properties test as it predicts
158 the amount of pressure that can be applied to the coated dosage unit during manufacture. From the
159 results, 3% NSPs/HYLON VII film had the highest tensile strength of about three times more than
160 HYLON VII film. The other NSPs/HYLON VII film however did not have such a high tensile
161 strength with only 4% and 5% having a slightly higher tensile strength as compared to HYLON VII
162 film.

163

164 Elongation at break is a measure of a film's flexibility and stretch-ability. This is determined at the
165 point where the film breaks under tensile testing. From the results, the elongation of the 1% and 5%
166 NSPs/HYLON VII film was higher than HYLON VII film while 3% and 4% was on par with it. 2%
167 however had an elongation which was about half of the HYLON VII film. As compared to the results
168 reported by Piyada et al (2009), the tensile strength of NSPs/HYLON VII films is similar to rice
169 starch film without starch nanocrystals with the exception of 3% NSPs/HYLON VII film which has a
170 higher tensile strength even when compared to rice starch film with 20% starch nanocrystals which
171 had the highest tensile strength reported. The elongation of the NSPs/HYLON VII films however are
172 similar to the rice starch film with 20-30% starch nanocrystals. NSPs/HYLON VII films showed a
173 low elongation with the highest being 11% (1% NSPs) as compared to rice starch nanocrystals film
174 with the highest being 30% (5% nanocrystals). Overall, the results suggests that the NSPs/HYLON
175 VII films shows potential as colonic drug delivery system as its mechanical properties should not pose
176 a problem when coating the dosage unit.

177

178 *3.4 Dissolution and swelling*

179 As seen from Figure 3.4a, HYLON VII film has the lowest weight increase in SGF as compared to the
180 NSPs/HYLON VII films. In SIF however, the weight increase for HYLON VII is the highest as
181 compared to the other films. With increasing NSPs content in the film, the weight increase from SGF
182 to SIF is reduced. This may suggest that the NSPs controls the maximum liquid the starch film can
183 absorb.

184

185 From Figure 3.4b, it can be observed that the swelling indexes of the films decreases over time. This
186 indicates that the films absorb liquid to near maximum capacity upon initial exposure to the SGF and
187 hence leading to minimum change over time.

188

189 To be used as a coating material for colonic drug delivery, the dissolution of the material under GIT
190 environment must be studied. Films were placed in SGF and SIF media and studied. In both media,
191 the films remained intact throughout the both tests. This suggests that the films are able to resist the
192 dissolution in GIT environment. However, the weight of the films increased upon exposure to both
193 media indicates that the starch swelled in the environment. This swelling was highest for the 3%
194 NSPs/HYLON VII film in SGF and 4% NSPs/HYLON VII film in SIF. As compared to HYLON VII
195 film, the NSPs/HYLON VII films swelled more when exposed to SGF. Upon exposure to SIF, the
196 NSPs/HYLON VII films did not swell as much as compared to the HYLON VII film which weight
197 increased by almost 20%. The swelling of the 5% NSPs/HYLON VII film had the least increase when
198 exposed to SIF as compared to other films. This is in agreement to the swelling test which was
199 performed on the films where 3% and 5% NSPs/ HYLON VII film had a rather constant swelling
200 index throughout the test. Although HYLON VII film showed a lower swelling index at the end of
201 the test, it was already partially dissolved in SGF. As compared to the results reported by Freire et al
202 (2009) where HYLON VII/Surelease films were tested and had a stable swelling index of around 20-
203 30 throughout the 8 hour test period, NSPs/HYLON Vii films have a higher swelling index. This
204 suggests that the water insoluble Surelease has a better control abilities as compared to NSPs.

205

206 *3.5 Water vapour permeability*

207 The water vapor permeability is a constant which is assumed to be independent of the water vapor
208 pressure gradient applied across the film (Piyada et al., 2009). In this study, the water vapor
209 permeability of the film should be as low as possible to allow minimum moisture transfer between the
210 surrounding environment and the dosage unit. As seen from the results, the water vapor permeability
211 of the films with 1-4% NSPs content have around half of the HYLON VII film. This indicates that the
212 presence of the NSPs have an effect on controlling the water vapor permeability of the film. This
213 results are in agreement with what Piyada et al., (2009) reported where increasing starch nanocrystals
214 content leads to lower water vapor permeability. However, in this study, a water vapor permeability as
215 low as half of film without NSPs was achieved at 1-4% NSPs content as compared to 15% and 20%

216 starch nanocrystals which were used to achieve similar results. This suggests that cassava starch NSPs
217 have a better control over water vapor permeability as compared to rice starch nanocrystals in films.

218

219 **4. Conclusion**

220 HYLON VII films reinforced with NSPs were successfully prepared and characterized. The prepared
221 films were smooth and homogenous in their appearance. Films with higher NSPs content assured the
222 resistance of materials under GIT environment. Changes in the X-ray diffraction patterns indicated a
223 more organized and crystalline structure of mixed films in relation to isolated polymers. Overall, the
224 results indicated that such NSPs/defat-ted HYLON VII had potential as a coating system for drug
225 delivery to the colon.

226

227 **Acknowledgements**

228 This study was financially supported by grants from the Thailand Research Fund (TRF)
229 (TRG5480021) and the National Nanotechnology Center (NANOTEC) (P-11-00954).

230

231 **References**

232

- 233 [1] Forssell, P., Lahtinen, R., Lahelin, M., & Myllärinen, P. (2002). Oxygen permeability
234 of amylose and amylopectin films, *Carbohydr. Polym.*, 47 (2), 125-129.
- 235 [2] Krogars, K. (2003). Aqueous-based amylose-rich maize starch solution and
236 dispersion: a study on free films and coatings. Finland: Helsinki University Printing
237 House.
- 238 [3] Milojevic, S., Newton, J.M., Cummings, J.H., Gibson, G.R., Botham, R.L., Ring,
239 S.G., Stockham, M., Allwoode, M.C. (1996). Amylose as coating for drug delivery to
240 the colon: Preparation and in vitro evaluation using 5-aminosalicylic acid pellets, *J*
241 *Controlled Release*, 38 (1), 75-84.

- 242 [4] Myllärinen, P., Buleon, A., Lahtinen, R., & Forssell, P. (2002). The crystallinity of
243 amylose and amylopectin films, *Carbohydr. Polym.*, 48 (1), 41-48.
- 244 [5] Piyada k, W. S. (2013). Mechanical, thermal and structural properties of rice starch
245 films reinforced with rice starch nanocrystals. *International Food Research Journal*
246 20(1), 439-449.
- 247 [6] Siew, L.F., Basit, A.W., Newton, J.M., 2000a. The properties of amylose-
248 ethylcellulose films cast from organic solvents as potential coatings for colonic drug
249 delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, 133-139
- 250 [7] Siew, L.F., Basit, A.W., Newton, J.M., 2000b. The potential of organic based
251 amylose-ethylcellulose film coatings as oral colon-specific drug delivery systems.
252 *AAPS PharmSciTech* 1 article 22 (<http://www.aapspharmscitech.org>)
- 253 [8] Van-Soest, J.J.G. & Essers, P. (1997). Influence of amylose–amylopectin ratio on
254 properties of extruded starch plastic sheets, *J.M.S.- A: Pure Appl. Chem.*, A34 (9),
255 1665- 1689.
- 256 [9] Wilson, P.J. & Basit A.W. (2005). Exploiting gastrointestinal bacterial to target drugs
257 to the colon: An in vitro study using amylose coated tablets, *Int. J. Pharm.*, 300 (1-2),
258 89-94.

267 **List of Figure**

268

269 **Figure 3.1** SEM of free film surfaces recorded at magnification of 7000x of HYLON VII
270 film with varying NSPs content (0-5%) in relation to HYLON VII in
271 increasing order (a-f)

272

273 **Figure 3.2** X-ray diffractogram of NSPs/HYLON VII films compared to HYLON VII film

274

275 **Figure 3.3 (a)** Tensile strength of NSPs/HYLON VII films compared to HYLON VII film

276

277 **Figure 3.3 (b)** Elongation at break of NSPs/HYLON VII films compared to HYLON VII film

278

279 **Figure 3.4 (a)** Weight change of NSPs/HYLON VII film in stimulated gastric acid and stimulated
280 intestinal fluid as compared to HYLON VII film

281

282 **Figure 3.4 (b)** Swelling indexes of HYLON VII films as compared to NSPs/HYLON VII films in
283 stimulated gastric fluid

284

285

286

287

288

289

290

291

292

Figure 3.1

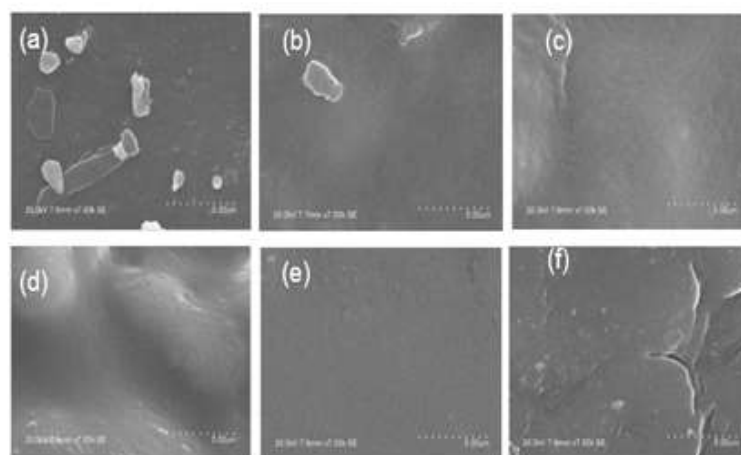


Figure 3.2

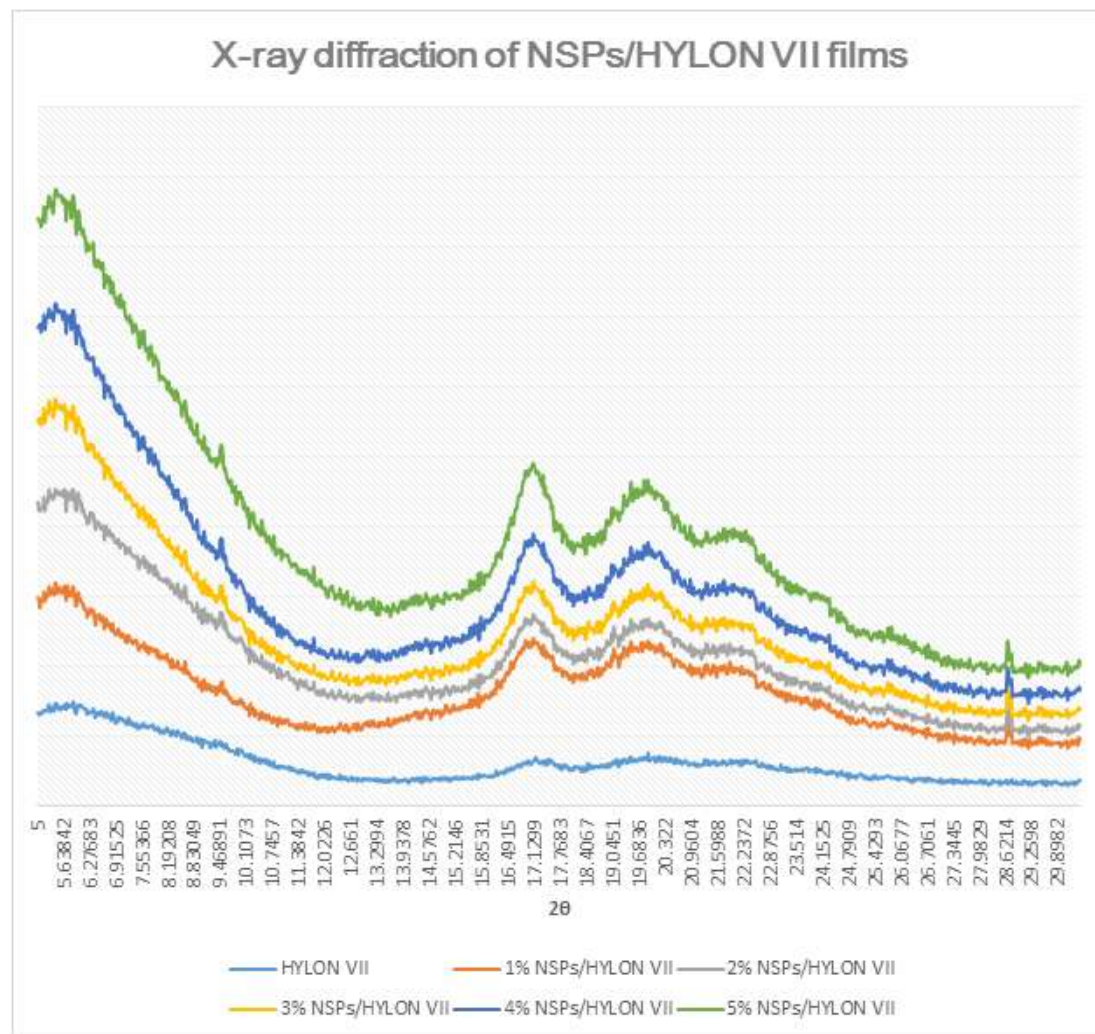


Figure 3.3 (a)

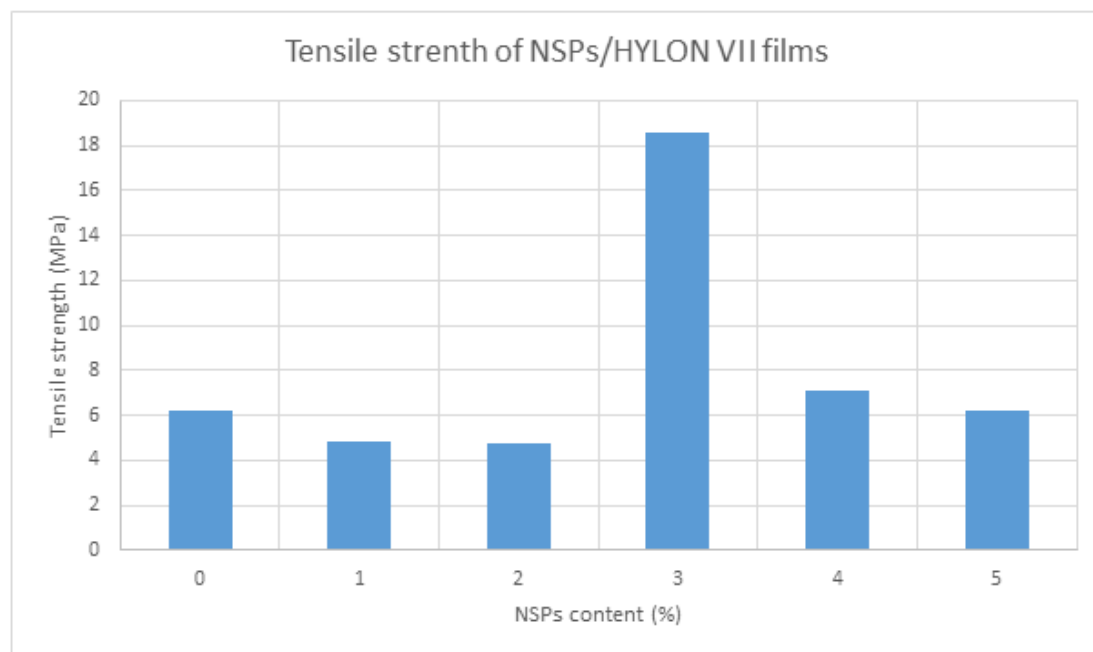


Figure 3.3 (b)

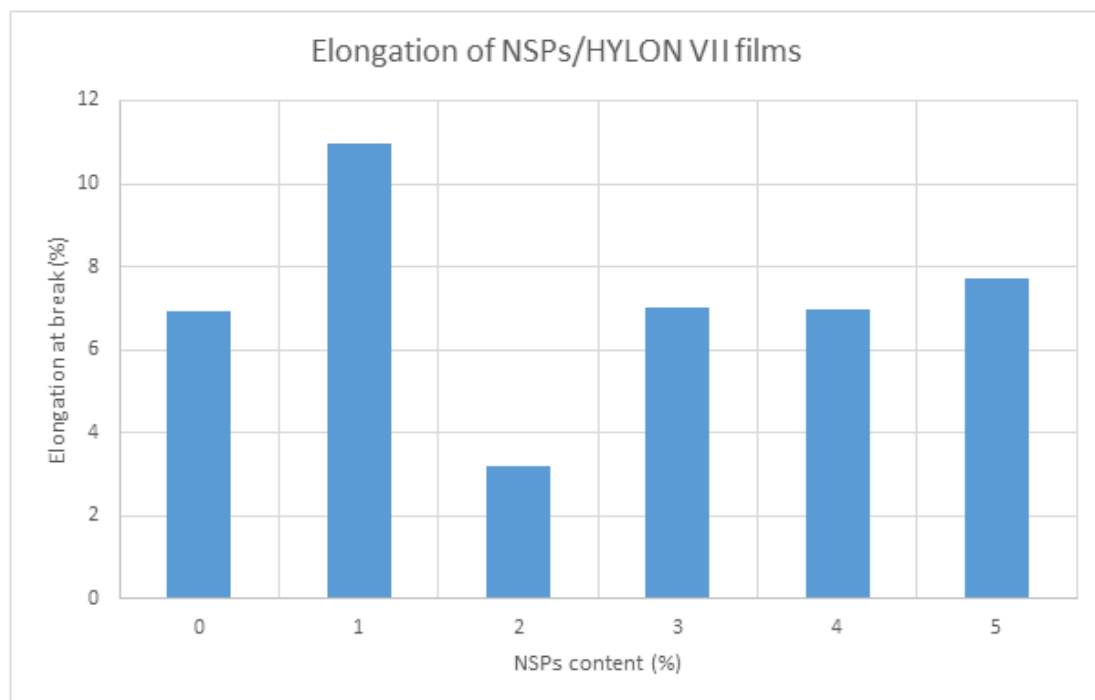


Figure 3.4 (a)

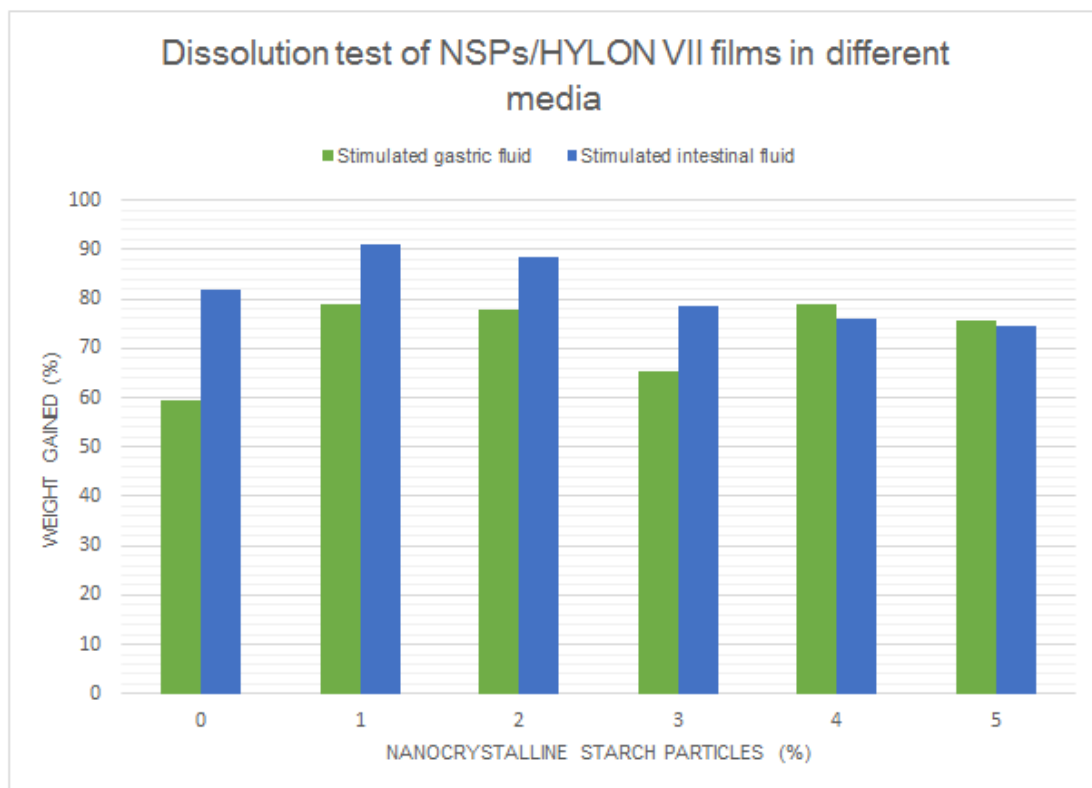


Figure 3.4 (b)

