

การศึกษาความเป็นไปได้ของแป้งข้าวเจ้าตัดแปรด้วยต่าง ในแอลกอฮอล์ เพื่อใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

A Feasibility Study of Alcoholic-Alkaline Treated Rice Starch for Disintegrant in Tablet

ญาณิศา บุญวัชรพันธ์ (Yanisa Boonwatcharapan)^{1*}

ดร.แสงระวี สุทธิปริญญาพันธ์ (Dr.Saengrawee Sutthiparinyanont)**

ดร.ผดุงขวัญ จิตโรภาส (Dr.Padungkwan Chitropas)***

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติของแป้งข้าวเจ้าตัดแปรด้วยต่างในแอลกอฮอล์ (MRS) และศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดที่ใช้ยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เป็นยาต้นแบบ เปรียบเทียบคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวของ MRS กับโซเดียมสตาซึไกลโคเลต (Explotab[®]) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ผลการทดลองพบว่า MRS ไม่พบลักษณะเม็ดแบ่งและการดูดกลืนพลังงานความร้อนความสามารถในการพองตัวของ MRS ในน้ำกลั่น กรดไฮโดรคลอริก (0.1 โมลาร์) ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (พีเอช 6.8) มีค่าใกล้เคียงกัน สำหรับยาเม็ดที่ใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัว พบว่าใช้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวและความกร่อนของยาเม็ดลดลง ให้อายุที่มีความแข็ง 6-7 kp การปลดปล่อยตัวยาส่งสำคัญเร็วขึ้น ซึ่งคุณสมบัติใกล้เคียงกับยาเม็ดที่ใช้ Explotab[®] เป็นสารช่วยแตกตัว จึงสรุปได้ว่า MRS สามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด และมีความเป็นไปได้ในการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็ว

ABSTRACT

The objectives of this research were to study the properties of alcoholic-alkaline treated rice starch (Modified rice starch, MRS) and to investigate the properties of tablet using propranolol HCl as a model drug. The properties of MRS, a tablet disintegrant were compared with a commercial product of sodium starch glycolate (Explotab[®]). The result showed that starch granule and gelatinization endotherm of MRS was not evident. The swelling capacity of MRS in distilled water, 0.1 M hydrochloric acid and phosphate buffer (pH 6.8) was similar. Disintegration time and friability of MRS was decreased, hardness was 6-7 kp and drug release was increased. These properties were similar to tablet using Ex-

¹ Correspondent author: miss_skyrx26@hotmail.com

* นักศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

*** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

plotab®. It can be concluded that MRS can be used as a disintegrant and its displayed feasibility for fast disintegrated tablet.

คำสำคัญ : แป้งข้าวเจ้า การดัดแปรด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ สารช่วยแตกตัว

Key Words : Rice starch, Alcoholic-alkaline treated method, Disintegrant

บทนำ

ยาเม็ดจัดเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบหนึ่งที่นิยมใช้อย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีข้อดี คือ มีความคงตัวทั้งทางเคมีและทางกายภาพ สะดวกในการใช้และการเก็บรักษา รับประทานง่าย นอกจากนี้มีวิธีการผลิตที่ไม่ซับซ้อนและมีต้นทุนในการผลิตต่ำ [5] แต่การพัฒนา ยาเม็ด จำเป็นต้องคำนึงถึงส่วนประกอบของสูตรตำรับเพื่อให้สอดคล้องกับความต้องการของการใช้ยา สำหรับยาเม็ดชนิดที่มีการแตกตัวเร็ว ได้แก่ ยาเม็ดชนิด conventional fast released tablet [1] ยาเม็ดชนิด orally disintegrating tablet [9] และยาเม็ดชนิด multiple-unit sustained release tablet [12] ซึ่งจำเป็นต้องใช้สารช่วยแตกตัว (disintegrant) เป็นส่วนประกอบในยาเม็ดเพื่อช่วยให้ยาเม็ดมีการแตกตัวเร็ว (เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในทางเดินอาหาร) และมีรูปแบบการปลดปล่อยยาสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของตำรับตัวอย่างของสารช่วยแตกตัว เช่น corn starch, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone เป็นต้น [5, 14, 16]

แป้ง (starch) จัดเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติชนิดหนึ่งที่น่าสนใจใช้เป็นสารช่วยแตกตัว ซึ่งมีความเป็นพิษต่ำและราคาไม่แพง แต่มีข้อจำกัดคือ มีคุณสมบัติด้านการพองตัวและการละลายต่ำ ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญในการแตกตัวของยาเม็ด [7] นอกจากนี้การเพิ่มความเข้มข้นของแป้งที่ใช้เป็นสารช่วยแตกตัว ทำให้ยาเม็ดมีความแข็งลดลง และความกรอบเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการดัดแปรแป้งเพื่อให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการนำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด สำหรับการดัดแปรแป้งด้วย

วิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์เป็นการดัดแปรแป้งทางกายภาพ และแป้งดัดแปรที่ได้สามารถพองตัวและละลายน้ำได้ที่อุณหภูมิห้อง และได้ของเหลวที่มีความหนืด [2, 3] ตัวอย่างแป้งที่มีการดัดแปรด้วยวิธีการดังกล่าว ได้แก่ แป้งข้าวเหนียว (ชิราวูธ และคณะ, 2553) แป้งถั่วเขียว [11] และแป้งมันสำปะหลัง [17] ซึ่งแป้งดัดแปรทั้ง 3 ชนิด สามารถพองตัวและละลายในน้ำ ของเหลวที่ได้มีความหนืด สามารถนำมาใช้เป็นสารก่อฟิล์ม (film former) เพื่อเคลือบเม็ดยาหรือเคลือบวัสดุ นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับการนำแป้งมันสำปะหลังดัดแปรด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด พบว่ายาเม็ดที่ใช้แป้งมันสำปะหลังดัดแปรมีการแตกตัวเร็วกว่ายาเม็ดที่ใช้แป้งมันสำปะหลังดิบ (native tapioca starch) [8]

แป้งข้าวเจ้า (rice starch, RS) เตรียมได้จากเมล็ดข้าวเจ้า ซึ่งเป็นผลผลิตทางการเกษตรที่สำคัญของประเทศ หาได้ง่ายและมีความปลอดภัยจากการศึกษาเบื้องต้น พบว่าการพองตัว การละลาย และความหนืดของแป้งข้าวเจ้าดัดแปรด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ (MRS) ขึ้นอยู่กับสภาวะที่ใช้ในการดัดแปร ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ในการนำ MRS มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

วัตถุประสงค์การวิจัย

ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของ MRS และศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดที่ใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัว โดยเปรียบเทียบกับ sodium starch glycolate (Explotab®) ซึ่งเป็นสารช่วยแตกตัวที่ใช้ในทางค้าปัจจุบัน

อุปกรณ์และวิธีการวิจัย

สารเคมี

แป้งข้าวเจ้า (rice starch) (อุตสาหกรรม แป้งไทยจำกัด, ประเทศไทย), 95% ethanol (องค์การสุรา กรมสรรพสามิต ประเทศไทย), sodium hydroxide (RCI Lab-Scan, Ireland), hydrochloric acid (Lab-Scan, Ireland), citric acid monohydrate (Prolabo®, EC), propranolol hydrochloride (Changzhou Yabang, China), colloidal silicon dioxide (Aerosil®200, Evonik Industries AG, Germany), sodium starch glycolate (Explotab®, Rama chem, Thailand), spray dried lactose (Supertab®, Meggle, Germany), magnesium stearate (Fluka Chemika, Switzerland)

เครื่องมือ

เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสงยูวี (Model UV-1201, SHIMADZU, Japan), เครื่องวัดค่าพลังงานความร้อนและอุณหภูมิสาร (Model DSC 822, Mettler Toledo, Switzerland), เครื่องป้อนสารละลาย (Model 505S, Watson-Marlow, England), เครื่องปั่นกวนสาร (Model RW 20, IKA®, Janke & Kunkel, Germany), กล้องถ่ายภาพอิเล็กตรอน (Model JSM-5410LV, JEOL, Japan), เครื่องตอกยา Tableting machine (hydraulic pressure), เครื่องวัดความแข็งของเม็ดยา (Model VK 200, Vankel®, Benchsarer™ Series, NC, USA), เครื่องวัดความกร่อนของเม็ดยา (Model Friabilator, Vankel®, NJ, USA), เครื่องวัดการปลดปล่อยตัวยา (Model VK 7000, Vankel Technology Group, NC, USA), เครื่องวัดการแตกตัวของเม็ดยา (Model QC21, Hanson® Research, CA, USA), ตู้อบลมร้อน (Model LDo-080F, DAIHAN LABTECH®, Korea), เครื่องวัดความเป็นกรดต่าง (pH meter) (SevenEasy, Mettler Toledo®, China), เครื่องชั่ง

น้ำหนัก (Model A120S, BP 3100S, Sartorius®, Germany) (Model B3100S, Sartorius®, Germany), แร้ง (ASTM Mesh no.100, Retsch®, W. Germany)

การดัดแปร MRS

กระบวนการดัดแปรแป้งข้าวเจ้าโดยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์เป็นการดัดแปรแป้งทางกายภาพ ดัดแปลงจาก Chen และ Jane [2, 3] โดยทำการกระจาย RS 200 กรัม ลงในแอลกอฮอล์ 50%v/v 2000 กรัม คนผสมด้วยเครื่องปั่นสารละลาย เติมน้ำตาลละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (3 โมลาร์) 800 กรัม เพื่อทำปฏิกิริยากับแป้งและคนผสมให้เข้ากัน เติมแอลกอฮอล์ (95%v/v) เพื่อให้เกิดการตกตะกอนของแป้ง นำตะกอนของแป้งกระจายในแอลกอฮอล์ 50 %v/v และปรับความเป็นกรดต่างโดยใช้กรดซิตริก (0.5 โมลาร์) ล้างตะกอนของแป้งดัดแปรที่ได้ และนำไปอบที่ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำแป้งดัดแปรไปบดลดขนาดและผ่านแร้งเบอร์ 100 จึงได้ MRS ในรูปแบบผง

การศึกษาคุณสมบัติของ MRS

ลักษณะภายนอก

โดยการโปรยผงแป้งลงบนสไลด์แล้วเคลือบด้วยทอง นำไปตรวจด้วยกล้องอิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope; SEM) เปรียบเทียบลักษณะภายนอกของ MRS และ RS

คุณสมบัติด้านอุณหภูมิ

ศึกษาอุณหภูมิที่ทำให้แป้งเปลี่ยนสถานะจากของแข็งกลายเป็นเจล (gelatinization temperature; Tg) ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) โดยชั่งแป้ง 3.0-3.5 มิลลิกรัม ใส่ในภาตอลูมิเนียมขนาด 40 ไมโครลิตร เติมน้ำกลั่น 7 ไมโครลิตร ปิดฝาอลูมิเนียม ตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง นำตัวอย่างทดสอบในเครื่องที่อุณหภูมิ 30-100 องศาเซลเซียส อัตราเร็ว 10 องศาต่อนาที บันทึกกราฟคุณสมบัติด้านอุณหภูมิของแป้ง เปรียบเทียบผลด้านอุณหภูมิของ MRS และ RS

คุณสมบัติด้านการพองตัว

ศึกษาคุณสมบัติด้านการพองตัว (swelling capacity) ในสารละลายตัวกลาง 3 ชนิด ได้แก่ น้ำกลั่น กรดไฮโดรคลอริก (0.1 โมลาร์) และฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 โดยชั่งตัวอย่างแบ่ง 0.2 กรัม (V_0) ใส่ลงในกระบอกตวงขนาด 10 มิลลิลิตร เติมสารละลายตัวกลาง และปรับปริมาตรจนครบ 10 มิลลิลิตร คนผสมและตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง อ่านปริมาตรที่แบ่งพองตัว (V) เปรียบเทียบการพองตัวของ MRS และ RS จำนวนตัวอย่าง $n=3$ คำนวณความสามารถในการพองตัวจากสูตร

$$\text{Swelling capacity} = V/V_0$$

การเตรียมยาเม็ดโดยใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัว

การเตรียมยาเม็ดด้วยวิธีตอกโดยตรง (direct compression) โดยใช้ยา propranolol HCl 40 มิลลิกรัม เป็นยาต้นแบบ และใช้ spray dried lactose (Supertab®) เป็นสารเพิ่มปริมาณ และศึกษาการใช้ MRS ที่ความเข้มข้น 0, 2.5 และ 10% w/w เปรียบเทียบกับ sodium starch glycolate (Explotab®) ที่ความเข้มข้น 2.5% w/w เป็นสารช่วยแตกตัว แล้วนำไปตอกอัดเม็ดโดยใช้เครื่อง Tableting machine (hydraulic pressure) โดยใช้แรงตอก (compression force) 100 kgf/cm²

ประเมินคุณสมบัติยาเม็ด

ความแข็ง

ความแข็งของยาเม็ดตรวจวัดด้วยเครื่อง Tablet hardness tester โดยสุมยาเม็ดมาทดสอบจำนวน 5 เม็ด คำนวณหาค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ความกร่อน

ความกร่อนยาเม็ด [4] โดยสุมยาเม็ดมาทดสอบจำนวน 6.5 กรัม (ซึ่งน้ำหนักโดยละเอียด) นำไปใส่ในเครื่อง Roche friabilator หมุนด้วยความเร็ว 25 ± 1 rpm เป็นเวลา 4 นาที (100 รอบ) หลังจากนั้นนำยาเม็ดออกมาปิดฝุ่น และนำไปชั่งน้ำ

หนักโดยละเอียดอีกครั้ง หาร้อยละของความกร่อนดังแสดงในสมการ

$$\% \text{friability} = (\text{น้ำหนักที่หายไป} / \text{น้ำหนักเริ่มต้น}) \times 100$$

เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด [4] โดยสุมยาเม็ดมาทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration test apparatus ใช้น้ำอุณหภูมิ 37 ± 2 °C เป็นตัวกลางในการทดสอบ ทดสอบจำนวน 6 เม็ด หาค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

การปลดปล่อยตัวยาสาคัญ

ศึกษาคุณสมบัติการปลดปล่อยตัวยา propranolol HCl จากยาเม็ด ทดสอบด้วยเครื่องวัดการปลดปล่อยยาจากยาเม็ด (Apparatus I) ทดสอบในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 1 ต่อ 100 ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร สุ่มสารละลายทดสอบที่เวลาผ่านไป 5, 10, 15, 20, 30, 45 และ 60 นาที นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 289 นาโนเมตร หาค่าร้อยละที่ปริมาณตัวยาสาคัญปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ เทียบกับสมการที่ได้จากกราฟมาตรฐานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของตัวยาสาคัญ ซึ่งตามเกสส์ลำดับ [4] กำหนดว่า ที่เวลาผ่านไป 30 นาที ต้องมีปริมาณ propranolol HCl ปลดปล่อยออกมาไม่น้อยกว่า 80%

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลจากการวิจัยโดยหาค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และใช้สถิติ One-way ANOVA

ผลการวิจัย

การศึกษาคุณสมบัติของ MRS

ลักษณะภายนอกของแบ่ง

จากการศึกษาลักษณะภายนอกของแบ่งด้วยกล้อง SEM พบว่าแกรนูลของ RS มีลักษณะ

เป็นทรงหลายเหลี่ยม (polygonal) ดังแสดงในภาพที่ 1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Olayemi และคณะ [10] และมีขนาดประมาณ 3-10 ไมครอน แต่ในกรณีของ MRS ไม่พบลักษณะของเม็ดแป้ง ซึ่งคล้ายกับกรณีของ Chen และ Jane [2, 3] ที่เม็ดแกรนูลของแป้งมีลักษณะเปลี่ยนไป โดยมีลักษณะที่เว้าแหว่งมากขึ้นและมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยเป็นผลเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของแป้งในระหว่างขั้นตอนการตัดแปรแป้ง ปริมาณของอะไมโลสซึ่งเป็นตัวยึดเหนี่ยวโครงสร้างแป้งที่ลดลง ทำให้ความเป็นผลึกของแป้งน้อยลง นอกจากนี้โครงสร้างของแป้งยังอาจเกิดการเปลี่ยนจาก double helix เป็น single helix และโมเลกุลของแป้งเกิดการผลักกันและแตกตัวออก แกรนูลของ MRS จึงไม่มีลักษณะเป็นเม็ดแป้งดังที่พบใน RS ผลดังกล่าวนี้ยังสอดคล้องกับการตัดแปรแป้งชนิดอื่นๆ โดยวิธีการเดียวกัน [6, 11, 17]

คุณสมบัติด้านอุณหภูมิตัว

จากการศึกษาคุณสมบัติด้านอุณหภูมิตัวของ RS และ MRS พบว่าอุณหภูมิตัวที่ทำให้แป้งเปลี่ยนสถานะจากของแข็งกลายเป็นเจล (Tg) ของ RS มีค่าประมาณ 77 °C ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับรายงานของกลัณรงค์ และเกื้อกุล [13] ในขณะที่ MRS ไม่พบลักษณะการดูดกลืนพลังงานบนพีคในช่วงอุณหภูมิ 30-100 °C เช่นเดียวกับที่พบในแป้งตัดแปรของ Chen และ Jane [2, 3] ซึ่งเป็นผลเนื่องจากโมเลกุลของแป้งที่ผ่านการตัดแปรด้วยด่างแก่ จะมีการผลักกันระหว่างประจุลบบนสายโมเลกุล และโครงสร้างผลึกจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น v-complex form ทำให้แป้งตัดแปรสามารถละลายน้ำได้ดีและเกิดการพองตัวได้มาก จึงไม่พบการสลายตัวหรือ Tg ในช่วงอุณหภูมิตัวการศึกษา (ภาพที่ 2)

คุณสมบัติด้านการพองตัว

จากการศึกษาคุณสมบัติด้านการพองตัวของแป้ง (ตารางที่ 1) พบว่า RS ไม่เกิดการพองตัวในสารละลายตัวกลางทั้ง 3 ชนิด เนื่องจาก RS มีพันธะไฮโดรเจนในโมเลกุลจึงยึดเกาะกันแน่น สารละลาย

ไม่สามารถแทรกจับกับโมเลกุลของ RS ได้ จึงไม่เกิดการพองตัว ในขณะที่ MRS สามารถเกิดการพองตัวขึ้นได้ในสารละลายตัวกลางทั้ง 3 ชนิด ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากพันธะไฮโดรเจนในโมเลกุลของ MRS ถูกทำลาย โมเลกุลของน้ำจึงสามารถแทรกจับกับโมเลกุลของ MRS ได้ จึงเกิดการพองตัวได้ ซึ่งความสามารถในการพองตัวเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของสารช่วยแตกตัวซึ่งทำให้เกิดการแตกตัวของยาเม็ดได้ ดังนั้น MRS จึงมีความเป็นไปได้ในการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด นอกจากนี้ความสามารถในการพองตัวของ MRS ในสารละลายตัวกลางทั้ง 3 ชนิด มีค่าใกล้เคียงกัน จึงคาดว่าของเหลวในระบบทางเดินอาหารไม่มีผลต่อการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัว

ประเมินคุณสมบัติยาเม็ด

ความแข็ง

จากการศึกษาความแข็งของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวทั้งชนิดและปริมาณที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) พบว่ายาเม็ดมีความแข็งอยู่ในช่วงประมาณ 6-7 kp โดยการเพิ่มความเข้มข้นของ MRS ทำให้ความแข็งของเม็ดยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามความแข็งของยาเม็ดทั้ง 4 ตำรับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value>0.05)

ความกรอบ

จากการศึกษาความกรอบของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวทั้งชนิดและปริมาณที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) พบว่ายาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (0% MRS) มีความกรอบมากกว่ายาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัว เนื่องจาก MRS มีคุณสมบัติช่วยในการตอกอัดเม็ด และโมเลกุลของแป้งตัดแปรจะสามารถช่วยยึดเกาะโมเลกุลของสารประกอบในยาเม็ด จึงทำให้ความกรอบของเม็ดยาลดลง นอกจากนี้เม็ดยาที่ใช้ MRS และ Explotab® ความเข้มข้น 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวมีความกรอบใกล้เคียงกัน แต่อย่างไรก็ตามยาเม็ดทั้ง 4 ตำรับมีความกรอบค่อนข้างสูง เพราะการใช้ spray dried

lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ ทำให้เม็ดยามีความแข็งแรงแต่เปราะ [16] ซึ่งการตั้งตำรับยาเม็ดสามารถใช้ spray dried lactose ร่วมกับสารอื่น เพื่อลดความกรอบของเม็ดยาได้

เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

ยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย propranolol HCl และ spray dried lactose เป็นตัวยาสำคัญและสารเพิ่มปริมาณตามลำดับ ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถละลายน้ำได้ [15, 16] แต่อย่างไรก็ตามยาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (0 %MRS) ใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่า 10 นาที ดังนั้นการตั้งสูตรตำรับของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วจำเป็นต้องใช้สารช่วยในการแตกตัว

ผลการศึกษาเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่มี MRS เป็นสารช่วยแตกตัว แสดงในภาพที่ 3 พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของ MRS ทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}<0.05$) แต่อย่างไรก็ตามเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของ 2.5% MRS และ 10% MRS มีค่าใกล้เคียงกัน โดยใช้เวลา 3.96 ± 0.38 และ 2.27 ± 0.62 นาที ตามลำดับ ซึ่งเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดที่ใช้ 10% MRS และ 2.5% Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวนั้น ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}>0.05$) นอกจากนี้ได้ศึกษาเพิ่มเติมในยาเม็ดที่ใช้สารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำ ซึ่งพบว่ายาเม็ดที่ใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัวทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลงอย่างมาก ดังนั้น MRS จึงสามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วได้

การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

ข้อกำหนดของ propranolol HCl tablet ตามเภสัชตำรับ [4] ระบุว่าเมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที ตัวยาสำคัญต้องมีการปลดปล่อยมากกว่า 80% ซึ่งจากการศึกษาพบว่า เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที ยาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (0% MRS) มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 68.85% ซึ่งไม่ผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนด ในขณะที่ยาเม็ดมีสารช่วยแตกตัวสามารถปลดปล่อย

ยาประมาณ 100% และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}>0.05$) ในทุกความเข้มข้น (ภาพที่ 4) โดยปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมา มีความสอดคล้องกับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารช่วยแตกตัวมีความจำเป็นสำหรับยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เร็ว (conventional fast released tablet) และ MRS สามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดดังกล่าว

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

RS เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ สามารถผลิตได้ในประเทศไทย หาได้ง่าย และราคาไม่แพง เมื่อนำมาตัดแปรด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแป้ง โดยความเป็นผลึกของแป้งถูกทำลาย โครงสร้างของแป้งเปลี่ยนจาก double helix เป็น single helix และโมเลกุลของแป้งเกิดการผลักกัน และแตกตัวออก จึงส่งผลต่อคุณสมบัติของ MRS ซึ่งพบว่า MRS สามารถพองตัวในน้ำ สารละลายกรด (0.1 โมลาร์) ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งเป็นคุณสมบัติหนึ่งที่สำคัญในการนำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ด และเมื่อนำ MRS มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด พบว่ายาเม็ดใช้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลง และการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเร็วขึ้น นอกจากนี้ทำให้ความกรอบของยาเม็ดลดลง โดยไม่มีผลต่อความแข็งของยาเม็ด ซึ่ง MRS มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับ sodium starch glycolate (Explotab®) ที่เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดและนิยมใช้กันมากในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามควรศึกษาการใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดที่มีส่วนประกอบในตำรับที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน รวมทั้งศึกษาการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในรูปแบบยาเม็ด orally disintegrating tablet ยาเม็ดชนิด multiple-unit sustained release tablet ต่อไป ซึ่งจะทำการวิจัยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณบดีเตอร์วิจัยสินค้าอาหารและอาหารสุขภาพของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนเครื่องมือในการทำวิทยานิพนธ์

เอกสารอ้างอิง

1. Adebayo AS, Myrie EB, Itiola OA. Comparative disintegrants activities of breadfruit starch and official corn starch. *Power Technology*. 2006; 181: 98-103.
2. Chen J, Jane J. Preparation of granular cold-water-soluble starches by alcoholic-alkaline treatment. *Cereal Chemistry*. 1994; 71(6): 618-622.
3. Chen J, Jane J. Properties of granular cold-water-soluble starches prepared by alcoholic-alkaline treatments. *Cereal Chemistry*. 1994; 71(6): 623-626.
4. Franson TR, Courtney JE, Bravo RH, de Mars SS, Kirking DM, Cooper LA, *et al*. The United States Pharmacopeia-National Formulary (USP34/NF29). Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; 2011.
5. Jones D. *Pharmaceutics-Dosage Form and Design*. London: Pharmaceutical Press; 2008.
6. Kanchanatecha P, Pathumthanasup C, Tattawasart A, Chitropas P. Effect of Plasticizer on Mechanical and Water Resistant Properties of Alcoholic-Alkaline Treated Mung Bean Starch Films. Graduate Research Conference. Khon Kaen University; 2011: 1086-1095. Thai.
7. Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. Superdisintegrants: an overview. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 2011; 6(1): 105-109.
8. Napaaumporn J, Ruttanaphan N. Development of granular cold water soluble tapioca starch for disintegrant in tablet. Special project of pharmaceutical technology, faculty of pharmacy: Chiang Mai University; 2006. Thai.
9. Okuda Y, Irisawa Y, Okimoto K, Osawa T, Yamashita S. A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method. *International journal of pharmaceutics*. 2009; 382: 80-87.
10. Olayemi OJ, Oyi AR, Allagh TS. Comparative evaluation of maize, rice and wheat starch powers as pharmaceutical excipients. *Nigerian journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 1(7): 131-138.
11. Pathumthanasup C, Tattawasart A, Pongjanyakul T, Chitropas P. A feasibility study of alcoholic-alkaline treated glutinous rice starch for film coating. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 6(3): 91-103. Thai.
12. Pongjanyakul T, Priprem A, Chitropas P, Puttipipatkachorn S. Effect of polysulfonate resins and direct compression fillers on multiple-unit sustained-release dextromethorphan resinate tablets. *PharmSciTech*. 2005; 6(2): E190-197.
13. Srirot K, Piyachomkwan K. *Technology of starch*. Bangkok: Kasetsart University; 2546. Thai.

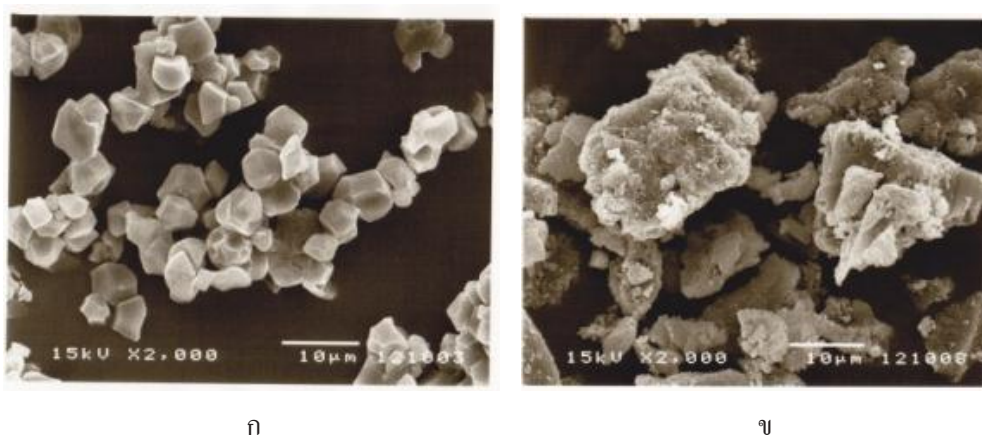
14. Tipduangta P. Tablets. Chiang Mai: Faculty of pharmacy, Chiang Mai University; 1996. Thai.
15. Troy DB, editor. Remington The Science and Practice of Pharmacy 21st edition. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
16. Tuatip T, editor. Tablets. Bangkok: Faculty of pharmacy, Mahidol University; 1991. Thai.
17. Worapatphadung T, Sutthiparinyanont S, Chitropas P. Physicochemical properties of tapioca starch modified by alcoholic-alkali treated technique. Graduate Research Conference. Khon Kaen University; 2012: 838-847. Thai.

ตารางที่ 1 ความสามารถในการพองตัวของ RS และ MRS ในสารละลายตัวกลางชนิดต่าง ๆ

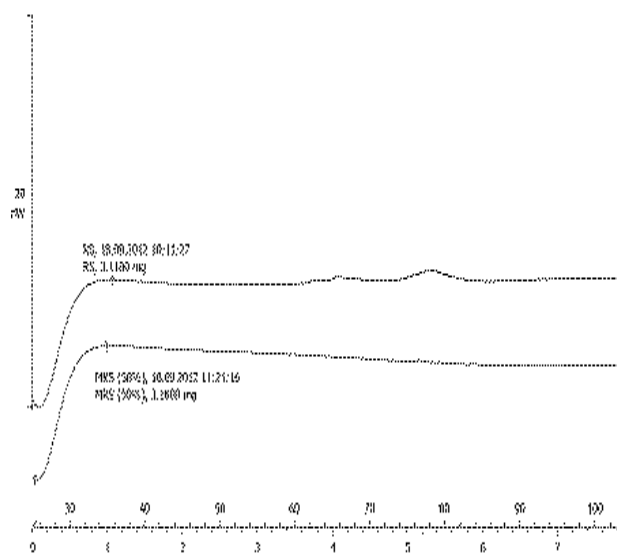
ชนิดของแป้ง	สารละลายตัวกลาง	ค่าการพองตัว
RS	น้ำกลั่น	N/A
	กรดไฮโดรคลอริก (0.1 M)	N/A
	ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8)	N/A
MRS	น้ำกลั่น	4.67±0.16
	กรดไฮโดรคลอริก (0.1 M)	5.60±0.66
	ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8)	5.10±0.35

ตารางที่ 2 ค่าความแข็งและความกร่อนของยาเม็ดที่ใช้ MRS และ Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

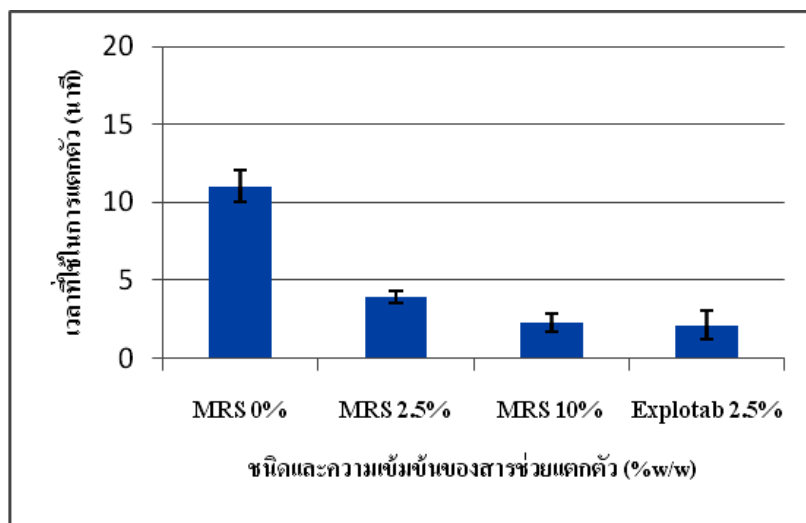
ชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว (%w/w)	ความแข็ง (kp)	ความกร่อน (%)
0% MRS	6.46±0.50	2.04
2.5% MRS	6.58±0.27	1.61
10%MRS	6.72±0.19	1.81
2.5% Explotab®	6.90±0.35	1.59



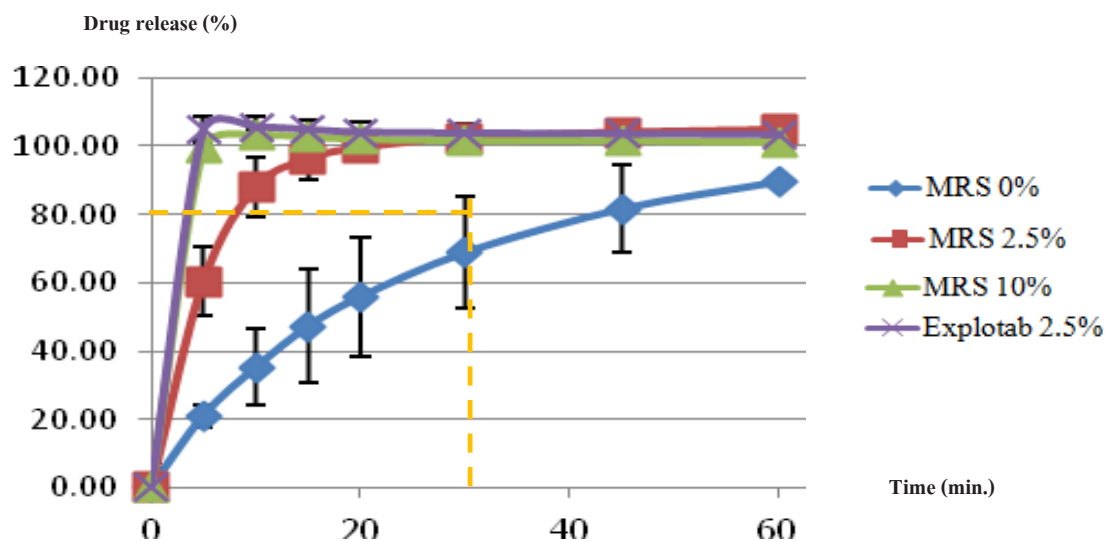
ภาพที่ 1 ลักษณะภายนอกของ RS (ก) และ MRS (ข) กำลังขยาย 2000 เท่า โดยเทคนิค SEM



ภาพที่ 2 แสดงคุณสมบัติด้านอุณหภูมิของ RS และ MRS โดยเครื่อง DSC



ภาพที่ 3 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาที่ใช้ MRS และ Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่าง ๆ



ภาพที่ 4 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของเม็ดยาที่ใช้ MRS และ Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (1 in 100)