

การศึกษาความเป็นไปได้ของแป้งข้าวเจ้าตัดแปรด้วยด่างในแอลกอฮอล์
เพื่อใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

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

ญานิสรา บุญวัชรพันธุ์ (Yanisa Boonwatcharapan)* แสงระวี สุทธิปริยญานนท์ (Saengrawee Sutthiparinyanont)**

ผดุงขวัญ จิตโรภาส (Padungkwan Chitropas)***

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติของแป้งข้าวเจ้าตัดแปรด้วยด่างในแอลกอฮอล์ (MRS) และศึกษาคุณสมบัติของยาเม็ดที่ใช้ยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เป็นยาต้นแบบ เปรียบเทียบคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวของ MRS กับโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลต (Explotab[®]) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ผลการทดลองพบว่า MRS ไม่พบลักษณะเม็ดแป้งและการดูดกลืนพลังงานความร้อน ความสามารถในการพองตัวของ MRS ในน้ำกลั่น กรดไฮโดรคลอริก (0.1 โมลาร์) ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (พีเอช 6.8) มีค่าใกล้เคียงกัน สำหรับยาเม็ดที่ใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัว พบว่าใช้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวและความกรอบของยาเม็ดลดลง ให้ยาเม็ดที่มีความแข็ง 6-7 kp การปลดปล่อยตัวยาส่งออกเร็วขึ้น ซึ่งคุณสมบัติใกล้เคียงกับยาเม็ดที่ใช้ Explotab[®] เป็นสารช่วยแตกตัว จึงสรุปได้ว่า MRS สามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดและมีความเป็นไปได้ในการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็ว

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

คำสำคัญ: แป้งข้าวเจ้า การตัดแปรด้วยวิธีการใช้ด่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ สารช่วยแตกตัว

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

* นักศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** อาจารย์ สาขาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

*** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ยาเม็ดจัดเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบหนึ่งที่นิยมใช้อย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีข้อดี คือ มีความคงตัวทั้งทางเคมีและทางกายภาพ สะดวกในการใช้และการเก็บรักษา รับประทานง่าย นอกจากนี้มีวิธีการผลิตที่ไม่ซับซ้อน และมีต้นทุนในการผลิตต่ำ (Jones, 2008) แต่การพัฒนาขี้นมาจำเป็นต้องคำนึงถึงส่วนประกอบของสูตรตำรับเพื่อให้สอดคล้องกับความต้องการของการใช้ยาสำหรับยาเม็ดชนิดที่มีการแตกตัวเร็ว ได้แก่ ยาเม็ดชนิด conventional fast released tablet (Adebayo et al., 2006) ยาเม็ดชนิด orally disintegrating tablet (Okuda et al., 2009) และยาเม็ดชนิด multiple-unit sustained release tablet (Pongjanyakul et al., 2005) ซึ่งจำเป็นต้องใช้สารช่วยแตกตัว (disintegrant) เป็นส่วนประกอบในยาเม็ดเพื่อช่วยให้ยาเม็ดมีการแตกตัวเร็ว (เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในทางเดินอาหาร) และมีรูปแบบการปลดปล่อยยาสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของตำรับ ตัวอย่างของสารช่วยแตกตัว เช่น corn starch, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone เป็นต้น (ทัตทรง, 2534; ปราโมทย์, 2539; Jones, 2008)

แป้ง (starch) จัดเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติชนิดหนึ่งที่นำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัว ซึ่งมีความเป็นพิษต่ำและราคาไม่แพง แต่มีข้อจำกัดคือ มีคุณสมบัติด้านการพองตัวและการละลายต่ำ ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญในการแตกตัวของยาเม็ด (Mohanachandran et al., 2011) นอกจากนี้การเพิ่มความเข้มข้นของแป้งที่ใช้เป็นสารช่วยแตกตัว ทำให้ยาเม็ดมีความแข็งแรงลดลง และความกรอบเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการดัดแปรแป้งเพื่อให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการนำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด สำหรับการดัดแปรแป้งด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์เป็นการดัดแปรแป้งทางกายภาพ และแป้งดัดแปรที่ได้สามารถพองตัวและละลายน้ำได้ที่อุณหภูมิห้อง และได้ของเหลวที่มีความหนืด (Chen & Jane, 1994) ตัวอย่างแป้งที่มีการดัดแปรด้วยวิธีการดังกล่าว ได้แก่ แป้งข้าวเหนียว

(จิราวุธ และคณะ, 2553) แป้งข้าวเขียว (พิสิษฐพันธุ์ และคณะ, 2011) และแป้งมันสำปะหลัง (จิตริรักษ์ และคณะ, 2012) ซึ่งแป้งดัดแปรทั้ง 3 ชนิด สามารถพองตัวและละลายในน้ำ ของเหลวที่ได้มีความหนืดสามารถนำมาใช้เป็นสารก่อฟิล์ม (film former) เพื่อเคลือบเม็ดยาหรือเคลือบวัสดุ นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับการนำแป้งมันสำปะหลังดัดแปรด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด พบว่ายาเม็ดที่ใช้แป้งมันสำปะหลังดัดแปร มีการแตกตัวเร็วกว่ายาเม็ดที่ใช้แป้งมันสำปะหลังดิบ (native tapioca starch) (จิราวุธ และนิชธิมา, 2549)

แป้งข้าวเจ้า (rice starch, RS) เติร์ยมได้จากเมล็ดข้าวเจ้า ซึ่งเป็นผลผลิตทางการเกษตรที่สำคัญของประเทศ หาได้ง่ายและมีความปลอดภัย จากการศึกษาเบื้องต้น 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) (อุตสาหกรรมแป้งไทยจำกัด, ประเทศไทย), 95% ethanol (องค์การสุรากรมสรรพสามิต 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 Friabilitor, Vankel[®], NJ, USA), เครื่องวัดการปลดปล่อยตัวยา (Model VK 7000, Vankel Technology Group, NC, USA), เครื่องวัดการแตกตัวของเม็ดยา (Model QC21, HAnson[®] Research, CA, USA), ตู้อบลมร้อน (Model LD0-080F, DAIHAN LABTECH[®], Korea), เครื่องวัดความเป็นกรดด่าง (pH meter) (SevenEasy, Mettler Toledo[®], China), เครื่องชั่งน้ำหนัก (Model A120S, BP 3100S, Sartorius[®], Germany) (Model B3100S, Sartorius[®], Germany), แรง (ASTM Mesh no.100, Retsch[®], W. Germany)

การตัดแปร MRS

กระบวนการตัดแปรแป้งข้าวเจ้าโดยวิธีการใช้ผงในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์เป็นการตัดแปรแป้งทางกายภาพ คัดแปลงจาก Chen and Jane (1994) โดยทำการกระจาย RS 200 กรัม ลงในแอลกอฮอล์ 50%v/v 2000 กรัม คนผสมด้วยเครื่องปั่นสารละลาย เติมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (3 โมลาร์) 800 กรัม เพื่อทำปฏิกิริยากับแป้งและคนผสมให้เข้ากัน เติมแอลกอฮอล์ (95%v/v) เพื่อให้เกิดการตกตะกอนของแป้ง นำตะกอนของแป้งกระจายในแอลกอฮอล์ 50

%v/v และปรับความเป็นกรดด่างโดยใช้กรดซิตริก (0.5 โมลาร์) ล้างตะกอนของแป้งตัดแปรที่ได้ และนำไปอบที่ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำแป้งตัดแปรไปบดลดขนาดและผ่านร่อนเบอร์ 100 จึงได้ MRS ในรูปแบบผง

การศึกษาคุณสมบัติของ MRS

ลักษณะภายนอก

โดยการโปรยผงแป้งลงบนสตาบแล้วเคลือบด้วยทอง 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 ใส่ในภาดอลูมิเนียมขนาด 40 ไมโครลิตร เติมน้ำกลั่น 7 ไมโครลิตร ปิดฝาอลูมิเนียม ตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง นำตัวอย่างทดสอบในเครื่องที่อุณหภูมิ 30-100 °C อัตราเร็ว 10 °C ต่อนาที บันทึกกราฟคุณสมบัติด้านอุณหภูมิของแป้ง เปรียบเทียบผลด้านอุณหภูมิของ MRS และ RS

คุณสมบัติด้านการพองตัว

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

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

การเตรียมยาเม็ดโดยใช้ MRS เป็นสารช่วย แตกตัว

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 โดยสุ่มยาเม็ดมาทดสอบจำนวน 5 เม็ด คำนวณหาค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ความกร่อน

ความกร่อนยาเม็ด (USP34/NF29) โดยสุ่มยาเม็ดมาทดสอบจำนวน 6.5 กรัม (ซึ่งน้ำหนักโดยเฉลี่ย) นำไปใส่ในเครื่อง Roche friabilitor หมุนด้วยความเร็ว 25±1 rpm เป็นเวลา 4 นาที (100 รอบ) หลังจากนั้นนำยาเม็ดออกมาบดฝุ่น และนำไปชั่งน้ำหนักโดยเฉลี่ยอีกครั้ง หาร้อยละของความกร่อน ดังแสดงในสมการ

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

เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด (USP34/NF29) โดยสุ่มยาเม็ดมาทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration test apparatus ใช้น้ำอุณหภูมิ 37±2 °C เป็นตัวกลางในการทดสอบ ทดสอบจำนวน 6 เม็ด หาค่าเฉลี่ย ($\bar{x}$) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

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 หาค่าร้อยละที่ปริมาณตัวยาสำคัญปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ เทียบกับสมการที่ได้จากกราฟมาตรฐานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ ซึ่งตามเภสัชตำรับ USP34/NF29 กำหนดว่า ที่เวลาผ่านไป 30 นาที ต้องมีปริมาณ propranolol HCl ปลดปล่อยออกมาไม่น้อยกว่า 80%

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

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

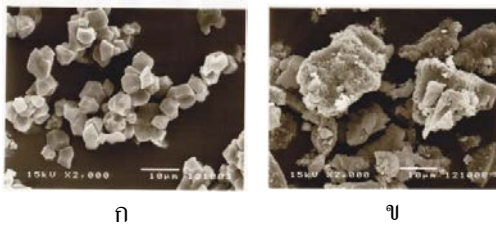
ผลการวิจัย

การศึกษาคุณสมบัติของ MRS

ลักษณะภายนอกของแป้ง

จากการศึกษาลักษณะภายนอกของแป้งด้วยกล้อง SEM พบว่าแกรนูลของ RS มีลักษณะเป็นทรงหลายเหลี่ยม (polygonal) ดังแสดงในภาพที่ 1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Olayemi et al. (2008) และมีขนาดประมาณ 3-10 ไมครอน แต่ในกรณีของ MRS ไม่พบลักษณะของเม็ดแป้ง ซึ่งคล้ายกับกรณีของ Chen and Jane (1994) ที่เม็ดแกรนูลของแป้งมีลักษณะเปลี่ยนไป โดยมีลักษณะที่เว้าแหว่งมากขึ้นและมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยเป็นผลเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของแป้งในระหว่างขั้นตอนการคัดแปรแป้ง ปริมาณของอะไมโลสซึ่งเป็นตัวยึดเหนี่ยวโครงสร้างแป้งที่ลดลง ทำให้ความเป็นผลึกของแป้ง

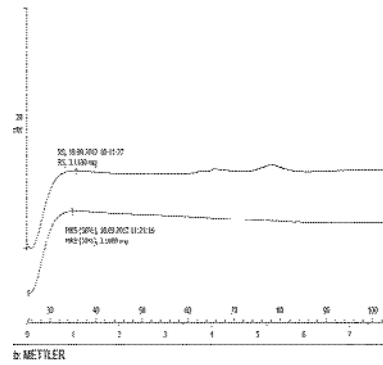
น้อยลง นอกจากนี้โครงสร้างของแป้งยังอาจเกิดการเปลี่ยนจาก double helix เป็น single helix และ โมเลกุลของแป้งเกิดการผลึกกันและแตกตัวออก แกรนูลของ MRS จึงไม่มีลักษณะเป็นเม็ดแป้งดังที่พบใน RS ผลดังกล่าวนี้ยังสอดคล้องกับการตัดแปรรูปแป้งชนิดอื่นๆ โดยวิธีการเดียวกัน (จิราวุธ และคณะ, 2553; พิสิษฐพันธ์ และคณะ, 2011; จูศิริกัญ และคณะ, 2012)



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

คุณสมบัติด้านอุณหภูมิ

จากการศึกษาคุณสมบัติด้านอุณหภูมิของ RS และ MRS พบว่าอุณหภูมิที่ทำให้แป้งเปลี่ยนสถานะจากของแข็งกลายเป็นเจล (Tg) ของ RS มีค่าประมาณ 77 °C ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับรายงานของกล้านรงค์ และ เกื้อกุล (2546) ในขณะที่ MRS ไม่พบลักษณะการดูดกลืนพลังงานบนพีคในช่วงอุณหภูมิ 30-100 °C เช่นเดียวกับที่พบในแป้งตัดแปรรูปของ Chen and Jane (1994) ซึ่งเป็นผลเนื่องจากโมเลกุลของแป้งที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วยด่าง จะมีการผลึกกันระหว่างประจุลบบนสายโมเลกุล และโครงสร้างผลึกจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น v-complex form ทำให้แป้งตัดแปรรูปสามารถละลายน้ำได้ดีและเกิดการพองตัวได้มาก จึงไม่พบการสลายตัวหรือ Tg ในช่วงอุณหภูมิที่ทำการศึกษา (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 แสดงคุณสมบัติด้านอุณหภูมิของ RS และ MRS โดยเครื่อง DSC

คุณสมบัติด้านการพองตัว

จากการศึกษาคุณสมบัติด้านการพองตัวของแป้ง (ตารางที่ 1) พบว่า RS ไม่เกิดการพองตัวในสารละลายตัวกลางทั้ง 3 ชนิด เนื่องจาก RS มีพันธะไฮโดรเจนในโมเลกุลซึ่งยึดเกาะกันแน่น สารละลายไม่สามารถแทรกจับกับโมเลกุลของ 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

ตารางที่ 1 ความสามารถในการฟองตัวของ RS และ MRS ในสารละลายตัวกลางชนิดต่างๆ

ชนิดของ แป้ง	สารละลายตัวกลาง	ค่าการฟอง ตัว
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

ประเมินคุณสมบัติยาเม็ด

ความแข็ง

จากการศึกษาความแข็งของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวทั้งชนิดและปริมาณที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) พบว่ายาเม็ดมีความแข็งอยู่ในช่วงประมาณ 6-7 kp โดยการเพิ่มความเข้มข้นของ MRS ทำให้ความแข็งของเม็ดยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามความแข็งของยาเม็ดทั้ง 4 คำรับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}>0.05$)

ความกร่อน

จากการศึกษาความกร่อนของยาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวทั้งชนิดและปริมาณที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) พบว่ายาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (0% MRS) มีความกร่อนมากกว่ายาเม็ดที่มีสารช่วยแตกตัว เนื่องจาก MRS มีคุณสมบัติช่วยในการตอกอัดเม็ด และโมเลกุลของแป้งคัดแปรจะสามารถช่วยยึดเกาะโมเลกุลของสารประกอบในยาเม็ด จึงทำให้ความกร่อนของเม็ดยาลดลง นอกจากนี้เม็ดยาที่ใช้ MRS และ Explotab® ความเข้มข้น 2.5 %w/w เป็นสารช่วยแตกตัวมีความกร่อนใกล้เคียงกัน แต่อย่างไรก็ตามยาเม็ดทั้ง 4 คำรับ

มีความกร่อนค่อนข้างสูง เพราะการใช้ spray dried lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณ ทำให้เม็ดยามีความแข็งแต่เปราะ (ทศทรง, 2534) ซึ่งการตั้งตำรับยาเม็ดสามารถใช้ spray dried lactose ร่วมกับสารอื่น เพื่อลดความกร่อนของเม็ดยาได้

ตารางที่ 2 ค่าความแข็งและความกร่อนของยาเม็ดที่ใช้ MRS และ Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่างๆ

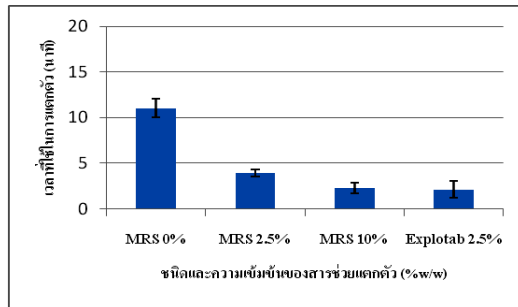
ชนิดและปริมาณของ สารช่วยแตกตัว (%w/w)	ความแข็ง (kp)	ความกร่อน (%)
0% MRS	6.46±0.50	2.04
2.5% MRS	6.58±0.27	1.61
10% MRS	6.72±0.19	1.81
2.5% Explotab®	6.90±0.35	1.59

เวลาที่ใช้ในการแตกตัว

ยาเม็ดที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย propranolol HCl และ spray dried lactose เป็นตัวยาสำคัญและสารเพิ่มปริมาณตามลำดับ ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถละลายน้ำได้ (Remington 21st edition; ทศทรง, 2534) แต่อย่างไรก็ตามยาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (0 %MRS) ใช้เวลาในการแตกตัวมากกว่า 10 นาที ดังนั้นการตั้งสูตรตำรับของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็ว จำเป็นต้องใช้สารช่วยในการแตกตัว

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 ไม่พบความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$) นอกจากนี้ได้ศึกษาเพิ่มเติมในยาเม็ดที่ใช้สารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำ ซึ่งพบว่ายาเม็ดที่ใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัวทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลงอย่างมาก ดังนั้น MRS จึงสามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วได้

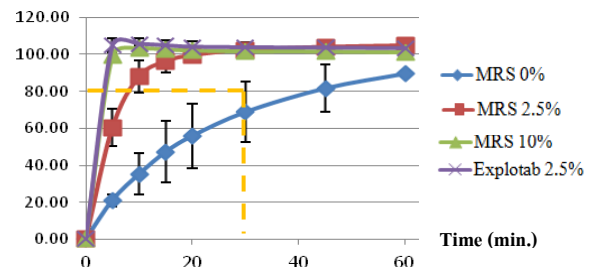


ภาพที่ 3 เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาที่ใช้ MRS และ Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่างๆ

การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

ข้อกำหนดของ propranolol HCl tablet ตามเภสัชตำรับ (USP34/NF29) ระบุว่าเมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที ตัวยาสำคัญต้องมีการปลดปล่อยมากกว่า 80% ซึ่งจากการศึกษาพบว่า เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที ยาเม็ดที่ไม่มีสารช่วยแตกตัว (0% MRS) มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ 68.85% ซึ่งไม่ผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนด ในขณะที่ยาเม็ดมีสารช่วยแตกตัวสามารถปลดปล่อยยาประมาณ 100% และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$) ในทุกความเข้มข้น โดยปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมามีความสอดคล้องกับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารช่วยแตกตัวมีความจำเป็นสำหรับยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เร็ว (conventional fast released tablet) และ MRS สามารถใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดดังกล่าว

Drug release (%)



ภาพที่ 5 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของเม็ดยาที่ใช้ MRS และ Explotab® เป็นสารช่วยแตกตัวที่ความเข้มข้นต่างๆ ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (1 in 100)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

RS เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ สามารถผลิตได้ในประเทศไทย หาได้ง่าย และราคาไม่แพง เมื่อนำมาตัดแปรด้วยวิธีการใช้ต่างในสภาวะที่มีแอลกอฮอล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแป้ง โดยความเป็นผลึกของแป้งถูกทำลาย โครงสร้างของแป้งเปลี่ยนจาก double helix เป็น single helix และโมเลกุลของแป้งเกิดการสลายตัวและแตกตัวออก จึงส่งผลต่อคุณสมบัติของ MRS ซึ่งพบว่า MRS สามารถพองตัวในน้ำ สารละลายกรด (0.1 โมลาร์) ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งเป็นคุณสมบัติหนึ่งที่สำคัญในการนำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ด และเมื่อนำ MRS มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด พบว่ายาเม็ดใช้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวลดลง และการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเร็วขึ้น นอกจากนี้ทำให้ความกรอบของยาเม็ดลดลง โดยไม่มีผลต่อความแข็งแรงของยาเม็ด ซึ่ง MRS มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับ sodium starch glycolate (Explotab®) ที่เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดและนิยมใช้กันมากในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามควรศึกษาการใช้ MRS เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดที่มีส่วนประกอบในตำรับที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน รวมทั้งศึกษาการใช้เป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในรูปแบบยาเม็ด

orally disintegrating tablet ยาเม็ดชนิด multiple-unit sustained release tablet ต่อไป ซึ่งจะทำให้การวิจัยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคุณคลัสเตอร์วิจัยสินค้าอาหารและอาหารสุขภาพของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ ขอขอบคุณศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนเครื่องมือในการทำวิทยานิพนธ์

เอกสารอ้างอิง

- กล้าณรงค์ ศรีรอด และเกื้อกุล ปิยะจอมขวัญ. 2546. เทคโนโลยีของแป้ง. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.
- จิรายุ นภอัมพร และณิชนิมา รัตนพันธ์. 2549. การพัฒนาแป้งมันสำปะหลังพองตัวในน้ำเย็น เพื่อเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด. ปัญหาพิเศษสาขาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม สาขาวิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
- จิรายุ ปทุมรัตนทรัพย์, อารมย์ ตัดตะวะศาสตร์, ธเนศ พงศ์จิรชากุล และผดุงขวัญ จิตโรภาส. 2553. การศึกษาความเป็นไปได้ของฟิล์มแป้งข้าวเหนียวตัดแปรด้วยด่างในแอลกอฮอล์เพื่อใช้สำหรับการเคลือบฟิล์ม. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 6(3): 91-103.

จิตรักษ์ วรรณพัฒน์ผดุง, แสงระวี สุทธิปริญญาพันธ์ และ

ผดุงขวัญ จิตโรภาส. 2012. คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของแป้งมันสำปะหลังตัดแปรด้วยเทคนิคการใช้ด่างในแอลกอฮอล์. การประชุมทางวิชาการเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยขอนแก่น ครั้งที่ 13. 2555: 838-847.

ทัตทรง ท้วมทิพย์, บรรณาธิการ. 2534. ยาเม็ด.

กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.

ปราโมทย์ ทิพย์ดวงตา. 2539. ยาเม็ด. เชียงใหม่: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

พิสิษฐพันธุ์ กาญจนเดชะ, ชีราวุธ ปทุมรัตนทรัพย์,

อารมย์ ตัดตะวะศาสตร์ และผดุงขวัญ จิตโรภาส. 2011. ผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่อคุณสมบัติเชิงกลและการด้านการซึมผ่านน้ำของแผ่นฟิล์มแป้งข้าวเหนียวตัดแปรด้วยด่างในแอลกอฮอล์. การประชุมทางวิชาการเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยขอนแก่น ครั้งที่ 12. 2554: 1086-95.

Adebayo, AS., Myrie, EB., and Itiola, OA. 2006.

Comparative disintegrants activities of breadfruit starch and official corn starch. Power Technology. 181: 98-103.

Chen, J., and Jane, J. 1994. Preparation of granular cold-water-soluble starches by alcoholic-alkaline treatment. Cereal Chemistry. 71(6): 618-622.

Chen, J., and Jane, J. 1994. Properties of granular cold-water-soluble starches prepared by alcoholic-alkaline treatments. Cereal Chemistry. 71(6): 623-626.

- Franson, TR., Courtney, JE., Bravo, RH., de Mars, SS., Kirking, DM., Cooper, LA., et al. 2001. The United States Pharmacopeia-National Formulary (USP34/NF29). Maryland: The United States Pharmacopeial Convention.
- Jones, D. 2008. Pharmaceutics-Dosage Form and Design. London: Pharmaceutical Press.
- Mohanachandran, PS., Sindhumol, PG., and Kiran, TS. 2011. Superdisintegrants: an overview. International journal of pharmaceutical sciences review and research. 6(1): 105-109.
- Okuda, Y., Irisawa, Y., Okimoto, K., Osawa, T., and Yamashita, S. 2009. A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method. International journal of pharmaceutics. 382: 80-87.
- Olayemi, OJ., Oyi, AR., and Allagh, TS. 2008. Comparative evaluation of maize, rice and wheat starch powers as pharmaceutical excipients. Nigerian journal of pharmaceutical sciences. 1(7): 131-138.
- Pongjanyakul, T., Priprem, A., Chitropas, P., and Puttipatkhachorn, S. 2005. Effect of polysulfonate resins and direct compression fillers on multiple-unit sustained-release dextromethorphan resinate tablets. PharmSciTech. 6(2): E190-197.
- Troy, DB., editor. 2005. Remington The Science and Practice of Pharmacy 21st edition. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.