

การพัฒนาวิธีการสกัดเซลล์โลสจากต่อขังข้าวเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยา



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

เมษายน 2560

DEVELOPMENT OF EXTRACTION METHODS OF CELLULOSE FROM RICE STRAW
FOR USING AS A PHARMACEUTICAL EXIPIENT



Presented in Partial Fulfillment of the Requirement for the
Master of Science in Pharmaceutical Product Development

At Srinakharinwirot University

April 2017

การพัฒนาวิธีการสกัดเซลล์โลสจากต่อขังข้าวเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยา



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

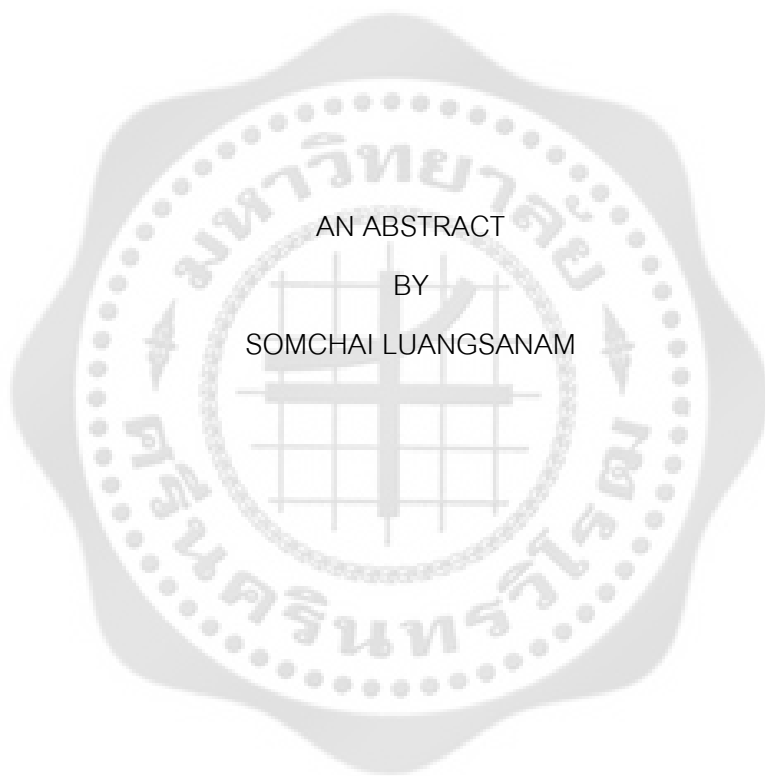
เมษายน 2560

สมชาย หลวงสนาม. (2560). การพัฒนาวิธีการสกัดเซลลูโลส จากตอซังข้าวเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยา.

ปริญญาานิพนธ์ วท.ม.(วิทยาการเภสัชภัณฑ์). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมัน ตันวิเชียร, อ.ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิษฐกุล, อ.ดร.ธนัท อ้วนอ่อน

เซลลูโลส และอนุพันธ์ของเซลลูโลสนิยมนำมาใช้เป็นสารปรุงแต่งในอุตสาหกรรมยา สารในกลุ่มนี้มีราคาสูง และประเทศไทยยังต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งส่งผลกระทบต่อต้นทุนการผลิตยาที่สูงขึ้น ดังนั้นจึงมีความสนใจที่จะนำวัสดุเหลือใช้ทางการเกษตร เช่น ตอซังข้าว (rice straw) มาสกัดเซลลูโลส เพื่อนำไปพัฒนาเป็นสารช่วยทางเภสัชกรรม งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาวิธีสกัดแยกเซลลูโลส จากตอซังข้าวโดยวิธีทางเคมีร่วมกับการระเบิดด้วยไอน้ำ (steam explosion) และปรับปรุงสมบัติของเซลลูโลสโดยการทำให้แห้งแบบพ่น (spray drying) จากการศึกษาพบว่า การระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 200 - 210 °C เป็นเวลา 6 นาที สามารถแยกองค์ประกอบชิ้นส่วนตอซังข้าวได้เมื่อนำตัวอย่างจากสภาวะดังกล่าวมาทำต่อโดยใช้ 15 - 20 % (w/v) NaOH สกัดในหม้อนิ่งความดันที่อุณหภูมิ 130 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โครงสร้างผลึกของ cellulose I เปลี่ยนไปเป็น cellulose II จากนั้นนำตัวอย่าง cellulose II ไปย่อยด้วย 0.5 N HCl นำเข้าหม้อนิ่งความดันที่อุณหภูมิ 105 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จะได้อนุภาคของ MCC (microcrystalline cellulose) จากการเปรียบเทียบสมบัติทางเภสัชกรรมพบว่า SDC (spray dried microcrystalline cellulose) หลังนำ MCC ไปผ่านการทำให้แห้งแบบพ่นมีสมบัติด้านความหนาแน่น ดัชนีสภาพอัดได้ และการพองตัวสูงกว่าสารชนิดอื่นเมื่อนำมาอัดเป็นเม็ดร่วมกับตัวยาคำคัญจะได้เม็ดยาที่มีความแข็งสูง แตกตัวได้เร็ว และส่งเสริมการละลายของตัวยาดันแบบที่มีค่าการละลายต่ำให้ละลายได้ดีขึ้นแม้มีตัวยามากถึงร้อยละ 50 ส่วน MCC มีสมบัติทางเภสัชกรรมใกล้เคียงกับสารที่มีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ แต่มีความโดดเด่นในด้านการทำให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็ว และส่งเสริมการละลายของตัวยาดันแบบได้ดีเช่นเดียวกับ SDC ดังนั้น SDC จึงมีสมบัติเพียงพอที่จะใช้เป็น direct compression filler ได้ อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับเสถียรภาพเพื่อการพัฒนาไปสู่การผลิตในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

DEVELOPMENT OF EXTRACTION METHODS OF CELLULOSE FROM RICE STRAW
FOR USING AS A PHARMACEUTICAL EXCIPIENT



Presented in Partial Fulfillment of the Requirement for the
Master of Science in Pharmaceutical Product Development
At Srinakharinwirot University

April 2017

Somchai Luangsanam. (2017). *Development of Extraction Methods of Cellulose form Rice Straw for Using as a Pharmaceutical Excipient*. Master's thesis, M.S. (Pharmaceutical Product Development). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Asst. Prof. Dr.Sujimon Tunvichien., Dr.Duangratana Shuwisitkul., Dr.Tanat Uan-on.

Cellulose and its derivatives are commonly used as additives in the pharmaceutical industry. They are usually expensive and imported from abroad. Rice straw is a residual material created by growing rice and consisted of abundant cellulose. Therefore, it may be beneficial to extract and modify cellulose from use straw for using as a pharmaceutical excipient. The aims of this research were to study the extraction of cellulose from rice straw using a chemical method with a steam explosion and to modify the extracted cellulose using a spray drying process. The results revealed the Following: The extraction with 200 – 210 °C for six minutes of steam explosion could be effective in terms of extract cellulose from rice straw. Then, using 15 – 20 % w/v of NaOH in the process of autoclave at 105 °C for two hours could modify cellulose I to cellulose II. Microcrystalline cellulose (MCC) was achieved after digestion using 0.5 N HCl in the autoclave at 105 °C for two hours. The modification of MCC by spraying process resulted in the improvement of density, the compressibility index and swelling properties. The preparation of a tablet containing ibuprofen as a model drug using spray dried microcrystalline cellulose (SDC) to enhance hardness, disintegration time and drug dissolution. until fifty percent drug loading. For the MCC, the properties were similar to the commercial MCC product. In conclusion, SDC can be used as a direct compression filler.the However, stability of the modified cellulose should be taken into consideration.

ปริญญาานิพนธ์

เรื่อง

การพัฒนาวิธีการสกัดเซลล์โลสจากต่อข้งข้าวเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยา

ของ

สมชาย หลวงสนาม

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. 2560

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาานิพนธ์

คณะกรรมการสอบปากเปล่า

.....ที่ปรึกษาหลัก

.....ประธาน

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมิน ตันวิเชียร)

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชูดา จิตตสุโก)

.....ที่ปรึกษาร่วม

.....กรรมการ

(ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล)

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมิน ตันวิเชียร)

.....ที่ปรึกษาร่วม

.....กรรมการ

(ดร.ธนัท อ้วนอ่อน)

(ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล)

.....กรรมการ

(ดร.ธนัท อ้วนอ่อน)

.....กรรมการ

(ดร.ณัฐภูมิ เจริญไทย)

ประกาศคุณประการ

ปริญญาโทฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี เพราะผู้วิจัยได้รับความกรุณาอย่างยิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภจินันต์ ด้วนวิเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิษฐกุล และ ดร.ธนัท อ้วนอ่อน ที่ให้ความกรุณาเป็นที่ปรึกษาพร้อม ซึ่งทุกท่านได้เสียสละเวลาเพื่อให้ความช่วยเหลือ และดูแล เอาใจใส่ในการดำเนินการวิจัยทุกขั้นตอนอย่างดียิ่งนับตั้งแต่เริ่มดำเนินการจนสำเร็จเรียบร้อยสมบูรณ์ เป็นปริญญาโทฉบับนี้ ผู้วิจัยซาบซึ้งในความกรุณา จึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง ไว้ ณ ที่นี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่กรุณาให้ทุนการศึกษาประเภททุนพัฒนานักศึกษาระดับปริญญาโท จึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง ไว้ ณ ที่นี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สถาพร นิยมกุลรัตน์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุตินันท์ จิตตสุโก และ ดร.ณัฐวดี เจริญไทย ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานกรรมการ และผู้ทรงคุณวุฒิ ในการพิจารณาเค้าโครงปริญญาโท และการสอบปากเปล่าปริญญาโท ทั้งนี้ยังได้ให้ ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อนำไปปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่อง อันนำมาซึ่งประโยชน์ต่องานวิจัยฉบับนี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.สุวรรณา วรรัตน์ คณาจารย์สาขา เทคโนโลยีเภสัชกรรม และคณาจารย์ในหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ทุกท่าน ที่ได้อบรมสั่งสอน ประสิทธิ์ประสาทวิชา ความรู้ที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งแก่ผู้วิจัย

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณณรงค์ มุลศรี คุณนุชนิ ประเสริฐ คุณรมิดา พุกพูน คุณจุลี เนียมเนตร คุณธันยพันธ์ พิมพิลย์ คุณฉัตรชัย บุญมา คุณปราโมทย์ พงศ์พิสุทธิโกศล คุณพิชญ์ญาภัค เจียมจรัสโชค คุณนิศา อุบลทิพย์ เพื่อนสายสนับสนุนการศึกษา และพี่ น้อง ที่เรียนร่วมหลักสูตร ทุกท่าน ที่เป็นกำลังใจ และช่วยเหลือเกี่ยวกับงานห้องปฏิบัติการ อุปรกรณ์วิทยาศาสตร์ งานเอกสาร เทคโนโลยีสารสนเทศที่ใช้ในงานวิจัยด้วยดีมาโดยตลอด

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ นายแสน และนางบุญโฮม หลวงสนาม ที่คอยให้ คำปรึกษา และสนับสนุนการศึกษาแก่ลูกเสมอมา และขอบคุณ นางสุภาวดี จ้อยเหรียญ และเด็กหญิง นภัฏดา หลวงสนาม ที่คอยช่วยเหลือตลอดจนเป็นกำลังใจกับผู้วิจัยด้วยดีมาโดยตลอด

สมชาย หลวงสนาม

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญของการวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
ขอบเขตการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2 ทบทวนวรรณกรรม.....	5
เซลลูโลส (Cellulose).....	5
ต่อขี้ข้าว.....	16
เทคนิคและกระบวนการพัฒนาสารเพิ่มปริมาณ.....	17
สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (Micromeritic properties).....	19
กลไกการทำงานของสารช่วยแตกตัว (Mechanisms of disintegrant action).....	24
การเปลี่ยนรูปของสาร (Deformation).....	27
สารหล่อลื่น (Lubricant).....	28
ไอบูโพรเฟน (Ibuprofen).....	28
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	30
3 วัสดุและวิธีการวิจัย.....	34
เครื่องมือ.....	34
สารเคมี และวัสดุดิบ.....	35
วิธีการทดลอง.....	35
การเตรียมเซลลูโลสจากต่อขี้ข้าว.....	35
การวิเคราะห์ปริมาณไฮโดร-เซลลูโลส (holo-cellulose) และ แอลฟา-เซลลูโลส (α -cellulose).....	40
การพิสูจน์เอกลักษณ์ (Characterization).....	41
การวิเคราะห์สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (Micromeritic properties).....	42
การเตรียมเม็ดยาสำหรับประเมินสมบัติของสารในรูปแบบเม็ด.....	45

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 (ต่อ)	
การประเมินคุณสมบัติของสารในรูปแบบเม็ด (Tablet properties).....	46
4 ผลการทดลอง.....	49
การพัฒนา spray dried microcrystalline cellulose (SDC).....	49
การเตรียมตัวอย่างก่อนการสกัด (Pretreatment).....	49
การศึกษาการเปลี่ยนโครงสร้างผลึกของเซลลูโลส.....	51
การศึกษาสภาวะการเตรียม spray dried microcrystalline cellulose (SDC).....	52
ปริมาณไฮโดรเซลลูโลส (holo-cellulose) และ แอลฟา-เซลลูโลส (α -cellulose).....	53
การตรวจสอบสมบัติเฉพาะ (Characterization).....	54
สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (Powder properties).....	58
สมบัติของสารในรูปแบบเม็ด (Tablet properties).....	63
5 สรุปผลการวิจัย.....	75
ข้อเสนอแนะ.....	76
บรรณานุกรม.....	77
ภาคผนวก.....	83
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	95

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 วัสดุอินทรีย์และแหล่งเซลลูโลสตามธรรมชาติที่นิยมนำมาใช้ประโยชน์.....	15
2 ความสัมพันธ์ระหว่างมุมทรงตัวกับอัตราการไหลของสาร.....	23
3 Compressibility index และ Hausner ratio กับความสามารถในการไหลของสาร.....	24
4 สภาวะการแยกองค์ประกอบต่อซึ่งเข้าโดยการระเบิดด้วยไอน้ำ.....	36
5 การออกแบบการทดลองสภาวะในการทำแห้งแบบพ่นของ MCC.....	38
6 อัตราส่วนของสารตัวอย่างต่อปริมาณไอน้ำโพรเฟนสำหรับเตรียมเม็ดยาเพื่อทดสอบ การปลดปล่อยยา.....	45
7 อัตราส่วนของสารตัวอย่างต่อปริมาณ magnesium stearate ในการเตรียม เม็ดสารสำหรับทดสอบ lubricant sensitivity.....	46
8 ร้อยละผลผลิต และความชื้นของตัวอย่างที่ได้จากการทำแห้งแบบพ่นที่สภาวะต่างกัน....	53
9 ร้อยละของไฮโดรเซลลูโลส (holo-cellulose) และ แอลฟา-เซลลูโลสของสาร ตัวอย่างแต่ละชนิด.....	54
10 ตำแหน่งพีคของ MCC 101, MCC 102, cellulose II, MCC และ SDC.....	55
11 พฤติกรรมการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการให้ความร้อนของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC.....	58
12 ขนาด และปริมาณความชื้นของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC.....	61
13 ความหนาแน่นปรากฏ ความหนาแน่นหลังเคาะ ร้อยละความพรุน ดัชนีสภาพอัดได้ มุมทรงตัว และการพองตัว ของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC.....	62
14 ความหนาของเม็ดที่เตรียมจากสารตัวอย่างแต่ละชนิดโดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.....	63
15 ความแข็งของเม็ดที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg	65
16 ความกร่อนของเม็ด (friability; %) ที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.....	66
17 เวลาในการแตกตัวของเม็ดที่เตรียมจากสารแต่ละชนิดโดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.....	67

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
18 ความหนาของยาเม็ดโอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด.....	69
19 ความแข็งของยาเม็ดโอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด.....	71
20 ความกร่อน (friability; %) ของยาเม็ดโอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่าง แต่ละชนิด.....	71
21 เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดโอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด.....	72



บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 โครงสร้างของผนังเซลล์ในพืชชั้นสูง.....	5
2 โครงสร้างของผนังเซลล์ และลักษณะการเรียงตัวของเซลลูโลส.....	6
3 A) โครงสร้างพื้นฐานของเซลลูโลส; B) โครงสร้างส่วนผลึก (crystalline area) และ อสั่งฐาน (amorphous area).....	7
4 การเชื่อมโยงของพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุล (intra-chain hydrogen bonding) และระหว่างโมเลกุล (inter-chain hydrogen bonding) ของ cellulose I.....	8
5 โครงสร้างของเฮมิเซลลูโลส (hemi-cellulose) และ ลิกนิน (lignin).....	9
6 การทำปฏิกิริยาระหว่างเซลลูโลส และ NaOH ในกระบวนการ mercerization.....	11
7 กระบวนการผลิตเซลลูโลสในรูปแบบต่างๆ.....	12
8 Powder X-ray diffractograms ของ cellulose I และ cellulose II.....	12
9 หน่วยเซลล์ (unit cell) ของเซลลูโลส A) cellulose I _α ; B) cellulose I _β ; C) cellulose II.....	13
10 พันธะไฮโดรเจนภายในและภายนอกโมเลกุล cellulose I และ cellulose II.....	13
11 พันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลที่แตกต่างกันของ cellulose I และ cellulose II.....	14
12 การทำแห้งแบบพ่น (Spray drying).....	18
13 ขั้นตอนการพ่น และการเกิดอนุภาคแห้งระหว่างกระบวนการทำแห้งแบบพ่น.....	18
14 การพองตัว (Swelling) ของสาร.....	25
15 การดูดซับหรือถ่ายเทของเหลวของคาปิลลารี (Wicking).....	25
16 การคืนรูปจากความเครียด (Strain recovery).....	26
17 กลไกการเปลี่ยนรูปของสารในกระบวนการอัดเม็ด.....	27
18 สูตรโครงสร้างทางเคมีของโอบูโพรเฟน.....	29
19 ขั้นตอนการพัฒนา MCC และ SDC จากตอซังข้าว.....	39
20 การตรวจเอกลักษณ์ของสารปรุงแต่งยา.....	42
21 การวิเคราะห์สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ และสมบัติในรูปแบบเม็ด.....	48
22 ร้อยละผลผลิตชิ้นส่วนตอซังข้าวที่ได้จากการระเบิดด้วยไอน้ำ (Steam explosion).....	49
23 SEM photograph ของตอซังข้าวที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 200 °C ความดัน 17-18 kgf/cm ² A) เวลา 2 นาที; B) เวลา 4 นาที; C) เวลา 6 นาที.....	50

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
24 SEM photograph ของตอซังข้าวที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 210 °C ความดัน 19 - 21 kgf/cm ² A) เวลา 2 นาที; B) เวลา 4 นาที; C) เวลา 6 นาที.....	51
25 XRD diffractogram ของเซลลูโลสที่ผ่านกระบวนการสกัดด้วย 2, 5, 10, 15 หรือ 20 % (w/v) NaOH.....	52
26 FTIR spectra ของ A) MCC 102; B) MCC 101; C) MCC; D) SDC; E) cellulose....	55
27 PXRD diffractogram ของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC	56
28 DSC thermogram ของ A) SDC; B) MCC; C) MCC 101; D) MCC 102.....	57
29 SEM photograph ของ A) MCC 101; B) MCC 102 ; C) MCC; D) SDC (แถบขน : กำลังขยาย 100 และแถวล่าง : 1,000 เท่า).....	59
30 ขนาด และการกระจายขนาดของ A) MCC 101; B) MCC 102; C) MCC; D) SDC....	60
31 ความหนาของเม็ดยาที่เตรียมจากสารตัวอย่างแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.....	64
32 ความแข็งของเม็ดยาที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.....	65
33 ความกรอบของเม็ดยาที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.....	66
34 การแตกตัวของเม็ดยาที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg.*.....	67
35 Dissolution profile ของยาไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารช่วย 4 ชนิด A) ร้อยละ 20; B) ร้อยละ 50; C) ร้อยละ 80.....	74
36 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของ magnesium stearate ที่มีผลต่อความแข็ง ของเม็ดยาตัวอย่าง (lubricant sensitivity ratio).....	75

สัญลักษณ์และคำย่อ

°	=	องศา
°C	=	องศาเซลเซียส
°C /min	=	องศาเซลเซียสต่อนาที
%	=	ร้อยละ
% w/v	=	ร้อยละของน้ำหนักต่อปริมาตร
% v/v	=	ร้อยละของปริมาตรต่อปริมาตร
α	=	แอลฟา
β	=	เบต้า
γ	=	แกมมา
$P\gamma$	=	แรงดันที่ทำให้อนุภาคเปลี่ยนรูป
θ	=	มุมทรงตัว
Kv	=	กิโลโวลต์
mA	=	มิลลิแอมป์
mg	=	มิลลิกรัม
g	=	กรัม
kg	=	กิโลกรัม
N	=	นิวตัน
λ	=	ความยาวคลื่น
Å	=	อังสตรอม
nm	=	นาโนเมตร
μm	=	ไมโครเมตร
cm	=	เซนติเมตร
cm^{-1}	=	จำนวนคลื่นต่อเซนติเมตร
mm	=	มิลลิเมตร
sec	=	วินาที
min	=	นาที

สัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

m^2/h	=	ตารางเมตรต่อชั่วโมง
mL/min	=	มิลลิลิตรต่อนาที
m^3/min	=	ลูกบาศก์เมตรต่อนาที
g/mL	=	กรัมต่อมิลลิลิตร
g/mol	=	กรัมต่อโมล
mg/L	=	มิลลิกรัมต่อลิตร
mL	=	มิลลิลิตร
L	=	ลิตร
L/h	=	ลิตรต่อชั่วโมง
kgf/cm^2	=	แรงกิโลกรัมต่อตารางเซนติเมตร
kg/m^2	=	กิโลกรัมต่อตารางเมตร
bar	=	บาร์
rpm	=	รอบต่อนาที
SD	=	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของการวิจัย

ประชากรไทยส่วนใหญ่ประกอบอาชีพเกษตรกรรม ทั้งการผลิตเพื่อบริโภคภายในประเทศ และเพื่อการส่งออก อาชีพที่เกษตรกรนิยมทำมากที่สุด คือการปลูกข้าว ซึ่งในแต่ละปีเกษตรกรสามารถปลูกข้าวได้มากกว่า 1 ครั้ง ทำให้มีปริมาณของตอซังข้าวที่ไม่ได้นำไปใช้ประโยชน์เหลือเป็นจำนวนมาก และส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยการเผา เนื่องจากเป็นวิธีที่รวดเร็ว และประหยัด จึงส่งผลกระทบต่อสภาพแวดล้อม เช่น การทำลายหน้าดิน มลภาวะทางอากาศ ภาวะโลกร้อน และเป็นสาเหตุทำให้ประชากรเจ็บป่วยด้วยโรคทางเดินหายใจเป็นจำนวนมาก ตอซังข้าวเป็นวัสดุเหลือใช้ทางการเกษตรที่มีส่วนประกอบของเซลลูโลส (cellulose) 35 - 45 % ซึ่งค่อนข้างสูง ดังนั้นจึงมีแนวคิดที่จะเพิ่มมูลค่าโดยใช้เป็นวัตถุดิบในการสกัดเซลลูโลส เพื่อนำมาใช้เป็นสารปรุงแต่งยา

เซลลูโลสเป็นองค์ประกอบหลักของผนังเซลล์พืช (cell wall) มีหน้าที่ค้ำจุนโครงสร้างของเซลล์ การเรียงตัวของเซลลูโลส ภายในผนังเซลล์มีลักษณะเป็นสายยาวรวมเป็นกลุ่ม เรียงตัวเป็นระเบียบ และเชื่อมโยงเป็นตาข่าย ภายในช่องว่างจะมีสารอื่นแทรกอยู่ เช่น เฮมิ-เซลลูโลส (hemi-cellulose), ลิกนิน (lignin), คิวติน (cutin), ซูเบอร์ริน (suberin) และเพคติน (pectin) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่หนาแน่น แข็งแรง ดังนั้นการแยกเซลลูโลสบริสุทธิ์ออกจากเซลล์พืชจึงค่อนข้างยาก เทคนิคที่ใช้ในการสกัดแยกเซลลูโลส ออกจากเซลล์พืชได้สองวิธี คือ วิธีทางชีวภาพ และวิธีทางเคมี โดยวิธีทางชีวภาพจะใช้ เ็นไซม์ และจุลินทรีย์ ในการย่อยสลาย ส่วนวิธีทางเคมีจะใช้ น้ำ กรด หรือ ด่าง เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีวิธีที่นิยมใช้ในเตรียมตัวอย่าง (pre-treatment) ก่อนการนำไปสกัดแยกเซลลูโลส ได้แก่ การระเบิดด้วยไอน้ำ (steam explosion) วิธีนี้จะใช้ไอน้ำแรงดันสูงอบวัตถุดิบ และทำการลดความดันอย่างฉับพลัน ทำให้เกิดการแตกออกของวัสดุ มีประสิทธิภาพสูงในการใช้แยกองค์ประกอบของชิ้นส่วนพืช นอกจากนี้ ยังช่วยลดปริมาณองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลลูโลส (non-cellulose)

เซลลูโลสมีอยู่หลายชนิด สามารถแยกได้ตามลักษณะโครงสร้างผลึก และการละลายในสารละลายต่าง (sodium hydroxide) โดยเซลลูโลสแบ่งตามโครงสร้างผลึกได้เป็น 4 ชนิด ได้แก่ cellulose I, II, III และ IV ตามลำดับ ส่วนการแยกชนิดตามความสามารถในการละลายในสารละลายต่างแบ่งได้ 3 ชนิด คือ แอลฟา-เซลลูโลส (α -cellulose) เบต้า-เซลลูโลส (β -cellulose) และแกมมา-เซลลูโลส (γ -cellulose)

ชนิดของเซลลูโลสที่นิยมนำมาพัฒนาเป็นสารปรุงแต่งยา (excipient) ในอุตสาหกรรมการผลิตยาเม็ด ได้แก่ cellulose I ส่วนชนิดอื่นๆ ใช้ค่อนข้างน้อย ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดที่ได้จาก cellulose I เช่น microcrystalline cellulose PH-101, PH-102 และ PH-200 ซึ่งแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างทั้งในด้านขนาด รูปร่าง และสมบัติของสารสำหรับ cellulose I มีข้อดีคือ มีความสามารถในการตอกอัดสูง ทำหน้าที่เป็นได้ทั้งสารเพิ่มปริมาณ (diluent) และสารช่วยยึดเกาะ (binder) อย่างไรก็ตามยังมีสมบัติบางประการที่ยังไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในกระบวนการผลิตยาเม็ด เช่น รูปร่างมีลักษณะเป็นเส้น มีการไหลไม่ดี ส่วน cellulose II เตรียมได้จากการนำ cellulose I ไปผ่านกระบวนการ mercerization โดย cellulose II มีความเป็นผลึก (crystallinity) และความเหนียวต่ำกว่า cellulose I จึงมีความสนใจที่จะนำมาพัฒนาเป็นสารปรุงแต่งยาโดยใช้เทคนิค และวิธีการที่เหมาะสมในการปรับสมบัติทางกายภาพ เช่น ขนาดอนุภาค รูปร่าง พื้นที่ผิว และความหนาแน่น เพื่อให้ได้สารปรุงแต่งยาที่มีคุณสมบัติดีขึ้น สำหรับวิธีที่ใช้ปรับสมบัติทางกายภาพของสาร เช่น การพ่นแห้ง (spray drying) เป็นเทคนิคที่ใช้ในการผลิตอนุภาคแห้งจากสารที่อยู่ในรูปแบบกระจายตัว (dispersion) หรือสารละลาย (solution) เทคนิคนี้ใช้อย่างแพร่หลายในการเตรียมอนุภาคให้มีลักษณะทรงกลม มีขนาดใกล้เคียงกัน ซึ่งจะช่วยให้สารมีสมบัติการไหล และการบีบอัดตัวที่ดีขึ้น สำหรับงานวิจัยนี้ได้ทำการพัฒนาวิธีสกัดเซลลูโลส จากต่อขังข้าวเพื่อให้ได้ผลผลิตที่มีความบริสุทธิ์สูง รวมทั้งการปรับสมบัติทางกายภาพของเซลลูโลส โดยใช้เทคนิคและวิธีดังกล่าวข้างต้นเพื่อให้ได้สารปรุงแต่งยาสำหรับยาเม็ดที่มีสมบัติเหมาะสม เช่น direct compression filler

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาวิธีสกัดแยกเซลลูโลสจากต่อขังข้าวโดยวิธีทางเคมีร่วมกับการระเบิดด้วยไอน้ำ
2. เพื่อปรับปรุงสมบัติของเซลลูโลสโดยการทำแห้งแบบพ่น (spray drying) สำหรับนำมาใช้เป็นสารปรุงแต่งยาเม็ด

ขอบเขตการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยศึกษาวิธีสกัดทางเคมีและพัฒนาเซลลูโลสจากต่อขังข้าวเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยาเม็ด รวมทั้งการศึกษาเปรียบเทียบสมบัติทางกายภาพของสารที่พัฒนาขึ้นเปรียบเทียบกับสารปรุงแต่งยาที่มีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ โดยมีขอบเขตในการศึกษาดังนี้

1. สภาวะการสกัดแยกเซลลูโลสจากตอซังข้าว โดยวิธีระเบิดด้วยไอน้ำ

1.1 ตัวแปรที่ศึกษา

1.1.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ อุณหภูมิ และระยะเวลาของการระเบิดด้วยไอน้ำ

1.1.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ ลักษณะของตัวอย่าง และปริมาณผลผลิต (yield)

2. การสกัดด้วยสารละลายต่าง (NaOH)

2.1 ตัวแปรที่ศึกษา

2.1.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย NaOH

2.1.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ อัตราส่วนระหว่าง cellulose I ต่อ cellulose II

3. การทำแห้งแบบพ่น (Spray drying)

3.1 ตัวแปรที่ศึกษา

3.1.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ การเปลี่ยนสภาวะการทำแห้งแบบพ่น 2 พารามิเตอร์คือ drying air rate (246, 357 หรือ 473 L/h) และ air flow (airflow 24, 32 หรือ 38 m²/h) ส่วนพารามิเตอร์อื่นๆ ควบคุมให้คงที่ดังนี้ inlet temperature 200 °C, pump rate 10 % (feed flow 2 mL/min) และ nozzle เส้นผ่าศูนย์กลาง 700 μm

3.1.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ ปริมาณผลผลิต ความชื้น และขนาดอนุภาค

4. การประเมินสมบัติของสารที่พัฒนาขึ้นเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ได้แก่ สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (micromeritic properties) และสมบัติทางเภสัชกรรมในรูปแบบเม็ด (tablet properties)

4.1 สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (Micromeritic properties)

4.1.1 ตัวแปรที่ศึกษา

4.1.1.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ สารที่พัฒนาขึ้น และผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในเชิงพาณิชย์

4.1.1.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ ขนาด (particle size) ความชื้น (moisture content) ความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) ความหนาแน่นหลังเคาะ (tapped density) ความพรุน (total porosity) ดัชนีสภาพอัดได้ (compressibility index) มุมทรงตัว (angle of repose) และการพองตัว (swelling property)

4.2 สมบัติในรูปแบบเม็ด (Tablet properties) ของสาร

4.2.1 ตัวแปรที่ศึกษา

4.2.1.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ สารที่พัฒนาขึ้น และผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในเชิงพาณิชย์ที่นำมาเตรียมเป็นเม็ด (tablet)

4.2.1.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ ความหนา (thickness) ความแข็ง (crushing strength) ความกร่อน (friability) การแตกตัว (disintegration) และ ความไวต่อสารหล่อลื่น (lubricant sensitivity)

4.3 สมบัติในรูปแบบเม็ด (Tablet properties) ของสารที่เตรียมร่วมกับตัวยาดันแบบในอัตราส่วนแตกต่างกัน

4.3.1 ตัวแปรที่ศึกษา

4.3.1.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ ยาเม็ดที่มีส่วนผสมของสารที่พัฒนาขึ้นหรือผลิตภัณฑ์ที่กำหนดในเชิงพาณิชย์ในอัตราส่วนต่างๆ

4.3.1.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ ความหนา (thickness) ความแข็ง (crushing strength) ความกร่อน (friability) การแตกตัว (disintegration) และ การละลาย (dissolution)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

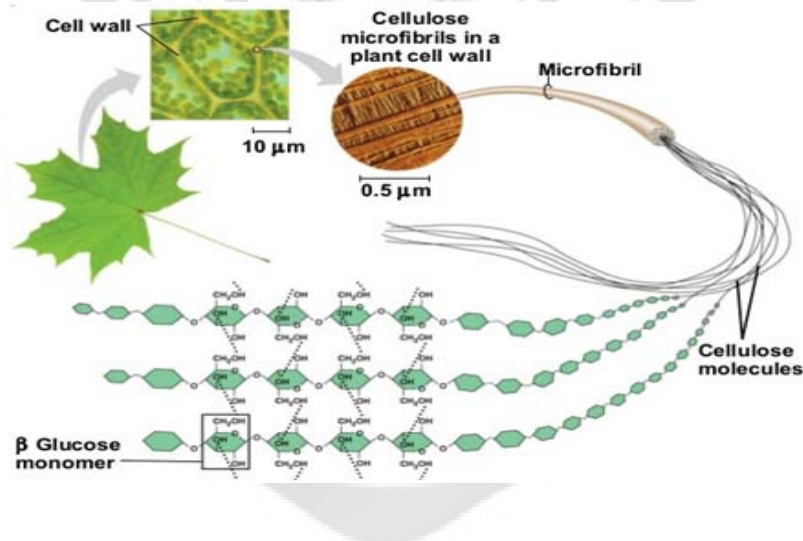
1. วิธีการสกัดเซลลูโลส จากตอซังข้าวที่ให้ผลผลิต และความบริสุทธิ์สูง
2. การพัฒนาเซลลูโลส จากตอซังข้าวเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยาสำหรับยาเม็ด
3. การเพิ่มมูลค่าให้กับวัสดุเหลือใช้ทางการเกษตร และลดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

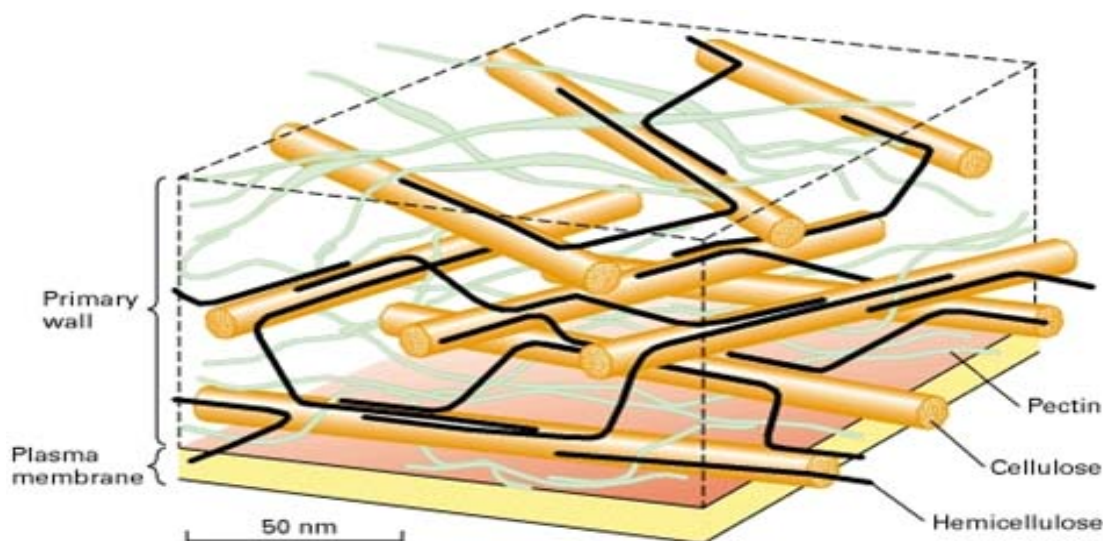
1. เซลลูโลส (Cellulose)

เซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์ (polymer) ที่มีมากที่สุดในธรรมชาติ เป็นส่วนประกอบหลักที่สำคัญในโครงสร้างของผนังเซลล์ (cell wall) ในพืชชั้นสูงพบในผนังเซลล์ชั้นปฐมภูมิ (primary cell wall) และทุติยภูมิ (secondary cell wall) โดยผนังเซลล์ชั้นปฐมภูมิจะประกอบด้วยเซลลูโลสที่มีจำนวนหน่วยของกลูโคส (glucose) ในช่วง 2,000 – 6,000 หน่วย อยู่ร่วมกับเฮมิเซลลูโลส (hemi-cellulose) และเพกติน (pectin) ส่วนผนังเซลล์ชั้นทุติยภูมิ เป็นผนังเซลล์ชั้นที่มีความหนาและแข็งแรงกว่าผนังเซลล์ชั้นปฐมภูมิ ประกอบด้วยเซลลูโลสที่มีจำนวนหน่วยของกลูโคส ในช่วง 13,000 – 14,000 หน่วย อยู่ร่วมกับซูเบอร์ริน (suberin) และคิวติน (cutin) โครงสร้างของผนังเซลล์พืชชั้นสูงดังภาพประกอบ 1



ภาพประกอบ 1 โครงสร้างของผนังเซลล์ในพืชชั้นสูง⁽¹⁾

เซลลูโลสมีลักษณะเป็นสายโซ่ตามยาว (polymer chain) โมเลกุลของเซลลูโลส ในผนังเซลล์จะอยู่รวมตัวเป็นกลุ่มประมาณ 100 โมเลกุล และยึดกันด้วยพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) เรียกว่า ไมเซลล์ (micell) โดยแต่ละไมเซลล์จะเรียงตัวเชื่อมโยงกันเป็นตาข่ายแบบหลวมๆ และมีสารอื่นแทรกบริเวณช่องว่าง เช่น ลิกนิน, เพกติน, คิวติน และ ซูเบอร์ริน ในผนังเซลล์จะมีไมเซลล์อยู่รวมกันเป็นกลุ่มมีลักษณะเป็นมัดยาวเรียกว่าไมโครไฟบริล (micro-fibril) ซึ่งมีเซลลูโลสประมาณ 2,000 โมเลกุล เรียงตัวกันเป็นเส้นตรงมีพันธะไฮโดรเจนเชื่อมต่อกันทางด้านข้าง ลักษณะการเรียงตัวของเซลลูโลสในโครงสร้างของผนังเซลล์ดังภาพประกอบ 2



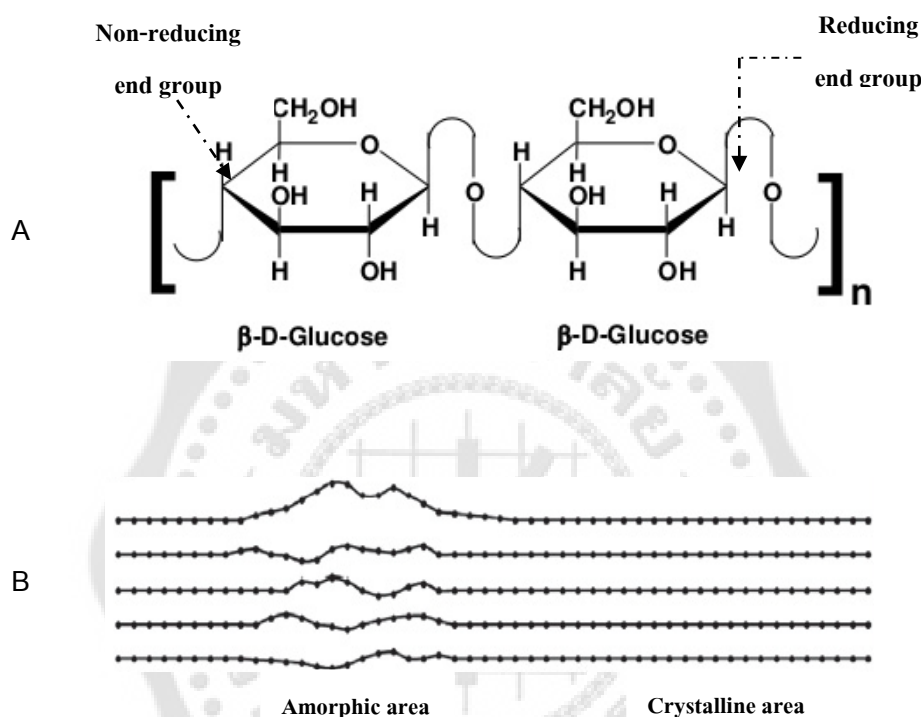
ภาพประกอบ 2 แสดงโครงสร้างของผนังเซลล์ และลักษณะการเรียงตัวของเซลลูโลส⁽²⁾

บริเวณที่โมเลกุลเซลลูโลสเรียงตัวขนานกันอย่างเป็นระเบียบเรียกว่าส่วนโครงสร้างผลึก (crystalline) และส่วนที่มีความเป็นระเบียบน้อยกว่าเรียกว่าส่วน ออสถุฐาน (amorphous) นอกจากนี้แต่ละไมโครไฟบริลจะรวมตัวกันเป็นแมโครไฟบริล (macro-fibril) ซึ่งมีเซลลูโลสประมาณ 500,000 โมเลกุล โดยมี เฮมิ-เซลลูโลส, ลิกนิน และ เพคติน แทรกในส่วนที่เป็นช่องว่างซึ่งเฮมิ-เซลลูโลสจะแทรกอยู่ระหว่างโมเลกุลของเซลลูโลสในส่วนอสถุฐาน อย่างไรก็ตามเซลลูโลสจากพืชชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกันอาจมีการจัดเรียงโครงสร้าง (degree of molecular orientation) และน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกัน⁽³⁾ ในโครงสร้างผนังเซลล์พืชชั้นสูงพบการรวมตัวของเซลลูโลสที่แตกต่างกัน เช่น การม้วนหรือพับไปตามแกนของเส้นใยหรือแบบเส้นคล้ายยริบบิ้นขดม้วนเป็นเกลียว ซึ่งโครงสร้างลักษณะนี้จะก่อให้เกิดช่องว่างระหว่างโมเลกุลของเซลลูโลสและพบสารอื่นๆ ที่ไม่ใช่เซลลูโลสแทรกอยู่ในช่องว่างดังกล่าว ดังนั้นในผนังเซลล์จึงมักพบเซลลูโลสอยู่ร่วมกับสารอื่นๆ เช่น เฮมิ-เซลลูโลส และ ลิกนิน

1.1 โครงสร้างทางเคมี

เซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์สารโซ่ตรงที่หน่วยย่อยเป็นน้ำตาลกลูโคสเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ β -1,4-glucosidic ระหว่าง alcoholic hydroxyl groups น้ำตาลกลูโคสที่เชื่อมต่อกันจะซ้ำกันใน 2 ลักษณะเรียกว่า cellobiose unit ซึ่งปลายทั้งสองข้างจะมีส่วนที่ไวต่อปฏิกิริยา (reducing end group, C1) และส่วนที่ไม่ทำปฏิกิริยา (non-reducing end group, C4) จำนวนของกลูโคสต่อหนึ่งหน่วยโมเลกุลเซลลูโลส (degree of polymerization; DP) จะแตกต่างกันตามชนิดของเซลลูโลส เช่น

แอลฟา-เซลลูโลส (α -cellulose) มีจำนวนกลูโคส ในช่วง 200 – 14,000 โมเลกุล, เบต้า-เซลลูโลส (β -cellulose) และ แกมมา-เซลลูโลส (γ -cellulose) มีจำนวนกลูโคสในช่วง 15 - 200 และน้อยกว่า 15 หน่วย ตามลำดับ สูตรทางเคมีของเซลลูโลส คือ $(C_6H_{10}O_5)_n$ เมื่อ n = จำนวนกลูโคสทั้งหมดในโมเลกุล เซลลูโลสดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 A) โครงสร้างพื้นฐานของเซลลูโลส; B) โครงสร้างส่วนผลึก (crystalline area) และอสัณฐาน (amorphous area)^(4,5)

โมเลกุลของเซลลูโลสจะสร้างพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) เชื่อมโยงทั้งภายในโมเลกุล (intra-chain hydrogen bond) และระหว่างโมเลกุล (inter-chain hydrogen bond) พันธะไฮโดรเจนอาจเกิดระหว่างหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group, OH) ที่ตำแหน่ง C-3 ส่วนออกซิเจนใกล้เคียงที่เหลือจะสร้างพันธะระหว่างหมู่ OH ที่ตำแหน่ง C-6 ของโมเลกุลของกลูโคส ซึ่งพันธะไฮโดรเจนที่สร้างขึ้นทำให้โครงสร้างโมเลกุลมีลักษณะเป็นแท่ง มีความแข็งแรงแน่นอน นอกจากนี้ยังมีผลต่อความไวในการทำปฏิกิริยาเคมี เช่น การเกิดปฏิกิริยา esterification ที่ตำแหน่ง C-6 จะเร็วกว่าที่ตำแหน่งอื่น 10 เท่า

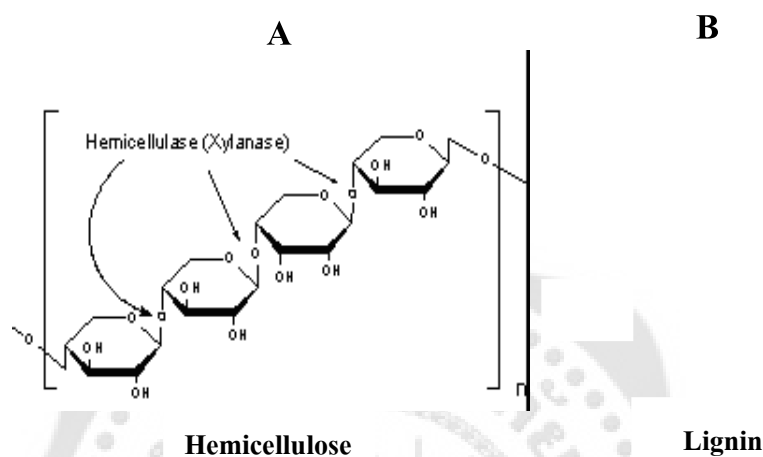
ภาพประกอบ 4 การเชื่อมโยงของพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุล (intra-chain hydrogen bonding) และระหว่างโมเลกุล (inter-chain hydrogen bonding) ของ cellulose I⁽⁶⁾

นอกจากนี้ยังมีองค์ประกอบอื่นที่แทรกอยู่ในโครงสร้างของผนังเซลล์ร่วมกับเซลลูโลส คือ เฮมิ-เซลลูโลส และ ลิกนิน

เฮมิ-เซลลูโลสเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ที่มีโครงสร้างอสังฐาน ประกอบด้วยน้ำตาล 5 ชนิด (glucose, xylose, galactose, mannose และ arabinose) และกรดบางชนิด (4-O-methyl-D glucuronic acid) โครงสร้างของเฮมิ-เซลลูโลสเป็นโฮโมพอลิเมอร์ของ D-xylan เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ (1→4)-glycosidic linkage มีโซ่ข้าง (side chain) ของอะราบินอส (arabinose) และน้ำตาลชนิดอื่นๆ ประกอบ จำนวนโมเลกุลของกลูโคสในพอลิเมอร์ (degree of polymerization, DP) ไม่เกิน 200 หน่วย เฮมิ-เซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) และแทรกหลวมๆ อยู่ระหว่างโมเลกุลของเซลลูโลสในส่วนอสังฐาน จึงทำให้น้ำเข้าไปทำปฏิกิริยาได้ง่าย การพองตัวดี และอุ้มน้ำได้ดี สามารถย่อยสลายได้ด้วยความร้อน ดังนั้นวิธีสกัดแบบ steam explosion ซึ่งใช้ไอน้ำและความดันสูงจึงสามารถแยกองค์ประกอบที่เป็นเฮมิ-เซลลูโลสได้ดีมาก

สำหรับลิกนิน เป็นพอลิเมอร์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ และซับซ้อนกว่าเซลลูโลส และ เฮมิ-เซลลูโลส ในพืชใบเลี้ยงเดี่ยว เช่น หญ้า ข้าว ข้าวโพด โครงสร้างของลิกนินจะประกอบขึ้นจากหน่วยของ *p*-coumaryl alcohol ในผนังเซลล์พืชชั้นสูงลิกนินจะอยู่รอบๆ โมเลกุลของเซลลูโลสในบริเวณช่องว่างระหว่าง micro-fibril ในส่วนอสังฐาน ซึ่งลิกนินมีคุณสมบัติเป็นสารช่วยยึดติด ทนความร้อนสูง ช่วยให้ผนังเซลล์มีความแข็งแรง ต้านทานการทำปฏิกิริยาเคมี และการย่อยสลายด้วย

จุลินทรีย์หรือเอ็นไซม์ ดังนั้นในการแยกองค์ประกอบของชิ้นส่วนพืชจะทำการกำจัดลิกนินก่อนเพื่อทำให้โครงสร้างผนังเซลล์ลดความแข็งแรง และเปิดโอกาสให้สารเคมีหรือเอ็นไซม์เข้าทำปฏิกิริยาได้ง่ายขึ้น



ภาพประกอบ 5 A) โครงสร้างของเฮมิ-เซลลูโลส (hemi-cellulose); B) โครงสร้างของลิกนิน (lignin)^(7,8)

เมื่อนำชิ้นส่วนพืชมาแช่ในสารละลายต่างเพื่อกำจัดลิกนินออกจะเหลือเซลลูโลสที่ตกตะกอนจากสารละลายต่างเรียกว่า ไฮโดร-เซลลูโลส (holo-cellulose) ซึ่งประกอบด้วยส่วนของเซลลูโลสอยู่รวมกับเฮมิ-เซลลูโลส

1.2 สมบัติทางเคมีกายภาพของเซลลูโลส (Physicochemical properties)

เซลลูโลสที่สกัดแยกได้จากผนังเซลล์ของพืชนิยมทำให้อยู่ในรูปแบบผงสีขาว จุดหลอมเหลว (melting point) ของ cellulose จะอยู่ในช่วง 260 – 270 °C ความหนาแน่น (density) 1.5 g/ml และไม่ละลายน้ำ ส่วนคุณสมบัติอื่นๆ ได้แก่

2.1 ความสามารถในการละลาย (Solubility)

เซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์มีขั้ว ความสามารถในการละลายจะขึ้นอยู่กับประจุเมื่ออยู่ในตัวทำละลาย ตัวทำละลายในกลุ่มอัลคาไลไฮดรอกไซด์ เช่น sodium hydroxide จะมีประสิทธิภาพสูงในการละลายเซลลูโลส นอกจากนี้อัตราการละลายยังขึ้นอยู่กับอุณหภูมิของตัวทำละลาย เช่น อัตราการละลายของเซลลูโลสในสารละลายต่างจะเพิ่มขึ้นเมื่อลดอุณหภูมิของน้ำลงมาที่

15 °C เซลลูโลสบริสุทธิ์ แบ่งได้เป็น 3 ชนิดตามความสามารถในการละลายใน 17.5 % (w/v) NaOH ได้แก่ แอลฟา-เซลลูโลส ไม่ละลายใน 17.5 % (w/v) NaOH ส่วน เบต้า-เซลลูโลส และแกมมา-เซลลูโลส ละลายได้ใน 17.5 % (w/v) NaOH⁽⁹⁾

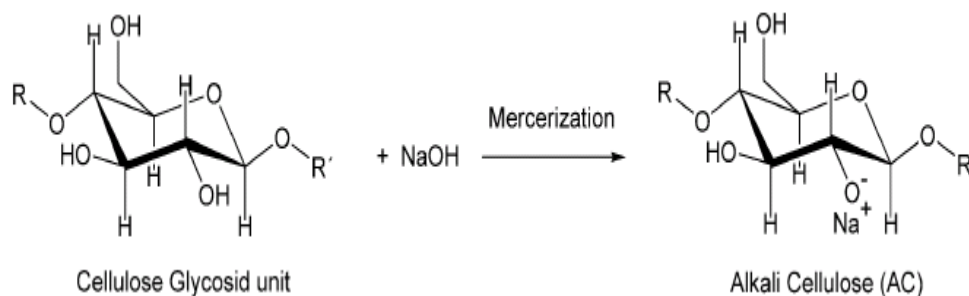
2.2 การพองตัว (Swelling)

เซลลูโลสจะเกิดการพองตัวเมื่อสัมผัสกับน้ำหรือความชื้นในบรรยากาศ รวมทั้งตัวทำละลายอื่นๆ เช่น กรด ด่าง เกลือ และตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น ethanol, methanol, benzaldehyde, aniline และ nitro-benzene อัตราการพองตัวของเซลลูโลสจะขึ้นอยู่กับสมบัติความมีขั้ว (polarity) ของตัวทำละลาย ดังนั้นสารที่มีความเป็นขั้วสูง เช่น น้ำจะทำให้เซลลูโลสเกิดการพองตัวได้ดีที่สุด การพองตัวจะช่วยลดสมบัติความเป็นผลึก และเพิ่มความสามารถในการทำปฏิกิริยาทางเคมีกับตัวทำละลาย สำหรับการพองตัวของเซลลูโลสแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ การพองตัวภายในผลึก (intra-crystalline swelling) ซึ่งเกิดจากการแทรกตัวของตัวทำละลายเข้าทำปฏิกิริยาในส่วนผลึก ทำให้เกิดการแตกออกของผลึกภายในโมเลกุล และการพองตัวระหว่างผลึก (inter-crystalline swelling) เกิดจากการเข้าทำปฏิกิริยาของตัวทำละลายในส่วนอสัณฐานที่อยู่ระหว่างผลึก โดยส่วนอสัณฐานจะเกิดการพองตัวหรือทำปฏิกิริยากับตัวทำละลายได้ง่ายกว่าส่วนผลึก

2.3 การเสื่อมสลาย (Degradation)

ในธรรมชาติโมเลกุลของเซลลูโลสจะเกิดการเสื่อมสลายเมื่อเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) กับ สารเคมี เอ็นไซม์ และจุลินทรีย์บางชนิด แต่เนื่องด้วยโครงสร้างของเซลลูโลสมีความแข็งแรงและไม่ละลายน้ำ จึงเป็นข้อจำกัดที่ทำให้สารเหล่านี้เข้าทำปฏิกิริยาได้ยาก และใช้เวลานาน การประเมินความไวของเซลลูโลสในการทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส จะประเมินจากความสามารถในการเข้าถึงโครงสร้างของเซลลูโลสของสารที่เข้าทำปฏิกิริยาแต่ละชนิด วิธีที่นิยมใช้เพื่อทำลายโครงสร้างโมเลกุลของเซลลูโลส คือวิธีระเบิดด้วยไอน้ำ (steam explosion) โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิและความดันสูง วิธีไฮโดรไลซิสด้วยกรด ซึ่งความไวในการเกิดปฏิกิริยาจะขึ้นอยู่กับชนิดและความเข้มข้นของกรด อุณหภูมิ สัดส่วนของส่วนผลึกและส่วนอสัณฐานของเซลลูโลส และวิธีการทำให้เสื่อมสลายด้วยด่าง (alkali degradation) เป็นวิธีทำให้เซลลูโลสแตกสลายภายใต้สภาวะที่เป็นด่างและอุณหภูมิสูง เป็นกระบวนการหนึ่งในอุตสาหกรรมการสกัดแยกเซลลูโลสให้บริสุทธิ์

ปัจจัยที่มีผลต่อปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของเซลลูโลส ได้แก่ โครงสร้างผลึก ปริมาณกลูโคสในโมเลกุล ความชื้นในเส้นใย สมบัติของสารที่ทำปฏิกิริยา ความหนาแน่นและการกระจายของหมู่แทนที่ (substituted group) รวมทั้ง ขนาด การแพร่ของสาร ช่องว่างระหว่าง micro-fibril และโมเลกุลของเซลลูโลสในส่วน ออสัณฐาน



ภาพประกอบ 6 การทำปฏิกิริยาระหว่างเซลลูโลส และ NaOH ในกระบวนการ mercerization⁽¹⁰⁾

1.3 โครงสร้างผลึกของเซลลูโลส

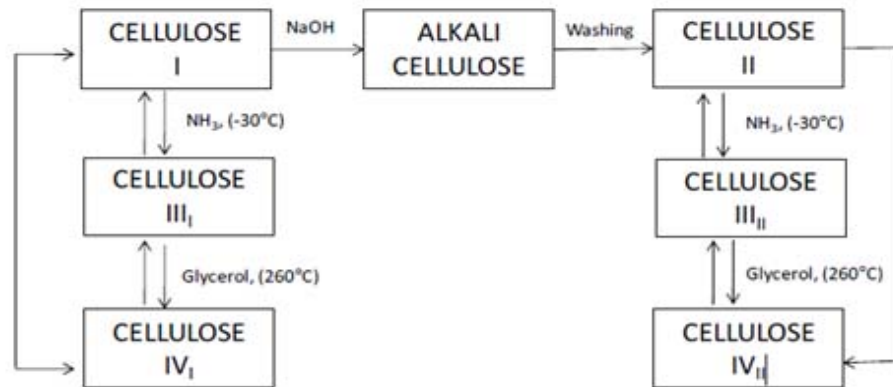
สามารถแยกความแตกต่างของเซลลูโลสตามลักษณะโครงสร้างผลึกได้เป็น 4 แบบ ได้แก่

1.3.1 cellulose I มี 2 รูปแบบ ได้แก่ cellulose I_α และ I_β

1.3.2 cellulose II เป็นรูปแบบที่เสถียรที่สุด ผลิตจาก cellulose I ด้วยกระบวนการ mercerization

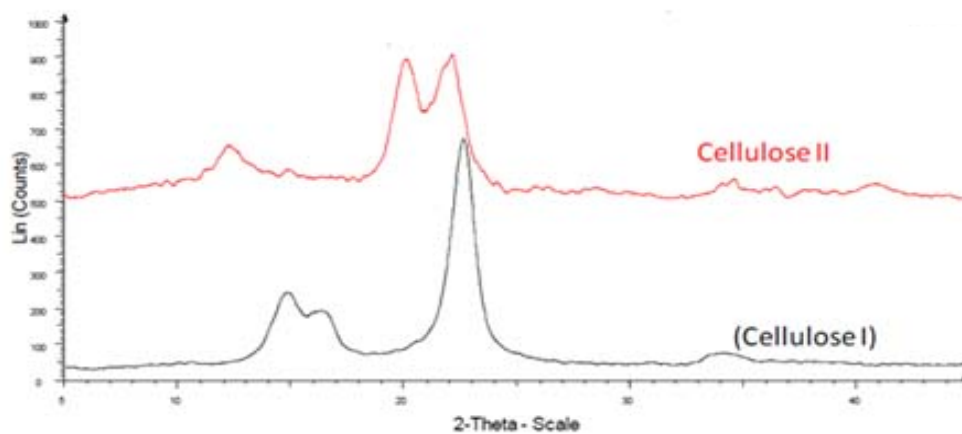
1.3.3 cellulose III มี 2 รูปแบบ ได้แก่ cellulose III_I และ III_{II} ได้จาก ammonia treatment ที่ -30 °C

1.3.4 cellulose IV มี 2 รูปแบบ ได้แก่ cellulose IV_I และ IV_{II} ได้จาก glycerol treatment ที่ 260 °C^(11,12) ซึ่งกระบวนการผลิต หรือการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของเซลลูโลสแต่ละชนิด แสดงในภาพประกอบ 7



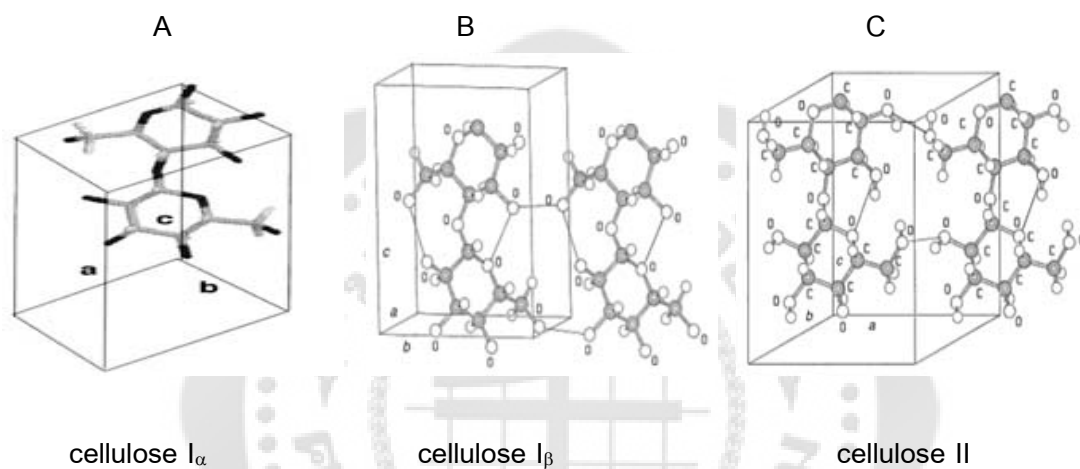
ภาพประกอบ 7 กระบวนการผลิตเซลลูโลสในรูปแบบต่างๆ⁽¹³⁾

สำหรับ cellulose I และ cellulose II เมื่อนำมาวิเคราะห์สมบัติความเป็นผลึก ด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (Powder X-ray diffraction (XRD)) ในช่วง $2\theta = 5 - 40^\circ$ อัตราการสแกน 0.02° $\text{CuK}\alpha$ radiation ความยาวคลื่นรังสี (λ) = 1.54 Å จะพบความแตกต่าง คือ X-ray diffractogram ของ cellulose I จะปรากฏ peak ที่ $2\theta = 14.8^\circ$, 16.3° และ 22.4° ส่วน cellulose II จะปรากฏ peak ที่ $2\theta = 12^\circ$, 20° และ 22° ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 8

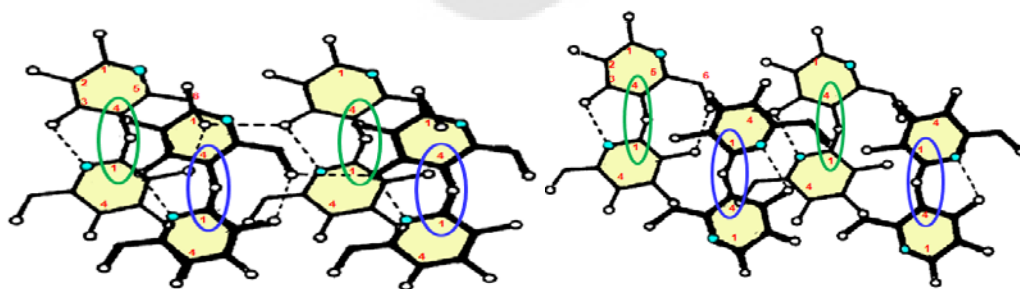


ภาพประกอบ 8 Powder X-ray diffractogram ของ cellulose I และ cellulose II⁽¹³⁾

cellulose I_α มีโครงสร้างผลึกแบบ triclinic unit cell ประกอบด้วยกลูโคสจำนวน 2 หน่วย เชื่อมต่อกัน 1 พันธะ cellulose I_β มีโครงสร้างผลึกแบบ monoclinic unit cell ประกอบด้วยกลูโคสจำนวน 4 หน่วย เชื่อมต่อกัน 2 พันธะในแบบขนาน (parallel chain arrangement) สำหรับ cellulose II เป็นรูปแบบโครงสร้างผลึกที่มีเสถียรภาพสูงที่สุด มีโครงสร้างแบบ monoclinic unit cell ประกอบด้วยกลูโคสจำนวน 4 หน่วย เชื่อมต่อกัน 2 พันธะ ในแบบตรงข้าม (anti-parallel chains arrangement) ดังภาพประกอบ 9 และ 10

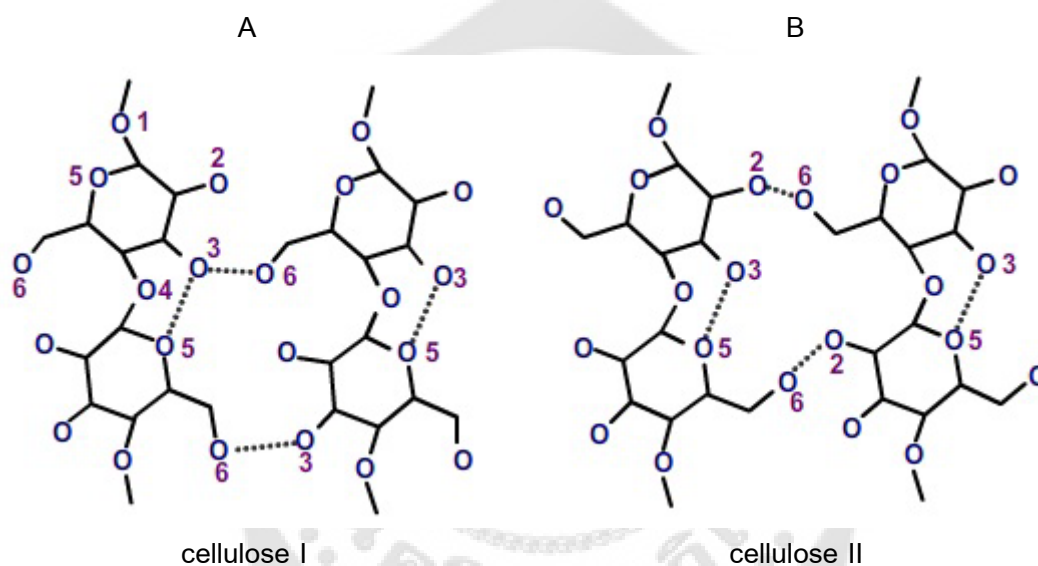


ภาพประกอบ 9 หน่วยเซลล์ (unit cell) ของ cellulose A) cellulose I_α; B) cellulose I_β; C) cellulose II⁽¹⁴⁾



ภาพประกอบ 10 พันธะไฮโดรเจนภายในและภายนอกโมเลกุล A) cellulose I; B) cellulose II⁽¹¹⁾

ดังนั้น cellulose I และ II มีความแตกต่างในส่วนของพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุล (intra-molecular) และภายนอกโมเลกุล (inter-molecular) โดย cellulose I เป็นแบบ parallel ส่วน cellulose II เป็นแบบ anti-parallel โดยพันธะไฮโดรเจนที่เชื่อมระหว่างโมเลกุลของ cellulose I จะเกิดขึ้นที่หมู่ OH ของคาร์บอนในตำแหน่ง C-6 และหมู่ OH ของคาร์บอนในตำแหน่ง C-3 ส่วน ของ cellulose II จะเกิดขึ้นที่หมู่ OH ของคาร์บอนในตำแหน่ง C-6 และหมู่ OH ของคาร์บอนในตำแหน่ง C-2 Cellulose I สามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไปเป็น cellulose II ได้แต่ไม่สามารถเปลี่ยนโครงสร้างกลับมาเป็น cellulose I ได้ ดังภาพประกอบ 11



ภาพประกอบ 11 พันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลที่แตกต่างกันของ cellulose I และ cellulose II⁽¹⁵⁾

1.4 แหล่งของเซลลูโลสในธรรมชาติ

เซลลูโลสพบอยู่ในผนังเซลล์ของพืชชั้นสูงทุกชนิด ดังนั้นจึงเป็นวัตถุดิบที่หาได้ง่ายและมีปริมาณมากในธรรมชาติ พืชที่มีปริมาณเซลลูโลสสูงและนิยมนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตเซลลูโลสเพื่อการค้า เช่น ฝ้าย ไม้ กล้วยพืช วัชพืชต่างๆ รวมทั้งวัสดุอินทรีย์เหลือใช้จากการเกษตร เช่น ฟางข้าว แกลบ ตอซังข้าว ชานอ้อย และ ซังข้าวโพด ประโยชน์หลักๆ ที่เซลลูโลสถูกนำมาใช้คือ ใช้เป็นเส้นใย (fiber) ในอุตสาหกรรมสิ่งทอ การผลิตกระดาษ (paper) อุตสาหกรรมอาหาร พลาสติก และอุตสาหกรรมยา เป็นต้น สำหรับปริมาณเซลลูโลสที่เป็นองค์ประกอบในพืช และวัสดุต่างๆ แสดงในตาราง 1

ตาราง 1 วัสดุอินทรีย์ และแหล่งเซลลูโลสตามธรรมชาติที่นิยมนำมาใช้ประโยชน์⁽¹⁶⁾

วัตถุดิบ	ปริมาณเซลลูโลส (%)	ส่วนที่ใช้
ใยฝ้าย	94	เส้นใยหุ้มเมล็ด
ต้นฝ้าย	75	เยื่อชั้นในของเปลือกไม้
ต้นป่าน	77	เยื่อชั้นในของเปลือกไม้
นุ่น	75	เส้นใยหุ้มเมล็ด
เยื่อไม้เหนียว	75	เส้นใยจากใย
ป่านรามี	73	เยื่อชั้นในของเปลือกไม้
ปอ	63	เยื่อชั้นในของเปลือกไม้
ซังข้าวโพด	50.5	ฝัก
ฟางข้าว	40 - 50	ลำต้น
ตอซังข้าว	36.8	ลำต้น
แกลบ	28.6	เปลือกหุ้มเมล็ด
ไม้ไผ่	40 - 50	ลำต้น
ต้นอ้อ	40 - 50	ลำต้นและใบ
ชานอ้อย	38	ลำต้น
ไม้ เช่น ต้นสน เปลือกไม้	50	ลำต้นและกิ่ง
กระดาษหนังสือพิมพ์	40 - 45	-
วัสดุเหลือใช้จาก furfural process	40	-

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่ากลุ่มพืชที่มีปริมาณเซลลูโลสสูงที่สุดคือ ฝ้าย นุ่น เยื่อไม้ ต้นป่าน และปอ ตามลำดับ รองลงมาคือวัตถุดิบจำพวก ไม้ ต้นสน ไม้ไผ่ ต้นอ้อ แต่เนื่องจากวัตถุดิบเหล่านี้มีต้นทุนการผลิตสูงต้องลงทุนปลูกพืชแต่ละชนิดเพื่อให้ได้วัตถุดิบ ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งคือ วัสดุอินทรีย์เหลือใช้จากภาคการเกษตรและอุตสาหกรรม ได้แก่วัตถุดิบจำพวก ฟางข้าว ตอซังข้าว แกลบ ซังข้าวโพด ชานอ้อย กระดาษ และวัสดุเหลือใช้จาก furfural process วัตถุดิบกลุ่มนี้มีปริมาณ เซลลูโลสใกล้เคียงกับวัตถุดิบจำพวกไม้ และมีต้นทุนต่ำมากเนื่องจากเป็นผลพลอยได้จากภาคการเกษตรหรืออุตสาหกรรม วัตถุดิบจำพวกฟางข้าว และตอซังข้าว เป็นวัตถุดิบที่น่าสนใจเนื่องจากมีปริมาณเซลลูโลสสูง และมีปริมาณมากที่สุด พบได้ทั่วทุกภาค เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่มีการปลูกข้าวมากในระดับต้นๆ ของโลก

2. ตอซังข้าว (Rice straw)

ข้าว เป็นอาหารหลักที่สำคัญของโลก มีสายพันธุ์ที่หลากหลายกว่า 120,000 สายพันธุ์ แต่ที่นิยมนำมาปลูกเป็นอาหารมีสองสายพันธุ์ คือ *Oryza sativa* และ *Oryza glaberrima* ในทวีปเอเชีย นิยมปลูกข้าวสายพันธุ์ *Oryza sativa* ซึ่งแบ่งได้ 3 กลุ่มตามลักษณะ และพื้นที่ปลูก คือ ข้าวอินดิกา (Indica) ข้าวจาปอนิกา (Japonica) และข้าวจาวานิกา (Javanica) ในประเทศไทยและเขตร้อนในทวีปเอเชียนิยมปลูกข้าว Indica หรือข้าวเจ้าซึ่งข้าวชนิดนี้มีต้นกำเนิดมาจากประเทศอินเดีย⁽¹⁷⁾ ชื่อวิทยาศาสตร์ของข้าวคือ *Oryza sativa* L. เป็นพืชใบเลี้ยงเดี่ยวอยู่ในวงศ์ GRAMINEAE ขอบดินเหนียวมีน้ำท่วมขัง ลำต้นกลวงและแตกเป็นข้อ เจริญเติบโตแบบแตกกอ ใบยาวเรียวยาว ดอกออกเป็นช่อ ดอกรวมที่ปลายยอดเรียกว่า “รวงข้าว”⁽¹⁸⁾ ส่วนของลำต้นและใบที่หลงเหลืออยู่ในพื้นที่นาหลังจากการเก็บเกี่ยวเรียกว่า “ตอซังข้าว (rice straw)” พบมากหลังฤดูเก็บเกี่ยว⁽¹⁹⁾ ประเทศไทยมีพื้นที่ปลูกข้าวประมาณ 65 ล้านไร่ คิดเป็นร้อยละ 20 ของพื้นที่ทั้งหมด มีผลผลิตข้าวประมาณ 24 ล้านตันต่อปี ดังนั้นจึงมีตอซังข้าวตกค้างในนาข้าวถึง 16.9 ล้านตัน มากที่สุดเมื่อเทียบกับพืชชนิดอื่น⁽²⁰⁾

สำหรับข้าวที่นิยมปลูกในเขตที่ราบลุ่มและเขตชลประทานในภาคกลางคือ ข้าวพันธุ์ปทุมธานี 1 (Pathumthani 1) ซึ่งเป็นข้าวที่เกิดจากคู่ผสมระหว่างสายพันธุ์ BKNA6-18-3-2 และ PTT85061-86-3-2-1 ที่ศูนย์วิจัยข้าวปทุมธานี⁽²¹⁾ ลำต้นสูงประมาณ 104 -133 cm เป็นข้าวเจ้าหอมไม่ไวต่อช่วงแสง อายุเก็บเกี่ยวประมาณ 104-126 วัน ทรงกอตั้ง ใบสีเขียวมีขน กาบใบและปล้องสีเขียว ใบธงยาว ทำมุม 45° กับคอรวง รวงอยู่ใต้ใบธง เมล็ดข้าวเปลือกสีฟาง มีขน มีหางเล็กน้อย เป็นสายพันธุ์ข้าวที่มีจุดแข็งด้านการผลิตคือ สามารถปลูกได้ทั้งฤดูนาปีและนาปลัง ดังนั้นจึงมีปริมาณตอซังข้างคงเหลือในนาข้าวในปริมาณมาก⁽²²⁾

ตอซังข้าวนอกจากจะมีประโยชน์ช่วยให้ดินมีปริมาณของอินทรีย์วัตถุมากขึ้น เหมาะสมต่อสิ่งมีชีวิตแล้วยังมีประโยชน์สามารถนำมาเป็นวัตถุดิบในการสกัดสารสำคัญเพื่อให้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมต่างๆ ได้⁽²³⁾ ตอซังข้าวประกอบด้วย เซลลูโลส, เฮมิ-เซลลูโลส, ลิกนิน และสารเจือปนอื่นๆ เท่ากับ 35.7, 32, 22 และ 10 % ตามลำดับ⁽²⁴⁾ ส่วนองค์ประกอบของธาตุอาหารหลักได้แก่ คาร์บอน (fixed carbon) สารระเหย (volatile matter) และ เถ้า (ash) คิดเป็น 15.86, 65.47 และ 18.67 % ซึ่งส่วนของเถ้าจะประกอบด้วย SiO_2 , CaO , MgO , Na_2O และ K_2O คิดเป็น 74.67, 3.01, 1.75, 0.96 และ 12.30 % ตามลำดับ โดยองค์ประกอบของธาตุอาหารในตอซังข้าวนี้ จะเปลี่ยนแปลงไปตามสภาพความอุดมสมบูรณ์ของดิน น้ำ ปริมาณปุ๋ยที่ใส่ รวมทั้งฤดูกาล⁽²⁵⁾

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าตอซังข้าวเป็นวัตถุดิบที่มีศักยภาพในการนำไปพัฒนาต่อในระดับอุตสาหกรรม เนื่องจากมีปริมาณมาก หาง่ายภายในประเทศ รวมทั้งมีเซลลูโลสปริมาณสูง จึงมีแนวคิดในการนำมาสกัดเอาเซลลูโลสเพื่อพัฒนาเป็นสารปรุงแต่งยา (pharmaceutical excipient) ใน

การผลิตยาเม็ด สำหรับต่อซังข้าวที่นำมาสกัดเซลลูโลสในการวิจัยครั้งนี้ได้จากต่อซังข้าวพันธุ์ปทุมธานี 1 เก็บเกี่ยวจากแปลงนาทดลองในศูนย์วิจัยข้าวปทุมธานี อ.ธัญบุรี จ.ปทุมธานี

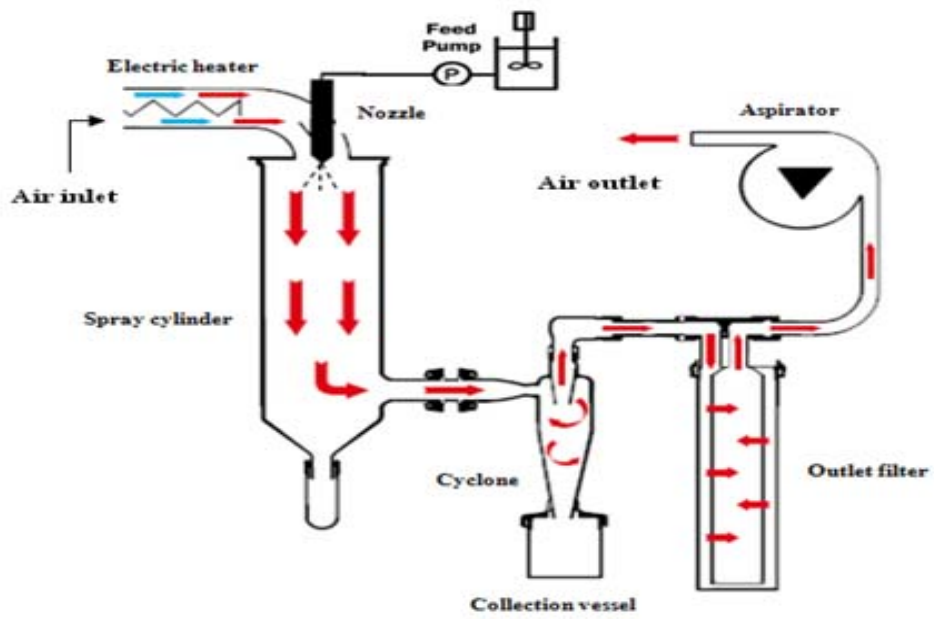
3. เทคนิค และกระบวนการพัฒนาสารเพิ่มปริมาณ

3.1 การระเบิดด้วยไอน้ำ (Steam explosion)

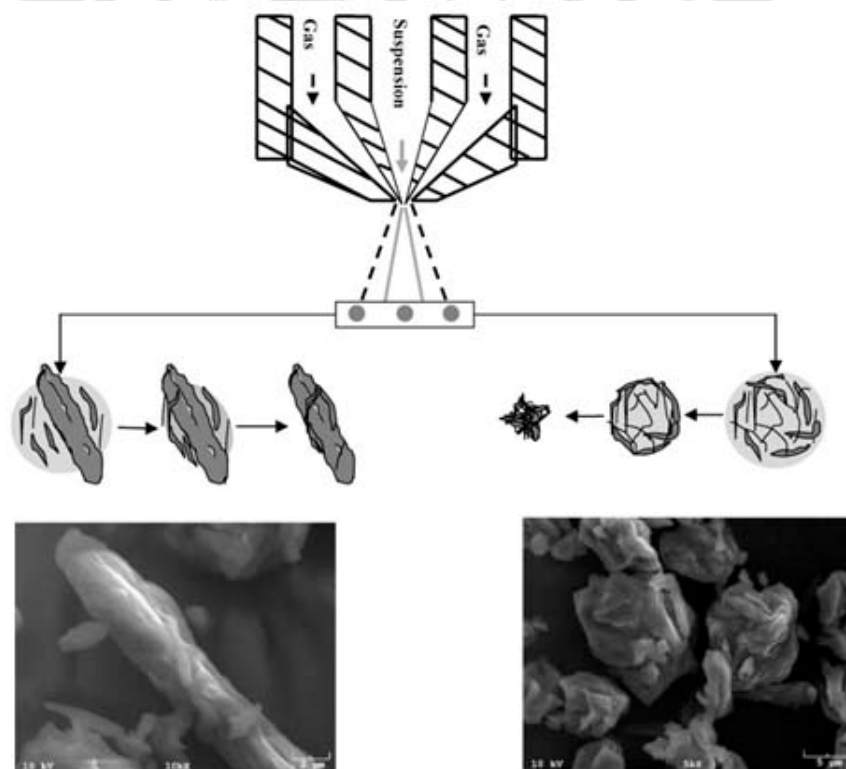
การระเบิดด้วยไอน้ำ คือการใช้ไอน้ำแรงดันสูงอบวัสดุ จากนั้นทำการลดความดันอย่างฉับพลัน ระหว่างที่มีการระเหยของน้ำอย่างฉับพลันอาจส่งผลให้เกิดแรงเชิงกล เชิงความร้อนและเชิงเคมีที่ทำให้เกิดการแตกออกของวัสดุ เทคนิคนี้จึงมีประสิทธิภาพในการใช้พลังงานเพื่อแยกองค์ประกอบที่สำคัญ 3 ชนิด ที่เป็นส่วนประกอบของพืชหรือวัสดุเหลือทิ้งทางการเกษตร ได้แก่ เซลลูโลส, เฮมิ-เซลลูโลส และ ลิกนิน ออกจากกัน หรือลดปริมาณองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลลูโลส หลักการของการระเบิดด้วยไอน้ำ คือการใช้ไอน้ำที่อุณหภูมิและความดันสูงในช่วง 180 - 210 °C อบวัสดุไม่เกิน 10 นาที ซึ่งจะทำให้เส้นใยเซลลูโลสแยกออกจากกัน และมีขนาดอยู่ในช่วง 50 - 60 nm ปฏิกริยาเคมีที่เกิดขึ้นคือ ปฏิกริยาไฮโดรไลซิสของไอน้ำ โดยไอน้ำจะไปละลายส่วนของ เฮมิ-เซลลูโลส ออกมา ส่วนองค์ประกอบที่เหลือซึ่งก็คือ ลิกนิน และเซลลูโลส จะถูกนำไปแยกออกจากกันภายหลัง โดยใช้สารละลายต่างที่สามารถละลายลิกนินได้แต่ไม่ละลายเซลลูโลส การแยกองค์ประกอบของเส้นใยโดยเทคนิคนี้มีข้อดีเหนือกว่าการใช้สารเคมี คือ มีผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมน้อย มีค่าใช้จ่ายเริ่มต้นในการติดตั้งเครื่องมีถูก เพิ่มประสิทธิภาพในการใช้พลังงานมากขึ้น ใช้สารเคมีที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพน้อยลง สามารถนำองค์ประกอบจากพืชกลับมาใช้ได้มากขึ้น และพบว่าเซลลูโลสที่ได้มีค่า reactivity สูงขึ้นซึ่งเหมาะที่จะใช้เป็นรีเอเจนต์ทางเคมีหรือชีวเคมี⁽²⁶⁾

3.2 การทำแห้งแบบพ่น (Spray drying)

เป็นกระบวนการผลิตอนุภาคแห้งจากสารที่กระจายในของเหลว (dispersion) หรือสารละลาย กระบวนการทำแห้งแบบพ่นมี 4 ขั้นตอน ได้แก่ การกระจายสารในตัวกลางและดูดเข้าสู่ระบบ การพ่นสารตัวอย่างให้กระจายเป็นหยดละอองขนาดเล็กด้วยแรงดันลม การระเหยของตัวกลางด้วยลมร้อนได้เป็นอนุภาคแห้ง และการแยกอนุภาคแห้งออกจากอากาศ ดังภาพประกอบ 12 และ 13



ภาพประกอบ 12 กระบวนการทำแห้งแบบพ่น (Spray drying)⁽²⁷⁾



ภาพประกอบ 13 ขั้นตอนการพ่น และการเกิดอนุภาคแห้งระหว่างกระบวนการทำแห้งแบบพ่น⁽²⁸⁾

เทคนิคนี้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการเตรียมอนุภาคให้มีลักษณะทรงกลม มีขนาดใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ยังนำมาใช้ในการปรับปรุงสมบัติทางกายภาพของสารจำพวกคาร์โบไฮเดรต เช่น spray dried lactose ซึ่งทำให้สารมีสมบัติการไหล และการบีบอัดตัวดีขึ้น เทคนิคนี้จึงเหมาะสำหรับการพัฒนาสารปรุงแต่งยาสำหรับกระบวนการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกอัดโดยตรง (direct compression) เนื่องจากสารปรุงแต่งยาสำหรับวิธีนี้ควรมีสมบัติการไหลและการบีบอัดตัวดี

4. สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (Micromeritic properties)

การศึกษาสมบัติอนุภาคของสารสามารถนำไปใช้อธิบายพฤติกรรมของสารในกระบวนการผลิตเภสัชภัณฑ์ในรูปของแข็งได้ สมบัติพื้นฐานของอนุภาค ได้แก่ ขนาด การกระจายของขนาด รูปทรงพื้นผิว และสมบัติสืบเนื่อง ได้แก่ ความพรุน ความหนาแน่น และการไหล

4.1 ลักษณะพื้นผิว และรูปทรงของอนุภาค

รูปทรง และพื้นผิวอนุภาคจะมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการไหลของสาร อนุภาคทรงกลมจะไหลได้ดีกว่าอนุภาคทรงแบน อนุภาคที่มีพื้นผิวเรียบจะไหลได้ดีกว่าอนุภาคที่มีพื้นผิวขรุขระเนื่องจากมีแรงเสียดทานและการยึดติดระหว่างอนุภาคน้อยกว่า การไหลของอนุภาคมีผลต่อความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาและน้ำหนักของยาเม็ดและแคปซูล

4.2 ขนาด (Particle size)

อนุภาคของสารในธรรมชาติมีขนาดแตกต่างกัน และมีรูปร่างไม่สมมาตร (asymmetric) รวมทั้งอนุภาคที่ผ่านการบดมักมีขนาดและรูปร่างไม่แน่นอนเช่นเดียวกัน การกำหนดความกว้าง ยาว หนา หรือเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคทำได้ยาก การวัดขนาดของแข็งที่มีรูปร่างไม่สมมาตรทำได้โดยเปรียบเทียบที่อนุภาคทรงกลม โดยบอกขนาดเป็นเส้นผ่านศูนย์กลางสมมูลของทรงกลม (equivalent spherical diameter) ขนาดอนุภาคเฉลี่ยเป็นตัวแทนของขนาดอนุภาคทั้งหมดของสาร สามารถใช้เปรียบเทียบขนาดอนุภาคของสารต่างชนิดกันได้ วิธีการวัดขนาดซึ่งเป็นที่นิยมในปัจจุบัน คือ การวัดขนาดโดยอาศัยเทคนิคการกระเจิงของแสงเลเซอร์ (laser light scattering method) และการเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ไฟฟ้า (electrical stream sensing zone method) เนื่องจากมีความแม่นยำสูง รวดเร็ว วัดขนาดของสารได้ทั้งที่เป็นผงแห้งและของเหลว การวัดขนาดด้วยวิธีนี้อาศัยการกระเจิงแสงจากลำแสงที่ส่องไปกระทบอนุภาคและมีตัวรับแสงที่กระเจิงภายหลังตกกระทบอนุภาค ขนาดอนุภาคที่วัดได้มักแสดงเป็นเส้นผ่านศูนย์กลางทรงกลมสมมูลที่สัมพันธ์กับปริมาตร และพื้นที่ผิวของอนุภาค (volume-surface area diameter)

4.3 การกระจายของขนาดอนุภาค (Particle size distribution)

โดยทั่วไปสารที่ประกอบด้วยอนุภาคที่มีขนาดใกล้เคียงกัน เป็นสารที่มีการกระจายขนาดสม่ำเสมอ (monodisperse powder) ส่วนสารที่ประกอบด้วยอนุภาคขนาดต่างกันมาก จัดเป็นสารที่มีการกระจายของขนาดกว้าง (polydisperse powder) การแสดงข้อมูลการกระจายของขนาดมักแสดงเป็นกราฟที่บอกจำนวน หรือน้ำหนักของอนุภาคที่พบในช่วงขนาดหนึ่งๆ เรียกว่ากราฟการกระจายความถี่ (frequency distribution curve) กราฟการกระจายความถี่ที่สร้างด้วยสเกลปกติมีลักษณะเป็นแบบระฆังคว่ำ กรณีที่เป็นแบบสมมาตรเรียกว่า กราฟการกระจายความถี่แบบปกติ (normal or Gaussian distribution curve) ซึ่งสารที่มีการกระจายความถี่ลักษณะนี้จะมีขนาดอนุภาคเฉลี่ยเป็นค่าเดียวกับขนาดอนุภาคที่พบมากที่สุด หากเป็นกราฟแบบไม่สมมาตร เมื่อนำไปสร้างกราฟด้วย log-scale จะได้กราฟที่สมมาตรและกระจายความถี่แบบ log normal

4.4 ความหนาแน่น (Density)

ความหนาแน่นของสารเป็นค่าที่แสดงถึงการกระจายตัวของมวลภายในสาร ซึ่งคำนวณจากน้ำหนักของสารต่อปริมาตร ความหนาแน่นของของแข็งได้แก่ ความหนาแน่นจริง ความหนาแน่นปรากฏ และความหนาแน่นหลังเคาะ

4.4.1 ความหนาแน่นปรากฏ (Bulk density; ρ_{bulk})

ความหนาแน่นปรากฏหาได้จากน้ำหนักสารหารด้วยปริมาตรปรากฏ (mg/L) สารแต่ละชนิดมีความหนาแน่นจริงเพียงค่าเดียว แต่มีความหนาแน่นปรากฏได้หลายค่า ขึ้นอยู่กับขนาด รูปร่าง การกระจายของขนาด และความพรุนของอนุภาค สามารถหาความหนาแน่นปรากฏของสารได้จากสมการ

$$\text{bulk density} = \frac{\text{น้ำหนักสาร}}{\text{bulk volume}}$$

4.4.2 ความหนาแน่นหลังเคาะ (Tapped density; ρ_{tapped})

ความหนาแน่นหลังเคาะเป็นความหนาแน่นของสารภายหลังจากอนุภาคถูกอัดแน่นด้วยการเคาะ ความหนาแน่นหลังเคาะคำนวณได้จากน้ำหนักสารหารด้วยปริมาตรหลังเคาะ (tapped volume; V_t) มีหน่วยเป็น g/mL ดังสมการ

$$\text{tapped density} = \frac{\text{น้ำหนักสาร}}{\text{tapped volume}}$$

ความหนาแน่นปรากฏ และความหนาแน่นหลังเคาะสั่นถึงอันตรกิริยาระหว่างอนุภาค (interparticle interaction) ความพรุน และสภาพการอัดได้ของสาร ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการตั้งตำรับ และการผลิตเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบของแข็ง

4.4.3 ความหนาแน่นจริง (True density; ρ)

เป็นความหนาแน่นที่คิดจากปริมาตรจริงของผงยา ไม่รวมช่องว่างของรูพรุนระหว่างอนุภาคและภายในอนุภาค หาได้จากการแทนที่ด้วยแก๊สโดยอาศัยเครื่อง พิกโนมิเตอร์ (pycnometer) โดยการบรรจุแก๊สฮีเลียมเข้าไปในเครื่องมือและบันทึกปริมาตร จากนั้นปล่อยแก๊สออกให้หมด และบรรจุผงสารที่ทราบน้ำหนักแน่นลงในเครื่อง ดูดแก๊สและฟองอากาศออกแล้วค่อยปล่อยแก๊สฮีเลียมเข้าไปแทนที่ช่องว่างภายในและภายนอกอนุภาคสาร อ่านค่าความดันหลังจากปล่อยแก๊สและคำนวณผลต่างระหว่างปริมาตรของแก๊สฮีเลียมที่บรรจุในเครื่องมือที่ปราศจากผงยา กับปริมาตรของแก๊สที่ปรากฏหลังบรรจุผงยาคือปริมาตรจริงของสาร ดังนั้นความหนาแน่นจริงคำนวณได้จากน้ำหนักสารหารด้วยปริมาตรจริงของสาร ซึ่งค่าความหนาแน่นที่ได้มีค่าใกล้เคียงกับความหนาแน่นที่แท้จริงของสารมากที่สุด

4.5 ความพรุน (Porosity)

สารแต่ละชนิดมีความพรุนไม่เท่ากัน ความพรุนทั้งหมดของสาร (total porosity) คิดจากช่องว่างทั้งหมดในผงของสาร (void space) ได้แก่ ช่องว่างของรูพรุนภายในอนุภาค (intraparticulate space) และช่องว่างระหว่างอนุภาค (interparticulate space) โดยความพรุนทั้งหมดหาได้จากสมการ

$$\text{porosity} = \frac{V_b - V}{V_b}$$

โดย V_b คือปริมาตรปรากฏของสาร (bulk volume) และ V คือปริมาตรจริงของสาร (particle volume, true volume) ผงสารโดยทั่วไปประกอบด้วยอนุภาคที่มีขนาด และรูปร่างต่างกัน จึงมีการเรียงตัวได้หลายลักษณะ โดยสารที่ประกอบด้วยอนุภาคขนาดแตกต่างกันมาก หรือมีการกระจาย

ของขนาดสูงจะมีความพูนน้อยกว่าสารที่มีขนาดใกล้เคียงกัน เนื่องจากอนุภาคขนาดเล็กสามารถแทรกเข้าไปอยู่ในช่องว่างระหว่างอนุภาคขนาดใหญ่กว่าได้ ทำให้อนุภาคอยู่ใกล้กันมากขึ้น โดยความพูนของผงยาสามารถนำไปประเมินปริมาตร และการอัดแน่นของสารได้

4.6 สมบัติการไหล (Flow property)

สมบัติการไหลของสารแต่ละชนิดขึ้นอยู่กับขนาด รูปร่าง และลักษณะพื้นผิวของอนุภาคสารนั้น ในขณะที่เกิดการไหลของอนุภาคของสารจะเกิดการเสียดสีกันเองและเสียดสีกับพื้นผิวสัมผัสของเครื่องมือในกระบวนการผลิต ทำให้อนุภาคภายในมีการเชื่อมติดกันเองและยึดติดกับพื้นผิวของเครื่องมือ หากอนุภาคสารสามารถเอาชนะแรงเชื่อมติดระหว่างอนุภาค และแรงยึดติดกับพื้นผิวสัมผัส ผงยาจะสามารถไหลลงมาตามแรงโน้มถ่วงของโลกได้ โดยปกติอนุภาคขนาดใหญ่และมีน้ำหนักมากจะไหลได้ดี ตรงข้ามกับอนุภาคขนาดเล็กจะไหลได้ไม่ดีเนื่องจากการเชื่อมติดกันเองและแรงยึดติดกับพื้นผิวสัมผัสมาก นอกจากนี้ รูปร่างและลักษณะของพื้นผิวของอนุภาคก็มีผลต่อการไหลของสาร โดยอนุภาคทรงกลมผิวเรียบจะไหลได้ดีกว่าอนุภาครูปเหลี่ยมและอนุภาคที่มีผิวขรุขระเนื่องจากมีแรงเสียดทานน้อยกว่า ดังนั้นสารที่ประกอบด้วยอนุภาครูปเข็มจะไหลได้ไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับสารที่ประกอบด้วยอนุภาคทรงกลม

4.7 การประเมินการไหลของสาร

4.7.1 การประเมินการไหลจากมุมทรงตัว (Angle of repose; θ)

ผงของสารเมื่อตกลงมาบนพื้นราบตามแรงโน้มถ่วงโลกจะกองรวมกันเป็นเนินรูปกรวยคว่ำ และมีมุมสัมผัสกับระนาบในแนวราบ เรียกว่า มุมทรงตัว (angle of repose; θ) โดยสารแต่ละชนิดมีมุมทรงตัวแตกต่างกันขึ้นอยู่กับ รูปร่าง ลักษณะพื้นผิว และขนาดของอนุภาค ผงของสารสามารถกองรวมกันอยู่ได้ด้วยแรงเชื่อมติดระหว่างอนุภาค เมื่อใดที่ผงของสารกองเป็นเนินและมีมุมกว้างเกินกว่ามุมทรงตัว จะเกิดการไหลและเคลื่อนตัวลงมาตามแรงโน้มถ่วงโลก จนกว่าจะมีความสมดุลระหว่างแรงโน้มถ่วงและแรงเชื่อมติดของอนุภาค ผงสารจึงหยุดไหลและกองรวมกันเป็นรูปกรวยคว่ำ ซึ่งสามารถหามุมทรงตัวเพื่อใช้ประเมินสภาพการไหลได้ โดยปกติผงยาที่ประกอบด้วยอนุภาคที่มีผิวเรียบและมุมทรงตัวแคบจะไหลได้ดีกว่าผงยาที่มีพื้นผิวขรุขระและมีมุมทรงตัวกว้าง สามารถคำนวณมุมทรงตัวได้ดังสมการ

$$\tan \theta = \mu = \frac{h}{r}$$

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$$

โดยที่ θ = มุมทรงตัว, h = ความสูงของกองสาร, r = รัศมีของกองสาร และ μ = สัมประสิทธิ์แรงเสียดทานระหว่างอนุภาคในกองผงสาร

เมื่อได้ค่ามุมทรงตัวแล้วนำไปประเมินความสัมพันธ์ระหว่างมุมทรงตัวกับสภาพไหลได้ของสารดังตาราง 2

ตาราง 2 ความสัมพันธ์ระหว่างมุมทรงตัวกับสภาพไหลได้ของสาร⁽²⁹⁾

Angle of repose (degree)	Flow description
25 – 30	Excellent
31 – 35	Good
36 – 40	Fair-aid not needed
41 – 45	Passable –may hang up
46 – 55	Poor-must agitate, vibrate
56 – 65	Very poor
> 66	Very, very poor

4.7.2 การประเมินการไหลของสารจากดัชนีสภาพอัดได้ (Compressibility index)

ประเมินการไหลโดยเปรียบเทียบปริมาตรปรากฏหลังการบรรจุผงยาในกระบอกตวง และภายหลังการเคาะซึ่งผงสารถูกอัดแน่น ดังสมการ

$$\text{compressibility index} = \left[\frac{V_b - V_f}{V_b} \right] \times 100$$

$$\text{compressibility index} = \left[\frac{P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}}}{P_{\text{tapped}}} \right] \times 100$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{V_b}{V_f}$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{P_{\text{tapped}}}{P_{\text{bulk}}}$$

โดยที่ V_b (bulk volume) และ V_t (tapped volume) คือปริมาตรปรากฏของผงสารภายหลังการบรรจุ และภายหลังการเคาะ ส่วน ρ_{bulk} (bulk density) และ ρ_{tapped} (tapped density) คือความหนาแน่นปรากฏและความหนาแน่นหลังเคาะตามลำดับ โดยสามารถนำค่า compressibility และ Hausner ratio ที่ได้มาประเมินสภาพไหลได้ของสารได้⁽³⁰⁾ ดังตาราง 3

ตาราง 3 Compressibility index และ Hausner ratio กับสภาพไหลได้ของสาร⁽³¹⁾

Compressibility index (%)	Flow character	Hausner ratio
≤ 10	Excellent	1.00 – 1.11
11 – 15	Good	1.12 – 1.18
16 – 20	Fair	1.19 – 1.25
21 – 25	Passable	1.26 – 1.34
26 – 31	Poor	1.35 – 1.45
32 – 37	Very poor	1.46 – 1.59
> 38	Very, very poor	> 1.60

5. กลไกการทำงานของสารช่วยแตกตัว (Mechanisms of disintegrant action)

กลไกการทำงานของสารช่วยแตกตัวมี 3 รูปแบบดังนี้

5.1 การพองตัว (Swelling)

กลไกการแตกตัวของเม็ดยาที่เป็นที่ยอมรับมากที่สุดคือ การแตกตัวที่เกิดจากการพองตัว เป็นการขยายขนาดของอนุภาคออกไปรอบๆ และเกิดแรงผลักดันขึ้นส่วนอื่นๆ ที่อยู่ติดกันภายในเม็ดยาให้แยกออกจากกัน ดังภาพประกอบ 14

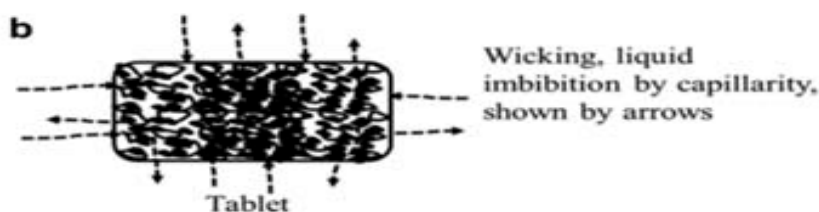


ภาพประกอบ 14 กระบวนการพองตัวของสาร

ความสามารถในการพองตัวของสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้าน เช่น โครงสร้างทางเคมี และระดับการเชื่อมขวางระหว่างสายพอลิเมอร์ (degree of crosslinking) นอกจากนี้ ความพรุน หรือช่องว่างในโครงสร้างของเม็ดยามีส่วนสำคัญอย่างมากต่อประสิทธิภาพการพองตัวของสารช่วยแตกตัว เม็ดยาที่ใช้แรงอัดสูง และมีความพรุนภายในโครงสร้างต่ำอาจทำให้ของเหลวแทรกตัวเข้าสู่ช่องว่างภายในได้ช้า เป็นอุปสรรคต่อกลไกการแตกตัว และยืดเวลาการแตกตัวให้นานขึ้น

5.2 การดูดซับหรือถ่ายเทของเหลว (Wicking)

Wicking คือการดูดซับหรือถ่ายเทของเหลวเข้าสู่ช่องว่างของคาпилลารี (capillary) ภายในเม็ดยาเพื่อแทนที่อากาศ ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับกระบวนการแตกตัวของเม็ดยา นอกจากนี้ความสามารถในการดูดซับของสารช่วยในการแตกตัว และปริมาณคาпилลารี หรือช่องว่างภายในเม็ดยามีความสำคัญมากต่อกระบวนการแตกตัว ดังภาพประกอบ 15

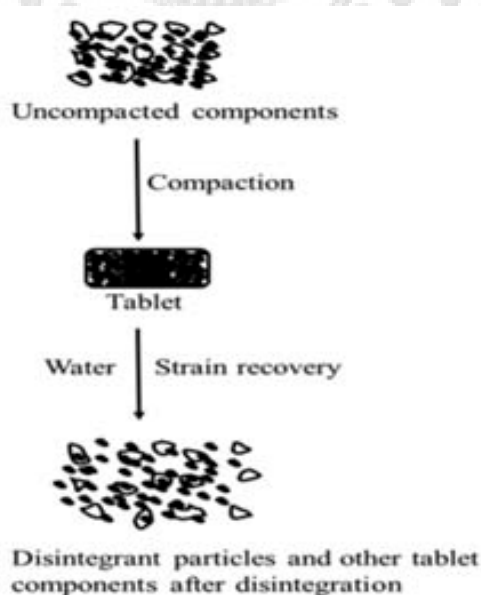


ภาพประกอบ 15 การดูดซับหรือถ่ายเทของเหลวของคาпилลารี

เม็ดยาที่มีรูพรุนขนาดใหญ่ และสามารถดูดซับของเหลวได้มากจะทำให้กระบวนการแตกตัวเกิดได้เร็วขึ้น ซึ่งตรงข้ามกับเม็ดยาที่ใช้แรงอัดสูง ความหนาแน่นภายในสูง จะทำให้ขนาดของรูพรุนเล็กลง ส่งผลต่ออัตราการซึมผ่านของเหลวเข้าสู่ช่องว่างภายในเม็ดยาได้ยากขึ้น สำหรับอนุภาคที่หยาบ และมีขนาดใหญ่เมื่อนำไปอัดเม็ดจะมีรูพรุนที่ใหญ่และช่องว่างภายในมากกว่าอนุภาคที่ละเอียด ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพการแตกตัวที่ดีกว่าเช่นกัน Khan และ Rhodes⁽³²⁾ ได้ศึกษาสมบัติการดูดซึมน้ำของสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด และสรุปได้ว่า ประสิทธิภาพการแตกตัวของเม็ดยาจะสูงขึ้นตามอัตราการดูดซึมน้ำที่มากขึ้น สำหรับเซลลูโลส มักถูกใช้ในการเตรียมเม็ดยาทั้งในรูปของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยในการแตกตัว กลไกการทำงานของสารช่วยที่ทำให้เกิดการแตกตัวของเม็ดยาอาจเป็นการทำงานร่วมกันของกลไกการดูดซับ การถ่ายเทของเหลว และการสลายตัวของพันธะยึดเหนี่ยวระหว่างอนุภาค

5.3 การคืนรูปจากความเครียด (Strain recovery)

ในกระบวนการผลิตยาเม็ดต้องใช้แรงในการอัดเม็ดยา ทำให้อนุภาคของสารเปลี่ยนรูป (deform) และสร้างพันธะยึดเหนี่ยวระหว่างกัน สำหรับการคืนรูปของอนุภาคจากความเครียดภายในเม็ดยา เป็นการคืนกลับรูปเดิมของสารโดยกระบวนการ viscoelastic เมื่อเม็ดยามาสัมผัสกับของเหลวจะเกิดกลไกที่ทำให้เกิดการแตกตัวและการคืนกลับรูปเดิมของพอลิเมอร์ได้บางส่วน ซึ่งการคลายตัว และการคืนรูปของอนุภาคจะทำให้เกิดการเคลื่อนไหวและการขยายตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการสลายของพันธะ และเกิดการแตกตัวของเม็ดยา⁽³³⁾ ดังภาพประกอบ 16

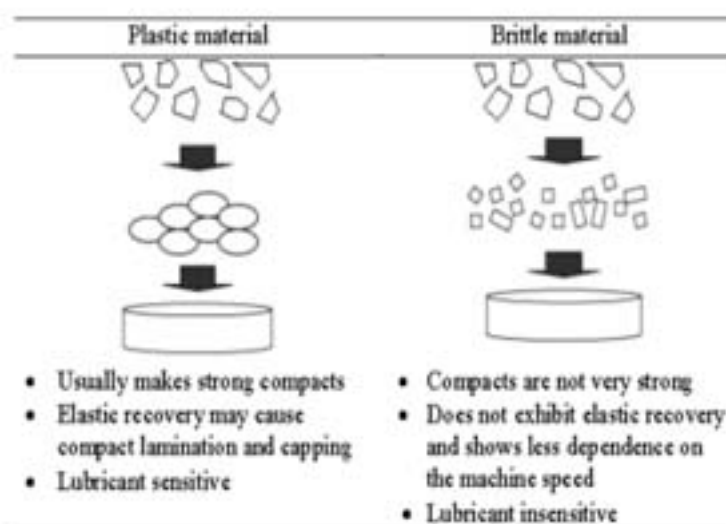


ภาพประกอบ 16 กระบวนการคืนรูปจากความเครียด (Strain recovery)

การย่อยสลายเซลลูโลสด้วยกรดจะโดดเด่นบริเวณอสัณฐาน (amorphous regions) ของสาร และเหลือส่วนที่เป็นผลึก (microcrystalline) เมื่อผ่านกระบวนการล้าง กรอง อบแห้ง บดลดขนาด และนำไปผ่านกระบวนการทำแห้งแบบพ่นในรูปของสารแขวนลอย (suspension) ซึ่งจะได้สารช่วยที่นิยมใช้ในตำรับยาเม็ดคือ microcrystalline cellulose ที่มีความพรุนสูงชัน สารชนิดนี้จะถูกใช้เป็นส่วนช่วยแตกตัว สารช่วยเจือจาง (diluent) หรือสารช่วยยึดเกาะ (binder) ในตำรับยาเม็ด เมื่อถูกแรงกดอัดเซลลูโลสจะสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างอนุภาคที่อยู่ติดกัน สำหรับการทำหน้าที่เป็นสารช่วยแตกตัวของเม็ดยา อนุภาคเซลลูโลสซึ่งมีรูปทรงระบอบอก เมื่อถูกแรงกดอัดอนุภาคจะรวมตัวกันและเกิดเป็นรูช่องว่างขนาดเล็ก (capillary) ภายในเม็ดยา และช่วยในการซึมผ่านของน้ำเข้าสู่เม็ดยา อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพการแตกตัวของ microcrystalline cellulose ไม่สูงมาก จึงต้องเป็นส่วนผสมในตำรับอย่างน้อยร้อยละ 20 จึงจะสามารถใช้เป็นส่วนช่วยแตกตัวในเม็ดยาได้⁽³⁴⁾

6. การเปลี่ยนรูปของสาร (Deformation)

Wong; & Pilpel. (1990)⁽³⁵⁾ ทำการศึกษาปัจจัยด้านลักษณะรูปร่างอนุภาคของสารที่มีผลต่อสมบัติเชิงกลของสาร พบว่า วัสดุที่ถูกแรงบีบอัดและมีการเปลี่ยนรูปในแบบ plastic deformation เช่น Starch 1500[®] จะมีดัชนีสภาพอัดได้ (compressibility index) สูง แต่มีค่า yield values และความสามารถในการคืนรูป (elastic recovery) ลดลง ดังภาพประกอบ 17



ภาพประกอบ 17 กลไกการเปลี่ยนรูปของสารในกระบวนการอัดเม็ด

John Rojas; & Vijay Kumar. (2012)⁽³⁶⁾ ศึกษาคุณสมบัติ และความสามารถในการอัด เป็นเม็ดของอนุภาคสารต่างชนิดกัน โดยเปรียบเทียบค่า yield pressure value (P_y) ซึ่งเป็นค่าความดันที่ทำให้อนุภาคเริ่มเปลี่ยนรูปทรง (deform plastically) ซึ่งวัสดุมีค่า P_y ต่ำ จะเปลี่ยนรูปได้ง่ายและมีความเหนียวค่อนข้างสูง จากการศึกษพบว่า MCC 102 มีค่าเท่ากับ 73 Mpa ส่วน SDC และ MCC มีค่า 116 และ 122 Mpa แสดงให้เห็นว่า MCC 102 มีความเหนียวสูงกว่า SDC และ MCC อย่างชัดเจน และพบว่า MCC 102 มีกลไกการเปลี่ยนรูปแบบพลาสติก

7. สารหล่อลื่น (Lubricant)

สารหล่อลื่น (lubricant) มีหน้าที่ช่วยลดแรงเสียดทานระหว่างเม็ดยากับผนังของเบ้า (die) ทำให้การส่งเม็ดยาออกจากเบ้าสะดวกขึ้น สำหรับกลไกในการลดความเสียดทานระหว่างผิวของวัสดุมี 2 วิธี ได้แก่ fluid lubrication และ boundary lubrication กลไกที่ได้รับความนิยมในยาเม็ดคือ boundary โดยสารหล่อลื่นที่มีอนุภาคละเอียดจะปกคลุมเป็นชั้นฟิล์มที่ผิวของเม็ดยา ซึ่งจะกันแรงเสียดทานระหว่างผิวของเม็ดยากับผนังของเบ้า สารหล่อลื่นในกลุ่มนี้ที่มีประสิทธิภาพดีคือ stearic acid และ magnesium stearate โดยใช้ในปริมาณต่ำกว่า 1 % ข้อเสียของการใช้สารหล่อลื่นคือ มีผลทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลง เนื่องจากอนุภาคสารหล่อลื่นปกคลุมที่ผิวของอนุภาคของผงยา หรือ แกรนูล ทำให้แรงยึดเกาะระหว่างผงยาลดลง นอกจากนี้ยังทำให้เม็ดยาแตกตัว และละลายได้ช้าลง เนื่องจากสารกลุ่มนี้ไม่ชอบน้ำ ทำให้น้ำซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยาได้ยากขึ้น จึงควรใช้ในปริมาณที่เหมาะสมสำหรับการผลิตยาแต่ละตำรับ นอกจากปริมาณแล้ว เวลาและความแรงในการผสมสารหล่อลื่นกับผงยาก็มีผลต่อประสิทธิภาพของสารหล่อลื่นเช่นกัน การผสมนานเกินไปอาจทำให้ความแข็งของเม็ดยาลดลง และเพิ่มระยะเวลาการแตกตัว⁽³⁷⁾

8. ไอบูโพรเฟน (Ibuprofen)

การทดสอบประสิทธิภาพของสารตัวอย่างในการช่วยให้เม็ดยาแตกตัว และส่งเสริมการละลายของตัวยาจะใช้ตัวยาดันแบบที่มีค่าการละลายในน้ำต่ำ ซึ่งตัวยาไอบูโพรเฟนมีความเหมาะสมสำหรับการทดสอบสมบัติดังกล่าวของสาร ยาไอบูโพรเฟนมีสมบัติทางกายภาพ และทางเคมีดังภาพประกอบ 18

ภาพประกอบ 18 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไอบูโพรเฟน

ชื่อทางเคมี : α -Methyl-4-(isobutyl) phenylacetic acid,
(\pm)-2-(4-Isobutylphenyl) propanoic acid

สูตรโมเลกุล : $C_{13}H_{18}O_2$

น้ำหนักโมเลกุล : 206.29

จุดหลอมเหลว : 75 - 78 °C (167 - 172 °F)

การละลาย : solubility in water 0.021 mg/mL (20 °C)

ความหนาแน่น : 1.03 g/mL

ลักษณะ : ผลึกหรือผงสีขาว

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา : ไอบูโพรเฟนเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ใช้เป็น anti-inflammatory, anti-analgesic และ antipyretic agent ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin โดยยับยั้ง cyclooxygenase enzyme ทั้ง cyclooxygenase-I และ cyclooxygenase-II ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้ arachidonic acid เปลี่ยนเป็น prostaglandin ซึ่งผลการยับยั้ง cyclooxygenase-II เป็นส่วนที่ทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และการยับยั้ง cyclooxygenase-I ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและกระบวนการรวมตัวของเกล็ดเลือด

ประโยชน์ : ใช้รักษา fever, acute migraine headache, Inflammatory disorders, rheumatoid disorders รวมทั้ง juvenile rheumatoid arthritis, mild to moderate pain, gout, dysmenorhea, ankylosing spondylitis⁽³⁸⁾

9. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Han G.; et al. (2010). ศึกษาการปรับสภาพฟางข้าวสาลีด้วยการระเบิดด้วยไอน้ำเพื่อปรับสภาพเส้นใยของฟางก่อนเข้าสู่กระบวนการผลิต โดยศึกษาผลของอุณหภูมิและเวลาที่ใช้ ในการเปลี่ยนลักษณะทางสัณฐานวิทยา ความเป็นกรด การเปียกน้ำ ปริมาณเถ้า และปริมาณซิลิโคนในฟางข้าว จากการศึกษาพบว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิและระยะเวลาในการระเบิดด้วยไอน้ำ ขนาดของชิ้นส่วนฟางข้าวจะลดลงเรื่อยๆ กลายเป็นกลุ่มของเส้นใยที่มีขนาดใกล้เคียงกัน สภาพความเป็นกรดและการเปียกน้ำเพิ่มขึ้น ส่วนปริมาณซิลิโคน และเถ้าของตัวอย่างจะลดลง⁽³⁹⁾

Jiang M.; et al. (2011). ศึกษาการแยกเซลลูโลสจากฟางข้าว โดยละลายฟางข้าวใน 1-allyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid (IL) และนำไปเข้าเครื่องระเบิดด้วยไอน้ำ จากนั้นนำตัวอย่างมาฟอกขาวด้วย H_2O_2 และวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพ และทางเคมีด้วย SEM, FT-IR, ^{13}C CP/MAS solid state NMR, XRD spectroscopes ซึ่งจากการทดลองชี้ให้เห็นว่าวิธีการดังกล่าวสามารถแยกเซลลูโลสที่มีคุณภาพสูงจากฟางข้าวได้ รวมทั้งลดการใช้สารเคมี และเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม⁽⁴⁰⁾

Martinez.; et al. (1995). ศึกษาการแยก ลิกโน-เซลลูโลส (ligno-cellulose) โดยการสกัดด้วยสารละลายกรดและด่างอ่อน ก่อนกระบวนการไฮโดรไลซิส พบว่าสภาวะของปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส จะเกิดได้ดีขึ้นเมื่อมีการแช่ตัวอย่างในสารละลายกรดอินทรีย์เจือจางก่อนทำการระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิสูง ระยะเวลาในการระเบิดไม่เกิน 4 นาที เนื่องจากการระเบิดที่อุณหภูมิสูงจะทำให้ เฮมิ-เซลลูโลส ละลายได้ดีขึ้น ในขณะที่เดียวกันการใช้ระยะเวลาในการระเบิดสั้นจะช่วยลดการแตกตัวของโมเลกุลของเซลลูโลส⁽⁴¹⁾

Montane D.; et al. (1998). ศึกษาการแยกองค์ประกอบของฟางข้าวสาลี โดยปรับสภาพของตัวอย่างด้วยวิธีระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิระหว่าง $205 - 230$ °C เป็นเวลา 2 min ล้างด้วยน้ำร้อน เพื่อกำจัดเฮมิ-เซลลูโลส และนำตัวอย่างที่ได้ต้มด้วย 20 % (w/v) NaOH เป็นเวลา 60 min เพื่อกำจัดลิกนิน จากนั้นนำเนื้อเยื่อที่ได้ไปฟอกขาวด้วย H_2O_2 จะได้เยื่อ แอลฟา-เซลลูโลส 24 % เมื่อเทียบกับน้ำหนักเริ่มต้น⁽⁴²⁾

Jacob S.; et al. (2007). ศึกษาการผลิตอนุภาคร่วมระหว่าง mannitol และ microcrystalline cellulose โดยใช้ spray drying technique เพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในตำรับยาเม็ดละลายเร็ว glipizide จากการศึกษาพบว่า ส่วนผสมระหว่าง mannitol และ microcrystalline cellulose ในอัตราส่วน 1.25 : 1 จะให้อนุภาคร่วมที่มีคุณสมบัติที่ดีที่สุดช่วยให้ยาเม็ด glipizide แตกตัวเร็วภายในเวลาต่ำกว่า 15 sec⁽⁴³⁾

Wang K.; et al. (2009). ศึกษาการสกัดเซลลูโลสจาก *Lespedeza crytobotrya* โดยการระเบิดด้วยไอน้ำภายใต้ความดัน 15, 17.5, 20, 22.5 และ 25 kg/m² ระยะเวลา 4 min จากการศึกษพบว่า ความดันที่ให้ปริมาณผลผลิตของเซลลูโลสสูงสุดคือ 15 kg/m² และความดันที่ทำให้เซลลูโลสมีน้ำหนักโมเลกุลสูงสุดคือ 20 kg/m² (44)

Sun X.F.; et al. (2005). ศึกษาการแยกองค์ประกอบของฟางข้าวสาลี โดยใช้กระบวนการแยกใน 2 ขั้นตอน ได้แก่ การระเบิดด้วยไอน้ำเพื่อกำจัดเฮมิ-เซลลูโลส ที่อุณหภูมิ 200 °C เป็นเวลา 10 และ 33 min และอุณหภูมิ 220 °C เป็นเวลา 3, 5 และ 8 min จากนั้นนำตัวอย่างฟางข้าวมากำจัดลิกนิน ด้วย 2 % alkaline peroxide (pH 11.5) ที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลา 5 h จากการสกัดด้วย 2 ขั้นตอนนี้ พบว่า การระเบิดด้วยไอน้ำทำให้ปริมาณเฮมิ-เซลลูโลสลดลง 77.0 – 87.6 % และ ปริมาณลิกนินรวมลดลง 92.3 – 99.4 % โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ และทางเคมีของฟางข้าวคือ อุณหภูมิ เวลา และอัตราส่วนระหว่างน้ำต่อน้ำหนักฟางข้าว (45)

เคียวเพชร ลบแยม และคณะ. (2553) ศึกษาการเตรียมกิ่งสับดูดำโดยวิธีการระเบิดด้วยไอน้ำเพื่อการผลิตเอทานอล ซึ่งทำการทดลองโดยการระเบิดด้วยไอน้ำที่ความดัน 17, 19, 21, 23 และ 25 kgf/cm² เวลา 1, 2, 3, 4 และ 5 min จากนั้นสกัดด้วยน้ำร้อน และสารละลายต่าง พบว่าการระเบิดด้วยไอน้ำที่ความดัน 21 kgf/cm² อุณหภูมิ 213 °C ระยะเวลา 1 min ให้วัสดุที่มีปริมาณแอลฟา-เซลลูโลสสูงสุด 34.46 % ในขณะที่ปริมาณเพนโตซาน (pentosan) และปริมาณลิกนิน 7.64 และ 20.40 % ตามลำดับ หลังจากผ่านกระบวนการสกัดด้วยน้ำร้อนพบว่า ปริมาณแอลฟา-เซลลูโลส, เพนโตซาน และ ลิกนิน ในวัสดุลดลงเหลือ 33.99, 5.83 และ 19.87 % ตามลำดับ เมื่อนำไปผ่านกระบวนการสกัดด้วยสารละลายเบสจะได้วัสดุที่มีปริมาณแอลฟา-เซลลูโลส, เพนโตซาน และ ลิกนินลดลงเหลือ 33.11, 3.36 และ 15.32 % ตามลำดับ (46)

ชัยพร พรหมชัยวิช และคณะ. (2548) ศึกษาอิทธิพลของสภาวะการระเบิดด้วยไอน้ำที่มีต่อการแยกองค์ประกอบทางเคมีจากฟางข้าว และการเตรียมผลึกเซลลูโลสที่ได้เพื่อทำวัสดุเชิงประกอบระดับนาโนเมตร (nanocomposite) พบว่ากระบวนการแยกองค์ประกอบทางเคมีของฟางข้าวด้วยเครื่องระเบิดด้วยไอน้ำ และกำจัดลิกนินด้วยต่างสามารถแยกองค์ประกอบพอลิเมอร์หลักทั้งสามคือ เซลลูโลส, เฮมิ-เซลลูโลส และลิกนิน จาก lignocellulosic material เช่น ฟางข้าวได้ อีกทั้งพบว่าพอลิเมอร์ทั้งสามที่แยกออกมาได้นั้นมีปริมาณสูง และพบว่าความดันของไอน้ำที่ใช้ระเบิดมีผลต่อปริมาณเฮมิ-เซลลูโลส และเซลลูโลส แต่จะไม่มีผลต่อปริมาณลิกนิน จากการศึกษายังพบว่าความดันของไอน้ำที่สูงขึ้นมีผลให้ทั้ง เฮมิ-เซลลูโลส และเซลลูโลส มีน้ำหนักโมเลกุลลดลง (47)

วิทยา ปั่นสุวรรณ และคณะ. (2549) ศึกษาการแยกองค์ประกอบของชานอ้อย และนำองค์ประกอบทางเคมีที่ได้ไปผลิตเฟอร์พอร์อล และแอลฟา-เซลลูโลส โดยนำชานอ้อยไปย่อยสลายด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 206 – 223 °C เป็นเวลา 4 min และนำเยื่อที่ได้ล้างด้วยน้ำร้อนเพื่อให้ได้สารละลายเฮมิ-เซลลูโลส จากนั้นนำเยื่อไปกำจัดลิกนิน โดยต้มในสารละลายเข้มข้น 15, 20 และ 25 % (w/v) NaOH ที่อุณหภูมิ 170 °C เป็นเวลา 120 min ตามลำดับ จากนั้นนำไปฟอกขาวด้วย H₂O₂ สองครั้งเพื่อให้ได้เยื่อแอลฟา-เซลลูโลส พบว่า ที่อุณหภูมิ 218 °C เวลา 4 min เป็นสภาวะที่เหมาะสมในแยกองค์ประกอบของชานอ้อยด้วยการระเบิดด้วยไอน้ำ และให้ผลผลิตเยื่อแอลฟา-เซลลูโลส 19.27 – 20.06 % เมื่อเทียบกับน้ำหนักเริ่มต้น⁽⁴⁸⁾

El Oudiani A.; et al. (2011). ศึกษาความเข้มข้นของ NaOH ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างความเป็นผลึกจาก cellulose I ไปเป็น cellulose II ของเส้นใยเซลลูโลสที่ได้จาก *Agave americana* L. ทำการสกัดโดยนำส่วนใบของพืชต้มในน้ำที่อุณหภูมิ 120 °C เป็นเวลา 90 min จากนั้นนำเส้นใยแห้งจำนวน 5 g แช่ใน 1, 2, 5, 10, 15, 20 และ 30 % (w/v) NaOH (100 mL) ที่อุณหภูมิ 30 °C เป็นเวลา 1 h นำตัวอย่างที่ได้ไปวิเคราะห์โครงสร้างผลึกด้วย X-ray diffraction จากการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่สำคัญของเซลลูโลส (mercerization process) เกิดขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 10 และ 15 % (w/v) NaOH ส่วนที่ระดับความเข้มข้นมากกว่า 15 % (w/v) NaOH พบว่าเซลลูโลสเกิดการย่อยสลาย และเสียสภาพ ทำให้คุณสมบัติเชิงกลของสารลดลงอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกระบวนการ mercerization ความเข้มข้นที่ต่างกันของ NaOH จะส่งผลต่อ unit cell และขนาดผลึกของ *A. americana* L. อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งทำให้คาดการณ์ได้ว่า ค่าดัชนีความเป็นผลึก (crystallinity index) ของเซลลูโลสจะลดลงในช่วงการสกัดที่ความเข้มข้น 10 – 15% (w/v) NaOH สิ่งที่เกิดขึ้นมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงจาก cellulose I ไปเป็น cellulose II ซึ่งการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติโดยรวมจะเกิดขึ้นในช่วงที่เกิดการเปลี่ยนแปลงพหุสัณฐานของเซลลูโลส (polymorphic transformation)⁽⁴⁹⁾

John Rojas & Vijay Kumar. (2012) ศึกษาโครงสร้างที่แตกต่างกันของเซลลูโลส ซึ่งส่งผลต่อคุณสมบัติด้านต่างๆ รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชกรรม กับสารเพิ่มปริมาณชนิดอื่น ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการประเมินสมบัติของ microcrystalline cellulose II (MCCII) และ spray dried microcrystalline cellulose II (SDCII) เปรียบเทียบกับ Starch 1500[®], Fast Flo[®] 316 และ Avicel[®] PH102 ในการเตรียม SDCII สาร 3 % จะใช้ MCCII กระจายในน้ำและทำแห้งแบบพ่นด้วย spray dryer แล้ววิเคราะห์คุณสมบัติความเป็นผลึกของสารโดย X-ray powder diffraction พบว่าโครงสร้างผลึกของ MCCII และ SDCII มีลักษณะเหมือนกันซึ่งเป็นการยืนยันว่ากระบวนการทำแห้ง

แบบพ่นไม่มีผลต่อโครงสร้างผลึกของ MCCII นอกจากนี้การทำแห้งแบบพ่นช่วยปรับปรุงคุณสมบัติของ MCCII ทำให้ SDCII มีคุณสมบัติช่วยให้เม็ดยาแตกตัวได้ดีขึ้น และเมื่อนำไปผสมกับ acetaminophen พบว่า SDCII มีความสามารถในการตอกอัด เท่ากับ Avicel® PH-102 และดีกว่า MCCII ส่วนสมบัติด้านอื่นๆ ของ SDCII ได้แก่มีความก่ร่อนต่ำ และไม่ไวต่อการทำปฏิกิริยากับ magnesium stearate ⁽³⁶⁾

John Rojas & Vijay Kumar. (2011) ได้ศึกษาการเปรียบเทียบ และประเมินสมบัติของอนุภาคร่วมระหว่าง microcrystalline cellulose II และ silicon dioxide (SiO₂) (SMCCII) เปรียบเทียบกับสารเพิ่มปริมาณชนิด silicified cellulose I เช่น ProSolv® SMCC50 และ ProSolv® SMCC90 ซึ่งเป็นสารเพิ่มปริมาณสำหรับวิธีตอกอัดโดยตรง โดยประเมินผลด้านการไหล และคุณสมบัติอื่นๆ โดย SMCCII ถูกเตรียมขึ้นจาก microcrystalline cellulose II และ silicon dioxide (SiO₂) ในอัตราส่วน 95 : 5 ด้วยเทคนิคการทำแห้งแบบพ่นมีวัตถุประสงค์เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติพื้นฐาน เช่น ขนาด รูปร่าง ความพรุน พื้นที่ผิว และความหนาแน่น ซึ่งส่งผลต่อ อัตราการไหล ความสามารถในการตอกอัด การบีบอัด การแตกตัว และศักยภาพในการหล่อลื่นของสาร จากการศึกษาพบว่า SMCCII มีคุณสมบัติที่ดีกว่า โดยมีความหนาแน่นปรากฏ, ความหนาแน่นหลังเคาะ และมีความพรุนต่ำ พื้นที่ผิวมาก และคุณสมบัติการไหลที่ดี การเพิ่มปริมาณ SiO₂ ในการเตรียมอนุภาค ทำให้ได้อนุภาคที่มีความเปราะเพิ่มขึ้น ส่วนคุณสมบัติเชิงกล เช่น ความเหนียว และความยืดหยุ่น (Young's modulus) ใกล้เคียงกับ ProSolv® SMCC50 และ ProSolv® SMCC90 สาร SMCCII ไม่ไวต่อการทำปฏิกิริยากับ magnesium stearate และอนุภาคไม่รวมตัวเป็นก้อนในขั้นตอนการผสม เมื่อนำมาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการเตรียม griseofulvin tablets และ acetaminophen tablets ช่วยให้เม็ดยาปลดปล่อยตัวยาคือเร็ว ดังนั้น SMCCII จึงเป็นสารชนิดใหม่ที่มีศักยภาพสูงเหมาะสำหรับการนำไปใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในการผลิตยาเม็ดโดยวิธีตอกอัดโดยตรง (direct compression filler) ⁽⁵⁰⁾

บทที่ 3

วัสดุและวิธีการวิจัย

เครื่องมือ

1. Hot plate stirrer (1130, Jenway, United Kingdom)
2. Glass vacuum filter holders (Sartorius AG, Germany)
3. Vacuum pump (Sartorius AG, Germany)
4. Autoclave (SD-320, Tomy, China)
5. pH meter (320, Orion, USA)
6. เครื่อง Steam explosion (Kitto Koatsu, Japan)
7. Cutting mill (pulverisette 15, Fritsch, Germany)
8. Sieve shaker (3 PRO, Fritsch, Germany)
9. Tray dryer (270 M, Contherm, New Zealand)
10. Waterbath shaker (SB 22, Heto, Denmark)
11. Tap density tester (Vankel, USA)
12. เครื่อง Hydraulic press (Thailand)
13. Thickness tester (ID-S1012EB, Mitutoyo, Japan)
14. Hardness tester (VK 200, Vankel, USA)
15. Disintegration tester (VK 100, Vankel, USA)
16. Dissolution tester (VK 7000, Vankel, USA)
17. UV-visible spectrophotometer (UV 1601, Shimadzu, Japan)
18. Mini spray dryer (B-290, Buchi, Switzerland)
19. Moisture analyzer (SM 001, Scaltec, Germany)
20. Optical microscope (BX 53, Olympus, Japan)
21. Scanning electron microscope (JSM-5410 LV, JEOL, USA)
22. Differential scanning calorimeter (DSC 823e, Mettler Toledo, Switzerland)
23. Fourier transform infrared spectrophotometer (Spectrum one, Perkin Elmer, USA)
24. Powder X-ray diffractometer (D8 Advance, Bruker AXS, Germany)
25. Mastersizer (2000, Malvern, United Kingdom)

สารเคมี และวัตถุดิบ

1. ตอซังข้าวพันธุ์ปทุมธานี 1 (Pathum Thani Rice Research Center, Thailand)
2. Sodium hydroxide (S5158-1-1000 143758-0918, Qrec, New Zealand)
3. Sodium chloride (S5068-1-1000 134368-1016, Qrec, New Zealand)
4. Acetic acid (A1020-1-2501 142820-0718, Qrec, New Zealand)
5. Sulfuric acid (S7061-1-2501 142561-0618, Qrec, New Zealand)
6. Hydrochloric acid (H8040-1-2501 94040-1012, Qrec, New Zealand)
7. Benzene (B2027-1-2501 141527-0418, Qrec, New Zealand)
8. Acetone (A1084-1-2500 141784-0418, Qrec, New Zealand)
9. Ethanol (E7025-1-4001 140125-0117, Qrec, New Zealand)
10. Hydrogen peroxide (1365835, Fisher, United Kingdom)
11. Microcrystalline cellulose Type 101 (C1109081, Mingtia Chemical, Taiwan)
12. Microcrystalline cellulose Type 102 (5610223552, Vivapur, Germany)
13. Ibuprofen BP, batch no. IBU/0412/0387 (IOL chemicals and Pharmaceuticals, India)

วิธีการทดลอง

1. การเตรียม spray dried microcrystalline cellulose (SDC) จากตอซังข้าว
 - 1.1 การเตรียมตัวอย่างก่อนการสกัด (Pretreatment)
 - 1.1.1 ล้างทำความสะอาดตอซังข้าว และตัดเป็นท่อนยาว 1 cm นำไปอบที่ 60 °C จนกระทั่งมีความชื้นไม่เกิน 5 %
 - 1.1.2 ลดขนาดด้วย cutting mill ใช้ตะแกรงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 mm
 - 1.1.3 แช่ตัวอย่างในน้ำกลั่น 24 h จากนั้นแยกน้ำออกจากตัวอย่าง
 - 1.2 การศึกษาผลของการระเบิดด้วยไอน้ำ (Steam explosion)
 - 1.2.1 บรรจุตัวอย่างในเครื่องระเบิดด้วยไอน้ำขนาด 2 L ทำการระเบิดที่อุณหภูมิ 200 °C ความดัน 17 - 18 kgf/cm² หรือ 210 °C ความดัน 19 - 21 kgf/cm² เป็นเวลา 2, 4 หรือ 6 min โดยออกแบบการทดลองแบบแฟกทอเรียลเพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิ และระยะเวลาต่อการแยกองค์ประกอบของตอซังข้าวดังตาราง 4

ตาราง 4 สภาวะการแยกองค์ประกอบต่อซึ่งข้าวโดยการระเบิดด้วยไอน้ำ

A	B		
	b_1 (n = 3)	b_2 (n = 3)	b_3 (n = 3)
a_1	a_1b_1	a_1b_2	a_1b_3
a_2	a_2b_1	a_2b_2	a_2b_3

A แทนระดับอุณหภูมิและความดันมี 2 ระดับ คือ a_1, a_2

a_1 ; 200 °C ความดัน 17 - 18 kgf/cm² และ a_2 ; 210 °C ความดัน 19 - 21 kgf/cm²

B แทนระยะเวลา (min) มี 3 ระดับ คือ b_1, b_2, b_3

b_1 ; 2 min, b_2 ; 4 min และ b_3 ; 6 min

1.2.2 ล้างตัวอย่างด้วยน้ำร้อน 80 °C จำนวน 2 ครั้ง

1.2.3 กรองตัวอย่าง และอบที่ 60 °C จนกระทั่งมีความชื้นไม่เกิน 5 %

1.2.4 ชั่งน้ำหนักตัวอย่าง และบันทึกผล

1.2.5 ตรวจสอบลักษณะชิ้นส่วนต่อซึ่งข้าวด้วย Scanning electron microscope (SEM)

1.3 การเตรียม cellulose II

1.3.1 ลดขนาดต่อซึ่งข้าวที่ผ่านการระเบิดด้วยไอน้ำอุณหภูมิ 200 หรือ 210 °C ด้วย cutting mill โดยใช้ตะแกรงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.5 mm

1.3.2 นำมาแช่ใน 2, 5, 10, 15 หรือ 20 % (w/v) NaOH ในอัตราส่วนตัวอย่างต่อ NaOH เท่ากับ 1 ต่อ 10

1.3.3 นำไประเบิดด้วยไอน้ำใน autoclave อุณหภูมิ 130 °C ความดัน 1.9 kgf/cm² เป็นเวลา 2 h

1.3.4 เก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 70 h

1.3.5 กรอง และล้างตัวอย่างด้วยน้ำกลั่นจนมี pH 5 - 7 อบที่ 60 °C จนกระทั่งมีความชื้นไม่เกิน 5 %

1.3.6 วิเคราะห์โครงสร้างผลึกด้วย Powder X-ray diffractometer (PXRD) ตามวิธีการในข้อ 3.2

1.3.7 นำตัวอย่างที่มีโครงสร้างผลึกเป็น cellulose II ฟอกขาวด้วย 4 % (v/v) H₂O₂ ที่ 80 °C จำนวน 2 ครั้ง

1.3.8 ล้างตัวอย่างด้วยน้ำกลั่นและอบให้แห้งที่ 40 °C จนกระทั่งมีความชื้นไม่เกิน 5 %

1.4 การเตรียม microcrystalline cellulose (MCC)

1.4.1 แช่ตัวอย่าง cellulose ใน 0.5 N HCl ในอัตราส่วน 1 ต่อ 8 ทำการกวนผสมเป็นเวลา 1 h

1.4.2 นำไประเบิดด้วยไอน้ำใน autoclave ที่อุณหภูมิ 105 °C ความดัน 0.4 kgf/cm² เป็นเวลา 2 h

1.4.3 รวจนเย็น จากนั้นนำไปกรอง และล้างด้วยน้ำกลั่นจนกระทั่งมี pH 5 - 7

1.4.4 อบแห้งที่อุณหภูมิ 40 °C และนำไปร่งผ่านตะแกรงขนาด 120 mesh (125 µm)

1.4.5 อบอีกครั้งจนกระทั่งความชื้นไม่เกิน 5 % และหาปริมาณผลผลิต

1.5 การเตรียม spray dried microcrystalline cellulose (SDC)

นำ MCC กระจายในน้ำ (3 %; w/v) จากนั้นนำไปทำแห้งแบบพ่นที่สภาวะแตกต่างกัน โดยเปลี่ยนแปลง 2 พารามิเตอร์ ได้แก่ drying air rate และ air flow ส่วนพารามิเตอร์อื่นๆ ควบคุมให้คงที่ดังนี้ inlet temperature 200 °C, pump rate 10 % (feed flow 2 mL/min), drying air rate 246, 357 หรือ 473 L/h (Rotameter height 20, 30 หรือ 40 mL), airflow 24, 32 หรือ 38 m²/h (aspirator 60, 80 หรือ 100 %) และ nozzle เส้นผ่าศูนย์กลาง 700 µm ออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียลดังตาราง 5

ตาราง 5 การออกแบบการทดลองสภาวะในการทำแห้งแบบพ่นของ MCC

A	B		
	b_1 (n = 3)	b_2 (n = 3)	b_3 (n = 3)
a_1	a_1b_1	a_1b_2	a_1b_3
a_2	a_2b_1	a_2b_2	a_2b_3
a_3	a_3b_1	a_3b_2	a_3b_3

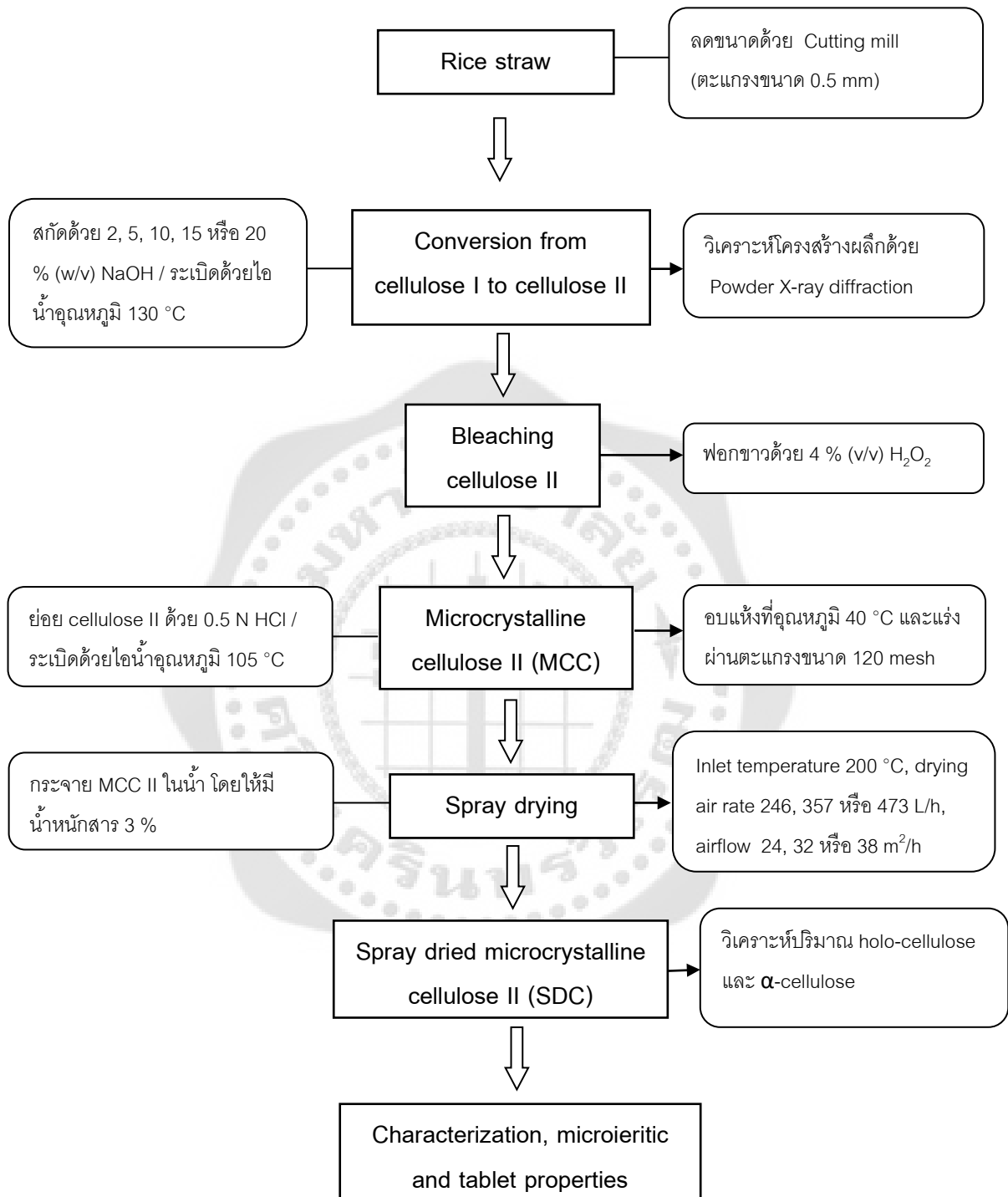
A แทน drying air rate (L/h) มี 3 ระดับ คือ a_1 , a_2 , a_3

a_1 ; 246 L/h, a_2 ; 357 L/h หรือ a_3 ; 473 L/h

B แทน airflow (%) มี 3 ระดับ คือ b_1 , b_2 , b_3

b_1 ; 24 m²/h, b_2 ; 32 m²/h หรือ b_3 ; 38 m²/h

การเตรียม spray dried microcrystalline cellulose (SDC) จากตอซังข้าว มีขั้นตอนดัง
ภาพประกอบ 19



ภาพประกอบ 19 ขั้นตอนการพัฒนา MCC และ SDC จากตอซังข้าว

2. วิเคราะห์ปริมาณไฮโล-เซลลูโลส (holo-cellulose) และแอลฟา-เซลลูโลส (α -cellulose)

2.1 วิเคราะห์ปริมาณไฮโล-เซลลูโลส โดยวิธี acid chlorite ของ Browing in wood chemistry

2.1.1 ชั่งตัวอย่าง 1.5 g ลงใน erlenmayer flask 250 mL และเติมน้ำกลั่น 80 mL

2.1.2 เติม acetic acid เข้มข้น 0.25 mL และ sodium chloride 0.75 g ผสมให้เข้ากัน และให้ความร้อนที่ 80 °C เป็นเวลา 1 h เขย่าเป็นระยะในตู้ดูดควัน

2.1.3 เติม acetic acid เข้มข้น 0.25 mL และ sodium chloride 0.75 g เขย่าเป็นระยะ เมื่อครบ 1 h ทำซ้ำจนกว่าผงตัวอย่างมีสีขาว

2.1.4 เมื่อครบเวลานำขวดตัวอย่างแช่ในอ่างน้ำแข็ง 30 min กรองด้วยถ้วยกรองเบอร์ 1 ล้างผงไฮโล-เซลลูโลสด้วยน้ำกลั่นจนมีสีขาว จากนั้นล้างด้วย acetone

2.1.5 อบตัวอย่างพร้อมถ้วยกรองที่ 105 °C 1 h หรือจนน้ำหนักคงที่ เก็บในโถดูดความชื้น ชั่งน้ำหนัก และคำนวณร้อยละของไฮโล-เซลลูโลส

$$\text{ร้อยละไฮโล-เซลลูโลส} = 100 \left(\frac{W1}{W2} \right)$$

W1 = น้ำหนักไฮโล-เซลลูโลสอบแห้ง (g)

W2 = น้ำหนักผงตัวอย่างอบแห้ง (g)

2.2 วิเคราะห์ปริมาณแอลฟา-เซลลูโลสตาม TAPPI T203 om-88

2.2.1 ชั่งไฮโล-เซลลูโลสอบแห้ง 1 g ใน beaker 250 mL

2.2.2 เติม 17.5 % (w/v) NaOH 50 mL ใน beaker กวนในอ่างควบคุมอุณหภูมิ 25 °C เป็นเวลา 5 min จากนั้นเติม 17.5 % (w/v) NaOH อีก 12.5 mL กวนด้วยแท่งแก้ว และทิ้งไว้ที่ 25 °C เป็นเวลา 30 min

2.2.3 เติมน้ำกลั่น 50 mL กวนผสมให้เข้ากัน และทิ้งไว้อีก 30 min

2.2.4 กรองด้วยถ้วยกรองเบอร์ 2 และล้างตะกอนด้วยน้ำเย็น 20 °C จนกระทั่ง pH อยู่ในช่วง 5 - 7

2.2.5 ล้างตะกอนต่อด้วย 10 % (v/v) acetic acid 40 mL โดยแช่ตะกอนนาน 5 min ล้างด้วยน้ำกลั่นจน pH เป็นกลาง

2.2.6 อบตัวอย่างพร้อมถ้วยกรองที่ 105 °C 3 h หรือจนน้ำหนักคงที่ เก็บในโถสุญญากาศ ชั่งน้ำหนัก และคำนวณร้อยละของแอลฟา-เซลลูโลส

$$\text{ร้อยละแอลฟา-เซลลูโลส} = 100 \left(\frac{W1}{W2} \right)$$

$W1$ = น้ำหนักแอลฟา-เซลลูโลสอบแห้ง (g)

$W2$ = น้ำหนักตัวอย่างอบแห้ง (g)

3. ตรวจสอบลักษณะเฉพาะ (Characterization)

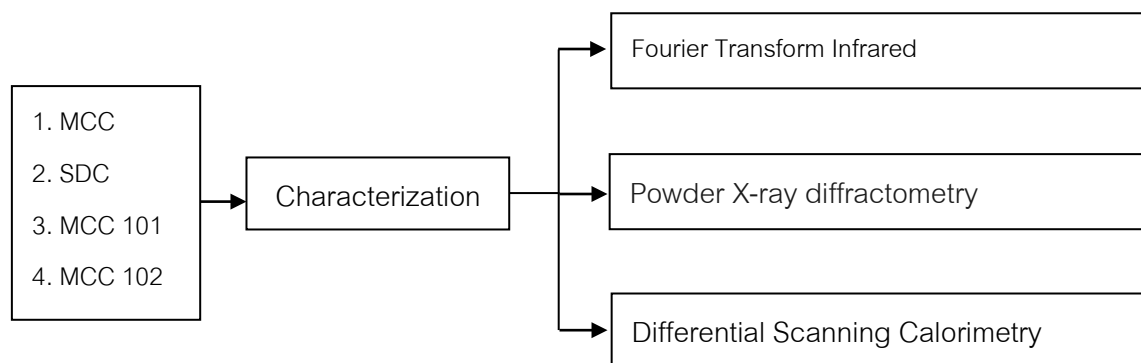
นำ MCC และ SDC มาตรวจเอกลักษณ์เทียบกับสารปรุงแต่งยาที่มีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ ได้แก่ Microcrystalline cellulose 101 และ Microcrystalline cellulose 102

3.1 วิเคราะห์การดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรดด้วยเครื่อง Fourier transform infrared (FT-IR) spectrophotometer โปรแกรมวิเคราะห์ Spectrum version 6.3.5 วัดค่าการดูดกลืนแสงในช่วง 4000 - 400 cm^{-1}

3.2 วิเคราะห์โครงสร้างผลึกด้วย Powder X-ray diffractometer (PXRD) ในช่วง $2\theta = 5^\circ - 70^\circ$, Scan : 5.0/70.0/0.02/1 (sec), voltage (40 Kv, 30 mA), $\text{CuK}\alpha$ radiation ที่ความยาวคลื่น (λ) = 1.54 Å

3.3 วิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวของสาร (melting point) ด้วย Differential scanning calorimetry (DSC) ประมวลผลด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ STARE Software อัตราการเพิ่มของอุณหภูมิ (heating rate) 15 °C/min วิเคราะห์ในช่วงอุณหภูมิ 25 - 400 °C ภายใต้บรรยากาศแก๊สไนโตรเจน (N_2 gas)

สำหรับขั้นตอนการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารดังภาพประกอบ 20



ภาพประกอบ 20 กระบวนการตรวจเอกลักษณ์ของสารปรุงแต่งยา

4. การวิเคราะห์สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (Micromeritic properties)

นำ MCC และ SDC มาวิเคราะห์สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ เปรียบเทียบกับ Microcrystalline cellulose 101 และ 102 ตามขั้นตอนดังนี้

4.1 การตรวจสอบลักษณะพื้นผิว และรูปร่างของอนุภาคด้วย Scanning electron microscope (SEM) โปรแกรมการประมวลผลภาพ Sem Afore กำลังขยาย 100 - 1000 เท่า

4.2 วิเคราะห์ขนาด และการกระจายของขนาด ด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของแสง (Laser diffraction) ด้วยเครื่อง Mastersizer 2000 และกำหนดสภาวะดังนี้ วัดขนาด และการกระจายอนุภาคในช่วง 0.02 – 2,000 μm , ดัชนีหักเหของตัวอย่าง 1.4800, Red light source : He-Ne laser source (λ : 633 nm), Blue light source : solid state light source, Beam length 10.0 mm, Scirocco 2000 dry powder feeder, Feed rate : 40 – 60 %, Dispersing medium : air and pressure 3 bar

4.3 วิเคราะห์ความชื้นของตัวอย่าง (loss on drying) โดยชั่งสาร 1 g นำมาให้ความร้อนที่ 105 °C เป็นเวลา 3 h และวัดน้ำหนักสารที่เหลือ

$$\% \text{ LOD} = \frac{\text{น้ำหนักตัวอย่างก่อนอบ} - \text{น้ำหนักตัวอย่างหลังอบ}}{\text{น้ำหนักตัวอย่างก่อนอบ}} \times 100$$

4.4 ความหนาแน่นปรากฏ (Bulk density)

4.4.1 ชั่งน้ำหนัก cylinder 10 mL และบรรจุสารให้ได้ปริมาตร 5 mL

4.4.2 ชั่งน้ำหนักอีกครั้ง และห้กลับน้ำหนัก cylinder ออก เพื่อให้ทราบน้ำหนัก

สาร

4.4.3 ยก cylinder สูงจากพื้น 1 นิ้ว ปล่อยหล่นมากระทบพื้นจำนวน 3 ครั้ง

4.4.4 อ่านปริมาตรของสารใน cylinder เป็นค่า bulk volume ของสาร และ

คำนวณค่า bulk density จากสมการ

$$\text{bulk density} = \frac{\text{น้ำหนักสาร}}{\text{bulk volume}}$$

4.5 ความหนาแน่นหลังเคาะ (Tapped density)

4.5.1 ใช้เครื่อง tapping device เคาะกระบอกลง 150 ครั้ง

4.5.2 วัดปริมาตรหลังเคาะ (tapped volume) และคำนวณ tapped density

จากสมการ

$$\text{tapped density} = \frac{\text{น้ำหนักสาร}}{\text{tapped volume}}$$

4.6 ปริมาตรจริง (true volume)

4.6.1 นำ cylinder 5 mL ไปที่ 2 เติมน้ำให้ครบ 5 mL

4.6.2 ใช้ paraffin ปิด cylinder ไปที่มีสารตัวอย่าง จากนั้นคว่ำและหงาย

สลับกันให้ผงกระจายตัว

4.6.3 เติมน้ำกลั่น (จากไปที่ 2) ให้ระดับน้ำถึงขีดปริมาตร 5 mL

4.6.4 เคาะกระบอกลงเพื่อไล่ฟองอากาศ และเติมน้ำจนครบ 5 mL

4.6.5 อ่านปริมาตรน้ำกลั่นที่เหลือในกระบอกลงไปที่ 2 จะได้ค่า true volume

4.7 ร้อยละความพรุน (% Porosity) หาค่าร้อยละความพรุนได้จากสมการ

$$\% \text{ porosity} = \frac{[(\text{bulk volume} - \text{true volume}) \times 100]}{\text{bulk volume}}$$

4.8 Compressibility index หาค่า compressibility index ได้จากสมการ

$$\% \text{ compressibility index} = \frac{[(\text{tapped density} - \text{bulk density}) \times 100]}{\text{tapped density}}$$

4.9 การหามุมทรงตัว (Angle of repose, θ)

4.9.1 ใช้วิธี funnel method โดยวางกรวยบนขาตั้งที่ความสูงเหนือพื้น 10 cm

4.9.2 ชั่ง และเทให้สารไหลผ่านกรวยลงบนกระดาษ

4.9.3 วัดความสูงและรัศมีของกองสาร

4.9.4 คำนวณค่ามุมทรงตัวจากสูตร

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$$

θ = มุมทรงตัว, h = ความสูงของกองสาร, r = รัศมีของกองสาร

4.10 สมบัติการพองตัว (Swelling property)

4.10.1 ใส่สารตัวอย่างในกระบอกตวงขนาด 5 mL ให้ได้ปริมาตร 2.5 mL เติมน้ำกลั่นให้ท่วมผงของสารช่วย ปิดปากกระบอกตวงด้วย paraffin ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 24 h

4.10.2 วัดปริมาตรของตะกอนที่เพิ่มขึ้น และคำนวณร้อยละการพองตัวจาก

สมการ

$$\text{ร้อยละการพองตัว} = \frac{\text{ปริมาณสารตัวอย่างที่พองตัวเพิ่มขึ้น}}{\text{ปริมาณสารตัวอย่างแห้ง}} \times 100$$

5. การเตรียมเม็ดยาสำหรับประเมินสมบัติของสารในรูปแบบเม็ด

5.1 การเตรียมเม็ดสารตัวอย่างที่ปราศจากตัวยาและสารปรุงแต่ง

อัดตัวอย่างเป็นเม็ด 250 mg โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 หรือ 100 kg โดยใช้เครื่อง hydraulic press ให้มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 mm และหน้าตัดเรียบ

5.2 การเตรียมเม็ดยาไอบูโพรเฟนสำหรับทดสอบการปลดปล่อยยา

แรงยาไอบูโพรเฟนด้วยตะแกรงขนาด 120 mesh และผสมกับสารช่วยแต่ละชนิด โดยกำหนดน้ำหนักเม็ด 300 mg และส่วนผสมของตัวยาเป็นร้อยละ 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 หรือ 90 ตามลำดับ นำไปอัดเป็นเม็ดโดยใช้แรง 60 kg ดังตาราง 6

ตาราง 6 อัตราส่วนของสารตัวอย่างต่อปริมาณไอบูโพรเฟน (Ibuprofen; IBU) สำหรับเตรียมเม็ดยาเพื่อทดสอบการปลดปล่อยยา

Formular	อัตราส่วน IBU : สารช่วย (mg)			
	IBU : MCC type 101	IBU : MCC type 102	IBU : MCC	IBU : SDC
1	0 : 100	0 : 100	0 : 100	0 : 100
2	10 : 90	10 : 90	10 : 90	10 : 90
3	20 : 80	20 : 80	20 : 80	20 : 80
4	30 : 70	30 : 70	30 : 70	30 : 70
5	40 : 60	40 : 60	40 : 60	40 : 60
6	50 : 50	50 : 50	50 : 50	50 : 50
7	60 : 40	60 : 40	60 : 40	60 : 40
8	70 : 30	70 : 30	70 : 30	70 : 30
9	80 : 20	80 : 20	80 : 20	80 : 20
10	90 : 10	90 : 10	90 : 10	90 : 10

5.3 การเตรียมเม็ดสำหรับทดสอบ Lubricant sensitivity

ผสมสารตัวอย่างแต่ละชนิดกับ magnesium stearate ในอัตราส่วนร้อยละ 0.5, 1.0, 1.5 หรือ 2.0 ตามลำดับ โดยกำหนดให้มีน้ำหนักเม็ด 300 mg ผสมในภาชนะทรงกระบอก ปริมาตร 1,000 mL เป็นเวลา 5 min และนำไปอัดเป็นเม็ดโดยใช้แรง 100 kg

ตาราง 7 แสดงอัตราส่วนของสารตัวอย่างต่อปริมาณ magnesium stearate ในการเตรียมเม็ดสาร สำหรับทดสอบ lubricant sensitivity

Formular	อัตราส่วนสารช่วย : magnesium stearate (mg)			
	MCC type 101	MCC type 102	MCC	SDC
1	99.5 : 0.5	99.5 : 0.5	99.5 : 0.5	99.5 : 0.5
2	99.0 : 1.0	99.0 : 1.0	99.0 : 1.0	99.0 : 1.0
3	98.5 : 1.5	98.5 : 1.5	98.5 : 1.5	98.5 : 1.5
4	98.0 : 2.0	98.0 : 2.0	98.0 : 2.0	98.0 : 2.0

6. การประเมินคุณสมบัติของสารในรูปแบบเม็ด (Tablet properties)

6.1 ความหนาของเม็ดยา (Thickness)

วัดความหนาโดยใช้เครื่อง Thickness tester โดยนำเม็ดยาที่ผสมสารช่วยแต่ละชนิดจำนวน 10 เม็ด มาวัดความหนา เพื่อเปรียบเทียบความหนาของเม็ดสารช่วยแต่ละชนิดเมื่อใช้ร่วมกับตัวยา

6.2 ความแข็ง (Crushing strength)

ทดสอบโดยใช้เครื่อง Hardness tester ในหน่วย kg (1 kilogram) โดยนำเม็ดยาที่ผสมสารช่วยแต่ละชนิด จำนวน 10 เม็ด มาทดสอบความแข็ง เพื่อเปรียบเทียบสมบัติด้านความแข็งของสารช่วยแต่ละชนิดเมื่อใช้ร่วมกับตัวยา

6.3 ความกร่อน (Friability)

วิเคราะห์โดยใช้ Friabilator ทดสอบที่ความเร็ว 25 ± 1 rpm เป็นเวลา 4 min เพื่อทดสอบความกร่อนของเม็ดยาที่ผสมสารช่วยแต่ละชนิด โดยตามมาตรฐานกำหนดให้ความกร่อนของเม็ดยาต้องไม่เกินร้อยละ 1

6.4 การแตกตัว (Disintegration)

นำสารตัวอย่าง (sample tablet) แต่ละชนิดจำนวน 6 เม็ด มาวิเคราะห์โดยใช้เครื่อง Disintegration tester กำหนดสภาวะการทดสอบที่อุณหภูมิ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ เพื่อเปรียบเทียบเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดสารช่วยแต่ละชนิด บันทึกเวลาการแตกตัวของแต่ละเม็ด หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

6.5 การละลาย (Dissolution)

นำเม็ดยาไอบูโพรเฟน ที่มีส่วนผสมของตัวยาร้อยละ 20, 50 และ 80 ตามลำดับ มาวิเคราะห์อัตราการปลดปล่อยยาด้วยเครื่อง Dissolution tester ตาม USP apparatus 2 ที่อุณหภูมิ $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ความเร็ว 50 rpm ใน ตัวกลาง phosphate buffer pH 7.2 (900 mL)⁴⁵ วิเคราะห์การปลดปล่อยยาที่เวลา 5, 10, 15, 30 และ 120 min ตามลำดับ และนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยวิธี UV-VIS Spectroscopy ที่ค่าการดูดกลืนแสง 221 nm

6.6 ความไวต่อสารหล่อลื่น (Lubricant sensitivity)

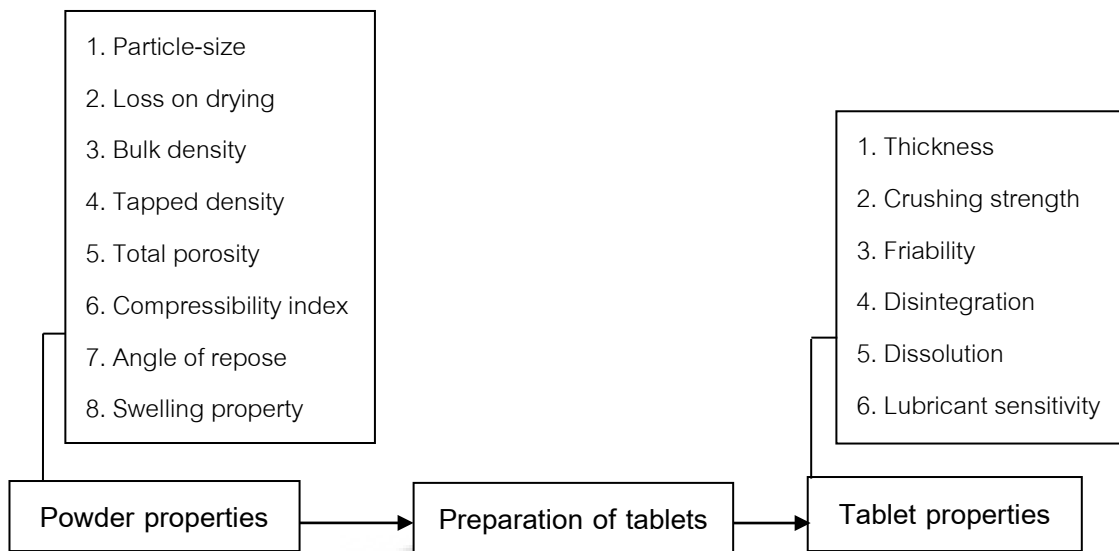
นำเม็ดสารช่วยที่ผสมกับสารหล่อลื่นในอัตราส่วนต่างๆ มาหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ magnesium stearate กับ lubricant sensitivity ratio (LSR) ดังสมการ

$$\text{LSR} = \frac{S_o - S_{\text{lub}}}{S_o}$$

S_o = crushing strength ของเม็ดที่ไม่เติมสารหล่อลื่น

S_{lub} = crushing strength ของเม็ดที่เติมสารหล่อลื่น

สำหรับกระบวนการวิเคราะห์สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ และสมบัติในรูปแบบเม็ด
 ดังภาพประกอบ 21



ภาพประกอบ 21 กระบวนการวิเคราะห์สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ และสมบัติในรูปแบบเม็ด



บทที่ 4

ผลการทดลอง

การพัฒนา microcrystalline cellulose (MCC) และ spray dried microcrystalline cellulose (SDC)

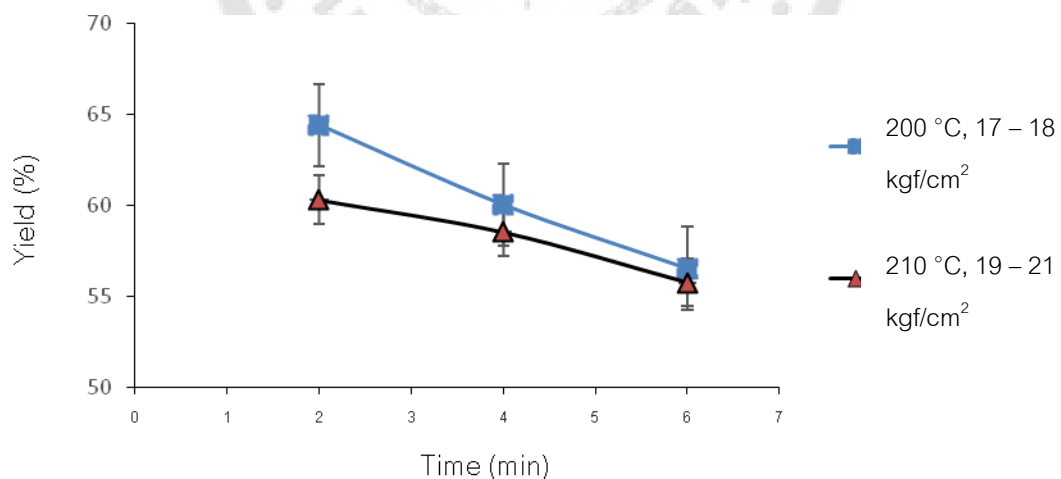
1. การเตรียมตัวอย่างก่อนการสกัด (Pretreatment)

1.1 การแยกองค์ประกอบต่อซังข้าวโดยการระเบิดด้วยไอน้ำ (Steam explosion)

จากการทำการแยกองค์ประกอบต่อซังข้าวโดยการระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 200 °C ความดัน 17 - 18 kgf/cm² และ 210 °C ความดัน 19 - 21 kgf/cm² เป็นเวลา 2, 4 หรือ 6 min จากนั้นประเมินร้อยละผลผลิต และตรวจสอบลักษณะของชิ้นส่วนต่อซังข้าวด้วย Scanning electron microscope ได้ผลการทดลองดังนี้

1.1.1 ร้อยละผลผลิต (% yield)

ร้อยละผลผลิตชิ้นส่วนต่อซังข้าวในแต่ละสภาวะการทดลองแสดงดังภาพประกอบ 22

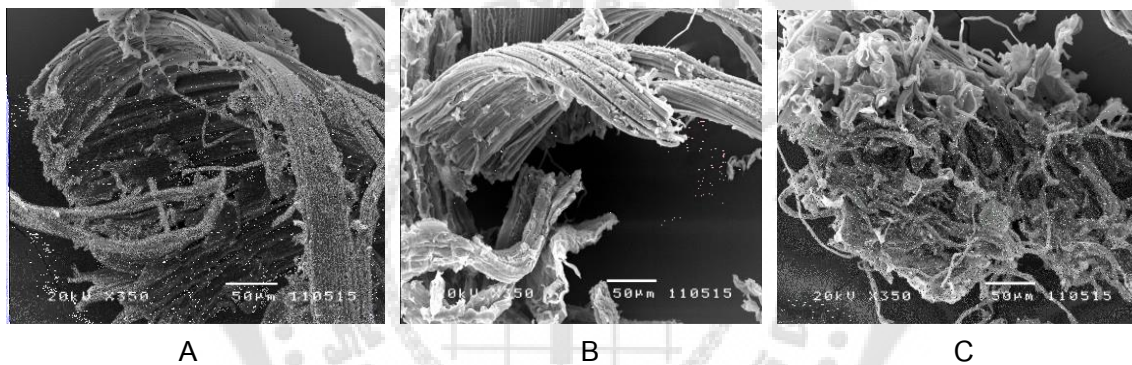


ภาพประกอบ 22 ร้อยละผลผลิตชิ้นส่วนต่อซังข้าวที่ได้จากการระเบิดด้วยไอน้ำ

จากภาพประกอบ 22 พบว่า ที่อุณหภูมิ 200 °C เวลา 2 min จะให้ร้อยละผลผลิตสูงสุดเท่ากับ 64.39 รองลงมาได้แก่เวลา 4 และ 6 min ซึ่งมีร้อยละผลผลิตเท่ากับ 60.02 และ 56.52 ตามลำดับ สำหรับที่ 210 °C เวลา 2 min จะให้ร้อยละผลผลิตสูงสุดเท่ากับ 60.29 รองลงมาได้แก่เวลา 4 และ 6 min ซึ่งมีร้อยละผลผลิตเท่ากับ 58.52 และ 55.75 ตามลำดับ จะเห็นว่าร้อยละผลผลิตมีแนวโน้มลดลงตามอุณหภูมิที่สูงขึ้น และระยะเวลาที่ยาวขึ้น

1.1.2 ลักษณะของชิ้นส่วนต่อซังข้าว

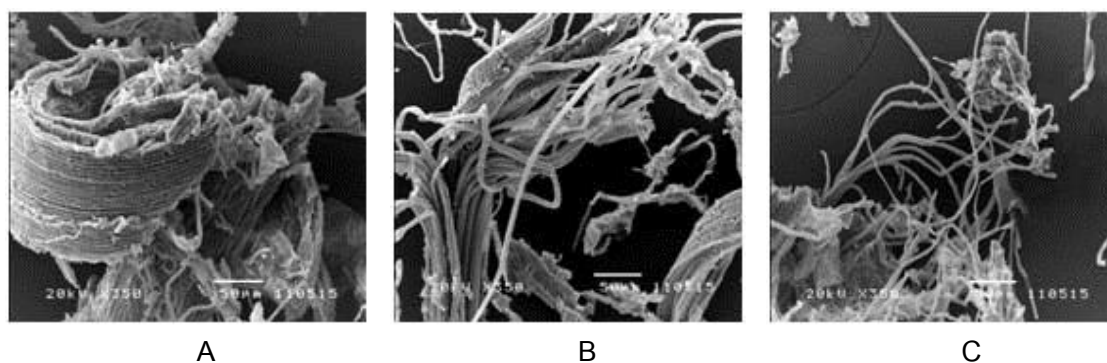
จากการตรวจสอบลักษณะของชิ้นส่วนต่อซังข้าวด้วย Scanning electron microscope ที่กำลังขยาย 350 เท่า ของตัวอย่างที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 200 °C เวลา 2, 4 และ 6 min ได้ผลดังภาพประกอบ 23



ภาพประกอบ 23 SEM photograph ของต่อซังข้าวที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 200 °C ความดัน 17-18 kgf/cm² A) เวลา 2 min; B) เวลา 4 min; C) เวลา 6 min

พบว่าที่เวลา 2 และ 4 min ชิ้นส่วนต่อซังข้าวยังมีลักษณะเป็นมัดเส้นใยค่อนข้างสมบูรณ์ สันนิษฐานว่าสภาวะนี้ยังไม่สามารถแยกองค์ประกอบชิ้นส่วนต่อซังข้าวได้ แต่ที่เวลา 6 min ไม่พบลักษณะเส้นใยที่เป็นมัดแล้ว แสดงให้เห็นว่าสภาวะดังกล่าวสามารถแยกองค์ประกอบของต่อซังข้าวได้

สำหรับตัวอย่างที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 210 °C เวลา 2, 4 และ 6 min ได้ผลดังภาพประกอบ 24



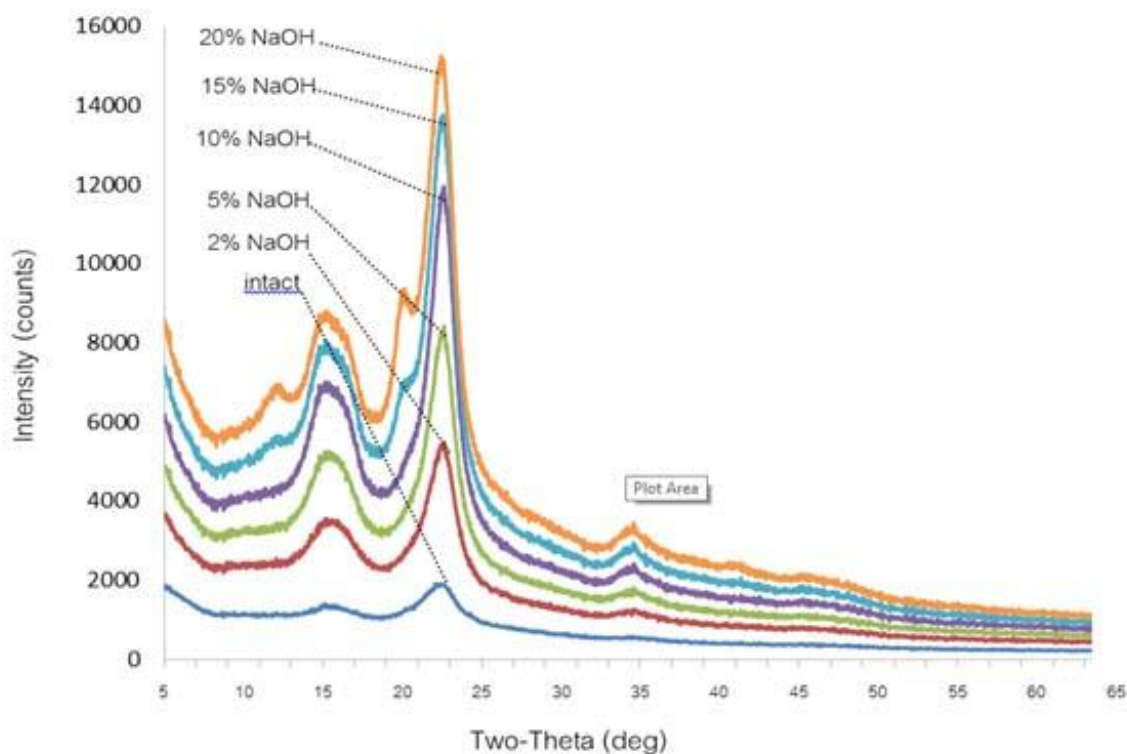
ภาพประกอบ 24 SEM photograph ของต่อซึ่งข้าวที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 210 °C ความดัน 19 - 21 kgf/cm² A) เวลา 2 min; B) เวลา 4 min; C) เวลา 6 min

พบว่าที่เวลา 2 min ชิ้นส่วนต่อซึ่งข้าวยังมีลักษณะเป็นมัดเส้นใยสมบูรณ์ แสดงว่าที่สภาวะดังกล่าวไม่สามารถแยกองค์ประกอบชิ้นส่วนต่อซึ่งข้าวได้ แต่ตัวอย่างที่เวลา 4 และ 6 min มีเส้นใยแยกออกจากกัน แสดงให้เห็นว่าสภาวะดังกล่าวสามารถแยกองค์ประกอบของต่อซึ่งข้าวได้

จากการประเมินร้อยละผลผลิต และการตรวจสอบลักษณะของชิ้นส่วนต่อซึ่งข้าว พบว่า ที่สภาวะ 200 °C : 6 min และสภาวะ 210 °C : 6 min สามารถแยกมัดเส้นใยของสารตัวอย่างออกจากกันได้ และมีร้อยละผลผลิตลดลง

2. การศึกษาการเปลี่ยนโครงสร้างผลึกของเซลลูโลส

นำตัวอย่างชิ้นส่วนต่อซึ่งข้าวที่ระเบิดด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 200 – 210 °C เวลา 6 min ไปแช่ใน 2, 5, 10, 15 หรือ 20 % (w/v) NaOH ตามลำดับ จากนั้นวิเคราะห์โครงสร้างผลึกโดยเทคนิค Powder X-ray diffraction ได้ผลดังแสดงในภาพประกอบ 25



ภาพประกอบ 25 PXRD diffractogram ของเซลลูโลสที่ผ่านกระบวนการสกัดด้วย 2, 5, 10, 15 หรือ 20 % (w/v) NaOH

พบว่า ตัวอย่างตอซึ่งข้าวเริ่มต้น (intact) แสดงพีคของความเป็นผลึก (crystalline peaks) ที่ตำแหน่ง $2\theta = 15^\circ$, 22° และ 34° ซึ่งเป็นลักษณะโครงสร้างผลึกของ cellulose I หลังจากแช่ใน NaOH พบว่าตัวอย่างที่แช่ใน 2, 5, หรือ 10 % (w/v) ยังคงพบพีคในตำแหน่งใกล้เคียงกัน ส่วนตัวอย่างที่แช่ใน 15 - 20 % (w/v) จะพบพีคของความเป็นผลึกที่ตำแหน่ง $2\theta = 12^\circ$, 20° , 22° และ 34° ตามลำดับ ซึ่งแสดงลักษณะโครงสร้างผลึกของ cellulose II ดังนั้น ความเข้มข้นของ NaOH ที่เหมาะสมที่สามารถเปลี่ยนโครงสร้างผลึกของ cellulose I ไปเป็น cellulose II ได้ คือ 15 - 20 % (w/v) NaOH

3. การศึกษาสภาวะการเตรียม spray dried microcrystalline cellulose (SDC)

นำ 3 % MCC Slurry ไปทำแห้งแบบพ่น (spray drying) ที่สภาวะแตกต่างกัน โดยทำการเปลี่ยนแปลง drying air rate และ airflow ส่วนปัจจัยอื่นๆ ควบคุมให้คงที่ ได้ผลดังตาราง 8

ตาราง 8 แสดงร้อยละผลผลิต และความชื้น ของตัวอย่างที่ได้จากการทำแห้งแบบพ่นที่สภาวะต่างกัน

Drying air rate (L/h)	Airflow (m ² /h)	Yield (%)		Yield (%)	
		Loss in chamber	Moisture content (%)	SDC (collector)	Moisture content (%)
246	24	-	-	21.48 ± 0.18	5.49 ± 0.04
	32	-	-	22.58 ± 0.45	5.53 ± 0.08
	38	-	-	23.66 ± 0.50	5.44 ± 0.06
357	24	12.53 ± 0.15	8.22 ± 0.09	69.51 ± 0.52	5.41 ± 0.06
	32	16.08 ± 0.18	7.58 ± 0.12	68.08 ± 0.33	5.40 ± 0.05
	38	9.21 ± 0.31	7.56 ± 0.07	72.13 ± 0.54	4.95 ± 0.11
473	24	12.27 ± 0.49	7.79 ± 0.05	74.42 ± 1.20	4.99 ± 0.13
	32	15.72 ± 0.16	7.16 ± 0.09	74.74 ± 0.22	4.71 ± 0.05
	38	11.90 ± 0.32	7.18 ± 0.03	76.26 ± 0.22	3.93 ± 0.09

(n = 3)

จากผลการศึกษาพบว่า drying air rate และ airflow มีผลต่อร้อยละผลผลิต และความชื้นของผลผลิต โดยระดับ drying air rate และ airflow ที่เหมาะสมได้แก่ 473 L/h (rotameter height 40 mL) และ 38 m²/h (aspirator 100 %) ตามลำดับ ซึ่งได้ผลผลิต SDC 76.26 ± 0.22 % ความชื้น 3.93 ± 0.09 % เป็นสภาวะที่ให้ผลผลิตสูงสุด และตัวอย่างที่ได้มีระดับความชื้นค่อนข้างต่ำ ดังนั้นจึงใช้สภาวะดังกล่าวในการผลิตสารตัวอย่าง

4. ปริมาณ ไฮโดร-เซลลูโลส (holo-cellulose) และ แอลฟา-เซลลูโลส (α-cellulose)

วิเคราะห์หาปริมาณไฮโดร-เซลลูโลส และแอลฟา-เซลลูโลส ของสารทั้ง 4 ชนิด ได้ผลดัง

ตาราง 9

ตาราง 9 ร้อยละของไฮโด-เซลลูโลส และแอลฟา-เซลลูโลส ของสารตัวอย่างแต่ละชนิด

Material	holo-cellulose	α -cellulose
MCC 101	98.19 \pm 0.42	51.61 \pm 0.41
MCC 102	98.96 \pm 0.42	50.61 \pm 0.82
MCC	98.10 \pm 0.42	97.04 \pm 0.37
SDC	98.25 \pm 0.42	96.53 \pm 0.52

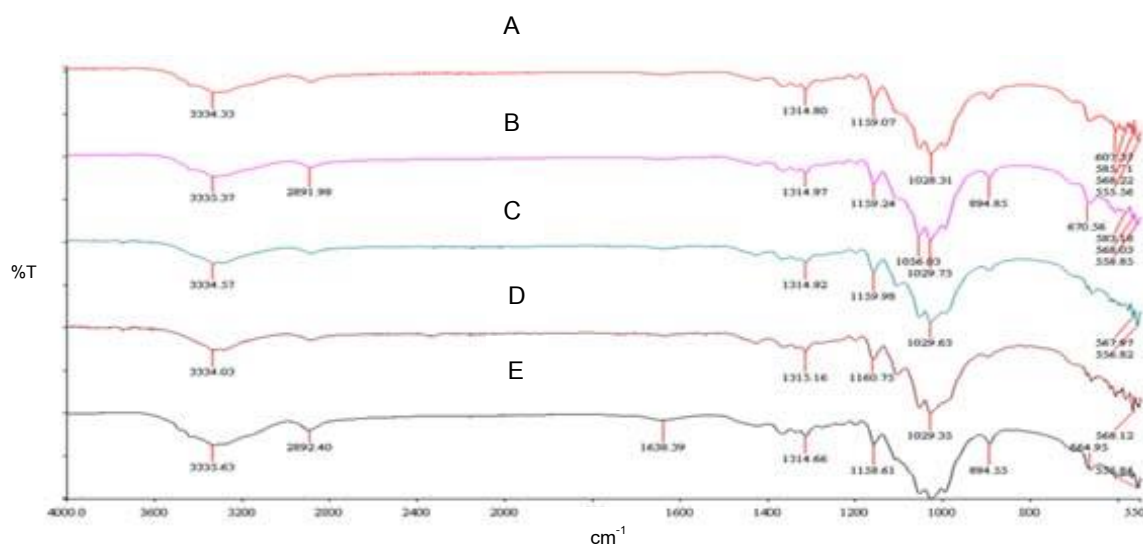
จากตาราง 9 พบว่า สารทั้ง 4 ชนิดมีปริมาณไฮโด-เซลลูโลสใกล้เคียงกัน โดยอยู่ในช่วงร้อยละ 98.10 – 98.96 แต่แอลฟา-เซลลูโลสของสารในกลุ่มที่พัฒนาจากตอซังข้าว ได้แก่ SDC และ MCC จะอยู่ในช่วงร้อยละ 96.53 – 97.04 ซึ่งมีปริมาณสูงกว่า MCC 101 และ 102 ที่มีปริมาณร้อยละ 50.61 – 51.61 เท่านั้น สาเหตุอาจเนื่องมาจากชนิดของเซลลูโลสที่แตกต่างกันระหว่าง cellulose I และ cellulose II แหล่งที่มา รวมทั้งกระบวนการผลิตที่แตกต่างกัน อาจทำให้ปริมาณองค์ประกอบของสารมีความแตกต่างกันไปด้วย

5. การตรวจสอบสมบัติเฉพาะ (Characterization)

5.1 การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางโมเลกุลของสารในการดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรด

วิเคราะห์ความสามารถในการดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรด ได้ผลดัง

ภาพประกอบ 26



ภาพประกอบ 26 FTIR spectra ของ A) MCC 102; B) MCC 101; C) MCC; D) SDC; E) cellulose II

จากภาพประกอบ 26 พบว่าสารทุกชนิดแสดงพีคที่เลขคลื่น 3335, 2892, 1314, 1158 และ 1027 cm^{-1} ซึ่งเป็นผลจากการสั่นของหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลแบบ OH Stretching, CH และ CH_2 Stretching, CH_2 symmetric bending, C-O-C asymmetric stretching และ C-O stretching หรือ C-OH bending ตามลำดับ ดังตาราง 10

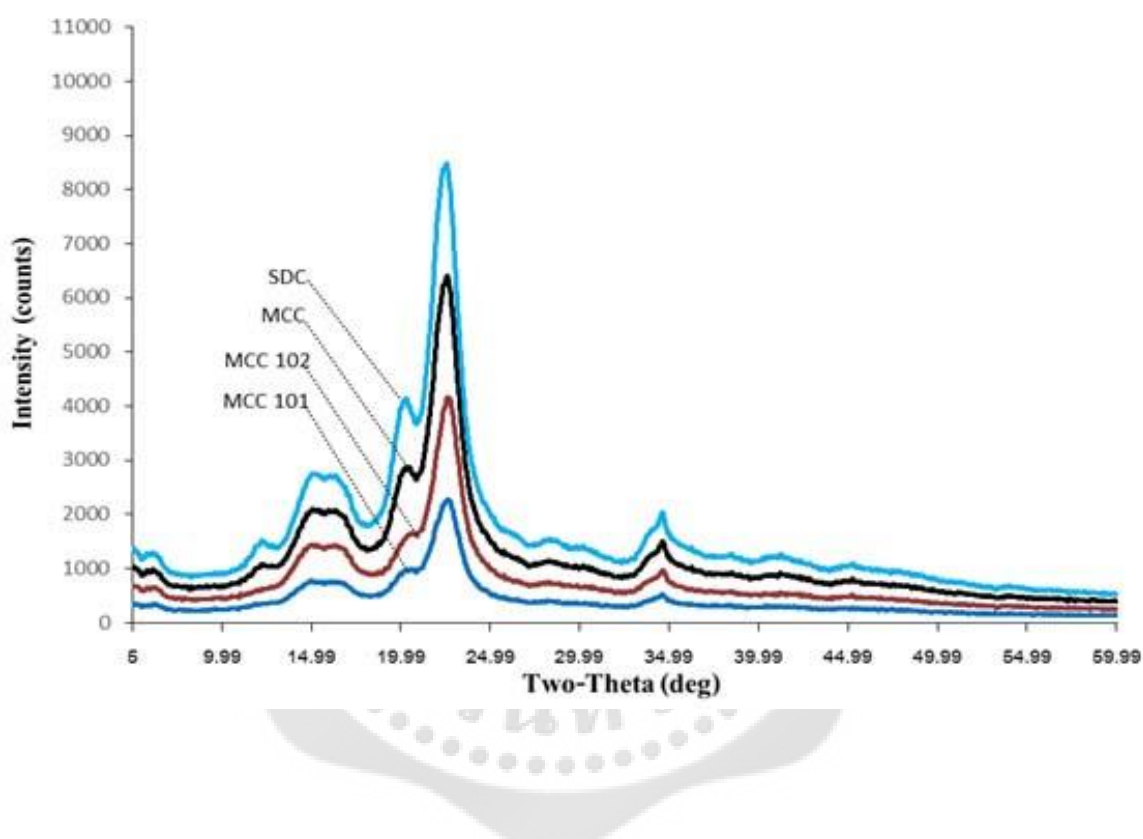
ตาราง 10 ตำแหน่งพีคของ MCC 101, MCC 102, cellulose II, MCC และ SDC

ตำแหน่งพีค (cm^{-1})					Assignment
MCC 101	MCC 102	cellulose II	MCC	SDC	
3335.37	3334.33	3335.63	3334.57	3334.03	OH Stretching
2891.98	-	2892.40	-	-	CH and CH_2 Stretching
-	-	1638.39	-	-	OH from absorbed water
1314.97	1314.80	1314.66	1314.92	1315.16	CH_2 symmetric bending
1159.24	1159.07	1158.61	1159.58	1160.75	C-O-C asymmetric stretching
1029.73	1028.31	1027.60	1029.63	1029.35	C-O stretching or bending of C-OH
894.85	-	894.55	-	-	Asymmetric rocking of C-1

จากผลการวิเคราะห์จะเห็นได้ว่าเมื่อนำต่อซึ่งเข้ามาผ่านกระบวนการต่างๆ จนกระทั่งได้เป็น cellulose II, MCC หรือ SDC โครงสร้างทางเคมีของสารเหล่านั้นยังคงเป็นเซลลูโลส

5.2 การวิเคราะห์สมบัติความเป็นผลึกของสารด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์

วิเคราะห์ความแตกต่างด้านโครงสร้างผลึกของ MCC 101, MCC 102, MCC หรือ SDC ได้ผลดังภาพประกอบ 27

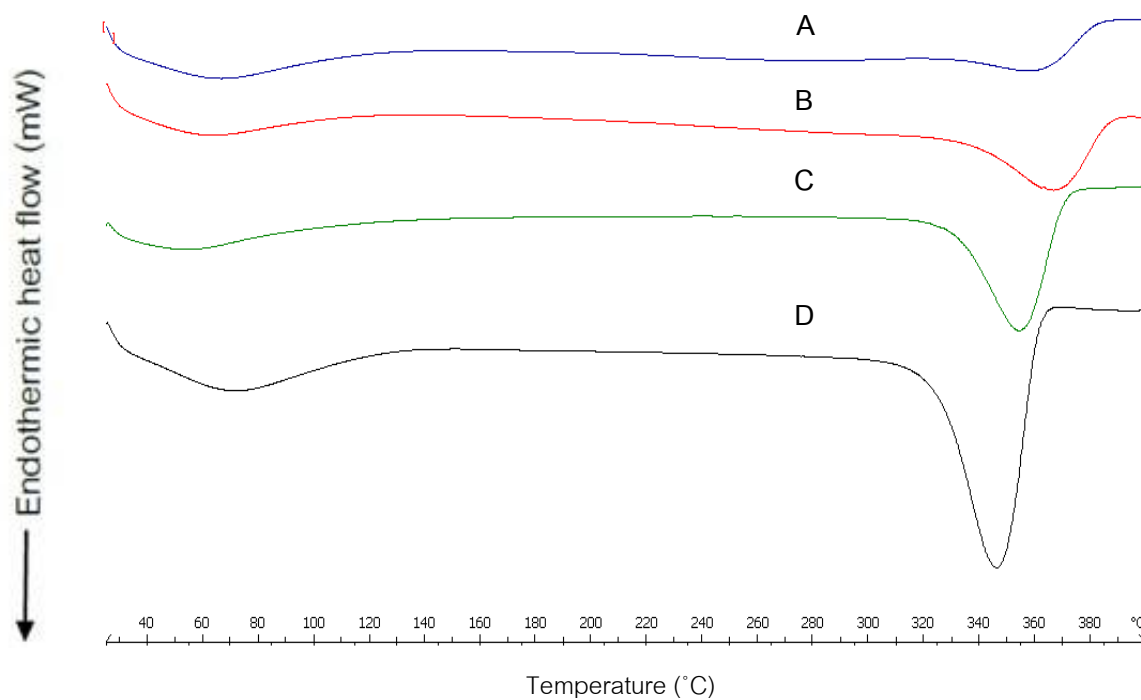


ภาพประกอบ 27 PXRD diffractogram ของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

จากภาพประกอบ 27 พบว่า MCC 101 และ MCC 102 จะปรากฏพีคที่ $2\theta = 15^\circ, 16^\circ, 20^\circ, 22^\circ$ และ 34° ตามลำดับ ส่วน MCC และ SDC จะปรากฏพีคของความเป็นผลึกที่ $2\theta = 12^\circ, 15^\circ, 20^\circ, 22^\circ$ หรือ 34° ตามลำดับ พบความแตกต่างระหว่างสาร 2 กลุ่ม คือ MCC 101 และ 102 ไม่ปรากฏพีคที่ตำแหน่ง $2\theta = 12^\circ$ ส่วนที่ตำแหน่ง 20° ปรากฏพีคของความเป็นผลึกค่อนข้างต่ำแตกต่างจาก MCC และ SDC จาก PXRD diffractogram ของ MCC 101 และ MCC 102 พบว่ามีรูปแบบของโครงสร้างผลึกใกล้เคียงกับ cellulose I ส่วน MCC, SDC มีลักษณะโครงสร้างผลึกใกล้เคียงกับ cellulose II

5.3 การวิเคราะห์พฤติกรรมกาเปลี่ยนแปลงทางกายภาพโดยวิธี Differential Scanning Calorimetry (DSC)

วิเคราะห์พฤติกรรมกาเปลี่ยนแปลงทางกายภาพโดยวิธี Differential Scanning Calorimetry ได้ผลดังภาพประกอบ 28 และตาราง 11



ภาพประกอบ 28 DSC thermogram ของ A) SDC; B) MCC; C) MCC 101; D) MCC 102

ตาราง 11 แสดงพฤติกรรมกาเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการให้ความร้อนของ MCC 101, MCC 102, MCC หรือ SDC ตามลำดับ

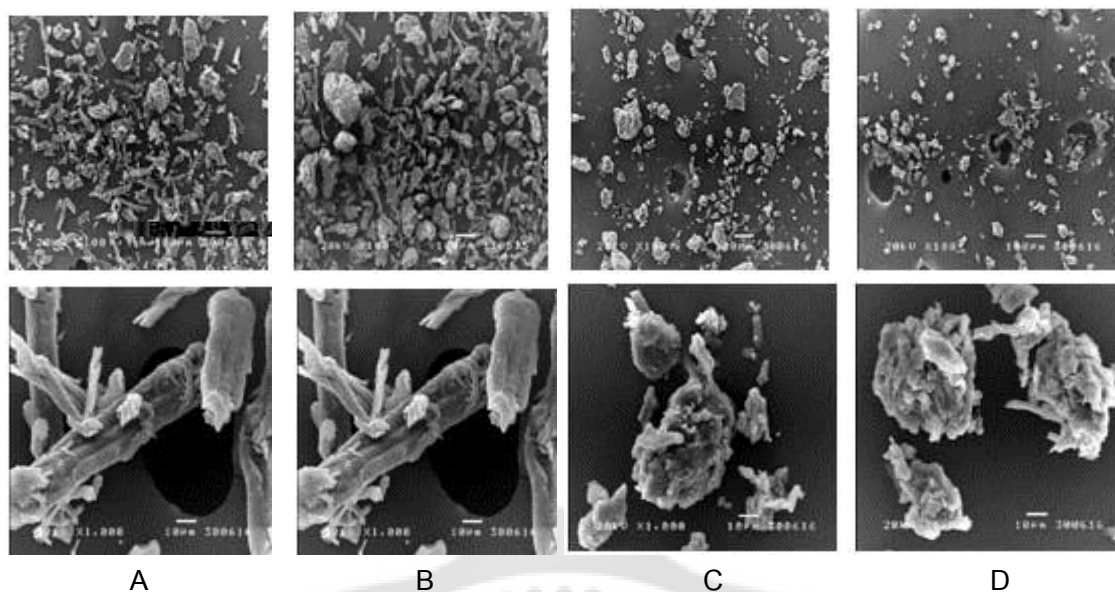
Material	Melting point (°C)
MCC 101	354.35
MCC 102	345.29
MCC	366.37
SDC	357.60

จากผลการศึกษา พบว่า MCC 101 แสดงปรากฏการณ์หลอมผลึกแบบ endothermic และมีจุดหลอมเหลว (melting point) ที่ $354.35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ส่วน MCC 102 จะพบที่ $345.29\text{ }^{\circ}\text{C}$ ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Satyamurthy P. & Vigneshwaran N.⁵¹ ซึ่งพบว่า microcrystalline cellulose มี endothermic peak ของปรากฏการณ์หลอมผลึกที่ $325\text{ }^{\circ}\text{C}$ ส่วน nanocellulose พบที่ $335\text{ }^{\circ}\text{C}$ สาเหตุที่สารทั้งสองชนิดมีรูปผลึกของสารแบบ cellulose I เหมือนกัน แต่มีจุดหลอมเหลวแตกต่างกัน อาจเกิดจากความแตกต่างระหว่างขนาดอนุภาค หรือความยาวของสายพอลิเมอร์ (degree of polymerization, DP) สำหรับสารตัวอย่างที่พัฒนาจากเซลลูโลสจากตอซังข้าว พบว่า MCC มีจุดหลอมเหลวที่ $366.37\text{ }^{\circ}\text{C}$ และ SDC พบที่ $357.60\text{ }^{\circ}\text{C}$ เมื่อเปรียบเทียบกับสารกลุ่มแรก พบว่า MCC และ SDC มีจุดหลอมเหลวสูงกว่า ในกรณีนี้ นอกจากความยาวของสายพอลิเมอร์ที่แตกต่างกันแล้ว อาจเกิดจากความแตกต่างของรูปแบบผลึก (cellulose I หรือ cellulose II) จึงทำให้ค่า melting point ของสารแตกต่างกัน นอกจากนี้หากตัวอย่างสารไม่บริสุทธิ์เพียงพออาจทำให้ลักษณะของ endothermic peak กว้าง ไม่คมชัด สำหรับพีคของ SDC ที่มีลักษณะกว้างและมีพื้นที่น้อยกว่า MCC อาจเกี่ยวข้องกับระดับผลึกของสารที่ต่ำลงจากกระบวนการทำแห้งแบบพ่น

6. สมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (powder properties)

6.1 การตรวจสอบลักษณะพื้นผิว และรูปทรงของอนุภาค

ผลการตรวจสอบลักษณะพื้นผิว และรูปทรงของอนุภาคโดย Scanning electron microscope ของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC แสดงดังภาพประกอบ 29

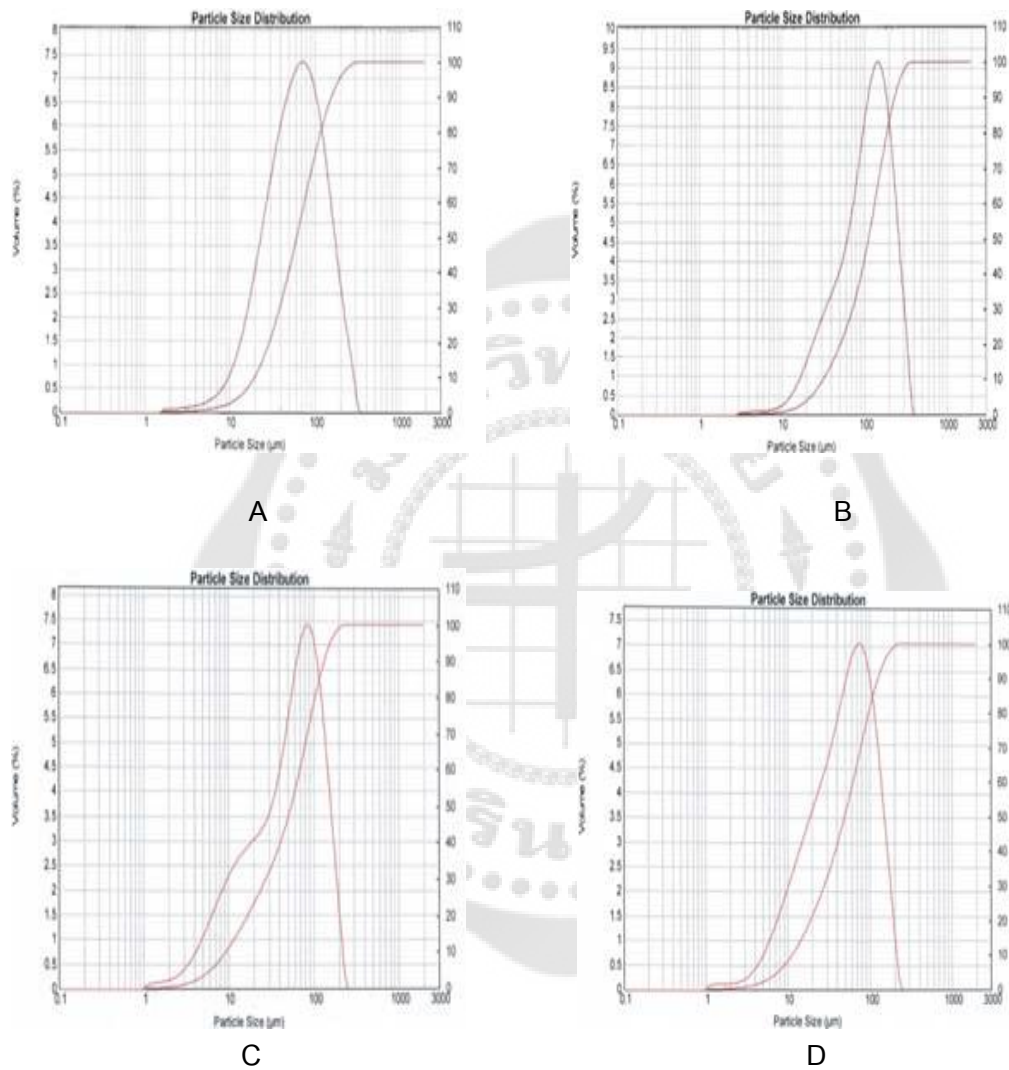


ภาพประกอบ 29 SEM photograph ของ A) MCC 101; B) MCC 102 ; C) MCC;
D) SDC (แถวบน : กำลังขยาย 100 และแถวล่าง : 1,000 เท่า)

จากภาพประกอบ 29 เมื่อนำ SEM photograph ของสารที่มีจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ (MCC 101 และ 102) และสารที่พัฒนาขึ้นจากเซลลูโลสที่สกัดได้จากตอซังข้าว (SDC) มาเปรียบเทียบลักษณะพื้นผิว และรูปทรงอนุภาค พบว่า อนุภาคของ MCC 101 ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นเส้นหรือท่อนสั้น มีเหลี่ยมคมมาก เส้นใยบางส่วนเกาะกันเป็นกลุ่ม ขนาดอนุภาคไม่สม่ำเสมอ พื้นผิวขรุขระไม่เรียบ ส่วน MCC 102 เส้นใยเกาะกลุ่มกันเป็นก้อน รูปทรงของอนุภาคส่วนใหญ่ค่อนข้างกลม พื้นผิวขรุขระมีเหลี่ยมคมน้อย บางส่วนเส้นใยเกาะกลุ่มกันเป็นท่อนสั้น ส่วน MCC อนุภาคส่วนใหญ่เกาะกลุ่มกันเป็นก้อน ลักษณะค่อนข้างกลม ผิวขรุขระ บางส่วนเป็นท่อนสั้น และมีขนาดไม่สม่ำเสมอ ส่วน SDC ซึ่งเป็นผลผลิตจากการนำ MCC ไปผ่านกระบวนการทำแห้งแบบพ่น พบว่า รูปทรงของอนุภาคมีลักษณะค่อนข้างกลมใกล้เคียงกับ MCC 102 แต่ขนาดอนุภาคมีความสม่ำเสมอมากกว่า และเมื่อเปรียบเทียบกับ MCC 101 พบว่า ขนาดและรูปทรงของอนุภาคแตกต่างกันอย่างชัดเจน จะเห็นได้ว่า กระบวนการทำแห้งแบบพ่นสามารถทำให้อนุภาคของสารเกิดการเกาะกลุ่มกันเป็นก้อน และช่วยลดลักษณะเหลี่ยมมุม ทำให้อุณหภูมิของสารเปลี่ยนไป ซึ่งจะส่งผลต่อสมบัติด้านการไหลที่ดีขึ้น

6.2 ขนาด (particle-size) และปริมาณความชื้น (moisture content)

วัดขนาดโดยใช้เทคนิคการเลี้ยวเบนของแสง (Laser diffraction technique) และวิเคราะห์ความชื้นโดยวิธี loss on drying ได้ผลการวิเคราะห์ดังภาพประกอบ 30 และตาราง 12



ภาพประกอบ 30 ขนาด และการกระจายขนาดของ A) MCC 101; B) MCC 102;

C) MCC; D) SDC

ตาราง 12 ขนาด และปริมาณความชื้นของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Average particle-size by volume (μm)	Moisture content (%)
MCC 101	77.80 ± 0.12	5.51 ± 0.05
MCC 102	125.49 ± 0.14	5.68 ± 0.04
MCC	64.60 ± 0.18	4.79 ± 0.04
SDC	60.59 ± 0.04	3.93 ± 0.09

(n = 3)

จากผลการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคโดยเฉลี่ยของสารแต่ละชนิด พบว่า MCC 102 มีขนาดอนุภาคโดยเฉลี่ยใหญ่ที่สุด เท่ากับ $125.49 \pm 0.14 \mu\text{m}$ รองลงมาได้แก่ MCC 101, MCC และ SDC เท่ากับ 77.80 ± 0.12 , 64.60 ± 0.18 และ $60.59 \pm 0.04 \mu\text{m}$ ตามลำดับ สำหรับปริมาณความชื้นพบว่ามีความใกล้เคียงกัน โดยอยู่ในช่วง 4 – 6 % สำหรับขนาดที่แตกต่างกันของ MCC และ SDC อาจเนื่องมาจาก ในกระบวนการทำแห้งแบบพ่น เมื่ออนุภาคของ MCC สัมผัสกับน้ำ (3% w/v, MCC) ช่องว่างภายในอนุภาคจะถูกแทนที่ด้วยน้ำตามกลไกของคาพิลลาริตี (capillarity) และเกิดการพองตัวเมื่อเข้าสู่กระบวนการพ่นแห้ง น้ำถูกทำให้อุณหภูมิสูงขึ้นด้วยลมร้อน ($200 \text{ }^{\circ}\text{C}$) จะเปลี่ยนสถานะกลายเป็นไอ และเกิดแรงดันไอน้ำระเบิดออกสู่ภายนอก ทำให้สายพอลิเมอร์ภายในอนุภาคแยกออกจากกัน ซึ่งกระบวนการดังกล่าวอาจทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กลง ส่งผลต่อ powder properties และ tablet properties ที่แตกต่างกันด้วย

6.3 ความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) ความหนาแน่นหลังเคาะ (tapped density) ร้อยละความพรุน (total porosity) ดัชนีสภาพอัดได้ (compressibility index) มุมทรงตัว (angle of repose) และการพองตัว (swelling property)

วิเคราะห์สมบัติอนุภาคของสารตัวอย่าง ได้ผลดังตาราง 13

ตาราง 13 ความหนาแน่นปรากฏ ความหนาแน่นหลังเคาะ ร้อยละความพรุน ดัชนีสภาพอัดได้ มุมทรงตัว และการพองตัวของ MCC 101, MCC 102, MCC หรือ SDC

Material	Bulk density (g/ml)	Tapped density (g/ml)	Total porosity (%)	Compressibility index (%)	Angle of repose (°)	Swelling (%)
MCC 101	0.325 ± 0.01	0.454 ± 0.01	80.43 ± 0.04	28.29 ± 0.11	41.85 ± 1.44	5.00 ± 0.0
MCC 102	0.390 ± 0.01	0.460 ± 0.01	74.36 ± 0.23	15.29 ± 0.10	37.68 ± 1.40	10.00 ± 0.0
MCC	0.358 ± 0.01	0.502 ± 0.02	74.54 ± 0.10	28.57 ± 0.07	40.95 ± 0.74	10.00 ± 0.0
SDC	0.358 ± 0.01	0.573 ± 0.02	75.00 ± 0.71	37.52 ± 0.05	40.21 ± 0.95	15.00 ± 0.0

(n = 3)

จากตารางที่ 13 พบว่า MCC 101 มีความหนาแน่นปรากฏ ความหนาแน่นหลังเคาะ และการพองตัวค่อนข้างต่ำ แต่ MCC 101 มีความพรุน และดัชนีสภาพการอัดได้สูงกว่าเซลลูโลสจากต่อซึ่งข้าว ส่วนการไหลพบว่า MCC 102 มีมุมทรงตัวต่ำ และการไหลดีที่สุด สำหรับสารในกลุ่มที่พัฒนาจากเซลลูโลสที่สกัดจากต่อซึ่งข้าว พบว่ามีการพองตัวสูงกว่าสารกลุ่มที่จำหน่ายในเชิงพาณิชย์ สำหรับ SDC มีค่ามุมทรงตัวต่ำกว่า MCC และ MCC 101 แสดงว่ามีการไหลที่ดีกว่า จากผลการศึกษาจะเห็นว่าสารตัวอย่างที่นำมาทดสอบมีสมบัติอนุภาคที่แตกต่างกัน เมื่อนำเข้าสู่กระบวนการผลิต อาจทำให้ได้เม็ดยาที่มีสมบัติแตกต่างกัน เช่น ความพรุนของอนุภาค อาจส่งผลต่อความแข็งของเม็ด ส่วนการไหลของสารอาจมีความสัมพันธ์กับ ขนาด รูปทรงอนุภาค ความหนาแน่น หรือดัชนีสภาพการอัดได้ของสาร โดยสารที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ ความหนาแน่นสูง รูปทรงกลม จะมีมุมทรงตัวต่ำ มีการไหลที่ดี สำหรับการพองตัวอาจมีความสัมพันธ์กับสมบัติด้านความพรุน และการแตกตัวของเม็ดยา โดยสารที่มีการพองตัวสูงจะทำให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วกว่าสารที่มีระดับการพองตัวต่ำ อย่างไรก็ตาม สารแต่ละชนิดมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน แต่พบว่า SDC มีสมบัติอนุภาคที่ถือเป็นข้อดีเหนือกว่าสารชนิดอื่นๆ เช่น มีความหนาแน่น ดัชนีสภาพการอัดได้ และการพองตัวที่ดีกว่า เมื่อนำไปอัดเป็นเม็ดจะได้เม็ดยาที่มีความแข็งสูง และแตกตัวได้เร็วเมื่อเทียบกับสารชนิดอื่น

7. การวิเคราะห์คุณสมบัติของสารในรูปแบบเม็ด (Tablet properties)

7.1 การวิเคราะห์สมบัติของสารในรูปแบบเม็ดโดยปราศจากตัวยา

วิเคราะห์สมบัติในรูปแบบเม็ดปราศจากตัวยาของ MCC 101 และ 102 เปรียบเทียบกับ MCC และ SDC โดยเตรียมเม็ดให้มีน้ำหนัก 250 mg เส้นผ่าศูนย์กลาง 10 mm ใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg ตามลำดับ ซึ่งได้ผลการทดลองดังนี้

7.1.1 ความหนาของเม็ดยา (Thickness)

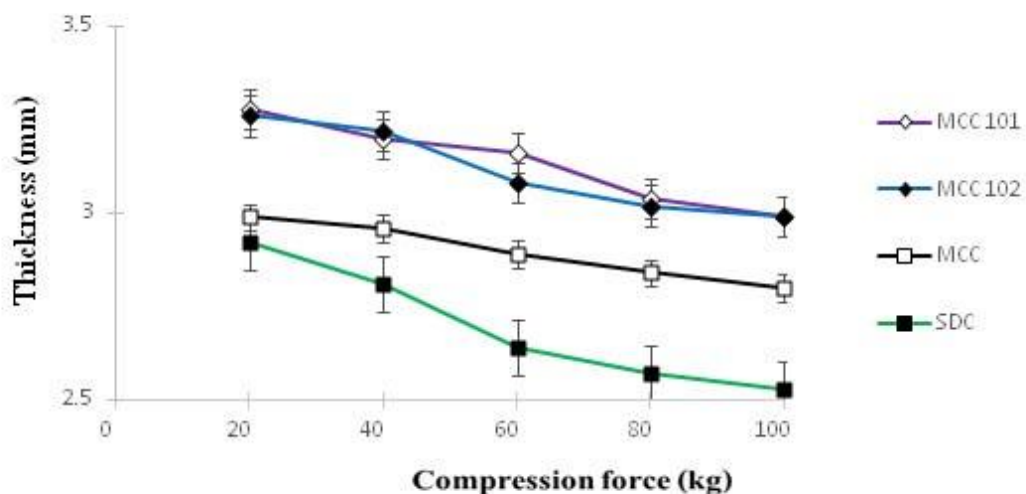
วัดความหนาของเม็ดยาที่เตรียมจากสารแต่ละชนิดโดยใช้เครื่อง Thickness tester ได้ผลดังตาราง 14 และภาพประกอบ 31

ตาราง 14 ความหนาของเม็ดที่เตรียมจากสารตัวอย่างแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

Material	Compression force (kg)				
	20	40	60	80	100
MCC 101	3.28 ± 0.03	3.20 ± 0.02	3.16 ± 0.03	3.04 ± 0.04	2.99 ± 0.03
MCC 102	3.26 ± 0.04	3.22 ± 0.05	3.08 ± 0.03	3.02 ± 0.03	2.99 ± 0.02
MCC	2.99 ± 0.02	2.96 ± 0.02	2.89 ± 0.03	2.84 ± 0.04	2.80 ± 0.03
SDC	2.92 ± 0.03	2.81 ± 0.03	2.64 ± 0.02	2.57 ± 0.03	2.53 ± 0.02

(n = 10)

หน่วย : mm



ภาพประกอบ 31 ความหนาของเม็ดที่เตรียมจากสารตัวอย่างแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

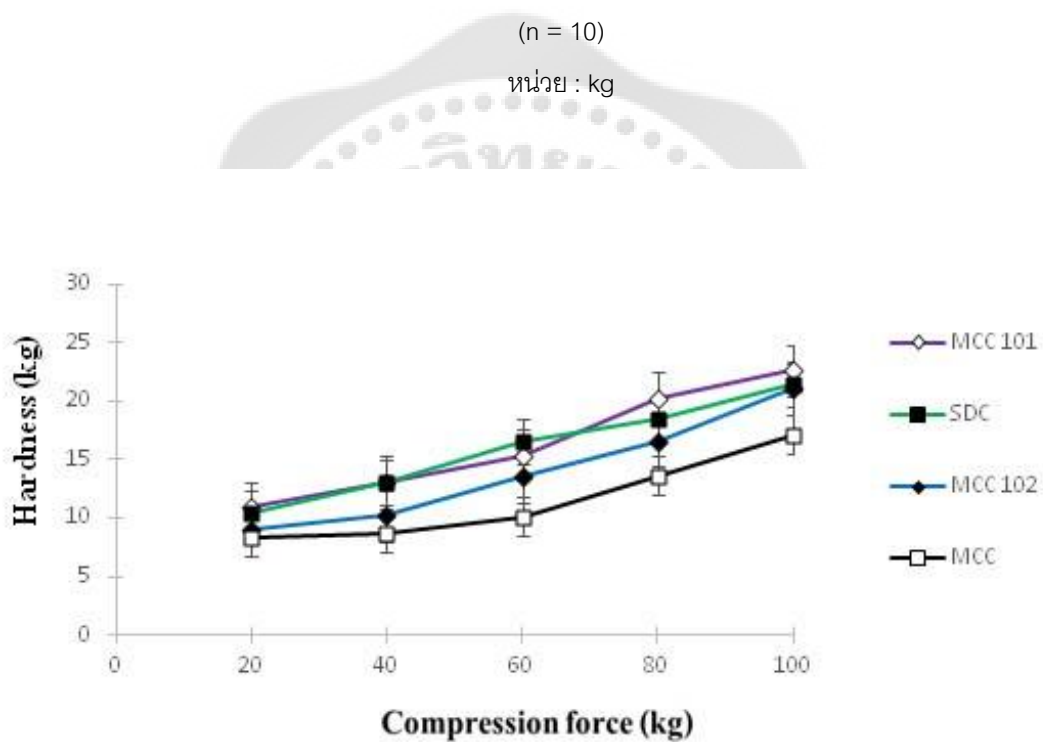
จากผลการทดลองในตาราง 14 และภาพประกอบ 31 พบว่า MCC 101 และ MCC 102 มีความหนาของเม็ดใกล้เคียงกันเมื่อใช้แรงอัดในระดับเดียวกัน รองลงมาได้แก่ MCC สำหรับ SDC มีความหนาของเม็ดน้อยที่สุด จะเห็นได้ว่าสารในกลุ่มที่พัฒนาจาก เซลลูโลสจากตอซังข้าวจะมีความหนาของเม็ดค่อนข้างต่ำ ซึ่งความหนาของเม็ดมีความสัมพันธ์กับความหนาแน่น และดัชนีสภาพการอัดได้ โดยสารที่มีสมบัติดังกล่าวสูงเมื่อนำมาอัดเป็นเม็ดจะได้เม็ดที่มีความหนาต่ำ เนื่องจากเมื่อเกิดการบีบอัด อนุภาคของสารที่มีความหนาแน่นสูงจะอยู่ใกล้กันและสร้างแรงยึดเหนี่ยวระหว่างกันได้ดีกว่าสารที่มีความหนาแน่นต่ำทำให้มีช่องว่างภายในเม็ดยาน้อย เม็ดยาที่ได้จึงมีความหนาต่ำ

7.1.2 ความแข็งของเม็ด (crushing strength) ความกร่อน (friability) และการแตกตัว (disintegration)

วัดความแข็ง ความกร่อน และการแตกตัวของเม็ดสารตัวอย่าง ได้ผลดังตาราง 15 - 17 และภาพประกอบ 32 - 34

ตาราง 15 ความแข็งของเม็ดยางที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

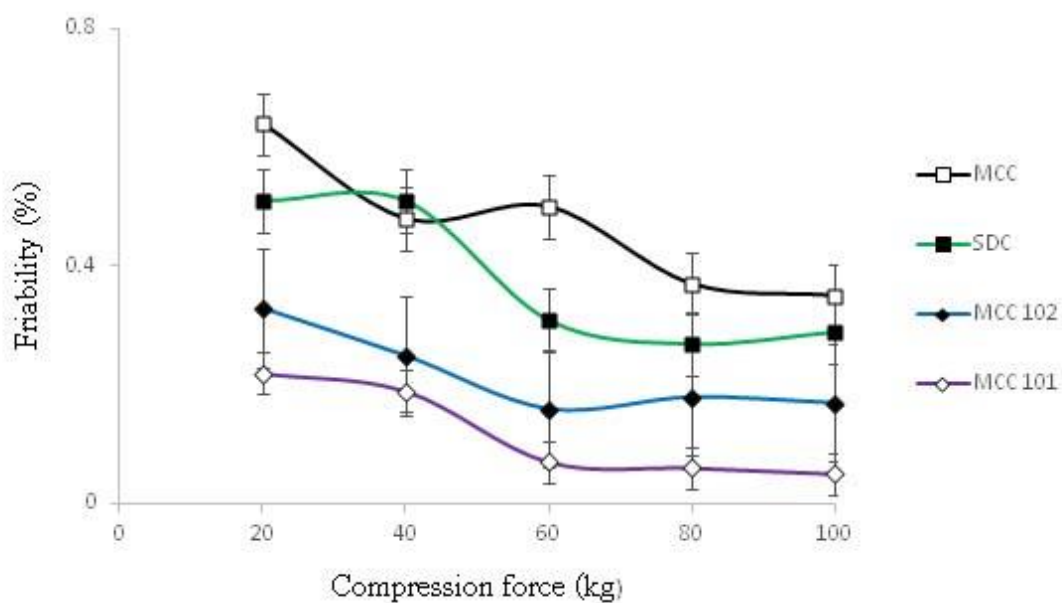
Material	Compression force (kg)				
	20	40	60	80	100
MCC 101	10.91 ± 0.91	13.05 ± 1.06	15.35 ± 1.13	20.24 ± 1.86	22.66 ± 1.78
SDC	10.48 ± 1.35	13.00 ± 1.40	16.59 ± 1.53	18.40 ± 1.96	21.46 ± 1.46
MCC 102	8.96 ± 0.65	10.23 ± 1.10	13.52 ± 1.02	16.59 ± 1.88	21.06 ± 1.59
MCC	8.36 ± 0.47	8.71 ± 0.41	10.12 ± 0.92	13.64 ± 1.51	17.09 ± 1.43



ภาพประกอบ 32 ความแข็งของเม็ดยางที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

ตาราง 16 ความกร่อนของเม็ด (friability; %) ที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

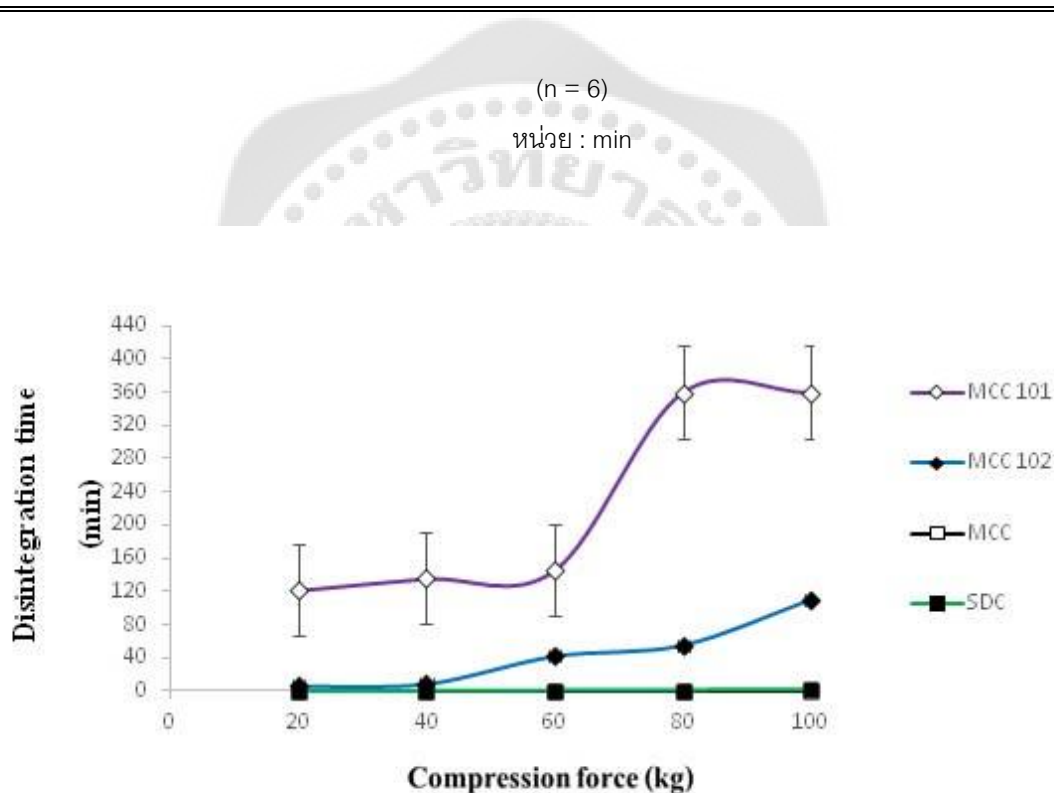
Material	Compression force (kg)				
	20	40	60	80	100
MCC 101	0.22	0.19	0.07	0.06	0.05
MCC 102	0.33	0.25	0.16	0.18	0.17
SDC	0.51	0.51	0.31	0.27	0.29
MCC	0.64	0.48	0.50	0.37	0.35



ภาพประกอบ 33 ความกร่อนของเม็ดที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

ตาราง 17 เวลาในการแตกตัวของเม็ดที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

Material	Compression force (kg)				
	20	40	60	80	100
MCC	0.18 ± 0.07	0.34 ± 0.13	0.34 ± 0.11	0.45 ± 0.17	0.46 ± 0.18
SDC	0.21 ± 0.11	0.48 ± 0.31	0.75 ± 0.23	0.94 ± 0.28	1.20 ± 0.34
MCC type 102	6.41 ± 1.60	9.41 ± 2.51	42.65 ± 6.89	55.92 ± 12.87	110.36 ± 16.29
MCC type 101	121.93 ± 17.65	136.03 ± 12.57	145.98 ± 11.95	> 360	> 360



ภาพประกอบ 34 การแตกตัวของเม็ดที่เตรียมจากสารแต่ละชนิด โดยใช้แรงอัด 20, 40, 60, 80 และ 100 kg

จากผลการศึกษาในตาราง 15 - 17 และภาพประกอบ 32 - 34 พบว่า MCC 101, MCC 102 และ SDC เมื่อใช้แรงอัดเท่ากัน เม็ดยามีความแข็งใกล้เคียงกัน ส่วน MCC มีความแข็งต่ำที่สุด สำหรับความกรอบของเม็ดยาพบว่า MCC 101 มีความกรอบต่ำที่สุด รองลงมาคือ MCC 102, SDC และ MCC จะเห็นว่าสารที่มีรูปผลึกแบบ cellulose II จะมีความกรอบสูงกว่า สารที่มีรูปผลึกแบบ

cellulose I เนื่องจากสมบัติของรูปผลึก cellulose II จะมีลักษณะแข็ง และเปราะกว่า นอกจากนี้สมบัติด้านความแข็งและความกรอบของเม็ดยาอาจมีความสัมพันธ์กับสมบัติอนุภาคในด้าน รูปร่าง ความหนาแน่น และดัชนีสภาพการอัดได้ เช่น MCC 102 อนุภาคมีรูปร่างค่อนข้างกลม ความหนาแน่นและดัชนีสภาพการอัดได้ต่ำ ทำให้ได้เม็ดยาที่มีความแข็งต่ำ

สำหรับการแตกตัวของสาร พบว่า SDC แตกตัวได้เร็วที่สุด รองลงมาคือ MCC, MCC 102 และ MCC 101 จะเห็นว่า SDC และ MCC ซึ่งเป็นสารที่สกัดจากเซลลูโลสจากต่อขังข้าว มีสมบัติเด่นในด้านช่วยให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วเหนือกว่า MCC 102 และ MCC 101 มาก การแตกตัวของเม็ดยามีความสัมพันธ์กับ ความพรุน และความสามารถในการพองตัวของสาร ซึ่งกลไกการทำงานของสารช่วยแตกตัว (mechanisms of disintegrant action) ที่พัฒนาจากเซลลูโลสเป็นการทำงานร่วมกัน 3 รูปแบบ ได้แก่ การพองตัว (swelling) เกิดขึ้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลว อนุภาคเซลลูโลสจะขยายขนาดออกไปรอบๆ และเกิดแรงผลักดันขึ้นส่วนอื่นๆ ที่อยู่ติดกันภายในเม็ดยาให้แยกออกจากกัน ความสามารถในการพองตัวจะขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางเคมี และระดับการเชื่อมต่อระหว่างสายพอลิเมอร์ (degree of crosslinking) นอกจากนี้ ความพรุน (porosity) หรือช่องว่างในโครงสร้างของเม็ดยาอาจมีส่วนสำคัญต่อประสิทธิภาพการพองตัวของสาร แบบที่ 2 คือ การดูดซับหรือถ่ายเทของเหลวของ capillary (wicking) เข้าสู่ภายในเม็ดยาเพื่อแทนที่อากาศ ซึ่งมีความจำเป็นสำหรับการแตกตัวของเม็ดยา นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น เช่น ความสามารถในการดูดซับ ปริมาณ capillary หรือช่องว่างภายในเม็ดยาก็มีความสำคัญมากต่อการแตกตัวเช่นกัน โดยเม็ดยาที่มีรูพรุนขนาดใหญ่ สามารถดูดซับของเหลวได้มากจะทำให้กระบวนการแตกตัวเกิดได้เร็วขึ้น รูปแบบที่ 3 คือ การคืนรูปจากความเครียด (strain recovery) ผ่านกระบวนการ viscoelastic เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวจะเกิดกลไกการแตกตัวและการคืนกลับรูปเดิมของพอลิเมอร์ได้บางส่วน ซึ่งการคลายตัว และการคืนรูปของอนุภาคจากความเครียดทำให้เกิดการเคลื่อนไหวและการขยายตัวของอนุภาคอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการสลายของพันธะและเกิดการแตกตัวของเม็ดยา⁽³⁴⁾

เป็นที่รู้กันว่ากลไกหลักในการแตกตัวของเซลลูโลส คือ wicking ดังนั้น SDC ที่มีระดับ crystallinity ต่ำอนุภาคมีความพรุน และอยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous) มากกว่าสารชนิดอื่น ทำให้สามารถดูดซับน้ำผ่าน capillary เข้าสู่ช่องว่างภายในเม็ดยาและเกิดกระบวนการแตกตัวได้เร็วกว่า

7.2 การศึกษาสมบัติของสารในรูปแบบยาเม็ด

7.2.1 ความหนาของเม็ดยา (Thickness)

ในการศึกษาความหนาของเม็ดยาลังต่อกร่วมกับตัวยาค้นแบบได้แก่ ไอบูโพรเฟน ที่ความเข้มข้นแตกต่างกันได้ความหนาของยาเม็ดที่เตรียมจาก MCC 101, MCC 102, MCC

หรือ SDC อยู่ในช่วง 3.72 – 3.99, 3.57 – 4.00, 3.36 – 3.98 และ 3.33 – 3.98 mm ตามลำดับ ดังตารางที่ 18 พบว่าเม็ดยาที่เตรียมจาก MCC 101 มีความหนามากที่สุด รองลงมาคือ MCC 102 การเตรียมยาเม็ดจากสารที่พัฒนาด้วยเซลลูโลสจากต่อขังข้าวมีความหนาของเม็ดค่อนข้างต่ำ เนื่องจาก MCC และ SDC มีค่าความหนาแน่นปรากฏ ความหนาแน่นหลังเคาะ และดัชนีสภาพอัดได้สูงสุด ทำให้ความหนาของเม็ดยาน้อยกว่าสารชนิดอื่น สอดคล้องกับการศึกษาของ John Rojas and Vijay Kumar⁽³⁶⁾ พบว่า SDC ที่พัฒนาด้วยเซลลูโลสจากฝ้าย มีค่า ความหนาแน่นปรากฏ และความหนาแน่นหลังเคาะสูงกว่า MCC และ MCC 102 อย่างไรก็ตามความหนาของเม็ดยาที่ผสมกับสารทุกชนิดมีแนวโน้มลดลงตามความเข้มข้นของตัวยา

ตาราง 18 ความหนาของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด

Material	Amount of Ibuprofen (% w/w)									
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
SDC	3.98 ± 0.02	3.92 ± 0.02	3.90 ± 0.02	3.80 ± 0.03	3.63 ± 0.02	3.53 ± 0.02	3.51 ± 0.02	3.41 ± 0.03	3.37 ± 0.02	3.33 ± 0.04
MCC	3.98 ± 0.02	3.93 ± 0.02	3.88 ± 0.02	3.78 ± 0.02	3.61 ± 0.03	3.54 ± 0.03	3.50 ± 0.03	3.42 ± 0.03	3.38 ± 0.04	3.36 ± 0.04
MCC 101	3.98 ± 0.02	3.99 ± 0.02	3.89 ± 0.03	3.88 ± 0.05	3.87 ± 0.03	3.83 ± 0.02	3.75 ± 0.02	3.75 ± 0.03	3.71 ± 0.03	3.72 ± 0.03
MCC 102	3.98 ± 0.02	4.00 ± 0.02	3.89 ± 0.03	3.87 ± 0.04	3.77 ± 0.03	3.75 ± 0.05	3.71 ± 0.04	3.68 ± 0.04	3.62 ± 0.03	3.57 ± 0.03

(n = 6)

หน่วย : mm

7.2.2 ความแข็ง (crushing strength) และความกร่อนของเม็ดยา (friability)

จากผลการศึกษา พบว่า SDC และ MCC ให้ความแข็งของเม็ดยาสูงกว่า MCC 101 และ MCC 102 เนื่องจากมีความหนาแน่น และดัชนีสภาพอัดได้สูงกว่า (ตารางที่ 13) เมื่อเปรียบเทียบ SDC และ MCC พบว่า SDC มีความหนาแน่น ดัชนีสภาพอัดได้ และความแข็งสูงกว่า เช่นเดียวกัน สอดคล้องกับการศึกษาของ John Rojas and Vijay Kumar⁽³⁶⁾ ซึ่งพบว่า SDC ที่ผสมกับยาต้นแบบ acetaminophen ในอัตราส่วนแตกต่างกัน เม็ดยามีความแข็งใกล้เคียงกับ MCC 102 และสูงกว่า MCC เนื่องจาก SDC มีระดับ crystallinity ต่ำกว่าสารชนิดอื่น และมีอนุภาคที่อยู่ในรูป อัด

ฐาน (amorphous) เพิ่มขึ้น อนุภาคมีความพรุนสูงขึ้นซึ่งเกิดจากกระบวนการทำแห้งแบบพ่น เมื่อแรงดันของน้ำที่แทรกอยู่ภายในได้รับความร้อนและดันออกสู่ภายนอก ทำให้อนุภาคเกิดแรงยึดเหนี่ยวระหว่างกัน (cohesion) และทนต่อแรงกดอัดได้ดีเมื่อนำมาอัดเม็ด โดยความแข็งของสารทุกชนิดมีแนวโน้มสูงขึ้นตามปริมาณสารจำพวกเซลลูโลสในตำรับ สำหรับความแกร่งของเม็ดยา พบว่า MCC 101, MCC 102 และ SDC มีความแกร่งใกล้เคียงกัน โดย MCC มีความแกร่งสูงที่สุด โดยทั่วไปความแกร่งของเม็ดยาจะลดลงเมื่อความแข็งสูงขึ้น แต่เนื่องจาก SDC และ MCC มีโครงสร้างผลึกแบบ cellulose II แตกต่างจาก MCC 101 และ 102 ที่มีโครงสร้างผลึกแบบ cellulose I ซึ่งโครงสร้างผลึกแบบ cellulose II มีความแข็งแรงแต่เปราะแตกง่ายกว่า cellulose I ที่โครงสร้างมีความยืดหยุ่นสูงกว่า จึงทำให้ MCC มีความแกร่งสูง ส่วน SDC มีสมบัติอนุภาคที่เปลี่ยนแปลงไปจากกระบวนการทำแห้งแบบพ่นดังกล่าวมาแล้ว จึงทำให้เม็ดยามีความแกร่งต่ำใกล้เคียงกับ MCC 101 และ 102 แม้มีโครงสร้างผลึกแบบ cellulose II ก็ตาม

ตาราง 19 ความแข็งของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด

Material	Amount of Ibuprofen (% w/w)									
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
SDC	4.17 ± 0.69	7.23 ± 0.18	8.53 ± 0.45	8.45 ± 0.63	10.22 ± 0.62	11.47 ± 0.97	12.35 ± 1.06	13.08 ± 1.26	13.13 ± 0.55	17.45 ± 1.72
MCC	4.17 ± 0.69	6.20 ± 0.33	6.57 ± 0.23	6.75 ± 0.22	8.78 ± 0.49	9.33 ± 0.64	9.97 ± 0.69	10.90 ± 0.71	12.15 ± 0.60	13.47 ± 0.54
MCC 101	4.17 ± 0.69	6.17 ± 0.53	7.03 ± 0.54	7.08 ± 0.52	7.82 ± 0.30	9.05 ± 0.52	9.33 ± 0.45	9.80 ± 0.75	10.60 ± 0.98	11.73 ± 0.62
MCC 102	4.17 ± 0.69	5.87 ± 0.31	6.70 ± 0.41	7.08 ± 0.44	8.92 ± 0.38	8.95 ± 1.10	9.22 ± 0.64	9.43 ± 0.67	10.85 ± 0.83	10.58 ± 1.02

(n = 6)

หน่วย : kg

ตาราง 20 ความกร่อน (friability; %) ของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด

Material	Amount of Ibuprofen (% w/w)									
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
MCC 101	2.05	1.17	0.86	0.65	0.63	0.54	0.47	0.39	0.39	0.26
MCC 102	2.05	1.34	1.02	0.81	0.66	0.50	0.44	0.47	0.38	0.30
SDC	2.05	1.45	1.18	1.01	0.89	0.63	0.47	0.35	0.46	0.28
MCC	2.05	1.70	1.46	1.18	1.06	0.92	0.81	0.78	0.72	0.78

7.2.3 การแตกตัว (Disintegration)

จากการศึกษา พบว่าเม็ดยาที่มีส่วนผสมของ SDC และ MCC แตกตัวได้เร็วกว่า MCC 102 และ MCC 101 อาจเนื่องจาก SDC และ MCC มีโครงสร้างผลึกแบบ cellulose II มีพันธะการยึดเหนี่ยวระหว่างสายพอลิเมอร์ที่ไม่แข็งแรง และมีความสามารถในการพองตัวตลอดจนดูดซับน้ำได้ดี จึงเกิดกลไกการคืนรูปผ่านกระบวนการ viscoelastic และการสลายพันธะทำให้เม็ดยาแตกตัวอย่างรวดเร็ว แตกต่างจากสารกลุ่มแรกที่มีโครงสร้างผลึกแบบ cellulose I และมีพันธะการยึดเหนี่ยวที่มีความยืดหยุ่นสูงจึงแตกตัวได้ช้ากว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง SDC และ MCC พบว่า SDC แตกตัวได้เร็วกว่า เนื่องจากกระบวนการทำแห้งแบบพ่นทำลายโครงสร้างผลึกของสารบางส่วนทำให้ระดับความเป็นผลึกของสารต่ำลง (ภาพประกอบ 28) และอนุภาคมีความพรุนสูงขึ้นจากแรงดันไอน้ำภายในอนุภาคที่ได้รับความร้อนสูง จึงสามารถดูดซับหรือถ่ายเทของเหลวเข้าสู่ช่องว่างในเม็ดยาได้ดี ทำให้เกิดกลไกการแตกตัวได้เร็วขึ้น เมื่อนำ SDC มาผสมในตำรับยาจริงก็สามารถช่วยให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วกว่าสารชนิดอื่น แม้จะใช้เวลาเพิ่มขึ้นน้อยกว่า อย่างไรก็ตามระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยามีแนวโน้มลดลงตามปริมาณตัวยาที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากตัวยาไอบูโพรเฟนละลายน้ำได้น้อย (21 mg/L at 25 °C)⁽³⁸⁾ และมีลักษณะเป็นผลึก มีความสามารถในการอัดแน่นสูง ทำให้การซึมผ่านของน้ำเข้าสู่ช่องว่างภายในเม็ดยาได้ช้าและใช้เวลานานในการแตกตัวมากขึ้น

ตาราง 21 เวลาในการแตกตัวของยาเม็ดไอบูโพรเฟน ที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด

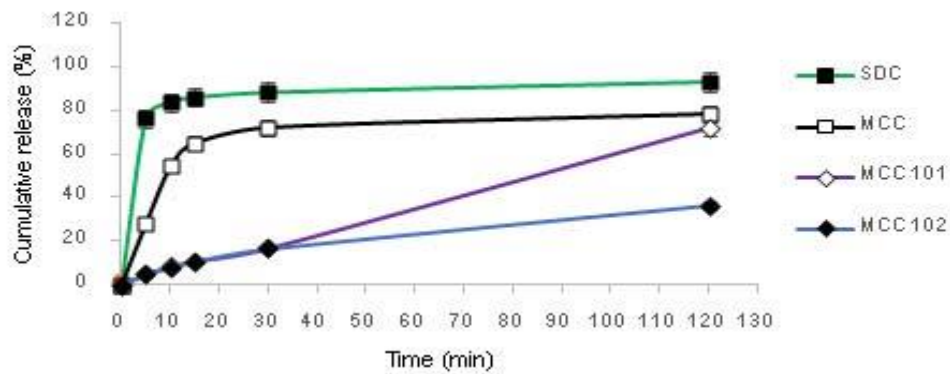
Material	Amount of Ibuprofen (% w/w)									
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
SDC	> 360	> 360	> 360	5.87 ± 0.68	3.07 ± 0.84	1.41 ± 0.34	0.91 ± 0.24	0.82 ± 0.27	0.46 ± 0.25	0.28 ± 0.10
MCC	> 360	> 360	> 360	25.56 ± 2.95	17.05 ± 2.51	1.90 ± 0.39	1.72 ± 0.48	1.15 ± 0.21	0.32 ± 0.11	0.19 ± 0.07
MCC 102	> 360	> 360	> 360	> 360	> 360	83.21 ± 27.01	35.55 ± 5.87	35.55 ± 11.92	20.63 ± 6.24	17.53 ± 4.28
MCC 101	> 360	> 360	> 360	> 360	> 360	198.50 ± 45.21	142.91 ± 17.14	137.21 ± 10.97	110.09 ± 10.74	43.34 ± 9.15

หน่วย : mm

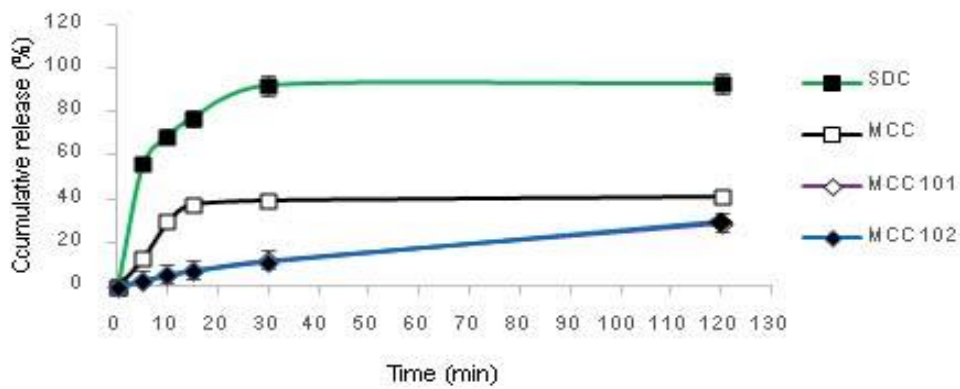
7.2.4 ผลของเซลลูโลสต่อการปลดปล่อยของตัวยาดัชนีแบบ (Effect of cellulose on drug release)

การศึกษากการละลายของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารกลุ่ม เซลลูโลส 4 ชนิด และมีส่วนผสมของตัวยาดัชนีแบบร้อยละ 20, 50 และ 80 พบว่า มีการละลายของตัวยาดัชนีแบบได้ดังนี้ ทุกร้อยละของการผสมตัวยาดัชนีแบบ SDC มีร้อยละการละลายสูงสุด รองลงมาคือ MCC, MCC 101 หรือ MCC 102 ตามลำดับ สำหรับความเข้มข้นของไอบูโพรเฟน ที่มีการละลายสูงสุดคือร้อยละ 20 รองลงมาคือร้อยละ 50 และ 80 ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 30 จากการที่ SDC ทำให้เม็ดยาแตกตัวได้ดีกว่าสารชนิดอื่น และมีประสิทธิภาพในการดูดซับน้ำ ซึ่งส่งเสริมให้ตัวยาดัชนีแบบที่มีค่าการละลายต่ำ (21 mg/L at 25 °C)⁽³⁸⁾ ละลายได้มากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ MCC 101, 102 และ MCC การลดลงของระดับความเป็นผลึกของ SDC เปรียบเทียบกับ MCC ที่เกิดจากกระบวนการทำแห้งแบบพ่น ช่วยส่งเสริมให้การดูดซับน้ำในโครงสร้างได้ดีขึ้น จึงทำให้ SDC ช่วยให้ตัวยาดัชนีแบบละลายออกมาเร็วขึ้น การส่งเสริมการละลายของตัวยาดัชนีแบบ โดย SDC ยังมีประสิทธิภาพแม้มีปริมาณตัวยาดัชนีสูงถึงร้อยละ 50 (ภาพประกอบ 35)

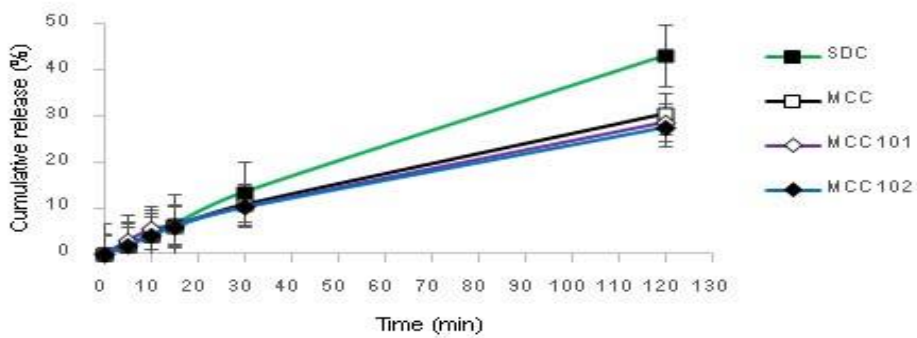
A) Ibuprofen ร้อยละ 20



B) Ibuprofen ร้อยละ 50



C) Ibuprofen ร้อยละ 80

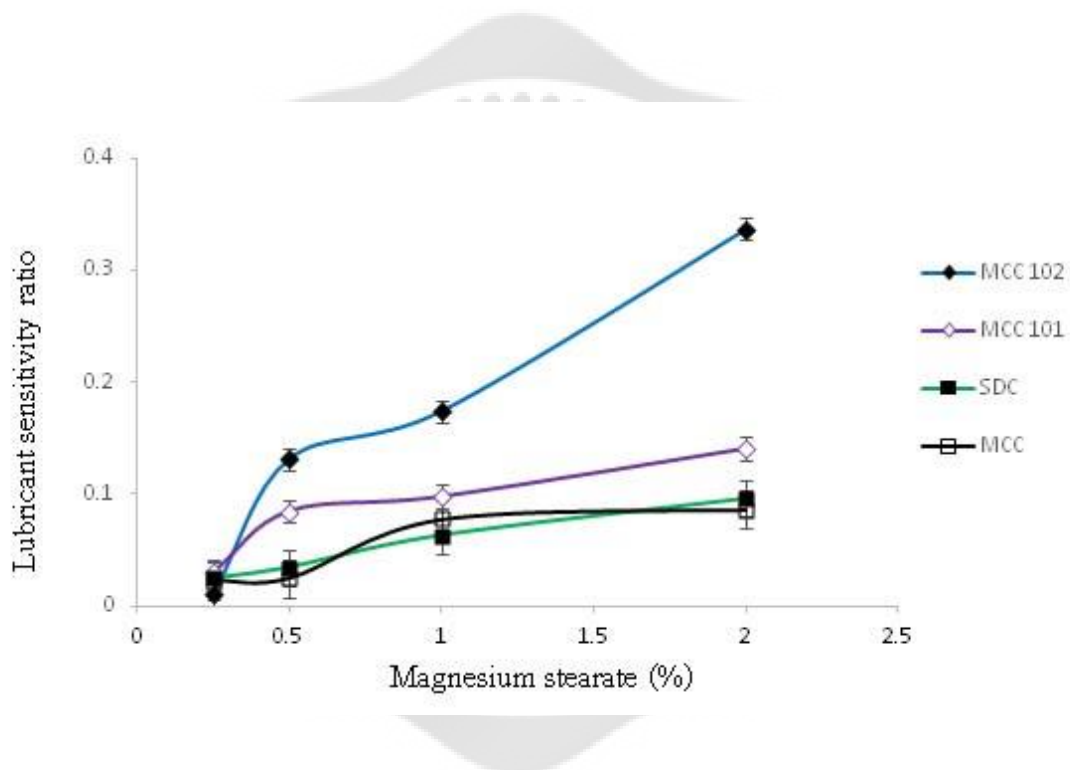


ภาพประกอบ 35 Dissolution profile ของยาไอบูโพรเฟน ที่เตรียมร่วมกับสารช่วย 4 ชนิด

A) ร้อยละ 20; B) ร้อยละ 50; C) ร้อยละ 80

7.3 ความไวต่อสารหล่อลื่น (Lubricant sensitivity)

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของสารหล่อลื่นที่มีผลต่อความแข็งแรงของเม็ดสารตัวอย่าง (lubricant sensitivity ratio) พบว่า SDC และ MCC มีค่า lubricant sensitivity ratio ใกล้เคียงกัน และอยู่ในระดับต่ำกว่า MCC 101, MCC 102 (ภาพประกอบ 36) แสดงความไวต่อสารหล่อลื่นที่ต่ำกว่า คือเมื่อเติมสารหล่อลื่นแล้วยังคงสมบัติการยึดเกาะที่ดีไว้ ความไวต่อสารหล่อลื่นมีความสัมพันธ์กับขนาด และพื้นที่ผิว (surface area) ของสาร โดย MCC 102 มีขนาดอนุภาคใหญ่ ทำให้มีพื้นที่ผิวต่อปริมาตรน้อยสุด และมีความไวต่อสารหล่อลื่นสูงที่สุด ในขณะที่ SDC และ MCC มีขนาดอนุภาคเล็กกว่าจึงมี lubricant sensitivity ratio ต่ำกว่า ซึ่งส่งผลดีต่อการอัดเม็ดยา



ภาพประกอบ 36 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของ magnesium stearate ที่มีผลต่อความแข็งแรงของเม็ดสารตัวอย่าง (lubricant sensitivity ratio)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

จากสภาวะการเตรียมตัวอย่างก่อนการสกัด (pretreatment) โดยวิธีระเบิดด้วยไอน้ำ (Steam explosion) ที่อุณหภูมิ 200 - 210 °C ความดัน 17 - 21 kgf/cm² เวลา 6 min สามารถแยกองค์ประกอบขึ้นส่วนต่อซึ่งข้าวได้ เมื่อนำตัวอย่างจากสภาวะดังกล่าวมาแช่ในสารละลาย NaOH ความเข้มข้นสูง (15 - 20 % w/v) โครงสร้างผลึกของ cellulose I เปลี่ยนไปเป็น cellulose II ถ้าใช้ NaOH ความเข้มข้นต่ำ (2 - 10 % w/v) เซลลูโลสที่ได้มีโครงสร้างผลึกเป็น cellulose I เหมือนเดิม เมื่อนำ cellulose II ไปย่อยด้วย 0.5 N HCl จะได้อนุภาคของ MCC เมื่อ MCC ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบพ่น (spray drying) พบว่าที่อุณหภูมิ 200 °C, pump rate 10 %, drying air rate 473 L/h, airflow 38 m²/h หรือ nozzle 700 μm ให้ผลผลิต SDC สูงสุด และอนุภาคมีความชื้นต่ำ

เมื่อประเมินสมบัติทางอนุภาคศาสตร์ (powder properties) และสมบัติของเม็ดยา พบว่า SDC มีจุดเด่นกว่าสารชนิดอื่นๆ หลายประการ เช่น มีสมบัติด้านความหนาแน่น ดัชนีสภาพอัดได้ และการพองตัวสูงกว่าสารชนิดอื่น เมื่อนำมาอัดเป็นเม็ดร่วมกับตัวยาสสำคัญ พบว่า สามารถทำให้เม็ดยาที่มีความหนาต่ำ ความแข็งสูง เม็ดยาแตกตัวได้เร็วกว่าสารอื่น และส่งเสริมการละลายของตัวยาดัชนีแบบที่มีค่าการละลายต่ำให้ละลายได้ดีขึ้นแม้มีปริมาณยาสูงถึงร้อยละ 50 ส่วน MCC มีสมบัติทางอนุภาคศาสตร์ใกล้เคียงกับ MCC 101 และ 102 เมื่อนำมาอัดเป็นเม็ดสามารถทำให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็ว และส่งเสริมการละลายของตัวยาดัชนีแบบได้ดีเช่นเดียวกับ SDC สำหรับสมบัติความไวต่อสารหล่อลื่น (Lubricant sensitivity) พบว่า MCC และ SDC มีค่า lubricant sensitivity ratio ต่ำกว่า สารชนิดอื่นๆ ซึ่งจะเห็นความสัมพันธ์ระหว่างขนาด และพื้นที่ผิว และความไวต่อสารหล่อลื่น โดยสารที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ มีพื้นที่ผิวต่อปริมาตรน้อย จะมีความไวต่อสารหล่อลื่นสูงกว่าสารที่มีอนุภาคขนาดเล็ก และพื้นที่ผิวมากกว่า

SDC มีสมบัติน่าสนใจที่จะพัฒนาไปเป็น direct compression filler ได้ อย่างไรก็ตามจากสมบัติความพรุน และความสามารถดูดซับน้ำได้ดีอาจส่งผลต่อเสถียรภาพของเม็ดยาในระยะยาว จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องดังกล่าว และหากงานวิจัยนี้ได้รับการพัฒนานำไปสู่การผลิตในระดับอุตสาหกรรม จะสามารถช่วยลดการนำเข้าสารปรุงแต่งยาจากต่างประเทศ เพิ่มมูลค่าให้กับวัสดุเหลือใช้ทางการเกษตร และลดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม

ข้อเสนอแนะ

การสกัด และผลิตสารช่วยทางเภสัชกรรมจากเซลล์โลสยังอยู่ในระดับการวิจัย หากต้องการผลิตในระดับอุตสาหกรรม อาจต้องมีการปรับ และศึกษาสภาวะในการผลิตเพิ่มเติมเพื่อให้ SDC และ MCC มีโอกาสที่จะพัฒนาเป็นสารช่วยทางเภสัชกรรมเพื่อการค้าต่อไป





บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

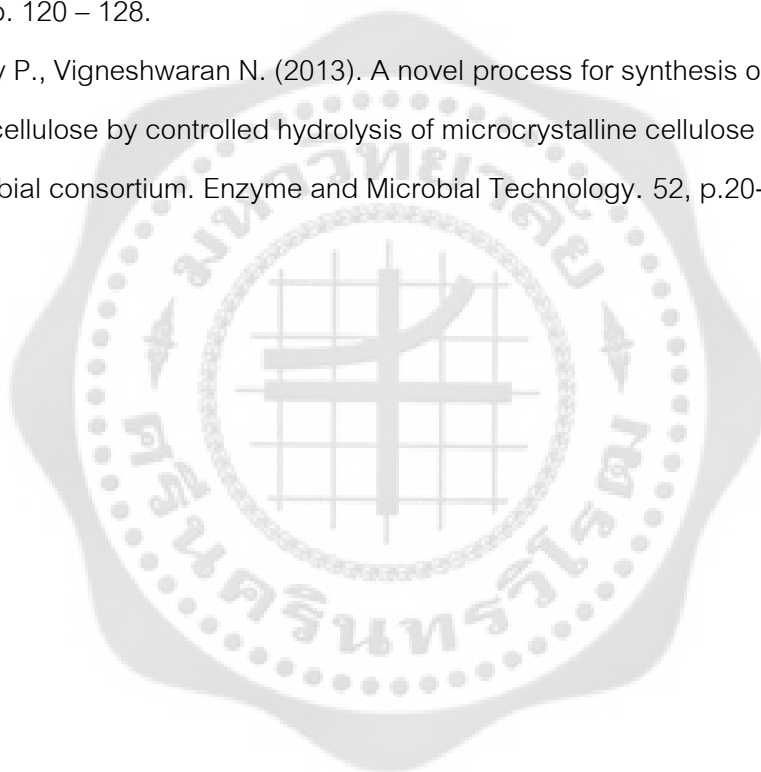
- ¹Erin Barley, Kathleen Fitzpatrick. (2011). The structure and function of large biological molecules. [Lecture presentations for Campbell biology]. Retrieved May 15, 2015, from <http://www.slideshare.net/kindarspirit/05-the-structure-and-function-of-large-biological-molecules>
- ²The Dynamic Plant Cell Wall. (2000). [Molecular Cell Biology]. Retrieved May 16, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21709/>
- ³Retrieved May 16, 2015, from <http://th.wikipedia.org/wiki/%E0%B8%9C%E0%B8%99%E0%B8%B1%E0%B8%87%E0%B9%80%E0%B8%8B%E0%B8%A5%E0%B8%A5%E0%B9%8C>
- ⁴Vedpal Yadav. (2014). [Carbohydrates complete to be taught]. Retrieved May 1, 2015, from <http://www.slideshare.net/vedpalp/lecture-14-carbohydrates-complete-to-be-taught>
- ⁵Malgorzata Jaworska, Otmar Vogt. (2013). Sorbitol and cellulose derivatives as gelling agents. [CHEMIK]. Retrieved May 1, 2015, from <http://www.chemikinternational.com/year-2013/year-2013-issue-3/sorbitol-and-cellulose-derivatives-as-gelling-agents-jaworska-m-vogt-o/>
- ⁶Reginaldo A.Festucci-Buselli, Wagner C. Otoni, Chandrashekhar P. Joshi. (2007). Structure, organization, and functions of cellulose synthase complexes in higher plants. [Braz. J. Plant Physiol]. Retrieved May 6, 2015, from <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-04202007000100001>
- ⁷Lysing Enzymes. (2015). Retrieved May 6, 2015, from <http://www.sigmaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/learning-center/lysing-enzymes.html>
- ⁸Babak Ghanbarzadeh, Hadi Almasi. (2013). [Biodegradable Polymers]. Retrieved May 6, 2015, from <http://www.intechopen.com/books/biodegradation-life-of-science/biodegradable-polymers>
- ⁹Anonymous. (2007). [Mechanism of cellulose hydrolysis]. Retrieved March 10, 2015, from http://www.upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/b/be/Types_of_Cellulase2.png

- ¹⁰Peter Strunk. (2012). Characterization of cellulose pulps and the influence of their properties on the process and production of viscose and cellulose ethers. Department of Chemistry. Umea university, Sweden.
- ¹¹Klemm D., Philipp B., Heinze T., Heinze U. (1998). Comprehensive Cellulose Chemistry. Functionalization of Cellulose. New York/USA: John Wiley, p.389.
- ¹²Klemm D., Philipp T., Heinze U., Wagenknecht W. (1998). Comprehensive Cellulose Chemistry. Fundamental and Analytical Methods. John Willey, pp. 107- 249.
- ¹³Krassig H. (1996). Cellulose, Structure, Accessibility and Reactivity. Asterdam: Gordon and Breach, p.371.
- ¹⁴Matheus P. (2013). Structural Characteristics and Thermal Properties of Native Cellulose. [Agricultural and Biological Sciences "Cellulose - Fundamental Aspects"]. Retrieved June 22, 2015, from <http://www.intechopen.com/books/cellulose-fundamental-aspects/structural-characteristics-and-thermal-properties-of-native-cellulose>
- ¹⁵Textile Engineering. (2009-2013). [Textile chemical Processing : Theory and practice of Preparatory Processes]. Retrieved June 22, 2015, from <http://nptel.ac.in/courses/116102016/20>
- ¹⁶ธนิต เมธีบุญกุล. (2546). การผลิตเซลลูโลสที่มีรูปทรงกลมจากผลผลิตทางการเกษตรกรรม. วิทยานิพนธ์. วศ.ม. กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย/มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.
- ¹⁷Retrieved May 25, 2015, from <http://www.arda.or.th/kasetinfo/rice/rice-histories.html>
- ¹⁸ประวิทย์ สุรนิรรณ. ข้าว. สืบค้นเมื่อ 18 พฤษภาคม 2558, จาก <http://www.ku.ac.th/AgrInfo/thaifish/aqplant/aqpt077.html>
- ¹⁹Rice Straw : Key to the Newest Biofuel?. Retrieved June 7, 2015, from <http://www.celsias.com/article/rice-straw-key-newest-biofuel/>
- ²⁰กรมพัฒนาที่ดิน. การไถกลบตอซังเพื่อปรับปรุงดินและเพิ่มผลผลิตข้าว. สืบค้นเมื่อ 5 มีนาคม 2558, จาก http://www.idd.go.th/menu_moc/POSTER/rice/rice.htm.
- ²¹ศูนย์วิจัยข้าวปทุมธานี. ข้าวพันธุ์ปทุมธานี. สืบค้นเมื่อ 6 มีนาคม 2558, จาก <http://ptt.brrd.in.th/web/index.php/Component/content/>.
- ²²กระทรวงเกษตรและสหกรณ์. สืบค้นเมื่อ 6 มีนาคม 2558, จาก http://www.moac.go.th/ewt_news.php?nid=8830

- ²³เครื่องมือ ศัมภ์กร. (2011). แนวโน้มการสะสมคาร์บอนในดินที่ใช้ปลูกข้าวจากการใส่ ฟางข้าวและ ฟางข้าวเผา. Veridian E-Journal SU. 4 : 1,/p. 931 – 941. สืบค้นเมื่อ 14 มีนาคม 2558, จาก <http://www.ejournal.su.ac.th/upload/253.pdf>
- ²⁴Nakorn Worasuwanaraka, Taro Sonobe, Wiwut Tanthapanichakoon. (2007). Pyrolysis behaviors of rice straw, rice husk, and corncob by TG-MS technique. J. Anal. Appl. Pyrolysis 78, p.265–271.
- ²⁵Parameswaran Binod, Raveendran Sindhu, Reeta Rani Singhanian, Surender Vikram, Lalitha Devi, Satya Nagalakshmi, Noble Kurien, Rajeev K. Sukumaran, Ashok andey. (2010). Bioethanol production from rice straw: An overview. Bioresource Technology 101, p. 4767–4774.
- ²⁶ดวงพร เกติพันธ์, อภิษฎา กลอยสวาท. (2554). การสกัดเซลลูโลสจากตอซังข้าวด้วยต่างและการ ระเบิดด้วยไอน้ำเพื่อใช้เป็นสารปรุงแต่งยา. ปริญญานิพนธ์, ภ.บ., นครนายก, คณะเภสัช ศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.
- ²⁷Operation manual Buchi mini spray dryer B-290 Version G. Retrieved June 20, 2015, from https://docs.google.com/file/d/0B79O5laNm_QsbXVoeGhock9jdjQ/edit?pli=1
- ²⁸Yucheng Peng. (2012). Spray-drying cellulose nanofibrils : effect of drying process parameters on particle morphology and size distribution. Wood and Fiber Science. 44(4), pp. 1-14.
- ²⁹United States Pharmacopeia. (2009). USP (32), p. 689
- ³⁰จิตติมา มานะกิจ. (2553). อนุภาคศาสตร์. เทคโนโลยีเภสัชกรรม 3. หน้า 9 - 32.
- ³¹United States Pharmacopeia. (2009). USP (32), p. 690
- ³²Khan KA., Rhodes CT. (1975). Water sorption properties of tablet disintegrants. J Pharm sci. 64(3), 447-451.
- ³³Hess H. (1978). Tablets under the microscope. Pharm Technol. 2(9), 38-57.
- ³⁴Parind MD., Celine VL., Paul WSH. (2016). Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. Journal of Pharmaceutical Sciences. (105), 2545-2555.
- ³⁵Wong LW., Pilpel N. (1990). Effect of particle shape on the mixing of powders. J Pharm Pharmacol. 1990 Jan;42(1):1-6.
- ³⁶John Rojas, Vijay Kumar. (2012). Effect of polymorphic form on the functional properties of cellulose: A comparative study. Carbohydrate Polymers. 87, p. 2223– 2230.

- ³⁷สถาพร นิ่มกุลรัตน์. (2553). ยาเม็ด. เทคโนโลยีเภสัชกรรม 3. หน้า 111.
- ³⁸ Retrieved June 22, 2015, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen#section=Top>
- ³⁹Guangping Han, James Deng, Shuyin Zhang, Paul Bicho, Qinglin Wu. (2010). Effect of steam explosion treatment on characteristics of wheat straw. *Industrial Crops and Products*. 31, p.28–33.
- ⁴⁰Man Jiang, Mengmeng Zhao, Zuowan Zhou, Ting Huang, Xiaolang Chen, Yong Wang. (2011). Isolation of cellulose with ionic liquid from steam exploded rice straw. *Industrial Crops and Products*. 33, p.734–738.
- ⁴¹Martinez J., M. Granado, D. Montane, J. Salvado, X. Farriol. (1995). Fractionation of residual lignocellulosics by dilute acid prehydrolysis and alkaline extraction, Application to almond shells. *Bioresource Technology*. 52, p. 59-67.
- ⁴²D. Montane, X. Farriol, J. Salvadó, P. Jollez, E. Chornet. (1998). Application of steam explosion to the fractionation and rapid vapor-phase alkaline pulping of wheat straw. *Biomass and Bioenergy*. 14 : 3, p. 261–276.
- ⁴³S Jacob, AA Shirwaikar, A Joseph, KK Srinivasan. (2007). Novel co-processed excipients of mannitol and microcrystalline cellulose for preparing fast dissolving tablets of glipizide. *Indian journal of Pharmaceutical Sciences*. 69 : 5, p. 633-639.
- ⁴⁴Wang K., Jiang J.X., XU F., Sun R.C. (2009). Influence of steaming pressure on steam explosion pretreatment of *Lespedeza* stalks (*Lespedeza crytobotrya*): Part 1. Characteristics of degraded cellulose. *Polymer Degradation and Stability*. 94, p. 1379–1388.
- ⁴⁵X.F. Sun, F. Xu, R.C. Sun, Z.C. Geng, P. Fowler, M.S. Baird. (2005). Characteristics of degraded hemicellulosic polymers obtained from steam exploded wheat straw. *Carbohydrate Polymers*. 60, p. 15–26.
- ⁴⁶เคียวเพชร ลบรัมย์ และคณะ. (2553). การเตรียมกิ่งสับดำโดยวิธีการระเบิดด้วยไอน้ำเพื่อการผลิตเอทานอล. การประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ครั้งที่ 48: สาขาทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม. กรุงเทพฯ: หน้า 319-325.
- ⁴⁷ชัยพร พรหมชัยวัช และคณะ. (2548). การเตรียมผลิตภัณฑ์เซลลูโลสจากฟางข้าวและชานอ้อยเพื่อทำวัสดุเชิงประกอบระดับนาโน. ประชุมประจำปี สวทช. ปี 2548. ครั้งที่ 1, 30 มีนาคม 2548.

- ⁴⁸วิทยา ปั่นสุวรรณ และคณะ. (2549). การผลิตเฟอร์ฟูรอลและแอลฟาเซลลูโลสในเวลาเดียวกันจากชานอ้อย. การประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ครั้งที่ 44 : สาขาวิทยาศาสตร์. กรุงเทพฯ: หน้า 11 - 17.
- ⁴⁹A. El Oudiani, Y. Chaabouni, S. Msahli, F. Sakli. (2011). Crystal transition from cellulose I to cellulose II in NaOH treated *Agave americana* L. fibre. Carbohydrate Polymers. 86, p. 1221– 1229.
- ⁵⁰John Rojas, Vijay Kumar. (2011). Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle. International Journal of Pharmaceutics. 416, p. 120 – 128.
- ⁵¹Satyamurthy P., Vigneshwaran N. (2013). A novel process for synthesis of spherical nanocellulose by controlled hydrolysis of microcrystalline cellulose using anaerobic microbial consortium. Enzyme and Microbial Technology. 52, p.20-25.

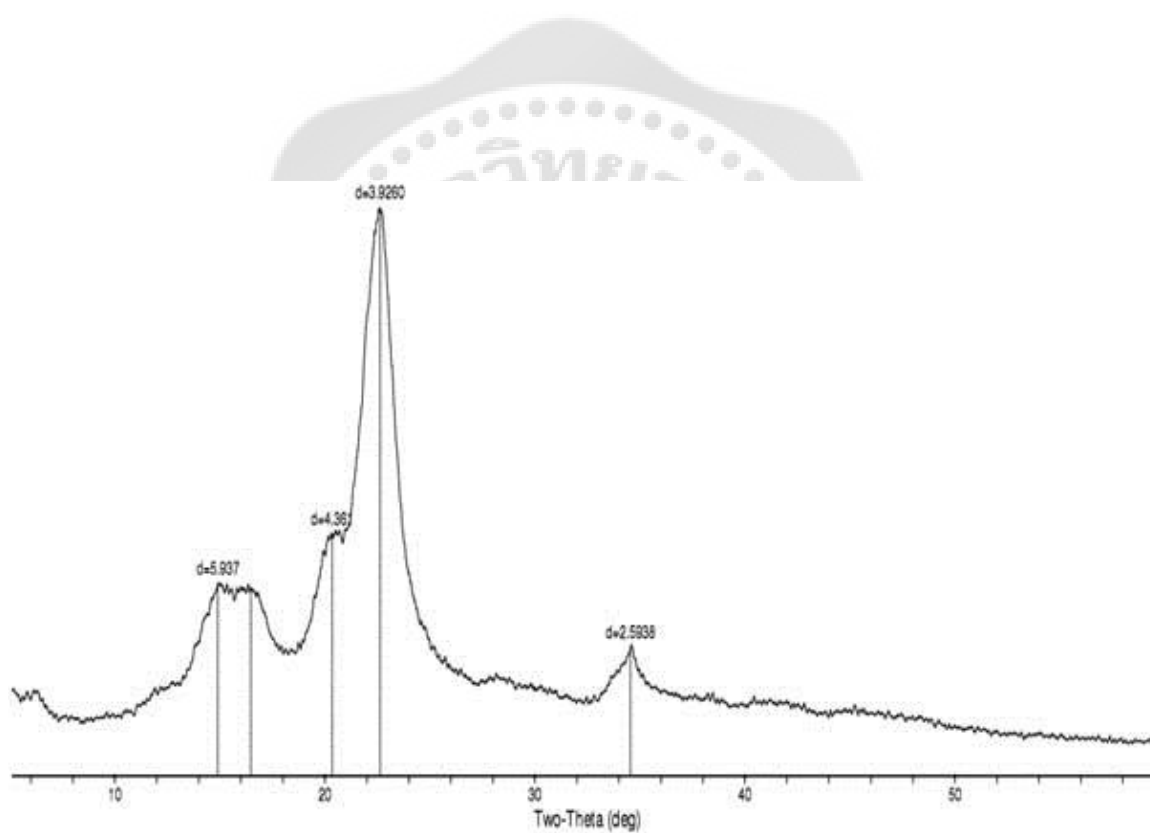




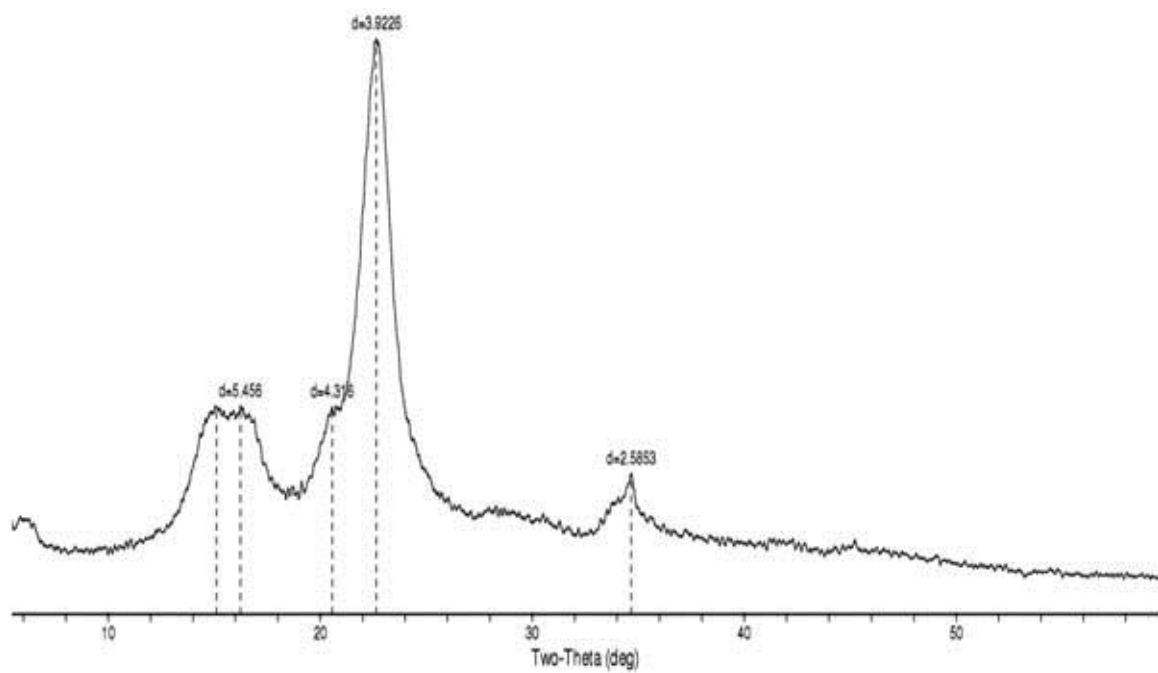
ตาราง 1 แสดงร้อยละผลผลิตของชิ้นส่วนตอซึ่งข้าวที่ได้จากการระเบิดด้วยไอน้ำ (Steam explosion)

สภาวะการระเบิดด้วยไอน้ำ	ร้อยละผลผลิต (% yield)		
	ระยะเวลา (min)		
	2	4	6
200 °C : 17 - 18 kgf/cm ²	64.39 ± 1.06	60.02 ± 1.06	56.52 ± 1.89
210 °C : 19 - 21 kgf/cm ²	60.29 ± 1.28	58.52 ± 1.30	55.75 ± 1.37

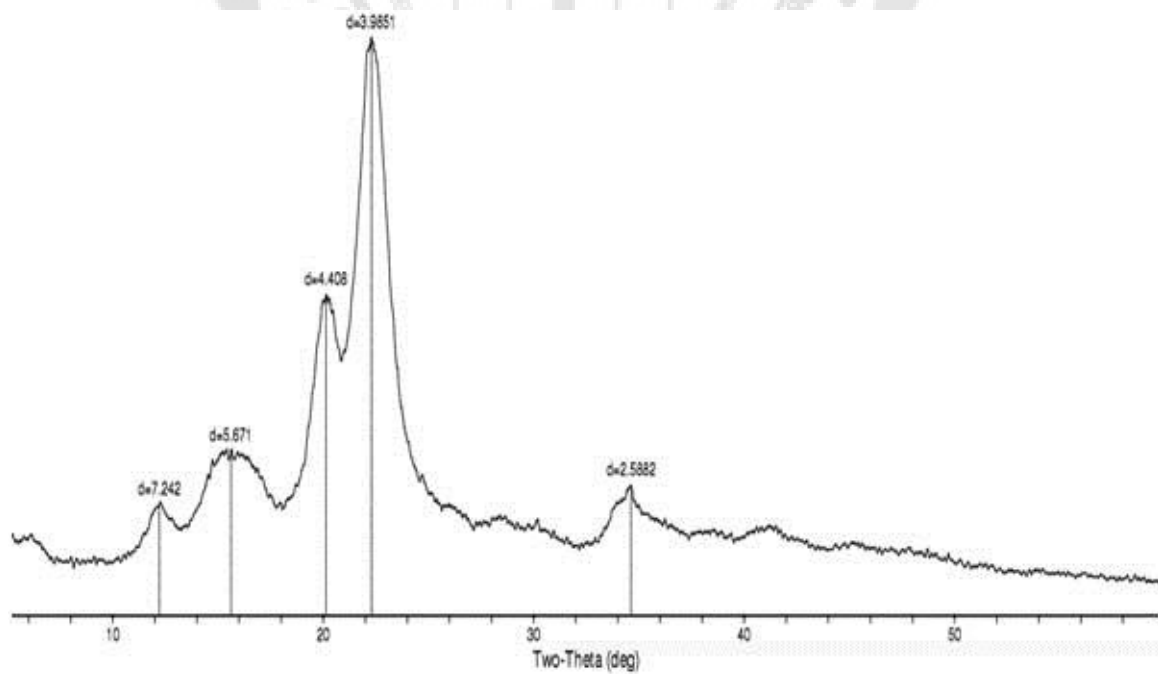
(n = 3)



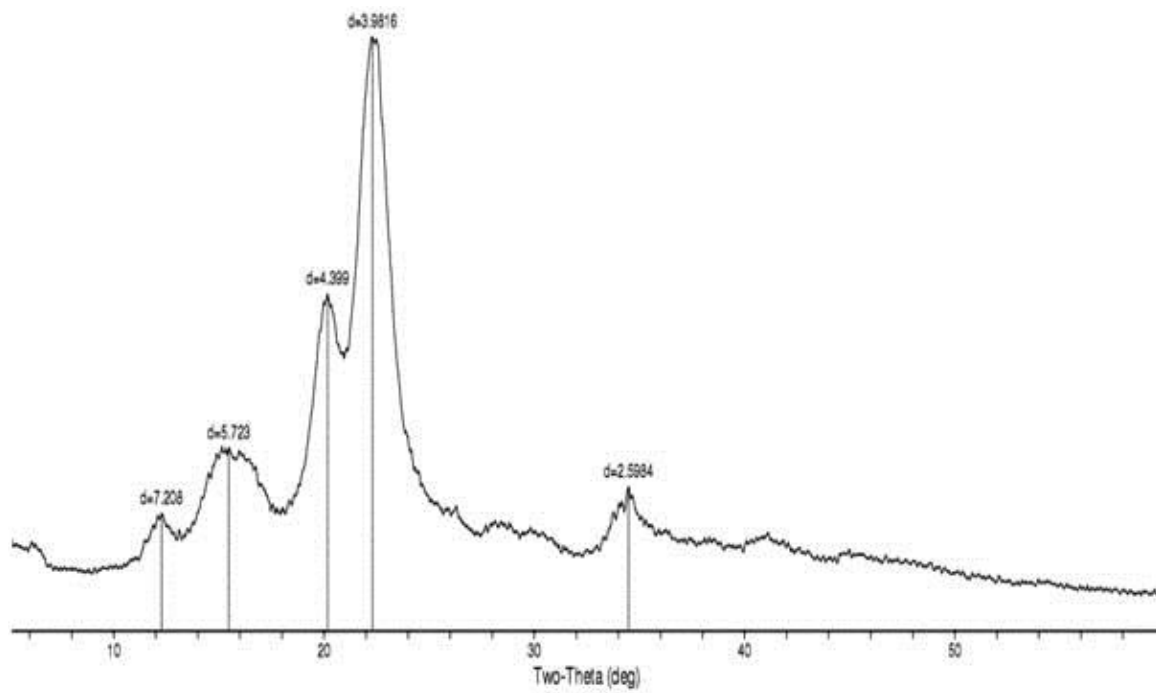
ภาพประกอบ 1 Powder X-ray diffractogram ของ MCC 101



ภาพประกอบ 2 Powder X-ray diffractogram ของ MCC 102



ภาพประกอบ 3 Powder X-ray diffractogram ของ MCC



ภาพประกอบ 4 Powder X-ray diffractogram ของ SDC

ตาราง 2 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์ PXRD ของ MCC 101, MCC 102, MCC หรือ SDC

	Material	Position				
		1	2	3	4	5
2-Theta	MCC 101	14.91	16.47	20.35	22.63	34.55
	MCC 102	15.11	16.23	20.56	22.65	34.67
	MCC	12.21	15.61	20.13	22.29	34.63
	SDC	12.27	15.42	20.17	22.31	34.49
d	MCC 101	5.94	5.38	4.36	3.93	2.59
	MCC 102	5.96	5.46	4.32	3.92	2.39
	MCC	7.24	5.67	4.41	3.99	2.59
	SDC	7.21	5.72	4.40	3.98	2.60
Hight	MCC 101	140.00	107.00	342.00	1074	146
	MCC 102	82.00	80.00	37.00	971	141
	MCC	136.00	77.00	681.00	1130	137
	SDC	123.00	81.00	600.00	1061	161
H%	MCC 101	13.00	10.00	31.80	100.00	13.60
	MCC 102	8.40	8.20	3.80	100.00	14.50
	MCC	12.00	6.80	60.30	100.00	12.10
	SDC	11.60	7.60	56.50	100.00	15.20
Area	MCC 101	6623	6202	19263	61147	6003
	MCC 102	4333	4194	951	53469	4492
	MCC	6817	4980	40079	64479	5777
	SDC	5939	4647	35681	62446	6769
A%	MCC 101	10.80	10.10	31.50	100.00	9.80
	MCC 102	8.10	7.80	1.80	100.00	8.40
	MCC	10.60	7.70	62.20	100.00	9.00
	SDC	9.50	7.40	57.10	100.00	10.80

ตาราง 3 ขนาดและการกระจายตัวของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	ค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาค (μm)			ค่าเฉลี่ยขนาดอนุภาค (μm)
	1	2	3	
MCC 101	77.66	77.83	77.90	77.80 ± 0.12
MCC 102	125.60	125.53	125.33	125.49 ± 0.14
MCC	64.65	64.41	64.75	64.60 ± 0.18
SDC	60.58	60.56	60.64	60.59 ± 0.04

(n = 3)

ตาราง 4 ปริมาณความชื้นของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Moisture (%)			ค่าเฉลี่ย (%)
	1	2	3	
MCC 101	5.50	5.56	5.47	5.51 ± 0.05
MCC 102	5.71	5.63	5.70	5.68 ± 0.04
MCC	4.74	4.82	4.80	4.79 ± 0.04
SDC	4.69	4.77	4.68	4.71 ± 0.05

(n = 3)

ตาราง 5 ความหนาแน่นปรากฏของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Bulk density (g/mL)			ค่าเฉลี่ย (g/ml)
	1	2	3	
MCC 101	0.325	0.326	0.325	0.325 ± 0.01
MCC 102	0.389	0.390	0.390	0.390 ± 0.01
MCC	0.359	0.359	0.357	0.358 ± 0.01
SDC	0.358	0.357	0.359	0.358 ± 0.01

(n = 3)

ตาราง 6 ความหนาแน่นหลังเคาะของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Tapped density (g/mL)			ค่าเฉลี่ย (g/ml)
	1	2	3	
MCC 101	0.454	0.454	0.453	0.454 ± 0.01
MCC 102	0.459	0.460	0.461	0.460 ± 0.01
MCC	0.502	0.503	0.500	0.502 ± 0.02
SDC	0.573	0.571	0.575	0.573 ± 0.02

(n = 3)

ตาราง 7 ร้อยละความพรุนของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Total porosity (%)			ค่าเฉลี่ย (%)
	1	2	3	
MCC 101	80.45	80.38	80.45	80.43 ± 0.04
MCC 102	74.62	74.23	74.23	74.36 ± 0.23
MCC	74.57	74.43	74.61	74.54 ± 0.10
SDC	75.71	75.00	74.29	75.00 ± 0.71

(n = 3)

ตาราง 8 ความสามารถในการตอกอัดของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Compressibility (%)			ค่าเฉลี่ย (%)
	1	2	3	
MCC 101	28.41	28.19	28.26	28.29 ± 0.11
MCC 102	15.25	15.22	15.40	15.29 ± 0.10
MCC	28.49	28.63	28.60	28.57 ± 0.07
SDC	37.52	37.48	37.57	37.52 ± 0.05

(n = 3)

ตาราง 9 มุมทรงตัวของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

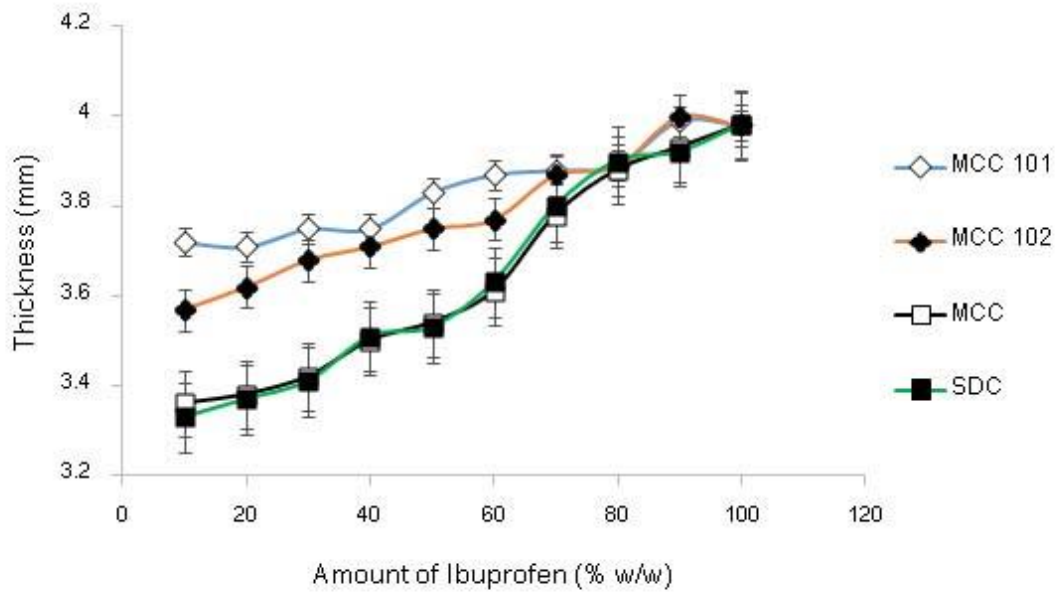
Material	angle of repose (°)			ค่าเฉลี่ย (°)
	1	2	3	
MCC 101	43.15	42.09	40.31	41.85 ± 1.44
MCC 102	39.29	36.87	36.87	37.68 ± 1.40
MCC	41.63	40.16	41.05	40.95 ± 0.74
SDC	41.19	40.16	39.29	40.21 ± 0.95

(n = 3)

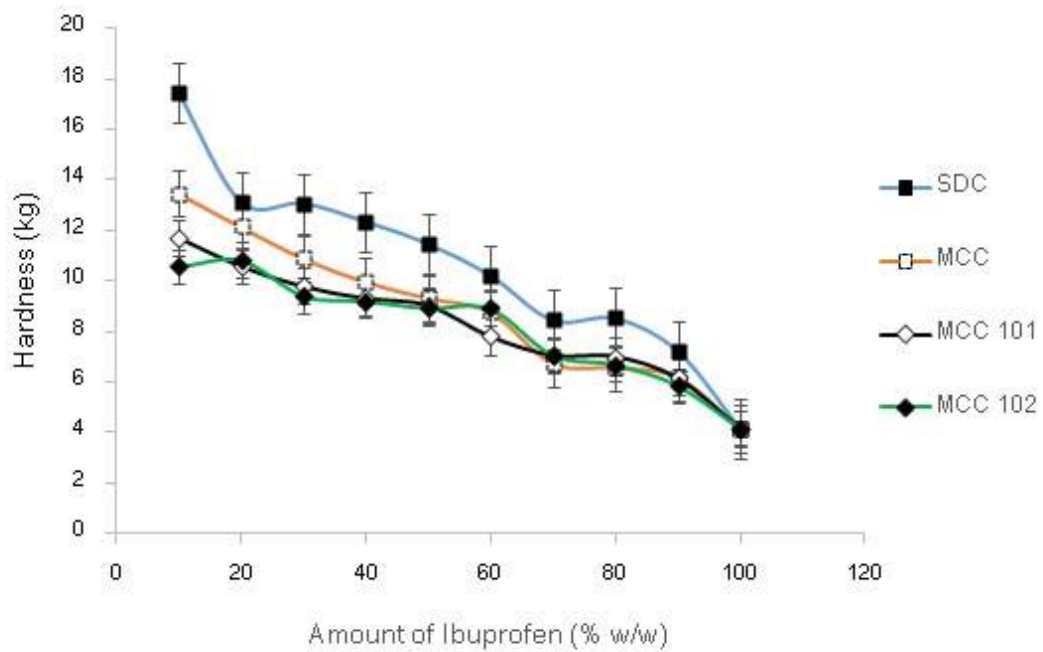
ตาราง 10 สมบัติการพองตัวของ MCC 101, MCC 102, MCC และ SDC

Material	Swelling (%)			ค่าเฉลี่ย (%)
	1	2	3	
MCC 101	5.00	5.00	5.00	5.00 ± 0.00
MCC 102	10.00	10.00	10.00	10.00 ± 0.00
MCC	10.00	10.00	10.00	10.00 ± 0.00
SDC	15.00	15.00	15.00	15.00 ± 0.00

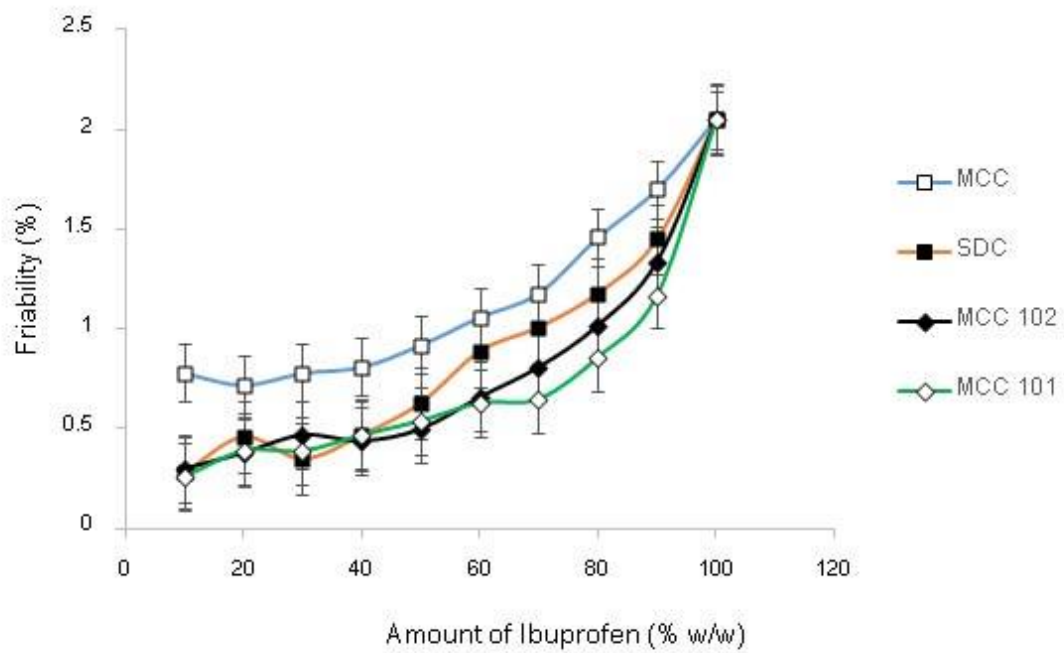
(n = 3)



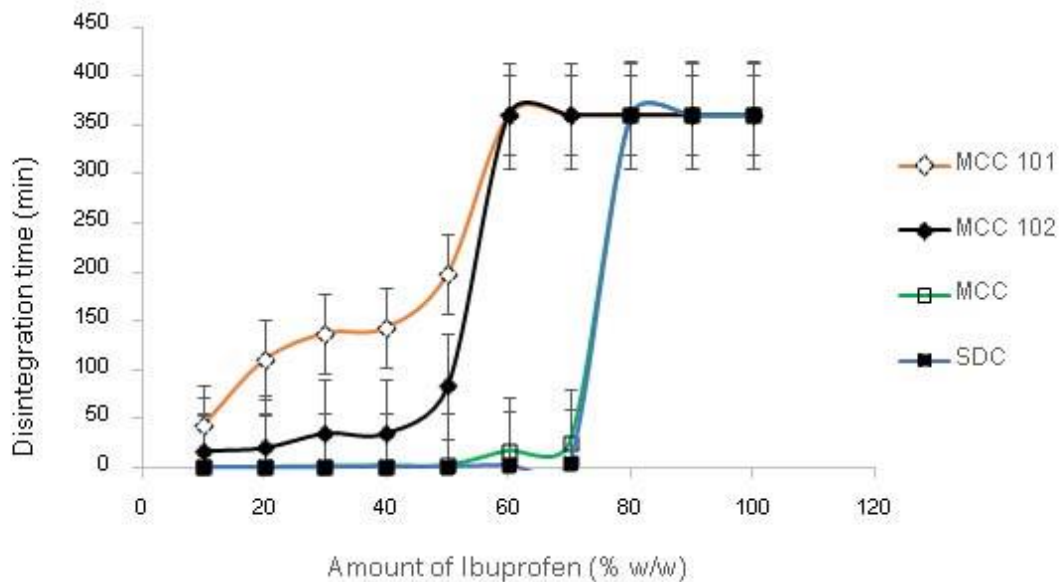
ภาพประกอบ 5 ความหนาของยาเม็ดยาไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด



ภาพประกอบ 6 ความแข็งของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด



ภาพประกอบ 7 ความกร่อนของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด ในอัตราส่วนแตกต่างกัน



ภาพประกอบ 8 การแตกตัวของยาเม็ดไอบูโพรเฟนที่เตรียมร่วมกับสารตัวอย่างแต่ละชนิด ในอัตราส่วนแตกต่างกัน

ตาราง 11 cumulative release (%) ของตัวยาไอบูโพรเฟนในยาเม็ดที่เตรียมร่วมกับสารช่วย 5 ชนิด และมีปริมาณตัวยาร้อยละ 20 (60 mg)

Material	Time (min)					
	0	5	10	15	30	120
SDC	0.00	76.21 ± 13.12	83.78 ± 6.90	86.06 ± 5.04	88.31 ± 5.65	93.12 ± 1.92
MCC	0.00	28.18 ± 2.98	54.26 ± 4.39	65.08 ± 2.67	72.36 ± 0.29	78.61 ± 2.27
MCC 101	0.00	5.02 ± 0.21	8.39 ± 0.57	10.99 ± 0.81	16.87 ± 1.36	72.28 ± 2.87
MCC 102	0.00	4.83 ± 0.31	8.12 ± 0.22	10.68 ± 0.28	16.57 ± 0.43	36.45 ± 1.65

(n = 3)

ตาราง 12 cumulative release (%) ของตัวยาไอบูโพรเฟน ในยาเม็ดที่เตรียมร่วมกับสารช่วย 5 ชนิด และมีปริมาณตัวยาร้อยละ 50 (150 mg)

Material	Time (min)					
	0	5	10	15	30	120
SDC	0.00	55.81 ± 2.23	68.79 ± 2.52	77.20 ± 1.70	91.93 ± 1.15	92.63 ± 0.47
MCC	0.00	12.72 ± 0.87	29.38 ± 1.27	37.42 ± 0.49	39.21 ± 1.53	40.91 ± 0.90
MCC 101	0.00	2.84 ± 0.21	5.42 ± 0.26	7.39 ± 0.26	11.94 ± 0.33	28.91 ± 0.29
MCC 102	0.00	2.77 ± 0.12	5.17 ± 0.11	7.03 ± 0.13	11.29 ± 0.18	29.47 ± 0.27

(n = 3)

ตาราง 13 cumulative release (%) ของตัวยาไอบูโพรเฟนในยาเม็ดที่เตรียมร่วมกับสารช่วย 5 ชนิด และมีปริมาณตัวยาร้อยละ 80 (240 mg)

Material	Time (min)					
	0	5	10	15	30	120
SDC	0.00	1.88 ± 0.42	3.88 ± 0.86	6.45 ± 0.92	13.54 ± 1.03	43.30 ± 1.65
MCC	0.00	1.91 ± 0.04	4.23 ± 0.04	5.98 ± 0.38	10.79 ± 0.33	30.60 ± 0.97
MCC 101	0.00	2.82 ± 0.24	5.39 ± 0.49	6.41 ± 0.35	10.32 ± 0.18	28.64 ± 0.45
MCC 102	0.00	1.82 ± 0.08	4.10 ± 0.28	6.10 ± 0.47	10.21 ± 0.44	27.70 ± 0.95

(n = 3)

ตาราง 14 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของสารหล่อลื่นที่มีผลต่อความแข็งของเม็ดสารตัวอย่าง (lubricant sensitivity ratio)

Material	Magnesium stearate (%)			
	0.25	0.50	1.00	2.00
MCC	0.02	0.02	0.08	0.09
SDC	0.02	0.03	0.06	0.10
MCC 101	0.03	0.09	0.10	0.14
MCC 102	0.01	0.13	0.17	0.34

(n = 3)



ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	นายสมชาย หลวงสนาม
วันเดือนปีเกิด	10 ธันวาคม 2520
สถานที่เกิด	อ.สุวรรณภูมิ จ.ร้อยเอ็ด
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	48/88 หมู่ 1 หมู่บ้านนนทญา ตำบลคลองเจ็ด อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	นักวิทยาศาสตร์
สถานที่ทำงาน	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2538	ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 6 จาก โรงเรียนสุวรรณภูมิพิทยไพศาล
พ.ศ. 2542	ปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิต (วท.บ.) ชีววิทยา จาก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
พ.ศ. 2560	ปริญญาโท วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (วท.ม.) วิทยาการเภสัชภัณฑ์ จาก มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ