

โครงการวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อคัดแปลงโครงสร้างของแป้งดิบที่มีแหล่งผลิตในประเทศไทย เพื่อใช้เป็นสารก่อเจลสำหรับการเตรียมตำรับยาในรูปกึ่งแข็งในทางเภสัชกรรม และเพื่อพัฒนาให้ได้ตำรับยาเจลที่ใช้รักษาโรคปริทันต์และโรคผิวหนังต่อไป ดังนั้นเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวนี้จึงต้องทำการวิจัยหลายขั้นตอนและใช้ระยะเวลาทำวิจัยทั้งหมดถึง 2 ปี โดยปีนี้เป็นปีที่ 1 และรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ฉบับนี้เป็นการรายงานผลการวิจัยเฉพาะของปีที่ 1

งานวิจัยของโครงการในปีที่ 1 นี้ได้เริ่มตั้งแต่การนำแป้งดิบชนิดต่าง ๆ ที่มีแหล่งผลิตในประเทศไทย จำนวน 3 ชนิด ได้แก่แป้งข้าวเหนียว แป้งข้าวเจ้า และแป้งมันสำปะหลัง มาเป็นสารตั้งต้น แล้วทำการคัดแปลงโครงสร้างของแป้งดิบดังกล่าวโดยใช้วิธีคาร์บอกซิเมทิลชัน โดยการใช้สารเคมีหลัก 2 ชนิด คือกรดโมโนคลอโรอะซิติกและโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยทดลองใช้ตัวกลางที่เป็นแอลกอฮอล์ชนิดต่าง ๆ ผลการทดลองพบว่าเมธานอล และ ไอโซโพรพานอล เป็นแอลกอฮอล์ที่เหมาะสมสำหรับใช้เป็นตัวกลางในการคัดแปลงโครงสร้างแป้งเหล่านั้น ดังนั้นในการวิจัยขั้นตอนต่อไปจึงนำแอลกอฮอล์ทั้งสองชนิดนี้มาใช้ในการเตรียมแป้งคัดแปลงโครงสร้างจากแป้งดิบทั้ง 3 ชนิด เมื่อเตรียมได้แป้งคัดแปลงโครงสร้างเรียบร้อยแล้ว ได้นำแป้งคัดแปลงโครงสร้างเหล่านั้นมาศึกษาสมบัติเคมีกายภาพ ได้แก่ขนาดและรูปร่างของอนุภาคผงแป้ง โครงสร้างภายในผลึกผงแป้ง สมบัติการพองตัวในน้ำ และความสามารถในการก่อเจล การศึกษาขนาดและรูปร่างของอนุภาคผงแป้งทำโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ชนิดธรรมดาและกล้องจุลทรรศน์ชนิดอิเล็กตรอนส่องกราด ผลการทดลองพบว่าผงแป้งที่คัดแปลงโครงสร้างแล้วมีรูปร่างและขนาดใกล้เคียงกับผงแป้งดิบที่ใช้เป็นสารตั้งต้น ในบรรดาแป้งดิบ 3 ชนิดที่นำมาศึกษา พบว่าแป้งมันสำปะหลังมีรูปร่างลักษณะกลมกว่าและมีขนาดใหญ่ที่สุด ผลการศึกษาโครงสร้างผลึกโดยเครื่องเอกซเรย์พบว่าแป้งคัดแปลงโครงสร้างสูญเสียความเป็นผลึกลงไปมาก และอาจเนื่องด้วยเหตุนี้จึงทำให้ผงแป้งคัดแปลงโครงสร้างสามารถละลายน้ำและพองตัวในน้ำได้ดีกว่าแป้งดิบ การศึกษาขั้นตอนต่อไปได้มีการพัฒนาเจลพื้นจากแป้งคัดแปลงโครงสร้างโดยให้มีความเข้มข้นของแป้งเท่ากับร้อยละ 4 แล้วศึกษาสมบัติเคมีกายภาพของเจลพื้นที่เตรียมได้เหล่านั้นเปรียบเทียบกับเจลพื้นชอนน้ำที่เตรียมได้จากสารสำเร็จรูปไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC) ในความเข้มข้นเท่ากัน ผลการทดลองพบว่าเจลพื้นที่ได้จากแป้งคัดแปลงโครงสร้างมีลักษณะคล้ายเจลพื้นที่ได้จากสารสำเร็จรูปแต่เจลพื้นของแป้งคัดแปลงโครงสร้างมีความข้นมากกว่า และมี

ความหนึ่ดน้อยกว่าเจลพื้นที่ได้จากสารสำเร็จรูป อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบในด้านพฤติกรรมการไหลแล้วพบว่าเจลพื้นที่จากแป้งดัดแปลงโครงสร้างและเจลพื้นที่จากสารสำเร็จรูปมีลักษณะการไหลเหมือนกันคือเป็นแบบนอน-นิวโตเนียนซูโดพลาสติก ซึ่งเป็นพฤติกรรมการไหลที่ต้องการในตำรับยา กึ่งแข็ง การศึกษาในเรื่องผลของสารลดแรงตึงผิวและสารอิเล็กโทรไลต์ต่อความคงสภาพของเจลพื้นที่พบว่าสแปน 80 ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดละลายในน้ำมันมีผลทำให้เจลพื้นที่ทุกชนิดเปลี่ยนลักษณะจากการเป็นเจลโปร่งใส กลายเป็นครีมสีขาวทึบแสงทันที ส่วนทวิน 80 ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดละลายในน้ำ ไม่มีผลต่อเจลพื้นที่ของแป้งดัดแปลงโครงสร้างแต่มีผลทำให้เจลพื้นที่ของสารสำเร็จรูปตกตะกอน การศึกษาผลของ สารอิเล็กโทรไลต์ในการวิจัยครั้งนี้ใช้โซเดียมคลอไรด์และแคลเซียมคลอไรด์เป็นตัวแทนของสารอิเล็กโทรไลต์ชนิดโมโนแวลেন্টและไดแวลนท์อิเล็กโทรไลต์ตามลำดับ ผลการทดลองพบว่าสารอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะแคลเซียมคลอไรด์ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ชนิดไดแวลนท์ มีผลต่อเจลพื้นที่ของแป้งดัดแปลงโครงสร้างเป็นอย่างมาก โดยจะไปทำให้เจลพื้นที่เกิดการตกตะกอนแยกชั้นจากน้ำ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าสารอิเล็กโทรไลต์ดังกล่าวไม่มีผลต่อเจลพื้นที่ของสารสำเร็จรูปเลย

ในการวิจัยครั้งนี้ได้มีการพัฒนาเจลพื้นที่ชนิดชอบน้ำมันด้วย โดยใช้สารสำเร็จรูปกลีเซอรอลโมโนโอเลเอต (GMO) เป็นสารตั้งต้นก่อเจล ผลการทดลองในเรื่องการพัฒนาเจลพื้นที่ชนิดชอบน้ำมันดังกล่าวพบว่า การแทนที่บางส่วนของกลีเซอรอลโมโนโอเลเอตด้วยน้ำมันพืชชนิดต่าง ๆ จะทำให้สมบัติการพองตัวและการไหลของตำรับเปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้ยังพบว่าความเป็นกรดด่างของตำรับจะทำให้การพองตัวของเจลพื้นที่เพิ่มมากขึ้นแต่ทำให้สมบัติการไหลเปลี่ยนไปเป็นการไหลแบบนิวโตเนียน ซึ่งเป็นแบบที่ไม่ต้องการ การพัฒนาเจลพื้นที่ชนิดนี้มีจุดประสงค์เพื่อนำตำรับที่พัฒนาได้ไปศึกษาความเป็นไปได้ในการนำแป้งดัดแปลงโครงสร้างเข้าไปผสมในตำรับ เพื่อทดแทนบางส่วนของสารสำเร็จรูป ซึ่งเป็นขั้นตอนการศึกษาในปีต่อไป

จากผลการทดลองทั้งหมดของโครงการวิจัยในปีที่ 1 นี้ พอสรุปได้ว่า การที่จะนำแป้งที่มีแหล่งผลิตในประเทศมาใช้ประโยชน์เป็นสารก่อเจลในตำรับยา กึ่งแข็งทางเภสัชกรรมนั้นมีความเป็นไปได้ แต่ต้องมีการดัดแปลงโครงสร้างของแป้งดิบเหล่านั้นเสียก่อน เจลพื้นที่จากแป้งดัดแปลงโครงสร้างที่เตรียมได้ในขั้นแรกนี้มีลักษณะใกล้เคียงกับเจลพื้นที่ได้จากสารสำเร็จรูป แต่สารลดแรงตึงผิวและสารอิเล็กโทรไลต์บางชนิดจะทำให้เจลพื้นที่เสียสภาพได้

The purpose of the whole research project was to modify the structure of native starches in order to make a gelling agent for pharmaceutical semisolid dosage form and to formulate a suitable gel for treatment of periodontal and dermatological diseases. Therefore, the period of time to achieve this aim of the whole project was proposed to be 2 years. All data presented in this report were from the first year experiment. Three different kinds of native starch materials; glutinous rice, rice, and tapioca flours, manufactured by local industries in Thailand, were used as starting materials. The structure of starch molecule was modified by carboxymethylation using monochloroacetic acid and sodium hydroxide. The reaction was done in various kinds of alcohol as medium. The results indicated that methanol and isopropanol were suitable alcohols for the reaction. The obtained modified starches were investigated for their physicochemical properties such as particle size and shape, crystalline internal structure, swelling and gelling properties. The study of particle size and shape was carried out by using ordinary microscope and scanning electron microscope. The results showed that the size and shape of modified starches were similar to those of the starting materials. Among three types of starches, the shape of tapioca starch grain was relatively round and the size was biggest. The results from powder X-ray diffraction demonstrated the loss of internal crystalline structure in modified starch particles, which might cause the increase in water solubility. All modified starches exhibited the swelling and gelling properties. Hydrogel bases were prepared by using the modified starches in water at a concentration of 4%. Their physicochemical properties were investigated in comparison with hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) hydrogel in the same concentration. The gel bases obtained from all kinds of modified starches were colorless but less in transparent property compared to HPMC gel base. The viscosity of gel bases of

modified starch was less than HPMC gel base. However, the rheological behavior of all gel bases expressed a desirable pseudoplastic flow. The effect of certain surfactants and electrolytes on the stability of gel base was studied. The results indicated that an oil soluble surfactant, Span 80, did affect the gel base. The appearance of all gel bases when added with Span 80 was changed promptly from a transparent gel to an opaque white cream. The water soluble surfactant, Tween 80, did not affect the gel bases of modified starch but caused precipitation to HPMC gel base. Sodium chloride was used as a representative of a monovalent electrolyte whereas calcium chloride was used as a representative of a divalent electrolyte. The results showed that the electrolytes, particularly divalent calcium chloride caused distinct precipitation to the gel bases of modified starch but did not affect to HPMC gel base.

The lipogel base using glyceryl monooleate (GMO) was also developed with the aim of suitable lipogel formulation. The results from this development demonstrated that the replacement of some part of GMO with certain vegetable oils could affect swelling and rheological properties of the gel base. The swelling behavior of GMO gel base was extremely increased when the buffer solution pH 5 and pH 9 was used instead of water. However, the rheological behavior of the gel base with vegetable oil trended to be undesirable Newtonian flow. This indicated the effect of acid-base condition to the GMO lipogel base. The possibility of incorporating modified starch to the suitable lipogel base obtained in this process will be study in further experiment in the second year.

From those results researched in this year, it was concluded that the local made starches could be utilized, after some modification, as a gelling agent in pharmaceutical semisolid dosage form. The physicochemical properties of the gel bases developed from the modified starches were similar to HPMC hydrogel. However, they were affected by certain surfactants and electrolytes.