



## บทที่ 1

### บทนำ

ปี ค.ศ. 1837 Mothes นักวิทยาศาสตร์ชาวฝรั่งเศสได้ประดิษฐ์คิดค้นเภสัชภัณฑ์รูปแบบแคปซูลที่ผลิตจากเจลาติน (gelatin) ขึ้นเป็นครั้งแรก (Jones, 1987b: 1-12) ซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง ตั้งแต่นั้นมาได้มีการพัฒนาแคปซูลในรูปแบบที่หลากหลายและวิธีการผลิตที่ทันสมัยมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม การผลิตแคปซูลทั้งชนิดแข็งและชนิดอ่อนยังคงผลิตจากเจลาตินอยู่ เนื่องจากเจลาตินเป็นสารที่มีความสามารถในการก่อให้เกิดแผ่นฟิล์มที่ดีที่มีความแข็งแรงทางกล มีความสามารถในการเกิดเจลที่ผันกลับได้เมื่ออุณหภูมิเปลี่ยนแปลงไป และมีความสามารถในการละลายและสลายตัวได้ในของเหลวทางชีวภาพที่อุณหภูมิร่างกาย (Jongjareonrak และคณะ, 2006; Yakimets และคณะ, 2005) ถึงแม้ว่าเจลาตินจะมีคุณสมบัติที่ดี แต่เปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินยังมีข้อเสียอยู่บ้าง ได้แก่

- เจลาตินเป็นสารที่ไวต่อความชื้น เมื่อเก็บเปลือกแคปซูลในสภาวะที่มีความชื้นต่ำ หรือบรรจุสารที่สามารถดูดความชื้นได้ดี พบว่าเป็นสาเหตุให้เปลือกแคปซูลเปราะ ในทางตรงกันข้าม สำหรับประเทศร้อนชื้น เช่น ประเทศไทย ซึ่งมีความชื้นสัมพัทธ์มากกว่า 60-70 % พบว่าระดับความชื้นที่เพิ่มขึ้นมีผลให้อุณหภูมิต่ำสุดที่แคปซูลเจลาตินสามารถละลายได้เพิ่มขึ้นจาก 30 °C เป็น 50 °C หรือมากกว่า ซึ่งทำให้เกิดปัญหาการละลายของเปลือกแคปซูลในของเหลวในร่างกายได้ (Jones, 1987a: 31-48) นอกจากนี้ ปัญหาการละลายของเปลือกแคปซูลอาจเกิดจากการเชื่อมโยงข้ามระหว่างโมเลกุลของเจลาตินกับตัวยามี หมู่อัลดีไฮด์ซึ่งบรรจุในเปลือกแคปซูล (Cartensen และ Rhodes, 1993; Digenes, Gold และ Shah, 1994; Podczek, 2002)

- ปัญหาเกี่ยวข้องกับศาสนา เนื่องจากเจลาตินเป็นโปรตีนที่ได้จากผิวหนัง กระดูก เนื้อเยื่อของสัตว์ เช่น หมู และวัว ดังนั้น ผู้ที่นับถือศาสนาอิสลามอย่างเคร่งครัดไม่รับประทานยาที่บรรจุในเปลือกแคปซูลที่ทำจากเจลาตินได้

- ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับโรคระบาดในสัตว์ หลายปีที่ผ่านมาได้เกิดโรคระบาดชื่อ Bovine spongiform encephalopathy (BSE) หรือเรียกว่า Mad cow disease ในสัตว์ที่นำมาเป็นอาหาร เช่น แกะ และวัว ซึ่งโรคนี้อาจติดต่อถึงมนุษย์และก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ ทำให้หลายกลุ่มตระหนักถึงความ

ปลอดภัยในการใช้เจลละติน ซึ่งส่งผลให้ผู้ประกอบการในภาคอุตสาหกรรมยา อาหาร และเครื่องสำอาง ได้พยายามหาสารหรือวัตถุดิบใหม่มาทดแทนการใช้เจลละติน (Woltjes และคณะ, 1999)

Yamamoto, Matsuura และ Akai (1998) ได้จดสิทธิบัตรเกี่ยวกับเปลือกแคปซูลที่ไม่มีส่วนประกอบของเจลละติน โดยประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC 79.6-98.7 %), คาราจีแนน (0.03-0.5 %), โปแตสเซียม และ/หรือ แคลเซียมไอออน (0.14-3.19 %) หลังจากนั้นบริษัท Capsugel ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของบริษัท Warner Lambert ได้ผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่ทำจาก HPMC จำหน่ายทั่วโลกโดยใช้ชื่อว่า “Vegetable capsule” หรืออาจเรียกเป็นภาษาไทยว่า “แคปซูลเจ” นอกจากนี้ Chiwele, Jones และ Podczeck (2000) ได้ศึกษาทดลองเปรียบเทียบผลของอุณหภูมิ สภาวะการเก็บรักษา และตัวกลางทำละลาย (dissolution medium) ที่มีต่อเปลือกแคปซูลเปล่าที่ผลิตจากวัตถุดิบ 3 ชนิด คือ แคปซูลที่ผลิตจากเจลละติน เจลละตินผสม polyethylene glycol (PEG) 5 % และ HPMC ซึ่งผลิตโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ (Dip moulding technique) พบว่า เปลือกแคปซูลที่ผลิตจาก HPMC จะละลายอย่างรวดเร็ว และไม่ขึ้นกับอุณหภูมิระหว่าง 10-50 °C ส่วนเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากเจลละติน และเจลละตินผสมกับ PEG 5 % ไม่สามารถละลายได้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C

นอกจากการใช้ HPMC แทนเจลละตินแล้ว ยังมีการนำแป้งมันฝรั่ง (potato starch) มาทดแทนการใช้เจลละตินโดยใช้กระบวนการผลิตแบบจุ่มด้วยแบบพิมพ์ บริษัท Capsugel ได้พัฒนากระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลจากแป้ง (starch capsule) โดยใช้เทคนิคแบบฉีดลงแบบพิมพ์ (Injection moulding technique) ซึ่งเป็นวิธีการผลิตที่ใช้เครื่องจักรแตกต่างจากวิธีการจุ่มซึ่งใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลเจลละตินในปัจจุบัน (Vilivalam, Illum และ Iqbal, 2000) ชื่อทางการค้าของเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้ง คือ Capill<sup>®</sup> โดยปัจจุบันนี้ บริษัท West Pharmaceutical Services เป็นผู้ผลิต (Burns และคณะ, 1996; Eith และ Tomka, 1987; Idrissi และคณะ, 1991; Vilivalam และคณะ, 2000) เครื่องจักรที่สามารถบรรจุเปลือกแคปซูลจากแป้ง ได้มีเพียง 2 ชนิด คือ semi-automatic bench top filling machine และ Bosch<sup>™</sup> (GKF) 400C filling machine เนื่องจากเปลือกแคปซูลแป้งมีรูปร่างที่แตกต่างจากเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากเจลละติน อย่างไรก็ตาม เปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้งมีข้อดีเหนือกว่าเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากเจลละตินหลายประการ (Vilivalam และคณะ, 2000) ได้แก่

- ค่าการละลายของเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้งไม่ขึ้นกับสภาวะความเป็นกรดต่าง จึงมีความเหมาะสมในการเตรียมเป็นยาแคปซูลที่ถูกเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ (Enteric coated capsules)

- ความชื้นภายในเปลือกแคปซูลยึดเกาะแน่นกับ โมเลกุลของแป้ง ซึ่งมีผลให้เปลือกแคปซูลมีความคงตัวเพิ่มขึ้นเมื่อสัมผัสกับสภาวะความชื้นหรืออุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง
- ไม่จำเป็นต้องใส่สารกันบูด
- เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีส่วนประกอบของวัตถุอันตรายที่ได้จากสัตว์

ประเทศไทยเป็นประเทศเกษตรกรรม ซึ่งมีการผลิตแป้งเป็นจำนวนมากหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งแป้งข้าวเจ้าและแป้งข้าวเหนียว แป้งเหล่านี้มีราคาถูกและสามารถผลิตได้ภายในประเทศ มีรายงานการวิจัยของบริษัท National Starch and Chemical ได้นำแป้งดัดแปรชื่อการค้า Elastigel 1000J<sup>®</sup> มาทดแทนการใช้เจลาตินเพียง 15% พบว่า ในขนาดการผลิต 5000 กิโลกรัม สามารถลดต้นทุนการผลิตได้ถึง 112,500 บาท โดยเจลาตินมีราคาต้นทุนที่ประมาณ 250 บาท/กิโลกรัม ส่วน Elastigel 1000J<sup>®</sup> ราคาประมาณ 100 บาท/กิโลกรัม

การผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งนั้นนอกจากต้องคำนึงถึงมาตรฐานของแคปซูลที่ผลิตได้ ยังต้องคำนึงถึงเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิต และเครื่องบรรจุแคปซูลด้วย เนื่องจากวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์เป็นวิธีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมาเป็นเวลานาน หากต้องการผลิตเปลือกแคปซูลจากแป้ง แล้วต้องทำการเปลี่ยนแปลงกรรมวิธีและเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิตหรือบรรจุแคปซูลทั้งหมดจะเป็นการสิ้นเปลืองและยากแก่การลงทุน ดังนั้น การปรับเปลี่ยนวัตถุดิบจากเจลาตินมาเป็นแป้งในการผลิตเปลือกแคปซูลนั้นไม่ควรส่งผลกระทบต่อการใช้เครื่องมือที่มีใช้กันดั้งเดิม

โครงการวิจัยนี้จึงมีความสนใจศึกษาความเป็นไปได้ในการนำแป้งมาทดแทนการใช้เจลาตินบางส่วนหรือทั้งหมดในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง โดยศึกษาหาชนิดของแป้งที่เหมาะสม และหาปริมาณสูงสุดของแป้งที่สามารถทดแทนการใช้เจลาตินได้ แป้งที่ใช้ในการศึกษานี้มีทั้งหมด 8 ชนิด ซึ่งเป็นตัวแทนของกลุ่มแป้งดิบ กลุ่มแป้งดัดแปรทางกายภาพ และกลุ่มแป้งดัดแปรโดยวิธีอื่น ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของสารละลายและแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากเจลาตินผสมแป้ง และศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติก (plasticizer) และสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ต่อคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ นอกจากนี้ ยังศึกษาระยะเวลาในการแตกตัว การละลายของเปลือกแคปซูลเพื่อปลดปล่อยตัวยาไดคลอกซาซิลินซึ่งใช้เป็นตัวยาค้นแบบ และทดสอบความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลาตินเพียงอย่างเดียว โดยวิธีเดียวกัน และเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน

### วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาหาชนิดและปริมาณสูงสุดของแป้งที่เหมาะสมในการนำมาใช้แทนที่เจลดินในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์
2. เพื่อศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเกิดแผ่นฟิล์มและการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากเจลดินผสมแป้ง
3. เพื่อศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิวต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากเจลดินผสมแป้ง
4. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลดินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลดินที่มีจำหน่ายและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน
5. เพื่อศึกษาระยะเวลาในการแตกตัว และการละลายของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลดินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลดินที่มีจำหน่ายและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน
6. เพื่อศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลดินผสมแป้งเมื่อเก็บไว้ในสภาวะที่อุณหภูมิ  $30^{\circ}\text{C}$  และ  $40^{\circ}\text{C}$  ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลดินที่มีจำหน่ายและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน

### ขอบเขตของโครงการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความเป็นไปได้ในการนำแป้งดิบ ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง รวมทั้งแป้งที่มีการดัดแปรทางกายภาพและดัดแปรโดยวิธีอื่น มาทดแทนการใช้เจลดินในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ โดยศึกษาหาชนิดที่เหมาะสมและปริมาณแป้งที่สูงสุดที่สามารถแทนที่เจลดินในการเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลชนิดแข็งได้ และศึกษาหาปริมาณที่เหมาะสมของส่วนผสมอื่น ได้แก่ สารเสริมสภาพพลาสติก และสารลดแรงตึงผิว นอกจากนี้ ยังศึกษาระยะเวลาในการแตกตัว และการปลดปล่อยด้วยยาต้นแบบจากเปลือกแคปซูลเจลดินที่มีการทดแทนด้วยแป้ง และศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลดินผสมแป้งเมื่อเก็บที่อุณหภูมิและความชื้นที่กำหนด โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลดินที่มีจำหน่ายในปัจจุบันและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน

### แนวทางความคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีแนวความคิดในการนำแป้งซึ่งเป็นผลผลิตทางการเกษตรของประเทศที่มีอยู่มากมายหลายชนิดและมีราคาถูกมาทดแทนการใช้เจลละตินในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ โดยการศึกษาเริ่มต้นด้วยการนำแป้งดิบ ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง รวมทั้งแป้งที่ดัดแปรโดยวิธีทางกายภาพและวิธีอื่นๆ มาทดแทนการใช้เจลละตินในปริมาณสูงสุดที่สามารถเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมได้

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ส่งเสริม เพิ่มความเชื่อมั่น และยกระดับศักยภาพในการวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ของผู้ประกอบการอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งภายในประเทศให้ทัดเทียมกับบริษัทข้ามชาติ
2. เสริมสร้างและผลักดันให้เกิดความร่วมมือระหว่างสถาบันการศึกษาและผู้ประกอบการอุตสาหกรรมภายในประเทศ
3. ลดต้นทุนการผลิตแคปซูลชนิดแข็งที่ทำจากเจลละติน ด้วยการนำแป้งซึ่งมีราคาถูกและหาได้ง่ายในประเทศไทยมาใช้ทดแทน
4. ลดความเสี่ยงของการเกิดโรค Bovine spongiform encephalopathy (BSE) หรือ Mad cow disease ที่อาจปนเปื้อนอยู่ในเจลละตินที่ได้จากสัตว์ โดยนำแป้งมาทดแทนการใช้เจลละติน
5. เพื่อเพิ่มขีดการจำหน่ายในประชากรมุสลิมที่เคร่งครัด ซึ่งไม่สามารถบริโภคเจลละตินที่ผลิตจากสัตว์ได้
6. ช่วยเพิ่มมูลค่าของผลผลิตทางการเกษตร โดยนำมาใช้เป็นวัตถุดิบสำหรับอุตสาหกรรมการผลิต