

# การผลิตเปลือกแคปซูลแข็งจากแป้ง-ไคโตซาน

## Production of Starch-Chitosan Capsule

กมลวรรณ วงศ์วรอำพน<sup>1</sup>, ชมพูนุช ธรรมรักษ์<sup>1</sup>, พีรชา ธนพัฒน์นิช<sup>2</sup> และ ภูริวัฒน์ ลิ้มสวัสดิ์<sup>1\*</sup>

1 สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ \*Email : phuriwat@pharmacy.cmu.ac.th

<sup>2</sup> บริษัท สยามเภสัช จำกัด

### บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาสมบัติทางเคมี-กายภาพของไคโตซานและแป้งมันสำปะหลังที่เกี่ยวข้องกับการนำมาใช้ในการผลิตเปลือกแคปซูลแข็ง และ เปรียบเทียบสมบัติของเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้จากเปลือกแคปซูลแข็งที่ทำจากเจลาติน ปัจจัยที่ทำการศึกษาคือ วิธีการทำเปลือกแคปซูลแข็งคือ วิธีจุ่มธรรมดา และ วิธีการจุ่มแล้วทำให้เกิดเป็นเจลแข็ง, จำนวนชั้นของการจุ่มแบบพิมพ์ลงในสารผสม, วิธีการในการทำเปลือกแคปซูลให้แห้ง, ชนิดของสารหล่อลื่นแบบพิมพ์ และความคงสภาพของเปลือกแคปซูลแข็ง

ผลการทดลองพบว่า ความเข้มข้นของสารผสมที่เหมาะสมคือ 2 % w/v ของไคโตซานในกรดอะซิติกและ 15 % w/v ของแป้งมันสำปะหลังที่อยู่ในรูป partial gelatinize starch วิธีการทำให้เกิดเจลแข็งโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ที่มีความเข้มข้น 0.5 นอร์มอลและใช้เวลาในการจุ่ม 2 นาทีจะทำให้ได้แคปซูลที่มีลักษณะดี ความแข็งและความหนาของเปลือกแคปซูลจะแปรผันตามจำนวนชั้นของการจุ่มลงในสารผสม ส่วนวิธีการทำให้เปลือกแคปซูลแห้งจะส่งผลต่อความชื้นและความเปราะของเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้ ผลการวิจัยสรุปได้ว่าเปลือกแคปซูลไคโตซาน-แป้งที่มีลักษณะและคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมที่สุดคือ เปลือกแคปซูลที่ผลิตได้จากสารผสมของ 2 % w/v ของไคโตซานในกรดอะซิติกผสมกับ 15 % w/v ของแป้งมันสำปะหลังในอัตราส่วน 70 ต่อ 30 วิธีการผลิตที่เหมาะสมคือการจุ่มในสารผสมไคโตซาน-แป้งและทำให้เกิดเป็นเจลโดยการจุ่มลงในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่มีความเข้มข้น 0.5 นอร์มอลและใช้เวลาในการจุ่มรอบละ 2 นาที ทำการจุ่มซ้ำ 4 รอบ แล้วนำมาทำให้แห้งโดยทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมงและอบที่ อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 นาที สารหล่อลื่นที่เหมาะสมต่อการถอดเปลือกแคปซูลออกจากแบบพิมพ์คือ เซติลแอลกอฮอล์ ผลการเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่จำหน่ายในท้องตลาดพบว่า เปลือกแคปซูลจากสารผสมมีความเปราะและความชื้นต่ำกว่า แต่มีความหนามากกว่า การแตกตัวของเปลือกแคปซูลที่ได้มีค่ามากกว่า 1 ชั่วโมงจึงน่าจะเหมาะสำหรับการนำมาใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยา

คำสำคัญ: เปลือกแคปซูลแข็ง, ไคโตซาน, แป้งมันสำปะหลัง

### 1. ความเป็นมาและความสำคัญของโครงการ

ในปัจจุบันได้มีการผลิตเภสัชภัณฑ์ออกมาในรูปแบบต่างๆ เพื่อให้เหมาะสมกับคุณสมบัติของตัวยา และการนำไปใช้ ยาในรูปแบบแคปซูลแข็งก็เป็นอีก รูปแบบหนึ่งที่นิยมใช้กันมาเป็นเวลานาน (ปริยา อาตมียะนันท์, 2531) และ วัสดุหลักที่ใช้ในการผลิตแคปซูลแข็งก็คือ เจลาติน เนื่องจากมีคุณสมบัติที่เหมาะสม

เช่น สามารถละลายได้ดีในน้ำที่อุณหภูมิสูง และ คงรูปที่อุณหภูมิห้อง นอกจากนี้ความหนาของแคปซูลที่ได้ ยังสม่ำเสมออีกด้วย

แต่อย่างไรก็ตามเจลาตินเป็นโปรตีนที่มาจากสัตว์ ได้แก่ โค กระบือ และ สุกร ซึ่งปัจจุบันโรคที่เกิดกับโคเป็นโรคที่อันตรายและกำลังได้รับความสนใจ ซึ่งอาจติดต่อมายังมนุษย์ได้ เช่น โรควัวบ้า (bovine

spongiform encephalopathy, BSE) ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ได้มาจากสุกรเป็นสิ่งต้องห้ามในบางศาสนา อีกทั้งเจลาตินยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ในเรื่องของความคงตัวทางเคมีและปริมาณความชื้นในตัวแคปซูลที่มีอยู่สูง ทำให้เกิดปัญหากับตัวยาบางชนิดที่ไวต่อความชื้นได้ และ เมื่อความชื้นในตัวแคปซูลลดลงก็ยิ่งทำให้เกิดปัญหาการเปราะและแตกง่ายของแคปซูลอีกด้วย (Ridgway, 1987)

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการวิจัยเพื่อใช้วัสดุอื่นมาทำเป็นแคปซูลแข็งแทนเจลาตินเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ (Nagata, 2002) ซึ่งวัสดุที่มีการนำมาพัฒนาและทดลองใช้ได้ดี คือ Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) แต่เนื่องจาก HPMC เป็นวัสดุที่ได้มาจากการสังเคราะห์และมีราคาแพง ดังนั้นคณะผู้ทำการวิจัยจึงได้มีแนวความคิดที่ว่า น่าจะมีการนำวัสดุที่ได้จากธรรมชาติ ราคาไม่แพง และ หาได้ได้ง่ายในประเทศที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับเจลาติน หรือ HPMC มาผลิตเป็นแคปซูลแข็งได้ เพื่อทดแทนข้อจำกัดของเจลาติน และมีต้นทุนในการผลิตต่ำกว่าการใช้ HPMC ไคโตซาน (Chitosan) เป็นวัสดุเหลือใช้ที่ได้จากธรรมชาติ เช่น เปลือกกุ้ง กระดองปู หรือ แกนปลาหมึก โครงสร้างทางเคมีมีความคล้ายคลึงกับอนุพันธ์ของเซลลูโลสเช่น HPMC จึงคาดว่าน่าจะสมารถนำมาใช้ผลิตเป็นแคปซูลแข็งแทนเจลาตินเพื่อทดแทนข้อบกพร่องรวมทั้งข้อจำกัดต่างๆของเจลาตินได้ ไคโตซานสามารถทำให้เกิดเป็นฟิล์มได้ง่ายและฟิล์มที่ได้มีสมบัติที่เหมาะสมต่อการนำมาเตรียมเป็นเปลือกแคปซูล (พิเชษฐ์ พิพัฒน์สมุทรและคณะ, 2545) ไคโตซานเป็นชื่อเรียกของสารเคมีที่เกิดจากการทำ Deacetylation บางส่วนของไคติน (Chitin) โดยที่ไคตินเป็น Biopolymer ที่ได้จากธรรมชาติ ซึ่งพบได้ในเปลือกของแมลง และเปลือกกุ้ง ปู (Crustaceous species) (ภุริวัฒน์ ลีสวัสดิ์, 2534) ในการทำอุตสาหกรรมอาหารทะเลเพื่อการส่งออกได้มีการทิ้งเปลือกกุ้ง กระดองปู และ แกนปลาหมึกโดยเปล่าประโยชน์ไปเป็นจำนวนมาก หากภาคอุตสาหกรรมสามารถนำเอาวัสดุเหล่านี้กลับมาใช้ประโยชน์ก็จะเป็นการลดปริมาณขยะ

อีกทั้งยังเป็นการส่งเสริมการนำของเหลือใช้กลับมาใช้ใหม่อีกด้วย

ฟิล์มจากแป้งมันฝรั่ง แป้งมันสำปะหลัง และ แป้งข้าวโพดข้าวเหนียวมีความแข็งแรงและยืดหยุ่นมากกว่าแป้งข้าวสาลี จึงเหมาะสมในการทำฟิล์มแห้งมากกว่าแป้งข้าวโพดและแป้งข้าวสาลี เนื่องจากในขณะทำให้แห้งเม็ดแป้งข้าวโพดและเม็ดแป้งข้าวสาลีจะเปราะและแตกหักได้ง่าย ฟิล์มแป้งที่ได้จากแหล่งต่างกันจะมีความสามารถในการละลายน้ำต่างกัน และมีอัตราการรีโทรเกรเดชันต่างกันด้วย แป้งมันสำปะหลังมีแนวโน้มในการรีโทรเกรเดชันต่ำจึงสามารถละลายในน้ำเย็นได้อย่างสมบูรณ์ ฟิล์มแป้งจากแป้งมันสำปะหลังมีความใสและเป็นมันเงามากกว่าแป้งจากธัญพืช ฟิล์มแป้งจากแป้งมันสำปะหลังมีสมบัติที่ดีดังนี้คือ มีความใสสูง มีการละลายสูง มีความเรียบ-ยืดหยุ่นสูง และ มีความแข็งแรงเหนียวสูง (กล้าณรงค์ ศรีรอด, 2542) จากสมบัติเหล่านี้ทำให้แป้งมันสำปะหลังซึ่งเป็นสินค้าการเกษตรที่มีราคาถูกจึงเหมาะสมต่อการนำมาเตรียมเป็นแคปซูลบรรจุยา

จากคุณสมบัติดังกล่าวของไคโตซานและแป้งมันสำปะหลัง จึงทำให้คณะผู้วิจัยตั้งใจจะดำเนินการพัฒนาการผลิตเปลือกแคปซูลแข็งโดยใช้ไคโตซานและแป้งมันสำปะหลังเป็นองค์ประกอบสำคัญ และ ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของแคปซูลที่เตรียมได้กับเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากเจลาตินที่มีจำหน่ายในท้องตลาด รวมทั้งเปรียบเทียบต้นทุนของการผลิตด้วย ปัจจุบันความต้องการของการใช้เปลือกแคปซูลของผู้ผลิตสมุนไพรมีปริมาณมากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากความนิยมของการใช้สมุนไพรชนิดแคปซูลที่มีมากขึ้น ดังนั้นการพัฒนาการผลิตแคปซูลแข็งโดยใช้ไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลังเป็นองค์ประกอบสำคัญจึงเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่สำหรับผู้บริโภคสมุนไพร

## 2. วัตถุประสงค์

- 2.1. เพื่อศึกษาคุณสมบัติเคมี-กายภาพของไคโตซานและแป้งมันสำปะหลังที่เกี่ยวข้องกับการนำมาใช้ผลิตเป็นเปลือกแคปซูลแข็ง

- 2.2. เพื่อศึกษาและทดลองผลิตแคปซูลแข็งจากไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลัง
- 2.3. เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบคุณสมบัติและคุณภาพของเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลังและเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากเจลาตินที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

### 3. แนวทางการแก้ปัญหา

จากการสำรวจในวงการอุตสาหกรรมยาในประเทศไทย (Chan, 2002) พบว่ายังไม่มีเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลังจำหน่ายในท้องตลาดเลย การเตรียมเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลังย่อมสนองตอบความต้องการของผู้บริโภคที่ต้องการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรแบบที่ทันสมัย สามารถใช้ได้สะดวก มีประสิทธิภาพในการรักษา มีความปลอดภัยจากโรคคว่ำบา ไม่ติดข้อห้ามทางศาสนา และ ราคาไม่แพง อุตสาหกรรมการผลิตยาในเมืองไทยมีศักยภาพในการผลิตเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลังออกสู่ท้องตลาดและสนองความต้องการของลูกค้าได้ ทั้งยังเป็น การสนับสนุนการพึ่งพาตนเองได้ทางด้านยาซึ่งวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตส่วนใหญ่เป็นวัตถุดิบภายในประเทศ

จากเหตุผลข้างต้น ทางคณะผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการผลิตเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตจากไคโตซาน-แป้งมันสำปะหลัง ซึ่งคาดว่าจะได้แคปซูลที่ดีมีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยในการใช้ และสามารถเพิ่มกำลังการผลิตได้ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป นอกจากนี้ยังเป็นการส่งเสริมการใช้ประโยชน์สารเหลือใช้จากธรรมชาติ และใช้สินค้าการเกษตรที่มีราคาถูกเพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ประเทศชาติและประชาชนสูงสุด

### 4. ผลลัพธ์ที่คาดว่าจะได้รับโดยตรง

- 4.1. มีการใช้วัตถุดิบใหม่ที่ใช้ในการผลิตแคปซูลแข็งซึ่งสามารถทดแทนข้อจำกัดต่างๆของเจลาตินในการผลิตเป็นแคปซูลแข็ง จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้ผลิตแคปซูล

- 4.2. เป็นการนำวัตถุดิบที่หาได้ง่ายในประเทศมาใช้ให้เกิดประโยชน์ซึ่งเป็นการลดต้นทุนในการนำเข้าวัตถุดิบจากต่างประเทศ
- 4.3. เป็นข้อมูลพื้นฐานในการวิจัยและพัฒนาการผลิตแคปซูลแข็งจากวัตถุดิบอื่นๆต่อไป
- 4.4. เพื่อสนับสนุนการประยุกต์ใช้ไคโตซานและแป้งมันสำปะหลังในทางเภสัชกรรม
- 4.5. เพื่อสนับสนุนการใช้ประโยชน์จากไคโตซานซึ่งเป็นการลดปริมาณ ขยะ ที่ก่อให้เกิดมลภาวะ สนับสนุนการใช้ประโยชน์จากแป้งมันสำปะหลังซึ่งเป็นสินค้าเกษตรที่มีราคาไม่แพง และ ยังทดแทนการนำเข้าสารเคมีวัตถุดิบเกี่ยวกับอุตสาหกรรมยาจากต่างประเทศโดยช่วยลดการขาดดุลการค้าของประเทศ
- 4.6. เพื่อสนับสนุนโรงงานผลิตยาในประเทศในด้านวิจัยและพัฒนาเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ใหม่ซึ่งช่วยเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันทั้งในระดับประเทศและในระดับนานาชาติ

### 5. การทดลอง

#### 5.1. วัสดุและอุปกรณ์

เครื่องชั่งสำหรับงานวิเคราะห์, Magnetic stirrer, เตาไฟฟ้า, Blender, Beakers, Cylinders, แบบพิมพ์แคปซูล, pH paper, Micrometer, Brookfield viscometer, Moisture tester, Hot air oven, เครื่องทดสอบการแตกตัว, เครื่องทดสอบการละลาย

#### 5.2. สารเคมี

ไคโตซานจากปลาหมึก, Tapioca Starch, Acetic acid 1.0 %, 0.5 N NaOH, Mineral oil, Vaseline, PEG 6000, Ethanol, Cetyl Alcohol, Cetosteryl Alcohol

## 6. วิธีการทดลอง

### 6.1. การเตรียมผงไคโตซาน

นำไคโตซานไปปั่นลดขนาดโดยใช้ Blender เพื่อลดขนาดไคโตซานให้เป็นชิ้นเล็ก ๆ เพื่อให้ละลายได้ง่ายขึ้น

### 6.2. การเตรียมไคโตซานเจล

6.2.1. เตรียมไคโตซานเจลให้มีความเข้มข้น

2.0 % w/v ในสารละลาย 1.0 % acetic acid

6.2.2. ปั่นไคโตซานในสารละลาย 1.0 %

acetic acid เป็นเวลา 3 ชั่วโมงโดยใช้ magnetic stirrer ที่อุณหภูมิห้อง

6.2.3. เก็บไคโตซานเจลที่เตรียมได้เป็นเวลา 1

วันในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4-8 °C ได้เป็นไคโตซานเจล

### 6.3. การเตรียม 15 % partial gelatinized

starch และ complete gelatinized starch

6.3.1. นำแป้งมันสำปะหลัง (Tapioca starch)

มาแชวนล่อยในน้ำเย็น

6.3.2. คนด้วย magnetic stirrer พร้อมกับให้

ความร้อน

6.3.3. หยุดให้ความร้อนเมื่อแป้งเริ่มหนืด จะ

ได้เป็น 15 % partial gelatinized starch

6.3.4. ให้ความร้อนจนได้แป้งเปียกอย่าง

สมบูรณ์ จะได้เป็น 15 % complete gelatinized starch

### 6.4. การทดลองหารูปแบบของแป้งที่เหมาะสมในการผลิตเปลือกแคปซูลแข็งจากแป้ง-ไคโตซาน

6.4.1. นำแป้งทั้งสองรูปแบบได้แก่ 15 %

partial gelatinized starch และ 15% complete gelatinized Starch มาผสม

กับ 2.0 % ของไคโตซานเจล ในอัตราส่วน 2.0 % ไคโตซานเจล : 15 %

partial gelatinized starch หรือ 2.0 % ไคโตซานเจล : 15% complete

gelatinized Starch อัตราส่วน 90:10

ผสมโดยวิธี Geometric dilution

### 6.4.2. ทดลองผลิตเปลือกแคปซูลโดยใช้

กระบวนการดังนี้

6.4.2.1. จุ่มแบบพิมพ์ (pins) ลงในสาร

ผสมไคโตซาน-แป้งที่เตรียมได้

เป็นเวลา 30 วินาที

6.4.2.2. ยกแบบพิมพ์มาจุ่มลงใน 0.5 N

NaOH เป็นเวลา 2 นาที เพื่อให้

เกิดขึ้นเจลแข็งติดอยู่บนแบบ

พิมพ์

6.4.2.3. ยกแบบพิมพ์มาจุ่มลงในน้ำเป็น

เวลา 1 นาที เพื่อล้างต่าง

6.4.2.4. ทำซ้ำจากข้อ 6.4.2.1 ถึง 6.4.2.3

จำนวน 4 รอบ จนความหนา

เพิ่มขึ้นเป็น 4 ชั้น

6.4.2.5. นำแบบพิมพ์มาทิ้งไว้ให้แห้งที่

อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24

ชั่วโมง

6.4.3. ทดสอบคุณลักษณะของฟิล์มที่ได้

### 6.5. การทดลองหาอัตราส่วนที่เหมาะสมของไคโตซาน และ แป้งในการเตรียมเป็นแคปซูลแข็ง

6.5.1. นำ 2.0 % ไคโตซานเจลมาผสมกับ

15 % Starch ในอัตราส่วนต่าง ๆ ได้แก่

90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50,

40:60, 30:70, 20:80, 10:90

6.5.2. ทดลองเตรียมเป็นแคปซูลแข็งโดยใช้

กระบวนการที่ได้อธิบายไว้แล้วในข้อ

6.4

6.5.3. ประเมินลักษณะของแคปซูลที่ได้

### 6.6. การทดลองหาจำนวนชั้นที่เหมาะสมในการผลิตแคปซูลแข็ง

6.6.1. ผลิตเปลือกแคปซูลแข็งจากแป้ง-ไคโตซาน โดยเตรียม 1, 2, 3, 4 ชั้น

6.6.2. ทดสอบคุณลักษณะของแคปซูลที่ได้

เช่น ความแข็ง และ ความคงรูป

## 6.7. การทดลองหาสารหล่อลื่นแบบพิมพ์ (pins) ที่เหมาะสมในการช่วยถอดแคปซูลออกจากแบบพิมพ์

สารหล่อลื่นที่ทำการศึกษาได้แก่ vaseline ที่หลอมจนเหลว, mineral oil, vaseline: mineral oil ที่อัตราส่วน 3:1, 1:1, 1:3, PEG 6000 in EtOH:H<sub>2</sub>O = 1:1 ที่ความเข้มข้น 50%, 25%, 16.7%, 12.5%, Cetyl Alcohol, Cetostearyl Alcohol โดยมีขั้นตอนการทดลองดังนี้

- ผลิตเปลือกแคปซูลแข็งจากแป้ง-โคโตซาน ตามกระบวนการข้างต้น โดยหล่อลื่นแบบพิมพ์ด้วยสารหล่อลื่นชนิดต่างๆ
- ตั้งแบบพิมพ์ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จนแห้ง
- ทดสอบความยาก-ง่ายในการถอดแคปซูลออกจากแบบพิมพ์

## 6.8. การทดลองหาวิธีการและอุณหภูมิที่เหมาะสมในการทำให้เปลือกแคปซูลแห้ง

6.8.1. ทำการเตรียมเปลือกแคปซูลแข็งตามกระบวนการข้างต้น โดยอุณหภูมิในการทำให้แห้งที่ศึกษาคือ

- อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- อบที่อุณหภูมิต่าง ๆ ได้แก่ 45°C, 55°C และ 60°C ในช่วงเวลาตั้งแต่ 2 ถึง 5 ชั่วโมง
- ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องจนแห้งแล้วอบต่อที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 10 นาที

6.8.2. ทดสอบคุณลักษณะและคุณสมบัติต่างๆ เช่น สี ความสวยงาม และ ความเปราะ เป็นต้น

## 6.9. การควบคุมคุณภาพเปลือกแคปซูลแข็ง

### 6.9.1. การทดสอบคุณสมบัติของโคโตซานเจล

#### 6.9.1.1. ทางกายภาพ

- สังเกตลักษณะทางกายภาพของโคโตซานเจล เช่น สี และ ความใส
- วัดความหนืดโดยใช้เครื่อง Brookfield viscometer ที่ 25 °C

#### 6.9.1.2. ทางเคมี

- วัดค่า pH โดยใช้ pH paper

### 6.9.2. การทดสอบคุณสมบัติของแป้งเปียก

#### 6.9.2.1. ทางกายภาพ

- สังเกตลักษณะของ 15% partial gelatinized หรือ complete gelatinized starch

#### 6.9.2.2. ทางเคมี

- วัดค่า pH โดยใช้ pH paper

## 6.10. การทดสอบคุณสมบัติของแป้ง-โคโตซานแคปซูล

6.10.1. การตรวจสอบลักษณะภายนอก ได้แก่ สี ความเรียบ ความมันเงา และความสวยงาม

6.10.2. การศึกษาความแปรปรวนของน้ำหนักของเปลือกแคปซูล

6.10.3. ศึกษาความหนาของเปลือกแคปซูล

6.10.4. ศึกษาความชื้นในเปลือกแคปซูล

6.10.5. ศึกษาความเปราะของแคปซูล

6.10.6. ศึกษาการละลาย (แตกตัว) ของเปลือกแคปซูล

6.10.7. ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากเปลือกแคปซูลแข็ง

6.10.8. ศึกษาความคงสภาพของเปลือกแคปซูลภายใต้สภาวะเร่ง

## 7. ผลการทดลอง

### 7.1. ผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้น

ในการทดลองเบื้องต้นได้ศึกษาเฉพาะสารละลายโคโตซานก่อนคือ ทำการเตรียมโคโตซานที่ความเข้มข้น

ต่าง ๆ ได้แก่ 1%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 5% w/v พบว่ายิ่งความเข้มข้นสูงขึ้นก็จะยิ่งมีความหนืดสูงขึ้นซึ่งมีผลต่อความสามารถในการยึดเกาะกับแบบพิมพ์ ทำให้ส่งผลต่อความหนาและความสม่ำเสมอของเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตได้ พบว่าความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สามารถยึดเกาะกับแบบพิมพ์ และ ก่อให้เกิดชั้นเจลที่มีความหนาสม่ำเสมอซึ่งส่งผลต่อความสม่ำเสมอของเปลือกแคปซูลแข็งที่ผลิตได้ คือ ความเข้มข้น 2% w/v เนื่องจากที่ความเข้มข้นนี้ไคโตซานมีความหนืดเพียงพอที่จะยึดเกาะและเคลือบบนแบบพิมพ์ได้เป็นชั้นที่สม่ำเสมอและไม่หนืดมากจนเกาะกับแบบพิมพ์เป็นก้อนซึ่งความหนาของชั้นเจลที่ได้จะไม่สม่ำเสมอ ในขั้นตอน Dipping เมื่อทำการจุ่มแบบพิมพ์ลงในสารละลายไคโตซานแล้วขั้นตอนต่อไปในการเตรียมเปลือกแคปซูลแข็งที่ทำการศึกษาค้นคว้ามี 2 วิธี คือ ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง กับ การก่อให้เกิดเจลโดยใช้ 0.1N NaOH solution และ 0.5 N NaOH solution โดยใช้ระยะเวลาจุ่มต่าง ๆ ผลปรากฏว่า วิธีที่สามารถเตรียมเปลือกแคปซูลแข็งได้ดี คือ การก่อให้เกิดเจลโดยใช้ต่าง เนื่องจากถ้าทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเลย สารละลายไคโตซานจะไม่ค่อย set ตัว สำหรับการก่อให้เกิดเจลโดยใช้ต่างนั้นพบว่าความเข้มข้น 0.5 N NaOH solution สารละลายไคโตซานจะเกิดเจลและ set ตัวได้ดีกว่าการใช้ 0.1 N NaOH solution จะเห็นได้ว่าความเข้มข้นของต่างที่ใช้มีผลต่อความสามารถในการเกิดเจล โดยความสามารถในการเกิดเจลจะแปรผันตรงกับความเข้มข้นของต่างที่ใช้

จำนวนชั้นของไคโตซานนั้นจะแปรผันตรงกับความหนาและความแข็งแรงของเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้โดยจำนวนชั้นที่มีความแข็งแรงเพียงพอคือ 4 ชั้น ถึงแม้ว่าเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้จะมีความหนามากกว่าเจลาคินแคปซูล แต่ถ้าจำนวนชั้นน้อยกว่านี้เปลือกแคปซูลที่ได้จะอ่อนเกินไป อย่างไรก็ตามไม่สามารถเพิ่มความแข็งแรงของเปลือกแคปซูลได้โดยใช้ความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานที่มากขึ้น เนื่องจากจะทำให้ได้ชั้นเจลที่ไม่สม่ำเสมอซึ่งจะส่งผลต่อความสม่ำเสมอของเปลือกแคปซูล ลักษณะของไคโตซานแคปซูลที่ทำให้แห้งโดย

การทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 36 ชั่วโมงก่อนอบ กับ ทำให้แห้งโดยการอบที่นั่นไม่มีความแตกต่างในเรื่องของความหนาของเปลือกแคปซูล ความแข็งแรง เวลาที่ใช้ในการแตกตัว แต่ไคโตซานแคปซูลที่ทำให้แห้งโดยการทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 36 ชั่วโมงก่อนอบจะมีปริมาณความชื้นมากกว่า ไคโตซานแคปซูลที่ทำให้แห้งโดยการอบที่อุณหภูมิ 50° c ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนั้นน้ำจะค่อย ๆ ระเหยออกไปและเวลาที่ตั้งทิ้งไว้นั้นนานพอที่น้ำจะระเหยออกไปได้มาก

## 7.2. คุณสมบัติของไคโตซานและแป้ง

### ■ ผลการศึกษาคุณสมบัติของเจลของไคโตซานและแป้งเปียกทางเคมี-กายภาพ

ผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2 พบว่า ลักษณะทางกายภาพของสารละลายไคโตซานและแป้งเปียกมีความแตกต่างกัน โดยที่เจลของไคโตซานมีลักษณะใสและมีสีเหลืองอ่อนๆ ในขณะที่แป้งมีลักษณะหนืดและมีสีขาวขุ่น แต่สารทั้งสองมีความเป็นกรดคือมีค่า pH ต่ำกว่า 7

ตารางที่ 1. คุณสมบัติของเจลของไคโตซานทางเคมี-กายภาพ

| คุณสมบัติ                                                                                                                                                                             | ลักษณะทางกายภาพและทางเคมี                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1. คุณสมบัติทางกายภาพ <ul style="list-style-type: none"> <li>- ลักษณะของไคโตซานเจลเข้มข้น 2%</li> <li>- ความหนืดที่ 25 °C</li> <li>- ความสามารถและความสม่ำเสมอในการยึดเกาะ</li> </ul> | เจลใส สีสเหลืองเล็กน้อย<br>1491.5 cP<br>ยึดเกาะกับแบบพิมพ์ได้ดี |
| 1. คุณสมบัติทางเคมี <ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าความเป็นกรดต่าง (pH)</li> </ul>                                                                                       | 4.5                                                             |

ตารางที่ 2. คุณสมบัติของแป้งเปียกทางเคมี-กายภาพ

| คุณสมบัติ                                                                                                           | ลักษณะทางกายภาพและทางเคมี |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. คุณสมบัติทางกายภาพ <ul style="list-style-type: none"> <li>- ลักษณะของ 15 % partial gelatinized starch</li> </ul> | ของเหลวสีขาว หนืด         |
| 2. คุณสมบัติทางเคมี <ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าความเป็นกรดต่าง (pH)</li> </ul>                     | 6                         |

### 7.3. ผลการศึกษารูปแบบของแป้งที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมแคปซูล

จากการศึกษาลักษณะของชั้นเจลที่ติดบนแม่พิมพ์ที่ได้จากส่วนผสมของ 2% โคโตซาน : แป้ง ที่อัตราส่วน 90:10 แล้วนำไปผลิตเป็นแคปซูลแข็ง ผลแสดงในตารางที่ 3 บ่งชี้ว่าลักษณะของชั้นเจลที่ได้จาก 15% partial gelatinized starch มีความเรียบกว่าชั้นเจลที่ได้จาก 15 % complete gelatinized starch ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ 15 % complete gelatinized starch มีความหนืดมากเกินไปซึ่งเมื่อนำมาผสมกับ 2% ของโคโตซาน จึงทำให้สารผสมที่ได้ไม่ค่อยเป็นเนื้อเดียวกัน ดังนั้นในการทดลองผลิตเปลือกแคปซูลแข็งที่จะทำการวิจัยต่อไปจึงเลือกใช้แป้งมันสำปะหลังในรูปแบบที่เป็น partial gelatinized starch

ตารางที่ 3 ลักษณะของแป้งมันสำปะหลัง (Tapioca Starch) 2 รูปแบบ และสารผสมของแป้ง-โคโตซาน

| Starch                       | ลักษณะ                              | ลักษณะของสารผสมที่ไว้ระหว่างโคโตซาน 2% : แป้ง ที่อัตราส่วน 90:10 | ลักษณะของชั้นเจลที่ได้เมื่อผสมโคโตซาน 2% : แป้ง ที่อัตราส่วน 90:10 |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1. 15 % complete gelatinized | เนื้อเพสต์มีสีขาวใส หนืดมากจนติดกัน | ของเหลวสีขุ่นขาวใส ไม่ค่อยเป็นเนื้อเดียวกัน                      | ชั้นเจลไม่ค่อยเรียบ                                                |
| 2. 15% partial gelatinized   | เนื้อเพสต์มีสีขาวขุ่น หนืดปานกลาง   | ของเหลวสีขุ่นขาวใส เป็นเนื้อเดียวกัน                             | ชั้นเจลเรียบ                                                       |

### 7.4. ผลการทดลองผลิตเปลือกแคปซูลแข็งจากส่วนผสมของโคโตซานและแป้งมันสำปะหลังที่มีอัตราส่วนผสมแตกต่างกัน

จากผลการทดลองตามตารางที่ 4 พิจารณาได้ว่าอัตราส่วนระหว่าง 2% โคโตซานเจล กับ 15% partial gelatinized starch ที่สามารถนำไปผลิตเปลือกแคปซูลแข็งได้ ได้แก่ อัตราส่วน 90:10, 80:20 และ 70:30 เนื่องจากถ้าอัตราส่วนของ 15% partial gelatinized

starch มากกว่านี้ จะทำให้ชั้นเจลที่ได้จะไม่เรียบ ดังนั้นจึงเลือกใช้ 3 อัตราส่วนนี้ในการทดลองต่อไป

ตารางที่ 4 ผลการทดลองผลิตเปลือกแคปซูลแข็งจากส่วนผสมของโคโตซานและแป้งมันสำปะหลังที่มีอัตราส่วนผสมต่างกัน

| Chitosan gel : Starch paste | pH  | ลักษณะชั้นเจลที่เตรียมได้            |
|-----------------------------|-----|--------------------------------------|
| 100 : 0                     | 4.5 | เรียบ สีใส                           |
| 90 : 10                     | 4.5 | เรียบ สีขาวขุ่นเล็กน้อย              |
| 80 : 20                     | 4.5 | เรียบ สีขาวขุ่น                      |
| 70 : 30                     | 4.5 | เรียบ สีขาวขุ่นมากขึ้น               |
| 60 : 40                     | 4.5 | เริ่มมีรอยย่นเกิดขึ้น                |
| 50 : 50                     | 4.5 | มีรอยย่นเล็กน้อย ชั้นเจลไม่ค่อยเรียบ |
| 40 : 60                     | 4.5 | มีรอยย่นมากขึ้น ชั้นเจลไม่ค่อยเรียบ  |
| 30 : 70                     | 4.5 | ชั้นเจลไม่เรียบ                      |
| 20 : 80                     | 4.5 | ชั้นเจลไม่เรียบ                      |
| 10 : 90                     | 4.5 | ชั้นเจลไม่เรียบ                      |

### 7.5. การทดลองหาสารหล่อลื่นที่เหมาะสมในการถอดแคปซูลจากแบบพิมพ์

เนื่องจากการทำแคปซูลประสบปัญหาในการถอดแคปซูลออกจากแบบพิมพ์จึงได้มีการทดลองใช้สารหล่อลื่นชนิดต่างๆ เพื่อช่วยในการถอดแคปซูล จากผลการทดลองตามตารางที่ 5 ผลปรากฏว่าสารหล่อลื่นที่ใช้ได้ดีในการถอดแคปซูลออกจากแบบพิมพ์คือ Cetyl alcohol

ตารางที่ 5 ผลการใช้สารหล่อลื่นชนิดต่าง ๆ

| สารหล่อลื่น                                                                                                                                               | ผลการทดลอง                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. vaseline                                                                                                                                               | เจลเลื่อนหลุดลงมาจากแบบพิมพ์ ไม่สามารถเตรียมแคปซูลได้                                                                                        |
| 2. mineral oil                                                                                                                                            | ถอดแคปซูลออกจากแบบพิมพ์ได้ยาก                                                                                                                |
| 3. vaseline : mineral oil<br>3:1<br>1:1<br>1:3                                                                                                            | เจลเลื่อนลงมาจากแบบพิมพ์<br>เจลเลื่อนลงมาจากแบบพิมพ์<br>เจลเลื่อนลงมาจากแบบพิมพ์                                                             |
| 1. PEG 6000 in EtOH:H <sub>2</sub> O=1:1<br>50 % in EtOH:H <sub>2</sub> O=1:1<br>25 % in EtOH:H <sub>2</sub> O=1:1<br>16.7 % in EtOH:H <sub>2</sub> O=1:1 | เจลยึดเกาะกับแบบพิมพ์ได้ไม่ค่อยดี<br>เจลยึดเกาะกับแบบพิมพ์ได้ดีขึ้น แต่ถอดแคปซูลออกจากแบบพิมพ์ได้ยาก<br>เจลยึดเกาะกับแบบพิมพ์ได้ดี แต่ถอดยาก |

|                                     |                                            |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| 12.5 % in EtOH:H <sub>2</sub> O=1:1 | เจลดัดเกาะแบบพิมพีไต้ดี แต่ถอดยาก          |
| 5. Cetyl Alcohol                    | เจลดัดเกาะกับแบบพิมพีไต้ดี ถอดแคลชูออกง่าย |
| 6. Cetostearyl Alcohol              | เจลดัดเกาะกับแบบพิมพีไต้ดี ถอดแคลชูออกยาก  |

หมายเหตุ ใช้อัตราส่วน 2% ของโคโตซาน : แป้ง = 80:20

## 7.6. การทดลองหาวิธีการและอุณหภูมิที่เหมาะสมในการทำให้แห้ง

ผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 6 พบว่าลักษณะทางกายภาพเปลือกแคลชูเปลี่ยนแปลงไปตามอุณหภูมิในการทำให้แห้ง โดยพบว่าการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้เปลือกแคลชูมีสีเข้มขึ้นและมีความยืดหยุ่นลดลง ทำให้มีลักษณะเปราะมากขึ้น ดังนั้นจึงควรทำให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง หรือ ทำให้แห้งที่อุณหภูมิห้องร่วมกับการอบที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 10 นาที

ตารางที่ 6 ลักษณะแคลชูที่ได้จากการทำให้แห้งโดยวิธีต่างๆ

| วิธีการทำให้แห้ง                         | อัตราส่วน | ระยะเวลาที่<br>ทำให้แห้ง<br>(ชม.) | ลักษณะแคลชู              |
|------------------------------------------|-----------|-----------------------------------|--------------------------|
| 1. อุณหภูมิห้อง                          | 90 : 10   | 24                                | สีขาวใส ก่อนข้างยืดหยุ่น |
|                                          | 80 : 20   | 24                                | สีขาวใส ก่อนข้างยืดหยุ่น |
|                                          | 70 : 30   | 24                                | สีขาวใส ก่อนข้างยืดหยุ่น |
| 2. อุณหภูมิ 45°C                         | 90 : 10   | 4                                 | สีขาว ก่อนข้างเปราะ      |
|                                          | 80 : 20   | 4                                 | สีขาว ก่อนข้างเปราะ      |
|                                          | 70 : 30   | 5                                 | สีขาว ก่อนข้างเปราะ      |
| 3. อุณหภูมิ 55°C                         | 90 : 10   | 4                                 | สีขาวออกเหลือง เปราะ     |
|                                          | 80 : 20   | 4                                 | สีขาวออกเหลือง เปราะ     |
|                                          | 70 : 30   | 5                                 | สีขาวออกเหลือง เปราะ     |
| 4. อุณหภูมิ 60°C                         | 90 : 10   | 2                                 | สีขาวออกเหลือง เปราะมาก  |
|                                          | 80 : 20   | 3                                 | สีขาวออกเหลือง เปราะมาก  |
|                                          | 70 : 30   | 3                                 | สีขาวออกเหลือง เปราะมาก  |
| 5. อุณหภูมิห้อง +<br>อบ 50°C, 10<br>นาที | 90 : 10   | 24                                | สีขาว                    |
|                                          | 80 : 20   | 24                                | สีขาว                    |
|                                          | 70 : 30   | 24                                | สีขาว                    |

## 7.7. ผลการศึกษาคุณภาพของเปลือกแคลชูแห้งที่ผลิตได้

### 7.7.1. ลักษณะภายนอกของแคลชู

การศึกษาเกี่ยวกับลักษณะภายนอกของแคลชูได้ผลดังแสดงในตารางที่ 7 ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันของลักษณะภายนอก เมื่อผสมแป้งเข้าไปในตำรับในปริมาณตั้งแต่ 10 จนถึง 30%

ตารางที่ 7 ลักษณะภายนอกของแคลชู

| ลักษณะภายนอก  | เปลือกแคลชูจาก 2 % โคโตซาน: 15% partial<br>gelatinized starch |           |           |
|---------------|---------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|               | 90 : 10                                                       | 80 : 20   | 70 : 30   |
| 1. สี         | สีขาวขุ่น                                                     | สีขาวขุ่น | สีขาวขุ่น |
| 2. ความเรียบ  | +4                                                            | +4        | +4        |
| 3. ความมันเงา | +3                                                            | +3        | +3        |
| 4. ความสวยงาม | +3                                                            | +3        | +3        |

หมายเหตุ

ความเรียบของเปลือกแคลชู แสดงโดยใช้เครื่องหมาย +0 (ไม่เรียบ) -> +5 (เรียบมากที่สุด)

ความมันเงาของเปลือกแคลชู แสดงโดยใช้เครื่องหมาย +0 (ไม่มีความมันเงา) -> +5 (มันเงามาก)

ความสวยงามของเปลือกแคลชู แสดงโดยใช้เครื่องหมาย +0 (ไม่สวยงาม) -> +5 (สวยงามมาก)

### 7.7.2. ความแปรปรวนของน้ำหนักเปลือกแคลชู

การศึกษาเกี่ยวกับน้ำหนักของแคลชูได้ผลดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งชี้ให้เห็นแนวโน้มว่าการเพิ่มปริมาณแป้งเข้าไปในตำรับในอัตราส่วนที่มากขึ้น จะทำให้ได้แคลชูที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ส่วนความแปรปรวนของน้ำหนักแคลชูมีค่าค่อนข้างต่ำ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิต

ตารางที่ 8 ความแปรปรวนของน้ำหนักเปลือกแคลชู

| เปลือกแคลชูจาก<br>2% โคโตซาน : 15 %starch | น้ำหนัก<br>(กรัม) | ความแปรปรวน            |
|-------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| 70 : 30                                   | 0.1235            | 0.0004                 |
| 80 : 20                                   | 0.0671            | 6.347*10 <sup>-6</sup> |
| 90 : 10                                   | 0.0559            | 1.080*10 <sup>-5</sup> |

### 7.7.3. การศึกษาความหนาของเปลือกแคลชู

ผลการศึกษาถึงความหนาของเปลือกแคลชูแสดงในตารางที่ 9 พบว่าการเพิ่มปริมาณแป้งมี

อิทธิพลต่อความหนาของเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้ แต่แนวโน้มยังไม่ชัดเจน ความแปรปรวนของความหนาอยู่ในเกณฑ์ต่ำ ซึ่งบ่งชี้ถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิต

ตารางที่ 9 ความหนาของเปลือกแคปซูล

| เปลือกแคปซูลจาก<br>2% ไคโตซาน : 15 %starch | ความหนา<br>(เซ็นติเมตร) | ความแปรปรวน           |
|--------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 70 : 30                                    | 0.0136                  | $1.33 \times 10^{-6}$ |
| 80 : 20                                    | 0.0087                  | $3.33 \times 10^{-7}$ |
| 90 : 10                                    | 0.0105                  | $1.75 \times 10^{-6}$ |

#### 7.7.4. การศึกษาความชื้นภายในเปลือกแคปซูล

ผลการศึกษาถึงปริมาณความชื้นที่เหลืออยู่ในเปลือกแคปซูลแสดงในตารางที่ 10 ซึ่งแสดงถึงแนวโน้มที่ชัดเจนว่า การเพิ่มปริมาณไคโตซานในสารผสม จะทำให้ได้เปลือกแคปซูลที่มีความชื้นสูงขึ้นไม่ว่าจะใช้กระบวนการทำให้เปลือกแคปซูลแห้งโดยวิธีใด

ตารางที่ 10 ปริมาณความชื้นที่เหลืออยู่ในเปลือกแคปซูล

| แคปซูลจาก<br>2% ไคโตซาน:15% starch | moisture content (%) |                         |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------|
|                                    | Room temp. 24 hr.    | Room temp.+50 °C 10 min |
| 70 : 30                            | 11.39                | 11.25                   |
| 80 : 20                            | 12.47                | 13.39                   |
| 90 : 10                            | 13.88                | 14.26                   |

#### 7.7.5. การศึกษาการแตกตัวของเปลือกแคปซูล

ผลการศึกษาถึงการแตกกระจายตัวของเปลือกแคปซูลแสดงในตารางที่ 11 พบว่าเปลือกแคปซูลของสารผสมไคโตซาน-แป้งทั้งสามอัตราส่วน มีการแตกกระจายตัวที่ช้าคือ มากกว่า 30 นาที ซึ่งช้ากว่าการแตกกระจายตัวของเปลือกแคปซูลที่ทำมาจากเจลาติน ข้อมูลส่วนนี้บ่งชี้ว่าเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้ น่าจะมี

ศักยภาพในการนำมาใช้เพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้

ตารางที่ 11 เวลาการแตกกระจายตัวของเปลือกแคปซูล

| ชนิดของเปลือกแคปซูล                     | ระยะเวลาที่แตกตัว<br>(นาที:วินาที) |
|-----------------------------------------|------------------------------------|
| 1. เจลาติน                              | 3:21                               |
| 2. 2% ไคโตซาน : 15% starch ที่อัตราส่วน |                                    |
| 90 : 10                                 | >30                                |
| 80 : 20                                 | >30                                |
| 70 : 30                                 | >30                                |

#### 7.7.6. การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากแคปซูลในตัวอย่างที่เป็นกรด (0.1 N HCl )

ผลการศึกษาถึงการปลดปล่อยตัวยาออกจากเปลือกแคปซูลแสดงในตารางที่ 12 พบว่าผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาถึงการแตกกระจายตัวของเปลือกแคปซูลคือ เปลือกแคปซูลของสารผสมไคโตซาน-แป้งสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาให้ช้าลงคือเริ่มปลดปล่อยตัวยาภายในเวลา 80 นาที ซึ่งน่าจะมีศักยภาพในการนำมาใช้กับยาที่ทำความระคายเคืองหรือก่อกระเพาะอาหาร หรือ ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนเพราะ เปลือกแคปซูลไม่ปลดปล่อยตัวยาในกระเพาะอาหาร แต่จะแตกตัวและปลดปล่อยตัวยาออกมาภายในลำไส้

ตารางที่ 12 การปลดปล่อยตัวยาออกจากเปลือกแคปซูล

| เปลือกแคปซูล              | ระยะเวลาที่เริ่มปลดปล่อยตัวยา<br>(นาที:วินาที) |
|---------------------------|------------------------------------------------|
| 1. เจลาติน                | 0:30                                           |
| 2. 2% ไคโตซาน :15% starch |                                                |
| 80 : 20                   | 80                                             |
| 70 : 30                   | >90                                            |

#### 7.7.7การศึกษาคุณภาพของเปลือกแคปซูลหลังจากเก็บไว้ภายใต้สภาวะเร่ง

ผลการศึกษาถึงความคงสภาพของเปลือกแคปซูลแสดงในตารางที่ 13- 16 จากผลในตารางที่ 13 – 14 พบว่าเปลือกแคปซูลมีความคงสภาพดีที่อุณหภูมิห้องและที่ 4 องศาเซลเซียสเป็นเวลายาวนาน 60 วัน ผลการศึกษาความคงสภาพที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส พบว่าเปลือกแคปซูลมีสีเหลืองมากขึ้นภายหลังจากการเก็บไว้เป็นเวลา 15 วัน และ สีจะเข้มมากขึ้นจนเป็นสีเหลืองอมน้ำตาลเมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 60 วัน ความมันเงาและความสวยงามจะลดลงมาก จนอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่น่าพึงพอใจ ดังนั้นเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้จึงไม่เหมาะสมกับการนำไปใช้ในสภาวะอากาศร้อน

ตารางที่ 13 ลักษณะภายนอกของแคปซูลหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและที่ 4 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 15 วัน

| ลักษณะภายนอก  | เปลือกแคปซูลจาก 2 % โคโตซาน : 15% partial gelatinized starch |           |           |
|---------------|--------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|               | 70 :30                                                       | 80 : 20   | 90 : 10   |
| 1. สี         | สีขาวขุ่น                                                    | สีขาวขุ่น | สีขาวขุ่น |
| 2. ความเรียบ  | +4                                                           | +4        | +4        |
| 3. ความมันเงา | +2                                                           | +2        | +2        |
| 4. ความสวยงาม | +2                                                           | +2        | +2        |

หมายเหตุ

ความเรียบของเปลือกแคปซูล แสดงโดยใช้เครื่องหมาย +0(ไม่เรียบ) -> +5( เรียบมากที่สุด )

ความมันเงาของเปลือกแคปซูล แสดงโดยใช้เครื่องหมาย +0(ไม่มี ความมันเงา) -> +5 (มันเงามาก)

ความสวยงามของเปลือกแคปซูล แสดงโดยใช้เครื่องหมาย +0(ไม่สวยงาม) -> +5 (สวยงามมาก)

ตารางที่ 14 ลักษณะภายนอกของแคปซูลหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและที่ 4 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 60 วัน

| ลักษณะภายนอก  | เปลือกแคปซูลจาก 2 % โคโตซาน : 15% partial gelatinized starch |           |           |
|---------------|--------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|               | 70 :30                                                       | 80 : 20   | 90 : 10   |
| 1. สี         | สีขาวขุ่น                                                    | สีขาวขุ่น | สีขาวขุ่น |
| 2. ความเรียบ  | +4                                                           | +4        | +4        |
| 3. ความมันเงา | +2                                                           | +2        | +2        |
| 4. ความสวยงาม | +2                                                           | +2        | +2        |

ตารางที่ 15 ลักษณะภายนอกของแคปซูลหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 15 วัน

| ลักษณะภายนอก  | เปลือกแคปซูลจาก 2 % โคโตซาน : 15% partial gelatinized starch |                  |                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|               | 70 :30                                                       | 80 : 20          | 90 : 10          |
| 1. สี         | สีเหลืองเข้มขึ้น                                             | สีเหลืองเข้มขึ้น | สีเหลืองเข้มขึ้น |
| 2. ความเรียบ  | +3                                                           | +3               | +3               |
| 3. ความมันเงา | +1                                                           | +1               | +1               |
| 4. ความสวยงาม | +0                                                           | +0               | +0               |

ตารางที่ 16 ลักษณะภายนอกของแคปซูลหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 60 วัน

| ลักษณะภายนอก  | เปลือกแคปซูลจาก 2 % โคโตซาน : 15% partial gelatinized starch |                  |                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|               | 70 :30                                                       | 80 : 20          | 90 : 10          |
| 1. สี         | สีเหลืองอมน้ำตาล                                             | สีเหลืองอมน้ำตาล | สีเหลืองอมน้ำตาล |
| 2. ความเรียบ  | +3                                                           | +3               | +3               |
| 3. ความมันเงา | +1                                                           | +1               | +1               |
| 4. ความสวยงาม | +0                                                           | +0               | +0               |

### 7.7.7. การศึกษาความชื้นภายในเปลือกแคปซูล

การศึกษาความชื้นภายในเปลือกแคปซูลแสดงไว้ในตารางที่ 17 –18 พบว่าเปลือกแคปซูลที่มีอัตราส่วนของปริมาณโคโตซานมากขึ้นจะอุ้มน้ำให้เหลืออยู่ในตัวแคปซูลได้มากขึ้นด้วย แต่ระยะเวลาการเก็บเปลือกแคปซูลที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และ 45 องศาเซลเซียสไม่ค่อยส่งผลต่อปริมาณความชื้นที่เหลืออยู่ในตัวแคปซูล เนื่องจากความชื้นในตัวแคปซูลอยู่ในสมดุลกับความชื้นในสภาพแวดล้อมแล้ว

ตารางที่ 17 ความชื้นภายในเปลือกแคปซูลหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 15 วัน

| เปลือกแคปซูลจาก 2% โคโตซาน :15% starch | moisture content (%)   |                         |
|----------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                        | เก็บที่ 4 องศาเซลเซียส | เก็บที่ 45 องศาเซลเซียส |
| 1. 70 : 30                             | 2.94                   | 1.25                    |
| 2. 80 : 20                             | 4.08                   | 0.98                    |
| 3. 90 : 10                             | 4.26                   | 1.78                    |

ตารางที่ 18 ความชื้นภายในเปลือกแคปซูลหลังจาก  
เก็บไว้เป็นเวลา 60 วัน

| แคปซูลจาก 2%<br>โคโตซาน :15% starch | moisture content (%)       |                             |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                                     | เก็บที่ 4 องศา<br>เซลเซียส | เก็บที่ 45 องศา<br>เซลเซียส |
| 1. 70 : 30                          | 4.32                       | 1.40                        |
| 2. 80 : 20                          | 4.75                       | 0.69                        |
| 3. 90 : 10                          | 6.58                       | 0.97                        |

## 8. สรุปผลการทดลองและอภิปรายผล

ผลการทดลองพบว่า ความเข้มข้นของสารผสมที่เหมาะสมคือ 2 % w/v ของโคโตซานในกรดอะซิติกและ 15 % w/v ของแป้งมันสำปะหลังที่อยู่ในรูป partial gelatinize starch เมื่อมีการนำแป้งมาเป็นส่วนประกอบในการผลิตแคปซูลแข็งจากโคโตซานโดยผสมในอัตราส่วนต่างๆ แล้วดูลักษณะ เพื่อพิจารณาเลือกอัตราส่วนที่เหมาะสมมาทำการทดลองต่อไป ได้แก่ โคโตซานต่อแป้งที่อัตราส่วน 90:10, 80:20, 70:30 วิธีการทำให้เกิดเจลแข็งโดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์ที่มีความเข้มข้น 0.5 นอร์มอลและใช้เวลาในการจุ่ม 2 นาที จะทำให้ได้แคปซูลที่มีลักษณะดี ความแข็งและความหนาของเปลือกแคปซูลจะแปรผันตามจำนวนชั้นของการจุ่มลงในสารผสม ส่วนวิธีการทำให้เปลือกแคปซูลแห้งจะส่งผลต่อความชื้นและความเปราะของเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้

ผลการวิจัยสรุปได้ว่าเปลือกแคปซูลโคโตซาน-แป้งที่มีลักษณะและคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมที่สุดคือ เปลือกแคปซูลที่ผลิตได้จากสารผสมของ 2 % w/v ของโคโตซานในกรดอะซิติกผสมกับ 15 % w/v ของแป้งมันสำปะหลังในอัตราส่วน 70 ต่อ 30 โดยพิจารณาจากลักษณะภายนอกและสมบัติต่างๆ ที่ดีกว่า รวมถึงต้นทุนค่าวัตถุดิบที่ต่ำลงด้วย วิธีการผลิตที่เหมาะสมคือการจุ่มในสารผสมโคโตซาน-แป้งและทำให้เกิดเป็นเจลโดยการจุ่มลงในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่มีความเข้มข้น 0.5 นอร์มอลและใช้เวลาในการจุ่มรอบละ 2 นาที ทำการจุ่มซ้ำ 4 รอบ แล้วนำมาทำให้แห้งโดยทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมงและอบต่อที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 นาที

สารหล่อลื่นที่เหมาะสมต่อการถอดเปลือกแคปซูลออกจากแบบพิมพ์คือ เซติลแอลกอฮอล์

ผลการเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่กำหนดในท้องตลาดพบว่า เปลือกแคปซูลจากสารผสมมีความเปราะและความชื้นต่ำกว่า แต่มีความหนามากกว่า การแตกตัวของเปลือกแคปซูลที่ได้มีค่ามากกว่า 60 นาที แต่ก็มี การแตกตัวที่ดีกว่าแคปซูลที่ทำจากโคโตซานเพียงอย่างเดียว ซึ่งน่าจะนำมาประยุกต์ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากแคปซูล

การศึกษาความคงสภาพในการเก็บที่สภาวะเร่งแสดงให้เห็นว่า แคปซูลที่ทำจากโคโตซานและแป้งนั้นยังมีความคงสภาพไม่ค่อยดี โดยเฉพาะที่อุณหภูมิสูงจากการเก็บที่ 45 องศาเซลเซียส พบว่าทำให้แคปซูลเปลี่ยนเป็นสีเหลืองอมน้ำตาล

## 9. วิเคราะห์ผลการทดลอง

จากการผลิตที่ใช้เพียงสารละลายโคโตซานและแป้งเป็นส่วนประกอบของแคปซูล อาจทำให้ลักษณะภายนอก รวมถึงคุณสมบัติต่างๆ ของแคปซูลยังไม่สมบูรณ์ เนื่องจากในการผลิตแคปซูลในระดับอุตสาหกรรมนั้น นอกจากเจลาตินแล้วยังมีส่วนประกอบอื่นๆ ที่เติมลงไปเพื่อช่วยในเรื่องของการปรับปรุงคุณสมบัติแคปซูลและกระบวนการผลิต เช่น สารพวกพลาสติกไซเซอร ดังนั้นการจะผลิตแคปซูลที่ทำจากโคโตซานและแป้งในระดับอุตสาหกรรมจึงควรมีการหาส่วนประกอบเพิ่มเติมและกระบวนการผลิตที่เหมาะสมที่สุดต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยฝ่ายอุตสาหกรรม โครงการโครงการงานอุตสาหกรรมสำหรับปริญญาดุษฎี ประจำปี 2003 ที่ให้ทุนอุดหนุนโครงการงานอุตสาหกรรมสำหรับปริญญาดุษฎีนี้ จึงทำให้การวิจัยประสบความสำเร็จได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

กล้าณรงค์ ศรีรอด. เทคโนโลยีของแป้ง, บริษัท เท็กซ์  
แอนด์ เจอร์นัลพับลิเคชั่น จำกัด, 2542.

ปรียา อาตมียะนันท์. อุตสาหกรรมยาแคปซูล,  
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2531.

พิเชษฐ์ พิพัฒน์สมุทร และคณะ. การตั้งตำรับฟิล์มโค  
โตะซานของสารสกัดขมิ้นเพื่อรักษาแผลร้อน  
ใน, รายงานฉบับสมบูรณ์ โครงการ IPUS ปี  
2545.

ภูริวัฒน์ ลิ้มสวัสดิ์. ไคตินและโคโตะซาน พอลิเมอร์จาก  
ทะเล, ครั้งที่1, คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2534.

Chan, W.M. **MIMS Thailand**. Volume 31, Number  
1, 2002.

Nagata, S. **Advantages to HPMC Capsules**.

[http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/  
articles.cgi?idArticle=30](http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=30), 2002.

Ridgway, K. **Hard Capsules Development and  
Technology**, The Pharmaceutical press  
London England, 1987.