

การพัฒนาสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ดจากเห็ดหอม เห็ดนางรม และเห็ดนางฟ้า

ธีรดา อินทรสุข¹, สราลี ศรีทราพงษ์สกุล¹, วรชฎา ศีลาอ่อน¹, ไพจิตร ศรีธรรมาพัฒน์¹, ต้นติมา กำลัง², อุษณา พัวเพิ่มพูนศิริ^{1*}

บทคัดย่อ

บทนำ: สารกระตุ้นภูมิคุ้มกันและต้านอักเสบในร่างกายเช่นเบต้ากลูแคน สามารถพบได้ในอาหารหลายชนิด เช่นเห็ดชนิดต่างๆ นอกจากนั้นพบว่าสารดังกล่าวสามารถบรรเทาและลดความรุนแรงการอักเสบในผู้ป่วยโรคเกาต์ได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ดเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ **วิธีการทดลอง:** ศึกษาการตั้งตำรับของผงเห็ด 3 ชนิดได้แก่ เห็ดหอม เห็ดนางรมและเห็ดนางฟ้า อัดขึ้นรูปเป็นเม็ดในรูปแบบเห็ดเดี่ยวและเห็ดผสมทั้ง 3 ชนิดด้วยวิธีตอกตรงน้ำหนัก 500 มิลลิกรัมต่อเม็ดแรงตอกอัด 60 เมกะปาสคาล และศึกษาผลของปริมาณสารช่วยดูดซับความชื้นคือแอโรซิล® (ซิลิโคนไดออกไซด์) และสารช่วยแตกตัวคือแอสคอร์บิก 102 (ไมโครคริสตัลไลน์เซลลูโลส) ในปริมาณร้อยละ 0.1-1 และ 3-4 ของตำรับ ตามลำดับ ผลการศึกษาประเมินจากปริมาณความชื้น คุณสมบัติการไหล ความสามารถในการตอกอัด ค่าเบี่ยงเบนของน้ำหนัก ความกรอบ และระยะเวลาในการแตกตัวของเห็ดอัดเม็ด ตามข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพตามเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 36 และประเมินความแข็งและความหนาตามข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพตามเกณฑ์มาตรฐานการผลิตยาเม็ด **ผลการทดลอง:** ผงเห็ดที่ไม่ได้ผสมสารช่วยมีความชื้นน้อยกว่าร้อยละ 10 และมีคุณสมบัติการไหลไม่ดี โดยมีค่ามุมทรงตัวของกองผงเห็ดเท่ากับ 36.82-48.59 องศาและค่าดัชนีสภาพอัดได้เท่ากับ 21.69-34.29 แม้ว่าผงเห็ดทั้ง 3 ชนิดสามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้ ด้วยวิธีการตอกตรง แต่พบว่ามีปัญหาด้านความกรอบมีค่าติดลบ และใช้เวลาการแตกตัวมากกว่า 30 นาที เมื่อตอกอัดเห็ดผสมเห็ดทั้ง 3 ชนิด และใช้สารช่วยดูดความชื้นปริมาณร้อยละ 0.1 ของตำรับ และสารช่วยแตกตัวปริมาณร้อยละ 3.9 ของตำรับ สามารถทำให้ความกรอบของเม็ดเห็ดเป็นร้อยละ 0 และใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 30 นาที **สรุปผลการทดลอง:** ผงเห็ดสามารถตอกอัดให้เป็นเม็ดได้ โดยวิธีการตอกตรง และผ่านการทดสอบการควบคุมคุณภาพโดยใช้สารดูดความชื้นคือ แอโรซิล®และสารช่วยแตกตัวคือ แอสคอร์บิก 102 เป็นสารช่วยในตำรับ

คำสำคัญ: เบต้ากลูแคน, เห็ดอัดเม็ด, เห็ดหอม, เห็ดนางรม, เห็ดนางฟ้า

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2559; 11(ฉบับพิเศษ): 14-24

¹ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

² ฝ่ายเทคโนโลยีการเกษตร สถาบันวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย เทคโนธานี อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** อุษณา พัวเพิ่มพูนศิริ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

Development of Mushroom Tablets From *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus pulmonarius*

Theerada Intarasuk¹, Saralee Satthapongsakul¹, Warisada Sila-on¹, Phaijit Sritananuwat¹, Tantima Kumlung²,
Utsana Puapermpoonsiri^{1*}

Abstract

Intro: Immune-modulating and anti-inflammatory compound such as beta-glucans is a natural compound found in several kinds of foods such as some mushrooms. The inflammation relates to the severity of gout symptom thus it is possible to use beta-glucan to relieve the inflammation of gout disease. This study aims to develop the formulation of mushroom tablets for medical application. **Methods:** Pre-formulation of 3 types of mushroom powders (*Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus pulmonarius*) were performed and direct compression method with 500 mg per tablet at 60 MPa was used in this study. The effects of the additives amount such as adsorbent (Aerosil[®], silicon dioxide) and disintegrant (Avicel[®] PH102, microcrystalline cellulose PH102) at concentration 0.1-1 % and 3-4 %, respectively, on the characteristics of mushroom tablets were investigated. All experiments were evaluated for moisture content, flowability, compressibility, weight variation, friability, disintegration time, hardness and thickness following the quality control guideline of United State Pharmacopeia 36 (USP 36). **Results:** As the pre-formulation results, the moisture content of mushroom powders was less than 10 percent (%LOD<10%). The flowability of mushroom powders was poor since the angle of repose and compressibility index were in range of 36.82-48.59 degree and 21.69-34.29, respectively. Each mushroom powder without additives was able to form a tablet with a negative value of friability test and high disintegration time (greater than 30 min). Fortunately, the addition of 0.1% Aerosil[®] and 3.9% Avicel[®] PH102 was helpful for the characteristic of mixed mushroom tablets. Following the additives addition, the friability was low (0%) and disintegration time of tablets was less than 30 minutes. **Conclusions:** Conclusively, direct compression method is able to use for mixed mushroom tablets formulation. The additives such as of Aerosil[®] and Avicel[®] PH102 have been used as the adsorbent and disintegrant, respectively.

Keywords: Beta-glucan, mushroom tablets, *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus pulmonarius*

IJPS 2016; 11(Supplement): 14-24

*Corresponding author: Utsana Puapermpoonsiri Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University,
Tel 045 353 632 Fax 045 353 626 E-mail: utsana@gmail.com

บทนำ

เห็ดเป็นที่รู้จักอย่างกว้างขวางตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน พบว่ามีการนำเห็ดมาสกัดเพื่อผลิตเป็นยาทางเลือกเช่นในประเทศญี่ปุ่น เกาหลี จีน และรัสเซีย มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง เช่น ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบของร่างกาย (Finimundyet al., 2014) ฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Guilliams, 2013) โดยสารสำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบและภูมิคุ้มกันในร่างกายที่พบได้ในเห็ดคือเบต้ากลูแคน ซึ่งสามารถพบที่ผนังเซลล์ของเห็ดที่อยู่ในไฟลัม Basidiomycete (Finimundyet al., 2014) เช่นวงศ์ Pleurotaceae, Marasmiaceae เป็นต้น ซึ่งในการศึกษานี้จะใช้เห็ดหอม (*Lentinusedodes*), เห็ดนางรม (*Pleurotusostreatus*) และเห็ดนางฟ้า (*Pleurotuspulmonarius*) จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ในการพัฒนาตำรับเห็ดอัดเม็ดด้วยวิธีตอกตรง (Direct Compression) กำหนดน้ำหนักต่อเม็ดเท่ากับ 500 มิลลิกรัม แรงที่ใช้ในการตอกอัดเท่ากับ 60 เมกะปาสกาล โดยเริ่มจากศึกษาคุณสมบัติทั่วไปของผงแห้งเห็ดทั้ง 3 ชนิดในด้านความสามารถของการไหลด้วยค่า Angle of repose และ Compressibility index, ปริมาณความชื้น และอัตราการเปลี่ยนแปลงความชื้น ด้วยวิธี Loss on drying และศึกษารูปทรงลักษณะของผงแห้งเห็ดโดยกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM) จากนั้นศึกษาสูตรตำรับที่เหมาะสมของเห็ดในการขึ้นรูปและตอกอัดเม็ด โดยศึกษา 2 ปัจจัยได้แก่ ปริมาณของสารช่วยดูดซับความชื้นคือแอโรซิล® (ซิลิคอนไดออกไซด์) และสารช่วยแตกตัว รวมทั้งสารเพิ่มปริมาณคือ อะวิเซล®พีเอช 102 (ไมโครคริสตัลไลน์เซลลูโลส) ในปริมาณร้อยละ 0.1-1 และ

3-4 ของตำรับตามลำดับ โดยการศึกษาทั้งหมดจะประเมินตามข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพ (Quality Control) ตามเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ฉบับที่ 36 (USP36) และตามข้อกำหนดการควบคุมคุณภาพ (Quality Control) ตามเกณฑ์มาตรฐานการผลิตยาเม็ด

วิธีการดำเนินงานวิจัย

1. อุปกรณ์และสารเคมี

ผงเห็ดหอม (2 ชนิด ได้แก่ TISTR-Agr-LE001 และ TISTR-Agr-LE002), ผงเห็ดนางฟ้า (1 ชนิด คือ TISTR-Agr-PPU001), ผงเห็ดนางรม (13 ชนิด ได้แก่ TISTR-Agr-POS001, TISTR-Agr-POS009-1-7, TISTR-Agr-POS005-3-7) จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย, Silicon dioxide (Aerosil®), Microcrystalline cellulose PH 102, (Avicel® PH 102) Moisture balance (Model.IB-30, Instruchem, Inc., Philippines), Tap density tester (Model.ETD 1020, Thai-Mahal Advance Technology Co., Ltd., Bangkok), Scanning Electron Microscope (Model.JSM-6010LV, JEOL Ltd., Japan), Sputter Coater (Model.SPI-MODULE™, Structure Probe, Inc., USA), Top load balance (Mettler Toledo, Switzerland), Monsanto Hardness Tester, Dial Thickness Gauge (Model.SM-112, TECLOCK Corporation, Japan), Friability tester (Model.TAR 20, ERWEKA GmbH., Germany), USP Disintegration Apparatus (Model.ZT 52, ERWEKA GmbH., Germany)

2. การพัฒนาสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ด

2.1 การศึกษาก่อนตั้งตำรับ

นำผงเห็ดแห้งมาทำการศึกษา ก่อนการตั้งตำรับดังนี้

2.1.1 การหาปริมาณความชื้น (Moisture content) ด้วยวิธีการ Loss on drying คือการศึกษาร้อยละการสูญเสียน้ำหนักเมื่อได้รับความร้อน โดยร้อยละการสูญเสีย น้ำ (%Loss on Drying, %LOD) สามารถคำนวณได้จากสมการ

$$\%LOD = \frac{\text{น้ำหนักที่หายไป} \times 100}{\text{น้ำหนักเริ่มต้น}}$$
 ซึ่งในการศึกษาที่จะวัดร้อยละการสูญเสีย น้ำด้วยเครื่อง Moisture balance บันทึกเป็นค่า %LOD

2.1.2 การศึกษาอัตราการเปลี่ยนแปลงความชื้นของผงเห็ดวัดค่า %LOD จำนวน 3 ครั้ง หลังอบผงเห็ดที่นาที่ที่ 0, 30 และ 60 นาที และคำนวณเป็นอัตราการเปลี่ยนแปลง

2.1.3 การศึกษารูปร่างลักษณะของผงเห็ดและสารช่วย (Image analyze) โดยการส่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) ที่ 5 กิโลโวลต์ ที่

2.2 การศึกษาการตั้งตำรับ

ตารางที่ 1 แสดงการพัฒนาสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ด

ส่วนประกอบ	สูตรตำรับที่ ปริมาณในตำรับ (มิลลิกรัม)				
	5	6	7	8	9
TISTR-Agr-LE001	160	160	160	160	160
TISTR-Agr-POS009-5	160	160	160	160	160
TISTR-Agr-POS005-7	-	-	-	-	-
TISTR-Agr-PPU001	160	160	160	160	160
แอโรซิล®	-	-	จนครบ 500	5	0.5
แอโรซิล® พีเอส 102 จนครบปริมาณ	-	500	-	500	500

กำลังขยาย 75, 250, 600 และ 1,000 เท่า สังเกตและบันทึกเป็นรูปภาพด้วยโปรแกรม InTouchScope

2.1.4 ศึกษาคุณสมบัติการไหลของผงเห็ด โดยค่ามุมทรงตัว (Angle of repose; θ) ด้วยวิธี fixed funnel (The United States Pharmacopeial Convention, 2013) หามุม θ ของกองผงเห็ด จากนั้นเปรียบเทียบค่า θ กับตารางมาตรฐาน และอีกวิธีหนึ่งคือ หาค่าดัชนีสภาพอัดได้ (compressibility index) โดยหาจาก (bulk density - tapped density)/ tapped density x100 จากนั้นนำค่า compressibility index ไปเปรียบเทียบกับตารางมาตรฐาน ได้เป็นคุณสมบัติการไหลของผงเห็ด

2.3 การประเมินคุณภาพเม็ดเห็ดตามเกณฑ์ของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาเล่มที่ 36

2.3.1 ความแปรปรวนของน้ำหนัก หาโดยสุ่มตัวอย่างเม็ดเห็ดจำนวน 20 เม็ดคำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ยต้องมีไม่เกิน 2 เม็ดที่มีความเบี่ยงเบนมากกว่าจำนวนร้อยละ 5 และต้องไม่มีเม็ดใดเลยที่มีความเบี่ยงเบนมากกว่าร้อยละ 10 ตามที่กำหนดในหัวข้อ Dietary supplement ใน USP 36 (USP 36, 2013)

2.3.2 ความหนา สุ่มวัดความหนาของเม็ดเห็ด 10 เม็ด ด้วย Dial Thickness Gauge กำหนดให้ความหนาอยู่ในช่วง 3.0-3.5 มิลลิเมตร และแต่ละตำรับควรมีค่าใกล้เคียงกัน

2.3.3 ความแข็ง สุ่มวัดความแข็งของเม็ดเห็ด 10 เม็ด ด้วยเครื่อง Monsanto Hardness Tester กำหนดให้ความแข็งอยู่ในช่วง 4-8 กิโลกรัม และแต่ละสูตรตำรับมีค่าใกล้เคียงกัน

2.3.4 ความกร่อนซึ่งน้ำหนักเม็ดเห็ดให้น้ำหนักมากกว่า 6.5 กรัม ทดสอบด้วยเครื่อง Friability tester หมุนด้วยอัตราเร็ว 25 รอบต่อนาที นาน 4 นาที ค่าร้อยละของความกร่อนต้องไม่มากกว่า 1

2.3.5 ระยะเวลาในการแตกตัว สุ่มเม็ดเห็ดจำนวน 6 เม็ดมาทดสอบด้วยเครื่อง USP Disintegration Apparatus โดยใช้ medium คือ น้ำกลั่นที่อุณหภูมิเท่ากับ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ โดยระยะเวลาในการแตกตัวต้องไม่เกิน 30 นาที

3. ผลการศึกษาและการอภิปราย

3.1 ผลการศึกษาก่อนตั้งตำรับ

จากการการศึกษาความชื้น คุณสมบัติการไหลและความหนาแน่นของผงเห็ดหอม 2 ชนิด เห็ดนางรม 13 ชนิดและเห็ดนางฟ้า 1 ชนิด (ดังตารางที่ 2) เพื่อคัดเลือกเห็ดไปศึกษาการตั้งตำรับ พบว่าในการคัดเลือกเห็ดหอมจะให้ความสำคัญกับความชื้นเนื่องจากเมื่อเห็ดหอมสัมผัสน้ำจะทำให้เนื้อเห็ดพองตัว พบว่าเห็ดหอมชนิด TISTR-Agr-LE001 มีคุณสมบัติการไหลที่ดีกว่าและมีค่า bulk density สูงกว่า และแม้ว่าจะมีปริมาณความชื้นสูงกว่า แต่มีอัตราการดูดความชื้นน้อยกว่าเห็ดหอมชนิด TISTR-Agr-LE002 ในการคัดเลือกตัวแทนของเห็ดนางรมพบว่า มีปริมาณความชื้น และค่าความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) ใกล้เคียงกัน มี

เพียงเห็ดนางรม TISTR-Agr-POS009-5 และ TISTR-Agr-POS005-7 ที่มีคุณสมบัติการไหลที่ค่อนข้างดี และในการคัดเลือกเห็ดนางฟ้าพบว่า มีคุณสมบัติการไหลที่ไม่ดีแต่มีปริมาณความชื้นค่อนข้างต่ำ และมีค่า bulk density สูง จึงสามารถใช้เห็ดนางฟ้าศึกษาการตั้งตำรับต่อไปได้

3.2 ผลการศึกษาการตั้งสูตรตำรับ

การศึกษาตั้งตำรับจะใช้วิธีการผลิตแบบตอกลง โดยกำหนดแรงดันในการตอกอัดที่ 60 เมกกะปาสคาล และมีน้ำหนัก 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด เริ่มการศึกษาจากการตอกอัดเห็ดเดี่ยวของตัวแทนเห็ดแต่ละชนิดที่ได้จากการศึกษาก่อนตั้งตำรับโดยกำหนดน้ำหนักผงเห็ดที่ 480 มิลลิกรัมต่อเม็ด

การประเมินคุณภาพการตอกอัดผงเห็ดเดี่ยวพบว่าปัญหาของตำรับเห็ดเดี่ยวแต่ละชนิดคือ ตำรับเห็ดหอม มีความแข็งสูง ทำให้ใช้เวลาแตกตัวนาน สอดคล้องกับการศึกษาของ Haywood et al., 2006 ที่พบว่า เมื่อเม็ดยามีความแข็งเพิ่มขึ้นจาก 146.4 ± 10.0 นิวตัน เป็น 154.0 ± 10.9 นิวตัน ($n = 20$) ทำให้เวลาที่ใช้แตกตัวเพิ่มจาก 193 วินาที เป็น 234 วินาที ($n = 6$) ตำรับเห็ดนางรมชนิดที่ 2.5 มีความแข็งสูงและใช้เวลาในการแตกตัวนานเช่นเดียวกับเห็ดหอมชนิด TISTR-Agr-LE001

ตารางที่ 2 การศึกษาเบื้องต้นตำรับของผงเห็ดแต่ละชนิด

รหัสเห็ด	ปริมาณ ความชื้น (ร้อยละ)	ความหนาแน่น ปรากฏ (กรัม/มิลลิลิตร)	ความหนาแน่น หลังเคาะ (กรัม/มิลลิลิตร)	ดัชนีสภาพ อัดได้	มุมทรงตัวของ กองผงเห็ด (องศา)	ความสามารถ การไหล
TISTR-Agr-LE001 (เห็ดหอม)	5.4±0.21	0.21±0.004	0.31±2.84	30.60	40.64±1.05	Poor/ Passable
TISTR-Agr-LE002 (เห็ดหอม)	3.2±0.38	0.19±0.004	0.28±0.00	33.33	41.41±2.03	Very poor/ Passable
TISTR-Agr-PPU001 (เห็ดนางฟ้า)	4.6±0.38	0.48±0.026	0.67±0.00	27.27	41.39±2.47	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS009-1 (เห็ดนางรม)	7.5±1.22	0.38±0.024	0.56±0.52	32.52	40.91±1.73	Very poor/ Passable
TISTR-Agr-POS009-2 (เห็ดนางรม)	6.0±0.15	0.36±0.004	0.50±0.00	28.14	43.35±1.50	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS009-3 (เห็ดนางรม)	6.4±0.15	0.21±0.004	0.32±0.14	34.29	44.24±1.32	Very poor/ Passable
TISTR-Agr-POS009-4 (เห็ดนางรม)	5.7±0.40	0.24±0.005	0.33±0.29	28.16	42.33±1.90	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS009-5 (เห็ดนางรม)	5.6±0.30	0.38±0.014	0.49±0.14	22.30	44.13±3.40	Passable
TISTR-Agr-POS009-6 (เห็ดนางรม)	4.5±0.38	0.26±0.00	0.35±0.29	27.36	48.59±1.16	Poor
TISTR-Agr-POS009-7 (เห็ดนางรม)	5.3±0.44	0.24±0.010	0.33±0.00	27.92	41.22±2.03	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS005-3 (เห็ดนางรม)	4.4±0.26	0.23±0.004	0.33±0.29	28.75	42.25±1.36	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS005-4 (เห็ดนางรม)	5.2±0.57	0.25±0.003	0.34±0.50	28.40	41.85±7.11	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS005-5 (เห็ดนางรม)	5.3±1.05	0.28±0.008	0.38±0.50	26.03	41.45±0.79	Poor /Passable
TISTR-Agr-POS005-6 (เห็ดนางรม)	5.0±0.25	0.23±0.006	0.34±0.29	30.05	42.35±2.77	Poor/ Passable
TISTR-Agr-POS005-7 (เห็ดนางรม)	4.9±0.72	0.25±0.006	0.31±0.29	21.69	36.82±1.16	Passable /Fair
TISTR-Agr-POS001 (เห็ดนางรม)	4.0±0.32	0.38±0.015	0.57±0.29	32.03	43.69±2.61	Very poor/ Poor

ตำรับเห็ดนางรมชนิด TISTR-Agr-POS009-5 เต็มมีความแข็งแรงต่ำ ทำให้ความกร่อนสูง สอดคล้องกับการศึกษาของ Gordon, 2008 ที่พบว่าความกร่อนมีความสัมพันธ์กับความแข็งโดยหากเพิ่มความแข็งแรงของเม็ดยาจะทำให้สามารถลดความกร่อนของเม็ดยาได้และตำรับเห็ดนางฟ้ามีความกร่อนค่อนข้างสูง

ตารางที่ 3 การประเมินคุณภาพเม็ดเห็ดที่ตอกอัดได้

ตำรับ	น้ำหนักเฉลี่ย (กรัม)	ความหนาเฉลี่ย (มิลลิเมตร)	ความแข็งแรงเฉลี่ย (กิโลกรัม)	ความกร่อน (ร้อยละ)	ระยะเวลาแตกตัว
5	0.479± 0.001	3.32 ± 0.04	6.15 ± 0.24	-0.63	20 นาที 32 วินาที
6	0.498± 0.002	3.52 ± 0.05	5.15 ± 0.63	-0.23	8 นาที 51 วินาที
7	0.495± 0.004	3.33 ± 0.01	มากกว่า 13	0.14	มากกว่า 30 นาที
8	0.497± 0.003	3.36 ± 0.02	11.70 ± 0.84	0.06	มากกว่า 30 นาที
9	0.497± 0.002	3.36 ± 0.01	8.00 ± 0.35	0	20 นาที 33 วินาที

โดยการศึกษาน้ำหนักเฉลี่ย ความหนา ความแข็งแรง ความกร่อนและระยะเวลาของการแตกตัวใช้ตัวอย่างในการทดสอบในแต่ละตำรับ จำนวน 20, 10, 10, 14, และ 6 ตัวอย่าง ตามลำดับ

จากผลประเมินคุณภาพของการตอกอัดเห็ดเดี่ยวแต่ละชนิดพบว่าเห็ดแต่ละชนิดเมื่อนำมาตอกอัดจะ

ให้เม็ดเห็ดที่มีคุณลักษณะที่แตกต่างกันไปและไม่มีเห็ดชนิดใดที่ผ่านเกณฑ์การทดสอบคุณภาพในทุกหัวข้อ จึงทดลองนำเห็ด แต่ละชนิดมาผสมและตอกอัดโดยตั้งสมมุติฐานว่า เห็ด แต่ละชนิดจะสามารถปรับปรุงคุณลักษณะเม็ดเห็ดในด้านต่างๆ ของเห็ดอีกชนิดที่มีคุณลักษณะแตกต่างกันเช่น เห็ดหอมที่มีปัญหาความแข็งแรงสูงเมื่อผสมกับเห็ดนางรมและเห็ดนางฟ้าที่มีความแข็งแรงน้อยกว่า อาจทำให้ได้เม็ดเห็ดมีความแข็งแรงน้อยลงและผ่านเกณฑ์ประเมินคุณภาพเป็นต้น

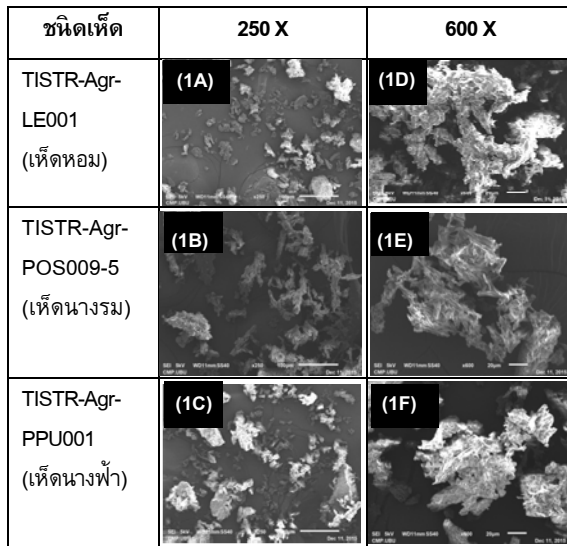
ดังนั้นการออกแบบและพัฒนาสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ดจึงทำการศึกษาโดยใช้เห็ดผสมกัน 3 ชนิดคือ เห็ดหอมชนิด TISTR-Agr-LE001 เห็ดนางรมชนิด TISTR-Agr-POS009-5 และเห็ดนางฟ้า (TISTR-Agr-PPU001) โดยเหตุผลที่เลือกเห็ดนางรมชนิด TISTR-Agr-POS009-5 เนื่องจากเมื่อพิจารณาผลการประเมินคุณภาพของการตอกอัดผงเห็ดเดี่ยวพบว่าเห็ดอัดเม็ดที่ได้จากเห็ดนางรมชนิด TISTR-Agr-POS009-5 มีคุณลักษณะของเม็ดที่ตรงกันข้ามกับเห็ดหอมชนิดที่ 1 จึงอนุมานว่าเมื่อนำมาผสมกันจะสามารถทำให้ได้เม็ดเห็ดที่มีคุณลักษณะดีขึ้นโดยการทดลองจะนำเห็ดแต่ละชนิดมาผสมกันและตอกอัดเป็นเม็ดโดยกำหนดให้ใช้เห็ดชนิดละ 160 มิลลิกรัม รวมเป็นผงเห็ดผสม 480 มิลลิกรัมต่อเม็ด รวมทั้งเติมสารช่วยดูดความชื้น และสารช่วยแตกตัว (ดังตารางที่ 1)

จากตารางที่ 3 พบว่าตำรับที่ 5 มีปัญหา 2 หัวข้อคือมีค่าความกร่อนติดลบ (-0.63%) แสดงถึงน้ำหนักหลังการทดสอบความกร่อนมีค่ามากขึ้นซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากความสามารถในการดูดความชื้นของเห็ดสูง ทำให้มีการดูดความชื้นระหว่างที่ทำการทดสอบความกร่อน ส่งผลให้น้ำหนักหลังทดสอบมีค่าเพิ่มขึ้น จากปัญหาดังกล่าวจึงพิจารณาเพิ่มสารช่วยในตำรับ โดยเลือกใช้สารช่วยดูดซับ

ความชื้นคือแอโรซิล (Aerosil®, silicon dioxide) เนื่องจากมีคุณสมบัติในการดูดซับความชื้นเข้าหาตัวได้ปริมาณร้อยละ 50 ของน้ำหนัก โดยที่ไม่เปียกและ (ทัดทรงทั่วทิพย์, 2534) แอโรซิลมีกลไกการดูดซับความชื้นทางกายภาพ (physical) โดยการที่มีรูพรุนขนาดเล็กในอนุภาคทำให้มีแรงดึงดูดน้ำในช่องขนาดเล็ก (capillary forces) สูงในการดึงโมเลกุลของน้ำเข้าในช่องว่างของอนุภาค และเนื่องจากเป็นกลไกทางกายภาพทำให้ไม่เกิดการเปียกและหรือความหนืดและยังมีคุณสมบัติในการช่วยไหลเนื่องจากอนุภาคมีขนาดเล็กและมีพื้นที่ผิวมาก (Rowe et al., 2009) เหมาะสมกับผงเห็ดที่มีการไหลไม่ดีและใช้วิธีการตอกลง ในการผลิตและปัญหาที่ 2 คือใช้เวลาในการแตกตัวค่อนข้างนานซึ่งอาจเกิดจากเห็ดหอม เนื่องจากในตำรับเห็ดหอมเดี่ยวใช้เวลาในการแตกตัวนาน การใช้เห็ดนางรมและเห็ดนางฟ้าที่มีความแข็งและใช้เวลาในการแตกตัวน้อยมาผสมเพื่อช่วยลดเวลาในการแตกตัวอาจยังไม่เพียงพอ จึงพิจารณาใช้สารช่วยแตกตัวซึ่งในการศึกษานี้เลือกแอโรซิล®พีเอช 102 (Avicel®PH102, microcrystalline cellulose PH102) เพราะนอกจากคุณสมบัติช่วยในการแตกตัว (Rowe et al., 2009) ที่มีกลไกคือ เป็นสารที่ให้พลังงานความร้อนขณะเกิด Hydration และมีแรงผลักระหว่างอนุภาค (Kanig, 1984) ยังมีคุณสมบัติเป็นสารเพิ่มปริมาณ รวมทั้งมีคุณสมบัติเป็นสารดูดซับความชื้น (Rowe et al., 2009) ที่จะช่วยปรับปรุงปัญหาการดูดความชื้นของผงเห็ด จึงทดลองในตำรับที่ 6 และ 7 เพื่อศึกษาปัจจัยของแอโรซิลและแอโรซิล พีเอช 102 ผลประเมินคุณภาพพบว่า ในตำรับที่ 6 แอโรซิล พีเอช 102 สามารถลดเวลาที่ใช้ในการแตกตัว (8 นาที 51 วินาที) แต่ยังมีปัญหาความชื้น ทำให้ค่า % ความกรอบนิตดิบ สอดคล้อง

กับการศึกษาการใช้สารช่วยแตกตัวหลายชนิดที่มีกลไกต่างกัน ในเม็ดยา พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณแอโรซิล พีเอช 102 ในตำรับจาก 1% เป็น 5% พบว่าสามารถช่วยลดระยะเวลาในการแตกตัวจาก 150 วินาที เป็น 120 วินาที ที่แรงตอก 40-45 นิวตัน (ยุพาวดี, 2545) และ Uwaezuoke et al., 2014 พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณแอโรซิล พีเอช 102 ในตำรับจาก 5% เป็น 10% สามารถช่วยลดระยะเวลาในการแตกตัวจาก 26.56 นาที เป็น 24.83 นาที และในตำรับที่ 7 พบว่า แอโรซิลสามารถลดความชื้นลงได้ ทำให้ค่า % ความกรอบนิตดิบ (0.14%) แต่มีความแข็งมากขึ้น (>13 กิโลกรัม) จึงทำให้เวลาที่ใช้ในการแตกตัวมากกว่า 30 นาที สอดคล้องกับการศึกษาการพัฒนาเม็ดยาอัดจากสารสกัดเห็ดโคนนาเซียเพอร์พูเรีย พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณแอโรซิลในตำรับจาก 0.5 % เป็น 0.75 % และ 1 % ในตำรับทำให้ร้อยละเฉลี่ยของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นลดลงจาก 26.63 ± 0.57 มิลลิกรัม เป็น 22.27 ± 1.17 มิลลิกรัม และ 19.78 ± 1.39 มิลลิกรัม ตามลำดับ (ภาสกร, 2550) และ การศึกษาของ Jain, 2010 ใน Experimental design เมื่อเพิ่มปริมาณแอโรซิลในตำรับจาก 0 เป็น 10 และ 20 มิลลิกรัม ทำให้ความชื้นเพิ่มขึ้นจาก 7 เป็น 8.8 และ 12.6 กิโลกรัม ตามลำดับ ในตำรับที่ 8 จึงพิจารณาใช้สารช่วยทั้งแอโรซิลและแอโรซิล พีเอช 102 ในตำรับโดยในตำรับที่ 8 ลดปริมาณแอโรซิลในตำรับเป็นความเข้มข้น 1% ในตำรับพบว่ายังคงสามารถลดปัญหาความชื้นได้และมีความแข็งลดลง (11.7 กิโลกรัม) แต่ยังมีค่าสูงมากเกินไปจึงพิจารณาลดปริมาณแอโรซิลในตำรับเป็นความเข้มข้น 0.1% ในตำรับที่ 9 พบว่ายังคงสามารถปรับปรุงความชื้นได้, % ความกรอบผ่านเกณฑ์การทดสอบ, ค่าความแข็งลดลง และใช้เวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 30 นาที

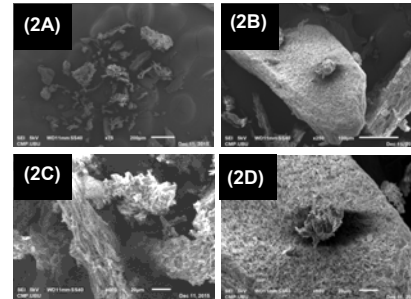
3.3 ผลการศึกษารูปร่างอนุภาคของผงเห็ดเดี่ยว และผงเห็ดผสมในสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ด



ภาพที่ 1 ขนาดและรูปร่างของผงเห็ดตัวแทนแต่ละชนิดโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

จากรูปที่ 1A 1B และ 1C พบว่าเห็ดนางรม และเห็ดนางฟ้ามีอนุภาคค่อนข้างเกาะกลุ่มกันมากกว่าเห็ดหอมทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้น ส่งผลให้เห็ดนางรมและเห็ดนางฟ้ามีคุณสมบัติการไหลที่ดีกว่าเห็ดหอม จากตัดทรง ทัวทิพย์, 2534 อนุภาคที่มีขนาดเล็ก อาจเกิดประจุไฟฟ้า ทำให้เกิดแรงเกาะกันระหว่างอนุภาคหรือระหว่างอนุภาคกับภาชนะมากกว่า ส่งผลให้เป็นปัญหาในการไหล และจาก Liu et al., 2015 พบว่า ความสามารถในการไหลจะลดลงเมื่อขนาดของอนุภาคเล็กลง โดยมีปัญหาการไหลเช่น การไหลที่ไม่เสถียร หรือการไหลที่ติดขัดเกิดจากแรงระหว่างอนุภาคและพื้นผิวซึ่งทั้งหมดสอดคล้องกับการศึกษาก่อนตั้งตำรับในข้างต้น และในรูป 1D, 1E และ 1F พบว่าทั้งเห็ดหอม เห็ดนางรมและเห็ดนางฟ้า อนุภาคภายในมีช่องว่างและรูพรุนจำนวนมาก ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เห็ดทั้ง 3 ชนิด มีความสามารถในการดูดความชื้นสูง จาก

Richard, 1996 กระบวนการดูดซับจะขึ้นอยู่กับลักษณะโครงสร้างของตัวดูดซับ สมบัติทางเคมีของตัวดูดซับและตัวถูกดูดซับ จำนวนชั้นของโมเลกุลของตัวถูกดูดซับบนพื้นผิวและขนาดรูพรุนของตัวดูดซับ



ภาพที่ 2 ผงเห็ดจากสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ดสูตรที่ 9 โดย (2A) ที่กำลังขยาย 75 เท่า (2B) ที่กำลังขยาย 250 เท่า (2C-2D) ที่กำลังขยาย 600 เท่า

จากรูป 2A พบอนุภาคทรงกลมซึ่งคาดว่าคือแอโรซิลที่กระจายตัวอยู่ทั่วผงเห็ด และรูป 2B, 2C, 2D พบแอโรซิล ดูดซับบนอนุภาคของเห็ดหอมบางส่วนจาก Khetarpalet al., 2012 ในการศึกษาการพัฒนาการตั้งสูตรตำรับยาปรับประทานชนิดผงที่คงตัวของกรดวาโปรอิคโดยใช้ซิลิกาที่อยู่ในรูปคอลลอยด์ โดยใช้กรดวาโปรอิค:แอโรซิลอัตราส่วน 2:1 เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (JEOL JSM-680 LA 5KV-Japan) ที่ 5 กิโลโวลต์พบว่าแอโรซิลดูดซับอยู่บนผิวของวาโปรอิคบางส่วน ไม่คลุมอนุภาคของวาโปรอิคทั้งหมด แม้มีปริมาณแอโรซิล ถึงร้อยละ 50 และมีขนาดค่อนข้างต่างกัน เช่นเดียวกับการศึกษานี้ ซึ่งการที่อนุภาคของเห็ดและสารช่วยมีขนาดที่ค่อนข้างต่างกัน อาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของสารช่วยลดลง เนื่องจากความสามารถของสารช่วยในการเกาะกับผงเห็ดลดลง แม้ว่าผู้วิจัยทำการทดลอง

ขนาด และแรงผงเห็ดและสารช่วยด้วยแรงเบอร์ 80 ก่อนทำการศึกษาซึ่งอาจเกิดจากที่สารช่วยและผงเห็ดมีขนาดต่างกันถึง 5-6 เท่า

4. สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาการตั้งตำรับเพื่อศึกษาคุณสมบัติพื้นฐานของผงเห็ดแต่ละชนิดสามารถเลือกตัวแทนผงเห็ดไปศึกษาในขั้นการตั้งตำรับได้แก่เห็ดหอม ชนิดที่1 เห็ดนางฟ้า เห็ดนางรมชนิดที่1.5 และชนิดที่ 2.5

จากผลการศึกษาการตั้งตำรับเห็ดทั้ง 3 ชนิดได้แก่ เห็ดหอม, เห็ดนางรม และ เห็ดนางฟ้า มีความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ดโดยสูตรตำรับที่ดีที่สุดคือสูตรตำรับที่ 9 ส่วนประกอบในตำรับมีดังนี้ เห็ดหอม 160 มิลลิกรัม เห็ดนางรม 160 มิลลิกรัม เห็ดนางฟ้า 160 มิลลิกรัม Aerosil® (silicon dioxide) ร้อยละ 0.1 ของตำรับ และ Avicel® PH102 (Microcrystalline cellulose PH102) ร้อยละ 3.9 ของตำรับ

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย

References

ทัดทรงทัตทิพย์. ยาเม็ด. พิมพ์ครั้งที่1. กรุงเทพฯ:

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล;
2534.

ภาสกร รัตนเดชสกุล. การพัฒนายาเม็ดจากสารสกัดเห็ดโคนนาเซีย เพอร์ฟูเรีย[สารนิพนธ์]. เชียงใหม่:

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2550.

ยุพาวดี อินทรจันท์. การใช้สารช่วยแตกตัวหลายชนิดที่มีกลไกต่างกันในเม็ดยา

การพัฒนาสสูตรตำรับเห็ดอัดเม็ดจากเห็ดหอม เห็ดนางรม

และเห็ดนางฟ้า

อุษณา พัวเพิ่มพูนศิริ และคณะ

[วิทยานิพนธ์]. เชียงใหม่:

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2545.

Finimundy TC, Dillon AJP, Henriques JAP, Ely MR. A review on general nutritional compounds and pharmacological properties of the lentinula edodes mushroom. *Food and Nutrition Sciences*, 2014; 5: 1095-1105.

Guilliams T. The Use of Mushroom-derived dietary supplements as immuno-modulating agents: an overview of evidence-based clinical trials and the mechanisms and actions of mushroom constituents. *Point Institute (Technical Report)*, 2013 Feb: 2-16.

Gordon MS. Process considerations in reducing tablet friability and their effect on in vitro dissolution. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1994; 20(1): 11-29.

Haywood A, Mangan M, Glass B. Stability implications of repackaging paracetamol tablets into dose administration aids. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 2006; 36(1): 25-28.

Jain S, Srinath MS, Narendra C, Reddy SN, Sindhu A. Development of a floating dosage form of ranitidine hydrochloride by statistical optimization technique. *J Young Pharm*, 2010; 2(4): 342-349.

Kanig J, Rudnic EM. The mechanisms of disintegrant action. *Pharm. Technol.*, 1984; 8(4): 54-63.

of pharmaceutical excipients, 6thed. Pharmaceutical Press, 2009.

Khetarpal NA, Sav AR, Rao L, Amin PD.

Formulation development of a stable solid oral dosage form of valproic acid using colloidal silica. *International Journal of Drug Delivery*. 2012; 4(2): 266-274.

Liu Y, Guo X, Lu H, Gong X. An investigation of the effect of particle size on the flow behavior of pulverized coal. *Procedia Engineering*, 2015; 102:698-713.

Richard IM. Principles of adsorption and reaction on solid surface, John Wiley & son, INC., New York, 1996: 111.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook

The United States Pharmacopeia 36/The National Formulary 31. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2013.

Uwaezuoke OJ, Bamiro OA, Ngwuluka NC, Ajalla OT, Okinbaloye AO. Comparative evaluation of the disintegrant properties of rice husk cellulose, corn starch and avicel in metronidazole tablet formulation. *J App Pharm Sci*. 2014; 4(12): 112-117.