



การศึกษาแป้งข้าวเหนียวดัดแปรในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะ สำหรับการผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรง

พรพรรณ เหล่าวัชรสุวรรณ^{1*}, วรณัฐ ศรีเจริญรักษ์², ผดุงขวัญ จิตโรภาส³, Makoto Otsuka⁴, จอมใจ พีรพัฒนา⁵

บทคัดย่อ

การศึกษาแป้งข้าวเหนียวดัดแปรในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะสำหรับการผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรง

พรพรรณ เหล่าวัชรสุวรรณ¹, วรณัฐ ศรีเจริญรักษ์², ผดุงขวัญ จิตโรภาส³, Makoto Otsuka⁴, จอมใจ พีรพัฒนา⁵

บทนำ: เนื่องจากแป้งข้าวเหนียวดิบ (GRS) มีคุณสมบัติไม่ละลายในน้ำเย็น อนุภาคขนาดเล็กและรูปร่างหลายเหลี่ยม ทำให้คุณสมบัติในการไหลและการถูกตอกอัดไม่ดี **วิธีการทดลอง:** แป้งข้าวเหนียวดัดแปร (SGRS) ผลิตโดยการทำให้แห้งโดยใช้เครื่องพ่นแห้งแบบละอองฝอย พบว่าแป้งข้าวเหนียวดัดแปรมีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นและเป็นทรงกลมมากขึ้น จึงส่งผลให้มีความสามารถในการไหลและการถูกตอกอัดได้ดีขึ้น จึงนำมาเป็นสารช่วยในการผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรงและเปรียบเทียบกับสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะชนิดต่างๆ คือ Microcrystalline cellulose (MCC), Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Starch 1500[®], Era Gel[®], Era Pac[®] เมื่อนำยาเม็ดที่ตอกได้มาทดสอบคุณสมบัติต่างๆ คือ ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา ความหนาของเม็ดยา ความแข็งของเม็ดยา ความกรอบ เวลาในการแตกตัว การปลดปล่อยตัวยา ซึ่งในการทดลองนี้ใช้ยา Propranolol hydrochloride เป็นตัวยาสัญญา **ผลการศึกษา:** เฉพาะสูตรตำรับที่ใช้ SGRS, MCC, HPMC และ Starch 1500[®] เป็นส่วนประกอบในตำรับที่มีคุณสมบัติเป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานในการผลิตยาเม็ด แต่เมื่อพิจารณาว่าการปลดปล่อยตัวยาพบว่า ยาเม็ดที่ใช้ SGRS และ HPMC เป็นสารช่วยในตำรับ มีแนวโน้มในการชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้ด้วย จึงทำการทดลองใช้ SGRS และ HPMC ในปริมาณต่างๆ ในการตอกเม็ดยา และทำการศึกษาคูณสมบัติ พบว่าเม็ดยาที่มี HPMC ปริมาณเพียง 5% ขึ้นไป สามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้ ในขณะที่เม็ดยาที่มี SGRS ปริมาณมากกว่า 40% จึงจะมีความสามารถในการชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้ **สรุปผล:** แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ได้มีคุณสมบัติในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะ โดยสามารถผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรงได้ นอกจากนั้นยังมีคุณสมบัติเป็นสารชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้ด้วย จึงเป็นการเพิ่มมูลค่าและการประยุกต์ใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรในอุตสาหกรรมยา

คำสำคัญ: แป้งข้าวเหนียวดิบ (GRS), แป้งข้าวเหนียวดัดแปร (SGRS), สารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะ

¹ อาจารย์ กลุ่มวิทยาศาสตร์ทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

² รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเทคโนโลยีอาหาร คณะเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴ Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University

⁵ รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*ติดต่อผู้พิมพ์: pornpunlao@yahoo.com

Abstract

The Study of Modified Glutinous Rice Starch as a Filler-Binder for Direct Compression Tablets

Pornpun Laovachirasuwan¹, Voranuch Srijesdaruk², Padungkwan Chitropas³, Makoto Otsuka⁴, Jomjai Peerapattana⁵

Introduction: Glutinous rice starch (GRS) is insoluble in cold water, small size and polyhedral shape which giving the low flowability and compressibility properties. **Methods:** The Spray dried glutinous rice starch (SGRS) was prepared by heating and then spray drying. The SGRS has increased in the particle size and concave spherical shape which affect to increasing flowability and compressibility properties. The SGRS used as filler-binder in direct compression tablets compared with



microcrystalline cellulose (MCC), Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Starch 1500[®], Era Gel[®], Era Pac[®]. The characterization of direct compression tablets contained propranolol hydrochloride such as weight variation, thickness, hardness, friability, disintegration time and *in vitro* dissolution were determined. **Results:** Only the formulations with SGRS, MCC, HPMC, and Starch 1500[®] were passed the criteria of tablet characteristics. The *in vitro* dissolution of the formulation with SGRS and HPMC were slowly dissolved. The various content of SGRS and HPMC were investigated. The results showed that only the formulations with more than 5% HPMC and more than 40% SGRS could be sustained release the drug. **Conclusion:** The SGRS could be used as a filler-binder and sustained release agent for direct compression tablets. Therefore, it is beneficial to increase the value and application usage of SGRS in pharmacy.

Key words: Glutinous rice starch (GRS), Spray dried glutinous rice starch (SGRS), filler-binder

¹ Lecturer, Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

² Associate Professor, Department of Food Technology, Faculty of Technology, Khon Kaen University

³ Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

⁴ Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University

⁵ Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

*Corresponding author: pompunlao@yahoo.com

บทนำ (Introduction)

ยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการดกโดยตรง มักพบปัญหา ด้านข้อจำกัดทางกายภาพของตัวยาสาคัญเอง คือไม่มีความสามารถในการอัดเกาะเป็นเม็ดได้และไม่มีความสามารถในการไหลได้สม่ำเสมอ จึงมีความจำเป็นต้องใช้สารช่วยในการดก แต่เนื่องจากการขาดวัตถุดิบในประเทศ จึงจำเป็นต้องมีการนำเข้าสารช่วยดังกล่าวจากต่างประเทศ ซึ่งส่งผลให้ต้นทุนการผลิตสูงขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาสารช่วยดังกล่าวที่สามารถพัฒนาได้จากวัตถุดิบที่สามารถหาได้ง่ายและราคาไม่แพงภายในประเทศ ข้าวเป็นพืชเศรษฐกิจที่มีบทบาทสำคัญ โดยเฉพาะข้าวเหนียวซึ่งนิยมเพาะปลูกมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งเมื่อพิจารณาส่วนประกอบของแป้งข้าวเหนียว พบว่ามีอะไมโลเพกตินปริมาณสูงถึงร้อยละ 99.70 (Kadan *et al.*, 1997; Wurzburg *et al.*, 2000) และการให้ความร้อนแก่แป้งชนิดที่มีอะไมโลเพกตินปริมาณสูงๆนั้น เมื่อแป้งสุกจะเกิดเจลขึ้นที่มีความหนืดมากกว่า (Makino and Kitamori, 1995) และมีความสามารถในการพองตัวสูงกว่าแป้งชนิดอื่นๆที่มีปริมาณอะไมโลเพกตินต่ำกว่า (Tester and Morrison, 1990; Sodhi and Singh, 2003) แต่แป้งที่ยังไม่ผ่านขบวนการดัดแปรนั้นจะมีข้อจำกัด คือ ขนาดอนุภาคเล็กและรูปทรงหลายเหลี่ยมส่งผลให้คุณสมบัติในการไหลและการอัดเกาะไม่ดี แตกต่างจากแป้งที่ผ่านขบวนการดัดแปรแล้ว โดยเฉพาะการดัดแปรแป้งฟรี

เจลและทำให้แห้งโดยใช้เครื่องพ่นแห้งแบบละอองฝอย กลายเป็นแป้งซึ่งมีคุณสมบัติในการไหลและการอัดเกาะสำหรับยาเม็ดได้ดีขึ้น เนื่องจากมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นและเป็นทรงกลมมากขึ้น ดังนั้นวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาคุณสมบัติในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารอัดเกาะของแป้งข้าวเหนียวดัดแปรสำหรับการผลิตยาเม็ดแบบดกโดยตรง

วิธีดำเนินการวิจัย (Methods)

เครื่องมือ: Spray Dryer (GEA Niro A/S Gladsaxevej 305-DK-2860 Soeborg, Denmark), Scanning Electron Microscope (LEO 1450 VP, UK) และ Laser Diffraction Particle Size Analyzer (Mastersizer 2000 Model Scirocco 2000, Malvern Instrument Ltd., UK)

1. การผลิตแป้งข้าวเหนียวดัดแปร โดยใช้วิธีการทำแป้งฟรีเจลและทำให้แห้งโดยใช้เครื่องพ่นแห้งแบบละอองฝอย โดยกระจายแป้งข้าวเหนียวดิบในน้ำให้มีความเข้มข้น 6 %w/v คนผสมและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 62 °C เป็นเวลา 9 นาที หลังจากนั้นนำแป้งฟรีเจลที่ได้ไปทำให้แห้งโดยใช้เครื่องพ่นแห้งแบบละอองฝอย ที่สภาวะอุณหภูมิมาเข้า 250 °C การไหลของลมอัดร้อยละ 44 ผลผลิตที่ได้คือ แป้งข้าวเหนียวดัดแปร



2. คุณสมบัติพื้นฐานทางกายภาพของแป้งข้าวเหนียวตัดแปรเปรียบเทียบกับแป้งข้าวเหนียวดิบ

2.1 รูปร่างและลักษณะพื้นผิวของอนุภาค โดยใช้เครื่อง Scanning electron microscope (SEM)

2.2 ขนาดและการกระจายของขนาดอนุภาค โดยใช้เครื่อง Mastersizer ใช้เซลล์แบบแห้ง

3. การผลิตยาเม็ดและการควบคุมคุณภาพ

3.1 การผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรง โดยใช้เครื่องตอกอัดเม็ดแบบไฮดรอลิกที่แรงตอก 100 kgf/cm² โดยใช้ชุดสากขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร

สูตรตำรับ 1 ประกอบด้วย Propranolol hydrochloride 80 mg, Filler-binder* 157 mg, Aerosil[®] 0.25%, Magnesium stearate 1% นำเม็ดยาจากสูตรตำรับที่ 1 มาทดสอบคุณสมบัติต่างๆ โดย Filler-binder ตัวใดที่ผ่านมาตรฐานจะนำมาทดสอบต่อในสูตรตำรับที่ 2

*Filler-binder คือ GRS, SGRS, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Microcrystalline cellulose (MCC), Starch 1500[®], Era-Gel[®], Era-Pac[®]

สูตรตำรับ 2 ประกอบด้วย Propranolol hydrochloride 80 mg, Filler-binder* (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 %) X mg, Corn starch 157-X mg, Aerosil[®] 0.25%, Magnesium stearate 1%

3.2 การควบคุมคุณภาพยาเม็ด (USP32 NF 27, 2009)

1. ความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยา (Weight variation) ซึ่งน้ำหนักเม็ดยาอย่างละเอียดที่ละเม็ด จำนวน 20 เม็ด โดยความแตกต่างของน้ำหนักยาเม็ดจากค่าเฉลี่ยต้องไม่เกิน 7.5%

2. ความหนาของเม็ดยา (Thickness) วัดความหนาของเม็ดยาอย่างละเอียดที่ละเม็ด จำนวน 10 เม็ด โดยใช้ Vernier caliper โดยความแปรปรวนของความหนาของเม็ดยาจะต้องมีความแตกต่างกันไม่เกิน 5%

3. ความแข็งของเม็ดยา (Hardness) วัดความแข็งของเม็ดยาที่ละเม็ด จำนวน 10 เม็ด โดยใช้เครื่องวัดความแข็ง โดยค่าที่ยอมรับได้จะอยู่ในช่วง 4-7 kg

4. ความกร่อนของเม็ดยา (Friability) บดฝุ่นเม็ดยาที่ละเม็ด แล้วชั่งเม็ดยาน้ำหนักรวม 6.5 g นำไปทดสอบโดยใช้เครื่องทดสอบความกร่อนที่หมุนด้วยความเร็ว 25 rpm จำนวน 100 รอบ หลังจากนั้นบดฝุ่นเม็ดยาที่ละเม็ดและชั่ง

น้ำหนักเม็ดยารวมอีกครั้ง คำนวณหาค่าร้อยละความกร่อน โดยค่าที่ยอมรับได้ความกร่อนต้องไม่เกิน 1%

5. เวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (Disintegration time) ใส่ยาเม็ดหลอดละ 1 เม็ด จำนวน 6 เม็ด และใส่ Disc ทับลงบนเม็ดยาทุกเม็ด หลังจากนั้นจุ่มตะแกรงที่มีเม็ดยาลงในของเหลวที่ใช้ทดสอบ คือน้ำกลั่น อุณหภูมิ 37±0.5 °C และเปิดเครื่องให้เริ่มทำงานยก basket ขึ้นลง จับเวลาที่เม็ดยาแต่ละเม็ดแตกตัวจนหมด โดยค่าที่ยอมรับได้คือเม็ดยาแต่ละเม็ดจะต้องแตกตัวหมดภายในเวลา 30 นาที

6. การปลดปล่อยตัวยา (In vitro dissolution) โดยใช้ dissolution apparatus 1 อัตราเร็วการหมุนของ basket 100 rpm ในสารละลาย 0.1N hydrochloric acid pH 1.2 ปริมาณ 900 mL อุณหภูมิ 37±0.5 °C เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลายตัวกลางเป็น phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 22.5 ชั่วโมง ตูดสารละลายปริมาณ 7 mL และเติมสารตัวกลางลงไปทดแทน 7 mL ทุกครั้งที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 840, 1440 นาที และนำสารละลายที่เก็บทุกช่วงเวลาไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 289 nm คำนวณหาปริมาณของตัวยา Propranolol hydrochloride ในแต่ละช่วงเวลา

ผลการศึกษาวิจัย (Results)

1. คุณสมบัติทางกายภาพของแป้งข้าวเหนียวตัดแปรเปรียบเทียบกับแป้งข้าวเหนียวดิบ แป้งข้าวเหนียวดิบมีอนุภาคขนาดเล็กมาก (10.71±0.54 µm) รูปทรงหลายเหลี่ยมทำให้คุณสมบัติในการไหลไม่ดี การถูกตอกอัดได้ไม่ดี ในขณะที่แป้งข้าวเหนียวตัดแปรจะมีอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้น (52.84±2.23 µm) รูปทรงกลมมากขึ้น ส่งผลให้คุณสมบัติในการไหลและการถูกตอกอัดได้ดีขึ้นมากกว่าแป้งข้าวเหนียวดิบ

2. การผลิตยาเม็ดและการควบคุมคุณภาพ

2.1 คุณสมบัติของเม็ดยาสูตรตำรับที่ 1 ยาเม็ดที่มีสาร SGRS, HPMC, MCC, Starch 1500[®] เป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะในตำรับเท่านั้นที่มีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์มาตรฐานในการผลิตยาเม็ด แต่เมื่อพิจารณาที่ค่าการปลดปล่อยตัวยา Propranolol hydrochloride จากยาเม็ดที่มี SGRS และ HPMC เป็นส่วนประกอบในตำรับนั้น พบว่า SGRS และ HPMC มีแนวโน้มที่จะเป็นสารชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้ด้วย จึงนำไปทดลองต่อในสูตรตำรับที่ 2



2.2 คุณสมบัติของเม็ดยาสูตรดำรับที่ 2 ค่าความแปรปรวนของน้ำหนักเม็ดยาและความหนาของเม็ดยาของทุกสูตรดำรับอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ส่วนค่าความแข็งของเม็ดยาพบว่าเม็ดยาสูตรที่มี SGRS >30% และ HPMC > 20% เท่านั้นที่มีความแข็งผ่านเกณฑ์มาตรฐาน และค่าความกรอบของเม็ดยาที่มี SGRS >50% และ HPMC >35% เป็นสารช่วยในตำรับเท่านั้นที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน โดยเม็ดยาที่มี SGRS และ HPMC เป็นสารช่วยในตำรับมีแนวโน้มในการเป็นสารชะลอการปลดปล่อยของตัวยาด้วย เนื่องจากมีเวลาในการแตกตัวมากกว่า 30 นาที โดยการปลดปล่อยตัวยา Propranolol hydrochloride จากยาเม็ดยาที่มี HPMC เป็นส่วนประกอบแม้จะใช้ในปริมาณเพียง 5% ก็สามารถมีคุณสมบัติเป็นสารชะลอการปลดปล่อยตัวยา Propranolol hydrochloride จากยาเม็ดยาได้ ในขณะที่ยาเม็ดยาที่มี SGRS เป็นสารช่วย พบว่าที่ปริมาณ SGRS 40% ขึ้นไป SGRS จึงจะมีคุณสมบัติเป็นสารชะลอการปลดปล่อยตัวยา Propranolol hydrochloride จากยาเม็ดยาได้

อภิปรายผลและสรุป (Discussion and Conclusion)

แป้งข้าวเหนียวดัดแปรที่ได้มีคุณสมบัติในการเป็นสารเพิ่มปริมาณ-สารยึดเกาะ โดยการผลิตยาเม็ดแบบตอกโดยตรง นอกจากนั้นยังมีคุณสมบัติเป็นสารชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้เมื่อใช้ในปริมาณมากกว่า 40% ในตำรับ ดังนั้นจึงส่งผลให้ต้นทุนในการผลิตและนำเข้าสารช่วยจากต่างประเทศลดลง อันก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยโดยตรง รวมถึงยังเป็นการเพิ่มมูลค่าและการประยุกต์ใช้แป้งข้าวเหนียวดัดแปรในอุตสาหกรรมยาด้วย

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทอาจารย์และนักวิจัยใหม่ งบประมาณแผ่นดิน ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2555 มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

เอกสารอ้างอิง (References)

Kadan RS, Champagne ET, Ziegler GM, Richard AO. Amylose and protein contents of Rice Cultivars as related to Texture of Rice-based fries. *J Food Sci* 1997; 62(4): 701-3.

Makino T, Kitamori N. Importance of gelatinization Degree of Starch Paste Binder in Hardness and Disintegration Time of Tablets. *Chem Pharm Bull* 1995;43(3): 514-6.

Sodhi NS, Singh N. Morphological, thermal and rheological properties of starch separated from rice cultivars grown in India. *Food Chem* 2003; 80: 99-108.

Tester RF, Morrison WR. Swelling and gelatinization of cereal starches I. Effect of amylopectin, amylose, and lipids. *Cereal Chem* 1990; 67(6): 551-7.

The United States Pharmacopeial. The United States Pharmacopeia 32 / The National Formulary 27. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2009.

Wurzburg OB, MS. Modified starches: Properties and uses. New Jersey: CRC; 2000.

Zhang Z, Zhao S, Xiong S. Morphology and physicochemical properties of mechanically activated rice starch. *Carbohydr Polym* 2010; 79: 341-8.