

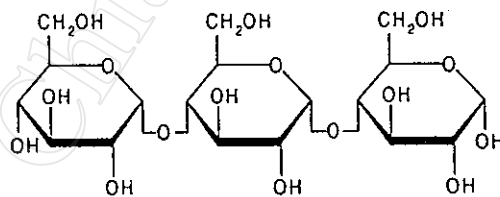
บทที่ 1

บทนำ

1. แป้ง

แป้งเป็นคาร์โบไฮเดรตที่สะสมอยู่ในพืชชั้นสูง พบในคลอโรพลาสต์ของใบและในส่วนประกอบที่พืชใช้เป็นแหล่งเก็บอาหาร เช่น เมล็ดและหัว ประกอบด้วยคาร์บอน ไฮโดรเจนและออกซิเจน ในอัตราส่วน 6 : 10 : 5 สูตรเคมีโดยทั่วไป คือ $(C_6H_{10}O_5)_n$, $n = 300 - 1,000$ มีโครงสร้างเป็นหน่วยของกลูโคส (anhydroglucose unit) ที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะกลูโคสิติก (glucosidic linkage) ซึ่งทางด้านตอนปลายของสายพอลิเมอร์ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 จะมีหน่วยกลูโคสที่มีหมู่แอลดีไฮด์ (aldehyde group) เรียกว่าหมู่รีดิวซิงก์ (reducing end group) อยู่ด้วย [1, 2, 3]

แป้งประกอบด้วยพอลิเมอร์ของกลูโคส 2 ชนิด คือ พอลิเมอร์เชิงเส้น เรียกว่า อะมิโลส (amylose) และพอลิเมอร์เชิงกิ่ง เรียกว่า อะมิโลเพกทิน (amylopectin) อะมิโลสเป็นพอลิเมอร์เชิงเส้นที่ประกอบด้วยกลูโคสประมาณ 2,000 หน่วยเชื่อมต่อกันด้วยอัลฟา - หนึ่งสี่ พันธะกลูโคสิติก (α - 1,4 - glucosidic linkage) ดังรูป 1.1 [4, 5, 6]

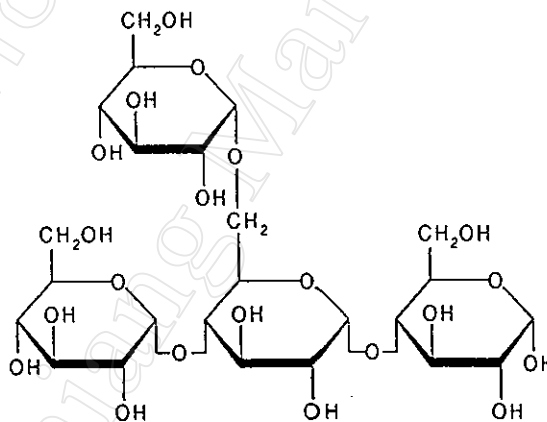


รูป 1.1 โครงสร้างของอะมิโลส

ปริมาณอะมิโลสขึ้นกับชนิดของแป้ง เช่น แป้งข้าวโพดและแป้งข้าวสาลี จะมีอะมิโลสประมาณ 28 % สูงกว่าแป้งที่ได้จากพืชหัวพวกมันฝรั่งและมันสำปะหลังซึ่งมีอะมิโลสประมาณ 20 % น้ำหนักโมเลกุลของอะมิโลสอยู่ในช่วง 10^5 ถึง 10^6 ดาลตัน ขึ้นกับชนิดของแป้ง เช่น แป้ง-

มันฝรั่งและแป้งมันสำปะหลัง จะมีน้ำหนักโมเลกุลของอะมิโลสสูงกว่าแป้งข้าวโพดและแป้งข้าว-
 สาลี แป้งแต่ละชนิดมีระดับการเกิดพอลิเมอร์ (degree of polymerization, DP) ของอะมิโลส
 แตกต่างกัน แป้งมันฝรั่งและแป้งมันสำปะหลังมี DP ของอะมิโลสอยู่ในช่วง 1,000 - 6,000 สูง
 กว่าแป้งข้าวโพดและแป้งข้าวสาลีซึ่งมี DP ของอะมิโลสอยู่ในช่วง 200 - 1,200 หน่วย แป้งที่มี
 โมเลกุลของอะมิโลสยาวจะมีแนวโน้มในการเกิดการคืนตัว ซึ่งเรียกว่า รีโทรเกรเดชัน
 (retrogradation) ลดลง อะมิโลสสามารถทำปฏิกิริยากับไอโอดีนและสารประกอบอินทรีย์หลาย
 ชนิด เช่น บิวทานอล กรดไขมัน ฟีนอล สารลดแรงตึงผิวและไฮโดรคาร์บอน ได้สารเชิงซ้อนที่ไม่
 ละลายน้ำ โดยอะมิโลสจะอยู่ในรูปเกลียว (helix coil) ล้อมรอบสารประกอบอินทรีย์เหล่านั้น

อะมิโลเพกทินเป็นพอลิเมอร์เชิงกิ่งของกลูโคสซึ่งส่วนที่เป็นเส้นตรงของกลูโคสเชื่อม
 ต่อกันด้วยอัลฟา - หนึ่งสี่ พันธะกลูโคสิดิก และส่วนที่เป็นกิ่งสาขาซึ่งเป็นพอลิเมอร์กลูโคสสายสั้น
 และมี DP อยู่ในช่วง 10 ถึง 60 หน่วย เชื่อมต่อกันด้วยอัลฟา - หนึ่งหก พันธะกลูโคสิดิก (α - 1, 6
 - glucosidic linkage) ดังรูป 1.2 [5]



รูป 1.2 โครงสร้างของอะมิโลเพกทิน

หน่วยกลูโคสที่มีอัลฟา - หนึ่งหก พันธะกลูโคสิดิก มีอยู่ประมาณ 5 % ของปริมาณ
 หน่วยกลูโคสในอะมิโลเพกทินทั้งหมด และ DP ของอะมิโลเพกทินในแป้งแต่ละชนิดจะเท่ากัน คือ
 ประมาณ 2 ล้านหน่วย อะมิโลเพกทินมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1,000 เท่าของอะมิโลส คือ 10^7
 ถึง 10^9 ดาลตันและมีอัตราการคืนตัวต่ำ สมบัติที่แตกต่างของอะมิโลสและอะมิโลเพกทินแสดงใน
 ตาราง 1.1

ตาราง 1.1 สมบัติที่แตกต่างกันของอะมิโลสและอะมิโลเพกทิน [7]

อะมิโลส	อะมิโลเพกทิน
1. ละลายน้ำได้น้อยกว่า	1. ละลายน้ำได้ดีกว่า
2. เมื่อต้มในน้ำจะหนืดชันน้อยกว่า	2. เมื่อต้มในน้ำจะหนืดชันมากกว่าแต่ใส
3. ให้สีน้ำเงินแก่สารไอโอดีน	3. ให้สีแดงม่วงหรือน้ำตาลแก่สารไอโอดีน
4. โมเลกุลกลูโคสต่อกันเป็นเส้นตรงด้วยพันธะอัลฟา - หนึ่งสี่	4. โมเลกุลกลูโคสต่อกันเป็นกิ่งด้วยพันธะอัลฟา - หนึ่งสี่ และ อัลฟา - หนึ่งหก
5. ประกอบด้วยกลูโคส 200 – 2,000 หน่วย	5. ประกอบด้วยกลูโคสมากกว่า 10,000 หน่วย
6. เมื่อให้ความร้อนแล้วทิ้งไว้จะจับเป็นก้อนและแผ่นแข็ง	6. ไม่จับเป็นก้อนและแผ่นแข็ง

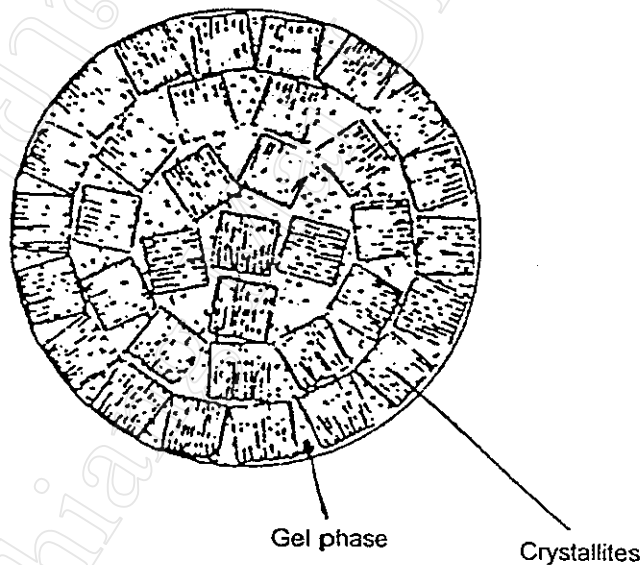
แบ่งจากแหล่งที่ต่างกันมีอัตราส่วนของอะมิโลสและอะมิโลเพกทินแตกต่างกัน ทำให้สมบัติของแป้งแต่ละชนิดแตกต่างกัน โดยปกติพบอะมิโลสประมาณ 22 - 26 % และพบอะมิโลเพกทินประมาณ 74 - 78 % ของปริมาณทั้งหมด ปริมาณอะมิโลสและอะมิโลเพกทินของแป้งชนิดต่างๆ แสดงในตาราง 1.2

ตาราง 1.2 ปริมาณอะมิโลสและอะมิโลเพกทินของแป้งชนิดต่างๆ [1]

แป้ง	อะมิโลส (% w/w)	อะมิโลเพกทิน (% w/w)
ข้าวโพด	28	72
มันฝรั่ง	21	79
สาลิ	28	72
มันสำปะหลัง	17	83
ข้าวฟ่าง	28	72
ข้าวเจ้า	17	83
สาคุ	27	73

1.1 โครงสร้างและการรวมตัวของเม็ดแป้ง

เม็ดแป้งมีโครงสร้างเป็นแบบกึ่งผลึก (semi - crystalline) คือ มีทั้งส่วนที่เป็นผลึก (crystallites) และส่วนอสัณฐาน (amorphous) หรือเฟสเจล (gel phase) ดังแสดงในรูป 1.3 พบว่า เมื่อสายพอลิเมอร์ของกลูโคสมาเรียงขนานกัน จะเกิดพันธะไฮโดรเจนเชื่อมระหว่าง 2 สาย เกิดเป็นส่วนที่เรียกว่า ไมเซลล์ (micelle) ส่วนที่เป็นผลึกจะเกิดจากอะมิโลเพกทินในหลายๆ ไมเซลล์มาเชื่อมกันเป็นร่างแห 3 มิติด้วยพันธะไฮโดรเจน โดยความแข็งแรงของร่างแหจะขึ้นกับจำนวนโมเลกุลที่มาเชื่อมต่อกันและการจัดเรียงโมเลกุลของเม็ดแป้ง จากการศึกษาโครงสร้างของเม็ดแป้ง พบว่า รูปบริเวณพื้นผิวของเม็ดแป้งที่สามารถให้น้ำและโมเลกุลเล็กๆ ขนาดไม่เกิน 1,000 ดาลตัน (dalton) ผ่านได้นั้น เป็นส่วนของอสัณฐานที่แทรกเข้าไปภายในเม็ดแป้ง ทำให้เกิดเป็นเฟสเจลอยู่ระหว่างช่องของผลึกที่ขนานกัน [1, 2, 8, 9]



รูป 1.3 บริเวณส่วนที่เป็นผลึกและส่วนอสัณฐานของเม็ดแป้ง

เม็ดแป้งที่ได้จากส่วนหัวหรือรากของพืชมีโครงสร้างที่เป็นผลึกอยู่ประมาณ 25 - 50 % โดยส่วนที่มีโครงสร้างเป็นผลึกจะอยู่ในส่วนของอะมิโลเพกทินและส่วนที่เป็นอสัณฐานจะอยู่ในส่วนของอะมิโลส พบว่า แป้งมันสำปะหลังมีความเป็นผลึกประมาณ 38 % สำหรับเม็ดแป้งจากธัญพืช ส่วนของอะมิโลเพกทินจะรวมตัวกันเป็นผลึกและส่วนของอะมิโลสจะรวมตัวกับไขมันเกิดเป็นโครงสร้างผลึกอย่างอ่อนซึ่งจะไปเสริมความแข็งแรงให้กับเม็ดแป้ง ทำให้เม็ดแป้งพองตัวได้ช้าลง พบว่า แป้งข้าวเหนียวและแป้งข้าวเจ้ามีความเป็นผลึกประมาณ 37 และ 38 % ตามลำดับ

1.2 ขนาดและรูปร่างของเม็ดแป้ง

แป้งในธรรมชาติพบอยู่ในรูปเม็ดแป้งขนาดเล็กที่มีขนาดรูปร่างและลักษณะแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับแหล่งของแป้งนั้นๆ ขนาดและรูปร่างของเม็ดแป้งชนิดต่างๆ แสดงในตาราง 1.3 [1, 2]

ตาราง 1.3 ขนาดและรูปร่างของเม็ดแป้งชนิดต่างๆ

แหล่งแป้ง	ขนาด (ไมครอน)	รูปร่าง
ข้าวสาลี	2 - 35	กลม ค่อนข้างรี
ข้าวโพด	5 - 25	กลมแบน มีหลายเหลี่ยม
ข้าวเจ้า	3 - 5	แบน มีหลายเหลี่ยม
ข้าวบาร์เลย์	2 - 35	กลม คล้ายไข่
ข้าวฟ่าง	15 - 35	กลมแบน มีหลายเหลี่ยม
ข้าวโอต	5 - 8	กลมแบน มีหลายเหลี่ยม
ข้าวไรน์	10 - 50	กลม ค่อนข้างรี
ลูกเดือย	8 - 20	กลมแบน มีหลายเหลี่ยม
มันฝรั่ง	15 - 121	กลม คล้ายไข่ มีวงคล้ายเปลือกหอย
มันสำปะหลัง	5 - 35	กลม คล้ายไข่ที่มีรอยตัด
ท้าวยายม่อม	13 - 70	กลม คล้ายไข่
สาคุ	15 - 65	คล้ายไข่ที่มีรอยตัด

1.3 การดูดซับน้ำ การพองตัวและการละลาย [1, 10]

เมื่อดังแป้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเม็ดแป้งจะดูดซับน้ำจากบรรยากาศจนเกิดสมดุลระหว่างความชื้นภายในเม็ดแป้งกับความชื้นในบรรยากาศ ปริมาณน้ำที่ถูกดูดซับขึ้นกับอุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ แป้งส่วนใหญ่เมื่อเกิดสมดุลภายใต้บรรยากาศปกติจะมีความชื้นประมาณ 10 - 17 %

โมเลกุลของแป้งประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซี (hydroxyl group) จำนวนมากยึดเกาะกันด้วยพันธะไฮโดรเจน มีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) แต่เนื่องจากเม็ดแป้งอยู่ในรูปของร่างแหโม-

เซลล์จึงทำให้เม็ดแป้งละลายในน้ำเย็นได้ยาก ดังนั้นในขณะที่แป้งอยู่ในน้ำเย็นเม็ดแป้งจะดูดซับน้ำและพองตัวได้เล็กน้อย แต่เมื่อให้ความร้อนกับแป้งที่กระจายตัวในน้ำ จะทำให้พันธะไฮโดรเจนคลายตัวลง เม็ดแป้งดูดน้ำแล้วเกิดการพองตัว ส่วนผสมของน้ำแป้งมีความหนืดและใสมากขึ้น เนื่องจากโมเลกุลของน้ำอิสระที่เหลืออยู่รอบๆ เม็ดแป้งเหลือน้อยลง เม็ดแป้งเคลื่อนไหวได้ยากขึ้น ทำให้เกิดความหนืด เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า การเกิดเจลลาติไนเซชัน (gelatinization) และอุณหภูมิที่สารละลายเริ่มเกิดความหนืด เรียกว่า อุณหภูมิเจลลาติไนซ์ (gelatinized temperature)

แป้งดิบ (native starch) ไม่ละลายน้ำที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิเจลลาติไนซ์ แต่เมื่ออุณหภูมิของแป้งที่กระจายตัวในน้ำเพิ่มสูงกว่าอุณหภูมิในการเกิดเจลลาติไนซ์ พันธะไฮโดรเจนจะถูกทำลาย ทำให้โมเลกุลของน้ำเข้ามาจับกับหมู่ไฮดรอกซิลที่เป็นอิสระ เม็ดแป้งเกิดการพองตัวได้สารละลายที่มีความหนืดและความใสเพิ่มขึ้น ปัจจัยที่มีผลต่อการพองตัวและความสามารถในการละลาย ได้แก่ ชนิดของแป้ง ความแข็งแรงและลักษณะของร่างแหภายในเม็ดแป้ง สิ่งเจือปนภายในเม็ดแป้งที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต ปริมาณน้ำในสารละลายแป้ง และการตัดแปรรูปทางเคมี

1.4 การดัดแปรแป้ง

การดัดแปรแป้ง คือ การนำแป้งมาเปลี่ยนสมบัติทางเคมีกายภาพจากเดิมด้วยความร้อนหรือเอนไซม์หรือสารเคมีชนิดต่างๆ เพื่อให้เหมาะสมกับการนำไปใช้ เช่น ทำให้มีลักษณะเนื้อสัมผัสที่ดีขึ้น คงทนต่อสภาวะการผลิตเพิ่มขึ้น เป็นต้น แป้งที่ผ่านการเปลี่ยนสมบัติดังกล่าวนี้เรียกว่า แป้งดัดแปร (modified starch) การดัดแปรแป้งมีหลายวิธี ได้แก่ [1]

1.4.1 การดัดแปรทางเคมี (chemical modification) แป้งออกเป็น

- การทำให้เกิดอนุพันธ์ (derivatization) เป็นการแทนที่สารในโมเลกุลของแป้งโดยการเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชัน (esterification) เช่น แป้งแอซีเทต (starch acetate) หรือปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชัน (etherification) เช่น แป้งไฮดรอกซีเอทิล (hydroxyethyl starch) หรือแป้งครอสลิง (cross - linked starch) [11, 12]

- การลดขนาดโมเลกุลแป้งโดยกรด (acid thinning) เช่น แป้งย่อยด้วยกรด (acid modified starch)

- การออกซิเดชัน (oxidation) เป็นการฟอกสีและลดขนาดโมเลกุลของแป้งโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน เช่น แป้งออกซิไดซ์ (oxidized starch) [13]

- การเกิดเดกซ์ทรีโนเซชัน (dextrinization) เป็นการลดขนาดโมเลกุลของแป้งหรือเปลี่ยนการจับเกาะ (depolymerization transglycosylation) โดยใช้ความร้อนหรือความร้อนและกรด เช่น แป้งเดกซ์ทรีน (dextrinized starch) และมอลโตเดกซ์ทรีน (maltodextrin) [14, 15]
- การย่อยสลาย (hydrolysis) เป็นการใช้น้ำย่อยหรือน้ำกรดเพื่อย่อยสลายแป้งให้เป็นน้ำตาลโมเลกุลเล็ก เช่น แป้งดัดแปรโดยเอนไซม์ (enzymatically modified starch) [16, 17]

1.4.2 การดัดแปรทางกายภาพ (physical modification) แบ่งออกเป็น

- การเกิดเจลาติโนเซชัน (gelatinization) เป็นการให้ความร้อนแก่แป้งจนผ่านขั้นตอนการเกิดเจลาติโนเซชันแล้วทำให้แห้งทันที เช่น แป้งพรีเจลาติไนซ์ (pregelatinized starch) [18, 19]
- การเตรียมแป้งละลายน้ำเย็น (granular cold - water soluble starch) เป็นการแปรรูปแป้งจนได้แป้งที่สามารถละลายได้ในน้ำเย็น โดยไม่ต้องผ่านขั้นตอนการเกิดเจลาติโนเซชัน
- การลดขนาดเม็ดแป้งโดยทางกล เป็นการทำให้เม็ดแป้งแตกโดยทางกล
- การแปรรูปด้วยความร้อนชื้น (heat moisture treatment) เป็นการให้ความร้อนแก่แป้งที่สูงกว่าจุดเจลาติโนเซชันในขณะที่แป้งมีความชื้นต่ำ [20]

1.4.3 การดัดแปรทางเทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnological modification)

เป็นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเพื่อให้ได้แป้งที่มีลักษณะตามที่ต้องการ เช่น แป้งที่มีอะมิโลสสูง (high - amylose starch) [21]

ปัจจุบันได้มีการนำแป้งดัดแปรมาใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆ มากมาย เช่น อุตสาหกรรมกระดาษ อุตสาหกรรมสิ่งทอ อุตสาหกรรมกาว และอุตสาหกรรมอาหาร เป็นต้น ในประเทศไทยมีการผลิตแป้งหลายชนิด เช่น แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียวและแป้งมันสำปะหลัง เป็นจำนวนมาก การดัดแปรแป้งซึ่งสามารถผลิตในประเทศเพื่อนำมาประยุกต์ในทางเภสัชกรรมจึงมีโอกาที่จะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประโยชน์เนื่องจากมีราคาถูกและเป็นการสนับสนุนการใช้ทรัพยากรภายในประเทศ

การพัฒนาแป้งดัดแปรเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ในทางเภสัชกรรม ตัวอย่างเช่น

De Kerf และคณะ [22] ได้นำแป้งข้าวโพดและแป้งมันฝรั่งมาดัดแปรด้วยรังสีเพื่อให้ได้แป้งที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น การพองตัวลดลงและนำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด

Nagar และคณะ [23] ได้นำแป้งดัดแปร ได้แก่ เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (beta cyclodextrin) มาใช้เป็นสารตัวพาในการเตรียมคิโโรแลกโซลิดดิสเพอร์ชัน (ketorolac solid dispersion) เพื่อเพิ่มการละลายของตัวยา

Okafor และคณะ [24] ได้นำแป้งชนิดต่างๆ เช่น แป้งข้าวเจ้า แป้งมันสำปะหลังและแป้งข้าวโพด ที่ผ่านการดัดแปรทางเคมีกายภาพ มาใช้เป็นสารช่วยในการตอกเม็ดโดยตรง (direct compression) ของตัวยาคลอโรควิน (chloroquine)

Bouckaert และคณะ [25] ได้นำแป้งดัดแปร ได้แก่ แป้งข้าวโพดที่ผ่านขบวนการดรัม-ดราย (drum - dried waxy maize starch) มาใช้เป็นส่วนผสมในยาเม็ดออกฤทธิ์นานที่อมในกระพุ้งแก้มของตัวยาไมโครนาโซล (buccal, miconazole slow - release tablet)

Vermeire และคณะ [26] ได้นำแป้งดัดแปร ได้แก่ แป้งแคทไอออนิก (cationic starch) จากแป้งมันฝรั่งและแป้งข้าวโพดที่ระดับการแทนที่สูงๆ มาใช้เป็นสารช่วยทำอิมัลชัน (emulsifier)

Sanchez และคณะ [27] ได้นำแป้งดัดแปร ได้แก่ แป้งเจลาติไนซ์ที่ผ่านขบวนการทำให้แห้งโดยใช้ความเย็น (gelatinized freeze - dried starch) มาใช้เป็นส่วนผสมในยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (sustained release tablet)

Bandyopadhyay และคณะ [28] ได้นำแป้งดัดแปร ได้แก่ แป้งข้าวโพดที่ผ่านขบวนการเดกซ์ทริไนเซชัน (dextrinized corn starch) โดยเอนไซม์อัลฟา - อะไมเลส (alpha - amylase) มาใช้เป็นสารช่วยยึดเกาะในขั้นตอนการทำแกรนูลเปียกของยาเม็ด

1.5 ปฏิบัติการดัดแปรแป้ง

การแปรรูปแป้งไม่ว่าจะเป็นทางกายภาพหรือทางเคมี ปฏิบัติการที่ใช้สามารถเกิดขึ้นได้ในลักษณะต่างๆ กันและให้ผลที่แตกต่างกัน คือ

1.5.1 ปฏิบัติการที่ใช้กับแป้งที่ผ่านการเกิดเจลาติไนเซชันแล้ว นิยมใช้กับกระบวนการย่อยสลาย เช่น กระบวนการเตรียมกลูโคสซีรัป (glucose syrup) ซึ่งการเตรียมสามารถเติมน้ำย่อยพร้อมกับแป้งดิบได้ในตอนแรก จากนั้นเมื่อผ่านกระบวนการเจลาติไนซ์แล้วปฏิบัติการย่อยจึงจะเกิดขึ้น

1.5.2 ปฏิกริยาที่ใช้กับเม็ดแป้งแห้งหรือกึ่งแห้งนิยมใช้กับการเตรียมอนุพันธ์ของแป้ง โดยให้ความร้อนแก่เม็ดแป้งแห้งหรือเม็ดแป้งที่มีความชื้น 5 - 50 % กับสารก่ออนุพันธ์ (derivatizing agent) ที่อุณหภูมิ 100 - 200 °C

1.5.3 ปฏิกริยาที่ใช้กับเม็ดแป้งดิบในสภาพแขวนลอย นิยมใช้กับการเตรียมแป้งดัดแปร ตัวอย่างเช่น แป้งย่อยด้วยกรด (acid modified starch) แป้งเอสเทอร์ (starch ester) แป้งอีเทอร์ (starch ether) เป็นต้น พบว่าเม็ดแป้งดิบในสภาพแขวนลอยสามารถทำปฏิกริยากับสารเคมีได้หลายชนิดซึ่งในการเกิดปฏิกริยาสามารถเติมต่าง เช่น โซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) หรือแคลเซียมไฮดรอกไซด์ (calcium hydroxide) เพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการทำปฏิกริยาเคมี หรือเติมเกลือบางชนิด เช่น โซเดียมคลอไรด์ (sodium chloride) หรือโซเดียมซัลเฟต (sodium sulfate) เพื่อช่วยลดการพองตัวของเม็ดแป้ง

1.6 การดัดแปรแป้งทางเคมี

การดัดแปรแป้งทางเคมีส่วนใหญ่ ทำปฏิกริยาในสภาพแป้งแขวนลอยที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิเจลาติไนเซชัน (40 - 50 °C) โดยสารเคมีจะเข้าทำปฏิกริยากับแป้งบริเวณพื้นผิวเม็ดแป้งส่วนที่เป็นผลึก (crystallite) และภายในส่วนอสัณฐาน (amorphous) ซึ่งปกติในเม็ดแป้งแห้ง สารเคมีไม่สามารถเข้าทำปฏิกริยาได้ แต่ในเม็ดแป้งที่ชุ่มน้ำหรือที่ผ่านการปรับสภาพด้วยต่าง เม็ดแป้งจะเกิดการพองตัวและสามารถให้สารเคมีที่มีน้ำหนักโมเลกุลไม่เกิน 1,000 เข้าทำปฏิกริยา

ปฏิกริยาทางเคมีที่นิยมใช้ในการดัดแปรแป้งมี 3 ชนิด คือ

1.6.1 อีเทอร์ริฟิเคชัน (etherification) คือ ปฏิกริยาที่เกิดการแทนที่ในโมเลกุลกลูโคสของแป้งโดยแทนอีเทอร์ ($R = -CH_3$)

1.6.2 เอสเทอร์ริฟิเคชัน (esterification) คือ ปฏิกริยาที่เกิดการแทนที่ในโมเลกุลกลูโคสของแป้งโดยแทนเอสเทอร์ ($R = -COCH_3$)

1.6.3 ครอสลิงกิง (cross linking) คือ ปฏิกริยาที่เกิดการแทนที่ในโมเลกุลกลูโคสของแป้งด้วยหมู่ฟังก์ชันได้มากกว่า 1 หมู่

การแทนที่ของหมู่ฟังก์ชันภายในโครงสร้างของเม็ดแป้งแสดงเป็นระดับการแทนที่ (degree of substitution, DS) คือ จำนวนหมู่ฟังก์ชันที่มาแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลต่อจำนวนหน่วยของกลูโคส ในโมเลกุลกลูโคสมีหมู่ไฮดรอกซิลที่ถูกแทนที่ได้ 3 หมู่ คือ หมู่ไฮดรอกซิลที่คาร์บอน

ตำแหน่งที่ 2, 3, 6 ถ้าหมู่ไฮดรอกซิลทั้ง 3 หมู่ถูกแทนที่จะมีระดับการแทนที่เป็น 3 (ระดับการแทนที่มีค่าสูงสุดเท่ากับ 3) ถ้าแทนที่ 2 หมู่จะมีระดับการแทนที่เป็น 2 และแทนที่ 1 หมู่จะมีระดับการแทนที่เป็น 1 ระดับการแทนที่บอกถึงจำนวนหมู่ไฮดรอกซิลที่ถูกแทนที่ แต่ไม่ได้ระบุถึงตำแหน่งที่ถูกแทนที่ ซึ่งการแสดงระดับการแทนที่จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของทั้งกลุ่มโมเลกุล

$$\text{ระดับการแทนที่} = \frac{\text{โมลของหมู่ไฮดรอกซิลที่ถูกแทนที่โดยเฉลี่ย}}{\text{โมลของหมู่แอนไฮโดรกลูโคส}}$$

แป้งอีเทอร์ (starch ether) และแป้งเอสเทอร์ (starch ester) จัดเป็นแป้งที่มีความคงตัว (stabilized starch) ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างเม็ดแป้งกับสารก่ออีเทอร์ (etherifying agent) หรือสารก่อเอสเทอร์ (esterifying agent) ในสภาวะต่าง โดยทั่วไปแป้งอีเทอร์และแป้งเอสเทอร์ที่ใช้ทางการค้ามีระดับการแทนที่ต่ำกว่า 0.2 โดยหมู่ฟังก์ชันต่างๆ จะเข้าแทนที่ภายในโมเลกุลกลูโคสของแป้งที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2, 3, 6 พบว่าในแป้งแอซีเทต แป้งไฮดรอกซีอัลคิล แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลและแป้งแคทไอออนิก หมู่ฟังก์ชันจะเข้าแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 6 เป็นส่วนใหญ่ สำหรับคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 มีหมู่ฟังก์ชันเข้าแทนที่น้อยมาก

การเข้าแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชัน 1 หมู่ภายในโมเลกุลของแป้งอีเทอร์หรือแป้งเอสเทอร์ ทำให้โมเลกุลอะมิโลสและโครงสร้างของเม็ดแป้งเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้การคั่นตัวของเม็ดแป้งลดลง ความหนืดและความคงตัวเพิ่มขึ้น สำหรับการแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชันมากกว่า 1 หมู่ของแป้งครอสลิง ทำให้อัตราการพองตัวของเม็ดแป้งลดลง

สมบัติของแป้งอีเทอร์และแป้งเอสเทอร์โดยทั่วไป มีดังนี้

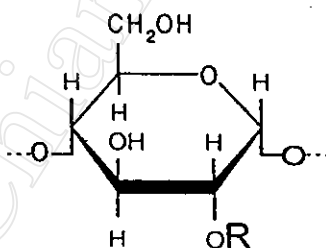
1. อุณหภูมิเจลาติไนเซชันต่ำกว่าแป้งดิบ
2. การพองตัวและการละลายมากกว่าแป้งดิบ
3. ความหนืดมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปริมาณการเข้าแทนที่ของสารก่ออนุพันธ์และขนาดโมเลกุลของอนุพันธ์ ทั้งนี้จะไม่แปรผันไปในทางเดียวกัน เช่น เมื่อเพิ่มการแทนที่ระดับหนึ่ง แป้งอนุพันธ์อาจให้ความหนืดที่มากขึ้น แต่เมื่อเพิ่มอีกระดับหนึ่งความหนืดอาจลดลง เป็นต้น
4. ความคงตัวเพิ่มขึ้น

1.7 อีเทอร์รีฟิเคชัน [29]

ปฏิกิริยาอีเทอร์รีฟิเคชันเกิดขึ้นระหว่างแป้งกับสารเคมีที่มีหมู่อีเทอร์ได้แบ่งดัดแปรที่เรียกว่า แป้งอีเทอร์ ซึ่งแบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

- 1.7.1 แป้งไฮดรอกซีอัลคิล (hydroxyalkyl starch) หรือแป้งไม่มีประจุ เช่น
 - แป้งไฮดรอกซีโพรพิล (hydroxypropyl starch)
 - แป้งไฮดรอกซีเอทิล (hydroxyethyl starch)
 - แป้งไซยาโนเอทิล (cyanoethyl starch)
- 1.7.2 แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิล (sodium carboxymethyl starch) หรือแป้ง-ประจุลบ
- 1.7.3 แป้งแคทไอออนิก (cationic starch) หรือแป้งประจุบวก เช่น
 - แป้งอีเทอร์เทอร์ติเออร์อะมิโนอัลคิล (tertiary aminoalkyl starch ether)
 - แป้งอีเทอร์ควอเทอร์นารีแอมโมเนียม (quaternary ammonium starch ether)

หมู่ฟังก์ชันและการแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลในหน่วยกลูโคสเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์แป้งอีเทอร์แสดงในรูป 1.4



รูป 1.4 การแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลได้แป้งอีเทอร์

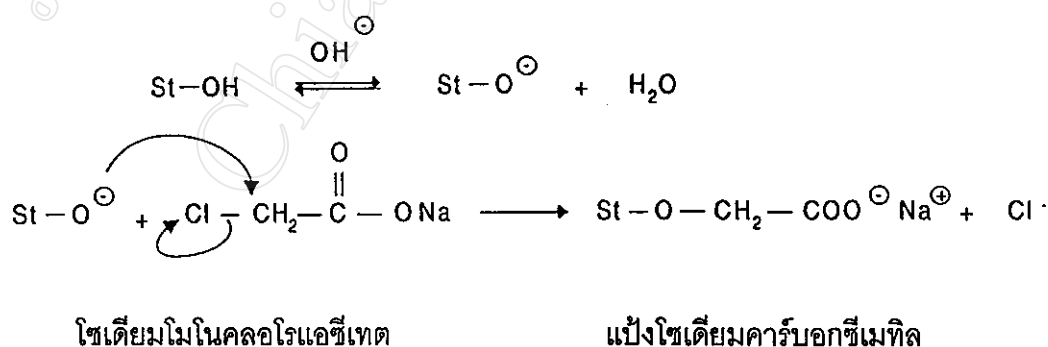
R	= -CH ₃	= methyl
	= -CH ₂ -CH ₂ -OH	= hydroxyethyl
	= -CH ₂ -CH(OH)-CH ₃	= hydroxypropyl

R	=	-CH ₂ -CH ₂ -C≡N	=	cianoethyl
	=	-CH ₂ -C ₆ H ₅	=	benzyl
	=	-CH ₂ -COOH	=	carboxymethyl

สมบัติของแป้งอิเทอร์โดยทั่วไปคือ แป้งเกิดการคืนตัวน้อยลง อุณหภูมิในการเกิดเจลาติไนซ์ต่ำลง ทำให้แป้งสามารถพองตัวในน้ำเย็น ได้แป้งเปียกที่มีความเหนียว คงตัวและยืดติดได้ดี ฟิล์มที่ได้มีความใสเป็นมันเงา ยืดหยุ่นและละลายน้ำได้มากขึ้น มีความต้านทานต่อกรด ต่าง และสารออกซิไดซ์ (oxidizing agent) อย่างอ่อน นอกจากนี้แป้งเปียกและฟิล์มยังสามารถต้านทานต่อการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ได้ สมบัติโดยทั่วไปอาจกล่าวได้ว่ามีลักษณะเพิ่มความคงตัว และมีความหนืดสูงกว่าแป้งปกติ

1.8 แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิล (sodium carboxymethyl starch) [29 - 32]

เป็นแป้งดัดแปรที่ได้จากปฏิกิริยาอีเทอร์ริฟิเคชัน (etherification) โดยการเกิดคาร์บอกซีเมทิลเลชัน (carboxymethylation) ระหว่างแป้งดิบกับโซเดียมโมโนคลอโรแอซีเตต (sodium monochloroacetate) หรือกรดโมโนคลอโรแอซีติก (monochloroacetic acid) ซึ่งเป็นสารก่ออีเทอร์ในสภาวะต่าง ได้แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลที่ละลายในน้ำเย็นได้อย่างสมบูรณ์ (water soluble starch) มีความเจือย ไม่มีพิษและทนความร้อนได้ดี [33] ปฏิกิริยาระหว่างแป้งดิบกับโซเดียมโมโนคลอโรแอซีเตตได้แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลแสดงดังรูป 1.5



รูป 1.5 ปฏิกิริยาระหว่างแป้งดิบกับโซเดียมโมโนคลอโรแอซีเตตได้แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิล

การเตรียมแป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

1.8.1 การทำปฏิกิริยาระหว่างแป้งดิบกับกรดโมโนคลอโรแอซิก ในส่วนผสมของน้ำกับแอลกอฮอล์ จากนั้นนำมากรอง ล้าง และทำให้แห้ง

1.8.2 การทำปฏิกิริยาระหว่างแป้งเปียกกับกรดโมโนคลอโรแอซิก จากนั้นนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยการสกัดด้วยแอลกอฮอล์หรือไดอะไลซิส (dialysis) และทำให้แห้งด้วยเครื่องดรัม-ดราย (drum drier)

1.8.3 การทำปฏิกิริยากึ่งแห้งระหว่างแป้งที่มีความชื้น 10 - 20 % กับด่างและโซเดียมโมโนคลอโรแอซิกที่อุณหภูมิห้องหรือสูงกว่า จากนั้นนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยการสกัดด้วยแอลกอฮอล์หรือไดอะไลซิส

1.8.4 การทำปฏิกิริยาระหว่างแป้งดิบกับกรดโมโนคลอโรแอซิกในสารละลายต่างที่มีโซเดียมซัลเฟตหรือโซเดียมคลอไรด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยการสกัดด้วยแอลกอฮอล์หรือไดอะไลซิส

จากสมบัติของแป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลที่สามารถละลายในน้ำเย็นได้อย่างสมบูรณ์ แป้งเปียกมีความใสและเหนียว มีแนวโน้มในการเกิดเจลและการคั้นตัวน้อยลง มีความหนืดสูง ทนต่อสารเคมี ฟิล์มมีลักษณะใส ละลายน้ำได้ง่ายและไวต่อความชื้น จึงได้มีการนำมาใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆ มากมาย ได้แก่ อุตสาหกรรมกระดาษ [30] อุตสาหกรรมสิ่งทอ [34] อุตสาหกรรมกาวและอุตสาหกรรมด้านอื่นๆ เช่น ใช้เป็นสารช่วยตกตะกอน (flocculant) สารคีเลต (chelating agent) และสารดูดซับ (absorbent) [35] เป็นต้น

ในทางเภสัชกรรมมีการนำแป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลมาประยุกต์เป็นสารเคลือบ (coating agent) สารช่วยยึดเกาะ (binder) และสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ในยาเม็ดและสารแขวนตะกอน (suspending agent) สารเพิ่มความหนืด (viscosity increasing agent) ในยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) [36]

ตัวอย่างการนำเอาแป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลมาใช้ในทางเภสัชกรรม เช่น

Mishra และคณะ [37] ได้นำอนุพันธ์ของแป้ง ได้แก่ แป้งโซเดียม โอ - คาร์บอกซีเมทิล (sodium o - carboxymethyl starch) มาใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอน โดยการเตรียมแป้งที่ระดับการแทนที่ต่ำกว่า 0.5 แล้วนำมาประเมินสมบัติทางด้านความหนืด การเป็นสารช่วยแขวนตะกอนและสารช่วยทำอิมัลชัน พบว่า แป้งที่เตรียมได้มีสมบัติในการเป็นสารช่วยแขวนตะกอนแต่ไม่มีสมบัติในการเป็นสารช่วยทำอิมัลชัน

Rehul และคณะ [38] ได้นำแป้งคาร์บอกซีเมทิลอีเทอร์ (carboxymethylether starch) มาใช้เป็นสารช่วยแตกตัว โดยศึกษาผลของระดับการแทนที่ต่อเวลาที่ใช้ในการแตกตัว พบว่า ระดับการแทนที่ของแป้งที่เพิ่มขึ้นไม่มีผลต่อเวลาที่ใช้ในการแตกตัว

Baie และคณะ [39] ได้นำโซเดียมสตาร์ช ไกลโคเลต (sodium starch glycolate) ซึ่งเป็นแป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลที่เตรียมขึ้นมาเองจากแป้งมันสำปะหลัง มาศึกษาสมบัติการพองตัวและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ดแอสไพริน (aspirin) พบว่า มีการพองตัวคล้ายกับโซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตที่มีจำหน่ายแต่เวลาที่ใช้ในการแตกตัวดีกว่า

2. โซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion)

เป็นระบบที่ประกอบด้วยตัวยาลำคัญกระจายอยู่ในสารเจือซึ่งอาจเรียกว่าสารตัวพา (carrier) ในสภาพที่เป็นของแข็ง (solid state dispersion) ไม่นับรวมระบบที่ได้จากการกระจายของตัวยาในสารตัวพาโดยการผสมกันแบบธรรมดา (traditional mechanical mixing)

การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ [40, 41]

1. การหลอม (fusion or melting method)

เตรียมโดยการหลอมตัวยาและสารตัวพารวมกัน จากนั้นจึงนำไปทำให้เย็นลงจนเป็นของแข็ง วิธีนี้มีข้อดี คือ ง่าย ประหยัดและไม่ต้องใช้ตัวทำละลาย แต่ข้อเสีย คือ ต้องใช้อุณหภูมิสูงซึ่งอาจเกิดการสลายตัวหรือการระเหยของตัวยาระหว่างการหลอมได้ ตัวอย่างเช่น การเตรียมไนเฟดิพีนโซลิดดิสเพอร์ชัน (nifedipine solid dispersion) โดยใช้เอทิลยูเรีย (ethylurea) และโพลิเอทิลีนไกลคอล 6000 (polyethyleneglycol 6000) เป็นสารตัวพา [42] และการเตรียมคาร์บามาซีปีนโซลิดดิสเพอร์ชัน (carbamazepine solid dispersion) โดยใช้แล็กโทส (lactose) เป็นสารตัวพา [43] เป็นต้น

2. การใช้ตัวทำละลาย (solvent method)

วิธีนี้บางครั้งเรียกว่า การระเหยร่วม (co - evaporate) หรือการตกตะกอนร่วม (co - precipitate) ซึ่งเตรียมโดยการละลายตัวยาและสารตัวพาในตัวทำละลาย จากนั้นจึงระเหยตัวทำละลายออก วิธีนี้มีข้อดี คือ สารไม่เกิดการสลายตัวจากความร้อน แต่ข้อเสีย คือ ราคาแพง

การเลือกตัวทำละลายและการระเหยตัวทำละลายออกทำได้ยาก ตัวอย่างเช่น การเตรียมแอลเบนดาโซลโซลิดดิสเพอร์ชัน (albendazole solid dispersion) โดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropylmethyl cellulose) เป็นสารตัวพา [44] และการเตรียมโพรบูคาลโซลิดดิสเพอร์ชัน (probutal solid dispersion) โดยใช้โพลีไวนิลไพร์โรลิโดน (polyvinylpyrrolidone) เป็นสารตัวพา [45] เป็นต้น

3. การหลอมร่วมกับการใช้ตัวทำละลาย (melting solvent method)

เตรียมโดยการละลายตัวยาและสารตัวพาในตัวทำละลาย จากนั้นจึงนำไปหลอมรวมกันที่อุณหภูมิต่ำๆ แล้วทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วจนเป็นของแข็ง วิธีนี้มีข้อดี คือ สารไม่เกิดการสลายตัวจากความร้อน แต่ข้อเสีย คือ การเลือกตัวทำละลายทำได้ยาก ตัวอย่างเช่น การเตรียมไดฟลูโนซอลโซลิดดิสเพอร์ชัน (diflunisal solid dispersion) โดยใช้โพลีเอทิลีนไกลคอล 4000 (polyethylene glycol 4000) เป็นสารตัวพา [46] เป็นต้น

สารตัวพาเป็นส่วนที่สำคัญมากในระบบโซลิดดิสเพอร์ชันเนื่องจากมีอิทธิพลต่อการเพิ่มหรือลดอัตราการละลายของตัวยาในโซลิดดิสเพอร์ชัน คือ เมื่อนำตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยมาใช้กับสารตัวพาที่ละลายน้ำได้ดี เช่น ยูเรีย (urea) โพลีเอทิลีนไกลคอล 4000 หรือโพลีไวนิลไพร์โรลิโดน จะทำให้ตัวยาละลายน้ำได้ดีขึ้น ตัวอย่างเช่น การเตรียมแอลโลพูรินอลโซลิดดิสเพอร์ชัน (allopurinol solid dispersion) โดยใช้ยูเรียเป็นสารตัวพา [47] การเตรียมนาพรอกเซนโซลิดดิสเพอร์ชัน (naproxen solid dispersion) โดยใช้โพลีเอทิลีนไกลคอล 4000 เป็นสารตัวพา [48] และการเตรียมกลีควิโดนโซลิดดิสเพอร์ชัน (gliquidone solid dispersion) โดยใช้โพลีไวนิลไพร์โรลิโดนเป็นสารตัวพา [49] พบว่า การเตรียมยาในรูปโซลิดดิสเพอร์ชันโดยใช้สารตัวพาที่ละลายน้ำได้ดี จะทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาเร็วขึ้น

สำหรับตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีเมื่อนำมาใช้กับสารตัวพาที่ละลายน้ำน้อยหรือเมื่อละลายน้ำแล้วเกิดการพองตัวเป็นเจล จะทำให้อัตราการละลายของตัวยาลดลง (retardation of drug release) ซึ่งสามารถนำมาใช้ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ ตัวอย่างเช่น การเตรียมแคปโทพริลโซลิดดิสเพอร์ชัน (captopril solid dispersion) โดยใช้ 2 - ไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (2 - hydroxypropyl - beta - cyclodextrin) เป็นสารตัวพา พบว่า 2 - ไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินเมื่อละลายน้ำแล้วเกิดเป็นเจล ทำให้อัตราการละลายของตัวยาลดลง [50] นอกจากนี้การควบคุมการปลดปล่อยตัวยายังสามารถทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วน

ของตัวยาต่อสารตัวพาหรือการนำเอาสารตัวพาที่มีการละลายน้ำต่างกันมาใช้ร่วมกัน ตัวอย่างเช่น การเตรียมออกซีพรีโนลอลโซลิดดิสเพอร์ชัน (oxyphenolol solid dispersion) โดยใช้สารตัวพา ได้แก่ เอทิลเซลลูโลสซึ่งไม่ละลายน้ำ (water insoluble ethylcellulose) ร่วมกับไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส (hydroxypropyl cellulose) ซึ่งละลายน้ำ พบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณของเอทิลเซลลูโลสซึ่งไม่ละลายน้ำ อัตราการละลายของตัวยาจะลดลง [51] การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของสารตัวพาก็สามารถนำมาใช้เพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่น การเตรียมเฟลอร์บิโพรเฟนโซลิดดิสเพอร์ชัน (flurbiprofen solid dispersion) โดยใช้สารตัวพา ได้แก่ ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลสที่น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน พบว่า เมื่อน้ำหนักโมเลกุลของสารตัวพาเพิ่มขึ้น อัตราการละลายของตัวยาจะลดลง [52] จะเห็นได้ว่าสารตัวพามีความสำคัญต่อการปลดปล่อยตัวยาในระบบโซลิดดิสเพอร์ชัน ดังนั้นการเลือกใช้จึงควรพิจารณาให้เหมาะสมสมบัติของสารตัวพาที่ดีควรมีความเฉื่อย (inert) ไม่เป็นพิษและสามารถเข้ากันได้กับตัวยา

ตัวยาและสารตัวพาในระบบโซลิดดิสเพอร์ชันอาจเกิดปฏิกิริยาต่อกันหรือไม่ก็ได้ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยาและสารตัวพาแต่ละชนิด ตัวยาในระบบโซลิดดิสเพอร์ชันอาจกระจายตัวอยู่ในลักษณะต่างๆ เช่น เป็นอนุภาคเล็กๆ หรืออยู่ในลักษณะโมเลกุลซึ่งทำให้ระบบโซลิดดิสเพอร์ชันของตัวยาและสารตัวพาต่างชนิดกัน มีลักษณะที่แตกต่างกัน

2.1 ชนิดของโซลิดดิสเพอร์ชัน

2.1.1 สารผสมยูเทกติกแบบง่าย (simple eutectic mixture)

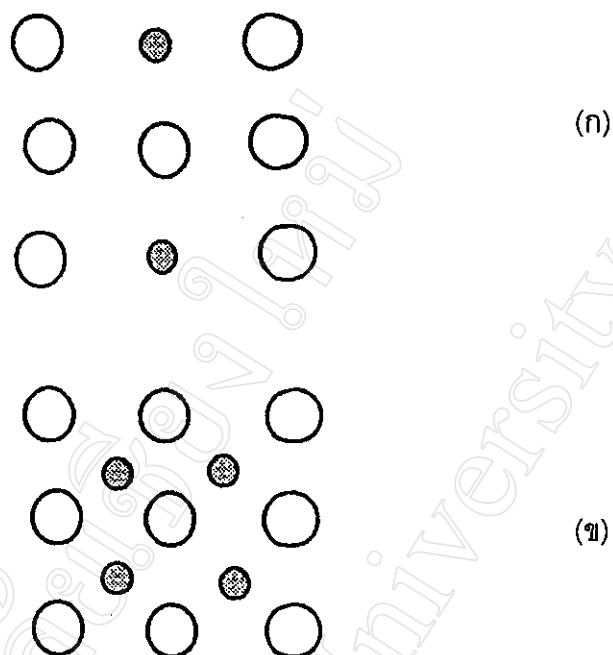
โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดนี้เป็นโซลิดดิสเพอร์ชันที่เกิดจากการทำให้สารที่เหลวของสองส่วนประกอบเกิดการแข็งตัวอย่างรวดเร็ว ซึ่งสารทั้งสองนี้เมื่ออยู่ในสภาวะที่เหลวหรือหลอมจะสามารถรวมกันเป็นเนื้อเดียว แต่เมื่อเป็นของแข็งจะไม่สามารถรวมกันได้และเมื่อนำสารที่หลอมดังกล่าวมาทำให้เย็นตัวลง ทั้งตัวยาและสารตัวพาจะตกผลึกเป็นผลึกเล็กๆ ที่ละเอียดได้พร้อมๆ กัน ตัวอย่างเช่น การเตรียมอินโดเมธาซินโซลิดดิสเพอร์ชัน (indomethacin solid dispersion) โดยใช้โพลีเอทิลีนไกลคอล 6000 เป็นสารตัวพา [53] และการเตรียมคลอแรมเฟนิคอลโซลิดดิสเพอร์ชัน (chloramphenicol solid dispersion) โดยใช้ยูเรียเป็นสารตัวพา [54] เป็นต้น

2.1.2 โซลิดโซลูชัน (solid solution)

โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดนี้เป็นโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วยตัวยาซึ่งเป็นตัวถูกละลายในสภาพของแข็งละลายอยู่ในสารตัวพาซึ่งเป็นตัวทำละลายที่อยู่ในสภาพของแข็งเช่นเดียวกัน โดยส่วนประกอบของทั้งสองจะตกผลึกด้วยกันในเฟสเดียว (homogeneous one phase) ตัวยาในระบบนี้ถูกลดขนาดจนถึงระดับโมเลกุลและกระจายตัวอยู่ในโมเลกุลของสารตัวพา ลักษณะการกระจายตัวของตัวยาในสารตัวพาแสดงในรูป 1.6 ตัวอย่างเช่น การเตรียมกริซี-โอฟูลวินโซลิดดิสเพอร์ชัน (griseofulvin solid dispersion) โดยใช้กรดซัคซินิก (succinic acid) เป็นสารตัวพา [55] การเตรียมไพโรกซิคามโซลิดดิสเพอร์ชัน (piroxicam solid dispersion) โดยใช้ยูเรียเป็นสารตัวพา [56] และการเตรียมไอบูโพรเฟนโซลิดดิสเพอร์ชัน (ibuprofen solid dispersion) โดยใช้เอทิลเซลลูโลสเป็นสารตัวพา [57] เป็นต้น

2.1.3 กลาสโซลูชัน (glass solution)

โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดนี้เป็นโซลิดดิสเพอร์ชันที่ตัวยาหรือตัวถูกละลายละลายอยู่ในสารตัวพาที่เป็นตัวทำละลายกลาส (glassy solvent) ในลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งสารตัวพาที่สามารถทำให้เกิดกลาส (glass) ได้นั้นจะต้องมีลักษณะคล้ายแก้ว (glassy state) นั่นคือ มีลักษณะใสและเปราะที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (glassy transformation temperature, T_g) และเมื่อนำไปทำให้ร้อนจะอ่อนตัวลงเรื่อยๆ โดยปราศจากจุดหลอมเหลวที่แหลมคม พบว่า กลาสหรือสารละลายกลาส (glass solution) เป็นสภาวะที่ไม่คงตัวของสาร ดังนั้นจึงทำให้เกิดการเลี้ยวเบนของแสงเอ็กซ์เรย์น้อยกว่าในรูปผลึก นั่นคือ สารชนิดเดียวกันหากอยู่ในรูปผลึกจะให้รูปแบบเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรกชัน (X - ray diffraction pattern) ที่คมชัด ในขณะที่เมื่ออยู่ในลักษณะของกลาสหรือสารละลายกลาสจะให้รูปแบบเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรกชันเหมือนกับรูป-ออสถฐาน สารที่สามารถทำให้เกิดกลาสหรือสารละลายกลาส ได้แก่ ซูโครส (sucrose) เดกซ์โทรส (dextrose) ซอร์บิทอล (sorbitol) และกรดซิตริก (citric acid) ตัวอย่างเช่น การเตรียมเพรดนิโซ-โลนโซลิดดิสเพอร์ชัน (prednisolone solid dispersion) โดยใช้ซอร์บิทอลเป็นสารตัวพา [58] และการเตรียมซัลฟามेतอกซาโซลโซลิดดิสเพอร์ชัน (sulfamethoxazole solid dispersion) โดยใช้ซูโครสเป็นสารตัวพา [59] เป็นต้น



รูป 1.6 ลักษณะการกระจายตัวของตัวยาในสารตัวพาของระบบโซลิดโซลูชัน

(●) คือ โมเลกุลของตัวยา (○) คือ โมเลกุลของสารตัวพา

(ก) คือ โมเลกุลของตัวยาจะเข้าไปแทนที่โมเลกุลของสารตัวพา (substitutional solid solution)

(ข) คือ โมเลกุลของตัวยาจะเข้าไปแทรกอยู่ระหว่างโมเลกุลของสารตัวพา (interstitial solid solution)

2.1.4 โซลิดดิสเพอร์ชันแบบอสัณฐาน (amorphous)

โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดนี้คล้ายกับชนิดสารผสมยูเทกติกแบบง่าย แต่ตัวยาจะตกผลึกออกมาในรูปอสัณฐานในผลึกของสารตัวพาแทนที่จะตกผลึกออกมาพร้อมๆ กับสารตัวพา ซึ่งอัตราการละลายของตัวยาจะมากกว่าในรูปผลึก ตัวอย่างเช่น การเตรียมซัลฟาไทอะโซลโซลิดดิสเพอร์ชัน (sulfathiazole solid dispersion) โดยใช้ยูเรียในรูปผลึก (crystalline urea) เป็นสารตัวพา [60] และการเตรียมในเฟดปีนโซลิดดิสเพอร์ชันโดยใช้โพลีไวนิลไพโรลิโดนเป็นสารตัวพา [61] เป็นต้น

2.1.5 สารเชิงซ้อน (complex formation)

โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดนี้เกิดจากการที่ตัวยาและสารตัวพาทำปฏิกิริยาต่อกัน ได้สารเชิงซ้อนที่มีค่าคงที่การรวมตัว (association constant) ต่ำ ซึ่งถ้าสารเชิงซ้อนที่เกิดขึ้น ละลายน้ำได้ จะทำให้อัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น การเตรียมเพรดนิโซลิดดิสเพอร์ชัน (prednisolone solid dispersion) โดยใช้อะมิโลเดกซ์ทริน (amylose) เป็น สารตัวพา ตัวยาจะเกิดสารเชิงซ้อนกับสารตัวพา ทำให้อัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้น [62] แต่ถ้าสารเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นไม่ละลายน้ำ จะทำให้อัตราการละลายของตัวยาลดลง ตัวอย่างเช่น การเตรียมไนโตรฟูแรนโตอินโซลิดดิสเพอร์ชัน (nitrofurantoin solid dispersion) โดยใช้โพลีไวนิล-ไพร์โรโดนเป็นสารตัวพา [63] เป็นต้น

2.1.6 โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดอื่นๆ

โซลิดดิสเพอร์ชันชนิดนี้ที่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มต่างๆ ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ตัวอย่างเช่น การเตรียมซัลฟาไทอะโซลโซลิดดิสเพอร์ชัน (sulfathiazole solid dispersion) โดยใช้โพลีไวนิลไพร์โรโดนเป็นสารตัวพา พบว่า ภายในโซลิดดิสเพอร์ชันตัวยาจะอยู่ในรูปของ ผลึกเล็กๆ และสารเชิงซ้อนกับโพลีไวนิลไพร์โรโดนปะปนกัน [64]

2.2 การศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของโซลิดดิสเพอร์ชัน

การศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของโซลิดดิสเพอร์ชันโดยทั่วไปไม่นิยมใช้เพียงวิธีใดวิธีหนึ่งแต่จะใช้หลายวิธีมาพิจารณาร่วมกัน วิธีดังกล่าวได้แก่ [40, 41]

2.2.1 การวิเคราะห์โดยใช้ความร้อน (thermal analysis)

เป็นวิธีการวิเคราะห์เบื้องต้นในการศึกษาปฏิกิริยาทางเคมีกายภาพของตัวยากับสารตัวพาโดยเฉพาะในการทำเฟสไดอะแกรม (phase diagram) ซึ่งประกอบด้วยวิธีต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. วิธีเทอร์โมไมโครสโคปิก (thermomicroscopic method)

เป็นวิธีที่ใช้โพลาไรซ์ฮอตสเตจไมโครสโคป (polarized hot stage microscope) เพื่อหาจุดหลอมเหลว (melting point) ของสารแล้วนำมาสร้างเฟสไดอะแกรม [65, 66]

2. วิธีคลึงเคิร์ฟ (cooling curve method)

เป็นการศึกษาเฟสไดอะแกรมของสารผสมทางกายภาพ (physical mixture) ในสัดส่วนต่างๆ โดยการหลอมสารผสมทางกายภาพจนกระทั่งเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นจึงบันทึกอุณหภูมิและเวลาในการหลอมของแต่ละสัดส่วน แล้วนำมาสร้างเฟสไดอะแกรม

3. วิธีทอร์เมลท์ (thaw - melt method)

เป็นวิธีที่ให้ความร้อนแก่ของแข็งที่ใส่อยู่ในหลอดแคปิลลารี (capillary melting-point tube) เพื่อหาอุณหภูมิ ณ จุดหลอมละลาย (thaw point) ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่อยู่ที่เส้นโซลิดัส (solidus line) ของเฟสไดอะแกรม

4. วิธีวิเคราะห์ดิฟเฟอเรนเชียลเทอร์มอล (differential thermal analysis)

เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการศึกษาเฟสไดอะแกรมของทั้งสารบริสุทธิ์และสารผสมโดยการให้ความร้อนแก่สารในอัตราคงที่ จากนั้นจึงบันทึกการเปลี่ยนแปลงทางเคมี-กายภาพเป็นฟังก์ชัน (function) ของอุณหภูมิกับเวลา วิธีนี้สามารถใช้ในการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างตัวยากับสารตัวพาในโซลิดิตัสเพอร์สชัน การเกิดสารเชิงซ้อน รวมถึงการหาจุดหลอมเหลว และการสลายตัวของสาร ข้อดี คือ ใช้ปริมาณสารน้อย (1 - 5 มิลลิกรัม) และมีความไวสูง [67, 68, 69]

2.2.2 วิธีเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรกชัน (X - ray diffraction method)

เป็นวิธีที่ใช้วัดความเข้มของเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรกชันของสารหรือแสงสะท้อนจากสารซึ่งจะเป็นฟังก์ชันกับมุมที่สะท้อน (diffraction angles) วิธีนี้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการศึกษาสมบัติทางกายภาพของโซลิดิตัสเพอร์สชันเนื่องจากสามารถตรวจสอบความเป็นผลึก พอลิมอร์ฟิซึม (polymorphism) รวมถึงการเกิดสารเชิงซ้อนหรือสารใหม่อื่นๆ ในโซลิดิตัสเพอร์สชันได้ เพราะสเปกตรัม (spectra) หรือแลตทิซพารามิเตอร์ (lattice parameter) ของสารใหม่ที่เกิดขึ้นจะแตกต่างจากสารบริสุทธิ์ตั้งต้นอย่างชัดเจน [70, 71, 72, 73]

2.2.3 วิธีส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic method)

เป็นวิธีที่ใช้ในการศึกษาลักษณะภายนอก (morphology) และพอลิเมอร์พื้ของโซลิดดิสเพอร์ชัน โดยใช้เครื่องสแกนนิ่งอิเล็กตรอนไมโครสโคป (scanning electron microscope, SEM) วิธีนี้สามารถใช้ศึกษาผลึกที่ละเอียดของตัวยาในสภาวะกลาซ [74]

2.2.4 วิธีสเปกโทรสโคป (spectroscopic method)

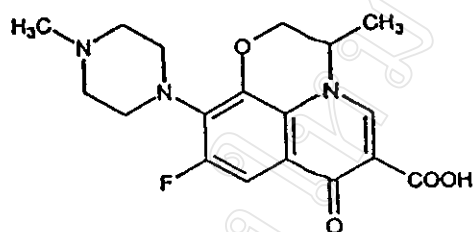
เป็นวิธีที่ใช้ในการศึกษาการเกิดสารเชิงซ้อนและพอลิเมอร์พื้ของโซลิดดิสเพอร์ชัน เครื่องมือที่นิยมใช้ ได้แก่ ไออาร์สเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (IR spectrophotometer) [75, 76, 77]

2.2.5 วิธีศึกษาการละลาย (dissolution method)

เป็นวิธีที่ใช้ในการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากโซลิดดิสเพอร์ชัน เปรียบเทียบกับตัวยาเดี่ยว (intact) นอกร่างกาย (in vitro) [78, 79, 80]

3. โอฟลอกซาซิน (ofloxacin)

โอฟลอกซาซินมีชื่อทางเคมีเป็น (+) 9 - fluoro - 2, 3 - dihydro - 3 - methyl - 10 - (4 - methyl - 1 - piperazinyl) - 7 - oxo - 7H - pyridol (1, 2, 3 - de) - 1, 4 - benzoxazine - 6 - carboxylic acid มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 361.38 และสูตรโมเลกุลคือ $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ โครงสร้างทางเคมีของโอฟลอกซาซินแสดงในรูป 1.7 ลักษณะภายนอกเป็นผงผลึกสีขาวถึงเหลืองอ่อน ไม่มีกลิ่น มีรสขม จุดหลอมเหลวประมาณ 250 - 270 °C ละลายได้ดีมากในกรดแกลเชียลแอซิก ละลายได้ดีในคลอโรฟอร์ม ละลายได้น้อยในน้ำ เมทานอล เอทานอล และแอซีโตน ละลายได้น้อยมากในเอทิลแอซีเตต ค่าการละลายในน้ำ ณ อุณหภูมิห้อง ที่ pH 2 - 5 เท่ากับ 60 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ pH 7 เท่ากับ 4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และที่ pH 9.8 เท่ากับ 303 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร [81, 82]



รูป 1.7 โครงสร้างทางเคมีของโอฟลอกซาซิน

โอฟลอกซาซินเป็นอนุพันธ์ของตัวยาในกลุ่มฟลูโอโรควิโนโลน (fluoroquinolone) ซึ่งเป็นกรดคาร์บอกซีลิกไพริโดนสังเคราะห์ (synthetic pyridone carboxylic acid) มีฤทธิ์เป็นสารต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial agent) ที่มีประสิทธิภาพสูง ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินอาหาร ระบบสืบพันธุ์ และบริเวณผิวหนัง ซึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบจำนวนมาก เช่น *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* และ *Peptostreptococcus spp.* กลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase ซึ่งจำเป็นต่อการสร้าง DNA ของแบคทีเรีย [81]

เนื่องจากโอฟลอกซาซินมีประสิทธิภาพสูงในการต้านเชื้อแบคทีเรีย การวิจัยครั้งนี้จึงได้มีการนำเอาโอฟลอกซาซินมาเตรียมให้อยู่ในรูปโซลิดดิสเพอร์ชันโดยใช้แป้งตัดแปร คือ แป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลที่เตรียมได้เป็นสารตัวพา

ตัวอย่างงานวิจัยที่มีการนำเอาโอฟลอกซาซินมาพัฒนาเป็นยาเตรียมในรูปแบบต่างๆ ได้แก่

Oguchi และคณะ [83] ได้ศึกษาการเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาโอฟลอกซาซินโดยใช้พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำ ได้แก่ ยูเรียและแมนนิทอล (mannitol) มาเป็นสารตัวพาในการเตรียมโอฟลอกซาซินโซลิดดิสเพอร์ชัน วิธีที่ใช้คือ วิธีตัวทำละลาย พบว่า โอฟลอกซาซินเมื่ออยู่ในรูปโซลิดดิสเพอร์ชัน ความเป็นผลึกของตัวยาจะลดลง ทำให้อัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้น

Di Colo และคณะ [84] ได้ศึกษาการเตรียมโพลีออกซาซินในรูปผงอัด (powder compression) ซึ่งใช้สอดเข้าไปทางตา โดยผสมกับโพลีเอทิลีนออกไซด์ (polyethylene oxide) ซึ่งมีสมบัติในการเกิดเจลเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา พบว่า อัตราการละลายของตัวยาจะช้าและอยู่ได้นานกว่าในรูปยาหยอดตา

Okada และคณะ [85] ได้ศึกษาการเตรียมโพลีออกซาซินในรูปของแผ่นสทริป (strip) ซึ่งใช้สอดเข้าไประหว่างช่องเหงือกเพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำหรับรักษาโรคเหงือกอักเสบ

เนื่องจากสารตัวพาส่วนใหญ่ต้องมีการสั่งซื้อจากต่างประเทศ ดังนั้น การดัดแปรแบ่งซึ่งสามารถผลิตได้ในประเทศเพื่อนำมาประยุกต์เป็นสารตัวพาในการเตรียมโพลีออกซาซินซิลิโคนไดสเปอร์ชัน จึงคาดว่าน่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประโยชน์สำหรับการพัฒนาแบ่งซึ่งเป็นทรัพยากรในประเทศเพื่อนำมาใช้ในทางเภสัชกรรมต่อไป

การวิจัยครั้งนี้ได้มีการเตรียมสารตัวพาเพื่อนำมาใช้ในโพลีออกซาซินซิลิโคนไดสเปอร์ชันโดยการนำแบ่ง 3 ชนิด คือ แบ่งข้าวเหนียว แบ่งข้าวเจ้าและแบ่งมันสำปะหลัง มาทำปฏิกิริยาคาร์บอกซีเมทิลเลชันกับกรดโมโนคลอโรแอซิกภายใต้สภาวะที่เป็นต่างของไซเดียมไฮดรอกไซด์โดยใช้แอลกอฮอล์ 2 ชนิด คือ เมทานอลหรือไอโซโพรพานอลเป็นตัวกลาง ได้แบ่งไซเดียมคาร์บอกซีเมทิล 6 ชนิด จากนั้นจึงศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของแบ่งที่เตรียมได้ ได้แก่ ลักษณะภายนอก ระดับการแทนที่ ปริมาณความชื้น ความเป็นผลึก และพฤติกรรมเมื่อได้รับความร้อนก่อนที่จะนำมาใช้เป็นสารตัวพาในการเตรียมโพลีออกซาซินซิลิโคนไดสเปอร์ชันต่อไป

การเตรียมโพลีออกซาซินซิลิโคนไดสเปอร์ชันโดยใช้แบ่งไซเดียมคาร์บอกซีเมทิลที่เตรียมได้เป็นสารตัวพา จะเตรียมที่อัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างตัวยาต่อสารตัวพาเท่ากับ 1 : 9, 3 : 7, และ 1 : 1 โดยวิธีระเหยร่วม ตัวทำละลายที่ใช้ละลายตัวยาและกระจายแบ่ง ได้แก่ คลอโรฟอร์ม (chloroform) และเอทานอล (ethanol) ตามลำดับ จากนั้นจึงศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของโพลีออกซาซินซิลิโคนไดสเปอร์ชันที่เตรียมได้ ได้แก่ ลักษณะภายนอก ความเป็นผลึก พฤติกรรมเมื่อได้รับความร้อน และอัตราการละลาย โดยใช้เครื่องสแกนนิ่งอิเล็กตรอนไมโครสโคป (scanning electron microscope) เครื่องพาวเดอร์เอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรกโทมิเตอร์ (powder X-ray diffractometer) เครื่องดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ (differential scanning calorimeter) และเครื่องดิซโซลูชัน (dissolution apparatus) ตามลำดับ

4. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

- 4.1 เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการนำแป้งดัดแปร มาใช้ในการเตรียมโอฟลอกซา-
ซินโซลิดิสเพอร์สชัน
- 4.2 เพื่อศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของโอฟลอกซาซินโซลิดิสเพอร์สชันที่เตรียม
ได้ โดยใช้แป้งดัดแปรเป็นสารตัวพา