



รายงานการวิจัย

การนำแป้งมาทดแทนการใช้เจลาตินในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง
Replacement of Gelatin with Starch in Hard Capsule Production

คณะผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ เกษักร ดร.พจน์ กุลวานิช

อาจารย์เกษักรหญิง ดร.ศุภฎี ชาญวานิช

เกษักรหญิง ดร.ศศิธร กิตติวรวิทย์กุล

หน่วยงาน ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนทุนวิจัยโดย

เงินอุดหนุนโครงการวิจัยร่วมภาครัฐกับภาคเอกชน

งบประมาณแผ่นดิน

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2546

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยเงินงบประมาณแผ่นดิน ประเภท โครงการวิจัยร่วมภาครัฐและเอกชน ประจำปีงบประมาณ 2546 เพื่อพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมด้วย วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ และขอขอบคุณบริษัทที่ให้ความ อนุเคราะห์ต่างๆดังนี้ บริษัทแคลปซูล โปรดักส์ จำกัดสำหรับความอนุเคราะห์แบบพิมพ์ทั้งหมดสำหรับ การเตรียมเปลือกแคลปซูลชนิดแข็งและผงเจละติน บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัดที่อนุเคราะห์ตัวอย่างแป้งคัดแปร Elastigel 1000J[®], Elastigel 2000C[®] และ Elastigel 3000M[®] บริษัทไทยวาฟูดโปรดักส์ จำกัด (มหาชน)สำหรับแป้งมันสำปะหลังและแป้งคัดแปร Alpha starch[®] และบริษัทสยามเภสัช จำกัดสำหรับความอนุเคราะห์ด้วยยาโคคล็อกซาซิลิน

บทคัดย่อ

เจลละตินเป็นวัตถุดิบหลักในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็งซึ่งต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตสามารถลดต้นทุนการผลิตได้โดยนำเข้ามาทดแทนเจลละตินบางส่วน เนื่องจากประเทศไทยสามารถผลิตแป้งได้อย่างมากมายและมีราคาถูก งานวิจัยนี้ได้ศึกษาหาชนิดของแป้งที่เหมาะสมและหาปริมาณที่มากที่สุดในการทดแทนเจลละติน และศึกษาหาปริมาณของสารเสริมสภาพพลาสติกและสารโซเดียมลอลิลซัลเฟตที่เหมาะสมที่สุดในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ การประเมินเพื่อคัดเลือกสูตรตำรับสำหรับเตรียมแผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้งที่เหมาะสมที่สุดพิจารณาจากความหนืดของสารผสม ลักษณะภายนอก คุณสมบัติทางกายภาพ (ความเค้นสูงสุด และความยาวที่ยืดเมื่อขาด) น้ำหนัก ความหนา และปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มและแคปซูล งานวิจัยนี้ได้ศึกษาแป้ง 8 ชนิด ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว แป้งมันสำปะหลัง แป้งพรีเจลละตินในซ้ของแป้งข้าวเจ้า (อิตาเจล) แป้งพรีเจลละตินในซ้ของแป้งมันสำปะหลัง (แอลฟาสตาร์ช) แป้งอิตาสติเจล 1000เจ แป้งอิตาสติเจล 2000ซี และแป้งอิตาสติเจล 3000เอ็ม แป้งเหล่านี้เป็นตัวแทนจากแป้ง 3 กลุ่ม คือ กลุ่มแป้งดิบ กลุ่มแป้งคัดแปรทางกายภาพ และกลุ่มแป้งคัดแปรโดยวิธีอื่น ผลการศึกษาได้คัดเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมตามเกณฑ์คุณสมบัติที่กำหนด 3 สูตร ได้แก่ 1) แป้งพรีเจลละตินในซ้ของแป้งข้าวเจ้า (อิตาเจล) ทดแทนร้อยละ 25 ของน้ำหนักเจลละตินที่ผสมกลีเซอรินร้อยละ 1 ของน้ำหนักและผสมโซเดียมลอลิลซัลเฟตร้อยละ 0.1 ของน้ำหนักของแข็งในสูตร 2) แป้งอิตาสติเจล 2000ซี ทดแทนร้อยละ 35 ของน้ำหนักเจลละตินที่ผสมโซเดียมลอลิลซัลเฟตปริมาณร้อยละ 0.1 ของน้ำหนักของแข็งในสูตร และ 3) แป้งอิตาสติเจล 3000เอ็ม ทดแทนร้อยละ 20 ของน้ำหนักเจลละตินที่ผสมกลีเซอรินร้อยละ 2 ของน้ำหนักของแข็งในสูตร เปลือกแคปซูลที่เตรียมได้จากทั้ง 3 สูตรเมื่อเปรียบเทียบกับแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่ายจะมีลักษณะขาวขุ่นกว่าเล็กน้อย แต่คุณลักษณะอื่นๆ เช่น รูปทรง ความยืดหยุ่น และระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวมีค่าใกล้เคียงกับแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน ในการศึกษาที่ใช้ยาโคคลอกซาซิลินเป็นยาต้นแบบในการเปรียบเทียบการละลายของยาที่บรรจุในเปลือกแคปซูล พบว่ายาที่บรรจุในเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากแป้งผสมเจลละตินละลายหมดภายใน 10 นาที ซึ่งผ่านเกณฑ์ของเภสัชตำรับ USP XXV และจากผลการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ พบว่าสภาวะที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % และบรรจุในถุงพอลิเอทิลีนชนิดความหนาแน่นต่ำนาน 3 เดือนยังให้เปลือกแคปซูลที่มีความคงตัวดี

ABSTRACT

Gelatin, imported material, has been used widely in hard capsule industries. The cost of production can be reduced if gelatin is partially substituted by starches because starches are extensively produced in Thailand and are also not expensive materials. This study is to find out the suitable substituted starches, the maximum amount of substituted starches, the amount of appropriate plasticizer, the percentage of sodium lauryl sulfate (SLS) used to produce hard gelatin capsules by using dipping method. The appropriate starch-gelatin films and capsules were selected by using viscosity of mixture, appearance, physical properties (maximum stress and extension at break), weight, thickness and moisture content. Eight starches i.e. rice starch, glutinous rice starch, tapioca starch, fully pregelatinized starch (Era-Gel[®]), pregelatinized tapioca starch (Alpha starch[®]), Elastigel 1000J[®], Elastigel 2000C[®] and Elastigel 3000M[®], which represent three groups of starch namely native starch, pregelatinized starch and modified starch were used. Results showed that 25 %w/w substitution with Era-Gel[®] with 1 %w/w glycerin and 0.1 %w/w SLS, 35 %w/w substitution with Elastigel 2000C[®] with 0.1 %w/w SLS, and 20 %w/w substitution with Elastigel 3000M[®] with 2 %w/w glycerin were selected as three best formulations. The starch-gelatin hard capsules produced are slightly cloudy but other properties such as shape, flexibility, strength and disintegration time are similar to commercial gelatin capsules. Dicloxacillin was chosen as a model drug to compare the dissolution time between three starch-gelatin capsules and commercial gelatin capsules. It was found that all three starch-gelatin capsules were dissolved completely in 10 minutes which complied with USP XXV monograph. The recommended storage for three starch-gelatin capsules after three months stability test was 30 °C, 75 %RH inside low density polyethylene bags.

สารบัญเรื่อง

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ข
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	ค
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	ง
สารบัญเรื่อง	จ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญภาพ	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	4
ขอบเขตของโครงการวิจัย	4
แนวทางการคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
บทที่ 2 วารสารปริทัศน์	6
เกสรภัณฑ์รูปแบบแคปซูล	6
ส่วนประกอบของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง	6
แป้ง	16
แป้งดัดแปร	20
เปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้ง	24
กระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง	25
การบรรจุและการเก็บรักษาเปลือกแคปซูล	27
มาตรฐานของแคปซูล	27
การประเมินคุณสมบัติทางกลและทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์	29

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	34
สารเคมีที่ใช้	34
การเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจละติน	35
การเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจละตินผสมแป้ง	36
ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูล ชนิดแข็ง	37
ผลของ โซเดียมลอริลซัลเฟต (SLS) ต่อการเตรียมสารละลายและเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง	38
การประเมินคุณสมบัติของสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง	40
การทดสอบการแตกตัว (Disintegration) ของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง	42
การทดสอบการละลาย (Dissolution) ของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง	42
การศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง	43
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล	45
การเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจละติน	45
การเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้ง	46
ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้ง	53
ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจละตินและแผ่นฟิล์ม เจละตินผสมแป้ง	60
การเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์	69
ผลของ โซเดียมลอริลซัลเฟต (SLS) ต่อการเตรียมสารละลายและเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง ...	74
การทดสอบการแตกตัวของเปลือกแคปซูล	77
การทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูล	78
ความคงตัวของเปลือกแคปซูลเจละตินและเจละตินผสมแป้ง	80
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย	91
บรรณานุกรม	93
ภาคผนวก	99
ภาคผนวก ก.....	100
ภาคผนวก ข.....	103

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ขนาดและปริมาตรบรรจุของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง (TIS 913-2545)	29
ตารางที่ 2 ส่วนประกอบและปริมาณของสารทั้งหมดที่ใช้สำหรับศึกษาผลของ SLS ต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ	39
ตารางที่ 3 คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจละตินที่เตรียมได้ (ค่าเฉลี่ย \pm SD)	46
ตารางที่ 4 ความหนืดและลักษณะทางกายภาพของสารละลายเจละตินที่แทนที่ด้วยแป้งในปริมาณต่างๆ	47
ตารางที่ 5 ลักษณะของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจละตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ	50
ตารางที่ 6 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความหนืดของสารละลายเจละติน	54
ตารางที่ 7 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความหนืดของสารละลายเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ ..	55
ตารางที่ 8 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจละติน (ค่าเฉลี่ย \pm SD).....	56
ตารางที่ 9 ปริมาณที่เหมาะสมของสารเสริมสภาพพลาสติกสำหรับแผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้ง 3 ชนิด	59
ตารางที่ 10 ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกที่คัดเลือกสำหรับเตรียมแผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้ง 3 ชนิด	68
ตารางที่ 11 น้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งชนิดต่างๆที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD).....	69
ตารางที่ 12 น้ำหนักของเปลือกแคปซูลเจละตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่างๆ (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)	72
ตารางที่ 13 ความหนาของเปลือกแคปซูลเจละตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่างๆ (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)	73
ตารางที่ 14 ผลของ SLS ต่อความหนืดของสารละลายเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ	74
ตารางที่ 15 ผลของ SLS ต่อน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลเจละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีกลีเซอริน 1 %w/w (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD).....	75
ตารางที่ 16 ผลของ SLS ต่อน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลเจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35 % (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)	76

ตารางที่ 17 ผลของ SLS ต่อน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีกลีเซอริน 2 %w/w (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD) 76

ตารางที่ 18 ผลของ SLS ต่อลักษณะความมันวาวของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 77

ตารางที่ 19 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (n = 6, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 79

ตารางที่ 20 น้ำหนัก (มก.) ของส่วนฝาเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่ อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 82

ตารางที่ 21 น้ำหนัก (มก.) ของส่วนตัวเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่ อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 83

ตารางที่ 22 ความหนา (มม.) ของด้านข้างส่วนฝาเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิด ต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 30, ค่าเฉลี่ย ± SD) 84

ตารางที่ 23 ความหนา (มม.) ของด้านข้างส่วนตัวเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิด ต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 30, ค่าเฉลี่ย ± SD) 85

ตารางที่ 24 ความหนา (มม.) ของด้านปลายส่วนฝาเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิด ต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD) 86

ตารางที่ 25 ความหนา (มม.) ของด้านปลายส่วนตัวเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิด ต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD) 87

ตารางที่ 26 ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่ อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH 88

ตารางที่ 27 ระยะเวลาการแตกตัว (นาที) ของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่ เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 6, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 89

ตารางที่ 28 การเปรียบเทียบต้นทุนการผลิตระหว่างเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลละตินและเจลละติน ผสมแป้งชนิดต่างๆ..... 90

ตารางที่ 29 ข้อมูลการเทียบมาตรฐานสำหรับการหาปริมาณโคคลอกซาซิดินในน้ำโดยวิธีการวัดการ ดูดกลืนรังสีโดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (n = 3, ค่าเฉลี่ย) 101

ตารางที่ 30 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่แทนที่ด้วยแป้งในปริมาณต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD, n = 5 สำหรับคุณสมบัติทางกล, n = 3 สำหรับปริมาณความชื้น)..... 104

ตารางที่ 31 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD, n = 5 สำหรับคุณสมบัติทางกล, n = 3 สำหรับปริมาณความชื้น)..... 106

ตารางที่ 32 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD) 109

ตารางที่ 33 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD) 110

ตารางที่ 34 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD) 111

ตารางที่ 35 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M® 20 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD) 112

ตารางที่ 36 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ ณ เวลาเริ่มต้น (n = 6)..... 113

ตารางที่ 37 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ หลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 1 เดือน (n = 6)..... 114

ตารางที่ 38 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ หลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 3 เดือน (n = 6)..... 115

ตารางที่ 39 เปอร์เซ็นต์การละลายของโคคลอกซาซิลินที่บรรจุในเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งที่เวลาต่างๆ (n = 6) 116

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แสดงการเกิด โครงสร้างร่างแหสามมิติของเจลที่เตรียมจากเจลาติน (Jones, 1987a: 31-48)..... 9

รูปที่ 2 ปริมาตรอิสระของสารซึ่งเป็นผลจากการสั่นแบบ nonharmonic และช่องว่าง (Sears และ Darby, 1982a) 13

รูปที่ 3 แนวคิดของการเสริมสภาพพลาสติกของพอลิเมอร์ ซึ่งอธิบายการด้านการเสริมสภาพพลาสติก และการเสริมสภาพพลาสติก (γ = โมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติก) (Sears และ Darby, 1982) 15

รูปที่ 4 โครงสร้างของแป้งซึ่งเป็นพอลิเมอร์ของกลูโคส (Rutenberg, 1980)..... 17

รูปที่ 5 โครงสร้างของ amylose และ amylopectin (Chalmers, 1968)..... 18

รูปที่ 6 กลไกการเกิด retrogradation ของแป้ง (Rutenberg, 1980)..... 19

รูปที่ 7 การจำแนกชนิดต่างๆของแป้งตัดแปร (Jones, 1983)..... 21

รูปที่ 8 ภาพจำลองของวิธีการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากแป้ง โดยวิธีการฉีดเข้าแบบพิมพ์ (Vilivalam และคณะ, 2000) 24

รูปที่ 9 ขนาดต่างๆของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่ผลิตจากแป้ง (Vilivalam และคณะ, 2000) 25

รูปที่ 10 แบบพิมพ์สำหรับเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์..... 26

รูปที่ 11 ส่วนประกอบของเปลือกแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง (TIS 913-2545)..... 28

รูปที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างแรงดึงและเวลาซึ่งได้จากการทดสอบแรงดึงของแผ่นฟิล์มอิสระ (Parikn, Porter และ Rohera, 1993) 30

รูปที่ 13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและความเครียดซึ่งได้จากแผ่นฟิล์มของพอลิเมอร์ที่เติมสารเสริมสภาพพลาสติก (O'Donnell และ McGinity, 1997)..... 30

รูปที่ 14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและความเครียดของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ (Briston, 1990a) 32

รูปที่ 15 กลไกของเครื่อง glossmeter (Briston, 1990b) 33

รูปที่ 16 ค่า geometry สำหรับการประเมินความมันวาว (Briston, 1990b) 33

รูปที่ 17 Hard capsule dipping I™ (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย)..... 36

รูปที่ 18 เครื่อง Dial gauge micrometer (Mitutoyo, No 2046F, ประเทศญี่ปุ่น)..... 42

รูปที่ 19 Hard capsule dipping II™ (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย)..... 44

รูปที่ 20 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 51

รูปที่ 21 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD) 52

รูปที่ 22 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 53

รูปที่ 23 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (2000C: Elastigel 2000C®; 3000M: Elastigel 3000M®) (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 57

รูปที่ 24 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (2000C: Elastigel 2000C®; 3000M: Elastigel 3000M®) (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD). 58

รูปที่ 25 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (2000C: Elastigel 2000C®; 3000M: Elastigel 3000M®) (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 59

รูปที่ 26 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 60

รูปที่ 27 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 61

รูปที่ 28 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 61

รูปที่ 29 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 63

รูปที่ 30 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 63

รูปที่ 31 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกต่างๆเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 64

รูปที่ 32 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสารเสริมสภาพ
 พลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD) 65

รูปที่ 33 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสาร
 เสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5,
 ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 65

รูปที่ 34 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสารเสริมสภาพ
 พลาสติกต่างๆเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ±
 SD)..... 66

รูปที่ 35 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพ
 พลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD) 67

รูปที่ 36 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสาร
 เสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5,
 ค่าเฉลี่ย ± SD)..... 67

รูปที่ 37 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพ
 พลาสติกต่างๆเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ±
 SD)..... 68

รูปที่ 38 ลักษณะของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละตินผสมแป้งตามสูตรตำรับที่ได้คัดเลือก
 เปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่าย 78

รูปที่ 39 กราฟแสดงบันทึกการละลายของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากส่วนประกอบต่างๆ โดย
 ใช้ไคคลอกซาซิลิน 250 มก. เป็นยาค้นแบบ (n = 6)..... 79

รูปที่ 40 โครงสร้างทางเคมีของไคคลอกซาซิลิน (O'Neil, 2001) 101

รูปที่ 41 กราฟการเทียบมาตรฐานสำหรับการหาปริมาณไคคลอกซาซิลินในน้ำโดยวิธีการวัดการดูดกลืน
 รังสีโดยใช้เครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ($R^2 = 0.9999$; $Y = 1.4604X + 0.0031$, $Y =$ ค่าการดูดกลืน
 รังสี และ $X =$ ความเข้มข้นของไคคลอกซาซิลิน (มก./มล.)..... 102

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

กก.	=	กิโลกรัม
ซม.	=	เซนติเมตร
มก.	=	มิลลิกรัม
มม.	=	มิลลิเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร
%	=	เปอร์เซ็นต์
°C	=	องศาเซลเซียส
AGU	=	anhydroglucose unit
CV	=	coefficient of variation
GU	=	gloss unit
LDPE	=	low density polyethylene
mm	=	millimeter
mPa.s	=	millipascal.second
n	=	number
N	=	newton
R ²	=	coefficient of determination
RH	=	relative humidity
SD	=	standard deviation
UV	=	ultraviolet
w/w	=	น้ำหนักโดยน้ำหนัก

บทที่ 1

บทนำ

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

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

- ปัญหาเกี่ยวข้องกับศาสนา เนื่องจากเจลาตินเป็นโปรตีนที่ได้จากผิวหนัง กระดูก เนื้อเยื่อของสัตว์ เช่น หมู และวัว ดังนั้น ผู้ที่นับถือศาสนาอิสลามอย่างเคร่งครัดไม่รับประทานยาที่บรรจุในเปลือกแคปซูลที่ทำจากเจลาตินได้

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

ปลอดภัยในการใช้เจลละติน ซึ่งส่งผลให้ผู้ประกอบการในภาคอุตสาหกรรมยา อาหาร และเครื่องสำอาง ได้พยายามหาสารหรือวัตถุดิบใหม่มาทดแทนการใช้เจลละติน (Woljjes และคณะ, 1999)

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

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

- ค่าการละลายของเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้งไม่ขึ้นกับสภาวะความเป็นกรดต่าง จึงมีความเหมาะสมในการเตรียมเป็นยาแคปซูลที่ถูกเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ (Enteric coated capsules)

- ความชื้นภายในเปลือกแคปซูลยึดเกาะแน่นกับโมเลกุลของแป้ง ซึ่งมีผลให้เปลือกแคปซูลมีความคงตัวเพิ่มขึ้นเมื่อสัมผัสกับสภาวะความชื้นหรืออุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง
- ไม่จำเป็นต้องใส่สารกันบูด
- เป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีส่วนประกอบของวัตถุอันตรายที่ได้จากสัตว์

ประเทศไทยเป็นประเทศเกษตรกรรม ซึ่งมีการผลิตแป้งเป็นจำนวนมากโดยเฉพะอย่างยิ่งแป้งข้าวเจ้าและแป้งข้าวเหนียว แป้งเหล่านี้มีราคาถูกลงและสามารถผลิตได้ภายในประเทศ มีรายงานการวิจัยของบริษัท National Starch and Chemical ได้นำแป้งคัดแปรชื่อการค้า Elastigel 1000J[®] มาทดแทนการใช้เจลดินเพียง 15% พบว่า ในขนาดการผลิต 5000 กิโลกรัม สามารถลดต้นทุนการผลิตได้ถึง 112,500 บาท โดยเจลดินมีราคาต้นทุนที่ประมาณ 250 บาท/กิโลกรัม ส่วน Elastigel 1000J[®] ราคาประมาณ 100 บาท/กิโลกรัม

การผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งนั้นนอกจากต้องคำนึงถึงมาตรฐานของแคปซูลที่ผลิตได้ ยังต้องคำนึงถึงเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิต และเครื่องบรรจุแคปซูลด้วย เนื่องจากวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์เป็นวิธีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมาเป็นเวลานาน หากต้องการผลิตเปลือกแคปซูลจากแป้ง แล้วต้องทำการเปลี่ยนแปลงกรรมวิธีและเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิตหรือบรรจุแคปซูลทั้งหมดจะเป็นการสิ้นเปลืองและยากแก่การลงทุน ดังนั้น การปรับเปลี่ยนวัตถุดิบจากเจลดินมาเป็นแป้งในการผลิตเปลือกแคปซูลนั้นไม่ควรส่งผลกระทบต่อการใช้เครื่องมือที่มีใช้กันดั้งเดิม

โครงการวิจัยนี้จึงมีความสนใจศึกษาความเป็นไปได้ในการนำแป้งมาทดแทนการใช้เจลดินบางส่วนหรือทั้งหมดในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้กันทั่วไปในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลเจลดินชนิดแข็ง โดยศึกษาหาชนิดของแป้งที่เหมาะสม และหาปริมาณสูงสุดของแป้งที่สามารถทดแทนการใช้เจลดินได้ แป้งที่ใช้ในการศึกษานี้มีทั้งหมด 8 ชนิด ซึ่งเป็นตัวแทนของกลุ่มแป้งดิบ กลุ่มแป้งคัดแปรทางกายภาพ และกลุ่มแป้งคัดแปร โดยวิธีอื่น ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของสารละลายและแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากเจลดินผสมแป้ง และศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติก (plasticizer) และสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ต่อคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ นอกจากนี้ ยังศึกษาระยะเวลาในการแตกตัว การละลายของเปลือกแคปซูลเพื่อปลดปล่อยตัวยาไดคลอกซาซิลินซึ่งใช้เป็นตัวยาค้นแบบ และทดสอบความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลดินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลดินเพียงอย่างเดียว โดยวิธีเดียวกัน และเปลือกแคปซูลเจลดินที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาหาชนิดและปริมาณสูงสุดของแป้งที่เหมาะสมในการนำมาใช้แทนที่เจลาตินในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์
2. เพื่อศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเกิดแผ่นฟิล์มและการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากเจลาตินผสมแป้ง
3. เพื่อศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิวต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากเจลาตินผสมแป้ง
4. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน
5. เพื่อศึกษาระยะเวลาในการแตกตัว และการละลายของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน
6. เพื่อศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้งเมื่อเก็บไว้ในสภาวะที่อุณหภูมิ 30°C และ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน

ขอบเขตของโครงการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความเป็นไปได้ในการนำแป้งดิบ ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง รวมทั้งแป้งที่มีการดัดแปรทางกายภาพและดัดแปรโดยวิธีอื่น มาทดแทนการใช้เจลาตินในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ โดยศึกษาหาชนิดที่เหมาะสมและปริมาณแป้งที่สูงสุดที่สามารถแทนที่เจลาตินในการเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลชนิดแข็งได้ และศึกษาหาปริมาณที่เหมาะสมของส่วนผสมอื่น ได้แก่ สารเสริมสภาพพลาสติก และสารลดแรงตึงผิว นอกจากนี้ ยังศึกษาระยะเวลาในการแตกตัว และการปลดปล่อยตัวยาต้นแบบจากเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีการทดแทนด้วยแป้ง และศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้งเมื่อเก็บที่อุณหภูมิและความชื้นที่กำหนด โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายในปัจจุบันและที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน

แนวทางความคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีแนวความคิดในการนำแป้งซึ่งเป็นผลผลิตทางการเกษตรของประเทศที่มีอยู่มากมายหลายชนิดและมีราคาถูกมาทดแทนการใช้เจลาตินในการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ โดยการวิจัยเริ่มต้นด้วยการนำแป้งดิบ ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง รวมทั้งแป้งที่ดัดแปร โดยวิธีทางกายภาพและวิธีอื่นๆ มาทดแทนการใช้เจลาตินในปริมาณสูงสุดที่สามารถเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ส่งเสริม เพิ่มความเชื่อมั่น และยกระดับศักยภาพในการวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ของผู้ประกอบการอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งภายในประเทศให้ทัดเทียมกับบริษัทข้ามชาติ
2. เสริมสร้างและผลักดันให้เกิดความร่วมมือระหว่างสถาบันการศึกษาและผู้ประกอบการอุตสาหกรรมภายในประเทศ
3. ลดต้นทุนการผลิตแคปซูลชนิดแข็งที่ทำจากเจลาติน ด้วยการนำแป้งซึ่งมีราคาถูกและหาได้ง่ายในประเทศไทยมาใช้ทดแทน
4. ลดความเสี่ยงของการเกิดโรค Bovine spongiform encephalopathy (BSE) หรือ Mad cow disease ที่อาจปนเปื้อนอยู่ในเจลาตินที่ได้จากสัตว์ โดยนำแป้งมาทดแทนการใช้เจลาติน
5. เพื่อเพิ่มยอดการจำหน่ายในประชากรมุสลิมที่เคร่งครัด ซึ่งไม่สามารถบริโภคเจลาตินที่ผลิตจากสัตว์ได้
6. ช่วยเพิ่มมูลค่าของผลผลิตทางการเกษตร โดยนำมาใช้เป็นวัตถุดิบสำหรับอุตสาหกรรมการผลิต

บทที่ 2

วารสารปริทัศน์

1. เกณฑ์เกณฑ์รูปแบบแคปซูล

แคปซูลเป็นเกณฑ์รูปแบบของแข็งซึ่งบรรจุด้วยยาสำคัญตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปอยู่ภายในเปลือกแคปซูลที่ผลิตจากเจลาตินเป็นหลัก แคปซูลที่มีจำหน่ายในปัจจุบันมี 2 ชนิด คือ แคปซูลชนิดแข็ง และแคปซูลชนิดอ่อน โดยแคปซูลชนิดแข็ง เปลือกแคปซูลจะมีส่วนประกอบ 2 ส่วนที่แยกจากกัน คือ ส่วนฝา (cap) และส่วนตัว (body) มีรูปร่างเป็นทรงกระบอกซึ่งส่วนฝาสามารถสวมปิดได้สนิทพอดีกับส่วนตัว ส่วนแคปซูลชนิดอ่อน จะเป็นแคปซูลชิ้นเดียว โดยอาจมีหรือไม่มีรอยต่อขึ้นกับวิธีการผลิต และมีรูปร่างได้หลายแบบ (Jones, 2004c: 1-22)

ข้อดีของเกณฑ์รูปแบบแคปซูลมีหลายประการ (Augsburger, 1989) ได้แก่

- สามารถกลบกลิ่นรสที่ไม่ดีของตัวยาได้ ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น
- สามารถเตรียมได้ง่าย ไม่ต้องใช้แรงตอกอัดมากเท่ากับเม็ด
- เปลือกแคปซูลมีผิวเรียบกลืนได้ง่าย และสามารถแต่งสีให้สวยงามนำใช้ได้
- เปลือกแคปซูลละลายได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ตัวยามีการดูดซึมได้ดีกว่ายาเม็ด

2. ส่วนประกอบของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

เปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยทั่วไปประกอบด้วยส่วนประกอบหลัก คือ เจลาติน และสารปรุงแต่งอื่นๆ

2.1 เจลาติน

เจลาตินเป็นวัตถุดิบหลักที่ใช้ในการผลิตเปลือกแคปซูล เนื่องจากเจลาตินมีคุณสมบัติที่ดี ได้แก่ การละลาย ความเหนียวของสารละลาย มีคุณสมบัติในการเกิดเจลที่สามารถกลับไปมาได้เมื่ออุณหภูมิเปลี่ยนแปลงไป (thermally reversible gelation) และสามารถเกิดเป็นเจลได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้เจลาตินยังให้ฟิล์มที่มีลักษณะใส มีความแข็งแรงและความยืดหยุ่นดี และสามารถละลายได้อย่างรวดเร็วในกระเพาะอาหาร (Jones, 1987b:13-30; Chiwele และคณะ, 2000; Gilleland และคณะ, 2002)

2.1.1 ส่วนประกอบและชนิดของเจลาติน

เจลาตินมีลักษณะเป็นของแข็งเปราะ สีเหลืองจางๆ ไม่มีกลิ่นและรส มีทั้งในรูปผง แกรนูล หรือเป็นแผ่นโปร่งแสง มีน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ 15,000-250,000 ดาลตัน โมเลกุลของเจลาติน ประกอบด้วยกรดอะมิโน 18 ตัวเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเปปไทด์ได้เป็นพอลิเมอร์ โดยส่วนประกอบของกรดอะมิโนจะขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของเจลาติน (Djagny, Wang และ Xu, 2001; Eastoe และ Leach, 1977; King, 1969)

2.1.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของเจลาติน (Finch และ Jobling, 1977)

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของเจลาตินขึ้นกับแหล่งที่มาของเจลาติน วิธีการสกัด ความเป็นกรดด่าง และจำนวนอเล็กโทรไลต์ที่มีอยู่ เจลาตินได้จาก fibrous protein collagen ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในหนัง กระดูก เส้นเอ็นและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในประเทศสหรัฐอเมริกาวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตเจลาติน คือ หนังสุกร เนื่องจากสามารถหาได้ง่าย แต่ในยุโรปจะใช้หนังสุกรในการผลิตเจลาตินน้อย วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตเจลาตินมีผลให้เจลาตินที่ผลิตได้มีคุณสมบัติต่างกัน คือ เจลาตินที่ทำจากกระดูกสัตว์จะให้ฟิล์มที่แข็ง เปราะง่าย และมีสีทึบ เนื่องจากในกระดูกสัตว์มีแคลเซียมฟอสเฟต ซึ่งถ้ามีปริมาณมากเกินไปจะทำให้แคลซูล์ที่ได้มีสีทึบ ส่วนเจลาตินที่ผลิตจากหนังสุกรจะมีความยืดหยุ่นและใสมากกว่า

2.1.2.1 การละลายของเจลาติน

เจลาตินไม่ละลายในน้ำเย็นที่อุณหภูมิ 25 °C แต่สามารถอ่อนตัวและพองตัวขึ้นเมื่อสัมผัสกับน้ำ สามารถละลายได้ถึง 20 % ที่ 37 °C และจะละลายหมดที่ประมาณ 71 °C ส่วนที่ 100 °C เจลาตินจะค่อยๆ สลายตัวในสารละลายโดยเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ซึ่งความหนืดและคุณสมบัติทางกายภาพด้านอื่นๆ จะเปลี่ยนแปลงไปด้วย ส่วนในตัวทำละลายอื่นๆ เจลาตินจะไม่ละลายในเอทานอล ไอโซโพรพานอล และเมทานอล แต่ในกลีเซอริน 50% เจลาตินสามารถละลายได้ 10% ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลของเจลาตินด้วย และในกรดอะซิติก สามารถละลายได้อย่างน้อย 5% ส่วนในกรดและด่างแก่มีแนวโน้มที่จะเกิดการตกตะกอน

2.1.2.2 ความเป็นกรด-ด่าง

เจลาตินแสดงคุณสมบัติ amphoteric เนื่องจากเจลาตินเป็น โปรตีนประกอบด้วยกรดอะมิโนหลายชนิดซึ่งมีหมู่ที่สามารถแตกตัวได้ เช่น carboxyl, phenolic amino, guanidino และ

imidazole กระจายอยู่ตามสายของโมเลกุล และจากการที่ส่วนปลายของโมเลกุลเป็นหมู่คาร์บอกซิลและหมู่เอมีโน ทำให้เจลาตินมีประจุรวมได้ทั้งประจุบวกและประจุลบ โดยในสารละลายที่เป็นกรดแก่ เจลาตินจะมีประจุบวก (cation) ส่วนในสารละลายด่างแก่เจลาตินจะมีประจุลบ (anion) สำหรับจุดซึ่งประจุรวมเป็นศูนย์และไม่มีการเคลื่อนที่ของประจุ เรียกว่า Isoelectric point (IEP) โดยแสดงค่าออกมาในหน่วย pH ชนิดของเจลาตินสามารถแบ่งได้ 2 ชนิดตามกระบวนการผลิต คือ

2.1.2.2.1 Gelatin type A (acid process)

Gelatin type A ที่ผลิตในประเทศสหรัฐอเมริกาส่วนมากจะผลิตจากหนังสุกร เจลาตินชนิดนี้ได้จากการใช้กรดในกระบวนการผลิต คุณสมบัติของ Gelatin type A คือ มีค่า Isoelectric point ที่ pH 6.0-9.4 สารละลาย 1 % ที่ 25 °C มี pH 3.8-6.0 มีความคงทนต่อการเกิดไฮโดรไลซิสโดยกรด (acid hydrolysis) แต่จะไวต่อการเกิดไฮโดรไลซิสโดยด่าง (alkaline hydrolysis) มากกว่า Gelatin type B

2.1.2.2.2 Gelatin type B (alkaline process)

Gelatin type B ได้จากหนังวัวหรือเขาสัตว์เป็นวัตถุดิบโดยใช้ด่างในกระบวนการผลิต Gelatin type B มี Isoelectric point ที่ pH 4.8-5.2 สารละลาย 1 % ที่ 25 °C มี pH 5.0-7.4

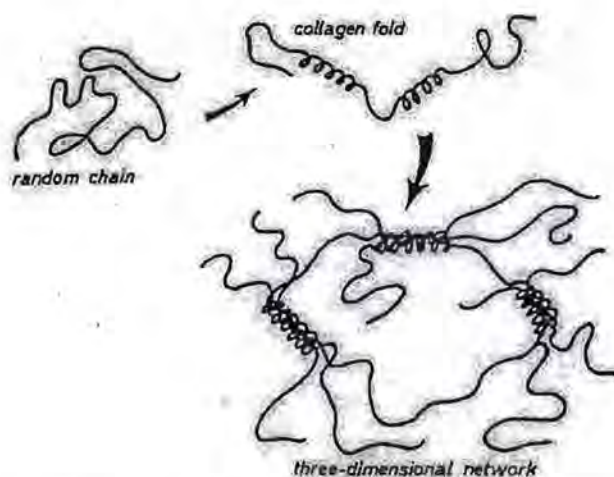
2.1.2.3 ความสามารถในการก่อเจลและความแข็งแรงของเจล

คุณสมบัติที่สำคัญของเจลาตินข้อหนึ่ง คือ ความสามารถในการก่อเจลในน้ำที่อุณหภูมิต่ำกว่า 35-40 °C ส่วนที่อุณหภูมิสูงกว่านี้ระบบจะอยู่ในรูปสารละลาย ระบบเจล-โซลของเจลาตินนี้สามารถเปลี่ยนแปลงกลับไปมาได้ตามอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงไป โดยค่าความแข็งแรงของเจล (gel strength) ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของเจลาติน pH อุณหภูมิ และสารเติมแต่งอื่นๆ (Stainsby, 1977a) รูปที่ 1 แสดงการเกิดเจลเป็นโครงสร้างร่างแหสามมิติของโมเลกุลเจลาตินที่จับน้ำเอาไว้ภายใน ความแข็งแรงของเจลแสดงในหน่วย bloom โดยมีจำหน่ายตั้งแต่ 50-300 bloom เจลาตินที่มี bloom strength ต่ำ จะไวต่ออุณหภูมิมากกว่า

2.12.4 ความหนืดของสารละลายเจลาติน

การนำเจลาตินไปใช้ประโยชน์ในงานบางอย่าง คุณสมบัติด้านความหนืดมีความสำคัญพอๆกับคุณสมบัติในการก่อเจล ความหนืดของสารละลายเจลาตินจะขึ้นกับ pH ปริมาณเกลือ ความเข้มข้นของเจลาติน และอุณหภูมิ ที่อุณหภูมิมากกว่า 40 °C ความหนืดจะลดลงแบบเอ็กซ์

โปเนนเซียล ส่วนที่อุณหภูมิต่ำกว่า 40 °C โมเลกุลเจลาตินจะเกิดการเกาะกลุ่ม ความหนืดจะเพิ่มขึ้นตามเวลาแบบ non-Newtonian โดยทั่วไปจะวัดความหนืดของเจลาตินที่ความเข้มข้น 6.67 %w/w ที่อุณหภูมิ 60 °C สำหรับเจลาตินที่ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจะวัดความหนืดของเจลาตินที่ความเข้มข้น 12.5 %w/w (Jones, 1987a: 31-48) ผลของ pH ต่อความหนืดของสารละลายเจลาตินเข้มข้นจะเหมือนกับในสารละลายที่เจือจาง คือ ความหนืดจะต่ำสุดที่จุด IEP และจะสูงสุดที่ pH 3 และ 10.5 แต่เมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น ผลของ pH ที่มีต่อความหนืดจะมีนัยสำคัญลดลง (Stainsby, 1977b)



รูปที่ 1 แสดงการเกิดโครงสร้างร่างแหสามมิติของเจลที่เตรียมจากเจลาติน (Jones, 1987a: 31-48)

2.1.2.5 การสลายตัวของเจลาติน (Degradation)

สารละลายเจลาตินสามารถเกิดไฮโดรไลซิสได้เมื่ออุณหภูมิเปลี่ยนแปลงไป (thermal hydrolysis) ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ เวลา และ pH โดยจะเกิดน้อยที่สุดที่ pH ใกล้เคียงเป็นกลาง การเกิดไฮโดรไลซิสสามารถสังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนืด ความแข็งแรงของเจล และน้ำหนักโมเลกุล เช่น ความหนืดลดลงเมื่อเกิดไฮโดรไลซิส ทำให้เจลาตินไม่สามารถเข้า autoclave เพื่อทำให้ปราศจากเชื้อได้ นอกจากนี้ การเสื่อมสภาพของเจลาตินยังสามารถเกิดได้จากแบคทีเรียและเอนไซม์ด้วย โดยที่อุณหภูมิ 40°C จะเกิด thermal hydrolysis เพียงเล็กน้อยแต่จะเกิดการเสื่อมสภาพของเจลาตินเนื่องจากแบคทีเรียและเอนไซม์เพิ่มขึ้น ซึ่งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการไฮโดรไลซิสของเจลาติน ได้แก่ papain, pepsin, chymotrypsin และ trypsin เป็นต้น ดังนั้น อุณหภูมิสำหรับการละลายเจลาตินที่

เหมาะสม คือ 55-70 °C ที่ pH 5.0-6.5 สารละลายสามารถอุ่นที่ 45-60 °C เป็นเวลาหลายชั่วโมงได้โดยไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ การหาอัตราการเสื่อมสภาพจึงเป็นข้อกำหนดหนึ่งสำหรับเปลือกแคปซูลชนิดแข็งซึ่งทำได้โดยการหาเปอร์เซ็นต์ความหนืดที่ลดลงของสารละลายเจลละตินที่มีความเข้มข้น 12.5 %w/w ที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 17 ชั่วโมง ซึ่งภายใต้สภาวะนี้ถ้าความหนืดลดลงมากกว่า 20% แสดงว่าเกิดการเสื่อมสภาพของเจลละตินเนื่องจากแบคทีเรียหรือเอนไซม์ (Jones, 2004c: 23-60)

2.1.2.6 คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจลละติน

คุณสมบัติที่สำคัญของแผ่นฟิล์มเจลละติน คือ ค่า tensile strength และค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (elongation at break) ปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติในการก่อฟิล์ม คือ แหล่งที่มาของเจลละติน วิธีการสกัด น้ำหนักโมเลกุล วิธีการเตรียมฟิล์ม ระดับของการไฮเดรต และการมีสารเสริมสภาพพลาสติก (Arvanitoyannis, 2002) โดยวิธีการเตรียมมีผลต่อแผ่นฟิล์มเจลละตินที่ผลิตได้ เช่น เจลละตินที่ทำให้แห้งด้วยความร้อนจะมีคุณสมบัติทางกายภาพและการละลายแตกต่างจากเจลละตินที่ทำให้แห้งด้วยความเย็น เมื่อวัดที่ความชื้นสัมพัทธ์ 45-58% ฟิล์มที่ทำให้แห้งด้วยความเย็นจะมีค่า tensile strength และค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดสูงกว่าฟิล์มที่ทำให้แห้งด้วยความร้อน เนื่องจากฟิล์มที่ทำให้แห้งด้วยความเย็นจะมีการจัดเรียงตัวของผลึกที่เป็นระเบียบมากกว่าและเกิดการตกผลึกมากกว่า แต่เมื่อความชื้นสัมพัทธ์มากขึ้น (75-85 %) ค่า tensile strength ของฟิล์มที่ทำให้แห้งทั้งสองวิธีจะมีค่าลดลงเนื่องจากฟิล์มจะดูดซึมน้ำไว้ทำให้พันธะระหว่างโมเลกุลอ่อนลง แต่ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของฟิล์มที่ทำให้แห้งด้วยความร้อนจะมากกว่า (Arvanitoyannis และคณะ, 1997; Arvanitoyannis, Nakayama และ Alba, 1998a; 1998b) นอกจากนี้ ฟิล์มที่ทำให้แห้งด้วยความเย็นจะเกิดการบวม แต่จะไม่ละลายในน้ำเย็น ในขณะที่ฟิล์มที่ทำให้แห้งด้วยความร้อนจะสามารถละลายได้

คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจลละตินขึ้นอยู่กับปริมาณความชื้น pH สารปรุงแต่ง และปริมาณความชื้นสัมพัทธ์ ฟิล์มเจลละตินที่มีปริมาณความชื้นต่ำกว่า 5% จะเปราะเกินไปและแทบจะไม่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้เลย ดังนั้นการผลิตเปลือกแคปซูลจะต้องคำนึงถึงปริมาณความชื้นเพื่อทำให้ได้แคปซูลที่มีความยืดหยุ่นเพียงพอและไม่ให้เกิดปัญหาในขั้นตอนการผลิตการตกแต่งเปลือกแคปซูลที่ผลิตได้ การหยิบจับ และการบรรจุด้วยยาลงเปลือกแคปซูลด้วย

การเก็บฟิล์มเจลละตินไว้ในสภาวะที่มีปริมาณความชื้นสัมพัทธ์สูง พบว่าเปลือกแคปซูลมีการละลายในน้ำที่เปลี่ยนไปโดยเจลละตินที่เก็บที่อุณหภูมิ 45°C และปริมาณความชื้นสัมพัทธ์สูงเป็นเวลา 5 วันจะเสียคุณสมบัติการบวมน้ำ

2.2 สารปรุงแต่งอื่นๆ

การผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง นอกจากเจลาตินซึ่งเป็นวัตถุดิบหลักแล้วยังมีสารปรุงแต่งอื่นๆอีกด้วย โดยสารปรุงแต่งจะช่วยให้กระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลนั้นง่ายขึ้นและทำให้การออกฤทธิ์ของยาดีขึ้น สารปรุงแต่งที่ใช้ในการผลิตเปลือกแคปซูล ได้แก่ สารแต่งสี สารเสริมสภาพพลาสติก สารที่ช่วยในกระบวนการผลิตและการออกฤทธิ์ สารถนอม gelatin substitutes และ gelatin extenders

2.2.1 สารแต่งสี

สารแต่งสีที่ใช้ในเปลือกแคปซูลนั้นต้องเป็นสีตามมาตรฐานที่กำหนด มีความปลอดภัย และคงตัวในสภาวะการผลิตและการเก็บรักษาเปลือกแคปซูล ประโยชน์ของการแต่งสีแคปซูลมีดังนี้

- แคปซูลที่แต่งสีจะมีความสวยงามและมีผลทางด้านจิตใจต่อผู้ใช้ยา ทำให้ผู้ป่วยมีการยอมรับการใช้อย่างมากขึ้น
- การบ่งบอกเอกลักษณ์ (Identification) ถึงแม้ว่าการใช้สีในการบ่งบอกเอกลักษณ์อาจจะไม่สามารถยึดถือได้ 100% แต่ก็ยังเป็นวิธีที่ง่ายและดีที่สุดในการจดจำผลิตภัณฑ์
- การป้องกันสารที่สลายตัวได้ด้วยแสง เนื่องจากสีของเปลือกแคปซูลจะมีผลต่อทั้งปริมาณและความยาวคลื่นของแสงที่ส่องผ่าน จึงสามารถเพิ่มความคงตัวของสารที่เสื่อมสลายเมื่อถูกแสงแดดได้โดยการใช้เปลือกแคปซูลที่มีสีที่เหมาะสม เนื่องจากการสลายตัวของสารแต่ละตัวด้วยแสงแดดนั้นจะมีความยาวคลื่นที่จำเพาะทำให้สามารถเลือกสีของแคปซูลที่สามารถป้องกันแสงแดดได้มากที่สุดที่ความยาวคลื่นนั้น

สีที่ใช้ในการผลิตเปลือกแคปซูล สามารถแบ่งได้เป็น

1. Synthetic water-soluble dyes เช่น azo, indigoid, quinophthalone, triphenylmethane และ xanthene
2. Pigments ได้แก่ สารทึบแสง (Opacifying agents) เช่น titanium dioxide
3. สีจากธรรมชาติ เช่น carotenoids และ flavones

2.2.2 สารเสริมสภาพพลาสติก (Plasticizers)

การผลิตเปลือกแคปซูลจะมีการใส่สารเสริมสภาพพลาสติกเพื่อลดความแข็งเปราะของฟิล์มเจลาติน เพิ่มความยืดหยุ่นของเปลือกแคปซูล และยังทำหน้าที่เป็นสารให้ความชุ่มชื้น (humectant)

ด้วย เนื่องจากสารนี้จะเพิ่มความสามารถในการจับกับ โมเลกุลของน้ำไว้ในโครงสร้างของเจลละติน สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้มีหลายชนิด ได้แก่ polyhydric alcohols, natural gums และน้ำตาล แต่สารที่นิยมใช้ในการเตรียมเปลือกแคปซูล คือ กลีเซอริน (Jones, 1987a: 49-60; Gennadios และ Aristippos, 2001; Hausmanns และ Stephan, 2001; Oppenheim, Richard และ Charles, 2003; Scott, Cade และ He, 2003; Stroud และ Norman, 1996) ปริมาณที่ใช้ขึ้นอยู่กับชนิดของเจลละตินและสารอื่นๆที่ใช้แทนเจลละติน สำหรับการผลิตเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็งจะใช้สารเสริมสภาพพลาสติกไม่เกิน 5 %w/w (Bogin และ Mich, 1949; Jones, 1987a: 49-60) ส่วนสูตรตำรับที่มีสารอื่นที่ใช้แทนเจลละติน เช่น hydroxypropylate และ hydroxyethylated starch จะใช้ประมาณ 15-30 %w/w (Scott และคณะ, 2003; Stroud และ Norman, 1996) แต่การผลิตเปลือกแคปซูลชนิดอ่อนจะใช้ในปริมาณที่มากกว่าเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง คือ 20-40 %w/w

การแบ่งประเภทของสารเสริมสภาพพลาสติก (Sears และ Darby, 1982b)

- External plasticizer เป็นสารเสริมสภาพพลาสติกภายนอกที่เติมลงไปผสมกับพอลิเมอร์โดยส่วนใหญ่จะไม่เกิดพันธะทางเคมีกับพอลิเมอร์
- Internal plasticizer เป็นสารที่เติมลงไปในขณะที่ทำโพลิเมอไรเซชัน ทำให้สารนี้เข้าไปอยู่เป็นส่วนหนึ่งในโครงสร้างของพอลิเมอร์ เพื่อให้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมตามต้องการ

ทฤษฎีโดยทั่วไปของสารเสริมสภาพพลาสติก มี 5 ทฤษฎี คือ (Sears และ Darby, 1982a)

1. The lubricity theory

ทฤษฎีนี้กล่าวถึงความต้านทานของพอลิเมอร์ต่อการเปลี่ยนรูปหรือจากการเสียดสีระหว่างโมเลกุล สารเสริมสภาพพลาสติกจะทำหน้าที่เหมือนสารหล่อลื่นช่วยให้แมคโครโมเลกุลเคลื่อนที่ไปมาระหว่างกันได้ง่ายขึ้น

2. The gel theory

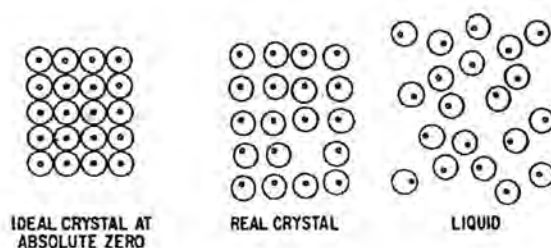
ทฤษฎีนี้พิจารณาถึงสภาพแข็งเกร็งของพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างคล้ายรังผึ้งสามมิติ โครงสร้างเจลนี้เกิดจากการจับกันแบบหลวมๆของสายพอลิเมอร์ สารเสริมสภาพพลาสติกจะเข้าไปทำลายการจับกันของสายพอลิเมอร์โดยทำให้สายพอลิเมอร์เกิดชอลเวชัน (salvation) ซึ่งเป็นผลให้

สภาพแข็งเกร็งของโครงสร้างเจตลดลง และทำให้เกิดความยืดหยุ่น นอกจากนี้ ยังมีโมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติกอิสระที่ไม่ได้จับกับพอลิเมอร์ซึ่งมีผลให้เจตเกิดการบวมขึ้นและช่วยเพิ่มการเคลื่อนที่ของ โมเลกุลพอลิเมอร์ด้วย

3. The free volume theory

ปริมาตรอิสระคือความแตกต่างระหว่างปริมาตรที่วัดได้ที่อุณหภูมิศูนย์สัมบูรณ์ และปริมาตรที่วัดได้ที่อุณหภูมิที่กำหนด ที่อุณหภูมิศูนย์สัมบูรณ์ อะตอมหรือโมเลกุลทั้งหมดจะเรียงตัวกันชิดแน่นอย่างสมบูรณ์ (ideal crystal) (รูปที่ 2) แต่ในความเป็นจริง อะตอมจะไม่ได้เรียงตัวกันแน่น เช่นนี้ เนื่องจากมีการสั่นแบบ nonharmonic และมีช่องว่างภายในโครงสร้างแลตทิซ ในสภาวะของเหลวจำนวนช่องว่างจะยังมีมากขึ้น ปริมาตรของสารที่วัดได้จึงแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ต่อเนื่องปริมาตรจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นเนื่องจากเกิดการสั่น และส่วนที่ไม่ต่อเนื่อง (ช่องว่าง) ซึ่งปริมาตรจะมากขึ้นเมื่อเพิ่มอุณหภูมิ ปริมาตรอิสระของช่องว่างที่เพิ่มขึ้นนี้จะทำให้การเคลื่อนที่ของ โมเลกุลพอลิเมอร์มากขึ้น ดังนั้น การศึกษาการเพิ่มความยืดหยุ่นจึงเป็นการศึกษาวิธีการเพิ่มปริมาตรอิสระนี้

ปริมาตรอิสระนี้สามารถเกิดได้จากการเคลื่อนที่ของส่วนสายหลัก ส่วนโซ่แขนง และส่วนปลายของสายพอลิเมอร์ ดังนั้น การเพิ่มปริมาตรอิสระสามารถทำได้โดย 1) เพิ่มจำนวนหมู่ที่ส่วนปลาย 2) เพิ่มจำนวนหรือความยาวของส่วนโซ่แขนง (internal plasticization) 3) เพิ่มโอกาสการเคลื่อนที่ของส่วนสายหลักโดยการเติมส่วนที่มีคุณสมบัติการกีดขวางเนื่องจากขนาดต่ำหรือมีการดึงดูดระหว่างโมเลกุลต่ำ (internal plasticization) 4) เติมสารประกอบที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (external plasticization) และ 5) เพิ่มอุณหภูมิ



รูปที่ 2 ปริมาตรอิสระของสารซึ่งเป็นผลจากการสั่นแบบ nonharmonic และช่องว่าง (Sears และ Darby, 1982a)

4. Solvation-desolvation equilibrium หรือ Mechanistic theory

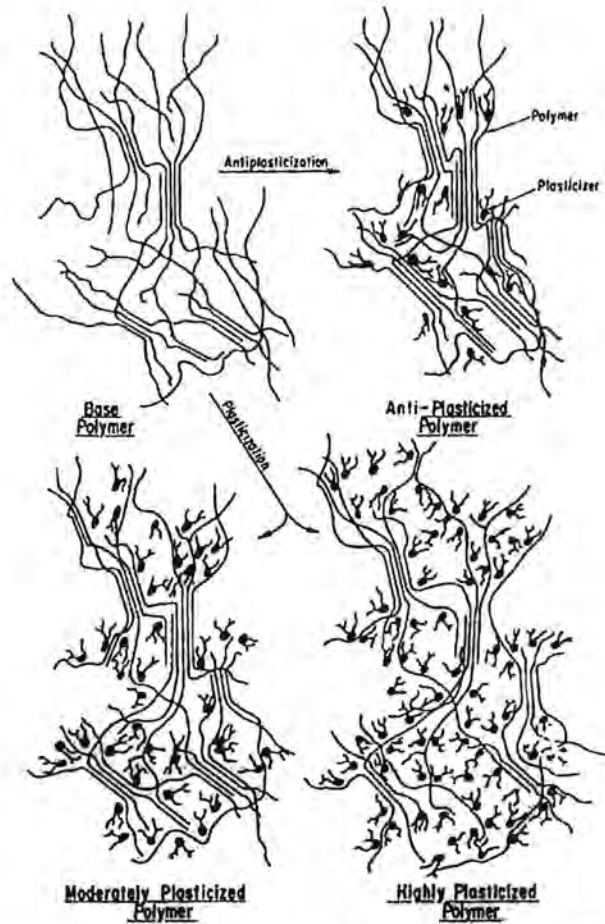
สารเสริมสภาพพลาสติกจะทำลายพันธะของพอลิเมอร์โดยการจับกับ โมเลกุลของพอลิเมอร์หลายจุด โดยการจับนี้จะไม่ใช้การจับแบบถาวร แต่จะเกิดการแลกเปลี่ยน โมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติกตลอดเวลา และเกิดสมดุลระหว่าง solvation และ desolvation ซึ่งขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารเสริมสภาพพลาสติก อุณหภูมิ และความดัน


5. Generalized structures หรือ Fringed micelle theory

แมคโคร โมเลกุลบางส่วนจะเรียงตัวชิดกันเป็น ไมเซลล์หรือเป็นกลุ่มผลึก (crystallite) (รูปที่ 3) ซึ่งทำให้พอลิเมอร์มีสภาพแข็งเกร็ง ส่วนบริเวณที่เป็นอสัณฐานจะมีความยืดหยุ่นมากกว่าเนื่องจากสารที่อยู่ในรูปอสัณฐานจะมีปริมาตรอิสระมากกว่าสารที่เป็นผลึก การเติมสารเสริมสภาพพลาสติกเมื่อเติมในปริมาณเล็กน้อย สารนี้จะจับกับ โมเลกุลพอลิเมอร์ด้วยแรงต่างๆ เช่น พันธะไฮโดรเจน จึงทำให้โมเลกุลของพอลิเมอร์ส่วนหนึ่งมีอิสระลดลง ซึ่งเป็นผลให้พอลิเมอร์มีค่า tensile strength และ modulus มากขึ้น แต่มีความทนทานต่อแรงกระแทกและค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดลดลง กลไกนี้ เรียกว่า “antiplasticization” ในทางตรงกันข้าม เมื่อเติมสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณที่มากขึ้น การเกิดผลึกจะยังคงดำเนินต่อไป แต่ส่วนที่เป็นอสัณฐานจะพองตัวทำให้พอลิเมอร์อ่อนนุ่มยืดหยุ่นมากขึ้น มีความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและความต้านทานต่อแรงกระแทกเพิ่มขึ้น แต่มีค่า tensile strength และ modulus ต่ำลง และหากเติมสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณมากกว่านี้ ส่วนที่เป็นผลึกจะหายไปและเกิดเป็นเจลที่อ่อนนุ่มหรือเป็นของเหลวข้นหนืด

2.2.3 สารช่วยในกระบวนการผลิต (Process and performance aids)

การผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งอาจเติมสารอื่นเพื่อช่วยให้กระบวนการผลิตง่ายขึ้นและดีขึ้น เรียกสารนั้นว่า Process aids ได้แก่ สารลดแรงตึงผิว เช่น โซเดียมลอริลซัลเฟต (SLS) ซึ่งจะเติมลงในสารละลายเจลาตินเพื่อช่วยให้สารละลายเจลาตินสามารถขึ้นรูปโดยใช้แบบพิมพ์ได้ดีขึ้น เนื่องจาก SLS สามารถลดแรงตึงผิวของสารละลายเจลาตินและช่วยให้แบบพิมพ์เปื่อยทั่วเพียงพอ ซึ่งหากในการผลิตไม่ได้ใส่สารลดแรงตึงผิวนี้อาจทำให้ได้เปลือกแคปซูลที่บางเกินไป เนื่องจากแบบพิมพ์เปื่อยไม่เพียงพอ (Jones, 1987a: 49-60) ปริมาณของ SLS ที่ใช้อยู่ในช่วง 0.05-0.1 %w/w ของน้ำหนักเจลาติน (Hwan, 2002)



รูปที่ 3 แนวคิดของการเสริมสภาพพลาสติกของพอลิเมอร์ ซึ่งอธิบายการด้านการเสริมสภาพพลาสติก และการเสริมสภาพพลาสติก ( = โมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติก) (Sears และ Darby, 1982)

ส่วนสารที่เติมลงไปเพื่อช่วยให้การออกฤทธิ์ของยาแคปซูลดีขึ้นและเพิ่มการยอมรับของผู้บริโภคในการใช้ยา เรียกว่า Performance aids เช่น ยาปฏิชีวนะที่มีกลิ่นรสที่ไม่ดี การนำมาผลิตแคปซูลให้ผู้ป่วยมีการยอมรับในการใช้ยามากขึ้นทำได้โดยการแต่งกลิ่นเพื่อปกปิดกลิ่นที่ไม่ดีของตัวยา

2.2.4 สารถนอม (Preservatives)

เจลละตินเป็นอาหารที่ดีสำหรับการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา โดยเฉพาะถ้ามีความชื้นที่เหมาะสม ดังนั้น ในกระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลจึงควรปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตเพื่อให้เกิดการปนเปื้อนน้อยที่สุด โดยในระหว่างการผลิตควรทำให้สารละลายเจลละตินมี

อุณหภูมิมากกว่า 50 °C ซึ่งจะทำให้การเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และต้องรักษาอุณหภูมิของสารละลายนี้ให้คงที่และคนตลอดเวลา อีกวิธีหนึ่งในการควบคุมปริมาณจุลชีพในเปลือกแคปซูล คือ การใช้สารถนอมซึ่งจะเติมลงในสารละลายเจลละติน โดยอาจเป็นสารฆ่าเชื้อแบคทีเรียหรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อก็ได้ การเลือกใช้สารถนอมต้องคำนึงถึงความปลอดภัย และต้องไม่มีผลต่อคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลด้วย สารถนอมที่นิยมใช้ ได้แก่ esters ของ p-hydroxybenzoic acid คือ methyl hydroxybenzoate (methylparaben) กับ propyl hydroxybenzoate (propylparaben) ในอัตราส่วน 4:1 นอกจากนี้ยังมี sulfur dioxide, sodium sulphite, sodium metabisulphite และกรดอินทรีย์ เช่น benzoic, propionic, sorbic และเกลือโซเดียมของกรดเหล่านี้ (Jones, 1987a: 49-60) ปริมาณความชื้นที่มีอยู่ในเปลือกแคปซูลทั้งชนิดแข็งและชนิดอ่อนต่ำเพียงพอที่จะป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ในระหว่างการเก็บ (Jones, 2004b: 61-77)

2.2.5 สารที่ใช้แทนเจลละติน (Gelatin substitutes and extenders)

Gelatin substitutes คือ สารที่ใช้แทนที่เจลละตินในการผลิตเปลือกแคปซูล โดยต้องมีคุณสมบัติในการก่อฟิล์มได้ดี ฟิล์มที่ได้ต้องเหนียวและยืดหยุ่น สามารถละลายได้ในของเหลวในร่างกายที่อุณหภูมิ 37 °C และต้องมีคุณสมบัติในการก่อเจลเพื่อให้สามารถเตรียมเปลือกแคปซูลโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ได้ สารที่ใช้ ได้แก่ cellulose, methylcellulose, hydroxyl alkyl cellulose ethers และ hydroxyalkyl starch (Christen และ Cheng, 1977)

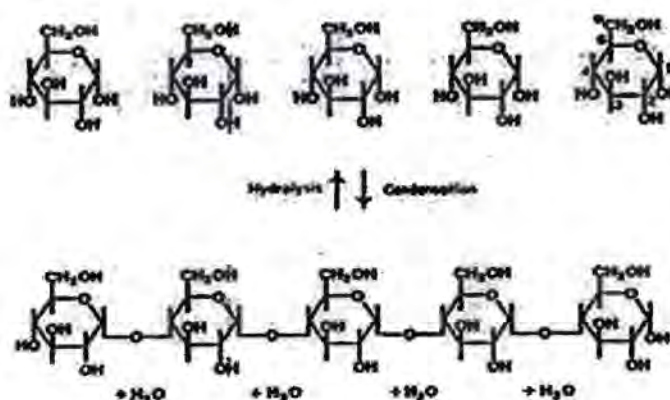
Gelatin extenders เป็นวัตถุดิบที่ใส่ลงไปเพื่อลดปริมาณของเจลละตินที่ใช้ในการผลิตเปลือกแคปซูล โดยสารที่ใช้จะเป็นสารที่มีราคาถูก สามารถหาได้ง่าย ซึ่งจะช่วยลดต้นทุนในการผลิต ได้แก่ starch (Vilivalam และคณะ, 2000), waxy maize starch และ dextrin (Szymanski, Martinsville และ Helmstetter, 1973) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีสารใดที่ใช้แทนที่เจลละตินในการเตรียมเปลือกแคปซูลในขนาดการผลิตที่มากที่สุดที่ให้แคปซูลที่มีความเหมาะสมต่อการใช้เครื่องบรรจุอัตโนมัติมาตรฐานได้

3. แป้ง (Starch)

3.1 ส่วนประกอบทางเคมีของแป้ง

แป้งเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่ได้จากพืช ประกอบด้วยคาร์บอน ไฮโดรเจน และออกซิเจนในอัตราส่วน 6:10:5 ($C_6H_{10}O_5$)_n เป็นพอลิเมอร์ของกลูโคสซึ่งจะแตกตัวให้กลูโคสเมื่อเกิดไฮโดรไลซิสโดย

กรดหรือเอนไซม์ หน่วยของกลูโคสแสดงเป็น anhydroglucose unit (AGU) ซึ่งการเชื่อมต่อกันของหน่วยกลูโคสเกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการโพลีเมอไรเซชัน (รูปที่ 4) นอกจากนี้ แป้งที่มีจำหน่ายยังมีส่วนผสมของโปรตีนปริมาณเล็กน้อย สารไขมัน สารที่มีฟอสฟอรัสหรือกลุ่มฟอสเฟสเอสเทอร์ และมีสารอินทรีย์ปริมาณเล็กน้อย (Rutenberg, 1980)

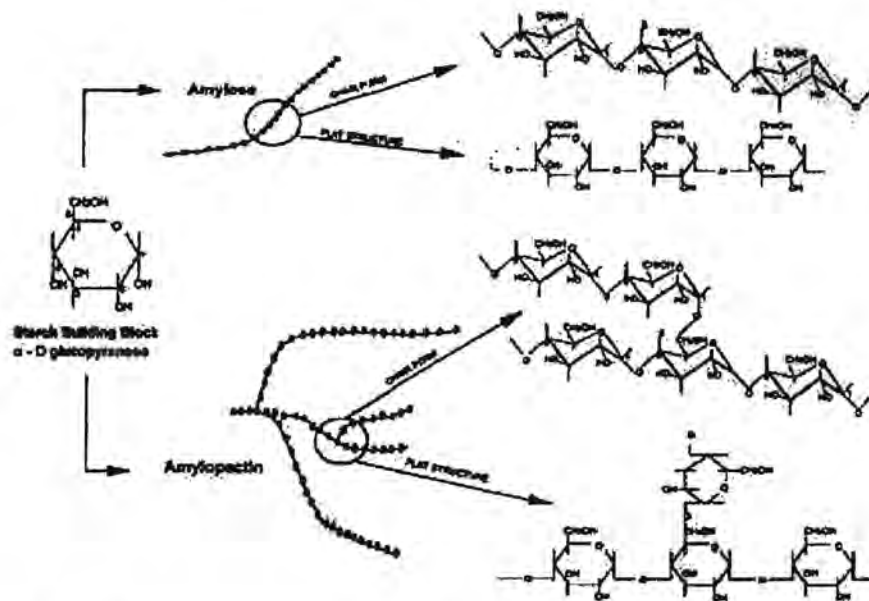


รูปที่ 4 โครงสร้างของแป้งซึ่งเป็นพอลิเมอร์ของกลูโคส (Rutenberg, 1980)

แป้งดิบส่วนใหญ่มีโครงสร้างโมเลกุลของโพลีแซคคาไรด์ 2 ชนิด คือ amylose และ amylopectin (รูปที่ 5) แป้งที่ได้จากพืชจะมีโครงสร้างทั้งสองชนิดในอัตราส่วนที่แตกต่างกันไปตามชนิดของพืช แต่โดยทั่วไปแป้งจะมีปริมาณ amylose ประมาณ 25 % และ amylopectin ประมาณ 75 %

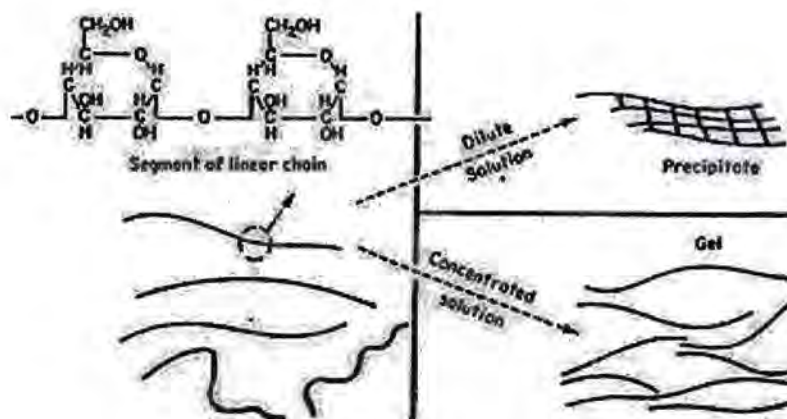
Amylose เป็นพอลิเมอร์สายยาวประกอบด้วยหน่วยกลูโคสที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ α -1,4 ไกลโคซิดิก มีกิ่งก้านเพียงเล็กน้อย ทำให้พอลิเมอร์มีลักษณะเป็นเกลียวจับตัวกันแบบหลวมๆ น้ำสามารถซึมผ่านเข้าไปในช่องว่างระหว่างโมเลกุลได้ แป้งจึงสามารถอมน้ำและพองตัวขึ้นได้ แป้งที่มีปริมาณ amylose สูงจะมีความสามารถในการเกิดแผ่นฟิล์มที่ดีมากมีความยืดหยุ่นปานกลาง หน่วยของกลูโคสจะอยู่ในรูป "alpha-D-glucopyranose" โมเลกุลของ amylose ประกอบด้วย 200-4000 AGU ขึ้นกับแหล่งที่มา แต่ละหน่วยโมโนเมอร์ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิลซึ่งแสดงคุณสมบัติชอบน้ำทำให้สามารถกระจายตัวในน้ำได้ อย่างไรก็ตาม หมู่ไฮดรอกซิลมีแนวโน้มที่จะจับกับโมเลกุลข้างเคียงด้วยพันธะไฮโดรเจน ทำให้ความสามารถในการชอบน้ำลดลง และเกิดการตกตะกอนของโมเลกุลพอลิเมอร์จากสารละลายเจือจางได้ (< 1%) ในความเข้มข้นที่สูงขึ้นจะเกิดเจลเป็นโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์ที่จับกันด้วยพันธะไฮโดรเจน ปรากฏการณ์การจับกันด้วยพันธะไฮโดรเจนหรือการตกตะกอนของสารนี้เรียกว่า

“retrogradation” (รูปที่ 6) อัตราเร็วการเกิดขึ้นอยู่กับขนาดโมเลกุล ปริมาณของ amylose อุณหภูมิ และความเป็นกรดต่าง ที่อุณหภูมิต่ำอัตราการเกิดจะเร็วขึ้น แต่ถ้าโมเลกุลของ amylose มีขนาดใหญ่จะลดอัตราการเกิดได้ ที่พีเอช 5-7 จะเกิดได้เร็วที่สุด สารอื่นๆ เช่น แคลเซียมไนเตรต, formaldehyde, urea และ dimethylsulfoxide ทำให้อัตราการเกิด retrogradation ช้าลง amylose มีความชอบจับกับไอโอดีนและโมเลกุลใหญ่ที่มีกลุ่มที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ สามารถเกิดสีน้ำเงินกับไอโอดีนซึ่งใช้เป็นวิธีในการวิเคราะห์หาปริมาณ amylose ได้ (Chalmers, 1968; Rutenberg, 1980)



รูปที่ 5 โครงสร้างของ amylose และ amylopectin (Chalmers, 1968)

โมเลกุล amylopectin ประกอบด้วยกลูโคสเช่นเดียวกับ amylose แต่กลูโคสจับกันแบบแขนง เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ α -1,4 และ α -1,6 ไกลโคซิดิก (รูปที่ 5) เนื่องจากโครงสร้างที่เป็นแขนงทำให้การเคลื่อนที่ของโมเลกุลยากขึ้นและทำให้โมเลกุลห่างออกจากกัน การเกิด retrogradation จึงลดลง ดังนั้นสารละลายของ amylopectin จะใสหนืดและมีความคงตัวดี ไม่สามารถก่อให้เกิดฟิล์มได้ แต่สามารถเปียกน้ำได้ดีและมีอำนาจในความเป็นกาวสูงมาก amylopectin สามารถเกิดสีแดงถึงม่วงกับไอโอดีนได้ (Chalmers, 1968)



รูปที่ 6 กลไกการเกิด retrogradation ของแป้ง (Rutenberg, 1980)

3.2 แป้งดิบ (Native starch)

แป้งดิบมีคุณสมบัติแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปริมาณของ amylose และ amylopectin ขนาดและรูปร่างของเม็ดแป้ง อุณหภูมิที่เกิด gelatinization และน้ำหนักโมเลกุล ธรรมชาติของแป้งจะมีลักษณะเป็นเม็ดแป้งที่มีโครงสร้างกิ่งผลึกทำให้แป้งดิบมีสมบัติการบดระนาบแสงโพลาไรซ์และไม่ละลายในน้ำเย็น แต่เมื่อผสมแป้งกับน้ำร้อน (อุณหภูมิมากกว่า 65°C) ในปริมาณที่เพียงพอจะเกิดเจลที่ไม่สามารถผ่นกลับได้ การเกิด gelatinization ของแป้งเป็นกระบวนการที่ทำลายพันธะระหว่างโมเลกุลของแป้งเมื่อน้ำและความร้อน น้ำจะแทรกซึมเข้าไปภายในทำให้โครงสร้างมีความไม่เป็นระเบียบมากขึ้นและมีความเป็นผลึกลดลง ความร้อนจะทำให้บริเวณที่เป็นผลึกเปลี่ยนเป็นรูปอสัณฐานซึ่งเกิดเป็นของเหลวเหนียวข้นขึ้น ดังนั้น อุณหภูมิที่เกิด gelatinization จึงเป็นจุดที่แต่ละแกรมูลเริ่มพองตัวพร้อมกับสูญเสียคุณสมบัติการไขว้แทรกสอด (interference crosses) ซึ่งสามารถเห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์แบบโพลาไรซ์ นอกจากนี้คุณสมบัติการไหลของน้ำแป้งจะเกิดการเปลี่ยนแปลงด้วย (Schoch, 1967)

3.2.1 แป้งข้าวเจ้า (Rice starch)

แป้งข้าวเจ้ามีลักษณะเป็นแกรมูลหลายเหลี่ยมขนาดเล็กมาก มีปริมาณ amylose อยู่ในช่วง 18-27 %w/w มีปริมาณความชื้นประมาณ 13 % pH ประมาณ 6.5 และอุณหภูมิที่เกิด gelatinization ของแป้งข้าวเจ้าอยู่ในช่วง $60-77^{\circ}\text{C}$ (Sriroth และ Piyachomkwan, 2000)

3.2.2 แป้งข้าวเหนียว (Waxy หรือ glutinous rice starch)

แป้งข้าวเหนียวมีความหนืดคล้ายคลึงกับแป้งที่ทำให้บริสุทธิ์ขึ้น แต่ต้องใช้ปริมาณมากกว่าเป็น 2 เท่า แป้งข้าวเหนียวมีโครงสร้างเป็นสาขา มีความยาวเฉลี่ย 20 AGU (Schoch, 1967) โครงสร้างส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดเป็น amylopectin มีความชื้นประมาณ 10.40 % และ pH ประมาณ 6.75

3.2.3 แป้งมันสำปะหลัง (Tapioca starch)

แป้งมันสำปะหลังมีลักษณะเป็นผงสีขาว มีปริมาณ amylose 18-23 % อุณหภูมิที่เกิด gelatinization คือ 58-70 °C (Sriroth และ Piyachomkwan, 2000) คุณสมบัติที่สำคัญที่สุดของแป้งมันสำปะหลัง คือ ความหนืดและความใสหลังจากผสมแป้งกับน้ำร้อน การศึกษาความหนืดของสารผสมเจือจางโดยใช้กราฟ Brabender-Viscograph เป็นวิธีในการหาอุณหภูมิที่เกิด gelatinization อัตราการเพิ่มความหนืด ความหนืดสูงสุด และการสูญเสียความหนืด ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้ขึ้นอยู่กับความหลากหลายและอายุของวัตถุดิบ รวมทั้งสภาพภูมิอากาศ ดิน ความอุดมสมบูรณ์ และปริมาณน้ำฝนในระหว่างการปลูกด้วย (Shipman, 1967)

4. แป้งดัดแปร (Modified starch)

แป้งดัดแปรเกิดจากการนำแป้งมาแปรรูปหรือดัดแปรคุณสมบัติทางเคมีและ/หรือทางกายภาพเพื่อให้ได้แป้งชนิดใหม่ที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร และอื่นๆ โดยมีวัตถุประสงค์หลายประการ ได้แก่ ปรับเปลี่ยนคุณสมบัติการเกิดเจล ความหนืด ความชอบน้ำ ปริมาณความชื้น อำนวยในการร่อนน้ำที่อุณหภูมิต่ำ ความต้านทานต่อการสูญเสียความหนืดโดยกรดและแรงเฉือนทางกล และคุณสมบัติความมีประจุ วิธีการดัดแปรแป้งสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การตัดต่อโมเลกุล การจัดเรียงโมเลกุลใหม่ การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน และการเติมหมู่ฟังก์ชันทางเคมีต่างๆ ในโมเลกุลของแป้ง (Rutenberg, 1980; Wurzburg, 1986)

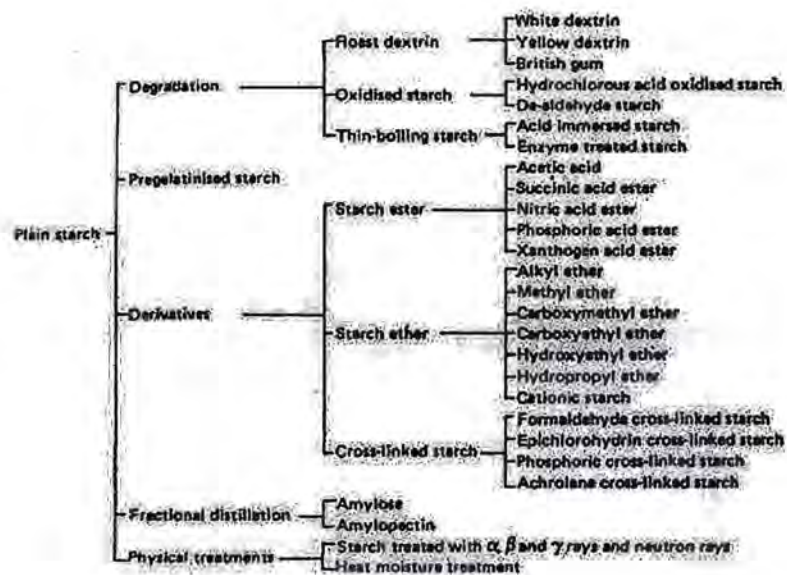
ชนิดของการดัดแปรแป้งและกระบวนการผลิตมีมากมายซึ่งอาจแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

1. ชนิดพรีเจสตีไนซ์ เตรียมโดยการนำส่วนผสมเหลวของแป้งเข้าไปบนลูกกลิ้งที่ร้อน
2. ชนิดเด็กซ์ทริน ได้จากการดัดแปรทางเคมีในสภาวะที่แห้ง

3. ชนิดอื่นๆ ได้แก่ แป้งที่ถูกลอกซึไดซ์ และ thin-boiling starch ซึ่งได้จากการตัดแปรทางเคมีในสภาวะที่เปียก การตัดแปรวิธีอื่นๆ ได้แก่ การใช้กรด ต่าง เอนไซม์ สารเร่งปฏิกิริยา สารช่วยเชื่อมโยง และ etherifying agent การแบ่งประเภทชนิดอื่นๆแสดงดังรูปที่ 7

คุณสมบัติของแป้งดัดแปรที่ต้องการในอุตสาหกรรมการผลิต ได้แก่

- มีคุณสมบัติการไหลที่ดี ไม่จับกันเป็นก้อน
- สีขาว ไม่มีกลิ่น
- มีคุณสมบัติการยึดเกาะที่ดีกว่าแป้งดิบ และทำให้แห้งได้อย่างรวดเร็ว
- ผลิตจากวัตถุดิบที่สามารถหาได้ง่าย ราคาถูก และมีคุณภาพดี
- มีคุณสมบัติในการก่อฟิล์มที่ดีและต้องไม่มีปัญหาเมื่อนำมาใช้
- เมื่อเตรียมเป็นสารละลายต้องให้สารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกันมีการกระจายตัวที่ดีและไม่ตกตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้เป็นเวลานาน



รูปที่ 7 การจำแนกชนิดต่างๆของแป้งดัดแปร (Jones, 1983)

4.1 แป้งพรีเจลละติไนซ์

แป้งชนิดนี้เตรียมโดยการนำส่วนผสมเหลวของแป้งไปทำให้แห้งบนลูกกลิ้งที่ร้อนจนเกิดเป็นแผ่นฟิล์ม จากนั้นขูดออกไปบดเป็นผง กระบวนการนี้จะทำลายโครงสร้างแกรนูลได้เป็นแป้งพรีเจลละติไนซ์ซึ่งสามารถพองตัวเหนียวขึ้นได้ในน้ำเย็น

4.1.1 Era-Gel® หรือ แป้งพรีเจลละติไนซ์ของแป้งข้าวเจ้า

Era-Gel® เป็นแป้งตัดแปรทางกายภาพแบบพรีเจลละติไนซ์ทั้งหมดของแป้งข้าวเจ้า (NF และ BP) โดยให้ความร้อนแก่แป้งเพื่อให้แกรนูลแตกออกทั้งหมดในน้ำแล้วทำให้แห้ง เมื่อเติมน้ำที่อุณหภูมิห้องจะเกิดเป็นสารแขวนตะกอนที่ขึ้นเหนียวคล้ายแป้งเปียก สามารถผสมกับสารอื่นในรูปผงแห้งแล้วเตรียมเป็นสารผสมในน้ำได้

4.1.2 Alpha starch® หรือ แป้งพรีเจลละติไนซ์ของแป้งมันสำปะหลัง

เป็นแป้งพรีเจลละติไนซ์ทั้งหมดของแป้งมันสำปะหลัง มีลักษณะเป็นผงสีขาวละเอียดหรือหยาบปานกลาง ไม่มีกลิ่น มีรสเล็กน้อย (Kibbe, 2000)

4.2 แป้งตัดแปรชนิดอื่นๆ

4.2.1 Elastigel 1000J® (Food Product Division, 2004)

Elastigel 1000J® เป็นแป้งตัดแปรของแป้งสาตุเกรดอาหารกลุ่ม thin-boiling starch มีลักษณะเป็นผงสีขาววาว มีความชื้นประมาณ 14 % และมีพีเอชประมาณ 5

คุณลักษณะและประโยชน์: ในน้ำร้อนแป้งนี้จะมีความหนืดต่ำ และสามารถเกิดเป็นเจลยึดหยุ่นได้อย่างรวดเร็วเมื่อทำให้เย็น ด้วยคุณสมบัตินี้ทำให้สามารถใช้ Elastigel 1000J® ได้ในปริมาณมาก และสามารถให้เจลที่มีความแข็งระดับต่างๆ ใช้มากในการเตรียมลูกกวาด เช่น หมากฝรั่งเจลลี่ และทอฟฟี่ แป้งตัดแปรชนิดนี้สามารถใช้ทดแทนเจลดินบางส่วนหรือทั้งหมดในการเตรียมลูกกวาดเจลลี่ โดยใช้ในปริมาณที่เหมาะสมให้เนื้อสัมผัสลักษณะต่างๆ มีความประกาย ยึดหยุ่น และมีความเปราะตามต้องการ เมื่อใช้เป็นสารก่อเจลเดี่ยวๆ แนะนำให้ใช้ 12-14 % สามารถใช้อุปกรณ์การเตรียมได้หลายชนิด นอกจากนี้ ยังใช้เพื่อเพิ่มความแข็งแรงของเจลในของหวาน ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนม และอาหารเอเชีย อาหารสำหรับสัตว์ลูกอมชนิดเคี้ยว และสามารถระบุเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับกลุ่มฮาลาลและมังสวิรัตได้

4.2.2 Elastigel 2000C® (Food Product Division, 2004)

Elastigel 2000C® เป็นแป้งดัดแปรซึ่งใช้ในอุตสาหกรรมลูกอมชนิดเคี้ยว ซึ่งอาจเรียกว่า ลูกอมชนิดนุ่ม หรือคาราเมลกลืนผลไม้ มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาวนวล มีความชื้นประมาณ 11 % และมีฟီเอชประมาณ 5 สารชนิดนี้สามารถใช้แทนที่เจลาตินได้บางส่วนหรือทั้งหมด รวมทั้งใช้ทดแทนไฮโดรคอลลอยด์อื่นๆ เช่น gum arabic หรือ gum tragacant ได้ทั้งหมด

คุณลักษณะและประโยชน์: ใช้สำหรับเตรียมลูกอมชนิดเคี้ยวโดยไม่ต้องใช้ความร้อนสูง เนื่องจาก Elastigel 2000C® มีความหนืดต่ำต่อการเตรียม ลูกอมชนิดเคี้ยวที่ได้ไม่เหนียวติดกัน สามารถเคี้ยวได้นานคล้ายคลึงกับลูกอมที่ผลิตจากเจลาตินเกรดบดสูง สามารถปรับปริมาณที่ใช้เพื่อให้ได้ระดับความแข็งและความรู้สึกในการเคี้ยวต่างๆ ได้ ให้ลักษณะเนื้อสัมผัสระหว่างการเคี้ยวที่ดีมาก ไม่เหนียวติดกัน และสามารถปลดปล่อยกลิ่นรสได้ดี ใช้ปริมาณ 3-4 % สำหรับเป็นสารเพิ่มเนื้อสัมผัส (texturizing agent) ในลูกอมชนิดเคี้ยว สามารถใช้อุปกรณ์การเตรียมได้หลายชนิด และระบุเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับกลุ่มฮาลาล และมังสวิรัตได้

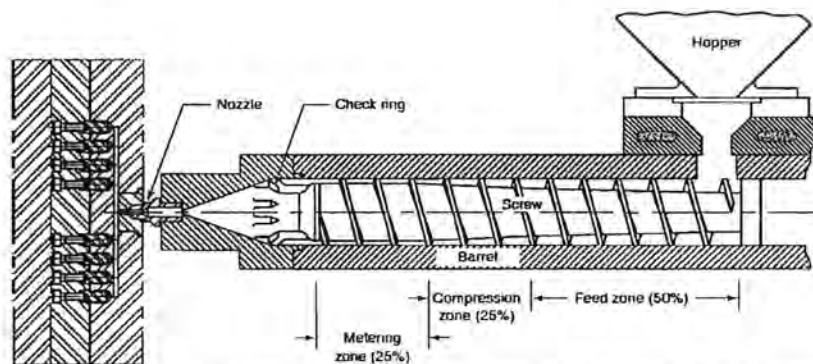
4.2.3 Elastigel 3000M® (Food Product Division, 2004)

Elastigel 3000M® เป็นแป้งดัดแปรเกรดอาหาร มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาวนวล มีความชื้นประมาณ 11 % และมีฟီเอชประมาณ 6 พัฒนาขึ้นมาสำหรับใช้ในอาหารพวกเนื้อสัตว์เพื่อให้ลักษณะเนื้อสัมผัสคล้ายเจลาตินหยุ่น เมื่อให้ความร้อนจะมีลักษณะเนื้อสัมผัสที่เรียบและกรอบเปราะบาง แต่เมื่อทำให้เย็นจะเกิดเป็นเจลอ่อนนุ่มและยืดหยุ่น

คุณลักษณะและประโยชน์: Elastigel 3000M® มีคุณสมบัติที่อุ้มน้ำได้ดีมาก เตรียมได้ง่าย ให้ลักษณะเนื้อสัมผัสที่เรียบและมีความใส เมื่อทำให้เย็นจะเกิดเจลนุ่มที่ยืดหยุ่น ไม่มีรสชาติ จึงไม่มีผลต่อกลิ่นรสของสารอื่นในตำรับ ใช้เป็นสารเพิ่มความข้นเหนียวที่ดีสำหรับอาหารที่มีความเป็นกรดต่ำ Elastigel 3000M® ในความเข้มข้นสูง จะเป็นสารเพิ่มความข้นเหนียวซึ่งสามารถเกิดเจลยืดหยุ่นได้ เหมาะสำหรับการใช้ในตำรับที่หลากหลาย รวมทั้งของหวาน สารผสมแห้ง และสารปรุงแต่ง ใช้กับเนื้อสัตว์เพื่อเพิ่มความแน่นของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ ยังใช้เป็นสารเพิ่มความข้นในผลิตภัณฑ์อาหารสำหรับเด็กเนื่องจากให้เนื้อสัมผัสที่เรียบและให้กลิ่นรสที่ดี ใช้เป็นสารยึดเกาะในอาหารที่เตรียมเป็นก้อนกลมเล็กๆ และเป็นสารก่อเจลในอาหารกระป๋องสำหรับสัตว์

5. เปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้ง

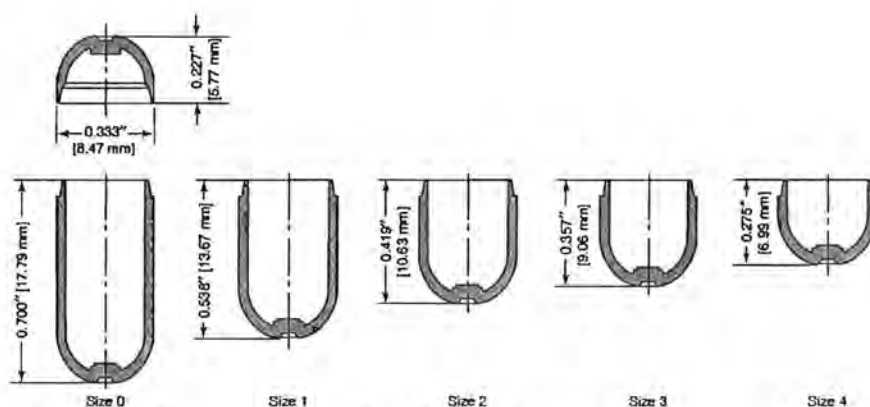
การเตรียมแผ่นฟิล์มจากแป้งมีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากแป้งมีคุณสมบัติในการก่อฟิล์มที่ดี และสามารถขึ้นรูปได้ด้วยแบบพิมพ์ ฟิล์มที่ได้มีความแข็งแรงทางกลที่ดี และมีความสามารถในการกันออกซิเจนที่ดีด้วย (Bae และคณะ, 2008; Forssell และคณะ, 2002; Gilleland และคณะ, 2002; Lawton, 1996; Mali และคณะ, 2002;) Vilivalam และคณะ (2000) ได้ศึกษาพัฒนาการนำแป้งดัดแปรมาเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยใช้วิธีการฉีดเข้าแบบพิมพ์ (Injection moulding technique) ซึ่งเป็นวิธีการผลิตที่แตกต่างจากวิธีดั้งเดิมของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาติน โดยใช้วิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ ภาพจำลองของวิธีการฉีดเข้าแบบพิมพ์แสดงดังรูปที่ 8 กระบวนการผลิตเริ่มจากการนำแป้งในรูปผง แกรนูล หรือเพเลตผ่านจาก hopper เข้าสู่ rotating reciprocating screw วัสดุจะเคลื่อนไปตามสกรูนี้ ในระหว่างขั้นตอนนี้ อุณหภูมิจะสูงขึ้น โดยเครื่องทำความร้อนที่อยู่รอบตัวถังและโดยแรงเสียดทานของสกรู จากนั้นวัสดุจะผ่านจากโซนสำหรับป้อนสารเข้าสู่โซนสำหรับการอัดซึ่งจะทำให้วัสดุไหลเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นสารจะผ่านเข้าไปยัง โซนสำหรับการควบคุมปริมาณสาร เมื่อสารไปสู่ช่วงปลายสุดของ rotating reciprocating screw แป้งจะไหลพอที่จะฉีดเข้าไปสู่แบบพิมพ์ เมื่อแป้งที่ไหลออกถูกฉีดเข้าไปในแบบพิมพ์และเย็นตัวลงแล้ว สกรูจะหยุดหมุน ส่วนของแบบพิมพ์จะเปิดออก และเปลือกแคปซูลจะถูกดันออกมา กระบวนการผลิตนี้ใช้ความดันระหว่าง 700-2,000 บาร์ และอุณหภูมิ 120-180°C



รูปที่ 8 ภาพจำลองของวิธีการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากแป้ง โดยวิธีการฉีดเข้าแบบพิมพ์ (Vilivalam และคณะ, 2000)

เปลือกแคปซูลที่ผลิตจากแป้งโดยใช้เทคโนโลยีการผลิตนี้เรียกว่า “Capill[®]” ซึ่งประกอบด้วยส่วนฝาและส่วนตัวเช่นเดียวกับแคปซูลเจลาติน แต่แตกต่างกันที่เปลือกแคปซูลแป้งจะถูกฉีกเข้าด้วยกันทันที

หลังจากการบรรจุด้วยยาโดยใช้น้ำผสมแอลกอฮอล์ เพื่อป้องกันการแยกของส่วนฝาและส่วนตัว เปลือกแคปซูลแบ่งมี 5 ขนาด คือ เบอร์ 0, 1, 2, 3 และ 4 โดยเปลือกแคปซูลแต่ละเบอร์จะมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากัน แต่แตกต่างกันที่ความยาวของส่วนตัวแคปซูล (รูปที่ 9)



รูปที่ 9 ขนาดต่างๆของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่ผลิตจากแป้ง (Vilivalam และคณะ, 2000)

เปลือกแคปซูลจากแป้งนี้เมื่อส่วนฝาและส่วนตัวถูกประกอบเข้าด้วยกันแล้วจะมีรอยต่อที่เรียกว่า แคปซูลเจละติน จึงง่ายต่อการเคลือบมากกว่า จากการศึกษาคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เคลือบด้วย methacrylic copolymers พบว่าแคปซูลจากแป้งมีความแข็งถึง 280 นิวตัน ในขณะที่เปลือกแคปซูลเจละตินมีความแข็งเพียง 65 นิวตัน (Brogmann และ Lehmann, 1994) นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยหลายงานที่ศึกษาการใช้สารเสริมสภาพพลาสติกในฟิล์มที่เตรียมจากแป้ง ได้แก่ กลีเซอริน (Lowton, 1996; Forsell และคณะ, 2002; Myllarinen และคณะ, 2002; Wilhelm และคณะ, 2003) ซอร์บิทอล (Gandin และคณะ, 2000) น้ำตาล โมเลกุลเดี่ยว และน้ำตาล โมเลกุลคู่ชนิดต่างๆ เช่น ฟรุคโตส กลูโคส และซูโครส เมื่อเก็บฟิล์มแป้งที่เติมสารเสริมสภาพพลาสติกบางชนิดไว้เป็นเวลานานอาจเกิดปัญหาความคงตัวขึ้น โดยเกิดการตกผลึกของสารเสริมสภาพพลาสติกและเกิดการเคลื่อนย้ายไปสู่ผิวหน้าของฟิล์มแป้งได้ (Krogars และคณะ, 2002)

6. กระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลเจละตินชนิดแข็ง

การผลิตเปลือกแคปซูลเจละตินชนิดแข็ง เริ่มจากการเตรียมสารละลายเจละตินความเข้มข้น 30-40 %w/w โดยละลายเจละตินในน้ำที่อุณหภูมิ 60-70 °C หรือทำให้เจละตินพองตัวในน้ำเย็นก่อนการ

ละลาย จากนั้น เต็มสีและสารอื่นๆ เช่น สารลดแรงตึงผิว ประเมินความหนืดของสารละลายเจลาตินสุดท้าย เพื่อให้ได้ความหนืดของเปลือกแคปซูลที่ต้องการ จากนั้น ป้อนสารละลายเจลาตินเข้าไปในภาชนะสำหรับการจุ่มซึ่งคงอุณหภูมิไว้ที่ 45-55 °C (Jones, 2000d: 79-100) ขั้นตอนต่อไปในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งมีดังนี้ (Augsburger, 1989)

- 6.1 Dipping แท่งหมุด (pin bar) (รูปที่ 10) ซึ่งเป็นแบบพิมพ์สำหรับเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งทั้งส่วนฝาและส่วนตัวจะถูกจุ่มเข้าไปในสารละลายเจลาตินซึ่งคงอุณหภูมิไว้ที่ประมาณ 50 °C ก่อนใช้ต้องหล่อลื่นแท่งหมุดนี้ด้วยสารหล่อลื่นก่อนเพื่อให้ลอกเปลือกออกได้ง่าย



รูปที่ 10 แบบพิมพ์สำหรับเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์

- 6.2 Rotation หลังจากจุ่มแบบพิมพ์ลงในสารละลายเจลาติน แท่งหมุดจะถูกเลื่อนขึ้นไปด้านบนของเครื่องและถูกหมุนตามแนวขวางเพื่อให้สารละลายเจลาตินกระจายทั่วแบบพิมพ์และผ่านอากาศที่เย็นเข้าไปเพื่อทำให้เจลาตินแข็งตัวขึ้น
- 6.3 Drying จากนั้นทำให้ฟิล์มเจลาตินแห้งโดยเป่าลมที่ควบคุมความชื้นเข้าไปยังแท่งหมุดโดยตรง โดยลมที่ใช้จะมีอุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิห้องเล็กน้อยเพื่อป้องกันการหลอมของฟิล์ม (22-28 °C) และอัตราเร็วการทำให้แห้งต้องไม่เร็วเกินไปเนื่องจากจะทำให้ฟิล์มเจลาตินเกิดรอยแตกหรือเปราะ ถ้าฟิล์มเจลาตินไม่แห้ง จะเหนียวติดกันและยืดหยุ่นมากเกินไป
- 6.4 Stripping ส่วนฝาและส่วนของเปลือกแคปซูลจะถูกลอกออกจากแท่งหมุดแบบพิมพ์
- 6.5 Trimming ส่วนฝาและส่วนของเปลือกแคปซูลที่ลอกออกมาจะถูกนำตัดแต่งขอบเพื่อให้ได้ความยาวที่ต้องการ
- 6.6 Joining ส่วนฝาและส่วนของเปลือกแคปซูลจะถูกประกบเข้าด้วยกันอย่างช้าๆ ขั้นตอนทั้งหมดตั้งแต่ต้นใช้เวลาประมาณ 45 นาที เปลือกแคปซูลที่เตรียมได้จะมีความชื้นอยู่ในช่วง 15-18 %

6.7 Sorting ขั้นตอนต่อไป คือ การตรวจสอบโดยการสังเกตด้วยตา เพื่อแยกเปลือกแคปซูลที่มีตำหนิออก เช่น มีความยาวผิดปกติ มีรอยบุ๋ม หรือมีรู ซึ่งทำให้เกิดปัญหาขึ้นได้ในระหว่างการบรรจุด้วย ขั้นตอนนี้ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลจะลดลงและเป็นไปตามข้อกำหนด

7. การบรรจุและการเก็บรักษาเปลือกแคปซูล (Jones, 2004d: 79-100)

กล่องสำหรับบรรจุแคปซูลต้องมีแผ่นบุรองเพื่อป้องกันสภาพอากาศภายนอกที่ดีพอ ซึ่งอาจเป็นถุงกระดาษที่ฉีกด้วยความร้อน หรือเป็นถุงโพลีเอทิลีนที่ปิดสนิท หรือถุงอลูมิเนียมฟอล์ยหลายชั้นที่ฉีกด้วยความร้อน ควรเก็บแคปซูลที่อุณหภูมิระหว่าง 15-30 °C และมีความชื้นสัมพัทธ์น้อยกว่า 70 %

8. มาตรฐานของแคปซูล

8.1 มาตรฐานของเภสัชตำรับ

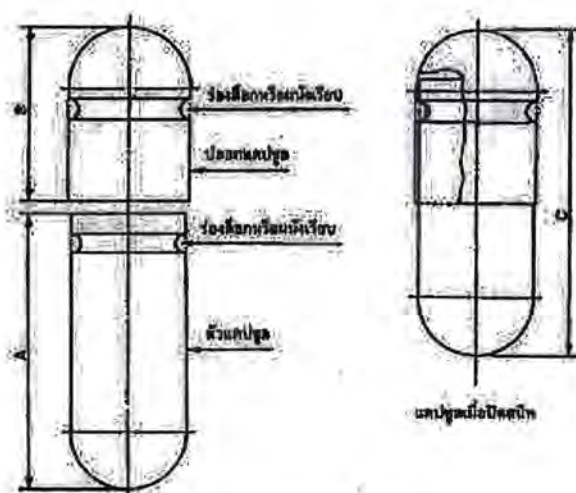
การทดสอบเพื่อให้แน่ใจว่าเภสัชภัณฑ์รูปแบบแคปซูลเป็นไปตามมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับ คือ การตรวจสอบวัตถุดิบ คุณภาพของผลิตภัณฑ์ (ปริมาณด้วยยาสำคัญ และน้ำหนัก) และการทดสอบการปลดปล่อยของตัวยาจากเปลือกแคปซูล (ระยะเวลาในการแตกตัว และการละลาย) ในเภสัชตำรับส่วนใหญ่ จะไม่มีการทดสอบเปลือกแคปซูลเปล่า แต่มีการทดสอบเฉพาะผลิตภัณฑ์แคปซูลที่มีตัวยาบรรจุอยู่ ยกเว้นเภสัชตำรับของประเทศจีนและญี่ปุ่น สำหรับเภสัชตำรับญี่ปุ่น จะมีการระบุใน โมโนกราฟเรื่องแคปซูลให้มีการทดสอบความบริสุทธิ์ (purity) โดยใช้ตัวอย่าง 5 แคปซูล ทำการทดลองแยกกัน โดยใส่แคปซูลลงในพลาสติก 100 มล. ซึ่งมีน้ำ 50 มล. ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 °C เขย่าตลอดเวลา แคปซูลทั้งหมดต้องละลายอย่างสมบูรณ์ภายใน 10 นาที ได้สารละลายที่ไม่มีกลิ่น และเป็นกลางหรือเป็นกรดเล็กน้อย (Jones, 2004a: 239-259)

8.2 มาตรฐานของอุตสาหกรรม

มาตรฐานที่เป็นทางการสำหรับการควบคุมคุณภาพแคปซูลชนิดแข็งและชนิดอ่อนอีกมาตรฐานหนึ่ง คือ American Federal Standard สำหรับแคปซูลที่ใช้ทางการแพทย์ ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ใช้กันมากในการควบคุมคุณภาพในระดับอุตสาหกรรม และยังใช้ในการควบคุมคุณภาพเปลือกแคปซูลเปล่าด้วย มาตรฐานนี้ได้อ้างอิงถึงมาตรฐานตามเภสัชตำรับและมีการทดสอบทางกายภาพและบรรจุภัณฑ์ด้วย

มาตรฐานอุตสาหกรรมประเทศไทย (TIS 913-2545) ได้กำหนดมาตรฐานสำหรับแคปซูลเจลละตินชนิดแข็ง ดังนี้

- คำจำกัดความ แคปซูลเจลละตินชนิดแข็ง มีลักษณะเป็นหลอดซึ่งบรรจุด้วยยาสำคัญหรืออาหารประกอบด้วยส่วนฝาและส่วนตัวซึ่งอาจมีผิวเรียบหรือมีช่องสำหรับล๊อคให้ทั้งสองส่วนติดกัน (รูปที่ 11)



A คือ ความยาวของตัวแคปซูล เป็นมิลลิเมตร
B คือ ความยาวของปลอกแคปซูล เป็นมิลลิเมตร
C คือ ความยาวของปลอกแคปซูลเมื่อปิดสนิท เป็นมิลลิเมตร

รูปที่ 11 ส่วนประกอบของเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็ง (TIS 913-2545)

- เบอร์และขนาดของเปลือกแคปซูล ความจุของส่วนตัว น้ำหนัก และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็งแสดงดังตารางที่ 1

- ความสามารถในการกั้นน้ำ แคปซูลเจลละตินไม่ควรละลายหรือแตกตัวในน้ำที่อุณหภูมิ 25 ± 1 °C ในช่วงเวลา 15 นาที แต่ควรพองตัวรูปร่างเปลี่ยนไปเท่านั้น (Chiwele และคณะ, 2000)

- การทดสอบการแตกตัวของแคปซูลตาม USP 25 ซึ่งทำการทดลองใน 6 หลอด อุณหภูมิของตัวกลางอยู่ในช่วง 35-39 °C และใช้แผ่น disc ปิดบนหลอดเพื่อให้แคปซูลอยู่ต่ำกว่าผิวของของเหลว ผลการทดสอบ ระยะเวลาในการแตกตัวต้องไม่เกิน 15 นาที โดยทุกแคปซูลต้องแตกตัวหมด ไม่มีเศษชิ้นส่วนเหลืออยู่บนตะแกรง

- ปริมาณเถ้า (ash) สำหรับแคปซูลใส ไม่ควรเกิน 2 %w/w สำหรับแคปซูลกึ่งใส ไม่เกิน 5 %w/w และสำหรับแคปซูลขุ่นทึบ ไม่เกิน 7 %w/w
- ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลจะตกดิน ปกติอยู่ในช่วง 12.0-16.0 %w/w โดยวิธีการทำให้แห้งที่ 105 °C มากกว่า 17 ชั่วโมง
- ปริมาณจุลินทรีย์ทั้งหมดไม่ควรเกิน 1×10^3 โคโลนีต่อตัวอย่าง 1 กรัม และในตัวอย่าง 10 กรัม ต้องไม่พบเชื้อ *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* และ *Pseudomonas aeruginosa* เลย

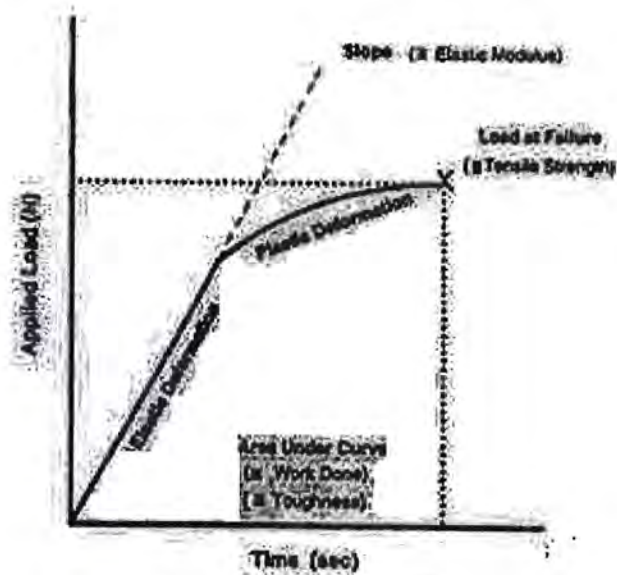
ตารางที่ 1 ขนาดและปริมาตรบรรจุของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง (TIS 913-2545)

เบอร์	ความยาว (มม.)			ปริมาตร (มล.)	น้ำหนัก (มก.)
	ส่วนฝา	ส่วนตัว	แคปซูลที่ปิดสนิท		
000	}		ขึ้นกับผู้ผลิตและผู้ใช้ (± 0.5)	1.37 ± 0.03	163 ± 10
00				0.95 ± 0.03	122 ± 10
0				0.68 ± 0.03	98 ± 8
1				0.48 ± 0.03	77 ± 6
2				0.37 ± 0.03	63 ± 5
3				0.28 ± 0.03	49 ± 4
4				0.20 ± 0.03	40 ± 3
5			0.13 ± 0.03	27 ± 3	

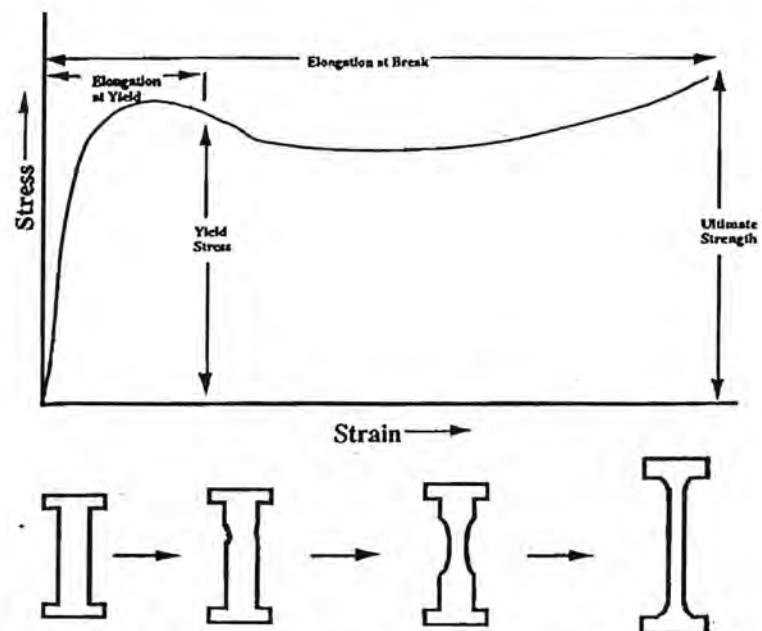
9. การประเมินคุณสมบัติทางกลและทางกายภาพของแผ่นฟิล์มพอลิเมอร์

9.1 คุณสมบัติแรงดึง (Tensile)

Tensile หรือการวัดแรงดึงต่อการยืด เป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางในการทดสอบคุณสมบัติทางกลของฟิล์มพอลิเมอร์ ซึ่งการทดสอบแรงดึงนี้เป็นตัวบ่งชี้สภาพยืดหยุ่น ความแข็งแรง และความเหนียวของฟิล์ม โดยจะวัดแรงที่ใช้ในการดึงให้ตัวอย่างยืดออกเมื่อกำหนดให้อัตราการยืดคงที่ คุณสมบัติแรงดึงสามารถแสดงได้โดยกราฟ load-time profile (รูปที่ 12) หรือกราฟ stress-strain profile (รูปที่ 13)



รูปที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างแรงดึงและเวลาซึ่งได้จากการทดสอบแรงดึงของแผ่นฟิล์มอิสระ (Parikh, Porter และ Rohera, 1993)



รูปที่ 13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและความเครียดซึ่งได้จากแผ่นฟิล์มของพอลิเมอร์ที่เติมสารเสริมสภาพพลาสติก (O'Donnell และ McGinity, 1997)

จากกราฟรูปที่ 12 และ 13 สามารถอธิบายค่าต่างๆ ได้ดังนี้

1) **Stress** คือ ความเค้นหรือแรงดึงที่ใช้ต่อพื้นที่หน้าตัดของตัวอย่าง โดยมีหน่วยมาตรฐานเป็น Pascal (Pa) หรือปอนด์ต่อตารางนิ้ว (Psi) “Maximum stress” หรือ “Ultimate tensile strength” หรือ “Ultimate tensile strength at break” เป็นความต้านแรงดึงหรือแรงสูงสุดที่ใช้ดึงที่ทำให้ตัวอย่างขาดต่อพื้นที่หน้าตัดของตัวอย่าง ค่า tensile strength ใช้บ่งบอกถึงคุณสมบัติทางกลของฟิล์ม ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสมการที่ 1

$$\text{Tensile strength} = \frac{\text{แรงดึงที่ทำให้ฟิล์มขาด (load at failure)}}{\text{ความหนาของฟิล์ม} \times \text{ความกว้างของฟิล์ม}} \quad (1)$$

2) **Strain** คือ ความเครียดหรือความยาวของตัวอย่างที่ยืดออกเมื่อเทียบกับความยาวเดิม โดยมีหน่วยเป็น ซม./ซม. หรือ นิ้ว/นิ้ว

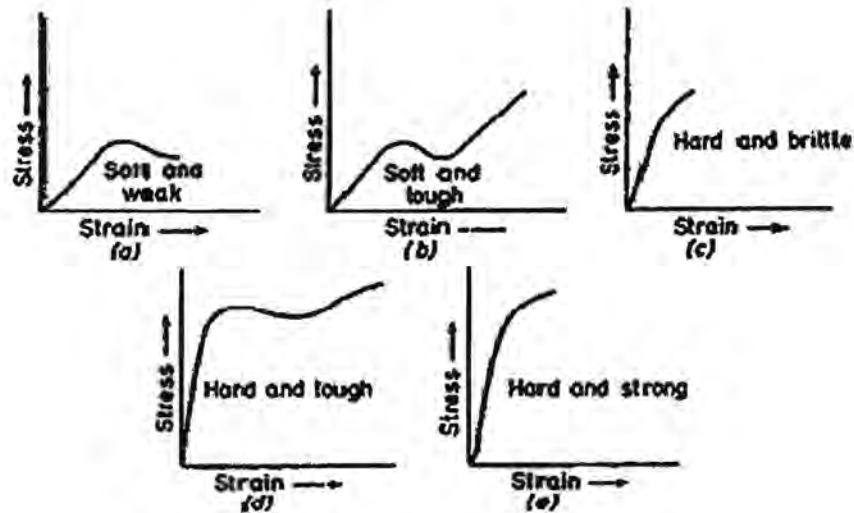
3) **Young's Modulus** หรือ **Modulus of Elasticity** คือ ค่าความชันของกราฟ stress-strain ในส่วนที่เป็นเส้นตรง เป็นค่าที่ใช้บอกความแข็งของฟิล์ม มีหน่วยเป็น MPa หรือ GPa

4) **Yield Point** คือ จุดแรกของกราฟ stress-strain ที่ความยาวของตัวอย่างยืดออกโดยที่แรงดึงไม่ได้เพิ่มขึ้น หลังจากจุดนี้เมื่อใช้แรงดึง ตัวอย่างที่ยืดออกแล้วจะไม่คืนรูป โดยปกติแล้วจุดนี้จะเป็นจุดที่แสดงขีดจำกัดของความยืดหยุ่นของพอลิเมอร์ แรงดึงที่จุดนี้เรียกว่า “Tensile strength at yield” หรือ “Yield stress”

5) **Elongation** คือ ความยาวของตัวอย่างที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับความยาวเดิม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์

6) **พื้นที่ใต้กราฟ stress/strain** พื้นที่ใต้กราฟจากจุดเริ่มต้นไปถึงจุดที่ตัวอย่างขาดแสดงถึงพลังงานที่ต้องใช้เพื่อทำให้พลาสติกขาด บางครั้งพื้นที่ใต้กราฟใช้บอกถึงความเหนียวของฟิล์มได้

คุณสมบัติของฟิล์มพอลิเมอร์สามารถประเมินได้จากค่า tensile strength, Young's modulus, ความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (elongation at break) หรือรูปร่างของกราฟ stress-strain ของฟิล์มนั้นๆ โดยทั่วไปกราฟ stress-strain มีได้หลายรูปแบบซึ่งแสดงพฤติกรรมของฟิล์มพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ ดังนี้ (รูปที่ 14) (Briston, 1990a)



รูปที่ 14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและความเครียดของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ (Briston, 1990a)

a) Soft and weak พอลิเมอร์ชนิดนี้มีค่า Young's modulus และค่า tensile strength ต่ำ ความยาวที่ยืดออกก่อนขาดมีค่าปานกลาง และมีพื้นที่ใต้กราฟต่ำ

b) Soft and tough พอลิเมอร์ชนิดนี้มีค่า Young's modulus ต่ำ ค่า tensile strength ปานกลาง และความยาวที่ยืดออกก่อนขาดมีค่าสูงมาก เช่น Polyethylene

c) Hard and brittle พอลิเมอร์ชนิดนี้มีค่า Young's modulus และ tensile strength สูง แต่ความยาวที่ยืดออกก่อนขาดมีค่าต่ำ และไม่มี yield point ที่ชัดเจน

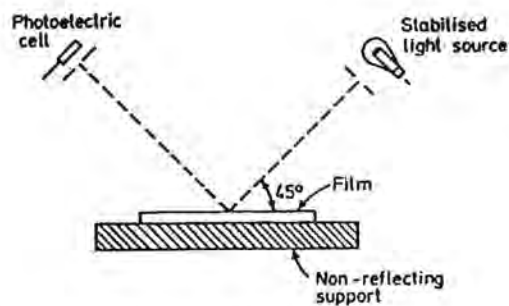
d) Hard and tough พอลิเมอร์ชนิดนี้มีค่า Young's modulus ค่า tensile strength และค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดสูง เช่น Polycarbonate

e) Hard and strong พอลิเมอร์ชนิดนี้ไม่มี yield point ที่ชัดเจน มีค่า Young's modulus สูง ค่า tensile strength และค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดสูงกว่าสารที่มีคุณสมบัติแข็งและเปราะ เช่น Polyactal

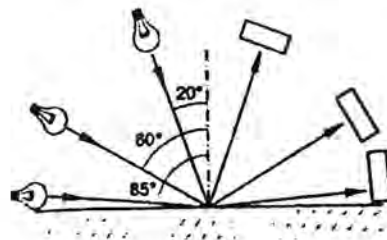
9.2 ความมันวาว (Gloss)

Gloss เป็นการประเมินความสามารถของฟิล์มในการสะท้อนกลับของแสงตกกระทบ โดยทั่วไป มุมที่ตกกระทบจะเท่ากับมุมสะท้อน กลไกของเครื่อง glossmeter แสดงดังรูปที่ 15 (Briston,

1990b) ProGloss 3[®] เป็นเครื่องที่ใช้เพื่อประเมินความมันวาวของการเคลือบด้วยสี พลาสติก เซรามิก และสารอื่นๆ โดยแสงจะถูกส่งไปบนผิวของตัวอย่างในมุมที่กำหนด และวัดแสงที่สะท้อนออกมาด้วยโฟโตอิเล็กทริก มาตรการสะท้อน (reflectometer) สำหรับลำแสงที่ตกกระทบไปบนผิวของวัตถุที่มุมต่างๆ เรียกว่า “geometry” ซึ่งเครื่อง glossmeter สามารถกำหนดค่า geometry มาตรฐานได้ที่ 20°, 60° และ 85° ดังแสดงในรูปที่ 16



รูปที่ 15 กลไกของเครื่อง glossmeter (Briston, 1990b)



รูปที่ 16 ค่า geometry สำหรับการประเมินความมันวาว (Briston, 1990b)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

สารเคมีที่ใช้

1. Alpha starch[®] (บริษัทไทยวาฟูดโปรดักส์ จำกัด (มหาชน), ประเทศไทย)
2. Dicloxacillin sodium (Aurobindo Pharma Co., ประเทศอินเดีย, batch number EDX 0330067)
3. Elastigel 1000J[®] (บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัด, lot number JAB 5905)
4. Elastigel 2000C[®] (บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัด, lot number FKX-00-70)
5. Elastigel 3000M[®] (บริษัทเนชั่นแนลสตาร์ชแอนด์เคมีเคิล (ไทยแลนด์) จำกัด, lot number ECB 2032)
6. Era-Gel[®] (บริษัทเอราวิณฟามาซูติคอลรีเซิร์ชแอนด์แลบอราตอรี จำกัด, ประเทศไทย, lot number G4505080)
7. Gelatin (Type B, 250 bloom, Gelita Deutschland GmbH, ประเทศเยอรมนี, lot number 618063 และ 616211)
8. Glutinous rice starch (ตราเอราวิณ, บริษัทเอราวิณมาร์เกตติ้ง จำกัด, ประเทศไทย)
9. Glycerin USP (บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด, ประเทศไทย, lot number 12821203)
10. Rice starch (ตราเอราวิณ, บริษัทเอราวิณมาร์เกตติ้ง จำกัด, ประเทศไทย)
11. Sodium lauryl sulfate (บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด, ประเทศไทย, lot number 10420)
12. Sorbitol 70% USP (บริษัทเอกตรงเคมีภัณฑ์ จำกัด, ประเทศไทย, lot number 70-211145)
13. Tapioca starch (บริษัทไทยวาฟูดโปรดักส์ จำกัด (มหาชน), ประเทศไทย)
14. Ultrapure[®] water (Elga[®], ประเทศอังกฤษ)
15. เปลือกแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งเบอร์ 1 (บริษัทแลพซูลเจล (ประเทศไทย) จำกัด)

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจลละติน

1.1 การเตรียมสารละลายเจลละติน

สารละลายของเจลละติน เตรียมโดยการกระจายผงเจลละตินในน้ำอัลตราเพียวในบีกเกอร์ให้มีความเข้มข้น 33 %w/w ปริมาณ 500 กรัม ให้ความร้อน 65°C โดยใช้เครื่องอังไอน้ำจนได้สารละลายใส จากนั้นนำไปจุ่มในเครื่อง sonicator (Transsonic Digital, model TP 680DH, ประเทศเยอรมนี) เพื่อกำจัดฟองอากาศออกที่อุณหภูมิ $60-70^{\circ}\text{C}$ และทิ้งไว้ให้เย็นจนถึงอุณหภูมิ $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ จากนั้น ประเมินลักษณะของสารละลายที่ได้ และนำไปวัดความหนืดตามวิธีในข้อ 5.1

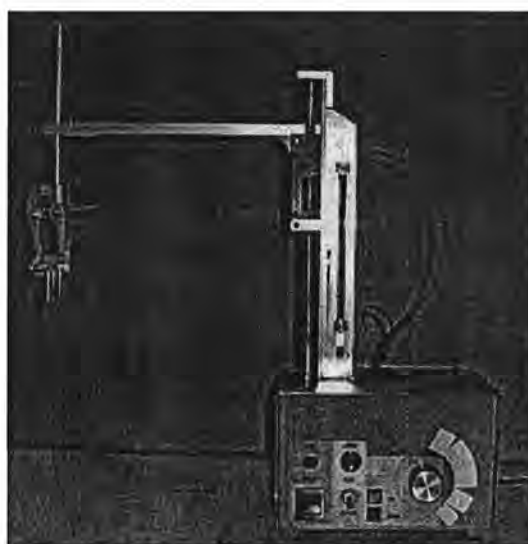
1.2 การเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละติน

การเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินใช้วิธีการลากเป็นแผ่นฟิล์ม (casting method) โดยใช้แผ่นกระจกขนาด 10x20 ซม. วางบน TLC holder (Bidy Sterilin Ltd.) เทสารละลายเจลละตินซึ่งอุ่นที่ $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ลงบนแผ่นกระจก และลากเป็นแผ่นฟิล์มให้ความหนา 0.75 มม. โดยใช้ TLC spreader จากนั้น นำแผ่นกระจกไปอบให้แห้งในตู้อบ (Hot pack, model 435314, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ที่อุณหภูมิ 30°C และความชื้นสัมพัทธ์ 50 % เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.1-5.2.4

1.3 การเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็ง

การเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง เตรียมโดยอุ่นสารละลายเจลละตินโดยใช้เครื่องอังไอน้ำที่อุณหภูมิ $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ เครื่องที่ใช้สำหรับเตรียมเปลือกแคปซูล คือ Hard capsule dipping ITM machine (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย) (รูปที่ 17) ขั้นตอนการเตรียมมีดังนี้ เตรียมแบบพิมพ์ โดยหล่อด้วยจารบี ค่อยๆเลื่อนแท่งหมุดสำหรับเตรียมเปลือกแคปซูลเบอร์ 1 ทั้งส่วนตัวและส่วนฝาแคปซูลลงในสารละลายจนได้ระยะจากปลายแท่งหมุดถึงผิวของสารละลายประมาณ 1 ซม. จากนั้น จึงค่อยๆยกแท่งหมุดขึ้นอย่างช้าๆ (สำหรับส่วนฝาแคปซูลใช้เวลา 35-38 วินาที และส่วนตัวใช้เวลา 45-48 วินาที) เนื่องจากการยกแบบพิมพ์ขึ้นทันทีจะทำให้เกิดการสะสมของสารละลายที่ส่วนปลายของแท่งหมุด ดังนั้น จึงต้องหมุนแท่งหมุดนี้ตามแนวอนไปด้านหน้าและด้านหลัง 3 รอบ เพื่อให้สารละลายกระจายทั่วสม่ำเสมอที่ผิวของแท่งหมุดซึ่งเป็นแบบพิมพ์ จากนั้น นำไปอบให้แห้งในตู้อบที่ 30°C และ

ความชื้นสัมพัทธ์ 50 % เป็นเวลา 30 นาที และเปลือกแคปซูลออกจากแท่งหมุนโดยใช้คีมโลหะ คัดแต่ง ส่วนเกินของเปลือกแคปซูลออกทั้งส่วนฝาและส่วนตัวให้มีความยาว 9.9 ± 0.5 มม. และ 16.5 ± 0.5 มม. ตามลำดับ ประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3



รูปที่ 17 Hard capsule dipping I™ (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย)

2. การเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจลาตินผสมแป้ง

2.1 การเตรียมสารละลายเจลาตินผสมแป้ง

แป้งที่ใช้ในการศึกษานี้มี 8 ชนิด ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) แป้งดิบ ได้แก่ แป้งข้าวเจ้า แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง 2) แป้งดัดแปรทางกายภาพ ได้แก่ แป้งพรีเจละติไนซ์ของแป้งข้าวเจ้า (Era-Gel[®]) และแป้งพรีเจละติไนซ์ของแป้งข้าวเหนียว (Alpha starch[®]) และ 3) แป้งดัดแปรด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ Elastigel 1000J[®], Elastigel 2000C[®] และ Elastigel 3000M[®] แป้งแต่ละชนิดจะใช้แทนที่เจลาติน โดยเพิ่มปริมาณทีละ 5 %w/w ของปริมาณของแข็งทั้งหมด จนกระทั่งส่วนผสมของเจลาตินและแป้งเกิดการแยกวัฏภาคหรือมีความหนืดเกิน 3000 mPa.s ความเข้มข้นรวมทั้งหมดของเจลาตินและแป้งจะเท่ากับ 33 %w/w ปริมาณ 500 กรัม

วิธีเตรียมสารละลายของแป้ง โดยกระจายแป้งแต่ละชนิดในน้ำอัลตราเพียว และให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 90 °C เป็นเวลา 30 นาที คนแรงๆ โดยใช้ magnetic stirrer จากนั้นทำให้เย็นลงจนถึงอุณหภูมิ

70 °C จึงเติมผงเจลาติน ส่วนผสมนี้โดยใช้เครื่องอังไอน้ำที่ 60-70 °C คนตลอดเวลาด้วยแท่งแก้ว จนเจลาตินละลายหมด จากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปจุ่มในเครื่อง sonicator เพื่อไล่ฟองอากาศออกที่ อุณหภูมิ 60-70 °C และทิ้งไว้ให้เย็นลงที่ 50 ± 2 °C ประเมินลักษณะของสารผสมที่ได้ และนำไปวัด ความหนืดตามวิธีในข้อ 5.1

2.2 การเตรียมแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง

การเตรียมแผ่นฟิล์มของเจลาตินผสมแป้งเตรียม โดยวิธีเดียวกับแผ่นฟิล์มเจลาตินในข้อ 1.2 จากนั้น ประเมินลักษณะของแผ่นฟิล์ม คุณสมบัติทางกล และปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.1, 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

2.3 การเตรียมเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง

การเตรียมเปลือกแคปซูลจากเจลาตินผสมแป้งเตรียม โดยวิธีเดียวกับเปลือกแคปซูลเจลาตินในข้อ 1.3 ประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้งที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3

3. ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

สูตรตำรับที่ประกอบด้วยชนิดของแป้งที่เหมาะสมและปริมาณมากที่สุดของแป้งที่สามารถแทนที่เจลาตินในการเตรียมสารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกันและเตรียมฟิล์มที่มีคุณสมบัติทางกลที่เหมาะสมใกล้เคียงกับฟิล์มที่เตรียมจากเจลาตินเพียงอย่างเดียว ได้คัดเลือกเพื่อนำมาศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้ง นอกจากนี้ ยังศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจลาตินเพียงอย่างเดียวด้วย

3.1 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย และแผ่นฟิล์มเจลาติน

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อการเตรียมแผ่นฟิล์มเจลาติน คือ กลีเซอริน และซอร์บิทอล โดยใช้ความเข้มข้น 0.1, 0.5 และ 1 %w/w ของสารละลาย วิธีการเตรียมโดยผสมสารเสริมสภาพพลาสติกให้เข้าเป็นเดียวกับน้ำอัลตราเพียว จากนั้น เติมผงเจลาตินเข้าไปและเตรียมเป็นสารละลายต่อไปตามวิธีในข้อ 1.1 ประเมินความหนืดของสารละลายตามวิธีในข้อ 5.1 และนำไปเตรียมเป็น

แผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 1.2 จากนั้น ประเมินคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

3.2 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลาย และแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อการเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง คือ กลีเซอริน 1, 2, 3, 4 และ 5 %w/w และซอร์บิทอล 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 และ 10 %w/w ของสารละลาย วิธีการเตรียมโดยผสมสารเสริมสภาพพลาสติกให้เข้าเป็นเดียวกับน้ำอัลตราเพียว จากนั้น เติมแป้งและเจลละติน เตรียมเป็นสารละลายตามวิธีในข้อ 2.1 ประเมินความหนืดของสารผสมตามวิธีในข้อ 5.1 และนำไปเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 2.2 จากนั้น ประเมินคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

3.3 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินและแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์ม คือ กลีเซอริน 2 และ 4 %w/w และซอร์บิทอล 2 และ 4 %w/w ของสารละลาย โดยเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินและแผ่นฟิล์มของเจลละตินผสมแป้งตามวิธีในข้อ 1.2 และ 2.2 ตามลำดับ จากนั้น เก็บแผ่นฟิล์มทั้งหมดที่เตรียมได้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ประเมินความคงตัวหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 1, 2, 4, 8 และ 12 เดือน โดยประเมินคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 5.2.3 และ 5.2.4 ตามลำดับ

3.4 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ศึกษาผลต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง คือ กลีเซอริน 1, 2 และ 3 %w/w และซอร์บิทอล 1, 2 และ 3 %w/w วิธีการเตรียมโดยผสมสารเสริมสภาพพลาสติกให้เข้าเป็นเดียวกับน้ำอัลตราเพียว จากนั้น เติมแป้งและเจลละติน เตรียมเป็นสารละลายและเปลือกแคปซูลต่อไปตามวิธีในข้อ 2.3 ประเมินลักษณะ น้ำหนัก และความหนาของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3.1-5.3.3 นอกจากนี้ ยังศึกษาการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งที่ไม่ได้เติมสารเสริมสภาพพลาสติกด้วย

4. ผลของโซเดียมลอริลซัลเฟต (SLS) ต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง สูตรตำรับที่ประกอบด้วยเจลาตินและแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณที่เหมาะสมสำหรับ แป้งแต่ละชนิดซึ่งให้คุณสมบัติของฟิล์มและเปลือกแคปซูลที่ใกล้เคียงกับสูตรตำรับที่มีเจลาตินเพียงอย่างเดียว ได้คัดเลือกจากการศึกษาในข้อ 3 เพื่อนำมาศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิว SLS ต่อการเตรียมสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง โดยใช้ในปริมาณ 0.1 และ 1 %w/w ของ น้ำหนักรวมเจลาตินและแป้ง วิธีการเตรียมโดยละลาย SLS ในน้ำอัลตราเพียว และเติมสารเสริมสภาพพลาสติกลงผสมให้เข้าเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้น เติมแป้งและเจลาติน เตรียมเป็นสารละลายตามวิธีในข้อ 2.1 ประเมินความหนืดของสารละลายตามวิธีในข้อ 5.1 และเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 2.2 ประเมินความมันวาวของแผ่นฟิล์มตามวิธีในข้อ 5.2.5 และเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลชนิดแข็งตามวิธีในข้อ 2.3 ประเมินลักษณะ น้ำหนัก และความหนาของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ตามวิธีในข้อ 5.3.1-5.3.3 ตารางที่ 2 แสดงส่วนประกอบและปริมาณของสารทั้งหมดที่ใช้สำหรับศึกษาผลของ SLS

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบและปริมาณของสารทั้งหมดที่ใช้สำหรับศึกษาผลของ SLS ต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้งชนิดต่างๆ

ชนิดของแป้ง	ปริมาณ (%w/w)				
	เจลาติน	แป้ง	กลีเซอริน	SLS	น้ำ
Era-Gel®	24.75	8.25	1	0	66.000
	24.75	8.25	1	0.033	65.967
	24.75	8.25	1	0.330	65.670
Elastigel 2000C®	21.45	11.55	0	0	67.000
	21.45	11.55	0	0.033	66.967
	21.45	11.55	0	0.330	66.670
Elastigel 3000M®	26.40	6.60	2	0	65.000
	26.40	6.60	2	0.033	64.967
	26.40	6.60	2	0.330	65.670

5. การประเมินคุณสมบัติของสารละลาย แผ่นฟิล์มและเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

5.1 ความหนืดของสารละลาย

สารละลายของเจลาตินและเจลาตินผสมแป้งที่เตรียมได้ และทำให้เย็นที่อุณหภูมิ 50 ± 2 °C นำมาวัดความหนืดโดยใช้เครื่อง rotational viscometer (International Rheology Viscometer, model RI:2:H2, ประเทศไอร์แลนด์) และใช้ spindle เบอร์ 2 โดยใช้บีกเกอร์ใส่ตัวอย่างประมาณ 250 มล. จุ่มลงในเครื่องอ่างน้ำที่อุณหภูมิ 50 ± 2 °C เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำไปวัดความหนืดโดยใช้อัตราเร็วแรงเฉือน (shear rate) 90 รอบต่อนาที บันทึกค่าความหนืดที่ปรากฏ (apparent viscosity) นอกจากนี้ ยังประเมินคุณลักษณะของสารผสมที่เตรียมได้ด้วย

5.2 การประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม

5.2.1 ลักษณะของแผ่นฟิล์ม

ลักษณะของแผ่นฟิล์มประเมินโดยการสังเกตด้วยตา ได้แก่ ความเหนียว ความเปราะ และความแข็ง เป็นต้น

5.2.2 ความหนาของแผ่นฟิล์ม

ความหนาของแผ่นฟิล์มวัดโดยใช้ digital micrometer (Starret No 734M, ประเทศเยอรมนี) โดยวัดสุทธำรับละ 3 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ 10 จุด หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ของทั้ง 30 จุด

5.2.3 คุณสมบัติทางกล

ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มประเมินโดยใช้เครื่อง Lloyd Instruments™ (model LR10K, ประเทศอังกฤษ) โดยกำหนด loading force 100 N และอัตราเร็วในการดึงแผ่นฟิล์ม 10 มม./นาที เตรียมตัวอย่างแผ่นฟิล์มตัดเป็นสี่เหลี่ยมผืนผ้าขนาด 50x5 มม.² จำนวน 5 ตัวอย่าง นำไปศึกษาหาค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (elongation at break) และค่าความเค้นสูงสุด (maximum stress) ซึ่งเป็นค่าแรงดึงสูงสุดที่ใช้ที่ทำให้ตัวอย่างขาดต่อพื้นที่หน้าตัดของแผ่นฟิล์ม (N/มม.²) สามารถคำนวณได้จากกราฟระหว่าง loading force กับระยะทาง หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละค่า

5.2.4 ปริมาณความชื้น

ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มประเมินตามมาตรฐานของอุตสาหกรรมไทยสำหรับ แคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง โดยชั่งน้ำหนักที่ถูกต้องของแผ่นฟิล์มตัวอย่างขนาด 1 กรัมใส่ลงในเข้าหลอม

(crucible) นำไปทำให้แห้งโดยใช้ตู้อบ (Mettmert, type U10, ประเทศเยอรมนี) ที่อุณหภูมิ 105 ± 2 °C เป็นเวลา 17 ชั่วโมง จากนั้น ทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิห้องใน desiccator และชั่งน้ำหนักอีกครั้งหนึ่ง กำหนดหาปริมาณความชื้นจากสมการที่ 2 ทำการทดลองสุทธำรับละ 3 ตัวอย่าง หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

$$\text{ปริมาณความชื้น (\%)} = \frac{m_0 - m_1}{m_0} \times 100 \% \quad (2)$$

m_0 = น้ำหนักของตัวอย่าง (กรัม)

m_1 = น้ำหนักของตัวอย่างหลังจากทำให้แห้ง (กรัม)

5.2.5 ความมันวาว (Gloss)

ความมันวาวของแผ่นฟิล์มประเมินโดยใช้ ProGloss 3 (ประเทศเยอรมนี) โดยวัดทั้งหมด 10 จุดต่อตัวอย่าง กำหนดค่า geometry 60° หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5.3 การประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

5.3.1 ลักษณะของเปลือกแคปซูล

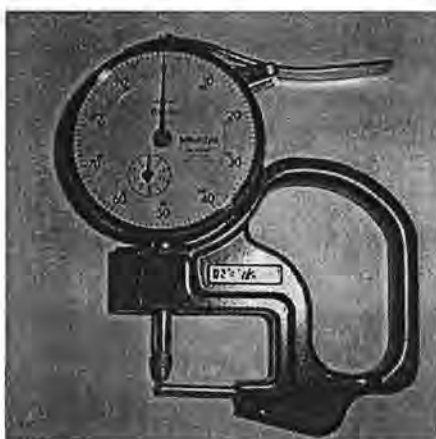
ลักษณะของเปลือกแคปซูลประเมินโดยการสังเกตด้วยตา ได้แก่ ความเหนียว ความเปราะ และความแข็ง เป็นต้น

5.3.2 น้ำหนักของเปลือกแคปซูล

ส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูลชั่งน้ำหนักแยกกันโดยใช้เครื่องชั่ง 3 ตำแหน่ง (Mettler Toledo, model AG 285, ประเทศสวิตเซอร์แลนด์) โดยชั่งน้ำหนักส่วนละ 10 ชิ้น หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละส่วน

5.3.3 ความหนาของเปลือกแคปซูล

ความหนาของผนังเปลือกแคปซูลประเมินโดยใช้ digital micrometer (Starret No 734M, ประเทศเยอรมนี) โดยวัดทั้งส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูลส่วนละ 10 ชิ้น หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละส่วน สำหรับการประเมินผลของ SLS และความคงตัวของเปลือกแคปซูล ทำโดยการวัดความหนาของผนังเปลือก 3 จุด และวัดผนังส่วนปลายของเปลือกซึ่งเป็นส่วนโค้งที่จุดเดียว ด้วยเครื่อง Dial gauge micrometer (Mitutoyo, No 2046F, ประเทศญี่ปุ่น) (รูปที่ 18) โดยวัดทั้งส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูลส่วนละ 10 ชิ้น หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละส่วน



รูปที่ 18 เครื่อง Dial gauge micrometer (Mitutoyo, No 2046F, ประเทศญี่ปุ่น)

5.3.4 ปริมาณความชื้น

ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลประเมินโดยวิธีเดียวกับข้อ 5.2.4

6. การทดสอบการแตกตัว (Disintegration) ของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

การทดสอบการแตกตัวของเปลือกแคปซูลทำโดยใช้ USP disintegration apparatus (USP 25, 2002) โดยนำเปลือกแคปซูลเปล่าใส่เข้าไปในตะกร้า (basket-rack assembly) ปิดทับเปลือกแคปซูลด้วยแผ่น disc จากนั้นใส่เข้าไปในหลอดที่มีน้ำอุณหภูมิ 37 ± 2 °C เคลื่อนส่วนตะกร้านี้ขึ้นลงตามแนวตั้งในตัวกลางของเหลวด้วยอัตราเร็วคงที่ 29-32 รอบต่อนาที แต่ละสูตรตำรับทำการทดลอง 6 ตัวอย่าง สังเกตการแตกตัวของเปลือกแคปซูล ภายในเวลา 15 นาที หากไม่มีชิ้นส่วนของเปลือกแคปซูลเหลืออยู่ แสดงว่า ตัวอย่างที่ทดสอบแตกตัวอย่างสมบูรณ์ บันทึกระยะเวลาในการแตกตัวของเปลือกแคปซูล หา ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

7. การทดสอบการละลาย (Dissolution) ของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

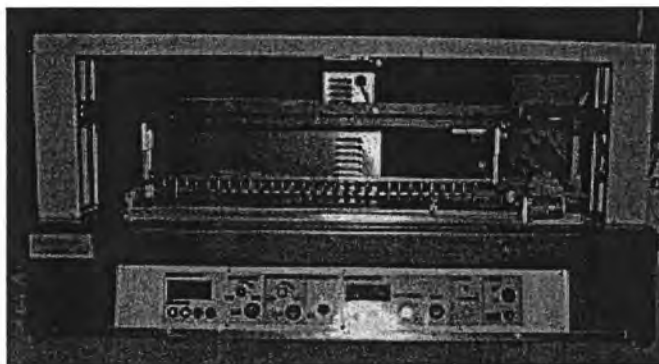
ด้วยต้นแบบที่ใช้ในการทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจละดินและเจละดินผสมแบ่ง คือ ไดคลอกซาซิลลิน (dicloxacillin) โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจละดินชนิดแข็งที่มีจำหน่ายในปัจจุบันโดยใช้สภาวะการทดลองเดียวกัน

การทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูลทำตามวิธีสำหรับแคปซูลโคคลอกซาซิดิน (USP 25, 2002) โดยใช้ USP dissolution apparatus I โดยนำแคปซูลที่บรรจุยาต้นแบบ 250 มก. 1 แคปซูลใส่เข้าไปใน vessel ซึ่งมีน้ำ 900 มล. อุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C เป็นตัวกลางการละลาย และกำหนดอัตราเร็ว 100 รอบต่อนาที การสุ่มตัวอย่างทำโดยการสุ่มครั้งละ 5 มล. ที่เวลา 4, 7, 10, 15, 20, 30, 45, 60 และ 90 นาที โดยเติมน้ำอุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C เข้าไปแทนที่ในปริมาตรเท่าเดิมทุกครั้งที่สุ่มออกมาเพื่อให้ปริมาตรของตัวกลางคงที่ตลอดการทดลอง แต่ละสูตรตำรับทำการทดลอง 6 ตัวอย่าง วิเคราะห์หาปริมาณของโคคลอกซาซิดินที่ละลายออกมาที่เวลาต่างๆโดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (Jasco J-715, Jasco Corp., ประเทศญี่ปุ่น) ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร กำหนดปริมาณของสารได้จากกราฟการเทียบมาตรฐาน หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ 6 ตัวอย่าง และสร้างกราฟบันทึกการละลาย (dissolution profile) ของโคคลอกซาซิดินที่ละลายออกมาเป็นเปอร์เซ็นต์กับเวลาต่างๆ

การสร้างกราฟการเทียบมาตรฐาน ทำโดยเตรียมสารละลายมาตรฐานของโคคลอกซาซิดินในน้ำ และเจือจางสารละลายให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 0.08, 0.1, 0.12, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 และ 0.6 มก./มล. วัดค่าการดูดกลืนรังสีของสารละลายที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตรโดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ สร้างกราฟการเทียบมาตรฐานระหว่างค่าการดูดกลืนรังสีของสารละลายโคคลอกซาซิดินและความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ กำหนดสมการเส้นตรงโดยใช้การถดถอยเชิงเส้น (ดูภาคผนวก ก)

8. การศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

สูตรตำรับที่ประกอบด้วยเจลาติน แป้ง และสารเติมแต่งอื่นๆ ในปริมาณที่เหมาะสมซึ่งได้จากการศึกษาข้างต้น นำมาเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยใช้เครื่อง Hard capsule dipping IITM machine (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย) (รูปที่ 19) และนำเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้มาศึกษาความคงตัวโดยเก็บตัวอย่างเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่หนึ่งเก็บในถุง low density polyethylene (LDPE) และอีกส่วนไม่ใส่ถุง LDPE เพื่อให้สัมผัสกับอากาศโดยตรง และแบ่งเก็บในสภาวะ 2 สภาวะ คือ ที่อุณหภูมิ 30 °C 75 %RH และ 40 °C 75 %RH ประเมินความคงตัวของเปลือกแคปซูลหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 1 เดือน และ 3 เดือน โดยประเมินน้ำหนักและความหนาของทั้งส่วนฝาและส่วนตัวของเปลือกแคปซูล ปริมาณความชื้น และระยะเวลาในการแตกตัวของเปลือกแคปซูล เปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่เตรียมด้วยวิธีเดียวกัน และเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่าย



รูปที่ 19 Hard capsule dipping II™ (STREC, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย)

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

1. การเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจลละติน

ปัจจุบันเจลละตินเป็นวัตถุดิบหลักที่สำคัญในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูล เนื่องจากเป็นสารที่มีคุณสมบัติการก่อฟิล์มที่ดีมีความแข็งแรงทางกล หาได้ง่าย และย่อยสลายได้ (Jongjareonrak และคณะ, 2006) ดังนั้น ในการศึกษาวิจัยนี้ เจลละตินจึงใช้เป็นกลุ่มควบคุมสำหรับการศึกษาการทดแทนการใช้เจลละตินด้วยแป้งในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพของสารละลาย แผ่นฟิล์ม และเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละตินและการนำแป้งมาทดแทนเจลละตินบางส่วน นอกจากนี้ ยังเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็งที่มีจำหน่ายทางการค้าในปัจจุบันด้วย

1.1 คุณสมบัติของสารละลายเจลละติน

จากการศึกษาเบื้องต้นโดยใช้เจลละตินจากแหล่งผลิตหลายแหล่ง พบว่า เจลละตินแต่ละแหล่งให้สารละลายที่มีสีแตกต่างกัน ในงานวิจัยนี้ได้เลือกใช้เจลละตินจากบริษัท Gelita® สำหรับการศึกษทั้งหมด ซึ่งเป็นแหล่งเดียวกับที่อุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลใช้ และในการศึกษานี้มีการใช้เจลละตินเพียง 2 รุ่นผลิต เพื่อควบคุมความผันแปรระหว่างผู้ผลิตและกระบวนการผลิตต่างๆ และได้เลือกเตรียมสารละลายเจลละตินที่ความเข้มข้น 33 %w/w เนื่องจากเป็นความเข้มข้นที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง และยังเป็นความเข้มข้นซึ่งอยู่ในช่วงที่ Jones (1987c: 68-79) ได้แนะนำให้ใช้ (30-40 %w/w) จากผลการศึกษา พบว่า สารละลายเจลละตินที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นเจลใสสีน้ำตาลเล็กน้อย มีความหนืด 1457.86 mPa.s ที่อุณหภูมิ 50 ± 2 °C

1.2 คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจลละติน

คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้แสดงดังตารางที่ 3 แผ่นฟิล์มเจลละตินเตรียมได้จากสารละลายเจลละตินโดยวิธีการลากเป็นแผ่นฟิล์มด้วย TLC spreader ให้มีความหนา 0.75 มม. หลังจากอบให้แห้งแล้ว ความหนาของแผ่นฟิล์มเจลละตินลดลงเหลือ 0.110 มม. เนื่องจากการระเหยของน้ำออกจากแผ่นฟิล์ม หลังจากการอบแห้ง 2 ชั่วโมง แผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้ยังคงเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C

50 %RH ต่อไป แผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้มีลักษณะใสและยืดหยุ่นไม่มีรอยแตก และมีปริมาณความชื้น 14.16 % ซึ่งอยู่ในช่วงปกติของเปลือกแคปซูลเจลละตินชนิดแข็ง (12-16 %)

ตารางที่ 3 คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้ (ค่าเฉลี่ย \pm SD)

คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจลละติน	ผลการทดลอง
ลักษณะ	ใส และยืดหยุ่น
ความหนา (มม.) (n = 10)	0.110 \pm 0.005
คุณสมบัติทางกล (n = 5)	
- ค่าความเค้นสูงสุด (N/มม. ²)	86.149 \pm 3.839
- ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.)	2.537 \pm 0.276
ปริมาณความชื้น (%) (n = 3)	14.16 \pm 0.01

แผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้ในการศึกษานี้ให้คุณสมบัติทางกายภาพที่สามารถเทียบได้กับเปลือกแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่ายทางการค้าทั้งคุณลักษณะ ความหนา และปริมาณความชื้น ดังนั้น ในงานวิจัยนี้ จึงใช้แผ่นฟิล์มเจลละตินที่เตรียมได้ในการศึกษานี้เป็นกลุ่มควบคุมสำหรับเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากการใช้แป้งมาทดแทนเจลละติน

2. การเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

2.1 คุณสมบัติของสารละลายเจลละตินผสมแป้ง

ชนิดของแป้งที่นำมาศึกษาเพื่อทดแทนการใช้เจลละตินในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งมีทั้งหมด 8 ชนิดซึ่งจัดแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มแป้งดิบ กลุ่มแป้งดัดแปรทางกายภาพ และกลุ่มแป้งดัดแปรด้วยวิธีอื่นๆ เมื่อเตรียมเป็นสายละลายของเจลละตินผสมแป้ง พบว่า สารละลายส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นคอลลอยด์ที่มีอนุภาคของแป้งขนาดเล็กกระจายอยู่ในสารละลายของเจลละติน เมื่อใช้แป้งแทนที่เจลละตินในปริมาณสูง 15 %w/w อนุภาคของแป้งบางชนิด เช่น แป้งข้าวเหนียว และแป้งมันสำปะหลัง จะเกิดการตกตะกอนนอนกันเป็นก้อนสีขาวเมื่อตั้งทิ้งไว้ จากตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่า เมื่อเพิ่มปริมาณของแป้งที่แทนที่การใช้เจลละตินในการเตรียมสารละลาย ความหนืดของสารละลายเจลละตินผสมแป้งจะเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ Apha starch[®] ซึ่งเป็นแป้งพรีเจลละตินของแป้งมันสำปะหลัง เมื่อเพิ่มปริมาณจาก

ตารางที่ 4 ความหนืดและลักษณะทางกายภาพของสารละลายเจลดินที่แทนที่ด้วยแป้งในปริมาณต่างๆ

ชนิดของแป้ง	% การแทนที่ ด้วยแป้ง	ความหนืดของ สารละลาย (mPa.s)	ลักษณะทางกายภาพ
แป้งข้าวเจ้า	5	1601.76	คอลลอยด์
	10*	1931.45	คอลลอยด์
	15	1839.03	มีอนุภาคขนาดเล็กของแป้ง
	20	2202.59	มีอนุภาคขนาดเล็กของแป้ง
	25	2251.89	มีอนุภาคขนาดเล็กของแป้ง
	30	2657.78	แยกเป็น 2 ชั้น
แป้งข้าวเหนียว	5	1462.26	คอลลอยด์
	10*	1600.74	คอลลอยด์
	15	1802.22	ก้อนสีขาวและตกนอนก้น
	20	1980.36	ก้อนสีขาวและตกนอนก้น
	25	2077.45	ก้อนสีขาวและตกนอนก้น
แป้งมันสำปะหลัง	5	1532.01	คอลลอยด์
	10*	1536.81	คอลลอยด์
	15	1835.39	ก้อนสีขาวและตกนอนก้น
	20	1753.63	ก้อนสีขาวและตกนอนก้น
Era-Gel®	5	1539.75	คอลลอยด์
	10	1677.96	คอลลอยด์
	15	1737.53	คอลลอยด์
	20	1898.55	คอลลอยด์
	25*	2022.50	คอลลอยด์
	30	2633.86	ฟองอากาศกำจัดออกยาก
	35	2964.35	ฟองอากาศกำจัดออกยาก

* เป็นปริมาณสูงสุดของแป้งที่แทนที่เจลดินได้สารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกันและไม่มีฟองอากาศ

ตารางที่ 4 (ต่อ)

ชนิดของแป้ง	% การแทนที่ ด้วยแป้ง	ความหนืดของ สารละลาย (mPa.s)	ลักษณะทางกายภาพ
Alpha starch [®]	5	1491.58	คอลลอยด์
	10*	1381.71	คอลลอยด์
	15	1654.85	ก้อนสีขาวและตกนอนกัน
	20	>6000.00	ก้อนสีขาวและตกนอนกัน
Elastigel 1000J [®]	5	1424.12	คอลลอยด์
	10	1829.00	คอลลอยด์ ขุ่นขาวมาก
	15*	2839.56	คอลลอยด์ ฟองอากาศกำจัดออกยาก
	20	2905.05	ฟองอากาศกำจัดออกยาก
	25	3548.51	ฟองอากาศกำจัดออกยาก
Elastigel 2000C [®]	5	1448.52	คอลลอยด์
	10	1362.62	คอลลอยด์
	15	1518.28	คอลลอยด์
	20	1512.05	คอลลอยด์
	25	1394.47	คอลลอยด์
	30	1441.54	คอลลอยด์
	35*	1463.06	คอลลอยด์
	40	1586.65	ฟองอากาศกำจัดออกยาก
Elastigel 3000M [®]	5	1671.83	คอลลอยด์
	10	1762.61	คอลลอยด์
	15	1837.74	คอลลอยด์
	20*	2049.35	คอลลอยด์
	25	2254.96	ฟองอากาศกำจัดออกยาก
	30	2534.90	ฟองอากาศกำจัดออกยาก
	สารละลายเจลดิน	0	1457.86

* เป็นปริมาณสูงสุดของแป้งที่แทนที่เจลดินได้สารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกันและไม่มีฟองอากาศ

15 % เป็น 20 % ความหนืดจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากเม็ดแป้งซึ่งกระจายตัวอยู่ในน้ำจะอมน้ำ และพองตัวขึ้นทำให้ความหนืดของสารละลายเพิ่มขึ้น สารละลายเจละตินที่แทนที่ด้วยแป้งกลุ่มดัดแปร ในปริมาณสูงส่วนใหญ่จะกำจัดฟองอากาศออกได้ยากแม้ว่าจะใช้เครื่อง sonicator ในการกำจัด ฟองอากาศเป็นเวลานานแล้วก็ตาม ปริมาณสูงสุดของแป้งที่สามารถแทนที่เจละตินได้สามารถเลือกได้จากปริมาณที่ยังคงให้สารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกัน ไม่มีการตกนอนกันของแป้ง สามารถกำจัด ฟองอากาศออกได้ง่าย และให้คุณสมบัติทางกายภาพที่คล้ายคลึงกับสารละลายเจละติน ปริมาณแป้งที่ มากกว่านี้จะมีความยากในการเตรียมเป็นสารละลายและการเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มที่เรียบ อย่างไรก็ตาม ปริมาณสูงสุดสำหรับแป้งแต่ละชนิดที่สามารถทดแทนเจละตินได้ต้องพิจารณาจากคุณสมบัติของ แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ต่อไป

2.2 คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้ง

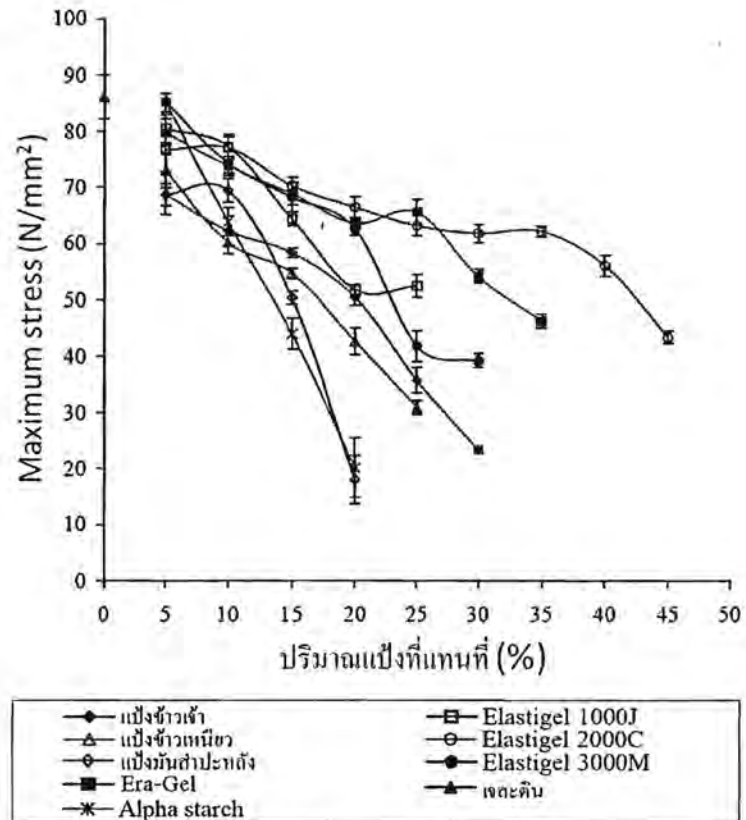
แผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้งที่เตรียมจากแป้งทุกชนิดที่ใช้ในการศึกษานี้จะมีลักษณะขุ่น ไม่ใส เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจละตินเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 5) โดยเฉพาะเมื่อใช้แป้ง แทนที่เจละตินในปริมาณที่มากขึ้นจะเห็นอนุภาคเล็กๆของแป้งในเนื้อแผ่นฟิล์ม ยกเว้น แป้ง Era-Gel[®] ซึ่งจะให้แผ่นฟิล์มที่เป็นเนื้อเดียวกัน แต่มีความขรุขระมากกว่าแผ่นฟิล์มเจละตินและแผ่นฟิล์มเจละติน ผสมแป้งดัดแปรด้วยวิธีอื่นๆ แป้ง Elastigel 2000C[®] และ Elastigel 3000M[®] จะให้แผ่นฟิล์มที่เป็นเนื้อ เดียวกันแต่มีความขุ่นมากกว่าแผ่นฟิล์มเจละติน ปริมาณแป้งที่แทนที่เจละตินในปริมาณที่สูงจะให้ สารละลายที่มีความหนืดมากขึ้นและกำจัดฟองอากาศออกได้ยากซึ่งมีผลต่อเนื้อแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้

จากการศึกษาคุณสมบัติทางกลของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจละตินเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 3) ค่าความเค้นสูงสุดหรือค่าแรงดึงสูงสุดที่ใช้ที่ทำให้ฟิล์มขาดต่อพื้นที่หน้าตัดมีค่าเท่ากับ 86.149 N/mm.² แผ่นฟิล์มเจละตินนี้สามารถเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลชนิดแข็งได้โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ สำหรับ แผ่นฟิล์มที่เตรียมโดยใช้แป้งแทนที่เจละตินบางส่วน พบว่า แป้งทุกชนิดเมื่อเพิ่มปริมาณแป้งที่แทนที่เจ ละตินจะทำให้แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มีค่าความเค้นสูงสุดลดลงเมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจละติน เพียงอย่างเดียว (รูปที่ 20) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษานี้เบื้องต้น แผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้งที่มีค่าความ เค้นสูงสุดลดลงถึงระดับหนึ่งยังคงสามารถเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลชนิดแข็งได้ รูปที่ 21 แสดงค่า ความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจละตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ ซึ่งจะเห็นได้ว่า แป้ง ดิบที่ใช้แทนที่เจละตินรวมทั้ง Alpha starch[®] เมื่อเพิ่มปริมาณของแป้ง ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดจะ

มีค่าลดลงอย่างเป็นสัดส่วน โดยตรง ส่วนแป้งชนิดอื่นๆ ค่านี้มีแนวโน้มที่ไม่ชัดเจน แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อเพิ่มปริมาณแป้งทุกชนิดในปริมาณสูง ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดจะต่ำลงเมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์ม เจลละติน ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากทุกสูตรตำรับอยู่ในช่วงมาตรฐาน คือ 12-16 % (รูปที่ 22)

ตารางที่ 5 ลักษณะของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจลละตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ

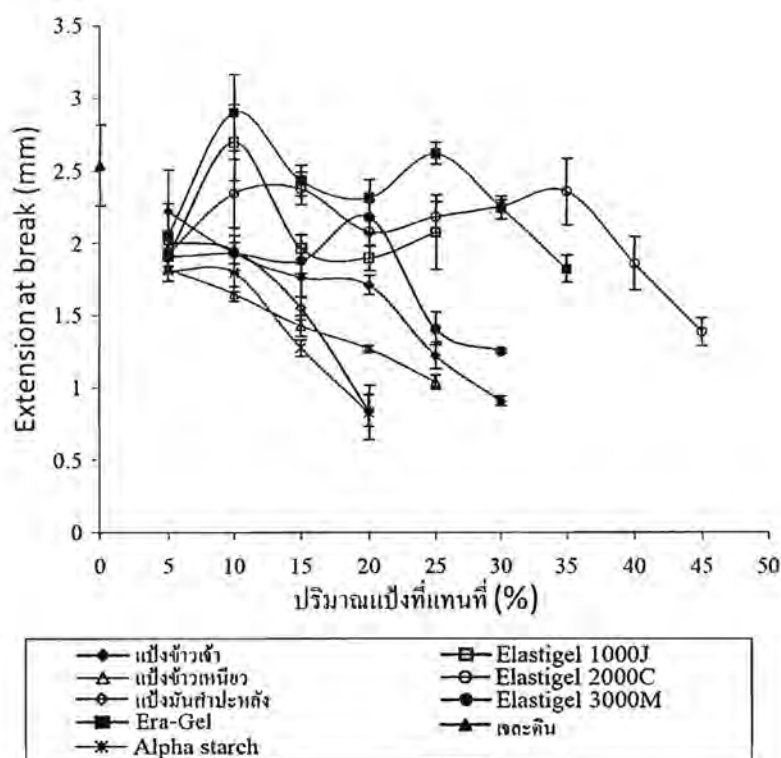
ชนิดของแป้ง	ปริมาณที่แทนที่ (%)	ลักษณะของแผ่นฟิล์ม
แป้งข้าวเจ้า	5-10	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน ผิวขรุขระเล็กน้อย
	15-30	แผ่นฟิล์มไม่เป็นเนื้อเดียวกัน ผิวขรุขระ มีอนุภาคเล็กๆของแป้งในเนื้อแผ่นฟิล์ม
แป้งข้าวเหนียว	5-25	แผ่นฟิล์มไม่เป็นเนื้อเดียวกัน ผิวขรุขระ มีอนุภาคเล็กๆของแป้งในเนื้อแผ่นฟิล์ม
	5	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน
แป้งมันสำปะหลัง	10-20	มีอนุภาคเล็กๆของแป้งในเนื้อแผ่นฟิล์ม
	5-35	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน ผิวขรุขระเล็กน้อย
Era-Gel®	5	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน
	10-20	มีอนุภาคเล็กๆของแป้งในเนื้อแผ่นฟิล์ม
Alpha starch®	5-20	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน
	25	มีอนุภาคเล็กๆของแป้งในเนื้อแผ่นฟิล์ม
Elastigel 1000J®	5-45	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน ชุ่มเล็กน้อย
	5-30	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียวกัน ชุ่มเล็กน้อย
เจลละติน	0	แผ่นฟิล์มเนื้อเดียว ใส



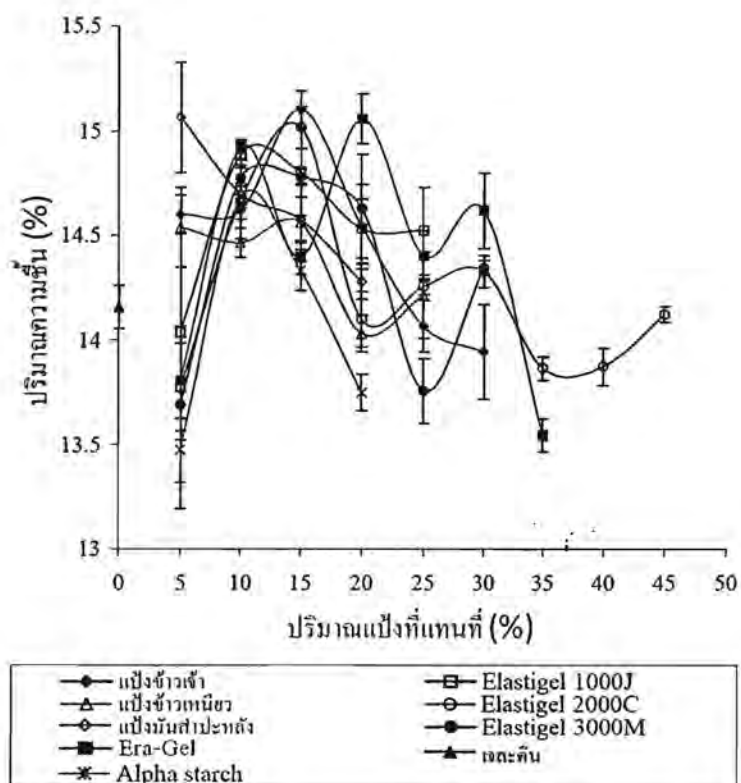
รูปที่ 20 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลาตินและเจลาตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ ($n = 5$, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ปริมาณแป้งสูงสุดที่สามารถแทนที่เจลาตินได้จะพิจารณาโดยเปรียบเทียบคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้กับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจลาตินเพียงอย่างเดียว ได้แก่ ความหนืดของสารละลาย ค่าความเค้นสูงสุด ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด และปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์ม ดังนั้น จากผลการทดลองข้างต้น สูตรตำรับที่ประกอบด้วย 1) เจลาตินผสมแป้ง Era-Gel® แทนที่เจลาตินในปริมาณ 25 %, 2) เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35% และ 3) เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M® 20 % เป็นสูตรตำรับที่เลือกสำหรับการศึกษาต่อไป เนื่องจาก สูตรตำรับทั้งสามมีปริมาณแป้งสูงสุดที่ใช้ทดแทนเจลาตินซึ่งสามารถเตรียมเป็นสารละลายและแผ่นฟิล์มที่เนื้อเดียวกัน ความหนืดของสารละลายเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35 % มีค่าเท่ากับ 1463.06 mPa.s ซึ่งใกล้เคียงกับสารละลายเจลาติน 33 % (1457.86 mPa.s) และสามารถกำจัดฟองอากาศออกจากสารละลายได้ ส่วนสารละลายเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % และ Elastigel 3000M® 20 % จะมีความหนืดเท่ากับ

2022.50 และ 2049.35 mPa.s ตามลำดับ ซึ่งมีค่าสูงกว่าสารละลายเจลาติน 33 % แต่ยังคงสามารถกำจัดฟองอากาศออกได้ ถ้าความหนืดสูงกว่านี้จะกำจัดฟองอากาศออกได้ยาก แผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35% และ Elastigel 3000M[®] 20 % มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน ส่วนแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] มีลักษณะเหมือนกันแต่มีความขรุขระมากกว่า เมื่อเทียบกับแป้งชนิดอื่นแป้งทั้งสามชนิดนี้จะให้แผ่นฟิล์มที่มีคุณสมบัติทางกล คือ มีค่าความเค้นสูงสุดที่มากกว่า (ประมาณ 60 N/mm.²) และมีค่าความยาวที่ขี้ออกก่อนขาดใกล้เคียงกับแผ่นฟิล์มเจลาติน ในขณะที่แป้งชนิดอื่นในปริมาณ 20 % จะให้แผ่นฟิล์มที่มีค่าความเค้นสูงสุดลดลงเหลือประมาณ 20-50 N/mm.² และมีค่าความยาวที่ขี้ออกก่อนขาดต่ำกว่า 2 มม. ซึ่งแสดงว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากแป้งชนิดอื่นๆมีความเปราะและบอบบางมากกว่า



รูปที่ 21 ค่าความยาวที่ขี้ออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลาตินและเจลาตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



รูปที่ 22 ปริมาณความขึ้นของแผ่นฟิล์มเจลาตินและเจลาตินผสมแป้งชนิดและปริมาณต่างๆ ($n = 3$, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

3. ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง

จากผลการทดลองในข้อ 2 สูตรตำรับที่ประกอบด้วย 1) เจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ซึ่งแทนที่เจลาตินในปริมาณ 25 %, 2) เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35% และ 3) เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % เป็นสูตรตำรับที่นำมาศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อการเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งต่อไป

3.1 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความหนืดของสารละลายเจลาตินและเจลาตินผสมแป้ง

ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ในการเตรียมเปลือกแคปซูลขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของเปลือกแคปซูล สำหรับเปลือกแคปซูลเจลาติน ไม่ควรเกิน 5 %w/w ของน้ำหนักเจลาติน (Bogin และ Mich, 1949) ส่วนเปลือกแคปซูลที่มีแป้งผสมอยู่ด้วยจะมีปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกประมาณ 15-

30 %w/w ของน้ำหนักของแข็งทั้งหมด (Scott และคณะ, 2003; Stroud และ Norman, 1996) ดังนั้น ใน การศึกษานี้ สำหรับสารละลายเจลาติน จึงใช้ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก 0.1-1 %w/w ของ สารละลายซึ่งเป็นปริมาณที่ใช้กันทั่วไปในการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง จากตารางที่ 6 แสดงให้เห็นว่า เมื่อใช้กลีเซอรินเป็นสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณที่มากขึ้น ความหนืดของ สารละลายเจลาตินจะเพิ่มขึ้น ในขณะที่เมื่อใช้ซอร์บิทอลในปริมาณ 0-1 % ความหนืดจะไม่ เปลี่ยนแปลง ส่วนสารละลายเจลาตินผสมแป้งจะศึกษาปริมาณกลีเซอรินในช่วง 1-5 %w/w ของ สารละลาย และซอร์บิทอลในช่วง 1-10 %w/w ของสารละลาย พบว่า ความหนืดจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่ม ปริมาณของสารเสริมสภาพพลาสติกทั้งสองชนิด (ตารางที่ 7) ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า โมเลกุลของสาร เสริมสภาพพลาสติกจะถูกจับอยู่ภายใน โครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์ระหว่างโมเลกุลของแป้ง-เจ ละติน แป้ง-แป้ง หรือเจลาติน-เจลาตินในสารละลาย โดยปกติซอร์บิทอลหรือกลีเซอรินมี ความสามารถในการดูดซับน้ำไว้ในโมเลกุลได้ ดังนั้น เมื่อเพิ่มปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก น้ำใน สารละลายมีแนวโน้มที่จะถูกจับไว้ภายในโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์ซึ่งเป็นผลให้สารละลายมี ความหนืดเพิ่มมากขึ้น

ตารางที่ 6 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความหนืดของสารละลายเจลาติน

ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก (%w/w)	ความหนืด (mPa.s)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	1457.86	1457.86
0.1	1423.54	1411.67
0.5	1541.35	1533.34
1	1705.92	1447.41

3.2 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อแผ่นฟิล์มเจลาตินและแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง

จากตารางที่ 8 แสดงให้เห็นว่า ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลาตินจะลดลงเล็กน้อย เมื่อ เพิ่มปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกทั้งสองชนิดในช่วง 0.1-1 % ส่วนค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด และปริมาณความชื้นมีค่าไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 7 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความหนืดของสารละลายเจลาตินผสมแป้งชนิดต่างๆ

ปริมาณสาร เสริมสภาพ พลาสติก (%w/w)	ความหนืด (mPa.s)					
	Era-Gel [®] 25 %		Elastigel 2000C [®] 35 %		Elastigel 3000M [®] 20 %	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	2022.50	2022.50	1463.06	1463.06	2049.35	2049.35
1	2325.42	2329.20	1389.17	1390.95	2124.08	2382.28
2	2394.37	2467.95	1441.68	1429.81	2139.02	2442.70
3	2344.89	2720.51	1797.99	1642.62	2220.11	2439.90
4	2387.57	2672.31	1753.40	1695.30	2218.51	2448.08
5	3182.18	3116.21	1749.63	1764.30	2214.77	2543.26
6	-	2862.54	-	1883.22	-	2419.76
7	-	3223.39	-	2082.34	-	2671.16
10	-	3600.70	-	2172.14	-	3258.92

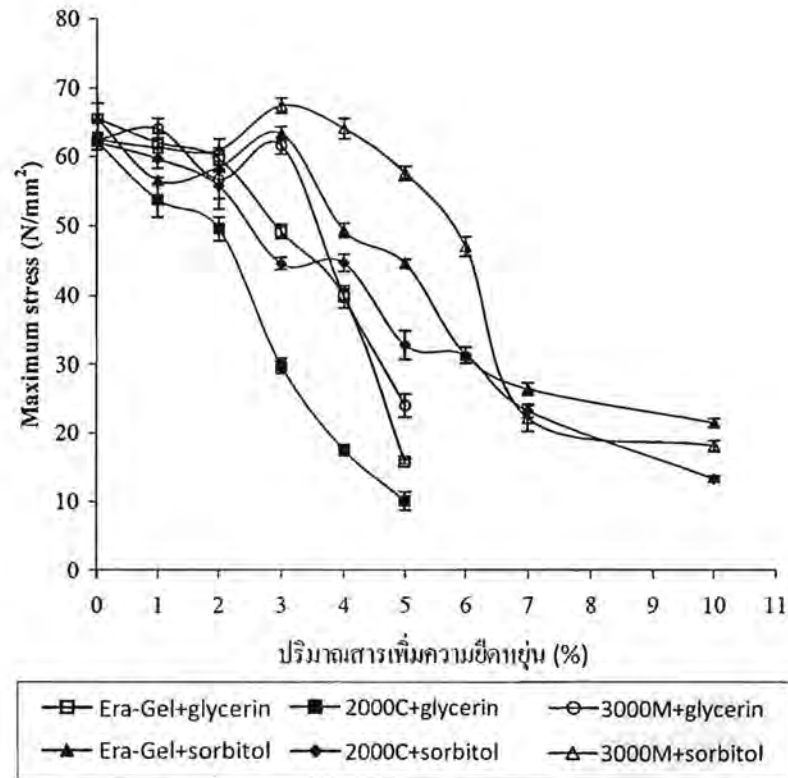
เมื่อใช้แป้งแทนที่เจลาตินในการเตรียมสารละลายและแผ่นฟิล์ม พบว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มีค่าความเค้นสูงสุดและค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากเจลาตินเพียงอย่างเดียว (รูปที่ 20 และ 21 ตามลำดับ) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า แผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งมีแนวโน้มที่จะเปราะและมีความแข็งแรงลดลง ดังนั้น จึงควรเติมสารเสริมสภาพพลาสติกเพื่อทำให้แผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งอ่อนนุ่มและมีความยืดหยุ่นมากขึ้น

เมื่อเพิ่มปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกทั้งกลีเซอรินและซอร์บิทอลในแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง พบว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มีค่าความเค้นสูงสุดลดลง ส่วนค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดเพิ่มขึ้น (รูปที่ 23 และ 24 ตามลำดับ) ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งที่เติมซอร์บิทอลมีค่าอยู่ในช่วงปกติ คือ 12-16 %w/w ในขณะที่แผ่นฟิล์มที่เติมกลีเซอรินในปริมาณ 3-4 %w/w จะมีปริมาณความชื้นต่ำกว่าช่วงมาตรฐานที่กำหนด (รูปที่ 25) ผลการทดลองนี้คล้ายคลึงกับงานวิจัยของ Arvanitoyannis และคณะ (1998b) ซึ่งศึกษาผลของกลีเซอรินต่อส่วนผสมของเจลาตินและแป้งไฮดรอก

ซีโพรทิล โดยสามารถอธิบายความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เพิ่มขึ้นได้ด้วยสมมติฐานของทฤษฎีการเกิดเจล (Sears และ Darby, 1982a) ในแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งจะเกิดการจับกันระหว่างสายของโมเลกุลเจลละตินและแป้งหลายจุด สารเสริมสภาพพลาสติกจะทำลายการเชื่อมต่อกันนี้หรือไปบดบังศูนย์กลางของแรงยึดติด จึงทำให้แผ่นฟิล์มมีสภาพแข็งแรงลดลงและมีความยืดหยุ่นมากขึ้น

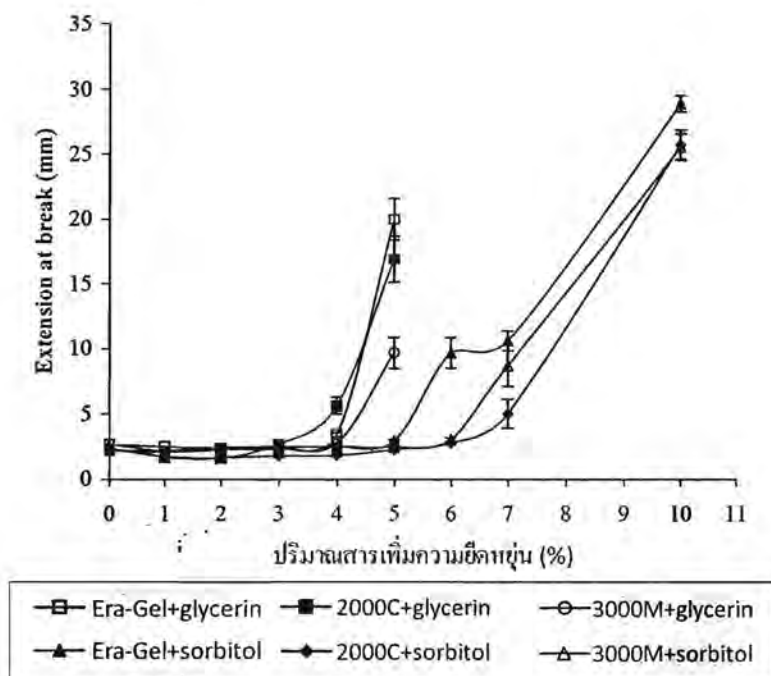
ตารางที่ 8 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละติน (ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก (%)	ค่าความเค้นสูงสุด (N/mm. ²) (n = 5)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	86.149 \pm 3.839	86.149 \pm 3.839
0.1	74.685 \pm 1.188	79.398 \pm 1.858
0.5	78.137 \pm 1.020	79.723 \pm 1.370
1	80.611 \pm 3.328	79.180 \pm 0.514
ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก (%)	ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (mm.) (n = 5)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	2.537 \pm 0.276	2.537 \pm 0.276
0.1	2.415 \pm 0.137	2.559 \pm 0.096
0.5	2.276 \pm 0.067	2.575 \pm 0.067
1	2.348 \pm 0.032	2.414 \pm 0.078
ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก (%)	ปริมาณความชื้น (%) (n = 3)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	14.53 \pm 0.16	14.53 \pm 0.16
0.1	14.78 \pm 0.18	14.93 \pm 0.07
0.5	13.49 \pm 0.25	14.32 \pm 0.11
1	13.43 \pm 0.06	14.20 \pm 0.10



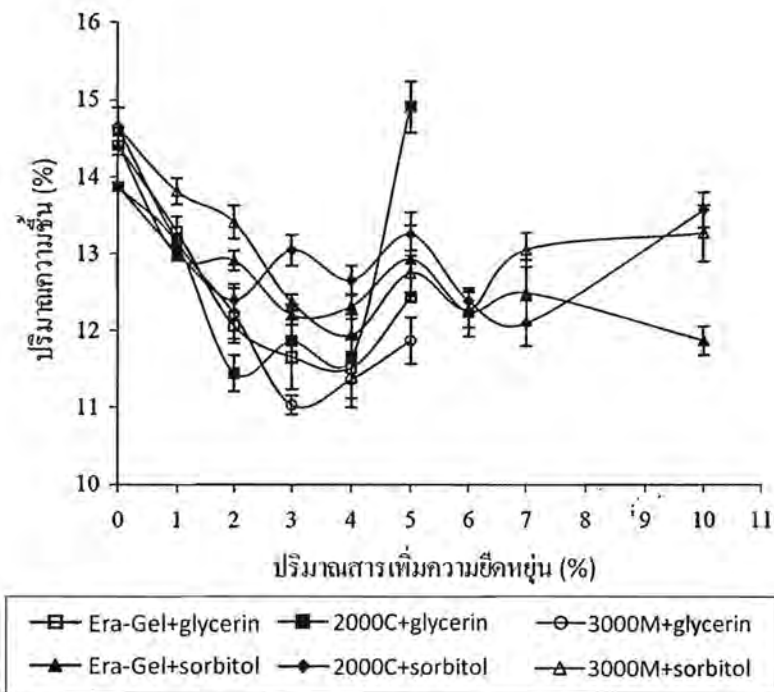
รูปที่ 23 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (2000C: Elastigel 2000C[®]; 3000M: Elastigel 3000M[®]) (n = 5, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

สำหรับแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] พบว่า เมื่อใช้ซอร์บิทอล 1-5 % หรือกลีเซอริน 1-2 % ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มจะลดลง ผลนี้อาจเรียกว่า “Antiplasticization” ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้กับพอลิเมอร์หลายชนิดที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่ำ โมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติกอาจเกิดการจับกับ โมเลกุลของพอลิเมอร์ด้วยแรงชนิดต่างๆ เช่น พันธะไฮโดรเจน ทำให้โมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติกเกือบทั้งหมดไม่สามารถเคลื่อนที่ได้ และจำกัดอิสระในการเคลื่อนที่ของสายโมเลกุลพอลิเมอร์ จึงทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นลดลง (Sears และ Darby, 1982a)



รูปที่ 24 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (2000C: Elastigel 2000C[®]; 3000M: Elastigel 3000M[®]) (n = 5, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

จากรูปที่ 24 เมื่อเปรียบเทียบปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกที่เท่ากัน พบว่า กลีเซอรินให้ผลเพิ่มความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งมากกว่าซอร์บิทอล และเมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มเจลละตินเพียงอย่างเดียว แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่ไม่เติมสารเสริมสภาพพลาสติก และแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ที่มีกลีเซอริน 0-3 % หรือซอร์บิทอล 0-4 % จะมีลักษณะของแผ่นฟิล์มและคุณสมบัติทางกลที่แตกต่างจากแผ่นฟิล์มเจลละตินเพียงเล็กน้อย ส่วนแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] ที่มีกลีเซอริน 0-4 % หรือซอร์บิทอล 0-5 % จะมีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับแผ่นฟิล์มเจลละติน ปริมาณที่เหมาะสมของสารเสริมสภาพพลาสติกทั้งสองชนิดสำหรับแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง 3 ชนิดนี้แสดงดังตารางที่ 9 ถึงแม้ว่าแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่ไม่ได้เติมสารเสริมสภาพพลาสติกจะมีคุณสมบัติทางกลที่ไม่แตกต่างจากแผ่นฟิล์มเจลละตินเพียงอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำให้เติมสารเสริมสภาพพลาสติกในสูตรตำรับเพื่อลดความเปราะของแผ่นฟิล์ม ยกเว้นแผ่นฟิล์มผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ซึ่งไม่จำเป็นต้องเติมสารเสริมสภาพพลาสติกทั้งสองชนิดเนื่องจากมีผลให้เกิด “Antiplasticization”



รูปที่ 25 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (2000C: Elastigel 2000C[®]; 3000M: Elastigel 3000M[®]) (n = 3, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

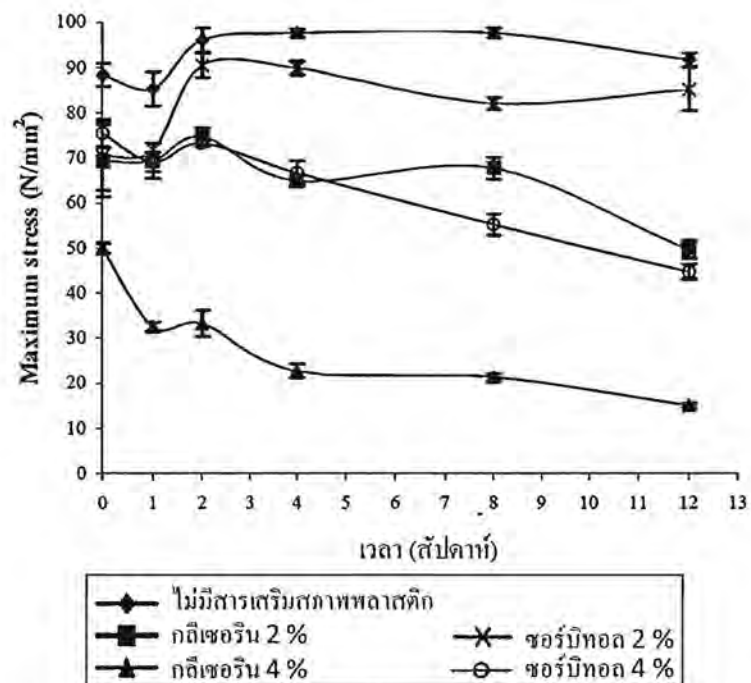
ตารางที่ 9 ปริมาณที่เหมาะสมของสารเสริมสภาพพลาสติกสำหรับแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง 3 ชนิด

ชนิดของแป้งและ ปริมาณที่แทนที่เจลละติน	ปริมาณ (%w/w ของสารละลาย)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
Era-Gel [®] 25 %	0-3	0-4
Elastigel 2000C [®] 35 %	0	0
Elastigel 3000M [®] 20 %	0-4	0-5

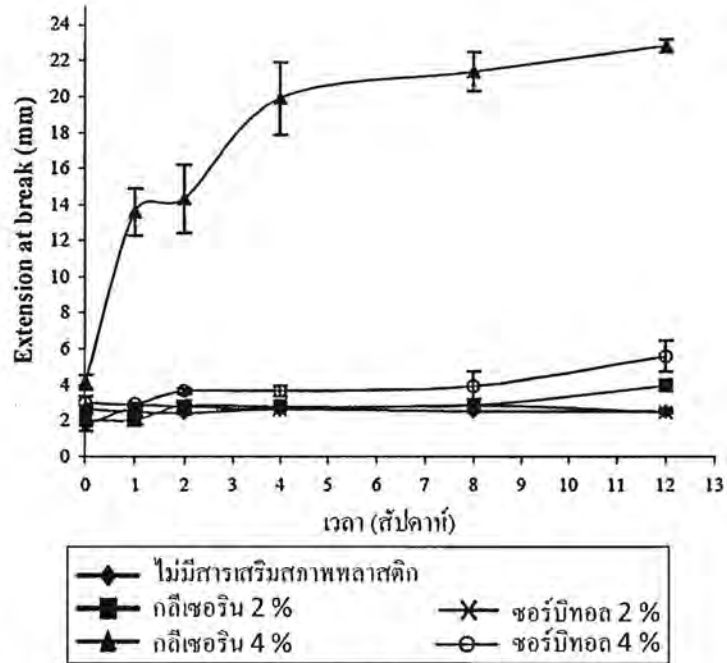
4. ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินและแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง นอกจากการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่เติมสารเสริมสภาพพลาสติกแล้ว งานวิจัยนี้ยังศึกษาผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มด้วย เนื่องจากแผ่นฟิล์มอาจเกิดการเปลี่ยนรูปและการหดตัวในระหว่างการเก็บเป็นระยะเวลาสั้น

4.1 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละติน

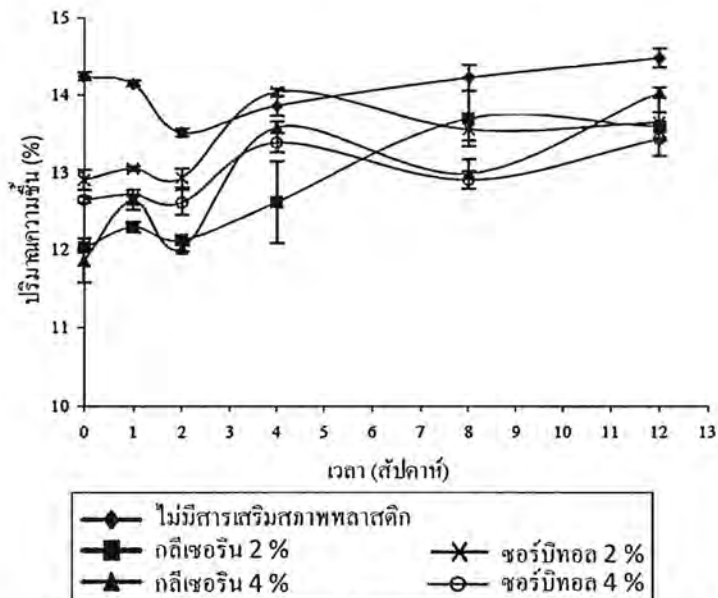
รูปที่ 26-28 แสดงคุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเก็บไว้ที่สภาวะนี้เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกจะเพิ่มขึ้นจาก 88.404 ± 2.553 N/mm² เป็น 96.007 ± 2.637 N/mm² แต่หลังจากเก็บไว้ 12 สัปดาห์ ค่านี้จะลดลงเล็กน้อยเป็น 91.739 ± 1.509 N/mm² อย่างไรก็ตาม ค่านี้จะมากกว่าค่าตอนเริ่มต้น เนื่องจากแผ่นฟิล์มอาจดูดน้ำในปริมาณที่มากพอซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปและทำให้เกิดผลึกที่มีความแข็งแรงมากขึ้น



รูปที่ 26 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



รูปที่ 27 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจาะดินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย \pm SD)



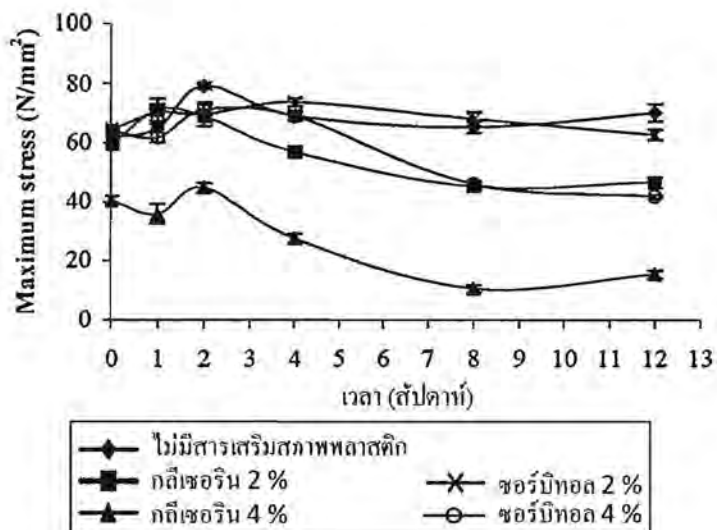
รูปที่ 28 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจาะดินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ส่วนค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มไม่เปลี่ยนแปลง (Jones, 1987a: 31-48) สำหรับแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีซอร์บิทอล 2 % หลังจากเก็บไว้ที่สภาวะนี้เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุดจะเพิ่มขึ้นจาก 70.371 ± 7.563 N/มม.² เป็น 85.261 ± 4.727 N/มม.² ปริมาณซอร์บิทอล อาจไม่เพียงพอที่จะคงสภาพความเป็นออสโมติกของแผ่นฟิล์มเจลละตินได้ ดังนั้น ค่าความเค้นสูงสุดจึงเพิ่มขึ้นหลังจากเก็บไว้ที่สภาวะนี้ ส่วนสูตรตำรับที่มีซอร์บิทอล 4 % หรือกลิเซอริน 2 และ 4 % ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มจะลดลงหลังจากเก็บไว้ที่สภาวะนี้ (รูปที่ 26) โดยแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีซอร์บิทอล 4 % ค่านี้จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากเก็บเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ส่วนแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีกลีเซอริน 2 และ 4 % จะลดลงอย่างเห็นได้ชัดหลังจากเก็บเป็นเวลา 12 และ 4 สัปดาห์ตามลำดับ สำหรับค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกทุกสูตรจะมีค่าเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับคอนเริ่มต้น (รูปที่ 27 และ 28) โดยเฉพาะแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีกลีเซอริน 4 % w/w ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดจะเพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจน ทั้งนี้อาจเป็นเนื่องจากที่สภาวะความชื้นสัมพัทธ์สูง (75 %RH) แผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกจะดูดความชื้นเข้าไปซึ่งเป็นผลให้มีค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดสูงขึ้น

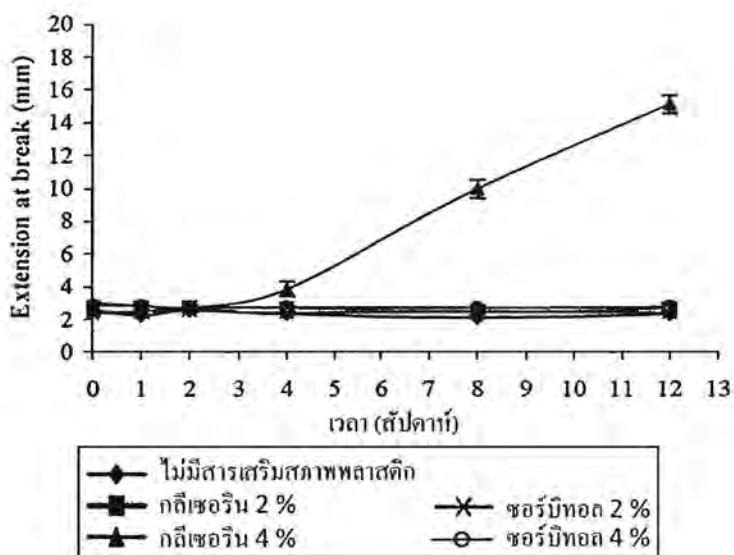
4.2 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง

4.2.1 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®]

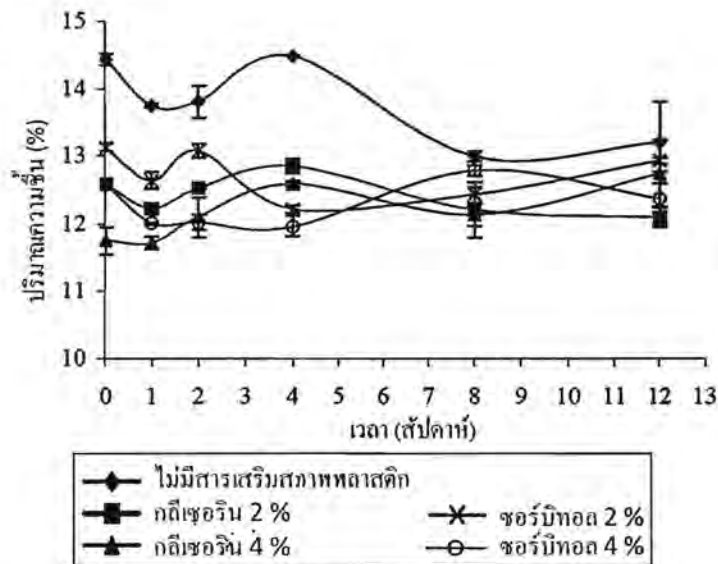
จากรูปที่ 29-31 แสดงให้เห็นว่า หลังจากเก็บแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % ที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกที่สภาวะเร่งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มจะเพิ่มขึ้น ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดไม่เปลี่ยนแปลง และมีปริมาณความชื้นลดลง สำหรับแผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอริน 2 และ 4 % หรือซอร์บิทอล 4 % ค่าความเค้นสูงสุดจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากเก็บไว้ 4 สัปดาห์ ซึ่งแสดงความไม่คงตัวของแผ่นฟิล์ม ส่วนแผ่นฟิล์มที่มีซอร์บิทอล 2 % ค่าความเค้นสูงสุดจะเพิ่มขึ้นหลังจากเก็บไว้ 4 สัปดาห์ แต่จะลดลงอย่างมากหลังจากเก็บไว้ 12 สัปดาห์ สำหรับค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกทุกสูตรจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับคอนเริ่มต้น (รูปที่ 30 และ 31) ยกเว้นแผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอริน 4 % ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและปริมาณความชื้นจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากเก็บไว้ 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ



รูปที่ 29 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก เก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



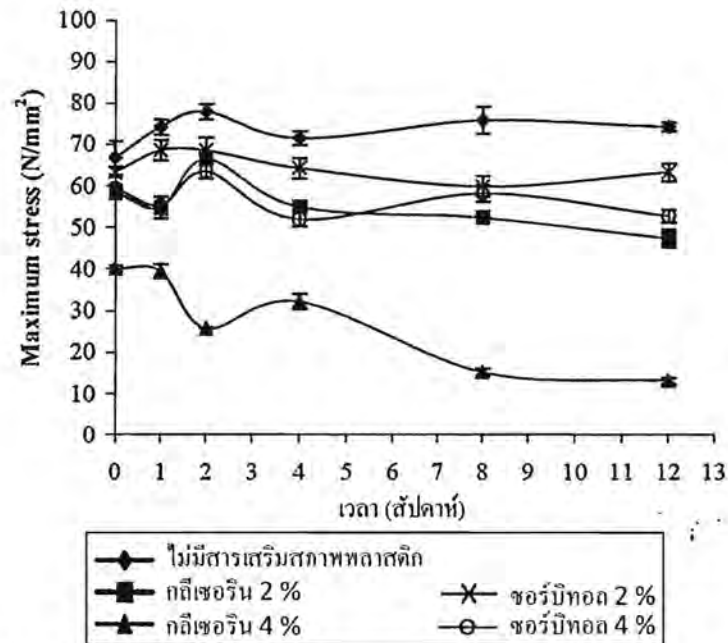
รูปที่ 30 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก เก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



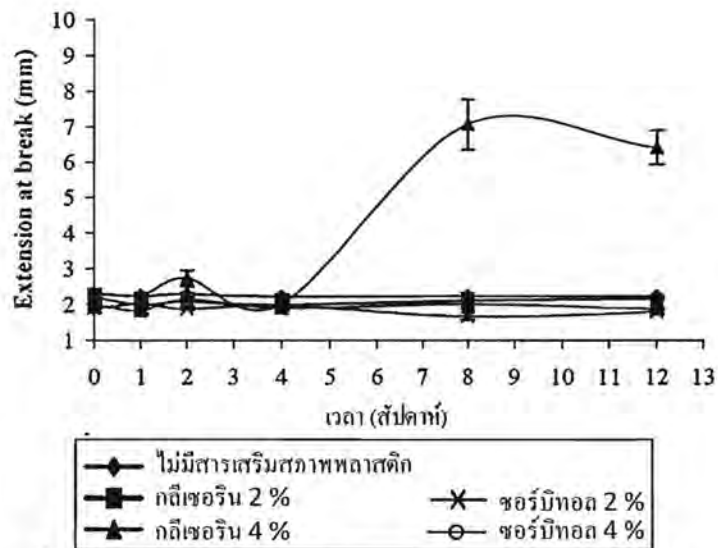
รูปที่ 31 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกต่างๆ เก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)

4.2.2 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®]

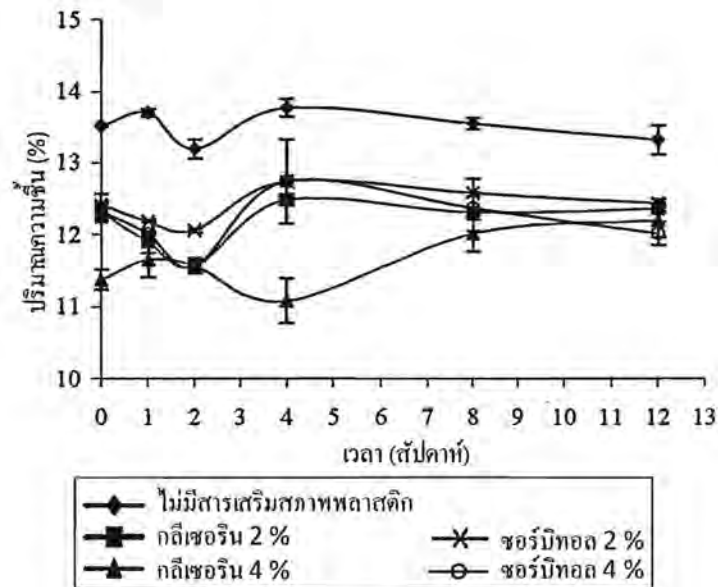
หลังจากเก็บแผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกที่สภาวะเร่งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 66.753 ± 4.030 N/มม.² เป็น 74.368 ± 0.956 N/มม.² ส่วนค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มไม่เปลี่ยนแปลง (รูปที่ 32-34) สำหรับแผ่นฟิล์มที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก หลังจากเก็บไว้ 12 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุด ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด และปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มจะแตกต่างจากตอนเริ่มต้นเพียงเล็กน้อย ยกเว้น แผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอริน 4 % หลังจากเก็บไว้ 8 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุดจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มจะเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้น อย่างไรก็ตาม แผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีกลีเซอรินหรือซอร์บิทอล จะมีค่าความเค้นสูงสุดและปริมาณความชื้นต่ำกว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก โดยเฉพาะแผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอริน 4 % ซึ่งมีปริมาณความชื้นต่ำกว่าเกณฑ์ที่ยอมรับได้สำหรับแคลซูลมาตรฐาน (12-16 %) ส่วนค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นแผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอริน 4 % หลังจากเก็บไว้ 8 สัปดาห์



รูปที่ 32 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



รูปที่ 33 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)

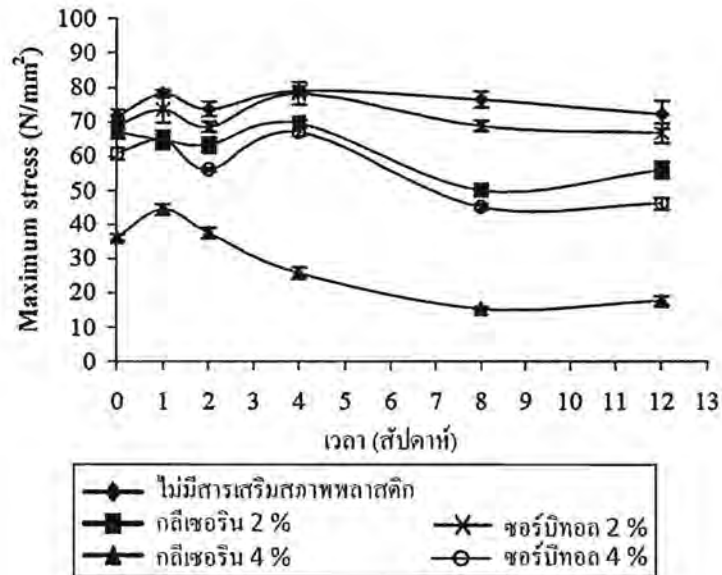


รูปที่ 34 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกต่างๆ เก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)

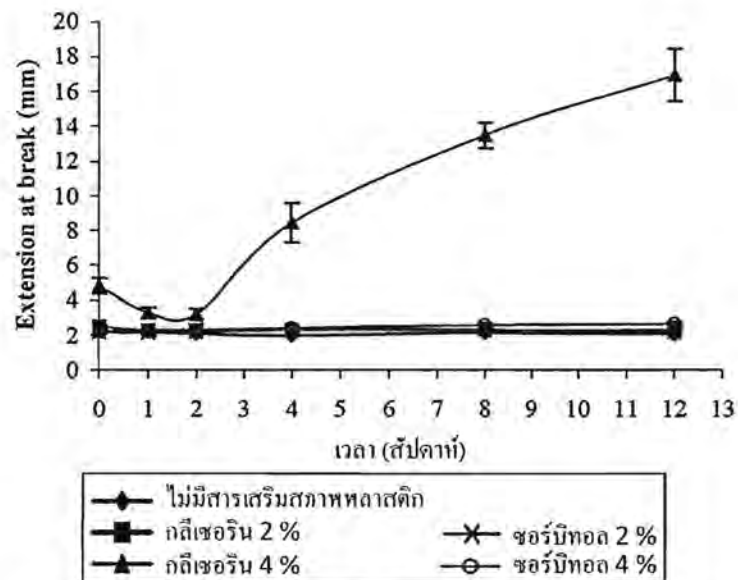
4.2.3 ผลของสารเสริมสภาพพลาสติกต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®]

รูปที่ 35 แสดงให้เห็นว่า หลังจากเก็บแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกหรือมีซอร์บิทอล 2 % ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ส่วนแผ่นฟิล์มที่มีซอร์บิทอล 4 % หรือกลีเซอริน 2 และ 4 % ค่าความเค้นสูงสุดจะลดลง สำหรับค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มที่มีและไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกไม่มีการเปลี่ยนแปลง (รูปที่ 36) ยกเว้น แผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอริน 4 % ค่านี้จะเพิ่มมากขึ้น ผลนี้จะเหมือนกันกับแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] และ Elastigel 2000C[®] ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] ที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก จะลดลงหลังจากเก็บไว้ 12 สัปดาห์ (รูปที่ 37) ส่วนแผ่นฟิล์มที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณความชื้นจะไม่เปลี่ยนแปลง

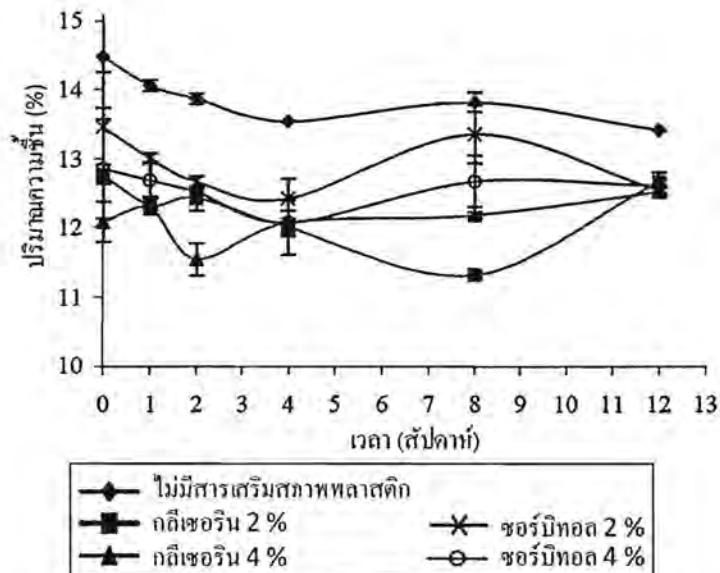
จากผลการทดลองดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ว่า สารเสริมสภาพพลาสติกชนิดและปริมาณที่ศึกษามีผลต่อความคงตัวของแผ่นฟิล์มเจลละตินและแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งทั้งสามชนิด โดยกลีเซอริน 4 % จะให้แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่มีความเหนียว และมีผลมากที่สุดต่อคุณสมบัติทางกลของแผ่นฟิล์ม โดยให้ค่าความเค้นสูงสุดลดลง และค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มมากขึ้น



รูปที่ 35 ค่าความเค้นสูงสุดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



รูปที่ 36 ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาดของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกเก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 5, ค่าเฉลี่ย ± SD)



รูปที่ 37 ปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกต่างๆ เก็บที่อุณหภูมิ 40 °C และความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ที่เวลาต่างๆ (n = 3, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ปริมาณที่เหมาะสมของสารเสริมสภาพพลาสติกซึ่งให้คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่ดีและมีความคงตัวสำหรับแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งทั้งสามชนิดแสดงดังตารางที่ 10 สำหรับแป้ง Elastigel 2000C[®] สูตรที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกจะให้แผ่นฟิล์มที่มีค่าความยาวที่ขีดยอดก่อนขาดและปริมาณความชื้นที่คล้ายคลึงกับแผ่นฟิล์มเจลละติน ส่วนค่าความเค้นสูงสุดจะต่ำกว่าแผ่นฟิล์มเจลละติน แต่มีค่าสูงกว่าแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก ส่วนแผ่นฟิล์มที่ใช้แป้ง Era-Gel[®] 25 % และ Elastigel 3000M[®] 20 % แทนที่เจลละติน พบว่า กลีเซอริน 0-2 % และซอร์บิทอล 0-4 % เป็นสารเสริมสภาพพลาสติกที่เหมาะสมเนื่องจากให้คุณสมบัติที่คล้ายคลึงกัน

ตารางที่ 10 ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติกที่คัดเลือกสำหรับเตรียมแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง 3 ชนิด

ชนิดของแป้งและ ปริมาณที่แทนที่เจลละติน	ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก (%w/w ของสารละลาย)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
Era-Gel [®] 25 %	0-2	0-4
Elastigel 2000C [®] 35 %	0	0
Elastigel 3000M [®] 20 %	0-2	0-4

5. การเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์

5.1 การเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก

จากผลการศึกษาข้างต้น ได้เลือกแป้ง 3 ชนิดมาทดแทนการใช้เจลาตินในการศึกษาการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง โดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ โดยเตรียมสารละลายของเจลาติน หรือเจลาตินผสมแป้งในความเข้มข้น 33 %w/w และศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมได้ ได้แก่ น้ำหนัก และความหนาของเปลือกแคปซูล โดยแยกส่วนฝาและส่วนตัว เปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 11 ซึ่งพบว่า น้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมได้จากศึกษานี้จะมากกว่าเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่าย ซึ่งอาจเป็นเนื่องจากความแตกต่างของเครื่องมือที่ใช้ในห้องปฏิบัติการและเทคนิคการเตรียมของผู้ทำการศึกษา อย่างไรก็ตาม เปลือกแคปซูลเจลาตินที่เตรียมได้ในการศึกษานี้ไม่มีความแตกต่างจากเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่าย ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายและเปลือกแคปซูลเจลาตินที่เตรียมได้อยู่ในช่วงมาตรฐานคือ 12-16 % ซึ่งผลนี้แสดงให้เห็นว่ากระบวนการจุ่มด้วยแบบพิมพ์และวิธีการทำให้แห้งสามารถใช้ได้ในการศึกษานี้และให้ผลที่ไม่แตกต่างกันระหว่างเครื่องมือในห้องปฏิบัติการและเครื่องมืออัตโนมัติในระดับอุตสาหกรรม

ตารางที่ 11 น้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งชนิดต่างๆที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ชนิดเปลือกแคปซูล	น้ำหนัก (มก.)		ความหนา (มม.)	
	ส่วนฝา	ส่วนตัว	ส่วนฝา	ส่วนตัว
แคปซูลที่มีจำหน่าย	30.629 \pm 0.807	42.627 \pm 1.053	0.122 \pm 0.005	0.102 \pm 0.005
เจลาตินที่เตรียมขึ้น	30.143 \pm 2.085	45.203 \pm 2.924	0.129 \pm 0.016	0.106 \pm 0.013
Era-Gel ^{®*}	30.140 \pm 3.009	42.700 \pm 2.996	0.124 \pm 0.015	0.101 \pm 0.010
Elastigel 2000C ^{®**}	28.101 \pm 2.234	40.599 \pm 1.946	0.111 \pm 0.017	0.103 \pm 0.015
Elastigel 3000M ^{®***}	32.946 \pm 2.153	48.938 \pm 5.127	0.134 \pm 0.019	0.115 \pm 0.018

* เจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 %

** เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 %

*** เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 %

ตารางที่ 11 แสดงให้เห็นว่า น้ำหนักและความหนาของทั้งส่วนฝาและส่วนตัวรวมกันสำหรับ เปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้งทั้งสามสูตรอยู่ในช่วงมาตรฐาน คือ 77 ± 6 มก. (TIS 913-2545) ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®], Elastigel 2000C[®] และ Elastigel 3000M[®] เท่ากับ 11.88, 12.26 และ 13.40 %w/w ตามลำดับ ซึ่งเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] จะมีปริมาณความชื้นต่ำกว่าช่วงมาตรฐานเล็กน้อย (12-16 %) อย่างไรก็ตาม Bae และคณะ (2008) ได้ศึกษาการเตรียมเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากแป้งเพียงอย่างเดียว พบว่า ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลแป้งนี้จะต่ำประมาณ 4-5 %w/w และ Forssell และคณะ (2002) ได้รายงานว่ ฟิล์มแป้งที่มีปริมาณความชื้นต่ำกว่า 15 % จะมีคุณสมบัติเป็นตัวกันออกซิเจนที่ดี

5.2 การเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งของเจลาตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก

สารเสริมสภาพพลาสติกที่ใช้ในการเตรียมเปลือกแคปซูลจากเจลาตินผสมแป้งในการศึกษานี้ คือ กลีเซอรินและซอร์บิทอลปริมาณ 1-3 %w/w ของสารละลาย โดยเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่าย แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดเฉพาะสำหรับคุณลักษณะของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาติน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงกำหนดข้อกำหนดคุณลักษณะขึ้นเองเพื่อใช้ประเมินคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินผสมแป้ง โดยชั่งน้ำหนักและวัดความหนาของเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่ายจำนวน 10 แคปซูล ซึ่งได้ผลดังนี้ น้ำหนักและความหนาของส่วนฝา เท่ากับ 30.629 ± 0.807 มก. และ 0.122 ± 0.005 มม. ส่วนตัวของเปลือกเท่ากับ 42.627 ± 1.053 มก. และ 0.102 ± 0.005 มม.

5.2.1 เปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก

ตารางที่ 12 แสดงให้เห็นว่า น้ำหนักของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ที่มีและไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลาตินที่มีจำหน่าย และอยู่ในช่วงมาตรฐาน (TIS 913-2545) อย่างไรก็ตาม สูตรที่มีกลีเซอริน 2 และ 3 % จะให้เปลือกแคปซูลที่มีน้ำหนักมากกว่าข้อกำหนดคุณลักษณะที่ตั้งไว้ ส่วนความหนาของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ที่มีและไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกจะอยู่ในข้อกำหนดคุณลักษณะ ยกเว้นสูตรที่มีกลีเซอริน 3 % สำหรับค่าปริมาณความชื้น เปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ทุกสูตรมีความชื้นอยู่ในช่วง 10.64-11.96 % ซึ่งต่ำกว่าช่วงมาตรฐาน (12-16 %) ยกเว้น สูตรที่มีซอร์บิทอล 1 % จะมีความชื้น 12.32 % ซึ่งอยู่ในช่วงมาตรฐาน (TIS 913-2545) จากผลการทดลอง ถึงแม้ว่าเปลือก

แคล์ซูลเจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] ที่มีซอร์บิทอลจะมีน้ำหนัก ความหนา และปริมาณความชื้นอยู่ในช่วงที่กำหนด แต่พบว่าเปลือกแคล์ซูลมีความเปราะมากและยากในการแกะออกจากแบบพิมพ์เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรที่ใช้กลีเซอรินเป็นสารเสริมสภาพพลาสติก ดังนั้น เปลือกแคล์ซูลเจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % ที่มีกลีเซอริน 1 %w/w ของสารละลาย จึงเป็นสูตรที่เลือกสำหรับการศึกษาต่อไป

5.2.2 เปลือกแคล์ซูลเจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก

เปลือกแคล์ซูลเจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] ที่มีและไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก มีน้ำหนักที่ไม่แตกต่างจากเปลือกแคล์ซูลเจละตินที่มีจำหน่าย โดยผ่านข้อกำหนดคุณลักษณะที่ตั้งไว้ และอยู่ในช่วงมาตรฐานด้วย (TIS 913-2545) (ตารางที่ 12) ยกเว้น สูตรที่มีซอร์บิทอล 3 % ซึ่งให้เปลือกแคล์ซูลที่มีน้ำหนักมากกว่าข้อกำหนดคุณลักษณะ ส่วนความหนาของเปลือกแคล์ซูลและปริมาณความชื้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากเปลือกแคล์ซูลที่มีจำหน่ายและอยู่ภายในช่วงที่กำหนด (ตารางที่ 13)

5.2.3 เปลือกแคล์ซูลเจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก

เปลือกแคล์ซูลที่เตรียมจากเจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] ที่มีและไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติกทุกสูตร ไม่ผ่านข้อกำหนดคุณลักษณะที่ตั้งไว้ทั้งน้ำหนักและความหนา (ตารางที่ 12 และ 13) สำหรับปริมาณความชื้น สูตรที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก หรือมีซอร์บิทอล 1 และ 2 % จะให้เปลือกแคล์ซูลที่มีความชื้นอยู่ในช่วง 12-16 %w/w ส่วนสูตรอื่นๆจะให้เปลือกแคล์ซูลที่มีความชื้นต่ำกว่าช่วงมาตรฐาน การพิจารณาสูตรตำรับที่เหมาะสมสำหรับการศึกษาต่อไปจะพิจารณาจากความยากในการแกะออกจากแบบพิมพ์และความเปราะของเปลือกแคล์ซูล ดังนั้น สำหรับเปลือกแคล์ซูลเจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % สูตรที่มีกลีเซอริน 2 %w/w ของสารละลาย จึงเป็นสูตรที่เลือกสำหรับการศึกษาต่อไป เนื่องจากเป็นสูตรที่สามารถแกะออกจากแบบพิมพ์ได้ง่ายและเปลือกแคล์ซูลที่เตรียมได้มีความเปราะน้อย

สรุปจากผลการทดลองข้างต้น สูตรตำรับที่เลือกสำหรับเตรียมเป็นเปลือกแคล์ซูลชนิดแข็งเพื่อทำการศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิวต่อไป คือ 1) สูตรที่มีเจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % และกลีเซอริน 1 % 2) สูตรที่มีเจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % ที่ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก และ 3) สูตรที่มีเจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 12 น้ำหนักของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่างๆ (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ชนิดและปริมาณ (%w/w)		น้ำหนักของส่วนฝา (มก.)		
สารเสริมสภาพพลาสติก		Era-Gel ^{®*}	Elastigel 2000C ^{®**}	Elastigel 3000M ^{®***}
ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก		30.143 \pm 3.009	28.101 \pm 2.234	34.276 \pm 2.261
กลีเซอริน	1	30.943 \pm 3.076	27.911 \pm 3.157	33.099 \pm 1.433
	2	32.271 \pm 2.246	29.522 \pm 0.974	36.065 \pm 2.500
	3	35.787 \pm 3.082	29.731 \pm 1.585	38.382 \pm 4.677
ซอร์บิทอล	1	29.515 \pm 3.353	28.673 \pm 1.255	30.958 \pm 1.476
	2	30.418 \pm 1.701	28.705 \pm 2.487	33.564 \pm 3.069
	3	31.285 \pm 1.042	32.014 \pm 1.759	35.351 \pm 4.397

ชนิดและปริมาณ (%)		น้ำหนักของส่วนตัว (มก.)		
สารเสริมสภาพพลาสติก		Era-Gel ^{®*}	Elastigel 2000C ^{®**}	Elastigel 3000M ^{®***}
ไม่มีสารเสริมสภาพพลาสติก		42.700 \pm 2.996	40.599 \pm 1.946	48.935 \pm 5.127
กลีเซอริน	1	45.240 \pm 2.757	45.360 \pm 4.178	50.637 \pm 4.615
	2	49.174 \pm 4.846	45.589 \pm 3.701	51.505 \pm 3.036
	3	51.318 \pm 3.328	49.161 \pm 6.164	48.826 \pm 3.388
ซอร์บิทอล	1	43.411 \pm 1.251	42.602 \pm 3.394	47.695 \pm 2.214
	2	44.222 \pm 2.378	39.377 \pm 2.330	53.168 \pm 3.407
	3	48.257 \pm 4.259	46.981 \pm 3.189	51.027 \pm 4.748

* เจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 %

** เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 %

*** เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 %

ตารางที่ 13 ความหนาของเปลือกแกปซูลเจลละตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่างๆ (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ชนิดและปริมาณ (%w/w) สารเสริมสภาพพลาสติก	ความหนาของส่วนฝา (มม.)		
	Era-Gel ^{®*}	Elastigel 2000C ^{®**}	Elastigel 3000M ^{®***}
ไม่มีสารเสริมสภาพ พลาสติก	0.124 \pm 0.015	0.111 \pm 0.017	0.134 \pm 0.019
กลีเซอริน	1	0.131 \pm 0.014	0.114 \pm 0.017
	2	0.133 \pm 0.015	0.120 \pm 0.012
	3	0.156 \pm 0.017	0.119 \pm 0.011
ซอร์บิทอล	1	0.125 \pm 0.024	0.117 \pm 0.014
	2	0.138 \pm 0.019	0.120 \pm 0.026
	3	0.129 \pm 0.014	0.128 \pm 0.016

ชนิดและปริมาณ (%) สารเสริมสภาพพลาสติก	ความหนาของส่วนตัว (มม.)		
	Era-Gel ^{®*}	Elastigel 2000C ^{®**}	Elastigel 3000M ^{®***}
ไม่มีสารเสริมสภาพ พลาสติก	0.101 \pm 0.010	0.103 \pm 0.015	0.115 \pm 0.018
กลีเซอริน	1	0.116 \pm 0.010	0.118 \pm 0.016
	2	0.117 \pm 0.016	0.104 \pm 0.015
	3	0.122 \pm 0.010	0.109 \pm 0.016
ซอร์บิทอล	1	0.104 \pm 0.006	0.108 \pm 0.015
	2	0.101 \pm 0.007	0.093 \pm 0.011
	3	0.113 \pm 0.022	0.122 \pm 0.018

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 %

6. ผลของโซเดียมลอริลซัลเฟต (SLS) ต่อการเตรียมสารละลายและเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง

SLS เป็นสารลดแรงตึงผิวซึ่งเติมลงในสารละลายเจลละตินผสมแป้งเพื่อเป็นสารช่วยในกระบวนการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยช่วยให้แบบพิมพ์เปียกทั่ว จากตารางที่ 14 การเติม SLS ในปริมาณ 1 %w/w ของน้ำหนักรวมเจลละตินและแป้ง มีผลเพิ่มความหนืดของสารละลายเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® และ Elastigel 3000M® ส่วนสารละลายเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® ความหนืดจะลดลงเมื่อเติม SLS เพียง 0.1 %w/w

ตารางที่ 14 ผลของ SLS ต่อความหนืดของสารละลายเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ

สารละลายเจลละตินผสมแป้งและสารอื่นๆ			
ชนิดของแป้งที่แทนที่เจลละติน	สารเสริมสภาพพลาสติก	SLS	ความหนืด (mPa.s)
Era-Gel® 25 %	กลีเซอริน 1%	-	2242.82
		0.1 %	1985.95
		1 %	2020.81
Elastigel 2000C® 35 %	-	-	1302.30
		0.1 %	1236.02
		1 %	1656.89
Elastigel 3000M® 20 %	กลีเซอริน 2 %	-	2053.22
		0.1 %	2058.06
		1 %	2278.08

การประเมินผลของ SLS ต่อคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละตินผสมแป้ง โดยเปรียบเทียบน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้กับสูตรที่ไม่ได้เติม SLS ผลการทดลอง พบว่า น้ำหนักของเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้งทุกสูตรที่ศึกษามีค่าที่ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 15-17) ดังนั้น จึงใช้ความสม่ำเสมอของความหนาเปลือกแคปซูล ความหนืดของสารละลาย ลักษณะ

ความเป็นมันวาวของแผ่นฟิล์ม และความยากในการเตรียมเปลือกแคปซูลสำหรับการประเมินผลของ SLS ต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง

ปริมาณที่เหมาะสมของ SLS สำหรับเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้งขึ้นกับชนิดของแป้งที่ใช้แทนที่เจลละติน สูตรที่ใช้แป้ง Era-Gel® SLS 0.1 % จะให้เปลือกแคปซูลที่มีความหนาสม่ำเสมอ ไม่มีความแตกต่างระหว่างความหนาของส่วนปลายและส่วนผนังด้านข้างของเปลือกแคปซูล (ตารางที่ 15) สำหรับสูตรที่ใช้แป้ง Elastigel 2000C® SLS 0.1 % จะให้แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่มีความมันวาวของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้นจาก 39.53 GU เป็น 62.36 GU (ตารางที่ 18) ส่วนน้ำหนักและความหนาด้านข้างของเปลือกแคปซูลทั้งส่วนฝาและส่วนตัวลดลงเพียงเล็กน้อย (ตารางที่ 16) สำหรับสูตรที่ใช้แป้ง Elastigel 3000M® ที่เติม SLS จะให้แผ่นฟิล์มที่มีความเรียบและความมันวาวลดลง เนื่องจาก SLS เป็นสารลดแรงตึงผิวซึ่งทำให้เกิดฟองมากในระหว่างการเตรียมสารละลาย ดังนั้น สำหรับแป้งคัดแปร Elastigel 3000M® สูตรที่ไม่เติมสาร SLS จึงเป็นสูตรที่เลือกสำหรับการศึกษาต่อไป

ตารางที่ 15 ผลของ SLS ต่อน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีกลีเซอริน 1 %w/w (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)

เปลือก แคปซูล	ปริมาณ SLS (%)	น้ำหนัก (มก.)	ความหนา (มม.)	
			ด้านข้าง	ส่วนปลาย
ส่วนฝา	0	35.567 ± 1.914	0.150 ± 0.017	0.180 ± 0.025
	0.1	31.881 ± 1.303	0.137 ± 0.017	0.135 ± 0.016
	1	32.497 ± 1.139	0.140 ± 0.018	0.181 ± 0.031
ส่วนตัว	0	51.898 ± 3.395	0.121 ± 0.016	0.188 ± 0.012
	0.1	47.601 ± 2.921	0.121 ± 0.017	0.135 ± 0.013
	1	47.435 ± 1.883	0.127 ± 0.010	0.169 ± 0.022

ตารางที่ 16 ผลของ SLS ต่อน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

เปลือก แคปซูล	ปริมาณ SLS (%)	น้ำหนัก (มก.)	ความหนา (มม.)	
			ด้านข้าง	ส่วนปลาย
ส่วนฝา	0	25.186 \pm 1.062	0.107 \pm 0.012	0.121 \pm 0.023
	0.1	23.717 \pm 1.904	0.099 \pm 0.009	0.122 \pm 0.019
	1	28.895 \pm 1.569	0.118 \pm 0.011	0.145 \pm 0.015
ส่วนตัว	0	37.724 \pm 2.040	0.099 \pm 0.012	0.097 \pm 0.010
	0.1	33.722 \pm 0.938	0.083 \pm 0.005	0.102 \pm 0.007
	1	36.860 \pm 1.052	0.095 \pm 0.011	0.109 \pm 0.010

ตารางที่ 17 ผลของ SLS ต่อน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีกลีเซอริน 2 %w/w (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

เปลือก แคปซูล	ปริมาณ SLS (%)	น้ำหนัก (มก.)	ความหนา (มม.)	
			ด้านข้าง	ส่วนปลาย
ส่วนฝา	0	34.021 \pm 1.069	0.143 \pm 0.014	0.165 \pm 0.012
	0.1	33.191 \pm 1.029	0.138 \pm 0.013	0.172 \pm 0.017
	1	35.035 \pm 1.046	0.143 \pm 0.011	0.192 \pm 0.021
ส่วนตัว	0	52.550 \pm 1.842	0.134 \pm 0.012	0.170 \pm 0.013
	0.1	50.162 \pm 1.629	0.126 \pm 0.017	0.166 \pm 0.017
	1	53.308 \pm 1.556	0.133 \pm 0.007	0.192 \pm 0.038

ตารางที่ 18 ผลของ SLS ต่อลักษณะความมันวาวของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (n = 10, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งและสารอื่นๆ		ความมันวาว (GU)		
ปริมาณแป้งที่	สารเสริมสภาพ	ไม่มี SLS	SLS 0.1 %	SLS 1 %
แทนที่เจลละติน	พลาสติก			
Era-Gel [®] 25 %	กลีเซอริน 1%	24.37 \pm 0.30	21.61 \pm 0.19	13.04 \pm 0.07
Elastigel 2000C [®] 35 %	-	39.53 \pm 1.15	62.36 \pm 1.06	18.01 \pm 0.26
Elastigel 3000M [®] 20 %	กลีเซอริน 2 %	80.72 \pm 0.70	63.97 \pm 1.11	14.56 \pm 0.21

สรุปผลของการเติมสาร SLS ต่อการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง สูตรตำรับที่คัดเลือกสำหรับการศึกษาต่อไป คือ 1) สูตรที่ประกอบด้วยเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 % 2) สูตรที่ประกอบด้วยเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 % และ 3) สูตรที่ประกอบด้วยเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 % เปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้งที่เตรียมได้มีลักษณะ รูปร่าง และขนาดคล้ายคลึงกับเปลือกแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่าย แต่มีความขุ่นมากกว่าเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลละตินเพียงอย่างเดียวซึ่งจะมีลักษณะใส (รูปที่ 38)

7. การทดสอบการแตกตัวของเปลือกแคปซูล

เปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละตินผสมแป้งทั้งสามสูตรซึ่งได้จากการคัดเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมจากการศึกษาในข้อ 6 นำมาทดสอบการแตกตัว และการละลาย โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลละตินซึ่งเตรียมด้วยวิธีเดียวกันและเปลือกแคปซูลเจลละตินที่มีจำหน่าย โดยปกติแล้ว การทดสอบการแตกตัวของแคปซูล จะใช้แคปซูลที่บรรจุสารสำคัญ แต่มีเกล็ดตำรับบางเล่ม เช่น เกล็ดตำรับของประเทศญี่ปุ่นที่ทดสอบเปลือกแคปซูลเปล่า โดยกำหนดระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวให้ไม่เกิน 10 นาที ในขณะที่มาตรฐานอุตสาหกรรมไทย (TIS 913-2545) กำหนดให้ไม่เกิน 15 นาที

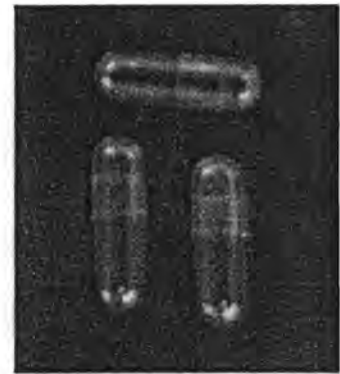
ผลการทดสอบการแตกตัวแสดงดังตารางที่ 19 พบว่า ระยะเวลาในการแตกตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลละตินผสมแป้งทั้งสามสูตรรวมทั้งเปลือกแคปซูลเจลละตินที่เตรียมโดยวิธีเดียวกันอยู่ภายในเวลา 15 นาทีซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของ TIS



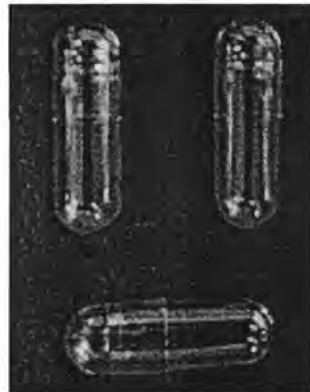
เจลละคิมผสมแป้ง Era-Gel[®]
25 % กลีเซอริน 1 % และ
SLS 0.1%



เจลละคิมผสมแป้ง Elastigel[®]
2000C[®] 35 % และ
SLS 0.1%



เจลละคิมผสมแป้ง Elastigel[®]
3000M[®] 20 % และ
กลีเซอริน 2 %



เปลือกแคปซูลเจลละคิมที่มีจำหน่าย

รูปที่ 38 ลักษณะของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจลละคิมผสมแป้งตามสูตรตำรับที่ได้คัดเลือกเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลเจลละคิมที่มีจำหน่าย

8. การทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูล

การทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูล ทำโดยบรรจุตัวยาโคคลอกซาซอลิน 250 มก. ในเปลือกแคปซูลที่ศึกษา และหาปริมาณของโคคลอกซาซอลินที่ละลายออกมาที่เวลาต่างๆซึ่งคำนวณได้จากกราฟการเทียบมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของโคคลอกซาซอลินและค่าการดูดกลืนแสงที่ 274 นาโนเมตร (ภาคผนวก ก) ผลการทดสอบการละลายของเปลือกแคปซูลชนิดต่างๆแสดงดังรูปที่ 39

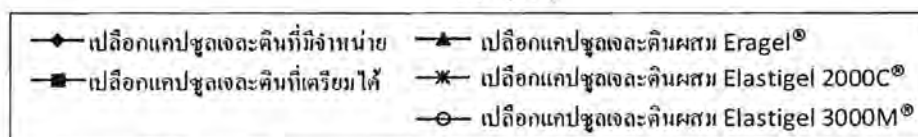
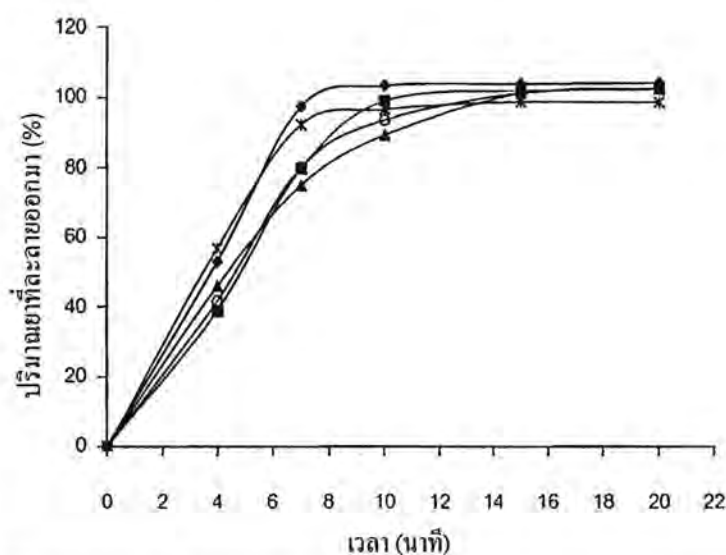
ตารางที่ 19 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจละตินและเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ (n = 6, ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ชนิดของเปลือกแคปซูล	ระยะเวลาการแตกตัว (นาที)
เจละตินที่มีจำหน่าย	3.13 \pm 0.48
เจละตินที่เตรียมขึ้น	4.18 \pm 1.19
เจละตินผสมแป้ง Era-Gel [®] *	6.21 \pm 1.46
เจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C [®] **	4.65 \pm 1.51
เจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M [®] ***	8.01 \pm 1.37

* เจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %



รูปที่ 39 กราฟแสดงบันทึกการละลายของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากส่วนประกอบต่างๆ โดยใช้โคคลอกซาซิลิน 250 มก. เป็นยาต้นแบบ (n = 6)

สำหรับผลิตภัณฑ์ยาแคปซูลโคคลอกซาซิดีน USP25 กำหนดว่า ใน 6 แคปซูลต้องไม่มีแคปซูลใดเลยที่โคคลอกซาซิดีนละลายน้อยกว่า 75 % ของปริมาณที่ระบุในฉลากภายใน 30 นาที จากรูปที่ 39 แสดงให้เห็นว่า การละลายของเปลือกแคปซูลทุกชนิดที่ศึกษาซึ่งบรรจุโคคลอกซาซิดีนเป็นไปตามข้อกำหนดของ USP25 และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างบันทึกการละลายของเปลือกแคปซูลชนิดต่างๆ เปลือกแคปซูลทุกชนิดที่ศึกษาสามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 10 นาที ซึ่งสรุปได้ว่า เปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจละตินผสมแป้งทั้งสามสูตรรวมทั้งเปลือกแคปซูลเจละตินที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกันมีคุณสมบัติการแตกตัวเทียบเท่ากับเปลือกแคปซูลเจละตินที่มีจำหน่าย

9. ความคงตัวของเปลือกแคปซูลเจละตินและเจละตินผสมแป้ง

เปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจละตินผสมแป้งทั้งสามสูตรซึ่งได้คัดเลือกจากการศึกษาในข้อ 6 นำมาศึกษาความคงตัวโดยเก็บเปลือกแคปซูลในสภาวะที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % ซึ่งเป็นสภาวะการเก็บสำหรับประเทศในเขตร้อนชื้น โดยเฉพาะประเทศไทยซึ่งมีภูมิอากาศที่ร้อน อุณหภูมิประมาณ 39-40 °C และมีความชื้นสูง นอกจากนี้ ยังศึกษาผลของการเก็บเปลือกแคปซูลในถุงโพลีเอทิลีนความหนาแน่นต่ำ (LDPE) ซึ่งเป็นถุงที่ใช้กันตามปกติสำหรับเก็บแคปซูลในอุตสาหกรรม การผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งต่อความคงตัวของเปลือกแคปซูล โดยเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลที่ไม่ได้เก็บไว้ในถุงชนิดนี้ซึ่งจะสัมผัสกับอากาศโดยตรงและเก็บไว้ในที่สภาวะเดียวกันเป็นเวลา 1 และ 3 เดือน

ผลการศึกษาความคงตัวของเปลือกแคปซูลแสดงดังตารางที่ 20-27 เปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] จะมีความคงตัวคล้ายคลึงกับเปลือกแคปซูลเจละตินที่เตรียมขึ้นมากที่สุด หลังจากเก็บไว้ในที่สภาวะต่างๆ เมื่อพิจารณาน้ำหนักและความหนาของเปลือกแคปซูลที่เปลี่ยนแปลงไป พบว่า ไม่สามารถใช้ในการประเมินผลความคงตัวของเปลือกแคปซูลได้ เนื่องจากค่าที่วัดได้มีความแปรปรวนและไม่มีความชื้นที่ชัดเจน (ตารางที่ 20-25) ส่วนปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลทุกชนิดที่ศึกษาจะเพิ่มขึ้นหลังจากเก็บไว้ในที่ทุกสภาวะทั้งที่เก็บและไม่เก็บไว้ในถุง LDPE เป็นเวลา 1 และ 3 เดือน (ตารางที่ 26) สำหรับระยะเวลาในการแตกตัวของเปลือกแคปซูลทุกชนิดที่ศึกษาจะเพิ่มขึ้นหลังจากเก็บไว้ในที่ทุกสภาวะเป็นเวลา 1 และ 3 เดือน (ตารางที่ 27) ยกเว้น เปลือกแคปซูลที่เก็บไว้ในถุง LDPE ที่อุณหภูมิ 30 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % เป็นเวลา 1 เดือน จะมีระยะเวลาการแตกตัวไม่แตกต่างจากตอนเริ่มต้น และเมื่อเก็บไว้ในที่สภาวะนี้เป็นเวลา 3 เดือน ระยะเวลาในการแตกตัวของ

เปลือกแคปซูลยังคงอยู่ในช่วงมาตรฐาน คือ ภายใน 10 นาที ดังนั้น สภาวะสำหรับการเก็บรักษาเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจละตินและเจละตินผสมแป้งควรเก็บไว้ในถุง LDPE ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C และมีความชื้นสัมพัทธ์ 75 %

เมื่อคำนวณราคาของส่วนประกอบในสูตรตำรับทั้งสามสูตรที่ได้คัดเลือกสำหรับการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากการใช้แป้งทดแทนเจละตินบางส่วน พบว่า แป้งทั้งสามชนิดที่ใช้สามารถลดต้นทุนการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งได้ดังแสดงในตารางที่ 28 สำหรับการคำนวณต้นทุนการผลิตในขนาด 5,000 กิโลกรัม ต้นทุนสำหรับการผลิตเปลือกแคปซูลเจละตินที่ทดแทนด้วยแป้ง Era-Gel® 25 % Elastigel 2000C® 35 % และ Elastigel 3000M® 20 % จะลดลง 275,000 บาท 297,500 บาท และ 175,000 บาท ตามลำดับ

ตารางที่ 20 น้ำหนัก (มก.) ของส่วนฝาเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	30.902 ± 1.192	31.607 ± 1.297	31.539 ± 1.264	30.598 ± 1.17	31.097 ± 1.103	31.609 ± 1.216
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	30.935 ± 1.317	31.945 ± 1.362	32.087 ± 1.348	31.601 ± 1.624	32.807 ± 1.691	32.65 ± 1.794
Era-Gel ^{®*}	32.205 ± 1.193	33.674 ± 1.332	33.323 ± 1.309	31.3 ± 1.305	32.617 ± 1.363	32.141 ± 1.336
Elastigel 2000C ^{®**}	24.247 ± 1.096	24.931 ± 1.137	24.907 ± 1.01	24.223 ± 0.667	25.324 ± 0.743	24.816 ± 0.695
Elastigel 3000M ^{®***}	34.881 ± 1.713	36.095 ± 1.853	36.036 ± 1.864	34.532 ± 1.953	36.525 ± 2.133	35.982 ± 1.989

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	30.496 ± 0.626	32.16 ± 0.975	30.985 ± 0.615	30.227 ± 0.818	30.767 ± 0.821	30.962 ± 0.788
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	31.499 ± 1.704	32.49 ± 1.784	32.113 ± 1.775	30.078 ± 1.36	31.031 ± 1.28	30.645 ± 1.296
Era-Gel ^{®*}	32.703 ± 1.043	33.738 ± 1.098	33.077 ± 1.285	31.284 ± 1.248	32.221 ± 1.287	31.999 ± 1.344
Elastigel 2000C ^{®**}	24.209 ± 0.580	24.906 ± 0.610	25.06 ± 0.626	24.13 ± 0.811	24.739 ± 0.648	24.469 ± 0.793
Elastigel 3000M ^{®***}	36.165 ± 2.059	37.169 ± 2.143	36.522 ± 2.122	35.419 ± 1.971	37.633 ± 2.125	36.012 ± 2.345

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 21 น้ำหนัก (มก.) ของส่วนตัวเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	45.450 ± 1.219	46.523 ± 1.293	46.571 ± 1.214	45.186 ± 1.332	46.462 ± 1.518	46.480 ± 1.280
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	44.626 ± 1.810	45.995 ± 1.823	46.105 ± 1.805	44.280 ± 1.462	45.928 ± 1.544	45.405 ± 1.585
Era-Gel ^{®*}	48.427 ± 1.475	50.607 ± 1.565	50.210 ± 1.686	48.690 ± 1.482	50.905 ± 1.461	50.065 ± 1.691
Elastigel 2000C ^{®**}	39.293 ± 0.966	40.427 ± 0.981	40.381 ± 1.238	39.555 ± 0.910	41.099 ± 0.983	40.694 ± 1.025
Elastigel 3000M ^{®***}	54.146 ± 1.250	56.292 ± 1.278	55.740 ± 2.119	55.300 ± 1.423	58.247 ± 1.546	57.960 ± 1.493

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	45.089 ± 1.417	46.902 ± 1.727	45.899 ± 1.343	45.057 ± 1.792	46.100 ± 1.846	46.220 ± 1.981
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	44.732 ± 1.585	46.239 ± 1.845	45.935 ± 1.843	43.827 ± 1.298	45.260 ± 1.373	44.650 ± 1.513
Era-Gel ^{®*}	48.394 ± 1.598	49.958 ± 1.685	49.388 ± 1.659	49.063 ± 1.095	50.576 ± 1.158	50.568 ± 1.170
Elastigel 2000C ^{®**}	38.777 ± 1.097	40.049 ± 1.110	40.103 ± 1.144	38.847 ± 1.309	40.098 ± 1.405	39.519 ± 1.371
Elastigel 3000M ^{®***}	53.849 ± 1.585	55.543 ± 1.667	54.356 ± 1.776	55.531 ± 1.952	58.717 ± 1.921	56.584 ± 1.843

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 22 ความหนา (มม.) ของด้านข้างส่วนฝาเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 30, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.122 ± 0.006	0.120 ± 0.008	0.122 ± 0.007	0.122 ± 0.006	0.121 ± 0.007	0.122 ± 0.006
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.128 ± 0.019	0.128 ± 0.017	0.130 ± 0.018	0.125 ± 0.017	0.128 ± 0.016	0.126 ± 0.016
Era-Gel ^{®*}	0.138 ± 0.010	0.138 ± 0.014	0.142 ± 0.012	0.135 ± 0.011	0.142 ± 0.012	0.140 ± 0.011
Elastigel 2000C ^{®**}	0.099 ± 0.008	0.101 ± 0.010	0.104 ± 0.009	0.100 ± 0.009	0.106 ± 0.011	0.107 ± 0.099
Elastigel 3000M ^{®***}	0.152 ± 0.013	0.162 ± 0.015	0.162 ± 0.016	0.152 ± 0.011	0.158 ± 0.014	0.161 ± 0.013

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.122 ± 0.006	0.132 ± 0.009	0.139 ± 0.008	0.122 ± 0.006	0.134 ± 0.009	0.132 ± 0.009
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.123 ± 0.018	0.135 ± 0.019	0.129 ± 0.020	0.121 ± 0.013	0.133 ± 0.021	0.131 ± 0.018
Era-Gel ^{®*}	0.140 ± 0.014	0.152 ± 0.015	0.148 ± 0.013	0.135 ± 0.010	0.144 ± 0.013	0.143 ± 0.014
Elastigel 2000C ^{®**}	0.103 ± 0.006	0.107 ± 0.007	0.101 ± 0.012	0.098 ± 0.006	0.104 ± 0.011	0.104 ± 0.008
Elastigel 3000M ^{®***}	0.156 ± 0.014	0.176 ± 0.016	0.173 ± 0.017	0.154 ± 0.012	0.171 ± 0.013	0.172 ± 0.012

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 23 ความหนา (มม.) ของด้านข้างส่วนตัวเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 30, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.105 ± 0.004	0.108 ± 0.007	0.106 ± 0.004	0.105 ± 0.005	0.107 ± 0.005	0.106 ± 0.004
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.105 ± 0.012	0.106 ± 0.013	0.107 ± 0.012	0.105 ± 0.008	0.103 ± 0.016	0.107 ± 0.008
Era-Gel®*	0.119 ± 0.010	0.124 ± 0.012	0.120 ± 0.023	0.120 ± 0.013	0.118 ± 0.023	0.122 ± 0.012
Elastigel 2000C®**	0.093 ± 0.007	0.093 ± 0.006	0.096 ± 0.008	0.095 ± 0.007	0.098 ± 0.007	0.098 ± 0.007
Elastigel 3000M®***	0.129 ± 0.010	0.138 ± 0.011	0.138 ± 0.010	0.137 ± 0.012	0.145 ± 0.013	0.145 ± 0.013

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.105 ± 0.005	0.113 ± 0.005	0.118 ± 0.006	0.106 ± 0.005	0.118 ± 0.010	0.116 ± 0.008
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.106 ± 0.011	0.115 ± 0.012	0.119 ± 0.014	0.106 ± 0.012	0.110 ± 0.022	0.115 ± 0.012
Era-Gel®*	0.115 ± 0.009	0.126 ± 0.011	0.125 ± 0.008	0.118 ± 0.009	0.130 ± 0.014	0.130 ± 0.012
Elastigel 2000C®**	0.095 ± 0.006	0.100 ± 0.007	0.101 ± 0.005	0.093 ± 0.008	0.100 ± 0.009	0.100 ± 0.009
Elastigel 3000M®***	0.128 ± 0.009	0.144 ± 0.011	0.143 ± 0.011	0.132 ± 0.010	0.146 ± 0.010	0.150 ± 0.012

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M® 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 24 ความหนา (มม.) ของด้านปลายส่วนฝาเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.131 ± 0.017	0.134 ± 0.018	0.133 ± 0.017	0.131 ± 0.013	0.134 ± 0.013	0.135 ± 0.013
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.114 ± 0.014	0.115 ± 0.015	0.117 ± 0.016	0.122 ± 0.014	0.124 ± 0.014	0.124 ± 0.015
Era-Gel ^{®*}	0.093 ± 0.014	0.094 ± 0.005	0.097 ± 0.006	0.095 ± 0.005	0.098 ± 0.005	0.101 ± 0.006
Elastigel 2000C ^{®**}	0.07 ± 0.007	0.071 ± 0.006	0.072 ± 0.006	0.068 ± 0.004	0.071 ± 0.005	0.068 ± 0.005
Elastigel 3000M ^{®***}	0.105 ± 0.008	0.113 ± 0.009	0.113 ± 0.008	0.102 ± 0.007	0.108 ± 0.012	0.113 ± 0.016

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.132 ± 0.010	0.146 ± 0.011	0.148 ± 0.012	0.124 ± 0.011	NA	NA
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.110 ± 0.022	0.132* ± 0.034	0.134* ± 0.028	0.117 ± 0.009	NA	NA
Era-Gel ^{®*}	0.095 ± 0.009	0.104 ± 0.008	0.102 ± 0.008	0.098 ± 0.008	0.104 ± 0.009	0.107 ± 0.011
Elastigel 2000C ^{®**}	0.068 ± 0.006	0.074 ± 0.008	0.074 ± 0.007	0.068 ± 0.004	NA	NA
Elastigel 3000M ^{®***}	0.111 ± 0.008	0.124 ± 0.010	0.124* ± 0.01	0.104 ± 0.008	NA	NA

NA: ไม่สามารถวัดค่าได้เนื่องจากเปลือกแคปซูลเกิดการเปลี่ยนรูป

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 25 ความหนา (มม.) ของด้านปลายส่วนตัวเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 10, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 30 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.128 ± 0.010	0.131 ± 0.011	0.131 ± 0.010	0.134 ± 0.008	0.138 ± 0.009	0.137 ± 0.009
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.110 ± 0.022	0.112 ± 0.025	0.123 ± 0.031	0.103 ± 0.012	0.105 ± 0.013	0.105 ± 0.012
Era-Gel®	0.093 ± 0.014	0.094 ± 0.017	0.095 ± 0.018	0.096 ± 0.004	0.010 ± 0.006	0.100 ± 0.007
Elastigel 2000C®**	0.079 ± 0.009	0.083 ± 0.010	0.082 ± 0.011	0.078 ± 0.006	0.079 ± 0.006	0.080 ± 0.006
Elastigel 3000M®***	0.109 ± 0.009	0.113 ± 0.009	0.116 ± 0.010	0.102 ± 0.012	0.109 ± 0.011	0.114 ± 0.014

ชนิด	ไม่ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้			ใส่ถุง LDPE, 40 °C เก็บไว้		
	0	1 เดือน	3 เดือน	0	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	0.132 ± 0.009	0.144 ± 0.008	0.145 ± 0.009	0.126 ± 0.008	NA	NA
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	0.114 ± 0.016	0.123 ± 0.017	0.117 ± 0.016	0.101 ± 0.014	0.110 ± 0.014	NA
Era-Gel®	0.094 ± 0.006	0.101 ± 0.007	0.101 ± 0.006	0.098 ± 0.006	0.106 ± 0.008	NA
Elastigel 2000C®**	0.076 ± 0.003	0.08 ± 0.005	0.081 ± 0.005	0.077 ± 0.005	NA	NA
Elastigel 3000M®***	0.108 ± 0.009	0.12 ± 0.009	0.119 ± 0.009	0.109 ± 0.01	NA	NA

NA: ไม่สามารถวัดค่าได้เนื่องจากเปลือกแคปซูลเกิดการเปลี่ยนรูป

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M® 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 26 ปริมาณความชื้นของเปลือกแคปซูลเจละตินและเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH

สภาวะที่เก็บ	เวลาที่เก็บ (เดือน)	ปริมาณความชื้น (%) ของเปลือกแคปซูล				
		เจละตินที่มี จำหน่าย	เจละตินที่ เตรียมขึ้น	Era-Gel [®] *	Elastigel 2000C [®] **	Elastigel 3000M [®] ***
-	0	13.24	13.12	11.51	12.19	10.63
30 °C 75 %RH	1	14.67	15.19	14.28	14.40	13.69
ไม่ใส่ถุง LDPE	3	15.05	15.56	14.94	14.50	15.09
30 °C 75 %RH	1	14.96	14.77	13.91	14.23	14.50
ใส่ถุง LDPE	3	15.55	15.84	14.95	14.60	15.64
40 °C 75 %RH	1	13.93	14.50	14.70	13.77	13.70
ไม่ใส่ถุง LDPE	3	15.26	15.48	15.29	14.16	15.56
40 °C 75 %RH	1	14.24	14.78	13.88	13.83	13.76
ใส่ถุง LDPE	3	16.19	16.08	16.05	14.91	16.71

* เจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 27 ระยะเวลาการแตกตัว (นาทึ) ของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 °C และ 40 °C 75 % RH (n = 6, ค่าเฉลี่ย ± SD)

ชนิด	ที่เวลาเริ่มต้น	30 °C				40 °C			
		ไม่ใส่ถุง LDPE		ใส่ถุง LPDE		ไม่ใส่ถุง LDPE		ใส่ถุง LPDE	
		1 เดือน	3 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	1 เดือน	3 เดือน
เจลละตินที่มีจำหน่าย	3.13 ± 0.48	2.70 ± 0.55	2.93 ± 0.90	2.48 ± 0.53	3.76 ± 1.54	3.89 ± 1.24	5.66 ± 3.95	3.69 ± 0.63	4.43 ± 2.50
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	4.18 ± 1.19	5.88 ± 2.85	6.12 ± 1.35	3.59 ± 1.54	6.16 ± 0.71	6.38 ± 2.15	26.3 ± 4.99	8.59 ± 4.08	11.00 ± 4.75
Era-Gel ^{®*}	6.21 ± 1.46	7.14 ± 2.91	10.3 ± 3.00	5.53 ± 1.46	6.69 ± 3.13	15.5 ± 8.84	25.70 ± 5.25	10.10 ± 2.87	11.4 ± 2.80
Elastigel 2000C ^{®**}	4.65 ± 1.51	5.73 ± 2.14	6.65 ± 0.97	4.45 ± 0.74	5.66 ± 1.53	8.97 ± 5.37	15.00 ± 9.22	5.71 ± 0.47	13.9 ± 7.65
Elastigel 3000M ^{®***}	8.01 ± 1.37	9.13 ± 2.40	9.60 ± 3.03	7.28 ± 1.03	8.90 ± 1.48	13.3 ± 5.16	30.60 ± 8.50	11.4 ± 3.71	9.98 ± 1.83

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 28 การเปรียบเทียบต้นทุนการผลิตระหว่างเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจละตินและเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ

เปลือกแคปซูล เจละตินผสมแป้ง	ราคาสาร (บาทต่อกก.)	ปริมาณ (กก.)		ต้นทุน (บาท)		ต้นทุนรวม (บาท)	ต้นทุนลดลง (บาท)
		เจละติน	แป้ง	เจละติน	แป้ง		
เจละตินอย่างเคียว	280	5,000	-	1,400,000	-	1,400,000	-
Era-Gel ^{**}	60	1,250	3,750	75,000	1,050,000	1,125,000	275,000
Elastigel 2000C ^{***}	110	1,750	3,250	192,500	910,000	1,102,500	297,500
Elastigel 3000M ^{***}	105	1,000	4,000	105,000	1,120,000	1,225,000	175,000

* เจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

การนำแป้งมาแทนที่เจลาตินบางส่วนมีความเป็นไปได้สำหรับการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งโดยวิธีการจุ่มด้วยแบบพิมพ์ โดยแป้งที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้มีทั้งหมด 8 ชนิด ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ แป้งคิบ แป้งคัคแปรทางกายภาพ และแป้งคัคแปรด้วยวิธีอื่นๆ เมื่อเตรียมสารละลายของเจลาตินผสมแป้ง ความหนืดของสารละลายจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสารละลายของเจลาตินเพียงอย่างเดียว และเมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์ม แผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งจะมีความขุ่นเล็กน้อยและมีความเปราะมากขึ้น ชนิดของแป้งที่สามารถใช้ทดแทนเจลาตินได้โดยให้สารละลายที่เป็นเนื้อเดียวกันและให้แผ่นฟิล์มที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสม ได้แก่ แป้งพรีเจลาตินไนซ์ของแป้งข้าวเจ้า (Era-Gel[®]), แป้งคัคแปร Elastigel 2000C[®] และ Elastigel 3000M[®] โดยปริมาณสูงสุดที่แทนที่เจลาตินได้ คือ 25 %, 35 % และ 20 % ตามลำดับ ปริมาณแป้งที่แทนที่เจลาตินนี้สามารถลดต้นทุนการผลิตเปลือกแคปซูลชนิดแข็งได้อย่างมาก แผ่นฟิล์มเจลาตินผสมแป้งที่เตรียมได้จำเป็นต้องมีการเติมสารเสริมสภาพพลาสติกเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม นอกจากนี้ ยังอาจจำเป็นต้องมีสารลดแรงตึงผิว โขเดียมลอริลซัลเฟตซึ่งใช้เป็นสารช่วยในกระบวนการผลิตเพื่อทำให้แบบพิมพ์เปียกทั่ว เพิ่มความมันวาวของแผ่นฟิล์ม และให้แผ่นฟิล์มที่มีความหนาสม่ำเสมอมากขึ้น

ส่วนประกอบที่เหมาะสมของสูตรตำรับสำหรับการเตรียมเปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้งชนิดต่างๆ ที่ได้จากการศึกษาวิจัยนี้มีทั้งหมด 3 สูตร คือ 1) สูตรที่ประกอบด้วยเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 %w/w ของปริมาณของแข็ง กลีเซอริน 1 %w/w ของสารละลาย และ SLS 0.1 %w/w ของปริมาณของแข็ง 2) สูตรที่ประกอบด้วยเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 %w/w ของปริมาณของแข็ง และ SLS 0.1 % w/w ของปริมาณของแข็ง และ 3) สูตรที่ประกอบด้วยเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 %w/w ของปริมาณของแข็ง และกลีเซอริน 2 % w/w ของสารละลาย แป้งทั้งสามชนิดนี้สามารถเตรียมเป็นสารละลายผสมกับเจลาตินได้เข้าเป็นเนื้อเดียวกัน และสามารถเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับเปลือกแคปซูลที่เตรียมจากเจลาตินเพียงอย่างเดียว และสามารถแตกตัวได้ภายใน 10 นาที เมื่อนำเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้นี้มาบรรจุด้วยยาโคคลอกซาซิลิน เพื่อศึกษาการละลายสามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 10 นาทีซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของ

USP25 สถานะการเก็บที่เหมาะสมสำหรับเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมจากเจละตินผสมแป้งนี้ คือ ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % โดยบรรจุในถุง LDPE

สำหรับงานวิจัยขั้นต่อไป ควรมีการศึกษาเพื่อพัฒนาคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมโดยการใช้แป้งมาทดแทนเจละตินบางส่วนให้ดียิ่งขึ้น ได้แก่ ความใส ความยืดหยุ่น และความคงตัว เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังคงไม่สามารถนำแป้งมาทดแทนการใช้เจละตินได้ทั้งหมดในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็ง ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาพัฒนาต่อ โดยอาจศึกษาหาชนิดของแป้งคัดแปรอื่นๆหรือใช้แป้งหลายชนิดร่วมกันหรือเติมสารอื่นๆที่ช่วยเพิ่มคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งจากแป้ง โดยไม่ต้องใช้เจละติน นอกจากนี้ ยังควรศึกษาผลของการเติมสี สารทึบแสง และสารกันบูดต่อคุณสมบัติทางกายภาพและความคงตัวของเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้ด้วย

ประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลการวิจัยที่ได้

1. สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนาเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่เตรียมโดยใช้แป้งมาแทนที่เจละตินบางส่วน ซึ่งสามารถช่วยลดต้นทุนการผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้
2. นำผลงานวิจัยที่ได้ไปทดลองเตรียมและวิจัยพัฒนาต่อ โดยใช้เครื่องมือในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งช่วยเพิ่มศักยภาพในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ของผู้ประกอบการภายในประเทศ
3. เป็นแนวทางในการพัฒนาการนำแป้งชนิดอื่นๆหรือวิจัยเพื่อหาแป้งคัดแปรชนิดใหม่เพื่อนำมาใช้ทดแทนเจละตินในการเตรียมเปลือกแคปซูลชนิดแข็งที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อไป

บรรณานุกรม

- Arvanitoyannis, I., Nakayama, A., and Aiba, S. 1998a. Chitosan and gelatin based edible films: state diagrams, mechanical and permeation properties. *Carbohydr. Polym.* 37: 371-382.
- Arvanitoyannis, I., Nakayama, A., and Aiba, S. 1998b. Edible films made from hydroxyl starch and gelatin and plasticized by polyols and water. *Carbohydr. Polym.* 36: 105-119.
- Arvanitoyannis, I., Psomiadou, E., Nakayama, A., Aiba, S., and Yamamoto, N. 1997. Edible films made from gelatin, soluble starch and polyols: part 3. *Food Chem.* 60(4): 593-604.
- Arvanitoyannis, I. S. 2002. Formation and properties of collagen and gelatin films and coatings. In A. Gennadios (ed.), *Protein-based film and coatings*, pp. 275-304. London: CRC Press.
- Augsburger, L. L. 1989. Hard and soft gelatin capsule. In S. G. Banker, and C. T. Rhodes (eds.), *Modern pharmaceuticals*, 2nd ed., pp. 441-452. New York: Marcel Dekker.
- Bae, H. J., Cha, D. S., Whiteside, W. S., and Park, H. J. 2008. Film and pharmaceutical hard capsule formation properties of mungbean, waterchestnut, and sweet potato starches. *Food Chem.* 106: 96-105.
- Bogin, H. H., and Mich, D. 1949. Enteric capsule. *US patent 2,491,475*.
- Briston, J. H. 1990a. Mechanical properties. In J. H. Briston, *Plastics films*, 3rd ed., pp. 93-113. Singapore: Longman.
- Briston, J. H. 1990b. Physical and chemical properties. In J. H. Briston, *Plastics films*, 3rd ed., pp. 114-127. Singapore: Longman.
- Brogmann, B. and Lehmann, K. 1994. Stability of enteric gelatin and starch capsules coated with aqueous dispersions of methacrylic acid copolymers. *Pharm. Res.* 11: S-167.
- Burns, S. J. et al. 1996. An in vitro assessment of liquid-filled Capill[®] potato starch capsules with biphasic release characteristics. *Int. J. Pharm.* 134: 223-230.
- Cartensen, J. T., and Rhodes, C. T. 1993. Pellicule formation in gelatin capsules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19: 2709-2712.
- Chalmers, I. 1968. Focus on starch: part1-properties. *Manuf. Chem. and Aer. NEWS.* Aug: 23-28.

- Chiwele, I., Jones, B. E., and Podczeczek, F. 2000. The shell dissolution of various empty hard capsules. *Chem. Pharm. Bull.* 48: 951-956.
- Christen, J. D., and Cheng, W. J. 1977. Capsule shell. *US patent* 4,026,986.
- Digenes, G. A., Gold, T. B., and Shah, V. P. 1994. Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in-vitro in-vivo performance. *J. Pharm. Sci.* 83: 915-921.
- Djagny, K. B., Wang, Z., Xu, S. 2001. Gelatin: a valuable protein for food and pharmaceutical industries:review. *Crit. Rev. Food Sci.* 41(6): 481-492.
- Eastoe, J. E., and Leach, A. A. 1977. Chemical constitution of gelatin. In A. G. Ward, and A. Courts (eds.), *The science and technology of gelatin*, pp. 73-107. London: Academic Press.
- Eith, I., and Tomka, I. 1987. Injection molded drug delivery systems. *Mănu. Chem.* 58: 21-25.
- Finch, C. A., and Jobling, A. 1977. The physical properties of gelatin. In A. G. Ward and A. Courts (eds.), *The science and technology of gelatin*, pp. 250-294. London: Academic Press.
- Food Product Division.* 2004. Technical service bulletin. National Starch and Chemical Company.
- Forsell, P., Lahtinen, R., Lahelin, M., and Myllarinen, P. 2002. Oxygen permeability of amylase and amylopectin films. *Carbohydr. Polym.* 47: 125-129.
- Gandin, S., Lourdin, D., Frossell, P. M., and Colonna, P. 2000. Antiplasticisation and oxygen permeability of starch-sorbitol film. *Carbohydr. Polym.* 43: 33-37.
- Gennadios, and Aristippos. 2001. Non-gelatin substitutes for oral delivery capsule, their composition and process of manufacture. *US patent* 6,214,376.
- Gilleland, M. G., Turner, L. J., Patton, A. P., and Harrison, D. M. 2002. Modified starch as a replacement for gelatin in soft gel films and capsules. *US patent* 6,375,981.
- Hausmanns, and Stephan. 2001. Two part hard shell capsule made of poly(1,4-alpha-D-glucane) and starch. *EP patent* 1,262,174.
- Hwan, Y. J. 2002. Gelatin capsule. *EP patent* 1210936 A1.
- Idrissi, S. et al. 1991. "Capill[®]" de charbon active: formulation faisabilite industrielle stabilite. *Pharm. Acta. Helv.* 66: 246-252.
- Jones, B. E. 1987a. Gelatin additives, substitutes, and extenders. In K. Ridgway (ed.), *Hard capsule: Development and technology*, pp. 49-60. London: Pharmaceutical Press.

- Jones, B. E. 1987b. The history of the gelatin capsule. In K. Ridgway (ed.), *Hard Capsules: Development and Technology*, pp. 1-12. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, B. E. 1987c. The manufacture of hard gelatin capsules. In K. Ridgway (ed.), *Hard capsule: Development and technology*, pp. 68-79. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, B. E. 2004a. Capsule standards. In F. Podczeck, and B. E. Jones (eds.), *Pharmaceutical capsule*, 2nd ed., pp. 239-259. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, B. E. 2004b. Gelatin alternatives and additives. In F. Podczeck, and B. E. Jones (eds.), *Pharmaceutical capsule*, 2nd ed., pp. 61-77. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, B. E. 2004c. Gelatin: manufacture and physicochemical properties. In F. Podczeck, and B. E. Jones (eds.), *Pharmaceutical capsule*, 2nd ed., pp. 23-60. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, B. E. 2004d. Manufacture and properties of two-piece hard capsules. In F. Podczeck, and B. E. Jones (eds.), *Pharmaceutical capsule*, 2nd ed., pp. 79-100. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, B. E. 2004e. The history of the medicinal capsule. In F. Podczeck, and B. E. Jones (eds.), *Pharmaceutical capsule*, 2nd ed., pp. 1-22. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, R. T. 1987a. Gelatin: Physical and Chemical Properties. In K. Ridgway (ed.), *Hard capsules: Development and technology*, pp. 31-48. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, R. T. 1987b. Gelatin: Structure and Manufacture. In K. Ridgway (ed.), *Hard capsule: Development and technology*, pp. 13-30. London: Pharmaceutical Press.
- Jones, S. F. 1983. *The word market for starch and starch products with particular reference to cassava (tapioca) starch*. pp. 17-27. London.
- Jongjareonrak, A., Benjakul, S., Visessanguan, W., Prodpran, T., and Tanaka, M. 2006. Characterization of edible films from skin gelatin of brownstripe red snapper and bigeye snapper. *Food Hydrocolloid*. 20: 492-501.
- Kibbe, H. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3rd ed. pp. 528-530. London: Pharmaceutical Press.
- King, W. 1969. Gelatin. In M. Gillickman (ed.), *Gum technology in the food industry*, pp. 359-397. New York: Academic Press.

- Krogars, K., Heinämäkia, J., Karjalainen, M., Niskanen, A., Leskelä, M., and Yliruusi, J. 2002. Enhanced stability of rubbery amylose-rich maize starch film plasticized with a combination of sorbitol and glycerol. *Int. J. Pharm.* 251: 205-208.
- Lowton, J. W. 1996. Effect of starch type on the properties of starch containing films. *Carbohydr. Polym.* 29: 203-208.
- Mali, S., Grossmann, M. V. E., Garcia, M. A., Martino, M. N., and Zaritzky, N. E. 2002. Microstructural characterization of yam starch films. *Carbohydr. Polym.* 50: 379-386.
- Myllarinen, P., Partanen, R., Seppala, J., and Foissell, P. 2002. Effect of glycerol on behaviour of amylase and amylopectin films. *Carbohydr. Polym.* 50: 355-361.
- O'Donnell, P. B., and McGinity, J. W. 1997. Mechanical properties of polymeric films prepared from aqueous polymeric dispersions. In J. W. McGinity (ed.), *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical science*, 2nd ed., pp. 517-548. New York: Marcel Dekker.
- O'Neil, M. J. 2001. *The merck index*. 13th ed. p. 3114. USA: Merck.
- Oppenheim, Richard, and Charles. 2003. Non-gelatin based capsules. *WO patent* 03/009832 A1.
- Parfitt, K., 1999. *Martindale the complete drug reference*. 31st ed. pp. 201-202. London: The Pharmaceutical Press.
- Parikh, M. E., Porter, S. C., and Rohera, B. D. 1993. Tensile properties of free films cast from aqueous ethylcellulose dispersion. *Pharm. Res.* 10: 810-815.
- Podczek, F. 2002. The strength and brittleness of hard shell capsule made from different materials. *Business Briefings: Pharma. Tech.* April: 128-135.
- Rutenberg, M. W. 1980. Starch and its modifications. In R. L. Davidson (ed.), *Handbook of water-soluble gum&resin*, pp. 22-1 to 22-83. New York: McGraw-Hill.
- Schoch, T. J. 1967. Properties and uses of rice starch. In R. L. Whistler, and E. F. Paschall (eds.), *Starch: chemistry and technology*, vol. 2, pp.79-86. New York: Academic Press.
- Scott, R. A., Cade, D., and He, X. 2003. Modified starch film compositions. *US patent* 6,635,275.
- Sears, J. K., and Darby, J. R. 1982a. Mechanism of plasticizer action. In J. K. Sears, and J. R. Darby (eds.), *The technology of plasticizers*, pp. 35-77. New York: A Wiley-interscience.

- Sears, J. K., and Darby, J. R. 1982b. Plasticizers: what and why. In J. K. Sears, and J. R. Darby (eds.), *The technology of plasticizers*, pp. 1-7. New York: A Wiley-interscience.
- Shipman, L. 1967. Manufacture of tapioca, arrowroot, and sago starch. In R. L. Whistler, and E. F. Paschall (eds.), *Starch: chemistry and technology*, vol. 2, pp. 103-119. New York: Academic Press.
- Sriroth, K., and Piyachomkwan, K. 2000. *Starch technology*. 2nd ed., pp. 1-117. Bangkok: Kasetsart University.
- Stainsby, G. 1977a. The gelatin gel and the sol-gel transformation. In A. G. Ward, and A. Courts (eds.), *The science and technology of gelatin*, pp. 179-207. London: Academic Press.
- Stainsby, G. 1977b. The physical chemistry of gelatin in solution. In A. G. Ward, and A. Courts (eds.), *The science and technology of gelatin*, pp. 109-136. London: Academic Press.
- Stroud, and Norman. 1996. High amylase starch substituted gelatin capsule. *US patent 5,554,385*.
- Szymanski, C. D., Martinsville, and Helmstetter, G. J. 1973. Dextrin-extended gelatin compositions. *US patent 3,758,323*.
- Thai Industrial Standard. 2003. *Hard gelatin capsule*, TIS 913-2545. Industrial minitrary. Thai Industrial Standard Institute.
- The United States Pharmacopeia 25/ National Formulary 20* (Asian ed.), 2002. Rockville, United states Pharmacopeial convention, pp. 55-556, 2010-2012.
- Vilivalam, V. D., Illum, L., and Iqbal, K. 2000. Starch capsules: and alternative system for oral drug delivery. *PSTT* 3: 64-69.
- Wilhelm, H. M., Sierakowski, M. R., Souza, G. P., and Wypych, F. 2003. Starch films reinforced with mineral clay. *Carbohydr. Polym.* 52: 101-110.
- Woltjes, Jakob, Roelf, Meima, Heine, Buwalda et al. 1999. Composition based on cross-linked starch and depolymerized starch suitable as gelatin replacement. World Intellectual Property Organization, International Patent Number WO 00/44241.
- Wurzburg, O. B. (ed.) 1986. *Modified starches properties and uses*. pp. 13-16. Florida: CRC Press.

Yakimets, I., Wellner, N., Smith, A. C., Wilson, R. H., Farhat, I., and Mitchell, J. 2005. Mechanical properties with respect to water content of gelatin films in glassy state. *Polymer* 46: 12577-12585.

Yamamoto, T., Matsuura, S., and Akai, K. 1998. Capsule shell. *US patent* 5,756,123.

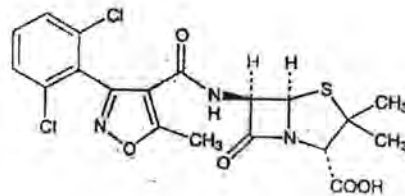
ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

**ข้อมูลตัวอย่างไดคลอกซาซิดิน และการเทียบมาตรฐานสำหรับการหาปริมาณไดคลอกซาซิดินใน
น้ำโดยวิธีการวัดการดูดกลืนรังสีโดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์**

ไคคลอซาชิลิน

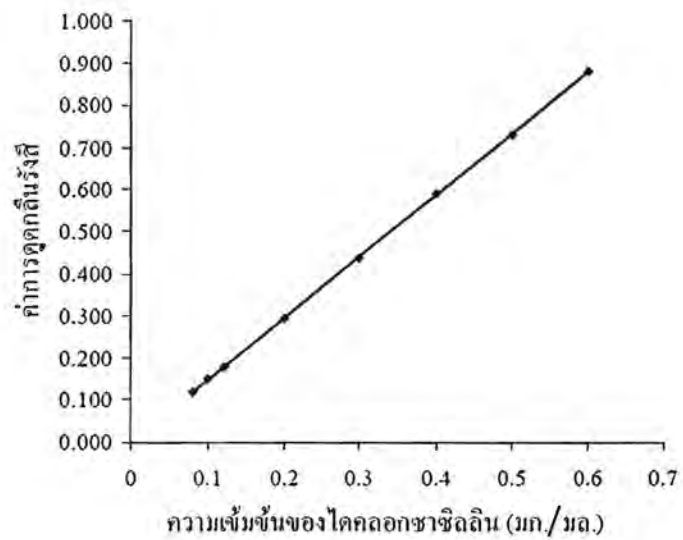
ไคคลอซาชิลินเป็นยาในกลุ่มเพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่ต้านทานต่อเอนไซม์เพนิซิลลินเนส ไคคลอซาชิลินจัดเป็น isoxazolyl penicillin เช่นเดียวกับคลอซาชิลินและออกซาชิลิน โครงสร้างทางเคมีแสดงดังรูปที่ 35 ไคคลอซาชิลินมีกลไกไคโอบอน 2 ตัวที่กลุ่มเพนิลซึ่งแตกต่างจากคลอซาชิลิน ไคคลอซาชิลินมีจำหน่ายทางการค้าในรูปแบบเกลือโซเดียม โมโนไฮเดรต ไคคลอซาชิลิน โซเดียมมีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ค่าการละลายในน้ำและในแอลกอฮอล์ดีดีมาก มีค่า pK_a เท่ากับ 2.7-2.8 และน้ำหนักโมเลกุล 470.33 (Parfitt, 1999)



รูปที่ 40 โครงสร้างทางเคมีของไคคลอซาชิลิน (O'Neil, 2001)

ตารางที่ 29 ข้อมูลการเทียบมาตรฐานสำหรับการหาปริมาณไคคลอซาชิลินในน้ำโดยวิธีการวัดการดูดกลืนรังสีโดยใช้เครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ($n = 3$, ค่าเฉลี่ย)

ความเข้มข้นของไคคลอซาชิลิน (มก./มล.)	ค่าการดูดกลืนรังสี
0.08	0.120
0.10	0.151
0.12	0.177
0.20	0.295
0.30	0.438
0.40	0.591
0.50	0.732
0.60	0.880



รูปที่ 41 กราฟการเทียบมาตรฐานสำหรับการหาปริมาณไดคลอโรฟิลาในน้ำโดยวิธีการวัดการดูดกลืนรังสี โดยใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ($R^2 = 0.9999$; $Y = 1.4604X + 0.0031$, $Y =$ ค่าการดูดกลืนรังสี และ $X =$ ความเข้มข้นของไดคลอโรฟิลา (มก./มล.))

ภาคผนวก ข

คุณสมบัติทางกล และทางกายภาพของแผ่นฟิล์มและ
เปลือกเคลือบชนิดแข็งที่เตรียมจากเจละตินและเจละตินผสมแป้ง

ตารางที่ 30 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่แทนที่ด้วยแป้งในปริมาณต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD, n = 5 สำหรับคุณสมบัติทางกล, n = 3 สำหรับปริมาณความชื้น)

ชนิดของแป้ง	% การแทนที่ด้วยแป้ง	ค่าความเค้นสูงสุด (N/มม. ²)	ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.)	ปริมาณความชื้น (%)
แป้งข้าวเจ้า	5	68.656 \pm 3.704	2.218 \pm 0.292	14.60 \pm 0.09
	10	62.211 \pm 2.596	1.929 \pm 0.122	14.62 \pm 0.13
	15	58.226 \pm 0.912	1.762 \pm 0.133	15.10 \pm 0.09
	20	50.353 \pm 1.376	1.710 \pm 0.068	14.54 \pm 0.20
	25	35.687 \pm 2.326	1.222 \pm 0.095	14.07 \pm 0.12
	30	23.497 \pm 0.605	0.906 \pm 0.033	16.95 \pm 0.23
แป้งข้าวเหนียว	5	72.900 \pm 2.993	1.821 \pm 0.022	14.54 \pm 0.19
	10	60.150 \pm 2.062	1.648 \pm 0.05	14.46 \pm 0.07
	15	54.595 \pm 0.946	1.427 \pm 0.071	14.56 \pm 0.19
	20	42.568 \pm 2.357	1.269 \pm 0.023	14.03 \pm 0.09
	25	30.935 \pm 1.220	1.036 \pm 0.049	14.22 \pm 0.21
แป้งมันสำปะหลัง	5	68.665 \pm 1.968	2.005 \pm 0.050	15.07 \pm 0.26
	10	69.442 \pm 2.089	1.950 \pm 0.157	14.70 \pm 0.12
	15	50.251 \pm 1.231	1.549 \pm 0.078	14.58 \pm 0.11
	20	18.026 \pm 4.354	0.839 \pm 0.110	14.28 \pm 0.08
Era-Gel [®]	5	79.772 \pm 2.355	2.054 \pm 0.216	13.81 \pm 0.18
	10	73.850 \pm 1.721	2.899 \pm 0.264	14.93 \pm 0.03
	15	68.847 \pm 1.929	2.433 \pm 0.105	14.39 \pm 0.08
	20	63.535 \pm 1.024	2.312 \pm 0.130	15.06 \pm 0.12
	25	65.517 \pm 2.299	2.617 \pm 0.073	14.40 \pm 0.12
	30	54.072 \pm 1.221	2.244 \pm 0.080	14.62 \pm 0.18
	35	46.189 \pm 1.213	1.821 \pm 0.094	13.55 \pm 0.08

ตารางที่ 30 (ต่อ)

ชนิดของแป้ง	% การแทนที่ ด้วยแป้ง	ค่าความเค้นสูงสุด (N/มม. ²)	ค่าความยาวที่ยืดออก ก่อนขาด (มม.)	ปริมาณความชื้น (%)
Alpha starch [®]	5	85.154 ± 1.643	1.808 ± 0.072	13.48 ± 0.28
	10	63.831 ± 2.528	1.796 ± 0.136	14.68 ± 0.06
	15	43.891 ± 2.826	1.276 ± 0.058	14.33 ± 0.10
	20	20.206 ± 5.387	0.826 ± 0.187	13.75 ± 0.09
Elastigel 1000J [®]	5	80.470 ± 2.446	1.951 ± 0.075	14.04 ± 0.47
	10	77.311 ± 2.130	2.695 ± 0.261	14.89 ± 0.05
	15	64.315 ± 1.178	1.964 ± 0.091	14.80 ± 0.21
	20	51.706 ± 1.062	1.896 ± 0.089	14.53 ± 0.14
	25	52.386 ± 2.023	2.074 ± 0.258	14.52 ± 0.21
Elastigel 2000C [®]	5	76.708 ± 3.862	1.929 ± 0.089	13.77 ± 0.24
	10	77.029 ± 1.904	2.344 ± 0.237	14.67 ± 0.01
	15	70.333 ± 1.371	2.376 ± 0.114	15.02 ± 0.10
	20	66.372 ± 2.018	2.078 ± 0.102	14.10 ± 0.13
	25	63.09 ± 1.659	2.179 ± 0.106	14.26 ± 0.04
	30	61.757 ± 2.254	2.254 ± 0.044	14.33 ± 0.08
	35	62.111 ± 1.038	2.358 ± 0.231	13.87 ± 0.06
	40	56.025 ± 1.784	1.859 ± 0.183	13.88 ± 0.09
Elastigel 3000M [®]	45	43.280 ± 1.114	1.387 ± 0.096	14.12 ± 0.04
	5	85.166 ± 1.553	1.902 ± 0.064	13.69 ± 0.38
	10	74.345 ± 1.947	1.929 ± 0.073	14.78 ± 0.08
	15	68.174 ± 2.706	1.878 ± 0.087	14.78 ± 0.04
	20	62.474 ± 1.042	2.177 ± 0.115	14.63 ± 0.26
	25	41.718 ± 2.727	1.406 ± 0.113	13.76 ± 0.15
เจลาติน	30	39.161 ± 1.22	1.251 ± 0.070	14.35 ± 0.04
	0	86.149 ± 3.839	2.537 ± 0.275	14.16 ± 0.10

ตารางที่ 3I คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้งที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกในปริมาณต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD, n = 5 สำหรับคุณสมบัติทางกล, n = 3 สำหรับปริมาณความชื้น)

แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 %

ปริมาณสารเสริมสภาพพลาสติก (%)	ค่าความเค้นสูงสุด (N/ม.²)		ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.)		ปริมาณความชื้น (%)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	65.517 \pm 2.299	65.517 \pm 2.299	2.617 \pm 0.073	2.617 \pm 0.073	14.40 \pm 0.12	14.40 \pm 0.12
1	62.095 \pm 1.452	56.581 \pm 0.443	2.485 \pm 0.029	2.207 \pm 0.067	13.28 \pm 0.20	12.96 \pm 0.02
2	59.729 \pm 1.622	58.527 \pm 0.238	2.322 \pm 0.053	2.398 \pm 0.097	12.06 \pm 0.17	12.91 \pm 0.13
3	49.161 \pm 1.035	63.382 \pm 0.967	2.315 \pm 0.018	2.522 \pm 0.275	11.65 \pm 0.42	12.20 \pm 0.13
4	39.747 \pm 1.692	49.360 \pm 1.033	3.399 \pm 0.166	2.446 \pm 0.118	11.51 \pm 0.39	12.31 \pm 0.16
5	15.831 \pm 0.293	44.616 \pm 0.612	19.964 \pm 1.605	2.950 \pm 0.083	12.42 \pm 0.04	12.92 \pm 0.44
6	-	31.307 \pm 1.150	-	9.637 \pm 1.179	-	12.23 \pm 0.31
7	-	26.449 \pm 0.932	-	10.585 \pm 0.756	-	12.49 \pm 0.42
10	-	21.500 \pm 0.610	-	28.876 \pm 0.635	-	11.87 \pm 0.19

ตารางที่ 31 (ต่อ)

แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 %

ปริมาณสารเสริม สภาพพลาสติก (%)	ค่าความเค้นสูงสุด (N/มม. ²)		ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.)		ปริมาณความชื้น (%)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	62.111 ± 1.038	62.111 ± 1.038	2.358 ± 0.231	2.358 ± 0.231	13.87 ± 0.06	13.87 ± 0.06
1	53.751 ± 2.460	59.710 ± 1.413	1.674 ± 0.134	1.730 ± 0.067	13.12 ± 0.04	13.02 ± 0.09
2	49.592 ± 1.696	55.773 ± 1.925	1.605 ± 0.067	1.630 ± 0.148	11.45 ± 0.24	12.39 ± 0.15
3	29.768 ± 1.053	44.551 ± 0.890	2.648 ± 0.135	1.767 ± 0.082	11.86 ± 0.28	13.04 ± 0.21
4	17.522 ± 0.774	44.674 ± 1.263	5.590 ± 0.650	1.814 ± 0.060	11.63 ± 0.31	12.65 ± 0.19
5	10.086 ± 1.323	32.745 ± 2.051	16.896 ± 1.762	2.229 ± 0.224	14.91 ± 0.33	13.24 ± 0.28
6	-	31.313 ± 1.187	-	2.759 ± 0.103	-	12.38 ± 0.12
7	-	23.253 ± 0.997	-	4.993 ± 1.086	-	12.09 ± 0.30
10	-	13.283 ± 0.463	-	25.732 ± 1.141	-	13.56 ± 0.24

ตารางที่ 31 (ต่อ)

แผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 %

ปริมาณสารเสริม สภาพพลาสติก (%)	ค่าความเค้นสูงสุด (N/มม. ²)		ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.)		ปริมาณความชื้น (%)	
	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล	กลีเซอริน	ซอร์บิทอล
0	62.474 ± 1.042	62.474 ± 1.042	2.177 ± 0.115	2.177 ± 0.115	14.63 ± 0.26	14.63 ± 0.26
1	64.044 ± 1.561	61.364 ± 2.006	2.158 ± 0.046	2.035 ± 0.029	13.16 ± 0.09	13.81 ± 0.17
2	56.710 ± 4.190	61.023 ± 1.583	2.338 ± 0.077	2.224 ± 0.084	12.21 ± 0.38	13.40 ± 0.22
3	61.645 ± 1.252	67.461 ± 0.1.064	2.361 ± 0.056	2.382 ± 0.092	11.03 ± 0.12	12.36 ± 0.11
4	39.994 ± 0.954	64.150 ± 1.500	2.717 ± 0.055	2.493 ± 0.075	11.36 ± 0.36	11.94 ± 0.27
5	23.990 ± 1.680	57.634 ± 1.060	9.660 ± 1.200	2.457 ± 0.168	11.86 ± 0.30	12.74 ± 0.29
6	-	47.066 ± 1.449	-	3.034 ± 0.0.148	-	12.27 ± 0.23
7	-	22.159 ± 1.862	-	8.658 ± 1.547	-	13.04 ± 0.23
10	-	18.140 ± 0.843	-	25.560 ± 1.032	-	13.26 ± 0.37

ตารางที่ 32 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินที่มีสารเสริมสภาพพลาสติก ปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD) ค่าความเค้นสูงสุด (N/mm²) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	88.404 \pm 2.553	69.390 \pm 7.965	49.931 \pm 1.200	70.371 \pm 7.563	75.514 \pm 3.064
1	85.311 \pm 3.755	69.342 \pm 3.887	32.524 \pm 1.090	71.771 \pm 1.602	69.077 \pm 2.167
2	96.007 \pm 2.637	74.630 \pm 1.986	33.249 \pm 2.901	90.429 \pm 2.61	73.187 \pm 0.694
4	97.546 \pm 0.880	65.000 \pm 1.324	22.731 \pm 1.561	89.837 \pm 1.497	66.712 \pm 2.604
8	97.614 \pm 1.143	67.697 \pm 2.458	21.308 \pm 0.887	82.110 \pm 1.331	55.215 \pm 2.383
12	91.739 \pm 1.509	49.591 \pm 2.036	15.072 \pm 0.571	85.261 \pm 4.727	44.719 \pm 1.636

ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	2.652 \pm 0.126	2.069 \pm 0.345	4.145 \pm 0.422	1.681 \pm 0.254	2.992 \pm 0.388
1	2.49 \pm 0.065	2.029 \pm 0.24	13.584 \pm 1.289	2.501 \pm 0.109	2.914 \pm 0.062
2	2.43 \pm 0.077	2.821 \pm 0.061	14.322 \pm 1.916	2.77 \pm 0.049	3.651 \pm 0.166
4	2.626 \pm 0.068	2.791 \pm 0.131	19.902 \pm 2.029	2.791 \pm 0.065	3.642 \pm 0.265
8	2.518 \pm 0.037	2.856 \pm 0.053	21.416 \pm 1.075	2.626 \pm 0.062	3.917 \pm 0.844
12	2.532 \pm 0.071	3.962 \pm 0.306	22.856 \pm 0.343	2.728 \pm 0.090	5.588 \pm 0.855

ปริมาณความชื้น (%) (n = 3)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	14.24 \pm 0.06	12.02 \pm 0.07	11.865 \pm 0.28	12.90 \pm 0.13	12.64 \pm 0.04
1	14.15 \pm 0.04	12.29 \pm 0.08	12.64 \pm 0.13	12.93 \pm 0.12	12.71 \pm 0.01
2	13.517 \pm 0.05	12.12 \pm 0.01	12.02 \pm 0.03	13.05 \pm 0.03	12.61 \pm 0.16
4	13.86 \pm 0.13	12.61 \pm 0.53	13.58 \pm 0.08	14.04 \pm 0.05	13.38 \pm 0.13
8	14.23 \pm 0.17	13.70 \pm 0.37	12.98 \pm 0.19	13.56 \pm 0.15	12.90 \pm 0.11
12	14.49 \pm 0.12	13.59 \pm 0.37	14.04 \pm 0.07	13.65 \pm 0.12	13.43 \pm 0.02

ตารางที่ 33 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Era-Gel® 25 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย ± SD) ค่าความเค้นสูงสุด (N/มม.²) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	61.527 ± 2.781	59.400 ± 1.094	40.466 ± 1.357	64.539 ± 0.647	64.020 ± 1.653
1	64.837 ± 1.611	71.109 ± 3.701	35.765 ± 3.245	70.143 ± 2.903	61.753 ± 1.684
2	79.110 ± 1.316	68.988 ± 2.201	44.824 ± 1.481	69.613 ± 3.907	71.092 ± 1.625
4	69.160 ± 1.763	56.905 ± 0.763	27.384 ± 1.691	73.581 ± 1.365	68.911 ± 1.396
8	65.234 ± 1.898	45.143 ± 1.138	10.509 ± 1.17	68.096 ± 2.307	46.129 ± 0.885
12	70.159 ± 2.915	46.647 ± 1.739	15.389 ± 1.276	62.766 ± 1.733	41.769 ± 0.466

ค่าความยาวที่ขีดออกก่อนขาด (มม.) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	2.477 ± 0.157	2.521 ± 0.060	2.980 ± 0.110	2.390 ± 0.221	2.852 ± 0.087
1	2.228 ± 0.034	2.457 ± 0.324	2.854 ± 0.195	2.500 ± 0.059	2.814 ± 0.12
2	2.510 ± 0.066	2.736 ± 0.080	2.749 ± 0.084	2.547 ± 0.015	2.656 ± 0.043
4	2.293 ± 0.042	2.672 ± 0.151	3.828 ± 0.451	2.427 ± 0.050	2.751 ± 0.092
8	2.078 ± 0.047	2.477 ± 0.123	9.989 ± 0.566	2.460 ± 0.105	2.713 ± 0.179
12	2.324 ± 0.072	2.639 ± 0.127	15.124 ± 0.565	2.412 ± 0.158	2.764 ± 0.035

ปริมาณความชื้น (%) (n = 3)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	14.43 ± 0.08	12.58 ± 0.08	11.75 ± 0.20	13.12 ± 0.05	12.58 ± 0.06
1	13.74 ± 0.04	12.23 ± 0.01	11.72 ± 0.10	12.64 ± 0.12	12.01 ± 0.02
2	13.80 ± 0.24	12.53 ± 0.02	12.10 ± 0.30	13.07 ± 0.10	12.02 ± 0.12
4	14.48 ± 0.01	12.85 ± 0.11	12.58 ± 0.40	12.21 ± 0.06	11.95 ± 0.15
8	13.005 ± 0.08	12.20 ± 0.41	12.14 ± 0.17	12.43 ± 0.12	12.78 ± 0.08
12	13.20 ± 0.62	12.09 ± 0.14	12.74 ± 0.49	12.93 ± 0.04	12.37 ± 0.39

ตารางที่ 34 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® 35 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย ± SD)

ค่าความเค้นสูงสุด (N/mm.²) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	66.753 ± 4.03	58.566 ± 1.81	40.184 ± 0.805	63.308 ± 1.362	59.436 ± 0.823
1	74.262 ± 1.808	54.708 ± 2.652	39.494 ± 1.645	68.592 ± 2.379	55.282 ± 2.234
2	77.962 ± 1.938	66.477 ± 0.989	25.759 ± 0.131	68.641 ± 3.017	63.436 ± 1.613
4	71.555 ± 1.718	54.979 ± 0.634	32.185 ± 1.819	64.337 ± 2.454	52.016 ± 1.707
8	75.950 ± 3.144	52.338 ± 1.498	15.324 ± 0.749	59.914 ± 2.59	58.167 ± 2.01
12	74.368 ± 0.956	47.466 ± 2.243	13.205 ± 0.812	63.395 ± 2.221	52.803 ± 1.516

ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (มม.) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	2.287 ± 0.068	1.984 ± 0.117	2.333 ± 0.051	1.899 ± 0.124	2.22 ± 0.204
1	2.244 ± 0.097	1.844 ± 0.082	2.257 ± 0.043	2.017 ± 0.056	2.007 ± 0.079
2	2.295 ± 0.056	2.142 ± 0.058	2.733 ± 0.235	1.886 ± 0.031	2.079 ± 0.105
4	2.234 ± 0.064	1.907 ± 0.033	2.019 ± 0.082	1.962 ± 0.126	2.007 ± 0.064
8	2.244 ± 0.091	2.021 ± 0.059	7.076 ± 0.711	1.674 ± 0.093	2.119 ± 0.039
12	2.249 ± 0.031	1.890 ± 0.046	6.426 ± 0.470	1.81 ± 0.062	2.167 ± 0.037

ปริมาณความชื้น (%) (n = 3)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	13.52 ± 0.01	12.32 ± 0.14	11.37 ± 0.14	12.42 ± 0.15	12.33 ± 0.11
1	13.70 ± 0.05	11.90 ± 0.14	11.65 ± 0.24	12.19 ± 0.02	12.02 ± 0.03
2	13.20 ± 0.14	11.56 ± 0.11	11.57 ± 0.11	12.06 ± 0.03	11.571 ± 0.10
4	13.77 ± 0.12	12.48 ± 0.05	11.08 ± 0.32	12.74 ± 0.03	12.74 ± 0.58
8	13.55 ± 0.08	12.31 ± 0.27	12.01 ± 0.25	12.58 ± 0.19	12.37 ± 0.16
12	13.32 ± 0.20	12.36 ± 0.04	12.20 ± 0.24	12.44 ± 0.06	12.02 ± 0.16

ตารางที่ 35 คุณสมบัติทางกลและปริมาณความชื้นของแผ่นฟิล์มเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % ที่มีสารเสริมสภาพพลาสติกปริมาณต่างๆซึ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40 °C 75 %RH เป็นเวลาต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD)

ค่าความเค้นสูงสุด (N/mm²) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	71.603 \pm 1.923	67.085 \pm 1.465	36.301 \pm 0.896	68.959 \pm 1.89	60.776 \pm 1.748
1	78.119 \pm 1.13	64.654 \pm 2.698	44.418 \pm 1.654	73.517 \pm 3.828	64.745 \pm 0.445
2	73.624 \pm 2.258	63.32 \pm 2.28	37.444 \pm 1.645	68.579 \pm 1.500	56.018 \pm 0.617
4	78.968 \pm 1.612	69.492 \pm 1.232	25.806 \pm 1.602	78.139 \pm 3.272	67.081 \pm 1.219
8	76.538 \pm 2.398	50.18 \pm 1.035	15.558 \pm 0.332	68.924 \pm 1.48	45.224 \pm 0.903
12	72.339 \pm 3.964	56.18 \pm 2.466	17.781 \pm 1.408	66.883 \pm 2.919	46.196 \pm 1.763

ค่าความยาวที่ยืดออกก่อนขาด (mm.) (n = 5)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	2.214 \pm 0.012	2.471 \pm 0.087	4.804 \pm 0.437	2.147 \pm 0.099	2.21 \pm 0.042
1	2.212 \pm 0.0028	2.306 \pm 0.066	3.296 \pm 0.284	2.126 \pm 0.172	2.243 \pm 0.065
2	2.073 \pm 0.016	2.309 \pm 0.149	3.188 \pm 0.289	2.15 \pm 0.048	2.276 \pm 0.053
4	1.988 \pm 0.057	2.309 \pm 0.073	8.45 \pm 1.159	2.298 \pm 0.076	2.422 \pm 0.058
8	2.141 \pm 0.085	2.283 \pm 0.052	13.502 \pm 0.749	2.334 \pm 0.072	2.585 \pm 0.112
12	2.065 \pm 0.104	2.323 \pm 0.06	16.976 \pm 1.514	2.16 \pm 0.149	2.662 \pm 0.143

ปริมาณความชื้น (%) (n = 3)

เวลา (สัปดาห์)	ไม่มีสารเสริม สภาพพลาสติก	กลีเซอริน		ซอร์บิทอล	
		2 %	4 %	2 %	4 %
0	14.48 \pm 0.75	12.77 \pm 0.14	12.09 \pm 0.29	13.46 \pm 0.80	12.85 \pm 0.71
1	14.06 \pm 0.08	12.33 \pm 0.08	12.28 \pm 0.03	13.01 \pm 0.07	12.69 \pm 0.24
2	13.86 \pm 0.08	12.43 \pm 0.18	11.55 \pm 0.23	12.67 \pm 0.07	12.52 \pm 0.04
4	13.54 \pm 0.01	12.00 \pm 0.40	12.06 \pm 0.18	12.42 \pm 0.28	12.08 \pm 0.17
8	13.81 \pm 0.14	12.32 \pm 0.04	12.19 \pm 0.05	13.35 \pm 0.43	12.67 \pm 0.37
12	13.41 \pm 0.01	12.66 \pm 0.15	12.52 \pm 0.07	12.54 \pm 0.07	12.60 \pm 0.10

ตารางที่ 36 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลเจละตินและเจละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ ณ เวลาเริ่มต้น (n = 6)

ชนิด	ระยะเวลาการแตกตัว (นาที) ของตัวอย่างที่						ค่าเฉลี่ย	SD
	1	2	3	4	5	6		
เจละตินที่มีจำหน่าย	2.22	3.00	3.25	3.38	3.42	3.51	3.13	0.48
เจละตินที่เตรียมขึ้น	2.55	3.02	4.31	4.42	5.31	5.48	4.18	1.19
Era-Gel ^{®*}	4.55	5.17	5.30	6.51	7.39	8.32	6.21	1.46
Elastigel 2000C ^{®**}	2.46	3.48	4.42	5.09	6.07	6.37	4.65	1.51
Elastigel 3000M ^{®***}	6.04	7.06	8.15	8.24	8.47	10.09	8.01	1.37

* เจละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 37 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลเจลละตินและเจลละตินผสมแป้งชนิดต่างๆ หลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 1 เดือน (n = 6)

ชนิด	สภาวะที่เก็บ	ระยะเวลาการแตกตัว (นาที) ของตัวอย่างที่						ค่าเฉลี่ย	SD
		1	2	3	4	5	6		
เจลละตินที่มีจำหน่าย	ไม่ใส่ถุง 30 °C	2	2.26	2.37	3.09	3.17	3.29	2.70	0.55
	ใส่ถุง 30 °C	2.05	2.16	2.24	2.37	2.54	3.49	2.48	0.53
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	2.57	3.15	3.22	3.55	5.31	5.55	3.89	1.24
	ใส่ถุง 40 °C	3	3.12	3.27	4.03	4.27	4.44	3.69	0.63
เจลละตินที่เตรียมขึ้น	ไม่ใส่ถุง 30 °C	3.00	4.24	5.21	5.4	6.21	11.24	5.88	2.85
	ใส่ถุง 30 °C	2.01	2.30	2.45	4.12	5.07	5.58	3.59	1.54
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	4.28	5.31	5.5	6.14	6.57	10.47	6.38	2.15
	ใส่ถุง 40 °C	3.48	5.57	7.24	8.49	13.21	13.57	8.59	4.08
Era-Gel ^{®*}	ไม่ใส่ถุง 30 °C	4.03	5.49	6.38	7.04	7.35	12.55	7.14	2.91
	ใส่ถุง 30 °C	3.34	4.43	5.39	6.17	6.54	7.33	5.53	1.46
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	5.47	7.30	12.42	17.02	22.09	28.45	15.46	8.84
	ใส่ถุง 40 °C	5.43	8.22	10.31	11.02	12.16	13.35	10.08	2.86
Elastigel 2000C ^{®**}	ไม่ใส่ถุง 30 °C	3.34	4.19	5.42	5.55	6.41	9.49	5.73	2.14
	ใส่ถุง 30 °C	3.43	4.07	4.14	4.46	5.23	5.37	4.45	0.74
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	3.51	5.42	6.24	7.2	15.36	16.06	8.97	5.37
	ใส่ถุง 40 °C	5.28	5.35	5.48	5.57	6.08	6.47	5.71	0.47
Elastigel 3000M ^{®***}	ไม่ใส่ถุง 30 °C	6.35	7.29	8.15	9.01	11.59	12.38	9.13	2.40
	ใส่ถุง 30 °C	6.24	6.32	7.02	7.4	7.51	9.07	7.26	1.03
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	8.40	9.50	10.20	12.11	19.42	20.10	13.29	5.16
	ใส่ถุง 40 °C	7.05	8.24	9.48	13.35	14.08	16.43	11.44	3.71

* เจลละตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 38 ระยะเวลาการแตกตัวของเปลือกแคปซูลเจลาตินและเจลาตินผสมแป้งชนิดต่างๆ หลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 3 เดือน (n = 6)

ชนิด	สภาวะที่เก็บ	ระยะเวลาการแตกตัว (นาที) ของตัวอย่างที่						ค่าเฉลี่ย	SD
		1	2	3	4	5	6		
เจลาตินที่มี จำหน่าย	ไม่ใส่ถุง 30 °C	2.00	2.19	2.47	3.01	3.56	4.34	2.93	0.90
	ใส่ถุง 30 °C	2.27	2.38	3.07	4.01	4.48	6.33	3.76	1.54
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	2.4	2.51	3.37	4.37	10.12	11.21	5.66	3.95
	ใส่ถุง 40 °C	2.37	2.5	3.14	3.39	7.08	8.12	4.43	2.50
เจลาตินที่ เตรียมขึ้น	ไม่ใส่ถุง 30 °C	4.50	5.03	6.10	6.27	6.44	8.39	6.12	1.35
	ใส่ถุง 30 °C	5.45	5.54	6.02	6.13	6.37	7.42	6.16	0.71
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	21.22	21.44	24.15	26.34	32.00	32.45	26.27	4.99
	ใส่ถุง 40 °C	7.18	7.24	8.02	10.06	15.21	18.53	11.04	4.75
Era-Gel ^{®*}	ไม่ใส่ถุง 30 °C	6.06	7.55	10.57	11.05	12.14	14.21	10.26	2.99
	ใส่ถุง 30 °C	3.07	4.19	5.33	7.02	9.30	11.24	6.69	3.12
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	18.20	23.49	24.16	25.47	29.43	33.45	25.70	5.24
	ใส่ถุง 40 °C	8.17	9.40	10.45	11.03	14.27	15.33	11.44	2.80
Elastigel 2000C ^{®**}	ไม่ใส่ถุง 30 °C	5.42	6.11	6.29	6.55	7.36	8.15	6.65	0.97
	ใส่ถุง 30 °C	3.00	5.27	5.48	6.21	6.48	7.51	5.66	1.53
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	6.35	7.21	7.56	18.02	24.52	26.58	15.04	9.22
	ใส่ถุง 40 °C	7.03	8.10	9.40	12.18	21.33	25.45	13.92	7.65
Elastigel 3000M ^{®***}	ไม่ใส่ถุง 30 °C	6.45	7.23	8.33	9.09	12.34	14.18	9.60	3.03
	ใส่ถุง 30 °C	6.20	8.46	9.01	9.38	10.05	10.29	8.90	1.48
	ไม่ใส่ถุง 40 °C	15.11	27.27	32.56	33.37	37.22	38.01	30.59	8.50
	ใส่ถุง 40 °C	8.21	8.38	9.50	10.07	10.47	13.24	9.98	1.83

* เจลาตินผสมแป้ง Era-Gel[®] 25 % กลีเซอริน 1 % และ SLS 0.1 %

** เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C[®] 35 % และ SLS 0.1 %

*** เจลาตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] 20 % และกลีเซอริน 2 %

ตารางที่ 39 เปอร์เซ็นต์การละลายของไดคอลลอกซาซิลินที่บรรจุในเปลือกแคปซูลเจลดินและเจลดินผสม
แป็งที่เวลาต่างๆ (n = 6)

เปลือกแคปซูลเจลดินที่มีจำหน่าย

ตัวอย่าง	เวลา (นาที)									
	ที่	4	7	10	15	20	30	45	60	90
1		54.70	102.33	104.13	104.46	104.79	105.11	105.68	105.76	106.08
2		52.48	102.07	103.87	104.20	104.28	105.09	105.41	105.74	106.30
3		47.06	97.36	104.31	104.64	104.72	105.04	105.37	105.93	106.26
4		52.73	90.74	102.33	104.13	104.45	105.76	106.58	107.40	107.24
5		58.40	93.97	102.38	102.45	102.52	102.83	102.90	103.45	104.25
6		52.24	97.88	103.11	103.18	103.75	104.31	104.39	104.95	105.76
ค่าเฉลี่ย		52.93	97.39	103.36	103.84	104.08	104.69	105.05	105.54	105.98
SD		3.69	4.53	0.88	0.85	0.85	1.02	1.27	1.30	0.98

เปลือกแคปซูลเจลดินที่เตรียมขึ้น

ตัวอย่าง	เวลา (นาที)									
	ที่	4	7	10	15	20	30	45	60	90
1		37.49	76.77	98.77	101.95	102.41	102.82	103.31	105.05	106.01
2		38.16	80.60	99.88	101.93	102.32	102.71	103.26	104.68	105.52
3		35.79	76.30	93.65	102.50	102.47	102.81	103.00	104.32	105.01
4		44.05	83.12	102.64	101.97	102.50	103.04	102.56	104.20	104.24
5		38.80	77.99	100.29	101.87	102.21	103.02	102.69	104.25	103.83
6		38.01	82.67	98.88	101.08	102.34	101.94	101.78	103.88	103.58
ค่าเฉลี่ย		38.72	79.57	99.02	101.88	102.38	102.72	102.77	104.40	104.70
SD		2.80	2.98	2.98	0.46	0.11	0.40	0.57	0.41	0.97

ตารางที่ 39 (ต่อ)

เปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Era-Gel® กี้ซีออรีน 1 % และ SLS 0.1 %

ตัวอย่าง	เวลา (นาที)									
	ที่	4	7	10	15	20	30	45	60	90
1		46.66	70.44	86.85	101.68	102.61	103.09	103.33	103.10	103.78
2		53.17	79.08	85.16	100.84	102.45	102.96	102.91	102.60	102.86
3		42.45	71.55	82.65	101.10	101.82	102.92	102.37	102.36	102.86
4		48.41	69.37	89.47	100.98	102.35	102.39	103.12	103.14	102.73
5		36.06	82.36	98.03	100.96	101.93	102.54	102.08	102.22	102.74
6		47.95	76.83	93.90	101.17	102.22	101.49	101.28	101.48	101.56
ค่าเฉลี่ย		45.78	74.94	89.34	101.12	102.23	102.57	102.52	102.48	102.75
SD		2.87	5.27	5.74	0.30	0.30	0.59	0.76	0.62	0.71

เปลือกแคปซูลเจลาตินผสมแป้ง Elastigel 2000C® และ SLS 0.1 %

ตัวอย่าง	เวลา (นาที)									
	ที่	4	7	10	15	20	30	45	60	90
1		54.38	91.93	97.07	98.49	97.09	98.03	97.21	97.76	97.74
2		49.13	90.17	97.77	98.26	98.7	98.65	98.47	98.63	98.49
3		59.16	93.53	96.17	99.17	98.87	98.67	98.19	98.3	98.56
4		65.15	95.42	97.47	98.92	99.26	99.61	99.95	98.76	99.46
5		56.38	94.85	98.43	98.75	98.65	98.08	98.39	97.96	98.16
6		55.66	87.47	93.28	98.53	98.7	97.88	97.92	97.68	97.94
ค่าเฉลี่ย		56.64	92.23	96.70	98.69	98.55	98.49	98.36	98.18	98.39
SD		5.32	3.02	1.84	0.33	0.75	0.64	0.90	0.45	0.61

ตารางที่ 39 (ต่อ)

เปลือกแคปซูลเจลละตินผสมแป้ง Elastigel 3000M[®] และกลีเซอริน 2 %

ตัวอย่าง ที่	เวลา (นาที)								
	4	7	10	15	20	30	45	60	90
1	40.82	95.70	100.03	101.66	103.38	102.66	103.66	105.50	106.14
2	41.76	79.63	95.92	102.94	102.69	103.69	104.48	105.04	105.26
3	38.82	73.97	93.34	102.50	104.05	103.17	104.10	104.09	105.17
4	43.88	76.83	82.14	97.97	102.21	102.79	104.59	104.58	105.00
5	42.26	82.26	98.10	102.24	102.19	104.96	103.12	103.67	104.28
6	39.22	72.20	91.48	99.50	101.63	103.76	102.92	102.84	104.30
ค่าเฉลี่ย	41.63	80.10	93.50	101.14	102.69	103.51	103.81	104.29	105.03
SD	2.55	8.47	6.37	1.96	0.89	0.84	0.70	0.96	0.69