

การพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

นางสาวรุ่งอรุณ	กรุดนิม	5136649933
นางสาวภาวิตรา	แก้วไพฑรหงวน	5136636733
นางสาวรวิธิดา	คุณานพรัตน์	5136645333

โครงการปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เภสัชศาสตรบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

FORMULATION OF SOY ISOFLAVONE CHEWABLE TABLET

Miss Rungarun	Krudnim	5136649933
Miss Pawitra	Kaewsaiquan	5136636733
Miss Ravitida	Kunanoprust	5136645333

**A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for
the Bachelor of Science in Pharmaceutical Sciences Program**

Chulalongkorn University

2012

หัวข้อโครงการปริญญาโท	การพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง
นักศึกษาดำเนินโครงการ	นางสาว รุ่งอรุณ กรุดน้อม นางสาว ภาวิตรา แก้วไทรหงวน นางสาว รวิธิดา คุณานพรัตน์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมผลิตภัณฑ์แขนงเทคโนโลยีเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท	อาจารย์เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ภก. วรชัช จูติกรพงศ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

.....คณบดี
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พินทิพย์ พงษ์เพ็ชร)

.....ประธานแขนงเทคโนโลยีเภสัชกรรม
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ภาคภูมิ เต็งอำนวย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ภก. วรชัช จูติกรพงศ์)

บทคัดย่อปริญญานิพนธ์

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) : การพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง
ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) : Formulation of Soy Isoflavone Chewable Tablets
หัวหน้าโครงการ : นางสาวรุ่งอรุณ กรุดน้อม 513 66499 33
ผู้ร่วมโครงการ : นางสาวภาวิตรา แก้วไทรหงวน 513 66367 33
: นางสาววิธิดา คุณานพรัตน์ 513 66453 33
อาจารย์ที่ปรึกษา : อาจารย์ เกศษกรหญิง ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธุ์, เกศษกร วรรัช จูติกรพงษ์
ภาควิชา : วิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

ไอโซฟลาโวนเป็นองค์ประกอบในถั่วเหลืองที่มีฤทธิ์ทดแทนฮอร์โมนเอสโตรเจนให้แก่ร่างกาย สามารถลดกลุ่มอาการหมดประจำเดือน ซึ่งเกิดจากการที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลง งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่มีลักษณะทางกายภาพเหมาะสม และสามารถแตกกระจายตัวในน้ำได้เร็ว สูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่มีปริมาณไอโซฟลาโวนร้อยละ 20 น้ำหนักเม็ดยา 1000 มิลลิกรัม พัฒนาด้วยวิธีการตอกลง โดยศึกษาผลของ ชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสซึ่งใช้เป็นสารช่วยตอกลงและแล็กโทสซึ่งใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ และปริมาณของสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับ ต่อความกร่อนของยาเม็ดและเวลาที่ใช้ในการแตกตัวในน้ำที่อุณหภูมิ 37 และ 50 องศาเซลเซียส คัดเลือกสูตรตำรับยาเม็ดที่มีความกร่อนต่ำ และมีระยะเวลาในการแตกตัวเร็ว เพื่อประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและความคงตัวของยาได้สภาวะความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 และอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ผลการวิจัยพบว่าสูตรตำรับที่เหมาะสมมีโครสพอวอดินเป็นสารช่วยแตกตัวปริมาณร้อยละ 5 และมีอัตราส่วนระหว่างไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสและแล็กโทสเป็น 1:1 โดยเม็ดยาที่ได้มีความแข็ง 5.9 กิโลปอนด์ ความกร่อนร้อยละ 0.03 ระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำอุณหภูมิ 37 และ 50 องศาเซลเซียส เป็น 2.2 และ 6.0 นาที ตามลำดับ การวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญพบว่ายาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง 1 เม็ดที่ผลิตได้มีปริมาณจินีสทิน 60.7 มิลลิกรัม และผลการศึกษาความคงตัว พบว่าเม็ดยามีปริมาณความชื้นเพิ่มขึ้น และมีความแข็งลดลงเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง ส่วนการกลบรสของตัวยาสาคัญให้มีรสที่น่าพึงพอใจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....
อาจารย์ที่ปรึกษา

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาปริญญาโทนี้ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ อ.ภญ.ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธุ์ อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท และ ภก.วรัช ฐิติกรพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้

ขอกราบขอบพระคุณบริษัท BASF และบริษัท หน้าเขียน อินเทอร์เน็ต จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์ Ludiflash® และสารสกัด isoflavone จากถั่วเหลืองในการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรมทุกท่านที่กรุณาให้ความสะดวก และคำปรึกษาในการทำโครงการนี้

คำนำ

โครงการปริญญาโทเรื่องการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองนี้ ได้ทำการศึกษาการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองเพื่อเป็นทางเลือกหนึ่ง สำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ต้องการใช้ฮอร์โมนทดแทน และมองหาการรักษาแบบแพทย์ ทางเลือกโดยใช้สารประกอบจากธรรมชาติ ซึ่งทำในรูปแบบยาเม็ดเคี้ยว จึงเป็นการเพิ่มความสะดวกและ ความร่วมมือในการรับประทาน ทั้งนี้เพื่อเป็นการนำร่องให้เกิดการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสม ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่มีประสิทธิภาพดี ปริญญาโทฉบับนี้ได้จัดทำขึ้นโดยเนื้อหารายงานจะมี รายละเอียดเกี่ยวกับขั้นตอนกระบวนการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งเสร็จสมบูรณ์ ซึ่งแต่ละขั้นตอนที่ได้ ทำการทดลองนั้นได้อธิบายไว้ในเนื้อหาของแต่ละบท ซึ่งประกอบด้วย ส่วนของบทนำ ปรัชญา วรรณกรรม วิธีดำเนินการวิจัย ผลการวิจัย และสรุปผลการวิจัย

ทางคณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า โครงการปริญญาโทฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่ สนใจและหากมีข้อบกพร่องหรือผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้จัดทำต้องขออภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
คำนำ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญรูปภาพ	ฉ
สารบัญกราฟ	ค
บทที่	
1 บทนำ.....	1
แนวเหตุผล ทฤษฎีที่สำคัญ หรือสมมติฐาน.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
ขอบเขตของงานวิจัย.....	2
ขั้นตอนและวิธีการดำเนินการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
2 ปรีทัศน์วรรณกรรม	4
ถั่วเหลือง.....	4
ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองกับกลุ่มอาการหมดประจำเดือน	6
ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองกับโรคมะเร็ง	7
ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองกับโรคกระดูกพรุน.....	8
ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองกับโรคหัวใจและหลอดเลือด	8
ผลิตภัณฑ์ soy isoflavone จากถั่วเหลืองในท้องตลาดรูปแบบอื่น.....	9
ยาเม็ดเคี้ยว	9
สารช่วยที่ใช้ในสูตรตำรับ.....	11

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

3	วิธีการดำเนินการวิจัย.....	14
	เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	14
	วิธีการดำเนินการวิจัย	16
	1. การเตรียมผงถั่วเหลือง	16
	2. การศึกษาคุณสมบัติของสารก่อนการตั้งสูตรตำรับ (preformulation studies).....	20
	3. การตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลือง	21
	4. การออกแบบสูตรตำรับเบื้องต้น (preliminary design).....	25
	5. การออกแบบสูตรตำรับ (formulation design).....	31
	6. การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด.....	37
	7. การทดสอบการละลายของยาเม็ด.....	37
	8. การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยวิธี UV-VIS spectrophotometry	37
	9. การทดสอบความคงตัวของเม็ดยา	38
4	ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	16
	1. ผลการศึกษาคุณสมบัติของสารก่อนการตั้งสูตรตำรับ	39
	2. ผลการตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลือง	41
	3. ผลการออกแบบสูตรตำรับ.....	46
	4. การวิเคราะห์ผลเชิงสถิติ	48
	5. ผลการทดสอบการละลายของเม็ดยา.....	66
	6. ผลการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยวิธี UV-VIS spectrophotometry	67
	7. ผลการทดสอบความคงตัวของเม็ดยา	67
5	สรุปผลการทดลอง	69
	รายการอ้างอิง	70

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงตัวอย่างสารแต่งรสหวานและระดับความหวานเมื่อเปรียบเทียบกับ น้ำตาลซูโครส	10
ตารางที่ 2	แสดงสารที่ใช้ในสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวน จากถั่วเหลือง.....	21
ตารางที่ 3	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองโดยใช้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกัน	25
ตารางที่ 4	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ที่แตกต่างกัน	26
ตารางที่ 5	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงที่แตกต่างกัน.....	27
ตารางที่ 6	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่ไม่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของ สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน	28
ตารางที่ 7	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของ สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน	29
ตารางที่ 8	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ปริมาณของสารช่วยยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัวที่แตกต่างกัน	30
ตารางที่ 9	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation	32
ตารางที่ 10	แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองด้วยวิธี direct compression.....	34
ตารางที่ 11	แสดงตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลโดยโปรแกรม Design Expert 8.0.7.1 ซึ่งประกอบด้วยชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว และอัตราส่วนของ สารเพิ่มปริมาณและสารช่วยตอกตรงที่ทำการปรับเปลี่ยนในสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยว 8 สูตรตำรับ และสูตรตำรับกลาง (center formula) 3 สูตรตำรับ เพื่อทำการทดลอง แบบแฟคทอเรียล	36
ตารางที่ 12	แสดงผลการศึกษาคุณสมบัติของสารก่อนการตั้งสูตรตำรับ	39
ตารางที่ 13	แสดงค่าพารามิเตอร์ต่างๆที่ได้จากผลการทดลองของแต่ละสูตรตำรับ	41

ตารางที่ 14	แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลือง เตรียม โดยวิธี dry granulation.....	46
ตารางที่ 15	แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง เตรียม โดยวิธี direct compression	47
ตารางที่ 16	แสดงสูตรตำรับที่แนะนำจาก โปรแกรม Design Expert 8.0.7.1.....	63
ตารางที่ 17	แสดงผลการตอบสนองของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดจาก โปรแกรม Design Expert 8.0.7.1	65
ตารางที่ 18	แสดงผลการวิเคราะห์หาปริมาณด้วยสำคัญ.....	67
ตารางที่ 19	แสดงผลการทดสอบความคงตัวของเม็ดยา.....	67

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1	โครงสร้างทางเคมีของ genistein, daidzein, estrogen.....	6
รูปที่ 2	แสดงเมล็ดถั่วเหลืองคีบ	16
รูปที่ 3	แสดงการแช่เมล็ดถั่วเหลืองคีบด้วยน้ำสะอาดในหม้อ stainless steel	16
รูปที่ 4	แสดงการเทน้ำแช่เมล็ดถั่วเหลืองคีบที่เหลื้ออก.....	17
รูปที่ 5	แสดงเมล็ดถั่วเหลืองคีบที่ผ่านการแช่ด้วยน้ำสะอาด	17
รูปที่ 6	แสดงการนึ่งเมล็ดถั่วเหลืองด้วยหม้อนึ่งไอน้ำ.....	17
รูปที่ 7	แสดงการผึ่งเมล็ดถั่วเหลือง.....	18
รูปที่ 8	แสดงการอบเมล็ดถั่วเหลืองด้วย hot air oven.....	18
รูปที่ 9	แสดงเมล็ดถั่วเหลืองที่ผ่านการอบ	18
รูปที่ 10	แสดงเครื่องปั้นลดขนาดอนุภาค	19
รูปที่ 11	แสดงการร่อนผงถั่วเหลืองด้วยร่อนเบอร์ 18	19
รูปที่ 12	แสดงผงถั่วเหลืองละเอียดที่ผ่านการร่อน	19
รูปที่ 13	แสดง Slugging tablet press	22
รูปที่ 14	แสดงเม็ด slug ที่ตอกได้.....	22
รูปที่ 15	แสดงการย่อยขนาดเม็ด slug ด้วยเครื่อง high speed granulator	22
รูปที่ 16	แสดงลักษณะของ granule ที่ได้จากการย่อยขนาดเม็ด slug	23
รูปที่ 17	แสดง Single punch tablet press	23
รูปที่ 18	แสดงยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองที่ตอกได้	24
รูปที่ 19	แสดงการแปรผันสารในแต่ละสูตรตำรับด้วยวิธี dry granulation	31
รูปที่ 20	แสดงการแปรผันสารในแต่ละสูตรตำรับด้วยวิธี direct compression	33
รูปที่ 21	แสดงเม็ดยาที่ทดสอบความคงตัวในภาชนะแก้ว และพลาสติก	38
รูปที่ 22	แสดงอนุภาคของสารสกัดจากถั่วเหลือง (กำลังขยาย 40 เท่า)	39
รูปที่ 23	แสดงอนุภาคของไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (กำลังขยาย 40 เท่า).....	40

สารบัญกราฟ

หน้า

กราฟที่ 1	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) เมื่อการตอบสนองเป็นค่าความกร่อนของเม็ดยา	50
กราฟที่ 2	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) เมื่อการตอบสนองเป็นค่าความกร่อนของเม็ดยา.....	50
กราฟที่ 3	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) เมื่อการตอบสนองเป็นค่าความกร่อนของเม็ดยา.....	51
กราฟที่ 4	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส	53
กราฟที่ 5	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส	53
กราฟที่ 6	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส	54
กราฟที่ 7	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส	56
กราฟที่ 8	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส	56
กราฟที่ 9	แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส	57
กราฟที่ 10	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของสารช่วยแตกตัวกับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา ในน้ำ 50 องศาเซลเซียส	58
กราฟที่ 11	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel [®] PH-101) : lactose กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยา ในน้ำ 50 องศาเซลเซียส.....	59
กราฟที่ 12	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับกับ เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส.....	59

- กราฟที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของสารช่วยแตกตัวและอัตราส่วนระหว่าง
 สารเพิ่มปริมาณและสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) :
 lactose กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส 60
- กราฟที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว
 กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส 61
- กราฟที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารช่วยแตกตัวและอัตราส่วนระหว่าง
 สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) :
 lactose กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส 62
- กราฟที่ 16 แสดงร้อยละการปลดปล่อยตัวยาสำคัญในผงไอโซพลาโวนจากถั่วเหลืองและ
 ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซพลาโวนจากถั่วเหลืองที่เวลาต่าง ๆ 66

บทที่ 1

บทนำ

แนวเหตุผล ทฤษฎีที่สำคัญ หรือสมมติฐาน

วัยทองหรือวัยหมดประจำเดือนของผู้หญิงเป็นช่วงเวลาที่สิ้นสุดการมีประจำเดือนแล้ว เนื่องจากรังไข่หยุดทำงาน ทำให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ลดลง เกิดภาวะที่มีฮอร์โมนบกพร่องและไม่สมดุล ทำให้เกิดผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันของบุคคลในวัยนี้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อบุคคลอื่นในครอบครัวและสังคมได้ กลุ่มอาการหมดประจำเดือน (menopausal symptoms)¹ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออกในเวลากลางคืน นอนไม่หลับหรือหลับยาก อารมณ์แปรปรวน หงุดหงิดง่าย หลงลืมง่าย มีอาการทางผิวหนังและเยื่อบุบริเวณช่องคลอด (อักเสบ แห้ง) บางคนมีอาการปัสสาวะบ่อย แสบ หรือเวลาไอจาม อาจมีปัสสาวะเล็ด การให้ฮอร์โมนทดแทนสามารถลดอาการดังกล่าวได้^{2,3} ทำให้ผู้หญิงในวัยนี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น รวมทั้งมีผลป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้ แต่การให้ฮอร์โมนทดแทนในปัจจุบันยังมีข้อขัดแย้งถึงผลดีผลเสียที่เกิดจากการให้ฮอร์โมน เช่น จากการศึกษาในกลุ่มผู้หญิงในสหรัฐอเมริกา (Women's Health Initiative)³ พบว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและโรคหัวใจและหลอดเลือด ด้วยความกลัวต่อโรคมะเร็งทำให้ผู้หญิงจำนวนมากยอมทนอาการไม่สุขสบายต่าง ๆ โดยไม่ยอมรับการใช้ฮอร์โมนทดแทน และมองหากการรักษาแบบแพทย์ทางเลือกโดยใช้สารประกอบจากธรรมชาติ เช่น ไฟโตเอสโตรเจน (phytoestrogen)^{4,5}

ไฟโตเอสโตรเจน (phytoestrogen) เป็นสารประกอบเอสโตรเจน (estrogen) ที่พบได้ในพืชมากกว่า 300 ชนิดแต่มีมากที่สุดในตัวเหลือง ไฟโตเอสโตรเจนแบ่งออกเป็น 3 ชนิด⁴ ได้แก่

1. ไอโซฟลาโวน (isoflavone)
2. คูมิสแตน (coumestans)
3. ลิกแนน (lignan)

ไฟโตเอสโตรเจนที่พบมากในอาหารของคนคือ ไอโซฟลาโวน (isoflavone) และลิกแนน (lignan) ซึ่งลิกแนน นั้นพบในธัญพืช ผักและผลไม้ ส่วนไอโซฟลาโวน ซึ่งมีฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนมีในตัวหลายชนิดโดยเฉพาะในตัวเหลืองซึ่งเป็นแหล่งอาหารที่สำคัญของคน ในตัวเหลืองมีไอโซฟลาโวนที่สำคัญคือ เดดซีน (daidzein)⁴ และจินีสทีน (genistein)⁴ ในปัจจุบันการวิจัยมากมายมุ่งเน้นความสนใจไปที่ “ไอโซฟลาโวน” ดังนั้น การรับประทานอาหารที่ทำจากตัวเหลือง จึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้หญิงที่ไม่ต้องการใช้ฮอร์โมนทดแทน เพื่อช่วยลดอาการร้อนวูบวาบ แล้วยังอาจช่วยป้องกันโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับฮอร์โมน รวมทั้งลดระดับไขมันในเลือดได้^{5,6,7}

ปัจจุบันพบว่า รูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่มีสารสกัดจากถั่วเหลืองเป็นส่วนประกอบ ซึ่งมีกลุ่มเป้าหมายคือ กลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีปัญหาทางด้านฮอร์โมนนั้นยังมีอยู่ไม่หลากหลายในท้องตลาดโดยเฉพาะในรูปแบบยาเม็ดเคี้ยว เราจึงเล็งเห็นความสำคัญในการคิดค้นพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง และสามารถแตกตัวได้เร็ว เพื่อให้ง่ายต่อการรับประทาน มีกลิ่น สีสวยที่ดี เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ได้สูตรตำรับที่คงตัว และมีคุณสมบัติโยชน์ในการบริโภคจริง นับเป็นอีกหนึ่งทางเลือกของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนบกพร่องหรือไม่สมดุล และบุคคลทั่วไปที่ต้องการเสริมฮอร์โมน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ทั่วไป

พัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่มีลักษณะทางกายภาพและคุณสมบัติที่ได้มาตรฐาน และสามารถแตกตัวเร็ว

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. ศึกษากระบวนการหรือวิธีการเตรียมสูตรตำรับที่เหมาะสม
2. ศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง เช่น ความแข็ง น้ำหนัก รส พื้นผิว ความกรอบ เวลาในการแตกตัวและการละลายของเม็ดยา เป็นต้น
3. ศึกษาความคงตัวของยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองหลังจากผ่านสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 นาน 2 สัปดาห์

ขอบเขตของงานวิจัย

ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่มีลักษณะทางกายภาพและคุณสมบัติที่ได้มาตรฐาน และสามารถแตกตัวเร็ว

ขั้นตอนและวิธีการดำเนินการวิจัย

1. ศึกษาค้นคว้ารวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของสารสกัดจากถั่วเหลือง ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง สารช่วยแตกตัว สารช่วยยึดเกาะ สารเพิ่มปริมาณ รวมทั้งสารอื่นที่นำมาเป็นองค์ประกอบในสูตรตำรับ
2. เตรียมวัตถุดิบตั้งต้นจากถั่วเหลือง โดยนำไปผ่านการนึ่ง อบ และบดเป็นผง
3. ทดสอบคุณภาพของผงถั่วเหลืองและผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

- 3.1 ศึกษาคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของผงถั่วเหลืองและผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองก่อนการตั้งสูตรตำรับ (preformulation)
 - ความหนาแน่น (tap density และ bulk density)
 - ปริมาณความชื้น (moisture content)
 - การไหล (flowability)
- 3.2 วิเคราะห์ปริมาณ genistein ในผงถั่วเหลืองและผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง
4. พัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง
 - 4.1 เลือกวิธีการเตรียมเพื่อให้ได้สูตรตำรับที่เหมาะสม
 - 4.2 เลือกสารช่วยในสูตรตำรับ เช่น สารยึดเกาะ (binder) สารช่วยแตกตัว (disintegrant) สารเพิ่มปริมาณ (diluent) สารแต่งรสหวาน (sweetening agent) สารแต่งกลิ่น (flavoring agent) ให้เหมาะสม
 - 4.3 ปรับอัตราส่วนและปริมาณขององค์ประกอบต่าง ๆ ของยาเม็ดให้มีความเหมาะสม
 - 4.4 นำไปตอกอัดโดยใช้เครื่อง single punch compressing tablet machine โดยปรับขนาดน้ำหนัก และความแข็งของเม็ดยาให้เหมาะสม
5. ประเมินคุณสมบัติยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง
 - 5.1 ทดสอบลักษณะทางกายภาพของเม็ดยา
 - ความแข็งของเม็ดยา (hardness)
 - น้ำหนักเม็ดยา (weight variation)
 - ความกร่อน (friability)
 - 5.2 ทดสอบคุณสมบัติของเม็ดยา
 - เวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration time)
6. ประเมินความคงตัวทางเคมีกายภาพภายใต้สภาวะเร่ง อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 นาน 2 สัปดาห์
7. สรุป วิเคราะห์ผล และจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี และมีความคงตัวทางเคมีกายภาพ
2. ได้ทางเลือกสำหรับผลิตภัณฑ์ฮอร์โมนทดแทนรูปแบบใหม่ในตลาดยาไทยที่ได้รับความนิยม
3. สามารถนำข้อมูลและความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปต่อยอดเพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวที่สามารถแตกตัวเร็วตำรับอื่นต่อไป

บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

ถั่วเหลือง

ถั่วเหลือง เป็นพืชล้มลุก มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Glycine max (L.) Merrill* จัดเป็นพืชตระกูลถั่ว (Leguminosae) ผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลืองมีมากมายหลายชนิด เช่น ผลิตภัณฑ์จากเต้าหู้ ฟองเต้าหู้ เต้าฮวย น้านมถั่วเหลือง (น้าเต้าหู้) เนื้อเทียม น้ามันถั่วเหลือง เป็นต้น ทั้งนี้ชาวจีน ชาวญี่ปุ่น และชาวเอเชียอื่น ๆ นิยมบริโภคในสัดส่วนที่สูงถึงร้อยละ 60 นอกจากนี้ถั่วเหลืองจะอุดมด้วยโปรตีนแล้ว ถั่วเหลืองยังมีคุณค่าทางโภชนาการ และองค์ประกอบอื่น ๆ ที่สำคัญต่อร่างกาย ดังนี้

ด้านคุณค่าทางโภชนาการ

โปรตีน ถั่วเหลืองมีปริมาณโปรตีนสูงและเป็นโปรตีนชนิดสมบูรณ์ ซึ่งมีกรดอะมิโนที่จำเป็นสำหรับสุขภาพคนเราถึง 8 ชนิด และมีแบบแผนของกรดอะมิโนที่มีคุณภาพเท่าเทียมโปรตีนจากเนื้อสัตว์ นม ไข่ ถึงแม้ว่าในถั่วเหลืองจะมีเมทไธโอนิน (methionine) ในปริมาณจำกัดอยู่บ้างก็ตาม แต่ก็สามารถชดเชยได้จากการบริโภคอาหารประเภทข้าวหรือธัญพืชได้ หากบริโภคเนื้อเทียมโปรตีนเกษตรนั้นก็ได้มีการเติมเมทไธโอนินในขบวนการผลิต เพื่อให้มีคุณภาพครบถ้วน ทั้งนี้จากการศึกษาการบริโภคโปรตีนจากถั่วเหลืองพบว่า จะมีส่วนช่วยลดการทำงานของไตในการขับของเสีย ซึ่งช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตด้วย

ไขมัน ถั่วเหลืองเป็นพืชจึงไม่มีโคเลสเตอรอลและประกอบด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่ช่วยลดระดับของโคเลสเตอรอลในเลือดได้ โดยในถั่วเหลืองประกอบด้วย 85% ของกรดไขมันไม่อิ่มตัว ซึ่งเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน ประมาณ 61% และกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยวประมาณ 24% และมีกรดไขมันจำเป็น 2 ชนิดคือ กรดไลโนลิก (linoleic acid) และกรดไลโนเลนิก (linolenic acid) ซึ่งไม่สามารถผลิตในร่างกายได้ ต้องได้จากอาหารและกรดไขมันจำเป็นทั้ง 2 ชนิด ยังเป็นสารตั้งต้นของฮอร์โมนที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบ ความดันโลหิตและการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติ ซึ่งในน้ามันถั่วเหลืองบริสุทธิ์จะมีกรดไลโนลิกอยู่ประมาณ ร้อยละ 50 และกรดไลโนเลนิก ประมาณ กรดไลโนเลนิก ร้อยละ 7-8% นอกจากนี้ไขมันแล้วในถั่วเหลืองยังมีใยอาหารสูงถึงร้อยละ 66.6 โดยเป็นใยอาหารชนิดที่ไม่ละลายน้ำร้อยละ 61.7 ได้แก่ เซลลูโลส เฮมิเซลลูโลส และลิกนิน ส่วนใยอาหารชนิดละลายน้ำมีอยู่ร้อยละ 4.9 ซึ่งใยอาหารจะช่วยในการลดระดับของโคเลสเตอรอลได้ และนอกจากนี้ยังช่วยควบคุมการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เป็็นโรคเบาหวานด้วย

นอกจากคุณค่าทางอาหารแล้ว ถั่วเหลืองจะประกอบด้วยสารเคมีอื่น ๆ ที่สำคัญช่วยในการป้องกันโรคอื่น ๆ ได้ด้วยส่วนประกอบสำคัญอื่นๆ ของถั่วเหลือง (phytochemical) มีดังนี้

1. ไอโซฟลาโวน (isoflavones) เป็นไฟโตเอสโตรเจน (phytoestrogen) ซึ่งจัดเป็นสารประกอบชนิดหนึ่งที่มีในพืช มีโครงสร้างของเคมีคล้ายคลึงกับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ร่างกายผลิตขึ้น ดังนั้นสารไฟโตเอสโตรเจนจึงทำหน้าที่ทดแทนฮอร์โมนเอสโตรเจนให้แก่ร่างกายได้โดยไอโซฟลาโวนในถั่วเหลืองนี้มีอยู่ 2 รูปแบบใหญ่ ๆ คือ จินีสทิน (genistein) และเดดซีน (daidzein) ซึ่งจะช่วยลดอาการต่างๆ ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้ เช่น เหงื่อออกเวลากลางคืน ลดอาการปวดบวมตามตัว เป็นต้น นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกในสตรีวัยหมดประจำเดือนได้ และช่วยลดภาวะของโรคกระดูกพรุนได้ด้วย ไอโซฟลาโวนนั้น นอกจากทำหน้าที่เป็นไฟโตเอสโตรเจนแล้วจากการศึกษาพบว่า ไอโซฟลาโวนเป็นสารต้านฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยป้องกันการทำลายของดีเอ็นเอ (DNA) ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งและป้องกันการเจริญเติบโตของเนื้องอก นอกจากนี้ไอโซฟลาโวนยังสามารถยับยั้งกระบวนการสร้างเส้นเลือดซึ่งขึ้นตอนที่จำเป็นสำหรับมะเร็งที่จะโตขึ้น และในด้านโรคหัวใจนั้น ไอโซฟลาโวนยังช่วยลดปฏิกิริยาการออกซิเดชันของแอลดีแอล (LDL) และยังยับยั้งการจับตัวของเกล็ดเลือดที่จะนำไปสู่การลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ

2. เลซิธิน (lecithin) เป็นฟอสโฟไลปิด (phospholipid) ที่มีส่วนประกอบสำคัญคือ สารโคลีน (choline) และอินโนซิทอล (inositol) ซึ่งมีผลดีต่อสุขภาพคือ ช่วยลดปริมาณโคเลสเตอรอลและช่วยป้องกันการเกาะตัวของโคเลสเตอรอลที่บริเวณผนังหลอดเลือดอันเป็นสาเหตุของโรคหัวใจ

3. ซาโปนิน (saponin) เป็นสารที่ช่วยยกระดับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ช่วยป้องกันมะเร็งบางชนิดรวมไปถึงการช่วยให้ร่างกายสามารถดูดซึมโคเลสเตอรอลได้อีกด้วย

4. ไฟโตสเตอรอล (Phytosterols) ช่วยในการสกัดกั้นการก่อกำเนิดของโคเลสเตอรอลที่ได้จากเนื้อสัตว์ นอกจากนี้ยังช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

5. กรดไฟติก (phytic acid) เป็นสารที่มีคุณสมบัติในการขัดขวางการดูดซึมของเกลือแร่บางชนิด โดยเฉพาะติดกับเกลือแร่ เช่น แคลเซียม เหล็ก แมกนีเซียมในลำไส้ แต่กรดไฟติกจะช่วยทำหน้าที่เป็นสารต่อต้านการทำปฏิกิริยาขัดขวางออกซิเจนกับเนื้อเยื่อและอาหาร เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง

6. โปรติเอสอินฮิบิเตอร์ (protease inhibitors) จากการศึกษพบว่าโปรติเอสอินฮิบิเตอร์นี้จะช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งได้

7. กรดฟีโนลิก (phenolic acid) เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ที่ช่วยป้องกันการทำลายของดีเอ็นเอ

8. น้ำตาลเชิงซ้อน (complex sugars) ช่วยในการทำงานของแบคทีเรียในลำไส้ซึ่งจะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

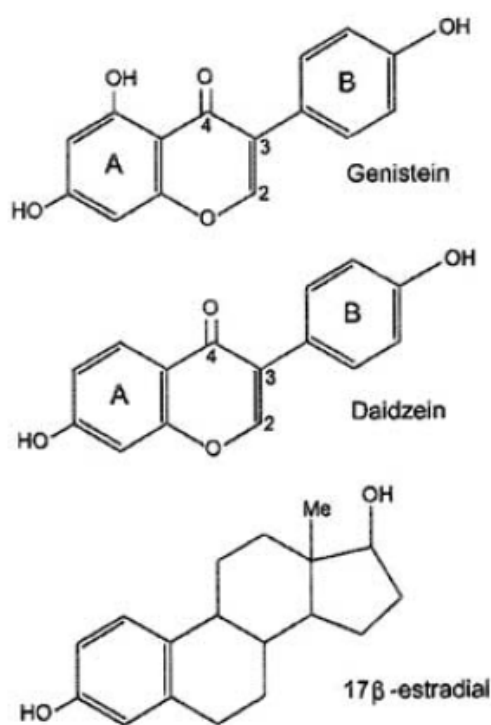
9. โบรอน (boron) ช่วยป้องกันโรคกระดูกพรุน

10. โทโคฟีรอล (tocopheral) เป็นวิตามินอีที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ดี ซึ่งได้จากน้ำมันถั่วเหลืองที่มีสารสำคัญในการป้องกันการแข็งตัวของหลอดเลือดหัวใจ (artherosclerosis) และลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

11. กรดโฟลิก (folic acid) เป็นวิตามินที่สำคัญที่มีในถั่วเหลือง ซึ่งจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแข็งตัวของหลอดเลือดหัวใจ

12. กรดไขมันโอเมก้า-3 (omega-3 fatty acid) ซึ่งได้จากน้ำมันที่สกัดจากถั่วเหลือง ซึ่งพบว่าเป็นแหล่งของ-3 ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ

ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (soy isoflavone) กับกลุ่มอาการหมดประจำเดือน (menopausal symptoms)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ genistein, daidzein, estrogen

ไอโซฟลาโวนมีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายกับเอสโตรเจน (รูปที่ 1) ในร่างกายของเรามากด้วยโครงสร้างที่คล้ายกันนี้เองที่จะไปมีผลต่อการทำงานของเอสโตรเจน ในร่างกายทั้งในด้านการกระตุ้น หรือยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจน ในด้านการยับยั้งคือไอโซฟลาโวน จะไปแย่งจับกับตัวรับของเอสโตรเจน ทำให้ลดความเสี่ยงต่อปัญหาสุขภาพต่าง ๆ ที่เกิดจากการมีเอสโตรเจน ในร่างกายมากเกินไป ในทางกลับกัน หากร่างกายมีปริมาณของเอสโตรเจนลดลง เช่น ผู้หญิงในวัยหมดประจำเดือน ไอโซฟลาโวนจะไปกระตุ้นการทำงานของเอสโตรเจน โดยจับกับตัวรับของเอสโตรเจน หลักการทำงาน

แบบกระตุ้นนี้เองที่จะไปลดกลุ่มอาการหมดประจำเดือน หรือ menopausal symptoms ซึ่งเกิดจากการที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลง

มีการศึกษาจำนวนมากที่บ่งชี้ว่าการบริโภคโปรตีนถั่วเหลืองที่มีไอโซฟลาโวน หรือการเสริมไอโซฟลาโวน สามารถลดอาการร้อนวูบวาบที่เกิดจากภาวะหมดประจำเดือน นากาตะและคณะ¹⁰ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานผลิตภัณฑ์ถั่วเหลืองกับความถี่ของอาการร้อนวูบวาบในผู้หญิงญี่ปุ่น ผลการศึกษาพบว่า ผู้หญิงญี่ปุ่นที่รับประทานผลิตภัณฑ์ถั่วเหลืองมากทั้งในแง่ปริมาณรวมของถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวน จะมีความถี่ของอาการร้อนวูบวาบน้อยกว่า มีรายงานว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนในยุโรปมีอาการร้อนวูบวาบร้อยละ 70-80 ขณะที่ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนในมาเลเซีย จีน และสิงคโปร์มีอาการร้อนวูบวาบร้อยละ 57, 18 และ 14 ตามลำดับ⁶

ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (soy isoflavone) กับโรคมะเร็ง

ในร่างกายมนุษย์มีตัวรับเอสโตรเจน อยู่ 2 ประเภท¹¹ คือ

1. Estrogen receptor alpha (ER-A) การจับของเอสโตรเจน กับตัวรับชนิดนี้ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ และก่อให้เกิดมะเร็งได้ในเนื้อเยื่อที่ไวต่อการตอบสนองของเอสโตรเจน
2. Estrogen receptor beta (ER-B) การจับของเอสโตรเจนกับตัวรับชนิดนี้จะให้ผลตรงกันข้ามกับการจับกับ Estrogen receptor alpha (ER-A) นั่นคือจะไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์

ไอโซฟลาโวนมีความชอบพอกต่อ estrogen receptor beta (ER-B) มากกว่า¹² และจากการที่ไอโซฟลาโวน มีคุณสมบัติคล้ายเอสโตรเจน สามารถแย่งที่กับเอสโตรเจนในการจับกับตัวรับ สามารถป้องกันการเติบโตของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยเอสโตรเจนได้ เช่น เนื้อเยื่อเต้านม เป็นต้น การบริโภคไอโซฟลาโวน จึงอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมได้⁵

นอกจากนี้ไอโซฟลาโวนยังมีคุณสมบัติในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ที่แรงเมื่อเปรียบเทียบกับวิตามินอี คุณสมบัตินี้เองจะช่วยลดอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในระยะยาว โดยการป้องกันไม่ให้อนุมูลอิสระหรือ free radical ไปทำลายดีเอ็นเอ (DNA) ซึ่งจะก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และเกิดเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด โดยจินีสทิน (genistein) มีคุณสมบัติการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ที่แรงที่สุดในกลุ่มไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (soy isoflavone)

ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (soy isoflavone) กับโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนเป็นภาวะที่มีความผิดปกติของกระดูกทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ ทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง เกิดกระดูกหักได้ง่ายแม้ได้รับการกระทบกระทั่งเพียงเล็กน้อย ทำการวินิจฉัยได้โดยการวัดความหนาแน่นของมวลกระดูก สาเหตุที่พบได้บ่อยและสำคัญมากที่สุดคือการขาดเอสโตรเจนจากการหมดประจำเดือน แคลเซียมมีผลต่อมวลกระดูกตั้งแต่วัยเด็กจนถึงวัยสูงอายุ การเสริมแคลเซียมสามารถทำให้มวลกระดูกสูงขึ้นแม้จะได้รับแคลเซียมจากอาหารเพียงพอ ตามข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวัน (RDA) แล้ว ผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน จะมีการสูญเสียเนื้อกระดูกประมาณร้อยละ 3-5 ต่อปี ในเวลา 3-5 ปี ทำให้มวลกระดูกลดลงประมาณ 15 %¹³ การเสริมแคลเซียมในช่วงนี้ไม่สามารถขจัดผลของการขาด estrogen ได้แต่ช่วยลดผลที่เกิดจากการขาดแคลเซียม

ในร่างกายของมนุษย์จะมีกระบวนการสลายและสร้างกระดูก โดยอาศัยเซลล์ที่สำคัญอยู่ 2 ชนิด¹³ คือ เซลล์ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่สลายเนื้อกระดูก และเซลล์ออสติโอ-บลาสต์ (osteoblast) ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่สร้างเนื้อกระดูก ถ้ามีการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) มากกว่า และทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง ส่งผลให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้

ไอโซฟลาโวนจะไปยับยั้งการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ในขณะเดียวกันก็จะไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ดังนั้นการรับประทานไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (soy isoflavone) จึงสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนได้

ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง (soy isoflavone) กับโรคหัวใจและหลอดเลือด

คุณสมบัติหนึ่งที่สำคัญของเอสโตรเจนคือ มีผลต่อความยืดหยุ่นของหลอดเลือด (vascular elasticity) และการลดระดับของโคเลสเตอรอล (cholesterol) ด้วยเหตุนี้เอง การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (arteriosclerosis) จึงมักพบในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนเนื่องจากการลดลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน

ไอโซฟลาโวนมีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของหลอดเลือดมากกว่าการลดระดับโคเลสเตอรอล (cholesterol) โดยไอโซฟลาโวนจะไปรักษาความยืดหยุ่นของหลอดเลือดไว้ เนื่องจากที่ผนังของหลอดเลือดอาร์เทอรี (artery) จะมี estrogen beta-receptor อยู่¹¹ นอกจากนี้ไอโซฟลาโวนยังสามารถไปยับยั้งการจับกันของโมโนไซต์ (monocyte) และเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial cell) ลดการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้⁷

องค์การอาหารและยาของอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) และสมาคมแพทย์โรคหัวใจในอเมริกา (American Heart Association, AHA) ได้แนะนำให้กินโปรตีนจากถั่วเหลือง

25 กรัมต่อวัน และให้โปรตีนจากถั่วเหลืองเป็นส่วนหนึ่งของอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวและ cholesterol ต่ำ ซึ่งอาจจะลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด

ผลิตภัณฑ์ soy isoflavone จากถั่วเหลืองในท้องตลาดรูปแบบอื่น

ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ soy isoflavone จากถั่วเหลืองส่วนใหญ่มักอยู่ในรูปของผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยแนะนำให้รับประทาน soy protein 25 g/วัน (เทียบเท่า soy isoflavone 50 mg/วัน) ซึ่งรูปแบบผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดยังมีไม่หลากหลาย ได้แก่ ยาเม็ด (tablets) ยาแคปซูลชนิดนิ่มและแข็ง (soft and hard capsule) ขนาดและวิธีการรับประทานแตกต่างกันไป ในประเทศไทยผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการยอมรับคือ ฟลาวาซอย แคปซูล (FLAVA SOY) ขององค์การเภสัชกรรม (GPO) โดยระบุว่า แต่ละแคปซูลมี soy isoflavone ไม่ต่ำกว่า 25 mg แนะนำให้รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง เป็นต้น

ยาเม็ดเคี้ยว (chewable tablets)

ผลิตภัณฑ์ที่เคี้ยวได้ทั้งที่อยู่ในรูปยาเม็ดทั่วไป (tablets) ยาเม็ดกลม (pills) หรือกัม (gum) กำลังได้รับความนิยมอย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมยา เนื่องจากมีข้อดีเหนือกว่าผลิตภัณฑ์รูปแบบอื่น ๆ ในเรื่องของการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายโดยไม่ต้องมีข้อจำกัดเรื่องการแตกตัวของผลิตภัณฑ์ ความสะดวกของผู้บริโภคที่ไม่จำเป็นต้องใช้น้ำในการกลืนยา อีกทั้งยังได้รับความนิยมจากผู้ป่วยในการรับประทานยา โดยเฉพาะในเด็ก ซึ่งมักเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีรสเป็นที่น่าพึงพอใจ แต่ผลิตภัณฑ์รูปแบบนี้มีข้อจำกัดในตัวยาที่ต้องใช้ปริมาณสูงในสูตรตำรับและมีรสไม่พึงประสงค์ ต้องมีการใช้เทคนิคต่าง ๆ ในการกลบรสของตัวยา

ปัจจุบันตลาดสำคัญของยาเม็ดเคี้ยวคือ ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร และพวกวิตามินต่าง ๆ ทั้งเหตุผลทางด้านกายภาพและความรู้สึก ตั้งแต่เด็กจนถึงวัยรุ่นมักมีปัญหาทางด้านกรกลืนยา ดังนั้นจึงทำให้ยาเม็ดเคี้ยวกำลังได้รับความนิยม ทั้งในแง่ของความร่วมมือจากผู้ป่วยและความคงตัวของผลิตภัณฑ์

ยาเม็ดเคี้ยวต้องอาศัยการผสมผสานระหว่างการตั้งสูตรตำรับที่ดีและกระบวนการผลิตที่จะสามารถทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มี รวมทั้งคุณสมบัติอื่น ๆ เช่น การไหลของผงยา การตอกอัด และความคงตัวของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อ คุณสมบัติด้านกลิ่นรส (organoleptic property) ได้แก่ กลิ่นรส (taste and flavor) ความหอม (aroma) ความรู้สึกในช่องปาก (mouth-feel) ผลที่ได้หลังเคี้ยวเม็ดยา (after effects)

สำหรับเทคนิคในการกลบรสและกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ของตัวยาที่ใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่ coating by wet granulation, microencapsulation, solid dispersion, adsorbate formation techniques, ion

exchange, spray congealing and spray coating, formation of different salts or derivatives, use of amino acid and protein hydrolysates, inclusion complexes, molecular complexes¹⁴

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างสารแต่งรสหวานและระดับความหวานเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำตาลซูโครส

สารแต่งรสหวาน	Relative sweetness ^b
Aspartame ^a	200
Cyclamate ^a	30-50
Glycyrrhizin ^a	50
Saccharins ^a	450
Dextrose (glucose)	0.7
Fructose (levulose)	1.7
Lactose	0.2
Maltose	0.3
Mannitol	0.5-0.7
Sorbitol	0.5-0.6
Sucrose	1

^a Regulatory status must be checked before use

^b Sucrose is taken as a standard of 1 for comparison

การประเมินผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเคี้ยว¹⁴

- การประเมินคุณสมบัติด้านกลั่นรสในระหว่างกระบวนการผลิต
 - มีการประเมินในเรื่องของคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ ประสิทธิภาพในการเคลือบตัวยา ประสิทธิภาพในการกลบรสไม่ดีของตัวยา เป็นต้น เพื่อเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสม
- การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ
 - มีการประเมินในหัวข้อต่าง ๆ ดังต่อไปนี้
 - ลักษณะทางกายภาพ (tablet physical appearance)
 - ความแข็ง (hardness)
 - ความกร่อน (friability)
 - การแตกตัว (disintegration)
 - การละลาย (dissolution)

- การประเมินคุณสมบัติทางเคมี
 - มีการประเมินในหัวข้อต่าง ๆ ดังต่อไปนี้
 - การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ (assay for drug content)
 - ความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญ (dosage uniformity)
 - การประเมินประสิทธิภาพนอกร่างกาย (in vitro) และในร่างกาย (in vivo)
- การศึกษาความคงสภาพ (stability testing)

สารช่วยที่ใช้ในสูตรตำรับ

สารเพิ่มปริมาณ (diluent)

Microcrystalline cellulose เป็นสารอนุพันธ์ของเซลลูโลส เป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส อยู่ในรูปผลึกที่มีรูพรุน มักใช้เป็นสารยึดเกาะและสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดและยาแคปซูลชนิดรับประทาน ซึ่งสามารถใช้ได้ทั้งการทำแกรนูลเปียก (wet granulation) และการตอกตรง (direct compression) โดยมีคุณสมบัติเป็นทั้งสารดูดซับ (adsorbent) สารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) สารเพิ่มปริมาณ (diluent) และสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ความเข้มข้นในสูตรตำรับที่ใช้แตกต่างกันไป นิยมใช้ความเข้มข้น 20-90% ในสูตรตำรับ เมื่อใช้เป็นสารยึดเกาะหรือสารเพิ่มปริมาณ¹⁵

Lactose monohydrate เป็นผงสีขาวหรือรูปผลึก ไม่มีกลิ่น มีรสหวานเล็กน้อย มักใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดและยาแคปซูล โดยมีคุณสมบัติเป็นทั้งตัวพาในยาสูตรผงแห้ง สารยึดเกาะในยาเม็ด สารเพิ่มปริมาณในยาเม็ดและยาแคปซูล เข้ากันไม่ได้กับกรดอะมิโน amphetamine และ lisinopril¹⁵

สารยึดเกาะ (binders)

Hydroxypropyl cellulose เป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส มักใช้เป็นสารยึดเกาะในยาเม็ด สารก่อก้อนในการเคลือบยาเม็ด โดยมีคุณสมบัติเป็นทั้งสารเคลือบ (coating agent) สารก่อก้อน (emulsifying agent) สารเพิ่มความคงตัว (stabilizing agent) สารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) สารยึดเกาะ (binder) ความเข้มข้นในสูตรตำรับที่ใช้แตกต่างกันไป นิยมใช้ความเข้มข้น 2-6% ในสูตรตำรับ เมื่อใช้เป็นสารยึดเกาะในยาเม็ด ละลายได้ทั้งน้ำและแอลกอฮอล์¹⁵

สารช่วยแตกตัว (disintegrants)

Croscarmellose sodium เป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น มักใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด ยาแคปซูล และแกรนูล รูปแบบรับประทาน ความเข้มข้นในสูตรตำรับที่ใช้แตกต่างกันไป นิยมใช้ความเข้มข้น

10-25% ในสูตรตำรับ เมื่อใช้เป็นสารยึดเกาะในยาแคปซูล และความเข้มข้น 0.5-5% เมื่อใช้เป็นสารยึดเกาะในยาเม็ด¹⁵

Crospovidone เป็นผงละเอียดสีขาวครีม ไร้กลิ่น ไร้รส ไร้สี ไร้กลิ่น ดูดความชื้นได้ง่าย เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดที่ไม่ละลายน้ำ และทำหน้าที่เป็นสารช่วยละลาย มักใช้ความเข้มข้น 2-5% ในสูตรตำรับ ซึ่งเตรียมได้ทั้งวิธีการตอกตรง (direct compression) การทำแกรนูลแห้งและเปียก (dry & wet granulation)¹⁵

Sodium starch glycolate เป็นผงสีขาว ไร้กลิ่น ไร้รส ไร้สี ไร้กลิ่น ดูดความชื้นได้ง่าย มักใช้ในยาในรูปแบบรับประทาน โดยทำหน้าที่เป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ดและยาแคปซูล นิยมใช้ในยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีการตอกตรง และการทำแกรนูลแบบเปียก ความเข้มข้น 2-8% ในสูตรตำรับ เข้ากันไม่ได้กับ ascorbic acid¹⁵

สารแต่งรสหวาน (sweetening agents)

Aspartame เป็นผงสีขาว ไร้กลิ่น ไร้รสหวานประมาณ 180-200 เท่าของน้ำตาลซูโครส มักใช้เป็นสารแต่งรสหวาน เพื่อกลบรสอันไม่พึงประสงค์ของตัวยา เข้ากันไม่ได้กับ dibasic calcium phosphate และ magnesium stearate¹⁵

Sucralose เป็นผงสีขาว ไร้กลิ่น ไร้รส มักใช้เป็นสารแต่งรสหวานทั้งในอุตสาหกรรมอาหารและยา มีรสหวานประมาณ 300-1000 เท่าของน้ำตาลซูโครส ไม่ให้พลังงาน¹⁵

สารดูดความชื้น (adsorbents)

Colloidal silicon dioxide เป็นผงสีขาว-น้ำเงิน มีน้ำหนักเบา อนุภาคขนาดประมาณ 15 nm มักใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอางและยา เนื่องจากมีขนาดเล็กและมีพื้นที่ผิวสูง ทำให้มีการไหลดี จึงนิยมใช้เป็นสารช่วยไหลในยาเม็ดและแคปซูล โดยมีคุณสมบัติเป็นทั้งสารดูดความชื้น สารป้องกันการเกาะกัน (anticaking agent) สารช่วยไหล (glidant) สารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) สารช่วยแตกตัวในยาเม็ด สารเพิ่มความหนืด (viscosity-increasing agent)¹⁵

สารแต่งกลิ่น (flavoring agent)

Vanilla เป็นผงหรือผลึกรูปเข็มสีขาวหรือครีม มีกลิ่นวานิลลาและมีรสหวาน มักใช้เป็นสารแต่งกลิ่นในอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องดื่ม และยา เพื่อให้มีกลิ่นและรสที่ดี¹⁵

สารช่วยไหลและสารช่วยหล่อลื่น (glidants and lubricants)

Talcum เป็นผงละเอียดสีขาว ไม่มีกลิ่น มักใช้เป็นสารช่วยไหลและหล่อลื่นในเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็ง นิยมใช้ความเข้มข้น 1-10% ในสูตรตำรับ เมื่อใช้เป็นสารช่วยไหลและหล่อลื่นในยาเม็ดและความเข้มข้น 5-30% เมื่อใช้เป็นสารช่วยไหลและหล่อลื่นในยาแคปซูล¹⁵

Magnesium stearate เป็นผงละเอียดสีขาว ความหนาแน่นต่ำ มักใช้เป็นสารหล่อลื่นในอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอางและยา ใช้ความเข้มข้น 0.25-5%w/w ในสูตรตำรับ เมื่อใช้เป็นสารช่วยหล่อลื่นในยาเม็ดและแคปซูล¹⁵

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้

1. Slugging tablet press (Manesty Type F3 No.17L169, Manesty Machines Ltd., Liverpool, England)
2. Single punch tablet press (No.74, โรงงานเหี้ยวเฮง, กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
3. High speed granulator (No.95-12-08, Pharmaceutical and Medical Supply Ltd., Part, กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
4. Microplate reader (Spectra M5, RI Technologies, Molecular devices, USA)
5. Moisture analyzer (Mettler Toledo HR 83, Mettler-Toledo Gm6H 2003, Switzerland)
6. Inverted microscope (IX51, Olympus, E for L International Co.,Ltd., กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
7. Tablet friability tester (Erweka type TA3, บริษัทริคเคอร์มานน์ (ไทยแลนด์ จำกัด), สมุทรปราการ, ประเทศไทย)
8. Tablet disintegration tester (Manesty, Manesty Machines Ltd., Liverpool, England)
9. Tablet hardness tester (Erweka TBH 30, บริษัท แอกเซส อินดัสตรีล เทคโนโลยี จำกัด, กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
10. Dissolution tester (Vankel VK7000, Meditop Co., Ltd., กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
11. Hot air oven (No.A68775, Lytzen, Cophenhagen, Lyng-Denmark)
12. Hot air oven สำหรับทดสอบ Stability (Schutzart DIN 40050-IP 20, Type BM 600, MEMMERT, GmbH&Co.KG, Schwabach, Germany)
13. Analytical balance (PB303, Mettler Toledo, Switzerland)
14. เครื่องปั้นย่อยขนาดอนุภาค (Type HR 1701, No.0345, Philips, Indonesia)
15. หม้อนึ่งไอน้ำ (National, กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)

อุปกรณ์ที่ใช้

1. โกร่งกระเบื้อง/ลูกโกร่ง
2. แร้งเบอร์ 18
3. Desiccator
4. ช้อนเขา
5. Spatula
6. กระบอกผสมผงยา
7. Beaker
8. Conical funnel
9. Cylinder
10. Stirring rod

สารเคมีที่ใช้

1. Soy extract (ไร่ทิพย์[®], บริษัทไร่ชัยฤๅชะ จำกัด, นนทบุรี, ประเทศไทย)
2. Isoflavone (Soy Select[®], 14.7% Isoflavone, loss on drying 0.5%, Indena, Italy)
3. Colloidal silicon dioxide (Aerosil[®] 200, lot no. YA 45415, N20, Wacker Chemie AG, Germany)
4. Microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101, Avicel[®] PH-102, BP grade, AMC Corporation Ltd., กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
5. Lactose (Granulac[®] 200, Ph. Eur/USP-NF/JP, lot no. 1187, Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH&Co.KG, Germany)
6. Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC, lot no. NEL-0701, Nippon Soda Co.,Ltd., Japan)
7. Crospovidone (Polyplasdone[®] XL-10, ISP/USA, batch no: 03700188967, Maxway Co., Ltd., กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
8. Croscarmellose sodium (Ac-di-sol[®], type A USP XX/NF XV, grade-SD-711, lot no. T934, FMC Corporation, USA)
9. Sodium starch glycolate (Explotab[®], batch no. 4111073056, JRS Pharma LP, Rama Production Co.,Ltd., กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
10. Aspartame (lot no. 0612101, บริษัท เอกตรงเคมีภัณฑ์ (1985) จำกัด, กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
11. Sucralose (NF, lot no. 40443894008, Merk KGaA, Germany)

12. Vanilla (TPC-1, lot no. 711512, Takanawa Minato-KU, Tokyo, Japan)
13. Talcum (lot no. 093-030513, P.T.C, กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย)
14. Magnesium stearate (grade 1100, lot no. 1758, Oleon)

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. การเตรียมผงถั่วเหลือง

- 1.1 จัดซื้อเมล็ดถั่วเหลืองดิบจากแหล่งที่เชื่อถือได้ทั้งหมดจำนวน 2 กิโลกรัม (ในการทดลองนี้ใช้เมล็ดถั่วเหลืองดิบจากไร่ทิพย์®)



รูปที่ 2 แสดงเมล็ดถั่วเหลืองดิบ

- 1.2 นำเมล็ดถั่วเหลืองดิบมาทำความสะอาด โดยการล้างด้วยน้ำสะอาด จำนวน 2-3 ครั้ง
- 1.3 แบ่งเมล็ดถั่วเหลืองดิบมาบรรจุในหม้อ stainless steel ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 28 เซนติเมตร จำนวน 2 ใบ โดยแบ่งบรรจุเมล็ดถั่วเหลืองดิบใบละ 1 กิโลกรัม
- 1.4 เติมน้ำสะอาดให้ท่วมเกินเมล็ดถั่วเหลืองดิบมาพอประมาณ แช่ทิ้งไว้เป็นเวลา 30 นาที



รูปที่ 3 แสดงการแช่เมล็ดถั่วเหลืองดิบด้วยน้ำสะอาดในหม้อ stainless steel

1.5 เมื่อเมล็ดถั่วเหลืองคิบน้ำจนเต็มที จึงเทน้ำที่เหลือออก



รูปที่ 4 แสดงการเทน้ำแช่เมล็ดถั่วเหลืองคิบที่เหลือออก



รูปที่ 5 แสดงเมล็ดถั่วเหลืองคิบที่ผ่านการแช่ด้วยน้ำสะอาด

1.6 นำเมล็ดถั่วเหลืองคิบมาทำการนึ่งด้วยหม้อนึ่งไอน้ำที่อุณหภูมิประมาณ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 45 นาที



รูปที่ 6 แสดงการนึ่งเมล็ดถั่วเหลืองคิบด้วยหม้อนึ่งไอน้ำ

1.7 นำเมล็ดถั่วเหลืองที่ผ่านการนึ่งออกมาผึ่ง แล้วนำไปอบด้วย hot air oven ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง จะได้เมล็ดถั่วเหลืองที่แห้ง



รูปที่ 7 แสดงการผึ่งเมล็ดถั่วเหลือง



รูปที่ 8 แสดงการอบเมล็ดถั่วเหลืองด้วย hot air oven



รูปที่ 9 แสดงเมล็ดถั่วเหลืองที่ผ่านการอบ

1.8 นำเมล็ดถั่วเหลืองมาลดขนาดโดยการใช้เครื่องปั่น จนได้เป็นผงถั่วเหลืองละเอียด



รูปที่ 10 แสดงเครื่องปั่นลดขนาดอนุภาค

1.9 นำผงถั่วเหลืองละเอียดที่ได้ไปคัดขนาดอนุภาคด้วยการร่อน โดยใช้ร่อนเบอร์ 18



รูปที่ 11 แสดงการร่อนผงถั่วเหลืองด้วยร่อนเบอร์ 18



รูปที่ 12 แสดงผงถั่วเหลืองละเอียดที่ผ่านการร่อน

2.0 นำผงถั่วเหลืองบรรจุใส่ขวดแก้วสีชา แล้วนำไปเก็บไว้ใน desiccator เพื่อป้องกันความชื้น

2. การศึกษาคุณสมบัติของสารก่อนการตั้งสูตรตำรับ (preformulation studies)

2.1 การทดสอบหาขนาดอนุภาค (particle size) ของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

การศึกษาขนาดอนุภาคของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองเพื่อเป็นข้อมูลในการออกแบบการตั้งสูตรตำรับที่เหมาะสมในขั้นตอนต่อไป ทำโดยการใช้กล้องจุลทรรศน์หัวกลับ (inverted microscope) กำลังขยาย 40 เท่า เติริมสไลด์โดยการกระจายผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองบนสไลด์แก้ว หยคน้ำกลั่นประมาณ 1-2 หยด ปิดด้วยกระจกปิดสไลด์ ทำเช่นนี้โดยใช้ผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองจำนวนอย่างละ 3 ครั้ง (n=3) ศึกษาสัณฐานและขนาดอนุภาคของสารทั้งสองชนิด

2.2 การทดสอบหาความหนาแน่นปรากฏ (bulk density) และความหนาแน่นหลังเคาะ (tapped density) ของผงถั่วเหลืองและ ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

การหาความหนาแน่นปรากฏและความหนาแน่นหลังเคาะของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง ทำได้โดยการใช้ผงยาลงในกระบอกตวง 70 มิลลิตร นำไปชั่งเพื่อหาน้ำหนักของสาร คำนวณความหนาแน่นปรากฏโดยนำค่าน้ำหนักของสารที่ชั่งได้หารด้วยปริมาตรที่ใส่สาร หลังจากนั้นนำกระบอกตวงไปเคาะจนสารมีปริมาตรคงที่ อ่านปริมาตรที่ได้ คำนวณความหนาแน่นหลังเคาะโดยนำค่าน้ำหนักของสารที่ชั่งได้ตอนแรกหารด้วยปริมาตรของสารหลังผ่านการเคาะ

2.3 การทดสอบหาคุณสมบัติในการไหล (flowability) ของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

การหาคุณสมบัติในการไหลของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง ทำได้โดยการใช้กรวยแก้วขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 15 เซนติเมตร รูเปิดขนาด 7 เซนติเมตร ติดตั้งสูงจากพื้นประมาณ 30 เซนติเมตร เทผงยาลงในกรวยแก้ว จับเวลาที่ผงยาเริ่มไหลจากรูเปิดของกรวยแก้วลงในบีกเกอร์จนหมด นำไปชั่งน้ำหนัก คำนวณความสามารถในการไหลของผงยาโดยนำน้ำหนักของผงยาที่ชั่งได้หารด้วยเวลา

2.4 การทดสอบหาปริมาณความชื้น (moisture content) ของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

การหาปริมาณความชื้นของผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง ทำได้โดยการใช้เครื่อง Moisture analyzer ใส่ผงยาที่ต้องการทดสอบปริมาณ 1 กรัม ลงในถาดใส่สารโดยเกลี่ยสารให้กระจายตัวบาง ๆ ทั่วถาด ตั้งอุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส ทำเช่นนี้โดยใช้ผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองอย่างละ 3 ครั้ง (n=3)

3. การตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลือง

ตารางที่ 2 แสดงสารที่ใช้ในสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

องค์ประกอบสูตรตำรับ	หน้าที่ของสารในสูตรตำรับ
soy extract, isoflavone	active ingredient
colloidal silicon dioxide (Aerosil [®] 200)	adsorbent
microcrystalline cellulose (Avicel [®] PH-101,102)	diluent, self-disintegrant, dry binder
lactose	diluent
low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	binder
crospovidone (Polyplasdone XL [®]), croscarmellose sodium (Ac-di-sol [®]), sodium starch glycolate (Explotab [®])	disintegrant
aspartame sucralose	sweetening agent
vanilla	flavoring agent
talcum	lubricant
magnesium stearate	glidant

ขั้นตอนการทำ dry granulation

1. บดลดขนาดอนุภาคสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับด้วยโกร่งและลูกโกร่งกระเบื้อง
2. แร้งสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับด้วยแร่เบอร์ 18 โดยใช้ spatula
3. ชั่งสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับตามปริมาณที่คำนวณได้สำหรับ working formula
4. บดผสมสารทุกตัวให้เข้ากันในโกร่งกระเบื้อง โดยใช้เทคนิค geometric dilution ยกเว้นสารช่วยหล่อลื่น (lubricant) และสารช่วยไหล (glidant) ที่ใส่เพียงครั้งหนึ่งจาก working formula ที่คำนวณได้
5. นำส่วนผสมจากข้อ 4 ไปตอก slug โดยใช้เครื่อง slugging tablet press จะได้เม็ด slug



รูปที่ 13 แสดง Slugging tablet press



รูปที่ 14 แสดงเม็ด slug ที่ตอกได้

6. นำเม็ด slug ที่ได้ไปย่อยขนาดอนุภาคให้ได้ลักษณะเป็น granule โดยใช้เครื่อง high speed granulator



รูปที่ 15 แสดงการย่อยขนาดเม็ด slug ด้วยเครื่อง high speed granulator

7. หากเม็ด slug ที่ผ่านการย่อยขนาดอนุภาคจากข้อ 6 ยังไม่มีลักษณะเป็น granule ตามที่ต้องการ ให้ทำซ้ำตั้งแต่ข้อ 5-6 ประมาณ 3-4 ครั้ง ผ่านตะแกรงที่ใช้ในการย่อยขนาดที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางของรูเท่ากับ 0.3 เซนติเมตร จะได้ granule ที่มีขนาดอนุภาคตามต้องการ



รูปที่ 16 แสดงลักษณะของ granule ที่ได้จากการย่อยขนาดเม็ด slug

8. นำ granule ที่ได้จากข้อ 7 มาผสมกับสารช่วยหล่อลื่น (lubricant) และสารช่วยไหล (glidant) ที่เหลือ ในกระบอกผสมผงยาผสมให้เข้ากัน โดยไม่ควรใช้ระยะเวลาในการผสมขั้นตอนนี้ นานเกินไป หรือไม่ควรเกิน 5 นาที เพราะอาจส่งผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่ได้ เช่น disintegration time เป็นต้น
9. นำส่วนผสมในข้อ 8 มาตอกอัดเป็นเม็ด ด้วยเครื่อง single punch tablet press โดยปรับระดับของความแข็ง และปริมาตรของช่อง die ให้เหมาะสมตามที่ต้องการ



รูปที่ 17 แสดง Single punch tablet press



รูปที่ 18 แสดงยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองที่ตอกได้

10. ทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆให้เรียบร้อยตามวิธีการปฏิบัติเฉพาะที่เขียนไว้สำหรับ แต่ละเครื่องมือ

ขั้นตอนการทำ wet granulation

1. บดลดขนาดอนุภาคสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับด้วยโกร่งและลูกโกร่งกระเบื้อง
2. แร้งสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับด้วยแร่เบอร์ 18 โดยใช้ spatula
3. ชั่งสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับตามปริมาณที่คำนวณได้สำหรับ working formula
4. เตรียมสารละลายช่วยยึดเกาะ (binder solution) ในตัวทำละลายที่เหมาะสม โดยคำนวณปริมาณตัวทำละลายจากความเข้มข้นของสารละลายช่วยยึดเกาะที่ต้องการ คนผสมให้ละลายเข้าด้วยกัน โดยใช้ stirring rod
5. บดผสมสารที่หล่อลื่นสารช่วยหล่อลื่น (lubricant) และสารช่วยไหล (glidant) ให้เข้ากันในโกร่งกระเบื้อง โดยใช้เทคนิค geometric dilution
6. เทสารละลายช่วยยึดเกาะจากข้อ 4 ลงใน โกร่งกระเบื้องข้อ 5 บดผสมให้เข้ากันจนมีลักษณะเป็น wet mass
7. นำ wet mass จากข้อ 6 ไปผ่านการแร่ด้วยแร่เบอร์ 18
8. นำผงยาที่ได้จากข้อ 7 ไปอบด้วย hot air oven ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 นาที
9. นำผงยาผ่านการอบไปแร่ด้วยแร่เบอร์ 18
10. เทผงยาที่ผ่านการแร่ลงในกระบอกผสมผงยา จากนั้นเติมสารช่วยหล่อลื่น (lubricant) และสารช่วยไหล (glidant) ผสมให้เข้ากัน โดยไม่ควรใช้ระยะเวลาในการผสมขั้นตอนนี้ยาวนานเกินไป เพราะอาจส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดยาที่ได้ เช่น disintegration time เป็นต้น

11. นำส่วนผสมในข้อ 8 มาตอกอัดเป็นเม็ด ด้วยเครื่อง single punch tablet press โดยปรับระดับของความแข็ง และปริมาตรให้เหมาะสมตามที่ต้องการ
12. ทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆให้เรียบร้อยตามวิธีการปฏิบัติเฉพาะที่เขียนไว้สำหรับแต่ละเครื่องมือ

4. การออกแบบสูตรตำรับเบื้องต้น (preliminary design)

- 4.1 ทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองโดยใช้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกัน ตามตารางที่ 3
- ตารางที่ 3 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองโดยใช้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกัน

Method Ingredients (percent)	Formulation	
	F1	F2
	Wet granulation	Dry granulation
Soy Extract	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	32.47	32.47
Lactose	16.23	16.23
Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC)*	2	2
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	5	5
Aspartame	2	2
Vanilla	8	8
Talcum	3	3
Magnesium stearate	1	1
Total	100	100

หมายเหตุ *L-HPC in ethanol เพื่อเตรียมเป็นสารละลาย binder สำหรับวิธี wet granulation

F1 คือ เตรียมด้วยวิธี Wet granulation

F2 คือ เตรียมด้วยวิธี Dry granulation

4.2 ทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ที่แตกต่างกัน ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ที่แตกต่างกัน

Ingredients (percent)	Formulations		
	F3	F4	F5
Soy Extract	30	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil [®] 200)	0.3	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel [®] PH-101)	25.7	25.7	25.7
Lactose	25	25	25
Croscarmellose sodium (Ac-di-sol [®])	5	-	-
Sodium starch glycolate (Explotab [®])	-	5	-
Crospovidone (Polyplasdone XL [®])	-	-	5
Aspartame	2	2	2
Vanilla	8	8	8
Talcum	3	3	3
Magnesium stearate	1	1	1
Total	100	100	100

4.3 ทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงที่ต่างต่างกัน ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงที่ต่างต่างกัน

Ingredients (percent)	Formulations		
	F6	F7	F8
Soy Extract	30	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	25.7	-	-
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	-	25.7	25.7
Lactose	-	25	-
Spray-dried lactose	25	-	25
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	5	5	5
Aspartame	2	2	2
Vanilla	8	8	8
Talcum	3	3	3
Magnesium stearate	1	1	1
Total	100	100	100

หมายเหตุ สำหรับการทดลองในสูตรตำรับที่ใช้ microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) และ lactose สามารถเปรียบเทียบผลได้จากสูตรตำรับ F5 ที่ได้ทำการทดลองไว้แล้วในตารางที่ 4

4.4 ทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่ไม่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน ตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่ไม่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน

Ratio of diluents Ingredients (percent)	Formulations		
	F9	F10	F11
	1:1*	2:1*	1:2*
Soy Extract	30	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	25.35	33.8	16.9
Lactose	25.35	16.9	33.8
Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	-	-	-
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	5	5	5
Aspartame	2	2	2
Vanilla	8	8	8
Talcum	3	3	3
Magnesium stearate	1	1	1
Total	100	100	100

* อัตราส่วนของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง

4.5 ทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน ตามตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน

Ratio of diluents Ingredients (percent)	Formulations	
	F12	F13
	1:1*	1:2*
Soy Extract	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	24.35	16.23
Lactose	24.35	32.47
Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	2	2
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	5	5
Aspartame	2	2
Vanilla	8	8
Talcum	3	3
Magnesium stearate	1	1
Total	100	100

* อัตราส่วนของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง

หมายเหตุ: สำหรับการทดลองในสูตรตำรับที่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ และใช้ microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose = 2:1 สามารถเปรียบเทียบผลได้จากสูตรตำรับ F2 ที่ได้ทำการทดลองไว้แล้วในตารางที่ 2

4.6 ทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ปริมาณของสารช่วยยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัวที่แตกต่างกัน ตามตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ปริมาณของสารช่วยยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัวที่แตกต่างกัน

Ingredients (percent)	Formulations					
	F14	F15	F16	F17	F18	F19
Soy Extract	30	30	30	30	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	14.57	15.57	13.9	16.57	15.73	15.4
Lactose	29.13	31.13	27.8	33.13	31.73	30.8
Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	2	4	4	1	1	2
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	10	5	10	5	7.5	7.5
Aspartame	2	2	2	2	2	2
Vanilla	8	8	8	8	8	8
Talcum	3	3	3	3	3	3
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100	100

หมายเหตุ: สำหรับการทดลองในสูตรตำรับที่ใช้สารช่วยยึดเกาะ low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) ปริมาณ 2% และสารช่วยแตกตัว crospovidone (polyplasdone XL®) ปริมาณ 5% สามารถเปรียบเทียบผลได้จากสูตรตำรับ F13 ที่ได้ทำการทดลองไว้แล้วในตารางที่ 7

5. การออกแบบสูตรตำรับ (formulation design)

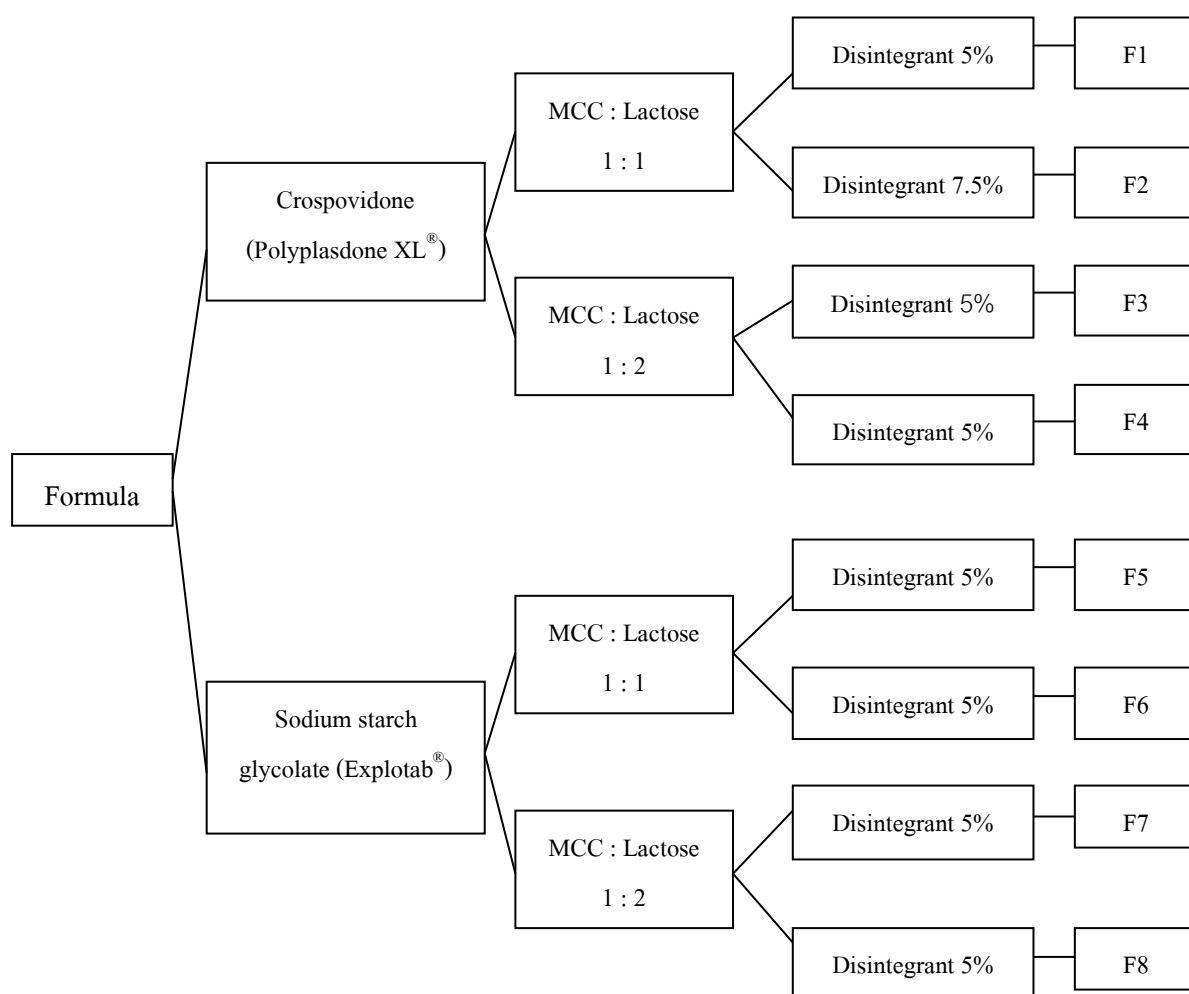
รูปแบบการวิจัย (research design): 2^3 Factorial design

ปัจจัยที่ศึกษา: ชนิดของสารช่วยแตกตัว ได้แก่ (1) crospovidone (Polyplasdone XL[®]) (2) sodium starch glycolate (Explotab[®]) ปริมาณของสารช่วยแตกตัว ได้แก่ (1) 5% (2) 7.5% อัตราส่วนของปริมาณสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง โดย microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) : lactose ได้แก่ (1) 1:1 (2) 1:2

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (population and sample): ยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลือง และยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

วิธีการสุ่มตัวอย่าง (sampling): Simple random sampling

5.1 การออกแบบสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation



รูปที่ 19 แสดงการแปรผันสารในแต่ละสูตรตำรับด้วยวิธี dry granulation

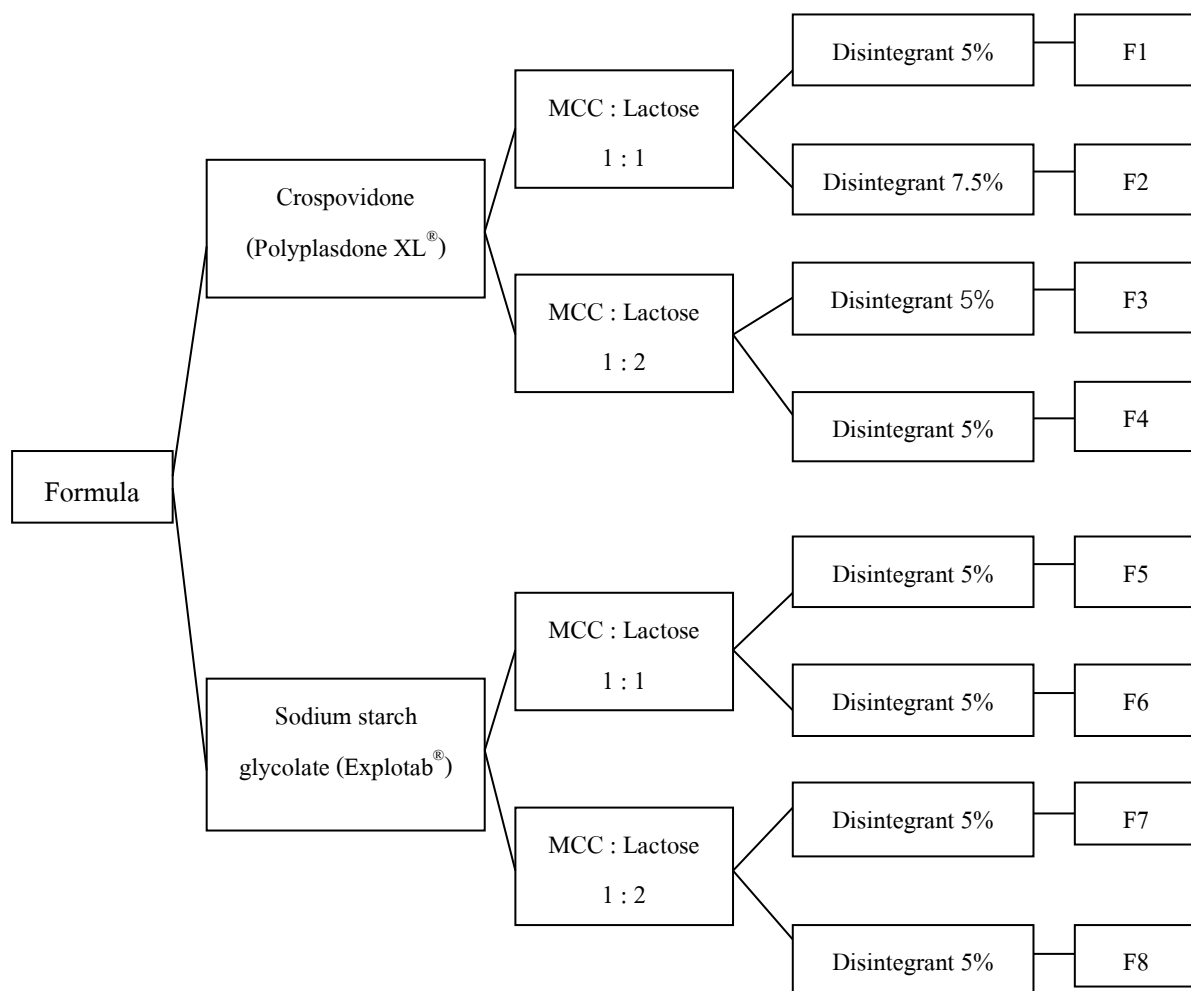
ตารางที่ 9 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation

Ingredients (percent)	Formulations										
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
Soy Extract	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	24.35	23.10	16.23	15.40	24.35	23.10	16.23	15.40	20.36	20.36	20.36
Lactose	24.35	23.10	32.47	30.80	24.35	23.10	32.47	30.80	27.09	27.09	27.09
Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Sodium starch glycolate (Explotab®)	-	-	-	-	5	7.5	5	7.5	3.125	3.125	3.125
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	5	7.5	5	7.5	-	-	-	-	3.125	3.125	3.125
Sucralose*	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Vanilla	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9
Talcum	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

* เปลี่ยนสารแต่งรสหวานจาก aspartame เป็น sucralose แทน เนื่องจากมีรสชาติที่ดีกว่า

หมายเหตุ: สูตรตำรับ F9, F10 และ F11 เป็นสูตรกลาง (center formula) ของแต่ละปัจจัย ซึ่งทำซ้ำ 3 ครั้ง

5.2 การออกแบบสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองด้วยวิธี direct compression



รูปที่ 20 แสดงการแปรผันสารในแต่ละสูตรตำรับด้วยวิธี direct compression

ตารางที่ 10 แสดงสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองด้วยวิธี direct compression

Ingredients (percent)	Formulations										
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
Isoflavone	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	29.35	28.10	19.57	18.73	29.35	28.10	19.57	18.73	24.66	24.66	24.66
Lactose	29.35	28.10	39.13	37.47	29.35	28.10	39.13	37.47	32.79	32.79	32.79
Low-substituted Hydroxypropyl cellulose (L-HPC)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Sodium starch glycolate (Explotab®)	-	-	-	-	5	7.5	5	7.5	3.125	3.125	3.125
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	5	7.5	5	7.5	-	-	-	-	3.125	3.125	3.125
Sucralose	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vanilla	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Talcum	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Magnesium stearate	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

หมายเหตุ: สูตรตำรับ F9 F10 และ F11 เป็นสูตรกลาง (center formula) ของแต่ละปัจจัย ซึ่งทำซ้ำ 3 ครั้ง

ตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองด้วยวิธี direct compression เนื่องจากการใช้ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองแทนผงถั่วเหลืองไม่สามารถใช้วิธี dry granulation ได้ ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองจึงเตรียมโดยใช้วิธี direct compression

ขั้นตอนการทำ direct compression

1. บดลดขนาดอนุภาคสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับด้วยโกร่งและลูกโกร่งกระเบื้อง
2. แร่งสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับด้วยแร่เบอร์ 18 โดยใช้ spatula
3. ชั่งสารทุกตัวที่ใช้ในสูตรตำรับตามปริมาณที่คำนวณได้สำหรับ working formula ลงบนกระดาษชั่งยา ด้วยเครื่องชั่งที่ได้รับการ calibrate แล้ว
4. บดผสมสารทุกตัวให้เข้ากันในโกร่งกระเบื้อง โดยใช้เทคนิค geometric dilution ยกเว้นสารช่วยหล่อลื่น และสารช่วยไหล
5. นำส่วนผสมจากข้อ 4 มาผสมกับสารช่วยหล่อลื่น และสารช่วยไหลในกระบอบผสมผงยาขั้น final mixing ผสมให้เข้ากัน โดยไม่ควรใช้ระยะเวลาในการผสมขั้นตอนนี้ นานเกินไป เพราะอาจส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดยาที่ได้ เช่น disintegration time เป็นต้น
6. นำส่วนผสมในข้อ 5 มาตอกอัดเป็นเม็ด ด้วยเครื่อง single punch tablet press โดยปรับระดับของความแข็ง และปริมาตรให้เหมาะสมตามที่ต้องการ
7. ทำความสะอาดเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ ให้เรียบร้อยตามวิธีการปฏิบัติเฉพาะที่เขียนไว้สำหรับแต่ละเครื่องมือ

การประเมินผลเพื่อหาสูตรตำรับที่ดีที่สุด

ประเมินผลของสูตรตำรับที่ได้ด้วยการทดลองแบบ 2^3 factorial design เพื่อพิจารณาหาสูตรตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสม นำสูตรตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีที่สุด มาวิเคราะห์หาปริมาณไอโซฟลาโวน และเก็บตัวอย่างศึกษาความคงตัวในสภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อติดตามค่าความแข็งและปริมาณความชื้นของเม็ดยาในแต่ละช่วง โดยแยกเก็บยาเม็ดในสองภาชนะคือ ภาชนะแก้วและภาชนะพลาสติก

ตารางที่ 11 แสดงตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลโดยโปรแกรม Design Expert 8.0.7.1 ซึ่งประกอบด้วย ชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว และอัตราส่วนของสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยตอตรงที่ทำการปรับเปลี่ยนในสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยว 8 สูตรตำรับ และสูตรตำรับกลาง (center formula) 3 สูตรตำรับ เพื่อทำการทดลองแบบแฟคทอเรียล

Formulation	Factor 1	Factor 2	Factor 3
	ชนิดของสารช่วยแตกตัว	อัตราส่วนของ MCC:Lactose	ปริมาณของสารช่วยแตกตัว (%)
F1	100	1.0	5
F2	100	1.0	7.5
F3	100	0.5	5
F4	100	0.5	7.5
F5	0	1.0	5
F6	0	1.0	7.5
F7	0	0.5	5
F8	0	0.5	7.5
F9	50	0.75	6.25
F10	50	0.75	6.25
F11	50	0.75	6.25

หมายเหตุ: - สูตรตำรับ F9, F10 และ F11 เป็นสูตรกลาง (center formula) ของแต่ละปัจจัย ซึ่งทำซ้ำ 3 ครั้ง
 - ชนิดของสารช่วยแตกตัว 0 คือ sodium starch glycolate, 100 คือ crospovidone

\

6. การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

6.1 ทดสอบความแข็งของเม็ดยาทุกสูตรตำรับ โดยสุ่มตัวอย่างมาสูตรตำรับละ 6 เม็ด ใช้เครื่อง tablet hardness tester หน่วยของความแข็งที่วัดได้เป็นกิโลปอนด์ (kP)

6.2 ทดสอบความกร่อนของเม็ดยาทุกสูตรตำรับ โดยสุ่มตัวอย่างมาสูตรตำรับละ 10 เม็ด ใช้เครื่อง tablet friability tester ตั้งเวลา 4 นาที หรือ 100 รอบ ชั่งน้ำหนักเม็ดยารวม 10 เม็ดก่อนทดสอบและหลังทดสอบ หาน้ำหนักที่หายไป นำมาคำนวณความกร่อนเป็นร้อยละ

6.3 ทดสอบเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาทุกสูตรตำรับ โดยสุ่มตัวอย่างมาสูตรตำรับละ 6 เม็ด ใช้เครื่อง tablet disintegration tester ในน้ำอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 50 องศาเซลเซียส จับเวลาตั้งแต่ใส่เม็ดยาจนกระทั่งเม็ดยาแตกตัวจนหมด

7. การทดสอบการละลายของยาเม็ด

ทดสอบการละลายของยาเม็ดเดี่ยวผสมไอโซพลาโวนจากถั่วเหลืองสูตรตำรับที่เหมาะสมและผงไอโซพลาโวนจากถั่วเหลือง โดยใช้เครื่อง Dissolution tester เติมน้ำกลั่นปริมาตร 900 มิลลิลิตร ตั้งอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส รอบการหมุนของใบพัด (apparatus II) 100 rpm เก็บตัวอย่างมาวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60 นาที

8. การวิเคราะห์หาปริมาณด้วยวิธี UV-VIS spectrophotometry

วิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธี UV-VIS spectrophotometry โดยใช้เครื่อง Microplate reader

การเตรียมสารละลายสำหรับทำกราฟมาตรฐาน

นำสารมาตรฐานจีนีสทีน (genistein) จำนวน 15 มิลลิกรัม ใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร เติมน้ำกลั่นปริมาตร 80 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันและปรับปริมาตรให้ครบ 100 มิลลิลิตร จากนั้นแบ่งสารมา 5 มิลลิลิตร ใส่ใน volumetric flask ขนาด 25 มิลลิลิตร เติมน้ำกลั่น ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ความเข้มข้น 2%w/v ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยเมทานอลจนครบ 25 มิลลิลิตร จะได้สารละลายเข้มข้น 30 µg/ml

การเตรียมสารละลายสำหรับการทดสอบ

ผงถั่วเหลือง : เตรียมสารละลายโดยใช้ผงถั่วเหลือง 300 มิลลิกรัม ละลายในเมทานอล 25 มิลลิลิตร

ผงไอโซพลาโวนจากถั่วเหลือง : เตรียมสารละลายโดยใช้ผงไอโซพลาโวนจากถั่วเหลือง 200 มิลลิกรัม ละลายในเมทานอล 25 มิลลิลิตร

ยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองสูตรตำรับที่เหมาะสม : เตรียมสารละลายโดยใช้ยาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลืองจำนวน 1 เม็ด ละลายในเมทานอล 25 มิลลิลิตร

ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองสูตรตำรับที่เหมาะสม : เตรียมสารละลายโดยใช้ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองจำนวน 1 เม็ด ละลายในเมทานอล 25 มิลลิลิตร

นำสารละลายที่ได้มาทำวิธีเช่นเดียวกันต่อ คือ สั่นด้วยคลื่นความถี่สูงหรือ sonicator เป็นเวลานาน 30 นาที นำไปเข้าเครื่องหมุนเหวี่ยงสารให้ตกตะกอน (centrifuge) เปิดสารละลายส่วนใส นำมาใช้เป็นสารละลายในการทดสอบ (test solution) 50 ไมโครลิตร เติมเมทานอล 150 ไมโครลิตร และ aluminium chloride ความเข้มข้น 2% w/v 20 ไมโครลิตร ตามลำดับ

9. การทดสอบความคงตัวของเม็ดยา

ทดสอบความคงตัวของยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองสูตรตำรับที่เหมาะสม โดยบรรจุในภาชนะแก้วและภาชนะพลาสติก อย่างละ 20 เม็ด เก็บในสภาวะที่มีอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เก็บตัวอย่างมาทดสอบความแข็ง และปริมาณความชื้นของเม็ดยา สัปดาห์ที่ 0, 1 และ 2



รูปที่ 21 แสดงเม็ดยาที่ทดสอบความคงตัวในภาชนะแก้ว และพลาสติก

บทที่ 4

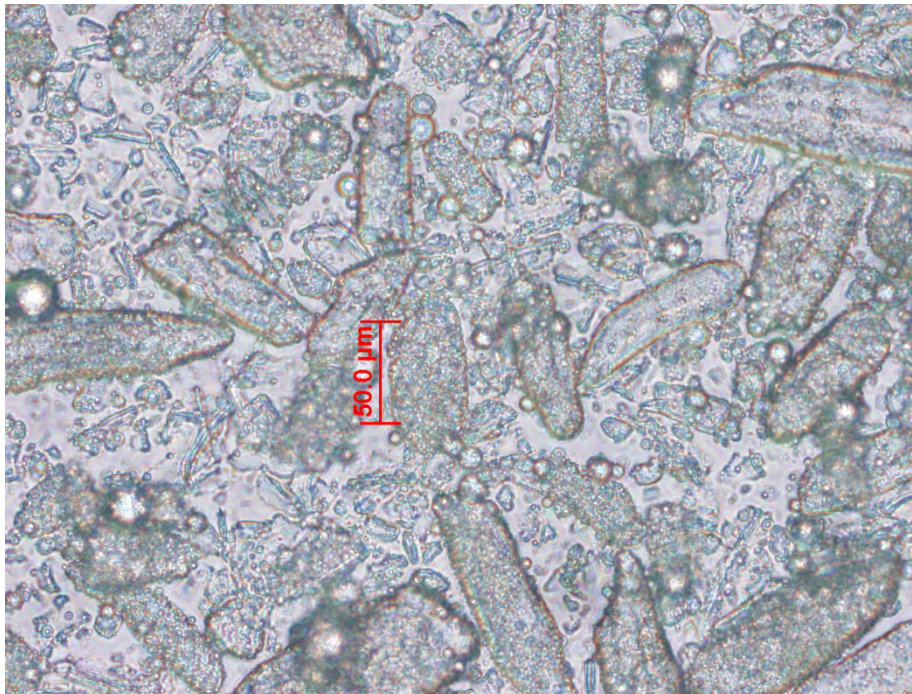
ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

1. ผลการศึกษาคุณสมบัติของสารก่อนการตั้งสูตรตำรับ (preformulation studies)

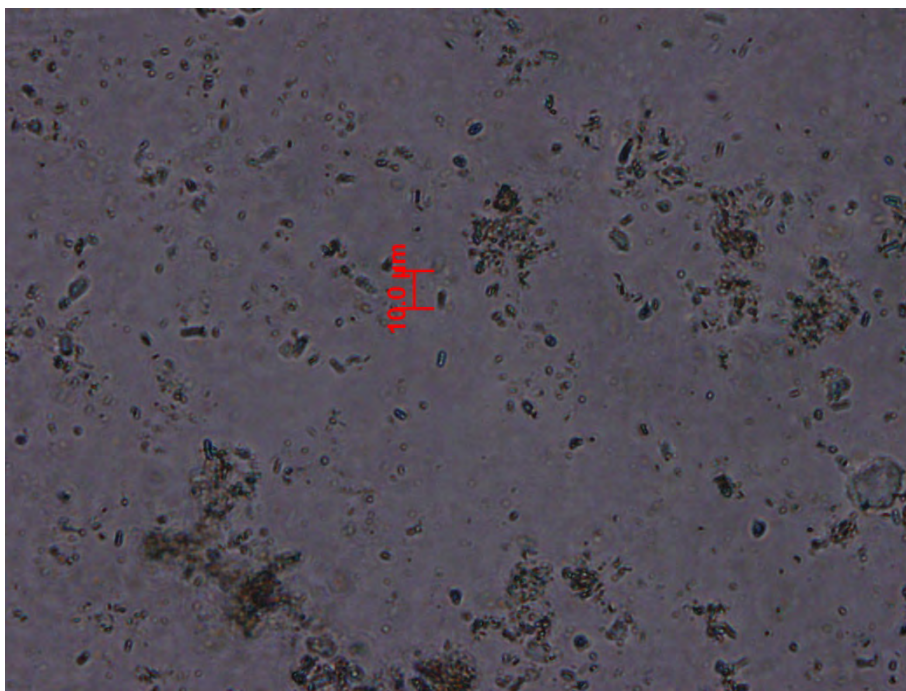
ตารางที่ 12 แสดงผลการศึกษาคุณสมบัติของสารก่อนการตั้งสูตรตำรับ

การทดสอบ สาร	Particle size (μm)	Bulk density (g/ml)	Tapped density (g/ml)	Flowability (g/min)	Moisture content (%)
สารสกัดจากถั่วเหลือง	50-100	0.44	0.57	-	0.53
ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง	2-5	0.67	0.90	-	0.88

หมายเหตุ: - คือ ไม่สามารถหาค่าได้ เนื่องจากผงสารไม่ไหล



รูปที่ 22 แสดงอนุภาคของสารสกัดจากถั่วเหลือง (กำลังขยาย 40 เท่า)



รูปที่ 23 แสดงอนุภาคของไอโซฟลาโวนจากข้าวเปลือก (กำลังขยาย 40 เท่า)

จากภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์หัวกลับ จะเห็นว่ารูปร่างอนุภาคของทั้งสารสกัดและไอโซฟลาโวนจากข้าวเปลือกมีรูปร่างยาวคล้ายทรงกระบอกเหมือนกัน แต่อนุภาคของไอโซฟลาโวนมีขนาดเล็กกว่าสารสกัดจากข้าวเปลือกมาก ลักษณะของอนุภาคดังกล่าวจึงอาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ของสาร โดยสารสกัดจากข้าวเปลือกอาจมีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ได้ต่ำกว่าไอโซฟลาโวนเมื่อนำมาออกฤทธิ์เป็นเม็ดอาจเกิดการ capping หรือไม่สามารถออกเป็นเม็ดได้ ในขณะที่ไอโซฟลาโวนสามารถออกฤทธิ์เป็นเม็ดได้ดี หากพิจารณาในเรื่องของความหนาแน่น จะเห็นว่าค่า bulk density ของไอโซฟลาโวนมีค่ามากกว่าสารสกัดจากข้าวเปลือก แสดงว่าอนุภาคของไอโซฟลาโวนมีความฟูหรือเบาน้อยกว่า เนื่องจากอาจมีอากาศหรือที่ว่างแทรกตัวอยู่มากกว่า ดังนั้นในกระบวนการผลิตจึงต้องมีการควบคุมการฟูกระจายของผงยา นอกจากนี้ไอโซฟลาโวนยังมีปริมาณความชื้นมากกว่าสารสกัดจากข้าวเปลือกอีกด้วย เนื่องจากมีค่า moisture content สูงกว่า สอดคล้องกับคุณสมบัติทางกายภาพที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า นั่นคือ ผงไอโซฟลาโวนดูดความชื้นได้เร็วเมื่อสัมผัสกับอากาศและมีการเปลี่ยนสีจากสีเหลืองอ่อนเป็นสีเหลืองเข้มขึ้น ส่วนคุณสมบัติการไหลของผงยาทั้งสองนั้นไม่สามารถหาค่าได้เนื่องจากผงยาไม่มีการไหลเลย จากคุณสมบัตินี้จึงอาจต้องมีการใส่สารช่วยที่เหมาะสมลงในตำรับเพื่อให้ได้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการ

2. ผลการตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลือง

2.1 การออกแบบสูตรตำรับเบื้องต้น (preliminary design)

ตารางที่ 13 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่างๆที่ได้จากผลการทดลองของแต่ละสูตรตำรับ

Formulation	Hardness (kP) ±SD, n=6	Friability (%) ±SD, n=10	Disintegration time (min) 37°C ±SD, n=6	Weight variation (%) ±SD, n=20
F1	2.0 ± 0.12	4.27	35.1 ± 0.09	-0.10, +0.11
F2	1.8 ± 0.04	-	3.6 ± 0.15	-0.13, +0.11
F3	2.0 ± 0.05	0.36	8.3 ± 0.05	-0.26, +0.14
F4	2.0 ± 0.08	0.02	6.7 ± 0.54	-0.06, +0.08
F5	1.9 ± 0.08	-	2.4 ± 0.11	-0.12, +0.15
F6	1.6 ± 0.12	-	4.8 ± 0.47	-0.08, +0.10
F7	1.6 ± 0.05	-	4.0 ± 0.28	-0.05, ±0.14
F8	1.5 ± 0.42	-	5.1 ± 0.03	-0.08, +0.18
F9	2.0 ± 0.14	-	2.3 ± 0.02	-0.05, +0.12
F10	1.1 ± 0.13	-	2.6 ± 0.41	-0.08, +0.16
F11	2.1 ± 0.09	- ^a	4.1 ± 0.34	-0.06, +0.11
F12	1.9 ± 0.08	0.09	10.2 ± 1.82	-0.05, +0.11
F13	2.0 ± 0.15	0.02	7.4 ± 0.35	-0.06, +0.10
F14	1.5 ± 0.26	-	6.0 ± 0.45	-0.07, +0.11
F15	1.9 ± 0.15	0.00	16.7 ± 0.89	-0.08, +0.10
F16	1.9 ± 0.11	0.08	10.4 ± 0.86	-0.09, +0.16
F17	1.9 ± 0.08	- ^b	6.5 ± 0.29	-0.06, +0.08
F18	1.9 ± 0.04	1.25	7.3 ± 0.97	-0.09, +0.12
F19	1.9 ± 0.05	0.63	8.1 ± 0.38	-0.14, +0.12

หมายเหตุ: - คือ ไม่สามารถหาค่าได้ เนื่องจากเม็ดยาแตกทุกเม็ดที่สุ่มตัวอย่างมาทดสอบ

a คือ มีเม็ดยาเพียง 1 เม็ดที่แตก จากเม็ดยาทั้งหมดที่สุ่มตัวอย่างมาทดสอบ

b คือ มีเม็ดยา 3 เม็ดที่มีรอยร้าวคล้าย capping จากเม็ดยาทั้งหมดที่สุ่มตัวอย่างมาทดสอบ

2.2 ผลการทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองโดยใช้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกัน

การเตรียมสูตรตำรับด้วยวิธีการ wet granulation (F1) ทำให้ได้เม็ดยาที่แตกตัวได้ช้ากว่าเม็ดยาจากสูตรตำรับที่เตรียมด้วยวิธีการ dry granulation (F2) ซึ่งสามารถเปรียบเทียบได้จากค่า disintegration time ของสูตรตำรับ F1 เท่ากับ 35.15 นาที ในขณะที่สูตรตำรับ F2 มีค่า disintegration time เท่ากับ 3.63 นาที อาจเนื่องมาจากการเตรียมสูตรตำรับด้วยวิธีการ wet granulation (F1) มีการใส่สารช่วยยึดเกาะในรูปสารละลาย ทำให้มีคุณสมบัติหรือแรงในการยึดเกาะกันระหว่างอนุภาคได้ดีกว่าการเตรียมสูตรตำรับด้วยวิธีการ dry granulation (F2) ที่ใส่สารช่วยยึดเกาะในรูปผงแห้ง สูตรตำรับ F1 จึงมีค่า disintegration time นานกว่าหรือแตกตัวได้ช้ากว่า สอดคล้องกับผลการทดลอง แต่การตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองนี้ต้องการให้เม็ดยาสามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว จึงเลือกใช้วิธีการ dry granulation ในการพัฒนาสูตรตำรับอื่นๆต่อไป

เนื่องจากสูตรตำรับที่เตรียมด้วยวิธีการ wet granulation (F1) มีคุณสมบัติหรือแรงในการยึดเกาะกันระหว่างอนุภาคมากกว่าการเตรียมด้วยวิธี dry granulation (F2) จึงส่งผลให้สามารถตอกได้เม็ดยาที่มีความแข็งมากกว่า และมีความกร่อนน้อยกว่า สอดคล้องกับผลการทดลอง แต่ความกร่อนที่ได้จากทั้ง 2 สูตรตำรับก็ยังคงไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดไว้ซึ่งคือ 1%

2.3 ผลการทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารช่วยแตกตัวที่แตกต่างกัน

สูตรตำรับที่ใช้สารช่วยแตกตัวเป็น crospovidone (Polyplasdone XL[®]) (F5) ทำให้ได้เม็ดยาที่แตกตัวเร็วที่สุด คือมีค่า disintegration time เท่ากับ 2.42 นาที รองลงมาคือ sodium starch glycolate (Explotab[®]) (F4) และ croscarmellose sodium (Ac-di-sol[®]) (F3) ที่มีค่า disintegration time เท่ากับ 6.75 นาที และ 8.36 นาที ตามลำดับ เนื่องจากการตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองนี้ต้องการให้เม็ดยาสามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว จึงเลือกใช้สารช่วยแตกตัวเป็น crospovidone (Polyplasdone XL[®]) ในการพัฒนาสูตรตำรับอื่นๆต่อไป

2.4 ผลการทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงที่แตกต่างกัน

สูตรตำรับที่มีการใช้สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงเป็น microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-102) และ spray-dried lactose ดังสูตรตำรับ F6, F7 และ F8 ส่งผลไปในทิศทางเดียวกันคือแตกตัวได้ช้าลงหรือมีค่า disintegration time ที่ยาวนานขึ้น (ประมาณ 4-5 นาที) และมีความแข็งน้อยลง (ประมาณ 1.5-1.6 กิโลปอนด์) เปรียบเทียบกับสูตรตำรับ F5 ซึ่งใช้สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงเป็น microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) และ lactose จะได้ค่า disintegration time ที่เร็วกว่า

(ประมาณ 2.42 นาที) และตอกอัดเป็นเม็ดได้มีความแข็งที่มากกว่าคือประมาณ 1.9 กิโลปอนด์ เนื่องจากการตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองนี้ต้องการให้เม็ดยาสามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว มีความแข็งพอเหมาะที่จะเป็นยาเม็ดเคี้ยวและคำนึงถึงเรื่องการขนส่ง จึงเลือกใช้สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงเป็น microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) และ lactose ในการพัฒนาสูตรตำรับอื่น ๆ ต่อไป

2.5 ผลการทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่ไม่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน

ทุกสูตรตำรับที่เตรียมคือ F9 F10 และ F11 ไม่สามารถหาความกร่อนได้เนื่องจากเม็ดยาแตกทุกเม็ดที่ทำการสุ่มตัวอย่างมาทดสอบ ยกเว้นสูตรตำรับ F11 ที่มีความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดเช่นกันแต่มีเม็ดยาเพียงเม็ดเดียวเท่านั้นที่แตกจากเม็ดยาทุกเม็ดที่ทำการสุ่มตัวอย่างมาทดสอบ ซึ่ง F11 นี้เป็นสูตรตำรับที่ใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนของ microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เท่ากับ 1:2 แต่สูตรตำรับ F9 ที่ใช้อัตราส่วน 1:1 ถึงแม้ว่าความกร่อนที่ได้จะไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด แต่เม็ดยาก็สามารถตอกอัดได้ความแข็งประมาณ 2.0 กิโลปอนด์ เช่นเดียวกับสูตรตำรับ F11 ทั้ง 2 สูตรนี้จึงมีความเป็นไปได้ในการนำไปพัฒนาสูตรตำรับต่อไปมากกว่าสูตรตำรับ F10 ซึ่งใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนของ microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เท่ากับ 2:1 ที่ความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด อีกทั้งตอกอัดเป็นเม็ดที่ได้ความแข็งเพียง 1.1 กิโลปอนด์ เท่านั้น

2.6 ผลการทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ที่มีสารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับ โดยใช้ปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน

การเตรียมสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation ในการทดลองที่ผ่านมาข้างต้นเพื่อเลือกชนิดและปริมาณสารนำมาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป จะเห็นว่าสูตรตำรับต่างๆที่เลือกมาในแต่ละการทดลองยังคงมีความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด ในการทดลองนี้จึงได้ใช้สารช่วยยึดเกาะเป็นส่วนประกอบในสูตรตำรับเพื่อหวังผลให้เพิ่มคุณสมบัติในการยึดเกาะกันระหว่างอนุภาค (binding property) ช่วยแก้ปัญหาสูตรตำรับที่ผ่านมาคือทำให้เม็ดยามีความกร่อนน้อยลงได้ โดยจะทำการเปรียบเทียบสูตรตำรับ F12 F13 และ F2 ซึ่งมีปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรงในอัตราส่วน microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เท่ากับ 1:1, 1:2 และ 2:1 ตามลำดับ จากผลการทดลองจะเห็นว่าสูตรตำรับ F2 ถึงแม้ว่าจะมีการใส่สารช่วยยึดเกาะลงในตำรับแล้ว

แต่ยังคงมีความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด อีกทั้งเม็ดยาที่มีความแข็งน้อยที่สุด จึงไม่เลือกสูตรตำรับนี้เป็นแนวทางในการพัฒนาต่อไปเนื่องจากมีความเป็นไปได้ต่ำกว่าสูตรอื่น แต่สูตรตำรับนี้มีข้อดีคือมีค่า disintegration time ต่ำหรือแตกตัวเร็วที่สุด อาจเป็นผลมาจากการที่เม็ดยากร่อน ความแข็งต่ำ คุณสมบัติในการยึดเกาะกันของอนุภาคต่ำ ซึ่งผลที่ได้มีความสอดคล้องกัน และอาจเป็นผลมาจาก microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) ที่มีคุณสมบัติเป็น self-disintegrant จึงช่วยในเรื่องของการแตกตัว ส่วนสูตรตำรับ F12 และ F13 มีค่าความแข็งที่เหมาะสมใกล้เคียงกัน และมีความกร่อนผ่านเกณฑ์ที่กำหนด แต่สูตรตำรับ F12 มีค่า disintegration time เท่ากับ 10.20 นาที ซึ่งช้ากว่าสูตรตำรับ F13 ที่มีค่า disintegration time เท่ากับ 7.48 นาที และเนื่องด้วยการตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองนี้ ต้องการให้เม็ดยาสามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็ว สูตรตำรับ F13 จึงเป็นสูตรตำรับที่มีความเป็นไปได้ที่จะเลือกมาเป็นแนวทางในการพัฒนาต่อไป

2.7 ผลการทดลองตั้งสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยใช้ปริมาณของสารช่วยยึดเกาะ และสารช่วยแตกตัวที่แตกต่างกัน

ผลจากสารช่วยยึดเกาะ (binder)

จากผลการทดลองของสูตรตำรับ F17 และ F18 ซึ่งมีปริมาณของสารช่วยยึดเกาะเท่ากับ 1% สามารถแตกตัวได้เร็วกว่าสูตรตำรับ F13 และ F14 ซึ่งมีปริมาณของสารช่วยยึดเกาะเท่ากับ 2% และสูตรตำรับ F15 และ F16 ซึ่งมีปริมาณของสารช่วยยึดเกาะเท่ากับ 4% สามารถแตกตัวได้ช้าที่สุด แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มปริมาณสารช่วยยึดเกาะในสูตรตำรับจะทำให้เม็ดยาแตกตัวได้ช้าลง

นอกจากนี้การเพิ่มปริมาณสารช่วยยึดเกาะยังช่วยทำให้เม็ดยามีความกร่อนน้อยลง เนื่องจากอนุภาคของผงยาจะมีการยึดเกาะกันได้ดี สอดคล้องกับผลการทดลองของสูตรตำรับ F15 และ F16 ที่มีปริมาณสารช่วยยึดเกาะมากที่สุดคือ 4% ทำให้ความกร่อนผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทั้งสองสูตรตำรับรองลงมาคือสูตรตำรับ F13 ที่มีปริมาณสารช่วยยึดเกาะ 2% ความกร่อนที่ได้ยังคงผ่านเกณฑ์ที่กำหนด แต่สูตรตำรับ F14 มีปริมาณสารช่วยยึดเกาะ 2% เท่ากันแต่ความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด อาจเป็นผลมาจากการเพิ่มปริมาณของสารช่วยแตกตัวซึ่งมากเกินไป capacity ของสารช่วยยึดเกาะในการทำให้อนุภาคของสารยึดเกาะกันได้ดี สูตรตำรับนี้จึงมีความกร่อนสูง ส่วนสูตรตำรับ F17 และ F18 ซึ่งมีปริมาณสารช่วยยึดเกาะน้อยที่สุดคือ 1% โดยผลของสูตรตำรับ F17 คือมี 3 เม็ดที่มีรอยร้าวคล้าย capping จากเม็ดยาทั้งหมดที่ทำการสุ่มตัวอย่างมาทดสอบ และสูตรตำรับ F18 มีความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด

ผลจากสารช่วยแตกตัว (disintegrant)

การเพิ่มปริมาณของสารช่วยแตกตัวจะทำให้สูตรตำรับสามารถแตกตัวได้เร็วขึ้น จากผลการทดลองของสูตรตำรับ F13 ที่มีปริมาณของสารช่วยแตกตัวน้อยกว่าสูตรตำรับ F14 จะได้ว่าสูตร

ตำรับ F13 สามารถแตกตัวได้ช้ากว่าสูตรตำรับ F14 เช่นเดียวกับสูตรตำรับ F15 ที่มีปริมาณของสารช่วยแตกตัวน้อยกว่าสูตรตำรับ F16 ก็จะได้ว่าสูตรตำรับ F15 สามารถแตกตัวได้ช้ากว่าสูตรตำรับ F16 โดยความแตกต่างของค่า disintegration time ระหว่างสูตรตำรับ F15 และ F16 เห็นได้ชัดว่าความแตกต่างของค่า disintegration time ระหว่างสูตรตำรับ F13 และ F14 อาจเนื่องมาจากสูตรตำรับ F15 และ F16 มีปริมาณของสารช่วยยึดเกาะที่มากกว่าในสูตรตำรับ F13 และ F14 ทำให้เห็นผลของประสิทธิภาพของสารช่วยแตกตัวได้ชัดเจนกว่า ส่วนสูตรตำรับที่มีสารช่วยยึดเกาะปริมาณน้อย อนุภาคของสารอยู่กันหลวมกว่า ยึดเกาะกันไม่แน่น ทำให้แตกตัวได้ง่ายอยู่แล้ว ค่า disintegration time ที่ได้จึงไม่ได้เป็นผลจากสารช่วยแตกตัวอย่างเต็มประสิทธิภาพ ดังนั้น การเพิ่มปริมาณสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับที่มีสารช่วยยึดเกาะปริมาณน้อยจึงไม่ค่อยเห็นผลที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่มีสารช่วยยึดเกาะปริมาณมากกว่า

ในการพัฒนาสูตรตำรับจาก F13 ถึง F19 จะเห็นว่าปริมาณสูงสุดของสารช่วยยึดเกาะที่สามารถใส่ได้ในสูตรตำรับคือ 2% เนื่องจากหากใส่มากกว่านี้ดังสูตรตำรับ F15 และ F16 ซึ่งใส่สารช่วยยึดเกาะปริมาณ 4% จะได้ค่า disintegration time ที่ยาวนานมาก คือ 16.72 นาที และ 10.49 นาที ตามลำดับ แต่หากใส่สารช่วยยึดเกาะปริมาณ 1% ดังสูตรตำรับ F17 และ F18 จะได้เม็ดยาที่มีความกรอบไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด ดังนั้นปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยยึดเกาะที่ควรใส่ในสูตรตำรับคือ 2%

ส่วนปริมาณสูงสุดของสารช่วยแตกตัวที่สามารถใส่ได้ในสูตรตำรับคือ ต่ำกว่า 10% เนื่องจากหากใส่สารช่วยแตกตัวปริมาณ 10% ดังสูตรตำรับ F14 จะได้ค่าความกรอบไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด และไม่ควรใส่สารช่วยแตกตัวปริมาณต่ำกว่า 5% เนื่องจากสูตรตำรับ F13 ซึ่งใส่สารช่วยแตกตัวปริมาณ 5% ได้ผล disintegration time ประมาณ 7.48 นาที ซึ่งถือว่าเป็นระยะเวลาพอเหมาะแล้ว ไม่ควรมากไปกว่านี้นั้นคือไม่ควรลดปริมาณสารช่วยแตกตัวไปให้น้อยกว่านี้ ดังนั้นปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยแตกตัวที่ควรใส่ในสูตรตำรับคือ 5% ถึง น้อยกว่า 10%

ข้อมูลที่ได้จากการออกแบบสูตรตำรับเบื้องต้น สามารถสรุปได้ว่าสูตรตำรับที่เหมาะสมสำหรับนำมาใช้เป็นแนวทางในการออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียลต่อไปคือ สูตรตำรับ F4, F13 และ F19 โดยสูตร F4 ใช้ sodium starch glycolate (Explotab[®]) เป็นสารช่วยแตกตัว ในขณะที่สูตร F13 และ F19 ใช้ crospovidone (Polyplasdone XL[®]) สูตร F4 และ F13 ใช้สารช่วยแตกตัวปริมาณ 5% ในขณะที่สูตร F19 ใช้ 7.5% สูตร F4 ใช้อัตราส่วน microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) : lactose เท่ากับ 1:1 ในขณะที่สูตร F13 และ F19 ใช้ 1:2

3. ผลการออกแบบสูตรตำรับ (formulation design)

ยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลือง

ตารางที่ 14 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลือง เตรียมโดยวิธี dry granulation

Formulation	Hardness (kP) ±SD, n=6	Friability (%) ±SD, n=10	Disintegration time (min) 37°C ±SD, n=6	Disintegration time (min) 50°C ±SD, n=6	Weight variation (%) ±SD, n=20
FD1	1.2 ± 0.08	-	2.7 ± 0.56	0.2 ± 0.13	-0.08, +0.12
FD2	1.5 ± 0.26	-	2.2 ± 0.14	0.2 ± 0.54	-0.10, +0.08
FD3	2.0 ± 0.16	0.29	3.4 ± 0.37	0.3 ± 0.21	-0.07, +0.08
FD4	1.6 ± 0.08	-	3.7 ± 0.36	0.2 ± 0.64	-0.08, +0.10
FD5	1.6 ± 0.16	-	4.4 ± 0.51	0.3 ± 0.21	-0.07, +0.07
FD6	1.6 ± 0.30	-	5.0 ± 0.75	0.4 ± 0.11	-0.08, +0.09
FD7	1.9 ± 0.38	- ^a	5.3 ± 0.69	0.4 ± 0.34	-0.10, ±0.14
FD8	1.1 ± 0.53	-	5.1 ± 0.16	0.3 ± 0.62	-0.10, +0.12
FD9	1.5 ± 0.34	-	3.3 ± 0.12	0.2 ± 0.43	-0.06, +0.12
FD10	1.5 ± 0.12	-	3.9 ± 0.58	0.3 ± 0.16	-0.07, +0.10
FD11	1.5 ± 0.32	-	3.0 ± 0.47	0.2 ± 0.73	-1.97, +0.10

หมายเหตุ: สูตรตำรับ FD9, FD10 และ FD11 เป็นสูตรกลาง (center formula) ของแต่ละปัจจัย ซึ่งทำซ้ำ 3 ครั้ง

- คือ ไม่สามารถหาค่าได้ เนื่องจากเม็ดยาแตกทุกเม็ดที่ทำการสุ่มตัวอย่างมาทดสอบ

a คือ มีเม็ดยาเพียง 1 เม็ดที่แตก จากเม็ดยาทั้งหมดที่ทำการสุ่มตัวอย่างมาทดสอบ

การเตรียมสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองด้วยวิธี dry granulation โดยออกแบบจากการใช้สถิติของรูปแบบการวิจัยทำให้ได้สูตรตำรับที่เหมาะสมทั้งหมด 8 สูตรตำรับ จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า สูตรตำรับที่มีความเหมาะสมที่สุดคือ FD3 ซึ่งเป็นสูตรตำรับที่ใช้อัตราส่วนของปริมาณสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกรตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เท่ากับ 1:2 ใช้ crospovidone (Polyplasdone XL®) ปริมาณ 5% เป็นสารช่วยแตกตัว เนื่องจากสูตรตำรับ FD3 เป็นสูตรตำรับเดียวที่มีความกร่อนผ่านเกณฑ์ที่กำหนด นั่นคือ 0.29% ส่วนเวลาในการแตกตัว จะเห็นว่าทุกสูตรตำรับมีค่าอยู่ในช่วงที่ต้องการใกล้เคียงกัน

สูตรตำรับบางสูตรได้เคยมีการทดลองเตรียมขึ้นมาแล้วในขั้นตอนการออกแบบสูตรตำรับเบื้องต้น เช่น FD1 FD3 FD4 ซึ่งใกล้เคียงกับสูตรตำรับ F12 F13 F19 ตามลำดับ แต่ผลการทดลองที่ได้ไม่สอดคล้องกัน เช่น สูตรตำรับ F12 และ F19 ที่เดิมมีความกร่อนผ่านเกณฑ์ที่กำหนด แต่เมื่อทดลองเตรียมสูตรตำรับ FD1 และ FD4 ผลที่ได้กลับมีความกร่อนไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากการเปลี่ยนชนิดของสารแต่งรสหวาน (sweetening agent) จากเดิมที่ใช้ aspartame เปลี่ยนเป็น sucralose และลดปริมาณที่ใช้ลงมาก จากเดิม 2% เป็น 0.1% เนื่องจาก sucralose มีความหวานมากกว่า aspartame ปริมาณที่ลดลงอาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติในการตอกอัดและการยึดเกาะกันระหว่างอนุภาคของสารต่างๆในสูตรตำรับได้ ทำให้ได้คุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตาม สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดซึ่งคือสูตร FD3 มีผลการทดลองสอดคล้องกับที่คาดไว้ว่าจะเป็สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดจากการทดลองในขั้นตอนการออกแบบสูตรตำรับเบื้องต้น

ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง

ตารางที่ 15 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง เตรียมโดยวิธี direct compression

Formulation	Hardness (kP) ±SD, n=6	Friability (%) ±SD, n=10	Disintegration time (min) 37°C ±SD, n=6	Disintegration time (min) 50°C ±SD, n=6	Weight variation (%) ±SD, n=20
FDF1	6.1 ± 0.10	0.07	6.4 ± 0.22	2.2 ± 0.19	-2.35, +2.68
FDF2	5.6 ± 0.03	0.30	10.1 ± 0.51	2.9 ± 0.26	-1.58, +3.47
FDF3	5.5 ± 0.18	0.10	14.4 ± 0.16	4.8 ± 0.63	-2.06, +2.31
FDF4	5.7 ± 0.08	0.10	12.5 ± 0.73	5.2 ± 0.12	-1.35, +3.74
FDF5	6.1 ± 0.09	0.08	14.8 ± 0.26	6.5 ± 0.37	-1.33, +1.03
FDF6	5.3 ± 0.15	0.42	11.8 ± 0.42	4.6 ± 0.88	-3.21, +2.77
FDF7	6.3 ± 0.11	0.13	14.5 ± 0.47	6.3 ± 0.49	-2.10, ±1.66
FDF8	5.2 ± 0.02	0.60	7.8 ± 0.24	5.5 ± 0.74	-1.59, +1.09
FDF9	5.6 ± 0.03	0.36	10.1 ± 0.38	3.7 ± 0.15	-2.86, +1.09
FDF10	5.8 ± 0.10	0.40	10.5 ± 0.41	4.0 ± 0.21	-2.50, +1.51
FDF11	5.6 ± 0.05	0.37	9.9 ± 0.30	4.2 ± 0.20	-2.93, +1.81

หมายเหตุ: สูตรตำรับ F9, F10 และ F11 เป็นสูตรกลาง (center formula) ของแต่ละปัจจัย ซึ่งทำซ้ำ 3 ครั้ง

การเตรียมสูตรตำรับยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซพลาโวนจากถั่วเหลืองด้วยวิธี direct compression โดยออกแบบจากการใช้สถิติของรูปแบบการวิจัย ทำให้ได้สูตรตำรับที่เหมาะสมทั้งหมด 8 สูตรตำรับ ซึ่งเปลี่ยนวิธีในการทำจาก dry granulation เป็น direct compression เนื่องจากเมื่อนำส่วนผสมของสูตรตำรับที่มีไอโซพลาโวนไปตอก slug แล้วนำไปย่อยขนาด จะได้อนุภาคของ granule ที่มีขนาดใหญ่ จากนั้นเมื่อนำไปตอกอัดให้เป็นเม็ด โดยควบคุมให้มีความแข็งตามที่ต้องการจะได้เม็ดยาที่มีความพรุนสูง มีลักษณะโปร่งเป็นรูพรุนตามผิวเม็ดยาอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งหากเพิ่มความแข็งจะทำให้มีแรงตอกอัดมากขึ้น granule จะอยู่ชิดกันมากขึ้นทำให้ได้เม็ดยามีผิวเรียบตามที่ต้องการ แต่มีความแข็งไม่เป็นไปตามที่ต้องการ เนื่องจากยาเม็ดเคี้ยวควรมีความแข็งอยู่ในระดับเหมาะสม จึงไม่ควรแข็งเกินไป ด้วยเหตุนี้จึงมีการปรับเปลี่ยนวิธีในการผลิตเป็น direct compression ซึ่งก็สามารถตอกอัดได้เป็นเม็ดยาที่ดี ผิวเรียบ มีคุณสมบัติทางกายภาพตามที่ต้องการ

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า ค่าพารามิเตอร์ต่างๆแตกต่างกันไปจากการทดลองที่ใช้ผงถั่วเหลืองเป็นสารสำคัญอาจเนื่องมาจากคุณสมบัติของสารสำคัญที่เปลี่ยนแปลงไปทำให้คุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาที่ได้เปลี่ยนแปลงไป โดยผลการทดลองที่มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น ได้แก่ ค่าความกร่อน จะเห็นว่าทุกสูตรตำรับมีค่าอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดคือน้อยกว่า 1% สูตรตำรับที่มีความกร่อนของเม็ดยาค่าที่สุดคือ FDF1 รองลงมาคือสูตรตำรับ FDF3 และ FDF4 ซึ่งมีค่าเท่ากัน นอกจากนี้ยังสามารถควบคุมความแข็งของเม็ดยาได้ประมาณ 5-6 กิโลปอนด์ ต่างจากยาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลืองที่ควบคุมความแข็งของเม็ดยาที่ตอกได้เพียงประมาณ 1-2 กิโลปอนด์ ซึ่งทำให้เม็ดยาในสูตรตำรับที่ใช้ไอโซพลาโวนที่ได้มีความกร่อนต่ำกว่า จึงน่าจะมีปัญหาในเรื่องของการขนส่งที่น้อยกว่า แต่เนื่องจากความแข็งที่มากกว่า จึงส่งผลให้ใช้ระยะเวลาในการแตกตัวที่นานกว่าสูตรตำรับที่ใช้ผงถั่วเหลือง โดยสูตรตำรับ FDF1 มีระยะเวลาในการแตกตัวเร็วที่สุดทั้งในน้ำอุณหภูมิ 37 และ 50 องศาเซลเซียส เม็ดยาจากทุกสูตรตำรับล้วนใช้ระยะเวลาในการแตกตัวในน้ำอุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส สั้นกว่าในน้ำอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส การเพิ่มอุณหภูมิของน้ำจึงช่วยเพิ่มการแตกกระจายตัวของเม็ดยาได้

จากข้อมูลข้างต้นจึงสามารถสรุปได้ว่า สูตรตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีที่สุดคือ FDF1 เมื่อพิจารณาในแง่ของความกร่อน และระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาซึ่งเป็นไปตามค่าที่ต้องการ

4. การวิเคราะห์ผลเชิงสถิติ

หลังจากขั้นตอน preliminary design โดยใช้เทคนิคการทดลองแบบแฟคทอเรียลที่เลือกนำปัจจัย (factor) 3 ชนิดมาประเมิน แยกออกเป็น 2 ระดับ (level) หรือที่เรียกว่า สองกำลังสามแฟคทอเรียล ดีไซน์ (2^3 factorial design) เพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยและการตอบสนอง (response) โดยปัจจัยที่นำมาศึกษาคือ ชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วย

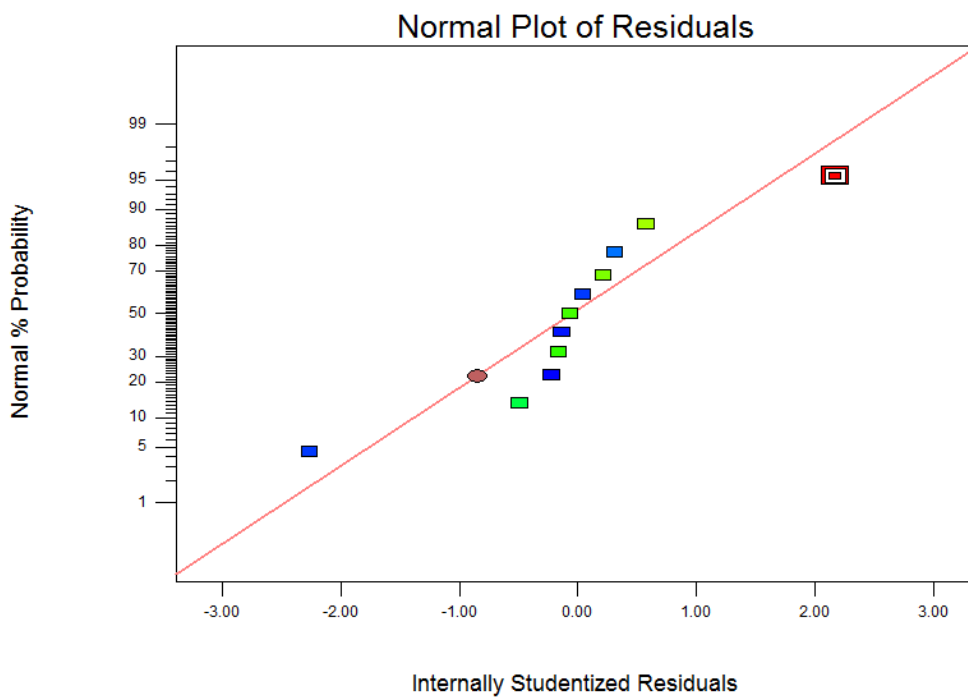
ตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับ ส่วนการตอบสนองที่ศึกษาคือ ความกร่อน (%friability) เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส และ 50 องศาเซลเซียส (disintegration time 37°C และ 50°C) โดยใช้โปรแกรม Design Expert 8.0.7.1 (trial version) ซึ่งการทดลองแบบแฟกทอเรียลดังกล่าวจะได้สูตรตำรับยาเม็ด (master formula) ทั้งหมด 8 สูตรตำรับ และสูตรกลาง (center formula) อีก 1 สูตรตำรับ (ทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้ง) ดังแสดงในตารางที่ 10 และผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ดแต่ละสูตรตำรับ จะแสดงในตารางที่ 15 เมื่อนำข้อมูลมาประมวลผลด้วยโปรแกรมดังกล่าวจะได้ผลความสัมพันธ์ของ ปัจจัยและการตอบสนองเป็นดังนี้

ความกร่อน (%friability)

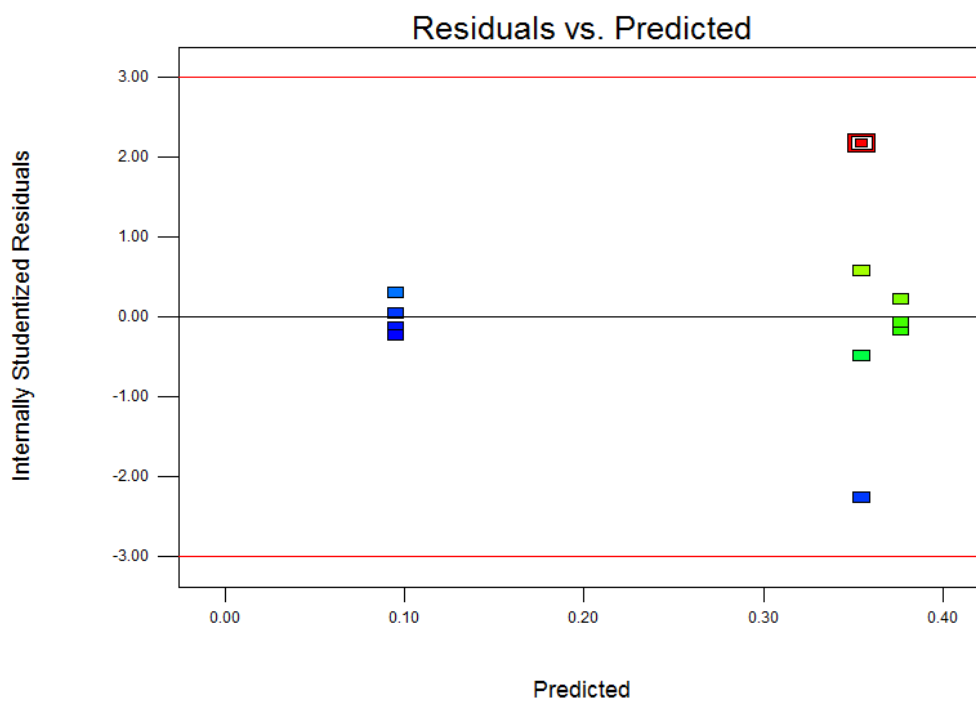
เมื่อพิจารณาโมเดลของค่าความกร่อนของเม็ดยาทั้งรูปแบบความสัมพันธ์ของ 3 ปัจจัย (3 factor interaction; 3FI) 2 ปัจจัย (2 factor interaction; 2FI) และปัจจัยหลัก (main effect) ที่มีต่อการตอบสนอง ดังกล่าวพบว่า มีค่า *p*-value เป็น 0.2696 0.1959 และ 0.0828 ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามากกว่า 0.05 แสดงว่า ชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่ต่างกัน ในสูตรตำรับ ส่งผลต่อค่าความกร่อนของเม็ดยาไม่แตกต่างกันเชิงสถิติ และเมื่อตัดปัจจัยชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose ออก พิจารณาค่าความสัมพันธ์เฉพาะปัจจัยเรื่องปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่มีผลต่อความกร่อนของเม็ดยา พบว่า มีค่า *p*-value เป็น 0.0306 ซึ่งน้อยกว่า 0.05 แสดงว่าปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่ต่างกัน ในสูตรตำรับมีผลต่อความกร่อนอย่างมีนัยสำคัญ และได้สมการที่ใช้ในการทำนายเป็นดังนี้

$$\text{ความกร่อน (\%friability)} = -0.38364 + (0.10400 \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว})$$

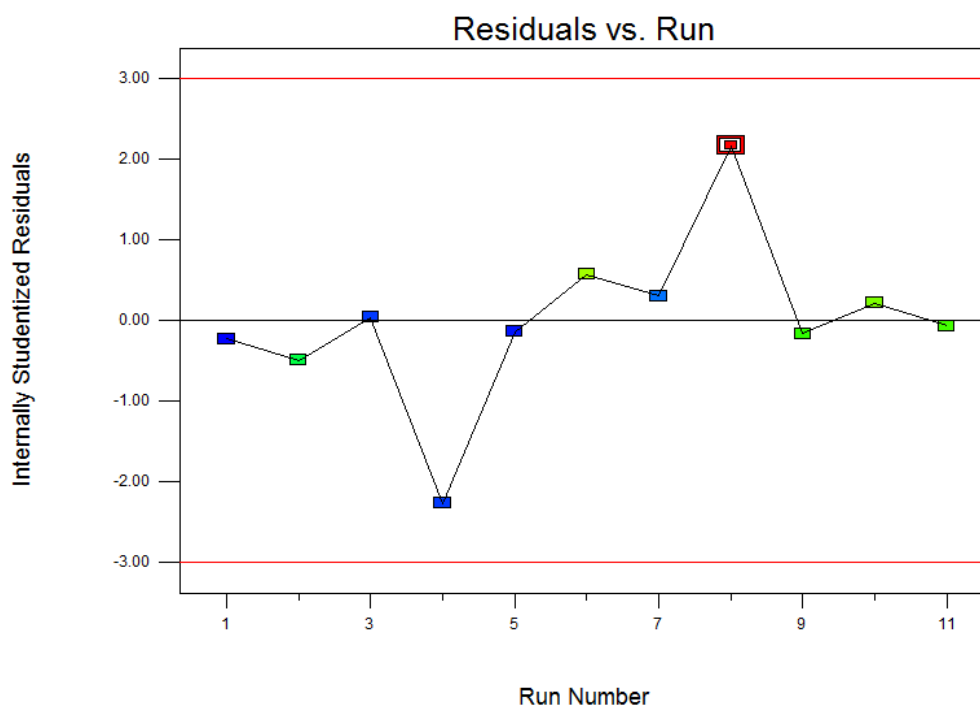
ทั้งนี้ ค่า R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.4216 ค่า adj R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.3574 และค่า pred R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.1078 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างต่ำ และเมื่อพิจารณารูปที่ 1 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) พบว่า จุดของส่วนตกค้าง (residual) มีการกระจายตัวเป็นรูปตัวเอส (S shape) ส่วนกราฟที่ 2 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) มีลักษณะการกระจายตัวไม่เป็นอิสระ มีจุดที่อยู่นอกขอบเขตการทดลอง และเมื่อพิจารณารูปที่ 3 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) พบว่าส่วนตกค้างมีการกระจายตัวที่กระจัดกระจาย ไม่มีแบบแผนแต่มีจุดที่อยู่นอกขอบเขตการทดลอง ดังนั้น โมเดลหรือสมการที่ได้จากการประมวลผลของโปรแกรมจึงไม่เหมาะสมในการทำนายผลของปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยต่อค่าความกร่อนของเม็ดยา



กราฟที่ 1 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) เมื่อการตอบสนองเป็นค่าความกร่อนของเม็ดยา



กราฟที่ 2 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) เมื่อการตอบสนองเป็นค่าความกร่อนของเม็ดยา



กราฟที่ 3 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) เมื่อการตอบสนองเป็นค่าความกร่อนของเม็ดยา

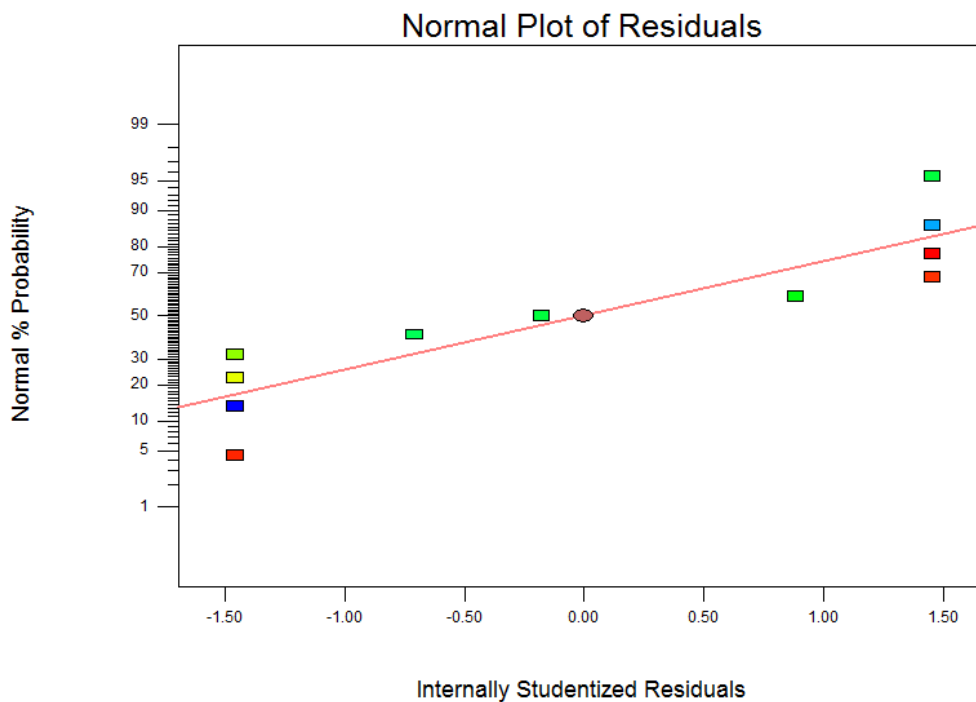
เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส (disintegration time 37°C)

เมื่อพิจารณาโมเดลของค่าความกร่อนของเม็ดยาที่รูปแบบความสัมพันธ์ของ 3 ปัจจัย (3 factor interaction; 3FI) ที่มีต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส (disintegration time 37°C) พบว่า มีค่า p -value เป็น 0.0676 ซึ่งมีค่ามากกว่า 0.05 แสดงว่าความสัมพันธ์ของ 3 ปัจจัยที่มีต่อการตอบสนองดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณารูปแบบความสัมพันธ์ของ 2 ปัจจัย (2 factor interaction; 2FI) และปัจจัยหลัก (main effect) พบว่ามีค่า p -value เป็น 0.0218 ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 0.05 แสดงว่าปัจจัยหลักคือ ชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัว ที่ต่างกันในสูตรตำรับและปัจจัยเหล่านั้นเกิดอันตรกิริยากันเพียง 2 ปัจจัยมีผลต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส อย่างมีนัยสำคัญ และได้สมการที่ใช้ในการทำนายเป็นดังนี้

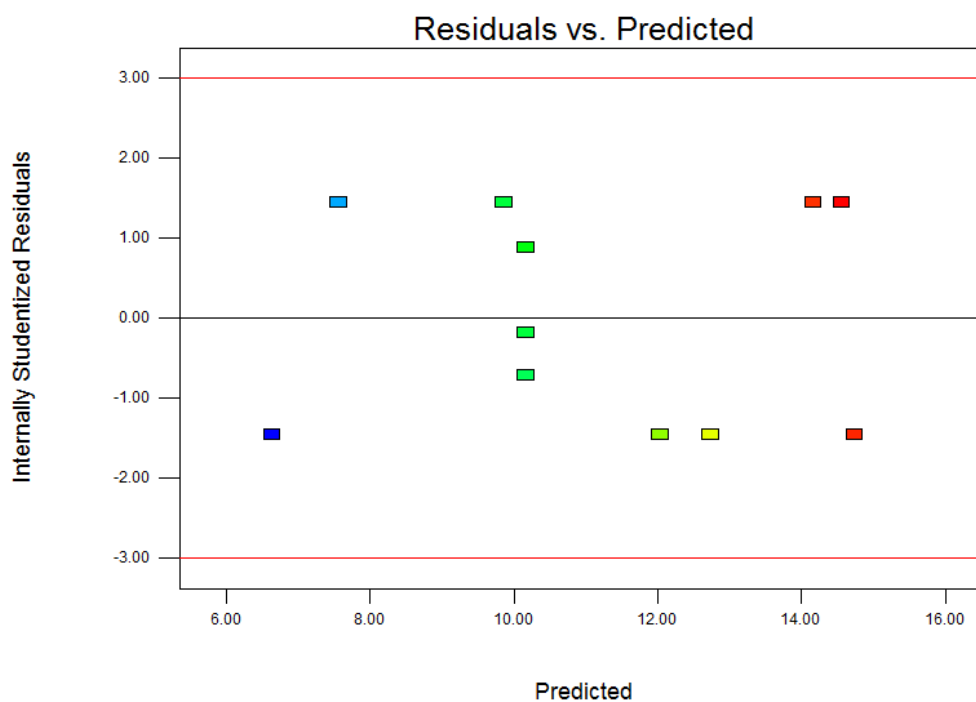
เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส

$$\begin{aligned}
 (\text{disintegration time } 37^{\circ}\text{C}) &= 38.18864 \\
 &- (0.04725 \times \text{ชนิดของสารช่วยแตกตัว}) \\
 &- (18.95000 \times \text{อัตราส่วนระหว่าง MCC:Lactose}) \\
 &- (4.73000 \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว}) \\
 &- (0.14700 \times \text{ชนิดของสารช่วยแตกตัว} \\
 &\quad \times \text{อัตราส่วนระหว่าง MCC:Lactose}) \\
 &+ (0.02300 \times \text{ชนิดของสารช่วยแตกตัว} \\
 &\quad \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว}) \\
 &+ (3.72000 \times \text{อัตราส่วนระหว่าง MCC:Lactose} \\
 &\quad \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว})
 \end{aligned}$$

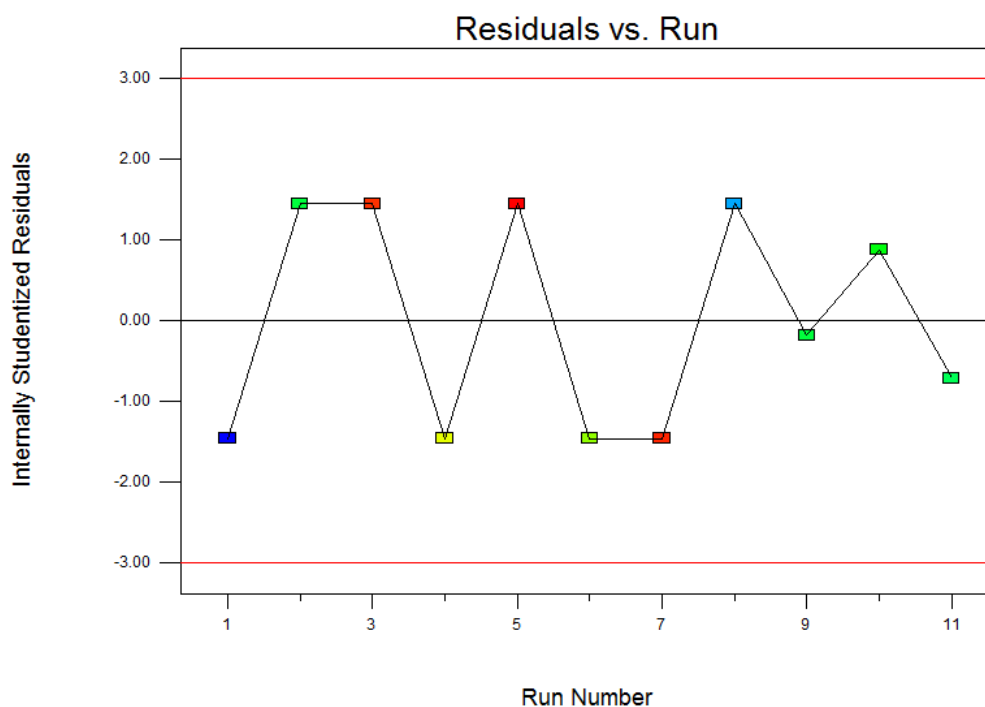
ทั้งนี้ ค่า R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.9371 ค่า adj R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.8428 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างสูง และเมื่อพิจารณากราฟที่ 4 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) พบว่าจุดของส่วนตกค้างมีการกระจายตัวเข้าใกล้เส้นตรง ส่วนกราฟที่ 5 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) มีลักษณะการกระจายตัวเป็นอิสระและไม่มีจุดที่อยู่นอกขอบเขตการทดลอง และเมื่อพิจารณากราฟที่ 6 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) พบว่าส่วนตกค้างมีการกระจายตัวที่กระจัดกระจาย ไม่มีแบบแผนและไม่มีจุดที่อยู่นอกขอบเขตการทดลอง แต่เมื่อพิจารณาการทดสอบ lack of fit ของโมเดลนี้กลับพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นโมเดลหรือสมการที่ได้จากการประมวลผลของโปรแกรมจึงสามารถทำนายผลของชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่ต่างกัน ในสูตรตำรับต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียสได้ แต่อาจทำนายได้ไม่แม่นยำนัก สรุปคือสามารถนำความสัมพันธ์ของ 2 ปัจจัย (2 factor interaction; 2FI) และปัจจัยหลัก (main effect) ต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียสมาทำนายถึงสูตรตำรับที่เหมาะสมได้ แต่ผลการทำนายอาจไม่เป็นไปตามค่าจริงมากนัก



กราฟที่ 4 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส



กราฟที่ 5 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส



กราฟที่ 6 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส

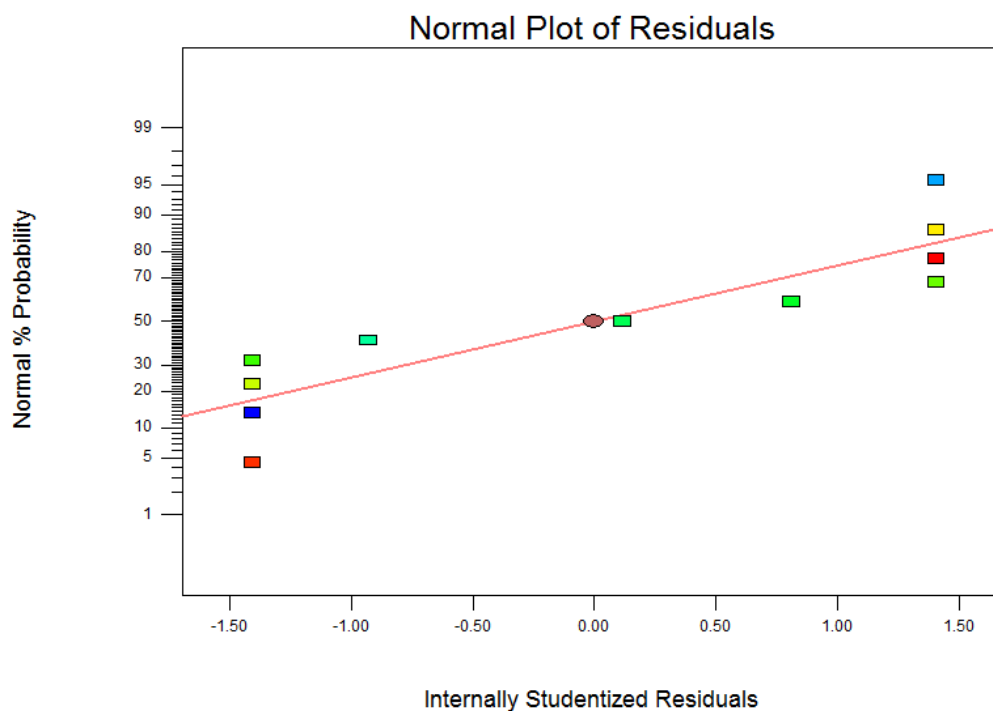
เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส (disintegration time 50°C)

เมื่อพิจารณาโมเดลของค่าความกร่อนของเม็ดยาที่รูปแบบความสัมพันธ์ของ 3 ปัจจัย (3 factor interaction; 3FI) ที่มีต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส (disintegration time 50°C) พบว่ามีค่า p -value เป็น 0.1145 ซึ่งมีค่ามากกว่า 0.05 แสดงว่าความสัมพันธ์ของ 3 ปัจจัยที่มีต่อการตอบสนองดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณารูปแบบความสัมพันธ์ของ 2 ปัจจัย (2 factor interaction; 2FI) และปัจจัยหลัก (main effect) พบว่ามีค่า p -value เป็น 0.0494 ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 0.05 แสดงว่าปัจจัยหลักคือ ชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และ สารช่วยดกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัว ที่ต่างกันในสูตรตำรับและปัจจัยเหล่านั้นเกิดอันตรกิริยากันเพียง 2 ปัจจัยมีผลต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส อย่างมีนัยสำคัญ และได้สมการที่ใช้ในการทำนายเป็นดังนี้

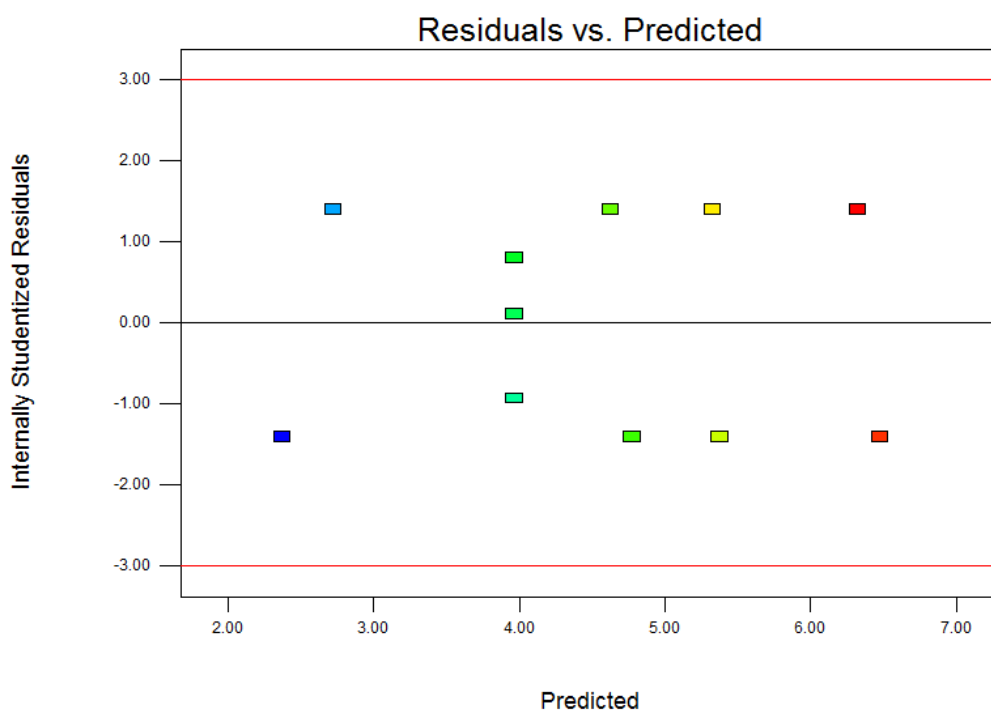
เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส

$$\begin{aligned}
 (\text{Disintegration time } 50^{\circ}\text{C}) &= 7.91136 \\
 &- (0.035500 \times \text{ชนิดของสารช่วยแตกตัว}) \\
 &+ (1.30000 \times \text{อัตราส่วนระหว่าง MCC:Lactose}) \\
 &- (0.30000 \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว}) \\
 &- (0.042000 \times \text{ชนิดของสารช่วยแตกตัว} \\
 &\quad \times \text{อัตราส่วนระหว่าง MCC:Lactose}) \\
 &+ ((7.60000\text{E} - 003) \times \text{ชนิดของสารช่วยแตกตัว} \\
 &\quad \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว}) \\
 &- (0.320000 \times \text{อัตราส่วนระหว่าง MCC:Lactose} \\
 &\quad \times \text{เปอร์เซ็นต์สารช่วยแตกตัว})
 \end{aligned}$$

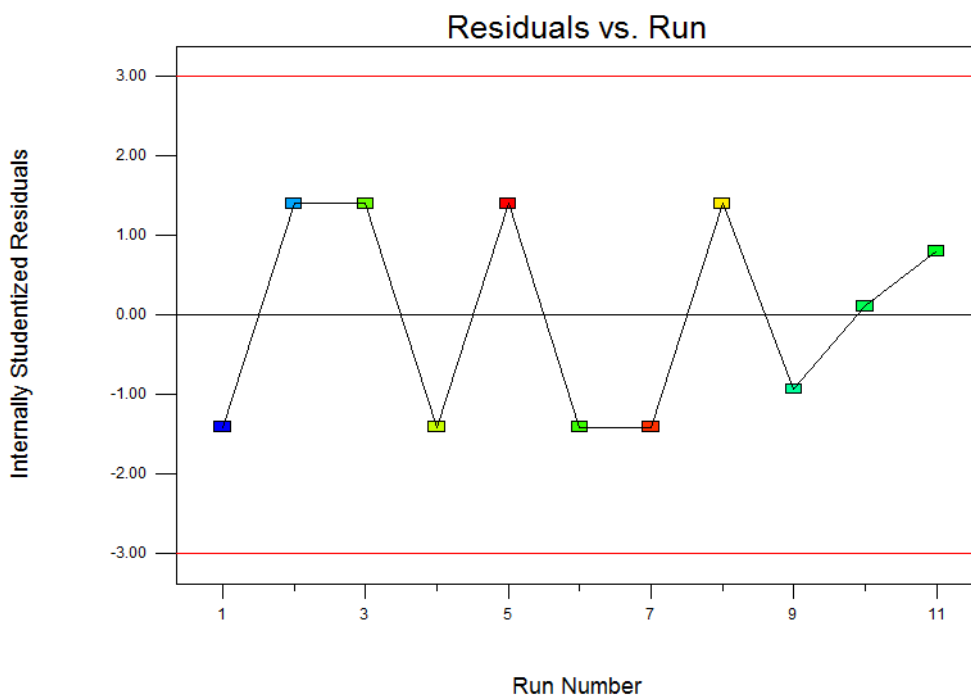
ทั้งนี้ ค่า R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.9031 ค่า adj R-squared ของสมการมีค่าเป็น 0.7577 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างสูง และเมื่อพิจารณากราฟที่ 7 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) พบว่าจุดของส่วนตกค้างมีการกระจายตัวเข้าใกล้เส้นตรง ส่วนกราฟที่ 8 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับค่าที่ถูกทำนาย (residual vs. predicted plot) มีลักษณะการกระจายตัวเป็นอิสระและไม่มีจุดที่อยู่นอกขอบเขตการทดลอง และเมื่อพิจารณากราฟที่ 9 ซึ่งแสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) พบว่าส่วนตกค้างมีการกระจายตัวที่กระจัดกระจาย ไม่มีแบบแผนและไม่มีจุดที่อยู่นอกขอบเขตการทดลอง และเมื่อพิจารณาการทดสอบ lack of fit ของโมเดลนี้กลับพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นโมเดลหรือสมการที่ได้จากการประมวลผลของโปรแกรมจึงสามารถทำนายผลของชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยคอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่ต่างกันในสูตรตำรับต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียสได้ สรุปคือสามารถนำความสัมพันธ์ของ 2 ปัจจัย (2 factor interaction; 2FI) และปัจจัยหลัก (main effect) ต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส มาทำนายถึงสูตรตำรับที่เหมาะสมได้



กราฟที่ 7 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตค้างที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal plot of residuals) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



กราฟที่ 8 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตค้างกับค่าที่ถูกต้องทำนาย (residual vs. predicted plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



กราฟที่ 9 แสดงการแจกแจงของข้อมูลส่วนตกค้างกับลำดับการทดลอง (residual vs. run order plot) เมื่อการตอบสนองเป็นเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส

จากโมเดลและสมการข้างต้น เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของปัจจัยคือ ชนิดของสารช่วยแตกตัว อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) : lactose และปริมาณของสารช่วยแตกตัวที่ต่างกันในสูตรตำรับและปัจจัยเหล่านั้นเกิดอันตรกิริยากันเพียง 2 ปัจจัยที่มีผลต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส พบว่า

ปัจจัยหลัก (main effect)

ชนิดของสารช่วยแตกตัวมีผลต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส โดยเมื่อเลือกใช้สารช่วยแตกตัวเป็น crospovidone (Polyplasdone XL[®]) เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส จะเร็วขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเลือกใช้ sodium starch glycolate (Explotab[®]) เป็นสารช่วยแตกตัว ดังกราฟที่ 10

อัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) : lactose มีผลต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส โดยเมื่อเพิ่มอัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-101) : lactose เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส จะเร็วขึ้น ดังกราฟที่ 11

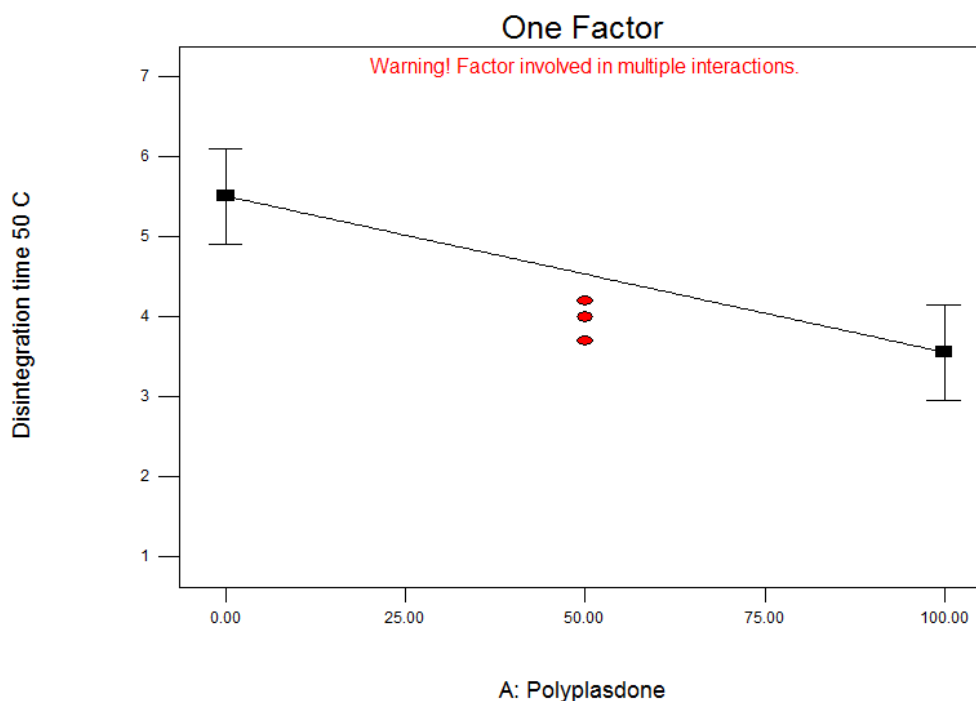
ปริมาณของสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับมีผลต่อเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส โดยเมื่อเพิ่มปริมาณของสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส จะเร็วขึ้น ดังกราฟที่ 12

2 ปัจจัย (2 factor interaction; 2FI)

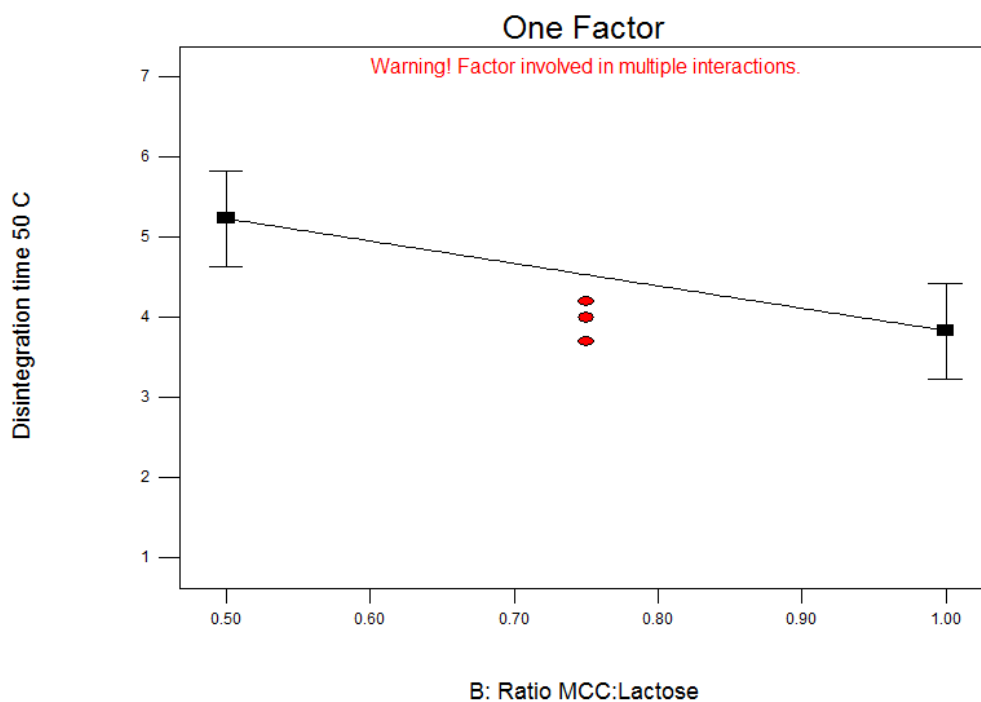
เมื่ออัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยคอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เป็น 1:1 และ 1:2 หากเลือกใช้สารช่วยแตกตัวเป็น crospovidone (Polyplasdone XL®) เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส จะเร็วขึ้น ดังกราฟที่ 13

เมื่อปริมาณสารช่วยแตกตัวเป็น 5% และ 7.5% ในสูตรตำรับ หากเลือกใช้สารช่วยแตกตัวเป็น crospovidone (Polyplasdone XL®) เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส จะเร็วขึ้น ดังกราฟที่ 14

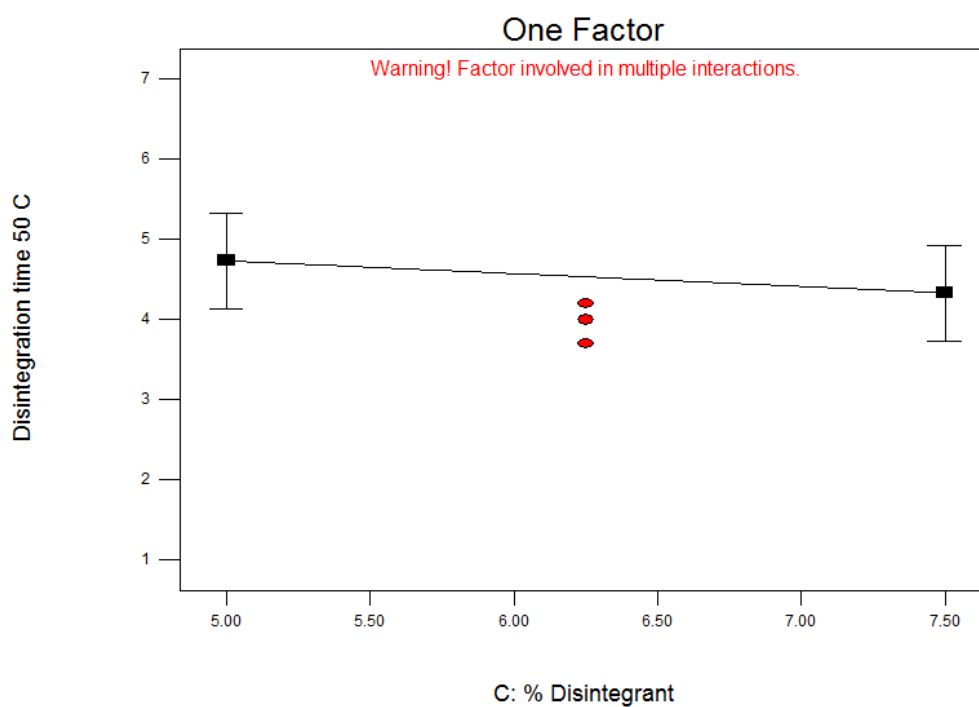
เมื่อปริมาณสารช่วยแตกตัวเป็น 5% และ 7.5% ในสูตรตำรับ หากเพิ่มอัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยคอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส จะเร็วขึ้น ดังกราฟที่ 15



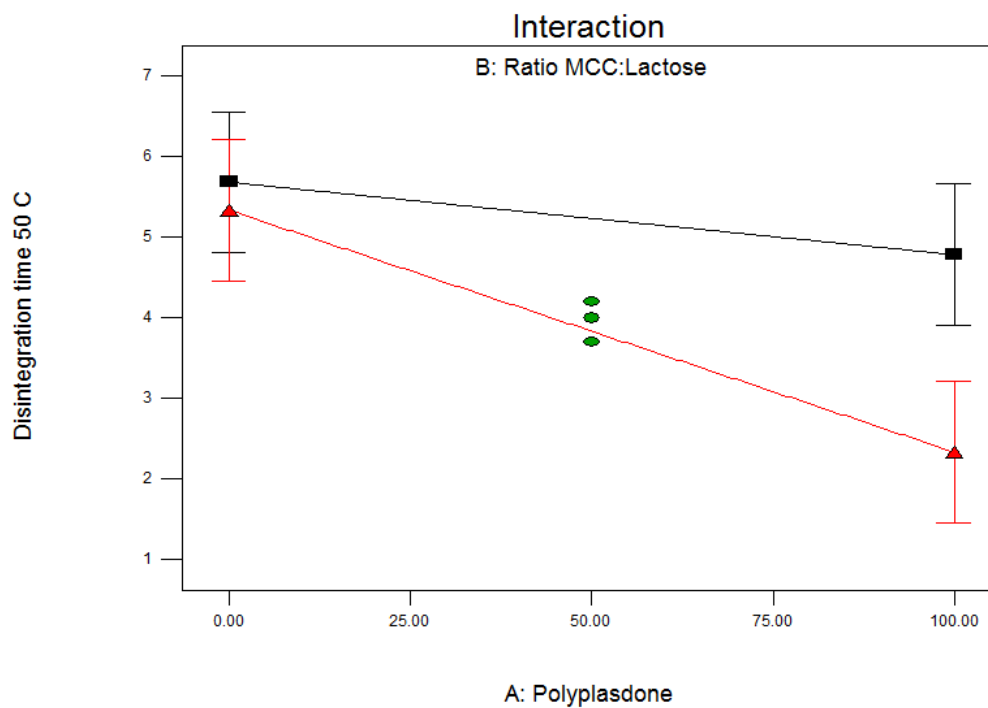
กราฟที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของสารช่วยแตกตัวกับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



กราฟที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



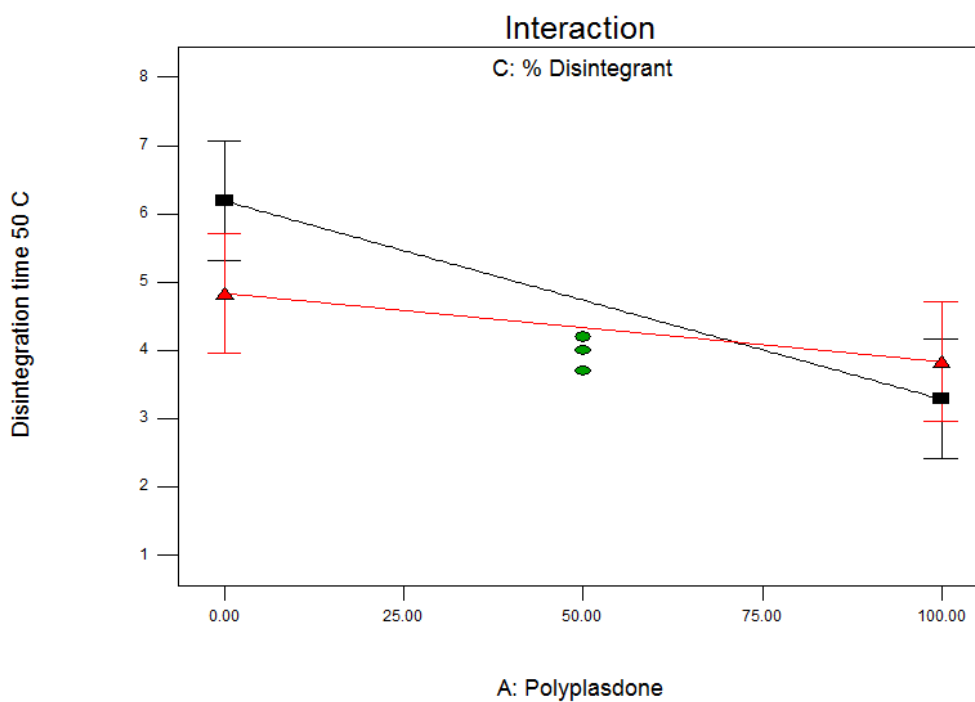
กราฟที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารช่วยแตกตัวในสูตรตำรับกับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



หมายเหตุ : ■ = อัตราส่วน MCC:Lactose เป็น 1:2

▲ = อัตราส่วน MCC:Lactose เป็น 1:1

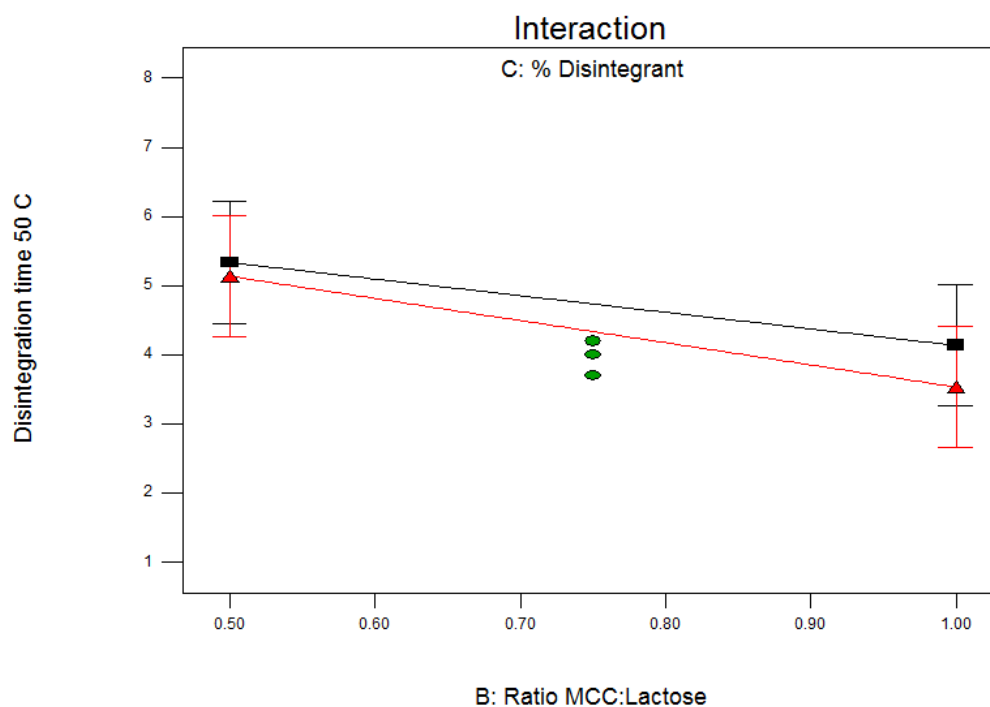
กราฟที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของสารช่วยแตกตัวและอัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยตอตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



หมายเหตุ : ■ = ปริมาณสารช่วยแตกตัว 5% ในสูตรตำรับ

▲ = ปริมาณสารช่วยแตกตัว 7.5% ในสูตรตำรับ

กราฟที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส



หมายเหตุ : ■ = ปริมาณสารช่วยแตกตัว 5% ในสูตรตำรับ

▲ = ปริมาณสารช่วยแตกตัว 7.5% ในสูตรตำรับ

กราฟที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารช่วยแตกตัวและอัตราส่วนระหว่างสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose กับเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 50 องศาเซลเซียส

เมื่อทราบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการตอบสนองดังที่กล่าวมาแล้วจึงใช้โปรแกรม Design Expert 8.0.7.1 ในการประมวลผลเพื่อหาแนวทางในการตั้งสูตรตำรับที่มีความเหมาะสมที่สุด (optimization) โดยตั้งเป้าหมายของการตอบสนองให้มีความกร่อนต่ำที่สุด (minimize) เวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำ 37 องศาเซลเซียส และ 50 องศาเซลเซียส (disintegration time 37°C และ 50°C) อยู่ในช่วง (in range) 0-8 และ 0-3 นาที ตามลำดับ จึงได้สูตรตำรับที่แนะนำทั้งหมด 21 สูตร ดังตารางที่ 16

ตารางที่ 16 แสดงสูตรตำรับที่แนะนำจากโปรแกรม Design Expert 8.0.7.1

ลำดับที่	ชนิดของ สารช่วยแตกตัว	อัตราส่วน MCC:Lactose	ปริมาณสารช่วยแตกตัว (%)	ค่าความกร่อน (%)	Disintegration time 37 °C	Disintegration time 50 °C
1	100.00	1.00	5.00	0.136364	6.26364	2.16136
2	94.08	0.93	5.00	0.136364	7.67234	2.67696
3	99.24	0.99	5.00	0.136364	6.54311	2.25689
4	91.28	0.98	5.00	0.136364	7.16351	2.56849
5	98.18	0.97	5.00	0.136364	6.84637	2.36445
6	90.33	0.94	5.00	0.136364	7.86608	2.79445
7	99.76	0.92	5.00	0.136364	7.43323	2.51497
8	95.68	0.94	5.00	0.136364	7.53468	2.61028
9	95.12	0.98	5.00	0.136364	6.93579	2.4397
10	92.90	0.97	5.00	0.136364	7.2377	2.56525
11	99.59	0.89	5.00	0.136364	7.95268	2.67295
12	85.84	1.00	5.00	0.136364	7.39599	2.72379
13	96.54	0.98	5.00	0.136364	6.88545	2.40213
14	84.57	0.97	5.00	0.136364	7.90638	2.89735
15	82.28	0.99	5.00	0.136364	7.78224	2.89579

ตารางที่ 16 แสดงสูตรตำรับที่แนะนำจากโปรแกรม Design Expert 8.0.7.1 (ต่อ)

ลำดับที่	ชนิดของ สารช่วยแตกตัว	อัตราส่วน MCC:Lactose	ปริมาณสารช่วยแตกตัว (%)	ค่าความกร่อน (%)	Disintegration time 37 °C	Disintegration time 50 °C
16	98.54	0.99	5.00	0.136364	6.51808	2.26054
17	96.26	0.93	5.00	0.136364	7.51534	2.59519
18	95.06	1.00	5.00	0.136364	6.71752	2.37522
19	96.32	0.99	5.00	0.136364	6.69442	2.34845
20	100.00	0.94	5.74	0.213519	8.00000	2.56563
21	100.00	0.94	5.81	0.220252	7.99996	2.54905

หมายเหตุ: ชนิดของสารช่วยแตกตัว กำหนดให้

100 = Crospovidone (Polyplasdone XL[®])

0 = Sodium starch glycolate (Explotab[®])

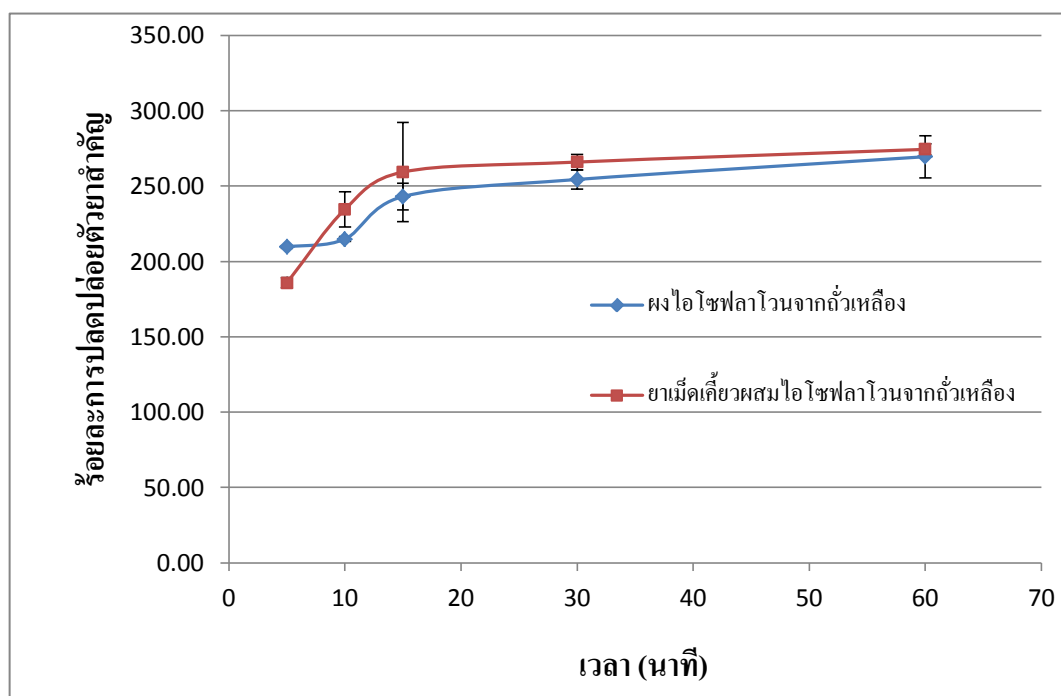
จากนั้นจึงเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดคือลำดับที่ 1 ซึ่งใช้ crospovidone เป็นสารช่วยแตกตัว ปริมาณ ร้อยละ 5 และมีอัตราส่วนของสารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยตอกตรง microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101) : lactose เป็น 1:1 โดยเม็ดยาที่ได้ควบคุมให้มีความแข็ง 5.9 kg/cm² และผลการตอบสนองเป็นดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 แสดงผลการตอบสนองของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดจากโปรแกรม Design Expert 8.0.7.1

การตอบสนองที่ศึกษา	ค่าจากโปรแกรม Design Expert 8.0.7.1	ค่าจากการทดลอง	% error
ความกร่อน (%friability)	0.14%	0.03%	-3.67
ระยะเวลาในการแตกตัวของ เม็ดยาในน้ำอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส	6.3 นาที	6.0 นาที	0.05
ระยะเวลาในการแตกตัวของ เม็ดยาในน้ำอุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส	2.2 นาที	2.2 นาที	0

จะเห็นว่าค่าการตอบสนองที่ได้จากการทดลองมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการทำนายของ โปรแกรม Design Expert 8.0.7.1 แสดงว่าโมเดลและสมการ รวมทั้งการประมวลผลของโปรแกรม สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสม ที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการได้

5. ผลการทดสอบการละลายของเม็ดยา



กราฟที่ 16 แสดงร้อยละการปลดปล่อยตัวยาสำคัญในผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองและยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองที่เวลาต่าง ๆ

ยาเม็ดเคี้ยวไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองมีการปลดปล่อยตัวยาจีนิสทินได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากพบว่ามีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญสูงตั้งแต่จุดแรกที่เก็บตัวอย่างมาทดสอบ นั่นคือที่เวลา 5 นาที และมีการปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆเมื่อเวลาเพิ่มขึ้นจนกระทั่งถึงเวลาประมาณ 30 นาที ร้อยละการปลดปล่อยตัวยาจีนิสทินจะเริ่มคงที่ แสดงว่าที่เวลา 30 นาทีนี้ ปริมาณจีนิสทินที่มีในยาเม็ดเคี้ยวไม่มีการละลายออกมาเพิ่มหรือละลายออกมาหมดแล้ว จากกราฟจะเห็นว่าค่าร้อยละการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของทั้งยาเม็ดเคี้ยวไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองและผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง มีค่ามากกว่าร้อยละ 100 หรือมีปริมาณตัวยาสำคัญที่ละลายออกมามากกว่าปริมาณตัวยาที่วิเคราะห์ได้ต่อเม็ด ซึ่งอาจเกิดจากความผิดพลาดในวิธีการวิเคราะห์ เนื่องจากความผิดพลาดเกิดขึ้นอย่างเป็นระบบ หรืออาจเกิดจากการใช้ medium ที่แตกต่างกันในการทดสอบ นั่นคือ ใช้น้ำกลั่นสำหรับการทดสอบการละลายของเม็ดยา แต่ใช้เมทานอลสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ ซึ่งอาจส่งผลให้ค่าที่ได้มีความแตกต่างกัน

6. ผลการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยวิธี UV-VIS spectrophotometry

ตารางที่ 18 แสดงผลการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ

สารที่ทดสอบ	ปริมาณจີนีสทิน (มิลลิกรัม)
ผงถั่วเหลือง 300 มิลลิกรัม	4.14
ยาเม็ดเคี้ยวผสมผงถั่วเหลืองสูตรตำรับที่เหมาะสม 1 เม็ด	3.55
ผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง 200 มิลลิกรัม	63.97
ยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองสูตรตำรับที่เหมาะสม 1 เม็ด	60.72

ผงถั่วเหลืองมีปริมาณตัวยาสำคัญ หรือจີนีสทิน น้อยกว่าผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองมาก อาจเนื่องจากผงถั่วเหลืองเป็นวัตถุดิบจากธรรมชาติซึ่งประกอบด้วยสารอื่นหลายชนิดปะปนอยู่ ต้องใช้ปริมาณผงถั่วเหลืองจำนวนมากจึงจะได้ปริมาณจີนีสทินตามที่ต้องการ ในขณะที่ผงไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองเป็นสารที่สกัดมาสำเร็จรูปแล้ว จึงน่าจะมีปริมาณของจີนีสทินมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบปริมาณจີนีสทินในยาเม็ดเคี้ยวกับผงสารทั้งถั่วเหลืองและไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง จะเห็นว่า ปริมาณจີนีสทินในยาเม็ดเคี้ยวมีปริมาณน้อยกว่าในผงสาร อาจเนื่องมาจากผลของสารช่วยต่างๆ ในสูตรตำรับ กระบวนการเตรียม การสูญเสียสารในบางขั้นตอนการเตรียม ซึ่งส่งผลให้ปริมาณจີนีสทินที่มีจากในยาเม็ดเคี้ยวแตกต่างไปจากปริมาณจີนีสทินในผงสาร

7. ผลการทดสอบความคงตัวของเม็ดยา

ตารางที่ 19 แสดงผลการทดสอบความคงตัวของเม็ดยา

Sampling time (week)	Active ingredient of tablets	Moisture content (%)		Hardness (kP)	
		Plastic container	Glass container	Plastic container	Glass container
0	Soybean	4.43	4.43	2.0	2.0
	Isoflavone	3.46	3.46	5.9	5.9
1	Soybean	6.73	4.56	0.5	0.8
	Isoflavone	3.88	3.50	5.1	5.8
2	Soybean	7.82	4.71	0.1	0.2
	Isoflavone	3.97	3.52	4.9	5.7

ยาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลืองและยาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง เมื่อเก็บในสภาวะเร่งและเก็บตัวอย่างมาทดสอบทั้งสัปดาห์ที่ 1 และ 2 พบว่าให้ผลการทดสอบที่สอดคล้องกัน คือ เม็ดยามีปริมาณความชื้นเพิ่มขึ้นทั้งที่เก็บในภาชนะพลาสติกและภาชนะแก้ว โดยเม็ดยาที่อยู่ในภาชนะพลาสติกมีปริมาณความชื้นเพิ่มขึ้นมากกว่าเม็ดยาในภาชนะแก้ว เนื่องจากภาชนะแก้วยอมให้อุณหภูมิซึมผ่านได้น้อยกว่าภาชนะพลาสติก สอดคล้องกับค่าความแข็งของเม็ดยานั้นคือ เมื่อเวลาผ่านไป เม็ดยาจะมีความแข็งน้อยลง อ่อนนุ่มกว่าเม็ดยาก่อนการทดสอบ โดยเม็ดยาที่เก็บในพลาสติกจะมีค่าความแข็งน้อยลงกว่าเม็ดยาในภาชนะแก้ว เนื่องจากผลของปริมาณความชื้นที่เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบผลของทั้ง 2 สูตรตำรับ จะพบว่ายาเม็ดเคี้ยวผสมสารสกัดจากถั่วเหลืองมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณความชื้นและการลดลงของความแข็งมากกว่ายาเม็ดเคี้ยวผสมไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง แต่เม็ดยาจากไอโซฟลาโวนยังคงมีความแข็งเพียงพอที่จะไม่เกิดปัญหาในการขนส่งและพอเหมาะในการเคี้ยว ในขณะที่ยาเม็ดเคี้ยวจากสารสกัดจากถั่วเหลืองมีความแข็งลดลงจนไม่สามารถทนทานต่อการขนส่งได้ เนื่องจากเม็ดยานิ่มมาก จึงต้องมีการพัฒนาเพื่อหาสูตรตำรับและภาชนะบรรจุที่เหมาะสมต่อไป

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

สูตรตำรับที่เหมาะสมใช้ Crospovidone เป็นสารช่วยแตกตัวปริมาณร้อยละ 5 และมีอัตราส่วนของสารเพิ่มปริมาณระหว่าง Microcrystalline cellulose : Lactose เป็น 1:1 โดยเม็ดยาที่ได้มีความแข็ง 5.9 kg/cm^2 ระยะเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาในน้ำอุณหภูมิ 37 และ 50 องศาเซลเซียส เป็น 2.2 และ 6.0 นาที ตามลำดับ ค่าความกร่อนร้อยละ 0.03 การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยวิธี UV-VIS spectrophotometry พบว่าเม็ดยา 1 เม็ดมีไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองปริมาณ 60.7 มิลลิกรัม และผลการศึกษาความคงตัว พบว่า เม็ดยามีปริมาณความชื้นเพิ่มขึ้น และมีความแข็งลดลง โดยเห็นผลชัดเจนเมื่อบรรจุในภาชนะพลาสติก ดังนั้นภาชนะแก้วปิดสนิทจึงเป็นภาชนะที่เหมาะสมต่อการบรรจุ ส่วนการกลบรสของตัวยาสำคัญให้มีรสที่น่าพึงพอใจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

รายการอ้างอิง

1. McKinlay SM, Jefferys M. The Menopausal Syndrome. *Br J Prev Soc Med*, 1974;28:108-115.
2. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Menopausal hormone treatment in 2011. *Rev Med Brux*, 2011 Sep;32(4):239-42.
3. Watkins ES. Hormone replacement therapy in American medicine and culture. *MD Advis*, 2011 Fall;3(4):4-9.
4. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavone. KD Setchell. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 68, 1333S-1346S.
5. Stadler KM, Holshouser DL. Soybean Choices and Challenges for Your Family. *Virginia Cooperative Extension*, 2009:348-040.
6. Stadler KM, Holshouser DL. Soybean Choices and Challenges for Your Family. *Virginia Cooperative Extension*, 2009:348-040.
7. Medifast. Information for Health Care Provider. *Soy Food and Health*, 2011.
8. สำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร (องค์การมหาชน). ถั่วเหลือง. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : <http://www.arda.or.th/kasetinfo/north/plant/soy.html>. (วันที่ค้นข้อมูล : 7 ธันวาคม 2555).
9. สุวลี โลวีรกรรม. ถั่วเหลืองกับสุขภาพ. ศูนย์บริการวิชาการ [วารสารออนไลน์]. [สืบค้นข้อมูล : 7 ธันวาคม 2555];48(1) : [24 หน้า]. เข้าถึงได้จาก : http://home.kku.ac.th/uac/journal/year13_1_2548/05_13_1_2548.pdf.
10. Nakata H, Kikuchi Y, Hirata J. Botanical and Dietary Supplements for Menopausal Symptoms: What Works, What Doesn't. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005;14(7):634-649.
11. Gustafsson J. Estrogen receptor-a new dimension in estrogen mechanism of action. *Journal of Endocrinology*, 1999;163:379-383.
12. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003 :95:12:906-913.
13. Chen, Yu-ming et al. Menopause, Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial, *Menopause* 2004;11(3):246-254.

14. Mendes RW, Anaebonam AO, Daruwala JB. Chewable tablets. In: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical dosage forms. 2nd edition. New York : Marcel dekker; 1989. p.367-415.
15. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th edition. London : Pharmaceutical press ; 2009.