

ภาคผนวก
(Appendix)

การประเมินความคงสภาพทางกายภาพ ซึ่งจะทำการประเมินหลังจากเตรียมตำรับเสร็จ

ตามคำจำกัดความของเภสัชตำรับ BP 1993 แคปซูลเป็นยาเตรียมชนิดหนึ่งซึ่งบรรจุในเปลือกแคปซูลทั้งชนิดอ่อนหรือแข็งที่มีรูปร่างและความจุแตกต่างกันออกไป สารที่บรรจุในแคปซูลมีสภาพเป็นของแข็ง ของเหลว หรือเพสต์ อาจมีตัวยาเดียว หรือหลายตัว อาจมีหรือไม่มีสารช่วยก็ได้

ยาแคปซูลเมื่อเตรียมเสร็จจะต้องมีการควบคุมคุณภาพดังต่อไปนี้

- Weight Variation Test
- Disintegration Test
- Dissolution Test
- Content Uniformity Test

หมายเหตุ การทำ Content Uniformity Test จะทำเฉพาะตำรับที่มีสารสำคัญน้อยกว่า 50 มิลลิกรัม ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงไม่ได้ทำเนื่องจากมีปริมาณสารสำคัญมากกว่า 50 มิลลิกรัม

Weight Variation Test

เครื่องมือที่ใช้ Analytical Balance

เกณฑ์มาตรฐานในการวิเคราะห์ ยึดตาม British Pharmacopoeia

- สุ่มแคปซูล 20 แคปซูลมาจากแคปซูลทั้งหมด
- ชั่งน้ำหนักทีละแคปซูลจนครบ แล้วหาค่าเฉลี่ย
- ต้องมีไม่เกิน 2 แคปซูลที่น้ำหนักเบี่ยงเบนไปจากค่าที่กำหนด
 - Weight < 300 mg ค่าเบี่ยงเบนที่กำหนด คือ $\pm 10\%$
 - Weight > 300 mg ค่าเบี่ยงเบนที่กำหนด คือ $\pm 7.5\%$
- ต้องไม่เกิน 2 แคปซูลที่มีน้ำหนักเกินค่าเบี่ยงเบนที่กำหนด และต้องไม่มีแคปซูลใดเลยที่มีน้ำหนักเกิน 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนที่กำหนด

Disintegration Test

เครื่องมือที่ใช้ Disintegration Apparatus (Basket-rack assembly 6 glass tubes)

Disintegration medium คือน้ำ อัตราการเคลื่อนที่ขึ้นลงของbasket 29-32 cycle/min ระยะทาง 5.3-5.7 cm อุณหภูมิ 37 ± 2 °C basket เคลื่อนที่ 2.5 cm บน-ล่าง สารสำคัญต้องมีการแตกตัวออกมาจากแคปซูลทั้ง 6 แคปซูลและต้องไม่มีสารสำคัญค้างบน basket ยกเว้นเปลือกแคปซูลเท่านั้นจึงถือว่า ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน

เกณฑ์มาตรฐานในการวิเคราะห์ ยึดตาม USP 25/ NF20

- ทำการทดสอบ 6 แคปซูลทั้ง 6 แคปซูลต้องแตกตัวอย่างสมบูรณ์ ภายในระยะเวลา 30 นาที
- ถ้า 1-2 แคปซูลแตกตัวไม่สมบูรณ์ ให้ทำเพิ่มอีก 12 แคปซูล ต้องไม่น้อยกว่า 16 ใน 18 แคปซูลที่แตกตัวอย่างสมบูรณ์ภายในระยะเวลา 30 นาที

Dissolution Test

เครื่องมือที่ใช้ Dissolution Apparatus 2 Paddle

Dissolution medium คือ Purified Water ตัวหมุน paddle จะอยู่ห่างจากก้นภาชนะด้านใน 25 ± 2 mm หรือ 23-27 mm

เกณฑ์มาตรฐานในการวิเคราะห์ ยึดตาม USP 25/ NF20

Stage	Number tested	Acceptant Criteria
S1	6	แต่ละแคปซูลไม่น้อยกว่า $Q \pm 5$
S2	6	เฉลี่ย 12 แคปซูล $(S1 + S2) \geq Q$ และไม่มีแคปซูลใดเลย $< Q-15\%$
S3	12	เฉลี่ย 24 แคปซูล $(S1 + S2 + S3) \geq Q$ และไม่เกิน 2 แคปซูลที่ $< Q-15\%$ และไม่มีแคปซูลใดเลย $< Q-25\%$

รูปภาพแสดงขั้นตอนการสกัด



รูปที่ 6 ถั่วเหลืองหลังจากล้างและอบแห้ง



รูปที่ 7 ถั่วเหลืองหลังจากบดละเอียดและเติมตัวสกัด



รูปที่ 8 ลักษณะสารสกัดที่ได้หลังจากการระเหย Hexane



รูปที่ 9 การบดผสม Purified talcum กับสารสกัดถั่วเหลือง



รูปที่ 10 สารสกัดถั่วเหลืองที่มีลักษณะเป็น Damp mass หลังจากบดผสม
สารสกัดถั่วเหลืองกับ Purified talcum



รูปที่ 11 ขั้นตอนการเร่งแห้งให้ได้ผงสารสกัดถั่วเหลือง



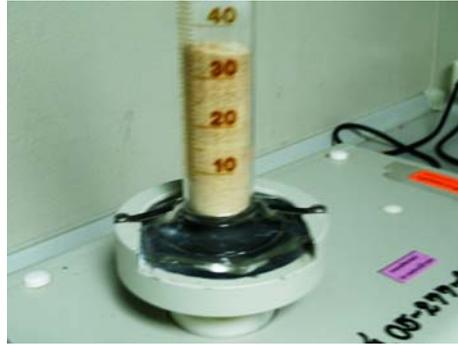
รูปที่ 12 ผงสารสกัดถั่วเหลืองหลังจากอบแห้ง



รูปที่ 13 การทดสอบคุณสมบัติการไหลของผงสารสกัดถั่วเหลือง



รูปที่ 14 เครื่องเคาะผงยา Venkel[®]



รูปที่ 15 การหาค่า Tapped density



รูปที่ 16 การบรรจุผงสารสกัดหัวเหลืองลงในแคปซูล

แบบเสนอโครงการวิจัย (Research Project)
ประกอบการของบประมาณเพื่อการวิจัย ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2548
(โครงการวิจัยต่อเนื่องระยะเวลา 2 ปีนี้เป็นปีที่ 1 รหัสโครงการวิจัย.....)

ทิศทางการวิจัย (Direction) : ทิศทางที่ 1 การวิจัยที่นำประเทศไปสู่การพึ่งตนเอง
แผนวิจัย (Plan) : แผนที่ 6 แผนงานวิจัยเพื่อผลิตยา ผลิตภัณฑ์และระบบการ
 วิจัย และการรักษาทางการแพทย์โดยให้มีมาตรฐานระดับ
 สากล (การวิจัยยาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติท้องถิ่น)

ลักษณะข้อเสนอการวิจัย

สอดคล้องกับนโยบายและแนวทางการวิจัยของชาติ ฉบับที่ 6 (พ.ศ. 2545-2549)

- ส่วนที่ 1 ชุดโครงการวิจัยแห่งชาติ เพื่อการพัฒนาประเทศ (34 ชุดโครงการ)
- เป็นโครงการวิจัยลูกภายใต้แผนงานวิจัยหรือชุดโครงการวิจัย
- เป็นโครงการวิจัยเดี่ยว
- ส่วนที่ 2 การวิจัยประยุกต์ (7 หลักเกณฑ์)
- ส่วนที่ 3 การวิจัยพื้นฐาน (4 หลักเกณฑ์)

รายละเอียดแบบเสนอโครงการวิจัย

ส่วน ก : สำคัญของโครงการวิจัย (Research Project)

1. ชื่อโครงการวิจัย (Research Project)

การพัฒนาและศึกษาผลของกระบวนการผลิตต่อความคงสภาพทางเคมีและจุลชีววิทยาของสารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูล

(Formulation development and effects of production process on the chemical and microbiological stability of soybean extract filled-capsules)

2. หน่วยงานหลักที่รับผิดชอบงานวิจัย และที่อยู่ พร้อมทั้งชื่อหน่วยงานและลักษณะของการร่วมงานวิจัยกับหน่วยงานอื่น (ถ้ามี)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

โทรศัพท์ 045-353630

โทรสาร 045-288384

3. คณะผู้วิจัย และสัดส่วนที่ทำงานวิจัย

หัวหน้าโครงการ

ภญ.ดร.จินตนา นภาพร

สัดส่วนการทำวิจัย 100%

4. ประเภทของการวิจัย

การวิจัยประยุกต์ (Applied Research)

5. สาขาวิชาการและกลุ่มวิชาที่ทำการวิจัย

สาขาวิชา: วิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช

กลุ่มวิชา: เภสัชเวท เภสัชเคมีวิเคราะห์ เทคโนโลยีเภสัชกรรม เภสัชจุลชีววิทยา และเภสัชกรรมคลินิก

6. คำสำคัญ (Keyword) ของโครงการวิจัย

ถั่วเหลือง แคปซูล ผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ การพัฒนาตำรับ ความคงสภาพทางเคมี ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา กระบวนการผลิต

Soybean, capsules, dietary supplement, formulation development, chemical stability, microbiological stability, production process

7. ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย และการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) เป็นกลุ่มสารสำคัญซึ่งพบทั่วไปในพืชและที่ทราบสูตรโครงสร้างแล้วมีมากกว่า 4,000 ชนิด (Middleton et al. 2000, Narayana et al. 2001) รายงานการศึกษาวิจัยจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า flavonoids หลายชนิด เช่น catechins ในชาเขียว, genistein และ daidzin ในถั่วเหลือง, quercetin, kempferol, myricetin, apigenin ฯลฯ มีประสิทธิภาพสูงในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Haslam 1996, Middleton 2000, Narayana et al. 2001) และหลักฐานที่ได้จากการศึกษาทางระบาดวิทยา การศึกษาในผู้ป่วย และในสัตว์ทดลองชี้ชัดว่า catechins และ genistein สามารถป้องกันโรคมะเร็ง (Middleton 2000) โรกระบบหัวใจและหลอดเลือด (Moj"l-Ová and Kuchta 2001) และโรคความเสื่อมของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น Alzheimer's, Huntington's, และ Parkinson's diseases นอกจากนี้ genistein ยังสามารถจับกับ estrogen receptor และมีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนด้วย (Nedeljkovic et al. 2001, Ren et al. 2001) ในปัจจุบัน genistein และ daidzin เป็นสารที่ได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางในวงการแพทย์สำหรับการป้องกันโรค และนำมาใช้เป็น phytoestrogen ทดแทนฮอร์โมนเพศในสตรีที่หมดประจำเดือน

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ในการป้องกันและเสริมสร้างสุขภาพของสารสกัดจากสมุนไพรต่างๆดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารในกลุ่มที่มีฤทธิ์เป็น phytoestrogen ได้สร้างกระแสการพัฒนาสารสกัดที่ได้ในกลุ่ม phytoestrogen เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ (Glazier and Bowman 2001, Messina et al. 2002) จะเห็นได้จากการที่คณะกรรมการอาหารและยาของ ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุญาตอย่างเป็นทางการให้ใช้สารสกัดจากถั่วเหลืองเป็นอาหารเสริมสุขภาพและระบุสรรพคุณในการลดอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี ตั้งแต่ พ.ศ.2542 เป็นต้นมา นอกจากนั้นยังมีการวิจัยยืนยันการใช้สารกลุ่ม

phytoestrogen ในการทดแทนฮอร์โมนในสตรีวัยหมดประจำเดือนว่ามีประสิทธิภาพในการลดอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง ปัญหาของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ (Albrecht 1999) อย่างไรก็ตามการบริโภคอาหารเสริมสุขภาพในประเทศไทยนั้นแพร่หลายในกลุ่มผู้บริโภคที่มีฐานะดีเท่านั้น เนื่องจากอาหารเสริมสุขภาพส่วนใหญ่นำเข้าจากต่างประเทศและมีราคาค่อนข้างสูง อีกทั้งการพัฒนาการผลิตอาหารเสริมที่ได้จากสมุนไพรในระดับอุตสาหกรรมภายในประเทศยังขาดมาตรฐานกระบวนการผลิตที่ดี เพื่อควบคุมปริมาณสารสำคัญ ความปลอดภัยและความคงสภาพในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์

โครงการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์สารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูลที่มีประสิทธิภาพในการเสริมสุขภาพ มีความปลอดภัยในการใช้และความคงสภาพในการเก็บรักษา เพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพและเป็นแหล่งทดแทนฮอร์โมนเอสโตรเจน อันเป็นการทดแทนการนำเข้าและเพิ่มมูลค่าทางเศรษฐกิจของทรัพยากรธรรมชาติของประเทศ และนำมาซึ่งการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เป็นภูมิปัญญาของคนไทย นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการส่งเสริมให้ประชาชนได้เลือกใช้สมุนไพรที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพเพื่อการป้องกันโรคอีกด้วย

8. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

- 8.1 พัฒนาตำรับสารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูลให้มีลักษณะน่าใช้ และมีความคงสภาพทั้งทางเคมีและจุลชีววิทยา
- 8.2 ศึกษาปัจจัยในกระบวนการผลิตที่มีผลต่อความคงสภาพของสารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูลในทางเคมีและจุลชีววิทยา

9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและหน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

- 9.1 พัฒนาศักยภาพการวิจัยทางเภสัชศาสตร์และเป็นแนวทางในการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อสุขภาพที่ทำได้ง่ายในประเทศ ซึ่งเป็นผลดีต่อการพัฒนาเศรษฐกิจของประเทศ
- 9.2 เป็นประโยชน์ต่อวงการแพทย์เพื่อวิจัยและพัฒนายาที่มีคุณสมบัติในการป้องกันและบำบัดโรค (Chemopreventive medicine) เช่น โรคมะเร็ง โรคไขมันอุดตันในหลอดเลือด และโรคหัวใจ เป็นต้น
- 9.3 เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการกำหนดมาตรฐานของกระบวนการผลิตอาหารเสริมสุขภาพรูปแบบแคปซูลจากสารสกัดจากถั่วเหลือง
- 9.4 เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาหาอายุและวิธีเก็บรักษาสารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูล

หน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

คณะเภสัชศาสตร์ หน่วยงานภาครัฐและเอกชนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพร หน่วยงานด้านสาธารณสุข และประชาชนทั่วไป

10. ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิด (Conceptual Framework) ของโครงการวิจัย

Genistein เป็นสารในกลุ่ม isoflavone ที่สามารถสกัดได้จากถั่วเหลือง มีลักษณะเป็นรูปผลึกทรงหกเหลี่ยม ได้จากสารสกัดในส่วนของ alcohol extracts มีจุดหลอมเหลวประมาณ

297-298°C สามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ แต่ไม่ละลายในน้ำ โดยปริมาณ genistein ที่ได้จากถั่วเหลือง 1 กิโลกรัม มีประมาณ 300-2000 มิลลิกรัม (Wang and Murphy 1994) นอกจากนั้นถึงแม้ว่า genistein จะค่อนข้างทนต่อความร้อน แต่กระบวนการในการแปรรูปอาจจะมีผลทำให้สูญเสียปริมาณสารตัวนี้ได้ ผลจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่า การบริโภค Soy isoflavone เป็นอาหารเสริมสุขภาพนั้น ไม่ควรบริโภคเกินกว่าวันละ 100 มิลลิกรัม (aglycone unit) โดยสามารถแบ่งขนาดในการรับประทานได้มากกว่า 1 ครั้ง

ในการพัฒนาสารสกัดจากถั่วเหลืองเพื่อเป็นอาหารเสริมสุขภาพ คณะผู้วิจัยมีความสนใจในการพัฒนาให้อยู่ในรูปแคปซูล เนื่องจากเป็นรูปแบบที่สามารถป้องกันและรักษาความคงสภาพของสารสำคัญได้ดี ผู้ใช้สามารถรับประทานและพกพาได้สะดวก นอกจากนั้นยังสามารถปรับรูปแบบให้นำรับประทานได้ง่าย และสามารถผลิตให้มีขนาดรับประทานที่แตกต่างกันได้ โดยในขั้นตอนการผลิตจะนำสารสกัดที่ได้จากแผนงานวิจัยที่ 1 ซึ่งได้ปริมาณ genistein อย่างเหมาะสม นำสารสกัดดังกล่าวผ่านขบวนการ Lyophilization เพื่อให้อยู่ในรูปผงแห้ง เพื่อสามารถนำไปศึกษาลักษณะทางกายภาพของผงยาที่เกี่ยวข้องกับขบวนการการผลิตแคปซูล ได้แก่ คุณสมบัติการไหล (Flow ability) ความหนาแน่นของผงยา (Density) เพื่อใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการบรรจุผงยาลงในแคปซูลต่อไป และเมื่อนำผงยามาบรรจุแคปซูลแล้ว ก็จะควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปทางกายภาพ ได้แก่ ลักษณะภายนอกของแคปซูล การแตกตัว (Disintegration) ความกร่อน (Friability) ความสม่ำเสมอของน้ำหนักผงยา (Weight variation) นอกจากนั้นเพื่อให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความปลอดภัยทางจุลชีววิทยาและมีความคงสภาพทางจุลชีววิทยาได้ตลอดระยะเวลาการเก็บรักษา ผลิตภัณฑ์แคปซูลจะถูกนำผ่านการฆ่าเชื้อโดยอาศัยการฉายรังสีแกมมา และทดสอบความคงสภาพทั้งทางเคมีและจุลชีววิทยาของผงยาและแคปซูล โดยอาศัยการศึกษาความคงสภาพแบบเร่ง เพื่อเป็นข้อมูลในการประมาณอายุการใช้งานชั่วคราวของผลิตภัณฑ์

ปัจจัยที่สำคัญในการส่งเสริมให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพดี ต้องคำนึงถึงการควบคุมกระบวนการผลิตซึ่งล้วนมีผลต่อลักษณะทางกายภาพ เคมีและจุลชีววิทยาของทั้งผลิตภัณฑ์แคปซูลที่ผลิตได้ ในกระบวนการผลิตแคปซูล ผงยาที่มีความชื้นไม่เหมาะสม ถ้านำไปบรรจุจะทำให้แคปซูลมีลักษณะทางกายภาพที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น อ่อนนิ่ม บูดเน่าง่าย มีโอกาสที่เชื้อจุลินทรีย์เข้ามาเจริญทำให้เปลี่ยนแปลงสี กลิ่น ปริมาณความชื้นที่สูงยังนำไปสู่การเสื่อมสลายของสารสำคัญได้ง่ายอีกด้วย วิธีการศึกษาความคงตัวทางจุลชีววิทยาทำโดยตรวจหาปริมาณจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อน ได้แก่ จุลินทรีย์มีชีวิตซึ่งเจริญโดยอาศัยออกซิเจน (Total viable count) ยีสต์และรา และ Enterobacteria ร่วมกับการหาเชื้อจุลินทรีย์ที่ห้ามมีในแคปซูล ได้แก่ *S.aureus*, *E.coli*, *Salmonella* spp. และ *Clostridium* spp. วิธีการวิเคราะห์ที่ตัวอย่างจะตัดแปลงจากมาตรฐานตาม Thai Pharmacopoeia 1996 หัวข้อ Limits for Microbial Contamination

11. เอกสารอ้างอิง (References)

- Glazier MG and Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogen as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1161-1172.
- Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J Nat Prod* 1996; 59: 205-215.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Rev* 2000;52: 673-751.
- Messina M, Gardner C, and Barnes S. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: Commentary on the fourth international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. *J. Nutr* 2002.132: 547s-551s.
- Moj”I-Ová G, Kuchta M. Dietary Flavonoids and Risk of Coronary Heart Disease. *Physiol. Res.* 2001;50: 529-535.
- Narayana KR, Reddy MS, Chaluvadi MR, Krishna DR. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian J Pharmacol* 2001; 33:2-16.
- Nedeljkoviæ A, Raduloviæ S, Bjelogriæ S. Pleiotropic effect of genistein makes it a promising cancer protective compound. *Ach Oncol* 2001; 9:171-174.
- Ren MQ, Kuhn G, Wegner J. et al. Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. *Eur J Nutr* 2001;40 :135–146.
- Wang H and Murphy PA. Isoflavone composition of Americans and Japanese soybeans in Iowa: effect of variety, crop year, and location. *J.Agricult. Food Chem* 1994; 42

12. ระเบียบวิธีวิจัย

12.1 แบบการวิจัย (Research design) ตั้งตำรับและพัฒนาสูตรตำรับสารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูล โดยศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพที่มีผลต่อการบรรจุผงยาลงแคปซูล ผลของสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับ ผลของกระบวนการทำ Lyophilization ต่อความชื้นของผงยา ศึกษาความคงสภาพทั้งทางเคมีและจุลชีววิทยาโดยการศึกษาความคงสภาพแบบเร่ง

12.2 ขั้นตอนและวิธีวิจัย

12.2.1 การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของผงยา

12.2.1.1 การทดสอบว่าความชื้นคงเหลือ วิธีที่เลือกใช้มี 2 วิธี คือ

- 1) วิธีหา Loss on drying เหมาะกับผงยาที่ทนต่อความร้อน เนื่องจากต้องอบหรือเผาตัวอย่างด้วยอุณหภูมิสูงจนน้ำระเหยหมด แล้วคำนวณกลับจากน้ำหนักก่อนและหลังอบหรือเผา ว่ามีน้ำอยู่เป็นร้อยละเท่าใด

- 2) วิธีการไตเตรตโดยใช้เครื่องมือ Karl Fischer เหมาะกับผงยาที่มีสารสำคัญที่ไม่ทนต่อความร้อนโดยใช้หลักการนำสารเคมีมาทำปฏิกิริยากับน้ำในตัวอย่าง

เมื่อได้ความชื้นที่คงเหลือแล้ว บันทึกผลและทำการตรวจสอบคุณสมบัติอื่นของผงยาที่เกี่ยวข้องในการบรรจุแคปซูลต่อไป

12.2.1.2 Derived properties of solids ศึกษาคุณสมบัติในการไหล (Flow property) ความหนาแน่นทั้ง 3 ลักษณะคือ True density Bulk density และ Tapped density และลักษณะภายนอก เช่น สี กลิ่น เป็นต้น

12.2.2 การพัฒนาตำรับแคปซูลและการควบคุมคุณภาพทางกายภาพของผลิตภัณฑ์

12.2.2.1 ตั้งตำรับแคปซูลสารสกัดจากถั่วเหลืองที่มีขนาดต่างกัน โดยใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมที่ต่างชนิดกัน เพื่อพิจารณาความแตกต่างที่เกิดจากสารช่วย ซึ่งกลุ่มของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่จะทำการศึกษาได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ (Fillers) สารช่วยไหล (Glidants) สารช่วยหล่อลื่น (Lubricants) เป็นต้น

12.2.2.2 นำแคปซูลที่เตรียมได้ผ่านการฆ่าเชื้อโดยใช้รังสีแกมมา

12.2.2.3 เมื่อได้แคปซูลที่ผ่านการฆ่าเชื้อแล้ว ก็จะทดสอบผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปทางกายภาพ ได้แก่ ลักษณะภายนอกของแคปซูล การแตกตัว (Disintegration) ความกร่อน (Friability) ความสม่ำเสมอของน้ำหนักผงยา (Weight variation) และการละลาย (Dissolution) เปรียบเทียบผลของสารช่วยทางเภสัชกรรมแต่ละชนิดที่ใช้ เพื่อหาสารช่วยที่มีความเหมาะสมที่สุด

12.2.3 การศึกษาความคงสภาพทางเคมีและจุลชีววิทยา

12.2.3.1 การวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญในแคปซูล

การวิเคราะห์หาความคงสภาพทางเคมีจะทำได้เมื่อเตรียมแคปซูลเสร็จใหม่ๆ และหลังการเก็บที่สภาวะต่างกัน ได้แก่ อุณหภูมิต่ำ (4°C) และอุณหภูมิที่สูงกว่าอุณหภูมิห้องอีก 3 ค่า โดยเก็บตัวอย่างมาประเมินความคงสภาพทางเคมีที่ระยะเวลาต่างๆกัน จนกว่าสารสำคัญจะสลายตัวมากพอที่จะนำข้อมูลมาประมาณหาอายุได้ (มากกว่าร้อยละ 70) วิธีการวิเคราะห์หาปริมาณ genistein อาศัยเทคนิค Gradient HPLC โดยผ่าน C-18 column ไปยัง UV detector ที่ความยาวคลื่น 254 nm mobile phase ที่ใช้ประกอบไปด้วย 2 ระบบ คือ 0.1% acetic acid ในน้ำ (A) และ 0.1% acetic acid ใน acetonitrile (B) โดย gradient ที่ใช้เป็น 20% B เป็นเวลา 10 นาที แล้วเพิ่มอย่างเป็นเส้นตรงจนเป็น 35% B เป็นเวลา 30 นาที โดยอัตราเร็วในการไหลเป็น 1 ml/min และปริมาณสารตัวอย่างที่ใช้เป็น 50 μl

12.2.3.2 การศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยา

การศึกษาความคงสภาพทางจุลจะทำได้เมื่อเตรียมแคปซูลเสร็จใหม่ๆ และหลังการเก็บที่สภาวะต่างกัน ได้แก่ อุณหภูมิต่ำ (4°C) และอุณหภูมิที่สูงกว่าอุณหภูมิห้องอีก 3 ค่า โดยเก็บตัวอย่างที่ระยะเวลาต่างกัน มาตรวจหาปริมาณจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อน ได้แก่ จุลินทรีย์มีชีวิตซึ่งเจริญโดยอาศัยออกซิเจน (Total viable count) ยีสต์และรา และ Enterobacteria ร่วมกับการหาเชื้อจุลินทรีย์ที่ห้ามมีในแคปซูล ได้แก่ *S.aureus*, *E.coli*,

16. ตัวชี้วัด (Key performance index)

ปีที่ 1 ข้อมูลคุณสมบัติทางกายภาพของสารสกัดที่มีผลต่อการผลิตแคปซูล และผลของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่มีผลต่อความคงสภาพของผลิตภัณฑ์

ปีที่ 2 ได้เป็นผลิตภัณฑ์สารสกัดถั่วเหลืองบรรจุแคปซูลที่ผ่านการศึกษาความคงสภาพทั้งทางเคมีและจุลชีววิทยา

17. แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีหรือผลการวิจัยสู่กลุ่มเป้าหมาย

การเผยแพร่ผลงานวิจัยสู่กลุ่มเป้าหมายโดยการจัดทำรายงานการวิจัย การตีพิมพ์บทความในวารสารทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง เพื่อเผยแพร่ให้แก่ คณะเภสัชศาสตร์ โรงพยาบาลหน่วยงานภาครัฐและเอกชนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพร บุคลากรทางการแพทย์ และประชาชนผู้สนใจทั่วไป เพื่อนำไปสู่การพัฒนาผลิตภัณฑ์ในการผลิตระดับอุตสาหกรรม และมี การพัฒนาด้านการตลาดทั้งในประเทศและเพื่อการส่งออก

18. อุปกรณ์ที่จำเป็นของโครงการวิจัย (ถ้ามี)

18.1 ที่มีอยู่แล้ว

1. Lyophilizer
2. UV-visible spectrophotometer
3. IR spectrophotometer
4. High-performance liquid chromatography (HPLC)
5. Hot air oven
6. Freezer
7. เครื่องบดย่อยขนาดสมุนไพร
8. เครื่องบรรจุสมุนไพรลงแคปซูลแบบกึ่งอัตโนมัติ
9. เครื่องวัดความชื้นของผงยาแบบ Loss on drying
10. เครื่องวัดความชื้นของผงยาแบบ Karl Fischer
11. เครื่องชั่งแบบละเอียด
12. เครื่องมือวัดการแตกตัวของเม็ดยา
13. เครื่องมือวัดการปลดปล่อยตัวยา

18.2 ที่ต้องการเพิ่ม

1. สารช่วยทางเภสัชกรรมในการเตรียมตัวอย่างแคปซูล
2. อาหารเลี้ยงเชื้อ
3. สารเคมีที่ใช้ในการตรวจหาปริมาณความชื้น สารสำคัญ และเชื้อจุลินทรีย์ที่ปนเปื้อน
4. สารมาตรฐานของ Genistein

19. งบประมาณของโครงการวิจัย

19.1 รายละเอียดงบประมาณที่เสนอขอ (เฉพาะปีที่เสนอขอ) ตามหมวดเงินประเภทต่างๆ

รายการ	ปีงบประมาณที่ 1 จำนวนเงิน (บาท)
ก. หมวดค่าจ้างชั่วคราว	
- ค่าจ้างลูกจ้างชั่วคราวตำแหน่งนักวิทยาศาสตร์ อัตรา 6,360 บาท x 1 คน x 6 เดือน	<u>38,160.00</u>
ข. หมวดค่าใช้สอย	<u>22,280.00</u>
- ค่าถ่ายเอกสาร	3,000.00
- ค่าล้างและอัดขยายรูป	1,000.00
- ค่าจ้างเหมาคนงาน (ล้างเครื่องแก้ว ล้างสมุนไพรม)	2,000.00
- ค่าเบี้ยเลี้ยง (อัตรา 180 บาท/วันx3วันx2คน)	1,080.00
- ค่าที่พัก (อัตรา 1,200 บาท/วันx3วันx2คน)	7,200.00
- ค่ายานพาหนะ ไป-กลับ (อัตรา4,000 บาท/ครั้งx1ครั้ง x2คน)	8,000.00
ค. หมวดค่าตอบแทน	<u>24,000.00</u>
- ค่าทำงานล่วงเวลาในวันธรรมดา (อัตรา 100 บาท/วัน x60วันx2คน)	12,000.00
- ค่าทำงานล่วงเวลาในวันหยุดราชการ (อัตรา 200 บาท/ วันx30วันx2คน)	12,000.00
ง. หมวดค่าวัสดุ	<u>71,000.00</u>
- ค่าสารและอุปกรณ์เคมี	60,000.00
- ค่าวัสดุสำนักงาน	5,000.00
- ค่าวัสดุคอมพิวเตอร์	2,000.00
- ค่าวัสดุเชื้อเพลิง	1,000.00
- ค่าวัสดุอื่นๆ	3,000.00
จ. หมวดสาธารณูปโภค	<u>16,000.00</u>
รวมงบประมาณที่เสนอขอ	<u>171,440.00</u>

19.2 รายละเอียดของงบประมาณตามหมวดเงินประเภทต่างๆ ที่เสนอขอปีงบประมาณที่ 2

รายการ	ปีงบประมาณที่ 2 จำนวนเงิน (บาท)
ก. หมวดค่าใช้จ่าย	<u>71,840.00</u>
- ค่าจ้างเหมานักวิทยาศาสตร์ อัตรา 7,260 บาท x 1 คน x 6 เดือน	43,560.00
- ค่าจ้างเหมาทำรูปเล่มรายงานการวิจัย	5,000.00
- ค่าล้างและอัดขยายรูป	1,000.00
- ค่าจ้างเหมาคนงาน (ล้างเครื่องแก้ว ล้างสมุนไพรร)	5,000.00
- ค่าเบี้ยเลี้ยง (อัตรา 180 บาท/วัน x 3วัน x 2คน)	1,080.00
- ค่าที่พัก (อัตรา 1,200 บาท/วัน x 3วัน x 2คน)	7,200.00
- ค่ายานพาหนะ ไป-กลับ (อัตรา4,000 บาท/ครั้ง x 1ครั้ง x 2คน)	8,000.00
- ค่าพาหนะเดินทาง (2 บาท x 500 กิโลเมตร)	1,000.00
ข. หมวดค่าตอบแทน	<u>24,000.00</u>
- ค่าทำงานล่วงเวลาในวันธรรมดา (อัตรา 100 บาท/วัน x60วันx2คน)	12,000.00
- ค่าทำงานล่วงเวลาในวันหยุดราชการ (อัตรา 200 บาท/ วันx30วันx2คน)	12,000.00
ค. หมวดค่าวัสดุ	<u>32,660.00</u>
- ค่าถ่ายเอกสาร	2,000.00
- ค่าสารและอุปกรณ์เคมี	22,640.00
- ค่าวัสดุสำนักงาน	3,000.00
- ค่าวัสดุคอมพิวเตอร์	2,020.00
- ค่าวัสดุอื่นๆ	3,000.00
รวมงบประมาณที่เสนอขอ	128,500.00

19.3 งบประมาณที่ได้รับจัดสรรในแต่ละปีที่ผ่านมา (กรณีเป็นโครงการวิจัยต่อเนื่องที่ได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยแล้ว)

-ไม่มี-

20. โครงการวิจัยต่อเนื่องปีที่ 2 ขึ้นไป

19.1 คำรับรองจากหัวหน้าโครงการวิจัยว่าโครงการวิจัยได้รับการจัดสรรงบประมาณในปีงบประมาณที่ผ่านมาจริง

19.2 รายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัย

21. คำชี้แจงอื่นๆ (ถ้ามี)

นภาพร)

ลงชื่อ.....

(นางสาวจินตนา

หัวหน้าโครงการวิจัย

วันที่.....พ.ศ.....

ส่วน ข: ประวัติคณะผู้วิจัย

ประวัติของหัวหน้าโครงการวิจัย

1. ชื่อ นางสาวจินตนา นามสกุล นภาพร
Name Miss Jintana Lastname Napaporn
2. รหัสประจำตัวนักวิจัยแห่งชาติ -
3. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์ระดับ 7
4. หน่วยงานและที่อยู่ติดต่อได้
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
อ.วารินชำราบ จ. อุบลราชธานี 34190
โทรศัพท์ 045-353630 โทรสาร 045-288384
E-mail: jintannan@yahoo.com
5. ประวัติการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ระดับปริญญา	อักษรย่อ	สาขาวิชา	สถาบัน	ประเทศ
2545	เอก	Ph.D	Pharmaceutics	University of Florida	สหรัฐอเมริกา
2539	ตรี	ภ.บ.	เภสัชศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไทย

6. สาขาที่มีความชำนาญเป็นพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา)

- Pharmaceutics and neurosciences
- Cosmetics and protein delivery
- Toxicological screening for parenteral products

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละหัวข้อเสนอการวิจัย เป็นต้น

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย
ไม่มี

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย

7.2.1 การศึกษาฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันของ flavonoids จากพืชสมุนไพรพื้นบ้านจังหวัดอุบลราชธานี วงศ์ *Leguminosae*

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อแผนงานวิจัยและหรือชื่อโครงการวิจัย ปีที่พิมพ์เผยแพร่ และสถานภาพในการวิจัย

7.3.1 ผู้วิจัยหลัก

7.3.1.1 J. Napaporn, M. Thomas, K. A. Svetic, Z. Shahrokh, and G. A. Brazeau. *Assessment of the myotoxicity of pharmaceutical buffers using and in vitro muscle model: effect of pH, capacity, tonicity,*

and buffer type. *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(1): 123-130 (2000).

7.3.2 ผู้วิจัยร่วม

7.3.2.1 G. A. Brazeau, **J. Napaporn**, B. Y. Cooper, M. B. Benson, and H. A. Gremillion. *The management and care of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain*. *Florida Pharmacy Today*, 63(7): 12-20 (1999).

7.3.2.2 H. Kranz, G. A. Brazeau, **J. Napaporn**, R. L. Martin, W. Millard, and R. Bodmeier. *Myotoxicity studies of injectable biodegradable in situ forming drug delivery systems*. *International Journal of Pharmaceutics*, 212(1): 11-8 (2001).

7.3.2.3 F. A. Ismail, **J. Napaporn**, J. A. Hughes, and G. A. Brazeau. *In situ gel formulations for gene delivery: Release and Myotoxicity studies*. *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(3): 391-7 (2000).

7.3.2.4 J. C. Pertruska, **J. Napaporn**, R. S. Johnson, J. G. Gu, and B. Y. Cooper. *Subclassified acutely dissociated cells of rat DRG1: Histochemistry and Patterns of capsaicin, proton, and ATP activated currents*. *Journal of Neurophysiology*, 84(5): 2365-79 (2000).

7.3.2.5 Petruska, J.C, **Napaporn, J.**, Johnson, R. D., and Cooper, B.Y. *Chemical responsiveness and histochemical phenotype of electrophysiologically classified cells of the adult rat dorsal root ganglion*. *Neuroscience*, (2002), 115, 15-30.

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อแผนงานวิจัยและหรือชื่อโครงการวิจัย และสถานภาพในการวิจัย

7.4.1 ผู้วิจัยหลัก

7.4.1.1 การศึกษาฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันของ flavonoids จากพืชสมุนไพรพื้นบ้านจังหวัดอุบลราชธานี วงศ์ *Leguminosae*

7.4.2 ผู้วิจัยร่วม

7.4.2.1 การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัด flavonoids ของพืชวงศ์ *Leguminosae* ในการยับยั้งการเจริญเติบโตและฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์

รายงานการบริหารงบประมาณ

รายการ	ปีงบประมาณที่ 1 จำนวนเงิน (บาท)	งบประมาณที่ใช้จริง
ก. หมวดค่าจ้างชั่วคราว	38,160.00	-
ข. หมวดค่าใช้สอย	22,280.00	72,000.00
ค. หมวดค่าตอบแทน	24,000.00	24,000.00
ง. หมวดค่าวัสดุ	71,000.00	85,989.00
จ. หมวดสาธารณูปโภค	16,000.00	-
รวมงบประมาณที่ได้รับอนุมัติ	171,440.00	181,989.00

รายการ	ปีงบประมาณที่ 2 จำนวนเงิน (บาท)	งบประมาณที่ใช้จริง
ก. หมวดค่าจ้างชั่วคราว	-	-
ข. หมวดค่าใช้สอย	71,840.00	81,105.00
ค. หมวดค่าตอบแทน	24,000.00	24,000.00
ง. หมวดค่าวัสดุ	32,660.00	24,108.02
จ. หมวดสาธารณูปโภค	-	-
รวมงบประมาณที่ได้รับอนุมัติ	128,500.00	129,213.02