การตั้งตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลสำหรับใช้ภายนอก

FORMULATION OF PRASAPLAI MICROEMULSION GEL FOR TOPICAL PREPARATION

จุฑามาศ ปั้นอินทร์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2564

การตั้งตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลสำหรับใช้ภายนอก

จุฑามาศ ปั้นอินทร์

ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

FORMULATION OF PRASAPLAI MICROEMULSION GEL FOR TOPICAL PREPARATION

JUTHAMAS PUNIN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of MASTER OF SCIENCE

(Pharmaceutical Product Development)

Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

2021

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การตั้งตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลสำหรับใช้ภายนอก

ของ

จุฑามาศ ปั้นอินทร์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

.....

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภัทราวดี บูรณตระกูล)

..... ประธาน

(รองศาสตราจารย์ ดร.ชุดา จิตตสุโภ)

..... ที่ปรึกษาร่วม

(รองศาสตราจารย์ ดร.ชุติมา วีรนิชพงศ์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร.วิภาพร เสรีเด่นชัย)

..... ที่ปรึกษาร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วัฒนพร พัฒนภักดี)

ชื่อเรื่อง	การตั้งตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลสำหรับใช้ภายนอก
ผู้วิจัย	จุฑามาศ ปั้นอินทร์
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2564
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภัทราวดี บูรณตระกูล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ ดร. ชุติมา วีรนิชพงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วัฒนพร พัฒนภักดี

งานวิจัยนี้เป็นการพัฒนาตำรับยาประสะไพลไมโครอิมัลชันในรูปแบบเจล โดยประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ ทางเคมี ความคงตัวและการปลดปล่อยสารสำคัญของตำรับ โดยประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ประกอบไปด้วยวัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน (Isopropyl Myristate) วัฏภาคสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม (Span80: Cremophor RH40 ในอัตราส่วน 1:1) สารสกัดประสะไพล 1% และสารก่อเจล เปรียบเทียบกัน 3 ชนิด ได้แก่ Carbomer, Oil sticks™ Hard และ SCMC พบว่าประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ค่า pH เป็นกรดอ่อน อยู่ในช่วง 5.47 ถึง 5.74 ขนาดอนุภาค 24.46 ถึง 57.47 nm และมีความหนืดตั้งแต่ 190.40 ถึง 213.0 cP ซึ่งเมื่อนำไปทดสอบความคงสภาพโดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน และนำไปทดสอบในสภาวะเร่ง(Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ หลังการทดสอบทุกตำรับมีความคงตัวดี คือ ไม่แยกชั้น สีเหลืองใส ขนาดอนุภาคพบว่า ตำรับ M12(O) มีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าความเป็นกรด-ด่าง พบทุกตำรับมีค่าความเป็นกรดเพิ่มขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าความหนืดลดลงแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปริมาณสารสำคัญ Curcuminoid คงตัวอยู่มากที่สุดในตำรับ M12 และการศึกษาการซึมผ่านของสารสกัดประสะไพลในประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ผ่าน Cellulose Acetate Membrane ใน phosphate buffered (PBS) with 20 %methanol ที่ pH 7.4 โดยใช้ Franz diffusion Cell ที่เวลา 30 - 300 นาที พบว่า ค่า Flux เท่ากับ 0.0036 ± 0.00 , 0.0032 ± 0.00 และ 0.0034 ± 0.00 $\mu g.cm^{-2} \cdot min^{-1}$ ตามลำดับหลังการทดสอบพบว่าตำรับ M12 ที่ใช้สารก่อเจลเป็น Carbomer เหมาะสมที่จะนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ภายนอกต่อไป

คำสำคัญ : ประสะไพล, ไมโครอิมัลชันเจล

Title	FORMULATION OF PRASAPLAI MICROEMULSION GEL FOR TOPICAL PREPARATION
Author	JUTHAMAS PUNIN
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2021
Thesis Advisor	Assistant Professor Dr. Pattravadee Buranatrakul , Ph.D.
Co Advisor	Associate Professor Dr. Chutima Wiranidchapong , Ph.D.
Co Advisor	Assistant Professor Dr. Wattanaporn Pattanapukdee , Ph.D.

This research is a study of the development of Prasaplai microemulsion gel. The microemulsion gel was prepared by using the dispersion method. The system consisted of isopropyl myristate as oil phase, PEG40 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH40) and Span80 in ratio of 1:1 (volume by volume) as a surfactant and a co-surfactant. Carbomer, sodium carboxymethyl cellulose and oil sticks ™ hard were gelling agent in the formulations. The mixture was vortexed for 1 minute. Then 0.1 g. of Prasaplai extract was incorporated into the microemulsion gel base to make 0.1% Prasaplai microemulsion gel. All of the formulations were transparent and viscous with no sign of separation. The droplet size was between 24.46 to 57.47 nm. The pH values were between 5.47 and 5.74, and the viscosities were between 190.40 to 213.0 centipoises, with pseudoplastic behavior, which was suitable for topical preparation. After storage it was kept at 30°C for 90 days and under accelerated conditions, The droplet size of M12(O) was significantly decreased. The pH values and viscosity of all formulations were significantly decreased. The amount of remaining curcumin was 72.99%, 61.98% and 63.28% in M12, M12(O) and M12(S) respectively. The release study was performed in a Franz diffusion cell using cellulose acetate as a membrane. The flux through the membrane was 0.0036 ± 0.00, 0.0032 ± 0.00 and 0.0034 ± 0.00 $\mu g.cm^{-2} \cdot min^{-1}$ respectively. It was concluded that the Prasaplai microemulsion gel with 0.5% carbomer (M12) could be developed further for topical preparation. However, permeability studies should be conducted.

Keyword : Prasaplai, Microemulsion gel

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความเมตตากรุณาช่วยเหลือ และความเอาใจใส่อย่างดี ยิ่งตลอดจนการให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับการปรับแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆจากคณะกรรมการผู้ควบคุมปริญญานิพนธ์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภัทราวดี บูรณตระกูล, รองศาสตราจารย์ ดร. ชุติมา วีรนิชพงศ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วัฒนพร พัฒนภักดีที่ได้ให้ความเมตตากรุณาเป็นที่ปรึกษาและให้ความช่วยเหลือชี้แนะแนวทางในสิ่งที่เป็นประโยชน์ต่อการศึกษาและการทำปริญญานิพนธ์นี้ด้วยความเอาใจใส่ตลอดเวลา

รวมทั้งผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธนู ทองนพคุณ ที่กรุณาให้ข้อเสนอแนะต่างๆเพิ่มเติมแก่ผู้วิจัย ทำให้ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์และกรรมการบริหารหลักสูตรสาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่าน ที่ได้กรุณาประสิทธิ์ประสาทความรู้ต่างๆ ให้แก่ผู้วิจัย ตลอดจนให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณพี่ๆ และเพื่อนๆ สาขาสาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ รวมถึงบุคคลอีกหลายท่านที่ไม่ได้กล่าวนามไว้ ณ ที่นี้ ได้ให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจกับผู้วิจัยตลอดมา

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอน้อมรำลึกถึงคุณของบิดามารดาและครูอาจารย์ ที่อบรมสั่งสอนให้ความรู้เป็นกำลังใจและให้การสนับสนุนผู้วิจัยด้วยดีตลอดมา

จุฑามาศ ปั้นอินทร์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญรูปภาพ ..... ฏ

บทที่ 1 1

บทนำ 1

ที่มาและความสำคัญของการวิจัย 1

ความมุ่งหมายของงานวิจัย 2

ขอบเขตของการวิจัย 2

สมมุติฐานในงานวิจัย 2

กรอบแนวคิดในงานวิจัย 3

นิยามศัพท์เฉพาะ 3

นิยามศัพท์ปฏิบัติการ 3

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 4

บทที่ 2 5

ทบทวนวรรณกรรม 5

ยาประสะไพล 5

Curcuminoid 9

ไมโครอิมัลชัน 10

ข้อดีของไมโครอิมัลชันเจล 18
ข้อเสียของไมโครอิมัลชันเจล 18
ผิวหนัง 18
โครงสร้างของผิวหนัง 18
กลไกของการซึมผ่านของยาทางผิวหนัง 19
การทดสอบการซึมผ่านทางผิวหนัง 21
สารก่อเจล(Gelling agent) 23
Carbomer 23
Carboxymethylcellulose sodium (SCMC) 24
Dibutyl Ethylhexanoyl Glutamide (Oil stick ™ Hard) 24
บทที่ 3 26
วิธีการดำเนินการวิจัย 26
รูปแบบการวิจัย 26
วัตถุดิบและสารเคมีที่ใช้ 26
เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย 27
วิธีการทดลอง 27
การเตรียมสารสกัดประสะไพล 27
การเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น 28
การเตรียมประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 31
การประเมินลักษณะทางกายภาพและทางเคมีของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 31
การทดสอบความคงตัวของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 31
การวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญCurcuminoid ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลว
สมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC) 32

การทดสอบการปลดปล่อยสารสำคัญของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 32
การวิเคราะห์หาปริมาณสารสกัดประสะไพลด้วย UV-VIS Spectrophotometer..... 33
สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล 33
บทที่ 4 34
ผลการศึกษา 34
การเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น 34
ผลการศึกษาการเตรียมตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 38
ผลการศึกษาความคงตัวของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 39
ผลการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ Curcuminoid ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) 43
ผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล 45
บทที่ 5 53
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ 53
สรุปและอภิปลายผลการวิจัย 53
ข้อเสนอแนะ 56
บรรณานุกรม 57
ประวัติผู้เขียน 62

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M1 - M3 (กรัม) 28

ตาราง 2 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2 - M17 (กรัม) 28

ตาราง 3 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(O) - M17(O) (กรัม) 29

ตาราง 4 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(S) - M17(S) (กรัม) 30

ตาราง 5 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2 - M17 34

ตาราง 6 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(O) - M17(O) 35

ตาราง 7 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(S) - M17(S) 36

ตาราง 8 แสดงสูตรของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) (%w/w) 38

ตาราง 9 แสดงผลการประเมินค่าขนาดอนุภาคและค่าการกระจายตัวของขนาดอนุภาค (PDI) ของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน 40

ตาราง 10 แสดงผลการประเมินค่าความเป็นกรด-ด่างของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน..... 40

ตาราง 11 แสดงผลการประเมินค่าความหนืดของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน 41

ตาราง 12 แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพและทางเคมีของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ก่อนและหลังการทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ..... 43

ตาราง 13 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ ที่ความเข้มข้นต่างๆของสารละลายมาตรฐาน Curcuminoid..... 43

ตาราง 14 แสดงผลการวิเคราะห์หาปริมาณ Curcuminoid คงเหลือในตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ทุก 30 วัน หลังจากการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสนาน 90 วัน..... 45

ตาราง 15 แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณ Curcuminoid คงเหลือในตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ก่อนและหลังจากการทดสอบด้วยในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) จำนวน 6 รอบ 45

ตาราง 16 แสดงค่าการดูดกลืนแสง(Absorbance) ที่ความเข้นข้นต่างๆของสารละลาย สารสกัดประสะไพล..... 46

ตาราง 17 แสดงค่าการปลดปล่อยของสารสกัดประสะไพลออกจากประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12 ที่เวลา 30 - 300 นาที 47

ตาราง 18 แสดงค่าการปลดปล่อยของสารสกัดประสะไพลออกจากประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12(O) ที่เวลา 30 - 300 นาที 48

ตาราง 19 แสดงค่าการปลดปล่อยของสารสกัดประสะไพลออกจากประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12(S) ที่เวลา 30 - 300 นาที..... 50

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ artifacts ที่เกิดขึ้นในตำรับยาประสะไพล 6

ภาพประกอบ 2 แสดงโครงสร้างเคมีของ Curcumin 9

ภาพประกอบ 3 แสดงโครงสร้างเคมีของ Demethoxycurcumin 9

ภาพประกอบ 4 แสดงโครงสร้างเคมีของ Bis-demethoxycurcumin 9

ภาพประกอบ 5 แสดงความแตกต่างของหมู่แทนที่ของสารในกลุ่ม Curcuminoids 10

ภาพประกอบ 6 แสดงประเภทของไมโครอิมัลชัน (1) ไมโครอิมัลชันประเภท water in oil, w/o (2) ไมโครอิมัลชันประเภท bicontinuous และ (3) ไมโครอิมัลชันประเภท oil in water, o/w..... 11

ภาพประกอบ 7 แสดงโครงสร้างเคมีของ IPM 12

ภาพประกอบ 8 แสดงโครงสร้างเคมีของ Span 80 14

ภาพประกอบ 9 แสดงโครงสร้างเคมีของ Cremophor RH 40..... 15

ภาพประกอบ 10 แสดงช่องทางการนำพาตัวยาเข้าสู่ผิวหนังชั้นใน มี 3 ช่องทาง A คือ ช่องทางระหว่างเซลล์ B คือช่องทางผ่านเซลล์ และ C คือ ช่องทางผ่านท่อหรือรูต่าง ๆ..... 20

ภาพประกอบ 11 แสดงโครงสร้างเคมีของ Carbomer 23

ภาพประกอบ 12 แสดงโครงสร้างเคมีของ SCMC 24

ภาพประกอบ 13 แสดงโครงสร้างเคมีของ Dibutyl Ethylhexanoyl Glutamid 25

ภาพประกอบ 14 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2 - M17 35

ภาพประกอบ 15 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(O) - M17(O) 36

ภาพประกอบ 16 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(S) - M17(S) 37

ภาพประกอบ 17 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M12และ ประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12,M12(O)และ M12(S) ตามลำดับ 38

ภาพประกอบ 18 แสดงกราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล (ก),(ข) กราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12 ในวันเริ่มต้นและหลังเก็บไว้ เป็น

เวลา 90 วัน (ค),(ง) กราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12(O) ในวันเริ่มต้นและหลังเก็บไว้ เป็นเวลา 90 วัน และ(จ),(ฉ) กราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12(S) ในวันเริ่มต้นและหลังเก็บไว้เป็นเวลา 90 วัน พบว่าทุกตำรับมีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบ Pseudoplastic 42

ภาพประกอบ 19 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของสารละลายมาตรฐาน Curcuminoid..... 44

ภาพประกอบ 20 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของสารละลายสารสกัดประสะไพล..... 46

ภาพประกอบ 21 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยสารสกัดประสะไพล ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล M12..... 48

ภาพประกอบ 22 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยสารสกัดประสะไพล ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล M12 (O)..... 49

ภาพประกอบ 23 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยสารสกัดประสะไพล ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล M12 (S) 50

ภาพประกอบ 24 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของปริมาณประสะไพล ที่ซึมผ่านต่อพื้นที่ ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) 51

ภาพประกอบ 25 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของปริมาณการปลดปล่อยประสะไพลแบบสะสม ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) 52

ภาพประกอบ 26 โครงสร้างการสลายตัวของ Curcumin..... 54

บทที่ 1
บทนำ

ที่มาและความสำคัญของการวิจัย

ยาประสะไพล เป็นตำรับยาสมุนไพรที่ใช้รักษากลุ่มอาการทางสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการระดูมาไม่สม่ำเสมอหรือมาน้อยกว่าปกติ บรรเทาอาการปวดประจำเดือนและขับน้ำคาวปลาในหญิงหลังคลอดบุตร ซึ่งสูตรตำรับในผงยา 162 กรัม ประกอบด้วย เหง้าไพล หนัก 81 กรัม ผิวมะกรูด เหง้าว่านน้ำ หัวกระเทียม หัวหอม พริกไทยล่อน ดอกดีปลี เหง้าขิง เหง้าขมิ้นอ้อย เทียนดำ เกลือสินเธาว์ หนักสิ่งละ 8 กรัม และการบูร หนัก 1 กรัม รูปแบบของยาประสะไพลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ มีทั้งรูปแบบยาแคปซูล ยาผง ยาเม็ดและยาลูกกลอน(คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, 2558) ซึ่งเป็นรูปแบบยาที่ใช้สำหรับรับประทานทั้งสิ้น

มีการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพของยาประสะไพลในการบรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อแบบเฉียบพลัน พบว่ายาประสะไพลมีประสิทธิภาพดีเทียบเท่ากลุ่มยา NSAIDs และมีความปลอดภัยในการใช้ระยะสั้น แต่ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับและไตผิดปกติ เนื่องจากพบว่าค่าทั้งสองสูงขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มประสะไพล แต่ค่ายังอยู่ในช่วงปกติ (มธุรดา วิสัย, พีรยา ศรีผ่อง, สมศักดิ์ นวลแก้ว, และ สว่างจิตร, 2561) ด้วยฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวด ต้านการอักเสบได้ดีของประสะไพลนั้น การพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอกเพื่อเป็นทางเลือกในการใช้ตำรับในการรักษาจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจ

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยาประสะไพลในรูปแบบยาที่ใช้สำหรับภายนอก แต่มีข้อมูลการศึกษาของไพลซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของตำรับ พบว่า มีสารออกฤทธิ์ต้านการอักเสบหลายชนิด ได้แก่ สาร D, สาร DMPBD [(E)-1-(3,4 dimethoxyphenyl) butadiene], สาร TMPBD [(E)-4(2,4,5-trimethoxy phenyl) but-1,3-dien], สาร cassumunaquinones, สารcurcumin นอกจากนี้ยังพบว่าขิงแห้ง พริกไทย ดีปลี เทียนดำ ว่านน้ำ หรือสาร curcuminoids จากขมิ้นอ้อย ก็มีรายงานฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย ทำให้ตำรับยาประสะไพลนั้นมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบที่ดีมาก โดยต้านการทำงานของเอนไซม์ COX-II ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการสร้างสารก่อการอักเสบ ทำให้ลดการอักเสบและลดอาการปวดประจำเดือนได้(รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล, 2559) การศึกษานี้จึงหาวิธีการเตรียมรูปแบบยาใช้สำหรับภายนอกที่เหมาะสมกับประสะไพล

รูปแบบยาหรือผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับภายนอก มีแนวโน้มถูกใช้งานมากขึ้น เนื่องจากสามารถออกฤทธิ์ได้เฉพาะที่ ใช้ง่ายและสะดวกในการใช้งาน แต่มักจะไม่คงตัวต่อการเปลี่ยนแปลง

ทั้งกายภาพและเคมี การเตรียมเป็นไมโครอิมัลชันรูปแบบเจลที่มีความคงตัวทางอุณหพลศาสตร์ที่ดี จะช่วยให้ผลิตภัณฑ์มีความคงสภาพมากขึ้น นอกจากนี้สารสำคัญ Curcumin ที่เป็นสารสำคัญในตำรับ มีการละลายน้ำและดูดซึมได้น้อยเมื่อรับประทาน การเตรียมในรูปแบบนี้ยังช่วยเพิ่มการละลายและเพิ่มการดูดซึมของตัวยาสำคัญโดยเฉพาะทางผิวหนังได้ จึงเลือกนำมาพัฒนาตำรับยาประสะไพลไมโครอิมัลชันในรูปแบบเจล

ความมุ่งหมายของงานวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ตั้งความมุ่งหมายไว้ดังนี้

1. เพื่อพัฒนาตำรับยาประสะไพลไมโครอิมัลชันในรูปแบบเจล
2. เพื่อประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ ทางเคมีและความคงตัวของประสะไพลไมโครอิมัลชันในรูปแบบเจล
3. เพื่อศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญของตำรับยาประสะไพลไมโครอิมัลชันในรูปแบบเจล

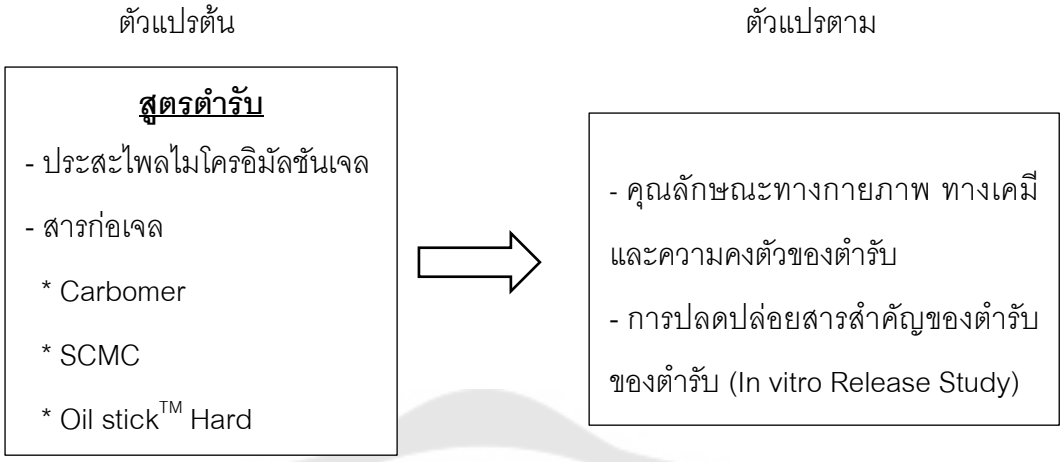
ขอบเขตของการวิจัย

เตรียมตำรับยาประสะไพลในไมโครอิมัลชันรูปแบบเจลและประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ โดยดูจากลักษณะของเจล สี กลิ่น ความใส หรือการแยกชั้น ขนาดอนุภาค และความหนืดของตำรับ คุณลักษณะทางเคมี โดยดูจากค่าความเป็นกรด-ด่าง และปริมาณสารสำคัญ Curcuminoid และศึกษาความคงตัวของตำรับ โดยเก็บที่อุณหภูมิห้อง (30 องศาเซลเซียส) เก็บที่สภาวะเร่ง (heating/cooling) ร่วมกับการปลดปล่อยสารสำคัญของตำรับด้วยเครื่องมือ Franz Diffusion Cell

สมมุติฐานในงานวิจัย

ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลแต่ละสูตรตำรับ ส่งผลต่อคุณลักษณะทางกายภาพ ทางเคมี ความคงตัวของตำรับและการปลดปล่อยสารสำคัญแตกต่างกัน

กรอบแนวคิดในงานวิจัย



นิยามศัพท์เฉพาะ

ยาประสะไพล คือ เป็นตำรับยาที่ประกอบไปด้วยไพลเป็นครึ่งนึงของตำรับ และสมุนไพรอื่น ๆ อีก 11 ชนิด ได้แก่ ผิวมะกรูด ว่านน้ำ กระเทียม หัวหอม พริกไทย ดีปลี ขิง ขมิ้นอ้อย เทียนดำ เกลือสินเธาว์ และการบูร ใช้บรรเทาอาการปวดประจำเดือน ระดูมาไม่สม่ำเสมอหรือมาน้อยกว่าปกติ ขับน้ำคาวปลาในหญิงหลังคลอดบุตร

ไมโครอิมัลชัน คือ อิมัลชันที่มีขนาดหยดวัฏภาคภายใน 10-100 นาโนเมตร มีลักษณะเป็นเนื้อเดียว โปร่งใส (transparent) ประกอบด้วยวัฏภาคน้ำ (water phase) และวัฏภาคน้ำมัน (oil phase) ซึ่งทำให้เกิดเสถียรภาพโดยฟิล์มที่ผิวประจันของสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และอาจเติมสารลดแรงตึงผิวร่วม (co-surfactant) ด้วย เพื่อเพิ่มเสถียรภาพของระบบ

รูปแบบเจล คือ รูปแบบทางเภสัชกรรมรูปแบบหนึ่ง มีลักษณะเป็นยากึ่งแข็ง ประกอบด้วย 2 เฟส เกาะกันเป็นโครงร่างตาข่าย เป็นคอลลอยด์ชนิดหนึ่ง มีอนุภาคของของแข็งกระจายเป็นโครงตาข่ายอยู่ทั่ว ๆ ไปในตัวกลางที่เป็นของเหลว โดยอาศัยสารก่อเจล (Gelling agent)

นิยามศัพท์ปฏิบัติการ

การปลดปล่อยสารสำคัญ คือ การทดสอบการซึมผ่านหรือการปลดปล่อยของสารสำคัญทางยา ผ่านเมมเบรนสังเคราะห์ คือ Cellulose acetate membrane โดยใช้เครื่องมือ Franz Diffusion Cell

คุณลักษณะทางกายภาพ คือ ลักษณะภายนอก โดยประเมินเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับไมโครอิมัลชันเจล และตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันในรูปแบบเจล โดยสังเกตด้วยตาเปล่า (visual observation) เช่น ตรวจสอบสี กลิ่น ความใส หรือการแยกชั้น วัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องวัดขนาดอนุภาค (Zetasizer) และวัดความหนืดด้วยเครื่อง Rheometer

คุณลักษณะทางเคมี คือ การวัดความเป็นกรด-ด่าง (pH) ด้วยเครื่อง (pH meter) และวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ Curcuminoid ด้วยเทคนิค High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นข้อมูลในการนำตำรับยาประสะไพลไมโครอิมัลชันไปใช้พัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอกในรูปแบบเจล

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรม

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

ยาประสะไพล

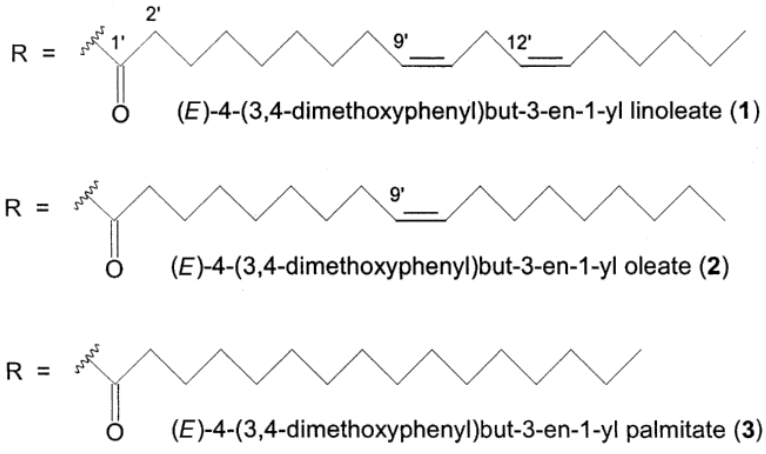
ประสะไพล คือ ยาตำรับที่มีส่วนประกอบของไพลเป็นครึ่งนึงของตำรับ ประกอบไปด้วยไพลหนัก 81 ส่วนและสมุนไพรอื่น ๆอีก 11 ชนิด ได้แก่ ผิวมะกรูด ว่านน้ำ กระเทียม หัวหอม พริกไทย ดีปลี ขิง ขมิ้นอ้อย เทียนดำ เกลือสินเธาว์ หนักสิ่งละ 8 ส่วน และการบูร หนัก 1 ส่วน ซึ่งคำว่าประสะ ใช้เรียกยาที่เข้าเครื่องยาสิ่งหนึ่งเท่ากับเครื่องยาอื่น ๆ จึงเป็นที่มาของตำรับยาประสะไพล ก็คือเข้าไพลเท่ากับยาอื่น

ประสะไพล เป็นตำรับยาสมุนไพรที่ใช้รักษากลุ่มอาการทางสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการระดูมาไม่สม่ำเสมอหรือมาน้อยกว่าปกติบรรเทาอาการปวดประจำเดือนและขับน้ำคาวปลาใน หญิงหลังคลอดบุตร รูปแบบของยาประสะไพลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ มีทั้งรูปแบบยา แคปซูล ยาผง ยาเม็ดและยาลูกกลอน(คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, 2558)

องค์ประกอบทางเคมี

จากการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของสารสกัดประสะไพลที่หมักด้วย 95 % เอทานอล ด้วยเครื่อง Gas Chromatograph-Mass Spectrometer ,GCMS พบว่าสารสกัดประสะไพลมีสารต่าง ๆ ดังนี้ camphor 2.29%, vanillin 1.29%, methylvanillin 5.53%, cis-asarone 10.34%, (E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) butadiene(DMPBD) 3.34%, α-tumeronr 3.17%, β-tumerone 1.39%, ethyl p-methoxycinnamate 3.24%และ (E)-4-(3′,4′-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol 16.30% โดยสาร DMPBD ที่มี Retention time (RT) ที่38.83 สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ (Marker) ของสารสกัดประสะไพลได้(สุพนิดา วินิจฉัย และคนอื่น ๆ, 2561) เช่นเดียวกับ (มงคลศิลป์ บุญเย็น , 2554) วิเคราะห์สารสำคัญของสารสกัดประสะไพลที่สกัดด้วย70% เอทานอล ด้วยเครื่อง Gas Chromatograph-Mass Spectrometer ,GCMS วิธีการนี้จะให้สาร DMPBD ที่ RT 38 นาที และ 49 นาที ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้(marker) ของสารสกัดที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบในปริมาณสูงสุด (ร้อยละ 4.85) และพบว่าการหมักด้วย 70% เอทานอล ให้ปริมาณสารสกัดสูงสุด (ร้อยละ 13.37)

และเมื่อวิเคราะห์สารสกัดประสะไพลด้วยวิธี HPLC โดยใช้คอลัมน์ RP18 พบว่าในยาประสะไพล 100 กรัม ควรมีสารหลัก 5 ชนิดในปริมาณดังนี้ คือ สาร (E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol, 6′,7′dihydroxybergamottin, thymoquinone, piperine และ cis-3-(2',4',5'-trimethoxy-phenyl)-4-[(E)-2''',4''',5'''-trimethoxystyryl]cyclohex-1-ene ไม่น้อยกว่า 0.176, 0.012,0.005, 0.211 และ 0.075 กรัม ตามลำดับ (สมพล ปรมาพจน์, 2543) ซึ่งสอดคล้องกับ(Tangyuenyongwatana, Kowapradit, Opanasopit, & Gritsanapan, 2009) ที่วิเคราะห์สารสกัดประสะไพลด้วยด้วยวิธี HPLC พบว่าประกอบไปด้วยสาร 7 ชนิด ได้แก่ (E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol (compound D), piperine, β-asarone,(E)-1-(3,4 dimethoxyphenyl) butadiene (DMPBD) และ 3 artifacts ซึ่งสาร artifacts นี้ ได้จากไพลและเทียนดำ ทำปฏิกิริยากันเกิดเป็นสารใหม่ 3 ชนิดคือ (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-yl linoleate, (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-yl oleate และ (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-yl palmitate.(สมศักดิ์ นวลแก้ว, 2543) ซึ่งสารใหม่ที่เกิดขึ้นนี้เป็นสารในกลุ่ม New Fatty Acid Esters Originate จะเกิดขึ้นหลังการผสมส่วนต่าง ๆของตำรับเข้าด้วยกัน ใน 1 วันหลังจากการผสม (Nualkaew, Gritsanapan, Petereit, & Nahrstedt, 2004) และเพิ่มปริมาณขึ้นเรื่อย ๆจนอิ่มตัวในวันที่ 73 ของการเก็บและคงอยู่จนถึงวันที่ 347 ของการศึกษา (งานวิจัยเก็บข้อมูลเพียง 1 ปี ซึ่งควรศึกษาเพิ่มเติมต่อว่าสารทั้ง 3 ตัวนี้ จะสลายตัวเมื่อไร) (Tangyuenyongwatana & Gritsanapan, 2010)



ภาพประกอบ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ artifacts ที่เกิดขึ้นในตำรับยาประสะไพล

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ฤทธิ์การต้านการอักเสบ

มีการศึกษาพบว่ายาประสะไพลสามารถลดการอักเสบได้ โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ได้อีกด้วย โดยสารสกัดเฮกเซนมีความแรงสูงสุด ที่ปริมาณ 25 ไมโครกรัมสามารถยับยั้ง COX-1 และCOX-2 ได้ถึง 64.43 และ 84.50 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ (สมศักดิ์ นวลแก้ว, 2543)

และยังพบว่าสารสกัดตำรับประสะไพลให้ฤทธิ์ยับยั้งไนตริกออกไซด์ (NO) ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) เนื่องจากสามารถลดการสร้าง NO/ROS ในลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้นของสารและสามารถลดการสังเคราะห์เอนไซม์ iNOS ภายในเซลล์แมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS และ IFN-γ ได้ชัดเจนและยังพบว่าทั้งสารสกัดตำรับประสะไพลในทุกความเข้มข้นที่ทดสอบไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนเซลล์ที่มีชีวิตของเซลล์แมคโครฟาจ โดยพบว่าสารสกัดตำรับประสะไพลร้อยละของการยับยั้งเท่ากับ 21.45±0.18 และมี Diclofenac เป็นสารควบคุม ซึ่งมีร้อยละการยับยั้งเท่ากับ 68.57% ดังนั้นจากการศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นว่าในเบื้องต้นว่าทั้งสารสกัดและตำรับแคปซูลประสะไพลมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระโดยยับยั้งการสร้าง NO และลดการสังเคราะห์เอนไซม์ iNOS (สุพนิดา วินิจฉัย และคนอื่น ๆ, 2561)

2. ฤทธิ์การยับยั้งการหดตัวของมดลูก

การทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกพบว่ายาประสะไพลสกัดด้วยน้ำและแอลกอฮอล์สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกที่เกิดจากการกระตุ้นของ acetylcholine, oxytocin และ PGE2ได้โดยค่า IC50 ของสารสกัดด้วยน้ำในการยับยั้งการหดตัวต่อสารดังกล่าวมีค่าเท่ากับ 11.70, 10.04 และ 5.75 mg/ml ตามลำดับ ในขณะที่สารสกัดแอลกอฮอล์มีความแรงกว่า คือ มีค่า IC50 เท่ากับ 2.09, 1.74 และ 2.95mg/ml ตามลำดับ(สมศักดิ์ นวลแก้ว, 2543)

จากการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของตำรับยาประสะไพล พบว่ายาประสะ-ไพลที่สกัดด้วย 70% ethanol ซึ่งมีร้อยละ yield สูงที่สุดเท่ากับ 13.37 ทำให้มดลูกของหนูแรทที่แยกจากตัว ในขณะที่มียามาตรฐาน oxytocin ขนาด 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มีความถี่ในการหดตัวลดลง ในขนาดยาเพียง 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเมื่อเทียบกับมดลูกของหนูแรทที่แยกจากตัวในขณะที่มียามาตรฐาน oxytocin ขนาด 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แต่ไม่มีสารสกัดตำรับประสะไพล ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อนำสารสกัดตำรับประสะไพลมาทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลัน พบว่าไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษเฉียบพลัน เพราะไม่พบหนูตาย และไม่พบความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของอวัยวะภายในต่าง ๆ จากการศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังของ

สารสกัดตำรับประสะไพลในหนูขาว นาน 3 เดือน พบว่าไม่ทำให้เกิดพิษในหนูขาว (จันธิดา กมลาสน์หิรัญ และ อรวรรณ เล็กสกุลไชย, 2555)

3. ฤทธิ์การการสลายลิ่มเลือด

มีการศึกษาถึงฤทธิ์การสลายลิ่มเลือดยาประสะไพล โดยวิธี Clot lysis ซึ่งประยุกต์ใช้ streptokinase เป็น positive control และ sterile distilled water เป็น negative controls พบว่า สารสกัดไพลและสารสกัดประสะไพลที่สกัดด้วยน้ำ มีฤทธิ์การสลายลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็น17.90% และ 25.21%,ตามลำดับ เปรียบเทียบกับ negative controls 5.16%และสารมาตรฐาน streptokinase 64.78% ซึ่งจัดเป็นว่ามีฤทธิ์การสลายลิ่มเลือดอยู่ในระดับปานกลาง (Khobjai, Sukati, Jarmkom, Eakwaropas, & Techaoei, 2017)

4. ฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือด

มีการศึกษาฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดของตำรับยาประสะไพล โดยการทดสอบ prothrombin time (PT) และ activated partial thromboplastin time (APTT) พบว่า พลาสมาผสมสารสกัดไพลและพลาสมาผสมสารสกัดประสะไพลที่สกัดด้วยน้ำ ที่ความเข้มข้น 1.0 mg/ml มีค่า APTT นานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ค่า PT นั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสารสกัดนี้แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดที่มาจาก intrinsic pathway (Sukati, Jarmkom, Techaoei, Wisidsri, & Khobjai, 2019)

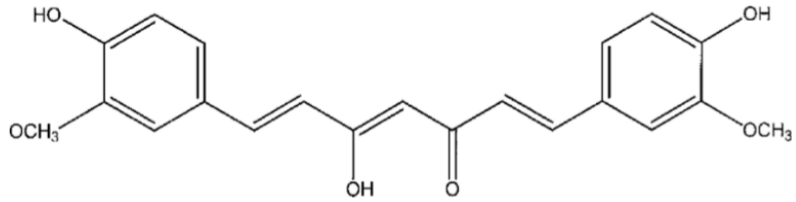
5. ฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระ

มีการศึกษาฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของตำรับยาประสะไพล โดยวิธี DPPH radical scavenging activity และferric reducing antioxidant power assay พบว่า สารสกัดไพลและสารสกัดประสะไพลที่สกัดด้วยน้ำ ที่ความเข้มข้น 1 mg/ml มี % DPPH inhibition เท่ากับ 77.14% และ73.11% ตามลำดับ และสารสกัดประสะไพล มีค่า FRAP value เท่ากับ 1032.38±2.21 μM/g ซึ่งมากกว่าสารสกัดไพล การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นอีกว่าปริมาณ Flavonoids ของสารสกัดมีผลต่อฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระ โดยพบว่าสารสกัดประสะไพลที่มีปริมาณ Flavonoids มากกว่าสารสกัดไพล ก็จะมีฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระมากกว่าสารสกัดไพลไปด้วย (Sukati, Jarmkom, Techaoei, Wisidsri, & Khobjai, 2019)

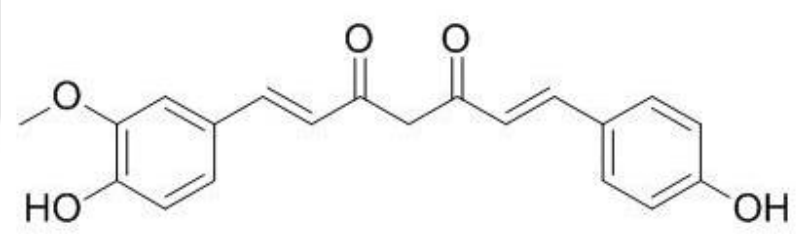
Curcuminoid

คุณสมบัติทั่วไป

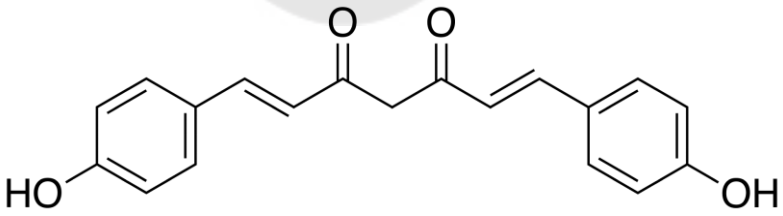
เป็นสารผลึกสีเหลืองอมส้ม อยู่ในกลุ่มของ phenolic compounds เป็นสารสำคัญที่อยู่ในพืชวงศ์ Zingiberaceae หรือพืชตระกูลขิง เช่น ขมิ้นชัน ว่านนางคำ ไพล มีสีเฉพาะตัว คือ สีเหลือง และยังเป็นสารสำคัญในขมิ้นชัน (Curcuma longa plants) สารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ ประกอบด้วย สารหลัก 3 ชนิด คือ curcumin, demethoxycurcumin และ bisdemethoxy curcumin



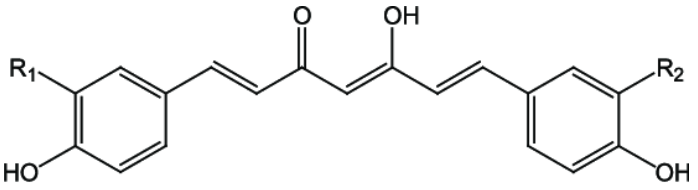
ภาพประกอบ 2 แสดงโครงสร้างเคมีของ Curcumin



ภาพประกอบ 3 แสดงโครงสร้างเคมีของ Demethoxycurcumin



ภาพประกอบ 4 แสดงโครงสร้างเคมีของ Bis-demethoxycurcumin



Curcumin: R_1, R_2=OCH_3
Demethoxycurcumin: R_1=OCH_3, R_2=H
Bis-demethoxycurcumin: R_1, R_2=H

ภาพประกอบ 5 แสดงความแตกต่างของหมู่แทนที่ของสารในกลุ่ม Curcuminoids

จากการวิจัยต่าง ๆ พบว่าสารกลุ่มนี้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างกว้างขวาง มีคุณสมบัติในการรักษาบาดแผล ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพ และสามารถต้านการเกิดมะเร็งได้ จึงนำมาใช้ประโยชน์ทั้งทางด้านอาหาร เครื่องสำอาง และยา ซึ่งในทางการแพทย์ได้มีการนำเคอร์คูมินอยด์ มาใช้รักษาอาการอักเสบ รักษาโรคมะเร็งต่าง ๆ ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งลำไส้เล็กส่วนต้น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งหลอดอาหารและมะเร็งช่องปาก อีกทั้งมีการวิจัย พบว่าเคอร์คูมินอยด์ สามารถใช้เป็นเคมีป้องกัน ยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ในสัตว์ทดลอง

ค่าการละลาย

ไม่ละลายในน้ำ หรือละลายได้ 3.12 mg / L ในน้ำที่ 25 °C และไม่ละลายได้ใน ether แต่ละลายได้ดีใน alcohol และ glacial acetic acid มีค่า pKa ที่แตกต่างกัน 3 ค่า ดังนี้ pKa1 7.7-8.5, pKa2 8.5-10.4 และ pKa3 9.5-10.7

ไมโครอิมัลชัน

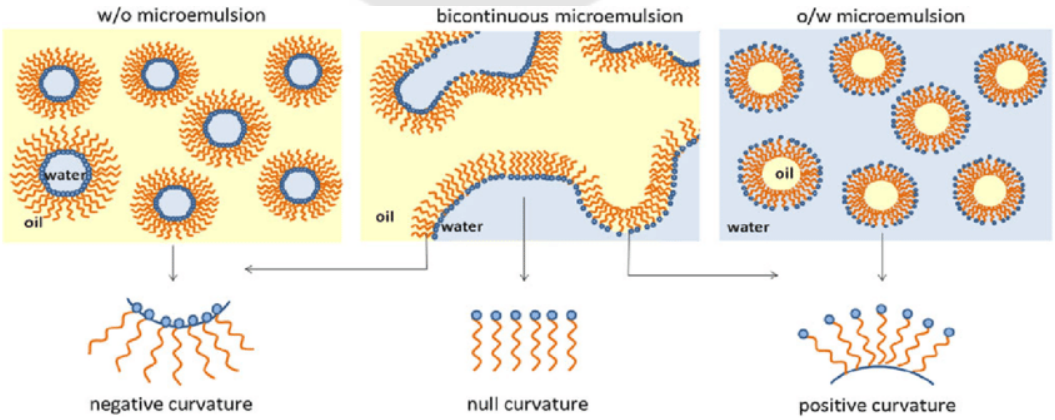
ไมโครอิมัลชัน (microemulsions; MEs, μe) คือ อิมัลชันที่มีขนาดหยดวัฏภาคภายใน 10-100 นาโนเมตร มีลักษณะเป็นเนื้อเดียว โปร่งแสง (translucent) หรือโปร่งใส (transparent) ประกอบด้วยวัฏภาคน้ำ (water phase) และวัฏภาคน้ำมัน (oil phase) ซึ่งทำให้เกิดเสถียรภาพโดยฟิล์มที่ผิวประจันของสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และอาจเติมสารลดแรงตึงผิวร่วม (co-surfactant) ด้วย เพื่อเพิ่มเสถียรภาพของระบบ โดยการเพิ่มความยืดหยุ่นในการโครงของฟิล์มที่ผิวประจัน (ประภาพร บุญมี, กฤติยา ศรีสุวรรณวิเชียร, และ ณัฐธิดา ภัคพยัต, 2553) ส่งผลให้ไมโครอิมัลชันเป็นระบบที่มีความคงตัวทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamic stable) เป็น isotropic นั่นคือคุณสมบัติเหมือนกันทุกทิศทาง อีกทั้งยังเป็นระบบที่สามารถเกิดขึ้นได้เอง (spontaneous formation) เมื่อส่วนประกอบในตำรับมีความเหมาะสม โดยไม่ต้องอาศัยพลังงาน

เพื่อลดขนาดของหยดอวัฏภาคภายในจึงผลิตได้ง่าย (อัจฉราภรณ์ สิงห์หาญ, และ รัตนา อินทรานุปกรณ์, 2558)

ความแตกต่างระหว่างไมโครอิมัลชันและอิมัลชัน คือ 1.ไมโครอิมัลชันจะมีลักษณะใสโปร่งแสง โปร่งใส แต่อิมัลชันจะมีลักษณะขุ่น 2.ไมโครอิมัลชันจะมีขนาดหยดวัฏภาค 10-100 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดเล็ก พื้นที่ผิวมากทำให้ดูดซึมและละลายได้ดีกว่าอิมัลชันที่มีขนาดหยดวัฏภาค 0.2-10 ไมโครเมตร 3.ไมโครอิมัลชันมีความคงตัวทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamic stable) ซึ่งจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์มีอายุยาวนานขึ้นแต่อิมัลชันมีความคงตัวทางจลนศาสตร์ (kinetically)ทำให้ไม่พบการรวมตัวกันของอนุภาคแบบ coagulation และ flocculation 4.การเตรียมไมโครอิมัลชันสามารถเกิดขึ้นได้เองแต่การเตรียมอิมัลชันนั้น ต้องอาศัยพลังงานหรือความร้อนในการเตรียม (Santos, 2008) ซึ่งคุณสมบัติที่ดีเหล่านี้ จึงทำให้ไมโครอิมัลชันได้รับความนิยมในการศึกษาวิจัยทั้งในเชิงคุณลักษณะและในเชิงประสิทธิภาพ เพื่อใช้เป็นตัวกลางในการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกายทางต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางผิวหนัง (ประภาพร บุญมี, กฤติยา ศรีสุวรรณวิเชียร, และ ณัฐธิดา ภัคพยัต, 2553)

ชนิดของไมโครอิมัลชัน

ไมโครอิมัลชันจำแนกได้ 3 ประเภท ตามลักษณะการกระจายตัวของวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมันในระบบ คือ ประเภทน้ำมันในน้ำ (oil in water, o/w) โดยมีวัฏภาคภายนอกเป็นน้ำและวัฏภาคภายในเป็นน้ำมัน ประเภทน้ำในน้ำมัน (water in oil, w/o) มีวัฏภาคภายนอกเป็นน้ำมันและวัฏภาคภายในเป็นน้ำและประเภทต่อเนื่องแบบคู่ (bicontinuous) ซึ่งเป็นไมโครอิมัลชันที่ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นชนิดใด เนื่องจากมีปริมาณน้ำมันและน้ำใกล้เคียงกัน ทำให้ฟิล์มของสารลดแรงตึงผิวแผ่กระจายต่อเนื่องกันไป ดังภาพ



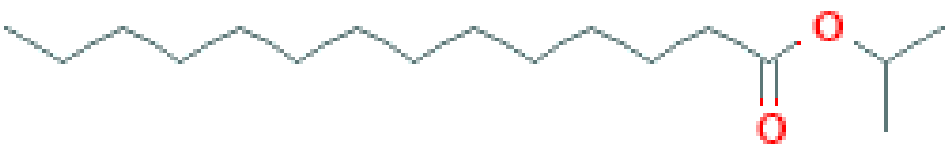
ภาพประกอบ 6 แสดงประเภทของไมโครอิมัลชัน (1) ไมโครอิมัลชันประเภท water in oil, w/o (2) ไมโครอิมัลชันประเภท bicontinuous และ (3) ไมโครอิมัลชันประเภท oil in water, o/w

น้ำมัน/สารลดแรงตึงผิว/สารลดแรงตึงผิวร่วม

1. น้ำมัน

การเลือกน้ำมันสำหรับใช้เตรียมผลิตภัณฑ์ภายนอก จะต้องเลือกน้ำมันที่ปลอดภัยไม่เป็นพิษไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง มี therapeutic activity ต่ำ มีคุณสมบัติการไหลของอิมัลชันที่ดี และควรเลือกเฟสน้ำมันในอัตราส่วนที่เหมาะสม เพราะถ้าเฟสน้ำมันที่เลือกไม่เหมาะสมอาจทำให้เกิดการอุดตันของผิวหนังหรือเกิดความผิดปกติต่อผิวหนังได้ และอาจส่งผลต่อการไหลของยาและความสามารถในการซึมผ่านของยาได้ ซึ่งน้ำมันที่นำมาใช้นั้นมีทั้งน้ำมันที่มาจากธรรมชาติ(Natural) ตัวอย่างเช่น Tea tree oil, Soyabeen oil, Jojoba oil, Eucalyptus oil, Banchi oil, Sesame oil และน้ำมันกึ่งสังเคราะห์ (Semi-synthetic) ตัวอย่างเช่น Medium chain triglycerides, Isopropyl myristate, Ethyl oleate, Tocopherol acetate, Lauryl alcohol, PEG-40 hydrogenated castor oil, Oleic acid เป็นต้น

Isopropyl myristate (IPM) เป็นน้ำมันกึ่งสังเคราะห์ (Semi-synthesis) ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน ละลายได้ดีใน castor oil, cottonseed oil, acetone, benzene, chloroform, ethyl acetate, ethanol, toluene และ mineral oil ละลายได้น้อยมากใน glycerol และ propylene glycol เป็นไขมันที่ช่วยให้ผิวนุ่ม (emollient) ดูดซึมในผิวได้รวดเร็ว นิยมใช้ในตำรับยาภายนอกและเครื่องสำอาง เช่น bath oils, make-up, hair and nail care products, creams, lotions, lip products, skin lubricants, deodorants, otic suspensions และ vaginal creams ไม่มีพิษและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง มีค่า LD50 (mouse, oral) เท่ากับ 49.7 g/kg และ LD50 (rabbit, skin) เท่ากับ 5 g/kg มีจุดเดือด (Boiling point) ที่ 140.20C at 266 Pa (2 mmHg) ความหนืด (dynamic): 5–7 mPas (5–7 cP) at 250C มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{17}H_{34}O_2$ (Heather A.E. Benson; et al. 2019)



ภาพประกอบ 7 แสดงโครงสร้างเคมีของ IPM

2. สารลดแรงตึงผิว

เป็นสารที่มีโมเลกุลประกอบด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) เมื่อกระจายตัวลงน้ำจะเกิดการเรียงตัว โดยจะหันส่วนหัวที่ชอบน้ำออกและหันส่วนหางที่ไม่ชอบน้ำเข้าหากัน เพื่อให้ส่วนที่ไม่ชอบน้ำสัมผัสน้ำน้อยที่สุด ซึ่งสารลดแรงตึงผิวจะจัดเรียงตัวเป็นฟิล์มที่แข็งแรงอยู่ที่บริเวณผิวประจันระหว่างวัฏภาคน้ำมันกับวัฏภาคน้ำ นอกจากนี้สารลดแรงตึงผิวยังช่วยในการเพิ่มการละลายของยาโดยมีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ Stratum corneum ทำให้ยาสามารถผ่านผิวหนังได้ โดยสารลดแรงตึงผิวสามารถแบ่งได้ทั้งหมด 4 ชนิดตามสมบัติการแตกตัวเป็นไอออน

2.1 สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุลบ (anionic surfactant) เช่น Sodium bis 2 ethylhexylsulphosuccinate

2.2 สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุบวก (cationic surfactant) เช่น Cetyl trimethylammonium bromide, hexadecyltrimethylammonium bromide

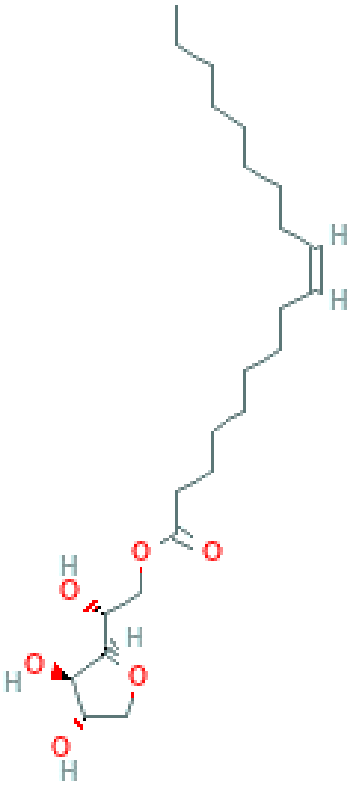
2.3 สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ (non-ionic surfactant) เช่น Caprylocaproyl macrogolglyceride, linoleoyl polyoxyl-6glyceride, tocopheryl polyethylene glycol1000 succinate, propylene glycol monocaprylate polyoxyethylene castor oil, glyceryl monooleate, propylene glycol dicaprylocaprate

2.4 สารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีทั้งไอออนบวกและลบ (amphoteric surfactant) เช่น Lecithin

โดยปัจจุบันนิยมใช้สารลดแรงตึงผิวกลุ่ม non-ionic surfactant มากกว่าสารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีประจุ เนื่องจากจะมีความเป็นพิษต่ำและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อร่างกาย นอกจากนี้สารลดแรงตึงผิวกลุ่ม non-ionic ยังเข้ากันได้ดีกับสารปรุงแต่งอื่นๆ กว้างกว่าสารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีประจุ และมีความทนต่อการเปลี่ยนแปลง pH ของตำรับและการเติมอิเล็กโทรไลต์

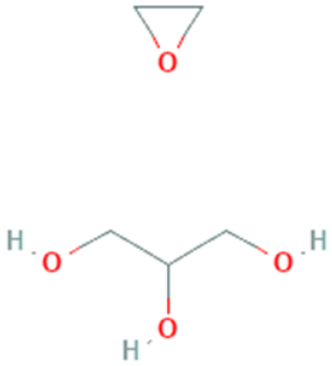
Sorbitan monooleate (Span 80) เป็น non-ionic surfactant มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง สามารถละลายได้ใน Mineral oil และ Vegetable oil ละลายได้เล็กน้อยใน Ether ไม่ละลายใน Acetone และกระจายได้ในน้ำ มีการใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในเครื่องสำอาง, ผลิตภัณฑ์อาหาร,ตำรับยาทั้งยาภายในและยาใช้เฉพาะที่ เป็นสารที่ไม่มีพิษและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง แต่ก็มีการรายงานว่าก่อให้เกิดการแพ้ที่ผิวหนัง หลังจากใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ sorbitan esters ซึ่งเมื่อได้รับความร้อน sorbitan esters จะสลายตัวเป็นควันและก่อให้เกิดการ

ระคายเคืองได้ องค์การอนามัยโลกจึงกำหนดปริมาณที่ควรได้รับต่อวัน คือ 25 mg/kg คำนวณจากน้ำหนักตัวต่อปริมาณ sorbitan esters ทั้งหมด (Heather A.E. Benson; et al. 2019) สูตรโมเลกุล คือ $C_{24}H_{44}O_6$



ภาพประกอบ 8 แสดงโครงสร้างเคมีของ Span 80

Cremophor EL (Cremophor RH 40) มีลักษณะเป็นสารกึ่งแข็ง (semisolid paste) ที่ 20 °C และเป็นของเหลวที่ 30 °C มีสีขาวถึงสีเหลือง กลิ่นเฉพาะตัวเล็กน้อย และไม่มีรส มีหน้าที่เป็น nonionic solubilizers และ emulsifying ใช้ในตำรับยาทั้งภายในและยาใช้เฉพาะที่ นอกจากนี้ยังนิยมใช้เป็นสารช่วยในยาเหน็บ เพื่อเพิ่มการปลดปล่อยยา มีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) อยู่ในช่วง 5-7 ค่าHBL value อยู่ในช่วง 14-16 สามารถละลายได้ใน Castor oil, Chloroform, Ethanol, Fatty acids, Fatty alcohols, Olive oil และน้ำ เป็นสารที่ไม่มีพิษและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง มีค่า LD50 mouse (IP) มากกว่า 12.5 g/kg (Heather A.E. Benson; et al. 2019) มีสูตรโมเลกุล คือ $C_5H_{12}O_4$



ภาพประกอบ 9 แสดงโครงสร้างเคมีของ Cremophor RH 40

3. สารลดแรงตึงผิวร่วม

โดยสารลดแรงตึงผิวร่วมนั้น เป็นการใช้สารลดแรงตึงผิวสองชนิดร่วมกัน เช่น ของผสมระหว่าง decyl glucoside กับ sorbitan monolaurate, ของผสมระหว่าง sorbitan monooleate กับ polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate เป็นต้น สามารถทำให้ได้ฟิล์มที่แข็งแรงยิ่งขึ้น รวมถึงทำให้ฟิล์มมีความโค้ง(curvature) เพิ่มขึ้น จึงเกิดความเสถียรภาพของระบบขึ้น อีกทั้งมีผลช่วยเพิ่มการละลายของยา ความคงสภาพยา และช่วยในการผ่านของยาเข้าสู่ผิวหนังได้ เนื่องจากไปมีผลรบกวนหน้าที่ของผิวหนัง สารลดแรงตึงผิวร่วมที่นิยมใช้ มีดังนี้ Diethylene glycol monoethyl ether, Propylene glycol, 1,2 Octandiol, Polyethylene glycol 400, n-butanol, Ethanol, Tetraglycol,1-decanol เป็นต้น

การเตรียมไมโครอิมัลชัน (ณัฐธิดา ภัคพยัต, ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์, และ ประภาพร บุญมี, 2554)

การเตรียมไมโครอิมัลชันสามารถเกิดขึ้นได้เอง ซึ่งการหาส่วนประกอบที่เหมาะสมนั้นมีหลายวิธี ได้แก่

1. วิธีเปลี่ยนอุณหภูมิเพื่อให้กลับวัฏภาค (phase inversion temperature method)

คือ การเพิ่มอุณหภูมิของอิมัลชันประเภทน้ำมันในน้ำ (o/w emulsion) จนผ่านช่วงอุณหภูมิที่ทำให้เกิดการกลับวัฏภาค (phase inversion temperature, PIT) ซึ่งในช่วงอุณหภูมินี้ ระบบมีแรงตึงระหว่างผิวต่ำสุด ระบบจะเกิดการกลับวัฏภาคเป็นอิมัลชันประเภทน้ำในน้ำมัน (w/o emulsion) จากนั้นลดอุณหภูมิของระบบลงผ่านช่วงอุณหภูมิที่ทำให้เกิดการกลับวัฏภาคอีกครั้ง ทำให้เกิดอิมัลชันประเภทน้ำมันในน้ำที่มีขนาดอนุภาคที่เล็กมีสีขาวอมฟ้า (bluish-white) หรือ

อาจเกิดเป็นไมโครอิมัลชันประเภทน้ำมันในน้ำที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสก็ได้ ขึ้นกับชนิดของสารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และวัฏภาคน้ำมัน รวมถึงสัดส่วนของสารเหล่านี้

2. วิธีไตเตรท (titration)

วิธีนี้เป็นวิธีการหาสัดส่วนของส่วนประกอบที่เหมาะสมในการเกิดไมโครอิมัลชัน โดยการผสมวัฏภาคน้ำมันกับของผสมระหว่างสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมเข้าด้วยกัน แล้วจึงทำการไตเตรทด้วยน้ำพร้อมทั้งคนตลอดเวลา โดยหลังการเติมน้ำลงในระบบทุกครั้งต้องคนให้สารเข้ากันดี และคอยจนกระทั่งระบบเข้าสู่สมดุล (equilibrium) โดยจะทำการไตเตรทจนกระทั่งถึงจุดที่ระบบมีลักษณะใสจุดนี้ คือ จุดที่เริ่มต้นเกิดไมโครอิมัลชัน จากนั้นทำการไตเตรทต่อจนถึงจุดที่ระบบมีลักษณะขุ่น หรือเริ่มเกิดการแยกชั้น จุดนี้ คือ จุดสิ้นสุดการเกิดไมโครอิมัลชัน ให้ทำการทดลองเช่นเดียวกันนี้กับส่วนผสมของวัฏภาคน้ำมันกับสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมในสัดส่วนอื่นจนครอบคลุมทุกสัดส่วน หลังจากนั้นจึงนำปริมาณของวัฏภาคต่าง ๆ ที่ทำการทดลองได้ระบบไมโครอิมัลชันไปทำการเขียนกราฟในแผนภาพวัฏภาคไตรภาคเทียม (pseudoternary phase diagrams) ก็จะทำให้ทราบขอบเขตของการเกิดไมโครอิมัลชัน (microemulsion zones)

3. วิธีหาความเบี่ยงเบนในการชอบน้ำและชอบน้ำมัน (hydrophiliclipophilic deviation method)

การผสมวัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมเข้าด้วยกัน สามารถทำให้เกิดรูปแบบของวัฏภาคได้หลายแบบ ซึ่งสามารถจำแนกได้ตามระบบของ Winsor ได้ 4 ประเภท คือ Winsor I เป็นระบบที่แยกเป็น 2 วัฏภาค โดยมีการเกิดไมโครอิมัลชันประเภทน้ำมันในน้ำอยู่ที่วัฏภาคด้านล่าง ส่วน Winsor II เป็นระบบที่แยกเป็น 2 วัฏภาค โดยมีการเกิดไมโครอิมัลชันประเภทน้ำในน้ำมันอยู่ที่วัฏภาคด้านบน และ Winsor III เป็นระบบที่แยกเป็น 3 วัฏภาค โดยมีการเกิดไมโครอิมัลชันประเภทต่อเนื่องแบบคู่ อยู่ที่วัฏภาคตรงกลาง อีกทั้ง Winsor IV เป็นระบบที่มีวัฏภาคเดียว โดยอาจเป็นไมโครอิมัลชันประเภทน้ำมันในน้ำ หรือประเภทน้ำในน้ำมันขึ้นอยู่กับชนิดของสารลดแรงตึง วิธีนี้เป็นวิธีที่ใช้สำหรับหาสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมที่เหมาะสม ที่ทำให้ค่าความเบี่ยงเบนในการชอบน้ำและชอบน้ำมัน (hydrophilic-lipophilic deviation; HLD) ของระบบเท่ากับศูนย์ ซึ่งเป็นระบบที่มีส่วนประกอบที่เหมาะสมต่อการเกิดไมโครอิมัลชัน (optimum formulation) คือ ระบบ Winsor III ซึ่งเป็นระบบที่มีวัฏภาคตรงกลางเป็นไมโครอิมัลชันประเภทต่อเนื่องแบบคู่ หรือเป็นไมโครอิมัลชันที่วัฏภาคน้ำ

และน้ำมันมีการกระจายตัวในกันและกันในปริมาตรที่เท่ากัน โดยค่า HLD สามารถคำนวณได้จากสมการ คือ

$$HLD = \alpha - EON + b\,Sel - k\,ACN + t\Delta T + aA$$

โดย EON คือ จำนวนหมู่ ethylene oxide ของสารลดแรงตึงผิว

Sel คือ ร้อยละโดยน้ำหนักของเกลือในวัฏภาคน้ำ

ACN คือ จำนวนคาร์บอนอะตอมในสายอัลเคนของน้ำมัน

ΔT คือ ความแตกต่างของอุณหภูมิจากอุณหภูมิอ้างอิง (25°C)

A คือ ร้อยละโดยน้ำหนัก (percent by weight) ของแอลกอฮอล์ที่เติมลงไป

α, k, t คือ พารามิเตอร์ที่แสดงคุณลักษณะเฉพาะของสารลดแรงตึงผิว

a คือ ค่าคงที่ที่แสดงคุณลักษณะของแอลกอฮอล์

b คือ ค่าคงที่ที่แสดงคุณลักษณะเฉพาะของเกลือที่เติมลงไป

การคำนวณหาค่า HLD โดยตรงค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากมีพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องจำนวนมาก ดังนั้น วิธีการหาสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม นิยมทำโดยการผสมส่วนประกอบต่าง ๆในระบบ คือ น้ำ น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และเกลือในสัดส่วนต่าง ๆ จากนั้นทำการผสมและวางทิ้งไว้ ระบบที่เหมาะสมจะเห็นเป็น 3 ชั้น หรือเป็น Winsor III

4. วิธีผสมตัวอย่างทีละหลอด (preparing samples of different ratios of components in individual tubes)

วิธีนี้ทำโดยการผสมส่วนประกอบทั้งหมด คือ วัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ในสัดส่วนต่าง ๆ กัน ในหลอดทดลองทีละหลอด จากนั้นวางทิ้งไว้ระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งโดยทั่วไปมักวางทิ้งไว้ข้ามคืนหรือหนึ่งวันแล้วจึงสังเกตลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นในแต่ละหลอด

จากวิธีการหาส่วนประกอบที่เหมาะสมทั้ง 4 วิธีข้างต้น จะสังเกตได้ว่าเมื่อระบบมีชนิดและความเข้มข้นของวัฏภาคน้ำ, วัฏภาคน้ำมัน, สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วมที่เหมาะสม ก็จะเกิดเป็นไมโครอิมัลชันขึ้นได้เอง วิธีการเตรียมไมโครอิมัลชันแบบการผสมตัวอย่างทีละหลอดนั้น มีข้อดีเหนือกว่าวิธีอื่น คือ ไม่ต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อนใช้เพียงการคนผสมธรรมดา ไม่ต้องเพิ่มหรือลดอุณหภูมิ สามารถสังเกตพบโครงสร้างการรวมตัว (association structure) หลายชนิดที่มีโอกาสเกิดขึ้นในระบบได้ เช่น อิมัลชัน เจล ไมโครอิมัลชัน เป็นต้น นอกจากนี้ยังเป็นวิธีที่เหมาะสำหรับระบบที่ถึงสมดุลช้าอีกด้วย

ข้อดีของไมโครอิมัลชันเจล

1. สามารถรวมยาที่ไม่ชอบน้ำให้เข้ากับเจลได้ โดยรวมตัวยาที่ไม่ชอบน้ำให้เข้ากับเฟสน้ำมัน แล้วกระจายหยดน้ำมันในเฟสน้ำ เกิดเป็นไมโครอิมัลชันชนิด O/W(oil in water)
2. สามารถบรรจุตัวยาสำคัญได้ดีกว่า
3. มีความคงตัวสูง ไม่เกิดการแยกชั้น ไม่เกิดการเหม็นหืนของน้ำมัน
4. เตรียมได้ง่ายและต้นทุนต่ำ
5. เพิ่มเวลาการปลดปล่อยของตัวยาสำคัญได้
6. ไม่มีSonication เหมาะกับตัวยาที่มีการเสื่อมสลายเมื่อSonication

ข้อเสียของไมโครอิมัลชันเจล

1. อาจเกิดการระคายเคืองทางผิวหนัง เนื่องจากปริมาณสารลดแรงตึงผิวสูง

ผิวหนัง

โครงสร้างของผิวหนัง

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่มากที่สุดของร่างกาย ปกคลุมและป้องกันร่างกายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น การเสียดสี ยา สารเคมี สารพิษ แสงแดด ความร้อน รวมถึงป้องกันเชื้อโรคต่าง ๆอีกด้วย ผิวหนังประกอบด้วยเซลล์เป็นจำนวนมาก เรียงตัวเป็นชั้น ๆ (อรัญญา มโนสร้อย ,2549) สามารถแบ่งผิวหนังตามโครงสร้างได้เป็น 3 ชั้นหลัก(อังคนา วิชิต, 2560) คือ

1. Epidermis

Epidermis หรือชั้นหนังกำพร้า เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด มีความหนาประมาณ 50-150 μm ประกอบด้วยเนื้อเยื่อบุผิวและเซลล์บุผิวที่เรียงตัวเป็นชั้น ๆ ไม่มีหลอดเลือดมาเลี้ยง สารอาหารและของเสียต่าง ๆ อาศัยการแพร่ข้ามระหว่างชั้น dermis และ epidermis ในชั้น epidermis ประกอบด้วยชั้น 1.stratum corneum ชั้นนี้เป็นชั้นนอกสุดของผิว เซลล์ในชั้นนี้ถูกพัฒนาขึ้นมาจากชั้น stratum lucidum ซึ่งมีเคอราตินสะสมในเซลล์จำนวนมาก เรียกว่า keratinized cells เซลล์มีลักษณะ แบนมากเรียงกัน 15-20 ชั้น เรียงตัวกันแน่น มีไขมันแทรกอยู่ระหว่างชั้น คล้ายก้อนอิฐที่มีปูนอยู่รอบ ๆ ลักษณะนี้เรียกเฉพาะว่า brick and mortar model เซลล์ผิวหนังในชั้นนี้เป็นเซลล์ที่ตายแล้ว ไม่มีนิวเคลียส จะหลุดออกตลอดเวลากลายเป็น ขี้ไคล และแทนที่ใหม่ทุก 4 สัปดาห์ เนื่องจากเป็นชั้นนอกสุดของร่างกายผิวหนังชั้นนี้ จึงทำหน้าที่เป็นตัวกำหนดอัตราการซึมผ่านของสารต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง (rate limiting barriers) นั่นคือ สารชนิดใดที่สามารถผ่านผิวหนังชั้นนี้เข้าไปได้ จะสามารถเข้าไปยังผิวหนังชั้นอื่น ๆ และเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้,

2.stratum lucidum ผิวหนังชั้นนี้อยู่ระหว่างชั้น Stratum corneum และชั้น Stratum granulosum เซลล์ในชั้นนี้เรียบ โปร่งใสและไม่มีนิวเคลียส มักพบบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า, 3.stratum granulosum เซลล์ในชั้นนี้ถูกพัฒนาขึ้นมาจากชั้น stratum spinosum มีลักษณะรูปร่างค่อนข้างแบนและมี keratohyalin granule สะสมอยู่ใน cytoplasm ปริมาณมาก, 4.stratum spinosum ชั้นนี้ประกอบด้วยเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ รูปร่างหลายเหลี่ยม มีลักษณะคล้ายหนาม (spine) ยื่นออกจากผิวเซลล์ไปสัมผัสกับเซลล์ข้างเคียง จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Prickle cells หรือ Prickly cell layer และ 5.stratum basale เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่ล่างสุดของชั้น epidermis อยู่ติดกับชั้น Dermis มีการแบ่งเซลล์มากที่สุด เซลล์จะเจริญต่อไป และเลื่อนตัวขึ้นไป ทดแทนเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วในชั้น stratum corneum ที่หลุดลอกออกเป็นขี้ไคล basal cell มีลักษณะเป็นทรงกระบอก มีนิวเคลียสภายในเซลล์ นอกจาก basal cells แล้ว ในชั้นนี้ยังมี Langerhans cells ทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่งสัญญาณจากแอนติเจนไปยังเม็ดเลือดขาว หรือการแพ้ผื่นสัมผัส และ Markel cells ทำหน้าที่เป็นเซลล์ประสาทสัมผัส รับรู้ความรู้สึกสัมผัสต่าง ๆ พบมากที่บริเวณปลายนิ้ว และริมฝีปาก

2. Dermis

Dermis หรือ ชั้นหนังแท้ เป็นชั้นที่อยู่ถัดจากชั้นหนังกำพร้า ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน และรูขุมขน มีความหนาประมาณ 3-5 มม. ในชั้น dermis มีเลือดไหลเวียนมาเลี้ยงเซลล์ ให้สารอาหารและออกซิเจนแก่เซลล์ นำของเสียออกจากเซลล์ ควบคุมความดัน และอุณหภูมิของร่างกาย นอกจากนี้ยังมีเส้นประสาท ท่อน้ำเหลือง และบางส่วนของ appendages ได้แก่ ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ และขนแทรกอยู่ในชั้นนี้

3. Hypodermis (Subcutaneous)

Hypodermis (Subcutaneous) เป็นชั้นผิวที่อยู่ใต้ชั้นหนังแท้ ประกอบด้วยร่างแหเส้นเลือดทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ รวมถึง adipose cell เป็นจำนวนมาก

กลไกของการซึมผ่านของยาทางผิวหนัง

คือ กลไกหรือวิถีการซึมผ่านชั้นผิวหนังต่าง ๆของยาหรือสารที่ให้ผ่านทางผิวหนัง เพื่อออกฤทธิ์ที่ผิวหนังหรือถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด แล้วออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมาย หรือทั่วร่างกาย โดยทั่วไปตัวยาหรือสารจะถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังชั้นในได้ 3 ช่องทาง (อังคนา วิชิต, 2560) คือ

1. ช่องทางระหว่างเซลล์ (Intercellular route)

โดยตัวยาหรือสารจะแทรกผ่าน (permeation) ช่องว่างระหว่างเซลล์ corneocyte ของชั้น stratum corneum ที่เกาะกันหลวม ๆ ซึ่งเป็นเซลล์ที่ตายแล้วเรียงซ้อนทับกันเป็นชั้น ๆลงเข้าสู่

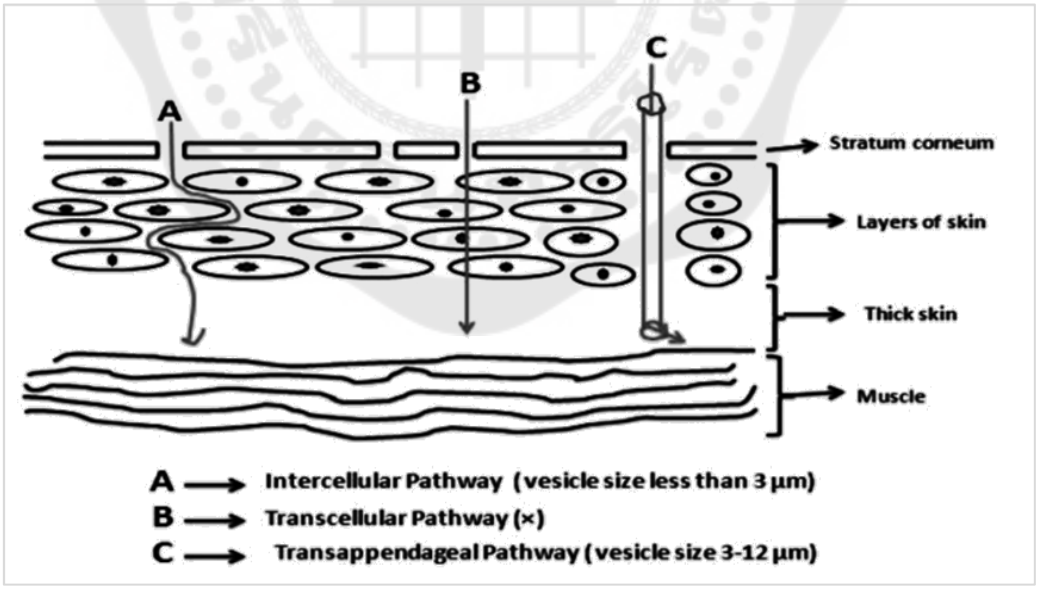
ผิวหนังชั้นใน ซึ่งน้ำหนักโมเลกุลของสารควรมีขนาดอนุภาคในระดับนาโนเมตรถึงอังสตรอมจึงจะสามารถแทรกผ่านระหว่างเซลล์ corneocyte ได้

2. ช่องทางผ่านเซลล์ (Intracellular route)

การที่ตัวยาหรือสารผ่านเข้าไปในเซลล์หนึ่งและต่อไปยังอีกเซลล์หนึ่ง โดยสารหรือตัวยามีค่าการละลาย (solubility) ผ่านได้ทั้งเซลล์ corneocyte และ lipid matrix ซึ่งตัวยาจะมีการดูดซึมและแพร่ผ่านทั้ง เซลล์ corneocyte และ lipid matrix สลับกันไปจนกระทั่งถึงเซลล์เป้าหมาย จึงกล่าวได้ว่าตัวยาต้องมีสมบัติที่ละลายได้ทั้งในน้ำมันและน้ำถึงจะสามารถผ่านช่องทาง intracellular นี้ได้

3. ช่องทางผ่านท่อหรือรูต่าง ๆ (Transappendageal route)

การที่ตัวยาหรือสารซึมผ่านทางช่องหรือท่อของอวัยวะบนผิวหนัง เช่น ท่อต่อมไขมัน (sebaceous duct) ท่อต่อมเหงื่อ (sweat duct) และรูขุมขน (trans follicular) ช่องทางนี้จะสามารถทะลุผ่าน (bypass) ชั้น stratum corneum ของชั้น epidermis เข้าสู่ชั้น dermis ได้โดยตรง แต่การดูดซึมยาหรือสารผ่านทางช่องทางนี้เกิดขึ้นน้อยมาก เนื่องจากช่องเปิดเหล่านี้มีพื้นที่เพียงประมาณ 1 ใน 1,000 (หรือคิดเป็น 0.1% ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมด) จึงเป็นการจำกัดปริมาณของสารหรือตัวยาที่จะดูดซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังชั้นในอยู่ในตัวโดยธรรมชาติ



ภาพประกอบ 10 แสดงช่องทางการนำพาตัวยาเข้าสู่ผิวหนังชั้นใน มี 3 ช่องทาง A คือ ช่องทางระหว่างเซลล์ B คือช่องทางผ่านเซลล์ และ C คือ ช่องทางผ่านท่อหรือรูต่าง ๆ

การทดสอบการซึมผ่านทางผิวหนัง

(สุนิสา มีเสน, และ สมฤทัย จิตตภักดีบดินทร์, 2553)ได้ทำการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังนอกกายของคาเฟอีนจากอิมัลชันโดยเปรียบเทียบระหว่างสูตร O/W emulsion และ W/O emulsion เพื่อนำผลการศึกษามาพัฒนาผลิตภัณฑ์ให้คาเฟอีนแทรกซึมเข้าสู่เฉพาะผิวหนัง ไม่ดูดซึมไปยังอวัยวะระบบอื่น ๆ ที่จะส่งผลต่อร่างกายได้ การศึกษาได้ทดลองการซึมผ่านหนังของลูกหมูที่เสียชีวิตหลังคลอดทันทีแทนผิวหนังมนุษย์ จากการทดลองโดยใช้เครื่องมือ Franz diffusion model มีการใช้ phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4) และควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส เก็บทุก 0.5, 1, 2, 4, 8, 10, 12และ 24 ชั่วโมง พบว่า คาเฟอีนในอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำซึมผ่านผิวหนังมากกว่าชนิดน้ำในน้ำมัน สอดคล้องกับปริมาณที่สะสมในชั้นผิวหนังที่ชนิดน้ำในน้ำมันที่มีการสะสมสูงในช่วงแรกและค่อยๆลดลงเมื่อซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังแล้ว ดังนั้นจึงสรุปว่าการพัฒนาและเตรียมตำรับเครื่องสำอางที่มีคาเฟอีนแทรกซึมเข้าสู่เฉพาะผิวหนัง ไม่ดูดซึมไปยังอวัยวะระบบอื่น ๆ ควรใช้รูปแบบอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน

(ฐาปนา แก้วเกิด, และ ชานนท์ นวไพบูลย์,2555) ได้ทำการศึกษาสารสกัดบัวบกที่ใช้ทางยามีคุณสมบัติหนึ่งที่สำคัญคือกระตุ้นกระบวนการสมานแผลและลดรอยแผลเป็น โดยพัฒนาสูตรเป็นตำรับแผ่นแปะผิวหนังเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ที่บริเวณแผลเป็นได้นานขึ้น ซึ่งพอลิเมอร์ที่ใช้ คือ ไคโตซานที่มีคุณสมบัติยึดเกาะผิวหนังดีผสมกับซิลิโคนที่ช่วยยึดเกาะและกดทับแผลให้หายเร็วขึ้น โดยศึกษาผลของชนิดและปริมาณสารต่าง ๆในสูตรตำรับ ประเมินจากคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ ได้แก่ ความใส ความหนา ความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนัง คัดเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสม จากนั้นประเมินการปลดปล่อยสารสำคัญและการซึมผ่านผิวหนังภายในระยะเวลา 20 ชั่วโมงด้วย Franz Diffusion Cells ใช้ phosphate buffer ที่ pH 7.4 ควบคุมอุณหภูมิที่ 32-33 องศาเซลเซียส โดยใช้คราบงูแทนผิวหนัง เก็บมาทดสอบทุก 0.5, 1, 2, 4, 8 และ 20 ชั่วโมง และวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ประเมินคุณลักษณะทางกายภาพรวมถึงอาการแพ้ในอาสาสมัครผลการวิจัยพบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสม คือ ใช้ไคโตซานมวลโมเลกุลห้าหมื่น 1.2% w/w เป็นพอลิเมอร์ ละลายในตัวทำละลายน้ำซึ่งมีความเป็นกรดด่างอยู่ที่ 3-5 โดยใช้กรดแลคติก 2% w/w ปรับความเป็นกรดด่าง, ผสมเมทิลซิลานอล 2% w/w และใช้สารเพิ่มความยืดหยุ่น คือ กลีเซอรีน 0.4% w/w เปรียบเทียบสูตรตำรับที่ใส่สารสกัดบัวบก 5% w/w กับสูตรที่ใส่ Scagel® complex 20% w/w ประเมินการปลดปล่อยพบว่า ยาเริ่มปลดปล่อยที่เวลาครึ่งชั่วโมงในสูตรสารสกัดบัวบกและหนึ่งชั่วโมงในสูตรสกาเจล โดยทั้งสองสูตรสามารถปลดปล่อยได้นานมากกว่า 20 ชั่วโมง ลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ ความยืดหยุ่นวัดด้วยเครื่อง Universal Testing Machine

พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ กับ Actewound® Silicone Gel Sheet ($p<0.05$) วัดความหนาด้วย Vernier Calipers Digital มีความบางกว่า Actewound® สำหรับการประเมินในอาสาสมัคร19 คน (N=38 ชิ้นตัวอย่าง) พบว่า มีความพึงพอใจมากกว่าการใช้สูตรตำรับครีมหรือเจล โดยสูตรตำรับสารสกัดบัวบกสามารถยึดติดผิวหนังได้ ครบตามเวลาที่กำหนดคือ 8 ชั่วโมงและพบผื่นแพ้ประมาณ 1.32% จากประชากรตัวอย่างทั้งหมด

(สุวิทย์ ขจิตขจรวงศ์,2559)ได้ทำการทดสอบการใช้น้ำมันไพลเป็นวัฏภาคน้ำมัน ในการเตรียมตำรับไมโครอิมัลชันและเพื่อตรวจสอบผลของยาอินโดเมทาซินต่อรูปแบบลักษณะการซึมผ่านของส่วนประกอบน้ำมันไพล หลังจากเตรียมตำรับไมโครอิมัลชันน้ำมันไพลได้ 8 สูตรตำรับและทำการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะแล้ว ได้มีการศึกษาความคงตัว 3 เดือนและการซึมผ่านคราบงูในหลอดทดลอง โดยใช้ phosphate buffer (0.01 M) ที่ pH 7.4 ควบคุมอุณหภูมิที่ 31-33 องศาเซลเซียสและเก็บผลทุก 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง ผลการทดลองพบว่าน้ำมันไพลสามารถใช้เป็นวัฏภาคน้ำมันได้ จากการสร้างแผนภาพวัฏภาคไตรเทียม ภายหลังการเก็บรักษาเป็นเวลา 3 เดือน พบว่า เทอร์พินีน-4-ออล มีความคงตัวค่อนข้างดี ส่วนยาอินโดเมทาซินมีความคงตัวในระดับหนึ่ง ผลการศึกษาการซึมผ่านคราบงูในหลอดทดลอง พบว่าการมียาอินโดเมทาซินร่วมในตำรับ มีผลลดอัตราการซึมผ่านคราบงูของเทอร์พินีน-4-ออล

(นิจชิตา พงศ์ฉบับนภา, 2558)ได้ทำการศึกษาพัฒนาผลิตภัณฑ์สารสกัดมหาดในรูปแบบไมโครอิมัลชัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการซึมเข้าสู่ผิวหนัง และเพิ่มประสิทธิภาพการทำให้ขาว งานวิจัยนี้ได้เตรียมตำรับไมโครอิมัลชัน จากการสร้างแผนภาพวัฏภาคไตรเทียมและนำมาคุณลักษณะเฉพาะต่างๆ จากนั้นศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังของสูตรฟรีเซอร์แฟคแตนท์และสูตรที่มีเซอร์แฟคแตนท์ โดยใช้ modified Franz diffusion cells ในการทดสอบ ใช้ isotonic phosphate buffer saline ที่ pH 7.4 ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียสและเก็บผลทุก 1, 2, 3, 4, 5 และ 24 ชั่วโมง ผลสรุปว่า การปลดปล่อยสาร Oxyresveratrol ในไมโครอิมัลชันทั้งสองสูตรไม่มีความแตกต่างกัน เพราะค่า Flux ใกล้เคียงกันมาก

การทดสอบการซึมผ่านทางผิวหนังนั้น ส่วนใหญ่จะนิยมใช้ Franz Diffusion Cells เป็นเครื่องมือในการทดสอบ โดยเมมเบรนที่ใช้ในการศึกษาการซึมผ่านนั้น ก็เป็นส่วนสำคัญอย่างมากสำหรับการทดสอบ เนื่องจากจะบอกได้ว่าสูตรตำรับนั้นมีการแพร่ผ่านผิวหนังได้มากหรือน้อย ซึ่งจะนิยมใช้เมมเบรนของคนหรือเมมเบรนของสัตว์ เพราะชั้นของผิวหนังมีความใกล้เคียงกันสามารถเป็นตัวแทนการซึมผ่านผิวหนังได้ แต่ไม่นิยมใช้เมมเบรนสังเคราะห์ในการเป็นตัวแทนการซึมผ่านผิวหนัง เนื่องจากจะได้ค่าการซึมผ่านที่มากกว่าค่าจริง ในการทดสอบจะใช้ phosphate

buffer ที่ pH 7.4 ควบคุมอุณหภูมิที่ 31-37 องศาเซลเซียสและเก็บผลที่ช่วงเวลาต่าง ๆ ขึ้นกับวัตถุประสงค์ของงานวิจัยว่าต้องการดูการซึมผ่านที่ช่วงเวลาใด

สารก่อเจล(Gelling agent)

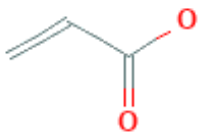
Carbomer

เป็น carboxy vinyl polymer มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ละลายน้ำหรือเกิด hydration ได้น้อย แต่เมื่อถูกสะเทินด้วยด่างจะได้เกลือซึ่งละลายน้ำได้ดีขึ้น เนื่องจากประจุลบของ carboxyl group บน side chain ที่ได้จากการสะเทินจะเกิดการผลักกัน ทำให้สายโซ่โมเลกุลยืดตัวขึ้น และหากความเข้มข้นของพอลิเมอร์และด่างในสารละลายสูงพอ สายโมเลกุลจะยืดตัวจนมาเชื่อมติดกันและเกิดเป็นโครงร่างแหสามมิติหรือเจลขึ้นได้

ความสามารถในการเพิ่มความหนืดขึ้นกับ pH ของสารละลายและชนิดของด่างที่ใช้ในการสะเทิน การใช้ sodium hydroxide, potassium hydroxide หรือ ammonium hydroxide จะทำให้ Carbopol® มีความหนืดสูง โดยมีค่าสูงสุดระหว่าง pH 6-10 ส่วนการใช้สารที่เป็นด่างอ่อนๆ เช่น sodium carbonate หรือ sodium borate จะทำให้ Carbopol® มีความหนืดต่ำกว่า และมีค่าสูงสุดระหว่าง pH 5.5-6.5 ความหนืดจะลดลงเมื่อเติมอิเล็กโทรไลต์ โดยเฉพาะ di- หรือ trivalent cation

สารสะลายของ Carbopol® มีสมบัติ pseudoplastic จึงนิยมใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดในครีม หรือโลชั่น ตัวอย่างสาร ได้แก่ Carbopol® 934, Carbopol® 940 และ Carbopol® 941 สำหรับ Carbopol® 934 มีความไวต่อแสง ความร้อน และอิเล็กโทรไลต์ ซึ่งทำให้ความนหืดลดลง ส่วน Carbopol® 941 นั้น นิยมใช้มาก เพราะทนต่ออิเล็กโทรไลต์ความเข้มข้นสูงๆ ได้ แต่ทนความร้อนและแรงสูงได้น้อยกว่า Carbopol® 934และ Carbopol® 940 (สถาพร นิ่มกุลรัตน์, 2548)

นอกจากนี้ มีการศึกษา%ความเข้มข้นของ Carbopol 940 ในน้ำ ที่ 0.15, 0.30, 0.45, 0.6, และ 0.90 %w/w พบว่า Carbopol ที่%ความเข้มข้นน้อยกว่า 0.45 %w/w จะมีคุณสมบัติแบบ Newtonian fluid และ Carbopol ที่%ความเข้มข้นมากกว่า 0.45 %w/w จะมีคุณสมบัติแบบ shear-thinning (pseudoplastic) (Kamal Al-Malah. 2006)

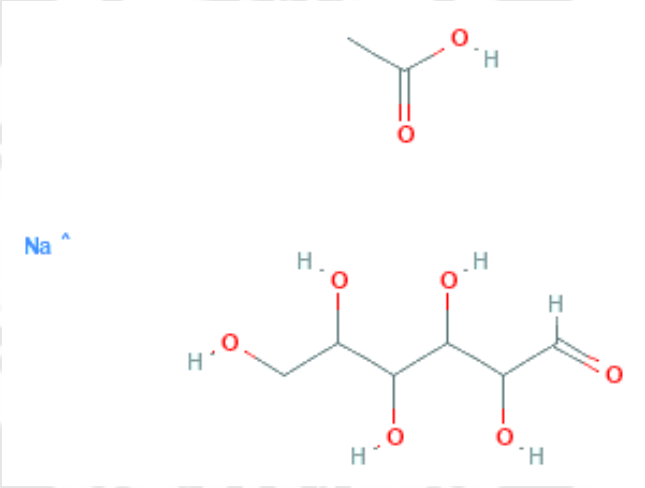


ภาพประกอบ 11 แสดงโครงสร้างเคมีของ Carbomer

Carboxymethylcellulose sodium (SCMC)

SCMC จัดอยู่ในกลุ่มอนุพันธ์ของเซลลูโลส (Cellulose derivative) จะอยู่ในรูปเกลือ Sodium ของ Cellulose จึงมีประจุลบ ละลายได้ทั้งน้ำร้อนและน้ำเย็น แต่ไม่ละลายในสารอินทรีย์ คงสภาพดีที่ pH 5-10 แบ่งเกรดตามความหนืดได้เป็น 3 เกรด คือ ความหนืดต่ำ (Low viscosity), ความหนืดกลาง (Medium viscosity), ความหนืดสูง (High viscosity) สูตรโมเลกุล คือ $C_8H_{16}NaO_8$

SCMC จะทนต่อเชื้อจุลินทรีย์ได้ดีกว่ากัมที่ได้จากธรรมชาติ แต่ยังคงต้องใช้สารกันเสียช่วยในตำรับ ปกติจะทนต่อความร้อน แต่หากได้รับความร้อนสูง และ pH ต่ำเป็นเวลานาน อาจทำให้ chain ขาดและสูญเสียความหนืดได้ เกลือของโลหะที่มีเวเลนซีสูง เช่น Al^{3+} จะทำให้เกิดการตกตะกอนหรือเกิดเจลขึ้นได้ (สถาพร นิ่มกุลรัตน์, 2548)

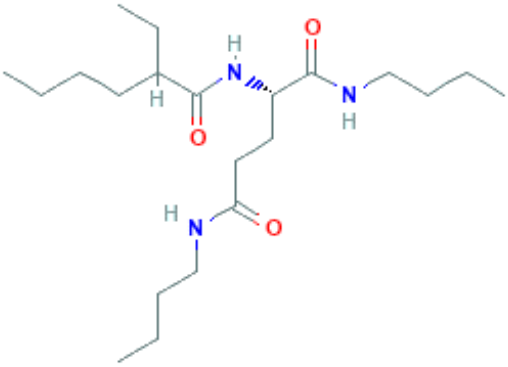


ภาพประกอบ 12 แสดงโครงสร้างเคมีของ SCMC

Dibutyl Ethylhexanoyl Glutamide (Oil stick ™ Hard)

Oil stick ™ Hard เป็นสารก่อเจลในน้ำมันที่มีประสิทธิภาพสูง เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโน l-glutamic acid โดยสามารถสร้างเนื้อ stick (เนื้อแข็ง)หรือเจลใส ให้กับน้ำมัน และซิลิโคนได้ อัตราการใช้ คือ 0.1-4%w/w ขึ้นอยู่กับระดับความแข็งของเนื้อน้ำมันที่ต้องการ ซึ่งเจลนั้นจะให้เนื้อสัมผัสเหมือนน้ำมัน โดยผลิตภัณฑ์ที่ใช้จะคงสภาพ แม้อยู่ในอุณหภูมิที่สูง ใช้ในผลิตภัณฑ์บำรุงผิว, บำรุงเส้นผม, ระงับกลิ่นกาย (sticks), ผลิตภัณฑ์กันแดด, เครื่องสำอาง (ลิปกลอส, ลิปสติก, มาสคาร่า, อายแชโดว์) มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{21}H_{41}N_3O_3$ (Heather A.E. Benson; et al. 2019)

Oil stick ™ Hard มีลักษณะเป็นผงสีขาว ถึงเหลืองอ่อน เตรียมได้โดยการผสมในน้ำมันหรือ hydrocarbons (isododecane, isohexadecane) แล้วใช้ความร้อนระดับ 85 – 120 องศาเซลเซียส ขึ้นอยู่กับชนิดของน้ำมัน ไม่ต้องคนหรือปั่นก็สามารถเตรียมได้ แต่ต้องใช้ความร้อนสูงในการละลาย (myskinrecipes)



ภาพประกอบ 13 แสดงโครงสร้างเคมีของ Dibutyl Ethylhexanoyl Glutamid

บทที่ 3
วิธีการดำเนินการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามขั้นตอน ดังนี้

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (experiment research)

วัตถุดิบและสารเคมีที่ใช้

1. สารสกัดประสะไพล ได้รับความอนุเคราะห์จาก ดร.ภญ.วฐู พรหมพิทยารัตน์
2. Isopropyl myristate (บริษัท Namsiang ประเทศไทย)
3. Butanol (บริษัท Fisher Scientific ประเทศอังกฤษ)
4. Polysorbate 80 (บริษัท Namsiang ประเทศไทย)
5. Oil sticks ^{TM} Hard (บริษัท จันทร์เจ้า ลองจีวิตี้ จำกัด ประเทศไทย)
6. Triethanolamine (TEA)
7. Carbomer (บริษัท จันทร์เจ้า ลองจีวิตี้ จำกัด ประเทศไทย)
8. Carboxymethylcellulose sodium (SCMC)
9. Purified water
10. Span 80
11. Cremophor RH40
12. PEG400
13. Methanol เกรด HPLC
14. Methanol เกรด AR
15. Acetonitrile เกรด HPLC
16. Phosphoric acid 85% เกรด AR
17. Purified water
18. สารมาตรฐาน Curcuminoid
19. Sodium Dihydrogen Orthophosphate ($NaH_2PO_4.2H_2O$)
20. di-Sodium hydrogen Orthophosphate ($Na_2HPO_4.2H_2O$)
21. Sodium Chloride เกรด AR

เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่อง Hot plate & stirrer
2. เครื่องเขย่าสาร (Vortex mixer)
3. เครื่องชั่งวิเคราะห์ (Analytical balance) 2 ตำแหน่งและ 4 ตำแหน่ง
4. บีกเกอร์ (Beaker) ขนาด 50, 150, 250และ 500 ml
5. กระจกนาฬิกา (Watch glass)
6. แท่งแก้วคน (Stirring rod)
7. หลอดหยด (Dropper)
8. เครื่องวัดความเป็นกรด-ด่าง (pH meter) รุ่น OR-3005 บริษัท Orion ประเทศอเมริกา
9. เครื่องวัดความหนืด (Rheometer) รุ่น Hakke Rheostress 1 บริษัท Malvern ประเทศเยอรมนี)
10. เครื่องวัดขนาดอนุภาค (Zetasizer) รุ่น MAL 115168 บริษัท Therrmo Scientificประเทศอังกฤษ
11. เครื่องแยกสารด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)
12. เครื่องเขย่าสารด้วยความถี่สูง (Sonicator)
13. เครื่องหมุนเหวี่ยง (Centrifuge)
14. ไมโครปิเปตต์ (Micropipette) ยี่ห้อ Gilson Pipetman ขนาด 20-200 ไมโครลิตร และ 100-1000 ไมโครลิตร
15. ไมโครปิเปตต์ทิป (Pipette tip)
16. เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer) ยี่ห้อ SHIMADZU รุ่น UV-1900

วิธีการทดลอง

การเตรียมสารสกัดประสะไพล

ทำการสกัดประสะไพลผง ด้วยตัวทำละลาย95 %Ethanol โดยใช้วิธี percolation method ทำการสกัดซ้ำ จำนวน 3 รอบ จากนั้นนำสารสกัดในEthanolไประเหยภายใต้ความดันด้วยเครื่องกลั่นระเหยระบบสูญญากาศแบบหมุนจนได้สารสกัดเหนียวข้น ได้ปริมาณสารสกัดคิดเป็น 11.5%

การเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น

เตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยดัดแปลงสูตรจาก (Pattravadee Buranatrakul ; et al. 2021) โดยได้เปรียบเทียบ Co-surfactant 3 ชนิด ได้แก่ Tween 80: Butanol, Span80: Cremophor RH40 และ PEG400: Cremophor RH40 ในอัตราส่วน 1:1 และใช้0.5%w/w Carbomer เป็นวัฏภาคน้ำและ Isopropyl Myristate (IPM) เป็นวัฏภาคน้ำมัน ดังตารางที่ 1

ตาราง 1 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M1 - M3 (กรัม)

Formulation	IPM	0.5 %w/w Carbomer	Tween 80: Butanol **อัตราส่วน** 1:1	Span80: Cremophor RH40 **อัตราส่วน** 1:1	PEG400: Cremophor RH40 **อัตราส่วน** 1:1
M1	1.275	1.500	2.175	-	-
M2	1.275	1.500	-	2.175	-
M3	1.275	1.500	-	-	2.175

จากนั้นเลือกเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้ Co-surfactant เป็น Span80: Cremophor RH40 ในอัตราส่วน 1:1 ใช้0.5%w/w Carbomer เป็นวัฏภาคน้ำและ Isopropyl Myristate(IPM) เป็นวัฏภาคน้ำมันแล้วปรับสัดส่วนในเฟสต่าง ๆ ดังตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2 - M17 (กรัม)

Formulation	IPM	0.5 %w/w Carbomer	Span80: Cremophor RH40 **อัตราส่วน** 1:1
M2	1.275	1.500	2.175
M6	1.275	0.500	3.175
M7	1.275	1.000	2.675
M8	1.275	2.000	1.675
M9	1.275	2.500	1.175
M10	1.275	3.000	0.675
M11	1.775	1.000	2.175
M12	2.275	0.500	2.175

ตาราง 2 (ต่อ)

Formulation	IPM	0.5 %w/w Carbomer	Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1
M13	0.775	2.000	2.175
M14	0.775	1.500	2.675
M15	1.775	1.500	1.675
M16	2.275	1.500	1.175
M17	2.775	1.500	0.675

ชั่งสารตามสูตรในตารางที่ 2 และทำการผสมส่วนประกอบทั้งหมด นั่นคือ วัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ด้วยเครื่อง Vortex mixer เป็นเวลา 1 นาที ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สังเกตลักษณะ และบันทึกผล

เลือกเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้ Co-surfactant เป็น Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1 ใช้ Purified water เป็นวัฏภาคน้ำและ 0.3%w/w Oil sticks ™ Hard with IPM เป็นวัฏภาคน้ำมันแล้วปรับสัดส่วนในเฟสต่าง ๆ ดังตารางที่ 3

ตาราง 3 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(O) - M17(O) (กรัม)

Formulation	0.3 %Oil stick with IPM	Water	Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1
M2(O)	1.275	1.500	2.175
M6(O)	1.275	0.500	3.175
M7(O)	1.275	1.000	2.675
M8(O)	1.275	2.000	1.675
M9(O)	1.275	2.500	1.175
M10(O)	1.275	3.000	0.675
M11(O)	1.775	1.000	2.175
M12(O)	2.275	0.500	2.175
M13(O)	0.775	2.000	2.175

ตาราง 3 (ต่อ)

M14(O)	0.775	1.500	2.675
M15(O)	1.775	1.500	1.675
M16(O)	2.275	1.500	1.175
M17(O)	2.775	1.500	0.675

ชั่งสารตามสูตรในตารางที่ 3 และทำการผสมส่วนประกอบทั้งหมด นั่นคือ วัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ด้วยเครื่อง Vortex mixer เป็นเวลา 1 นาที ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สังเกตลักษณะ และบันทึกผล

เลือกเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้ Co-surfactant เป็น Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1 ใช้ 0.5%w/w SCMC เป็นวัฏภาคน้ำและ Isopropyl Myristate (IPM) เป็นวัฏภาคน้ำมันแล้วปรับสัดส่วนในเฟสต่าง ๆ ดังตารางที่ 4

ตาราง 4 แสดงสัดส่วนของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(S) - M17(S) (กรัม)

Formulation	IPM	0.5 % SCMC	Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1
M2(S)	1.275	1.500	2.175
M6(S)	1.275	0.500	3.175
M7(S)	1.275	1.000	2.675
M8(S)	1.275	2.000	1.675
M9(S)	1.275	2.500	1.175
M10(S)	1.275	3.000	0.675
M11(S)	1.775	1.000	2.175
M12(S)	2.275	0.500	2.175
M13(S)	0.775	2.000	2.175
M14(S)	0.775	1.500	2.675
M15(S)	1.775	1.500	1.675

ตาราง 4 (ต่อ)

M16(S)	2.275	1.500	1.175
M17(S)	2.775	1.500	0.675

ชั่งสารตามสูตรในตารางที่ 4 และทำการผสมส่วนประกอบทั้งหมด นั่นคือ วัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ด้วยเครื่อง Vortex mixer เป็นเวลา 1 นาที ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สังเกตลักษณะ และบันทึกผล

การเตรียมประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

เตรียมตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลจากสูตรไมโครอิมัลชันเจลพื้นที่คัดเลือกแล้ว ชั่งสารตามสูตร และทำการผสมส่วนประกอบทั้งหมด นั่นคือ สารสกัดประสะไพล วัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ด้วยเครื่อง Vortex mixer เป็นเวลา 1 นาที ตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สังเกตลักษณะ และบันทึกผล

การประเมินลักษณะทางกายภาพและทางเคมีของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

ลักษณะภายนอก : ประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับ เช่น ตรวจสอบสี กลิ่น ความใส หรือการแยกชั้น เป็นต้น โดยการสังเกตด้วยตาเปล่า (Visual observation)

ขนาดอนุภาค : ด้วยเครื่องวัดขนาดอนุภาค (Zetasizer) ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ทำซ้ำ 3 ครั้ง

ความเป็นกรด-ด่าง : ด้วยเครื่องวัดความเป็นกรด-ด่าง (pH meter) ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ทำซ้ำ 3 ครั้ง

ความหนืด : ด้วยเครื่องวัดความหนืด (Rheometer) ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ทำซ้ำ 3 ครั้ง

การทดสอบความคงตัวของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

เก็บที่อุณหภูมิห้อง (room temperature) โดยเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน และประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ และเคมีทุก ๆ 30 วัน

เก็บที่สภาวะเร่ง (heating/cooling) โดยเก็บตัวอย่างสลับอุณหภูมิ ดังนี้ โดยเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมงสลับกับอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง คิดเป็น 1 รอบ ทำเป็นจำนวน 6 รอบ และประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ และเคมีเปรียบเทียบกับวันเริ่มต้น (Day 0)

การวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญCurcuminoid ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)

ชั่งตัวอย่างไมโครอิมัลชันประสะไพลเจล จำนวน 1 g ละลายด้วย methanol 9 ml และเขย่าให้สารละลายเข้ากันด้วยเครื่อง vortex mixer จากนั้นนำไป sonicate เป็นเวลา 10 นาที แล้วจึงนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง Centrifuge ที่ความเร็วรอบ 3000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที ปิเปตเอาเฉพาะส่วนใส (Supernatant) 5ml ปรับปริมาตรด้วย Volumetric flask จนครบ10 ml แล้วนำไปกรองผ่าน membrane filter ขนาด 0.45 μm นำสารละลายที่กรองได้ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC และคำนวณหา Curcuminoid เปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน Curcuminoid โดยมี condition ดังนี้

HPLC column	:	ACE 5 C18-AR (150 x 4.6 mm, 5 μm)
Mobile phase	:	Acetonitrile: 0.1% Phosphoric acid [40:60]
Flow rate	:	1.4 ml/min
Detector	:	Visible 423 nm
Injection vol	:	30 μl

การทดสอบการปลดปล่อยสารสำคัญของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญของไมโครอิมัลชันประสะไพลรูปแบบเจลด้วยเครื่องมือ Franz's Diffusion Cell ซึ่งจะประกอบไปด้วยส่วนสำหรับบรรจุตัวยา (Donor chamber) และส่วนรองรับ (Receptor chamber) โดยมี Cellulose Acetate Membrane ขนาด 0.45 ไมครอนคั่นอยู่ตรงกลางระหว่าง O-ring ภายในส่วนรองจะบรรจุ phosphate buffer with 20% methanol และภายนอกจะถูกหล่อด้วยน้ำเพื่อรักษาให้มีอุณหภูมิตามที่กำหนด และส่วนก้นของส่วนรองรับจะมีแท่งแม่เหล็ก (magnetic bar) กวนให้สารละลายภายในส่วนรองรับมีความเข้มข้นสม่ำเสมอ ระหว่างส่วนบรรจุตัวยาและส่วนรองรับจะถูกหนีบด้วยที่หนีบ (Clamp) เข้าด้วยกัน มีวิธีดังนี้

1. เตรียม phosphate buffered saline (PBS) with 20% methanol ที่ pH 7.4
2. ต่อ Franz's Diffusion Cell เข้ากับอ่างน้ำร้อน (water bath) เพื่อหล่อให้ตัวเซลล์มีอุณหภูมิ ประมาณ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส
3. เติม PBS ลงในส่วนรองรับ (Receptor chamber) โดยระวังไม่ให้มีฟองอากาศเกิดขึ้นภายในเซลล์ ปรับความเร็วในการหมุน ที่ 300 รอบต่อนาที

4. นำเมมเบรน Cellulose Acetate แช่ใน PBS ที่เตรียมไว้ 1 ชั่วโมงจากนั้นวางลงบนปากเซลล์ให้พอดีกับเส้นผ่านศูนย์กลางของปากเซลล์ โดยต้องระมัดระวังไม่ให้เกิดฟองอากาศภายในเซลล์ เนื่องจากจะทำให้ยาไม่สามารถซึมผ่านไปได้

5. ปิดปากเซลล์ด้วยฝาและหนีบด้วยที่หนีบ

6. ชั่งประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล เพื่อบรรจุลงใน Donor จำนวน 2 กรัม ลงในแต่ละเซลล์ ทั้งหมด 3 ซ้ำ

7.ดูดสารละลายในส่วนรองรับ ปริมาตร 4 มิลลิลิตรพร้อมกับเติม PBS เข้าไปทดแทนส่วนที่ดูดออกมาในปริมาตรเดียวกัน เก็บตัวอย่างทุกๆ 30 นาทีที่ระยะเวลา 30, 60, 90, 120,150, 210, 270 และ 300 นาที

8.สารละลายที่ได้แต่ละช่วงเวลาไปวิเคราะห์หาปริมาณสารสกัดประสะไพลด้วยเครื่อง UV-VIS Spectrophotometer

การวิเคราะห์หาปริมาณสารสกัดประสะไพลด้วย UV-VIS Spectrophotometer

การหาความยาวคลื่นของการดูดกลืนแสงสูงสุด ทำได้โดยการชั่งสารสกัดประสะไพลจำนวน 100 mg ใส่ในขวดดวัดปริมาตร ปรับปริมาณด้วย phosphate buffer with 20% methanol จนครบ 100 ml จะได้สารละลายสารสกัดประสะไพล ความเข้มข้น 1 mg/ml แล้วทำการเจือจางให้สารละลายสารสกัดประสะไพล มีความเข้มข้นเป็น 1, 2, 4, 6, 8 และ10 mcg/ml แล้วนำไปตรวจวัดหาความยาวคลื่นของการดูดกลืนแสงสูงสุดตั้งแต่ความยาวคลื่นในช่วง 200-500 nm ด้วยเครื่อง UV-VIS Spectrophotometer

สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล

รายงานผลการทดลองเป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD) จากข้อมูลผลการทดลอง 3 ซ้ำ แล้วจึงวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างค่าทางสถิติโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปSPSS โดยมีการใช้สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ใช้สถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียว (One-Way ANOVA) ในการเปรียบเทียบแต่ละสูตร เพื่อดูความแตกต่างของการประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ และทางเคมีของแต่ละตำรับ แล้วจึงเปรียบเทียบระหว่างวันเริ่มต้นเก็บที่อุณหภูมิห้อง 90 วันและเก็บที่สภาวะเร่ง (heating/cooling) จำนวน 6 รอบ โดยใช้สถิติ Pair t-test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์สารสำคัญ Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ก่อนและหลังการเก็บ

บทที่ 4
ผลการศึกษา

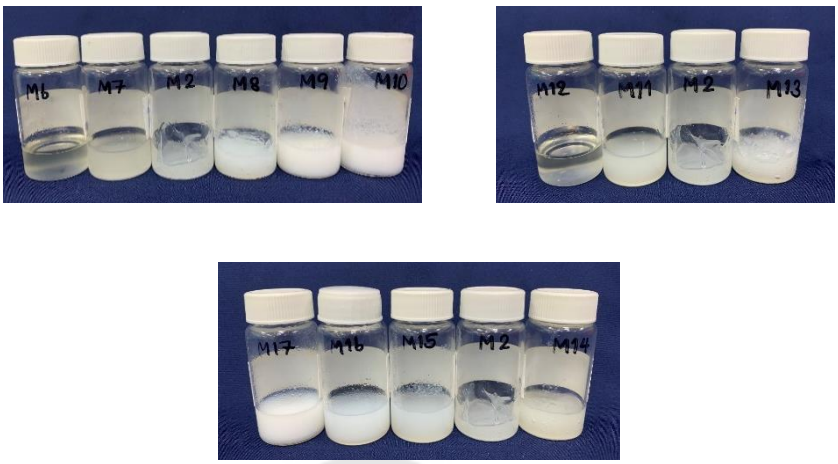
การวิจัยนี้เพื่อให้ได้มาซึ่งการศึกษาตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล โดยการประเมินลักษณะทางกายภาพ ทางเคมีและความคงตัวของตำรับ เพื่อให้ได้ข้อมูลในการนำไปพัฒนาตำรับยาประสะไพล เป็นผลิตภัณฑ์ภายนอกที่เหมาะสม ได้ดังนี้

การเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น

จากการเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้โดยใช้ Co-surfactant เป็น Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1 ใช้0.5%w/w Carbomerเป็นวัฏภาคน้ำและ Isopropyl Myristate (IPM) เป็นวัฏภาคน้ำมันแล้วปรับสัดส่วนในเฟสต่าง ๆ จะเป็นสูตร M2 - M17 ดังตาราง ที่ 5 ได้ตำรับที่มีลักษณะเป็นเจลใส ไม่แยกชั้น จำนวน 2 ตำรับ ได้แก่ ตำรับ M6 และ M12

ตาราง 5 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2 - M17

Formulation	ลักษณะเจล	
	ความขุ่น	**การแยกชั้น**
M2	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M6	เจลใส	ไม่แยกชั้น
M7	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M8	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M9	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M10	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M11	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M12	เจลใส	ไม่แยกชั้น
M13	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M14	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M15	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M16	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M17	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น



ภาพประกอบ 14 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2 - M17

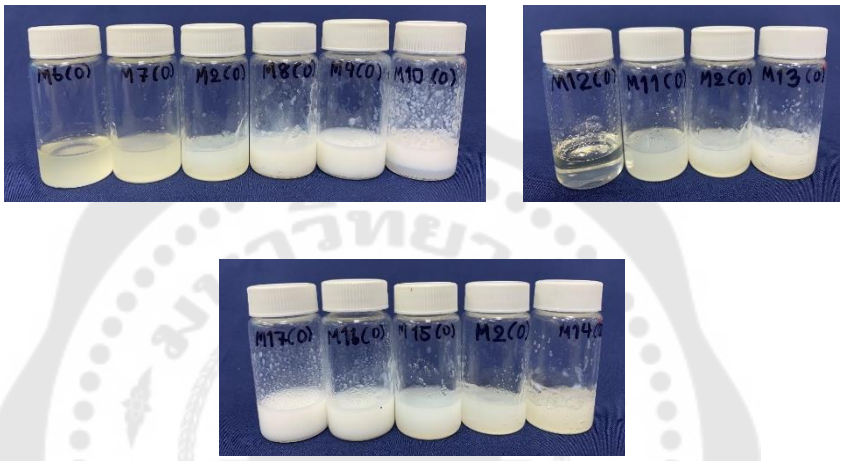
จากการเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้โดยใช้ Co-surfactant เป็น Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1 ใช้ Purified water เป็นวัฏภาคน้ำและ 0.3% Oil sticks ™ Hard with IPM เป็นวัฏภาคน้ำมันแล้วปรับสัดส่วนในเฟสต่าง ๆ จะเป็นสูตร M2(O) - M17(O) ดังตารางที่ 6 ได้ตำรับที่มีลักษณะเป็นเจลใส 1 ตำรับ ได้แก่ ตำรับ M12(O)

ตาราง 6 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(O) - M17(O)

Formulation	ลักษณะเจล	
	ความขุ่น	การแยกชั้น
M2(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M6(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M7(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M8(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M9(O)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M10(O)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M11(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M12(O)	เจลใส	ไม่แยกชั้น
M13(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M14(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น

ตารางที่ 6 (ต่อ)

M15(O)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M16(O)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M17(O)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น



ภาพประกอบ 15 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(O) - M17(O)

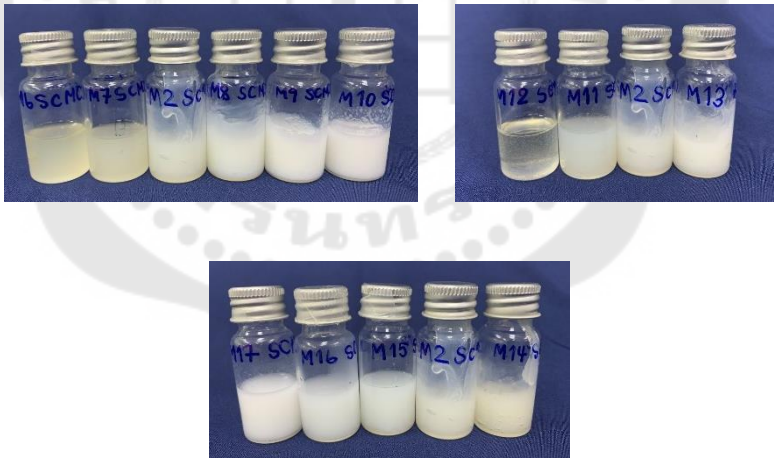
จากการเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้โดยใช้ Co-surfactant เป็น Span80: Cremophor RH40 อัตราส่วน 1:1 ใช้0.5%w/w SCMC เป็นวัฏภาคน้ำและ Isopropyl Myristate(IPM) เป็นวัฏภาคน้ำมันแล้วปรับสัดส่วนในเฟสต่าง ๆ จะเป็นสูตร M2(S) - M17(S) ดังตารางที่ 7 ได้ตำรับที่มีลักษณะเป็นเจลใส 1 ตำรับ ได้แก่ ตำรับ M12(S)

ตาราง 7 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(S) - M17(S)

Formulation	**ลักษณะเจล**	
	ความขุ่น	**การแยกชั้น**
M2(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M6(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M7(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M8(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น

ตารางที่ 7 (ต่อ)

M9(S)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M10(S)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M11(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M12(S)	เจลใส	ไม่แยกชั้น
M13(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M14(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M15(S)	เจลขาวขุ่น	ไม่แยกชั้น
M16(S)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น
M17(S)	เจลขาวขุ่น	แยกชั้น



ภาพประกอบ 16 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M2(S) - M17(S)

ผลการเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น โดยใช้สารก่อเจล 3 ชนิดในแต่ละตำรับ ได้แก่ Carbomer, Oil sticks ™ Hard และ SCMC ความเข้มข้นในการเตรียมเป็น 0.5%, 0.3%และ 0.5% ตามลำดับ พบว่า ตำรับ M12 ของสารก่อเจลทั้ง 3 ชนิดให้ลักษณะเป็นเจลใส ไม่แยกชั้น จึงได้นำมาพัฒนาเป็นประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลต่อไป

ผลการศึกษาการเตรียมตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

การเตรียมตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ได้คัดเลือกไมโครอิมัลชันเจลพื้นจากตำรับที่มีความคงตัวทางกายภาพ คือ มีลักษณะเป็นเจลใส ไม่แยกชั้น นั้นคือตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) นำมาเติมสารสกัดประสะไพล จำนวน 0.5 กรัม โดยวิธีการเตรียมเป็นแบบ Dispersion มีวิธีดังนี้ โดยตำรับ M12 และ M12(S) จะนำสารก่อเจล Carbomer และ SCMC ไปกระจายตัวในน้ำเป็นเวลา 2 ชั่วโมงหรือจนโพลิเมอร์อิ่มตัว และตำรับM12(O) จะนำสารก่อเจลไปกระจายในน้ำมัน (IPM) ให้ความร้อนประมาณ 85-95 องศาเซลเซียส จนโพลิเมอร์อิ่มตัวเป็นเจลใส แล้วนำไปผสมกับวัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ด้วยเครื่อง Vortex เป็นเวลา 1 นาที ซึ่งมีสัดส่วนของแต่ละตำรับ ดังตารางที่ 8 โดยพบว่า ทุกตำรับมีลักษณะเป็นเจลใสสีเหลือง ไม่แยกชั้น ดังรูปที่ 17 มีค่า pH อยู่ในช่วง 5.45 ถึง 5.77 มีขนาดอนุภาค 24.46 ถึง 57.47 nm และมีความหนืดตั้งแต่ 190.40 ถึง 213.0 cP

ตาราง 8 แสดงสูตรของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) (%w/w)

Formulation	IPM	0.3% oil stick	0.5% Carbomer	0.5% SCMC	water	Span80: Cremophor RH40	Prasaplai extract
M12	45.50	-	10.00	-	-	43.50	1.00
M12(O)	-	45.50	-	-	10.00	43.50	1.00
M12(S)	45.50	-	-	10.00	-	43.50	1.00

ภาพประกอบ 17 แสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้นสูตร M12และประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12,M12(O)และ M12(S) ตามลำดับ

ผลการศึกษาความคงตัวของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

1. จากการนำประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน ได้ผลการทดลองดังนี้

ลักษณะภายนอก : พบว่าทุกตำรับมีความคงตัวดี คือ ไม่แยกชั้น สีเหลืองใส

ขนาดอนุภาค : ก่อนการทดสอบพบว่าประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 24.46 ± 2.50 ถึง 57.47 ± 4.64 nm ในการทดสอบความคงตัวโดยวัดขนาดอนุภาค ทุกๆ 30 วัน พบว่า ตำรับ M12(O) มีขนาดอนุภาคเล็กสุด เฉลี่ยเท่ากับ 24.46 ± 2.50 ในวันเริ่มต้น หลังการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน พบว่าตำรับ M12 มีขนาดอนุภาคเล็กลงแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ตำรับ M12(S) มีขนาดอนุภาคเล็กลงเล็กน้อยไม่แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และตำรับ M12(O) มีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังตารางที่ 9

ความเป็นกรด-ด่าง : ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลทุกตำรับมีค่า pH เป็นกรดอ่อน อยู่ในช่วง 5.45 ถึง 5.77 โดยตำรับ M12 มีค่าความเป็นกรด-ด่าง เฉลี่ยเท่ากับ 5.45±0.02 ตำรับ M12(O) มีค่าความเป็นกรด-ด่าง เฉลี่ยเท่ากับ 5.77±0.01 และตำรับ M12(S) มีค่าความเป็นกรด-ด่าง เฉลี่ยเท่ากับ 5.74±0.01 ในวันเริ่มต้น โดยพบว่าหลังการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน พบว่า ทุกตำรับมีค่าความเป็นกรดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยตำรับ M12 มีค่าความเป็นกรดขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 90, ตำรับ M12(O) มีค่าความเป็นกรดแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 60 และตำรับ M12(S) มีค่าความเป็นกรดแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 30 ดังตารางที่ 10

ความหนืด : ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลมีความหนืดตั้งแต่ 190.40 ถึง 213.0 cP โดยตำรับ M12(O) มีค่าความหนืดมากสุด เฉลี่ยเท่ากับ 213.0±0.41 cP ในวันเริ่มต้น หลังการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน พบว่าทุกตำรับมีค่าความหนืดลดลงแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p < 0.05$)ในวันที่ 30 ดังตารางที่ 11ซึ่งเมื่อพิจารณาจากกราฟแสดงลักษณะการไหลของของเหลว พบว่าทุกตำรับมีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบ Pseudoplastic คือ เมื่อเพิ่มแรงเฉือน ค่าความหนืดจะลดลงตามไปด้วย ดังรูปที่ 18

ตาราง 9 แสดงผลการประเมินค่าขนาดอนุภาคและค่าการกระจายตัวของขนาดอนุภาค (PDI) ของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน

Formulation	Droplet size (nm)			
	Day 0	PDI	Day 30	PDI
M12	57.47±4.64	0.967±0.05	19.84±0.17*	0.934±0.05
M12(O)	24.46±2.50	0.505±0.10	36.05±0.04*	0.945±0.06
M12(S)	45.79±4.25	0.421±0.30	19.55±0.87*	0.967±0.03
Formulation	Day 60	PDI	Day 90	PDI
M12	13.86±0.65*	0.749±0.04	29.92±1.24*	0.646±0.01
M12(O)	63.20±0.83*	0.817±0.21	38.29±4.41*	0.993±0.01
M12(S)	42.22±0.19*	0.455±0.09	46.77±1.84	0.608±0.07

*หมายเหตุ : * แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$*

ตาราง 10 แสดงผลการประเมินค่าความเป็นกรด-ด่างของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน

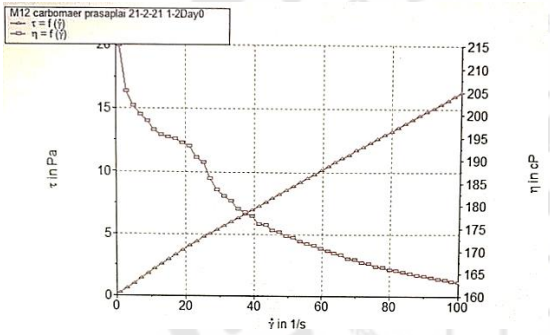
Formulation	pH			
	Day 0	Day 30	Day 60	Day 90
M12	5.45±0.02	5.43±0.02	5.42±0.01	5.39±0.01*
M12(O)	5.77±0.01	5.76±0.04	5.74±0.01*	5.71±0.01*
M12(S)	5.74±0.01	5.71±0.01*	5.68±0.01*	5.66±0.01*

*หมายเหตุ : * แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$*

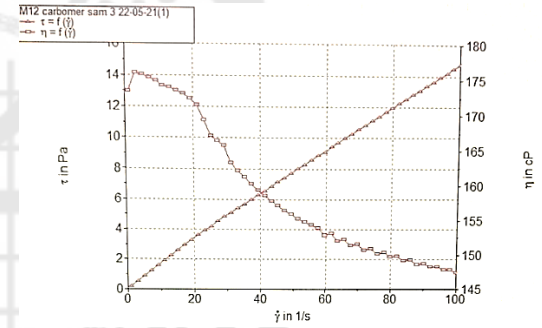
ตาราง 11 แสดงผลการประเมินค่าความหนืดของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน

Formulation	Viscosity(cP)			
	Day 0	Day 30	Day 60	Day 90
M12	210.83±4.72	183.07±1.33*	180.53±4.84*	171.50±1.94*
M12(O)	213.0±0.41	235.27±0.52*	225.43±0.74*	207.60±4.43*
M12(S)	190.40±0.36	184.80±0.29*	194.20±0.08*	193.43±0.17*

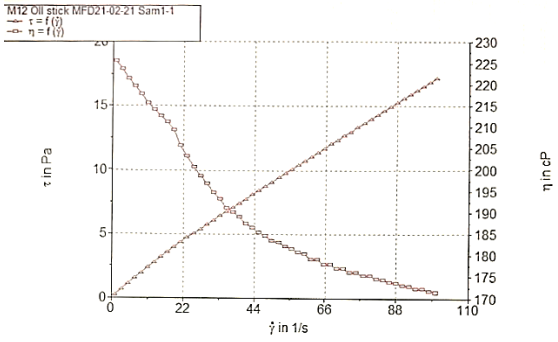
*หมายเหตุ : * แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$*



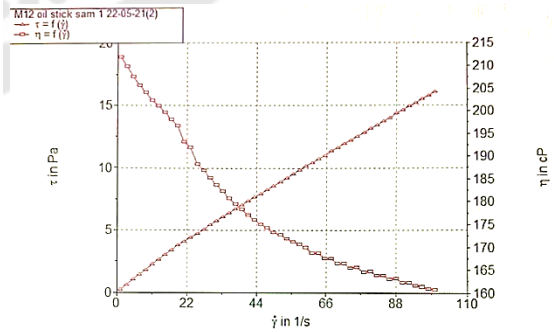
(ก)



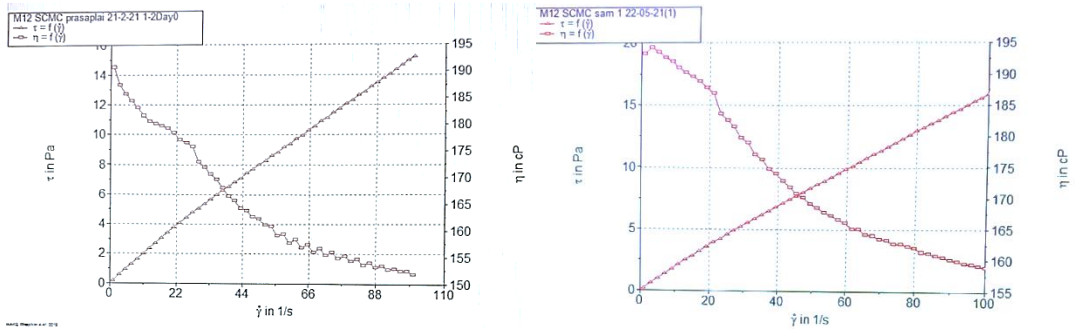
(ข)



(ค)



(ง)



(จ) (ฉ)

ภาพประกอบ 18 แสดงกราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล (ก),(ข) กราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12 ในวันเริ่มต้นและหลังเก็บไว้ เป็นเวลา 90 วัน (ค),(ง) กราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12(O) ในวันเริ่มต้นและหลังเก็บไว้ เป็นเวลา 90 วัน และ(จ),(ฉ) กราฟลักษณะการไหลของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12(S) ในวันเริ่มต้นและหลังเก็บไว้เป็นเวลา 90 วัน พบว่าทุกตำรับมีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบ Pseudoplastic

2. จากการนำประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ไปทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ ได้ผลการทดลองดังนี้

ลักษณะภายนอก : ทุกตำรับมีความคงตัวดี คือ ไม่แยกชั้น สีเหลืองใส

ขนาดอนุภาค : ก่อนการทดสอบพบว่าประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 24.61 ± 0.86 ถึง 57.14±0.42 nm หลังการทดสอบ พบว่า ทุกตำรับมีขนาดอนุภาคเล็กลงแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังตารางที่ 12

ความเป็นกรด-ด่าง : ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลทุกตำรับมีค่า pH เป็นกรดอ่อน อยู่ในช่วง 5.47 ถึง 5.74 โดยหลังการทดสอบ พบว่า ทุกตำรับมีค่าความเป็นกรดเพิ่มขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังตารางที่ 12

ความหนืด : ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลมีความหนืดตั้งแต่ 180.97 ถึง 192.50 cP พบว่าทุกตำรับมีค่าความหนืดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังตารางที่ 12

ตาราง 12 แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพและทางเคมีของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ก่อนและหลังการทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ

Formulation	M12		M12(O)		M12(S)	
	Cycle 0	Cycle 6	Cycle 0	Cycle 6	Cycle 0	Cycle 6
pH	5.47±0.02	5.38±0.03*	5.74±0.03	5.71±0.01	5.71±0.01	5.64±0.03*
Droplet size (nm)	57.14±0.42	20.52±2.99*	24.61±0.86	14.12±2.05*	44.46±2.16	25.28±1.01*
PDI	0.898±0.04	0.961±0.06	0.746±0.03	0.974±0.03*	0.551±0.07	0.867±0.10
Viscosity (cP)	189.43±2.38	185.8±9.20	192.5±0.85	183.23±1.51*	180.97±0.12	179.17±3.79

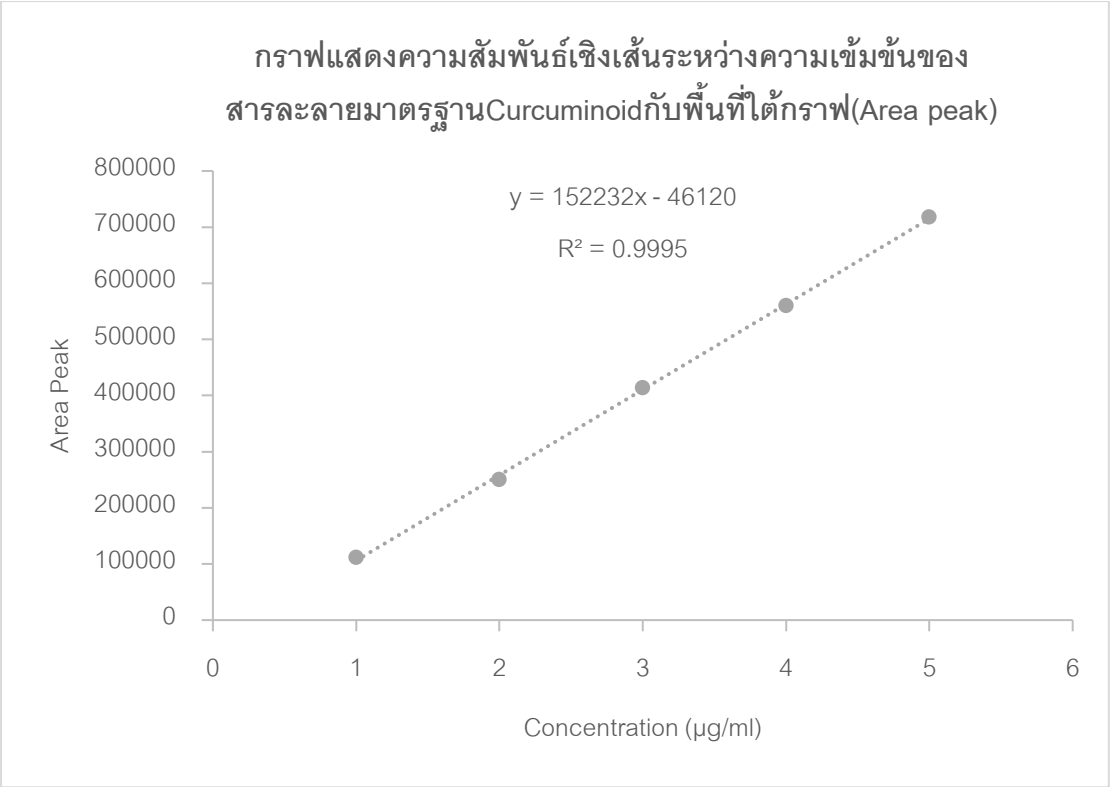
หมายเหตุ : * แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$

ผลการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ Curcuminoid ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC)

สร้างกราฟมาตรฐานของสารสำคัญ Curcuminoid โดยการฉีดสารละลายของ Curcuminoid ที่ความเข้มข้น1, 2, 3, 4และ 5 (µg/ml) สมการเส้นตรงที่หาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างของสารละลายมาตรฐาน และพื้นที่ใต้กราฟ (Area Peak) พบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์ (r^2) เท่ากับ 0.9995 ดังตารางที่ 13

ตาราง 13 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ ที่ความเข้มข้นต่างๆของสารละลายมาตรฐาน Curcuminoid

ความเข้มข้นของสารละลาย Curcuminoid (µg/ml)	**พื้นที่ใต้กราฟ (Area Peak)**
1.00	111690.00
2.00	249809.50
3.00	413537.00
4.00	560174.50
5.00	717667.50



ภาพประกอบ 19 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของสารละลายมาตรฐาน Curcuminoid

จากการทดสอบความคงสภาพของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล โดยการเก็บที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน และการเก็บที่สภาวะเร่ง (Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ ได้ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 13และ ตารางที่ 14 ซึ่งผลการวิเคราะห์สารละลายมาตรฐาน Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลนี้ พบว่า หลังการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน สารมาตรฐาน Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลของสูตร M12, M12(O) และ M12(S) มีปริมาณคงเหลือร้อยละ 73.00, 61.98 และ 63.28 ตามลำดับ สอดคล้องกับหลังการเก็บที่สภาวะเร่ง โดยพบว่าสารมาตรฐาน Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลของสูตร M12, M12(O) และ M12(S) มีปริมาณคงเหลือร้อยละ 79.62, 75.75 และ 68.66 ตามลำดับ ซึ่งตำรับ M12 มีความคงสภาพของสารละลายมาตรฐาน Curcuminoid มากที่สุดแตกต่างกับตำรับ M12(O) และ M12(S) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตาราง 14 แสดงผลการวิเคราะห์หาปริมาณ Curcuminoid คงเหลือในตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ทุก 30 วัน หลังจากการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสนาน 90 วัน

Formulation	ปริมาณ Curcuminoid คงเหลือ (µg/ml) ± SD				ปริมาณ Curcuminoid คงเหลือ (ร้อยละ)
	Day 0	Day 30	Day 60	Day 90	
M12	4.433±0.01	3.799±0.05	3.542±0.01	3.236±0.03*	72.99±0.73
M12(O)	4.671±0.02	3.690±0.04	3.205±0.04	2.895±0.06*	61.98±1.24
M12(S)	4.616±0.01	3.570±0.02	3.235±0.03	2.921±0.02*	63.29±0.35

หมายเหตุ : * แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$

ตาราง 15 แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณ Curcuminoid คงเหลือในตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ก่อนและหลังจากการทดสอบด้วยในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) จำนวน 6 รอบ

Formulation	ปริมาณ Curcuminoid คงเหลือ (µg/ml) ±SD		ปริมาณ Curcuminoid คงเหลือ (ร้อยละ)
	Cycle 0	Cycle 6	
M12	4.480±0.05	3.567±0.03*	79.63±0.40
M12(O)	4.248±0.01	3.218±0.02*	75.76±0.59
M12(S)	4.369±2.31	3.000±0.03*	68.68±0.90

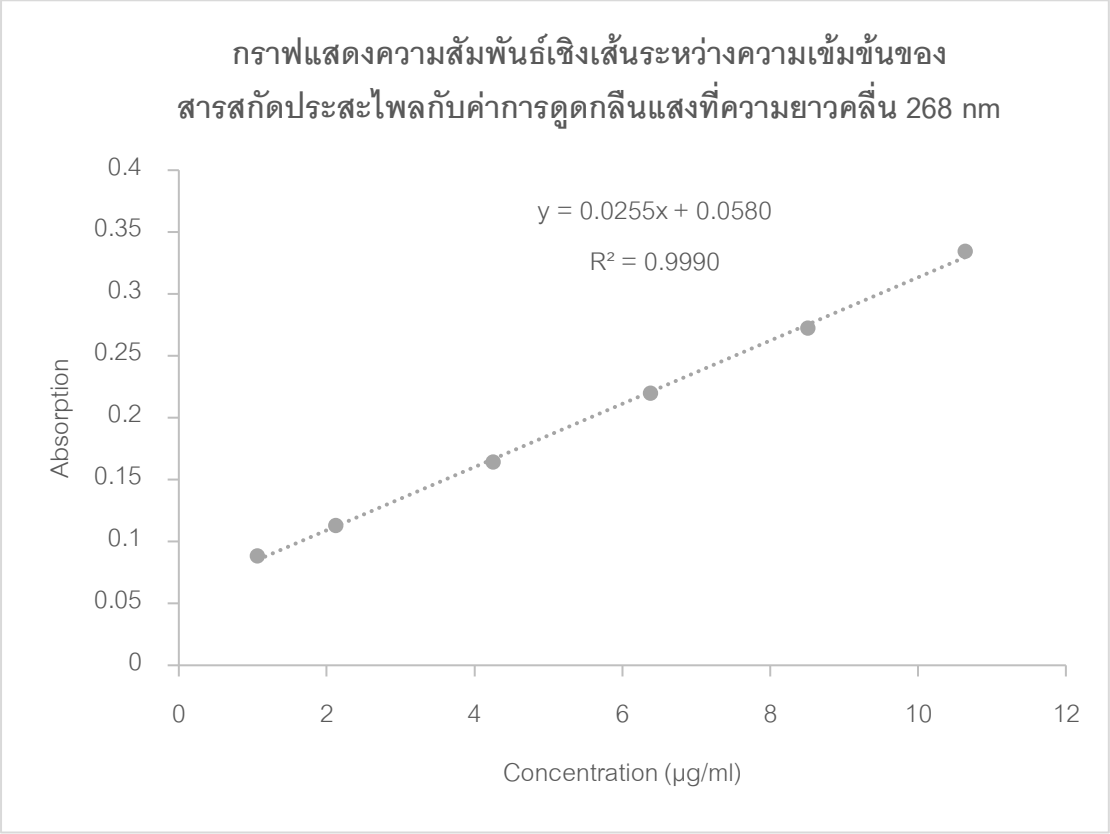
หมายเหตุ : * แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.05$

ผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล

สร้างกราฟมาตรฐานของสารสกัดประสะไพล โดยการนำสารละลายของสารสกัดประสะไพล วัดค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) ที่ความเข้มข้น1, 2, 4, 6, 8และ 10 (µg/ml) จากนั้นหาสมการเส้นตรงที่หาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างของสารละลายมาตรฐาน และค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) พบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์ (r^2) เท่ากับ 0.9990 ดังตารางที่ 16

ตาราง 16 แสดงค่าการดูดกลืนแสง(Absorbance) ที่ความเข้มข้นต่างๆของสารละลายสารสกัดประสะไพล

ความเข้มข้นของสารละลายสารสกัดประสะไพล (µg/ml)	**ค่าการดูดกลืนแสง** (Absorbance)
1.064	0.0881
2.128	0.1127
4.256	0.1640
6.384	0.2194
8.512	0.2722
10.640	0.3340



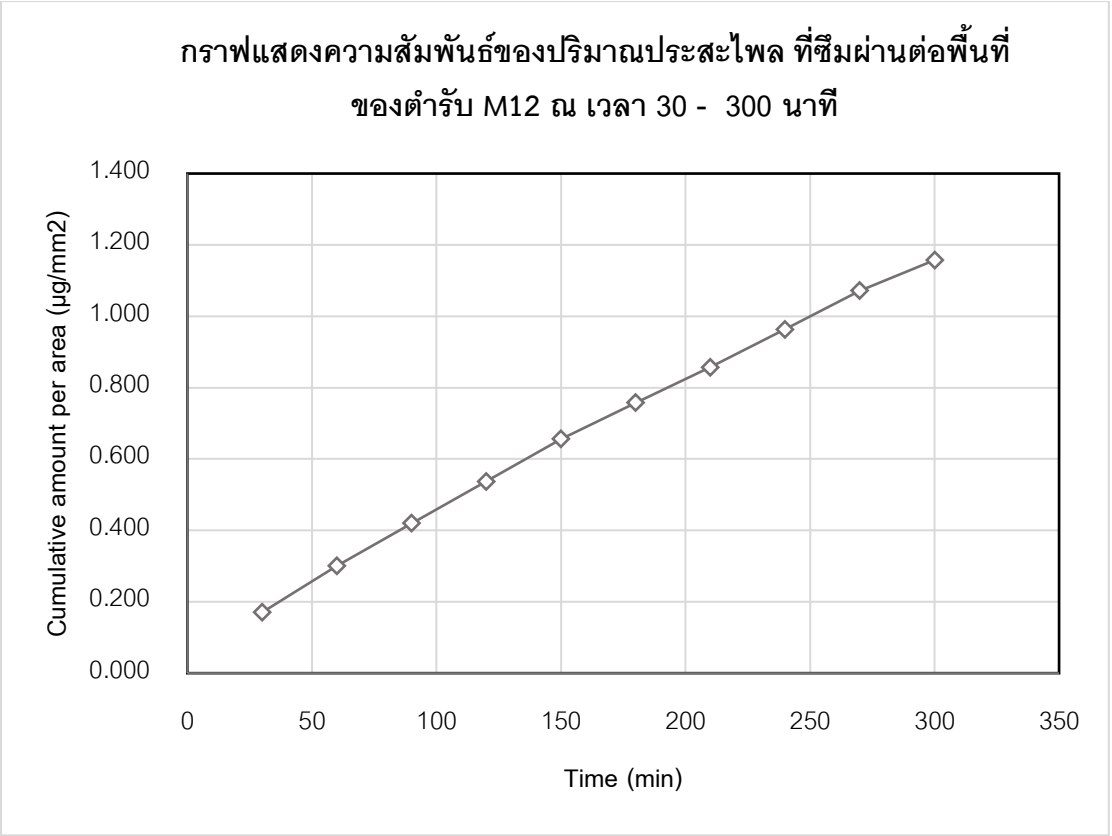
ภาพประกอบ 20 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของสารละลายสารสกัดประสะไพล

การศึกษาการซึมผ่านของสารสกัดประสะไพลในประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ผ่าน Cellulose Acetate Membrane ใน phosphate buffered (PBS) with 20%methanol ที่ pH 7.4 โดยใช้ Franz diffusion Cell ได้ผลการทดลอง ดังตารางที่ 17, 18, 19 ตามลำดับ

ตาราง 17 แสดงค่าการปลดปล่อยของสารสกัดประสะไพลออกจากประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12 ที่เวลา 30 - 300 นาที

Mins.	Abs.	Cumulative amount per area($\mu g/cm^3$) ± SD	%Cumulative amount ± SD
30	0.1139	0.1704 ± 0.001	0.1515 ± 0.008
60	0.1386	0.3003 ± 0.001	0.2670 ± 0.014
90	0.1549	0.4204 ± 0.001	0.3739 ± 0.019
120	0.1673	0.5379 ± 0.001	0.4783 ± 0.025
150	0.1742	0.6561 ± 0.002	0.5835 ± 0.031
180	0.1747	0.7580 ± 0.008	0.6742 ± 0.038
210	0.1758	0.8576 ± 0.001	0.7627 ± 0.039
240	0.1771	0.9635 ± 0.002	0.8568 ± 0.043
270	0.1757	1.0719 ± 0.005	0.9532 ± 0.047
300	0.1697	1.1574 ± 0.005	1.0291 ± 0.051

ค่า Flux ของตำรับ M12 เท่ากับ 0.0036 ± 0.00 $\mu g.cm^{-2}.min^{-1}$



ภาพประกอบ 21 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยสารสกัดประสะไพล ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล M12

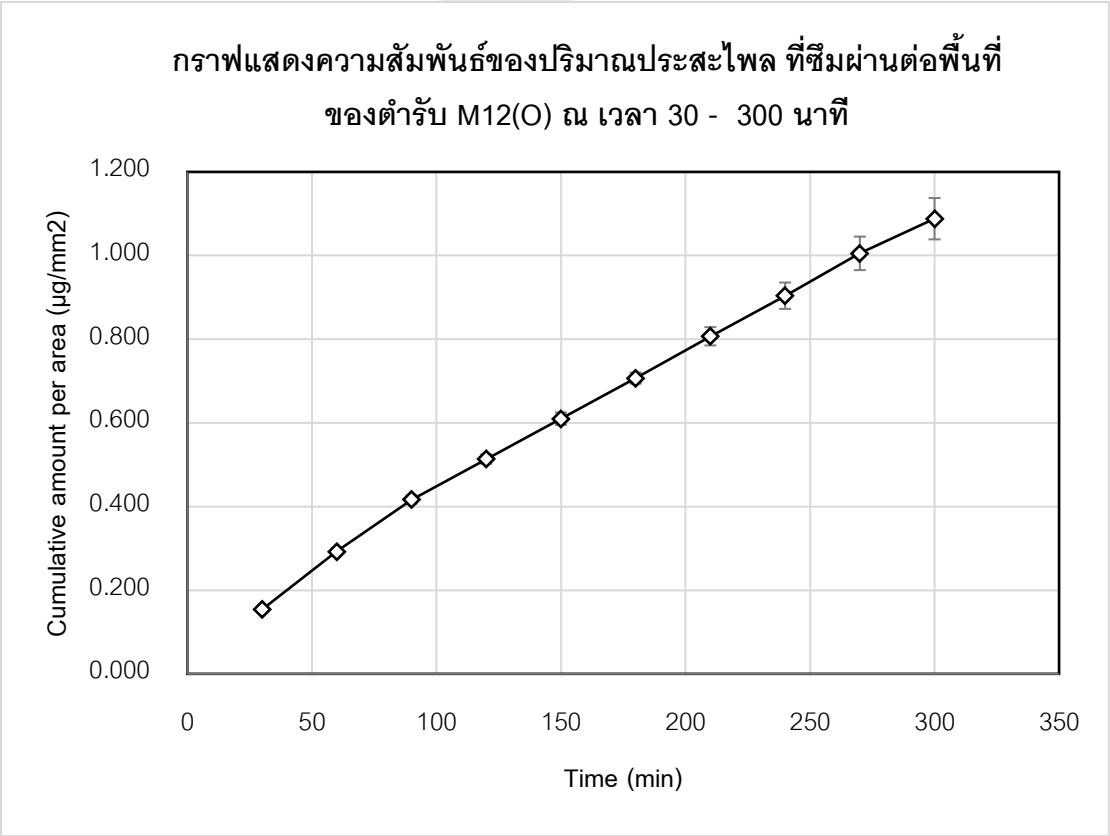
ตาราง 18 แสดงค่าการปลดปล่อยของสารสกัดประสะไพลออกจากประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12(O) ที่เวลา 30 - 300 นาที

Mins.	Abs.	Cumulative amount per area(µg/cm^3) ± SD	%Cumulative amount ± SD
30	0.1079	0.1496 ± 0.021	0.1269 ± 0.018
60	0.1327	0.2681 ± 0.038	0.2275 ± 0.033
90	0.1541	0.3987 ± 0.054	0.3382 ± 0.047
120	0.1601	0.5019 ± 0.063	0.4258 ± 0.054
150	0.1637	0.6034 ± 0.087	0.5120 ± 0.074
180	0.1583	0.6812 ± 0.085	0.5780 ± 0.073
210	0.1588	0.7718 ± 0.086	0.6548 ± 0.074

ตาราง 18 (ต่อ)

240	0.1560	0.8528 ± 0.090	0.7235 ± 0.077
270	0.1542	0.9344 ± 0.085	0.7927 ± 0.073
300	0.1575	1.0298 ± 0.073	0.8736 ± 0.063

ค่า Flux ของตำรับ M12(O) เท่ากับ 0.0032 ± 0.00 $\mu g.cm^{-2}\cdot min^{-1}$

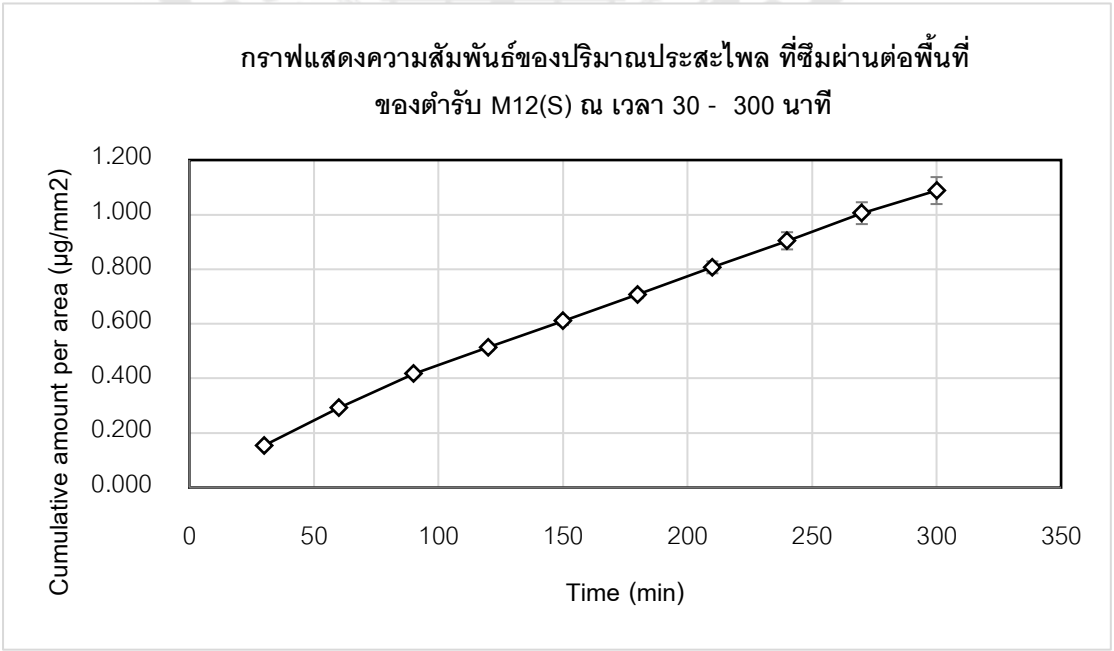


ภาพประกอบ 22 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยสารสกัดประสะไพล ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล M12 (O)

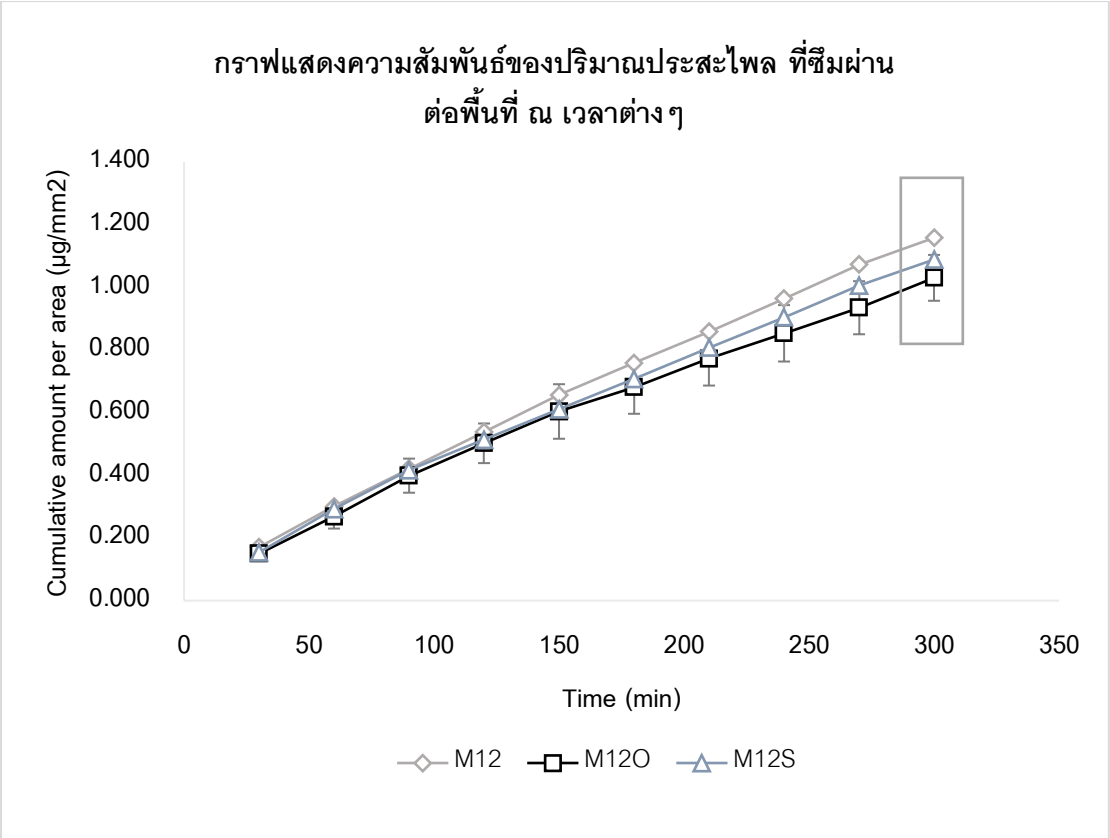
ตาราง 19 แสดงค่าการปลดปล่อยของสารสกัดประสะไพลออกจากประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12(S) ที่เวลา 30 - 300 นาที

Mins.	Abs.	Cumulative amount per area(μg/cm^3) ± SD	%Cumulative amount ± SD
30	0.1093	0.1539 ± 0.002	0.1303 ± 0.001
60	0.1403	0.2922 ± 0.008	0.2474 ± 0.006
90	0.1574	0.4165 ± 0.010	0.3527 ± 0.008
120	0.1603	0.5136 ± 0.011	0.4349 ± 0.009
150	0.1622	0.6101 ± 0.015	0.5166 ± 0.012
180	0.1637	0.7071 ± 0.013	0.5988 ± 0.011
210	0.1657	0.8070 ± 0.022	0.6834 ± 0.017
240	0.1662	0.9041 ± 0.032	0.7655 ± 0.026
270	0.1679	1.0053 ± 0.040	0.8513 ± 0.033
300	0.1630	1.0881 ± 0.049	0.9214 ± 0.041

ค่า Flux ของตำรับ M12(S) เท่ากับ 0.0034 ± 0.00 μg.cm^{-2}·min^{-1}



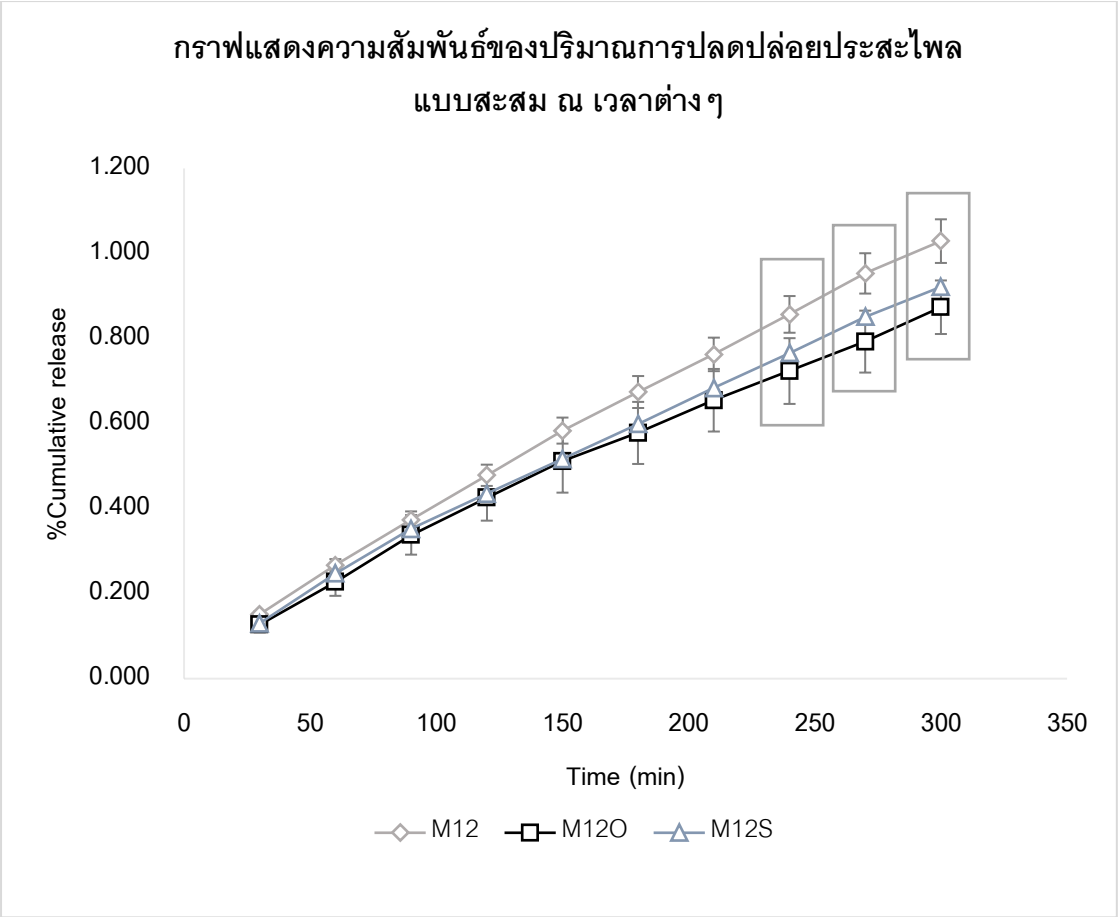
ภาพประกอบ 23 แสดงภาพแผนภูมิความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยสารสกัดประสะไพล ตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล M12 (S)



ภาพประกอบ 24 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของปริมาณประสะไพล ที่ซึมผ่านต่อพื้นที่ ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S)

เมื่อพิจารณาปริมาณประสะไพล ที่ซึมผ่านต่อพื้นที่ ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) พบว่า ที่เวลา 300 นาทีมีปริมาณประสะไพล ของตำรับ M12 และ M12(O) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ค่า Flux ของตำรับ M12 เท่ากับ 0.0036 ± 0.00 , M12(O) เท่ากับ 0.0032 ± 0.00 และ M12(S) เท่ากับ 0.0034 ± 0.00 µg.cm^{-2}·min^{-1} ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



ภาพประกอบ 25 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของปริมาณการปลดปล่อยประสะไพลแบบสะสม ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S)

เมื่อพิจารณาปริมาณการปลดปล่อยประสะไพลแบบสะสม ณ เวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) พบว่า เริ่มมีความแตกต่างกัน ณ เวลาที่ 240 , 270 และ 300 นาที ซึ่งมีปริมาณประสะไพลของตำรับ M12 และ M12(O) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

บทที่ 5
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

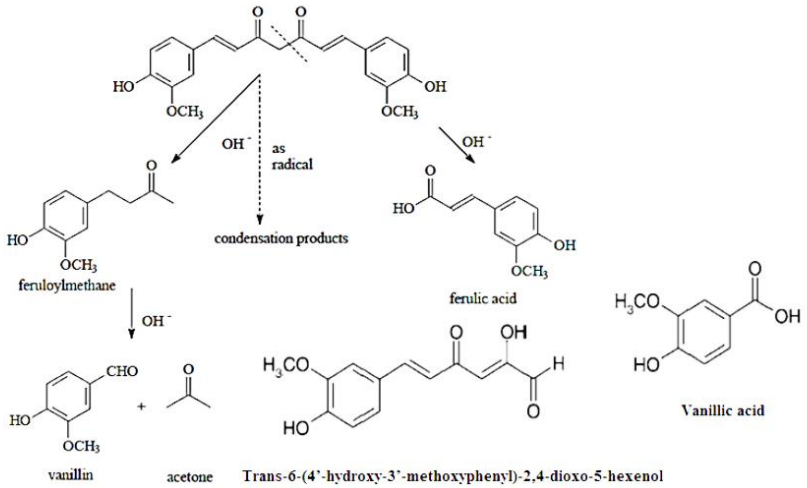
ในวิจัยนี้เพื่อให้ได้มาซึ่งการศึกษาตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล โดยการประเมินลักษณะทางกายภาพ ทางเคมี ความคงตัวของตำรับและการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ เพื่อให้ได้ข้อมูลในการนำไปพัฒนาตำรับยาประสะไพล เป็นผลิตภัณฑ์ภายนอกที่เหมาะสม สามารถสรุปผลการดำเนินงาน ได้ดังนี้

สรุปและอภิปลายผลการวิจัย

ผลการศึกษาการเตรียมไมโครอิมัลชันเจลพื้น พบว่า ปริมาณสัดส่วนของในแต่ละวัฏภาคส่งผลต่อลักษณะของไมโครอิมัลชันเจลพื้น ซึ่งเมื่อปริมาณสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม น้อยกว่า 33.84 % w/w จะส่งผลให้ไมโครอิมัลชันเจลเกิดการแยกชั้น ดังเช่น ตำรับ M9, M10, M16 และ M17 และตำรับที่มีปริมาณสัดส่วนของวัฏภาคน้ำน้อย ประมาณ 10.10%w/w จะส่งผลให้ไมโครอิมัลชันเจลมีลักษณะเป็นเจลใส ความหนืดต่ำ ดังเช่น ตำรับ M6 และ M12 นอกจากนี้ตำรับที่มีปริมาณสัดส่วนของวัฏภาคน้ำ ไม่เกิน 40.40 %w/w จะส่งผลให้ไมโครอิมัลชันเจล มีลักษณะเป็นเจลสีขาวขุ่น ไม่แยกชั้น ความหนืดปานกลาง ดังเช่น ตำรับ M2, M7, M8, M13, M14 และ M15 โดยสารก่อเจลที่นำมาใช้ทั้ง 3 ชนิด เป็นสารก่อเจลในน้ำ 2 ชนิด (Carbomer และ SCMC) ความเข้นข้นที่ใช้ 0.5% w/w และเป็นสารก่อเจลในน้ำมัน 1 ชนิด (Oil sticks™ Hard) ซึ่งความเข้มข้นที่ใช้ 0.3%w/w พบว่า ทำให้เกิดไมโครอิมัลชันเจลที่มีความหนืดต่ำไปจนถึงปานกลาง ขึ้นกับสัดส่วนในแต่ละตำรับ เมื่อทำการประเมินลักษณะทางกายภาพตำรับที่ดีที่สุดของทั้ง 3 สารก่อเจล ซึ่งมีลักษณะเป็นเจลใส ไม่แยกชั้น คือ ไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12 จากนั้นนำมาเตรียมเป็นประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล โดยเติมสารสกัดประสะไพล จำนวน 1%ของตำรับ โดยพบว่า ทุกตำรับมีลักษณะเป็นเจลใสสีเหลือง ไม่แยกชั้น มีค่า pH อยู่ในช่วง 5.45 ถึง 5.77 มีขนาดอนุภาค 24.46 ถึง 57.47 nm และมีความหนืดตั้งแต่ 190.40 ถึง 213.0 cP

ความคงตัวของประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ได้มีการทดสอบความคงตัว 2 วิธี คือ 1.แบบระยะยาวโดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน และ2.แบบในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ พบว่า ประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) มีความคงตัวทางกายภาพดี คือ เจลมีสีเหลืองใส ไม่พบการแยกชั้น ขนาดอนุภาค พบว่าตำรับ M12 มีขนาดอนุภาคเล็กลงแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตำรับ M12(S) มีขนาดอนุภาคเล็กลงเล็กน้อยไม่แตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และตำรับ M12(O) มีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเพิ่มขึ้นของขนาดอนุภาคอาจเนื่องมาจากการรวมตัวกันของหยดอนุภาคทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้น และส่งผลให้เกิดความไม่คงตัวของตำรับ สอดคล้องกับค่าการกระจายของขนาดอนุภาค (PDI) ของตำรับ M12(O) ที่มีค่าสูงใกล้เคียง 1 แสดงว่ามีขนาดอนุภาคที่หลายหลายกระจายตัวเป็นช่วงกว้างอยู่ในไมโครอิมัลชันประสะไพลเจล และการลดลงของขนาดอนุภาคอาจเนื่องมาจากการเสื่อมสลายตัวของสารในตำรับที่มีคุณสมบัติช่วยทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลง เช่น การเสื่อมสลายตัวของ Isopropyl Myristate ได้เป็น Isopropanol และ Myristic acid (ISKANDARSYAH, HARMITA, & RAHMAN, 2018) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิว ความเป็นกรด-ด่างของทุกตำรับมีค่า pH เป็นกรดอ่อน อยู่ในช่วง 5.45 ถึง 5.77 ซึ่งเป็นค่าความเป็นกรด-ด่าง ที่เหมาะกับสารสำคัญ Curcuminoid หลังการทดสอบความคงตัว พบว่า ทุกตำรับมีค่าความเป็นกรดเพิ่มขึ้นแตกต่างจากวันเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับที่เปลี่ยนแปลงอาจเกิดจากการเสื่อมสลายตัวของ Isopropyl Myristate และจากการเสื่อมสลายตัวของ Curcumin ได้เป็น trans-6-(40-hydroxy-30-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexenal, ferulic aldehyde, ferulic acid, feruloyl methane และ vanillin ดังภาพประกอบที่ 26 จึงส่งผลให้มีค่าความเป็นกรดของตำรับเพิ่มขึ้น ค่าความหนืด พบว่า ทุกตำรับมีค่าความหนืดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) อาจเนื่องมาจากอุณหภูมิที่สูงขึ้นจึงทำให้ความหนืดลดลงและการใช้สารก่อเจล Carbomer ความเข้มข้น 0.5%w/w , Oil sticks™ Hard ความเข้มข้น 0.3%w/w และ SCMC ความเข้มข้น 0.5%w/w ทำให้เกิดประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลที่มีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบ Pseudoplastic ซึ่งเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบเจล จะมีคุณสมบัตินี้เนื่องจากสารไม่ได้รวมตัวเป็นเนื้อเดียวกันแต่มีการแขวนลอยอยู่ เป็นระบบการกระจายตัว (Dispersion systems)



ภาพประกอบ 26 โครงสร้างการสลายตัวของ Curcumin

ผลการวิเคราะห์สารละลายมาตรฐาน Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลนี้ พบว่า หลังการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน สารมาตรฐาน Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลของสูตร M12, M12(O) และ M12(S) มีปริมาณคงเหลือร้อยละ 73.00, 61.98 และ 63.28 ตามลำดับ และหลังจากนำไปทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง (Heating/cooling) เป็นจำนวน 6 รอบ สารมาตรฐาน Curcuminoid ในตำรับประสะไพลไมโครอิมัลชันเจลของสูตร M12, M12(O) และ M12(S) มีปริมาณคงเหลือร้อยละ 79.62, 75.75 และ 68.65 ตามลำดับ ซึ่งการลดลงของ Curcuminoid อาจเกิดได้จากความเป็นกรด หรือด่าง ปฏิกิริยาออกซิเดชัน และการสลายตัวด้วยแสง เมื่อศึกษางานวิจัยของ(Peram, Jalalpure, Palkar, & Diwan, 2017)ที่ทดสอบความคงสภาพของ Curcuminoid ด้วยการให้แสงโดยตรง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง พบว่า เกิดการสลายตัวด้วยแสง 100% โดยหลังจาการทดลองไม่พบพีคของ CUR, DMC และ BDMC ในงานวิจัยนี้ใช้ขวดแก้วสีใสในการทดลอง เพื่อดูลักษณะของไมโครอิมัลชันประสะไพลเจลที่เกิดขึ้นและนำไปทดสอบความคงสภาพต่อ จึงอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการสลายตัวของ Curcuminoid ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาในการเก็บโดยหลังการเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 90 วัน ที่มีระยะเวลารับแสงนานกว่า ปริมาณคงเหลือของสารมาตรฐาน Curcuminoid จึงน้อยกว่าหลังการทดสอบในสภาวะเร่ง โดยหากมีการเปลี่ยนเป็นขวดแก้วสีชาก่อนนำไปทดสอบความคงสภาพ อาจลดความผิดพลาดที่อาจเกิดจากการสลายตัวด้วยแสงได้ และยังพบว่า ตำรับM12 ที่ใช้สารก่อเจลเป็น Carbomer ช่วยให้สารสำคัญ Curcuminoid คงตัวอยู่มากที่สุดแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสารก่อเจลในอีก 2 ตำรับ ซึ่งตำรับ M12 เป็นตำรับที่มีค่าความกรดที่ต่ำที่สุด จึงทำให้มีความคงตัวของสารมาตรฐาน Curcuminoid มากที่สุด สอดคล้องกับงานวิจัย(Kumavat, Chaudhari, Borole, Mishra, Shenghani, & Duvvuri, 2013) ที่ศึกษาความคงตัวของสารละลาย Curcuminoid ในสภาวะที่มีค่าความเป็นด่างสูงขึ้น พบว่าสารละลาย Curcuminoid เสื่อมสลายในสภาวะที่มีค่าความเป็นด่างได้เร็วกว่าในสภาวะที่เป็นกรด นอกจากนี้การเก็บประสะไพลไมโครอิมัลชันไว้เป็นเวลานานถึง 90 วัน ซึ่งไม่ใส่สารกันบูดในตำรับ แต่ไม่พบลักษณะทางกายภาพของการเกิดเชื้อในผลิตภัณฑ์ อาจเนื่องมากจากสมุนไพรในตำรับประสะไพล ล้วนมีคุณสมบัติช่วยในการยับยั้งการเกิดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา ไม่ว่าจะเป็นสาร Allicin ในกระเทียม (Reitera, Hübbersa, Albrechta, Leichertb, & Slusarenko, 2020), สาร Piperine ในดีปลีและพริกไทย(Lan Zou, Yue-Ying Hu, & Chen, 2015), สาร Curcuminoid ในขมิ้นอ้อยและไพล(Adamczak, Zarowski, Karpin´ski, 2020; Zorofchian Moghadamtousi, Hassandarvish, Tajik, Abubakar, & Zandi,

2014) สาร limonoid ในผิวมะกรูด(Dertyasasa & Tunjung, 2017) และสารกลุ่ม Phenylbutenoids และ Essential oil ในไพล(Han, Kim, Piao, Jung, & Seo, 2021)

การศึกษาการซึมผ่านของสารสกัดประสะไพลในประสะไพลไมโครอิมัลชันเจล ตำรับ M12, M12(O) และ M12(S) ผ่าน Cellulose Acetate Membrane ใน phosphate buffered (PBS) with 20 %methanol ที่ pH 7.4 โดยใช้ Franz diffusion Cell ที่เวลา 30 - 300 นาที พบว่า ค่า Flux เท่ากับ 0.0036 ± 0.00 , 0.0032 ± 0.00 และ 0.0034 ± 0.00 $\mu g.cm^{-2}.min^{-1}$ ตามลำดับ มีการซึมผ่านออกมาได้น้อย ซึ่งได้ทดสอบค่าการละลายของสารสกัดประสะไพลใน PBS with 20 %methanol แล้วพบว่าให้กราฟที่เหมือนกันกับในสารละลาย Methanol (Sooksathean, Piya, Kajthunyakarn, Phattanaphakdee, & Buranatrakul, 2022) แสดงให้เห็นว่า การปลดปล่อยนี้ไม่เป็น Sink condition และเมื่อพิจารณาค่า HLB ของตำรับ พบว่า Span 80 มีค่า HLB เท่ากับ 4.3 และ Cremophor RH40 มีค่า HLB เท่ากับ 14-16 จะทำให้เกิดไมโครอิมัลชันประเภท O/W ซึ่งสารสำคัญประสะไพลจะอยู่ในน้ำมัน ซึ่งเป็นหยดอนุภาคขนาดเล็ก แต่เนื่องจากตำรับ M12 ทุกตำรับมีปริมาณสัดส่วนของน้ำมันมากจึงทำให้มีการปลดปล่อยสารสำคัญออกมากได้ช้า นอกจากนี้ตำรับที่มีความหนืดมากที่สุด นั้นคือ ตำรับ M12(O) ยังมีการปลดปล่อยสารสำคัญออกมาช้าที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับอีก 2 ตำรับ

ผลจากการประเมินลักษณะทางกายภาพ ทางเคมี ความคงตัวและการปลดปล่อยตัวยาของแต่ละตำรับแล้ว พบว่า ตำรับ M12 ที่ใช้สารก่อเจลเป็น Carbomer มีขนาดอนุภาคเล็กที่สุดหลังการทดสอบความคงสภาพ ความหนืดต่ำ ค่าความเป็นกรดเหมาะสมกับสารสกัดประสะไพล เนื่องจากทำให้มีปริมาณ Curcuminoid คงเหลือมากที่สุด และการปลดปล่อยสารสำคัญแม้ค่า Flux จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปริมาณการปลดปล่อยประสะไพลแบบสะสมมีปริมาณมากกว่าอีก 2 ตำรับ จึงทำให้เหมาะสมที่จะนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ภายนอก

ข้อเสนอแนะ

1.ควรศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังเพิ่มเติม

บรรณานุกรม

ENG

Ah-Reum Han, Hyunyoung Kim, Donglan Piao, Chan-Hun Jung, และ Seo, E. K. (2021). Phytochemicals and Bioactivities of *Zingiber cassumunar* Roxb. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 26*(8), 1-16. Retrieved from https://www.mdpi.com/1420-3049/26/8/2377

Artur Adamczak, Marcin O˙zarowski, และ Karpin´ski, T. M. (2020). Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceutical journal, 13*(7), 1-12. Retrieved from https://www.mdpi.com/1424-8247/13/7/153

Elsa Dilla Dertyasasa, และ Tunjung, W. A. S. (2017). Volatile Organic Compounds of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC.) Leaves Fractions and their Potency as Traditional Medicine. *BIOSCIENCES BIOTECHNOLOGY RESEARCH ASIA, 14*(4), 1235-1250. Retrieved from http://dx.doi.org/10.13005/bbra/2566

ISKANDARSYAH, HARMITA, และ RAHMAN, A. A. (2018). ACCELERATED STABILITY TESTING OF ANTI-AGING CREAM: FORMATION OF MYRISTIC ACID AND STEARIC ACID AS DEGRADATION PRODUCTS. *Innovare academic sciences journals, 10*(1), 1-5. Retrieved from https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijap/article/view/31405

Jana Reitera, Anna Maria Hübbersa, Frank Albrechta, Lars Ingo Ole Leichertb, และ Slusarenko, A. J. (2020). Allicin, a natural antimicrobial defence substance from garlic, inhibits DNA gyrase activity in bacteria. *International Journal of Medical Microbiology, 310*(1), 1-13. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.151359

Lan Zou, Yue-Ying Hu, และ Chen, W.-X. (2015). Antibacterial mechanism and activities of black pepper chloroform extract. *Journal of Food Science and Technology, 52*(12), 1-8. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648884/

Malleswara R. Peram, Sunil S. Jalalpure, Mahesh B. Palkar, และ Diwan, P. V. (2017). Stability studies of pure and mixture form of curcuminoids by reverse phase-HPLC method under various experimental stress conditions. *Food Sci Biotechnol, 26*(3), 591-602. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/317936494_Stability_studies_of_pure_and_mixture_form_of_curcuminoids_by_reverse_phase-HPLC_method_under_various_experimental_stress_conditions

Patcharaporn Sooksathean, Singharaj Piya, Wanassnant Kajthunyakarn, Wattanaporn Phattanaphakdee, และ Buranatrakul, P. (2022). RELEASE STUDY OF PRASAPLAI FROM PRASAPLAI MICROEMULSION. *THAI INDUSTRIAL PHARMACIST ASSOCIATION*, 1. Retrieved from https://li01.tci-thaijo.org/index.php/sehs/article/view/245156

Prasan Tangyuenyongwatana, Jariya Kowapradit, Praneet Opanasopit, และ Gritsanapan, W. (2009). Cellular transport of anti-inflammatory pro-drugs originated from a herbal formulation of Zingiber cassumunar and Nigella sativa. *Biomed central journal, 4*(19), 1-5. Retrieved from https://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8546-4-19

Soheil Zorofchian Moghadamtousi, Habsah Abdul Kadir, Pouya Hassandarvish, Hassan Tajik, Sazaly Abubakar, และ Zandi, K. (2014). A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International*, 1-13. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1155/2014/186864

Somsak Nualkaew, Wandee Gritsanapan, Frank Petereit, และ Nahrstedt, A. (2004). New fatty acid esters originate during storage by the interaction of components in Prasaplai, a thai traditional medicine *Planta Medica Letters, 70*, 1243-1246. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643567/

Suresh D.Kumavat, Yogesh S.Chaudhari, Priyanka Borole, Preetesh Mishra, Khusbu Shenghani, และ Duvvuri, P. (2013). DEGRADATION STUDIES OF CURCUMIN. *International Journal of Pharmacy Review & Research, 3*(2), 50-55. Retrieved from

https://www.researchgate.net/publication/286451838_Degradation_studies_of_curcumin

Uncategorized References

Prasan Tangyuenyongwatana, และ Gritsanapan, W. (2010). Quantitative analysis and toxicity determination of artifacts originated in a Thai traditional medicine Prasaplai. *taylor and francis journal, 48*(5), 584-588. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645803/

SURIYAN SUKATI, KHEMJIRA JARMKOM, SURACHAI TECHAOEI, NAKUNTWALAI WISIDSRI, และ KHOBJAI, W. (2019). IN VITRO ANTICOAGULANT AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF PRASAPLAI RECIPE AND ZINGIBER CASSUMUNAR ROXB. EXTRACTS. *International Journal of Applied Pharmaceutics, 11*(5), 26-29. Retrieved from https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijap/article/download/35759/20851

Warachate Khobjai, Suriyan Sukati, Khemjira Jarmkom, Pattaranut Eakwaropas, และ Techaoei, S. (2017). Evaluation of Thrombolytic Activity of Zingiber cassumunar Roxb. and Thai Herbal Prasaplai Formula. *International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences, 11*(5), 286-289. Retrieved from https://publications.waset.org/10007201/evaluation-of-thrombolytic-activity-of-zingiber-cassumunar-roxb-and-thai-herbal-prasaplai-formula#:~:text=and%20Prasaplai%2C%20a%20Thai%20herbal,cassumunar%20Roxb.&text=extracts%20from%20Z.-,cassumunar%20Roxb.,streptokinase%20revealed%2064.78%25%20clot%20lysis.

คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. (2558). ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2558. สืบค้นจาก http://dmsic.moph.go.th/index/dataservice/97/2

จันธิดา กมลาสน์หิรัญ, และ เล็กสกุลไชย, อ. (2555). การศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของสารสกัดตำรับยาประสะไพลกับ Mefenamic acid ในการลดอาการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2. ธรรมศาสตร์เวชสาร, *12*(4), 749-755. สืบค้นจาก https://www.tci-thaijo.org/index.php/tmj/article/download/13864/12561

มธุรดา วิสัย, พีรยา ศรีผ่อง, สมศักดิ์ นวลแก้ว, และ สว่างจิตร, ร. (2561, มกราคม-มีนาคม). การศึกษาเบื้องต้นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแคปซูลประสะไพลสกัดในการบรรเทาอาการปวดแบบเฉียบพลันที่มีสาเหตุจากการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ. วารสารเภสัชกรรมไทย *1, 11*(1), 268-283. สืบค้นจาก https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171399

รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล. (2559). ปวดประจำเดือนกับยาตำรับประสะไพล. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. สืบค้นจาก https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/

สุพนิดา วินิจฉัย, นัดดามาศ โตมอญ, ภารดี อสุโกวิท, วราวุฒิ ศุภมิตรมงคล, ชลลดา บุราชรินทร์, และ วุฒิภาพรกุล, พ. (2561). องค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสกัดตำรับประสะไพล. การประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ สาขาวิทยาศาสตร์และพันธุวิศวกรรม, *56*, 65-71. สืบค้นจาก https://kukr.lib.ku.ac.th/db/BKN_KAPI/search_detail/result/382162

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	จุฑามาศ ปั้นอินทร์
วัน เดือน ปี เกิด	18 กุมภาพันธ์ 2537
สถานที่เกิด	ประจวบคีรีขันธ์
วุฒิการศึกษา	พ.ศ.2554 การแพทย์แผนไทยประยุกต์บัณฑิต สาขาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ จากมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี