



การพัฒนาตำรับครีมโพรพรานอลไฮโดรคลอไรด์
DEVELOPMENT OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE CREAM



ไอรดา นาคยา

บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2561

การพัฒนาตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

DEVELOPMENT OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE CREAM



IRADA NAKYA

A Thesis Submitted in partial Fulfillment of Requirements
for MASTER OF SCIENCE (Pharmaceutical Product Development)

Faculty of Pharmacy Srinakharinwirot University

2018

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญาานิพนธ์
เรื่อง
การพัฒนาตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์
ของ
ไอรดา นาคยา

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ประธาน
(ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล) (รองศาสตราจารย์ ดร.วัลลภ วีชะรังสรรค์)

..... ที่ปรึกษาร่วม กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภัทราวดี บุรณตระกุล) (อาจารย์ ดร.วีรวัฒน์ ตีระณะชัยดีกุล)

ชื่อเรื่อง	การพัฒนาตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์
ผู้วิจัย	ไอรดา นาคยา
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2561
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล

ในการพัฒนาตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์สำหรับรักษาโรคปานแดงในเด็กเล็กในรูปแบบยาทา จากงานวิจัยก่อนหน้าพัฒนาตำรับครีมในรูปแบบตำรับอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำโดยใช้น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน พบว่าตำรับที่ใช้น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมันให้ผลการซึมผ่านของตัวยาสำคัญที่ดี แต่มีเสถียรภาพไม่ดี งานวิจัยนี้จึงพัฒนาตำรับดังกล่าวเพื่อให้ได้ตำรับครีมที่มีเสถียรภาพและหาสัมพันธระหว่างพฤติกรรมการไหลกับเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ พบว่าขนาดอนุภาคของตำรับที่มีการใช้พอลิเมอร์ poloxamer 407 กับตำรับที่มีการปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน พบว่าขนาดอนุภาคเล็กลงแตกต่างจากตำรับอื่น การใช้พอลิเมอร์ carbopol 940 และ poloxamer 407 ให้ค่าความหนืดเพิ่มขึ้น แต่การปลดปล่อยตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ลดลง และการซึมผ่านของตัวยาสำคัญสูงสุด คือ ตำรับครีมน้ำมันรำข้าวที่ไม่มีการเติมพอลิเมอร์ สมบัติการไหลของตำรับครีม พบว่าค่า G' มากกว่า G'' แสดงสมบัติเด่นเป็นของเหลวยืดหยุ่น ส่วนตำรับน้ำมันรำข้าวที่ไม่เติมพอลิเมอร์ เกิดการกลับพฤติกรรมการไหลที่อุณหภูมิต่ำกว่าตำรับอื่นซึ่งมีความสัมพันธ์กับเสถียรภาพทางกายภาพที่ต่ำ การทดสอบเสถียรภาพทางเคมี พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับครีมน้ำมันรำข้าวลดลงมากกว่าตำรับน้ำมันแร่ การพัฒนาตำรับเพื่อเพิ่มเสถียรภาพทางเคมีโดยการเพิ่ม glycolic acid เพื่อปรับความเป็นกรด-ด่างทำให้ตำรับครีมมีเสถียรภาพทางเคมีที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนังอีกด้วย จากผลการวิจัยสรุปว่า อุณหภูมิที่ทำให้เกิดการกลับพฤติกรรมการไหลสัมพันธ์กับเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับครีม โดยการเติมพอลิเมอร์ในวัฏภาคภายนอกและการเพิ่มสารก่ออิมัลชันช่วยพัฒนาเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่ใช้น้ำมันรำข้าวได้ เสถียรภาพทางเคมีและการซึมผ่านของตัวยาพัฒนาด้วยการเพิ่ม glycolic acid และสามารถนำตำรับไปศึกษาทางคลินิกถึงผลในการรักษาโรคปานแดงในเด็กเล็กต่อไป

คำสำคัญ : น้ำมันรำข้าว, เสถียรภาพทางกายภาพ, เสถียรภาพทางเคมี

Title	DEVELOPMENT OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE CREAM
Author	IRADA NAKYA
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2018
Thesis Advisor	Duangratana Shuwisitkul , Ph.D.

The previous study reported that rice bran oil could enhance permeation of propranolol HCl when rice bran oil has been used as an oil phase for o/w emulsion. However, the physical stability of cream was unstable. The objectives of this study were to enhance the physical stability of propranolol HCl cream using rice bran oil and to identify a relationship between stability and advanced rheological behavior. The particle size of the internal phase was reduced when poloxamer 407 was added and increased in emulsifier. Although the physical stability was enhanced by the addition of the a polymers in the water phase, the release of the drug decreased. The drug permeation of rice bran oil cream without the addition of a polymer was the highest. G' was more than G'' demonstrated elastic properties. The rice bran oil cream without the addition of polymer changed viscoelastic behavior at the lower temperature than other formulations. This findings related well with the low physical stability of the rice bran oil cream. The drug recovery of rice bran oil creams was less than the formulations. The chemical stability of propranolol HCl could be enhanced by adding glycolic acid. The addition did not influence on the drug permeation. In conclusion, the temperature of changing viscoelastic behavior related to physical properties of the cream. The addition of the polymers and the increase in emulsifier enhanced the physical stability of rice bran oil cream. Chemical stability was enhanced by adding glycolic acid. This formulation of rice bran oil cream was appropriate for further studies in a clinical trial.

Keyword : Rice bran oil, Physical stability, Chemical stability

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความกรุณาและความเมตตาอย่างยิ่งจากอาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสุทธิกุล ที่ให้ความกรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภัทราวดี บุรณตระกูล ที่ให้ความกรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทั้งสองท่านที่ได้เสียสละเวลา เพื่อให้คำแนะนำ อบรมสั่งสอน รวมถึงการดูแลเอาใจใส่ดำเนินการวิจัยทุกขั้นตอนอย่างดียิ่ง นับตั้งแต่เริ่มดำเนินการจนสำเร็จเรียบร้อยสมบูรณ์เป็นปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง ไว้ ณ ที่นี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ ดร.วีรวัฒน์ ตีระณะชัยดีกุล ที่ให้ความกรุณาเป็นผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกมหาวิทยาลัยในการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะ เพื่อให้ปริญญาานิพนธ์มีความถูกต้องและสมบูรณ์อย่างยิ่ง

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.วัลลภ วิชะรังสรรค์ (กรรมการบริหารหลักสูตร) ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ในหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่าน ที่ให้ความกรุณาให้คำแนะนำช่วยเหลือ และถ่ายทอดวิชาความรู้ที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งแก่ผู้วิจัย

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ คุณณรงค์ มูลศรี คุณสมชาย หลวงสนาม คุณนิศา อุบลทิพย์ และผู้ร่วมหลักสูตรทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือให้การดำเนินการวิจัยในห้องปฏิบัติการ และการดำเนินงานเอกสารในการวิจัยครั้งนี้สำเร็จด้วยดี

สุดท้ายผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้การสนับสนุนด้านการศึกษาและกำลังใจ ในการทำให้งานวิจัยประสบผลสำเร็จสมบูรณ์

ไอรดา นาคยา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์.....	2
1.3 สมมติฐาน.....	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
1.5 ขอบเขตงานวิจัย	2
1.6 ตัวแปรที่ศึกษา.....	3
1.7 กรอบแนวคิดการวิจัย	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 Infantile hemangioma.....	4
2.1.1 กลไกการเกิดโรค	4
2.1.2 ระยะเวลาเจริญเติบโต	4
2.1.3 ระดับความลึกของ hemangioma	5
2.1.4 การรักษา.....	5
2.1.5 ภาวะแทรกซ้อนของโรค	6

2.2 การรักษา Infantile hemangioma ด้วยยา.....	6
2.1 รูปแบบยารับประทาน.....	6
2.2 รูปแบบยาทา	7
2.3 โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์	8
2.4 น้ำมันรำข้าว	10
2.5 ครีม (cream)	13
2.5.1 อิมัลชันสามารถแบ่งประเภทตามขนาดดังนี้.....	13
2.5.2 ส่วนประกอบของแม่โครอิมัลชัน	14
2.6 การดูดซึมผ่านทางผิวหนัง	16
2.7 จิทยากระแสนสูง (Advanced rheology).....	18
2.7.1 Newtonian flow	19
2.7.2 Non Newtonian flow.....	19
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	23
3.2 สารเคมี.....	23
3.3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	24
3.3.1 การเตรียมตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์	24
3.3.2 การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพและทางเคมี	26
3.3.2.1 สมบัติทางกายภาพ.....	26
3.3.2.2 สมบัติทางเคมี	28
3.3.3 การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับครีม.....	28
3.3.4 การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ	29
3.3.5 การทดสอบการซึมผ่านของตัวยาสำคัญ	29

3.3.6 การทดสอบเสถียรภาพของตำรับครีม	30
3.3.7 การวิเคราะห์ทางสถิติ	30
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผลการวิจัย	31
4.1 สมบัติของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์	31
4.1.2 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์	35
4.1.3 การซึมผ่านของตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์	36
4.2 เสถียรภาพของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์	38
2.1. เสถียรภาพทางกายภาพ	38
2.2. การเปรียบเทียบพฤติกรรมการไหลกับเสถียรภาพทางกายภาพของครีม	39
2.3. เสถียรภาพทางเคมี	45
4.3 การปรับปรุงตำรับด้วย glycolic acid	46
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	51
ข้อเสนอแนะ	52
บรรณานุกรม	53
ภาคผนวก	57
ประวัติผู้เขียน	95

สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แสดงสมบัติโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์.....	9
ตาราง 2 แสดงกรดไขมันในผิวหนังมนุษย์ ไชปลาวาฬ และในน้ำมันรำข้าว.....	12
ตาราง 3 แสดงสูตรตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์	25
ตาราง 4 แสดงสภาวะการทดสอบเสถียรภาพของตัวยาสำคัญในตำรับครีม.....	30
ตาราง 5 แสดงสมบัติของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์	32
ตาราง 6 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์... 33	33
ตาราง 7 แสดงสมบัติของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์	40
ตาราง 8 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์... 41	41
ตาราง 9 แสดงค่าความหนืด (cP) ของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์.....	42
ตาราง 10 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์	45
ตาราง 11 แสดงปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์ที่สภาวะและเวลา ต่างๆ.....	47
ตาราง 12 แสดงค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์ที่สภาวะและเวลา ต่างๆ.....	48
ตาราง 13 แสดงปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์.....	49
ตาราง 14 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์	69
ตาราง 15 แสดงตัวอย่างอนุภาคของตำรับครีมโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์ เพิ่มเติม ด้วยกล้อง จุลทรรศน์	70
ตาราง 16 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับโพพพา นอลไฮโดรคอลลอยด์.....	72
ตาราง 17 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของ ตำรับโพพพานอลไฮโดรคอลลอยด์	73

ตาราง 18 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์	74
ตาราง 19 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์	75
ตาราง 20 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F1	76
ตาราง 21 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F1	76
ตาราง 22 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F2	78
ตาราง 23 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F2	79
ตาราง 24 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F4	80
ตาราง 25 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F4	80
ตาราง 26 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F5	81
ตาราง 27 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F5	82
ตาราง 28 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F6	83
ตาราง 29 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F6	83

สารบัญรูปร่างภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์	8
ภาพประกอบ 2 แสดงส่วนประกอบของเมล็ดข้าว	10
ภาพประกอบ 3 แสดงโครงสร้างของวิตามินอี	11
ภาพประกอบ 4 แสดงโครงสร้างของ gamma-oryzanol.....	12
ภาพประกอบ 5 แสดงโครงสร้างของอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ	14
ภาพประกอบ 6 แสดงโครงสร้างของชั้นผิวหนัง	17
ภาพประกอบ 7 แสดงกลไกการดูดซึมผ่านทางผิวหนัง	18
ภาพประกอบ 8 แสดงพฤติกรรมการไหลของของไหล.....	19
ภาพประกอบ 9 แสดง sinusoidal wave.....	21
ภาพประกอบ 10 แสดง amplitude sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์	27
ภาพประกอบ 11 แสดงพฤติกรรมการไหลของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ (ก,ข)	35
ภาพประกอบ 12 แสดงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์..	36
ภาพประกอบ 13 แสดงการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์	37
ภาพประกอบ 14 แสดงการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ ตำรับ น้ำมันรำข้าวที่เติม poloxamer และตำรับที่ปรับปรุงสารก่อิมัลชัน.....	38
ภาพประกอบ 15 แสดง frequency sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ (F2).....	43
ภาพประกอบ 16 แสดง frequency sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ (F6).....	43
ภาพประกอบ 17 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ (F2) .	44
ภาพประกอบ 18 แสดงการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ ตำรับ F2 F3 F6 และ F7	50

ภาพประกอบ 19 แสดง calibration curve ของตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในตัวทำละลายเมทานอลด้วยเทคนิค UV-Visible spectrophotometer ที่ 289 nm..... 58

ภาพประกอบ 20 แสดง calibration curve ของตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในตัวทำละลาย mobile phase acetonitrile: phosphate buffer (pH 3.8) 35 : 65 v/v ที่ 289 nm 58

ภาพประกอบ 21 แสดง amplitude sweep ของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) ฉ (F6)..... 60

ภาพประกอบ 22 แสดง frequency sweep ของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) ฉ (F6)..... 62

ภาพประกอบ 23 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) ฉ (F6)..... 64

ภาพประกอบ 24 แสดงพฤติกรรมการไหลความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเขื่อนกับความเค้นเขื่อนของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) ฉ (F6)..... 66

ภาพประกอบ 25 แสดงพฤติกรรมการไหลความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเขื่อนกับหนืดของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) ฉ (F6) 68

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของการวิจัย

โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์เป็นยาในกลุ่มเบต้าบล็อกเกอร์ที่ใช้ในการรักษาโรคปานแดงในเด็กเล็ก (Infantile hemangioma) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบหลอดเลือด ลักษณะเป็นก้อนเนื้อออกที่บริเวณหลอดเลือด ปัจจุบันมีการให้ยาในรูปแบบการรับประทาน ซึ่งบางกรณีพบอาการข้างเคียง การพัฒนาตำรับยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบยาทาสามารถหลีกเลี่ยงอาการจากการให้ในรูปแบบการรับประทานได้ มีงานวิจัยพัฒนาตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ ในรูปแบบอิมัลชัน น้ำในน้ำมัน (W/O) และอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) พบว่าสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของตำรับครีมพื้นอิมัลชันชนิด O/W มีลักษณะเนื้อครีมที่เนียนเป็นเนื้อเดียวกันมากกว่าตำรับอิมัลชันชนิด น้ำในน้ำมัน W/O เมื่อเปรียบเทียบกับอิมัลชัน และอิมัลชันชนิด W/O (จุฑาพร นามเสนาะ. 2558)

น้ำมันรำข้าว (rice bran oil) เป็นผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ ประกอบด้วยวิตามินอี กลุ่ม tocopherols tocotrienols และ gamma-oryzanol ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ นอกจากจะมีคุณค่าทางอาหารต่อร่างกายแล้ว ยังได้รับความสนใจในทางเภสัชภัณฑ์ในการนำมาใช้พัฒนาตำรับผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางและยา โดยมีการศึกษาต่อเนื่องจากงานวิจัยก่อนหน้า เพื่อพัฒนาตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้ น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน พบว่าตำรับที่ใช้ น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมันให้ผลการซึมผ่านของตัวยาสำคัญที่ดี แต่มีเสถียรภาพทางกายภาพไม่ดี โดยขนาดของอนุภาคของวัฏภาคภายในมีขนาดใหญ่ขึ้น และมีความหนืดลดลง (ภคจิรา ลีสุวรรณ. 2560) ดังนั้นเพื่อให้ได้ตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ สำหรับรักษาโรค Infantile hemangioma ในเด็กเล็กที่มีการซึมผ่านผิวหนังได้ดีและมีเสถียรภาพ จึงควรมีการพัฒนาตำรับครีมในรูปแบบตำรับอิมัลชันชนิด O/W ต่อไป โดยใช้ น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน และมีตัวยาสำคัญคือโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์เพื่อการรักษาโรคปานแดงในเด็กเล็ก

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1. เพื่อพัฒนาตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่ใช้ไขมันรำข้าวเป็นส่วนประกอบของวัฏภาคน้ำมันให้มีเสถียรภาพดี โดยไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพด้านการซึมผ่านผิวหนัง

1.2.2. เพื่อศึกษาผลของการปรับเปลี่ยนอัตราส่วนของสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับต่อประสิทธิภาพการซึมผ่านและเสถียรภาพของตำรับ

1.2.3. เพื่อหาความสัมพันธ์ของการศึกษาพฤติกรรมการไหลที่ส่งผลต่อเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

1.3 สมมติฐาน

1.3.1 การปรับเปลี่ยนอัตราส่วนของสารช่วยทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม ให้ได้ตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่ใช้ไขมันรำข้าวเป็นส่วนประกอบของวัฏภาคน้ำมันที่มีเสถียรภาพดี และประสิทธิภาพการซึมผ่านดี

1.3.2 พฤติกรรมการไหลของตำรับ ได้แก่ ความหนืด และสมบัติ viscoelastic บางรูปแบบสัมพันธ์กับเสถียรภาพทางกายภาพ

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อให้ได้ตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่มีเสถียรภาพ ได้รูปแบบพฤติกรรมการไหลที่ส่งผลให้เสถียรภาพทางกายภาพดี และประสิทธิภาพการซึมผ่านของตัวยาที่ดี มีความเหมาะสมในการนำไปใช้ในการรักษาโรค Infantile hemangioma ในทารก

1.5 ขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการพัฒนาตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่มีไขมันรำข้าวเป็นส่วนประกอบในวัฏภาคน้ำมัน โดยศึกษาเปรียบเทียบปริมาณการใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมเพิ่มความหนืดในวัฏภาคนอก ได้แก่ carbopol 940 และ poloxamer 407 ในการพัฒนาตำรับที่มีการใช้ไขมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมันกับตำรับดั้งเดิม เพื่อให้ตำรับมีเสถียรภาพและมีประสิทธิภาพด้านการซึมผ่านของตัวยาสำคัญที่ดีขึ้น ทำการพัฒนาตำรับโดยใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมจำพวกสารก่ออิมัลชันชนิด o/w ตลอดจนการปรับเปลี่ยนสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นที่ทำให้เกิดเสถียรภาพทางเคมีกับตัวยาโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ จากนั้นศึกษาสมบัติทางกายภาพและทางเคมี ได้แก่

ลักษณะปรากฏของตำรับภายนอก ความหนืดและพฤติกรรมการไหล ขนาดและการกระจายของอนุภาค ค่าความเป็นกรดต่าง จากนั้นวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับ ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญผ่านเมมเบรน ทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง ศึกษาเสถียรภาพทางกายภาพ ด้วยวิธี heating and cooling cycle และการศึกษาเบื้องต้นในสภาวะเร่งระยะสั้น และศึกษาเสถียรภาพทางเคมีโดยใช้อุณหภูมิสูงคงที่ 3 อุณหภูมิ เป็นเวลา 8 สัปดาห์

1.6 ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรต้น : ชนิดของน้ำมันที่ใช้ในวัฏภาคน้ำมัน ได้แก่ น้ำมันแร่ (Mineral oil) และน้ำมันรำข้าว (Rice bran oil)

ชนิด viscosity enhancer ได้แก่ carbopol 940 และ poloxamer 407

การเติมสารจำพวกแอลฟาไฮดรอกซีแอซิด

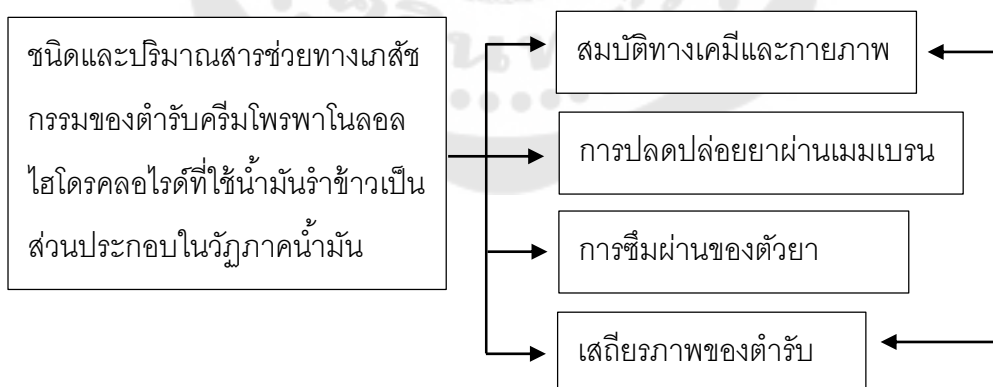
ตัวแปรตาม : สมบัติทางเคมีและทางกายภาพ

การปลดปล่อยผ่านเมมเบรนของตัวยาสำคัญ

การซึมผ่านของตัวยาสำคัญ

เสถียรภาพทางเคมีและทางกายภาพ

1.7 กรอบแนวคิดการวิจัย



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 Infantile hemangioma

Infantile hemangioma หรือ Capillary hemangioma คือ โรคปานแดงในเด็กเล็ก มีความผิดปกติของบริเวณหลอดเลือด ลักษณะเป็นเนื้องอกที่เซลล์เยื่อบุผิวหนังของหลอดเลือด โดยเนื้องอกที่พบไม่จัดเป็นเซลล์มะเร็ง โรค Infantile hemangioma พบได้ในทารกตั้งแต่กำเนิด ในกลุ่มเด็กที่มีผิวขาว และพบการเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 3:1 ความเสี่ยงในการเพิ่มการเกิดโรค Infantile hemangioma มาจากภาวะน้ำหนักรวมแรกเกิดน้อย เพศหญิง ภาวะคลอดก่อนกำหนด หรือมารดาที่มีอายุมากกว่า 30 ปี บริเวณที่พบมาก ได้แก่ ผิวหนังในสวนศีรษะ ลำคอ ใบหน้า และตามแขนขา หรือบางกรณีอาจเกิดกับอวัยวะภายในร่างกาย เช่น ตับ กล้องเสียง ระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น โรค Infantile hemangioma เป็นโรคที่หายได้เอง โดยลักษณะของปานแดงจะมีการเติบโตอย่างรวดเร็วในทารกวัย 7 เดือนแรก เมื่อทารกมีอายุเพิ่มขึ้น การเติบโตของปานแดงจะช้าลง จึงสามารถหายได้เองในระยะเวลาไม่นาน แต่ยังมีผู้ป่วยเพียง 10% ที่ต้องการการรักษาในขณะที่เซลล์มีการเติบโต (Chen; et al. 2015)

2.1.1 กลไกการเกิดโรค

ได้มีการอธิบายทฤษฎีต่างๆ ในการเกิดโรค Infantile hemangioma แต่ยังไม่มีความสมมติฐานที่แน่ชัดในการอธิบายโรคได้ เช่น จากต้นกำเนิดโรค ความผิดปกติหรือการกลายพันธุ์ของหลอดเลือด หรือ ปัจจัยในการเติบโตของเซลล์ กลไกการเกิดโรคเป็นเพียงแค่อธิบายพื้นฐาน โดยเกิดจากเซลล์ต้นกำเนิดในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เกี่ยวข้องกับ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่ง VEGF จะทำให้เกิดสร้างเส้นเลือดฝอยในรก แต่ถ้ามีการตกค้างหรือมีอยู่ในร่างกายเด็กมากเกินไป จะทำให้เกิด Infantile hemangioma เนื้อเยื่อเซลล์ส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค Infantile hemangioma ประกอบด้วย endothelial cells dendritic cells และ mast cells (Chen ; et al. 2015)

2.1.2 ระยะเวลาเจริญเติบโต

Proliferative phase พบลักษณะเป็นก้อนเนื้อ มีการเพิ่มขนาดของ endothelial cells และการแบ่งเซลล์แบบ mitosis จำนวน mast cells เพิ่มขึ้น เนื้อเยื่อมีความซับซ้อน ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ basic fibroblast growth factor (bFGF) และ vascular endothelial growth factor(VEGF) ลักษณะของ hemangioma มีสีแดง พบความลึกได้ทั้ง 3 ระดับ

Stationary phase มีการเติบโตคงที่ ลักษณะของ hemangioma ไม่มีการขยายของขนาด

Involuting phase เป็นระยะที่ไม่มีมีการเติบโตของเซลล์ แต่เป็นระยะที่เซลล์ค่อยๆ ตาย ลักษณะเริ่มแบน ไม่เกิดการกระตุ้นเซลล์ พบ endothelial cells ในชั้นแมทริกซ์ ซึ่งเรียกว่า fibrous-fatty tissue ลักษณะเป็นก้อนพังผืดของไขมัน จากนั้นสีและเนื้อเยื่ออ่อนลง (Zimmermann; et al. 2010)

2.1.3 ระดับความลึกของ hemangioma

Superficial เกิดจาก papillary dermis ซึ่งเป็นชั้นผิวหนังแท้ชั้นบนอยู่ชิดกับชั้นหนังกำพวด ลักษณะของ hemangioma เป็นเนื้อสีแดง

Deep เกิดจากชั้น reticular dermis ซึ่งเป็นชั้นผิวหนังแท้ชั้นใน ที่มีเส้นใยอยู่หนาแน่น หรือ ชั้น subcutaneous tissue ซึ่งเป็นชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ลักษณะของ hemangioma มีสีม่วงเข้ม

Mixed เกิดทั้งระดับ superficial และ deep (Zimmermann ; et al. 2010)

2.1.4 การรักษา

โรค Infantile hemangioma มีความแตกต่างกันจากขนาดเล็กหรือระยะเริ่มต้นการเติบโตจนถึงการเพิ่มขนาดระยะที่เป็นก้อนเนื้อ และสามารถหาได้เอง โดยใช้ระยะเวลาไม่ยาวนาน ขนาดจะค่อยๆลดลง ซึ่งถือว่ายังไม่มีความจำเป็นในการรับการรักษา เว้นแต่ต้องการภาพลักษณ์ ความสวยงาม หรือปัญหาจากภาวะระบบทางเดินหายใจอุดตัน (Zimmermann ; et al. 2010)

เริ่มแรกมีการรักษาด้วย oral corticosteroids พบว่าการรักษามีประสิทธิผล แต่มีความเสี่ยงในระยะยาว ระบบภูมิคุ้มกันและการเจริญเติบโต และมีส่วนน้อยที่ใช้การรักษาด้วย interferon alpha vincristine และ cyclophosphamide เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงและความเป็นพิษ นอกจากนี้ยังมีรายงานการรักษาด้วยการฉีด steroid การผ่าตัดเปิด การส่องกล้องผ่าตัด และการรักษาด้วยเลเซอร์ พบว่าการรักษาประสบความสำเร็จ ปัจจุบันมีการใช้ยาโพรพาโนลอล ในการรักษาโรค Infantile hemangioma อย่างแพร่หลาย มีสมมติฐานกลไกการรักษาที่เป็นไปได้ และมีรายงานผลการรักษาโรค Infantile hemangioma ได้ในระยะ proliferative phase (Callahan;&Yoon. 2012)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ได้แก่ ขนาดและขอบเขตการเติบโต ความลึกแผดบริเวณที่พบ อัตราการเจริญเติบโต อายุแผด รูปแบบของยาและปริมาณในการรักษา และความเสี่ยงหรือประสพการณ์การรักษาของศัลแพทย์ (Callahan;&Yoon. 2012)

2.1.5 ภาวะแทรกซ้อนของโรค

มีการเกิดแผลเป็น การเกิดรอยแผลทิ้งไว้บริเวณผิวหนัง ซึ่งเกิดจากภาวะเส้นเลือดฝอยขยายตัวผิดปกติ หลอดเลือดผิวหนังมีการอักเสบ ทำให้เป็นที่สังเกตเห็นได้ ส่งผลให้เกิดการเสียโฉม บริเวณแผลมีเลือดออก เนื่องจากมีเส้นเลือดฝอยอยู่จำนวนมาก การเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตัน ระบบทรวงอกทางเดินหายใจ กรณีที่เกิดภายในหลอดลม ระบบการมองเห็นหากก่อนเนื้อเกิดขึ้นบริเวณรอบดวงตาและมีการขยายขนาดขึ้น เกิดระบบหัวใจล้มเหลว รวมถึงกลุ่มอาการของ PHACES syndrome และ PELVIS syndrome หรือจนกระทั่งเสียชีวิต (Drolet; et al. 2013)

2.2 การรักษา Infantile hemangioma ด้วยยา

2.1 รูปแบบยารับประทาน

การรักษาโรค Infantile hemangioma โดยรูปแบบการรับประทานยาไพโรฟานอลอลไฮโดรคลอไรด์มีรายงานศึกษาการใช้ยาไพโรฟานอลอลไฮโดรคลอไรด์กับการรักษาโรค Infantile hemangioma โดยกำหนดปริมาณการให้ยาขนาด 1 mg/kg/day ในเด็ก 24 คน อายุตั้งแต่ 4 ถึง 17 เดือน พบว่าเด็ก 23 ใน 24 คน (95.8%) มีอาการดีขึ้น เมื่อเปลี่ยนขนาดยาเป็น 2 mg/kg/day พบว่าเด็ก 22 ใน 24 คนทนต่อการรักษาดี มี 3 ใน 24 คน เริ่มมีอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะและไม่พบปัญหาหากลดปริมาณการให้ยาลง อาการข้างเคียงที่พบ คือ ง่วงและหลับ (McGee; et al. 2013) นอกจากนี้ยังมีรายงานการให้ยาไพโรฟานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในทารกอายุ 1 ถึง 5 เดือน พบว่าเมื่อให้ยาขนาด 3 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 6 เดือน 88% ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาไพโรฟานอลอลไฮโดรคลอไรด์มีอาการดีขึ้นใน 5 สัปดาห์ (Léauté-Labrèze; et al. 2015) และการให้ยาในช่วงปริมาณ 2 ถึง 3 mg/kg/day พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายใน 2 เดือนแรก และไม่พบอาการข้างเคียง (Aletaha; et al. 2012) ดังนั้นในทางการค้าจึงมีการแนะนำปริมาณการให้ยานแนะนำการใช้ 1-3 mg/kg/day (20 mg/5 mL และ 40 mg/5 mL) 3 เวลา ในการรักษาโรค infantile hemangioma เพื่อยับยั้งการทำงานของ beta receptor ให้เกิดประสิทธิผล และมีความปลอดภัยในการรักษา (Drolet ; et al. 2013)

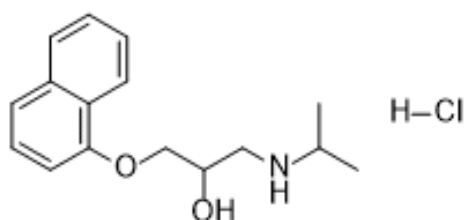
2.2 รูปแบบยาทา

มีการศึกษาผลและความปลอดภัยของ 1% ยาทาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ (propranolol crushed pills/petroleum jelly: 10 mg/1 g) ในการรักษาโรค Infantile hemangioma บริเวณ superficial ในเด็กอายุเฉลี่ย 4 เดือน พบว่าบริเวณที่เกิดแผล 28 แผล หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 21 สัปดาห์ มีการเปลี่ยนแปลงขนาด สี และก้อนเนื้อ 57% มีผลการตอบสนองที่ดี 33% ตอบสนองบางส่วน และ 3% ไม่มีการตอบสนอง ซึ่งโดยรวมแล้วมีการตอบสนองและตอบสนองบางส่วน 90% จากการรักษา และพบว่าไม่มีผลข้างเคียง โดยเห็นการเปลี่ยนแปลงได้เมื่อเวลาผ่านไป 1 สัปดาห์ (Xu; et al. 2012) ต่อมาจึงมีการพัฒนานาโนเทคโนโลยี เป็นพัฒนาประสิทธิภาพระบบนำส่งยา พบว่าผลข้างเคียงลดลง เกิดพิษต่ำ และได้ผลรักษามีประสิทธิภาพ จากรายงานปริมาณยาที่ใช้ 0.5% ของตำรับ ขนาดที่ใช้ทา 2 ml/cm² 3 เวลา ต่อวัน ศึกษาภายใน 2 สัปดาห์ ถึง 11 เดือน พบว่าให้ผลการรักษาในทางที่ดีขึ้น ไม่มีผลข้างเคียง ไม่พบอาการดังต่อไปนี้ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (bradycardia) โรคความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) หลอดลมตีบ (bronchospasm) ภาวะโพแทสเซียมสูง (hyperkalemia) อาการแปรปรวน ง่วงนอน เป็นไข้ คลื่นไส้ และท้องเสีย ขณะเดียวกันไม่พบอาการอักเสบ การลอก การเปื่อย และการเกิดแผลเป็น แต่มีเพียง 4% ที่มีอาการระคายเคือง ซึ่งได้รับการประเมินว่าอยู่ในระดับอ่อน ซึ่งต่อมามีการพัฒนากระบวนการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง โดยการพัฒนาระบบนำส่งยาด้วย liposomal gel พบว่าเพิ่มการกระจายตัวของยา โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์บนผิวหนังได้ดี และลดปริมาณความเข้มข้นยาในเนื้อเยื่ออื่นๆ ส่งผลข้างเคียงต่ำต่อ หัวใจ ตับ ม้าม ปอด และไต ไม่มีผลการระคายเคืองกับผิวหนังเมื่อทดสอบการแพ้ในกระต่าย (Chen ; et al. 2015) ดังนั้นยาทาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์จึงจัดเป็นรูปแบบยาที่มีการพัฒนาระบบนำส่งยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ส่งผลต่อการลดสีและขนาดของ hemangioma และเพิ่มความสะดวกในการใช้งาน

มีรายงานการใช้ยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับยาที่มอลลดรักษา infantile hemangioma พบว่าให้ผลข้างเคียงต่ำ ปริมาณการใช้ยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ 1.5 ถึง 2 mg/kg/day และยาที่มอลลดมาเลต 0.5% (5mg/ml) รักษาแผลทั้งชนิดตื้นและลึก พบว่าสามารถยับยั้งการเติบโตของ hemangioma ได้ โดยผลใช้ยาร่วมกัน ภายในระยะเวลา 6 เดือน ระดับแผลลดลง 18% สีและแผลอ่อนลง และมีผู้ป่วย 11 ใน 13 คน มีอาการดีขึ้น ระยะเวลาในการรักษาลดลง ยังคงพบผลข้างเคียง หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตต่ำ และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Matuszczak; et al. 2013; Ge; et al. 2016)

2.3 โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

สูตรโครงสร้างทางเคมี $C_{16}H_{21}NO_2HCl$ (ภาพประกอบ 1) และสมบัติทางกายภาพ ดังแสดงในตารางที่ 1



ภาพประกอบ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

ที่มา: Venkata Srikanth, Meka; et al. (2012). Statistical Design and Evaluation of a Propranolol Hcl Gastric Floating Tablet. P.60

โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์เป็น beta-adrenergic receptor blocker หรือเบต้าบล็อกรเกอร์ชนิดแบบไม่จำเพาะเจาะจง ออกฤทธิ์ต่อตัวรับหรือหน่วยรับที่มีชื่อว่า beta receptor ซึ่งถูกพบบริเวณกล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ หลอดลม หลอดเลือดฝอย หรือเซลล์ประสาท (Drolet ; et al. 2013)

โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์เป็น beta-adrenergic blocking agents beta-adrenergic antagonists หรือ beta antagonists ชนิดแบบไม่จำเพาะเจาะจง โครงสร้างของโพรพานอลอลสามารถจับกับ beta 1 และ 2 ซึ่งตัวเป็น adrenoreceptors ที่มี membrane stabilizing activity ส่งผลให้ chronotropic inotropic ลดลง ส่งผลทำให้ heart rate (HR) ซึ่งเป็นอัตราการเต้นของหัวใจต่อนาที และ blood pressure (BP) ซึ่งเป็นความดันโลหิตมีค่าลดลง (Drolet ; et al. 2013) ยารับประทานโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ มีการดูดซึมในระบบทางเดินอาหารเกือบทั้งหมด มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และกำจัดออกโดยกระบวนการ first pass metabolism ถูกกำจัดออกที่ตับกว่า 90% ยาโพรพานอลอลสามารถจับกับโปรตีนในร่างกายได้สูงถึง 80-95% มีการแพร่กระจายไปทั่วร่างกายโดยเฉพาะที่ตับ ไต หัวใจ และสมอง

ตาราง 1 แสดงสมบัติโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

น้ำหนักโมเลกุล	295.807 g/mol
pKa	9.45
จุดหลอมเหลว	163-164 องศาเซลเซียส
สถานะ	ของแข็ง
ลักษณะ	เป็นผง สีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสขม
ตัวทำละลาย	น้ำและแอลกอฮอล์
การเก็บรักษา	ทนความร้อน เก็บให้พ้นแสงและความชื้น

โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในการรักษาโรค Infantile hemangioma ออกฤทธิ์โดยการลด basic fibroblast growth factor (bFGF) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญของการสร้างเส้นเลือดแดงใหม่ อีกทั้งเพิ่มระดับการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในเซลล์เยื่อหลอดเลือดของเส้นเลือดฝอย นอกจากนี้ยังมีรายงานการยับยั้งเอนไซม์กลุ่ม MMP-9 เพื่อยับยั้งการเติบโตของก้อนเนื้อ (Zimmermann ; et al. 2010) ดังนั้นยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการนำมาใช้รักษาโรค Infantile hemangioma ในเด็ก

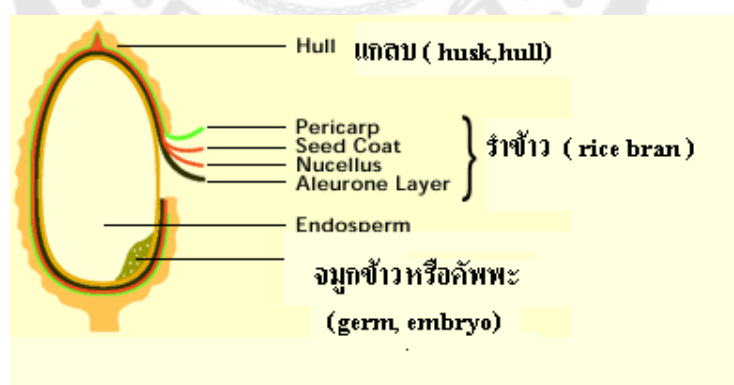
ปัจจุบันยารับประทานโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์นำมาใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) โรคหัวใจขาดเลือด (angina pectoris) และโรคไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) ทำให้เกิดอาการข้างเคียง ดังนี้

โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคความดันโลหิตต่ำ ยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตลดลงหลังจากให้ยาไปประมาณ 2 ชั่วโมง เมื่อรับประทานขนาด 2 mg/kg/day 3 เวลา พบว่าไม่มีอาการ จากนั้นเปลี่ยนอัตราการเต้นของหัวใจไม่มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อผู้ป่วยได้รับยาในปริมาณ 4 mg/kg/day ในผู้ป่วย 25 คน พบความดันโลหิตสูงผิดปกติ 4/25 คน

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและอาการชักในภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เมื่อรับประทานยาไพโรพาทาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ กลไกในการลดน้ำตาลในเลือดเป็น Beta receptor คือ ยับยั้ง catecholamine ลด glycogenolysis gluconeogenesis และ lipolysis ปริมาณขั้นต่ำที่ได้รับ 1.25-2.0 mg/kg/day ในเด็กและทารกเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากเด็กเหล่านี้มีอัตราการใช้กลูโคสสูงและการสะสมไกลโคเจนที่ต่ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจะแสดงอาการเหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว กังวล และหิว นอกจากนี้ไพโรพาทาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ อาจทำให้เกิดหลอดลมตีบ เกิดอาการหอบหืด หายใจมีเสียง หลอดลมอักเสบ เป็นผลมาจากการใช้ยา ซึ่งเป็นผลโดยตรงกับจากการยับยั้งการขยายหลอดลม ดังนั้นจึงควรมีการใช้ยาระมัดระวัง (Drolet ; et al. 2013)

2.4 น้ำมันรำข้าว

น้ำมันรำข้าวได้จากการสกัดรำข้าว (rice bran) โดยรำข้าว คือ เยื่อหุ้มเมล็ดของข้าว จัดเป็นวัตถุดิบสำหรับผลิตน้ำมันรำข้าวที่ได้จากการกระบวนการขัดสีข้าว โดยรำข้าวมีน้ำมันอยู่ประมาณ 20-25% กระบวนการสกัดน้ำมันรำข้าวใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น เฮกเซน หรือกระบวนการทางเอนไซม์ เช่น โปรตีเอส เพื่อให้ได้น้ำมันรำข้าว ประกอบด้วยโปรตีน ลิพิด tocopherols และ bioactive compounds (Rohman. 2014)

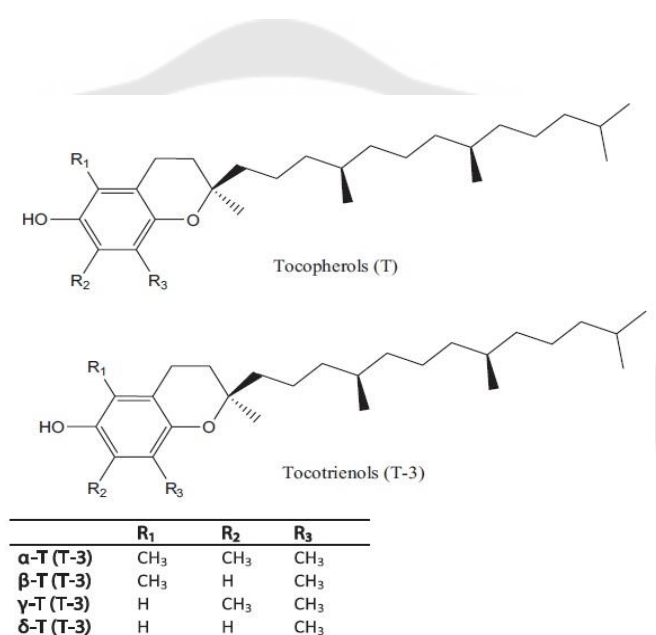


ภาพประกอบ 2 แสดงส่วนประกอบของเมล็ดข้าว

ที่มา: Rohman, Abdul. (2014). Chapter 37 - Rice Bran Oil's Role in Health and Cooking. *In Wheat and Rice in Disease Prevention and Health*. P. 483.

ส่วนประกอบที่สำคัญในน้ำมันรำข้าว ได้แก่

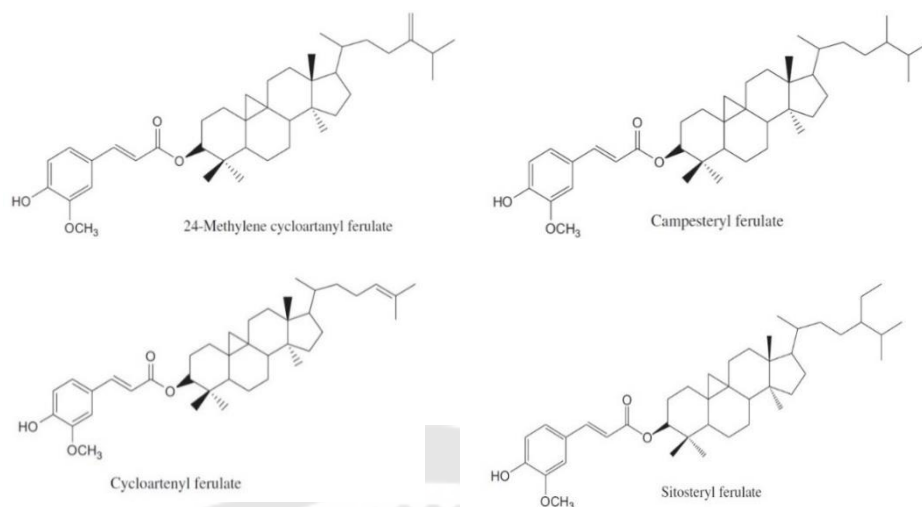
2.4.1 วิตามินอี ประกอบด้วยกลุ่ม tocopherols เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ alpha-tocopherol beta-tocopherol delta-tocopherol tocopherol และ gamma-tocopherol กลุ่ม tocotrienols (tocols หรือ vitamin E 0.10–0.14%) จัดอยู่ในกลุ่มวิตามินอี ประกอบด้วย alpha-tocotrienols beta-tocotrienols delta-trienols และ gamma-tocotrienols โดย alpha-tocopherols เป็น physiological activity ที่ดีที่สุด ยับยั้งคอเลสเตอรอล และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Rohman. 2014; Rigo; et al. 2014)



ภาพประกอบ 3 แสดงโครงสร้างของวิตามินอี

ที่มา: Rohman, Abdul. (2014). Chapter 37 - Rice Bran Oil's Role in Health and Cooking. *In Wheat and Rice in Disease Prevention and Health*. P. 486.

2.4.2 Gamma-oryzanol ซึ่งเป็นเอสเทอร์ของ *trans-ferulic acid* เป็นสายที่อยู่กับ phytosterols คือ sterols และ triterpenic alcohols เป็นสารประกอบ cycloartenyl ferulate, 24-methylenecycloartenyl ferulate, campesteryl ferulate, และ beta-sitosteryl ferulate มีสมบัติต้านอนุมูลอิสระ และต้านการอักเสบ



ภาพประกอบ 4 แสดงโครงสร้างของ gamma-oryzanol

ที่มา: Rohman, Abdul. (2014). Chapter 37 - Rice Bran Oil's Role in Health and Cooking. *In Wheat and Rice in Disease Prevention and Health*. P. 485.

2.4.3 กรดไขมันอิ่มตัวและกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว เช่น โอมะก้า 9 (oleic acid) โอมะก้า 6 (linoleic acid), โอมะก้า 3 (linolenic acid) และยังมีกรดไขมันที่ใกล้เคียงกับผิวหนังมนุษย์ (ภคจีรา ลีสุวรรณ. 2560) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงกรดไขมันในผิวหนังมนุษย์ ไชปลาวาฬ และในน้ำมันรำข้าว

	กรดไขมัน				
	Myristic acid	Palmitic acid	Stearic acid	Oleic acid	Linoleic acid
Human adipose	3	25	8	46	10
Whale blubber	8	12	3	35	10
Rice bran oil	-	17	2	44	36

น้ำมันรำข้าวจัดเป็น bioactive phytochemicals ที่ได้รับความสนใจทั้งในทางอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอาง และทางการแพทย์ นอกจากน้ำมันรำข้าวจะมีคุณค่าทางอาหารต่อร่างกายแล้ว ยังมีสรรพคุณในการลดระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือด จึงลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอุดตัน มีฤทธิ์ในด้านอนุมูลอิสระ จึงมีการนำมาใช้ทางเภสัชภัณฑ์ ในการบริโภคเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร การพัฒนาตำรับในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ทางด้านความชุ่มชื้นกับผิวแห้ง การลดเลือนริ้วรอย เพิ่มอายุการเก็บรักษายา และยังช่วยพัฒนาชีวประสิทธิผลของสารสำคัญในการพัฒนาระบบนำส่งในการซึมผ่านผิวหนัง ด้วยระบบนาโนในทางเภสัชกรรม ได้แก่ nanoemulsion, liposomes, solid lipid nanoparticle, polymeric nanoparticle, lipidcore nanocapsule, nanosome และ nanosponge มีรายงานการนำน้ำมันรำข้าวซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มาใช้ในเป็นส่วนประกอบในตำรับครีมรูปแบบ O/W ในอัตราส่วน 10:10:80 (น้ำมันรำข้าว:สารลดแรงตึงผิว:น้ำ) ศึกษาความคงตัวของตำรับ พบว่าตำรับมีความคงตัวของกายภาพ droplet size มีความคงตัวสม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 90 วัน ที่อุณหภูมิ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ และ $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ส่วนค่า pH เท่ากับ 6 พบว่าอยู่ในช่วงที่เหมาะสมกับผิวหนัง (Bernardi; et al. 2011) นอกจากนี้ยังมีรายงานฤทธิ์การต้านริ้วรอย โดยพัฒนาตำรับครีมร่วมกับน้ำมันรำข้าว วิตามินอี โซมในรูปแบบเจลและครีม พบว่าให้ผลในการเพิ่ม skin hydration และความยืดหยุ่นกับผิวหนังได้ (Bernardi ; et al. 2011; Manosroi; et al. 2012)

2.5 ครีม (cream)

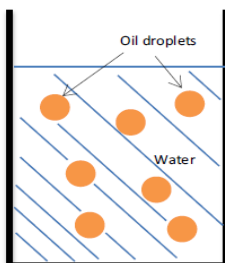
ครีม เป็นระบบอิมัลชันประกอบด้วยของเหลวสองวัฏภาคที่ไม่เข้ากันได้ (Padilla;Palma;&Barroso. 2005) หยตของเหลวชนิดหนึ่งกระจายตัวในของเหลวอีกชนิดหนึ่ง (ชุตติมา วีรินชพงส์. 2553) วัฏภาคภายใน (internal phase) อยู่ในรูปหยดเล็กๆ กระจายตัวอยู่ในวัฏภาคภายนอก (external phase) (เกสร จันทร์ศิริ. 2549)

2.5.1 อิมัลชันสามารถแบ่งประเภทตามขนาดดังนี้

2.5.1.1 แมโครอิมัลชัน ประกอบด้วยอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) น้ำในน้ำมัน (O/W)

2.5.1.3 ไมโครอิมัลชัน ประกอบด้วยไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) น้ำในน้ำมัน (O/W) ขนาดอนุภาคเล็กกว่า 100 nm

2.5.1.2 นาโนอิมัลชัน อิมัลชันมีขนาดอนุภาค 100-1000 nm อิมัลชันมีลักษณะใส (เกสร จันทรศิริ. 2549)



ภาพประกอบ 5 แสดงโครงสร้างของอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ

ที่มา: Kulkarni, Vitthal S.; & Shaw, Charles. (2016). Chapter 4 - Formulating Creams, Gels, Lotions, and Suspensions. In *Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages*. P.29.

ตำรับยาอิมัลชันที่ใช้กับผิวหนัง ด้วยยาสำคัญบรรจุอยู่ในวัฏภาคน้ำหรือวัฏภาคน้ำมัน ข้อดีของตำรับครีม คือ ให้ตัวยาชิมผิวได้ดีขึ้น ช่วยกลบกลิ่นไม่พึงประสงค์ของยา ลดการสัมผัสตัวยาคัญโดยตรง ตำรับมีความเหนียวตามประเภทของอิมัลชัน ลักษณะสวยงาม ล้างออกง่าย กระจายตัวได้ดี ให้ความชุ่มชื้น จึงได้รับความนิยมทางเภสัชกรรมและเครื่องสำอาง (ชุติมา วีรนิช พงศ์. 2553; เกสร จันทรศิริ. 2549)

2.5.2 ส่วนประกอบของแมโครอิมัลชัน

วัฏภาคน้ำมัน (oil phase) ประกอบด้วยสารที่ละลายในน้ำมัน ไขมัน แวกซ์ และน้ำมัน น้ำมันที่นิยมใช้ คือ น้ำมันพีช น้ำมันแวน้ำมันสังเคราะห์ หรือน้ำมันรำข้าว เพื่อเพิ่มความเหนียว ความชุ่มชื้น และเสถียรภาพของตำรับ

สารก่ออิมัลชัน (emulsifier) เพื่อให้เกิดฟิล์มล้อมรอบหยดของวัฏภาคภายใน ลดแรงตึงผิว ป้องกันการรวมหยดของวัฏภาคภายใน แบ่งออกเป็นชนิดต่างๆ ดังนี้

1. สารลดแรงตึงผิว ชนิดประจุลบ เมื่อละลายน้ำเกิดการแตกตัวเป็นไอออนประจุลบ ได้แก่ soap ชนิดประจุบวก เมื่อละลายน้ำเกิดการแตกตัวเป็นไอออนประจุบวก ใช้ร่วมกับสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ ได้แก่ quaternary ammonium compound ชนิดที่ไม่มีประจุ นิยม

นำมาใช้ ไม่มีพิษ และไม่เกิดความระคายเคือง ได้แก่ glyceryl monostearate, sorbitan monostearate, polysorbate, fatty alcohol และ poloxamer

งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการพัฒนาตำรับอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน พบว่ามีการใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ เช่น polysorbate 80, polysorbate 60, sorbitan oleate และ PEG-30 castor oil ในตำรับครีมน้ำมันรำข้าว ทำการทดสอบการระคายเคือง พบว่าไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง

2. พอลิเมอร์ ได้แก่ polysaccharide ทำให้เกิดฟิล์มที่มีความแข็งแรง

3. ของแข็งที่มีขนาดอนุภาคละเอียด ได้แก่ colloidal hydroxide และ aluminium hydroxide

สารให้ความชุ่มชื้น (emollient) เป็นส่วนประกอบในวัฏภาคน้ำมัน ทำหน้าที่ให้ความนุ่ม ชุ่มชื้น เพิ่มเนื้อ ความเหนียว และความหนืด ส่วนใหญ่เป็นสารจำพวกไขมัน น้ำมัน ทั้งจากธรรมชาติและสังเคราะห์ ได้แก่ น้ำมันพืช น้ำมันแร่ petrolatum, paraffin, cetyl alcohol, stearyl alcohol และ lanolin

สารคงความชุ่มชื้น (humectant) เป็นส่วนประกอบในวัฏภาคน้ำ ทำหน้าที่ป้องกันการระเหยของน้ำ ไม่ทำให้ผิวหน้าของตำรับครีมแห้งแตก เพิ่มความชุ่มชื้น ได้แก่ propylene glycol, sorbitol mannitol และ glycerin

สารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ได้แก่ butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene และ tocopherol ส่วนประกอบในตำรับที่ไวต่อปฏิกิริยาออกซิเดชัน คือ สารแต่งกลิ่น รส น้ำมัน และไขมัน

สารกันเสีย (preservative) ทำหน้าที่ป้องกันการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ในตำรับครีม สารกันเสียละลายอยู่ในวัฏภาคน้ำและน้ำมัน ประสิทธิภาพขึ้นอยู่กับปริมาณที่เหมาะสมและเพียงพอ สารกันเสียที่นิยมใช้ ได้แก่ benzoic acid, sorbic acid, propylparaben และ methylparaben (เกสร จันทรศิริ. 2549; ชุตติมา วีรินชพงศ์. 2553)

2.6 การดูดซึมผ่านทางผิวหนัง

ผิวหนังของมนุษย์แบ่งเป็น 3 ชั้นหลัก คือ

2.6.1 ชั้นหนังกำพวด (epidermis) เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่ชั้นนอกสุด มีลักษณะบาง มีเส้นขน และรูเหงื่อ บริเวณผิวหนังด้านบนสุดมีฟิล์มไขมันบางเคลือบ ป้องกันการสูญเสียน้ำจากผิวหนัง องค์ประกอบส่วนใหญ่ของหนังกำพวด คือ คีราติโนไซต์ (keratinocytes) เมลาโนไซต์ (melanocytes) เซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans cells) และเซลล์เมอร์เคิล (Merkel cells) แบ่งชั้นหนังกำพวดได้เป็น 4 ชั้น (ภาพประกอบ 6) คือ

Stratum corneum เป็นชั้นผิวหนังที่ไม่มีชีวิต มี corneocytes ที่ตายแล้ว หรือเรียกว่า ชั้นที่ไคล ประกอบด้วยชั้นลิปิดไบเลเยอร์ ซึ่งเป็นชั้นไขมัน ทำหน้าที่ปกป้องผิวหนัง และขัดขวางการซึมผ่านของสารเข้าสู่ผิวซึ่งมีผลต่อระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ถัดลงมาเป็นชั้น

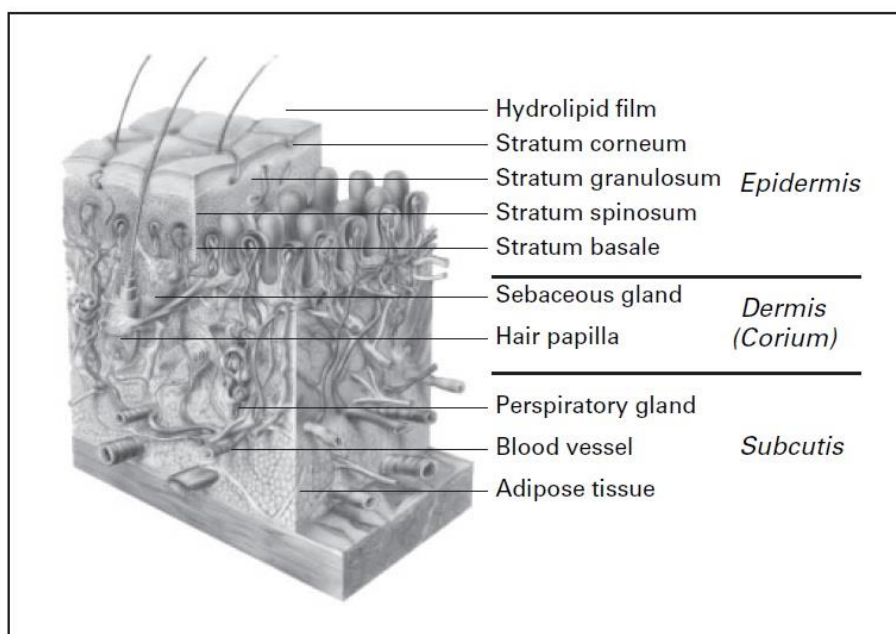
Stratum granulosum เซลล์เรียงตัวประมาณ 2-3 ชั้น ประกอบด้วยเซลล์ที่มีลักษณะแบน ภายในไซโทพลาซึม จะมี keratohyaline granules ชั้นถัดลงมาเป็นชั้น

Stratum spinosum เป็นชั้นที่มีเซลล์เรียงตัวหนาประมาณ 5-10 ชั้น มีการสะสมเม็ดสีอยู่ภายในเซลล์ มีการผลิตโปรตีนที่เรียกว่า keratin ซึ่งจะมีลักษณะเล็กเรียวยาว และชั้นหนังกำพวดชั้นล่างสุดเป็นชั้น

Stratum basale อยู่ชั้นล่างสุดติดกับผิวหนังแท้ จะเป็นชั้นที่มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนเซลล์ keratinocyte เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัวจะมีการเจริญขึ้นไปด้านบนและถูกผลัดออก

2.6.2 ชั้นหนังแท้ (dermis) เป็นชั้นผิวที่อยู่ถัดจากชั้นหนังกำพวด เป็นชั้นที่มีความหนาและความยืดหยุ่น ประกอบด้วยน้ำ คอลลาเจน อิลาสติน กรดไฮยาลูโรนิก เส้นเลือดฝอย เส้นประสาท ต่อมเหงื่อ และรากขน เนื้อเยื่อเกี่ยวพันทำให้ผิวมีความแข็งแรงและมีความชุ่มชื้น

2.6.3 ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เป็นชั้นไขมันที่อยู่ในสุดของชั้นผิวหนัง ประกอบด้วยหลอดเลือด ต่อมเหงื่อ และไขมัน เป็นแหล่งให้พลังงานและควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ชั้นไขมันช่วยป้องกันและรับแรงกระแทกจากภายนอก



ภาพประกอบ 6 แสดงโครงสร้างของชั้นผิวหนัง

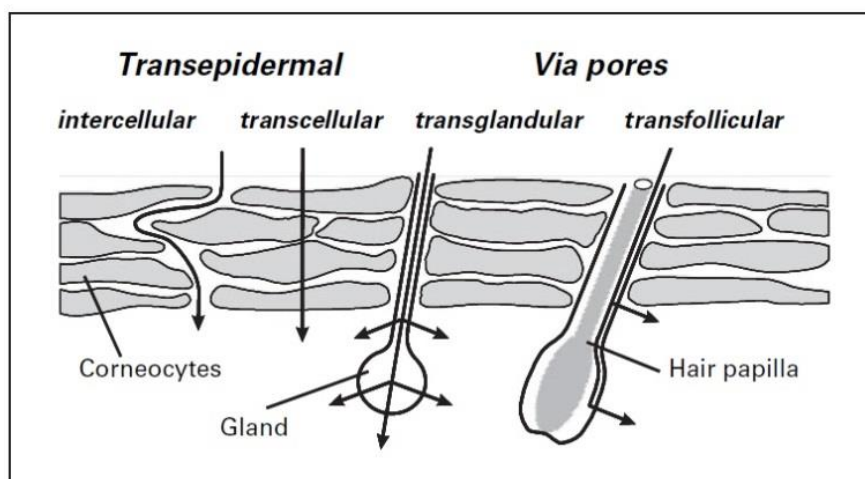
ที่มา: Trommer, H.; & Neubert, R. H. (2006). Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. A Review. *Skin Pharmacol Physiol*. P.106.

การดูดซึมผ่านผิวหนังของยานั้น ชั้นหนังกำพร้าส่วน stratum corneum จัดเป็นโครงสร้างที่มีผลต่อการซึมผ่านมากที่สุด สามารถอธิบายได้จากโครงสร้าง brick-mortar model ดังแสดงในภาพประกอบ 7 โดยยาสามารถซึมผ่าน stratum corneum ได้อย่างน้อย 3 วิธี ได้แก่ (Pathan;&Setty. 2009)

Transcellular permeation โมเลกุลจะผ่านไขมัน (mortar) และเซลล์ (brick) ที่เป็น corneocyte ลงไป

Intercellular permeation โมเลกุลจะผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ในชั้นไขมัน การเคลื่อนที่จะแทรกผ่านบริเวณที่เป็นไขมันเท่านั้น เคลื่อนที่ตามช่องว่างระหว่างเซลล์ และสามารถซึมผ่านได้ดีในโมเลกุลที่ชอบไขมัน

Transappendageal การดูดซึมผ่านทางรูขุมขน เช่น ท่อต่อมไขมันที่มีรู โดยมีเส้นขนหรือไม่มีก็ได้ ต่อมเหงื่อ เป็นต้น โมเลกุลที่ดูดซึมสามารถผ่านลึกลงไปยังชั้นผิวหนังแท้ (Pathan;&Setty. 2009)



ภาพประกอบ 7 แสดงกลไกการดูดซึมผ่านทางผิวหนัง

ที่มา: Trommer, H.; & Neubert, R. H. (2006). Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. A Review. *Skin Pharmacol Physiol*. P.107.

2.7 วิทยากระแสน้ำสูง (Advanced rheology)

เป็นการศึกษาสมบัติการไหล (flow) และการเปลี่ยนรูป (deformation) จากแรงที่มากกระทำ ได้แก่

ความเค้น (stress; σ) หมายถึง แรงที่มากกระทำตั้งฉากกับผิวต่อพื้นที่หน้าตัด

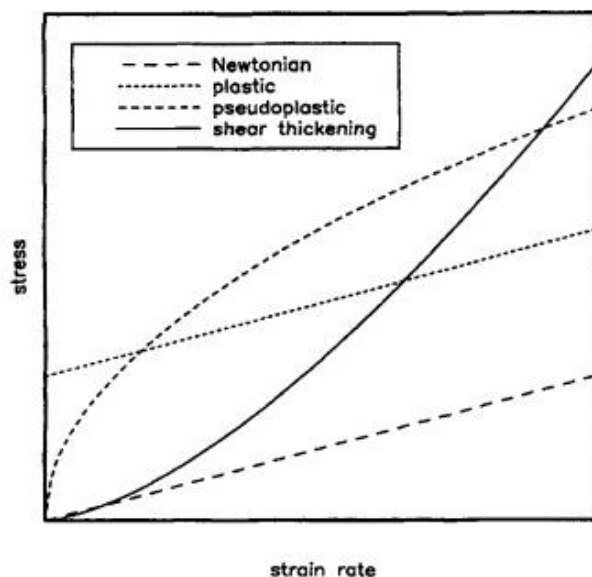
ความเค้นเฉือน (shear stress; τ) หมายถึง ความเค้นที่จากแรงเฉือนที่มากกระทำให้เกิดการเคลื่อนผ่านจากกัน หาค่าได้จากอัตราส่วนของแรงเฉือน (shear force) กับพื้นที่

ความเครียด (strain; ϵ) หมายถึง การเปลี่ยนรูป (deformation) เมื่อมี stress มากกระทำ

ความเครียดเฉือน (shear strain; γ) หมายถึง การเปลี่ยนรูป เมื่อมีแรงเฉือนมากกระทำ

(จุฑาพร นามเสนาะ. 2558; หทัยชนก เพ็ชรมาตศรี. 2555)

พฤติกรรมการไหลของของไหลโดยไม่ขึ้นกับเวลาแบ่งได้ 2 แบบ



ภาพประกอบ 8 แสดงพฤติกรรมการไหลของของไหล

ที่มา: Struble, Leslie J.; & Ji, Xihuang. (2001). 9 - Rheology. In *Handbook of Analytical Techniques in Concrete Science and Technology*. Edited by Ramachandran, V. S.; & Beaudoin, James J. pp. 333-367. Norwich, NY: William Andrew Publishing.

2.7.1 Newtonian flow

เป็นพฤติกรรมการไหลที่เป็นไปตามกฎของนิวตัน ความหนืดมีค่าคงที่ ไม่ขึ้นกับอัตราเฉือนหรือความเร็วในการกวน ณ อุณหภูมิหนึ่ง เช่น น้ำ น้ำมัน กลิเซอริน แอลกอฮอล์ เป็นต้น

2.7.2 Non Newtonian flow

เป็นลักษณะการไหลที่ไม่เป็นไปตามกฎของนิวตัน โดยค่าความหนืดไม่คงที่ ขึ้นอยู่กับอัตราเฉือน หรือความเร็วในการกวน สามารถแบ่งลักษณะการไหลได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

Pseudoplastic flow (check font) เป็นการไหลแบบซูโดพลาสติก ค่าความหนืดปรากฏของของไหลลดลง เมื่อเพิ่มอัตราเฉือนหรือความเร็วที่มากกระทำ ความหนืดของของไหลไม่

คงที่ เรียกพฤติกรรมการไหลแบบนี้ว่า shear thinning กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง shear rate กับ shear stress ไม่เป็นเส้นตรง เช่น สารละลายพอลิเมอร์จากทั้งจากธรรมชาติหรือสังเคราะห์ เป็นต้น

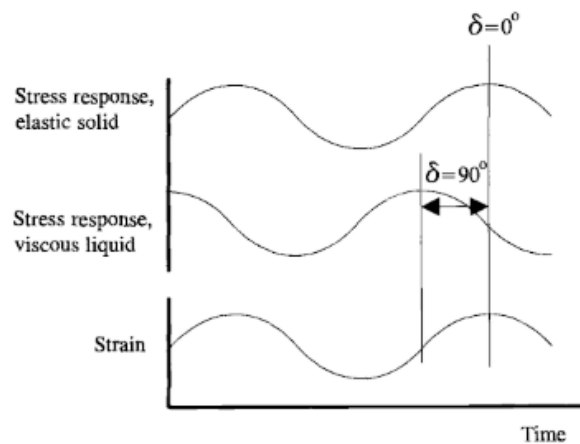
Dilatant flow เป็นพฤติกรรมการไหลแบบไดเลแทนต์ ค่าความหนืดปรากฏของของไหลเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มอัตราเฉือน หรือความเร็วที่มากระทำ เรียกพฤติกรรมการไหลแบบนี้ shear thickening กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง shear rate กับ shear stress ไม่เป็นเส้นตรง โดยระบบจะมีการต้านทานการไหลมากขึ้นเมื่อได้รับอัตราเฉือนที่สูงขึ้น เกิดจากการขยายตัวของช่องว่างระหว่างอนุภาคแขวนลอย หากไม่มีแรงมากระทำจะทำให้มีการไหลที่ดี เช่น น้ำแป้ง เป็นต้น

Plastic flow เป็นพฤติกรรมการไหลแบบพลาสติก ของไหลจะเริ่มไหลได้ เมื่อมีแรงมากระทำมากพอเพื่อเอาชนะค่า shear stress ณ จุด yield stress

Viscoelastic พฤติกรรมการไหลของของไหลโดยขึ้นกับเวลา

พฤติกรรมการไหลแบบ viscous เป็นพฤติกรรมการไหลเมื่อมีแรงมากระทำ โดยขึ้นกับความหนืดของของไหลนั้น พฤติกรรมการไหลแบบ elastic เป็นพฤติกรรมการไหลโดยสัมพันธ์ระหว่าง stress กับ strain และพฤติกรรมการไหลแบบ viscoelastic เป็นพฤติกรรมระหว่าง solid-like หรือของแข็งยืดหยุ่น (elasticity) กับ liquid-like หรือของเหลวหนืด (viscous) เป็นการวัดความสัมพันธ์ระหว่าง stress กับ strain

การศึกษาสมบัติการตอบสนองที่แตกต่างกันของสารที่เป็นของเหลวหนืดกับสารที่เป็นของแข็งยืดหยุ่น ใช้เทคนิคการทดสอบเชิงกลเชิงพลวัต จากภาพประกอบ 9 แสดง sinusoidal wave คือ stress ที่ตอบสนองต่อ strain เมื่อให้ stress กับสารเป็นของแข็งยืดหยุ่น stress จะมี phase ตรงกัน strain ส่วนสารที่เป็นของเหลวหนืด stress จะมี phase ต่างจาก strain 90°



ภาพประกอบ 9 แสดง sinusoidal wave

ที่มา: Koleske, Joseph V. (1995). *Paint and Coating Testing Manual: Fourteenth Edition of Gardner-Sward Handbook* America: 1916 Race street, Philadelphia, PA 19103. Retrieved. P.345.

ค่าที่ใช้ในการศึกษาสมบัติการไหล คือ

G' (storage modulus) แสดงสมบัติเป็นของแข็งยืดหยุ่น เป็นพลังงานที่ถูกสะสมไว้ เมื่อหยุดให้แรงที่มากจะทำให้วัสดุสามารถคืนรูปกลับมาแบบเดิมได้

$$G' = \tau' / \gamma'$$

G'' (loss modulus) แสดงสมบัติเป็นของเหลวหนืด เกิดการสูญเสียพลังงาน เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปไม่สามารถกลับคืนรูปแบบเดิมได้

$$G'' = \tau'' / \gamma'$$

เมื่อค่า G' มากกว่า G'' แสดงว่ามีสมบัติเป็นของแข็งยืดหยุ่นมากกว่าเป็นของเหลวหนืด นั่นคือ มีสมบัติความเป็นของแข็งยืดหยุ่นเด่น หาก G'' มากกว่า G' แสดงว่ามีความเป็นของเหลวหนืดที่เด่นกว่า

Loss tangent ($\tan \delta$) ได้จากความสัมพันธ์ระหว่าง G'' / G' หาก $\tan \delta$ มีค่ามาก แสดงความเป็นของเหลวหนืดมากกว่าของแข็งยืดหยุ่น และมีการสูญเสียพลังงานมากกว่า (จุฑาพร นามเสนาะ. 2558; หทัยชนก เพ็ชรมาตศรี. 2555)

$$\tan \delta = G'' / G'$$



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. Hot plate and stirrer (Kando, Germany)
2. Electronic analytical balance (Mettler Toledo, USA)
3. pH meter (Eutech Instruments, Singapore)
4. Rheometer (Thermo scientific, Germany)
5. Homogenizer (IKA laboratory, USA)
6. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Agilent technology, USA)
7. Franz Diffusion Cell (Perme gear, USA)
8. UV-Visible Spectrophotometer (Shimadzu, Japan)
9. Mastersizer 2000 (Malvern, Instruments limited)
10. Sonicater (Powersonic410, Korea)
15. UV-Visible Spectrophotometer (UV-1601 Shimadzu, Japan)
16. Vortex mixer (Vortex-2 Genie, USA)
17. Optical microscope (OLYMPUS BX 53, Japan)

3.2 สารเคมี

1. Petrolatum (Hansen&Rosenthal, Germany)
2. Beeswax (TFA, Thailand)
3. Cetyl alcohol (TFA, Thailand)
4. Stearyl alcohol (TFA, Thailand)
5. Sorbitan stearate (Span 60) (UNIQMA, Thailand)

6. Methylparaben	(Sasaki chemical, Japan)
7. Propylparaben	(Sasaki chemical, Japan)
8. Sodium borate (Borax)	(Sasaki chemical, Japan)
9. Propylene glycol	(Shell chemical, Japan)
10. Polysorbate 20 (Tween 60)	(UNIQMA, Thailand)
11. น้ำมันรำข้าว (rice bran oil)	(Thai edible oil, Thailand)
12. น้ำมันแร่ (mineral oil)	(Hansen&Rosenthal, Germany)
13. Sterile water for injection (SWI)	(Thai nakorn patana, Thailand)
14. Propranolol HCl	(Sigma, Germany)
15. Acetonitrile (HPLC grade)	(Merck, Germany)
16. Methanol (HPLC grade)	(Merck, Germany)
17. Potassium Dihydrogen Phosphate (KH ₂ PO ₄)	(Merck, Germany)
18. Carbopol 940	(Sasaki chemical, Japan)
19. Triethanolamine	(Merck, Germany)
20. Poloxamer 407	(Sasaki chemical, Japan)

3.3 วิธีดำเนินงานวิจัย

3.3.1 การเตรียมตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

เตรียมสารในวัฏภาคน้ำ โดยละลายสารในวัฏภาคน้ำและให้ความร้อนด้วย water bath จนได้อุณหภูมิเท่ากับ 75-78 องศาเซลเซียส พร้อมกับการเตรียมสารในวัฏภาคน้ำมันโดยละลายสารในวัฏภาคน้ำมันและให้ความร้อนด้วย water bath ให้ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จนได้อุณหภูมิเท่ากับ 70-75 องศาเซลเซียส จากนั้นค่อยๆ เทส่วนผสมที่เป็นวัฏภาคน้ำมันลงในวัฏภาคน้ำ ผสมด้วย homogenizer ที่ 14,000 rpm เป็นเวลา 15 นาที ในส่วนตำรับที่มีตัวยาสำคัญละลายตัวยาสำคัญลงในวัฏภาคน้ำก่อนที่จะผสมเข้ากับวัฏภาคน้ำมัน (Bernardi ; et al. 2011; Manosroi ; et al. 2012) สูตรตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ดังแสดงในตาราง 3

ตาราง 3 (ต่อ)

ส่วนประกอบ	วิธภาค	% w/w						
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Petrolatum	น้ำมัน	3	3	3	3	3	3	3
น้ำมันรำข้าว	น้ำมัน	-	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
น้ำมันแร่	น้ำมัน	8.5	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ: F1 คือ ตำรับน้ำมันแร่; F2 คือ ตำรับน้ำมันรำข้าวไม่เติมพอลิเมอร์; F3 คือ ตำรับน้ำมันรำข้าวที่เติมสารก่ออิมัลชัน; F4 คือ ตำรับน้ำมันรำข้าวที่เติม 0.2% carbopol; F5 คือ ตำรับน้ำมันรำข้าวที่เติม 0.2% poloxamer; F6 คือ ตำรับน้ำมันรำข้าวที่เติม 0.2% poloxamer เพิ่มสารก่ออิมัลชัน; F7 คือ ตำรับน้ำมันรำข้าวที่เติม glycolic acid

3.3.2 การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพและทางเคมี

3.3.2.1 สมบัติทางกายภาพ

1. ลักษณะปรากฏของเนื้อครีม

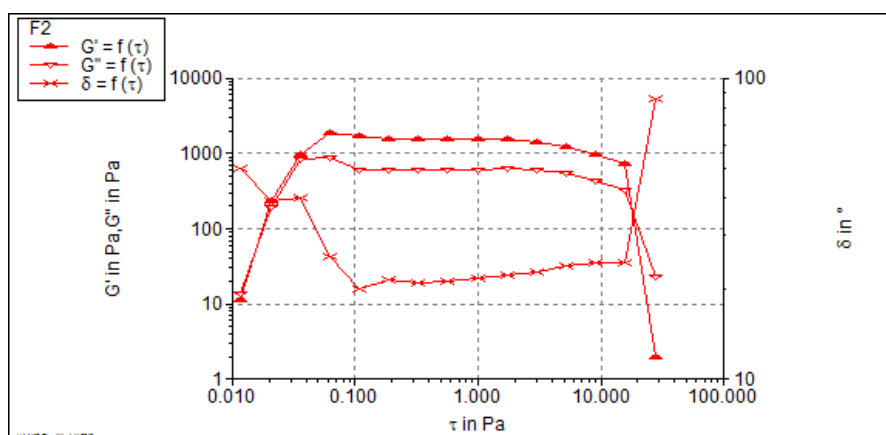
สังเกตลักษณะภายนอกเนื้อครีม สี การแยกชั้น และเนื้อสัมผัสด้วยการด้วยตาเปล่าและการเก็ลี่ยทา

2. ความหนืดและพฤติกรรมการไหล

ค่าความหนืดและพฤติกรรมการไหลโดยใช้เครื่องมือวิเคราะห์ Rheometer (HAAKE Rheo stress 1, Thermo scientific, Germany) หัววัดชนิด plate-plate ใช้เทคนิคในการวิเคราะห์แบบ viscosity ที่ shear rate 3 (1/s) และ shear rate 10 (1/s) อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส วัดทั้งหมด 3 ครั้ง (Krstonošić; et al. 2009)

Amplitude sweep: กำหนด frequency 1 Hz อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส gap 1.0 mm shear stress (τ) = 1 Pa ค่า shear stress (τ) ได้จากการทดสอบตัวอย่างในช่วง 0.01-100 Pa เป็นช่วง linear viscoelastic region โดย elastic modulus (G') และ viscous modulus (G'') เป็นเส้นขนาน จากภาพประกอบ 10 เพื่อนำไปใช้ในขั้นตอน frequency sweep

ต่อไป (Vianna-Filho, Ricardo Padilha;Petkowicz, Carmen Lúcia Oliveira;&Silveira, Joana Léa Meira. 2013)



ภาพประกอบ 10 แสดง amplitude sweep ของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

Frequency sweep: กำหนดให้อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส gap 1.0 mm frequency 0.1–100 Hz ค่า shear stress (τ) = 1 Pa หาค่า G' และ G''

Temperature sweep: กำหนดให้อุณหภูมิ 25-95 องศาเซลเซียส gap 1.0 mm frequency 0.1–100 Hz หาค่า G' และ G'' (Lorenzo;Zaritzky;&Califano. 2013)

3. การวัดขนาดและการกระจายของอนุภาค

วัดขนาดและการกระจายของอนุภาคด้วย microscope (BX53,Olympus) กระจายครีมปริมาณเล็กน้อยบนสไลด์ด้วยน้ำกลั่น ปิดด้วย cover slip ทำการวัดขนาดอนุภาค ด้วยโปรแกรม cellSens Standard ที่กำลังขยาย 40X จำนวน 300 อนุภาค หาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาค

วัดขนาดและการกระจายของอนุภาคด้วยเครื่อง Mastersizer-2000 (Malvern, Instruments limited) เตรียมตัวอย่างโดยนำตัวอย่างครีมกระจายในน้ำ de-ionized ปริมาตร 40 มิลลิลิตร จากนั้นนำไป ultrasonic นาน 5 นาที เพื่อให้ตัวอย่างกระจายตัวและเตรียมเครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์แบบเปียกโดยใช้น้ำ de-ionized เป็นตัวกลาง เทตัวอย่างลงใน chamber และนำไปวัด เทคนิคที่ใช้ในการวิเคราะห์เป็นแบบ laser diffusion technique โดยมีสภาวะ (ภคจีรา ลีสุวรรณ. 2560) ดังนี้

สภาวะที่ใช้วิเคราะห์:

Red light source: He-Ne laser source: 633 nm.

Blue light source: Solid state light source

Beam length: 2.35 nm.

Particle size rang analysis: 0.02-2000 μm .

Dispersion unit: Hydro 2000 S (A)

Dispersing medium: De-ionized water

Treatment: Ultrasound 5 นาที และ stirring at 2000 rpm

ค่าดัชนีหักเหของตัวอย่าง: 1.530 (ค่ามาตรฐานแบบเปียก)

Laser power: 86.6

3.3.2.2 สมบัติทางเคมี

1. ค่าความเป็นกรดต่าง(pH)

วัดค่าความเป็นกรดต่างด้วย pH meter (Eutech Instruments, Singapore) วัด pH 3 ครั้ง (Bernardi ; et al. 2011)

3.3.3 การวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญในตำรับครีม

ซึ่งสารครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ปริมาณ 0.1 กรัม ละลายใน methanol ปริมาตร 10 มิลลิลิตร นำไปเขย่าด้วยเครื่อง vortex นาน 5 นาที และนำไปละลายด้วยเครื่อง sonicate ต่อเป็นเวลา 10 นาที จนสารตัวอย่างละลายจนหมด เจือจาง 1 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรจนครบ 10 มิลลิลิตร กรองสารละลายด้วย filter membrane 0.45 micron นำไปวิเคราะห์หาปริมาณด้วยยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ High Performance Liquid Chromotography (HPLC)(Lorenzo;Zaritzky;&Califano.2013)

สภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์ของเครื่อง HPLC

Mobile phase: Acetonitrile: Phosphate Buffer (pH 3.8) 35 : 65 v/v

Flow rate: 1.0 ml/min

Column: Luna 5u C8 (2) 100 A column (150 x 4.6 mm.) (Agilent,USA)

Guard column: Analytical guard column (4.6x12.5 mm, 5 micron)

(Agilent,USA)

UV-Detector: 289 nm

Injection volume: 20 μ l

Stop time: 6 min

คำนวณหาปริมาณด้วยสำคัญในตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ ด้วยสมการเส้นตรงที่ได้จากกราฟมาตรฐานครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

3.3.4 การทดสอบการปลดปล่อยด้วยสำคัญ

การปลดปล่อยด้วยสำคัญทำการศึกษาด้วย Franz-diffusion cells (Perme gear, USA) โดยทดสอบผ่านเมมเบรนชนิด cellulose acetate ขนาดรูเปิด 0.45 ไมครอน ตัวยกกลางในการละลายที่ใช้ใน receiver เป็น phosphate buffer pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 32.5 องศาเซลเซียส ซึ่งครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ เพื่อบรรจุใน donor ปริมาณ 0.3 กรัม ลงในแต่ละเซลล์ ทั้งหมด 5 ครั้ง สุ่มตัวอย่างจาก receiver ปริมาตร 6 มิลลิลิตร โดยดูการละลายใน receiver phase แล้วเติม phosphate buffer pH 7.4 ใหม่ ปริมาตร 6 มิลลิลิตร ลงไปแทนที่ นำตัวอย่างที่สุ่มไปวิเคราะห์หาปริมาณโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ ด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer (UV-1601 Shimadzu, Japan) ที่ 289 nm (ภคจิวรา ลีสุวรรณ . 2560)

3.3.5 การทดสอบการซึมผ่านของด้วยสำคัญ

การซึมผ่านของด้วยสำคัญทำการศึกษาด้วยเครื่อง Franz-diffusion cells โดยทดสอบผ่านหนังลูกหมูตายแรกคลอด โดยใช้ตัวยกกลางในการละลายใน receiver เป็น phosphate buffer pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 32.5 องศาเซลเซียส ซึ่งครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ เพื่อบรรจุใน donor ปริมาณ 0.3 กรัม ลงในแต่ละเซลล์ ทั้งหมด 5 ครั้ง สุ่มตัวอย่างจาก receiver ปริมาตร 6 มิลลิลิตร โดยดูการละลายใน receiver phase แล้วเติม phosphate buffer pH 7.4 ใหม่ ปริมาตร 6 มิลลิลิตร ลงไปแทนที่ นำตัวอย่างที่สุ่มไปวิเคราะห์หาปริมาณโพรพาโนลอล

ไฮโดรคลอไรด์ที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ ด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer (UV-1601 Shimadzu, Japan) ที่ 289 nm (Sikora; et al. 2015)

3.3.6 การทดสอบเสถียรภาพของตำรับครีม

ทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับด้วยวิธี heating and cooling cycle โดยเริ่มเก็บครีม ในตู้เย็น 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และนำมาเข้าตู้อบที่ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เป็น 1 วัฏจักร ทำการทดสอบรวมทั้งสิ้น 6 วัฏจักร ประเมินผลทุก 2 วัฏจักร โดยประเมินสมบัติของตำรับ ได้แก่ ลักษณะปรากฏภายนอก การวัดค่าความหนืด วัดขนาดและการกระจายของอนุภาค การวัดค่าความเป็นกรดต่าง การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ การศึกษาการซึมผ่านผิวหนัง (Bernardi ; et al. 2011; Manosroi ; et al. 2012)

การทดสอบเสถียรภาพทางเคมีของตำรับ วิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือในตำรับ ทำการทดสอบเสถียรภาพของตัวยาสำคัญของตำรับครีม ที่อุณหภูมิคงที่ 3 สภาวะ (ตาราง 4) ด้วยเทคนิค HPLC สภาวะเดียวกับการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ เป็นเวลา 8 สัปดาห์ และหาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยเทคนิคและ HPLC ที่สภาวะเดียวกับการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับครีม

ตาราง 4 แสดงสภาวะการทดสอบเสถียรภาพของตัวยาสำคัญในตำรับครีม

สภาวะการเก็บ (องศาเซลเซียส)	การสุ่มตัวอย่างทดสอบ
4	เริ่มต้น 2 สัปดาห์ 4 สัปดาห์ 6 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์
30	เริ่มต้น 2 สัปดาห์ 4 สัปดาห์ 6 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์
45	เริ่มต้น 2 สัปดาห์ 4 สัปดาห์ 6 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์

3.3.7 การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติของความหนืดจากตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยโปรแกรม IBM SPSS Statistics Base 19 ด้วย One Way Anova test ($p \leq 0.05$)

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผลการวิจัย

การพัฒนาตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ชนิดน้ำมันในน้ำ โดยใช้น้ำมันรำข้าว เป็นวัฏภาคน้ำมัน สำหรับนำมาใช้รักษาโรคปานแดงในเด็กเล็ก ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง ตำรับน้ำมันแร่ ตำรับน้ำมันรำข้าว ผลของการเพิ่มพอลิเมอร์ ได้แก่ carbopol940 และ poloxamer 407 พัฒนาตำรับโดยปรับเปลี่ยนปริมาณสารก่ออิมัลชัน และพัฒนาตำรับครีมด้วยการเติม glycolic acid ซึ่งเป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่มแอลฟาไฮดรอกซีแอซิด (AHA) เป็นสารที่มีสมบัติเป็นกรด นำมาศึกษาเสถียรภาพทางกายภาพและทางเคมี ตลอดจนเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาและ ประสิทธิภาพการซึมผ่านผิวหนัง

4.1 สมบัติของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์

การพัฒนาตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ชนิดน้ำมันในน้ำ ศึกษาสมบัติของ ตำรับครีมเปรียบเทียบระหว่างตำรับน้ำมันแร่ (F1) ตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) ตำรับ carbopol (F4) ตำรับ poloxamer 407 (F5) และตำรับ poloxamer 407 ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) ลักษณะปรากฏของเนื้อครีมทุกตำรับพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง สีของตำรับครีมทุกตำรับมีสีขาว ชุ่ม ยกเว้นตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) ที่มีน้ำมันรำข้าวในวัฏภาคน้ำมัน พบว่าเนื้อครีมชุ่ม สีขาวออก เหลืองเล็กน้อย มาสังเกตที่เนื้อสัมผัสและการเกลี่ย พบว่าเนื้อเรียบเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน เกลี่ยง่าย นุ่ม การเติมพอลิเมอร์ลงในวัฏภาคภายนอกทั้ง carbopol 940 และ poloxamer 407 ส่งผลให้ ตำรับครีมมีการล้างน้ำออกยากขึ้นเล็กน้อย ด้านความเหนอะของตำรับน้ำมันรำข้าวที่เพิ่ม พอลิเมอร์ carbopol 940 (F4) ให้ความรู้สึกเหนอะขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับอื่นๆ (ตารางที่ 5) ความเหน็ดของตำรับครีมที่มีการใช้พอลิเมอร์ คือ carbopol 940 (F4) และ poloxamer 407 (F5 และ F6) พบว่าความเหน็ดมีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่ไม่ได้ใช้พอลิเมอร์ (F1 และ F2) (ตาราง 5) เป็นผลเนื่องมาจากพอลิเมอร์มีสมบัติในการเพิ่มความเหน็ด จากการพองตัวของพอลิ เมอร์กับสารละลายในวัฏภาคภายนอก (Madan; et al. 2009; Di Giuseppe; et al. 2015)

ตาราง 5 แสดงสมบัติของตำรับครีมโพรพาราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

ตำรับ	สมบัติ			
	ลักษณะปรากฏ	ความเหนียว****	การล้า***	ความหนืด (cP)
	สี* การแยกชั้น**	เนื้อสัมผัส-การกลืน	การล้า***	shear rate 3 (1/s)
น้ำมันแร่ (F1)	+	-	/	2798.49±35.49
น้ำมันรำข้าว (F2)	++	-	/	4482.56±202.14
0.2% carbopol 940 (F4)	+	-	//	14471.54±3117.39
0.2% poloxamer 407 (F5)	+	-	//	18116.49±1208.20
0.2% poloxamer 407 เพิ่มสารกัอิมัลชัน (F6)	+	-	//	8021.16±2525.04

* สี: + ขาว; ++ ขาวออกเหลืองเล็กน้อย

** การแยกชั้น: - = เป็นเนื้อเดียวกัน; -- = เป็นเนื้อเดียวกันบริเวณผิวหน้า; --- = แยกชั้น

*** การล้า: / ล้าออกง่าย; // ล้าออกยาก

**** ความเหนียว: * เหนียวน้อย; * เหนียวปานกลาง

ตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์มีความเป็นกรด-ต่างอยู่ในช่วง 7.84-7.96 ในทุกตำรับ (ตาราง 5) ผลของขนาดอนุภาคครีมหลังเตรียมตำรับ พบว่าตำรับน้ำมันแร่ (F1) ตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) ตำรับ carbopol 940 (F4) ตำรับ poloxamer 407 (F5) และตำรับ poloxamer 407 ที่ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) มีขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของอนุภาค ดังแสดงในตารางที่ 5 พบว่าตำรับที่มีการใช้พอลิเมอร์ poloxamer 407 (F5) กับตำรับที่มีการปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) มีขนาดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับอื่น (ตาราง 6) การเติมสารก่ออิมัลชันมีผลต่อขนาดและการกระจายตัวของอนุภาค

มีการศึกษาโดยการเติมพอลิเมอร์ที่เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ ได้แก่ ไฮโลกลูแคน กาแลกโตแมนแนน และแซนแทนกัม ในอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ พบว่าพอลิเมอร์ถูกนำมาใช้ในการควบคุมความหนืด เพิ่มเนื้อให้ตำรับ ช่วยลดแรงตึงผิว และเพิ่มเสถียรภาพของอิมัลชันได้ (Vianna-Filho, R. P.;Petkowicz, C. L.;&Silveira, J. L. 2013) ซึ่งส่งผลต่อตำรับเช่นเดียวกับการเติมพอลิเมอร์ carbopol และ poloxamer ลงในตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ตาราง 6 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ตำรับ	D[4,3]	D(V,0.1)	D(V,0.5)	D(V,0.9)
	ไมครอน*	ไมครอน**	ไมครอน***	ไมครอน****
น้ำมันแร่ (F1)	21.57±0.61	4.81±0.33	18.29±0.63	39.7±1.66
น้ำมันรำข้าว (F2)	28.47±0.27	3.69±0.08	20.50±0.56	57.45±0.29
0.2% carbopol 940 (F4)	25.62±0.82	3.59±0.07	16.84±0.41	55.42±1.78
0.2% poloxamer 407 (F5)	7.65±0.07	7.65±0.07	7.65±0.07	7.65±0.07
0.2% poloxamer 407r เพิ่มสารก่ออิมัลชัน (F6)	3.94±0.03	1.14±0.00	2.65±0.01	7.38±0.11

*D[4,3] คือ ค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตร

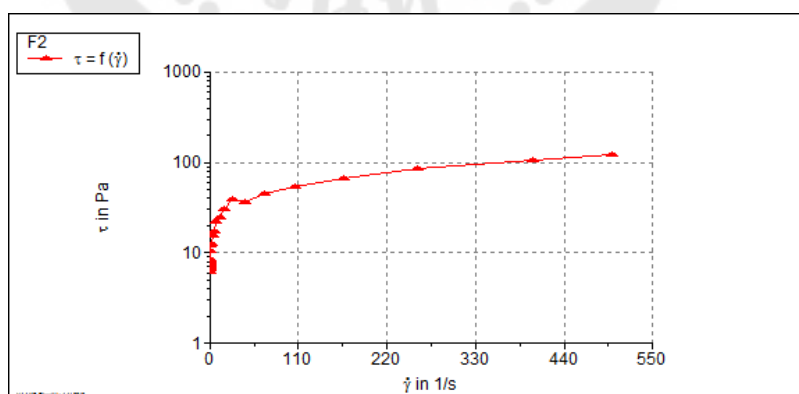
**D(V,0.1) คือ 10 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

***D(V,0.5) คือ 50 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

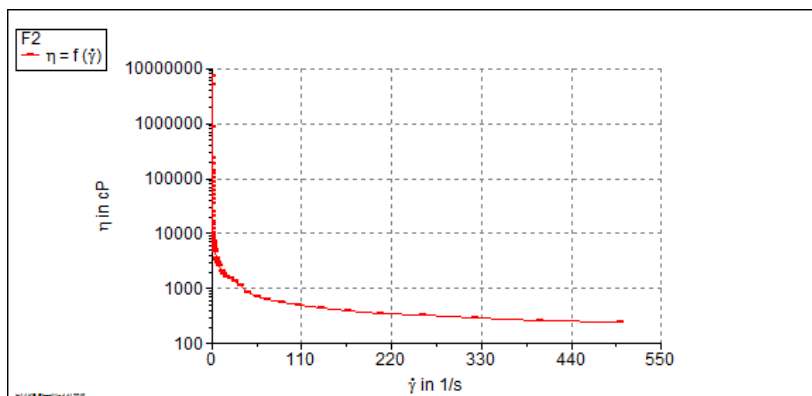
****D(V,0.9) คือ 90 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

ผลการศึกษาพฤติกรรมการไหลของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ จากความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเฉือนกับความเค้นเฉือน พบว่าทุกตำรับมีการไหลแบบชิวโดพลาสติก (ภาพประกอบ 10 ก) ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเฉือนกับหนืด พบว่าความหนืดของของไหลไม่คงที่ เมื่อเพิ่มอัตราเฉือนหรือความเร็วที่มากระทำ ค่าความหนืดปรากฏของของไหลไม่เป็นเส้นตรง (ภาพประกอบ 10 ข)

(ก)



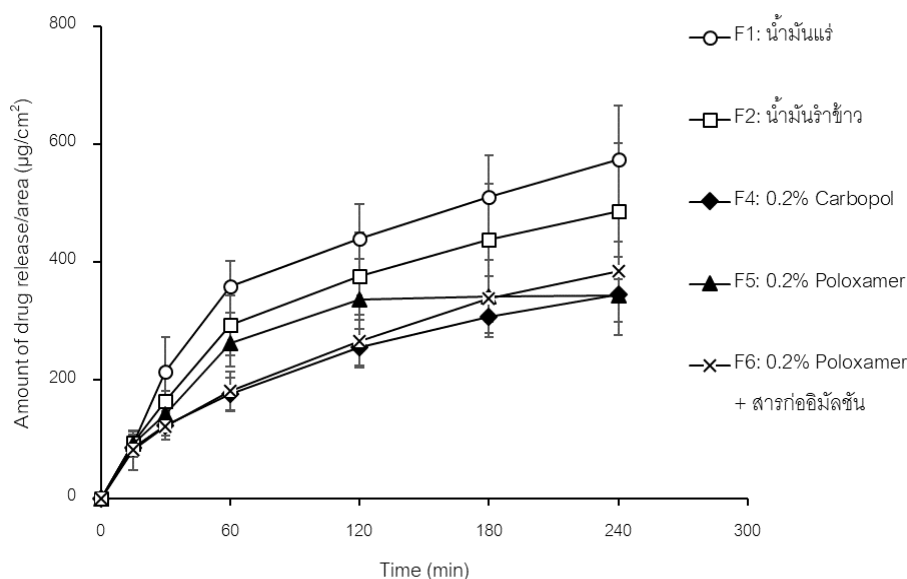
(ข)



ภาพประกอบ 11 แสดงพฤติกรรมการไหลของตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคอลลอยด์ (ก,ข)

4.1.2 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญโพรพานอลอลไฮโดรคอลลอยด์

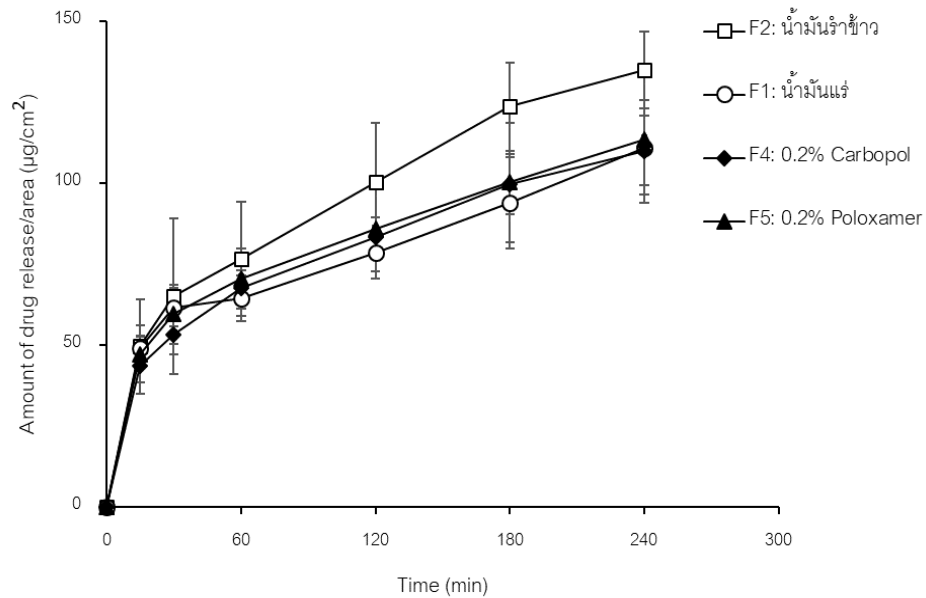
การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคอลลอยด์ (ภาพประกอบ 11) พบว่าตำรับครีมน้ำมันแรมมีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญสูงสุด อันดับที่สองคือตำรับครีมน้ำมันรำข้าว สำหรับตำรับที่มีการเติมพอลิเมอร์ทั้ง carbopol 940 (F4) และ poloxamer 407 (F5, 6) พบว่าผลการปลดปล่อยตัวยาสำคัญลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.05$) โดยเฉพาะตำรับ carbopol 940 (F4) มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญลดลง เนื่องจากตำรับมีความหนืดที่เพิ่มขึ้นจากการเติมพอลิเมอร์ทั้ง carbopol 940 และ poloxamer 407 (ตาราง 4) และอาจเป็นผลมาจากอันตรกิริยาระหว่างประจุของ carbopol 940 ในตำรับกับตัวยาสำคัญโพรพานอลอลไฮโดรคอลลอยด์ (Di Giuseppe ; et al. 2015)



ภาพประกอบ 12 แสดงการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

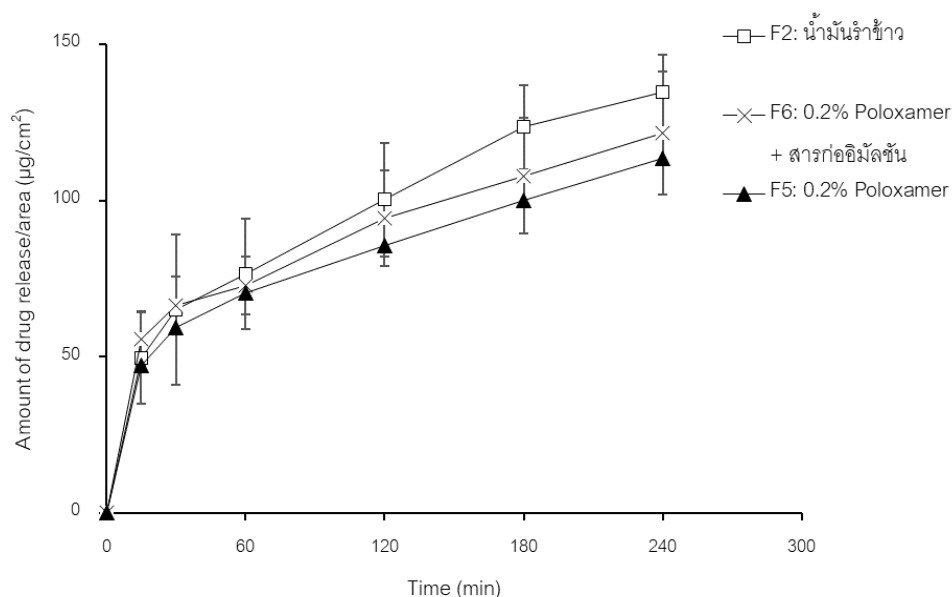
4.1.3 การซึมผ่านของตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

การศึกษาการซึมผ่านของตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ พบว่าตำรับครีมน้ำมันรำข้าว(F2) มีการซึมผ่านของตัวยาสำคัญมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับน้ำมันแร่ (F1) และตำรับที่มีการเติมพอลิเมอร์ ดังภาพประกอบ 12 ทั้งนี้เกิดจากความแตกต่างของตำรับระหว่างน้ำมันรำข้าว น้ำมันแร่ โดยน้ำมันรำข้าวมีส่วนประกอบของกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวและกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว ได้แก่ oleic acid และ linoleic acid (Rohman. 2014) ในทางเภสัชภัณฑ์กรดไขมันเป็นสารให้ความชุ่มชื้นกับผิวหนัง และเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง โดยไปรบกวนส่วนลิปิดในชั้นผิวหนังได้ มีผลต่อการซึมผ่านของสารในชั้นลิปิดไบเลเยอร์ (Mittal; et al. 2009) นอกจากนี้จากการศึกษาก่อนหน้าเกี่ยวกับความชอบของยาโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ในวัฏภาคน้ำและน้ำมัน พบว่าปริมาณยาอยู่ในชั้นน้ำมันรำข้าวได้สูงกว่าน้ำมันแร่ ตามหลักการ like dissolve like (ภักดีจิรา ลีสุวรรณ. 2560)



ภาพประกอบ 13 แสดงการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

การซึมผ่านของตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) เปรียบเทียบกับตำรับ poloxamer 407 (F5) และตำรับ poloxamer 407 ที่ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) พบว่าตำรับที่มีการปรับปรุงสารก่ออิมัลชันมีอัตราการซึมผ่านมากกว่าตำรับที่ไม่มีการเพิ่มสารก่ออิมัลชัน (ภาพประกอบ 13) เนื่องจากสารก่ออิมัลชันทำให้ขนาดอนุภาคกระจายตัวได้ดี ยาสามารถกระจายตัวในวัฏภาคน้ำและน้ำมันได้ดี



ภาพประกอบ 14 แสดงการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ ตำรับน้ำมันรำข้าวที่เติม poloxamer และตำรับที่ปรับปรุงสารก่ออิมัลชัน

4.2 เสถียรภาพของตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

2.1. เสถียรภาพทางกายภาพ

การศึกษาเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับครีมโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ จากลักษณะปรากฏของเนื้อครีมในทุกตำรับหลังทดสอบ heating-cooling 6 วัฏจักร พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง เนื้อครีมเรียบเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน พบการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างเล็กน้อย โดยค่าอยู่ในช่วง 7.50-7.90 (ตาราง 7) ขนาดอนุภาคหลังผ่านการทดสอบเสถียรภาพของตำรับ น้ำมันมันแร่ (F1) ตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) ตำรับ carbopol (F4) ตำรับ poloxamer 407 (F5) และ ตำรับ poloxamer 407 ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) มีขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของอนุภาค D[4,3] ค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตร มีการเปลี่ยนแปลง ดังแสดงในตารางที่ 8 ในตำรับ poloxamer 407 (F5) และตำรับ poloxamer 407 ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) มีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นเล็กน้อย อาจเกิดการการรวมตัวของอนุภาค ในขณะที่ตำรับอื่นมีขนาดอนุภาคลดลงจากวัฏภาคเริ่มต้น เนื่องจากขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคในวัฏภาคแรก อาจเกิดการเกาะกลุ่มกัน ทำให้ประสิทธิภาพในการกระจายตัวไม่ดี

มีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับเสถียรภาพของตำรับอิมัลชันโดยใช้พอลิเมอร์ poloxamer 407 เปรียบเทียบตำรับที่มีการเติมพอลิเมอร์ ได้แก่ methylcellulose และ gelatin พบว่าเสถียรภาพของตำรับอิมัลชันที่เติมพอลิเมอร์ poloxamer 407 สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการลดแรงตึงผิวของอิมัลชันได้ดีกว่าพอลิเมอร์ชนิดอื่นๆ (Zhang; et al. 2017) ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ให้ผลตรงกับผลการทดลองที่ได้ นอกจากการเติม poloxamer 407 จะช่วยลดขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในได้ดีกว่า carbopol 940 แล้ว ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาคน้อยที่สุดอีกด้วย

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงความหนืดของตำรับ พบว่ามีค่าความหนืดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทดสอบครบ 6 วัฏภาค ในตำรับน้ำมันรำข้าวที่ไม่มีการเติมพอลิเมอร์ (ตารางที่ 9) ส่วนตำรับที่มีการเติม carbopol 940 (F4) และตำรับ poloxamer 407 ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) พบว่าความหนืดมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.05$) หลังทำการศึกษาเสถียรภาพทางกายภาพครบ 4 วัฏจักร (ตาราง 9) เนื่องจากการเพิ่มปริมาณสารก่ออิมัลชันมีผลช่วยลดแรงตึงผิวระหว่างวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมัน เกิดแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล ทำให้เกิดการกระจายตัวได้ดีและช่วยปรับปรุงเสถียรภาพของตำรับครีม (เกสร จันทร์ศิริ. 2549)

2.2. การเปรียบเทียบพฤติกรรมการไหลกับเสถียรภาพทางกายภาพของครีม

จากการทดสอบ frequency sweep พบว่า G' และ G'' แปรผันตรงกับความถี่ หากความถี่สูง G' และ G'' มีค่าสูง เมื่อความถี่ลดลง G' และ G'' มีค่าลดลง ครีมจากตำรับน้ำมันรำข้าว (F1) ตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) ตำรับ carbopol 940 (F4) ตำรับ poloxamer 407 (F5) และตำรับ poloxamer 407 ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) มี G' มากกว่า G'' ซึ่งในการศึกษาพฤติกรรมการไหล G' แสดงสมบัติเสมือนของแข็งยืดหยุ่น และ G'' แสดงสมบัติเป็นของเหลวหนืด เมื่อค่า G' มากกว่า G'' แสดงว่ามีสมบัติคล้ายของแข็งยืดหยุ่นมากกว่าเป็นของเหลวหนืด (ภาพประกอบ 14 และ 15) สอดคล้องกับงานวิจัยศึกษาเกี่ยวกับสมบัติการไหลของตำรับอิมัลชันระหว่างการเติมพอลิเมอร์จากธรรมชาติ ได้แก่ แซนแทนกัม กาแลกโตแมนแนน และเซลลูโลส และการเติมพอลิเมอร์สังเคราะห์ ได้แก่ carbopol 940 ในตำรับอิมัลชัน พบว่าพฤติกรรมการไหลของตำรับอิมัลชันเป็นแบบ Non Newtonian flow เป็นลักษณะการไหลที่ไม่เป็นไปตามกฎของนิวตัน วิทยากระแสของทุกตำรับอิมัลชัน G' มากกว่า G'' แสดงสมบัติเป็นของแข็งยืดหยุ่น G' และ G'' ของพอลิเมอร์สังเคราะห์มีค่ามาก เมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์จากธรรมชาติ (Gilbert; et al. 2013)

ตาราง 7 แสดงสมบัติของตำรับครีมโพรพาราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

ตำรับ	ลักษณะปรากฏ						ความเป็นกรดต่าง			
	เริ่มต้น	2 วัฏจักร	4 วัฏจักร	6 วัฏจักร	เริ่มต้น	2 วัฏจักร	4 วัฏจักร	6 วัฏจักร		
น้ำมันแร่ (F1)	-	-	-	-	7.96±0.02	7.90±0.01	7.84±0.01	7.78±0.01		
น้ำมันรำข้าว (F2)	-	-	-	-	7.84±0.02	7.77±0.01	7.68±0.02	7.66±0.02		
0.2% carbopol 940 (F4)	-	-	-	-	7.86±0.01	7.81±0.02	7.76±0.01	7.72±0.01		
0.2% poloxamer 407 (F5)	-	-	-	-	7.87±0.01	7.85±0.01	7.63±0.02	7.50±0.02		
0.2% poloxamer 407r	-	-	-	-	7.95±0.01	7.87±0.01	7.84±0.02	7.75±0.01		
เพิ่มสารก่ออิมัลชัน (F6)	-	-	-	-	-	-	-	-		

* การแยกชั้น: - = เป็นเนื้อเดียวกัน ; -- = เป็นเนื้อเดียวกันบริเวณผิวหน้า ; --- = แยกชั้น

ตาราง 8 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับคริมิโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ตัวรับ	D[4,3] ไม่ครอน*		D(V,0.1) ไม่ครอน**		D(V,0.5) ไม่ครอน***		D(V,0.9) ไม่ครอน****	
	วันแรก	4 วันถัดมา	วันแรก	4 วันถัดมา	วันแรก	4 วันถัดมา	วันแรก	4 วันถัดมา
น้ำมันแร่ (F1)	21.57±0.61	10.79±0.15	4.81±0.33	1.69±0.00	18.29±0.63	9.0±0.04	39.7±1.66	21.13±2.16
น้ำมันรำข้าว (F2)	22.47±0.92	22.94±0.27	3.68±0.14	4.52±0.09	19.19±0.80	21.09±0.22	44.88±1.77	42.66±0.47
0.2% carbopol 940 (F4)	25.62±0.82	14.87±0.35	3.59±0.07	1.39±0.00	16.84±0.41	7.87±0.04	55.42±1.78	31.21±1.14
0.2% poloxamer 407 (F5)	7.65±0.07	9.28±0.21	1.44±0.00	1.15±0.01	4.98±0.01	4.26±0.08	15.25±0.12	21.61±0.80
0.2% poloxamer เพิ่มสารกัมมันต์ (F6)	3.94±0.03	9.52±0.26	1.14±0.00	1.59±0.01	2.65±0.01	6.69±0.18	7.38±0.11	21.02±0.43

*D[4,3] คือ ค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตร

**D(V,0.1) คือ 10 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

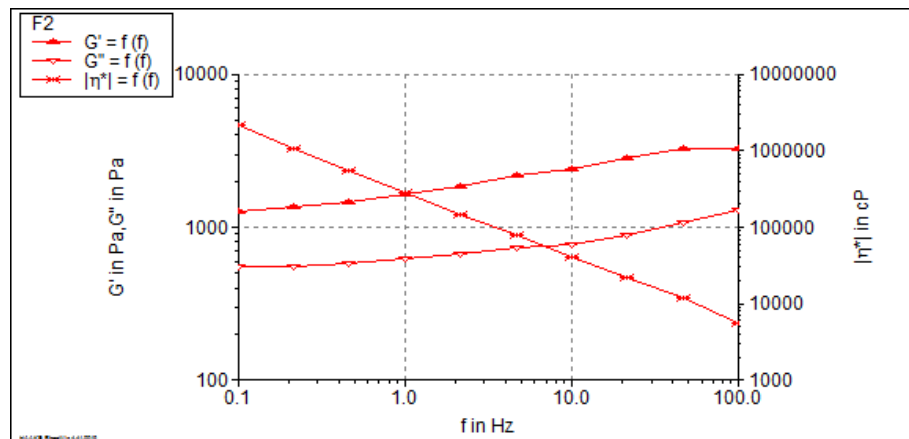
***D(V,0.5) คือ 50 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กลงกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

****D(V,0.9) คือ 90 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กลงกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

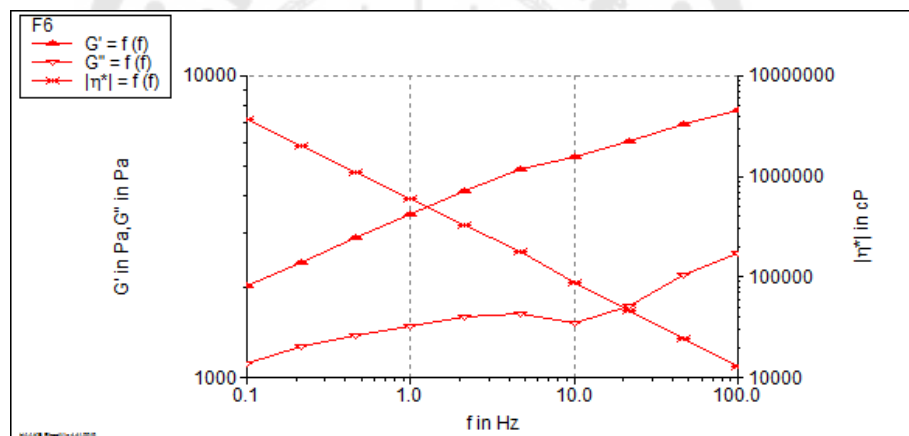
ตาราง 9 แสดงค่าความหนืด (cP) ของตัวรับครีมโพรพาโนลอลไฮดรอกไซด์

shear rate (1/s)	วัฏจักร	น้ำหนักแร่ (F1)	น้ำหนักขี้ขาว (F2)	0.2% carbopol 940 (F4)	0.2% poloxamer 407 (F5)	0.2% poloxamer 407 เพิ่มสารก่อก้อนขี้ขาว (F6)
3	เริ่มต้น	2798.49±35.49 ^c	4482.56±202.14 ^{ab}	14471.54±3117.39	18116.49±1208.20 ^a	8021.16±2525.04 ^b
	2 วัฏจักร	4823.93±566.04 ^a	3394.08±546.56 ^c	12508.84±2680.43	8902.05±51.61 ^b	8892.54±1248.04 ^b
	4 วัฏจักร	4353.53±63.73 ^a	3880.99±153.03 ^{bc}	11003.04±209.50	10707.86±2549.92 ^b	9564.50±329.80 ^b
	6 วัฏจักร	3418.32±85.16 ^b	4807.60±620.29 ^a	9995.94±4525.83	10067.33±863.12 ^b	13462.77±742.63 ^a
	เริ่มต้น	1783.16±78.34 ^b	2176.39±195.41 ^a	6418.37±959.50	9183.00±755.22 ^a	5602.18±907.55 ^b
	2 วัฏจักร	2181.87±117.04 ^{ab}	1811.12±131.87 ^b	6730.44±190.16	6082.67±34.57 ^b	5305.66±505.91 ^b
10	4 วัฏจักร	2320.92±388.32 ^a	1822.10±98.12 ^b	6832.68±614.19	5555.57±502.40 ^b	6892.19±362.62 ^b
	6 วัฏจักร	1775.24±159.71 ^b	2140.90±41.12 ^a	5108.28±2363.34	6277.64±367.69 ^b	8785.99±1204.10 ^a

a,b,c,d ตัวเลขที่ต่างกันกำกับต่างกันจากแถวตั้งเดียวกันแตกต่างกันแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.05$)



ภาพประกอบ 15 แสดง frequency sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ (F2)

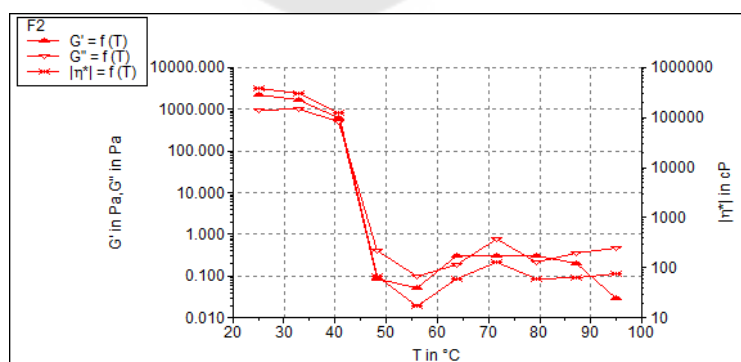


ภาพประกอบ 16 แสดง frequency sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ (F6)

จากการทดสอบ temperature sweep ด้วยการให้อุณหภูมิกับตำรับครีมช่วงอุณหภูมิตั้งแต่ 25-95 องศาเซลเซียส เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงสมบัติ viscoelasticity ที่อุณหภูมิต่างๆ พบว่าที่อุณหภูมิต่ำ G' มีค่ามากกว่า G'' (แสดงสมบัติของแข็งยืดหยุ่น) เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น G' กลับน้อยกว่า G'' (แสดงสมบัติของเหลวหนืด) ในทุกตำรับ พบความแตกต่างของการกลับสมบัติในตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) ซึ่งเกิดการกลับพฤติกรรมการไหลที่อุณหภูมิประมาณ 48 องศาเซลเซียส โดยเปลี่ยนแปลงเด่นจากของแข็งยืดหยุ่น (elastic) เป็นของเหลวหนืด (viscous) ที่อุณหภูมิต่ำกว่า ตำรับน้ำมันมะพร้าว (F1) ตำรับ carbopol 940 (F4) ตำรับ poloxamer 407 (F5) และตำรับ poloxamer 407 ปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน (F6) ที่กลับพฤติกรรมการไหลที่อุณหภูมิประมาณ 56

องศาเซลเซียส (ตาราง 10) ความแตกต่างระหว่างตำรับน้ำมันรำข้าวและตำรับน้ำมันแรม คือ ในน้ำมันรำข้าวมีการดัดไขมันชนิดอิ่มตัวและไม่อิ่มตัวสูง (Rohman. 2014) เกิดการออกซิเดชันได้ง่ายกว่าตำรับน้ำมันแรม ที่มีโครงสร้างเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนอิ่มตัว ไม่มีการเสื่อมสภาพ และคงทนต่อการนำมาใช้ในตำรับเกลซิงก์ (Petry; et al. 2017) ตำรับที่มีการกลับพฤติกรรม การไหลที่อุณหภูมิสูงกว่ามีเสถียรภาพทางความหนืดที่ดีกว่า ตำรับน้ำมันรำข้าวมีความคงสภาพทางความหนืดต่ำกว่า เนื่องจากขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของตำรับครีมน้ำมันรำข้าว (ตาราง 8) หลัง heating-cooling ครบ 4 วิวัจกร มีขนาดใหญ่ เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับอื่นๆ อีกทั้งมีการกลับพฤติกรรมการไหลที่อุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิ heating ของการทดสอบ heating-cooling ซึ่งเท่ากับ 45 องศาเซลเซียส จึงเพิ่มโอกาสการเกิดการเสถียรภาพของตำรับครีม

มีงานวิจัยศึกษาสมบัติการไหลของอิมัลชันด้วย high acyl gellan gum ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ ใช้ก่อเจลสำหรับผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง อาหาร และเกลซิงก์ มีการทดสอบ temperature sweep เปรียบเทียบระหว่าง high acyl gellan gum และ low acyl gellan gum ทดสอบอุณหภูมิในช่วง 15-90 องศาเซลเซียส พบว่าโครงสร้างเจลของ high acyl gellan gum มีเสถียรภาพดีกว่า low acyl gellan gum อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะ sol-gel transition ของ high acyl gellan gum สูงกว่า 70 องศาเซลเซียส ทำให้ตำรับอิมัลชันมีความคงตัวนาน ไม่แยกชั้น ขณะที่ low acyl gellan gum เปลี่ยนแปลงที่อุณหภูมิต่ำกว่า 50 องศาเซลเซียส อีกทั้งยังพบว่าอิมัลชัน high acyl gellan gum มีโครงสร้างเจลที่แข็งแรงและมีค่า G' ค่ามากกว่า G'' แสดงถึงเสถียรภาพที่ดีของตำรับ (Lorenzo; Zaritzky; & Califano. 2013)



ภาพประกอบ 17 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ (F2)

ตาราง 10 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพรพาราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

			0.2%	0.2%	0.2%
	น้ำมันแร่ (F1)	น้ำมัน รำข้าว (F2)	carbopol 940 (F4)	poloxamer 407 (F5)	poloxamer 407 เพิ่มสารก่อ อิมัลชัน (F6)
ผลต่าง G' และ G'' (T in °C)	56.20	48.30	56.04	56.03	56.03

2.3. เสถียรภาพทางเคมี

การศึกษาเสถียรภาพทางเคมีของตำรับครีมโพรพาราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ พบปริมาณตัวยาสำคัญในทุกตำรับครีมอยู่ในช่วง 95-105% หลังการเตรียมครีมเสร็จ (ตาราง 11) เมื่อศึกษาเสถียรภาพที่อุณหภูมิต่างๆ เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าที่อุณหภูมิ 4 และ 30 °C ปริมาณตัวยาสำคัญในทุกตำรับครีมเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ยกเว้นตำรับน้ำมันรำข้าว (F2) มีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่า 90% ในขณะที่ 45 °C ทุกตำรับมีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำลงอย่างชัดเจน เมื่อผ่านไปจน 4 สัปดาห์ จนถึง 8 สัปดาห์ พบว่าทุกตำรับที่ทุกอุณหภูมิ มีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่า 90% ทุกตำรับ ยกเว้นที่ 4 °C ของตำรับน้ำมันแร่ (F1) ที่มีปริมาณตัวยาสำคัญในช่วง 95-105% ตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาทั้งหมด 8 สัปดาห์ ทั้งนี้เกิดจากความแตกต่างของส่วนประกอบของตำรับน้ำมันแร่ที่มีโครงสร้างเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนอิ่มตัว นิยมนำมาใช้ในทางเภสัชภัณฑ์ เพื่อให้ความชุ่มชื้น ปกป้องชั้นผิวหนัง ไม่มีการเสื่อมสภาพ คงทน และไม่เกิดการเหิน (Petry ; et al. 2017) ทำให้ต่างจากตำรับน้ำมันรำข้าวที่มีส่วนประกอบของวิตามินอี gamma-oryzanol กรดไขมันอิ่มตัวและกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว (Rohman. 2014) ตำรับเกิดการออกซิเดชันได้ง่ายกว่าตำรับน้ำมันแร่ จึงทำให้มีเสถียรภาพทางเคมีของตำรับน้ำมันแร่ดีกว่าตำรับที่ใช้รำข้าว ซึ่งผลการศึกษาที่สอดคล้องกับงานวิจัยเกี่ยวกับเสถียรภาพทางเคมีของตำรับน้ำมันรำข้าวทั้งรูปแบบครีมและเจล เก็บตำรับครีมที่อุณหภูมิ 4 30 และ 45 °C เพื่อดูปริมาณของ bioactive compounds ในตำรับน้ำมันรำข้าวซึ่งประกอบด้วย ferulic acid gamma-oryzanol และ phytic

acid พบว่าปริมาณ bioactive compounds มีปริมาณลดลงหลังการเก็บรักษา อุณหภูมิในการเก็บรักษาที่สูง ปริมาณ bioactive compounds ในตำรับยิ่งลดลง เนื่องจากการเสื่อมสลายของตำรับ (Manosroi ; et al. 2012) นอกจากนี้มีการศึกษาการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยเปรียบเทียบสภาวะการเสื่อมสลาย คือ การใช้กรด ต่าง hydrogen peroxide ความร้อน และแสง พบว่าเปอร์เซ็นต์ตัวยาสำคัญในสภาวะต่างมีเปอร์เซ็นต์ต่ำที่สุด หรือมีการเสื่อมสลายมากที่สุด (Patel;Doshi;&Patel. 2012) ซึ่งตำรับที่เตรียมมีค่าความเป็นกรด-ต่างอยู่ในช่วง 7-8 (ตาราง 12) ค่อนข้างต่างจึงอาจส่งเสริมการเสื่อมสลายของตัวยาได้

4.3 การปรับปรุงตำรับด้วย glycolic acid

จากการศึกษาเสถียรภาพทางเคมี ตำรับที่เตรียมมีค่าความเป็นกรด-ต่างค่อนข้างต่างที่อาจส่งเสริมการเสื่อมสลายของตัวยานั้น จึงมีการปรับปรุงตำรับน้ำมันรำข้าวด้วยการเติม glycolic acid ให้มีค่าความเป็นกรด-ต่างเท่ากับ 5 (F7) ซึ่งเป็นช่วงความเป็นกรด-ต่างที่เหมาะสมตัวยาสำคัญมีเสถียรภาพ (USP. 2002) พบว่าตำรับที่มีการปรับความเป็นกรด-ต่างปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 90-110% ตลอดการเก็บรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ที่อุณหภูมิสูง 45 °C (ตาราง 13)

จากผลการซึมผ่านของตัวยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ข้างต้น (ภาพประกอบ 13, 14) ทำการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังเพิ่มเติมโดยปรับสูตรตำรับน้ำมันรำข้าวด้วยการเพิ่มสารก่ออิมัลชันเพียงอย่างเดียว (F3) เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับตำรับน้ำมันรำข้าวตั้งต้น (F2) ตำรับที่เติมพอลิเมอร์ 0.2% poloxamer (F6) และตำรับที่เพิ่ม glycolic acid (F7) เพื่อดูปัจจัยความแตกต่างที่มีผลต่อการซึมผ่านระหว่างการปรับสารก่ออิมัลชันเพียงอย่างเดียว การเพิ่มพอลิเมอร์พร้อมกับเพิ่มสารก่ออิมัลชัน และการเพิ่ม glycolic acid พบว่าตำรับที่มีการเพิ่ม glycolic acid มีการซึมผ่านสูงที่สุด (ภาพประกอบ 18)

ตาราง 11 แสดงปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ที่สภาวะและเวลาต่างๆ

ตำรับ	สภาวะ (°C)	เปอร์เซ็นต์ยา				
		วันแรก	2 สัปดาห์	4 สัปดาห์	6 สัปดาห์	8 สัปดาห์
F1 น้ำมันแร่	4	97.07±3.00	97.10±3.10	103.69±2.17	100.34±5.03	99.37±4.88
	30	97.07±2.84	90.83±3.09	73.41±1.16	89.18±1.29	85.79±1.26
	45	97.07±2.84	87.64±0.93	89.06±3.52	79.23±0.20	82.31±1.97
F2 น้ำมัน รำข้าว	4	98.61±1.33	86.91±2.63	74.90±3.13	70.93±2.00	67.87±1.10
	30	98.61±1.33	80.39±5.77	60.82±1.15	61.01±0.45	57.10±1.70
	45	98.61±1.33	76.55±3.27	64.34±0.76	66.99±1.87	69.51±1.83
F4 carbopol 940	4	102.72±3.09	92.97±1.77	81.52±1.55	81.59±2.32	81.21±1.13
	30	102.72±3.09	91.26±2.57	71.15±1.54	71.88±1.87	67.36±0.38
	45	102.72±3.09	68.84±1.56	56.35±3.24	59.10±5.13	59.42±0.97
F5 poloxamer 407	4	103.15±4.14	97.18±3.61	81.49±0.61	74.68±7.04	77.99±2.78
	30	103.15±4.14	96.24±5.22	72.18±2.45	58.78±2.74	52.44±2.07
	45	103.15±4.14	71.02±4.10	54.40±0.87	57.53±3.88	59.51±2.33
F6 poloxamer 407 เพิ่มสาร ก่อกัมมันต์	4	99.55±3.20	103.02±2.07	84.89±4.07	84.95±1.42	82.43±2.15
	30	99.55±3.20	95.76±1.80	72.54±1.09	69.91±1.11	61.18±1.14
	45	99.55±3.20	80.68±1.91	66.48±5.07	67.86±4.84	71.34±1.04

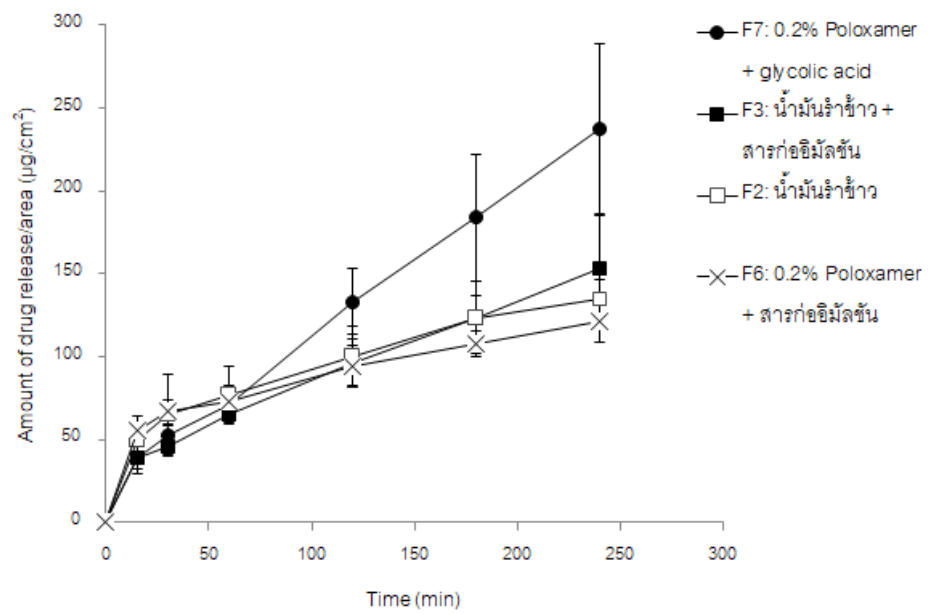
ตาราง 12 แสดงค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ที่สภาวะและเวลาต่างๆ

ตำรับ	สภาวะ (°C)	ความเป็นกรด-ด่าง				
		วันแรก	2 สัปดาห์	4 สัปดาห์	6 สัปดาห์	8 สัปดาห์
F1 น้ำมันแร่	4	7.86±0.01	7.87±0.02	7.64±0.03	7.33±0.03	7.19±0.02
	30	7.86±0.01	7.74±0.00	7.55±0.00	7.21±0.01	7.08±0.01
	45	7.86±0.01	7.61±0.01	7.56±0.03	7.21±0.01	7.11±0.02
F2 น้ำมัน รำข้าว	4	7.76±0.02	7.70±0.01	7.53±0.03	7.31±0.01	7.09±0.02
	30	7.76±0.02	7.72±0.03	7.45±0.00	7.27±0.01	7.02±0.01
	45	7.76±0.02	7.73±0.01	7.50±0.00	7.35±0.02	7.08±0.01
F4 carbopol 940	4	7.88±0.02	7.77±0.01	7.41±0.02	7.21±0.01	7.03±0.02
	30	7.88±0.02	7.67±0.01	7.46±0.02	7.15±0.02	7.03±0.01
	45	7.88±0.02	7.60±0.00	7.44±0.04	7.22±0.02	7.02±0.01
F5 poloxamer 407	4	7.77±0.02	7.69±0.02	7.52±0.03	7.35±0.01	7.10±0.01
	30	7.77±0.02	7.70±0.00	7.55±0.03	7.20±0.02	7.07±0.01
	45	7.77±0.02	7.61±0.01	7.56±0.01	7.27±0.01	7.02±0.01
F6 poloxamer 407 เพิ่มสาร ก่อกิมัลชัน	4	7.85±0.01	7.75±0.03	7.62±0.03	7.37±0.04	7.08±0.01
	30	7.85±0.01	7.73±0.02	7.53±0.02	7.33±0.02	7.10±0.01
	45	7.85±0.01	7.66±0.04	7.59±0.01	7.31±0.03	7.04±0.01

ตาราง 13 แสดงปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์

ตำรับ น้ำมัน รำข้าว	สภาวะ (°C)	เปอร์เซ็นต์ยา				
		วันแรก	1 สัปดาห์	2 สัปดาห์	4 สัปดาห์	8 สัปดาห์
pH 5	45	97.71±1.38	105.41±3.13	101.47±4.66	105.27±2.18	100.55±5.19

เมื่อนำตำรับที่มีการเติม glycolic acid มาศึกษาเปรียบเทียบการซึมผ่านผิวหนังระหว่างตำรับน้ำมันรำข้าวที่มีการเติม glycolic acid (F7) กับตำรับที่ไม่มีการเติม glycolic acid (F6) พบว่าตำรับที่เพิ่ม glycolic acid มีการซึมผ่านสูงกว่าตำรับเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.05$) (ภาพประกอบ 18) โดย glycolic acid ซึ่งเป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่มแอลฟาไฮดรอกซีแอซิด (AHA) เป็นสารที่มีสมบัติเป็นกรด ได้จากกรดผลไม้ธรรมชาติ นิยมนำมาใช้ทางเภสัชภัณฑ์ ได้แก่ ครีม เจล และยา ช่วยลดริ้วรอย ผลัดเซลล์ผิวหนังชั้นนอก หรือเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วให้หลุดลอกออก ทำให้ผิวไม่อุดตัน บำรุงชั้นผิวหนังให้แข็งแรงขึ้น ใ้กับผิวหนังที่มีปัญหาหริ้วรอย สีว จุดต่างด้า และสามารถซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังได้ดี (Obagi;&Niamtu. 2018)



ภาพประกอบ 18 แสดงการซึมผ่านตัวยาสําคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์
ตำรับ F2 F3 F6 และ F7

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการพัฒนาตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ชนิดน้ำมันในน้ำ โดยใช้น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน ศึกษาสมบัติของตำรับครีม ทำการเปรียบเทียบระหว่างตำรับน้ำมันรำข้าว ตำรับที่มีการเพิ่มพอลิเมอร์ ได้แก่ carbopol 940 และ poloxamer 407 และการปรับเปลี่ยนสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับ พบว่าเนื้อครีมทุกตำรับมีเนื้อเรียบเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน ความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วง 7.84-7.96 ขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของอนุภาค D[4,3] ค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตร ตำรับที่มีการใช้พอลิเมอร์ poloxamer กับตำรับที่มีการปรับเปลี่ยนสารก่ออิมัลชัน พบว่าขนาดอนุภาคเล็กแตกต่างจากตำรับอื่น การใช้พอลิเมอร์ carbopol 940 และ poloxamer 407 ให้ค่าความหนืดเพิ่มขึ้น มากกว่าตำรับครีมจากน้ำมันรำข้าวที่ไม่มีการใช้พอลิเมอร์ ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ พบว่าตำรับที่มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญสูงสุด คือ ตำรับน้ำมันรำข้าว แต่การซึมผ่านของตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์สูงสุด คือ ตำรับครีมน้ำมันรำข้าว เนื่องจากสารประกอบในน้ำมันรำข้าวและการละลายของตัวยาสำคัญในน้ำมันรำข้าว การเติมพอลิเมอร์ทำให้การซึมผ่านของตัวยาสำคัญโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ลดลง

จากการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ พบว่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับครีมเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ในตำรับน้ำมันรำข้าวมีขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคเปลี่ยนแปลงมากที่สุด ศึกษาสมบัติการไหลของตำรับครีม พบว่าค่า G' มากกว่า G'' แสดงว่ามีสมบัติเป็นของแข็งยืดหยุ่นมากกว่าเป็นของเหลวหนืด การทดสอบ temperature sweep พบว่าตำรับน้ำมันรำข้าวที่ไม่เติมพอลิเมอร์ เกิดการกลับพฤติกรรมการไหลที่อุณหภูมิต่ำที่สุดประมาณ 48 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่ใกล้เคียงกับอุณหภูมิที่ทำการทดสอบ heating-cooling จึงส่งผลต่อเสถียรภาพของสมบัติทางกายภาพของตำรับน้ำมันรำข้าวที่ไม่เติมพอลิเมอร์ ในการทดสอบเสถียรภาพทางเคมีของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับครีมน้ำมันรำข้าวลดลงมากกว่าตำรับน้ำมันรำข้าวตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาทั้งหมด 8 สัปดาห์ การเพิ่ม glycolic acid เพื่อปรับความเป็นกรด-ด่างทำให้ตำรับครีมมีปริมาณตัวยาสำคัญอยู่ในช่วง 90-110% และมีประสิทธิภาพการซึมผ่านผิวหนังได้ดี

ข้อเสนอแนะ

1. การพัฒนาตำรับครีมโพพราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ต่อไป ควรมีค่าความเป็นกรด-ด่างให้เหมาะสมกับตัวยาสำคัญ เพื่อให้ตำรับมีเสถียรภาพทางเคมีและการซึมผ่านที่ดี
2. นำตำรับครีมโพพราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์จากน้ำมันรำข้าวไปทดสอบการระคายเคืองต่อผิวหนัง และนำไปศึกษาทางคลินิกถึงผลในการรักษาโรคปานแดงในเด็กเล็ก



บรรณานุกรม

- Aletaha, Maryam; et al. (2012). Oral Propranolol for Treatment of Pediatric Capillary Hemangiomas. *Journal of ophthalmic & vision research*. 7(2): 130-133.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23275821>
- Bernardi, Daniela S.; et al. (2011). Formation and Stability of Oil-in-Water Nanoemulsions Containing Rice Bran Oil: In Vitro and in Vivo Assessments. *Journal of nanobiotechnology*. 9: 44-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952107>
- Callahan, Alison B.; & Yoon, Michael K. (2012). Infantile Hemangiomas: A Review. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 26(3): 283-291.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319453412000744>
- Chen, Zheng Gang; et al. (2015). A Novel Topical Nano-Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 11(5): 1109-1115.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963415000659>
- Di Giuseppe, E.; et al. (2015). Characterization of Carbopol® Hydrogel Rheology for Experimental Tectonics and Geodynamics. *Tectonophysics*. 642: 29-45.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040195114006428>
- Drolet, B. A.; et al. (2013). Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*. 131(1): 128-140.
- Ge, Jing; et al. (2016). Oral Propranolol Combined with Topical Timolol for Compound Infantile Hemangiomas: A Retrospective Study. *Scientific reports*. 6: 19765-19765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26819072>
- Gilbert, Laura; et al. (2013). Rheological and Textural Characterization of Cosmetic Emulsions Containing Natural and Synthetic Polymers: Relationships between Both Data. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 421: 150-163. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775713000137>
- Krstonošić, Veljko; et al. (2009). Effects of Xanthan Gum on Physicochemical Properties and Stability of Corn Oil-in-Water Emulsions Stabilized by Polyoxyethylene (20)

- Sorbitan Monooleate. *Food Hydrocolloids*. 23(8): 2212-2218.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X09001039>
- Léauté-Labrèze, Christine; et al. (2015). A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *New England Journal of Medicine*. 372(8): 735-746. Retrieved 2018/12/21, from <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404710>
- Lorenzo, Gabriel; Zaritzky, Noemí; & Califano, Alicia. (2013). Rheological Analysis of Emulsion-Filled Gels Based on High Acyl Gellan Gum. *Food Hydrocolloids*. 30(2): 672-680. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X12001865>
- Madan, M.; et al. (2009). In Situ Forming Polymeric Drug Delivery Systems. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 71(3): 242-251.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490289>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC2865781/>
- Manosroi, A.; et al. (2012). Anti-Aging Efficacy of Topical Formulations Containing Niosomes Entrapped with Rice Bran Bioactive Compounds. *Journal of Pharmaceutical Biology*. 50(2): 208-224.
- Matuszczak, Ewa; et al. (2013). Topical Timolol Gel for the Treatment of Residual Facial Hemangioma Previously Treated with Propranolol. *Pediatrics Polska*. 88(1): 116-119. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031393912001990>
- McGee, Pauline; et al. (2013). Propranolol for Infantile Haemangioma: A Review of Current Dosing Regime in a Regional Paediatric Hospital. *The Ulster medical journal*. 82(1): 16-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620625>
- Mittal, Ashu; et al. (2009). Status of Fatty Acids as Skin Penetration Enhancers-a Review. 6: 274-279.
- Obagi, Suzan; & Niamtu, Joe. (2018). 14 - Chemical Peel. In *Cosmetic Facial Surgery (Second Edition)*. Edited by Niamtu, Joe. pp. 732-755. Elsevier.
- Padilla, M.; Palma, M.; & Barroso, C. G. (2005). Determination of Phenolics in Cosmetic Creams and Similar Emulsions. *J Chromatogr A*. 1091(1-2): 83-88.
- Patel, Bhavini; Doshi, Ankul; & Patel, Chhagan. (2012). Rp-Hplc Method for Simultaneous Estimation of Propranolol Hydrochloride and Flunarizine Dihydrochloride in Their

- Combined Dosage Formulation. *Chronicles of Young Scientists*. 3(4): 274-278.
<http://www.cysonline.org/article.asp?issn=2229-5186;year=2012;volume=3;issue=4;spage=274;epage=278;aualast=Patel>
- Pathan, Dr Inayat; & Setty, Chitral. (2009). *Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems*.
- Petry, T.; et al. (2017). Review of Data on the Dermal Penetration of Mineral Oils and Waxes Used in Cosmetic Applications. *Toxicol Lett*. 280: 70-78.
- Rigo, Lucas Almeida; et al. (2014). Chapter 23 - Rice Bran Oil: Benefits to Health and Applications in Pharmaceutical Formulations. In *Wheat and Rice in Disease Prevention and Health*. Edited by Watson, Ronald Ross;Preedy, Victor R.; &Zibadi, Sherma. pp. 311-322. San Diego: Academic Press.
- Rohman, Abdul. (2014). Chapter 37 - Rice Bran Oil's Role in Health and Cooking. In *Wheat and Rice in Disease Prevention and Health*. Edited by Watson, Ronald Ross;Preedy, Victor R.; &Zibadi, Sherma. pp. 481-490. San Diego: Academic Press.
- Sikora, Elżbieta; et al. (2015). Transdermal Delivery of Forskolin from Emulsions Differing in Droplet Size. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 126: 541-545.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776515000144>
- USP., United States Pharmacopeial Convention. Committee of Revision. (2002). *The United States Pharmacopeia: The National Formulary (26th Ed.)*. The United States Rockville, Md 20852.
- Vianna-Filho, R. P.; Petkowicz, C. L.; & Silveira, J. L. (2013). Rheological Characterization of O/W Emulsions Incorporated with Neutral and Charged Polysaccharides. *Carbohydrate Polymers*. 93(1): 266-272.
- Vianna-Filho, Ricardo Padilha; Petkowicz, Carmen Lúcia Oliveira; & Silveira, Joana Léa Meira. (2013). Rheological Characterization of O/W Emulsions Incorporated with Neutral and Charged Polysaccharides. *Carbohydrate Polymers*. 93(1): 266-272.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861712004353>
- Xu, G.; et al. (2012). Topical Propranolol for Treatment of Superficial Infantile

Hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 67(6): 1210-1213.

Zhang, Miao; et al. (2017). Influence of Hydroxypropyl Methylcellulose, Methylcellulose, Gelatin, Poloxamer 407 and Poloxamer 188 on the Formation and Stability of Soybean Oil-in-Water Emulsions. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 12(6): 521-531.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087617301253>

Zimmermann, A. P.; et al. (2010). Propranolol Therapy for Infantile Haemangiomas: Review of the Literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 74(4): 338-342.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587610000042>

เกสร จันทร์ศิริ. (2549). อิมัลชันทางเภสัชกรรม. นครปฐม: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
จุฑาพร นามเสนาะ. (2558). การพัฒนาตำรับยาครีมโพรพราโนลอลเพื่อใช้รักษาโรคเนื้องอกของ
หลอดเลือดในทารก. กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย: มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.

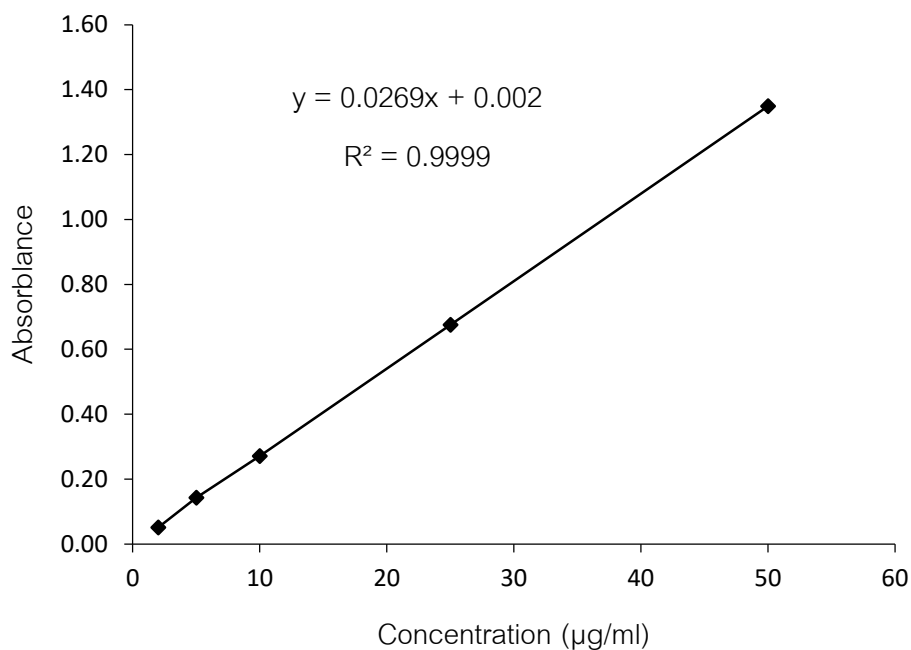
ชุติมา วีรนิชพงศ์, และ ลลนา คงคาเนรมิตร. (2553). ยาอิมัลชัน. In เทคโนโลยีเภสัชกรรม2. pp.
141-177. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ภาคีจิรา ลีสุวรรณ. (2560). การพัฒนาตำรับยาครีมโพรพราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์: การเปรียบเทียบ
ระหว่างการใช้น้ำมันแร่และน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน. กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย:
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.

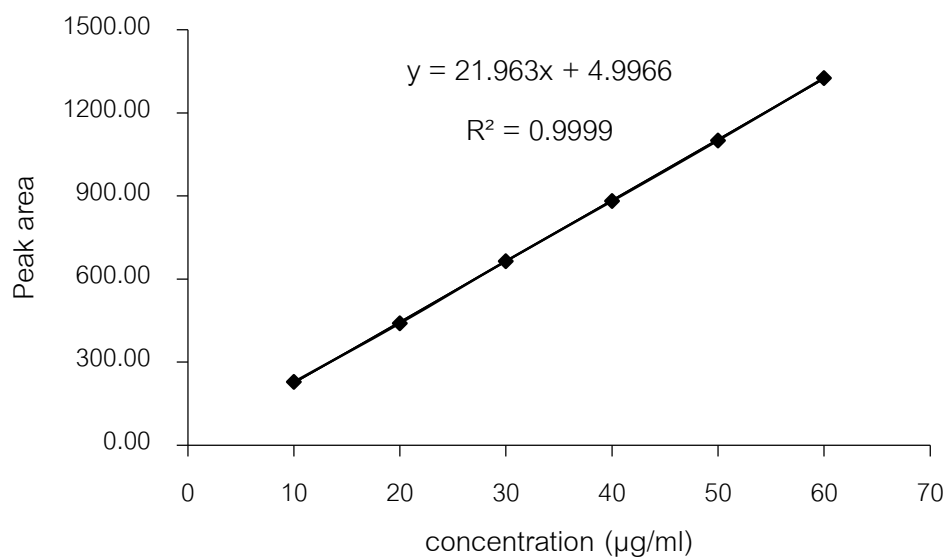
หทัยชนก เพ็ชรมาตศรี. (2555). เทคนิคการวัดความหนืดโดยอาศัยการตกของวัตถุทรงกลม:
บทบาทของอิทธิพลของผนังหลอดเลือด. ปริญญาานิพนธ์ กศ.ม.(เภสัชศาสตร์): 8-10.



ภาคผนวก

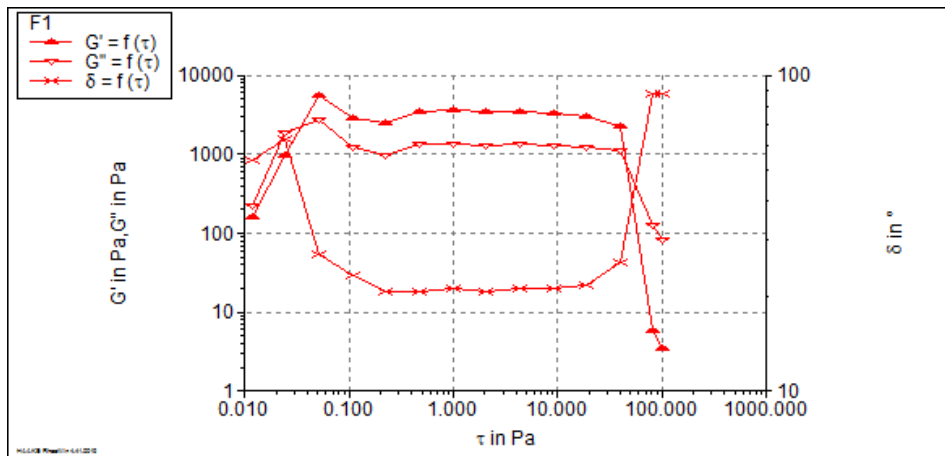


ภาพประกอบ 19 แสดง calibration curve ของตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในตัวทำละลายเมทานอลด้วยเทคนิค UV-Visible spectrophotometer ที่ 289 nm

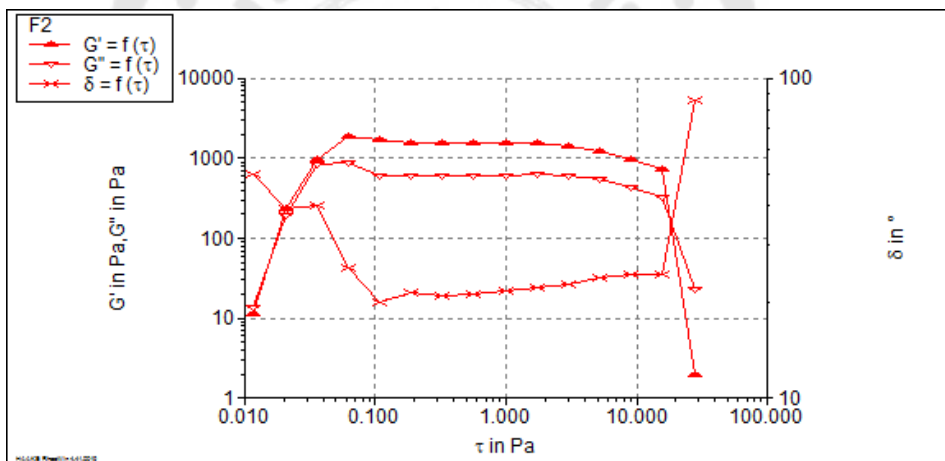


ภาพประกอบ 20 แสดง calibration curve ของตัวยาสำคัญของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ในตัวทำละลาย mobile phase acetonitrile: phosphate buffer (pH 3.8) 35 : 65 v/v ที่ 289 nm

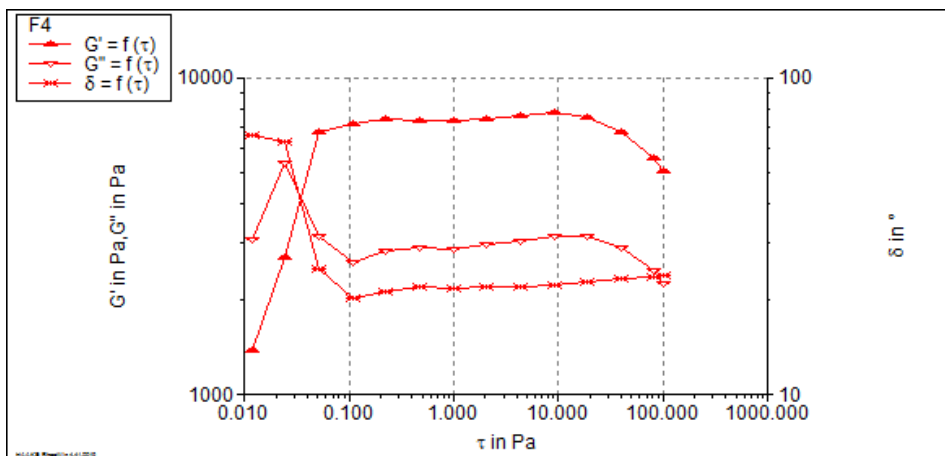
(n)



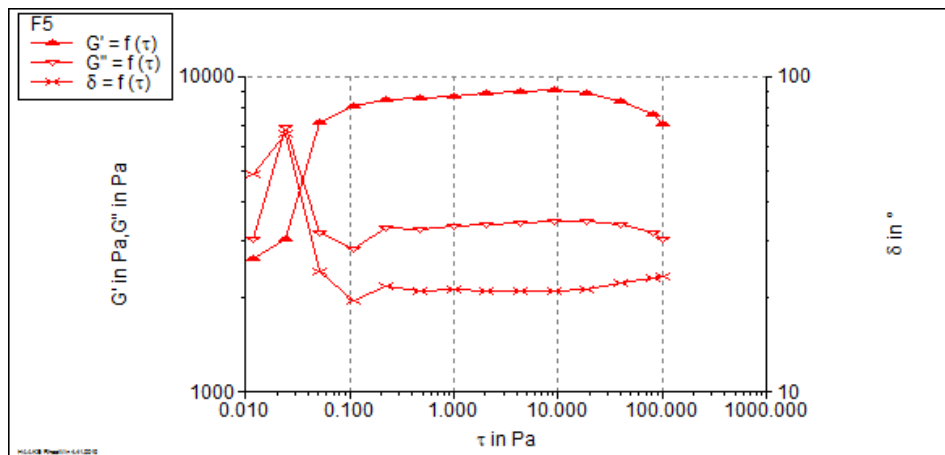
(o)



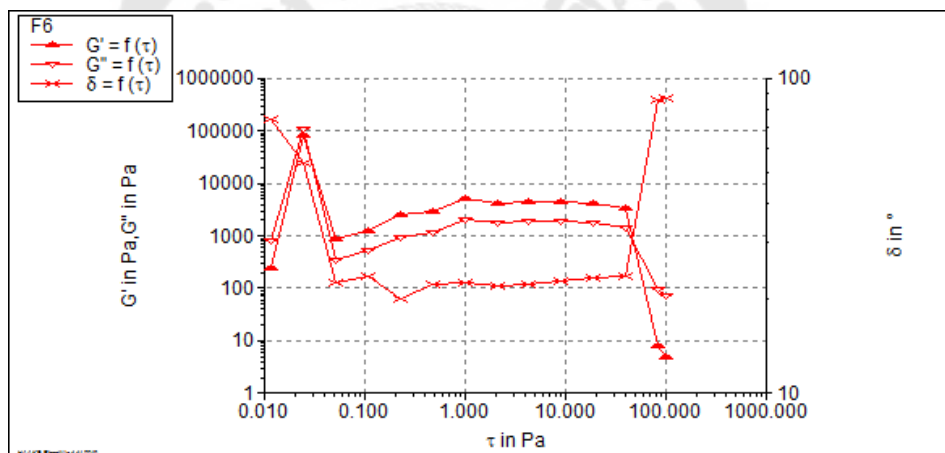
(p)



(ง)

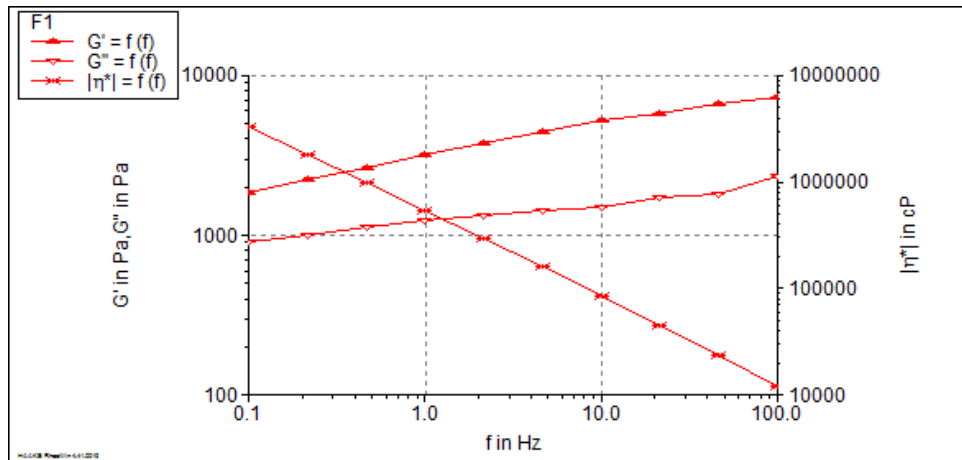


(จ)

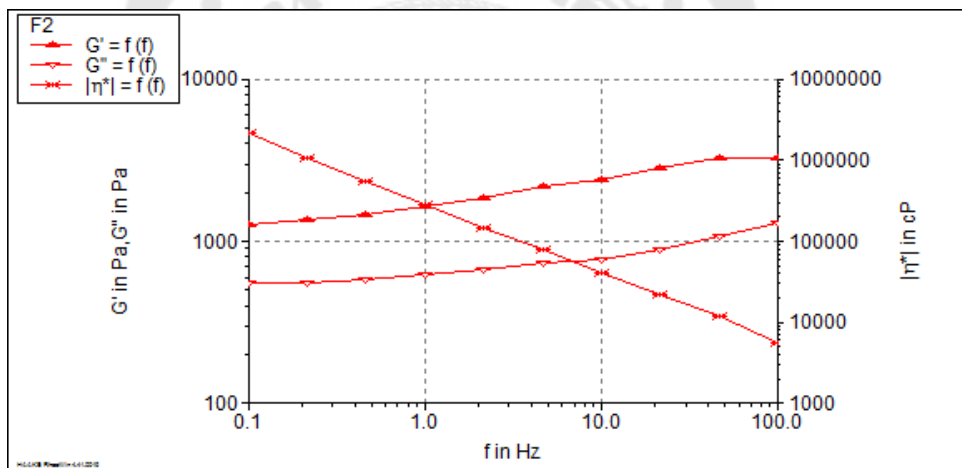


ภาพประกอบ 21 แสดง amplitude sweep ของตัวรับครีมไพโรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) จ (F6)

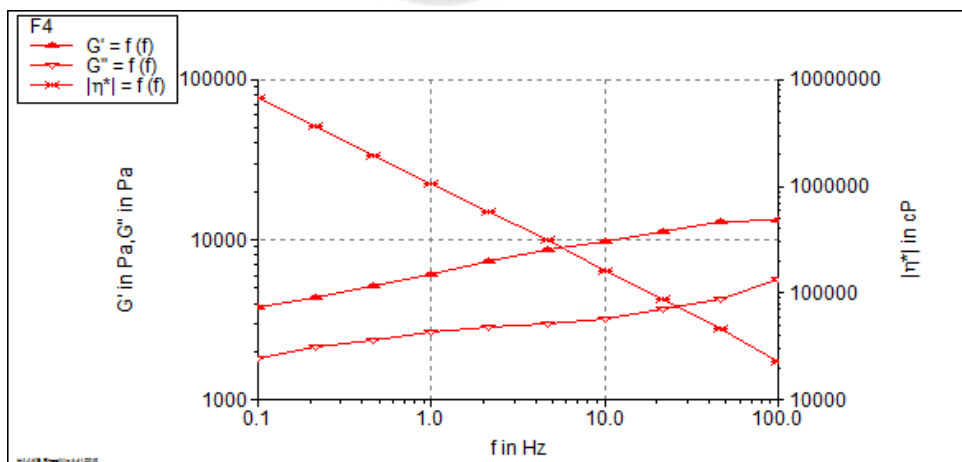
(ก)



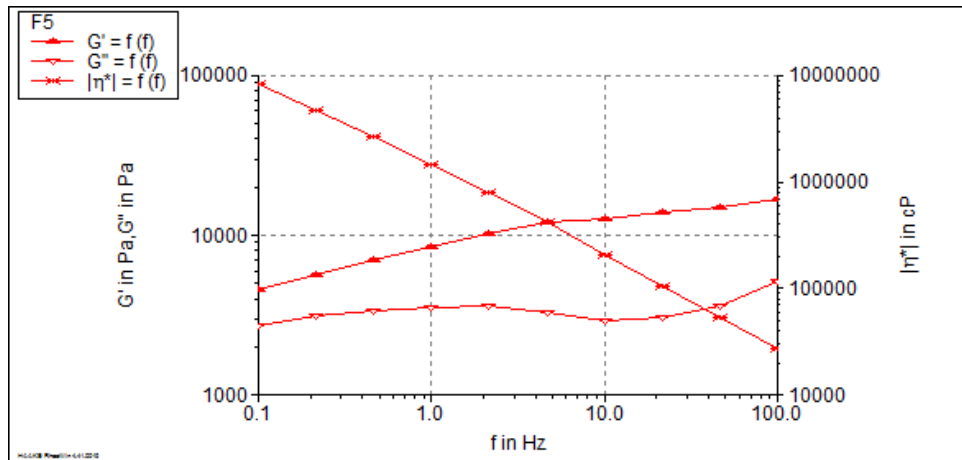
(ข)



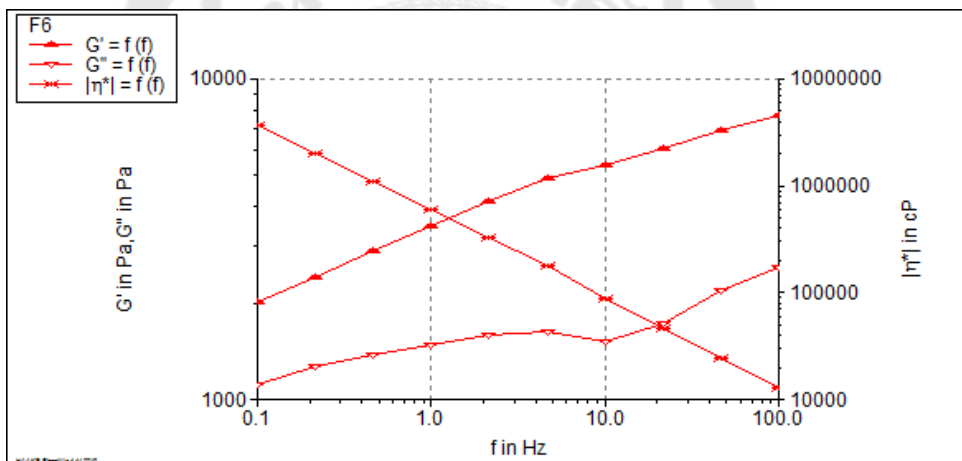
(ค)



(ง)

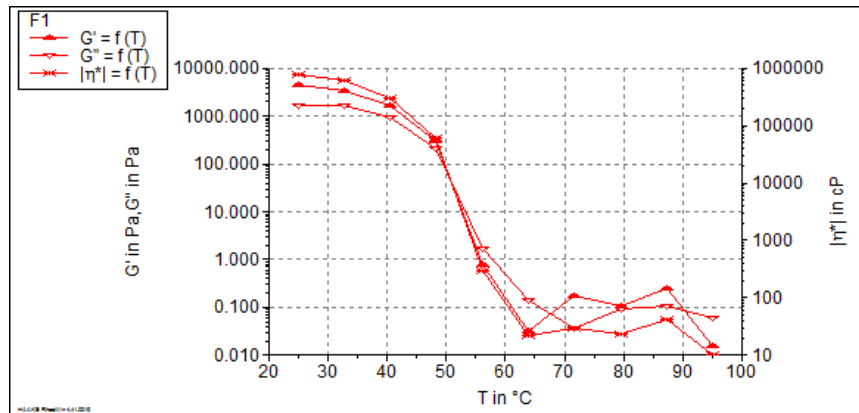


(จ)

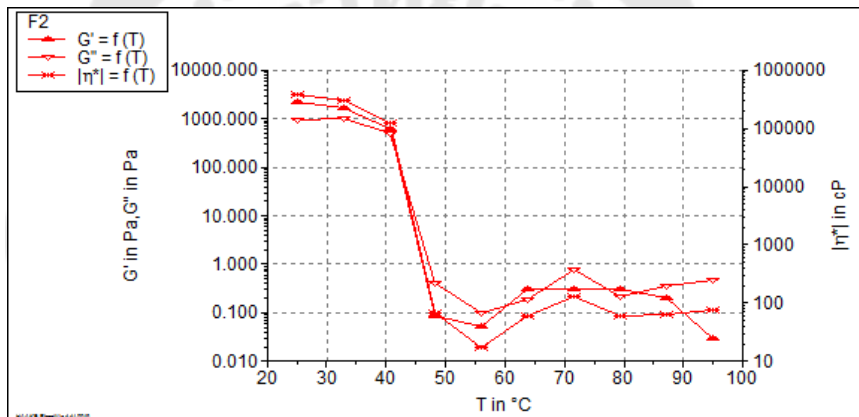


ภาพประกอบ 22 แสดง frequency sweep ของตัวรับครีมไพโรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) จ (F6)

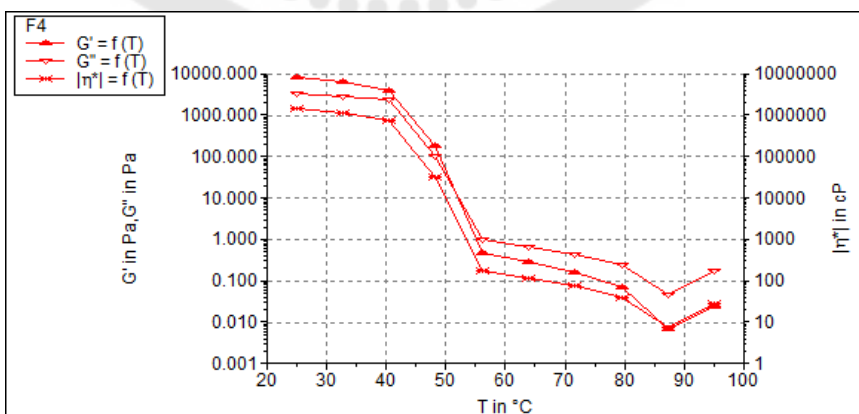
(ก)



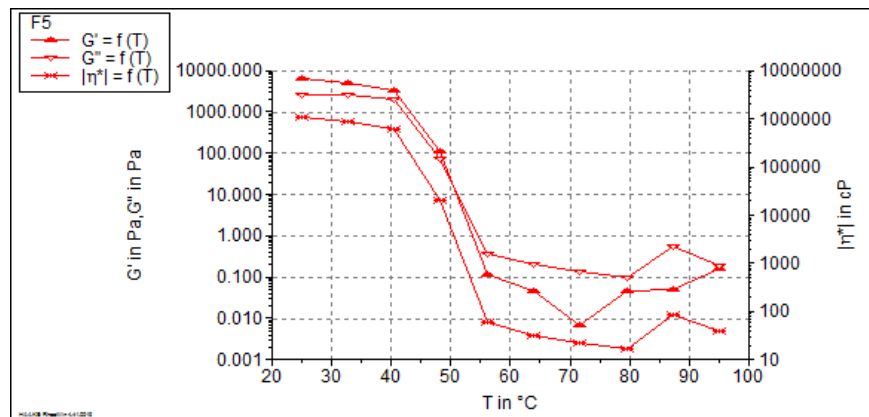
(ข)



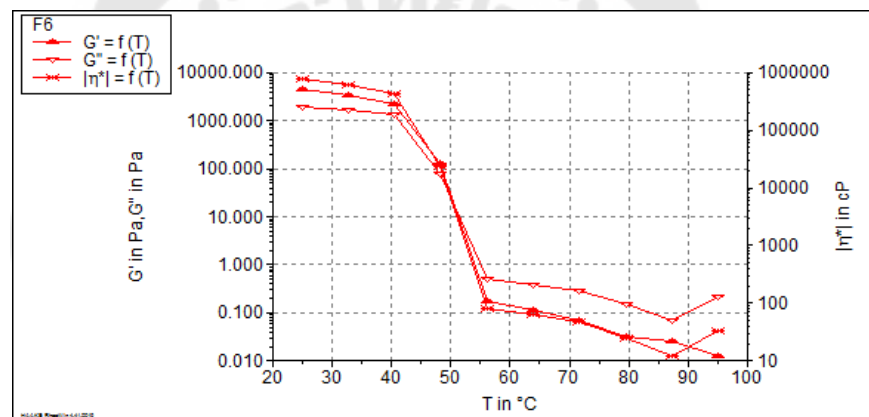
(ค)



(ง)

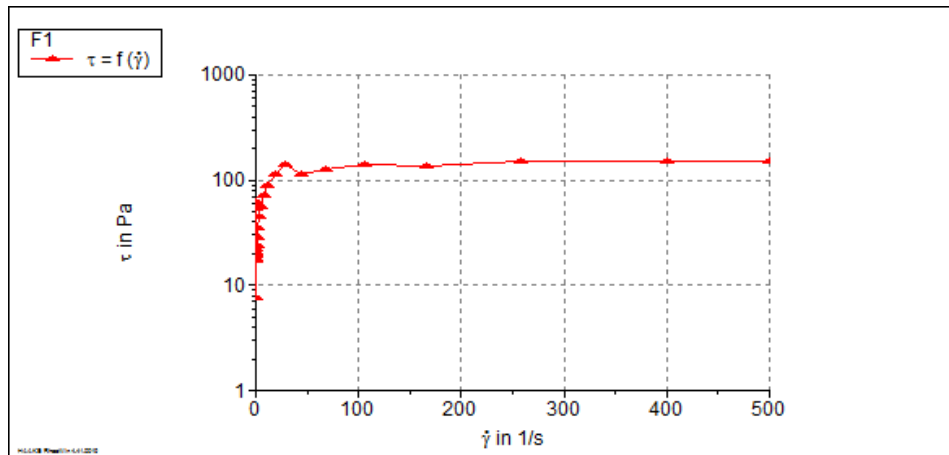


(จ)

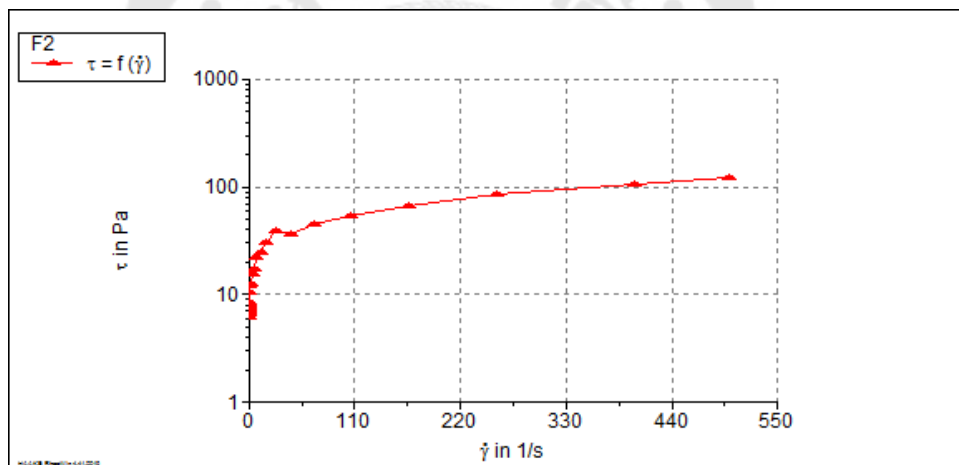


ภาพประกอบ 23 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) จ (F6)

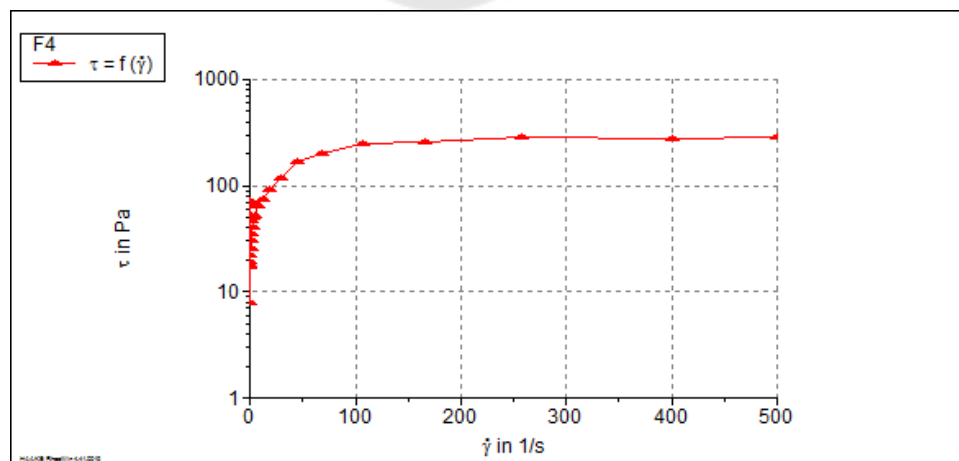
(n)



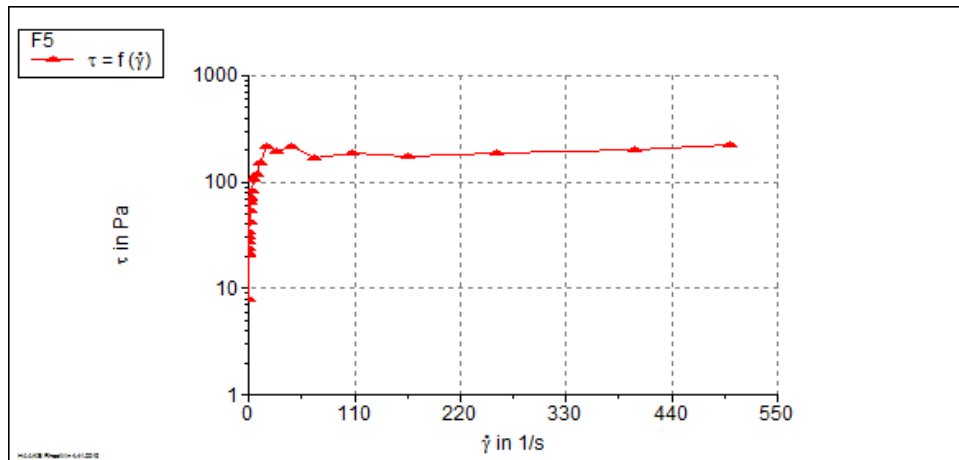
(ni)



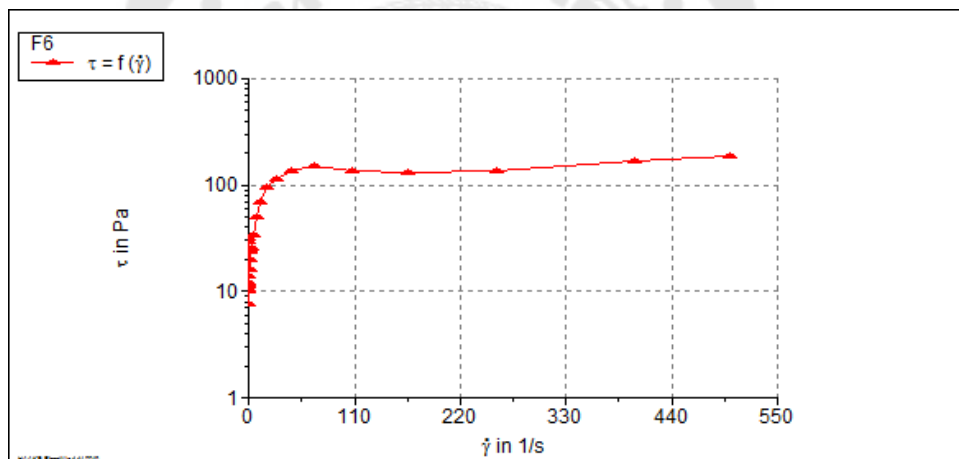
(ni)



(ง)

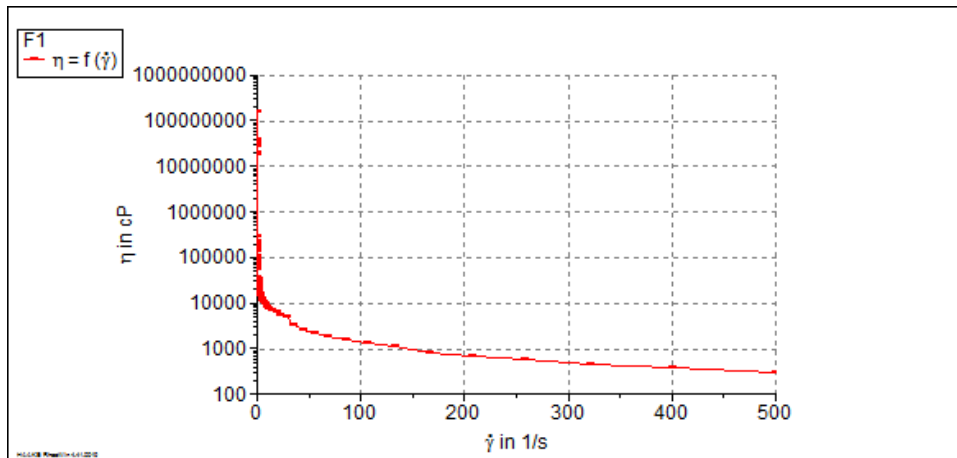


(จ)

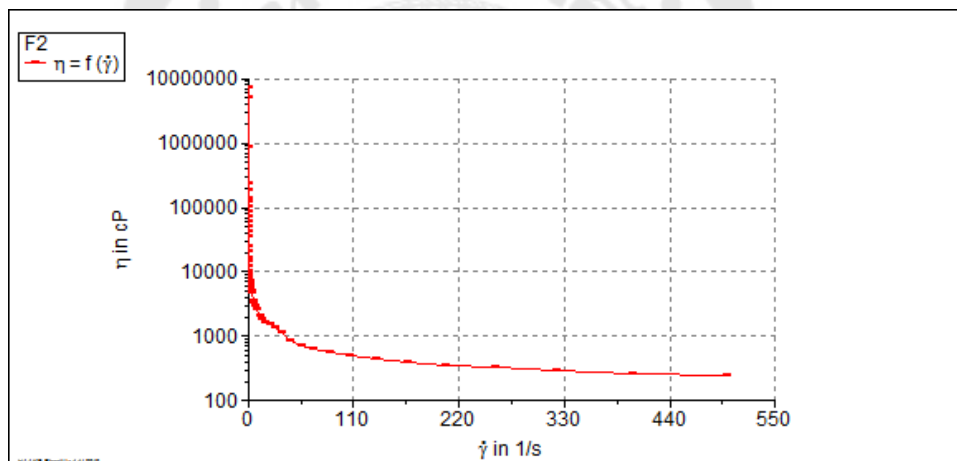


ภาพประกอบ 24 แสดงพฤติกรรมการไหลความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเฉือนกับความเค้นเฉือนของ
 ตำรับครีมโพพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) จ (F6)

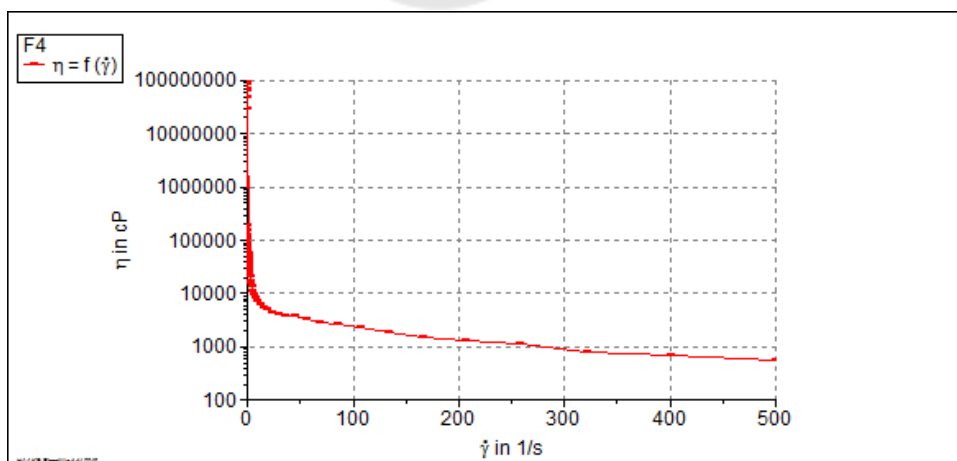
(ก)



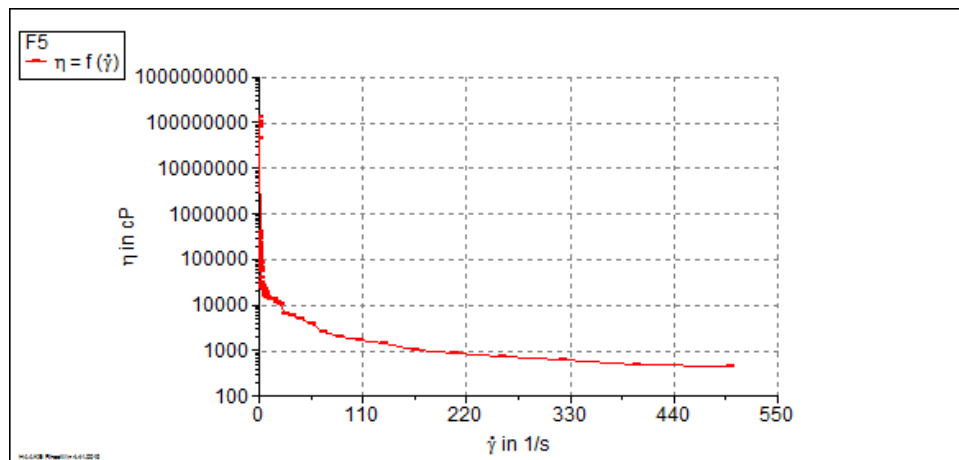
(ข)



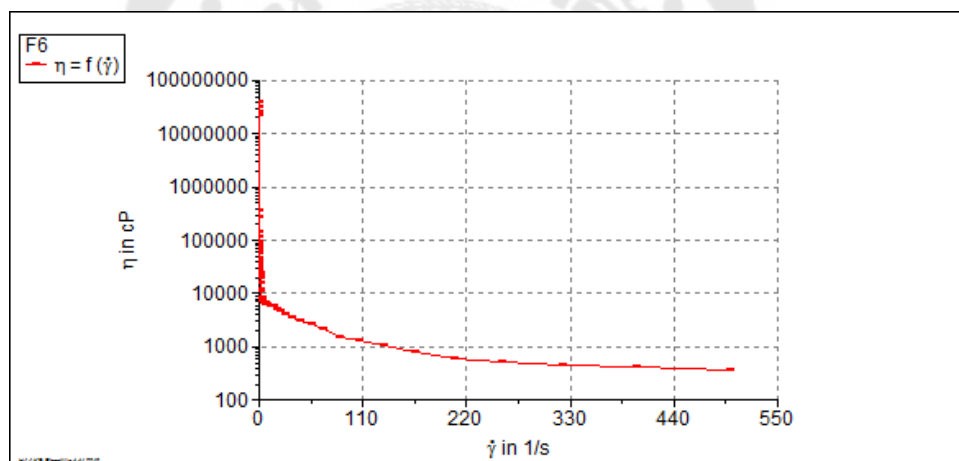
(ค)



(ง)



(จ)

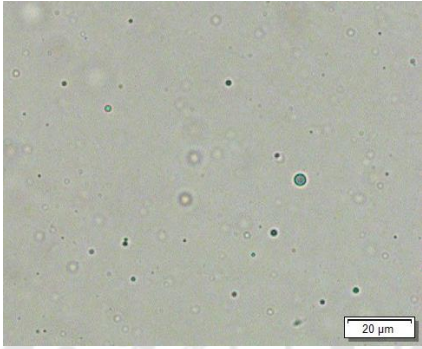

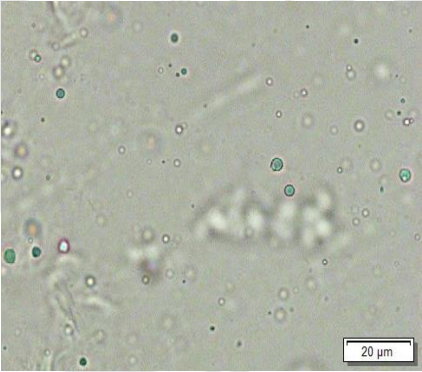
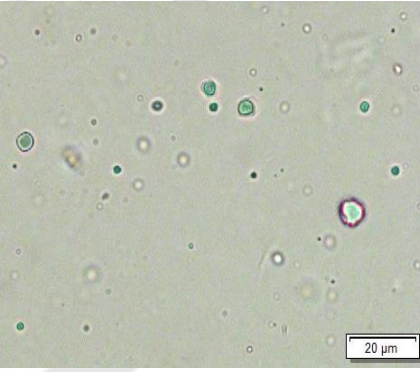
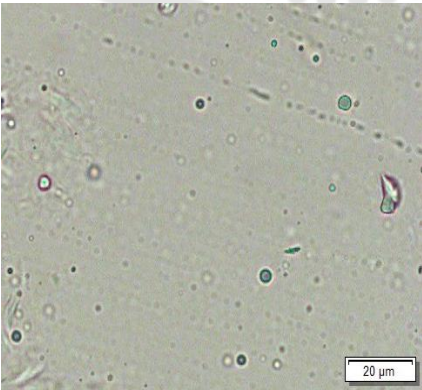
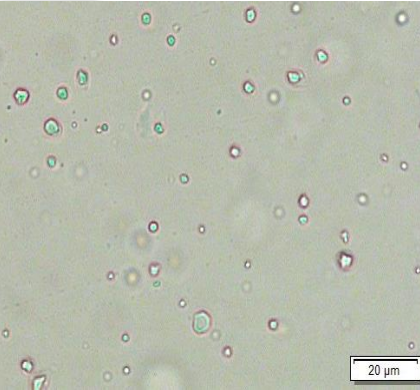


ภาพประกอบ 25 แสดงพฤติกรรมการไหลความสัมพันธ์ระหว่างอัตราเฉือนกับหนืดของตำรับครีม โพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ ก (F1) ข (F2) ค (F4) ง (F5) จ (F6)

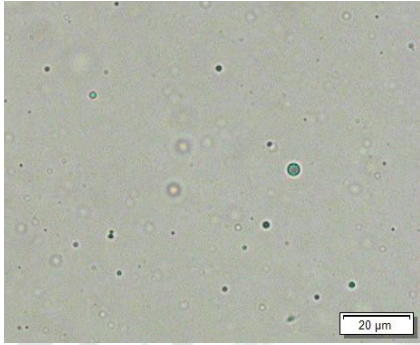

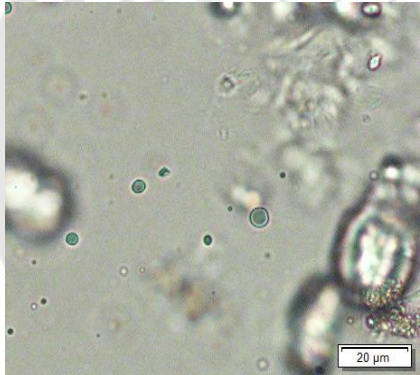
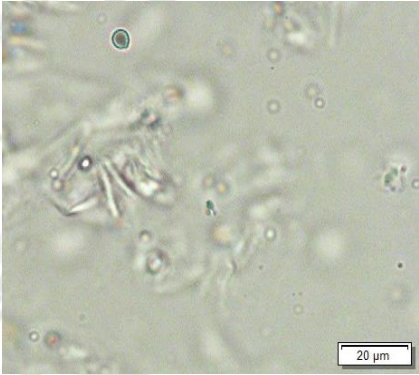
ตาราง 14 แสดง temperature sweep ของตำรับครีมโพรพาราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์

ผลต่าง G' และ G'' (T in C)	น้ำมันแร่ (F1)	น้ำมันรำข้าว (F2)	0.2% carbopol (F4)	0.2% poloxamer (F5)	0.2% poloxamer เพิ่มสารก่อ อิมัลชัน (F6)
25.00	2529.60	1493.49	4958.63	4368.38	2622.679
32.78	1720.47	504.28	3399.24	2863.49	1568.065
40.56	762.99	145.07	1550.34	1374.78	836.0555
48.33	97.50	-0.37	78.41	35.65	37.69376
56.10	-0.86	-0.06	-0.53	-0.31	-0.30612
63.89	-0.11	0.11	-0.38	-0.16	-0.24904
71.69	0.12	-0.28	-0.28	-0.14	-0.21406
79.45	-0.01	0.06	-0.16	-0.06	-0.11018
87.19	0.06	-0.13	-0.05	-0.32	0.007397
95.02	-0.06	-0.39	-0.08	-0.02	-0.16675

ตาราง 15 แสดงตัวอย่างอนุภาคของตำรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ เพิ่มเติม ด้วยกล้องจุลทรรศน์

ตำรับ	ขนาดอนุภาค (ไมครอน)	
	เริ่มต้น	4 วันจกักร
น้ำมันแร่ (F1)	 20 μm	 20 μm
น้ำมันจ้ำข้าว (F2)	 20 μm	 20 μm
0.2% carbopol 940 (F4)	 20 μm	 20 μm

ตาราง 15 (ต่อ)

ตำรับ	ขนาดอนุภาค (ไมครอน)	
	เริ่มต้น	4 วันจลกร
0.2% poloxamer 407 (F5)		
0.2% poloxamer 407 เพิ่มสารก่อ อิมัลชัน (F6)		

ตาราง 16 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับโพรพา
โนลอลไฮโดรคลอไรด์

Descriptives						
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	5	574.2613	90.56904	40.50371	461.8050	686.7176
F2	5	485.4637	115.33375	51.57882	342.2579	628.6695
F4	5	345.0547	47.08879	21.05875	286.5863	403.5232
F5	5	342.8636	66.31847	29.65852	260.5183	425.2088
F6	5	385.0460	49.59929	22.18147	323.4604	446.6316
Total	25	426.5379	116.47701	23.29540	378.4585	474.6172

ตาราง 17 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของ
ตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

formulation	N	Duncan ^a		
		Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
F5	5	342.8636		
F4	5	345.0547		
F6	5	385.0460	385.0460	
F2	5		485.4637	485.4637
F1	5			574.2613
Sig.		.430	.056	.088

ตาราง 18 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติการชิมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

Descriptives						
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	5	110.9276	14.48523	6.47799	92.9418	128.9134
F2	5	134.7987	11.79562	5.27516	120.1525	149.4449
F4	5	152.7399	32.27539	14.43399	112.6647	192.8151
F5	5	110.0065	10.85807	4.85587	96.5245	123.4886
F5	5	113.5098	19.72393	8.82081	89.0193	138.0003
F6	5	121.4627	13.25084	5.92596	105.0096	137.9158
F7	5	237.0374	51.33046	22.95568	173.3023	300.7726
Total	35	140.0689	48.75231	8.24065	123.3219	156.8159

ตาราง 19 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติการซึมผ่านตัวยาสำคัญของตำรับ โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์

formulation	N	Duncan ^a		
		Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
F5	5	110.0065		
F1	5	110.9276		
F5	5	113.5098		
F6	5	121.4627	121.4627	
F2	5	134.7987	134.7987	
F4	5		152.7399	
F7	5			237.0374
Sig.		.187	.081	1.000

ตาราง 20 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F1

Descriptive Statistics

day	Mean	Std. Deviation	N
day0	2798.4937	35.48962	3
day2	4823.9298	566.03811	3
day4	4353.5259	63.72984	3
day6	3418.3223	85.16191	3
Total	3848.5679	860.66502	12

ตาราง 21 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F1

Duncan^{a,b}

day	N	Subset		
		1	2	3
day0	3	2798.4937		
day6	3		3418.3223	
day4	3			4353.5259
day2	3			4823.9298
Sig.		1.000	1.000	.081

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 83243.176.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

b. Alpha = .05.



ตาราง 22 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F2

Descriptive Statistics

day	Mean	Std. Deviation	N
day0	4482.5622	202.14049	3
day2	3394.0820	546.55616	3
day4	3880.9884	153.03046	3
day6	4807.5965	620.29105	3
Total	4141.3073	677.90124	12



ตาราง 23 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F2

		Duncan ^{a,b}		
day	N	Subset		
		1	2	3
day2	3	3394.0820		
day4	3	3880.9884	3880.9884	
day0	3		4482.5622	4482.5622
day6	3			4807.5965
Sig.		.205	.127	.384

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 186940.929.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

b. Alpha = .05.

ตาราง 24 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F4

Descriptive Statistics

day	Mean	Std. Deviation	N
day0	14471.5417	3117.38847	3
day2	12508.8428	2680.42526	3
day4	11003.0378	209.49679	3
day6	9995.9355	4525.82944	3
Total	11994.8394	3147.75887	12

ตาราง 25 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F4

Duncan^{a,b}

day	N	Subset
		1
day6	3	9995.9355
day4	3	11003.0378
day2	3	12508.8428
day0	3	14471.5417
Sig.		.131

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 9357452.879.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

b. Alpha = .05.

ตาราง 26 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F5

Descriptive Statistics

day	Mean	Std. Deviation	N
day0	18116.4850	1208.19863	3
day2	8902.0475	51.60863	3
day4	10707.8641	2549.92012	3
day6	10067.3265	863.12097	3
Total	11948.4308	3984.37477	12

ตาราง 27 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F5

		Duncan ^{a,b}	
day	N	Subset	
		1	2
day2	3	8902.0475	
day6	3	10067.3265	
day4	3	10707.8641	
day0	3		18116.4850
Sig.		.188	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 2177369.445.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

b. Alpha = .05.

ตาราง 28 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F6

Descriptive Statistics			
day	Mean	Std. Deviation	N
day0	8021.1618	2525.03748	3
day2	8892.5355	1248.04406	3
day4	8455.2832	1906.47558	3
day6	13462.7744	742.62881	3
Total	9707.9387	2726.52388	12

ตาราง 29 แสดงผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติเสถียรภาพทางกายภาพ (ความหนืด) ของตำรับ F6

Duncan^{a,b}

day	N	Subset	
		1	2
day0	3	8021.1618	
day4	3	8455.2832	
day2	3	8892.5355	
day6	3		13462.7744
Sig.		.572	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 3029893.742.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

b. Alpha = .05.





Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 13

Sample Details

Sample ID : Ricebran oil+Poloxamer-D4_1 **Measured :** 18 กุมภาพันธ์ 2562 11:56:29
Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical\Products\MTEC0852_62\redo.msi **Analysed :** 18 กุมภาพันธ์ 2562 11:56:30
Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
 Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

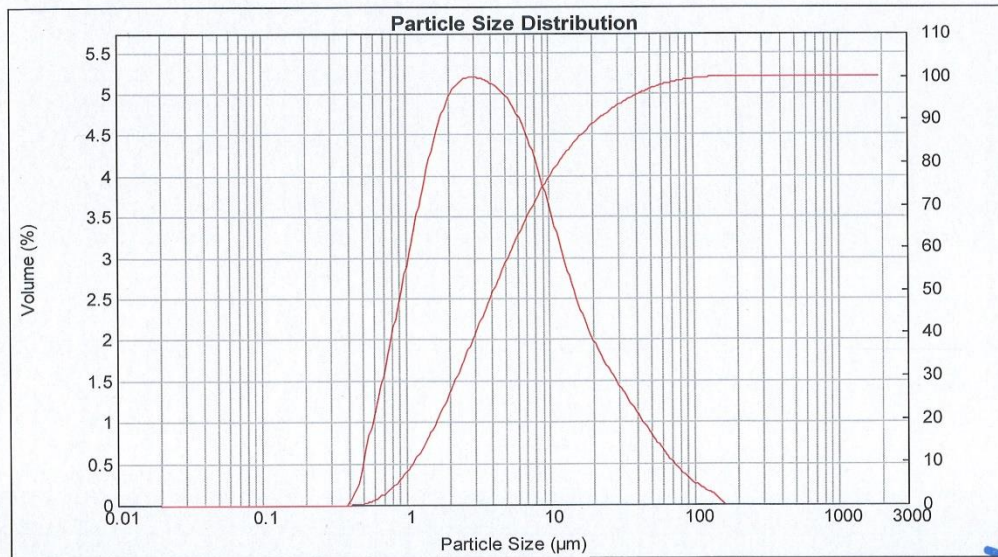
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) **Beam Length (mm) :** 2.35 **Obscuration (%) :** 20.27 **Residual (%) :** 0.937
Particle RI : 1.530 **Absorption :** 0.1 **Dispersant Name :** Water **Dispersant RI :** 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume **Concentration :** 0.0086 %Vol **Specific Surface Area :** 2.21 m²/g
Mean Diameters : **D (0.1) :** 1.14 um **D (0.5) :** 4.17 um **D (0.9) :** 22.18 um
D [4,3] : 9.3 um **D [3,2] :** 2.72 um **Span :** 5.046 **Uniformity :** 1.73

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.172	0.00	1.262	3.91	9.263	1.83	58.573	0.63	430.887	0.00
0.023	0.00	0.200	0.00	1.471	4.40	10.000	1.84	68.291	0.49	500.000	0.00
0.027	0.00	0.233	0.00	1.715	4.79	10.823	3.24	79.621	0.37	502.377	0.00
0.032	0.00	0.272	0.00	2.000	5.05	12.619	2.83	92.832	0.14	585.729	0.00
0.037	0.00	0.317	0.00	2.332	5.18	14.713	2.46	100.000	0.19	682.910	0.00
0.043	0.00	0.370	0.00	2.719	5.22	17.154	2.15	108.234	0.13	796.214	0.00
0.050	0.00	0.431	0.02	3.170	5.20	20.000	1.89	126.191	0.13	928.318	0.00
0.059	0.00	0.502	0.22	3.696	5.15	23.318	1.68	147.128	0.02	1000.000	0.00
0.068	0.00	0.586	0.73	4.309	4.91	27.187	1.48	171.539	0.02	1082.339	0.00
0.080	0.00	0.683	1.18	5.000	0.15	31.698	1.30	200.000	0.00	1261.915	0.00
0.093	0.00	0.796	1.70	5.024	4.93	36.067	1.12	233.183	0.00	1471.285	0.00
0.108	0.00	0.928	2.23	5.857	4.73	43.089	0.92	274.871	0.00	1600.000	0.00
0.126	0.00	1.082	2.79	6.829	4.44	50.000	0.03	316.979	0.00	1715.392	0.00
0.147	0.00	1.200	1.16	7.962	4.09	60.238	0.78	369.570	0.00	2000.000	0.00
0.172	0.00	1.262		9.263		68.573		430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
 Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0852_62.Trad
 Record Number: 436
 19/2/2562 16:59:20
 a member of NSTDA



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 1

Sample Details

Sample ID : F1-Minoil-D0_1

Measured : 24 ธันวาคม 2561 11:53:10

Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical
results\MTEC0597_62_1.msi

Analysed : 24 ธันวาคม 2561 11:53:12

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water
Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before
analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

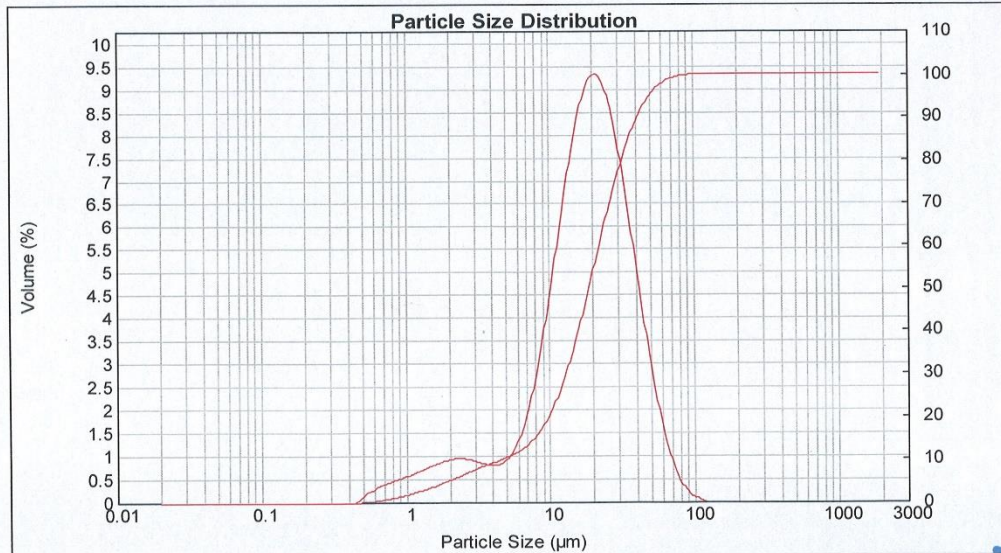
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.82 Residual (%) : 0.300
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0283 %Vol Specific Surface Area : 0.695 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 4.68 um D (0.5) : 18.93 um D (0.9) : 41.18 um
D [4,3] 21.73 um D [3,2] : 8.63 um Span : 1.928 Uniformity : 0.585

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.082	0.64	7.962	3.17	58.573	1.40	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	0.73	9.283	4.43	68.291	0.72	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	0.82	10.823	5.85	79.621	0.32	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	0.90	12.619	7.24	92.832	0.12	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	0.94	14.713	8.41	108.234	0.02	795.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	0.95	17.154	9.15	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	0.91	20.000	9.34	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.03	3.170	0.85	23.318	8.92	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.20	3.696	0.81	27.187	7.97	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.32	4.309	0.85	31.698	6.65	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	0.41	5.024	1.04	36.957	5.15	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	0.49	5.857	1.46	43.089	3.68	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	0.56	6.829	2.16	50.238	2.40	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082	0.56	7.962	2.16	58.573	2.40	430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0597_62_1.msi
Record Number: 142
24/12/2561 16:11:41
MTEC a member of NSTDA



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 1

Sample Details

Sample ID : F1-Minoil-D4_1

Measured : Monday, January 07, 2019 13:46:36

Sample File : F:\MTEC\MTEC0597_62_lrada.mea

Analysed : Monday, January 07, 2019 13:46:37

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

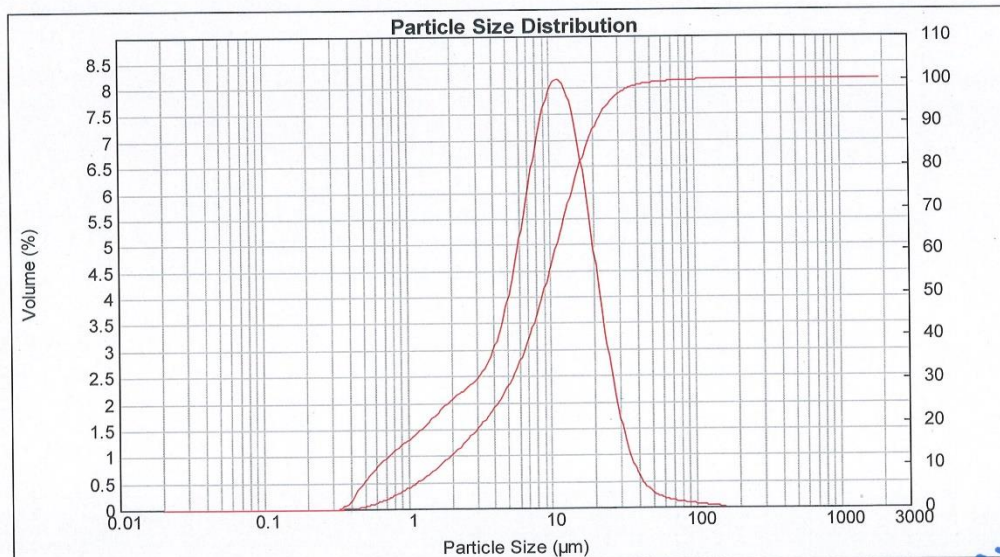
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.14 Residual (%) : 0.989
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0138 %Vol Specific Surface Area : 1.42 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.69 um D (0.5) : 9.06 um D (0.9) : 21.44 um
D [4,3] : 11 um D [3,2] : 4.22 um Span : 2.180 Uniformity : 0.719

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	1.43	7.962	7.27	58.573	0.17	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	1.59	9.263	7.96	68.291	0.13	602.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	1.78	10.823	7.96	79.621	0.10	685.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	1.96	12.619	8.18	92.832	0.08	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	2.12	14.713	7.85	108.234	0.08	798.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.01	2.332	2.25	17.154	6.97	128.191	0.06	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.12	2.719	2.40	20.000	4.30	147.128	0.05	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.39	3.170	2.62	23.318	2.97	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.61	3.696	2.68	27.187	1.89	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.82	4.309	3.54	31.698	1.13	233.183	0.00	1715.382	0.00
0.093	0.00	0.683	1.00	5.024	4.31	36.957	0.64	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.15	5.857	5.26	43.089	0.37	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	1.28	6.829	6.31	50.238	0.23	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082		7.962		58.573		430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel := +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0597_62_lrad...
Record Number: 315
19-Jan-19 17:23:18
a member of testina



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 7

Sample Details

Sample ID : Ricebran oil-D0_1 **Measured :** 1 กุมภาพันธ์ 2562 15:02:02
Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical\conical\TO 82\MTEC0852_63_keda.mos **Analysed :** 1 กุมภาพันธ์ 2562 15:02:03
Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
 Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

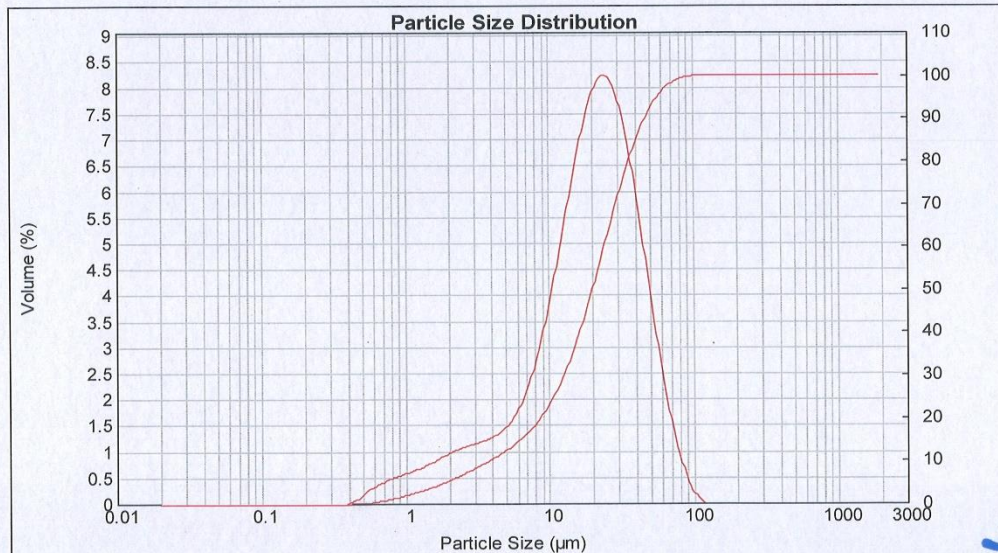
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) **Beam Length (mm) :** 2.35 **Obscuration (%) :** 20.47 **Residual (%) :** 0.257
Particle RI : 1.530 **Absorption :** 0.1 **Dispersant Name :** Water **Dispersant RI :** 1.330

Result Statistics

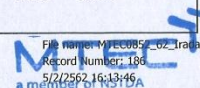
Distribution Type : Volume **Concentration :** 0.0267 %Vol **Specific Surface Area :** 0.729 m²/g
Mean Diameters : **D (0.1) :** 3.83 um **D (0.5) :** 20.07 um **D (0.9) :** 46.76 um
D [4,3] : 23.46 um **D [3,2] :** 8.23 um **Span :** 2.140 **Uniformity :** 0.651

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.082	0.64	7.962	2.97	58.573	2.27	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	0.72	9.263	3.79	68.291	1.32	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	0.81	10.823	4.75	79.621	0.66	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	0.91	12.619	5.78	92.832	0.22	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	1.00	14.713	6.78	108.234	0.03	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	1.08	17.154	7.61	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.01	2.719	1.14	20.000	8.13	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.09	3.170	1.20	23.318	8.24	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.24	3.696	1.27	27.187	7.91	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.35	4.309	1.39	31.698	7.14	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	0.44	5.024	1.58	36.957	6.05	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	0.51	5.857	1.88	43.089	4.76	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	0.58	6.829	2.34	50.238	3.45	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082	0.58	7.962		58.573		430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel := +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
 Serial Number : MAL1021434





Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 7

Sample Details

Sample ID : Ricebran oil-D4_1

Measured : 18 กุมภาพันธ์ 2562 11:18:37

Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical
RESULTS 20MTEC0952_01_1.msi

Analysed : 18 กุมภาพันธ์ 2562 11:18:39

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before
analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

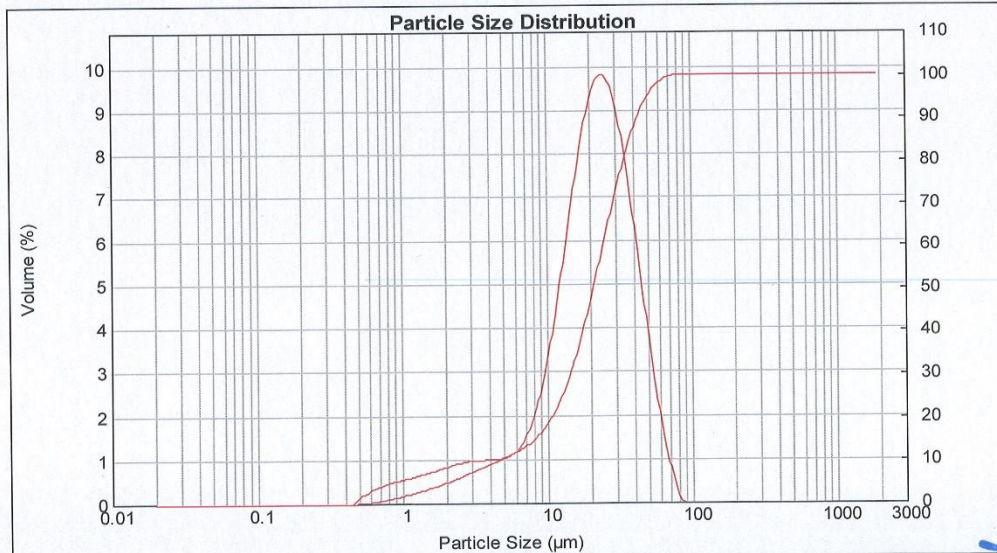
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.29 Residual (%) : 0.335
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

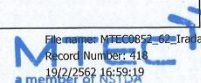
Distribution Type : Volume Concentration : 0.0291 %Vol Specific Surface Area : 0.661 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 4.64 um D (0.5) : 21.38 um D (0.9) : 43.45 um
D [4,3] : 23.38 um D [3,2] : 9.08 um Span : 1.815 Uniformity : 0.54

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.172	0.00	1.262	0.66	9.283	1.38	58.573	1.65	430.887	0.00
0.023	0.00	0.200	0.00	1.471	0.72	10.000	1.75	68.291	0.64	500.000	0.00
0.027	0.00	0.233	0.00	1.715	0.79	10.823	4.36	79.621	0.04	502.377	0.00
0.032	0.00	0.272	0.00	2.000	0.86	12.619	5.81	92.832	0.00	585.729	0.00
0.037	0.00	0.317	0.00	2.332	0.92	14.713	7.32	100.000	0.00	682.910	0.00
0.043	0.00	0.370	0.00	2.719	0.97	17.154	8.65	108.234	0.00	795.214	0.00
0.050	0.00	0.431	0.03	3.170	0.99	20.000	9.56	126.191	0.00	928.318	0.00
0.059	0.00	0.502	0.20	3.696	1.00	23.318	9.84	147.128	0.00	1000.000	0.00
0.068	0.00	0.586	0.33	4.309	0.98	27.187	9.40	171.539	0.00	1082.339	0.00
0.080	0.00	0.683	0.41	5.000	0.03	31.696	8.28	200.000	0.00	1261.915	0.00
0.093	0.00	0.796	0.49	5.024	1.08	36.957	6.68	233.183	0.00	1471.285	0.00
0.108	0.00	0.928	0.55	5.857	1.25	43.089	4.74	271.871	0.00	1600.000	0.00
0.126	0.00	1.082	0.40	6.829	1.60	50.000	0.13	316.979	0.00	1715.382	0.00
0.147	0.00	1.200	0.20	7.962	2.21	50.238	3.11	369.570	0.00	2000.000	0.00
0.172	0.00	1.262	0.20	9.283	2.21	58.573	3.11	430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel. := +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
Serial Number : MAL1021434





Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 7

Sample Details

Sample ID : F3-Car-D0_1 **Measured :** 24 สิงหาคม 2561 12:27:21
Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical\results\MTEC0607_09_1.mda **Analysed :** 24 สิงหาคม 2561 12:27:23
Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water
 Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

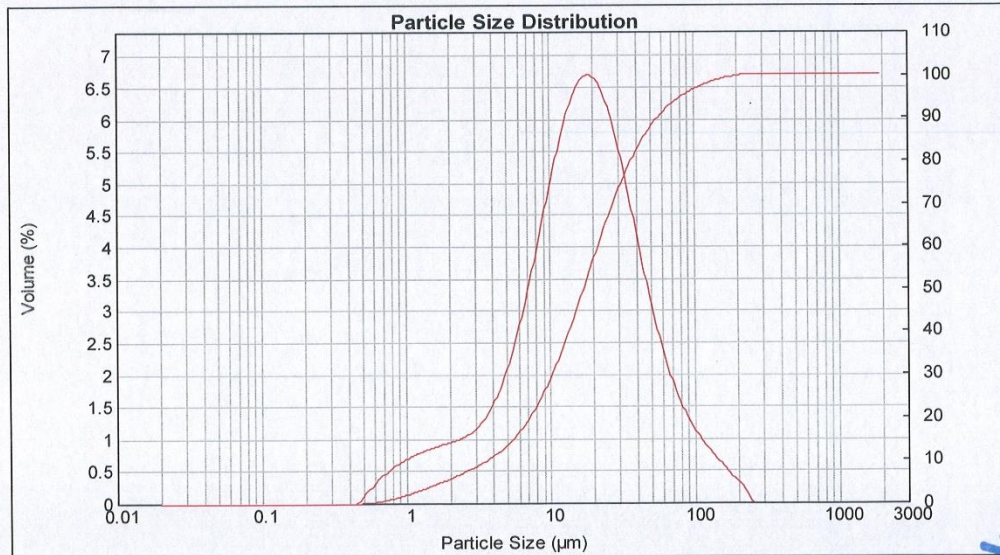
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) **Beam Length (mm) :** 2.35 **Obscuration (%) :** 20.21 **Residual (%) :** 0.272
Particle RI : 1.530 **Absorption :** 0.1 **Dispersant Name :** Water **Dispersant RI :** 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume **Concentration :** 0.0244 %Vol **Specific Surface Area :** 0.777 m²/g
Mean Diameters : **D (0.1) :** 3.66 um **D (0.5) :** 17.23 um **D (0.9) :** 56.76 um
D [4,3] : 26.19 um **D [3,2] :** 7.72 um **Span :** 3.081 **Uniformity :** 1.01

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.082	0.76	7.962	4.24	56.573	2.23	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	0.82	9.283	4.96	68.291	1.77	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	0.87	10.823	5.63	79.621	1.41	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	0.92	12.619	6.19	92.832	1.14	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	0.97	14.713	6.57	108.234	0.93	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	1.03	17.154	6.71	126.191	0.74	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	1.13	20.000	6.60	147.128	0.57	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.03	3.170	1.28	23.318	6.24	171.539	0.40	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.18	3.696	1.52	27.187	5.68	200.000	0.27	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.35	4.309	1.87	31.696	4.99	233.183	0.01	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	0.48	5.024	2.32	36.957	4.23	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	0.59	5.857	2.88	43.089	3.48	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	0.68	6.829	3.53	50.238	2.80	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082	0.68	7.962	4.24	58.573	2.23	430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
 Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0607_09_1.mda
 Record Number: 16
 24/12/2561 16:11:41
 a member of NSTDA



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 7

Sample Details

Sample ID : F3-Car-D4_1

Measured : Monday, January 07, 2019 14:16:07

Sample File : F:\MTEC\MTEC0597_62_lrada.mea

Analysed : Monday, January 07, 2019 14:16:09

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

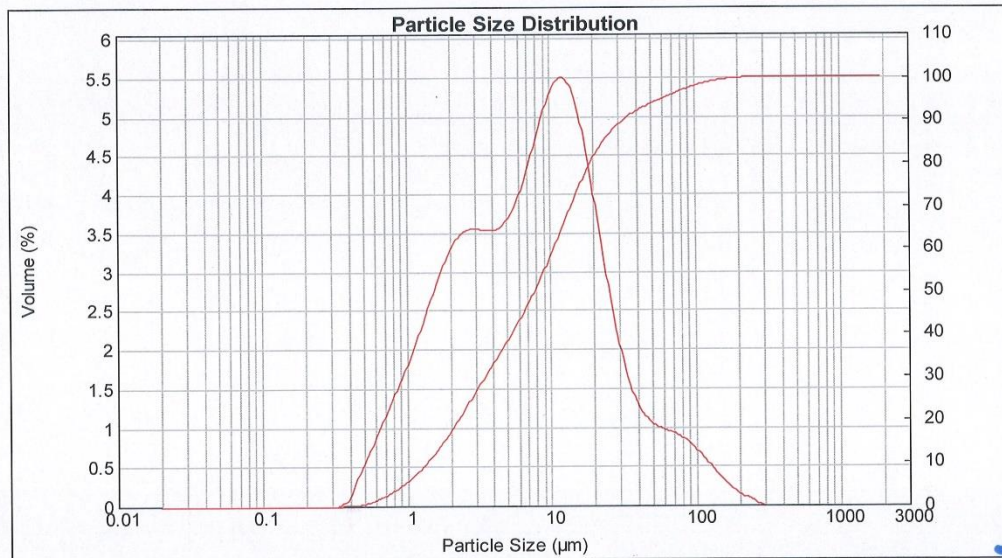
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.28 Residual (%) : 1.046
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0117 %Vol Specific Surface Area : 1.66 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.39 um D (0.5) : 7.9 um D (0.9) : 32.59 um
D [4,3] : 15.38 um D [3,2] : 3.62 um Span : 3.947 Uniformity : 1.52

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	2.07	7.962	4.90	58.573	0.97	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	2.41	9.263	5.29	68.291	0.91	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	2.78	10.823	5.45	79.621	0.84	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	3.11	12.619	5.50	92.832	0.73	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	3.37	14.713	5.45	108.234	0.73	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.01	2.332	3.51	17.154	5.08	126.191	0.59	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.09	2.719	3.56	20.000	4.45	147.128	0.45	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.37	3.170	3.55	23.318	3.68	171.539	0.31	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.64	3.696	3.55	27.187	2.89	200.000	0.21	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.92	4.309	3.60	31.698	2.20	233.163	0.12	1715.362	0.00
0.093	0.00	0.683	1.19	5.024	3.76	36.957	1.67	271.871	0.07	2000.000	0.00
0.106	0.00	0.796	1.47	5.857	4.05	43.089	1.32	316.979	0.01		
0.126	0.00	0.928	1.47	6.829	4.45	50.238	1.12	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.062	1.75	7.962	4.45	58.573	1.02	430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0597_62_lrada
Report Number: 0002
09-Jan-19 17:23:19
member of NSTDA



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 13

Sample Details

Sample ID : Ricebran oil+Poloxamer-D0_1 **Measured :** 4 กุมภาพันธ์ 2562 11:03:34
Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical\Products\MTEC0982_01_1rda.mos **Analysed :** 4 กุมภาพันธ์ 2562 11:03:35
Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
 Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

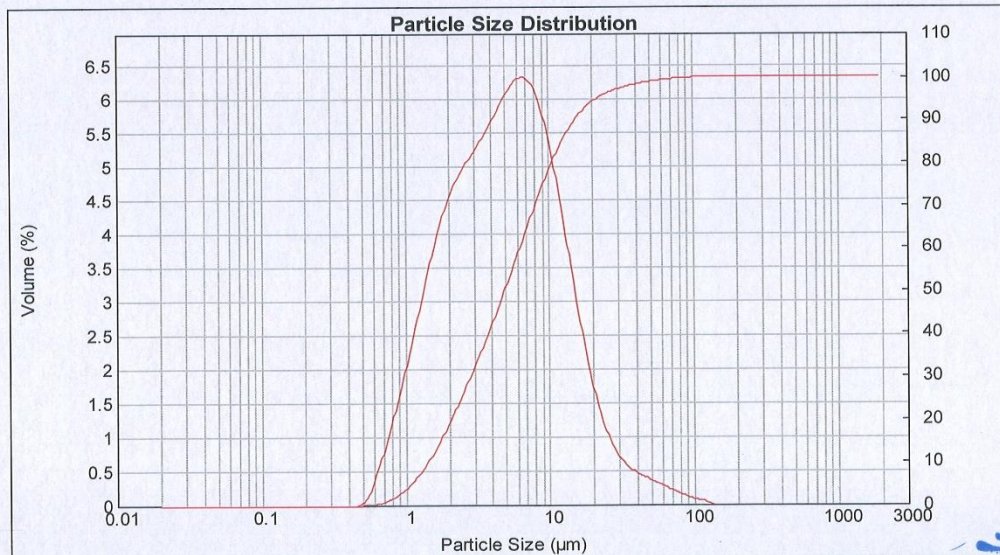
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) **Beam Length (mm) :** 2.35 **Obscuration (%) :** 20.61 **Residual (%) :** 0.875
Particle RI : 1.530 **Absorption :** 0.1 **Dispersant Name :** Water **Dispersant RI :** 1.330

Result Statistics

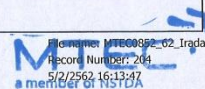
Distribution Type : Volume **Concentration :** 0.0101 %Vol **Specific Surface Area :** 1.83 m²/g
Mean Diameters : **D (0.1) :** 1.44 um **D (0.5) :** 4.98 um **D (0.9) :** 15.37 um
D [4,3] : 7.69 um **D [3,2] :** 3.29 um **Span :** 2.798 **Uniformity :** 1.02

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	2.55	7.962	6.00	58.573	430.887	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	3.18	9.283	5.45	66.291	502.377	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	3.78	10.823	4.68	79.621	585.729	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	4.29	12.619	3.80	92.832	682.910	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	4.68	14.713	3.80	108.234	796.214	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	4.96	17.154	2.92	126.191	928.318	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	5.18	20.000	2.13	147.128	1082.339	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.01	3.170	5.40	23.318	1.50	171.539	1261.915	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.10	3.696	5.65	27.167	1.05	200.000	1471.285	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.47	4.309	5.93	31.696	0.76	233.183	1715.302	1715.302	0.00
0.093	0.00	0.683	0.87	5.024	6.18	36.957	0.58	271.871	2000.000	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.37	5.857	6.33	43.089	0.48	316.979			
0.126	0.00	0.928	1.94	6.829	6.29	50.236	0.40	369.570			
0.147	0.00	1.062		7.962		58.573	0.34	430.887			



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
 Serial Number : MAL1021434





Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 13

Sample Details

Sample ID : F5-Polox emul-D4_1

Measured : Monday, January 07, 2019 14:59:01

Sample File : F:\MTEC\MTEC0597_62_lrada.mea

Analysed : Monday, January 07, 2019 14:59:02

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

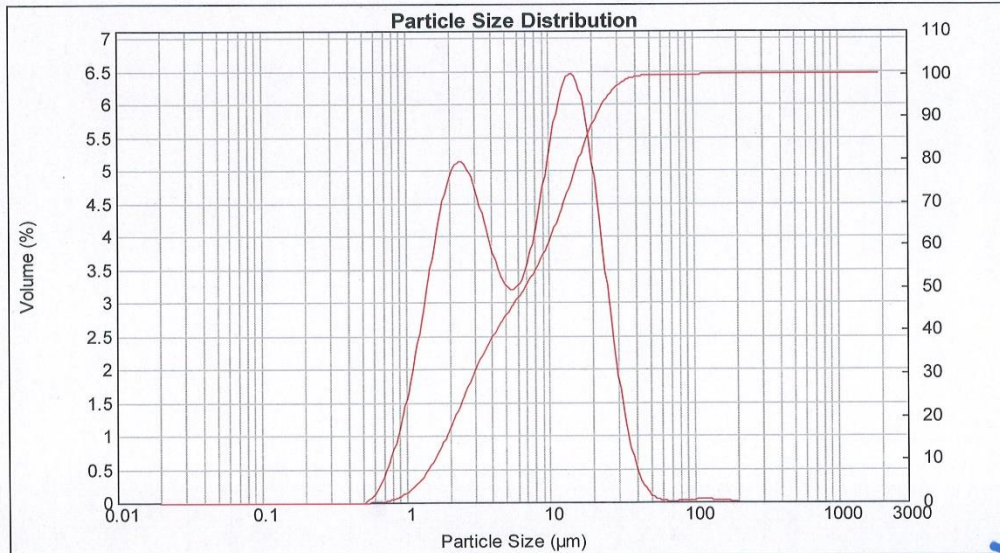
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.18 Residual (%) : 0.687
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0112 %Vol Specific Surface Area : 1.57 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.6 um D (0.5) : 6.9 um D (0.9) : 21.53 um
D [4,3] : 9.8 um D [3,2] : 3.83 um Span : 2.890 Uniformity : 0.989

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.082	2.14	7.962	4.39	58.573	0.02	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	2.97	9.283	5.23	68.291	0.02	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	3.83	10.623	6.00	79.621	0.03	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	4.57	12.619	6.44	92.832	0.03	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	5.04	14.713	6.37	108.234	0.04	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	5.14	17.154	5.72	126.191	0.04	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	4.89	20.000	4.64	147.128	0.03	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.00	3.170	4.42	23.318	3.35	171.539	0.02	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.02	3.696	3.88	27.187	2.14	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.16	4.309	3.43	31.698	1.18	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	0.47	5.024	3.22	36.957	0.55	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	0.87	5.857	3.30	43.089	0.21	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	0.87	6.829	3.70	50.238	0.07	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082	1.44	7.962	3.70	58.573	0.07	430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel := +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0597_62_lrada
Record Number: 381
09-Jan-19 17:23:20
a member of NSTDA



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 13

Sample Details

Sample ID : F5-Polox emul-D0_1 **Measured :** 24 ธันวาคม 2561 13:07:57
Sample File : D:\Data Mastersizer2000\Technical\Sample\TS_02\MTEC0597_61_kada.msi **Analysed :** 24 ธันวาคม 2561 13:07:58
Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water
 Treatment : Ultrasound 5 minutes with ultrasonic bath before analysis and stirring at 2000 rpm during measurement.

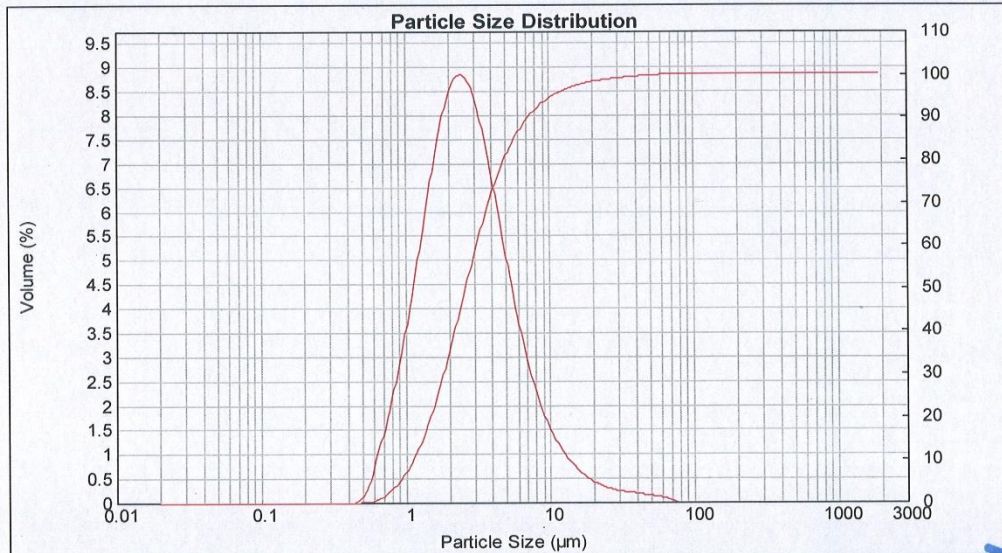
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) **Beam Length (mm) :** 2.35 **Obscuration (%) :** 20.07 **Residual (%) :** 0.856
Particle RI : 1.530 **Absorption :** 0.1 **Dispersant Name :** Water **Dispersant RI :** 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume **Concentration :** 0.0065 %Vol **Specific Surface Area :** 2.73 m²/g
Mean Diameters : **D (0.1) :** 1.14 um **D (0.5) :** 2.63 um **D (0.9) :** 7.27 um
D [4,3] : 3.99 um **D [3,2] :** 2.2 um **Span :** 2.328 **Uniformity :** 0.88

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	4.61	7.962	2.04	58.573	0.10	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	5.84	9.283	1.53	68.291	0.02	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	7.05	10.823	0.87	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	8.06	12.619	0.65	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	8.70	14.713	0.49	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	8.87	17.154	0.37	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	8.55	20.000	0.30	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.02	3.170	7.82	23.318	0.25	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.24	3.696	6.82	27.187	0.21	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.92	4.309	5.69	31.698	0.19	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.59	5.024	4.57	36.957	0.16	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	2.46	5.857	3.56	43.089	0.13	316.979	0.00		
0.125	0.00	0.928	3.46	6.829	2.71	50.238		369.570	0.00		
0.147	0.00	1.062		7.962		58.573		430.887	0.00		



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
 Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0597_62.Trade
 Record Number: 178
 24/12/2561 16:11:42
 a member of NSTDA

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ไอรดา นาคยา
วัน เดือน ปี เกิด	4 ตุลาคม พ.ศ.2535
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลรวมแพทย์
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรี
ที่อยู่ปัจจุบัน	145/6 ถนนรณรงค์การดี ตำบลอุทัยใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดอุทัยธานี 61000
ผลงานตีพิมพ์	Enhancing physical stability of propranolol hydrochloride cream prepared by using rice bran oil as oil phase

