



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาตำรับยาเตรียมจากส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของพืชสมุนไพร
Curcuma cf. comosa Roxb. เพื่อใช้ในการรักษาแผล

Formulation development of bioactive fraction of
Curcuma cf. comosa Roxb. to promote wound healing

คณะผู้วิจัย

1. ผศ.ดร. วริษฎา ศิลารอ่อน
 2. อ.ดร. อุษณา พัวเพ็มพูลคิริ
- คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงบประมาณแผ่นดิน

ประจำปีงบประมาณ 2550

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย ม.อ.บ. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้สามารถดำเนินการให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ และจัดทำรูปเล่มจนสำเร็จ เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์จากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ได้ให้การสนับสนุน ทางด้านงบประมาณในการทำวิจัย และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่ได้อนุเคราะห์ สถานที่และเครื่องมือ อุปกรณ์ และขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์ทุกท่านที่ช่วยอำนวยความ สะดวกในส่วนของอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้ในการทดลองให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

บทสรุปผู้บริหาร

การวิจัยนี้เกี่ยวข้องกับการพัฒนาสูตรตำรับยาทางผิวนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. เพื่อใช้เป็นยาครีมและรูปแบบยาทาภายนอกที่สนใจได้แก่ เจล โลชัน และครีม เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ชอบน้ำ (hydrophilic) โดยสารก่อเจลที่เลือกใช้ เป็นสารก่อเจลชนิดที่ชอบน้ำ ส่วนโลชันและครีมเป็นชนิดที่ชอบน้ำเข่นกัน โดยเป็นอิมลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion) ขั้นตอนการพัฒนาตำรับยาเริ่มจากการพัฒนายาพื้นประเภทต่าง ๆ โดยปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณของสารก่อเจลในตำรับยาพื้นเจล ปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณของสารทำอิมลชัน (emulsifying agent) และสารทำให้อิมลชันแข็ง (stiffening agent) ในตำรับยาพื้นโลชัน ส่วนตำรับยาพื้นครีมได้ปรับเปลี่ยนปริมาณ stiffening agent และการใช้สารเพิ่มความหนืด (thickening agent) ในตำรับ นอกจากนี้ได้พัฒนายาพื้นครีมชนิด non-ionic และ non-ionic buffer การคัดเลือกสูตรตำรับยาพื้นที่เหมาะสมเพื่อนำไปเตรียมเป็นตำรับยาทางผิวนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. พิจารณาจากความคงตัวทางกายภาพของยาพื้น เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และภัยหลังการทดสอบในสภาวะเร่ง จากนั้นนำตำรับยาพื้นที่มีความคงตัวมากที่สุด มาใช้เพื่อเตรียมตำรับยาภายนอกโดยการผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. ที่อยู่ในชั้น ethyl acetate ลงไปในยาพื้น เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของสารสกัด 5% w/w จากผลการทดลองพบว่าตำรับยาทางผิวนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. ควรเตรียมในรูปแบบครีมนึ่งจากลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และภัยหลังการทดสอบในสภาวะเร่ง อย่างไรก็ตามตำรับยาทางผิวนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. ต้องมีการทดสอบต่อไปในเรื่อง ประสิทธิภาพของสารอนอม (preservative) ความคงตัวในระยะยาว (24 เดือน) การระคายเคืองต่อผิวนัง และความสามารถด้านการรักษาผลของผลิตภัณฑ์เพื่อที่จะมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยเมื่อใช้

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือการพัฒนาตำรับยาทางผิวนังของสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. โดยตั้งตำรับยาพื้นเจล โลชันและครีมและคัดเลือกยาพื้นที่มีสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมที่สุดจากการทดสอบในสภาพะเร่ง การทดสอบสมบัติทางกายภาพมีการทดสอบทั้งทางด้านลักษณะภายนอก เช่นเนื้อของยาพื้น สี และความรู้สึกเมื่อทาบนผิวนัง เช่น ความสามารถในการล้างน้ำออกได้ง่าย ความสามารถในการทนผิวนังและความมัน ผลการทดลองพบว่ายาพื้น ครีมที่ผสมสารสกัดจากว่านหวาด ความเข้มข้น 5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดีและมีความคงตัวเมื่อทดสอบในสภาพะเร่งที่อุณหภูมิร้อนเย็นสลับกัน (4°C และ 45°C ทำการทดลอง 6 รอบ) อย่างไรก็ตามควรมีการทดสอบด้านความคงตัวในระยะยาว การทดสอบการระบายเคืองและการทดสอบประสิทธิภาพต่อไป เพื่อมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อใช้

คำสำคัญ: ว่านหวาด ครีม โลชัน เจล

Abstract

The purpose of this study was to develop the topical preparation contained *Curcuma cf. comosa* Roxb. extract. The bases such as gels, lotions and cream were formulated and the appropriate bases were selected regarding the physical stable after accelerated testing. In order to optimize the base formulation, both of the physical appearances such as texture, color and the feelings after apply on skin (washability, spreadability and greasy) were determined. The data showed that cream base composed of 0.5 %w/w *Curcuma cf. comosa* Roxb. extract gave a good physical characters and had a satisfied physical stable after heating and cooling accelerated testing at 45 °C and 4°C for 6 cycles. However, the further studies such as long term stability testing, skin irritation and product efficiency are necessary in order to verify the efficacy and safety of products.

Keywords: *Curcuma cf. comosa* Roxb., Creams, Lotions, Gels

สารบัญเรื่อง

เรื่อง	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	I
บทสรุปผู้บริหาร	II
บทคัดย่อ	III
Abstract	IV
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	3
ระเบียบวิธีวิจัย	23
ผลการทดลองและอภิปรายผล	32
สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	42
เอกสารอ้างอิง	43
ประวัตินักวิจัย	45

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบฤทธิ์ต้านปฏิกิริยา lipid peroxidation และ DPPH-radicals scavenging ของสารสกัดพืชสมุนไพรว่าんหมาว้อ	6
ตารางที่ 2 แสดงฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของ fraction ต่างๆ ในชั้น ethyl acetate	6
ตารางที่ 3 สภาวะการทดสอบและความถี่ของการทดสอบ	21
ตารางที่ 4 สูตรสำหรับยาพื้นเจลที่ปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณสารก่อเจล	25
ตารางที่ 5 สูตรสำหรับยาพื้นโลชันที่ปรับเปลี่ยนชนิดของสารทำอิมัลชัน	26
ตารางที่ 6 สูตรสำหรับยาพื้นโลชันที่ปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณของ stiffening agent	27
ตารางที่ 7 สูตรสำหรับยาพื้นครีมที่ปรับเปลี่ยนปริมาณของ stiffening agent	28
ตารางที่ 8 สูตรสำหรับ Non-ionic cream base (C4) และ Non-ionic buffered cream base (C5)	29
ตารางที่ 9 สูตรสำหรับยาพื้นครีม C6	30
ตารางที่ 10 ผลของชนิดและปริมาณสารก่อเจลต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้นเจล	32
ตารางที่ 11 ผลของชนิดและปริมาณสารทำอิมัลชันและ stiffening agent ต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้นโลชัน	33
ตารางที่ 12 ผลของสูตรสำหรับยาพื้นครีมต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้นครีม	35
ตารางที่ 13 ผลของยาพื้นประเภทต่าง ๆ ที่ต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับยาทางผิวนังที่เติมสารสกัดสมุนไพร <i>Curcuma cf. comosa Roxb.</i> ความเข้มข้น 5 % w/w	36
ตารางที่ 14 ผลของปริมาณสารสกัดที่ของ <i>Curcuma cf. comosa Roxb.</i> ที่มีต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับ	37
ตารางที่ 15 ลักษณะทางกายภาพของตัวรับครีมที่ผสมส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ <i>Curcuma cf. comosa Roxb.</i> เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง นาน 3 เดือน	41

สารบัญภาพ

รูป	หน้า
รูปที่ 1 แสดงลักษณะลักษณะพืชและเนื้อรูปกลมของว่านหมาوار (Curcuma comosa Roxb.)	3
รูปที่ 2 Chromatogram ของสารสกัด Curcuma cf. comosa Roxb ใน ethyl acetate	39
รูปที่ 3 Chromatogram ของตาร์บยาครีมของสารสกัด Curcuma cf. comosa Roxb ความเข้มข้น 5%w/w เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ (5% cream) และเมื่อทดสอบในสภาวะ เร่ง (5%cream, H&C) จำนวน 9 cycles	40

คำอธิบายสัญลักษณ์

mg	Milligram
mL	Milliliter
°C	Degree Celsius
µg/mL or mcg/mL	Microgram per milliliter
qs	Quantum satis, the amount which is needed

บทที่ 1 บทนำ (Introduction)

ปัจจุบันการศึกษาพืชสมุนไพรท้องถิ่นเพิ่มจำนวนมากขึ้น เนื่องจากในพืชสมุนไพรบางชนิดได้พิสูจน์แล้วว่าให้ผลทางเภสัชวิทยาได้เทียบเท่ากับยาแผนปัจจุบัน เช่น ขมิ้นชัน [1] เป็นต้น ส่งผลให้ตลาดมีความต้องการในการนำสมุนไพรมาใช้เพื่อเป็นยาและเครื่องสำอางมากขึ้น จากความหลากหลายทางด้านชีวภาพของประเทศไทยจึงทำให้สมุนไพรบางชนิดยังไม่ได้ศึกษาถูกท้องทางเภสัชวิทยาที่แน่นอน *Curcuma cf. comosa Roxb* เป็นพืชสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งที่มีการนำไปใช้ทางยาในการรักษาแผลอย่างแพร่หลาย ในชุมชนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้วิจัยคาดว่าพืชดังกล่าวจะมีฤทธิ์ในการรักษาบาดแผลให้หายได้เนื่องจากมีการใช้พืชนี้ในการรักษาบาดแผลโดยการใช้เหง้าสดปิดประคบริเวณบาดแผลเพื่อให้แผลหายเร็วขึ้น

การใช้พืชสมุนไพรโดยวิถีชาวบ้านเป็นวิธีที่ไม่สะดวกและให้ผลในการรักษาไม่แน่นอน จึงทำให้การใช้ไม่แพร่หลายอย่างกว้างขวาง การพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบยาเตรียมของส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จะช่วยให้มีการนำไปใช้แพร่หลายมากขึ้น ผู้ป่วยสามารถใช้ช่วยเพิ่มมูลค่าให้กับสมุนไพรไทยและสามารถถ่ายทอดประสิทธิภาพของส่วนสกัดได้ การนำส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb* มาใช้ในการเตรียมเป็นสูตรรับยา จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเคมีและภัยภาพของตัวรับยาเตรียมที่เป็นสิ่งจำเป็น เพราะมีผลต่อประสิทธิภาพและคุณภาพของยา [2]

ดังนั้นการเตรียมส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb* ให้อยู่ในรูปยาเตรียมที่เหมาะสม สามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาและประสิทธิภาพของยาได้ อีกทั้งเป็นการเพิ่มมูลค่าของพืชสมุนไพรที่มีในท้องถิ่นและเป็นการส่งเสริมการใช้สมุนไพรซึ่งเป็นทรัพยากรที่มีในประเทศไทยให้เกิดการใช้อย่างแพร่หลายและเป็นรูปธรรมมากขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางเคมีและภัยภาพของส่วนสกัดที่ได้จาก *Curcuma cf. comosa Roxb*
2. เพื่อเตรียมยารูปแบบที่เหมาะสมของส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb* เพื่อใช้ในการรักษาแผล

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและหน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบคุณสมบัติทางเคมีและภัยภาพของส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb*

2. สามารถเตรียมคำรับที่เหมาะสมในการใช้ส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb* เพื่อรักษาผล
3. เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อพัฒนาคำรับยาเตรียมจากส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb* ในการรักษาผลต่อไป
หน่วยงานที่จะนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์
คณะเภสัชศาสตร์ โรงพยาบาลและสถานที่ผลิตยาสมุนไพรภายในประเทศไทย โรงพยาบาลและหน่วยงานที่ใช้ยาสมุนไพร ประชาชนในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม (Literature Review)

สมุนไพรที่สนใจเป็นว่านพื้นเมืองที่ชาวบ้านในจังหวัดอุบลราชธานีนำมาใช้ในการรักษา บาดแผล ว่าวนพื้นเมืองนี้มีชื่อว่า “ว่านหมา沃” หรือ “ว่านหมาบ้า” ชาวบ้านใช้รักษาบาดแผลโดยการ นำเอาเหง้าสด (rhizome) ฝานเป็นแผ่นบางๆ แล้วพันรอบบาดแผลสอดที่เกิดจากของมีคม ทิ้งไว้เป็นเวลา 3-5 วัน เมื่อเปิดออกดูจะพบว่ารอยแผลเชื่อมกันได้ดี เหลือเพียงรอยแดงและไม่มีการติดเชื้อ นอกจากนี้ ชาวบ้านยังใช้ในการรักษามะเร็งอีกด้วย นั่นนิตย์ ฮีระวัฒนสุข และคณะ [3] ได้ศึกษาถูกต้องมะเร็งของ สารสกัดต่างๆ จากเหง้าของพืชสมุนไพรชนิดนี้ พบว่า สารสกัดส่วน ethyl acetate จากเหง้าของ *Curcuma cf. comosa Roxb.* มีฤทธิ์ anti-invasive และ anti-angiogenesis

จากการศึกษาลักษณะภายนอกของพืช (morphology) เป็นต้น ทำให้ทราบว่าว่านชนิดนี้เป็น พืชในtribe Curcuma วงศ์ Zingiberaceae เหง้ามีลักษณะกลมรี ขนาดโตเท่ากำปั้นผู้ใหญ่ (เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 3-10 ซม.) สีขาวนวล มีกลิ่นเล็กน้อย ทั้งส่วนเหง้าและใบมีลักษณะคล้ายว่าว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa Roxb.*) แต่จากการตรวจสอบโดยการวิเคราะห์ DNA ของ 18s ribosome โดย professor Katsuko Komatsu มหาวิทยาลัย Toyama Medical and Pharmaceutical University ประเทศญี่ปุ่น พบว่าพืชสมุนไพรชนิดนี้มีนิวคลีโอไทด์แตกต่างจากว่าว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa Roxb.*) อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าว่านพื้นเมืองนี้อาจเป็นสายพันธุ์ใหม่ที่ ใกล้เคียงกับว่าว่านชักมดลูก จึงใช้ชื่อทางพฤกษศาสตร์เบื้องต้นก่อนว่า *Curcuma cf. comosa* (cf. = look alike)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะลักษณะพืชและเหง้ารูปกลมของว่านหมา沃 (*Curcuma comosa Roxb.*)

สารสำคัญที่พบในพืชสกุล Curcuma ได้แก่ สารกลุ่ม diarylheptanoid เช่น ขมิ้นชัน (*Curcuma longa*) จะพบ curcumin, methylcurcumin (Araujo et al, 1998) สารกลุ่มต่อมาที่มีรายงานคือ สารกลุ่ม terpenes ได้แก่ monoterpene เช่น borneol acetate จาก *Curcuma xanthorrhiza*, sesquiterpene เช่น dehydrocurdione จากขมิ้นอ้อย (*Curcuma zedoaria*), α -tumeron, β -tumeron จากขมิ้นชัน (*Curcuma longa*) ส่วนใน *Curcuma wenyujin* พบ germacrone และ curdione ใน *Curcuma kwangsiensis* และ *Curcuma phaeocaulis* พบ furannodiene [4] นอกจากนี้ยังพบสารกลุ่ม phenylpropanoid เช่น para-methoxy cinnamic acid จาก *Curcuma xanthorrhiza*

เนื่องจากชาวบ้านใช้พืชสมุนไพร *Curcuma cf. comosa* Roxb. ในการรักษาบาดแผล ซึ่งสามารถสมานแผลได้โดยไม่มีการติดเชื้อ ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงทางชีวภาพที่อาจเป็นกลไกที่เกี่ยวข้อง กับการรักษาบาดแผล เช่น ฤทธิ์การกระตุ้นการกระตุ้นการหายของแผล (wound healing effect) ฤทธิ์ การต้านจุลชีพ (antimicrobial activity) ฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (anti-oxidation) ฤทธิ์ต้านการ อักเสบ (anti-inflammatory activity) ฤทธิ์แก้ปวด (analgesic activity) เป็นต้น

ฤทธิ์การกระตุ้นการหายของแผล (wound healing effect)

การซ่อมแซมบาดแผลเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน เกี่ยวข้องกับการทำางานร่วมอย่างสมดุลของเซลล์ และสารหล่ายนิด [5, 6] เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญคือ fibroblasts และ epithelium หรือ keratinocytes (กรณีเป็นบาดแผลที่ผิวนัง) สารที่เกี่ยวข้องได้แก่ growth factors และ hormones ต่างๆ เช่น platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- α (TGF- β), epidermal-derived growth factors (EDGF), fibroblast growth factor (FGF), leptin และ insulin สารเหล่านี้มีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนเพื่อทดแทนเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายไป นอกจากนี้การ ซ่อมแซมบาดแผลยังเกี่ยวข้องกับการสร้างและการสลาย extracellular matrix protein (ECM) โดยมี เอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) และปฏิกิริยาระหว่างเซลล์และกับ ECM โดยมี cell adhesion receptors มาเกี่ยวข้อง

เมื่อเกิดบาดแผล จะมีการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดและการเกิด fibrin clot เพื่อทำ ให้เลือดหยุด จนนั้นเกร็ดเลือดจะหลังสารหล่ายนิดเช่น PDGF และ TGF- β ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้ fibroblast แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเคลื่อนที่มาเยียบบริเวณแผล fibroblasts การสร้างสาร FGF-2 และ MMPs สารตัวแปรกมีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้มีเดลีดเลือดขาวเคลื่อนยายังบริเวณแผลเพื่อเก็บกินเศษเซลล์ที่ตายไป และมีฤทธิ์กระตุ้นการออกของห่อห绰ดเลือดใหม่จากห绰ดเลือดเดิมที่มีการซ่อมแซมบาดแผล การสร้าง connective tissue และห绰ดเลือดใหม่นี้เรียกว่า granulation ซึ่งต่อมาทำให้แผลหดตัวเพื่อปิดปาก แผล (connective tissue contraction)

ฤทธิ์การต้านจุลชีพ (antimicrobial activity)

สารสกัดขมิ้นชัน (*Curcuma longa* Linn.) และน้ำมันหอมระ夷 มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ แบคทีเรียได้หล่ายนิด คือแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการจุกแน่นเสียด [7] สามารถยับยั้งการเกิดกรดเอง

จาก *Lactobacillus acidophilus* และ *Lactobacillus plantarum* และออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด gas เนื่องจากเชื้อ *Escherichia coli* นอกจากนี้มีนิชั่นยังยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดหนอง [8] สารสำคัญในการออกฤทธิ์คือ curcumin ([9], p-polymethylcarbinol และน้ำมันหอมระ夷 ส่วนฤทธิ์ของ curcumin พบว่า สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ และ chloroform มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อร่าที่เป็นสาเหตุของโรคผิวนัง โดยเฉพาะเชื้อร่าที่เป็นสาเหตุของโรคกลาก

ว่านชักมดลูก (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) มีสาร xanthorrhizol ซึ่งเป็นสารสำคัญจากเหง้า ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus mutans* สาเหตุของโรคฟันผุ โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อเท่ากับ 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนฤทธิ์ต้านเชื้อร่าที่เป็นสาเหตุของโรคผิวนัง *Microsporum gypseum* และ *Epidemophyton floccosum* แต่ไม่มีผลต่อ *Trichophyton rubrum* สำหรับว่านชักมดลูก ฤทธิ์ในการต้านจุลชีพยังไม่มีรายงานการศึกษาไว้จัย

ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity)

การอักเสบ (inflammatory) เป็นปฏิกิริยาตอบสนองของสิ่งมีชีวิตต่อ injury ซึ่งมีอาการคือบวม แดง ร้อน เป็นต้น ซึ่งการอักเสบเกิดได้จากหลายกระบวนการและเกี่ยวข้องกับสารตัวกลางulatory เช่น cytokine, prostaglandins เป็นต้น กระบวนการสร้าง prostaglandins (PGs) เริ่มจากเอนไซม์ phospholipase A₂ เป็นต้น สาร phospholipids ที่เซลล์เมมเบรน ไปเป็น arachidonic acid และ arachidonic acid จะถูกเปลี่ยนเป็น PGs ชนิดต่างๆ โดยเอนไซม์ที่สำคัญและจัดเป็น rate limiting step คือ cyclooxygenase (COX) เพราะฉะนั้นการวัดระดับของ PGs หรือ การวัด activity ของ COX จะสามารถบอกร่องรอยการอักเสบได้ นอกจากนี้กระบวนการอักเสบยังมีความเกี่ยวข้องกับปริมาณอนุมูลอิสระ การอักเสบที่เกิดขึ้นจะก่อให้ปริมาณอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น และอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจะส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆ เช่น lipid peroxidation และ การอักเสบเพิ่มขึ้น เป็นต้น ดังนั้นระดับการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันในร่างกาย มีความสัมพันธ์กับการอักเสบ

ฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารในวงศ์ Zingiberaceae ได้มีการศึกษาเป็นเวลานานนับพุทธศตวรรษแล้ว เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1971 Arora และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ของมินชั่น [10] และในปีถัดมา Chandra และ Gupta แสดงให้เห็นฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสำคัญในน้ำมันหอมระ夷ที่สกัดจากมินชั่น [11] หลังจากนั้นได้มีการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดจากพืชในตระกูลนี้เป็นจำนวนมาก ในปี 1988 และ 1990 Oxaki และคณะได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดจาก *Curcuma xanthorrhiza* หรือ ว่านชักมดลูก หลังจากทราบว่าสารสำคัญของพืชในตระกูลนี้คือ curcumin หรือ diferuloylmethane ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสาร curcumin เทียบกับ hydrocortisone acetate และในปี ค.ศ. 1973 Srimal และ Dhawan [12] ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาร่วมถึงฤทธิ์ต้านการอักเสบของสาร curcumin และอนุพันธ์

ฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (anti-oxidative activity)

สารที่มีฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน สามารถป้องกันการทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อ โดยกำจัดอนุมูลอิสระ หรือยับยั้งปฏิกิริยาลูกโซ่ต่างๆ เช่น lipid peroxide เป็นต้น มีรายงานการศึกษามากมาย

แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากมีนชัน (turmeric extract) และ curcumin มีคุณสมบัติต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันและต้านอนุมูลอิสระต่างๆ ได้ดี รวมทั้งมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันและต้านการเกิดภาวะ oxidative stress นักวิจัยเชื่อว่ากลไกสำคัญที่ทำให้ curcumin มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย เป็นผลเนื่องมาจากคุณสมบัติในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน และจากการศึกษาสารที่มีฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน พบร่วมกับสารสกัดของ *Curcuma cf. comosa* Roxb. โดยใช้ ethyl acetate เป็นตัวทำละลายจะมีฤทธิ์ในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันดีที่สุดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบฤทธิ์ต้านปฏิกิริยา lipid peroxidation และ DPPH-radicals scavenging ของสารสกัดพืชสมุนไพรว่าแนวโน้ม

สารสกัดพืชสมุนไพรว่าแนวโน้ม	IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	DPPH-free radicals scavenging ^b	lipid peroxidation
methanol	18.96 \pm 1.24	36.91
ethyl acetate	16.51 \pm 1.63	29.49
hexane	302.39 \pm 12.16	>1000 (34.48%) ^b

^a เป็นฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ในการทดลอง 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$

^b เป็นข้อมูลที่ได้จากรายงานวิจัยก่อนหน้านี้

ต่อจากนั้นได้นำสารสกัดแต่ละ fraction ของ ethyl acetate ไปทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชัน จะเห็นได้ว่าสารสกัดจาก fraction CE-1-18 ถึง CE-1-24 เป็นช่วงที่มีฤทธิ์ในการเป็นสารต้านออกซิเดชันที่ดีซึ่งสอดคล้องกับผลจากวิธี DPPH-radicals scavenging [13] ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันของ fraction ต่างๆ ในขั้น ethyl acetate

fraction	IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	DPPH	lipid peroxidation
CE-1-18	4.29 \pm 0.16	24.59
CE-1-21	4.91 \pm 0.04	27.79
CE-1-23	5.37 \pm 0.08	18.44
CE-1-24	5.60 \pm 0.07	31.72

นอกจากนี้การพัฒนาสารเคมีหรือสมุนไพรเพื่อเป็นเภสัชภัณฑ์ที่นำมาใช้ในมนุษย์นั้นจำเป็นต้องทดสอบความเป็นพิษของสาร ทั้งความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute toxicity test), ความเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง (sub-chronic toxicity test) และความเป็นพิษเรื้อรัง (chronic toxicity test) ซึ่งแสดงเป็นค่าความเข้มข้นของสารเคมี หรือสมุนไพรที่ทำให้สัตว์ทดลองต้องตายครึ่งหนึ่ง (LD_{50})

การใช้สมุนไพรโดยวิถีชาวบ้านเป็นวิธีที่ไม่สะดวก และให้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน จึงทำให้การใช้ไม่แพร่หลาย การนำส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb.* มาใช้ในการเตรียมเป็นสูตรตำรับยาในรูปแบบต่างๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ เพิ่มนุ่มค่าของสารสกัดสมุนไพร และเพิ่มความสะดวกในการใช้นั้น จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของสารส่วนที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb.* เพราะจะส่งผลถึงประสิทธิภาพของยาเตรียมที่ได้และคุณภาพของยาเตรียมที่เตรียมขึ้น [2]

การ trab หวานวรรณกรรมของยาทาภายนอก

ยาทาภายนอกหมายถึงยาที่ทาลงบนผิวนัง (on mucosal) บริเวณใดบริเวณหนึ่งเพื่อใช้ในการรักษา บรรเทา ป้องกัน อาการที่เกิดขึ้นหรือโรคเฉพาะที่บนผิวนังหรือกล้ามเนื้อ เช่นการติดเชื้อบนผิวนัง กล้ามเนื้ออักเสบ เป็นต้น โดยที่ไม่ต้องการให้ยาดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ดำรงประกลับด้วยตัวยาสำคัญและยาพื้น (base) ส่วนผลิตภัณฑ์ยาทาที่ซึมผ่านผิวนังไปยังผิวนังชั้นในเพื่อรักษาโรคที่ผิวนังเรียกว่า “Topical dermatological products” ส่วน “Transdermal products” เป็นผลิตภัณฑ์ที่ดูดซึมผ่านผิวนัง (percutaneous absorption) เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic effect) [14]

ข้อดีของการใช้ยาทาภายนอก คือ [15]

1. ให้ฤทธิ์ในการป้องกันและรักษาโรคที่เกิดบริเวณผิวนังหรือกล้ามเนื้อได้โดยตรงโดยไม่ต้องดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร ทำให้ยาออกฤทธิ์ในการรักษาได้เร็วขึ้น
2. ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยาที่ให้โดยวิธีการอื่น เช่น ยาแก้ปวด NSAIDs ซึ่งมีผลทำให้ระคายเคืองกระเพาะอาหาร หรือยาบางชนิดที่ถูกเมตาบอลไฮด์และทำให้ฤทธิ์การรักษาลดลง หรืออาจมีพิษต่อร่างกาย
3. สามารถใช้ทาเพื่อปอกคลุมผิว ให้ความชุ่มชื้นและลดการระคายเคืองจากการสัมผัสสารจากสิ่งแวดล้อม
4. สะดวกในการบริหารยาแก้ผู้ป่วยและทำให้ได้รับความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น
5. มีความเป็นพิษต่อร่างกายต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาโดยวิธีอื่น ๆ

ข้อเสียของยาทาภายนอก

1. เกิดความรู้สึกเหนื่อยหงหงะขณะติดผิวนัง ล้างน้ำออกยาก โดยเฉพาะยาซึ่งนิดไม่ชوبน้ำหรือ paste ชนิดน้ำมัน เป็นต้น
2. รูปแบบยาทาภายนอกบางชนิดไม่สามารถทابบริเวณแพลงเปิดได้ เช่นลินิเมนท์ เพราะทำให้ระคายเคืองผิวนังเนื่องจากในตารับมีแอลกอฮอลล์เป็นองค์ประกอบ
3. รูปแบบยาทาภายนอกบางชนิดไม่สามารถทابบริเวณผิวหนัง หรือข้นได้ เช่น paste เนื่องจากมีองค์ประกอบที่เป็นของแข็งปริมาณมาก ทำให้ติดผนังหรือขึ้นซึ่งล้างน้ำออกยาก
4. ยาที่เกิดการเสื่อมสภาพโดยปฏิกิริยา hydrolysis ไม่สามารถเตรียมเป็นเจลที่ชوبน้ำได้ลักษณะที่เพิ่มประสิทธิภาพของยาทาภายนอก คือ [16]
1. สามารถนำส่วนยาสู่ผิวนังหรือกล้ามเนื้อในบริเวณที่ต้องการและมีประสิทธิภาพในการรักษา

2. รูปแบบของตัวรับความมีความเหมาะสมกับบริเวณที่ใช้
3. ตัวยาสำคัญและสารช่วยในตัวรับไม่ทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อผิวหนังบริเวณที่ทา
4. ตัวรับความมีความคงด้วยตลอดอายุการใช้งาน มีกลิ่นและลักษณะน่าใช้
5. ตัวยาสำคัญและสารช่วยในตัวรับมีความคงด้วยและเข้ากันได้ดี

รูปแบบยาทากายนอก สามารถแบ่งได้หลายประเภท ได้แก่ การแบ่งตามลักษณะทางกายภาพ เช่น สารละลายใส (solution) แขวนตะกรอน (suspension) อิมลัชัน (emulsion) กึ่งแข็ง (semisolid) ผง (powder) หรือแบ่งตามลักษณะการใช้ เช่นน้ำมันนวด (liniment) หรือตามองค์ประกอบในตัวรับ เช่นชนิดชอบน้ำ (hydrophilic) และไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) รูปแบบที่พบทั่วไปได้แก่ โลชั่น ยาทาถู นวด ขี้ผึ้ง ครีม เจลและเพสต์ ในที่นี้จะทบทวนวรรณกรรมเฉพาะยาครีม (creams) และเจล (gels) เท่านั้น

ยาครีม (Creams)

ยาครีมหมายถึงผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทากายนอกร่างกาย มีลักษณะกึ่งแข็ง ประกอบด้วยวัตถุภาชนะ้ำและน้ำมันที่รวมตัวกันอยู่ในรูปอิมลัชัน ชนิดของ cream แบ่งตามลักษณะของวัตถุภาคระยะจายตัว แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ [14, 17]

1. **Hydrophobic creams** ยาพื้นชนิดนี้เป็น w/o emulsion เตรียมโดยใช้สารทำอิมลัชัน (emulsifier หรือ emulsifying agent) หนึ่งชนิดหรือมากกว่า เช่น wool fat, sorbitan esters หรือ propylene/ethylene glycol esters โดยมีช่วงของ HLB 3-6 บางครั้งถ้ามีสารที่สามารถดูดน้ำได้ เช่น cholesterol, wool fat อาจจัดเป็นประเภทเดียวกับขี้ผึ้งชนิด absorption bases เพราะสามารถดูดน้ำได้ มีคุณสมบัติเป็น emollient ได้ดีและสามารถทำได้ดี แต่มีคุณสมบัติ occlusive และ protective น้อยกว่า water emulsifying ointments ตัวอย่างเช่น Rose water ointments USP, Cold cream, Hydrous ointment BP

Cold cream

Rx

Cetyl ester wax	125	g
White wax	120	g
Mineral oil	560	g
Sodium borate	5	g
Purified water	190	mL

2. **Hydrophilic creams** ยาพื้นชนิดนี้เป็น o/w emulsion เตรียมโดยใช้ emulsifiers หนึ่งชนิดหรือหลายชนิด โดยมีค่า HLB 8-18 อาจเรียกว่า water-removable หรือ water-washable creams เข้ากับน้ำได้ดีจึงล้างออกได้ง่ายและไม่มีคราบติดบนผิวหนังหรือเสื้อผ้า ยาพื้นชนิดนี้เป็นที่นิยมสำหรับผู้ใช้

เนื่องจากไม่เหนี่ยวหนะหนา ล้างน้ำออกง่าย ตัวอย่างเช่น Vanishing cream, Hydrophilic Ointment USP, Aqueous cream BP

Vanishing Cream USP

Rx

Stearic acid	15.0	g
White wax	2.0	g
White petrolatum	8.0	g
Triethanolamine	1.5	g
Propylene glycol	5.0	g
Purified water	68.5	g

หลักการเตรียมตัวรับครีม [18]

วิธีการเตรียมครีมมีหลักการ เช่นเดียวกับการเตรียมอิมัลชัน เตรียมโดยการหลอม (fusion) ซึ่งทำ การแยกวัตถุคน้ำมันและน้ำ โดยหลอมตามลำดับของจุดหลอมเหลวของสารที่เป็นของแข็ง เช่นเดียวกับ การเตรียมยาขี้ผึ้ง และครีมแทกต่างจากโลชัน เพราะมีสารที่เพิ่มความแข็งซึ่งเป็นไขมัน และตัวรับที่ได้มี ลักษณะกึ่งแข็ง จึงควรคำนวณปริมาณน้ำและน้ำมันที่แน่นอน โดยไม่มีการปรับปรุงรูปสุดท้ายอีก ส่วน การผสมยาลงในตัวรับ มีวิธีการทำดังนี้

1. ถ้ายาสามารถละลายในน้ำได้ ควรละลายในน้ำที่แบ่งจากตัวรับเล็กน้อย และนำมาผสมกับครีม ก่อนที่ครีมจะเริ่มแข็ง แต่ถ้าไม่สามารถละลายในน้ำได้ต้องทราบความร้อนอาจแยกผสมในวัตถุคน้ำได้ เลย ต้องระวังเรื่องของความเข้ากันได้กับสารอื่นในวัตถุคน้ำ
2. ถ้าไม่สามารถละลายในน้ำ อาจใช้ตัวทำละลายร่วมให้ได้สารละลายก่อนผสมลงในยาพื้น ขณะครีม กำลังแข็งตัว
3. ถ้าไม่สามารถละลายน้ำควรบดผสมกับยาพื้นครีมแบบ geometric dilution หลังจากได้เป็นเนื้อครีม แล้ว ให้ใช้เครื่องเช่น homogenizer หรือ colloid mill บดผสมให้เนื้อเนียนละเอียดมากขึ้น
4. สารอื่นในตัวรับผสมในยาพื้นครีม ใช้หลักการเดียวกับการเตรียมยาขี้ผึ้ง ทั้งนี้ควรระมัดระวังเรื่อง ชนิดและปริมาณของสารกันเสีย ซึ่งเดินในปริมาณที่เหมาะสมเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการ ป้องกันเชื้อได้ดี
5. กรณีที่ตัวรับที่ได้มีความมันมากควรลดปริมาณ emollient แต่ถ้าเหลวไปควรเพิ่มสารกลุ่ม stiffening agents ที่เป็น waxes ต่าง ๆ
6. ขนาดของอนุภาคมีผลต่อความคงตัวของอิมัลชัน ดังนั้นควรผสมและบดให้ได้เนื้อครีมที่เนียน มี อนุภาคที่เล็กและขนาดสม่ำเสมอ

การเตรียมครีม มี 2 วิธีคือ

1. การผสมตัวยา กับยาพื้น
2. การเตรียมแบบอิมัลชัน

1. การผสมตัวยา กับยาพื้น ใช้กรณิที่ตัวยาไม่สามารถหลอมหรือละลายในแต่ละวัตภาคได้ หรือมีปริมาณมาก จึงใช้การบดผสมกับยาพื้น ภายหลังโดยใช้ slab-spatula, โกร่งและลูกโกรง หรือในอุตสาหกรรมใช้ ointment mills, colloid mill

การผสมตัวยา กับยาพื้น แบ่งเป็นหลายวิธี ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของตัวยา

1.1 ผงยาไม่ละลายน้ำ

บดผงยาให้ละลายในระดับที่สัมผัสเนื้อผงยาไม่รู้สึกว่าเป็นผง (Impalpable form) และบดผงยา กับยาพื้น เหลว หรือ levigating agent เล็กน้อยจนได้ smooth paste โดยใช้เทคนิคการเจือจางแบบเรขาคณิต (geometric dilution)

1.2 ผงยาที่ละลายน้ำ หรือตัวทำละลายอื่นที่ไม่ผลต่อยาพื้น

ควรละลายผงยาในน้ำ หรือตัวทำละลายเล็กน้อยก่อน จึงผสมลงในยาพื้นแบบเรขาคณิต ตัวทำละลายที่ไม่គ่อร์ใช้ เช่น alcohol, ether เพราะเมื่อระเหยจะทำให้ยาตกผลึก

1.3 ตัวยาที่เป็นของเหลว จำวนน้อย

ถ้ายาพื้น สามารถดูดซึมน้ำ หรือผสมกับของเหลวได้โดยไม่ทำให้ยาพื้นเหลวให้ผสมกับยาพื้นได้เลย แต่ถ้ายาพื้นไม่สามารถดูดซึมน้ำ เช่น ยาพื้นที่มีลักษณะเป็นมัน ให้ผสมสารที่สามารถเพิ่มการดูดซึมน้ำ เช่น wool fat, wool alcohol และ cholesterol กับยา ก่อนแล้วจึงผสมลงในยาพื้น

2. การเตรียมแบบอิมมัลชัน มีวิธีการเตรียมดังนี้

- แยกสารที่ละลายในน้ำมัน และน้ำออกเพื่อแยกละลายในแต่ละวัตภาค
- หลอมวัตภาคน้ำมันโดยหลอมตามลำดับจุดหลอมเหลวจากสูงไปต่ำ บน water bath จนได้อุณหภูมิ 70-73 °C
- หลอมวัตภาคน้ำทั้งหมดบน water bath จนได้อุณหภูมิ 75-78 °C
- ค่อยๆ เทวัตภาคน้ำที่หลอมลงในวัตภาคน้ำมัน จนกว่าวัตภาคน้ำมันจะหลอมละลาย บางครั้งอาจมีการเติม สลับกัน (Phase inversion) ในกรณีที่วัตภาคนอกมีปริมาณมากกว่าวัตภาคนอกมากๆ โดยพบว่าจะมีการเกิดอิมมัลชันที่ขนาดเล็กและคงตัวมากกว่า
- ถ้ายาไม่ทนความร้อนให้ผสมในยาพื้น เมื่อยืนเย็นแล้ว
- น้ำหอม หรือยาที่ไม่ละลายให้ผสมในยาพื้น เมื่อยืนเย็นแล้ว คือ ประมาณ 40 °C
- การเติมของสารพวย alcohol หรือ gelatin ควรเจือจางก่อน

คุณสมบัติและปัจจัยที่มีผลต่อลักษณะของครีมที่ดี [16]

1. ปลดปล่อยตัวยาสำคัญอย่างต่อเนื่องในอัตราเร็วและปริมาณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ ซึ่งขึ้นกับคุณสมบัติของตัวยาและการซึมผ่านของตัวยาผ่านผิวหนัง ถ้าตัวยา มีคุณสมบัติเป็น hydrophobic ควรเพิ่มปริมาณ humectant เช่น propylene glycol ลงไปในตัวรับ และปัจจุบันได้มีการพัฒนาสารที่จะช่วยให้ตัวยาผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น (penetration enhancing compositions) เช่น กลุ่ม sugar ester ได้แก่ sucrose monooleate, sucrose monolaurate, sucrose monomyristate, sucrose monopalmitate, sucrose monodecanoate และ sucrose monostearate, กลุ่ม sulfoxide และ phosphine oxide ได้แก่ decyl methyl sulfoxide, dodecyl dimethyl phosphine oxide กลุ่ม

sucrose ester เป็น emulsifier ชนิด non-ionic ที่นิยมใช้มากใน make up remover, skin cleanser เพราะนอกจากจะช่วยการซึมผ่านของตัวยาแล้ว ยังเข้ากับผิวนางได้ดี ไม่ระคายผิว ไม่แพ้ ซึ่งการค้า เช่น Crodesta® F160, Crodesta® F50 เป็นต้น

การผสมตัวยาลงในเนื้อครีมนั้น ต้องละลายตัวยาใน vehicle ที่สามารถละลายตัวยาได้พอกควร ต้องไม่ละลายตัวยาได้ดีจนเกินไป เพราะจะทำให้ยาซึมผ่านผิวนางได้น้อย

นอกจากนี้ควรศึกษาคุณสมบัติอื่น ๆ ของตัวยาด้วย เช่นคุณสมบัติเป็น cationic, anionic, pH ซึ่งยาส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมในรูปของ weak acid หรือ weak base หากกว่าในรูปของ salt ดังนั้นในตำรับยาครีมควรมีการปรับ pH ให้เหมาะสมเพื่อตัวยาถูกดูดซึมได้ ดังนั้นตัวยาพาก clotrimazole, micronazole, steroids การใช้ nonionic buffer cream base

2. ความมีความคงตัวทั้งทางด้านฟิสิกส์ เคมีและชีวภาพ อัตราส่วนของส่วนประกอบในครีมต้องเหมาะสม เพื่อทำให้ครีมคงตัวอยู่ได้ เพราะครีมประกอบด้วยวัตถุภาชนะ และวัตถุภาชนะ มัน ตัวที่ทำให้หงส์ สองวัตถุภาคนอยู่ร่วมกันได้ คือสารทำอิมลชัน (emulsifier) ดังนั้นชนิดและปริมาณของ emulsifier ต้องเหมาะสมจึงจะได้เนื้อครีมที่มีความคงตัวและสวยงาม ซึ่งคำนวณได้จากค่า HLB ของตำรับ

สารอนอมที่ใช้ในตำรับครีม นิยมใช้สารในกลุ่ม paraben แต่อาจมีปัญหาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ของ paraben ถ้าในตำรับมี polysorbate เป็นสารทำอิมลชัน รวมทั้งสารอนอมตัวอื่น ๆ เช่น

- Non-ionic emulsifier เพราะ emulsifier กลุ่มนี้จะ form complex กับพาก paraben ทำให้ฤทธิ์ของสารอนอมลดลง ดังนั้นจึงต้องใช้ paraben ในปริมาณที่สูงขึ้น ซึ่งถ้าสูงเกินไป อาจเป็นอันตรายต่อร่างกายได้ ดังนั้นตำรับที่ใช้ non-ionic emulsifier จะใช้ 0.1% Chlorocresol หรือ 2% Benzyl alcohol หรือ 0.2% Sorbic acid หรือ 0.2-0.04% Bronopol (BNPD) แทนกลุ่ม paraben ปัจจุบันการพัฒนาตำรับนิยมนำสารกลุ่ม cationic emulsifier มาใช้เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นทั้ง preservative และ skin softener เช่น distearyl dimethyl ammonium chloride
 - Methyl cellulose สามารถเกิดสารประกอบเชิงช้อนกับ paraben ทำให้ฤทธิ์ของสาร อนอมลดลง
 - Cetomacrogol อาจเกิดสารประกอบเชิงช้อนกับอนุพันธ์ของ phenol ทำให้ความหนืด ลดลง
3. ครีมควรมีลักษณะน่าใช้ เนื้อเนียน (Good consistency and good appearance)
 4. การกระจายตัวดีเมื่อทา (Good spreading property)
 5. ไม่เหนียวเหนอะเมื่อทา (Good feel on the skin)
 6. ไม่ระคายเคือง ผิวนาง ไม่ทำให้แพ้ ไม่เป็นพิษ (High skin tolerance)

ส่วนประกอบในตำรับครีม [17, 19]

1. สารที่ให้ความแข็งแก่น้ำครีม (stiffening agents) และให้ emollient effect

1.1 Stearyl Alcohol

เป็น Fatty Alcohol ที่มี carbon atom อยู่ 18 ตัว มีลักษณะเป็นผงไข้แข็งสีขาว มีจุดหลอมเหลวประมาณ $59.4-59.8^{\circ}\text{C}$ นิยมใช้ร่วมกับ Cetyl Alcohol หรือใช้ในรูป Cetostearyl alcohol จะทำให้เนื้อครีมมีความแข็งและเนื้อครีมมีลักษณะเป็นมันวาวน่าใช้

1.2 Cetyl Alcohol

เป็น Fatty Alcohol มีลักษณะเป็นผงไข้แข็งสีขาว มีจุดหลอมเหลว $45-52^{\circ}\text{C}$ นิยมใช้ร่วมกับ Stearyl Alcohol ให้เนื้อครีมที่อ่อนนุ่ม แต่สีของเนื้อครีมน่าค่อยมั่น จะออกสีด้านๆ ชุ่นๆ กลุ่ม Fatty Alcohol นิยมใช้มาก เพราะเข้ากับผิวน้ำได้ดีกว่าพาร์ฟิน Paraffin wax รวมทั้งมีคุณสมบัติเป็น co-emulsifier ด้วย ทำให้ครีมคงตัวขึ้น ส่วนใหญ่จะใช้ Cetyl alcohol ร่วมกับ Stearyl alcohol ประมาณ 10-20 % ของ总量เพื่อจะได้เนื้อครีมที่มีความแข็งพอตัวโดยไม่ต้องใช้ Wax ตัวอื่นช่วย

1.3 Stearic acid

เป็นผงสีขาวหรือเหลืองอ่อน มีจุดหลอมเหลว $69-70^{\circ}\text{C}$ ใช้ในปริมาณ 1-2 % เพื่อความเป็นมันวาวของตัวรับที่มี emulsifier และ stiffening agent ที่เหมาะสมอยู่แล้ว หรือใช้เป็น stiffening agent และ emulsifier ใน triethanolamine/stearic acid system (*in situ soap*) ได้ monovalent soap คือ triethanolamine stearate ซึ่งเป็น anionic soap ที่ละลายน้ำได้ ทั้งนี้ระบบต้องมี stearic acid มากเกินพราะถ้ามี triethanolamine เหลือจากการทำปฏิกิริยา จะทำให้ pH ของครีมเป็นต่างกัน การระบายเคืองผิวน้ำได้

1.4 Beeswax (White and Yellow) เป็น w/o emulsifier และทำให้ครีมมีความเนียนมากขึ้น

1.5 White Petrolatum (Soft Paraffin, White vaseline)

เป็น semi-solid paraffin ที่ทำให้ครีมมีความนุ่มนวลเมื่อทาและทำให้ครีมสามารถเกาะติดผิวน้ำได้ดี แต่ความมีปริมาณเพียงเล็กน้อยประมาณ 1-2 % (อาจถึง 5 % แล้วแต่ตัวรับ) เพราะถ้ามีมากเกินไปจะทำให้ครีมเหนียวเหนอะหนะเมื่อทา

1.6 Liquid Paraffin หรือ mineral oil

ทำให้เกิด emollient และ spreading effect ใช้ประมาณ 5-10 % ของตัวรับ

1.7 Isopropyl myristate เป็นน้ำมันทำให้ผิวน้ำนุ่มและชุ่มชื้น (emollient)

2. สารทำอิมัลชัน (Emulsifiers)

2.1 Anionic emulsifier

2.1.1 Sodium Lauryl Sulfate (SLS)

เกล็ดตัวรับที่เป็น anionic cream base ของโรงพยาบาลส่วนใหญ่จะใช้ SLS เพราะเตรียมง่ายให้เนื้อครีมที่สวยงาม แต่เป็นปืนขาวเวลาทาและขณะเตรียมจะมีฟองมาก โดยทั่วไปใช้ SLS ในปริมาณ 0.1-0.5 %

2.1.2 Triethanolamine Stearate

ไม่ค่อยนิยมใช้ในเกล็ดตัวรับของโรงพยาบาล แม้จะให้เนื้อครีมที่เนียนกว่าใช้ SLS เพราะความคงตัวไม่ค่อยดี สีจะเปลี่ยนเมื่อตั้งทิ้งไว้และเตรียมเป็นครีมขึ้นยากกว่าการใช้ SLS

2.2 Non-ionic emulsifier

2.2.1 Cetomacrogol 1000

เป็น non-ionic emulsifier ในกลุ่ม fatty alcohol ชื่อทางเคมีคือ polyethylene glycol monocetyl ether ใช้ในปริมาณ 2.3 % ในตัวรับ nonionic cream base HLB = 16.2 เนื้อครีมที่ใช้ Cetomacrogol 1000 จะค่อยข้างใส ไม่มั่นวาวเหมือนใช้ Arlacet 165

2.2.2 Arlacet 165

เป็น non-ionic emulsifier ในกลุ่ม Stearate ชื่อทางเคมีคือ Glyceryl monostearate และ PEG 400 Stearate ให้เนื้อครีมที่มั่นวาว ครีมมีความคงตัวดี เป็นทั้ง thickener และ emulsifier

2.2.3 Tween และ Span

เป็น non-ionic emulsifier ที่นิยมใช้กันมานาน ปัจจุบันนิยมใช้บอยลง เพราะว่ามี non-ionic emulsifier ที่มีคุณสมบัติดีกว่า

2.2.4 Glyceryl Monostearate

เป็น non-ionic emulsifier ในกลุ่ม Stearate ที่นิยมใช้มาก เพราะทำให้เนื้อครีมเป็น มั่นวาว สวยงาม มีทั้งชนิดเป็น co-emulsifier และ self emulsifier

2.2.5 Cremophor A6, Cremophore A25

เป็น non-ionic emulsifier ใน w/o และ o/w emulsion ชื่อทางเคมีคือ ethoxylated saturated fatty alcohol ให้เนื้อครีมที่หาแล้วไม่เป็นปืนขาว มีค่า HLB 15-17

3. สารเพิ่มความชุ่มชื้น (Humectants)

เพื่อป้องกันการสูญเสียน้ำของครีมเมื่อตั้งติ๊งไว้และช่วยให้ความชื้นแก่ผิวน้ำ เมื่อทา เช่น propylene glycol, glycerin, sorbitol ใช้ในปริมาณ 5-10% ของตัวรับ ในการนี้ที่ต้องการการดูดซึม ของตัวยาบางชนิดอาจต้องเพิ่มถึง 20% ของตัวรับ

สาร humectant ที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้

- ดูดเก็บความชื้นจากบรรยากาศมาเก็บไว้ในตัวได้ดีเมื่อยู่ในความชื้นปกติของบรรยากาศ
- มีความหนืดต่ำเพื่อลดลายและผสมได้ง่ายกับส่วนประกอบอื่น ๆ ในตัวรับ
- ความหนืดไม่เปลี่ยนแปลงตามอุณหภูมิ
- ไม่ระเหยง่ายและไม่ตกผลึกหรือแข็งตัวที่อุณหภูมิและความชื้นปกติ
- มีฤทธิ์เป็นกลาง เข้ากับส่วนประกอบอื่น ๆ ในตัวรับได้ดี ไม่กัดกร่อนภายนะบรรจุ
- ไม่เป็นพิษหรือก่อภาระกายเคืองแก่ผิวน้ำ
- ไม่มีสีหรือกลิ่นที่รบกวนผลิตภัณฑ์
- หาซื้อง่าย ราคาถูก

4. สารเพิ่มความหนืด (Thickener in water phase)

สารที่ช่วยเพิ่มความหนืดให้กับยาครีมมีประโยชน์คือช่วยเพิ่มความคงตัวทางกายภาพโดยลด อัตราการเกิด creaming โดยทั่วไปนิยมใช้ hydrophilic polymer เช่น methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose และ sodium carboxymethylcellulose นอกนี้การใช้ 0.3 % carbopol ในตัวรับครีม จะทำให้เนื้อครีมนียน สวยงาม มีความคงตัวดี ไม่เป็นปืนขาว เวลาทาสามารถเข้าผิวน้ำอย่างรวดเร็ว

5. สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidants)

วัตภากน้ำมันที่ประกอบด้วย unsaturated หรือ polyunsaturated fatty เป็นสารที่ไวต่อปฏิกิริยา oxidation ทำให้สารนั้นเกิดการสลายตัวเป็นผลทำให้ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเปลี่ยนไป เช่น สีเข้มขึ้น กลิ่นเปลี่ยนไปจากเดิมหรือเกิดการแยกชั้นได้ ถ้าสารนั้นเป็นสารสำคัญจะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงด้วย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้สารต้านออกซิเดชันเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลเสียดังกล่าว

นอกจากนี้โลหะหนัก แสง ความชื้น อุณหภูมิและปริมาณออกซิเจนในบรรจุภัณฑ์ เป็นปัจจัยที่เร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันให้เร็วขึ้น ดังนั้นใน捺รับครีมอาจเติม chelating agent เช่น ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) เพื่อจับกับโลหะหนักซึ่งเป็นตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือควบคุมสภาวะแวดล้อมเพื่อลดปริมาณออกซิเจนโดยการแทนที่ด้วยก๊าซเฉื่อย เช่น ไฮโดรเจนในระหว่างกระบวนการผลิตและการบรรจุ เป็นต้น

สารต้านออกซิเดชันในวัตภากน้ำมันได้แก่ sodium sulfite, sodium metabisulfite, sodium bisulfite, sodium thiosulfate, ascorbic acid, isoascorbic acid, thioglycerol, thiosorbitol, cysteine hydrochloride เป็นต้น

สารต้านออกซิเดชันในวัตภากน้ำมันได้แก่ ascorbyl palmitate, hydroquinone, propyl gallate, butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, α -tocopherol เป็นต้น

สารต้านออกซิเดชันที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้

- มีประสิทธิภาพสูงแม้ใช้ในความเข้มข้นต่ำ
- มีความคงตัวและมีประสิทธิภาพดีในช่วง pH กว้าง
- มีฤทธิ์เป็นกลางและไม่เกิดปฏิกิริยากับสารอื่นใน捺รับ
- ไม่เป็นพิษและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง
- ไม่มีสี กลิ่นที่รบกวนผลิตภัณฑ์

6. สารถนอม (Preservatives)

เป็นสารที่ใช้ข้าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลทรรศ์ ที่อาจປะปนมากับวัตถุดิบ น้ำที่ใช้ในการผลิต ภาชนะบรรจุ สภาวะแวดล้อม เครื่องมือที่ใช้ในการผลิต บุคลากรตลอดจนผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ซึ่งใช้อย่างไม่ถูกต้อง สารถนอมมีหน้าที่ป้องกันไม่ให้ผลิตภัณฑ์เสียหายทั้งทางด้านความคงตัวทางเคมี การสภาพ และในด้านอันตรายต่อผู้ใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการปนเปื้อนของเชื้อก่อโรค นอกจากนี้ยังมีหน้าที่ป้องกันเชื้อที่อาจປะประห่วงการใช้ผลิตภัณฑ์ เพื่อทำให้ผลิตภัณฑ์นั้นมีความปลอดภัยต่อผู้ใช้ตลอดอายุการใช้งาน

ผลิตภัณฑ์ที่ปนเปื้อนโดยเชื้อจุลทรรศ์ อาจมีลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนไป เช่น บุุน ตกตะกอน สี และกลิ่นเปลี่ยน ความหนืดลดลง

สารถนอมที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้

- มีประสิทธิภาพสูงแม้ใช้ในความเข้มข้นต่ำ
- ออกฤทธิ์ได้กับจุลทรรศ์ทุกชนิด
- ออกฤทธิ์ในช่วง pH ที่กว้าง
- เข้ากันได้กับองค์ประกอบอื่น ใน捺รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารลดแรงตึงผิว



- ทนต่อความร้อนและเก็บไว้ได้นาน
- ไม่เป็นพิษ ไม่ก่อให้เกิดการแพ้และการระคายเคือง
- ไม่มีสี กลิ่นและไม่ระเหย
- ไม่ทำปฏิกิริยากับภาชนะบรรจุ เช่นไม่ทำให้จุกยางหรือหลอดผู้ร่อนหรือไม่ถูกดูดซึบโดยพลาสติก

สารถอนที่นิยมใช้ได้แก่

- Alcohols เช่น ethyl alcohol, isopropyl alcohol มีฤทธิ์เข้มข้นกว้าง แต่ระเหยง่าย ต้องใช้ในความเข้มข้นสูง
- Quaternary ammonium compounds เข้ากันไม่ได้ (incompatible) กับ proteins, anionic และ nonionic compounds
- Benzoic acid ฆ่าเชื้อได้ดีแต่ประสิทธิภาพขึ้นกับ pH ใช้ในความเข้มข้น 0.1-0.3%
- Formaldehyde ฆ่าเชื้อได้กว้าง ราคาถูก ละลายน้ำได้ดี ไม่เกิดปฏิกิริยากับสารลดแรงตึงผิว แต่ระเหยง่าย กลิ่นฉุนและก่อให้เกิดการระคายเคือง
- Paraben หรือ p-hydroxybenzoates นิยมใช้มากที่สุด (มักใช้ methyl paraben 0.18% ร่วมกับ propyl paraben 0.02 %) มีความเป็นพิษต่ำ ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง ออกฤทธิ์ที่ pH กว้าง แต่ละลายน้ำได้น้อยและเกิดปฏิกิริยากับ non-ionic surfactant ทำให้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อลดลง ถ้าเตรียมในรูป paraben concentrate ทำให้ใช้ได้สะดวกมากขึ้น โดยใช้ในปริมาณ 1% ของตัวรับ ซึ่ง paraben concentrate ประกอบด้วย methyl paraben 10 g และ propyl paraben 2 g ปรับปริมาตรให้ครบ 100 mL ด้วย propylene glycol
- Phenyl mercuric salt มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อกว้างและมีความคงตัวแต่ละลายน้ำได้น้อยและระคายเคืองผิวนัง
- Phenolics เช่น phenol ใช้ในความเข้มข้น 0.2-0.5%, chlorocresol ใช้ในความเข้มข้น 0.075-0.12%
- Benzyl alcohol ใช้ในความเข้มข้นน้อยกว่า 3.0%
- Phenoxyethanol ใช้ในความเข้มข้น 0.5-1.0%
- Bronopol ใช้ในความเข้มข้น 0.01-0.1% โดยทั่วไปใช้ 0.02%

เจล (Gels)

เจลเป็นรูปแบบการให้ยาทางผิวนังรูปแบบหนึ่งที่ได้รับความนิยมอย่างกว้างขวาง เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่ดี มีลักษณะสวยงาม น่าใช้เมื่อเทียบกับยาเตรียมในรูปแบบอื่น มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี แต่มักมีปัญหาในการเตรียม USP กำหนดไว้ว่าเจลเกิดจากการกระจายตัวของสารอนินทรีย์ขนาดเล็กหรือเป็นสารอินทรีย์ขนาดใหญ่ ที่กระจายเป็นโครงร่างสามมิติในของเหลว เช่นน้ำ, alcohol, hydroalcoholic หรือ non aqueous medium ก็ได้ ถ้าเป็นเจลที่เกิดจากสารอินทรีย์จะมีลักษณะกึ่งแข็ง ใสหรือโปร่งใส แต่ถ้าเป็นเจลของสารอนินทรีย์ มีลักษณะคล้ายสารแขวนตะกอน โดยทั่วไปสารที่

กระจายตัวที่เป็นวัตภากภายในเรียก “สารก่อเจล (gelling agent)” การแบ่งชนิดขึ้นอยู่กับชนิดสารก่อเจลและจำนวนวัตภาก ใน BP แบ่งชนิดเจลเป็น hydrophobic และ hydrophilic gel ในขณะที่ USP แบ่งตามจำนวนของวัตภากได้แก่ เจลหนึ่งวัตภาก (Single-phase gels) หรือเจลสองวัตภาก (Two-phase gels) เจลส่วนมากมีการให้ลักษณะ thixotropic เมื่อตั้งไว้จะเป็นสารกึ่งแข็ง แต่เมื่อคนหรือทาจะเป็นของเหลวและแผ่กระจายได้ การแบ่งประเภทของเจลมีได้หลายแบบโดยอาจแบ่งได้ตามชนิดของสารก่อเจลหรือลักษณะของเจลที่ได้

เจลหนึ่งวัตภาก (Single-phase gel) [14, 15]

ประกอบด้วยสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลใหญ่ กระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในของเหลว โดยมีแรง van der Waal เชื่อมโยงระหว่างหน่วยของโมเลกุลอย่างหนาแน่น ทำให้ไม่สามารถแบ่งแยกระหว่างโมเลกุลที่กระจายตัวอยู่ (dispersed molecule) กับ dispersed medium ได้ จึงเรียกว่า one phase system เจลที่ได้จะเป็นเนื้อดีya กันตลอด (homogenous) ตัวอย่างได้แก่

- เจลน้ำมัน (Hydrophobic gels) หรือเรียกว่า organogel เพราะมีส่วนประกอบหลักเป็นน้ำมันหรือสารอินทรีย์ ซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับชั้นดินสอหรือปูร่งแสง ตัวอย่างเช่น

- Jelene หรือ Plastibase[®] (เป็นส่วนผสมของ mineral oil กับ polyethylene resin) ซึ่งเป็นเบสที่นุ่ม ไม่มีสีและไม่ระคายเคือง คงตัว เมื่อหายใจผิดผิว ไม่บวม การเตรียมเจลชนิดนี้จะใช้ความร้อนหลอมและทำให้เย็นโดยเร็ว บริษัท Bristol-Myer, Squibb นำมาทำเป็นเจลเบสป้ายปาก (Orabase[®]) โดยผสม gelatin, pectin, sodium methylcellulose กับ Plastibase[®]
- Soap-based เตรียมได้จากการผสม aluminum หรือ zinc soap ใน mineral oils
- Hydrophilic organogels หรือ Polar organogels ที่มี polyethylene glycol ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ๆ เป็นส่วนประกอบ ละลายในน้ำได้ถึง 75% จึงล้างออกได้ง่าย ลักษณะคล้าย petrolatum แต่มีความคงตัวและไม่มีประจุ

- เจลน้ำ (Hydrophilic gels) ประกอบด้วยน้ำ, glycerin, propylene glycol เจลชนิดนี้มีลักษณะใส ไม่บวม ถ้ามีน้ำเป็นส่วนประกอบหลักเรียก hydrogel ข้อดีของการใช้เจลน้ำ คือ สามารถใช้กับ mucous membrane แพลงเกียร์ หรือแพลงเกิดจากการใหม้มน้ำมากทำให้เกิดการระคายเคืองน้อย โดยทั่วไป gelling agent ใช้ในความเข้มข้นน้อย ได้แก่ สารพาก hydrophilic polymers ที่ได้จากธรรมชาติหรือสังเคราะห์

เจลสองวัตภาก (Two-phase gel)

หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า “magma” เป็นเจลที่เกิดจากสารอินทรีย์ กระจายตัวในน้ำและแยกเป็น 2 วัตภาก ได้แก่ Aluminum hydroxide gel, Magnesia magma (Milk of magnesia), Bentonite magma และ Bismuth magma เป็นต้น เจลชนิดนี้เมื่อตั้งไว้จะมีความหนืดมากขึ้น เมื่อเขย่าจะทำให้ความหนืดลดลงและรินออกจากชวดได้ง่ายขึ้น

ส่วนประกอบในตัวรับเจล

นอกจากด้วยยาสำคัญแล้วส่วนประกอบหลักคือสารก่อเจล ในการเลือกใช้สารก่อเจลขึ้นกับชนิดของเจลที่ต้องการ ซึ่งอาจใช้สารก่อเจลหลายตัวและส่วนประกอบอื่นร่วมด้วย เช่น สารเพิ่มความชุ่มชื้น สารเพิ่มความคงตัว สารถนอม เป็นต้น

1. สารก่อเจล (Gelling agents) [15, 19]

สารก่อเจลในตัวรับเป็นได้ทั้ง organic hydrocolloids หรือ hydrophilic inorganic substances ซึ่ง gelling agents บางตัวทำหน้าที่เป็น suspending agents และ emulsifying agents ได้ ในที่นี้จะกล่าวถึงสารก่อเจลเฉพาะที่นิยมใช้ในตัวรับทางพิว宦ัง ได้แก่

1. **Sodium alginate** ส่วนประกอบหลักเป็นเกลือของ alginic acid ซึ่งเป็น polyuronic acid ได้จากสาหร่ายทะเล (brown seaweed) ใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดหรือสารก่อเจล ถ้าความเข้มข้น 1.5% ทำให้เกิด fluid gel และถ้าความเข้มข้น 5-10% ใช้เป็นยาพื้นในยาทางพิว宦ัง sodium alginate ต้องใช้ dispersing agents เช่น glycerol, propylene glycol เพื่อป้องกัน sodium alginate จับตัวเป็นก้อน sodium alginate มีความหนืดมากที่สุดหลังการเตรียมประมาณ 1 ชั่วโมง อีก 24 ชั่วโมงต่อมาก ความหนืดจะลดลงจนคงที่ ดังนั้นควรเตรียมไว้ 1 คืนก่อนนำมาใช้ ความหนืดจะมากที่สุดที่ pH ประมาณ 7 และความหนืดจะลดลงที่ pH ต่ำกว่า 4 หรือสูงกว่า 10 นอกจากนี้การเกิดเจลขึ้นกับปริมาณ cation เช่น ถ้ามี calcium จะทำให้เจลไม่ละลายน้ำและพองตัวได้เจลที่แข็งขึ้น เจล calcium alginate ใช้ได้กับแพลที่เปียก เพราะช่วยลดข้อห่วงเหวอและสามารถแผ่ได้

2. **Cellulose derivatives** ได้จาก purified cotton หรือ wood cellulose นำมาดัดแปลงด้วยกระบวนการทางเคมี มีข้อดีคือมีความคงตัวต่อสารต่างๆ รวมทั้งทนต่อการเจริญของเชื้อ โครงสร้างประกอบด้วย basic building block, anhydroglucose unit ที่มีการแทนที่ด้วยกลุ่ม (substituent) ต่างๆ อนุพันธ์ของ cellulose มีความแตกต่างขึ้นอยู่กับกลุ่มที่เป็น substituent, degree of substitution (DS) และ uniformity of substitution อนุพันธ์ที่ใช้มากในตัวรับยาทางพิว宦ังได้แก่

- **Methylcellulose (Methocel®)** เป็น nonionic cellulose ละลายในน้ำเย็นไม่ละลายในน้ำร้อนหรือ organic solvents ความหนืดของเจลขึ้นกับความเข้มข้น, degree of substitution, น้ำหนักโมเลกุล เป็นต้น มี helyalloycrede รีมจากความหนืด 15 centripoise (cP) จนถึง 4000 cP เมื่อกระจายในน้ำมักจะเกิดการจับตัวเป็นก้อน (lumping) หลักการเตรียมจะต้องทำให้เปียกด้วยน้ำร้อน (90°C) ประมาณหนึ่งในสามส่วนของน้ำที่จะใช้ก่อน เมื่อเปียกน้ำทั่วแล้วจึงเติมน้ำเย็น (4°C) อีกสองในสามส่วนลงไป คนจนละลายเป็นของเหลวใสและโปร่งแสง

- **Carboxymethylcellulose sodium (NaCMC)** เป็น anionic polymer โดยจำนวนที่แทนที่ด้วย carboxymethyl group (Degree of substitution, DS) และความยาวของโพลิเมอร์ทำให้ค่าขีดการละลาย ความหนืดและความแข็งของเจลแตกต่างกัน ละลายในน้ำ ทัน pH ช่วง 2-10 สามารถเพิ่มความแข็งของเจลได้โดยเติม Al^{+3} , Fe^{+3} มี 3 ความหนืด คือ

1. ความหนืดต่ำ (Low viscosity) คือ 2% Na CMC solution ความหนืดประมาณ 25-50 cP

2. ความหนืดปานกลาง (Medium viscosity) คือ 2% Na CMC solution ความหนืดประมาณ 400-600 cP

3. ความหนืดสูง (High viscosity) คือ 1% Na CMC solution ความหนืดประมาณ 1500 cP ละลายได้ในน้ำร้อนและเย็น ความหนืดลดลงเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น เกิดการแตกตะกรอนได้ถ้ามีสารพอก mineral acid และเนื่องจาก CMC เป็น anionic ดังนั้นจึงเข้ากันไม่ได้กับสารกลุ่ม cationic เช่น Quarternary ammonium compounds เป็นต้น การเตรียมควรทำให้เปียกด้วย glycerin, propylene glycol จำนวนเล็กน้อยก่อนเติมน้ำจะช่วยป้องกันการจับตัวเป็นก้อนได้

- Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ละลายได้ในน้ำเย็นและ polyethylene glycol ไม่ละลายใน alcohol คงตัวช่วง pH 3-11 เกิดเป็นเจลได้เมื่อให้ความร้อนที่ 50-90 °C มีความหนืดหลายระดับเช่น Hypromellose 20, 50, 125, 450, 1500, 4500 เป็นต้น

- Hydroxyethylcellulose เป็น nonionic ether derivative of cellulose ละลายน้ำ ในช่วงอุณหภูมิกว้าง แต่ไม่ form gel ในอุณหภูมิสูงขึ้นและไม่ละลายใน organic solvent

3. Poloxamer (Pluronic[®]) เป็น series ของ block copolymers ซึ่งเกิดจาก polypropylene oxide block (PPO) แทรกอยู่ระหว่าง polyethylene oxide blocks (PEO) ซึ่ง PEO block เป็น hydrophilic และ PPO เป็น hydrophobic เป็นได้ทั้งสารก่อเจล สารเพิ่มความหนืด สารทำอิมลชันและสารช่วยเพิ่มการละลาย (solubilizer) ที่นิยมใช้เป็นสารก่อเจล poloxamer 407 (Pluronic F-127NF) ซึ่งใช้ในความเข้มข้นประมาณ 10- 20% หรือถ้าเติม glycerin หรือสารประเทท aromatic organic chemicals จะทำให้เจลมี yield strength เพิ่มขึ้น เจลสามารถเป็น thermoreversible ใช้ได้กับแพลไฟฟ์ใหม่น่องจากพบร่วงตัน epithelial growth factor และมีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับเยื่อ mucous membrane มีการใช้ในตัวรับยาทางผิวนังกลุ่ม anti-inflammatory ที่ใช้ในท้องตลาด เช่น Dexamethasone, USP ชื่อการค้า Decadron[®] (MSD) และกลุ่ม NSAIDs ต่างๆ

4. Chitosan เป็นอนุพันธ์ของสาร chitin ที่ได้จากเปลือกสัตว์พวก invertebrates ส่วนมากได้จาก crustacean ละลายน้ำและสารละลายกรดที่ pH ต่ำกว่า 6.5 เนื่องจากมีประจุบวก จึงเกิด incompatible กับ sulfate และ anionic water-soluble polymers มีรายงานว่าสามารถเร่งการสมานแผลได้ มีการใช้ในการทำเป็นแผ่นฟิล์มแป้งผิวนัง

5. Clays Clay minerals ใช้เป็น hydrocolloid dispersing agents เป็นสารที่มีโครงสร้างที่เรียกว่า Montmorillonite structure ซึ่งแสดงคุณสมบัติของ Thixotropic flow เกิดเป็นเจลประจุลบ เมื่อเตรียมเป็น dispersion ที่ใช้ทางเภสัชกรรมมีอยู่ 3 ชนิดคือ Bentonite, Hectorite และ Veegum ความแตกต่างของทั้งสามตัวคือ ส่วนประกอบของ metallic components ในโครงสร้าง

วิธีเตรียม clay dispersion (magma) ใช้วิธีการผง clay ลงในน้ำร้อนหรือน้ำเดือด รอให้ผงยาส่วนแรกก่อน จึงนำไปร่วมต่อไปเมื่อผงยาจันหมดแล้วจึงคน ตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงเพื่อให้ clay พองตัวเต็มที่ dispersion หรือ magma ที่เตรียมไว้ใช้นาน ๆ ควรเติม preservative

ความเข้มข้นของผง clays ที่ใช้เป็น dispersing agent

Bentonite USP 2-2.5% w/w

Bentonite Magma USP (5%w/w)

Veegum 1-2 % w/w

Note: ใน pH ที่เป็นต่าง bentonite จะแสดงความหนืดที่สูงขึ้น

6. Carbomer (Carbopol[®]) เป็นสาร polyacrylic acid เป็นผงสีขาว ไม่ละลายน้ำ มีความเป็นกรดในตัวเอง แต่เมื่อนำมาทำให้เป็นกลางด้วยด่าง เช่น sodium หรือ potassium hydroxide, triethanolamine, tromethamine (Tris-amino, Angus Chemical company), aminomethyl propanol (AMP-95[®], Angus Chemical company) จะได้สารที่มีความหนืดและกลາຍเป็นเจลช่วง pH 5-10 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนืดสูงสุดในสภาวะเป็นกลาง ความหนืดลดลงเมื่อมีการเติม salts อีก ฯ ปัจจุบันบริษัท Noveon ได้พัฒนาอนุพันธ์เพื่อให้เหมาะสมกับการใช้ในตัวรับและเพิ่มประสิทธิภาพในการกระจายตัวและความคงตัวในตัวรับต่าง ๆ ยาเตรียมที่ใช้ carbomer ไม่ควรให้ถูกแสงไฟจะเกิด oxidation ง่ายควรเติม EDTA (0.1%w/w) carbomer ใช้เป็นยาพื้นสำหรับ lubricant (0.3-1%) และในตัวรับยาหาผิวหนังใช้ในความเข้มข้น 0.5-5%

7. Polysaccharides จากธรรมชาติ ตัวอย่าง เช่น Carrageenan ได้จากสาหร่ายทะเลสีแดง (Rhodophyceae) ความเข้มข้นที่ใช้เป็นสารก่อเจล 0.3-1.0% มี 3 ชนิดคือ kappa, iota และ lambda carrageenan ซึ่งมีความแตกต่างที่ตำแหน่งของหมู่ sulfate และการมีหรือไม่มีหมู่ anhydrogalactose พบว่า kappa-carrageenan (Κ carrageenan) มีคุณสมบัติเป็นสารก่อเจลที่ดีที่สุด เพราะมี ester sulfate 25% และมี anhydrogalactose ประมาณ 34% ส่วน iota-carrageenan (Ι-carrageenan) เป็นสารก่อเจลได้ ขณะที่ lambda- carrageenan (Λ-carrageenan) ไม่เกิดเป็นเจลได้ เพราะไม่มี anhydrogalactose ในโครงสร้างโมเลกุล

2. องค์ประกอบอื่น ๆ เช่น

- กระสายยา นิยมใช้น้ำ แต่อาจใช้ cosolvent อีก ฯ ได้ เช่น แอลกอฮอล์, propylene glycol, glycerin, polyethylene glycol 400
- สารอนอม เช่น methyl paraben, propyl paraben, chlorhexidine gluconate
- สารเพิ่มความคงตัวให้กับตัวรับ เช่น สารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) เช่น sodium EDTA

หลักการเตรียมตัวรับเจล

1. เตรียมเจลเบส

การเตรียม organogels มีการเตรียมคล้ายยาชั้นสี ส่วนการเตรียม hydrophilic gels พอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมส่วนใหญ่ละลายหรือพองตัวในน้ำ แต่อาจเกิดการเปียกน้ำไม่ทั่วจึงเกิดเป็นก้อน (lump) จึงควรใช้สารช่วยกระจายตัว (dispersing agents) ทำให้ผงยาเปียกก่อน เช่น glycerin หรือ alcohol และจึงเติมน้ำลงไปคนผสมให้พองตัวแต่ต้องระวังว่างการเกิดฟองอากาศซึ่งเป็นสิ่งที่ไม่ต้องการ ในทางอุตสาหกรรมนิยมใช้เครื่องผสมแบบสูญญากาศ

2. เตรียมผงยา แบ่งได้หลายกรณี ดังนี้

- ผงยาละลายน้ำง่าย เปียกน้ำง่าย เตรียมโดยละลายผงยาในน้ำปริมาณเล็กน้อย และเทสารละลายลงไปในขณะที่พอลิเมอร์ยังพองตัวไม่เต็มที่ทำให้ยากระจายไปในเจลเบสพร้อมกับ

- การพองตัวอย่างเต็มที่ของโพลิเมอร์ หรือเตรียมเจลเบสให้เสร็จก่อน ละลายผงยาในน้ำ เล็กน้อยแล้วผสมลงในเจลเบส คนจนกระทั่งสารละลายของตัวยากระจายทั่วเจลเบส
- ผงยาละลายน้ำแต่เปียกน้ำได้เล็กน้อย ต้องเตรียมสารละลายตัวยา ก่อน โดยใช้สารช่วยกระจายตัวที่เหมาะสมก่อน และจึงผสมลงในเจลเบสขณะที่ยังคงตัวไม่เต็มที่ เนื่องจากถ้า พองตัวเต็มที่แล้วจะทำให้ผงยาเข้ากันได้ยาก
 - ผงยาละลายน้ำยากมาก ต้องใช้ระบบเพิ่มการละลายต่าง ๆ (Solubilization) ก่อน เช่นการ ใช้ระบบ cosolvent เพื่อทำให้ยาละลาย แล้วจึงนำมาผงยาเข้ากันกับเจลเบส
3. สารอื่นๆ เช่นสารถนน สารด้านออกซิเดชัน สารแต่งสีแต่งกลิ่น ฯลฯ นิยมเติมลงในเจลเบสในขณะที่ ยังไม่พองตัวหรือละลายเต็มที่เพื่อให้การเข้ากันกับเจลเบสเป็นไปได้ง่าย

ลักษณะของเจลที่ดี

1. คงสภาพกึ่งแข็งได้ตลอดอายุการใช้งาน
2. ใช้สารก่อเจลในปริมาณน้อยที่สุดที่สามารถทำให้เกิดเจลที่คงตัวได้
3. ความหนืดไม่เปลี่ยนแปลงมากเมื่อเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิการเก็บ
4. ไม่มีการปนเปื้อนเชื้อ
5. ทาง่ายไม่เหนียวเหนอะหนะ
6. ปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็ว
7. เข้ากับสารอื่นในตำรับได้ดี เช่น preservatives, surfactants เป็นต้น

ปัญหาในการผลิตเจล

1. เนื่องจากเจลมีความข้นดังนั้นการผสมสารภายหลังจากที่ผลิตภัณฑ์มีความหนืดมาก จะทำให้ สารกระจายตัวไม่สม่ำเสมอในเนื้อเจล วิธีที่เหมาะสมที่สุดคือนำสารผสมในช่วงที่เจลยังพองตัว ไม่เต็มที่
2. การป่นผงในถังเป็นเวลานาน ทำให้ความหนืดลดลงได้
3. เจลเป็นผลิตภัณฑ์ใส ถ้ามีสารที่ละลายไม่หมดเพียงเล็กน้อย จะทำให้ผลิตภัณฑ์ขุ่นได้ ดังนั้น ต้องทำให้สารละลายอย่างสมบูรณ์ก่อนนำมาผงยาเข้ากันกับเจลเบส
4. การมีฟองอากาศผสมอยู่ในผลิตภัณฑ์ นอกจากจะทำให้ผลิตภัณฑ์ไม่สวยงามแล้ว ยังมีผลต่อ ความคงตัวของผลิตภัณฑ์อีกด้วย ในระหว่างการผสมไม่ควรป่นแรง อาจใช้ถังผสมแบบ สูญญากาศ

การประเมินและควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์

การควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์โดยทั่วไปเกี่ยวข้องกับทุกขั้นตอนในการผลิตจนถึงผลิตภัณฑ์ถึง ผู้ใช้ จึงควรศึกษาและปฏิบัติตาม GMP (Good Manufacturing Practices) ของการผลิตยา โดยทั่วไป เมื่อตั้งตำรับได้เป็นเภสัชภัณฑ์ทากายน nokแล้วควรมีการประเมินตำรับที่ได้โดยวิธีต่าง ๆ คือการทดสอบ ความคงตัว (Stability tests) โดยประเมินลักษณะทางกายภาพของตำรับ เช่น กลิ่น สี ความหนืด ความ

เป็นการดัดต่างและลักษณะที่ควรจะเป็นตามรูปแบบของเภสัชภัณฑ์นั้น ๆ เช่น ถ้าเป็นสารเขายานตะกอนก็ไม่ควรเกิด caking เป็นต้น ความสามารถในการแผ่กระจาบผิวนัง ความรู้สึกหลังทาน ควรทำการทดสอบความคงตัวที่อุณหภูมิห้องซึ่งอุณหภูมิที่เหมาะสมที่ควรทดสอบสำหรับประเทศไทย คือ $30 \pm 20^{\circ}\text{C}$ ที่ความชื้นสัมพัทธ์ $70 \pm 5\%$ และแบบเร่ง (Accelerated stability testing) ที่ 40°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ 75% ในบางครั้งการดัดตัวที่เป็นอิมัลชันหรือเจล ควรทำการทดสอบแบบสับอุณหภูมิด้วย (Freeze-Thaw cycling test) โดยอาจออกแบบสภาพเช่นกับดัดตัว อาจทำที่อุณหภูมิ $4^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C} - 45^{\circ}\text{C}$ ที่อุณหภูมิละ 24 ชั่วโมงกลับไปมาอย่างน้อย 6 รอบ นอกจากนี้ควรประเมินการปลดปล่อยยาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของดัดตัวที่ได้ ซึ่งอาจใช้การทดสอบใน *In vitro* หรือ *In vivo*

ส่วนการควบคุมคุณภาพของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตได้ในแต่ละครั้งควรมีการทดสอบหา % labeled amount ของยาในดัดตัว และการทดสอบทางจุลชีววิทยาซึ่งหากปริมาณเชื้อที่ปนเปื้อนในดัดตัวน้อยกว่าดัดตัวที่ได้ระบุแล้วจะต้องเป็น *non-sterile product* ห้ามพบเชื้อคือ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Staphylococcus aureus*

การทดสอบความคงสภาพของยาทางผิวนังที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป [20, 21]

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีคุณภาพหมายถึงผลิตภัณฑ์ยาที่ได้มาตรฐานคุณภาพ ความปลอดภัย มีความคงตัวและมีประสิทธิภาพในการรักษาตัวแต่แรกผลิตจากกระถางที่มีผู้ใช้ การเก็บรักษาในที่ที่มีอุณหภูมิและความชื้นที่ไม่เหมาะสม จะทำให้เกิดการเสื่อมสภาพของตัวยาสำคัญซึ่งมีทั้งการเสื่อมสภาพทางเคมีและชีวภาพ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงและอาจเกิดสารเสื่อมสภาพที่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายได้ ดังนั้นการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาจึงเป็นสิ่งที่สำคัญ

การศึกษาความคงสภาพของยาทางผิวนังประกอบด้วยการทดสอบแบบเร่ง (Accelerated testing) และการทดสอบแบบสภาพจริง (Real time testing) ซึ่งการทดสอบแบบเร่ง เป็นการทดสอบในสภาพที่เร่งให้เกิดการเสื่อมสภาพตัวหรือเปลี่ยนแปลงสมบัติทางเคมีหรือฟิสิกส์ของตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์โดยเก็บในสภาพที่รุนแรงมากกว่าความเป็นจริง ข้อมูลที่ได้จากการทดสอบแบบเร่งใช้ประเมินสภาพการเก็บที่แตกต่างจากการเก็บปกติ เช่นการขนส่ง การเคลื่อนย้าย เป็นต้น ส่วนการทดสอบแบบบรรยายยาเป็นการทดสอบในสภาพการเก็บที่ระบุบนฉลาก ข้อมูลที่ได้จากการทดสอบแบบเร่งและแบบบรรยายฯ นำมาใช้ประกอบการพิจารณาอายุการใช้ยาชั่วคราว

ในการยืนขอขึ้นทะเบียนดัดตัวยาในขั้นแรกต้องมีผลการทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ทั้งแบบเร่งและแบบบรรยายฯ โดยทดสอบอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต ซึ่งสภาวะการทดสอบแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สภาวะการทดสอบและความถี่ของการทดสอบ [20]

ชนิดการทดสอบ	สภาวะการทดสอบ	ช่วงเวลาการทดสอบอย่างน้อย	ความถี่ของการสุ่มตัวอย่าง
แบบสภาพจริง	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	24 เดือน	0, 3, 6, 9, 12, 18 และ 24 เดือน
แบบเร่ง	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6 เดือน	0, 3 และ 6 เดือน

การประเมินคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ให้ประเมินที่เวลาเริ่มต้นและในแต่ละช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างสำหรับยาทางผิวหนังให้ประเมิน

- ลักษณะภายนอกที่สังเกตได้ เช่น การแยกชั้น การแตกตะกอน การเปลี่ยนแปลงสี กลิ่น ความเนียนเรียบ ความเป็นเนื้อเดียวกันของผลิตภัณฑ์ เป็นต้น
- pH
- การกระจายตัวซ้ำ (resuspendability) เช่นรูปแบบยาแχวนตะกอน
- ความหนืด
- ขนาดและการกระจายขนาด เช่นรูปแบบยาแχวนตะกอน
- การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญหรือสารที่เกิดจากการสลายตัว
- การวิเคราะห์หาปริมาณสารต้านอนและ antioxidant
- Microbial limits
- Weight loss

อย่างไรก็ตามในขั้นตอนการวิจัยหรือพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาทางผิวหนัง เช่นครีม เจล โลชั่น ใช้การทดสอบแบบสภาวะเร่ง โดยการเก็บผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิร้อนเย็นสลับกัน (freeze thaw cycles) เช่น เก็บที่อุณหภูมิ 4°C นาน 24 ชั่วโมง จากนั้นเก็บที่อุณหภูมิ 45°C นาน 24 ชั่วโมง คิดเป็น 1 cycle ทดสอบอย่างน้อย 6 cycles โดยเปรียบเทียบคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ตามที่กล่าวข้างต้นที่เวลาเริ่มต้น และเมื่อครบเวลาทดสอบ ซึ่งอุณหภูมิ ระยะเวลาการเก็บ หรือจำนวน cycle ขึ้นอยู่กับการกำหนดของแต่ละห้องปฏิบัติการ

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย (Methodology)

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental research) โดยการพัฒนาสูตรสำหรับยาพื้นเมือง โลชัน และครีม จากน้ำเดรียมยาทากายนอกของสกัดของพืชสมุนไพรว่านหางแมวอ่อน ประเมินลักษณะทางกายภาพและทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่งของสำหรับยาพื้นเมืองและสำหรับยาทากายนอก

วัสดุและอุปกรณ์

1. High performance liquid chromatography system Waters.
2. UV-visible scanning spectrophotometer Shimadzu
3. column (reverse phase column C₁₈:4.60 x 250 mm) Phenomenex
4. เครื่องวัดความหนืด HAAKE MARS Thermo Scientific
5. เครื่องซั่งไฟฟ้าชนิดทศนิยม 4 ตำแหน่ง Mettler Toledo
6. pump Gast
7. degasor and sonicator Branson
8. water bath
9. cellulose acetate filter (0.22 µm) Sartorius
10. quartz cell Shimadzu
11. ชุดกรอง mobile phase for HPLC
12. กระดาษกรอง ขนาด 0.45 µm for organic solvent Millipore
13. กระดาษกรอง ขนาด 0.45 µm for aqueous Millipore
14. pH paper
15. micropipette ขนาด 200 microlitre, 1000 microlitre Genex Beta
16. Thermometer
17. บีกเกอร์
18. ระบบอุ่นตัว
19. แท่นแก้วคน
20. กระปุกแก้วปากกว้าง
21. โถรับและลูกโกร่ง

สารเคมี

1. สารสกัดของพืชสมุนไพรว่านหางแมวอ่อน (ในตัวทำละลาย ethyl acetate)
2. Liquid paraffin

3. Glycerin
4. Stearyl alcohol
5. Bees wax
6. White vaseline
7. Hard paraffin
8. Paraben concentrate
9. Purified water
10. Stearic acid
11. Triethanolamine
12. Propylene glycol
13. Cetyl alcohol
14. Cetomacrogol 1000
15. Mono basic sodium phosphate (Sodium dihydrogen phosphate)
16. Citric acid monohydrate
17. Sodium EDTA
18. Aracel 165
19. Carbomer 934
20. Isopropyl myristate
21. Cremophor A25
22. Glyceryl monostearate
23. Silicone oil
24. Pluronic F-127
25. Methyl cellulose 1500
26. Propylene glycol
27. 70% sorbitol solution
28. deionized water methanol HPLC grade
29. acetic acid HPLC grade
30. acetonitrile HPLC grade

ระเบียบวิธีจัดแบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

1. การพัฒนาตัวรับยาพื้นเจล โลชันและครีมและการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง
2. การเตรียมตัวรับยาทางผิวน้ำที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* และการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง
3. การพัฒนาตัวรับยาครีมที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* และการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง

1. การพัฒนาตัวรับยาพื้นเจล โลชันและครีมและการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง โดยศึกษาผลขององค์ประกอบในตัวรับที่มีต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับยาพื้นเจล ชนิดและปริมาณของสารก่อเจล ชนิดและปริมาณของวัตถุกันน้ำมัน สารทำอิมลชันและ stiffening agent ในตัวรับยาพื้นเจล โลชันและครีม คัดเลือกสูตรตัวรับจากการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่งโดยเก็บที่สภาวะร้อนเย็นสลับกัน (heating and cooling cycles) เก็บที่อุณหภูมิ 45°C นาน 24 ชั่วโมง และที่อุณหภูมิ 4°C นาน 24 ชั่วโมง คิดเป็น 1 cycle ทำทั้งสิ้น 6 cycles จากนั้นประเมินลักษณะทางกายภาพเช่น pH วัดด้วย pH paper ลักษณะเนื้อเจล โลชันและครีม สี ความสามารถในการล้างน้ำออกได้ง่าย (washability) ความสามารถในการทابนผิวน้ำ (spreadability) และความมัน (greasy) การประเมินลักษณะทางกายภาพจะประเมินเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และภายหลังการทดสอบในสภาวะเร่ง

1.1 การพัฒนาตัวรับยาพื้นเจลโดยศึกษาผลของสารก่อเจล (Gelling agent) ต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับยาพื้นเจล

ตารางที่ 4 สูตรตัวรับยาพื้นเจลที่ปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณสารก่อเจล

ส่วนประกอบ	สูตร (%w/w)									หน้าที่ในตัวรับ
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	
Pluronic F-127	10	20	30	40	-	-	-	-	-	Gelling agent
Carbomer 934	-	-	-	-	0.25	0.5	1.0	-	-	Gelling agent
Methyl cellulose 1500	-	-	-	-	-	-	-	2	4	Gelling agent
Glycerin	5	5	5	5	5	5	5	5	5	Humectant
Paraben concentrate	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Preservative
Triethanolamine	-	-	-	-	qs	qs	qs	-	-	pH adjusting agent
Purified water to	100	100	100	100	100	100	100	100	100	Vehicle

วิธีการเตรียมยาพื้นเจล

1. เมื่อใช้ Pluronic F-127 เป็นสารก่อเจล

กระจาย Pluronic F-127 ในน้ำเย็น คนตลอดเวลา เติม glycerin จากนั้นปั๊บในตู้เย็น 24 ชั่วโมง เพื่อขัดฟ้องอากาศและทำให้เจลพองตัวเต็มที่ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนนำไปประเมินลักษณะทางกายภาพ และทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

2. เมื่อใช้ Carbomer 934 เป็นสารก่อเจล

กระจาย Carbopol 934 ที่ละน้อยลงในน้ำ (กระจายในโกร่ง) เติม glycerin จากนั้นเติม triethanolamine เพื่อปรับ pH ให้ได้ 7 คนเบา ๆ เพื่อป้องกันการเกิดฟองอากาศ เก็บในตู้เย็นเพื่อจัดฟ่องและให้เจลพองตัวเต็มที่ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนนำไปประเมินลักษณะทางกายภาพและทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

3. เมื่อใช้ methylcellulose 1500 cp เป็นสารก่อเจล

กระจาย methylcellulose 1500 cp ที่ละน้อยในน้ำร้อน คนเพื่อให้ methylcellulose กระจายตัว เติมน้ำเย็นส่วนที่เหลือ คนตลอดเวลาเพื่อไม่ให้ methylcellulose จับกันเป็นก้อน เติม glycerin และตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนนำไปประเมินลักษณะทางกายภาพและทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

1.2 การพัฒนาตำรับยาพื้นโลชันโดยศึกษาผลของสารทำอิมลชัน (Emulsifying agent) และ stiffening agent ต่อลักษณะทางกายภาพของตำรับยาพื้น

ตารางที่ 5 สูตรตำรับยาพื้นโลชันที่ปรับเปลี่ยนชนิดของสารทำอิมลชัน

ส่วนประกอบ	สูตร (%w/w)				หน้าที่ในตำรับ
	L1	L2	L3	L4	
Mineral oil	10	10	10	10	Emollient
Lanolin anhydrous	2	2	2	2	Emollient
Cetyl alcohol	2	2	2	2	Stiffening agent
Stearic acid	2	2	2	2	Stiffening agent
Arlacel 165	2	-	-	-	Emulsifying agent
Brij 721	-	2	-	-	Emulsifying agent
Cremophor RH-40	-	-	2	-	Emulsifying agent
Tween 80	-	-	-	1.42	Emulsifying agent
Span 80	-	-	-	0.58	Emulsifying agent
Glycerin	7.5	7.5	7.5	7.5	Humectant
Sorbitol 70% solution	2.5	2.5	2.5	2.5	Humectant
Propylene glycol	5	5	5	5	Humectant
Paraben concentrate	1	1	1	1	Preservative
Purified water to	100	100	100	100	Aqueous phase

ตารางที่ 6 สูตรสำหรับยาพื้นโลชันที่ปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณของ stiffening agent

ส่วนประกอบ	สูตร (%w/w)				หน้าที่ในสำหรับ
	L5	L6	L7	L8	
Mineral oil	10	10	10	10	Emollient
Lanolin anhydrous	2	2	4	2	Emollient
Bees wax	2	2	4	4	Stiffening agent
Stearyl alcohol	2	2	4	2	Stiffening agent
Arlacel 165	2	-	-	-	Emulsifying agent
Cremophor RH-40	-	2	4	2	Emulsifying agent
Glycerin	7.5	7.5	7.5	7.5	Humectant
Sorbitol 70% solution	2.5	2.5	2.5	2.5	Humectant
Propylene glycol	5	5	5	5	Humectant
Paraben concentrate	1	1	1	1	Preservative
Purified water to	100	100	100	100	Aqueous phase

วิธีการเตรียมยาพื้นโลชัน

1. วัตถุภาคน้ำมัน – หลอมสารที่ทำหน้าที่เป็น stiffening agent, emollient, emulsifier (Arlacel 165, Cremophor RH 40 หรือ Span 80) โดยหลอมตามลำดับจุดหลอมเหลวสูงไปต่ำ หลอมบน water bath จนได้อุณหภูมิ 72°C
2. วัตถุภาcn้ำ – ผสมสารที่ทำหน้าที่เป็น emulsifier (Brij 721 หรือ Tween 80) และ Humectant ในน้ำ ให้ความร้อนบน water bath จนได้อุณหภูมิ 75°C
3. เหววัตถุภาcn้ำลงในวัตถุภาcn้ำมัน คนต่อเนื่องจนได้อุณหภูมิ 45°C เติม paraben concentrate แล้วคนจนกระทึ่งเย็น
4. บรรจุในภาชนะปากกว้าง

1.3 การพัฒนาสำหรับยาพื้นคุ้มโดยศึกษาผลของสูตรสำหรับต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้น

ตารางที่ 7 สูตรสำหรับยาพื้นคุ้มที่ปรับเปลี่ยนปริมาณของ stiffening agent

ส่วนประกอบ	สูตร (%w/w)			หน้าที่ในสำหรับ
	C1	C2	C3	
Oil phase				
Isopropyl myristate	3	3	1	Emollient
Glycerylmonostearate	2	2	3	Stiffening agent
Cetyl alcohol	4	3.3	4	Stiffening agent
Stearic acid	2	2	3	Acid emulsifier (In situ)
Silicone oil	1	1.7	1	Emollient
Alpha-tocopherol	0.05	0.05	0.05	Antioxidant
Water phase				
Propylene glycol	2	2	2	Humectant
Carbopol 940	0.3	0.3	-	Thickening agent
Triethanolamine	0.5	0.5	1	Alkali emulsifier (In situ), pH adjusting agent
Paraben concentrate	1	1	1	Preservative
Distilled water qs. to	100	100	100	Aqueous phase

วิธีการเตรียมยาพื้นคุ้มสูตร C1 C2 และ C3

1. วัตถุภาคน้ำมัน – หลอมสารที่ทำหน้าที่เป็น stiffening agent, acid emulsifier, emollient และ antioxidant โดยหลอมตามลำดับจุดหลอมเหลวสูงไปต่ำ หลอมบน water bath จนได้ อุณหภูมิ 72 °C
2. วัตถุภาคน้ำ – ผสมสารที่ทำหน้าที่เป็น alkali emulsifier, humectants และ thickening agent ในน้ำ ให้ความร้อนบน water bath จนได้อุณหภูมิ 75 °C
3. เทวัตถุภาคน้ำลงในวัตถุภาคน้ำมัน คนต่อเนื่องจนได้อุณหภูมิ 45 °C เติม paraben concentrate และวนจนกระทึ่งเย็น
4. บรรจุในภาชนะปักกว้าง

ต่อมาได้พัฒนายาพื้นคุ้มชนิดที่เป็น Non-ionic cream base (C4) และ Non-ionic buffered cream base (C5)

ตารางที่ 8 สูตรสำหรับ Non-ionic cream base (C4) และ Non-ionic buffered cream base (C5)

ส่วนประกอบ	สูตร (%w/w)		หน้าที่ในสำหรับ
	C4	C5	
Oil phase			
Stearyl alcohol	7	10	Stiffening agent
Cetyl alcohol	5	-	Stiffening agent
Liquid paraffin	5	10	Emollient
White soft paraffin	-	10	Emollient
Cetomacrogol 1000	-	3	emulsifier
Water phase			
Sodium dihydrogen phosphate	-	2.5	Buffering agent
Citric acid monohydrate	-	0.5	Buffering agent
EDTA	-	0.01	Chelating agent
Propylene glycol	10	5	Humectant
Tween 80	5	-	Emulsifier
Paraben concentrate	1	1	Preservative
Distilled water qs. to	100	100	Aqueous phase

วิธีการเตรียมยาพื้นครีมสูตร C4 และ C5

1. วัตถุภาคน้ำมัน – หลอมสารที่ทำหน้าที่เป็น stiffening agent, emulsifier (cetomacrogol 1000) และ emollient โดยหลอมตามลำดับจุดหลอมเหลวสูงไปต่ำ หลอมบน water bath จนได้อุณหภูมิ 72 °C
2. วัตถุภาcn้ำ – ผสมสารที่ทำหน้าที่เป็น buffering agent, emulsifier (tween 80), humectants และ chelating agent ในน้ำ ให้ความร้อนบน water bath จนได้อุณหภูมิ 75 °C
3. เทวัตถุภาcn้ำลงในวัตถุภาคน้ำมัน คนต่อเนื่องจนได้อุณหภูมิ 45 °C เติม paraben concentrate และวนจนกระทั่งเย็น
4. บรรจุในภาชนะปิดกัน

ต่อมาได้พัฒนาพื้นครีม (C6)

ตารางที่ 9 สูตรตำรับยาพื้นครีม C6

ส่วนประกอบ	% (w/w)	หน้าที่ในตำรับ
Isopropyl myristate	3	Emollient
Glyceryl monostearate	2	Stiffening agent
Cremophor A25	1	Emulsifying agent
Stearic acid	2	Stiffening agent
Cetyl alcohol	8	Stiffening agent
Silicone oil	0.5	Emollient
Propylene glycol	2	Humectant
Carbopol ultrez10	0.3	Thickening agent
Triethanolamine	0.5	Alkalizing agent
Purified water	79.89	Aqueous phase
Paraben concentrate	0.8	Preservative
α -tocopherol	0.01	Antioxidant

วิธีการเตรียมยาพื้นครีมสูตร C6

1. วัตถุภาคน้ำมัน – หลอมสารที่ทำหน้าที่เป็น stiffening agent, emulsifier (Cremophor A25) และ emollient โดยหลอมตามลำดับจุดหลอมเหลวสูงไปต่ำ หลอมบน water bath จนได้ อุณหภูมิ 72 °C
2. วัตถุภาcn้ำ – ผสมสารที่ทำหน้าที่เป็น humectants, alkalinizing agent และ thickening agent ในน้ำ ให้ความร้อนบน water bath จนได้อุณหภูมิ 75 °C
3. เหวตถุภาcn้ำลงในวัตถุภาคน้ำมัน คนต่อเนื่องจนได้อุณหภูมิ 45 °C เติม paraben concentrate และ α -tocopherol แล้วคนจนกระทึ่งเย็น
4. บรรจุในภาชนะปากกว้าง

2. การเตรียมตำรับยาทางผิวน้ำที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* และ การทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง
เตรียมตำรับยาทางผิวน้ำที่เติมสารสกัดสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* โดยผสม สารสกัด *Curcuma cf. comosa Roxb.* ในชั้น ethyl acetate ความเข้มข้น 5 % w/w ลงในยาพื้น ประเภทต่าง ๆ โดยเลือกตำรับยาพื้นที่มีความคงตัวทางกายภาพที่ดีที่สุดเมื่อผ่านการทดสอบใน

สภาวะเร่ง เมื่อเตรียมเสร็จนำมาทดสอบความคงตัวทางกายภาพของตัวรับ ซึ่งสภาวะการทดสอบความคงตัวเมื่อนการทดสอบในยาพื้น

3. การพัฒนาตัวรับยาครีมที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* และการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง

3.1 นำสูตรที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดีที่สุดในข้อ 2 มาศึกษาผลของปริมาณส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb.* ที่มีต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับ โดยเตรียมตัวรับให้มีความเข้มข้นของสารสกัด 5, 10, 15 และ 20 %w/w (C5, C10, C15 และ C 20 ตามลำดับ) การประเมินลักษณะทางกายภาพเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และการทดสอบความคงตัวเมื่อนกับการทดสอบในยาพื้น แต่ทดสอบ 9 cycles

3.2 วิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญในตัวรับยาครีม

3.2.1 หาสภาวะที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการควบคุมคุณภาพสารสกัดของพืชสมุนไพรว่าเหมาะสมว่าโดยพัฒนาจากการวิจัยของชไมพรทิพย์ และคณะ [22]

column : reverse phase column (C_{18} 4.60 x 250 mm)
mobile phase : 0.5 % acetic acid: methanol (gradient system)

	0.5 % acetic acid	methanol
นาทีที่ 0-4	30	70
นาทีที่ 5-9	25	75
นาทีที่ 10-19	20	80
นาทีที่ 20-29	85	15
นาทีที่ 30-34	10	90
นาทีที่ 35-60	10	90

flow rate : 1.0 mL/min

injection volume : 20 μ L

detector : Absorbance Detector โดยทำการวัดที่ความยาวคลื่น 254 และ 290 nm

3.2.2 วิเคราะห์หาปริมาณสารออกฤทธิ์ในตัวรับยาครีมที่ผสมสารสกัด 5 % เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และภายหลังการเก็บที่สภาวะเร่ง (9 cycles)

3.3 การทดสอบความคงตัวในระยะยาวของตัวรับยาครีมที่อุณหภูมิห้อง

โดยเก็บยาครีมที่อุณหภูมิห้อง (30°C) นาน 3 เดือน ประเมินสมบัติของตัวรับ เช่น pH ความหนืด และลักษณะของยาตัวรับ

บทที่ 4

ผลการทดลองและอภิปรายผล (Results and Discussion)

1. การพัฒนาตัวรับยาพื้นเจล โลชันและครีมและการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง

1.1 การพัฒนาตัวรับยาพื้นเจลโดยศึกษาผลของสารก่อเจล (Gelling agent) ต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับยาพื้น

ตารางที่ 10 ผลของชนิดและปริมาณสารก่อเจลต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้นเจล

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ		ภายหลังการทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 6 cycles	
	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา
G1	6	ได้เจลใส ไม่มีสี ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	6	ไม่เปลี่ยนแปลง
G2	6	ได้เจลใส ไม่มีสี ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	6	ไม่เปลี่ยนแปลง
G3	6	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งเป็นเนื้อเดียวกัน สีขาว มีความหนืดและเหนียวเหนอะหนะ เมื่อทาผิว	6	ไม่เปลี่ยนแปลง
G4	6	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งเป็นเนื้อเดียวกัน สีขาว มีความหนืดและเหนียวเหนอะหนะมากเมื่อทาผิว	6	ไม่เปลี่ยนแปลง
G5	7	ได้เจลใส ความหนืดน้อย ไม่เหนียว เนอะหนะ ไม่เกาะติดผิวนมือทา	7	ไม่เปลี่ยนแปลง
G6	7	ได้เจลใส มีความหนืด ไม่เหนียวเนอะหนะ เมื่อทาผิว	7	ไม่เปลี่ยนแปลง
G7	7	ได้เจลใส มีความหนืดมาก ไม่เหนียว เนอะหนะเมื่อทาผิว	7	ไม่เปลี่ยนแปลง
G8	5.5	ได้ของเหลวที่มีความหนืด ไม่เหนียว เนอะหนะเมื่อทาผิว	5.5	ไม่เปลี่ยนแปลง
G9	6	ได้เจลใส ไม่หนืดมาก ไม่เหนียวเนอะหนะ เมื่อทาผิว	6	ไม่เปลี่ยนแปลง

จากตารางที่ 10 ยาพื้นเจลที่ได้เป็นชนิดที่ชอบน้ำ (hydrophilic) ซึ่งมีข้อดีคือล้างออกง่าย ไม่เหนียวเหนอะหนะ และซึมเข้าสู่ผิวได้เร็ว ตัวรับที่ใช้ Pluronic F 127 เป็นสารก่อเจล (G1-G4) ปริมาณที่เหมาะสมในการเป็นสารก่อเจลคือ 10-20% w/w เนื่องจากถ้าใช้ปริมาณมาก เจลจะมีความหนืดมาก ตัวรับที่ใช้ Carbopol 934 (G5-G7) ความเข้มข้นที่เหมาะสมคือ 0.5% w/w ต้องสะเทินด้วยต่างคือ Triethanolamine ให้ได้ pH ประมาณ 7 เจลจึงคงตัวได้ ข้อดีของเจลจาก Carbopol คือ ได้เจลที่ใส แต่ไม่ค่อยเกาะผิว ถ้าใช้ในความเข้มข้นต่ำ และมีปัญหาร่องฟองมาก ในตัวรับควรเติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) เช่น sodium EDTA, sodium bisulfate เนื่องจาก Carbopol เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน เมื่อถูกแสง ตัวรับยาพื้นเจล methylcellulose 1500 ควรใช้ในปริมาณ 4% w/w เจลมีลักษณะไม่น่าใช้ เท่าเจลจาก Pluronic F 127 และ Carbopol 934 ยาพื้นเจลทุกตัวรับมีความคงตัวทางกายภาพดีเมื่อผ่านสภาวะเร่ง

1.2 การพัฒนาตัวรับยาพื้นโลชันโดยศึกษาผลของสารทำอิมัลชัน (Emulsifying agent) และ stiffening agent ต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับยาพื้น

ตารางที่ 11 ผลของชนิดและปริมาณสารทำอิมัลชันและ stiffening agent ต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้นโลชัน

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ		ภายหลังการทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 6 cycles	
	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา
L1	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวเป็นเนื้อเดียวกัน เนื้อละเอียด มันวาว ไม่แยกชั้น ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวมีหยดน้ำมัน ไม่เป็นเนื้อเดียวกัน
L2	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวเป็นเนื้อเดียวกัน เนื้อละเอียด ไม่แยกชั้น ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	ไม่เปลี่ยนแปลง
L3	5	ได้อิมัลชันเหลวสีขาวขุ่นคล้ายน้ำนมเป็นเนื้อเดียวกัน ไม่แยกชั้น ไม่นิ่ด ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	ได้อิมัลชันเหลวสีขาวขุ่นคล้ายน้ำนม เกิด creaming 70 % เมื่อเขย่าได้อิมัลชันสีขาวขุ่นเหมือนเดิม
L4	5	ได้อิมัลชันเหลวสีขาวขุ่นคล้ายน้ำนมเป็นเนื้อเดียวกัน ไม่แยกชั้น นิ่ดเล็กน้อย ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	เกิด cracking มีน้ำมันแยกออกจากลอยอยู่ด้านบน อิมัลชันไม่เป็นเนื้อเดียวกัน
L5	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวเป็นเนื้อเดียวกัน มีความหนืดมาก เนื้อละเอียด ไม่แยกชั้น ให้	5	ไม่เปลี่ยนแปลง

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ		ภัยหลังการทดสอบความคงตัวที่ สภาวะเร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 6 cycles	
	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา
		ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่เหนียวเหนอะหนะเมื่อ ทาผิว		
L6	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวเป็นเนื้อดีயวกัน เนื้อ ละเอียด ไม่แยกชั้น ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่ เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	ไม่เปลี่ยนแปลง
L7	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวเป็นเนื้อดียกัน ลักษณะเหมือนครีม มีความหนืดมาก เนื้อ ละเอียด ไม่แยกชั้น ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่ เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	เกิด cracking มีน้ำมันแยกออกมา ลอยอยู่ด้านบน อิมัลชันไม่เป็นเนื้อ ดียกัน
L8	5	ได้ผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งสีขาวเป็นเนื้อดียกัน เนื้อ ละเอียด ไม่แยกชั้น ให้ความรู้สึกเรียบเนียน ไม่ เหนียวเหนอะหนะเมื่อทาผิว	5	เกิด cracking มีน้ำมันแยกออกมา ลอยอยู่ด้านบน อิมัลชันไม่เป็นเนื้อ ดียกัน

สำหรับยาพื้นโลชันทุกสูตรเป็นอิมัลชันชนิด O/w ดังนั้นจึงล้างน้ำออกง่าย หากน้ำยาได้จ่ายแล้วไม่ เกิดคราบมัน ยาพื้นโลชันสูตร L1-L4 มีวัตถุภาคน้ำมันเหมือนกันคือ 10% w/w mineral oil, 2% w/w Lanolin anhydrous, 2%w/w Cetyl alcohol และ 2%w/w Stearic acid แต่มีสารทำอิมัลชันต่างกัน ค่า required HLB ของสำหรับ L1-L4 มีค่า 11.25 ซึ่งสามารถทำอิมัลชันที่ใช้มีค่า HLB มากกว่า 11.25 นั้นคือ Arlacel 165, Brij 721, Cremophore RH 40 มีค่า HLB = 11, 16 และ 14 ตามลำดับ ส่วน Tween 80 และ Span 80 ใช้ร่วมกันเพื่อต้องการให้เกิด complex film รอบหยดน้ำมัน ทำให้อิมัลชันมีความคง ตัวมากขึ้น สูตร L1 ใช้ Arlacel 165 ซึ่งเป็น non-ionic emulsifier ในกลุ่ม Stearate ซึ่งทางเคมีคือ Glyceryl monostearate และ PEG 400 Stearate ให้เนื้อโลชันที่มันวาว คงตัวดีเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ เป็นทั้ง thickener และ emulsifier จึงทำให้โลชันมีความหนืดค่อนข้างมาก ส่วนสูตร L2 ซึ่งใช้ Brij 721 (ซึ่งเคมี Polyoxyethylene (21) stearyl ether) เป็นสารทำอิมัลชัน ได้อิมัลชันที่มีความหนืดคล้ายครีม เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นทั้ง thickener และ emulsifier ส่วนสูตร L3 ใช้ Cremophore RH 40 และ L4 ใช้ Tween 80 และ Span 80 ร่วมกัน ได้เนื้อโลชันที่เป็นของเหลว เมื่อทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่ง พบร้าสูตร L1, L3 และ L4 เกิด creaming และ cracking เนื้อโลชันไม่คงตัว อาจเนื่องจากปริมาณสาร ทำอิมัลชันน้อยเกินไป (2%w/w) ส่วนสูตร L2 มีความคงตัวดี จึงนำมาใช้เป็นยาพื้นในการทดสอบต่อไป

สูตร L5-L8 มีการปรับเปลี่ยนชนิดและปริมาณ stiffening agent ยาพื้นโลชันสูตร L5-L8 มีวัตถุภาคน้ำมันเหมือนกันคือ 10% w/w mineral oil, 2% w/w Lanolin anhydrous, 2 หรือ 4 %w/w Bees wax และ 2 หรือ 4%w/w Stearyl alcohol ดังนั้นค่า required HLB ของสำหรับ L5-L8 มีค่า 10.75, 10.75, 11.03 ค่า 10.9 ตามลำดับ การเปลี่ยนชนิดของ stiffening agent ทำให้สูตร L5 และ L6

ซึ่งใช้ Arlacel 165 และ Cremophor RH 40 ปริมาณ 2%w/w ตามลำดับ มีความคงตัวดี จึงนำมาใช้เป็นยาพื้นในการทดลองต่อไป

1.3 การพัฒนาตัวรับยาพื้นครีมโดยศึกษาผลของสูตรตัวรับต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้น
ยาพื้นครีมทุกสูตรมีความคงตัวดีหลังการทดสอบที่สภาวะเร่ง อาย่างไรก็ตามสูตรที่เป็น non-ionic buffer cream base (C5) pH ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากพลอยของ Sodium dihydrogen phosphate และ Citric acid monohydrate ซึ่งมีสมบัติเป็นเกลือของกรดและกรดอ่อนตามลำดับ [19]

ตารางที่ 12 ผลของสูตรตัวรับยาพื้นครีมต่อลักษณะทางกายภาพของยาพื้นครีม

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ		ภายหลังการทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 6 cycles	
	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา
C1	7	เนื้อครีมมีความเนียน สีและกลิ่นดี มีความข้นหนืดมาก กระจายตัวไม่ได้มีอหานผิวหนัง	7	ไม่เปลี่ยนแปลง
C2	7	เนื้อครีมมีความเนียน สี กลิ่นดี มีความข้นหนืดมาก กระจายตัวไม่ได้มีอหานผิวหนัง	7	ไม่เปลี่ยนแปลง
C3	7	เนื้อครีมมีความเนียน สี กลิ่น ดี มีความข้นหนืดพอเหมาะสม กระจายตัวได้ดีเมื่อทาบนผิวหนัง	7	ไม่เปลี่ยนแปลง
C4	5.5	เนื้อครีมละเอียด มีความเนียน สี กลิ่น ดี มีความข้นหนืดพอเหมาะสม กระจายตัวได้ดี เมื่อทาบนผิวหนัง	5.5	ไม่เปลี่ยนแปลง
C5	3.5	เนื้อครีมละเอียด มีความเนียน สี กลิ่น ดี มีความข้นหนืดพอเหมาะสม กระจายตัวได้ดี เมื่อทาบนผิวหนัง	3.5	ไม่เปลี่ยนแปลง
C6	5.2	เนื้อครีมละเอียด มีความเนียน สี กลิ่น ดี มีความข้นหนืดพอเหมาะสม กระจายตัวได้ดี เมื่อทาบนผิวหนัง	5.2	ไม่เปลี่ยนแปลง

ดังนั้นในการทดลองขั้นต่อไปคือการเตรียมตัวรับยาทางผิวหนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร Curcuma cf. comosa Roxb. ใช้ยาพื้นเจลและยาพื้นครีมทุกสูตรส่วนยาพื้นโลชันใช้สูตร L2, L5 และ L6

2 การเตรียมตัวรับยาทางผิวนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* และ การทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง

ตารางที่ 13 ผลของยาพื้นประเพทต่าง ๆ ที่ต่อลักษณะทางกายภาพของตัวรับยาทางผิวนังที่เติมสาร สกัดสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* ความเข้มข้น 5 % w/w

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ		ภายนหลังการทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 6 cycles	
	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา	pH	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา
G1	4.5	ได้เจลสีน้ำตาลเข้ม เนื้อไม่เรียบ ความหนืดลดลง เมื่อทาผิวให้ความรู้สึกเหนียวติดผิว	-	เนื้อเจลแยกออกมา จับกันเป็นก้อน
G2	4.5	ได้เจลสีน้ำตาลเข้ม เนื้อไม่เรียบ ความหนืดลดลง เมื่อทาผิวให้ความรู้สึกเหนียวติดผิว	-	เนื้อเจลแยกออกมา จับกันเป็นก้อน
G3	4.5	ได้เจลสีน้ำตาลเข้ม เนื้อไม่เรียบ ความหนืดลดลง เมื่อทาผิวให้ความรู้สึกเหนียวติดผิว	-	เนื้อเจลแยกออกมา จับกันเป็นก้อน
G4	4.5	ได้เจลสีน้ำตาลเข้ม เนื้อไม่เรียบ ความหนืดลดลง เมื่อทาผิวให้ความรู้สึกเหนียวติดผิว	-	เนื้อเจลแยกออกมา จับกันเป็นก้อน
G5	-	ไม่สามารถผสมสารสกัดกับยาพื้นเจลได้	-	-
G6	-	ไม่สามารถผสมสารสกัดกับยาพื้นเจลได้	-	-
G7	-	ไม่สามารถผสมสารสกัดกับยาพื้นเจลได้	-	-
G8	-	ไม่สามารถผสมสารสกัดกับยาพื้นเจลได้	-	-
G9	-	ไม่สามารถผสมสารสกัดกับยาพื้นเจลได้	-	-
L2	-	เนื้อโลชันแยกเมื่อผสมสารสกัดลงไป	-	-
L5	-	เนื้อโลชันแยกเมื่อผสมสารสกัดลงไป	-	-
L6	-	เนื้อโลชันแยกเมื่อผสมสารสกัดลงไป	-	-
C1	7	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและ มีความมัน ซึมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา	5	เกิดการแยกชั้นของเนื้อครีม
C2	7	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและ มีความมัน ซึมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา	5	เกิดการแยกชั้นของเนื้อครีม
C3	7	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและ มีความมัน ซึมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา	5	เกิดการแยกชั้นของเนื้อครีม
C4	4.5	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและ มีความมัน ซึมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา	4.0	เนื้อครีมสีน้ำตาล เกิดการแยกชั้น พbjดสี น้ำตาลเข้มกระจายทั่วไป
C5	3.5	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและ มีความมัน ซึมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา	3.0	ไม่เปลี่ยนแปลง
C6	4.9	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและ มีความมัน ซึมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา	4.6	ไม่เปลี่ยนแปลง

เมื่อเตรียมตำรับยาทางผิวน้ำที่เติมสารสกัดสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* โดยผสมสารสกัด *Curcuma cf. comosa Roxb.* ในชั้น ethyl acetate ความเข้มข้น 5 % w/w ลงในยาพื้นประเทต่าง ๆ ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 13 เมื่อผสมสารสกัดลงในยาพื้นเจล พบว่าสารสกัดไม่เข้ากันกับยาพื้นเจล และเนื้อเจลทุกสูตรแยกออกจากมาเมื่อทดสอบในสภาวะเร่ง เนื่องจากยาพื้นเจลเป็นชนิดเจลน้ำซึ่งไม่เข้ากับสารสกัดใน ethyl acetate ซึ่งมีสมบัติเป็น semipolar solvent สามารถเข้าได้ (miscible) กับน้ำและ organic solvent เช่น chloroform, acetone, dichloromethane และ ether มีค่า 6.11 [19] นอกจากนี้เกิดความไม่เข้ากัน (incompatibility) กับสารที่มีคุณสมบัติเป็นกรด ซึ่ง Carbopol 934 เป็น acrylic acid polymer ทำให้ไม่สามารถผสมสารสกัดกับยาพื้นเจล Carbopol ได้ ส่วนยาพื้นโลชั่นและยาพื้นครีมบางสูตรเกิดความไม่เข้ากันกับสารสกัด เนื่องจากสารสกัด *Curcuma cf. comosa Roxb.* ในชั้น ethyl acetate มีความเป็นกรด (pH 4) ทำให้ pH ของตำรับยาทางผิวน้ำที่เติมสารสกัดสมุนไพรมี pH ลดลงเมื่อเทียบกับยาพื้น ส่วนสูตร C5 ซึ่งเป็น non-ionic buffer cream base มีความคงตัวดี แต่ pH ของตำรับต่ำ (pH 3) อาจก่อการระคายเคืองผิวน้ำเมื่อทาได้ ส่วนสูตร C6 ที่พัฒนาจะให้ตำรับที่มีลักษณะทางกายภาพดี เนื้อเนียน ไม่มีคราบหลังทา มี pH เหมาะสม จึงนำสูตร C6 มาศึกษาต่อไป

3. การพัฒนาตำรับยาครีมที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* และการทดสอบความคงตัวทางกายภาพโดยสภาวะเร่ง

3.1 ผลของปริมาณสารสกัดของ *Curcuma cf. comosa Roxb.* ที่มีต่อลักษณะทางกายภาพของ ตำรับ เมื่อเตรียมตำรับให้มีความเข้มข้นของสารสกัด 5, 10, 15 และ 20 %w/w (C5, C10, C15 และ C 20 ตามลำดับ)

ตารางที่ 14 ผลของปริมาณสารสกัดของ *Curcuma cf. comosa Roxb.* ที่มีต่อลักษณะทางกายภาพของ ตำรับ

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ			ภายนอกการทดสอบความคงตัวที่สภาวะเร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 9 cycles		
	pH	ความหนืด (cp)	ลักษณะและ ความรู้สึกเมื่อทา	pH	ความหนืด (cp)	ลักษณะและ ความรู้สึกเมื่อทา
Base (C6)	5.2	74080	เนื้อครีมละเอียด มีความเนียน สี กลืน ตี มีความข้น หนืดพอเหมาะสม กระจายตัวได้ดีเมื่อทาบนผิวน้ำ	5.2	56200	ไม่เปลี่ยนแปลง
C5	4.9	78450	เนื้อครีมเส้น้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและมีความมัน ชื้มผิวดี ไม่ทิ้ง	4.6	47270	ไม่เปลี่ยนแปลง

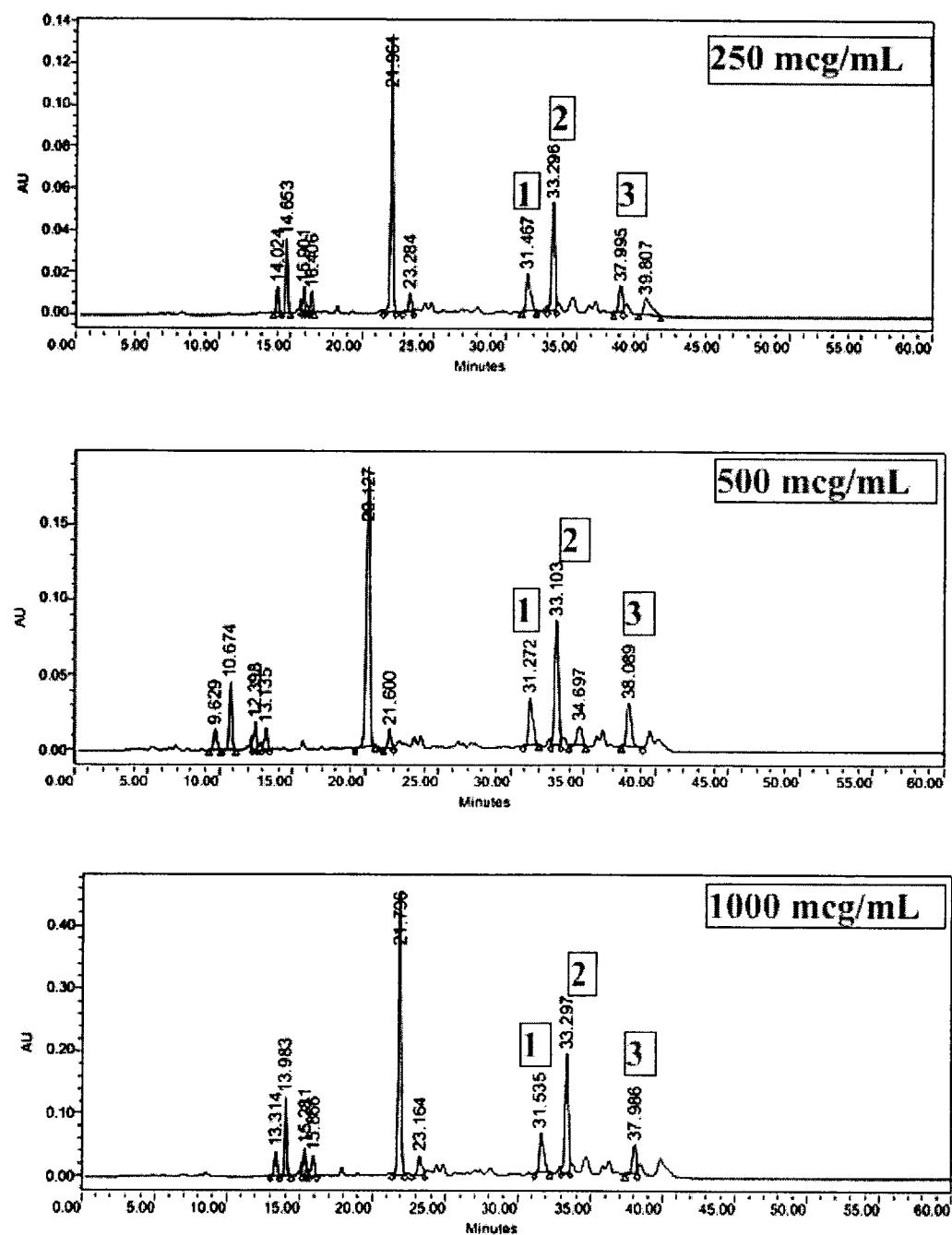
สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ			ภายหลังการทดสอบความคงตัวที่สภาวะ เร่ง (heating and cooling cycle) จำนวน 9 cycles		
	pH	ความหนืด (cp)	ลักษณะและ ความรู้สึกเมื่อทา	pH	ความหนืด (cp)	ลักษณะและ ความรู้สึกเมื่อทา
			คราบหลังทา			
C10	4.6	69053	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อ เนียนละเอียด ลื่นและมี ความมัน ชิมผิวดี ไม่ทิ้ง คราบหลังทา	4.4	38320	ไม่เปลี่ยนแปลง
C15	4.4	70523	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อ เนียนละเอียด ลื่นและมี ความมัน ชิมผิวดี ไม่ทิ้ง คราบหลังทา	4.2	22243	ไม่เปลี่ยนแปลง
C20	4.2	62880	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อ เนียนละเอียด ลื่นและมี ความมัน ชิมผิวดี ไม่ทิ้ง คราบหลังทา	4.0	25936	ไม่เปลี่ยนแปลง

เมื่อเติมสารสกัดของ *Curcuma cf. comosa* Roxb ในปริมาณที่มากขึ้นทำให้ pH ของยาครีมลดลงเมื่อเทียบกับยาพื้นครีมนึ่องจากความเป็นกรดของสารสกัด ความหนืดลดลงเล็กน้อย เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและมีความมันนึ่องจาก ethyl acetate ชิมผิวดี ไม่ทิ้งคราบหลังทา เมื่อทดสอบในสภาวะเร่งพบว่า pH ลดลงเล็กน้อย ลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลง แต่ความหนืดลดลงอย่างเห็นได้ชัด

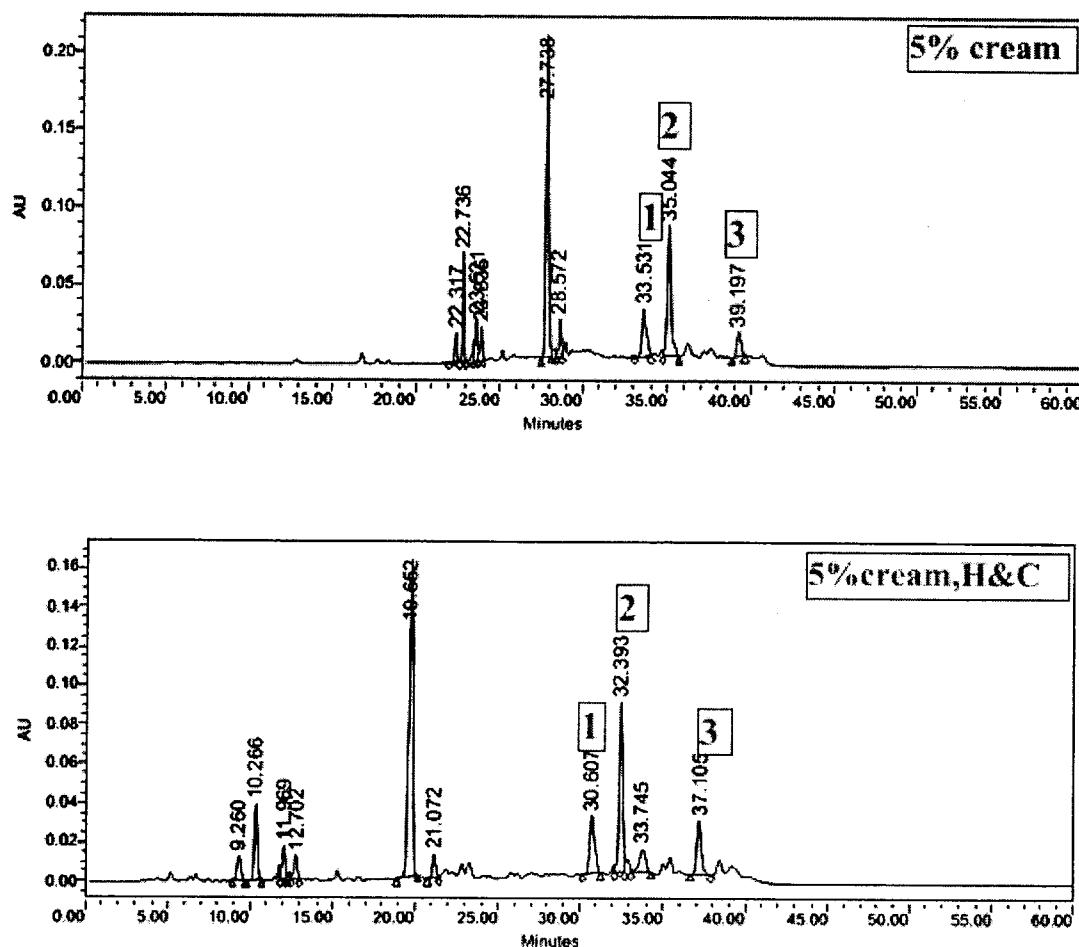
3.2 วิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญในตัวรับยาครีม

การวิเคราะห์สารสกัดที่ความยาวคลื่น 254 nm เกิด interference จำนวนมาก เนื่องจากส่วนประกอบในครีมอาจรบกวนการวิเคราะห์ ดังนั้นจึงวิเคราะห์ที่ความยาวคลื่น 290 nm

ตามรายงานของชไมพรพิพัฒและคณะ [22] พบร้าสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันในสารสกัดของ *Curcuma cf. comosa* Roxb พบร้า peak จำนวน 3 peak ที่ retention time 33.97, 35.96 และ 37.16 นาที แต่ยังไม่ได้พิสูจน์ว่าเป็นสารชนิดใด เมื่อนำสารสกัดความเข้มข้น 250, 500 และ 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ วิเคราะห์ด้วย HPLC ได้ chromatogram ดังรูปที่ 2 พบร้า peak ที่ retention time ใกล้เคียงกับรายงานที่ผ่านมา แสดงว่าสารสกัด *Curcuma cf. comosa* Roxb ใน ethyl acetate มีสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันอยู่ อย่างไรก็ตามไม่สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ว่าเป็นสารใดได้เนื่องจากต้องศึกษาเบรียบเทียบกับสารมาตรฐานเช่น curcuminin ต่อไป



รูปที่ 2 Chromatogram ของสารสกัด Curcuma cf. comosa Roxb ใน ethyl acetate



รูปที่ 3 Chromatogram ของตำรับยาครีมของสารสกัด *Curcuma cf. comosa* Roxb ความเข้มข้น 5%w/w เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ (5% cream) และเมื่อทดสอบในสภาพแวดล้อม จำนวน 9 cycles

จากรูปที่ 3 แสดงให้เห็นว่าเมื่อผสมสารสกัดความเข้มข้น 5%w/w ลงในยาพื้นครีม (C6) ในยาครีมยังคงพบสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันอยู่ ซึ่งในการผสมสารสกัดลงไปในยาพื้นครีมใช้วิธี extemporaneous addition โดยไม่ใช้ความร้อน เพื่อป้องกันสารสำคัญถูกทำลายตัว และพบว่าเมื่อนำตำรับครีมทดสอบที่สภาพแวดล้อม ยาครีมมีความคงตัวทางกายภาพ ไม่เกิดการแยกชั้นและยังคงสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันอยู่

3.3 การทดสอบความคงตัวในระยะยาวของ捺รับยาครีมที่อุณหภูมิห้อง

ตารางที่ 15 ลักษณะทางกายภาพของ捺รับครีมที่ผสมส่วนสกัดที่แสดงฤทธิ์ของ *Curcuma cf. comosa Roxb* เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง นาน 3 เดือน

สูตร	เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ				ภายหลังการเก็บที่อุณหภูมิห้อง นาน 3 เดือน		
	pH	ความ หนืด (cp)	ลักษณะและความรู้สึกเมื่อทา	pH	ความ หนืด (cp)	ลักษณะและ ความรู้สึกเมื่อทา	
Base (C6)	5.2	74080	เนื้อครีมละเอียด มีความเนียน สี คลิ้น ดี มีความข้นหนืดพอเหมาะสม กระจายตัวได้ดีเมื่อทาบนผิวนั้ง	5.2	56200	ไม่เปลี่ยนแปลง	
C5	4.9	78450	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและมีความมัน ชื้มผิวดี ไม่ทึบ คราบหลังทา	4.6	47270	ไม่เปลี่ยนแปลง	
C10	4.6	69053	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและมีความมัน ชื้มผิวดี ไม่ทึบ คราบหลังทา	4.4	38320	ไม่เปลี่ยนแปลง	
C15	4.4	70523	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและมีความมัน ชื้มผิวดี ไม่ทึบ คราบหลังทา	4.2	22243	ไม่เปลี่ยนแปลง	
C20	4.2	62880	เนื้อครีมสีน้ำตาล เนื้อเนียนละเอียด ลื่นและมีความมัน ชื้มผิวดี ไม่ทึบ คราบหลังทา	4.0	25936	ไม่เปลี่ยนแปลง	

เมื่อเก็บยาครีมความเข้มข้นต่าง ๆ ที่อุณหภูมิห้องนาน 3 เดือน พบว่าเนื้อครีมยังมีลักษณะ
เหมือนเดิม ไม่เกิดการแยกชั้น กระจายตัวบนผิวนั้งดี ไม่ทึบคราบเมื่อทา pH ลดลงเล็กน้อย แต่ความ
หนืดลดลงอย่างมาก โดยเฉพาะ捺รับที่มีความเข้มข้นของสารสกัดมาก ดังนั้นยาครีมควรใช้สารสกัดความ
เข้มข้นไม่เกิน 10% w/w เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาความคงตัวทางกายภาพ

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ (Conclusion and Suggestion)

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาสูตรสำหรับยาทาทางผิวนังที่ผสมสารสกัดจากสมุนไพร *Curcuma cf. comosa Roxb.* เพื่อใช้เป็นยารักษาแพล รูปแบบยาทาภายนอกที่เหมาะสมคือยาครีม เนื่องจากได้สำหรับที่มีความคงตัวทางกายภาพ การเตรียมและองค์ประกอบในสำหรับยาพื้นครีมไม่มีผลต่อสารสำคัญในสารสกัด *Curcuma cf. comosa Roxb.* อีกทั้งรูปแบบครีมเป็นชนิดที่ชอบน้ำ (hydrophilic) และเป็นอิมลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion) สามารถล้างน้ำออกง่าย ไม่เหนียวเหนอะหนะ ไม่มีมัน ทาง่าย วิธีการผสมสารสกัดลงในยาพื้นครีมใช้วิธี extemporaneous addition ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่ใช้ความร้อน ทำให้สารสำคัญที่อยู่ในสารสกัดไม่สลายตัว อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของสารสกัดมีผลต่อักษณะทางกายภาพของยาครีม ดังนั้นควรใช้ความเข้มข้นของสารสกัดไม่เกิน 10% w/w

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยนี้

- เนื่องจากวิธีเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญในสารสกัด *Curcuma cf. comosa Roxb.* เป็นวิธีที่ปรับปรุงจากการงานวิจัยก่อนหน้านี้ ดังนั้นต้องทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีเคราะห์ (Method validation) ได้แก่ การหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linearity) การทดสอบความถูกต้อง (Accuracy) การตรวจสอบความแม่นยำ (Precision) การหาขีดจำกัดของการตรวจวัด (Limit of detection; LOD) การหาขีดจำกัดของการวิเคราะห์ปริมาณ (Quantitative of detection; QOD)
- ควรพิสูจน์หาสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในสารสกัด *Curcuma cf. comosa Roxb.* เพื่อยืนยันว่าสารสกัดสามารถรักษาแพลได้อย่างแท้จริง
- เพิ่มเติมการทดสอบประสิทธิภาพของสารอนอม (preservative) ความคงตัวในระยะยาว (24 เดือน) การระคายเคืองต่อผิวนัง และความสามารถด้านการรักษาแพลของผลิตภัณฑ์เพื่อที่จะมั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยเมื่อใช้

ข้อเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิ

- ควรต่อยอดงานวิจัย โดยทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง ว่าสำหรับที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถรักษาแพลให้หายได้เพื่อที่จะผลักดันใช้ในคนต่อไป โดยอาจจะศึกษาเป็นกรณีศึกษาเพื่อบรรลุผลิตภัณฑ์ที่มีขายในท้องตลาด
- นำมาศึกษาการออกฤทธิ์ในการรักษาแพลใน *in vitro* และ *in vivo* ต่อไป
- นำมาประยุกต์ใช้กับสมุนไพรอื่น ๆ หรือพัฒนาเป็นรูปแบบอื่น เช่น TDDS

ເອກສາຣອ້າງອີງ (References)

- [1] Srimal, 1997. "Tumaric: a brief review of medicinal properties.". *Fitoterapia*. 68 483-493.
- [2] Thoma and Holzmann, 1998. "Photostability of dithranol". *Eur J Pharm Biopharm*. 46 (2): 201-8.
- [3] Teerawatanasuk N, et al., 2004. "Anti-invasive and anti-angiogenic activities of Cucuma sp.". *Extracts*. 27-33.
- [4] Sasaki, et al., 2003. "Effects of curcuma drugs on vasomotion in isolated rat aorta". *Biol Pharm Bull*. 26 (8): 1135-43.
- [5] Nodder and Martin, 1997. "Wound healing in embryos: a review". *Anat Embryol (Berl)*. 195 (3): 215-28.
- [6] Bissell and Radisky, 2001. "Putting tumours in context". *Nat Rev Cancer*. 1 (1): 46-54.
- [7] Huhtanen, et al., 1980. "Inhibition of bacteria by lactulose preparations". *Appl Environ Microbiol*. 40 (1): 171-3.
- [8] Banerjee and Nigam, 1978. "Antimicrobial efficacy of the essential oil of Curcuma longa". *Indian J Med Res*. 68 864-6.
- [9] Schraufstatter and Bernt, 1949. 'Antibacterial action of curcumin and related compounds". *Nature*. 164 (4167): 456.
- [10] Arora, et al., 1971. "Anti-inflammatory studies on Curcuma longa (turmeric)". *Indian J Med Res*. 59 (8): 1289-95.
- [11] Chandra and Gupta, 1972. "Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of volatile oil of Curcuma longa (Haldi)". *Indian J Med Res*. 60 (1): 138-42.
- [12] Srimal and Dhawan, 1973. "Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent". *J Pharm Pharmacol*. 25 (6): 447-52.
- [13] ນ້ຳທີພຍໍ ວິໄທກໍາ, et al., "ກາຮັກກາຖົກທີ່ຕ້ານອອກຈີເດືອນຂອງພຶ່ພມູນໄພຣວ່ານໝາວ້ວ," 2548.
- [14] Loyd V. Allen, et al., "Ointments, Creams and Gels," in *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Deliverys System*, 9 ed Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
- [15] Jones, "Pharmaceutical disperse system 3: ointment, pastes, lotions, gels and related formulations," in *Pharmaceutics Dosage Form and Design*, ed London: Pharmaceutical Press, 2008.

- [16] Kenneth, *Dermatological and Transdermal Formulations*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2009.
- [17] Jones, "Pharmaceutical disperse systems 2: emulsion and creams," in *Pharmaceutics Dosage Form and Design*, ed London: Pharmaceutical Press, 2008, pp. 45-71.
- [18] Allen, *The Art, Sciences and Technology of Pharmaceutical Compounding*, 2 ed. DC: American Pharmaceutical Association, 2002.
- [19] Rowe, et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [20] "Asean guideline on stability study of drug product," T. A.-P. Meeting, Ed., ed. Philippines, 2005, pp. 1-35.
- [21] โรจนา โภวิทวัฒนพงศ์ และ เยาวลักษณ์ วรรธนะพิศิษฐ์, 2547. "แนวทางการทดสอบความคงสภาพของยาและผลิตภัณฑ์ยา". กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. 1-20.
- [22] ชัยพรพิพิย์ ทองอ่อน, et al., "การพัฒนาวิธีควบคุมคุณภาพสารสกัดของพืชสมุนไพรว่านหางจระเข้โดยใช้ HPLC," 2549.

ประวัตินักวิจัย

1. ชื่อ (ภาษาไทย) น.ส. วริษฎา ศิลาอ่อน
(ภาษาอังกฤษ) Ms. Warisada Sila-on
2. ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์
3. สาขาวิชาที่ทำการวิจัย สาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเคมีภัณฑ์
4. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์ และโทรสาร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ
จังหวัดอุบลราชธานี 34190
โทรศัพท์ 045-353672 โทรสาร 045-288384
E-mail address: phwarisi@ubu.ac.th, warisada@yahoo.com
5. ผลงานตีพิมพ์
 1. Warisada Sila-on, Jatuporn Pratoomted, Utsana Puapermpoonsiri, Chaiwute Vudjung, and Wiwat Pichayakorn, Thermal and Mechanical Properties of Natural Rubber/Rice Starch Interpenetrating Network Hydrogel, *Adv. Mat. Res.* 844: 77-80, 2014.
 2. Utsana Puapermpoonsiri, Jatuporn Pratoomted, Warisada Sila-on and Chaiwute Vudjung, Water Absorption and Swelling Property of Interpenetrating Network Hydrogel from Crosslinked Natural Rubber and Modified Rice Starch, *Adv. Mat. Res.* 844: 73-76, 2014.
 3. Praneet Opanasopit, Warisada Sila-on, Theerasak Rojanarata and Tanasait Ngawhirunpat, Fabrication and properties of capsicum extract-loaded PVA and CA nanofiber patches *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(5): 1140–1147, 2013.
 4. Wipada Samprasit, Theerasak Rojanarata, Prasert Akkaramongkolporn, Tanasadee Ngawhirunpat and Praneet Opanasopit, Improvement of drug loading onto ion exchange resin by cyclodextrin inclusion complex *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39(11): 1672-1680, 2013
 5. ทรงพร จึงมั่นคง, สาลินี ณ ระนอง, สิริลักษณ์ รักษรอด, สาวรรณ อ่อนละอ 以及 วริษฎา ศิลาอ่อน. การศึกษาความคงด้วยในสภาวะเรงของยาเตรียมเฉพาะครัวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน และผงแท้ผงสมกระสายยาก่อนใช้สำหรับยาน้ำแขวนตะกอนของยาอะเซ็ตต้าโซลามายด์และยาฟูโรซีมายด์. *Isan J.Pharm.Sci.* 9(1): 32-39, 2013.
 6. Akhayachatra Chinsriwongkul, , Tanasait Ngawhirunpat, Theerasak Rojanarata, Warisada Sila-on, Uracha Ruktanonchai and Praneet Opanasopit. Nanostructured

- Lipid Carriers (NLC) for Parenteral Delivery of an Anticancer Drug. AAPS Pharm Sci Tech. 13(1): 150-158, 2012.
7. Akhayachatra Chinsriwongkul, Praneet Opanasopit, Tanasait Ngawhirunpat, Theerasak Rojanarata, Warisada Sila-on, and Uracha Ruktanonchai. Oleic Acid Enhances All-trans Retinoic Acid loading in Nano-Lipid Emulsions. PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 64:113-123, 2010.
 8. វរិយភាព គិតាហំនោ. ទេគនិនលើការផលិតនិងការប្រើប្រាស់ក្នុងថាមពីលិដិតធម៌ខ្លួន. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal. 4(3) Jul-Sep.:397-408, 2009.
 9. Nanthida Wonglertnirant, Praneet Opanasopit , Theerasak Rojanarata, Tanasait Ngawhirunpat, Uracha Ruktanonchai and Warisada Sila-on. Development of Lipid Emulsion Formulations for Camptothecin. The 2nd Thailand Nanotechnology Conference (TNC) Nanomaterials for Health, Energy and Environment.13-15 August 2008, Phuket Graceland Resort&Spa, Patong, Phuket, Thailand.
 10. Akhayachatra Chinsriwongkul, Praneet Opanasopit , Tanasait Ngawhirunpat, Warisada Sila-on, and Uracha Ruktanonchai. Oleic acid Enhances all-trans Retinoic Acid loaded in Nano-Lipid Emulsions. The 2nd Thailand Nanotechnology Conference (TNC) Nanomaterials for Health, Energy and Environment.13-15 August 2008, Phuket Graceland Resort&Spa, Patong, Phuket, Thailand.
 11. Sila-on W., Sungkapat S., Anansuchartkul J. and Wattanawong W. Physical and Chemical Stability Study of Morphine Sulfate Syrup. Isan J.Pharm.Sci. 4(2): 134-139, 2008.
 12. Wantong S., Sublee P., Tepchan S., Sila-on W., Ruktanonchai U. and Rungseevijitprapa W. Ion Pair Complex for Drug Delivery System. Isan J.Pharm.Sci. 4(2): 140-150, 2008.
 13. Sila-on W., Vardhanabhuti N., Ongpipattanakul B. and Kulvanich P. Influence of Incorporation Methods on Partitioning Behavior of Lipophilic Drugs into Various Phases of a Parenteral Lipid Emulsion. AAPS Pharm Sci Tech. 2008 Published on line. DOI: 10.1208/s12249-008-9089-x.
 14. Chinsriwongkul A., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Chareansriwilaiwat N., Sila-on W. and Ruktanonchai U. Physicochemical Properties of Lipid Emulsions Formulated With High Loaded All-Trans Retinoic Acid. PDA J. Pharm. Sci Tech. 61 (6): 461-471, 2007.
 15. Yingngam B., Phimpanit Y., Wongkasemchai N., Sila-on W., Rungseevijitprapa W. Encapsulation of Rice Bran Oil in Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for Skin Hydration and Viscoelasticity. Isan J. Pharm. Sci. 3(2): 8-22, 2007.

16. Sila-on W., Vardhanabhuti N., Ongpipattanakul B. and Kulvanich P. The Influence of Physicochemical Properties of Preservative Compounds on Their Distribution into Various Phases of O/W Submicron Emulsion. *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* 60 (3): 172-181, 2006.
17. A.Chinsriwongkul, P. Opanasopit, T. Ngawhirunpat , W. Sila-on, U. Rungsardthong. High loading and stability of lipid emulsions formulation for all-trans retinoic acid. The 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Geneva Switzerland March 27-30, 2006.
18. Sila-on W., Vardhanabhuti N., Ongpipattanakul B. and Kulvanich P. Effect of incorporated methods on the distribution of diazepam in various phases of submicron emulsion. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Nuremberg, Germany 15-18 March, 611-612, 2004.
19. Sila-on W., Thanakatpaisarn O., Homhual S., Srijangwang J., Chalermmrung P., Sripanidkulchai B. Antibacterial activity of extracts from *Andrographis paniculata*. Ubonratchathani University J. 5(1): 37-44, 2003.
20. Thanaketpaisarn O, Sila-on W, Homhual S, Juksupa N, Im-aimsap W, Sripanidkulchai B. Formulation of *Andrographis paniculata* gel for antibacterial activity. KKU Res J 7(2): Jul-Dec, 2002.

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นางสาว อุษณา พัวเพิมพูลศิริ
- ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Ms. Utsana Puapermpoonsiri
2. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์
3. หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail
 กรุ่นวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
 อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190
 โทรศัพท์: 0 4535 3602, 08 4676 9033
 โทรสาร: 0 4528 8384
 E-mail: phutsapu@ubu.ac.th, utsana@gmail.com

4. ผลงานตีพิมพ์

บทความตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ

1. Alfadhel M., Puapermpoonsiri U., Ford S.J., McInnes F. J., van der Walle C.F. Lyophilized inserts for nasal administration harboring bacteriophage selective for *Staphylococcus aureus*: In vitro evaluation. Int J Pharm. 2011 Sep 15; 416(1):280-287.
2. Puapermpoonsiri U., Ford S.J., van der Walle C.F. Stabilization of bacteriophage during freeze drying. Int J Pharm. 2010 Apr 15;389(1-2):168-75.
3. Puapermpoonsiri U., Spencer J., van der Walle CF. A freeze-dried formulation of bacteriophage encapsulated in biodegradable microspheres. Eur J Pharm Biopharm. 2009 May;72(1):26-33.
4. Puapermpoonsiri U., Lipipun V., Vardhanabhuti N. Synergistic effect of phospholipid-based liposomes and propylthiouracil on U-937 cell growth. J Liposome Res. 2005; 15(3-4):215-27.



การนำเสนอผลงาน

5. Puapermpoonsiri U., Spencer J., van der Walle C.F. A Release Study of Bacteriophage-containing Microspheres. The 36th Controlled Release Society Annual Meeting and exposition. Copenhagen, Denmark, July 18-22, 2009.
6. Puapermpoonsiri U., Lipipun V., Vardhanabhuti N. Formulation Effects on the Encapsulation Efficiency of Propylthiouracil Liposomes, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, December, 2004.