



รายงานการวิจัย

เรื่อง

การพัฒนาสูตรตำรับเจลฟ้าทะลายโจรในการออกฤทธิ์  
ต้านเชื้อจุลินทรีย์

Formulation development of *Andrographis paniculata* gel for  
antibacterial activity

โดย

วริษฐา	ศिलाอ่อน	อรนุช	ธนเขตไพศาล
สุดาร์ตน์	หอมหวล	ณรงค์ชัย	จักขุพา
บังอร	ศรีพานิชกุลชัย	วันดี	อิมเอมทรัพย์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

พ.ศ. 2545

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

เงินหมวดอุดหนุนทั่วไป ปีงบประมาณ 2540

รหัสโครงการวิจัย : 03008640-0006 จำนวน 86 หน้า

ISBN: 974-609-106-9

A Research report

Formulation development of *Andrographis paniculata* gel for  
antibacterial activity

by

VARISADA SILAON                      ORANUCH HANAKETPAISARN  
SUDARAT HOMHUAL                  NARONGCHAI CHAKSUPA  
BUNGORN SRIPANIDKULCHAI      WANDEE IM-EMSAP

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES  
UBON RATCHATHANI UNIVERSITY

2002

This research was financially supported from  
The National Research council of Thailand in fiscal year, 1997.

Research Code : 03008640-0006

ISBN : 974-609-106-9

## บทคัดย่อภาษาไทย

การวิจัยนี้เป็นการทดสอบเพื่อศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดฟ้าทะลายโจรและพัฒนาตำรับเภสัชภัณฑ์ฟ้าทะลายโจรในรูปเจล โดยสกัดส่วนลำต้นเหนือดินของฟ้าทะลายโจร ด้วยวิธีบีบคั้นน้ำ และสกัดผงฟ้าทะลายโจรที่ได้จากส่วนลำต้นเหนือดินในตัวทำละลายที่มีขั้วต่างๆ ได้แก่ เฮกเซน เบนซิน อะซีโตน และ เอทานอล ด้วยเครื่องมือ Soxhlet extractor จากนั้นนำส่วนสกัดมาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่ก่อโรคบนผิวหนัง 3 ชนิด ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ATCC 25927, *Staphylococcus epidermidis* และ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ด้วยวิธี disc agar diffusion พบว่าส่วนสกัดจากต้นสดฟ้าทะลายโจรโดยวิธีบีบคั้นน้ำ ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ ส่วนสกัดจากตัวทำละลายอินทรีย์ มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้ โดยส่วนสกัดเบนซิน มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อดีที่สุด รองลงมาคือ จาก เอทานอล อะซีโตน และ เฮกเซน ตามลำดับ และการทดสอบที่ไม่พบส่วนสกัดใดมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Ps. aeruginosa*

ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของตำรับเจลที่พัฒนาขึ้นจากส่วนสกัดด้วยเอทานอล พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้ ในการทดสอบความคงตัวของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร ภายใต้สภาวะเร่งโดยการเก็บตำรับที่สภาวะ 8 องศาเซลเซียส 48 ชั่วโมง สลับกับ 45 องศาเซลเซียส 48 ชั่วโมง ซึ่งนับเป็น 1 รอบ เก็บในสภาวะนี้ติดต่อกัน 8 รอบ พบว่ามีการหลอมเหลวของตำรับเจล ที่ 45 องศาเซลเซียส ระหว่างการทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง อย่างไรก็ตามตำรับเจลฟ้าทะลายโจร ยังคงแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ

### Abstract

The objective of this research was to study antibacterial activity of *Andrographis paniculata* extract and to develop *Andrographis paniculata* extract in gel formulation. The dried aerial part of *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex. Nees. was extracted with water by using mechanical expression and with organic solvents, including hexane, benzene, acetone and ethanol, by using soxhlet extractor. These extracts were studied antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25927, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 by disc agar diffusion method. It was found that water extract did not have antibacterial activity. Whereas, the benzene, ethanolic, acetone and hexane extracts had antibacterial activity against *S. aureus* and *S. epidermidis*. The benzene extract exhibited the highest antibacterial activity. Additionally, all extracts obtained from organic solvents showed no antibacterial activity against *Ps. aeruginosa*.

The ethanolic extract was selected to develop gel formulation. The gel preparation was found to have antibacterial activity, against *S. aureus* and *S. epidermidis*. The stability study was conducted under the accelerated condition by using eight heating-cooling cycle. The result showed that the gel preparation melted at 45 °C during the accelerated condition. However, this gel preparation still presented antibacterial activity.

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ นางสาวจันทร์จิรา ศรีจางวาง นางสาวพรพันธ์ เจริมรัมย์ และ บุคลากรในคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่ได้มีส่วนช่วยในการปฏิบัติงานวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี และขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ที่สนับสนุนการดำเนินงานวิจัยครั้งนี้

## สารบัญ

เรื่อง	หน้าที่
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ช
บทที่	
1 บทนำ	1
2. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
- ฟ้ำทะลายใจ	3
- ผิวหนัง	18
- ยาทาผิวหนัง	33
3. ระเบียบวิธีวิจัย	
- วัตถุประสงค์และสารเคมี	44
- วัสดุ อุปกรณ์ และเครื่องมือ	45
- วิธีการดำเนินการ	46
4. ผลการวิจัย	
1. ผลการตรวจสอบเอกลักษณ์ของผงฟ้ำทะลายใจ	55
2. ผลการทดสอบหาขนาดอนุภาค	55
3. การตรวจสอบปริมาณน้ำในผงฟ้ำทะลายใจ	56
4. ลักษณะทางกายภาพของสารสกัดฟ้ำทะลายใจที่ได้	56
5. ผลการตรวจสอบสารสกัดโดย Thin layer chromatography (TLC)	57
6. ผลการหาปริมาณของ Total lactone ในผงฟ้ำทะลายใจ	59
7. ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่ก่อโรคติดเชื้อทางผิวหนังของสารสกัดฟ้ำทะลายใจ	59
8. ผลการประเมินคุณภาพตำรับเจลฟ้ำทะลายใจ	63
5. สรุปผลการวิจัย	67

## สารบัญ (ต่อ)

เรื่อง	หน้าที่
6. วิจัยกรณีผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	69
เอกสารอ้างอิง	72
ภาคผนวก	79

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้าที่
ตารางที่ 1	การเปลี่ยนแปลงปริมาณสารประกอบแลคโตนของ <i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Wall. Ex Nees. ในแต่ละช่วงการเจริญเติบโต	9
ตารางที่ 2	สารประกอบทางเคมีและสูตรโมเลกุลของสารที่มีอยู่ในฟ้าทะลายโจร	10
ตารางที่ 3	ความสามารถในการป้องกันเชื้อของผิวหนัง	24
ตารางที่ 4	ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมปริมาณของเชื้อบนผิวหนัง	24
ตารางที่ 5	เชื้อที่เป็น normal flora บนผิวหนังของคน	25
ตารางที่ 6	ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของผิวหนัง	27
ตารางที่ 7	แสดงประเภทของสารก่อเจ็บ	40
ตารางที่ 8	แสดงส่วนประกอบของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร (10 g)	51
ตารางที่ 9	หลักเกณฑ์การให้คะแนนความแดง	53
ตารางที่ 10	หลักเกณฑ์การให้คะแนนลักษณะการบวมของผิวหนัง	54
ตารางที่ 11	ผลการหาขนาดอนุภาคผงฟ้าทะลายโจรที่นำมาทดสอบ	55
ตารางที่ 12	ลักษณะทางกายภาพของสารสกัดฟ้าทะลายโจร โดยการใช้สารสกัดชนิดต่างๆ	56
ตารางที่ 13	แสดงเปอร์เซ็นต์ของปริมาณสารสกัดที่ได้ (% yield)	57
ตารางที่ 14	ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด <i>Staphylococcus aureus</i> ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดด้วยสารสกัดชนิดต่างๆ	60

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้าที่
ตารางที่ 15	ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด <i>Staphylococcus epidermidis</i> ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดด้วยสารสกัดชนิดต่างๆ	61
ตารางที่ 16	ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดด้วยสารสกัดชนิดต่างๆ	62
ตารางที่ 17	แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของตำรับฟ้าทะลายโจร	63
ตารางที่ 18	แสดงค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบ ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร	64
ตารางที่ 19	แสดงค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร ภายหลังจากทดสอบความคงสภาพในสภาวะต่างๆ	65
ตารางที่ 20	แสดงผลการทดสอบการระคายเคืองของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร เจลบนผิวหนังกระต่ายพันธุ์นิวซีแลนด์	66

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้าที่
รูปที่ 1	ลักษณะลำต้น ใบ ดอก และผลของฟ้าทะลายโจร	5
รูปที่ 2	สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารออกฤทธิ์ประเภทแอลคาลอยด์ในส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร	6
รูปที่ 3	สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญอื่นๆ ที่พบในส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร	7
รูปที่ 4	สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบประเภทฟลาโวนอยด์ในฟ้าทะลายโจร	8
รูปที่ 5	แสดงลักษณะทางกายวิภาคของผิวหนัง	22
รูปที่ 6	เส้นทางของยาผ่านผิวหนัง และตัวอย่างการรักษาโรคในชั้นต่างๆ	37
รูปที่ 7	แสดงการระเหยสารสกัดด้วยเครื่อง rotary vacuum evaporator	48
รูปที่ 8	แสดงการทดสอบการระคายเคืองโดยวิธี Draize primary irritation test ในกระต่าย	53
รูปที่ 9	ลักษณะโครมาโตแกรมชนิดผิวบาง (Thin layer chromatography) ของตัวอย่างที่สกัดจากส่วนเหนือดินฟ้าทะลายโจร ตรวจสอบด้วยน้ำยา Kedde A และ Kedde B	58

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ฟ้าทะลายโจร หรือ *Andrographis paniculata* เป็นพืชสมุนไพรเก่าแก่ของจีนที่ใช้ในการรักษาแผล ผื่น หนอง แก้อักเสบ และรักษาโรคบิด (1) สำหรับประเทศไทยฟ้าทะลายโจรเป็นพืชสมุนไพรที่กระทรวงสาธารณสุข ส่งเสริมให้ใช้ในสาธารณสุขมูลฐาน ตามแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติฉบับที่ 6 (พ.ศ. 2530 – 2534) โดยใช้รักษาอาการเจ็บคอ แก้ท้องเสีย ในรูปของยาต้ม ยาลูกกลอน ยาดองเหล้า (2) และยังมีให้นำฟ้าทะลายโจรมาใช้ในการรักษาแผล ผื่น หนอง เช่นกัน ซึ่งตามตำรายาพื้นบ้านนั้น มีวิธีการใช้โดยนำใบแห้งมาบดเป็นผง แขน้ำในอัตราส่วนยาต่อน้ำเป็น 1: 4 แล้วจึงนำผ้าพันแผลมาชุบน้ำยาขึ้นไปปิดที่แผล (3, 4) หรือ อีกวิธีหนึ่ง คือ การนำใบสดมาตำแล้วนำไปพอกที่แผล (5) นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาแสดงให้เห็นว่า สารสกัดจากใบฟ้าทะลายโจรด้วย 95% v/v แอลกอฮอล์ สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *S. aureus* อันเป็นสาเหตุให้เกิดแผล ผื่น หนอง ได้ ส่วนสารสกัดด้วยน้ำ พบว่า ให้ผล ไม่แน่นอนในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* (6) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการศึกษาฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. epidermidis* และ *Ps. aeruginosa* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียที่อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการติดเชื้อบนผิวหนังได้ รวมทั้งยังไม่มีให้นำฟ้าทะลายโจรมาเตรียมเป็นตำรับทางเภสัชกรรมเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดบนผิวหนัง

ด้วยเหตุนี้ จึงได้ทำการทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดฟ้าทะลายโจรในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคทางผิวหนังซึ่งได้แก่ เชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* และ *Ps. aeruginosa* รวมทั้งยังศึกษาการพัฒนาตำรับเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบเจลจากสารสกัดฟ้าทะลายโจรและศึกษาความคงตัวของเภสัชภัณฑ์ที่เตรียมได้ เพื่อนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียบนผิวหนัง อันเป็นการส่งเสริมการใช้สมุนไพรไทยและลดการสูญเสียเงินตราของประเทศ รวมทั้งลดสิ่งไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่เกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพ

## 2. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคบนผิวหนัง ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร
2. เพื่อพัฒนาตำรับเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบเจลของสารสกัดจากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร
3. เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาฟ้าทะลายโจรให้อยู่ในรูปแบบยาเตรียมชนิดอื่นๆ

## 3. ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษา

1. สามารถเตรียมตำรับยาสมุนไพรฟ้าทะลายโจรเจลได้ รวมทั้งทราบข้อมูลเกี่ยวกับ ฤทธิ์การต้านเชื้อจุลินทรีย์ และความคงตัวของตำรับเจลที่พัฒนาขึ้น
2. เป็นการส่งเสริมการใช้สมุนไพรภายในประเทศ

## บทที่ 2

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ฟ้าทะลายโจร

ฟ้าทะลายโจรมีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. Ex Nees (7, 8) วงศ์ Acanthaceae มีชื่อท้องถิ่นอาทิเช่น ฟ้าทะลาย น้ำลายพังพอน ฟ้าสาบ หญ้าก้านงู ฟ้าสะท้าน สามสิบดี เมฆทะลาย (9-13) ในภาษาจีนเรียก เจ็กเกี้ยงฮี้ ไชวเซ่า ชวงชิมน้อย หรือชวนซินเหลียน (14) ส่วนในภาษาอังกฤษ มีชื่อเรียก Kalmegh, The Creat, Creyat root, Halviva, Kariyat, Green chiretta และ Kreat (15) เป็นต้น และมีชื่อพ้องคือ *Justicia paniculata* Burm.f. (16)

#### 1. ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ฟ้าทะลายโจรเป็นไม้ล้มลุก สูงประมาณ 30-100 เซนติเมตร ลำต้นตั้งตรงมักเป็นสี่เหลี่ยม แตกกิ่งก้านออกด้านข้าง ใบเป็นใบเดี่ยวมีสีเขียวแก่ออกตรงข้ามกันเป็นคู่ๆ ก้านใบสั้นมากยาว 3-10 มิลลิเมตร แผ่นใบรูปยาวแหลม โคนแหลม ขอบใบเรียบหรือมีรอยหยักเล็กน้อย มีขนาดกว้าง 1 - 4 เซนติเมตร ยาว 2 - 12 เซนติเมตร ผิวใบด้านบนสีเข้มกว่าด้านใต้ใบ ส่วนของดอกออกเป็นช่อ โดยออกที่ยอดและตามง่ามใบ ช่อดอกยาว 5-30 เซนติเมตร กลีบรองดอกมีสีเขียว ยาวประมาณ 3 มิลลิเมตร ส่วนโคนเชื่อมติดกัน ปลายแยกเป็นกลีบแหลม 5 กลีบ มีขน กลีบดอกมีสีขาวแกมม่วง มีขน โคนเชื่อมติดกันเป็นหลอดปลายแยกเป็นสองกลีบใหญ่ โดยกลีบบนใหญ่กว่ากลีบล่าง ทั้งนี้กลีบบนมี 3 หยักและมีจุดสีม่วงแดง ส่วนกลีบล่างมี 2 หยัก เกสรตัวผู้สองอันติดบริเวณปากหลอดของกลีบดอก ก้านเกสรมีขน อับเรณูมีสีม่วงดำและมี 2 ห้อง รังไข่มีหนึ่งอัน ท่อเกสรตัวเมียจะเรียวยาว ผลเป็นฝักมีขนาดกว้าง 3 -5 มิลลิเมตร ยาวประมาณ 1-2 เซนติเมตร มีร่องลึกตามยาว ฝักแก่แตกออกเป็นสองซีก ภายในมีเมล็ด 8-14 เมล็ด เมล็ดมีรูปร่างค่อนข้างสี่เหลี่ยม แข็ง สีเหลืองถึงน้ำตาลเข้ม ค่อนข้างโปร่งแสง (9, 10, 17) รูปที่ 1 แสดงลักษณะลำต้น ใบ ฝัก และดอกของฟ้าทะลายโจร (10)

## 2. แหล่งกระจายพันธุ์และถิ่นที่อยู่

ฟ้าทะลายโจรมีเขตการกระจายพันธุ์ และเขตการเพาะปลูกได้ดีในภูมิภาคที่มีอากาศร้อนหรือร้อนชื้น เป็นพืชสมุนไพรที่สามารถปลูกได้ทุกฤดูกาลและขึ้นได้ดีในดินทุกชนิด ทั้งในที่โล่งแจ้งหรือมีแสงรำไร แต่จะเจริญเติบโตได้ดีในดินร่วนซุยที่มีการระบายน้ำดี และมีการให้น้ำพอเพียง โดยการขยายพันธุ์ด้วยเมล็ดที่แกะออกจากฝักแก่ แล้วนำไปโปรยลงบนดิน หลังจากนั้นประมาณ 3 - 5 เดือน ก็สามารถเก็บเกี่ยวได้ อย่างไรก็ตามการเก็บในขณะที่เริ่มออกดอก จะเป็นระยะเวลาที่ดีที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่พืชมีสารสำคัญมากที่สุด (10, 18-20)

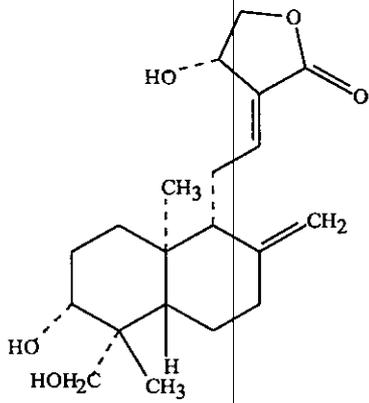
## 3. ส่วนประกอบทางเคมี

ได้มีการศึกษาส่วนประกอบทางเคมีของฟ้าทะลายโจร และพบว่าในส่วนเหนือดินจะประกอบด้วยสารพวก diterpene lactones หลายชนิด ที่มีฤทธิ์ลดไข้ (antipyretic) และฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammation) เรียงลำดับความแรงของสารจากน้อยไปหามาก ดังนี้ แอนโดรกราโฟไลด์ (andrographolide) ดิออกซีแอนโดรกราโฟไลด์ (deoxyandrographolide) และ ดิออกซีไดไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ (deoxy-didehydroandrographolide) (17) โครงสร้างของสารสำคัญนี้แสดงในรูปที่ 2 (21-23) และยังพบสารประเภทแลคโตนอื่นๆในปริมาณน้อย ได้แก่ ดิออกซีออกซิแอนโดรกราโฟไลด์ (deoxy-oxo-andrographolide) ไดดิออกซีแอนโดรกราโฟไลด์ (dideoxy-andrographolide) (24) ดิออกซีเมธอกซีแอนโดรกราโฟไลด์ (deoxy-methoxy-andrographolide) แอนโดรกราฟีไซด์ (andrographiside) (25) และดิออกซีแอนโดรกราฟีไซด์ (deoxyandrographiside) โครงสร้างสารสำคัญนี้แสดงดังในรูปที่ 3 สารประเภท lactone นี้เป็นสารที่ให้รสขม และปริมาณสารประกอบ lactone ที่มีในฟ้าทะลายโจรจะขึ้นอยู่กับแต่ละช่วงของการเจริญเติบโต ดังแสดงในตารางที่ 1 (26) นอกจากนี้ยังพบสารพวก flavone เช่น โอโรออกซิลิน (oroxylin) โวกอนิน (wogonin) และ แอนโดรกราฟีดีน เอ (andrographidine A) (27, 28) โครงสร้างของสารจำพวก flavone แสดงในรูปที่ 4 สารประกอบเคมีและสูตรโมเลกุลของสารที่มีอยู่ในฟ้าทะลายโจร แสดงในตารางที่ 2 (21, 25, 29, 30)

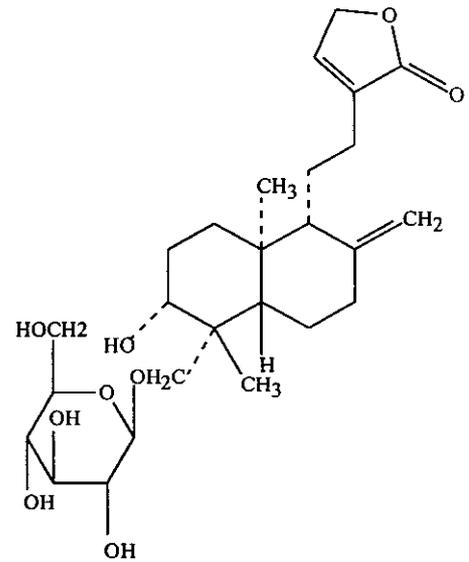
สารสำคัญในฟ้าทะลายโจรคือ Deoxyandrographolide - 19 $\beta$  - D - Glucoside ซึ่งได้จากส่วนของใบสามารถสลายตัวได้โดยเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ในสภาวะที่เป็นกรด ได้สารใหม่คือ Deoxyandrographolide (29) และมีรายงานว่า สารสำคัญในสมุนไพรฟ้าทะลายโจรนี้สามารถสลายตัวได้ โดยการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ทั้งนี้ปฏิกิริยานี้จะเกิดได้อย่างช้าในสภาวะที่มี pH 7 และปฏิกิริยาจะเกิดมากขึ้นในสภาวะที่เป็นด่าง (31)



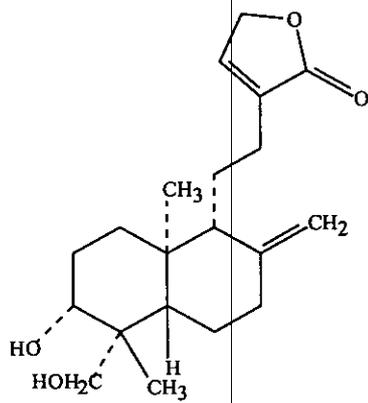
รูปที่ 1 ลักษณะลำต้น ใบ ฝัก และดอกของฟ้าทะลายโจร



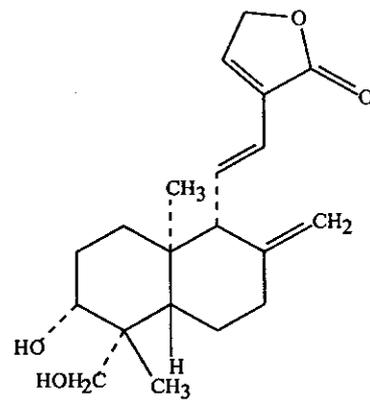
[I] Andrographolide



[II] Neoandrographolide

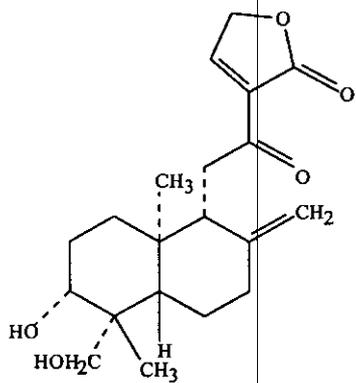


[III] Deoxyandrographolide

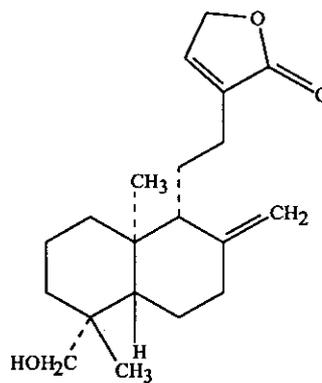


[IV] Deoxy-didehydroandrographolide

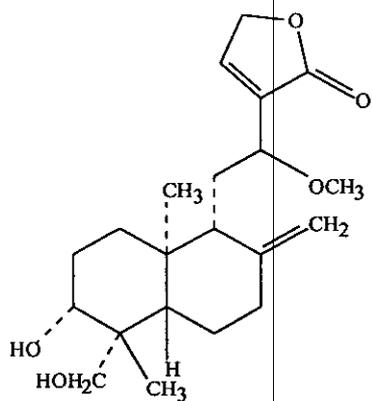
รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารออกฤทธิ์ประเภทแลคโตนในส่วนหนือดินของฟ้าทะลายโจร



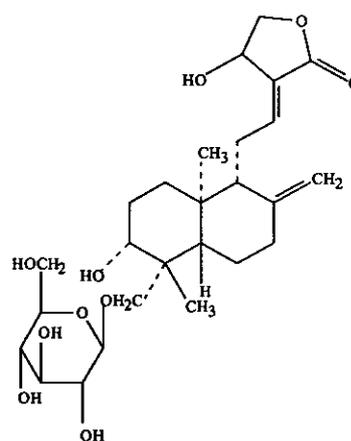
Deoxy-oxo-andrographolide



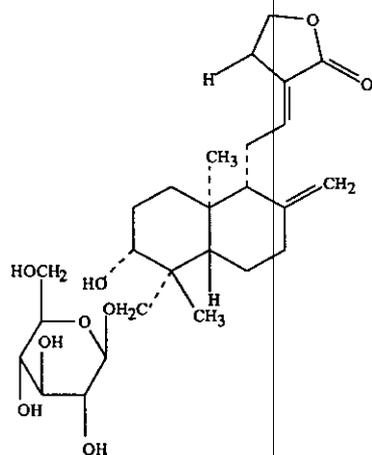
Dideoxy-andrographolide



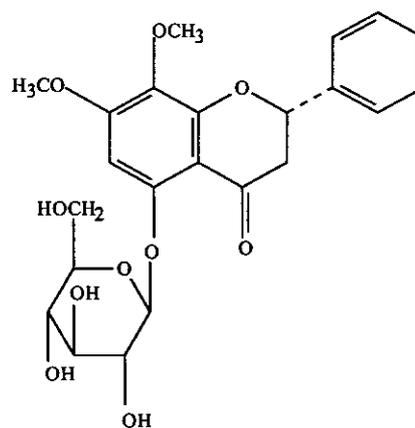
Deoxy-methoxy-andrographolide



Andrographiside

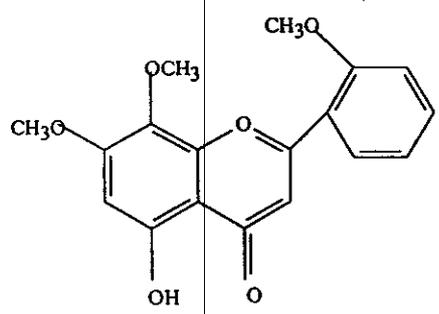


Deoxyandrographiside

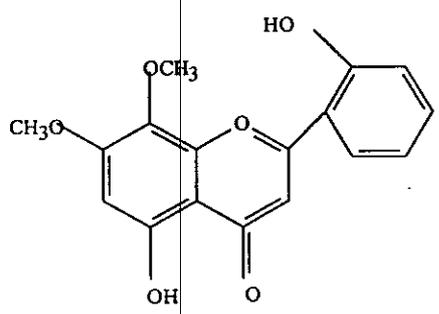


Andrographidine A

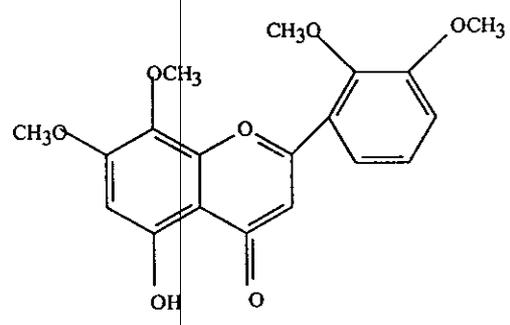
รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญอื่นๆ ที่พบในส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร



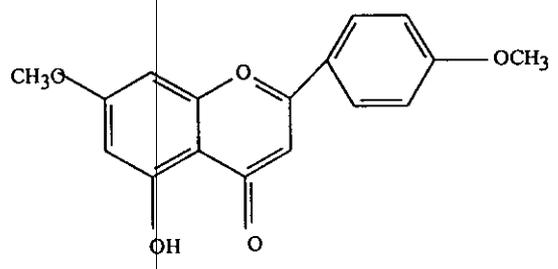
[I] Andrographin



[II] Panicolin



[III] Mono-O-Methylweightin



[IV] Apigenin-7,4-Dimethyletherflavone

รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบประเภทฟลาโวนในฟ้าทะลายโจร

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงปริมาณสารประกอบแลคโตนของ *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Nees. ในแต่ละช่วงการเจริญเติบโต

Sample	Growth period	Total Lactone (%)		
		Aerial part	Leaves	Stem
1	Before blossom period	6.09	6.80	2.28
	Blossom period	7.31	9.81	2.06
	Bearing Young fruit period	5.29	6.79	3.93
	Bearing old fruit period	4.80	6.44	4.6
2	Before blossom period	7.05	9.54	3.02
	Blossom period	9.79	12.52	5.81
	Bearing Young fruit period	6.72	7.25	6.25
	Bearing old fruit period	5.54	6.63	6.89

Remark :

1. Total lactone is found highest in leaves and lowest in stem
2. For stem, total lactone is found highest in bearing old fruit period
3. For leaves or aerial part, total lactone is found highest in blossom period and lowest in bearing old fruit period

ตารางที่ 2 สารประกอบทางเคมีและสูตรโมเลกุลของสารที่มีอยู่ในฟ้าทะลายโจร

ประเภท	ชื่อสารประกอบ	สูตรโมเลกุล	ส่วนของพืชที่พบ
Lactone	Andrographolide	$C_{20}H_{30}O_5$	ใบ
	Neoandrographolide	$C_{26}H_{40}O_8$	ใบ
	Deoxyandrographolide	$C_{20}H_{30}O_4$	ใบ
	Deoxyandrographolide- 19 $\beta$ - D -glucoside		ใบ
	Homoandrographolide	$C_{22}H_{32}O_4$	ใบ
	Panicolode	$C_{10}H_{28}O_4$	ใบ
	14 - Deoxy - 11 - Oxoandrpgrapholide	$C_{20}H_{28}O_5$	ทั้งต้น
	14 - Deoxy - 11,12 - didehydrographolide	$C_{20}H_{28}O_4$	ทั้งต้น
	Paniculide A	$C_{15}H_{20}O_4$	Tissue culture
	Paniculide B	$C_{15}H_{20}O_4$	Tissue culture
	Paniculide C	$C_{15}H_{18}O_5$	Tissue culture
Flavone	Andrographin	$C_{18}H_{16}O_6$	ราก
	5 - hydroxy - 7,8 - dimethoxyflavonone	$C_{17}H_{16}O_5$	ราก
	5 - hydroxy -3,7,8,2 - tetramethoxyflavonone	$C_{19}H_{18}O_6$	ราก
	Panicolin	$C_{17}H_{14}O_6$	ราก
	Mono - o -methylwightin	$C_{19}H_{18}O_7$	ราก
	Apigenin - 7,4 - dimethylether	$C_{16}H_{14}O_5$	ราก

ตารางที่ 2 สารประกอบทางเคมีและสูตรโมเลกุลของสารที่มีอยู่ในฟ้าทะลายโจร (ต่อ)

ประเภท	ชื่อสารประกอบ	สูตรโมเลกุล	ส่วนของพืชที่พบ
อื่น ๆ	Anndrographanin	$C_{20}H_{30}O_3$	ใบ
	Andrographon	$C_{32}H_{64}$	ใบ
	Andropanoside	$C_{26}H_{40}O_9$	ใบ
	14 – deoxy – 12 methoxy andrographolide	$C_{21}H_{32}O_5$	ใบ
	Panicula – wachs	-	ใบ
	Andrographosterin	$C_{23}H_{38}O$	ใบ
	Glycoside	$C_{35}H_{60}O_6$	ใบ
	KCl	-	ทั้งต้น
	NaCl	-	ทั้งต้น

#### 4. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

##### 4.1 ฤทธิ์ด้านการอักเสบ

จากการศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในการด้านการอักเสบ พบว่าสารสกัดด้วย ethanol ขนาด 200 และ 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และสารสกัดด้วยน้ำ ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว สามารถยับยั้งอาการบวมของอุ้งเท้า ของหนูขาวได้ใกล้เคียงกับ Prednisolone, Indomethacin และ Ibuprofen ขนาด 5, 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ตามลำดับ และพบว่าสารสกัดทั้งสองชนิดนี้ที่มีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และผงใบฟ้าทะลายโจร สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว และสามารถยับยั้งการเกิด granuloma ซึ่งเกิดจากการฝังสำลีเข้าที่หน้าท้อง ของหนูขาวได้ใกล้เคียงกับยาต้านการอักเสบ (32) นอกจากนี้จากการศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบของก่องวิชัยและพัฒนา ยาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (33) พบว่าเมื่อให้สารสกัดด้วย 50 %v/v ethanol ในขนาด 2 กรัมกิโลกรัมต่อน้ำหนักตัว และสารสกัดด้วยน้ำ ในขนาด 2.5 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางปากพบว่าไม่มีผลลดการบวมของอุ้งเท้าหนูที่เกิดจากการกระตุ้นโดยการฉีด carageenan ขณะที่ส่วนสกัดด้วย 85 %v/v ethanol ขนาด 2 กรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว มีผลลดการบวมของอุ้งเท้าหนูได้ และเมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำขนาด 0.5 – 2.5 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว, สารสกัดด้วย 50 %v/v ethanol ขนาด 0.625 - 0.25 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และสารสกัดด้วย 85 %v/v ethanol ขนาด 1 – 2 กรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว โดยการฉีดสารสกัดเข้าทางช่องท้อง มีผลลดการบวมของอุ้งเท้าหนูอย่างมีนัยสำคัญ

##### 4.2 ฤทธิ์ด้านเชื้อจุลินทรีย์

จากการศึกษาฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของอุจจาระร่วง บิด และเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคทางเดินหายใจ ของสารที่สกัดจากใบฟ้าทะลายโจรด้วย 85 %v/v และ 70 %v/v ethanol โดยวิธี Agar Dilution (34) พบว่าสารสกัดทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุของอุจจาระร่วง และบิดได้ดีมากกว่ายับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคทางเดินหายใจ ยังพบว่าสารที่ได้จากการด้วย 85 %v/v ethanol ที่ความเข้มข้น 25 mg/ml คิดเทียบเท่าปริมาณของ andrographolide 8.3 mg มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงได้แก่เชื้อ *E. coli*, *Salmonella krefeld*, *Salmonella typhi*, *Vibrio chlorae* O, และ *Shigella dysenteriae* ได้ดีกว่าสารที่สกัดด้วย 70 %v/v ethanol ที่มีความเข้มข้น 25 mg/ml เท่ากัน สำหรับฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคทางเดินหายใจ พบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรชนิดที่มีความเข้มข้น 50 mg/ml จึงจะสามารถยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคทางเดินหายใจได้ ซึ่งได้แก่  $\beta$  - *Streptococcus* gr. A, B, C, G และ *S. aureus* นอกจากนี้ยังมีรายงานที่สนับสนุนฤทธิ์ยับยั้งเชื้อของสารสกัดฟ้าทะลายโจร และ crude lactone ที่ศึกษาโดยวิธี disc diffusion และ ใช้ dimethyl sulfoxide เป็นตัวทำ

ละลาย (35) ซึ่งพบว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* NCTC 8236, *M. luteus* ATCC 3941, *S. aureus* ATCC 6536 - p และ  $\beta$ -*Streptococcus* gr. A JCM 2878 และพบว่า dehydroandrographolide ความเข้มข้น 750 ไมโครกรัมต่อ disc สามารถต้านเชื้อ *M. luteus* ATCC 9341 ได้ อย่างไรก็ตามในการศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ของฟ้าทะลายโจรโดยวิธี broth dilution โดยการนำเอาผงแห้งของส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร มาสกัดด้วยน้ำกลั่น ในความเข้มข้นตั้งแต่ 1 – 25000 mg/l แล้วแบ่งสารสกัดออกเป็น 3 ส่วน ส่วนที่ 1 นำมาต้มเป็นเวลา 30 นาที ส่วนที่ 2 นำมาอบด้วยไอน้ำที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 15 นาที ส่วนที่ 3 เก็บในตู้เย็น พบว่า สารละลายทั้ง 3 ส่วน ไม่สามารถออกฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของเชื้อ (35) *Salmonella typhi*, *Shigella*, *E. coli*, *S. aureus* และ gr.A *Streptococcus* และเมื่อให้อาสาสมัคร 10 คนสู่มกินสมุนไพร ขนาดเดียวต่อสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในขนาดต่าง กันคือ 1, 2, 3 และ 6 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว หลังจากนั้นทำการเจาะเลือดอาสาสมัครตั้งแต่ก่อนกิน และ 1, 2, 4, 8 และ 24 ชั่วโมง หลังกินสมุนไพรเพื่อแยกเอาซีรัม มาทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ผลปรากฏว่า ในซีรัม ไม่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Bacillus spor*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *S. aureus* และ gr. A *Streptococcus* นอกจากนี้ยังป้อนให้หนู 3 กลุ่ม กลุ่มละ 24 ตัว กินผงฟ้าทะลายโจรในขนาด 0.12, 1.2 และ 2.4 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เป็นเวลา 6 เดือน โดยใช้หนูอีก 24 ตัวเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ เมื่อนำชิ้นเนื้อปอดและตับ มาตรวจสอบไม่พบว่ามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (36) จากรายงานการศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของสาร andrographolide, deoxyandrographolide และ neoandrographolide ซึ่งสกัดจากใบของฟ้าทะลายโจรต่อเชื้อโรคท้องร่วง โดยวิธี agar dilution susceptibility test พบว่าสารทั้ง 3 ชนิดที่ความเข้มข้น 1, 2, 3 และ 4 mg/ml สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย *Salmonella* gr. (37).

#### 4.3 ฤทธิ์ฆ่าพยาธิ

การใช้สารสกัดด้วย 95% แอลกอฮอล์ จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจรสามารถทำให้พยาธิไส้เดือน (*Ascaris lumbricoides*) เป็นอัมพาตได้ภายใน 18 ชั่วโมง และตายภายใน 24 ชั่วโมง และการใช้สารสกัดที่ได้จากการใช้ใบจำนวน 20 กรัมในน้ำจำนวน 60 มิลลิลิตร สามารถฆ่าพยาธิ *Depetalonema reconditum* ได้ โดยจากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า ฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ *Depetalonema reconditum* มีประสิทธิภาพถึง 100% ภายในเวลา 40 นาที และจากการศึกษาในในสุนัข พบว่า ฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ *Depetalonema reconditum* มีประสิทธิภาพถึง 85%

(6)

#### 4.4ฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เมื่อใช้สารสกัดด้วย 95% แอลกอฮอล์ จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำของสุนัข สามารถลดความดันโลหิตได้ถึง 50 มิลลิเมตรปรอท และเมื่อให้สารนี้ผ่านเข้าสู่หัวใจบ ในปริมาณตัวละ 40 มิลลิกรัม พบว่าสามารถกุดการทำงานของหัวใจบได้ (38) รวมทั้งการให้สารสกัดด้วยน้ำแก่สุนัข ในขนาด 0.63 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางหลอดเลือดดำ สามารถลดความดันโลหิตและลดอัตราการเต้นของหัวใจสุนัขได้ (39)

#### 4.5ฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหาร

การศึกษาฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหารของ andrographolide ต่อกลำไส้เมื่อเรียบของลำไส้เล็กกระต่ายและหนูตะเภา (40) พบว่า andrographolide สามารถลด spontaneous contraction ของลำไส้เล็กกระต่าย, ลดแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย acetylcholine, histamine, barium chloride และ calcium chloride ใน potassium – depolarizing Tyrode ' s solution หรือที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าแบบ coaxial stimulation และยังมีผลลด propulsive movement ของลำไส้เล็กรวมถึงยับยั้ง spasmogenic action ของ carbachol ในหนูถีบจักรและจากการศึกษาของกองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (41) พบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรด้วยน้ำมีฤทธิ์ยับยั้งที่การหดตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภา (isolated guinea pig ileum preparation) เมื่อใช้ acetylcholine, sodium chloride, histamine และ serotonin เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหดตัว นอกจากนี้ยังพบว่าสารพวก diterpene lactone 3 ชนิดคือ andrographolide, neoandrographolide และ 14 – deoxy – 11 , 12 didehydroandrographolide มีฤทธิ์ยับยั้งการหดเกร็งของกล้ามเนื้อกระเพาะของหนูขาว และหนูถีบจักรได้แบบไม่จำเพาะเจาะจงต่อสารกระตุ้น (non specific antagonist ) (42) สำหรับการศึกษฤทธิ์ในการป้องกันและรักษาแผลกระเพาะอาหาร ในหนูขาวพบว่า การให้ผงฟ้าทะลายโจร 450 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เข้าทางหลอดอาหารวันละ 2 ครั้ง เข้า – เย็น ติดต่อกันเป็นเวลา 2 วัน ก่อนให้ aspirin พบว่ามีผลยับยั้งการเกิดแผลจาก aspirin ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ได้ ร้อยละ 31.62 (p-value < 0.05) อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการรักษาแผลน้อยกว่า cimetidine และ สารสกัดจากใบเป็ล้าน้อยด้วยแอลกอฮอล์และน้ำ นอกจากนี้ยังพบว่า andrographolide ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และ cimetidine 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว สามารถลดปริมาณกรดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) เมื่อทดสอบโดย Aspirin induced ulceration ใน male albino rats (43)

#### 4.6ฤทธิ์ลดปวด ลดไข้

พบว่า andrographolide ในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว สามารถบรรเทาอาการปวดได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) เมื่อทำการทดสอบด้วย acetic

acid induced writhing และ Raudall's Selitto's test โดยเปรียบเทียบกับหนูขาวกลุ่มควบคุมที่ได้รับ propylene glycol ในน้ำเกลือ สำหรับ andrographolide ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว นั้นแสดงฤทธิ์ลดไข้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value $<0.05$ ) เมื่อทำการทดสอบโดยใช้ Brewer's yeast induced pyrexia (44) นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ส่วนสกัดด้วย 85 %v/v เอธานอล ในขนาด 2.5 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางปากแก่กระต่ายที่ได้รับการฉีดวัคซีนไทฟอยด์เข้าได้ผิวหนัง สามารถลดไข้ได้ ในขณะที่ส่วนสกัดด้วยน้ำขนาด 5 – 20 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และส่วนสกัดด้วย 50 %v/v เอธานอล ขนาด 2.5 – 5 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ไม่มีฤทธิ์ลดไข้ เมื่อเปรียบเทียบกับกระต่ายในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ แอสไพรินในขนาด 300 mg/ml (33)

#### 4.7 ฤทธิ์ป้องกันการถูกทำลายของตับ

การศึกษาฤทธิ์ป้องกันการถูกทำลายของตับ โดยการวัดของปริมาณของ เอนไซม์ serum glutamate oxaloacetate transferase (SGOT), serum glutamate pyruvate transferase (SGPT) และ alkali phosphatase และพิจารณาสภาพของ isolated hepatic cell พบว่า andrographolide ในขนาด 0.75–12 mg/kg (p.o x 7) มีฤทธิ์ชัดเจนในการป้องกันไม่ให้ isolated rat – hepatocytes ถูกทำลายเมื่อได้รับ paracetamol โดยสามารถเพิ่มเปอร์เซ็นต์ viability ของ hepatocyte และยังพบว่า andrographolide มีประสิทธิภาพดีกว่า silymarin ซึ่งเป็น standard hepatoprotective agent (45) และจากการศึกษาฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรในการปกป้องตับ จากพิษของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ (CCl<sub>4</sub>) ของผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจร, แอนโดรกราฟีโฟไลด์ เปรียบเทียบกับ Glycyrrhizin ในหนูขาว พบว่า การให้ผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจร ในขนาด 1000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก แอนโดรกราฟีโฟไลด์ ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และ Glycyrrhizin ในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทางปากครั้งเดียว ก่อนได้รับคาร์บอนเตตราคลอไรด์ สามารถยับยั้งการเพิ่มของระดับเอนไซม์ SGPT และ SGOT ซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยคาร์บอนเตตราคลอไรด์ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อให้สารเหล่านี้ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน ก่อนได้รับคาร์บอนเตตราคลอไรด์ พบว่า มีเพียงแอนโดรกราฟีโฟไลด์ ที่สามารถยับยั้งการเพิ่มของระดับ SGOT และ SGPT ได้ ส่วนผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจร และ Glycyrrhizin กลับไม่มีผลต่อระดับ SGOT และ SGPT แต่อย่างใด (46)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Honda และคณะ (47) พบว่า andrographolide สามารถปกป้องการทำลายตับหนู จากการฉีด galactosamine 800 mg/kg เข้าช่องท้องและรับประทาน paracetamol 3 g/kg โดยพิจารณาจากค่าของ SGOT, SGPT, alkaline phosphatase และ bilirubin และการศึกษาของ Koul และ Kapil (48) พบว่า สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์เป็น cellular antioxidant และสามารถลด lipid peroxide ได้จึงทำให้แสดงฤทธิ์เป็นสารปกป้องการ

ถูกทำลายของตับได้ โดย neoandrographolide มีประสิทธิภาพในการลด reduced glutathione (GSH). Glutathione-S-transferase (GST), Glutathione peroxidase (GSHPX) และ Superoxide dimutase ได้ดีเท่ากับ silymarin ซึ่งเป็น สารมาตรฐานในการปกป้องตับ และ andrographiside มีฤทธิ์เฉพาะเป็น antilipid peroxidant ที่ดีเท่ากับ silymarin นอกจากนี้ฤทธิ์ในการปกป้องการทำลายตับแล้วยังสามารถกระตุ้นการหลั่งน้ำดี ทั้งในรูปของ bile salt และ bile acid ใน rat และ guinea pig ภายหลังจากการได้รับ paracetamol (49) จากคุณสมบัติในการป้องกันการทำลายตับ จึงเป็นไปได้ว่าฟ้าทะลายโจรสามารถที่จะบรรเทาอาการตับอักเสบที่เกิดจาก hepatitis B virus (50)

#### 4.8 ฤทธิ์ต้านมาลาเรีย

การศึกษาฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรที่มีต่อเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium berghei* NK 65 ในหนูชนิด *Mastomys natalensis* โดยใช้ส่วนของ ethanol พบว่า สารบริสุทธิ์ของ neoandrographolide มีฤทธิ์ลดปริมาณเชื้อมาลาเรียในเลือดหนู โดยขนาดสูงสุดที่ได้ผลคือ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และเมื่อนำมาตรวจสอบฤทธิ์ในการป้องกันมาลาเรีย พบว่าถ้าให้ neoandrographolide เป็นเวลา 7, 15 และ 21 วัน ก่อนได้รับเชื้อจะสามารถยับยั้งมาลาเรียได้ โดยในการให้ก่อน 7 วัน จะให้ผลในการต้านมาลาเรียดีกว่าการให้ก่อน 15 และ 21 วัน (51)

### 5. ผลทางคลินิก

#### 5.1 ผลทางคลินิกของฟ้าทะลายโจรในการรักษาโรคติดเชื้อ

จากการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบฤทธิ์ในการบรรเทาโรคอุจจาระร่วงระหว่างผงฟ้าทะลายโจรที่ได้ จากส่วนต้นและใบของฟ้าทะลายโจรกับเตตราซัยคลิน พบว่า การให้ผงฟ้าทะลายโจร ทั้งขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วัน และขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน สามารถลดจำนวนการอุจจาระและน้ำเกลือแร่ที่ให้ทดแทนได้อย่างน่าพอใจ แม้ว่าการทดสอบทางสถิติจะไม่มี ความแตกต่างโดยนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ทั้งนี้การใช้ผงฟ้าทะลายโจรในขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วัน ให้ผลดีกว่าการให้ผงฟ้าทะลายโจรในขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน นอกจากนี้ยังพบว่า ผงฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคอุจจาระร่วงที่เกิดจากการติดเชื้อ *Shigella spp.* ได้ดีกว่าที่เกิดจากการติดเชื้ออหิวาตกโรค อย่างไรก็ตามพบว่า ฤทธิ์ในการลดเชื้ออหิวาตกโรคของผงฟ้าทะลายโจรไม่ได้ดีกว่าการใช้เตตราซัยคลินแต่อย่างใด (52)

## 5.2 ผลทางคลินิกของฟ้าทะลายโจรในการต้าน HIV (Human immunodeficiency virus)

จากการศึกษาพบว่าฟ้าทะลายโจรอาจช่วยทำให้อาการติดเชื้อจาก HIV ดีขึ้นได้ โดยพบว่าเมื่อให้ andrographolide ในผู้ป่วยที่มี HIV positive จำนวน 13 คน เป็นเวลา 6 อาทิตย์ ปรากฏว่าสามารถเพิ่ม CD4+ cell ให้มากขึ้นได้เช่นเดียวกับยา AZT ทั้งนี้อาจเนื่องจาก andrographolide ช่วยเพิ่มภูมิคุ้มกันของร่างกายมากกว่าการยับยั้งเชื้อ HIV โดยตรง (53) โดยมีการศึกษาสนับสนุนว่าฟ้าทะลายโจรสามารถยับยั้ง HIV และ เพิ่มภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ (54, 55)

## 5.3 ผลทางคลินิกของฟ้าทะลายโจรในการใช้ฆ่าพยาธิ

จากการศึกษาฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิทางคลินิกของฟ้าทะลายโจร โดยการใช้ยาเม็ดที่มีสารสกัดฟ้าทะลายโจรจำนวน 20 มิลลิกรัม รักษาผู้ป่วยจำนวน 76 ราย พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรค มีจำนวน 72 ราย และจำนวนผู้ป่วยไม่เห็นผลในการรักษา 4 ราย โดยทั่วไปการรักษาในเวลา 3 วัน อาการลดลงอย่างเห็นได้ชัดและไม่ปรากฏอาการพิษแต่อย่างใด (3)

## 5.4 ผลทางคลินิกของฟ้าทะลายโจรในการแก้งูกัด

จากการรักษาผู้ป่วยที่เกิดงูกัด 32 ราย โดยใช้ต้นสด 15 กรัม ร่วมกับขี้เถ้าสามย่าน (*Kalanchoe lacinita*) สด 5 กรัม ตำขบด้วยเหล้าที่หมักจากข้าว กินครั้งเดียวหมด หรือใช้ต้นสดหั่นฝอยแชเหล้าหมักจากข้าว รินมากิน ผลปรากฏว่า ได้ผลในการบรรเทาอาการที่เกิดจากงูกัด (3)

## 5.5 ผลทางคลินิกของฟ้าทะลายโจรในการรักษาอาการไข้และเจ็บคอ

จากการศึกษาถึงประสิทธิผลของฟ้าทะลายโจรในการรักษาอาการไข้และเจ็บคอในผู้ป่วยจำนวน 152 ราย เปรียบเทียบกับการรักษาโดยใช้ยาพาราเซตามอล พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาพาราเซตามอลในขนาด 325 มิลลิกรัม (จำนวน 53 ราย) และผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจรในขนาด 6 กรัมต่อวัน (จำนวน 51 ราย) หายจากอาการไข้และเจ็บคอมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจรในขนาด 3 กรัมต่อวัน (จำนวน 48 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 3 ของการรักษา อย่างไรก็ตามพบว่า ในวันที่ 7 ของการรักษา ผลของการรักษาด้วยยาพาราเซตามอล, ฟ้าทะลายโจรในขนาด 6 กรัมต่อวันและขนาด 3 กรัมต่อวัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด (56) และมีรายงานการรักษาไข้หวัดเจ็บคอต่อมทอนซิลอักเสบในเด็ก โดยการใช้ผงฟ้าทะลายโจร ผสมน้ำผึ้งแล้วกวาดคอเด็ก ต่อจากนั้นให้รับประทานฟ้าทะลายโจรแคปซูล ครั้งละ 2 แคปซูลวันละ 4 ครั้ง ก่อนอาหารและก่อนนอน ปรากฏว่ามีอาการดีขึ้นโดยใช้ลดและหายเจ็บคอ แต่ก็ให้ยาเดิมไปอีก 4 – 5 วันจึงหยุดยา (57) นอกจากนี้ยังมีรายงานสนับสนุนว่าฟ้าทะลายโจรสามารถบรรเทาอาการไข้ของผู้ป่วยได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ป่วยและได้รับ placebo (58) และพบว่า andrographolide ขนาด 11.2 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการไข้โดย

พิจารณาจากการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดไข้ ในกลุ่มนักเรียนที่ได้รับยาและในกลุ่มที่ได้รับ placebo (59)

## 6. การศึกษาทางด้านพิษวิทยา

ฟ้าทะลายโจรไม่มีรายงานอาการข้างเคียงในการศึกษาในมนุษย์ อย่างไรก็ตามเมื่อศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำของฟ้าทะลายโจรขนาดมากกว่า 5000 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม น้ำหนักตัว ในหนูถีบจักร จะมีผลทำให้หนูตายร้อยละ 50 (LD<sub>50</sub>) (2) ส่วนสารสกัดด้วย 50% เอทานอลจากฟ้าทะลายโจรที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 พบว่าขนาดที่ให้ทางปากและได้ผิวหนังต้องมากกว่า 15 กรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว ส่วนขนาดของสารที่ให้ทางช่องท้องเท่ากับ 14.98 กรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว (41) และอาการที่อาจเกิดขึ้นเมื่อให้ฟ้าทะลายโจรในสัตว์ทดลอง คือจะทำให้มีการเคลื่อนไหวช้าลง การตอบสนองช้าลงและอัตราการหายใจเพิ่มขึ้นได้

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าฟ้าทะลายโจรยังอาจทำให้เป็นหมันได้เมื่อให้ผงฟ้าทะลายโจรขนาด 20 มิลลิกรัม ทุกวันในหนูเพศผู้ โดยพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ testicular cell ที่ทำหน้าที่สร้างสเปิร์ม (60) และเมื่อทดสอบโดยการให้ผงฟ้าทะลายโจร ขนาด 2 กรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวทุกวัน เป็นเวลา 6 อาทิตย์ ในหนูเพศเมียพบว่าไม่มีการตั้งครรภ์ของหนูเพศเมียเกิดขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีการตั้งครรภ์ 95.2% (61) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอื่นที่ยืนยันว่าไม่มีผลเสียต่อ testicular cell เมื่อให้ผงฟ้าทะลายโจรขนาด 1 กรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวทุกวัน ติดต่อกัน 60 วัน (62) โดยสรุปอาการข้างเคียงที่ส่งผลทำให้เกิดการเป็นหมันหรือไม่ตั้งครรภ์ให้หนู ยังไม่เป็นที่แน่ชัด

## ผิวหนัง (63-65)

ผิวหนังเป็นอวัยวะสำคัญอย่างหนึ่งของร่างกาย มีหน้าที่หลักในการห่อหุ้มอวัยวะภายใน เป็นด่านกันอันตรายทั้งปวงจากภายนอก เช่น จุลินทรีย์, สารเคมี, แสง, ความร้อน และ การสัมผัสสิ่งแฉะล่อม (ความดัน, ความร้อน) เป็นต้น นอกจากนี้ผิวหนังยังทำหน้าที่ควบคุมความร้อนในร่างกายและมีหน้าที่อื่นๆ อีก

### 1. ลักษณะกายวิภาคศาสตร์ของผิวหนัง

ลักษณะกายวิภาคของผิวหนังสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชั้น ดังนี้

#### 1.1 ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)

## 1.2 ชั้นหนังแท้ (Dermis)

### 1.3 ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutaneous fat)

## 1.1 ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)

ความหนาของชั้น epidermis จะขึ้นอยู่กับขนาดของเซลล์และจำนวนของเซลล์ที่จัดเรียงตัวเป็นชั้น โดยพบว่ามีมีความหนา 0.8 มิลลิเมตรที่บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า และบางที่สุดคือที่เปลือกตามีความหนา 0.06 มิลลิเมตร ชั้น epidermis จะประกอบด้วยชั้นการจัดเรียงของเซลล์เป็นชั้นต่างๆ 5 ชั้นได้แก่

### 1.1.1 ชั้น stratum corneum

เป็นชั้นนอกสุดประกอบด้วย corneal cell หรือ horny cell ซึ่งจะมีลักษณะเป็นแผ่นบางๆ ไม่มีสี วางขนานกับผิววนอกสุดเหมือนกระเบื้องมุงหลังคาเซลล์ชนิดนี้จะไม่มีการเคลื่อนที่ และมีความชื้นต่ำ เป็นเซลล์ที่ตายแล้ว ไม่มีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยง ที่บริเวณทั่วไปจะมีการจัดเรียงตัว 10-15 ชั้น เมื่อผิวอยู่ในสภาวะที่แห้ง ความหนาของชั้นนี้ประมาณ 10 ไมโครเมตร ส่วนประกอบภายในของ horny cell เป็น keratin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ไม่ละลายน้ำมีความต้านทานต่อสารเคมีสูง ทำหน้าที่ป้องกันร่างกายจากสิ่งภายนอก keratin สามารถดูดน้ำและทำให้ความสามารถในการต้านทานสารเคมีลดลง โดยปกติชั้นนี้จะมีความยืดหยุ่นได้ดีเพราะมีสารประกอบไขมันธรรมชาติ, โปรตีน และความชื้น ถ้าขาดสารดังกล่าวผิวหนังจะแห้ง หยาบและแตกง่าย

ชั้น Stratum corneum จะเป็นชั้นที่กำหนดการแพร่ผ่านของโมเลกุลของยา ซึ่งมีความสำคัญในการศึกษาถึงการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังของตำรับยาที่ใช้ทางผิวหนัง

### 1.1.2 ชั้น stratum lucidum

จะมีเซลล์ที่มีลักษณะเหมือนกันกับ corneal cell แต่จะมีความหนาแตกต่างกันไปตามตำแหน่ง ทั้งภายในและภายนอกเซลล์จะมีหยดน้ำมันที่เรียกว่า eleidin ซึ่งพบในบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า และที่บริเวณนี้จะมี corneal layer หนา ชั้นนี้จะมีลักษณะที่ค่อนข้างใส มี pH ประมาณ 5 ส่วนล่างสุดของชั้นนี้จะมีเยื่อบางๆของ keratin กันอยู่เรียกว่า Rein barrier ช่วยในการต้านทานการเปลี่ยนแปลงของประจุ หากวัด pH ภายใต้อ่อนนี้พบว่ามีความสูงกว่า 5 ซึ่งจะทำให้ผิวหนังที่มีประจุลบหรือบวกไม่สามารถซึมผ่านเยื่อนี้ได้ จึงสามารถต้านทานการซึมผ่านของความชื้นและสารอิเล็กโทรไลต์

### 1.1.3 ชั้น stratum granulosum หรือ granular layer

จะเห็นความแตกต่างของเซลล์ในชั้นนี้ได้อย่างชัดเจน เซลล์จะประกอบด้วย nuclei และใน protoplasm จะมี granule ซึ่งเป็น keratohyalin มีคุณสมบัติในการสะท้อนแสงได้ ทำให้ผิวมีลักษณะทึบแสง ส่วนผิวหนังที่มีสีแดงเช่นริมฝีปากและใต้เล็บจะไม่มีเซลล์ชนิดนี้ ผิวหนังชั้นนี้จะ

เป็นชั้นที่มีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเซลล์และมีการสร้าง keratin เพื่อทำให้เกิดเป็นชั้น horny layer ต่อไป

#### 1.1.4 ชั้น stratum spinosum หรือ prickle layer

จะเป็นชั้นที่หนาที่สุด เซลล์ชั้นนี้จะเห็น nucleus ชัด มี cytoplasm thread ซึ่งเรียกว่า epithelial fiber (desmosome) จะทำหน้าที่เป็นสะพานเชื่อมระหว่างเซลล์ ซึ่งช่องว่างระหว่าง desmosome จะมีอาหารเลือดออกซิเจนมาเลี้ยง desmosome จะสามารถขาดและสร้างใหม่ได้ เพื่ออนุญาตให้ melanocyte หรือ leukocyte ผ่านได้ ผิวหนังชั้นนี้จะต้านทานการฉีกขาดและเป็นชั้นที่รองรับแรงดัน เพื่อให้ผิวหนังมีความตึงคงที่

#### 1.1.5 ชั้น stratum basale หรือ basal layer

มีเซลล์ทรงกระบอกเป็นรูปไข่เชื่อมติดซึ่งกันและกันโดย cytoplasm intercellular bridge และจัดเรียงตัวเพียง 1 แถว เท่านั้น เป็นส่วนที่มีการแบ่งตัวเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ เซลล์เก่าจะเคลื่อนขึ้นไปเรื่อยๆ จนเป็นชั้น stratum corneum โดยปกติจะใช้เวลา 14 วัน และจะคงอยู่อีกประมาณ 14 วันจึงหลุดลอกออกไป ภายในชั้นนี้จะประกอบด้วย melanocyte ซึ่งทำหน้าที่สร้างและกระจาย melanin

### 1.2 ชั้นหนังแท้ (Dermis)

โดยส่วนใหญ่จะประกอบด้วย matrix ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ที่ได้จากเส้นใยของ Fibillary รวมตัวกันเป็นมัดๆ (เกิดจาก collagen 75% elastin 4% และ reticulin 0.4%) ผังตัวอยู่ใน amorphous ground substance ของ mucopolysaccharide ซึ่งคิดเป็นประมาณ 20% ของน้ำหนักมวลรวม เส้นเลือด น้ำเหลือง เส้นประสาทจะหล่อเลี้ยง matrix หรือ ผิวหนังชั้นนี้ นอกจากนี้ในผิวหนังชั้น dermis ยังมีต่อมอื่นๆ เช่น ต่อมเหงื่อ เป็นต้น

ชั้น dermis แบ่งออกเป็นชั้นย่อยได้ 2 ชั้นคือ Papillary layer เป็นชั้นที่ติดกับชั้น epidermis และชั้น reticular layer เป็นชั้นที่อยู่ถัดลงมา องค์ประกอบต่างๆ ที่อยู่ในชั้น dermis ได้แก่

#### 1. collagen

ในผิวหนัง fibroblast จะหลั่ง collagen ให้กับเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ ในรูปของ soluble tropocollagen ซึ่งมีลักษณะเป็นรูปทรงกระบอกและเกิดจากการรวมตัวของ triple polypeptide helix ทุกๆ 3-5 โมเลกุลของ tropocollagen จะรวมตัวเป็นสาย เป็น fibril หรือ microfibril จากนั้นแต่ละ microfibril จะรวมตัวกันเป็นมัด แต่ละมัดจะรวมตัวกันเป็น collagen fiber

## 2. Elastin

ในชั้น dermis จะมี elastic fiber ซึ่งสามารถยืดหรือหดคืนรูปเดิมได้ง่าย ดังนั้นคุณสมบัติทางกายภาพของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันนี้ จะขึ้นอยู่กับว่า มี collagen และ elastic fiber มากน้อยแค่ไหน elastic fiber จะมี 2 ส่วน แกนด้านในจะเป็น protein elastin ซึ่งมีสารตั้งต้นเป็น tropoelastin ส่วนรอบนอกจะเป็น nonelastic protein microfibril โปรตีนทั้ง 2 นั้นต่างกัน ในส่วนของประกอบของ amino acid desmosine และ isodesmosine ซึ่งเกิดการประสานกันภายในโมเลกุล ทำให้มีความคงตัวสูงและไม่ละลาย ในผิวหนังของผู้สูงอายุจะมี elastic fiber น้อยลง เป็นผลทำให้มีความต้านทานน้อยลง และเกิดเป็นรอยพับของผิวหนังได้

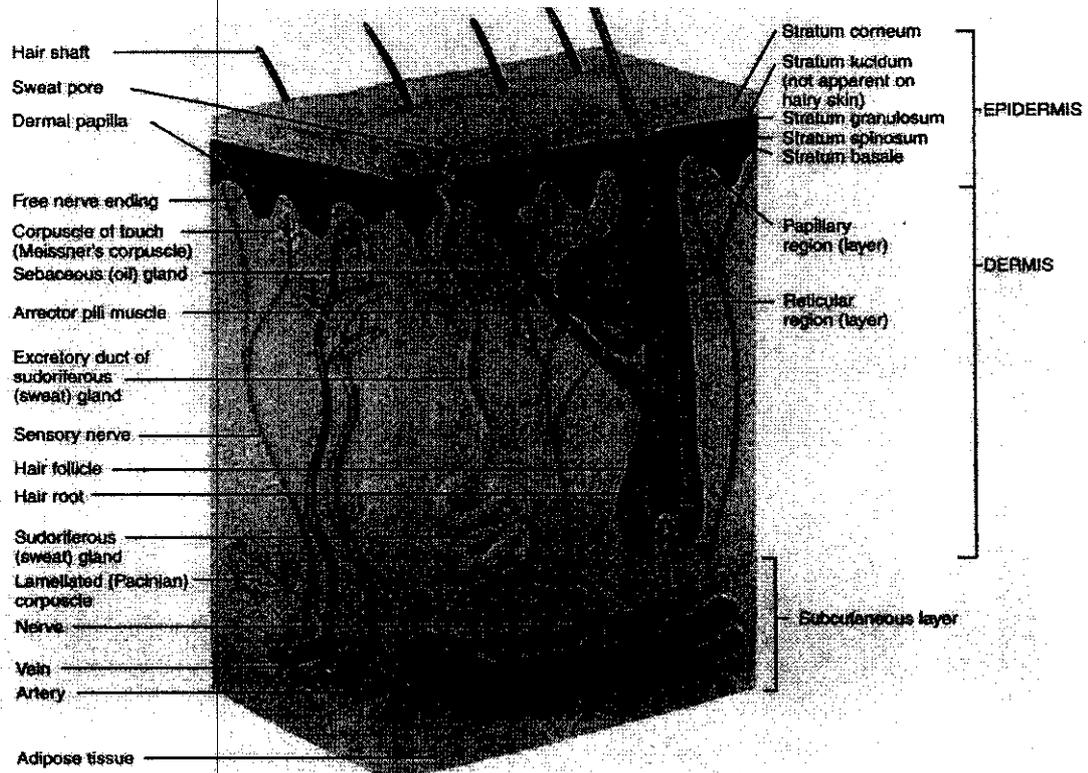
### 1.3 ชั้นใต้ผิวหนัง (Subcutaneous)

เป็นชั้นที่ประกอบด้วยไขมันจำนวนมาก บริเวณที่ติดกับ dermis จะมีเส้นโลหิตฐานเป็นร่างแหเพื่อเป็นแหล่งให้โลหิตหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อไขมัน ขน ต่อม ตลอดจน dermis ชั้น subcutaneous มีบทบาทสำคัญในการควบคุมความร้อนของร่างกายและขบวนการเผาผลาญไขมัน

นอกจากชั้นผิวหนังดังกล่าว ยังมีส่วนประกอบอื่นที่อยู่กับผิวหนังได้แก่ ขน ต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อ ขนมีอยู่ทั่วไปตามร่างกายยกเว้นฝ่าเท้า ฝ่ามือและปาก ขนมีสองส่วนคือเส้นขนซึ่งเป็นส่วนยื่นออกมาจากผิวหนัง และรากขนซึ่งอยู่ในรูขน รูขนเป็นส่วนของหนังกำพร้า ที่ว่าลึกลงไปถึง subcutaneous ขนแต่ละเส้นจะมีต่อมไขมันอยู่ด้านข้าง โดยที่ต่อมไขมันจะอยู่ในส่วน Dermis และมีท่อเปิดออกสู่รูขน ต่อมไขมันมีขนาด 200-2000 ไมโครเมตร ต่อมขนาดใหญ่มีอยู่ที่จมูก ในบางบริเวณอาจมีต่อมไขมันโดยที่ไม่มีขน ต่อมไขมันผลิตสารลักษณะเป็นน้ำมันเรียกว่า sebum ซึ่งมีบทบาทเป็นสารหล่อลื่นผิวหนัง เป็นแหล่งไขมันที่ให้ความยืดหยุ่นแก่ corneum และปกองผิวหน้าผิวหนังให้เป็นกรด (pH 5.5)

สำหรับต่อมเหงื่อมีสองชนิดคือ eccrine และ apocrine ต่อม eccrine มีปรากฏทั่วไปตามผิวหนังและจะมีหนาแน่นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า ต่อมมีลักษณะเป็นเส้นขดเป็นวงกลม ตั้งอยู่ในชั้น subcutaneous และมีท่อเหงื่อผ่านชั้นผิวหนังเปิดขึ้นสู่ผิวบนโดยตรง ต่อมชนิดนี้ผลิตเหงื่อใสที่มีน้ำปนอยู่มาก ผลิตเหงื่อได้มากและผลิตอยู่ตลอดเวลา เพื่อควบคุมความร้อนในร่างกาย อากาศที่ร้อนและการออกกำลังกายจะกระตุ้นต่อให้หลังเหงื่อออกมามาก ต่อมเหงื่อยังได้รับการหล่อเลี้ยงจากระบบประสาทอัตโนมัติ ดังนั้นอารมณ์ที่กดดันจะมีส่วนกระตุ้นการหลั่งเหงื่อ ต่อมเหงื่ออีกชนิดคือ apocrine ต่อมนี้จะพัฒนาเพื่อทำงานในช่วงวัยหนุ่มสาว และมีอยู่เฉพาะบางบริเวณของร่างกาย เช่น รักแร้ ต่อมนี้ไม่มีท่อเปิดสู่ผิวบนโดยตรง แต่จะมีรูเปิดออกที่รูขน เหงื่อที่หลั่งออกมามีลักษณะเหนียว ประกอบด้วยไขมัน และโปรตีนเป็นส่วนใหญ่ ปริมาณการหลั่งเพียงเล็กน้อย สิ่งที่กระตุ้นการ

หลังได้แก่อารมณ์กดดันและสิ่งกระตุ้นทางเพศ สารหลังจากตอมนี้เมื่อทำปฏิกิริยากับแบคทีเรียจะ  
ทำให้มีกลิ่นตัว รูปที่ 5 แสดงลักษณะทางกายวิภาคของผิวหนัง



รูปที่ 5 แสดงลักษณะทางกายวิภาคของผิวหนัง

## 2. หน้าที่ของผิวหนัง

1. ป้องกันอันตรายจากสิ่งแวดล้อมเช่นสารเคมี เชื้อโรค รังสี ความร้อน
2. รับสัมผัสจากสิ่งแวดล้อม เนื่องจากมีปลายประสาทรับความรู้สึกต่างๆเช่นความรู้สึกปวดร้อนเป็นต้น
3. ทำหน้าที่ทางฟิสิกส์ เช่นปรับความเคลื่อนไหวของน้ำภายใต้ผิวหนัง ปรับความยืดหยุ่นของผิวหนัง ความแข็งแรงและการเหยียวย่นของผิวหนัง
4. ปรับอุณหภูมิของร่างกาย
5. สังเคราะห์และเปลี่ยนแปลงเนื้อเยื่อ
6. กำจัดของเสีย เช่นเหงื่อ
7. ใช้จำแนกประเภทสีผิว มนุษย์จะมีสีผิวต่างกัน

8. ใช้ดีดุดความสนใจจากเพศตรงข้าม
9. ปรับความดันโลหิตให้ปกติ

### 3. ระบบป้องกันของผิวหนัง (66)

ผิวหนังปกติจะมีความต้านทานต่อการรุกรานของเชื้อแบคทีเรียค่อนข้างสูง เกิดการติดเชื้อได้ยาก จากการทดลองป้ายเชื้อแบคทีเรียลงบนผิวหนัง เชื้อจะลดจำนวนลงอย่างรวดเร็ว แต่ถ้าผิวหนังแตกหรือมีรอยแยกถลอกขีดข่วน ก็จะเป็นทางเข้าของเชื้อแบคทีเรียและทำให้เกิดโรคได้

ตราบโดที่เซลล์ผิวหนังยังคงสมบูรณ์ ค่อนข้างแห้งและหลุดลอกด้วยอัตราปกติ เชื้อส่วนใหญ่ จะไม่เจริญบนผิวหนังหรือแทรกซึมเข้าภายในได้ การที่ผิวหนังอยู่ในสภาวะที่แห้งจะเป็นการป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อแกรมลบได้ดี แต่สำหรับ เชื้อแกรมบวก แล้วพบว่าสภาวะที่แห้งมีผลต่อการเจริญของเชื่อน้อย บริเวณรักแร้ ขาหนีบ และบริเวณที่มีความชื้นอื่น จะมีปริมาณเชื้อมากกว่าบริเวณอื่นที่แห้งกว่า เหงื่อและไขมันจะมีสารเคมีที่มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ ไขมันและกรดไขมันใน sebum มีคุณสมบัติฆ่าเชื้อรา (fungicide) และต้านเชื้อพวก dermatophyte ได้ การต้านทานนี้จะเกิดเมื่ออยู่ในวัยหนุ่มสาวที่มีการทำงานของ sebaceous gland เพิ่มขึ้น เท่านั้น ความเค็มและปริมาณ lysozyme ที่อยู่ในเหงื่อสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้บ้าง (mild bacteriostatic activity) แต่ก็ไม่มีผลมากนักเนื่องจากเหงื่อเป็นแหล่งที่ทำให้เกิดความชื้นอันเป็นสาเหตุสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเชื้อ โดยสรุปปัจจัยทางเคมีไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญที่ป้องกันการติดเชื้อของผิวหนังได้ ตารางที่ 3 แสดงความสามารถในการป้องกันเชื้อของผิวหนัง (Skin defense) และตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมปริมาณของเชื้อบนผิวหนัง

ตารางที่ 3 ความสามารถในการป้องกันเชื้อของผิวหนัง

Type	Responsible Factor	Protective Action
Mechanical	Intact stratum corneum Epithelial sloughing Low water content	Provides barrier to penetration Removes surface microbes Creates poor environment for microbial proliferation
Chemical	Sebum Sweat	Contains antimicrobial fatty acids Contains antimicrobial concentrations of salt and lysozyme Creates poor environment for microbial proliferation
Microbial	Normal flora	Compete with pathogens
Cellular	Leukocytes	Localize infection by inflammatory response
Immunological	Immunoglobulins T lymphocytes	Neutralize pathogens that penetrate to dermis Enhance killing of pathogens in dermis

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมปริมาณของเชื้อบนผิวหนัง (67)

<p>ความชื้นที่อยู่ในผิวหนัง (The limited amount of moisture present)</p> <p>ภาวะความเป็นกรด ต่างของ ผิวหนัง (acid pH of normal skin)</p> <p>อุณหภูมิของผิวหนัง (Surface temperature &lt; optimum for many pathogens)</p> <p>ความเค็มของเหงื่อ (salty sweat)</p> <p>สารที่ถูกขับออกมาทางผิวหนัง (excreted chemicals such as sebum fatty acids และ urea)</p> <p>การดำรงชีพของเชื้อที่เป็น normal flora ที่อยู่บนผิวหนัง (Competition between different species of the normal flora)</p>
---

#### 4. เชื้อที่อาศัยอยู่บนผิวหนัง (66)

แม้ว่าจะมีการป้องกันของร่างกายทั้งจากทางกายภาพและทางเคมี ก็ไม่มีส่วนของผิวหนังที่ปราศจากเชื้อ ที่จริงแล้วบริเวณรักแร้ เป็นส่วนที่อุดมไปด้วยเชื้อต่างๆเท่ากับเชื้อที่มีอยู่ในดิน แบคทีเรียบางชนิดเท่านั้นที่มีชีวิตอยู่และแบ่งตัวได้บนผิวหนังโดยไม่ทำให้เกิดโรค เรียกว่า normal skin flora ซึ่งได้แก่ *Staphylococcus epidermidis*, *micrococci*, *aerobic diphtheroids*, *propionibacterium acnes* และ *gram negative bacteria* เชื้อบางชนิดจะอาศัยอยู่ในช่วงเวลาสั้นๆ บางชนิดอยู่อย่างถาวร ตารางที่ 5 แสดงเชื้อที่เป็น normal flora บนผิวหนัง โดยทั่วไปจะพบเชื้อ *Staphylococci* และ *Diphtheroids* เป็นส่วนใหญ่ เชื้อจะอยู่กระจายทั่วไปบนผิวหนังหรืออยู่ใน pilosebaceous unit การชำระล้างทำความสะอาดด้วย antiseptic ไม่สามารถชะล้างเชื้อเหล่านี้ ออกได้อย่างสมบูรณ์ เชื้อที่อาศัยอยู่บนผิวหนังเหล่านี้จะสามารถรบกวนการเจริญเติบโตของเชื้อที่ทำให้เกิดโรคได้ เนื่องจากมีภาวะการแข่งขันกันของเชื้อ จึงทำให้ปริมาณของเชื้อที่อยู่บนผิวหนังค่อนข้างคงที่ ปริมาณและชนิดของเชื้ออาจจะเปลี่ยนแปลงบ้างในบางครั้งเนื่องจากเชื้อชนิดอื่นที่ มาอยู่ชั่วคราวบนผิวหนัง เชื้อเหล่านี้จะมีความสามารถในการปรับตัวน้อย และจะถูกชำระล้างออกไป โดยเฉพาะเมื่อใช้ antiseptic soap ผิวหนังมักเป็นแหล่งของเชื้อ และเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคได้ หากผิวหนังเกิดการขีดข่วนหรือถลอก หรือจากสาเหตุอื่นที่ทำให้การป้องกันของร่างกายลดน้อยลง

ตารางที่ 5 เชื้อที่เป็น normal flora บนผิวหนังของคน

Microorganism	Microscopic description
<i>Staphylococcus epidermis</i>	Gram positive coccus in clusters
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram positive coccus in clusters
<i>Propionobacterium acne</i>	Gram positive pleomorphic rods
<i>Corynebacterium sp.</i>	Gram positive pleomorphic rods
<i>Candida sp.</i>	Yeasts
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gram positive coccus in chain

## 5. ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ (66)

ปริมาณความชื้นที่สูงหรือบริเวณที่มีเหงื่อออกมากๆ จะสนับสนุนให้มีการเจริญและแบ่งตัวของเชื้อก่อโรคบนผิวหนังได้ ดังนั้นสารหรือวัสดุที่ทำให้เกิดการกักเก็บเหงื่อเช่น Plaster, plastic bandage และ rubber glove เป็นต้น จะช่วยเพิ่มการเจริญของเชื้อ และความชื้นนี้อาจเป็นสาเหตุทำให้ผิวหนังอ่อนตัว เกิดการฉีกขาดง่ายขึ้น ดังนั้นในคนที่ต้องมือน้ำที่สัมผัสกับน้ำนานๆ เช่น คนล้างจาน จึงมีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคผิวหนัง การบาดเจ็บหรือการฉีกขาดของผิวหนังจะเป็นเหตุให้มีการติดเชื้อ และเชื้อบุกรุกเข้าสู่ภายในได้ เช่นบาดแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก บาดแผลผ่าตัด และบาดแผลอื่นๆ เนื่องจากร่างกายสูญเสีย mechanical defense ยิ่งไปกว่านั้นบริเวณบาดแผลเหล่านี้จะมีเลือดไปหล่อเลี้ยงน้อยลง ทำให้ประสิทธิภาพของ protective immune ลดลง และมีโอกาสเกิดการติดเชื้อ anaerobe และเนื้อเยื่อตายตามมาได้ ซึ่งเป็นสาเหตุที่อันตรายและพบบ่อยในบาดแผลที่ติดเชื้อ เชื้อบนผิวหนัง มือของผู้ฉีดยา เข็ม และผู้ป่วยอื่นๆ จะเป็นแหล่งของเชื้อช่วยโอกาสที่ทำให้เกิดการติดเชื้อจากการฉีดยาได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ Corticosteroid ซึ่งสามารถลดอัตราการหลุดลอกของผิวหนัง ผู้ป่วยเบาหวาน มะเร็ง ขาดสารอาหาร และมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีโอกาสในการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น ปริมาณเชื้อเพียงเล็กน้อยก็สามารถเป็นสาเหตุให้เกิดโรคของกล้ามเนื้อ ข้อต่อ หรือ haemopoietic system การที่เชื้อจะบุกรุกเข้าไปในอวัยวะเหล่านี้ได้ก็ต่อเมื่อมีการติดเชื้อในกระแสโลหิต เชื้อที่ไหลเวียนไปตามกระแสโลหิตยังอาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่กระดูกเกิด acute osteomyelitis ได้ และทำลายข้อต่ออีกด้วย ตารางที่ 6 แสดงปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของผิวหนัง

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของผิวหนัง

Factor		Effect of impairment	Precautionary Measures
Administration of corticosteroids		Decrease rate of surface shedding	Normal epithelial shedding returns when medication is ceased.
Increased androgens		Elevate sebum concentration	Cleansing of skin to discourage accumulation of fatty acids
Increase moisture		Creates a more hospitable environment for proliferation of pathogens	Use of absorbent powders and clothes made of fabrics that allow evaporation to keep surface dry
Obesity		Promotes accumulation of surface moisture in body folds	Loss of weight
Invasive medical procedures		Disrupts physical integrity of skin	Use of sterile equipment and aseptic technique
Wounds		Exposed underlying tissue to environments	Cleansing of wound avoidance of contamination
Minor cuts and abrasive		Disrupts physical integrity of skin	Good hygiene and sanitary habits to prevent wound colony
Burns		Expose underlying tissue, diminish immunological capacity	Avoidance of contamination, use of topical antibiotics
Malnutrition		Impairs immunological system	Adequate diet

## 6. โรคติดเชื้อบนผิวหนัง (68-69)

### 6.1 โรคติดเชื้อบนผิวหนังที่เกิดจากแบคทีเรีย (Bacterial infections of the skin)

การติดเชื้อแบคทีเรียเป็นสาเหตุใหญ่ของการติดเชื้อของผิวหนังหากเกิดจาก pathogenic bacteria species เดียวเป็น primary bacterial skin infection เรียกรวมๆ ว่า pyoderma ได้แก่ impetigo, ecthyma, erysipelas, furunculosis เป็นต้น อุบัติการณ์ของโรคจากสถิติของสถาบันโรคผิวหนังปี พ.ศ. 2537 คิดเป็นร้อยละ 2.3 ของผู้ป่วยโรคผิวหนังทั้งหมด ถ้าเชื้อแบคทีเรียเข้าสู่ผิวหนังที่มีโรคอยู่ก่อนเช่น บาดแผลต่างๆ ผิวหนังอักเสบ เชื้อรา เชื้อไวรัส ก็จะทำให้เกิด secondary bacterial skin infection ทำให้โรคผิวหนังนั้นเป็นอยู่นาน ไม่หายง่ายๆ ส่วนใหญ่มักเกิดจากเชื้อปนๆกัน คือ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus group A*

#### 6.1.1 ลักษณะทางคลินิก

Pyoderma ที่พบบ่อยๆในคลินิก เกิดจาก gram positive bacteria ได้แก่ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus group A* ซึ่งจะให้ลักษณะทางคลินิกต่างๆ คือ

##### 1. Impetigo

เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียของผิวหนังที่ตื้นที่สุดคือเกิดในชั้นหนังกำพร้าทำให้เกิดตุ่มหนองที่ใต้ชั้น Stratum corneum มักพบในเด็กวัยเรียนที่ไม่ค่อยสะอาด ไม่สนใจบาดแผลเล็กๆ น้อยๆ เมื่อเกิดโรคจะติดต่อกันง่ายภายในครอบครัว พบอุบัติการณ์ของโรคประมาณร้อยละ 1 ของผู้ป่วยโรคผิวหนังทั้งหมด จากสถิติของสถาบันโรคผิวหนัง ในปีพ.ศ. 2537 สาเหตุเกิดจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* หรือ *Streptococcus group A* ทำให้แบ่ง impetigo ออกเป็น 2 กลุ่มดังนี้

Impetigo contagiosa เกิดจาก *Streptococcus group A* เมื่อเชื้อปรากฏบนผิวหนัง ประกอบกับมีรอยถลอกขีดข่วน ประมาณ 10 วันต่อมา จึงเกิดผื่นของ impetigo ผื่นจะเริ่มด้วยตุ่มน้ำเล็กๆ ผ่นบาง แล้วกลายเป็นตุ่มหนองอย่างรวดเร็ว แดงง่าย ทำให้บริเวณผื่นจะไปด้วยน้ำเหลืองหนอง ซึ่งบางบริเวณจะแห้งเป็นสะเก็ดกรัง มักพบบริเวณใบหน้า แขนขา หายโดยไม่มีแผลเป็น ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงโตได้ ไม่ค่อยมีอาการ อาจแสบเพียงเล็กน้อย

Bullous impetigo เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียที่เกิดจาก *Staphylococcus aureus* ซึ่งสะสมอยู่ภายใน รูขุมขน พบประมาณร้อยละ 20-40 ของคนปกติ เมื่อเชื้อกระจายสู่ผิวหนังผ่านรอยถลอก ประมาณ 10 วันต่อมาจึงเกิดผื่นของ impetigo โดย toxin ชื่อ exfoliation ทำให้มีการแยกตัวของเซลล์ในชั้นใต้ stratum corneum เกิดตุ่มน้ำพองผ่นบาง ลักษณะผื่นจึงเป็นตุ่มน้ำพองขนาดใหญ่ ฐานไม่ค่อยแดง ภายในมีน้ำใส ซึ่งนานเข้าจึงเริ่มขุ่น บางตุ่มแตกเป็นน้ำเหลืองแห้งกรังสีน้ำตาล ในทารกแรกเกิดที่ยังมีภูมิคุ้มกันต่ำอาจเกิดการแยกตัวของเซลล์ผิวหนัง บริเวณกว้าง พร้อมกับมีไข้เกิดโรคที่เรียกว่า staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)

ในระยะที่ Impetigo ยังเป็นตุ่มน้ำพองอยู่ ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก varicella, herpes simplex, folliculitis ถ้าเป็นระยะที่มีสะเก็ดกรังแล้วอาจดูคล้าย tinea circinata, eczema ได้

## 2. Ecthyma

ลักษณะของ ecthyma คล้าย impetigo เริ่มแบบเดียวกัน แต่การติดเชื้อจะลงลึกไปถึงชั้นหนังแท้ ทำให้เกิดแผล สาเหตุเกิดจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus group A* เช่นกัน มักพบในเด็กวัยเรียนหรือผู้ใหญ่ที่ไม่รักษาความสะอาด เล็บยาว ผิวหนังสกปรก ไม่สนใจบาดแผลเล็กๆน้อยๆ จากรอยถลอกขีดข่วน หรือ รอยแผลจากแมลงกัด หรือเกิดหลังโรคผิวหนังที่มีอาการคันมากๆ เช่น เหา หิด ผิวหนังอักเสบ อีสุกอีใส งูสวัด ผื่นเริ่มเป็นตุ่มแดง หรือตุ่มน้ำ ตุ่มหนองเล็กๆบนฐานสีแดง โตช้าๆ ต่อมาจึงมีสะเก็ดหนาปกคลุม สะเก็ดแข็งสีคล้ำติดแน่น ข้างใต้เป็นน้ำหนอง และแผลลึก ถ้าเป็นนานๆ ขอบแผลจะยกนูนมีสีคล้ำหายด้วยแผลเป็น มักพบที่บริเวณแขน ขาในเด็ก

## 3. Erysipelas and Cellulitis

ก. Erysipelas เป็นอาการอักเสบของผิวหนังในชั้นหนังแท้และ subcutaneous tissue ตื้นๆ รวมทั้งท่อน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียง ส่วน cellulitis เป็นการอักเสบเฉียบพลันของผิวหนังในชั้น subcutaneous tissue ที่ลึกกว่า erysipelas จึงจัดเป็น cellulitis ชนิดตื้น สาเหตุเกิดจาก *Streptococcus group A* ซึ่งมักมาจากระบบทางเดินหายใจ ส่วนน้อยเกิดจาก *Staphylococcus aureus pneumococci* และ *gram negative bacilli* Erysipelas มักพบในเด็กเล็ก และคนชราที่มีโรคดั้งเดิมอยู่ก่อน ได้แก่เบาหวาน ภาวะภูมิคุ้มกันถูกกดจากโรคหรือจากยา ภาวะที่มีการอุดตันของหลอดเลือดหรือน้ำเหลือง เชื้อเข้าทางรอยถลอกแตกแยกของผิวหนัง ซึ่งมักจะไม่เห็น อาจมีไข้อ่อนเพลียนำมาก่อนจึงเริ่มเป็นผื่นแดงสด ต่อมาบวมแข็งตึงเป็นมันคล้ายผิวส้ม ผื่นขยายออกโดยรอบและลุกลามอย่างรวดเร็ว ขอบยกนูนแยกจากผิวหนังปกติชัดเจน แต่กลางผื่นไม่ยุบ คลำดูร้อนเจ็บ บางครั้งบวมจนมีตุ่มน้ำพองเกิดบนผื่น มักพบบริเวณใบหน้าศีรษะ และขา สุดท้ายผื่นยุบลงโดยผิวหนังลอกเป็นขุยและไม่มีแผลเป็น

### ข. Cellulitis

ทางเข้าของเชื้อจะเห็นชัดเจนเช่น ทางบาดแผล หรือทางรอยแตกแยกของผิวหนัง หรือเกิดจากโรคเช่น tinea pedis ผื่นแดงจัดลามออกอย่างรวดเร็ว รอบๆกดเจ็บคลำดูร้อนบวมแข็ง ขอบผื่นไม่ชัด ไม่ยกนูนจากผิวหนังปกติแบบ erysipelas แต่จะค่อยๆกลืนไปกับผิวหนังปกติ ต่อมาน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงโตกดเจ็บ ท่อน้ำเหลืองอักเสบเป็นเส้นสีแดง อาจมีตุ่มน้ำหรือฝี ซึ่งจะแตกและมีเนื้อตายด้วย มักมีไข้ หนาวสั่น อ่อนเพลียร่วมด้วย

#### 4. Folliculitis

เป็นการอักเสบของรูขุมขน ซึ่งอาจมีสาเหตุจากสารเคมี เชื้อรา หรือเชื้อแบคทีเรีย การอักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* ทำให้มีการอักเสบภายในรูขุมขนมี 2 ชนิด คือ superficial และ deep folliculitis

Superficial folliculitis มีลักษณะคล้าย impetigo คือมีตุ่มหนองขนาดเล็กภายในบริเวณรูเปิดของรูขุมขน โดยไม่ทำลายขน มักพบที่ศีรษะในเด็กหรือบริเวณรักแร้ ในผู้ใหญ่พบบริเวณอวัยวะเพศ ถ้าไม่รักษาการติดเชื้อจะลงลึกไปในรูขุมขน เกิด deep folliculitis

deep folliculitis เป็นการอักเสบลึกลงในและรอบรูขุมขน ทำให้เกิดการอักเสบมากกว่า Superficial folliculitis มักเกิดบริเวณหนวดเรียกว่า sycosis barbae มีลักษณะเป็นตุ่มหนองของรูขุมขนบริเวณหนวด จะลุกลามอย่างรวดเร็วหลังโกนหนวด ที่เรียกว่า tinea barbae ซึ่งมักจะมีขนหัก หลุดง่าย และเป็นก้อนๆมากกว่าตุ่มหนอง

#### 5. Furuncle (boil)

เป็น Nodule ลึกๆ ที่มีการอักเสบเกิดขึ้นบริเวณรูขุมขน มักเริ่มจาก superficial folliculitis แล้วลุกลามออกไปนอกรูขุมขน จึงมักเกิดเฉพาะบริเวณที่มีรูขุมขน โดยเฉพาะบริเวณที่มีการเสียดสี และเหงื่อออกมากเช่น คอหน้า รักแร้ ก้น สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* แหล่งเพาะเชื้อมักอยู่ในจมูก ถ้าเกิดที่หน้า เชื้อที่เป็นต้นเหตุอาจเกิดจาก normal flora Furuncle อาจเกิดเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคผิวหนังบางชนิดเช่น หิด เหา ปัจจัยของ host หลายอย่างที่มีส่วนทำให้เกิดโรค ได้แก่ ความอ้วน โรคเลือด โรคเบาหวาน ความผิดปกติของ neutrophil ทั้ง chemotaxis และ killing ได้ยาประเภทสตีรอยด์ cytotoxic drug แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสุขภาพดี ผื่นเป็น nodule สีแดง แฉก กดเจ็บ โตช้าๆ เนื่องจากอยู่ลึกจึงไม่ค่อยแตกเอง แต่จะเจ็บมาก แฉก 3-4 วัน ต่อมาจะนุ่มมีหนองสีเหลืองที่ยอด แล้วจึงแตกเป็นน้ำหนองไหลพร้อมกับมีเนื้อตายจึงหายเจ็บ สูดท้ายหายแดงและยุบลง

#### 6. Carbuncles

เป็น Furuncles ที่รวมกลุ่มกันเป็นบริเวณกว้าง จะเห็นเป็นผื่นแดงแฉกประกอบด้วยหลาย nodule อยู่ลึกๆ มีการอักเสบที่ผิว มีตุ่มหนองหลายตุ่มคล้ายฝีกบว มีการกระจายของเชื้อข้างใต้ระหว่าง fibrous septum ทำให้เกิด abscess หลายอันที่ติดต่อกัน ตุ่มหนองแตกออกเป็นเป็นน้ำหนอง และเนื้อตายตรงกลาง หายช้าๆ ด้วยแผลเป็น มักพบบริเวณต้นคอ ต้นขา และหลัง มีอาการเจ็บมาก มีไข้ และอ่อนเพลีย

จากที่กล่าวมาข้างต้นการติดเชื้อแบคทีเรียบนผิวหนังอาจจำแนกตามลักษณะของการติดเชื้อได้ดังนี้

1. Abscess formation การเกิดเป็นฝี : ฝีที่เกิดจากเชื้อ staphylococcus (boil) และ ฝี ผักบัว (carbuncle) เป็นผลมาจากการติดเชื้อและอักเสบของ hair follicle บนผิวหนัง ซึ่งอาจเรียกว่า folliculitis
2. Spreading infection แผลพุพอง (Impetigo) เป็นแผลที่เกิดขึ้นในชั้น epidermis มีทั้งที่เป็นตุ่มพองหรือเม็ดพุพอง (bullous) สะเก็ดแห้ง (crust) และ ผื่นที่มีหนอง โรคไฟลามทุ่ง (Erysipelas) จะเกี่ยวข้องกับระบบของน้ำเหลืองในผิวหนังชั้น dermis และมีการอักเสบของผิวหนัง ทำให้ผิวหนังแดงร่วมด้วย จะมีอาการปวดและมีไข้ และโรคผิวหนังที่เกิดที่ชั้น subcutaneous เช่น cellulitis ซึ่งจะเป็นการอักเสบเฉียบพลันที่เกิดในชั้น subcutaneous
3. Necrotizing infection การติดเชื้อที่ทำให้เนื้อเยื่อหรือเซลล์ตาย โรคพังผืดอักเสบ (Fasciitis) เป็นการอักเสบที่เกิดจากการตอบสนองต่อการติดเชื้อของ soft tissue ซึ่งอยู่ใต้ชั้น dermis มีลักษณะเป็นพังผืดแบนราบซึ่งเกิดจากการไม่มีเลือดมาหล่อเลี้ยง เนื้อเน่าตาย (gangrene or myonecrosis) เป็นการติดเชื้อและการขาดเลือดมาหล่อเลี้ยงของชั้นกล้ามเนื้อ อาจมีแก๊สเกิดขึ้นจากเมตาบอลิซึมของเชื้อชนิด anaerobe ซึ่งเรียกเนื้อเน่าตายนี้ว่า gas gangrene

### 6.1.2 เชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคติดเชื้อทางผิวหนัง

#### 1. *Staphylococcus aureus* (70)

เป็นแบคทีเรียแกรมบวก มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาด 0.7 - 1.2 ไมครอน รูปร่างกลมมักอยู่เป็นกลุ่มคล้ายพวงอุ้งน โคโลนีของเชื้อมีลักษณะกลมสีเหลืองทอง, ขอบเรียบ, นูนทึบ ลักษณะคล้ายเนย เชื้อนี้เจริญได้ดีในอาหารเลี้ยงเชื้อธรรมดาเกือบทุกชนิด ทั้งในภาวะที่มีออกซิเจนหรือไม่มีออกซิเจน (facultative anaerobe bacteria) อุณหภูมิที่เหมาะสมในการเจริญเติบโตของเชื้อชนิดนี้ คือ 37 องศาเซลเซียสแต่สามารถเจริญได้ในช่วงอุณหภูมิ 10 - 46 องศาเซลเซียส ลักษณะพิเศษของเชื้อชนิดนี้ คือ สามารถสร้าง coagulase enzyme ได้

การที่ *Staphylococcus aureus* ทำให้เกิดโรคได้เนื่องจากเชื้อสร้างสารพิษและเอนไซม์ได้หลายชนิด รวมทั้งคุณสมบัติในการบุกรุก ทำให้เชื้อสามารถก่อโรคได้อย่างกว้างขวาง เนื่องจากเชื้อมีอยู่ทั่วไปตามเยื่อเมือก, ผิวหนัง, จมูก เป็นต้น ดังนั้นถ้ามีการฉีกขาด หรือรอยแผลในบริเวณดังกล่าว ก็ช่วยให้เชื้อก่อความรุนแรงของโรคในระบบอื่นๆ ได้มากขึ้น

โรคที่เกิดจากเชื้อ *S. aureus* (71) ได้แก่

การติดเชื้อทางผิวหนังที่พบได้ทั่วไป เช่น ฝี (boils หรือ furuncles) พบตามบริเวณต่างๆ ของร่างกาย

กุ้งยิง (stye) เป็นการติดเชื้อที่ขอบตา ทำให้ต่อมบริเวณนั้นอุดตัน หรืออักเสบ

หูอักเสบ พบว่าเชื้อทำให้หูชั้นนอกและชั้นกลางอักเสบ  
 ผิวหนังหลุดลอก (Scalp skin syndrome) พบบ่อยในทารกแรกคลอดและเด็กอ่อน  
 สำหรับ systemic infection ได้แก่ ปอดบวม เยื่อหูในหัวใจอักเสบ อาหารเป็นพิษ  
 ลำไส้อักเสบ ซิวก ไช้กระดูกอักเสบ เป็นต้น

### 2. *Staphylococcus epidermidis* (70)

*Staphylococcus epidermidis* มักพบเป็นโคโลนีสีขาว เป็นพวกที่ไม่สร้าง coagulase enzyme พบได้ตามผิวหนัง, บนเยื่อเมือก mucus membrane ของทางเดินหายใจส่วนบน และในช่องหู เช่นเดียวกับที่พบเชื้อ *Staphylococcus aureus* เนื่องจากเชื้อนี้เป็นเชื้อประจำถิ่นในส่วนต่างๆ ของร่างกาย จึงทำให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ เชื้อนี้จัดเป็นเชื้อฉวยโอกาสและปัจจุบันก่อให้เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะผู้ที่มิภูมิคุ้มกันต่ำสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้เชื้อยังสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อที่บาดแผลและเยื่อหูหัวใจอักเสบ เป็นต้น อย่างไรก็ตามความสามารถในการบุกรุกและสร้างสารพิษของเชื้อยังต่ำกว่า *Staphylococcus aureus* ดังนั้นความรุนแรงของโรคจึงไม่เท่า *Staphylococcus aureus*

### 3. *Pseudomonas aeruginosa* (70, 72)

เป็นแบคทีเรียแกรมลบ ลักษณะท่อน ไม่สามารถใช้น้ำตาลในสภาวะที่ไม่มีออกซิเจน (ไม่สามารถหมักย่อยน้ำตาลกลูโคสได้) โดยปกติพบอยู่ในธรรมชาติ เช่น ในดิน น้ำ พืช สัตว์ อาหาร อุจจาระคน และสิ่งของต่างๆ ในปัจจุบันพบว่ามียับยาศักดิ์ยาศัยทำให้ก่อโรคในคนมากขึ้น

เชื้อสามารถเจริญได้โดยไม่ต้องใช้ growth factor และสามารถใช้อินทรีย์เป็นแหล่งสร้างพลังงานได้ง่ายๆ เช่น ใช้แอมโมเนียเป็นแหล่งให้ไนโตรเจน อาจใช้อะซีเตทหรือคาร์บอนไดออกไซด์เป็นแหล่งคาร์บอน ทนต่อความเข้มข้นของเกลือได้สูง แต่ไม่ทนต่อ desiccation เจริญได้ในช่วงอุณหภูมิ 10 - 42 องศาเซลเซียส ชอบเจริญในที่ชื้น ถ้าอยู่ตามร่างกายก็อยู่ตามซอกพับ แขน ขา พบในลำคอได้ร้อยละ 5 และจากอุจจาระร้อยละ 2.3 และมักพบตามสภาพแวดล้อมทั่วไปที่ชื้นๆ

*Pseudomonas aeruginosa* สร้างเอนไซม์ได้หลายชนิด อาทิเช่น Elastase, alkaline protease เอนไซม์ทั้งสองเป็นเอนไซม์ที่ทำลายเนื้อเยื่อทำให้เกิดการเน่าตายของเนื้อเยื่อ รวมถึงการทำลายหลอดเลือด เอนไซม์เหล่านี้จึงเพิ่มความสามารถในการรุกรานเนื้อเยื่อของ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นอย่างดี

*Pseudomonas aeruginosa* เป็นแบคทีเรียฉวยโอกาสมักก่อโรคในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันทั่วไป เช่น การเกิดบาดแผลบนผิวหนัง, ในผู้ป่วยที่มีการสวมใส่อุปกรณ์เข้าร่างกาย ทางเส้นเลือด, ทางเดินปัสสาวะ, ทางเดินหายใจ และในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ เช่น มีจำนวน polymorphonucleus ลดลง หรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน จะสังเกตได้ว่าสถานการณ์เช่นนี้เกิดขึ้นบ่อยครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งสัมพันธ์อย่างยิ่งกับบทบาทของการติดเชื้อในโรงพยาบาลของ *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* ก่อโรคได้ทุกระบบของร่างกาย เช่น เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ, เลือดเป็นพิษ, เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, การติดเชื้อในหู, ตา, กระดูกและข้อ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อที่ผิวหนัง อย่างไรก็ตามในคนปกติอาจพบ *Pseudomonas aeruginosa* บนผิวหนัง และอุจจาระได้

## 6.2 โรคติดเชื้อของผิวหนัง แบ่งตามสาเหตุของเชื้อได้ดังนี้

- 6.2.1 โรคติดเชื้อบนผิวหนังที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย (Bacterial infections) เช่น แผลอักเสบ (Impetigo), Ecthyma, Folliculitis, furuncle, Cellulitis, ไฟลามทุ่ง (erysepelas), วัณโรค (Leprosy) เป็นต้น
- 6.2.2 โรคติดเชื้อบนผิวหนังที่เกิดจากเชื้อรา (Fungal infections) เช่น กลาก (dermatophytosis), Candidiasis, เกื้อน (Tinea versicolor) เป็นต้น
- 6.2.3 โรคติดเชื้อบนผิวหนังที่เกิดจากเชื้อไวรัส (Viral infections) เช่น เริม (Herpes simplex), อีสุกอีใส (Varicella), งูสวัด (Herpes zoster), หูด (Wart) และ หูดข้าวสุก (Molluscum contagiosum) เป็นต้น
- 6.2.4 โรคติดเชื้อบนผิวหนังที่เกิดจากปรสิต (Parasitic infections) เช่น หิด (Scabiasis), พยาธิปากขอ (Creeping eruption), พยาธิตัวจิ๊ด (Gnathostomiasis) เป็นต้น

## ยาทาผิวหนัง

### 1. การออกฤทธิ์ของยาทาที่มีผลต่อผิวหนังชั้นต่าง ๆ (63, 64, 73)

ในช่วงแรกของการใช้ยาทาผิวหนัง จะเกี่ยวข้องกับควบคุมให้หน้าที่ให้การปกป้องของผิวหนังเป็นไปอย่างเหมาะสม เช่นการใช้สารกันแดดเพื่อเพิ่มความสามารถในการป้องกันผิวหนังจากรังสีอัลตราไวโอเล็ต ยาทาฆ่าเชื้อเพื่อป้องกันผิวหนังที่ถูกทำลาย ไม่ให้เกิดการติดเชื้อ และการใช้

สารที่ช่วยให้เกิดความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังเช่นซีมี้ง ครีม โลชั่น เพื่อให้คงคุณสมบัติของผิวหนังได้ภายหลังจากสัมผัสกับอากาศแห้ง ผงซักฟอก หรือสบู่ที่ส่งผลเสียต่อผิวหนัง

ต่อมาจึงได้มีความพยายามที่จะทำให้ยาผ่าน horny layer ของผิวหนังเข้าไปยังส่วนที่เรียกว่า variable epidermis และ dermis ซึ่งเป็นบริเวณที่เกิดโรค รวมทั้งความพยายามที่จะให้ยาสามารถเข้าไปอยู่ในกระแสเลือดเพื่อออกฤทธิ์ต่อไป แทนการใช้ยารับประทาน ยาฉีดและอื่นๆ

เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษา จะต้องสามารถตอบปัญหาต่างๆได้เช่น เราต้องการให้ตำรับที่ใช้ทำอะไร จะนำส่งยาไปที่บริเวณใด เป็นต้น เนื่องจากจะต้องพยายามนำส่งยาไปยังบริเวณที่เกิดโรคโดยเฉพาะและให้บริเวณนั้นมีความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมต่อการออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในการนำส่งยาออกเป็น 5 ส่วนดังนี้

#### 1. การออกฤทธิ์ที่มีผลต่อบริเวณผิวหนังของผิวหนัง

โดยส่วนใหญ่แล้วความต้องการในการออกฤทธิ์ของยาบนผิวหนังของผิวหนัง จะเกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องสำอางค์ หรือ การทำให้เกิดเป็นแผ่นฟิล์มเพื่อปกป้องผิวหนัง เช่นยาทาสำหรับป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ต หรือยาจำพวกซีมี้งที่ป้องกันการระเหยของน้ำจากผิวหนังหรือเพื่อลดการเสียดสีที่อาจเกิดขึ้นบนผิวหนังได้ นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับ topical antibiotic, antiseptic และ deodorant ซึ่งยาเหล่านี้ ต้องการที่จะกำจัดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราบนผิวหนัง โดยตำรับจะต้องปลดปล่อยตัวยา ไปบนผิวหนัง เพื่อให้เกิดฤทธิ์ในการต้านเชื้อแทรกซึมเข้าไปยังผิวของตัวเชื้อและซึมผ่านเข้าไปยังร่องหรือรอยแผลที่มีเชื้ออยู่ จนสามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราได้

#### 2. การออกฤทธิ์ที่มีผลต่อชั้น Stratum corneum

การออกฤทธิ์บนชั้น Stratum corneum มักจะเกิดจากความพยายามในการทำให้ผิวหนังชั้นนี้มีความชุ่มชื้น โดยป้องกันการสูญเสียน้ำที่เรียกว่า Transepidermal water loss หรือเพื่อกระตุ้นให้เกิดการหลุดลอกของผิวหนังชั้นนี้เช่นการใช้ salicylic acid ซึ่งเป็น keratolytic สามารถลด การติดกันของเซลล์ภายใน stratum corneum ทำให้เกิดการหลุดลอกขึ้น นอกจากนี้สารนี้ยังมีสารชนิดอื่นที่มีคุณสมบัติเพิ่มการหลุดลอกเช่น alpha hydroxy acid, propylene glycol และ sulfur เป็นต้น

การออกฤทธิ์ที่ชั้นนี้อาจทำได้จาก 2 ขั้นตอนคือ การปลดปล่อยตัวยาอาจตำรับ และแทรกซึมเข้าไปยัง Stratum corneum อย่างไรก็ตามยาที่ชอบไขมันมากๆจะไม่ผ่านผิวระหว่างชั้นของผิวหนังที่ไม่มีชีวิตหรือชั้น stratum corneum และชั้นที่มีชีวิตซึ่งเป็นชั้นของผิวหนัง (viable epidermis) ที่อยู่ถัดลงมาจากรู้น stratum corneum

### 3. การออกฤทธิ์ที่มีผลต่อชั้นอื่น ๆ ของ epidermis และชั้น Dermis

โดยทั่วไปยาสามารถแทรกซึมผ่านเข้าไปยังเนื้อเยื่อที่มีชีวิตที่อยู่ใต้ผิวหนังชั้น stratum corneum ได้ 3 ทางด้วยกันคือ ผ่านทาง pilosebaceous unit หรือ ทางท่อเหงื่อ หรือ ผ่านชั้น stratum corneum มาโดยตรง จะเห็นได้ว่าคุณสมบัติของ stratum corneum ซึ่งเป็นชั้นของผิวหนังที่ทำหน้าที่ปกป้องไม่ให้สารแปลกปลอมผ่านเข้าสู่ร่างกาย เป็นคุณสมบัติที่ทำให้การซึมผ่านของยาเข้าสู่ร่างกายลงมาออกฤทธิ์ยังบริเวณที่ต้องการยากขึ้น จึงอาจมีความจำเป็นที่ต้องใช้สารเพิ่มการซึมผ่านที่เรียกว่า penetration enhancer โดยสารเหล่านี้จะไปมีผลทำให้ stratum corneum อ่อนแอ และยอมให้ตัวยามาเข้ามายังผนังชั้นถัดลงมาได้

ตัวอย่างการรักษาที่เกิดขึ้นในผิวหนังชั้นนี้คือการให้ยาทา Steroid และ NSAID (non-steroid antiinflammatory drug) ในการรักษาผิวหนังที่มีการอักเสบ หรือเป็นยาทาบรรเทาอาการปวด ยาต้านฮีสตามีน เพื่อบรรเทาอาการคัน เป็นต้น โรคที่อาจเกิดในผิวหนังชั้นนี้ได้แก่ eczema, erythema, papulovesicle , crust รวมถึง อาการที่เกิดการติดเชื้อเป็นฝีหรือตุ่มหนอง และ psoriasis เป็นต้น

### 4. การออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ Skin appendage

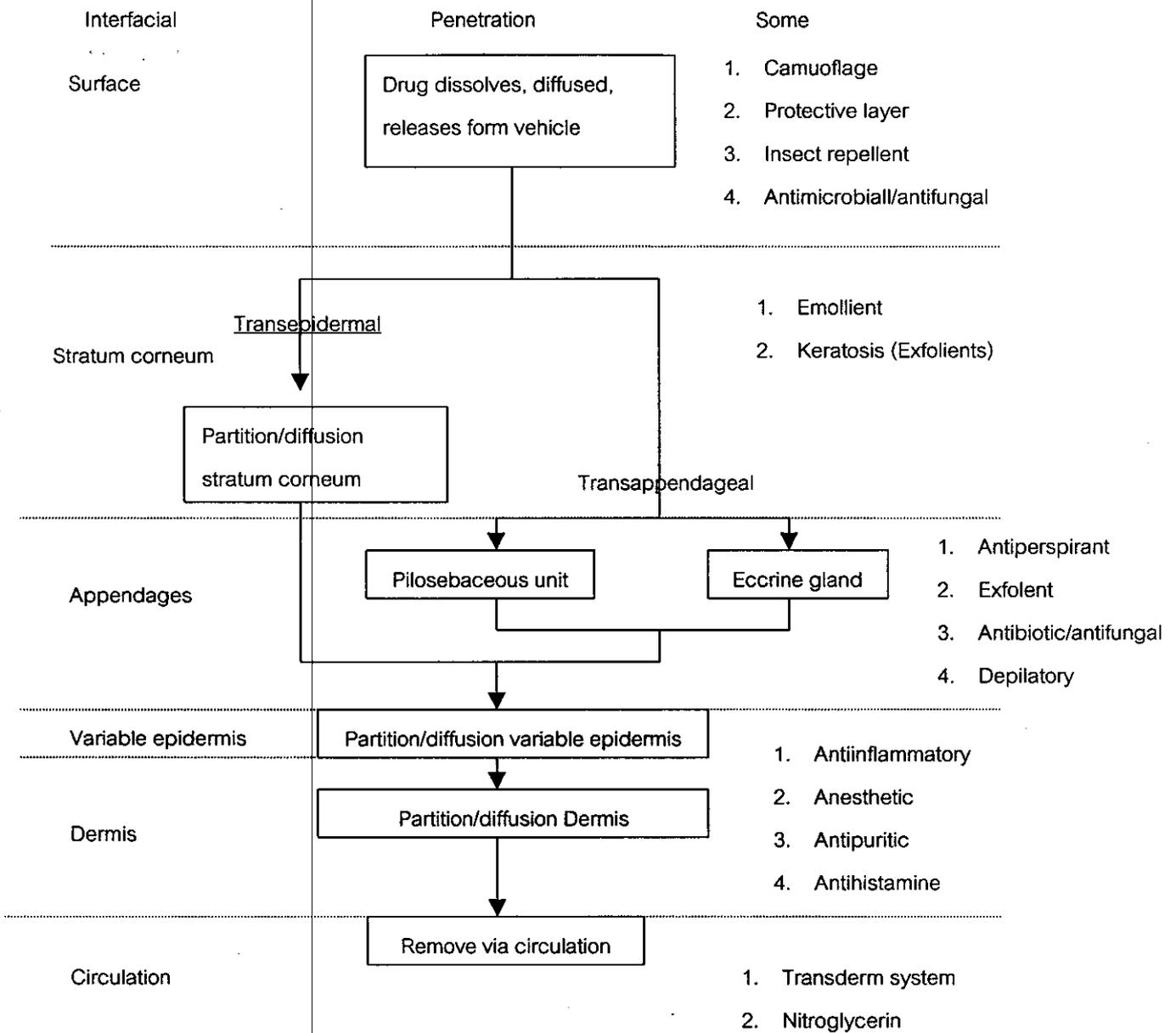
การออกฤทธิ์ในส่วนนี้จะเกี่ยวข้องกับ Antiperspirant เช่น aluminium chloride และ aluminium hydroxychloride ซึ่งจะไม่มีผลต่อ eccrine gland และมีรายงานกล่าวว่ามีผลต่อ apocrine gland ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังอาจเกี่ยวกับยารักษาสิว ซึ่งยาทารักษาสิวได้แก่ salicylic acid, benzyl peroxide, tretinoin หรืออาจเป็นยาปฏิชีวนะเช่น tetracycline, erythronmycin และ clindamycin เป็นต้น และเกี่ยวข้องกับยาทากำจัดเส้นขน ได้แก่สาร Strontium หรือ barium sulfide และสารจำพวก thioglycolate รวมถึงการรักษาเชื้อในเล็บ หรือการติดเชื้อที่เกิดขึ้นที่บริเวณที่มี keratin มากๆ เช่น stratum corneum และเส้นผม ด้วยการใช้ยาทา clotrimazole, Miconazole และ thiabendazole

ปัญหาในการรักษาโรคที่เกิดที่ skin appendage คือจะต้องมั่นใจว่าตัวยาคือจะแทรกซึมเข้าไปยังบริเวณที่เกิดโรคได้ ไม่ใช่สิ่งง่ายที่จะสามารถทำให้มีปริมาณของยาใน skin appendage มีสูงมากเพียงพอในการรักษา ดังเช่นการรักษาสิว ที่ต้องการให้มีปริมาณของยาปฏิชีวนะเข้าไปใน sebaceous gland เนื่องจากในการททายาบนผิวหนัง ยาอาจเป็นสารที่ชอบไขมัน แต่ไม่สามารถเข้าได้กับส่วนที่ชอบน้ำของ viable epidermis และ dermis จึงไม่สามารถจะแทรกซึมผ่านเข้าไปยังต่อม sebaceous gland ซึ่งมี sebum ที่ชอบไขมันอยู่ภายใน

### 5. การออกฤทธิ์ที่มีผลเข้าไปในระบบกระแสโลหิตโดยผ่านการดูดซึมจากผิวหนัง

การดูดซึมของยาทาภายนอกเข้าสู่กระแสโลหิตมีข้อจำกัด เนื่องจากการดูดซึมยาเข้าไปในกระแสโลหิตโดยผ่านทางผิวหนัง stratum corneum อาจเป็นไปได้บ้าง และจากผลที่ทำให้เกิด

การสูญเสียยาอื่นๆ เช่น การถูกชะล้าง การสูญเสียยาโดยติดเสื้อผ้า หรือสูญเสียยาไปพร้อมๆ กับการหลุดลอกออกของ stratum corneum ทำให้ตัวยาไม่สามารถออกฤทธิ์ เมื่อเทียบกับการให้ยาโดยการฉีดหรือจากทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องในการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง เช่น ตำแหน่งของผิวหนัง อายุ และอื่นๆ ทำให้ยากต่อการควบคุมปริมาณการดูดซึมยาเข้ากระแสเลือด อย่างไรก็ตามมีการทดลองได้ผลในการรักษา motion sickness (อาการเมารถเมาเรือ) จากการใช้ Scopolamine transdermal system และการบรรเทาอาการปวดหน้าอก จากการใช้ 2% nitroglycerine ointment เป็นต้น เส้นทางการยาผ่านผิวหนัง และตัวอย่างการรักษาโรคในชั้นต่างๆ แสดงไว้ในรูปที่ 6



รูปที่ 6 เส้นทางของยาผ่านผิวหนัง และตัวอย่างการรักษาโรคในชั้นต่างๆ

การเลือกยาพื้นให้ถูกต้องเป็นสิ่งสำคัญ จะต้องเหมาะสมกับ ลักษณะของการเกิดโรค หรือรอยแผลที่เกิดขึ้น เช่น แผลที่เริ่มเป็นหรือแผลเรื้อรัง ถ้าแผลที่เริ่มเป็นเฉียบพลันจะมีอาการบวมแดง คันหรือมีตุ่มน้ำใส ดังนั้นการรักษาคควรจะใช้ยาพื้นที่เป็นน้ำหรือมีน้ำอยู่ด้วย การระเหยของน้ำ จะทำให้ผิวเย็นและแห้งเร็วลดอาการคันได้ นอกจากนี้ยังช่วยให้เส้นเลือดหดตัวด้วย และยังช่วยทำความสะอาดผิวหนังบริเวณที่เป็น ถ้าหากใช้ยาขี้ผึ้งหรืออิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำมันจะไปปกคลุมแผลลดการระเหยของน้ำทำให้แผลไม่แห้ง และทำให้อุณหภูมิของแผลสูงขึ้น ผลที่ตามมาคือ เชื้อแบคทีเรียจะเจริญดีขึ้น ทำให้เกิดอาการคัน และยากที่จะทำความสะอาด ดังนั้นฤทธิ์ในการลดการอักเสบหรือคันจะน้อยกว่ายาพื้นที่เป็นน้ำหรืออิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ แต่หลังจากแผลแห้งแล้วเมื่อใช้น้ำหรือยาพื้นที่เป็นน้ำต่อไปนานๆจะทำให้ผิวหนังแห้งและแตกได้

สำหรับแผลเรื้อรัง ใช้ได้ทั้งที่เป็นเจล ครีมและยาขี้ผึ้ง ซึ่งยาพื้นที่กล่าวนี้จะช่วยทำให้ผิวหนังเกิด Hydration ทำให้ stratum corneum นุ่ม ทำให้ตัวยามีการดูดซึมได้สูง ยิ่งถ้ามีการปกคลุมไม่ให้น้ำระเหยและมีการ hydrate มากเท่าใด ตัวยาจะมีโอกาสดูดซึมได้มากขึ้นเท่านั้น

## 2. เกลส์ซัณฑ์เจล (74)

เกลส์ซัณฑ์เจล เป็นรูปแบบของการให้ยาทาทางผิวหนังที่ได้รับความนิยมอย่างกว้างขวางมากรูปแบบหนึ่ง เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติที่ดีลักษณะสวยงามน่าใช้เมื่อเทียบกับยาเตรียมในรูปแบบอื่น มีประสิทธิภาพทางการรักษาที่ดี แต่ในการเตรียมมักประสบปัญหายุ่งยากที่จะให้ได้รับผลิตภัณฑ์ที่ดี มีลักษณะเป็นเจลใส มีคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีที่ดี รวมทั้งมีประสิทธิภาพทางการรักษาที่ดีด้วย

### 2.1 คำนิยามเจล

เป็นผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งกึ่งเหลวที่มีความหมายกว้าง มีรูปลักษณะตั้งแต่เป็นแผ่นเจลาตินเนื้อแน่น จนถึงเป็นคอลลอยด์แขวนตะกอน หรือเป็นจาร์บี เป็นระบบที่มี 2 วัตถุประสงค์แทรกอยู่ระหว่างกันตามคำนิยามใน USP (United State Pharmacopoeia) เจลเป็นผลิตภัณฑ์กึ่งแข็งกึ่งเหลวที่อาจเป็นยาแขวนตะกอนของสารอนินทรีย์ขนาดเล็กหรือเป็นโมเลกุลของสารอนินทรีย์ขนาดใหญ่ที่มีของเหลวแทรกอยู่ กรณีแรกได้แก่ aluminium hydroxide gel, bentonite magma ซึ่งมีโครงสร้างสามมิติเป็นเหมือนกองไฟตลอดเนื้อเจล เป็นระบบ 2 วัตถุประสงค์ที่แท้จริงเนื่องจากสารอนินทรีย์ไม่ละลายในน้ำ ส่วนกรณีหลังเป็นโพลิเมอร์จากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์มีการเรียงตัวเป็นซัดหรือเป็น

เส้นสานกันเป็นโครงสร้าง กรณีนี้ดูเป็นเนื้อเดียวกันตลอด คือมีโมเลกุลละลายอยู่สม่ำเสมอ แต่เมื่อพิจารณาระดับจุลภาคจะเป็น 2 วัฏภาค คือมีโพลิเมอร์ขนาดคอลลอยด์กระจายอยู่ในตัวทำละลาย แรงระหว่างหน่วยย่อยของคอลลอยด์ไม่ว่าจะเป็นสารอนินทรีย์หรืออินทรีย์ก่อตัวเป็นโครงสร้างโดยมีของเหลวแทรกอยู่สม่ำเสมอ เจลจึงมีลักษณะอยู่ระหว่างของเหลวและของแข็ง

## 2.2 ประเภทของเภสัชภัณฑ์เจล

2.2.1 หากแบ่งตามชนิดของสารที่แขวนลอย เจลอาจแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

- ก. Inorganic gel ประกอบด้วยอนุภาคของสารอนินทรีย์ขนาดเล็กแขวนลอยอยู่ รวมถึงพวก gelatinous precipitation และ inorganic jellies ด้วย
- ข. Organic gel และ jelly ประกอบด้วยโมเลกุลของสารอินทรีย์ขนาดใหญ่ที่ถูกแทรกซึมโดยของเหลว

2.2.2 หากแบ่งตามวัฏภาค จะแบ่งเจลออกได้เป็น 2 ประเภทคือ

ก. Single phase system

ประกอบด้วยสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ หรือคอลลอยด์ของสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ กระจายสม่ำเสมอในของเหลว มักจะมีแรง van der Waals เชื่อมโยงระหว่างหน่วยของโมเลกุลอย่างแน่นหนาทำให้เกิดเป็น crystalline และ amorphous region ขึ้น ไม่สามารถแบ่งแยกระหว่างโมเลกุลที่กระจายตัวอยู่ (dispersed molecule) กับ dispersion medium ได้จึงเรียกว่าเป็น one phase system เจลที่ได้จะมีความเป็นเนื้อเดียวกันตลอด (homogenous) Single phase gel อาจประกอบด้วย synthetic macromolecule เช่น carbopol หรือ gum เช่น tragacanth gel หรือ carboxymethyl cellulose gel หรืออาจเรียกว่า mucilage

ข. Two phase system

เป็นเจลที่เตรียมจากคอลลอยด์อินทรีย์ที่มีขนาดอนุภาคเล็กๆ กระจายตัวอยู่ เช่น อลูมิเนียมไฮดรอกไซด์เจล ถ้าหากอนุภาคมีขนาดค่อนข้างใหญ่หรืออนุภาคขนาดเล็กมารวมกลุ่มกันเป็น floccule เรามักเรียกระบบนั้นว่า magma หรือ milk เช่น bentonite magma หรือ magnesium magma ซึ่งเจลในระบบนี้มีความคงตัวไม่ค่อยดีนักแต่สามารถกระจายตัวได้ใหม่อีก และจะมีคุณสมบัติเป็น thixotropic คือเมื่อตั้งทิ้งไว้จะมีลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลว แต่ถ้ามีแรงไปกระทำหรือเกิดการเขย่าจะกลายเป็นของเหลว ซึ่งจำเป็นจะต้องเขย่าก่อนจะนำไปใช้เพื่อให้ได้เจลที่มีความสม่ำเสมอ บางครั้ง two phase gel อาจเรียกอีกชื่อว่า inorganic gel

Single phase gel เป็นที่นิยมสำหรับในทางเภสัชกรรมและเครื่องสำอางมากกว่า two phase gel เนื่องจากคุณสมบัติที่ดีหลายๆประการของ single-phase gel คือ เป็นเจลที่มี

ลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลว มีลักษณะเป็นเจลใสสวยงามน่าใช้ สามารถทาผิวหนังได้ง่ายและล้างออกได้ง่ายเช่นกัน ตารางที่ 7 แสดงสารก่อเจลในทางเภสัชกรรม (76)

ตารางที่ 7 แสดงประเภทของสารก่อเจล

For Aqueous Liquids	For Nonaqueous Liquids, solvents, and oils
Carbomers	Clays and organoclays
Cellulosics	Colloidal silicon dioxide
Colloidal silicon dioxide	Low HLB surfactants
Gelatin	Modified cellulose
Natural gum (algins, pectins, carrageenans, xanthans)	Polyethylene
Nonionic surfactants	
Starches	

2.2.3 หากแบ่งตามชนิดของของเหลวที่มีสารกระจายตัว จะแบ่งเจลได้เป็น 2 ชนิด คือ

2.2.3.1 Organogels เจลที่มีของเหลวอินทรีย์เป็น dispersion phase เช่น petrolatum มีลักษณะเป็นเจลกึ่งแข็งกึ่งเหลวที่ประกอบด้วยส่วนที่เป็นของเหลวร่วมกับ protosubstance และ crystalline wax fraction ส่วนที่เป็นผลึกจะทำให้เจลมีลักษณะของแข็ง ขณะที่ protosubstance หรือ gel former จะทำให้ระบบมีความคงตัว คุณสมบัติทางกายภาพต่างๆ ขึ้นอยู่กับส่วนประกอบทางเคมีที่เป็นองค์ประกอบอยู่

ตัวอย่าง organogel

- Hydrocarbon type ได้แก่ Petroleum, mineral oil, polyethylene gel
- Animal and vegetable fat ได้แก่ lard, Hydrogenated vegetable oils, theobroma
- Soap base grease ได้แก่ aluminium stearate, mineral oil gel
- Hydrophilic organogel ได้แก่ Lard hydrogenated

ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

ก. Hydrocarbon type

ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดเป็นส่วนประกอบของ Mineral oil และ polyethylene resin ในรูปของเจลที่เรียกว่า Plastibase องค์ประกอบจะถูกผสมกันในอุณหภูมิที่สูงและทำให้เย็นตัวอย่างรวดเร็ว จะได้ยาพื้นที่มีลักษณะอ่อนนุ่ม เนื้อเนียนไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง

เป็นกลาง มีดัชนีความหนืดที่สูงและมี Thermal coefficient ของความหนืดต่ำ เช่น ความคงตัวจะเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เมื่อมีอุณหภูมิเปลี่ยนแปลง เจลที่เกิดขึ้นมีโครงสร้างเป็นสามมิติของ resin crystallite ร่วมกับ filament ของ amorphous resin interpenetrate โดย mobile oil phase การเคลื่อนที่ของ oil เข้าใจว่าจะช่วยทำให้ตัวยาที่ละลายได้มีการสัมผัสกับผิวหนังได้ดีในขณะทาเบสไปที่ผิวหนัง

#### ข. Soap base grease

อาจเรียกว่าเป็น jelly ประกอบด้วยการจัดเรียงตัวของ metallic soap fiber ในรูปของ rod ribbon หรือ twist strand ซึ่งสานเป็นใยใน hydrocarbon oil เช่น Aluminium stearate ร่วมกับ heavy mineral oil เป็นผลิตภัณฑ์ที่ดีมาก จะมีความเปลี่ยนแปลงน้อยมากในย่านของอุณหภูมิ 8-45 °C การเติม anhydrous lanolin ทำให้มีอำนาจการดูดซับได้มากและสามารถรวมกับยาได้มากขึ้น เกิดเป็น ointment ที่ความคงตัว

hydrophobic organo gel เหล่านี้อาจถูกจัดอยู่ในยาเตรียมประเภทขี้ผึ้งก็ได้ ทั้งนี้เนื่องจากมี สารกระจายตัวเป็น hydrocarbon oil ซึ่งมีความมันในการทา (75)

#### ค. Hydrophilic organogel

Polar organogel รวมถึง polyethylene glycol ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงๆ ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีคือ carbowax สามารถละลายน้ำได้ถึง 75% มีลักษณะคล้ายเจล และเมื่อจับตัวคล้าย petrolatum เป็นพวก nonionic และค่อนข้างคงตัว แต่มีข้อเสียคือเมื่อดูดซับน้ำได้มากกว่า 3% จะกลายเป็นของเหลวและจะเหลวเมื่อมี salicylate, benzoate, phenol และ phenolate เนื่องจากเกิด complexation

2.2.3.2 Hydrogel เป็นเจลที่มีน้ำเป็น dispersing medium เบสที่อยู่ในประเภทนี้ รวมถึงสารที่กระจายได้ในลักษณะคอลลอยด์หรือละลายในน้ำประกอบด้วย คอลลอยด์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic colloid) เช่น silica bentonite, pectin, sodium alginate, methyl cellulose ซึ่งมีความเข้มข้นสูงจะทำให้เกิดเป็นเจลกึ่งแข็งกึ่งเหลว (semisolid gel)

ตัวอย่าง hydrogel

- organic hydrogels

กลุ่มนี้รวมทั้ง natural และ synthetic gum เช่น tragacanth, pectin, sodium alginate, methyl cellulose และ sodium carboxymethylcellulose

Sodium alginate ได้ใช้ในการผลิตเจล ซึ่งสามารถใช้เป็นเบสยาขี้ผึ้งได้ ถ้ามีความเข้มข้นมากกว่า 2.5% และร่วมกับ calcium soluble solute จะได้เจลที่มีความแข็งอยู่ระหว่าง pH 5-10

Methyl cellulose, Hydroxyethyl cellulose , Sodium carboxymethyl cellulose เป็น cellulose product ที่อาจเป็นเบสในยาเตรียมขี้ผึ้ง

- Inorganic hydrogel ได้แก่ bentonite gel, colloical magnesium silicate gel

Bentonite ใช้เป็นเบสของยาขี้ผึ้งในความเข้มข้น 10-25% โดยใช้ 10% glycerin เป็น humectant การแยกชนิดของเจล

2.2.4 หากพิจารณาถึงคุณสมบัติ dehydration และ rehydration ของเจล อาจจำแนกเจล ออกได้เป็น 2 ชนิด คือ elastic gel และ non elastic gel

2.2.4.1 Elastic gel เป็นเจลที่มีความยืดหยุ่นได้ คือมี elasticity เช่น gelatin gel เมื่อเกิด dehydrate เป็นบางส่วน จะทำให้เกิดเป็น elastic solid ขึ้นแต่ก็สามารถจะทำให้กลับเป็น sol ตามเดิมได้ เมื่อเติมน้ำแล้วนำไปอุ่นเล็กน้อย หรือพวก starch, pectin sol พวกนี้จะมีคุณสมบัติ เป็น elastic เมื่อตั้งทิ้งให้เย็น

2.2.4.2 Non elastic gel เป็นเจลที่ไม่มีความยืดหยุ่น เช่น silica gel และ gelatinous precipitate ของพวก hydroxide ของพวกโลหะเช่น iron, aluminium bead ทั้งนี้เนื่องจากเจลจะ กลายเป็นผงหรือเกล็ด และเสีย elasticity เมื่อทำให้แห้ง

### 2.3 Rheological properties

เจล มีลักษณะการไหลเป็น แบบ pseudoplastic คือไม่มี yield value เป็นแบบ shear thinning system มีการไหลผ่านจุดตั้งต้นแล้วค่อยๆ ไต่ขึ้นยิ่งเขย่าแรงจะยิ่งไหลดีขึ้น ยิ่งเพิ่มอัตรา ของแรง shear ความหนืดยิ่งลดลง ไม่สามารถแสดงความหนืดเป็นจุดเดียวได้ ในกรณีของสาร ละลายของ โพลีเมอร์ซึ่งจะกักเก็บน้ำหรือตัวทำละลายเข้าไว้ใน การออกแรงกระทำมีผล 3 แบบ คือ

1. เส้นสายของโพลีเมอร์จะคลี่คลายออก ทำให้แรงต้านทานต่อการไหลลดลง
2. จำนวนน้ำที่ถูกกักอยู่ในน้ำมัน จะลดลงและถูกเบียดออกไป
3. เส้นสายของโพลีเมอร์คลี่ขยายตัว

### 2.4 ความปลอดภัยและความเป็นพิษ

โพลีเมอร์ที่นำมาใช้ต้องมีความปลอดภัย ไม่เป็นพิษ เป็นภัยต่อผู้ใช้ และวิธีการเตรียม เจล โดยใช้ตัวทำละลายต่างๆ ตัวทำละลายเหล่านั้นหรือารปรุงแต่งอื่นต้องปราศจากความเป็นพิษ และมีความปลอดภัยด้วย

## 2.5 ความเข้ากันได้ของตัวยาและเจลเบส

ความเข้ากันได้ ของตัวยาและเจลเบสเป็นสิ่งสำคัญมากประการหนึ่ง อาจกล่าวได้ว่าเป็นสิ่ง ที่สำคัญประการแรกที่ต้องคำนึงถึงในการเตรียมผลิตภัณฑ์เจล เมื่อทราบคุณสมบัติของเจลเบสและ ของตัวยาแล้ว ในการเลือกเจลเบสให้เหมาะสมกับตัวยานั้น ต้องคำนึงถึงความเข้ากันได้ของเจลเบส นั้นกับตัวยาด้วย

หากตัวยาละลายยากมากหรือไม่ละลายน้ำ แต่อาจละลายได้ในตัวทำละลายที่ไม่เพียง ประสงค์ แม้จะใช้ตัวทำละลายร่วมแล้วก็ยังละลายไม่ดี อาจต้องใช้ตัวยานั้นเป็นผงละเอียด แขนวลอยอยู่ในเจลเบส ซึ่งพบว่าผงยาที่ผ่านแรงเบอร์ 200 มีขนาดประมาณ 74 ไมครอน เป็น อนุภาคที่เมื่อจับต้องแล้วจะปราศจากความรู้สึก คือไม่สามารถรู้สึกได้ เมื่อทาไปบนผิวจะรู้สึกเนียน ผิวคล้ายทาแป้ง จึงสามารถนำมาผสมร่วมกับเจลเบสให้เป็นเนื้อเดียวกันได้ ซึ่งทั้งนี้ต้องมีวิธีการของ การผสมผงยาเข้ากับเจลเบสโดยไม่ทำให้ผงยาเกาะรวมตัวกันเป็นก้อน หรือทำให้เกิดฟองอากาศใน เนื้อของผลิตภัณฑ์ จะได้ผลิตภัณฑ์ของผงยาแขวนลอยอยู่ในเจลเบส มีลักษณะเป็นเจลขุ่น มีสีตาม สีของผงยาหรืออาจแต่งสีได้ตามต้องการ

### บทที่ 3

#### ระเบียบวิธีวิจัย

##### วัตถุประสงค์และสารเคมี

1. ผงยาจากส่วนของลำต้นเหนือดินของฟ้าทะลายโจร และต้นสดเก็บจากสถานปฏิบัติธรรม ศรีระชอโคก อำเภอกันทรลักษ์ จังหวัดศรีสะเกษ
2. เชื้อแบคทีเรียและเชื้อราที่ก่อโรคทางผิวหนัง (*Pseudomonase aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureuse* ATCC 25927, *Staphylococcus epidermidis*) จาก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ จังหวัด นนทบุรี
3. Andrographolide standard (Fluka chemika<sup>®</sup>, Germany)
4. อาหารเลี้ยงเชื้อเหลว (Difco<sup>®</sup> Tryptic soy broth, Difco laboratories, U.S.A)
5. อาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar (SDA) (Merck<sup>®</sup>, Germany)
6. ผงวุ้น (Bacto<sup>®</sup> agar, Difco laboratories, U.S.A)
7. 95 %v/v ethanol (Merck<sup>®</sup>, Germany)
8. Acetone (BAKER ANALYZED<sup>®</sup>, A.C.S Reagent, U.S.A)
9. Benzene (UNIVAR<sup>®</sup>, Australia)
10. Hexane (Baker Analyzad<sup>®</sup> A.C.S Reagent, U.S.A)
11. Chloroform ((Baker Analyzad<sup>®</sup> A.C.S Reagent, U.S.A)
12. sodium hydroxide (Merck<sup>®</sup>, Germany)
13. potassium hydroxide (Merck<sup>®</sup>, Germany)
14. 3,5 dinitrobenzoic acid (Fluka<sup>®</sup> chemilca, Germany)
15. ผงถ่าน (Activated charcoal)
16. Karl fisher reagent (Carlo Erba<sup>®</sup> Reagenti, Italy )
17. Methanol Karl fischer grade (Carlo Erba<sup>®</sup> Reagenti, Italy )
18. glyceryl monostearate SE (Germany)
19. soybean oil (Pharma (Thai) Co., LTD, Thailand)

### วัตถุดิบและสารเคมี (ต่อ)

20. olive oil (Pharma (Thai) Co., LTD, Thailand)
21. vitamin E acetate (Germany)

### วัสดุอุปกรณ์และเครื่องมือ

1. เครื่องบดสมุนไพร (FRITSCH<sup>®</sup>, Germany)
2. เครื่องส่องโครมาโตกราฟฟี (Desaga<sup>®</sup>, Germany)
3. Meter Karl fisher titrator (Meter Teldo<sup>®</sup>)
4. Soxhlet extractor (Quickfit, England)
5. เครื่องทำ Lyophilization (Dura Dry<sup>®</sup>, U.S.)
6. Rotary evaporator (BUCHI<sup>®</sup>, Switzerland)
7. เครื่องกรองสูญญากาศ (Scientific promotion, Germany)
8. Electrothermal (Matsukami, Japan)
9. Paper disc (Rundfilter<sup>®</sup>, Schleicher & Schuell, Germany)
10. Spectrophotometer (Novaspec<sup>®</sup> II, Pharmacia Biotech, England)
11. ตู้บ่มเพาะเชื้อ (Heraeus<sup>®</sup> incubator, Germany)
12. Sonicator (Bransonic<sup>®</sup>, U.S.A)
13. Lamina air flow (Holten<sup>®</sup> lamina, Denmark)
14. Hot air oven (WTC binder<sup>®</sup>, Germany)
15. Autoclave (Omron<sup>®</sup>, Japan)
16. เครื่องผสมสารในหลอดทดลอง (Maxi Mix<sup>®</sup> II, Thermolyne, USA)
17. Vernier caliper
18. Cork borer ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร
19. Pipetted Aids (Drummod<sup>®</sup>, Pennsylvania)
20. Brookfield cone&plate viscometer
21. เครื่องวัดขนาดอนุภาคโดยวิธี Sieving method (Retsch<sup>®</sup>, Germany)
22. Bioocclusive transparent dressing
23. Elastic bandage

24. Albino Rabbit (young adult New Zealand white rabbit)
25. Dessicator
26. TLC tank
27. Silica gel GF 254, precoated

## วิธีการดำเนินการ

### 1. การจัดเตรียมต้นสดและผงฟ้าทะลายโจร

1. เก็บต้นสดฟ้าทะลายโจร ขณะที่กำลังออกดอกจากสถานปฏิบัติธรรมศรีชะเอโศก อำเภอกันทรลักษณ์ จังหวัดศรีสะเกษ ในช่วงเดือนสิงหาคม – กันยายน
2. ทำการล้างด้วยน้ำสะอาดเพื่อขจัดสิ่งปนเปื้อนออก และนำส่วนเหนือดินของต้นฟ้าทะลายโจรมาล้างเป็นชิ้นเล็กพอประมาณ
3. ทำการอบให้แห้ง โดยใช้ตู้อบ ที่อุณหภูมิประมาณ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 20 ชั่วโมง
4. นำมาบด โดยใช้เครื่องบดสมุนไพรให้มีขนาดที่สามารถผ่านแร่งร่อนแบ่งได้
5. เก็บผงฟ้าทะลายโจรที่ได้ไว้ใน dessicator และภายในตู้มีดป้องกันแสง

### 2. การตรวจเอกลักษณ์ของต้นฟ้าทะลายโจร

ทำการตรวจสอบเอกลักษณ์ของต้นฟ้าทะลายโจร โดยใช้การตรวจพิสูจน์ทางพฤกษศาสตร์ (Botanical identification)

### 3. การตรวจเอกลักษณ์ของผงฟ้าทะลายโจร

3.1 การตรวจสอบโดยใช้ประสาทสัมผัสเพื่อคุณลักษณะของผงฟ้าทะลาย อันได้แก่ลักษณะผงยา สี กลิ่นและ รส

3.2 การตรวจสอบโดยใช้วิธีทางเคมี

3.2.1 ใช้ผงแห้งประมาณ 2 กรัมใส่ลงใน test tube แล้วเปิดปากหลอดด้วยกระดาษกรองชุบ 20% Sodium hydroxide จากนั้นนำไปให้ความร้อนบน water bath ประมาณ 5 นาที นำกระดาษกรองที่อังบนปากหลอดไปส่อง UV ที่ความยาวคลื่น 365 nm กระดาษกรองจะเรืองแสงสีเขียว ถ้าสมุนไพรมีสารประกอบพวก lactone glycoside

3.2.2 ใช้ผงยา 1 กรัม ใส่ในแอลกอฮอล์ 20 มิลลิลิตร นำไปต้มจนเดือด จากนั้นนำไปกรอง แล้วนำสารละลายที่กรองได้ 1 มิลลิลิตร มาเติมผงถ่านจำนวน 0.3 กรัมลงไป หลังจากนั้นจึงนำไป

กรองอีกครั้ง เติม 3,5 dinitrobenzoic acid และ alcoholic potassium hydroxide จำนวนเท่าๆ กัน ซึ่งหากเป็นสารที่มี lactone ring สารละลายจะเปลี่ยนเป็นสีม่วงแดง

4. การหาขนาดอนุภาคเฉลี่ยของผงฟ้าทะลายโจรโดยใช้วิธี Sieving method (27)

4.1 เรียงเบอร์ร่ง ขนาดหยาบไปหาขนาดละเอียด จากบนลงล่างตามลำดับดังนี้ เบอร์ร่ง 40, 80, 100, 200 และ 325

4.2 ชั่งผงฟ้าทะลายโจรจำนวน 30 กรัมใส่ร่งขนาดหยาบสุดท้ายที่อยู่ด้านบน ตั้งเวลาร่ง 30 นาที

4.3 นำผงยาที่ค้างอยู่ในแต่ละร่งไปชั่ง แล้วนำไปคำนวณหาขนาดเฉลี่ยของอนุภาค

5. การตรวจสอบปริมาณน้ำในผงฟ้าทะลายโจร โดยใช้เครื่อง Karl fisher titrator

5.1 นำอุปกรณ์ต่างๆ มาทำให้แห้งโดยการอบที่ 105 องศาเซลเซียส และทำให้เย็นภายใน dessicator ก่อนทำการทดสอบ

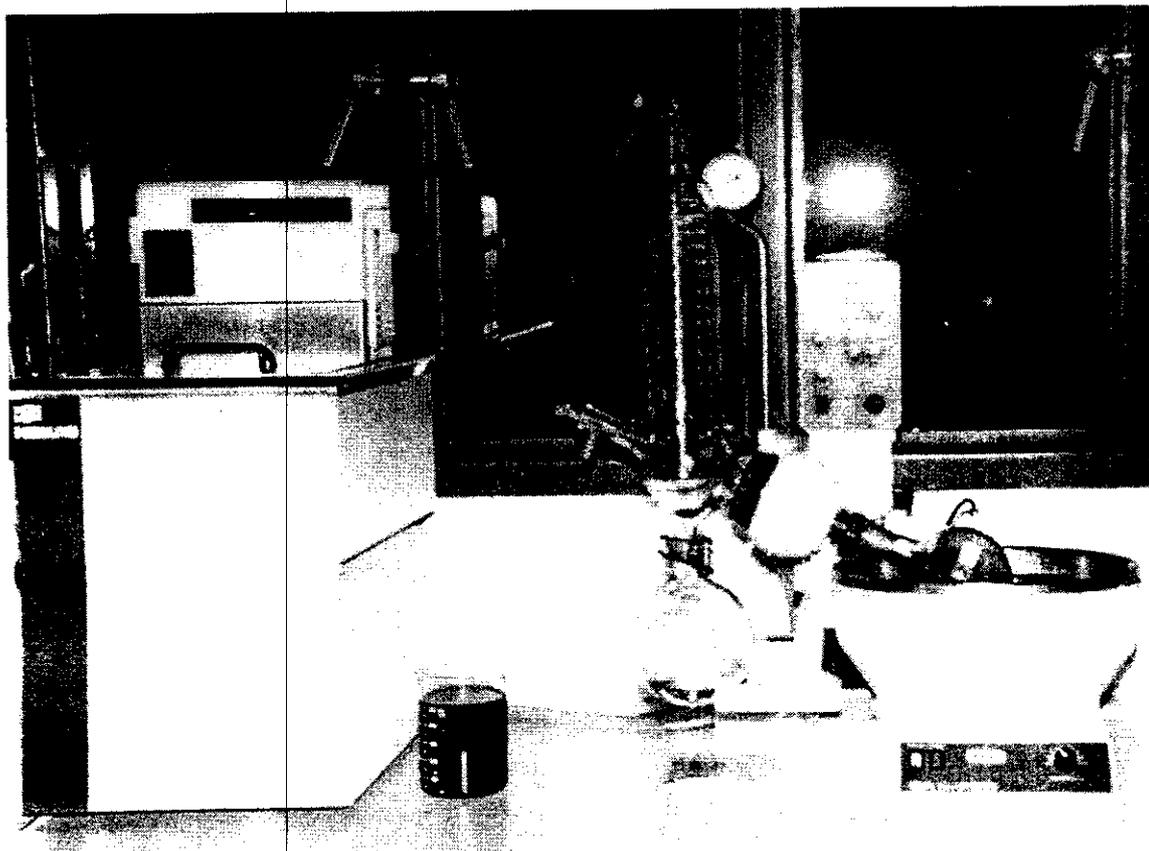
5.2 ชั่งผงฟ้าทะลายโจรมา 0.1 กรัม แล้วนำมาวิเคราะห์หาปริมาณน้ำด้วยเครื่อง Karl fisher titrator

5.3 เครื่อง Karl fisher จะคำนวณปริมาณน้ำที่มีในผงฟ้าทะลายโจร

6. การเตรียมสารสกัด

6.1 การสกัดแบบต่อเนื่อง โดยการใช้ Soxhlet extractor (78)

วิธีในการสกัดผงฟ้าทะลายโจรทำได้โดย การสกัดผงฟ้าทะลายโจรจำนวน 135 กรัม ด้วย มาสกัดด้วยตัวทำละลายที่ใช้คือ 95 % v/v ethanol, acetone, benzene และ hexane จนไม่มีสีเขียวของผงฟ้าทะลายโจร ใช้เวลาประมาณ 3-4 วัน แล้วนำสารสกัดที่ได้ไปกรองผ่านกระดาษกรอง ด้วยเครื่องกรองระบบสุญญากาศ หลังจากนั้นนำไประเหยโดยใช้ rotary vacuum evaporator ที่ อุณหภูมิ 40-50 องศาเซลเซียส จนกระทั่งได้สารสกัดฟ้าทะลายโจร ดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 แสดงการระเหยสารสกัดด้วยเครื่อง rotary vacuum evaporator

## 6.2 การสกัดฟ้าทะลายโจรโดยการบีบคั้นน้ำ (Mechanical expression)

6.2.1 เก็บต้นสดฟ้าทะลายโจรขณะที่กำลังออกดอก ในช่วงเดือนสิงหาคม – กันยายน

6.2.2 ทำการล้างด้วยน้ำสะอาดเพื่อขจัดสิ่งปนเปื้อนออก และนำส่วนเหนือดินของต้นฟ้าทะลายโจรมาสับเป็นชิ้นเล็กพอประมาณ

6.2.3 นำมาปั่นด้วยเครื่องพร้อมกับเติมน้ำกลั่นพอประมาณ

6.2.4 น้ำที่แยกออกมาได้ถูกนำมากรองผ่านกระดาษกรอง ด้วยเครื่องกรองระบบสุญญากาศ

6.2.5 นำส่วนที่เป็นน้ำที่ได้จากการปั่นต้นสด ไปทำเป็นผงโดยผ่านขบวนการ

Lyophilization เป็นเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง Freeze – drying

สารสกัดที่สกัดได้จะถูกนำมาเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เพื่อรอนำไปทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ที่ก่อโรคทางผิวหนัง (Antimicrobial activity) โดยวิธี Disc Agar diffusion test ต่อไป

## 7. การตรวจสอบสารสกัดโดย thin layer chromatography (TLC) (17, 79, 80)

นำสารสกัดที่ได้มาตรวจสอบโดยการใช้ thin layer chromatography โดยนำสารสกัดมาละลายใน Ethanol แล้ว ทดสอบภายใต้สภาวะดังนี้

Adsorbents :	silica gel, Silica gel GF 254, precoated
Plate size:	20x20 cm
Developing solvent:	Chloroform: Absolute ethanol 85:15
Distance:	15 cm
Spray reagent:	Kedd's Reagent , composing of (a) and (b)

(a) 2% methanolic solution of 3,5-dinitrobenzoic acid

(b) 5.7% methanolic potassium hydroxide solution

Detection 1. นำไปส่องภายใต้ แสงอุลตราไวโอเล็ต ที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร

2. สเปรย์ด้วยสาร (a) และ (b) ตามลำดับ

เปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน andrographolide และ dehydroandrographolide

## 8. การหาปริมาณของ Total lactone ในผงฟ้าทะลายโจร (17)

8.1 นำสมุนไพรมานำผ่านแรงเบอร์ 80 จำนวน 1 กรัม ใส่ขวดแก้วก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร สกัดด้วย 85% Ethanol 50 มิลลิลิตร โดยวิธีฟลักซ์ (บนเครื่องอังไอน้ำเดือด นาน 2 ชั่วโมง)

8.2 นำมากรองและล้างกากด้วย 85% Ethanol ปริมาตร เหมาะสม จนกระทั่งไม่มีสี รวมสารละลายที่กรองได้

8.3 เติมสารละลาย Basic lead acetate 1 มิลลิลิตร ทิ้งไว้ 15 นาที กรอง ล้างตะกอนด้วย 85% Ethanol จนกระทั่งไม่มีเขียว

8.4 เติมสารละลาย Sodium sulphate ความเข้มข้น 25% ที่ละลาย พร้อมทั้งเขย่า จำนวน 1 มิลลิลิตร ตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง

8.5 เติมผงถ่าน 0.5 กรัม นำไปรีฟลักซ์บนเครื่องอังไอน้ำ นาน 10 นาที กรองผ่าน Buchner funnel ซึ่งบรรจุผงถ่านที่เปลี่ยนเป็นชั้นเรียบไว้ 0.5 กรัม ล้างด้วย Ethanol ที่ร้อน รวมสารละลาย

8.6 เติมน้ำ 20 มิลลิลิตร ทิ้งไว้ให้เย็นเติมสารละลาย phenolphthalein 2-3 หยด ทำให้เป็นกลางด้วย 0.1 M sodium hydroxide แล้วเติมลงไปอีก 5 มิลลิลิตร นำไปรีฟลักซ์ นาน 30 นาที ทิ้งให้เย็น

8.7 นำไปไตเตรทกับ 0.05 M hydrochloric acid

8.8 ทำ blank test ภายใต้สภาวะเดียวกัน

8.9 คำนวณหาค่าร้อยละของปริมาณแลคโตนรวมจากน้ำหนักของสมุนไพร สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.1 M 1 ml เทียบเท่ากับ Andrographolide 35.04 mg

## 9. การทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคทางผิวหนังด้วย Aseptic technique

### 9.1 การเตรียมเชื้อแบคทีเรีย

นำเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราที่ก่อโรคทางผิวหนังได้แก่ *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* และ *S. epidermidis* มาบ่มเพาะเลี้ยงใน tryptic soy broth ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำสารละลายเชื้อแบคทีเรียที่ได้มาเจือจาง tryptic soy broth จนมีความขุ่นเท่ากับ 25 % Transmittance ที่ความยาวคลื่น 580 นาโนเมตร (81) โดยใช้ normal saline เป็น Blank เปรียบเทียบหลังจากนั้นใช้ไม้พันสำลี Swab เชื้อแบคทีเรียและทำให้ทั่วผิวหนังของอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็ง เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร

### 9.2 การทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัด จากส่วน ลำต้นเหนือดินของฟ้าทะลายโจร

ทำการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยอาศัยวิธี Disc agar diffusion เพื่อหาความเข้มข้นที่น้อยที่สุดของสารสกัดฟ้าทะลายโจรในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย มีขั้นตอนในการทดสอบ โดยทำการเจือจางสารสกัดฟ้าทะลายโจรดังนี้ นำส่วนสกัดได้จากการสกัดด้วย 95 % ethanol, acetone และ benzene เจือจางด้วย 95 % ethanol สำหรับส่วนสกัดจาก hexane ใช้ hexane เป็นตัวทำให้เจือจาง และส่วนสกัดด้วยน้ำใช้น้ำเป็นตัวทำให้เจือจาง โดยทำให้มีความเข้มข้นลดลงด้วยวิธี Serial two fold dilution จนได้สารสกัดที่มีความเข้มข้น 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125 % w/v จากนั้นนำสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่มีความเข้มข้นต่างๆ มาหยดบน Sterile paper disc โดยใช้ micropipette ขนาด 30 ไมโครกรัมดูดสารสกัด แล้ววางไว้ให้แห้งใน Sterile petridish ภายใต้สภาวะเดียวกันกับ sterile paper disc ที่ใช้ 95 % ethanol, Hexane และ น้ำ เพื่อเป็น negative control เปรียบเทียบกับ sterile paper disc ที่มีสารสกัดฟ้าทะลายโจร หลังจากนั้น paper disc ทั้งหมดจะถูกนำมาวางบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็งที่เตรียมไว้แล้ว เพื่อนำไปบ่มเพาะเลี้ยงเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 16 – 18 ชั่วโมง การประเมินฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียทำได้โดยการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ที่เกิดขึ้น ซึ่งต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 7 มิลลิเมตร จึงจะถือว่ามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยทำเป็นแบบ Triplication (81)

## 10. การพัฒนาตำรับฟ้าทะลายโจร

### 10.1 ส่วนประกอบของตำรับฟ้าทะลายโจรเจล

ตำรับฟ้าทะลายโจรเจล เป็นตำรับที่ประกอบด้วยสารสกัดที่ได้จากทั้งต้นและใบฟ้าทะลายโจรใน 95% v/v Ethanol (Ethanolic extract) กับเจลบีสชนิด Organogel ซึ่งเป็นเจลบีสที่มีของเหลวอินทรีย์ (เช่น Soybean oil ,Mineral oil เป็นต้น) เป็น Dispersion phase ส่วนประกอบของตำรับฟ้าทะลายโจรเจลที่ทดสอบ แสดงดังในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงส่วนประกอบของตำรับฟ้าทะลายโจรเจล (10 g)

ส่วนประกอบในตำรับ	ตำรับที่							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ethanolic extract (กรัม)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Glyceryl monostearate SE (กรัม)	1.6	2.0	2.4	2.6	3.0	3.4	1.0	2.0
Soybean oil (กรัม)*	3.4	3.0	2.6	2.4	2.0	1.6	-	-
Olive oil (กรัม)*	-	-	-	-	-	-	4.0	3.0

\* = Soybean oil และ olive oil มีส่วนประกอบของ d- $\alpha$ -tocopherol acetate ในความเข้มข้น 1% w/w

### 10.2 การเตรียมตำรับเจล

10.2.1 หลอม glyceryl monostearate SE (GMS) ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส ผสมกับ oil ซึ่งมีส่วนผสมของ 1% w/w vitamin E acetate

10.2.2 นำสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่ได้จากการสกัดต่อเนื่องด้วย 95% Ethanol (Ethanolic extract) มาผสมกับสารที่เตรียมได้ในข้อ 10.2.1 โดยใช้ Slab และ spatula ด้วยวิธี geometric dilution จนกระทั่งเป็นเนื้อเดียวกัน

### 10.3 การประเมินคุณภาพของตำรับยาฟ้าทะลายโจรเจล

10.3.1 การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของตำรับฟ้าทะลายโจรเจลโดยการใช้ประสาทสัมผัส (Organoleptic)

ตำรับฟ้าทะลายโจรเจลที่เตรียมได้ทุกตำรับจะถูกนำมาตรวจสอบลักษณะทางกายภาพ เช่น สี, กลิ่น, ความนุ่มนวล, ความเนียนของตำรับ และการกระจายตัวเมื่อทาบนผิวโดยการใช้ประสาทสัมผัส เพื่อคัดเลือกตำรับที่ดีที่สุดไปทดสอบฤทธิ์ด้านเภสัชวิทยาต่อไป

### 10.3.2 การทดสอบฤทธิ์ด้านแบคทีเรียที่ก่อโรคติดเชื้อทางผิวหนัง

ขั้นตอนในการทดสอบฤทธิ์ด้านแบคทีเรียที่ก่อโรคติดเชื้อทางผิวหนัง ทำโดยการเตรียมเชื้อแบคทีเรีย เช่นเดียวกับข้อ 9.1 จนได้สารละลายเชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ ให้ใช้ไม้พันสำลี Swab เชื้อแบคทีเรียให้ทั่วผิวหนังของอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็งที่ผ่านการเจาะหลุมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8 มิลลิเมตร ด้วยอุปกรณ์แท่งโลหะที่กลวงที่เรียกว่า Cork borer ดำรับฟ้าทะลายโจรเจล และดำรับเจลเบสจะถูกนำมาบรรจุในหลุม ดำรับเจลเบสใช้เป็น Negative control หลังจากนั้นนำ plate ที่เตรียมได้ไปบ่มเพาะเลี้ยงเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ทำการประเมินฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียจาก Inhibition zone ขั้นตอนในการทดสอบฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียจะถูกทำซ้ำเป็น Triplication

### 10.3.3 การทดสอบความคงสภาพของดำรับฟ้าทะลายโจรเจลในสภาวะเร่ง

การทดสอบความคงสภาพของดำรับฟ้าทะลายโจรเจลและดำรับเจลเบสในสภาวะเร่ง ทำโดยการใช้อุณหภูมิที่ 8 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง สลับกับอุณหภูมิสูงที่ 45 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง (heating-cooling cycle) ซึ่งนับเป็น 1 cycle โดยใช้เวลาทั้งสิ้น 32 วัน หรือ 8 cycle เพื่อเร่งการศึกษาการหดตัวหรือแยกชั้นของ เจล และในช่วงระยะเวลาเดียวกันนี้ ดำรับฟ้าทะลายโจรและดำรับเจลเบสได้ถูกนำมาเก็บไว้ในตู้ควบคุมอุณหภูมิที่ 25 องศาเซลเซียสด้วย เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพของดำรับฟ้าทะลายโจรเจลโดยการทดสอบด้านประสาทสัมผัสและการทดสอบฤทธิ์ด้านแบคทีเรียดังวิธีที่กล่าวไว้แล้วในข้อ 10.3.1 และ 10.3.2 ตามลำดับ

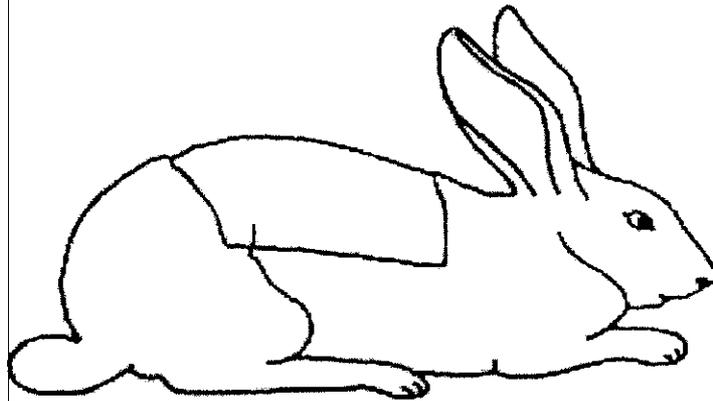
### 10.3.4 การทดสอบการระคายเคืองดำรับฟ้าทะลายโจรเจลต่อผิวหนัง โดยวิธี Draize

Primary irritation test ในกระต่าย (82, 83)

**สัตว์ทดลองที่ใช้ :** Young adult New Zealand white rabbit น้ำหนักประมาณ 2 กิโลกรัม จำนวน 6 ตัว โดยแบ่งเป็นตัวผู้ 3 ตัว ตัวเมีย 3 ตัว

**วิธีการทดสอบ :**

1. นำกระต่ายมาชิลิขนและโกนขนบริเวณหลังให้สั้นจนเห็นผิวหนัง ระวังอย่าให้ผิวหนังเป็นแผล ทำความสะอาดด้วยเอธานอล แล้วแบ่งบริเวณหลังดังกล่าวออกเป็นสองซีกตามแนวสันหลัง โดยซีกหนึ่งให้ทาดำรับยาจำนวน 0.5 กรัม แล้วปิดด้วยผ้าก๊อชปิดแผล ยึดติดให้แน่นด้วยแถบกาว (adhesive tape) ส่วนอีกซีกหนึ่งให้ทาดำรับเบสที่ไม่มียา จำนวน 0.5 กรัม ปิดด้วยผ้าก๊อช แล้วยึดติดให้แน่นด้วยแถบกาว (adhesive tape) เช่นเดียวกัน แสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 แสดงการทดสอบการระคายเคืองโดยวิธี Draize primary irritation test ในกระต่าย

2. เมื่อทำตำรับยาที่ต้องการทดสอบแล้ว นำกระต่ายมาห่อลำตัวโดยใช้ผ้าพันยืดหยุ่น (Elastic bandage) เพื่อยึดแพทช์ (patch) ให้อยู่กับที่และกันไม่ให้ตัวอย่างส่วนที่ระเหยได้ระเหยไปเร็วนัก
3. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง เอาแพทช์ (patch) ออกแล้วตรวจดูลักษณะผิวหนังว่าผิดปกติหรือไม่ โดยพิจารณาบริเวณที่ติดแพทช์ (patch) ที่เวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง
4. บันทึกและให้คะแนนตามหลักเกณฑ์ให้คะแนนในตารางที่ 9 และตารางที่ 10
5. นำคะแนนเฉลี่ยที่ได้ไปคำนวณหาค่าดัชนีการระคายเคืองเบื้องต้น (Primary irritation index)

#### หลักการให้คะแนน

1. ความแดง (redness)

#### ตารางที่ 9 หลักเกณฑ์การให้คะแนนความแดง

ลักษณะ	คะแนน
ไม่แดง	0
แดงเล็กน้อยแทบสังเกตไม่เห็น	1
แดงจนมองเห็นได้ชัด	2
แดงปานกลางถึงแดงมาก	3
แดงช้ำถึงผิวหนังตกละเก็ด	4

## 2. ลักษณะการบวม

ตารางที่ 10 หลักเกณฑ์การให้คะแนนลักษณะการบวมของผิวหนัง

ลักษณะ	คะแนน
ไม่บวม	0
บวมเล็กน้อยแทบสังเกตเห็น	1
บวมเล็กน้อย (ขอบนูนเห็นได้ชัด)	2
บวมปานกลาง (นูนขึ้นมาประมาณ 1 มิลลิเมตร)	3
บวมมาก (นูนขึ้นมาเกิน 1 มิลลิเมตร และลามออกไป)	4

การหาค่าดัชนีการระคายเคืองต่อผิวหนัง

ให้หาค่าดัชนีแสดงระดับความแดง และการบวมของผิวหนังปกติ ดังนี้

ดัชนีการระคายเคืองต่อผิวหนัง =  $\frac{\text{คะแนนรวมค่าเฉลี่ยของกระต่ายแต่ละตัว}}{\text{จำนวนกระต่ายที่ใช้ทดสอบ}}$

หมายเหตุ :

ดัชนีการระคายเคืองต่อผิวหนัง ไม่เกิน 1 แสดงว่า ไม่ระคายเคือง

เกิน 1 แต่ไม่เกิน 2 แสดงว่าระคายเคืองเล็กน้อย

เกิน 2 แต่ไม่เกิน 3 แสดงว่าระคายเคือง

เกิน 3 แต่ไม่เกิน 4 แสดงว่าระคายเคืองมาก

จากผลในสัตว์ สามารถนำมาคาดคะเนผลในคนได้ อย่างไรก็ตามผลลบในสัตว์  
ทดลอง ไม่ได้หมายความว่าจะให้ผลลบในคนด้วย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 1. ผลการตรวจสอบเอกลักษณ์ของผงฟ้าทะลายโจร

ผงฟ้าทะลายโจรที่ได้จากส่วนของลำต้นเหนือดินมีสีเขียวเข้ม รสขมมาก มีกลิ่นเฉพาะ และเมื่อนำไปทดสอบหาสารประกอบกลุ่ม Lactone ตามวิธี 3.2.1 พบว่า กระดาษสามารถเรืองแสงสีเขียวได้ ภายใต้ UV ที่ 365 nm และเมื่อทดสอบตามวิธีข้อ 3.2.2 พบว่า สารละลายเปลี่ยนเป็นสีม่วงแดง แสดงให้เห็นว่าผงฟ้าทะลายโจรดังกล่าวมีสารประกอบกลุ่ม Lactone

#### 2. ผลการทดสอบหาขนาดอนุภาค

ผงฟ้าทะลายโจร นำมาทดสอบหาขนาดอนุภาคโดยวิธี Sieving method ผงฟ้าทะลายโจรที่นำมาทดสอบมีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 93.36  $\mu$  ผลการหาขนาดอนุภาคผงฟ้าทะลายโจรแสดง ดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ผลการหาขนาดอนุภาคผงฟ้าทะลายโจรที่นำมาทดสอบ

Sieve Number (Passed/Retained)	Arithmetic Mean Size Of Opening	Weight Retained on Smaller Sive	Percent Retained on Smaller Sieve	Weight size
40	420	0.51	1.73	725.61
40/80	298.5	1.16	3.93	1172.97
80/100	163	2.52	8.54	1391.46
100/200	111.5	8.44	28.59	3187.87
200/325	59	6.66	22.56	1331.10
325	44	10.23	34.65	1524.80
		29.52	100	9333.81

$$\begin{aligned} \text{ดังนั้นค่าเฉลี่ยของอนุภาคที่ได้ (d}_{\text{ave}}) &= 9333.81/100 \\ &= 93.33 \mu \end{aligned}$$

3. การตรวจสอบปริมาณน้ำในผงฟ้าทะลายโจร โดยใช้เครื่อง Karl fischer titrator (81)  
พบว่าในผงยาฟ้าทะลายโจรที่นำมาทดสอบมีปริมาณน้ำ 5.3 % เมื่อทดสอบด้วย Karl fischer titrator

#### 4. ลักษณะทางกายภาพของสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่ได้

สารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดแบบต่อเนื่องด้วย Soxhlet extractor ซึ่งได้แก่ Ethanollic extract, Acetone extract, Benzene extract, Hexane extract และสารสกัดด้วยน้ำ ที่ได้จากการบีบคั้นน้ำ (Mechanical expression) จากต้นสดฟ้าทะลายโจรแล้วนำมาผ่านกระบวนการ lyophilization จะถูกนำมาเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพ ดังแสดงในตารางที่ 12 และปริมาณของสารที่สกัดได้ แสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 12 ลักษณะทางกายภาพของสารสกัดฟ้าทะลายโจร โดยการใช้สารสกัดชนิดต่างๆ

สารสกัดฟ้าทะลายโจร	ลักษณะของสารสกัดที่ได้
Water extract and lyophilization	เมื่อผ่านกระบวนการ Lyophilization จะได้ผงสีเขียวย มีรสขมมาก มีกลิ่นเฉพาะ ละลายน้ำได้ดี
Ethanollic extract	เป็นของเหลวข้นหนืด (Gummy resin) สีเขียวเข้มปนน้ำตาล ทึบแสง
Acetone extract	เป็นของเหลวข้นหนืด (Gummy resin) สีเขียวเข้มปนน้ำตาล ทึบแสง
Benzene extract	เป็นของเหลวข้นหนืดมาก (Gummy resin) สีเขียวเข้มปนน้ำตาล ทึบแสง
Hexaxne extract	เป็นของเหลวข้นเป็นก้อนแข็งเมื่อเก็บไว้ (Gummy resin) สีเขียวเข้มทึบแสง

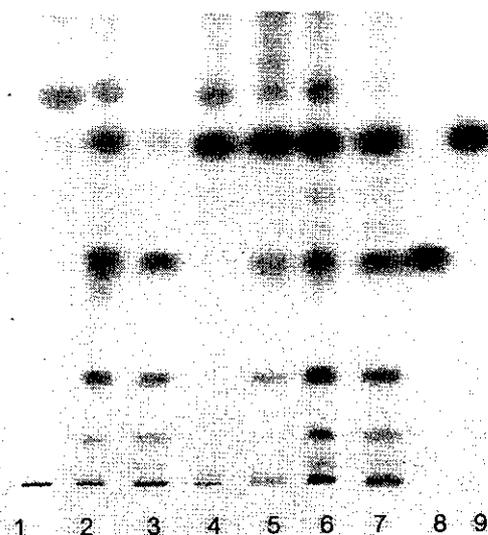
ตารางที่ 13 แสดงเปอร์เซ็นต์ของปริมาณสารสกัดที่ได้ (% yield)

สารสกัดที่ละลายใจ	เปอร์เซ็นต์ของปริมาณสารที่สกัดได้ (%yield)
Ethanolic extract	17.58
Acetone extract	5.8
Benzene extract	3.08
Hexane extract	0.81
Chloroform extract ที่สกัดต่อเนื่องจาก Hexane	3.14
Ethanol extract ที่สกัดต่อเนื่องจาก Chloroform	11.07

หมายเหตุ : ได้ทำการสกัดที่ละลายใจแบบการสกัดต่อเนื่องด้วย Soxhlet extractor โดยสกัดด้วย Hexane, chloroform และ 95% v/v Ethanol ตามลำดับเพิ่มเติม และลักษณะของสารสกัดที่ได้มีลักษณะเหมือนกันคือเป็น gummy resin

#### 5. ผลการตรวจสอบสารสกัดโดย Thin layer chromatography (TLC)

จากการทดสอบแยกสารสกัดโดยวิธี Thin layer chromatography (TLC) ได้ลักษณะโครมาโตแกรม ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 ลักษณะโครมาโตแกรมชนิดฉิวบาง (Thin layer chromatography) ของตัวอย่างที่สกัดจากส่วนเหนือดินฟ้าทะลายโจร ตรวจสอบด้วยน้ำยา Kedde A และ Kedde B

1 = Hexane extract

2 = Chloroform extract after extracting by Hexane

3 = Ethanolic extract after extracting by Hexane and Chloroform repectively

4 = Hexane extract

5 = Benzene extract

6 = Acetone extract

7 = Ethanolic extract

8 = standard solution of andrographolide

9 = standard solution of dehydroandrographolide

#### 6. ผลการหาปริมาณของ Total lactone ในผงฟ้าทะลายโจร

จากการทดสอบพบว่าผงฟ้าทะลายโจรที่ได้จากส่วนเหนือดินที่ทำให้แห้ง มีปริมาณแลคโตนรวม (Total lactone) เป็น  $10.23 \pm 0.15$  % ซึ่งไม่น้อยกว่า 6% ตามที่ระบุไว้ในมาตรฐานของ Thai pharmacopia (81)

#### 7. ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่ก่อโรคติดเชื้อทางผิวหนังของสารสกัดฟ้าทะลายโจร

จากการทดลองฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* พบว่า สารที่สกัดด้วย 95% v/v Ethanol, Acetone, Benzene และ Hexane โดย Soxhlet extractor จากส่วนทั้งต้นและใบของฟ้าทะลายโจร แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* อันเป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่ผิวหนังได้ ในขณะที่สกัดได้จากการบีบคั้นน้ำจากต้นสดและนำมา lyophilization ไม่พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อทั้งสองชนิดนี้ โดยสารที่สกัดได้จาก Benzene จะแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ได้ดีที่สุดและพบว่าความเข้มข้นของสารสกัดจาก benzene ที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อมีค่าเป็น 0.625 %w/v ในขณะที่สารที่สกัดได้จาก 95% Ethanol, Acetone และ Hexane แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรองลงมาตามลำดับ และ ความเข้มข้นที่น้อยที่สุดในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ของสารที่สกัดได้จาก 95% Ethanol, Acetone และ Hexane มีค่าเป็น 2.5%w/v, 5%w/v และ 20%w/v ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 14 และ 15 สำหรับการทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดในการยับยั้งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* พบว่าสารที่สกัดได้ทุกชนิด ไม่แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้ ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 14 ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดด้วยสารสกัดชนิดต่างๆ

สารสกัด ฟ้าทะลาย โจร	สารสกัดที่ทำการเจือจางในความเข้มข้นต่าง ๆ (% w/v )						
	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.3125
Water extract and lyophilization	-	-	-	-	-	-	-
Ethanol extract	7.87±0.15	7.30±0.15	7.60±0.70	7.60±1.30	-	-	-
Acetone extract	8.44±0.96	9.05±0.95	8.38±1.35	-	-	-	-
Benzene extract	12.80±0.66	12.60±0.79	12.37±0.98	11.10±1.18	9.60±0.50	8.07±0.25	-
Hexane extract	7.50±0.30	-	-	-	-	-	-

ค่าที่แสดงเป็น mm. ของ mean ± S.D. และ n=9

#### หมายเหตุ

- ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้นต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 7 มิลลิเมตร จึงจะมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย
- (-) = ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้นมีค่าน้อยกว่า 7 มิลลิเมตร
- Sterile water, 95 %v/v Ethanol และ Hexane ให้เป็น negative control ไม่พบ inhibition zone

ตารางที่ 15 ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus epidermidis* ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดด้วยสารสกัดชนิดต่างๆ

สารสกัด ฟ้าทะลายโจร	สารสกัดที่ทำการเจือจางในความเข้มข้นต่าง ๆ (%w/v)						
	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.3125
Water extract and lyophilization	-	-	-	-	-	-	-
Ethanol extract	7.97±0.21	8.13±0.68	8.37±1.25	8.57±0.55	-	-	-
Acetone extract	8.95±1.30	8.77±1.21	9.27±1.91	-	-	-	-
Benzene extract	12.73±1.27	12.47±0.71	12.37±0.47	11.27±1.05	9.87±1.08	8.87±1.21	-
Hexane extract	7.30±0.30	-	-	-	-	-	-

ค่าที่แสดงเป็น mm. ของ mean ± S.D. และ n=9

หมายเหตุ

- ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้นต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 7 มิลลิเมตร จึงจะมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย
- (-) = ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้นมีค่าน้อยกว่า 7 มิลลิเมตร
- Sterile water, 95 %v/v Ethanol และ Hexane ใช้เป็น negative control ไม่พบ inhibition zone

ตารางที่ 16 ความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด *Pseudomonas aeruginosa* ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ที่ได้จากการสกัดด้วยสารสกัดชนิดต่างๆ

สารสกัด ฟ้าทะลายโจร	สารสกัดที่ทำการเจือจางในความเข้มข้นต่าง ๆ (% w/v )						
	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.3125
Water extract and lyophilization	-	-	-	-	-	-	-
Ethanol extract	-	-	-	-	-	-	-
Acetone extract	-	-	-	-	-	-	-
Benzene extract	-	-	-	-	-	-	-
Hexane extract	-	-	-	-	-	-	-

ค่าที่แสดงเป็น mm. และ mean  $\pm$  S.D. และ n=9

หมายเหตุ

- ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้นต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 7 มิลลิเมตร จึงจะมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย
- (-) = ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลาง ของ inhibition zone ที่เกิดขึ้นมีค่าน้อยกว่า 7 มิลลิเมตร
- Sterile water, 95 %v/v Ethanol และ Hexane ใช้เป็น negative control ไม่พบ inhibition zone

## 8. ผลการประเมินคุณภาพตำรับเจลฟ้าทะลายโจร

8.1 ผลการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพ ของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร โดยการใช้ประสาทสัมผัส (Organoleptic)

ลักษณะทางกายภาพของตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่เตรียมได้แต่ละตำรับ ถูกประเมินโดยการใช้ประสาทสัมผัส ซึ่งได้ผลการประเมินดังตารางที่ 17 จากผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร พบว่า ตำรับที่ 2 ซึ่งประกอบด้วย สารสกัดฟ้าทะลายโจร จำนวน 5 กรัม, Glyceryl monostearate จำนวน 2 กรัม ที่กระจายตัวอยู่ใน 1% w/w vitamine E acetate in soybean oil จำนวน 3 กรัม เป็นตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดีที่สุด โดยมีลักษณะเจลกึ่งแข็ง สีเขียวทึบแสง คล้ายครีม ล้างน้ำออกยาก ดังนั้นตำรับที่ 2 จะถูกนำไปทดสอบฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรีย พร้อมทั้งประเมินความคงสภาพของตำรับต่อไป

ตารางที่ 17 แสดงผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของตำรับฟ้าทะลายโจร

ตำรับที่เตรียม	ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของตำรับ			
	สี/กลิ่น	ความแข็งแรงของเนื้อเจล	ความเนียนของตำรับ	การกระจายตัวบนผิวได้ดี
1	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	1	2	2
2	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	2	3	2
3	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	2	2	1
4	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	3	2	1
5	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	3	1	1
6	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	3	1	1
7	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	1	2	1
8	เขียวทึบแสง/เฉพาะ	1	2	2

หมายเหตุ : 1 = น้อย

2 = ปานกลาง

3 = มาก

### 8.2 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร

ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรตำรับที่ 2 จะถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* โดยใช้วิธี Agar diffusion method ดังที่กล่าวไว้ในข้อ 10.3.2 ทั้งนี้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียโดยการหาความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ Inhibition zone ที่เกิดขึ้น พบว่า ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่เตรียมได้ แสดงฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ทั้ง *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* ได้ เมื่อทำการเปรียบเทียบกับตำรับเจลเบส ซึ่งประเมินได้จากค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ Inhibition zone ของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่มีค่าเท่ากับ  $1.54 \pm 0.04$  เซนติเมตร และค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ Inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* ที่มีค่าเท่ากับ  $1.42 \pm 0.06$  เซนติเมตร ในขณะที่ตำรับเจลเบสไม่แสดง Inhibition zone ต่อเชื้อแบคทีเรียทั้งสองชนิดที่ใช้ทดสอบแต่อย่างใด ดังแสดงในตารางที่ 18

ตารางที่ 18 แสดงค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของตำรับเจลฟ้าทะลายโจร

สภาวะที่ควบคุม	ค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ Inhibition zone (mm, mean $\pm$ SD, n=6)	
	เชื้อ <i>S.aureus</i>	เชื้อ <i>S.epidermidis</i>
ตำรับฟ้าทะลายโจรเจล	$15.4 \pm 0.4$	$14.2 \pm 0.6$
ตำรับเจลเบส	0	0

### 8.3 ผลการประเมินความคงตัวของตำรับฟ้าทะลายโจรในสภาวะเร่ง

ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรตำรับที่ 2 และตำรับเจลเบส ถูกนำมาทดสอบความคงสภาพของตำรับในสภาวะเร่ง (Heating - cooling cycle) และสภาวะควบคุมอุณหภูมิที่ 25 องศาเซลเซียส ในช่วงระยะเวลาเดียวกันเป็นระยะเวลา 32 วัน เมื่อพิจารณาถึงลักษณะทางกายภาพของตำรับ พบว่า ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่ผ่านการทดสอบความคงสภาพที่สภาวะควบคุมอุณหภูมิที่ 25 องศาเซลเซียส ยังคงมีลักษณะทางกายภาพเหมือนเดิม ไม่เกิดการแยกชั้นของเจล สำหรับตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่ผ่านการทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่ง ด้วย Heating - cooling cycle พบขณะที่ทดสอบเจลที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เจลจะหลอมเหลว อย่างไรก็ตามภายหลังจากการทดสอบพบว่าเจลที่ได้มีลักษณะทางกายภาพเช่นเดิมไม่เปลี่ยนแปลง จากการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของตำรับฟ้าทะลายโจรพบว่า ทั้งตำรับที่ผ่านการ

ทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่งและตำรับฟ้าทะลายโจรที่ผ่านการเก็บในสภาวะควบคุมอุณหภูมิที่ 25 องศาเซลเซียส ยังคงแสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียทั้ง 2 ชนิด คือ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* ได้ โดยสามารถประเมินได้จากการวัดความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของตำรับฟ้าทะลายโจรเจลภายหลังการทดสอบความคงสภาพในสภาวะต่างๆ ซึ่งถูกแสดงดังตารางที่ 19

ตารางที่ 19 แสดงค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของ Inhibition zone ที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของตำรับฟ้าทะลายโจรเจล ภายหลังการทดสอบความคงสภาพในสภาวะต่างๆ

สภาวะที่ควบคุม	ค่าความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางของ Inhibition zone (mm, mean $\pm$ SD, n=6)			
	เชื้อ <i>Staphylococcus aureus</i>		เชื้อ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	ตำรับยา	ตำรับเจลเบส	ตำรับยา	ตำรับเจลเบส
อุณหภูมิ 25 <sup>o</sup> C	13.2 $\pm$ 0.8	0	13.0 $\pm$ 0.6	0
สภาวะเร่ง	12.3 $\pm$ 0.7	0	11.8 $\pm$ 0.6	0

8.4 ผลการทดสอบการระคายเคืองตำรับเจลฟ้าทะลายโจรต่อผิวหนัง โดยวิธี Draize Primary irritation test ในกระต่าย

ผลการทดสอบการระคายเคืองตำรับฟ้าทะลายโจรเจลบนผิวหนังของกระต่ายสีขาวพันธุ์นิวซีแลนด์ โดยวิธี Draize Primary irritation test แสดงดังในตารางที่ 20 และ ตารางที่ 21 โดยพบว่าจากการหาค่าดัชนีการระคายเคืองต่อผิวหนัง ตำรับเจลเบสและตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่ได้ มีค่าดัชนีการระคายเคืองผิวหนังไม่เกิน 1 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเป็นตำรับที่ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองบนผิวหนัง

ตารางที่ 20 แสดงผลการทดสอบการระคายเคืองของตำรับเจลฟ้าทะลายโจรบนผิวหนังกระต่ายพันธุ์นิวซีแลนด์

กระต่ายตัวที่	ลักษณะที่ปรากฏ	ตำรับเจลเบส			ตำรับเจลฟ้าทะลายโจร		
		เวลาที่ทดสอบ (ชม.)			เวลาที่ทดสอบ (ชม.)		
		24	48	72	24	48	72
1	Oedema	0	0	0	0	0	0
	Erythema	0	0	0	0	0	0
2	Oedema	0	0	0	0	0	0
	Erythema	0	0	0	0	0	0
3	Oedema	0	0	0	0	0	0
	Erythema	1	1	1	1	1	0
4	Oedema	0	0	0	0	0	0
	Erythema	0	0	0	0	0	0
5	Oedema	0	0	0	0	0	0
	Erythema	1	0	0	1	0	0
6	Oedema	0	0	0	0	0	0
	Erythema	0	0	0	0	0	0

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย

1. ลักษณะทางกายภาพของส่วนสกัดฟ้าทะลายโจร ส่วนจากการสกัดด้วยน้ำ เอธานอล อะซีโตน เบนซิน และเฮกเซนมีลักษณะคล้ายกับคือเป็นของเหลวข้นหนืด มีสีเขียวเข้มและมีกลิ่นเฉพาะ โดยส่วนสกัดที่ได้จากน้ำ สามารถละลายน้ำได้ดี ในขณะที่ส่วนสกัดอื่นไม่ละลายน้ำ และส่วนสกัดจากเฮกเซนไม่สามารถละลายได้ในเอธานอล นอกจากนี้ยังพบว่า การสกัดต่อเนื่องด้วย 95% v/v เอธานอล ให้ปริมาณสารสกัด (% yield) มากที่สุดคือ 17.58% รองลงมาคือ การสกัดด้วยอะซีโตน เบนซินและ เฮกเซน ตามลำดับ

2. ลักษณะโครมาโตแกรมชนิดผิวบาง (Thin layer chromatography) พบว่าส่วนสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยเอธานอล อะซีโตน เบนซิน มีลักษณะโครมาโตแกรมที่คล้ายคลึงกัน และพบว่ามีสาร andrographolide และ dehydroandrographolide จากการเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานในโครมาโตแกรม ในขณะที่ส่วนสกัดที่ได้จากเฮกเซน พบว่ามีสาร dehydroandrographolide แต่ไม่พบว่ามีสาร andrographolide สำหรับลักษณะของโครมาโตแกรมชนิดผิวบางของส่วนสกัดคลอโรฟอร์มที่สกัดต่อเนื่องจากเฮกเซน มีลักษณะเหมือนกับสารที่สกัดได้จากเอธานอล

3. ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่ก่อโรคติดเชื้อทางผิวหนังของสารสกัดฟ้าทะลายโจร พบว่า จากการบีบคั้นน้ำจากต้นสด ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อทั้ง 3 ชนิดคือ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* และ *Pseudomonas aeruginosa* และส่วนสกัดด้วยเอธานอล อะซีโตน เบนซิน และเฮกเซน ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* แต่ส่วนสกัดด้วย เบนซินมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ดีที่สุด รองลงมาคือ ส่วนสกัดด้วยเอธานอลและอะซีโตน โดยพบว่าความเข้มข้นน้อยที่สุดที่มีผลในการยับยั้งเชื้อ ทั้ง 2 ชนิดนี้คือ 0.625, 2.5 และ 5% w/v ตามลำดับ

4. การพิจารณาสูตรตำรับเจลฟ้าทะลายโจร เมื่อนำส่วนสกัด 95% v/v เอธานอล มาพัฒนาเป็นตำรับเจลฟ้าทะลายโจร พบว่าตำรับที่เหมาะสมที่สุดคือ ตำรับที่ 2 ซึ่งในเนื้อเจล 10 กรัม ประกอบด้วย Glycerol monostearate 2 กรัม, น้ำมันถั่วเหลือง 3 กรัม ซึ่งมี 1% d- $\alpha$ -tocopherol acetate เป็นองค์ประกอบ และ ส่วนสกัดเอธานอล (Ethanol extract) 5 กรัม ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus*

*epidermidis* และเมื่อนำไปทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่ง (Heating-cooling cycle) และในสภาวะที่ควบคุมอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 32 วัน พบว่าตำรับเจลฟ้าทะลายโจรเจล ยังแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อทั้งสองชนิดนี้ได้ และลักษณะทางกายภาพของตำรับเจลฟ้าทะลายโจรยังคงสภาพเดิม แม้ว่าตำรับจะเกิดการหลอมเหลวที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสในระหว่างการทดสอบที่สภาวะเร่ง

5. ผลการทดสอบการระคายเคืองตำรับเจลฟ้าทะลายโจร พบว่า การทดสอบโดยวิธี Draize Primary irritation test นั้น ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรและตำรับเจลเบสไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองบนผิวหนังกระต่ายสีขาว

## บทที่ 6

### วิจารณ์ผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ใช้ส่วนลำต้นเหนือดินของฟ้าทะลายโจร ทั้งนี้เพราะมีรายงานว่าส่วนใบของฟ้าทะลายโจรเป็นส่วนที่มีปริมาณสารสำคัญมากที่สุด และมีการแนะนำให้ใช้ส่วนลำต้นเหนือดินในการสกัดสารสำคัญ (80, 84) สำหรับวิธีการสกัดมีความสำคัญต่อการได้สารสำคัญที่ออกฤทธิ์ โดยเมื่อนำส่วนลำต้นเหนือดินของฟ้าทะลายโจรมาหมักในตัวสกัด 95% Ethanol ซึ่งเรียกวิธีการสกัดแบบนี้ว่า Maceration จะพบว่าส่วนสกัดที่ได้ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* และ *Pseudomonas aeruginosa* ที่นำมาทดสอบ ในขณะที่เมื่อสกัดส่วนลำต้นเหนือดินของฟ้าทะลายโจรแบบต่อเนื่องด้วย 95% Ethanol โดยใช้ Soxhlet extraction พบว่าได้ส่วนสกัดที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* ได้ นอกจากนี้การสกัดโดยวิธีการบีบคั้นน้ำจากส่วนลำต้นเหนือดิน ไม่พบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* และ *Pseudomonas aeruginosa* ทั้งนี้อาจเนื่องจากลักษณะโครงสร้างของสารสำคัญที่มีอยู่ในฟ้าทะลายโจรส่วนใหญ่เป็นสารที่มีลักษณะโครงสร้างโมเลกุลใหญ่จึงไม่สามารถถูกสกัดออกมาจากตัวสกัดที่เป็นน้ำหรืออาจสกัดได้แต่ได้ในปริมาณที่น้อย ดังนั้นจึงควรใช้สารที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ในการสกัดสารสำคัญในฟ้าทะลายโจร ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดด้วยน้ำจากผงฟ้าทะลายโจร ซึ่งพบว่าไม่แสดงฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* และ *gr. A streptococci* (81) อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าสารที่สกัดด้วยน้ำแสดงฤทธิ์ในการต้านการชักเสป (84) และลดการหดเกร็ง (antispasmodic) (41) สำหรับตัวทำละลายอินทรีย์ที่เรียงลำดับจากตัวทำละลายที่มีขั้วมากไปน้อยดังนี้คือ 95%v/v เอทานอล, อะซีโตน, เบนซีน และ เฮกเซน พบว่าส่วนสกัดที่ให้ผลในการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* ดีที่สุดเป็นส่วนสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยเบนซีน รองลงมาเป็นส่วนสกัดจากเอทานอล แม้ว่าจะมีรายงานการวิจัยว่า andrographolide และ dehydroandrographolide ไม่แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *S. aureus* ATCC 25923 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าการออกฤทธิ์จะต้องอาศัยสารออกฤทธิ์ร่วมกันหลายตัว หรือสารออกฤทธิ์อาจเป็นตัวอื่น ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาหาสารสำคัญในสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (85)

เนื่องจากส่วนสกัดที่ได้จากเบนซินมีปริมาณน้อย และละลายได้ยากกว่าส่วนสกัดที่ได้จากเอทานอล ซึ่งทำให้ยากต่อการนำมาพัฒนาเป็นตำรับเจล นอกจากนี้ Benzene มีราคาแพง และมีข้อควรระวังคือจะต้องกำจัดออกให้หมดและอาจเป็นอันตราย ดังนั้นจึงเลือกใช้ส่วนสกัดจาก 95% v/v เอทานอล อย่างไรก็ตามความเข้มข้นน้อยที่สุดของส่วนสกัดจากเอทานอลที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อคือ 2.5% w/v และเมื่อนำมาใช้ในการเตรียมตำรับควรใช้ปริมาณส่วนสกัดมากกว่าค่าความเข้มข้นที่น้อยที่สุดในการออกฤทธิ์ 2000 เท่าขึ้นไป (86) นั่นคือจะต้องใช้ปริมาณส่วนสกัดในความเข้มข้นที่สูงมากและไม่สามารถเตรียมเป็นตำรับได้ ดังนั้นในการทดสอบจึงเลือกทำตำรับที่ความเข้มข้น 50% w/w จากลักษณะของส่วนสกัดซึ่งมีค่าการละลายในน้ำน้อยมาก และมีรายงานว่า สารสำคัญในฟ้าทะลายโจรเป็นสารกลุ่ม diterpene lactone เช่น andrographolide ซึ่งเมื่อถูกแยกออกมาแล้วจะมีลักษณะเป็นผลึกไม่มีสี และมีรสขม โดยปกติสารกลุ่มนี้จะมีโครงสร้างเป็น  $\gamma$ -lactone ring ที่ต่อเชื่อมกับ decalin ring ที่มี Carbon ตำแหน่งที่ 2 ไม่อิ่มตัว ดังนั้นจึงทำให้สามารถเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ได้โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งได้แก่ อุณหภูมิและ pH อัตราการเกิดปฏิกิริยา ไฮโดรไลซิส เพิ่มตามอุณหภูมิ และเกิดขึ้นช้าที่ pH ต่ำกว่า 7 แล้วเร็วขึ้นเมื่อ pH สูงขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญได้ (87) จึงเลือกเตรียมในตำรับเจลชนิด hydrophobic gel ซึ่งอาจจัดอยู่ในจำพวกยาขี้ผึ้งได้ (63) เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส

ลักษณะของตำรับที่ได้มีสีเขียวเข้มมากถึงสีดำ มีกลิ่นเฉพาะตัวคือเป็นกลิ่นของฟ้าทะลายโจร และมีลักษณะมันเนื่องจากเป็น organo gel ชนิด hydrophobic gel ดังนั้นจึงมีปัญหาในลักษณะการนำไปใช้งานเนื่องจากเมื่อทาบนผิวหนังจะรู้สึกมันและติดสีเขียวอยู่ทำให้ไม่น่าดู นอกจากนี้จะเห็นได้ว่าจะต้องใช้ส่วนสกัดเอทานอล ในปริมาณที่สูงมาก ซึ่งอาจไม่คุ้มทุนในการผลิตยาเหล่านี้ มีความเป็นไปได้ในการตั้งตำรับในความเข้มข้นของสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่น้อยลงกว่านี้ และอาจนำผงถ่านมาใช้เพื่อดูดสีเขียวของส่วนสกัด เพื่อให้สามารถพัฒนาตำรับฟ้าทะลายโจรที่เหมาะสมมากขึ้น เพราะมีรายงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าสามารถใช้ผงถ่านในการดูดสีของส่วนสกัดฟ้าทะลายโจร โดยที่ไม่มีผลต่อฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ *P. gingivalis* W50 ภายหลังจากการเก็บสารสกัดไว้เป็นเวลา 3 เดือน ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส (88) หรืออาจนำส่วนสกัดเอทานอลมาพัฒนาเป็นตำรับฟ้าทะลายโจรมัลเจล สำหรับบรรเทาอาการอักเสบทั้งนี้เพราะอาจใช้ปริมาณส่วนสกัดน้อยและเตรียมเป็นตำรับได้ง่าย (85) โดยจะต้องทำการศึกษาต่อไป

ตำรับเจลฟ้าทะลายโจรที่ได้มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* แต่ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และในการทดสอบนี้ก็ไม่ได้มีการทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ streptococcus gr A ซึ่งเป็นอีกสาเหตุที่พบบ่อยในการก่อให้เกิดการติดเชือบนผิวหนัง ตำรับฟ้าทะลายโจรเจลที่เตรียมได้จึงมีข้อจำกัดในการ

นำไปใช้คือจะมีผลต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* เท่านั้น ดังนั้นควรมีการศึกษามลการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *streptococcus gr A* เพิ่มเติม นอกจากนี้ควรศึกษาการปลดปล่อย andrographolide ออกจากตำรับด้วย เพื่อเป็นปัจจัยหนึ่งในการพิจารณาผลการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพของตำรับในการรักษา และนอกจากเชื้อที่เป็นสาเหตุก่อโรคบนผิวหนังที่พบบ่อยที่ได้กล่าวข้างต้น ยังมีเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราชนิดอื่นเช่น *Trichophyton*, *Malassezia furfur* และ *P. acne* เป็นต้น ที่ยังไม่เคยมีการศึกษาผลของการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อของสารสกัดฟ้าทะลายโจร จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะทำการศึกษาต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ยาสมุนไพรสำหรับงานสาธารณสุข. กรุงเทพมหานคร: องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2537.
2. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐานสำหรับบุคลากรสาธารณสุข, 2530:118.
3. ชัยโย ชัยชาญทิพยยุทธ, วชิรา แดนตะวัน และ สุนทร วิทยานารถไพศาล. การใช้สมุนไพร เล่มที่ 1 ฉบับแก้ไข. กรุงเทพมหานคร: บริษัทสารมวลชน จำกัด, 2531.
4. โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเองมูลนิธิสุขภาพไทย. แผลติดเชื้อฝีหนอง. ฟ้าทะลายใจ จุลสารอันดับที่ 9 โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง :43.
5. สุพจน์ อัครพันธุ์ธนกุล. โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง. กรุงเทพมหานคร: เคล็ดไทย, 2528.
6. ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1. กรุงเทพมหานคร: ธรรมการพิมพ์, 2529.
7. Backer CA and Bakhuizen Van den Brink RC. Flora of Java. Vol. 2. N.V.P. Netherlands: The Noordhoff-Groningen, 1965:574.
8. Hansen B. Notes on Andrographis and Gymnostachyum (Acanthaceae). Nordic Journal of Botany 1985;5:353-6.
9. น.พ.ปัจจุบัน เหมหงษา. สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐาน. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพมหานคร: 2541:118-21.
10. เพียววี เหมือนวงษ์ญาติ. คู่มือการใช้สมุนไพร. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: บริษัทเมดิคัลมีเดีย, 2532.
11. อ้อมบุญ ล้วนรัตน์. ยาและผลิตภัณฑ์ จากธรรมชาติ. กรุงเทพมหานคร: ภาคเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2534.
12. เต็ม สมิตินันท์. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย (ชื่อ พฤกษศาสตร์-ชื่อพื้นเมือง). กรุงเทพมหานคร: ฟันนี้พับลิชชิง, 2523:22.
13. คณิต สุวรรณบริรักษ์ และ ชัยโย ชัยชาญทิพยยุทธ. น้ำลายฟงพอน ฟ้าทะลายใจ. วารสารสมาคมสมุนไพรแห่งประเทศไทย 2534;7(1):3-9.

14. Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs. Boca Raton. Florida: CRC Press, 1993:293-4.
15. Manjunath BL. The Wealth of India: A Dictionary of Indian Raw Materials and Industrial Products. Vol. 1. New Delhi: Council of Scientific & Industrial Research, 1948:77.
16. Hooker JD. Flora of British India. Vol. 4. L. Kent : Reeve & Co., Ltd., 1885:501.
17. สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. มาตรฐานสมุนไพรไทย เล่ม 1: ฟ้าทะลายโจร *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. กรุงเทพฯ: องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2542.
18. กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร. ฟ้าทะลายโจร: คู่มือสมุนไพรเพื่อการสาธารณสุขมูลฐาน กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. กรุงเทพมหานคร: Text and journal Corporation Co. Ltd, 2531.
19. สถาบันวิจัยสมุนไพร. สมุนไพรพื้นบ้าน (ฉบับรวม). กรุงเทพมหานคร: รุ่งเรืองสาส์นการพิมพ์. 2541:99.
20. ชาตรี ชาญประเสริฐ และดร.ณ เพ็ชรพลาย. การปลูกสมุนไพรฟ้าทะลายโจรเพื่อใช้เป็นยา. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2531;30(4):325-320.
21. อ้อมบุญ ล้วนรัตน์. ยาและผลิตภัณฑ์ จากธรรมชาติ. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาชีววินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2534.
22. Chan WR, Taylor Dr, Willis CR et al. The structure and stereochemistry of neoandrographolide, a diterpene glucoside from *Andrographis paniculata*. Tetrahedron 1971;27:5081-91.
23. Deng WI, Nie RJ and Liu JY. Comparison of pharmacological effect of four andrographolides. Chin. Pharm. Bull 1982;17:195-8.
24. Balmain A and Connolly JD. Minor diterpenoid constituents of *Andrographis paniculata* Nees. J. Chem. Soc Perkin Trans, 1973;1:1247-51.
25. Fujita T, Fujitani R, Takeda Y, Takaishi Y, Yamada T and Kido M. The diterpenoids of *Andrographis paniculata*: X – ray crystallographic analysis of andrographolide and structure determination of new minor diterpenoids. Chem. Pharm. Bull 1984;32:2117 – 25.
26. Thaweephol Dechatiwongse Na Ayudhya, Yenichit Techadamrongsin, Warunee Jirawattanapong. Chemical specification of that herbal drug Volume1.

- Phytochemistry Section. Division of Medicinal Plant Research and Development. Department of Medical Sciences. Ministry of Public Health, 1993.
27. Zhu PY and Liu GQ. Separation and identification of favonoids in *Andrographis paniculata* Nees Leaves. Chin. Trad. Herb Drugs 1984;15:375-6.
  28. Gupta K.K., S.C. Taneja, K.L. DHAR and C.K. et al. Flavonoids of *Andrographolide paniculata*. Phytochemistry 1983;22(1):314-5.
  29. Chen Weiming and Liang Xiaotian. Deoxyandrographolide-19  $\beta$ -D-Glucoside from the Leaves of *Andrographis paniculata*. Journal of Medicinal Plant Research August 13, 1981.
  30. Atal C.K, Dhar K.L, Gupta K.K and Taneja S.C. Flavonoids of *Andrographis paniculata*. Phytochem 1983;22:314 -5.
  31. Supanee Rassameemasmaung. Sublingual administration of *Andrographis paniculata* gel as an adjunct in the treatment of adult periodontitis. Faculty of graduate studies Mahidol university, 1996.
  32. เสาวภา ลิ้มพานิชกุล. การศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบของสมุนไพรรักษาหัวใจในหนูขาว [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2538.
  33. คู่มือสมุนไพรรักษาโรคหัวใจ. กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพรรวมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพมหานคร: 2531:38.
  34. ธิดารัตน์ ปลื้มใจ. ฟ้าทะลายโจรต้านจุลินทรีย์. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 34 (1):12-24.
  35. สุรชนี เศวตศิลา, อภาพรรณ ทองบุญรอด และ วิรารัตน์ คำเมือง. การทดสอบประสิทธิภาพในการต้านเชื้อจุลินทรีย์ของฟ้าทะลายโจรในห้องปฏิบัติการ.
  36. อมร ลีลาธรรม, สุวรรณา ตระกูลสมบุญ และ นาถฤดี สิทธิสมวงศ์. Undetectable Antibacterial Activity of *Andrographis paniculata*, Nees. J. Med. Assoc Thai 1990;23 (6):299-304.
  37. จรียา สิ้นเดิมสุข. ฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดบริสุทธิ์จากสมุนไพรรักษาหัวใจ (*Andrographis paniculata*) ต่อเชื้อโรคท้องร่วงที่พบมากในเมืองไทย. วารสารกรมการแพทย์ กรุงเทพมหานคร: 2536;18(8):394-400.

38. Kameswaran L, Nazimudeen S.K and Ramaswamy S. Effect of *Andrographis paniculata* on snake venom induced death and its mechanism. Indian J. Pharm. Sci 1987;40:132-3.
39. กมล สวัสดิ์มงคล, อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์ และ นียดา เกียรติยิ่งอังคส์. การศึกษาทางเภสัชวิทยาของฟ้าทะลายโจร. กรุงเทพมหานคร: กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 2534.
40. เพชรรัตน์ พงศ์จรรยากุล.ฤทธิ์ของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้ [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2530.
41. นาถฤดี สิทธิสมวงศ์. การพัฒนายาจากฟ้าทะลายโจร. รายงานการสัมมนาการวิจัยและพัฒนาคุณภาพยาจากสมุนไพร. 2532:91-5.
42. วนิดา แสงอสังการ, ประสาน ธรรมอุปกรณ์, อูมา กิตยานี และชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ. ผลของ Andrographolide, Neoandrographolide และ 14-11, 12- didehydrographolide ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารหนูขาวนอกร่างกาย. ไทยเภสัชสาร 2533;15(1):5-17.
43. ศิริมา พรสุวัฒนา, ประสาน ธรรมอุปกรณ์ และ อูมา กิตยานี. การทดสอบฤทธิ์การป้องกันและรักษาแผลกระเพาะอาหารของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรและเปล้าน้อย. ไทยเภสัชสาร 2532;14(1):35-45.
44. Madav S., Mishra S.K., Tandan and Tripathi H.C. Analgesic, Antipyretic and Antiulcerogenic Effects Of Andrographolide. Indian J. Pharm. Sci 1995;57(3):121-5.
45. Visen P.K.S, Binduja S., Patnaik G.K and Dhawan B.N. Andrographolide protect rat hepatocytes against paracetamol induced damage. J. of Ethno-pharmacol 1993;40:131-6.
46. Chaichantipayuth C and Kijnsanyotin P. Hepatoprotective effect of *Andrographis paniculata* and andrographolide against carbon tetrachloride. Thai J. Pharm. Sci. 1992;16:301-7.
47. Honda SS. and Anupam Sharma. Hepatoprotective activity of andrographolide against galactosamine paracetamol intoxication in rats. Indian J. Med. Res. 1990;92:284-92.
48. Koul I.B. and Kapil A. Effect of diterpene from *andrographis paniculata* on antioxidant defense system and lipid peroxidase. Indian Journal of Pharmacology 1994;26:296-300.

49. Binduja Shukla, Visen PKSVisen, Patnaik GK. and Chawan BN. Choleric Effect of andrographolide in rats and guinea pig. *Planta Med* 1992;58:146-9.
50. Subramoniam A. and Pushpangadan P. Development of phytomedicines for liver diseases. *Indian Journal of Pharmacology* 1999; 31:166-75.
51. Misra P, Pal N.L. and Guru P.Y. Antimalarial Activity of *Andrographis paniculata* (Kalmegh) against Plasmodium berghei NK 65 in Mastomys natalensis. *Int. J. Pharmacog* 1992;30 (4):263-74.
52. ปัญจรงค์ ธนิงกุล และชัยโย ชัญญาญทิพยุทธ. การศึกษาทางคลินิกของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในโรคอุจจาระร่วงและบิดแบคทีเรีย. *รามาริบัติเวชสาร* 2538;8(2):57-61.
53. Calabrese C, Berman SH and Babish JG. A phase I trial of andrographolide in HIV positive Patients and normal volunteers. *Phytother Res* 2000;14:333-8.
54. Puri A, Saxena R, Saxena RP. and Saxena KC. Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata* *J Nat. Prod* 1993 Jul;56(7):995-9.
55. Chang RS. Dehydroandrographolide succinic acid monoester inhibitor against the human immunodeficiency virus. *Proc Soc Exp Med* 1991 May;197(1):59-66.
56. Thamlikitkul V. Efficacy of *Andrographis paniculata*, Nees for pharyngotonsillitis in adult. *J. Med. Assoc. Thai* 1991:437 – 42.
57. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล และ สุรภี พฤษชาติวุฒิ. การศึกษาฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร. *สารศิริราช* 2533;42(8).
58. Melchior J, Palm S, and Wikman G. Controlled clinical study of standardized *Andrographis paniculata* extract in common cold: a pilot trial. *Phytomedicine* 1996/97;3:315-8.
59. Caceres DD, Hancke JL and Burgos RA. Prevention of common colds with *andrographis paniculata* dried extract. A pilot double blind trial. *Phytomedicine* 1997;4:101-4.
60. Akbarsha MA, Manivannan B and Shahul Hamid K. Antifertility effect of *Andrographis paniculata* (Nees) in male albino rat. *Indian J Exp Biol* 1990;28:421-6.
61. Burgos RA, Caballero EE and Sanchez NS. Testicular toxicity assessment of *Andrographis paniculata* dried extract in rat. *J Ethnopharmacol* 1997;58:219-24.

62. Zoha MS, Hussian AHM and Choudhury SAR. Antifertility effect of *Andrographis paniculata* in mice. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1989;15:34-7.
63. อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์. ศรีม. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2532.
64. Brain W. Barry. *Drug and the pharmaceutical science: Dermatological formulations, percutaneous absorption.* New York: Marcel Dekker, 1983.
65. Daryl S. Paulson. *Topical Antimicrobial Testing and Evaluation.* New York: Marcel Dekker Inc., 1999.
66. Larry McKANE and Judy Kandel. *Micro-Biology Essentials and Applications.* USA: McGraw-Hill Inc., 1985:594-9.
67. Mims, Platfair, Roitt, Wakelin, Williams. *Medical microbiology.* Hong Kong, 1995.
68. ปรียา กุลละวณิชย์ และประวิตร พิศาลบุตร. *Bacterial Infection of skin.* กรุงเทพมหานคร: บริษัท ไฮลิสติกพับลิชซิง จำกัด, 2540:222-31.
69. นลินี อัครวโถศี. *Current Therapy of common infections Diseases.* สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย, 2537.
70. จันทรเพ็ญ วิวัฒน์, ปรีมเจนิยน มุ่งการดี และ พจนีย์ สุริยะวงค์. *เภสัชจุลชีววิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.* กรุงเทพมหานคร: นิวไพบูลการพิมพ์, 2536.
71. จริยา ชมวารินทร์, กิตติพันธุ์ เสมอพิทักษ์ และ นเรศ วโรภาสตระกูล. *แบบคดีเรียนวิทยาทางการแพทย์. ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น,* 2540.
72. ทิพย์พร กุญชรานนท์, อธิษฐ์ ตัดตะวะศาสตร์ และ วัลลภ แก้วเกษ. *แบบคดีเรียนวิทยา. ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น,* 2538.
73. Robert walters. *Drug and pharmaceutical science Volume 91: Dermal absorption and toxicity assessment.* New York: Marcel dekker Inc., 1998.
74. ปลื้มจิตต์ โรจนพันธ์, พรรณวิภา กฤษฎาพงษ์ และ วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ. *การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจล:ตำรับยาทางผิวหนังและเครื่องสำอาง.* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2537.
75. ลัดดา วงศ์พ่ายกุล. *ตำรับเภสัชกรรมยาเตรียม: ยาขี้ผึ้ง.* ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2529.
76. สิริพร บุรพาเดชะ. *รูปแบบยาทาผิวหนัง.* ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2536:97.

77. กิตติพันธ์ ตันตระกูลโรจน์, ทองปาน เทียมราช และ กฤษณา ภูตะคาม. เภสัชกรรมเทคโนโลยีและโครมาโตกราฟี. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2531.
78. วันดี กฤษณะพันธ์ บรรณารักษ์. เภสัชวินิจฉัย ยาและผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ. ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2536.
79. Preprame Srisomporn. Physicochemical properties of chemical constituents in *Andrographis paniculata* Nees. [Ph.D. Thesis]. Bangkok: Faculty of Graduate Studies, Chulalongorn Univesity, 1992.
80. Thai Herbal Pharmacopoeia. Volume I, Bangkok: Prachachon Co., Ltd., 1995.
81. ปทุมพิศ วิมลวัตรเวที. การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อสารต้านจุลชีพ. กองมาตรฐานชั้นสูงตรสารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์.
82. มาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรมการทดสอบการระคายเคือง (มอก. 152-2539), สำนักงานมาตรฐานผลิตภัณฑ์อุตสาหกรรม, 2539.
83. OECD Dossier Guidance (OECD 2222), Toxicological studies and Exposure data and information, 2001.
84. Standard of ASEAN Herbal Medicine. Volume 1. Jakarta: Aksara Buana Printing, 1993.
85. เรวดี วงศาโรจน์. สมุนไพรฟ้าทะลายโจร เพียงเพื่อใช้ในการสาธารณสุขมูลฐานเท่านั้นหรือ. วารสารองค์การเภสัชกรรม กรุงเทพมหานคร: 2537;22(2):19-29.
86. ฝ่ายการศึกษาต่อเนื่อง คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. การประชุมวิชาการเรื่องการพัฒนาเภสัชภัณฑ์จากสมุนไพร: ยาภายนอก, 2535.
87. Talukdar PB and Banerjee S. Studies on the stability of andrographolide. Indian J Chem 1968;6(5):252-4.
88. Arunya narakorn. The Development of *Andrographis paniculata* Extract in liquid crystal gel for periodontitis. [Ph.D. Thesis]. Bangkok: Faculty of Graduate Studies, Mahidol University, 1999.
89. Susan Budavari, Marydele J.O Neil and Ann Smith. The Merck index. Merck Research Laboratories, 1996:673.

ภาคผนวก ก

## 1. แอนโดรกราโฟไลด์ (Andrographolide)

แอนโดรกราโฟไลด์ เป็นสารประกอบประเภทไดเทอร์ปีนอยด์แลคโตน (diterpene lactone) ที่ถูกค้นพบเป็นครั้งแรก ลักษณะเป็นผลึก ไม่มีสี สารประกอบประเภทนี้พบได้มากที่ส่วนของใบ โดยมีอยู่ประมาณ 0.8–6.2 เปอร์เซ็นต์ แต่ถ้าเก็บในช่วงที่มีการออกดอก อาจมีสารแอนโดรกราโฟไลด์ในปริมาณ 2-5 เปอร์เซ็นต์ แอนโดรกราโฟไลด์เป็น unsaturated trihydroxy lactone มีสูตรโครงสร้างคือ  $C_{20}H_{30}O_5$  เมื่อนำมาทดสอบกับ Legal reagent, Kedde's reagent และ 50 % KOH-methanol จะได้ผลบวก แอนโดรกราโฟไลด์ที่สกัดด้วยเมธานอล จากต้นสมุนไพรฟ้าทะลายโจร มีลักษณะเป็นผลึกรูปสี่เหลี่ยม ไม่มีสี มีรสขม ละลายได้ดีในเมธานอล เอทานอล และกรดอะซิติก ละลายได้เล็กน้อยใน เบนซีน คลอโรฟอร์ม และอะซิโตน ไม่ละลายในอีเธอร์ และน้ำ แอนโดรกราโฟไลด์ที่สกัดด้วยเมธานอลจากต้นฟ้าทะลายโจร จุดหลอมเหลวเท่ากับ 230–231 องศาเซลเซียส ค่าการหมุนแสง ( $[\alpha]_D^{25}$ ) เท่ากับ  $-96.2$  การดูดกลืนแสง UV มีความยาวคลื่นสูงสุด ( $\lambda_{max}$ ) เท่ากับ 223 นาโนเมตร (89)

สำหรับผลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของแอนโดรกราโฟไลด์ พบว่าเมื่อให้แอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทางปากหนูขาว พบว่าอัตราการดูดซึมของสารเท่ากับ 0.0078 นาที<sup>-1</sup> ให้ความเข้มข้นเท่ากับ 1.76 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 2.04 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) เท่ากับ 1.34 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่าสารประเภท diterpene lactone จะสะสมโดยส่วนใหญ่ที่สมอง ม้าม หัวใจ และปอด โดยจะถูกขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว ประมาณ 80% ภายใน 8 ชั่วโมง และ 90% ภายใน 48 ชั่วโมง

## 2. คุณสมบัติของตัวทำละลาย

### 2.1 Acetone (Dimethyl Ketone; 2-Propanol), $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ , 0.789–0.791 g/ml

ลักษณะ: ไม่มีสี ระเหยง่าย มีกลิ่นเฉพาะ มีจุดเดือดเท่ากับ 55.7-56.7 องศาเซลเซียส

ค่าความมีขั้ว (Polarity): เท่ากับ  $0.56 \sum^0$ <sup>36</sup>

การละลาย: ละลายได้ในน้ำ, Ethanol, Chloroform, ether และ volatile oil ทั้งหมด ในสารละลาย Acetone ที่มีความเข้มข้น 50 % ในน้ำมีฤทธิ์เป็นกลาง

การเก็บรักษา: ควรเก็บในภาชนะที่ปิดสนิท

ผลข้างเคียง: การสูดดมไอระเหยของ Acetone จะมีอาการปวดศีรษะ, restlessness, เหนื่อยล้า ตลอดจนอาการ coma ส่วนในรายที่รับประทาน Acetone จะมีอาการคล้ายกับการสูดดม และพบรายงานการเกิด Hyperglycemia และในการสูดดมที่ความเข้มข้นสูงจะทำให้เกิดการระคายเคืองต่อ mucous membrane

การรักษา: ถ้าเพิ่งได้รับให้ทำการล้างท้อง (Gastric Lavage) และตรวจวัดรักษาตามอาการ

ประโยชน์: ใช้อย่างกว้างขวางในทางอุตสาหกรรม, เกษษกรรม และในบ้านเรือน นอกจากนี้ยังใช้ประโยชน์ในการละลายหนามของหอยเม่น Acetone หรือ Ether มีบทบาทในการกำจัดน้ำมันบนผิวหนัง

### 2.2 Benzene (Phenyl Hydried) $\text{C}_6\text{H}_6$ , 0.88 g /ml

ลักษณะ: สี ไม่มีสี ติดไฟ มีกลิ่นเฉพาะ มีจุดเดือด เท่ากับ 80 องศาเซลเซียส

ค่าความมีขั้ว (Polarity): เท่ากับ  $0.32 \sum^0$ <sup>36</sup>

การเก็บรักษา: เก็บในภาชนะปิดสนิท

ผลข้างเคียง: ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ตามัว และ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการ Ataxia (คือมีอาการร่วมกับ hyperactive reflexes) อาจตายได้จากการหายใจล้มเหลว อาการอื่น ๆ ที่อาจพบคือ คลื่นไส้และระคายเคืองที่ mucous membrane หรือ ventricular arrhythmia การสัมผัสโดยตรงทางผิวหนัง จะทำให้เกิดอาการระคายเคืองจนเกิดผิวหนังอักเสบได้ การได้รับไอระเหยจาก Benzene ในอุตสาหกรรม เป็นเวลานานทำให้เกิดผลต่อ Gastro-intestinal tract, CNS, bone marrow และ blood โดยสามารถลดจำนวนเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาว และจำนวนเกล็ดเลือดลงได้

**การรักษา:** รักษาตามอาการ และ Gastric Lavage ในกรณี acute intoxicity ส่วนในรายที่มีอาการ chronic อาจต้องถ่ายเลือด ควรหลีกเลี่ยง Adrenaline และ Sympathomimetics อื่น ๆ เพราะอาจทำให้เกิด cardiac arrhythmias ได้

**ประโยชน์:** Benzene ถูกนำมาใช้เป็นตัวทำละลายในระดับอุตสาหกรรมน้อย และถูกห้ามนำใช้ใน อุตสาหกรรมเครื่องสำอางโดยกำหนดเป็นกฎหมายในอังกฤษ

### 2.3 Alcohol (Acthanolum; Ethanol; Ethanol (96 %); Ethyl Alcohol), $C_2H_5OH$ , 46.07.

**ค่าความมีขั้ว (Polarity):** เท่ากับ  $0.88 \sum^{0.36}$

**ลักษณะ:** สารละลายใส ไม่มีสี เป็นสารระเหยได้ (volatile substance) มีกลิ่น spirituous เฉพาะตัว ติดไฟง่าย เผาไหม้มีควันเล็กน้อย เปลวไฟสีฟ้า

**การละลาย:** ละลายได้ในน้ำ, chloroform, ether, glycerol และ organic solvent ต่าง ๆ ทั้งหมด

**การเก็บรักษา:** เก็บในที่เย็น ในภาชนะปิดสนิท

**ผลข้างเคียง:** อาจทำให้เกิด peptic ulcer, ทำให้ตับและไตทำงานผิดปกติ, เป็นเบาหวาน และชักได้ สำหรับในรายที่เป็นพิษสุราเรื้อรังอาจมีผลต่อระบบประสาท และทำให้เกิดปฏิกิริยากับยาบางชนิดได้ เช่น MAOI (Monoamine oxidase inhibitor) และนอกจากนี้ยังทำให้เกิด hyperglycemia reaction ในผู้ป่วยที่ได้รับยา sulfonylurea ซึ่งใช้เป็นยาเบาหวาน ดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร และสามารถกระจายไปตาม fluid body ผ่านทางรกเมื่อสูดดมสามารถผ่านเข้าไปถึงปอดได้ ถูกขับถ่ายทางไต ปอด น้ำนม น้ำลาย เหงื่อ และสิ่งคัดหลั่ง

**ประโยชน์:** เป็น bactericidal, antiseptic และ disinfectant สำหรับผิวหนัง แต่มีผลต่อ bacterial spores น้อย จึงไม่นำมาใช้เป็นน้ำยาฆ่าเชื้อกับเครื่องมือผ่าตัด และเครื่องมือทันตกรรม นอกจากนี้ยังใช้เป็นตัวทำละลายในอุตสาหกรรม, preservative ในการเตรียมเภสัชตำรับ และใช้เป็น antidote ในกรณีที่ได้รับ methanol โดยฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ

2.4 Hexane C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 0.66 g/ml

ลักษณะ: ไม่มีสี เป็นของเหลวระเหยง่าย มีกลิ่นฉุน จุดเดือด 69 องศาเซลเซียส

ค่าความมีขั้ว (Polarity): เท่ากับ 0.00  $\sum^0 36$

การเก็บรักษา: เก็บในภาชนะปิดสนิท

ผลข้างเคียง: ระคายเคืองต่อตา, ผิวหนัง และระบบทางเดินหายใจ พิษเฉียบพลันมีผลต่อระบบส่วนกลาง

ประโยชน์: ใช้เป็นตัวทำละลายในอุตสาหกรรม

**ภาคผนวก ข**

### คณะผู้ดำเนินการวิจัย

#### หัวหน้าโครงการ

นางสาววิรัชภา

ศिलाอ่อน

ภ.บ. , ภ.ม. (เภสัชอุตสาหกรรม)

อาจารย์ระดับ 6

ภาควิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

สัดส่วนที่ทำวิจัย 35%

#### ผู้วิจัยหลัก

นางสาวอรนุช

ธนเขตไพศาล

ภ.บ. , ภ.ม. (เภสัชการ)

อาจารย์ระดับ 6

ภาควิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

สัดส่วนที่ทำวิจัย 30%

#### ผู้ร่วมวิจัย

นายณรงค์ชัย

จักขุพา

ภ.บ. , ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

อาจารย์ระดับ 5

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

สัดส่วนที่ทำวิจัย 10%

นางสาวสุดารัตน์

หอมหวล

ภ.บ. , ภ.ม. (เภสัชวินิจฉัย)

อาจารย์ระดับ 5

ภาควิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

สัดส่วนที่ทำวิจัย 10%

นางบังอร

ศรีพานิชกุลชัย ภ.บ. (เกียรตินิยม), วท.ม.(ชีวเคมี)  
Ph.D. (Cell Biology)  
รองศาสตราจารย์ ระดับ 9  
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
สัดส่วนที่ทำวิจัย 10%

นางสาววันดี

อิมเอมทรัพย์ ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชอุตสาหกรรม)  
อาจารย์ระดับ 5  
ภาควิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
สัดส่วนที่ทำวิจัย 5%