

เรื่อง

การวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล

โดย

นายอดิศักดิ์ ถมอุดทา

เภสัชกรชำนาญการ

หัวหน้างานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

กลุ่มงานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดมหาราชนครเชียงใหม่

สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

คำนำ

การวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล (Development of medicinal herbs from the extract of Chili and Plai In emulsion – gel) จัดทำขึ้นเพื่อเผยแพร่การวิจัยและพัฒนาให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาและได้นำแนวคิดนี้ไปใช้ในการพัฒนา เพื่อดูแล รักษา ผู้ป่วย ประกอบด้วยเนื้อหาหลัก 5 บท ได้แก่ บทนำ แนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง วิธีดำเนินการวิจัย ผลการวิจัย และสรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ฉบับนี้ จะทำให้เกิดความเข้าใจต่อผู้ที่ได้ศึกษา หากมีสิ่งบกพร่อง หรือควรแก้ไขประการใด กรุณาชี้แนะและแจ้งข้าพเจ้า เพื่อจะได้นำไปปรับปรุงแก้ไขในโอกาสต่อไป

นายอดิศักดิ์ ถมอุดทา

กุมภาพันธ์ 2566

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องต่องานวิจัยและพัฒนา ดังต่อไปนี้

- ❖ โรงพยาบาลมหาสารคาม ที่ให้การสนับสนุนการดำเนินการ
- ❖ ผู้อำนวยการและรองผู้อำนวยการด้านบริการปฐมภูมิ โรงพยาบาลมหาสารคาม
- ❖ หัวหน้ากลุ่มงานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โรงพยาบาลมหาสารคาม
- ❖ เจ้าหน้าที่กลุ่มงานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โรงพยาบาลมหาสารคาม
- ❖ เจ้าหน้าที่โรงงานยาจัมปาศรี โรงพยาบาลมหาสารคาม
- ❖ เครือข่ายปฐมภูมิโรงพยาบาลมหาสารคาม
- ❖ ญ.ผศ. จิรสุตา คำสีเขียว คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ที่กรุณาให้คำปรึกษา
- ❖ มารดา (นางเขียน ถมอุตทา) และครอบครัวของข้าพเจ้าทุกคน
- ❖ ญาติทางฝ่ายภรรยาของข้าพเจ้า ได้แก่ บิดา (นายดาว สอนเจริญ) มารดา (นางวาสนา สอนเจริญ) พี่ชาย (นายเกียรติพัฒน์ สอนเจริญ) และภรรยา (ญ.ปริญา ถมอุตทา)
- ❖ รวมทั้งผู้ให้ข้อมูลทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีจนทำให้งานวิจัยเสร็จสมบูรณ์ได้ในที่สุด

การวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล

ภก.อดิศักดิ์ ถมอุดทา*

อนุมัติบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชกรรมสมุนไพร

กลุ่มงานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โรงพยาบาลมหาสารคาม

ภญ.ปริญา ถมอุดทา

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก

งานคุ้มครองผู้บริโภค กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลมหาสารคาม

*ติดต่อผู้พิมพ์: ภก.อดิศักดิ์ ถมอุดทา E-mail: adisakrx15@hotmail.com, โทร: +668 1544 5327

บทคัดย่อ

อิมัลชันเจลเป็นรูปแบบยาทั้งแข็งสำหรับใช้เฉพาะที่ผิวหนัง ประกอบด้วยครีมหรืออิมัลชันกระจายตัวอยู่ในเจลชนิดขุ่น มีลักษณะกึ่งแข็ง โปร่งแสง และโปร่งใส ตำรับอิมัลชันเจลมีความคงตัวดีกว่ายาครีม เพราะมีเจลเป็นส่วนผสมช่วยเพิ่มความคงตัว ยาเจลพริก เป็นยาที่มีสารสกัดจากผลพริกแห้ง (*Capsicum annuum* L., *Capsicum frutescens* L.) โดยควบคุมความแรงของสาร capsaicin ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก (w/w) และยาครีมไพล เป็นยาที่มีปริมาณน้ำมันหอมระเหยจากเหง้าไพล (*Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.) ร้อยละ 14 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w) ทั้ง 2 ตำรับจัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติสมุนไพร สำหรับใช้ภายนอกสำหรับรักษาอาการทางกล้ามเนื้อและกระดูก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการพัฒนาตำรับยาในรูปแบบอิมัลชันเจล (emulsion gel) เพื่อที่จะรวมสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดให้อยู่ในตำรับเดียวกัน ครอบคลุมอาการปวดตามประกาศสรรพคุณในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำการพัฒนา 3 สูตรตำรับ โดยใช้เทคโนโลยีทางเภสัชกรรมการปรับปริมาณสารลดแรงตึงผิวผสม 2 ชนิด (Span® 80 กับ Tween® 80) ในตำรับอิมัลชันก่อนนำมาพัฒนาต่อเป็นอิมัลชันเจล ทำการคัดเลือกตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีที่ดีที่สุด ลักษณะทางกายภาพของตำรับ ได้แก่ ความเข้ากันหรือการแยกชั้น ความหนืดและความเป็นกรดของตำรับที่วันที่ 1 และ 7 ลักษณะทางเคมี ได้แก่ การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีโดยใช้ Thin layer Chromatography การวิเคราะห์ปริมาณสาร capsaicin โดยใช้ High Performance Liquid Chromatography การทดสอบความคงตัว โดยใช้เทคนิค Freeze - thaw cycling จำนวน 6 วงรอบ ผลการศึกษาพบว่าตำรับที่ 2 และ 3 เป็นตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีที่ดี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value>0.05) ในประเด็นลักษณะทางกายภาพของตำรับ ความหนืดและความเป็นกรดต่างของตำรับที่วันที่ 1 และ 7 ในประเด็นลักษณะทางเคมีพบว่าพบว่าตำรับที่พัฒนาผ่านเกณฑ์มาตรฐานเภสัชตำรับในการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ capsaicin สรุปผลการศึกษา ตำรับอิมัลชันเจลที่พัฒนาจากสารสกัดพริกและไพลได้เป็นไปตามมาตรฐานเภสัชตำรับในด้านกายภาพและเคมี อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับต่อไป

คำสำคัญ: อิมัลชันเจล, สารสกัดพริกและไพล

Development of medicinal herbs from the extract of Chili and Plai in emulsion – gel

Adisak Thomudtha^{*}, BChP

Thai Traditional and Alternative Medicine Division, Mahasarakham Hospital,

Mahasarakham Province

Pariya Thomudtah, M.Pharm (Clinical Pharmacy)

Health Consumer Protection Sub-Division, Social Medicine Division, Mahasarakham Hospital,

Mahasarakham Province

**Corresponding Author: Adisak Thomudtha, E-mail: adisakrx15@hotmail.com,*

Tel: +668 1544 5327

Abstract

Emulsion gel is a semi-solid form for topical use on the skin. It consists of cream or emulsion dispersed in a hydrophilic gel. They are semi – solid, translucent, and transparent. The emulsion gel formulation was more stable than the ointment formulation because the gel is an ingredient that increases stability. Capsicum gel is a drug that contains extracts from dried chili peppers (*Capsicum annuum* L., *Capsicum frutescens* L.) by controlling the strength of capsaicin in the finished product by 0.025% by weight (w/w). Plai cream contains essential oil from the rhizome of Plai (*Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.) at 14 % by weight by volume (w/v). Both formulations are classified as drugs in the National Herbal Medicine List. For external use in the treatment of musculoskeletal conditions. The purpose of this study was to develop a drug formulation in the form of an emulsion gel to combine the two herbs in the same formulation. Cover pain according to properties announced in the national list of essential medicines. Three formulations were developed using pharmaceutical technology to adjust the amounts of two types of surfactants (Span[®] 80 and Tween[®] 80) in the emulsion formulation before being developed into a gel emulsion. Formulations with the best physical and chemical properties were selected. Physical characteristics of the formulation, that is, compatibility or separation viscosity, and pH of the formulations on days 1 and 7. Chemical characteristics: chemical identification by thin-layer chromatography. Determination of capsaicin content by high-performance liquid chromatography. Stability tests using the freeze–thaw cycling technique for six cycles. The results showed that formulations the second and third formulations had good physical and chemical properties. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) in terms of the physical characteristics of the formulations. The viscosity and pH of the formulations on days

1 and 7 in terms of chemical characteristics showed that the developed formulations passed the standard pharmacopeia criteria for capsaicin content analysis. Conclusion: The development of emulsion gel from Chili and Plai extracts meets the standards of the pharmacopeia in terms of physics and chemistry. However, further studies on the efficacy and safety of this formulation are needed.

Keywords: Emulsion-gel, Plai and Chili extract

สารบัญ

	เลขหน้า
1. กิตติกรรมประกาศ	ก
2. บทคัดย่อภาษาไทย	ข
3. บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ค
4. สารบัญ	จ
5. สารบัญตาราง	ฉ
6. สารบัญภาพประกอบ	ช
7. บทที่ 1 บทนำ	1
8. บทที่ 2 แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
9. บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	24
10. บทที่ 4 ผลการวิจัย	33
11. บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	42
12. เอกสารอ้างอิง	44

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การประยุกต์ใช้สารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB ต่าง ๆ	6
ตารางที่ 2 คุณสมบัติด้านความชอบน้ำของสารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB แตกต่างกัน	6
ตารางที่ 3 สารทำอิมัลชันที่นิยมใช้	7
ตารางที่ 4 ลักษณะของ O/W และ W/O creams	9
ตารางที่ 5 แสดงสูตรตำรับจากข้อมูลการคำนวณก่อนการตั้งตำรับอิมัลชันเจลจาก สารสกัดพริกและไพล	28
ตารางที่ 6 แสดงร้อยละผลผลิต การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมี ปริมาณสารสำคัญ การควบคุมคุณภาพตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย	33
ตารางที่ 7 แสดงสูตรตำรับของตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล	37
ตารางที่ 8 แสดงการควบคุมคุณภาพทั้งทางด้านกายภาพและเคมี ของผลิตภัณฑ์ สำเร็จรูปอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล ภายหลังพัฒนาตำรับ วันที่ 1 และ 7	38
ตารางที่ 9 ผลการทดสอบความคงตัวของตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและ ไพล โดยใช้วิธี Freeze thaw cycling จำนวน 6 วนรอบ	41

สารบัญภาพประกอบ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงวิธีการเตรียมอิมัลชันแบบ water in oil โดยใช้วิธี Beaker method	10
รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างความไม่คงตัวอิมัลชันครีม	12
รูปที่ 3 แสดงวิธีการเตรียมอิมัลชันเจลชนิด Oil in water emulsion gel	18
รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างทางเคมีของสารกลุ่ม Capsaicinoids	19
รูปที่ 5 แสดงลักษณะของเหง้าไพล	21
รูปที่ 6 แสดงโครงสร้างทางเคมีของสารในกลุ่ม Phenylbutenoid derivatives จากน้ำมันไพล	22
รูปที่ 7 แสดงขั้นตอนการดำเนินการศึกษา 2 ขั้นตอน 12 กิจกรรม	26
รูปที่ 8 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัด พริกและไพลในรูปแบบ Oil in Water emulsion gel	31
รูปที่ 9 แสดงสารสกัดหยาบพริก (ก) (Capsicum oleoresin) และ (ข) น้ำมันไพลที่ได้จากการกลั่นด้วยไอน้ำ (Steam distillation)	34
รูปที่ 10 โครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง (TLC) ของสารสกัดไพล จุดที่ 1 สารเคอร์คูมิน (Curcumin) จุดที่ 2 สารสกัดไพลละลายในคลอโรฟอร์ม (Chloroform) และจุดที่ 3 คือ น้ำมันไพลสกัดด้วยการกลั่น (Plai oil) ใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ อ้างอิงตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ปี 2563	35
รูปที่ 11 แสดงตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลที่เตรียมได้ 3 ตำรับ	39

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

อาการปวดและอักเสบของกล้ามเนื้อและข้อ (Musculoskeletal pain) เป็นอาการเจ็บปวดของกล้ามเนื้อ กระดูก ข้อต่อ และเส้นเอ็น อาการปวดอาจเกิดขึ้นที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งหรือทั่วร่างกาย อาการปวดกล้ามเนื้อและกระดูกเฉียบพลันอาจเป็นผลมาจากการได้รับบาดเจ็บอย่างฉับพลัน ส่วนอาการปวดเรื้อรังอาจเกิดจากภาวะเสื่อมถอยของร่างกาย เช่น โรคข้ออักเสบ หรือโรคไฟโบรมัยอัลเจีย (Fibromyalgia)⁽¹⁾ โดยมีสาเหตุเกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ เศรษฐฐานะ เป็นต้น ซึ่งอาการปวดและอักเสบของกล้ามเนื้อและข้อ พบได้ประมาณร้อยละ 47 ของประชากรไทย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 39 - 45 มีปัญหาอาการปวดและอักเสบของกล้ามเนื้อแบบเรื้อรังที่จำเป็นต้องใช้ยาในการรักษา⁽²⁾ อาการเรื้อรังนี้ พบมากในกลุ่มผู้สูงอายุ รองลงมาเป็นวัยทำงาน โดยเฉพาะอาการปวดที่มีสาเหตุมาจากกล้ามเนื้อทำงานมากบางตำแหน่ง ทำให้เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อ ซึ่งอาการปวดส่วนใหญ่พบมากในบริเวณของกล้ามเนื้อหลังและเอว โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาอาการปวดหลายแบบ เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดจากภาวะเส้นประสาทอักเสบ เป็นต้น⁽³⁾ ถือได้ว่าเป็นอีกกลุ่มอาการที่ทำให้ประเทศไทยต้องนำเข้ายากลุ่มต้านอักเสบ ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ปีละหลายพันล้านบาท การรับประทานยาแก้อักเสบอาจทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร ไตวาย หรือแพ้ยาล้าง การใช้ยาทาแก้ปวดเฉพาะที่ ในรูปแบบยาแผนปัจจุบัน จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่ง ในการดูแลรักษาผู้ป่วย เช่น การใช้เจล ครีม หรือสเปรย์บรรเทาปวด⁽⁴⁾

ตำรับยาสมุนไพรใช้ภายนอกลดอาการปวด ถือได้ว่าได้รับความนิยมเป็นอย่างสูงในปัจจุบันมีการผลิตออกมาจำหน่ายในหลากหลายรูปแบบ เช่น ยาหม่องสมุนไพร น้ำมันสมุนไพร ยาครีมสมุนไพรแก้ปวด เจลแก้ปวดสมุนไพร และแผ่นแปะแก้ปวดจากสมุนไพร เป็นต้น สำหรับสมุนไพรพริกและพลันทัน เป็นสมุนไพรที่มีการใช้เพื่อลดอาการปวดในรูปแบบยาใช้ภายนอก โดยผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดนี้ เช่น ยาที่มีปริมาณน้ำมันหอมระเหยง่ายจากเหง้าพล (Zingiber montanum (Koenig) Link ex Dietr.) ร้อยละ 14 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w) มีสรรพคุณคือบรรเทาอาการบวม ฟกช้ำ เคล็ดขัดยอก โดยมีสารสำคัญที่ช่วยในการออกฤทธิ์ต้านอักเสบคือ (E) - 1 - (3,4 - dimethoxyphenyl) butadiene (DMPBD) และยาที่มีสารสกัดจากผลพริกแห้ง (Capsicum annuum L., Capsicum frutescens L.) โดยควบคุมความแรงของสาร Capsaicin ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก (w/w) มีสรรพคุณบรรเทาอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal pain) และภาวะเส้นประสาทอักเสบ (Neuropathic pain) ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติสมุนไพร⁽⁵⁻⁷⁾

อิมัลชันเจลเป็นรูปแบบยาทั้งแข็งสำหรับใช้เฉพาะที่ผิวหนัง ประกอบด้วยครีมหรืออิมัลชันกระจายตัวอยู่ในเจลชนิดขุ่นข้น มีลักษณะกึ่งแข็ง โปร่งแสง และโปร่งใส ทั้งนี้ความโปร่งใสหรือความทึบแสงของอิมัลชันเจลขึ้นกับสัดส่วนของครีมและเจลที่ผสมกัน โดยที่ความโปร่งใสจะแปรผันตรงกับปริมาณสัดส่วนของเจล

กล่าวคือ หากมีปริมาณเจลในตำรับมาก อิมัลชันเจลที่ได้จะมีความโปร่งใสมาก ตำรับอิมัลชันเจลมีความคงตัวดีกว่ายาครีม เพราะมีเจลเป็นส่วนผสมช่วยเพิ่มความคงตัว และช่วยให้ตัวยาสำคัญที่ไม่ชอบน้ำสามารถผสมกับตำรับที่มีเจลเป็นส่วนประกอบได้ง่ายขึ้นกว่าการผสมตัวยาสำคัญที่ไม่ละลายน้ำในเนื้อเจลอย่างเดียว อีกทั้งตำรับอิมัลชันเจลยังมีลักษณะที่สวยงาม น่าใช้ จึงนิยมใช้ในทางเครื่องสำอาง และกลุ่มผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ภายนอก ข้อดีของอิมัลชันเจล คือ เมื่อทาลงบนผิวหนัง น้ำในตำรับจะระเหยออกไป เหลือแผ่นฟิล์มบาง ๆ คลุมผิวหนังไว้ ทำให้ตัวยาสำคัญสัมผัสผิวหนังได้ดี และนานขึ้น สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากยาพื้นได้ดีขึ้น บรรจุตัวยาสำคัญได้มากขึ้น ไม่มัน ทาผิวหนังแผ่กระจายได้ง่าย ล้างน้ำออกง่าย ลักษณะทางกายภาพสวย เนื้อเนียน น่าใช้ มีการไหลแบบ Thixotrophy คือ เมื่อตั้งทิ้งไว้จะมีความหนืด แต่เมื่อออกแรงกระทำ หรือเขย่าจะเหลวขึ้น ตัวอย่างที่พบในท้องตลาด เช่น Diclofenac emulsion gel และ Piroxicam emulsion gel เป็นต้น⁽⁸⁻¹¹⁾

วัตถุประสงค์

สำหรับการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อที่รวมสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดให้อยู่ในตำรับเดียวกัน เกิดเป็นนวัตกรรมใหม่ของผลิตภัณฑ์สมุนไพร สะดวกต่อการนำมาใช้ของผู้ป่วย ครอบคลุมอาการปวดตามประกาศสรรพคุณในบัญชียาหลักแห่งชาติ ป้องกันความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากยาแผนปัจจุบัน ผ่านเกณฑ์มาตรฐานการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นไปตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพร (Thai Herbal Pharmacopeia) และมาตรฐานเภสัชตำรับ

จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มีผู้ใดทำการพัฒนาโดยรวมสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดนี้ให้อยู่ในรูปแบบอิมัลชันเจล ซึ่งถือได้ว่าเป็นนวัตกรรมใหม่ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพร อันจะก่อให้เกิดการพึ่งพาตนเองทางด้านสุขภาพในระดับโรงพยาบาล เกิดการสร้างรายได้ของประชาชนในพื้นที่ในการผลิตวัตถุดิบสมุนไพรเพื่อนำส่งโรงงานผลิตยาของโรงพยาบาล และเกิดการขับเคลื่อนอย่างเป็นรูปธรรมของโครงการเมืองสมุนไพรของรัฐบาล

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

อิมัลชันเจลเป็นรูปแบบยาที่แข็งแรงสำหรับใช้เฉพาะที่ผิวหนัง ประกอบด้วยครีมหรืออิมัลชันกระจายตัวอยู่ในเจลชนิดชอบน้ำ มีลักษณะกึ่งแข็ง โปร่งแสง และโปร่งใส ทั้งนี้ความโปร่งใสหรือความทึบแสงของอิมัลชันเจล ขึ้นกับสัดส่วนของครีมและเจลที่ผสมกัน โดยที่ความโปร่งใสจะแปรผันตรงกับปริมาณสัดส่วนของเจล กล่าวคือ หากมีปริมาณเจลในตำรับมาก อิมัลชันเจลที่ได้จะมีความโปร่งใสมาก ตำรับอิมัลชันเจลมีความคงตัวดีกว่ายาครีม เพราะมีเจลเป็นส่วนผสมช่วยเพิ่มความคงตัว และช่วยให้ตัวยาสำคัญที่ไม่ชอบน้ำสามารถผสมกับตำรับที่มีเจลเป็นส่วนประกอบได้ง่ายขึ้นกว่าการผสมตัวยาสำคัญที่ไม่ละลายน้ำในเนื้อเจลอย่างเดียว อีกทั้งตำรับอิมัลชันเจลยังมีลักษณะที่สวยงาม น่าใช้ จึงนิยมใช้ในทางเครื่องสำอาง และกลุ่มผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ภายนอก ข้อดีของอิมัลชันเจล คือ เมื่อทาลงบนผิวหนัง น้ำในตำรับจะระเหยออกไป เหลือแผ่นฟิล์มบางๆ คลุมผิวหนังไว้ ทำให้ตัวยาสำคัญสัมผัสผิวหนังได้ดี และนานขึ้น สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากยาพื้นได้ดีขึ้น บรรจุตัวยาสำคัญได้มากขึ้น ไม่มัน ทาผิวหนังแผ่กระจายได้ง่าย ล้างน้ำออกง่าย ลักษณะทางกายภาพสวย เนื้อเนียน น่าใช้ มีการไหลแบบ Thixotrophy คือเมื่อตั้งทิ้งไว้จะมีความหนืด แต่เมื่อออกแรงกระทำ หรือเขย่าจะเหลวขึ้น ตัวอย่างที่พบในท้องตลาด เช่น Diclofenac emulsiongel และ Piroxicam emulsiongel เป็นต้น

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ ดังนี้

1. ส่วนประกอบในตำรับอิมัลชันเจล⁽⁸⁻¹¹⁾

ส่วนประกอบในตำรับอิมัลชันเจลประกอบด้วย

- (1) ตัวยาสำคัญ
- (2) ยาพื้นเจลหรือเนื้อเจล
- (3) ยาพื้นครีมหรือเนื้อครีมประกอบด้วยวัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน และสารก่ออิมัลชัน
- (4) สารกันเสีย
- (5) สารเพิ่มการดูดซึมเข้าผิวหนัง
- (6) สารเพิ่มความคงตัว ได้แก่ สารต้านออกซิเดชัน และสารคีเลต เป็นต้น
- (7) สารแต่งสี
- (8) สารแต่งกลิ่น

ก่อนการเตรียมอิมัลชันเจลจะต้องมีการเตรียมยาพื้นเจล (Gel base) และยาพื้นครีมหรือยาพื้นอิมัลชัน (Emulsion base)

2. อิมัลชัน⁽¹¹⁾

2.1 อิมัลชัน

อิมัลชัน คือ ยาครีมหรือโลชั่นที่ประกอบด้วย วัฏภาคน้ำมัน วัฏภาคน้ำ และสารทำอิมัลชัน (Emulsifying agents) โดยที่ยาครีมจะมีเนื้อที่ข้นหนืด มีการไหลเป็นชนิด Non-newtonian คือ ความเร็วในการไหลไม่แปรผันตรงกับความแรงที่ใส่ และต้องให้แรงขึ้นจนระดับหนึ่งก่อนครีมจึงจะสามารถไหลได้คล้ายกับที่พบในการเทของเหลวออกจากขวด ในขณะที่โลชั่นจะมีเนื้อที่เหลว มีความหนืดต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยาครีม ไหลได้โดยเป็นการไหลแบบนิวโทเนียน (Newtonian) นั่นคือแรงที่ใช้ในการทำแปรผันตรงกับความเร็วในการไหล แปลว่าหากทาหรือเขย่าแรงขึ้นโลชั่นจะไหลได้มากขึ้น จากลักษณะดังกล่าวยาครีมจึงเหมาะกับการใช้กับผิวหนังที่ค่อนข้างแห้ง ต้องการให้ค้างอยู่บนผิวหนังระยะเวลาหนึ่ง ในขณะที่โลชั่นจะเหมาะกับการใช้บนผิวหนังมัน ต้องการให้เคลือบได้ง่ายและเร็วจึงเหมาะกับการทาในบริเวณกว้าง และบริเวณหนังศีรษะ สำหรับการศึกษาจะเน้นทบทวนวรรณกรรมอิมัลชันซึ่งมีลักษณะครีม

2.2 ส่วนประกอบของอิมัลชันครีม

2.2.1 วัฏภาคน้ำ (Water phase) ได้แก่ น้ำ และสารอื่น ๆ ที่ละลายหรือเข้ากับน้ำได้

2.2.2 วัฏภาคน้ำมัน (Oil phase) ได้แก่ ไขมัน และสารอื่น ๆ ที่ละลายหรือเข้ากับน้ำมันได้ เพื่อปรับความข้นหนืดที่เหมาะสมให้กับเนื้อครีม การใช้ในปริมาณที่มากน้อยต่างกันจะทำให้ได้เนื้อครีมที่มีความหนืดต่างกัน วัฏภาคน้ำมันแต่ละชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกัน การเลือกใช้ควรเลือกตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการเป็นสำคัญ เช่น หากต้องการให้ครีมปกคลุมผิวหนังได้ดีเพื่อเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาสำคัญสูงสู่ผิวหนัง ควรเลือก Petrolatum หรือ Lanolin เพราะทำให้เกิด Occlusive effect เมื่อทาบนผิวหนัง หรือควรเลือกน้ำมันกลุ่ม Fatty alcohols และ Esters สำหรับกรณีที่ต้องการทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น ได้ครีมเนื้อนุ่ม เมื่อทาบนผิวหนังไม่เหนียวเหนอะหนะ ไม่ก่อให้เกิดฟิ ล์มปกคลุมผิวหนังและหากต้องการเพิ่มความคงตัวให้กับตำรับยาครีมอาจเลือกใช้กลุ่ม Fatty alcohols เป็นต้น สารกลุ่ม Fatty alcohols นิยมใช้ในยาครีมมากกว่า Hydrocarbons มีคุณสมบัติเป็นสารทำอิมัลชันเสริม (Auxiliary emulsifying agents) เพิ่มความคงตัวให้ตำรับยาครีมได้การใช้ในปริมาณร้อยละ 10 - 20 จะให้เนื้อครีมที่มีความแข็งแรงพอเหมาะโดยไม่จำเป็น ต้องใช้ไขตัวอื่นในตำรับอีก นิยมใช้ Cetyl alcohol กับ Stearyl alcohol ร่วมกันหรือใช้ในรูปของสาร Cetostearyl alcohol ทำให้ครีมที่ได้มีเนื้ออ่อนนุ่มและมีความแข็งแรงพอเหมาะ และมีลักษณะมันวาว

2.3 สารทำอิมัลชัน ทำหน้าที่ลดแรงตึงผิวระหว่างวัฏภาคน้ำ และวัฏภาคน้ำมัน ทำให้สองวัฏภาคเข้ากันได้และป้องกันการแยกชั้น สารทำอิมัลชันในตำรับยาครีมมี 2 ชนิด คือ

2.3.1 สารทำอิมัลชันหลัก (Primary emulsifying agents หรือ True emulsifying agents)

สารทำอิมัลชันหลัก คือ สารที่มีความสามารถในการผสานสูง สามารถใช้เป็นสารทำอิมัลชันหลักเพียงตัวเดียวในตำรับได้ ทำให้ได้ครีมที่มีความคงตัว เช่น Triethanolamine stearate, Polysorbates และ Sorbitan esters เป็นต้น

2.3.2 สารทำอิมัลชันเสริม (Auxiliary emulsifying agents หรือ Emulsion stabilizers)

สารทำอิมัลชันเสริม คือ สารที่ใช้ร่วมกันกับสารทำอิมัลชันหลักแล้วทำให้ได้ครีมที่ตีขึ้นหรือคงตัวมากขึ้น แต่หากใช้สารทำอิมัลชันเสริมเดี่ยว ๆ จะได้ครีมที่ไม่คงตัว หรือไม่เป็นครีม ตัวอย่างสารทำอิมัลชันเสริม เช่น สารกลุ่ม Alkyl sulfonates, Cetomacrogol, Fatty alcohols และ Polyethylene glycol stearate เป็นต้น

2.4 สารทำอิมัลชันที่ใช้ในตำรับยาอิมัลชันครีม แบ่งได้เป็นประเภทหลัก ๆ ดังนี้

2.4.1 สารสังเคราะห์ หรือกึ่งสังเคราะห์เป็นสารทำอิมัลชันที่ได้รับความนิยมมากที่สุด ได้แก่

2.4.1.1 สารลดแรงตึงผิวประจุลบ (Anionic surfactants)

สารกลุ่มนี้ส่วนที่มีขั้วจะเป็นประจุลบมีราคาถูก แต่ เป็นพิษได้ หากใช้ในยารับประทาน จึงใช้ในตำรับยาใช้ภายนอกเท่านั้น และไม่เข้ากับสารที่มีประจุบวกในตำรับ เช่น Alkaline soap, Amine soap, Alkyl sulfate และ Alkyl sulfonate เป็นต้น

2.4.1.2 สารลดแรงตึงผิวประจุบวก (Cationic surfactants)

สารทำอิมัลชันในกลุ่มนี้ส่วนที่มีขั้วจะแสดงประจุบวก ได้ครีมชนิด O/W creams และมีประสิทธิภาพเป็นสารกันเสียได้อีกด้วย นิยมใช้ในตำรับยาครีมสำหรับฆ่าเชื้อโรค (Antiseptic creams) และมักใช้ในตำรับครีมที่มี pH ต่ำประมาณ 3 - 5 สารทำอิมัลชันชนิดนี้มีข้อเสีย คือ ก่อให้เกิดพิษได้ระคายเคืองต่อผิวหนังมากกว่าสารลดแรงตึงผิวชนิดอื่น ไม่เข้ากับสารประจุลบ เช่น Carboxymethylcellulose และ Tragacanth เป็นต้น จึงมักไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน

2.4.1.3 สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุบวกและลบ (Amphoteric surfactants)

สารลดแรงตึงผิวในกลุ่มนี้ คือ สารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและลบในโมเลกุลเดียวกัน การที่จะแสดงประจุใดขึ้นอยู่กับ pH ของยาพื้น หากยาพื้นมี pH เป็นด่างสารลดแรงตึงผิวจะแสดงประจุลบ หากยาพื้นมี pH เป็นกรดจะแสดงประจุบวก ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ได้แก่ Betaines, Sulfobetaines, N-alkylaminoacids, 1,2-diacyl-L-phosphatidylcholine (Lecithin) และ Lauryl sulfobetaine (Laurylsultaine) เป็นต้น

2.4.1.4 สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ (Nonionic surfactants)

สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ คือ สารลดแรงตึงผิวที่ไม่แสดงประจุเมื่อละลายน้ำ แต่จะแสดงความชอบน้ำหรือไขมันขึ้นอยู่กับสัดส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic part) เช่น alcohol (-OH) หรือ Ethylene oxide (-OCH₂CH₂-) และสัดส่วนที่ชอบน้ำมัน (Lipophilic part) เช่น Fatty acid, Fatty alcohol และสายโซ่ Hydrocarbon เป็นต้น ซึ่งแสดงเป็น ค่าความสมดุลของความชอบน้ำและน้ำมัน (Hydrophilic - lipophilic balance, HLB) สารลดแรงตึงผิวที่แสดงค่า HLB สูง จะมีความชอบน้ำมาก หากใช้ในตำรับครีมจะได้ครีมชนิด O/W creams สารที่แสดงค่า HLB ต่ำจะมีความชอบน้ำต่ำ แสดงในตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2 หากใช้ในตำรับครีมจะได้ครีมชนิด W/O creams สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุนี้มีข้อดี คือ ไม่เป็นพิษต่อผิวหนัง เกิดการระคายเคืองผิวหนังได้น้อย เข้ากันได้กับสารหลายชนิด เข้ากันได้กับสารที่มีประจุบวกหรือลบ เข้ากันได้กับสารละลายอิเล็กโทรไลต์ ใช้ได้กับ pH ในช่วงกว้าง ทำให้คงตัวในสภาวะต่างอ่อนหรือ

กรดอ่อน จึง ได้น้ำมันที่มีลักษณะมีความคงตัว ดังนั้นสารลดแรงตึงผิวกลุ่มนี้จึงได้รับความนิยมสำหรับการเตรียมยาครีมมากที่สุด สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ ได้แก่ สารกลุ่ม Polyalkoxyethers (Polyoxyethylene glycol ethers), สารกลุ่ม Polyalkoxyesters (Polyoxyethylene glycol esters), สารกลุ่ม Polysorbates (Polyoxyethylene sorbitan acid esters) หรือ สารกลุ่มที่มีชื่อทางการค้าว่า Tween[®] เช่น Polysorbate 80 (Tween[®] 80) มีค่า HLB 15.0 สารกลุ่ม Polyalkoxyamides สารกลุ่ม Fatty acid ester ของ Polyhydric alcohols เช่น Sorbitan esters ที่มีชื่อการค้าว่า Span[®] เช่น Sorbitan monooleate (Span[®] 80) มีค่า HLB 4.3 โดยสารก่ออิมัลชันกลุ่มนี้ใช้ประมาณร้อยละ 5 – 10 ของตำรับ

ตารางที่ 1 การประยุกต์ใช้สารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB ต่าง ๆ⁽¹²⁾

ค่า HLB	การประยุกต์ใช้
1 - 3	ใช้เป็นสารต้านการเกิดโฟม
3 - 6	ใช้เป็นสารทำอิมัลชันชนิด W/O
7 - 9	ใช้เป็นสารช่วยให้เปียก (Wetting agents)
8 - 16	ใช้เป็นสารทำอิมัลชันชนิด O/W
13 - 15	ใช้เป็นสารชะล้าง (Detergents)
15 - 18	ใช้เป็นสารช่วยทำละลาย (Solubilizing agents)

ตารางที่ 2 คุณสมบัติด้านความชอบน้ำของสารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB แตกต่างกัน⁽¹³⁾

ค่า HLB	คุณสมบัติด้านความชอบน้ำ
1 - 4	ไม่เข้ากับน้ำ
3 - 6	กระจายตัวในน้ำได้น้อยมาก
6 - 8	เมื่อผสมกับน้ำเกิดลักษณะของเหลวสีขาวที่ไม่เข้ากัน เมื่อเขย่ามีลักษณะคล้ายนม
8 - 10	เมื่อผสมกับน้ำเกิดลักษณะของเหลวสีขาวขุ่นคล้ายนมที่คงตัว
10 - 13	เมื่อผสมกับน้ำได้สารละลายโปร่งแสงมองเห็นเป็นสารละลายใส
> 13	เมื่อผสมกับน้ำได้สารละลายใส

2.4.2 สารจากธรรมชาติ

สารทำอิมัลชันกลุ่มนี้ไม่ค่อยนิยมใช้เป็นสารทำอิมัลชันมากนักเนื่องจากมีความแปรปรวนระหว่างรุ่นการผลิตสูง และไวต่อการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ ตัวอย่างที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ Beeswax เป็นขี้ผึ้งที่ได้จากรังผึ้ง *Apis mellifera* หรือ white wax เกิดจากการนำ Beeswax มาขัดสีออกได้เป็นสีขาว Wool fat หรือ Anhydrous lanolin ได้จากต่อมไขมันของแกะแล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ ใช้ในการเตรียมครีมชนิด W/O creams และ Wool alcohol มีโครงสร้างเคมีของคอเรสเตอรอลทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์ มีประสิทธิภาพมากกว่า Wool fat

สรุปรายละเอียดสารทำอิมัลชัน แสดงดังตารางที่ 3
ตารางที่ 3 สารทำอิมัลชันที่นิยมใช้^(11,12)

ชนิด	สารทำอิมัลชัน
1. สารสังเคราะห์หรือกึ่งสังเคราะห์	
1.1 สารลดแรงตึงผิวประจุลบ	Sodium stearate, Triethanolamine stearate, Sodium lauryl sulfate
1.2 สารลดแรงตึงผิวประจุบวก	Cetrimide
1.3 สารลดแรงตึงผิวประจุบวกและลบ	Cetrimide
1.4 สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ	Cetomacrogol, polyoxyethylene lauryl ether (Brij [®]) Macrogol stearate 2000 (Myrj [®] S40) Polysorbates (Tween [®]) Sorbitan esters (Span [®]) Glyceryl monostearate Cremophor A25
2. สารจากธรรมชาติ	Beeswax, Anhydrous lanolin

2.5 สารช่วยทางเภสัชกรรมอื่น ๆ ในตำรับอิมัลชัน

สารช่วยทางเภสัชกรรมอื่นๆ ในตำรับ ได้แก่⁽¹⁴⁾

2.5.1 สารกัมน้ำระเหย (Humectants)

ทำหน้าที่ลดการระเหยของน้ำในตำรับ เพื่อป้องกันไม่ให้ผิวหน้าของยาครีมแห้ง และมีเนื้อครีมที่เนียน นุ่ม คงตัวดีตลอดอายุของตำรับ และเมื่อทาลงบนผิวหนังสารชนิดนี้จะป้องกันการระเหยของน้ำในผิวหนังไม่ให้ระเหยออกไป ทำให้ผิวหนังมีความชุ่มชื้น การเติมสารนี้จะเติมลงในวัฏภาคน้ำในระหว่างการเตรียมตำรับ ไม่ควรใช้เกินร้อยละ 5 ของตำรับ เพราะการใส่ในตำรับมากเกินไปจะดึงน้ำออกจากผิวหนัง ทำให้ผิวหนังแห้งได้ ตัวอย่าง สารเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนังที่ใช้ในตำรับยาครีม ได้แก่ Glycerin

2.5.2 สารเพิ่มความหนืด (Thickening agents)

ใช้เพื่อเพิ่มความคงตัวให้แก่ตำรับครีมโดยเฉพาะครีมชนิด o/w creams โดยจะเพิ่มความหนืดแก่วัฏภาคภายนอก สารเพิ่มความหนืดจะเกิดการพองตัวในน้ำเกิดเป็น colloidal suspension เป็นฟิล์มแผ่นบางๆ หุ้มรอบๆ หยดนํ้ามันอีกชั้นหนึ่งโดยจะไปลดอัตราการเคลื่อนที่ของหยดอนุภาคของวัฏภาคภายใน ส่งผลให้ชะลออัตราเร็วในการเกาะกลุ่มกันของวัฏภาคภายใน ป้องกันการแยกชั้น ตัวอย่างสารเพิ่มความหนืดที่ใช้ในตำรับยาครีม ได้แก่ Methylcellulose, Carboxy methylcellulose, Hydroxyethyl cellulose, Sodium carboxymethylcellulose และ Carbomer เป็นต้น

2.5.3 สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidants)

ในตำรับยาครีมมีวัฏภาคน้ำมัน ดังนั้นในตำรับควรมีสารต้านออกซิเดชันเพื่อป้องกันการสลายตัวของยาครีม เนื่องจากน้ำมันอาจถูกออกซิไดซ์ ตัวอย่าง สารต้านออกซิเดชันที่ใช้ในตำรับยาครีม ได้แก่

- Tocopherol acetate หรือ vitamin E ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01-0.1 ในตำรับ
- Butylated hydroxytoluene (BHT) ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.005-0.02 ในตำรับ
- Butylated hydroxyanisole (BHA) ใช้ที่ความเข้มข้นไม่น้อยกว่าร้อยละ 0.02 ในตำรับ
- Ascorbic acid (ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.02-0.1), Isoascorbic acid, Ascorbyl

palmitate (ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01-0.2)

2.5.4 สารคีเลต (Chelating agents) สำหรับจับโลหะหนักที่อาจไปกระตุ้นปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ ตัวอย่างสารคีเลต ได้แก่ Citric acid, Maleic acid, Tartaric acid และ Ethylene diaminetetraacetic acid (EDTA) เป็นต้น

2.5.5 สารกันเสีย (Preservatives) ยาครีมที่เชื้อจุลินทรีย์ปนเปื้อน จะมีลักษณะทางกายภาพที่เปลี่ยนไป เช่น ชุ่ม มีของแข็งตกตะกอน ความหนืดลดลง หรือมีสีหรือกลิ่นเปลี่ยนแปลงไป เป็นต้น ตัวอย่างสารกันเสียที่ใช้ในตำรับยาครีม ได้แก่ P-Hydroxy benzoates (Parabens) นิยมใช้เป็นสารกันเสียมากที่สุด เพราะมีความเป็นพิษต่ำไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองผิวหนัง ออกฤทธิ์ที่ pH ในช่วงกว้าง แต่ละลายน้ำได้น้อยมาก ต้องใช้สารช่วยละลาย เช่น propylene glycol และยังเกิดปฏิกิริยากับสารทำอิมัลชันกลุ่ม Polysorbates ได้ ตัวอย่าง สารกันเสียในกลุ่มนี้เช่น Methyl paraben, Propyl paraben และ Butylparaben เป็นต้น ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01 - 0.50 ในตำรับ โดยมากนิยมใช้ Methyl paraben และ Propyl paraben ร่วมกันโดยใช้ Methyl paraben ร้อยละ 0.18 ร่วมกับ Propyl paraben ร้อยละ 0.02

3. วิธีเตรียมอิมัลชัน^(11,15)

การตั้งตำรับครีมควรเริ่มจากการเลือกยาพื้นที่เหมาะสมกับตัวยาสำคัญ และวัตถุประสงค์การใช้ เช่น ครีมชนิด O/W ส่วนที่เป็นมันไม่ได้คลุมผิวหนังทั้งหมดจึงไม่ขัดขวางการระบายความร้อน เป็น ครีมที่ล้างน้ำออกง่าย ดูดซึมผิวได้ดี เมื่อน้ำระเหยออกไปจะให้ความรู้สึกเย็นที่บริเวณที่ทา เหมาะกับใช้กับแผลที่มีหนอง ส่วนครีมชนิด W/O เหมาะกับใช้บริเวณที่ต้องการให้ผิวหนังมีความอ่อนนุ่ม เพราะสามารถเกิดฟิล์มปกป้องผิวได้ดี ซึ่งเมื่อเทียบกับยาขี้ผึ้งแล้วครีมชนิด W/O จะเป็นมันน้อยกว่าและทากระจายบนผิวได้ง่ายกว่า แต่ครีมชนิดนี้จะล้างน้ำออกยากกว่าครีมชนิด O/W และหากใช้กับแผลเปิด ควรเลือกครีมที่มีความเป็นกรดต่ำเป็นกลาง เพื่อลดการระคายเคืองและอาการแสบผิวหนัง และไม่ใช้ครีมที่มีส่วนประกอบในตำรับเป็น สารทำอิมัลชันชนิดสบู่เพราะจะทำให้แสบได้

3.1 วิธีการเลือกสารทำอิมัลชันในตำรับยาครีม

3.1.1 ตัวเลือกแรกสำหรับสารทำอิมัลชันในตำรับยาครีม คือ สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ เพราะไม่ก่อให้เกิดความระคายเคือง ไม่เป็นพิษคงตัวและเข้ากับสารอื่น ๆ ในตำรับได้ดี

3.1.2 ควรเลือกใช้สารลดแรงตึงผิว 2 ร่วมกัน โดยเลือกสารลดแรงตึงผิวที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ ร่วมกับสารลดแรงตึงผิวที่มีความชอบไขมัน เพื่อจะได้เกิดเป็น นฟิล์มห่อหุ้มวฏภาคภายในที่แข็งแรงกว่าใช้แบบเดียว ๆ และทำให้ได้ครีมที่มีความคงตัวมากขึ้น

ลักษณะของครีม O/W และ W/O แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะของ O/W และ W/O creams⁽¹¹⁾

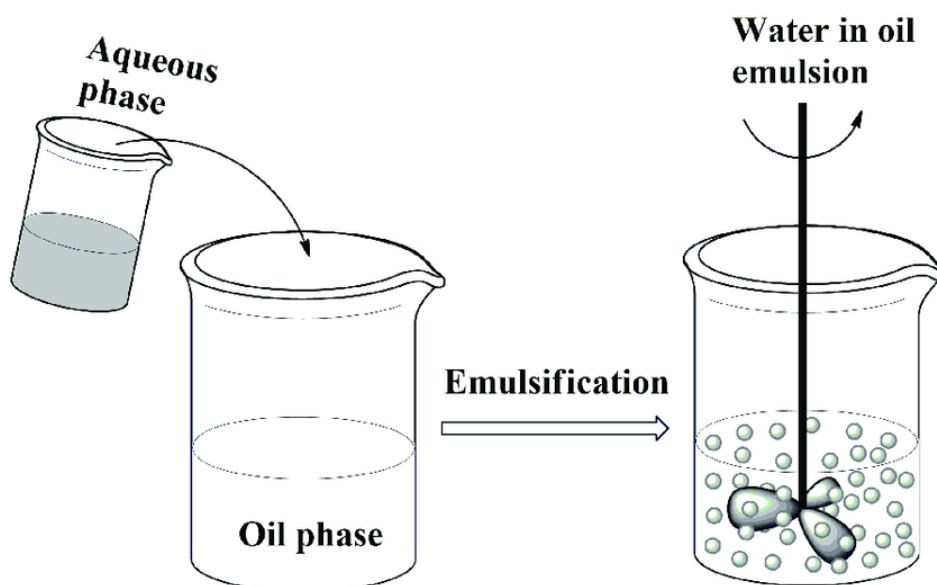
ลักษณะ	O/W	W/O creams
นิยาม	อนุภาคของน้ำมันกระจายตัวเป็นหยดเล็กๆ อยู่ในน้ำ	อนุภาคน้ำกระจายตัวเป็นหยดเล็กๆ อยู่ในน้ำมัน
ความเป็นมัน	ไม่เป็นมัน	เป็นมันกว่า o/w creams แต่น้อยกว่ายาขี้ผึ้ง (oleaginous ointments)
การล้างน้ำออก	ล้างน้ำออกง่าย ไม่มีคราบติดผิวหนัง ไม่เหนียวเหนอะหนะ เหมาะกับบริเวณศีรษะ เพราะล้างออกง่าย	ล้างน้ำออกยากกว่า O/W creams แต่ล้างน้ำออกง่ายกว่า oleaginous ointments
การทาบนผิวหนัง		
การเกิดฟิล์มคลุมผิวหนัง (Occlusive effect)	เมื่อทาน้ำระเหยออกไป ทำให้รู้สึกเย็น ส่วนที่เป็นน้ำมันไม่ได้คลุมผิวอย่างต่อเนื่อง จึงไม่ขัดขวางการระบายความร้อน	เกิด occlusive effect ได้ดีกว่า O/W cream แต่น้อยกว่า oleaginous ointments
อื่น ๆ	ใช้กับแผลที่มีหนองได้	ใช้เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนัง เหมาะกับผิวแห้ง

การใช้ระบบ Hydrophilic-lipophilic balance (HLB) ช่วยในการหาส่วนผสม และปริมาณของสารทำอิมัลชันที่ใช้อย่างคร่าวๆ ได้ค่า HLB คือ ค่าที่แสดงถึงสัดส่วนในโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวว่ามีส่วนที่ชอบน้ำ และส่วนที่ชอบไขมันเป็นเท่าใด เป็นค่าเฉพาะของสารลดแรงตึงผิว ใช้ในการเลือกชนิดของสารทำอิมัลชัน สำหรับเตรียมตำรับยาครีม สารใดมีค่า HLB สูง แสดงถึงว่าสารชนิดนั้นมีส่วนที่ชอบน้ำมากหรือละลายน้ำได้แต่หากสารใดที่มีค่า HLB ต่ำ แสดงถึงว่าสารชนิดนั้นมีส่วนที่ชอบน้ำมันมากหรือละลายได้ในน้ำมัน

3.2 การเตรียมครีมหรืออิมัลชัน เตรียมได้ 2 วิธี

3.2.1 Beaker method (Conventional หรือ hot method)

เป็นวิธีที่ง่าย และนิยมใช้กันมาก ให้ความมั่นใจว่าสามารถเตรียมเป็นครีมที่คงตัวได้ในระดับอุตสาหกรรมนิยมใช้วิธีนี้ วิธีนี้จะต้องคำนวณปริมาณสารในตำรับให้แน่นอน โดยจะไม่มี การปรับปริมาตรในขั้นตอนสุดท้ายเหมือนในตำรับยาน้ำใส



รูปที่ 1 แสดงวิธีการเตรียมอิมัลชันแบบ water in oil โดยใช้วิธี Beaker method⁽¹⁵⁾

มีขั้นตอนการเตรียม ดังนี้

3.2.1.1 แบ่งส่วนประกอบของตำรับออกเป็นวัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมันและตัวยาสำคัญ สารที่ละลายหรือเข้ากันได้กับน้ำและทนความร้อนให้อยู่ในวัฏภาคน้ำ ส่วนสารที่ละลายน้ำมันหรือเข้ากันได้กับน้ำมันและทนความร้อนให้อยู่ในวัฏภาคน้ำมัน ตัวยาสำคัญที่ทนความร้อนได้ให้เติมลงในวัฏภาคน้ำมันที่ตัวยาสำคัญละลายได้หรือเข้ากันได้

3.2.1.2 ให้ความร้อนทั้งสองวัฏภาคนบน Water bath เพื่อควบคุมไม่ให้อุณหภูมิของทั้งสองวัฏภาคสูงเกินไป โดยให้วัฏภาคน้ำมันมีอุณหภูมิประมาณ 72 - 75 องศาเซลเซียส และวัฏภาคน้ำมีอุณหภูมิประมาณ 75 - 78 องศาเซลเซียส ทั้งนี้จะต้องให้วัฏภาคน้ำมีอุณหภูมิสูงกว่าวัฏภาคน้ำมันเล็กน้อย เนื่องจากวัฏภาคน้ำคลายความร้อนได้เร็วกว่า เมื่อนำสองวัฏภาคมาผสมกันจะได้มีอุณหภูมิใกล้เคียงกันมากที่สุด เนื้อครีมที่ได้ก็จะเนียน และคงตัวไม่แยกชั้น

3.2.1.3 เมื่อทั้งสองวัฏภาคมีอุณหภูมิตามที่กำหนดแล้ว ให้เทวัฏภาคภายในลงในวัฏภาคภายนอกอย่างช้า ๆ เป็นสายพร้อมทั้งคนอย่างต่อเนื่อง ด้วยความเร็วสม่ำเสมอ อย่าให้เกิดฟองหรือใช้วิธีกลับวัฏภาค (Phase inversion) คือ การเทวัฏภาคภายนอกลงในวัฏภาคภายใน เช่น O/W creams วิธีกลับวัฏภาค คือ การเทวัฏภาคน้ำลงในวัฏภาคน้ำมัน ในช่วงแรก ๆ ซึ่งมีปริมาณวัฏภาคน้ำมันมากกว่าวัฏภาคน้ำจะเกิดเป็น W/O cream จนกระทั่งถึงจุด ๆ หนึ่งที่วัฏภาคน้ำมากกว่าวัฏภาคน้ำมัน ครีมจะเกิดการกลับวัฏภาค

เป็น O/W creams แต่วิธีนี้ค่อนข้างเตรียมได้ยาก เพราะอาจจะไม่เกิดการกลับวัฏภาค ทำให้ไม่ได้ครีมตามชนิดที่ต้องการ

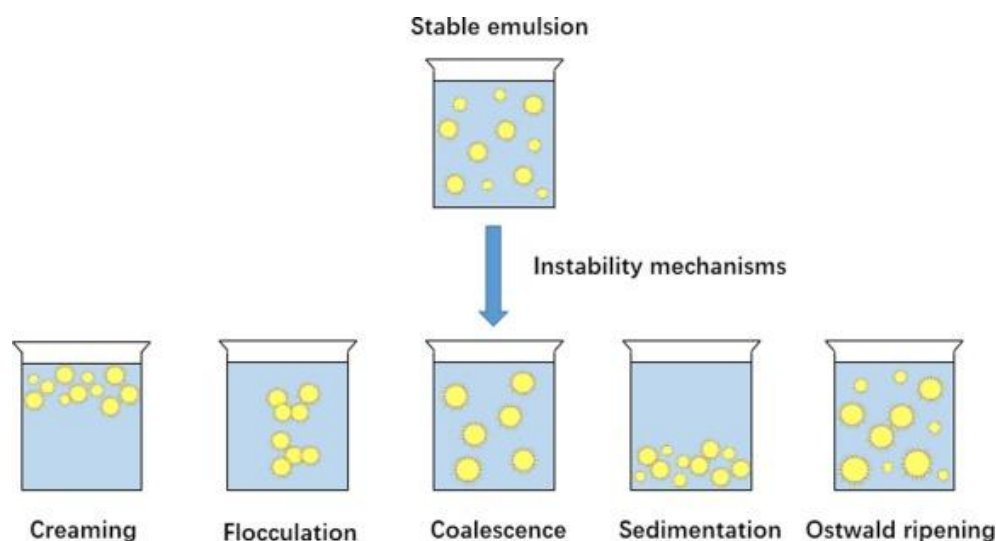
3.2.1.4 เมื่อครีมมีอุณหภูมิลดลง 40 – 45 องศาเซลเซียส ให้เติมสารอื่น ๆ ที่ไม่ทนความร้อน เช่น แอลกอฮอล์ น้ำมันหอมระเหย สารแต่งกลิ่น สารกันเสีย และตัวยาสำคัญที่ไม่ทนความร้อน ตัวยาสำคัญที่เตรียมในรูปสารละลายได้ให้เติมลงในตำรับในรูปสารละลาย โดยอาจจะละลายในน้ำหรือตัวทำละลายช่วยก็ได้หรือใส่ตัวยาสำคัญในรูปผงแห้งที่มีขนาดเล็ก โดยจะต้องใช้เครื่องปั่นผสมเป็นเนื้อเดียวกันให้ครีมกับผงยาให้เข้ากันเป็นเนื้อเดียวกัน ตัวทำละลายสำหรับช่วยละลายตัวยาสำคัญไม่ควรใช้สารที่ระเหยได้ง่าย เช่น แอลกอฮอล์ หรืออีเทอร์ เพราะเมื่อตัวทำละลายระเหยไปจะทำให้ตัวยาสำคัญตกผลึกได้ กรณีที่ตัวยาสำคัญเป็นของเหลวอยู่แล้ว สามารถเติมลงในตำรับยาครีมได้เลย หากยาพื้นครีมสามารถดูดน้ำได้จะไม่ทำให้ยาครีมที่ได้เหลวลง แต่หากยาพื้นครีมมีความเป้น้ำมันมากไม่สามารถรับของเหลวได้อีก อาจจำเป็นที่ต้องเติมสารที่สามารถเพิ่มการดูดน้ำในตำรับได้ เช่น Wool fat, Wool alcohol หรือ Cholesterol เป็นต้น การลดอุณหภูมิของยาครีมที่เตรียมโดยวิธี Beaker method ควรค่อย ๆ ลดอุณหภูมิลงอย่างช้า ๆ พร้อมทั้งคนตลอดเวลา เพราะการทำให้ครีมเย็นเร็วเกินไป เช่น การนำไปแช่ในน้ำเย็น หรืออ่างน้ำแข็ง จะทำให้แว็กซ์หรือไขเกิดการตกผลึก เนื้อครีมที่ได้จะไม่เนียน มีลักษณะหยาบ และอาจมีความหนืดเปลี่ยนแปลงได้

3.2.2 การผสมเข้าด้วยกัน (Incorporation method หรือ Non-thermal method)

การเตรียมครีมด้วยวิธีการผสมเข้าด้วยกัน คือ การบดผสมตัวยาสำคัญกับยาพื้นครีม โดยใช้ Slab และ Spatula หรือโกร่งและลูกโกร่งในการบดผสม ในกรณีที่ตัวยาสำคัญเป็นของแข็งไม่ละลายในยาพื้นครีมจะต้องบดลดขนาดตัวยาสำคัญให้ละเอียดแล้วบดผสม (Levigate) กับยาพื้นครีม โดยใช้เทคนิค geometric dilution ให้เข้ากัน โดยอาจใช้สารช่วยปาดบด (levigating agents) ช่วยในการบดผสม เช่น glycerin และ mineral oil เป็นต้น ซึ่งสามารถพิจารณาเลือกใช้จากคุณสมบัติของยาพื้น หากยาพื้นมีความชอบน้ำควรเลือกใช้ glycerin แต่หากยาพื้นชอบน้ำมันควรเลือกใช้ mineral oil

นอกจากนี้ในปัจจุบันมีสารทำอิมัลชันบางชนิดที่สามารถเกิดเป็นครีมได้ โดยไม่ใช้ความร้อน เช่น Aquamax® 45 ซึ่งเป็นส่วนผสมของ Sodium polyacrylate, C13-14 isoparaffin และ laureth-7 (Polyoxyethers of lauryl alcohol) โดยสามารถเตรียมได้โดยผสมกับวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมันและ Aquamax® 45 โดยใช้การผสมด้วยแรงและอัตราเร็วที่พอเหมาะ (Cold process cream) ในการเตรียมครีม การผสมและการคนถือเป็นเรื่องสำคัญต่อลักษณะของครีมที่ได้ หากคนช้าหรือเบาเกินไปอาจจะไม่เกิดเป็นครีมหรือเกิดการแยกชั้น เนื่องจากสารทำอิมัลชันไม่สามารถห่อหุ้มวัฏภาคภายในได้ทั้งหมด แต่หากคนแรงเกินไปอาจเกิดฟอง ซึ่งกำจัดออกยาก อีกทั้งฟองอากาศในตำรับจะทำให้ได้ยาครีมที่ไม่สวยงาม และนำมาซึ่งความแปรปรวนของน้ำหนักยาครีมในแต่ละภาชนะบรรจุ และความไม่คงตัวที่อาจเกิดจากอากาศ เช่น ปฏิกิริยาออกซิเดชันของวัฏภาคน้ำมัน เป็นต้น แสดงดังรูปที่ 2 หากครีมที่เตรียมขึ้นเป็นน้ำมันมากเกินไป อาจพิจารณาลดสัดส่วนของส่วนผสมที่มีคุณสมบัติเป็นสารทำให้ผิวหนังนุ่มและชุ่มชื้น (Emollient) หรือน้ำมันหรือไขมัน แต่หากตำรับที่ได้เหลวเกินไป อาจพิจารณาเพิ่มสัดส่วนของสารที่มีคุณสมบัติทำให้เนื้อครีมแข็งตัว (Stiffening agents) หรือไขต่างๆ เป็นต้น

4. ความไม่คงตัวของยาครีม^(11,16)



รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างความไม่คงตัวของอิมัลชันครีม⁽¹⁶⁾

ตัวอย่างความไม่คงตัวของยาครีมมีดังต่อไปนี้

4.1 Creaming

การที่วัฏภาคภายในแยกตัวไปรวมกัน อาจลอยอยู่ด้านบน หรือตกลงก้นขวด ลักษณะกายภาพเห็นเป็นสองชั้นแยกเป็นชั้นครีมและชั้นที่มีสีขาวบาง ๆ แต่ จะเกิดขึ้นชั่วคราวเท่านั้น เมื่อเขย่าจะได้ครีมที่เข้ากันกลับคืนมาเช่นเดิม สามารถป้องกันได้โดยใช้สารเพิ่มความหนืด การลดขนาดอนุภาควัฏภาคภายใน และการทำให้สองวัฏภาคมีความหนาแน่นใกล้เคียงกัน

4.2 Flocculation

เป็นลักษณะที่เกิดขึ้นไม่ถาวร อาจเกิดขึ้นก่อน หลัง หรือระหว่างที่กำลังเกิด Creaming แต่รุนแรงกว่า Creaming การเกิด Flocculation เป็นลักษณะที่วัฏภาคภายในแยกตัว ออกมา และเกิดแรงเกาะกันอย่างอ่อน ๆ และอาจนำไปสู่สภาวะ Coalescence การเขย่าเพื่อให้เกิดเป็นครีมที่เข้ากันเช่นเดิม ต้องใช้แรงที่มากกว่า creaming ลักษณะของ Flocculation สามารถป้องกันได้โดยการใช้สารทำอิมัลชันที่มีประจุดูดซับไว้ที่ผิวประจันของวัฏภาคภายในกับวัฏภาคภายนอก ทำให้หยดอนุภาคของวัฏภาคภายในเกิดแรงผลักกัน หรือการใช้สารทำอิมัลชันในปริมาณที่มากเพียงพอที่สามารถป้องกันการเกิด Flocculation ได้

4.3 Coalescence

สภาวะที่วัฏภาคภายในหลอมรวมตัวกันเป็น นหยดที่ใหญ่ขึ้นจนเกิดการแยกชั้นของวัฏภาคภายใน และวัฏภาคภายนอกแบบที่เกิดขึ้นอย่างถาวร การเขย่าให้เข้ากันไม่สามารถทำให้สองวัฏภาคเข้ากันได้เช่นเดิม มักมีสาเหตุเกิดจากปริมาณหรือชนิดของสารทำอิมัลชันไม่เหมาะสม หรือการเติมสารที่ไม่เข้ากันกับสารทำอิมัลชันในตำรับ หรือถูกทำลายโดยเชื้อจุลินทรีย์ หรือการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างรุนแรง ทำให้ฟิล์มที่หุ้มวัฏ

ภาคภายในไว้ไม่แข็งแรงหรือถูกทำลาย สามารถป้องกันได้ด้วยการเพิ่มความหนืดของตำรับ การเลือกชนิดและปริมาณของสารทำอิมัลชันให้เหมาะสม และการเติมสารทำอิมัลชันเสริม เป็นต้น

4.4 Phase inversion

สภาวะที่ครีမ်เกิดการกลับวัฏภาค เช่น จาก O/W เป็น W/O หรือ W/O เป็น O/W

4.5 Oswald ripening

สภาวะอนุภาคขนาดเล็กมีการเคลื่อนที่ไวกว่าอนุภาคขนาดใหญ่เกิดการรวมตัวกันจนได้ขนาดใหญ่ขึ้น เช่น หยดน้ำมันแพร่ออกจากวัฏภาคน้ำมันและรวมตัวกัน ทำให้อนุภาคใหญ่ขึ้นและเห็นเป็นลักษณะของชั้นน้ำมันลอยอยู่ด้านบน

5. เจล (Gels)^(11,14)

เจลคือรูปแบบยาที่แข็งสำหรับใช้ที่ผิวหนังที่ตัวยาสำคัญกระจายอยู่ในยาพื้นที่เกิดจากสารอินทรีย์ขนาดเล็ก (small inorganic molecules) แขนงลอยอยู่ในน้ำหรือของเหลว หรือสารอินทรีย์ขนาดใหญ่ (large organic molecules) ที่มีน้ำหรือของเหลวแทรกอยู่ เกิดเป็นตาข่าย 3 มิติ สามารถจำกัดการเคลื่อนไหวของของเหลว และเกิดเป็นเจลที่มีลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลว เมื่อทาบนผิวหนังจะเกิดเป็นฟิล์มบาง ๆ คลุมผิวหนัง เมื่อน้ำในตำรับระเหยออกไปจะรู้สึกเย็น และล้างน้ำออกง่าย ลักษณะที่ดีของเนื้อเจลควรใส เป็นเนื้อเดียว มีความคงตัวในสภาพกึ่งแข็งตลอดอายุยา อุณหภูมิที่ใช้เก็บรักษาไม่มีผลต่อความหนืดของเจล ไม่มีเชื้อปนเปื้อน ไม่เหนียวเหนอะหนะ ไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อผิวหนัง ตัวยาสำคัญสามารถปลดปล่อยออกมาได้ และสารทุกตัวในตำรับเข้ากันได้ นอกจากนี้เจลยังมีคุณสมบัติที่เฉพาะคือ Thixotropic เป็นลักษณะที่เมื่อตั้งเจลที่ทิ้งไว้มีลักษณะกึ่งแข็งและหนืด แต่ถ้ามีแรงไปกระทำหรือเขย่าจะทำให้เจลมีลักษณะเหลว และมีความหนืดลดลง ทาแล้วกระจายบนผิวหนังได้ง่าย

5.1 การแบ่งชนิดของเจลตามส่วนประกอบหลักในตำรับได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

5.1.1 เจลที่มีตัวยาสำคัญ (medicated gel) คือ เจลที่มีตัวยาสำคัญกระจายอยู่ในเนื้อเจล เช่น NSAIDs Gel และ Capsaicin Gel เป็นต้น

5.1.2 เจลหล่อลื่น (Lubricant Gel) คือ ตำรับเจลที่ไม่มีตัวยาสำคัญออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ใช้เพื่อหล่อลื่น เช่น ในการสอดท่อเข้าร่างกายเพื่อรักษาหรือวินิจฉัยโรค

5.2 ส่วนประกอบในตำรับเจล

5.2.1 ตัวยาสำคัญ (Active ingredients)

5.2.2 สารก่อเจล (Gelling agent) คือสารที่กระจายตัวอยู่ในของเหลว หรือแทรกตัวอยู่ในของเหลว และเกิดการพองตัวเกิดเป็นเจลที่มีความหนืดขึ้น สารก่อเจลแต่ละชนิดจะเกิดการพองตัวเป็นเจล ได้ด้วยปัจจัยที่ต่างกัน เช่น การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ การเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรด - ด่าง จุดที่สารก่อเจลพองตัวเกิดเป็นเจลขึ้นเรียกว่า Gel point

5.3 สารก่อเจลที่ใช้ในตำรับยาเฉพาะที่ผิวหนัง ได้แก่

5.3.1 คอลลอยด์ที่ได้จากธรรมชาติ มี 2 ชนิด คือ กลุ่ม Polysaccharides และกลุ่มโปรตีน

5.3.1.1 Polysaccharides จะใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 – 40 ในตำรับ ได้แก่ Tragacanth, Acacia, Alginic acid และ Sodium alginate เป็นต้น

5.3.1.2 โปรตีน ตัวอย่าง สารก่อเจลในกลุ่มนี้ ได้แก่ Gelatin ใช้ที่ความเข้มข้นในตำรับร้อยละ 2 - 15 และ Pectin เป็นต้น

5.3.2 คอลลอยด์กึ่งสังเคราะห์ นิยมใช้เป็นสารก่อเจลมากกว่าชนิดที่ได้จากธรรมชาติ ได้เจลใสที่มีฤทธิ์เป็นกลาง ความหนืดค่อนข้างคงที่ ไม่เป็นที่เจริญของเชื้อจุลินทรีย์ เมื่อทาบนผิวหนังเกิดฟิล์มติดผิวหนังได้ดี ตัวอย่าง เช่น Methylcellulose, Carboxyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose (SCMC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), Hypomellose และ Hydroxyethyl cellulose

5.3.3 คอลลอยด์สังเคราะห์ เป็นคอลลอยด์ที่นิยมใช้กันมากที่สุด มีทั้งชนิดไม่มีประจุและไม่มีประจุ สำหรับการศึกษานี้จึงทบทวนวรรณกรรม โดยจะเน้นทบทวนข้อมูลสารกลุ่มนี้เนื่องจากเป็นสารที่นิยมใช้กันในการเตรียมสูตรตำรับเจล

5.3.3.1 ชนิดมีประจุ (Ionic substance)

สารในกลุ่มนี้สามารถละลายน้ำ แอลกอฮอล์ และ กลีเซอรีน ได้ มีคุณสมบัติเป็นกรด ความหนืดต่ำ เมื่อทำให้อยู่ในสภาวะเป็นกลางหรือต่างอ่อน ๆ ด้วยการสะเทินด้วยด่าง เช่น Triethanolamine หรือ NaOH จะทำให้เกิดเป็นเจลที่มีความหนืดมากขึ้น และได้ความหนืดสูงสุดที่ pH 6-11 ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 – 5 สำหรับเจลทาผิวหนัง ตัวอย่าง สารก่อเจลกลุ่มนี้คือ Carbomer หรือ Carboxyl polymethylene มีลักษณะเป็นผงสีขาว พู ฟุ้งกระจายง่าย ไม่ละลายน้ำ เมื่อนำมาเตรียมเป็นเจลจะได้เนื้อเจลที่ใสสวยงาม แต่ต้องระวังการเกิดฟองอากาศระหว่างการเตรียม ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 – 1.0 สำหรับเป็นเจลหล่อลื่น และที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 – 5.0 สำหรับเจลทาบนผิวหนัง ความร้อนไม่มีผลต่อความหนืดของเจลที่เกิดจาก Carbomer จึงสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ด้วยความร้อนโดยที่ยังคงมีความหนืดเช่นเดิม ปัจจัยที่มีผลต่อความหนืดของเจลจาก Carbomer ได้แก่ แสง การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน และ สารกันเสียบางชนิด เช่น Benzoic acid และ Sodium benzoate เป็นต้น ทำให้ความหนืดลดลงได้ Carbomer มีหลายชนิด เช่น Carbomer 910, Carbomer 934, Carbomer 940 และ Carbomer 1342 เป็นต้น การเตรียมทำได้โดยค่อย ๆ เปรยผง Carbomer ที่ทำให้มีขนาดเล็กละเอียดแล้ว ทำการเปรยลงในน้ำ พร้อมทั้งคนอย่างรวดเร็วและแรง ระวังอย่าให้ Carbomer จับตัวกันเป็นก้อนคล้ายเม็ดสาคู เมื่อผง Carbomer กระจายตัวในน้ำหมดแล้ว จะได้สารละลายขุ่น และเป้น นกรดจากนั้นค่อย ๆ หยดต่างลงไป สภาวะที่เป้น นต่างมากขึ้นจะทำให้ Carboxyl groups บนสายของ Carbomer แยกตัว และเกิดแรงผลักกัน โมเลกุลของ Carbomer ขยายพองตัวออกในสภาวะ pH 4.5-11 จะได้เจลที่หนืดพอเหมาะ และใส ที่ pH 7 จะทำให้ Carbomer พองตัวได้เต็มที่มากที่สุด การเติมแอลกอฮอล์ หรือเกลือต่าง ๆ มีผลทำให้ความหนืดลดลงได้กรณี ที่เตรียมเจลแอลกอฮอล์ที่มีปริมาณแอลกอฮอล์ไม่เกินร้อยละ 20 ในตำรับ ควรปรับความเป็น นด่างด้วย NaOH หรือ KOH หากเตรียมเจลแอลกอฮอล์ที่มีปริมาณแอลกอฮอล์มากกว่าร้อยละ 50 ในตำรับ ควรปรับความเป็น น

ต่างด้วย triethanolamine จะได้เจลที่ความหนืดไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก นอกจากนี้เจลที่เตรียมจาก Carbomer ไวต่อแสง และโลหะ เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ง่าย ดังนั้นอาจเติมสารคีเลต เช่น EDTA เพื่อเพิ่มความคงตัวให้แก่ตำรับ

5.3.3.2 ชนิดไม่มีประจุ (Nonionic substances)

สารก่อเจลในกลุ่มนี้สามารถละลายในน้ำ แอลกอฮอล์ คลอโรฟอร์ม และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ได้ ไม่ละลายในอะซิโตนและอีเทอร์ ตัวอย่าง เช่น Povidone หรือ Polyvinyl pyrrolidone ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 ในตำรับเข้ากันได้ดีกับเกลือของสารอนินทรีย์ เรซินต่าง ๆ และสารเคมีส่วนมาก นอกจากใช้เป็นสารก่อเจลแล้ว ยังสามารถนำมาใช้เป็นสารช่วยละลายให้กับยาที่ละลายน้ำได้น้อยได้อีกด้วย

5.3.4 สารก่อเจลชนิดอื่น ๆ เช่น

5.3.4.1 Veegum ใช้ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 ในตำรับจะได้เจลที่มีความหนืด และคงตัวดี และจะคงตัวได้ดีที่สุดในสภาวะที่ pH มากกว่า 3.5

5.3.4.2 Bentonite เป็นสารก่อเจลที่ไม่ละลายน้ำ แต่สามารถพองตัวในน้ำได้ 8 - 10 เท่า เจลที่ได้มีความเป็นต่างเล็กน้อย และมีทั้งประจุบวกและลบในโครงสร้าง , Polyvinyl alcohol เป็นสารก่อเจลที่ละลายได้น้อยหรือไม่ละลายในน้ำเย็น และเสถียรภาพได้ที่สภาวะอุณหภูมิสูงมากกว่า 100 องศาเซลเซียส

5.4 สารช่วยทางเภสัชกรรมอื่น ๆ ในตำรับยาเจล ได้แก่

5.4.1 สารกันเสีย (Preservatives) ตำรับเจลมีน้ำในตำรับในปริมาณค่อนข้างมาก สารกันเสียจึงเป็นสารช่วยที่จำเป็นสำหรับตำรับเจลการเลือกใช้ สารกันเสียนอกจากจะคำนึงถึงประสิทธิภาพของสารกันเสียแล้ว ควรจะต้องคำนึงถึงความเข้ากันได้กับสารก่อเจล รวมถึงสารอื่นๆ ในตำรับด้วย

5.4.2 สารเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง หรือสารกัมน้ำระเหย (Humectants) ทำหน้าที่ป้องกันน้ำในตำรับระเหยออกไป ป้องกันผิวหนังของเจลแห้ง และป้องกันน้ำที่ผิวหนังระเหย ทำให้ผิวหนังนุ่มชุ่มชื้น เช่น Glycerin, Propylene glycol และ Sorbitol เป็นต้น

5.4.3 สารช่วยกระจายตัว หรือสารช่วยเปียก (Dispersing agents หรือ Wetting agents) ทำหน้าที่ได้ 2 ขั้นตอน คือ ใช้ช่วยทำให้สารก่อเจลเปียก หรือช่วยให้สารก่อเจลกระจายตัวในของเหลวได้ในระหว่างที่เตรียมเจล และใช้ในขั้นตอนการผสมตัวยาสำคัญที่เป็นผงและเปียกนํ้ายาก โดยเติมสารช่วยเปียกบนผงยาเล็กน้อยก่อนผสมกับเนื้อเจล ตัวอย่าง เช่น Propylene glycol, Glycerin และสารลดแรงตึงผิวที่มีค่าความสมดุลของความชอบน้ำและน้ำมัน (HLB) ระหว่าง 7 - 9 เป็นต้น

5.4.4 สารช่วยเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง (Permeation enhancers) เพื่อช่วยให้ตัวยาสำคัญดูดซึมเข้าสู่ชั้นผิวหนังได้ดี เร็ว และได้ปริมาณมากขึ้น โดยสารกลุ่มนี้จะไปทำให้ผิวหนังชั้น Stratum corneum เกิดการเปลี่ยนแปลงแบบคืนสภาพได้ ทำให้ตัวยาสำคัญดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังง่ายขึ้น ตัวอย่าง เช่น Tween® 20, Sodium lauryl sulfate, Glycerin, Dimethyl sulfoxide, N-methyl-2-pyrrolidone และ Dimethyl formamide เป็นต้น

5.4.5 สารเพิ่มความคงตัว (Stabilizers) เช่น สารคีเลต (Chelating agents) สำหรับตำรับที่มีสารที่ไวต่อโลหะหนัก เช่น EDTA เป็นต้น

5.5 การเตรียมเจล ⁽¹¹⁾

ขั้นตอนการเตรียมเจล มีวิธีการดังต่อไปนี้

5.5.1 การเตรียมเนื้อเจล (Gel base)

ทำได้โดยการค่อย ๆ โปยสารก่อเจลลงในของเหลวตัวกลาง หรือน้ำ พร้อมทั้งคนเร็วและแรงจนได้เจลที่พองตัวและหนืดเต็มที่ ทั้งนี้อาจใช้สารช่วยกระจายตัวปริมาณเล็กน้อยทำให้สารก่อเจลเปียกก่อน แล้วจึงเติมของเหลวตัวกลางหรือน้ำลงไป พร้อมทั้งคนอย่างเร็วและแรงจนเจลพองตัวเต็มที่ การเทผงสารก่อเจลลงในของเหลวตัวกลางหรือน้ำทั้งหมดในครั้งเดียว จะทำให้ส่วนนอกของผงสารก่อเจลสัมผัสผิวน้ำก่อน และเกิดการพองตัวขึ้นทันที ซึ่งจะไปห่อหุ้มที่อยู่ภายในและยังไม่เปียกน้ำ ทำให้เป็ นก้อนแข็งที่น้ำเข้าไปภายในได้ยากมาก ลักษณะคล้ายเม็ดสาหร่าย หรือเรียกลักษณะเช่นนี้ว่า Lumping การเตรียมเจลหากเตรียมในปริมาณน้อย อาจใช้โกร่งและลูกโกร่งหรือปิกเกอร์กับแท่งแก้วคน กรณีเตรียมปริมาณมากอาจใช้เครื่องปั่น นผสมเป็นเนื้อเดียว (Homogenizer)

5.5.2 การเติมตัวยาสำคัญ

5.5.2.1 กรณีตัวยาสำคัญมีปริมาณน้อย ละลายน้ำได้และเปียกน้ำง่าย ให้ผสมผงยาในเนื้อเจลขณะที่เจลยังไม่พองตัวเต็มที่ หรืออาจเติมหลังจากที่เนื้อเจลพองตัวเต็มที่ก็ได้ โดยละลายผงยาในน้ำก่อน ผสมกับเนื้อเจล

5.5.2.3 กรณีตัวยาสำคัญมีปริมาณน้อย ละลายน้ำได้แต่เปียกน้ำยากเล็กน้อย ให้เตรียมเป็ นสารละลายของผงยาก่อน แล้วจึงนำไปผสมกับเนื้อเจลขณะที่เจลยังไม่พองตัวเต็มที่ ซึ่งจะทำให้ผสมเข้ากันได้ง่ายกว่าเจลที่พองตัวสมบูรณ์แล้ว

5.5.2.4 กรณีตัวยาสำคัญมีปริมาณมาก ละลายน้ำได้และเปียกน้ำง่าย ให้เตรียมเป็ นสารละลายของผงยาก่อน แล้วจึงนำไปผสมกับเนื้อเจลขณะที่เจลยังไม่พองตัวเต็มที่

5.5.2.5 กรณีตัวยาสำคัญละลายน้ำยากมาก ให้เตรียมผงยาในรูปสารละลายโดยใช้ตัวทำละลายช่วย เช่น Glycerin, Propylene glycol หรือแอลกอฮอล์ เป็นต้น จากนั้นนำไปผสมกับเนื้อเจลขณะที่เจลยังไม่พองตัวเต็มที่

5.6 ปัญหาความไม่คงตัวที่เกิดขึ้นในตำรับเจล

5.6.1 ความไม่เป็นเนื้อเดียวกันหรือขุ่น เกิดจากการผสมผงยาหรือสารช่วยภายหลังจากที่เจลพองตัวสมบูรณ์แล้ว และมีความหนืดมาก ทำให้เกิดเป็ นเนื้อเจลที่ไม่เข้ากันกับผงยา มีลักษณะเป็ นเจลขาวขุ่นไม่ใส แก้ไขได้ด้วยการเติมผงยาหรือสารช่วยอื่นๆ ลงไปก่อนที่สารก่อเจลจะพองตัวได้เต็มที่

5.6.2 ความหนืดลดลง อาจเกิดขึ้นหากในขั้นตอนการเตรียม เป็ นเจลใช้เวลานานเกินไปสายพอลิเมอร์ขาดและความหนืดลดลงได้

5.6.3 เกิดฟองอากาศจำนวนมาก เกิดจากการคนที่แรงมากเกินไปโดยเฉพาะ เจลที่ใช้ Carbomer เป็ นสารก่อเจลสามารถป้องกันโดยควบคุมความแรงในการคน

5.6.4 การเกิดก้อนคล้ายเม็ดสาคุ (Lumping) เกิดจากการจับเป็นก้อนของสารก่อเจล ที่มักเกิดในกรณีที่เทพงของสารก่อเจลลงไปในช่วงของเหลวตัวกลางทั้งหมด ทำให้ผงยาส่วนนอกสัมผัสกับน้ำก่อนแล้วเกิดการพองตัว ทำให้ของเหลวตัวกลางไม่สามารถแทรกซึมเข้าไปภายในผงยาได้ ป้องกันได้โดยการค่อย ๆ โปรงผงสารก่อเจลลงในของเหลวตัวกลาง และคนให้ทั่ว หรือการใช้สารช่วยกระจายตัวทำให้สารก่อเจลเปียกก่อนแล้วจึงเติมของเหลว

5.6.5 ความไม่คงตัวของเนื้อเจล เช่น หากทิ้งไว้นาน ๆ หรือสภาวะที่ความเป็นกรดต่างเปลี่ยนไป หรือมีสารละลายอิเล็กโทรไลต์ ทำให้เจลเกิดการหดตัว มีของเหลวไหลออกมา เรียกปรากฏการณ์เช่นนี้ว่า “syneresis” มักเกิดกับ Pectin, Sodium alginate และสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตต่างๆ

จากการทบทวนวรรณกรรมทำให้ทราบรายละเอียดของอิมัลชันครีมและเจล ทำให้สามารถวิเคราะห์องค์ประกอบในการคัดเลือกสารช่วยทางเภสัชกรรมที่เหมาะสมในการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจล ซึ่งมีกระบวนการเตรียมอิมัลชันเจลดังต่อไปนี้

6. การเตรียมอิมัลชันเจล^(10,11)

การเตรียมอิมัลชันเจลมีขั้นตอนดังต่อไปนี้ แสดงดังรูปที่ 3

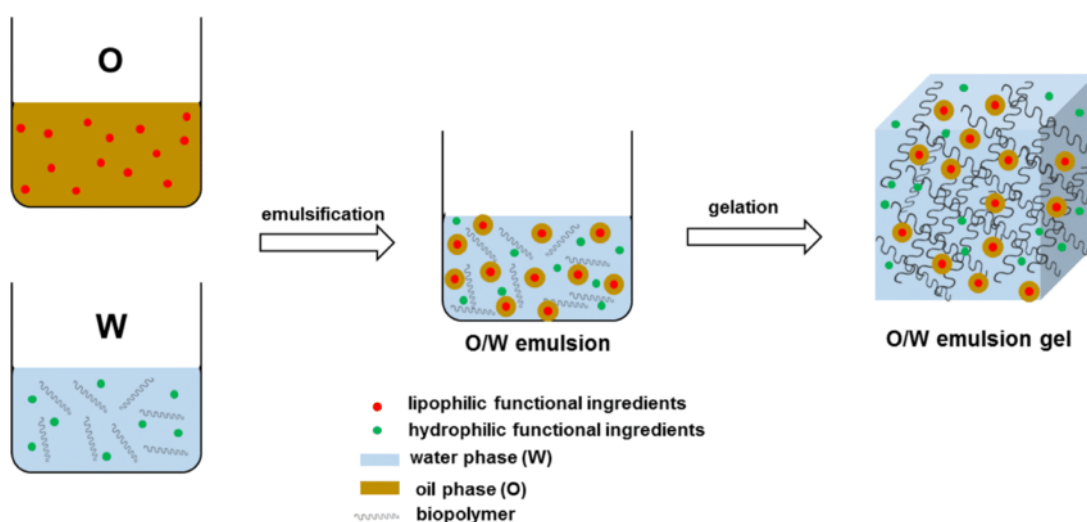
6.1 เตรียมยาพื้นเจล ดังวิธีที่ได้ทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อเจลข้างต้น

6.2 เตรียมยาพื้นครีม ทำได้โดยวิธี Beaker method โดยแบ่งเป็นวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมัน จากนั้นให้ความร้อนจนวัฏภาคน้ำมีอุณหภูมิ 75 -78 องศาเซลเซียส และวัฏภาคน้ำมันมีอุณหภูมิ 72 - 75 องศาเซลเซียส จากนั้นเทวัฏภาคภายในลงในวัฏภาคภายนอกอย่างช้า ๆ คนอย่างสม่ำเสมอจนได้เนื้อครีม

6.3 เตรียมสารละลายตัวยาสำคัญ หากละลายได้ดีในน้ำ ใช้น้ำเป็น ตัวทำละลายหากละลายในน้ำ ได้น้อยอาจใช้ตัวทำละลายช่วยละลาย เช่น Ethanol, Propylene glycol, หรือ Polyethylene glycol 400 เป็นต้น จากนั้นนำสารละลายตัวยาสำคัญผสมกับยาพื้นครีม โดยใช้เทคนิค Geometric dilution

6.4 จากนั้นนำของผสมระหว่างตัวยาสำคัญกับยาพื้นครีมในข้อ 9.3 ไปกระจายตัวในยาพื้นเจลโดยใช้ โกร่งและลูกโกร่งด้วยเทคนิค Geometric dilution

6.5 ส่วนประกอบอื่นๆ ให้เติมลงในยาพื้นเจลขณะที่ยังไม่พองตัวเต็มที่ เพื่อให้เข้ากับยาพื้นเจลได้ง่ายขึ้น



รูปที่ 3 แสดงวิธีการเตรียมอิมัลชันเจลชนิด Oil in water emulsion gel⁽¹⁰⁾

สมุนไพรสำหรับการศึกษานี้ที่ใช้เป็นตัวยาสำคัญของตำรับอิมัลชันเจลคือ พริกและไพล ได้มีการทบทวนวรรณกรรมของสมุนไพรทั้งสองชนิดเพื่อเป็นการเตรียมข้อมูลที่สำคัญในการดำเนินการดังนี้

7. พริก

7.1 พริก (*Capsicum annuum* L., *Capsicum frutescens* L.)

เป็นพืชในวงศ์ Solanaceae สกุล *Capsicum* ชื่อภาษาอังกฤษว่า Chilli peppers, chili, chile หรือ chilli พริก เป็นพืชพบได้ทั่วไปทั้งในทวีปอเมริกา แอฟริกา และเอเชีย โดยพริกที่นิยมปลูกเป็นเครื่องเทศและใช้เป็นสมุนไพร พันธุ์พริกที่นิยมปลูกในประเทศไทยมี 3 กลุ่ม ได้แก่ (1) *Capsicum annuum* L. โดยมีรายงานการรวบรวมในประเทศไทย 31 สายพันธุ์ เช่น พริกชี้ฟ้า พริกชี้ฟ้าใหญ่ พริกจินดา พริกแดง เป็นต้น (2) *Capsicum chinense* Jacq. ในประเทศไทยมีรายงานพันธุ์พริกชนิดนี้ 18 สายพันธุ์ เช่น พริกชี้หนู พริกกลาง เป็นต้น และ (3) *Capsicum frutescens* L. เช่น พริกขี้หนูสวน เป็นต้น⁽¹⁷⁾

7.2 สรรพคุณ

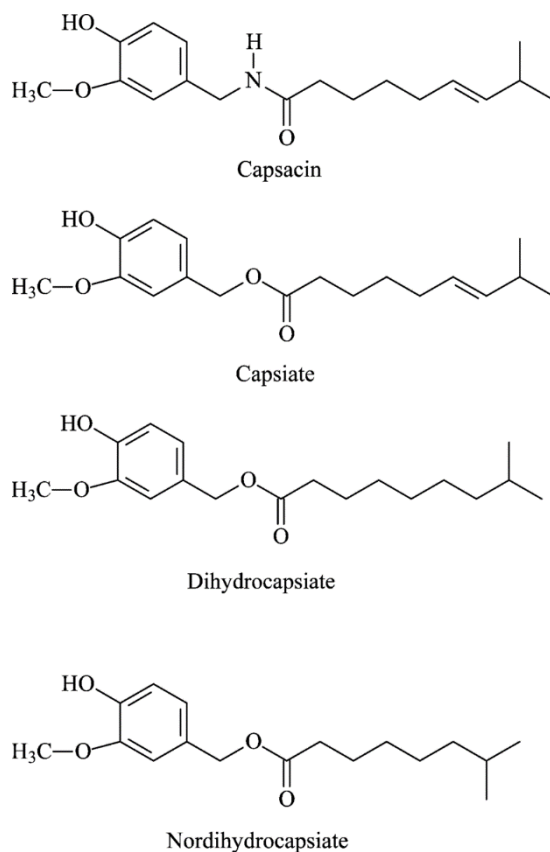
ยาที่มีสารสกัดจากผลพริกแห้ง (*Capsicum annuum* L., *Capsicum frutescens* L.) โดยควบคุมความแรงของสาร Capsaicin ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก (w/w) บรรเทาอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal pain)⁽⁶⁾

7.3 องค์ประกอบทางเคมี

สารประกอบสำคัญของพริกมี 2 กลุ่ม คือ⁽¹⁸⁾

7.3.1 กลุ่มสารที่ให้กลิ่นและรสเผ็ดร้อน (Capsaicinoids) สูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 4 ซึ่งเป็นสารสำคัญและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา สารเหล่านี้ ได้แก่ แคปไซซินอยด์ (Capsaicinoids) ซึ่งประกอบด้วยสารต่าง ๆ คือ แคปไซซิน (Capsaicin) ไดไฮโดรแคปไซซิน (Dihydrocapsaicin), โโฮโมแคปไซซิน

(Homocapsaicin), โฮโมไดไฮโดรแคปไซซิน (Homodihydrocapsaicin), นอร์ไดไฮโดรแคปไซซิน (Nordihydrocapsaicin) สารให้ความเผ็ดจะกระจายตัวในส่วนต่าง ๆ ของผลพริกที่ปริมาณต่างกัน โดยจะพบมากในส่วนของเนื้อเยื่อชั้นในที่ติดกับไส้ (Dissepiment) โดยพบปริมาณแคปไซซินสูงถึงร้อยละ 89 ในปริมาณทั้งหมดของผลพริก ส่วนในเมล็ดพบเพียงร้อยละ 10.8 เท่านั้น ปริมาณสารแคปไซซินยังแตกต่างกันตามชนิดพันธุ์พริก อายุพริก ลักษณะดิน และสภาพภูมิอากาศ



รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างทางเคมีของสารกลุ่ม Capsaicinoids⁽¹⁸⁾

7.3.2 กลุ่มสารให้สี สารสีจะ เป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่มรงควัตถุ พวกแคโรทีนอยด์ (Carotenoid) สารสีที่สำคัญ ได้แก่ แคปแซนทิน (Capxanthin) ซึ่งเป็นสารคีโตแคโรทีนอยด์ (ketocarotenoid, C₄₀H₅₈NO₃), แคปโซรูบิน (Capsorubin), นีโอแซนทิน (Neoxanthin), ไวโอลาแซนทิน (Yiolaxanthin), เซียแซนทิน (Zeaxanthin), ลูเทอิน (lutein) และบีตาแคโรทีน (B-carotene) สารประกอบแคปแซนทินบริสุทธิ์จะเป็นผลึกรูปเข็มสีแดงเข้ม ละลายได้ในแอลกอฮอล์ มีจุดหลอมเหลวที่ 175 – 176 องศาเซลเซียส สารละลาย แคปแซนทินที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ ดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 475 – 500 นาโนเมตร (nm) โดยผลพริกอ่อนจะไม่พบรงควัตถุพวกคีโตแคโรทีนอยด์ แต่จะพบรงควัตถุที่ให้สีเขียว และเหลืองส้ม ได้แก่ ลูเทอิน, ไวโอลาแซนทิน, แคปโซรูบิน, บีตาแคโรทีน และคริปโตแซนทิน รงควัตถุในผลพริกจะกระจาย

ในส่วนต่าง ๆ แตกต่างกัน โดยพบมากที่เนื้อผลสูงกว่าเมล็ด เช่น เนื้อพริก *Capsicum annuum* var. *acuminatum* พบปีตาแคโรทีนสูงร้อยละ 94.6 ของปริมาณทั้งหมด ส่วนในเมล็ดพบเพียงร้อยละ 4.9

7.4 การศึกษาทางเภสัชวิทยา

7.4.1 การศึกษาทางคลินิก: ฤทธิ์ด้านการอักเสบของเส้นประสาท

การปวดที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งระบบประสาทส่วนกลางทั้งในสมองและไขสันหลัง เช่น การเกิดอุบัติเหตุ โรค Multiple sclerosis หรือ ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย เช่น อาการเส้นประสาทเสื่อมจากโรคเบาหวาน (Painful Diabetic Neuropathy; PDN) อาการปวดปลายประสาทหลังติดเชื้อมุสวด (Postherpetic neuralgia) จากกลไกของ capsaicin ต่อระบบประสาทในเรื่อง Desensitization ของการส่งกระแสประสาท และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาททำให้ไม่สามารถส่งสัญญาณปวดเข้าไปแปลผลได้ จึงมีการนำมาใช้ในการลดปวด ปี 1991 Dailey และกลุ่ม Capsaicin study เปรียบเทียบฤทธิ์ลดปวดในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากเบาหวาน โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลองใช้ Capsaicin ขนาด 0.075% ทาวันละ 3 - 4 ครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าผู้ที่ได้รับ capsaicin มีระดับการปวดที่ลดลง และสามารถมีกิจกรรมประจำวัน เช่น การเดิน การทำงาน และการนอนหลับ ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$)

7.4.2 การศึกษาทางคลินิก: ฤทธิ์ลดปวดในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis)⁽¹⁹⁾

การศึกษาของ Deal และคณะ ปี 1991 พบการปวดที่ข้อเข่าลดลงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากการใช้ capsaicin ความเข้มข้น 0.025% เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยการศึกษาของ Weisman และคณะ ปี 1994 ถึงประสิทธิภาพลดการอักเสบโดยดูจากระดับ Substance P, PGE₂, IL-6 และ Neopterin จากน้ำไขข้อ ผลพบว่าการใช้ Capsaicin ครีมนขนาด 0.075% ทาที่หัวเข่าวันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ (เวลาที่ทดสอบ Capsaicin 4 สัปดาห์ และดูผลทดสอบหลังการใช้ 2 สัปดาห์) พบว่าที่ 2 - 4 สัปดาห์การใช้ครีม capsaicin สามารถลดปริมาณสารก่อการอักเสบรวมถึง Substance P ได้⁽²⁰⁾

8. ไพล

8.1 ไพล (*Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.)

จัดเป็นพืชในวงศ์ Zingiberaceae มีชื่อพ้อง คือ *Zingiber cassumunar* Roxb. เป็นไม้ล้มลุก มีความสูงประมาณ 0.7 – 1.5 เมตร มีเหง้าอยู่ใต้ดิน มีลักษณะภายนอกของเครื่องยา คือ เหง้ามีเปลือกนอกสีน้ำตาลแกมเหลือง เนื้อในสีเหลืองแกมเขียว เหง้าสดฉ่ำน้ำ รสฝาด ชื่น เอียน ร้อนซ่า มีกลิ่นเฉพาะ เหง้าไพล แก่สด และแห้ง มีรสเผ็ดเล็กน้อย⁽²¹⁾ แสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงลักษณะของเหง้าไพล⁽²²⁾

8.2 สรรพคุณ

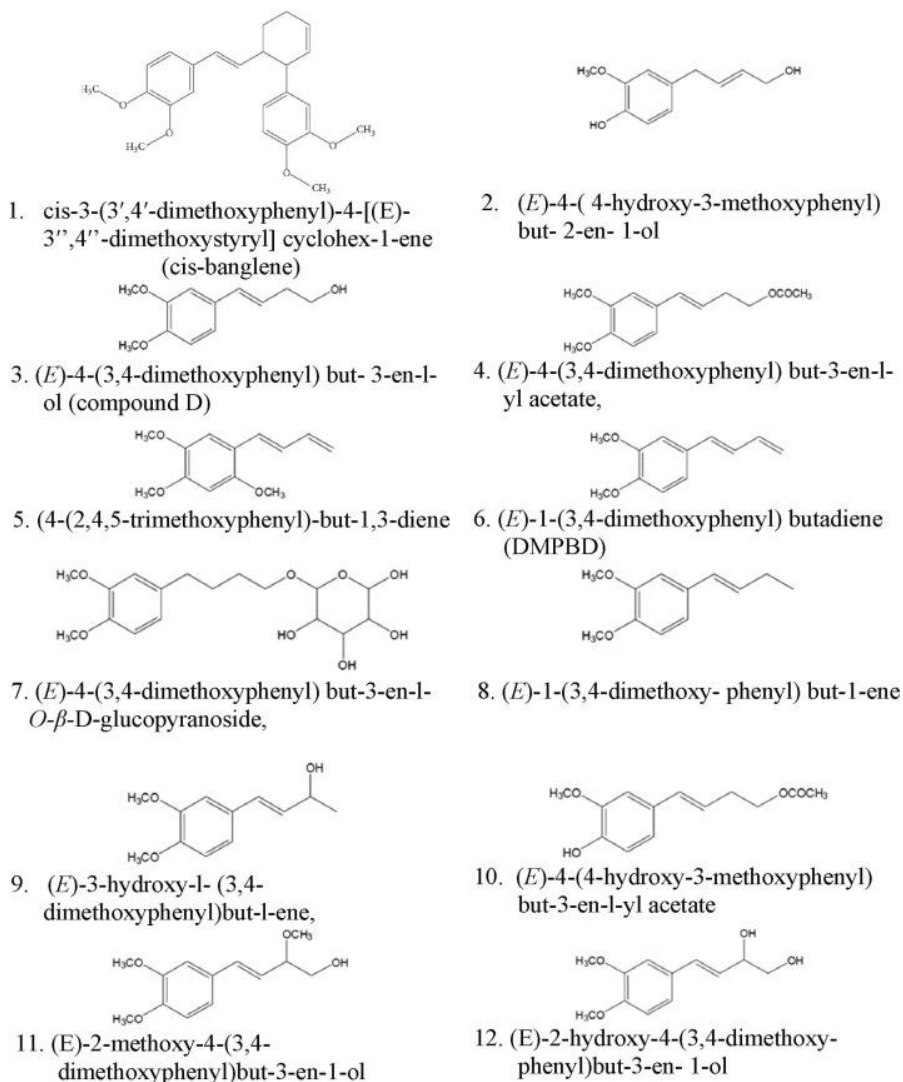
บัญชียาจากสมุนไพร ที่มีการใช้ตามองค์ความรู้ดั้งเดิม ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปรากฏการใช้เหง้าไพล ในยารักษาอาการทางระบบทางเดินอาหาร ตำรับ “ยาประสะกานพลู” มีส่วนประกอบของไพลร่วมกับสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในตำรับ มีสรรพคุณบรรเทาอาการปวดท้อง จุกเสียด แน่นเฟ้อจากอาหารไม่ย่อย เนื่องจากธาตุไม่ปกติ และยารักษากลุ่มอาการทางสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา ปรากฏตำรับ “ยาประสะไพล” มีไพลเป็นส่วนประกอบหลักร่วมกับสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในตำรับ ใช้ในสตรีที่ระดูมาไม่สม่ำเสมอ หรือมาน้อยกว่าปกติ และขับน้ำคาวปลาในสตรีหลังคลอดบุตร ตำรับ “ยาแก้ลมอัมพฤกษ์” มีส่วนประกอบของไพลร่วมกับสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในตำรับ มีสรรพคุณบรรเทาอาการปวดตามเส้นเอ็น กล้ามเนื้อ มือ เท้า ตึงหรือชา ตำรับ “ยาผสมเถาวัลย์เปรียง” มีส่วนประกอบของไพลร่วมกับสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในตำรับ มีสรรพคุณบรรเทาอาการปวดเมื่อยตามร่างกาย ตำรับ “ยาเลื่อดงาม” มีส่วนประกอบของเหง้าไพล ร่วมกับสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในตำรับ มีสรรพคุณบรรเทาอาการปวดประจำเดือน ช่วยให้ประจำเดือนมาเป็นปกติ แก้มุตกิตยาที่มีปริมาณน้ำมันหอมระเหยง่ายจากเหง้าไพล (*Zingiber montanum* (Koenig)

Link ex Dietr.) ร้อยละ 14 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w) มีสรรพคุณ คือ บรรเทาอาการบวม ฟกช้ำ เคล็ด ยอก⁽⁶⁾

8.3 องค์ประกอบทางเคมี⁽²²⁾

น้ำมันระเหยง่ายมีสารสำคัญที่เป็นองค์ประกอบ ได้แก่ Terpinen-4-ol, Sabinene, Caryophyllene, Cineol, Alpha-pinene, Beta-pinene, Myrcene, Terpinene, Limonene, P-cymene, Terpinolene, Eugenol, Farnesol, Alflabene, 3,4 dimethoxy benzaldehyde สารสีเหลือง Curcumin, Cassumunarins A, B, C

สารกลุ่มฟีนิลบิวทานอยด์ แสดงดังรูปที่ 6 หลายชนิด ที่พบในน้ำมันไพล เช่น (E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) butadiene (DMPBD) ที่มีฤทธิ์ลดการอักเสบ และสารอื่น ๆ ได้แก่ 4-(4-hydroxyl-1-butenyl)-veratrole, Nphthoquinone derivative, Vanillin, Vanillic acid, veratric acid, β -sitosterol



รูปที่ 6 แสดงโครงสร้างทางเคมีของสารในกลุ่ม Phenylbutenoid derivatives จากน้ำมันไพล⁽²²⁾

8.4 การศึกษาทางเภสัชวิทยา

8.4.1 การศึกษาทางคลินิก: ฤทธิ์ด้านการอักเสบ

การทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบของสาร 3 ชนิด ที่แยกได้จากเหง้าไพล โดยใช้ลิโปพอลิแซ็กคาร์ไรต์ (LPS) กระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของเอนไซม์ COX-2 ที่เกี่ยวข้องในขบวนการอักเสบ ผลการทดสอบพบว่า สารทั้ง 3 ชนิด สามารถลดการสร้างพรอสตาแกลนดิน (PGE2) ที่ทำให้เกิดการอักเสบได้ โดยสาร compound B, compound C และ DMPBD สามารถลดการแสดงออกของเอนไซม์ COX-2 และลดการสร้าง PGE2 ที่บริเวณเนื้อเยื่อของฟันได้ นอกจากนี้พบว่าสารเคอร์คูมิน ซึ่งเป็นองค์ประกอบปริมาณน้อยในไพลสามารถยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ได้เช่นกัน⁽²³⁾ การทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบ ด้วยวิธีการยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ (NO) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ โดยใช้เซลล์แมคโครฟาจในเยื่อช่องท้องของหนู ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบด้วย LPS พบว่าสาร DMPBD, 4-[2,4,5-trimethoxy-phenyl]but-1,3-diene (TMPBD) และ Cassumunaquinone มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง NO โดยมีค่า IC 50 เท่ากับ 69, 83 และ 47 μ M ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีรายงานฤทธิ์ด้านการอักเสบของ Compound D ซึ่งมีชื่อทางเคมี (E)-4-(2',4',5'-trimethoxyphenyl)-3-en-1-ol และ (E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-en-1-methoxy-1-ol สามารถยับยั้ง Interleukin -1 (IL-1) ที่เกี่ยวข้องกับการสลายของกระดูกอ่อน และ Compound D ยังมีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยกระตุ้นกระบวนการฟาโกไซโทซิส⁽²³⁾

8.4.2 การศึกษาทางคลินิก: การรักษาอาการอักเสบ ปวด บวม ฟกช้ำ

8.4.2.1 การศึกษาฤทธิ์ลดอาการปวดกล้ามเนื้อของไพลในรูปแบบครีมที่มีความเข้มข้นร้อยละ 7 และ 14 ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 75 คน ที่ทำการออกกำลังกายโดยการยกดรัมเนื้อต้นขาด้านหน้าให้เหยียดยาวออก 25 ครั้ง จำนวน 4 รอบ โดยใช้เครื่อง Isokinetic Dynamometer ช่วยกำหนดความเร็ว และแรงต้านทาน ในการทดสอบสุ่มให้ไพลในรูปแบบครีมที่มีความเข้มข้นร้อยละ 7 และ 14 หรือ ยาหลอก ในแต่ละกลุ่ม ทาครีมทดสอบทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลานาน 7 วัน ผลการศึกษาพบว่า ไพลในรูปแบบครีมที่มีความเข้มข้นร้อยละ 14 สามารถลดการปวดกล้ามเนื้อหลังการออกกำลังกายได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก [mean difference (MD) of -82% (95% Confidence Interval, CI: -155%, -6%), p= 0.03] การศึกษาฤทธิ์ลดอาการข้อเท้าเคล็ด โดยการสุ่มให้ไพลในรูปแบบครีมที่มีความเข้มข้นร้อยละ 14 หรือยาหลอกแก่ผู้ป่วยจำนวน 21 คน แล้วทำการวัดระดับความเจ็บปวดทุกวันจนถึงวันที่ 7 พบว่า ในวันที่ 5 และ 6 ไพลในรูปแบบครีมที่มีความเข้มข้นร้อยละ 14 สามารถลดอาการปวดได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (p<0.05)⁽²⁴⁾

8.4.2.2 การทดลองประสิทธิภาพของครีมไพลจีซาลในนักกีฬาที่บาดเจ็บข้อเท้าแพลง 21 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับยาไพลจีซาล 10 ราย ยาหลอก 11 ราย พบว่านักกีฬากลุ่มที่ได้รับยาไพลจีซาล มีการบวมเพิ่มขึ้นของข้อเท้าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในช่วง 2 - 3 วันแรกของการรักษา ช่วยลดอาการปวด โดยผู้ป่วยรับประทานยาเม็ดแก้ปวด paracetamol น้อยกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และช่วยให้การเคลื่อนไหวของข้อเท้าดีขึ้น โดยขยับข้อเท้าลงได้ดีกว่า (คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา , 2549)⁽²⁵⁾

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบการวิจัยรูปแบบการทดลอง (Experimental study) เพื่อวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล ดำเนินการในช่วงเดือนมีนาคม 2561 – กันยายน 2565 (รวมระยะเวลาเตรียมและเผยแพร่ผลงาน)

นิยามศัพท์

อิมัลชันเจล หมายถึง รูปแบบยาแก้มแข็งกึ่งเหลว สำหรับใช้เฉพาะที่ผิวหนัง ประกอบไปด้วยเนื้ออิมัลชันกระจายตัวอยู่ในเนื้อเจล

สารสกัดพริก หมายถึง พริกสายพันธุ์พริกขี้หนูหอม (*Capsicum annuum* L.) นำมาสกัดด้วยวิธีการหมัก (Extractive fermentation) และทำการระเหยตัวทำละลายออก และควบคุมความเข้มข้นของสาร Capsicin ในตำรับอิมัลชันเจลไม่น้อยกว่าร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก (w/w)

สารสกัดไพล หมายถึง เหง้าไพล (*Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.) นำมาสกัดด้วยวิธีการกลั่นด้วยไอน้ำ (Stream distillation) และควบคุมปริมาณน้ำมันหอมระเหยจาก ร้อยละ 14 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w)

สถานที่ทำการศึกษากลุ่มตัวอย่าง

สถานที่ทำการศึกษาคือ ห้องทดลอง โรงงานผลิตยาสมุนไพรจำปาศรี โรงพยาบาลมหาสารคาม

กลุ่มตัวอย่าง คือ ตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลจำนวน 3 ตำรับ

(ตำรับละ 3 ตัวอย่าง; $n = 3$)

เครื่องมือที่ใช้

1. ตู้อบลมร้อน (Hot air oven รุ่น FP115, Binder, Germany)
2. เครื่องระเหย (Evaporator รุ่น Hei-VAP, Heidolph, U.S.A.)
3. เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง (High performance liquid chromatography รุ่น Nexara LC-40 Series, Shimadzu, Japan)
4. เครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH meter รุ่น 3Star, Thermo Scientific U.S.A.)
5. เครื่องวัดความหนืด (Brookfield รุ่น DV1, AMETEK, U.S.A.)
6. เครื่องโฮโมจีไนเซอร์ (Homogenizer รุ่น HR-6B, Zhengzhou, China)
7. แบบบันทึกและเก็บข้อมูล
8. โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ STATA 14.0

สารเคมีที่ใช้

1. เมทานอล (Methanol; CH_3OH : HPLCgrade, Honeywell, Riedel-d Haen, U.S.A.)
2. กรดฟอสฟอริก (Phosphoric acid; H_3PO_4 : Analyticalgrade, RCI, Labscan, Ireland)
3. แคปไซซินสังเคราะห์บริสุทธิ์ (Capsaicin; $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: Analytical grade, Sigma-aldrich, St. Louise, U.S.A.) ค่า a.i เท่ากับ 99.3%
4. เอทานอล (Ethanol; $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$: Analytical grade, Sigma-aldrich, St. Louise, U.S.A.)
5. เบนซีน (Benzene; C_6H_6 : Analytical grade, Sigma-aldrich, St. Louise, U.S.A.)
6. คลอโรฟอร์ม (Chloroform; CHCl_3 : Analytical grade, Sigma-aldrich, St. Louise, U.S.A.)
7. เมทิล ซาลิไซเลต (Methyl salicylate; $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
8. เมนทอล (Menthol; $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
9. เซทิล แอลกอฮอล์ (Cetyl alcohol; $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
10. มินเนอรอล ออยล์ (Mineral oil; Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
11. ทวิน 80 (Tween[®] 80; $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
12. สเปน 80 (Span[®] 80; $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_7$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
13. โพลีไกลคอล (Polyglycol; $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
14. คاربอเมอร์ 940 (Carbomer 940; $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
15. กลีเซอริน (Glycerine; $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)
16. ไตรเอทานอลามีน (Triethanolamine; $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: Cosmetic grade, Chemipan CORP, Bangkok, Thailand)

วิธีการศึกษา

วิธีการศึกษาตามแนวทางของการวิจัยรูปแบบเชิงทดลอง

การศึกษานี้มีการดำเนินการศึกษา 2 ขั้นตอน และมีกิจกรรมย่อย 12 กิจกรรม ผู้วิจัยขออธิบายการดำเนินงานตามกระบวนการของการวิจัยรูปแบบการทดลอง ดังนี้ (รูปที่ 7)

สรุปขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

1. ขั้นตอนการเตรียมสมุนไพรร ประกอบด้วย 3 กิจกรรม
2. ขั้นตอนในการพัฒนารับ ประกอบด้วย 9 กิจกรรม
 - 2.1 การศึกษาก่อนตั้งตำรับ
 - 2.2 การสกัดพริกและไพล
 - 2.3 การควบคุมคุณภาพสารสกัดพริกและไพล
 - 2.4 การพัฒนาสูตรตำรับอิมัลชันเจล ประกอบด้วยขั้นตอนย่อย ดังนี้
 - 2.4.1 การเตรียมเนื้ออิมัลชัน
 - 2.4.2 การเตรียมเนื้อเจล
 - 2.4.3 การเตรียมตำรับอิมัลชันเจล
 - 2.5 ขั้นตอนการควบคุมคุณภาพอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล
 - 2.6 การสรุปสูตรตำรับที่ดีที่สุดในการพัฒนา



รูปที่ 7 แสดงขั้นตอนการดำเนินการศึกษา 2 ขั้นตอน 12 กิจกรรม

1. ขั้นตอนการเตรียมสมุนไพร ประกอบด้วย 3 กิจกรรม ดังนี้

- 1.1 การเลือกพริก เลือกใช้ส่วนที่เป็นผลแห้งสุกของพริกพันธุ์ชี้หนูหอม (*Capsicum annuum* L.)
- 1.2 การเลือกไพล (*Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.) เลือกใช้ส่วนเหง้า
- 1.3 ทำการยืนยันความถูกต้องของวัตถุดิบที่จะนำมาใช้ในการศึกษา โดยสมุนไพรทั้งสองชนิดเป็นวัตถุดิบที่หาได้ในจังหวัดมหาสารคาม ทำการยืนยันความถูกต้องของชนิดพันธุ์พืชโดยผู้เชี่ยวชาญสมุนไพร ซึ่งประกอบด้วยเภสัชกรและแพทย์แผนไทย ผู้ปฏิบัติงานในโรงงานผลิตยาสมุนไพรจำปาศรี โรงพยาบาลมหาสารคาม

2. ขั้นตอนการในการพัฒนาตำรับ ประกอบด้วย 6 ขั้นตอนย่อย รวม 9 กิจกรรม ดังนี้

2.1 การศึกษาก่อนตั้งตำรับ (Pre - formulation study)

2.1.1 ขั้นตอนแรกที่จะต้องทำในการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลอย่างมีเหตุผล เมื่อศึกษาได้ข้อมูลต่างๆตามที่ต้องการแล้ว ข้อมูลเหล่านี้จะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อสร้างรูปแบบความเป็นไปได้ในการออกแบบสูตรตำรับ ที่จะส่งผลให้เภสัชภัณฑ์มีประสิทธิภาพและความคงตัวสูงสุด เป็นไปตามมาตรฐาน เภสัชตำรับ และตำรามาตรฐานยาสมุนไพร (Thai herbal pharmacopeia)⁽²⁶⁻²⁸⁾

2.2 การสกัดพริกและไพล

2.2.1 การสกัดพริก ทำการสกัดพริกโดยใช้พริกชี้หนูหอม (*Capsicum annuum* L.) โดยนำผงพริกที่แห้งทำการแยกเมล็ดและใส่ในออกแล้ว 500 กรัม มาหมักด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ร้อยละ 95 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ปริมาณ 1,500 มิลลิลิตร เป็นเวลา 7 วัน จากนั้นนำมาสกัดโดยเครื่องกลั่นระเหยสุญญากาศ (Rotary evaporator) จนได้สารสกัด Capsicumoleoresin 30 มิลลิลิตร นำไปประเหยบนอ่างควบคุมอุณหภูมิ (Water bath) จนได้สารสกัดเข้มข้นของ Capsicum oleoresin นำไปชั่งและบันทึกปริมาณสารสกัดที่ได้ หลังจากนั้นนำไปเก็บในภาชนะแก้วสีชา ภายใต้อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส⁽²⁹⁾

2.2.2 การสกัดไพล ทำการสกัดไพล (*Zingiber montanum*) โดยวิธีการกลั่นด้วยไอน้ำ (Steam distillation) โดยการใช้อัตราส่วนของเหง้าไพลสดที่ป่นให้ละเอียดต่อน้ำ 1 กรัม : 1 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 180 นาที หลังจากนั้นเก็บน้ำมันไพลที่สกัดได้ ในขวดสีชา ภายใต้อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส⁽³⁰⁾

2.3 การควบคุมคุณภาพสารสกัดพริกและไพล

ทำการควบคุมคุณภาพสารสกัดพริกและไพล ตามแนวทางการควบคุมคุณภาพตำรามาตรฐานยาสมุนไพร (Thai Herbal Pharmacopeia) การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีใช้เทคนิคโครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง (Thin layer chromatography, TLC) ใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ (Mobile phase) จากส่วนผสมของ benzene ปริมาณ 49 มิลลิลิตร คลอโรฟอร์ม ปริมาณ 49 มิลลิลิตร และ เอทานอล ปริมาณ 2 มิลลิลิตร การวิเคราะห์เชิงปริมาณเพื่อควบคุมปริมาณสาร Capsicin จากสารสกัดพริกใช้เทคนิคโครมาโทกราฟีเหลวสมรรถนะสูง (High performance liquid chromatography, HPLC) โดยใช้คอลัมน์ C18 ขนาด 15X4.5 มิลลิเมตร ใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ (Mobile phase) จากส่วนผสมของ อะซิโตรไนไตรล์ ที่ความเข้มข้นร้อยละ 40 โดยปริมาตร (Acetonitrile 40 % v/v HPLC grade) ต่อ กรดฟอสฟอริก ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 โดย

ปริมาตร (Phosphoric acid 1 % v/v) ในอัตราส่วน 2 : 3 ใช้เครื่องตรวจวัดชนิด UV detector ที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร ใช้ตัวอย่างที่ฉีดปริมาณ 20 ไมโครลิตร⁽²⁶⁾

2.4 การพัฒนาสูตรตำรับอิมัลชันเจล (Development formulation recipe)

ภายหลังทำการทบทวนข้อมูลจากขั้นตอนการศึกษาก่อน ตั้งตำรับ ในประเด็นที่สำคัญ คือ การคำนวณระบบความสมดุลความชอบน้ำและน้ำมันของตำรับอิมัลชัน (Hidrophilic – Lipophilic Balance, HLB) อยู่ที่ค่าประมาณ HLB = 11-17 เพื่อเลือกชนิดและปริมาณสารก่ออิมัลชันที่เหมาะสมของตำรับ เพื่อให้ระบบอิมัลชันเป็นแบบน้ำมันในน้ำ (oil in water) ซึ่งมีข้อดี คือ ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้จะไม่เหนียวเหนอะหนะ เป็นมันที่ผิวหนัง โดยสูตรตำรับที่จะพัฒนาให้อยู่ในรูปอิมัลชันเจล ประกอบไปด้วย ตัวยาสำคัญ จากสารสกัดพริกและไพล และสารช่วยทางเภสัชกรรมดังต่อไปนี้⁽³¹⁾ แสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงสูตรตำรับจากข้อมูลการศึกษาก่อนการตั้งตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล⁽²⁷⁻²⁸⁾

องค์ประกอบตำรับ	รายละเอียด
ตัวยาสำคัญ (Active Pharmaceutical Ingredients)	ได้แก่ สารสกัดจากพริกที่ควบคุมปริมาณสาร capsaicin ไม่น้อยกว่าร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก (w/w) และ น้ำมันไพลที่ผ่านกระบวนการกลั่น ไม่น้อยกว่าร้อยละ 14 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w) เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556
เนื้อเจล (Gel base)	ประกอบด้วย Carbomer 940, Glycerin, Triethanolamine และ Water
เนื้ออิมัลชัน (Emulsion phase)	วัฏภาคน้ำมัน (Oil phase) ประกอบด้วย Cetyl alcohol และ Span [®] 80 วัฏภาคน้ำ Water phase) ประกอบด้วย Water, Tween [®] 80 และ Paraben conc.
สารเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง	Minerol oil
สารกันเสีย (Preservative)	Paraben conc. ตามมาตรฐานเภสัชตำรับกำหนด
สารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง (Permeation enhancer)	Polyglycol
สารเพิ่มความคงตัว (Stabilizer)	Tocopherol acetate (Vitamin E)
สารแต่งสี (Coloring)	ใช้สีธรรมชาติจากสารสกัดพริกและไพล
สารแต่งกลิ่น (Flavoring)	ใช้กลิ่นธรรมชาติจากสารสกัดพริกและไพล

จากขั้นตอน การศึกษาก่อนตั้งตำรับ สามารถพัฒนาสูตรตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล สำหรับดำเนินการทดลองเพื่อพัฒนาตำรับตลอดจนควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ดังแสดงตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

2.4.1 การเตรียมเนื้อ อิมัลชัน (Emulsion base) ทำการเตรียมอิมัลชัน 70 กรัม โดยใช้เทคนิควิธีเตรียมโดยใช้บีกเกอร์ (Beaker method) ซึ่งเป็นวิธีแบบมาตรฐานสำหรับการเตรียมอิมัลชัน (Conventional หรือ Hot method) เป็นวิธีที่ง่าย และนิยมใช้กันมาก ให้ความมั่นใจว่าสามารถเตรียมเป็นอิมัลชันที่คงตัวได้ และในระดับอุตสาหกรรมนิยมใช้วิธีนี้ วิธีนี้จะต้องคำนวณปริมาณสารในตำรับให้แน่นอน โดยจะไม่มี การปรับ ปริมาตรในขั้นตอนสุดท้ายเหมือนในตำรับยาน้ำใส มีขั้นตอนการเตรียม ดังนี้

2.4.1.1 แบ่งส่วนประกอบของตำรับออกเป็นวัฏภาคน้ำ (Water phase) วัฏภาคน้ำมัน (Oil phase) และตัวยาสำคัญ (Active Pharmaceutical Ingredients)

2.4.1.2 ให้ความร้อนทั้งสองวัฏภาคนอน อย่างควบคุมอุณหภูมิ (Water bath) เพื่อควบคุมไม่ให้ อุณหภูมิของทั้งสองวัฏภาคสูงเกินไป โดยให้วัฏภาคน้ำมันมีอุณหภูมิประมาณ 72 - 75 องศาเซลเซียส และวัฏ ภาคน้ำมีอุณหภูมิประมาณ 75 - 78 องศาเซลเซียส ทั้งนี้จะต้องให้วัฏภาคน้ำมีอุณหภูมิสูงกว่าวัฏภาคน้ำมัน เล็กน้อย เนื่องจากวัฏภาคน้ำคลายความร้อนได้เร็วกว่า เมื่อนำสองวัฏภาคมาผสมกันจะได้มีอุณหภูมิใกล้เคียง กันมากที่สุด ซึ่งเป็นเทคนิคทางเภสัชกรรมที่ต้องการให้เนื้อครีมที่ได้เนียนละเอียดคงตัวและไม่แยกชั้น

2.4.1.3 นำสารเมทิลซาลิไซเลต เมนทอล สารสกัดไพลและพริก ค่อย ๆ ผสมในขณะที่อุณหภูมิ ของเนื้ออิมัลชันอยู่ที่ประมาณ 40 องศาเซลเซียส ใช้เครื่องโฮโมจิไนซ์เซอร์ รุ่น HR/6B (Homogenizer HR/6B) ปั่นส่วนผสมที่ความเร็วรอบ 1000 รอบต่อนาที ต่อเนื่องประมาณ 10 นาที จนได้เนื้อครีมที่เนียนละเอียด

2.4.1.4 สำหรับการศึกษานี้จะทำการปรับปริมาณความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ในตำรับเพื่อดูปัจจัยของปริมาณสารก่ออิมัลชันต่อความคงตัวของตำรับอิมัลชันก่อนนำไปพัฒนาเป็นตำรับ อิมัลชันเจลในขั้นตอนต่อไป โดยจะทำการปรับระดับปริมาณความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ไม่ เกินร้อยละ 5 ในการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของปริมาณสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ในตำรับที่ทำการพัฒนาจากค่าที่ คำนวณได้ของระบบอิมัลชันโดยสูตรตำรับอิมัลชันที่ทำการศึกษานี้กำหนดปริมาณสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ที่ร้อยละ 7 ของตำรับ⁽¹¹⁾ ซึ่งสามารถแสดงการคำนวณหาปริมาณสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ได้ดังนี้

(1) คำนวณสัดส่วนของสารก่ออิมัลชันของวัฏภาคน้ำมันในตำรับต้องการ

วัฏภาคน้ำมันในตำรับนี้ประกอบด้วย Cetyl alcohol และ Mineral oil

รวมปริมาณของวัฏภาคน้ำมัน Cetyl alcohol 20 กรัม และ Mineral oil 4 กรัม เท่ากับ 24 กรัม

จะได้ Cetyl alcohol $(20 \times 100)/24 = 83 \%$ คิดเป็นสัดส่วนของตำรับ เท่ากับ 0.83

Mineral oil $(4 \times 100)/24 = 17 \%$ คิดเป็นสัดส่วนของตำรับ เท่ากับ 0.17

(2) คำนวณค่า HLB ของวัฏภาคน้ำมันที่ต้องการ

Cetyl alcohol มีค่า HLB = 15 จะได้ $(0.83 \times 15) = 12.45$

Mineral oil มีค่า HLB = 10 จะได้ $(0.17 \times 10) = 1.70$

ดังนั้น วิกฤตน้ำมันในตำรับอิมัลชันนี้ต้องการค่า $HLB = 12.45 + 1.70 = 14.15$ เพื่อให้เกิดอิมัลชันนำสู่การเกิดเป็นอิมัลชันเจลที่คงตัว

(3) เลือกชนิดและปริมาณสัดส่วนของสารก่ออิมัลชัน ในที่นี้เลือกสารทำอิมัลชัน คือ สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ 2 ชนิดที่มีค่า HLB สูงและต่ำ ได้แก่ Span[®] 80 ($HLB = 4.3$) และ Tween[®] 80 ($HLB = 15.0$)

จากค่า HLB ที่วิกฤตน้ำมันในตำรับนี้ต้องการ = 14.15

สมมติให้ a คือ สัดส่วนของ Span[®] 80

1-a คือ สัดส่วนของ Tween[®] 80

จะได้ว่า $14.15 = (a \times 4.3) + (1-a) (15.0)$

$$14.15 = 4.3a + 15 - 15a$$

$$10.7a = 0.25$$

ดังนั้น $a = 0.02$

จะได้ว่าใช้ Span[®]80 = 0.02 ส่วน ใช้ Tween[®] 80 = 0.98 ส่วน

(4) คำนวณปริมาณสารก่ออิมัลชันที่ต้องการในตำรับ

จากที่กำหนดในสูตรตำรับ สารทำอิมัลชันใช้ปริมาณ 7%

จะได้ว่าจะต้องใช้ Span[®] 80 = $0.02 \times 7 = 0.14$ กรัม

$$\text{Tween}^{\text{®}} 80 = 0.98 \times 7 = 6.86 \text{ กรัม}$$

สำหรับการศึกษานี้จะทำการศึกษาปริมาณของสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิดข้างต้น ที่ส่งผลต่อความคงตัวและเข้ากันได้ของเนื้ออิมัลชัน ทำการปรับปริมาณสารก่ออิมัลชันทั้ง 2 ชนิด ไม่เกินร้อยละ 5 ในการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของปริมาณสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด จำนวน 3 ตำรับ ดังนี้

ตำรับที่ 1 ใช้ Span[®] 80 = 0.133 กรัม ใช้ Tween[®] 80 = 6.52 กรัม

ตำรับที่ 2 ใช้ Span[®] 80 = 0.14 กรัม ใช้ Tween[®] 80 = 6.86 กรัม

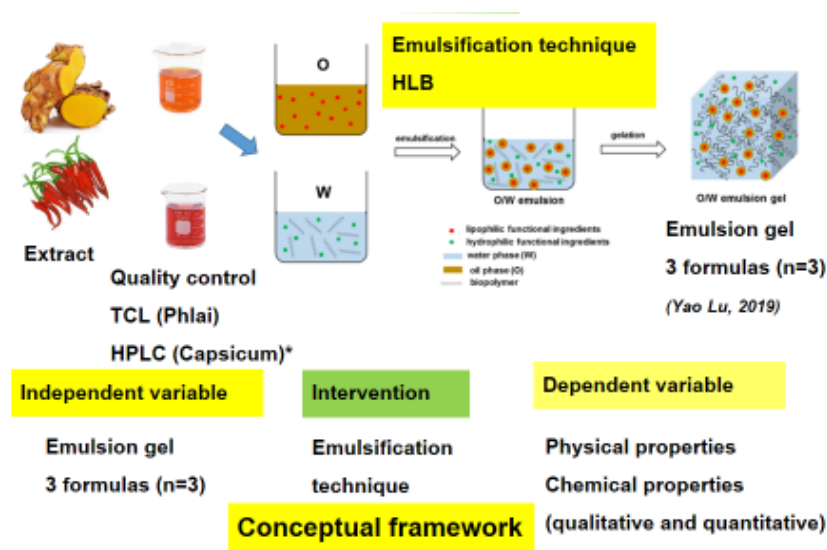
ตำรับที่ 3 ใช้ Span[®] 80 = 0.147 กรัม ใช้ Tween[®] 80 = 7.20 กรัม

2.4.2 การเตรียมเนื้อเจล (Gel base) ทำการเตรียม 100 กรัม ใช้สารช่วยกระจายตัว (Glycerin) ปริมาณเล็กน้อยทำให้สารก่อเจล คาร์โบเมอร์ 940 (Carbomer 940) เปียกก่อน โดยข้อดีของเทคนิคนี้จะช่วยป้องกันการเกิดการรวมกลุ่มก้อน (Lumping) ของสารก่อเจลได้เป็นอย่างดี แล้วจึงเติมของเหลวตัวกลางหรือน้ำลงไป พร้อมทั้งปั่นจนโดยใช้เครื่องโฮโมจีไนซ์เซอร์ รุ่น HR/6B (Homoginizer HR/6B) ที่ความเร็วรอบ 1000 รอบต่อนาที ต่อเนื่องประมาณ 10 นาที จนเจลพองตัวเต็มที่ ปรับ ค่าความเป็นกรด - ด่าง ของตำรับ (pH) ด้วยสารไตรเอทานอลามีน (Triethanolamine) จนกระทั่งได้ค่าประมาณ 7 (qs pH = 7) เพื่อทำให้เจลพองตัวอย่างสมบูรณ์

2.4.3 การเตรียมอิมัลชันเจล สำหรับการศึกษาในครั้งนี้จะทำการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจล จำนวน 3 ตำรับ ตำรับละ 3 ตัวอย่าง ($n=3$) โดยการแบ่งเนื้อเจล 30 กรัม จากการเตรียมไว้แล้ว 100 กรัม ไปกระจายตัวในเนื้ออิมัลชันที่เตรียมได้ 70 กรัม เพื่อให้ได้ตำรับอิมัลชันเจลในปริมาณสุดท้าย 100 กรัม โดยใช้ โกร่งและลูกโกร่งด้วยเทคนิค การผสม Geometric dilution เพื่อให้สามารถผสมสารที่มีปริมาณน้อย ๆ ให้ทั่วถึง เมื่อผสมกับสารที่มีปริมาณมากกว่ามาก ๆ จะได้ตำรับยาอิมัลชันเจลที่มีเนื้อเนียนละเอียดสีเหลืองส้มอ่อนหลังจากนั้นนำไปปั่นโดยใช้เครื่องโฮโมจีไนซ์เซอร์ รุ่น HR/6B (Homoginizer HR/6B) ที่ความเร็วรอบ 1,000 รอบต่อนาที ต่อเนื่องประมาณ 1-10 นาที นำตำรับที่เตรียมได้ใส่ภาชนะบรรจุแก้วปากกว้างเก็บใน อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ตัดฉลากผลิตภัณฑ์ให้เรียบร้อย

2.5 ทำการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์อิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลที่เตรียมสำเร็จ โดยอ้างอิงตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพร (Thai herbal pharmacopeia) และมาตรฐานเภสัชตำรับนำตำรับ อิมัลชันเจลจำนวน 50 กรัม มาทำการทดสอบคุณภาพทางด้านกายภาพและเคมีของตำรับ (ความเข้ากันทาง กายภาพของตำรับ สี กลิ่น ความหนืดโดยใช้เครื่องมือวัดความหนืดอัตโนมัติ (Bookfield rotation viscometer) ค่าความเป็นกรด - ด่าง โดยใช้เครื่องวัดความเป็นกรด - ด่าง) หลังพัฒนาตำรับเสร็จวันที่ 1 และ วันที่ 7 และนำตำรับอิมัลชันเจลอีก 50 กรัม มาทำการทดสอบความคงตัวของตำรับ โดยใช้การทดสอบแบบ การเก็บในอุณหภูมิสูงและต่ำสลับกัน (Freeze - thaw cycle) โดยเก็บที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมงและ 2 - 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จำนวน 6 วงรอบ รอบที่ 0 ถึง รอบที่ 6 (รอบที่ 0 หมายถึง ระยะเวลาภายหลังพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลวันที่ 1 ก่อนทำการทดสอบความคงตัว) หลังจากนั้นจะทำการทดสอบความคงตัวทางด้านกายภาพและเคมี (Physicochemical stability) ได้แก่ ความเข้ากันทาง กายภาพของตำรับ สี กลิ่น ความหนืด ค่าความเป็นกรด-ด่าง ปริมาณสาร Capsicin^(8,27)

จากวิธีการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น จึงสรุปกรอบแนวคิดของการศึกษาเพื่อพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล แสดงดังรูปที่ 8



รูปภาพที่ 8 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล
ในรูปแบบ Oil in water emulsion gel⁽¹⁰⁾

2.6 การสรุปสูตรตำรับที่ดีที่สุดในการพัฒนา

จะนำผลการวิเคราะห์ทางด้านสถิติของลักษณะความคงตัวทางกายภาพ และทางเคมี ของผลิตภัณฑ์อิมัลชันเจลที่พัฒนาได้ทั้ง 3 ตำรับ มาทำการวิเคราะห์และประมวลผล เพื่อคัดเลือกตำรับที่ดีที่สุด

การทดสอบทางสถิติ

ผลการศึกษาคือจะแสดงในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ standard deviation, (SD)) การทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ ใช้สถิติการทดสอบความแปรปรวน (Analysis of variance, ANOVA , t-test และ paired t-test) ใช้โปรแกรม STATA 14.0 ในการวิเคราะห์ทางสถิติ

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บข้อมูล

บันทึกข้อมูลในเชิงปริมาณ และคุณภาพแต่ละส่วนของการศึกษา โดยบันทึกลงแบบเก็บข้อมูล และกรอกข้อมูลลงในโปรแกรม Microsoft Excel ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ค่า pH, ค่าความหนืด, ปริมาณสารสำคัญ Capsaicin ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ ลักษณะทางกายภาพของตำรับที่พัฒนา เช่น สี ลักษณะเนื้อผลิตภัณฑ์ เป็นต้น

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล จากการศึกษาที่ได้แสดงผลการศึกษาที่ได้ ดังนี้

1. การสกัดพริกและไพล

การศึกษาทางการเตรียมสารสกัดพริกและไพล พบว่าสามารถเตรียมสารสกัด และทำการควบคุมคุณภาพของสารสกัดก่อนนำมาพัฒนาเป็นตำรับอิมัลชันเจล ผลการศึกษาสามารถแสดงได้ตามตารางที่ 6 และรูปภาพที่ 9

ตารางที่ 6 แสดงร้อยละผลผลิต การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมี ปริมาณสารสำคัญ การควบคุมคุณภาพตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย⁽¹¹⁾

การทดสอบ	ผลการศึกษา	วิธีการทดสอบ
<u>ร้อยละผลผลิตของการสกัด</u>		
สารสกัดพริก	ร้อยละ 4.16	Extractive fermentation
สารสกัดไพล	ร้อยละ 0.82	Steam distillation
การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีสารสกัดไพล (TLC)	ผ่านมาตรฐานตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย	Thai herbal pharmacopeia 2020
ปริมาณสาร Capsaicin	ร้อยละ 1.27 โดยน้ำหนัก (ค่ามาตรฐานไม่น้อยกว่า ร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก)	Thai herbal pharmacopeia 2020



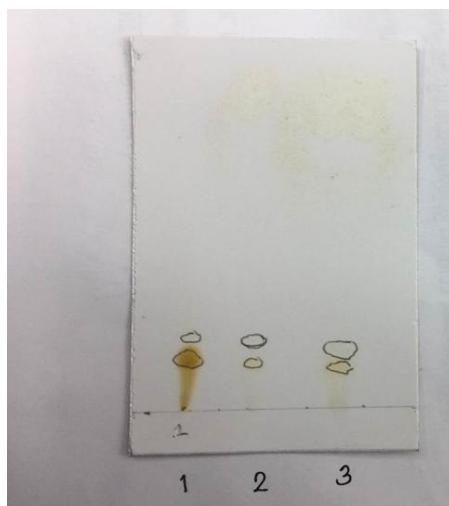
(ก) สารสกัดหยาบจากพริก (Capsicum oleoresin) (ข) น้ำมันไพลที่ได้จากการกลั่นด้วยไอน้ำ (Steam distillation)

รูปภาพที่ 9 แสดงสารสกัดหยาบพริก (ก) (Capsicum oleoresin) และ
(ข) น้ำมันไพลที่ได้จากการกลั่นด้วยไอน้ำ (Steam distillation)

การสกัดพริกโดยใช้การสกัดแบบการหมัก (Extractive fermentation) และทำการระเหยตัวทำละลายออกไปโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสุญญากาศ (Rotary evaporator) และการสกัดเหง้าไพลโดยใช้เทคนิคการกลั่นด้วยไอน้ำ (Steam distillation) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการสกัดสมุนไพรทั้ง 2 ชนิด โดยสารสกัดหยาบพริก (Capsicum oleoresin) มีลักษณะข้นเหนียวสีน้ำตาลแดงเข้ม ส่วนน้ำมันไพลกลั่น (Plai oil) มีลักษณะเป็นเหลวคล้ายน้ำมันสีเหลืองใสให้ร้อยละผลผลิตของสารสกัด 4.16 และ 0.82 ตามลำดับ สำหรับร้อยละผลผลิตสารสกัดพริกที่ได้มีความใกล้เคียงกับการสกัดโดยใช้เทคนิคอื่น ๆ ที่มีความซับซ้อนและใช้งบประมาณสูง เช่น การสกัดด้วยวิธีอัลตราโซนิก (Ultrasound-assisted extraction) การสกัดโดยใช้สารในสถานะที่มีอุณหภูมิและความดันเหนือจุดวิกฤต (Supercritical fluid extraction)⁽³²⁾ ในส่วนของน้ำมันไพลที่ได้จากการกลั่นด้วยไอน้ำร้อยละของผลผลิตที่ได้มีค่ามากกว่าการศึกษาของ Kamazeri TSAT และคณะ ที่ได้ร้อยละผลผลิต 0.30 โดยน้ำหนัก⁽³³⁾ ซึ่งถือได้ว่าการสกัดไพลด้วยวิธีการกลั่นด้วยไอน้ำมีประสิทธิภาพเนื่องจากร้อยละผลผลิตจากการทดลองมีค่าที่สูงกว่าคือร้อยละ 0.82 ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการควบคุมอุณหภูมิในการกลั่นที่ 100 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 180 นาที ซึ่งอุณหภูมิและเวลาถือได้ว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญในการสกัดด้วยกระบวนการกลั่นน้ำมันหอมระเหยจากสมุนไพรหลายชนิด⁽³⁰⁾

2. การควบคุมคุณภาพสารสกัดพริกและไพล

การทดสอบเอกลักษณ์ทางเคมีโดยการโครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง (TLC) ของน้ำมันไพลกลั่น ผลการศึกษาพบว่าผ่านมาตรฐานเมื่อเทียบกับ โครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง ของสารมาตรฐาน Curcumin โดยค่าระยะทางที่สารเคลื่อนที่ (Rate of flow, Rf) ของจุดที่ 2 และ 3 มีค่าใกล้เคียงกับสารมาตรฐาน Curcumin จุดที่ 1 อ้างอิงจากตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย⁽²⁶⁾ แสดงดังภาพที่ 10 ในปัจจุบันมีการใช้เทคนิคแก๊สโครมาโทกราฟี (Gas chromatography) มาทำการควบคุมคุณภาพทางเคมีทั้งเชิงคุณภาพและปริมาณจากสารองค์ประกอบในน้ำมันไพลที่ได้จากการกลั่น ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจสอบชนิดของสารองค์ประกอบในน้ำมันไพลกลั่น และสามารถวิเคราะห์ปริมาณสารออกฤทธิ์ที่สำคัญ เช่น DMPBD ซึ่งเป็นวิธีการที่มีความถูกต้องและแม่นยำ⁽³⁴⁾ อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ยังถือเป็นข้อจำกัดเนื่องจากต้องใช้งบประมาณสูงและเครื่องมือที่ซับซ้อนในการตรวจวิเคราะห์ การศึกษาจึงใช้วิธีการตามมาตรฐานตำรายาสมุนไพรคือการโครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง (TLC) สำหรับปริมาณน้ำมันไพลกลั่นที่ใช้ในสูตรตำรับอิมัลชัน คือ 14 มิลลิลิตร ตามปริมาณที่ระบุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติสมุนไพร สำหรับการควบคุมปริมาณสาร Capsaicin โดยใช้การวิเคราะห์โครมาโทกราฟีเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) พบปริมาณสาร Capsaicin ร้อยละ 1.27 โดยน้ำหนักผ่านมาตรฐานของตำรายาสมุนไพรที่กำหนดไว้เช่นเดียวกัน ซึ่งประโยชน์ที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์ปริมาณสาร Capsaicin โดยวิธีการ HPLC จะทำให้สามารถคำนวณปริมาณของสาร Capsaicin จากสารสกัดพริก ที่ทำการสกัดได้ โดยการศึกษาต้องใช้ปริมาณสารสกัดพริก 1.97 กรัมในตำรับอิมัลชันที่พัฒนาทั้ง 3 ตำรับเพื่อควบคุมความแรงของสาร Capsaicin ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก (w/w) ตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย



รูปภาพที่ 10 โครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง (TLC) ของสารสกัดไพล จุดที่ 1 สารเคอร์คูมิน (Curcumin) จุดที่ 2 สารสกัดไพลละลายในคลอโรฟอร์ม (Chloroform) และจุดที่ 3 คือ น้ำมันไพลสกัดด้วยการกลั่น (Plai oil) ใช้วัฏภาคเคลื่อนที่อ้างอิงตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ปี 2563⁽²⁶⁾

3. การพัฒนาสูตรตำรับอิมัลชันเจล

การศึกษาเบื้องต้นตำรับ (Pre - formulation study) เพื่อสร้างรูปแบบความเป็นไปได้ในการออกแบบสูตรตำรับที่จะส่งผลให้เภสัชภัณฑ์มีประสิทธิภาพและความคงตัวสูงสุดเป็นไปตามมาตรฐานตำรายาสมุนไพรไทย โดยได้ดำเนินการในประเด็นที่สำคัญ คือ การคำนวณระบบความสมดุลความชอบน้ำและน้ำมันของตำรับอิมัลชัน (HLB) การคัดเลือกสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด โดยการศึกษาที่ใช้สาร Span[®] 80 ที่มีค่า HLB = 4.3 และ Tween[®] 80 ที่มีค่า HLB = 15 ซึ่งสารก่ออิมัลชันทั้ง 2 ชนิดนี้ ถูกเลือกมาทำการศึกษาเพื่อพัฒนาตำรับอิมัลชันในรูปแบบน้ำมันในน้ำ (Oil in water emulsion, O/W) ภายหลังการเตรียมจะทำให้เกิดเป็นฟิล์มห่อหุ้มวุ้นภายในที่แข็งแรงกว่าการใช้สารก่ออิมัลชันเพียงชนิดเดียว และสารก่ออิมัลชันที่เลือกใช้ในตำรับเป็นชนิดที่ไม่มีประจุ ไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคือง คงตัว ไม่เป็นพิษ และเข้ากับสารอื่น ๆ ในตำรับได้ดี โดยการศึกษาพบว่าการใช้สารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ที่มีปริมาณที่เหมาะสม จากการคำนวณค่า HLB ของระบบอิมัลชันจะทำให้ตำรับอิมัลชันที่พัฒนาขึ้นมีความคงตัวได้ดี⁽³⁵⁾ ซึ่งกลไกการเกิดอิมัลชันแบบน้ำมันในน้ำเกิดจากสารก่ออิมัลชันที่มีคุณสมบัติชอบน้ำที่ผสมอยู่ในหยดนํ้ามัน แพร่ไปสู่วุ้นภายในด้วยความเร็วสูงจากการปั่นเนื่องจากสารก่ออิมัลชันชอบอยู่ในวุ้นมากกว่าในวุ้นน้ำมันทำให้เกิดการปั่นป่วนที่พื้นที่ผิวระหว่างวุ้นน้ำมันและวุ้นน้ำ (Interfacial turbulence) แตกตัว (Budding off) เป็นอนุภาคนํ้ามัน และกลายเป็นอิมัลชันน้ำมันในน้ำ⁽³⁶⁾ จากการคำนวณค่า HLB ของระบบอิมัลชัน มีค่าเท่ากับ 12.75 ทำให้สามารถคำนวณปริมาณของสารก่ออิมัลชัน ผสม 2 ชนิด ในตำรับอิมัลชันเป็นดังนี้คือ Span[®] 80 ใช้ปริมาณเท่ากับ 0.14 กรัม และ Tween[®] 80 ใช้ปริมาณเท่ากับ 6.86 กรัม โดยสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด คิดเป็นร้อยละ 7 ของตำรับอิมัลชันเจล สำหรับการศึกษาจะทำการศึกษ ปริมาณของสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิดข้างต้น ที่ส่งผลต่อความคงตัวและเข้ากันได้ ของเนื้ออิมัลชัน ทำการปรับปริมาณสารก่ออิมัลชันทั้ง 2 ชนิดไม่เกินร้อยละ 5 ในการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของปริมาณสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิดจำนวน 3 ตำรับ ดังนี้ คือ ตำรับที่ 1 ใช้ Span[®] 80 = 0.133 กรัม ใช้ Tween[®] 80 = 6.52 กรัม ตำรับที่ 2 ใช้ Span[®] 80 = 0.14 กรัม ใช้ Tween[®] 80 = 6.86 กรัม และตำรับที่ 3 ใช้ Span[®] 80 = 0.147 กรัม ใช้ Tween[®] 80 = 7.20 กรัม ตามลำดับ โดยโครงสร้างของสูตรตำรับอิมัลชันเจล ที่ได้จากการศึกษาเบื้องต้นการตั้งตำรับ ปริมาณการใช้ในตำรับของสารต่าง ๆ เป็นไปตามข้อมูลวิชาการทางด้านเภสัชตำรับ ประกอบไปด้วย 3 ส่วนที่สำคัญ ได้แก่ (1) สารสำคัญในตำรับ (Active ingredients) (2) เนื้ออิมัลชัน (Emulsion base) และ (3) เนื้อเจล (Gel base) โดยสูตรตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลที่ทำการพัฒนาขึ้น เพื่อดำเนินการศึกษาในการพัฒนาตำรับตลอดจนควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ดังแสดงตามตารางที่ 7^(9-10, 26-28)

ตารางที่ 7 แสดงสูตรตำรับของตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล

ส่วนประกอบในตำรับ	ตำรับที่ 1 (กรัม)	ตำรับที่ 2 (กรัม)	ตำรับที่ 3 (กรัม)
1. สารสำคัญในตำรับ (Active Ingredients)			
1.1 Plai oil essential	14.00	14.00	14.00
1.2 Capsicum extract	1.97	1.97	1.97
1.3 Methylsalicylate oil	5.00	5.00	5.00
1.4 Menthol	5.00	5.00	5.00
2. เนืออิมัลชัน (Emulsion base)			
2.1 วัฏภาคน้ำมัน (Oil phase)			
2.1.1 Cetyl alcohol	20.00	20.00	20.00
2.1.2 Mineral oil	4.00	4.00	4.00
2.1.3 Span [®] 80	0.133	0.14	0.147
2.2 วัฏภาคน้ำ (water phase)			
2.2.1 Tween [®] 80	6.52	6.86	7.20
2.2.2 Paraben conc.	0.50	0.50	0.50
2.2.3 Polyglycol	1.00	1.00	1.00
2.2.4 Purified water	11.90	11.50	11.10
3. เนือเจล (Gel base)*			
3.1 Carbomer 940	1.00	1.00	1.00
3.2 Glycerine	5.00	5.00	5.00
3.3 Triethanolamine qs	qs pH 7	qs pH 7	qs pH 7
3.4 Purified water	100.00	100.00	100.00

* เนือเจล (Gel base) แบ่งใช้ 30 กรัม จากการเตรียม 100 กรัม ในการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจล

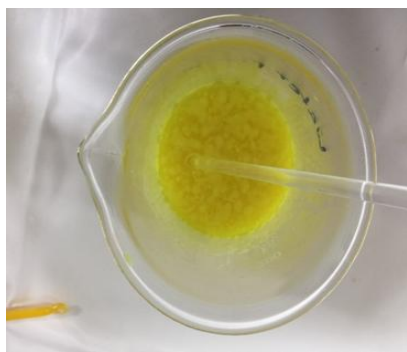
ภายหลังดำเนินการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลได้ดำเนินการควบคุมคุณภาพทั้งด้านกายภาพและทางเคมีของผลิตภัณฑ์ตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทยและมาตรฐานเภสัชตำรับ ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงการควบคุมคุณภาพทั้งทางด้านกายภาพและเคมี ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล ภายหลังพัฒนาตำรับวันที่ 1 และ 7

การทดสอบ	ตำรับที่ 1 (n=3)	ตำรับที่ 2 (n=3)	ตำรับที่ 3 (n=3)
ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์			
สี	เหลืองอมส้ม	เหลืองอมส้ม	เหลืองอมส้ม
คุณสมบัติทางกายภาพ	ของเหลวลักษณะแยกชั้นไม่เข้ากัน	ของกึ่งแข็งกึ่งเหลวเนื้อครีมมันวาว	ของกึ่งแข็งกึ่งเหลวเนื้อครีมมันวาว
ค่าความหนืดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปวันที่ 1 (cP)	22,564.67 ± 5.03 ^{a, c}	35,454.33 ± 4.50 ^b	35,457.00 ± 4.35 ^b
ค่าความหนืดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปวันที่ 7(cP)	21,566.33 ± 3.21 ^{a, c}	35,457 ± 2.00 ^b	35,453.67 ± 4.72 ^b
ค่าความเป็นกรด – ต่างผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป วันที่ 1	7.10 ± 0.05 ^b	7.11 ± 0.04 ^b	7.20 ± 0.05 ^b
ค่าความเป็นกรด – ต่างผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป วันที่ 7	7.08 ± 1.40 ^b	7.06 ± 0.02 ^b	7.12 ± 0.03 ^b
ลักษณะทางเคมี			
ปริมาณสาร capsinin ร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก	เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด	เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด	เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด

^a = statistical significance $p < 0.05$, ^b = statistical non significance $p > 0.05$ (One-Way ANOVA, paired t-test), ^c = statistical non significance $p > 0.05$ (paired t-test) cP = Centipoise

จากการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจล พบว่าตำรับที่ 1 ไม่สามารถทำการพัฒนาตำรับได้ เนื่องจากตำรับอิมัลชันเจล ไม่คงตัว โดยตำรับอิมัลชันที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นของเหลว ที่มีการแยกของชั้นน้ำและน้ำมันสีเหลืองเข้ม ตำรับไม่คงตัวและไม่เข้ากัน จึงไม่สามารถฟอร์มเป็นอิมัลชันที่คงตัวได้ จากปรากฏการณ์ความไม่คงตัวดังกล่าว ทางเภสัชกรรมถือเป็นความไม่คงตัวที่เรียกว่า Flocculation ซึ่งเกิดจากวัฏภาคน้ำมันแยกออกมาจากวัฏภาคน้ำ เกิดการเกาะกันอย่างหลวม ๆ เป็นหยดของเหลวของวัฏภาคน้ำมัน ซึ่งการเกิดปรากฏการณ์นี้ มีสาเหตุหลักจากปริมาณสารก่ออิมัลชันในตำรับไม่เพียงพอ จึงทำให้ไม่สามารถนำไปรวมกับเนื้อเจลโดยเทคนิค Geometric dilution ให้เป็นตำรับอิมัลชันเจลได้⁽³⁷⁾ แสดงดังรูปภาพที่ 11



(ตำรับที่ 1)



(ตำรับที่ 2)



(ตำรับที่ 3)

รูปภาพที่ 11 แสดงตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลที่เตรียมได้ 3 ตำรับ

สำหรับในตำรับที่ 2 และ 3 พบว่าสามารถพัฒนาตำรับให้อยู่ในรูปแบบอิมัลชันเจลได้ โดยสามารถเตรียมตำรับอิมัลชันที่มีลักษณะเป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลวสีเหลืองอมส้ม ทำให้สามารถนำเนื้ออิมัลชันไปรวมกับเนื้อเจลโดยเทคนิค Geometric dilution ได้ เกิดเป็นตำรับอิมัลชันเจล โดยมีลักษณะทางกายภาพ (Physical characteristic) ดังแสดงตามรูปภาพที่ 11 ซึ่งตำรับที่พัฒนาได้มีลักษณะเป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลว สีเหลืองอมส้ม อ่อนคล้ายครีม มีลักษณะมันวาว ที่มีความคงตัวดี เนื้อครีมไม่มัน สามารถกระจายตัวได้ดี สามารถล้างน้ำออกได้ง่าย ซึ่งเข้ากับคุณลักษณะของระบบอิมัลชันแบบน้ำมันในน้ำ (Oil in water emulsion) หลังทาที่ผิวหนังจะให้ความรู้สึกเย็นเมื่อแรกทา หลังจากเวลาผ่านไป 5 – 10 นาที จะให้ความรู้สึกออกร้อนบริเวณผิวหนังเล็กน้อย ค่าความหนืด หลังพัฒนาตำรับ วันที่ 1 ของตำรับที่ 2 เท่ากับ $35,454.33 \pm 4.50$ เซนติพอยส์ (cP) และตำรับที่ 3 เท่ากับ $35,457.00 \pm 4.35$ เซนติพอยส์ (cP) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1.00$, $p>0.05$) โดยค่าความหนืดของตำรับที่ 2 และ 3 มีค่าความหนืดเมื่อเทียบกับตำรับที่ 1 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$, $p<0.05$) ซึ่งตำรับที่ 1 มีลักษณะเป็นของเหลวแยกชั้น จากการเกิดปรากฏการณ์ Flocculation ซึ่งถือได้ว่าตำรับที่ 2 และ 3 มีค่าความหนืดที่เหมาะสมในการคงสถานะที่คงตัวของอิมัลชันเจล

การศึกษาทางด้านความเป็นกรด - ด่างของตำรับอิมัลชันเจล ภายหลังพัฒนาตำรับวันที่ 1 พบว่า pH อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไม่เป็นอันตรายต่อผิวหนัง (pH 4 - 9) ทั้ง 3 ตำรับ ดังนี้ คือ ตำรับที่ 1 pH = 7.10 ± 0.05 ตำรับที่ 2 pH = 7.11 ± 0.04 และตำรับที่ 3 pH = 7.20 ± 0.05 การทดสอบทางสถิติพบว่าค่า pH ทั้ง 3 ตำรับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

สำหรับการทดสอบภายในตำรับที่ 2 และ 3 หลังพัฒนาตำรับในวันที่ 7 เปรียบเทียบกับวันที่ 1 หลังพัฒนาตำรับ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$, paired t-test) ในด้านความหนืด (Viscosity) และความเป็นกรด - ด่าง (pH) ของตำรับอิมัลชันเจล ซึ่งถือได้ว่าตำรับอิมัลชันเจลตำรับที่ 2 และ 3 มีความคงตัวได้ดีในช่วงระยะ 7 วันหลังพัฒนาตำรับ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งค่าความหนืดและค่า pH มีรายงานวิจัยพบว่าค่าความหนืดของตำรับอิมัลชันชันเจลขึ้นกับระยะเวลาในการปั่นและความเร็วรอบของการปั่นผสมของวัฏภาคเจลและวัฏภาคอิมัลชันในการฟอร์มให้เกิดเป็นอิมัลชันเจล รวมถึงปริมาณความเข้มข้นของ

สารก่ออิมัลชัน⁽³⁸⁻³⁹⁾ สำหรับการศึกษาที่ใช้ระยะเวลาในการปั่นอิมัลชันเจล โดยใช้เครื่องโฮโมจีไนซ์เซอร์ที่ความเร็วรอบ 1,000 รอบต่อนาที ต่อเนื่องประมาณ 10 นาที

จากการศึกษาพบว่าปริมาณสารก่ออิมัลชันผสม 2 ชนิด ที่เหมาะสมในการพัฒนาตำรับอิมัลชันให้คงตัว มีความหนืดที่เหมาะสม ไม่เกิดการ Flocculation คือ Span[®] 80 ที่ปริมาณ 0.14 – 0.147 กรัม และ Tween[®] 80 ที่ปริมาณ 6.86 – 7.20 กรัม โดยหากปริมาณสารทั้ง 2 น้อยกว่าช่วงที่ระบุ จะทำให้ไม่สามารถพัฒนาเป็นอิมัลชันได้ ดังผลการทดลองของตำรับที่ 1 ที่เกิดปรากฏการณ์ Flocculation เนื่องจากสารก่ออิมัลชันในตำรับมีปริมาณที่น้อยเกินไป อย่างไรก็ตามอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงปริมาณสารก่ออิมัลชันในปริมาณที่มากกว่านี้เพื่อดูความสามารถในการพัฒนาตำรับอิมัลชันที่คงตัวรวมถึงสารก่ออิมัลชันชนิดอื่น นอกจาก Tween[®] 80 และ Span[®] 80 ที่ส่งผลต่อความคงตัวของตำรับต่อไป

4. การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์อิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล

4.1 การควบคุมคุณภาพทางด้านกายภาพ

การควบคุมคุณภาพของตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล ภายหลังพัฒนาตำรับวันที่ 1 และ 7 วัน พบว่าอิมัลชันเจลที่เตรียมได้มีลักษณะทางกายภาพที่ดี คือ เป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลวสีเหลืองอมส้ม เนื้อเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน เนื้อสัมผัสดี สามารถกระจายตัวบนผิวหนังได้ดี ไม่เหนียวเหนอะหนะ ล้างน้ำออกได้ง่าย การควบคุมวัตถุดิบก่อนนำมาพัฒนาตำรับพบว่าสารสกัดพริกและไพลผ่านมาตรฐานตามตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ดังแสดงในตารางที่ 6 ผลการทดสอบความคงตัวโดยใช้เทคนิค Freeze - thaw cycling จำนวน 6 วัฏรอบ พบว่าตำรับที่ 2 และ 3 มีความคงตัวดี มีลักษณะทางกายภาพเป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลวสีเหลืองส้มอ่อนมันวาว ค่าความหนืด (Viscosity) และความเป็นกรด - ด่าง (pH) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$, paired t-test) เมื่อเทียบกับวันแรกหลังการพัฒนาตำรับ (รอบที่ 0)

4.2 การควบคุมคุณภาพทางด้านเคมี

ปริมาณสารสำคัญ Capsaicin ภายหลังการทดสอบรอบที่ 6 ของตำรับอิมัลชันเจลจะต้องมีค่าอยู่ในช่วงร้อยละ 90 – 110 ของที่ระบุในฉลาก (Percent labeled amount, % LA) โดยค่าที่ระบุในฉลาก (Labeled amount, LA) จะต้องมียาปริมาณสาร Capsaicin ในตำรับอิมัลชันเจลสำเร็จรูป 100 กรัม ในช่วง 0.0225 – 0.0275 กรัม ภายหลังการวิเคราะห์ปริมาณสารด้วยวิธี HPLC และทำการคำนวณปริมาณสารที่วิเคราะห์ได้ให้อยู่ในค่า % LA พบว่าตำรับที่ 2 มีค่า %LA ร้อยละ 97.00 ± 1.73 และตำรับที่ 3 มีค่าร้อยละ 97.67 ± 0.57 ตามลำดับ เป็นไปตามมาตรฐานเภสัชตำรับและตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย⁽²⁶⁻²⁷⁾ เมื่อทำการทดสอบเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณสารสำคัญ Capsaicin ที่ระบุในฉลาก (% LA) ของตำรับที่ 2 และ 3 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.00$, $p > 0.05$) สำหรับตำรับที่ 1 ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติเนื่องจากไม่มีความคงตัวของตำรับอิมัลชันเจล การวิเคราะห์ปริมาณสาร Capsaicin ในตำรับอิมัลชันเจลที่พัฒนาขึ้น ถือได้ว่ามีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำการตรวจวิเคราะห์ในทุกส่วนของการผลิต เนื่องจากความผันแปรของวัตถุดิบพริกที่นำมาใช้ในการผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดของตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทยนอกจากนี้พบว่าการใส่สารเพิ่มความคงตัวในตำรับ เช่น วิตามินอี (Tocopherol acetate) ถือได้

ว่ามีส่วนช่วยให้ตำรับอิมัลชันเจลมีความคงตัวในระยะยาวซึ่งสามารถป้องกันการสลายตัวของตำรับจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของตำรับ⁽¹¹⁾ ผลการทดสอบความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของตำรับอิมัลชันเจลที่พัฒนาขึ้น พบว่าตำรับที่ 2 และ 3 เป็นตำรับที่เหมาะสมในการนำไปพัฒนาต่อยอดในการผลิตตำรับอิมัลชันเจลในระดับอุตสาหกรรมต่อไปโดยผลการทดสอบความคงตัวของตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล แสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ผลการทดสอบความคงตัวของตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล โดยใช้วิธี Freeze thaw cycling จำนวน 6 วนรอบ

การทดสอบ	ตำรับที่ 2 (n=3)	ตำรับที่ 3 (n=3)
ลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์		
สี	เหลืองอมส้ม	เหลืองอมส้ม
คุณสมบัติทางกายภาพ	ของกึ่งแข็งกึ่งเหลว เนื้อครีมมันวาว	ของกึ่งแข็งกึ่งเหลว เนื้อครีมมันวาว
ค่าความหนืดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (รอบที่ 0) ^c	35,454.33 ± 4.50 ^b	35,549.67 ± 5.03 ^b
ค่าความหนืดของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (รอบที่ 6)	35,448.67 ± 3.21 ^b	35,445.67 ± 4.04 ^b
ค่าความเป็นกรด – ต่าง ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (รอบที่ 0) ^c	7.11 ± 0.04 ^b	7.20 ± 0.05 ^b
ค่าความเป็นกรด – ต่าง ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (รอบที่ 6)	7.10 ± 0.05 ^b	7.14 ± 0.01 ^b
ลักษณะทางเคมี		
ปริมาณสาร Capsicin ร้อยละ 90 – 110 (รอบที่ 6)	97.00 ± 1.73 ^b	97.67 ± 0.57 ^b

^a = Statistical significance $p < 0.05$, ^b = Statistical non significance $p > 0.05$ (t-test, paired t-test),

^c = ระยะเวลาภายหลังพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลวันที่ 1 ก่อนทำการทดสอบความคงตัว

5. การคัดเลือกสูตรตำรับอิมัลชันเจลที่ดีที่สุดจากการพัฒนา

จากผลการศึกษาข้างต้นที่ได้แสดงเกี่ยวกับกระบวนการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล รวมถึงการวิเคราะห์ทางด้านสถิติทำให้พบว่า ตำรับที่ 2 และตำรับที่ 3 เป็นตำรับที่ดี เหมาะสมในการพัฒนาต่อยอดระดับอุตสาหกรรมต่อไป

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการศึกษา

จากการวิจัยและพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล สามารถนำสารสกัดจากพริก และไพลมารวมกัน เพื่อพัฒนาตำรับให้อยู่ ในรูปแบบอิมัลชันเจลได้ ถือได้ว่าเป็นนวัตกรรมใหม่ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ตำรับยาสมุนไพร ในการดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาปวดเมื่อยกล้ามเนื้อร่วมกับภาวะเส้นประสาทอักเสบ อันจะทำให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากยาแผนปัจจุบัน ซึ่งจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เป็นอย่างดี การสกัดพริกโดยใช้ การสกัดแบบการหมัก (Extractive fermentation) ทำการระเหยตัวทำละลายออกไปโดยใช้เครื่องกลั่นระเหยสุญญากาศ (Rotary evaporator) และการสกัดเหง้าไพลโดยใช้เทคนิคการกลั่นด้วยไอน้ำ (Steam distillation) พบว่าเป็นวิธีมาตรฐานในการสกัดสมุนไพรทั้ง 2 ชนิด ทำให้ได้ร้อยละผลผลิตของสารสกัดในปริมาณที่สูง เมื่อเทียบกับวิธีการสกัดแบบอื่น ๆ ที่มีความยุ่งยากซับซ้อนในการตั้งตำรับอิมัลชันพบว่าปริมาณความเข้มข้นของสารก่ออิมัลผสม 2 ชนิด ที่เหมาะสมจากการคำนวณค่า HLB ถือได้ว่าเป็นปัจจัยสำคัญของการพัฒนาตำรับอิมัลชัน ก่อนที่จะนำไปพัฒนาต่อให้เกิดเป็นอิมัลชันเจล สำหรับการศึกษาพบว่าสารก่ออิมัลชันที่เหมาะสมในการพัฒนาตำรับให้มีความคงตัว คือ Span[®] 80 ที่ปริมาณ 0.14 – 0.147 กรัม และ Tween[®] 80 ที่ปริมาณ 6.86 – 7.20 กรัม การใช้อิมัลชันเจลผสม 2 ชนิด จะทำให้เกิดเป็นฟิล์มห่อหุ้มวุ้นภายในที่แข็งแรงกว่าการใช้สารก่ออิมัลชันเพียงชนิดเดียว และสารก่ออิมัลชันที่เลือกใช้ในตำรับเป็นชนิดที่ไม่มีประจุ ไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคือง คงตัว ไม่เป็นพิษ และเข้ากับสารอื่น ๆ ในตำรับได้ดี ถือได้ว่าการเลือกชนิด และการใช้สารก่ออิมัลชันส่งผลอย่างมากในการพัฒนาตำรับ โดยตำรับอิมัลชันเจลที่พัฒนาขึ้นได้ ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามหลักการทางด้านเภสัชกรรม และตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย ครอบคลุมด้านความคงตัวทางกายภาพและเคมี (Physical and Chemical Stability) เป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งเอาไว้ของการศึกษาวิจัยและพัฒนา

ข้อเสนอแนะ

จุดเด่นของการศึกษานี้ คือ ตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพล ถือเป็นนวัตกรรมใหม่ (New Product Innovation) ที่ยังไม่มีผู้ใดคิดค้นมาก่อน และเป็นการผสมผสานคุณค่าของสมุนไพรไทยสองชนิดเข้าไว้ในตำรับเดียวกัน โดยใช้เทคโนโลยีเภสัชกรรมขั้นสูง เพื่อใช้สำหรับดูแล รักษา ผู้ป่วยที่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อร่วมกับภาวะเส้นประสาทอักเสบ และลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาแผนปัจจุบัน อีกทั้งยังเป็นการกระตุ้นเศรษฐกิจฐานรากให้กับเกษตรกรไทยได้นำวัตถุดิบมาขายที่โรงงานยา เป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับวัตถุดิบสมุนไพร

การศึกษานี้มีข้อจำกัดและข้อเสนอแนะเพิ่มเติมเพื่อแก้ไขให้เกิดความสมบูรณ์ของการพัฒนาตำรับยาสมุนไพรในห่วงโซ่คุณค่าของกระบวนการพัฒนาสมุนไพรไทยในประเด็นที่สำคัญ ได้แก่ การควบคุมคุณภาพวัตถุดิบพริกและไพล พบว่าสมุนไพรที่ทำการศึกษา คือ ไพล ยังไม่มีกระบวนการวิเคราะห์สารองค์ประกอบใน

น้ำมันไพล โดยอาจจะต้องพัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพการผลิตต่อไป เช่น การใช้เทคนิค แก๊สโครมาโทกราฟี (Gas Chromatography) ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการวิเคราะห์สารองค์ประกอบในน้ำมันไพล รวมถึงการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในน้ำไพลต่อไป การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันฤทธิ์ทางชีวภาพในการแก้ปวดต้านการอักเสบของผลิตภัณฑ์ที่ทำการพัฒนาเพิ่ม การทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์ในสภาวะเร่ง (Accelerated stability testing) และระยะยาว (Long term stability) ตามมาตรฐานที่กำหนด การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากตำรับเพื่อดูกลไกการปลดปล่อยของตัวยาสู่ผิวหนัง การทดสอบความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง (Skin permeability study) เพื่อดูประสิทธิภาพและความสามารถในการแพร่ผ่านของตัวยาผ่านผิวหนัง การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ (Efficacy and Safety) ควรทำการศึกษาในประเด็นนี้เพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลสำคัญในการยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยก่อนที่จะนำมาใช้ในระบบสุขภาพ รวมถึงการวางแผนการบริหารจัดการผลิตภัณฑ์ในห่วงโซ่คุณค่าของการพัฒนาสมุนไพรให้เกิดความคุ้มค่าของต้นทุนประสิทธิผลต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Smith E, Hoy DG, Cross M, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1462–1469.
2. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain and therapy*. 2021;10(1):181-209.
3. Bedson J, Mottram S, Thomas E, Peat G. Knee pain and osteoarthritis in the general population: what influences patients to consult? *Fam Pract*. 2007;24:443–453.
4. Gorczyca P, Manniello M, Pisano M, Avena-Woods C. NSAIDs: Balancing the risks and benefits. 2016;41:24-6.
5. Jeenaponga R, Yoovathaworn K, Sriwatanakul KM, Pongprayoon U, Sriwatanakul K. Anti-inflammatory activity of (E)-1-(3, 4-dimethoxyphenyl) butadiene from *Zingiber cassumunar* Roxb. *J Ethnopharmacology*. 2003;87: 143-148.
6. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2564 ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 138 ตอนพิเศษ 165 ง ลงวันที่ 20 กรกฎาคม 2564.
7. กรองแก้ว เนาสราญ และ วุฒิชัย นุตกุล. ปริมาณและองค์ประกอบของสารรสเผ็ดร้อนจากพริก. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*: 2535. 34(3): 133-140.
8. Pei Z, Wang H, Xia G, Hu Y, Xue C, Lu S, et al. Emulsion gel stabilized by tilapia myofibrillar protein: Application in lipid-enhanced surimi preparation. *Food Chemistry*. 2023;403:134424.
9. Guo J, Cui L, Meng Z. Oleogels/emulsion gels as novel saturated fat replacers in meat products: A review. *Food Hydrocolloids*. 2023;137:108313.
10. Lu Y, Mao L, Hou Z, Miao S, Gao Y. Development of Emulsion Gels for the Delivery of Functional Food Ingredients: from Structure to Functionality. *Food Engineering Reviews*. 2019;11.
11. คัทลียา เมฆจรัสกุล.เภสัชภัณฑ์ทางผิวหนัง.พิมพ์ครั้งที่ 1. [ม.ป.ท.] :[ม.ป.พ.]; 2565.
12. Mahato RI, Narang AS. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery: CRC Press; 2017.
13. Americas I. The HLB system: a time-saving guide to emulsifier selection: ICI Americas, Incorporated; 1984.
14. Garg T, Rath G, Goyal AK. Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery. *Drug delivery*. 2015;22(8):969-87.

15. Ganesan K, Budtova T, Ratke L, Gurikov P, Baudron V, Preibisch I, et al. Review on the Production of Polysaccharide Aerogel Particles. *Materials*. 2018;11:2144.
16. Shao P, Feng J, Sun P, Xiang N, Lu B, Qiu D. Recent advances in improving stability of food emulsion by plant polysaccharides. *Food Research International*. 2020;137:109376.
17. Than P, Jeewon R, Hyde K, Pongsupasamit S, Mongkolporn O, Taylor P. Characterization and pathogenicity of *Colletotrichum* species associated with anthracnose on chilli (*Capsicum* spp.) in Thailand. *Plant pathology*. 2008;57(3):562-72.
18. Singh S, Jarret R, Russo V, Majetich G, Shimkus J, Bushway R, et al. Determination of capsinoids by HPLC-DAD in capsicum species. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009;57:3452-7.
19. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults-an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(5).
20. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clinical therapeutics*. 1991;13(3):383-95.
21. Singh C, Manglembi N, Swapana N, Chanu S. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Zingiber cassumunar* Roxb.(Zingiberaceae). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2015;4(1):01-6.
22. Musdja MY. Potential bangle (*Zingiber montanum* J.König) rhizome extract as a supplement to prevent and reduce symptoms of Covid-19. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(4):2245-53.
23. Tangyuenyongwatana P, Gritsanapan W. Prasaplai: An essential Thai traditional formulation for primary dysmenorrhea treatment. *TANG*. 2014;4(2):10-1.
24. Chongmelaxme B, Sruamsiri R, Dilokthornsakul P, Dhippayom T, Kongkaew C, Saokaew S, et al. Clinical effects of *Zingiber cassumunar* (Plai): A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017;35:70-77.
25. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา.บัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย:กรุงเทพมหานคร.2549
26. Department of Medical Sciences. Thai Herbal Pharmacopoeia 2020. Bangkok: Prachachon Co., 2020.
27. Revision USPCCo, editor United States Pharmacopeia, the National Formulary2008: United States Pharmacopeial Convention, Incorporated.

28. Pharmaceutical Press . Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharm Pract (Granada) [Internet]. 2012 Jun. 15 [cited 2023 Jan. 30];10(2):117. Available from: <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/31>
29. Melgar-Lalanne G, Hernández-Álvarez AJ, Jiménez-Fernández M, Azuara E. Oleoresins from *Capsicum* spp.: Extraction methods and bioactivity. Food and Bioprocess Technology. 2017;10:51-76.
30. Valderrama F, Ruiz F. An optimal control approach to steam distillation of essential oils from aromatic plants. Computers & Chemical Engineering. 2018;117:25-31.
31. Barret R. 3 - Importance and Evaluation of Lipophilicity. In: Barret R, editor. Therapeutical Chemistry: Elsevier; 2018. p. 53-78.
32. Andrade KS, Poncelet D, Ferreira SRS. Sustainable extraction and encapsulation of pink pepper oil. Journal of Food Engineering. 2017;204:38-45.
33. Kamazeri TSAT, Samah OA, Taher M, Susanti D, Qaralleh H. Antimicrobial activity and essential oils of *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma mangga*, and *Zingiber cassumunar* from Malaysia. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2012;5(3):202-9.
34. Singsai K, Charoongchit P, Utsintong M. The comparison of the oil types in Plai (*Zingiber cassumunar*) oil extraction and analysis of the chemical constituents in Plai oil by gas chromatography-mass spectrometry technique. Naresaun Phayao J. 2022;15(3):18-2.
35. Marhamati M, Ranjbar G, Rezaie M. Effects of emulsifiers on the physicochemical stability of Oil-in-water Nanoemulsions: A critical review. Journal of Molecular Liquids. 2021;340:117218.
36. Solans C, Solé I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2012;17(5):246-54.
37. Sjöblom J. Emulsions and emulsion stability: Taylor & Francis New York, NY, USA.; 2006.
38. Simovic S, Milic-Askabic J, Vuleta G, Ibrić S, Stupar M. The Influence of Processing Variables on Performance of O/W Emulsion Gels Based on Polymeric Emulsifier (Pemulen (R)TR-2NF). International journal of cosmetic science. 1999;21(2):119-25.
39. Juttulapa M, Piriyaprasarth S, Sriamornsak P. Effect of pH on Stability of Oil-in-Water Emulsions Stabilized by Pectin-Zein Complexes. Advanced Materials Research. 2013;747:127