



รายงานการวิจัย เรื่อง

การหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของสารสกัดพริกบรรจุนในตัวพาชนิดใหม่:
ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง เพื่อเพิ่มการนำส่งทางผิวหนัง

Optimization of capsaicin extract loaded in novel colloidal carriers:
liposomes, microemulsions, solid lipid nanoparticles for transdermal delivery enhancement

ชื่อผู้วิจัย

รศ.ดร.ธนະเศรษฐ์ งามหิรัญพัฒน์

(Associate Professor Tanasait Ngawhirunpat, Ph.D)

รศ.ดร.ปราณีต โอปณะโสภิต

(Associate Professor Paneet Opanasopit, Ph.D)

อ.ดร.สุรีวัลย์ ดวงจิตต์

(Sureewan Duangjit, Ph.D)

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558

ปีที่ดำเนินการเสร็จ พ.ศ. 2559



รายงานการวิจัย เรื่อง

การหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของสารสกัดพริกบรรจู่ในตัวพาชนิดใหม่:
ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง เพื่อเพิ่มการนำส่งทางผิวหนัง

Optimization of capsaicin extract loaded in novel colloidal carriers:
liposomes, microemulsions, solid lipid nanoparticles for transdermal delivery enhancement

ชื่อผู้วิจัย

รศ.ดร.ชนะเศรษฐ์ งามหิรัญพัฒน์

(Associate Professor Tanasait Ngawhirunpat, Ph.D)

รศ.ดร.ปราณีต โอปณะโสภิต

(Associate Professor Paneet Opanasopit, Ph.D)

อ.ดร.สุรีวัลย์ ดวงจิตต์

(Sureewan Duangjit, Ph.D)

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558

ปีที่ดำเนินการเสร็จ พ.ศ. 2559

คำนำ

การพัฒนาาระบบนำส่งยาทางผิวหนังโดยอาศัยเทคโนโลยีใหม่ เช่น นาโนเทคโนโลยี สำหรับนำส่งยา (Nanotechnology for drug delivery) ยังคงได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน โดยเฉพาะการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรรักษาทางผิวหนัง เนื่องจากเทคโนโลยีใหม่ที่น่ามาใช้ในกระบวนการผลิตและพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรรักษาเหล่านี้ จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ คุณภาพ และเสถียรภาพของผลิตภัณฑ์ได้ นอกจากนี้ยังช่วยให้ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ง่าย ด้วยมีค่าชีวประสิทธิผลในการออกฤทธิ์ได้ดี และมีความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยยังจำเป็นต้องได้รับการสนับสนุนและพัฒนาเทคโนโลยีใหม่เหล่านี้ให้มีความก้าวหน้าต่อไป เพื่อรองรับต่อการพัฒนาอุตสาหกรรมสมุนไพรรักษาไทยและเศรษฐกิจของประเทศที่กำลังเจริญเติบโต โดยการวิจัยนี้ได้พัฒนาและเปรียบเทียบความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ ได้แก่ ลิโปโซม (liposomes) ไมโครอิมัลชัน (microemulsions) และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticles) โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยคำนวณหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด และพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เพื่อใช้เป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนังสำหรับบรรจूसารออกฤทธิ์จากสกัดพริกคือ แคปไซซิน (capsaicin) โดยประเมินและเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี การปลดปล่อยตัวยา และการซึมผ่านผิวหนังของสารออกฤทธิ์ผ่านผิวหนัง เพื่อคัดเลือกระบบนำส่งยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับนำส่งสารแคปไซซินทางผิวหนัง โดยระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่เหมาะสมควรเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งสารผ่านผิวหนังได้ดีที่สุด มีความปลอดภัยในการนำไปใช้ ตลอดจนเพิ่มเสถียรภาพของสารสำคัญที่บรรจุอยู่ภายใน

คณะผู้วิจัยหวังว่า รายงานวิจัยได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558 ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้สนใจ หรือผู้ที่กำลังศึกษาอยู่ หากมีข้อผิดพลาดประการใดคณะผู้วิจัยขออภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

เมษายน 2559

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ปีงบประมาณ 2558 ขอขอบคุณสถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่สนับสนุนด้านทุนวิจัย ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่สนับสนุนด้านสถานที่และเครื่องมือในการทำวิจัย ขอขอบคุณผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัย ดังรายนามต่อไปนี้ รศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา รศ.ดร.สุวรรณิ พนมสุข ภญ.วิสุภา ไชยรัตน์ และขอขอบคุณนักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ ได้แก่ (1) นศก.ณัฐพร โล่เจริญรัตน์ (2) นศก.ทศนันท์ นิ่มเจริญวรรณ (3) นศก.นันทา โฉมยา (4) นศก.ชนิดา ภู่เจริญ (5) นศก.พิจิมญษ์ ยอดดี และ (6) นศก.กุดดา กัลยาวิมลพิงส์ ที่ช่วยเหลืองานวิจัย

คณะผู้จัดทำ

เมษายน 2559

แบบฟอร์มบทคัดย่อ

ภาษาไทย

ส่วนที่ 1

ชื่อโครงการ ...การหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของสารสกัดพริกบรจุในตัวพาชนิดใหม่: ลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง เพื่อเพิ่มการนำส่งทางผิวหนัง

ชื่อผู้วิจัย ...นายธนะเศรษฐ์ งามหิรัญพัฒน์ นางสาวปราณีต โอปณะโสภิต และ นางสาวสุวิวัลย์ ดวงจิตต์

หน่วยงานที่สังกัด ...ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และกลุ่มวิชาเภสัชเคมี และเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

แหล่งทุนอุดหนุนการวิจัย ...สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558

ปีที่เสร็จ ...2559

ส่วนที่ 2

บทคัดย่อ

แคปไซซินเป็นสารออกฤทธิ์สำคัญที่พบในพริก การศึกษาก่อนหน้าพบว่าแคปไซซินรูปแบบยารับประทานและยาใช้ภายนอกช่วยบรรเทาอาการปวดได้ เช่น ปวดข้อรูมาตอยด์ ปวดเส้นประสาท ปวดเอวหรือสะโพก อย่างไรก็ตาม การเกิดเมตาบอลิซึมครั้งแรกที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิตสั้น และมีค่าการละลายน้ำน้อยของแคปไซซิน ทำให้เป็นข้อจำกัดในการพัฒนาสูตรตำรับแคปไซซินสำหรับเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบใหม่ วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อพัฒนาและหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งที่กักเก็บสารสกัดพริกให้เป็นตัวพาชนิดใหม่ เพื่อเพิ่มการนำส่งทางผิวหนังโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ เตรียมและหาสูตรที่ดีที่สุดของสูตรตำรับลิโปโซมที่เหมาะสมที่สุด สูตรตำรับ ไมโครอิมัลชันที่เหมาะสมที่สุด และสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันที่เหมาะสมที่สุดที่ประกอบด้วยแคปไซซินร้อยละ 0.15 ส่วนประกอบของตัวพาชนิดใหม่กำหนดให้เป็นปัจจัยสูตรตำรับ (X_n) ขณะที่คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด ประจุ การนำไฟฟ้า ค่าความเป็นกรดด่าง และปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ) และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังกำหนดเป็นตัวแปรตอบสนอง (Y_n) ผลการศึกษาพบว่าสูตรตำรับลิโปโซมที่เหมาะสมที่สุดประกอบด้วยฟอสโฟลิปิดร้อยละ 0.77 คอเลสเตอรอลร้อยละ 0.04 ทวิน 20 ร้อยละ 2 คอมเพอร์แลน เคดี ร้อยละ 0.06 หรือ (20% mol) และลิโมنینร้อยละ 0.5 สูตรตำรับ ไมโครอิมัลชันที่เหมาะสมที่สุดประกอบด้วยอัตราส่วนร้อยละของน้ำมัน : น้ำ : สารผสมสารลดแรงตึงผิว เท่ากับ 40 : 10 : 50 และสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันที่เหมาะสมที่สุดที่ประกอบด้วยเซทิลปาล์มเตอร้อยละ 30 ทรานสคูตอลพีร้อยละ 1.2 ทวิน 20 ต่อ ทวิน 80 ร้อยละ 10 ลิโมنینร้อยละ 10 และน้ำปราศจากไอออน ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งเท่ากับ 3.12 ± 0.20 , 4.02 ± 0.45 and $38.77 \pm 8.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ตามลำดับ ผู้วิจัยประสบความสำเร็จในการแสดงให้เห็นความเป็นไปได้ของสารสกัดพริกบรจุในตัวพาชนิดใหม่เพื่อนำส่งทางผิวหนังโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ และเป็นอีกครั้งที่ผู้วิจัยแสดงให้เห็นว่าการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เป็นเทคนิคที่เป็นประโยชน์สำหรับการพัฒนาเภสัชภัณฑ์

คำสำคัญ : ลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง แคปไซซิน ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

ภาษาอังกฤษ

ส่วนที่ 1

Research Title Optimization of capsaicin extract loaded in novel colloidal carriers: liposomes, microemulsions, solid lipid nanoparticles for transdermal delivery enhancement

Researcher Mr.TANASAIT NGAWHIRUNPAT Ms.PRANEET OPANASOPIT and Ms.SUREEWAN DUANGJIT

Office Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University and Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

Research Grants Research and Development Institute, Silpakorn University, Year 2015

Year 2016

ส่วนที่ 2

Abstract

Capsaicin (CAP) is the major active compound of chili piper. Previous study has been reported that capsaicin was used orally or topically for pain relief by rheumatism, neuralgia, lumbago or sciatica. However, the significant first pass metabolism, the short half-life and the poor water solubility of capsaicin lead to its limitation in the development of capsaicin formulations as novel pharmaceutical products. The objective of this study was to develop and optimize liposomes (LP), microemulsions (ME), solid lipid nanoparticles (SLN) incorporated capsaicin extract as novel colloidal carriers for transdermal delivery enhancement using the computer program. The optimal LP, optimal ME and optimal SLN containing a constant amount of 0.15% capsaicin were prepared and optimized. The compositions of novel colloidal carriers were defined as formulation factor (X_n), while the physicochemical properties (e.g., size, size distribution, zeta potential, conductivity, pH and entrapment efficiency) and skin permeability were defined as response variables (Y_n). The results indicated that the optimal LP composed of 0.77% phospholipid, 0.04% cholesterol, 2% Tween 20, 20% Comperlan[®] KD (20% mol) and 0.5% limonene. The optimal ME consisted of oil: water: surfactant phase 40:10:50. The optimal SLN containing of 30% cetyl palmitate, 1.2% transcutool P, 10% Tween 20:Tween 80, 10% limonene and deionized water. The skin permeation flux of optimal LP, optimal ME and optimal SLN were 3.12 ± 0.20 , 4.02 ± 0.45 and $38.77 \pm 8.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, respectively. We were successful in showing the feasibility of transdermal delivery of capsaicin-loaded novel colloidal carriers using the computer program. Once again, we show that the optimization using computer program was beneficial technique for ease up the development of pharmaceutical product.

Key words: Liposomes, Microemulsions, Solid lipid nanoparticles, Capsaicin, Transdermal drug delivery

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ซ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	1
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	1
1.4 ขอบเขตการศึกษาของโครงการวิจัย	1
1.5 ทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ	2
1.6 คำสำคัญ	9
บทที่ 2 คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	11
3.1 ทฤษฎี สมมติฐาน และกรอบแนวความคิด	11
3.2 วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง /เก็บข้อมูล	12
บทที่ 4 ผลการวิจัยและวิจารณ์	14
4.1 การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับลิโพโซม	14
4.2 การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับไมโครอิมัลชัน	22
4.3 การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็ง	30

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	36
5.1 การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพษชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับลิโพโซม	36
5.2 การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพษชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับไมโครอิมัลชัน	36
5.3 การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพษชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็ง	36
บรรณานุกรม	37
ผลงานวิจัยที่ได้รับ	41
ประวัติผู้วิจัย	135

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	สูตรคาร์บัตินแบบของลิโพโซม	18
ตารางที่ 2	แสดงคุณลักษณะต่างๆ ของลิโพโซม	18
ตารางที่ 3	คุณลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรคาร์บลิโพโซมที่เหมาะสมที่สุด	22
ตารางที่ 4	สูตรคาร์บัตินแบบของไมโครอิมัลชัน	25
ตารางที่ 5	ค่าขนาด การกระจายขนาด การนำไฟฟ้า ความเป็นกรดต่างของไมโครอิมัลชันต้นแบบ	26
ตารางที่ 6	สูตรคาร์บอนูภาคไขมันของแข็งที่กักเก็บแคปไซซิน	30
ตารางที่ 7	คุณลักษณะต่างๆ ของสูตรคาร์บอนูภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง	32

สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	แสดงสูตร โครงสร้างทางเคมีของ capsaicin	4
รูปที่ 2	คุณลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับลิโพโซม	17
รูปที่ 3	พื้นผิวตอบสนองของคุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ของลิโพโซม ต้นแบบ	21
รูปที่ 4	พื้นผิวตอบสนองของค่าความพอใจของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด	22
รูปที่ 5	แผนภาพวัฏภาคตติยภูมิของสารลดแรงตึงผิว	23
รูปที่ 6	แผนภาพวัฏภาคตติยภูมิของสารลดแรงตึงผิวร่วม	24
รูปที่ 7	แผนภาพวัฏภาคตติยภูมิของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมที่ สัดส่วนต่างๆ	25
รูปที่ 8	ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับไปโครอิมัลชันต้นแบบ	26
รูปที่ 9	พื้นผิวตอบสนองคุณลักษณะของไมโครอิมัลชัน	27
รูปที่ 10	พื้นผิวตอบสนองแสดงตำแหน่งของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด	28
รูปที่ 11	การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด (optimal ME) กับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (commercial Product) และ สารละลายตัวยา (สูตรควบคุม, ethanolic solution)	29
รูปที่ 12	การศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด (optimal ME) กับ ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (commercial Product) และสารละลาย ตัวยา (สูตรควบคุม, control)	29
รูปที่ 13	ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมัน แข็งต่างๆ และอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลาของสูตรตำรับ อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งต่างๆ เปรียบเทียบกับสูตรตำรับแคปไซซินที่มี จำหน่ายในท้องตลาด	33
รูปที่ 14	การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไขมันของชั้นผิวหนังด้วยเครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) ของผิวหนังคราบงู	35

บทที่ 1

บทนำ (Introduction)

1. ความสำคัญ ที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ระบบนำส่งยาทางผิวหนังโดยอาศัยเทคโนโลยีใหม่ๆ กำลังได้รับความสนใจอย่างมากในการนำมาพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องสำอาง เพื่อเพิ่มคุณภาพและประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของสารสำคัญ เช่น การนำนาโนเทคโนโลยีมาใช้ในกระบวนการผลิตและพัฒนาผลิตภัณฑ์ เพื่อเพิ่มเสถียรภาพของผลิตภัณฑ์ เพิ่มความสามารถในการนำส่งสาร หรือเพิ่มชีวประสิทธิผลในการออกฤทธิ์ของสารสำคัญ เช่น ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน นาโนอิมัลชัน ไลปิดอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดแข็ง พอลิเมอร์ลิกไมเซลล์ และ นาโนไฟเบอร์ เป็นต้น และเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้โดยง่าย และมีความปลอดภัย กระบวนการพัฒนาเพื่อนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังโดยอาศัยเทคโนโลยีขั้นสูงจึงมีความจำเป็นต่อการพัฒนาอุตสาหกรรมสมุนไพรไทยและเศรษฐกิจของประเทศ

2. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อพัฒนาสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่สำหรับบรรจุสารสกัดพริก ได้แก่ ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยคำนวณหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด
2. เพื่อประเมินคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี (ได้แก่ ขนาด ประจุ การนำไฟฟ้า ความเป็นกรดค่าความสามารถในการกักเก็บยา) การปลดปล่อยตัวยา และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่สำหรับบรรจุสารสกัดพริก
3. เพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่สำหรับนำส่งสารสกัดพริกทางผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพและเหมาะสมที่สุด

3. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบเทคนิค วิธีการเตรียมตัวพาชนิดใหม่ ได้แก่ ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง เพื่อบรรจุสารสกัดพริก
2. ทราบปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ประสิทธิภาพในการกักเก็บแคปไซซิน และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของอนุภาคที่เตรียมได้

4. ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้มีขอบเขตเพื่อพัฒนาและเปรียบเทียบความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ ได้แก่ ลิโปโซม (liposomes) ไมโครอิมัลชัน (microemulsions) และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticles) โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยคำนวณหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด และพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เพื่อให้เป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่เหมาะสมที่สุดสำหรับบรรจุน้ำมันออกฤทธิ์จากสกัดพริกคือแคปไซซิน (capsaicin) โดยประเมินและเปรียบเทียบคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี การปลดปล่อยตัวยา การซึมผ่านผิวหนังของสารออกฤทธิ์ผ่านผิวหนัง และทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง เพื่อคัดเลือกระบบนำส่งยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับนำส่งสารแคปไซซินทางผิวหนัง โดยระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่เหมาะสมควรเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งสารผ่านผิวหนังได้ดีที่สุด มีความปลอดภัยในการนำไปใช้ ตลอดจนเพิ่มเสถียรภาพของสารสำคัญที่บรรจุอยู่ใน

5. ทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ

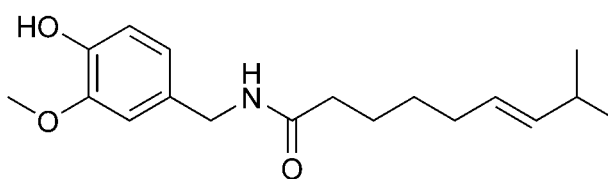
ปัจจุบันตลาดผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพและเครื่องสำอางมีการเจริญเติบโตอย่างมาก จากข้อมูลทางสถิติของกระทรวงพาณิชย์ พบว่า ตลาดยาสมุนไพรของโลกที่มีการเติบโตเพิ่มขึ้นเกือบหนึ่งร้อยเปอร์เซ็นต์จาก 12,400 ล้านดอลลาร์สหรัฐ เป็น 24,180 ล้านดอลลาร์สหรัฐ (รายงานประจำปี 2547) และประเทศไทยเองก็มีจุดแข็งคือ การมีทรัพยากรธรรมชาติที่มีคุณค่าและความหลากหลายทางชีวภาพสูง โดยเฉพาะพืชสมุนไพรที่มีเป็นจำนวนมาก แม้ว่าในอดีตจะมีการนำพืชสมุนไพรไทยไปใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคต่างๆ และมีการถ่ายทอดตำรายาแผนโบราณทั้งที่มีการเขียนเป็นลายลักษณ์อักษร หรือบอกเล่าสืบต่อกันมาเป็นระยะเวลาอันยาวนาน แต่ในปัจจุบันพืชสมุนไพรไทยเหล่านี้ ถูกกลบตบทาในการนำไปใช้เพื่อการรักษาโรคต่างๆ อย่างมาก เนื่องจากวิทยาการและเทคโนโลยีที่ทันสมัยในปัจจุบัน สามารถผลิตยาหรือสารเคมีต่างๆ ที่ใช้สำหรับรักษาโรคได้ครั้งละเป็นจำนวนมาก มีความสะอาดบริสุทธิ์และมีการเจือปนของสิ่งแปลกปลอมน้อยกว่าพืชสมุนไพร สามารถบริหารยาได้ง่ายและสะดวกในการพกพา ยาตลอดจนยาแผนปัจจุบันมีเสถียรภาพในการเก็บรักษาได้ยาวนานกว่ายาที่ผลิตจากพืชสมุนไพร ด้วยเหตุนี้พืชสมุนไพรไทยจึงได้รับความนิยมลดน้อยลง แต่อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยเป็นประเทศที่กำลังพัฒนา ประกอบกับนโยบายของรัฐบาลที่ต้องการมุ่งเน้นพัฒนาประเทศในด้านต่างๆ โดยเฉพาะการพัฒนาและปฏิรูปทางการวิจัยของประเทศ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่า การพัฒนางานวิจัยในด้านต่างๆ นั้น เป็นรากฐานที่สำคัญในการบริหารและพัฒนาประเทศให้มีความเจริญก้าวหน้าเท่าเทียมนานาชาติอารยประเทศ เช่น หากรัฐบาลส่งเสริมให้มีการพัฒนาและวิจัยเพื่อนำทรัพยากรที่มีอยู่แล้วภายในประเทศ เช่น พืชสมุนไพรไทย ให้มีการนำมาใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ มากขึ้น เช่น การส่งเสริมให้มีการพัฒนาสูตรตำรับยาสมุนไพรไทยเพื่อใช้บรรเทาอาการหรือรักษาโรคต่างๆ จะทำให้ประเทศไทยของเรา สามารถประหยัดงบประมาณที่ใช้ในการนำเข้าวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศซึ่งมีมูลค่าการนำเข้าเป็น

จำนวนเงินมหาศาลต่อปี และงบประมาณส่วนต่างที่คงเหลือก็จะสามารถนำกลับมาใช้เพื่อพัฒนาประเทศในด้านอื่นๆ ต่อไป

ดังนั้น การผสมผสานกันระหว่างวิทยาการและเทคโนโลยีสมัยใหม่และองค์ความรู้เกี่ยวกับพืชสมุนไพรไทยที่มีอยู่เดิม เพื่อการพัฒนาอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์พืชสมุนไพรไทย ให้ผลิตภัณฑ์พืชสมุนไพรไทยมีศักยภาพของที่สามารถแข่งขันกับต่างชาติในระดับสากลได้ เป็นเรื่องที่น่าสนใจ มีความสำคัญและจำเป็นอย่างมาก เพราะการส่งเสริมและพัฒนาการผสมผสานกันระหว่างวิทยาการและเทคโนโลยีสมัยใหม่และองค์ความรู้เกี่ยวกับพืชสมุนไพรไทยที่มีอยู่เดิม นอกจากจะสามารถเพิ่มมูลค่าในเชิงพาณิชย์แล้ว ยังสามารถทดแทนการนำเข้าผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศได้อีกทางหนึ่งด้วย นอกจากนี้ หากการส่งเสริมและพัฒนาอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์พืชสมุนไพรไทยประสบความสำเร็จ ก็จะนำไปสู่ความภาคภูมิใจของประชาชนคนไทยและอาจหันมาให้ความสนใจพืชสมุนไพรไทยชนิดอื่นๆ รวมถึงทรัพยากรธรรมชาติที่มีคุณค่าที่มีอยู่ในประเทศไทยอื่นๆ มากขึ้น และหากเป็นเช่นนี้ก็จะเป็นการกระตุ้นให้ประชาชนคนไทยหันมาให้ความสนใจและพัฒนาทรัพยากรที่มีอยู่ในท้องถิ่นให้สามารถแปรรูปเป็นสินค้าหรือผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่มีเป็นการเพิ่มคุณประโยชน์ในการใช้สอย เพิ่มมูลค่าเชิงพาณิชย์ จากอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์พืชสมุนไพรไทยที่เป็นแบบครัวเรือน อาจจะขยายกิจการและเจริญเติบโตจนกลายเป็นอุตสาหกรรมและธุรกิจขนาดใหญ่ ซึ่งสุดท้ายแล้วจะเป็นการกระตุ้นเศรษฐกิจของประเทศให้เจริญเติบโตตามไปด้วย

พริก (Chilli) เป็นพืชในตระกูล Solanaceae มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า *Capsicum frutescens* L. เป็นพืชเศรษฐกิจที่มีความสำคัญต่อคนไทยชนิดหนึ่ง เนื่องจากคนไทยส่วนใหญ่ใช้สอยประโยชน์จากพริกได้หลากหลายช่องทาง เช่น การใช้พริกสำหรับประกอบอาหาร ได้แก่ น้ำพริกต่างๆ ยำต่างๆ หรือแม้กระทั่งแกงต่างๆ เช่น ต้มยำ แกงเผ็ด แกงส้ม เป็นต้น นอกจากพริกจะถูกใช้ในการประกอบอาหารในครัวเรือนแล้ว ยังมีการใช้ประโยชน์จากพริกในการเป็นส่วนประกอบของอาหารชนิดต่างๆ ในระดับอุตสาหกรรมด้วย เช่น อุตสาหกรรมเครื่องปรุง ได้แก่ น้ำจิ้ม น้ำพริก ซอสพริก พริกป่น เครื่องต้มยำ หรือแม้กระทั่งน้ำพริกแกงต่างๆ อุตสาหกรรมอาหารสำเร็จรูป ได้แก่ ผงเครื่องปรุงต่างๆ เช่น ในบะหมี่กึ่งสำเร็จรูป เป็นต้น อุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพต่างๆ ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ยา ผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ผลิตภัณฑ์กำจัด/ไล่แมลง ปลวก หนู ผลิตภัณฑ์แก้ปวด ผลิตภัณฑ์ป้องกันตนเอง ยาฆ่าแมลง เป็นต้น (ประชาคมวิจัย 2550) และรวมถึงอุตสาหกรรมสารสกัดจากพริก ซึ่งเป็นกลุ่มที่หากได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและจริงจังจะสามารถเพิ่มมูลค่าในเชิงคุณค่าและเชิงพาณิชย์ให้แก่พริกได้อย่างมหาศาล พริก นอกจากจะนำมาใช้ประโยชน์ในการปรุงแต่งรสชาติของอาหารแล้ว ยังสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคได้ด้วย มีการรายงานที่ผ่านมาสรุปลักษณะเกี่ยวกับการทำวิจัยเกี่ยวกับพริกว่า มีการทำงานวิจัยเกี่ยวกับพริกประมาณ 300 เรื่องต่อปี โดยมี 60 เรื่องที่เป็นงานวิจัยทางคลินิกและได้รับการตีพิมพ์ลงบทความวิชาการไปแล้ว พริกเป็นพืชตระกูลเดียวกับมะเขือ คือ อยู่ในตระกูล Solanaceae โดย

พริกที่พบมากในประเทศไทย ได้แก่ พริกชี้ฟ้า (*Capsicum annuum* Linn.) พริกขี้หนู (*Capsicum frutescens* Linn.) และ พริกขี้หนูสวน (*Capsicum minimum* Roxb.) ซึ่งพริกแต่ละชนิดสามารถแบ่งย่อยได้หลายพันธุ์ สารสำคัญที่ทำให้พริกมีรสชาติเผ็ดร้อน คือ capsaicin ซึ่งเป็นสารธรรมชาติจำพวก alkaloid พบได้ในพริกแทบทุกชนิดรวมทั้งในพริกไทยและขิง โดยจะพบในปริมาณที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของพริก โดย capsaicin จะพบมากที่บริเวณรกพริก (บริเวณที่เมล็ดพริกเกาะอยู่) และที่บริเวณ septum คือ ส่วนผนังด้านนอก capsaicin เป็นสารที่มีโครงสร้างเป็น vanillyl amide ดังแสดงในรูปที่ 1 โดย capsaicin เป็นสารหลักในกลุ่ม capsaicinoids ซึ่งประกอบด้วยสารอื่นๆ ที่มีรสชาติเผ็ดน้อยกว่า โดยมากแล้วประกอบด้วย capsaicin 70 % hydrocapsaicin 22 % และสารอื่นๆ 8 % capsaicin เป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อยมาก แต่ละลายได้ดีในไขมัน และแอลกอฮอล์ (สนธยา โสสนุย, -)



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ capsaicin

มีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพริกที่อยู่ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร พบว่าพริกมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้หลากหลาย เช่น มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการไหลเวียนของเลือด (Jaiarj et al., 1997) ช่วยให้หลอดเลือดขยาย (Jaiarj et al., 1998) และมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (Ramos et al., 2003; Okada et al., 2001; Ochi et al., 2003) โดยในงานวิจัยและพัฒนาของ รศ.ดร.สุวรรณ ชีระวรพันธ์, รศ.ดร.วิศุดา สุวิทยาวัฒน์ และคณะจากมหาวิทยาลัยมหิดล ผศ.ดร.ศักดิ์ชัย วิทยาอารีย์กุล และคณะ จากมหาวิทยาลัยนเรศวร และ ผศ.ดร.อัมพร จาริยะพงศ์สกุล และ ผศ.ดร.สุวรา วัฒนพิทยกุล จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ได้ศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพริกต่อระบบไหลเวียนของเลือด ซึ่งเป็นปัญหาที่มักพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดชนิดแคปซูล และเปรียบเทียบการออกฤทธิ์ของสารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกพบว่า 1) สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกขนาด 0.25-4.0 มก./กก./วัน (จะมีปริมาณ capsaicinoids เทียบเท่าพริกกระเหรียงแห้งขนาด 0.79-12.64 มก./กก./วัน) สามารถลดและป้องกันความรุนแรงของการเพิ่มระดับไขมันชนิดที่เป็นอันตราย (ได้แก่ cholesterol และ LDL) และลดความเสี่ยงการเกิดหลอดเลือดแข็งตัวได้ รวมทั้งลดการสะสมของไขมันและความผิดปกติที่ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ โดยสารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกขนาดสูงจะให้ผลใกล้เคียงกับยาลดไขมันชื่อ simvastatin ขนาด 40 มก./กก./วัน การให้สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกขนาดดังกล่าวเพียงครั้งเดียว สามารถลดความดันเลือดในหนูปกติได้ใกล้เคียงกัน แต่การให้สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกจะออกฤทธิ์ได้ช้ากว่าและมีช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ที่สั้นกว่ายาลดความดันชื่อ captopril ขนาด 25.0 มก./กก. รวมถึงสามารถลดอัตราการเต้น

หัวใจได้ใกล้เคียงกัน ออกฤทธิ์ได้เร็ว แต่มีช่วงเวลาในการออกฤทธิ์สั้นกว่า นอกจากนี้การให้สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกทุกวันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ สามารถป้องกันการเพิ่มความดันเลือดในหนูที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูงได้ โดยสารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกไม่มีผลต่อไตและมีผลปกป้องตับได้ด้วย 2) สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริก มีผลต่อการไหลเวียนเลือดของสมองในหนูขาวที่ถูกทำให้เบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน เมื่อทดสอบผลของสารสกัดพริกต่ออัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองและการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำของสมองในหนูที่เป็นเบาหวานพบว่า สารสกัดพริกขนาด 0.25 มก./กก. หรือเทียบเท่าพริกกะเหรี่ยง 10.66 มก./กก. ให้ผลที่ไม่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์จากพริก การให้สารสกัดพริกในขนาดต่ำ โดยวิธีการป้อนทางปากอย่างต่อเนื่องในหนูที่เป็นเบาหวานสามารถ (1) ป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง (2) ป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเซลล์เอนโดทีเลียม โดยลดการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาว (3) ลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือดที่สูงผิดปกติในหนูที่เป็นเบาหวาน 3) ผลของสารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกต่อการทำงานของเยื่อหุ้มหลอดเลือด โดยเซลล์เยื่อหลอดเลือดเป็นเซลล์เรียงกันอยู่เพียงชั้นเดียว ครอบคลุมหรือเป็นเยื่อชั้นในสุดของหลอดเลือด ทำหน้าที่สร้างไนตริกออกไซด์ ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติขยายหลอดเลือด รักษาสมดุลของความตึงภายในหลอดเลือด มีส่วนในการควบคุมความดันเลือด การสูญเสียหน้าที่ของเซลล์ชนิดนี้ จะทำให้มีการสร้างไนตริกออกไซด์ลดลง ซึ่งอาจเกิดจากเซลล์ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระต่างๆ ดังนั้นการให้สารที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระและกระตุ้นการสร้างไนตริกออกไซด์ จึงมีประโยชน์ในการสร้างเสริมสุขภาพของเซลล์เยื่อหลอดเลือดและป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ จากการศึกษาพบว่า สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริกที่มี capsaicin สามารถกระตุ้นการหลั่งไนตริกออกไซด์ได้ในความเข้มข้นที่ใช้ทดสอบ โดยสารสกัดพริกที่ความเข้มข้น 1, 10 และ 100 ไมโครกรัม/มล. สามารถเพิ่มปริมาณการสร้างไนตริกออกไซด์ได้ 20%, 34% และ 39% ตามลำดับ ส่วน capsaicin ที่ความเข้มข้น 1, 10 และ 25 ไมโครโมลาร์ สามารถเพิ่มปริมาณการสร้างไนตริกออกไซด์ได้ 32%, 34% และ 35% ตามลำดับ 4) ผลการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของสารสกัดและผลิตภัณฑ์จากพริก จากผลการศึกษาในหนูขาวพบว่า สารสกัดพริกมีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจาก aspirin ได้ดีกว่าแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากความเครียด นอกจากนี้ สารสกัดพริกยังมีผลยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจาก aspirin ใกล้เคียงกับยาชื่อ cimetidine แต่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากความเครียดได้น้อยกว่า cimetidine ขนาด 100 มก./กก. โดยปริมาณพริกที่มีผลป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่ใช้ในการศึกษานี้มีขนาดเท่ากับ พริกแห้ง (เผ็ดมาก) ขนาด 0.3 มก.

ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์พืชสมุนไพรไทยสำหรับเป็นผลิตภัณฑ์ยาใช้ทางผิวหนัง จนถึงปัจจุบันมีการรายงานน้อยมาก แต่อย่างไรก็ตาม การผลิตผลิตภัณฑ์จากพืชสมุนไพรไทยก็มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น เช่น ปัจจุบันมีการสกัดสาร capsaicin จากพริก และมีการพัฒนาสูตรตำรับให้อยู่ในรูปแบบต่างๆ เจล ขี้ผึ้ง ครีม แผ่นแปะหรือปาสเตอร์ เป็นต้น โดยมีสรรพคุณคือ ออกฤทธิ์ลดอาการปวดที่เส้นประสาทรับความรู้สึกบน

ผิวหนังและกล้ามเนื้อ สำหรับบรรเทาหรือรักษาอาการปวดบวมของกล้ามเนื้อและอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อาการฟกช้ำ เคือง คันชอก อาการปวดเส้นเอ็น อาการปวดตามข้อ และปวดจากโรคข้อเสื่อมทั้งข้อเข่า ข้อมือ ข้อนิ้ว หรือโรคปวดหลังเรื้อรัง เป็นต้น โดย capsaicin จะกระตุ้นให้เกิดอาการระคายเคืองของกล้ามเนื้อ และทำให้อุณหภูมิของกล้ามเนื้อสูงขึ้น 1-2 องศา ทำให้เลือดไหลเวียนดีขึ้น จึงทำให้ของเสียหรือสารเคมีในร่างกายที่ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบภายในกล้ามเนื้อถูกกำจัดออกจากบริเวณนั้นๆ ทำให้อาการปวดดีขึ้น (Knotkova et al., 2008) โดยพบว่า การใช้ capsaicin ให้ผลดีกว่าการใช้ methyl salicylate ในการบรรเทาอาการปวดปลายประสาท เช่น ปวดฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือชาตามปลายมือปลายเท้า อาการปวดตะคริว ปวดจากโรคงูสวัด ลดอาการเจ็บปวดจากแผลผ่าตัดได้ โดยสาร capsaicin ที่สกัดได้จากพริกจะเข้าไปจับกับตัวรับความรู้สึเจ็บปวดของเซลล์ประสาทรับความรู้สึก “ทีอาร์พีวี 1” และเปิดช่องให้แคลเซียมแทรกเข้าไปในเซลล์ เพื่อปิดการทำงานโดยอัตโนมัติ กลายเป็นอาการชา และลดความเจ็บปวดเฉพาะที่ได้ (Kalil-Gaspar et al., 2007) ข้อดีของการใช้ผลิตภัณฑ์จากพริก เช่น เจลพริก ในการบำบัดรักษาอาการปวด คือ เป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ ใช้ได้ทั้งผู้สูงอายุและสตรีมีครรภ์ ทั้งมีความปลอดภัยสูง คือสามารถใช้ติดต่อกันได้ในระยะยาว (ยกเว้นผู้ที่แพ้พริก) และตัวยายังออกฤทธิ์ได้นาน จึงไม่ต้องทาบ่อย และทาจำนวนน้อยก็ใช้ได้ผลดี (วันดี กฤษณพันธ์, 2546; ไม่มีผู้แต่ง; 2550) แต่มีข้อจำกัด คือ อาจก่อให้เกิดอาการแสบร้อนบริเวณที่ทาได้ โดยพบว่า capsaicin 30 % ในน้ำมัน เมื่อทาที่ผิวหนังคนจะทำให้ผิวหนังไหม้หลังการทา 5 นาที ตามด้วยอาการเลือดคั่ง อย่างไรก็ตาม หากพัฒนาและเตรียมรูปแบบผลิตภัณฑ์จากพริกในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ต่างๆ เช่น ครีม หรือ เจล จะช่วยลดข้อจำกัดของพริกได้ แต่ในขณะเดียวกันก็ยังสามารถมีฤทธิ์ในการรักษาได้เช่นเดิม โดยวิธีแก้การปวดแสบร้อนบริเวณที่สัมผัสพริกคือ แช่ผิวหนังบริเวณที่ปวดแสบร้อนในน้ำอุ่นผสมเกลือ จะช่วยบรรเทาอาการดังกล่าวให้ดีขึ้นได้

อย่างไรก็ตาม รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบันเป็นรูปแบบยาใช้ทางผิวหนังแบบดั้งเดิม เช่น จี๊ตติ้งเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับยาใช้ภายนอกที่มีการใช้เฉพาะที่ไม่เหมาะสมสำหรับการทาบริเวณกว้าง ให้ความรู้สึกเหนียวเหนอะหนะ ล้างน้ำออกยาก เจลเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับยาใช้ภายนอกที่มีการใช้เฉพาะที่ไม่เหนียวเหนอะหนะ ล้างออกง่าย แต่ต้องทายวันละหลายๆ ครั้ง เนื่องจากเหงื่อที่ไหลออกจากร่างกายอาจชะละลายที่ทาบริเวณผิวหนังออกไปด้วย หรือครีมเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับยาใช้ภายนอกที่มีการใช้เฉพาะที่ไม่เหนียวเหนอะหนะ สามารถบรรจุสารหรือยาที่ชอบละลายน้ำหรือชอบละลายน้ำมันได้ดี แต่สารหรือยานั้นต้องสามารถทนต่อความร้อนในระหว่างกระบวนการเตรียมครีมได้ เป็นต้น นอกจากนี้ รูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบดั้งเดิมอาจมีความสามารถในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้ไม่มากนัก ดังนั้น นักวิจัยยุคใหม่จึงได้มีการพัฒนาวิธีเพิ่มเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยา เช่น การใช้สารเคมีช่วยเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง (chemical enhancers) การใช้กระแสไฟฟ้าเข้าช่วย (electrical assisted method) เช่น ไอออนโตโฟเรซิส (iontophoresis) อิเล็กโตรพอเรชัน (electroporation) เป็นต้น การทะลุผ่านผิวหนังชั้น stratum corneum เช่น ไมโครนิดเดิล

(microneedles) เป็นต้น หรือการใช้ระบบอนุภาค เช่น อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticles) ไมโครอิมัลชัน (microemulsions) (Huang et al., 2008) ลิโปโซม (liposomes) (Tyagi et al., 2004) เป็นต้น โดยในงานวิจัยนี้จะมุ่งเน้นการพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่ที่เป็นระบบอนุภาค ได้แก่ ลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง สำหรับเป็นตัวพาสสารสกัดพริก หรือ capsaicin เพื่อเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง เนื่องจากเป็นระบบที่มีการศึกษามากแล้วว่า ระบบอนุภาคเหล่านี้สามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาได้หลากหลายชนิด แต่ยังไม่มีการนำมาผลิตเพื่อใช้จริงในเชิงพาณิชย์ ซึ่งหากการศึกษานี้ประสบความสำเร็จ จะส่งผลกระทบต่อประเทศไทยในด้านการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตผลิตภัณฑ์จากพืชสมุนไพรที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค มีความปลอดภัยในการนำไปใช้ และมีเสถียรภาพในการบรรจุสารออกฤทธิ์ ซึ่งเป็นการเพิ่มความสามารถในการพึ่งพาตัวเองและความสามารถในการแข่งขันกับต่างประเทศได้

ลิโปโซม (liposomes) เป็นอนุภาคนาโนขนาดเล็กที่ได้รับความนิยมมากชนิดหนึ่ง ประกอบด้วยผนังที่เป็นไขมันสองชั้น (bilayer) ลิโปโซมประกอบด้วยไขมันชนิดที่มีส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน ดังนั้น ลิโปโซมจึงสามารถบรรจุสารหรือยาที่ชอบละลายน้ำ (hydrophilic compound) ในบริเวณส่วนกลางที่ชอบน้ำ (aqueous region) ของอนุภาค และในขณะเดียวกันก็สามารถบรรจุสารหรือยาที่ชอบละลายไขมัน (lipophilic compound) ในบริเวณผนังที่ชอบไขมันหรือน้ำมัน (lipophilic membrane) ของอนุภาคได้ ลิโปโซมสามารถเตรียมได้หลายวิธี แต่วิธีที่ได้รับความนิยมมากวิธีหนึ่งคือ การเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มบางๆ (thin film method) โดยการละลายส่วนประกอบของลิโปโซมด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) และระเหยเอาตัวทำละลายอินทรีย์ออก จากนั้นสารละลายบัฟเฟอร์ (buffer) ที่มีส่วนผสมของยาที่ชอบละลายน้ำ (ในกรณีเตรียมลิโปโซมเพื่อบรรจุสารหรือยาที่ชอบละลายน้ำ) เพื่อให้เกิดการบรรจุยาที่บริเวณส่วนกลางของอนุภาค โดยมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ระหว่าง 0.1 ถึง 10 ไมโครเมตร Mezei และ Gulasekharan (1980) คือนักวิจัยกลุ่มแรกที่กล่าวถึงประสิทธิภาพของการใช้ลิโปโซมในการบรรจุยาสำหรับนำส่งทางผิวหนังของยา triamcinolone acetonide จากสูตรตำรับลิโปโซมโลชั่น (liposomal lotion) และจากสูตรตำรับขี้ผึ้ง (ointment) ที่ความเข้มข้นยาเท่ากัน พบว่า สูตรตำรับลิโปโซมทำให้มีปริมาณยาในชั้นผิวหนังกำพวด (epidermis) และชั้นผิวหนังแท้ (dermis) เพิ่มขึ้น 4 ถึง 5 เท่า นอกจากนี้ Mezei และ Gulasekharan ยังศึกษาและพบว่า ลิโปโซมให้ผลเพิ่มการปริมาณยาสะสมในผิวหนังเช่นเดียวกันนี้กับ progesterone และ econazole (Mezei and Gulasekharan, 1980) โดยวารสารวิชาการเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ลิโปโซมทางผิวหนังจนถึงปัจจุบันมีมากกว่า 500 ฉบับ (นับจนถึงปี 2002) กล่าวโดยสรุปไว้ว่า ลิโปโซมที่มีการออกแบบให้มีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่มีความยืดหยุ่นสูง จะสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาให้เข้าสู่ผิวหนังได้ดียิ่งขึ้น (Maghraby et al., 2008)

ไมโครอิมัลชัน (microemulsions) มีลักษณะเป็นของเหลวใส เป็นเนื้อเดียวกัน มีความคงตัวดี เป็นของผสมระหว่างน้ำ (water) น้ำมัน (oil) สารลดแรงตึงผิว (surfactant) และ/หรือสารลดแรงตึงผิวร่วม

(co-surfactant) ไมโครอิมัลชัน ถูกค้นพบและแนะนำเป็นครั้งแรกโดย Hoar และ Schulman ที่ไคเตรด อิมัลชันธรรมชาติที่มีลักษณะขาวขุ่นคล้ายนมด้วย hexane จนได้ของเหลวใสเนื้อเดียวกัน (Lawrence and Rees, 2000) โดยเป็นที่ทราบกันดีว่าไมโครอิมัลชันสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาได้ เนื่องจากผลของส่วนประกอบที่อยู่ในสูตรตำรับที่ประกอบด้วย สารช่วยเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง (penetration enhancers) โดยมากแล้วจะประกอบด้วยสารช่วยเพิ่มการดูดซึมที่เป็นไขมันชนิดอิ่มตัวและไม่อิ่มตัวอยู่ในวัฏภาคน้ำมัน (Murthy and Shivakumar, 2010) ข้อดีของการใช้น้ำมันไมโครอิมัลชันมาใช้ทางผิวหนัง คือ เพิ่มความสามารถในการละลายสารหรือยาในสูตรตำรับ มีเสถียรภาพในการเก็บรักษาที่ดี ผลิตหรือเตรียมได้ง่าย และยังสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาได้ด้วย

อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticles หรือ SLN) เป็นตัวพาชนิดหนึ่งที่ใช้เป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนัง SLN มีข้อดีคือ ลดการรั่วของยาออกจากอนุภาคได้ ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองเนื่องจากมีส่วนประกอบที่ไม่มีความเป็นพิษ จึงทำให้มีความปลอดภัยในการนำไปใช้ SLN จะช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังโดยทำให้เกิดสภาวะปิดกั้น (occlusive condition) ทำให้สารหรือยาสามารถซึมผ่านผิวหนังที่อ่อนนุ่มจากการเกิด skin hydration ได้ นอกจากนี้ SLN ยังสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังได้ด้วยคุณสมบัติเฉพาะตัว คือ SLN เป็นอนุภาคที่มีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร จึงทำให้สามารถสัมผัสกับพื้นผิวของผิวหนังชั้น stratum corneum ได้เป็นจำนวนมาก และเมื่อมีการสะสมของปริมาณตัวยาที่บริเวณผิวหนังมากขึ้นๆ ก็จะทำให้เกิดการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา (sustained drug release) ออกจากพื้นผิวบริเวณนั้น โดย SLN สามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาได้หลายชนิด เช่น triptolide, isotretinoin, podophyllotoxin และ prednicarbate (Jeon et al., 2013; Lv et al., 2009)

ระบบอนุภาคทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมาข้างต้น ล้วนเป็นระบบนำส่งยาที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ที่มีการศึกษาและรายงาน ว่า สามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารหรือยาได้หลากหลายชนิด ดังนั้นหากทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของระบบนำส่งยาทั้ง 3 ชนิดสำหรับการเป็นตัวพาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการนำส่งสารสกัดพริก หรือ capsaicin ทางผิวหนัง จะทำให้งานวิจัยนี้เป็นต้นแบบของการพัฒนาอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรไทยที่ประสบความสำเร็จ ดังที่มีการศึกษาวิจัยในเร็วๆ นี้ว่า นิโอโซมช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารสกัดพริกได้ (Tavano et al., 2011) แต่อย่างไรก็ตามระบบนำส่งยาชนิดนิโอโซมประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิวที่มีการใช้ในปริมาณสูงเป็นองค์ประกอบหลัก จึงอาจก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระบบลิโปโซมที่ประกอบด้วยฟอสโฟลิปิด (phospholipid) ที่มีความปลอดภัยต่อผิวหนังมากกว่า เนื่องจากมีลักษณะคล้ายกับเยื่อหุ้มเซลล์ของสิ่งมีชีวิต นอกจากนี้ในการศึกษาเดียวกันนี้ได้รายงาน ว่า ระบบไมโครอิมัลชันที่เตรียมได้ยังมีประสิทธิภาพในการเป็นตัวพาสำหรับสารสกัดพริกที่ดีกว่าระบบนำส่งยาชนิดนิโอโซม ดังนั้น การพัฒนาตัวพาชนิดใหม่สำหรับนำส่งสารสกัดพริกทางผิวหนังยังคงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป เพื่อให้ได้ระบบนำส่งสารสกัดพริกทางผิวหนังที่มีทั้ง

ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งการคัดเลือกสารลดแรงตึงผิวที่จะนำมาใช้เป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังก็เป็นปัจจัยตั้งต้นที่มีความสำคัญ ดังนั้น การเลือกใช้สารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประสิทธิภาพช่วยในการซึมผ่านผิวหนังและความปลอดภัยในการทำไปใช้จึงเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงสำหรับการพัฒนาระบบนำส่งยา โดยงานวิจัยนี้จะพัฒนาสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ ที่มีส่วนประกอบของสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังชนิดใหม่ที่ยังไม่เป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลายและไม่มีการทำมาใช้ในทางเภสัชกรรมสำหรับเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังมากนัก แต่เป็นที่รู้จักอย่างดีในอุตสาหกรรมการผลิตเครื่องสำอางและมีการรายงานว่ามีความปลอดภัยในการทำไปใช้ทางผิวหนัง (Elder et al., 1986) นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ยังมีการประยุกต์ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยคำนวณหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์นี้จะมีความถูกต้อง แม่นยำ น่าเชื่อถือ และสามารถทำนายสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดได้ มีการรายงานที่ผ่านมารูปว่า ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง เช่น ลิโพโซม (Duangjit et al., 2012) และไฮโดรเจล (Obata et al., 2010) ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ และสูตรตำรับที่เตรียมขึ้นจริงตามสัดส่วนที่คำนวณได้มีความใกล้เคียงกันมากและมีประสิทธิภาพในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาได้จริง ดังนั้นการนำเทคโนโลยีและองค์ความรู้ทางด้านโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้คำนวณหาสูตรที่เหมาะสมที่สุดมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ จะช่วยให้การศึกษาวิจัยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยให้ประหยัดเวลา ลดค่าใช้จ่ายในการศึกษาวิจัย และได้สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดที่มีความถูกต้องแม่นยำ นอกจากนี้สูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ที่ได้ (ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง) จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ยังสามารถนำไปใช้สำหรับเป็นระบบนำส่งยาสำหรับผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรไทยชนิดอื่นๆ ได้ด้วย และหากมีนักธุรกิจหรือนักลงทุนสนใจและนำสูตรตำรับที่เตรียมได้ไปผลิตในโรงงานอุตสาหกรรม ก็จะเป็นตัวอย่างการพัฒนางานวิจัยที่ยั่งยืนและสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้จริง และนอกจากนี้ยังเป็นการกระตุ้นให้ประชาชนคนไทยกันมาสนใจและให้ความสำคัญกับสมุนไพรไทยชนิดอื่นๆ อีกมากมาย ที่มีแนวทางที่จะพัฒนาให้เป็นพืชเศรษฐกิจได้เช่นเดียวกับพริก

6. คำสำคัญ

ลิโพโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง แคปไซซิน ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

บทที่ 2
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

%v/v	volume by volume
%w/v	percent weight by volume
%w/w	percent weight by weight
μg	microgram
μs	microsiemens
cP	centipoise
nm	nanometer
capsaicin	CAP
liposomes	CLP
microemulsions	ME
solid lipid nanoparticles	SLN

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย (Methodology)

1. ทฤษฎี สมมติฐาน และกรอบแนวความคิด

ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง (transdermal delivery) เป็นวิธีนำส่งยาที่ได้รับความนิยมมากในปัจจุบัน เนื่องจากลดข้อจำกัดของระบบนำส่งยาแบบรับประทานและระบบนำส่งยาแบบฉีดได้ เช่น ลดการเกิดปัญหาเมตาบอลิซึมครั้งแรกที่ตับ (first pass metabolism) ลดปัญหาอาหารลดการดูดซึมยา ลดปัญหาเกี่ยวกับความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีดยา หรือลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระหว่างหรือหลังฉีดยา เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม ด้วยคุณสมบัติการเป็นตัวกั้นการซึมผ่านผิวหนังที่ดีของผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) ก็เป็นข้อจำกัดที่สำคัญในการพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนัง ดังนั้น สารหรือยาที่มีคุณสมบัติชอบละลายไขมัน มีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านผิวหนัง (partition coefficient; log P) ประมาณ 1-3 มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่า 500 ดาลตัน จะสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี แต่สารหรือยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหลายชนิดไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ง่าย เนื่องจากมีคุณสมบัติเฉพาะตัวไม่เหมาะสมสำหรับการนำส่งทางผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการเพื่อเอาชนะคุณสมบัติการเป็นตัวกั้นผ่านผิวหนังที่ดีของผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมได้ และหนึ่งในวิธีนั้นคือ การใช้ระบบอนุภาคเพื่อเพิ่มการนำส่งยาทางผิวหนัง ข้อดีของระบบอนุภาคคือ เพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาทางผิวหนังได้ เช่น ลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง ฯลฯ เพิ่มเสถียรภาพของสารสำคัญที่บรรจุอยู่ภายใน เช่น ลิโปโซมสามารถเพิ่มเสถียรภาพของวิตามินซีได้ เพิ่มความปลอดภัยในการนำส่งยาบางชนิด เช่น ลิโปโซมสามารถลดอาการข้างเคียงจากการนำส่งยาต้านมะเร็งที่อาจรบกวนอวัยวะอื่นได้ หรือเพิ่มความสามารถในการบรรจุยาได้ เช่น อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งสามารถเพิ่มการบรรจุยาที่ชอบละลายน้ำมันได้ เป็นต้น ดังนั้น การเปรียบเทียบระบบอนุภาคที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ๆ สำหรับนำส่งยาทางผิวหนัง เป็นสิ่งที่จำเป็นสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์นำส่งยาสมุนไพรจากธรรมชาติ คือ สารสกัดพริก โดยพัฒนาสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่ ได้แก่ ลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง สำหรับบรรจุสารสกัดพริกคือแคปไซซิน (capsaicin) โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยคำนวณหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด และทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี ได้แก่ ขนาด ประจุ การนำไฟฟ้า ความเป็นกรดด่าง ความสามารถในการกักเก็บยา เป็นต้น การปลดปล่อยตัวยา การซึมผ่านผิวหนังของสารออกฤทธิ์ และทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง เพื่อเปรียบเทียบหาระบบอนุภาคที่เหมาะสมที่สุดสำหรับนำส่งสารสกัดพริกทางผิวหนัง เนื่องจากสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่มีทั้งข้อดี ข้อจำกัด และความเหมาะสมกับสารออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน การคัดเลือกสูตรตำรับที่มีความเหมาะสมที่สุดจะช่วยให้การพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากธรรมชาติเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และยังเป็นแนวทางสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรจากธรรมชาติอื่น ๆ ซึ่งหากการพัฒนาต้นแบบผลิตภัณฑ์ตัวพาชนิดใหม่สำหรับ

สารสกัดพริกประสบความสำเร็จ จะส่งผลดีต่อประเทศไทยในด้านการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค มีความปลอดภัยในการนำไปใช้ และมีเสถียรภาพในการบรรจุสารออกฤทธิ์ ซึ่งเป็นการเพิ่มความสามารถในการพึ่งพาตัวเองและความสามารถในการแข่งขันกับต่างประเทศ

2. วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง /เก็บข้อมูล

สถานที่ทำการทดลอง : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิธีการดำเนินการวิจัย

1) ทบทวนวรรณกรรม

2) ศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก (formulation design) – ออกแบบและพัฒนาสูตรตำรับลิโปโซม ไมโครอิมัลชัน และอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยในการคำนวณเลือกสูตรที่เหมาะสมที่สุด โดยกำหนดให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสม เช่น ขนาดเล็ก การกระจายขนาดสม่ำเสมอ คงตัวดี หรือ สามารถบรรจุสารสกัดพริกได้ปริมาณสูงที่สุด เพื่อใช้ในการในศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี การปลดปล่อยตัวยา และการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังต่อไป

2.1) การเตรียมสูตรตำรับลิโปโซม - สูตรตำรับลิโปโซมเตรียมโดยวิธี thin film hydration method โดยใช้ฟอสฟาติลโคลีน (phosphatidylcholine; PC) ความเข้มข้น 0.77 มิลลิกรัม (เป็นสารก่อไขมันเยื่อหุ้มสองชั้น) คอเลสเตอรอล (เป็นสารเพิ่มความคงตัว) ความเข้มข้น 0.04 มิลลิกรัม และแปรผันสัดส่วนของสารเทอร์ปีน (เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง) ที่ความเข้มข้น 0.5-1.5% และ Comperlan® KD (เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง) ที่ความเข้มข้น 0-40% มิลลิโมลาร์ของฟอสฟาติลโคลีนที่ใช้ และแคปไซซิน (0.15 mg/g) โดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้คือคลอโรฟอร์มและเมทานอล (2 ต่อ 1) และใช้ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 7.4) เป็นกระสายยาในการทำให้ฟอสฟาติลโคลีนขึ้นรูปเป็นอนุภาค และการเตรียมเตรียมสูตรตำรับนี้ทำที่อุณหภูมิห้อง สูตรตำรับลิโปโซมเตรียมกักเก็บแคปไซซินเก็บในภาชนะปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง (4°C) ก่อนทำการศึกษาต่อไป

2.2) การเตรียมสูตรตำรับไมโครอิมัลชัน – สูตรตำรับไมโครอิมัลชันเตรียมจากแผนภาพวัฏภาคตติยภูมิ (ternary phase diagram) ที่มีพื้นที่ไมโครอิมัลชันกว้างที่สุด สูตรตำรับไมโครอิมัลชันประกอบด้วย isopropyl myristate (IPM) เป็นวัฏภาคน้ำมัน Comperlan® KD เป็นสารลดแรงตึงผิว ethanol เป็นสารลดแรงตึงผิวร่วม และ reverse osmosis water (RO water) เป็นวัฏภาคน้ำ โดยชั่งน้ำหนักส่วนประกอบต่างๆ อย่างแม่นยำ และผสมให้เข้ากันดี จากนั้นเติมแคปไซซิน (0.15 mg/g) และผสมให้เข้ากันด้วยเครื่องปั่นแม่เหล็ก สูตรตำรับไมโครอิมัลชันกักเก็บแคปไซซินเก็บในภาชนะปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง (25°C) ก่อนทำการศึกษาต่อไป

2.3) การเตรียมสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง – สูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง ประกอบด้วย capsaicin, cetyl palmitate, transcutol P, Tween 20, Tween 80, deionized water ในสัดส่วนคงที่และเติม terpene เพื่อเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง ในปริมาณตั้งแต่ 0-15% เตรียมโดยวิธีแยกหลอมเป็น 2 วัฏภาค และลดขนาดด้วยเครื่องลดขนาดด้วยคลื่นเสียงชนิดหัวโพรบ (probe sonicator) สูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งกักเก็บแคปไซซินเก็บในภาชนะปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง (4°C) ก่อนทำการศึกษาต่อไป

3) ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของแต่ละสูตรตำรับที่เตรียมได้

3.1) ขนาด (size) – ศึกษาขนาดของอนุภาคตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยใช้เครื่อง photo correlation spectrophotometer (PCS) หรือ zetasizer

3.2) การกระจายขนาด (size distribution) – ศึกษาการกระจายขนาดของอนุภาคตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยใช้เครื่อง photo correlation spectrophotometer (PCS) หรือ zetasizer

3.3) ประจุ (charge) – ศึกษาประจุของอนุภาคตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยใช้เครื่อง photo correlation spectrophotometer (PCS) หรือ zetasizer

3.4) ความเป็นกรดด่าง (pH) – ศึกษาความเป็นกรดด่างของสูตรตำรับตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยใช้เครื่อง pH meter

3.5) ความสามารถในการบรรจุสารสกัดพริก (entrapment efficiency และ loading capacity) – ศึกษาความสามารถในการบรรจุสารสกัดพริกของสูตรตำรับตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญด้วยเครื่อง spectrophotometer หรือ HPLC

4) ศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับ (stability evaluation) – ศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ ณ สภาวะที่ทำการทดลอง และความคงตัวในระยะยาว 3 เดือน โดยเปรียบเทียบสูตรตำรับที่เตรียมใหม่ (freshly preparation) สูตรตำรับที่ผ่านการทดสอบ ณ สภาวะที่ทำการทดลอง (after skin permeation study) และสูตรตำรับที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่างๆ

5) การปลดปล่อยตัวยา (release study) – ศึกษาการปลดปล่อยสารสกัดพริกออกจากสูตรตำรับตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin ที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ ด้วยเครื่อง spectrophotometer หรือ HPLC

6) การซึมผ่านผิวหนัง (*in vitro* skin permeation study) – ศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของสารสกัดพริกที่บรรจุในสูตรตำรับตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ โดยใช้ผิวหนังคราบงูเห่า (*Naja kaouthia*) เป็นผิวหนังต้นแบบ ด้วยอุปกรณ์ diffusion cells ชนิด side by side โดยเติมสูตรตำรับตัวพาแต่ละชนิดที่เตรียมได้ลงใน diffusion cell ส่วนฝั่งให้ (donor chamber) และเติมสารละลายบัฟเฟอร์ความเป็นกรดด่าง 7.4 ลงใน diffusion cell ส่วนฝั่งรับ (receptor chamber) โดยสารละลายทั้งสองฝั่งจะถูกคนผสมอยู่ตลอดเวลาด้วยเครื่องคนผสมแม่เหล็ก (magnetic stirrer) และควบคุมอุณหภูมิให้ได้ 37 องศา

เซลเซียสด้วยอ่างควบคุมอุณหภูมิตลอดการทดลอง ทำการสู่มสารละลายฝักรับและเติมสารละลายบัฟเฟอร์ ความเป็นกรดต่าง 7.4 ปริมาตรเท่าเดิมที่เวลาต่างๆ และวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin ที่ซึมผ่านผิวหนัง ออกมาได้ทีเวลาต่างๆ ด้วยเครื่อง HPLC

7) การศึกษาคุณสมบัติของผิวหนังคราบงู (skin characterization) – ศึกษาคุณสมบัติของผิวหนังคราบงูทั้งก่อนและหลังการศึกษาการซึมผ่านผิวหนัง เพื่อศึกษาผลของสูตรตำรับที่เป็นตัวพา ชนิดใหม่ต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนังของคราบงู

7.1) การศึกษาผิวหนังคราบงูด้วย เครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) นำผิวหนังคราบงูก่อนและหลังการทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง ล้างทำความสะอาดและผึ่งให้แห้ง นำคราบงูวางบนแท่นจับตัวอย่างชนิด holder ของเครื่อง FT-IR และสแกนความยาวคลื่นตั้งแต่ 400-4000 cm^{-1} เปรียบเทียบสเปกตรัมของผิวหนังคราบงูทั้งก่อนและหลังการทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง

7.2) การศึกษาผิวหนังคราบงูด้วย เครื่อง differential scanning calorimetry (DSC) โดยชั่งน้ำหนักผิวหนังคราบงูที่ผ่านการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังและการทดสอบด้วยเครื่อง FT-IR ให้ได้น้ำหนัก 2 มิลลิกรัม ตัดผิวหนังคราบงูเป็นชิ้นเล็กๆ บรรจุลงใน DSC pan ชนิดอลูมิเนียม และนำทดสอบด้วยเครื่อง DSC ที่อุณหภูมิ 25-350 องศาเซลเซียส เพื่อเปรียบเทียบผลของผิวหนังคราบงูทั้งก่อนและหลังการทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง

8) การเปรียบเทียบสูตรตำรับ (comparative study) – ศึกษาและวิเคราะห์ผลการทดลองเพื่อเปรียบเทียบสูตรตำรับที่เป็นตัวพาชนิดใหม่สำหรับนำส่งสารสกัดพริกทางผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพเหมาะสมที่สุด โดยพิจารณาจากความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง และความปลอดภัยในการนำไปใช้เป็นปัจจัยหลัก

8.1) ศึกษาพื้นผิวตอบสนองด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Design Expert[®]) กำหนดให้ตัวแปรต้น (causal factors) คือ ปัจจัยสูตรตำรับ (formulation's composition) และตัวแปรตาม (responses) คือ คุณลักษณะของสูตรตำรับ (physicochemical properties) ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด ประสิทธิภาพในการกักเก็บ และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง เป็นต้น

8.2) ศึกษาเพื่อทำนายสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดด้วย โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Design Expert[®]) กำหนดให้สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดให้มีคุณลักษณะดังนี้ มีขนาดเล็ก มีการกระจายขนาดแคบ มีความสามารถในการกักเก็บสูง มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังดี

8.3) การเปรียบเทียบสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด โดยนำสูตรตำรับที่ทำนายได้จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาเตรียมเป็นสูตรตำรับจริง และเปรียบเทียบความถูกต้องแม่นยำของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดที่ได้จากการทำนายโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ จากนั้นทดสอบความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดที่เป็นสูตรตำรับจริงกับผลิตภัณฑ์ที่มีในท้องตลาด

9) สถิติที่ใช้ในการศึกษาวิจัย การวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม โดยวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (One-way ANOVA) ร่วมกับการทดสอบแบบ Fisher's Least Significant Difference (LSD) ที่ระดับความสำคัญ $p < 0.05$ ด้วยโปรแกรม Design Expert[®]

10) สรุปผล และเขียนรายงานการวิจัย

บทที่ 4

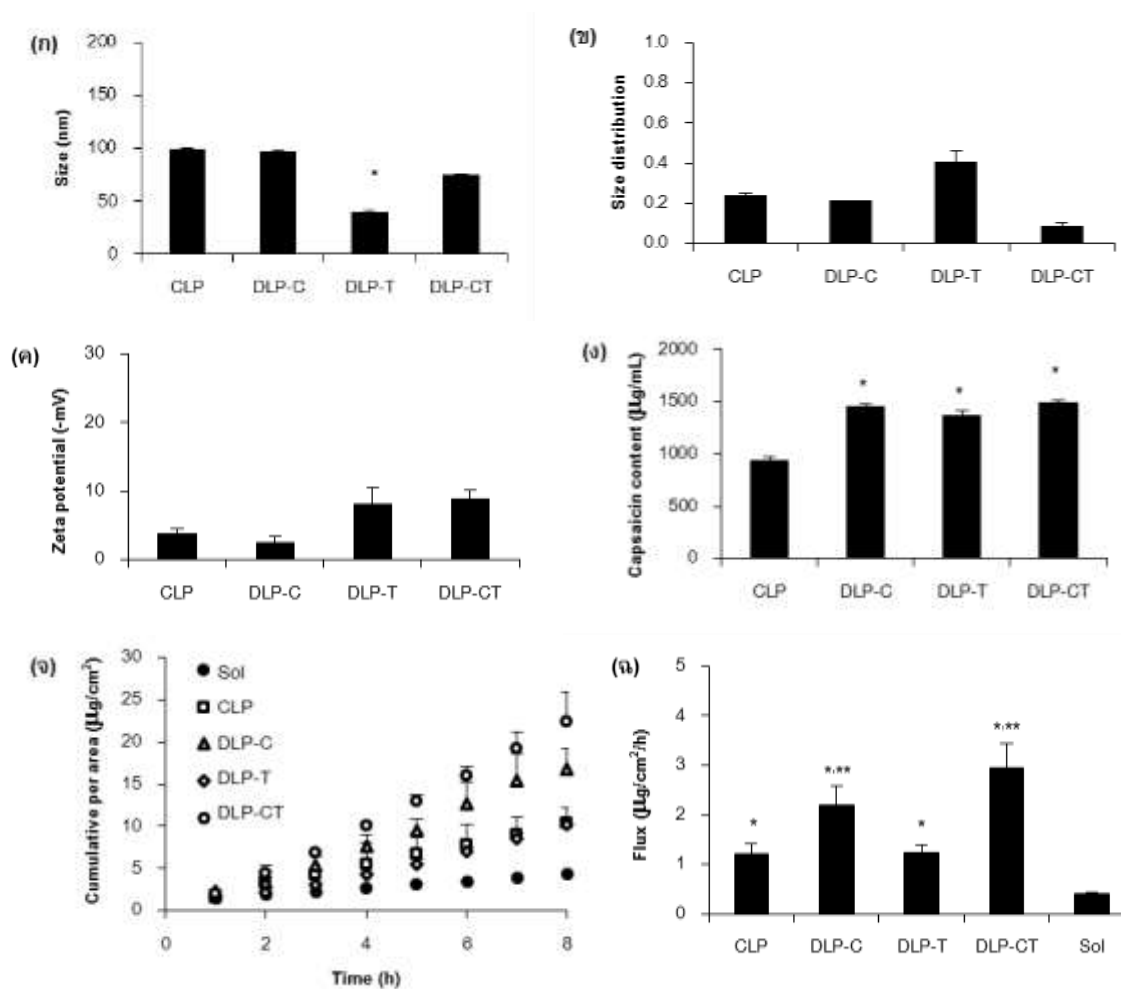
ผลการวิจัยและวิจารณ์ (Result and Comment)

1. การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับลิโปโซม

1.1 การศึกษาก่อนตั้งตำรับ (pre-formulation study) ในการศึกษาการตั้งตำรับของสูตรลิโปโซม ศึกษาโดยเตรียมสูตรลิโปโซมที่มีส่วนประกอบของฟอสโฟลิปิด (phospholipid) คอเลสเตอรอล (cholesterol) สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ได้แก่ Tween 20 (T), Comperlan[®] KD (C) ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดที่ไม่มีประจุที่มีการศึกษาก่อนหน้าพบว่ามีความปลอดภัย ไม่ทำให้ระคายเคืองผิวหนัง และนิยมนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ทางผิวหนัง เช่น เครื่องสำอาง แชมพู เป็นต้น (Cosmetic Ingredient Review, 1996) อย่างไรก็ตาม สารลดแรงตึงผิวเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาและนำมาใช้ประโยชน์เพื่อการนำส่งยาไม่มาก ดังนั้นผู้วิจัยจึงเกิดความสนใจในการเลือกสารลดแรงตึงผิวเหล่านี้มาใช้เพื่อเป็นสารลดแรงตึงในสูตรตำรับลิโปโซมซึ่งคาดว่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาได้

จากรูปที่ 2 เป็นการศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิวที่เป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังในสูตรตำรับลิโปโซมต่อคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับลิโปโซม ได้แก่ ขนาด (size; nm) การกระจายขนาด (size distribution) ประจุ (Zeta potential; mV) และความสามารถในการกักเก็บยา (capsaicin content; $\mu\text{g/mL}$) และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังพบว่า สูตรตำรับที่มี Tween 20 เป็นส่วนประกอบจะมีขนาดเล็กที่สุด อาจเนื่องมาจากความสามารถในการเกิดไมเซลล์ที่จุดวิกฤตของ Tween 20 มีค่าต่ำกว่าของ Comperlan[®] KD (Bae et al., 2009) นอกจากนี้ยังพบว่า การเพิ่มสารลดแรงตึงผิวในสูตรตำรับลิโปโซมมีผลให้ความสามารถในการกักเก็บตัวยาหรือแคปไซซินของสูตรตำรับลิโปโซมมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากสารลดแรงตึงผิวที่เติมลงในสูตรตำรับลิโปโซมช่วยเพิ่มค่าการละลายของแคปไซซินในผนังสองชั้นของอนุภาคลิโปโซมได้ (Fang et al., 2008) และเมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับลิโปโซมที่มีสารลดแรงตึงผิวต่างชนิดกันพบว่า การเพิ่ม Tween 20 ลงในสูตรตำรับลิโปโซมชนิด deformable liposome-Tween 20 (DLP-T) พบว่าไม่มีความแตกต่างจากสูตรลิโปโซมดั้งเดิม (conventional liposome; CLP) ในขณะที่สูตรตำรับลิโปโซมชนิด deformable liposome- Comperlan[®] KD (DLP-C) และ deformable liposome-Comperlan[®] KD-Tween 20 (DLP-CT) มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังมากกว่าสูตรลิโปโซมดั้งเดิม (CLP) อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่า สูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุแคปไซซินชนิดสูตรตำรับลิโปโซมทุกสูตรตำรับมีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังที่ดีกว่ารูปแบบยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (solution; Sol) ดังแสดงในรูปที่ 2

จากการศึกษาก่อนตั้งตำรับพบว่า ลิโปโซมที่มีส่วนประกอบของทั้ง Tween 20 และ Comperlan[®] KD ร่วมกันมีคุณลักษณะที่เหมาะสมสำหรับใช้เป็นต้นแบบในการพัฒนาสูตรลิโปโซมต่อไป



รูปที่ 2 คุณลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับลิโปโซม (ก) ขนาด (ข) การกระจายขนาด (ค) ประจุ (ง) และความสามารถในการกักเก็บยา (จ) ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง และ (ฉ) อัตราการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินต่อพื้นที่ต่อเวลา (n= 3-5)

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับ Conventional Liposome (CLP) ($p < 0.05$)

1.2 การเตรียมสูตรตำรับลิโปโซมเพื่อใช้เป็นสูตรตำรับต้นแบบ (model formulation) ในการเตรียมสูตรตำรับลิโปโซมต้นแบบ ผู้วิจัยออกแบบการทดลอง (Design of experiment; DoE) โดยพิจารณาปัจจัยสูตรตำรับ (formulation factor) ที่เกี่ยวข้อง 2 ปัจจัย ได้แก่ กลุ่มสารลดแรงตึงผิวคือ Comperlan® KD (X_1) และสารกลุ่มสารเทอร์ปีนคือ limonene (X_2) เพื่อศึกษาปัจจัยสูตรตำรับของลิโปโซมที่มีผลต่อคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง (response variables) ได้แก่ ขนาด (Y_1) การกระจายขนาด (Y_2) ประจุ (Y_3) ปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ (Y_4) และอัตราการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซิน (Y_5) โดยต้นแบบสูตรตำรับได้จากการคำนวณด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Design Expert®) สูตรตำรับที่คำนวณได้จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์เป็นตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรคาร์บอนแบบของลิโปโซม

สูตร	ร้อยละโดยน้ำหนัก					
	ฟอสโฟ ลิปิด	คอเลสเตอรอล	แคปไซซิน	ทีน 20	คอมเพอร์แลน เคดี	ลิโมนีน
1	0.77	0.04	0.15	2	0.04	0.5
2	0.77	0.04	0.15	2	0.06	0.5
3	0.77	0.04	0.15	2	0.08	0.5
4	0.77	0.04	0.15	2	0.04	1.0
5	0.77	0.04	0.15	2	0.06	1.0
6	0.77	0.04	0.15	2	0.08	1.0
7	0.77	0.04	0.15	2	0.04	1.5
8	0.77	0.04	0.15	2	0.06	1.5
9	0.77	0.04	0.15	2	0.08	1.5
10	0.77	0.04	0.15	-	-	-

ตารางที่ 2 แสดงคุณลักษณะต่างๆ ของลิโปโซม

สูตร	ขนาดอนุภาค (นาโนเมตร)	การกระจาย ขนาด	ประจุ (ลบมิลลิโวลต์)	ปริมาณแคปไซซิน กักเก็บในคาร์บ (ร้อยละ)	อัตราการซึมผ่าน ผิวหนังของ แคปไซซิน ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
1	91.18±27.51	0.47±0.12	17.20±3.55	65.83±1.34	2.94±0.34
2	104.58±9.29	0.44±0.09	18.38±3.45	81.02±5.66	2.77±0.06
3	100.43±18.00	0.35±0.04	19.00±2.85	81.12±1.85	2.73±0.33
4	121.54±14.20	0.25±0.05	19.88±3.51	79.04±0.25	2.05±0.11
5	96.86±5.53	0.19±0.04	16.87±1.69	76.12±0.39	2.15±0.59
6	90.78±6.09	0.21±0.02	16.96±2.31	79.87±0.48	2.93±0.29
7	108.43±1.12	0.15±0.02	17.81±1.76	77.24±2.48	2.48±0.26
8	173.38±11.50	0.30±0.04	16.24±1.80	54.38±0.19	1.42±0.27
9	142.73±3.83	0.31±0.03	17.48±1.43	58.07±0.74	1.56±0.14
10	136.23±6.18	0.23±0.02	15.89±0.81	59.89±0.57	1.62±0.14

1.3 การศึกษาคุณลักษณะต่างๆ ของลิโปโซม

ในการศึกษาคุณลักษณะต่างๆ ของลิโปโซม ผลปัจจัยสูตรตำรับที่มีต่อคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของลิโปโซม ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด ประจุ ปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของลิโปโซมแสดงดังตารางที่ 2 จากนั้นนำข้อมูลนี้ไปวิเคราะห์และสร้างพื้นผิวตอบสนองด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์

1.4 การวิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์

1.4.1 การสร้างพื้นผิวตอบสนอง พื้นผิวตอบสนองช่วยให้สามารถทำนายคุณลักษณะของลิโปโซมสูตรต่างๆ ได้ และช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยสูตรตำรับ (หรือส่วนประกอบในตำรับ) และคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของลิโปโซมได้ นอกจากนี้ยังสามารถทำนายคุณลักษณะของลิโปโซมที่ไม่ได้เตรียมจริงได้ ซึ่งข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมาก ช่วยให้ประหยัดค่าใช้จ่ายและเวลาในการศึกษาวิจัย

จากรูปที่ 3 แสดงพื้นผิวตอบสนองของคุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ของลิโปโซมต้นแบบ ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด ประจุ ปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ และอัตราการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซิน พบว่าพื้นผิวตอบสนองของขนาด (รูปที่ 3ก) แสดงให้เห็นว่า การเตรียมลิโปโซมให้มีขนาดเล็กไม่เกิน 100 นาโนเมตร ควรมีส่วนประกอบของ Comperlan[®] KD และ limonene อยู่ในช่วง 10-20% และ 0.5 -1.0% ตามลำดับ สูตรตำรับลิโปโซมที่มี limonene ตั้งแต่ 1.0-1.5% ขึ้นไป จะมีแนวโน้มของขนาดที่เพิ่มมากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า อนุภาค temoporfin-loaded invasomes มีขนาดเพิ่มขี้นเมื่อความเข้มข้นของ limonene ที่มีในสูตรตำรับเพิ่มขึ้น (Dragicevic-Curic et al., 2008) ในขณะเดียวกัน การเพิ่ม Comperlan[®] KD ในสูตรตำรับลิโปโซมมีผลให้มีขนาดเล็กลง เนื่องจาก Comperlan[®] KD เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังกลุ่มสารลดแรงตึงผิวซึ่งจะมีผลต่อความโค้งในการจัดเรียงตัวของผนังสองชั้นของอนุภาคลิโปโซมคือมีผลให้มีขนาดเล็กลง (Park et al., 2011)

พื้นผิวตอบสนองของการกระจายขนาด (รูปที่ 3ข) แสดงให้เห็นว่า การเตรียมลิโปโซมให้มีการกระจายขนาดอยู่ในช่วงแคบไม่เกิน 0.2 ควรมีส่วนประกอบของ Comperlan[®] KD ในช่วง 10-20% และ limonene ไม่เกิน 1.0 นอกจากปัจจัยของสูตรตำรับที่มีผลต่อการกระจายขนาดแล้ว ปัจจัยของกระบวนการเตรียมลิโปโซม (method of preparation) ก็อาจมีผลต่อการกระจายขนาดด้วยเช่นกัน (Duangjit et al., 2014)

พื้นผิวตอบสนองของประจุ (รูปที่ 3ค) แสดงให้เห็นว่า ลิโปโซมโซมทุกสูตรมีประจุเป็นลบซึ่งเป็นผลมาจากประจรรวมทั้งหมด (total net charge) ส่วนประกอบทั้งหมดที่มีในสูตรตำรับลิโปโซมนั้นเอง โดยส่วนประกอบของสูตรตำรับ ได้แก่ คอเลสเตอรอล ทวิน 20 และคอมเพอร์แลน เคดี เป็นสารที่

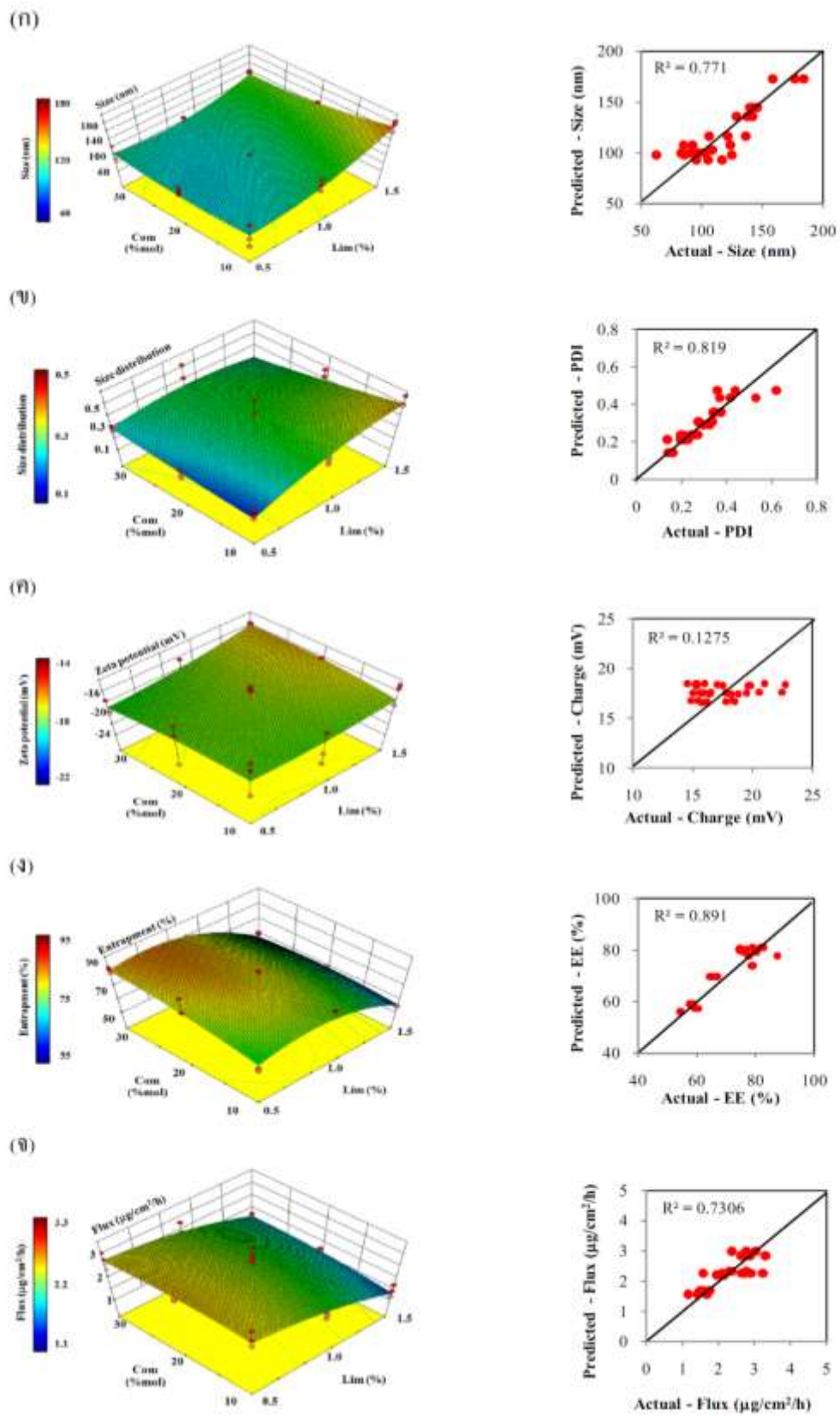
ไม่มีประจุ ดังนั้นประจุรวมของสูตรตำรับลิโปโซมจึงความแสดงเป็นประจุที่เป็นกลาง อย่างไรก็ตาม สูตรตำรับลิโปโซมทั้งหมดในการศึกษานี้แสดงประจุเป็นลบ เนื่องจากฟอสโฟลิปิดที่เป็นส่วนประกอบหลักของสูตรตำรับลิโปโซมเป็นสารชนิดที่มีทั้งประจุบวกและประจุลบอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน ซึ่งฟอสโฟลิปิดจะมีค่าไอโซอิเล็กทริก (isoelectric point; PI) เท่ากับ 6 ซึ่งค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ของสภาวะที่ทำการทดสอบมีค่าเท่ากับ 7.4 ซึ่งมากกว่าค่าไอโซอิเล็กทริกของฟอสโฟลิปิด ดังนั้นฟอสโฟลิปิดที่อยู่ในสูตรตำรับลิโปโซมอาจแสดงประจุเป็นลบ จึงมีผลให้ประจุรวมของสูตรตำรับลิโปโซมเป็นประจุลบด้วยเช่นกัน (Duangjit et al., 2011)

พื้นผิวตอบสนองของปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ (รูปที่ 3จ) แสดงให้เห็นว่า การเตรียมลิโปโซมให้มีปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับในปริมาณสูง ควรมีส่วนประกอบของ Comperlan® KD อยู่ในช่วง 15-25% และ limonene ในช่วง 0.5 -1.0% เนื่องจาก Comperlan® KD เป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีคุณสมบัติอาจช่วยเพิ่มค่าการละลายของแคปไซซินในผนังสองชั้นของอนุภาคลิโปโซมได้ (Fang et al., 2008) และ limonene ซึ่งเป็นสารที่มีความชอบไขมัน (lipophilic compound) อาจทำคุณสมบัติความชอบไขมันของผนังสองชั้นของอนุภาคลิโปโซมเพิ่มขึ้นจึงทำให้มีความสามารถในการกักเก็บแคปไซซินเพิ่มขึ้นเช่นกัน

พื้นผิวตอบสนองของอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลา (รูปที่ 3ง) แสดงให้เห็นว่า การเตรียมลิโปโซมให้มีอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลาในปริมาณสูง ควรมีส่วนประกอบของ Comperlan® KD อยู่ในช่วง 20-30% และ limonene ในช่วง 0.5 -1.0% ซึ่งเป็นสัดส่วนของปัจจัยสูตรตำรับที่ทำให้ลิโปโซมมีอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลาในปริมาณสูงกว่าสัดส่วนอื่นๆ

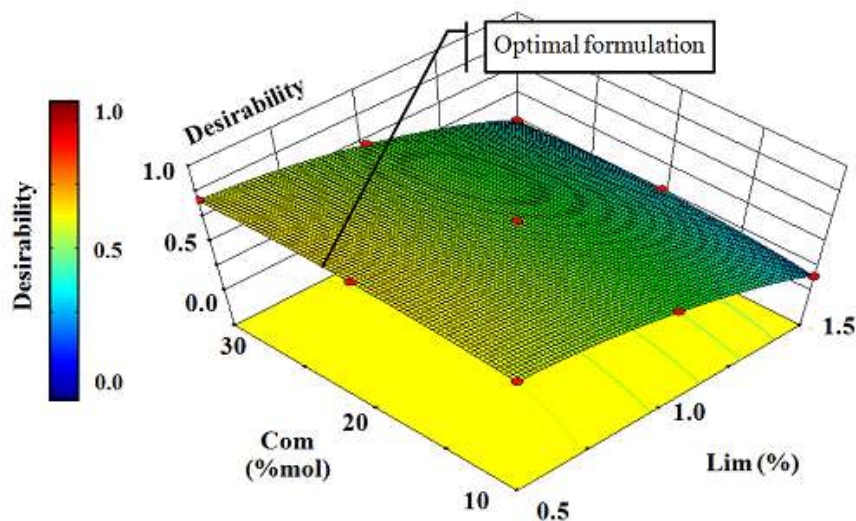
อย่างไรก็ตาม โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Design Expert® สามารถใช้คำนวณหาความน่าเชื่อถือของพื้นผิวตอบสนองที่ได้จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากการทดลองจริง (actual value) และค่าที่ได้จากการทำนายโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (predicted value) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กันแบบเป็นเส้นตรงมีค่า R² อยู่ระหว่าง 0.7-0.9 ยกเว้นค่าพื้นผิวตอบสนองของประจุซึ่งประจุรวมของสูตรตำรับลิโปโซมจะต้องเป็นไปตามส่วนประกอบของตำรับคือขึ้นอยู่กับคุณสมบัติเฉพาะตัวของส่วนประกอบของสูตรตำรับลิโปโซม และนอกจากนี้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Design Expert® ยังสามารถวิเคราะห์หาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่มีคุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ตามความต้องการได้ ดังผลการศึกษาในหัวข้อต่อไป

จากพื้นผิวตอบสนองของค่าความพอใจของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดดังแสดงในรูปที่ 4 แสดงให้เห็นว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดที่มีคุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ตามความต้องการคือ มีอนุภาคนขนาดเล็ก มีค่าการกระจายขนาดแคบ มีปริมาณแคปไซซินกักเก็บในตำรับมากที่สุด และมีอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลามากที่สุดได้แก่สูตรตำรับที่มีส่วนประกอบของ Comperlan® KD เท่ากับ 20% และ limonene เท่ากับ 0.5%



รูปที่ 3 พื้นผิวตอบสนองของคุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ของลิโพโซมต้นแบบ

2.4.2 การคำนวณเพื่อหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด



รูปที่ 4 พื้นผิวตอบสนองของค่าความพอใจของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด

1.5 การตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด

จากนั้น ผู้วิจัยได้นำสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดที่ได้จากการคำนวณด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (predicted optimal formulation) ไปเตรียมเป็นสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดสูตรตำรับจริง (experimental optimal formulation) และนำไปศึกษาคุณลักษณะทางเคมีกายภาพพบว่า คุณสมบัติทางเคมีกายภาพต่างๆ ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด ประจุ ปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับลิโพโซมที่เหมาะสมที่สุดสูตรตำรับจริง (actual value) มีค่าใกล้เคียงกับสูตรตำรับที่เหมาะสมที่ทำนายด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (predicted value) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 คุณลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับลิโพโซมที่เหมาะสมที่สุด

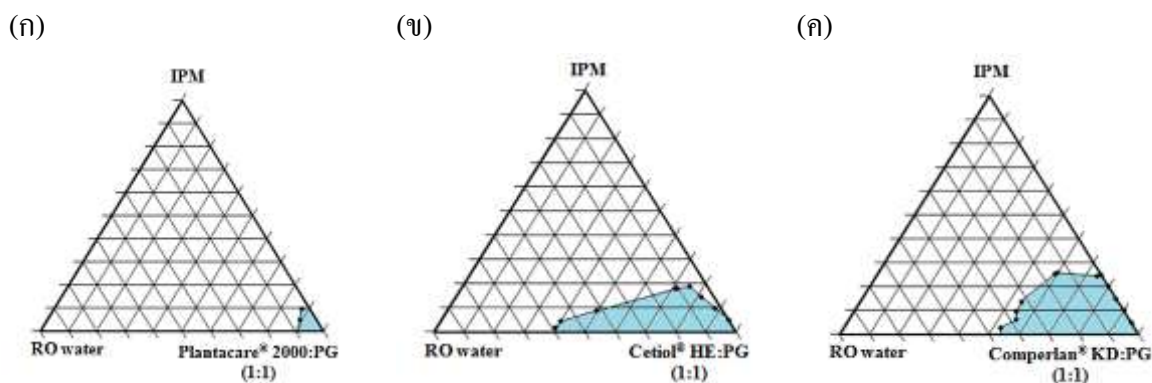
ค่าตอบสนอง (Response)	ค่าที่ทดสอบจริง (Actual value)	ค่าที่ได้จากการ ทำนาย (Predicted value)	ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence Intervals)	ค่าอคติ (Bias)* (%)
Size (nm)	101.39±2.63	93.90	81.03- 106.76	7.98
Size distribution	0.19±0.02	0.19	0.16- 0.21	0.24
Charge (-mV)	18.80±1.05	18.32	16.95- 19.68	2.62
EE (%)	80.84±1.24	78.47	75.26- 81.68	3.03
Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	3.12±0.20	2.92	2.69- 3.14	6.95

* Bias was calculated as $\{(\text{predicted value}-\text{experimental value})/\text{experimental value}\} \times 100\%$

2. การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับไมโครอิมัลชัน

2.1 การศึกษาก่อนตั้งตำรับ (pre-formulation study) ในการศึกษา ก่อนตั้งตำรับของสูตรตำรับไมโครอิมัลชันจะศึกษาโดยการสร้างแผนภาพวัฏภาคตติยภูมิ (ternary phase diagram) เพื่อศึกษาความสามารถในการเกิดไมโครอิมัลชันของส่วนประกอบต่างๆ ดังนี้

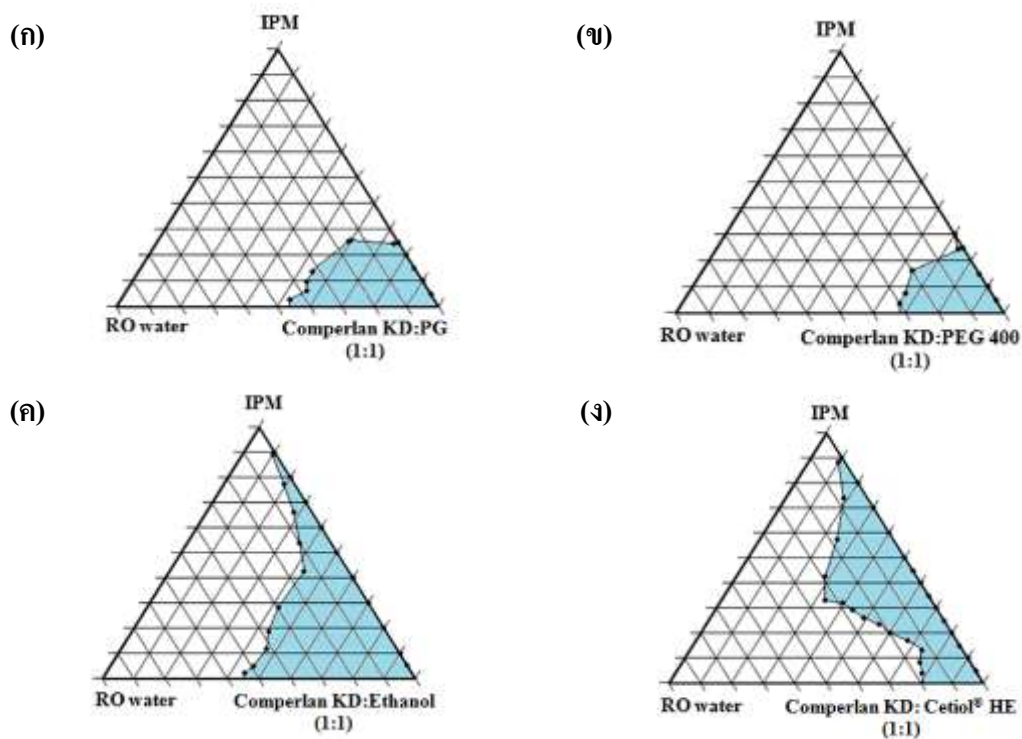
2.1.1 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการระบบไมโครอิมัลชันของสารลดแรงตึงผิว - การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการเกิดระบบไมโครอิมัลชันของสารลดแรงตึงผิวได้แก่ Plantacare[®] 2000, Cetiol[®] HE และ Comperlan[®] KD ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดที่ไม่มีประจุที่มี การศึกษาก่อนหน้าพบว่ามีความปลอดภัย ไม่ทำให้ระคายเคืองผิวหนัง และนิยมนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ทาง ผิวหนัง เช่น เครื่องสำอาง แชมพู เป็นต้น อย่างไรก็ตาม สารลดแรงตึงผิวเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาและ นำมาใช้ประโยชน์เพื่อการนำส่งยาไม่มาก ดังนั้นผู้วิจัยจึงเกิดความสนใจในการเลือกสารลดแรงตึงผิว เหล่านี้มาใช้เพื่อเป็นสารลดแรงตึงในสูตรตำรับไมโครอิมัลชันซึ่งคาดว่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการ ซึมผ่านผิวหนังของตัวยาได้เช่นเดียวกับสูตรตำรับระบบนำส่งยาแบบใหม่ชนิดอื่น จาก การแผนภาพวัฏภาคตติยภูมิพบว่า Comperlan[®] KD มีความสามารถในการเกิดระบบไมโครอิมัลชันดีที่สุด โดยพิจารณาจากพื้นที่แผนภาพวัฏภาคตติยภูมิที่มีพื้นที่มากที่สุด ดังนั้นจึงเลือก Comperlan[®] KD เพื่อ ทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป



รูปที่ 5 แผนภาพวัฏภาคตติยภูมิของสารลดแรงตึงผิว (ก) Plantacare[®] 2000, (ข) Cetiol[®] HE และ (ค) Comperlan[®] KD

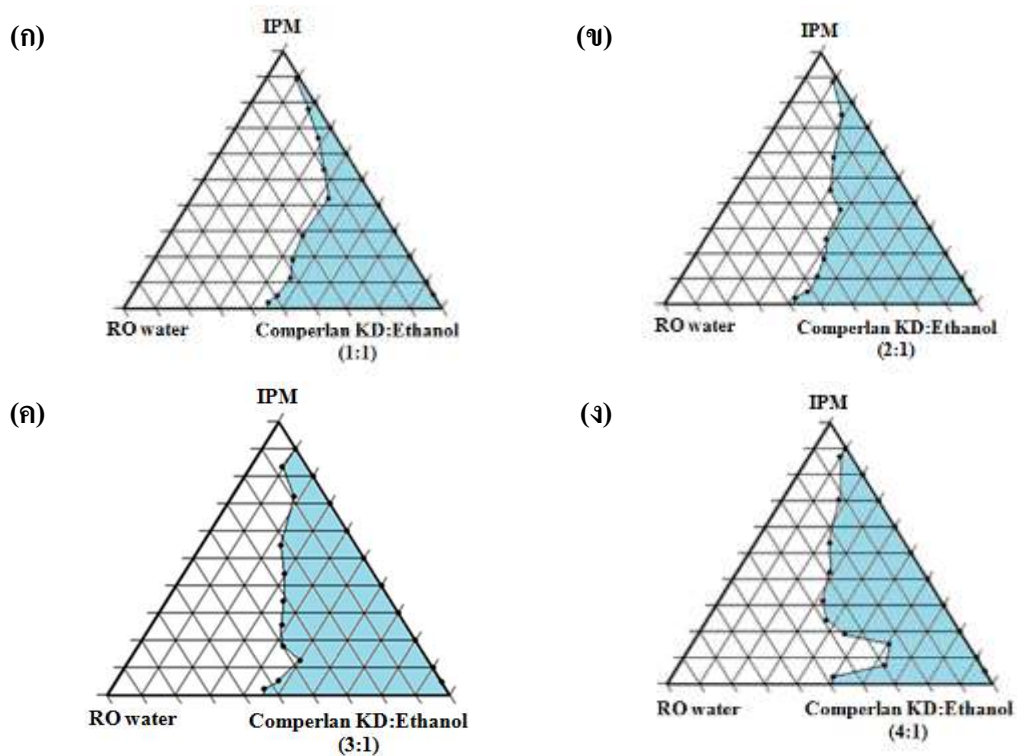
2.1.2 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการระบบไมโครอิมัลชันของสารลดแรงตึงผิว ร่วม - การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการเกิดระบบไมโครอิมัลชันของสารลดแรงตึงผิวร่วม ได้แก่ propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG 400), ethanol และ Cetiol[®] HE ซึ่งเป็น สาร

กลุ่มไกลคอล (glycol) ที่นิยมใช้ในเกษตรภัณฑ์ทั่วไป รวมถึงมีคุณสมบัติเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังที่มีประสิทธิภาพกลุ่มหนึ่ง จากการแผนภาพภูมิภาคตติยภูมิพบว่า ethanol มีความสามารถในการเกิดระบบไมโครอิมัลชันดีที่สุด โดยพิจารณาจากพื้นที่แผนภาพภูมิภาคตติยภูมิที่มีพื้นที่มากที่สุด ดังนั้นจึงเลือก ethanol เพื่อทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป



รูปที่ 6 แผนภาพ ภูมิภาคตติยภูมิของสารลดแรงตึงผิวร่วม (ก) propylene glycol (PG), (ข) polyethylene glycol (PEG 400), (ค) Ethanol และ (ง) Cetiol[®] HE

2.1.3 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการระบบไมโครอิมัลชันของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมที่สัดส่วนต่างๆ - การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการเกิดระบบไมโครอิมัลชันของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมที่สัดส่วนต่างๆ ดังนี้ 1:1, 2:1, 3:1 และ 4:1 เพื่อหาสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมที่สามารถสร้างแผนภาพภูมิภาคตติยภูมิของระบบไมโครอิมัลชันที่มีพื้นที่มากที่สุด พบว่าสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมที่สัดส่วน 2:1 มีความสามารถในการเกิดระบบไมโครอิมัลชันดีที่สุด โดยพิจารณาจากพื้นที่แผนภาพภูมิภาคตติยภูมิที่มีพื้นที่มากที่สุด ดังนั้นจึงเลือกไมโครอิมัลชันที่มีสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม (2:1) เพื่อทำการศึกษาในขั้นตอนต่อไป



รูปที่ 7 แผนภาพวัฏภาคคตินิยมของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวรวมที่สัดส่วนต่างๆ (ก) 1:1 (ข) 2:1 (ค) 3:1 และ (ง) 4:1

2.2 การเตรียมสูตรตำรับไมโครอิมัลชันเพื่อใช้เป็นสูตรตำรับต้นแบบ (model formulation) ในการเตรียมสูตรตำรับไมโครอิมัลชัน ผู้วิจัยออกแบบการทดลอง (Design of experiment; DoE) เพื่อศึกษาปัจจัยสูตรตำรับของไมโครอิมัลชัน ได้แก่ วัฏภาคน้ำมัน (oil phase; X_1) วัฏภาคน้ำ (water phase; X_2) และสารผสมของลดแรงตึงผิว (surfactant mixture; X_3) โดยต้นแบบสูตรตำรับได้จากการคำนวณด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Design Expert[®]) โดยจากการศึกษาก่อนการตั้งตำรับพบว่า สูตรตำรับที่คำนวณได้จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สูตรตำรับต้นแบบของไมโครอิมัลชัน

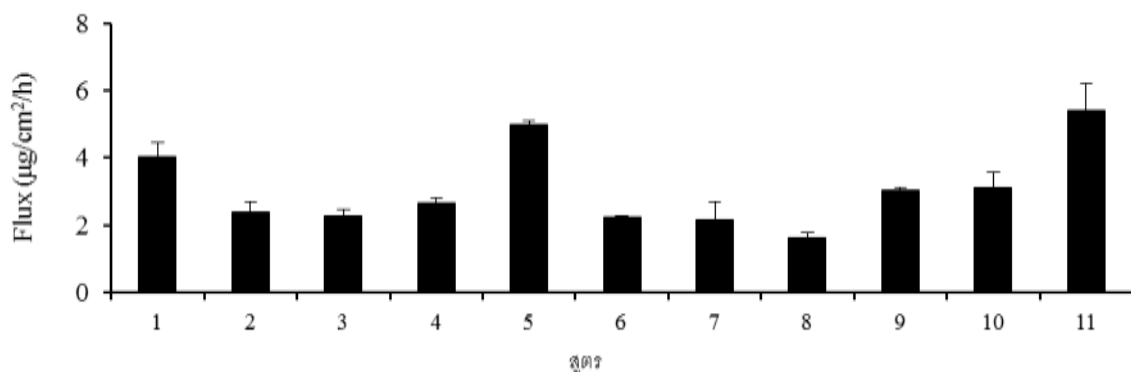
สูตรตำรับ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
น้ำมัน (%)	40	30	20	10	20	20	20	20	30	50	60
สารลดแรงตึงผิว (%)	50	50	50	50	45	55	65	70	60	40	30
น้ำ (%)	10	20	30	40	35	25	15	10	10	10	10

2.3 การศึกษาคุณลักษณะต่างๆ ของไมโครอิมัลชัน

เมื่อนำสูตรตำรับไมโครอิมัลชันต้นแบบไปศึกษาคุณลักษณะต่างๆ ได้แก่ ค่าขนาด การกระจายขนาด การนำไฟฟ้า ความเป็นกรดด่าง และปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ พบว่าได้ผลการศึกษา ดังตารางที่ 5 จากนั้นนำผลที่ได้จากการศึกษานี้ไปวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Design Expert[®]

ตารางที่ 5 ค่าขนาด การกระจายขนาด การนำไฟฟ้า ความเป็นกรดด่างของไมโครอิมัลชันต้นแบบ

สูตร	ขนาด (nm)	การกระจายขนาด	การนำไฟฟ้า ($\mu\text{s/cm}$)	ความเป็นกรดด่าง	ปริมาณแคปไซซินในตำรับ (%)
1	25.66 \pm 0.49	0.32 \pm 0.10	39.20 \pm 0.20	10.32 \pm 0.01	1.55 \pm 0.0021
2	17.20 \pm 0.64	0.13 \pm 0.04	106.30 \pm 0.20	9.97 \pm 0.01	1.60 \pm 0.0047
3	14.52 \pm 0.76	0.23 \pm 0.02	201.00 \pm 1.00	9.84 \pm 0.00	1.61 \pm 0.0137
4	18.30 \pm 1.35	0.47 \pm 0.09	288.33 \pm 0.58	9.83 \pm 0.01	1.69 \pm 0.0032
5	13.81 \pm 0.45	0.19 \pm 0.02	210.00 \pm 2.00	9.83 \pm 0.01	1.55 \pm 0.0067
6	25.55 \pm 0.85	0.18 \pm 0.06	134.57 \pm 0.70	10.00 \pm 0.01	1.54 \pm 0.0220
7	19.19 \pm 5.32	0.08 \pm 0.01	67.40 \pm 0.20	10.22 \pm 0.01	1.52 \pm 0.0026
8	22.79 \pm 2.83	0.09 \pm 0.02	41.80 \pm 0.26	10.41 \pm 0.01	1.51 \pm 0.0120
9	15.76 \pm 1.53	0.25 \pm 0.12	36.07 \pm 0.12	10.42 \pm 0.01	1.52 \pm 0.0098
10	26.20 \pm 1.51	0.45 \pm 0.05	23.07 \pm 0.21	10.26 \pm 0.01	1.49 \pm 0.0103
11	24.18 \pm 1.71	0.36 \pm 0.09	18.44 \pm 0.06	10.11 \pm 0.01	1.49 \pm 0.0103



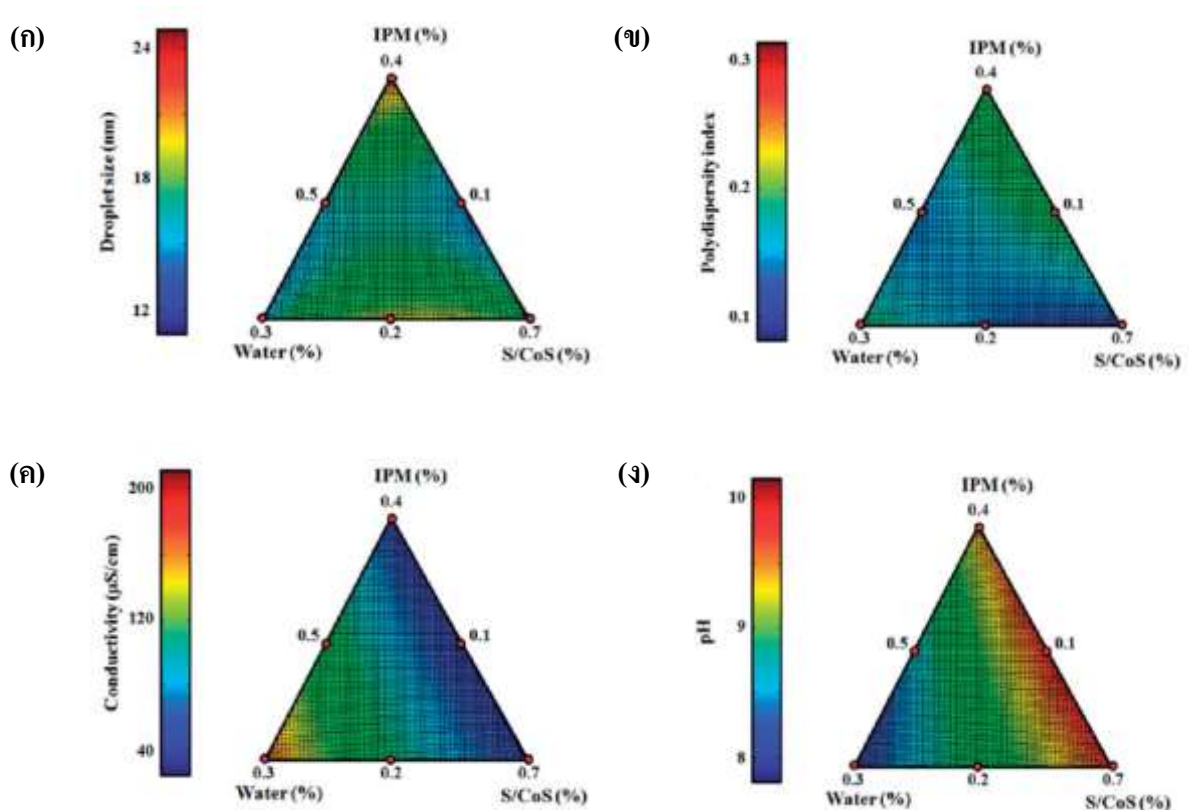
รูปที่ 8 ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับไมโครอิมัลชันต้นแบบ (n=3-5)

2.4 การศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนัง

การศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังของไมโครอิมัลชันต้นแบบแสดงดังรูปที่ 8 พบว่า สูตรตำรับที่มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังได้ดีที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ สูตรตำรับที่ 11 สูตรตำรับที่ 5 และสูตรตำรับที่ 1 ตามลำดับ

2.5 การวิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์

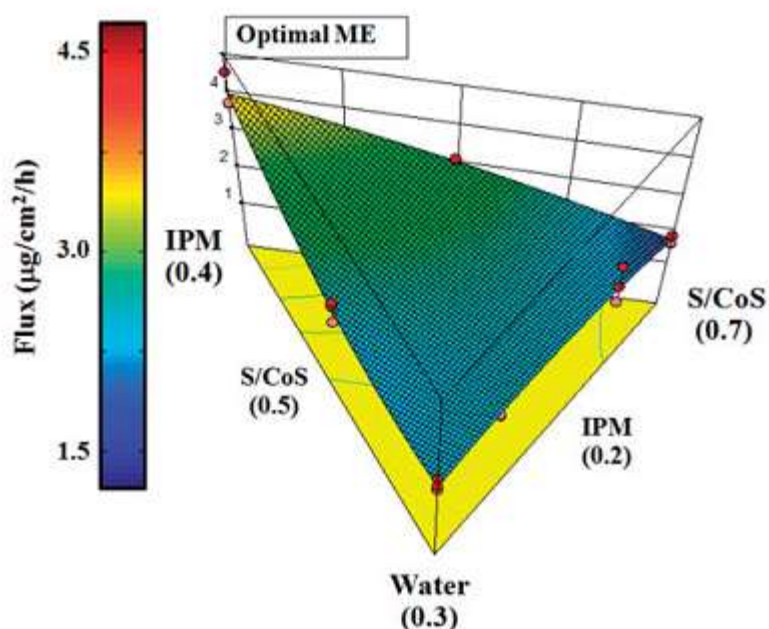
2.5.1 การสร้างพื้นผิวตอบสนอง พื้นผิวตอบสนองช่วยให้สามารถทำนายคุณลักษณะของไมโครอิมัลชันสูตรต่างๆ ได้ และช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างส่วนประกอบในตำรับและคุณลักษณะของไมโครอิมัลชันได้ นอกจากนี้ยังสามารถทำนายคุณลักษณะของไมโครอิมัลชันที่ไม่ได้เตรียมจริงได้ ซึ่งข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมาก ช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายและเวลาในการศึกษาวิจัย



รูปที่ 9 พื้นผิวตอบสนองคุณลักษณะของไมโครอิมัลชัน (ก) ขนาด (ข) การกระจายขนาด (ค) การนำไฟฟ้า (ง) ความเป็นกรดด่าง

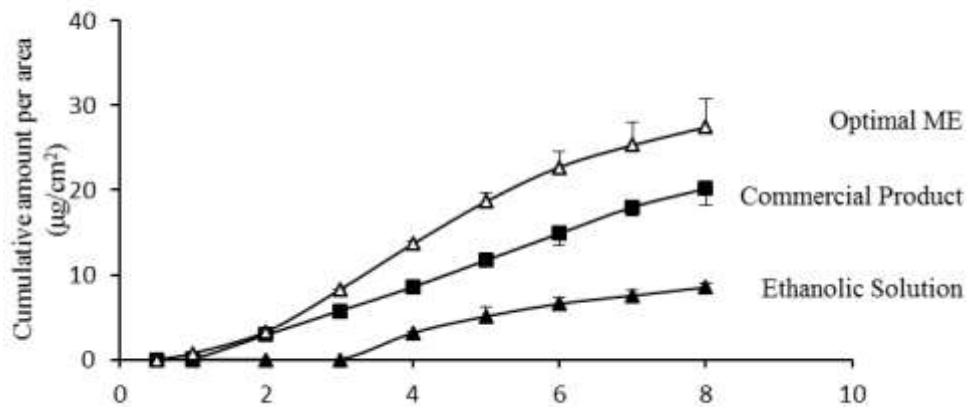
จากรูปที่ 9 แสดงพื้นผิวตอบสนองของคุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ของไมโครอิมัลชัน คั้นแบบได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด การนำไฟฟ้า และความเป็นกรดต่าง พบว่าพื้นผิวตอบสนองของ ขนาด (รูปที่ 9ก) แสดงให้เห็นว่า ไมโครอิมัลชันที่เตรียมได้มีขนาดเล็กไม่เกิน 20 นาโนเมตร มีการกระจายขนาดอยู่ในช่วงแคบไม่เกิน 0.3 (รูปที่ 9ข) มีค่าการนำไฟฟ้ามากกว่า $10 \mu\text{S}/\text{cm}$ หมายความว่าสูตรตำรับไมโครอิมัลชันที่เตรียมได้เป็นชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water microemulsions) (รูปที่ 9ค) และมีค่าความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วง 8-10 ซึ่งค่อนข้างจะเป็นด่าง (รูปที่ 9ง)

2.5.2 การคำนวณเพื่อหาสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด จากรูปที่ 10 แสดงพื้นผิวตอบสนองของอัตรา การซึมผ่านผิวหนังต่อเนื้อที่ต่อเวลาของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดพบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดที่มี คุณลักษณะทางเคมีกายภาพต่างๆ ตามความต้องการคือ มีอนุภาคขนาดเล็ก มีค่าการกระจายขนาดแคบ มี ค่าการนำไฟฟ้าและความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วงที่ทดสอบ และมีอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลา มากที่สุด จากการทำนายโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์พบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดต้องประกอบด้วย น้ำมัน: น้ำ : สารผสมสารลดแรงดึงผิว เท่ากับ 40: 10: 50



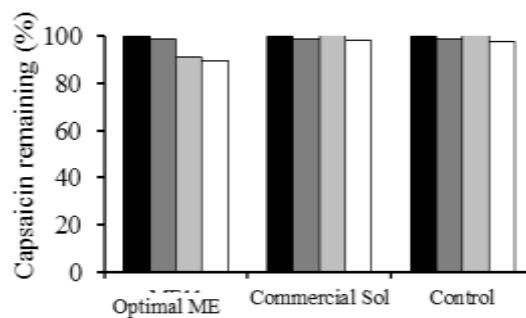
รูปที่ 10 พื้นผิวตอบสนองแสดงตำแหน่งของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด

2.5.3 การตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด นำสูตรตำรับที่ เหมาะสมที่สุดที่ได้จากการทำนายโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ไปเตรียมเป็นสูตรตำรับไมโครอิมัลชันจริง และศึกษาการซึมผ่านผิวหนังและเปรียบเทียบสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด (optimal ME) กับผลิตภัณฑ์ที่มี จำหน่ายในท้องตลาด (commercial Product) และสารละลายตัวยา (สูตรควบคุม, ethanolic solution) พบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดมีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังดีที่สุดใน



รูปที่ 11 การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด (optimal ME) กับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (commercial Product) และสารละลายด้วยยา (สูตรควบคุม, ethanolic solution)

2.6 การศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับไมโครอิมัลชัน การศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับไมโครอิมัลชัน พบว่า ไมโครอิมัลชันมีความคงตัวที่ดีตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา



รูปที่ 12 การศึกษาความคงตัวของสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด (optimal ME) กับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (commercial Product) และสารละลายด้วยยา (สูตรควบคุม, control)

3. การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง

3.1 การศึกษาก่อนตั้งตำรับ (pre-formulation study)

จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่าลิโมนีน (limonen) เป็นสารเทอร์ปีนที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาผลของเทอร์ปีนต่อคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินที่ถูกกักเก็บในอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticle; SLN) โดยในการศึกษาก่อนตั้งตำรับนี้ จะเตรียมอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งที่ประกอบด้วย 0.15% capsaicin (CAP), cetyl palmitate (CP), transcucol P (Trans P), Tween 20 (T20), Tween 80 (T80), deionized water (DI water) ในสัดส่วนคงที่ และเปรียบเทียบร้อยละของเทอร์ปีนที่ใช้เป็นสารเร่งการซึมผ่านผิวหนังจากร้อยละ 0 ถึง 15 และศึกษาคุณลักษณะทางเคมีกายภาพ (ได้แก่ ขนาดอนุภาค การกระจายขนาด ประจุ และปริมาณแคปไซซินกักเก็บในตำรับ) และศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของอนุภาคไขมันของแข็ง กำหนดให้เทอร์ปีนที่ใช้ในอนุภาคไขมันของแข็งเป็นปัจจัยสูตรตำรับ (X_n) และคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังเป็นปัจจัยตอบสนอง (Y_n) สูตรตำรับแสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งที่กักเก็บแคปไซซิน

SLN	วัตถุน้ำมัน (% w/w)				วัตถุน้ำ (% w/w)	
	CAP	CP	Trans P	Terpene	T20:T80	DI water
1	0.15	30	1.2	-	10	to 100
2	0.15	30	1.2	1	10	to 100
3	0.15	30	1.2	2	10	to 100
4	0.15	30	1.2	5	10	to 100
5	0.15	30	1.2	10	10	to 100
6	0.15	30	1.2	15	10	to 100

3.2 การศึกษาคุณลักษณะต่างๆ ของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง

3.2.1 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งที่มีการเติมลิโมนีนที่ความเข้มข้นต่างๆ แสดงในตารางที่ 7 พบว่าสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นอิมัลชันสีขาว มีกลิ่นของลิโมนีน (กลิ่นคล้ายมะนาว) และไม่พบความแตกต่างของคุณลักษณะทางกายภาพระหว่างสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งที่มีการเติมลิโมนีนที่ความเข้มข้นต่างๆ

3.2.1 คุณลักษณะทางเคมีกายภาพสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง คุณลักษณะทางเคมีกายภาพสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด ประจุ ปริมาณแคปไซซิน

กักเก็บในสูตรตำรับ แสดงในตารางที่ 7 พบว่า การเติมลิโมนีนลงในสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งมีผลให้ขนาด การกระจายขนาด ปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับ และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังแตกต่างจากสูตรตำรับที่ไม่มีลิโมนีนเป็นส่วนประกอบ

ขนาดอนุภาคของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งอยู่ระหว่าง 190-230 นาโนเมตร ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของลิโมนีน โดยขนาดของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งมีแนวโน้มลดลงเมื่อเข้มข้นของลิโมนีนเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามวิธีการเตรียม (method of preparation) อาจเป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อขนาดของอนุภาคได้เช่นกัน (Chourasia et al., 2011) มีรายงานว่าผลของลิโมนีนต่อขนาดของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากความแตกต่างของความเข้มข้นของลิโมนีนอาจมีผลกระทบต่อพลังงานที่จำเป็นสำหรับการสร้างผนังของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (energy barriers) เพื่อให้ระบบกระจายตัวมีความคงตัว (Charoenputtakun et al., 2014a)

การกระจายขนาดของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งมีค่าอยู่ระหว่าง 0.10-0.25 ซึ่งเป็นการกระจายขนาดในช่วงแคบ แสดงว่าอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งมีขนาดอนุภาคที่สม่ำเสมอ การกระจายขนาดของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่ไม่มีลิโมนีนมีความแตกต่างเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่มีลิโมนีน นอกจากนี้การกระจายขนาดของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งอาจขึ้นอยู่กับปัจจัยของวิธีการเตรียม (method of preparation) ได้เช่นกัน (Yordanov et al., 2010)







ประจุของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่ไม่มีลิโมนีนพบว่ามีความแตกต่างกับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่มีลิโมนีน อย่างไรก็ตาม ประจุรวมของทั้งระบบเกิดจากผลของประจุของส่วนประกอบในตำรับแต่ละชนิด ได้แก่ cetyl palmitate, Transcutol P, Tween 20, and Tween 80 จากตารางที่ 7 พบว่า จึงมีผลให้ประจุรวมของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งทุกสูตรตำรับมีประจุเป็นลบ ซึ่งคาดว่าน่าจะเกิดจากผลของ cetyl palmitate ที่เป็นกรดไขมัน ในขณะที่ส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ ได้แก่ Transcutol P, Tween 20, and Tween 80 เป็นสารที่มีคุณสมบัติไม่มีประจุ อย่างไรก็ตาม มีการรายงานว่าอนุภาคตัวพาที่มีประจุเป็นกลางหรือลบจะช่วยเพิ่มความสามารถในการนำส่งยาผ่านทางสมองได้ดีกว่าอนุภาคตัวพาที่มีประจุบวก (Gao and Jiang, 2006; Martins et al., 2013) นอกจากนี้ ข้อดีของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดประจุลบคือ มีความเป็นพิษน้อยกว่าชนิดประจุบวก (Kedmi et al., 2010) ดังนั้น ประจุของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งในการศึกษานี้จึงมีความเหมาะสมสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยา

ปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่มีลิโมนีนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่ไม่มีลิโมนีน ความเข้มข้นของลิโมนีนที่เพิ่มขึ้นจาก 1-15% พบว่ามีปริมาณแคปไซซินที่กักเก็บในตำรับเพิ่มขึ้นตามลำดับ จากการศึกษาที่บ่งชี้ว่า การเพิ่มความเข้มข้นของลิโมนีนสามารถช่วยเพิ่มค่าการละลายของแคปไซซินในสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งได้ ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การเติมสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังมีผลให้ความสามารถปริมาณยาที่กักเก็บในตำรับเพิ่มมากขึ้น (Badran et al., 2012; Badran et al., 2012;

Rangsimawong et al., 2014) โดยการเพิ่มความเข้มข้นของลิโมนีนในสูตรตำรับเป็นการเพิ่มความชอบไขมันให้กับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งซึ่งจะมีผลให้ตัวยาหรือสารที่ชอบละลายในน้ำมันสามารถกักเก็บอยู่ในสูตรตำรับได้เพิ่มขึ้น

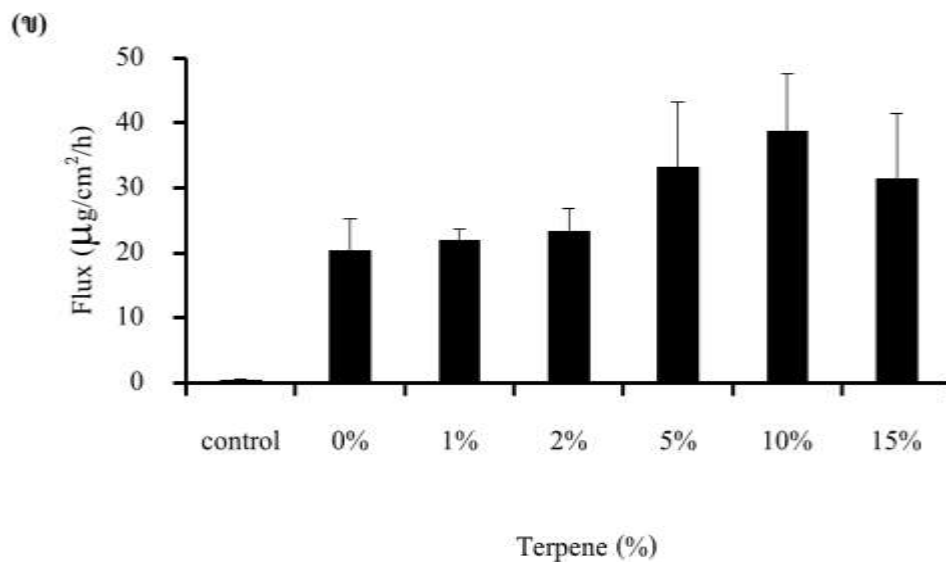
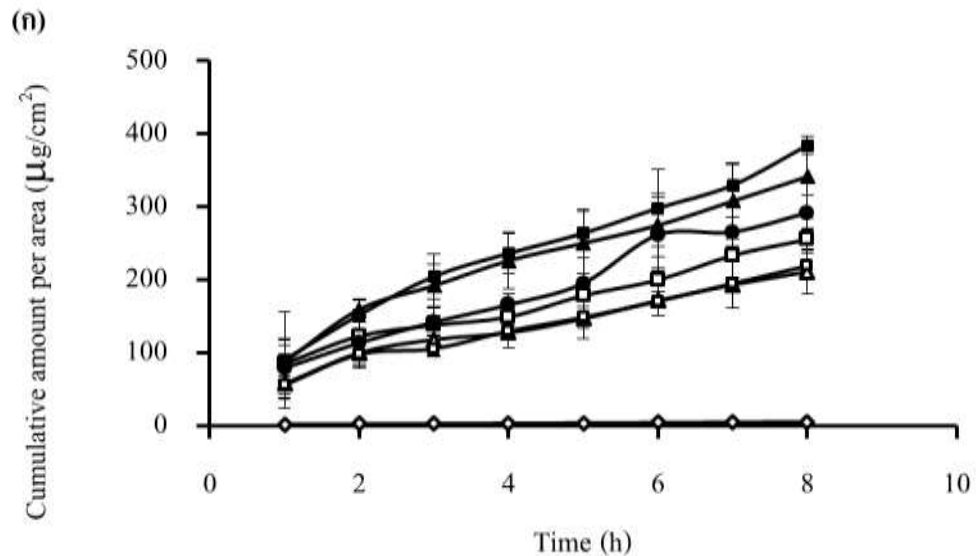
อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของลิโมนีนไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (ได้แก่ ขนาด การกระจายขนาด และประจุ)

ตารางที่ 7 คุณลักษณะต่างๆ ของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง

SLN	1	2	3	4	5	6
Physical appearance						
Size (nm)	227.21±6.92	228.42±3.95	211.17±1.04	194.33±1.07	195.83±0.75	192.37±2.11
PDI	0.25±0.02	0.18±0.02	0.12±0.00	0.12±0.01	0.10±0.01	0.10±0.01
Charge (-mV)	29.62±0.47	34.49±0.62	33.20±1.54	28.72±1.27	29.33±1.05	31.89±1.79
EE (%)	41.88±8.29	69.09±16.24	72.45±12.83	79.34±9.14	99.47±7.03	98.23±4.08
Flux (µg/cm ³ /h)	20.49±4.73	21.96±1.76	23.36±3.47	33.25±10.10	38.77±8.85	31.44±9.96

ในการศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งต่างๆ ที่เวลา 2-8 ชั่วโมง พบว่าสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งทุกสูตรตำรับมีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่าสูตรตำรับแคปไซซินที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอย่างมีนัยสำคัญ และความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่มีลิโมนีนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งชนิดที่ไม่มีลิโมนีน ดังแสดงในรูปที่ 13ก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของอนุภาคลิโพโซมที่มีลิโมนีนเป็นส่วนประกอบช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของ sodium fluorescein ที่เป็นตัวยาค้นแบบได้ (Subongkot et al., 2012; Charoenputtakun et al., 2014a) และเมื่อพิจารณาอัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลาของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งต่างๆ ที่ความเข้มข้นของลิโมนีน 0, 1, 2, 5, 10 และ 15% พบว่าความเข้มข้นของลิโมนีนเพิ่มขึ้น ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งทุกสูตรไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า การเติมเทอร์ปีนลงในสูตรตำรับเป็นประโยชน์ในการพัฒนาอนุภาคไขมันของแข็งสำหรับนำส่งแคปไซซินทางผิวหนัง

อนุภาคไขมันของแข็งที่เหมาะสมสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินได้ดีที่สุดคือ สูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งที่เติมเทอร์ปีนร้อยละ 10 ดังแสดงในรูปที่ 13ข

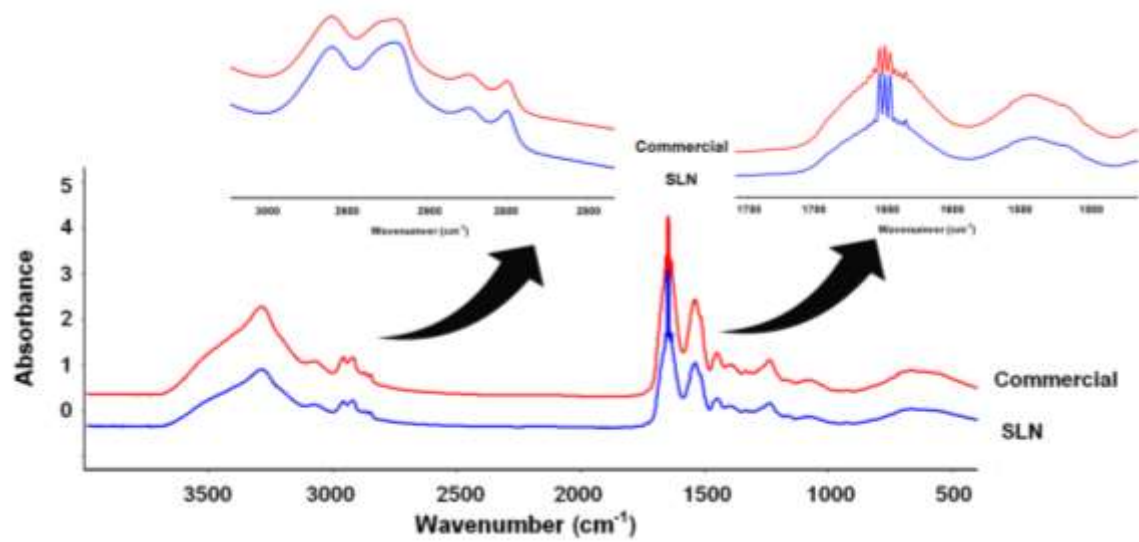


รูปที่ 13 (ก) ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งต่างๆ (◇; control solution, △; 0%, ○; 1%, □; 2%, ▲; 5%, ■; 10%, and ●; 15% terpene) (ข) อัตราการซึมผ่านผิวหนังต่อพื้นที่ต่อเวลาของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งต่างๆ เปรียบเทียบกับสูตรตำรับแคปไซซินที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (n= 3-5)

โดยกลไกการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของลิโมนีนอาจเกิดจากคุณสมบัติของลิโมนีนในการช่วยเพิ่มค่าการละลายของแคปไซซินในผิวหนัง หรือเกิดจากการเพิ่มค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคเข้าสู่ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม อย่างไรก็ตาม ลิโมนีนเป็นสารกลุ่มเทอร์ปีนที่จัดอยู่ในกลุ่มสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน

ผิวหนังในระบบเย็บเหลว (eutectic systems) เช่นกัน โดยระบบเย็บเหลวจะทำให้จุดหลอมเหลว (melting point) ของระบบลดลงจึงช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาได้ เช่น ระบบเย็บเหลวของลิโมนีนและตัวยาไอบูโพรเฟน (ibuprofen) (Stott et al., 1998)

นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเพื่อยืนยันผลของเทอร์ปีนต่อความคงตัวของอนุภาคไขมันของแข็ง โดยการนำผิวหนังที่ได้ภายหลังจากการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังไปทดสอบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไขมันของชั้นผิวหนังด้วยเครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) ดังแสดงในรูปที่ 13 โดย FT-IR spectra ของผิวหนังคราบงูในช่วงคลื่น $2800-3000\text{ cm}^{-1}$ จะแสดงหมู่ CH_2 และ CH_3 ของไขมัน และในช่วงคลื่น $1500-1700\text{ cm}^{-1}$ แสดงหมู่ amide I (C=O) และ amide II (N-H) โดย FT-IR spectra ที่หมู่ amide I และ amide II ของผิวหนังคราบงูที่ทดสอบด้วยสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งและสูตรตำรับแคปไซซินที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมีความแตกต่างกันที่พิกในช่วง 1650 cm^{-1} และ 1550 cm^{-1} ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงของ FT-IR spectra ที่หมู่ amide I และ amide II แสดงให้เห็นว่าอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของการจัดเรียงของพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ภายในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ดังแสดงในรูปที่ 14 นอกจากนี้ FT-IR spectra ที่บริเวณ 2820 and 2950 cm^{-1} ของผิวหนังที่ทดสอบด้วยสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งมีความแตกต่างจากผิวหนังที่ทดสอบด้วยสูตรตำรับแคปไซซินที่มีจำหน่ายในท้องตลาดเล็กน้อย ซึ่งในการศึกษานี้สามารถอธิบายกลไกในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสูตรตำรับอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งได้ โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงโครงสร้างของไขมันและโปรตีนภายในชั้นผิวหนังนั่นเอง (Williams and Barry, 2004) อย่างไรก็ตาม ควรทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงโครงสร้างของไขมันและโปรตีนภายในชั้นผิวหนังเพื่อยืนยันผลอีกครั้งด้วยเครื่อง Differential scanning calorimetry (DSC) หรือ X-ray diffraction ในการศึกษาครั้งต่อไป



รูปที่ 14 การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไขมันของชั้นผิวหนังด้วยเครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) ของผิวหนังกราบงู

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย/ข้อเสนอแนะ (Conclusion/suggestion)

1. การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับลิโพโซม

จากการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับลิโพโซมเพื่อบรรจุสารสกัดพริกพบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของสูตรตำรับลิโพโซมประกอบด้วย แคปไซซินร้อยละ 0.15 ฟอสโฟลิปิดร้อยละ 0.77 คอเลสเตอรอลร้อยละ 0.04 ทวิน 20 ร้อยละ 2 คอมเพอร์แลน เคดีร้อยละ 0.06 หรือ (20% mol) และลิโมนีนร้อยละ 0.5 ซึ่งสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินได้ $3.12 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

2. การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับไมโครอิมัลชัน

จากการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับไมโครอิมัลชันเพื่อบรรจุสารสกัดพริกพบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของสูตรตำรับไมโครอิมัลชันประกอบด้วย แคปไซซินร้อยละ 0.15 และอัตราส่วนร้อยละของน้ำมัน : น้ำ : สารผสมสารลดแรงตึงผิว เท่ากับ 40 : 10 : 50 ซึ่งสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินได้ $4.02 \pm 0.45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

3. การศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก: สูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็ง

จากการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งเพื่อบรรจุสารสกัดพริกพบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดของสูตรตำรับสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งประกอบด้วย แคปไซซินร้อยละ 0.15 เซทิลปาล์มิเตดร้อยละ 30 ทรานสทุคตอลไฟร้อยละ 1.2 ทวิน 20 ต่อ ทวิน 80 ร้อยละ 10 ลิโมนีนร้อยละ 10 และน้ำปราศจากไอออนเดมิให้ครบ 100 ซึ่งสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินได้ $38.77 \pm 8.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

จากการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริก ได้แก่ สูตรตำรับลิโพโซม สูตรตำรับไมโครอิมัลชัน และสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็ง พบว่าสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งมีอัตราการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินมากที่สุด ซึ่งอาจเนื่องมาจากผลของส่วนประกอบของสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งที่แตกต่างจากสูตรตำรับลิโพโซมและสูตรตำรับไมโครอิมัลชัน และผลของสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังที่มีในทุกสูตรตำรับ นอกจากนี้ ปริมาณของลิโมนีนที่เป็นส่วนประกอบของสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็งมีในค่าเข้มข้นสูงกว่าสูตรตำรับอื่น

อย่างไรก็ตาม จากการการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่เพื่อบรรจุสารสกัดพริกคือ สูตรตำรับลิโพโซม สูตรตำรับไมโครอิมัลชัน และสูตรตำรับอนุภาคไขมันของแข็ง พบว่าสูตรตำรับตัวพาสชนิดใหม่ทุกสูตรตำรับสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของแคปไซซินได้ดีกว่าสูตรตำรับที่จำหน่ายในท้องตลาดอย่างมีนัยสำคัญ

บรรณานุกรม (Bibliography)

- Badran, M., K. Shalaby and A. Al-Omrani. (2012) "Influence of the Flexible Liposomes on the Skin Deposition of a Hydrophilic Model Drug, Carboxyfluorescein: Dependency on Their Composition." The Scientific World J **2012**: 9.
- Badran, M., G. A. Shazly and M. EL-Badry (2012). "Effect of terpene liposomes on the transdermal delivery of hydrophobic model drug, nimesulide: Characterization, stability and in vitro skin permeation." AJPP **6**: 3018-3026.
- Bae, D.-H., J.-S. Shin, F.-L. Jin, G.-S. Shin and S.-J. Park (2009). "Effect of Hydrogenated Lecithin on Cytotoxicity of Liposome." Bull Korean Chem Soc **30**(2): 339-342.
- Charoenputtakun, P., B. Pamornpathomkul, P. Opanasopit, T. Rojanarata and T. Ngawhirunpat (2014a). "Terpene composited lipid nanoparticles for enhanced dermal delivery of all-trans-retinoic acids." Biol Pharm Bull **37**(7): 1139-1148.
- Chourasia, M. K., L. Kang and S. Y. Chan (2011). "Nanosized ethosomes bearing ketoprofen for improved transdermal delivery." Results Pharma Sci **1**(1): 60-67.
- Cosmetic Ingredient Review (1996). "Amended final report on the safety assessment of cocamide DEA." J Am Coll Toxicol **15**(6): 527-542.
- Dragicevic-Curic, N., D. Scheglmann, V. Albrecht and A. Fahr (2008). "Temoporfin-loaded invasomes: development, characterization and in vitro skin penetration studies." J Control Release **127**(1): 59-69.
- Duangjit, S., P. Opanasopit, T. Rojanarata and T. Ngawhirunpat (2011). "Characterization and In Vitro Skin Permeation of Meloxicam-Loaded Liposomes versus Transfersomes." Journal of Drug Delivery **2011**: 418316.
- Duangjit S., et al. (2012) Menthosomes, novel ultradeformable vesicles for transdermal drug delivery: Optimization and characterization. Biol Pharm Bull **35** (10): 1720-1728
- Duangjit, S., B. Pamornpathomkul, P. Opanasopit, T. Rojanarata, Y. Obata, K. Takayama and T. Ngawhirunpat (2014). "Role of the charge, carbon chain length, and content of surfactant on the skin penetration of meloxicam-loaded liposomes." International Journal of Nanomedicine **9**: 2005-2017.

- Elder, R. L Final report on the safety assessment of cocamide DEA, lauramide DEA linoleamide DEA, and oleamide DEA. In. J Am Coll Toxicol. 1986; New York. Mary Ann Liebert, Inc. pp.415-454.
- Fang, Y.-P., Y.-H. Tsai, P.-C. Wu and Y.-B. Huang (2008). "Comparison of 5-aminolevulinic acid-encapsulated liposome versus ethosome for skin delivery for photodynamic therapy." Int J Pharm **356**(1-2): 144-152.
- Gao, K. and X. Jiang (2006). "Influence of particle size on transport of methotrexate across blood brain barrier by polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles." Int J Pharm **310**: 213-219.
- Huang YB, Lin YH, Lu TM, Wang RJ, Tsai YH, Wu PC. (2008) Transdermal delivery of capsaicin derivative-sodium nonivamide acetate using microemulsions as vehicles. Int J Pharm **349**(1-2): 206-211.
- Jaiarj P., Jiratchariyakul W., Saichompoo S., Wongkrajang Y., Prakongpan S, Vongswan N. (1997) Capsainoids preparations and skin blood flow, Annual research abstract Mahidol University, **24**: 267.
- Jaiarj P., Saichompoo S., Wongkrajang Y., Vongswan N., Peungvicha P., Jiratchariyakul W. Cardiovascular actions of capsaicinoid extract from Thai capsicum. วารสารสมุนไพร. 1998; **5**(2)1-13.
- Lawrence, M. J. and G. D. Rees. (2000) Microemulsion-based media as novel drug delivery system. Adv Drug Deliv Rev. **45**: 89-121.
- Jeon H. S., et al. (2013) A retinyl palmitate-loaded solid lipid nanoparticle system: Effect of surface modification with dicetyl phosphate on skin permeation *in vitro* and anti-wrinkle effect *in vivo*. Int J Pharm **452** (1-2): 311-320.
- Lv Q., et al. (2009) Development and evaluation of penciclovir-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery. Int J Pharm **372** (1-2): 191-198.
- Kalil-Gaspar P, Marcuzzo S, Rigon P, Molina CG, Achaval M. (2007) Capsaicin-induced avoidance behavior in the terrestrial Gastropoda *Megalobulimus abbreviatus*: evidence for TRPV-1 signaling and opioid modulation in response to chemical noxious stimuli. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. **148**(2): 286-291.

- Kedmi, R., N. Ben-Arie and D. Peer (2010). "The systemic toxicity of positively charged lipid nanoparticles and the role of Toll-like receptor 4 in immune activation." Biomaterials **31**: 6867-6875.
- Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi (2008) A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? Clin J Pain. **24**(2): 142-154.
- Maghraby, G. M. E., B. W. Barry and A. C. Williams. (2008) "Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes." Eur J Pharm. **34**(4-5): 203–222.
- Martins, S. M., B. Sarmiento, C. Nunes, M. Lúcio, S. Reis and D. C. Ferreira (2013). "Brain targeting effect of camptothecin-loaded solid lipid nanoparticles in rat after intravenous administration." Eur J Pharm Biopharm **85**: 488-507.
- Mezei, M. and V. Gulasekharan. (1980) Liposomes: a selective drug delivery system for the topical route of administration. I. Lotion dosage form. Life Sci. **26**: 1473-1477.
- Murthy, S. N. and H. M. Shivakumar. (2010) Topical and transdermal drug delivery. In Handbook of non-invasive drug delivery system. Elsevier Inc., pp. 1-36.
- Obata Y., et al. (2010) A statistical approach to the development of a transdermal delivery system for ondansetron. Int J Pharm.; **399**: 88-93
- Ochi T, Takaishi Y, Kogure K, Yamauti I. (2003) Antioxidant activity of a new capsaicin derivative from *Capsicum annuum*. J Nat Prod. **66**(8): 1094-1096.
- Okada Y, Okajima H. (2001) Antioxidant effect of capsaicin on lipid peroxidation in homogeneous solution, micelle dispersions and liposomal membranes. Redox Rep. **6**(2): 117-122.
- Park, S. I., E. O. Lee, J. W. Kim, Y. J. Kim, S. H. Han and J. D. Kim (2011). "Polymer-hybridized liposomes anchored with alkyl grafted poly(asparagine)." J Colloid Interface Sci **364**(1): 31-38.
- Ramos A., Visozo A., Piloto J., Garcia A., Rodriguez A.A., Rivero R. (2 0 0 3) Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. J. Ethnopharmacology. **87**: 241-246.
- Rangsimawong, W., P. Opanasopit, T. Rojanarata and T. Ngawhirunpat (2014). "Terpene-containing PEGylated liposomes as transdermal carriers of a hydrophilic compound." Biol Pharm Bull **37**(12): 1936-1943.
- Stott, P. W., A. C. Williams and B. W. Barry (1998). "Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen." J Control Release **50**(1–3): 297-308.

- Tavano L., et al. (2011) Niosomes vs microemulsions: New carriers for topical delivery of Capsaicin. *Colloid Surface B.* **87**: 333-339
- T. Subongkot, P. Opanasopit, T. Rojanarata and T. Ngawhirunpat (2012). "Effect of Limonene and 1,8 Cineole on the Skin Penetration of Fluorescein Sodium Deformable Liposomes." *Adv Mat Res* **506**: 449-452.
- Tyagi P, Chancellor MB, Li Z, De Groat WC, Yoshimura N, Fraser MO, Huang L. (2004) Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical capsaicin delivery using thermosensitive hydrogel and liposomes. *J Urol.* **171**(1): 483-489.
- Williams, A. C. and B. W. Barry (2004). "Penetration enhancers." *Adv Drug Deliv Rev* **56**(5): 603-618.
- Yordanov, G., Z. Bedzhova and C. Dushkin (2010). "The effect of preparation method on the size distribution of poly(butylcyaoacrylate) nanoparticles loaded with chlorambucil." *Nanosci Nanotechnol* **10**: 162-165.
- ประชาคมวิจัย เรื่อง พริกไม่ใช่แค่...พริก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย, 2550; 73: 10-14.
 รายงานประจำปี 2547 สำนักงานนวัตกรรมแห่งชาติ กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี
 สนทยา โสสนุย, พริก Capsicuims และประโยชน์ของสาร Capsaicin , คณะวิทยาศาสตร์และ
 เทคโนโลยีการเกษตร มหาวิทยาลัยราชภัฏยะลา
 วันดี กฤษณพันธ์, สมุนไพรในสวนครัว วารสารยาสมาคมร้านขายยา สมัยที่ 11, 2546; 22 (3): 53.
 สารพริกทาแผลผ่าตัดลดเจ็บปวด คอลัมน์กระดานข่าว วารสารยา Pharmatime ฉบับ 59 ธันวาคม 2550
 หน้า 45

ผลงานวิจัยที่ได้รับ

บทความวิชาการระดับนานาชาติ

- 1 Sureewan Duangjit, Wisuta Chairat, Praneet Opanasopit, Theerasak Rojanarata, Tanasait Ngawhirunpat. Development of Comperlan KD-ethanol microemulsions for transdermal delivery of capsaicin. *Pharm Dev Technol*, 2016; 21(6): 698-705.
- 2 Sureewan Duangjit, Wisuta Chairat, Praneet Opanasopit, Theerasak Rojanarata, Tanasait Ngawhirunpat. Development, characterization and skin interaction of capsaicin-loaded microemulsion-based nonionic surfactant. *Biol Pharm Bull* 2016; 39(4): 601-610.

บทความวิชาการระดับชาติ

- 1 Sureewan Duangjit, Tassanan Nimcharoenwan, Nutch Chomya, Natthporn Locharoenrat and Tanasait Ngawhirunpat. “Development of deformable liposomes for transdermal delivery of extraction from chili pepper” *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences (IJPS)* 2015; 10 (suppl): 1124-120
- 2 Sureewan Duangjit, Chanida Pucharean, Pajeemon Yoddee, Kulda Kanlayawuttipong, Tanasait Ngawhirunpat “Effect of terpene on physicochemical properties and skin permeability of papsaicin loaded solid lipid nanoparticles” *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences (IJPS)* 2015; 11 (suppl): 124-134

การนำเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

- 1 Sureewan Duangjit, Tassanan Nimcharoen wan, Nutch Chomya, Natthporn Locharoenrat and Tanasait Ngawhirunpat. (2015). “Design and development of optimal invasomes for transdermal drug delivery using computer program” The Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference (AFPS 2015) at Rama Gardens Hotel, Bangkok, Thailand (November 25 - 27, 2015) Proceeding (Oral presentation)

การยื่นขอสิทธิบัตร

การประดิษฐ์องค์ประกอบสูตรและกระบวนการเตรียมตำรับยาทางผิวหนังที่มีลิโปโซมชนิดท

รานอินเวโซม(transinvasomes) ช่วยเพิ่มการนำส่งยา (Submitted)