

การพัฒนาตัวรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์: การเปรียบเทียบระหว่างการใช้น้ำมันแร่
และน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน



ปริญญานิพนธ์
ของ
ภักจิรา ลีสุวรรณ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
กุมภาพันธ์ 2560

การพัฒนาตัวรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์: การเปรียบเทียบระหว่างการใช้น้ำมันแร่
และน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน



ปริญญานิพนธ์
ของ
ภาคจิรา ลีสุวรรณ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

กุมภาพันธ์ 2560

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การพัฒนาตัวรับครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์: การเปรียบเทียบระหว่างการใช้น้ำมันแร่
และน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน

บทคัดย่อ
ของ
ภาคจิรา ลีสุวรรณ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
กุมภาพันธ์ 2560

ภักจิรา ลีสุวรรณ. (2560). การพัฒนาตำรับครีมโพพาโนลอล ไฮโดรคอลลอยด์: การเปรียบเทียบระหว่างการใช้ไขมันแร่ และน้ำมันรำข้าวเป็นวัตถุดิบไขมัน. ปรินูญานพนธ์ วท.ม. (วิทยาการเภสัชภัณฑ์). กรุงเทพฯ:บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.
อาจารย์ที่ปรึกษาปรินูญานพนธ์: อาจารย์.ดร. ดวงรัตน์ฐิติวิสุกุล, อาจารย์.ดร. จิตติมา มานะกิจ.

การให้โพพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ทางการรับประทานเพื่อรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารก (Infantile hemangioma) อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง การให้ยาในรูปแบบยาทาเฉพาะที่เป็นวิธีหนึ่งที่จะลดผลข้างเคียงได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อพัฒนายาโพพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ในรูปแบบอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำที่มีประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังและมีเสถียรภาพ โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ไขมันแร่และน้ำมันรำข้าวเป็นวัตถุดิบไขมัน และการใช้กรดโอเลอิกร่วมในวัตถุดิบไขมันเพื่อเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง นำไปศึกษาสมบัติทางกายภาพได้แก่ การสังเกตลักษณะภายนอก การวัดค่าความหนืดและพฤติกรรมการไหล การวัดขนาดและการกระจายของอนุภาค การปลดปล่อยยา และการซึมผ่าน และศึกษาสมบัติทางเคมี ได้แก่การวัดค่ากรด-ด่าง ตลอดจนเสถียรภาพทางกายภาพเคมีพบว่าตำรับครีมโพพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัตถุดิบไขมันมีอัตราการซึมผ่านดีที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับทั้ง 4 ตำรับ เนื่องจากกรดไขมันที่เป็นองค์ประกอบของน้ำมันรำข้าวที่คล้ายคลึงกับชั้นไขมันในผิวหนังมนุษย์และปริมาณตัวยาโพพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ในวัตถุดิบไขมันสูงกว่าตำรับอื่นๆ แต่เสถียรภาพทางกายภาพและเสถียรภาพทางเคมีไม่ดีเท่าตำรับอื่น ในขณะที่ตำรับที่มีกรดโอเลอิกเป็นส่วนประกอบในวัตถุดิบไขมันทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาส่งผลสำคัญต่ำ และมีการซึมผ่านที่ไม่ดีเนื่องจากตำรับมีความหนืดสูง แต่เสถียรภาพทางเคมีสูงกว่าตำรับที่ไม่มีกรดโอเลอิก ดังนั้นเพื่อให้ได้ตำรับครีมโพพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่มีประสิทธิภาพการซึมผ่านผิวหนังและเสถียรภาพที่ดี ตำรับอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัตถุดิบไขมันเป็นตำรับที่เหมาะสมถ้าพัฒนาเสถียรภาพของตำรับต่อไป

DEVELOPMENT OF PROPRANOLOL HCL CREAM: A COMPARISON BETWEEN USING
MINERAL OIL AND RICE BRAN OIL AS AN OIL PHASE



Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science in Pharmaceutical Product Development
at Srinakharinwirot University

February 2017

Pakjira Leesuwana. (2017). *Development of Propranolol HCl cream: A comparison between using Mineral Oil and Rice Bran Oil as an oil phase*. Master's thesis, M.S.

(Pharmaceutical Product Development). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Duangratana Shuwisitkul Dr.rer.nat., Chittima Managit Ph.D.

The systemic side effects of propranolol HCl are a disadvantage when treating Infantile Hemangioma with oral dosage forms. The systemic side effects could be reduced when preparing Propranolol HCl in the form of topical preparations. The objectives of this study were to develop and compare between using mineral oil and rice bran oil as a component of oil phase in o/w emulsion and to study effects of oleic acid as a permeation enhancer in propranolol HCl cream for the treatment of Infantile Hemangioma. There was 2% w/w of propranolol HCl in the form of o/w emulsion and was formulated in different compositions of the oil phase. The physical properties (particle size in the internal phase, viscosity, rheological behavior and appearance) and the chemical properties (pH) of propranolol HCl creams were evaluated. The releases of the drug and permeation studies were performed. Moreover, stability tests were performed to study both physical and chemical stability. The results showed that propranolol HCl cream with rice bran oil as oil phase was the greatest formulation for propranolol HCl permeation due to fatty acids in the rice bran oil and amount of propranolol HCl used in the oil phase. The fatty acids in rice bran oil are close to human fats, thus better permeation according to "like dissolves like" theory. Additionally, the amount of partitioning of the propranolol HCl in the rice bran oil phase was higher in compared to other oils. This finding found it facilitated the drug more than the permeation of rice bran oil. In contrast to permeation, the stability of propranolol HCl cream with rice bran oil was the worst. The addition of oleic acid in the oil phases could enhance chemical stability. Due to the increase in viscosity when adding oleic acid, drug permeation and drug release from the formulation with oleic acid were not satisfactory. In conclusion, the formulation of propranolol HCl cream using rice bran oil in the oil phase enhanced drug permeation through skin. The stability of the formulation should be improved to achieve an effective and stable formulation of topical dosage form.

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การพัฒนาตัวรับครีมโพรพาโนลอล ไฮโดรคอลลอยด์: การเปรียบเทียบระหว่างการใช้น้ำมันแร่และน้ำมัน
รำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน

ของ

ภาคจิรา ลีสุวรรณ

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ. จัตุรชัย เอกปัญญาสกุล)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์

คณะกรรมการสอบปากเปล่า

.....ที่ปรึกษาหลัก

.....ประธาน

(อาจารย์ดร. ดวงรัตน์ชูวิสิฐกุล)

(อาจารย์ ดร. วิภาพร เสรีเด่นชัย)

.....ที่ปรึกษาร่วม

.....กรรมการ

(อาจารย์ดร. จิตติมามานะกิจ)

(อาจารย์ดร. ดวงรัตน์ชูวิสิฐกุล)

.....กรรมการ

(อาจารย์ดร. จิตติมามานะกิจ)

.....กรรมการ

(อาจารย์ดร. วีรวัฒน์ธีรณะชัยดีกุล)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดร. ศุภิมน ตันวิเชียร)

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จตามความมุ่งหมายได้ด้วยความอนุเคราะห์จาก อาจารย์ ดร. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และอาจารย์ ดร. จิตติมา มานะกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งได้กรุณามาดูแลการดำเนินงานวิจัยทุกขั้นตอน และรับฟังคำปรึกษาพร้อมทั้งให้คำแนะนำในการแก้ปัญหาต่างๆ หรือข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงในความเมตตาของอาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ทั้งสองท่านไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. วิภาพร เสรีเด่นชัย ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. วีรวัฒน์ ตีระณะชัยดีกุล และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมณต์ นวิเชียร ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่านที่มอบความรู้ และทักษะอันเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัย ให้สามารถทำงานวิจัยครั้งนี้ได้สำเร็จ

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่าน ที่ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกการเบิกจ่ายสารเคมีและอุปกรณ์ตลอดการวิจัย

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำงานวิจัยครั้งนี้ ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

และสุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่สนับสนุน และเป็นกำลังใจในการศึกษาตลอดมา

ภาคจิรา ลีสุวรรณ

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญของการวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์.....	1
ขอบเขตการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
ตัวแปรที่ศึกษา.....	2
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	3
สมมุติฐานในการวิจัย.....	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
โรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารก.....	4
โพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับการรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารก.....	6
อิมัลชัน รูปแบบครีม.....	7
ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง.....	11
กรดโอเลอิก.....	13
น้ำมันรำข้าว.....	13
3 ระเบียบและวิธีวิจัย.....	17
อุปกรณ์และสารเคมี.....	17
การเตรียมตำรับครีม.....	18
การตรวจสอบและวิเคราะห์คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของตำรับ.....	19
การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในครีม.....	19
การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ.....	20
การทดสอบการซึมผ่านของตัวยาสำคัญ.....	20
การทดสอบเสถียรภาพของตำรับครีม.....	21
การศึกษาเปรียบเทียบความชอบของยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับภาคน้ำ- และวัฏภาคน้ำมันชนิดต่างๆ.....	21

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4 ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย.....	22
สมบัติทางกายภาพ และสมบัติทางเคมี.....	22
การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ.....	26
การซึมผ่านผิวหนัง.....	28
การศึกษาเสถียรภาพของตำรับโพรพานอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม.....	30
การศึกษาความเสถียรภาพของตัวยาสำคัญ.....	34
5 สรุปผลการวิจัย.....	36
บรรณานุกรม.....	37
ภาคผนวก.....	43
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	58

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงสูตรสำหรับการพัฒนาตำรับยา Propranolol HCl ในรูปแบบ o/w อิมัลชันครีม...	18
2 แสดงสภาวะการทดสอบความคงสภาพของตัวยาสำคัญภายในตำรับครีม.....	21
3 แสดงสมบัติทางกายภาพ และทางเคมีของตำรับโพรพรานอลอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม ที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน.....	23
4 แสดงร้อยละการแตกตัวของปริมาณตัวยาสำคัญในครีมแต่ละตำรับที่มีค่า pH แตกต่างกัน.....	24
5 แสดงค่าความหนืด (cP) ของโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมัน- ต่างชนิดกัน.....	25
6 แสดงค่าขนาดและการกระจายของอนุภาคของโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มี- วัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน.....	26
7 แสดงร้อยละของปริมาณยาที่สามารถละลายในชั้นน้ำ.....	28
8 แสดงร้อยละของปริมาณยาที่สามารถละลายในชั้นน้ำมัน.....	29
9 แสดงกรดไขมันในผิวหนังมนุษย์ ไชปลาวาฟ และในน้ำมันรำข้าว.....	30
10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของสมบัติทางกายภาพ และสมบัติทางเคมีของ โพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน หลังทดสอบเสถียรภาพ.....	31
11 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคครีมหลังทดสอบเสถียรภาพ.....	32
12 แสดงค่าความหนืดของโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน หลังทดสอบเสถียรภาพ.....	33
13 แสดงปริมาณสาระสำคัญของตำรับโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมัน ต่างชนิดกันที่สภาวะและเวลาต่างๆ.....	35
14 แสดงค่า pH และร้อยละของการแตกตัวของตัวยาสำคัญในตำรับ โพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีม ที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน.....	49

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงStructure of Propranolol Hydrochloride.....	6
2 แสดงโครงสร้างของผิวหนัง.....	12
3 แสดงสีของวัฏภาคน้ำมันชนิดต่างๆ (ก) มิเนรอลลอย (ข) น้ำมันรำข้าว (ค) มิเนรอลลอยแลโอเลอิคเอซิด และ(ง) น้ำมันรำข้าวและโอเลอิคเอซิด.....	23
4 แสดงพฤติกรรมกลไลของโพรพานอลอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม- ที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน.....	25
5 แสดงอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของโพรพานอลอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม- ที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกันในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง.....	27
6 แสดงการซึมผ่านของตัวยาสำคัญในโพรพานอลอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม- ที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน.....	29
7 แสดงพฤติกรรมกลไลของวัฏภาคน้ำมันทั้ง 4 ชนิด.....	44
8 แสดงพฤติกรรมกลไลของโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาค น้ำมันที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4 วัฏจักร.....	44
9 แสดงพฤติกรรมกลไลของโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก เป็นวัฏภาคน้ำมัน ที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4 วัฏจักร.....	45
10 แสดงพฤติกรรมกลไลของโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาค น้ำมัน ที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2และ 4วัฏจักร.....	45
11 แสดงพฤติกรรมกลไลของโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรด โอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมันที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4วัฏจักร.....	46
12 กราฟแสดงสมการเส้นตรงของตัวยาสำคัญ ในตัวทำละลาย mobile phase methanol 30: acetonitrile 30: buffer (pH 3) 40 ที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC.....	46
13 กราฟแสดงสมการเส้นตรงของตัวยาสำคัญในตัวทำละลาย phosphate buffer pH 7.4 ที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC.....	47

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
14 กราฟแสดงสมการเส้นตรงของตัวยาลำคัญในตัวทำละลายเมทานอลที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค UV-Visible spectrophotometer UV-1601 ที่ 289 นาโนเมตร.....	47
15 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก).....	50
16 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก).....	51
17 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก).....	52
18 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก).....	53
19 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน (4 วันจักร).....	54
20 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (4 วันจักร).....	55
21 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน (4 วันจักร).....	56
22 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตำรับโพรพานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (4 วันจักร).....	57

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของการวิจัย

โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ (PropranololHCl) เป็นยาในกลุ่มเบต้าบล็อเกอร์ใช้รักษาโรคในกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจนิยมนำมาใช้ในการรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารก (Infantile hemangioma) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบหลอดเลือด พบมากในเด็กทารก โดยยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ที่ใช้ในการรักษาเนื้องอกหลอดเลือดในทารกนี้ ให้อาการบรรเทาอาการทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ตามมาได้^[1] มีงานวิจัยที่พัฒนายาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ โดยพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบยาเฉพาะที่ซึ่งจะทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงได้โดยเตรียมยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบยาขี้ผึ้ง (ointment) ที่ความเข้มข้น 1% w/w โดยยาเตรียมดังกล่าวสามารถลดขนาดของก้อนหรือหยุดการเจริญเติบโตของโรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารก^[2] จากงานวิจัยที่ศึกษาต่อยอดจากงานวิจัยข้างต้นพบว่าหากพัฒนายาให้อยู่ในรูปแบบอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w emulsion) เป็นรูปแบบที่เหมาะสมที่สุดสำหรับยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ เมื่อเปรียบเทียบกับยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (w/o emulsion) และอิมัลเจล^[3]

เนื่องจากยังไม่พบการศึกษาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์จากตำรับยาเฉพาะที่จึงได้ทำการศึกษาต่อเนื่องเพื่อพัฒนาตำรับยาให้มีประสิทธิภาพการซึมผ่านที่ดี และจากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าน้ำมันรำข้าวซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่สพนิยมใช้เพื่อเป็นน้ำมันตัวพาน้ำมันหอมระเหยเข้าสู่ผิวหนัง^[4] และน้ำมันรำข้าวยังได้ถูกนำมาประยุกต์ในทางเภสัชกรรมและเวชสำอางต่างๆ โดยเฉพาะในรูปแบบอิมัลชัน^[5] รวมไปถึงพบว่ากรดโอเลอิก (oleic acid) มีความเป็นที่นิยมในการนำมาใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน^[6] จึงได้มีแนวคิดที่จะพัฒนายาเฉพาะที่ในรูปแบบครีม o/w อิมัลชัน โดยการปรับเปลี่ยนวัตถุดิบน้ำมันในตำรับครีมจากน้ำมันแร่ มาเป็นน้ำมันรำข้าวเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพด้านการซึมผ่าน และศึกษาเปรียบเทียบกับกราดโอเลอิก ในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่านในตำรับด้วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาตำรับโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ครีม ที่มีประสิทธิภาพด้านการซึมผ่านของตัวยาสำคัญที่ดี และมีเสถียรภาพ

2. เพื่อศึกษาผลการการซึมผ่านของตัวยาสำคัญ ในใช้น้ำมันรำข้าวในการเป็นวัสดุภาคน้ำมันเปรียบเทียบกับกรใช้น้ำมันแร่เป็นวัสดุภาคน้ำมัน

3. เพื่อศึกษาผลของการใช้ กรดโอเลอิก ในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน เปรียบเทียบกับตำรับที่ไม่มีสารเพิ่มการซึมผ่านในตำรับ

ขอบเขตการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) โดยศึกษาเปรียบเทียบสมบัติทางกายภาพและทางเคมี ของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมชนิด o/w อิมัลชัน ที่มีวัสดุภาคน้ำมันต่างชนิดกัน ได้แก่ น้ำมันแร่ น้ำมันแร่กับโอเลอิกแอซิด น้ำมันรำข้าว และน้ำมันรำข้าวกับโอเลอิกแอซิดโดยสมบัติที่ศึกษา ได้แก่ สมบัติทางกายภาพภายนอกซึ่งสังเกตได้ด้วยตาเปล่า การทดสอบความหนืดและพฤติกรรมการไหลวัดขนาดและการกระจายของอนุภาคทดสอบสมบัติทางเคมี ได้แก่ การวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง ศึกษาหาปริมาณสารสำคัญในตำรับ จากนั้นทดสอบประสิทธิภาพของตำรับด้วยการทดสอบการปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรน และทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง ศึกษาเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating and cooling cycle และศึกษาเสถียรภาพทางเคมีโดยใช้อุณหภูมิสูงคงที่เป็นเวลา 8 สัปดาห์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ตำรับโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีประสิทธิภาพโดยตัวยาสำคัญสามารถซึมผ่านได้ดี และมีเสถียรภาพ

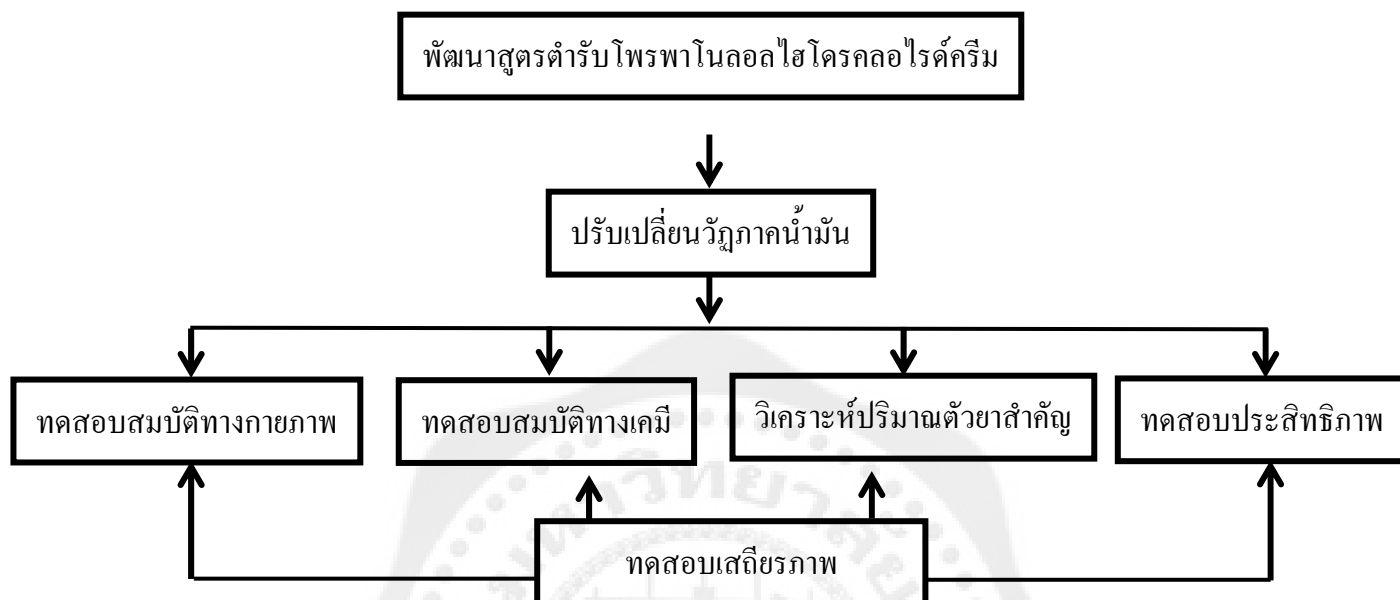
2. ทราบประสิทธิภาพและประโยชน์ของการใช้น้ำมันรำข้าวในการเป็นสารช่วยทางเภสัชกรรมในวัสดุภาคน้ำมันของอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ

ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรต้น: สารช่วยทางเภสัชกรรมในวัสดุภาคน้ำมัน

ตัวแปรตาม: สมบัติต่างๆของตำรับ ได้แก่ สมบัติทางเคมี สมบัติทางกายภาพ อัตราการปลดปล่อยของตัวยาสำคัญ การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง และเสถียรภาพของตำรับ

กรอบแนวคิดในการวิจัย



สมมุติฐานในการวิจัย

1. การปรับเปลี่ยนวัฏภาคน้ำมันมีผลต่อสมบัติต่างๆ ของตำรับโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ รวมถึงมีเสถียรภาพที่ดีและมีประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังในหลอดทดลองที่ดี
2. การใช้น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมันอาจมีผลในการเพิ่มประสิทธิภาพด้านการซึมผ่านของตัวยาสำคัญในตำรับครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมชนิดอิมัลชันน้ำมันในน้ำ
3. การใช้กรดโอเลอิกในตำรับอาจมีผลต่อสมบัติต่างๆ และประสิทธิภาพของตำรับโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีม

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. โรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารก^[7-9]

โรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารกเป็นเนื้องอกของเส้นเลือดที่พบบ่อยในช่วงทารก อัตราส่วนในการเกิดโรคต่ออัตราการเกิดของเด็กทารกมีอัตราส่วน 1 ต่อ 100 โดยเนื้องอกชนิดนี้มีขนาดโตขึ้นอย่างรวดเร็วหลังการเกิด และหยุดโตหลังจากนั้น โดยขนาดจะค่อยๆ เล็กลงเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น มักพบบ่อยในทารกแรกเกิดชนชาติคอเคเซียน (caucasian) โอกาสการเกิดในทารกเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย โดยเฉพาะทารกที่คลอดก่อนกำหนดและมีน้ำหนักตัวน้อย อาจพบในทารกที่เกิดในมารดาอายุมากและมีภาวะรกเกาะต่ำ ตำแหน่งเกิดโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ ศีรษะ ลำคอ ลำตัว แขน และขา ส่วนใหญ่แล้วมักพบก่อนเดียว ร้อยละ 20 พบได้หลายตำแหน่ง ส่วนใหญ่แล้วมักตรวจไม่พบหลังเกิดแต่ค่อยๆ ปรากฏชัดเจนขึ้นหลังจาก 2-3 สัปดาห์ต่อมา ลักษณะเป็นก้อนสีแดง นูน (raised erythema) โดยที่ชนิดของ hemangioma แบ่งเป็น ชั้นลึก (deep) ชั้นพื้นผิว (superficial) หรือ มีทั้งสองชนิดร่วมกัน (combined)

กลไกในการเกิดโรคยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจนผลของการศึกษาพบว่า highly expressed ของ glucose transporter isoform 1 (GLUT1) และ placenta associated vascular antigens (Fc-gammareceptor II, merosin, และ Lewis Y antigen) เมื่อเยื่อเซลล์ endothelium ในระยะ proliferative และ involution phase ซึ่งในภาวะปกติไม่พบ marker เหล่านี้

ระยะการเจริญเติบโตของเนื้องอกหลอดเลือด ดังนี้

1. Proliferative phase: ก้อนเนื้องอกจะโตขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะเวลา 4-6 เดือน ลักษณะผิวจะแดงมาก ขนาดโตขึ้นทั้งชั้นพื้นผิวและชั้นลึก ชั้นลึกอาจมีขนาดโตขึ้นได้ถึงอายุ 2 ปี
2. Stationary phase: ก้อนเนื้องอกมีขนาดเท่าเดิม ไม่โตขึ้น
3. Involuting phase: ระยะนี้ก้อนเนื้องอก สามารถคงอยู่ได้นานถึง 5-6 ปี ลักษณะที่สำคัญคือสีก้อนจะคล้ำและจางลง ร้อยละ 50 ของเด็กที่มีภาวะนี้หายได้เมื่ออายุ 5 ปี ร้อยละ 70 ของเด็กที่มีภาวะนี้หายได้เมื่อ อายุ 7 ปี ร้อยละ 90 ของเด็กที่มีภาวะนี้หายได้เมื่ออายุ 9 ปี

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีภาวะแทรกซ้อนตามมา ร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยอาจมีร่องรอยการเปลี่ยนแปลง ของผิวหนังเหลืออยู่เช่น การเปลี่ยนสีของผิวหนังบริเวณก้อน แปลเป็น ก้อนพังผืดไขมัน (fibro-fatty) ร่องรอยของเส้นเลือด (telangiectasia)

ภาวะแทรกซ้อน อาการที่อาจเกิดได้ คือ ulceration มักเกิดในช่วงการเติบโตของของก้อน อาจพบภาวะเลือดออกได้ เกร็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด และ fibrinogen ต่ำ และหัวใจล้มเหลวแบบ high output เนื่องจากการมีการ ลัดของระบบไหลเวียนของเลือด

เป้าหมายของการรักษา เป้าหมายหลักในการรักษาโรคก็เพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตหรือการทำงานของอวัยวะที่สำคัญบกพร่องหรือเพื่อป้องกันภาวะผิดปกติจากการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังเมื่อการดำเนินของโรคสงบ และลดภาวะความวิตกกังวลของพ่อแม่และครอบครัว

การรักษา

การรักษาโรคเนื้องอกของหลอดเลือดในทารก มีวิธีการรักษาได้หลายวิธีดังนี้

1. การใช้ยารักษา

1.1 รักษาด้วยยาในกลุ่ม corticosteroid และ imiquimod ทั้งรูปแบบรับประทานและใช้ภายนอก แต่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา เช่น พัฒนาการในการเจริญเติบโตของทารกช้ากว่าปกติ กัดการทำงานของต่อมหมวกไต ความดันโลหิตสูง และเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนในบางราย

1.2 การใช้ยากกลุ่ม beta-blocker โดยการให้ยาในรูปแบบของการรับประทาน ได้แก่ propranolol, timolol, atenolol, acevutolol และ nadolol กลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน โดยมีสมมติฐานคือ ยามีฤทธิ์ยับยั้ง adrenergic มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสีก้อนเนื้องอกและคลำพบก้อนเนื้องอกนุ่มขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรก ของการให้ยาแต่พบผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้คือหัวใจเต้นช้าลง ความดันโลหิตต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ หลอดลมหดเกร็ง

1.3 การใช้ยา vincristine ใช้เมื่อผู้ป่วยล้มเหลวหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา steroid โดย vincristine มีฤทธิ์ยับยั้งกลไก mitotic spindle microtubule ทำให้เซลล์เนื้องอกตายโดยมีผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นคือเส้นประสาทส่วนปลายผิดปกติ (peripheral neuropathy) ท้องผูก ปวดเกร็ง กระสับกระส่าย ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์

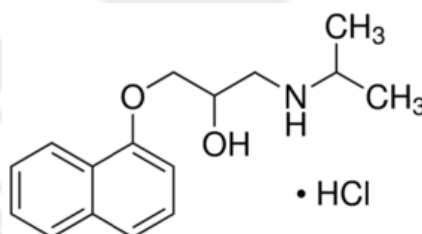
1.4 การใช้ยา interferon ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเส้นเลือด (anti-angiogenesis) ซึ่งมีผลทำให้ลดการแบ่งตัวของเซลล์ endothelium จากการลด (downregulating) fibroblast growth factor ปัจจุบันเนื่องจากยานี้มีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาทคือสมองพิการแบบ spastic diplopia จึงไม่นำมาใช้

2. การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอก โดยส่วนใหญ่จะทำตอนอายุ 3-5 ปี ซึ่งมักพบผลข้างเคียงจากการผ่าตัด เช่น อาการเลือดออกจากการผ่าตัด เนื่องจากเป็นเนื้องอกที่มีเส้นเลือดอยู่มาก

3. การรักษาด้วยเลเซอร์ ทุก 2-4 สัปดาห์ จำนวนครั้งขึ้นกับขนาดของเนื้องอก

2. โพรพานอลไฮโดรคลอไรด์กับการรักษาโรคหลอดเลือดในทารก

โพรพานอลไฮโดรคลอไรด์มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ น้ำหนักโมเลกุล เท่ากับ 295.84 หลอมเหลวที่อุณหภูมิ $162^{\circ}C - 165^{\circ}C$ มีลักษณะทางกายภาพ เป็นผงผลึกสีขาว สามารถละลายได้ในน้ำและแอลกอฮอล์ ละลายได้น้อยในคลอโรฟอร์ม และไม่ละลายในอีเทอร์ ค่า pKa เท่ากับ 9.5 การเก็บรักษาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ต้องเก็บในภาชนะที่ปิดสนิทและป้องกันแสง ณ. อุณหภูมิห้อง ($25^{\circ}C$) ^[10] สารละลายโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์สามารถสลายตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของ isopropylamine side-chain ร่วมกับความเป็นกรดเพิ่มขึ้นโดยจะเกิดการเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายซึ่งสารละลายโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์คงสภาพได้ดีที่สุดที่สภาวะกรดและสลายตัวอย่างรวดเร็วที่สภาวะต่าง ^[3]



ภาพประกอบ 1 แสดงโครงสร้างของยาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ ^[10]

เภสัชวิทยาทางคลินิก

ยาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ เป็น nonselective, beta-adrenergic receptor-blocking agent ไม่มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ แต่จะไปแย่งจับกับ beta-adrenergic receptor เมื่อ beta-receptor sites ถูกยับยั้งด้วยโพรพานอลแล้ว chronotropic, inotropic, and vasodilator responses ต่อ beta-adrenergic ก็จะลดลงตามสัดส่วน ^[10]

โดยยาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์เป็นที่นิยมนำมาเป็นยาใช้รักษาอาการของโรคหลอดเลือดในทารก แต่กลไกการออกฤทธิ์ต่ออาการของโรคยังไม่ทราบเป็นที่ชัดเจน มีสมมติฐานคือยามีฤทธิ์ยับยั้ง adrenergic มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสีและคล้ำก่อนนุ่มขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการให้ยา และอีกกลไกที่อาจเป็นไปได้คือทำให้ growth factor เช่น vascular endothelial growth factor เกิด down-regulation และเพิ่ม up-regulation ของ cellular apoptosis ทำให้เซลล์ตาย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้คือหัวใจเต้นช้าลง ความดันโลหิตต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ หลอดลมหดเกร็ง ขนาดการให้ยาอยู่ในปริมาณระหว่าง 1-3 มก./กก./วัน หรือขนาดเฉลี่ย 2 มก./กก./วัน แบ่งให้สามเวลา ข้อห้ามการใช้ของยาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์คือ ไม่ควรใช้ในทารกหรือเด็กที่มีภาวะ cardiogenic shock, sinus bradycardia, hypotension, greater than first, degree heart block, heart failure, asthma, hypersensitivity เนื่องจากยามีผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ ^[9]

การรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือดในทารกด้วยยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์โดยการรับประทาน พบมีอาการไม่พึงประสงค์ตามมา เนื่องจากได้มีรายงานการศึกษาทดลองทางคลินิกได้พบว่า ระหว่างการทดลองรักษาผู้ป่วย ด้วยการให้ยาทางการรับประทานในปริมาณ 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 4 เดือน พบว่าการรักษาให้ผลที่ดี แต่มีผู้ป่วยบางรายที่อาการไม่พึงประสงค์ เช่น arterial hypotension^[1] จึงมีการพัฒนาให้ยาในรูปแบบยาเตรียมที่เป็นขี้ผึ้งโดยมีโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ปริมาณ 1% w/w ในตำรับ เพื่อลดอาการข้างเคียงของการให้ยาในรูปแบบรับประทาน โดยทานละ 2 ครั้ง โดยหลังจากการทดสอบพบว่า ยาสามารถลดขนาดของก้อนหรือหยุดการเจริญเติบโตลงได้ภายใน 6 เดือนแต่จากผลการศึกษาที่ได้วิเคราะห์ให้ได้ว่าระยะเวลาที่ยาสามารถออกฤทธิ์รักษา เป็นช่วงเวลาเดียวกับที่ก้อนเนื้องอกสามารถหายได้เอง จึงต้องมีการศึกษาการเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาสำคัญทางผิวหนัง และพัฒนารูปแบบตำรับยาที่ใช้เฉพาะที่ต่อไป^[2]

3. อิมัลชัน รูปแบบครีม^[11-14]

ครีม เป็นอิมัลชันชนิดหนึ่งที่ประกอบด้วยของเหลวตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปแบ่งเป็นวัฏภาคภายในและวัฏภาคภายนอก โดยที่ทั้งสองวัฏภาคนั้นไม่ละลายเข้ากัน และถูกทำให้ละลายเข้ากันจนเป็นเนื้อเดียวกันด้วยการเติมสารก่ออิมัลชัน (emulsifier) โดยทั่วไปแล้วครีมจะประกอบไปด้วย วัฏภาคน้ำมันและวัฏภาคน้ำโดยวัฏภาคน้ำในครีมไม่ได้ประกอบด้วยน้ำเพียงอย่างเดียว จะมีสารอื่นกระจายตัวอยู่ด้วยอาจประกอบไปด้วยสารต่างๆที่สามารถละลายในน้ำได้ เช่น สารเพิ่มความชุ่มชื้น สารเพิ่มความหนืด สารกันเสีย และสารเติมแต่งสี กลิ่น รส เป็นต้น และวัฏภาคน้ำมันในครีมก็จะประกอบด้วยน้ำมันเป็นหลักโดยมีทั้งน้ำมันที่เป็นของเหลว ได้แก่ fix oil, volatile oil, น้ำมันแร่ (mineral oil) เป็นต้น และน้ำมันที่เป็นของแข็ง ได้แก่ ไขมัน(fat) หรือไขแข็ง(waxes) เป็นต้น หรืออาจประกอบด้วยยาหรือสารต่างๆที่ละลายในน้ำมัน เช่นวิตามินบางชนิด และสารต้านออกซิเดชัน(antioxidant)

กลไกการเกิดอิมัลชัน

เกิดจากการทำให้ของเหลว 2 ชนิด ทั้งที่เป็นน้ำ และน้ำมัน แตกตัวออกจากกัน กระจายเป็นหยดขนาดเล็กๆ เพื่อช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างของเหลว 2 ชนิด สามารถทำได้ด้วยการใช้แรงกล เช่น การผสม (mixing) ด้วยเครื่องผสม (mixer) การโฮโมจีไนซ์ (homogenization) ด้วยเครื่องโฮโมจีไนซ์ (homogenizer) เครื่องบดคอลลอยด์ (colloid mill) โดยที่การจะทำให้เกิดอิมัลชันคงตัว เพื่อไม่ให้แยกชั้นเมื่อตั้งทิ้งไว้ ต้องมีการเติมสารก่ออิมัลชัน เพื่อลดแรงตึงผิวของของเหลวทั้งสองส่วน

สารก่ออิมัลชัน (emulsifier)

คือสารที่ใช้ลดแรงตึงผิว (surface tension) ของของเหลว โดยช่วยป้องกันอิมัลชันไม่ให้แยกเป็นชั้น ซึ่งโมเลกุลของสารก่ออิมัลชัน มีทั้งส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ

(hydrophobic) โดยจะหันส่วนที่ชอบน้ำเข้าหาน้ำ และหันส่วนที่ไม่ชอบน้ำเข้าหาน้ำมัน เกิดเป็นฟิล์มหุ้มส่วนที่เป็นวัฏภาคภายในไว้

วัฏภาคภายในของอิมัลชันมีผลต่อการกระจายตัวของของเหลวในระบบ วัฏภาคภายในควรมีขนาดอยู่ในช่วง 0.1-10 ไมครอนจะทำให้ระบบมีเสถียรภาพและหากจัดแบ่งอิมัลชันตามขนาดของอนุภาคของวัฏภาคภายในจะแบ่งออกได้เป็น 3 แบบ ได้แก่

1. อิมัลชัน (emulsion)

เป็นอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในอยู่ในช่วง 0.25-10 ไมครอน ซึ่งหากมองด้วยตาเปล่าจะเห็นอิมัลชันชนิดนี้มีสีขาวขุ่นเหมือนสีของน้ำมันสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดตามการกระจายตัวของวัฏภาค ได้แก่

1.1 อิมัลชัน สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ

1.1.1 อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) มีน้ำมันเป็นวัฏภาคภายใน และมีน้ำเป็นวัฏภาคภายนอก สามารถล้างออกง่ายด้วยน้ำ นิยมใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เนื่องจากไม่เหนียวเหนอะหนะ

1.1.2 อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (w/o) มีวัฏภาคภายในเป็นน้ำ และมีวัฏภาคภายนอกเป็นน้ำมัน ซึ่งอิมัลชันชนิดนี้ล้างน้ำออกยาก นิยมให้เป็นครีมกันแดด หรือเครื่องสำอางกันน้ำ เนื่องจากล้างออกด้วยน้ำได้ยาก

1.2 อิมัลชันแบบซับซ้อน (multiple emulsions) สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ

1.2.1 อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันในน้ำ (w/o/w): มีการกระจายตัวของอิมัลชัน แบบ น้ำในน้ำมันในวัฏภาคน้ำอีกทีหนึ่ง

1.2.2 อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำในน้ำมัน (o/w/o): มีการกระจายตัวของ simple อิมัลชัน แบบน้ำมันในน้ำ ในวัฏภาคน้ำมันอีกทีหนึ่ง

2. ไมโครอิมัลชัน (Microemulsion)

เป็นอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายใน ระหว่าง 10-75 นาโนเมตร ทำให้เมื่อมองด้วยตาเปล่าจะเห็นลักษณะเป็นโปร่งใส (transparent) หรืออาจเห็นเป็นโปร่งแสง (translucent) เนื่องจากขนาดหยดของอนุภาคมีขนาดเล็กมาก อาจพบได้ในรูปแบบของของเหลวใส หรือเจลใสที่เป็นกึ่งแข็ง

3. นาโนอิมัลชัน (Nanoemulsion)

เป็นอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในอยู่ในช่วง 100-600 นาโนเมตร อาจมีชื่อเรียกได้หลายชื่อ เช่น มินิอิมัลชัน (miniemulsion) อิมัลซอยด์ (emulsoid) และทรานส์ลูเซนต์ อิมัลชัน (translucent อิมัลชัน) เป็นต้น เป็นอิมัลชันที่มีความโปร่งใส มีเสถียรภาพ ไม่เกิดการแยกชั้นแบบครีมมิง (creaming) นิยมใช้ในระบบนำส่งยาและผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

ครีมเป็นอิมัลชันที่มีความหนืดสูงกว่าโลชั่น เนื่องจากครีมประกอบไปด้วยสารที่เป็นไขแข็ง และกรดไขมัน (fatty acid or fatty alcohol) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดความหนืด และบางครั้งอาจใช้สารเพิ่มเนื้อครีม หรือใส่สารเพิ่มความหนืดร่วมด้วย

Interfacial phenomena กับแรงตึงผิว (interfacial tension) ที่ทำให้เกิดอิมัลชัน^[15]

Interfacial phenomena เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นระหว่างพื้นผิวของสารต่างชนิดกันที่มาสัมผัสกันเกิดเป็นแรงตึงผิวโดยที่แรงดังกล่าวกระทำต่อพื้นผิวของสารซึ่งแรงตึงผิวเป็นสมบัติอย่างหนึ่งของของเหลว ความตึงผิวทำให้ผิวน้ำของของเหลวเป็นแผ่นฟิล์มบางๆ คลุมของเหลวข้างในไว้ โดยของเหลวแต่ละชนิดจะมีค่าแรงตึงผิวที่แตกต่างกันไป และอีกหนึ่งปัจจัยที่มีผลต่อแรงตึงผิวก็คือ อุณหภูมิ ซึ่งเมื่ออุณหภูมิที่สูงขึ้นจะส่งผลให้แรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลของของเหลวมีค่าลดลง เป็นเหตุให้แรงตึงผิวของของเหลวมีค่าลดลงตามไปด้วย และการที่หยดของเหลวจะคงสมดุลได้ภายในหยดของของเหลวจะต้องมีความดันเพื่อทำให้เกิดแรงดันต่อแรงตึงผิว

ในกรณีที่ของเหลวต่างชนิดกันค่าแรงตึงระหว่างผิว (interfacial tension) ที่แตกต่างกันจะทำให้ของเหลวทั้งสองชนิดนี้ไม่สามารถรวมเข้าด้วยกันเนื่องจากการที่สารจะรวมเข้าด้วยกันองค์ประกอบและความเข้มข้นของของเหลวต้องมีความใกล้เคียงกัน จึงต้องทำการลดค่าแรงตึงระหว่างผิว ที่เกิดขึ้น เพื่อให้ของเหลวทั้งสองชนิดรวมเข้าด้วยกันได้ ดังนั้นในการเกิด อิมัลชัน เราจึงต้องใช้สารลดแรงตึงผิว เพื่อลดแรงตึงผิวระหว่างของเหลวซึ่งเป็นตัวช่วยที่ทำให้เกิดความต่อเนื่องของอนุภาคทั้งสองทำให้ทั้งสองอนุภาคเข้ารวมตัวกัน โดยโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวจะเข้าไปเรียงตัวหันส่วนที่มีขั้วเข้าหาน้ำ และหันด้านที่ไม่มีขั้วเข้าหาน้ำมันจากนั้นโมเลกุลของของเหลวรวมตัวกันเป็นไมเซลล์ (micelle)

ซึ่งสารที่จะนำมาใช้ลดแรงตึงผิวนั้น ควรมีสมบัติ คือ

1. ต้องมี surface activity ที่ดี สร้างแรงตึงผิวได้ต่ำ สามารถ migrate พื้นผิวของของเหลวได้ และต้องประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำ และส่วนที่ไม่ชอบน้ำในตัวเอง เพื่อที่จะสามารถทำให้ทั้งน้ำและน้ำมันรวมตัวเข้าด้วยกัน

2. พื้นผิวต้องเป็นฟิล์มที่สามารถรวมกับสารตัวอื่นๆได้

3. โมเลกุลต้องมีความสามารถในการดูดซับ โดยการดูดซับ คือ ลักษณะของโมเลกุลจากสภาวะปกติไปสู่สภาวะที่ยึดติดบนพื้นผิวของสารอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งการดูดซับเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการสะสมตัวของสาร หรือความเข้มข้นของสารที่บริเวณพื้นผิวหรือระหว่างผิวน้ำ (interface) ปัจจัยสำคัญในการบอกชนิดของกระบวนการดูดซับจะพิจารณาจากแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลที่ถูกดูดซับกับผิวของสารดูดซับ

4. ต้องสามารถ migrate interface ได้รวดเร็วพอเพื่อให้มั่นใจว่าแรงตึงระหว่างผิว มีค่าต่ำในขณะที่เกิด อิมัลชัน

สารก่ออิมัลชันเป็นสารละลายที่มีความพิเศษ ถ้าละลายในน้ำมันจะเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำมัน ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลที่ต่ำ แต่ถ้าเป็นสารก่ออิมัลชันที่ชอบน้ำ ให้เป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ จะมีโมเลกุลขนาดใหญ่ แต่ถ้าใช้ร่วมกันทั้งสองชนิดจะทำให้อิมัลชันมีความเสถียรมากขึ้นกว่าการใช้เพียงอย่างเดียว

จากการศึกษาสมบัติของสารลดแรงตึงผิวจากงานวิจัย พบว่าการสารก่ออิมัลชันมีผลต่อเสถียรภาพและความหนืดของผลิตภัณฑ์ โดยงานวิจัยศึกษาเกี่ยวกับกับผลิตภัณฑ์ สเปรดพอกทอง พบว่าสารก่ออิมัลชันมีผลต่อสมบัติทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ สามารถทำให้เนื้อพอกทองกับส่วนผสมต่างๆ เข้ากันได้ดี เมื่อเทียบกับสูตรที่ไม่มีสารก่ออิมัลชันแล้วพบว่าสูตรที่ใช้สารก่ออิมัลชันมีเสถียรภาพสูงกว่า มีความหนืดค่อนข้างดี^[16] นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งงานวิจัยที่ให้ผลสอดคล้องกับทฤษฎี ว่าการใช้สารลดแรงตึงผิวร่วมกันสองชนิดจะทำให้ อิมัลชัน มีความเสถียรมากขึ้นกว่าการใช้เพียงอย่างเดียว จากงานวิจัยศึกษาผลของการใช้สารก่ออิมัลชันที่ชอบน้ำ ได้แก่ Tween 80 กับสารก่ออิมัลชันที่ชอบไม่ชอบน้ำ ได้แก่ Span 20 ในการพัฒนาสูตรอิมัลชันน้ำมันกานพลูในน้ำ พบว่าทำให้อนุภาคเฉลี่ยไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุการเก็บ เนื่องจากโดยโครงสร้างตัวทำอิมัลชันที่นำมาใช้ร่วมกันทำให้เกิดการเรียงตัวของอิมัลชันรอบอนุภาคน้ำมันที่แน่นมากจนเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความเสถียรของอิมัลชัน^[17]

การประเมินสมบัติต่างๆ ของตำรับครีม^[12]

โดยการประเมินสมบัติทางกายภาพและทางเคมีหลักๆ ที่ควรประเมินได้แก่

1. สมบัติทางกายภาพ ได้แก่ ความหนืดและพฤติกรรมการไหล ขนาดและการกระจายของอนุภาค และลักษณะทางกายภาพภายนอก
2. สมบัติทางเคมี ได้แก่ การวัดค่ากรด-ด่าง

การทดสอบเสถียรภาพ^[11-12]

การทดสอบเสถียรภาพจัดว่าเป็นการทดสอบที่มีความสำคัญมาก ทั้งนี้ก็เพื่อศึกษาว่าผลิตภัณฑ์นั้นๆ จะสามารถเก็บไว้ได้นาน หรือเมื่อเผชิญกับสภาวะแวดล้อมต่างๆ แล้วจะยังสามารถคงสภาพได้เหมือนกับตอนที่เป็นผลิตภัณฑ์ใหม่ได้หรือไม่ โดยทั่วไปแล้วหากทดสอบเสถียรภาพในสภาวะปกติอาจต้องใช้เวลาในการทดสอบนาน ทำให้อาจเกิดความไม่สะดวกหลายๆ อย่าง จึงได้มีการทดสอบภายใต้สภาวะเร่ง โดยจะสร้างสถานการณ์เลียนแบบโดยการเร่งด้วย อุณหภูมิ แสง ความชื้น ซึ่งจะสามารถรู้ระยะเวลาในการทดสอบได้

1. การทดสอบเสถียรภาพภายใต้สภาวะเร่งด้วยอุณหภูมิ โดยใช้อุณหภูมิต่ำ สลับสูง ในการทดสอบ แบ่งเป็น 2 ลักษณะ คือ

1.1 heating cooling cycle: เก็บครีมนิเวศในตู้เย็น 4°C สลับกับการนำเข้าสู่ตู้อบ ที่ 45°C แล้วนำมาประเมินผล

1.2 freeze and thaw cycle: เก็บในช่องแช่แข็ง -20°C จากนั้นนำเข้าสู่ตู้อบที่ 25°C แล้วนำมาประเมินผล

2. การทดสอบเสถียรภาพภายใต้สภาวะเร่งด้วยแสงซึ่งแสงอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสี กลิ่น หรืออาจทำให้เกิดปฏิกิริยาทางเคมีของส่วนประกอบในสูตรตำรับได้

3. การทดสอบเสถียรภาพภายใต้สภาวะเร่งโดยใช้แรงโน้มถ่วงโลก ด้วยการปั่นเหวี่ยง (centrifuge) หรือการเขย่าจะทำให้แรงการตกตะกอนของตำรับได้

4. ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ^[18-19]

ผิวหนังของคนเราแบ่งออกได้เป็น 3 ชั้น (ภาพประกอบ 2) คือ

1. หนังกำพร้า (epidermis)

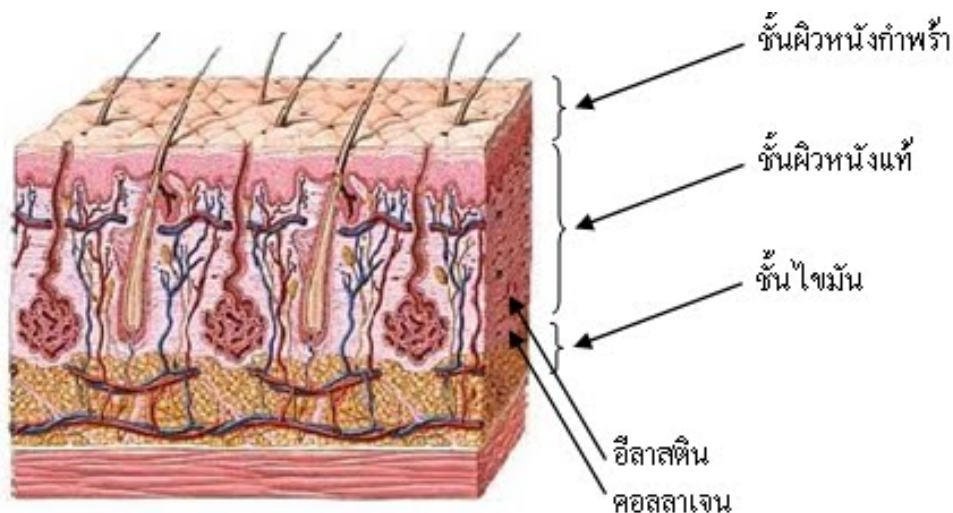
เป็นผิวหนังที่อยู่ ชั้นบนสุด มีลักษณะบางมาก ประกอบไปด้วยเซลล์เรียงซ้อนกันเป็นชั้นๆ อีก 5 ชั้น โดยเซลล์ชั้นในสุด ได้แก่ stratum basal ซึ่งอยู่ติดกับหนังแท้ ซึ่งจะแบ่งตัวเติบโตขึ้นแล้วค่อยๆ เลื่อน มาทดแทนเซลล์ที่อยู่ชั้นบนจนถึงชั้นบนสุด ได้แก่ชั้นชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) แล้วก็กลายเป็นขี้ไคลหลุดออกไปนอกจากนี้ในชั้นหนังกำพร้ายังมีเซลล์เรียกว่า เมลานิน ปะปนอยู่ด้วย เมลานินมีมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับบุคคลและเชื้อชาติ จึงทำให้สีผิวของคนแตกต่างกันไป ในชั้นของหนังกำพร้าไม่มีหลอดเลือดเส้นประสาท และต่อมต่างๆ นอกจากเป็นทางผ่านของรูเหงื่อ เส้นขน และไขมัน เท่านั้น

2. หนังแท้ (dermis)

เป็นผิวหนังที่อยู่ชั้นล่าง ถัดจากหนังกำพร้า และหนากว่าหนังกำพร้ามากผิวหนังชั้นนี้ ประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagen) และอีลาสติน (elastin) หลอดเลือดฝอย เส้นประสาท กล้ามเนื้อเส้นขน ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ และรูขุมขนกระจายอยู่ทั่วไป

3. ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (hypodermis)

เป็นชั้นในสุดของผิว ส่วนประกอบหลักคือไขมัน ชั้นนี้มีหน้าที่ในการนำอาหารมาเลี้ยงผิว ขั้วถ่ายของเสีย และปรับอุณหภูมิ ซึ่งหัวใจสำคัญคือ เซลล์ไขมัน หรือ adipocyte ซึ่งมีหน้าที่ให้พลังงานและเป็นตัวควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ทั้งยังเป็นตัวรับแรงกระแทกเมื่อมีการกระทบกระเทือนจากภายนอก



ภาพประกอบ 2 แสดงโครงสร้างของผิวหนัง

ที่มา: <https://bodysystemm.wikispaces.com>

จากโครงสร้างของผิวหนังนั้น ยาสามารถดูดซึมผ่านเข้าผิวหนังได้ 3 วิธี

1. การดูดซึมผ่านทางต่อมเหงื่อ ซึ่งเป็นรูขุมขนที่อยู่ติดกับต่อมไขมัน ซึ่งเป็นช่องทางผิวหนังที่เปิดช่องและสารสามารถผ่านได้แต่ช่องทางเปิดนี้มีน้อยเมื่อเทียบกับพื้นที่ของผิวหนังทั้งหมด และช่องทางนี้เหมาะสำหรับสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีขั้ว

2. การดูดซึมผ่านเซลล์ของชั้นสตราตัมคอร์เนียม โดยสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กสามารถแทรกตัว และแพร่ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) ได้ โดยระหว่างเซลล์ผิวหนังชั้นนี้ มีชั้นไขมันเรียงตัวสลับกับชั้นน้ำและมีกรดไขมันบางชนิด เช่น cholesterol glucosylceramide และ ceramide อยู่ด้วย โดยยาที่ละลายในน้ำ และน้ำมันจะสามารถแพร่ผ่านไปตามช่องว่างนี้

3. ดูดซึมผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ ซึ่งโดยปกติเซลล์ของผิวหนัง จะมีโครงสร้างของเซลล์เรียงต่อกันเหมือนอิฐและยึดติดกันด้วยไขมันผ่านรูขุมขน โดยยาอาจซึมผ่านเข้ามาตามช่องเปิดที่ร่างกาย ขับเหงื่อและของเสียสู่ภายนอกร่างกาย

การนำส่งยาผ่านทางผิวหนังนั้นเป็นวิธีใช้ที่ง่ายสะดวก และยาไม่ถูกกำจัดออกทางตับ หลีกเลียง firstpass metabolism นอกจากนี้การนำส่งยาผ่านผิวหนังทำให้ผู้ป่วยมีการบาดเจ็บจากการใช้ยาได้น้อยกว่าแบบฉีด พบว่าการซึมผ่านทางผิวหนังนั้นเกิดโดยกระบวนการแพร่ ซึ่งสารจะเคลื่อนที่จะบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำ แต่ผิวหนังมีคุณสมบัติในการป้องกันสารเข้าออก โดยผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ประกอบไปด้วย cholesterol free fatty acid และ ceramides วางตัวเป็นชั้นๆ องค์ประกอบเหล่านี้ล้วนเป็นตัวกีดขวาง และเป็นอุปสรรคในการซึมผ่านผิวหนัง ซึ่งการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังนิยมใช้กรดไขมันที่ไม่อิ่มตัวในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน^[20]

5. กรดโอเลอิก (Oleic acid)

กรดโอเลอิก(Oleic acid)มีชื่อทางเคมีว่า octadecenoic acid มีจำนวนคาร์บอน 18 อะตอม มีพันธะคู่ (double bond) 1 อัน ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 9 จัดเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว (monounsaturated fatty acid, MUFA) เป็นกรดไขมันที่ร่างกายสามารถสร้างได้เอง น้ำมันที่มีกรดโอเลอิกจะได้มาจากการกระบวนการหมักทางชีวภาพจากพืชที่มีกรดโอเลอิก ซึ่งกรดโอเลอิกมีความทนต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันทั้งที่อุณหภูมิห้องและที่อุณหภูมิสูงได้ดีกว่ากรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acid, PUFA)^[21] นอกจากนี้กรดโอเลอิกเป็นกรดไขมันที่พบมากที่สุดเนื้อเยื่อไขมันของมนุษย์^[22] ส่วนมากจะนิยมใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง โดยมีความเสถียรต่อการเกิด oxidation และมีความสามารถในการเป็นสาร emollient ได้^[20] จากการศึกษากลไกการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังแบบ *in vivo* study ของกรดโอเลอิกพบว่า กรดโอเลอิกเพิ่มการซึมผ่านด้วยการรบกวนโครงสร้างชั้นไขมันในผิวหนังและ extracellular ผ่านช่องทางขนาดเล็กของผิวหนัง ทำให้สามารถเพิ่มอัตราการซึมผ่านได้^[23] และผลการศึกษาเกี่ยวกับอิทธิพลของกรดโอเลอิกเมื่อใช้ร่วมกับ propylene glycol ในการเป็น co-enhancer ต่อการซึมผ่านผิวหนังของยา tenoxicam ในรูปแบบเจล พบว่ากรดโอเลอิกมีความเหมาะสมในการใช้เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านของยา และเมื่อใช้ร่วมกับ propylene glycol ยิ่งทำให้การซึมผ่านดียิ่งขึ้น^[24]

6. น้ำมันรำข้าว^[4] [25-35]

น้ำมันรำข้าวเป็นน้ำมันที่สกัดได้จากรำข้าวซึ่งเป็นส่วนที่ถูกสีออกจากข้าวเปลือกหลังจากการเก็บเกี่ยว ซึ่งข้าวเป็นพืชเศรษฐกิจสำคัญของไทยและอีกหลายประเทศในทวีปเอเชีย เดิมรำข้าวใช้เป็นส่วนของผสมของอาหารสัตว์ต่อมาได้มีการนำเอารำข้าวไปสกัดเป็นน้ำมันรำข้าวเพื่อใช้ในอุตสาหกรรมอาหารในประเทศไทยมีการผลิตน้ำมันรำข้าวเพื่อใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร น้ำมันรำข้าวเป็นแหล่งสะสมของ โปรตีน ไขมัน วิตามินอี และสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีประโยชน์ที่สำคัญได้แก่ แกมมาโอไรซานอล(γ -oryzanol) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ^[25] ในน้ำมันรำข้าวมีสารต้านอนุมูลอิสระตามธรรมชาติที่สำคัญ 3 ชนิด ได้แก่

1. วิตามินอี กลุ่มโทโคฟีรอล (Tocopherol)

วิตามินอีเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญในร่างกาย ช่วยเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกัน เพิ่มจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว และแอนติบอดีรักษาสมดุลของกลไกการทำงานของฮอร์โมนในร่างกายให้ปกติ รักษาโรคโลหิตจาง โดยเฉพาะในทารกแรกเกิดที่มีเม็ดเลือดแตก บำรุงร่างกาย รักษาโรคขาดสารอาหาร หากได้รับวิตามินอีก็มักได้รับไขมันด้วย เนื่องจากวิตามินอีสามารถละลายได้ดีในไขมัน ช่วยรักษาอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ จากสาเหตุการตีบตันของหลอดเลือดทำให้กล้ามเนื้อขาดออกซิเจน และใช้เป็นส่วนของเครื่องสำอางประเภทครีมสำหรับลดริ้วรอย และจุดด่างดำ เนื่องจากเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และช่วยกำจัดเซลล์ที่ตายแล้ว และสารอนุมูลบริเวณจุดด่างดำได้ดี

2. วิตามินอี กลุ่มโทโคไตรอินอล (Tocotrienols)

โทโคไตรอินอลจากการศึกษาพบว่ามีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็ง ลดโคเลสเตอรอลในเลือด LDL-C, apo-B, thromboxane B2 และ platelet factor IV โดยเฉพาะ γ -tocotrienol และ δ -tocotrienol จะมีฤทธิ์สูงมากในการลดโคเลสเตอรอลในเลือด และใน thromboembolic disorders ส่วน desmethyl-tocotrienol และ didesmethyl-tocotrienol ก็ลดโคเลสเตอรอลได้ดีเช่นกัน

3. แกมมาโอริซานอล (γ -oryzanol)

แกมมาโอริซานอลพบมากในผิวของเมล็ดข้าวกล้องหรือที่เรียกว่ารำข้าว และสามารถพบสารแกมมาโอริซานอลได้เฉพาะในน้ำมันรำข้าวเท่านั้น โดยแกมมาโอริซานอลเป็นสารที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับวิตามินอีในการต้านอนุมูลอิสระ และยังเป็นสายโซ่ธรรมชาติที่ดีในการป้องกันการเกิดออกซิเดชัน (Antioxidant) ของน้ำมัน ที่สำคัญสามารถป้องกันการออกซิเดชันของกรดไขมันอิ่มตัวได้ดีกว่าวิตามินอีกลุ่มโทโคฟีรอล และกลุ่มโทโคไตรอินอลช่วยปรับสมดุลของระดับฮอร์โมนในสตรีวัยทอง ลดอาการวูบวาบ (Hot flashes) ป้องกันแสงยูวี ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น ใช้ด้านการอักเสบ

การศึกษาทางด้านวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับน้ำมันรำข้าวเทียบกับน้ำมันจากพืชชนิดอื่น พบว่าการเพิ่มจำนวนของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับน้ำมันรำข้าวขึ้นเรื่อยๆ โดยศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของน้ำมันรำข้าว และการประยุกต์ใช้ในรูปแบบต่างๆ และพบว่า น้ำมันรำข้าวได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในรูปแบบต่างๆ มากมาย เช่น ยารักษาโรค (pharmaceutical) เครื่องสำอาง (cosmetic) และโภชนเภสัช (nutraceutical) โดยในปัจจุบันมีการนำน้ำมันรำข้าวมาใช้ประโยชน์โดยใช้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอาง^[26] และใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์สปา เพราะมีสารต้านอนุมูลอิสระสูง ช่วยต่อต้านการเกิดออกซิเดชันของเซลล์ผิวหนังทำให้สามารถชะลอการเกิดริ้วรอยได้ และยังมีสมบัติในการป้องกันแสงยูวีและทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น โดยมีสมบัติพิเศษคือสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี^[4]

น้ำมันรำข้าวมีประโยชน์ทางการแพทย์คือสามารถบรรเทาอาการของวัยหมดประจำเดือน โดยมีการศึกษาพบว่าร้อยละ 90 ของหญิงในวัยหมดประจำเดือนที่บริโภคน้ำมันรำข้าว สามารถช่วยลดอาการวูบวาบที่เกิดจากอาการวัยทองได้ โดยเชื่อว่าสารแกมมาโอริซานอลในน้ำมันรำข้าว สามารถช่วยลดอาการดังกล่าว และยังสามารถช่วยลดโคเลสเตอรอลในร่างกาย ทำให้ช่วยลดและป้องกันการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหลอดเลือดและหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูงได้ และที่น่าสนใจก็คือ น้ำมันรำข้าวเป็นแหล่งของโทโคฟีรอลและโทโคไตรอินอลซึ่งทั้งสองล้วนมีฤทธิ์ด้านการกลายพันธุ์ (antimutagenic) ที่สามารถต้านอนุมูลอิสระจึงสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งได้ นอกจากนี้ยังได้รับการยอมรับว่าเป็นสารที่ดีต่อผิว ทำให้ผิวมีสุขภาพดี โดยทำให้ผิวมีความชุ่มชื้น ต่อต้านการเสื่อมของผิวหนัง ลดการเกิดริ้วรอย และสามารถป้องกันแสงแดดได้ และสามารถเป็นสารเสริมสร้างภูมิคุ้มกัน (immune booster)

โดยมีการวิเคราะห์ว่าหากรับประทานอาหารที่ปรุงด้วยน้ำมันรำข้าวจะสามารถทำให้ร่างกายมีสารต้านอนุมูลอิสระที่จะต่อสู้กับโรคได้ และท้ายที่สุดเชื่อว่ามีผลดีต่อการทำงานของต่อมไร้ท่อ โดยไปช่วยทำให้การทำงานของฮอร์โมนดีขึ้น^[27]

ในด้านของผลต่อผิวหนังพบว่าผลิตภัณฑ์จากน้ำมันรำข้าวในรูปแบบต่างๆ อาทิเช่น ครีมบำรุงผิวผสมน้ำมันรำข้าวสกัดและนำไปทดสอบความชุ่มชื้นเปรียบเทียบกับครีมพื้นฐานธรรมดาในอาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ก็พบว่าครีมที่มีส่วนผสมของน้ำมันรำข้าวมีความสามารถในการเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับครีมที่ไม่มีส่วนผสมของน้ำมันรำข้าว^[28] และในรูปแบบของ นาโนอิมัลชัน ได้ถูกทำการทดลองใช้ในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง 5 คน เป็นผู้หญิงอายุ 21-30 ปีและผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 4 คน เป็นผู้ชาย 1 คน และ ผู้หญิง 3 คน อายุระหว่าง 28-56 ปี เปรียบเทียบกับในอาสาสมัครสุขภาพดีทั่วไป 17 คน เป็นผู้หญิงอายุ 20-29 ปีโดยใช้ Corneometer CM 820, Sebumeter SM 810 และ Skin-pH-meter PH 900 พบว่าสามารถให้ผลที่ดีในด้านการเป็นสารเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังได้อย่างมีนัยสำคัญ^[29] และผลจากการทดสอบประสิทธิภาพการต่อต้านริ้วรอยของผลิตภัณฑ์เจล และครีมที่มีส่วนผสมของน้ำมันรำข้าวในรูปแบบ นิโอโซม (niosomes) พบว่า หลังจากทดสอบเจลและครีมที่มีส่วนผสมของ นิโอโซมจากน้ำมันรำข้าวที่สกัดแบบไม่บริสุทธิ์ ในกระต่ายทดลอง จากการทำ close patch test การตรวจสอบด้วยการทำ mexameter และสังเกตด้วยตาเปล่าพบว่าไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงใดๆ จึงได้นำไปทดสอบในอาสาสมัครจำนวน 30 คน ด้วย corneometer cutometer visiometer และ mexameter และพบว่าสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิวหนังได้ เพิ่มความยืดหยุ่นให้แก่ผิวหนังและลดความหยابกร้านของผิวหนังภายใน 28 วัน^[30]

นอกจากนี้ น้ำมันรำข้าวยังมีสมบัติด้านความสามารถป้องกันรังสีจากแสงแดด จึงเชื่อว่าอาจช่วยลดปัจจัยเร่งจากแสงแดดต่อการเกิดของโรคได้ โดยมีข้อมูลสนับสนุนเกี่ยวกับประสิทธิภาพต่างๆ ของน้ำมันรำข้าวจากการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลการต้านรังสีจากแสงแดดจากการพัฒนาในรูปแบบต่างๆ เช่น จากการศึกษาพัฒนาน้ำมันรำข้าวและน้ำมันเมล็ดราสเบอรี่สกัดในผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดดในรูปแบบ lipid nano carriers โดยใช้ โดยที่น้ำมันทั้งสองชนิดล้วนมีสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ โดยมีจุดประสงค์เพื่อนำไปพัฒนาเป็นเครื่องสำอางป้องกันแสงแดด ซึ่งพบว่าหลังจากได้ทำการพัฒนาแล้วในด้านความคงของสภาพของตำรับพบหยดน้ำมันที่ค่อนข้างมีเสถียรภาพ โดยผลิตภัณฑ์รูปแบบดังกล่าวที่ใช้มีประสิทธิภาพการกักเก็บสารป้องกันรังสี UV ได้ดี โดยหลังจากการทดสอบฤทธิ์การต้านรังสีในหลอดทดลองพบว่าสูตรครีมกันแดดที่มีส่วนผสมของน้ำมันรำข้าวมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และสามารถดูดซับรังสี UVA และ UVB ได้^[31] และเอกลักษณ์ที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นส่วนผสมในรูปแบบ

ของนาโนแคปซูลที่มีแกนเป็นไขมัน (lipid-core nanocapsules) ในไฮโดรเจล (hydrogel) ที่ได้นำมาทดลองการต้านการอักเสบจากรังสี UV ในหนูทดลองพบว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวสามารถต้านการเกิดการอักเสบบวมแดงจากรังสี UVB ในหนูได้^[32]

เนื่องจากตำรับยาครีมที่ต้องการพัฒนานั้นกับผิวหนัง ในส่วนของอาการแพ้และอาการระคายเคืองที่ได้ศึกษามาพบว่า การศึกษาพิษวิทยาของน้ำมันรำข้าวในหลอดทดลอง (*in vitro* study) ผลการทดลองพบว่าการใช้น้ำมันรำข้าวกับผิวหนัง ไม่ก่อให้เกิดอาการแพ้ หรือระคายเคือง และไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อดวงตา^[33] จึงสรุปได้ว่าหากนำมาใช้ร่วมในตำรับจะมีความปลอดภัยต่อผู้ใช้ และในด้านการศึกษาสมบัติทางกายภาพของน้ำมันรำข้าวที่ใช้เป็นส่วนผสมในเกสซ์ภัณฑ์ต่างๆ พบว่าได้มีการพัฒนาเกสซ์-ภัณฑ์ในรูปแบบของ benzophenone เจลครีม (gel-cream) โดยมีน้ำมันรำข้าวเป็นส่วนผสม หลังการพัฒนาพบว่าตำรับที่มีส่วนผสมของน้ำมันรำข้าว มีผลต่อการกระจายตัวของเจลครีม โดยทำให้กระจายตัวได้ดี^[34] และหากเมื่อนำไปพัฒนาในรูปแบบครีม น้ำมันรำข้าวอาจต้องสัมผัสกับความร้อนซึ่งอาจมีผลต่อเสถียรภาพของตำรับครีม จึงได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพโดยเปรียบเทียบกับน้ำมันปาล์มพบว่า ที่อุณหภูมิ 30-90°C ความหนืดของน้ำมันลดลงตามการเพิ่มมากขึ้นของอุณหภูมิ และศึกษาการเปลี่ยนแปลงออกซิเดชันแบบเร่งเพื่อทำให้โครงสร้างทางเคมีเกิดการเสถียรภาพ โดยการให้ความร้อนสูงเป็นเวลานานพบว่าการให้ความร้อนที่สูงๆ เป็นเวลานานสามารถเปลี่ยนแปลงค่าความหนืด และค่าความหนาแน่น ของน้ำมันปาล์มอย่างเห็นได้ชัดเนื่องจากการเกิดไขมันอิ่มตัวในโครงสร้างน้ำมันเพิ่มขึ้น โดยที่น้ำมันรำข้าวมีแทบจะไม่มีเปลี่ยนแปลงของค่าความหนืด และความหนาแน่นใดๆ ทำให้ค่า adiabatic ไม่ทำให้น้ำมันรำข้าวเสถียรภาพจนเป็นเหตุให้ตำรับครีมเสถียรภาพ^[3]

บทที่ 3

ระเบียบและวิธีวิจัย

1. อุปกรณ์ เครื่องมือ และสารเคมี

1.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. Hot plate and stirrer	(Kando, Germany)
2. Electronic analytical balance	(Mettler Toledo, Switzerland)
3. pH meter	(Eutech Instruments, Singapore)
4. Rheometer	(Thermo scientific, Germany)
5. Homogenizer	(IKA laboratory, Germany)
6. High Performance Liquid Chromatography	(HPLC) (Agilent technology, USA)
7. Franz Diffusion Cell	(Perme gear, USA)
8. UV-Visible Spectrophotometer	(Shimadzu, Japan)
9. Mastersizer 2000	(Malvern, Instruments limited, UK)

1.2 สารเคมี

1. Petrolatum	(Hansen&Rosenthal KG, Germany)
2. น้ำมันแร่ (mineral oil)	(Hansen&Rosenthal KG, Germany)
3. Beeswax	(TFA, Thailand)
4. Cetyl alcohol	(TFA, Thailand)
5. Stearyl alcohol	(TFA, Thailand)
6. Polysorbate 20 (Tween 60)	(UNIQMA, Malaysia)
7. Methylparaben	(Sasaki chemical, Japan)
8. Propylparaben	(Sasaki chemical, Japan)
9. Propyleneglycol	(Shell chemical, Thailand)
10. Sodium borate (Borax)	(Sasaki chemical, Japan)
11. Sorbitan stearate (Span 60)	(UNIQMA, Malaysia)
12. Rice bran oil	(Thai edible oil, Thailand)
13. Sterile water for injection (SWI)	(Thai nakorn patana, Thailand)
14. Propranolol HCl	(Sigma, Germany)
15. Acetonitrile (HPLC grade)	(Merck, Germany)
16. Methanol (HPLC grade)	(Merck, Germany)
17. Dichloromethane	(Merck, Germany)

2. การดำเนินงานวิจัย

2.1 การเตรียมตำรับครีม^[3]

ละลายสารในวัฏภาคน้ำพร้อมกับการละลายสารในวัฏภาคน้ำมัน (ตาราง 1) บนอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ (water bath) ให้ละลายจากนั้นคนให้เป็นเนื้อเดียวกันอุ่นสายละลายวัฏภาคน้ำไว้จนได้อุณหภูมิเท่ากับ 75°C และอุ่นสารละลายวัฏภาคน้ำมันจนได้อุณหภูมิเท่ากับ 70°C จากนั้นค่อยๆ เทส่วนผสมที่เป็นวัฏภาคน้ำมันลงในวัฏภาคน้ำแล้วปั่นกวนด้วยเครื่องโฮมจิไนซ์ ระดับ 4 เป็นเวลา 15 นาที โดยในตำรับครีมที่มีส่วนผสมของตัวยาสำคัญ ให้ใส่ตัวยาสำคัญลงในวัฏภาคน้ำก่อนที่จะผสมเข้ากับวัฏภาคน้ำมัน

ตาราง 1 แสดงสูตรสำหรับกาเตรียมตำรับยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบอิมัลชันครีมชนิดน้ำมันในน้ำ

Ingredients	Phase	RxM	RxMO	RxR	RxRO
Propylene glycol	water	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
Borax	water	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
Tween 60	water	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Metylparaben	water	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Propranolol HCl	water	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
Purified water	water	67.10%	67.10%	67.10%	67.10%
น้ำมันแร่	oil	8.50%	5.00%	-	-
Beeswax	oil	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Cetylalcohol	oil	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Stearyl alcohol	oil	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Span 60	oil	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%
Propylparaben	oil	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%
Rice bran oil	oil	-	-	8.50%	5.00%
Oleic acid	oil	-	3.50%	-	3.50%
Petrolatum	oil	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%

หมายเหตุ: RxM คือตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน

RxMO คือตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน

RxR คือตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน

RxRO คือตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน

2.2 ตรวจสอบและวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพและทางเคมีของตำรับ

1. สมบัติทางกายภาพ

1.1 การศึกษาลักษณะเนื้อครีมภายนอก

สังเกตลักษณะเนื้อครีม การแยกชั้น และสีของตำรับอิมัลชันครีมชนิดน้ำมันในน้ำ ด้วยตาเปล่า

1.2 การศึกษาความหนืดและพฤติกรรมการไหล

ศึกษาความหนืดและพฤติกรรมการไหลโดยใช้เครื่องวัดความหนืด (Rheometer) (HAAKE Rheo stress 1, Thermo scientific, Germany) ที่มีหัววัดเป็นชนิด plate-plate โดยมีเทคนิคในการวิเคราะห์แบบ Viscosity โดยกำหนดช่วงในการวัดมีค่า 0.1-500 รอบต่อวินาที ที่อุณหภูมิ 25°C โดยวัดทั้งหมด 3 ครั้ง

1.3 การศึกษาขนาดและการกระจายของอนุภาค

เตรียมเครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์แบบเปียกโดยใช้น้ำ De-ionized เป็นตัวกลาง ปรับความเร็วรอบการหมุนของอุปกรณ์ Hydro 2000 S (A) ไปที่ 2,000 rpm นำตัวอย่างครีมกระจายในน้ำ De-ionized ปริมาตร 20 มิลลิลิตร และนำไปเข้าเครื่อง ultrasonic bath นาน 3 นาที เพื่อให้ตัวอย่างกระจายตัวทั่วตัวอย่างลงใน chamber Hydro 2000 S (A) แล้วทำการวัดตัวอย่างด้วยเครื่อง Mastersizer-2000 (Malvern, Instruments limited) ที่มีเทคนิคในการวิเคราะห์แบบ Laser diffraction technique โดยมีคลื่นแสงที่ใช้ในการวิเคราะห์ ได้แก่ Red light source ที่เป็น He-Ne laser โดยมีความยาวคลื่นแสงเท่ากับ 633 นาโนเมตร และ Blue light source ที่เป็น Solid state light source ซึ่งมีค่า Beam length เท่ากับ 2.35 นาโนเมตร โดยอุปกรณ์สามารถวัดขนาดอนุภาคได้ตั้งแต่ 0.02-2000 ไมโครเมตร ค่าดัชนีหักเหของตัวอย่างที่ 1.530 และ Laser power เท่ากับ 82.4

2. สมบัติทางเคมี

วัดค่าความเป็นกรด-ด่างของโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมจากขวดที่บรรจุตัวอย่างด้วยเครื่อง pH meter (Eutech Instruments, Singapore) ที่มีหัววัดเป็นแท่งแก้วสำหรับวัดครีม โดยทำการวัดตัวอย่างละ 3 ซ้ำ

2.3 การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในครีม^[37-39]

1. การเตรียมสารตัวอย่าง

ชั่งสารตัวอย่างครีมโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ปริมาณ 0.1 กรัม ละลายในตัวทำละลายผสมระหว่างเมทานอล (methanol) และ อะซิโตไนไตรล์ (acetonitrile) ในอัตราส่วน 65 : 35 ปริมาตร 10 มิลลิลิตร นำไปเขย่าด้วยเครื่อง vortex นาน 5 นาที จนสารตัวอย่างละลายหมด กรองสารละลายด้วย filter membrane 0.45 ไมครอนนำไปวิเคราะห์ปริมาณตัวยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ด้วย

เทคนิค HPLC ใช้เฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) ได้แก่ เมทานอล, อะซิโตน ไตรคลอโรอะซิเตต และ phosphate buffer pH 3.0 ในอัตราส่วน 30: 30: 40 v/v ตามลำดับและกำหนดให้มีค่า flow rate เท่ากับ 1.0 มิลลิลิตร/นาาที ใช้เฟสคงที่ (stationary phase) เป็น column C8 ขนาด 150 x 4.6 มิลลิเมตร (Luna 5u (2) 100 A, Phenix, USA) และใช้ Guard column แบบ analytical guard column ขนาด 4.6x12.5 มิลลิเมตร ที่มีขนาดรูพรุน 5 ไมครอน (Agilent, USA) และใช้ UV-detector ที่ 266 นาโนเมตร กำหนดให้ฉีดสารครั้งละ 20 ไมโครลิตร^[38] และคำนวณปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับ ด้วยสมการเส้นตรงที่ได้จากกราฟมาตรฐาน โพรพานอลไฮโดรคลอไรด์

2.4 การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ^{[3][39]}

ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญด้วย Franz-diffusion cells (Perme gear, USA) โดยทดสอบผ่านเมมเบรนชนิด cellulose acetate ขนาดรูเปิด 0.45 ไมครอน โดยใช้ตัวกลางการละลายใน receiver เป็น phosphate buffer pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37°C ซั่งครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์เพื่อบรรจุใน donor ปริมาณ 0.3 กรัม ลงในแต่ละเซลล์ (n=3) สุ่มตัวอย่างจาก receiver ปริมาตร 5 มิลลิลิตร โดยดูสารละลายใน receiver phase แล้วเติม phosphate buffer pH 7.4 ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ใหม่ลงไปแทนที่ นำไปวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ ด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer UV-1601 (Shimadzu, Japan) ที่ 289 นาโนเมตร เพื่อวัดหาปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ

2.5 การทดสอบการซึมผ่านของตัวยาสำคัญ^{[3][39]}

ศึกษาการซึมผ่านของตัวยาสำคัญด้วยเครื่อง Franz-diffusion cells โดยทดสอบผ่านหนังลูกหมูตายแรกคลอด โดยใช้ตัวกลางการละลายใน receiver เป็น phosphate buffer pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37°C ซั่งครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์เพื่อบรรจุใน donor ปริมาณ 0.3 กรัม ลงในแต่ละเซลล์ (n=3) สุ่มตัวอย่างจาก receiver ปริมาตร 5 มิลลิลิตร โดยดูสารละลายใน receiver phase แล้วเติม phosphate buffer pH 7.4 ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ใหม่ลงไปแทนที่ นำสารละลายไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC สภาวะเดียวกับการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ เพื่อวัดหาปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาต่างๆ

2.6 การทดสอบเสถียรภาพของตำรับครีม

ทดสอบเสถียรภาพของตำรับด้วยวิธี heating and cooling cycle โดยเก็บครีม ในตู้เย็น 4°C นาน 24 ชั่วโมง และนำมาเข้าตู้อบที่ 45°C อีก 24 ชั่วโมง เป็น 1 รอบทำการทดสอบรวมทั้งสิ้น 4 รอบ แล้วนำมาประเมินผลโดยการประเมินสมบัติทางกายภาพของตำรับ ได้แก่ การสังเกตลักษณะภายนอก การวัดค่าความหนืดและพฤติกรรมการไหล วัดขนาดและการกระจายของอนุภาค และประเมินสมบัติทางเคมีของตำรับ ได้แก่ การวัดค่ากรด-ด่าง และทดสอบหัวข้ออื่นๆ ได้แก่ การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ ศึกษาการซึมผ่านผิวหนัง นอกจากนี้ตรวจสอบเสถียรภาพของตัวยาสำคัญภายในตำรับ ที่อุณหภูมิ 4°C 30°C และ 45°C (ตาราง 2) ตรวจวัดปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือในตำรับด้วยเทคนิค HPLC สภาวะเดียวกับการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ

ตาราง 2 แสดงสภาวะการทดสอบเสถียรภาพของตัวยาสำคัญภายในตำรับครีม^{[37][39]}

สภาวะการทดสอบ	การเก็บตัวอย่าง
$4^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	วันแรก, 2 สัปดาห์, 6 สัปดาห์
$45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	วันแรก, 2 สัปดาห์, 6 สัปดาห์
$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	วันแรก, 2 สัปดาห์, 6 สัปดาห์, 8 สัปดาห์

2.7 การศึกษาเปรียบเทียบความชอบของยาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์กับภาคน้ำ และวัฏภาคน้ำมันชนิดต่างๆ (apparent partition coefficient)^{[36] [40]}

ละลายโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ ปริมาณ 5 กรัม ในน้ำกลั่นปริมาณ 100 มิลลิลิตรจนละลายหมดจากนั้นใส่ลงในกรวยแยก (separatory funnel) เติมน้ำมันที่ใช้เป็นวัฏภาคน้ำมันปริมาตร 100 มิลลิลิตรลงในกรวยแยก ทำการเขย่ากรวยแยกโดยเขย่าและหยุดเป็นเวลา 6 ชั่วโมงเพื่อให้เข้าสู่สมดุลจนกระทั่งการสกัดเข้าสู่สมดุล ตั้งทิ้งไว้เพื่อให้เฟสทั้งสองเกิดการแยกชั้น นำสารละลายทั้งสองเฟสไปวิเคราะห์ โดยวิธี UV-Vis spectrophotometry ที่ความยาวคลื่น 289 นาโนเมตรนำค่าดูดกลืนแสงของสาร (absorbance) มาคำนวณความหาเข้มข้นจากกราฟมาตรฐาน

บทที่ 4

ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

1. สมบัติทางกายภาพ และสมบัติทางเคมี

จากการพัฒนาตำรับโพรพาโนลไฮโดรคลอไรด์ครีม ที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกัน ได้แก่ น้ำมันแร่(RxM)น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก(RxMO)น้ำมันรำข้าว(RxR)และน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก(RxRO) เป็นฐานน้ำมัน ผลการประเมินสมบัติทางกายภาพภายนอกที่สามารถมองเห็นและสัมผัสได้ ได้แก่ ประเมินสีของเนื้อครีม เนื้อสัมผัสของครีม การเกลี่ยครีมบนผิวหนัง และการล้างน้ำ พบว่าตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นฐานน้ำมันมีเนื้อครีมสีขาว เนื้อครีมนุ่มลื่น มีความบางเบา เกลี่ยให้ซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ง่าย ไม่เหนอะผิว สามารถล้างออกด้วยน้ำได้ง่าย เช่นเดียวกันกับเนื้อครีมของตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันที่เนื้อครีมบางเบา สามารถเกลี่ยได้ง่าย ไม่รู้สึกเหนอะผิว และสามารถล้างน้ำออกได้ง่ายเช่นเดียวกัน โดยตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน มีสีของเนื้อครีมออกเป็นสีเหลืองเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับสีของตำรับที่ใช้ไขมันแร่เป็นฐานน้ำมัน โดยสีของตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันจะมีสีที่ใกล้เคียงกับตำรับที่ใช้ไขมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน แต่เนื้อครีมของตำรับที่มีไขมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมันจะมีความมันรู้สึกหนัก และเหนอะผิวมากกว่าแต่ทั้งนี้ยังสามารถล้างน้ำออกได้ซึ่งตำรับที่มีไขมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมันเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน เนื้อครีมจะมีลักษณะใกล้เคียงกัน แต่สีของตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวและกรดโอเลอิกนั้นมีสีขาวออกเหลืองอย่างชัดเจนกว่าตำรับอื่นโดยพบว่าฐานน้ำมันมีผลต่อสีของอิมัลชันทำให้แตกต่างกันไป^[41] เมื่อพิจารณาแล้วพบว่าความเข้มของสีเนื้อครีมเป็นไปตามสีของฐานน้ำมันที่ถูกปรับเปลี่ยน กล่าวคือตำรับที่มีไขมันแร่จะมีสีขาวเนื่องจากไขมันแร่เป็นน้ำมันที่ไม่มีสี ในส่วนของน้ำมันรำข้าวเพียงอย่างเดียว และมีเรออลอยที่ผสมกับกรดโอเลอิกแล้ว มีสีเหลืองใสจึงทำให้เนื้อครีมมีสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย และน้ำมันรำข้าวที่เดิมเป็นสีเหลืองใสเมื่อผสมร่วมกับกรดโอเลอิกทำให้เป็นสีเหลืองเข้มจนออกน้ำตาล ทำให้เนื้อครีมที่มีน้ำมันตัวดังกล่าวเป็นฐานน้ำมันจึงมีสีขาวออกเหลืองที่ดูชัดเจนกว่าตำรับอื่น (ภาพประกอบ 3)

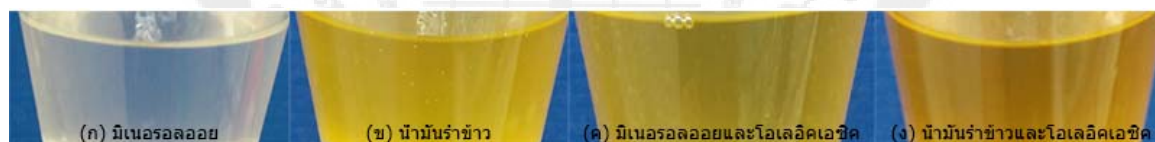
การประเมินสมบัติทางเคมีด้วยการวัดค่ากรด-ด่าง ของครีมแต่ละตำรับพบว่าตำรับที่มีไขมันแร่ น้ำมันรำข้าว มีเนอรอยออยกับกรดโอเลอิก และน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน มีค่ากรด-ด่าง อยู่ในช่วง 7.0-7.9 (ตาราง 3) แม้ครีมแต่ละตำรับจะมีค่ากรด-ด่าง ที่แตกต่างกันแต่ทำให้โพรพาโนลไฮโดรคลอไรด์ซึ่งเป็นตัวยาสำคัญเกิดการแตกตัว โดยมีร้อยละการแตกตัวของตัวยาสำคัญในปริมาณใกล้เคียงกันที่มีค่ามากกว่า 97% (ตาราง 4) ดังนั้นค่ากรด-ด่าง ที่แตกต่างกันของครีมแต่ละตำรับไม่เป็นปัจจัยทำให้ผลการแตกตัวของโพรพาโนลไฮโดรคลอไรด์ต่างกัน

ตาราง 3 แสดงสมบัติทางกายภาพ และทางเคมีของตำรับโพพรานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีวัฏภาค
น้ำมันต่างชนิดกัน

วัฏภาคน้ำมัน	สี*	เนื้อสัมผัสครีม-การเกลี่ย	การล้างน้ำ**	ค่ากรด-ด่าง
น้ำมันแร่	+++	เนื้อบางเบา เกลี่ยง่าย ไม่เหนอะ	/	7.83±0.02
น้ำมันรำข้าว	++	เนื้อบางเบา เกลี่ยง่าย ไม่เหนอะ	/	7.73±0.02
น้ำมันแร่ผสมกรดโอเลอิก	++	เนื้อหนัก เกลี่ยง่าย เหนอะ	//	7.52±0.02
น้ำมันรำข้าวผสมกรดโอเลอิก	+	เนื้อหนัก เกลี่ยง่าย เหนอะ	//	7.05±0.04

*สี: + ขาวเหลือง; ++ ขาวออกเหลืองเล็กน้อย; +++ ขาว

**การล้างน้ำ: //ล้างออกยาก; / ล้างออกง่าย



ภาพประกอบ 3 แสดงสีของวัฏภาคน้ำมันชนิดต่างๆ (ก) มินเนอรอลลอย (ข) น้ำมันรำข้าว (ค) มินเนอรอลลอยและกรดโอเลอิก และ(ง) น้ำมันรำข้าวและกรดโอเลอิก

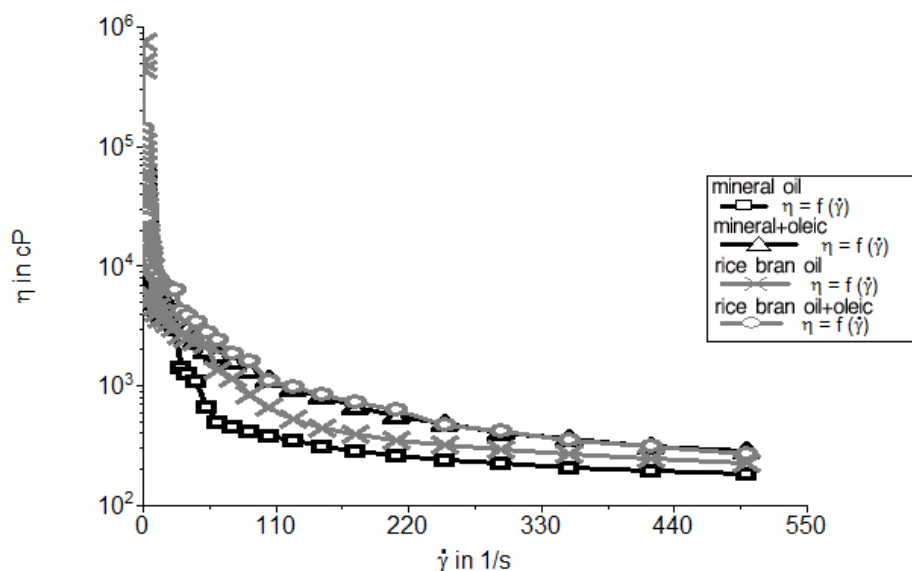
ตาราง 4 แสดงร้อยละการแตกตัวของปริมาณตัวยาสำคัญในครีมแต่ละตำรับที่มีค่ากรด-ด่าง ต่างกัน

ตำรับ	ค่ากรด-ด่าง	ร้อยละการแตกตัว
น้ำมันแร่	7.83±0.02	97.66±0.11
น้ำมันรำข้าว	7.73±0.02	98.11±0.10
น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก	7.52±0.02	98.84±0.03
น้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก	7.05±0.04	99.60±0.03

จากการประเมินความหนืดและพฤติกรรมการไหล พบว่า ทุกตำรับมีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบ pseudo plastic flow คือความหนืดของเนื้อครีมมีค่าลดลง เมื่อเพิ่มอัตราความเค้นเฉือน (ภาพประกอบ 4) ซึ่งเป็นพฤติกรรมการไหลของอิมัลชันรูปแบบครีม และเมื่อเปรียบเทียบค่าความหนืดของตำรับทั้ง 4 ตำรับ ที่ shear rate เท่ากับ 10 พบว่าตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับโอเลอิกเอซิดเป็นวัฏภาคน้ำมันมีค่าความหนืดสูงที่สุดตามด้วยตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกตำรับที่มีน้ำมันแร่และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าว เป็นวัฏภาคน้ำมัน (ตาราง 5) การใช้กรดโอเลอิกในตำรับ จะสามารถช่วยเพิ่มความหนืดของครีม^[42] ดังนั้นจึงทำให้ตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีส่วนผสมของกรดโอเลอิกในวัฏภาคน้ำมันทั้งสองตำรับ มีค่าความหนืดสูงกว่าตำรับที่ไม่มีกรดโอเลอิกในวัฏภาคน้ำมัน

หลังจากวัดขนาดและการกระจายของอนุภาค โดยวัดขนาดและการกระจายของวัฏภาคภายในของครีมซึ่งได้แก่วัฏภาคน้ำมันโดยเทคนิค Laser diffraction พบแต่ละตำรับที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกันมีผลของขนาดและการกระจายของอนุภาคที่แตกต่างกัน โดยตำรับที่มีค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตรมากที่สุดได้แก่ตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน(RxR) และพบค่า D(V,0.9)ที่18.54±0.02 ไมครอน ตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน(RxM) มีขนาดเฉลี่ยของอนุภาคที่ใหญ่รองลงมาในขณะที่ตำรับที่มีกรดโอเลอิกในตำรับทั้งสองตำรับได้แก่ตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก (RxMO) และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก(RxRO) เป็นวัฏภาคน้ำมันมีขนาดอนุภาคที่เล็กกว่าตำรับที่ไม่ใส่กรดโอเลอิกโดยตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมันมีค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตรอยู่ที่ 3.91±0.11 และพบD(V,0.9)เพียง 7.74±0.31ไมครอน และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมันพบขนาดอนุภาคที่D(V,0.9)ใกล้เคียงกันโดยพบที่ขนาด

7.93±0.13 ไมครอน (ตาราง 6) ซึ่งเห็นได้ชัดว่าขนาดอนุภาคของตัวรับที่มีกรดโอเลอิกในตัวรับมีขนาดอนุภาคเล็กกว่าตัวรับที่ไม่มีกรดโอเลอิก โดยขนาดของอนุภาคส่งผลต่อความหนืด การที่ขนาดอนุภาคมีขนาดเล็กกว่าจะทำให้ตัวรับมีค่าความหนืดสูงกว่า ทำให้ตัวรับที่มีกรดโอเลอิกในตัวรับทั้งสองที่มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า มีค่าความหนืดที่สูงกว่าตัวรับที่ไม่มีกรดโอเลอิกในวัฏภาคน้ำมัน



ภาพประกอบ 4 แสดงพฤติกรรมการไหลของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน

ตาราง 5 แสดงค่าความหนืด(cP)ของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน

shear rate (1/s)	น้ำมันแร่	น้ำมันรำข้าว	น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก	น้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก
10	4277±217	4205±317	5546±256	7985±128

ตาราง 6 แสดงค่าขนาดและการกระจายของอนุภาคของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ที่มีวัฏภาค
น้ำมันต่างชนิดกัน

วัฏภาคน้ำมัน	D[4,3]*	D(V,0.1)**	D(V,0.5)***	D(V,0.9)****
น้ำมันแร่	6.36±0.02	1.38±0.00	5.62±0.02	12.20±0.05
น้ำมันรำข้าว	8.62±0.03	1.38±0.01	6.79±0.08	18.54±0.02
น้ำมันแร่ กับกรดโอเลอิก	3.91±0.11	1.07±0.01	2.93±0.04	7.74±0.31
น้ำมันรำข้าว กับกรดโอเลอิก	3.87±0.05	1.08±0.00	2.91±0.02	7.93±0.13

*D [4, 3] คือ ค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตร

**D (V, 0.1) คือ 10 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์
เป็นไมครอน

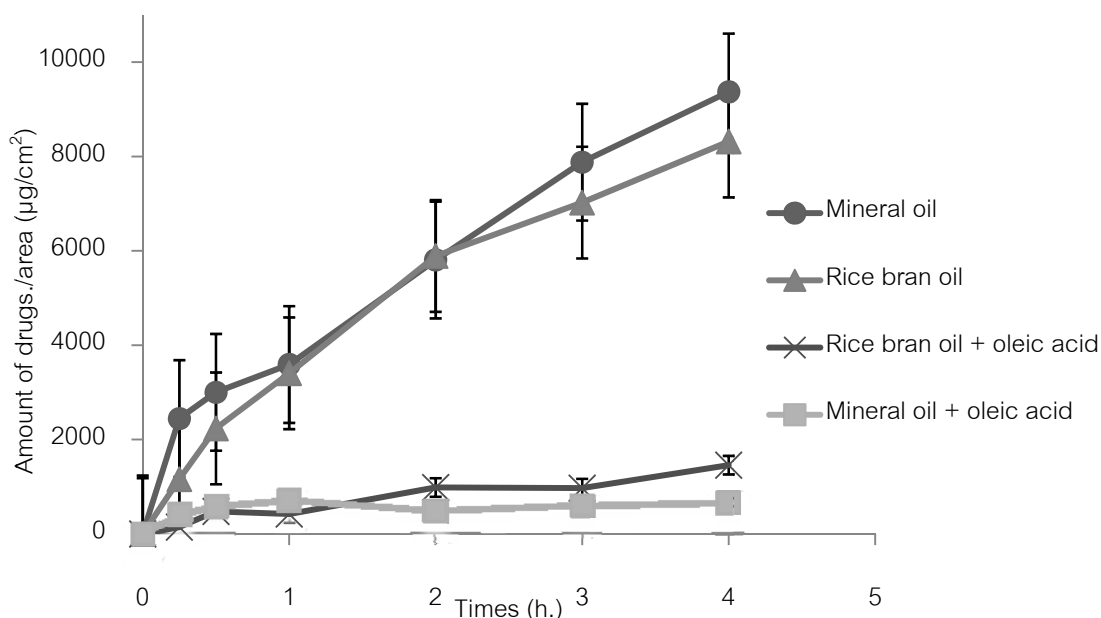
*** D (V, 0.5) คือ 50 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์
เป็นไมครอน

**** D (V, 0.9) คือ 90 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์
เป็นไมครอน

2. การปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญในแต่ละตำรับพบว่าในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง ตำรับที่มี
น้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน(RxM) มีการปลดปล่อยยาในปริมาณสูงที่สุด อันดับรองลงมาได้แก่ตำรับที่
มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน (RxR) และในส่วนของตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก (RxMO) และ
ตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก(RxRO) มีอัตราการปลดปล่อยที่ใกล้เคียงกันแต่สามารถ
ปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้น้อย (ภาพประกอบ 5) หลังการทดสอบการศึกษาเปรียบเทียบ
ความชอบของยาโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์กับภาคน้ำ และวัฏภาคน้ำมันชนิดต่างๆของยาโพรพา
นอลไฮโดรคลอไรด์ในชั้นน้ำและน้ำมันชนิดต่างๆที่นำมาใช้เป็นวัฏภาคน้ำมัน พบว่าน้ำมันแร่มีร้อย
ละของปริมาณยาที่สามารถละลายในชั้นน้ำสูงกว่าชนิดอื่นๆ (ตาราง 7) เนื่องจากน้ำมันแร่เป็นน้ำมัน

แร่ที่ไร้ขี้^[41]จึงทำให้ตัวยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ที่มีขี้ไม่ชอบละลายในน้ำมันแร่ และจากสมบัติของโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์สามารถละลายได้ดีในน้ำ^[10] ยาจึงละลายอยู่ในชั้นน้ำดังนั้นตำรับที่ใช้ น้ำมันแร่เป็นฐานน้ำมันจึงมีการปลดปล่อยตัวยามากกว่าเร็วที่สุดเพราะครีมเป็นชนิดอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำนอกจากนี้ค่าความหนืดน้อย(ตาราง 5) ของครีมน้ำมันแร่ยังส่งเสริมให้ยามีการปลดปล่อยผ่านเมมเบรนเร็วกว่าและมากกว่าตำรับอื่นๆ ที่มีปริมาณยาในฐานน้ำมันที่น้อยกว่าและมีความหนืดมาก ในส่วนของตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับโอเลอิกเอซิดเป็นฐานน้ำมัน แม้มีปริมาณยาที่ละลายอยู่ในชั้นน้ำในปริมาณใกล้เคียงกับตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน แต่เนื่องจากมีค่าความหนืดที่สูงกว่า (ตาราง 5) ทำให้มีการปลดปล่อยยาปลดปล่อยออกมาได้น้อย เนื่องจากครีมพื้นที่มีความหนืดมากเป็นอุปสรรคต่อการปลดปล่อยของยาผ่านเมมเบรน^[43] โดยตำรับที่มีค่าความหนืดมากกว่าจะทำให้การปลดปล่อยยาน้อยกว่านั่นเอง



ภาพประกอบ 5 แสดงอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกันในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง

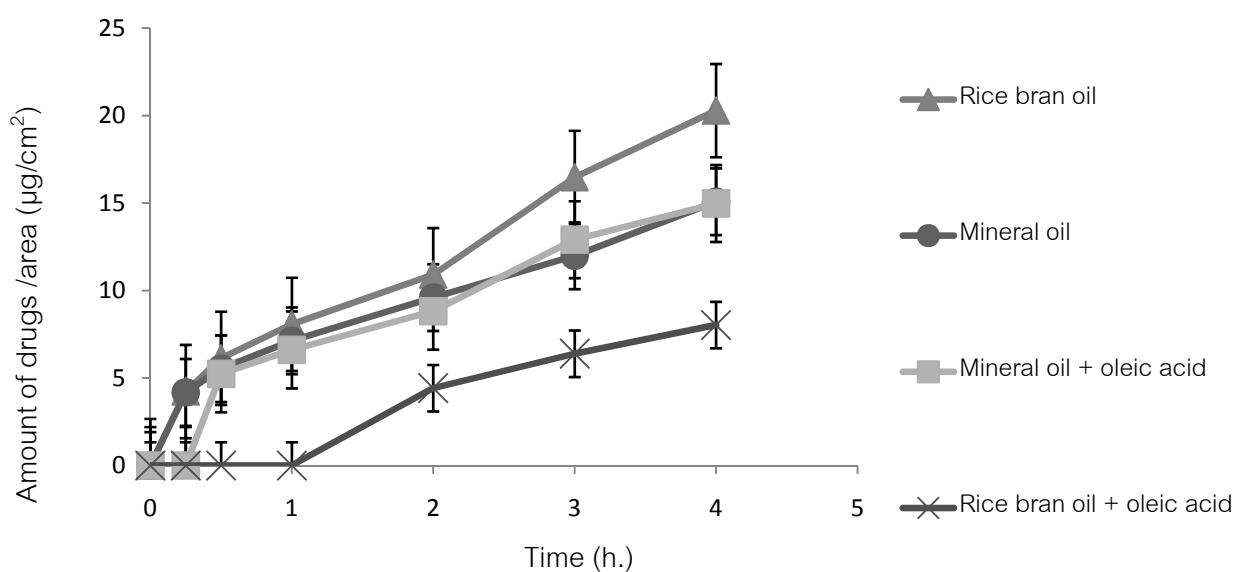
ตาราง 7 แสดงร้อยละของปริมาณยาที่สามารถละลายในชั้นน้ำ

ตำรับ	ร้อยละของปริมาณยาในชั้นน้ำ
น้ำมันแร่	93.20 ± 3.40
น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก	87.52 ± 3.33
น้ำมันรำข้าว	86.19 ± 2.46
น้ำมันรำข้าว กับกรดโอเลอิก	87.32 ± 2.24

3. การซึมผ่านผิวหนัง

การทดสอบการซึมผ่านผิวหนังในหลอดทดลอง (*in vitro* permeation study) โดยใช้ผิวหนังลูกหมูตายแยกคลอด พบว่าตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน (RxR) มีอัตราการซึมผ่านผิวหนังที่สูงกว่าตำรับอื่น ในช่วง 4 ชั่วโมง ตามด้วยตำรับที่มีน้ำมันแร่ (RxM) และตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (RxMO) ซึ่งมีอัตราการซึมผ่านที่ใกล้เคียงกัน และสุดท้ายคือตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (RxRO) ที่มีอัตราการซึมผ่านที่น้อยสุด (ภาพประกอบ 6) โดยจากการพิจารณาค่าร้อยละของยาที่ละลายในชั้นน้ำมันจากการทดสอบการศึกษาเปรียบเทียบกับความชอบของยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์กับภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมันชนิดต่างๆพบปริมาณโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในชั้นน้ำมันรำข้าวได้สูงกว่าน้ำมันชนิดอื่นๆ ที่ถูกนำมาใช้เป็นวัฏภาค (ตาราง 7) เนื่องด้วยน้ำมันรำข้าว เป็นน้ำมันจากพืชที่มีกลุ่ม ester ที่ไม่ละลายน้ำแต่ไม่ไร้ชีวิต^{[25][42]} และน้ำมันรำข้าวมีองค์ประกอบของกรดไขมันที่ใกล้เคียงกับกับกรดไขมันของผิวหนัง (ตาราง 9)^{[6][44]} ตามหลักการ like dissolve like คือสารที่มีขั้วใกล้เคียงกันจะสามารถละลายด้วยกันได้ดีกว่าสารที่มีขั้วแตกต่างกัน^[45] ด้วยเหตุนี้จึงทำให้น้ำมันรำข้าวที่มีความเป็นขั้วใกล้เคียงกับไขมันที่เป็นส่วนประกอบที่ผิวหนังมีปริมาณโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในวัฏภาคน้ำมันที่มากที่สุด ส่งเสริมการซึมผ่านของตัวยาทำให้ยาโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ซึมผ่านได้สูงที่สุดจากตำรับที่ใช้ น้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน ส่วนตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก และตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมันนั้น มีอัตราการซึมผ่านที่ค่อนข้างใกล้เคียงกันทั้งที่ตำรับที่มีน้ำมันแร่และกรดโอเลอิกมีค่าร้อยละของปริมาณยาในชั้นน้ำมันที่มากกว่าแต่เนื่องมาจากมีอุปสรรคที่เป็นปัจจัยทำให้ความสามารถในการซึมผ่านถูกลดลงได้แก่ปัจจัย

ค่าความหนืดของตำรับมีค่าความหนืดที่สูงกว่าจึงทำให้อัตราการซึมผ่านลดลง ทำให้การปลดปล่อยของทั้งสองตำรับมีอัตราการปลดปล่อยออกมาใกล้เคียงกัน สำหรับตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมันมีค่าความหนืดที่มากที่สุด (ตาราง 5) และมากกว่าตำรับอื่นมาก จึงส่งผลให้เป็นอุปสรรคต่อการซึมผ่านทำให้ตัวยาซึมผ่านได้ยากจึงมีอัตราการซึมผ่านน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับทั้ง 4 ตำรับ



ภาพประกอบ 6 แสดงการซึมผ่านของตัวยาสำคัญในโพรพาโนลอล ไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่มีวัฏภาคน้ำมันต่างชนิดกัน

ตาราง 8 แสดงร้อยละของปริมาณยาที่สามารถละลายในชั้นน้ำมัน

ตำรับ	ร้อยละของปริมาณยาในชั้นน้ำมัน
น้ำมันแร่	6.81 ± 3.86
น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก	12.78 ± 2.48
น้ำมันรำข้าว	19.69 ± 3.31
น้ำมันรำข้าว กับกรดโอเลอิก	15.41 ± 1.17

ตาราง 9 แสดงกรดไขมันในผิวหนังมนุษย์ ไชปลาวาฬ และในน้ำมันรำข้าว [ดัดแปลงจาก 6]

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

4. การศึกษาเสถียรภาพของตำรับโพรพานอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม

จากการทดสอบเสถียรภาพของโพรพานอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม ที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกัน ด้วยวิธี heating cooling cycle ผ่านไป 4 วัฏจักร ไม่พบการแยกชั้นของเนื้อครีม จากการสังเกตด้วยตาพบว่าสีของเนื้อครีมโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันแร่เป็นฐานน้ำมัน (RxM) จากเดิมในวันแรกที่มีสีขาว หลังจากผ่านการทดสอบเสถียรภาพแล้วพบว่ามีสีขาวออกเหลืองเล็กน้อย ในขณะที่สีของตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน (RxR) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสีเนื้อครีมที่เข้มข้นแต่อย่างใด โดยเนื้อสัมผัสของตำรับที่มีน้ำมันแร่ และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันเนื้อครีมมีความมันเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ยังสามารถเกลี่ยได้ง่าย และล้างออกได้ง่าย ในขณะที่ตำรับที่มีกรดโอเลอิกในฐานน้ำมันทั้งสองตำรับ (RxMO และ RxRO) มีการเปลี่ยนแปลงของสีเนื้อครีมและมีความเหนอะหนะเพิ่มขึ้น ทำให้ล้างน้ำออกยากกว่าเดิม มีความเป็นมันมากขึ้น ค่ากรด-ด่าง ในทุกตำรับมีการเปลี่ยนแปลงลดลงเล็กน้อย (ตาราง 10) คล้ายกับผลการทดลองของการทดสอบเสถียรภาพ นาโนอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำที่มีส่วนผสมของน้ำมันรำข้าวที่ค่า pH มีค่าลดลงหลังจากเก็บที่สภาวะต่างๆ^[46]

เมื่อศึกษาเสถียรภาพของขนาดของอนุภาคครีมที่วัดได้พบว่า มีขนาดอนุภาคภายในใหญ่ขึ้น (ตาราง 11) ค่าเฉลี่ยค่าความหนืดของทุกตำรับที่มีการเปลี่ยนแปลงลดลงจากวันแรก (ตาราง 12) ซึ่งพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของอนุภาคของอิมัลชันจะแปรผกผันกับความหนืด^[47] ทำให้เมื่อขนาดของอนุภาคเพิ่มมากขึ้น จะทำให้พบความหนืดที่ลดลงโดยตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมันยังคงเป็นตำรับที่มีค่าความหนืดสูงที่สุด รองลงมาคือตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน ตามด้วยตำรับที่มีน้ำมันรำข้าว และตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นฐานน้ำมันเช่นเดิม เมื่อผ่านการทดสอบเสถียรภาพฐานน้ำมันของครีมเกิด Ostwald Ripening ทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น และทำให้สีของครีมมีความเข้มข้นตามไปด้วย^[48] และครีมที่เป็นมันมากขึ้นกว่าเดิมและมีความเหนอะหนะขึ้นอาจเกิดจากที่ครีมสูญเสียน้ำในตำรับ เกิด phase inversion จาก o/w กลายเป็น w/o^[41]

ตาราง 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของสมบัติทางกายภาพ และสมบัติทางเคมีของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีวัตถุน้ำมันต่างชนิดกัน หลังทดสอบเสถียรภาพ

วัตถุน้ำมัน	วัฏจักรที่	สี*	เนื้อสัมผัสครีม และการเกลี่ย	การล้างน้ำ**	การแยกชั้น***	ค่ากรด-ด่าง
น้ำมันแร่	วันแรก	+++	เนื้อบางเบา เกลี่ยง่าย ไม่เหนอะ	/	x	7.83±0.02
	4	++	เนื้อมัน เกลี่ยง่าย	/	x	7.73±0.01
น้ำมันรำข้าว	วันแรก	++	เนื้อบางเบา เกลี่ยง่าย ไม่เหนอะ	/	x	7.73±0.02
	4	++	เนื้อมัน เกลี่ยง่าย	/	x	7.58±0.02
น้ำมันแร่กับ กรดโอเลอิก	วันแรก	++	เนื้อหนัก เกลี่ยง่าย เหนอะ	//	x	7.52±0.02
	4	+	เนื้อเหนียว เหนอะ เกลี่ยยาก	//	x	7.47±0.01
น้ำมันรำข้าว กับกรดโอเลอิก	วันแรก	+	เนื้อหนัก เกลี่ยง่าย เหนอะ	//	x	7.05±0.04
	4	-	เนื้อเหนียว เหนอะ เกลี่ยยาก	//	x	7.04±0.01

*สี: --ส้ม; -เหลือง; +ขาวเหลือง; ++ ขาวออกเหลืองเล็กน้อย; +++ ขาว

**การล้างน้ำ: // ล้างออกยาก; / ล้างออกง่าย

***การแยกชั้น: x ไม่แยกชั้น; xx แยกชั้น เล็กน้อย; xxx แยกชั้น อย่างชัดเจน

ตาราง 11 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคครีมหลังทดสอบเสถียรภาพ

ภูมิภาคน้ำมัน	D[4,3]*		D(V,0.1)**		D(V,0.5)***		D(V,0.9)****	
	วันแรก	4 วันจักร	วันแรก	4 วันจักร	วันแรก	4 วันจักร	วันแรก	4 วันจักร
น้ำมันแร่	6.36±0.02	7.81±0.01	1.38±0.00	1.61±0.00	5.62±0.02	7.04±0.02	12.20±0.05	14.91±0.01
น้ำมันรำข้าว	8.62±0.03	10.71±0.03	1.38±0.01	1.45±0.01	6.79±0.08	8.67±0.10	18.54±0.02	23.19±0.11
น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก	3.91±0.11	4.29±0.09	1.07±0.01	0.65±0.00	2.93±0.04	2.47±0.05	7.74±0.31	9.08±0.44
น้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก	3.87±0.05	5.44±0.13	1.08±0.00	1.20±0.01	2.91±0.02	3.97±0.11	7.93±0.13	11.92±0.56

*D [4, 3] คือ ค่าเฉลี่ยเส้นผ่านศูนย์กลางในเชิงปริมาตร

**D (V, 0.1) คือ 10 เปอร์เซนต์โดยปริมาตรที่พบอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับขนาดที่วิเคราะห์เป็นไมครอน

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

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

ตาราง 12 แสดงค่าความหนืดของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกัน หลังทดสอบเสถียรภาพ

Viscosity (cP)								
shear rate (1/s)	น้ำมันแร่		น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก		น้ำมันรำข้าว		น้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก	
	วันแรก	4 สัปดาห์	วันแรก	4 สัปดาห์	วันแรก	4 สัปดาห์	วันแรก	4 สัปดาห์
10	4277±217	3950±590	5546±256	4715±1463	4205±317	3040±25	7985±128	6971±101

5. การศึกษาความเสถียรภาพของตัวยาสำคัญ

จากการพัฒนาตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกัน ตรวจสอบปริมาณสารสำคัญในตำรับด้วยเทคนิค HPLC หลังเตรียมครีมเสร็จภายใน 24 ชั่วโมง พบว่าแต่ละตำรับมีปริมาณสารสำคัญอยู่ในช่วง 90-110% เมื่อนำยาครีมแต่ละตำรับไปเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิต่างๆ ตรวจสอบปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือในแต่ละตำรับ พบว่าตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นฐานน้ำมัน ที่ระยะ 2 สัปดาห์ ที่อุณหภูมิการเก็บรักษา 4 °C และที่ระยะ 6 สัปดาห์ ที่อุณหภูมิการเก็บรักษา 45 °C และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมัน ที่อุณหภูมิการเก็บรักษาที่ 30 °C ที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ มีปริมาณตัวยาสำคัญคลาดเคลื่อนเพิ่มขึ้น เนื่องจากเกิดจากการเสื่อมสลายตัวของตัวยาสำคัญ และสารประกอบบางชนิดในตำรับ สภาวะที่ใช้จึงวิเคราะห์ ไม่สามารถแยกโครมาโตแกรมออกจากกันได้จึงทำให้ไม่สามารถคำนวณปริมาณตัวยาสำคัญที่แท้จริงและไม่สามารถนำมาคำนวณค่าครึ่งชีวิต(shelf life) ได้ จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญอาจจะมีการเปลี่ยนแปลงเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของสารบางชนิดในครีมพื้น^[3]

หลังทดสอบเสถียรภาพของตัวยาสำคัญเมื่อระยะเวลาผ่านไป 2 สัปดาห์ การเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 4 °C ทำให้ทุกตำรับมีเสถียรภาพทางเคมีที่ดีใกล้เคียงกันที่ 90-105% และเมื่อเวลาผ่านไป 4-8 สัปดาห์ ปริมาณตัวยาสำคัญก็ค่อยๆ เสื่อมสลายและลดลงปริมาณลงไป โดยที่ระยะเวลาเดียวกันที่อุณหภูมิ 30 °C เมื่อพิจารณาปริมาณเปอร์เซ็นต์ตัวยาสำคัญคงเหลือ พบว่าตำรับที่มีน้ำมันแร่ (RxM) และตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน (RxMO) มีเสถียรภาพทางเคมีได้ดีกว่าตำรับที่มีน้ำมันรำข้าว (RxR) และตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน (RxRO) ตำรับที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน เป็นตำรับสามารถคงเสถียรภาพทางเคมีได้ดีที่สุด เนื่องจากตรวจพบปริมาณตัวยาสำคัญได้มากที่สุด (ตาราง 13) โดยจากการพิจารณาผลการทดลอง พบว่าตำรับที่มีความเสถียรภาพทางเคมีสูงจะเป็นตำรับที่มีค่า pH ต่ำกว่า เนื่องจากตัวยาสำคัญคงสภาพได้ดีกว่าที่สภาวะกรด และสลายตัวอย่างรวดเร็วที่สภาวะด่าง^[3] ดังนั้นจึงทำให้ตำรับที่มีค่ากรด-ด่าง ต่ำกว่ามีความเสถียรภาพทางเคมีมากกว่า

ตาราง 13 แสดงปริมาณสารสำคัญของตำรับโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกันที่สภาวะและเวลาต่างๆ

ตำรับ	สภาวะ (°C)	เปอร์เซ็นต์ยา			
		วันแรก	2 สัปดาห์	6 สัปดาห์	8 สัปดาห์
น้ำมันแร่	4	100±2.16	104.33±0.70*	74.75±4.15	-
	30	100±2.16	93.40±0.81	66.91±4.15	52.13±0.78
	45	100±2.16	69.09±3.16	73.69±0.43*	-
น้ำมันรำข้าว	4	100±4.71	95.09±0.58	75.21±10.17	-
	30	100±4.71	79.30±0.85	43.11±0.09	56.15±4.11*
	45	100±4.71	60.73±3.85	45.60±3.43	-
น้ำมันแร่และ กรดโอเลอิก	4	100±6.91	97.26±2.60	88.45±2.21	-
	30	100±6.91	98.91±1.99	93.18±5.48	65.10±0.49
	45	100±6.91	88.41±3.15	88.16±0.04	-
น้ำมันรำข้าว และกรดโอเลอิก	4	100±6.29	95.42±1.61	76.76±1.98	-
	30	100±6.29	75.32±7.84	61.66±1.03	65.00±7.44*
	45	100±6.29	89.80±1.30	68.19±4.68	-

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

จากพัฒนาตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ที่มีฐานน้ำมันที่แตกต่างกันทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ น้ำมันแร่ น้ำมันรำข้าว น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก และน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน พบว่าทุกตำรับมีค่ากรด-ด่าง ใกล้เคียงกัน แต่ตำรับที่มีน้ำมันแร่เป็นฐานน้ำมันมีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้ดีกว่าตำรับอื่น เนื่องจากมีความหนืดต่ำที่สุดทำให้ตัวยาที่อยู่ในฐานน้ำมันปลดปล่อยออกมาได้ดี สำหรับการซึมผ่านของตัวยาสำคัญพบว่าตำรับที่มีการซึมผ่านได้ดีได้แก่ตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันเนื่องจากมีปริมาณยาในฐานน้ำมันสูง ประกอบกับน้ำมันรำข้าวมีองค์ประกอบไขมันใกล้เคียงกับไขมันที่ผิวหนังจึงทำให้พาทัวยาสำคัญที่อยู่ในฐานน้ำมันเข้าสู่ผิวหนังได้ดีกว่าตำรับอื่น โดยตำรับที่มีโอเลอิกเอซิกเป็นส่วนผสมในฐานน้ำมันมีความหนืดสูง จึงพบอัตราการซึมผ่านต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับผลการปลดปล่อยตัวยาสำคัญที่ช้า

จากการทดสอบเสถียรภาพพบว่าตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมทั้ง 4 ตำรับมีการเปลี่ยนแปลง โดยขนาดของอนุภาคของฐานภายในมีขนาดใหญ่ขึ้น และทำให้ความหนืดลดลง รวมถึงค่ากรด-ด่าง ก็มีการเปลี่ยนแปลงลดลงเช่นกัน โดยตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันมีการเปลี่ยนแปลงของความหนืดลดลงมากที่สุด และขนาดอนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นอย่างชัดเจน แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสีเนื้อครีม ในขณะที่ตำรับอื่นๆ มีการเปลี่ยนแปลงของสีเนื้อครีมที่เข้มข้น โดยทั้ง 4 ตำรับมีความมันและเหนียวมากขึ้น ปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับโพรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ครีมที่น้ำมันแร่กับโอเลอิกเป็นฐานน้ำมัน มีเสถียรภาพทางเคมีมากที่สุด เนื่องจากมีปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือมากที่สุดในการศึกษาเสถียรภาพทางเคมีที่อุณหภูมิต่างๆ

จากผลการศึกษาทั้งหมดพบว่าผลการซึมผ่านของตำรับที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันมีอัตราการซึมผ่านที่ดีกว่าตำรับอื่นๆ แต่มีเสถียรภาพทางเคมีไม่ดีเนื่องจากปริมาณตัวยาสำคัญเสื่อมสลายอย่างรวดเร็ว และเสถียรภาพทางกายภาพก็มีค่าความหนืดและขนาดอนุภาคเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนดังนั้นหากจะมีการพัฒนาตำรับต่อไป ควรปรับปรุงตำรับที่ใช้น้ำมันรำข้าวเป็นฐานน้ำมันให้มีเสถียรภาพทางเคมีและกายภาพเพิ่มขึ้นเพื่อลดการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญ และทำให้ตำรับครีมมีเสถียรภาพมากยิ่งขึ้น



บรรณานุกรม

1. Patrizia V., et al. (2013). Treatment of infantile capillary hemangioma of the eyelid with systemic propranolol. *American journal of ophthalmology*. 155: 165–170.
2. Karin K. & M.D., (2012). Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatric dermatology*. 29(2): 154–159.
3. จุฑาพร นามเสนาะ. (2558). การพัฒนาตำรับยาครีมโพรพราโนลอลเพื่อใช้รักษาโรคเนื้องอกของหลอดเลือดในทารก. คณะเภสัชศาสตร์. สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
4. สุรพจน์ วงศ์ใหญ่. (2544). น้ำมันรำข้าวดิบกับคุณค่าต่อสุขภาพ. นิตยสารสมุนไพรเพื่อสุขภาพ. 1(5).
5. Rigo L., et al. (n.d.). Rice bran oil: Benefits to health and applications in pharmaceutical formulations. *Overview of rice and health*. 23: 311-322.
6. Erneso M. H. & Afaf K.E. (2013). *Processing and nutrition of fat and oils*, Wiley Blackwell: 227-239.
7. Adams DM. (2007). A hematologist's/oncologist's approach to vascular tumors-chemotherapy, coagulopathy, and other aspects of care. *US pediatrics review*. 55(2): 23-25.
8. Drolet BA., et al. (2013). Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference. *pediatrics*. 131: 128-140.
9. พัชร คำวิไลย์ศักดิ์. (2013). ความผิดปกติของหลอดเลือดในเด็ก (vascular anomalies): ภาควิชากุมารเวชศาสตร์. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. *Srinagarind medicine journal*. 25: 150-152.
10. Propranolol Hydrochloride: U.S. Pharmacopeia [Internet]. (1999). [cited 2015 Oct.16]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m70870.html.
11. เทพิน จันทรมหเสียร. (2552). การพัฒนาน้ำมันงาในรูปแบบนาโนอิมัลชัน. วิทยาศาสตร์เภสัชกรรม มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
12. อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์. (2532). ยาครีม. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชกรรม. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
13. เกษร จันทรศิริ. (2549). อิมัลชันทางเภสัชกรรม *Pharmaceutical emulsions*. นครปฐม: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร.

14. นิธิมา พ่วงนคร. (ม.ป.ป.). เอกสารประกอบการสอนเคมีฟิสิกส์สำหรับเภสัชศาสตร์. Interfacial phenomena [Internet]. <http://www.slideshare.net/adriamycin/interfacial-phenomena-2555>.
15. Hans M., Arnold G. (2001). Formulation technology: emulsions, suspensions, solid forms. Wiley-vch Verlag GmbH: 59-104.
16. ไสริยา เกิดพิบูลย์ และคณะ. (2554, มกราคม). ผลของอิมัลชันไฟเออร์และเวลาที่ใช้ในการผสมต่อสมบัติเชิงกายภาพของฟักทองสเปรด. วารสารวิจัย. มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 16(1): 32-40.
17. ภัทรวรรณ หมกทอง และคณะ. (2552). ผลของตัวทำอิมัลชันต่อความเสถียรและประสิทธิภาพในการต้านแบคทีเรียของอิมัลชันน้ำมันกานพลูในน้ำ. คณะวิทยาศาสตร์. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. กรุงเทพมหานคร.
18. เกล็ดแก้ว ด่านวิวัฒน์. (2543). พื้นฐานกายวิภาคศาสตร์ของมนุษย์. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์. สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์. กรุงเทพมหานคร.
19. พรณวิภา ฤทธิพงษ์. (ม.ป.ป.). เอกสารคำสอนวิชาเภสัชกรรมเทคโนโลยี 4 เรื่อง Percutaneous absorption. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.
20. Erneso M. H. & Afaf K.E. (2013). Processing and nutrition of fat and oils, Wiley Blackwell: 227-239.
21. Anwar F. H., & Iqbal S., et al. (2007). Enhancement of the oxidative stability of some vegetable oils by blending with Moringaoleifera oil. Food chemistry. 103(4): 1181-1191.
22. Kokatnur M. G., et al. (1979). Fatty acid composition of human adipose tissue from two anatomical sites in a biracial community. The American journal of clinical nutrition 32 (11): 2198-2205.
23. Aarti N., et al. (1995). Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement *in vivo* in humans. Journal of controlled release. 37: 299-306.
24. Edurne L., et al. (2001). Combined effect of oleic acid and propylene glycol on the percutaneous penetration of tenoxicam and its retention in the skin. European journal of pharmaceutics and bio pharmaceutics. 52: 113-119.
25. นัยนา บุญทวีวัฒน์ และเวรดี จงสุวัฒน์. (2545). น้ำมันรำข้าวทางเลือกเพื่อสุขภาพของคนไทย. กรุงเทพมหานคร: โอเดียนสโตร์.

26. Rigo L., et al. (n.d.). Rice bran oil: Benefits to health and applications in pharmaceutical formulations. *An overview of rice and health*. 23: 311-322.
27. SanghiDK. and Rakesh T. (2015). A review of comparative study of rice bran oil and rice bran wax. *International journal of pharmacy review & research*. 5(4): 403-410.
28. กษมา สุขโขและกัณติมา ดารินทร์. (2544). การพัฒนาผลิตภัณฑ์บำรุงผิวจากน้ำมันรำข้าว. *คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล*.
29. Bernardi D., et al. (2011). Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: in vitro and in vivo assessments. *Journal Nanobiotechnology*. 9:44.
30. Aranya M., et al. (2012). Anti-aging efficacy of topical formulations containing niosomes entrapped with rice bran bioactive compounds. *Pharmaceutical biology*. 50(2): 208-224
31. Gabriela N., et al. (2014). Rice bran and raspberry seed oil-based nanocarriers with self-antioxidative properties as safe photoprotective formulations. *Photochemistry photobiology science*. 13: 703-716.
32. Rigo L., et al. (2015). Hydrogels containing rice bran oil-loaded polymeric nanoparticles: protective effect against UVB radiation-induced skin damage in mice. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 93: 11–17.
33. Andersen. F. A. (2006). Amended final report on the safety assessment of *Oryza sativa* (rice) bran oil, *Oryza sativa* (rice) germ oil, rice bran acid, *Oryza sativa* (rice) bran wax, hydrogenated rice bran wax, *Oryza sativa* (rice) bran extract, *Oryza sativa* (rice) extract, *Oryza sativa* (rice) germ powder, *Oryza sativa* (rice) starch, *Oryza sativa* (rice) bran, hydrolyzed rice bran extract, hydrolyzed rice bran protein, hydrolyzed rice extract. And hydrolyzed rice protein. *International journal toxicology*. 25(2): 91-120.
34. Rigo L, Rascovetzki R. & Beck R. (2011). Sunscreen formulations containing rice bran or soybean oil: Rheological properties, Spread ability and in vitro sun protection factor. *LatAmerican journal pharmaceutical*. 30: 246–252.
35. Rubalya S. V., Arockia P. S. & Angelina A. P. (2010). Antioxidant stability in palm and rice bran oil using simple parameters. 3(1): 44-50.

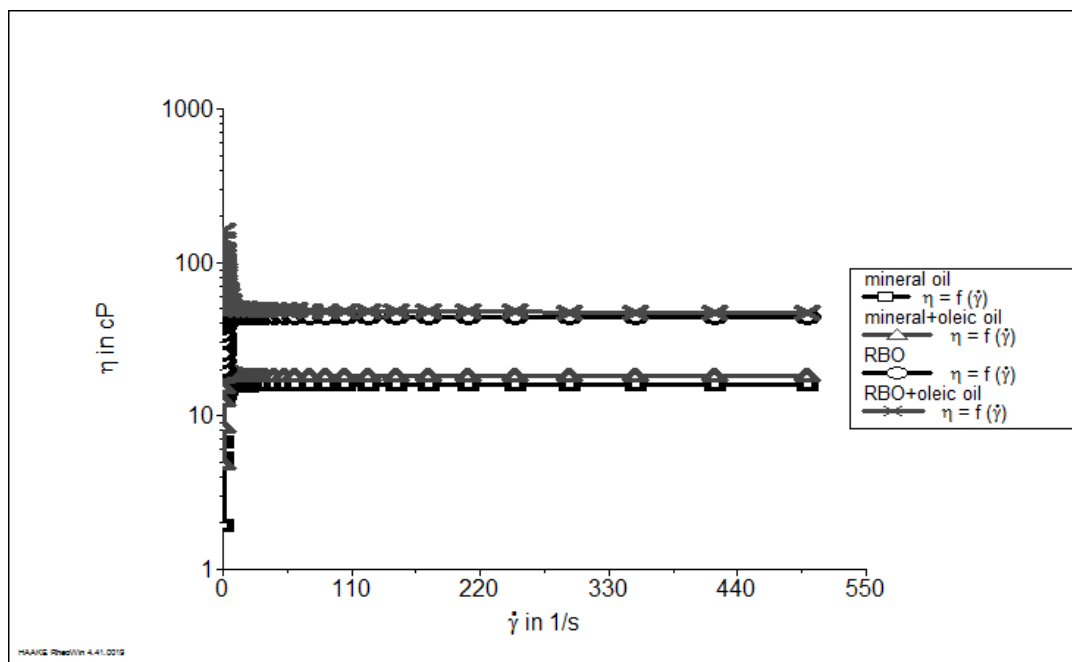
36. เสาวภาคย์ ธีราทรง. (2557). วิธีวิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยา Determination of the Partition Coefficient of Drugs. วารสารวิทยาศาสตร์ลาดกระบัง. 23(1): 120-137.
37. World Health Organization. (2009). WHO technical report series: 953.
38. Tulja R. G., et al. (2011). Development of an RP-HPLC method for the simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and diazepam in combined dosage form. Indian journal of pharmaceutical education and research association of pharmaceutical teachers of India. 45(4): 296-400.
39. Shruti G. Shahu., Rita N. Wadetwar., & Gouri R. Dixit. (2013). Sep-Oct. Development of microemulsion for solubility enhancement of poorly water soluble drug valsartan. International journal of pharmacy and science. 22(2): 246-251.
40. Mohsen-Nia A. H. & Ebrahimabadi B. N. (2012). Partition coefficient n-octanol/water of propranolol and atenolol at different temperatures: Experimental and theoretical studies journal chemical thermodynamics. 54: 393–397.
41. Lu L. (2009). Characterizations of oil-in-water (o/w) emulsions containing different type of milk fats prepared using rhamnolipid as emulsifier. Massey university, Auckland: Newzealand: 44-50.
42. พิมพ์ ลิลาพรพิสิฐ. (2551). เครื่องสำอางสำหรับผิวหน้า ฉบับปรับปรุง. โอเดียนสโตร์: 25-35.
43. Marianthi K., Mahendra D. & Fotios M. Plakogiannis. (2010). The effect of permeation enhancers on the viscosity and the release profile of transdermal hydroxypropyl methylcellulose gel formulations containing diltiazem HCl. Drug development and industrial Pharmacy. 36(10): 1195–1206.
44. Wayne E. M. & James I. W. (1994). Rice science and technology. Marcel Dekker Inc: 421-437.
45. Jones M. & Fleming S. A. (n.d.). "Organic Chemistry", Norton, 4th edn. Inside front cover. b. <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/orgnom/functional/func.html> [08/12/2016]
46. Daniela S. Bernardi., et al. (2011). Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: *in vitro* and *in vivo* assessments. Journal of Nanobiotechnology. 44: 2-9.

47. Hesson C., et al. (2001). Stability of the Oil-in-water type triacylglycerol emulsions. *Biotechnology and bioprocess engineering*. 6: 284-288.
48. JochenW., JulianD.& Clements M.C. (2001). Color changes in hydrocarbon oil-in-water emulsions caused by Ostwald ripening. *Journal of agricultural and food chemistry*. 49: 4372-4377.

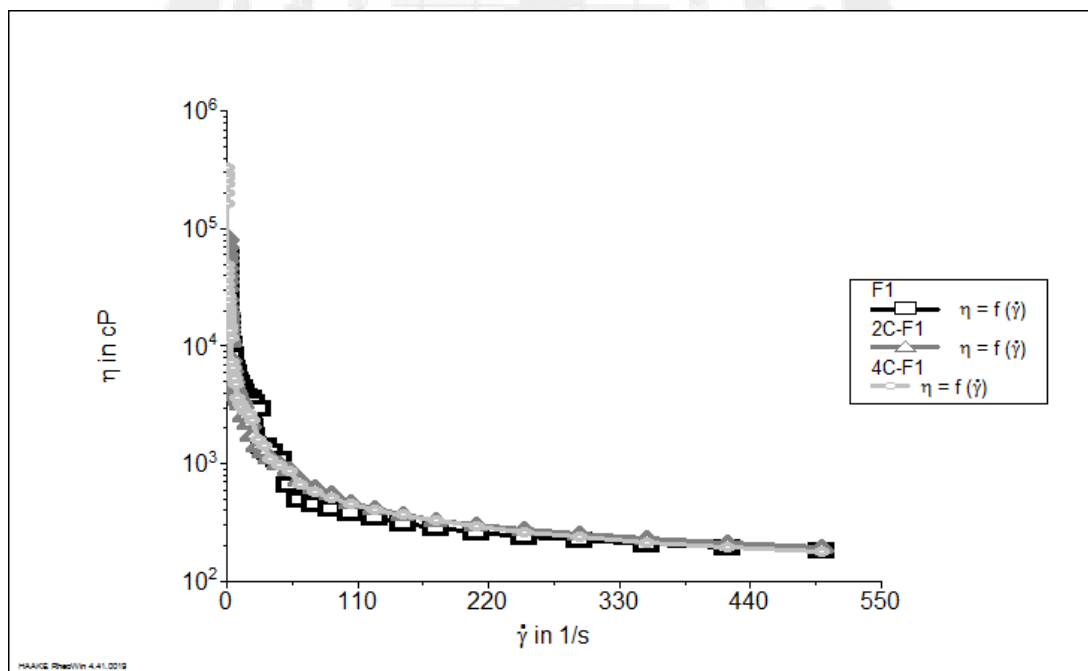




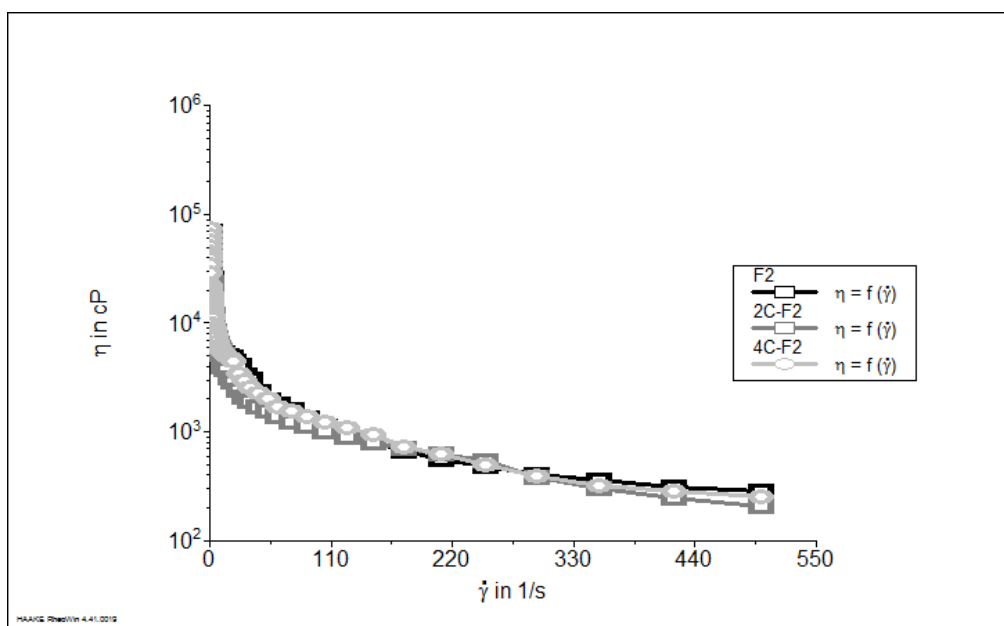
ภาคผนวก



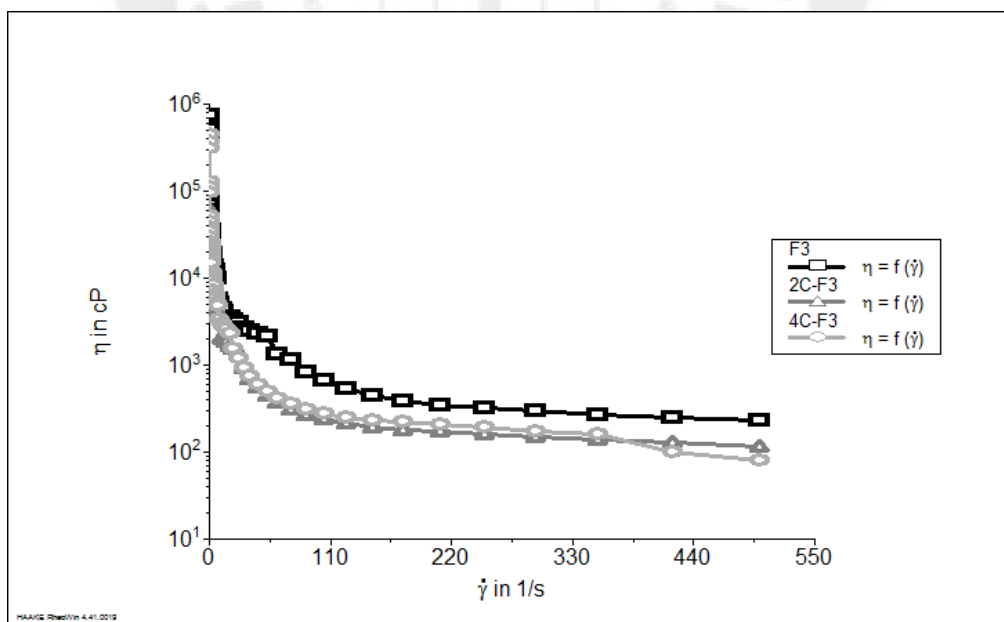
ภาพประกอบ 7 แสดงพฤติกรรมการไหลของวัสดุน้ำมันทั้ง 4 ชนิด



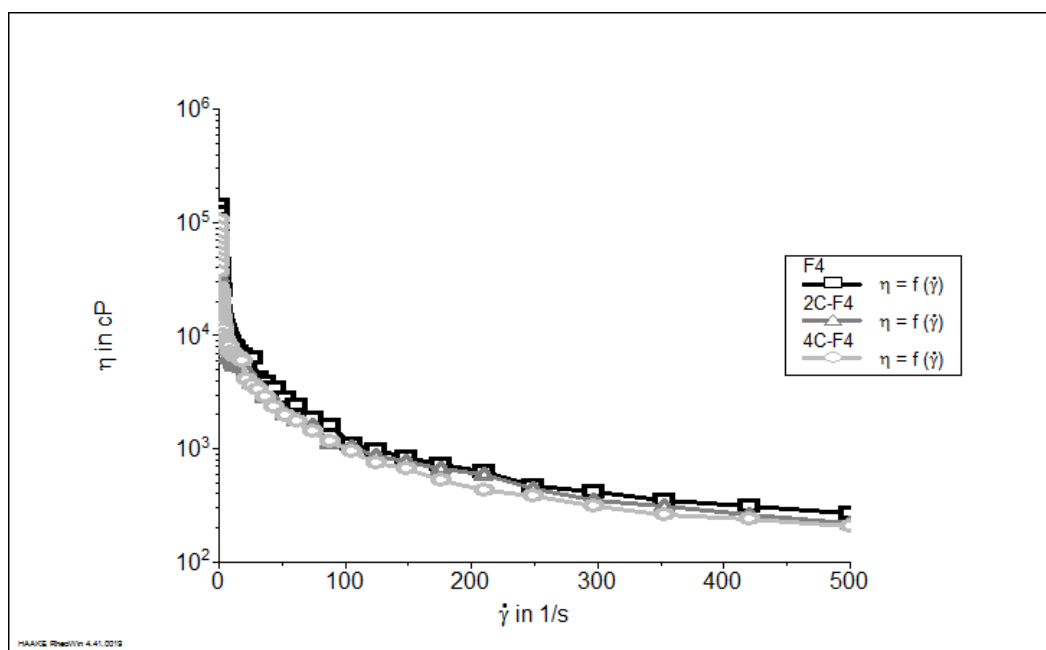
ภาพประกอบ 8 แสดงพฤติกรรมการไหลของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันแร่เป็นวัสดุ น้ำมันที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4 วัฏจักร



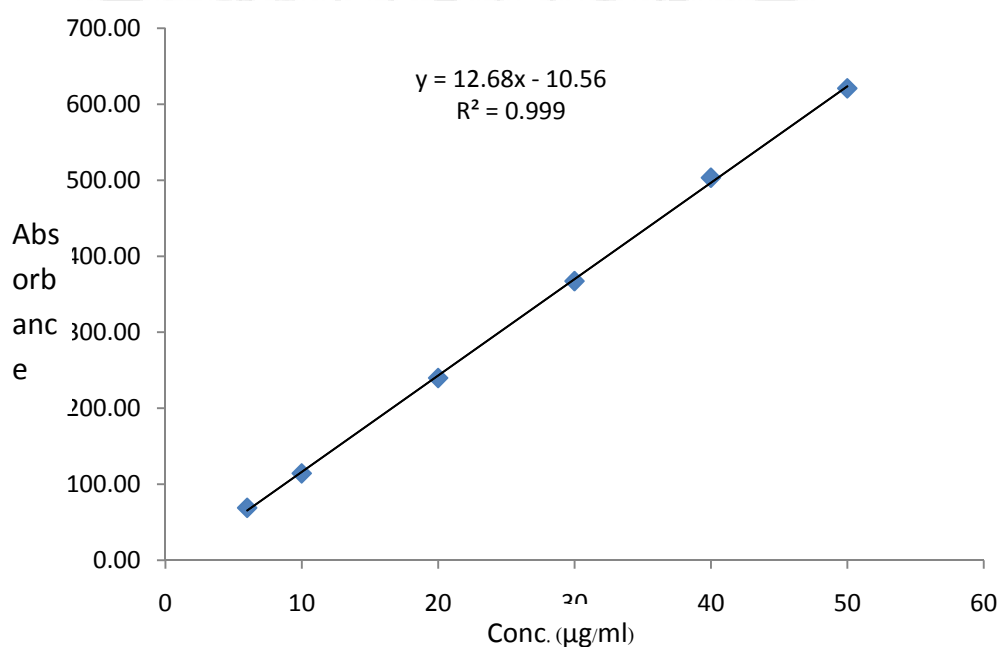
ภาพประกอบ 9 แสดงพฤติกรรมการไหลของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก เป็นวัฏภาคน้ำมัน ที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4 วัฏจักร



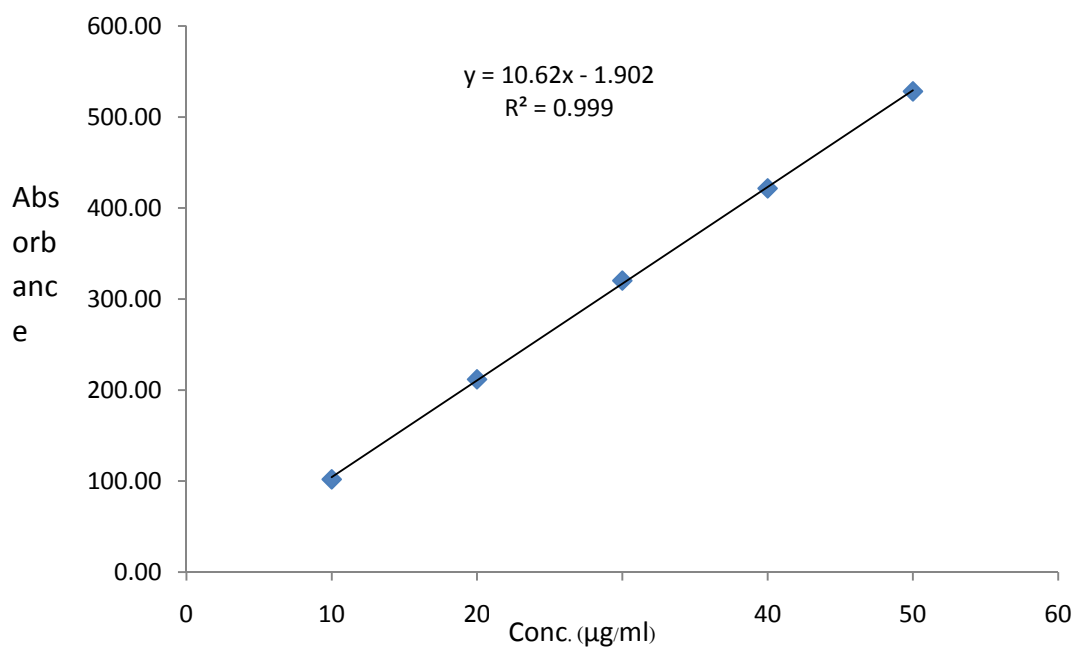
ภาพประกอบ 10 แสดงพฤติกรรมการไหลของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวเป็น วัฏภาคน้ำมัน ที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4 วัฏจักร



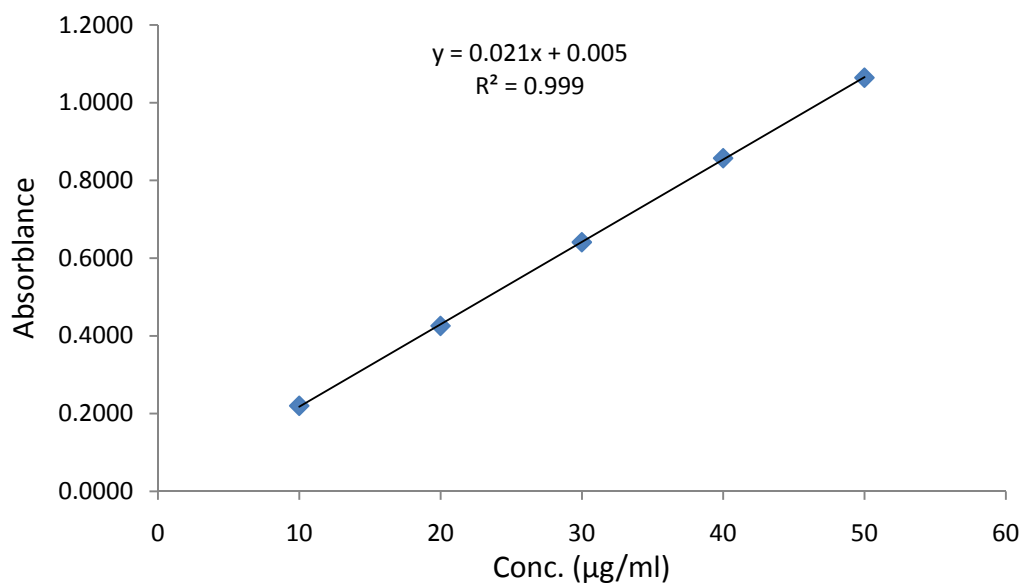
ภาพประกอบ 11 แสดงพฤติกรรมการไหลของโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีมที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นฐานน้ำมันที่วันแรกและหลังการทดสอบเสถียรภาพทางกายภาพด้วยวิธี heating cooling cycle ที่ 2 และ 4 วิ่งจักร



ภาพประกอบ 12 กราฟแสดงสมการเส้นตรงของตัวอย่างสำคัญ ในตัวทำละลาย mobile phase methanol 30: acetonitrile 30: buffer (pH 3) 40 ที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC



ภาพประกอบ 13 กราฟแสดงสมการเส้นตรงของตัวยาสำคัญในตัวทำละลาย phosphate buffer pH 7.4 ที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC



ภาพประกอบ 14 กราฟแสดงสมการเส้นตรงของตัวยาสำคัญในตัวทำละลายเมทานอลที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค UV-Visible spectrophotometer UV-1601 ที่ 289 นาโนเมตร

การคำนวณร้อยละการแตกตัวของตัวยาสำคัญ คำนวณได้จากสามการ:

$$\text{Percentage ionization} = 100 / (1 + \text{antilog} (\text{pH} - \text{pK}_w + \text{pK}_b))$$

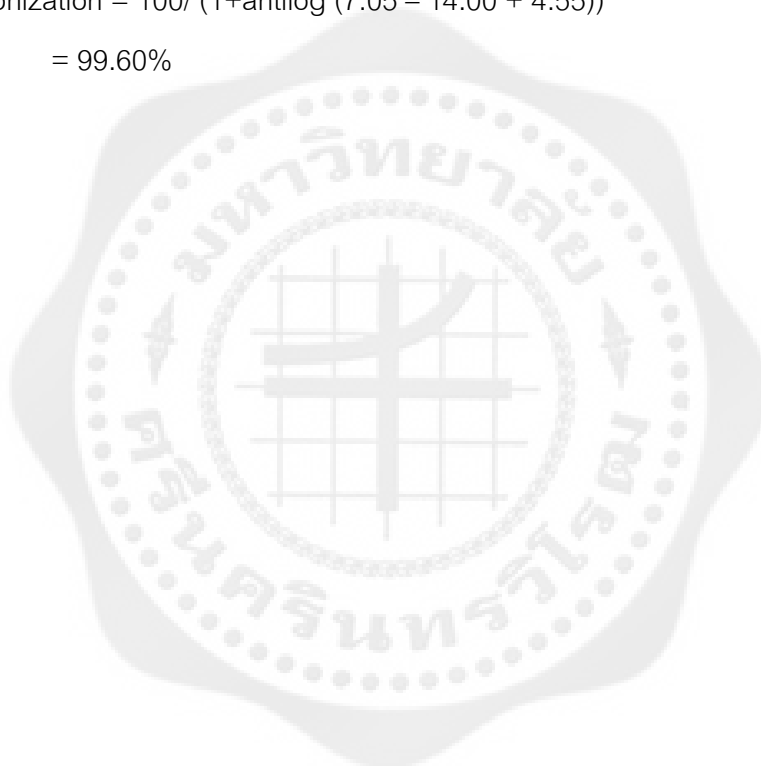
ตัวอย่างการคำนวณ

คำนวณร้อยละการแตกตัวของ โพรพานอลอล ที่อยู่ในรูปสารละลาย โพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ ที่ pH 7.05 (pKbของโพรพานอลอล= 4.55)

$$\text{Percentage ionization} = 100 / (1 + \text{antilog} (\text{pH} - \text{pK}_w + \text{pK}_b))$$

$$\text{Percentage ionization} = 100 / (1 + \text{antilog} (7.05 - 14.00 + 4.55))$$

$$= 99.60\%$$



ตาราง 14 แสดงค่ากรด-ด่าง และร้อยละของการแตกตัวของตัวยาสำคัญ ในตำรับโพรพาราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ครีม ที่มีฐานน้ำมันต่างชนิดกัน

น้ำมันแร่			น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิก			น้ำมันรำข้าว		น้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิก	
	ตัวอย่าง	ค่ากรด-ด่าง	ร้อยละการ	ตัวอย่าง	ค่ากรด-ด่าง	ร้อยละการ	ตัวอย่าง	ค่ากรด-ด่าง	ร้อยละการ
			แตกตัว			แตกตัว			แตกตัว
วันแรก	1	7.85	97.55	7.53	98.81	7.76	98.00	7.02	99.63
	2	7.81	97.76	7.51	98.86	7.72	98.17	7.05	99.60
	3	7.83	97.66	7.52	98.84	7.72	98.17	7.09	99.57
	เฉลี่ย	7.83±0.02	97.66±0.11	7.75±0.01	98.84±0.03	7.73±0.02	98.11±0.1	7.05±0.04	99.60±0.03
2 วันจักร	1	7.75	98.04	7.46	98.99	7.64	98.47	7.09	99.57
	2	7.74	98.09	7.47	98.96	7.65	98.44	7.12	99.53
	3	7.76	98.00	7.47	98.96	7.64	98.47	7.10	99.53
	เฉลี่ย	7.75±0.01	98.04±0.05	7.47±0.01	98.97±0.02	7.64±0.01	98.46±0.02	7.10±0.02	99.54±0.02
4 วันจักร	1	7.73	98.13	7.48	98.94	7.56	98.73	7.03	99.62
	2	7.74	98.09	7.46	98.99	7.59	98.64	7.03	99.62
	3	7.73	98.13	7.46	98.99	7.59	98.64	7.05	99.60
	เฉลี่ย	7.73±0.01	98.12±0.02	7.47±0.01	98.97±0.03	7.58±0.02	98.67±0.05	7.04±0.01	99.61±0.01



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 13

Sample Details

Sample ID : F1 initial_1

Measured : 1 พฤศจิกายน 2559 15:04:10

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0282_60.mea

Analysed : 1 พฤศจิกายน 2559 15:04:11

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

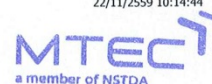
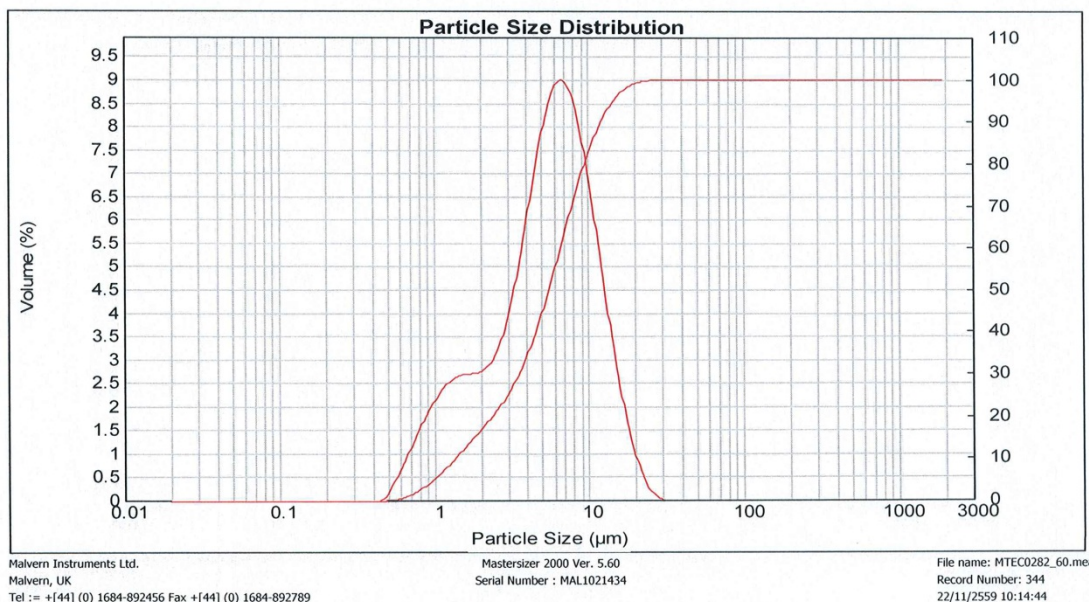
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.55 Residual (%) : 0.797
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0106 %Vol Specific Surface Area : 1.79 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.38 um D (0.5) : 5.61 um D (0.9) : 12.2 um
D [4,3] : 6.36 um D [3,2] : 3.36 um Span : 1.927 Uniformity : 0.595

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.082	2.41	7.962	8.24	58.573	0.00	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	2.61	9.283	7.02	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	2.69	10.823	5.51	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	2.72	12.619	3.95	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	2.82	14.713	2.56	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	3.11	17.154	1.45	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	3.73	20.000	0.70	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.00	3.170	4.70	23.318	0.22	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.02	3.696	5.94	27.187	0.04	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.32	4.309	7.25	31.698	0.00	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	0.75	5.024	8.35	36.957	0.00	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.22	5.857	8.96	43.089	0.00	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	1.69	6.829	8.93	50.238	0.00	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082	2.10	7.962		58.573	0.00	430.887	0.00		



ภาพประกอบ 15 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโพรพาโนลไฮโดรคลอไรด์ครีม
ที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก)



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 16

Sample Details

Sample ID : F2 initial_1

Measured : 1 พฤศจิกายน 2559 15:25:16

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0282_60.mea

Analysed : 1 พฤศจิกายน 2559 15:25:17

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

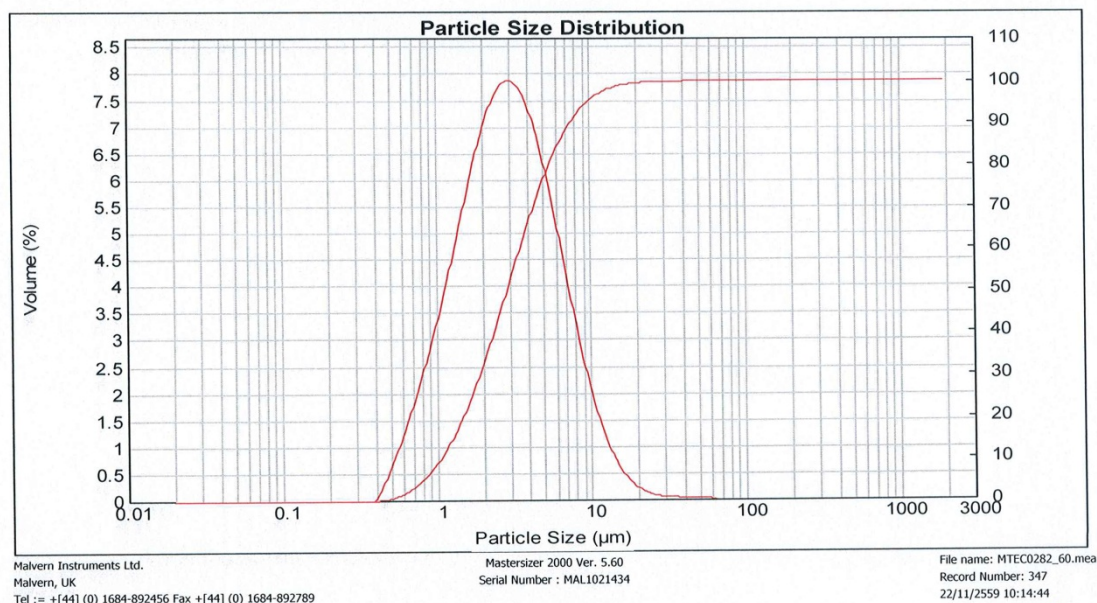
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.93 Residual (%) : 0.838
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0072 %Vol Specific Surface Area : 2.73 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.07 um D (0.5) : 2.91 um D (0.9) : 7.57 um
D [4,3] : 3.87 um D [3,2] : 2.2 um Span : 2.233 Uniformity : 0.738

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.082	4.04	7.962	2.96	58.573	0.01	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	4.88	9.283	2.11	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	5.75	10.823	1.43	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	6.57	12.619	0.91	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	7.24	14.713	0.55	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	7.69	17.154	0.32	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.02	2.719	7.89	20.000	0.18	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.37	3.170	7.79	23.318	0.10	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.82	3.696	6.78	27.187	0.07	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	1.35	4.309	5.93	31.698	0.05	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.93	5.024	4.95	36.957	0.04	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	2.56	5.857	3.93	43.089	0.04	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	3.27	6.829		50.238		369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082		7.962		58.573		430.887	0.00		



ภาพประกอบ 16 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโพรพาโนลไฮโดรคลอไรด์ครีม
ที่มีน้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก)



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 19

Sample Details

Sample ID : F3 initial_1

Measured : 1 พฤศจิกายน 2559 16:30:11

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0282_60.mea

Analysed : 1 พฤศจิกายน 2559 16:30:13

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

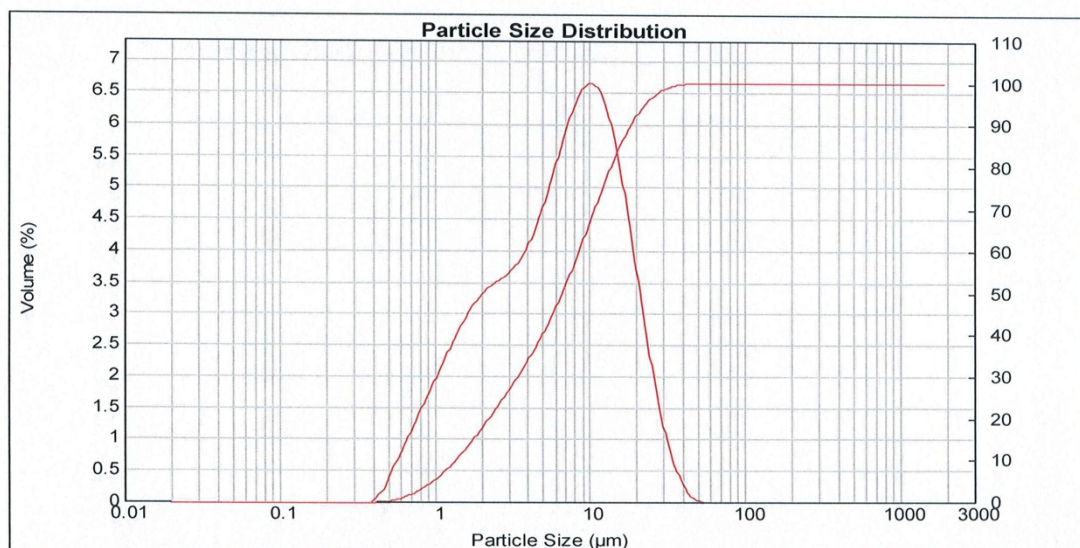
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.57 Residual (%) : 0.677
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0112 %Vol Specific Surface Area : 1.72 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.38 um D (0.5) : 6.74 um D (0.9) : 18.57 um
D [4,3] : 8.61 um D [3,2] : 3.49 um Span : 2.548 Uniformity : 0.81

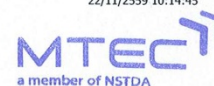
Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	2.26	7.962	6.47	58.573	0.00	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	2.61	9.283	6.67	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	2.93	10.823	6.56	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	3.19	12.619	6.10	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	3.38	14.713	5.33	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	3.51	17.154	4.34	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.02	2.719	3.63	20.000	3.27	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.18	3.170	3.80	23.318	2.24	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.53	3.696	4.06	27.187	1.38	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.85	4.309	4.44	31.698	0.73	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.20	5.024	4.93	36.957	0.32	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.56	5.857	5.49	43.089	0.07	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	1.91	6.829	6.04	50.238	0.01	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082		7.962		58.573		430.887	0.00		



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

Mastersizer 2000 Ver. 5.60
Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0282_60.mea
Record Number: 350
22/11/2559 10:14:45



ภาพประกอบ 17 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโพรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีม
ที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัฏภาคน้ำมัน (วันแรก)



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 22

Sample Details

Sample ID : F4 initial_1

Measured : 1 พฤศจิกายน 2559 16:10:29

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0282_60.mea

Analysed : 1 พฤศจิกายน 2559 16:10:30

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

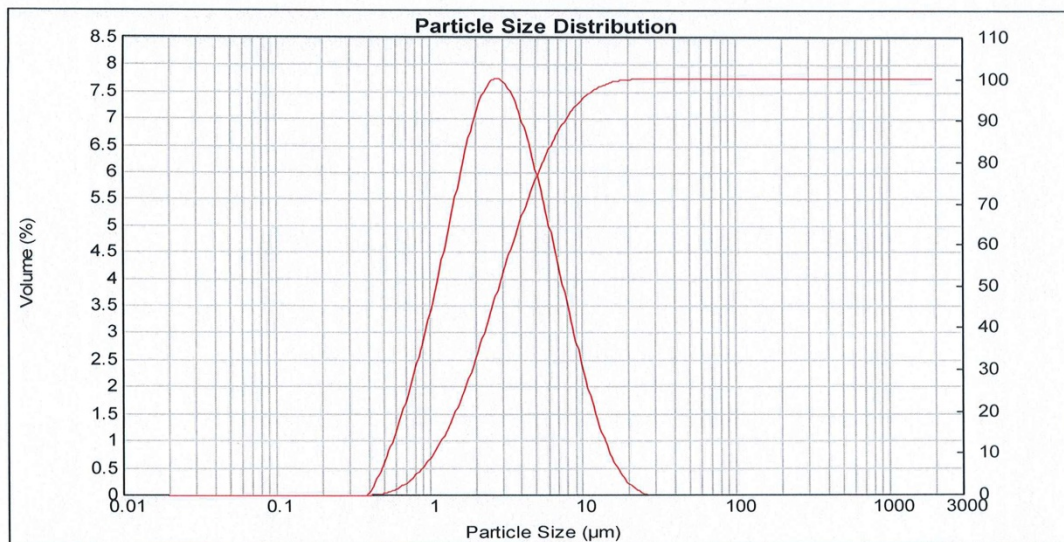
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 21.30 Residual (%) : 0.861
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0073 %Vol Specific Surface Area : 2.71 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.08 um D (0.5) : 2.9 um D (0.9) : 7.87 um
D [4,3] : 3.85 um D [3,2] : 2.21 um Span : 2.341 Uniformity : 0.732

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	4.08	7.962	3.23	58.573	0.00	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	4.96	9.283	2.44	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	5.86	10.823	1.73	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	6.69	12.619	1.14	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	7.32	14.713	0.67	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	7.69	17.154	0.35	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.02	2.719	7.75	20.000	0.14	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.33	3.170	7.55	23.318	0.03	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.77	3.696	7.10	27.187	0.00	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	1.29	4.309	6.48	31.698	0.00	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.88	5.024	5.73	36.957	0.00	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	2.53	5.857	4.91	43.089	0.00	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	3.26	6.829	4.07	50.238	0.00	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.082		7.962		58.573		430.887			



Malvern Instruments Ltd.

Malvern, UK

Tel : +[44] (0) 1684-892456 Fax +[44] (0) 1684-892789

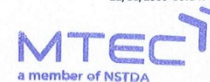
Mastersizer 2000 Ver. 5.60

Serial Number : MAL1021434

File name: MTEC0282_60.mea

Record Number: 353

22/11/2559 10:14:46



ภาพประกอบ 18 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโพราโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ครีม
ที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัสดุภาคน้ำมัน (วันแรก)



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 1

Sample Details

Sample ID : 4C-F1_1

Measured : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 14:24:48

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0357_60.mea

Analysed : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 14:24:49

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

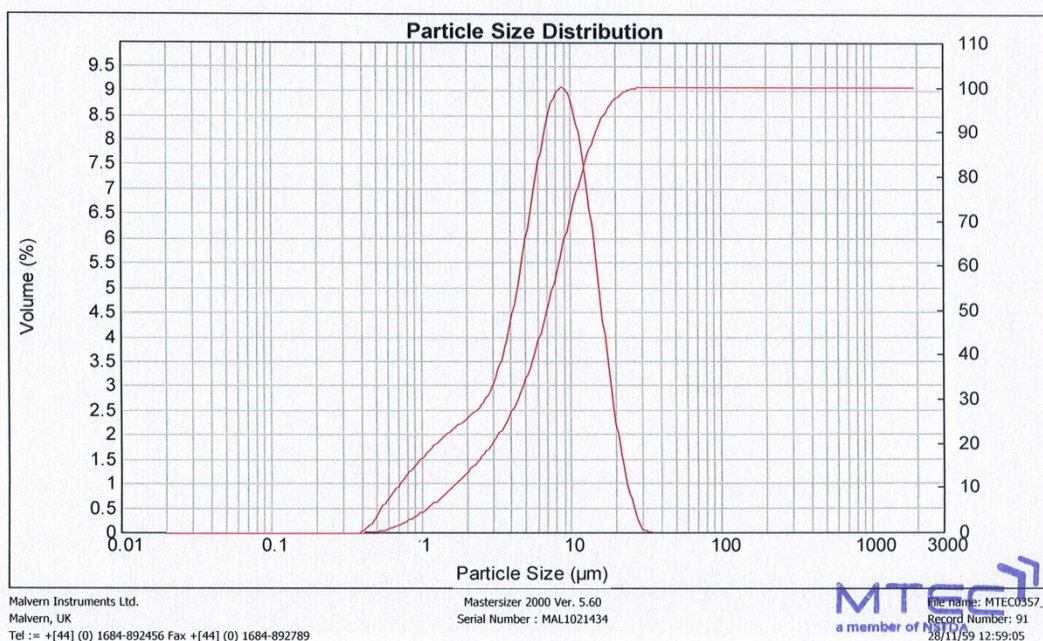
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 21.19 Residual (%) : 0.927
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0129 %Vol Specific Surface Area : 1.55 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.6 um D (0.5) : 7.03 um D (0.9) : 14.91 um
D [4,3] : 7.8 um D [3,2] : 3.86 um Span : 1.894 Uniformity : 0.581

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	1.71	7.962	9.08	58.573	0.00	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	1.91	9.283	8.86	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	2.09	10.823	7.96	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	2.24	12.619	6.52	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	2.40	14.713	4.80	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	2.60	17.154	3.11	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.02	2.719	2.93	20.000	1.70	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.18	3.170	3.47	23.318	0.73	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.48	3.696	4.28	27.187	0.14	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.75	4.309	5.33	31.698	0.01	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.02	5.024	6.54	36.957	0.00	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.27	5.857	7.72	43.089	0.00	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	1.50	6.829	8.65	50.238	0.00	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.062		7.962		58.573	0.00	430.887	0.00		



ภาพประกอบ 19 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโพรพาโนลไฮโดรคลอไรด์ครีม
ที่มีน้ำมันแร่เป็นวัฏภาคน้ำมัน (4 วัฏจักร)

Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 4

Sample Details

Sample ID : 4C-F2_1

Measured : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 15:09:50

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0357_60.mea

Analysed : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 15:09:52

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

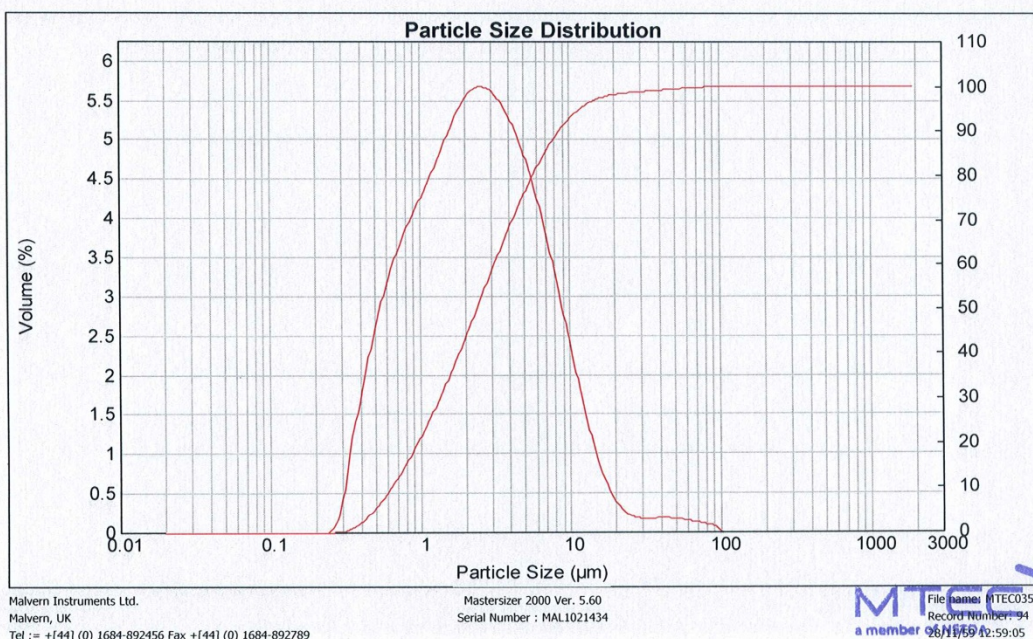
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 19.36 Residual (%) : 1.000
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0057 %Vol Specific Surface Area : 3.86 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : .64 um D (0.5) : 2.42 um D (0.9) : 8.67 um
D [4,3] : 4.2 um D [3,2] : 1.55 um Span : 3.310 Uniformity : 1.23

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	4.50	7.962	3.06	58.573	0.15	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	4.80	9.283	2.44	68.291	0.12	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	5.12	10.623	1.83	79.621	0.10	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	5.40	12.619	1.29	92.832	0.02	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.02	2.000	5.61	14.713	0.84	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.24	2.332	5.69	17.154	0.52	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	1.02	2.719	5.66	20.000	0.32	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	2.27	3.170	5.53	23.318	0.21	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	1.64	3.696	5.31	27.187	0.18	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	3.27	4.309	5.01	31.698	0.18	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	3.65	5.024	4.64	36.957	0.18	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	3.96	5.857	4.18	43.089	0.18	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	4.23	6.829	3.65	50.238	0.17	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.062		7.962		58.573		430.887	0.00		



ภาพประกอบ 20 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโฟรพาโนลอลไฮโดรคอลลอยด์ครีม
ที่น้ำมันแร่กับกรดโอเลอิกเป็นวัสดุค้ำน้ำมัน (4 วัฏจักร)



Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 7

Sample Details

Sample ID : 4C-F3_1

Measured : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 14:48:02

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0357_60.mea

Analysed : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 14:48:04

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

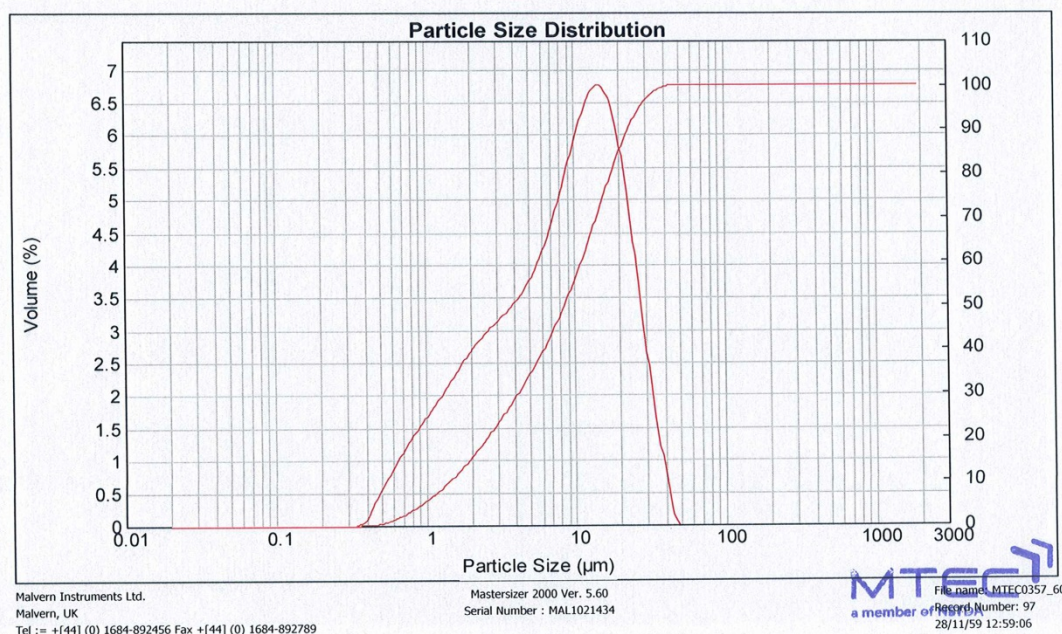
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.41 Residual (%) : 0.800
Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0125 %Vol Specific Surface Area : 1.58 m²/g
Mean Diameters : D (0.1) : 1.44 um D (0.5) : 8.63 um D (0.9) : 23.22 um
D [4,3] : 10.69 um D [3,2] : 3.79 um Span : 2.524 Uniformity : 0.802

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	1.86	7.962	5.32	58.573	0.00	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	2.09	9.283	5.90	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	2.32	10.623	6.42	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	2.56	12.619	6.74	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	2.77	14.713	6.73	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	2.95	17.154	6.29	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.08	2.719	3.11	20.000	5.44	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.38	3.170	3.26	23.318	4.26	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.65	3.696	3.43	27.187	2.96	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.94	4.309	3.64	31.698	1.73	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.20	5.024	3.93	36.957	0.83	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.43	5.857	4.30	43.089	0.08	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	1.65	6.829	4.77	50.238	0.00	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.062		7.962		58.573		430.887	0.00		



ภาพประกอบ 21 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโฟรพานอลไฮโดรคลอไรด์ครีม
ที่มีน้ำมันรำข้าวเป็นวัสดุค้ำน้ำมัน (4 วัฏจักร)

Result : Analysis Report

เอกสารแนบที่ 10

Sample Details

Sample ID : 4C-F4_1

Measured : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 14:59:20

Sample File : D:\PCL\Mastersizer 2000\TS_60\MTEC0357_60.mea

Analysed : วันพฤหัสบดีที่ 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2559 14:59:21

Sample Notes : Dispersion medium : De-ionized water.
 Treatment : Sonicate 3 minutes with ultrasonic bath before
 measurement and stirring at 2000 rpm during measuring.

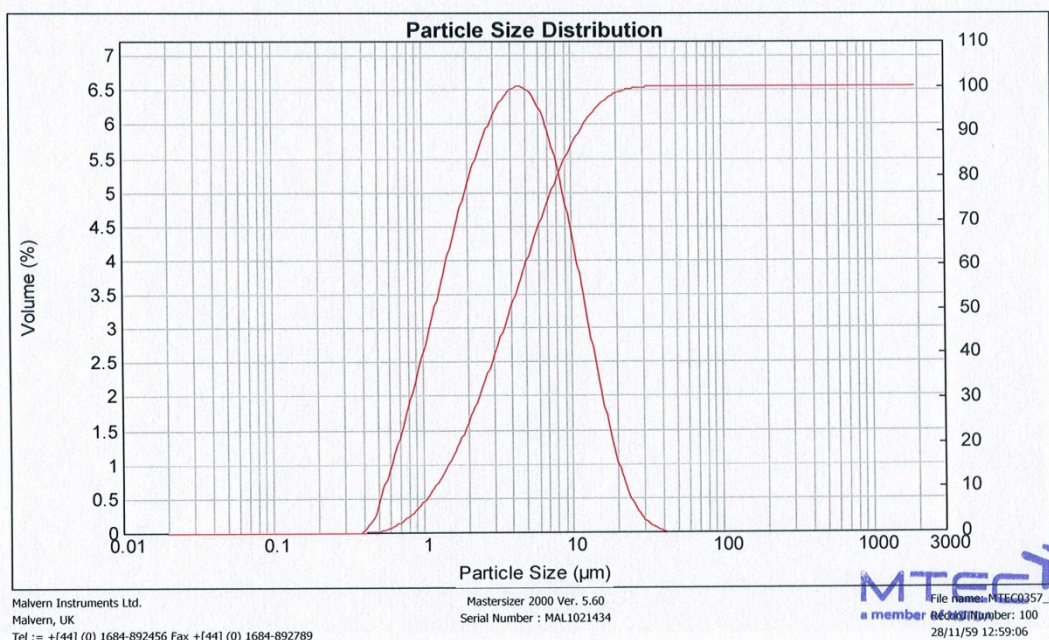
System Details

Accessory Name : Hydro 2000S (A) Beam Length (mm) : 2.35 Obscuration (%) : 20.49 Residual (%) : 0.933
 Particle RI : 1.530 Absorption : 0.1 Dispersant Name : Water Dispersant RI : 1.330

Result Statistics

Distribution Type : Volume Concentration : 0.0085 %Vol Specific Surface Area : 2.24 m²/g
 Mean Diameters : D (0.1) : 1.2 um D (0.5) : 3.93 um D (0.9) : 11.47 um
 D [4,3] : 5.37 um D [3,2] : 2.67 um Span : 2.611 Uniformity : 0.824

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.020	0.00	0.147	0.00	1.062	3.13	7.962	5.17	58.573	0.00	430.887	0.00
0.023	0.00	0.172	0.00	1.262	3.71	9.283	4.45	68.291	0.00	502.377	0.00
0.027	0.00	0.200	0.00	1.471	4.28	10.823	3.65	79.621	0.00	585.729	0.00
0.032	0.00	0.233	0.00	1.715	4.82	12.619	2.82	92.832	0.00	682.910	0.00
0.037	0.00	0.272	0.00	2.000	5.30	14.713	2.04	108.234	0.00	796.214	0.00
0.043	0.00	0.317	0.00	2.332	5.72	17.154	1.36	126.191	0.00	928.318	0.00
0.050	0.00	0.370	0.00	2.719	6.07	20.000	0.83	147.128	0.00	1082.339	0.00
0.059	0.00	0.431	0.02	3.170	6.34	23.318	0.45	171.539	0.00	1261.915	0.00
0.068	0.00	0.502	0.18	3.696	6.57	27.187	0.22	200.000	0.00	1471.285	0.00
0.080	0.00	0.586	0.61	4.309	6.67	31.696	0.09	233.183	0.00	1715.392	0.00
0.093	0.00	0.683	1.03	5.024	6.47	36.957	0.02	271.871	0.00	2000.000	0.00
0.108	0.00	0.796	1.53	5.857	6.21	43.069	0.00	316.979	0.00		
0.126	0.00	0.928	2.04	6.829	5.77	50.238	0.00	369.570	0.00		
0.147	0.00	1.062	2.57	7.962		58.573		430.887	0.00		



ภาพประกอบ 22 แสดงขนาดและการกระจายของอนุภาคของตัวรับโฟรฟานอลไฮโดรคอลลอยด์ครีม
 ที่มีน้ำมันรำข้าวกับกรดโอเลอิกเป็นวัสดุค้ำน้ำ (4 วัฏจักร)

ประวัติย่อผู้วิจัย



ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	นางสาวภคจิรา ลีสุวรรณ
วันเดือนปีเกิด	28 มีนาคม 2534
สถานที่เกิด	อำเภอบางบ่อ จังหวัดสมุทรปราการ
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	84/1 หมู่ 9 ตำบลบางบ่อ อำเภอบางบ่อ จังหวัดสมุทรปราการ 10560
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2552	ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 6 จาก โรงเรียนนวมินทราชินูทิศ เตรียมอุดมศึกษาพัฒนาการ
พ.ศ. 2556	ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต คณะการแพทย์แผนตะวันออก (วท.บ.การแพทย์แผนตะวันออก) จาก มหาวิทยาลัยรังสิต
พ.ศ. 2560	ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ จาก มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ