

บทที่ 1

บทนำ

1.1 หลักการ ทฤษฎี เหตุผล และ สรุปสาระสำคัญจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง

พืชสมุนไพร ถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลาย และมีประวัติการใช้มายาวนาน พืชในแต่ละวงศ์จะมีสารสำคัญที่ต่างกัน ไปจึงให้สรรพคุณต่างกัน ในทางการแพทย์มีการใช้สมุนไพรรักษาโรคตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบันในรูปของสมุนไพรสดหรือแห้ง แม้ว่าปัจจุบันนี้การแพทย์แผนตะวันตกหรือการแพทย์แผนปัจจุบันซึ่งมุ่งเน้นในการใช้ยาที่ผลิตจากสารเคมี จะมีความสำคัญและมีบทบาทหลักในการดูแลสุขภาพของประชาชนมาตลอด แต่การใช้ยาสมุนไพรก็ยังคงอยู่ในความนิยมและเหมาะสมสำหรับใช้ในการดูแลสุขภาพแบบเบื้องต้น เนื่องจากเน้นการใช้สิ่งที่หาได้ง่ายรอบตัว อีกทั้งยังได้รับการสนับสนุนจากนโยบายภาครัฐ อันจะเห็นได้จากการบรรจุยาสมุนไพรและยาแผนโบราณ จำนวน 27 ตำรับ ให้เป็นยาสามัญประจำบ้านสำหรับ 25 กลุ่มอาการตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องยาสามัญประจำบ้าน ลงวันที่ 24 สิงหาคม 2542 รวมทั้งได้มีการบรรจุรายการยาระบายมะขามแขก ไว้ในบัญชียาสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐานในบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับประจำปี 2542 [1] อีกด้วย

อย่างไรก็ดี ตำรับยาที่ใช้กันอยู่ในรูปแบบแพทย์แผนไทยนั้นมีข้อด้อย คือ มีความยุ่งยากในการเตรียมและการใช้ หรืออยู่ในรูปแบบหรือบรรจุภัณฑ์ที่ไม่สะดวกต่อการพกพา จึงได้มีการวิจัยพืชสมุนไพรที่สามารถหาได้ง่ายและใช้ได้ผลดีในการรักษา เช่น ยาจากสารสกัดพญายอ [2] รวมไปถึงการพัฒนาตำรับยาสมุนไพร ให้อยู่ในรูปแบบที่ใช้ได้สะดวกขึ้น ตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพร ที่องค์การเภสัชกรรมผลิตและมีจำหน่าย อันได้แก่ กระเทียมสกัดแคปซูล ครีมพญายอ โลชั่นกันยุงตะไคร้หอม ขมิ้นชันแคปซูล เจลว่านหางจระเข้ ครีมไพล และ ยามะแว้ง เป็นต้น ซึ่งตำรับเหล่านี้ ยังนับว่าเป็นจำนวนน้อย เมื่อเทียบกับจำนวนสมุนไพรที่มีประโยชน์และมีความปลอดภัยในการใช้ ดังนั้นจึงสนใจและศึกษาความเป็นไปได้ของพืชสมุนไพรชนิดอื่น ในการผลิตและพัฒนาตำรับยา เพื่อเพิ่มจำนวนตำรับยาสมุนไพรที่มีประสิทธิภาพให้มากยิ่งขึ้น

1.1.1 ผักคราดหัวแหวน

ผักคราดหัวแหวน มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ คือ *Spilanthus acmella* (L.) Murr อยู่ในวงศ์ Compositae หรือ Asteraceae เป็นพืชอีกชนิดหนึ่งที่มีความสนใจเนื่องจากมีประวัติการใช้เป็นอาหารและเป็นยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับโรคในช่องปาก ผักคราดหัวแหวนมีชื่อท้องถิ่นอื่นอีกหลายชื่อ เช่น ผักคุ่มหู ผักเผ็ด (เหนือ) หญ้าคุ่มหู อึ้งฮวยเกีย (จีนแต้จิ๋ว) พาราคเรส (paracress) มีลักษณะเป็นพืชล้มลุก มีระบบรากแก้ว ลำต้นอวบน้ำ มีกิ่งก้านสาขามาก สีม่วงแดง สูงประมาณ 30 เซนติเมตร ตามลำต้นมีขนสั้นๆ เจริญปกคลุม ใบเป็นใบเดี่ยว ออกจากลำต้นบริเวณข้อในลักษณะตรงข้ามเป็นคู่ ใบมีลักษณะป้อม จะกว้างบริเวณใกล้ส่วนฐาน เรียวแหลมไปทางปลายใบ ขอบใบหยัก มองเห็นเส้นใบชัดเจน ก้านใบยาว ดอกออกเป็นกลุ่มรวมกันแน่น ดอกอ่อนมีลักษณะเป็นก้อนกลม เมื่อดอกแก่ขึ้น ตรงส่วนกลางดอกจะงอขึ้นคล้ายลักษณะของหัวแหวน ดอกแบ่งออกเป็น 2 ชั้น ชั้นนอกกลีบดอกมีสีเหลืองอ่อน 2 กลีบติดกัน ดอกย่อยชั้นในมีกลีบดอกติดกัน ปลายกลีบแยกเป็น 5 กลีบ มีสีเหลือง มีเกสรตัวผู้ 5 อัน อับละอองเกสรมีสีน้ำตาล ขอบเกสรตัวเมียแยกเป็น 2 แฉก ผลมีขนาดเล็ก ลักษณะเป็นแผ่นบางๆ และมีเปลือกเป็นแผ่นบางๆ หุ้มอยู่ เมื่อผลแก่เปลือกจะหลุดแยกออกเป็น 2 ซีก ภายในมีเมล็ดสีเทาดำ ปลายด้านหนึ่งมีขนยาวสีน้ำตาล 2 เส้น มักพบขึ้นในบริเวณที่มีร่มไม้ ที่ลุ่มชื้นแฉะ บริเวณริมบ่อน้ำ ริมคลอง และพื้นที่ทำการเกษตรโดยทั่วไป ขยายพันธุ์โดยอาศัยเมล็ด มีการนำมาใช้ประโยชน์ทั้งในทางอาหารและทางยา สำหรับในประเทศไทยพบที่ใช้ประโยชน์ในทางอาหารโดยเป็นผักพื้นบ้านทั่วไปทั้งในภาคเหนือ ภาคกลาง และภาคอีสาน ใบ ต้น และดอกใช้กินสดกับอาหารจำพวก ลาบ ปั่น แก้ว ชูบ หรือนำมาใส่ในแกงหน่อไม้ แกงอ่อม ซึ่งจะช่วยดับกลิ่นคาวได้ดีมาก ส่วนในทางยานั้น จะใช้ส่วนของดอก ซึ่งมีรสเผ็ด ชาลิ้น และส่วนของใบ ที่มีรสหวานอมขม ชาลิ้น ขมเย็น มาเคี้ยวแก้อาการปวดฟัน และใช้เป็นยาชา สรรพคุณทางยาจีน มีการสกัดใช้เป็นยาชา สรรพคุณแก้พิษตามทวาร แก้ริดสีดวง แก้ผอมเหลือง แก้เด็กตัวร้อน ดันสดตำผสมเหล้า หรือน้ำส้มสายชูอมแก้ฝีในคอ ต่อมน์ลายอักเสบ แก้ไข้ แก้ปวดฟัน มีประโยชน์ต่อสุขภาพ มีรสเผ็ดร้อน ช่วยเจริญอาหาร ช่วยขับลม ช่วยย่อยอาหาร นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึง การนำมาใช้แก้โรคบิด เลือดออกตามไรฟัน รักษาแผลในปาก เป็นยาขับปัสสาวะ ยาเบื่อปลา ยาถ่าย ระงับอาการไอ หอบ ปวดบวม ไข้ข้ออักเสบ แก้พิษงูและสุนัข แก้ปวดหัว และโรคติดเชื้อในเด็ก สำหรับในต่างประเทศสามารถพบผักคราดหัวแหวนได้ทั่วไปทั้งในแถบเอเชีย อเมริกา อเมริกาใต้ และแอฟริกา ซึ่งเป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาอาการปวดฟันรวมถึงการใช้ฆ่าแมลงอีกด้วย [3-6]



ภาพ 1 ผักคราดหัวแหวน (*Spilanthes acmella*)

สารออกฤทธิ์สำคัญในผักคราดหัวแหวน คือ สปีแลนธอล (spilanthol) ซึ่งเป็นสารในกลุ่มอัลคาไมด์ (alkamide) เกิดจากการรวมตัวกันระหว่างกรดไขมันไม่อิ่มตัวกับส่วนของเอมีน (amine) เป็นสารเคมีจากพืชอีกกลุ่มหนึ่งที่มีความสนใจในการศึกษาเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีประวัติการใช้ในทางยาและใช้ในการกำจัดแมลง สารกลุ่มอัลคาไมด์นี้พบได้มากและหลากหลายในพืชวงศ์ Asteraceae กลุ่ม Heliantheae และกลุ่ม Anthemideae ตัวอย่างเช่น

- ไพเรทริน (pyrethrin) สกัดจากส่วนใต้ดินของพืช *Anacyclus pyrethrum* (L.) Lagasca มีคุณลักษณะให้รสเผ็ดร้อน (pungent) และทำให้รู้สึกชาเมื่อเคี้ยวในปาก กระตุ้นการหลั่งของน้ำลาย รวมถึงมีความเป็นพิษต่อแมลงวันบ้าน *Musca domestica* L. ทั้งนี้เมื่อศึกษาโครงสร้างของสาร พบว่ามีองค์ประกอบหลักเป็นสารในกลุ่มเตคาเดียน ไอโซบิวทิลเอไมด์ (decadien- isobutylamide)

- นีโอเฮอร์คิวลิน (neoherculin) สกัดจากเปลือกของพืช *Zanthoxylum clava-herculis* L. ซึ่งเป็นพืชที่มีประวัติการใช้เป็นยาแก้ปวดฟัน สารนีโอเฮอร์คิวลินนี้ มีผู้ทำการศึกษพบว่ามียฤทธิ์ในการฆ่าแมลงได้ดี

- อีจีนาสีน (echinacein) สกัดจากรากของพืช *Echinacea angustifolia* DC. มีคุณลักษณะให้รสเผ็ด และมีประวัติในการใช้ในทางยาเพื่อรักษาแผล ลดการอักเสบ ลดการระคายเคือง และยังสามารถใช้ฆ่าตัวอ่อนของยุงได้

- สารในกลุ่มโอเลฟินิก ไอโซบิวทิลเอไมด์ (olefinic isobutylamide) ที่สกัดได้จากรากของพืช *Asiasarum heterotropoides* var. *mandshuricum* Maek ซึ่งเป็นพืชที่ใช้เป็นตัวยาสำคัญในตำรับยาจีนโบราณเพื่อรักษาอาการไอ ใช้ขับเสมหะ และแก้ปวด

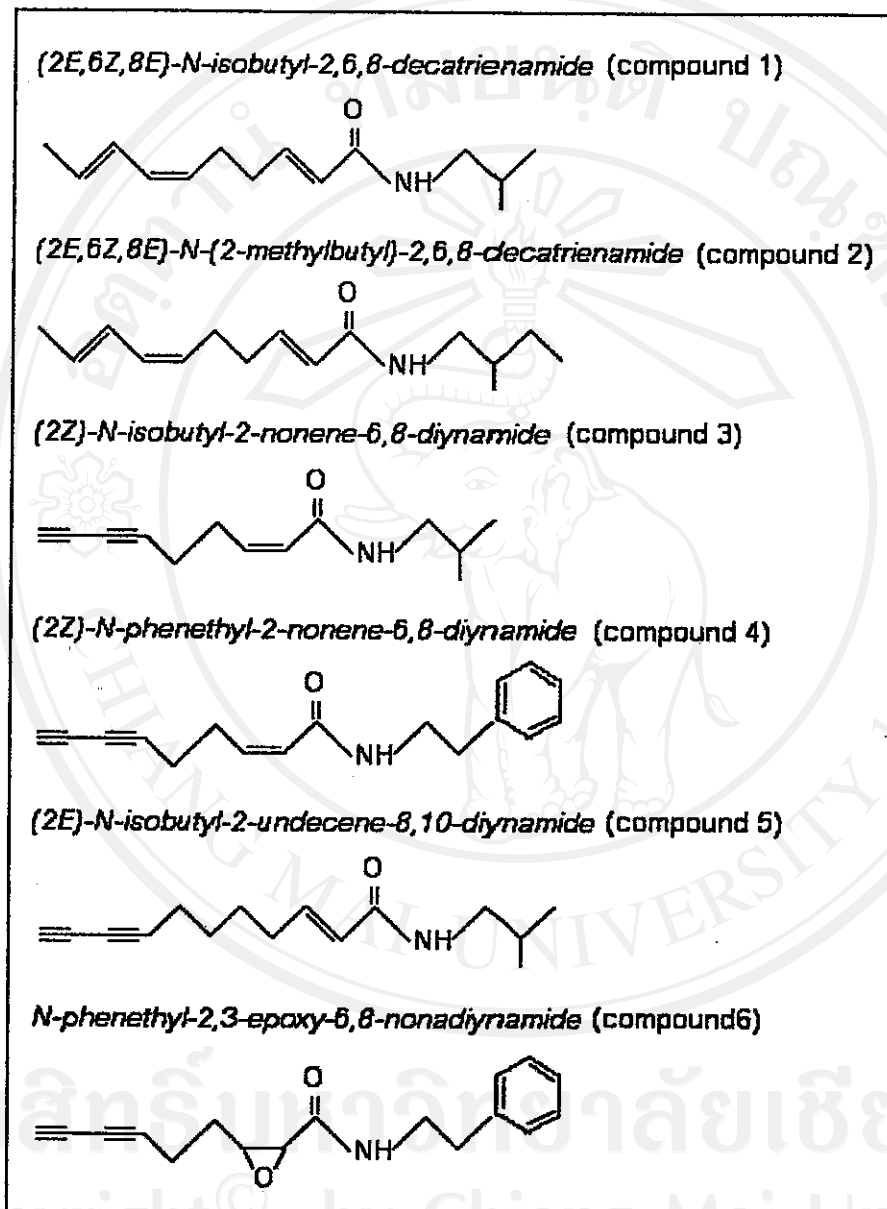
- สปีแลนธอล (spilanthol) มีอีกชื่อหนึ่ง คือ แอฟฟินิน (affinin) เป็นสารในกลุ่ม โอเลฟินิก อัลคาไมด์ (olefinic alkamide) ชนิด เอ็น - ไอโซบิวทิลเอไมด์ (N-isobutylamide) สามารถสกัดได้จากพืชหลายชนิดที่มีประวัติการใช้ในทางยาโดยใช้เป็นยาแก้ปวดฟัน ตัวอย่างเช่น *Heliopsis longipes* (Gray) Blake , *Acmella oppositifolia* (Lam.) Jansen , *Spilanthus alba* L. Herit , *Spilanthus oleracea* L. และ *Spilanthus acmella* Murr (ผักคราดหัวแหวน) เป็นต้น [7-13]

สปีแลนธอล มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{14}H_{23}NO$ น้ำหนักโมเลกุล 221.33 เป็นของเหลวมีกลิ่นเฉพาะตัว สีเหลือง จนถึงสีเหลืองอมส้ม จุดเดือด 141 - 165 องศาเซลเซียส จุดหลอมเหลว 23 องศาเซลเซียส ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ ไม่ละลายในน้ำ ค้าง และ กรด ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดเมื่อตัวทำละลายเป็น 95% แอลกอฮอล์ ที่ 228.5 นาโนเมตร มีผู้ทำการสกัดและศึกษาทั้งโครงสร้างและฤทธิ์ในการฆ่าตัวอ่อนของแมลงรวมไปถึงฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการชาของสปีแลนธอลอยู่เป็นจำนวนมาก อันได้แก่

Nagashima และ Nakatani [11] ได้ทำการทดลองสกัดและศึกษาโครงสร้างของสารกลุ่มอัลคาไมด์ จาก *Spilanthus acmella* ด้วยวิธี โครมาโตกราฟีของเหลว-แมส สเปกโตรเมทรี (liquid chromatography – mass spectrometry) พบว่ามีสารในกลุ่มอัลคาไมด์ ถึง 6 ชนิด ซึ่งมีชื่อและโครงสร้างต่างกัน ดังภาพ 2 และ 3 และได้ทำการทดสอบรสชาติของสารประกอบทั้ง 6 ชนิด พบว่า สารประกอบชนิดที่ 1 หรือสปีแลนธอลนั้น ให้รสเผ็ดร้อน (pungent taste) และให้ฤทธิ์ชาเฉพาะที่ (local anaesthesia) มากที่สุด สารประกอบชนิดที่ 2 ให้ผลการทดสอบเช่นเดียวกับสารประกอบชนิดที่ 1 แต่มีความแรงน้อยกว่า ส่วนสารประกอบชนิดที่ 3 – 6 นั้น จะให้รสขมมากกว่ารสเผ็ดร้อน และมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งน้ำลายร่วมด้วย

Ramsewak และคณะ [12] ได้ทำการศึกษาสารสกัดจาก *Spilanthus acmella* เช่นกัน โดยใช้วิธี แก๊สโครมาโตกราฟี – แมสสเปกโตรเมทรี (gas chromatography – mass spectrometry) โดยศึกษาเฉพาะสารประกอบชนิดที่ 1 – 3 เท่านั้น และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่อตัวอ่อนของยุง *Anopheles aegyptii* และ ตัวอ่อนของหนอน *Helicoverpa zea* พบว่าสาร

ประกอบทั้ง 3 ชนิด ให้ฤทธิ์ที่ดี โดยใช้ความเข้มข้น 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ทำให้ตัวอ่อนตาย 100 เปอร์เซ็นต์ในเวลา 24 ชั่วโมง (LD_{100})



ภาพ 2 ชื่อและโครงสร้างของสารที่สกัดได้จาก *Spilanthes acmella* [11]

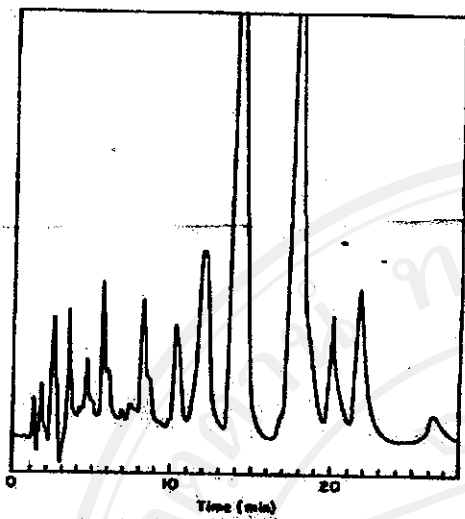


Fig. 1. HPLC analysis of a fraction after separation of the main alkaloid, spilanthal, from CH_2Cl_2 extract of *Spilanthes acmella* L. var. *oleracea* Clarke. $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 1:1; Develosil ODS-5; 5 μm , 4.6 $\times$ 250 mm column; flow rate 1 mL/min; UV detection at 240 nm

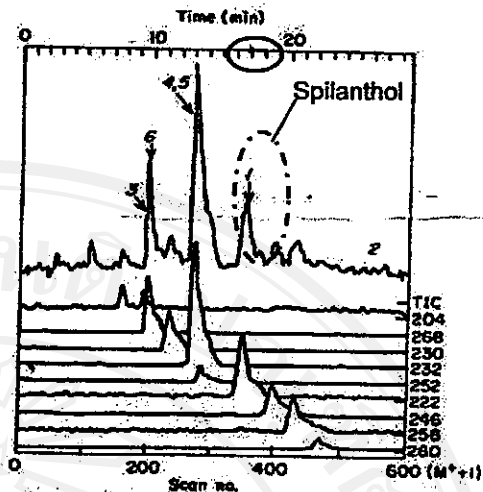


Fig. 2. HPLC/MS analysis of the same fraction analysed in HPLC (Fig. 1). The upper trace shows a mass-chromatogram monitored by TIC (600 scans). The lower six traces show the mass-chromatograms monitored by each molecular weight represented in m/z ($M^+ + 1$): 204, 268, 230, 232, 252, 222, 266. Peaks correspond to the compounds 1 to 6. $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 1:1; Develosil ODS-5; 5 μm , 4.6 $\times$ 250 mm column; flow rate 1 mL/min.

ภาพ 3 โครมาโทแกรมจากการศึกษาสารสปีแลนทอลด้วยวิธีโครมาโทกราฟฟีของเหลวสมรรถนะสูงและแมสสเปกโตรโฟโตเมตรี [11]

Deshmukh และ Borle [14] ทำการศึกษากับแมลง *Prodenia litura* Fab. และแมลง *Dactynotus carthami* H.R.L. Kadir และคณะ [15] ทำการศึกษากับตัวเต็มวัยของแมลงสาบ *Perilaneta americana* L. เบญจวรรณ และคณะ [16] ทำการศึกษากับตัวอ่อนของยุง *Culex quinquefasciatus* ซึ่งผลโดยสรุปแล้วพบว่า สปีแลนทอล ให้ฤทธิ์ที่ดีมากในการฆ่าตัวอ่อน และตัวเต็มวัยของแมลงที่ทำการศึกษา

John และ คณะ [17] ศึกษาฤทธิ์ของสปีแลนทอล ต่อหอยทากน้ำจืด *Physa occidentalis* พบว่าสปีแลนทอลมีฤทธิ์ในการฆ่าหอยทากน้ำจืดได้ดี โดยมีค่า LD_{50} อยู่ที่ 100 μM มีผู้ทำการศึกษาศักยภาพด้านเชื้อแบคทีเรีย พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อบางชนิด เช่น *Escherichia coli* และ *Saccharomyces cerevisiae* ได้ [18-19]

ปัทมา เทพลีธรา [20] ได้ทำการศึกษาศักยภาพทางเภสัชวิทยาของสารสกัดจากผักกระฉูดหัวเหว่นในสัตว์ทดลองในด้านฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด พบว่าการใช้สารสกัดแอลกอฮอล์ให้ผลที่น่าสนใจเนื่องจากมีค่าดัชนีการรักษา (therapeutic index) ที่กว้างกว่าการใช้สารสกัดอีเธอร์ ถึงแม้ว่าฤทธิ์การทำให้เกิดการชาจะต่ำกว่าการใช้สารสกัดจากอีเธอร์ก็ตาม แต่อย่างไรก็ดี ยังไม่เหมาะกับการนำมาใช้ในการระงับความปวด แต่เหมาะสำหรับการใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ในทางทันตกรรม โดยมีผู้ทำการศึกษาคั้งสูตรตำรับยาชาภายในปากในรูปแบบเจลจากสารสกัดแอลกอฮอล์

ผักคราดหัวแหวนโดยใช้ความเข้มข้น 10% w/v ทำการทดลองในอาสาสมัครเปรียบเทียบกับเจลที่มีใช้ในท้องตลาดพบว่าให้ผลเป็นที่น่าพอใจ [21-22]

1.1.2 การนำส่งยาทางช่องปาก

การนำส่งยาทางช่องปาก (buccal delivery) มีรูปแบบในการใช้ที่หลากหลาย เช่น เจล ออยท์เมนต์ เพสท์ ยาเม็ด และ แผ่นแปะ (patch) เป็นต้น การนำส่งยาทางช่องปากเป็นที่น่าสนใจเนื่องจาก เยื่อในช่องปาก โดยเฉพาะบริเวณกระพุ้งแก้มและใต้ลิ้นเป็นเนื้อเยื่อชนิดที่ไม่มีเคราตินอยู่ มีผลให้ความสามารถในการซึมผ่านของยาดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับบริเวณผิวหนัง นอกจากนี้ ยาที่ถูกดูดซึมผ่านบริเวณนี้ยังไม่ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาที่ตับอีกด้วย [23]

อย่างไรก็ดี การออกแบบระบบนำส่งยาทางช่องปาก จำเป็นต้องคำนึงถึงลักษณะทางกายภาพโดยทั่วไปของเนื้อเยื่อภายในช่องปาก ซึ่งเป็นเยื่อผิวหนังชนิดสตราติไฟด์ สแควมัส เอพิทีเลียม (stratified squamous epithelium) ที่จัดเรียงตัวอยู่บนเยื่อฐาน (basement membrane) รองรับด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน หลอดเลือด และกล้ามเนื้อเรียบ มีระยะเวลาการผลัดเปลี่ยนเซลล์อยู่ในช่วง 3 – 8 วัน และถูกปกคลุมไปด้วยชั้นเมือก (mucous layer) อันมีองค์ประกอบหลัก คือ น้ำ นอกจากนั้นยังมี โกลโค-โปรตีนไขมัน เกลือแร่ และ โปรตีนอิสระ ชั้นเยื่อเมือกจะมีความหนาประมาณ 500 – 800 ไมโครเมตร และถูกชะล้างด้วยน้ำลายที่มี pH 6.6 ซึ่งผลิตจากต่อมน้ำลายอย่างต่อเนื่องในอัตรา 0.5 – 2 ลิตร ต่อวัน ส่งผลให้ระบบนำส่งยาถูกรบกวนอยู่ตลอดเวลา จึงต้องออกแบบให้ระบบนำส่งยานั้นมีการเกาะติดเยื่อเมือก (mucoadhesive) ที่ดี ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่จะช่วยส่งเสริมประสิทธิภาพการนำส่งยาให้ดีขึ้น โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่มเวลาในการสัมผัสของระบบนำส่งยากับเยื่อเมือก ส่งผลให้กระแสการดูดซึมยา (flux) มากขึ้น นอกจากนี้ การมีเวลาสัมผัสกับเนื้อเยื่อนานขึ้น ยังมีผลเพิ่มการซึมผ่าน (permeability) ของยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน หรือ เปปไทด์ ได้อีกด้วย

1.1.3 สารเคมีที่ใช้ในการทำระบบนำส่งยา

สารเคมีที่นิยมนำมาใช้ทำระบบนำส่งยาคือสารกลุ่มโพลีเมอร์ที่มีหลากหลายชนิด โดยมีการแบ่งโพลีเมอร์ที่ใช้ออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ [23-25]

1. โพลีเมอร์ที่มีความเหนียวยืดติด (stickiness) เมื่ออยู่ในน้ำและเกิดการเกาะติดทางชีวภาพ (bioadhesion) เนื่องจากความเหนียวของโพลีเมอร์
2. โพลีเมอร์ที่เกิดการสร้างพันธะไฮโดรเจนขึ้นเนื่องจากคุณสมบัติการมีประจุ
3. โพลีเมอร์ที่มีการจับอย่างจำเพาะกับส่วนรีเซพเตอร์บริเวณผิวเซลล์

ตัวอย่างของโพลีเมอร์ที่ใช้อยู่ โดยเฉพาะยาในรูปแบบเจล ได้แก่ [25-26]

คาร์โบพอล หรือ คาร์โบเมอร์ (carbopol / carbomer) เป็นโพลีเมอร์ที่มีการใช้มากในทางอุตสาหกรรม มีความปลอดภัยสูงไม่ระคายเคือง ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย นิยมใช้เป็นยาภายนอก มีหลายเกรดให้เลือก เช่น 910, 934, และ 940 เป็นต้น น้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง $1 \times 10^6 - 4 \times 10^6$ มี pH เป็นกรด ($\text{pH} = 2.7 - 3.5$ สำหรับสารละลายความเข้มข้น 0.5 % w/v) ละลายได้ในน้ำ แอลกอฮอล์ 95 % และกลีเซอริน ในการเตรียมเจลควรใช้ขบวนการทำให้เป็นกลาง (neutralized) ด้วยสารช่วยที่มีฤทธิ์เป็นด่าง ซึ่งจะให้เจลที่มีความหนืดเพิ่มขึ้น และมีความใสมากขึ้น ตัวอย่างสารช่วยที่มีฤทธิ์เป็นด่างที่นิยมใช้ ได้แก่ โซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) และ ไตรเอทานอลามีน (triethanolamine) ซึ่งอัตราของการทำให้เป็นกลางที่เหมาะสมนั้น จะใช้ คาร์โบพอล 1 กรัม ต่อโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยประมาณ 0.4 กรัม pH ที่เหมาะสมจะอยู่ในช่วง 6.0 – 11.0 ความหนืดของเจลคาร์โบพอลจะลดลงถ้าอยู่ในสภาวะที่ pH ต่ำกว่า 3.0 หรือมากกว่า 12.0 และเจลจะสูญเสียความหนืดอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับแสงอัลตราไวโอเลต จึงควรเก็บในภาชนะป้องกันแสง และใส่สารต้านออกซิเดชันลงในตำรับ ภาชนะที่ใช้บรรจุควรเป็นแก้วหรือพลาสติก การใช้ภาชนะที่เป็นอลูมิเนียม หรือภาชนะที่มีผลให้ pH ภายในภาชนะมีค่าสูงเกินกว่า 7.7 ควรเตรียมตำรับให้มี pH ต่ำกว่า 6.5 เพื่อความคงสภาพของเจล การเติมสารกันเสีย เช่น เบนซาลโคเนียมคลอไรด์ (benzalkonium chloride) หรือ โซเดียมเบนโซเอท (sodium benzoate) ในความเข้มข้นสูง (0.1% w/v) จะทำให้เนื้อเจลข้น จึงควรเลือกใช้สารกันเสียในกลุ่มพาราเบน เช่น เมทิลพาราเบน (methylparaben) 0.18 % w/v หรือ โพรพิลพาราเบน (propylparaben) 0.02 % w/v แทน ตำรับเจลส่วนใหญ่นิยมใช้คาร์โบพอล ในช่วง 0.5%-5% [21-22,25,27-35]

ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส (hydroxyethyl cellulose) มีความปลอดภัยสูง และมีคุณภาพหลายระดับให้เลือก นิยมใช้เป็นองค์ประกอบในการผลิตยา สารละลายความเข้มข้น 1 % w/v จะมี pH ในช่วง 5.5 – 8.5 ละลายได้ในทั้งน้ำร้อนและเย็น ไม่ละลายในอะซิโตน แอลกอฮอล์ หรือ ตัวทำละลายอินทรีย์อื่น แต่อาจพองตัวและละลายได้เล็กน้อยในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้วค่อนข้างสูงเช่นพวกกลีเซอรอล มีความคงสภาพค่อนข้างดีในช่วง pH 2.0 – 12.0 อย่างไรก็ดี สารละลายของไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลสอาจสูญเสียความคงสภาพที่ pH ต่ำกว่า 5 เนื่องจาก ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส และอาจเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้ที่ pH สูง นอกจากนี้สารละลายของไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส ยังมีความคงสภาพต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิได้ดี โดยความหนืดอาจลดลงบ้างที่อุณหภูมิสูง แต่ก็ยังมีความคงสภาพที่ดีและสามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้โดยวิธีอบ (autoclave) มีความเข้ากันได้ดีกับสารกันเสียที่ละลายน้ำได้ แต่เมื่อใช้กับสารละลายที่มีความเข้มข้นของเกลือสูง อาจเกิดปรากฏการณ์แยกตัว (salting out) และสารกันเสียกลุ่มควอเตอร์นารีแอมโมเนียม จะทำให้ความหนืดของสารละลายเพิ่มขึ้น ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลสนี้สามารถนำมาตั้งตำรับได้ทั้งในรูปของของกึ่งแข็ง (semisolid) และของแข็ง โดยนิยมใช้ความเข้มข้นที่ 1-12 % หรือใช้ร่วมกับสารก่อเจลตัวอื่นๆ [21-22,25,27,35-37]

เมทิลเซลลูโลส (methylcellulose) นิยมใช้ทั้งในอุตสาหกรรมยา อาหาร และเครื่องสำอาง เมทิลเซลลูโลส ไม่สามารถย่อยหรือดูดซึมได้ มีการใช้เมทิลเซลลูโลสที่มีความหนืดปานกลางถึงความหนืดสูงเพื่อเป็นยาระบาย (bulk laxative) สามารถละลายได้ดีในน้ำเย็น กรดกลacialอะซิติก (glacial acetic acid) ไม่ละลายในอะซิโตน คลอโรฟอร์ม เอทานอล เมทานอล สารละลายเกลืออิ่มตัว โทลูอิน และน้ำร้อน สารแขวนตะกอนความเข้มข้น 1 % w/v จะมี pH เท่ากับ 5.5 – 8.0 มีความคงสภาพในช่วง pH 3.0 – 11.0 แต่ที่ pH ต่ำกว่า 4 ความหนืดจะลดลงเนื่องจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ที่ทำลายพันธะเชื่อมโยระหว่างโมเลกุลน้ำตาล มีความคงสภาพและทนต่ออุณหภูมิสูงได้ดี ถึงแม้ว่าจะมีผลให้ความหนืดลดลงบ้าง และอาจเกิดการแยกตัวได้ในสารละลายของเกลือที่มีความเข้มข้นสูง ไม่เข้ากันกับเมทิลพาราเบน โพรพิลพาราเบน บิวทิลพาราเบน เมื่อเตรียมเป็นเจล จะให้เจลที่มีฤทธิ์เป็นกลาง ความหนืดคงตัว ลักษณะใส ไม่ค่อยเป็นอาหารของจุลินทรีย์ และให้ฟิล์มที่ติดผิวหนังดีเมื่อแห้งแล้ว [22,27,38]

ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropylmethylcellulose ,HPMC) เป็นส่วนผสมของอนุพันธ์เซลลูโลสซึ่งประกอบด้วยอนุพันธ์ที่มีหมู่ เมทอกซี (methoxy) อยู่ประมาณ 30% และอนุพันธ์ที่มีหมู่ไฮดรอกซีโพรพิล (hydroxypropyl) ประมาณ 4-7.5% มีความหนืดหลายระดับ สารละลายความเข้มข้น 1% จะมี pH 6.0-8.0 และคงตัวดีในช่วง pH 3.0-11.0 สามารถละลายได้ในน้ำเย็นให้ของเหลวหนืดคล้ายเมทิลเซลลูโลส ถ้าให้ความร้อน ของเหลวจะ

หนืดขึ้นและมีลักษณะแข็งขึ้นเป็นวุ้น แต่เมื่อทิ้งให้เย็นความหนืดจะลดลง เมทิลเซลลูโลส และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ชนิดความหนืด 4500 ในสภาพของเหลว 2% จะมีอุณหภูมิที่ทำให้เกิดวุ้นที่ 50 และ 60 องศาเซลเซียสตามลำดับ แต่ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสบางชนิดอาจจะเกิดลักษณะดังกล่าวที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส ทั้งนี้โดยทั่วไปสารที่จัดเป็นไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) มักจะอ่อนตัวหรือความหนืดลดลงเมื่อได้รับความร้อน ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส มีประโยชน์ในการเตรียมยาเจลและออยท์เมนต์เพราะให้ของเหลวหนืดที่ใสและแทบไม่มีเส้นใยปะปน ก่อนข้างคงสภาพดีและไม่ค่อยพบปัญหาความไม่เข้ากันกับสารอื่น นอกจากภาวะที่มี pH สูงหรือต่ำเกินไป และภาวะที่มีสารออกซิไดส์ [21,25,35,38-41]

1.1.4 กลไกการเกาะติดเนื้อเยื่อ และการวัดการเกาะติดเนื้อเยื่อ

กลไกการเกาะติดของโพลีเมอร์ กับเนื้อเยื่อนั้น มีทฤษฎีที่นำมาอธิบายอยู่หลายทฤษฎี แต่ยังไม่มียทฤษฎีใดที่สามารถอธิบายได้อย่างถ่องแท้ อย่างไรก็ตามเมื่อนำทฤษฎีที่มีอยู่มาประกอบกันก็สามารถนำมาอธิบายปรากฏการณ์การยึดเกาะของโพลีเมอร์กับเนื้อเยื่อเมือกได้ โดยจะอยู่บนพื้นฐานของการเกิดปฏิกิริยากันระหว่างโมเลกุล ซึ่งมีทั้งปรากฏการณ์การดึงดูด และการผลักกันของสองโมเลกุล การเกิดการดึงดูดกันนั้นเป็นผลมาจาก การถูกดูดซับด้วยแรงโคเวเลนต์ แรงวานเดอร์วาลส์ การเกิดแรงดึงดูดระหว่างประจุ การเกิดพันธะไฮโดรเจน การดึงดูดกันเนื่องจากความไม่ชอบน้ำ การเกิดการเปื่อยผิวนของเนื้อเยื่อด้วยระบบนำส่งยา และการแพร่ของสายโซ่โมเลกุลโพลีเมอร์จนเกิดการเกี่ยวพันกับโมเลกุลของเมือก ส่วนการผลักกันนั้นเป็นผลมาจากแรงผลักรากจากประจุที่เหมือนกัน (ขึ้นกับสภาวะความเป็นกรด – ด่าง และการแตกตัวของโพลีเมอร์กับเมือก) และความเคอะกะของสายโซ่โมเลกุล ซึ่งปรากฏการณ์การยึดเกาะจะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อผลรวมของการดึงดูดกันนั้นมากกว่าการผลักกัน

นอกจากทฤษฎีที่อ้างที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว การเกาะติดของระบบนำส่งยากับเนื้อเยื่อยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ อีก เช่น น้ำหนักโมเลกุลของโพลีเมอร์ ความเข้มข้นของโพลีเมอร์ที่ใช้ ความยืดหยุ่นของสายโซ่โมเลกุลโพลีเมอร์ ความเป็นกรด – ด่าง การพองตัวของโพลีเมอร์ แรงและเวลาที่ใช้ในการให้ระบบนำส่งยากับเนื้อเยื่อ ภาวะของโรค และลักษณะทางกายภาพของเนื้อเยื่อบริเวณที่มีการให้ยา [25,42-43]

ในทางปฏิบัติจะมีวิธีการวัดประสิทธิภาพของตำรับในการเกาะติดเนื้อเยื่อในทางห้องปฏิบัติการอยู่หลายวิธี โดยส่วนใหญ่อยู่บนพื้นฐานของการวัดแรงเทนไซล์ (tensile strength)

หรือความเค้นเฉือน (shear stress) การใช้วิธีวัดแรงนี้ดูเหมือนจะเป็นวิธีในทางตรงที่สุดเนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานของวิธีการวัดการเกาะติดทางชีวภาพ ซึ่งจะสามารถจำแนกวิธีการวัดการเกาะติดเนื้อเยื่อ ออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ดังนี้

การวัดแรงการยึดติด (adhesive strength) เป็นวิธีที่นิยมใช้กันโดยทั่วไป มักใช้ในการคัดกรองหาสารที่มีความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือก มีตั้งแต่การทดสอบอย่างง่ายเช่น Thumb test ที่ดูการเกาะติดของสารกับปลายนิ้ว หรือการวัดแรงเทนไซล์ (tensile strength) ซึ่งเป็นการวัดแรงที่ใช้ในการทำลายพันธะยึดเกาะ (adhesive bond) ระหว่างเนื้อเยื่อกับเครื่องมือทดสอบ เช่น Buralassi และคณะ [44] ทำการวัดการเกาะติดกับเมือกของโพลีเมอร์ที่ได้จากเมล็ดมะขาม เปรียบเทียบกับโพลีเมอร์ชนิดอื่นๆ โดยใช้เครื่องมือวัดแรงเทนไซล์ และวัดผลออกมาในรูป งานของการเกาะติด (work of adhesion) Shojaei และคณะ [45] ทำการวัดการเกาะติด โดยใช้เยื่อบุกระพุ้งแก้มหนู และวัดผลออกมาในรูปแรงของการเกาะติดเนื้อเยื่อ (mucoadhesive force) เปรียบเทียบระหว่างการวัดในสภาวะบัฟเฟอร์ 2 ชนิดคือ ไอโซโทนิกแมกอัลเวน (isotonic McIlvaine) และ น้ำเกลือความเข้มข้น 0.9% (normal saline) Jacques และ Buri [35] ใช้เครื่องมือวัดแรงการยึดเกาะเปรียบเทียบระหว่างเนื้อเยื่อจากลำไส้หนูกับพื้นผิวของสารสังเคราะห์

การวัดความเค้นเฉือน (shear stress) ซึ่งมีหลักการคือการวัดแรงที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปของสารในแนวระนาบและมีความเกี่ยวข้องกับวิทยาศาสตร์การไหล (rheology) [46] โดยเจลหรือโพลีเมอร์ที่สามารถต้านทานแรงที่มากกระทำได้ ก็จะสามารถเกาะติดอยู่กับพื้นผิวได้ในระดับหนึ่ง จนกระทั่งมีแรงกระทำมากพอทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปหรือเกิดการไหลของโพลีเมอร์ออกจากพื้นผิวนั้น รวมทั้งการใช้ค่าความหนืดของโพลีเมอร์และค่าพารามิเตอร์อื่นที่คำนวณได้จากการวัดความหนืด เช่นค่ายิลด์สเตรส (yield stress) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความสามารถในการต่อต้านแรงที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปหรือการไหล และสามารถนำมาใช้ในการดูแลโน้มความสามารถเกาะติดเนื้อเยื่อได้อีกด้วย Sang-Chul และคณะ [32] ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหนืด และความสามารถในการเกาะติดไว้ โดยพบว่าการใช้โพลีเมอร์ในความเข้มข้นที่สูงขึ้น จะทำให้ความหนืดสูงขึ้น และมีผลเพิ่มความสามารถในการเกาะติด แต่ทั้งนี้ต้องอยู่ในช่วงความหนืดที่เหมาะสม เนื่องจากในกระบวนการเกิดการเกาะติดนั้น จะต้องเกิดกลไกการเปียกผิวเนื้อเยื่อก่อน สารที่มีความหนืด และมีความสามารถในการยืดหยุ่น (elasticity) สูงก็จะมีความสามารถในการแผ่กระจาย (spreading) บนพื้นผิวอื่นลดลง จากคุณสมบัติวิสโคอิลาสติก (viscoelastic) นี้เองจึงมีผู้สร้างแบบจำลองเพื่ออธิบายพฤติกรรม และมีการใช้เครื่องมือวัดที่สามารถหาค่าพารามิเตอร์สโตเรจ โมดูลัส (storage modulus, G') และค่าลอส โมดูลัส

(loss modulus, G'') ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการเปลี่ยนรูปของสาร โดยค่า G' จะเป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญในการประเมินความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง โพลีเมอร์ที่สนใจกับมิวซิน ดังเช่นที่มีรายงานไว้ในงานวิจัยของ Hägerström และคณะ [29] Berger และคณะ [30] Mortazavi [31] Edsman และคณะ [47] Carlfors และคณะ [48] Paulsson และคณะ [49] เป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีการใช้เทคนิคอื่นๆ อีกเช่น เทคนิคฟลูออเรสเซนซ์ โพรบ เมทอด (fluorescent probe method) ซึ่งเป็นการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างเซลล์เยื่อที่ทำการติดสารเรืองแสงไว้กับโพลีเมอร์ ประโยชน์ที่จะได้จากการศึกษาคือลักษณะโครงสร้างที่จะมีผลต่อการเกาะติดทาง ชีวภาพ และบริเวณที่มีการเข้าทำปฏิกิริยาระหว่างโพลีเมอร์กับเนื้อเยื่อ ดังตัวอย่างงานวิจัยของ Needleman และคณะ [33] ซึ่งมีการปรับเปลี่ยนเทคนิคโดยย้อมเจลด้วยสารเรืองแสง และวัดผลด้วยการจับเวลาในการเกาะติดของเจลกับเนื้อเยื่อแทน

อย่างไรก็ดี วิธีการวัดการเกาะติดเนื้อเยื่อที่กล่าวมาข้างต้นนี้ ล้วนเป็นวิธีที่ต้องใช้เครื่องมือเฉพาะซึ่งมีรายละเอียด ยุ่งยาก และราคาแพง จึงได้มีผู้ทำการศึกษาทดลองใช้แบบจำลองอย่างง่าย เพื่อทำการประเมินประสิทธิภาพการเกาะติดเนื้อเยื่อของคาร์บอเนตคัลซิน เช่น Bala Ramesha Chary และคณะ [41] ได้สร้างแบบจำลองอย่างง่าย โดยอาศัยหลักการวัดความเค้นเฉือน (shear stress) และแรงในการดึงออก (detachment force) ซึ่งเมื่อทำการทดลองเปรียบเทียบในสัตว์ทดลองแล้วพบว่าให้ผลที่สอดคล้องกัน ส่วน Han และคณะ [50] ได้สร้างแบบจำลอง โดยใช้เนื้อเยื่อบุกระพุ้งแก้มหนูเพื่อวัดเวลาในการเกาะติดของยาในรูปแบบแผ่นแปะกระพุ้งแก้ม (buccal disk)

นอกจากนี้ ยังมีการประยุกต์วิธีการทดสอบอย่างง่ายแบบอื่น โดยใช้วิธีการจับเวลาการชะเจลออกจากเนื้อเยื่อบุกระพุ้งแก้มหนูศึกษาเปรียบเทียบกับวิธีการวัดน้ำหนักที่ทำให้เนื้อเยื่อบุกระพุ้งแก้มหนูถูกดึงออกจากเจล วิธีการวัดความหนืด และการจับเวลาการเกาะติดของเจลในอาสาสมัคร พบว่าทุกวิธีที่ทำการศึกษา มีความสอดคล้องกันตามแนวทางทฤษฎี และมีความสัมพันธ์เชิงเส้นอย่างมีนัยสำคัญกับวิธีการจับเวลาการเกาะติดของเจลในอาสาสมัคร ($p < 0.01$) ซึ่งวิธีที่ผ่านการประยุกต์นี้เหมาะสำหรับใช้เพื่อวัดหาคุณสมบัติของคาร์บอเนตที่เหมาะสม ทดแทนการวัดในอาสาสมัครและสามารถนำมาประเมินประสิทธิภาพการเกาะติดของเจลกับเนื้อเยื่อในเบื้องต้นได้ [51]

1.1.5 การศึกษาความคงสภาพ

นอกจากการศึกษาประสิทธิภาพของตำรับในการเกาะติดเนื้อเยื่อแล้ว การศึกษาความคงสภาพของตำรับก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกัน โดยเฉพาะตำรับเจลนั้น อาจเกิดการเสื่อมสภาพได้จากหลายสาเหตุ เช่น

- ความไม่เข้ากันของตัวยา : เมื่อมีตัวยาที่มีประจุบวก หรือ สารกันบูด สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวก (cationic) รวมกับสารก่อเจลที่มีประจุลบ อาจเกิดการทำลายฤทธิ์ หรือการตกตะกอน ซึ่งอาจเกิดขึ้นทันที หรือหลังจากเก็บไว้ระยะหนึ่งแล้ว
- การเกิดสารเชิงซ้อน : ยาบางชนิดสามารถจับกับสารก่อเจล เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนได้ ทำให้การปลดปล่อยตัวยาออกจากเจลได้ลดลง
- การหดตัว (syneresis) : เจลหลายชนิดหดตัวเมื่อตั้งทิ้งไว้ ของเหลวที่แทรกอยู่แยกตัวออกมาบนผิวของเจล โดยปกติจะเกิดเมื่อมีความเข้มข้นของโพลิเมอร์ลดลง และขึ้นกับ pH และความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์
- คุณสมบัติการไหล (rheology) : โดยทั่วไปแล้ว เจลจะมีการไหลแบบ Pseudoplastic เมื่อมีแรงกวนหรือเขย่า ความหนืดก็จะลดลงทำให้เทได้สะดวก แต่การเก็บเจลไว้นาน อาจมีผลให้โครงสร้างของเจลถูกทำลายหรือเปลี่ยนแปลงไปได้ คุณสมบัติการไหลจึงนำมาใช้ในการประเมินคุณภาพของตำรับเจล ซึ่งเจลที่ดี ควรจะบีบออกจากหลอดได้สะดวก ไม่เปลี่ยนเป็นของเหลว และไม่เปลี่ยนแปลงความหนืดมากนักถึงแม้อุณหภูมิจะเปลี่ยนแปลง

ในการทดสอบความคงสภาพของตำรับ อาจทำได้ใน 2 รูปแบบคือ

- การทดสอบความคงสภาพของยาในระยะยาว : เป็นการทดสอบความคงสภาพของยา ตั้งแต่ขั้นตอนการตั้งตำรับ เพื่อดูความเหมาะสมของสภาพแวดล้อมต่างๆ เช่น ความเข้ากันได้ของสารปรุงแต่ง pH ที่เหมาะสม ความไวต่ออากาศ ความชื้น และแสง รวมไปถึงการทดสอบหลังจากได้ตำรับที่เหมาะสม เพื่อประเมินคุณภาพและอายุของตำรับ เมื่อเก็บไว้ในสถานะที่เลียนแบบสภาวะจริง หรือสถานะที่อาจส่งผลกระทบต่อตำรับ ข้อเสียของการทดสอบในแบบนี้คือใช้ระยะเวลานาน
- การศึกษาความคงสภาพแบบเร่ง : เป็นการเร่งระยะเวลาการทดสอบให้สั้นลง โดยการเพิ่มแรงของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเสื่อมสภาพของยาให้มากกว่าการเก็บในสภาพปกติ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น แสง แรงโน้มถ่วงของโลก การเขย่าหรือกวน เป็นต้น และหาความสัมพันธ์เพื่อนำไปทำนายว่าหากเก็บยาในสภาพปกติจะมีการเปลี่ยนแปลงเร็วหรือช้า อย่างไร การศึกษาความคงสภาพแบบเร่งนี้มีข้อดี ที่ใช้เวลาน้อย ทำให้สามารถหาข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง

คำรับ รวมไปถึงการคาดคะเนอายุในขั้นต้นได้เร็วขึ้น โดยใช้สมการอาร์เรเนียส ซึ่งมีข้อจำกัดคือ อาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการคำนวณอายุได้ถ้าการสลายตัวของยานั้น ไม่คงที่ หรือมีกลไกการสลายตัวที่เปลี่ยนไป นอกจากนี้ ยังไม่เหมาะกับการศึกษาในรูปแบบ อิมัลชัน ครีม เจล และขี้ผึ้ง เนื่องจากในระบบที่มีตั้งแต่ 2 วัฏภาคขึ้นไป เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นการละลายของสารลดแรงตึงผิวจะเปลี่ยนไป ส่งผลให้ค่าความสมดุลระหว่างการชอบน้ำและ ไขมัน (hydrophilic-lipophilic balance ,HLB) ของระบบเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจทำให้อิมัลชัน มีการแยกชั้น หรือกลับวัฏภาค ทำให้ไม่สามารถคำนวณอายุได้ เพียงแต่สามารถดูความคงสภาพต่ออุณหภูมิได้เท่านั้น นอกจากนี้การให้อุณหภูมิสูงเพื่อศึกษาแบบเร่งยังอาจส่งผลให้องค์ประกอบในตำรับบางชนิดหลอมละลาย ทำให้ส่วนประกอบที่เป็นของเหลวและความหนืดเปลี่ยนไปอีกด้วย จึงอาจปรับเปลี่ยนวิธีมาทำการศึกษการสลายตัวที่อุณหภูมิไม่คงที่ อันมีข้อดีคือเหมาะจะใช้ในการศึกษาดำรับระยะต้น เมื่อต้องการเปรียบเทียบความคงสภาพของตำรับต่างๆ โดยลดภาระงานในการศึกษา อุณหภูมิคงที่หลายๆ อุณหภูมิ ซึ่งจะต้องทำการทดลองจำนวนมาก ในการศึกษาอาจทำได้โดยการค่อยๆ เพิ่ม หรือลดอุณหภูมิของตัวอย่างลง ในอัตราเร็วที่ต้องการ บันทึกอุณหภูมิและเวลาที่เก็บตัวอย่างมาวิเคราะห์เป็นระยะ แล้วนำมาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและเวลา หรืออาจทำการศึกษาโดยการเก็บในที่ร้อน สลับเย็น ซึ่งในขั้นตอนการพัฒนาตำรับยาจำพวก อิมัลชัน ยาแขวนตะกอน เจล ครีม และขี้ผึ้ง ควรจะได้ทดลองเก็บในอุณหภูมิขึ้นลงสลับกันอุณหภูมิละ 2-3 วันสลับกันไปเป็นระยะเวลาหลายๆ สัปดาห์ วิธีนี้จะส่งผลให้ยาแขวนตะกอนมักจะมีความคงของอนุภาคโตขึ้น เนื่องจากอุณหภูมิสูง การละลายเพิ่มขึ้น แต่เมื่อเย็นลงจะกลับไปพอกให้อนุภาคโตขึ้น วิธีนี้จึงช่วยเร่งการศึกษาถึงการเปลี่ยนขนาดอนุภาค ส่วนยาเจลอาจเกิดการหดตัวหรือแยกชั้น สำหรับยาน้ำอาจตกตะกอนหรือแยกชั้นที่อุณหภูมิต่ำ หรืออิมัลชัน จะมีความเหลวที่อุณหภูมิสูงขึ้น แล้วกลับหนืดที่อุณหภูมิต่ำ ส่วนครีมและขี้ผึ้งที่เก็บในอุณหภูมิที่มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลง อาจเปลี่ยนความหนืดขึ้น เกิดการแยกชั้น หรือทาแล้วไม่กระจาย [52-55]

ในการศึกษาความคงสภาพของตัวยาในตำรับ มักจะต้องศึกษาควบคู่ไปกับการวิเคราะห์ปริมาณ ซึ่งวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography) เป็นวิธีหนึ่งที่มีความนิยมอย่างมาก เนื่องจากสามารถแยกสารประกอบและวิเคราะห์ปริมาณสารได้โดยใช้ตัวอย่างในปริมาณที่น้อยมาก และมีความแม่นยำสูง อีกทั้งยังสามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบหรือการสลายตัวของสารที่ทำการศึกษาได้อีกด้วย โดยอาศัยหลักการที่สารแต่ละชนิดจะมีความสามารถในการจับกับวัฏภาคนิ่ง (stationary phase) และการเคลื่อนที่ไปกับวัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) ได้แตกต่างกัน ซึ่งสารประกอบจะสามารถแยกจากกัน ได้มากน้อยแค่ไหนขึ้นกับการเลือกวัฏภาคนิ่งและระบบวัฏภาคเคลื่อนที่ให้

เหมาะสม ทั้งนี้การใช้วิธีโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง จะมีข้อดีกว่าวิธีโครมาโทกราฟีแบบอื่นๆ คือ ใช้เวลาในการวิเคราะห์น้อยกว่า วิธีใส่ตัวอย่างง่ายและมีความแม่นยำสูง อันจะส่งผลให้การวิเคราะห์ปริมาณสารมีความน่าเชื่อถือ อีกทั้งยังสามารถนำคอลัมน์ซึ่งบรรจุวัฏภาคหนึ่งกลับมาใช้ซ้ำได้ จึงมักมีผู้ใช้วิธีนี้ในงานวิจัยอยู่เสมอ [11,56-59]

จากข้อมูลที่มีผู้ทำการศึกษามาข้างต้นนี้ ทำให้คำรับยาเฉพาะที่สำหรับใช้ในช่องปาก จากฝักราดหัวเหวน เป็นคำรับที่มีความน่าสนใจในการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งในด้านของการใช้สารสกัดที่ทำให้มีความบริสุทธิ์มากขึ้นเพื่อตั้งคำรับ รวมไปถึงความคงสภาพของสารสำคัญในคำรับ โดยการวิจัยครั้งนี้ต้องการศึกษาการตั้งคำรับเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการเกาะติดเนื้อเยื่อ มีความคงสภาพที่ดี และศึกษาความคงสภาพของสารสำคัญ โดยเลือกใช้วิธีวัดการเกาะติดอย่างง่าย และทดสอบความคงสภาพด้วยการเก็บไว้ในอุณหภูมิร้อนสลับเย็น โดยใช้ค่าความหนืดในการวัดผลความคงสภาพของคำรับเปรียบเทียบกับคำรับยาเฉพาะที่สำหรับใช้ในช่องปากที่มีในท้องตลาด รวมทั้งวัดความคงสภาพของสารสำคัญโดยการวิเคราะห์ปริมาณด้วยวิธีโครมาโทกราฟีเหลวสมรรถนะสูง เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการพัฒนาคำรับเข้าสู่ระดับอุตสาหกรรมต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาการตั้งคำรับยาเฉพาะที่สำหรับใช้ในช่องปาก ในรูปแบบเจลที่มีส่วนผสมของสารสกัดฝักราดหัวเหวน รวมทั้งการทดสอบความคงสภาพของคำรับที่ได้

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา เช่น สูตรคำรับ และความคงสภาพของสารสำคัญในคำรับสามารถนำไปเป็นแนวทางในการพัฒนาคำรับเจลฝักราดหัวเหวนเพื่อผลิตในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในทางการส่งเสริมการพึ่งตนเองโดยใช้ยาสมุนไพร ต่อไป

Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved