



บทที่ 1

บทนำ

ยาขี้ผึ้ง เป็นตำรับยาเตรียมที่มีลักษณะกึ่งแข็ง (Semisolid preparation)⁽¹⁾⁽²⁾ มีจุดมุ่งหมายใช้เป็นยาภายนอก สำหรับทาหรืออุดผิวหนัง ยาขี้ผึ้งประกอบด้วยตัวยาสำคัญกระจายตัวหรือละลายอยู่ในยาพื้นขี้ผึ้งซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวป้องกันบริเวณผิวหนังที่อักเสบ ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง⁽³⁾⁽⁴⁾ และเป็นตัวพาตัวยาผ่านเข้าสู่ผิวหนัง⁽⁵⁾ ยาขี้ผึ้ง เหล่านี้มักจะใช้เพื่อจุดประสงค์ตามวิธีการรักษาของตัวยาสำคัญนั้น ๆ

การแบ่งชนิดของยาพื้นขี้ผึ้ง แบ่งเป็น 2 แบบ คือ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

1. แบ่งตามส่วนประกอบ
2. แบ่งตามอำนาจการซึมซาบเข้าสู่ผิวหนัง

1. แบ่งตามส่วนประกอบ มี 4 ชนิด คือ^{(2), (6), (7)}

1.1 ยาพื้นขี้ผึ้งที่มีลักษณะเป็นมัน (Oleaginous ointment bases หรือ Hydrocarbon bases) ยาพื้นชนิดนี้ปราศจากน้ำและไม่ละลายน้ำ ทำหน้าที่เป็นตัวป้องกันและให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง เก็บไว้ได้นาน ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง แต่มีข้อเสียคือล้างหน้าออกยาก ดูดตัวยาที่เป็นของเหลวได้น้อย ถ้าใช้น้ำมันพืชหรือน้ำมันสัตว์จะเหม็นหืนได้เมื่อตั้งทิ้งไว้นาน ๆ ตัวอย่างของยาพื้นชนิดนี้ เช่น White Ointment USP

1.2 ยาพื้นชนิดที่ดูดน้ำได้ (Absorption ointment bases หรือ Emulsifiable ointment bases) ยาพื้นชนิดนี้ไม่มีน้ำอยู่ด้วย แต่มีคุณสมบัติดูดน้ำได้จำนวนมากจึงเรียก Absorption ointment base เมื่อเติมน้ำลงไป จะเกิดอิมัลชันชนิด w/o ดังนั้นในบางครั้งจึงเรียกว่า Emulsifiable ointment base ข้อดีของยาพื้นชนิดนี้คือ สามารถผสมเข้ากับตัวยาที่เป็นน้ำได้ ตัวยาจะถูกดูดซึมได้ดีกว่ายาพื้นชนิดแรก และมีความคงตัวดีไม่เปลี่ยนแปลงง่ายในอากาศร้อนหรือเย็น ส่วนข้อเสียคือ เป็นมันติดผิวหนัง ตัวอย่างของยาพื้นชนิดนี้ เช่น Hydrophilic Petrolatum USP

1.3 ยาพื้นชนิดอิมัลชัน (Emulsion ointment bases) ยาพื้นชนิดนี้เป็นแบบ

อิมัลชัน แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

13.1 ชนิด w/o ยาพื้นชนิดนี้จะทำให้ความชุ่มชื้น (Emollient) แก่ผิวหนัง สามารถเข้ากับยาที่เป็นน้ำและน้ำมันได้ แต่มีข้อเสียคือ เป็นมัน และล้างน้ำออกยาก ตัวอย่างของยาพื้นชนิดนี้ เช่น Cold Cream USP

13.2 ชนิด o/w ยาพื้นชนิดนี้สามารถเสื่อจางได้ด้วยน้ำ เป็นที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน เพราะสามารถผสมกับตัวยาที่เป็นน้ำได้จำนวนมาก ดูดน้ำเหลืองจากแผล ล้างน้ำออกง่าย และไม่เประอะเปื้อนเสื้อผ้า ข้อเสียคือ เชื้อราชอบขึ้น และเมื่อตั้งทิ้งไว้นาน ๆ น้ำจะระเหย ทำให้ผิวหนังแห้งและแตก ตัวอย่างของยาพื้นชนิดนี้ เช่น Hydrophilic Ointment USP, Beeler's base⁽⁸⁾

1.4 ยาพื้นชนิดละลายน้ำได้ (Water soluble ointment bases, Greaseless bases) ยาพื้นชนิดนี้เตรียมจาก Polyethylene glycol (PEG) ละลายได้ในน้ำ ไม่เป็นมัน ทาติดผิวหนังได้ดี ล้างน้ำออกง่าย เก็บไว้ได้นานไม่เหม็นหืนหรือขึ้นรา และผสมเข้ากับตัวยาได้หลายชนิด ข้อเสียคือดูดน้ำได้ในจำนวนจำกัด (ไม่เกินร้อยละ 5) และเมื่อผสมกับตัวยาบางชนิด เช่น Salicylic acid, phenol ฯลฯ จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนทำให้ยาขี้ผึ้งเหลว นอกจากนี้ยังมีปฏิกิริยากับพวกรพลาสติก จึงไม่ควรบรรจุในภาชนะเหล่านั้น ตัวอย่างของยาพื้นชนิดนี้ เช่น Polyethylene Glycol Ointment USP

2. แบ่งตามอำนาจการซึมซาบเข้าสู่ผิวหนัง แบ่งได้ดังนี้

2.1 Epidermic ointment ยาพื้นชนิดนี้มีการซึมซาบเข้าสู่ผิวหนังน้อยที่สุด หรือไม่มีเลย ใช้ทำให้ออกฤทธิ์เฉพาะแห่งหรือใช้กับโรคที่เกิดเฉพาะบริเวณเยื่อ (Epithelium) เท่านั้น ตัวอย่างเช่น ยาพื้นที่ประกอบด้วย Petrolatum และ Waxes เป็นส่วนใหญ่

2.2 Endodermic ointment ยาพื้นชนิดนี้มีการซึมซาบเข้าสู่ผิวหนังบ้าง เป็นยาพื้นที่สามารถอ่อนตัวหรือหลอมเหลวได้ที่อุณหภูมิของร่างกาย ตัวอย่างเช่น ยาพื้นที่ประกอบด้วย น้ำมันพืช (Vegetable oils), Lard, Lanolin และ Anhydrous lanolin เป็นต้น

2.3 Diadermic ointment ยาพื้นชนิดนี้มีการซึมซาบเข้าสู่ผิวหนังได้มากที่สุด ตัวยาบางส่วนจะถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต ตัวอย่างของยาพื้นเหล่านี้ได้แก่ ยาพื้นชนิดอิมัลชัน และยาพื้นชนิดละลายน้ำได้

แต่การแบ่งแบบนี้อาจไม่ถูกต้อง เพราะการดูดซึมของตัวยาไม่ได้ขึ้นกับยาพื้นยี่ฝั้ง
 อย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับคุณสมบัติการละลายของตัวยา , สภาวะความชื้น , สภาวะของผิวหนัง และ
 อื่น ๆ อีก

คุณสมบัติของยาพื้นยี่ฝั้งที่ดี (ทางเคมีและทางกายภาพ) (5) (6)

1. ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองและเกิดการแพ้
2. ไม่มีการแห้งแข็ง
3. ไม่เป็นมันมาก
4. ผสมเข้ากันได้กับตัวยาอื่น ๆ ในตำรับ
5. มีความคงตัวดี
6. ล้างออกง่ายด้วยน้ำ
7. สามารถดูดน้ำและของเหลวอื่น ๆ ทั้งที่เป็นน้ำมันได้
8. มีประสิทธิภาพดีในการปลดปล่อยตัวยา
9. ไม่มีกลิ่นที่ไม่พึงปรารถนา
10. ไม่ทำให้เกิดการติดสี เมื่อทาถู
11. สามารถเตรียมได้ง่ายและรวดเร็ว
12. มีประสิทธิภาพดีในทุกสภาวะของผิวหนัง ไม่ว่าจะเป็นผิวหนังแห้ง , เป็นมัน
 หรือผิวชื้น
13. สามารถหลอมหรืออ่อนตัวที่อุณหภูมิร่างกาย

ลักษณะที่ดีของยาพื้นยี่ฝั้ง (6)

1. มีความคงตัวดี
2. มีเนื้อเรียบเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน
3. ทาได้ง่าย และล้างออกได้ง่ายด้วยน้ำ
4. ตัวยาไม่ถูกทำลาย หรือทำให้ฤทธิ์ทางยาน้อยลงในยาพื้นยี่ฝั้งที่เหมาะสม
5. ตัวยาสามารถละลายหรือกระจายตัวในยาพื้นยี่ฝั้งได้สม่ำเสมอ

การดูดซึมของตัวยาผ่านผิวหนัง (Percutaneous Absorption)

โครงสร้างของผิวหนังคนเรา แบ่งออกเป็น 2 ส่วนใหญ่ ๆ คือ ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

1. หนังกำพร้า (Epidermis)
2. หนังแท้ (Dermis, Corium)

หนังกำพร้า เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด มีความหนาแตกต่างกันในแต่ละส่วนของร่างกาย เช่น บริเวณฝ่ามือ, สันเท้า จะหนาที่สุดประมาณ 1 มม. ส่วนบริเวณใบหน้าและลำตัวจะหนาเพียง 0.1 มม. เท่านั้น ผิวหนังส่วนนี้จะถูกคลุมด้วยกรดไขมันต่าง ๆ รวมทั้ง amino acid และ lactic acid ซึ่งสารเหล่านี้จะถูกหลั่งจากต่อมไขมัน (Sebaceous gland) ทำให้ผิวหนังมี pH เป็นกรดคือประมาณ 4.5-6.0 ผิวหนังชั้นนี้ยังแบ่งออกย่อย ๆ ได้เป็น ดังนี้

1. Stratum corneum (Horny layer) เป็นชั้นนอกสุดมีความหนาประมาณ 10-15 ไมครอน แต่ในบางส่วนของร่างกายชั้นนี้จะหนาถึง 600-800 ไมครอน ซึ่งเป็นส่วนที่หนาที่สุด ส่วนที่หนา 15 ไมครอน เมื่อตูดน้ำเต็มที่แล้วจะเพิ่มความหนาเป็น 48 ไมครอน และจะมีน้ำถึง 75 %, โปรตีน 20 % และไขมัน 5 % ⁽⁹⁾ ปัจจุบันนี้เชื่อว่าชั้นของผิวหนังชั้นนี้จะเป็นส่วนสำคัญในการควบคุมการซึมซาบของยาหรือสารเคมีเข้าสู่ผิวหนัง ถ้าขาดเอาส่วนผิวหนังชั้นนี้ออก การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายจะเพิ่มมากขึ้น ⁽⁷⁾

2. Stratum lucidum (Barrier zone) ผิวหนังชั้นนี้จะบาง มีลักษณะคล้าย membrane ซึ่งเรียก Barrier zone เพราะชั้นนี้จะเป็นชั้นที่กั้นการเดินทางของน้ำผ่านผิวหนัง

3. Stratum granulosum (Granular layer) ชั้นนี้จะเป็นชั้นที่สร้าง Keratin

4. Stratum mulpighi (Stratum spinosum, Prickle cell layer) เป็นชั้นที่อยู่ถัดจาก Stratum granulosum

5. Stratum germinativum (Basal cell layer) เป็นชั้นในสุดของหนังกำพร้า ลักษณะของเซลล์จะเป็นแบบ Columnar cell เรียงตัวกันเป็นแนวกั้นระหว่างชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ ชั้นนี้มีหน้าที่สร้างเซลล์ของหนังกำพร้าของชั้นอื่น ๆ

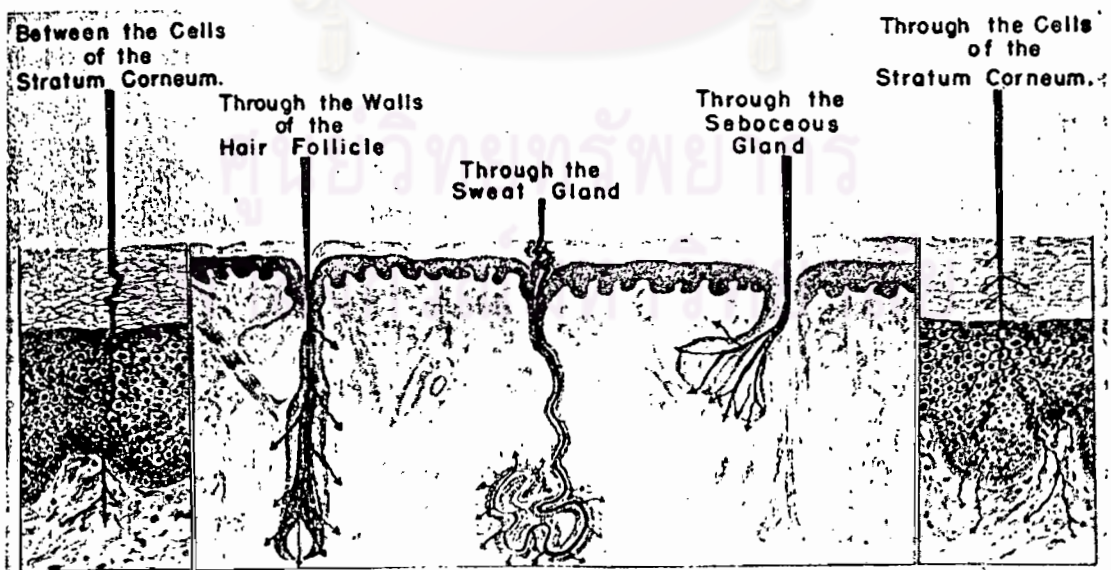
หนังแท้ มีความหนาประมาณ 3-5 มม. เป็นชั้นถัดจากชั้นของหนังกำพร้า ผิวหนังชั้นนี้ส่วนใหญ่ประกอบด้วย Collagen และ Elastin fibers ซึ่งจะรวมตัวกันอยู่เป็นตาข่าย นอกจากนี้ยังประกอบด้วยหลอดเลือด, หลอดน้ำเหลือง, รูขุมขน, ต่อมไขมัน, ต่อมเหงื่อ กล้ามเนื้อ และเส้นประสาท

ถัดจากชั้นผิวหนังลงมาเรียกว่า ชั้น Subcutaneous ซึ่งประกอบด้วยเนื้อเยื่อไขมัน (Fatty tissue) มีหน้าที่เป็นฉนวนความร้อน บางครั้งจัดเป็นชั้นพิเศษของหนังแท้

ตัวยาถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้หลายทาง ดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนี้

1. โดยผ่านระหว่างเซลล์ของ Stratum corneum
2. โดยผ่านเซลล์ของ Stratum corneum
3. โดยผ่านทางรูขุมขน
4. โดยผ่านต่อมเหงื่อ
5. โดยผ่านต่อมไขมัน

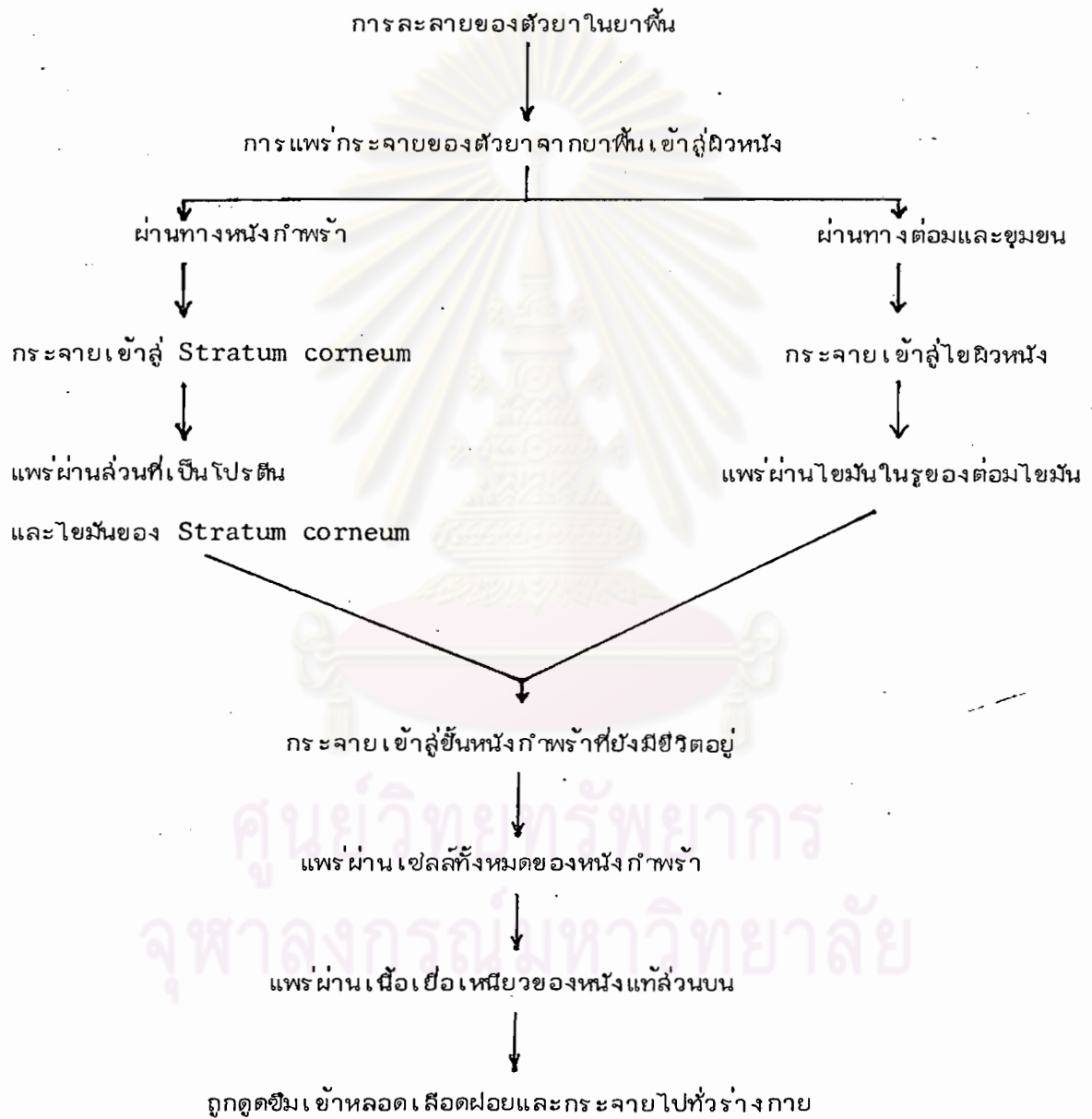
รูปที่ 1 แสดงเส้นทางต่าง ๆ ที่ตัวยาถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง (5)



เมื่อตัวยาผ่านชั้นผิวหนังแล้ว จะถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต และกระจายไปทั่วร่างกาย

ดังแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงการดูดซึมตัวยาเข้าสู่เนื้อเยื่อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย (6)



เป็นที่ตระหนักว่ายาทันซีมีมีส่วนในการซึมซาบของตัวยา โดยจะไปเปลี่ยนแปลงสถานะของผิวหนัง และโดยการปลดปล่อยตัวยาสู่ผิวหนัง ในปริมาณเพียงพอและในอัตราเร็วที่เหมาะสม และเพื่อประโยชน์ในการศึกษาการดูดซึมของตัวยา จึงได้มีการแบ่งชนิดของยาซีมีออกเป็น 2 ประเภท คือ (11) (12)

1. Suspension-type ointment
2. Solution-type ointment

Suspension-type ointment คือยาซีมีที่มีตัวยาเป็นผงละเอียดกระจายตัวอยู่อย่างสม่ำเสมอในยาพื้น โดยผงยาจะทำหน้าที่เป็น Dispersed phase และยาพื้นซีมีจะทำหน้าที่เป็น Dispersion medium การตกตะกอนของยาจะไม่เกิดขึ้นจนกว่ายาซีมีจะถูกความร้อนและหลอมเหลว

Solution-type ointment คือยาซีมีที่มีตัวยาที่ละลายได้ในน้ำมันหรือน้ำ ซึ่งอาจเป็น w/o หรือ o/w Emulsion ointment โดยมากใช้ในทางเครื่องสำอาง และจะให้ความเย็นเมื่อกา เพราะน้ำจะระเหยช่วยพาความร้อนไปจากผิวหนัง

อัตราการปลดปล่อยตัวยาจากยาพื้นซีมี อธิบายได้ด้วย Fick's law ดังนี้

สำหรับ Suspension-type ointment

$$Q = \frac{q}{A} = \sqrt{Dt (2C - C_s) C_s}$$

โดย Q = ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยในเวลาต่าง ๆ ต่อ 1 หน่วยพื้นที่

q = ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย

t = เวลาใด ๆ

A = พื้นที่ผิวที่สัมผัสกับยาซีมี

D = Diffusion coefficient ของยาในยาพื้น

C = ความเข้มข้นเริ่มต้นของตัวยา

C_s = การละลายของตัวยาในยาพื้นซีมี

สำหรับ Solution-type ointment

$$Q = q/A = 2C \sqrt{Dt/\pi}$$

เมื่อ plot กราฟระหว่างปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย กับ \sqrt{t} จะได้กราฟเส้นตรง ผ่านจุดกำเนิด บางครั้งอาจพบว่าเส้นกราฟไม่ผ่านจุดกำเนิดนี้เป็นเพราะ มี lag time คือ ผลจากความหนายของเนื้อเยื่อ (13)

สมการทั้งสอง ใช้ได้ผลเมื่อ

1. มีตัวยาสำคัญเพียงชนิดเดียวในยาพื้นยี่ผิวนั้น
2. สัมประสิทธิ์การแพร่กระจาย (Diffusion coefficient) จะเป็นค่าคงที่
3. ตัวยาเท่ากันที่ถูกปลดปล่อยออกมา
4. ตัวยาต้องถูกพาไปอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับเมมเบรน และเมมเบรนต้องทำหน้าที่เหมือนผิวหนังจริง ๆ
5. ปริมาณของตัวยาที่ถูกปลดปล่อย ต้องไม่มากเกินไป (< 30 %) ในกรณีที่เป็นยาขี้ผึ้งชนิด Solution
6. ในกรณีที่เป็นขี้ผึ้งชนิด Suspension ค่า C ต้องมีค่ามากกว่าค่า C_s

ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมของตัวยาผ่านผิวหนัง (6), (10) การที่ตัวยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ ขึ้นกับสภาวะของผิวหนัง และคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ ของตัวยา ต่อยาพื้นยี่ผิวนั้น ๆ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. โครงสร้างของผิวหนัง ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่า ผิวหนังประกอบด้วยส่วนของหนังกำพร้า, หนังแท้, และชั้นของเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ในชั้นหนังกำพร้ามี Keratin อยู่ในชั้น Stratum corneum ส่วนชั้นของหนังแท้ มีเส้นโลหิตฝอยมาหล่อเลี้ยง ตลอดจนปลายประสาทสัมผัสต่าง ๆ ส่วนชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังประกอบด้วยกล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมัน มีท่อซึ่งปลายเปิดอยู่ด้านนอกของผิวหนังได้แก่ต่อมเหงื่อ ในบริเวณขมขนมมีต่อมไขมัน Mali (พ.ศ. 2499) (14) ได้ทำการทดลองพบว่าตัวยาจะผ่านทางหนังกำพร้ามากกว่าทางต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อ เพราะที่หนังกำพร้ามีเนื้อที่ผิวมากกว่าต่อม 100 ถึง 1,000 เท่า แต่ถึงอย่างไรก็ดี ในบางกรณีจะมีการ

ดูดซึมของตัวยา เข้าสู่ผิวหนัง โดยผ่านทางต่อม สำหรับตัวยาที่ละลายได้ในน้ำมัน

2. สถานะของผิวหนัง ผิวหนังในสภาพปกติมีการต้านทานต่อการดูดซึมของตัวยาผ่านเข้าสู่ผิวหนังค่อนข้างสูง ถ้ามีรอยขีดข่วนหรือเป็นแผล การดูดซึมของตัวยาจะทำได้มากขึ้น เช่น ไฮโดรคอร์ติโซนถูกดูดซึมเข้าผิวหนังคนปกติในปริมาณร้อยละ 1-2 ของขนาดที่ใช้ แต่ถ้าผิวหนังถลอกปริมาณที่ถูกดูดซึมจะเพิ่มเป็นร้อยละ 75-90 ของขนาดที่ใช้

3. อายุของผิวหนัง ผิวหนังเด็กจะมีความต้านทานต่อการดูดซึมของตัวยาต่ำกว่าผู้ใหญ่ ความหนาของ Stratum corneum จะมีมากที่สุดเมื่ออายุ 35 ปี และลดลงเมื่ออายุมากกว่า 65 ปี

4. ความชื้นของผิวหนัง ผิวหนังธรรมดามีน้ำอยู่ประมาณ 10-20 % ถ้ามีน้อยกว่า 10 % ผิวหนังจะแห้ง เป็นขุย ในสภาพที่ชุ่มน้ำเต็มที่ปริมาณของน้ำจะสูงเป็น 50-75 % การดูดซึมของตัวยาจะเพิ่มได้มากกว่าปกติถึง 5 เท่าตัว เนื่องจากทำให้เนื้อเยื่ออ่อนนุ่ม มีลักษณะคล้ายฟองน้ำ เพิ่มขนาดของรู ทำให้ตัวยาผ่านได้มากขึ้น ทั้งนี้เพราะ Stratum corneum เมื่อแห้งมีความหนาประมาณ 15 ไมครอน ถ้าเปียกชื้นด้วยน้ำ จะขยายความหนาเป็น 48 ไมครอน การที่ผิวหนังจะชุ่มชื้นด้วยน้ำมาน้อยเพียงใด ขึ้นอยู่กับอัตราการเกิดเหงื่อ และการระเหยของเหงื่อ น้ำในยาพื้น และยาพื้นชนิดเคลือบคลุมผิวหนัง

5. บริเวณที่ทา ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าผิวหนังในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย มีความหนาไม่เท่ากัน จึงทำให้ตัวยาซึมผ่านได้ในอัตราเร็วต่างกัน เพราะอัตราเร็วในการดูดซึมตัวยานี้ขึ้นกับความหนาของผิวหนังด้วย ตาม Fick's Law เมื่อความหนาเพิ่มขึ้นตัวยาจะซึมสู่กระแสโลหิตได้ช้าลง

$$dq/dt = \frac{(P.C)(C)DA}{L}$$

โดย dq/dt = อัตราการดูดซึมของตัวยาสู่ผิวหนัง

P.C = Partition coefficient ของตัวยาระหว่างยาพื้นกับ Barrier ของผิวหนัง

C = ความเข้มข้นของตัวยาในยาพื้น

D = Diffusion coefficient ของตัวยาใน Barrier
ของผิวหนัง

A = พื้นที่ผิวหนังที่ยาสัมผัส

L = ความหนาของ Barrier ของผิวหนัง

6. การไหลเวียนของโลหิต ในชั้นของหนังแท้ที่มีโลหิตมาหล่อเลี้ยง ถ้ามีการไหลเวียนโลหิตเพิ่มขึ้น ตัวยาจะถูกพาไปจากชั้นของหนังแท้มากขึ้น ทำให้การดูดซึมของตัวยาจากหนังกำพร้าเข้าสู่ผิวหนังแท้ได้มากขึ้นด้วย

7. ความแปรปรวนต่างพันธุ์ (Species Variation) คนและสัตว์อื่น ๆ จะมีคุณสมบัติทางกายภาพและชีวเคมีแตกต่างกัน เช่น ความหนาของชั้น Stratum corneum, ปฏิกริยาระหว่างผิวหนังกับตัวยา พบว่าการดูดซึมตัวยาใน กระต่าย > หนู (Rats) > หนูตะเภา > คน (10)

8. อุณหภูมิ เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ทำให้การไหลเวียนของโลหิตดีขึ้น จึงทำให้การดูดซึมตัวยามากขึ้น

9. ความเข้มข้นของตัวยา ตัวยาจะถูกดูดซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้น เมื่อใช้ความเข้มข้นสูงขึ้น

$$\text{จากสูตร } J = K_p (C_1 - C_2)$$

J = ปริมาณของตัวยาที่ถูกดูดซึมต่อหนึ่งหน่วยตารางพื้นที่ต่อหนึ่งหน่วยเวลา

C_1 = ความเข้มข้นของตัวยาบนผิวหนัง

C_2 = ความเข้มข้นของตัวยาในผิวหนัง

K_p = Permeability constant

ค่า K_p อาจนำมาใช้แบ่งตัวยาต่าง ๆ ว่าดูดซึมได้ช้าหรือเร็ว ดังนี้

K_p	อัตราการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง
< 0.1	ช้ามาก
0.1-1	ช้า
1-10	ปานกลาง
10-100	เร็ว
> 100	เร็วมาก

10. การละลายของตัวยา ตัวยาที่ละลายได้ทั้งในน้ำและน้ำมัน จะซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ดีกว่าตัวยาที่ละลายได้แต่ในน้ำมันหรือในน้ำเท่านั้น อัตราการแพร่ของตัวยาผ่านผิวหนังจะเร็วมากที่สุดเมื่อสัมประสิทธิ์ของการแพร่ผ่านของยาระหว่างน้ำมันกับน้ำ มีค่าอยู่ระหว่าง 1-2

11. สูตรโครงสร้างของโมเลกุลและขนาดของผงยา ตัวยาที่มีโครงสร้างโมเลกุลขนาดเล็กกว่าจะถูกดูดซึมสู่ผิวหนังได้ดีกว่า สำหรับขนาดของผงยาก็ก็นองเดียวกัน

12. ชนิดของยาพื้นผิว ดังได้กล่าวมาแล้วว่ายาพื้นแบ่งออกเป็นชนิดต่าง ๆ การดูดซึมของตัวยาผ่านผิวหนังจะดีที่สุดจากยาพื้นเคลือบคลุมผิวหนัง และนำตัวยาไปสัมผัสกับเนื้อเยื่อของเซลล์และยาพื้นที่ต้องไม่เกาะกับตัวยาแน่นเกินไป คือต้องสามารถปลดปล่อยตัวยาให้กับผิวหนังทันทีเมื่อสัมผัสกับผิวหนัง

13. สารช่วยเร่งการดูดซึมผ่านผิวหนัง (Penetration enhancers) สารบางอย่างในตำรับช่วยเพิ่มอัตราการดูดซึมของตัวยาผ่านผิวหนัง สารพวกนี้ทำให้ Stratum corneum พองตัว ทำให้สิ่งที่อยู่ภายในเซลล์ซึมออกมาเพิ่มการดูดซึมของตัวยา สารพวกนี้ได้แก่ DMSO (Dimethylsulfoxide), Urea, Propylene glycol นอกจากนี้สารอินทรีย์เคมีที่ใช้เป็นตัวทำละลาย เช่น เบนซีน, แอลกอฮอล์ และอีเธอร์ ทำให้เพิ่มอัตราการดูดซึมของตัวยาผ่านผิวหนังโดยละลายไขมัน พวกสารลดแรงตึงผิวเพิ่มการดูดซึมของตัวยาได้โดยไปรวมกับโปรตีน เปลี่ยนโครงสร้างของ Stratum corneum ทำให้มีช่องว่างสำหรับตัวยาผ่านได้มากขึ้น

14. ระยะเวลาที่ยาสัมผัสผิว ถ้ายิ่งใช้เวลานาน การดูดซึมยิ่งมาก

15. ความมากน้อยในการถู ยิ่งถูมาก ๆ ตัวยาจะถูกดูดซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้น เนื่องจากความหนืดลดลง นอกจากนี้การถูแรง ยังทำให้เกิดอุณหภูมิของผิวหนังสูงขึ้น ทำให้การไหลเวียนของโลหิตดีขึ้น

16. สถานะของการแตกตัวของตัวยา ตัวยาจะถูกดูดซึมได้ดีเมื่ออยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว (Undissociated) ดังนั้น ความเป็นกรด ต่าง (pH) ของยาขี้ผึ้งและผิวหนังก็เป็นสิ่งสำคัญ

ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า ยาขี้ผึ้งออกฤทธิ์ตามตัวยาคือสำคัญในยาพื้นขี้ผึ้งนั้นๆ ยาขี้ผึ้งต้านเชื้อราที่ขี้ผึ้งจะประกอบด้วยตัวยาคือสำคัญที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา กระจายตัวอยู่ในยาพื้นที่เหมาะสม

เชื้อรา (Fungi) เป็นพืชชนิดหนึ่งซึ่งไม่ได้มีการแยกออกเป็นราก ลำต้นและใบ ไม่มี Chlorophyll ได้อาหารจากสองลักษณะ กล่าวคือ ถ้าเชื้อราเป็นพวก Saprophytes อาหารที่ใช้เลี้ยงชีวิต จะเป็นสารอินทรีย์ที่ตายแล้ว (Dead organic matter) แต่ถ้าเป็นพวก Parasites จะได้อาหารจากสิ่งมีชีวิต (Living hosts) ปัจจุบันได้มีผู้พบเชื้อราแล้วประมาณ 100,000 ชนิด

เชื้อรามีอยู่ทั่วไป และพบว่ามีอิทธิพลต่อสภาพและสิ่งแวดล้อมรอบตัวมัน มีเชื้อราหลายชนิดที่ใช้ประโยชน์ในทางอุตสาหกรรม เช่น การหมัก (Fermentation) และมีเชื้อราอีกหลายชนิดซึ่งเป็นแหล่งกำเนิดของสารปฏิชีวนะ และที่สำคัญคือเชื้อราบางชนิดทำให้เกิดโรคใน พืช, คน และสัตว์

เชื้อราจะทำให้เกิดโรคในคนได้ 2 ลักษณะ คือ⁽¹⁵⁾

1. Deep Fungal Infections หรือ Subcutaneous Mycoses หรือ Deep Mycoses เป็นโรคที่เกิดในชั้นผิวหนังลงไปคือตั้งแต่ชั้น Subcutaneous ลงไป รวมถึงอวัยวะต่าง ๆ ภายในร่างกาย เช่นในกระดูก, ปอด เป็นต้น แต่โรคนี้มีอุบัติการณ์น้อยมาก จากสถิติของสถาบัน โรคผิวหนัง ปี พ.ศ. 2523⁽¹⁶⁾ คนไทยเป็นโรคนี้เพียงร้อยละ 0.03 ของคนไทยโรคผิวหนังทั้งหมด เชื้อราที่ทำให้เกิดโรคนี้เช่น Actinomyces bovis

(A. israeli), Blastomyces dermatitidis, และ Cryptococcus neoformans

2. Superficial Fungal Infection หรือ Superficial Mycoses

เป็นโรคที่เกิดบริเวณผิวหนังส่วนบนสุดและลึกลงไปประมาณ 1-2 มม. ⁽¹⁷⁾ และเป็นโรคที่พบบ่อยมากในหมู่คนไทย จากสถิติสถาบันโรคผิวหนัง ปี พ.ศ. 2523 ⁽¹⁶⁾ พบว่าคนไทยเป็นโรคนี้ เป็น อันดับ 2 ของโรคผิวหนังทั้งหมด คือมีประมาณ 14.13 % ของคนไทยโรคผิวหนังทั้งหมด (อันดับที่ 1 คือโรค Dermatitis Eczema พบเป็น 36.40 % ของคนไทยโรคผิวหนังทั้งหมด) ดังนั้นจึงเป็นโรคที่น่าสนใจ และควรมีการศึกษาค้นคว้าหาการรักษาที่ให้ผลดี มีประสิทธิภาพสูง และราคาถูกมาใช้

Superficial Fungal Infection มีหลายชนิด เช่น Candidosis, Tinea versicolor, Otomycoses ฯลฯ แต่ที่สำคัญคือโรคขี้กลาก (Dermatophytosis หรือ Ring worm หรือ Tinea) ซึ่งเกิดจากเชื้อราพวก Dermatophytes ซึ่งมีทั้งหมด 3 genera คือ Microsporum, Epidermophyton, และที่สำคัญและพบว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคผิวหนังมากที่สุด คือ Trichophyton ⁽¹⁸⁾ เช่น Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes ซึ่งจะทำให้เกิดโรคกับเส้นผม, ผิวหนัง, เล็บ และขุมขน แต่กับอวัยวะภายในร่างกายยังไม่มีผู้พบ ⁽¹⁹⁾ เพราะเชื้อราต้องอาศัย Keratin ในชั้น Stratum corneum ของผิวหนัง, เล็บ และเส้นผม ในการเจริญเติบโต ร่วมกับการมี Serum antifungal factor ⁽²⁰⁾ จึงทำให้ไม่พบเชื้อราในชั้นลึก ๆ ของผิวหนัง เชื้อราต้องเจริญเติบโตเร็วกว่าอัตราการตายของเซลล์หนังกำพร้าจึงสามารถมีชีวิตอยู่ได้ เมื่อเกิดโรคนี้ขึ้นกับอวัยวะใด ก็จะมีชื่อเรียกแตกต่างกันออกไป เช่น ^{(15) (21)}

Tinea capitis	เกิดที่หนังศีรษะ
Tinea corporis	เกิดที่ผิวหนังตามลำตัว
Tinea pedis	เกิดที่เท้า บางที่เรียก อ่องกงฟุต
Tinea manuum	เกิดที่มือ
Onychomycosis	เกิดที่เล็บ
Tinea cruris	เกิดที่บริเวณร่องระหว่างต้นขากับท้องน้อย (Groin)
Tinea barbae	เกิดที่หนวดผู้ชาย

ในบัญชานี้ ยาทันเชื้อราส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะ และยาที่สังเคราะห์ได้จากสารเคมี ดังตัวอย่างต่อไปนี้^{(22) (23) (24) (25) (26)}

1. Polyenes: ไตแก่
 - Amphotericin B
 - Nystatin
 - Candicidin
 - Primaricin
2. Imidazoles: ไตแก่
 - Clotrimazole
 - Miconazole
3. Pyrimidine
 - 5-Fluorocytosine (5-FC)
4. Miscellaneous
 - Griseofulvin
 - Undecylenic acid
 - Zinc undecylenate
 - ฯลฯ

แต่เนื่องจากตัวยาดังกล่าวข้างต้นนี้ บางชนิดมีราคาแพงและบางชนิดมีอันตรายเมื่อใช้นาน ๆ⁽²²⁾ หรือบางชนิดเมื่อใช้ไปแล้วเชื้อเกิดดื้อยา เช่นผู้ทำการทดลองในห้องปฏิบัติการ (In vitro) พบว่ามีเชื้อบางชนิดที่ดื้อต่อ Griseofulvin⁽²³⁾ และเนื่องจากโรคผิวหนังที่เกิดจากเชื้อราเป็นโรคที่พบบ่อยในหมู่คนไทย ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพื่อหาตัวยาที่เหมาะสม คือมีประสิทธิภาพสูง และราคาถูกเพื่อนำมาใช้ในการรักษา ปัจจุบันนี้ ผู้หันมาสนใจทางด้านสมุนไพรกันมาก โดยเฉพาะถ้าเป็นสมุนไพรที่มีราคาถูกและเป็นทรัพยากรในประเทศ เช่น กากเมล็ดชา หรือที่ชาวจีนเรียกว่า แต่โคว ซึ่งผู้ทำการทดลองได้นำมาทำการทดลองในครั้งนี้

กากเมล็ดชา คือเมล็ดของต้นชาหรือเมี่ยง (Camellia sinensis (L) O.Kuntze)

ที่ได้สกัดเอาน้ำมันชา (Fixed oil) ออกไป นำมาตากให้แห้ง ส่วนน้ำมันชาที่สกัดได้นำไปทำเนยเทียม⁽²⁷⁾ ต้นชานิยมปลูกมากทางภาคเหนือของประเทศไทย

ปี พ.ศ. 2509 Akito Hashizume และ Yajivo Sakato⁽²⁸⁾ ได้รายงานเกี่ยวกับใบและรากของต้นชามีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา นอกจากนี้ยังพบว่ากากเมล็ดชาหรือ Tea seed cake ซึ่งมีขายตามร้านขายยาสมุนไพรจีนที่เรียก แต่โคว นั้น มีคนนำมาใช้สระผมและแช่เล็บมือเล็บเท้าที่เป็นโรคเชื้อราได้ผลดี ต่อมาในปี พ.ศ. 2524 ประภา เล่าใหญ่พลย์และคณะ⁽²⁹⁾ ได้สกัดตัวยาออกจากกากเมล็ดชา (แต่โคว) ซึ่งมีลักษณะดังแสดงในรูปที่ 2 และเมล็ดชา แล้วนำสารสกัดที่ได้ไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเจริญของ เชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรคผิวหนัง พบว่าตัวยาดังกล่าวสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton tonsurans, Microsporium gypseum, Microsporium audouinii, Microsporium canis และ Epidermophyton floccosum ได้

ดังนั้นผู้ทำการทดลองจึงได้นำเอาสารสกัดดังกล่าว มาทดลองเพื่อเตรียมตำรับยาขี้ผึ้งต้านเชื้อราที่เหมาะสม

วัตถุประสงค์ในการทดลอง

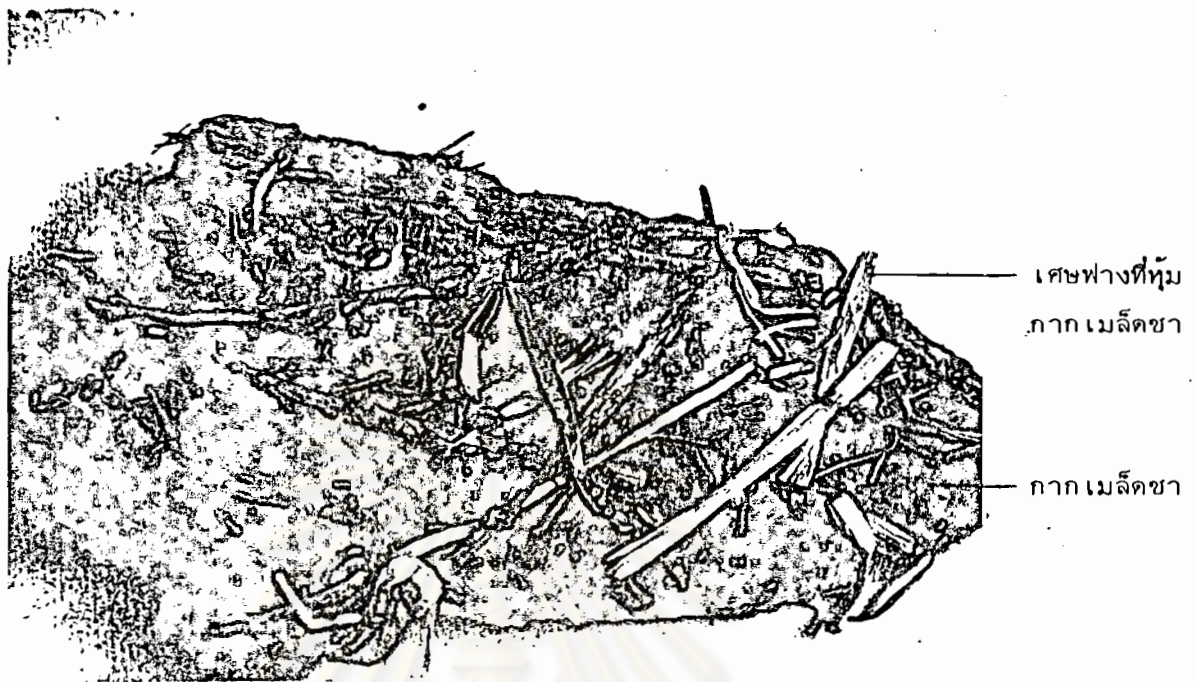
เพื่อสร้างตำรับยาขี้ผึ้งต้านเชื้อราของสารสกัดจากกากเมล็ดชา ซึ่งมีขายตามร้านขายยาสมุนไพรจีน ที่เรียกว่า แต่โคว ให้มีคุณภาพและมีประสิทธิภาพดี ในการรักษาโรคผิวหนัง โดยประเมินผลจากการศึกษา ในหัวข้อเรื่องใหญ่ ๆ ดังต่อไปนี้

1. ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาพื้นขี้ผึ้งชนิดต่าง ๆ
2. ศึกษาความคงตัวของตำรับ ซึ่งสามารถปลดปล่อยตัวยาได้ดีที่สุด
3. ทดสอบการระคายเคืองเบื้องต้น (Primary Irritation Test)

ในสัปดาห์ทดลอง

013134

i 16334346



รูปที่ 2 แสดงลักษณะของกากเมล็ดชา (แต่โคคว) ที่ยังไม่ได้บำบัด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1. ทำให้ทราบว่าตัวยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดีในช่วง pH ใดบ้าง
2. ในด้านความเข้ากันไม่ได้ของตัวยาต่อตัวทำอีมีลชัน และต่อสารปรุงแต่งบางชนิด เช่น สารกันเสีย จะทำให้ทราบว่าตัวทำอีมีลชันและสารกันเสียใดบ้างที่เข้ากันได้กับตัวยา ซึ่งจะมีประโยชน์ทำให้สามารถนำสารต่าง ๆ เหล่านั้นมาใช้กับตัวยาได้ ในการจะตั้งตำรับยานี้ขึ้นในรูปแบบต่าง ๆ เช่น โดชัน, ครีม
3. ทำให้ทราบว่ายาพื้นยี่ผึ้งที่ให้การปลดปล่อยตัวยาที่ดีที่สุด เป็นยาพื้นยี่ผึ้งชนิดใด
4. การปรับปรุงสูตรยาพื้นยี่ผึ้ง จะทำให้ได้ยาพื้นยี่ผึ้งที่มีรูปลักษณะน่าใช้มากยิ่งขึ้น และยังมีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้นด้วย
5. ทำให้ทราบชนิดของยาพื้นยี่ผึ้ง ที่มีความคงตัวทางกายภาพ และไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองในสัตว์ทดลอง ทั้งยังให้การปลดปล่อยตัวยาได้ดีด้วย

6. สามารถหาความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุด ของตัวยาในตำรับยาพื้นซีผึ้ง คือความเข้มข้นที่น้อยที่สุด แต่ให้ผลการรักษามากที่สุด และไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองในสัตว์ทดลอง
7. ได้ตำรับยาพื้นซีผึ้งที่ดีที่สุดสำหรับตัวยาต้านเชื้อราที่ได้จากกากเมล็ดชา
8. ได้ยารักษาโรคผิวหนัง ซึ่งเกิดจากเชื้อรา ที่มีประสิทธิภาพสูงและราคาถูก
9. การวิจัยนี้ เป็นการนำทรัพยากรในประเทศมาใช้ให้เป็นประโยชน์



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย