

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

ในปัจจุบันสมุนไพรไทย ได้เข้ามามีบทบาทต่อการนำไปประยุกต์ใช้ในวงการแพทย วงการเภสัชกรรมและเครื่องสำอาง ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่าสมุนไพรไทยมีสรรพคุณหลายด้านทั้งการ รักษาโรค และบำรุงผิวพรรณ โดยสมุนไพรพื้นบ้านของไทยมีหลากหลายชนิด อาทิ จิง ข่า ขมิ้นชัน มะขามป้อม กานพลู ฯลฯ ซึ่งในงานวิจัยเลือกใช้ขมิ้นชัน เนื่องจากสารเคอร์คูมิน (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxy phenyl)-1,6-heptadione-3,5-dione) [1] ซึ่งเป็นสารสีเหลืองที่มีฤทธิ์ในการต่อต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งคอยทำลายเซลล์ของร่างกายให้เสื่อมโทรม

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพ พบมากในส่วนประกอบที่เป็นเปลือกแข็งของสัตว์ทะเล เช่น เปลือกกุ้ง กระจกปูและแกนของปลาหมึก และมีลักษณะเด่นเฉพาะตัวสามารถขึ้นรูปได้หลาย แบบ เช่น ฟิล์ม เจล และ อนุภาคทรงกลม จนเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในทางการแพทย์ เครื่องสำอาง และอุตสาหกรรมอาหาร [2] ไคโตซานเป็นสารที่มีเอกลักษณ์เฉพาะตัวคือ เป็นวัสดุ ทางชีวภาพ (Biomaterials) ไม่มีพิษ (Nontoxicity) และเข้าได้ดีกับสารชีวภาพ (Biocompatibility) อีกทั้งยังย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ (Biodegradable) มีขั้วชอบน้ำ (Hydrophilicity) ว่องไวต่อ สารเคมีและละลายได้ดีในสารละลายกรดอินทรีย์เจือจางเช่น กรดฟอร์มิก กรดอะซิติก เป็นต้น แต่ ไม่ละลายในสารละลายด่าง ไคโตซานมีสมบัติที่ดีหลายประการเช่น สมบัติการดูดจับโลหะหนัก ฟิล์มมีสมบัติเชิงกลที่ดี สามารถยึดเกาะได้ดีกับประจุลบ [3]

การเอนแคปซูลชัน (Encapsulation) สามารถป้องกันสารภายในจากสภาวะแวดล้อม เช่น ความชื้น ออกซิเจน รังสีอัลตราไวโอเลต ผลิตภัณฑ์ที่ได้คือนาโนแคปซูลซึ่งทำให้สารออกฤทธิ์ (active ingredient) ค่อยๆถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ โดยการทำงานของสารออกฤทธิ์เหล่านี้มี ตำแหน่งเป้าหมายคือเซลล์บริเวณผิวหนังชั้นในและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่เหมาะสม ดังนั้น แนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ครีมบำรุงผิวให้มีประสิทธิภาพสูงจึงมุ่งเน้นที่การพยายามลดขนาด โมเลกุลของสารออกฤทธิ์ให้เล็กลง เพื่อให้สามารถแทรกซึมผ่านผิวหนังชั้นนอกและรูขุมขนเข้าไป ถึงผิวหนังชั้นในได้ และเพิ่มกลไกควบคุมการทำงานของสารออกฤทธิ์ให้เป็นไปตามที่ต้องการ

ปัจจุบันนาโนแคปซูลได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้และมีบทบาทสำคัญทั้งในด้านการแพทย์ ด้าน เภสัชกรรมและเครื่องสำอาง ในส่วนของการพัฒนาผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางประเภทครีมทาผิวนั้น นาโนแคปซูลถูกนำมาใช้บรรจุสารออกฤทธิ์ไว้ภายในโดยมีเปลือกหุ้มที่ทำจากวัสดุพอลิเมอร์ที่ สลายตัวได้ทางชีวภาพ เนื่องจากนาโนแคปซูลมีขนาดเล็ก ทำให้สามารถแทรกซึมเข้าสู่ผิวหนัง

ชั้นในได้โดยตรง รวมทั้งยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ให้ออกมาภายนอกได้โดยอาศัยกลไกการย่อยสลายทางชีวภาพของพอลิเมอร์ที่เป็นเปลือกหุ้ม ทำให้มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน

## 1.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในช่วงเวลาที่ผ่านมาได้มีนักวิทยาศาสตร์หลายท่านให้ความสนใจในการศึกษาค้นคว้างานวิจัยเกี่ยวกับการเอนแคปซูลชัน โดยตัวอย่างงานวิจัยดังต่อไปนี้

I. Higuera-Ciapara และคณะ [2] ได้ทำการสังเคราะห์แอสตาแซนทิน (Astaxanthin) ที่ถูกห่อหุ้มไว้ในโครงสร้างของไคโตซาน ซึ่งทำการเชื่อมโยง (cross-linked) กับกลูตาอัลดีไฮด์ (glutaraldehyde) โดยใช้วิธีการอิมัลชันเชิงซ้อนแล้วระเหยตัวทำละลายออก (multiple emulsion/solvent evaporation) ผลลัพธ์ที่ได้มีลักษณะเป็นผง ซึ่งบรรจุไว้ในไมโครแคปซูล (microcapsule) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5-50  $\mu\text{m}$  และศึกษาความคงตัวของ pigment ที่อยู่ในไมโครแคปซูล ภายใต้อุณหภูมิที่ 25,35 และ 45  $^{\circ}\text{C}$  เมื่อครบ 8 สัปดาห์ นำไปวัดปฏิกิริยา isomerization และวัดความเข้มข้นของ pigment ที่หายไป นำ pigment ที่บรรจุไว้ในไมโครแคปซูล ผสมกับ dichloromethane /methanol (50:50) ไปวิเคราะห์แอสตาแซนทิน (astaxanthin) โดยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ที่ความยาวคลื่น 480 nm จากผลแสดงให้เห็นว่า การศึกษาความคงตัวของ pigment ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ของ isomerization และการสลายไปของแอสตาแซนทิน

M.N.V. Ravi Kumar, U. Bakowsky และ C.M. Lehr [4] ทำการเตรียม poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) นาโนสเฟียร์ (nanospheres) โดยทำการควบคุมอัตราการปลดปล่อย DNA อย่างช้าๆ สู่อวัยวะเป้าหมาย ซึ่งใช้เทคนิค emulsion-solvent evaporation พบว่า poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) นาโนสเฟียร์ (nanospheres) มีขนาดต่ำกว่า 200 nm ที่ pH 7.4

Y. Xu และ Y. Du [5] ทำการศึกษาผลกระทบโครงสร้างโมเลกุลของไคโตซานภายใต้การนำส่งโปรตีนสู่อวัยวะเป้าหมายและศึกษาคูสมบัติของไคโตซานนาโนพาร์ทิเคิล โดยไคโตซาน cross - linked กับ tripolyphosphate (TPP) พบว่าไคโตซานนาโนพาร์ทิเคิลมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง อยู่ระหว่าง 20-200 nm และมีรูปร่างเป็นทรงกลม วิเคราะห์รูปร่างโดย TEM แล้วทำการยืนยันผลการ cross - linked ของกลุ่มแอมโมเนียมในไคโตซานนาโนพาร์ทิเคิล กับ tripolyphosphate (TPP) โดยวิเคราะห์การเชื่อมโยง (Cross-linked) ของไคโตซานนาโนพาร์ทิเคิล ด้วย FT-IR

J. A. Ko และคณะ [6] ทำการเตรียมและศึกษาคุณลักษณะของโคโตซานไมโครพาร์ทิเคิล โดยมีจุดมุ่งหมายสำหรับการควบคุมปลดปล่อยยาให้สู่อวัยวะเป้าหมาย โดยเตรียมโคโตซานไมโครพาร์ทิเคิล cross – linked กับ tripolyphosphate (TPP) พบว่าโคโตซานไมโครพาร์ทิเคิลซึ่งมีขนาดช่วง 500 - 700  $\mu\text{m}$  ประสิทธิภาพการบรรจุมากกว่า 90 % การปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นเมื่อมวลโมเลกุลและความเข้มข้นของโคโตซานลดลง

A. J. Ribeiro และคณะ [7] ทำการผลิตไมโครแคปซูลโดยใช้โคโตซานเคลือบผิวยา (alginate) ที่ละลายในน้ำมัน เพื่อศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยา เตรียมเป็นอิมัลชันเชิงซ้อน (o/w/o emulsion) พบว่าไมโครแคปซูลมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 500 - 800  $\mu\text{m}$  และผลผลิตการบรรจุแคปซูล 60-80 %

K. Bouchemal และคณะ [8] ทำการสังเคราะห์นาโนแคปซูลของ  $\alpha$ -tocopherol ด้วยเทคนิค spontaneous emulsification เพื่อประยุกต์ใช้ทางการแพทย์และทางด้านเครื่องสำอางและศึกษาคุณลักษณะของนาโนแคปซูล พบว่านาโนแคปซูลของ  $\alpha$ -tocopherol ซึ่งมีขนาดในช่วง 150 - 500 nm ศึกษาผลผลิตการบรรจุแคปซูล ทำการหาความเข้มข้นของ  $\alpha$ -tocopherol วิเคราะห์ด้วย High Performance Liquid Chromatography (HPLC) พบว่าเมื่อเพิ่มความยาวของพอลิออล ( polyol length) ผลผลิตการบรรจุแคปซูลจะเพิ่มขึ้น จาก 85.6-92.2 % w/w

ปริญญา อรุโณทยานันท์ และคณะ [9] ทำการพัฒนาไลโปโซมบรรจุสารต่อต้านอนุมูลอิสระ THC (Tetrahydrocurcuminoids) จากขมิ้นชัน จากผลที่ได้พบว่าสามารถพัฒนาอนุภาคไลโปโซมซึ่งเป็นอนุภาคเล็กขนาด 100 นาโนเมตร บรรจุสารต่อต้านอนุมูลอิสระ THC ไว้ภายในไลโปโซม และนำไลโปโซมสูตรใหม่ผสมในครีมบำรุงผิว จีพีโอ เคอร์มิน

วิเชียร กิรตินิจกาล และคณะ [10] ทำการจำแนกสายพันธุ์ขมิ้นชันกว่า 2,000 ตัวอย่างจากประเทศไทย โดยใช้กระบวนการจำแนกสายพันธุ์ด้วยเครื่องดีเอ็นเอ ชนิด Microsatellite Marker ในการตรวจระดับเบสของขมิ้นชัน ซึ่งสามารถจำแนกสายพันธุ์ขมิ้นชันได้จำนวน 34 สายพันธุ์ โดยพบสายพันธุ์ขมิ้นชันที่ดีที่สุดและมีสารเคอร์คูมินสูงถึง 10-12 % ชื่อว่าแดงสยาม อนึ่งเคอร์คูมินมีฤทธิ์ช่วยป้องกันโรคมะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก และอัลไซเมอร์

G. P. Lim และคณะ [11] ศึกษาปริมาณความเข้มข้นของเคอร์คูมินในการช่วยลดอันตรายจากอนุมูลอิสระที่มีผลต่อเซลล์และเนื้อเยื่อ ในหนูทดลอง จากการทดลองใช้เคอร์คูมินทำการทดสอบในช่วงความเข้มข้น 160 - 5000 ppm ซึ่งพบว่าปริมาณความเข้มข้นของเคอร์คูมินที่ต่ำสุดคือ 160 ppm มีผลช่วยลดการเกิดการทำลายจากอนุมูลอิสระ

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังพบว่ามีประเด็นที่เหลื่ออยู่ ยังไม่ได้มีการพัฒนาอย่างเพียงพอ เพราะการประยุกต์ใช้กับโคโตซานนับเป็นทางเลือกใหม่ที่คาดว่าจะส่งผลทำให้ได้นาโนแคปซูลที่มีสมบัติดีกว่าการใช้สารเคอร์คูมินปกติและดีกว่าที่ใช้เทคนิคไลโปโซมบรรจุสารเคอร์คูมิน เนื่องจากเคอร์คูมินเป็นสารที่เสถียรภาพได้ง่ายเมื่อถูกแสงและความร้อน จึงไม่ควรใช้เคอร์คูมินอย่างเดี่ยว ควร

มีสารหุ้มเพื่อป้องกันการเสียดสภาพ ส่วนเทคนิคไลโปโซมนั้นมีจุดอ่อนคือไม่มีความเสถียรของสารออกฤทธิ์ในกรณีที่น่าไปผสมเป็นครีมจะมีการสลายตัวหรือเปลี่ยนสภาพในระหว่างการเก็บรักษา ดังนั้นงานวิจัยนี้สนใจที่จะแก้ปัญหาโดยนำนาโนแคปซูลมาบรรจุสารเคอร์คูมิน แทนเทคนิคไลโปโซม เนื่องจากนาโนแคปซูลมีความเสถียรของสารออกฤทธิ์และความปลอดภัยในการใช้สูงกว่า และไลโดซานที่เป็นสารหุ้มเป็นวัสดุทางชีวภาพ ไม่มีพิษ ย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ ยังส่งผลทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น จึงมีความสนใจในการผลิตนาโนแคปซูลของเคอร์คูมิน ที่หุ้มด้วยไลโดซานเพื่อประยุกต์ใช้ในเครื่องสำอาง โดยใช้วิธีการอิมัลชันเชิงซ้อนแล้วระเหยตัวทำละลายออก

### 1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

ศึกษาวิธีการสังเคราะห์และผลิตนาโนแคปซูล (nanocapsule) ของเคอร์คูมิน (curcumin) ที่หุ้มด้วยไลโดซานเพื่อประยุกต์ใช้ในเครื่องสำอาง

### 1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

1. ผลิตนาโนแคปซูลของเคอร์คูมินที่หุ้มด้วยไลโดซาน โดยใช้วิธีการอิมัลชันเชิงซ้อนแล้วระเหยตัวทำละลายออก (Multiple emulsion/solvent evaporation)
2. ศึกษาผลกระทบของตัวแปรในการทดลอง ดังนี้
  - 2.1 ความเข้มข้นของไลโดซานที่ 2 - 3%w/v
  - 2.2 สัดส่วนระหว่างวัฏภาคน้ำกับวัฏภาคน้ำมัน ในอัตราส่วน 3:1 4:1 และ 5:1
  - 2.3 สัดส่วนของตัวทำอิมัลชัน (Emulsifier) ระหว่าง Span 80 กับ Tween 80 ในอัตราส่วน 50/50 v/v 60/40 v/v และ 70/30 v/v
  - 2.4 ไตรฟอสเฟต (Triphosphate) ที่ความเข้มข้น 0.7 1.0 และ 1.5 w/v
3. สมบัติที่สนใจของผลิตภัณฑ์นาโนแคปซูลที่ได้
  - 3.1 ศึกษาขนาดอนุภาคเฉลี่ยและการกระจายขนาดอนุภาคของนาโนแคปซูลที่ผลิตได้
  - 3.2 ศึกษาสัณฐาน (Morphology) ของนาโนแคปซูล
  - 3.3 ศึกษาการเกิดการเชื่อมโยง (Cross-linked) ของไลโดซาน
  - 3.4 ศึกษาประสิทธิภาพการบรรจุแคปซูล (Encapsulation Efficiency)
  - 3.5 ศึกษาผลได้ (Process Yield) ของการผลิตนาโนแคปซูล
  - 3.6 ศึกษาการปลดปล่อยสารเคอร์คูมินจากนาโนแคปซูล

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้นำโนแคปซูล ของเคอร์คูมิน ที่หุ้มด้วยไลโคซาน
2. ได้องค์ความรู้เกี่ยวกับการเตรียมนาโนแคปซูลของเคอร์คูมินที่หุ้มด้วยไลโคซาน
3. ได้นำโนแคปซูล ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นต่อไป



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย