

การเตรียมนาโนอิมัลเจลบรรจุเอทิลเฟอร์ูเลต
Preparation of Ethyl Ferulate-Loaded Nanoemulgel

พนิตตา ทินกรวงศ์

อีเมล: 6651701273@lamduan.mfu.ac.th

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง
สำนักวิชาวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

รองศาสตราจารย์ ดร.อำภา จิมไธสง

อีเมล: ampa@mfu.ac.th

สำนักวิชาวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมนำนาโนอิมัลเจลที่มีเอทิลเฟอร์ูเลต และศึกษาผลของความเข้มข้นของเอทิลเฟอร์ูเลตต่อคุณสมบัติและความคงตัวของตำรับ โดยกำหนดอัตราส่วนวัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และวัฏภาคน้ำ คงที่ที่ 1:1:2 และปรับความเข้มข้นของเอทิลเฟอร์ูเลตเป็น 0.5, 1.0 และ 2.0 เปอร์เซ็นต์ โดยใช้แคปริลิกแคปริกไตรกลีเซอไรด์เป็นตัวทำละลายในวัฏภาคน้ำมัน และแซนแทนกัมเป็นสารก่อเจล ผลการศึกษาพบว่าเอทิลเฟอร์ูเลตสามารถละลายในวัฏภาคน้ำมันได้ทุกระดับความเข้มข้น และตำรับทุกสูตรมีลักษณะเป็นเนื้อเจลสีขาวขุ่นสม่ำเสมอ ไม่พบการแยกชั้นหรือตกตะกอนทั้งก่อนและหลังการทดสอบสภาวะร้อนสลับเย็น ตำรับมีค่าความเป็นกรด-ด่างเหมาะสมต่อการใช้เฉพาะที่ ขนาดอนุภาคอยู่ในระดับนาโนและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของเอทิลเฟอร์ูเลต โดยทุกสูตรยังคงมีขนาดอนุภาคต่ำกว่า 100 นาโนเมตร และมีประสิทธิภาพการกักเก็บเอทิลเฟอร์ูเลตสูงกว่า 85% หลังการทดสอบความคงตัว อย่างไรก็ตาม ค่าการกระจายตัวของอนุภาคอยู่ในช่วง 0.600–0.720 ซึ่งค่อนข้างสูงและสะท้อนถึงการกระจายขนาดอนุภาคที่ไม่สม่ำเสมอ จึงถือเป็นข้อจำกัดสำคัญของตำรับที่ควรได้รับการปรับปรุงเพิ่มเติม เมื่อพิจารณาคุณสมบัติโดยรวม สูตรที่มีเอทิลเฟอร์ูเลต 1.0% มีความเหมาะสมมากที่สุด เนื่องจากให้สมดุลระหว่างปริมาณเอทิลเฟอร์ูเลตขนาดอนุภาค ค่าศักย์ซีต้า และประสิทธิภาพการกักเก็บสาร นอกจากนี้ นาโนอิมัลเจลยังสามารถคงปริมาณเอทิลเฟอร์ูเลตภายใต้ความร้อนได้ดีกว่านาโนอิมัลชันอย่างมีนัยสำคัญที่อุณหภูมิ 25 และ 65 องศาเซลเซียส ผลการศึกษาจึงแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของนาโนอิมัลเจลในการเป็นระบบนำส่ง

เอทิลเฟอรูเลตสำหรับผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางหรือผลิตภัณฑ์ใช้เฉพาะที่ ทั้งนี้ควรมีการพัฒนาตำรับเพิ่มเติมเพื่อลดค่าการกระจายตัวและเพิ่มความสม่ำเสมอของขนาดอนุภาค

คำสำคัญ: นาโนอิมัลเจล, เอทิลเฟอรูเลต, ประสิทธิภาพการกักเก็บสาร, ความคงตัวทางความร้อน

Abstract

This study aimed to develop an ethyl ferulate (EF)-loaded nanoemulgel and investigate the effects of EF concentration on the physicochemical properties and stability of the formulation. The ratio of oil phase, surfactant, and aqueous phase was fixed at 1:1:2, while EF concentrations were varied at 0.5, 1.0, and 2.0%. Caprylic/capric triglyceride was used as the oil-phase solvent, and xanthan gum was used as the gelling agent. The results showed that EF was completely soluble in the oil phase at all tested concentrations. All formulations exhibited a homogeneous, opaque white gel appearance without phase separation or precipitation before and after the heating-cooling cycle test. The pH values were within a range suitable for topical application. The particle sizes were within the nanometer range and tended to increase with increasing EF concentration, while remaining below 100 nm in all formulations. The encapsulation efficiency remained above 85% after the stability test. However, the polydispersity index (PDI) ranged from 0.600 to 0.720, indicating a relatively broad particle size distribution and representing an important limitation of the formulations that requires further optimization. Considering the overall formulation characteristics, the formulation containing 1.0% EF was considered the most suitable, as it provided a balance among EF content, particle size, zeta potential, and encapsulation efficiency. Furthermore, the nanoemulgel retained significantly higher amounts of EF than the nanoemulsion at 25 and 65 °C. These findings demonstrate the potential of the developed nanoemulgel as a delivery system for EF in cosmetic or topical applications. Nevertheless, further formulation optimization is required to reduce the PDI and improve the uniformity of particle size distribution.

Keywords: Nanoemulgel, Ethyl Ferulate, Encapsulation Efficiency, Thermal Stability

บทนำ/หลักการและเหตุผล (Introduction)

ปัจจุบันมีการวิจัยและพัฒนาสารออกฤทธิ์ชนิดใหม่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยสารจำนวนมากมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำและละลายน้ำได้ต่ำ มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 70 ของสารที่อยู่ในกระบวนการพัฒนาเป็นสารที่ละลายน้ำได้ไม่ดี ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและการนำสารไปประยุกต์ใช้ ดังนั้น เทคโนโลยีระบบนำส่งสารจึงมีบทบาทสำคัญในการแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าว (Basavaraj & Betageri, 2014; Kalepu & Nekkanti, 2015) ในบรรดาระบบนำส่งสารรูปแบบต่าง ๆ ระบบนำส่งที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบหลัก (Lipid-Based Drug Delivery Systems) ได้รับความสนใจสำหรับการนำส่งสารที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน เนื่องจากสามารถเพิ่มการละลาย ลดการตกผลึก และช่วยเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของสารที่ละลายน้ำได้ต่ำ ระบบดังกล่าวประกอบด้วยไมโครอิมัลชัน (Microemulsion) นาโนอิมัลชัน (Nanoemulsion) และอนุภาคนาโนไขมันแข็ง (Solid Lipid Nanoparticle) เป็นต้น (Shrestha et al., 2014) อย่างไรก็ตาม ระบบนำส่งแต่ละชนิดยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ไมโครอิมัลชันอาจต้องใช้สารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวรวมในปริมาณสูง ซึ่งอาจเพิ่มโอกาสเกิดการระคายเคือง ขณะที่นาโนอิมัลชันมีลักษณะเป็นของเหลว และมีความคงตัวทางอุณหพลศาสตร์ต่ำ จึงอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดหยดหรือการแยกชั้นระหว่างการเก็บรักษาได้ (McClements, 2012; Gupta et al., 2016) ส่วนอนุภาคนาโนไขมันแข็งอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกระหว่างการเก็บรักษา ส่งผลให้สารออกฤทธิ์ถูกขับออกจากเมทริกซ์ไขมันและลดความสามารถในการกักเก็บสาร (Mehnert & Mäder, 2001) ด้วยข้อจำกัดดังกล่าว ระบบนาโนอิมัลเจล (Nanoemulgel) จึงได้รับการพัฒนาขึ้นโดยผสมผสานข้อดีของนาโนอิมัลชันเข้ากับเมทริกซ์เจล โดยสารออกฤทธิ์ที่ไม่ชอบน้ำสามารถถูกบรรจุไว้ในวัฏภาคไขมันของนาโนอิมัลชันก่อนกระจายตัวในเมทริกซ์เจลที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบหลัก หยดไขมันขนาดนาโนและสารลดแรงตึงผิวช่วยเพิ่มการละลายเชิงปรากฏของสารที่ไม่ชอบน้ำ ขณะที่เมทริกซ์เจลช่วยเพิ่มความหนืดและระยะเวลาสัมผัสกับผิวหนัง รวมทั้งทำให้ตำรับเคลื่อนย้ายและเหมาะสมต่อการใช้เฉพาะที่มากกว่านาโนอิมัลชันในรูปของเหลว (Donthi et al., 2023; Ojha et al., 2022) ในการศึกษาครั้งนี้เลือกใช้ Xanthan gum เป็นสารเพิ่มความหนืด เนื่องจากเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่สามารถเพิ่มความหนืดและปรับพฤติกรรมการไหลของระบบที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบหลัก อีกทั้งมีพฤติกรรมการไหลแบบ Pseudoplastic หรือ Shear-thinning ซึ่งความหนืดจะลดลงเมื่อได้รับแรงเฉือน จึงเอื้อต่อการเคลือบตำรับบนผิว นอกจากนี้ Xanthan gum ยังสามารถเพิ่มความหนืดและก่อให้เกิดโครงสร้างเจลในระบบ จึงเหมาะสำหรับการพัฒนานาโนอิมัลชันให้อยู่ในรูปแบบนาโนอิมัลเจลสำหรับการใช้เฉพาะที่ (Petri, 2015; Donthi et al., 2023)

Ethyl Ferulate หรือ Ethyl 4-Hydroxy-3-Methoxycinnamate (EF) เป็นอนุพันธ์เอสเทอร์ของ Ferulic Acid หรือ 4-Hydroxy-3-Methoxycinnamic Acid ซึ่งมีรายงานคุณสมบัติทางชีวภาพที่สำคัญ ได้แก่ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และความสามารถในการดักกลืนรังสียูวีหรือ

ช่วยเสริมการปกป้องผิวจากรังสียูวี อย่างไรก็ตาม EF มีคุณสมบัติชอบไขมันและไม่สามารถผสมเข้ากับน้ำได้ดี ส่งผลให้มีข้อจำกัดในการนำ EF ไปกระจายตัวโดยตรงในตำรับที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบหลัก (Nazaré et al., 2014; Cunha et al., 2023) ดังนั้น การบรรจุ EF ไว้ในวัฏภาคน้ำมันของนาโนอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (Oil-in-Water; O/W) จึงเป็นแนวทางที่เหมาะสม เนื่องจากช่วยให้ EF สามารถอยู่ในวัฏภาคน้ำมันและกระจายตัวในระบบที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบหลักในรูปของหยดน้ำมันขนาดนาโน ซึ่งช่วยเพิ่มการละลายเชิงปรากฏและเอื้อต่อการพัฒนาเป็นตำรับสำหรับใช้เฉพาะที่ (Cunha et al., 2023)

จากข้อจำกัดด้านการละลายน้ำของ EF จึงมีการศึกษาระบบกักเก็บและระบบนำส่งเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของสาร โดยมีรายงานการสร้างสารเชิงซ้อนระหว่าง EF และ β -cyclodextrin ซึ่งสามารถเพิ่มการละลายของ EF และแสดงศักยภาพในการเพิ่มประสิทธิภาพด้านฤทธิ์ด้านการอักเสบ (Cunha et al., 2020) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาการกักเก็บ Ferulic Acid Ethyl Ester ในอนุภาคที่มี Sodium Caseinate เป็นองค์ประกอบ ซึ่งพบว่าสามารถช่วยปกป้องสารจากความร้อนและรังสีอัลตราไวโอเล็ต แสดงให้เห็นถึงศักยภาพของการกักเก็บในการเพิ่มความคงตัวของ EF ต่อปัจจัยแวดล้อม สำหรับระบบนำส่งระดับนาโน มีรายงานการพัฒนานาโนอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (Oil in Water; O/W) ที่บรรจุ EF โดยใช้ Soybean Oil เป็นวัฏภาคน้ำมันร่วมกับ Polysorbate 80 และ Sorbitan Monooleate เป็นสารลดแรงตึงผิว และศึกษา EF ที่ความเข้มข้น 1.0, 2.5 และ 5.0% โดยน้ำหนัก ผลการศึกษาพบว่านาโนอิมัลชันสามารถช่วยกระจาย EF ในระบบที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบหลัก มีความคงตัวทางกายภาพ และควบคุมการปลดปล่อยสาร อีกทั้งไม่พบการระคายเคืองผิวและแสดงฤทธิ์ลดการอักเสบในแบบจำลองสัตว์ทดลอง (Cunha et al., 2023) ผลการศึกษาดังกล่าวสนับสนุนศักยภาพของระบบนาโนอิมัลชันในการนำส่ง EF สำหรับการใช้อย่างไรก็ตาม งานวิจัยที่ผ่านมา ยังคงมุ่งเน้นการเพิ่มการละลายด้วยสารเชิงซ้อนหรือการพัฒนาในรูปแบบนาโนอิมัลชันเป็นหลัก ขณะที่ข้อมูลเกี่ยวกับการพัฒนา EF ในระบบนาโนอิมัลเจล รวมถึงผลของระดับความเข้มข้นของ EF ต่อคุณลักษณะทางกายภาพและเคมีกายภาพ ประสิทธิภาพการกักเก็บ และความคงตัวของระบบยังมีรายงานจำกัด ดังนั้น การพัฒนา EF-loaded nanoemulgel จึงเป็นแนวทางที่น่าสนใจในการผสมผสานข้อดีของนาโนอิมัลชันสำหรับการนำส่งสารที่ไม่ชอบน้ำเข้ากับคุณสมบัติของเมทริกซ์เจลที่เหมาะสมต่อการใช้อย่างเฉพาะที่

วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาดำรับนาโนอิมัลเจลที่มี EF ในระดับความเข้มข้นที่แตกต่างกัน
2. เพื่อประเมินคุณลักษณะทางกายภาพและเคมีกายภาพ และประสิทธิภาพการกักเก็บของ EF ในตำรับนาโนอิมัลเจล

3. เพื่อศึกษาความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลเจล
4. เพื่อเปรียบเทียบความคงตัวต่อความร้อนของ EF ในนาโนอิมัลชันและนาโนอิมัลเจล

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้เตรียมตำรับนาโนอิมัลเจลที่มี EF เป็นองค์ประกอบ โดยกำหนดอัตราส่วน Oil phase : Surfactant : Aqueous Phase คงที่ที่ 1:1:2 และปรับความเข้มข้นของ EF ที่ระดับ 0.5, 1.0 และ 2.0% w/w โดยใช้ Caprylic/Capric Triglyceride เป็นตัวทำละลายในวัฏภาคน้ำมัน และ Xanthan Gum เป็นสารเพิ่มความหนืด จากนั้นประเมินคุณลักษณะทางกายภาพและเคมีกายภาพ ได้แก่ ลักษณะภายนอก ค่าความเป็นกรด-ด่าง ขนาดอนุภาค ดัชนีการกระจายตัวของอนุภาค และค่าศักย์ซีต้า รวมถึงศึกษาประสิทธิภาพการกักเก็บและปริมาณสารที่กักเก็บในระบบ ทดสอบความคงตัวภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็นจำนวน 6 รอบ และเปรียบเทียบความคงตัวทางความร้อนของ EF ในระบบนาโนอิมัลชันและนาโนอิมัลเจลที่อุณหภูมิ 25, 65 และ 85 °C

การศึกษานี้ดำเนินการในระดับห้องปฏิบัติการ (Laboratory Scale) ภายใต้สภาวะการทดลองที่กำหนด โดยมุ่งศึกษาผลของความเข้มข้นของ EF ต่อคุณลักษณะและความคงตัวของตำรับเป็นหลัก ทั้งนี้ ยังไม่ครอบคลุมการผลิตในระดับที่ใหญ่ขึ้น (Scale-up) การศึกษาความคงตัวระยะยาว ตลอดจนการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับในมนุษย์

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

1. สารเคมี อุปกรณ์ และเครื่องมือ

สารเคมีและวัตถุดิบที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ Butylene glycol จาก KH Neochem Co., Ltd. ประเทศญี่ปุ่น, Caprylic/Capric triglyceride จาก Inolex ประเทศสหรัฐอเมริกา, Deionized water จากสำนักวิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ประเทศไทย, Ethanol absolute จากบริษัท อาร์ซีไอ แล็บส์แอนด์ จำกัด ประเทศไทย, Ethyl alcohol 95% จากห้างหุ้นส่วนจำกัดนอร์ทเทอร์น เคมีเคิล แอนด์กลาสแวร์ ประเทศไทย, Ethyl ferulate และ Xanthan gum จากบริษัท จันทร์เจ้า ลงจีวิต จำกัด ประเทศไทย, Glycerin จากบริษัท โกลบอลกรีนเคมิคอล จำกัด (มหาชน) ประเทศไทย, Panthenol จาก Hangzhou Xinfu Science & Technology Co., Ltd. ประเทศจีน, Phenoxyethanol and Ethylhexylglycerin จาก THOR SPECIALTY CHEMICAL (ZHANJIANG) CO., LTD. ประเทศจีน, รวมถึง Polysorbate 80 และ Sorbitan Oleate จาก NOF CORPORATION ประเทศญี่ปุ่น

อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ เครื่องแตกอนุภาคด้วยคลื่นความถี่สูง (Sonicator probe processor) ยี่ห้อ SONICS รุ่น VCX750 ประเทศสหรัฐอเมริกา, เครื่องชั่ง 2 ตำแหน่ง ยี่ห้อ Precisa รุ่น XB 2200C ประเทศสวิตเซอร์แลนด์, เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง ยี่ห้อ

METTLER TOLEDO รุ่น ML104T ประเทศสวิตเซอร์แลนด์, เครื่องดูจ่ายสารละลายอัตโนมัติขนาด 100–1,000 ไมโครลิตร ยี่ห้อ OHAUS ประเทศสหรัฐอเมริกา, เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) ยี่ห้อ HERMLE รุ่น Z 206 A ประเทศเยอรมนี, เครื่องผสมสาร (Vortex mixer) ยี่ห้อ OHAUS รุ่น VXMNAL ประเทศสหรัฐอเมริกา, เครื่องวัดขนาดอนุภาคนาโนและความต่างศักย์บนผิวอนุภาค ยี่ห้อ HORIBA รุ่น SZ100Z2 ประเทศสิงคโปร์, เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสงในช่วงยูวี–วิสิเบิล (UV–Visible spectrophotometer) ยี่ห้อ Thermo Fisher Scientific รุ่น GENESYS 10S UV-VIS ประเทศสหรัฐอเมริกา, เครื่องวัดค่าความเป็นกรด–ด่าง ยี่ห้อ Suntext รุ่น SP2100 ประเทศไต้หวัน, เครื่องปั่นผสมความเร็วสูง (Homogenizer) ยี่ห้อ IKA รุ่น T25 Basic ประเทศเยอรมนี, ตู้ควบคุมอุณหภูมิ ยี่ห้อ Binder ประเทศเยอรมนี, และตู้เย็นยี่ห้อ Sharp รุ่น SJ-D30M ประเทศไทย

2. การศึกษาพัฒนาสูตรตำรับนาโนอิมัลเจล

เตรียมสูตรตำรับนาโนอิมัลเจลจำนวน 3 สูตร ได้แก่ F1, F2 และ F3 โดยกำหนดอัตราส่วน วัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และวัฏภาคน้ำให้คงที่ที่ 1:1:2 และปรับความเข้มข้นของ EF เป็น 0.50, 1.00 และ 2.00% โดยน้ำหนัก ตามลำดับ การเลือกช่วงความเข้มข้นดังกล่าวพิจารณาจากข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพของ EF ที่รายงานในวรรณกรรม (Di Domenico et al., 2009; Nazaré et al., 2014; Cunha et al., 2023) ร่วมกับผลการศึกษาความสามารถในการละลายเบื้องต้น ซึ่งพบว่า EF สามารถละลายในวัฏภาคน้ำมันของตำรับได้ที่ความเข้มข้นสูงสุดที่เลือกศึกษา คือ 2.00% w/w โดยไม่พบการตกผลึก จึงกำหนดความเข้มข้นของ EF ที่ 0.50, 1.00 และ 2.00% w/w เพื่อศึกษาผลของความเข้มข้นต่อคุณลักษณะและความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลเจล แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรตำรับนาโนอิมัลเจล

Part	INCI name	%w/w		
		F1	F2	F3
A	Aqua	20.00 - 25.00		
	Xanthan gum	0.50 - 1.00		
	Phenoxyethanol (and)	0.50 - 1.00		
	Ethylhexylglycerin			
B	Aqua	20.00 - 25.00		
	Glycerin	1.00 - 5.00		
	Butylene glycol	1.00 - 5.00		
	Panthenol	1.00 - 5.00		
	Polysorbate 80	10.00 - 15.00		

ตารางที่ 1 (ต่อ)

Part	INCI name	%w/w		
		F1	F2	F3
C	Caprylic/Capric Triglyceride		20.00 – 25.00	
	Sorbitan Oleate		10.00 – 15.00	
	Ethyl ferulate	0.50	1.00	2.00

วิธีเตรียม

1. เตรียมส่วนเจล (Part A) โดยกระจาย Xanthan gum ในน้ำจนเกิดเป็นเนื้อเจล แล้วเติมสารกันเสียและผสมให้เข้ากัน

2. เตรียมส่วนน้ำ (Part B) โดยละลายส่วนผสมทั้งหมดให้เข้ากันจนเป็นเนื้อเดียวกัน

3. เตรียมส่วนน้ำมัน (Part C) โดยละลายส่วนผสมทั้งหมดให้เข้ากันจนเป็นเนื้อเดียวกัน

4. เติมส่วนน้ำมันลงในส่วนน้ำพร้อมปั่นด้วยเครื่องปั่นผสมความเร็วสูงที่ 10,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที แล้วลดขนาดอนุภาคด้วยเครื่อง Sonicator probe ที่ 40% amplitude ในโหมด pulse 20/20 วินาที เป็นเวลา 6 นาที โดยควบคุมอุณหภูมิด้วยอ่างน้ำแข็ง

5. นำส่วนที่เตรียมได้จากข้อ 4 เติมลงในส่วนเจล (Part A) และคนด้วยไม้พายจนได้เป็น ตำรับนาโนอิมัลเจลที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน

3. การประเมินคุณลักษณะทางกายภาพของตำรับนาโนอิมัลเจล

การประเมินคุณลักษณะทางกายภาพของตำรับนาโนอิมัลเจล ทำโดยการสังเกตลักษณะภายนอกที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ได้แก่ ความเป็นเนื้อเดียวกัน การตกตะกอน และการแยกชั้นของตำรับ เพื่อพิจารณาความคงตัวเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ยังมีการประเมินคุณสมบัติทางประสาทสัมผัส (organoleptic properties) ได้แก่ สี และกลิ่น โดยการสังเกตและดมกลิ่นด้วยผู้ประเมิน (Florence & Attwood, 2016)

4. การประเมินคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของตำรับนาโนอิมัลเจล

การประเมินคุณลักษณะทางเคมีกายภาพของตำรับนาโนอิมัลเจล ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก ได้แก่ การวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) และการวัดขนาดอนุภาค ค่าการกระจายตัวของอนุภาค (PDI) และค่าศักย์ซีต้า (Zeta potential)

การวัดค่า pH ทำโดยใช้เครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH meter) โดยเริ่มจากการสอบเทียบเครื่องด้วยสารละลายบัฟเฟอร์มาตรฐาน pH 7.00 ตามด้วย pH 4.00 และ pH 10.00 ตามลำดับ จากนั้นล้างหัววัดด้วยน้ำกลั่น ซับเบา ๆ ด้วยกระดาษทิชชู และจุ่มหัววัดลงในตัวอย่างนาโนอิมัลเจลที่เตรียมไว้ รอจนค่าคงที่แล้วบันทึกผล (United States Pharmacopeia, 2024)

การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของอนุภาคทำโดยการเตรียมตัวอย่างนาโนอิมัลเจลด่อน้ำในอัตราส่วน 1:10 เขย่าให้เข้ากันด้วยเครื่อง Vortex mixer และบรรจุลงใน cuvette ปริมาตร 3 มิลลิลิตร ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์ขนาดอนุภาคและศักย์ซีต้า โดยเครื่องจะแสดงค่า Z-average size (nm) และค่า Polydispersity Index (PDI) ส่วนการวัดค่าศักย์ซีต้า (Zeta potential) ทำโดยใช้ตัวอย่างใน zeta cell ปริมาตร 1 มิลลิลิตร แล้วใส่ลงในเครื่องวิเคราะห์ เพื่อวัดค่าศักย์ไฟฟ้าที่ผิวอนุภาค (mV) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้ในการประเมินคุณลักษณะของระบบนาโน (Danaei et al., 2018)

5. การศึกษาปริมาณ EF ที่ถูกกักเก็บในระบบนาโนอิมัลเจ (Encapsulation Efficiency (%EE))

เตรียมนาโนอิมัลเจที่มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยผสมตำรับนาโนอิมัลเจ 10 มิลลิกรัมกับน้ำกลั่นให้ได้ปริมาตรรวม 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำตัวอย่างใส่ในหลอดกรองแบบ Centrifugal Ultrafiltration ที่มีขนาด Molecular Weight Cut-Off (MWCO) ที่เหมาะสม และปั่นเหวี่ยงเพื่อแยก Free EF ออกจาก EF ที่ถูกกักเก็บในระบบ และเก็บส่วน filtrate ปริมาตร 1 มิลลิลิตร นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 336 นาโนเมตร และคำนวณความเข้มข้นของ Free EF จากกราฟมาตรฐาน จากนั้นคำนวณค่าประสิทธิภาพการกักเก็บ (%EE) ตามสมการ

$$\%EE = ((EF \text{ total} - EF \text{ free}) / EF \text{ total}) \times 100$$

โดยที่ EF total คือ ปริมาณ EF ทั้งหมดในตัวอย่าง และ EF free คือ ปริมาณ EF อิสระที่ตรวจวัดได้ในส่วน filtrate

6. การศึกษาปริมาณ EF ที่กักเก็บในตำรับ (Drug Loading; %DL)

คำนวณปริมาณ EF ที่ถูกกักเก็บในระบบนาโนอิมัลเจ (EF encapsulated) จากผลการทดลองประสิทธิภาพการกักเก็บ (%EE) โดยใช้สมการ

$$EF \text{ encapsulated} = EF \text{ total} - EF \text{ free}$$

จากนั้นคำนวณค่าปริมาณสารที่บรรจุ (%DL) ตามสมการ

$$\%DL = (EF \text{ encapsulated} / \text{น้ำหนักตำรับทั้งหมด}) \times 100$$

7. การประเมินความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลเจ

ทดสอบภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็น (Heating–Cooling Cycling Test) โดยดัดแปลงวิธีการจาก Alhasso et al. (2023) โดยเตรียมตำรับนาโนอิมัลเจบรรจุในขวดแก้ว ปิดฝาให้สนิทและห่อด้วยอะลูมิเนียมฟอยล์ จากนั้นเก็บตัวอย่างในตู้ควบคุมอุณหภูมิที่ 45 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และย้ายไปเก็บในตู้เย็นที่ 4 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยนับเป็น 1 รอบ และทำต่อเนื่องทั้งหมด 6 รอบ แล้วจึงประเมินลักษณะทางกายภาพและเคมีกายภาพ ได้แก่ ลักษณะภายนอก สี การตกตะกอน และการแยกชั้น ขนาดอนุภาค ดัชนีการกระจายตัวของอนุภาค และค่าศักย์ซีต้า ด้วยเครื่องวัดขนาด

อนุภาคนาโนและความต่างศักย์บนผิวอนุภาค รวมถึงวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ด้วยเครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง และวิเคราะห์ค่าร้อยละประสิทธิภาพการกักเก็บสารสำคัญกับร้อยละการบรรจุสารสำคัญด้วยเครื่องยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ จากนั้นเปรียบเทียบคุณลักษณะของตัวอย่างก่อนและหลังผ่านสภาวะร้อนสลับเย็นเพื่อประเมินความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลเจล

8. การศึกษาความคงตัวต่อความร้อนของตำรับนาโนอิมัลเจล

การศึกษาความคงตัวต่อความร้อนของตำรับนาโนอิมัลเจล ดัดแปลงวิธีการจาก Zhou et al. (2024) โดยเตรียมตัวอย่าง 2 กลุ่ม ได้แก่ นาโนอิมัลชัน (NE) และนาโนอิมัลเจล (NEG) บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท จากนั้นนำตัวอย่างไปต้มในอ่างควบคุมอุณหภูมิ (Water bath) ที่อุณหภูมิ 25, 65 และ 85 °C เป็นเวลา 30 นาที เมื่อครบกำหนดจึงนำตัวอย่างออกและปล่อยให้เย็นลงที่อุณหภูมิห้อง 25 ± 2 °C และวิเคราะห์ปริมาณ EF ที่คงเหลือด้วยเครื่องยูวี-วิสิเบิล สเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ที่ความยาวคลื่น 336 นาโนเมตร โดยคำนวณร้อยละของ EF ที่คงเหลือ (% Remaining EF) ตามสมการ

$$\text{Remaining EF (\%)} = (C_t/C_0) \times 100$$

เมื่อ C_t คือ ความเข้มข้นของ EF หลังการทดสอบที่อุณหภูมิที่กำหนด และ C_0 คือ ความเข้มข้นเริ่มต้นของ EF ก่อนการทดสอบ

9. การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลเชิงปริมาณจากการทดลองแสดงผลในรูปค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ SD) จากการทดลองจำนวน 3 ซ้ำ ($n = 3$) การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสูตรตำรับ F1, F2 และ F3 รวมถึงการเปรียบเทียบระหว่างอุณหภูมิที่ใช้ในการทดสอบความคงตัวทางความร้อน วิเคราะห์ด้วย One-way analysis of variance (One-way ANOVA) และเปรียบเทียบความแตกต่างรายคู่ด้วย Tukey's honestly significant difference (Tukey's HSD) test ส่วนการเปรียบเทียบค่าก่อนและหลังการทดสอบความคงตัวภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็นภายในสูตรเดียวกัน วิเคราะห์ด้วย paired t-test และการเปรียบเทียบระหว่างระบบ Nanoemulsion (NE) และ Nanoemulgel (NEG) ณ อุณหภูมิเดียวกัน วิเคราะห์ด้วย independent samples t-test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลวิจัย (Results)

ตำรับนาโนอิมัลเจลที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วยสูตร F1, F2 และ F3 ซึ่งมี EF ความเข้มข้น 0.5, 1.0 และ 2.0% w/w ตามลำดับ โดยทุกสูตรกำหนดอัตราส่วนวัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และวัฏภาคน้ำคงที่เท่ากับ 1:1:2 และประเมินคุณสมบัติก่อนและหลังการทดสอบความคงตัวภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็นจำนวน 6 รอบ

1. ลักษณะทางกายภาพของตำรับนาโนอิมัลเจล

ก่อนการทดสอบความคงตัว ตำรับนาโนอิมัลเจลทั้ง 3 สูตรมีลักษณะเป็นเนื้อเจลสีขาวขุ่น และมีความสม่ำเสมอ โดยไม่พบการแยกชั้นหรือการตกตะกอน ภายหลังจากการทดสอบภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็นจำนวน 6 รอบ แสดงดังภาพที่ 1 ทุกสูตรยังคงมีลักษณะเป็นเนื้อเจลสีขาวขุ่นเช่นเดิม และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสี ลักษณะเนื้อเจล การตกตะกอน หรือการแยกชั้น ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการเพิ่มความเข้มข้นของ EF จาก 0.5 เป็น 2.0% w/w ไม่ทำให้ลักษณะทางกายภาพของตำรับเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน และตำรับทุกสูตรสามารถคงสภาพทางกายภาพได้หลังผ่านการทดสอบความคงตัว



ภาพที่ 1 ลักษณะทางกายภาพของนาโนอิมัลเจลของสูตรตำรับ F1, F2 และ F3 ตามลำดับ ภายหลังจากการทดสอบความคงตัวภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็นจำนวน 6 รอบ

2. ค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับ

ค่า pH ของตำรับนาโนอิมัลเจลก่อนการทดสอบอยู่ในช่วง 6.61–6.94 และหลังการทดสอบอยู่ในช่วง 6.59–6.88 ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยสูตร F1 มีค่า pH เปลี่ยนแปลงจาก 6.69 เป็น 6.70 สูตร F2 เปลี่ยนจาก 6.94 เป็น 6.88 และสูตร F3 เปลี่ยนจาก 6.61 เป็น 6.59 การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีค่าเพียง 0.01–0.06 หน่วย แสดงให้เห็นว่าค่า pH ของตำรับทุกสูตรค่อนข้างคงที่ภายหลังจากการทดสอบ นอกจากนี้ การเพิ่มความเข้มข้นของ EF ไม่ได้ทำให้ค่า pH ของตำรับเปลี่ยนแปลงอย่างเป็นลำดับชัดเจน ทั้งนี้ ค่า SD ที่รายงานเป็น 0.00 ในบางสูตรเกิดจากค่าที่ได้จากการวัดซ้ำมีความแปรปรวนต่ำมาก และเมื่อรายงานด้วยทศนิยมสองตำแหน่งจึงแสดงค่าเป็น 0.00

ตารางที่ 1 ค่า pH ของตำรับ

สูตรตำรับ	EF (%w/w)	ก่อนการทดสอบ	หลังการทดสอบ
F1	0.5	6.69 ± 0.00	6.70 ± 0.00
F2	1.0	6.94 ± 0.00	6.88 ± 0.00
F3	2.0	6.61 ± 0.01	6.59 ± 0.00

3. ขนาดอนุภาคเฉลี่ยและดัชนีการกระจายตัวของอนุภาค

ก่อนการทดสอบตำรับ F1, F2 และ F3 มีค่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยเท่ากับ 25.9 ± 2.2 , 32.0 ± 2.3 และ 44.4 ± 1.5 nm ตามลำดับ โดยขนาดอนุภาคเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ EF และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทุกสูตร ($p < 0.05$) ภายหลังการทดสอบ ค่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น 29.8 ± 3.2 , 35.1 ± 1.2 และ 48.3 ± 2.1 nm ตามลำดับ โดยขนาดอนุภาคของแต่ละสูตรเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการทดสอบ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสูตรภายหลังการทดสอบ พบว่าสูตร F3 มีขนาดอนุภาคสูงกว่าสูตร F1 และ F2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ขณะที่สูตร F1 และ F2 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) อย่างไรก็ตาม ขนาดอนุภาคของทุกสูตรยังคงต่ำกว่า 100 nm ทั้งก่อนและหลังการทดสอบ

ค่า PDI ก่อนการทดสอบของสูตร F1, F2 และ F3 เท่ากับ 0.600 ± 0.081 , 0.604 ± 0.071 และ 0.720 ± 0.100 ตามลำดับ และภายหลังการทดสอบมีค่าเท่ากับ 0.610 ± 0.082 , 0.625 ± 0.023 และ 0.680 ± 0.067 ตามลำดับ โดยค่า PDI ก่อนและหลังการทดสอบอยู่ในช่วง 0.600–0.720 และ 0.610–0.680 ตามลำดับ ทั้งนี้ ทุกสูตรมีค่า PDI มากกว่า 0.3 ซึ่งสะท้อนว่าตำรับมีการกระจายขนาดอนุภาคค่อนข้างกว้างและมีความไม่สม่ำเสมอของขนาดอนุภาคภายในระบบ อย่างไรก็ตาม ค่า PDI ของแต่ละสูตรเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยภายหลังการทดสอบ เมื่อพิจารณาพร้อมกับขนาดอนุภาคเฉลี่ยที่ยังคงต่ำกว่า 100 นาโนเมตร และไม่พบการแยกชั้นหรือการตกตะกอนภายหลังการทดสอบ แสดงให้เห็นว่าตำรับยังคงลักษณะทางกายภาพโดยรวมภายใต้สภาวะการทดสอบที่ศึกษา แม้ว่าระบบจะมีข้อจำกัดด้านความสม่ำเสมอของการกระจายขนาดอนุภาค ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่า Z-average Size และ PDI ของตำรับ

สูตรตำรับ	Z-average size (nm)		Polydispersity Index	
	ก่อนการทดสอบ	หลังการทดสอบ	ก่อนการทดสอบ	หลังการทดสอบ
F1	25.9 ± 2.2^{aA}	29.8 ± 3.2^{aB}	0.600 ± 0.081	0.610 ± 0.082
F2	32.0 ± 2.3^{bA}	35.1 ± 1.2^{aB}	0.604 ± 0.071	0.625 ± 0.023
F3	44.4 ± 1.5^{cA}	48.3 ± 2.1^{bB}	0.720 ± 0.100	0.680 ± 0.067

หมายเหตุ ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ SD, $n = 3$) ตัวอักษรพิมพ์เล็ก (a, b, c) ต่างกันในคอลัมน์เดียวกัน แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสูตรตำรับ ($p < 0.05$, One-way ANOVA, Tukey's test) ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ (A, B) ต่างกันในแถวเดียวกัน แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างก่อนและหลังการทดสอบ ($p < 0.05$, paired t-test)

4. ค่าศักย์ซีต้าของตำรับ

ค่าศักย์ซีต้าของตำรับทุกสูตรมีค่าเป็นลบ ก่อนการทดสอบ สูตร F1, F2 และ F3 มีค่าเท่ากับ -40.9 ± 5.7 , -48.6 ± 5.4 และ -28.5 ± 0.7 mV ตามลำดับ ส่วนหลังการทดสอบมีค่าเท่ากับ -42.1 ± 4.8 , -47.4 ± 4.2 และ -27.5 ± 1.8 mV ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยสูตร F1 และ F2 มีค่าสัมบูรณ์ของ zeta potential มากกว่า 30 mV ทั้งก่อนและหลังการทดสอบ ขณะที่สูตร F3 มีค่าอยู่ระหว่าง -27.5 ถึง -28.5 mV เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงภายหลังการทดสอบ พบว่าค่าของสูตร F1, F2 และ F3 เปลี่ยนแปลงเพียง -1.2 , $+1.2$ และ $+1.0$ mV ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าประจุผิวของอนุภาคในแต่ละสูตรยังคงใกล้เคียงกับค่าก่อนการทดสอบ

ตารางที่ 3 ค่า Zeta Potential ของตำรับ

สูตรตำรับ	EF (%w/w)	ก่อนการทดสอบ (mV)	หลังการทดสอบ (mV)
F1	0.5	-40.9 ± 5.7	-42.1 ± 4.8
F2	1.0	-48.6 ± 5.4	-47.4 ± 4.2
F3	2.0	-28.5 ± 0.7	-27.5 ± 1.8

5. ประสิทธิภาพการกักเก็บ EF และปริมาณสารที่กักเก็บในระบบ

ก่อนการทดสอบ ตำรับทั้ง 3 สูตรมีค่าประสิทธิภาพการกักเก็บ EF (%EE) อยู่ในช่วง 88.33–91.40% โดยสูตร F2 ให้ค่าสูงที่สุดเท่ากับ $91.40 \pm 1.05\%$ รองลงมาคือ F3 และ F1 ซึ่งมีค่าเท่ากับ 89.53 ± 1.52 และ $88.33 \pm 1.27\%$ ตามลำดับ ภายหลังการทดสอบ ค่า %EE ของสูตร F1, F2 และ F3 ลดลงเป็น 86.5 ± 1.9 , 89.3 ± 1.6 และ $87.9 \pm 1.8\%$ ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบความแตกต่างของค่า %EE ระหว่างสูตรทั้งก่อนและหลังการทดสอบ (One-way ANOVA, $p > 0.05$) แต่เมื่อเปรียบเทียบค่า %EE ก่อนและหลังการทดสอบภายในสูตรเดียวกัน (paired t-test) พบว่าสูตร F2 และ F3 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ขณะที่สูตร F1 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.059$) อย่างไรก็ตาม %EE ของทุกสูตรยังคงมากกว่า 85% หลังผ่านการทดสอบ

ค่า drug loading (DL) เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ EF โดยก่อนการทดสอบ สูตร F1, F2 และ F3 มีค่า DL เท่ากับ 0.44 ± 0.01 , 0.91 ± 0.01 และ 1.79 ± 0.03 ตามลำดับ ภายหลังการทดสอบ ค่า DL ลดลงเล็กน้อยเป็น 0.43 ± 0.01 , 0.89 ± 0.02 และ 1.76 ± 0.04 ตามลำดับ โดยสูตร F3 ให้ค่า DL สูงที่สุดทั้งก่อนและหลังการทดสอบ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่า %EE และ DL ของตัวรับ

สูตรตัวรับ	%EE		DL	
	ก่อนการทดสอบ	หลังการทดสอบ	ก่อนการทดสอบ	หลังการทดสอบ
F1	88.33 ± 1.27 ^{aA}	86.5 ± 1.9 ^{aA}	0.44 ± 0.01	0.43 ± 0.01
F2	91.40 ± 1.05 ^{aA}	89.3 ± 1.6 ^{aB}	0.91 ± 0.01	0.89 ± 0.02
F3	89.53 ± 1.52 ^{aA}	87.9 ± 1.8 ^{aB}	1.79 ± 0.03	1.76 ± 0.04

หมายเหตุ ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean ± SD, n = 3) ตัวอักษรพิมพ์เล็ก (a) ที่เหมือนกันในคอลัมน์เดียวกัน แสดงว่าค่า %EE ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างสูตรตัวรับ (One-way ANOVA, $p > 0.05$) ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ (A, B) ที่แตกต่างกันในแถวเดียวกัน แสดงว่าค่า %EE ก่อนและหลังการทดสอบของสูตรเดียวกันมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (paired t-test, $p < 0.05$) ขณะที่ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ที่เหมือนกันแสดงว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

6. ความคงตัวของความร้อนของ EF

ผลการศึกษาพบว่า เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ปริมาณ EF ที่คงเหลือมีแนวโน้มลดลงทั้งในระบบ NE และ NEG ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยเฉพาะที่อุณหภูมิ 85 °C ซึ่งมีค่าต่ำกว่าที่อุณหภูมิ 25 และ 65 °C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิสูงมีผลต่อความคงตัวของ EF อย่างไรก็ดีตาม ปริมาณ EF ที่ตรวจวัดได้ที่อุณหภูมิ 25 °C มีค่าต่ำกว่า 100% โดยเฉพาะในระบบ NE ซึ่งอาจไม่ได้เกิดจากการสลายตัวเนื่องจากความร้อนเพียงอย่างเดียว แต่อาจเกี่ยวข้องกับการสูญเสียระหว่างขั้นตอนการเตรียมและวิเคราะห์ตัวอย่าง รวมถึงประสิทธิภาพในการตรวจวัด EF จากระบบ ดังนั้น การลดลงดังกล่าวจึงควรพิจารณาในแง่ของปริมาณ EF ที่ตรวจวัดได้มากกว่าการสลายตัวของ EF โดยตรง

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างระบบ พบว่า NEG มีปริมาณ EF คงเหลือสูงกว่า NE ในทุกอุณหภูมิ โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่อุณหภูมิ 25 และ 65 °C ($p < 0.05$) ซึ่งอาจสัมพันธ์กับเมทริกซ์เจลที่ช่วยเพิ่มความหนืดและจำกัดการเคลื่อนที่ของหยดน้ำมัน จึงอาจช่วยลดการสัมผัสของ EF กับสภาวะแวดล้อมและเพิ่มความคงตัวของระบบ อย่างไรก็ตาม ที่อุณหภูมิ 85 °C แม้ NEG จะมีปริมาณ EF คงเหลือสูงกว่า NE แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ผลโดยรวมจึงแสดงให้เห็นว่า NEG มีแนวโน้มช่วยคงปริมาณ EF ได้ดีกว่า NE โดยเฉพาะที่อุณหภูมิ 25 และ 65 °C

ตารางที่ 5 ค่า Remaining EF (%) ของ EF ในระบบ NE และ NEG ภายหลังจากทดสอบความคงตัวของความร้อนที่อุณหภูมิต่าง ๆ

Temperature (°C)	%Remaining EF	
	NE	NEG
25	82.00 ± 1.03 ^{aA}	93.13 ± 1.49 ^{aB}
65	80.59 ± 1.14 ^{aA}	88.70 ± 1.54 ^{aB}
85	73.51 ± 0.76 ^{bA}	79.29 ± 3.66 ^{bA}

หมายเหตุ ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean ± SD, n = 3) ตัวอักษรพิมพ์เล็ก (a, b) ที่แตกต่างกันในคอลัมน์เดียวกัน แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอุณหภูมิที่ทดสอบ (One-way ANOVA และ Tukey's HSD, $p < 0.05$) ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ (A, B) ที่แตกต่างกันในแถวเดียวกัน แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระบบ NE และ NEG ที่อุณหภูมิเดียวกัน (Independent samples t-test, $p < 0.05$)

อภิปรายผล และสรุปผล (Discussion and Conclusion)

ตำรับนาโนอิมัลเจลที่บรรจุ EF ความเข้มข้น 0.5, 1.0 และ 2.0% w/w หรือสูตร F1, F2 และ F3 ตามลำดับ มีความคงตัวทางกายภาพที่ดีภายหลังจากทดสอบสภาวะร้อนสลับเย็นจำนวน 6 รอบ โดยทุกสูตรยังคงมีลักษณะเป็นเนื้อเจลสีขาวขุ่นสม่ำเสมอ ไม่พบการแยกชั้นหรือการตกตะกอน และมีค่า pH เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยภายหลังจากทดสอบ แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของ EF ในช่วงที่ศึกษาไม่ส่งผลให้ค่า pH หรือโครงสร้างโดยรวมของตำรับเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน ทั้งนี้ ขนาดอนุภาคมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ EF และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังจากทดสอบ ซึ่งอาจเกิดจากความร้อนที่เพิ่มการเคลื่อนที่และการชนกันของอนุภาค ส่งผลให้เกิดการรวมตัวหรือการขยายขนาดของหยดวิภาคภายในบางส่วน (McClements, 2012; Tadros, 2013) อย่างไรก็ตาม ขนาดอนุภาคของทุกสูตรยังคงต่ำกว่า 100 นาโนเมตร และไม่พบการแยกชั้นหรือตกตะกอน จึงแสดงว่าตำรับยังคงคุณลักษณะทางกายภาพของระบบภายใต้สภาวะที่ศึกษา ค่า PDI ของตำรับอยู่ในช่วง 0.600–0.720 ซึ่งสูงกว่า 0.3 สะท้อนถึงการกระจายขนาดอนุภาคที่ค่อนข้างกว้างและความไม่สม่ำเสมอของหยดในระบบ (Danaei et al., 2018) การมีค่า PDI ค่อนข้างสูงอาจเป็นข้อจำกัดด้านความคงตัวทางกายภาพในระยะยาว เนื่องจากการมีหยดหลายช่วงขนาดอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดการรวมตัวของหยดหรือ Ostwald ripening ซึ่งอาจนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของขนาดหยดและการแยกชั้นของระบบในระยะยาวได้ อย่างไรก็ตาม ค่า PDI ของแต่ละสูตรเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยภายหลังจากทดสอบสภาวะร้อนสลับเย็น และเมื่อพิจารณาพร้อมกับขนาดอนุภาคที่ยังคงต่ำกว่า 100 นาโนเมตร ค่าศักย์ซีต้าที่เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย และไม่พบการแยกชั้นหรือตกตะกอน แสดงให้

เห็นว่าตำรับยังคงคุณลักษณะทางกายภาพโดยรวมภายใต้สภาวะการทดสอบที่ศึกษา ทั้งนี้ การพัฒนาตำรับต่อไปควรมุ่งลดค่า PDI เพื่อให้ได้การกระจายขนาดหยดที่สม่ำเสมอมากขึ้น โดยอาจปรับอัตราส่วนของวัฏภาคน้ำมันและสารลดแรงตึงผิว รวมถึงปรับสภาวะการเตรียม เช่น ความเร็วและระยะเวลาในการปั่นผสม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดขนาดหยด ซึ่งอาจช่วยเพิ่มความคงตัวของกายภาพของระบบในระยะยาว (McClements, 2012) ค่า zeta potential ของทุกสูตรมีค่าเป็นลบ และเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยหลังการทดสอบ โดยเฉพาะ F1 และ F2 ซึ่งมีค่าสัมบูรณ์มากกว่า 30 mV แสดงถึงแรงผลักทางไฟฟ้าสถิตที่มีส่วนช่วยลดการรวมตัวของอนุภาค ส่วน F3 มีค่าสัมบูรณ์ต่ำกว่า 30 mV และมีค่าต่างจาก F1 และ F2 ซึ่งอาจสัมพันธ์กับปริมาณ EF ที่สูงขึ้นในสูตร F3 โดยการเพิ่มปริมาณสารออกฤทธิ์ในวัฏภาคน้ำมันอาจส่งผลต่อองค์ประกอบและการจัดเรียงตัวบริเวณรอยต่อระหว่างวัฏภาคน้ำมันและน้ำ รวมถึงการจัดเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิวที่ผิวหยด ทำให้ลักษณะประจุที่ผิวและค่า zeta potential ของระบบเปลี่ยนแปลงได้ แม้ F3 มีค่าสัมบูรณ์ของ zeta potential ต่ำกว่า 30 mV แต่ตำรับยังไม่พบการแยกชั้นหรือตกตะกอนภายหลังจากการทดสอบ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับโครงสร้างและความหนืดของเมทริกซ์เจลที่ช่วยจำกัดการเคลื่อนที่และการชนกันของหยด จึงมีส่วนช่วยต่อความคงตัวของกายภาพของระบบ (Algahtani et al., 2020) ตำรับทั้งหมดมีประสิทธิภาพการกักเก็บ EF สูง โดยค่า %EE มากกว่า 85% ทั้งก่อนและหลังการทดสอบ และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสูตร แสดงว่าระบบสามารถรองรับ EF ได้ถึง 2.0% w/w โดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพการกักเก็บแตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างความเข้มข้นที่ศึกษา อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการทดสอบภายในสูตรเดียวกัน พบว่าสูตร F2 และ F3 มีค่า %EE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การลดลงดังกล่าวอาจสะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงของการกักเก็บ EF ภายในระบบภายใต้สภาวะร้อนสลับเย็น โดยความผันผวนของอุณหภูมิอาจส่งผลต่อการจัดเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิวและโครงสร้างบริเวณรอยต่อของหยด ทำให้ EF บางส่วนเคลื่อนออกจากวัฏภาคภายในหรืออยู่ในรูปที่ไม่ถูกกักเก็บ ส่งผลให้ค่า %EE ลดลง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินการปลดปล่อยสาร (release study) จึงยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าการลดลงของ %EE เกิดจากการปลดปล่อย EF ออกจากระบบโดยตรง และควรมีการศึกษารูปแบบและอัตราการปลดปล่อย EF เพิ่มเติมเพื่ออธิบายพฤติกรรมของสารออกฤทธิ์จากตำรับนาโนอิมัลเจล ทั้งนี้ แม้ค่า %EE ของ F2 และ F3 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ขนาดของการเปลี่ยนแปลงค่อนข้างน้อยและทุกสูตรยังคงมีค่า %EE สูงกว่า 85% จึงแสดงว่าระบบยังสามารถกักเก็บ EF ได้ในระดับสูงภายหลังจากการทดสอบ ส่วนค่า drug loading เพิ่มขึ้นตามปริมาณ EF และสูงที่สุดในสูตร F3 สำหรับความคงตัวของความร้อน ปริมาณ EF ที่คงเหลือมีแนวโน้มลดลงเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น และลดลงอย่างชัดเจนที่ 85 °C แสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิสูงส่งผลต่อปริมาณ EF ที่คงเหลือภายใต้สภาวะการทดสอบ อย่างไรก็ตาม ระบบนาโนอิมัลเจลคงปริมาณ EF ได้สูงกว่านาโนอิมัลชันทุกอุณหภูมิ และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ 25 และ 65 °C

ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการนำระบบนาโนอิมัลชันเข้าสู่เมทริกซ์เจลที่ช่วยเพิ่มความคงตัวของระบบ โดยมีรายงานในระบบนาโนอิมัลเจลของสารออกฤทธิ์ชนิดอื่นว่าสามารถช่วยปรับปรุงความคงตัวของสารที่บรรจุได้ (Algahtani et al., 2020) ดังนั้น การพัฒนา EF ให้อยู่ในรูปแบบนาโนอิมัลเจลจึงมีศักยภาพในการเพิ่มความคงตัวของสารและเหมาะต่อการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอก ทั้งนี้ควรพิจารณาผลของอุณหภูมิสูงต่อความคงตัวของ EF ในระหว่างกระบวนการผลิตและการเก็บรักษา

ข้อเสนอแนะ (Suggestion)

จากผลการศึกษาพบว่าค่า PDI ของทุกสูตรต่ำรับยังคงสูงกว่า 0.3 สะท้อนถึงการกระจายขนาดอนุภาคที่ค่อนข้างกว้าง ดังนั้นการศึกษาค้างต่อไปควรศึกษาการปรับสภาวะกระบวนการลดขนาดอนุภาค เช่น ระยะเวลาและความเข้มข้นของการใช้ Sonicator เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับลดค่า PDI และเพิ่มความสม่ำเสมอของขนาดอนุภาค นอกจากนี้ การศึกษานี้ประเมินความคงตัวเพียงในระยะสั้นภายใต้สภาวะเร่ง (Heating–Cooling Cycling Test 6 รอบ) จึงควรมีการศึกษาความคงตัวในระยะยาว (long-term stability) ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาจริงเพิ่มเติม เพื่อยืนยันอายุการเก็บรักษาของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ ควรประเมินความหนืดและพฤติกรรมการไหล (rheological properties) เพื่อศึกษาความเหมาะสมต่อการใช้เฉพาะที่ รวมถึงประเมินความปลอดภัยต่อผิวหนัง การซึมผ่านผิวหนัง (skin permeation) และฤทธิ์ทางชีวภาพของ EF เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ต้านการอักเสบ เพื่อสนับสนุนศักยภาพในการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางหรือผลิตภัณฑ์ใช้เฉพาะที่ต่อไป

รายการอ้างอิง

- Algahtani, M. S., Ahmad, M. Z., & Ahmad, J. (2020). Nanoemulgel for improved topical delivery of retinyl palmitate: Formulation design and stability evaluation. *Nanomaterials*, 10(5), 848. <https://doi.org/10.3390/nano10050848>
- Alhasso, B., Ghorji, M. U., Rout, S. P., & Conway, B. R. (2023). Development of a nanoemulgel for the topical application of mupirocin. *Pharmaceutics*, 15(10), 2387. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102387>
- Basavaraj, S., & Betageri, G. V. (2014). Can formulation and drug delivery reduce attrition during drug discovery and development—Review of feasibility, benefits and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(1), 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.12.003>

- Cunha, F. V. M., do Nascimento Caldas Trindade, G., da Silva Azevedo, P. S., Coêlho, A. G., Braz, E. M., Pereira de Sousa Neto, B., . . . Nunes, L. C. C. (2020). Ethyl ferulate/ β -cyclodextrin inclusion complex inhibits edema formation. *Materials Science and Engineering: C*, 115, 111057. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111057>
- Cunha, F. V. M., de Medeiros, A. S. A., Silva, A. M. S., de Moraes, M. C., de Sousa, D. P., de Assis Oliveira, F., . . . Nunes, L. C. C. (2023). Ethylferulate-loaded nanoemulsions as a novel anti-inflammatory approach for topical application. *Journal of Molecular Liquids*, 369, 120733. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120733>
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., . . . Mozafari, M. R. (2018). Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10(2), 57. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- Di Domenico, F., Perluigi, M., Foppoli, C., Blarzino, C., Coccia, R., De Marco, F., . . . Cini, C. (2009). Protective effect of ferulic acid ethyl ester against oxidative stress mediated by UVB irradiation in human epidermal melanocytes. *Free Radical Research*, 43(4), 365–375. <https://doi.org/10.1080/10715760902777329>
- Donthi, M. R., Munnangi, S. R., Krishna, K. V., Saha, R. N., Singhvi, G., & Dubey, S. K. (2023). Nanoemulgel: A novel nano carrier as a tool for topical drug delivery. *Pharmaceutics*, 15(1), 164. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010164>
- Florence, A. T., & Attwood, D. (2016). *Physicochemical principles of pharmacy* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A., & Doyle, P. S. (2016). Nanoemulsions: Formation, properties and applications. *Soft Matter*, 12(11), 2826–2841. <https://doi.org/10.1039/C5SM02958A>
- Kalepu, S., & Nekkanti, V. (2015). Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>

- McClements, D. J. (2012). Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*, 8(6), 1719–1729. <https://doi.org/10.1039/C2SM06903B>
- Mehnert, W., & Mäder, K. (2001). Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47(2–3), 165–196. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00105-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00105-3)
- Nazaré, A. C., De Faria, C. M., Chiari, B. G., Petrônio, M. S., Regasini, L. O., Silva, D. H., . . . Ximenes, V. F. (2014). Ethyl ferulate, a component with anti-inflammatory properties for emulsion-based creams. *Molecules*, 19(6), 8124–8139. <https://doi.org/10.3390/molecules19068124>
- Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. (2022). Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*, 8(5), e09394. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394>
- Ojha, B., Jain, V. K., Gupta, S., Talegaonkar, S., & Jain, K. (2022). Nanoemulgel: A promising novel formulation for treatment of skin ailments. *Polymer Bulletin*, 79(7), 4441–4465. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03729-3>
- Petri, D. F. S. (2015). Xanthan gum: A versatile biopolymer for biomedical and technological applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(23), 42035. <https://doi.org/10.1002/app.42035>
- Shrestha, H., Bala, R., & Arora, S. (2014). Lipid-based drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, 801820. <https://doi.org/10.1155/2014/801820>
- Tadros, T. F. (Ed.). (2013). *Emulsion formation and stability*. Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527647941>
- United States Pharmacopeia. (2024). General chapter (791): pH. *USP–NF*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99590_03_01
- Zhou, H., Song, X., Feng, Y., Li, B., Li, T., Xi, P., . . . Chen, F. (2024). Evaluating structural properties and stable sustained release mechanism of ω -3 fatty acid enriched microcapsules prepared with multi-component composite wall materials. *LWT*, 210, 116896. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.116896>