บทที่ 2
ปริทัศน์วรรณกรรม

คุณสมบัติของมะม่วง

มะม่วงเป็นพืชในวงศ์ Anacardiaceae มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Mangifera indica Linn.* มีชื่ออื่นๆ ได้แก่ มะม่วงบ้าน สะเคาะ สะวาย หมักโม่ง โคกแล้ะ เจาะข้อก โตร์ก (3) องค์ประกอบทางเคมีจากใบมะม่วงมีสารกลุ่ม Sesquiterpines, Monoterpines, Phenylpropanoids ได้แก่ Mangiferin-6-O-Gallate, Flavonoids ได้แก่ Fisetin, Triterpines, Benzenoid, Tannins, น้ำมันหอมระเหย และสารกลุ่ม Xanthones ได้แก่ Mangiferin

สำหรับประโยชน์ของมะม่วงได้มีการศึกษาโดย Yoosook และคณะ (7) ได้ทำการศึกษาในปี 1999 เรื่องสารสกัดของพืชสมุนไพรที่มีฤทธิ์ในการรักษาเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส์ (Herpes simplex virus: HSV) โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษาทดลองในครั้งนี้ก็เพื่อหาพืชสมุนไพรมาทดแทนยาแผนปัจจุบัน (vidarabin, acyclovir, varacyclovir) ที่ใช้ในการรักษาเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส์ ซึ่งมีราคาแพงและยาบางชนิดยังมีผลข้างเคียงที่รุนแรงอีกด้วย วิธีการที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือ "Plaque Inhibition Assay" ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในการตรวจสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อไวรัสของสารสกัดจากพืชสมุนไพร ผลการศึกษาทดลองที่ได้แสดงว่าสารสกัดน้ำจากใบมะม่วงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส์ชนิดที่ 1 และ 2 โดยสารสำคัญที่ออกฤทธิ์คือ mangiferin

การศึกษาความเป็นพิษ พบว่าเมื่อฉีดสารสกัดเอทานอล-น้ำ (1:1) จากส่วนเหนือดิน เข้าช่องท้องหนู ถีบจักรขนาดที่ทำให้หนูตายครึ่ง (LD_{50}) มากกว่า 1 ก./ กก. น้ำหนักตัว เมื่อให้หนู (Wistar Albino Rat) กินสารสกัดเอทานอล 50% จากใบ พบว่าขนาดที่ทำให้หนูตายครึ่งหนึ่ง (LD_{50}) มากกว่า 4.64 ก./ กก. น้ำหนักตัว

พื้นฐานการพัฒนายาจากสมุนไพร

ยาสมุนไพรจะมีคุณภาพดีมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับปริมาณสารสำคัญ ในสมุนไพรนั้นๆ ทั้งนี้ขึ้นกับปัจจัยใหญ่ๆ ดังนี้

1. ความรู้และประสบการณ์ของผู้เก็บสมุนไพร ยาสมุนไพรบางชนิดถ้าเก็บไม่ถูกวิธี จะทำให้คุณภาพเสื่อมลงได้ ถ้าผู้เก็บไม่รู้จักสมุนไพรอาจเก็บผิดต้นได้
2. การปนเปื้อนของสมุนไพรกับพืชอื่นๆ หรือกับสารอื่นๆ เช่น ดิน ทราย เป็นต้น
3. ความสามารถในการแยกสิ่งปนเปื้อนออกจากสมุนไพร
4. การทดแทนหรือการปนปลอมสมุนไพร
5. การเสื่อมคุณภาพของสมุนไพร ซึ่งอาจเกิดจากการเก็บไว้เป็นเวลานาน การเก็บสมุนไพรอย่างไม่ถูกวิธี

การสกัดสารสำคัญของพืชสมุนไพร

การสกัดสารสำคัญของพืช อาจทำได้หลายวิธี (8) ขึ้นอยู่กับชนิดของสารที่สกัด คุณสมบัติของสารในการทนต่อความร้อน ชนิดของตัวทำละลายที่ใช้ แต่ละวิธีมีข้อดีและข้อจำกัด ได้แก่

1. Maceration เป็นกระบวนการสกัดสารสำคัญจากพืช โดยวิธีหมักสมุนไพรกับตัวทำละลายในภาชนะที่ปิด เช่น ขวดปากกว้างรูปชมพู่หรือโถ เป็นต้น ทิ้งไว้สามวัน หมั่นเขย่าหรือคนบ่อยๆ เมื่อครบกำหนดเวลาจึงค่อยๆ รินสารสำคัญออกพยายามบีบเอาสารละลายออกจากกากให้ได้มากที่สุด รวมสารสกัดที่ได้นำไป

กรอง การสกัดถ้าจะสกัดสารให้หมด อาจจำเป็นต้องสกัดซ้ำหลายๆ ครั้ง วิธีนี้มีข้อดีคือ สารไม่ถูกความร้อน แต่เป็นวิธีที่สิ้นเปลืองตัวทำละลายมาก

2. Percolation เป็นกระบวนการสกัดสารสำคัญในพืชแบบต่อเนื่อง โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า percolator นำสมุนไพรหมักกับตัวทำละลายพอชื้น ทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง เพื่อให้พองตัวเต็มที่ แล้วค่อยๆ บรรจุผงยาทีละชั้นลงใน percolator เติมตัวทำละลายลงไปในระดับตัวทำละลายสูงเหนือสมุนไพรประมาณ 5 ซม. ทิ้งไว้ 24 ซม. จึงเริ่มไขเอาสารสกัดออกโดยคอยเติมตัวทำละลายให้เหนือสมุนไพรอย่าให้แห้งเก็บสารสกัดจนการสกัดสมบูรณ์ บีบกากเอาสารสกัดออกให้มากที่สุด นำสารสกัดที่เก็บได้ทั้งหมดรวมกันแล้วนำไปกรอง
3. Soxhlet extractor เป็นวิธีการสกัดแบบต่อเนื่องโดยใช้ตัวทำละลายซึ่งมีจุดเดือดต่ำ การสกัดทำโดยใช้ความร้อนทำให้ตัวทำละลายใน flask ระเหยขึ้นไปแล้วกลั่นตัวลงใน thumber ซึ่งบรรจุสมุนไพรไว้ เมื่อตัวทำละลายใน extracting chamber สูงถึงระดับจะเกิดกาลักน้ำ สารสกัดจะไหลกลับลงไปใน flask โดยวิธีกาลักน้ำ flask นี้ได้รับความร้อนจาก Heating mantle หรือหม้อต้มน้ำ ตัวทำละลายจึงระเหยขึ้นไปทิ้งสารสกัดไว้ใน flask ตัวทำละลายเมื่อกระทบ condenser จะกลั่นตัวกลับลงมาสกัดสารใหม่วนเวียนเช่นนี้ จนกระทั่งการสกัดสมบูรณ์ การสกัดด้วยวิธีนี้ใช้ความร้อนอาจทำให้สารเคมีบางชนิดสลายตัว
4. Liquid-Liquid extractor เป็นการสกัดสารจากสารละลายซึ่งเป็นของเหลวลงในตัวทำละลายชนิดหนึ่ง ซึ่งไม่ผสมกับตัวทำละลายชนิดแรก แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ
   4.1 Extracting lighter คือ ตัวทำละลายที่ใช้สกัดเบากว่าตัวทำละลายที่ใช้ละลาย
   4.2 Raffinate lighter คือ ตัวทำละลายที่ใช้สกัดหนักกว่าตัวทำละลายที่ใช้ละลาย

เนื่องจากสารประกอบในพืชมากมายหลายชนิดและมีคุณสมบัติแตกต่างกันมาก การเลือกตัวทำละลายที่จะให้ได้สารทุกกลุ่มที่ต้องการจึงทำได้ยาก นอกจากนี้ยังมีปัญหาเรื่องการที่สารหลายชนิดอยู่ปนกันอาจเกิดการจับกันอย่างหลวมๆ ทำให้การละลายของสารแตกต่างกันออกไปจากเดิม อย่างไรก็ตามเพื่อไม่ให้ผลการทดลองผิดพลาดจึงแนะนำให้สกัดสารโดยใช้ตัวทำละลายหลายๆ ชนิด

การเลือกตัวทำละลาย

ในการสกัดจะได้ผลดีหรือไม่อยู่ที่การคัดเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสม ตัวทำละลายที่ดีควรมีคุณสมบัติ ดังนี้

1. เป็นตัวทำละลายที่ละลายสารที่เราต้องการสกัดได้ดี
2. ไม่ระเหยง่ายหรือยากเกินไป
3. ไม่ทำปฏิกิริยากับสารที่เราต้องการสกัด
4. ไม่เป็นพิษ
5. ราคาเหมาะสม

การทำให้สารสกัดเข้มข้น

เมื่อสกัดสารสำคัญจากพืชด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมแล้ว สารสกัดที่ได้มักจะเจือจางทำให้นำไปแยกส่วนได้ไม่สะดวกและไม่มีประสิทธิภาพ จึงจำเป็นต้องนำมาทำให้เข้มข้นเสียก่อนซึ่งทำได้หลายวิธี คือ

1. Free evaporation คือ การระเหยให้แห้งโดยใช้ความร้อนจากหม้อต้มน้ำ หรือ hot plate บางครั้งอาจจะเป่าอากาศร้อนลงไปในสารสกัดด้วยเพื่อระเหยได้เร็วขึ้น

2. Distillation in vacuum เป็นวิธีการระเหยแห้งโดยการกลั่นตัวทำละลายออกที่อุณหภูมิต่ำและลดความดันให้ได้เป็นสูญญากาศ โดยใช้ Vacuum pump เครื่องมือนี้เรียกว่า rotary evaporator ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ distillation flask, condenser และ receiving flask
   Distillation flask จะหมุนอยู่ตลอดเวลาที่ทำงานและแช่อยู่ในหม้อต้มไอน้ำเพื่อให้การกระจายของความร้อนทั่วถึงและสม่ำเสมอ เครื่องมือที่ดีต้องมีระบบการทำสูญญากาศที่ดี ระยะระหว่าง distillation flask และ condenser สั้นและมีระบบทำความเย็นของ condenser ที่ดี
3. การแช่แข็ง (Freezing) ถ้าเป็นสารสกัดด้วยน้ำจะใช้ lyophilzer ถ้าเป็นตัวทำละลายอื่นเฉพาะตัวทำละลาย เท่านั้นที่แข็ง ซึ่งเราจะแยกจาก concentrate extract โดยการ centrifuge
4. Ultrafiltration เป็นการทำสารสกัดด้วยน้ำให้เข้มข้นโดยใช้ membrane ใช้กับสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า 5,000

ยาครีม (Creams)

ครีมเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาอิมัลชันชนิดกึ่งแข็ง เนื้อยาครีมมีลักษณะกึ่งแข็ง อ่อนนุ่มทาแผ่กระจายบนผิวหนังได้ง่าย และมักล้างออกง่ายด้วยน้ำ ยาครีมจึงเหมาะสำหรับทาหรือถูทาที่ผิวหนังบริเวณที่ระคายเคือง และไม่ต้องการให้มีการอุดตัน ใช้ง่าย สะดวก และยังพกพาไปไหนมาไหนได้ ให้ผลในการรักษาที่ดี อาการแพ้จะไม่รุนแรงเหมือนยารับประทานหรือยาฉีด

หลักทั่วไปในการตั้งตำรับยา คือ

1. มีประสิทธิภาพในการรักษา ออกฤทธิ์ได้ดี และรวดเร็วตามต้องการ มีตัวยาถูกต้องตามขนาดที่ใช้รักษา และถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี
2. ต้องมีความคงตัวดีทั้งทางเคมี และทางกายภาพ
3. มีความปลอดภัยไม่เป็นพิษ
4. มีรูปแบบสวยงาม น่าใช้

ครีมเป็นรูปแบบยาเตรียมที่เป็นอิมัลชันชนิดหนึ่งที่อยู่ในรูปกึ่งแข็ง ซึ่งอาจจะเห็นอิมัลชันชนิด oil in water (O/W) หรือที่เรียกว่า Aqueous cream และ water in oil (W/O) หรือ Oil cream และ multiple emulsion (W/O/W หรือ O/W/O) (9, 10)

ลักษณะของยาครีมที่ดี

1. คงตัวดีในอุณหภูมิห้อง
2. เนื้อครีมทาแผ่กระจายบนผิวหนังได้ง่ายและไม่เหนียวติดผิวหนัง
3. เนื้อครีมมีลักษณะอ่อนนุ่มและเนียน มองดูน่าใช้
4. ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้นและอ่อนนุ่ม
5. ล้างน้ำออกง่าย

ชนิดของยาครีม

ยาครีมแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. **ครีมที่ใช้เป็นยาหรือยาครีม** (medicated creams) **เป็นยาครีมที่มีตัวยาละลายหรือกระจายตัวอยู่ในยาพื้นชนิดอิมัลชัน ตัวยาที่ใช้มีฤทธิ์ทางการรักษา**
2. **ครีมที่ใช้เป็นเครื่องสำอาง** (cosmetic creams) **เป็นครีมที่ไม่มีตัวยา ใช้บำรุงผิวหนังให้ชุ่มชื้นอ่อนนุ่ม หรือใช้ป้องกันผิวหนัง ครีมชนิดนี้จึงไม่ต้องซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังเป็นข้อที่ต่างไปจากยาครีมชนิดที่ใช้รักษา ซึ่งต้องการให้ตัวยาซึมเข้าสู่ผิวหนังเพื่อผลในการรักษาและป้องกันผิวหนัง เช่น ครีมล้างหน้า** (cleansing cream) **และครีมบำรุงผิว** (nourishing cream) **เป็นต้น**

โดยทั่วไปก็จะให้สำหรับยามีรูปแบบที่สวยงามน่าใช้ มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา มีความคงตัวทั้งทาง**เคมี**และทางกายภาพ อาจต้องเติมสารที่ทำหน้าที่ต่างๆ กันลงไป ในตำรับยา เพื่อช่วยให้ครีม มีคุณสมบัติต่างๆ **ตาม**ที่ต้องการ ดังนั้นในสูตรพื้นฐานของยาครีมควรประกอบไปด้วย

Rx

1. Active ingradients
2. Oil phase
3. Emulsifying Agents
   - True emulsifying agents
   - Auxiliary or stabilizer emulsifying agents
4. Water phase
5. Preservatives
6. Buffers
7. Antioxidants
8. Coloring Agents
9. Fragrances
10. อื่นๆ

ยาพื้นของครีมหรือครีมพื้น (cream based) ที่นิยมนำมาผสมกับตัวยาเป็นยาครีม หรือนำมาใช้**เป็น**ครีมชนิดเครื่องสำอาง มี 3 ชนิด คือ

1. ยาพื้นยาครีมชนิดน้ำมันแร่ (mineral oil based cream) เป็นยาพื้นอิมัลชันชนิด o/w นิยมใช้**เป็น**ครีมชนิดเครื่องสำอาง เพื่อป้องกันผิวหนังและทำให้ผิวชุ่มชื้น เช่น ครีมทามือ เป็นต้น
2. ยาพื้นยาครีมชนิดกรดสเตียริก (stearic acid based cream) อาจเรียกว่า vanishing cream **เป็นยาพื้นอิมัลชันชนิด o/w ที่เนื้อครีมมีลักษณะคล้ายมุกและข้น สารทำอิมัลชันของยาพื้นยาครีมชนิดนี้คือ สบู่จากปฏิกิริยาเคมีระหว่างสเตียริกและด่างต่างๆ เช่น สบู่เอมีน ยาพื้นยาครีมชนิดนี้เมื่อทาบนผิวเนื้อครีมแผ่กระจายดี และเมื่อลูบไล้นานๆ เนื้อครีมขาวจะหายไปเหลือแต่คราบน้ำมันบางๆ คลุมผิวหนัง ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้นและอ่อนนุ่ม และมองดูสวยงาม**
3. **ยาพื้นโคลด์ครีม** (cold cream) **เป็นยาพื้นอิมัลชันชนิด** w/o **เวลาทาผิวจะรู้สึกเย็นเพราะน้ำในอิมัลชันระเหยออกมาอย่างช้าๆ จึงเรียกว่า** cold cream

ประโยชน์ของยาครีม

1. ประโยชน์ทางการรักษา ตามแต่ตัวยาสำคัญของตำรับนั้น
2. เพื่อป้องกันผิวหนังและทำให้ผิวชุ่มชื้น

สารก่ออิมัลชัน (Emulsifying Agents)

เป็นตัวที่สำคัญที่สุดในการตั้งตำรับยาครีม (9, 10) เพราะถ้าปราศจาก emulsifying agents แล้ว ตำรับก็ไม่สามารถเป็นครีมได้ โดย emulsifying agents แบ่งตามคุณสมบัติการทำงานได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. True emulsifying agents
2. Auxiliary or stabilizer emulsifying agents

1. True emulsifying agents

ทำหน้าที่ลดแรงตึงผิวระหว่างหยดของ internal phase และ external phase ทำให้เกิดฟิล์มรอบๆ อนุภาค ป้องกันไม่ให้มารวมกัน สามารถนำมาเตรียมอิมัลชันได้โดยไม่ต้องใช้สารอื่นช่วย มี 3 ชนิด คือ

1.1 สารลดแรงตึงผิวที่ได้จากการสังเคราะห์ แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ตามลักษณะของประจุไฟฟ้า

- Anionic surfactant โมเลกุลมีประจุลบ เช่น sodium lauryl sulfate
- Cationic surfactant โมเลกุลมีประจุบวก เช่น benzalkonium chloride
- Amphoteric surfactant โมเลกุลมีทั้งประจุบวกและประจุลบ เช่น myristoam phoacetate
- Nonionic surfactant โมเลกุลไม่มีประจุ โครงสร้างของโมเลกุลส่วนใหญ่จะประกอบด้วย ethylene oxide chain ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ hydrophilic part เช่น cetomacrogal 1000, sorbitan, monostearate, polysorbate

1.2 สารที่ทำให้เกิด emulsion ที่ได้จากธรรมชาติ เป็นสารที่เป็นคอลลอยด์ เช่น acacia, tragacanth, gelatin, lanolin, beewax, wool fat และ lecithin เป็นต้น

1.3 สารที่ทำให้เกิด emulsion ชนิด solid particles เป็นสารที่เป็นผงละเอียด มีพื้นที่ผิวมาก เช่น bentonite, veegum, carbon black และ $Mg(OH_2)$ เป็นต้น

2. Auxiliary or stabilizer emulsifying agents

ทำหน้าที่ช่วยแก้ไขข้อบกพร่องของ true emulsifying agents และยังช่วยเสริมคุณสมบัติของ true emulsifying agents ให้ดียิ่งขึ้น stabilizer ส่วนใหญ่จะทำหน้าที่เพิ่มความข้นของ external phase ทำให้อิมัลชันสวยงามน่าใช้และคงทนมากขึ้น การเลือกใช้ stabilizer ควรใช้ชนิดที่มีประจุและคุณสมบัติคล้ายกับ true emulsifying agents ตัวอย่าง auxiliary emulsifying agents เช่น bentonite, cetyl alcohol, $Mg(OH_2)$, methylcellulose, stearyl alcohol, veegum, tragacanth เป็นต้น

ปัจจุบันมี emulsifying agents มากมายหลายชนิด แต่ไม่มีชนิดใดเลยที่มีคุณสมบัติที่ดีครบถ้วนตามที่ต้องการ ในทางปฏิบัติจึงควรใช้ emulsifying agents หลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสม ดังนี้

1. เกิดฟิล์มเชิงซ้อนที่แข็งแรง ทำให้อิมัลชันคงตัว
2. สามารถปรับความหนืดได้ตามต้องการ
3. ทำให้อิมัลชันแผ่กระจายบนผิวหนังได้ดี
4. สามารถปรับ HLB ที่เหมาะสมได้

สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidants)

การสลายตัวทางเคมีของเภสัชภัณฑ์อาจเกิดได้จากออกซิเจนในอากาศ ซึ่งป้องกันได้โดยเติมสารต้านออกซิเดชัน หรือเกิดจากสารออกซิเดชันซึ่งป้องกันได้โดยเติมสารรีดิวซ์ หรือเกิดจากเอนไซม์ของจุลินทรีย์แก้ได้โดยเติมสารถนอม สารหลายชนิดที่ใช้ทางยาจะมีความไวต่อออกซิเจนทำให้ยาเสื่อมสภาพ เช่น ทำให้สีเปลี่ยนแปลงหรือเกิดการหืน สารที่ทำปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศ ได้แก่ สารประกอบพวกฟีนอล อะโรแมติกอะมีน แอลดีไฮด์ อีเทอร์ และสารประกอบอะลิฟาติกที่ไม่อิ่มตัว การเกิดออกซิเดชันเนื่องจากออกซิเจนในอากาศ เรียกว่า ออโตออกซิเดชัน ซึ่งเป็นปฏิกิริยาติดต่อกันเป็นลูกโซ่และเกิดอนุมูลอิสระขึ้น เนื่องจากการสูญเสียไฮโดรเจน กลไกการเกิดออโตออกซิเดชันแบ่งเป็น 3 ขั้น ดังนี้ (11)

ขั้นแรกเรียก Initiation เป็นระยะนำ สารประกอบอินทรีย์ (RH) ได้เปลี่ยนเป็นอนุมูลอิสระที่ active ($R^{\bullet}$) ปฏิกิริยาจะถูกเร่งโดยความร้อน แสง และโลหะหนัก

$$RH \longrightarrow R^{\bullet} + H^{\bullet}$$

ขั้นสองเรียก Propagation ในขั้นนี้อนุมูลอิสระจะดูดกลืนโมเลกุลของออกซิเจน เกิดเป็นอนุมูลเพอร์รอกซี ($ROO^{\bullet}$) แล้วดึงไฮโดรเจนจากโมเลกุลอื่นของ RH เกิดเป็นไฮโดรเพอร์ออกไซด์ (ROOH) และอนุมูลอิสระใหม่ $R^{\bullet}$ ต่อไป $R^{\bullet}$ จะดูดกลืนโมเลกุลของออกซิเจนและทำปฏิกิริยาต่อเนื่องกันไปเป็นลูกโซ่ จนกระทั่งสารอินทรีย์หรือออกซิเจนถูกใช้หมด

$$R^{\bullet} + O_2 \longrightarrow ROO^{\bullet} \text{ (peroxy radicle)}$$

$$ROO^{\bullet} + R^{\bullet} \longrightarrow ROOH + R^{\bullet} \text{ (hydroperoxide)}$$

ขั้นสามเรียก Termination เป็นขั้นปลาย เนื่องจากอนุมูลอิสระบางอย่างสามารถรวมตัวเกิดเป็นสารที่ไม่ทำปฏิกิริยาเป็นผลให้ปฏิกิริยาลูกโซ่ถูกตัดไป

$$ROO^{\bullet} + ROO^{\bullet} \longrightarrow$$
$$ROO^{\bullet} + R^{\bullet} \longrightarrow \quad \text{สารที่ไม่ทำปฏิกิริยา}$$
$$R^{\bullet} + R^{\bullet} \longrightarrow$$

ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่ออัตราการเกิดออโตออกซิเดชัน

1. อันดับของความไม่อิ่มตัวของสารประกอบอินทรีย์
2. มีกรดไขมันอิสระ ได้แก่ COOH จะช่วยเร่งการเกิดออกซิเดชัน
3. การเจือจางสารประกอบที่สามารถออกซิไดส์ด้วยตัวทำละลายเฉื่อย จะลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน
4. อุณหภูมิ อัตราการเกิดออกซิเดชันของสารประกอบอินทรีย์จะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มอุณหภูมิ
5. มีสารจำพวก pro-oxidants จะช่วยเร่งให้อัตราการเกิดออกซิเดชันเร็วขึ้น สารพวกนี้ได้แก่ ทองแดง และเหล็ก

   $$ROOH + M \longrightarrow RO^{\bullet} + OH^{-} + M \text{ (M คือโลหะหนัก)}$$

   $$ROOH + M \longrightarrow ROO^{\bullet} + H^{+} + M$$

6. สถานะทางกายภาพของสารประกอบ อัตราการเกิดออกซิเดชันของพวกไขมันในรูปของแข็งช้ากว่าอยู่ในรูปของเหลว

นอกจากออกซิเดชันจะเกิดจากออโตออกซิเดชัน ยังอาจเกิดจากกระบวนการสูญเสียอิเล็กตรอนเปลี่ยนกลับได้ คือ มีการแลกเปลี่ยนอิเล็กตรอนและโปรตอนในปฏิกิริยา Redox

Reduced form ⟷ Oxidised form + n-electron

คุณสมบัติของสารต้านออกซิเดชันที่ดี

1. **สามารถป้องกันการเกิดออกซิเดชัน แม้จะใช้ในความเข้มข้นต่ำ**
2. **ไม่เป็นพิษ และไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อต่างๆ**
3. **ละลายหรือกระจายตัวได้ดีในตัวกลางที่ใช้**
4. มีกลิ่นและรสดี
5. ไม่มีสี
6. ผสมเข้ากับสารอื่นๆ ในตำรับยา
7. ไม่ทำปฏิกิริยากับภาชนะบรรจุและจุก
8. มีความคงตัวดีในช่วงอุณหภูมิและ pH ที่กว้าง
9. ไม่เปลี่ยนแปลงสีและกลิ่นของเภสัชภัณฑ์
10. ไม่ระเหย เก็บไว้นานและไม่มีการสูญเสีย

ประเภทสารต้านออกซิเดชัน

แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. **สารต้านออกซิเดชันแท้** (True antioxidants) หรือเรียกสารต้านออกซิเดชันปฐมภูมิ คือ **สารที่ไป**ยับยั้งการเกิดออกซิเดชัน โดยทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระไปขัดขวางปฏิกิริยาลูกโซ่ในขั้น Propagation โมเลกุลของสารต้านออกซิเดชัน (AH) จะสามารถไปทำปฏิกิริยากับอนุมูลเสรี เกิดเป็นอนุมูลอิสระ $A^{\bullet}$ ซึ่งไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่ต่อไป

$$AH + R^{\bullet} \longrightarrow RH + A^{\bullet}$$

$$AH + ROO^{\bullet} \longrightarrow ROOH + A^{\bullet}$$

อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยากันเกิดเป็นสารประกอบที่ไม่ไวในการทำปฏิกิริยา

$$A^{\bullet} + A^{\bullet} \longrightarrow AA$$

$$A^{\bullet} + R^{\bullet} \longrightarrow AR$$

สารต้านออกซิเดชันแท้ จะให้ผลในออโตออกซิเดชัน เช่น การหืนของน้ำมันและไขมันเนื่องจากออกซิเจนในอากาศ แต่ไม่ได้ผลในปฏิกิริยารีดอกซ์ สารที่เติมลงไปจะป้องกันไม่ให้เกิดไฮโดรเพอร์ออกไซด์ การเติมลงในสารที่เริ่มสลายตัวแล้วจะไม่ได้ผล **การใช้สารต้านออกซิเดชันแท้อาจใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกับสารตัวอื่น** สารประเภทนี้ ได้แก่

- <u>Gallic Acid และ Gallates</u> **ที่นิยมใช้ คือ** อีสเทอร์ของ Gallic Acid **คือ** propyl, octyl และ dodecyl gallates **ที่นิยมใช้มากคือ** Propyl gallte **ใช้ป้องกันการหืนในน้ำมัน ใช้ในความเข้มข้นได้สูงถึงร้อยละ** 0.1 **สำหรับน้ำมันระเหยและอิมัลชันร้อยละ** 0.2-0.5 **มีประสิทธิภาพดีขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ** Citric acid, Phosphoric acid **และ** Lecithin

- Butylated Hydroxyanisole (BHA) มีประสิทธิภาพดีเมื่อใช้กับไขมันสัตว์ ใช้ในยาและเครื่องสำอาง ความเข้มข้นที่ใช้ร้อยละ 0.01
- Butylated Hydroxytoluene (BHT) มีคุณสมบัติเหมือน BHA ในไขมันที่บริสุทธิ์มีประสิทธิภาพดีกว่า BHA แต่น้อยกว่า propyl gallte
- Nordihydroguaiaretic acid (NDGA) ใช้ป้องกันการเกิดออกซิเดชันของพวกไขมันสัตว์และอิมัลชันที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบได้ผลน้อยในน้ำมันพืช มีรสขมเล็กน้อยแม้จะใช้ในความเข้มข้นต่ำ ไม่ควรผสมกับด่างและสารต้านออกซิไดส์ เปลี่ยนสีเมื่อถูกกับเหล็ก ประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ Citric acid และ Lecithin ความเข้มข้นที่ใช้ร้อยละ 0.001-0.01
- α-Tocopherol (Vit. E) นิยมใช้ในเภสัชภัณฑ์ที่มีวิตามินเอ ใส่ในน้ำมันพาราฟินใช้ 10 ส่วนต่อน้ำมันล้านส่วน (ppm.) เพื่อไม่ให้มีกลิ่นและรสที่ไม่น่ารับประทานเมื่อเก็บไว้นานๆ

2. **สารรีดิวซ์** (Reducing Agents)

สารประเภทนี้ใช้ได้ผลทั้งในปฏิกิริยาออโตออกซิเดชัน และปฏิกิริยาที่มีการสูญเสียอิเล็กตรอนเปลี่ยนกลับได้ สารเหล่านี้มีค่า redox potential ต่ำกว่าตัวยาที่ถูกออกซิไดส์ได้ง่าย จึงทำให้สารรีดิวซ์ถูกออกซิไดส์แทนยาไปก่อนจนหมด หลังจากนั้นตัวยาจึงถูกออกซิไดส์ ดังนั้น การใช้สารรีดิวซ์ต้องคำนึงถึงความเข้มข้นที่พอเหมาะกับยาแต่ละตัวด้วย และควรปรับ pH ของสารละลายให้เป็นกรดเพื่อให้ทำปฏิกิริยามีความคงตัว ส่วนใหญ่สารประเภทนี้ละลายได้ในน้ำ

3. **สารเสริมฤทธิ์สารต้านออกซิเดชัน** (Synergists)

เป็นสารพวก Chelating หรือ sequestering มีประสิทธิภาพในการต้านออกซิเดชันเพียงเล็กน้อยหรือไม่มี แต่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของสารต้านออกซิเดชันแท้ โดยทำปฏิกิริยากับไอออนของโลหะหนักซึ่งเป็นตัวเร่งของการออกซิเดชัน ยับยั้งไม่ให้เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่ หรือลด pH ของสารละลายทำให้ Oxidation potential ลดลง สารเสริมฤทธิ์สารต้านออกซิเดชันที่นิยมใช้มากที่สุดคือ EDTA นอกจากนี้สารเสริมฤทธิ์ตัวอื่นๆ ได้แก่ Citric acid, Phosphoric acid, Tartaric acid และ Ascorbic acid ซึ่งเป็นสารรีดิวซ์ และสารพวกนี้ละลายในน้ำ

ส่วนสารที่ละลายในน้ำมัน ได้แก่ Ascorbyl Palmitate, monoisopropyl citrate เป็นต้น เพื่อต้องการให้ประสิทธิภาพในการต้านออกซิเดชันดียิ่งขึ้น จึงมีการใช้สารผสมระหว่างสารต้านออกซิเดชันแท้กับสารเสริมฤทธิ์สารต้านออกซิเดชัน

ความคงสภาพทางกายภาพ เคมี

ความคงสภาพทางกายภาพ (Physical stability) สามารถพิจารณาได้จากลักษณะภายนอกที่สัมผัสได้ เช่น สีกลิ่น ความหนืดไม่เปลี่ยนแปลง และมีความข้นเหนียวพอเหมาะ ไม่มีการระเหยของน้ำ หรือสารละลายไม่มีการแยกชั้น เนื้อเนียนเรียบ เมื่อทาที่ผิวหนังต้องไม่เป็นเม็ด หรือรู้สึกเหนียวเหนอะหนะ ตำรับที่ดีควรติดผิวหนังและมีการแผ่กระจายได้ดี

ความคงตัวทางเคมี (Chemical stability) ตัวยาสำคัญเข้ากันได้กับองค์ประกอบอื่นในตำรับไม่เกิดปฏิกิริยาเคมีต่อกันและไม่เกิดการสลายตัว ทำได้โดยสกัดตัวยาสำคัญในตำรับ นำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาในเวลาต่างๆ กัน นำไปประเมินหาอายุความคงตัว (shelf life)

สภาวะการเก็บตัวอย่าง

ตู้เย็น หมายถึง ตู้ที่ควบคุมอุณหภูมิได้ -22 °C โดยเก็บที่เวลา 1, 2, 3 และ 4 เดือน

ตู้อบ หมายถึง ตู้อบที่ควบคุมอุณหภูมิที่อุณหภูมิ 45 °C โดยเก็บที่เวลา 1, 2, 3 และ 4 เดือน