

สารบัญ

	หน้า
<b>หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต</b> <b>สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก</b> ความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ในโรงพยาบาลชุมชน ผู้วิจัย: ปรัตตา ศรีสมบัติ	1
<b>หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต</b> <b>สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ</b> การพัฒนาเครื่องดื่มนิตโรเจนไอโอดีจากนมแม่เบอร์รี่เติมอินูลินที่หมักด้วย <i>Lactobacillus fermentum</i> M47 ผู้วิจัย: กันทิมา ทับทิมหิน	5
<b>สาขาวิชาศาสตร์แห่งเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพ</b> การพัฒนาเจลขัดผิวกายที่มีส่วนประกอบจากขุยมะพร้าว ผู้วิจัย: กันต์ฤทัย มาลัย	9
การผลิตและการทดสอบประสิทธิภาพของสเปรย์เพิ่มความสดชื่นที่มีส่วนผสมของเมนทอล บรรจุนาโนแคปซูล ผู้วิจัย: วิราวรรณท์ กนกนิษฐ์หิรัญ	13

## บทคัดย่อ

เรื่อง : ความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไต  
ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ในโรงพยาบาลชุมชน

ผู้วิจัย : ปรีตดา ศรีสมบัติ

ชื่อปริญญา : เกษศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชา : เกษษกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์อุไรวรรณ อภินิตย์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ทวนธน บุญลือ

คำสำคัญ : ยาทีโนโฟเวียร์, การทำงานของไตผิดปกติ, เอชไอวี

ยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาด้านไวรัสในสูตรพื้นฐานที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีมากที่สุด แต่มีข้อจำกัดที่อาจทำให้ไตทำงานผิดปกติ วัตถุประสงค์เพื่อทราบถึงความชุก ปัจจัยเสี่ยงระยะปลอดเหตุการณ์และอุบัติการณ์การทำงานของไตผิดปกติจากยาทีโนโฟเวียร์ การวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่ง ระหว่าง ปี พ.ศ. 2558-2562 ซึ่งประเมินการทำงานของไตผิดปกติ (Renal Dysfunction) จาก Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) หรือ Creatinine Clearance (CrCl) ที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> จากค่าเริ่มต้น รวมทั้งมีการทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติ (Proximal Tubular Dysfunction) การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน Multivariate Logistic Regression, Kaplan-Meier Methods และ Cox Proportional Hazard Regression Model ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 167 ราย อายุเฉลี่ย 46.05±10.06 ปี เมื่อพิจารณาการลดลงของ eGFR อย่างรวดเร็ว ร่วมกับการทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติพบความชุกของการทำงานของไตผิดปกติ เดือนที่ 6, 12, 18, 24 ร้อยละ 22.75, 16.03, 18.84 และ 14.56 ตามลำดับ ระยะปลอดเหตุการณ์การทำงานของไตผิดปกติ เดือนที่ 6, 12, 18, 24 ร้อยละ 83.8, 67.0, 38.7 และ 32.0 ตามลำดับ อุบัติการณ์การทำงานของไตผิดปกติ 45.72 ต่อ 100 ราย-ปี ปัจจัยเสี่ยงการทำงานของไตผิดปกติ ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี (aOR 2.557, 95%CI 1.070-6.107, p-value =0.035) เมื่อพิจารณาที่การลดลงของ CrCl อย่างรวดเร็ว ร่วมกับ Proximal Tubular Dysfunction พบความชุกของการทำงานของไตผิดปกติ เดือนที่ 6, 12, 18, 24 ร้อยละ 8.98, 18.59, 16.55 และ 13.59 ตามลำดับ ระยะปลอดเหตุการณ์การทำงานของไตผิดปกติ เดือนที่ 6, 12, 18, 24 ร้อยละ 93.4, 75.0, 65.4 และ 61.5 ตามลำดับ อุบัติการณ์การทำงานของไตผิดปกติ 23.52 ต่อ 100 ราย-ปี ปัจจัยเสี่ยงการทำงานของไตผิดปกติ

ได้แก่ การใช้ยา Cotrimoxazole Prophylaxis (aOR 8.269, 95% CI 1.114- 61.359, p-value=0.039) ดัชนีมวลกายต่ำกว่า 18.5 kg/m<sup>2</sup> (aOR 5.068, 95% CI 1.335- 19.232, p-value=0.017) เพศหญิง (aOR 4.716, 95% CI 1.464-15.189, p-value =0.009) และ การใช้ยา Cotrimoxazole Prophylaxis (Adjusted HR 10.057, 95% CI 3.147-32.143, p<0.001)

การศึกษานี้พบความชุกการทำงานของไตผิดปกติในระดับสูง โดยมีปัจจัยเสี่ยงมาจาก เพศหญิง อายุมากกว่า 50 ปี ดัชนีมวลกายต่ำกว่า 18.5 kg/m<sup>2</sup> และ การใช้ยา Cotrimoxazole Prophylaxis ดังนั้นควรมีการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วร่วมกับการทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติ อย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะใน 2 ปีแรกของการใช้ยา

## ABSTRACT

TITLE : PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS ON TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE - BASED ANTIRETROVIRAL REGIMENS FOR HIV INFECTION IN A COMMUNITY HOSPITAL

AUTHOR : PARATDA SRISOMBAT

DEGREE : MASTER OF PHARMACY

MAJOR : CLINICAL PHARMACY

ADVISOR : ASST. PROF. URAIWAN AKANIT

CO-ADVISOR : ASST. PROF. TUANTHON BOONLUE

KEYWORDS : TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE, RENAL DYSFUNCTION, HIV

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a drug broadly used in combination with antiretroviral therapy (ART), and is associated with renal dysfunction.

Objective: The objective of this study were to assess the prevalence of renal dysfunction and factors associated with it and to estimate the incidence of such dysfunction and the subject's survival from it.

Methods: This was a retrospective cohort study, reviewing the medical records of HIV-infected patients who took TDF-containing antiretroviral therapy (ART) regimens at a community hospital between 2015 and 2019. Assessments of renal dysfunction were made observing the rapid decline of estimated glomerular filtration rates (eGFR) or creatinine clearance (CrCl) greater than 3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> from the baseline and proximal tubular dysfunction. Data analysis was performed through descriptive and inferential statistics using multivariate logistic regression and Kaplan-Meier methods and the Cox proportional-hazards regression model.

Results: 167 patients were included in the study with an average age of 46.05 years (SD 10.06). Renal dysfunction was determined by examining the rapid decline of eGFR and proximal tubular dysfunction prevalence at the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> months, and the dysfunction rates were 22.75 %, 16.03 %, 18.84 %, and 14.56 %

respectively. The percentage of subjects surviving from renal dysfunction at the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> months, were 83.8%, 67.0%, 38.7% and 32.0% respectively. The incidence of renal dysfunction was 45.72 cases per 100 person year, and multivariate analysis confirmed an independent association with renal dysfunction for those over 50 years of age (aOR 2.557, 95% CI 1.070-6.107, p-value = 0.035). Renal dysfunction was determined by observing a rapid decline of CrCl and proximal tubular dysfunction prevalence at the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> months, were 8.98% , 18.59%, 16.55%, and 13.59 % respectively. The percentage of subjects surviving from renal dysfunction at the 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> months, were 93.4%, 75%, 65.4%, and 61.5%. The incidence rate of renal dysfunction was 23.52 cases per 100 person year. Multivariate analysis confirmed an independent association of renal dysfunction with cotrimoxazole prophylaxis (aOR 8.269, 95% CI 1.114- 61.359, p-value= 0.039), body mass index under 18.5 kg/m<sup>2</sup> (aOR 5.068, 95% CI 1.335- 19.232,p-value= 0.017) and female (aOR 4.716, 95% CI 1.464-15.189, p-value = 0.009). The Cox proportional-hazards regression model confirmed the connection of cotrimoxazole prophylaxis association with renal dysfunction (Adjusted HR 10.057, 95% CI 3.147-32.143, p<0.001).

Conclusions: This study revealed a higher prevalence of renal dysfunction for those with risk factors, including females, age over 50 years old, and body mass index (BMI) under 18.5 kg/m<sup>2</sup>. Those using cotrimoxazole prophylaxis should be closely and regularly monitored for rapid kidney function decline and proximal tubular dysfunction for those patients receiving TDF-containing antiretroviral regimens in the second year of initial treatment.

## บทคัดย่อ

- เรื่อง : การพัฒนาเครื่องต้มชนิดซินไบโอติกจากน้ำมัลเบอร์รี่เติมอินูลินที่หมักด้วย *Lactobacillus fermentum* M47
- ผู้วิจัย : กันทิมา ทับทิมหิน
- ชื่อปริญญา : วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
- สาขาวิชา : เกษศาสตร์ชีวภาพ
- อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศิริมา สุวรรณกุล จันท๊ะมา
- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รองศาสตราจารย์ ดร.เขมวิทช์ จันท๊ะมา
- คำสำคัญ : เครื่องต้มซินไบโอติก น้ำมัลเบอร์รี่ อินูลิน *Lactobacillus fermentum* M47

ซินไบโอติกคือผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยแบคทีเรียโพรไบโอติกที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพและสารโพรไบโอติกที่ช่วยส่งเสริมการเจริญของโพรไบโอติก น้ำมัลเบอร์รี่มีองค์ประกอบคือสารพฤกษเคมีหลายชนิด เช่น สารประกอบฟีนอลิกที่มีคุณสมบัติในการต้านออกซิเดชัน ซึ่งมีศักยภาพในการนำไปพัฒนาเป็นเครื่องต้มซินไบโอติกชนิดใหม่ที่ไม่ได้เตรียมจากนม งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการหมักน้ำมัลเบอร์รี่ด้วยแบคทีเรียโพรไบโอติกสายพันธุ์ *Lactobacillus fermentum* M47 ร่วมกับสารโพรไบโอติกคืออินูลิน เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์เครื่องต้มซินไบโอติกจากน้ำมัลเบอร์รี่ที่มีคุณสมบัติการต้านออกซิเดชันสูง ผลการศึกษาพบว่า อินูลินที่ความเข้มข้น 1% มีผลต่อการส่งเสริมการเจริญของแบคทีเรียโพรไบโอติกสายพันธุ์ *L. fermentum* M47 สูงที่สุดเท่ากับ  $12.03 \pm 0.85$  log CFU/ml เมื่อหมักเพาะเชื้อครบ 18 ชั่วโมง ดังนั้นจึงใช้น้ำมัลเบอร์รี่ที่เติมอินูลินความเข้มข้น 1% w/v ในการศึกษาผลของอุณหภูมิในการหมักน้ำมัลเบอร์รี่ด้วย *L. fermentum* M47 ต่อการเจริญและฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ผลการทดลองพบว่า น้ำมัลเบอร์รี่ซินไบโอติกที่หมักในอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 36 ชั่วโมง มีจำนวนโพรไบโอติกสูงเท่ากับ  $10.40 \pm 0.00$  log CFU/ml ซึ่งมีปริมาณแบคทีเรียโพรไบโอติกเป็นไปตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์เครื่องต้มซินไบโอติก ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของน้ำมัลเบอร์รี่หมักจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี ABTS assay และ DPPH assay เพิ่มขึ้นในระหว่างกระบวนการหมัก ปริมาณสารประกอบฟีนอลิกมีค่าระหว่าง 230-290 (GAE  $\mu$ g/ml) ซึ่งมีค่าสูงกว่าน้ำมัลเบอร์รี่ที่ไม่ผ่านการหมักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กรดไขมันสายสั้นที่พบในน้ำมัลเบอร์รี่หมัก ได้แก่ สารซักซิเนตและแลคเตต น้ำมัลเบอร์รี่หมักซินไบโอติก พบว่า มีความคงตัวตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาที่ 4 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ทั้งด้านคุณสมบัติการต้านออกซิเดชันและปริมาณแบคทีเรียโพรไบโอติก ซึ่งจำนวนแบคทีเรียโพรไบโอติกในน้ำมัลเบอร์รี่หมักชนิดซินไบโอติก เท่ากับ  $6.38 \pm 0.01$  log CFU/ml หลังจากการเก็บรักษาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ซึ่ง

เป็นไปตามเกณฑ์ตามประกาศจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นอกจากนี้ยังไม่พบการปนเปื้อนของแบคทีเรีย *Salmonella* spp. และ *Staphylococcus aureus* ในผลิตภัณฑ์ตลอดระยะเวลาการเก็บรักษา การประเมินด้านประสาทสัมผัสของน้ำมัลเบอร์รี่หมักชนิดซินไบโอติก พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้านความเปรี้ยว และความหวาน ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำมัลเบอร์รี่เสริมโพรไบโอติกที่ไม่ผ่านการหมัก อย่างไรก็ตามผลการประเมินผลิตภัณฑ์ด้านกลิ่น สี และความชอบโดยรวมของผลิตภัณฑ์ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของน้ำมัลเบอร์รี่ก่อนเก็บและหลังการเก็บรักษาเวลา 2 สัปดาห์ ดังนั้นผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าน้ำมัลเบอร์รี่มีศักยภาพในการนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เครื่องดื่มซินไบโอติกเพื่อจำหน่ายในตลาด

## ABSTRACT

TITLE : DEVELOPMENT OF SYNBIOTIC BEVERAGE FROM MULBERRY JUICE CONTAINING INULIN FERMENTED WITH *Lactobacillus fermentum* M47

AUTHOR : KANTIMA TABTIMHIN

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : MAJOR IN BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES

ADVISOR : ASST. PROF. SIRIMA SUVARNAKUTA JANTAMA, Ph.D.

CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. KAEMWICH JANTAMA, Ph.D.

KEYWORDS : SYNBIOTIC BEVERAGE, MULBERRY JUICE, INULIN, *Lactobacillus fermentum* M47

Synbiotics are products containing probiotics that confer health benefits and prebiotics that promote probiotic growth. Mulberry juice contains active phytochemical substances such as phenolic compounds exhibiting antioxidant properties, which have the potential for developing a new non-dairy synbiotic beverage. The objective of this research was to investigate the optimum conditions for the highest level of anti-oxidation activity for mulberry juice containing inulin and fermented with *Lactobacillus fermentum* M47. The results showed that inulin at a concentration of 1% had the effect of promoting the growth of *L. fermentum* M47 for which the highest cell mass was observed at  $12.03 \pm 0.85$  log CFU/ml after an 18 h incubation. Further, mulberry juice containing 1% w/v inulin was used to investigate the effect of fermentation temperatures of mulberry juice with *L. fermentum* M47 on its growth and antioxidant properties. The results revealed that mulberry juice fermented at 30°C for 36 h contained high probiotic cells at  $10.40 \pm 0.00$  log CFU/ml that meet the criterion for a synbiotic beverage product. The anti-oxidation activity for the mulberry juice increased during the fermentation process as analyzed by ABTS assay and DPPH assay. The phenolic content in the fermented mulberry juice was 230-290 (GAE µg/ml) that was significantly higher than that of non-fermented mulberry juice. The short-chain fatty acids found in fermented mulberry juice are



succinate and lactate. The fermented mulberry juice was found to be stable during storage at 4°C for 2 weeks in terms of anti-oxidant properties and probiotic bacteria content. The probiotic cell count was about  $6.38 \pm 0.01$  log CFU/ml after storage for 2 weeks that remained in accordance with the criteria for synbiotic products specified by the Food and Drug Administration. In addition, the growth of *Salmonella* spp. and *Staphylococcus aureus* was not detected in the finished product during storage. The sensory evaluation of the fermented mulberry juice revealed that there were significant differences ( $p < 0.05$ ) in sourness and sweetness of the fermented juice compared to those of non-fermented mulberry juice. However, there were no significant differences in aroma, color, and product desirability for the fermented mulberry juice before and after storage for 2 weeks. Therefore, the results of this study demonstrated that fermented mulberry juice has potential as a synbiotic beverage for sale in the marketplace.

## บทคัดย่อ

เรื่อง	: การพัฒนาเจลขัดผิวกายที่มีส่วนประกอบจากขุยมะพร้าว
ผู้วิจัย	: กันต์ฤทัย มาลัย
ชื่อปริญญา	: วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
สาขาวิชา	: ศาสตร์แห่งเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษา	: รองศาสตราจารย์ ดร.วิรัชญา ศิล่าอ่อน
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ
คำสำคัญ	: ขุยมะพร้าว, เจล, ผลิตภัณฑ์ขัดผิวกาย

เจลขัดผิวกายเป็นผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวที่ได้รับความนิยมอย่างมากในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่ช่วยขจัดสิ่งสกปรกหรือเซลล์ผิวที่ตายแล้วให้หลุดออกไป ช่วยทำความสะอาด และกระตุ้นการผลิตเซลล์ผิว จึงทำให้ผิวสุขภาพดีและกระจ่างใส ที่ผ่านมามีผลิตภัณฑ์ชนิดนี้ใช้พลาสติกไมโครบีดส์ที่ย่อยสลายยากเป็นวัสดุขัดผิว ทำให้เกิดการปนเปื้อนในแหล่งน้ำ ก่อให้เกิดปัญหาสิ่งแวดล้อมตามมา ในงานวิจัยนี้สนใจที่จะนำขุยมะพร้าวเป็นวัสดุขัดผิวจากธรรมชาติแทนพลาสติกไมโครบีดส์ นับเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับวัสดุเหลือใช้จากกาบมะพร้าวและนำมาใช้ประโยชน์ทางเครื่องสำอาง วัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและประเมินตำรับเจลขัดผิวกายที่มีส่วนประกอบจากขุยมะพร้าว ให้มีความคงตัวทางเคมีกายภาพ จุลชีววิทยา และระคายเคืองผิวน้อย วิธีดำเนินการวิจัย พัฒนาสูตรตำรับเจลขัดผิวกายที่มีส่วนประกอบจากขุยมะพร้าว โดยศึกษาผลของชนิดและปริมาณสารก่อก่อเจล ชนิดสารชำระล้าง และขนาดและปริมาณขุยมะพร้าวต่อคุณลักษณะทางกายภาพ การทดสอบการระคายเคืองเบื้องต้น และความสามารถในการขัดผิวโดยทดสอบการขจัดสี dansyl chloride จากผิวหนังหมู ตำรับที่พัฒนาได้นำมาทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่ง ทดสอบการระคายเคือง ของตำรับโดยวิธี Hen's Egg Test on the Chorioallantonic Membrane (HET-CAM) และทดสอบความพึงพอใจในการใช้ผลิตภัณฑ์และการระคายเคืองในอาสาสมัคร ผลการวิจัย เจลเบสที่ประกอบด้วย Carbopol ETD 2020 และ Sodium Lauryl Ether Sulfate (SLES) เป็นสารก่อก่อเจลและสารชำระล้าง ให้เจลเบสที่มีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสม และขุยมะพร้าวขนาด 80 mesh มีความสามารถในการขัดผิวดีและมีการระคายเคืองน้อย ไม่พบการปนเปื้อนเชื้อก่อโรคในเจลขัดผิวกายที่มีส่วนประกอบจากขุยมะพร้าว เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30°C และ 40°C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 นาน 90 วัน อาสาสมัครมีความพึงพอใจในผลิตภัณฑ์เจลขัดผิวกายที่มีส่วนประกอบจากขุยมะพร้าวด้าน กลิ่น ประสิทธิภาพการทำความสะอาด และความยากง่ายในการล้างออกสูงกว่าผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และพบการระคายเคืองหลังการขัดผิวในอาสาสมัครน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับการใช้ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด สรุปผลการวิจัย เจลขัดผิวกายที่ประกอบด้วย Carbopol ETD 2020 ร้อยละ 0.8 โดยน้ำหนัก SLES ร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก และขุยมะพร้าวขนาด 80 mesh ปริมาณร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก เป็นตำรับที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการเป็นผลิตภัณฑ์ขัดผิวกาย มีความคงตัวทางจุลชีววิทยาและการระคายเคืองผิวน้อย ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำขุยมะพร้าวเป็นวัสดุขัดผิวในผลิตภัณฑ์สำหรับทำความสะอาดและขัดผิวกาย

## ABSTRACT

TITLE : DEVELOPMENT BODY GEL SCRUB CONTAINING COCONUT COIR DUST

AUTHOR : KANRUTAI MALAI

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : COSMETIC AND HEALTH PRODUCT

ADVISOR : ASSOC. PROF. WARISADA SILA - ON, Ph.D.

CO-ADVISOR : ASST. PROF. UTSANA PUAPERMPOONSIRI, Ph.D.

KEYWORDS : COCONUT COIR DUST, GEL, BODY SCRUB

In modern times, gel body scrubs have been extensively used as cleansing products. They function to remove impurities or dead skin cells through exfoliation as well as cleansing and stimulating skin shedding to reveal healthier, brighter skin. In the past, non-degradable plastic microbeads were used as exfoliating materials. They contaminate water resources, harming the environment. Therefore, this research focused on coconut coir dust as a natural exfoliating material replacing plastic microbeads. Accordingly, this creates value for by-products from coconut shells for cosmetic purposes and utilize for cosmetic purpose. The objective was to develop and evaluate the body gel scrub containing coconut coir dust with a physicochemical, microbiological stability with a low level of skin irritation. With regard to methods, gel body scrubs containing coconut coir dust were developed by studying the effects of the type and amount of the gelling agent, the detergent type according to the size and amount of coconut coir dust on physical characteristics, irritation and exfoliating efficacy with the removal of dansyl chloride stains on a porcine stratum corneum. The formula developed focused on accelerated stability, *in vitro* skin irritation via Hen's Egg on a Chorioallantonic Membrane (HET-CAM) including satisfaction and irritation assessment among the volunteers. Results indicated that a Gel base containing Carbopol ETD2020 and Sodium Lauryl Ether Sulfate (SLES), as a gelling agent and surfactant, respectively, provided the appropriate characteristics of a gel base. In addition, gel bases containing coconut coir dust at an 80 mesh size

demonstrated desirable exfoliating efficacy with a low level of skin irritation. Pathogenic contamination was not found in gel body scrub containing coconut coir dust kept at 30°C and 40°C /75 %RH for 90 days. Volunteers were significantly more satisfied with the smell, cleaning efficiency and wash ability of a gel body scrub containing coconut coir dust than that of current commercial products ( $p < 0.05$ ). Additionally, less skin irritation was found in volunteers after exfoliation with a gel body scrub containing coconut coir dust as compared to commercial products. In conclusion, a gel body scrub consisting of Carbopol ETD 2020 0.8% w/w, SLES 1% w/w and coconut coir dust with an 80 mesh size of 5 %w/w, was found to be a proper formula for an exfoliating product along with microbiological stability and less skin irritation. The conclusion was that coconut coir dust has possible uses as an exfoliating material in cleaning and body scrub products.

**บทคัดย่อ**

- เรื่อง : การผลิตและการทดสอบประสิทธิภาพของสเปรย์เพิ่มความสดชื่นที่มีส่วนผสมของเมนทอลบรรจุนาโนแคปซูล
- ผู้วิจัย : วิราวรรณท์ กนกนิษฐ์หิรัญ
- ชื่อปริญญา : วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
- สาขาวิชา : ศาสตร์แห่งเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพ
- อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.บัญชา ยิงงาม
- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุตินันท์ ประสิทธิ์ภูริปรีชา  
: รองศาสตราจารย์ ดร.วันดี รังสีวิจิตรประภา
- คำสำคัญ : สเปรย์เพิ่มความสดชื่น, เมนทอลบรรจุนาโนแคปซูล, ทดสอบการระคายเคือง, โคร่งข่ายประสาทเทียม

เมนทอลสามารถกระตุ้นตัวรับสัญญาณชั่วคราว M8 ซึ่งมาสิ้นสุดที่ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าด้านล่าง และทำให้รู้สึกเย็นสดชื่นชั่วขณะได้ นำเสียดายที่สารนี้มีข้อจำกัดคือ ละลายน้ำได้น้อยและระเหิดอย่างรวดเร็วภายใต้สภาวะปกติ การพัฒนาตัวพาทานนาโนเมตรที่สามารถกักเก็บสารชนิดนี้ไว้ภายในอนุภาคเพื่อให้ละลายน้ำได้ ลดการระเหิด และเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังอย่างรวดเร็วจึงเป็นสิ่งจำเป็น ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างเมนทอลในแคปซูลนาโน เพื่อปรับปรุงความสามารถในการละลายน้ำ ลดการระเหยและส่งเสริมการส่งเมนทอลสู่ผิวอย่างรวดเร็วเพื่อใช้เป็นสเปรย์เพื่อความสดชื่น การผลิตระบบนำส่งนาโนแคปซูลกักเก็บเมนทอลใช้เทคนิคการตกตะกอนนาโน ตัวแปรอิสระที่ศึกษาประกอบด้วยสัดส่วนของ menthol poly (E-caprolactone) และ poloxamer 188 ขณะที่ขนาดอนุภาค ศักย์ซีตา และร้อยละการกักเก็บสารกำหนดเป็นการตอบสนองออกแบบการทดลองด้วยแบบแผนบล็อก-เบท์นกัน ร่วมกับวิธีโคร่งข่ายประสาทเทียม และ K-fold cross-validation จากนั้นจึงนำฟังก์ชันความพอใจมาใช้เพื่อกำหนดเงื่อนไขที่เหมาะสมสำหรับสูตรตำรับ จากนั้นตรวจสอบคุณสมบัติของนาโนแคปซูล ได้แก่ คุณสมบัติเชิงอุณหภูมิจุดที่ผิวอนุภาค อันตรกิริยาระหว่างสารที่ใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับ กลไกและระยะเวลาการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง ความเป็นพิษต่อเซลล์ และการระคายเคืองที่อาจเป็นไปได้ ผลการศึกษาพบว่าโครงสร้างของโคร่งข่ายประสาทเทียมที่เหมาะสมคือ 3-8-8-3 สำหรับชั้นนำเข้าข้อมูล ชั้นซ่อนที่หนึ่ง ชั้นซ่อนที่สอง และชั้นนำออก ตามลำดับ โดยส่วนประกอบที่เหมาะสมของเมนทอลบรรจุนาโนแคปซูลประกอบด้วย menthol 150 mg. poly (E-caprolactone) 84 mg. poloxamer 188 125 mg. caprylic/capric triglycerides 300 mg. sorbitan monooleate 80 mg. acetone 25 mL polysorbate 80 80 mg. และน้ำกลั่น 50

mL จะได้นาโนแคปซูลที่มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย เท่ากับ  $205.11 \pm 12.73$  nm ศักย์ซีตาร์ท์ เท่ากับ  $-26.61 \pm 2.32$  mV และร้อยละการกักเก็บเมนทอล เท่ากับ  $98.18 \pm 0.15$  ซึ่งไม่แตกต่างจากค่าที่ทำนายไว้ ( $p > 0.05$ ) ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อเม้นทอลบรรจุในนาโนแคปซูลมากที่สุดคือ ปริมาณ menthol รองลงมาคือ poly ( $\epsilon$ -caprolactone) และ poloxamer 188 โดยมีค่าเท่ากับร้อยละ 59.7 59.3 และ 24.8 ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์คุณสมบัติเชิงอุณหภูมิต่างกันแสดงให้เห็นว่านาโนแคปซูลมีประสิทธิภาพในการป้องกันการระเหิดของเมนทอล อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีบ่งชี้ว่าประจุลบของระบบนำส่งเป็นผลมาจากหมู่คาร์บอกซิลของพอลิเมอร์ห่อหุ้ม การทดสอบความสามารถในการซึมผ่านหนังสุกรพบว่า นาโนแคปซูลช่วยให้เมนทอลสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังเป้าหมายได้อย่างรวดเร็วภายใน 5 นาที ผ่านกลไก transepidermal และ transfollicular pathway การประเมินความเป็นพิษของนาโนแคปซูลในเซลล์เพาะเลี้ยงผิวหนังของมนุษย์ชนิดไฟโบรบลาสต์พบว่านาโนแคปซูลที่บรรจุเมนทอลและนาโนแคปซูลเปล่าเข้ากันได้ทางชีวภาพกับเซลล์ทดสอบที่ความเข้มข้นระหว่าง 3.125 ถึง 5,000  $\mu\text{g/mL}$  การประเมินการระคายเคืองที่อาจเกิดขึ้นพบว่าผลิตภัณฑ์สเปรย์ที่มีส่วนผสมของเมนทอลกักเก็บในนาโนแคปซูลเข้ากันได้กับระบบหลอดเลือด คะแนนการระคายเคืองสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบและสเปรย์เปล่าเท่ากับ  $2.15 \pm 1.91$  และ  $2.84 \pm 1.65$  ตามลำดับ ในขณะที่สารละลายเมนทอลอิสระมีคะแนนการระคายเคืองสูงกว่า ( $3.92 \pm 0.75$ ) ( $p < 0.05$ ) คะแนนการระคายเคืองของกลุ่มควบคุมที่เป็นบวก (0.1 N NaOH) เท่ากับ  $17.63 \pm 0.31$  และของกลุ่มควบคุมลบ (น้ำเกลือปกติ) เท่ากับ  $0.00 \pm 0.00$  ( $p < 0.001$ ) โดยสรุป การพัฒนาเมนทอลที่บรรจุในนาโนแคปซูลโดยใช้วิธีการตกตะกอนนาโนประสบความสำเร็จ กระบวนการกักเก็บสารในอนุภาคขนาดนาโนเมตร ไม่เพียงช่วยเพิ่มการซึมผ่านของสารลงไปผิวหนัง แต่ยังช่วยลดความเป็นพิษต่อเซลล์และลดการระเหิดของเมนทอลได้ โดยสเปรย์เพื่อเพิ่มความสดชื่นที่มีส่วนผสมของนาโนแคปซูลกักเก็บเมนทอลที่พัฒนาขึ้นนี้ มีการระคายเคืองต่ำต่อเยื่อหุ้มคอร์ริโออัลแลนโทอิกของไข่ไก่ฟัก ผลการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ในการขออนุมัติการวิจัยด้านจริยธรรมเกี่ยวกับประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีในอนาคต

## ABSTRACT

TITLE : PRODUCTION AND EFFICACY STUDY OF REFRESHING  
 SPRAYCONTAINING MENTHOL-LOADED NANOCAPSULES

AUTHOR : VIRAWANAN KANOKNITTHIRAN

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : COSMETICS AND HEALTH PRODUCTS

ADVISOR : ASSOC. PROF. BANCHA YINGNGAM, Ph.D.

CO-ADVISORS : ASST. PROF. CHUTINUN PRASITPURIPRECHA, Ph.D.  
 : ASSOC. PROF. WANDEE RUNGSEEVIJITPRAPA, Dr.rer.nat.

KEYWORDS : REFRESHING SPRAY, MENTHOL-LOADED NANOCAPSULES,  
 IRRITATION STUDY, ARTIFICIAL NEURAL NETWORK

Menthol can activate the transient potential receptor channel M8 at the end of the nerves located in the basal epidermal layer to provide a momentary cooling effect. Unfortunately, this substance has some limitations, as it has low aqueous solubility and quickly sublimates under ambient conditions. Therefore, it is essential to develop nanocarriers capable of incorporating this substance inside the particles to make it soluble, reduce sublimation and quickly increase skin permeability. This research aimed to fabricate menthol in nanocapsules to improve its water solubility, minimize evaporation, and promote rapid delivery of menthol to the skin for use as a refreshing spray. Menthol was encapsulated in nanocapsules using a nanoprecipitation method. The independent variables were the proportions of menthol, poly ( $\epsilon$ -caprolactone), and poloxamer 188, while particle size, zeta potential, and entrapment efficiency were defined as responses. A Box-Behnken design was implemented in the experiments. An artificial neural network and K-fold cross-validation were also used. The desirable functionality was then applied to determine the optimal conditions for the formulation. These nanocapsule properties were then characterized, including their thermal properties, surface charge attributes, interaction among formula ingredients, skin permeation pathway, cytotoxicity, and potential irritation.



The results showed that the best artificial neural network architecture was 3-8-8-3 for the input, first hidden, second hidden, and output layers, respectively. The optimum nanocapsule formulations contained 150 mg menthol, 84 mg poly ( $\epsilon$ -caprolactone), 125 mg poloxamer 188, 300 mg caprylic/capric triglycerides, 80 mg sorbitan monooleate, 25 mL acetone, 80 mg polysorbate 80, and 50 mL distilled water. These proportions yielded nanocapsules with a mean particle size of  $205.11 \pm 12.73$  nm, a zeta potential of  $-26.61 \pm 2.32$  mV and a menthol entrapment efficiency of  $98.18 \pm 0.15\%$ . These values were not statistically different from the predicted values ( $p > 0.05$ ). The most important factors influencing the menthol-loaded nanocapsules were the amount of menthol, followed by poly ( $\epsilon$ -caprolactone and poloxamer 188, with  $I_j$  values of 59.7%, 59.3%, and 24.8%, respectively

The results of thermogravimetric analysis demonstrated that the nanocapsules were effective in preventing menthol sublimation. Infrared spectroscopy indicated that the negative charge of the nanocarriers was the result of the actions group within the wall material and that the interaction among the substances were not detected in the test. The pigskin permeability test revealed that nanocapsules facilitate menthol to quickly penetrate the target skin layers within 5 min of application through the transepidermal and transfollicular pathways. The cytotoxicity of the nanocapsules was evaluated in normal human dermal fibroblasts. Both menthol-loaded nanocapsules and empty nanocapsules were found to be biocompatible with the test cells at concentrations between 3.125 and 5,000  $\mu\text{g/mL}$ .

Potential irritant assessments showed that spray products containing menthol-loaded nanocapsules were compatible with the vascular system. The irritation scores for the tested product and the blank spray were  $2.15 \pm 1.91$  and  $2.84 \pm 1.65$ , respectively, while the free menthol solution had a higher irritation score ( $3.92 \pm 0.75$ ) ( $p < 0.05$ ). Irritation scores of the positive control group (0.1 N NaOH) were  $17.63 \pm 0.31$  and those of the negative control group (normal saline solution) was  $0.00 \pm 0.00$  ( $p < 0.001$ ).

In summary, the development of menthol loaded in nanocapsules using the nanoprecipitation method was successful. Nanoencapsulation not only facilitates the improvement of skin permeation but also reduces cytotoxicity with the reduction of

menthol sublimation. The developed refreshing spray containing menthol-loaded nanocapsules caused low irritation to the hen's egg chorioallantoic membrane. These findings will be useful in the future submission of the human ethical research protocol on cooling product efficacy in healthy volunteers.