

การศึกษาสมบัติและฤทธิ์ต้านเชื้อราของไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลู  
บรรจุฟลูโคนาโซล

Characterization and Antifungal Activity Evaluation of Clove Oil-Based  
Microemulsions Containing Fluconazole

ประภาพร บุญมี,<sup>1\*</sup> ภิญญพัฒน์ ธีรพิศุทธิ์,<sup>1</sup> พิชามณฐ์ พชรวิรุฬห์,<sup>1</sup> สุธาสินี อัจหาญวณิช<sup>1</sup>  
และธวัชชัย แพชมัด<sup>2</sup>

*Prapaporn Boonme,<sup>1\*</sup> Pinyapat Theerapisut,<sup>1</sup> Pichamon Patcharawiroon,<sup>1</sup>  
Sutasinee Ardhanwanich<sup>1</sup> and Thawatchai Phaechamud<sup>2</sup>*

Received 6 January 2026, Revised 20 March 2026, Accepted 25 March 2026

ABSTRACT

Topical drug delivery represents an effective approach for the management of cutaneous fungal infections, as it minimizes the risk of systemic adverse effects. Nevertheless, successful formulation design requires adequate enhancement of drug permeation through the skin barrier. The present study aimed to develop clove oil-based microemulsions incorporating 2% w/w fluconazole. Four formulations were selected from the microemulsion region identified through the construction of a pseudoternary phase diagram comprising clove oil, 1:1 mixture of water and propylene glycol, and Tween 80. The properties of the formulations, along with their antifungal activity against four *Candida* species including *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitanae* and *C. tropicalis* were evaluated. The experimental results indicated that all prepared formulations were oil-in-water microemulsions. They appeared as clear yellow liquids. Their pH and viscosity values were within an acceptable range for topical application. All clove oil-based microemulsions demonstrated antifungal activity against the tested strains, which can be attributed to eugenol, the principal constituent of clove oil. The inhibition zone diameter ranged from 23.0-30.3 millimeters for fluconazole-loaded microemulsions, which was significantly greater than that of the corresponding blank formulations. This research revealed that the developed clove oil-based microemulsions containing fluconazole show promise as topical antifungal formulations and warrant further investigation. The most interesting formulation for further study was FLZ-ME-1 which was composed of fluconazole, clove oil, 1:1 mixture of water and propylene glycol, and Tween 80 at 2.0%, 9.8%, 49% and 39.2% w/w, respectively.

**Keywords:** Antifungal activity, Clove oil, Fluconazole, Microemulsions

<sup>1\*</sup> สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ต.คอหงส์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Kho Hong, Hat Yai, Songkhla 90112 Thailand.

<sup>2</sup> สาขาวิชาเภสัชกรรมอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ต.พระปฐมเจดีย์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

Division of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Phra Prathom Chedi, Mueang, Nakhon Pathom, 73000 Thailand.

\* Corresponding author: E-mail address: prapaporn@pharmacy.psu.ac.th

## บทคัดย่อ

การนำส่งยาเฉพาะที่จัดเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อราที่ผิวหนัง เนื่องจากช่วยลดความเสี่ยงของผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ในร่างกาย อย่างไรก็ตาม การออกแบบตำรับยาที่ประสบความสำเร็จนั้น จำเป็นต้องเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาเข้าสู่ผิวหนังให้เพียงพอ งานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อพัฒนาไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซลร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก คัดเลือกไมโครอิมัลชัน 4 ตำรับจากพื้นที่ไมโครอิมัลชันที่ได้จากการสร้างแผนภาพภูมิภาคไตรภาคเทียม ซึ่งประกอบด้วยน้ำมันกานพลู ของผสมระหว่างน้ำกับโพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) ในอัตราส่วน 1:1 และทวิน 80 (Tween 80) ประเมินตำรับในด้านสมบัติรวมถึงฤทธิ์ต้านเชื้อรากลุ่มแคนดิดา (*Candida species*) 4 สายพันธุ์ ได้แก่ *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitanae* และ *C. tropicalis* ผลการทดลองพบว่าตำรับที่เตรียมได้ทั้งหมดเป็นไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ ลักษณะเป็นของเหลวใสสีเหลือง ค่าความเป็นกรด-ด่างและความหนืดอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้สำหรับการใช้ทาภายนอก ไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูทั้งหมดแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อราสายพันธุ์ที่ทดสอบ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าเป็นผลของยูจินอลซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของน้ำมันกานพลู เส้นผ่านศูนย์กลางของพื้นที่ยับยั้งเชื้อมีขนาดในช่วง 23.0-30.3 มิลลิเมตรสำหรับไมโครอิมัลชันบรรจุฟลูโคนาโซลซึ่งใหญ่กว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับตำรับเปล่า งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซลที่พัฒนาขึ้นมีแนวโน้มในการใช้เป็นตำรับเฉพาะที่เพื่อต้านเชื้อราที่ผิวหนังได้ และควรนำไปศึกษาเพิ่มเติม ตำรับที่น่าสนใจมากที่สุดสำหรับการศึกษาเพิ่มเติม คือ FLZ-ME-1 ซึ่งประกอบด้วยฟลูโคนาโซล น้ำมันกานพลู ของผสมระหว่างน้ำกับโพรพิลีน ไกลคอล ในอัตราส่วน 1:1 และทวิน 80 ร้อยละ 2.0, 9.8, 49.0 และ 39.2 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ

**คำสำคัญ:** ฤทธิ์ต้านเชื้อรา น้ำมันกานพลู ฟลูโคนาโซล ไมโครอิมัลชัน

## บทนำ

โรคเชื้อราที่ผิวหนังเป็นหนึ่งในโรคผิวหนังที่พบบ่อยในประเทศเขตร้อนชื้น แม้ว่าโรคนี้ไม่ก่อให้เกิดอันตรายถึงขั้นเสียชีวิต แต่ก่อให้เกิดอาการคันและอักเสบในบริเวณที่เป็นโรค ซึ่งส่งผลเสียต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ ยังเป็นโรคที่ติดต่อจากมนุษย์สู่มนุษย์ และติดต่อข้ามระหว่างมนุษย์กับสัตว์เลี้ยง เนื่องจากเชื้อราสามารถแพร่กระจายได้ง่ายผ่านการสัมผัส (Kruitthoff *et al.*, 2024) เชื้อจุลินทรีย์ที่ก่อโรคเชื้อราที่ผิวหนัง ได้แก่ กลุ่มเดอร์มาโตไฟต์ (dermatophytes) กลุ่มแคนดิดา (*Candida species*) (Havlickova *et al.*, 2008)

ฟลูโคนาโซล (fluconazole; FLZ) เป็นยาต้านเชื้อรากลุ่มไตรเอโซล (triazole) ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง cytochrome P450 dependent enzyme lanosterol 14- $\alpha$  demethylase ส่งผลให้ lanosterol ไม่สามารถถูกเปลี่ยนเป็น ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรา (fungal membrane) ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เชื้อราขาดความ

สมบูรณ์ ยานี้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อราในระบบต่างๆ ของร่างกาย โดยบริหารยาได้ทั้งทางการรับประทานและการทาเฉพาะที่ (Hay, 2018; Shendge *et al.*, 2022) ซึ่งการบริหารยาดังกล่าวเฉพาะที่เป็นวิธีที่หลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกาย อย่างไรก็ตาม ผิวหนังทำหน้าที่เป็นด่านป้องกันการซึมผ่านของสารต่างๆ รวมถึงยาด้วย จึงต้องเตรียมตำรับในรูปแบบที่มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง เพื่อให้ได้ตำรับที่สามารถให้ผลการรักษาสูง (Lopes, 2014)

ไมโครอิมัลชัน (microemulsion; ME) เป็นตำรับรูปแบบหนึ่งที่มีความนิยมใช้ในการนำส่งยาทางผิวหนัง ไมโครอิมัลชันเป็นระบบอนุภาคระดับนาโนที่ประกอบด้วยวัฏภาคน้ำมัน วัฏภาคน้ำ และสารลดแรงตึงผิว ในบางระบบมีตัวทำละลายร่วมและ/หรือสารลดแรงตึงผิวร่วมในตำรับด้วย โดยเป็นตำรับที่เกิดขึ้นได้เอง (spontaneous formation) เมื่อมีส่วนประกอบต่างๆ ในปริมาณที่เหมาะสมซึ่งอยู่ภายในพื้นที่ไมโครอิมัลชัน (ME region) บน

แผนภาพวัฏภาคไตรภาค (ternary phase diagram) หรือแผนภาพวัฏภาคไตรภาคเทียม (pseudoternary phase diagram) จึงไม่จำเป็นต้องใช้พลังงานสูงในการเตรียม และสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยา หลากหลายชนิดทั้งยาที่ชอบน้ำและยาที่ชอบน้ำมัน (Lopes, 2014)

วัฏภาคน้ำมันเป็นส่วนประกอบสำคัญในระบบไมโครอิมัลชัน น้ำมันกานพลู (clove oil) เป็นน้ำมันหอมระเหยที่ได้จากกานพลู (*Syzygium aromaticum*) และมียูจีนอล (eugenol) เป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งสารนี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อราโดยรบกวนความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของเยื่อหุ้มเซลล์ (Marchese *et al.*, 2017) รายงานวิจัยก่อนหน้านี้ พบว่าไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุไอทราโคนาโซล (itraconazole) มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งเชื้อ *Trichophyton rubrum* และ *Candida albicans* เนื่องจากผลการเสริมฤทธิ์ของน้ำมันกานพลู (Promjan & Boonme, 2023) ดังนั้นการนำไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูไปประยุกต์ใช้ในการบรรจุยาต้านเชื้อราชนิดอื่น ได้แก่ FLZ เพื่อรักษาการติดเชื้อราที่ผิวหนัง จึงน่าสนใจ เนื่องจากน้ำมันกานพลูสามารถละลาย FLZ ได้ดี โดยมีค่าการละลาย (solubility) สูงถึง  $200.49 \pm 3.03$  มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (mg/mL) (Badr-Eldin *et al.*, 2024) และไมโครอิมัลชันสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้จากสมบัติในการเป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน (penetration enhancer) ของสารลดแรงตึงผิว และการทำให้เกิดการชุ่มน้ำของผิวหนัง (skin hydration) โดยวัฏภาคน้ำ (Souto *et al.*, 2011) นอกจากนี้ น้ำมันกานพลูยังถูกพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบไมโครอิมัลชันที่เป็นตำรับพื้น (microemulsion base) เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการบรรจุและนำส่งยาทางผิวหนัง (Kiromah *et al.*, 2023)

วัฏภาคน้ำในระบบไมโครอิมัลชัน อาจเป็นน้ำ หรือเป็นของผสมระหว่างน้ำกับสารอื่นเพื่อเพิ่มขนาดของพื้นที่ไมโครอิมัลชัน งานวิจัยก่อนหน้านี้ได้รายงานวาระบบที่ประกอบด้วยของผสมระหว่าง

ทวิน 80 กับ สเปน 80 ในอัตราส่วน 1:1 (1:1 Tween 80:Span 80) เป็นสารลดแรงตึงผิว และน้ำมันปาล์ม (palm oil) เป็นวัฏภาคน้ำมัน เมื่อใช้ของผสมระหว่างน้ำกับโพรไพลีน ไกลคอล (propylene glycol; PG) ในอัตราส่วน 5:1, 3:1 และ 1:1 เป็นวัฏภาคน้ำ ส่งผลให้พื้นที่ไมโครอิมัลชันมีขนาดร้อยละ 10.41, 11.56 และ 15.33 ของพื้นที่แผนภาพวัฏภาคไตรภาคเทียมทั้งหมด ตามลำดับ ขณะที่เมื่อใช้น้ำเป็นวัฏภาคน้ำ พื้นที่ไมโครอิมัลชันมีขนาดร้อยละ 9.24 ของพื้นที่แผนภาพวัฏภาคไตรภาคเทียมทั้งหมด (Wuttikul & Boonme, 2016)

สารลดแรงตึงผิวเป็นสารที่มีหมู่ฟังก์ชัน 2 ส่วน ซึ่งมีความชอบตัวกลางต่างกันอยู่ภายในโมเลกุลเดียวกัน คือ ส่วนหัวที่ชอบน้ำ (hydrophilic head) และส่วนหางที่ชอบน้ำมัน (lipophilic tail) จึงทำให้ของเหลว 2 วัฏภาคในตำรับ คือ วัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมันซึ่งปกติไม่สามารถผสมเข้าด้วยกัน สามารถกระจายตัวอยู่ในกันและกันได้ สารลดแรงตึงผิวไม่มีประจุ ได้รับความนิยมนิยมสูงในการใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์สำหรับผิวหนัง เนื่องจากมีผลก่อความระคายเคืองผิวหนังต่ำ (Salomon & Giordano-Labadie, 2022) ทวิน 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวไม่มีประจุชนิดหนึ่งที่ยนิยมนิยมใช้ในการเตรียมไมโครอิมัลชันเพื่อนำส่งยาทางผิวหนัง (Lopes, 2014)

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซลร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก (FLZ-MEs) เพื่อใช้ทารักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังที่มีสาเหตุจากเชื้อราในกลุ่มแคนดิดา

## อุปกรณ์และวิธีการ

### สารเคมี

FLZ เป็นผลิตภัณฑ์ของ Ipca Laboratories (Mumbai, India) โดยได้รับความอนุเคราะห์จากองค์การเภสัชกรรม ประเทศไทย PG น้ำมันกานพลู ทวิน 80 ซื้อจากบริษัท เคมีภัณฑ์ คอร์ปอเรชั่น จำกัด ประเทศไทย น้ำกลั่น ผลิตโดยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเทศไทย สำหรับการศึกษาศักยภาพต้านเชื้อรา เชื้อราในกลุ่มแคนดิดา

4 สายพันธุ์ คือ *C. albicans* ATCC 10231, *C. krusei* TISTR 5259, *C. lusitanae* TISTR 5156 และ *C. tropicalis* TISTR 5306 ได้รับมาจากกระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย อาหารเลี้ยงเชื้อรา คือ Sabouraud dextrose agar (SDA) (Difco, Detroit, MI, USA)

#### การเตรียมตำรับไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซล

สร้างแผนภาพภูมิภาคไตรภาคเทียมด้วยวิธีไทเทรตเพื่อหาพื้นที่ไมโครอิมัลชัน โดยใช้น้ำมันกานพลูเป็นภูมิภาคน้ำมัน ของผสมระหว่างน้ำกับ PG ในอัตราส่วน 1:1 เป็นภูมิภาคน้ำ และทวิน 80 เป็นสารลดแรงตึงผิว โดยผสมภูมิภาคน้ำมันกับสารลดแรงตึงผิวในอัตราส่วน 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 และ 9:1 แล้วไทเทรตด้วยภูมิภาคน้ำ สังเกตลักษณะของของผสมที่ได้ นำปริมาณของส่วนประกอบที่ผสมกันแล้วเกิดไมโครอิมัลชันซึ่งมีลักษณะเป็นของเหลวใสไปคำนวณในรูปร้อยละโดยน้ำหนักและเขียนแผนภาพภูมิภาคไตรภาคเทียม เพื่อหาพื้นที่ไมโครอิมัลชัน (Promjan & Boonme, 2023)

จากนั้น เตรียม FLZ-MEs โดยเลือกจุดที่เกิดไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil-in-water; o/w) ซึ่งพิจารณาจากอัตราส่วนสัมพัทธ์ของภูมิภาคน้ำมันและภูมิภาคน้ำจากพื้นที่ไมโครอิมัลชัน โดยเลือก 4 จุด เพื่อเตรียมตำรับไมโครอิมัลชันเปล่า 4 สูตร คือ Blank-ME-1, Blank-ME-2, Blank-ME-3 และ Blank-ME-4 ส่วนตำรับไมโครอิมัลชันที่บรรจุฟลูโคนาโซลเตรียมโดยละลายยา FLZ ร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก ในตำรับไมโครอิมัลชันเปล่าร้อยละ 98 โดยน้ำหนัก และเรียกชื่อตำรับเป็น FLZ-ME-1, FLZ-ME-2, FLZ-ME-3 และ FLZ-ME-4 ตามลำดับ

#### การศึกษาสมบัติของตำรับไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซล

สังเกตลักษณะที่มองเห็นด้วยตาเปล่าของตำรับที่เตรียมได้ ได้แก่ ความใสและสี วัดค่าการนำไฟฟ้า (conductivity) ด้วย electrical conductivity meter (Mettler Toledo, Switzerland) เพื่อยืนยันชนิดของไมโครอิมัลชัน วัดค่าความเป็นกรด-ด่างหรือ

พีเอช (pH) ด้วย pH meter (a-AB33PH, Ohaus Corporation, USA) วัดความหนืด (viscosity) ด้วย rheometer (DV-III Ultra, Brookfield Engineering Laboratories, USA) โดยใช้ spindle No. 31 ที่หมุนด้วยความเร็วรอบ 150 รอบต่อนาที (rpm) โดยศึกษาทุกสมบัติที่อุณหภูมิโดยรอบ ( $28 \pm 2$  องศาเซลเซียส; °C) และทำซ้ำจำนวน 3 ครั้ง ( $n = 3$ ) (Febriyenti *et al.*, 2022; Promjan & Boonme, 2023)

#### การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อราของตำรับไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซล

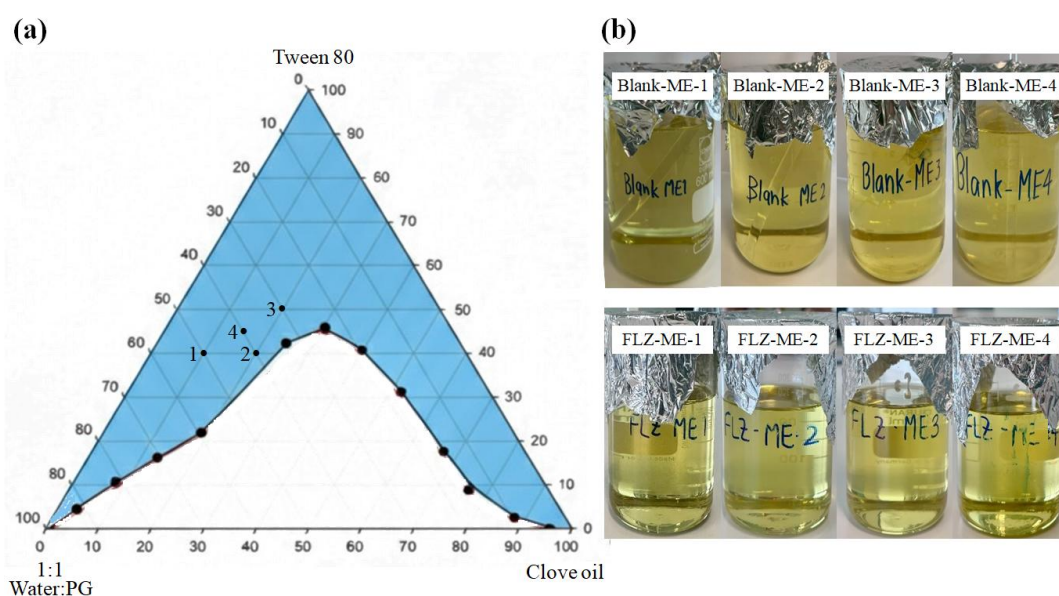
ทดสอบประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อรากลุ่มแคนดิดา 4 สายพันธุ์ คือ *C. albicans* ATCC 10231, *C. krusei* TISTR 5259, *C. lusitanae* TISTR 5156 และ *C. tropicalis* TISTR 5306 ของตำรับ FLZ-MEs เปรียบเทียบกับ blank-MEs ที่คู่กัน (counterpart), น้ำมันกานพลู สารละลาย FLZ ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในน้ำมันกานพลู (2% FLZ solution in clove oil) ซึ่งใช้เป็นกลุ่มควบคุมแบบบวก (positive control) และสารละลายนอร์มัลซาลิน (normal saline solution) ซึ่งใช้เป็นกลุ่มควบคุมแบบลบ (negative control) โดยศึกษานอกกาย (*in vitro*) ด้วยวิธี cup agar diffusion method ซึ่งมีขั้นตอนโดยย่อ คือ ปรับความขุ่นของเชื้อให้เทียบเท่า 0.5 McFarland standard ก่อนทำการทดสอบ จากนั้นป้ายเชื้อลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อรา SDA วางกระบอกสเตนเลสปลอดเชื้อซึ่งมีเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 6 มิลลิเมตร (mm) สูง 10 mm บนผิวหน้าอาหารเลี้ยงเชื้อ แล้วเติมตัวอย่างปริมาตร 100 ไมโครลิตร ( $\mu\text{L}$ ) ลงในกระบอก บ่มที่อุณหภูมิ  $37^\circ\text{C}$  เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นอ่านผลโดยวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของพื้นที่ยับยั้งเชื้อ (diameter of inhibition zone) โดยทดลองซ้ำตัวอย่างละ 3 ครั้ง ( $n = 3$ ) (Jitrangsrri *et al.*, 2026; Puyathorn *et al.*, 2023)

#### ผลและวิจารณ์

ระบบที่ประกอบด้วยน้ำมันกานพลู ของผสมระหว่างน้ำกับ PG ในอัตราส่วน 1:1 และทวิน 80 ทำให้เกิดพื้นที่ไมโครอิมัลชันได้ (Figure 1a) โดยพบว่าระบบสามารถเกิดเป็นไมโครอิมัลชันได้เมื่อมี

อัตราส่วนสัมพัทธ์ระหว่างวัฏภาคน้ำมันและวัฏภาคน้ำทั้งต่ำและสูง สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ซึ่งรายงานวาระบบที่มีทวิน 80 เป็นสารลดแรงตึงผิว และน้ำมันกานพลูเป็นวัฏภาคน้ำมัน เมื่อใช้ของผสมระหว่างน้ำกับ PG ในอัตราส่วน 1:1 เป็นวัฏภาคน้ำทำให้เกิดไมโครอิมัลชันได้ทั้งชนิดน้ำมันในน้ำและชนิดน้ำในน้ำมัน รวมถึงมีขนาดของพื้นที่ไมโครอิมัลชันใหญ่กว่าเมื่อใช้น้ำเป็นวัฏภาคน้ำ (Promjan & Boonme, 2023) ซึ่งเป็นผลมาจากของผสมระหว่างน้ำกับ PG เพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์มที่ผิวประจัน (flexibility of interfacial film) และลดความเป็นขั้ว (polarity) ของวัฏภาคน้ำ (Wuttikul & Boonme, 2016) ในการศึกษาครั้งนี้ จึงเลือก 4 จุดจากพื้นที่ไมโครอิมัลชันที่มีอัตราส่วนสัมพัทธ์ของวัฏภาคน้ำมันต่ำกว่าวัฏภาคน้ำเพื่อเตรียม o/w MEs (Figure 1a, Table 1) พบว่าทุกตำรับมีลักษณะเป็นของเหลวใสสีเหลือง (Figure 1b, Table 2) ผลการศึกษสมบัติของตำรับที่เตรียมได้ (Table 2) พบว่ามีค่าการนำไฟฟ้าเฉลี่ย 8.13-17.11 ไมโครซีเมนส์/เซนติเมตร ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) ซึ่งจัดเป็นค่าที่สูงเมื่อพิจารณาในกรณีที่ส่วนประกอบในตำรับเป็นสารที่ไม่มีประจุ จึงยืนยันได้ว่าเป็น o/w MEs และค่าการนำไฟฟ้ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณวัฏภาคน้ำในตำรับ พีเอชเฉลี่ยของทุกตำรับอยู่ในช่วง 6.60-6.89

ซึ่งเป็นค่าที่ยอมรับได้ในเภสัชภัณฑ์สำหรับทาผิว ผลการวัดค่าความหนืด พบว่า Blank-MEs มีความหนืดจากสูงไปต่ำ คือ Blank-ME-1, Blank-ME-4, Blank-ME-3, Blank-ME-2 และ FLZ-MEs มีความหนืดเรียงตามลำดับเช่นเดียวกับ Blank-MEs ที่เป็นคู่กัน โดยพบว่าปริมาณของน้ำมันกานพลูซึ่งเป็นวัฏภาคน้ำในของไมโครอิมัลชันมีผลต่อความหนืด ซึ่งเหตุผลไม่ชัดเจน แต่มีความเป็นไปได้ที่จะเกี่ยวข้องกับขนาดของหยด (droplet size) ของวัฏภาคน้ำใน โดยตำรับที่มีน้ำมันกานพลูในปริมาณต่ำ อาจมีขนาดของหยดวัฏภาคน้ำในเล็ก ส่งผลให้ตำรับมีความหนืดสูง (Pal, 1996) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ซึ่งรายงานว่าไมโครอิมัลชันที่มีปริมาณน้ำมันพิมเสนเทศ (patchouli oil) ยิ่งต่ำ ยิ่งมีความหนืดสูงหรือมีความสามารถในการแพร่กระจายน้อย (Febriyenti *et al.*, 2022) ส่วนในกรณีที่ตำรับมีปริมาณน้ำมันกานพลูเท่ากัน (Blank-ME-2 กับ Blank-ME-3 และ FLZ-ME-2 กับ FLZ-ME-3) พบว่าปริมาณทวิน 80 มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความหนืด ซึ่งสอดคล้องกับรายงานก่อนหน้านี้ (Promjan & Boonme, 2023) อย่างไรก็ตาม ความหนืดของทุกตำรับแสดงถึงความสามารถในการทาและแพร่กระจายบนผิวหนังได้ง่าย



**Figure 1** (a) Pseudoternary phase diagram showing ME region (shaded area) with four chosen points (1-4) and (b) visual appearance of the prepared MEs

**Table 1** Composition of blank-MEs and FLZ-MEs

| Formulation | % w/w |           |              |          |
|-------------|-------|-----------|--------------|----------|
|             | FLZ   | Clove oil | 1:1 Water:PG | Tween 80 |
| Blank-ME-1  | -     | 10.0      | 50.0         | 40.0     |
| Blank-ME-2  | -     | 20.0      | 40.0         | 40.0     |
| Blank-ME-3  | -     | 20.0      | 30.0         | 50.0     |
| Blank-ME-4  | -     | 15.0      | 40.0         | 45.0     |
| FLZ-ME-1    | 2.0   | 9.8       | 49.0         | 39.2     |
| FLZ-ME-2    | 2.0   | 19.6      | 39.2         | 39.2     |
| FLZ-ME-3    | 2.0   | 19.6      | 29.4         | 49.0     |
| FLZ-ME-4    | 2.0   | 14.7      | 39.2         | 44.1     |

**Table 2** Characteristics of of blank-MEs and FLZ-MEs (n = 3)

| Formulation | Appearance          | Conductivity ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) | pH              | Viscosity (cP)  |
|-------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Blank-ME-1  | Clear yellow liquid | $17.11 \pm 0.18$                         | $6.74 \pm 0.01$ | $120.4 \pm 0.3$ |
| Blank-ME-2  | Clear yellow liquid | $12.74 \pm 0.03$                         | $6.60 \pm 0.02$ | $85.1 \pm 0.1$  |
| Blank-ME-3  | Clear yellow liquid | $8.68 \pm 0.05$                          | $6.84 \pm 0.03$ | $93.7 \pm 0.1$  |
| Blank-ME-4  | Clear yellow liquid | $12.90 \pm 0.09$                         | $6.74 \pm 0.02$ | $112.7 \pm 0.5$ |
| FLZ-ME-1    | Clear yellow liquid | $15.93 \pm 0.03$                         | $6.62 \pm 0.01$ | $130.9 \pm 0.8$ |
| FLZ-ME-2    | Clear yellow liquid | $11.98 \pm 0.04$                         | $6.61 \pm 0.01$ | $71.6 \pm 0.2$  |
| FLZ-ME-3    | Clear yellow liquid | $8.13 \pm 0.03$                          | $6.89 \pm 0.01$ | $102.9 \pm 0.1$ |
| FLZ-ME-4    | Clear yellow liquid | $11.95 \pm 0.05$                         | $6.78 \pm 0.01$ | $122.3 \pm 0.2$ |

ผลการทดสอบประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitanae* และ *C. tropicalis* (Table 3, Figure 2) พบว่าตำรับไมโครอิมัลชันเปล่า (Blank-ME-1 - Blank-ME-4) สามารถยับยั้งเชื้อที่ศึกษาทั้ง 4 สายพันธุ์ได้ เนื่องจากฤทธิ์ต้านเชื้อราของ ยูจีนอลในน้ำมันกานพลู (Marchese *et al.*, 2017) อย่างไรก็ตาม ไมโครอิมัลชันที่บรรจุฟลูโคนาโซล (FLZ-ME-1 - FLZ-ME-4) สามารถยับยั้งเชื้อทั้ง 4 สายพันธุ์ได้ดีกว่าไมโครอิมัลชันเปล่า (Blank-ME-1 - Blank-ME-4) ที่เป็นคู่กันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ , *t*-test) นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มไมโครอิมัลชันที่บรรจุฟลูโคนาโซล (FLZ-ME-1 - FLZ-ME-4) พบว่าทุกตำรับยับยั้งเชื้อทั้ง 4 สายพันธุ์ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ , ANOVA) เนื่องจากทุกตำรับมีความเข้มข้นของ FLZ ร้อยละ 2 เท่ากัน ซึ่งบ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อรา

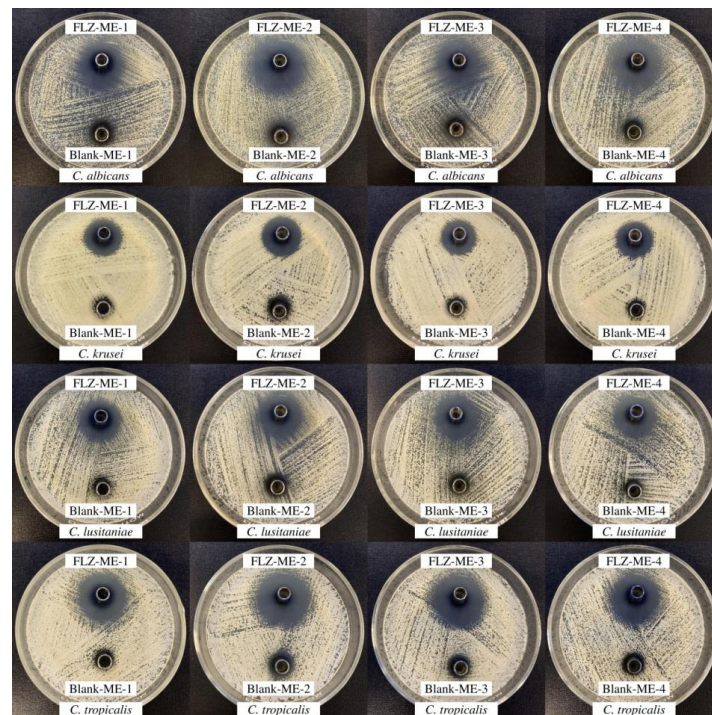
ของ FLZ (Hay, 2018; Shendge *et al.*, 2022) ข้อมูลนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าน้ำมันกานพลูมีฤทธิ์ต้านเชื้อราน้อยกว่าสารละลาย FLZ ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในน้ำมันกานพลูอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ , *t*-test) และสอดคล้องกับรายงานวิจัยก่อนหน้านี้ซึ่งพบว่าไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุไอทราโคนาโซลมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *T. rubrum* และ *C. albicans* สูงกว่า ไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูที่ไม่มีไอทราโคนาโซล (Promjan & Boonme, 2023) ถึงแม้ว่าสารละลาย FLZ ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในน้ำมันกานพลู มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราที่ศึกษาทั้ง 4 สายพันธุ์ได้สูงที่สุดในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา เนื่องจากเป็นผลการยับยั้งเชื้อราที่เสริมกันระหว่างฤทธิ์ของ FLZ กับฤทธิ์ของยูจีนอลในน้ำมันกานพลู ขณะที่ในตำรับไมโครอิมัลชันมีส่วนประกอบอื่น คือ วัฏภาคน้ำและสารลดแรงตึงผิวด้วย ส่งผลให้ปริมาณน้ำมันกานพลูในตำรับไมโคร

อิมัลชันต่ำกว่าในสารละลาย FLZ ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในน้ำมันกานพลู แต่การเตรียมในรูปแบบไมโครอิมัลชันอาจมีข้อดีในด้านการซึมผ่านผิวหนัง ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป โดยงานวิจัยก่อนหน้านี้รายงานว่าไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุไอทราโคนาโซลสามารถนำส่งยาไอทราโคนาโซลเข้าสู่

ผิวหนังได้สูงกว่าสารละลายไอทราโคนาโซลในน้ำมันกานพลูที่มีความเข้มข้นของไอทราโคนาโซลร้อยละ 1 เท่ากัน เมื่อศึกษาการซึมผ่านนอกร่างกายโดยใช้คราบงูสายพันธุ์ *Naja kaouthia* ซึ่งเป็นผลจากการทำให้เกิดการชุ่มน้ำของผิวหนัง โดยวัฏภาคน้ำในไมโครอิมัลชัน (Promjan & Boonme, 2023)

**Table 3** Antifungal activity against *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* and *C. tropicalis* of the studied samples (n = 3)

| Formulation                  | Diameter of inhibition zone (mm) |                  |                      |                      |
|------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
|                              | <i>C. albicans</i>               | <i>C. krusei</i> | <i>C. lusitaniae</i> | <i>C. tropicalis</i> |
| Blank-ME-1                   | 12.3 ± 0.6                       | 10.3 ± 0.6       | 10.3 ± 0.6           | 11.3 ± 0.6           |
| Blank-ME-2                   | 16.0 ± 1.0                       | 12.7 ± 0.6       | 12.7 ± 0.6           | 14.0 ± 1.0           |
| Blank-ME-3                   | 13.7 ± 0.6                       | 11.7 ± 0.6       | 12.0 ± 0.0           | 12.7 ± 0.6           |
| Blank-ME-4                   | 12.0 ± 1.0                       | 10.7 ± 0.6       | 11.0 ± 0.0           | 12.3 ± 0.6           |
| FLZ-ME-1                     | 27.0 ± 2.0                       | 23.0 ± 0.0       | 24.3 ± 0.6           | 28.0 ± 2.0           |
| FLZ-ME-2                     | 28.3 ± 1.2                       | 24.0 ± 1.0       | 28.7 ± 1.5           | 30.3 ± 0.6           |
| FLZ-ME-3                     | 27.0 ± 1.0                       | 23.3 ± 0.6       | 27.0 ± 1.0           | 30.0 ± 1.0           |
| FLZ-ME-4                     | 26.7 ± 0.6                       | 23.7 ± 0.6       | 24.7 ± 0.6           | 28.7 ± 1.2           |
| Clove oil                    | 18.3 ± 1.5                       | 14.0 ± 2.0       | 17.0 ± 0.0           | 21.7 ± 0.6           |
| 2% FLZ solution in clove oil | 33.7 ± 0.6                       | 26.3 ± 0.6       | 32.7 ± 2.5           | 38.0 ± 1.7           |
| Normal saline solution       | 0.0 ± 0.0                        | 0.0 ± 0.0        | 0.0 ± 0.0            | 0.0 ± 0.0            |



**Figure 2** Photographs of antifungal testing using the cup agar diffusion method, demonstrating the inhibition zones of FLZ-MEs and their blank counterparts (n = 3)

## สรุป

ระบบที่ประกอบด้วยน้ำมันกานพลู ของผสมระหว่างน้ำกับ PG ในอัตราส่วน 1:1 และทวิน 80 สามารถทำให้เกิดไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำสำหรับใช้บรรจุฟลูโคนาโซลในความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนักได้ และไมโครอิมัลชันน้ำมันกานพลูบรรจุฟลูโคนาโซลที่เตรียมได้ทั้ง 4 ตำรับมีค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้สำหรับการใช้ทาผิว มีความหนืดที่สามารถทาและแผ่กระจายบนผิวหนังได้ง่าย รวมถึงมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อรากลุ่มแคนดิดา 4 สายพันธุ์ ได้แก่ *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* และ *C. tropicalis* ดังนั้น ตำรับ FLZ-MEs ที่พัฒนาได้จึงมีแนวโน้มที่น่าสนใจในการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป โดยเมื่อเปรียบเทียบกับส่วนประกอบแล้ว ตำรับที่น่าสนใจมากที่สุดในการนำไปศึกษาเพิ่มเติม คือ FLZ-ME-1 ซึ่งประกอบด้วย FLZ น้ำมันกานพลู ของผสมระหว่างน้ำกับ PG ในอัตราส่วน 1:1 และทวิน 80 ร้อยละ 2.0, 9.8, 49.0 และ 39.2 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ เนื่องจากมีปริมาณน้ำมันกานพลูต่ำกว่าอีก 3 ตำรับในการศึกษานี้ จึงส่งผลให้มีต้นทุนในการผลิตที่ต่ำกว่าด้วย สำหรับข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ที่ควรนำไปพิจารณาในการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ได้แก่ การซึมผ่านผิวหนัง และความคงตัวของตำรับ

## คำขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณองค์การเภสัชกรรมที่ให้ความอนุเคราะห์ยาฟลูโคนาโซล และงานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (PHA6904028S)

## เอกสารอ้างอิง

Badr-Eldin, S. M., Aldawsari, H. M., Kotta, S., & Elfaky, M. A. (2024). Augmentation of antifungal activity of fluconazole using a clove oil nanoemulgel formulation optimized by factorial randomized D-optimal design. *3 Biotech*, 14(11), 270. <https://doi.org/10.1007/s13205-024-04116-1>

- Febriyenti, F., Suharti, N., & Putri, R. F. (2022). Formulation and evaluation of patchouli oil microemulsion and microemulgel for inhibit the bacterial growth. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(1), 51-55. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00010>
- Havlickova, B., Czaika, V. A., & Friedrich, M. (2008). Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 51(Suppl.4), 2-15. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x>
- Hay, R. (2018). Therapy of skin, hair and nail fungal infections. *Journal of Fungi*, 4(3), 99. <https://doi.org/10.3390/jof4030099>
- Jitrangsri, K., Puyathorn, N., Rein, S. M. T., Sirirak, J., Chomto, P., & Phaechamud, T. (2026). Solvent removal salicylic acid-loaded myristic acid-based in situ forming gel. *Gels*, 12(3), 220. <https://doi.org/10.3390/gels12030220>
- Kiromah, N. Z. W., Sugihartini, N., & Nurani, L. H. (2023). Development and characterization of clove oil microemulsion. *Pharmacia*, 70(1), 233-241. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e98096>
- Kruithoff, C., Gamal, A., McCormick, T. S., & Ghannoum, M. A. (2024). Dermatophyte infections worldwide: increase in incidence and associated antifungal resistance. *Life*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.3390/life14010001>
- Lopes, L. B. (2014). Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics*, 6(1), 52-77. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6010052>

- Marchese, A., Barbieri, R., Coppo, E., Orhan, I. E., Daglia, M., Nabavi, S. F., Izadi, M., Abdollahi, M., Nabavi, S. M., & Ajami, M. (2017). Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: a mechanistic viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(6), 668-689. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1295225>
- Pal, R. (1996). Effect of droplet size on the rheology of emulsions. *AIChE Journal*, 42(11), 3181-3190. <https://doi.org/10.1002/aic.690421119>
- Promjan, S., & Boonme, P. (2023). Itraconazole-loaded microemulsions: formulation, characterization, and dermal delivery using shed snakeskin as the model membrane. *Pharmaceutical Development and Technology*, 28(1), 51-60. <https://doi.org/10.1080/10837450.2022.2162082>
- Puyathorn, N., Senarat, S., Lertsuphotvanit, N., & Phaeachamud, T. (2023). Physicochemical and bioactivity characteristics of doxycycline hyclate-loaded solvent removal-induced ibuprofen-based in situ forming gel. *Gels*, 9(2), 128. <https://doi.org/10.3390/gels9020128>
- Salomon, G., & Giordano-Labadie, F. (2022). Surfactant irritations and allergies. *European Journal of Dermatology*, 32(6), 677-681. <https://doi.org/10.1684/ejd.2022.4290>
- Shendge, P., Desai, A., & Kesare, S. S. (2022). The use of fluconazole in the treatment of superficial fungal infections - a meta-analysis. *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*, 8(2), 101-106. <https://doi.org/10.18231/ij.ijced.2022.023>
- Souto, E. B., Doktorovova, S., & Boonme, P. (2011). Lipid-based colloidal systems (nanoparticles, microemulsions) for drug delivery to the skin: materials and end-product formulations. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 21(1), 43-54. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(11\)50005-X](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(11)50005-X)
- Wuttikul, K., & Boonme, P. (2016). Formation of microemulsions for using as cosmeceutical delivery systems: effects of various components and characteristics of some formulations. *Drug Delivery and Translational Research*, 6(3), 254-262. <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0279-x>