



บทความพินิจวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

สารทำให้ผิวขาวที่ใช้เป็นยาและเครื่องสำอาง

Skin whitening agents used in drugs and cosmetics

กนกวรรณ สิงห์พินนา, ปราณีต โอปณะโสภิต*

กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมสีเขียวทางเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์ : opanasopit_p@su.ac.th

Kanokwan Singpanna, Praneet Opanasopit*

Pharmaceutical Development of Green Innovations Group (PDGIG), Department of
Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra
Palace Campus, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: opanasopit_p@su.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงกระบวนการสร้างเม็ดสีและกลไกของสารที่ทำให้ผิวขาวที่ใช้เป็นยาและเครื่องสำอาง
2. สามารถอธิบายและแนะนำการเลือกผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพให้แก่ผู้บริโภคได้อย่างถูกต้อง

บทคัดย่อ

ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ผิวขาวนั้นมีการใช้มาอย่างยาวนานโดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชีย สารที่ช่วยลดการสร้างเม็ดสีนั้นถูกนำมาใช้ทั้งในวงการยาและเครื่องสำอาง สารที่จัดเป็นยาที่มีการใช้ในประเทศไทย เช่น ไฮโดรควิโนน กรดเรติโนอิก และกรดอะซีลาอิก สารเหล่านี้มีประสิทธิภาพดี แต่เนื่องจากสามารถก่อผลข้างเคียงรุนแรงได้จึงต้องอยู่ในความควบคุมดูแลของแพทย์และเภสัชกร เพื่อตอบสนองความต้องการของผู้บริโภคที่มีปริมาณมากขึ้นจึงมีการวิจัยศึกษาและพัฒนาสารใหม่ที่มีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัยสำหรับใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางที่ทำให้ผิวขาว ซึ่งแนวทางการลดการสร้างเม็ดสีที่ใช้ในทางเครื่องสำอางสามารถ

แบ่งได้เป็น 3 แนวทาง ได้แก่ การขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์และการขนส่งเม็ดสี การหลุดลอกของเม็ดสีที่สะสมในชั้นผิวหนึ่ง และการป้องกันการสร้างเม็ดสีด้วยสารกันแดด

คำสำคัญ: สารทำให้ผิวขาว เครื่องสำอาง การสร้างเม็ดสี เมลานิน

Abstract

Skin whitening products have been in use for ages, particularly in Asian countries. A variety of topical depigmenting agent have been used in pharmaceutical and cosmeceutical field. According to Thai FDA, hydroquinone, retinoic acid, and azelaic acid are classified as drugs due to the concern on their safety. Nowadays, many skin whitening agents, which are safe and effective, have been developed to fulfill customer's need. The cosmetology approach for reducing skin pigmentation is divided into 3 procedures; reducing melanin synthesis and transportation, removing the accumulated melanin, and protecting the skin from UV rays.

Keywords: skin whitening agents, cosmetics, melanogenesis, melanin

บทนำ

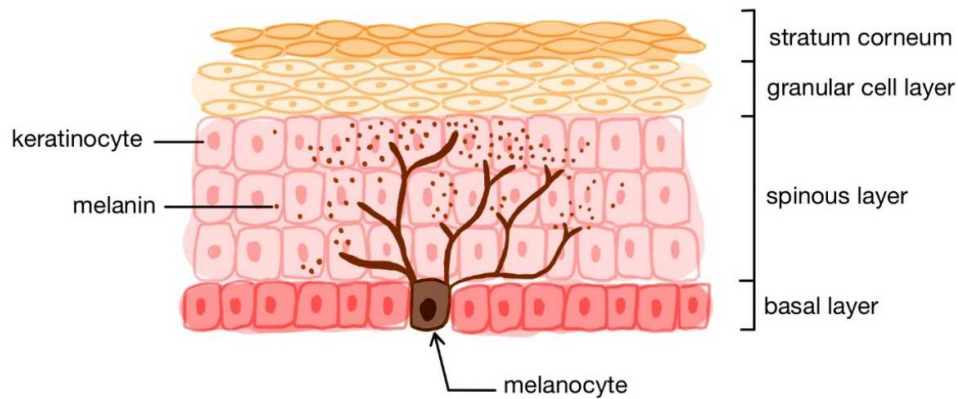
ผิวกระจ่างใสไร้ฝ้ากระจุดต่างด้าและรอยแผลเป็นต่าง ๆ เป็นผิวในอุดมคติของคนไทย รวมถึงคนในแถบเอเชีย ซึ่งไม่ได้จำกัดแค่ในผู้หญิงเท่านั้นแต่ผู้ชายเองก็ต้องการมีผิวกระจ่างใสเช่นกัน ทำให้ความต้องการของผลิตภัณฑ์เพื่อผิวกระจ่างใสมีการเติบโตมากขึ้นโดยเฉพาะในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ในปัจจุบันเราสามารถพบเห็นผลิตภัณฑ์ที่ทำให้ผิวขาวมากมายในท้องตลาด จากการสุ่มตรวจคุณภาพของผลิตภัณฑ์จากหลายหน่วยงานพบว่าร้อยละ 20 ของผลิตภัณฑ์เหล่านี้มักมีการลักลอบใส่สารห้ามใช้ในเครื่องสำอาง เช่น พรอท ซึ่งเห็นผลทำให้ผิวหน้าขาวใสอย่างรวดเร็วในช่วงแรก แต่มีอาการข้างเคียงคือทำให้เกิดอาการแพ้ ผิวบาง ฝ้าถาวร นอกจากนี้ยังอาจเกิดการสะสมของพรอทที่ผิวหนังและอวัยวะต่าง ๆ ได้¹ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรให้ความรู้และคำแนะนำในการเลือกผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพให้แก่ผู้บริโภคได้อย่างถูกต้อง

กระบวนการสร้างเม็ดสีและกระบวนการควบคุมการสร้างเม็ดสี

สีผิวของมนุษย์มีอิทธิพลมาจากเม็ดสีในชั้นผิวหนึ่งๆที่เรียกว่าเมลานิน (Melanin) ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ พีโอเมลานิน (Pheomelanin) ที่มีสีเหลืองแดง และยูเมลานิน (Eumelanin) ที่มีสีน้ำตาลเข้มโดยปริมาณและชนิดของเม็ดสีที่สร้างขึ้นจะเป็นตัวกำหนดสีผิวของคนเรา เมลานินมีหน้าที่ป้องกันอันตรายจากรังสียูวี สารอนุมูลอิสระ ป้องกันไม่ให้ดีเอ็นเอถูก

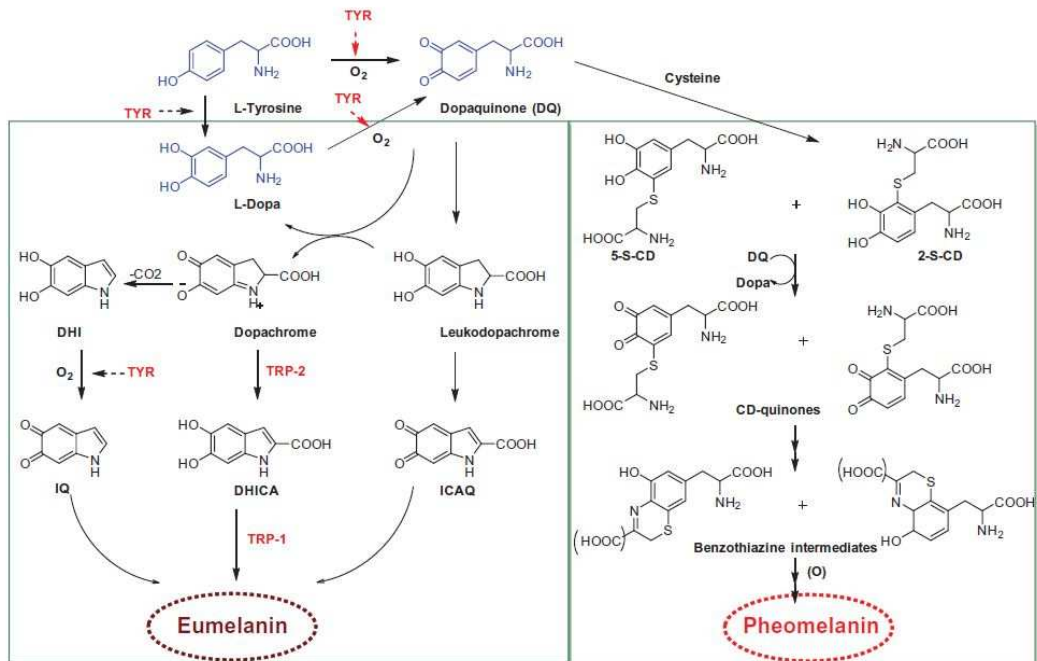
ทำลาย รวมถึงช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งผิวหนังเนื่องจากรังสียูวี แต่อย่างไรก็ตามการสร้างเม็ดสีที่มากเกินไปก็ทำให้เกิดปัญหาต่างๆได้ เช่น สีผิวไม่สม่ำเสมอ ผื่น กระจ และจุดด่างดำ^{2,3}

เมลานินสร้างมาจากเซลล์เมลานोไซต์ (melanocyte) ที่อยู่ในชั้นผิวหนังส่วนล่างของชั้นหนังกำพร้า โดยกระบวนการสร้างเมลานินจะเกิดขึ้นภายในเซลล์และถูกกักเก็บในถุงหุ้มเม็ดสีเรียกว่าเมลานโซม (melanosome) จากนั้นถุงหุ้มเม็ดสีจะถูกส่งต่อและกระจายไปยังเซลล์ผิวหนังที่อยู่ในชั้นหนังกำพร้าซึ่งเรียกว่าเคอราติโนไซต์ (keratinocyte)²



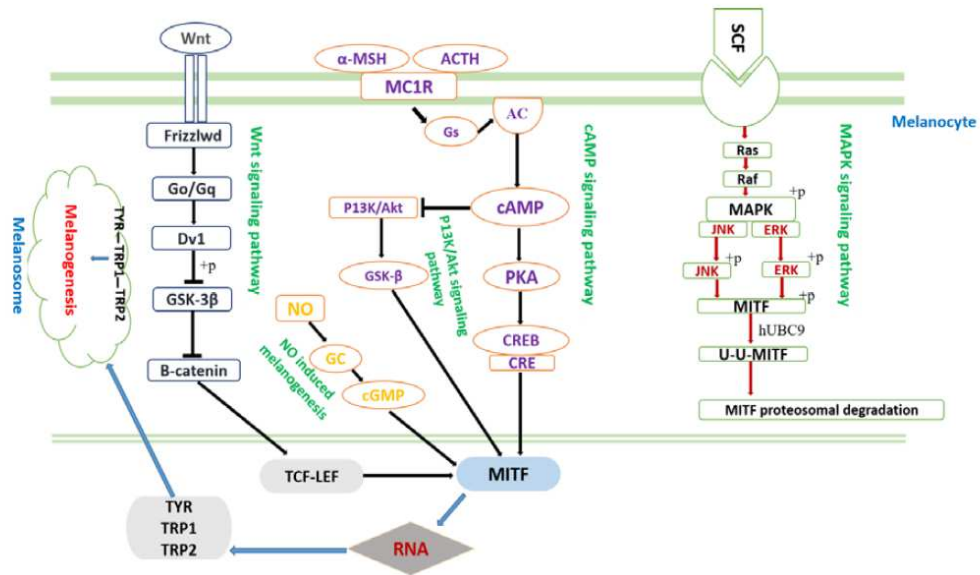
รูปที่ 1 ภาพแสดงโครงสร้างผิวหนังชั้นหนังกำพร้า²

กระบวนการสังเคราะห์เมลานินเป็นกระบวนการเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาที่มีความซับซ้อนหลายขั้นตอน ขั้นตอนที่เป็นขั้นกำหนดอัตรา (rate-limiting step) ของกระบวนการสังเคราะห์เมลานินอาศัยการทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญคือไทโรซิเนส (tyrosinase) ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนแรกของการสร้างเมลานิน ทำหน้าที่เปลี่ยนแอล-ไทโรซีน (L-tyrosine) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์เมลานินให้เป็นแอล-โดปา (L-DOPA) และแอล-โดปาควิโนน (L-DOPAquinone) ตามลำดับ ซึ่งทั้ง 2 ขั้นตอนนี้จะใช้ออกซิเจนเป็นอนุมูลอิสระที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา ในการสังเคราะห์เมลานิน แอล-โดปาควิโนนจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยอาศัยเอนไซม์ TYRP-2 และ TYRP-1 จนกลายเป็น ยูเมลานิน ส่วนการสร้างฟีโอเมลานินจะเกิดขึ้นเมื่อมีกรดอะมิโนซิสเทอีน (Cysteine) อยู่ในถุงหุ้มเม็ดสี โดยแอล-โดปาควิโนนจะถูกเปลี่ยนเป็น cysteinyl-dopa และกลายเป็นฟีโอเมลานินในขั้นตอนสุดท้าย^{3,4}



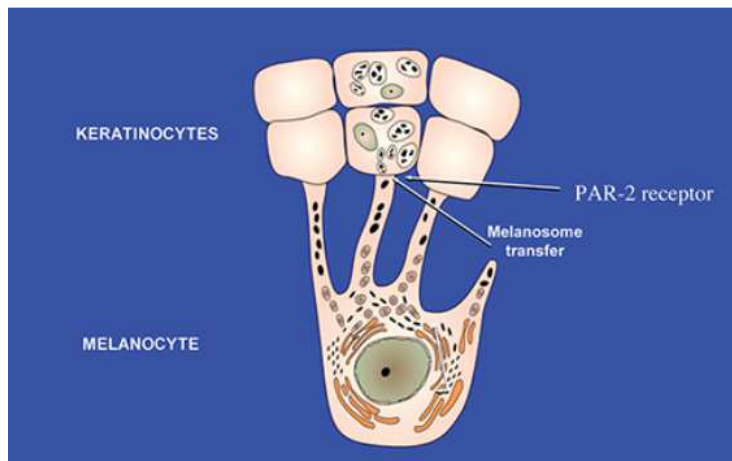
รูปที่ 2 ปฏิกิริยาในขั้นตอนการสังเคราะห์เมลานิน²

การสร้างเม็ดสีถูกควบคุมด้วยกระบวนการที่มีความซับซ้อน การสร้างเมลานินผ่านทางตัวรับสัญญาณที่เรียกว่า melanocortin 1 receptor (MC1R) เป็นเส้นทางหลักที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสร้างเม็ดสี โดยตัวรับสัญญาณนี้มีการแสดงออกมากในเซลล์เมลานोไซต์ เมื่อ MC1R ถูกกระตุ้นด้วย Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) หรือ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จะเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง adenylyl cyclase และเกิดการเพิ่มจำนวนของ cyclic AMP (cAMP) ภายในเซลล์ ทำให้เกิดการแสดงออกของโปรตีนที่สำคัญคือ Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) ซึ่งควบคุมการถอดรหัสพันธุกรรมของเอนไซม์สำคัญที่ใช้ผลิตเมลานิน ได้แก่ ไทโรซิเนส TYRP-1 และ TYRP-2^{2,5,6}



รูปที่ 3 กระบวนการควบคุมการสร้างเมลานิน²

เม็ดสีเมลานินที่ถูกสร้างขึ้นจะถูกกักเก็บไว้ในถุงหุ้มเม็ดสีที่เรียกว่าเมลานโนโซม และจะถูกส่งต่อไปยังเซลล์เคอราติโนไซต์เพื่อส่งต่อเม็ดสีไปยังผิวหนังชั้นบน ซึ่งตัวรับที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการนี้คือ Protease-activated receptor-2 (PAR-2) โดยที่ตัวรับนี้สามารถถูกกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนได้เมื่อได้รับรังสียูวี⁷



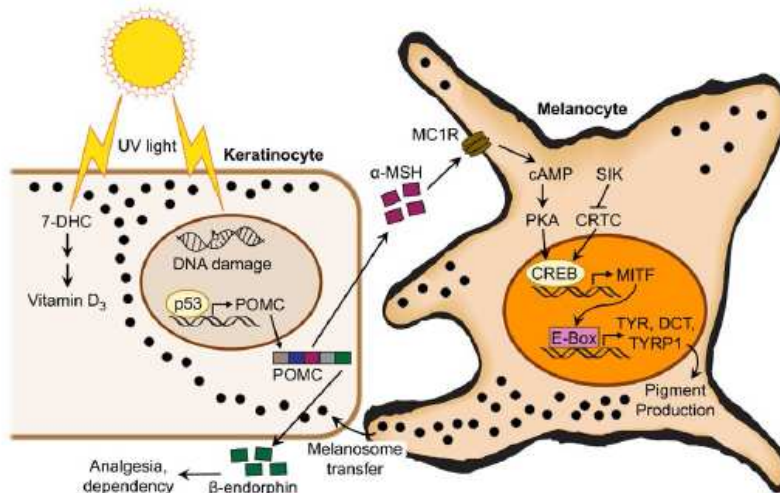
รูปที่ 4 กระบวนการขนส่งเมลานโนโซมและตัวรับ PAR-2⁷

ปัจจัยที่มีผลต่อการสร้างเม็ดสี

กระบวนการสร้างเม็ดสีสามารถถูกกระตุ้นได้จากหลายปัจจัย ฮอรโมน (hormones) พรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) รวมถึงไซโตไคน์ (cytokines) ชนิดต่างๆเป็นปัจจัยภายในที่มีผลต่อการสร้างเมลานิน ในช่วงการตั้งครรภ์หรือการรับประทานยาคุมกำเนิดเป็นช่วงที่มีฮอรโมนเอสโตรเจนสูงขึ้นสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นและทำให้เกิดฝ้าได้^{6,8,9}

ความผิดปกติของผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบเช่น ลิวอักเสบ โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) จะส่งผลให้เกิดอนุมูลอิสระ เกิดการหลั่งพรอสตาแกลนดินและไซโตไคน์ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการสร้างเมลานินและเกิดเป็นรอยดำหลังผิวหนังอักเสบ (post-inflammatory hyperpigmentation; PIH)¹⁰ นอกจากนี้รังสียูวีนี้ก็นับว่าเป็นปัจจัยภายนอกที่สำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีได้เช่นกัน

รังสียูวีที่มีผลต่อผิวหนังแบ่งตามความยาวคลื่นได้เป็นยูวีเอ (UVA) และยูวีบี (UVB) ซึ่งรังสียูวีทั้ง 2 ชนิดนี้มีผลทำให้สารพันธุกรรมหรือดีเอ็นเอ (DNA) เกิดความเสียหายได้ เมื่อสารพันธุกรรมได้รับความเสียหายจะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นยีน pro-opiomelanocortin (POMC) นำไปสู่การสร้าง α -MSH และ ACTH ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเมลานินผ่านทาง MC1R ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ MITF ซึ่งนำไปสู่การสร้างเมลานินที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้รังสียูวียังทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานโอไซต์ การแสดงออกของตัวรับสัญญาณ MC1R รวมถึงเอนไซม์และเปปไทด์ต่างๆสำหรับการสร้างเมลานิน^{6,8-9}

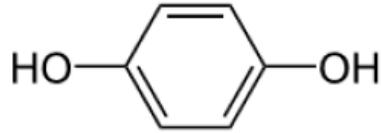


รูปที่ 5 ภาพแสดงกระบวนการสร้างเมลานินโดยมีรังสียูวีเป็นตัวกระตุ้น⁹

สารที่ทำให้ผิวขาว

1. สารที่ทำให้ผิวขาวที่จัดเป็นยา

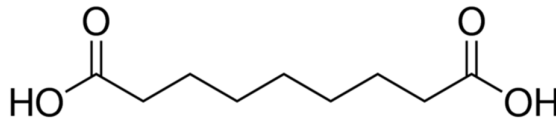
ไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) เป็นสารยับยั้งการสร้างเม็ดสีที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส มีประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้า โดยความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาจะอยู่ในช่วง 2-5% การใช้ยาที่ความเข้มข้นสูงทำให้เกิดการระคายเคืองได้ และอาจเกิดฝ้าถาวร (ochronosis) รวมไปถึงเกิดพิษต่อดวงตา หากใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามในการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร^{10,12-13}



รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของไฮโดรควิโนน

กรดเรติโนอิก (Retinoic acid) เช่น เทรตติโนอิน (Tretinoin) ในความเข้มข้น 0.025-0.1% มีฤทธิ์ผลัดเซลล์ผิวหนึ่งชั้นบนที่มีเม็ดสีเมลานินหลุดลอกออก ยานี้อาจทำให้เกิดอาการระคายเคือง หน้าแดง และผื่นแพ้แสง (phototoxic) ได้จึงควรเลี่ยงการใช้ยาในช่วงเวลากลางวัน และควรเลี่ยงแสงแดด นอกจากนี้ยังสามารถเกิดพิษต่อทารกในครรภ์ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ที่ตั้งครรภ์หรือวางแผนจะตั้งครรภ์^{10,12}

กรดอะซิลาอิก (Azelaic acid) เป็นสารที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาฝ้า เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการทำงานของไทโรซิเนส มีการศึกษาพบว่ากรดอะซิลาอิกที่ความเข้มข้น 20% มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าเหนือกว่าไฮโดรควิโนนความเข้มข้น 2% อย่างไรก็ตามมีการรายงานถึงผลข้างเคียงของกรดอะซิลาอิกว่าสามารถทำให้ผิวแห้ง แดงและเกิดอาการระคายเคืองได้^{10,12,13} ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาอนุพันธ์ของกรดอะซิลาอิกขึ้นสำหรับใช้ในเครื่องสำอาง



รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของกรดอะซิลาอิก

2. สารที่ทำให้ผิวขาวที่ใช้ในเครื่องสำอาง

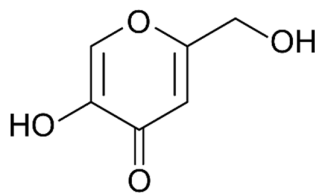
สารทำให้ผิวขาวที่ใช้ในเครื่องสำอางสามารถแบ่งประเภทตามกลไกการออกฤทธิ์ได้ดังนี้

2.1 สารที่ออกฤทธิ์ต่อกระบวนการสร้างเมลานิน

2.1.1 สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส

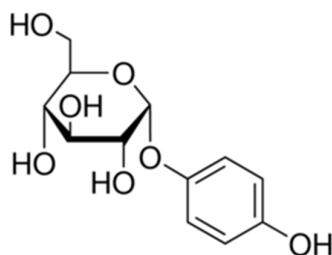
เนื่องจากเอนไซม์ไทโรซิเนสมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสี ดังนั้นในการวิจัยและพัฒนาสารที่ทำให้ผิวขาวจึงเน้นศึกษากลุ่มนี้เป็นหลัก ตัวอย่างสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส เช่น

กรดโคจิก (Kojic acid) เป็นสารที่ได้จากรา **Aspergillus** sp. มีการนำมาใช้ในเครื่องสำอางอย่างจำกัดเนื่องจากมีรายงานเรื่องความเป็นพิษต่อเซลล์และความไม่คงตัวในระหว่างการเก็บรักษา¹² กรดโคจิกมีฤทธิ์ยับยั้งไทโรซิเนสโดยจับกับอะตอมของทองแดงที่อยู่ในบริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ากรดโคจิกความเข้มข้น 1% มีประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้า กระ และรอยดำหลังผิวหนังอักเสบ อย่างไรก็ตามได้มีการทบทวนถึงความปลอดภัยของการใช้กรดโคจิกในเครื่องสำอาง และในปัจจุบันกรดโคจิกได้รับการยอมรับว่ามีความปลอดภัยในการใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอาง^{14,15}



รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของกรดโคจิก

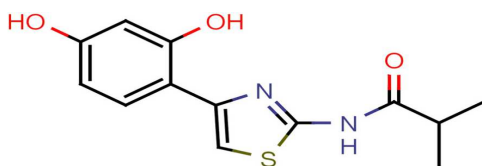
อาร์บูติน (α -Arbutin) เป็นสารธรรมชาติที่เป็นอนุพันธ์ของไฮโดรควิโนน มีฤทธิ์ยับยั้งไทโรซิเนสได้ดีและมีความปลอดภัยมากกว่าไฮโดรควิโนน จึงนิยมนำมาใช้ในทางเครื่องสำอางกันอย่างแพร่หลาย¹² จากการศึกษาพบว่าอาร์บูตินที่ความเข้มข้น 3% มีประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้า¹⁴



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของแอลฟาอาร์บูติน

สารสกัดจากรากชะเอมเทศ (licorice root extract) ประกอบด้วยสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) เช่น glabridin, glabrene, isoliquiritigenin, licuraside, isoliquiritin และ licochalcone A ซึ่งมีการศึกษาว่าสามารถยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส จึงมีผลลดการสร้างเม็ดสีได้^{12,14} นอกจากนี้สารสกัดรากชะเอมเทศยังมีฤทธิ์ต้านอักเสบได้อีกด้วย¹⁵

สารกลุ่มรีซอร์ซินอล (Resorcinols) เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส และ TRP-1 จากการทดลองทางคลินิกมีพบว่าสาร 4-n-Butylresorcinol มีประสิทธิภาพดีในการรักษาฝ้า โดยมีผลเมลานินได้อย่างมีนัยสำคัญหลังจาก 8 สัปดาห์^{15,16} ในปัจจุบันมีการพัฒนาสารอนุพันธ์ของรีซอร์ซินอลที่ชื่อว่า isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamedol™) จากผลการศึกษาของ Mann T และคณะ¹⁷ พบว่าสารดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการยับยั้งไทโรซิเนสของมนุษย์ได้ดีกว่ากรดโคจิกและอาร์บูตินในหลอดทดลอง^{2,15,17} นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาทางคลินิกจาก Arrowitz C และคณะ¹⁸ พบว่ามีประสิทธิภาพในลดฝ้าได้เทียบเท่าไฮโดรควิโนนและไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียง^{2,15,18} โดยสารในกลุ่มรีซอร์ซินอลมีประสิทธิภาพดีสำหรับการรักษารอยดำหลังผิวหนังอักเสบ (post-inflammatory hyperpigmentation; PIH)

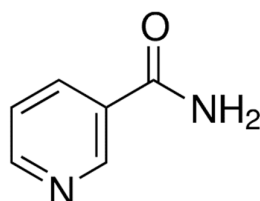


รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของ isobutylamido thiazolyl resorcinol¹⁷

2.1.2 สารที่ขัดขวางกระบวนการขนส่งเมลานิน

เมลานินเป็นสิ่งที่ทำหน้าที่สร้าง เก็บ และขนส่งเมลานินจากเซลล์เมลานินไซต์ไปยังเซลล์เคอราติโนไซต์ การขัดขวางการขนส่งของเมลานินไซต์และการกระจายเม็ดสีในชั้นผิวหนังสามารถส่งผลให้ผิวหนังมีสีอ่อนลงได้

ไนอาซิน (Niacin) หรืออีกชื่อหนึ่งคือวิตามินบี 3 เป็นวิตามินที่ละลายน้ำได้ มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระและมีฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งเมลานิน จากการทดลองในคนพบว่าไนอาซินาไมด์เข้มข้น 4% มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าไม่ต่างจากไฮโดรควิโนนที่ความเข้มข้น 4%¹⁵⁻¹⁶



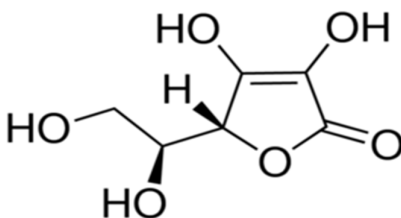
รูปที่ 11 โครงสร้างทางเคมีของไนอาซินาไมด์

สารสกัดจากถั่วเหลือง (Soybean extract) มีการนำมาใช้เป็นผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพมาเป็นเวลาหลายปี สารสกัดจากถั่วเหลืองประกอบไปด้วยสารประกอบหลายชนิดเช่น Bowman-Birk inhibitor (BBI), serine protease inhibitors มีฤทธิ์ยับยั้ง protease-activated receptor-2 (PAR-2) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการขนส่งเมลานินจากเซลล์เมลานินไซต์ไปยังเซลล์เคอราติโนไซต์ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและลดการอักเสบได้^{15-16,19}

2.1.3 สารต้านอนุมูลอิสระ

อนุมูลอิสระเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างเมลานิน สารต้านอนุมูลอิสระออกฤทธิ์โดยขัดขวางขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาในระหว่างกระบวนการสร้างเมลานิน และยังสามารถลดการส่งสัญญาณกระตุ้นการสร้างเมลานินเนื่องจากรังสียูวีได้อีกด้วย ซึ่งส่งผลทำให้การสร้างเม็ดสีลดลง

กรดแอสคอร์บิก (L-ascorbic acid) หรืออีกชื่อหนึ่งคือวิตามินซี เป็นสารต้านอนุมูลอิสระซึ่งมีผลยับยั้งการสร้างเม็ดสีได้โดยไปจับกับ copper ion ที่บริเวณเร่ง (active site) ของไทโรซิเนส และขัดขวางปฏิกิริยาออกซิเดชันในกระบวนการสร้างเมลานิน วิตามินซีในรูปแบบ L-ascorbic acid เป็นสารที่มีความคงตัวต่ำและถูกออกซิไดส์ได้ง่ายในน้ำ รวมถึงสามารถก่อให้เกิดการระคายเคืองแก่ผิวหนังได้เมื่อใช้ในความเข้มข้นสูง จึงมีการพัฒนาสารอนุพันธ์ของวิตามินซีที่มีความเสถียรมากขึ้น เช่น ascorbyl palmitate, magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (MAP), L-ascorbic acid 2-glucoside, L-ascorbic acid ethyl ester ซึ่งเป็นอนุพันธ์เหล่านี้สามารถละลายได้ดีในไขมันและช่วยลดอาการระคายเคืองได้ด้วย^{12,14-15}

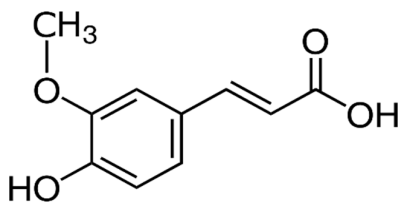


รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของ L-ascorbic acid

เรสเวราทรอล (Resveratrol) เป็นสารในกลุ่มฟีนอลิก (Phenolic compound) ที่พบได้ในพืช เช่น องุ่น ผลไม้จำพวกเบอร์รี่ สามารถจับกับอนุมูลอิสระที่ถูกกระตุ้นเนื่องจากปัจจัยต่าง ๆ รวมถึงยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเมลานินด้วย^{16,20}

กรดแอลฟาไลโปอิก (α -lipoic acid) เป็นกรดไขมันที่ทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ โดยมีรายงานว่าสามารถป้องกันความเสียหายของเซลล์ที่เกิดจากรังสียูวีและมีฤทธิ์ต้านการทำงานของไทโรซิเนส¹⁶

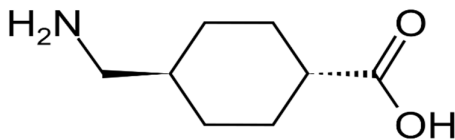
กรดเฟอร์ูลิก (Ferulic acid) เป็นสารในกลุ่มฟีนอลิก (Phenolic compound) ซึ่งพบในธัญพืช ข้าวโอ๊ต ข้าวบาร์เลย์ ผัก และผลไม้ มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและต้านการอักเสบ รวมทั้งก่อให้เกิดการระคายเคืองได้น้อย สามารถยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนสและยับยั้งการแบ่งตัวของเมลานোসิต มีความชอบไขมันจึงสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี^{15,21} ปัจจุบันมีการใช้ผสมกับวิตามินซีและอีในการตั้งสูตรเครื่องสำอาง เพื่อช่วยเพิ่มความคงตัวของวิตามินและเพิ่มประสิทธิภาพในการทำให้ผิวขาว



รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของกรดเฟอร์ูลิก

2.1.4 สารที่มีผลต่อการควบคุมการสร้างเมลานิน

กรดทรานแซมิก (Tranexamic acid) มีการใช้เป็นยารักษาภาวะเลือดออกมาก มีฤทธิ์ทำให้เลือดแข็งตัวเนื่องจากเข้าไปขัดขวางการทำงานของพลาสมินซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสลายลิ่มเลือด นอกจากนี้พลาสมินยังมีบทบาทในการเพิ่มการหลั่งของกรดอะราคิโดนิก (arachidonic acid) และ α -MSH จึงมีผลกระตุ้นการสร้างเมลานินได้ ด้วยคุณสมบัติในการต้านการทำงานของพลาสมิน กรดทรานแซมิกจึงสามารถยับยั้งการสร้างเมลานินและมีประสิทธิภาพในการนำมาใช้ในการรักษาฝ้า^{14,22}



ภาพที่ 14 โครงสร้างทางเคมีของกรดทรานแซมิก

2.2 สารที่ออกฤทธิ์ต่อเมลานินที่สะสมในชั้นผิวหนัง

เมลานินที่ถูกสร้างขึ้นจะมีการสะสมอยู่ในผิวหนัง การใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีฤทธิ์ผลัดเซลล์ผิวจึงเป็นการทำให้เม็ดสีเมลานินหลุดลอกออกได้ โดยสารผลัดเซลล์ผิวที่ใช้ในเครื่องสำอางจะมีฤทธิ์ต่อผิวหนังชั้นบนสุดเท่านั้น สารที่นิยมใช้ได้แก่

กรดแอลฟาไฮดรอกซี (Alpha hydroxy acid: AHA) หรือเรียกว่ากรดผลไม้ สารในกลุ่มนี้เช่น กรดไกลคอลิก (glycolic acid) กรดแลคติก (lactic acid) กรดมาลิก (malic acid) กรดซิตริก (citric acid) กรดทาร์ทาริก (tartaric acid) ที่ความเข้มข้นน้อยกว่า 1% ทำหน้าที่ปรับความเป็นกรดต่างของสูตรตำรับ ส่วนสำหรับการใช้เพื่อผลัดเซลล์ผิวในเครื่องสำอางจะใสในความเข้มข้นช่วง 5-10% อย่างไรก็ตามการใช้ AHA ในความเข้มข้นสูงสามารถทำให้เกิดอาการแดงระคายเคือง และทำให้ผิวหนังไวต่อรังสียูวีได้¹²

กรดเบต้าไฮดรอกซี (Beta hydroxy acid: BHA) ได้แก่ กรดซาลิไซลิก (salicylic acid) เป็นสารที่นิยมใช้ในกลุ่มผลิตภัณฑ์ผลัดเซลล์ผิว มีการจำกัดปริมาณการใช้ในเครื่องสำอางเนื่องจากอาจทำให้เกิดความเป็นพิษได้ โดยจำกัดความเข้มข้นไม่เกิน 3% ในผลิตภัณฑ์สำหรับเส้นผมและผลิตภัณฑ์ที่ใช้แล้วล้างออก และไม่เกิน 2% สำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทอื่น ๆ ^{12,23}

2.3 สารที่ป้องกันแสงแดดและรังสียูวี

เนื่องจากรังสียูวีนับเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีในชั้นผิวหนังและทำให้สีผิวเข้มขึ้น ดังนั้นการเลือกใช้ผลิตภัณฑ์กันแดดที่มีประสิทธิภาพจึงนับว่ามีความจำเป็นอย่างยิ่งในการป้องกันการเกิดฝ้าหรือจุดต่างดำ ผลิตภัณฑ์ที่เลือกใช้นั้นต้องสามารถกันได้ทั้งรังสียูวีเอและยูวีบี สามารถเกาะติดผิวได้ดี ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง สารที่นิยมใช้เช่น Titanium dioxide, Zinc oxide, Avobenzone, Oxybenzone, Ethylhexyl methoxycinnamate Methylene Bis- Benzotriazoloyl tetramethylbutylphenol, Bis- Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine, Drometrizole trisiloxane^{12,24}

การดูแลผิวให้ขาวกระจ่างใสปราศจากฝ้ากระจุดต่างดำ นอกจากการเลือกผลิตภัณฑ์บำรุงที่มีประสิทธิภาพและการทาครีมกันแดดแล้ว ยังควรหลีกเลี่ยงการตากแดดเป็นเวลานาน โดยเฉพาะช่วงเวลาที่ปริมาณรังสียูวีสูงสุดคือ 10.00-14.00 น. กางร่มหรือสวมหมวก และสวมใส่เสื้อผ้าที่ปกคลุมผิวหนังไม่ให้สัมผัสกับแสงแดดโดยตรงก็เป็นวิธีที่ช่วยป้องกันอันตรายจากแสงแดดได้

ตารางที่ 3 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องสำอางที่มีวางจำหน่ายในประเทศไทย
ตัวอย่างผลิตภัณฑ์

ประเภท	รูปแบบ	ชื่อผลิตภัณฑ์	สารออกฤทธิ์
ยา	เจล	MelloDerm-HQ	Hydroquinone
	ครีม	Skinoren	Azelaic acid
		Retanyl	Tretinoin
เครื่องสำอาง	ครีม / อิมัลชัน	White Babyface (Smooth E)	α -Arbutin
		Bright Healthy Radiance (Cetaphil)	Niacinamide
	โลชั่น / เซรัม	Whitening Clear (D Program)	Tranexamic acid, Dipotassium Glycyrrhizate
		White radiance (Olay)	Niacinamide, Ascorbyl glucoside
		Spotless Brightening (Eucerin)	Isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamedol™)
	แผ่นแปะ	Whitening Care (Curel)	L-ascorbic acid 2-glucoside
		Dark Spot AC Needle Patch (Curesys)	Niacinamide, Tranexamic acid
ผลิตภัณฑ์ ป้องกัน แสงแดด	Sun Double Whitening Serum (Eucerin)	Avobenzone, Ethylhexyl Salicylate, Ethylhexyl Triazone, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine, Isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamedol™)	
	Whitening UV Sunscreen Gel (Anessa)	Ethylhexyl Mthoxycinnamate, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine, Ethylhexyl Triazone, Zinc oxide, Tranexamic acid	

บทสรุป

การเลือกใช้เครื่องสำอางที่มีส่วนผสมที่กล่าวมาข้างต้นเป็นหนทางหนึ่งที่สามารถนำไปสู่การมีผิวที่กระจ่างใสและปราศจากจุดต่างดำ ซึ่งเป็นสิ่งที่ใครหลายคนพึงปรารถนา ผู้ผลิตจึงได้มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ออกมาเพื่อตอบสนองความต้องการของผู้บริโภค ดังนั้นเภสัชกรควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการสร้างเม็ดสี สามารถให้คำแนะนำการเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยแก่ผู้บริโภคได้ รวมถึงให้คำแนะนำในการดูแลผิวพรรณได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม เช่นการปฏิบัติตัวเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายจากแสงแดด โดยการทาครีมกันแดดและการเลือกใส่เสื้อผ้าที่ปกป้องผิวจากแสงแดด รวมถึงการหลีกเลี่ยงการถูกแสงแดดจัดในช่วง 10.00-14.00 น. การเลือกรับประทานอาหารที่มีสารต้านอนุมูลอิสระและการหลีกเลี่ยงความเครียด

เอกสารอ้างอิง

1. คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี. อันตรายจากสารต้องห้ามในเครื่องสำอาง [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 25 พฤษภาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://med.mahidol.ac.th/ramapharmacy/th/knowledge/general/04072016-2055-th>
2. Masum MN, Yamauchi K, Mitsunaga T. Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources as skin-lightening agents. *Rev Agric Sci* 2019;7:41-58.
3. Singpanna K, Nuntharatanapong N, Rojanarata T, Limpachayaporn P, Patrojanasophon P, Opanasopit P. Development and evaluation of p-chlorophenyl benzyl ether- loaded microemulsions for transdermal delivery. *JCST* 2021;11(1):90-99.
4. Singpanna K, Oekchue S, Jareonkunmetee K, Athipornchai A, Nuntharatanapong N, Opanasopit P, et al. Synthesis and anti-tyrosinase activity evaluation of fluorinated chalcone and phenyl benzyl ether derivatives. *Thai Bull Pharm Sci* 2020;15(1):81-89.
5. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32(1):403-425.
6. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):76-83.
7. Overview of the PAR-2 receptor. In: Baumann L, editor. *Cosmeceuticals and Cosmetic Ingredients*. 1st edition. New York: McGraw Hill; 2015.

8. Serre C, Busuttill V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int J Cosmet Sci* 2018;40(4):382-347.
9. Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: from pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Res* 2019;32:224-236.
10. กนกวลัย กุลทนต์. Pigmentary disorders. ใน ปรียา กุลละวณิชย์, ประวีตร พิศาลบุตร, บรรณารัการ. *Dermatology 2020 ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพ็บลิชซิ่ง; 2555. หน้า 247-265.
11. Davis EC, Callendar VD, Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3(7):20-31.
12. Couteau C, Coiffard L. Overview of skin whitening agents: drugs and cosmetic products. *Cosmetics* 2016;3:1-16.
13. พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน. Topical and systemic treatments. ใน ปรียา กุลละวณิชย์, ประวีตร พิศาลบุตร, บรรณารัการ. *Dermatology 2020 ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพ็บลิชซิ่ง; 2555. หน้า 695-733.
14. Ando H, Matsui MS, Ichihashi M. Quai- drugs developed in Japan for the prevention or treatment of hyperpigmentary disorders. *Int J Mol Sci* 2010;11(6):2566-2575.
15. Searle T, Al- Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. *Dermatol Ther* 2020;33(6):e14095.
16. Shin JW, Park KC. Current clinical use of depigmenting agents. *Dermatol Sin* 2014;32(4):205-210.
17. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggert K, Scherner C, Wenck H, et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol* 2018; 138(7):1601-1608.
18. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective tyrosinase inhibition by thiamedol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J Invest Dermatol* 2019;139(8):1691-1698.
19. Leyden J, Wallo W. The mechanism of action and clinical benefits of soy for the treatment of hyperpigmentation. *Int J Dermatol* 2011;50(4):470-477.
20. Boo YC. Human skin lightening efficacy of resveratrol and its analogs: from in vitro studies to cosmetic applications. *Antioxidants* 2019;8(9):332.
21. Maruyama H, Kawakami F, Lwin TT, Imai M, Shamsa F. Biochemical characterization of ferulic acid and caffeic acid which effectively inhibit melanin

- synthesis via different mechanisms in B16 melanoma cells. *Biol Pharm Bull* 2018;41(5):806-810.
22. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(5):480-485.
23. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ.2561 เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ.2561. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 135, ตอนพิเศษ 132 ง (ลงวันที่ 29 เมษายน 2561)
24. ญัฐธา รัชตะนาวิน. Sunscreens. ใน ปรียา กุลละวณิชย์, ประวิตร พิศาลบุตร, บรรณาธิการ. *Dermatology 2020 ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพ็บลิชซิง; 2555. หน้า 735-749.