



บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ตัวทำละลายสีเขียวในการสกัดผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ  
(Green solvents for natural products extraction)

ผู้เขียน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกษักรหญิงศิริพร กิตติวิสุทธิ์  
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
.....3.0..... หน่วยกิต

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบหลักการการสกัดด้วยตัวทำละลายสีเขียวหรือตัวทำละลายทางเลือกที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม
2. เพื่อทราบถึงการประยุกต์ใช้ตัวทำละลายสีเขียวในการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

### บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีการใช้สารสกัดหรือสารบริสุทธิ์จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาเป็นส่วนประกอบในยา เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพมากขึ้น ส่งผลให้มีกระบวนการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตเพิ่มมากขึ้นด้วย การเตรียมสารสกัดแบบดั้งเดิมมักมีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์จำนวนมาก อีกทั้งมีกระบวนการที่มีหลายขั้นตอนและมีการสูญเสียพลังงานกว่าที่จะได้สารที่ต้องการ บางครั้งผลผลิตอาจได้ปริมาณไม่คุ้มค่ากับการสูญเสียพลังงานและตัวทำละลายที่มากมายเหล่านั้น นอกจากนี้การระเหยของตัวทำละลายจำนวนมากยังก่อให้เกิดผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมอีกด้วย ดังนั้นแนวโน้มการใช้ตัวทำละลายทางเลือกที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม หรือการสกัดด้วยตัวทำละลายสีเขียว (green solvent extraction) จึงได้รับความนิยมมากขึ้น ตัวทำละลายสีเขียวที่ดี ควรมีความสามารถในการละลายสูง ไม่ติดไฟ มีความเป็นพิษต่ำ และไม่มีผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม สามารถย่อยสลายได้ง่าย มีราคาที่เหมาะสม และควรนำกลับมาใช้ซ้ำได้อีก การค้นหาตัวทำละลายที่มีสมบัติเหล่านี้ครบถ้วนเป็นสิ่งที่ไม่ง่ายนัก ทั้งนี้ขึ้นกับสารที่ต้องการสกัด และความพร้อมของอุปกรณ์ที่สามารถรองรับสภาวะที่เหมาะสมกับตัวทำละลายแต่ละชนิดด้วย บทความนี้กล่าวถึงตัวทำละลายสีเขียว 3 ประเภท ได้แก่ ของไหลวิกฤตยิ่งยวด น้ำกึ่งวิกฤต และตัวทำละลายยูเทกติกธรรมชาติ ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่ได้รับความนิยมในปัจจุบันทั้งระดับห้องปฏิบัติการและภาคอุตสาหกรรมในแง่ของหลักการสกัด ปัจจัยที่มีผลต่อการสกัด และการประยุกต์ใช้ในการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่เกี่ยวข้องกับยาและผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ

คำสำคัญ การสกัดด้วยตัวทำละลายสีเขียว, ของไหลวิกฤตยิ่งยวด, น้ำกึ่งวิกฤต, ตัวทำละลายยูเทกติกธรรมชาติ

## บทนำ

การสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาตินั้นเป็นขั้นตอนเริ่มต้นในการนำสารประกอบเคมีที่ต้องการออกจากเนื้อเยื่อพืช สัตว์ แบคทีเรีย หรือสิ่งมีชีวิตใด ๆ รวมถึงการแยกสารที่ไม่ต้องการออก เพื่อเลือกเฉพาะสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพัฒนาต่อเป็นยาหรือเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ กระบวนการสกัดที่ได้มาซึ่งสารประกอบเคมีจากธรรมชาติ จะต้องผ่านขั้นตอนมากมายและต้องใช้พลังงานสูง นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดของเสียที่มีผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม ปัจจุบันมีการให้ความสำคัญกับขั้นตอนการสกัดที่เป็นมิตรต่อสุขภาพและสิ่งแวดล้อมมากขึ้น เรียกว่าเป็น “การสกัดสีเขียว” หรือ “Green Extraction” ซึ่งหลักการของการสกัดสีเขียวมี 6 ประการ ได้แก่ 1) เลือกใช้วัตถุดิบที่หลากหลายหรือใช้วัตถุดิบทดแทน 2) เลือกใช้ตัวทำละลายอื่นแทนตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นพิษ 3) ลดการใช้พลังงานในกระบวนการสกัด การหมุนเวียนพลังงานกลับมาใช้ หรือใช้นวัตกรรมอื่นมาช่วยในการลดพลังงาน 4) ลดการผลิตผลิตภัณฑ์จากของเสียที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการสกัด 5) การลดจำนวนขั้นตอนในกระบวนการสกัด เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการสกัด และ 6) เน้นการเตรียมสารสกัดที่ย่อยสลายได้และปราศจากการเจือปน (1)

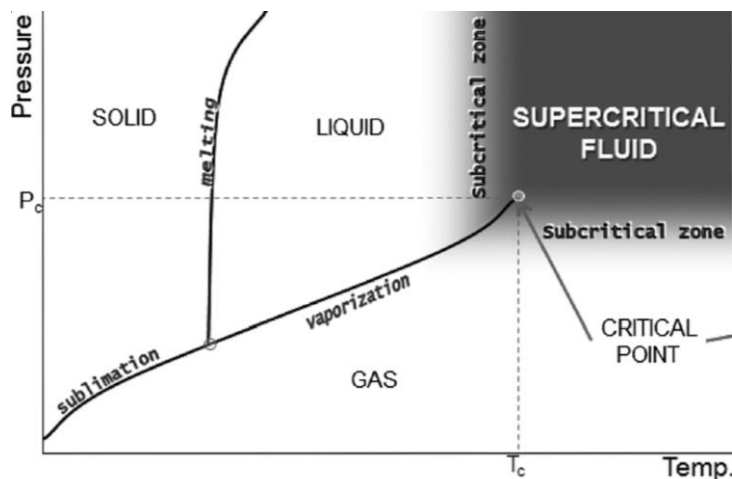
การเลือกใช้ตัวทำละลายอื่นทดแทนตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นพิษเป็นข้อหนึ่งในการสกัดสีเขียวที่นิยมในปัจจุบัน การสกัดสารจำเป็นต้องใช้ตัวทำละลายเป็นตัวกลางช่วยนำสารที่ต้องการออกมา ตัวทำละลายที่ดีควรมีสมบัติในการละลายที่ดี มีความเลือกสกัดสูง (high selectivity) ไม่เกิดปฏิกิริยากับสารที่ต้องการสกัด มีความหนืดต่ำเพื่อให้ตัวทำละลายสามารถแทรกซึมเข้าสู่ตัวอย่างพืชได้ดี และหลังจากสกัดสารออกมาได้แล้ว ตัวทำละลายที่ดีควรถูกกำจัดออกจากสารสกัดได้ง่ายอีกด้วย วิธีการสกัดแบบดั้งเดิม เช่น การแช่หมัก (maceration) การสกัดแบบเปอร์โคลเลชัน (percolation) การสกัดด้วยการใช้ชอกเลท (Soxhlet extraction) มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการสกัดสาร ถึงแม้ตัวทำละลายอินทรีย์จะมีประสิทธิภาพในการสกัดค่อนข้างดี สามารถเลือกชนิดตัวทำละลายที่เหมาะสมกับความเป็นขั้วของสารที่ต้องการสกัดได้ แต่ตัวทำละลายอินทรีย์หลายชนิดพบว่าเป็นพิษ และหากมีการตกค้างของตัวทำละลายในสารสกัดและมีการระเหยออกสู่อากาศในปริมาณมากนั้น ก็อาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพผู้บริโภคและสิ่งแวดล้อมได้ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาจึงมีการค้นคว้าหาตัวทำละลายแบบใหม่เพื่อทดแทนการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์เหล่านี้ เพื่อให้มีความปลอดภัยต่อสุขภาพและสิ่งแวดล้อมมากขึ้น

การเลือกใช้ตัวทำละลายทางเลือก หรือ ตัวทำละลายสีเขียว (green solvent) เป็นตัวทำละลายที่มีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและมีความปลอดภัย เช่น ของไหลวิกฤตยิ่งยวด น้ำ เอทานอล และตัวทำละลายยูเทกติกธรรมชาติ เป็นตัวอย่างของตัวทำละลายสีเขียว ที่มีการพัฒนาศึกษามาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งตัวทำละลายเหล่านี้นอกจากจะเป็นตัวทำละลายที่มีความปลอดภัยแล้ว บางการศึกษาพบว่าตัวทำละลายสีเขียวบางชนิดยังช่วยเพิ่มการละลายของสาร เพิ่มความคงตัว ช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) ได้อีกด้วย บทความนี้กล่าวถึงการนำตัวทำละลายที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมหรือตัวทำละลายสีเขียว อันได้แก่ ของไหลวิกฤตยิ่งยวด น้ำกึ่งวิกฤต และ ตัวทำละลายยูเทกติกธรรมชาติ มาใช้ในการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติสำหรับผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ เพื่อเป็นแนวทางให้แก่ผู้สนใจต่อไป

## ตัวทำละลายสำหรับการสกัดสีเขียว (Green extraction solvents)

- ของไหลวิกฤตยิ่งยวด (Supercritical fluids, SCF)

ของไหลวิกฤตยิ่งยวดเป็นสถานะหนึ่งของสารที่มีลักษณะที่ไม่สามารถแยกออกได้ว่าเป็นของเหลวหรือก๊าซ โดยจะมีลักษณะร่วมกันระหว่างก๊าซและของเหลว จากแผนผังวัฏภาคใน **รูปที่ 1** แสดงสถานะของสารชนิดหนึ่ง ณ อุณหภูมิและความดันต่าง ๆ จะปรากฏสถานะของแข็ง ของเหลว ก๊าซ และของไหลวิกฤตยิ่งยวด (2) สถานะของไหลวิกฤตยิ่งยวดนั้นเกิดขึ้นเมื่อมีความดันเพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้พลังงานจลน์ของโมเลกุลของก๊าซลดลง ระยะห่างระหว่างโมเลกุลจะลดลงเกิดแรงดึงดูดจนเกิดการควบแน่นเป็นของเหลว จนถึง ณ อุณหภูมิหนึ่งที่ก๊าซไม่สามารถเปลี่ยนเป็นของเหลวได้อีก สารจะอยู่ในสถานะของไหลวิกฤตยิ่งยวด จุดอุณหภูมิสูงสุดที่ก๊าซยังคงควบแน่นเป็นของเหลวได้ เรียกว่า จุดวิกฤต (critical point) ซึ่งอุณหภูมิและความดัน ณ จุดนี้ เรียกว่า อุณหภูมิวิกฤต (critical temperature) และความดันวิกฤต (critical pressure) ตามลำดับ โดยอุณหภูมิและความดัน ณ จุดวิกฤตนี้เป็นค่าคงที่และเป็นสมบัติเฉพาะตัวของสาร สภาวะของการเกิดเป็น SCF ของตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ จึงมีค่าที่แตกต่างกันดังแสดงใน **ตารางที่ 1**



**รูปที่ 1** แผนผังวัฏภาคของสาร (2)

ตารางที่ 1 ตัวทำละลายในสถานะของไหลยิ่งยวด และสภาวะ ณ จุดวิกฤต

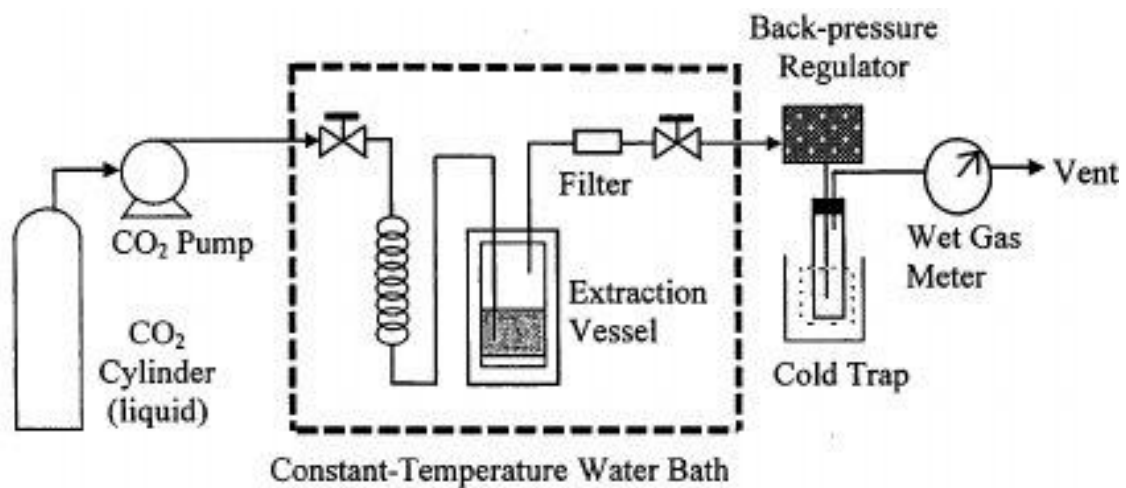
ชนิดตัวทำละลาย	อุณหภูมิ ณ จุดวิกฤต (°C)	ความดัน ณ จุดวิกฤต (bar)
คาร์บอนไดออกไซด์	31.2	73.8
อีเทน	32.4	48.8
เอทิลีน	9.2	50.4
ไตรคลอโรมีเทน	26.1	48.6
แอมโมเนีย	132.3	113.5
น้ำ	374.1	221.2
ไซโคลเฮกเซน	280.3	40.7
โทลูอิน	318.6	41.0

SCF มีสมบัติทางกายภาพ เช่น ความหนาแน่น ความหนืด และความสามารถในการแพร่กระจาย อยู่ระหว่างสถานะของเหลวและก๊าซ (ตารางที่ 2) โดยมีความหนาแน่นสูงเหมือนของเหลว อาจจะเรียกว่าเป็นของเหลวที่บีบอัดได้ (compressible liquids) หรือก๊าซที่อัดแน่น (dense gases) ซึ่งสมบัตินี้จะช่วยเพิ่มการละลาย (solubility) ของสารออกมาจากพืชหรือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ต้องการสกัด SCF มีค่าการแพร่กระจายที่สูงกว่าของเหลว จึงช่วยเพิ่มความสามารถในการแทรกซึมไปในตัวอย่างพืชสมุนไพรได้ดี ซึ่งจะช่วยให้การละลายให้ดีขึ้น จึงเกิดการขนย้ายมวลสาร (mass transfer) ได้ดี โดยสมบัติโดยรวมนี้จึงส่งผลให้ SCF เป็นตัวเลือกที่ดีมากชนิดหนึ่งในการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (2) ความสามารถในการละลายสารของ SCF ขึ้นกับการควบคุมอุณหภูมิและความดัน เมื่อเพิ่มอุณหภูมิส่วนใหญ่จะช่วยให้การละลายดีขึ้น อย่างไรก็ตามอุณหภูมิสูงจะส่งผลให้ความหนาแน่นของตัวทำละลายลดลง ทำให้โมเลกุลห่างกันมากขึ้น ส่งผลให้การละลายลดลงได้ ดังนั้นในทางปฏิบัติควรควบคุมความดันให้คงที่ก่อนที่จะมีการปรับเพิ่มอุณหภูมิ

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบสมบัติของสถานะก๊าซ ของไหลวิกฤตยิ่งยวด และของเหลว

สถานะ	ความหนาแน่น Density (kg/m <sup>3</sup> )	ความหนืด Viscosity (μPa.s)	ความสามารถในการแพร่กระจาย Diffusivity (mm <sup>2</sup> /s)
ก๊าซ	1	10	1-10
SCF	100-1000	50-100	0.01-0.1
ของเหลว	1000	500-1000	0.001

ตัวทำละลายสถานะ SCF ชนิดที่จัดเป็นตัวทำละลายสีเขียวที่มีความปลอดภัยต่อสุขภาพและสิ่งแวดล้อม ได้แก่ คาร์บอนไดออกไซด์ (supercritical carbon dioxide (SC-CO<sub>2</sub>)) และ น้ำ (supercritical water (SC-H<sub>2</sub>O)) โดยทั่วไปจะนิยมใช้ SC-CO<sub>2</sub> มากกว่า เนื่องจากอุณหภูมิ ณ จุดวิกฤตของ SC-CO<sub>2</sub> ไม่สูงเกินไป (จุดวิกฤต ณ อุณหภูมิ 31.2°C และความดัน 73.8 bar) สามารถใช้สกัดสารที่ไม่ทนต่อความร้อนได้ และสามารถกำจัดออกจากสารสกัดได้ง่าย เพียงปรับความดันให้อยู่ในสถานะก๊าซ ซึ่งคาร์บอนไดออกไซด์สามารถระเหยออกจากตัวอย่างได้ง่ายและสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้อีกด้วย สำหรับ SC-H<sub>2</sub>O มีจุดวิกฤตที่อุณหภูมิและความดันค่อนข้างสูง อาจทำให้สารละลายตัวได้ง่าย จึงมักไม่นิยมใช้ในการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ นิยมใช้กับปฏิกิริยาเคมีบางชนิดมากกว่า ถึงแม้ SC-CO<sub>2</sub> จะมีความสามารถในการสกัดสารได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่การใช้ SC-CO<sub>2</sub> ยังมีข้อจำกัดในการสกัดสารบางกลุ่มที่มีความเป็นขี้ดต่ำเท่านั้น ไม่เหมาะสมกับการสกัดสารที่มีความเป็นขี้ดสูง หากต้องการสกัดสารในกลุ่มที่มีความเป็นขี้ดสูงขึ้นไปจะต้องมีการเติมตัวทำละลายอินทรีย์อื่น อาจเรียกว่าเป็นสารดัดแปร (modifier) เช่น เอทานอล และเมทานอล เพื่อเพิ่มความเป็นขี้ดของตัวทำละลาย นอกจากนี้การสกัดด้วย SCF ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับอุปกรณ์ คือ จะต้องมีความสามารถควบคุมอุณหภูมิและความดันให้เหมาะสมตลอดกระบวนการสกัดได้ โดยเครื่องมือสกัดจะมีจุดควบคุมความดันและอุณหภูมิทั้งก่อนและหลังกระบวนการสกัด เพื่อควบคุมสถานะของคาร์บอนไดออกไซด์ให้เหมาะสมกับขั้นตอนการสกัด โดยตัวอย่างแผนผังของเครื่องมือสำหรับการสกัดแสดงดังรูปที่ 2 (3) ซึ่งเครื่องมือเหล่านี้จะต้องมีความจำเพาะ เพื่อควบคุมการทำงานให้มีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ ทำให้เครื่องมืออาจมีราคาค่อนข้างสูง



รูปที่ 2 แผนภาพเครื่องมือสกัดด้วยของไหลวิกฤตยิ่งยวด (3)

ปัจจุบันการสกัดสารจากธรรมชาติด้วยตัวทำละลายที่อยู่ในสถานะของไหลวิกฤตยิ่งยวดได้รับความนิยมมากขึ้นอย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมอาหาร ยา และเครื่องสำอาง ด้วยเป็นตัวทำละลายทางเลือกที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและต่อผู้บริโภค โดยทั่วไปจะนิยมมากในการสกัดสารประกอบกลุ่มที่มีขี้ดต่ำ เช่น น้ำมันหอมระเหย

น้ำมันจากเมล็ดพืช สารประกอบกลุ่มเทอร์ปีน แครโทีนอยด์ เป็นต้น สำหรับทางด้านอาหาร ตัวอย่างการใช้ SCF ที่นิยมเป็นอย่างมากคือ การใช้ในกระบวนการกำจัดคาเฟอีน (decaffeination) จากเมล็ดกาแฟและใบชา (4, 5) ใช้ทดแทนการสกัดแบบเดิมที่จะใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น เอทิล อะซีเตท หรือไดคลอโรมีเทน หรือน้ำในการสกัด ซึ่งการใช้น้ำถึงแม้จะเป็นการสกัดแบบปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม แต่ก็อาจจะทำให้รสชาติเปลี่ยนไปได้ ในขณะที่การใช้ SCF จะยังคงรสชาติของกาแฟให้ดั้งเดิมได้ (2)

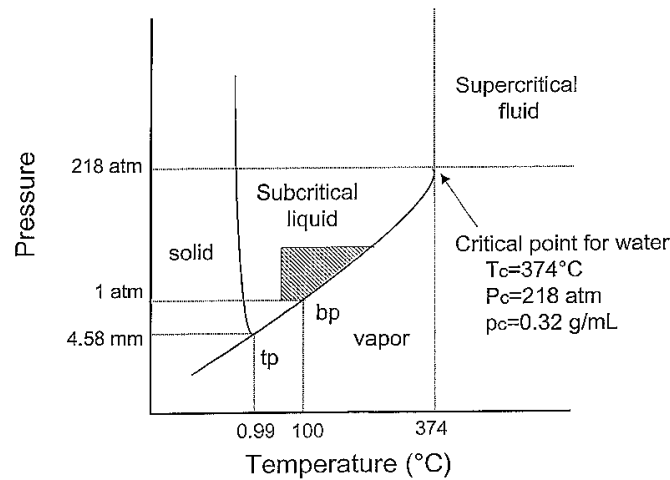
การใช้ SC-CO<sub>2</sub> ในงานด้านอุตสาหกรรมยา เครื่องสำอาง และผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพนั้น พบว่ามีการประยุกต์ใช้ในการทำให้ขนาดอนุภาคของตำรับยาเตรียมมีขนาดเล็กลงจึงช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผล ส่วนใหญ่แล้วมักจะใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยา สำหรับในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการสกัดแยกสาร มีการใช้ SCF ในการสกัดสารไลโคปีน (lycopene) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระ จากผลมะเขือเทศ เดิมจะใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ การใช้ SCF ช่วยเพิ่มมูลค่าให้กับการสกัดไลโคปีน เนื่องจากจะไม่มีตัวทำละลายอินทรีย์ ตกค้างในผลิตภัณฑ์ (6) สำหรับยาแผนปัจจุบันที่มีที่มาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างซับซ้อน มีการสังเคราะห์เลียนแบบได้ยาก จำเป็นต้องมีการสกัดจากแหล่งที่มาจากรธรรมชาติ ก็มีการนำ SCF มาช่วยในการสกัดด้วย ตัวอย่างยาที่สกัดด้วย SCF ได้แก่ สารแอลคาลอยด์ vinblastine ที่เป็นยาต้านมะเร็งที่ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาแผนปัจจุบันมาอย่างยาวนาน สามารถสกัดได้จากส่วนเหนือดินจากต้นแพงพวยฝรั่ง (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don) โดยใช้ SC-CO<sub>2</sub> ร่วมกับเติมเอทานอล (2%) จะช่วยเพิ่มความจำเพาะ (selectivity) ต่อการสกัดสาร vinblastine และลดขั้นตอนการสกัดลง เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการสกัดแบบดั้งเดิมที่ต้องใช้หลายขั้นตอนและใช้ตัวทำละลายปริมาณมากในการสกัด (7) นอกจากนี้ยังมีรายงานการหาวิธีสกัดยาต้านเชื้อมาลาเรียอาร์ทีมิซินิน (artemisinin) และอนุพันธ์ จากต้นชิงเฮา (*Artemisia annua* L.) ด้วยการนำ SC-CO<sub>2</sub> พบว่าสภาวะที่เหมาะสมคือ การสกัด ณ อุณหภูมิต่ำ (40°C) และความดันไม่สูงมากเกินไป (100 bar) จึงทำให้ได้สารกลุ่มอาร์ทีมิซินินเป็นปริมาณสูง โดยไม่สลายตัวไประหว่างการสกัด (8)

## ● น้ำกึ่งวิกฤต (Subcritical water)

น้ำเป็นตัวทำละลายที่พบได้ทั่วไปในธรรมชาติ มีราคาไม่แพง ไม่เป็นพิษ ไม่ติดไฟ จึงนับเป็นตัวทำละลายที่มีความปลอดภัย มีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม น้ำเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วสูง มีการใช้ในการสกัดหรือเป็นตัวทำละลายในการทำปฏิกิริยามาแต่ดั้งเดิม สามารถใช้ในการสกัดสารกลุ่มอนินทรีย์และสารอินทรีย์ที่ละลายน้ำได้ดี เช่น โปรตีน คาร์โบไฮเดรต และกรดอินทรีย์ วิธีการสกัดแบบดั้งเดิมที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย ได้แก่ การต้ม (decoction) การแช่ (infusion) การกลั่น (distillation) เป็นต้น การสกัดด้วยน้ำนี้มีข้อจำกัดในการสกัดสารกลุ่มที่มีขั้วต่ำ ละลายในน้ำได้ไม่ดี ถึงแม้จะมีการเพิ่มอุณหภูมิเพื่อให้สกัดได้ดีขึ้น ก็ยังจำกัดการสกัดได้เพียงสารที่มีความเป็นขั้วสูงเป็นส่วนใหญ่

เทคนิคการสกัดแบบใหม่สามารถช่วยลดข้อจำกัดดังกล่าวมาแล้วได้ ด้วยการนำเทคนิคการสกัดด้วยน้ำร้อน ความดันสูง (pressurized hot water) หรือ อาจเรียกว่าเป็น น้ำในสถานะกึ่งวิกฤต (subcritical water) หรือน้ำที่มี

ความร้อนสูง (superheated water) เทคนิคนี้ยังคงเป็นการส่งเสริมการใช้ตัวทำละลายที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม และช่วยเพิ่มความสามารถในการสกัดสารไม่มีขั้ว ซึ่งมักเป็นกลุ่มสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีอีกด้วย จากแผนภูมิวัฏภาค ดังแสดงใน รูปที่ 3 น้ำกึ่งวิกฤตจะยังคงอยู่ในช่วงที่ความดันสูงเพียงพอที่ยังคงสถานะของเหลว และเกิดขึ้นในระหว่างอุณหภูมิ ณ จุดเดือด (อุณหภูมิ 100°C ที่ความดัน 1 bar) กับ จุดวิกฤต (อุณหภูมิ 374°C ที่ความดัน 221 bar) การปรับอุณหภูมิในช่วงของน้ำกึ่งวิกฤตนี้จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความเป็นขั้วของน้ำได้มากกว่าการปรับเพิ่มความดัน โดยเมื่อปรับอุณหภูมิให้สูงขึ้น ค่าคงที่ไดอิเล็กทริก (dielectric constant ( $\epsilon$ )) ของน้ำจะลดลง ทำให้น้ำมีสมบัติใกล้เคียงกับตัวทำละลายอินทรีย์ สารประกอบอินทรีย์ที่อยู่ในผงตัวอย่างจะสามารถละลายออกมาได้มากขึ้น (9) ตัวอย่างเช่น ณ อุณหภูมิ 214°C ค่า  $\epsilon$  ของน้ำจะใกล้เคียงกับเมทานอล และ ณ อุณหภูมิ 295°C สมบัติของน้ำจะใกล้เคียงกับอะซิโตน เป็นต้น นอกจากนี้ อุณหภูมิที่สูงขึ้นส่งผลให้ความหนืดและความหนาแน่นของน้ำลดลง การแพร่กระจาย (diffusivity) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ความสามารถในการสกัดเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย (10) อย่างไรก็ตาม การสกัดด้วยน้ำกึ่งวิกฤตนี้ต้องอาศัยเครื่องมือที่มีความจำเพาะเพื่อควบคุมอุณหภูมิและความดันให้เหมาะสม จึงอาจจะต้องพิจารณาความเหมาะสมในการใช้พลังงานกับเครื่องมือเหล่านี้ด้วย นอกจากนี้การสกัดด้วยน้ำกึ่งวิกฤตยังสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการสกัดได้ด้วยการใช้ร่วมกับเทคนิคการสกัดสมัยใหม่ เช่น คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonic-assisted extraction) และคลื่นไมโครเวฟ (microwave-assisted) เพื่อให้เกิดการขนย้ายสารจากตัวอย่างพืชออกมาที่ตัวทำละลายได้ดียิ่งขึ้น

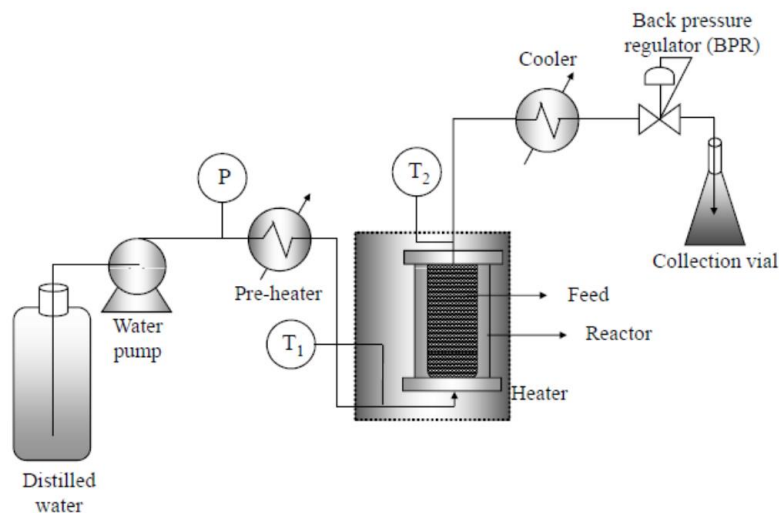


รูปที่ 3 แผนผังวัฏภาคของน้ำ (11)

มีการศึกษาเกี่ยวกับการสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติด้วยน้ำกึ่งวิกฤตหลายรายงาน โดยมีรายงานการสกัดสารในหลากหลายกลุ่ม ได้แก่ ฟลาโวนอยด์ โพลีฟีนอล กรดอินทรีย์ โกลโคไซด์ คาร์โบไฮเดรต น้ำมันระเหยง่าย (essential oils) แอลคาลอยด์ ควิโนน เทอร์ปีน ลิกแนน และสเตียรอยด์ (10) มีการใช้น้ำกึ่งวิกฤตในการสกัดสารอีพิغالโลคาเทชินกัลเลต (epigallocatechin gallate (EGCG)) ซึ่งเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญที่พบในใบและยอดชาเขียว (*Camellia sinensis*) ใช้อุณหภูมิ 120°C โดยใช้อัตราส่วนระหว่างใบชาต่อตัวทำละลาย เท่ากับ 1:40 g/mL พบว่าใช้เวลาสกัดเพียง 6 นาที ก็สามารถสกัด EGCG ในปริมาณสูง

ซึ่งกระบวนการสกัดมีความเหมาะสมที่จะพัฒนาในระดับอุตสาหกรรมต่อไป (12) สำหรับสารกลุ่มอื่น ๆ รายงานการสกัดสารกลุ่มโพลีแซคคาไรด์จากผลเก๋ากี้ (*Lycium barbarum* L.) ด้วยน้ำกึ่งวิกฤตรวมกับการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (13) สกัดสารกลุ่มเทอร์ปีน เอเชียติโคไซด์ (asiaticoside) จากบัวบก (14) และสกัดสารกลุ่มสเตียรอยด์ จินเซนโนไซด์ (ginsenosides) จากรากโสมแดง (*Panax ginseng* C.A. Meyer) พบว่าเมื่อสกัดด้วยน้ำกึ่งวิกฤตจะได้ปริมาณจินเซนโนไซด์และมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมากกว่าสารสกัดที่สกัดด้วยเทคนิคดั้งเดิม ได้แก่ การใช้เอทานอล น้ำร้อน และเมทานอล (15)

ข้อดีของการสกัดด้วยน้ำกึ่งวิกฤต คือ ไม่เป็นพิษ เหมาะสมกับการนำมาใช้กับอาหารและสมุนไพร นอกจากนี้ยังไม่จำเป็นที่จะต้องมีการกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์เพิ่มเติม ส่วนข้อจำกัด คือ ใช้อุณหภูมิค่อนข้างสูง (โดยทั่วไปใช้อุณหภูมิช่วง 120°C ถึง 200°C) อาจจะทำให้ไม่เหมาะสมกับสารหลายชนิดที่อาจเกิดการสลายตัวระหว่างการสกัดได้ ดังนั้นจะเหมาะสมกับการใช้กับสารที่ทราบข้อมูลอยู่แล้วว่าไม่มีการสลายระหว่างการให้ความร้อน เครื่องมือที่ใช้ในการสกัดจะมีจุดควบคุมอุณหภูมิและความดันคล้ายกับกรณีของการสกัดด้วยของไหลวิกฤตยิ่งยวด โดยจะมีส่วนให้ความร้อนแก่น้ำตั้งแต่ก่อนเข้าสู่ถังสกัด (reactor) และระหว่างการสกัด (16) ดังตัวอย่างแผนภาพเครื่องมือสกัดด้วยน้ำกึ่งวิกฤตดังรูปที่ 4 ซึ่งการสกัดด้วยเทคนิคนี้ต้องมั่นใจว่าอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้เหมาะสมเพื่อให้การสกัดมีความปลอดภัยและสามารถทำซ้ำได้ นอกจากนี้ผลการศึกษาล่าสุดส่วนใหญ่ก็จะเป็นระดับห้องปฏิบัติการ จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งจะมีความแตกต่างในรูปแบบของอุปกรณ์ที่ควบคุมต่อไป



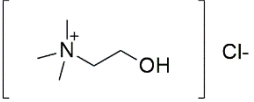
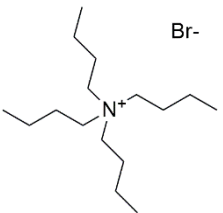
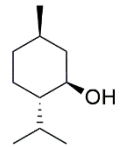
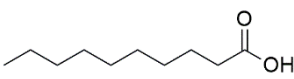
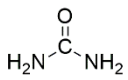
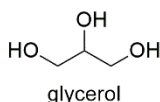
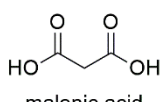
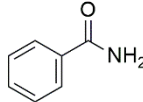

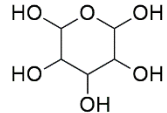
รูปที่ 4 แผนภาพเครื่องมือสกัดด้วยน้ำกึ่งวิกฤต (16)



● **ตัวทำละลายยูเทกติกธรรมชาติ (Natural Deep Eutectic Solvents (NADESs))**

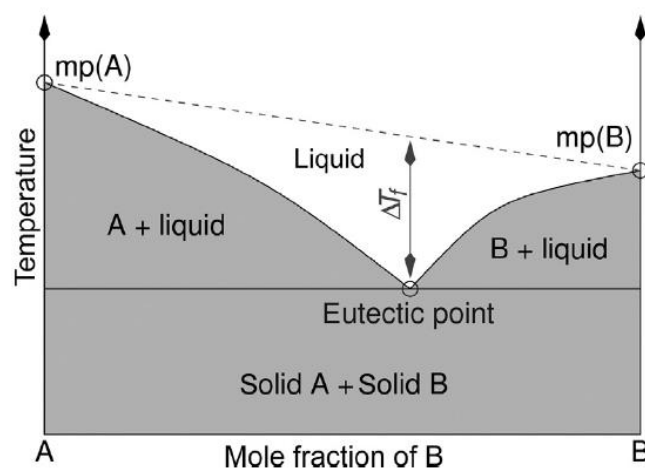
ตัวทำละลายยูเทกติก หรือ Deep eutectic solvents (DESs) เป็นของผสมระหว่างสารอย่างน้อยสองชนิด ที่มีสถานะเป็นของแข็งอย่างน้อยหนึ่งชนิด เมื่อผสมกันแล้วจะมีจุดหลอมเหลวลดลงกลายเป็นสถานะของเหลว ของผสมนี้ประกอบด้วย 1) สารกลุ่มให้พันธะไฮโดรเจน (hydrogen-bond donor (HBD)) และ 2) สารกลุ่มรับพันธะไฮโดรเจน (hydrogen-bond acceptor (HBA)) โครงสร้างทางเคมีของ HBA ส่วนใหญ่จะเป็นเกลือควอเทอร์นารี (quaternary salts) เช่น โคลีนคลอไรด์ (choline chloride/betaine) หรือเป็นสารชนิดอื่น ๆ เช่น ไทมอล (thymol), เมนทอล (menthol) และ กรดเดคาโนอิกหรือกรดลอริก (decanoic acid or lauric acid) สำหรับ ส่วนประกอบที่เป็น HBD ได้แก่ ยูเรีย (urea), กรดอะมิโน, น้ำตาล, กลีเซอรอล (glycerol), ซิลิทอล (xylitol), ซอร์บิทอล (sorbitol), เอทิลีนไกลคอล (ethylene glycol), อะเซตามิด (acetamide), เบนซาไมด์ (benzamide), เอมีน, กรดมาโลนิก (malonic acid), กรดแล็กติก (lactic acid), กรดมาเลอิก (maleic acid), กรดออกซาลิก (oxalic acid), กรดซิตริก (citric acid) (17) ตัวอย่างโครงสร้างของสารเหล่านี้ แสดงดัง **ตารางที่ 2** ซึ่งหากส่วนประกอบใน DES เป็นสารเมตาบอไลต์ปฐมภูมิ (primary metabolites) เช่น โคลีนคลอไรด์, กรดอะมิโน, น้ำตาล ซึ่งมีความปลอดภัยและสามารถย่อยสลายได้ง่าย (biodegradable) จะจัดให้เป็น ตัวทำละลายยูเทกติกธรรมชาติ (Natural Deep Eutectic Solvents (NADES))

**ตารางที่ 3** โครงสร้างของส่วนประกอบของ DES โดยจัดเป็นกลุ่ม hydrogen bond acceptor และ hydrogen bond donor (17)

Hydrogen bond acceptor	Hydrogen bond donor	
 <p>choline chloride</p>  <p>tetrabutylammonium bromide</p>  <p>menthol</p>  <p>decanoic acid</p>	 <p>urea</p>  <p>glycerol</p>  <p>malonic acid</p>	 <p>benzamide</p>  <p>imidazole</p>  <p>glucose</p>

**รูปที่ 5** แสดงแผนผังวัฏภาคการเกิดของผสมยูเทกติกจากสารสองชนิด ส่วนประกอบ A และ B มีสถานะเป็นของแข็ง เมื่อมาผสมกันในสัดส่วนที่เหมาะสม ณ จุดยูเทกติก (eutectic point) จุดหลอมเหลวของของผสมจะลดลงอย่างมาก (18) จึงเปลี่ยนสถานะเป็นของเหลว ตัวอย่างเช่น โคลีนคลอไรด์ และ ยูเรีย มีจุดหลอมเหลวเท่ากับ  $302^{\circ}\text{C}$  และ  $135^{\circ}\text{C}$  ตามลำดับ เมื่อนำสารทั้งสองชนิดมาผสมกัน จุดหลอมเหลวของของผสมโคลีนคลอไรด์และยูเรียจะลดลงจนมีค่าเท่ากับ  $12^{\circ}\text{C}$  และสามารถสกัดสารออกจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้ (19)

NADES สามารถสกัดสารสำคัญจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้จาก 2 กลไก ได้แก่ เป็นตัวทำละลายโดยตรง โดยเกิดอันตรกิริยากับสารที่ต้องการสกัดผ่านการเกิดพันธะไฮโดรเจน และเกิดผลการสกัดโดยอ้อม คือ ทำลายผนังเซลล์เพื่อให้ปล่อยสารที่ต้องการออกมาจากเนื้อเยื่อตัวอย่างผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (20) จึงทำให้มีข้อดีในการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการสกัดได้อีกด้วย ของผสม NADES จัดเป็นตัวทำละลายทางเลือกสำหรับการสกัดสีเขียวเพื่อทดแทนการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เนื่องจากตัวทำละลายยูเทกติกมีสมบัติระเหยได้ยาก เนื่องจากเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง HBD และ HBA ค่อนข้างแข็งแรง ส่งผลให้สามารถสกัดสารได้โดยไม่ระเหยแห้งระหว่างกระบวนการ และมีความสามารถในการสกัดใกล้เคียงกับตัวทำละลายอินทรีย์ นอกจากนี้การสังเคราะห์ NADES ใช้พลังงานน้อย ค่อนข้างคงตัวแม้ใช้อุณหภูมิสูง ไม่ติดไฟ และมีความเป็นพิษต่ำ พร้อมทั้งเสื่อมสลายได้ง่ายโดยไม่ก่อให้เกิดสารที่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม (17, 20) ข้อจำกัดของการใช้ NADES คือมีความหนืดค่อนข้างสูง ทำให้มีการแพร่กระจายได้น้อย ส่งผลให้เกิดการขนย้ายมวลสาร (mass transfer) ออกจากตัวอย่างผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้น้อย ทำให้ต้องใช้เวลาในการสกัดนาน ประสิทธิภาพการสกัดจึงลดลงได้ และตัวทำละลายที่มีความหนืดและระเหยยากนี้อาจจะพื่อนำตัวทำละลายออกจากสารสกัดนั้นทำได้ยากกว่าการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ อย่างไรก็ตาม สามารถแก้ไขความหนืดของ NADES ได้ด้วยการเติมน้ำเป็นตัวทำละลายร่วม และอาจเพิ่มอุณหภูมิเพื่อช่วยเพิ่มการละลายของสารที่ต้องการสกัดได้อีกทางหนึ่ง (21)



**รูปที่ 5** แผนผังวัฏภาคแสดงจุดยูเทกติกระหว่างสารสองชนิด (18)

ประสิทธิภาพการสกัดสารนั้นขึ้นกับชนิดและสัดส่วนของแต่ละส่วนประกอบของ NADES ด้วย โดยส่วนประกอบที่แตกต่างกันส่งผลต่อความเป็นขี้ ความหนืด และความสามารถในการละลาย จากงานของ Liu *et al.* (2019) ซึ่งได้ศึกษาเปรียบเทียบผลการสกัดสารเคอร์คูมินอยด์ (curcuminoids) จากเหง้าขมิ้นชันเมื่อใช้ตัวทำละลายต่าง ๆ กัน ได้แก่ กรดซิตริก-กลูโคส (1:1), กรดมาลิก-กลูโคส (1:1), กรดแล็กติก-กลูโคส (1:1), เอทานอล และเมทานอล พบว่าตัวทำละลาย กรดซิตริก-กลูโคส (1:1) ให้ปริมาณร้อยละการสกัดเคอร์คูมินอยด์สูงสุด เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้กรดชนิดอื่นและแอลกอฮอล์ที่เป็นตัวแทนของการสกัดแบบดั้งเดิม เนื่องจากกรดซิตริกมีหมู่คาร์บอกซิลิกมากกว่ากรดมาลิกและกรดแล็กติก จึงเกิดพันธะไฮโดรเจนกับสารที่ต้องการสกัดได้มากกว่ากรดชนิดอื่น นอกจากนี้พบว่าสารที่สกัดด้วย NADES ยังมีความคงตัวมากกว่าการสกัดด้วยแอลกอฮอล์อีกด้วย (22) นอกจากนี้ปัจจัยจากชนิดและสัดส่วนของตัวทำละลาย NADES แล้ว วิธีการสกัดก็มีส่วนช่วยให้การสกัดมีประสิทธิภาพมากขึ้นได้เช่นกัน การให้ความร้อนระหว่างการสกัด การใช้คลื่นเสียงความถี่สูง และการใช้คลื่นไมโครเวฟช่วยในการสกัด จะช่วยเพิ่มการขนย้ายมวลสารของสารที่ต้องการสกัดให้ออกจากเนื้อเยื่อพืช และสกัดได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น (20)

นอกจากการสกัดด้วยการใช้ NADES จะมีประโยชน์ต่อการเพิ่มประสิทธิภาพการสกัดให้มากขึ้นแล้ว การใช้ NADES ก็ยังมีประโยชน์ต่อการปรับคุณลักษณะของสารสกัดในด้านอื่น ๆ ได้อีก เช่น ช่วยเพิ่มความคงตัวของสารสกัด เพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพ และช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) จากการศึกษาของ Bi *et al.* (2020) มีการศึกษาเกี่ยวกับความคงตัวของสารกลุ่มแอนโทไซยานิน (anthocyanins) ที่สกัดได้จากผลมันเบอร์รี่ ด้วยการใช้น้ำเชื่อมความถี่สูงร่วมในการสกัด เป็นเวลา 10 นาที พบว่าเมื่อใช้ตัวทำละลาย NADES เป็นโคลิคโลโรไรด์-กรดแล็กติก (1:2) และน้ำ (20%) สามารถสกัดสารแอนโทไซยานินได้มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการสกัดด้วยวิธีดั้งเดิม คือสกัดด้วยเอทานอล (80%) และ กรดไฮโดรคลอริก (0.4%) นอกจากนี้พบว่าแอนโทไซยานินที่ได้จากการสกัดด้วย NADES มีความคงตัวดีกว่าโดยมีการสลายตัวของแอนโทไซยานินน้อยกว่ากลุ่มที่สกัดแบบดั้งเดิม (23) สำหรับการเพิ่มชีวประสิทธิผลมี การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารรูติน (rutin) ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย สารในกลุ่มนี้มักจะละลายน้ำได้น้อย ส่งผลให้ชีวประสิทธิผลเข้าสู่ร่างกายได้ไม่เต็มที่ โดยการศึกษาพบว่าเมื่อละลายรูตินในตัวทำละลาย NADES ที่ประกอบด้วยโพรลีน-กลูตามิก (2:1) แล้วป้อนให้หนูทางปากในรูปแบบของยาน้ำแขวนตะกอน และตรวจวัดระดับรูตินจากกระแสเลือด พบว่าการใช้ของผสมยูเทกติกในการละลายจะช่วยเพิ่มระดับรูตินในกระแสเลือดให้สูงขึ้นและคงอยู่เป็นเวลานานมากขึ้น (24)

## การประยุกต์ใช้ตัวทำละลายสีเขียวในการสกัดสารจากสมุนไพรไทย

ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีการพึ่งพาการใช้สมุนไพรในการรักษาและการส่งเสริมสุขภาพมาอย่างยาวนาน ปัจจุบันทางภาครัฐมีแผนปฏิบัติการด้านสมุนไพรแห่งชาติ พ.ศ. 2566-2570 เพื่อกำหนดแนวทางการพัฒนาสมุนไพรสู่ภาคเศรษฐกิจมากขึ้น การควบคุมคุณภาพสมุนไพรไทย ทั้งประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยนั้นจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการพัฒนาอุตสาหกรรมเกี่ยวกับการผลิตผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร การสกัดสมุนไพรด้วยเทคนิคที่ไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมถือเป็นปัจจัยหนึ่งในการเพิ่มมูลค่าและความปลอดภัยของสมุนไพรไทย สำหรับสมุนไพรไทยที่จัดเป็นสมุนไพรที่มีความสำคัญต่อการต่อยอดทางเศรษฐกิจก็เป็นที่รู้จักกันดีนั้นมีรายงานการศึกษาการใช้เทคโนโลยี

การสกัดสีเขียวกันมากมายด้วยวัตถุประสงค์การพัฒนาวิธีการสกัดที่แตกต่างกัน ดังตัวอย่างใน ตารางที่ 3 นอกจากนี้ การสกัดด้วยตัวทำละลายสีเขียวเริ่มมีบทบาทในตำรายามาตรฐานของประเทศด้วย โดยเภสัชตำรับยาไทย 2 (Thai Pharmacopoeia II) เล่ม 1 ตอนที่ 1 ฉบับเสริม 2020 ได้มีการบรรจุเทคนิคการใช้ตัวทำละลายที่เป็นของไหลวิกฤตยิ่งยวดลงไปในการกำหนดมาตรฐานสารสกัดกัญชา (cannabis extract) โดยระบุให้เป็นวิธีการเตรียมทางเลือก อีกทางหนึ่ง ในการสกัดช่อดอกเพศเมียของต้นกัญชานอกเหนือจากการสกัดด้วยเอทานอล (25)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างสมุนไพรไทยที่มีรายงานการสกัดด้วยตัวทำละลายสีเขียว

แหล่งที่มา	สารเป้าหมาย	ส่วนที่ใช้	ตัวทำละลายสีเขียว/ วิธีการสกัดร่วม	ผลการสกัด	อ้างอิง
กระท่อม <i>Mitragyna speciosa</i>	total polyphenol	ใบ	Choline chloride: sorbitol (1:1)/ Microwave-assisted extraction, 20 นาที	เพิ่มประสิทธิภาพการสกัด ปริมาณ total polyphenol ที่ได้สูงกว่าการ สกัดด้วยการแช่หมักกับเอทานอล และใช้เวลาการสกัดน้อยลง	(26)
กัญชา <i>Cannabis sativa L.</i>	cannabidiol, cannabidiolic	ดอกและใบ	Menthol: lauric acid (2:1)/ Ultrasonic-assisted extraction	เพิ่มประสิทธิภาพการสกัดสาร ได้มากกว่าการสกัดด้วยเอทานอล ด้วย Soxhlet apparatus	(27)
	cannabinoids	ส่วนที่เหลือ หลังจากการเก็บ เกี่ยวกัญชา	SC-CO <sub>2</sub> ร่วมกับ ethanol (10%)	เพิ่มร้อยละการสกัดสารกลุ่ม cannabinoids	(28)
ขมิ้นชัน <i>Curcuma longa L.</i>	curcuminoids	เหง้า	NADES (citric acid:glucose (1:1): water (85:15)), 30 นาที	เพิ่มการละลายและเพิ่มความคงตัว ของสารกลุ่ม curcuminoids	(22)
	curcumin	เหง้า	Choline chloride: propylene glycol	เพิ่มชีวประสิทธิผลของ curcumin มีการดูดซึม curcumin ในพลาสมา สูงกว่าสารสกัดจากเอทานอล	(29)
	curcuminoids	เหง้า	Subcritical water 135°C, 5 นาที	ลดเวลาที่ใช้ในการสกัดเมื่อ เปรียบเทียบกับสารสกัดเอทานอล	(30)
ฟ้าทะลายโจร <i>Andrographis paniculata</i>	andrographolide	ใบ	Supercritical CO <sub>2</sub> และ Ethanol (12.5%), 50 °C, 15 MPa.	เพิ่มร้อยละการสกัดของ andrographolide	(31)
บัวบก <i>Centella asiatica</i>	asiatic acid, asiaticoside	ทั้งต้น	Subcritical water, 250°C, 40 MPa	ประสิทธิภาพการสกัดเพิ่มขึ้นเมื่อ เปรียบเทียบกับสารสกัดด้วยการแช่ สกัดด้วยเอทานอล	(14)
	madecassoside, asiaticoside	ทั้งต้น	NADES:water (40:60)	เพิ่มร้อยละการสกัดของสารที่มีฤทธิ์ ทางชีวภาพ และได้สารสกัดที่ไม่มีสี	(32)

แหล่งที่มา	สารเป้าหมาย	ส่วนที่ใช้	ตัวทำละลายสีเขียว/ วิธีการสกัดร่วม	ผลการสกัด	อ้างอิง
			(NADES=acetylcholine chloride:malic acid (1:2:2))/Microwave-assisted extraction	เมื่อเทียบกับการสกัดด้วยเอทานอลที่มีสีเขียว	
มะระขี้นก <i>Momordica charantia</i> L.	charantin	ผล	SC-CO <sub>2</sub> ร่วมกับเติม ethanol เป็น modifier 2.5 ชั่วโมง	เพิ่มร้อยละการสกัดของสาร charantin	(33)
มังคุด <i>Garcinia mangostana</i> L.	xanthones Total phenolic	เปลือกผล	Subcritical water: DES (7:30), (DES=citric acid: alanine (1:1)) 180°C, 3 MPa, 150 นาที	ปริมาณสารสกัดที่ได้สูงขึ้นเมื่อเติม DES ลงไปเพิ่มเติม คาดว่า DES จะช่วยเร่งการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของเนื้อเยื่อเปลือกผลมังคุด	(34)
	total phenolic, total flavonoid	เปลือกผล	Lactic-Propanediol (2:1): water (30.3%) Ultrasound-assisted extraction 57.5 °C, 9.1 นาที	เพิ่มประสิทธิภาพการสกัดสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระที่ดีที่สุด	(35)

## บทสรุป

การสกัดสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติด้วยตัวทำละลายทางเลือกที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมกำลังได้รับความนิยมมากขึ้นทั้งในส่วนของการศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการและภาคโรงงานอุตสาหกรรม ไม่ว่าจะเป็นการใช้ตัวทำละลายของไหลวิกฤตยิ่งยวดของคาร์บอนไดออกไซด์ การใช้น้ำกึ่งวิกฤต และตัวทำละลายยูเทกติกจากธรรมชาติ ล้วนแล้วแต่เป็นทางเลือกที่ดีในการหลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และยังมีประโยชน์ในทางเภสัชกรรมในการช่วยเพิ่มความคงตัว ช่วยเสริมฤทธิ์ทางชีวภาพ และเพิ่มชีวประสิทธิผลได้อีกด้วย นอกจากการใช้ตัวทำละลายสีเขียวในการสกัดสารแล้ว ยังสามารถประยุกต์ใช้ตัวทำละลายสีเขียวสำหรับการสังเคราะห์ยา และการเตรียมรูปแบบระบบนำส่งยาชนิดใหม่ ๆ ได้อีกในอนาคต อย่างไรก็ตามการใช้ตัวทำละลายเหล่านี้ อาจต้องคำนึงการใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ที่มีความจำเพาะในการควบคุมอุณหภูมิและความดันให้เหมาะสม ซึ่งต้องมีการใช้พลังงานในระหว่างกระบวนการสกัดจำนวนมากอีกด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Chemat F, Abert Vian M, Ravi HK, Khadhraoui B, Hilali S, Perino S, et al. Review of alternative solvents for green extraction of food and natural products: Panorama, Principles, Applications and Prospects. *Molecules*. 2019;24(16).
2. Mendiola JA, Herrero M, Castro-Puyana M, Ibáñez E. Supercritical Fluid Extraction. In: Rostagno MA, Prado JM, editors. *Natural product Extraction: Principles and applications: The Royal Society of Chemistry*; 2013. p. 196-230.
3. Markom M, Singh H, Hasan M. Supercritical CO<sub>2</sub> fractionation of crude palm oil. *J Supercrit Fluids*. 2001;20(1):45-53.
4. Azevedo ABA, Mazzafera P, Mohamed RS, Melo SABVd, Kieckbusch TG. Extraction of caffeine, chlorogenic acids and lipids from green coffee beans using supercritical carbon dioxide and co-solvents. *Braz J Chem Eng*. 2008;25.
5. İçen H, Gürü M. Effect of ethanol content on supercritical carbon dioxide extraction of caffeine from tea stalk and fiber wastes. *J Supercrit Fluids*. 2010;55(1):156-60.
6. Reverchon E, De Marco I. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter. *J Supercrit Fluids*. 2006;38(2):146-66.
7. Falcão MA, Scopel R, Almeida RN, do Espírito Santo AT, Franceschini G, Garcez JJ, et al. Supercritical fluid extraction of vinblastine from *Catharanthus roseus*. *J Supercrit Fluids*. 2017;129:9-15.
8. Baldino L, Reverchon E, Della Porta G. An optimized process for SC-CO<sub>2</sub> extraction of antimalarial compounds from *Artemisia annua* L. *J Supercrit Fluids*. 2017;128:89-93.
9. Carr AG, Mammucari R, Foster NR. A review of subcritical water as a solvent and its utilisation for the processing of hydrophobic organic compounds. *J Chem Eng*. 2011;172(1):1-17.
10. Cheng Y, Xue F, Yu S, Du S, Yang Y. Subcritical water extraction of natural products. *Molecules*. 2021;26(13).
11. King JW., Grabiell RD, inventors; US Department of Agriculture USDA. Isolation of polyphenolic compounds from fruits or vegetables utilizing sub-critical water extraction. United States patent US7208181B1.2002 Jun12.
12. Hiep NT, Duong HT, Anh DT, Hoai Nguyen N, Thai DQ, Linh DTT, et al. Subcritical water extraction of epigallocatechin gallate from *Camellia sinensis* and optimization study using response surface methodology. *Processes*. 2020;8(9):1028.
13. Chao Z, Ri-fu Y, Tai-qiu Q. Ultrasound-enhanced subcritical water extraction of polysaccharides from *Lycium barbarum* L. *Sep Purif Technol*. 2013;120:141-7.

14. Kim W-J, Kim J, Veriansyah B, Kim J-D, Lee Y-W, Oh S-G, et al. Extraction of bioactive components from *Centella asiatica* using subcritical water. *J Supercrit Fluids*. 2009;48(3):211-6.
15. Lee J-H, Ko M-J, Chung M-S. Subcritical water extraction of bioactive components from red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *J Supercrit Fluids*. 2018;133:177-83.
16. Machmudah S, Shiddiqi Q, Kharisma A, Widiyastuti W, Kanda H, Winardi S, et al. Subcritical water extraction of xanthone from mangosteen (*Garcinia Mangostana* Linn) pericarp. *J Adv Chem Eng*. 2015;5(117):2.
17. Socas-Rodríguez B, Santana-Mayor Á, Herrera-Herrera AV, Rodríguez-Delgado MÁ. Chapter 5 - Deep eutectic solvents. In: Inamuddin, Asiri AM, Kanchi S, editors. *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*: Elsevier; 2020. p. 123-77.
18. Smith EL, Abbott AP, Ryder KS. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chem Rev*. 2014;114(21):11060-82.
19. Vigier KDO, Chatel G, Jérôme F. Contribution of deep eutectic solvents for biomass processing: opportunities, challenges, and limitations. *ChemCatChem*. 2015;7(8):1250-60.
20. Hikmawanti NPE, Ramadon D, Jantan I, Mun'im A. Natural deep eutectic solvents (NADES): phytochemical extraction performance enhancer for pharmaceutical and nutraceutical product development. *Plants*. 2021;10(10):2091.
21. Shishov A, Pochivalov A, Nugbienyo L, Andruch V, Bulatov A. Deep eutectic solvents are not only effective extractants. *TrAC Trends Anal Chem*. 2020;129:115956.
22. Liu Y, Li J, Fu R, Zhang L, Wang D, Wang S. Enhanced extraction of natural pigments from *Curcuma longa* L. using natural deep eutectic solvents. *Ind Crops Prod*. 2019;140:111620.
23. Bi Y, Chi X, Zhang R, Lu Y, Wang Z, Dong Q, et al. Highly efficient extraction of mulberry anthocyanins in deep eutectic solvents: Insights of degradation kinetics and stability evaluation. *Innov Food Sci Emerg Technol*. 2020;66:102512.
24. Faggian M, Sut S, Perissutti B, Baldan V, Grabnar I, Dall'Acqua S. Natural deep eutectic solvents (NADES) as a tool for bioavailability improvement: pharmacokinetics of rutin dissolved in proline/glycine after oral administration in rats: possible application in nutraceuticals. *Molecules*. 2016;21(11):1531.
25. Co-operation of the Drug Committee and the Food and Drug Administration of Thailand. *Thai Pharmacopoeia II. Volume I. Part 1. Supplement 2020*: Bangkok: Agricultural Co-operative Federation of Thailand., Ltd.; 2020.
26. Prabowo WC, Agustina R, Nur Y, Hidayati R, Rahmawati D, Arifuddin M, et al. Green and optimum extraction of total polyphenols content from *Mitragyna speciosa* Korth. Havi leaves

- using microwave-assisted natural deep eutectic solvent extraction. *Pharmacogn J.* 2022;14(1): 29-38.
27. Tiago FJ, Paiva A, Matias AA, Duarte ARC. Extraction of bioactive compounds from *Cannabis sativa* L. flowers and/or leaves using deep eutectic solvents. *Front Nutr.* 2022;9.
  28. Vági E, Balázs M, Komoczi A, Mihalovits M, Székely E. Fractionation of phytocannabinoids from industrial hemp residues with high-pressure technologies. *J Supercrit Fluids.* 2020;164:104898.
  29. Abouheif SA, Sallam SM, El Sohafy SM, Kassem FF, Shawky E. A green extraction approach using natural deep eutectic solvents enhances the *in-vivo* bioavailability of curcuminoids from turmeric extracts. *Ind Crops Prod.* 2022;189:115790.
  30. Kwon H-L, Chung M-S. Pilot-scale subcritical solvent extraction of curcuminoids from *Curcuma longa* L. *Food Chem.* 2015;185:58-64.
  31. Kumoro AC, Hasan M, Singh H. Extraction of Andrographolide from *Andrographis paniculata* dried leaves using supercritical CO<sub>2</sub> and ethanol mixture. *Ind Eng Chem Res.* 2019;58(2):742-51.
  32. Phaisan S, Makkliang F, Putalun W, Sakamoto S, Yusakul G. Development of a colorless *Centella asiatica* (L.) Urb. extract using a natural deep eutectic solvent (NADES) and microwave-assisted extraction (MAE) optimized by response surface methodology. *RSC Adv.* 2021;11(15):8741-50.
  33. Zaini AS, Aris NA, Putra NR, Abd Hashib S, Kamaruddin MJ, Idham Z, et al. Comparison of charantin extract from *Momordica charantia* using modified supercritical carbon dioxide and soxhlet extraction method. *Malays J Fundam Appl Sci.* 2018;14(4):462–66.
  34. Machmudah S, Lestari SD, Widiyastuti, Wahyudiono, Kanda H, Winardi S, et al. Subcritical water extraction enhancement by adding deep eutectic solvent for extracting xanthone from mangosteen pericarps. *J Supercrit Fluids.* 2018;133:615-24.
  35. Vo TP, Pham ND, Pham TV, Nguyen HY, Vo LTV, Tran TNH, et al. Green extraction of total phenolic and flavonoid contents from mangosteen (*Garcinia mangostana* L) rind using natural deep eutectic solvents. *Heliyon.* 2023;9(4):e14884.