บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์
สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

มะระขี้นก : องค์ประกอบทางพฤกษเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ การสกัด และผลิตภัณฑ์

Momordica charantia L.: Phytochemical constituents, biological activity, extraction, and products

ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์*, สนทยา ลิ้มมัทวาภิรัติ์

สาขาเภสัชกรรมอุตสาหการ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้นิพนธ์: limmatvapirat_c@su.ac.th

Chutima Limmatvapirat*, Sontaya Limmatvapirat

Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

*Corresponding author: limmatvapirat_c@su.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบถึงองค์ประกอบทางพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของมะระขี้นก
2. ทราบถึงวิธีการสกัดและการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยมะระขี้นก
3. ทราบข้อควรระวังและข้อห้ามใช้มะระขี้นก

บทคัดย่อ

มะระขี้นก (*Momordica charantia* L.) เป็นพืชที่นิยมนำผลดิบมาบริโภคเป็นอาหาร องค์ประกอบทางพฤกษเคมีที่พบในมะระขี้นก เช่น cucurbitane-type triterpenoids, glycosides, phenolic compounds มะระขี้นกมีความปลอดภัยในการนำมาบริโภคหากรับประทานในปริมาณที่เหมาะสม ถึงแม้ว่ามะระขี้นกจะมีรสขมแต่ก็มีคุณค่าทางโภชนาการสูงและมีสรรพคุณทางยา สามารถนำมาใช้รักษาโรคได้หลายชนิด เช่น โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน โรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครและแนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์จากมะระขี้นกมีค่อนข้างจำกัด ดังนั้นบทความนี้จึงเน้นถึงรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับองค์ประกอบทางพฤกษเคมีที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านเบาหวาน ฤทธิ์ต้านคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ฤทธิ์ต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ฤทธิ์ต้านโรคอ้วน และฤทธิ์ต้านมะเร็ง ครอบคลุมถึงกระบวนการสกัด การทำแห้ง และการห่อหุ้มสาร

สกัดมะระขี้นก การพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นก การควบคุมคุณภาพ และความปลอดภัยในการบริโภคมะระขี้นก

คำสำคัญ : มะระขี้นก, องค์ประกอบทางพฤกษเคมี, ฤทธิ์ทางชีวภาพ, การสกัด, ผลิตภัณฑ์

Abstract

Bitter gourd (*Momordica charantia* L.) is a plant commonly consumed as a fresh food. Bitter gourd contains cucurbitane-type triterpenoids, glycosides, and phenolic compounds as phytochemical constituents. Despite its intensely bitter taste, bitter gourd fruit has a high nutritional value and medicinal properties. Traditional medicine has recognized its potential in addressing various health conditions, including diabetes, hypercholesterolemia, obesity, and cancer, among others. However, the availability of comprehensive clinical studies and product development guidelines for bitter gourd remains limited. Therefore, this article aims to highlight the existing research papers regarding bitter gourd's phytochemical constituents and their potential anti-diabetic, anti-hypercholesterolemic, anti-atherosclerotic, anti-obesity, and anti-cancer effects. Additionally, the article delves into the extraction process, drying techniques, and encapsulation of bitter gourd extract. Notably, the article also discusses the development and quality control of products containing bitter gourd extract, as well as the safety considerations related to bitter gourd consumption.

Keywords: *Momordica charantia* L.; phytochemical constituents; biological activity; extraction; products

บทนำ

มะระขี้นก (bitter melon, bitter gourd, karela หรือ balsam pear) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Momordica charantia* L. เป็นผักพื้นบ้านในวงศ์ Cucurbitaceae[1] ในทางอายุรเวทใช้ผลมะระขี้นกรักษาโรคเบาหวาน โรคตับ โรคเก๊าต์ โรคข้ออักเสบ โรคมะเร็ง รวมถึงช่วยลดระดับคอเลสเตอรอล และต้านไวรัส เป็นต้น[2, 3] นอกจากนี้ในตำรายาไทยยังใช้ใบมะระขี้นกในตำรับยาเขียวลดไข้ ใช้รากในตำรับยาแก้โลหิตเป็นพิษและโรคตับ ในตำรายาแผนโบราณใช้ผล ลำต้น ใบ และรากของมะระขี้นกในการรักษาโรคไขมันในเลือดสูง ความผิดปกติของระบบย่อยอาหาร ภาวะติดเชื้อจุลชีพก่อโรค และประจำเดือนไม่ปกติ[4] ถึงแม้ว่าผลมะระขี้นกจะมีรสขม แต่ผลมะระขี้นกและสารสกัดด้วยน้ำจากผลมะระขี้นกจัดเป็นอาหารและเครื่องดื่มเพื่อสุขภาพที่ได้รับความนิยมในหลายประเทศทั่วโลก เนื่องจาก

มะระขี้นกอุดมไปด้วยสารอาหารและสารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด ฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด และฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์แก้ปวด ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับ[5-10] มีรายงานว่าผลมะระขี้นกมีความปลอดภัยในการนำมาบริโภคเป็นอาหาร เนื่องจากไม่พบความเป็นพิษต่อตับและไต รวมถึงความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดซึ่งเป็นค่าบ่งชี้ทางโลหิตวิทยา (hematological parameter) เมื่อทำการศึกษาในหนูถีบจักรที่ได้รับมะระขี้นกในขนาดต่ำ (0.5% ในอาหาร) ติดต่อกันเป็นเวลานาน 8 สัปดาห์[5] ดังนั้นมะระขี้นกจึงมีศักยภาพในการนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ

สารพฤกษเคมีที่พบในมะระขี้นก เช่น glycosides, saponins, alkaloids, fixed oils, triterpenes, proteins, steroids ผลมะระขี้นกเป็นแหล่งของวิตามินซี วิตามินบี และวิตามินเอในปริมาณสูง รวมถึงธาตุเหล็ก โพแทสเซียม แคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสฟอรัส สำหรับกลุ่มของสารสำคัญที่มีรายงานว่ามีฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น cucurbitane type triterpenoids, cucurbitane type triterpene glycoside, oleanane type triterpene saponins, phenolics, flavonoids[5, 8] องค์ประกอบทางพฤกษเคมีที่ซับซ้อนเหล่านี้ได้ส่งผลให้มะระขี้นกมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย

บทความนี้ได้รวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับองค์ประกอบทางพฤกษเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพและการศึกษาทางคลินิก โดยกล่าวเน้นถึงฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด ฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด และฤทธิ์ต้านมะเร็ง นอกจากนี้บทความนี้ยังรวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับเทคนิคที่ใช้ในการเตรียมสารสกัด การทำแห้ง การห่อหุ้มสารสกัด และการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นก เช่น ยาเม็ด ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ยาน้ำแขวนตะกอน แกรนูลฟู่ ครีมและเจล แผ่นแปะ ไฟโตโซม (phytosome) อนุภาคไขมันแข็งขนาดนาโน (solid lipid nanoparticle) รวมไปถึงแนวทางในการควบคุมคุณภาพสารสกัดและผลิตภัณฑ์ ซึ่งจากข้อมูลงานวิจัยดังกล่าวจะเห็นได้ว่ามะระขี้นกเป็นพืชสมุนไพรที่มีศักยภาพสูงเหมาะสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ทางด้านโภชนาการและทางการแพทย์

องค์ประกอบทางพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพ

มะระขี้นก เป็นไม้เถาเลื้อย ผลดิบสีเขียวมรกต ผลสุกสีเหลืองอมส้ม[5] (ภาพที่ 1) มะระขี้นกเป็นพืชที่นิยมใช้เป็นอาหารและสมุนไพร พบได้ทั่วไปในเขตร้อนบริเวณทวีปเอเชีย (เช่น ไทย จีน อินเดีย ญี่ปุ่น) แอฟริกา และอเมริกาใต้ มะระขี้นกมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ฤทธิ์ต้านไวรัส ฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ฤทธิ์ต้านมะเร็ง[5-10] มีรายงานว่ามะระขี้นกสามารถยับยั้งไวรัสรวมถึงไวรัสก่อโรคเอดส์เนื่องจากมีฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน[5-7] สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้หลายชนิดและมีศักยภาพในการนำมาใช้รักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซิติก (lymphoid leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) มะเร็งไข่ปลาอุกหรือมะเร็งรก (choriocarcinoma) มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา (melanoma) มะเร็งเต้านม (breast cancer) มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostatic cancer) มะเร็งลิ้นและกล่องเสียง (squamous carcinoma of tongue and larynx) มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder carcinoma) มะเร็งต่อม

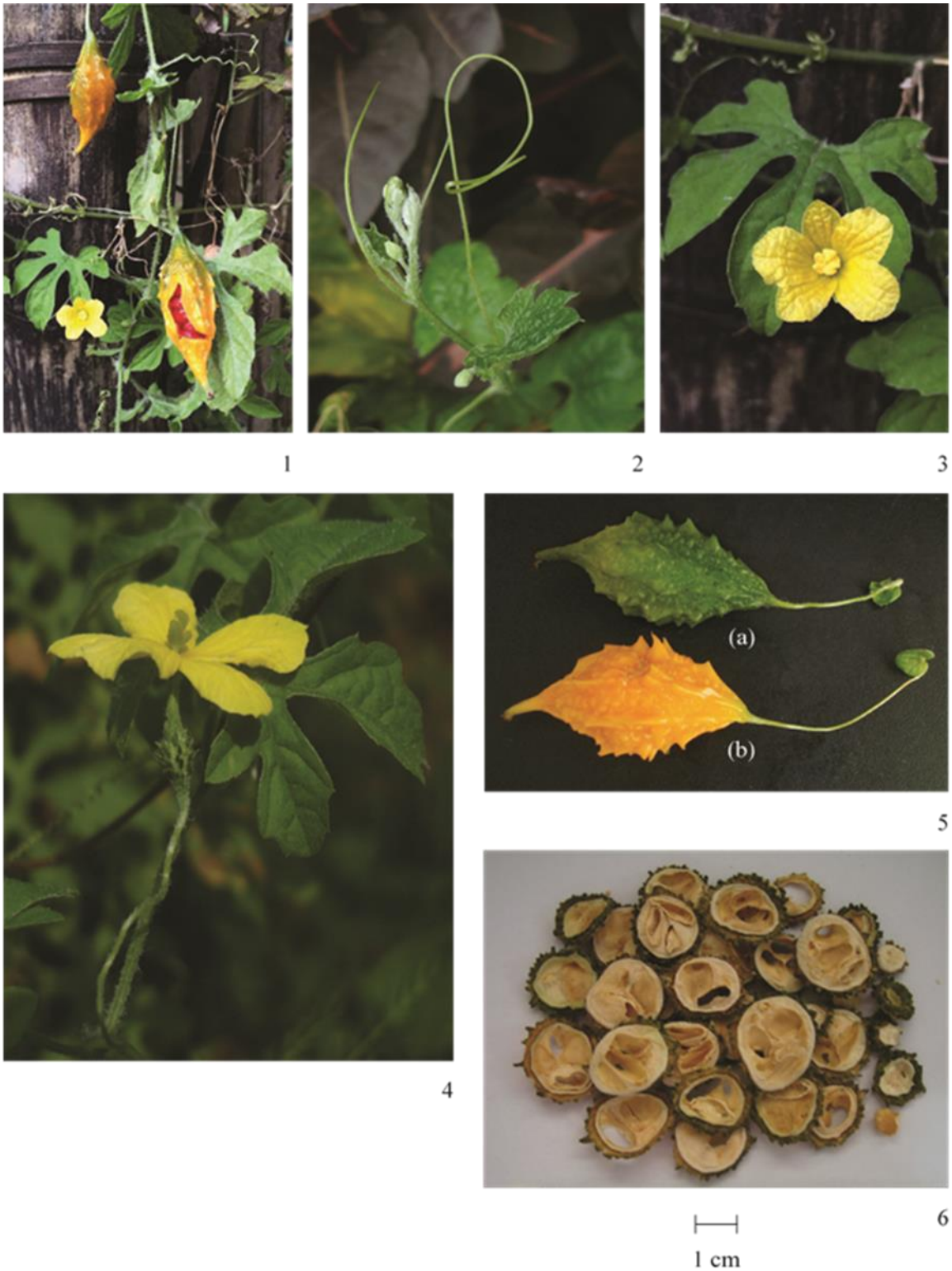
น้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (Hodgkin's lymphoma)[5, 8,-10] นอกจากนี้สารสกัดมะระขี้นกยังมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้กว้าง (broad spectrum antimicrobial activity) สามารถยับยั้งแบคทีเรียได้หลายชนิด เช่น *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* และ *Streptobacillus* รวมถึงมีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* จึงนำมาใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer)[11] มีฤทธิ์ต้านมาเลเรีย (antimalarial activity) ต่อเชื้อ *Plasmodium vinckei* และ *Plasmodium berghei*[5] สารสกัดจากใบและลำต้นสดของมะระขี้นก ที่สกัดด้วย 95% v/v ethanol จากนั้นทำแห้งด้วยกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (freeze drying) พบว่ามีฤทธิ์ต้านไวรัส Herpes simplex type 1 ซึ่งก่อโรคเริม ที่ระดับความเข้มข้นต่ำกว่า 5 μg/ml และมีฤทธิ์ฆ่าพยาธิตัวกลม (nematicidal activity) *Caenorhabditis elegans* ที่ระดับความเข้มข้น 500 μg/ml สารสำคัญในใบมะระขี้นกที่มีฤทธิ์ต้านพยาธิตัวกลม คือ momordicins I และ II (จัดเป็นสารในกลุ่ม triterpene glycosides) อย่างไรก็ตามสารดังกล่าวไม่มีฤทธิ์ต้านไวรัส ในขณะที่ α- และ β-momarcharin เป็นโปรตีนที่พบในมะระขี้นก ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งไวรัสก่อโรคเอดส์[12] ทั้งนี้มะระขี้นกที่เพาะปลูกในพื้นที่แห้งแล้งจะมี momordicins ในปริมาณสูง[13]

ฤทธิ์ต้านเบาหวาน

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนหลายระบบในระยะหลังจากที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้เช่น จอประสาทตาเสื่อม (retinopathy) เส้นประสาทอักเสบ (neuropathy) ภาวะไตเสื่อม (nephropathy)[1] โรคเบาหวานมักพบได้บ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนาและประเทศที่พัฒนาแล้ว ดังนั้นทั่วโลกจึงพบผู้ป่วยเบาหวานได้สูงถึง 171 ล้านคนในปี ค.ศ. 2000 และคาดว่าจะสูงถึง 366 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2030[14] โรคเบาหวานเกิดจากความผิดปกติของกระบวนเมแทบอลิซึมในร่างกาย มักได้รับการถ่ายทอดมาจากพันธุกรรม หรือมีสาเหตุมาจากการรับประทานอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลและคาร์โบไฮเดรตสูงต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงผิดปกติ (hyperglycemia)[15] มีผู้ป่วยจำนวนมากถึง 1 ใน 3 ใช้แนวทางการรักษาโรคเบาหวานด้วยการแพทย์ทางเลือกและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารโดยเฉพาะผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้รายงานว่าทั่วโลกมีพืชจำนวนถึง 21,000 ชนิด ที่นำมาใช้รักษาโรคเบาหวาน และในจำนวนนี้มี 150 ชนิด ที่นำมาใช้ในเชิงพาณิชย์อย่างค่อนข้างกว้างขวาง[16, 17] จึงคาดว่ามะระขี้นกจะเป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพสูงในการนำมาใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงหรือมีภาวะก่อนเป็นเบาหวานเพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคเบาหวาน

สารอาหารที่พบในผลมะระขี้นก เช่น วิตามินซี วิตามินเอ วิตามินอี วิตามินบี 1 บี 2 บี 3 บี 9 นอกจากนี้ยังพบแร่ธาตุโพแทสเซียม แคลเซียม ทองแดง สังกะสี แมกนีเซียม ฟอสฟอรัส และเหล็กในปริมาณสูง รวมทั้งสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ที่มีรสขมอีกหลากหลายชนิด เช่น phenols, flavonoids, isoflavones, terpenes, anthroquinones, glucosinolates[18, 19] องค์ประกอบ

ทางพฤกษเคมีที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน (antidiabetic effect) ได้แก่ triterpenes, proteins, steroids, alkaloids, inorganics, lipids และ phenolic compounds[20, 21] มีรายงานว่า glycosides หลายชนิดที่พบในผลและลำต้นของมะระขี้นกซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม cucurbitane-type triterpenoids มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ควบคุมสมดุลของระบบการเผาผลาญของร่างกาย จึงสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้[22, 23]



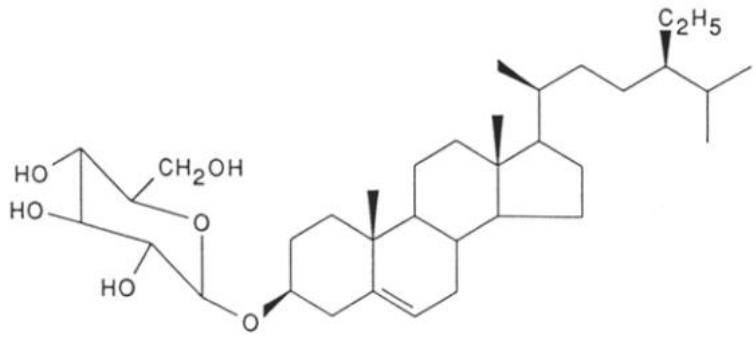
รูปที่ 1: ลักษณะของมะระขี้นก (1) ดอก ผล และเถาเลื้อย (2) ยอดอ่อน (3) ดอกเพศผู้ (4) ดอกเพศเมีย (5a) ผลดิบ (5b) ผลสุก (6) ผลแห้ง

ที่มา: ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

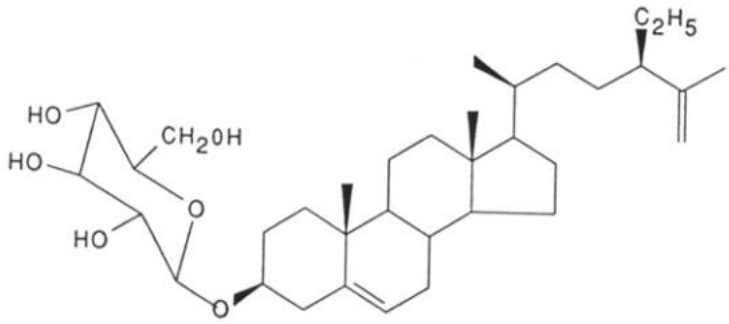
https://bdn.go.th/thp//ebook/qQEcZKtkpR9gC3q0GT5gMJq0qT5co3uw

จากการศึกษาต่อมาพบสารสำคัญหลายชนิดในผลมะระขี้นก เช่น glycosides, saponins, alkaloids, reducing sugars, resins, phenolic constituents, fixed oil, free acids[24] เมื่อศึกษาในเชิงลึกยังพบองค์ประกอบทางพฤกษเคมีอีกหลายชนิดในผลมะระขี้นก เช่น charantin, cucurbitins, momorcharins, momordicinin, oleic acid, oxalic acid, pentadecans, peptides, petroselinic acid, polypeptides, proteins, ribosome-inactivating proteins, stigmasterol, taraxerol, trehalose, trypsin inhibitors, vicine, zeatin, gamma-amino butyric acid, beta-sitosterol-d-glucoside, citrulline, elasterol, flavochrome, lutein, lycopene, pipecolic acid[25]

สารสกัดจากผล เมล็ด และใบของมะระขี้นกประกอบด้วยสารหลายชนิดที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycaemic activity) ได้แก่ momordicine II และ 3-hydroxycucurbita-5,24-dien-19-al-7,23- di-O-β-glucopyranoside จัดเป็น saponins ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin) ในบีต้าเซลล์ MIN6 β-cells[26] ซึ่งสารสำคัญในกลุ่มนี้ คือ charantin, polypeptide-p และ vicine จากการศึกษาต่อมาพบว่า charantin เป็นสารผสมระหว่าง sitosteryl glucoside และ stigmasteryl glucoside ซึ่งจัดเป็น steroidal sapogenins (ภาพที่ 2) ที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวานได้ดีและมีศักยภาพสูงในการนำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน[27-29]



(a)



(b)

รูปที่ 2: โครงสร้างทางเคมีของ sitosteryl glucoside (a) และ stigmasteryl glucoside (b)[29]

จากการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในสารสกัดเมทานอลของผลมะระขี้นกแห้งพบสารกลุ่ม cucurbitane triterpenoids (เช่น momordicoside K, momordicoside L, momordicine I, momordicine II) ที่มีรสขมและมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูถีบจักรที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin[30] จากที่กล่าวไว้ข้างต้นว่า polypeptide-p เป็นสารที่พบในมะระขี้นกสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ เพราะ polypeptide-p หรือ p-insulin จัดเป็น insulin-like hypoglycemic protein ที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ α-glucosidase ได้[31, 32] นอกจากนี้เมื่อให้สารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกทางปากในหนูขาวที่เป็นเบาหวานที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย streptozotocin พบว่าสามารถลดน้ำตาลในเลือดได้[33] จึงมีแนวโน้มที่จะนำมะระขี้นกมาใช้ทดแทนอินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) ซึ่งมักพบในเด็ก เกิดจากเซลล์ตับอ่อนถูกทำลายจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ขาดอินซูลิน[34] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่รายงานถึงผลของ vicine ซึ่งจัดเป็น glycol alkaloid ที่แยกได้จากเมล็ดมะระขี้นก สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูถีบจักรเมื่อได้รับผ่านการฉีดทางช่องท้อง[35-38]

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์พบว่า น้ำคั้นจากผลดิบและเมล็ดในรูปแบบผงสำหรับรับประทานทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำลง ดังเช่นงานวิจัยของ สุภาภรณ์ ปิติพร และคณะ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของแคปซูลมะระขี้นกในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน รูปแบบการวิจัยเป็นการทดลองแบบสุ่ม ที่มีกลุ่มควบคุมชนิดปกปิด 2 ทาง ในอาสาสมัคร 193 คนที่ได้รับแคปซูลมะระขี้นกหรือยาหลอกขนาด 2 กรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน ซึ่งในทุกเดือนจะทำการประเมินระดับน้ำตาลในเลือดด้วยค่า fasting plasma glucose (FPG) และค่า glycosylated haemoglobin (HbA1c) รวมถึงประเมินความปลอดภัยต่อตับและไต ค่าทางห้องปฏิบัติการ และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ จากผลการวิจัยพบว่าลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ในกลุ่มมะระขี้นก จำนวน 96 คน และในกลุ่มยาหลอก จำนวน 97 คน) โดยอาสาสมัครมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.24 kg/m^2 และ 25.99 kg/m^2 ในกลุ่มที่ได้รับแคปซูลมะระขี้นกและในกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ ในเดือนที่ 6 กลุ่มที่ได้รับแคปซูลมะระขี้นกมีค่า FPG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ ($p < 0.05$) แต่ FPG ในแต่ละเดือนไม่แตกต่างจากยาหลอก ($p = 0.487$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับแคปซูลมะระขี้นกมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของค่า HbA1c ต่อเดือนต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.035$) เมื่อสิ้นสุดการวิจัยไม่พบผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ อย่างไรก็ตามการติดตามด้านความปลอดภัยพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแต่ไม่แสดงอาการในอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม กลุ่มละ 1 คน และพบว่าค่า high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol ในกลุ่มที่ได้รับแคปซูลมะระขี้นกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) การศึกษานี้สรุปได้ว่าในผู้ที่มีความเสี่ยงหรือมีภาวะก่อนเบาหวาน เมื่อรับประทานมะระขี้นกแคปซูลขนาด 2 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีแนวโน้มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง[39] การออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของมะระขี้นกมีหลายกลไก ดังนี้ ส่งเสริมการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน

ลดการสร้างน้ำตาลจากตับ กระตุ้นการเผาผลาญน้ำตาล เพิ่มความไวต่ออินซูลินของเซลล์เป้าหมาย เพิ่มความทนต่อกลูโคส (glucose tolerance) และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กลูโคไซเดส[1]

มีรายงานว่ามะระขี้นกสามารถชะลอความผิดปกติของไต การเกิดต้อกระจก การเสื่อมของเส้นประสาทซึ่งเป็นผลมาจากการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน หรือไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลเลือดให้ปกติได้ จึงสามารถแนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานบริโภคมะระขี้นกเป็นอาหาร หรือบริโภคในรูปน้ำคั้น เพื่อช่วยรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้ปกติ และชะลออาการต่าง ๆ ที่เป็นผลเสียจากภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการรับประทานสารสกัดจากผลมะระขี้นกช่วยลดโอกาสในการเกิดต้อกระจกจากเบาหวาน (diabetic cataract) ได้ เพราะสารสกัดช่วยรักษาสมดุลของระดับน้ำตาลในร่างกาย จึงชะลอการเกิดต้อกระจกได้[40-43] ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ประกอบด้วยมะระขี้นกจำหน่ายในรูปแบบของยาเม็ดและยาแคปซูล ในประเทศแคนาดา อินเดีย สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา และหลายประเทศในแถบเอเชีย โดยสั่งซื้อผลิตภัณฑ์ทางออนไลน์ อย่างไรก็ตามการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากมะระขี้นกร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดจะต้องปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรก่อนใช้ เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาลดระดับน้ำตาลในเลือดและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อาจเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด[44]

ฤทธิ์ต้านคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ฤทธิ์ต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และฤทธิ์ต้านโรคอ้วน

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ที่อาจทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพหรือเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและเป็นโรคอ้วน[45-47] จากการศึกษาในมนุษย์และสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดมะระขี้นกมีผลดีต่อโรคอ้วนและการเผาผลาญไขมันในร่างกาย โดยมีฤทธิ์ลดระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของหนูถีบจักร นอกจากนี้สารสกัดด้วยน้ำจากผลมะระขี้นกยังส่งผลดีต่อการเผาผลาญไขมันและลดระดับไขมันในเลือดของหนูขาวที่เป็นเบาหวาน[48-51] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงผลกระทบของมะระขี้นกที่มีต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในหนูถีบจักรที่มีตัวรับ low-density lipoprotein (LDL) ไม่เพียงพอ (LDL receptor–deficient mice) โดยแบ่งหนูเพศเมียทั้งหมด 30 ตัว (อายุ 6-8 สัปดาห์) เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 (n = 10) ได้รับอาหารที่อุดมด้วยไขมันอิ่มตัวโดยได้รับอาหารชนิดนี้เพียงอย่างเดียว ในขณะที่หนูในกลุ่มที่ 2 และ 3 (n = 10/กลุ่ม) ได้รับอาหารชนิดนี้ร่วมกับสารสกัดด้วยน้ำของมะระขี้นกทั้งต้น ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 หรือ 1 โดยน้ำหนักของอาหาร หลังจาก 12 สัปดาห์ วิเคราะห์น้ำหนักตัว ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด และบริเวณคราบไขมันในหลอดเลือด (atherosclerotic plaque area) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกและกลุ่มควบคุม โดยสรุปการเสริมมะระขี้นกในอาหารไม่มีผลต่อระดับของคอเลสเตอรอลและการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในหนูที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดสูง[52] อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปริมาณสารออกฤทธิ์ที่เหมาะสมสำหรับใช้ในการทดลอง

ต่อไป การศึกษาผลของการกินเนื้อผลมะระขี้นกในรูปผงแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (freeze-dried powder) ต่อระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดและในตับ โดยศึกษาในหนูขาวเป็นเวลา 14 วัน การทดลองที่ 1 ผสมผงมะระขี้นกร้อยละ 0.5, 1 และ 3 ในอาหารที่ไม่มีคอเลสเตอรอล การทดลองที่ 2 ผสมผงมะระขี้นกร้อยละ 1 ในอาหาร แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้อาหารที่ไม่มีคอเลสเตอรอลและกลุ่มที่มีการเพิ่มคอเลสเตอรอลในอาหาร การทดลองทั้งสองไม่พบผลข้างเคียงของมะระขี้นกต่อค่าบ่งชี้การเจริญเติบโตและน้ำหนักตับสัมพัทธ์เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม มะระขี้นกมีผลให้หนูขาวที่เลี้ยงด้วยอาหารที่ไม่มีคอเลสเตอรอลมีระดับน้ำตาลลดลงโดยไม่ขึ้นกับขนาดของมะระขี้นกที่ผสมในอาหาร แต่ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลของหนูขาวที่ได้รับอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง การเพิ่มคอเลสเตอรอลในอาหารทำให้เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง HDL มีระดับลดลง และไขมันพอกตับ มะระขี้นกมีผลเพียงเล็กน้อยต่อค่าไขมันต่าง ๆ ในเลือด ยกเว้นมีผลเพิ่มระดับของ HDL ในหนูขาวทั้งกลุ่มที่ได้รับอาหารที่ไม่มีคอเลสเตอรอลและกลุ่มที่ได้รับอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง ซึ่งบ่งชี้ถึงฤทธิ์ลดไขมันในเลือดของมะระขี้นก นอกจากนี้มะระขี้นกยังช่วยลดระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในตับอย่างชัดเจนในหนูขาวทั้งสองกลุ่ม โดยระดับของไตรกลีเซอไรด์ในตับที่ลดลงในหนูขาวที่ได้รับอาหารที่ไม่มีคอเลสเตอรอลนั้นขึ้นอยู่กับขนาดของมะระขี้นกที่ผสมในอาหาร ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่ามะระขี้นกสามารถใช้เป็นอาหารเพื่อสุขภาพสำหรับผู้ที่มีน้ำตาลและไขมันในเลือดสูงได้[53]

เมล็ด เปลือกผล และเนื้อผลของมะระขี้นกแห้งที่สกัดด้วย 96% v/v ethanol ที่อุณหภูมิ 50 °C เป็นเวลานาน 30 นาที เมื่อนำสารสกัดมาผสมกับอาหารสำหรับเลี้ยงหนูขาว พบว่าหนูขาวที่ได้รับสารสกัดจากทั้งเมล็ด เปลือกผล และเนื้อผลของมะระขี้นกมีน้ำหนักตัวลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังพบว่าหนูขาวที่ได้รับสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกมีระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ลดลงมากที่สุดตลอดระยะเวลาการทดลอง (28 วัน) และยังพบว่าหนูขาวที่ได้รับสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกมีความทนทานต่อน้ำตาลซูโครสได้ดี โดยมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงสูงสุด (60%) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มอื่น ๆ[54] การค้นพบนี้แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกอาจใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อควบคุมภาวะไขมันและน้ำตาลในเลือดสูงในระยะสั้นได้

ตาม WHO BMI classification สำหรับ Asian-Pacific population ได้จัดประเภทผู้ใหญ่ว่าในกรณีที่มีน้ำหนักตัวเกิน (overweight) จะมีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 23 และหากเป็นโรคอ้วน (obesity) จะมีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 ซึ่งในปี พ.ศ. 2563 มีการประเมินว่าประมาณร้อยละ 38 ของประชากรโลกที่มีอายุตั้งแต่ 5 ปี ขึ้นไปมีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วน ซึ่งคาดว่าภายในปี พ.ศ. 2578 จะมีประชากรที่มีน้ำหนักตัวเกินหรือเป็นโรคอ้วนสูงถึง 51 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ยังคาดว่าผลกระทบทางเศรษฐกิจทั่วโลกจากภาวะน้ำหนักตัวเกินและโรคอ้วนจะเพิ่มขึ้นจาก 1.96 ล้านล้านดอลลาร์สหรัฐในปี พ.ศ. 2563 เป็น 4.32 ล้านล้านดอลลาร์สหรัฐในปี พ.ศ. 2578 จากการสำรวจในปี พ.ศ. 2565 ของประชากรจาก 34 ประเทศที่แตกต่างกันพบว่าโรคอ้วนอยู่ในอันดับที่ 5 รองจากโควิด-19 สุขภาพจิต มะเร็ง และความเครียด[55-57] นอกจากนี้

โรคอ้วนยังเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่จะนำไปสู่การเป็นโรคเรื้อรัง เช่น โรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เบาหวานชนิดที่ 2 โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคนอนไม่หลับ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ[58] ดังนั้นโรคอ้วนจึงกลายเป็นปัญหาใหญ่ของคนทั่วโลก แม้ว่าโรคอ้วนจะรักษาได้ด้วยยาและการผ่าตัด แต่ก็อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อร่างกายได้[59] ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีความสนใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับการพัฒนาวิธีการรักษาโรคอ้วนแบบใหม่[60, 61] โดยการเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิตและการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหาร ซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคอ้วน อย่างไรก็ตามเนื่องจากความเร่งรีบของชีวิตสมัยใหม่ ความเครียดที่เพิ่มขึ้น และความกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อยาลดความอ้วน ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของฤทธิ์ต้านโรคอ้วน (anti-obesity activity) ในผักและผลไม้ที่ใช้เป็นอาหาร ในปัจจุบันการพัฒนาและการใช้ประโยชน์จากทรัพยากรพืชกำลังดำเนินไปอย่างมากโดยเฉพาะในด้านของผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ดังนั้นการวิจัยเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติและฤทธิ์ต้านโรคอ้วนจึงกลายเป็นหัวข้อหลักที่น่าสนใจในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา มีรายงานวิจัยพบว่ามะระขี้นกมีสารสำคัญที่มีฤทธิ์ต้านโรคอ้วน เช่น proteins, triterpenoids, saponins, phenolics, conjugated linolenic acids กลไกการออกฤทธิ์มีดังนี้ ยับยั้งการสังเคราะห์ไขมัน ส่งเสริมการใช้กลูโคส และกระตุ้นฤทธิ์ลดไขมัน (lipid-lowering activity) โดยลดระดับ LDL และไตรกลีเซอไรด์ แต่เพิ่มระดับ HDL[62] ดังนั้นสารสกัดมะระขี้นกจึงเป็นตัวเลือกที่มีศักยภาพสูงสำหรับการนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์และยารักษาโรคอ้วน

ในปัจจุบันมีการพัฒนาผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่ประกอบด้วยมะระขี้นกเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้รักสุขภาพ เช่น โยเกิร์ตปราศจากน้ำตาลที่ประกอบด้วยนมสดและน้ำคั้นมะระขี้นกซึ่งหมักด้วยแบคทีเรีย *Lactobacillus bulgaricus* และ *Streptococcus thermophilus*[69] เส้นบะหมี่ที่ประกอบด้วยแป้งผสมผงมะระขี้นก[70] ไส้กรอกที่ประกอบด้วยเนื้อสัตว์บดผสมผงมะระขี้นก[71] เครื่องดื่มเพื่อสุขภาพที่มีน้ำตาลต่ำประกอบด้วยมะระขี้นก ถั่วลิสง และไซลิทอล[72] เครื่องดื่มเพื่อสุขภาพที่ประกอบด้วยน้ำคั้นมะระขี้นกและสารสกัดจากแอปริคอท[73] แกรนูลที่ประกอบด้วยมะระขี้นก zinc gluconate (color protector) และ β-cyclodextrin (bitter embedding agent)[74] ยาเม็ดฟองฟู่ (effervescent tablet) ที่ประกอบด้วยมะระขี้นก น้ำตาลซูโครส สารให้ความหวาน กรดซิตริก และมอลโตเด็กซ์ตริน[75] น้ำคั้นมะระขี้นกผสมนมสด น้ำแอปริคอท หรือน้ำคั้นจากผักและผลไม้[76-78]

ฤทธิ์ต้านมะเร็ง

สารต้านมะเร็งที่พบในน้ำมันสกัดจากเมล็ดมะระขี้นก คือ α-eleostearic acid (α-ESA, 9*Z*11*Z*13*E*-18:3) จัดเป็น conjugated trienoic fatty acid จากการศึกษาในหนูขาวที่ถูกชักนำให้เป็นมะเร็งตับ พบว่าหนูขาวที่ได้รับน้ำมันที่สกัดจากเมล็ดมะระขี้นกขนาด 100 μl ทางปาก ทุก 3 วัน เป็นเวลา 168 วัน มีขนาดก้อนเนื้องอกในตับลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม การ

แสดงออกของยีนต้านเนื้องอก (tumor suppressor gene) p53 และยีนต่อต้านการตายของเซลล์ (anti-apoptotic gene) Bcl-2 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การแสดงออกของ apoptotic gene caspase 3 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ[79] จึงอาจกล่าวได้ว่าน้ำมันสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกอาจนำมาใช้รักษามะเร็งตับได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าน้ำมันเมล็ดมะระขี้นกสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย azoxymethane (AMO) ในลักษณะที่ขึ้นกับขนาดยาที่หนูขาวได้รับ[80] และยังสามารถลดการพัฒนาหรือการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia cell) HL60 โดยขึ้นกับขนาดยาในหนูขาว[81] น้ำมันจากเมล็ดมะระขี้นกประกอบด้วย α-eleostearic acid ที่โครงสร้างมีคาร์บอน 18 อะตอม ซึ่งอยู่ในรูปของ conjugated linolenic acids ที่คิดเป็น 56.2% ของกรดไขมันทั้งหมดในเมล็ด ซึ่งสารชนิดนี้มีฤทธิ์ต้านเนื้องอกในมนุษย์ได้ดีและมีฤทธิ์แรงกว่า conjugated linoleic acid (CLA) ซึ่งเป็นกรดไขมันที่รู้จักกันทั่วไปว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็ง[82-85] มีรายงานการศึกษาฤทธิ์ต้านการก่อมะเร็งของ α-eleostearic acid ในหลอดทดลอง โดยเฉพาะเซลล์เนื้องอกในมนุษย์ เช่น DLD-1 (colon adenocarcinoma), Hep 2 (hepatoma), A549 (lung adenocarcinoma) และ HL-60 (acute promyelocytic leukemia)[86] อย่างไรก็ตามเมื่อ α-eleostearic acid เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนไปเป็น CLA อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์[87]

มีรายงานว่าสารสกัดผลมะระขี้นกมีฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยลดการสร้างอนุมูลอิสระที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ (reactive oxygen species) ในร่างกาย ยับยั้งวัฏจักรของเซลล์มะเร็ง การส่งสัญญาณของเซลล์มะเร็ง เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และการสร้างเส้นเลือดใหม่ กระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (apoptosis) และการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (autophagy) รวมถึงส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน[88] ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่ามะระขี้นกอาจทำหน้าที่เป็นสารป้องกันและรักษามะเร็งได้ดี จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่ามะระขี้นกมีองค์ประกอบทางพฤกษเคมีที่หลากหลายที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น triterpenoids, triterpene glycosides, phenolic acids, flavonoids, lectins, sterols, proteins, saponins จึงมีประสิทธิภาพในการป้องกันและการรักษาโรคมะเร็ง[88] ซึ่งมะระขี้นกได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางโดยศึกษาในสารสกัดหยาบที่สกัดด้วยน้ำ เมทานอล และเอทานอล ทั้งสารสกัดหยาบและสารประกอบที่แยกได้มีศักยภาพในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง สามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด โดยไม่มีความเป็นพิษที่มีนัยสำคัญในเซลล์ปกติ[88]

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่ามะระขี้นกมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลายหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านเบาหวาน ฤทธิ์ต้านคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ฤทธิ์ต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ฤทธิ์ต้านโรคอ้วน ฤทธิ์ต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตามสำหรับในประเทศไทย ข้อมูลเกี่ยวกับมะระขี้นกตามบัญชียาจากสมุนไพร ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (พ.ศ.2565)[89] และเว็บไซต์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)[90] พบข้อมูล ดังนี้ รูปแบบ เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาชง ตัวยาสำคัญ คือ ผงจากเนื้อผลแก่ที่ยังไม่สุกของ

มะระขี้นก คำแนะนำในการใช้ ได้แก่ แก้ไข้ แก้ร้อนใน และเจริญอาหาร ขนาดและวิธีใช้ คือ ยาเม็ดหรือยาแคปซูลให้รับประทานครั้งละ 1-2 กรัม ชาให้ชงในน้ำร้อน 120-200 มิลลิลิตร รับประทานวันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร ข้อห้ามใช้ ได้แก่ ห้ามใช้ในเด็กหรือหญิงให้นมบุตร เนื่องจากมีรายงานว่าทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างมากจนเกิดอาการชักได้ และคำเตือน ดังนี้ ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่สงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก เนื่องจากอาจบดบังอาการของไข้เลือดออก หากใช้ยาเป็นเวลานานเกิน 3 วันแล้วอาการไม่ดีขึ้น ควรปรึกษาแพทย์ ควรระวังการใช้มะระขี้นกร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน (oral hyporlycemic agents) หรือร่วมกับการฉีดอินซูลิน เพราะอาจทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์กัน ซึ่งจะส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ (70 mg/dl) และควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคตับ เพราะเคยมีรายงานว่าทำให้การเกิดตับอักเสบได้ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ วิงเวียน ชาปลายมือปลายเท้า ภาวะหมดสติจากระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างมาก (hypoglycemic coma) อาการชักในเด็ก ท้องเดิน ท้องอืด ปวดศรีษะ และอาจเพิ่มระดับเอนไซม์ gamma-glutamyl transferase และ alkaline phosphatase ในเลือดได้

ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าในขณะนี้ประเทศไทยยังต้องการการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยมะระขี้นกสำหรับนำมาในใช้ทางการแพทย์โดยเฉพาะการนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน และโรคมะเร็ง ซึ่งครอบคลุมถึงการพัฒนากระบวนการเตรียมสารสกัด การพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นก และการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ ซึ่งจะขอนำมากล่าวในลำดับถัดไป

เทคนิคที่ใช้ในการสกัดผลมะระขี้นก

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนากระบวนการสกัดผลมะระขี้นกด้วยเทคนิคต่าง ๆ มีดังนี้

การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการสกัด charantin จากผลดิบสดของมะระขี้นกด้วยเทคนิค ultrasound-assisted extraction (UAE) พบว่าสภาวะในการสกัดที่เหมาะสมที่สุด คือ ตัวทำละลายเมทานอล: น้ำ (80 : 20, v/v) ที่ 46 °C เป็นเวลา 120 นาที อัตราส่วนของแข็งต่อตัวทำละลายที่ 1 : 26 w/v โดยพบว่า UAE มีประสิทธิภาพในการสกัดดีกว่า Soxhlet extraction ที่ใช้ตัวทำละลายเมทานอล : น้ำ (80 : 20, v/v) ถึง 2.74 เท่า[91]

จากการประยุกต์ใช้การสกัดผลมะระขี้นกด้วยเทคนิค UAE และการทำให้สารสกัดเข้มข้นขึ้นด้วยเทคนิค vacuum evaporation (VE) โดยมุ่งเน้นเพื่อให้ได้สารสกัดที่มี total phenolic content (TPC) ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันในปริมาณสูง และมีความคงตัวในการเก็บรักษาที่ดี ซึ่งสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสกัดด้วย UAE โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายคือ ระยะเวลา 5 นาที ที่อุณภูมิ 25 °C และสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการระเหยสารสกัดด้วย VE คือ ความดัน 125 mmHg ที่อุณหภูมิ 65 °C โดยพบว่าการใช้ VE จะช่วยระเหยสารสกัดให้เข้มข้นโดยไม่ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของ TPC และสูญเสียฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ซึ่งสารสกัดที่มีความเข้มข้นมากจะมีความคงตัวที่ดีกว่าสารสกัดที่มีความเข้มข้นน้อย[92]

ผลมะระขี้นกอุดมไปด้วย phenolic compound จึงได้มีการศึกษาเปรียบเทียบตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการสกัด phenolic compound ตัวทำละลายที่นำมาใช้ในการทดลอง ได้แก่ น้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ (acetone, butanol, methanol และ 80% ethanol) สกัดที่อุณหภูมิต่ำกว่าจุดเดือด พบว่าสารสกัดด้วย 80% ethanol มีค่า TPC สูงที่สุด และมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันดีที่สุด ในขณะที่สารสกัดด้วยน้ำมีค่า TPC และฤทธิ์ต้านออกซิเดชันต่ำกว่าสารสกัดด้วย 80% ethanol จึงได้มีการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสกัดด้วยน้ำ เพื่อลดการใช้ตัวทำละลายเอทานอล พบว่าสภาวะที่เหมาะสม คือ อุณหภูมิ 80 °C เวลา 5 นาที อัตราส่วนน้ำต่อผงมะระขี้นก 40:1 ml/g ขนาดอนุภาคของผงมะระขี้นก 1 มิลลิเมตร และจำนวนครั้งของการสกัด คือ 1 ครั้ง จากผลการทดลองได้สารสกัดด้วยน้ำที่มีค่า TPC และฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเท่ากับหรือสูงกว่าสารสกัดด้วย 80% ethanol นอกจากนี้ยังใช้อัตราส่วนน้ำต่อผลมะระขี้นก (40 ml/g) และระยะเวลา (5 นาที) ในการสกัดน้อยกว่าที่ใช้สำหรับการสกัดด้วย 80% ethanol (100 ml/g เป็นเวลา 1 ชั่วโมง)[93] ดังนั้นการศึกษานี้จึงแนะนำให้ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในการสกัดผลมะระขี้นกเพื่อให้ได้ปริมาณ phenolic compound และฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูง ซึ่งเป็นการสกัดที่หลีกเลี่ยงการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์

จากการสกัดผลแห้งของมะระขี้นกด้วยเทคนิคต่าง ๆ พบว่าสารสกัดที่ได้จาก subcritical water extraction (SCWE) ที่อุณหภูมิ 200 °C มีค่า TPC ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน และร้อยละผลผลิต (% yield) สูงกว่าที่ได้จาก solvent extraction และ Soxhlet extraction นอกจากนี้ยังทราบว่า gallic acid เป็น phenolic acid ที่สำคัญที่พบได้ในปริมาณมากในสารสกัดของผลมะระขี้นก[94]

การสกัดพอลิแซ็กคาไรด์ (BPS) ทำโดยการบีบคั้นน้ำจากผลมะระขี้นกสด ระเหยน้ำคั้นให้เข้มข้นแล้วเติม 20% (w/w) $(NH_4)_2SO_4$ หลังจากนั้นสกัดแยกด้วย t-butanol (เรียกเทคนิคการสกัดในขั้นตอนนี้ว่า three-phase partition, TPP) แล้วนำชั้นน้ำมา dialysis จะได้สารสกัด BPS-J ส่วนของกากผลมะระขี้นกหลังจากบีบคั้นน้ำไปแล้ว นำมาแบ่งเป็น 3 ส่วน แยกสกัดด้วยเทคนิค UAE โดยใช้น้ำกลั่น citric acid และ 1.25 mol/L NaOH/0.05% $NaBH_4$ เป็นตัวทำละลาย จะได้สารสกัด BPS-W, BPS-C และ BPS-A ตามลำดับ เมื่อนำสารสกัดทั้งหมดมาตรวจวิเคราะห์ พบว่าสารสกัด BPS-W มีปริมาณ uronic acid ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ α-amylase และ α-glycosidase มากที่สุด[95]

การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสกัด steroidal glycoside จากผลมะระขี้นก พบว่าสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสกัด คือ ใช้เอทานอลที่มีความเข้มข้นร้อยละ 50 เป็นตัวทำละลาย และอุณหภูมิที่ใช้ในการสกัดเท่ากับ 150 °C สารสกัดที่เตรียมได้มีปริมาณ steroidal glycoside เท่ากับ 10.23 mg/50 g น้ำหนักแห้งของมะระขี้นก มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันที่ดี โดยมี DPPH free radical scavenging เท่ากับ 2.29 g Trolox/100 g น้ำหนักแห้งของมะระขี้นก และสารสกัดมีค่า TPC เท่ากับ 0.63 g gallic acid/100 g น้ำหนักแห้งของมะระขี้นก[96]

การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการสกัดโปรตีนออกจากผลมะระขี้นกที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน โดยนำผลมะระขี้นกมาสกัด 2 วิธี ดังนี้ การสกัดด้วยเทคนิค UAE ที่อุณหภูมิ 70 °C เป็นเวลา 10

นาที หรือการสกัดด้วยน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 1 ชม. ที่อัตราส่วนของแข็งต่อของเหลวแตกต่างกัน ดังนี้ 1:20, 1:15 และ 1:10 พบว่าการสกัดด้วย UAE หรือการสกัดด้วยน้ำร้อน ที่อัตราส่วนของแข็งต่อของเหลว 1:20 ให้สารสกัดที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (ทดสอบด้วย DPPH method) สูงที่สุด และมีปริมาณโปรตีนมากที่สุด ซึ่งที่อัตราส่วนนี้การสกัดด้วย UAE จะให้สารสกัดที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูงกว่าการสกัดด้วยน้ำร้อนอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การสกัดทั้งสองวิธีนี้ให้ปริมาณโปรตีนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อนำสารสกัดที่เตรียมได้จากเทคนิค UAE มาฆ่าเชื้อด้วยกระบวนการสเตอริไลซ์ (sterilization) โดยใช้หม้อนึ่งความดันไอน้ำ (autoclave) ที่อุณหภูมิ 121 °C เป็นเวลา 15 นาที หรือกระบวนการ high pressure processing (HPP) ซึ่งเป็นการใช้ความดันสูงอัดเข้าไปในสารสกัด ผ่านตัวกลางที่เป็นน้ำ เพื่อทำลายจุลินทรีย์ก่อโรคที่ปนเปื้อน โดยวางสารสกัดลงใน ultrahigh pressure processing equipment เป็นเวลา 5 นาที ที่ 300 MPa ผลการวิจัยพบว่า การฆ่าเชื้อทั้งสองวิธีทำให้ปริมาณโปรตีนเพิ่มขึ้น แต่ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันลดลง ทั้งนี้สารสกัดที่ฆ่าเชื้อด้วย HPP มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูงกว่าสารสกัดที่ฆ่าเชื้อด้วยหม้อนึ่งความดันไอน้ำอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าการย่อยโปรตีนในสารสกัดด้วยเอนไซม์ papain ที่ได้จากมะละกอพร้อมกับการฆ่าเชื้อด้วย HPP ในเวลาเดียวกันสามารถเพิ่มปริมาณเพปไทด์สายสั้นที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน โดย HPP สามารถฆ่าเชื้อปนเปื้อนในสารสกัดได้ดี และช่วยละระยะเวลาในการย่อยโปรตีนลงได้ จึงสรุปได้ว่าการสกัดด้วย UAE จะให้สารสกัดที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูงว่าการสกัดด้วยน้ำร้อน และการใช้เทคนิค HPP ร่วมกับการย่อยโปรตีนในสกัดด้วยเอนไซม์ papain สามารถฆ่าเชื้อและเพิ่มปริมาณเพปไทด์สายสั้นที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวานได้โดยประหยัดเวลาและพลังงาน[97]

เทคนิคที่ใช้ในการสกัดใบมะระขี้นก

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนากระบวนการสกัดใบมะระขี้นกด้วยเทคนิคต่าง ๆ มีดังนี้

การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการสกัดใบมะระขี้นกด้วยวิธีการแช่สกัด (maceration) เพื่อให้มีปริมาณ phenolic compound และฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูงที่สุด โดยวิเคราะห์ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันด้วย 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) assay, cupric ion reducing antioxidant capacity (CUPRAC) assay และ ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay จากผลการทดลองแสดงให้เห็นถึงอิทธิพลเชิงบวกของความเข้มข้นของตัวทำละลายที่มีต่อสารสกัด ในขณะที่อุณหภูมิมีผลในทางลบ สภาวะการสกัดที่เหมาะสม คือ ที่อุณหภูมิ 20 °C เมทานอลเข้มข้น 70% และเวลาในการสกัด 52.2 นาที ภายใต้สภาวะการสกัดดังกล่าวจะได้สารสกัดที่มีค่า TPC เท่ากับ 20.66 mg GAE/g extract, DPPH 30.22 mg TE/g extract, CUPRAC 67.78 mg trolox equivalet (TE)/g extract และ FRAP 45.48 mg TE/g extract[98] ผลการทดลองนี้จึงเป็นข้อมูลพื้นฐานในการสกัดใบมะระขี้นกและยังแสดงให้เห็นว่าสภาวะที่เหมาะสมในการสกัดนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมอาหารและยาได้

Natural deep eutectic solvents (NADESs) จัดเป็นตัวทำละลายที่ปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม (green solvent) นิยมนำมาใช้ในการสกัด phenolic compound เนื่องจากตัวทำละลายชนิดนี้สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ phenolic compound ส่งผลให้ค่าการละลายของ phenolic compound สูงขึ้น ดังนั้นจึงได้มีศึกษาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการสกัดใบมะระขี้นกด้วยเทคนิค UAE โดยใช้ choline chloride-acetic acid (CHAC)–based NADES เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัด phenolic compound ออกมาจากใบมะระขี้นก จากผลการทดลองพบว่าสารสกัดที่ได้จาก CHAC มีค่า TPC, total flavonoids และปริมาณของ phenolic compound แต่ละชนิด (เช่น gallic acid, chlorogenic acid, vanillic acid, epicatechin, quercetin-3-glucoside) สูงกว่าสารสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยน้ำ เอทานอล และเมทานอล[99] ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า CHAC เป็นตัวทำละลายที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการสกัด phenolic compound ได้ดีและยังเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมอีกด้วย

เทคนิคที่ใช้ในการสกัดเมล็ดมะระขี้นก

เมล็ดมะระขี้นกเป็นแหล่งของโปรตีนที่สำคัญ เช่น albumin (water-soluble), globulin (salt-soluble), glutelin (alkali-soluble). การสกัดโปรตีนออกจาก defatted bitter melon seed fraction (BMSF) ที่อัตราส่วน BMSF : sodium chloride solution เท่ากับ 1:10 w/v จะได้ปริมาณโปรตีนสูงสุดเมื่อปรับค่าพีเอช 9.0 และสกัดด้วย sodium chloride solution เข้มข้น 1.3 M[100] จากการศึกษาองค์ประกอบทางพฤกษเคมีในสารสกัดเอทานอลจากเมล็ดมะระขี้นกพบว่าประกอบด้วย alkaloids, flavonoids, glycosides, phenols, tannins, oils และ fats อย่างไรก็ตามเนื่องจากความเป็นพิษของสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้การพัฒนาการสกัดเมล็ดมะระขี้นกยังไม่ค่อยเป็นที่นิยมนัก

การเตรียมสารสกัดผลมะระขี้นกในรูปผงแห้งและการห่อหุ้มสารสกัด

ผลมะระขี้นกอุดมไปด้วยสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่ม saponins, phenolics และ flavonoids ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพค่อนข้างหลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด ฤทธิ์ลดคอเลสเตอรอลในเลือด การห่อหุ้ม (encapsulation) สารสกัดมะระขี้นกจะช่วยให้สารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมีความคงตัวดี จากการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการห่อหุ้มสารสกัดด้วยน้ำจากผลมะระขี้นกโดยการทำแห้งแบบพ่นฝอย (spray-drying encapsulation) พบว่าที่อุณหภูมิขาเข้า 140 °C และอุณหภูมิขาออก 80 °C จะได้ผงของสารสกัดด้วยน้ำจากผลมะระขี้นกที่ถูกห่อหุ้มด้วย maltodextrin และ gum arabic ที่มีความคงตัวสูงและมีการคงรูปที่ดี[101,102] ต่อมาได้มีการพัฒนากระบวนการห่อหุ้มสารสกัดผลมะระขี้นกโดยใช้เทคนิคการทำแห้งแบบพ่นฝอย ซึ่งสารสกัดจะถูกทำให้เป็นเนื้อเดียวกันโดยใช้เครื่องโฮโมจิไนเซอร์ ที่ความดันสูง 300 psi จากนั้นจะถูกห่อหุ้มโดยใช้เทคนิคการแห้งแบบพ่นฝอย ด้วยสภาวะที่เหมาะสมที่สุด คือ ใช้วัสดุผนัง (wall

material) เป็น maltodextrin : gum acacia ที่อัตราส่วน 1:3 อุณหภูมิอากาศเข้าในการทำให้แห้งเท่ากับ 160 °C จากผลการทดลองพบว่าสารสกัดที่ถูกห่อหุ้มมีค่าการละลายน้ำ water activity, bulk density และ tap density อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้[103]

จากการศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ต้านเบาหวานของผงมะระขี้นกที่ผลิตด้วยกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งร่วมกับการบดแบบละเอียด (superfine grinding) และกระบวนการทำให้แห้งด้วยลมร้อน (hot air drying) ร่วมกับการบดแบบธรรมดา (normal grinding) พบว่าภายหลังการเก็บรักษาเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ ผลผลิตจากกระบวนการเตรียมแบบแรกมีฤทธิ์ต้านเบาหวานในหนูขาวสูงกว่าแบบหลัง และคาดว่าผลผลิตที่เตรียมจากกระบวนการนี้สามารถนำไปใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารได้โดยตรง[104]

กลไกการให้ความร้อนจากคลื่นความถี่วิทยุ (radio frequency, RF) เกิดจากการเคลื่อนย้าย (migration) ของไอออนและการหมุนของโมเลกุลโพลาไรซ์ทำให้เกิดแรงเสียดทาน (friction) ที่ก่อให้เกิดความร้อน ซึ่งสามารถทำให้น้ำระเหยได้ ดังนั้นจึงได้พัฒนากระบวนการทำแห้งสารสกัดมะระขี้นกโดยใช้ RF ร่วมกับลมร้อน (hot air-assisted radio frequency, HARF) ซึ่งเริ่มจากการลดความชื้นในตัวอย่างด้วยลมร้อนก่อนจากนั้นจึงนำตัวอย่างมาทำให้แห้งด้วย RF ซึ่งผลผลิตที่ได้จากกระบวนการ HARF มีประสิทธิภาพดีกว่าการทำแห้งด้วยลมร้อนที่เป็นวิธีดั้งเดิม นอกจากนี้ยังช่วยประหยัดทั้งเวลาและพลังงาน[105, 106] จากการพัฒนากระบวนการทำแห้งสารสกัดผลมะระขี้นกโดยนำ soybean fiber powder มาใช้เป็น encapsulating agent เพื่อช่วยลดความชื้นในระหว่างการทำแห้ง ซึ่งกระบวนการนี้จะเป็นการทำแห้งในเวลาเดียวกันกับการพาสเจอร์ไรซ์ พบว่าการทำแห้งด้วยกระบวนการ HARF ร่วมกับการใช้ soybean fiber powder สามารถลดความชื้นในสารสกัดมะระขี้นกได้ดีและผลผลิตที่ได้ยังคงมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดในหนูถีบจักร[107,108]

อิทธิพลของเทคนิคที่ใช้ในการฆ่าเชื้อแบบต่าง ๆ ที่มีต่อฤทธิ์ต้านเบาหวาน และคุณภาพทางประสาทสัมผัสของน้ำคั้นจากผลมะระขี้นก

วิธีการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์มีผลต่อคุณภาพของน้ำคั้นจากผลมะระขี้นก มีรายงานการศึกษาพบว่าการฉายรังสีแกมมาที่ปริมาณรังสี (radiation dose) 2.5 kGy จะทำให้ฤทธิ์ต้านเอนไซม์ α-glucosidase เพิ่มขึ้นประมาณ 10% คาดว่ารังสีแกมมาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างทางเคมีของสารพฤกษเคมีในมะระ ในขณะที่การพาสเจอไรซ์ที่อุณหภูมิ 65, 75, 85 และ 95 °C ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อฤทธิ์ต้านเอนไซม์ α-amylase และ α-glucosidase และน้ำคั้นยังมีคุณภาพทางประสาทสัมผัส (sensory quality) ที่ดีกว่าการฉายรังสีแกมมา[109]

การพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นก

ในปัจจุบันมีงานวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นกในรูปแบบต่าง ๆ ดังนี้

ยาน้ำแขวนตะกอนที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นก มหาหิงคุ์ และโกฐชฎามังสี ที่มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับ

ผลมะระขี้นก โอเลโอกัมเรซินของมหาหิงคุ์ (*Ferula asafetida*) และเหง้าของโกฐชฎามังสี (*Nardostachys jatamansi*) มีสรรพคุณในการรักษาโรคและบรรเทาอาการต่าง ๆ เช่น ปวดท้อง ท้องผูก ท้องเสีย โรคลมชัก โรคเบาหวาน จากการศึกษาในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย carbon tetrachloride พบว่าสารสกัดด้วยตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ จากสมุนไพรทั้ง 3 ชนิด มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับ (hepatoprotective activity) จึงนำสารสกัดสมุนไพรดังกล่าวมาใช้เป็นส่วนผสมรวมกันของตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้นด้วย trituration method โดยใช้สารแขวนตะกอน (suspending agent) และสารเพิ่มปริมาณ (excipient) ชนิดต่าง ๆ จากผลการทดลองพบว่าตำรับที่ประกอบด้วย sodium carboxymethyl cellulose (Na CMC), Tween 80, sucrose, sorbitol, methyl paraben, lemon oil และสารสกัดสมุนไพรทั้ง 3 ชนิด มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับได้ดี โดยสามารถลดระดับเอนไซม์ต่าง ๆ ดังนี้ glutamate oxaloacetate transaminase, glutamate pyruvate transaminase และ alkaline phosphatase จากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบว่าสามารถช่วยฟื้นฟูสภาพของตับได้ดี ภายหลังจากที่ตับถูกทำลายโดย carbon tetrachloride ผลการทดลองนี้เป็นการยืนยันว่าตำรับที่ประกอบด้วยสารสกัดจากผลมะระขี้นก มหาหิงคุ์ และเหง้าของโกฐชฎามังสี มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับได้อย่างมีนัยสำคัญ[110] ซึ่งคาดว่าฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับที่ดีมาจากการเสริมฤทธิ์กันของสมุนไพรทั้ง 3 ชนิด

ยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นกที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด

ยาเม็ดประกอบด้วยสารสกัดจากผลมะระขี้นก (5 mg) starch (15 mg) magnesium sterate (33 mg) talc (2.5 mg) และ microcrystalline stearate (2 mg) โดยทำการเตรียมแกรนูลด้วยเทคนิค dry granulation method ยาเม็ดที่เตรียมได้จากเครื่องตอกถูกนำมาประเมินผลในด้านต่าง ๆ โดยพบว่าแกรนูลมีค่าร้อยละการกักเก็บสารสกัดเท่ากับ 99.52 ยาเม็ดที่ประกอบด้วยแกรนูลของสารสกัดมีความแข็งเท่ากับ 5.50 kg/cm^2 ยาเม็ดละลายได้ร้อยละ 80 ในน้ำ เมื่อเวลาผ่านไป 60 นาที และยาเม็ดมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ α-amylase และ α-glucosidase จึงมีคุณสมบัติในการนำไปใช้เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด[111]

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่ประกอบด้วยสารสกัดผลมะระขี้นกที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด

เนื่องจากสารสกัดจากผลมะระขี้นกประกอบด้วย charantin ที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด แต่สารชนิดนี้มีรสขม จึงทำให้รับประทานยาก เพื่อกลบรสขมของสารสกัดจึงได้พัฒนาสารสกัดมะระขี้นกให้อยู่ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) ในส่วนของแกนกลาง (core) ของยาเม็ดเตรียมขึ้นจาก wet granulation method โดยใช้ Na CMC 6% เป็นสารยึดเกาะ (binder) จากนั้นจึงเคลือบ (coat) ด้วย hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 5% ทั้งนี้มี

การเตรียมสูตรน้ำยาเคลือบฟิล์ม (film coating formulation) 3 สูตร โดยใช้ polyethylene glycol 400 (PEG400) เป็น plasticizer ที่ระดับความเข้มข้น 16%, 20% และ 24% ของน้ำหนัก จากผลการทดลองพบว่ายาเม็ดเคลือบฟิล์มที่ประกอบด้วย PEG400 เข้มข้น 20% มีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น 4.78% พื้นผิวฟิล์มเรียบและมีความหนา ± 34.67μm ยาเม็ดแตกตัวภายในเวลา 5.34 ± 1.09 นาที มีระดับความขมต่ำมากประมาณ 1.10 (ซึ่งเป็นระดับที่จัดว่าไม่ขม) จากผลการทดลองสรุปได้ว่าการใช้ PEG400 เข้มข้น 20% เป็น plasticizer สามารถกลบรสขมของสารสกัดผลมะระขี้นกได้[112]

แกรนูลฟู่ผสมสารสกัดผลมะระขี้นกที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด

แกรนูลฟู่ (effervescent granule) ผสมสารสกัดผลมะระขี้นก เป็นรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่รับประทานได้ง่ายกว่าผลิตภัณฑ์ในรูปแบบยาเม็ดและแคปซูล ตำรับแกรนูลฟู่ประกอบด้วยสารสกัดผลมะระขี้นกที่สกัดด้วย 70% ethanol และเจลาตินที่ทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะ (binder) ที่ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ เจลาตินจะช่วยให้แกรนูลมีขนาดใกล้เคียงกันและมี binding capacity ระหว่างอนุภาคดีกว่าการใช้แป้งและ polyvinylpyrrolidone (PVP) กระบวนการเตรียมแกรนูลฟู่ คือ wet granulation โดยใช้เจลาตินที่มีความเข้มข้น 3%, 6% และ 9% แกรนูลฟู่ที่เตรียมได้มีสีน้ำตาล มีกลิ่นเฉพาะตัว มีรสเปรี้ยว มีค่า flow time, tapping test, pH และ dissolution time อยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นค่าความชื้นที่สูงกว่าเกณฑ์กำหนดเนื่องจากในสูตรตำรับประกอบด้วยกรดที่มีสมบัติดูดความชื้น (hygroscopic acid) จากผลการทดลองสรุปได้ว่า สูตรที่ดีที่สุดของแกรนูลฟู่ คือ สูตรตำรับที่ประกอบด้วยเจลาตินที่มีความเข้มข้นสูง (9%) ซึ่งจะเพิ่มความสามารถในการยึดเกาะระหว่างอนุภาค ทำให้แรงเสียดทานระหว่างอนุภาคมีค่าสูงขึ้น และมีอัตราการไหลดีขึ้น แกรนูลฟู่มีรสเปรี้ยวจึงช่วยกลบรสขมของมะระขี้นกได้ ทั้งนี้คาดว่าแกรนูลฟู่ที่พัฒนาขึ้นจะสามารถใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้[113]

ครีมและเจลที่ประกอบด้วยสารสกัดใบมะระขี้นกที่มีฤทธิ์สมานแผล

วิธีเตรียมสารสกัดใบมะระขี้นกให้เริ่มจากการหมักผงแห้งของใบมะระขี้นกด้วยอะซีโตน (acetone) นาน 72 ชั่วโมง วิธีการเตรียมเจลเบสให้ผสม carbopol, triethanolamine, liquid petrolatum, propylene glycol, ethyl alcohol และน้ำเข้าด้วยกัน วิธีเตรียมครีมเบสให้หลอม lane wax, liquid vaseline, stearic acid และ cetyl alcohol ด้วยความร้อนต่ำ แล้วคนไปเรื่อย ๆ จนกระทั่ง wax ละลายหมด แล้วเติม methylparaben, propylparaben และ glycerin จากนั้นเติมสารสกัดลงในเจลหรือครีมให้ได้ความเข้มข้น 1% เก็บรักษาครีมและเจลไว้ที่อุณหภูมิ 25 °C เมื่อใช้ครีมหรือเจลที่ประกอบด้วยสารสกัดอะซีโตนของใบมะระขี้นกความเข้มข้น 1% ทาแผลบนตัวหนูถีบจักรทุกวัน ติดต่อกัน 14 วัน พบว่าในวันที่ 14 ครีมมะระขี้นกมีเปอร์เซ็นต์การปิดแผล (percentage of wound closure) สูงขึ้นมากกว่าเจลมะระขี้นก โดยพบว่ามี fibroblast เกิดขึ้น

และมีจำนวน collagen และ elastic fiber เพิ่มมากขึ้น[114] จากผลการทดลองคาดว่าครีมที่ประกอบด้วยสารสกัดใบมะระขี้นกสามารถนำมาใช้ในการสมานแผลได้

Phytosome บรรจุสารสกัดผลมะระขี้นกสำหรับนำส่งผ่านผิวหนัง

Phytosome เป็นระบบนำส่งที่ช่วยเพิ่มการดูดซึมและชีวประสิทธิผล (bioavailability) ขององค์ประกอบทางพฤกษเคมีในสารสกัดได้ดี จึงได้มีการนำสารสกัด 80% ethanol ของผลมะระขี้นกมาบรรจุใน phytosome สำหรับการนำส่งผ่านผิวหนัง (transdermal delivery) โดยพัฒนาตำรับ 3 สูตร ดังนี้ F1, F2 และ F3 ที่มีอัตราส่วนของสารสกัดต่อ phosphatidylcholine (โดยน้ำหนัก) เท่ากับ 1: 1, 1: 2 และ 1: 3 ตามลำดับ เตรียม phytosome ด้วยวิธี thin layer method จากผลการทดลองพบว่า phytosome F3 มีรูปร่างกลม มีขนาดอนุภาค 282.3 ± 16.4 nm มีค่าศักย์ซีต้า (zeta potential value) เท่ากับ -39.2 ± 0.14 mV และ entrapment efficiency เท่ากับ 90.06 ± 1.07 % จึงเป็นสูตรตำรับที่เหมาะสมสำหรับการนำส่งผ่านผิวหนัง[115]

Solid lipid nanoparticle ที่บรรจุสารสกัดผลมะระขี้นกสำหรับการนำส่งผ่านผิวหนัง

Charantin เป็นสารที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดที่พบในสารสกัดผลมะระขี้นก แต่เนื่องจากสารชนิดนี้มีขนาดโมเลกุลใหญ่จึงถูกไฮโดรไลซ์ได้ง่ายเมื่อใช้ในรูปแบบรับประทาน ดังนั้นจึงแก้ปัญหาดังกล่าวด้วยการเตรียมเป็น solid lipid nanoparticles (SLN) ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยารูปคอลลอยด์ (colloidal drug delivery system) ผ่านทางผิวหนัง สารสกัดผลมะระขี้นกเตรียมด้วยเทคนิคการสกัดแบบ UAE ด้วย ionic liquid ของ 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate จากนั้นนำมาสกัดต่อด้วยไดคลอโรมีเทน (dichloromethane) นำสารสกัดไดคลอโรมีเทนที่ได้มาบรรจุใน SLN ด้วยอัตราส่วนต่าง ๆ ระหว่างสารสกัดต่อสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และอัตราส่วนต่าง ๆ ของไขมัน โดยใช้เทคนิคการทำให้เป็นเนื้อเดียวกันแบบเฉือนสูง (high-shear homogenization) ตามด้วยการใช้คลื่นอัลตร้าซาวด์ (ultrasonication) จากผลการทดลองพบว่า SLN ที่บรรจุสารสกัดมะระขี้นกมีลักษณะเป็นผงแห้งสีน้ำตาลมีกลิ่นเฉพาะตัว อนุภาคมีรูปร่างกลม ซึ่งสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 98.3 ± 1.98 nm มีค่า polydispersity index เท่ากับ 0.26 ± 0.01 มีค่าศักย์ซีต้า เท่ากับ -39.53 ± 0.15 mV และมีค่าประสิทธิภาพการกักเก็บ (entrapment efficiency) เท่ากับ 82.96 ± 1.42 % มีความคงตัวดี มีปริมาณ charantin เท่ากับ 96.52% หลังจากการเก็บรักษาไว้นาน 3 เดือน ที่อุณหภูมิ 25°C ± 2°C ซึ่งสูตรตำรับ F1 นี้ประกอบด้วยอัตราส่วนระหว่างสารสกัดต่อสารลดแรงตึงผิว เท่ากับ 1:12 และอัตราส่วนระหว่าง capric caprylic triglyceride ต่อ glyceryl monostearate เท่ากับ 1:2[116] จึงสรุปได้ว่า SLN ที่บรรจุสารสกัดมะระขี้นก สูตรตำรับ F1 เหมาะสำหรับการนำส่งผ่านผิวหนัง

แผ่นแปะที่ประกอบด้วยสารสกัดใบมะระขี้นกสำหรับลดไข้

มีรายงานว่าสารสกัดด้วยเอทานอลจากผลมะระขี้นก ซึ่งประกอบด้วยสารในกลุ่ม alkaloids, tannins, glycosides, steroids, proteins และ carbohydrates มีฤทธิ์ลดไข้ (antipyretic activity) แก้ปวด (analgesic) และฤทธิ์ต้านอักเสบ (anti-inflammatory activity) ในหนูถีบจักรที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบและบวมที่อุ้งเท้า[117] นอกจากนี้ใบมะระขี้นกยังอุดมไปด้วยสารในกลุ่ม flavonoids ที่มีฤทธิ์ลดไข้ ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาแผ่นแปะ (patch) ที่ประกอบด้วยสารสกัดเอทานอลจากใบมะระขี้นก ซึ่งแผ่นแปะเตรียมจาก HPMC และ PVP โดยใช้ solvent evaporation method และพบว่าสารสกัดใบมะระขี้นกเข้มข้น 1% สามารถทำให้อุณหภูมิของสัตว์ทดลองลดลงได้ดีภายในเวลา 90-120 นาที[118]

การควบคุมคุณภาพของมะระขี้นกและผลิตภัณฑ์

ประเด็นสำคัญของการควบคุมคุณภาพมะระขี้นกและผลิตภัณฑ์ คือ ปริมาณสารสำคัญ ในที่นี้ขอกล่าวถึงการพัฒนาวิธีวิเคราะห์หาปริมาณ charantin ซึ่งเป็นสารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดที่พบในผลิตภัณฑ์มะระขี้นก ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยมะระขี้นกที่นำมาวิเคราะห์อยู่ในรูปแบบเม็ด แคปซูล และชาชง โดยนำตัวอย่างมาทำการสกัดไขมันออกด้วยเฮกเซน (n-hexane) จากนั้นสกัดสารสำคัญออกจากตัวอย่างด้วยเมทานอล ที่อุณหภูมิ 45 °C เป็นเวลา 20 นาที นำมากรองและปรับปริมาตรจนได้ความเข้มข้นตามต้องการ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย reversed phase – high performance liquid chromatography – diode array detector (RP-HPLC-DAD) โดยใช้คอลัมน์ชนิด C-18 100A column (150 × 4.60 mm, 5 µm) ชะสารด้วยระบบ gradient elution ที่ประกอบด้วย 0.1% (v/v) phosphoric acid (A) และ acetonitrile (B) ที่อัตราการไหล 3 ml/min ฉีดสารละลายตัวอย่างครั้งละ 30 µL อุณหภูมิของคอลัมน์ 45 °C และตรวจวิเคราะห์ด้วย DAD ที่ความยาวคลื่น 190-800 nm[119] จากผลการทดลองสรุปได้ว่าวิธีวิเคราะห์หาปริมาณ charantin ที่พัฒนาขึ้นนี้มีความจำเพาะเจาะจง ความถูกต้อง แม่นยำ และสามารถใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการวิเคราะห์หาปริมาณ charantin ในผลิตภัณฑ์มะระขี้นกในรูปแบบต่าง ๆ เช่น ชาชง ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ประกอบด้วยมะระขี้นก

นอกจากการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญแล้วจะต้องพิจารณาถึงการปนเปื้อนของจุลชีพและโลหะหนักอีกด้วย เทคนิคที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์โลหะหนักในสมุนไพร ได้แก่ Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)[120] และ atomic absorption spectrophotometry[121] จากการนำตัวอย่างผลมะระขี้นกที่เก็บจากฟาร์มในพื้นที่ต่าง ๆ ของประเทศมาเลเซียมาวิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนัก พบว่ามีความเข้มข้นของทองแดงในช่วง 8.00-16.1 mg/kg dry weight ความเข้มข้นของเหล็กในช่วง 46.0-118 mg/kg dry weight ความเข้มข้นของนิกเกิ้ลในช่วง 0.18-1.98 mg/kg dry weight ความเข้มข้นของตะกั่วในช่วง 0.79-1.46 และความเข้มข้นของสังกะสีในช่วง 17.2-46.8 mg/kg dry weight สำหรับการประเมินความเสี่ยงต่อสุขภาพของมนุษย์ (human health risk assessment) จากการบริโภคผลมะระขี้นก พบว่า target

hazard quotient value สำหรับเหล็ก ทองแดง นิกเกิ้ล ตะกั่ว และสังกะสี มีค่าต่ำกว่า 1.00 จึงบ่งชี้ว่าไม่มีความเสี่ยงที่จะก่อมะเร็งจากการบริโภคมะระขี้นกจากแหล่งเพาะปลูกดังกล่าว[122] อย่างไรก็ตามแนะนำให้ตรวจวิเคราะห์โลหะหนักในผลมะระขี้นกเป็นประจำเพื่อติดตามความเสี่ยงทางพิษวิทยาที่อาจเกิดขึ้นจากการบริโภคผลมะระขี้นกที่มีโลหะหนักในปริมาณสูง ทั้งนี้ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia, THP) ระบุว่าวัตถุดิบสมุนไพรจะมีตะกั่วปนเปื้อนได้ไม่เกิน 10 mg/kg แคดเมียมปนเปื้อนได้ไม่เกิน 0.3 mg/kg และสารหนูปนเปื้อนได้ไม่เกิน 4 mg/kg[123]

ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เกณฑ์มาตรฐาน ค่าความบริสุทธิ์ หรือคุณลักษณะอื่นอันมีความสำคัญต่อคุณภาพ สำหรับตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ขึ้นทะเบียน แจ้งรายละเอียด หรือจดแจ้ง พ.ศ. 2564 ระบุว่า ผลิตภัณฑ์สมุนไพรต้องไม่มีการปนเปื้อนโลหะหนักเกินเกณฑ์มาตรฐานดังนี้ ตะกั่วไม่เกิน 10 ppm แคดเมียมไม่เกิน 0.3 ppm สารหนูไม่เกิน 5 ppm และปรอทไม่เกิน 0.5 ppm[124] นอกจากนี้วัตถุดิบสมุนไพรและผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่มีคุณภาพดีจะต้องมีการตรวจสอบการปนเปื้อนของจุลชีพชนิดต่าง ๆ ได้แก่ total aerobic microbial count, total combined yeasts and moulds count, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Clostridium* spp., bile-tolerant gram-negative bacteria และ *Candida albicans* ซึ่งจะมีเกณฑ์กำหนดแตกต่างกันไปตามชนิดและรูปแบบของผลิตภัณฑ์[123,124]

ความปลอดภัยในการบริโภคมะระขี้นก

มีรายว่าทุกส่วนของมะระขี้นกมีพิษค่อนข้างต่ำเมื่อนำมาบริโภค แต่จะมีอันตรายสูงขึ้นเมื่อฉีดสารสกัดมะระขี้นกเข้าสู่เส้นเลือดหรือเยื่อบุช่องท้องของสัตว์ทดลอง ทั้งนี้ผลและเมล็ดของมะระขี้นกมีความเป็นพิษสูงกว่าใบและส่วนเหนือดินของมะระขี้นก[5] จากการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันของมะระขี้นกในหนูขาว ตาม Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) guidelines พบว่าการให้สารสกัด 80% เอทานอลของผลมะระขี้นกทางปาก 2 ขนาด คือ 300 mg/kg และ 2000 mg/kg น้ำหนักตัว สังเกตอาการเป็นพิษในช่วง 24 ชั่วโมงแรก หนูขาวทั้ง 2 กลุ่ม มีอาการมึนงงและซึมเศร้าในช่วง 30 นาทีแรก อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มควบคุมในแง่ของของการกินอาหารและน้ำ และน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ทั้งนี้จากการประเมินทางโลหิตวิทยาก็ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมในแง่ของจำนวนเม็ดเลือดขาว และระดับของ mean corpuscular volume (MCV) และ mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) อย่างไรก็ตามจำนวนเม็ดเลือดแดงและร้อยละของ packed cell volume (PCV) ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก 2000 mg/kg มีค่าต่ำกว่าหนูขาวที่ได้รับมะระขี้นก 300 mg/kg อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะเดียวกันจำนวนฮีโมโกลบินและน้ำหนักตับในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก 2000 mg/kg มีค่าต่ำกว่าหนูขาวที่ได้รับมะระขี้นก 300 mg/kg อย่างมีนัยสำคัญ[125] จากผลการทดลองคาดว่าการบริโภคผลมะระขี้นกมีความปลอดภัยหากใช้ในปริมาณที่เหมาะสม

สารสกัดเมล็ดมะระขี้นกมีค่า LD_{50} เท่ากับ 50 μg/ml ใน zebrafish embryo ทั้งนี้สารสกัดเมทานอลของผลมะระขี้นกมีความปลอดภัยมากกว่าสารสกัดเมทานอลของเมล็ดมะระขี้นก ซึ่งสารสกัดผลมะระขี้นกที่ขนาด 200 μg/ml ไม่ทำให้ zebrafish embryo ตาย อย่างไรก็ตามสารสกัดผลมะระขี้นกสามารถชักนำให้เกิดหัวใจโตใน zebrafish embryo และยังทำให้ตัวอ่อนผิดปกติ (teratogenicity) อีกด้วย[126] จากการศึกษาความปลอดภัยในการบริโภคสารสกัดผลมะระขี้นก โดยให้สารสกัดด้วยน้ำจากผลมะระขี้นกดิบทางปากแก่หนูขาวที่ตั้งท้องในวันที่ 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 และ 14 ผลการวิจัยพบว่า 8.65% ของครอกหนูขาวที่ได้รับสารสกัดมีความพิการแต่กำเนิดเทียบกับ 1.62% ของชุดควบคุม นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่า 31.2% ของลูกครอกที่มีรูปร่างผิดปกติทั้งหมดมีความพิการแต่กำเนิดมากกว่า 1 อย่าง[127] จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสารสกัดด้วยน้ำของผลมะระขี้นกก่อให้เกิดความผิดปกติของตัวอ่อนทั้งใน zebrafish และหนูขาว ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ผลิตภัณฑ์จากผลและเมล็ดมะระขี้นก โดยเฉพาะการนำมาใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่กำลังตั้งครรภ์

อย่างไรก็ตามจากการประเมินความเป็นพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) และความเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง (sub-chronic toxicity) ของสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกที่ได้จากการสกัดด้วยคาร์บอนไดออกไซด์วิกฤตยิ่งยวด (supercritical carbon dioxide ($scCO_2$) extraction) ในหนูขาวตาม OECD guidelines ไม่พบการเสียชีวิตและความเป็นพิษในหนูขาวที่ได้รับสารสกัดทางปากเพียงครั้งเดียวในช่วงระยะเวลาสังเกต 14 วัน ปริมาณของสารสกัดที่ให้เพียงครั้งเดียวและทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 (LD_{50}) มีค่าสูงกว่า 2000 mg/kg น้ำหนักตัว สำหรับการศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังในหนูขาวเพศผู้และเพศเมียที่ได้รับสารสกัดทางปากในขนาด 0, 250, 500 และ 1,000 mg/kg น้ำหนักตัว ทุกวัน เป็นเวลา 90 วัน ไม่พบการตาย การเจ็บป่วย และการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาและชีวเคมีที่ผิดปกติ ปริมาณของสารสกัดที่มากที่สุด ซึ่งได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสียใดๆ no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) มีค่ามากกว่า 1,000 mg/kg น้ำหนักตัว ดังนั้นสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกจากการสกัดด้วย $scCO_2$ จึงมีแนวโน้มที่จะใช้เป็นส่วนประกอบที่ไม่เป็นพิษในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารได้ เพราะมีค่า NOAEL ที่สูง จึงสามารถใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานได้[128]

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาความเป็นพิษของมะระขี้นกในสัตว์ทดลอง พบว่าผลมะระขี้นกมีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้แท้ง (abortifacient activity)[5] นอกจากนี้สารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างอสุจิในอัณฑะ (antispermatogenic effect) ของหนูถีบจักร[129] และทำให้หนูถีบจักรและหนูขาวเพศผู้เป็นหมันได้ แต่ยังไม่พบรายงานความเป็นพิษในมนุษย์เมื่อใช้ในรูปแบบพืชสด ผงแห้ง หรือสารสกัด[129] ดังนั้นการบริโภคผลมะระขี้นกเป็นอาหารจึงมีความปลอดภัยในมนุษย์ อย่างไรก็ตามการบริโภคมะระขี้นกอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เช่น มึนงง ปวดศีรษะ ง่วงซึม เบื่อ

อาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องอืด ปวดท้อง ผื่นคัน ใจสั่น ทั้งนี้ไม่ควรใช้มะระขี้นกในสตรีมีครรภ์ เด็ก ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ต้องใช้ยารักษาโรคเป็นประจำอย่างต่อเนื่อง[38, 130, 131]

จากการศึกษาความเสี่ยงจากการบริโภคมะระขี้นกเพื่อต้านโรคอ้วนและเบาหวาน พบว่ามีงานวิจัยที่แสดงถึงปัญหาด้านความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับการบริโภคมะระขี้นกในปริมาณมากเกินโดยพบผลข้างเคียงที่เกิดจากการบริโภคน้ำคั้นผลมะระขี้นกมากเกินไป รวมถึงเด็กที่ดื่มชามะระขี้นกที่เตรียมจากใบและเถาในปริมาณสูง ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการโคม่าและชักจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ[63, 64] และคาดว่าการบริโภคผลมะระขี้นกในระยะยาวจะนำไปสู่การขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase[65] นอกจากนี้ยังพบ lectins ที่เป็นสารพิษในเปลือกผลและเนื้อผลของมะระขี้นก ที่อาจมีผลยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในลำไส้[66,67] รวมถึงการบริโภคน้ำคั้นมะระขี้นกเข้มข้นที่ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารเฉียบพลันและมีเลือดออกในลำไส้ ซึ่งคาดว่าสารพิษที่ทำให้เกิดผลกระทบเหล่านี้อาจเป็นสารในกลุ่ม alkaloids, lectins หรือ charantin[68] ดังนั้นจึงต้องบริโภคมะระขี้นกในปริมาณที่เหมาะสม

ถึงแม้ว่ามะระขี้นกจะมีประโยชน์ต่อสุขภาพร่างกายค่อนข้างมาก แต่ก็ควรบริโภคในปริมาณที่เหมาะสม และไม่ควรเลือกรับประทานเฉพาะมะระขี้นกเป็นผักเพียงอย่างเดียวติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เพราะอาจจะทำให้ร่างกายขาดสารอาหารที่จำเป็น หรืออาจทำให้เกิดพิษเนื่องจากได้รับองค์ประกอบทางพฤกษเคมีบางอย่างจากมะระขี้นกมากเกินไป

บทสรุป

มะระขี้นกเป็นผักพื้นบ้านที่มีรสขม ผลดิบสามารถนำมาบริโภคเป็นอาหารและยาได้ สารสกัดจากผลและเมล็ดมะระขี้นกหากนำมาใช้ในปริมาณที่เหมาะสมจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ฤทธิ์ต้านมะเร็ง และมีความปลอดภัย ทั้งนี้เพื่อให้ได้สารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจึงได้มีการพัฒนากระบวนการสกัดมะระขี้นกโดยการใช้เทคนิคต่าง ๆ เช่น UAE, SCWE, TPP, hot reflux, high pressure processing การห่อหุ้มสารสกัดมะระขี้นกด้วยการทำให้แห้งแบบพ่นฝอยร่วมกับการใช้ encapsulating agent ชนิดต่าง ๆ กระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งร่วมกับการบดแบบละเอียด และการทำแห้งด้วยคลื่นความถี่วิทยุร่วมกับลมร้อนสามารถเพิ่มความคงตัวให้แก่สารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพของมะระขี้นกได้ นอกจากนี้ยังได้มีการนำสารสกัดมะระขี้นกที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมาพัฒนาในรูปแบบต่าง ๆ เช่น ยาเม็ดเคลือบฟิล์มเพื่อกลบรสขม แกรนูลฟู่ผสมสารสกัดผลมะระขี้นกที่ช่วยให้การรับประทานง่ายขึ้น ครีมและเจลที่ผสมสารสกัดมะระขี้นกที่ช่วยสมานแผล phytosome และ solid lipid nanoparticle สำหรับการนำส่งผ่านผิวหนัง แผ่นแปะที่ประกอบด้วยสารสกัดมะระขี้นกสำหรับลดไข้ ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยในมนุษย์สารสกัดและผลิตภัณฑ์จากมะระขี้นกจะต้องมีการควบคุมคุณภาพทั้งในเชิงของปริมาณสารสำคัญรวมถึงการปนเปื้อนของจุลชีพและโลหะหนัก อย่างไรก็ตามเนื่องจากมะระขี้นกมีผลในสัตว์ทดลองทำให้แท้ง ตัวอ่อนเกิดวิรูป จึงไม่แนะนำให้สตรีมีครรภ์รับประทานมะระขี้นก

เอกสารอ้างอิง

1. Joseph B, Jini D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. Asian Pac J Trop Dis. 2013; 3(2): 93-102.
2. de Oliveira MS, da Costa WA, Bezerra FWF, AraÃºjo M, Ferreira GC, de Carvalho Junior RN. Phytochemical profile and biological activities of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae): A review. Afr J Biotechnol. 2018; 17(27): 829-846.
3. John JK, Simon PW, Staub JE. Bitter gourd: Botany, horticulture, breeding. Horticulture Rev. 2010, 37: 101-141.
4. Yibchok-Anun S, Adisakwattana S, Yao CY, Sangvanich P, Roengsumran S, Hsu WH, Slow acting protein extract from fruit pulp of *Momordica charantia* with insulin secretagogue and insulinomimetic activities. Biol Pharm Bull. 2006; 29: 1126-1131.
5. Grover JK, Yadav SP. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: A review. J Ethnopharmacol. 2004; 93: 123-132.
6. Balasubramanian G, Sarathi M, Kumar SR, Hameed ASS. Screening the antiviral activity of Indian medicinal plants against white spot syndrome virus in shrimp. Aquac. 2007; 263: 15-19.
7. Bot YS, Mgbojikwe LO, Nwosu C, Abimiku A, Dadik J, Damshak, D. Screening of the fruit pulp extract of *Momordica balsamina* for anti HIV property. Afr J Biotechnol. 2007; 6(1): 047-052.
8. Bot YS, Mgbojikwe LO, Nwosu C, Abimiku A, Dadik, J. The efficacy of cucurbitane type triterpenoids, glycosides and phenolic compounds isolated from *Momordica charantia*: A review. Int J Pharm Sci Res. 2011; 2(5): 1135-1146.
9. Ray RB, Raychoudhuri A, Steele R, Nerurkar P. Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis. Cancer Res. 2010; 70(5): 1925-1931.
10. Sur S, Ray RB. Bitter melon (*Momordica Charantia*), a nutraceutical approach for cancer prevention and therapy. Cancers (Basel). 2020; 12(8): 206.

11. Saeed S, Tariq P. Antibacterial activities of *Mentha piperita*, *Pisum sativum* and *Momordica charantia*. Pak J Bot. 2005; 37: 997-1001.
12. Zhang QC. Preliminary report on the use of *M. charantia* extracted by HIV patients. J Nat Med. 1992; 3: 65-69.
13. Beloina N, Gbeassorb M, Akpaganab K, Hudsonc J, de Soussab K, Koumaglob K, Arnasona JT. Ethnomedicinal uses of *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) in Togo and relation to its phytochemistry and biological activity. J Ethnopharmacol. 2005; 96: 49-55.
14. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res. Clin Pract. 2010; 87: 4-14.
15. Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemelatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. Asian Pac J Trop Biomed. 2012; 2: 320-330.
16. Joseph B, Jini D. Insight into the hypoglycaemic effect of traditional Indian herbs used in the treatment of diabetes. Res J Med Plant. 2011a; 5(4): 352-376.
17. Zohary D, Hopf M. Domestication of plants in the old world. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 122.
18. Bakare RI, Magbagbeola OA, Akinwande AI, Okunowo OW. Nutritional and chemical evaluation of *Momordica charantia*. J Med Plant Res. 2010; 4(21): 2189-2193.
19. Snee LS, Nerurkar VR, Dooley DA, Efird JT, Shovic AC, Nerurkar PV. Strategies to improve palatability and increase consumption intentions for *Momordica charantia* (bitter melon): A vegetable commonly used for diabetes management. Nutr J. 2011; 10:78.
20. Hsieh H, Lin J, Chen K, Cheng K, Hsieh C. Thermal treatment enhances the α-glucosidase inhibitory activity of bitter melon (*Momordica charantia*) by increasing the free form of phenolic compounds and the contents of Maillard reaction products. J Food Sci. 2021; 86(7): 3109-3121.
21. Saeed MK, Shahzadi I, Ahmad I, Ahmad R, Shahzad K, Ashraf M, Viqar-un-Nisa. Nutritional analysis and antioxidant activity of bitter gourd (*Momordica charantia*) from Pakistan. Pharmacologyonline. 2010; 1: 252-260.

22. Chang CI, Chen CR, Liao YW, Cheng HL, Chen Yc, Chou CH. Cucurbitane-type triterpenoids from *Momordica charantia*. J Nat Prod. 2006; 71: 1327-1330.
23. Tan Mj, Ye JM, Turner N, Hohnen-Behrens C, Ke CQ, Tang CP, Chen T, Weiss H, Gesing E, Rowland A, James DE, Ye Y. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. Chem Biol. 2008; 15: 263-273.
24. Liu J, Chen J, Wang C, Qui M. New cucurbitane triterpenoids and steroidal glycoside from *Momordica charantia*. Molecules 2009; 14: 4804-4813.
25. Kumar DS, Sharathnath VK, Yogeswaran P, Harani A, Sudhakar K, Sudha P, Banji D. A medicinal potency of *Momordica charantia*. Int J Pharm Sci Rev Res. 2010; 1(2): 95-99.
26. Keller AC, Ma J, Kavalier A, He K, Brillantes AM, Kennelly EJ. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion *in vitro*. Phytomedicine 2011, 19: 32-37.
27. Krawinkel MB, Keding GB. Bitter gourd (*Momordica charantia*): a dietary approach to hyperglycemia. Nutr Rev. 2006; 64: 331-337.
28. Patel S, Patel T, Parmar K, Bhatt Y, Patel Y, Patel NMD. Isolation, characterization and antimicrobial activity of charantin from *Momordica charantia* linn. fruit. Int J Drug Dev Res. 2010; 2(3): 629-634.
29. Raman A, Lau C. Antidiabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). Phytomedicine. 1996; 2(4): 349-362.
30. Harinantenaina L, Tanaka M, Takaoaka S, Oda M, Mogami O, Uchida M, Asakawa Y. *Momordica charantia* constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds. Chem Pharm Bull. 2006; 54: 1017-1021.
31. Ahmad S, Mustafa G, Mahrosh HS, Ali M, ul Qamar MT, Dar HR. Molecular docking and simulation studies of antidiabetic agents devised from hypoglycemic polypeptide-p of *Momordica charantia*. BioMed Res Int. 2021; 2021: 5561129.
32. Tayyab F, Lal SS, Mishra M, Kumar U. A review: Medicinal plants and its impact on diabetes. World J Pharm Res. 2012; 1(4): 1019-1046.

33. Wehash FE, Abpo-Ghanema II, Saleh RM. Some physiological effects of *Momordica charantia* and *Trigonella foenum-graecum* extracts in diabetic rats as compared with cidophage®. World Acad Eng Technol. 2012; 64: 1206-1214.
34. Paul A, Raychaudhuri SS. Medicinal uses and molecular identification of two *Momordica charantia* varieties - a review. European J Biol Biotechnol. 2010; 6(2): 43-51.
35. Zhang H, Wang Y, Zhang X, Liu M, Hu Z. Analysis of vicine in bitter melon with high performance liquid chromatography. Anal Lett. 2003; 8(8): 1597-1605.
36. Ham C, Wang J. Optimization of conditions for charantin extraction in PEG/Salt aqueous two-phase systems using response surface methodology. Open Compl Med J. 2009; 1: 46-50.
37. Daniel P, Supe U, Roymon MG. A review on phytochemical analysis of *Momordica charantia*. Int J Adv Pharm Biol Chem. 2014; 3(1): 214-220.
38. Raman A, Lau C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charanantia* L. (Cucurbitaceae). Phytomedicine 1996, 2(4): 349-362.
39. สุภาภรณ์ ปิติพร, อำนาจ รักษ์งาน, ณัฐดนัย มุสิกวงศ์ และ ผกากรอง ขวัญข้าว, “ประสิทธิผลของแคปซูลมะระขี้นกต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในอาสาสมัครที่มีภาวะก่อนเบาหวาน” Thai Journal of Clinical Pharmacy เภสัชกรรมคลินิก ปีที่ 27 ฉบับที่ 1 (2021): มกราคม-เมษายน 2564. https://thaidj.org/index.php/TJCP/article/view/11359
40. Srivastava Y, Venkatakrishna-Bhatt H, Verma Y. Effect of *Momordica charantia* Linn. pomous aqueous extract on cataractogenesis in murrin alloxan diabetics. Pharmacol Res Commun. 1988; 20(3): 201-209.
41. Grover JK, Vikrant V, Biswas NR. Prevention of experimental diabetic cataract by Indian Ayurvedic plant extract. Phytother Res. 2002; 16(8): 774-777.
42. Rahman IU, Basir M, Salman M, Idrees M, Khan MI. Bitter melon (*Momordica charantia*) reduces serum sialic acid in type 2 diabetics: Evidence to delay the process of therosclerosis. Chinese Med. 2011; 2: 125-129.

43. Michael B, Krawinkel MD, Keding GB. Bitter gourd (*Momordica charantia*): A dietary approach to hyperglycemia. Nutr Rev. 2006; 64(7): 331-337.
44. Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H, Adeghatem E. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica Charantia*: Active constituents and modes of actions. Open Med Chem J. 2011; 5: 70-77.
45. Daugherty A, Tall AR, Daemen M, Falk E, Fisher EA, García-Cardeña G, Lusis AJ, Owens AP, Rosenfeld ME, Virmani R. Recommendation on design, execution, and reporting of animal atherosclerosis studies: A scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37(9): e131-e57.
46. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. Cell Metab. 2011; 14(5): 575-585.
47. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Horn LV, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 122(4): 406-441.
48. Shih C, Lin C, Lin W. Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 81(2): 134-143.
49. Huang H, Hong Y, Wong Y, Chen Y, Chyuan J, Huang C, Chao P. Bitter melon (*Momordica charantia* L.) inhibits adipocyte hypertrophy and downregulates lipogenic gene expression in adipose tissue of diet-induced obese rats. Br J Nutr. 2008; 99(2): 230-239.
50. Chen P, Chen G, Yang M, Hsieh C, Chuang S, Yang H, Kuo Y, Chyuan J, Chao P. Bitter melon seed oil–attenuated body fat accumulation in diet-induced obese mice is associated with cAMP-dependent protein kinase activation and cell death in white adipose tissue. J Nutr. 2012; 142(7): 1197-1204.
51. Chan LLY, Chen Q, Go AGG, Lam EKY, Li ETS. Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*)–fed rats is associated with increased lipid oxidative enzyme activities and uncoupling protein expression. J Nutr. 2005; 135(11): 2517-2523.

52. Mohammadmoradi S, Howatt DA, Lu HS, Daugherty A, Saha SP. Bitter melon (*Momordica charantia* L.) supplementation has no effect on hypercholesterolemia and atherosclerosis in mice. Curr Dev Nutr. 2020; 4(10): nzaa148.
53. Jayasooriya AP, Sakono M, Yukizaki C, Kawano M, Yamamoto K, Fukuda N. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. J Ethnopharmacol. 2000; 72(1-2): 331-336.
54. Arshad MU, Gondal TA, Shahbaz M, Khalil AA, Ahmad A, Gilani SA, Imran M, Imran A. Hypolipidemic perspectives of bittergourd (*Momordica charantia* L.) ethanolic extracts in rat model. Sylwan 2018; 162(2): 151-163.
55. Elflein J. Obesity worldwide - Statistics & Facts. Retrieved July 5, 2023, from https://www.statista.com/topics/9 0 3 7 / obesity-worldwide/#topicOverview
56. World Health Organization. Obesity and overweight. Retrieved July 5 , 2 0 2 3 , from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
57. Time. More Than Half of the World Will Be Obese By 2035, Report Says. Retrieved July 5, 2023, from https://time.com/6264865/global-obesity-rates-increasing/
58. Kang YS. Obesity associated hypertension: New insights into mechanism. Electrolytes Blood Press. 2013, 11, 46–52.
59. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. N Engl J Med. 2017; 376: 641-651.
60. Hurt RT, Frazier TH, Mundi MS. Novel nonsurgical endoscopic approaches for the treatment of obesity. Nutr Clin Pract. 2017; 32: 493-501.
61. Schinzari F, Tesauro M, Cardillo C. Endothelial and perivascular adipose tissue abnormalities in obesity-related vascular dysfunction: Novel targets for treatment. J Cardiovasc Pharmacol. 2017; 69: 360-368.

62. Fan M, Kim E, Choi Y, Tang Y, Moon S. The role of *Momordica charantia* in resisting obesity. Int J Environ Res Public Health. 2019, 16(18): 3251.
63. Baldwa VS, Bhandari CM, Pangaria A, Goyal RK. Clinical trial in patients with diabetes mellitus of an Insulin-like compound obtained from plant source. Ups J Med Sci. 1977; 82: 39-41.
64. Welihinda J, Karunanayake E, Sheriff M, Jayasinghe K. Effect of *Momordica charantia* on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. J Ethnopharmacol. 1986; 17: 277-282.
65. Dutta PK, Chakravarty AK, Chowdhury US, Pakrashi SC. Vicine, a favisminducing toxin from *Momordica charantia* Linn. seeds. Indian J Chem. 1981; 20: 669-671.
66. Leung L, Birtwhistle R, Kotecha J, Hannah S, Cuthbertson S. Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): A mini review. Br J Nutr. 2009; 102: 1703-1708.
67. Raman A, Lau C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). Phytomedicine. 1996; 2: 349-362.
68. Nadkarni N, D'Cruz S, Sachdev A. Hematemesis due to bitter melon (*Momordica charantia*) extract-induced gastric ulcerations. Indian J Gastroenterol. 2010; 29: 43-44.
69. Zhang Y, Li JX, Zhang MW, Liao ST. Processing technology for a bitter gourd granulated solid beverage. Sci Technol Food Ind. 2006; 27: 108-109.
70. Ji HF, Zhang LW, Zhang Y, Sun KX. Study on bitter melon health noddle. Sci Technol Food Ind. 2009; 30: 201-204.
71. Gao XL, Jia XH, Zhang H. Technology of compound sausage with *Momordica charantia*. Food Ferment. 2012; 6: 70-73.
72. Wang BY, Liu Y, Chen JN. Study on processing technology of bitter melon peanut low sugar health drink. Food Nutr Chin. 2010; 6: 57-61.
73. Zhao G, Huo L. A research on the manufacture of balsam pear-apricot compound juice. Food Res Dev. 2008; 10: 70-73.
74. Zhang Y, Qiu YQ, Liao ST, Zhang MW. Development of new type bitter melon yogurt without sugar. Food Sci Technol. 2006; 31, 79-82.

75. Liu Z, Zhang HK, Liu SS, She SW. Preparation of solid beverage of effervescent tablet from bitter gourd powder. Food Ind. 2011; 2: 31-34.
76. Zhang Y, Qiu YQ, Chi JW, Zhang MW. Technology of compound beverage from bitter gourd and milk. Food Ind. 2005, 1, 28-30.
77. Zhao Y, Shi Q, Wang X. Processing technology of balsam pear and *Platycodon grandiflorum* healthy compound beverage. Sci Technol Food Ind. 2008; 29: 210-213.
78. Mou-quan L, Meilan K. Research on the technology of beverage-preparation combined with ponkan and balsam pear. J Anhui Agric Sci. 2009; 6: 2713-2714.
79. Ranasinghe KNK, Premarathna AD, Mahakapuge TAN, Wijesundera KK, Ambagaspitiya AT, Jayasooriya AP, Kularatne SAM, Rajapakse RPVJ. *In vivo* anticancer effects of *Momordica charantia* seed fat on hepatocellular carcinoma in a rat model. J Ayurveda Integr Med. 2021; 12(3): 435-442.
80. Kohno H, Yasui Y, Suzuki R, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Dietary seed oil rich in conjugated linolenic acid from bitter melon inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis through elevation of colonic PPARγ expression and alteration of lipid composition. Int J Cancer. 2004; 110: 896-901.
81. Soundararajan R, Prabha P, Rai U, Dixit A. Antileukemic potential of *Momordica charantia* seed extracts on human myeloid leukemic HL6 0 cells. Evid.-based Complement Altern Med. 2012; 2012: 732404.
82. Tanaka T, Hosokawa M, Yasui Y, Ishigamori R, Miyashita K. Cancer chemopreventive ability of conjugated linolenic acids. Int J Mol Sci. 2011; 12: 7495-7509.
83. Tsuzuki T, Tokuyama Y, Igarashi M, Nakagawa K, Ohsaki Y, Komai M, Miyazawa T. Alpha-eleostearic acid (9Z11E13E-18:3) is quickly converted to conjugated linoleic acid (9Z11E-18:2) in rats. J Nutr. 2004; 134: 2634-2639.
84. Tsuzuki T, Kawakami Y, Abe R, Nakagawa K, Koba K, Imamura J, Iwata T, Ikeda I, Miyazawa T. Conjugated linolenic acid is slowly absorbed in rat intestine, but quickly converted to conjugated linoleic acid. J Nutr. 2006; 136: 2153-2159.

85. Tsuzuki T, Kawakami Y. Tumor angiogenesis suppression by α-eleostearic acid, a linolenic acid isomer with a conjugated triene system, via peroxisome proliferator-activated receptor γ. Carcinogenesis 2008; 29: 797-806.
86. Tsuzuki T, Tokuyama Y, Igarashi M, Miyazawa T. Tumor growth suppression by α-eleostearic acid, a linolenic acid isomer with a conjugated triene system, via lipid peroxidation. Carcinogenesis 2004; 25: 1417-1425.
87. Jayasooriya AP. How to safeguard an appropriate "all trans retinoic acid" concentration to keep cell division on track: exploring therapeutic hotspots from metabolomics. Med Hypotheses 2018; 121: 56.
88. Sur S, Ray RB. Bitter melon (*Momordica Charantia*), a nutraceutical approach for cancer prevention and therapy. Cancers (Basel). 2020; 12(8): 2064.
89. ยามะระขี้นก, บัญชียาจากสมุนไพร ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (พ.ศ.2565) กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ค้นวันที่ 17 สิงหาคม 2566 จาก https://ndi.fda.moph.go.th/drug_national
90. มะระขี้นก ช่วยรักษาเบาหวาน จริง ๆ หรือ ? สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ORYOR.com ค้นวันที่ 27 มิถุนายน 2566 จาก https://oryor.com/media/video/media_specify/815
91. Ahamad J, Amin S, Mir SR. Optimization of ultrasound-assisted extraction of charantin from *Momordica charantia* fruits using response surface methodology. J Pharm Bioallied Sci. 2015; 7(4): 304-307.
92. Sutanto H, Himawan E, Kusumocahyo SP. Ultrasound assisted extraction of bitter gourd fruit (*Momordica charantia*) and vacuum evaporation to concentrate the extract. Procedia Chem. 2015, 16: 251-257.
93. Tan SP, Stathopoulos C, Parks S, Roach P. An optimised aqueous extract of phenolic compounds from bitter melon with high antioxidant capacity. Antioxidants 2014; 3: 814-829.
94. Budrat P, Shotipruk A. Extraction of phenolic compounds from fruits of bitter melon (*Momordica charantia*) with subcritical water extraction and

antioxidant activities of these extracts. Chiang Mai J Sci. 2008; 35(1):123-130.

95. Yan J, Yu Y, Wang C, Cai W, Wu L, Yang Y, Zhang H. Production, physicochemical characteristics, and *in vitro* biological activities of polysaccharides obtained from fresh bitter gourd (*Momordica charantia* L.) via room temperature extraction techniques. Food Chem. 2021; 337: 127798.
96. Tan ES, Abdullah A, Kassim NK. Extraction of steroidal glycoside from small-typed bitter gourd (*Momordica charantia* L.). J Chem Pharm Res. 2015; 7(3): 870-878.
97. Huang C, Chen S. Application of high pressure processing on ultrasonically treated extract from wild bitter gourd. Processes 2022; 10(10): 1926.
98. Uysal S, Cvetanović A, Zengin G, Zeković Z, Mahomoodally MF, Bera O. Optimization of maceration conditions for improving the extraction of phenolic compounds and antioxidant effects of *Momordica Charantia* L. leaves through response surface methodology (RSM) and artificial neural networks (ANNs). Anal Lett. 2019; 52(13): 1-14.
99. Zannou O, Pashazadeh H, Ghellam M, Redha AA, Koca I. Enhanced ultrasonically assisted extraction of bitter melon (*Momordica charantia*) leaf phenolic compounds using choline chloride acetic acid–based natural deep eutectic solvent: an optimization approach and in vitro digestion. Biomass Convers Biorefin. 2022. https://doi.org/10.1007/s13399-022-03146-0
100. Horax R, Hettiarachchy N, Kannan A, Chen P. Protein extraction optimisation, characterisation, and functionalities of protein isolate from bitter melon (*Momordica charantia*) seed. Food Chem. 2011; 124(2): 545-550.
101. Tan SP, Kha TC, Parks SE, Stathopoulos CE, Roach PD. Effects of the spray-drying temperatures on the physiochemical properties of an encapsulated bitter melon aqueous extract powder. Powder Technol. 2015; 281: 65-75.

102. Tan SP, Kha TC, Parks S Stathopoulos C, Roach PD. Optimising the encapsulation of an aqueous bitter melon extract by spray-drying. Foods 2015; 3, 400-419.
103. Raj N, Priya B. Encapsulation of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) extract by spray drying technique. Biosci Biotechnol Res Asia. 2016; 13(2): 1189-1193.
104. Zhu Y, Dong Y, Qian X, Cui F, Guo Q, Zhou X, Wang Y, Zhang Y, Xiong Z. Effect of superfine grinding on antidiabetic activity of bitter melon powder. Int J Mol Sci. 2012; 13: 14203-14218.
105. Zhou X, Wang S. Recent developments in radio frequency drying of food and agricultural products: A review. Drying Technol. 2019; 37: 271-286.
106. Marra F, Zhang L, Lyng JG. Radio frequency treatment of food: Review of recent advances. J Food Eng. 2009; 91: 497-508.
107. Antigo JLD, Bergamasco RDC, Madrona GS. Effect of pH on the stability of red beet extract (*Beta vulgaris* L.) microcapsules produced by spray drying or freeze drying. Food Sci Technol. 2018; 38: 72-77.
108. Huang C, Cheng Y, Chen S. Hot air-assisted radio frequency (HARF) drying on wild bitter gourd extract. Foods 2022; 11: 1173.
109. Deshaware S, Gupta S, Singhal R, Variyar PS. Influence of different pasteurization techniques on antidiabetic, antioxidant and sensory quality of debittered bitter gourd juice during storage. Food Chem. 2019; 285: 156-162.
110. Dandagi PM, Patil MB, Mastiholimath VS, Gadad AP, Dhumansure RH. Development and evaluation of hepatoprotective polyherbal formulation containing some indigenous medicinal plants. Ind J Pharm Sci. 2008; 70(2): 265-268.
111. Jain H, Pawar RS, Manhar J. To prepare and evaluate herbal tablet of *Momordica* (*charantia* Marela Churna) by dry granulation method. J Emerg Technol Innov Res. 2022; 9(4): d656-d682.
112. Iswandana R, Cholimi S. Formulation of film-coated tablets containing bitter melon extract (*Momordica charantia*) to cover the bitter taste. Conference: The 2nd International Conference on Global Health 2017, Affiliation: Heatlh Sciences, Universitas Indonesia.

113. Wati S, Saryanti D. Effervescent granule formulation of bitter melon extract (*Momordica charantia* L.) with gelatin as a wet granulation binder. J Nutraceuticals Herb Med. 2019; 2(1): 20-28.
114. Sagástegui-Guarniz WA, Silva-Correa CR, Torre VEV, González-Blas MV, Sagástegui-Guarniz WO, Calderón-Peña AA, Aspajo-Villalaz CL, Cruzado-Razco JL, Hilario-Vargas J. Wound healing by topical application of *Momordica charantia* L. formulations on mice. Vet World. 2021; 14(10): 2699-2704.
115. Sasongko RE, Surini S, Saputri FC. Formulation and characterization of bitter melon extract (*Momordica charantia*) loaded phytosomes. Pharmacogn J. 2019; 11(6):1235-1241.
116. Anggraini R, Surini S, Saputri FC. Formulation and characterization of bitter melon (*Momordica charantia* Linn.) fruit fraction loaded solid lipid nanoparticles. Pharmacogn J. 2021; 13(6): 1347-1354.
117. Patel R, Mahobia N, Upwar N, Waseem N, Talaviya H, Patel Z. Analgesic and antipyretic activities of *Momordica charantia* Linn. Fruits. J Adv Pharm Technol Res. 2010; 1(4): 415-418.
118. Riski R, Awaluddin A, Riko A. Formulation and effectivity study of antipyretic patch from ethanol extract of bitter melon leaf (*Momordica charantia* L.). J Pharm Med Sci. 2020; 5(1): 1-6.
119. Laczkó-Zöld E, Bacsadi B, Horváth A, Csupor D. Development and validation of a RP-HPLC-DAD method for quantification of charantin in *Momordica charantia* products. J Food Compos Anal. 2021; 104: 104161.
120. Lou L, Wang J, Fitzgerald M, Huang Z, Li H, Zhang J, Wei J, Yang H, Dong L, Chen S. Heavy metal contaminations in herbal medicines: Determination, comprehensive risk assessments, and solutions. Front Pharmacol. 2021; 11: 595335.
121. Adie GU, Adekunle A. Evaluation of potentially toxic metal contamination of local medicinal plants and extracts sold in Ibadan, Nigeria. J Health Pollut. 2017; 7(14): 23-29.
122. Yap CK, Yaacob A, Ibrahim MH, Nulit R, Leow CS. Heavy metals in bitter gourd (*Momordica charantia*): Human health risk assessment. ARC J Nutr Growth. 2019; 5(1): 1-5.

123. Thai Herbal Pharmacopoeia, Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health. General Notices. Arsenic and heavy metals. Retrieved September 20, 2023, from https://bdn.go.th/thp//ebook/qQEcZatkpR9gC3q0GT5gMJq0qT5co3uw
124. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เกณฑ์มาตรฐาน ค่าความบริสุทธิ์ หรือคุณลักษณะอื่นอันมีความสำคัญต่อคุณภาพ สำหรับตำรับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ขึ้นทะเบียน แจ้งรายละเอียด หรือจดแจ้ง พ.ศ. 2564 หน้า 6 เล่ม 138 ตอนพิเศษ 294 ง ราชกิจจานุเบกษา 1 ธันวาคม 2464
125. Husna RN, Noriham A, Nooraain H, Azizah AH, Amna OF. Acute oral toxicity effects of Momordica Charantia in Sprague Dawley rats. Int J Biosci Biochem Bioinforma. 2013; 3(4): 408-410.
126. Khan MF, Abutaha N, Nasr FA, Alqahtani AS, Noman OM, Wadaan MAM. Bitter gourd (*Momordica charantia*) possess developmental toxicity as revealed by screening the seeds and fruit extracts in zebrafish embryos. BMC Complement Med Ther. 2019; 19(1): 184.
127. Uche-Nwachi EO, McEwen C. Teratogenic effect of the water extract of bitter gourd (*Momordica charantia*) on the Sprague Dawley rats. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2009; 7(1):24-33.
128. Chung W, Jadhav S, Hsu P, Kuana C. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of bitter melon seed extract in Wistar rats. Toxicol Rep. 2022; 9: 1024-1034.
129. Patil SA, Patil SB. Toxicological studies of *Momordica charantia* Linn seed extracts in male mice. Int J Morphol. 2011; 29(4): 1212-1218.
130. Phornchirasilp S, Pongsakorn S, Sirikulchayanonta V, Jiratchariyakul W, Malisorn N. The toxicity test of *Momordica charantia* L. seed protein. Annual Meeting Abstracts/Lectures 2004, 26(1): 59. https://li01.tci-thaijo.org/index.php/JBAP/article/view/36459
131. Fuangchan A, Sonthisombat P, Seubnukarn T, Chanouan R, Chotchaisuwat P, Sirigulsatien V, Ingkaninan K, Plianbangchang P, Haines ST. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. J Ethnopharmacol. 2011;134:122-126.