

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid
ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางและข้อเสนอแนะทางกำกับดูแล

จัดทำโดย

นางสาวบุญนุช เหล่ามีผล

กลุ่มเครื่องสำอาง

กองควบคุมเครื่องสำอางและวัตถุอันตราย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

พุทธศักราช ๒๕๖๖

คำนำ

ปัจจุบันสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นสารที่นิยมแพร่หลายในการนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางประเภทไวท์เทนนิ่งทั้งในประเทศและต่างประเทศ เพื่อเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้บริโภคที่ต้องการมีผิวขาว สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่ทั้งหลายถูกพัฒนามาจากสารตั้งต้นที่ได้มาจากธรรมชาติ นั่นคือ สาร Azelaic acid เมื่อถูกปรับเปลี่ยนโครงสร้างบางอย่าง จึงทำให้เกิดเป็นสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid มากมายหลากหลายชนิด โดยที่ยังคงคุณสมบัติของการเป็น Enzyme Tyrosinase Inhibitor ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของคุณสมบัติไวท์เทนนิ่งให้มีประสิทธิภาพที่ดี แต่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ลดลง และเพิ่มการละลายน้ำมากขึ้น ทำให้ง่ายต่อการผลิตและคิดค้นสูตรผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าคณะกรรมการเครื่องสำอางแห่งสหภาพยุโรปได้ระบุข้อมูลของสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ว่าสามารถใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางได้ และไม่มีข้อกำหนดในการใช้ของสารดังกล่าวในประเทศกลุ่มอาเซียน แต่เนื่องจากมีรายงานผลการทดลองของการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ถึงเกิดการอาการข้างเคียงที่บริเวณผิวหนัง รวมทั้งพบว่าสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid บางตัวมีสถานะเป็นยาในบางประเทศ ทำให้กระทรวงสาธารณสุขแห่งประเทศแคนาดาประกาศให้สาร Azelaic acid และเกลือเป็นสารที่มีการกำหนดปริมาณสูงสุดในการใช้

ผู้เขียนได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของการพิจารณาข้อมูลการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ทั้งในส่วนประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพื่อนำข้อมูลไปเป็นแนวทางการพิจารณาจัดแจ้งผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นสูตรส่วนประกอบ และเพื่อเป็นข้อมูลและเป็นความรู้สำหรับเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า เอกสารวิชาการฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ ทำให้ผู้บริโภคได้รับความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบ และยังสามารถใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาสารกลุ่มอนุพันธ์ของสารอื่นๆที่ใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่อาจทำให้เกิดอันตรายจากการใช้ได้อีกด้วย

ปุณยนุช เหล่ามีผล

๑๑ ตุลาคม ๒๕๖๖

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

เอกสารฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมข้อมูลของการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในประเทศไทย โดยสาร Azelaic acid จัดเป็นสารห้ามใช้ในการผลิตเครื่องสำอาง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. ๒๕๕๙ และยังมีสถานะเป็นยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ.๒๕๑๐ ผู้เขียนได้สังเกตเห็นถึงความปลอดภัยจากการใช้ว่าการใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic Acid ของผู้บริโภค สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่มีอยู่ในระบบเครื่องสำอางมีทั้งหมดจำนวน ๘ รายการ ดังนี้

๑. Potassium azeloyl diglycinate
๒. Azelamide MEA
๓. Disodium azelate
๔. Dipotassium azelate
๕. Isophoronediamine/cyclohexylamine/isophthalic acid/azelaic acid copolymer
๖. Azelaoyl tripeptide-1
๗. Azelaoyl bis-dipeptide-10
๘. Aluminum/magnesium azelate hydroxide

จากข้อมูลทางสถิติในระบบเครื่องสำอางพบเครื่องสำอางที่ใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในการผลิตจำนวนมากถึง ๖๙๙ ตำรับ โดยมักใช้ในผลิตภัณฑ์ประเภทบำรุงผิวหน้า และสารที่นำไปใช้มากที่สุดคือ Potassium azeloyl diglycinate จำนวน ๖๒๑ ตำรับ จากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลของ The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) ที่รวบรวมข้อมูลด้านยาที่มีอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าสาร Disodium azelate และ Dipotassium azelate มีสถานะเป็นยาที่ต้องจ่ายโดยใบสั่งแพทย์ ในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๓๘ โดยสามารถออกฤทธิ์ในการรักษาโรคผิวหนัง และมีรายงานการเกิดอาการข้างเคียง อาการระคายเคืองผิวหนังได้ ซึ่งในประเทศไทย กลุ่มประเทศอาเซียน และสหภาพยุโรปยังไม่ได้มีข้อกำหนดเกี่ยวกับการใช้สารกลุ่มนี้ในเครื่องสำอาง แต่ในปี พ.ศ.๒๕๖๓ ประเทศแคนาดาได้ประกาศให้สาร azelaic acid และสารอนุพันธ์ในรูปเกลือเป็นสารอาจใช้ในการผลิตเครื่องสำอาง โดยกำหนดความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ได้ในผลิตภัณฑ์ประเภทที่ใช้แล้วล้างออก ไม่เกิน ๑๐% และไม่เกิน ๐.๓% ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้แล้วไม่ต้องล้างออก โดยต้องมีผลรวมกันไม่เกิน ๑๔% ดังนั้นเพื่อการลดปัจจัยเสี่ยงและอาการข้างเคียงจากการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid จากการศึกษาข้อมูลพบว่าประเทศไทยควรมีแนวทางในการควบคุมสาร Azelaic acid ในรูปแบบเกลือด้วย โดยควรมีการกำหนดความเข้มข้นสูงสุดในการใช้ และมีการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (Safety Monitoring Program : SMP) จากการใช้สารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid และนำข้อมูลไปรวบรวมและจัดทำเป็นกรณีศึกษาสำหรับการพิจารณาสารกลุ่มอนุพันธ์ของสารห้ามใช้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่จะใช้ในการผลิตเครื่องสำอางได้ เพื่อเป็นการป้องกันอันตราย อาการข้างเคียงและส่งเสริมให้มีความปลอดภัยจากการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid แก่ผู้บริโภค

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ค
สารบัญตาราง	ง
สารบัญรูปภาพ	จ
บทที่ ๑ บทนำ	๑
บทที่ ๒ ทบทวนวรรณกรรม	๓
การสร้างเมลานินและบทบาทของเมลานิน	๓
สาร Azelaic acid	๕
สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid	๙
กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง	๒๐
กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการจดแจ้งเครื่องสำอางในประเทศไทย	๒๑
บทที่ ๓ วิธีการศึกษา	๒๓
บทที่ ๔ ผลการศึกษา	๒๕
บทที่ ๕ บทสรุปและข้อเสนอแนะ	๓๐
บรรณานุกรม	๓๓

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ ๑	คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของสาร Azelaic acid	๖
ตารางที่ ๒	จำนวนเครื่องสำอางที่มีสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid โดยจำแนกตามรายละเอียด	๒๘

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ ๑ โครงสร้างผิวหนังชั้นกำพวด	๓
ภาพที่ ๒ กระบวนการสร้างเมลานินในเมลานোসิต	๔
ภาพที่ ๓ โครงสร้างทางเคมีของสาร Azelaic acid	๕
ภาพที่ ๔ ลักษณะผื่นโรคเกิลสัน ๑	๕
ภาพที่ ๕ ลักษณะผื่นโรคเกิลสัน ๒	๕
ภาพที่ ๖ ลักษณะผื่นโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย	๘
ภาพที่ ๗ ลักษณะโรคสิว	๙
ภาพที่ ๘ โครงสร้างทางเคมีของสาร Potassium azeloyl diglycinate	๙
ภาพที่ ๙ โครงสร้างทางเคมีของสาร Azelamide MEA	๑๑
ภาพที่ ๑๐ โครงสร้างทางเคมีของสาร Disodium azelate	๑๓
ภาพที่ ๑๑ โครงสร้างทางเคมีของสาร Dipotassium azelate	๑๔
ภาพที่ ๑๒ โครงสร้างทางเคมีของสาร Isophoronediamine/cyclohexylamine/isophthalic acid/azelaic acid copolymer	๑๖
ภาพที่ ๑๓ โครงสร้างทางเคมีของสาร Azelaoyl tripeptide-1	๑๗
ภาพที่ ๑๔ ประเภทและจำนวนตำรับเครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของสารกลุ่มอนุพันธ์สาร Azelaic acid	๒๕
ภาพที่ ๑๕ จำนวนเครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสาร Potassium azeloyl diglycinate จำแนกตามประเภท	๒๕
ภาพที่ ๑๖ จำนวนเครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสาร Azelamide MEA จำแนกตามประเภท	๒๖

บทที่ ๑

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายในการนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางทั้งในประเทศและต่างประเทศ เนื่องจากสาร Azelaic acid เป็นสารห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง ลำดับที่ ๑๒๓๘ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. ๒๕๕๙ และสาร Azelaic acid ปริมาณ ๒๐% ในรูปแบบครีม มีข้อมูลขึ้นทะเบียนเป็นยาอันตราย ผู้ผลิตจึงให้ความสนใจในการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางไวท์เทนนิ่ง โดยต้องการผลการออกฤทธิ์จากกลไกออกฤทธิ์หลักที่ทำหน้าที่เป็น Competitive enzyme tyrosinase inhibitor ของสาร Azelaic acid และทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้น้อยที่สุด เช่น ผื่นแดง บวม เกิดการระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่ใช้ เป็นต้น อีกทั้งสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ยังถูกพัฒนาให้มีการละลายในน้ำที่ดียิ่งขึ้น เพื่อความเหมาะสมและง่ายต่อการผลิตในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ถึงแม้ว่าสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid สามารถใช้เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางได้ในทั้งประเทศไทย ประเทศในกลุ่มอาเซียน และสหภาพยุโรป แต่จากรายงานผลการทดลองต่างๆ พบรายงานการเกิดอาการข้างเคียงที่เกิดจากจากการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่พบได้บ่อย จากการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมพบว่ามีสารในกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid บางตัวมีสถานะเป็นยาในบางประเทศ และมีการประกาศของกระทรวงสาธารณสุขประเทศแคนาดาว่าสารในกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นสารที่มีข้อจำกัดในการใช้ (Restricted Substance) ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เนื่องจากมีข้อมูลว่าสารดังกล่าวอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงในบริเวณที่ใช้ จึงได้มีการกำหนดปริมาณสูงสุดของสาร Azelaic acid and its salts ที่ใช้ได้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางสำหรับประเภทใช้แล้วไม่ล้างออกไม่เกิน ๐.๓% และประเภทใช้แล้วล้างออกไม่เกิน ๑๐% โดยที่มีผลรวมของทุกสารไม่เกิน ๑๔% ดังนั้นเพื่อส่งเสริมความปลอดภัยแก่ผู้บริโภคจากการใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีส่วนประกอบของสารในกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid นั้น จึงควรนำข้อมูลทั้งในด้านประโยชน์และด้านความปลอดภัยของสารในกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid มาทำการศึกษาเพื่อให้เท่าทันความรู้ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางต่อไป

วัตถุประสงค์

๑. เพื่อค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลการใช้และความปลอดภัยของสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid
๒. เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนทางเพื่อเป็นหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบ

ขอบเขตการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study) โดยการศึกษาและรวบรวมข้อมูลต่างๆของสาร Azelaic acid และสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ได้แก่ คุณสมบัติ การนำไปใช้ และข้อมูลด้านความปลอดภัยในการใช้สารดังกล่าวในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง รวมถึงข้อกำหนดกฎหมายที่เกี่ยวข้องในปัจจุบันทั้งในประเทศไทย ประเทศกลุ่มอาเซียน และยุโรป

ระยะเวลาการดำเนินการ

เดือนกรกฎาคม ถึง กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๖ (รวมระยะเวลาทั้งหมด ๔ เดือน)

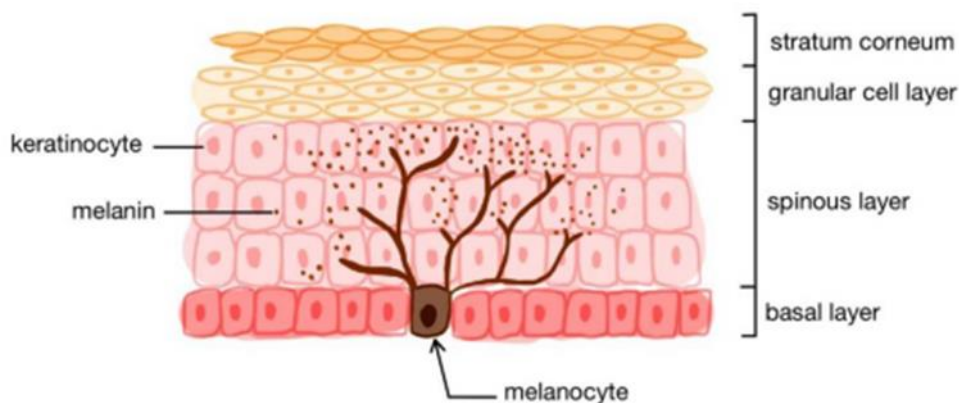
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อใช้เป็นแนวทางในการจัดทำหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบในประเทศไทยและใช้เป็นแหล่งข้อมูลอ้างอิงสำหรับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทที่ ๒

ทบทวนวรรณกรรม

๑. การสร้างเมลานินและบทบาทของเมลานิน

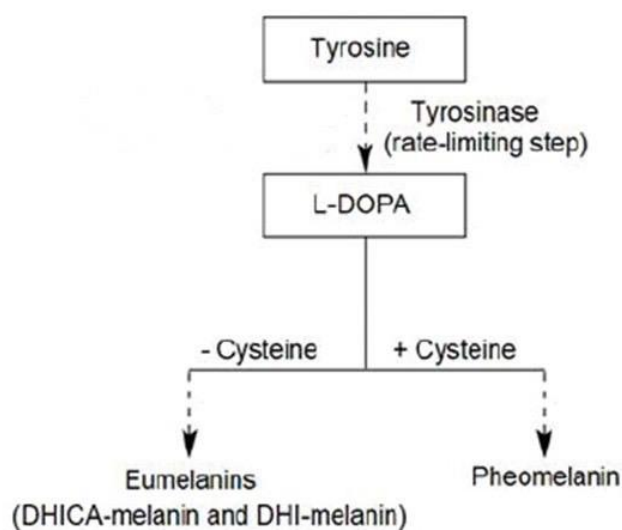


ภาพที่ ๑ โครงสร้างผิวหนังชั้นกำพำร้ำ

[ที่มา: Masum et al. (2019)]

ความแตกต่างกันของชนิด ปริมาณและการกระจายตัวของเมลานินในผิวหนัง ทำให้มนุษย์เรามีสีผิวที่แตกต่างกันออกไปตามเชื้อชาติ เช่น ชาวเอเชียมีผิวสีขาา เป็นต้น และยังมีผลต่อความเข้มของสีผิวเมื่อมีรอยโรคบางอย่างที่เกิดขึ้นที่ผิวหนัง เช่น สีผิวไม่สม่ำเสมอ ผ้ำ กระจ จุดต่างดำ โดยผิวหนังของมนุษย์มีเมลานोไซต์ประมาณ ๑,๐๐๐- ๒,๐๐๐ เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร หรือคิดเป็นสัดส่วนประมาณ ๒-๓ เปอร์เซ็นต์ของเซลล์ผิวหนังทั้งหมด เมลานินเป็นสารโพลีเมอร์ที่สร้างมาจากเมลานอไซต์ (Melanocyte) ที่เป็นเซลล์ที่พบอยู่ชั้นล่างสุด (Basal layer) ของหนังกำพำร้ำ (Epidermis) ดังแสดงในภาพที่ ๑ นอกจากนี้ยังพบเมลานอไซต์ได้ที่ตา หู ระบบประสาทส่วนกลาง เยื่อเมือก และผม เป็นต้น เมลานินมีหน้าที่ป้องกันอันตรายจากรังสียูวี สารอนุมูลอิสระไม่ให้ดีเอ็นเอถูกทำลาย และป้องกันการเกิดมะเร็งผิวหนังอันเนื่องมาจากการได้รับแสงยูวีมากเกินไป ในชั้นของหนังกำพำร้ำยังประกอบด้วย เคอราติโนไซต์ (Keratinocyte) ที่แบ่งตัวเป็นชั้นๆ และมีอยู่เป็นจำนวนมาก กระบวนการสร้างเมลานินโดยเมลานอไซต์ เกิดขึ้นในถุงหุ้มเม็ดสีขนาดเล็กที่เรียกว่า เมลานอโซม (Melanosome) ภายในเมลานอโซมประกอบด้วยเอนไซม์ที่สำคัญคือ ไทโรซิเนส (Tyrosinase) และโปรตีนอีกสองชนิดที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานิน ได้แก่ Tyrosinase related protein ๑ และ Tyrosinase related protein เมลานอโซมที่บรรจุเมลานินเหล่านี้ จะถูกกระจายไปยังเคอราติโนไซต์ที่อยู่รอบๆ เมลานอไซต์ที่สร้างเพื่อคอยปกป้องเคอราติโนไซต์เหล่านั้นจากแสง UV โดยเมลานอไซต์หนึ่งเซลล์สามารถเชื่อมโยงไปยังเคอราติโนไซต์ได้จำนวนมากถึง ๓๐-๔๐ เซลล์ เนื่องจากเมลานอไซต์นั้นมีรูปร่างที่มีแขนงยื่นออกจากตัวเซลล์ หรือ

Dendritic cell เมลาโนไซต์และเคอราติโนไซต์ที่อยู่ในความดูแลโดยการส่งเมลานินไปให้มัน รวมกันเรียกว่า หน่วยสร้างเมลานิน(Epidermal melanin unit)

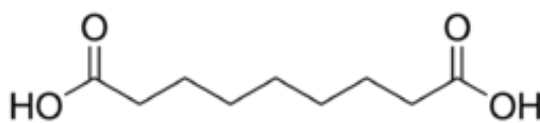


ภาพที่ ๒ กระบวนการสร้างเมลานินในเมลาโนไซต์

[ที่มา: พงศ์ศักดิ์ รัตนชัยกุลโสภณ และ ปารีชาติ พุ่มขจร (2021)]

กระบวนการสร้างเมลานิน (Melanogenesis) มีสารไทโรซีน (Tyrosine) เป็นสารตั้งต้น (Precursor) และมีเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญ ซึ่งแบ่งได้เป็น ๒ ทาง (Pathway) ขึ้นกับสารที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยา จุดเริ่มต้นของปฏิกิริยาเกิดจากสารไทโรซีน ถูกเปลี่ยนเป็นโดปา (L-DOPA หรือ L-3,4 dihydroxyphenylalanine) และเปลี่ยน Dopa ไปเป็น โดปาคิวโนน (DOPAquinone) ตามลำดับโดยอาศัยเอนไซม์ไทโรซิเนสและใช้ออกซิเจนเป็นอนุมูลอิสระที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา โดยที่ขั้นตอนการเปลี่ยนจากไทโรซีนไปเป็นโดปาเป็นขั้นตอนที่ช้าที่สุดของปฏิกิริยา (Rate-limiting step) ของเอนไซม์ไทโรซิเนสในการสร้างเมลานิน ขั้นตอนต่อไปปฏิกิริยาจะแบ่งออกเป็น ๒ กรณี คือหากมีกรดอะมิโนซิสเทอีน (Cystein) อยู่ในถุงหุ้มเม็ดสี โดปาคิวโนนจะถูกเปลี่ยนเป็นเมลานินชนิดฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) ในขั้นตอนสุดท้าย หรือหากไม่มีกรดอะมิโนซิสเทอีน (Cystein) อยู่ในถุงหุ้มเม็ดสี โดปาคิวโนนจะถูกเปลี่ยนเป็นเมลานินชนิด ยูเมลานิน (Eumelanin) ในขั้นตอนสุดท้าย โดยที่ยูเมลานินจะเป็นโพลีเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ มีสีน้ำตาลจนถึงดำ พบมากในชาวแอฟริกันและชาวเอเชีย ส่วนฟีโอเมลานินเป็นโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ มีสีเหลืองจนถึงแดง พบมากในชาวคอเคเซียน ซึ่งสัดส่วนของเมลานินแต่ละชนิดจะทำให้สีผิวของแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกัน นอกจากนี้กระบวนการสร้างเมลานินยังถูกควบคุมด้วยยีนมากกว่า 80 ชนิด และยังมีกลไกควบคุมอีกหลายกลไกจากภายนอกเซลล์ ซึ่งเป็นการส่งสัญญาณเพื่อควบคุมการสร้างเมลานินอย่างเป็นลำดับขั้น โดยเซลล์ที่มีบทบาทในการส่งสัญญาณเหล่านี้ คือไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานินบนผิวหนังของมนุษย์ เช่น การได้รับแสง UV การมีอายุที่มากขึ้น การได้รับยาหรือฮอร์โมนบางชนิด และโรคหรือความผิดปกติของร่างกายบางอย่าง

๒. สาร Azelaic acid



ภาพที่ ๓ โครงสร้างทางเคมีของสาร Azelaic acid

[ที่มา: Wikimedia Foundation (2018).]

สาร Azelaic acid เป็นกรดไดคาร์บอกซิลิกอิ่มตัว ประกอบด้วยคาร์บอน ๙ อะตอม ในปี ค.ศ.๑๙๗๘ ซึ่งมีการค้นพบฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสาร Azelaic acid ในการทำการทดลองในหลอดทดลอง จึงทำให้เกิดความสนใจต่อสาร Azelaic acid เพื่อนำมาใช้รักษาภาวะความผิดปกติของเม็ดสีบริเวณผิวหนังของมนุษย์ สาร Azelaic acid สามารถเกิดขึ้นได้เองตามธรรมชาติโดยเชื้อยีสต์ที่มีชื่อว่า *Malassezia furfur* (*M. furfur*) ซึ่งเป็น Lipophilic yeast อาศัยอยู่ตามผิวหนังของมนุษย์บริเวณที่มีต่อมไขมันมาก โดยเมื่ออยู่ในภาวะที่เหมาะสมอันได้แก่ ความร้อน ความชื้น การไต่ยากดภูมิคุ้มกัน การได้รับยา สเตียรอยด์ หรือการอยู่ในภาวะทุโภชนาการ จะทำให้ผู้ป่วยเกิดผื่นบริเวณผิวหนังมีลักษณะเป็น Macule สีขาว ซึ่งเกิดจากเชื้อ *M. furfur* นั้นเอง โดยเชื้อ *M. furfur* จะสร้างสาร Azelaic acid ไปออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ไทโรซิเนส ยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานิน เป็นสาเหตุของโรคเกลื้อน (Pityriasis versicolor)



ภาพที่ ๔ ลักษณะผื่นโรคเกลื้อน ๑

[ที่มา: Karray M and McKinney WP (2023).]



รูปที่ ๕ ลักษณะผื่นโรคเกลื้อน ๒

[ที่มา: Karray M and McKinney WP (2023).]

นอกจากนี้สาร Azelaic acid ยังใช้ในอุตสาหกรรมในการผลิตเป็นพลาสติกไซเซออร์ สารหล่อลื่น และ จาระบี เป็นโมโนเมอร์ชีวภาพที่มีคุณค่าสำหรับการสังเคราะห์โพลีเมอร์ที่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ ซึ่ง ในทางอุตสาหกรรมจะผลิตสาร Azelaic acid โดยผ่านกระบวนการออกซิเดชันของกรดโอเลอิกที่ได้มาจาก ไขมันของพืชและสัตว์ ด้วยกรดโครมิก กรดไนตริก หรือผ่านกระบวนการโอซิโนไลซิส

๒.๑ คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมี

ตาราง ๑ แสดงคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของสาร Azelaic acid

คุณสมบัติสาร	รายละเอียด
ลักษณะทางกายภาพ	ผงผลึกคริสตัลสีเหลืองถึงขาว ไม่มีกลิ่น
ชื่อพ้อง	Nonanedioic acid
CAS Number	123-99-9
สูตรโมเลกุล	$C_9H_{16}O_4$
มวลโมเลกุล	188.223 g/mol
ความหนาแน่น	1.443 g/mL
จุดเดือด	106.5 °C ที่ 100mmHg
จุดหลอมเหลว	109 to 111 °C
การละลายในน้ำ	2,400mg/L (at 20C) (Poorly soluble)
การละลายในตัวทำละลายอื่น	ละลายได้ดีในน้ำร้อน แอลกอฮอล์ และ organic solvent ละลายได้เล็กน้อย (Slightly soluble) ใน Ethyl, Ether, Benzene และ DMSO
ความคงตัว	คงตัวในสภาวะกรดที่อุณหภูมิและความดันปกติ แต่มีคงตัวในสภาวะเบส
ความเข้ากันเมื่อผสมกับสารอื่น	ไม่เข้ากันเมื่อผสมกับสาร Oxidizing agent และ Reducing agent

๒.๒ กลไกการออกฤทธิ์

๑. **Antienzymatic and antimitochondrial** โดยสาร Azelaic acid จะทำหน้าที่หลักเป็น Competitive reversible tyrosinase inhibitor ส่งผลช่วยในการลดการสร้างเมลานิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน ผู้ที่มีผิวคล้ำ ผู้ที่เป็นฝ้า หรือมีรอยดำจากสิวและนอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น Enzyme cytochrome p450 reductase Inhibitor และ 5-alpha reductase inhibitor ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญต่อการหายใจในระดับเซลล์ ช่วยกำจัดอนุมูลอิสระและลดอาการอักเสบ นอกจากนี้มีรายงานถึงผลของสาร Azelaic acid ต่อเซลล์มะเร็ง และเซลล์ปกติในห้องทดลอง พบว่าสาร Azelaic acid สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งแบบ Dose and time dependent ทั้งในส่วนของการแพร่กระจายของเซลล์และการมีชีวิตของ Melanoma cell, lymphoma cell และ leukemia cell แต่สาร Azelaic acid ไม่มีผลต่อเซลล์ปกติบนร่างกายมนุษย์

๒. **Antibacterial** จากรายงานผลการทดลองพบว่าสาร Azelaic acid สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการ เจริญเติบโตของเชื้อประเภทแอโรบิกได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* และเชื้อประเภทแอนแอโรบิก ได้แก่ *Propionibacterium acnes* โดยจากการศึกษาของ Leeming J.P และคณะ (1986) ทำการศึกษาวิจัยใน หัวข้อ “The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid” ผลการวิจัยพบว่าความเข้มข้นต่ำสุดของสาร Azelaic acid ที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ มีค่ามากกว่า ๐.๒๕ โมลต่อลิตร

๓. **Anti-Keratinization** มีรายงานการศึกษาพบว่าสาร Azelaic acid ที่มีความเข้มข้นมากกว่า ๒๐nM สามารถออกฤทธิ์เป็น Anti-keratinizing agent ได้ โดยคาดว่าเกิดจากการไปยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและ ดีเอ็นเอระดับเซลล์ ทำให้เซลล์ชนิด keratinocyte มีการเรียงตัวที่บางลง ซึ่งมักนำไปใช้รักษาโรคสิวและโรค สะเก็ดเงิน

๒.๓ ผลข้างเคียง

รายงานการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการให้สาร Azelaic acid ในขนาดที่สูงถึง ๔,๐๐๐ มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัม โดยการรับประทานนั้น ยังไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษ การก่ออวัยวะ หรือการกลายพันธุ์ และ การศึกษาในมนุษย์โดยการให้สาร Azelaic acid โดยการรับประทานปริมาณไม่เกิน ๒๐ กรัมต่อวัน หรือโดย วิธีทาแบบเฉพาะที่มีความเข้มข้น ๒๐% ไม่พบผลข้างเคียงที่สำคัญ มีเพียง ๕ ถึง ๑๐% ที่เกิดอาการระคาย เคืองผิวหนังเฉพาะที่ ได้แก่ อาการแดง(Erythema), คัน(Pruritus), ตกสะเก็ด(Scaling) และรู้สึกแสบร้อน (Burning sensation) ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการที่เกิดขึ้นระดับที่ไม่รุนแรงและเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว โดยทั่วไปนั้น อาการดังกล่าวจะเกิดขึ้นได้หลังจาก ๒ ถึง ๔ สัปดาห์ของการได้รับสาร Azelaic acid โดยการทา บนผิวหนัง

๒.๔ การนำไปใช้

ปัจจุบันได้มีการนำสาร Azelaic acid มาใช้รักษาโรคผิวหนังต่างๆ ดังต่อไปนี้

๒.๔.๑ โรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย (Rosacea)

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้รับรองให้สาร Azelaic acid ความเข้มข้น ๑๕% ในรูปแบบเจล เป็น First line drug ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย (Rosacea) ซึ่งโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซียเป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรัง มีลักษณะเป็นผื่นแดง ตุ่มนูนแดง ตุ่มหนอง และร่างแหของหลอดเลือดฝอย บริเวณจมูก แก้ม คาง และหน้าผาก อาจมีอาการแสบคัน หน้าบวม ผิวหนังนูนหนา และอาจมีอาการตาแดง ตาแห้ง เคืองตาร่วมด้วย ดังแสดงในรูปที่ ๖



รูปที่ ๖ ลักษณะผื่นโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย
[ที่มา: Powell F (2005)]

๒.๔.๒ โรคสิว (Acne)

สาร Azelaic acid มีคุณสมบัติ Anti-keratinization, Anti-bacterial และ Anti-inflammation จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคสิว โดย USFDA ได้รับรองให้ใช้สาร Azelaic acid ความเข้มข้น ๒๐% ในรูปแบบครีม เพื่อใช้ในการรักษาสิวะระดับความรุนแรง Mild to moderate นอกจากนี้ สมาคมโรคผิวหนังแห่งประเทศไทยยังแนะนำเพิ่มเติมถึงการนำสาร Azelaic acid ไปใช้รักษา Post-inflammatory depigmentation อีกด้วย



รูปที่ ๗ ลักษณะโรคสิว
[ที่มา: Bravo B. et al (2014)]

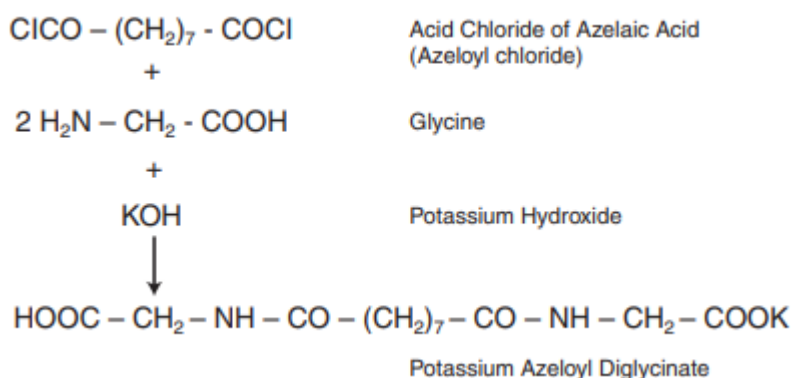
นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากการศึกษาว่าสาร Azelaic acid สามารถใช้รักษาโรคผิวหนังอื่นๆที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์เม็ดสีที่ผิวหนังได้อีกด้วย เช่น Melasma, Lentigo Maligna, Psoriasis, Alopecia Arreata และ Reticulate acropigmentation of Kitamura เป็นต้น

๓. สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid

จากการสืบค้นข้อมูลสารในระบบสารสนเทศด้านเครื่องสำอาง พบว่ามีสารจำนวน ๘ รายการที่เป็นสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ดังนี้

๓.๑ Potassium azeloyl diglycinate

โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ ๘ การสังเคราะห์และโครงสร้างทางเคมีของสาร Potassium azeloyl diglycinate

[ที่มา: Esposito M and Maramaldi G. (2002)]

ลักษณะโดยทั่วไป

เกิดจากสาร Azelaic acid ในรูปคลอไรด์ทำปฏิกิริยากับสาร Glycine ๒ โมเลกุล และสาร Potassium hydroxide

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

เป็นของเหลวใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน ไม่มีกลิ่น มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีกว่าสาร Azelaic acid มาก มีค่า pH อยู่ระหว่าง ๖.๕ ถึง ๗.๕

ชื่อพ้อง

Azeloglycine

CAS Number

477773-67-4

น้ำหนักโมเลกุล

340.41 g/mol

กลไกการออกฤทธิ์

มีการศึกษาพบว่าสาร Potassium azeloyl diglycinate สามารถออกฤทธิ์ได้ดีกว่าสาร Azelaic acid และมีรายงานการทดลองโดยใช้สาร Potassium azeloyl diglycinate ความเข้มข้น ๕% สามารถใช้รักษาโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซียได้

การนำไปใช้

เป็น Multifunctional ingredient สามารถทำหน้าที่เป็นทั้ง Skin-lightening agent, Sebum-normalizing agent อีกทั้งยังสามารถเพิ่ม Skin moisturization and viscoelasticity ได้

จากรายงานทดสอบประสิทธิภาพของสาร Potassium azeloyl diglycinate ทำการทดลองในอาสาสมัครจำนวน ๕ คน ใช้ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสาร Potassium azeloyl diglycinate ในรูปแบบของเหลวมีความเข้มข้น ๓% ใช้ผลิตภัณฑ์ทาผิวหน้าวันละ ๒ ครั้งติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา ๓ สัปดาห์ ผลการทดสอบประสิทธิภาพด้าน Whitening effect พบว่าสามารถทำให้ผิวสว่างขึ้น และสามารถลดเลือนจุดต่างดำได้อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนประสิทธิภาพด้าน Sebum normalization ที่วัดผลจากปริมาณที่ผิวหน้าบริเวณหน้าผาก จมูก และคาง พบว่าสามารถลดปริมาณไขมันที่ผิวหน้าได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ มีประสิทธิภาพในการรักษาผิวที่มีอาการติดเชื้อ ผิวมัน และประสิทธิภาพด้าน Hydration and elasticity พบว่า skin moisture และ skin viscoelasticity มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จึงเห็นได้ว่าสาร Potassium azeloyl diglycinate ยังสามารถควบคุมสมบัติการออกฤทธิ์ของสาร Azelaic acid ไว้ด้วย

ปริมาณการใช้

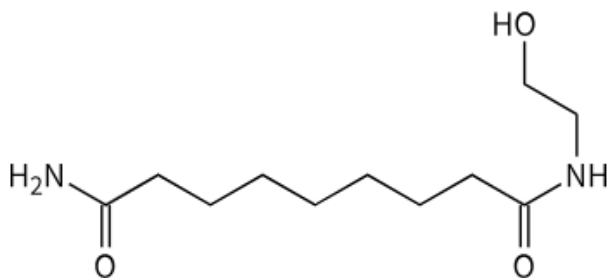
๕-๑๐%

อาการข้างเคียง

รายงานด้านความเป็นพิษของสาร Potassium azeloyl diglycinate ที่ทำการทดสอบในกลุ่มตัวอย่างจำนวน ๒๐ คน โดยแปะแผ่นยาที่ประกอบด้วยสาร Potassium azeloyl diglycinate ที่มีความเข้มข้น ๓๐% เป็นเวลานาน ๔๘ ชั่วโมง โดยวัดผลหลังจากเวลาผ่านไป ๓๐ นาที (Immediate irritating effect) และ ๔๘ ชั่วโมง (Long-term irritation) พบว่าไม่เกิดอาการระคายเคืองต่อผิวหนัง จึงสรุปผลได้ว่าสาร Potassium azeloyl diglycinate ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง

๓.๒ Azelamide MEA

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ ๙ โครงสร้างทางเคมีของสาร Azelamide MEA
[ที่มา:SAAPedia. (2024)]

ลักษณะโดยทั่วไป

Azelamide MEA เกิดจากการสังเคราะห์โดยการเติม Ethanolamide เป็นสารในกลุ่ม Non ionic surfactant

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

มีลักษณะเป็นเกล็ดแข็ง สีขาวนวล มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีกว่าสาร Azelaic acid(๔% ที่อุณหภูมิ ๓๐°C)

ชื่อพ้อง

Azelamide monoethanolamine
Azamide

CAS Number

242132-61-2

น้ำหนักโมเลกุล

230.30 g/mol

กลไกการออกฤทธิ์

Azelamide MEA ออกฤทธิ์เป็น Tyrosinase inhibitor และ 5-alpha reductase เหมือนกับสาร Azelaic acid

การนำไปใช้

มีหน้าที่เป็น Surfactant, Foam boosting และ Viscosity controlling ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง มักพบในผลิตภัณฑ์ประเภท Anti acne, Whitening และ Hair loss treatment

ปริมาณการใช้

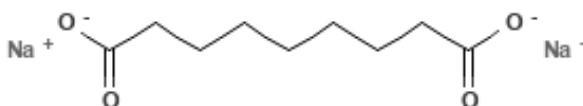
ตั้งแต่ ๑-๑๐% โดยมีเงื่อนไขไม่ให้ใช้ร่วมกับสารที่จะทำให้เป็นเกิดสาร N-Nitroso compounds (NOC) ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งที่เป็นอันตรายต่อผู้บริโภค เช่น สารกันเสีย 2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol และ 5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxan เป็นต้น

อาการข้างเคียง

มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าสาร Azelaic acid

๓.๓ Disodium azelate

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ ๑๐ โครงสร้างทางเคมีของสาร Disodium azelate
[ที่มา: Pubchem.(2024)]

ลักษณะโดยทั่วไป

ข้อมูลจาก The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) สาร Disodium Azelate จัดเป็นยา

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

มีลักษณะเป็นผงผลึก มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี (๑,๐๐๐ g/L ที่อุณหภูมิ ๒๐ องศาเซลเซียส)

ชื่อพ้อง

Disodium nonanedioate
 Nonanedioic acid, disodium salt
 Disodium nonanedioate

CAS Number

17265-13-3

น้ำหนักโมเลกุล

238.18 g/mol

กลไกการออกฤทธิ์

มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้แก่ Antineoplastic agent โดยสามารถไปยับยั้งและป้องกันการกระจายตัวของ Tumor และ Dermatologic agent โดยสามารถใช้รักษาและป้องกันความผิดปกติของผิวหนัง

นอกจากนี้ มีรายงานผลการทดลองพบว่าสาร Disodium azelate ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ ส่งผลต่อความอยู่รอดของเซลล์ทดลอง Melanoma ที่ความเข้มข้น $\geq 10^{-2}$ M เมื่อใช้เวลาบ่มเพาะ ๓ วัน โดยพบว่าสาร Disodium azelate ออกฤทธิ์ยับยั้ง Mitochondria โดยตรง นอกจากนี้ยังพบว่าออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA แบบ Time-dependent และ Reversible

การนำไปใช้

มีหน้าที่เป็น Viscosity controlling agent ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

ปริมาณการใช้

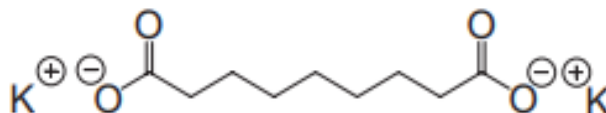
ยังไม่มีรายงาน

อาการข้างเคียง

จากข้อมูลพบว่าสาร Disodium azelate มีผลทางการรักษาเหมือนกับสาร Azelaic acid จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงเหมือนกันด้วย

๓.๔ Dipotassium azelate

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ ๑๐ โครงสร้างทางเคมีของสาร Dipotassium azelate

[ที่มา: Pubchem.(2024)]

ลักษณะโดยทั่วไป

ข้อมูลจาก The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) สาร Dipotassium azelate จัดเป็นยา

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

มีลักษณะเป็นผงผลึกรูปแท่งสี่เหลี่ยมถึงขาว สามารถละลายน้ำ แอลกอฮอล์ และตัวทำละลายออร์แกนิกได้ดี

ชื่อพ้อง

Dipotassium;nonanedioate

Azelaic acid, potassium salt

Nonanedioic acid, dipotassium salt

CAS Number

19619-43-3

น้ำหนักโมเลกุล

264.40 g/mol

กลไกการออกฤทธิ์

มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้แก่ Antineoplastic agent โดยสามารถไปยับยั้งและป้องกันการกระจายตัวของ Tumor และ Dermatologic agent โดยสามารถใช้รักษาและป้องกันความผิดปกติของผิวหนังได้

การนำไปใช้

มีหน้าที่เป็น Viscosity controlling agent ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

ปริมาณการใช้

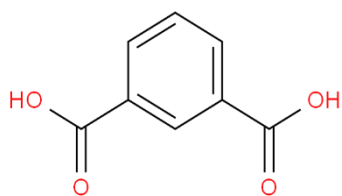
ยังไม่มีรายงาน

อาการข้างเคียง

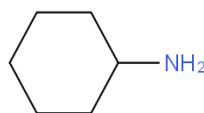
จากข้อมูลพบว่าสาร Dipotassium azelate มีผลทางการรักษาเหมือนกับสาร Azelaic acid จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงเหมือนกันด้วย

๓.๕ Isophoronediamine/Cyclohexylamine/Isophthalic acid/Azelaic acid copolymer

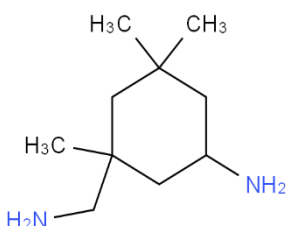
โครงสร้างทางเคมี



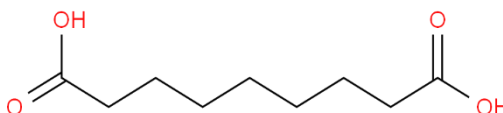
ISOPHTHALIC ACID



CYCLOHEXYLAMINE



ISOPHORONEDIAMINE



AZELAIC ACID

ภาพที่ ๑๑ โครงสร้างทางเคมีของสาร Isophoronediamine/Cyclohexylamine/Isophthalic acid/Azelaic acid copolymer [ที่มา: Guidechem.(2022)]

ลักษณะโดยทั่วไป

เป็นสารสังเคราะห์ที่เกิดจากการเป็นการเชื่อมต่อกันของ 1,3-Benzenedicarboxylic acid, 5-amino-1,3,3-trimethylcyclohexanemethanamine, nonanedioic acid และ cyclohexylamine โดยจัดอยู่ในกลุ่ม Polymer surfactant

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

มีลักษณะทางกายภาพเป็นของแข็งกึ่งเหลว และไม่ละลายในน้ำ

ชื่อพ้อง

1,3-Benzenedicarboxylic acid, polymer with 5-amino-1,3,3-trimethylcyclohexanemethanamine and nonanedioic acid, cyclohexylamine-modified;
1,3-Benzenedicarboxylic acid, polymer with 5-amino-1,3,3-trimethylcyclohexanemethanamine, nonanedioic acid and cyclohexylamine;

CAS Number

68584-15-6

น้ำหนักโมเลกุล

623.83 g/mol

กลไกการออกฤทธิ์

ยังไม่มีรายงาน

การนำไปใช้

ทำหน้าที่เป็น Film forming agents ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง มักใช้ในผลิตภัณฑ์ประเภท Nail polish

ปริมาณการใช้

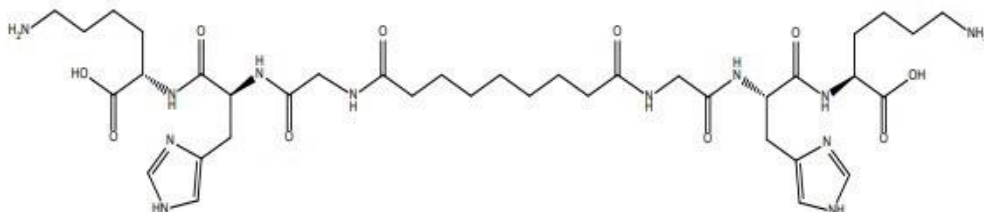
ยังไม่มีรายงาน

อาการข้างเคียง

ยังไม่มีรายงาน

๓.๖ Azelaoyl tripeptide-1

โครงสร้างทางเคมี



ภาพที่ ๑๒ โครงสร้างทางเคมีของสาร Azelaoyl tripeptide-1

[ที่มา: Gottschalck, T. E. and Breslawec.(2012)]

ลักษณะโดยทั่วไป

เป็นสารที่ได้จากการทำปฏิกิริยาของสาร Azelaic acid กับ 3 หมู่ Amino acids ชื่อ Tripeptide-1 (Glycine, Histidine, and Lysine)

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

มีลักษณะเป็นของเหลวใส

ชื่อพ้อง

ไม่พบข้อมูล

CAS Number

ไม่พบข้อมูล

น้ำหนักโมเลกุล

ไม่พบข้อมูล

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์และให้ประสิทธิภาพเท่ากับสาร Azelaic acid

การนำไปใช้

ทำหน้าที่เป็น Antioxidant, Hair conditioning agent และ Skin protectants ในเครื่องสำอาง

ปริมาณการใช้

มักใช้ปริมาณ 10-20%

อาการข้างเคียง

ไม่พบข้อมูล

๓.๗ Azelaoyl bis-dipeptide-10**โครงสร้างทางเคมี**

ไม่พบข้อมูล

ลักษณะโดยทั่วไป

เป็นสารที่ได้จากการทำปฏิกิริยาของกรดอะซีเลอิกกับสาร Peptide 2 ตัว ได้แก่ สาร Histidine และสาร Alanine

ลักษณะทางกายภาพและเคมี

มีลักษณะเป็นของเหลวใส มีสีขาวถึงเหลือง และมีกลิ่นเฉพาะตัว สามารถละลายในน้ำได้ดี

ชื่อพ้อง

Azelaoyl Bis-Dipeptide-10, Citrate Buffer

CAS Number

ไม่พบข้อมูล

น้ำหนักโมเลกุล

661.73 g/mol

กลไกการออกฤทธิ์

สามารถออกฤทธิ์และมีประสิทธิภาพเท่ากับสาร Azelaic acid

การนำไปใช้

ทำหน้าที่เป็น Skin conditioning agent มักใช้ในผลิตภัณฑ์บำรุงผิว และป้องกันแสงแดด

ปริมาณการใช้

ใช้ได้ตั้งแต่ ๒-๕%

อาการข้างเคียง

มีรายงานว่าทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่าสาร Azelaic acid

๓.๘ Aluminum/magnesium azelate hydroxide

ทำหน้าที่เป็น Emulsion stabilising และ Viscosity controlling มีรายงานการเกิดอาการผลข้างเคียงบริเวณที่ใช้ได้แก่ ผิวแห้ง คัน แดง บวม และอาการระคายเคืองที่ผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีการแพ้ระวังสาร Aluminium ที่ผู้บริโภคอาจจะได้รับจากการใช้สารดังกล่าวได้

๔. กฎหมายเกี่ยวข้องกับการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid

ประเทศไทย

ถึงแม้ว่าสาร Azelaic acid จะเป็นสารห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง ลำดับที่ ๑๒๓๘ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. ๒๕๖๖ จากการสืบค้นข้อมูลบนระบบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพบว่า สาร Azelaic acid ปริมาณ 20% ในรูปแบบครีม ประเภทยาใช้ภายนอก ชื่อ SKINOREN เลขทะเบียนตำรับยา 1C43/63 (N) ขึ้นทะเบียนเป็นยาอันตราย ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. ๒๕๑๐ มีข้อบ่งใช้โดยมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย Comedolytic effect (ละลายหัวสิว) และลดเม็ดสี (Depigmenting effect) สาร Azelaic acid ซึ่งเป็นตัวยาสำคัญในสกินอเรน ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ Propionibacteria ซึ่งเกี่ยวข้องในการทำให้เกิดสิว และยับยั้งการผลิตกรดไขมันชนิดซึ่งส่งเสริมการเกิดสิว กรดอะเซเลอิก มีผลต่อ Hornification process (กลไกการเกิดจุดด่าง) ของเซลล์ชั้นหนังกำพร้า ทำให้มีผลในการรักษาต่อโคมิโตน (สิมหิวดำ, หัวขาว) ซึ่งเกิดขึ้นในสิวกกรดอะเซเลอิก มีผลยับยั้งการเกิดและการเจริญของเซลล์เม็ดสีที่ผิดปกติ ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำให้เกิดฝ้า

อย่างไรก็ตามสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ทั้ง ๘ รายการ สามารถใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอางได้ โดยไม่มีกำหนดเงื่อนไขการใช้

กลุ่มประเทศอาเซียน

คณะกรรมการเครื่องสำอางในกลุ่มประเทศอาเซียน(ASEAN Cosmetic Committee) ได้มีความเห็นร่วมกันในการจัดให้สาร Azelaic acid เป็นสารห้ามใช้ ลำดับที่ A1141 (Annex II: List of substances which must not form part of the composition of cosmetic products) ของ ASEAN Cosmetic Directive ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 จนถึงปัจจุบัน แต่สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ยังเป็นสารที่สามารถใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอางได้

สหภาพยุโรป

จากข้อมูลของ The European Commission สาร Azelaic acid สามารถใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอางได้ โดยไม่กำหนดเงื่อนไขและไม่ได้กำหนดปริมาณในการใช้ ทำหน้าที่ Buffering และ Fragrance ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ดังนั้นผู้บริโภคจึงสามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์ที่มีสาร Azelaic acid เป็นสูตรส่วนประกอบได้ตามท้องตลาดทั่วไป ซึ่งจากข้อมูลมักจะประกอบด้วยสาร Azelaic acid ปริมาณ ๑๐-๒๕%

ประเทศแคนาดา

เมื่อเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2020 หน่วยงาน Health Canada ได้ประกาศให้สาร Azelaic acid and its salts เช่น Disodium azelate, Dipotassium azelate จัดอยู่ในกลุ่มสารอาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง เนื่องจากมีรายงานพบว่าสารกลุ่มดังกล่าวออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ และใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย โรคสิว และอีกทั้งยังมีรายงานถึงการเกิดอาการระคายเคืองที่ผิวหนัง เมื่อได้รับสารดังกล่าวที่ความเข้มข้นสูง จึงมีการกำหนดความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ได้ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้แล้วไม่ต้องล้างออกไม่เกิน ๐.๓% และใช้แล้วล้างออก ๑๐% โดยผลรวมของสาร Azelaic acid and its salt ต้องไม่เกิน ๑%

๕. กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการจดแจ้งเครื่องสำอางในประเทศไทย

การผลิต และการนำเข้าผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในประเทศไทยจะต้องเป็นไปตามที่พระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ.๒๕๕๘ โดยมาตรา ๑๔ ระบุไว้ว่าผู้ใดประสงค์จะผลิตเพื่อขาย นำเข้าเพื่อขาย หรือรับจ้างผลิตเครื่องสำอางต้องจดแจ้งรายละเอียดของเครื่องสำอางต่อผู้รับจดแจ้ง และเมื่อผู้รับจดแจ้งออกใบรับจดแจ้งให้แล้วจึงจะผลิตหรือนำเข้าเครื่องสำอางนั้นได้ ซึ่งใบรับจดแจ้งมีอายุ ๓ ปีนับแต่วันที่ออกใบจดแจ้ง การใช้สารหรือวัตถุต่างๆเป็นส่วนประกอบ จะต้องเป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขตามมาตรา ๖ ดังต่อไปนี้

๑. วัตถุที่ห้ามใช้

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. 2566 ลงวันที่ 24 พฤษภาคม 2566

๒. วัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมได้

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. 2561 ลงวันที่ 29 เมษายน 2561
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562 ลงวันที่ 25 มิถุนายน 2562
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2562 ลงวันที่ 27 ธันวาคม 2562
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 4) พ.ศ. 2563 ลงวันที่ 18 พฤษภาคม 2563 และแก้ไขข้อความคลาดเคลื่อน
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2564 ลงวันที่ 20 พฤษภาคม 2564

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 6) พ.ศ. 2565 ลงวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2565

๓. วัตถุกันเสีย

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดวัตถุกันเสียที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. 2561 ลงวันที่ 18 กันยายน 2561 และแก้ไขข้อความคลาดเคลื่อน
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดวัตถุกันเสียที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2563 ลงวันที่ 9 มีนาคม 2563
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดวัตถุกันเสียที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2565 ลงวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2565
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดวัตถุกันเสียที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 4) พ.ศ. 2566 ลงวันที่ 24 พฤษภาคม 2566

๔. สี

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดสีที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. 2564 ลงวันที่ 20 พฤษภาคม 2564

๕. สารป้องกันแสงแดด

- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดสารป้องกันแสงแดดที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. 2562 ลงวันที่ 18 กุมภาพันธ์ 2562
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดสารป้องกันแสงแดดที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562 ลงวันที่ 25 มิถุนายน 2562
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดสารป้องกันแสงแดดที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2563 ลงวันที่ 9 มีนาคม 2563
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดสารป้องกันแสงแดดที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง (ฉบับที่ 4) พ.ศ. 2565 ลงวันที่ 5 ตุลาคม 2565

ทั้งนี้หากพบว่าผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางมีส่วนประกอบไม่เป็นไปตามประกาศข้างต้น ผู้รับจดทะเบียนจะมีอำนาจสั่งเพิกถอนใบรับจดทะเบียนเครื่องสำอางดังกล่าวได้ ตามมาตรา ๓๖ และผู้ที่ผลิตเพื่อขาย นำเข้าเพื่อขายหรือรับจ้างผลิตเครื่องสำอางดังกล่าว ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินสองปี หรือปรับไม่เกินสองแสนบาทหรือทั้งจำทั้งปรับ และผู้ขายเครื่องสำอางดังกล่าวจะต้องระวางโทษจำคุกไม่เกินหกเดือน หรือปรับไม่เกินห้าหมื่นบาท หรือทั้งจำทั้งปรับตามมาตรา ๖๐

บทที่ ๓

วิธีการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive Study) โดยใช้วิธีสืบค้นข้อมูลทางวิชาการ และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid โดยคัดเลือกข้อมูลจากแหล่งอ้างอิงที่น่าเชื่อถือ รวบรวมข้อมูลและนำข้อมูลมาวิเคราะห์ สรุปผลและอภิปรายผล เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ คือ ได้ข้อมูลเพื่อใช้ในการวางแผนทางเพื่อเป็นหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบในประเทศไทย

การศึกษาเรื่อง การใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ผู้เขียนได้ใช้วิธีการศึกษาวิจัยเชิงคุณภาพ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ค้นคว้าและรวบรวมข้อมูล เกี่ยวกับการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง รวมถึงกฎระเบียบของประเทศต่าง ๆ ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ประกอบด้วยการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เพื่อนำข้อมูลใช้เป็นแนวทางในการวางหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบในประเทศไทย

ขอบเขตการศึกษา

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ของการศึกษาของงานวิจัยนี้ ผู้เขียนได้กำหนดขอบเขตของการวิจัยไว้ดังนี้

๑. ขอบเขตด้านเนื้อหา

ขเป็นการศึกษาค้นคว้าข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ได้แก่ คุณสมบัติ การนำสารไปใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง อาการข้างเคียง ความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid รวมถึงกฎหมายที่เกี่ยวข้องทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศด้วย เพื่อที่จะนำข้อมูลมาสรุปและวิเคราะห์ และนำไปใช้เป็นแนวทางในการวางหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางดังกล่าวในประเทศไทย เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค

๒. ขอบเขตด้านประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้เขียนได้ทำการวิจัยแบบเชิงคุณภาพ โดยวิธีค้นคว้า และรวบรวมข้อมูลจากแหล่งข้อมูลที่เชื่อถือทั้งจากในประเทศและต่างประเทศ รวมทั้งข้อมูลทางด้านกฎหมายที่เกี่ยวข้องจากหน่วยงานที่มีหน้าที่ดูแลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางในประเทศนั้น

๓. ขอบเขตด้านระยะเวลา

ระยะเวลาในการดำเนินการศึกษาและค้นคว้าเริ่มต้นตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ถึง กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๖ โดยใช้เวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูล ๓ เดือน แล้วจึงนำมาวิเคราะห์และสรุปผลเป็นเอกสารวิชาการ เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนทางเพื่อเป็นหลักเกณฑ์ในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบ รวมระยะเวลาในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ๔ เดือน

ขั้นตอนการศึกษา

ผู้เขียนวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ โดยเน้นการบรรยายจากเนื้อหาของข้อความหรือเอกสารตามที่ปรากฏ ทั้งนี้ ผู้เขียนไม่ได้มีอคติหรือใส่ความรู้สึกหรือความคิดในขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล

๑. วิเคราะห์ปัญหาและความสำคัญ
๒. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
๓. กำหนดขอบเขตของปัญหาและวัตถุประสงค์การศึกษา
๔. ดำเนินการศึกษา ค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลการอนุญาตของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบในระบบเครื่องสำอาง และข้อมูลการอนุญาตผลิตภัณฑ์ยา Azelaic acid ที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย
๕. วิเคราะห์ จัดทำและเรียบเรียงข้อมูลเพื่อเขียนเป็นเอกสารวิชาการ และเพื่อให้พนักงานเจ้าหน้าที่สามารถนำข้อมูลไปใช้ในการวางหลักเกณฑ์การกำกับดูแลเครื่องสำอางที่มีส่วนประกอบของสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในประเทศไทยได้

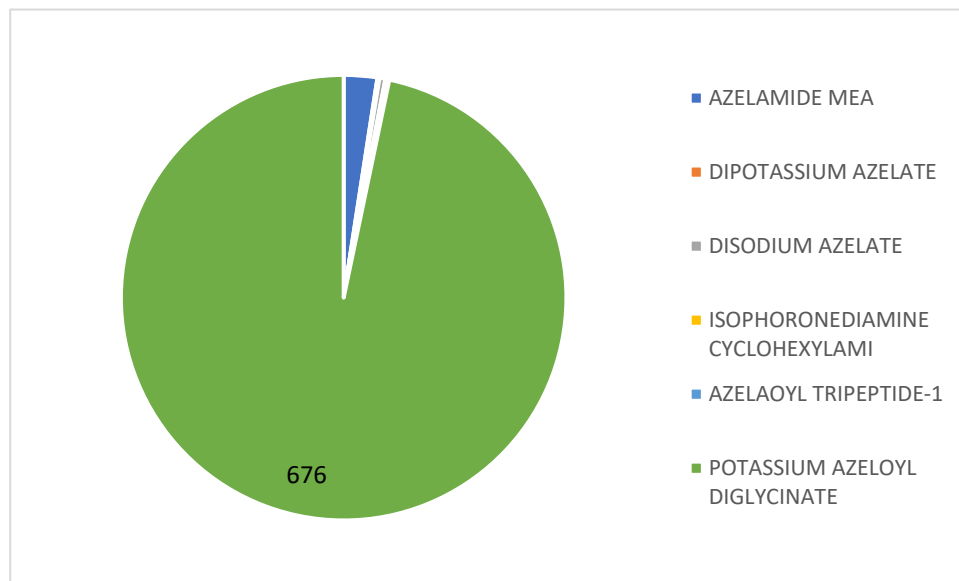
ผลสำเร็จของงาน (เชิงปริมาณ / คุณภาพ)

ได้ขอเสนอแนะเพื่อวางแนวทางในการกำกับดูแลเครื่องสำอางที่มีสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid เป็นส่วนประกอบ

บทที่ ๔

ผลการศึกษา

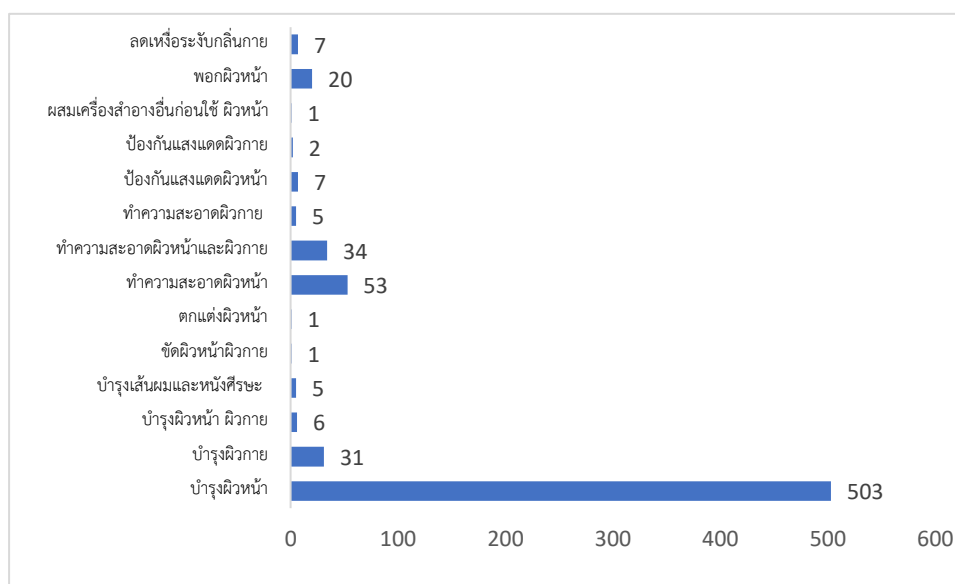
ปัจจุบันมีการคิดค้นและพัฒนาเป็นสารกลุ่มอนุพันธ์สาร Azelaic acid มากมายหลายชนิด เพื่อนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง โดยสารแต่ละตัวจะมีคุณสมบัติทั้งทางกายภาพและทางเคมีที่แตกต่างกัน ทำให้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีประกอบของสารกลุ่มอนุพันธ์สาร Azelaic acid ในท้องตลาดนั้นมีความหลากหลายและได้รับความนิยมจากผู้บริโภค



ภาพที่ ๑๓ ประเภทและจำนวนตำรับเครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของสารกลุ่มอนุพันธ์สาร Azelaic acid

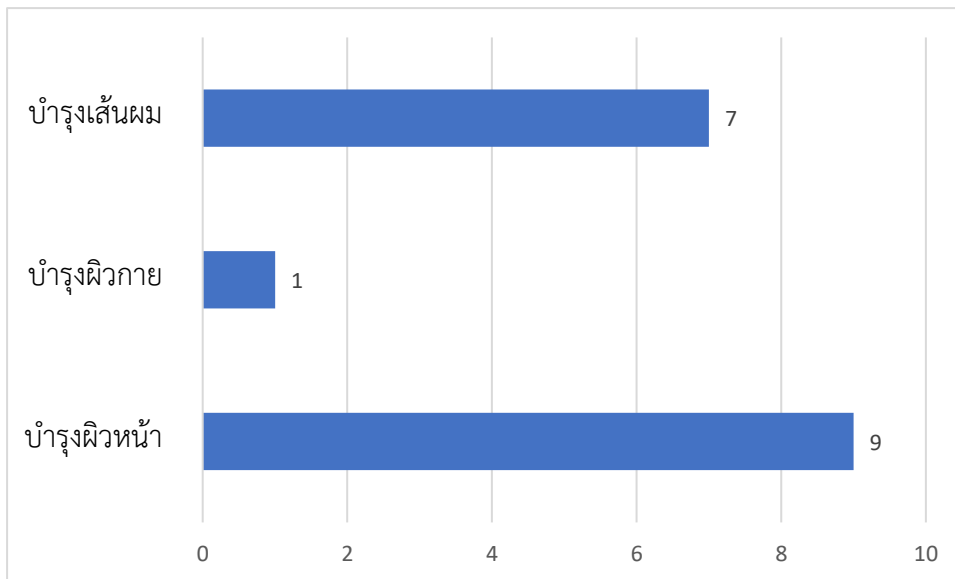
เมื่อสืบค้นข้อมูลสถิติการใช้สารอนุพันธ์สาร Azelaic acid บนระบบเครื่องสำอางปัจจุบัน พบข้อมูลเครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสารกลุ่มอนุพันธ์สาร Azelaic acid ทั้งหมด ๖๙๙ ตำรับ (ผลิต ๖๓๕/นำเข้า ๖๔) สารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่มีการใช้ในการผลิตเครื่องสำอางมากที่สุดคือ Potassium azeloyl diglycinate จำนวน ๖๗๖ ตำรับ(ผลิต ๖๒๑/นำเข้า ๕๕) คิดเป็นร้อยละ ๙๖.๗ รองลงมาคือ Azelamide MEA จำนวน ๑๗ ตำรับ(ผลิต ๑๒/นำเข้า ๕) คิดเป็นร้อยละ ๒.๔๓ Disodium azelate จำนวน ๓ ตำรับ(นำเข้า ๓) คิดเป็นร้อยละ ๐.๔๒ Dipotassium azelate, isophoronediamine cyclohexylamine/isophthalic acid/azelaic acid copolymer และ Azelaoyl tripeptide-1 มีจำนวน ๑ รายการเท่ากันตามลำดับ(ผลิต ๑,นำเข้า ๑, ผลิต ๑) คิดเป็นรายการละร้อยละ ๐.๑๔ และจากข้อมูลไม่พบการใช้สาร Aluminum/magnesium azelate hydroxide และ Azelaoyl bis-dipeptide-10 ดังแสดงในภาพที่ ๑๓ ในระบบเครื่องสำอาง โดยสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ทั้ง ๘ รายการมีรายละเอียดดังนี้

๑. **Potassium azeloyl diglycinate** เป็นสารในกลุ่มสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่นำมาใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอางมากที่สุด ซึ่งเป็นสารที่มีผลการศึกษาข้อมูลในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางมากที่สุด โดยสามารถออกฤทธิ์ได้ดีเหมือนสาร Azelaic acid อีกทั้งยังมีรายงานว่าไม่ก่อให้เกิดระคายเคืองต่อผิวหนังอีกด้วย จากข้อมูลพบว่าเป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางที่ผลิตในประเทศจำนวน ๖๒๑ ตำรับ (ร้อยละ ๙๑.๘๖) และนำเข้า ๕๕ ตำรับ (ร้อยละ ๘.๑๓) จากข้อมูลพบว่าสารดังกล่าวเป็นส่วนประกอบที่ใช้ในผลิตภัณฑ์หลากหลายประเภท ดังแสดงในภาพที่ ๑๔ กล่าวคือ บำรุงผิวหนังมากที่สุด จำนวน ๕๐๓ (ร้อยละ ๗๔.๔) ตำรับ รองลงมาคือทำความสะอาดผิวหนัง ๕๓ ตำรับ (ร้อยละ ๗.๘๔)



ภาพที่ ๑๔ แสดงจำนวนเครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสาร Potassium azeloyl diglycinate จำแนกตามประเภท

๒. **Azelamide MEA** พบเป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ผลิตในประเทศ ๑๒ ตำรับ (ร้อยละ ๗๐.๕๘) และนำเข้า ๕ (ร้อยละ ๒๙.๔๑) ตำรับ โดยจำแนกตามจุดประสงค์ของผลิตภัณฑ์คือ บำรุงผิวหนังมากที่สุด ๙ ตำรับ (ร้อยละ ๕๒.๙๔) บำรุงเส้นผมและหนังศีรษะ ๗ ตำรับ (ร้อยละ ๔๑.๑๘) และบำรุงผิวกาย ๑ ตำรับ (ร้อยละ ๕.๘๘) ดังแสดงในภาพที่ ๑๕ ซึ่งสาร Azelamide MEA นั้น พบว่าสามารถออกฤทธิ์ได้ดีเหมือนสาร Azelaic acid และมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่น้อยกว่าสาร Azelaic acid



ภาพที่ ๑๕ แสดงจำนวนเครื่องสำอางที่ประกอบด้วยสาร Azelamide MEA จำแนกตามประเภท

๓. **Disodium azelate** พบเป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางนำเข้าทั้งหมดเพียง ๓ ตำรับ (ร้อยละ ๑๐๐) มีจุดประสงค์บำรุงผิวหน้า ๒ ตำรับ (ร้อยละ ๖๖.๖๗) และพอกผิวหน้า ๑ ตำรับ อาจเป็นเพราะสาร Disodium azelate ทำหน้าที่เป็นเพียง Viscosity controlling agent ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง อีกทั้งยังพบว่ามีรายงานการเกิดผลข้างเคียงเหมือนกันสาร Azelaic acid อีกด้วย จึงอาจไม่เป็นที่นิยมในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง
๔. **Dipotassium azelate** เป็นเครื่องสำอางผลิตในประเทศเพียง ๑ ตำรับเป็นประเภทบำรุงผิวหน้า ซึ่งจากรายงานยังไม่มีข้อมูลการใช้สารดังกล่าวมากนัก
๕. **Isophoronediamine/cyclohexylamine/isophthalic acid/azelaic acid copolymer** เป็นเครื่องสำอางนำเข้า ๑ ตำรับ มีจุดประสงค์ตกแต่งผิวหน้า ซึ่งจากรายงานยังไม่มีข้อมูลการใช้สารดังกล่าวมากนัก
๖. **Azelaoyl tripeptide-1** เป็นเครื่องสำอางผลิตในประเทศ จำนวน ๑ ตำรับ มีจุดประสงค์บำรุงผิวหน้า ซึ่งจากรายงานยังไม่มีข้อมูลการใช้สารดังกล่าวมากนัก

ประเภทผลิตภัณฑ์	Potassium azeloyl diglycinate		Azelamide mea		Disodium azelate		Dipotassium azelate		Isophoronediamine/cyclohexylamine /isophthalic acid/azelaic acid copolymer		Azelaoyl tripeptide-1		Aluminum/magnesium azelate hydroxide		Azelaoyl bis-dipeptide-10		รวม
	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	
บำรุงผิวหน้า	๔๗๒	๓๑	๕	๔	๐	๒	๑	๐	๐	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๕๑๖
บำรุงผิวกาย	๒๗	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๒๘
บำรุงผิวหน้าและผิวกาย	๖	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๖
บำรุงเส้นผมและหนังศีรษะ	๕	๐	๖	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๑๒
ทำความสะอาดผิวหน้า	๓๙	๑๔	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๘๐
ทำความสะอาดผิวกาย	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๑
ทำความสะอาดผิวหน้าและผิวกาย	๓	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๓
ป้องกันแสงแดดผิวหน้า	๗	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๗
ป้องกันแสงแดดผิวกาย	๓	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๓
พอกผิวหน้า	๑๕	๕	๐	๐	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๒๑

ตาราง ๒ แสดงจำนวนเครื่องสำอางที่มีสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid โดยจำแนกตามรายละเอียด (๑)

ประเภทผลิตภัณฑ์	Potassium azeloyl diglycinate		Azelamide mea		Disodium azelate		Dipotassium azelate		Isophoronediamine/cyclohexylamine /isophthalic acid/azelaic acid copolymer		Azelaoyl tripeptide-1		Aluminum/magnesium azelate hydroxide		Azelaoyl bis-dipeptide-10		รวม	
	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า	ผลิต	นำเข้า		
พอกผิวหน้า	๑๕	๕	๐	๐	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๒๑
ลดหรือระงับกลิ่นกาย	๗	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๗
ผสมเครื่องสำอางอื่นก่อนใช้ ผิวหน้า	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๑
ตกแต่งผิวหน้า	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๒
ขัดผิวหน้าและผิวกาย	๐	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๑
รวม	๒๒๑	๕๕	๑๒	๕	๐	๓	๑	๐	๐	๑	๑	๐	๐	๐	๐	๐	๐	๒๙๙

ตาราง ๒ แสดงจำนวนเครื่องสำอางที่มีสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid โดยจำแนกตามรายละเอียด (๒)

บทที่ ๕

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

บทสรุป

สาร Azelaic acid เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ส่งผลต่อการมีสีผิวขาวหรือคล้ำ และฤทธิ์การเป็น Keratolytic ที่ช่วยผลัดเซลล์ผิวจึงนิยมใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางประเภทไวท์เทนนิ่ง และฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ที่สามารถนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางประเภท Anti-acne ได้ คุณสมบัติดังกล่าวนี้ทำให้สาร Azelaic acid ได้รับความสนใจในการนำมาใช้ในทางเครื่องสำอาง โดยผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของสาร Azelaic acid มักพบได้ทั่วไปเฉพาะในบางประเทศเท่านั้น เช่น สหภาพยุโรป เนื่องจากสาร Azelaic acid ถูกห้ามใช้ในบางประเทศ สำหรับประเทศไทยนั้น สาร Azelaic acid จัดเป็นยาตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ.๒๕๑๐ และป็นสารห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง ลำดับที่ ๑๒๓๘ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. ๒๕๖๖ จึงไม่สามารถผลิตหรือนำเข้าเครื่องสำอางที่มีสาร Azelaic acid ในประเทศไทยได้ และในบางประเทศอนุญาตให้ใช้สาร Azelaic acid ในการผลิตเครื่องสำอางได้ เช่น ประเทศแคนาดา ได้อนุญาตให้สาร Azelaic acid และสารอนุพันธ์ที่อยู่ในรูปเกลือ ได้แก่ Disodium azelate และ Dipotassium azelate ใช้ในการผลิตเครื่องสำอางได้ โดยกำหนดความเข้มข้นสูงสุดในผลิตภัณฑ์ที่ใช้แล้วล้างออก ไม่เกิน ๐.๓% และใช้แล้วล้างออก ๑๐% โดยผลรวมของสาร Azelaic acid และสารอนุพันธ์ในรูปเกลือจะต้องรวมกันต้องไม่เกิน ๑๔%

นอกจากนี้ มีรายงานอาการข้างเคียงจากการใช้ พบว่าการใช้สาร Azelaic acid ที่มีความเข้มข้น ๒๐% ในรูปแบบครีม ทำให้เกิดอาการระคายเคืองบริเวณผิวหนังซึ่งเป็นอาการข้างเคียงจากการใช้ ทำให้เกิดอาการระคายเคืองที่ผิวหนังได้แก่ อาการแดง(Erythema), คัน(Pruritus), ตกสะเก็ด(Scaling) และรู้สึกแสบร้อน(Burning sensation) ได้ ๕-๑๐% ซึ่งอาจส่งต่อต่อความปลอดภัยในการใช้สารดังกล่าวได้ อีกทั้งสาร Azelaic acid ยังมีความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำ ทำให้ไม่เหมาะต่อการผลิตเครื่องสำอางที่มีอยู่ในรูปแบบของเหลว ครีม หรือโลชั่น

เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของสารดังกล่าว สารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid จึงได้ถูกพัฒนาขึ้น เพื่อนำมาใช้ในทางเครื่องสำอางได้การพัฒนาโครงสร้างของสาร Azelaic acid ในรูปแบบที่แตกต่างกัน เช่น การเติมหมู่อะมิโน การทำให้อยู่ในรูปเกลือ เป็นต้น ได้เป็นสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันมากมายหลายรายการ ที่มีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส มีความสามารถในการละลายน้ำที่ดีขึ้นง่ายต่อการผลิตเครื่องสำอางและทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อผิวหนังที่น้อยที่สุด ผู้บริโภคได้รับความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางมากขึ้นโดยจากการสืบค้นในระบบเครื่องสำอาง พบสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในระบบเครื่องสำอางทั้งหมดจำนวน ๘ รายการ ได้แก่

๑. Potassium azeloyl diglycinate
๒. Azelamide MEA
๓. Disodium azelate
๔. Dipotassium azelate
๕. Isophoronediamine/cyclohexylamine/isophthalic acid/azelaic acid copolymer
๖. Azelaoyl tripeptide-1
๗. Azelaoyl bis-dipeptide-10
๘. Aluminum/magnesium azelate hydroxide

โดยจากข้อมูลสถิติการใช้สารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ในระบบเครื่องสำอาง ทั้งหมดจำนวน ๖๙๙ รายการ(ผลิต ๖๓๕/ นำเข้า ๖๔) เป็นเครื่องสำอางประเภทบำรุงผิวหน้ามากที่สุดจำนวน ๕๑๖ ตำรับ คิดเป็นร้อยละ ๗๓.๘๑ อาจเป็นผลมาจากความต้องการฤทธิ์ Skin whitening, Anti-acne และ Keratinization ของสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid โดยสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ที่มีการใช้มากที่สุดคือ Potassium azeloyl diglycinate จำนวน ๖๒๑ ตำรับ คิดเป็นร้อยละ ๘๘.๘๔ อันเป็นผลมาจากสาร Potassium azeloyl diglycinate เป็นมีคุณสมบัติเป็น Multifunctional ingredient มีรายงานผลทดสอบประสิทธิภาพว่าสามารถทำหน้าที่เป็นทั้ง Skin-lightening agent, Sebum-normalizing agent และเพิ่ม Skin moisturization and viscoelasticity ได้ ปริมาณที่ใช้เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพียง ๕-๑๐% และไม่พบรายงานที่ทำให้เกิดอาการระคายเคืองที่ผิวหนังซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบมากที่สุดของสาร Azelaic acid

อย่างไรก็ตามจากข้อมูลพบสารอนุพันธ์ของกลุ่มสาร Azelaic acid ที่เป็นยา โดย The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) ได้แก่ Disodium azelate และ Dipotassium azelate และมีรายงานถึงอาการข้างเคียงจากการใช้สารดังกล่าวด้วย ซึ่งผลข้างเคียงเกิดขึ้นตามความเข้มข้นที่สูงขึ้น และระยะเวลาการใช้ที่ยาวนานขึ้น ก็จะทำให้เกิดอาการระคายเคืองที่ผิวหนังมากขึ้นตาม ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดความเข้มข้นสูงสุดในการใช้สารดังกล่าวเป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางประเทศไทย จึงอาจทำให้เกิดความไม่ปลอดภัยในการใช้ของผู้บริโภคได้

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาข้อมูลการออกฤทธิ์ และคุณสมบัติของสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid พบว่ามีประโยชน์อย่างมากต่อการนำไปใช้ในการผลิตเครื่องสำอาง เนื่องจากจะทำให้เครื่องสำอางมีประสิทธิภาพเทียบเท่าสาร Azelaic acid มีความสามารถในการละลายน้ำที่ดี และทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ หรืออาการระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่น้อยมาก หรือจนแทบไม่มีเลย จึงถือเป็นทางเลือกที่ดีอย่างหนึ่งที่จะนำสารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid ไปใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ประเภท Whitening, Anti acne และ Keratinization และในทางกลับกันเพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค เพื่อป้องกันการทำให้เกิดอาการระคายเคือง

ที่ผิวหนัง แสบร้อน บวมแดง และทำให้ผู้บริโภครับความปลอดภัยจากการใช้เครื่องสำอางที่มีสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid จึงเห็นควรมีแนวทางควบคุมเพิ่มเติมดังนี้

๑. จากประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง พ.ศ. ๒๕๕๙ กำหนดสาร Azelaic acid ลำดับที่ ๑๒๓๘ เป็นสารห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอางเท่านั้น จึงเห็นควรวางหลักเกณฑ์เพื่อปรับปรุงประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดชื่อ ปริมาณ และเงื่อนไขของวัตถุที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง โดยควรเพิ่มสารกลุ่มอนุพันธ์สาร Azelaic acid ในรูปแบบเกลือ (Azelaic acid and its salt) ๒ รายการ ได้แก่ Disodium azelate และ Dipotassium azelate โดยกำหนดความเข้มข้นสูงสุดของการใช้สารดังกล่าวเป็นส่วนผสมในเครื่องสำอาง สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ใช้แล้วไม่ต้องล้างออกไม่เกิน ๐.๓% และใช้แล้วล้างออกไม่เกิน ๑๐% โดยผลรวมของสาร Azelaic acid and its salt ต้องไม่เกิน ๑๔% ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้สารดังกล่าว เนื่องจากสารทั้งสองรายการถูกจัดเป็นยาตาม NCAT และมีรายงานการศึกษาถึงผลการรักษาและการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ที่แน่ชัด

๒. เสนอข้อมูลเพื่อวางมาตรการปรับปรุงกฎหมายและวางแนวทางหลักเกณฑ์การพิจารณารับจดแจ้งเครื่องสำอาง โดยกำหนดสารกลุ่มอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid สารอื่นๆ นอกจากสาร Disodium azelate และ Dipotassium azelate เป็นสารที่อาจใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอางได้ โดยควรมีการกำหนดความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ได้ เนื่องจากมีรายงานการเกิดประสิทธิภาพการรักษาโรคต่างๆทางผิวหนังของสาร Azelaic acid ที่ความเข้มข้น ๒๐%

๓. จัดทำโครงการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (Safety Monitoring Program : SMP) จากการใช้สารอนุพันธ์ของสาร Azelaic acid โดยให้ความรู้แก่ผู้ประกอบการเพื่อจัดทำรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องสำอาง หากเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น

๔. นำข้อมูลจากโครงการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น รวบรวมและนำมาจัดทำเป็นกรณีศึกษา นำเสนอถ่ายทอดความรู้แก่เจ้าหน้าที่เพื่อเป็นการพัฒนาองค์ความรู้ และเป็นกรณีศึกษาตัวอย่างสำหรับการพิจารณาสารอนุพันธ์ของสารห้ามใช้ตามประกาศที่ใช้ในการผลิตเครื่องสำอาง

บรรณานุกรม

๑. Acme Hardesty Co Inc(๒๕๖๕). Why are Dermatologists Recommending Azelaic Acid? It's the Unsung Hero!. Cosmetics and toiletries. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/cosmetic-ingredients/cleansing/article/22578512/acme-hardesty-co-inc-why-are-dermatologists-recommending-azelaic-acid-its-the-unsung-hero>
๒. G. Maramaldi and M.A. Esposito, Sinerga Srl.(๒๕๕๒). Potassium Azeloyl Diglycinate: A Multifunctional Skin Lightener. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/cosmetic-ingredients/actives/article/21833465/potassium-azeloul-diglycinate-a-multifunctional-skin-lightener>
๓. Marcella Nazzaro-Porro M.D. (๒๕๓๐). Azelaic acid. Journal of the American Academy of Dermatology. ๑๗(๖). ๑๐๓๓-๑๐๔๑. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962287702941>
๔. Rachel gibbons. (๒๕๖๔). Why Azelaic Acid is BANNED in Malaysia. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://threebs.co/blogs/news/why-azelaic-acid-is-banned-in-malaysia>
๕. ปรุพท์ รุจนธำรงค์.(n.d.). กฎหมายใหม่เกี่ยวกับเครื่องสำอาง ตอนที่3. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.wongkarnpat.com/upfileya/กฎหมายเกสัช 215.pdf>
๖. National Center for Biotechnology Information (๒๕๖๖). PubChem Compound Summary for CID 2266, Azelaic Acid. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azelaic-Acid>.
๗. Liu et al. (๒๕๖๓). Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD011368. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011368.pub2>
๘. Wang et al. (๒๕๖๔) Pegylated azelaic acid: Synthesis, tyrosinase inhibitory activity. Anti-bacterial activity and cytotoxic studies. Journal of Molecular Structure. ๑๒๒๔. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286020315544>
๙. Government of Canada. (๒๕๖๕). Changes to the Cosmetic Ingredient Hotlist. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/cosmetics/cosmetic-ingredient-hotlist-prohibited-restricted-ingredients/changes.html#aug2022>

๑๐. Karen Rauen. (๒๕๖๕). Health Canada Adds Two New Substances to the Cosmetic Ingredient Hotlist. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.digicomply.com/cosmetics-watch/health-canada-adds-two-new-substances-to-the-cosmetic-ingredient-hotlist>

๑๑. Michele Behrens. (๒๕๖๓). Azamide from Vevy Europe S.p.A. cosmetics and toiletries. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/cosmetic-ingredients/actives/news/21843687/vevy-europe-spa-azamide-from-vevy-europe-spa>

๑๒. Fiume et al. (๒๕๖๓). Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel on the Safety Assessment of Dicarboxylic Acids, Salts, and Esters. International Journal of Toxicology. ๓(๔). สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1091581812447203>

๑๓. Ligano et al. (๒๕๕๖). AZELOYL-GLYCINE: A NEW ACTIVE IN SKIN DISEQUILIBRIUM. J. Appl Cosmetol. (๒๑), ๑๗๗-๑๘๘. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <http://iscd.it/files/AZELOYL-GLYCINE---A-NEW-ACTIVE-IN-SKIN-DISEQUILIBRIUM.pdf>

๑๔. Wilma et al. (๒๕๕๗). Safety Assessment of Tripeptide-1, Hexapeptide-12, and Related Amides as Used in Cosmetics. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/palmitoyl oligopeptides.pdf> CosmileEurope.(n.d.).

ALUMINUM/MAGNESIUM AZELATE HYDROXIDE. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://cosmileeurope.eu/inci/detail/21356/aluminum-magnesium-azelate-hydroxide/>

๑๕. Scientific Committee on Consumer Safety. (๒๕๖๓). OPINION ON the safety of aluminium in cosmetic products Submission II. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-11/sccs_o_235.pdf

๑๖. Knowde. (๒๕๖๓). BiPure™. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.knowde.com/stores/sinerga-s-p-a/products/bipure>

๑๗. Paulaschoice skincare. (n.d.). Azelaoyl Bis-Dipeptide-10. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.paulaschoice.co.uk/azelaoyl-bis-dipeptide-10/ingredient-azelaoyl-bis-dipeptide-10.html>

๑๘. Lesielle. (n.d.). AZELAYOL BIS-DIPEPTIDE-10. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.lesielle.com/int/en/azelayol-bis-dipeptide-10-in-skincare-what-is-inci-189>

๑๙. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 159815, Disodium azelate. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Disodium-azelate>.

๒๐. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบผลิตภัณฑ์. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1062630004311C

๒๑. Cambodia. Report of the seventeenth meeting of the asean cosmetic committee (acc). สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://aseancosmetics.org/uploads/UserFiles/File/16th ACC Meeting Summary Report-Siem Reap.pdf>

๒๒. Guidechem. (๒๕๖๕). dipotassium azelate. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.guidechem.com/encyclopedia/dipotassium-azelate-dic351938.html>

๒๓. Berardesca et al. (๒๕๕๕). Clinical and instrumental assessment of the effects of a new product based on hydroxypropyl chitosan and potassium azeloyl diglycinate in the management of rosacea. *Journal of cosmetic dermatology*, 11(1), 37–41. สืบค้นเมื่อ ๔ กรกฎาคม ๒๕๖๖, จาก <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488300/>

๒๔. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง. (๒๕๕๑, ๑๒ พฤษภาคม). ราชกิจจานุเบกษา. เล่ม ๑๒๕ ตอนพิเศษ ๘๐ง. หน้า ๑๓.

๒๕. ASEAN Cosmetic Document(๒๕๖๖). Annexes of the asean cosmetic directive สืบค้นเมื่อ ๔ ธันวาคม ๒๕๖๖, จาก https://cosmetic.fda.moph.go.th/media.php?id=532751840870277120&name=Annex II Release_5-Jun-2023.pdf