

ผลงานเอกสารวิชาการเรื่อง

ตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อใช้รักษาสิว :

การประเมินความคงสภาพและฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิว

Formulation of 4% Erythromycin gel for acne treatment:

Assessment of stability and antibacterial activity on acne-causing bacteria

โดย

อารีญา นิมิตรปัญญา

สถาบันราชประชาสมาสัย กรมควบคุมโรค

กระทรวงสาธารณสุข

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทที่ 1. บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญ	4
วัตถุประสงค์การวิจัย	5
กรอบแนวคิดการวิจัย	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย	6
ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย	6
นิยามศัพท์เฉพาะ	6
บทที่ 2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
ลิว	7
การวินิจฉัย อาการแสดง และลักษณะทางคลินิก	7
แนวทางการรักษาลิวมาตรฐาน	7
การตั้งตำรับเจลเฟสเดียว	12
ปัญหาความคงสภาพและการทดสอบความคงสภาพ	15
นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับความคงสภาพยา (Drugs stability)	18
ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์	20
การทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ด้วยวิธี agar disc diffusion	11
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	21
บทที่ 3. วัสดุและวิธีดำเนินการวิจัย	23
บทที่ 4. ผลการวิจัย	26
บทที่ 5. สรุปผลและอภิปราย	31
เอกสารอ้างอิง	34
ภาคผนวก	36

สารบัญตาราง

ตารางที่	ชื่อตาราง	หน้า
1.	ตารางแสดงข้อมูลเปรียบเทียบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยารักษาสิวชนิดยาทาเฉพาะที่	10
2.	ตารางแสดงระยะเวลาการใช้งานของเภสัชภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อ บรรจุในภาชนะปิดแน่น และเก็บในอุณหภูมิห้องที่ควบคุม	19
3.	ตารางแสดงค่า pH ของตำรับตามวันและสภาวะต่างๆ	26
4.	ตารางแสดงสีของตำรับตามวันและสภาวะต่างๆ	26
5.	ตารางแสดงกลิ่นของตำรับตามวันและสภาวะต่างๆ	26
6.	ตารางแสดงขนาดของบริเวณโซนใสรอบๆแผ่นยา (mm.) ของเชื้อ <i>S. aureus</i> และ <i>S. epidermidis</i> ตามระยะเวลา ที่อุณหภูมิห้อง โดยวิธี Agar disc diffusion	27

ภาพที่	สารบัญญภาพ ชื่อภาพ	หน้า
1.	โครงสร้างยา Erythromycin	13
2.	โครงสร้าง Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)	14
3.	โครงสร้าง Disodium EDTA	14
4.	โครงสร้าง Butylated hydroxytoluene (BHT)	14
5.	โครงสร้าง Ethanol	15
6.	โครงสร้าง Methyl paraben, Propyl paraben	15
7.	แสดงผลของบริเวณโซนไฮรอปๆแผ่นยา ต่อ <i>S. aureus</i> เมื่อวาง disc แบบวางรวมและแบบวางเดี่ยว	29
8.	แสดงผลของบริเวณโซนไฮรอปๆแผ่นยา ต่อ <i>S. epidermidis</i> เมื่อวาง disc แบบวางรวมและแบบวางเดี่ยว	30

ตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อใช้รักษาสิว :
การประเมินความคงสภาพและฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิว

Formulation of 4% Erythromycin gel for acne treatment:

Assessment of stability and antibacterial activity on acne-causing bacteria

อารีญา นิมิตรปัญญา
สถาบันราชประชาสมาสัย
กรมควบคุมโรค

Areeya Nimitpanya
Raj Pracha Samasai Institute,
Department of Disease Control

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินและเปรียบเทียบความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาของตำรับยา 4% erythromycin gel เติริมตำรับยา 4% erythromycin gel โดยใช้สารก่อเจล hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ทำการทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ เคมี ได้แก่ pH, สี และกลิ่นที่ อุณหภูมิ 2-8 °C, อุณหภูมิห้อง 25 °C, อุณหภูมิ 45±1 °C และภายใต้แสง ที่ระยะเวลา 0, 45 และ 90 วัน ทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยาโดยทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ที่เป็นเชื้อสาเหตุในการก่อสิว ด้วยวิธี agar disc diffusion หาขนาดของบริเวณโซนใสๆรอบแผ่นยาที่เวลา 0, 45 และ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่า ด้านความคงสภาพทางเคมี ค่า pH ของตำรับที่ทุกสภาวะเปลี่ยนแปลงไปจากตอนตั้งตำรับ แต่ยังคงอยู่ในช่วงที่ต้องการ คือ pH 5-8 ด้านความคงสภาพทางกายภาพ สีของตำรับที่ทุกสภาวะยังคงไม่เปลี่ยนแปลงจากตอนตั้งตำรับ และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของกลิ่นในตำรับ มีเพียงตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่เก็บภายใต้แสงที่เวลา 90 วัน สีเปลี่ยนแปลงจากใสเป็นสีเหลือง ด้านความคงสภาพทางจุลชีววิทยา พบว่า ตำรับที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง 25 °C ตั้งทิ้งไว้ระยะเวลา 45 และ 90 วันยังคงสามารถต้านเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* ได้ไม่แตกต่างจากตอนตั้งตำรับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.076) ดังนั้น ควรแนะนำผู้ป่วยให้เก็บผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 °C และพ้นแสง และเพื่อให้ทราบถึงความคงสภาพในระยะยาว ควรศึกษาต่อไปเมื่อทั้งระยะเวลา 1 ปี ในสภาวะแวดล้อมจริงที่ผู้ป่วยนำไปเปิดใช้และเก็บรักษาเองที่บ้าน

ติดต่อผู้พิมพ์ : อารีญา นิมิตรปัญญา

อีเมล : ayapharm@gmail.com

Abstract

Objective of this study was to measure the stability of 4% erythromycin gel based on its physical, chemical and microbiological by testing activity against infection such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* that cause acne. In which 4% erythromycin gel was prepared by using gelling agent hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in term of study in comparing the physical and chemical stability such as pH, color and odor. The stability was compared in varies temperature; 2-8 degree Celsius, room temperature 25 degree Celsius, 45 ±1 degree Celsius and under sunlight in a period of 0, 45 and 90 days. The stability of microbiology is also being tested by testing the activity of antimicrobial *S. aureus*, *S. epidermidis* in agar disc diffusion way in order to find zone of inhibition size at 0, 45 and 90 days and found that chemical stability pH remains the same at all conditions. The results shown a changed from the original formula but there were acceptable range between pH 5-8. There were unchanged both of physical and odor stability after 90 days tested. However, the color of sample was turned slight yellow in sample kept under sunlight after 90 days tested. There were significant susceptible to *S. aureus* and *S. epidermidis* on day 45 and 90 at room temperature (p-value = 0.076). This study can conclude that 4% erythromycin gel should be keep at temperature or lower than 25 degree Celsius and keep away from sunlight. The further study should be continued over a year and studied in the real environment where patients store the medication.

คำสำคัญ

ความคงสภาพ,ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย,สี

Keywords

Erythromycin gel, stability, antibacterial activity, acne

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทีมงานเภสัชกรรมและผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยครั้งนี้ที่ให้ความช่วยเหลือสนับสนุน และเป็นกำลังใจมาโดยตลอด คุณค่าที่หากจะพึงมีจากการวิจัยในครั้งนี้ผู้วิจัยขอมอบให้เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย ของสถาบันราชประชาสมาสัยทุกท่าน

บทที่ 1. บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญ

สถาบันราชประชาสมาสัย เป็นสถาบันที่มีผู้ป่วยรักษาโรคผิวหนังเป็นอันดับ 1 ของผู้รับบริการทั้งหมด จากสถิติผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง 5 ปีย้อนหลัง ที่มารับบริการตั้งแต่ปี 2558 - 2562 เรียงตามลำดับดังนี้ 41,672, 42,633, 44,867, 49,970 และ 44,497 ราย โดยมารักษาสิว (acne) เป็นลำดับที่ 3 ในปี 2558 จำนวน 2,398 ราย, ปี 2561 จำนวน 4,636 ราย และปี 2562 จำนวน 2,635 ราย และจัดเป็นลำดับที่ 4 ในปี 2559 จำนวน 2,117 ราย และปี 2560 จำนวน 2,745 ราย⁽¹⁾ สิว คือ การอักเสบของหน่วยรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) โดยมากมักเป็นบริเวณหน้า คอ และลำตัวส่วนบน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีต่อมไขมันขนาดใหญ่อยู่หนาแน่น ถึงแม้ว่าสิวะจะเป็นโรคที่ไม่รุนแรง แต่สิวก่อให้เกิดความกังวลด้านบุคลิกภาพ สิวจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ผิวหนัง สิวะจะปรากฏอาการในผู้หญิงช่วงอายุ 14-17 ปี และในผู้ชายช่วงอายุ 16-19 ปี ความรุนแรงของสิวะจะมากขึ้น 3-5 ปี หลังจากเริ่มเป็นสิวะ และมักหายไปในช่วงอายุ 20-25 ปี ร้อยละ 85 ของผู้เป็นสิวะจะเป็นชนิดไม่รุนแรง มีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นสิวะอักเสบรุนแรง แนวทางการรักษาสิวะมาตรฐาน แบ่งตามระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ สิวะเล็กน้อย สิวะปานกลาง และสิวะรุนแรง และมีหลักฐานการใช้ยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่ (topical antibiotics) มีหลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A ในระดับสิวะเล็กน้อย และปานกลาง รวมทั้งมีฤทธิ์ต้านการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว (anti chemotaxis) และ ต้านการเกิดสิวะ (anti comedogenic) เป็นข้อบ่งชี้ในสิวะอักเสบทุกชนิด โดยเฉพาะที่อักเสบไม่มากจนต้องให้ยารับประทาน ขนาดและผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้มาก ได้แก่ 1% Clindamycin phosphate lotion หรือ gel, 1-2% Erythromycin base solution หรือ 2-4% Erythromycin gel โดย Clindamycin และ Erythromycin ให้ผลการรักษาใกล้เคียงกัน ซึ่ง clindamycin มีรายงานทำให้เกิด Bloody diarrhea & colitis เหมือนที่เกิดกับยารับประทานบ้างแต่อาการจะหายอย่างรวดเร็วหลังหยุดยา ในขณะที่ Erythromycin ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองหรือการแพ้สัมผัส ค่อนข้างปลอดภัย ผลข้างเคียงเฉพาะที่ของยาเหล่านี้มีบ้างได้แก่ แดง ลอก และแสบ โดยเฉพาะรอบตา ซึ่งมักเกิดจากตัวทำละลาย (vehicle) และไม่ควรใช้ยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่ (topical antibiotics) ตัวเดียวติดต่อกันนานเกิน 3-4 สัปดาห์ เพราะจะทำให้เกิดการดื้อยา

ในการรักษาสิวะสำหรับสิวะเล็กน้อยและปานกลาง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่เป็นสิวะ ได้รับการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ แบ่งเป็น 7 กลุ่ม ตามหลักฐานและระดับคำแนะนำ ดังนี้

- | | |
|---|----------------------------------|
| 1. Benzoyl peroxide 2.5%-5% | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 2. Topical retinoids 0.01%-0.1% | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 3. Clindamycin 1% solution | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 4. Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 5. Salicylic acid | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 6. Azelaic acid | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C) |
| 7. Sulfur, Resorcinol | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C) |

หน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จัดหาและผลิตยาทั้ง 7 กลุ่มดังกล่าว ให้บรรจุอยู่ในบัญชียาของสถาบันฯ ปัจจุบันเหลือเพียง 6 กลุ่ม ที่มีใช้ในการรักษาผู้ป่วยสิวะ เนื่องจากรายการยา 4% Erythromycin gel (Eryacne® gel, Erazit anti acne gel®) ที่มีหลักฐานระดับ 1 คำแนะนำระดับ A ที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปยกเลิกจำหน่าย เนื่องจากเป็นรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ถูกยกเลิกโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เนื่องจากไม่ได้ผลิตหรือนำเข้า 2 ปี ติดต่อกัน (ปี พ.ศ. 2555-2556) ตามมาตรา 85 วรรคสองแห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดย พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 3)

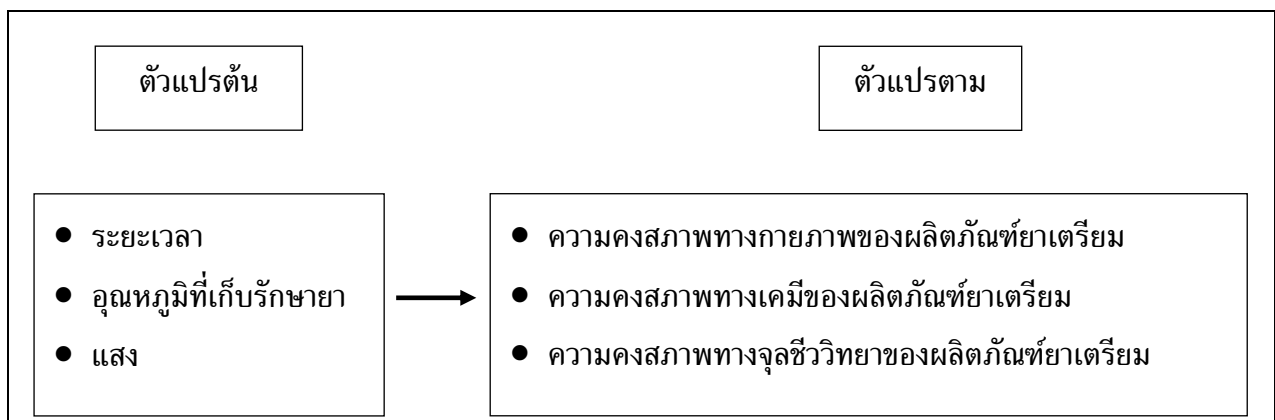
พ.ศ. 2552 บัญญัติยา “ยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้วตำรับยาใดมิได้ มีการผลิตหรือสั่งยาเข้าในราชอาณาจักรเป็นเวลา 2 ปี ติดต่อกัน ให้ทะเบียนนั้นเป็นอันยกเลิก”⁽²⁾ อย่างไรก็ตาม แพทย์แผนกโรคผิวหนัง สถาบันราชประชาสมาสัย ยังคงมีความต้องการใช้ยา 4% Erythromycin gel ในการรักษาสิว เนื่องจากแนวทางการรักษามาตรฐาน ไม่แนะนำให้ใช้ Clindamycin หรือ Erythromycin ตัวเดียวติดต่อกันนานเกิน 3-4 สัปดาห์ เพราะจะทำให้เกิดการดื้อยา⁽³⁾

ในการศึกษานี้ งานผลิตยา กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จึงจำเป็นต้องตั้งตำรับยา 4% Erythromycin gel ทดแทนผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด เพื่อให้แพทย์แผนกผิวหนัง มีรายการยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่ ในการรักษาสิวครบตามแนวทางการรักษามาตรฐานและป้องกันเชื้อดื้อยา และในการศึกษาตั้งตำรับเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบเจล เพื่อให้เกิดความหลากหลายของเภสัชภัณฑ์ ให้มีรูปแบบยาทางเลือกในการรักษาในกลุ่มยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากเจลมีคุณสมบัติ กึ่งแข็ง ใส ง่าย ใช้ง่าย และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาครีมหรือยาขี้ผึ้ง โดยตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่เตรียมนั้นจัดเป็นชนิด เจลเฟสเดียว (single-phase gel) ซึ่งขั้นตอนหลักในการเตรียมเจลชนิดเฟสเดียว⁽⁴⁾ คือ นำน้ำในตำรับแบ่งเป็น 2 ส่วน โดยส่วนที่ 1 ทำการโปรยสารก่อเจล จนขึ้นเป็นรูปเจลแล้วปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 6-7 โดยการหยดสารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นด่างลงไป และน้ำในส่วนที่ 2 นำมาละลายส่วนประกอบอื่นในตำรับ หลังจากนั้นเทส่วนที่ 2 ลงในเจล ผสมให้เข้ากันแล้วจึงเติมสารกันเสีย เป็นลำดับสุดท้ายพร้อมแต่งสีและกลิ่น⁽⁵⁾ เพื่อเป็นการยืนยันประสิทธิภาพยาเตรียมที่ผลิตใช้เองภายในสถาบันราชประชาสมาสัย จึงศึกษาประเมินความคงสภาพตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่มีสารก่อเจลประกอบไปด้วย hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ซึ่งเป็นสูตรยาต้นแบบ Eryacne[®] gel เลือกใช้ และสามารถตั้งตำรับได้จากการใช้เคมีภัณฑ์ที่มีอยู่ในสถาบันราชประชาสมาสัย (ภาคผนวก : ตารางที่ 1) โดยศึกษาความคงสภาพ คือ ความคงสภาพทางกายภาพ เคมี ที่สภาวะต่างๆ และความคงสภาพทางจุลชีววิทยาโดยทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดสิวว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S.aureus*, *S.epidermidis* ที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิดสิว ด้วยวิธี agar disc diffusion เพื่อหาขนาดของบริเวณโซนใสรอบๆ แผ่นยา ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้ โดยเก็บยาไว้ที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำมาทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *S.aureus*, *S.epidermidis* ที่เวลา 0,45,90 วันตามลำดับ^(6,7,8)

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อประเมินและเปรียบเทียบความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาของตำรับยา 4% erythromycin gel

กรอบแนวคิดการวิจัย



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่มีความคงสภาพ และมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อสิวได้ภายในระยะเวลาที่กำหนด

2. ทีมสหสาขาวิชาชีพมีความมั่นใจในคุณภาพด้านความคงตัวทางกายภาพ เคมี และประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อสิวของตำรับยา 4% Erythromycin gel และมีตำรับยาทางด้านจุลชีพเฉพาะที่ เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาเพิ่มขึ้นตามแนวทางมาตรฐานในการรักษาสิว

ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย⁽⁹⁾

แบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการเกิดสิว คือ *Propionibacterium acnes* (*P.acne*), *S.aureus*, *S.epidermidis* สำหรับข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่เลือกศึกษาใน *S.aureus*, *S.epidermidis* ไม่ศึกษาในเชื้อแบคทีเรีย *P.acne* เนื่องจากเชื้อนี้เจริญเติบโตช้า ใช้เวลาในการเพาะเลี้ยงอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ต้องใช้อาหารพิเศษเพื่อช่วยให้เชื้อเจริญรวดเร็วขึ้น การเพาะเชื้อต้องนำไปใส่ในภาชนะที่มีบรรยากาศที่ปราศจากออกซิเจน เช่น ตู้ไร้ออกซิเจน (anaerobic chamber) และหรือกระป๋องไร้ออกซิเจน (anaerobic jar) การเตรียม anaerobic jar ให้อยู่ในสภาพที่ไม่มีออกซิเจนทำได้หลายทาง วิธีหนึ่งที่ทำได้ คือ ใช้ hydrogen-carbon dioxide generator (GasPak Anaerobic jar) หรือโดยการแทนที่อากาศด้วย N_2 85%, H_2 10% และ CO_2 5% ซึ่งเป็นวิธีที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการใช้ gas generator และยังทำให้เกิดสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเพิ่มจำนวนของ anaerobe ได้รวดเร็วกว่า

ในขณะที่ *S.aureus* เป็นเชื้อที่เจริญเติบโตได้ง่ายจึงไม่ต้องการอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษ สามารถขึ้นได้ดีแม้บนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดธรรมดาที่สุด จัดเป็นแบคทีเรียที่มีความทนทานมาก เป็นพวก facultative เจริญเติบโตได้ดีที่ 37°C แต่สามารถเจริญเติบโตได้ในอุณหภูมิระหว่าง 8-48°C สร้าง pigment ได้ดีที่ 25°C

สำหรับ *S.epidermidis* นั้นสามารถเติบโตได้ง่ายโดยวางบนผิวหน้าอาหารเลี้ยงเชื้อ nutrient agar (NA) ในจานเพาะเชื้อที่เตรียมไว้โดยให้ห่างจากขอบจานเพาะเชื้อ 15 มิลลิเมตร บ่มเชื้อที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้ววัดขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (inhibition zone)

นิยามศัพท์เฉพาะ

เพื่อให้เข้าใจความหมายของคำที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ตรงกัน ผู้วิจัยได้นิยามความหมายของคำต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับกรวิจัยครั้งนี้ ดังนี้

- ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย หมายถึง ฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus*, *S.epidermidis* ที่ทำให้เกิดสิว
- เจล (gel) หมายถึง เจลเฟสเดี่ยว (single phase gel) ใช้สารก่อกเจลเป็น hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)
- ระยะเวลา หมายถึง ระยะเวลาที่ใช้ทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่เวลา 0, 45 และ 90 วัน
- อุณหภูมิที่เก็บรักษา หมายถึง ทำการทดลองเก็บยาที่อุณหภูมิ 4°C, อุณหภูมิห้อง, และอุณหภูมิ 45°C
- แสง หมายถึง แสงจากหลอดฟลูออเรสเซนต์ชนิด cool white ขนาด 40 วัตต์ โดยวางห่างจากตำรับที่ต้องการทดสอบเป็นระยะทาง 40 เซนติเมตร จากหลอดไฟ ภายใต้อุณหภูมิห้อง⁽⁵⁾
- ความคงสภาพทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียม หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมมี สีและกลิ่นของตำรับไม่เปลี่ยนแปลงไปจากตอนตั้งตำรับเมื่อทดสอบในสภาวะที่แตกต่างกัน
- ความคงสภาพทางเคมีของผลิตภัณฑ์ยาเตรียม หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมมีค่า pH ของตำรับไม่เปลี่ยนแปลงไปจากตอนตั้งตำรับเมื่อทดสอบในสภาวะที่แตกต่างกัน

-ความคงสภาพทางจุลชีววิทยาของผลิตภัณฑ์ยาเตรียม หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมมีความสามารถในการยับยั้งเชื้อ *S.aureus* และ *S.epidermidis* ไม่เปลี่ยนแปลงจากตอนตั้งตำรับ เมื่อระยะเวลาผ่านไปที่อุณหภูมิห้อง

บทที่ 2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาเรื่อง ตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อใช้รักษาสิว : การประเมินความคงสภาพและฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิว ได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

สิว คือ การอักเสบของหน่วยรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) โดยมากมักเป็นบริเวณหน้า คอ และลำตัวส่วนบน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีต่อมไขมันขนาดใหญ่อยู่หนาแน่น ถึงแม้ว่าสิวจะเป็นโรคที่ไม่รุนแรง แต่สิวก่อให้เกิดความกังวลด้านบุคลิกภาพ สิวจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ผิวหนัง สิวจะปรากฏอาการในผู้หญิงช่วงอายุ 14-17 ปี และในผู้ชายช่วงอายุ 16-19 ปี ความรุนแรงของสิวจะมากขึ้น 3-5 ปี หลังจากเริ่มเป็นสิว และมักหายไปในช่วงอายุ 20-25 ปี ร้อยละ 85 ของผู้เป็นสิวจะเป็นชนิดไม่รุนแรง มีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นสิวลักษณะรุนแรง⁽²⁾ ซึ่งแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการเกิดสิว ได้แก่ *Propionibacterium* หรือ *Corynebacterium* เป็น anaerobic พบได้ทั่วไปตามผิวหนัง ผผ ขน ช่องปาก ใน closed comedone มี *P.acne* มากกว่าใน open comedone ในขณะที่ open comedone มี *Pityrosporum* และ cocci มากกว่า closed comedone เนื่องจากเชื้อพวก aerobes รวมตัวกันอยู่ที่บริเวณปากรูขุมขนและส่วนใหญ่เป็นพวก cocci ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ลึกลงไปในห้องขุมขนเป็นพวก diphtheroids รวมทั้งเชื้อที่ทำให้เกิดฝีหนองได้แก่ *S.aureus* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก พบตามผิวหนัง กรดไขมันจากต่อมเหงื่อ และต่อมไขมันจากผิวหนัง บริเวณใบหน้าหรือผิวหนัง มักพบ *S.epidermidis* ซึ่งถ้าสิวก่อให้เกิดการติดเชื้อเพิ่ม จะทำให้สิวลักษณะรุนแรงขึ้นและมีหนอง⁽⁸⁾

การวินิจฉัย อาการแสดง และลักษณะทางคลินิก⁽³⁾

ลักษณะทางคลินิกของสิว บริเวณที่พบสิวลได้บ่อย คือ ใบหน้า รองลงมา คือ คอ หลังและอกส่วนบน แบ่งลักษณะสิวลได้ 2 ลักษณะ คือ

- ชนิดไม่อักเสบ คือ สิวที่เกิดจากการอุดตันของรูขุมขน เรียกว่า comedone (Ductal hypercornification) มี 2 ชนิด คือ closed comedone เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งสีขาวจะเห็นชัดขึ้นเมื่อดึงผิวหนังให้ตึงหรือโดยการคลำ, open comedone เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งคล้าย closed comedone แต่ตรงยอดมีรูเปิดและมีก้อนสีดำอุดอยู่
- ชนิดอักเสบ ได้แก่ papule ตุ่มสีแดงขนาดเล็ก, pustule ได้แก่ superficial และ deep pustule, nodule ก้อนสีแดงภายในมีหนองปนเลือด บางครั้งอาจเป็นหลายหัวติดกัน, cyst ก้อนนูนแดง นิ่ม ภายในมีหนองปนเลือด เมื่อสิวลหายอาจจะเหลือร่องรอยได้หลายแบบ ได้แก่ รอยแดง, รอยดำ, หลุมแผลเป็น, แผลเป็นนูน

แนวทางการรักษาสิวลมาตรฐาน แบ่งตามระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ

1. สิวเล็กน้อย (mild acne) มีหัวสิวลไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่ หรือมีสิวลอักเสบ (papule, pustule) ไม่เกิน 10 จุด
2. สิวปานกลาง (moderate acne) มี papule และ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และหรือ มี nodule น้อยกว่า 5 จุด
3. สิวรุนแรง (severe acne) มี papule และ pustule มากมาย มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมาก หรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหล มี sinus tract

หลักในการรักษาสิวล ขึ้นกับความรุนแรงของสิวล รอยแผลเป็นที่เกิดขึ้นและผลกระทบต่อสภาวะจิตใจของผู้ป่วยเป็นเกณฑ์ตัดสินใจในการรักษา และต้องอธิบายถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้น การดำเนินไปของโรคสิวล สิวจะเริ่มดีขึ้นในเวลาประมาณ 2-3 เดือน และจะดีขึ้นมากในเวลา 4-8 เดือน และวิธีการปฏิบัติตัวระหว่างการรักษา เช่น การทำความสะอาดใบหน้า การหลีกเลี่ยงเครื่องสำอาง⁽³⁾

การรักษาสิวโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacologic therapy)

จากการที่สิวมักเป็นในช่วงอายุตั้งแต่วัยรุ่น และจะค่อยๆ ดีขึ้นได้ การเป็นสิวเพียงเล็กน้อยอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยา มีความเข้าใจคลาดเคลื่อนหลายประการเกี่ยวกับการดูแลรักษาสิว เช่น การจัดหน้าด้วยผลิตภัณฑ์ขัดผิว (scrubbing agent) หรือการล้างหน้าบ่อยๆ ไม่ได้ทำให้ลดการเกิดสิวเนื่องจากการเกิดสิวอยู่ในระดับที่ลึก คือ การอักเสบในรูขุมขน (follicle) และต่อมไขมัน (sebaceous gland) และยังสามารถทำให้เกิดการระคายเคืองผิว การล้างหน้าด้วยสบู่หรือน้ำช่วยลดปริมาณไขมัน (sebum) ตลอดจนแบคทีเรียบนผิวหนังได้ แต่ก็มีผลเพียงเล็กน้อยกับรูขุมขน รวมทั้งการใช้ผลิตภัณฑ์ชำระล้างต่างๆ ควรระวังเกี่ยวกับการระคายเคืองและการเกิดผิวแห้ง ซึ่งจะกระตุ้นให้ผิวหนังสร้างไขมันมากขึ้น ดังนั้นควรเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่อ่อนโยนและไม่ทำให้ผิวแห้งเป็นหลัก

การใช้ยารักษาสิว (Pharmacologic therapy)

การใช้ยารักษาสิว มีเป้าหมายสำคัญคือป้องกันการเกิดสิว กำจัดสิวที่เกิดขึ้น ลดการผลิตไขมันจากต่อมไขมัน เร่งให้การอักเสบหายเร็วขึ้น และรักษาแผลเป็นให้ดูดีขึ้น โดยการรักษาสิวด้วยการใช้นั้นมีดังนี้

1. การใช้ยาทาหรือการรักษาเฉพาะที่
2. การรับประทานยารักษาสิว
3. การใช้ยาฉีด ใช้ในกรณีการรักษาสิวชนิดที่มีความรุนแรงมาก เช่น มีถุงหนอง
4. การรักษาโดยใช้เครื่องมือ เช่น เครื่องกดหัวสิว

ในการรักษาสิวสำหรับสิวเล็กน้อยและปานกลาง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่เป็นสิว ได้รับการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ แบ่งเป็น 7 กลุ่ม ตามหลักฐานและระดับคำแนะนำ ดังนี้

- | | |
|---|------------------------------------|
| 1. Benzoyl peroxide 2.5%–5% | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 2. Topical retinoids 0.01%–0.1% | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 3. Clindamycin 1% solution | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 4. Erythromycin 2%–4% solution หรือ gel | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 5. Salicylic acid | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) |
| 6. Azelaic acid | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C) |
| 7. Sulfur, Resorcinol | (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C) |

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยารักษาสิวชนิดยาทาเฉพาะที่

ยาทารักษาสิว	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา				ผลข้างเคียง และอาการ ไม่พึง ประสงค์	การใช้ในหญิง ตั้งครรภ์และ ให้นมบุตร	วิธีใช้และคำแนะนำ ในการใช้
	antimicrobi	Anti- inflammator	Decreased	Keratolytic/ comedolytic			
1. Benzoyl peroxide 2.5% - 5%	+++	++	-	+	ผิวแห้ง และ ระคายเคือง โดยเฉพาะ บริเวณผิว อ่อนบาง	Pregnancy risk factor : C	ควรเริ่มใช้ยาที่ความ เข้มข้นต่ำๆก่อน หรืออาจ ใช้วันเว้นวัน แล้วเพิ่มเป็น ทุกวัน และวันละ 2 ครั้ง ไม่ควรใช้เกินวันละ 2 ครั้ง และเมื่อมีอาการ ระคายเคืองควรหยุดยา และ ล้าง ออก ทิ้ง ที่ เริ่มแรกที่ใช้ยา อาจทาทิ้ง ไว้ 15 นาทีแล้วล้างออก เมื่อใช้ไปสักระยะไม่มีการ ระคายเคืองแล้วจึงไม่ต้อง ล้างออก
2. Topical retinoids 0.01% - 0.1%	-	+	-	+++	ระคายเคือง ผิว ผิวแดง (Erythema) และหลุด ลอก (peeling)	Pregnancy risk factor : C ไม่มี หลักฐานแน่ชัด ว่าก่อให้เกิด ทารกวิรูป โดย การใช้แบบ ภายนอกนี้ไม่ พบว่ามีผลต่อ ระดับยาใน พลาสมา การใช้ ในหญิงตั้งครรภ์ ควรพิจารณา ความเสี่ยงและ ประโยชน์ที่ ได้รับโดยทั่วไป ไม่แนะนำให้ใช้ โดยเฉพาะการ ตั้งครรภ์ 3 เดือนแรก หญิง ที่มีแนวโน้มจะ	การระคายเคืองแปรผัน ตามลักษณะผิว โดยผิว แพ้ง่าย หรือผิวแห้ง มี แนวโน้มระคายเคือง มากกว่า รูปแบบของยาแบบครีม ก่อให้เกิดการระคายเคือง น้อยกว่า การใช้ topical retinoids ก่อนนอน ควรคู่กับ Benzoyl peroxide ตอน เช้าเพิ่มประสิทธิภาพใน การรักษาสิว หลีกเลี่ยงแสงแดด หรือ ทายาป้องกันแสงแดด

ยาทารักษาสิว	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา				ผลข้างเคียง	การใช้ในหญิง	วิธีใช้และคำแนะนำ
						ตั้งครรภ์และ ไม่ได้คุมกำเนิด ในหญิงให้นม บุตร ไม่ทราบ แน่ชัดว่ายาขับ ออกทางน้ำนม หรือไม่ ควร ระมัดระวังการ ใช้ โดยเฉพาะไม่ ควรทายาบริเวณ หน้าอก	
3.Clindamycin 1% solution	+++	+	+	+	แพ้ระคาย เคือง	Pregnancy risk factor : B	ทาบริเวณที่เป็นวันละ 2 ครั้ง
4.Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel	+++	+	+	+	แพ้ระคาย เคือง	Pregnancy risk factor : B	ทาบริเวณที่เป็นวันละ 2 ครั้ง
5.Salicylic acid	-	-	-	+	ระคายเคือง บวมแดง ผิวหนัง	Pregnancy risk factor : C	ทาบริเวณที่เป็นวันละ 1-2 ครั้ง
6.Azelaic acid	++	+	+	++	ระคายเคือง แสบร้อนคัน	Pregnancy risk factor : B	ทาบริเวณที่เป็นวันละ 2 ครั้ง บนผิวที่แห้งและ สะอาด และนำมาใช้ ภายหลังการอักเสบของ สิวเพื่อลดรอยดำจากการ เกิดสิว (hyperpigmentation) จาก คุณสมบัติที่เป็น skin- lightening
7.Sulfur, Resorcinol	-	-	-	+	แพ้ระคาย เคือง	ไม่แนะนำให้ใช้ ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร	ทาบริเวณที่เป็นวันละ 1-2 ครั้ง

หมายเหตุ - No activity; + low activity; ++ moderate activity; +++ high activity

การรักษาโดยใช้ยารับประทาน ได้แก่การใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ได้แก่ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tetracycline, doxycycline, และ macrolide ยาปฏิชีวนะนั้นที่มีใช้ในสิวะระดับความรุนแรงปานกลาง ซึ่งมีตุ่มหนอง pustular หรือตุ่มแดงใหญ่ลักษณะ nodule เพื่อลด *Propionibacterium acnes* ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides ที่มี

การใช้เพื่อรักษาสิวได้แก่ erythromycin, azithromycin, clindamycin ส่วน co-trimoxazole มีที่ใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย tetracycline หรือ erythromycin

ยารับประทานอีกชนิดที่มีการใช้กันแพร่หลายคือ oral retinoid เช่น isotretinoin ใช้ในรายที่เป็นสิวะระดับรุนแรงประกอบด้วยตุ่มแดงใหญ่หรือตุ่มหนองขนาดใหญ่ เป็น treatment of choice ใน severe nodulocystic acne หรือในรายที่ใช้ยารักษาสิวะทั่วไปไม่ได้ผล

มีการใช้ฮอร์โมนเพศที่มีฤทธิ์ antiandrogen ในการรักษาสิวในเพศหญิง ได้แก่ cyproterone acetate รวมทั้งการใช้ spironolactone เนื่องจากมีฤทธิ์ antiandrogen และมีการรักษาโดยใช้ยาฉีด เช่น การฉีด steroid suspension เข้าไปใน cystic lesion เช่น triamcinolone acetonide (2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

งานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จัดหาและผลิตยาทาเฉพาะที่ทั้ง 7 กลุ่มดังกล่าว ให้บรรจุอยู่ในบัญชียาของสถาบันราชประชาสมาสัย ปัจจุบันเหลือเพียง 6 กลุ่ม ที่มีใช้ในการรักษาผู้ป่วยสิวะ เนื่องจากรายการยา Eryacne® gel ที่มีหลักฐานระดับ 1 คำแนะนำระดับ A ที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปยกเลิกจำหน่าย จึงเตรียมตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อทดแทนผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด โดยเตรียมเป็นรูปแบบเจลเฟสเดียว

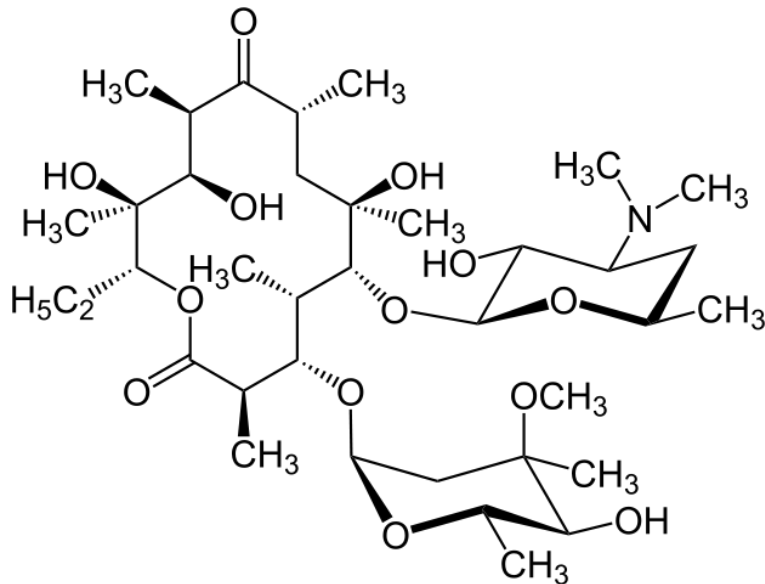
การตั้งตำรับเจนนั้นประกอบไปด้วยอนุภาคของสารอนินทรีย์ขนาดเล็ก (small inorganic particle) หรือสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลใหญ่ กระจายอยู่โดยมีลักษณะเป็นโครงสร้างที่มีตัวกลางทำกระจายที่เป็นของเหลวแทรกอยู่ภายในโครงสร้างนั้น เจลแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ 1. เจลเฟสเดียว (single-phase gel) ประกอบด้วยสารอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่กระจายอยู่ในตัวกลางของเหลว และไม่ปรากฏขอบเขตระหว่างอนุภาคและของเหลว ตัวอย่างสารที่ใช้ เช่น carboxymethylcellulose, tragacanth, gelatin เจลเฟสเดียวมีการใช้ทั้งในทางยาและเครื่องสำอาง และมักใช้ภายนอกร่างกาย (external use) เนื่องจากคุณสมบัติ เช่น กึ่งแข็ง ใส ทาได้ง่าย และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาครีมหรือยาขี้ผึ้ง ปัจจุบันมีตำรับที่ใช้ทางตา ทางผิวหนัง ใช้เป็นสารหล่อลื่นสำหรับสายสวน และใช้ในการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เป็นต้น 2. เจลสองเฟส (single-phase system) ประกอบด้วยสารอนินทรีย์ที่มีขนาดเล็กละเอียดจับรวมกลุ่มกันเป็นฟล็อกคูล (flocule) หรือมีแรงยึดกันอย่างอ่อน ๆ มักมีคุณสมบัติของระบบ คือ คินรูปช้า (thixotropy) คือมีการเปลี่ยนสภาพเป็นเจล-ซอล (gel-sol transformation) ที่อุณหภูมิคงที่ โดยมีลักษณะของโครงสร้างที่แข็งแรงกว่าหรือมีความหนืดสูงขณะวางทิ้งไว้ (gel) เมื่อเขย่าโครงสร้างจะถูกทำลายเป็นของเหลวไหลได้ (sol) และเมื่อวางทิ้งไว้ระยะเวลาหนึ่งจะกลับมาจับตัวกันเป็นโครงสร้างใหม่อีก ดังนั้นก่อนใช้จึงควรเขย่าเพื่อให้อนุภาคกระจายอย่างสม่ำเสมอ และควรติดตามเตือนให้เขย่าขวดก่อนใช้ เช่น Aluminium Hydroxide Gel USP และถ้าอนุภาคกระจายตัวใหญ่ขึ้นเรียกเป็น magma หรือ milk เช่น Bentonite Magma⁽⁴⁾

การตั้งตำรับเจลเฟสเดียว

เนื่องจากเจลมีคุณสมบัติ กึ่งแข็ง ใส ทาได้ง่าย และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาครีมหรือยาขี้ผึ้ง โดยตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่เตรียมขึ้นจัดเป็นชนิด เจลเฟสเดียว (single-phase gel)

คุณสมบัติทางเคมีของตัวยาคัญ Erythromycin นั้น ผลิตจากเชื้อ *Streptomyces erythreus* จัดอยู่ในกลุ่มยาปฏิชีวนะ Macrolides ที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย กลไกการออกฤทธิ์ มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยแทรกซึมผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรียและจับกับ 50S ribosome subunit จึงยับยั้งการเคลื่อนย้าย (translocation) ของ aminoacyl transfer RNA ที่มีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีน⁽¹⁰⁾ องค์ประกอบส่วน

ใหญ่เป็น erythromycin A โดยลักษณะทางกายภาพ เป็นผงหรือผลึกสีขาว หรือเหลืองเล็กน้อย และสามารถดูดความชื้นได้เล็กน้อย^(10,11) ยามีความสามารถในการละลายได้เล็กน้อยในน้ำ และละลายได้เพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น การละลายใน alcohol คือ 1:5 ส่วน, ละลายได้ดีใน chloroform, methyl alcohol และ hydrochloric acid โดยสารละลายของ Erythromycin ในน้ำนั้น มีค่า pH 8-10.5 ค่าแนะนำการเก็บรักษา ยา ต้องเก็บในภาชนะปิด แน่นสนิท เก็บให้พ้นแสง อุณหภูมิไม่เกิน 30°C



ภาพที่ 1 : โครงสร้างยา Erythromycin

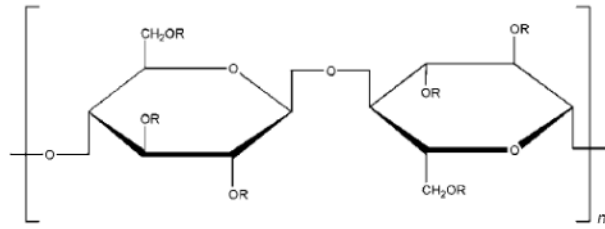
คุณสมบัติของ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)⁽¹⁰⁾

ชื่อพ้อง : Benecel MHPC; E464; hydroxypropyl methylcellulose; HPMC; Methocel; methylcellulose propylene glycol ether ; methyl hydroxypropylcellulose; Metolose; Tylopur

ลักษณะภายนอก เป็นผงแกรนูลหรือเส้นใยสีครีมขาว ไม่มีรส ไม่มีกลิ่น

หน้าที่ : สารเพิ่มความหนืด (viscosity-increasing agent), สารเคลือบ (coating agent), สารก่อฟิล์ม (film former) , พอลิเมอร์ควบคุมการปลดปล่อยยา (rate-controlling polymer for sustained), สารเพิ่มความคงตัว (stabilizing agent), สารแขวนตะกอน (suspending agent), สารยึดเกาะ (tablet binder)

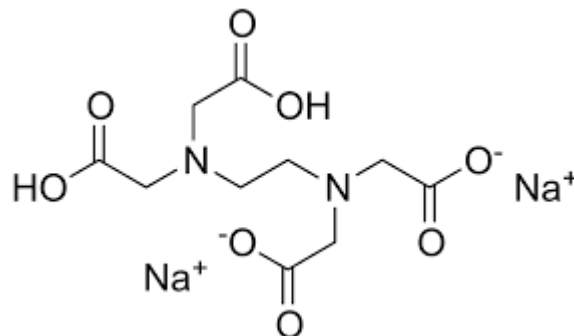
การประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมและเทคโนโลยีนำส่งยา : HPMC ถูกนำมาใช้แพร่หลายในตำรับยารับประทาน ยาตา และยาใช้ภายนอก ยารับประทานจะนิยมใช้ HPMC เป็นสารยึดเกาะ สารเคลือบ และสารก่อเมทริกซ์ ส่วนรูปแบบยาออกฤทธิ์เนิ่น ถ้าใช้เป็นสารยึดเกาะจะใช้เวลาความเข้มข้น 2-5% ในกรณีของ HPMC ที่มีความหนืดสูงจะนิยมนำไปใช้เป็นสารชะลอการปลดปล่อยยา โดยใช้ความเข้มข้น 10-80% ของตำรับยาเม็ดหรือแคปซูล HPMC ยังใช้เป็นสารเพิ่มความเข้มข้น (thickening agent) ในตำรับยาใช้ภายนอก เมื่อเปรียบเทียบกับ methylcellulose จะพบว่า HPMC มีความใสกว่าและมีเส้นใยที่ไม่ละลายน้อยกว่า ดังนั้นจึงนิยมใช้ HPMC ในตำรับยา โดยใช้ที่ความเข้มข้น 0.45-1.0% w/w นอกจากนี้ HPMC ยังใช้เป็นสารก่ออิมัลชัน, สารช่วยแขวนตะกอน และสารเพิ่มความคงตัวในตำรับเจลและ ointment



ภาพที่ 2 : โครงสร้าง Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)

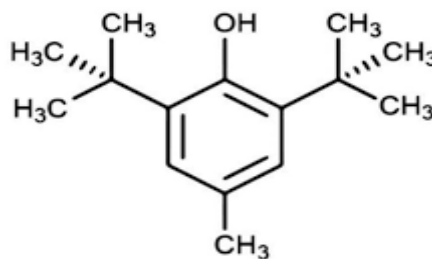
ขั้นตอนหลักในการเตรียมเจลชนิดเฟสเดียว คือ นำน้ำในตำรับแบ่งเป็น 2 ส่วน โดยส่วนที่ 1 ทำการโปรยสารก่อเจล โดยใช้ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) จนขึ้นเป็นรูปเจลแล้วปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 6-7 เนื่องจากความเป็นกรด-ด่างของตำรับสามารถเร่งอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญได้ โดยทั่วไปยาจะคงตัวที่ค่า pH ในช่วง 4-8 ต้องมีการปรับความเป็นกรด-ด่างของตำรับให้เหมาะสมกับยาแต่ละตัว เพื่อป้องกันการสลายตัวของยา ดังนั้นจึงควรเตรียมตำรับให้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม โดยการหยดสารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นด่างลงไป และน้ำในส่วนที่ 2 นำมาละลายส่วนประกอบอื่นในตำรับ หลังจากนั้นเทส่วนที่ 2 ลงในเจล ผสมให้เข้ากันแล้วจึงเติมสารกันเสีย เป็นลำดับสุดท้ายพร้อมแต่งสีและกลิ่น⁽⁴⁾ และสามารถตั้งตำรับได้จากการใช้เคมีภัณฑ์ที่มีอยู่ในบัญชีของสถาบันราชประชาสมาสัย (ภาคผนวก : ตารางที่ 1)

คุณสมบัติของ Disodium EDTA ทำหน้าที่เป็นสารคีเลต(chelating agent) ในตำรับ สามารถจับประจุในน้ำโดยการจับกับแร่ธาตุประจุบวก(แร่ธาตุส่วนใหญ่)⁽¹⁰⁾



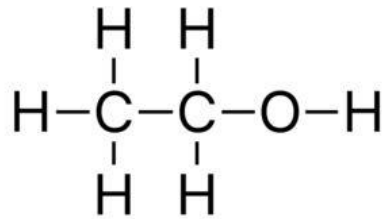
ภาพที่ 3 : โครงสร้าง Disodium EDTA

คุณสมบัติของ Butylated hydroxytoluene (BHT) ใช้เป็นสารต้านออกซิเดชั่น (antioxidant)⁽¹⁰⁾



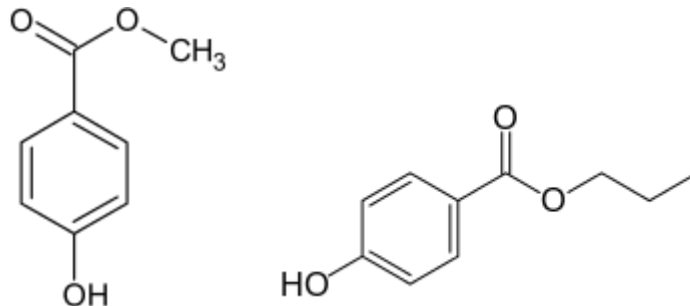
ภาพที่ 4 : โครงสร้าง Butylated hydroxytoluene (BHT)

คุณสมบัติของ Ethanol เป็นตัวทำละลาย⁽¹⁰⁾ สามารถละลายน้ำได้ดี



ภาพที่ 5 : โครงสร้าง Ethanol

คุณสมบัติของ Methyl paraben และ Propyl paraben เป็นสารกันเสียที่ใช้ด้านการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์อย่างแบคทีเรียและเชื้อรา⁽¹⁰⁾



ภาพที่ 6 : โครงสร้าง Methyl paraben (ซ้าย) , Propyl paraben (ขวา)

หลังกระบวนการตั้งตำรับยาเตรียมที่สนใจศึกษาเสร็จแล้วนั้น ต้องศึกษาถึงความคงสภาพทางกายภาพ ที่สภาวะต่างๆ จากคุณสมบัติทางเคมีของตัวยา Erythromycin ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วนั้น ตามคำแนะนำการเก็บรักษา ยา ต้องเก็บในภาชนะปิดแน่นสนิท เก็บให้พ้นแสง อุณหภูมิไม่เกิน 30°C นั้น จึงต้องทำการศึกษาถึงสภาวะการเก็บภายใต้แสง เพื่อทดสอบว่าแสงส่งผลต่อความคงตัวของตำรับ และความคงสภาพทางจุลชีววิทยาโดยทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดลิวว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S.aureus*, *S.epidermidis* ที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิดสิว ด้วยวิธี agar disc diffusion เพื่อหาขนาดของบริเวณโซนใสรอบๆ แผ่นยา ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้^(5,6,7,8,12,13)

ปัญหาความคงสภาพและการทดสอบความคงสภาพ⁽¹³⁾

ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา (Stability) หมายถึง ขอบเขตหรือความสามารถของยาหรือผลิตภัณฑ์ที่จะรักษาสภาพทั้งคุณสมบัติทางเคมี ทางกายภาพ ทางชีวภาพ ผลการรักษา และความเป็นพิษ ให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บรักษาและการใช้งาน เมื่อเก็บในสภาพและภาชนะตามที่ระบุไว้ มีความสำคัญในทุกขบวนการที่เกี่ยวข้อง เริ่มตั้งแต่กระบวนการผลิตจนถึงสภาวะเก็บรักษาในโรงงานที่ผลิต ในรถที่ขนส่ง ในร้านยา และสภาพแวดล้อมที่พิกอาศัยของผู้บริโภค ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา สื่อความหมายได้หลายอย่าง ความหมายที่ใช้กันมากที่สุด คือ ความคงสภาพทางเคมีของตัวยาสำคัญ อย่างไรก็ตามความคงสภาพของยาไม่ได้ขึ้นกับตัวยาสำคัญเพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเภสัชกรรมอื่น ๆ ด้วย เช่น สีของเม็ดยา ความแข็งของเม็ดยา การละลายของยา เป็นต้น ดังนั้นการตรวจสอบความคงสภาพของยา จึงต้องตรวจสอบคุณสมบัติอื่นๆของยาด้วย

แนวทางการตรวจสอบความคงสภาพของยา สภาวะที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพของยา ทำการศึกษาอย่างน้อย 2 สภาวะ ได้แก่

1. สภาวะเร่ง (Accelerated storage condition) เป็นการศึกษาเพื่อที่จะเร่งปฏิกิริยาการสลายตัวหรือการเปลี่ยนแปลงทางเคมีหรือฟิสิกส์ของยา โดยการเก็บตัวอย่างที่ทดสอบในสภาวะที่รุนแรงมากกว่าความเป็นจริง วัตถุประสงค์ในการที่จะหาตัวแปรทางจลนศาสตร์ เพื่อที่จะทำนายระยะเวลาของการสั้นอายุของยาโดยประมาณ และจะทำการศึกษาความคงสภาพที่อุณหภูมิ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ช่วงเวลาการศึกษาความคงสภาพตามขนาดการผลิตดังนี้

1.1 ขนาดการผลิตเล็กหรือในระดับห้องปฏิบัติการ ช่วงเวลาของการศึกษาความคงสภาพ 0, 1, 3 และ 6 เดือน

1.2 ขนาดการผลิตในระดับทดลองผลิตหรือในระดับผลิตจริง ช่วงเวลาของการศึกษาความคงสภาพ 0, 3 และ 6 เดือน

2. สภาวะการเก็บรักษาจริง (Real time Storage condition) เป็นการศึกษาความคงสภาพ เพื่อที่จะยืนยันถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ตลอดระยะเวลาที่นำออกจำหน่าย จะทำการศึกษาความคงสภาพที่อุณหภูมิ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ช่วงเวลาของการศึกษาความคงสภาพจะแบ่งเป็น 0, 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน และทุกปีจนกว่าจะสิ้นอายุ

ความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา แบ่งเป็นประเภทต่างๆ ได้ดังนี้

1. ความคงสภาพทางเคมี หมายถึง การที่ผลิตภัณฑ์จะต้องมีตัวยาสำคัญอยู่ครบตามปริมาณที่บ่งไว้ในฉลากเภสัชภัณฑ์ที่มีความคงสภาพทางเคมี หมายถึง สูตรตำรับที่ไม่เกิดการสลายตัวทางเคมีขององค์ประกอบทุกชนิดในตำรับ อันได้แก่ ตัวยาสำคัญ สารกันเสีย รวมถึงสารช่วยอื่น ๆ หากเกิดการสลายตัวทางเคมีจะส่งผลต่อทั้งลักษณะทางกายภาพและลักษณะความคงตัวของผลิตภัณฑ์ ซึ่งการทดสอบทางด้านเคมี (Chemical test) ทำการทดสอบให้หัวข้อ ดังนี้

- ปริมาณของตัวยาสำคัญ (Content)
- ปริมาณสารกันเสีย (Preservative) หรือสาร Antioxidant
- ปริมาณของสารปนเปื้อน และสารสลายตัว (Impurity and Degradation product)

กลไกการสลายตัวทางเคมี

1. ไฮโดรไลซิส (Hydrolysis)

ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสคือการเกิดการสลายตัวได้ด้วยน้ำ เกิดจากโมเลกุลของน้ำทำปฏิกิริยากับอนุภาคของตัวยาสที่ละลายอยู่ในน้ำ โดยหมู่ฟังก์ชันของโครงสร้างทางเคมีที่พบการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้บ่อย ได้แก่

- esters ตัวอย่างยาเช่น aspirin, alkaloids, dexamethasone sodium phosphate, nitroglycerin, procaine
- lactones ตัวอย่างยาเช่น pilocarpine, spironolactone
- amides ตัวอย่างยาเช่น chloramphenicol, procainamide
- lactams ตัวอย่างยาเช่น penicillins, cephalosporins
- malonic ureas ตัวอย่างยาเช่น barbiturates

2. ออกซิเดชัน (oxidation)

ปฏิกิริยาออกซิเดชัน เกิดจากการที่ระบบสูญเสียอิเล็กตรอน (electrons) หรือสูญเสียอะตอมของไฮโดรเจน โดยหมู่ฟังก์ชันของโครงสร้างทางเคมีที่พบการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้บ่อย ได้แก่

- hydroxyl bonded aromatic ring ตัวอย่างยาเช่น catecholamines (dopamine), morphine

- conjugated dienes ตัวอย่างยาเช่น vitamin A, unsaturated free fatty acid
- heterocyclic aromatic rings ตัวอย่างยาเช่น pyrantel, pyrimidine
- nitroso and nitrite derivatives
- aldehydes ตัวอย่างยาเช่น flavoring agents

3. การเสื่อมสลายด้วยแสง (photochemical decomposition, photolysis)

ยาอาจเกิดการเสื่อมสลายตัวจากแสงได้ โดยเรียงลำดับแสงที่ทำให้ยาเกิดการสลายตัวจากมากไปน้อย ได้แก่ ultraviolet, visible และ infrared ตามลำดับ ซึ่งพิจารณาได้จากพลังงานที่แสงแต่ละชนิดปลดปล่อยออกโดยแสงที่ปลดปล่อยพลังงานออกมาจะสามารถทำให้ยาเสื่อมสลายได้มากเช่นกัน ตัวอย่างยาที่เกิดการเสื่อมสลายตัวได้ด้วยแสง ได้แก่ nifedipine, nitroprusside, riboflavin, และ phenothiazines

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสื่อมสลายทางเคมี และการป้องกันผลกระทบที่เกิดขึ้น

1. ความเป็นกรด-ด่าง (pH)

ความเป็นกรด-ด่างของสารละลาย สามารถเร่งอัตราการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญได้ โดยทั่วไปยาจะคงตัวที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง ในช่วง pH 4-8 ดังนั้นจึงต้องมีการปรับความเป็นกรด-ด่างของสารละลายให้เหมาะสมกับยาแต่ละตัว เพื่อป้องกันการสลายตัวของยา ตัวอย่างเช่น ยา aspirin สามารถคงตัวได้ดีที่สุดที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง 2.4 แต่พบว่าหากค่าความเป็นกรด-ด่างมากกว่า 10 ขึ้นไป ยา aspirin จะมีอัตราการสลายตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงควรเตรียมตำรับให้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม

2. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complexation)

หากตัวยาสำคัญเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวยาอื่นหรือสารช่วยในตำรับ จะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสและออกซิเดชันได้ ตัวอย่างเช่น สารประกอบเชิงซ้อนของ caffeine กับยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics) เช่น benzocaine และ tetracaine สามารถลดอัตราการสลายตัวที่เกิดจากการสัมผัสกับน้ำได้

3. สารลดแรงตึงผิว (surfactant)

หากใช้สารลดแรงตึงผิวไม่ว่าจะเป็นชนิด ไม่มีประจุ ประจุบวก หรือประจุลบ เติมลงในสารละลายของยาจนเกิดเป็นไมเซลล์ (micelle) ยาจะถูกกักเก็บเข้าไปอยู่ภายในไมเซลล์ ทำให้ตัวยาสำคัญไม่สัมผัสกับสารที่จะเร่งอัตราการเกิดไฮโดรไลซิส จึงลดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้

4. โลหะหนัก

โลหะหนักเช่น ทองแดง (copper) เหล็ก (iron) โคบอลต์ (cobalt) และนิกเกิล (nickle) สามารถเร่งอัตราการเกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ทำให้เพิ่มอัตราการสลายตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ อย่างไรก็ตามเราสามารถป้องกันได้โดยใช้สารคีเลต (chelating agent) ซึ่งสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนัก ทำให้ป้องกันไม่ให้โลหะหนักไปเร่งการเสื่อมสลายของปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ ตัวอย่างของสารคีเลต ได้แก่ ethylenediamine tetracetic acid (EDTA) , Citric acid และ tartaric acid เป็นต้น

5. ตัวทำละลาย

ตัวทำละลายในทางเภสัชกรรมไม่ได้จำกัดแค่น้ำเพียงอย่างเดียว แต่อาจประกอบด้วยตัวทำละลายอินทรีย์อื่น ๆ ที่เข้ากับน้ำได้ เช่น เอทานอล กลีเซอรอล เป็นต้น ซึ่งการใช้ตัวทำละลายผสมจะทำให้ค่าคงที่ไดอิเล็กตริก (dielectric constant) ซึ่งเกี่ยวข้องกับความสามารถในการละลายของตัวทำละลายเปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลต่อความคงตัวของสารละลาย หรือตัวยาสำคัญอาจเกิดปฏิกิริยาบางชนิดกับตัวทำละลายได้ การเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมจะสามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยา เช่น ไฮโดรไลซิส ได้ โดยหากตัวยาสำคัญเสื่อมสลายได้ด้วยตัวทำละลายชนิดใด ให้หลีกเลี่ยงตัวทำละลายชนิดนั้น

6. แสง

แสงอาจเร่งให้ยาสลายตัวได้เร็วขึ้น โดยเฉพาะแสง ultraviolet ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาโฟโตไลซิสได้มากกว่าแสงชนิดอื่น ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการสลายตัวของยาเนื่องจากแสง ได้แก่ ขนาดและพื้นผิวของอนุภาคยา สีและโครงสร้างของผลึกยา ความหนาของตัวอย่าง และส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ ตัวอย่างสำคัญหรือสารช่วยในตำรับที่มีความไวต่อแสงควรเก็บรักษาในภาชนะบรรจุสีชาที่มีความหนาเพียงพอต่อการป้องกันแสง หรืออาจใช้การห่อหุ้มด้วยแผ่นเปลวอลูมิเนียม (aluminium foil) เพื่อลดการสัมผัสแสง

7. อุณหภูมิ

เภสัชภัณฑ์ทุกประเภทควรเก็บรักษาในสภาวะอุณหภูมิที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการเร่งอัตราการเสื่อมสลายของตัวอย่างสำคัญจากอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงไป โดยอุณหภูมิที่แนะนำสำหรับการเก็บรักษาเภสัชภัณฑ์มี 3 สภาวะ ได้แก่ อุณหภูมิห้อง (20–25 องศาเซลเซียส) ที่เย็น (8–15 องศาเซลเซียส) และที่เย็นจัด (ไม่เกิน 8 องศาเซลเซียส) ขึ้นกับเภสัชภัณฑ์แต่ละชนิด ตัวอย่างเช่น ยานีตอินซูลิน ถ้าเก็บในตู้เย็น (2–8 องศาเซลเซียส) จะมีอายุได้ถึง 2 ปี แต่ถ้าเก็บที่อุณหภูมิห้องจะมีอายุได้ 1 เดือน แต่ในบางกรณีการเก็บยาที่อุณหภูมิต่ำ เช่น การนำยาน้ำไปเก็บในตู้เย็นจะเกิดการตกผลึกของยาทำให้ปริมาณยาลดน้อยลงเมื่อนำมาใช้

8. ความชื้น

ความชื้นหรือน้ำทำให้เกิดการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันและไฮโดรไลซิสได้ รวมถึงยังทำให้เชื้อจุลินทรีย์เจริญเติบโตได้ดี ดังนั้นจึงควรเลือกวัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันไม่ให้ความชื้นซึมผ่านเข้าไปสัมผัสกับผลิตภัณฑ์ได้ง่าย โดยวัสดุประเภทแก้วจะกันความชื้นได้ดีกว่าพลาสติก

9. ก๊าซออกซิเจนในอากาศ

ก๊าซออกซิเจนในอากาศทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับตัวอย่างบางชนิดได้ เราอาจป้องกันโดยใช้วิธีการบรรจุสารละลายยาให้เหลือพื้นที่ระหว่างสารละลายกับฝาปิดให้น้อยที่สุด เพื่อลดปริมาณอากาศให้มีน้อยที่สุด หรือใช้การเติมก๊าซเฉื่อยหรือเติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ลงไปในตำรับ เป็นต้น

2. ความคงสภาพทางกายภาพ หมายถึง คุณสมบัติทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น รูปร่างลักษณะภายนอกของยารสชาติ และการละลายไม่มีการเปลี่ยนแปลง จะทำการวิเคราะห์หัวข้อต่างๆตามรูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา หัวข้อที่ทำการวิเคราะห์ เช่น Appearance, Odor, Color test, pH, Viscosity, % Water content, Dissolution, Disintegration time, Hardness, Friability, Deliverable volume, Particulate matter เป็นต้น

3. ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา หมายถึง ผลิตภัณฑ์จะต้องคงความปราศจากเชื้อ หรือความสามารถในการต้านทานการเจริญของจุลินทรีย์ไว้ได้ในระดับที่กำหนด และประสิทธิภาพของสารต้านจุลชีพที่มีอยู่ในตำรับยังคงอยู่ในระดับที่ต้องการ

4. ความคงสภาพของประสิทธิภาพในการรักษา

5. ความคงสภาพทางพิษวิทยา หมายถึงระดับความเป็นพิษของผลิตภัณฑ์ยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง

นิยามศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับความคงสภาพยา (Drug stability)

อายุการเก็บรักษา (shelf life) หมายถึงช่วงเวลาที่ยาเภสัชภัณฑ์ยังคงอยู่บนชั้น ในภาชนะบรรจุเดิม ภายใต้สภาวะแวดล้อมปกติ และยังคงความแรงตั้งแต่แรกเริ่มไว้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ รวมถึงคงคุณลักษณะต่างๆไว้อย่างครบถ้วน การสูญเสียความแรงของตัวอย่างสำคัญไปประมาณ 10% ของปริมาณยาที่ระบุบนฉลาก (ความเข้มข้นของยาลดลงเหลือ 90%) ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดที่ยอมรับได้ ในช่วงอายุการเก็บรักษาของยานั้น

วันหมดอายุหรือวันสิ้นอายุ (expiration date) หมายถึงวันสุดท้ายที่เภสัชภัณฑ์ยังมีคุณสมบัติหรือคุณลักษณะที่ยอมรับได้ เมื่อมีการเก็บรักษาในสภาวะที่กำหนด วันหมดอายุควรปรากฏอยู่บนภาชนะที่สัมผัสยาโดยตรง และบริเวณด้านนอกของกล่องบรรจุ

เภสัชภัณฑ์ที่คงสภาพจนถึงวันหมดอายุจะมีลักษณะ ดังนี้

- ตัวยาสาคัญเสื่อมสลายไปไม่เกิน 5% ภายใน 2 ปี
- ตัวยาสาคัญเสื่อมสลายไปไม่เกิน 10% ตลอดอายุการเก็บรักษา
- หากระบุวันหมดอายุเป็น เดือน ปี ให้ถือว่าวันหมดอายุคือวันสุดท้ายของเดือนนั้น

ระยะเวลาการใช้งาน (beyond-use date) ระยะเวลาการใช้งาน จะกำหนดขึ้นเพื่อใช้กับการเตรียมยาให้แก่ผู้ป่วย เฉพาะราย โดยเริ่มนับตั้งแต่วันที่เตรียมเภสัชภัณฑ์ไปจนถึงวันที่กำหนดตามเภสัชตำรับ ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 2 แสดงระยะเวลาการใช้งานของเภสัชภัณฑ์ที่ไม่ปราศจากเชื้อ บรรจุในภาชนะปิดแน่น และเก็บในอุณหภูมิห้องที่ควบคุม

รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ระยะเวลาการใช้งาน (beyond-use date)
ยาเตรียมที่ไม่มีน้ำในสูตรตำรับ	ตามวันหมดอายุของส่วนประกอบในตำรับที่มีอายุสั้นที่สุด หรือ 6 เดือน (ขึ้นอยู่กับเวลาไตสั้นกว่า)
ยารับประทานที่มีน้ำในสูตรตำรับ	ไม่เกิน 14 วัน เมื่อเก็บในตู้เย็น
ยาใช้ภายนอก และยารูปแบบกึ่งแข็ง	ไม่เกิน 30 วัน

สภาวะอุณหภูมิที่ระบุในเภสัชตำรับ

- ช่องแช่แข็ง (freezer) คือ สถานที่ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ระหว่าง -20 ถึง -10 องศาเซลเซียส
- ที่เย็นจัด (cold) คือ อุณหภูมิไม่เกิน 8 องศาเซลเซียส
- ตู้เย็น (refrigerator) คือ สถานที่เย็น (cold) ที่มีการควบคุมอุณหภูมิไว้ระหว่าง 2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียส
- ที่เย็น (cool) คือ อุณหภูมิระหว่าง 8 ถึง 15 องศาเซลเซียส ยาเตรียมที่ระบุให้เก็บในสถานที่เย็น (cool place) อาจเก็บไว้ในตู้เย็น ยกเว้นกรณีที่มีการระบุเป็นอย่างอื่น
- อุณหภูมิห้อง (room temperature) คือ อุณหภูมิในสภาวะการทำงานปกติ
- อุณหภูมิห้องที่ควบคุม (controlled room temperature) อุณหภูมิระหว่าง 20 ถึง 25 องศาเซลเซียส เมื่อนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยอุณหภูมิจลนศาสตร์ (mean kinetic temperature) จะได้ไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส โดยอยู่ระหว่าง 15 ถึง 30 องศาเซลเซียส ยาเตรียมที่มีการระบุให้เก็บที่อุณหภูมิห้องที่ควบคุมหรือเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส อาจเก็บในสถานที่เย็น (cool place) ก็ได้ นอกจากระบุเป็นอย่างอื่น
- ที่อุ่น (warm) คือ อุณหภูมิระหว่าง 30 ถึง 40 องศาเซลเซียส
- ที่ร้อนหรืออุณหภูมิสูงเกิน (excessive heat) คือ อุณหภูมิสูงกว่า 40 องศาเซลเซียส
- ป้องกันจากการเยือกแข็ง (protect from freezing) ควรระบุในกรณีที่ภาชนะบรรจุมีความเสี่ยงต่อการแตก หรือยาเตรียมที่อาจสูญเสียความแรง หรือมีการทำลายลักษณะของยาเตรียม เมื่อเก็บในสภาวะแช่แข็ง
- ป้องกันจากความชื้น (protection from moisture) คือ สภาวะความชื้นไม่เกินร้อยละ 60 ของความชื้นสัมพัทธ์ ในกรณีที่ไม่วัสดุภาชนะการเก็บ การเก็บรักษาและการแจกจ่ายเภสัชภัณฑ์ควรป้องกันความชื้น การแช่แข็งและที่อุณหภูมิไม่เกิน 40 องศาเซลเซียส

ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์

1. ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่ อุณหภูมิ แสง ก๊าซออกซิเจน ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ความชื้น เป็นต้น

2. ปัจจัยจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ได้แก่

- ขนาดอนุภาคของยา โดยเฉพาะในระบบยาอิมัลชัน (emulsions) และยาแขวนตะกอน (suspensions)
- ความเป็นกรด-ด่าง (pH)
- ส่วนประกอบของระบบตัวทำละลาย (เช่น ความมีขี้ของตัวทำละลาย)
- ความเข้ากันได้ของประจุบวกและประจุลบ
- ค่าความแรงไอออน (ionic strength) ของสารละลาย
- บรรจุภัณฑ์ที่ต้องสัมผัสกับยาโดยตรง
- สารเคมีที่มีการเติมลงไปในตัวรับ
- การจับกันระหว่างโมเลกุลและการแพร่ของตัวยาสำคัญและสารช่วยในตัวรับ

3. การปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์

4. การปนเปื้อนโลหะหนัก

5. การรั่วซึมของภาชนะบรรจุ

การสังเกตลักษณะของยาเสื่อมสภาพ การสูญเสียความแรงของยามักมีผลจากการเปลี่ยนแปลงทางเคมี และมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพได้ การเปลี่ยนแปลงเช่นนี้ชี้ให้เห็นปัญหาความไม่คงสภาพของยา และไม่ควรจ่ายยานั้นให้คนไข้ การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่สามารถสังเกตได้ และบ่งบอกความไม่คงสภาพของยามีดังนี้

1. การสังเกตการเสื่อมสภาพของยารูปแบบของแข็ง ควรเก็บในบริเวณที่มีความชื้นต่ำ จึงควรเก็บในภาชนะปิดสนิท (Tight container)

รูปแบบยา	ลักษณะความไม่คงสภาพทางกายภาพ
เม็ดไม่เคลือบ (Uncoated tablets)	มีผงยาออกมาจากเม็ดยาจำนวนมาก เม็ดยาแตกหัก เม็ดยาบวม รอยต่างที่เม็ดยา เม็ดยาเปลี่ยนสี เม็ดยาเกาะติดกัน
เม็ดเคลือบ (Coated tablets)	มีรอยร้าว รอยต่างที่เม็ดยา สารที่เคลือบเหนียวขึ้น และเม็ดยาเกาะกันเป็นก้อน
ผงยา (Powder)	ผงยา และแกรนูล เกาะกันเป็นก้อนแข็ง หรือเปลี่ยนสี
ยาเหน็บ (Suppository)	ยาเหน็บที่อ่อนนุ่มเกินไป แห้ง แข็ง หรือเหี่ยวแห้ง
แคปซูล (Capsule)	เปลือกแคปซูลนิ่ม และติดกัน หรือแข็งและแตกแม้มีแรงกดอ่อน ๆ

2. การสังเกตการเสื่อมสภาพของยาในรูปแบบของเหลว

สิ่งสำคัญคือ ความสม่ำเสมอของยา และความปราศจากการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ ความไม่คงสภาพสังเกตจากการที่สารละลายขุ่น หรือมีตะกอน อิมัลชันแยก ยาน้ำแขวนตะกอนไม่แขวนลอยหลังจากเขย่าขวด การเปลี่ยนแปลงของสี กลิ่น และรส

รูปแบบยา	ลักษณะความไม่คงสภาพทางกายภาพ
ยาน้ำใสหรือยาน้ำเชื่อม (Solution or syrup)	ขุ่น การเจริญของเชื้อ การเกิดก๊าซ การเปลี่ยนแปลงของสี กลิ่น
อิมัลชัน (Emulsion)	การแยกชั้นของผลิตภัณฑ์
ยาแขวนตะกอน (Suspension)	ผงยาคกตะกอน ไม่สามารถกลับแขวนลอยได้ด้วยแรงเขย่า
ทิงเจอร์ (Tincture)	สีเข้มขึ้น การตกตะกอน
ของเหลวปราศจากเชื้อ (Sterile liquid)	ลักษณะหมอกบาง ๆ ขุ่น การเปลี่ยนสี การเกิดฟิล์มที่ผิวหน้า การเกาะกันของผงยา การเกิดก๊าซ

3. การสังเกตการเสื่อมสภาพของยาแข็งแข็งกึ่งเหลว ลักษณะที่แสดงถึงความไม่คงสภาพ คือ สี กลิ่น หรือความหนืดเปลี่ยนไป

รูปแบบยา	ลักษณะความไม่คงสภาพทางกายภาพ
ครีม (Cream)	การแยกชั้น การหดตัวของเนื้อครีม เนื่องจากการระเหยของน้ำ การปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์
ขี้ผึ้ง (Ointment)	การแยกชั้นของผลิตภัณฑ์
เจล (Gel)	การหดตัวของเนื้อเจล เนื่องจากการระเหยของน้ำ ความหนืดเปลี่ยนไป

การทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ด้วยวิธี agar disc diffusion

ทำได้โดย การนำเชื้อจุลินทรีย์ที่เตรียมไว้ ใช้ไม้พันสำลีปลอดเชื้อ ชุบอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีเชื้อจุลินทรีย์เจริญอยู่เกลี่ย (swab) ทำให้ทั่วผิวหน้าอาหารที่เทไว้ในจานเลี้ยงเชื้อแล้ว ใช้อาหาร nutrient agar นำแผ่น paper disc ชุบสารที่ต้องการทดสอบ วางบนผิวอาหารวุ้นที่มีการ swab เชื้อไว้แล้ว โดยกดแผ่น paper disc ให้สัมผัสกับผิวหน้าของอาหารทั้งแผ่น บ่มที่อุณหภูมิห้องนาน 24 ชั่วโมง สังเกตวงใสรอบๆแผ่นยา (inhibition zone) ที่เกิดขึ้น หรือบริเวณที่ไม่มีการเจริญของเชื้อรอบๆแผ่น paper disc บันทึกผลโดยการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสรอบๆแผ่นยา (inhibition zone)^(14,15)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาของวิจิตรา มะลาดและเดชพล ปรีชากุล⁽⁵⁾ ศึกษาถึงตำรับยาเจลไอโซเตรทติโนอิน และคลินดามัยซิน เพื่อใช้รักษาสิว : การตั้งตำรับและการประเมินความคงสภาพ เพื่อพัฒนาตำรับเจลทาร์กษาสิวโดยใช้ตัวยาสำคัญ 2 ชนิดร่วมกัน คือ Clindamycin phosphate ความเข้มข้น 1% W/W และ Isotretinoin ความเข้มข้น 0.05% W/W ในขั้นตอนการศึกษาก่อนตั้งตำรับยาได้เลือกสารช่วยต่างๆ ในการเตรียมเจลพื้น สารช่วยต่างๆ ได้แก่ gelling agent, preservative, antioxidant, chelating agent ที่ได้ทำการทดสอบความคงสภาพในสภาวะเร่งระยะสั้นเพื่อใช้ในการเลือกสารพบว่ามี 3 สูตร ที่เหมาะสมที่นำมาศึกษาความคงสภาพในระยะยาว เพื่อทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ เคมี จุลชีววิทยา พบว่าตำรับที่เตรียมโดยใช้สารก่อกเจล carbopol 940, hydroxypropyl methylcellulose และ methylcellulose มีลักษณะทางกายภาพที่ดี ปริมาณตัวยาสำคัญ

คงเหลือไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อทดสอบภายใต้สภาวะเร่งที่ 45°C และการทดสอบ hot and cold temperature cycling เป็นเวลา 1 เดือน เมื่อนำมาศึกษาความคงสภาพที่ 4±1 °C, 45±1 °C ที่อุณหภูมิห้อง และภายใต้แสง 3 เดือน พบว่าทั้ง 3 ตำรับมีความคงสภาพดีทางกายภาพและเคมี และมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียหลักที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสิว และ pH ถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความคงตัวของยา ในการศึกษาตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อใช้รักษาสิวนี้ จึงเลือกใช้ HPMC เป็นสารก่อเจล เนื่องจากมีความคงสภาพที่ดีทั้งทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา และเป็นเคมีภัณฑ์ที่มีใช้สถาบันราชประชาสมาสัย สอดคล้องกับสารก่อเจลในสูตรตำรับยาต้นแบบ

โดยฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิวลของสารตำรับยาแผนไทยรักษาสิว THF -AC003 ประกอบด้วย เหงือกปลาหมอ ขมิ้นชัน และเบญจกานี ในการศึกษาของ กัลยาณี ธรรมดิรัตน์ ,กิ่งกาญจน์ บันลือพีช และสุรศักดิ์ ลี้มสุวรรณ⁽¹⁵⁾ ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ที่แยกได้จากรอยสิว ชนิดละ 5 สายพันธุ์ และ *Propionibacterium acne* 1 สายพันธุ์ และเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน *S. aureus* ATCC23235 และ *S. epidermidis* ATCC12228 ผลการศึกษาด้วยวิธี Agar disc diffusion พบว่าสารสกัดมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* และ *P. acne* โดยมีค่า Inhibition zones อยู่ในช่วง 16-25, 16-27, และ 36 mm. ตามลำดับ และพบค่า Inhibition zones ต่อเชื้อ *S. aureus* ATCC23235 และ *S. epidermidis* ATCC12228 เท่ากับ 21 และ 15 mm. ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อใช้รักษาสิวนี้ ได้ทำทดสอบเพื่อหาค่า Inhibition zones ต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ที่เป็นเชื้อแบคทีเรียก่อสิว เช่นเดียวกับการศึกษาของ มณฑล เลิศคนวานิชกุล, กมลทิพย์ เตชะชวน, ปัทมาสน์ ลี้มวรพันธ์ และอัญชลี สงวนพงศ์⁽⁷⁾ การทดลองเจลแต้มสิวที่มีส่วนผสมของโปรตีนชีวสารกึ่งบริสุทธิ์จากน้ำเลี้ยงเชื้อ *Brevibacillus laterosporus* ที่มีความเข้มข้นของโปรตีนเท่ากับ 0.087 mg/ml แสดงฤทธิ์ในระดับหลอดทดลอง ต้าน *S. aureus* และ *S. epidermidis* ที่มีรายงานว่า เป็นสาเหตุของการเกิดสิว ได้ดีกว่า *P. acne* และออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียใกล้เคียงกับเจลแต้มสิวทางการค้าที่มีส่วนผสมของยาคลินดามัยซิน อีกทั้งไม่ก่อให้เกิดอาการผื่นแพ้เมื่อทดสอบด้วยวิธี open patch test

เมื่อเตรียมตำรับยาไว้แล้วนั้น ต้องศึกษาถึงความคงสภาพของตำรับเพื่อให้ผู้สั่งใช้ยาเกิดความเชื่อมั่นในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่ได้ตามการศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ของ Sanjay Bajai, Dinesh Singla และ Neha Sakhuja⁽¹⁷⁾ ได้แนะนำการทดสอบความคงตัว (stability test) เป็นกระบวนการพัฒนาและทดสอบคุณสมบัติของตัวผลิตภัณฑ์ให้คงคุณภาพตลอดอายุการใช้งาน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเคมี และ ขั้นตอนการทดสอบความคงตัวของเภสัชภัณฑ์จะเก็บตัวอย่างตามสภาวะที่กำหนด ดังการศึกษาของบัลกีส มามะ, นูร์ซัน นิสัน, ศุภรัตน์ ดวนใหญ่, สุชาดา มานอก⁽⁶⁾ เรื่องการพัฒนาผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางจากใบมะรุุมที่พบในชุมชนศรีภูมิในพื้นที่ฝั่งธนบุรี พบว่าสารสกัดใบมะรุุมนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เจลบำรุงผิวต้านอนุมูลอิสระและศึกษาความคงตัวของตำรับในสภาวะเร่งด้วยวิธี hot and cold temperature cycle และสภาวะเร่งระยะยาวที่อุณหภูมิ 45°C พบว่า สภาวะเร่งในรอบที่ 8 ตำรับมีความคงตัวทางเคมีโดยให้ค่าการต้านอนุมูลอิสระ DPPH ไม่แตกต่างกับค่าเริ่มต้น ($IC_{50} = 138.04 \pm 3.84 \mu\text{g/ml}$) และในสภาวะเร่งระยะยาวตำรับที่ผสมการสกัดใบมะรุุมมีความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพดีเมื่อเทียบกับตำรับควบคุม มีค่า IC_{50} อยู่ในช่วง 97.72-123.89 $\mu\text{g/ml}$ ในระหว่างเวลา 90 วัน โดย ณ วันที่ 90 ประสิทธิภาพการต้านอนุมูลอิสระของเจล ($IC_{50} = 104.71 \pm 4.83 \mu\text{g/ml}$) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับเริ่มต้น ($IC_{50} = 97.72 \pm 5.25 \mu\text{g/ml}$) ดังนั้นตำรับนี้จึงมีความคงตัวในช่วงระยะเวลา 3 เดือน

บทที่ 3. วัสดุและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ^(18,19,20,21)

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยโปรแกรมสำเร็จรูป G*POWER สำหรับการทดสอบความแปรปรวนทางเดียว One-way Anova การวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวหรือทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย เพื่อทดสอบปัจจัยที่ส่งผลต่อตัวแปรตามในมาตรวัดอันตรภาคขั้นขึ้นไป (Interval scale or Ratio scale) และตัวแปรต้นเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (Norminal or Ordinal scale) จากเกณฑ์ในการประมาณขนาดกลุ่มตัวอย่าง คำนวณได้ 46 -72 ตัวอย่าง

สถานที่ศึกษาวิจัยและระยะเวลาศึกษาวิจัย

เตรียมตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่ผลิตโดยกระบวนการ เครื่องมือ อุปกรณ์ บุคลากร และสถานที่ที่ใช้ปฏิบัติงานจริงของหน่วยผลิตยา งานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย เพื่อทดสอบความคงสภาพทางกายภาพและเคมี ในสภาวะที่กำหนด และส่งตรวจความคงสภาพทางจุลชีววิทยาด้วยวิธี Agar disc diffusion ที่ศูนย์ภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ "ประโชติ เพล่งวิทยา" คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

สูตรการเตรียมตำรับยา 4% Erythromycin gel ดังนี้

Working Formula : สูตรตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่มีสารก่อเจลเป็น Hydroxypropyl methylcellulose ปริมาณ 100 กรัม ^(5,7)

สารเคมี	ปริมาณ
HPMC 4000 (g)	3
Disodium EDTA (g)	0.1
BHT (g)	0.05
Ethanol (ml)	50
Methyl paraben (g)	0.18
Propyl paraben (g)	0.02
H ₂ O qs (g)	100

ขั้นตอนการเตรียมยา 4% Erythromycin จำนวน 5,000 กรัม ตาม Working Formula ดังนี้

1. นำน้ำในตำรับแบ่งเป็น 2 ส่วน โดยส่วนที่ 1 ทำการโปรยสารก่อเจล HPMC จนขึ้นเป็นรูปเจลแล้วปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 5-8 โดยการหยดสารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นด่างลงไป
2. น้ำในส่วนที่ 2 นำมาละลายส่วนประกอบอื่นในตำรับ
3. หลังจากนั้นเทส่วนที่ 2 ลงในเจล ผสมให้เข้ากันแล้วจึงเติมสารกันเสียเป็นลำดับสุดท้าย
4. นำเจลที่เตรียมได้ 5000 กรัม มาแบ่งบรรจุในภาชนะใส มีฝาปิดสนิท ขนาด 15 กรัม แบ่งเป็น 4 กลุ่มตามสภาวะทดลองกลุ่มละ 6 ขวด
5. แบ่งตัวอย่างผลิตภัณฑ์ จำนวนกลุ่มละ 6 ขวด แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ตามสภาวะต่าง ๆ ดังนี้

กลุ่มที่ 1 เก็บที่อุณหภูมิห้อง 2-8°C

กลุ่มที่ 2 เก็บที่อุณหภูมิห้อง 25°C

กลุ่มที่ 3 เก็บที่อุณหภูมิ $45 \pm 1^\circ\text{C}$ เพื่อเป็นการทดสอบในสภาวะที่ร้อนหรืออุณหภูมิสูงเกินที่ระบุในเกสซ์ตำรับ

กลุ่มที่ 4 เก็บภายใต้แสง ทำโดยนำตำรับยาเตรียมที่ได้ มาทดสอบความคงสภาพกับแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนต์ชนิด cool white ขนาด 40 วัตต์ โดยวางห่างจากตำรับที่ต้องการทดสอบเป็นระยะทาง 40 เซนติเมตรจากหลอดไฟ ภายใต้อุณหภูมิห้อง⁽⁵⁾

6. วัดค่า pH, สี, กลิ่น ของกลุ่มตัวอย่างทุกกลุ่ม วันที่ 0, 45 และ 90

7. ทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* และ *S. epidermidis* หาขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยาของกลุ่มตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิห้อง 25°C วันที่ 0, 45 และ 90

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

1. ยาสำคัญ Erythromycin
2. สารก่อเจล และสารช่วยในตำรับ ดังนี้ HPMC, Disodium EDTA, BHT, Ethanol, Methyl paraben, Propyl paraben, Water
3. โต๊ะปฏิบัติการ, ปีกเกอร์, แ่งแก้ว, Homogenizer, Disposable syringe, ภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ยาเตรียมชนิดป้องกันแสง และปิดแน่นสนิท, Thermometer, ฉลากชื่อยาเตรียมที่ระบุ : เลขที่ผลิต วันที่เตรียมยา วันที่ควรใช้ก่อน
4. pH Meter
5. pH Buffer Solution 4,7,10 และ Standard solution
6. หมวก ถุงมือ ชุดแต่งกาย
7. ถาดเก็บเรียงผลิตภัณฑ์ยาเตรียมตัวอย่างพร้อมระบุหมายเลข

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

1. แบบบันทึกความคงสภาพทางกายภาพและเคมีของตำรับยา 4% Erythromycin gel ตามสภาวะทดสอบ ใช้ติดตามความเป็นกรด - ด่าง (pH), สี, กลิ่น ของผลิตภัณฑ์ยา ในวันที่ 0, 45 และ 90 (ภาคผนวก : ตารางที่ 2-4)
2. แบบบันทึกการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* และ *S. epidermidis* ของตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อหาขนาดของหาขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ที่อุณหภูมิห้อง โดยวิธี Agar disc diffusion (ภาคผนวก : ตารางที่ 5)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ตรวจวัดค่าความเป็นกรด - ด่าง (pH) และสังเกตการเปลี่ยนแปลงของสีและกลิ่น ทุกสภาวะในวันที่ 0, 45, และ 90
2. เก็บตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเตรียมส่งทดสอบการต้านเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* เพื่อหาขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ ตามระยะเวลา ที่อุณหภูมิห้อง ในวันที่ 0, 45, และ 90 โดยวิธี Agar disc diffusion

การควบคุมการวิจัย (ถ้ามี)

1. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเตรียมจะส่งทำลายตามกระบวนการทิ้งสารเคมีของสถาบันราชประชาสมาสัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Research) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one – way ANOVA) เพื่อทดสอบปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาของตำรับยา 4% Erythromycin gel กำหนดให้งานวิจัยมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p\text{-value} < 0.05$

บทที่ 4. ผลการวิจัย

ผลการศึกษาในขั้นตอนการเตรียมตำรับ 4% erythromycin gel พบว่าได้เจลที่มีลักษณะเนียนใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น pH ของตำรับหลังจากเตรียมเสร็จวัดค่าได้ pH = 5.8 ซึ่งอยู่ในช่วงที่ต้องการ จากการศึกษาความคงสภาพของตำรับทางกายภาพ และทางเคมี ในสภาวะการเก็บที่อุณหภูมิ 2-8°C, อุณหภูมิห้อง 25 °C, อุณหภูมิ 45±1°C และภายใต้แสง เป็นเวลา 90 วัน พบว่า

1. ด้านความคงสภาพทางกายภาพและเคมีของตำรับ 4% Erythromycin gel

ตารางที่ 3 ตารางแสดงค่า pH ของตำรับตามวันและสภาวะต่างๆ

วันที่	ค่า pH ของตำรับที่สภาวะ (Mean ± S.D.)			
	2-8°C	อุณหภูมิห้อง 25 °C	45±1°C	ภายใต้แสง
0	5.8±0.0	5.8±0.0	5.8±0.0	5.8±0.0
45	5.5±0.1	5.6±0.1	5.2±0.1	5.6±0.1
90	5.5±0.1	5.6±0.1	5.1±0.1	5.6±0.1

ผลการวัดค่า pH ของตำรับในวันที่ 0 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง มีค่าเท่ากับ 5.8 ที่ทุกสภาวะ ในวันที่ 45 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง มีค่าเท่ากับ 5.5±0.1, 5.6±0.1, 5.2±0.1, 5.6±0.1 และในวันที่ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง มีค่าเท่ากับ 5.5±0.1, 5.6±0.1, 5.1±0.1, 5.6±0.1 ตามลำดับ

จากการทดสอบทางสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one - way ANOVA) ของการศึกษาที่วัน 0, 45 และ 90 ที่อุณหภูมิแตกต่างกัน พบว่าค่าเฉลี่ยของ pH ในทุกสภาวะ ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.129) แสดงถึงความสามารถในการคงสภาพทางเคมีของตำรับ 4% erythromycin gel ตั้งแต่ตอนเริ่มต้น จนถึงวันที่ 90 ในทุกสภาวะ

จากตารางที่ 1 พบว่า ในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C และสภาวะภายใต้แสง สามารถรักษา pH ของตำรับไว้ได้ใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง 25 °C และในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 45±1°C ตำรับมีสภาวะที่เป็นกรดมากขึ้น แต่ยังคงอยู่ในช่วง pH ที่ต้องการ คือช่วง pH 5-8

ตารางที่ 4 ตารางแสดงสีของตำรับตามวันและสภาวะต่างๆ

วันที่	สีของตำรับที่สภาวะ (Mean ± S.D.)			
	2-8°C	อุณหภูมิห้อง 25 °C	45±1°C	ภายใต้แสง
0	0±0.0	0±0.0	0±0.0	0±0.0
45	0±0.0	0±0.0	0±0.0	0±0.0
90	0±0.0	0±0.0	0±0.0	1.0±0.5

หมายเหตุ ใส = 0, เหลือง = 1, เหลืองเข้ม = 2

ผลการแสดงสีของตำรับในวันที่ 0 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง มีสีใสที่ทุกสภาวะ ในวันที่ 45 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง มีสีใสที่ทุกสภาวะ และในวันที่ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง มีสีใสทุกสภาวะ ยกเว้นตำรับภายใต้แสงเปลี่ยนเป็นสีเหลือง ตามลำดับ

จากการทดสอบทางสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one – way ANOVA) ของการศึกษาที่วัน 0, 45 และ 90 ที่อุณหภูมิแตกต่างกัน พบว่าสีของตำรับในทุกสภาวะ ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.073) แสดงถึงความสามารถในการคงสภาพทางกายภาพของตำรับ 4% erythromycin gel ตั้งแต่ตอนเริ่มต้น จนถึงวันที่ 90 ในทุกสภาวะ

จากตารางที่ 2 พบว่า ในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, อุณหภูมิห้อง 25 °C และ 45±1°C ตำรับยังคงมีสีใส ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากตอนเริ่มต้นตั้งตำรับ แต่พบว่าเมื่อตั้งทิ้งตำรับไว้ที่เวลา 90 วันภายใต้แสงพบสีของตำรับที่เปลี่ยนแปลงไปจากใสเป็นเหลือง

ตารางที่ 5 ตารางแสดงกลิ่นของตำรับตามวันและสภาวะต่าง ๆ

วันที่	กลิ่นของตำรับที่สภาวะ (Mean ± S.D.)			
	2-8°C	อุณหภูมิห้อง 25 °C	45±1°C	ภายใต้แสง
0	0±0.0	0±0.0	0±0.0	0±0.0
45	0±0.0	0±0.0	0±0.0	0±0.0
90	0±0.0	0±0.0	0±0.0	0±0.0

หมายเหตุ ไม่มีกลิ่น = 0 , กลิ่นเหม็น = 1, กลิ่นเหม็นรุนแรง = 2

ผลการแสดงกลิ่นของตำรับในวันที่ 0 ที่อุณหภูมิ 2-8°C , 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง ไม่มีกลิ่นในทุกสภาวะ ในวันที่ 45 ที่อุณหภูมิ 2-8°C , 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง ไม่มีกลิ่นในทุกสภาวะ และในวันที่ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C , 25 °C, 45±1°C, ภายใต้แสง ไม่มีกลิ่นทุกสภาวะ ตามลำดับ

จากการทดสอบทางสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one – way ANOVA) ของการศึกษาวันที่ 0, 45 และ 90 ที่อุณหภูมิแตกต่างกัน พบว่ากลิ่นของตำรับในทุกสภาวะ ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.072) แสดงถึงความสามารถในการคงสภาพทางกายภาพของตำรับ 4% erythromycin gel ตั้งแต่ตอนเริ่มต้น จนถึงวันที่ 90 ในทุกสภาวะ

จากตารางที่ 3 พบว่า ในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C , อุณหภูมิห้อง 25 °C , อุณหภูมิ 45±1°C และภายใต้แสง ตำรับยังคงมีไม่มีกลิ่น ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากตอนเริ่มต้นตั้งตำรับ

หมายเหตุ การวางภายใต้แสง ทำโดยนำตำรับยาเตรียมที่ได้ มาทดสอบความคงสภาพกับแสงจากหลอดฟลูออเรสเซนต์ชนิด cool white ขนาด 40 วัตต์ โดยวางห่างจากตำรับที่ต้องการทดสอบเป็นระยะทาง 40 เซนติเมตร จากหลอดไฟ ภายใต้อุณหภูมิห้อง⁽⁵⁾

2.ด้านความคงสภาพทางจุลชีววิทยา โดยทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดสิวของตำรับ 4% Erythromycin gel

ตารางที่ 6 ตารางแสดงขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ตามระยะเวลา ที่อุณหภูมิต้อง โดยวิธี Agar disc diffusion

เวลา (วันที่)	<i>S. aureus</i> (n=3)					<i>S. epidermidis</i> (n=3)				
	ขนาดที่			Mean ± SD	P-Value	ขนาดที่			Mean ± SD	P-Value
	1	2	3			1	2	3		
0	28	28	28	28.0±0.0		30	29	29	29.3±0.6	
45	28	27	28	27.7±0.6	0.374	29	29	29	29.0±0.0	0.374
90	27	27	28	27.3±0.6	0.116	28	29	29	28.7±0.6	0.230

ผลการวัดขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. aureus* ในวันที่ 0 มีค่าเท่ากับ 28.0 mm. วันที่ 45 มีค่าเท่ากับ 27.7±0.6 mm. และในวันที่ 90 มีค่าเท่ากับ 27.3±0.6 mm. ตามลำดับ

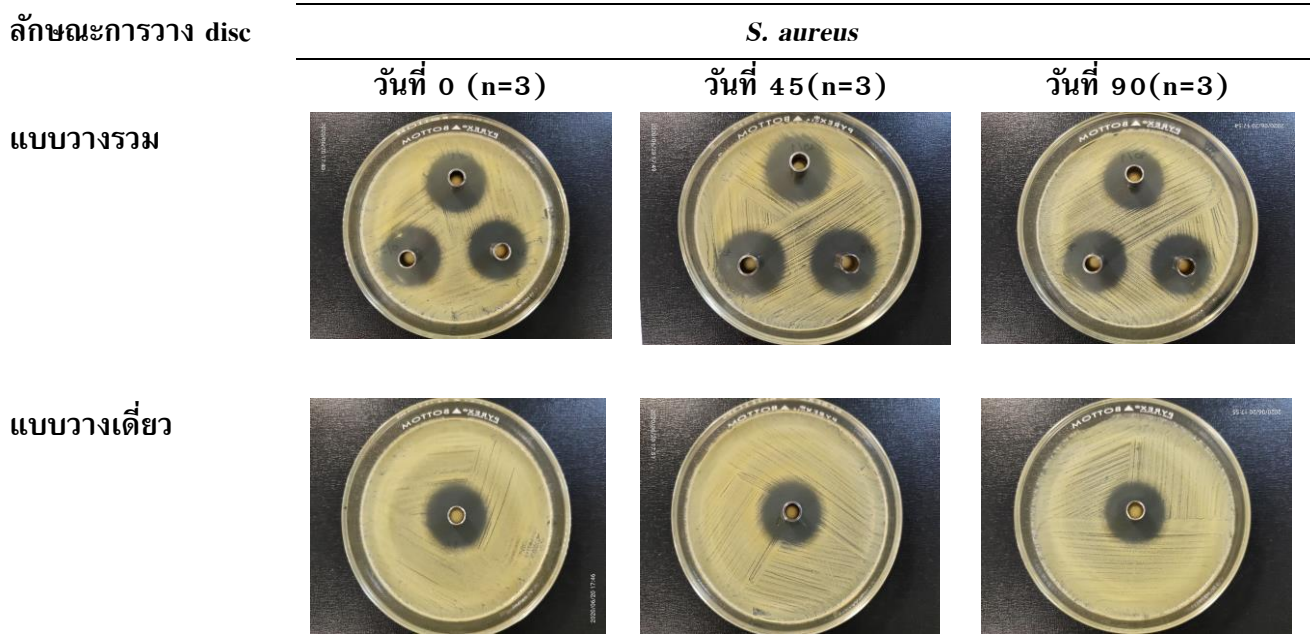
ผลการวัดขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. epidermidis* ในวันที่ 0 มีค่าเท่ากับ 29.3±0.6 mm. วันที่ 45 มีค่าเท่ากับ 29.0 mm. และในวันที่ 90 มีค่าเท่ากับ 28.7±0.6 mm. ตามลำดับ

จากการทดสอบทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (t-test) ของขนาดบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ที่อุณหภูมิต้อง ของเชื้อ *S. aureus* ในวันที่ 0 และ 45 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.374) และในวันที่ 0 และ 90 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.116)

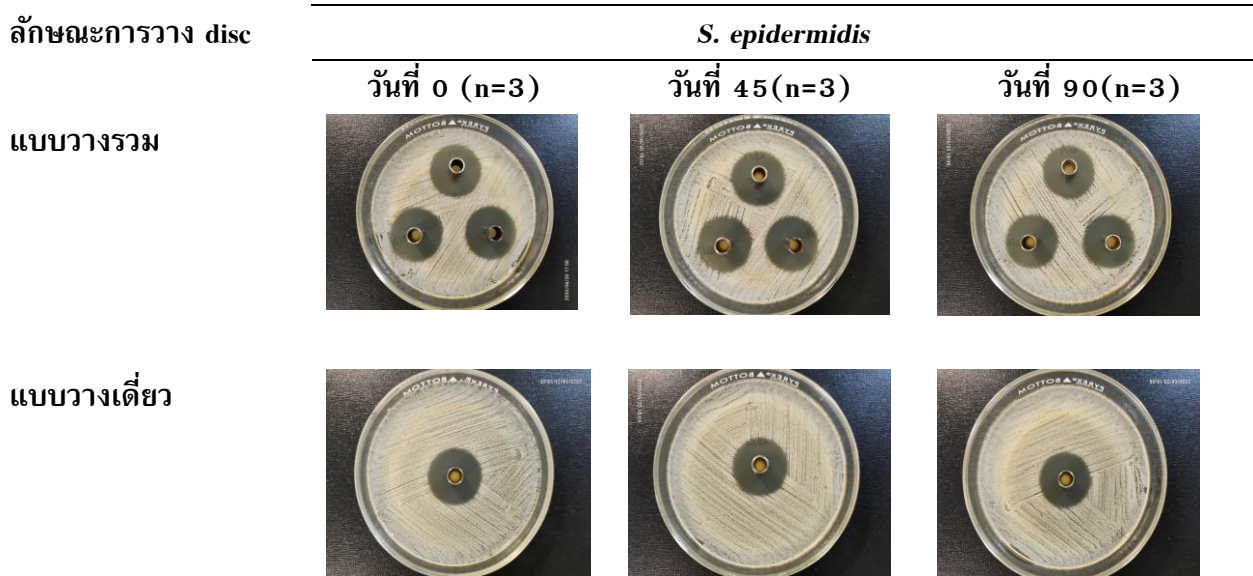
จากการทดสอบทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (t-test) ของขนาดบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ที่อุณหภูมิต้อง ของเชื้อ *S. epidermidis* ในวันที่ 0 และ 45 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.374) และในวันที่ 0 และ 90 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.230)

จากการทดสอบทางสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one - way ANOVA) ของการศึกษาที่วัน 0, 45 และ 90 ที่อุณหภูมิต้อง พบว่า ขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ตามระยะเวลา ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.076) แสดงถึงความสามารถในการคงสภาพทางจุลชีววิทยาของตำรับ 4% erythromycin gel ตั้งแต่ตอนเริ่มต้น จนถึงวันที่ 90 ในทุกสภาวะ

ภาพที่ 7 แสดงผลของบริเวณโซนใสรอบๆแผ่นยา ต่อ *S. aureus* เมื่อวาง disc แบบวางรวม และแบบวางเดี่ยว



ภาพที่ 8 แสดงผลของบริเวณโซนใสรอบๆแผ่นยา ต่อ *S. epidermidis* เมื่อวาง disc แบบวางรวม และแบบวางเดี่ยว



จากตารางที่ 4 การศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยา โดยการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดสิว ต่อเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ที่อุณหภูมิห้อง พบว่า เชื้อ *S. aureus* มีความไวต่อยา 4% erythromycin gel สามารถวัดขนาดบริเวณโซนใสรอบๆแผ่นยาในวันที่ 0, 45 และ 90 ดังนี้ 28.0 ± 0.0 mm., 27.7 ± 0.6 mm. และ 27.3 ± 0.6 mm. ตามลำดับ ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อเมื่อทิ้งไว้เป็นระยะเวลา 90 วัน ไม่แตกต่างจากวันที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p -value = 0.116) และเชื้อ *S. epidermidis* มีความไวต่อยา 4% erythromycin gel สามารถวัดค่าบริเวณโซนใสรอบๆ แผ่น ในวันที่ 0, 45 และ 90 ดังนี้ 29.3 ± 0.6 mm., 29.0 ± 0.0 mm. และ 28.7 ± 0.6 mm. ตามลำดับ ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อเมื่อทิ้งไว้เป็นระยะเวลา 90 วัน ไม่แตกต่างจากวันที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p -value = 0.230) จากผล

ในตารางพบว่า วันที่ 0 พบขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา ต่อเชื้อ *S. epidermidis* มีค่า 29.3 ± 0.6 mm. มากกว่าเชื้อ *S. aureus* มีค่า 28.0 ± 0.0 mm. ในวันที่ 45 พบขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา ต่อเชื้อ *S. epidermidis* มีค่า 29.3 ± 0.0 mm. มากกว่าเชื้อ *S. aureus* มีค่า 27.7 ± 0.6 mm. ในวันที่ 90 พบขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา ต่อเชื้อ *S. epidermidis* มีค่า 28.7 ± 0.6 mm. มากกว่าเชื้อ *S. aureus* มีค่า 27.3 ± 0.6 mm. ขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา เชื้อ *S. epidermidis* มีความไวต่อยามากกว่า เชื้อ *S. aureus* ในทุกช่วงเวลา และเมื่อเวลาผ่านไป พบว่าฤทธิ์ในการต้านเชื้อทั้ง *S. aureus* และ *S. epidermidis* ลดลงตามระยะเวลาที่ตั้งทิ้งไว้ แต่ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value = 0.076)

การแสดงผลของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา แบบวาง disc เดี่ยวนั้นเพื่อการอ่านผล Susceptible, sensitive (S) หมายถึง ยาที่ให้ในขนาดหรือความเข้มข้นปกติหรือขนาดที่แนะนำแล้วมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อได้จะสังเกตเห็นโซนใสรอบรอบ ๆ แผ่นยา วาง disc เดี่ยวเพื่อควบคุมความผิดพลาดที่อาจเกิดจากการการคำนวณปริมาตรยาผิด การใช้ยาปฏิชีวนะผิดชนิด หรืออาจมาจากความผิดพลาดในการเตรียมยาปฏิชีวนะที่อาจจะเกิดขึ้นได้ ใช้เปรียบเทียบกับการแบบวาง disc รวมตามเชื้อแต่ละชนิด ซึ่งจะมีวงยาเป็นแบบแผนตามมาตรฐานสากล และแปลผลขนาดโซนใสรอบ ๆ แผ่นยาตามค่ามาตรฐานนั้น⁽⁹⁾

บทที่ 5. สรุปผลและอภิปราย

สรุปผล

ความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ มีความสำคัญในทุกกระบวนการที่เกี่ยวข้อง เริ่มตั้งแต่กระบวนการผลิต จนถึงสถานะการเก็บรักษา ถือเป็นประเด็นหลักที่ต้องระมัดระวัง ดังนั้นเภสัชกรจึงควรกำหนดสถานะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมยาเพื่อผู้ป่วยและทำตามข้อกำหนด เพื่อให้มั่นใจถึงความคงสภาพของยา ส่งผลต่อผลการรักษาและผลข้างเคียงของยาได้

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผลิตภัณฑ์ยา 4% erythromycin gel ที่เตรียมโดยงานผลิตยา หน่วยงานเภสัชกรรม มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมีและจุลชีววิทยา ดังนี้

1.ด้านความคงสภาพทางกายภาพและเคมีของตำรับ 4% Erythromycin gel

ค่า pH ของตำรับตามวันและสถานะต่าง ๆ

พบว่า ในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C และสถานะภายใต้แสง สามารถรักษา pH ของตำรับไว้ได้ใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง 25 °C และในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 45±1°C ตำรับมีสถานะที่เป็นกรดมากขึ้น แต่ยังคงอยู่ในช่วง pH ที่ต้องการ คือช่วง pH 5-8

สีของตำรับตามวันและสถานะต่าง ๆ

พบว่า ในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, อุณหภูมิห้อง 25 °C และ 45±1°C ตำรับยังคงมีสีใส ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากตอนเริ่มต้นตั้งตำรับ แต่พบว่าเมื่อตั้งทิ้งตำรับไว้ที่เวลา 90 วันภายใต้แสง พบสีของตำรับที่เปลี่ยนแปลงไปจากใสเป็นเหลือง

กลิ่นของตำรับตามวันและสถานะต่าง ๆ

พบว่า ในวันที่ 45 และ 90 ที่อุณหภูมิ 2-8°C, อุณหภูมิห้อง 25 °C, อุณหภูมิ 45±1°C และภายใต้แสง ตำรับยังคงมีไม่มีกลิ่น ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากตอนเริ่มต้นตั้งตำรับ

2.ด้านความคงสภาพทางจุลชีววิทยา โดยทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดสิวของตำรับ 4% Erythromycin gel

ขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ตามระยะเวลา ที่อุณหภูมิห้อง โดยวิธี Agar disc diffusion

ผลการวัดขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. aureus* ในวันที่ 0 มีค่าเท่ากับ 28.0 mm. วันที่ 45 มีค่าเท่ากับ 27.7±0.6 mm. และในวันที่ 90 มีค่าเท่ากับ 27.3±0.6 mm. ตามลำดับ

ผลการวัดขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm.) ของเชื้อ *S. epidermidis* ในวันที่ 0 มีค่าเท่ากับ 29.3±0.6 mm. วันที่ 45 มีค่าเท่ากับ 29.0 mm. และในวันที่ 90 มีค่าเท่ากับ 28.7±0.6 mm. ตามลำดับ

พบว่ามีความคงสภาพทางจุลชีววิทยาของตำรับ 4% erythromycin gel ตั้งแต่ตอนเริ่มต้น จนถึงวันที่ 90 ในทุกสถานะ

การศึกษานี้สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยา 4% erythromycin gel ที่เตรียมโดยงานผลิตยา หน่วยงานเภสัชกรรม มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา ในระยะเวลา 90 วันที่สถานะเก็บพื้นแสง คือ ยังคงใส ไม่มีกลิ่น และมี pH อยู่ในช่วงที่ต้องการ คือ 5-8 และสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียสาเหตุก่อสิวคือ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้ โดยเภสัชกรสามารถเตรียมตำรับเพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยในช่วงแรกที่ยังไม่ทราบอัตราการใช้ โดยผลิตในจำนวนน้อยสุดก่อนเพื่อให้มีเพียงพอจ่ายและไม่เกิดมูลค่าสูญเสีย หน่วยบริการจ่ายยา สามารถนำข้อมูลการเก็บรักษา ยา เพิ่มเติมในฉลากยา รวมถึงอธิบายผู้ป่วยขณะรับยา ว่าควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 °C

และพันแสง โดยการเลือกใช้ภาชนะบรรจุยาเตรียมนี้ ต้องบรรจุในภาชนะป้องกันแสงและปิดแน่นสนิท เพื่อให้มีความคงสภาพยาเตรียมได้ใกล้เคียงกับเมื่อเตรียมเสร็จ และหากต้องการให้มีความเชื่อมั่นถึงความคงสภาพของตำรับ ทั้งทางด้านกายภาพ เคมีและจุลชีววิทยาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น ควรทดสอบซ้ำผลิตภัณฑ์ในระยะยาวเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี รวมถึงการทดสอบในสภาวะแวดล้อมจริงที่ผู้ป่วยนำยากลับไปใช้เองที่บ้าน และเพื่อการพัฒนาและปรับปรุงผลิตภัณฑ์ งานเภสัชกรรมต้องมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์และผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเพื่อความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

อภิปราย

การศึกษาความคงสภาพทางด้านกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยา ของตำรับยา 4% erythromycin gel แสดงให้เห็นว่าควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 °C และพันแสง จะทำให้ตำรับยาคงตัวมากที่สุดในระยะเวลา 90 วัน ตำรับสามารถคงสภาพด้านเคมีรักษาช่วง pH 5-8 ไว้ได้ และความคงสภาพทางกายภาพ คือ ไม่มีกลิ่น และเจลยังคงใส สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียสาเหตุก่อสิวคือ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของวิจิตร ะลาดและเดชพล ปรีชากุล⁽⁵⁾ พบว่า การพัฒนาตำรับเจลไอโซเตรทติโนอิน และคลินดามัยซิน ที่เตรียมโดยสารก่อเจล HPMC มีลักษณะทางกายภาพที่ดี ปริมาณตัวยาคงเหลือไม่มีการเปลี่ยนแปลงทำการทดสอบที่สภาวะต่างๆ เมื่อระยะเวลาผ่านไป 90 วัน พบว่ามีความคงสภาพทั้งทางกายภาพและเคมี รวมถึงความคงสภาพด้านจุลชีววิทยา มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียหลักที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสิบรวมถึง pH ถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความคงตัวของยา สอดคล้องกับการวิจัยในครั้งนี้ ตำรับที่ตั้งทิ้งไว้เมื่อระยะเวลาผ่านไป ยา erythromycin ที่เป็นตัวยาคงเหลือ (active ingredient) ในตำรับมีความคงสภาพด้านจุลชีววิทยา ยังคงออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียสาเหตุก่อสิวคือ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้ ตามการศึกษาของมณฑล เลิศคณาวนิชกุล, กมลทิพย์ เตชะชวน, ปัทมาสน์ ลิ้มวรพันธ์ และอัญชลี สงวนพงศ์⁽⁷⁾ ได้ทำการทดลองเจลแต้มสิวที่มีส่วนผสมของโปรตีนชีวสารกึ่งบริสุทธิ์จาก *Brevibacillus laterosporus* ที่มีความเข้มข้นของโปรตีนเท่ากับ 0.087 mg/ml แสดงฤทธิ์ในระดับหลอดทดลองต้าน *S. aureus* และ *S. epidermidis* ที่มีรายงานว่า เป็นสาเหตุของการเกิดสิว ได้ดีกว่า *P. acne* และออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียใกล้เคียงกับเจลแต้มสิทางการค้าที่มีส่วนผสมของยาคลินดามัยซิน อีกทั้งไม่ก่อให้เกิดอาการผื่นแพ้เมื่อทดสอบด้วยวิธี open patch test

โดยฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิวของตำรับยาแผนไทยในการศึกษาของ กัลยาณี ธรรมดิรัตน์, กิ่งกาญจน์ บันลือพีช และสุรศักดิ์ ลิ้มสุวรรณ⁽¹⁵⁾ ศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ที่แยกได้จากรอยสิว ชนิดละ 5 สายพันธุ์ และ *Propionibacterium acne* 1 สายพันธุ์ และเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน *S. aureus* ATCC23235 และ *S. epidermidis* ATCC12228 ด้วยวิธี Agar disc diffusion พบว่าสารสกัดยารักษาสิว THF -AC003 ประกอบด้วย เหงือกปลาหมอ ขมิ้นชัน และเบญจกานี มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* และ *P. acne* โดยมีค่า Inhibition zones อยู่ในช่วง 16-25, 16-27, และ 36 mm. ตามลำดับ และพบค่า Inhibition zone ต่อเชื้อ *S. aureus* ATCC23235 และ *S. epidermidis* ATCC12228 เท่ากับ 21 และ 15 mm. ตามลำดับ เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ นลิน วงศ์ชัตติยะ, ทวีพันธ์ หาญประเสริฐ, พันธุ์ชนะ สงวนเสริมศรี, รุ่งทิพย์ กาวารี, Ian H. Fraser และดลฤดี สงวนเสริมศรี⁽¹²⁾ ศึกษาฤทธิ์ของน้ำมันหอมระเหยสกัดจากเหง้ามหาหงส์ พบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดสิว ได้แก่ *Propionibacterium acnes* และ *Staphylococcus epidermidis* โดยทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อด้วยวิธี disc diffusion ได้เช่นเดียวกับยา Amoxicillin และ Erythromycin

ทั้งนี้ในส่วนของทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษาและผู้ป่วยต้องได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเมื่อตั้งตำรับแล้ว ตามการศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ของ Sanjay Bajai,

Dinesh Singla และ Neha Sakhuja⁽¹⁷⁾ ได้แนะนำการทดสอบความคงตัว (stability test) เป็นกระบวนการพัฒนาและทดสอบคุณสมบัติของตัวผลิตภัณฑ์ให้คงคุณภาพตลอดอายุการใช้งาน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเคมี และ ขั้นตอนการทดสอบความคงตัวของเภสัชภัณฑ์จะเก็บตัวอย่างตามสภาวะที่กำหนด ดังการศึกษาของบัลกีส มามะ, นูรีซัน นิสัน, ศุภรัตน์ ดวนใหญ่, สุชาติ มานอก⁽⁶⁾ เรื่องการพัฒนาผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางจากไบโอะรุ่มที่พบในชุมชนศรีภูมิในพื้นที่ฝั่งธนบุรี พบว่า สารสกัดไบโอะรุ่มนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เจลบำรุงผิวต้านอนุมูลอิสระและศึกษาความคงตัวของตำรับในสภาวะเร่งด้วยวิธี hot and cold temperature cycle และสภาวะเร่งระยะยาวที่อุณหภูมิ 45°C พบว่า สภาวะเร่งในรอบที่ 8 ตำรับมีความคงตัวทางเคมีโดยให้ค่าการต้านอนุมูลอิสระ DPPH ไม่แตกต่างกับค่าเริ่มต้น ($IC_{50} = 138.04 \pm 3.84 \mu\text{g/ml}$) และในสภาวะเร่งระยะยาวตำรับที่ผสมการสกัดไบโอะรุ่มมีความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพดี เมื่อเทียบกับตำรับควบคุม มีค่า IC_{50} อยู่ในช่วง 97.72–123.89 $\mu\text{g/ml}$ ในระหว่างเวลา 90 วัน โดย ณ วันที่ 90 ประสิทธิภาพการต้านอนุมูลอิสระของเจล ($IC_{50} = 104.71 \pm 4.83 \mu\text{g/ml}$) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับเริ่มต้น ($IC_{50} = 97.72 \pm 5.25 \mu\text{g/ml}$) ดังนั้นตำรับนี้จึงมีความคงตัวในช่วงระยะเวลา 3 เดือน ดังเช่นผลการศึกษาความคงสภาพยาเตรียมในการศึกษานี้แนะนำการเก็บรักษาตำรับยา 4% erythromycin gel ของงานผลิตยา หน่วยงานเภสัชกรรม ควรบรรจุยาผลิตเสร็จในภาชนะที่ป้องกันแสงและปิดแน่นสนิท และเก็บที่อุณหภูมิที่ต่ำกว่า 25 °C เพื่อความคงสภาพของตำรับ และทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษามีความมั่นใจในผลิตภัณฑ์ที่เตรียมเองเพื่อใช้ทดแทนผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด รวมถึงเพิ่มบัญชียาของสถาบันให้มีความหลากหลายของเภสัชภัณฑ์ เพื่อให้แพทย์แผนกผิวหนัง สถาบันราชประชาสมาสัย มีรูปแบบยาทางเลือกที่เป็นยา ทาต้านจุลชีพเฉพาะที่เพิ่มขึ้นในการรักษาสิวครบตามแนวทางการรักษามาตรฐานและป้องกันเชื้อดื้อยา ซึ่งเภสัช ภัณฑ์ที่ได้เป็นรูปแบบเจลเฟสเดียว (single-phase gel) เนื่องจากเจลมีคุณสมบัติ กิ่งแข็ง ใส ง่าย เช็ดออกง่าย และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาครีมหรือยาขี้ผึ้ง

เอกสารอ้างอิง

1. หน่วยงานโรคผิวหนัง สถาบันราชประชาสมาสัย กรมควบคุมโรค 2562.
2. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันที่ถูดยกเลิก เนื่องจากไม่ได้ผลิตหรือนำเข้า 2 ปี ติดต่อกัน. กระทรวงสาธารณสุข 2555-2556;8:1-39.
3. Clinical Practice Guideline Acne 2010 [cited 2019 Oct 15]. Available from: http://www.dst.or.th/files_news/Acne_2010.pdf
4. ลลนา คงคาเนรมิต. มิวซิเลจ เจล แมกมา. ใน : จิตติมา มานะกิจ, ดวงรัตน์ ชูวิสิฏกุล, ชุติมา วีรินชพงศ์, ภัทราวดี บุรณตระกูล, รัฐพล อาษาสุจจริต, บรรณาธิการ. เทคโนโลยีเภสัชกรรม 2. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ; 2551. หน้า 91-8.
5. Wijitra Malad, Detpon Preechagoon. Isotretinoin and Clindamycin Phosphate Combination Gel Preparation for Acne Treatment:Formulation and Stability Evaluation. IJPS. 2011; 7(2) : 12-21.
6. Balkis Mamah, Nuresan Nisan, Supharat Duanyai, Suchada Manok. Development of Cosmetic Product from Leaves of *Moringa oleifera* Lam. Collected in Sripoom Community in Thonburi Area. IJPS. 2017; 13(2) : 80-9.
7. มณฑล เลิศคณาวินชกุล, กมลทิพย์ เตชะชวน, ปัทมาสน์ สีมวรพันธ์, อัญชลี สงวนพงศ์. ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียก่อสิวของเจลแต้มสิวที่มีส่วนผสมของชีวสารจากเชื้อ *Brevibacillus laterosporus*. วารสารมหาวิทยาลัยทักษิณ. 2561;3:1-7.
8. Wanwisa Khunawattanakul, Wanida Caichompoo, Cateleeya Mekjaraskul, Amonrat Charoenmit, Chidchanok Lekdee, Natthaphakan Srichan. Anti-*Propionibacterium acnes* from Thai herbal medicines. J Sci Technol MSU. 2018;36:607-13.
9. มาลัย ศิลารมย์; วิธีการคัดแยกเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปร่างกลม. 2561:1-59.
10. Martindale The Extra Pharmacopoeia Twenty-ninth Edition.
11. คณาภรณ์ พจนาคม, จันคนา บุรณะโอสถ. เกล็ดเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolides Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics : Macrolides. วารสารไทยเภสัชชนิพนธ์. 2547;ฉบับเดือนตุลาคม:65-74.
12. Nalin Wongkattiya, Tawinun Hanpresert, Phanchana Sanguansermisri, Runthip Karawee, Ian H. Fraser, Donrudee Sanguansermisri. Effect of Essential Oil from *Hedychium coronarium* to Control Acne Vulgaris. Naresuan University Journal:Science and Technology. 2016;24(3) : 25-31.
13. ชนินดา เพชรสังฆาต. การศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยา. วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนาองค์การเภสัชกรรม 2558;22(3):22-5
14. ศติประภา ชิตรัตตา. ความคงสภาพของยา(Drug stability). ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม[Internet]. 2018[Cited 2021 Oct 28]. Available from: https://ccpe-pharmacycouncil.org.translate.google/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=484&_x_tr_sl=th&_x_tr_tl=en&_x_tr_hl=th&_x_tr_pto=nui,op,sc
15. กัลยาณี ธรรมดิรัตน์, กิ่งกาญจน์ บันลือพีช, สุรศักดิ์ ลิ้มสุวรรณ. ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิวของสารตำรับยาแผนไทยรักษาสิว THF-AC003. การประชุมวิชาการเสนอผลงานวิจัยบัณฑิตศึกษา ระดับนานาชาติและนานาชาติ; 10 มีนาคม 2560; อาคารพจน์ สารสิน. ขอนแก่น; 2560.
16. ณิชากร เจริญกุล, หทัยรัตน์ ริมศิริ, เพ็ญขวัญ ชมปรีดา, อุไรวรรณ ดิลคุณานันท์, ชื่นจิตต์ แจ่มเจนกิจ. การพัฒนาเจลทาลิวที่มีส่วนผสมของน้ำมันหอมระเหยจากอบเชยจีน (*Cinnamomum cassia*). การ

- ประชุมทางวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ครั้งที่42; 3-6 กุมภาพันธ์ 2547; กรุงเทพฯ.
กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2547.481-487.
17. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability testing of Pharmaceutical Products. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012;3:129-38.
18. Dupont WD, Plummer WD. Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program. Controlled Clinical Trials 1990;11:116-28.
19. ชนากานต์ บุญนุช, ยุวดี เกตส์ัมพันธ์, สุทธิพล อุดมพันธ์รัก, จุฬารัตน์ พูลเอี่ยม, ปรีชญา พลเทพ และคนอื่น ๆ. ขนาดกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยเชิงปริมาณ. เอกสารชุมชนนักปฏิบัติ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล.2554;1-21.
20. ท้ายชนก พรรคเจริญ, มาลีดา ปานทวีเดช, พรพรรณ แก้วศรีงาม, บรรพต ดีเมืองสอง, กรุณา ศรีคลัง, วรัญญา สุขวงศ์. เทคนิคการสุ่มตัวอย่างและการประมาณค่า. กลุ่มระเบียบวิธีสถิติ สำนักนโยบายและวิชาการสถิติ สำนักงานสถิติแห่งชาติ.
21. ธีรวุฒิ เอกะกุล. ระเบียบวิธีวิจัยทางพฤติกรรมศาสตร์และสังคมศาสตร์. อุบลราชธานี : สถาบันราชภัฏอุบลราชธานี; 2543

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 รายการเคมีภัณฑ์ที่ใช้ในการตั้งตำรับยา 4 % Erythromycin gel

ลำดับ	รายการเคมีภัณฑ์
1.	BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (B-H-T)
2.	ETHYL ALCOHOL 95%
3.	ERYTHROMYCIN
4.	HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE
5.	METHYL PARABEN
6.	PROPYL PARABEN
7.	TITRIPLEX III BP/USP (Disodium EDTA)
8.	TRIETHANOLAMINE

ตารางที่ 4 แบบบันทึกความคงสภาพทางกายภาพและเคมีของตำรับ 4% Erythromycin gel วันที่ 90

แบบบันทึกความคงสภาพทางกายภาพและเคมีของตำรับ 4% Erythromycin gel วันที่ 90												
วันที่ 90	ความเป็นกรด-ด่าง pH				สี				กลิ่น			
					ใส=0, เหลือง=1 เหลืองเข้ม =2				ไม่มีกลิ่น=0, กลิ่นเหม็น=1 กลิ่นเหม็นรุนแรง =2			
ขวดที่	สภาวะ 1	สภาวะ 2	สภาวะ 3	สภาวะ 4	สภาวะ 1	สภาวะ 2	สภาวะ 3	สภาวะ 4	สภาวะ 1	สภาวะ 2	สภาวะ 3	สภาวะ 4
1												
2												
3												
4												
5												
6												

หมายเหตุ

- สภาวะที่ 1 คือ เก็บที่อุณหภูมิ 2-8°C ,
- สภาวะที่ 2 คือ เก็บที่อุณหภูมิห้อง 25°C
- สภาวะที่ 3 คือ เก็บที่อุณหภูมิ 45±1°C
- สภาวะที่ 4 คือ เก็บภายใต้แสง

ตารางที่ 4 แบบบันทึกการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย ของตำรับ 4% Erythromycin gel เพื่อหาขนาดของ zone of inhibition (mm.) ที่อุณหภูมิห้อง โดยวิธี Agar disc diffusion

แบบบันทึกการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย ของตำรับ 4% Erythromycin gel เพื่อหาขนาดของ zone of inhibition (mm.) ที่อุณหภูมิห้อง โดยวิธี Agar disc diffusion						
ขวดที่	<i>S. aureus</i>			<i>S. epidermidis</i>		
	วันที่			วันที่		
	0	45	90	0	45	90
1						
2						
3						

