นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

ตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อใช้รักษาสิว : การประเมินความคงสภาพและฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียก่อสิว

Formulation of 4% Erythromycin gel for acne treatment: Assessment of stability and antibacterial activity on acne-causing bacteria

อารียา นิมิตรปัญญา
สถาบันราชประชาสมาสัย กรมควบคุมโรค

Areeya Nimitpanya
Rajprachasamasai Institute, Department of Disease Control

DOI: 10.14456/dcj.2021.92
Received: October 17, 2020 | **Revised**: May 9, 2021 | **Accepted**: May 9, 2021

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินและเปรียบเทียบความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมีและทางจุลชีววิทยาของตำรับยา 4% Erythromycin gel เตรียมตำรับยา 4% Erythromycin gel โดยใช้สารก่อเจล Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ทำการทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ และทางเคมี ได้แก่ pH, สี และกลิ่น ที่ 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 หาขนาดของบริเวณโซนใส ๆ รอบแผ่นยาที่เวลา 0, 45 และ 90 วัน ผลการศึกษาพบว่า ความคงสภาพทางเคมี 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 ควรแนะนำผู้ป่วยให้เก็บผลิตภัณฑ์ยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C และพ้นแสง เพื่อให้ทราบถึงความคงสภาพในระยะยาว ควรศึกษาต่อไปเมื่อทิ้งระยะเวลา 1 ปี ในสภาวะแวดล้อมจริงที่ผู้ป่วยนำยาไปเปิดใช้และเก็บรักษายาเองที่บ้าน

ติดต่อผู้นิพนธ์ : อารียา นิมิตรปัญญา อีเมล : pupaepharm@hotmail.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 tempera-

ture 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.

Correspondence: Areeya Nimitpanya E-mail: pupaepharm@hotmail.com

คำสำคัญ
ความคงสภาพ,ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย,สิว

Keywords
Erythromycin gel, stability, antibacterial activity, acne

บทนำ

สิว (ance) คือ การอักเสบของหน่วยรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) โดยมากมักเป็นบริเวณหน้า คอ และลำตัวส่วนบน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีต่อมไขมันขนาดใหญ่อยู่หนาแน่น ถึงแม้ว่าสิวจะเป็นโรคที่ไม่รุนแรง แต่สิวก่อให้เกิดความกังวลด้านบุคลิกภาพ ทำให้เกิดความเครียด วิตกกังวล ซึมเศร้า สูญเสียความมั่นใจในการเข้าสังคม นอกจากนี้สิวส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดรอยแผลเป็น และเกิดความเจ็บปวดบริเวณสิว สิวจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ผิวหนัง สิวจะปรากฏอาการในผู้หญิงช่วงอายุ 14-17 ปี และในผู้ชายช่วงอายุ 16-19 ปี ความรุนแรงของสิวจะมากขึ้น 3-5 ปี หลังจากเริ่มเป็นสิว และมักหายไปในช่วงอายุ 20-25 ปี ร้อยละ 85 ของผู้เป็นสิวจะเป็นชนิดไม่รุนแรง มีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นสิวอักเสบรุนแรง[1] สถาบันราชประชาสมาสัย มีผู้ป่วยรักษาโรคผิวหนังเป็นอันดับ 1 ของผู้รับบริการทั้งหมด จากสถิติผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง 5 ปีย้อนหลัง ที่มารับบริการตั้งแต่ปี 2558-2562 เรียงตามลำดับดังนี้ 41,672, 42,633, 44,867, 49,970 และ 44,497 ราย โดยมารักษาสิวเป็นลำดับที่ 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 แนวทางการรักษาสิวมาตรฐาน แบ่งตามระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ สิวเล็กน้อย สิวปานกลาง และสิวรุนแรง และมีหลักฐานการใช้ยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่ (topical antibiotics) มีหลักฐานระดับ 1 และคำแนะนำระดับ A ในระดับสิวเล็กน้อยและปานกลาง รวมทั้งมีฤทธิ์ต้านการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว (anti chemotaxis) และต้านการเกิดสิว (anti comedogenic) เป็นข้อบ่งชี้ในสิวอักเสบทุกชนิด โดยเฉพาะสิวที่อักเสบมากจนต้องให้ยารับประทาน 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 อุจจาระเป็นเลือดและลำไส้อักเสบ (Bloody diarrhea and colitis) เหมือนที่เกิดกับยารับประทานแต่อาการจะหายอย่างรวดเร็วหลังหยุดยา ในขณะที่ Erythromycin ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองหรือการแพ้สัมผัสค่อนข้างปลอดภัย ผลข้างเคียงเฉพาะที่ของยาเหล่านี้ได้แก่ ผิวหนังแดง ลอก และแสบ โดยเฉพาะรอบดวงตา

ซึ่งมักเกิดจากตัวทำละลาย (vehicle) และไม่ควรใช้ยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่ตัวเดียวติดต่อกันนานเกิน 3-4 สัปดาห์ เพราะจะทำให้เกิดการดื้อยา

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

หน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย มีหน้าที่จัดหาและผลิตยาทั้ง 7 กลุ่มดังกล่าว ให้บรรจุอยู่ในบัญชียาของสถาบันราชประชาสมาสัย ปัจจุบันเหลือเพียง 6 กลุ่ม ที่มีใช้ในการรักษาผู้ป่วยสิว เนื่องจากรายการยา 4% Erythromycin gel (Eryacne® gel) ที่มีหลักฐานระดับ 1 และคำแนะนำระดับ A ที่เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปยกเลิกจำหน่าย อย่างไรก็ตาม แพทย์แผนกโรคผิวหนัง สถาบันราชประชาสมาสัย ยังคงมีความต้องการใช้ยา 4% Erythromycin gel ในการรักษาสิว เนื่องจากแนวทางการรักษามาตรฐาน ไม่แนะนำให้ใช้ Clindamycin หรือ Erythromycin ตัวเดียวติดต่อกันนานเกิน 3-4 สัปดาห์ เพราะจะทำให้เกิดการดื้อยา[1]

ในการศึกษานี้ งานผลิตยา หน่วยงานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย จึงจำเป็นต้องตั้งตำรับยา 4% Erythromycin gel เพื่อให้แพทย์แผนกผิวหนังมีรายการยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่ ในการรักษาสิวครบตามแนวทางการรักษามาตรฐานและป้องกันเชื้อดื้อยา และในการศึกษาตั้งตำรับเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบเจล เพื่อให้เกิดความหลากหลายของเภสัชภัณฑ์ ให้มีรูปแบบยาทางเลือกในการรักษาในกลุ่มยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากเจลมีคุณสมบัติ กึ่งแข็ง ใส ทาง่าย เช็ดออกง่าย และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาครีมหรือยาขี้ผึ้ง โดยตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่เตรียมนั้นจัดเป็นชนิด เจลเฟสเดียว (single-phase gel)[2] เพื่อเป็นการยืนยันประสิทธิภาพยาเตรียมที่ผลิตใช้เองภายในสถาบันราชประชาสมาสัย ก่อให้เกิดความเชื่อมั่นในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่ได้ ทั้งในส่วนของทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษาและผู้ป่วยต้องได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา จึงศึกษาประเมินความคงสภาพยา 4% Erythromycin gel ที่มีสารก่อเจลประกอบไปด้วย Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)[2] ซึ่งเป็นสารก่อเจลที่สูตรยาต้นแบบ Eryacne® gel เลือกใช้ โดยศึกษาความคงสภาพ 2 ด้าน คือ ความคงสภาพทางกายภาพ และเคมี ที่สภาวะต่าง ๆ และความคงสภาพทางจุลชีววิทยาโดยทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดสิวว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* ที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิดสิว ด้วยวิธี Agar disc diffusion เพื่อหาขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยาซึ่งเป็นบริเวณที่ยาสามารถยับยั้งเชื้อได้ โดยเก็บยาไว้ที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำมาทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* ที่เวลา 0, 45, 90 วัน ตามลำดับ[3-9]

ในการรักษาสิวสำหรับสิวเล็กน้อยและปานกลาง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่เป็นสิว ได้รับการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ แบ่งเป็น 7 กลุ่ม ตามหลักฐานและระดับคำแนะนำของแนวทางการดูแลรักษาโรคสิว ดังนี้

(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C)
(หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C)[1]

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental research)[10-11] โดยเตรียม 4% Erythromycin gel ตาม working formula : สูตรตำรับยา 4% Erythromycin gel ที่มีสารก่อเจลเป็น Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ปริมาณ 100 กรัม[2-6,8-9] ดังนี้

สารเคมี	ปริมาณ
Erythromycin (g)	4.00
HPMC 4000 (g)	3.00
Triethanolamine (g)	-
Disodium EDTA (g)	0.10
BHT (g)	0.05
Ethanol (ml)	50.00
Methyl paraben (g)	0.18
Propyl paraben (g)	0.02
H_2O qs (g)	100.00

โดยขั้นตอนการเตรียมตำรับยา 4% Erythromycin gel ดังนี้[2-3]

1.1 นำน้ำในตำรับแบ่งเป็น 2 ส่วน โดยส่วนที่ 1 ทำการโปรยสารก่อเจล HPMC จนขึ้นเป็นรูปเจลแล้วปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 5-8 โดยการหยดสารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นด่างลงไป

1.2 น้ำในส่วนที่ 2 นำมาเป็นตัวทำละลายส่วนประกอบอื่นในตำรับ

1.3 หลังจากนั้นเทส่วนที่ 2 ลงในเจล ผสมให้เข้ากันแล้วจึงเติมสารกันเสียเป็นลำดับสุดท้าย

นำผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมได้ มาแบ่งบรรจุลงภาชนะป้องกันแสง ทั้งหมด 42 ตัวอย่าง[10-11] โดยแบ่งตัวอย่างศึกษาความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีตามระยะเวลา ได้แก่ pH, สี และกลิ่น ที่อุณหภูมิ 2-8°C, อุณหภูมิห้อง 25°C, อุณหภูมิ 45±1°C และภายใต้แสง ที่เวลา 0, 45, 90 วัน โดยใช้ pH meter รุ่น HI2211 pH/ORP meter HANNA Instruments ของหน่วยผลิตยา งานเภสัชกรรม สถาบันราชประชาสมาสัย เป็นเครื่องตรวจสอบสภาวะละ 6 ตัวอย่าง[10-11] และศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยา โดยการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดสิว ว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* ด้วยวิธี Agar disc diffusion เพื่อหาขนาดของบริเวณโซนใส ๆ รอบแผ่นยา โดยเก็บยาไว้ที่อุณหภูมิห้องแล้วนำมาทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* ที่เวลา 0, 45, 90 วัน จำนวน 3 ตัวอย่าง[10-11] โดยส่งทดสอบการต้านเชื้อของผลิตภัณฑ์ยาเตรียม ที่ศูนย์ภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ "ประโชติ เปล่งวิทยา" คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่แตกเสียหาย และไม่ได้เก็บอยู่ในสภาวะที่กำหนดตลอดระยะเวลาการเก็บข้อมูล หรือพบการเปื้อนในระหว่างการเก็บข้อมูล จะไม่ถูกนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ การวิเคราะห์ข้อมูลครั้งนี้ใช้สถิติ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด-ต่ำสุด เพื่อเปรียบเทียบขนาดบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm) ที่อุณหภูมิห้อง ของเชื้อ *S. aureus*, *S. epidermidis* ในวันที่ 0 และ 45 และในวันที่ 0 และ 90 วิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (One-way ANOVA) หาความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีของตำรับ 4% Erythromycin gel ที่ pH สี กลิ่น ของตำรับตามวันและสภาวะต่าง ๆ และความคงสภาพทางจุลชีววิทยาเพื่อหาขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm) ของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ตามระยะเวลาต่างกันที่อุณหภูมิห้อง และการวิจัยครั้งนี้ทางคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันราชประชาสมาสัย ได้มีมติว่าเป็นการวิจัยที่ไม่เกี่ยวกับมนุษย์ ตามหนังสือที่ สธ. 0416.7.1/1420 ลงวันที่ 16 ตุลาคม 2562

ผลการศึกษา

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

1. ด้านความคงสภาพทางกายภาพและทางเคมีของตำรับ 4% Erythromycin gel

ตารางที่ 1 แสดงค่า pH ของตำรับตามวันและสภาวะต่าง ๆ

วันที่	ค่า pH ของตำรับที่สภาวะ (Mean + SD) (N=6)			
	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

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 คือ ช่วง pH=5-8

ตารางที่ 2 แสดงสีของตำรับตามวันและสภาวะต่าง ๆ

วันที่	สีของตำรับที่สภาวะ (Mean + SD) (N=6)			
	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

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 วันภายใต้แสง พบสีของตำรับที่เปลี่ยนแปลงไปจากมีสีใสเป็นสีเหลือง

ตารางที่ 3 แสดงกลิ่นของตำรับตามวันและสภาวะต่าง ๆ

วันที่	กลิ่นของตำรับที่สภาวะ (Mean + SD) (N=6)			
	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

จากการทดสอบทางสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (One-way ANOVA) ของการศึกษาที่วัน 0, 45 และ 90 ที่อุณหภูมิแตกต่างกัน พบว่ากลิ่นของตำรับในทุกสภาวะ ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value=0.072) แสดงถึงความสามารถในการคงสภาพทางกายภาพของตำรับ 4% Erythromycin gel ตั้งแต่ตอนเริ่มต้นจนถึงวันที่ 90 ในทุกสภาวะ

จากตารางที่ 3 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

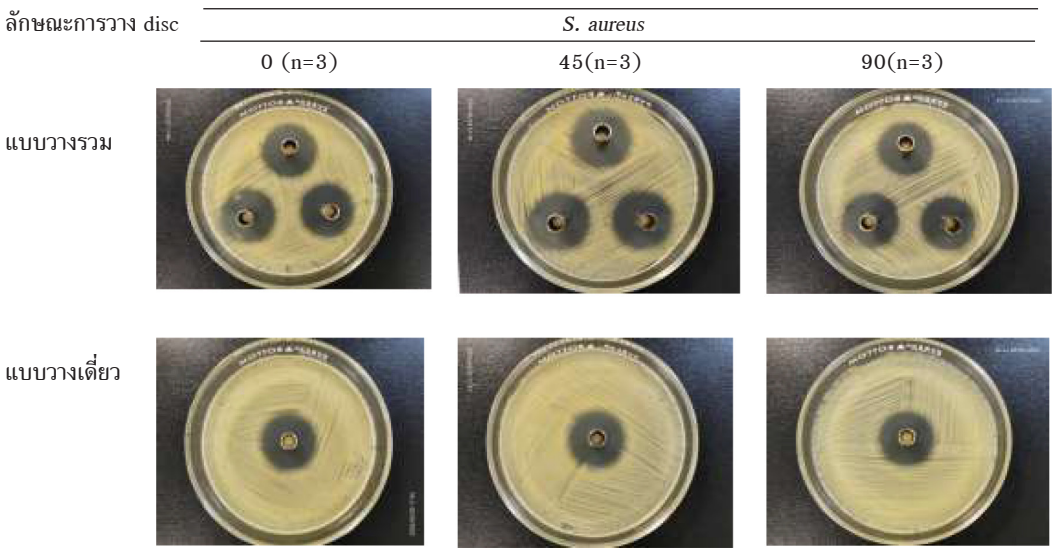
ตารางที่ 4 แสดงขนาดของบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm) ของเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ตามระยะเวลา ที่อุณหภูมิห้อง โดยวิธี Agar disc diffusion

เวลา (วันที่)	*S. aureus* (n=3)					*S. epidermidis* (n=3)				
	ขวดที่			Mean±SD	p-value	ขวดที่			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

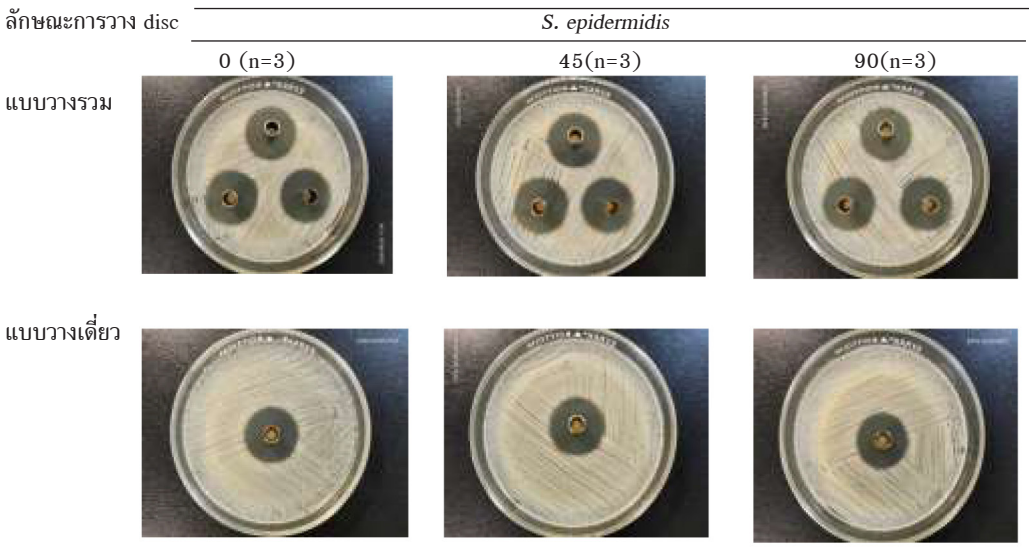
จากการทดสอบทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (t-test) ของขนาดบริเวณโซนใสรอบๆ แผ่นยา (mm) ที่อุณหภูมิห้อง ของเชื้อ *S. aureus* ในวันที่ 0 และ 45 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value=0.374) และในวันที่ 0 และ 90 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value=0.116)

จากการทดสอบทางสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (t-test) ของขนาดบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยา (mm) ที่อุณหภูมิห้อง 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 ที่อุณหภูมิห้อง 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 1 แสดงผลของบริเวณโซนใสรอบ ๆแผ่นยา ต่อ *S. aureus* เมื่อวาง disc แบบวางรวมและแบบวางเดี่ยว



ภาพที่ 2 แสดงผลของบริเวณโซนใสรอบ ๆแผ่นยา ต่อ *S. epidermidis* เมื่อวาง disc แบบวางรวมและแบบวางเดี่ยว

จากตารางที่ 4 การศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยา โดยการทดสอบฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดสิว ต่อเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ที่อุณหภูมิห้อง พบว่า เชื้อ *S. aureus* มีความไวต่อยา 4% Erythromycin gel สามารถวัดขนาดบริเวณโซนใสรอบ ๆ แผ่นยาในวันที่ 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 สามารถวัดค่าบริเวณโซนใสรอบ ๆ 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) และจากผลการทดสอบพบว่า

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)

วิจารณ์

การศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และทางจุลชีววิทยา ของตำรับยา 4% Erythromycin gel แสดงให้เห็นว่าควรเก็บรักษายาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C และพ้นแสง จะทำให้ตำรับยาคงตัวมากที่สุดในระยะเวลา 90 วัน ตำรับสามารถคงสภาพทางเคมีรักษาช่วง pH=5-8 ไว้ได้ และความคงสภาพทางกายภาพ คือ ไม่มีกลิ่น และเจลยังคงใส ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของวิจิตรา มะลาด และเดชพล ปรีชากุล[3] พบว่าตำรับเจลไอโซเตรทติโนอิน และคลินดามัยซิน ที่เตรียมโดยสารก่อเจล HPMC มีลักษณะทางกายภาพที่ดี ปริมาณตัวยาสำคัญคงเหลือไม่มีการเปลี่ยนแปลง ทำการทดสอบที่สภาวะต่าง ๆ เมื่อระยะเวลาผ่านไป 90 วัน และความคงสภาพทางจุลชีววิทยาตำรับที่ตั้งทิ้งไว้เมื่อระยะเวลาผ่านไป ยา Erythromycin ที่เป็นตัวยาสำคัญ (active ingredient) ในตำรับยังคงออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียสาเหตุก่อสิวคือ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้ จึงเป็นการยืนยันประสิทธิภาพยาเตรียมที่ผลิตใช้เองภายในสถาบันราชประชาสมาสัย และเชื่อมั่นในคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาเตรียมที่ได้ ตามการศึกษาของ มณฑล เลิศคณาวนิชกุล และคณะ ได้ทำการทดลองเจลแต้มสิวที่มีส่วนผสมของโปรตีนชีวสารกึ่งบริสุทธิ์จาก Brevibacillus laterosporus พบฤทธิ์ทางจุลชีววิทยาในการต้าน *S. aureus* และ *S. epidermidis* ที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิดสิว[12]

ทั้งนี้ในส่วนของทีมสหสาขาวิชาชีพผู้ให้การดูแลรักษาและผู้ป่วยต้องได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเมื่อตั้งตำรับแล้ว ตามการศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ของ Bajaj S, et al.[7] ได้แนะนำการทดสอบความคงตัว (stability test) เป็นกระบวนการพัฒนาและทดสอบคุณสมบัติของตัวผลิตภัณฑ์ให้คงคุณภาพตลอดอายุการใช้งาน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ คุณสมบัติทางเคมี และขั้นตอนการทดสอบความคงตัวของเภสัชภัณฑ์จะเก็บตัวอย่างตามสภาวะที่กำหนด โดยผลการศึกษาแนะนำการเก็บรักษาตำรับยา 4% Erythromycin gel ของงานผลิตยา หน่วยงานเภสัชกรรม ควรบรรจุยาผลิตเสร็จในภาชนะที่ป้องกันแสง และเก็บที่อุณหภูมิที่ต่ำกว่า 25°C เพื่อความคงสภาพของตำรับ และสามารถใช้ทดแทนผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด และเพิ่มบัญชียาของสถาบันให้มีความหลากหลายของเภสัชภัณฑ์ เพื่อให้แพทย์แผนกผิวหนัง สถาบันราชประชาสมาสัย มีรูปแบบยาทางเลือกที่เป็นยาทาต้านจุลชีพเฉพาะที่เพิ่มขึ้นในการรักษาสิวครบตามแนวทางการรักษามาตรฐานและป้องกันเชื้อดื้อยา ซึ่งเภสัชภัณฑ์ที่ได้เป็นรูปแบบเจลเฟสเดียว (single-phase gel) เนื่องจากเจลมีคุณสมบัติ กึ่งแข็ง ใส ทาง่าย เช็ดออกง่าย และปลดปล่อยยาได้เร็วกว่ายาครีมหรือยาขี้ผึ้ง

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยา 4% Erythromycin gel ที่เตรียมโดยงานผลิตยา หน่วยงานเภสัชกรรม มีความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และทางจุลชีววิทยา ในระยะเวลา 90 วันที่สภาวะเก็บพ้นแสง คือ ยังคงใส ไม่มีกลิ่น และมี pH อยู่ในช่วงที่ต้องการ คือ 5-8 และสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียสาเหตุก่อสิวคือ *S. aureus* และ *S. epidermidis* ได้โดยเภสัชกรสามารถเตรียมตำรับเพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยในช่วงแรกที่ยังไม่ทราบอัตราการใช้ โดยผลิตในจำนวนน้อยสุดก่อนเพื่อให้มี

เพียงพอจ่ายและไม่เกิดมูลค่าสูญเสีย หน่วยบริการจ่ายยา สามารถนำข้อมูลการเก็บรักษายา เพิ่มเติมในฉลากยา รวมถึงอธิบายผู้ป่วยขณะรับยา ว่าควรเก็บรักษายาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C และพ้นแสง เพื่อให้มีความคงสภาพยาเตรียมได้ใกล้เคียงกับเมื่อเตรียมเสร็จ และหากต้องการให้มีความเชื่อมั่นถึงความคงสภาพของตำรับทั้งทางกายภาพ ทางเคมี และทางจุลชีววิทยาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น ควรทดสอบซ้ำผลิตภัณฑ์ในระยะยาวเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี รวมถึงการทดสอบในสภาวะแวดล้อมจริงที่ผู้ป่วยนำยากลับไปใช้เองที่บ้าน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการสถาบันราชประชาสมาสัย และหัวหน้ากลุ่มสนับสนุนบริการสุขภาพ ที่สนับสนุนให้ศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง ขอขอบคุณทีมงานเภสัชกรรม หน่วยผลิตยา งานเภสัชกรรม และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ สนับสนุน และเป็นกำลังใจโดยตลอด คุณค่าที่พึงมีจากการวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยของสถาบันราชประชาสมาสัยทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Noppakun N, Timpattanapong P, Sinthupak W, Wattanakrai P, Akaraphan R, Suthipaisan N, et al. Clinical Practice Guideline Acne 2010 [Internet]. [cited 2019 Oct 15]. Available from: http://www.dst.or.th/files_news/Acne_2010.pdf
2. Allen L, Popovich N, Ansel H. Ointments creams and gels. In Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Malad W, Preechagoon D. Isotretinoin and Clindamycin Phosphate Combination Gel Preparation for Acne Treatment: Formulation and Stability Evaluation. IJPS. 2011;7(2):12-21. (in Thai)
4. Mamah B, Nisan N, Duanyai S, Manok S. Development of cosmetic product from leaves of Moringa oleifera Lam. Collected in Sripoom Community in Thonburi Area. IJPS. 2017;13(2):80-9. (in Thai)
5. Lertcanawanichakul M, Tehsuan K, Limvorapan P, Sahoynpong A. Anti-Acne Causing Bacteria Activity of Acne Gel Composed with Biocompounds Produced from Brevibacillus laterosporus. Thaksin University Journal. 2561;3:1-7. (in Thai)
6. Khunawattanakul W, Caichompoo W, Mekjaraskul C, Charoenmit A, Lekdee C, Srichan N. Anti-Propionibacterium acnes from Thai herbal medicines. J Sci Technol MSU. 2018;36:607-13. (in Thai)
7. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability testing of Pharmaceutical Products. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012;3:129-38.
8. Brayfield A. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 38th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.
9. Pochanakom K, Buranaosot J. Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Macrolides. Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences. 2004;1:65-74. (in Thai)
10. Dupont W, Plummer W. Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program. Controlled Clinical Trials. 1990;11(2):116-28.
11. Kadam P, Bhalerao S. Sample size calculation. Int J Ayurveda. 2010;1(1):55-7.
12. Lertcanawanichakul M, Tehsuan K, Limvorapan P, Sahoynpong A. Anti-Acne Causing Bacteria Activity of Acne Gel Composed with Biocompounds Produced from Brevibacillus laterosporus. Thaksin University Journal. 2018;21(3):1-7. (in Thai)