



**การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว
ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนจากยาเม็ด
Formulating of compounding preparation;
conjugated estrogen vaginal cream from the tablets**

ศิริมา ไชยมูล

Sirima Chaimool

(Received 01 March 21 Revised : 09 March 21 Accepted : 29 March 21)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนที่คงตัวในสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสม และเพื่อประเมินความพึงพอใจของสตรีในรีแพทย์ต่อประสิทธิผลของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวช

รูปแบบและวิธีวิจัย : เป็นการวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนจากยาเม็ด โดยศึกษาในครีมพื้นประจุลบและไม่มีประจุ แล้วศึกษาความคงตัวทางกายภาพ ชีวภาพในการเก็บ 3 สภาวะคือ 2-8 ไม่เกิน 25 และเกิน 25 องศาเซลเซียส และประเมินความพึงพอใจของสตรีในรีแพทย์ต่อประสิทธิผลของสูตรตำรับด้วยแบบประเมินความพึงพอใจ

ผลการศึกษา : สูตรตำรับที่เตรียมจากครีมพื้นไม่มีประจุให้ความคงตัวทางกายภาพและชีวภาพ 90 วันในทุกสภาวะการเก็บ เมื่อประเมินความพึงพอใจของสตรีในรีแพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคามต่อประสิทธิผลของสูตรตำรับพบว่า โดยภาพรวมแพทย์พึงพอใจมาก ร้อยละ 100 พึงพอใจมาก ร้อยละ 83.33 ในโรคช่องคลอดอักเสบหลังวัยหมดประจำเดือนเยื่อพรหมจารีไม่เปิด และแคมติดกัน

สรุปผลการศึกษา : ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนที่เตรียมจากยาเม็ดและครีมพื้นไม่มีประจุเป็นสูตรที่ทำให้ความคงตัวทางกายภาพ ชีวภาพ 90 วัน และสตรีในรีแพทย์พึงพอใจต่อประสิทธิผลในการใช้เป็นฮอร์โมนทดแทน

คำสำคัญ : คอนจูเกตเอสโตรเจน, ครีมทาช่องคลอด, ยาเตรียมเฉพาะคราว, ครีมพื้น

ABSTRACT

Objective : To formulate the compounding preparation, conjugated estrogen vaginal cream that is stable under suitable storage conditions. And to assess the satisfaction of obstetrician-gynecologist on the effectiveness of formula in order to hormone replacement for obstetric gynecological diseases.

Method : It was a research and development of conjugated estrogen vaginal cream formulation from tablets. It was studied in an-ionic and non-ionic cream base and studied physical and biological stability in 3 storage conditions; 2-8, not more than 25 and more than 25 degrees celsius. And the satisfaction of the obstetrician-gynecologist on the effectiveness of the formula was assessed by the satisfaction assessment form.

Result : Conjugated estrogen vaginal cream that formulated from tablets and non-ionic cream base provided 90 days of physical and biological stability in all storage conditions. Mahasarakham Hospital obstetrician-gynecologist's satisfaction was found that, the overall doctor's satisfaction were 100% in very satisfied. 83.33% were very satisfied in postmenopausal atrophic vaginitis, imperforate hymen and fusion of labia-labial adhesion.

Conclusion : Conjugated estrogen vaginal cream that formulated from tablets and non-ionic cream base provided 90 days of physical and biological stability. And obstetricians-gynecologist were satisfied on the effectiveness of hormone replacement therapy.

Keywords : conjugated estrogen, vaginal cream, compounding preparation, cream base

บทนำ

ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน (conjugated estrogen vaginal cream) เป็นอนุพันธ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เลียนแบบธรรมชาติ ซึ่งถูกพัฒนาขึ้นให้ใช้เป็นยาเฉพาะที่ๆ ช่องคลอดสำหรับสตรีที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งในเด็กที่มีปัญหาเยื่อพรหมจารีไม่เปิด และในสตรีวัยหมดประจำเดือน เนื่องจากยาดังกล่าวถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วทางช่องคลอดและออกฤทธิ์เฉพาะที่ ส่งผลให้เซลล์ในช่องคลอดมีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเหมือนเซลล์ในวัยเจริญพันธุ์ โดยไม่ทำให้ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่าการได้รับยาในรูปแบบยารับประทานและยาฉีด⁽¹⁾ แต่ในช่วงปลายปี พ.ศ. 2559 บริษัทยาดันแบบได้ยกเลิกการผลิตและจำหน่ายยาดังกล่าวในประเทศไทย จนถึงปัจจุบันยังไม่มีบริษัทรายใดในประเทศไทยทำการ

ผลิตและจำหน่ายยาดังกล่าวขึ้นทดแทนยาต้นแบบ รวมถึงยังไม่มีเภสัชตำรับใดในประเทศไทยที่สามารถเป็นฮอร์โมนทดแทนสำหรับทาช่องคลอดที่ให้ประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาเหมือนยาครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน ส่งผลให้เกิดความขาดแคลนยาที่จำเป็นต่อการรักษาโรคทางสูตินรีเวช ดังนั้นเพื่อเป็นการแก้ไขปัญหาดังกล่าว และเป็นการลดการพึ่งพิงยาจากตลาดยาเพิ่มการพึ่งพิงตนเองด้านยา งานเภสัชกรรมการผลิตกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม จึงได้ทำการศึกษาวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนโดยการประยุกต์ใช้ยาเม็ดเป็นตัวให้ตัวยาคำคัญ และประเมินความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์ต่อประสิทธิผลของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาสารคาม



วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว (compounding preparation) ครีมหาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน ที่มีความคงตัวในสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสม

2. เพื่อประเมินความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์ต่อประสิทธิภาพของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาสารคาม

รูปแบบและวิธีวิจัย

เป็นการวิจัยและพัฒนา (research and development) ในการพัฒนาสูตรตำรับครีมหาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน ในรูปแบบยาเตรียมเฉพาะคราว ที่มีความคงตัวในสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสม โดยการประยุกต์ใช้ยาเม็ดคอนจูเกตเอสโตรเจนเป็นตัวให้ตัวยาสำคัญ และประเมินความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์ต่อประสิทธิภาพของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาสารคาม

วิธีดำเนินการวิจัย

ระยะที่ 1-4 : การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว ครีมหาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน และการศึกษาความคงตัว

พัฒนาสูตรตำรับครีมหาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนพร้อมทดสอบความคงตัวทางกายภาพ ณ งานเภสัชกรรมการผลิต กลุ่มงานเภสัชกรรม และทดสอบความคงตัวทางชีวภาพ ณ กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างเดือนมกราคม - กันยายน 2560 ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

สารเคมี : conjugated estrogen 0.625 mg tablet (ConjugaseTM 0.625, Elder pharmaceutical LTD), sterile water for injection (บริษัท ไทยนครพัฒนา จำกัด), cetomacrogol 1000 และ white vaseline (บริษัท บี.แอล.อี. จำกัด), sodium lauryl sulfate, cetyl alcohol, stearyl alcohol, methyl paraben, propyl paraben, liquid paraffin, propylene glycol และ glycerin (บริษัท เอกตรึงเคมีภัณฑ์ (1985) จำกัด)

เครื่องมือ : เครื่องชั่งไฟฟ้าดิจิทัล, โกร่ง, กระจก, ชั่งสาร, ตลับครีม 5 g, ข้อนตักสาร, ตะแกรงร่อน, กระจก, แท่งแก้วคน, beaker, hot plate และตู้เย็น

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย :

ระยะที่ 1

1. พัฒนาครีมหัน (cream base) สำหรับการเตรียมยา โดยเลียนแบบสูตรตำรับครีมหันของยาดันแบบ คือครีมหันชนิดประจุลบ (an-ionic cream base)

2. กำจัดปัจจัยรบกวนที่อาจส่งผลต่อลักษณะทางกายภาพหรือความคงตัวของยา คือ sugar coat ด้วยการล้างน้ำจนสีเคลือบเม็ดยาออกหมด ผึ่งให้สะเด็ดน้ำ แล้วบดให้ละเอียดด้วยโกร่ง

3. เตรียมครีมหาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนด้วยครีมหันที่ได้จากข้อ 1 และผงยาคอนจูเกตเอสโตรเจนที่ได้จากข้อ 2

4. ทดสอบความคงตัวทางกายภาพของยาเตรียมจากข้อ 3 โดยเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส เลียนแบบการเก็บรักษาของยาดันแบบ

ระยะที่ 2

1. เตรียมครีมหันชนิดประจุลบสำหรับใช้ในการเตรียมยา

2. กำจัดปัจจัยรบกวนที่อาจส่งผลต่อลักษณะทางกายภาพหรือความคงตัวของยา คือ sugar coat ด้วยการบดเม็ดยาให้ sugar coat กะเทาะออกเป็นเปลือกบาง ๆ ด้วยโกร่ง ร่อนผงยาผ่านตะแกรงลงในโกร่งอีกใบ แล้วบดให้ละเอียด

3. เตรียมครีมหาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนด้วยครีมหันที่ได้จากข้อ 1 และผงยาคอนจูเกตเอสโตรเจนที่ได้จากข้อ 2

4. ทดสอบความคงตัวทางกายภาพของยาเตรียมจากข้อ 3 ที่การเก็บรักษา 3 สภาวะ คือ 2-8 องศาเซลเซียส (เก็บยาในตู้เย็น) ไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส (เก็บยาในห้องปรับอากาศ) และเกิน 25 องศาเซลเซียส (เก็บยาในอุณหภูมิห้องที่ไม่มีเครื่องปรับอากาศ)

ระยะที่ 3

ดำเนินการวิจัยเหมือนระยะที่ 2 แต่เปลี่ยนครีม

พื้นในการเตรียมยาเป็นครีมพื้นชนิดไม่มีประจุ (non-ionic cream base)

ระยะที่ 4

ทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อจากระยะที่ 3 ด้วยการ

ทดสอบความคงตัวทางกายภาพเพื่อยืนยันผลของระยะที่ 3 พร้อมทำการศึกษาความคงตัวทางชีวภาพของยาเตรียมที่การเก็บรักษาทั้ง 3 สภาวะ

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบส่วนผสมในสูตรตำรับของยาต้นแบบ Premarin vaginal cream™ กับครีมทาช่องคลอดคอนจูเกสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพื้นชนิดประจุลบและครีมพื้นชนิดไม่มีประจุ และหน้าที่ของสารในสูตรตำรับ

Premarin vaginal cream™ ⁽²⁾	Conjugated estrogen vaginal in an-ionic cream base ⁽³⁾	Conjugated estrogen vaginal in non-ionic cream base ⁽⁴⁾	หน้าที่ในสูตรตำรับ ^(5,6)
mixture of conjugated estrogen	conjugated estrogen tablet	conjugated estrogen tablet	active ingredient
sodium lauryl sulfate	sodium lauryl sulfate		1° an-ionic emulsifier
glyceryl monostearate			auxiliary non-ionic emulsifier & stabilizer
propylene glycol monostearate			auxiliary non-ionic emulsifier & stabilizer
		Cetomacrogol 1000	1° non-ionic emulsifier
	cetyl alcohol	cetyl alcohol	stiffening agent
cetyl ester wax			stiffening agent
methyl stearate			stabilizer
	stearyl alcohol	stearyl alcohol	stiffening agent
white wax (white vaseline)	white vaseline		stiffening agent
mineral oil (liquid paraffin)	liquid paraffin	liquid paraffin	oil phase solvent
water	water	water	water phase solvent
glycerin	glycerin		humectant, emollient
		Propylene glycol	humectant
benzyl alcohol			preservative
	paraben concentrated	paraben concentrated	preservative

⁽³⁾ ประยุกต์ an-ionic cream base จากเภสัชตำรับ cold cream โรงพยาบาลมหาสารคาม

⁽⁴⁾ ประยุกต์ non-ionic cream base จากการพัฒนาตำรับโลชั่นบำรุงผิว โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล



จากตารางที่ 1 พบว่า Premarin vaginal cream™ และครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพินชนิดประจุลบ มี sodium lauryl sulfate ทำหน้าที่เป็น 1° an-ionic emulsifier ทำให้เนื้อครีมมีประจุลบ ส่วนครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพินชนิดไม่มีประจุ มี Cetomacrogol 1000 เป็น 1°

non-ionic emulsifier ทำให้เนื้อครีมไม่มีประจุ ส่วนสารสำคัญในการออกฤทธิ์ ของ Premarin vaginal cream™ คือ mixture of conjugated estrogen แต่การวิจัยนี้ได้ประยุกต์ใช้ยาเม็ดคอนจูเกตเอสโตรเจนมาเป็นตัวให้สารสำคัญในการออกฤทธิ์

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบสูตรแม่บท ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนในครีมพิน 100 กรัมในแต่ละระยะของการวิจัย

ส่วนประกอบ	ระยะที่ 1-2 (an-ionic cream base) ⁽³⁾	ระยะที่ 3-4 (non-ionic cream base) ⁽⁴⁾
conjugated estrogen 0.625 mg tablet	100 tablets	100 tablets
sodium lauryl sulfate	0.5 g	
cetomacrogol 1000		3.0 g
cetyl alcohol	1.2 g	5.0 g
stearyl alcohol	3.4 g	7.0 g
white vaseline	10.0 g	
liquid paraffin	20.0 ml	5.0 ml
sterile water for injection	68.0 ml	69.0 ml
paraben concentrate ⁽⁷⁾	1.0 ml	1.0 ml
glycerin	3.0 ml	
propylene glycol		10.0 g

สูตรแม่บทการเตรียม paraben concentrate 100 ml⁽⁷⁾

1. methyl paraben 10.0 g
2. propyl paraben 2.0 g
3. propylene glycol qs. 100 ml

วิธีเตรียม

1. ตวง propylene glycol ประมาณครึ่งหนึ่งของปริมาตรที่จะใช้ใส่ลงใน beaker นำไปตั้งบน hot plate ให้ร้อน

2. เติม methyl paraben และ propyl paraben ลงใน propylene glycol ที่ร้อน คนให้ละลาย ยกออกจาก hot plate

3. ปรับปริมาตรให้ครบด้วย propylene glycol คนให้เข้าเป็นเนื้อเดียวกัน ปล่อยให้สารละลายเย็นตัวลง

วิธีเตรียมครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนในครีมพินชนิดประจุลบ 100 กรัม

1. บดเม็ดยา conjugated estrogen 0.625 mg

100 เม็ดตามรูปแบบของการศึกษาระยะที่ 1 หรือ 2 ด้วย
โกร่ง

2. เตรียมครีมพื้นโดย

2.1 เตรียมวัตถุดิบโดยใส่น้ำใน beaker ตั้งบน
hot plate ค่อย ๆ ปรอย sodium lauryl sulfate ลงใน
น้ำจนให้ละลาย แล้วเติม glycerin, paraben concentrate
คนให้เข้ากัน ตั้งไฟจนได้อุณหภูมิ 60-70 องศาเซลเซียส

2.2 เตรียมวัตถุดิบไขมันโดยนำ white vaseline,
cetyl alcohol, stearyl alcohol ใส่ใน beaker นำไป
หลอมให้ละลายบน hot plate แล้วเติม liquid paraffin
คนให้เข้ากัน ตั้งไฟจนได้อุณหภูมิ 60-70 องศาเซลเซียส

2.3 ค่อย ๆ เทวัตถุดิบลงในวัตถุดิบไขมันช้า ๆ
โดยคนตลอดเวลาไปในทิศทางเดียวกันจนขึ้นครีม

3. ค่อย ๆ levigate ผงยาด้วยครีมพื้นทีละน้อย ๆ ใน
โกร่งจนเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วแบ่งใส่ตลับครีม 5 กรัม
วิธีเตรียมครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนใน
ครีมพื้นชนิดไม่มีประจุ 100 กรัม

1. บดเม็ดยา conjugated estrogen 0.625 mg 100
เม็ดตามรูปแบบของการศึกษาระยะที่ 3 หรือ 4 ด้วยโกร่ง

2. เตรียมครีมพื้นโดย

2.1 เตรียมวัตถุดิบโดยใส่น้ำใน beaker ตั้งบน
hot plate ค่อย ๆ ปรอย cetomacrogol 1000 ลงในน้ำ
จนให้ละลาย แล้วเติม propylene glycol, paraben
concentrate คนให้เข้ากัน ตั้งไฟจนได้อุณหภูมิ
60-70 องศาเซลเซียส

2.2 เตรียมวัตถุดิบไขมันโดยนำ cetyl alcohol,
stearyl alcohol ใส่ใน beaker นำไปหลอมให้ละลายบน
hot plate แล้วเติม liquid paraffin คนให้เข้ากัน ตั้งไฟ
จนได้อุณหภูมิ 60-70 องศาเซลเซียส

2.3 ค่อย ๆ เทวัตถุดิบลงในวัตถุดิบไขมันช้า ๆ
โดยคนตลอดเวลาไปในทิศทางเดียวกันจนขึ้นครีม

3. ค่อย ๆ levigate ผงยาด้วยครีมพื้นทีละน้อย ๆ ใน
โกร่งจนเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วแบ่งใส่ตลับครีม 5 กรัม
การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ : ศึกษาความคงตัวทาง
กายภาพของยาเตรียมที่เก็บรักษาใน 3 สภาวะคือ 2-8,

ไม่เย็น 25 และเย็น 25 องศาเซลเซียส โดยเก็บในตู้เย็น,
ห้องปรับอากาศ และห้องไม่ปรับอากาศตามลำดับ ในวันที่
0, 30, 60, 90 และ 120 หลังการเตรียมยา ด้วยการ
สังเกตการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพได้แก่
สี ลักษณะเนื้อครีม การบวม/พองตัวของเนื้อครีม จำนวน
3 ตัวอย่างต่อสภาวะการเก็บในแต่ละช่วงเวลา ณ
งานเภสัชกรรมการผลิต กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาล
มหาสารคาม

การศึกษาความคงตัวทางชีวภาพ : ศึกษาความคงตัว
ทางชีวภาพของยาเตรียมในระยะที่ 4 ที่เก็บรักษาใน 3
สภาวะคือ 2-8, ไม่เย็น 25 และเย็น 25 องศาเซลเซียส
โดยเก็บในตู้เย็น, ห้องปรับอากาศ และห้องไม่ปรับอากาศ
ตามลำดับ ในวันที่ 0, 30, 60, 90 และ 120 หลังการ
เตรียมยา ด้วยการเพาะเชื้อบน enrich media คือ blood
agar และ selective media คือ sabouraud dextrose
agar จำนวน 3 ตัวอย่างต่อสภาวะการเก็บในแต่ละช่วง
เวลา ที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานเทคนิคการ
แพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม

การวิเคราะห์ข้อมูล : วิเคราะห์ข้อมูลความคงตัวของ
สูตรตำรับทางกายภาพจากผลการบันทึกการเปลี่ยนแปลง
ลักษณะทางกายภาพ และทางชีวภาพจากผลทางห้อง
ปฏิบัติการจุลชีววิทยา

ระยะที่ 5 : การประเมินความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์ต่อประสิทธิภาพของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมน
ทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชในผู้ป่วยโรงพยาบาล
มหาสารคาม

เครื่องมือ : แบบประเมินความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพ
ทางคลินิกของครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย : ประเมินความพึงพอใจ
ของสูตินรีแพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคามต่อประสิทธิภาพ
ของครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนที่เตรียมจาก
ครีมพื้นชนิดไม่มีประจุในการใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนรักษา
โรคทางสูตินรีเวชตาม ICD 10 จำนวน 7 โรค ที่มีการบันทึก
ประวัติการใช้ยาเตรียมไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกระหว่าง
วันที่ 1 ตุลาคม 2560 – 30 กันยายน 2561 ด้วยแบบ



ประเมินความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพทางคลินิกของครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนระหว่างเดือนมกราคม - มีนาคม 2562

การวิเคราะห์ข้อมูล : วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ร้อยละ

จริยธรรมในการวิจัย : การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมหาสารคาม เลขที่ MSKH_REC 64-01-012

ผลการศึกษา

ระยะที่ 1-4 : ผลการพัฒนาสสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจน และผลการศึกษาความคงตัว

ระยะที่ 1

ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนเมื่อเตรียมจากครีมพืชนิดประจุลบกับผงยาที่ทำการล้าง sugar coat ออกด้วยน้ำก่อนการบด ยาเตรียมที่ได้มีลักษณะเนื้อครีมมันวาว ค่อนข้างเหลว สีใกล้เคียงกับสีของครีมพืชนิด คือ สีขาวถึงชมพูอ่อน ๆ เมื่อเก็บยาเตรียมที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ยามีความคงตัวทางกายภาพที่ 30 วัน แต่ไม่ถึง 60 วัน คือ พบเนื้อครีมมีลักษณะบวม พุชชัดเจนทุกตลับ และพบจุดสีดำบนเนื้อครีมบางตลับในวันที่ 60

ระยะที่ 2

ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนเมื่อเตรียมจากครีมพืชนิดประจุลบกับผงยาที่ร้อนเอา sugar coat ออกหลังจากบดยา ยาเตรียมที่ได้มีสีชมพูเข้มคล้ายสีผงยาเนื้อครีมข้นกว่าแต่มันวาวน้อยกว่ายาเตรียมที่ได้จากระยะที่ 1 เมื่อเก็บยาเตรียมที่ 3 สภาวะคือ อุณหภูมิ 2-8 ไม่เกิน 25 และเกิน 25 องศาเซลเซียส พบว่า ในวันที่ 60 ยาเตรียม

ที่เก็บทั้ง 3 สภาวะไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ แต่ในวันที่ 90 พบว่ายาเตรียมที่เก็บที่อุณหภูมิไม่เกินและเกิน 25 องศาเซลเซียส บางตลับเริ่มมีลักษณะบวม พุ ซึ่งเห็นชัดเจนในยาเตรียมที่เก็บที่อุณหภูมิเกิน 25 องศาเซลเซียส และเมื่อเก็บยาเตรียมต่อไปจนถึง 120 วัน พบว่ายาเตรียมทุกตลับไม่คงตัวทางกายภาพในการเก็บทั้ง 3 สภาวะ คือ เนื้อครีมบวม พุ เห็นชัดเจนในยาเตรียมที่เก็บที่อุณหภูมิเกิน 25 องศาเซลเซียสซึ่งมีเนื้อครีมบางส่วนสีซีดลงอย่างชัดเจน รองลงมาคือเก็บที่ไม่เกิน 25 และ 2-8 องศาเซลเซียส ตามลำดับ

ระยะที่ 3

ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนเมื่อเตรียมจากครีมพืชนิดไม่มีประจุกับผงยาที่ร้อนเอา sugar coat ออกหลังจากบดยา ยาเตรียมที่ได้มีสีชมพูเข้มคล้ายสีผงยาเนื้อครีมข้น ด้าน ไม่มันวาวเมื่อเทียบกับยาเตรียมที่เตรียมจากครีมพืชนิดประจุลบ เมื่อเก็บยาเตรียมที่ 3 สภาวะคือ อุณหภูมิ 2-8 ไม่เกิน 25 และเกิน 25 องศาเซลเซียส พบว่า ในวันที่ 90 ยาเตรียมทุกตลับที่เก็บทั้ง 3 สภาวะไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ แต่ในวันที่ 120 พบว่ายาเตรียมที่เก็บที่อุณหภูมิเกิน 25 องศาเซลเซียสทุกตลับเนื้อครีมเริ่มมีการเปลี่ยนแปลง คือ บวม พุเล็กน้อย

ระยะที่ 4

ผลการศึกษาความคงตัวทางกายภาพครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพืชนิดไม่มีประจุให้ผลการศึกษาเหมือนระยะที่ 3 ส่วนผลการศึกษาความคงตัวทางชีวภาพไม่พบการเจริญของจุลชีพบน blood agar และ sabouraud dextrose agar ในยาเตรียมที่เก็บทั้ง 3 สภาวะตลอด 120 วัน

ตารางที่ 3 แสดงความคงตัวทางกายภาพของครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่เตรียมจากสูตรตำรับต่างๆ

สภาวะการเก็บ	วันที่เก็บ	ความคงตัวทางกายภาพ		
		an-ionic cream base + ล้างเม็ดยา	an-ionic cream base + ร้อนผงยา	non-ionic cream base + ร้อนผงยา
วันที่เตรียมยา	วันที่ 0	ครีมสีขาวถึงชมพูอ่อน มันวาว ค่อนข้างเหลว	ครีมสีชมพูเข้ม มันวาว ค่อนข้างข้น	ครีมสีชมพูเข้ม ด้าน ไม่วาว ข้น
	วันที่ 30	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 60	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 90	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 120	N/A	เนื้อครีมบวม พู	คงสภาพ
2-8 °C	วันที่ 30	คงสภาพ	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 60	เนื้อครีมบวม พู มีจุดดำ	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 90	N/A	เนื้อครีมเริ่มบวม พู	คงสภาพ
	วันที่ 120	N/A	เนื้อครีมบวม พู	คงสภาพ
	วันที่ 30	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
≤ 25 °C	วันที่ 60	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 90	N/A	เนื้อครีมเริ่มบวม พู	คงสภาพ
	วันที่ 120	N/A	เนื้อครีมบวม พู	คงสภาพ
	วันที่ 30	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
	วันที่ 60	N/A	คงสภาพ	คงสภาพ
> 25 °C	วันที่ 90	N/A	เนื้อครีมเริ่มบวม พู	คงสภาพ
	วันที่ 120	N/A	เนื้อครีมบวม พู บางส่วน สีซีดลง	เนื้อครีมเริ่มบวม พู

จากตารางที่ 3 พบว่า ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพื้นชนิดไม่มีประจุกับผงยาที่ร้อนเอา sugar coat ออกหลังจากบดยา มีความคงตัวทางกายภาพตลอด 120 วันเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 และไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส

ระยะที่ 5 : ผลการประเมินความพึงพอใจของสตรีนรีแพทย์ต่อประสิทธิภาพของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาสารคาม

เมื่อประเมินความพึงพอใจของสตรีนรีแพทย์โรงพยาบาลมหาสารคาม จำนวน 6 คน ต่อประสิทธิภาพของครีมทา

ช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพื้นชนิดไม่มีประจุในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชที่มีการบันทึกประวัติการใช้ยาเตรียมไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยนอก จำนวน 7 โรค ได้แก่ สภาวะการหมดประจำเดือนและเริ่มหมดประจำเดือน (menopausal and female climacteric states ; ICD 10 – N951), ช่องคลอดอักเสบฝ่อหลังวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal atrophic vaginitis ; ICD 10 – N952), สภาวะที่สัมพันธ์กับการหมดประจำเดือนผิดปกติ (state associated with artificial menopause ; ICD 10 – N953), มดลูกกับช่องคลอดหย่อน (uterovaginal prolapse, unspecified ;



ICD 10 – N814 and complete uterovaginal prolapse ; ICD 10 – N813), การหย่อนของอวัยวะสืบพันธุ์สตรี (female genital prolapse, unspecified ; ICD 10 –

N819), เยื่อพรหมจารีไม่เปิด (imperforate hymen ; ICD 10 - Q523) และ แคมติดกัน (fusion of labia, labia adhesion ; ICD 10 – Q525)⁽⁸⁾ ผลดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม ต่อประสิทธิภาพของยาเตรียมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่เตรียมจากครีมพื้นชนิดไม่มีประจุในการรักษาโรคทางสูตินรีเวช

โรค	ICD 10	ร้อยละความพึงพอใจ					
		ไม่พึงพอใจ	พึงพอใจน้อย	พึงพอใจปานกลาง	พึงพอใจมาก	พึงพอใจมากที่สุด	ไม่เคยใช้
สภาวะการหมดประจำเดือนและเริ่มหมดประจำเดือน	N951	0	0	16.67	50.00	16.67	16.67
ช่องคลอดอักเสบฝ่อหลังวัยหมดประจำเดือน	N952	0	0	0	83.33	0	16.67
สภาวะที่สัมพันธ์กับการหมดประจำเดือนผิดปกติ	N953	0	0	33.33	50.00	0	16.67
มดลูกกับช่องคลอดหย่อน	N813/ N814	0	16.67	0	33.33	0	50.00
การหย่อนของอวัยวะสืบพันธุ์สตรี	N819	0	0	16.67	50.00	0	33.33
เยื่อพรหมจารีไม่เปิด	Q523	0	0	0	83.33	0	16.67
แคมติดกัน	Q525	0	0	0	83.33	16.67	0
ความพึงพอใจโดยภาพรวม	-	0	0	0	100.00	0	0

จากตารางที่ 4 พบว่า โดยภาพรวมแพทย์มีความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของยาเตรียมในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวชในระดับพึงพอใจมากถึงร้อยละ 100 และมีความพึงพอใจในระดับพึงพอใจมากที่สุด ผลการรักษาโรคช่องคลอดอักเสบฝ่อหลังวัยหมดประจำเดือน

เยื่อพรหมจารีไม่เปิด และแคมติดกันถึง ร้อยละ 83.33 โดยแพทย์ใช้ยาในการรักษาโรคแคมติดกันมากที่สุดถึงร้อยละ 100 และมีความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของยาเตรียมในการรักษาโรสดังกล่าวระดับพึงพอใจมาก และพึงพอใจมากที่สุด ร้อยละ 83.33 และ 16.67 ตามลำดับ

อภิปรายผล

การพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจน โดยการประยุกต์ใช้ยาเม็ดคอนจูเกทเอสโตรเจนเป็นตัวให้ด้วยสำคัญในครีมพื้นชนิดประจุลบซึ่งเป็นการเลียนแบบสูตรตำรับยาต้นแบบโดยมี sodium lauryl sulfate ทำหน้าที่เป็น 1° an-ionic emulsifier ทำให้ได้สูตรตำรับที่ไม่มีความคงตัวทางกายภาพในทุกสภาวะการเก็บรักษาทั้งที่อุณหภูมิ 2-8 ไม่เกิน 25 และเกิน 25 องศาเซลเซียส แม้จะมีการเตรียมครีมพื้นโดยใช้ sodium lauryl sulfate ร้อยละ 0.5 ของสูตรตำรับซึ่งเป็นปริมาณที่เหมาะสมต่อการเตรียมครีมคือร้อยละ 0.5-2.5 ในการเป็นสารก่ออิมัลชันด้วยตัวเอง (self-emulsifying base) เมื่อใช้ร่วมกับสารกลุ่ม fatty alcohol ซึ่งในสูตรตำรับคือ cetyl alcohol และ stearyl alcohol⁽⁵⁾ หรือร้อยละ 0.1-0.5 ซึ่งจะให้ครีมชนิด o/w ที่มีความคงตัวสูง⁽⁶⁾ และมีการกำจัดปัจจัยรบกวนที่อาจส่งผลต่อความคงตัวของสูตรตำรับคือ sugar coat ด้วยการล้างน้ำก่อนบดเม็ดยาหรือร้อนออกจากผงยาด้วยตะแกรงหลังการบดเม็ดยาแล้วก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากครีมพื้นที่ใช้ยังมีคุณสมบัติที่แตกต่างจากยาต้นแบบในส่วนประกอบสำคัญที่ส่งผลต่อความคงตัวของยาคือ glyceryl monostearate และ propylene glycol monostearate ซึ่งทำหน้าที่ auxiliary non-ionic emulsifier สาร 2 ตัวนี้เมื่อใช้ร่วมกันจะเสริมฤทธิ์กันก่อให้เกิด 1° non-ionic emulsifier⁶ นั่นคือยาต้นแบบใช้ครีมพื้นผสมชนิดประจุลบกับไม่มีประจุ (an-ionic and non-ionic cream base) รวมถึง glyceryl monostearate และ propylene glycol monostearate ยังทำหน้าที่เป็น stabilizer ช่วยให้ยาต้นแบบมีความคงตัวยิ่งขึ้น นอกจากนี้ความไม่คงตัวของสูตรตำรับยังอาจเกิดจากความไม่เข้ากัน (incompatibility) ของครีมพื้นชนิดประจุลบกับสารปรุงแต่งหรือสารช่วยอื่น ๆ (excipient) ในเม็ดยา ได้แก่ สารช่วยลื่น (lubricant) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่ม metallic salt ของ steric acid เช่น magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate⁽⁹⁾ ซึ่งมีประจุบวกจึงเกิดความไม่เข้ากันกับ sodium lauryl sulfate ซึ่งมีประจุลบ^(5,6)

ส่วนสารเพิ่มปริมาณ (diluent/filler) สารช่วยยึดเกาะ (binder) และสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ที่นิยมใช้ส่วนใหญ่มักเป็นสารประกอบของแป้งและน้ำตาลซึ่งมีคุณสมบัติดูดความชื้น^(9,10) และเป็นแหล่งอาหารของเชื้อจุลินทรีย์ จึงเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีทำให้ยาเตรียมไม่คงตัว การล้างเม็ดยาด้วยน้ำยังเป็นการเพิ่มความชื้นให้กับยาเตรียม รวมถึงอุณหภูมิที่สูงยังเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีและเร่งการเจริญของจุลินทรีย์ในยาเตรียม ส่งผลให้ยาเตรียมที่เก็บที่อุณหภูมิสูงมีความคงตัวน้อยกว่าเก็บที่อุณหภูมิต่ำ

ส่วนสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราว ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่เตรียมจากผงยาเม็ดคอนจูเกทเอสโตรเจนที่ผ่านการร่อนเอา sugar coat ออกจากหลังการบดยา ด้วยครีมพื้นชนิดไม่มีประจุ โดยมี cetomacrogol 1000 ทำหน้าที่เป็น 1° non-ionic emulsifier ซึ่งสารกลุ่มนี้มีข้อดีคือ เข้ากันได้กับสารหลายชนิด ทั้งสารที่มีประจุบวกหรือลบ สารอิเล็กโทรไลต์ ในช่วง pH ที่กว้างจากการที่สารนี้มีค่า hydrophilic-lipophilic balance (HLB) 15.7 จึงเหมาะสำหรับการเตรียมครีมชนิด o/w และเมื่อใช้ร่วมกับสารกลุ่ม fatty alcohol ซึ่งในสูตรตำรับคือ cetyl alcohol และ stearyl alcohol จะให้ครีมที่มีลักษณะค่อนข้างใส ไม่มันวาว และมีความคงตัวสูง⁽⁶⁾ สอดคล้องกับลักษณะของยาเตรียมที่ได้ คือเนื้อครีมด้าน ไม่มันวาว มีสีชมพูเข้มคล้ายสีผงยา ยาเตรียมที่ได้มีความคงตัวทางกายภาพมากกว่ายาเตรียมที่เตรียมจากครีมพื้นชนิดประจุลบ แม้ครีมพื้นที่ใช้จะแตกต่างจากยาต้นแบบซึ่งเป็นครีมพื้นผสมชนิดประจุลบกับไม่มีประจุ ทั้งนี้อาจเนื่องจาก cetomacrogol 1000 เป็นสารที่ไม่มีประจุจึงเข้ากันได้ (compatibility) กับสารปรุงแต่งหรือสารอื่นๆ ในเม็ดยา และการที่ cetomacrogol 1000 มีค่า 15.7 จึงมีความชอบน้ำน้อยกว่า sodium lauryl sulfate ซึ่งมีค่า 40⁽⁶⁾ จึงดูดความชื้นเข้าสู่ยาเตรียมน้อยกว่า เมื่อทดสอบความคงตัวพบว่า ยาเตรียมมีความคงตัวทางกายภาพ 120 วัน เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 และไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และมีความคงตัวทางชีวภาพตลอดอายุการเก็บรักษา 120 วันในทุกสภาวะการเก็บรักษาคืออุณหภูมิ 2-8 ไม่เกิน 25 และเกิน 25 องศาเซลเซียส



นั่นคือไม่พบการเจริญของจุลชีพบน blood agar ซึ่งเป็น enrich media สำหรับการทดสอบเชื้อจุลชีพทุกชนิด และบน sabouraud dextrose agar ซึ่งเป็น selective media สำหรับการทดสอบ *Candida albicans*⁽¹¹⁾ สอดคล้องกับมาตรฐานเภสัชตำรับ United State Pharmacopeia (USP) หมวดยาเตรียมเฉพาะคราวชนิดไม่ปราศจากเชื้อ (pharmaceutical compounding-nonsterile preparations) สำหรับยาที่ใช้ทางช่องคลอด ซึ่งจะต้องมี total aerobic microbial count ไม่เกิน 102 CFU/g หรือ CFU/ml, total combined yeasts/molds count ไม่เกิน 101 CFU/g หรือ CFU/ml และจะต้องไม่พบ *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ในยา 1 g หรือ 1 ml⁽¹²⁾ จากผลการวิจัยจึงได้กำหนดสูตรตำรับในการเตรียมครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน โดยใช้ครีมพื้นฐานที่ไม่มีประจุ และกำหนดวันควรใช้ยาก่อน (beyond used date : BUD) ที่ 90 วัน เมื่อเก็บที่ 2-8 องศาเซลเซียส เพื่อให้สอดคล้องกับสถานะการใช้จริงของผู้ป่วย เนื่องจากที่บ้านผู้ป่วยส่วนใหญ่มีตู้เย็นมากกว่าเครื่องปรับอากาศและเมื่อนำยาไปใช้อาจมีการเก็บที่อุณหภูมิเกิน 25 องศาเซลเซียส

เมื่อประเมินความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์โรงพยาบาลมหาสารคาม จำนวน 6 คน ต่อประสิทธิภาพของสูตรตำรับในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรักษาโรคทางสูตินรีเวช 7 โรคตามประวัติการใช้ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาสารคาม ได้แก่ โรคภาวะการหมดประจำเดือนและเริ่มหมดประจำเดือน ช่องคลอดอักเสบหลังวัยหมดประจำเดือน สภาวะที่สัมพันธ์กับการหมดประจำเดือนผิดปกติ มดลูกกับช่องคลอดหย่อน การหย่อนของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีเยื่อพรหมจารีไม่เปิด และแคมติดกัน พบว่าโดยภาพรวมสูตินรีแพทย์มีความพึงพอใจมากที่สุดต่อประสิทธิภาพของครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจน ร้อยละ 100 และพึงพอใจต่อประสิทธิภาพของยาเตรียมในระดับพึงพอใจมากถึงร้อยละ 83.33 ในการรักษาโรคช่องคลอดอักเสบหลังวัยหมดประจำเดือน เยื่อพรหมจารีไม่เปิด และ

แคมติดกัน โดยสูตินรีแพทย์เคยใช้ยาเตรียมในการรักษาโรคแคมติดมากที่สุดถึง ร้อยละ 100 และมีระดับความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพการรักษาโรคดังกล่าวมากและมากที่สุดร้อยละ 83.33 และ 16.67 ตามลำดับ นั่นคือยาเตรียมเฉพาะคราว ครีมทาช่องคลอดคอนจูเกตเอสโตรเจนที่เตรียมจากยาเม็ดด้วยครีมพื้นฐานที่ไม่มีประจุให้ประสิทธิภาพในการเป็นฮอร์โมนทดแทนในการรักษาโรคทางสูตินรีเวชในทุกกลุ่มวัย ทั้งวัยเด็กหญิงและสตรีวัยหมดประจำเดือน สอดคล้องกับประสิทธิภาพของยาต้นแบบ

ทั้งนี้การวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดคือ เป็นการพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวโดยเทียบเคียงความเข้มข้นกับยาต้นแบบคือ ปริมาณคอนจูเกตเอสโตรเจน 0.625 มิลลิกรัมในเนื้อครีม 1 กรัม โดยไม่มีการวัดปริมาณสารสำคัญ (% label amount) ทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ทำให้ไม่ทราบปริมาณสารสำคัญที่แท้จริง จึงควรทำการศึกษาความคงตัวทางเคมีเพิ่มเติม เพื่อให้ทราบปริมาณสารสำคัญที่คงอยู่ และการประเมินความพึงพอใจของสูตินรีแพทย์เป็นการประเมินประสิทธิภาพของสูตรตำรับทางอ้อม ดังนั้นเพื่อให้ทราบประสิทธิภาพของสูตรตำรับที่ชัดเจนยิ่งขึ้น ควรมีการติดตามผลทางคลินิกในผู้ป่วยโดยตรง

เอกสารอ้างอิง

1. นิตี เตชไกรชนะ. ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู. กรุงเทพมหานคร: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2543.
2. Wyeth Pharmaceuticals. Premarin vaginal - conjugated estrogens cream. [Internet]. [cited 2017 Feb 20]: Available from: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=132#S5.2>.
3. โรงพยาบาลมหาสารคาม. เภสัชตำรับ Cold cream.
4. เสาวนีย์ กระสานตีสขุ, หทัยชนก รุณรงค์. การพัฒนาตำรับโลชั่นบำรุงผิว [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2549.

5. Rowe RC, Sheskey P, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. Italy: Data Standard; 2009.
6. ศุภลักษณ์ เมฆจารุสกล. รูปแบบยาแก้อาเจียนสำหรับใช้เฉพาะที่ผิวหนัง. เอกสารประกอบการสอน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม 2557.
7. ราชกิจจานุเบกษา. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2559. [Internet]. [เข้าถึงเมื่อ 2560 กุมภาพันธ์ 20]: เข้าถึงได้จาก: <http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2559/E/086/11.PDF>.
8. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดกระบี่. ICD 10 TM. [Internet]. [เข้าถึงเมื่อ 2562 มิถุนายน 10]: เข้าถึงได้จาก: http://203.157.232.109/hdc_report/frontend/web/index.php?r=cicd10tm%2Findex&page=165.
9. พิระยุทธ ปิณฑะวุฒิ. ยาเม็ด. [Internet]. [เข้าถึงเมื่อ 2563 มกราคม 02]: เข้าถึงได้จาก: <https://www.western.ac.th/media/attachments/2020/07/30/.pdf>.
10. สถาพร นิมกุลรัตน์. ยาเม็ด. เอกสารประกอบการสอน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรี นครินทรวิโรฒ 2548.
11. Usp.org [Internet]. <62> Microbiological examination of nonsterile products : test for specified microorganisms; 34(6) [Revision announcement 2016 November 21; cited 2020 March 10]. Available from: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q05a_pf_ira_34_6_2008.pdf.
12. Usp.org [Internet]. <1111> Microbiological examination of nonsterile products : acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use; 33(2) [Revision announcement 2016 November 21; cited 2020 March 10]. Available from: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q05c_pf_ira_33_2_2007.pdf.