

การประเมินคุณค่ายาเตรียมขี้ผึ้งตำรับต่าง ๆ ของ

คลินคามัชชิน



นางสมฤทัย จิตภักดิ์ปดินทร์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2528

ISBN 974-566-128-7

009678

i 17763501

EVALUATION OF VARIOUS OINTMENT PREPARATIONS OF

CLINDAMYCIN

Mrs. Somrutai Jitpukdeebodindra

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Graduate School

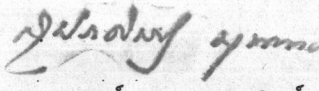
Chulalongkorn University

1985

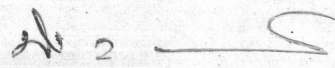
หัวข้อวิทยานิพนธ์ การประเมินคุณค่ายาเตรียมขี้ผึ้งตำรับต่าง ๆ ของคลินตามัยซิน
โดย นางสาวสมฤทัย จิตภักดีดินทร
ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ วาณี กฤษณมิม

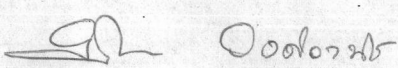


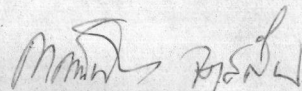
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

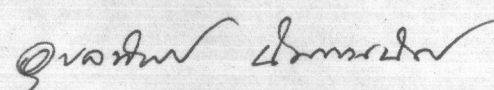

(ศาสตราจารย์ ดร.สุประดิษฐ์ ชินนาค) คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

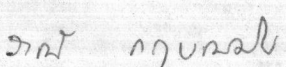
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


(ศาสตราจารย์ น.อ.พิสิทธิ์ สุทธิอารมณ ร.น.) ประธานกรรมการ


(คุณศิริพรรณ วงศ์วานิช) กรรมการ


(อาจารย์ ดร.กาญจน์ทิมล จงเสถียร) กรรมการ


(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์) กรรมการ


(รองศาสตราจารย์ วาณี กฤษณมิม) กรรมการ

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การประเมินคุณค่ายาเตรียมขี้ผึ้งดำรับต่าง ๆ ของคลินดามัยซิน
 ชื่อ นิสิต นาง สมฤทัย จิตภักดีบัณฑิต
 อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์
 อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ วาณี กฤษณมิม
 ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
 ปีการศึกษา 2528



บทคัดย่อ

ในการเตรียมรูปแบบยาใหม่ของตัวยาใด ๆ จำเป็นต้องประเมินคุณค่ารูปแบบยาเตรียม นั้นว่า ให้ผลน่าพอใจและมีความเป็นไปได้นาน้อยเพียงใด ที่จะนำดำรับนั้นไปใช้เป็นยาเตรียม สำหรับยาเตรียมขี้ผึ้งมีวิธีการประเมินคุณค่าต่าง ๆ คือ การทดสอบการแทรกซึมเข้าสู่ผิวหนัง การปลดปล่อยตัวยาออกจากยาพื้น การทดสอบความระคายเคือง และความคงตัวของยาเตรียม ทั้งนี้ถ้ายาเตรียมขี้ผึ้งแทรกซึมเข้าสู่ผิวหนังและปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้น้อย ตลอดจน รูปแบบยาไม่มีความคงตัว ยาเตรียมนั้นจะไม่มีคุณค่าในการนำไปใช้ประโยชน์ นอกจากนี้ ยาเตรียมที่มีคุณค่าในการรักษา แต่ทำให้ระคายเคืองผิวหนัง ก็ไม่เหมาะที่จะนำไปใช้เช่นเดียวกัน

คลินดามัยซิน เป็นยาปฏิชีวนะตัวหนึ่งที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคผิวหนัง ในการวิจัยนี้ได้นำมาใช้เตรียมเป็นรูปแบบยาขี้ผึ้ง แล้วศึกษาการปลดปล่อยคลินดามัยซินออกจากยาพื้น โดยวิธีดิฟฟิวชัน ซึ่งตัดแปลงโดย Botarri และคณะ แล้วเสนอผลการทดสอบเป็นอัตราร้อยละ ของการปลดปล่อยตัวยา สำหรับการทดสอบหาความคงตัวของยาเตรียมโดยหาความสามารถ ในการทำลายเชื้อแบคทีเรีย ในช่วงเวลาต่าง ๆ และเมื่อผ่านวงจรีสและทอว์ 5 รอบ รวมทั้งการสังเกตผลทางกายภาพของยาเตรียม เช่น ความแข็งหรือความเหนียว สี กลิ่น และการแยกชั้น เป็นต้น

เชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบความสามารถทางจุลชีววิทยาในการวิจัยนี้ ได้แก่ เชื้อ โปรปีโอนิแบคทีเรีย แอคโน (Propionibacterium acnes) ซึ่งเป็นแอนแอโรบิคแบคทีเรีย เชื้อสแตปไฟโลคอคคัส ออเรียส (Staphylococcus aureus) ซึ่งเป็นแอโรบิคแบค

ที่เรียชชนิดกรัฃบวค และเชื้อสูโคโฃแฃส แอรูจโนส่า (Pseudomonas aeruginosa) ซึ่ง
เป็นแอรอบคแบคทีเรียชชนิดกรัฃลบ โดยวัดควมสมำรถในกรทำลยเชื้อเหลำนี้จำกเส้น
ผ่ำศูนย์กลางของพื้นที่ที่เชื้อถูกยับยั้งการเจริญเติบโต

ส่วนการทดสอบการแทรกซึมของย่ำเตรียมเข้าสู่ผิวหนัง ทดสอบกับอ่ำส่ำสมัครจำนวน
50 คน โดยใช้เทคนิคของ Wild และทดสอบการระคยเคืองผิวหนังกับอ่ำส่ำสมัครจำนวน
200 คน โดยใช้วิธีโฃคิพีเกชันของโพรพิติกสกินเทสต์

ผลการวิจัยพบว่าย่ำพื้นช้ฝังชนิดละลายน้ำจะปลดปล่อยคลินคอำยชินได้อัตรำสูงที่สุด
คือ ร้อยละ 12.06 ± 0.10 ในเวลำ 180 นาทิ ส่วนย่ำเตรียมช้ฝังคลินคอำยชินอิมัลชันจะ
แทรกซึมเข้าสู่ผิวหนังได้มำกที่สุด คือ ร้อยละ 44.94 ± 0.09 และยังมีควมสมำรถในกร
ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียทั้งสามได้มำกที่สุด โดยทำลยเชื้อ Staphylococcus
aureus ซึ่งเป็นเชื้อแอรอบคแบคทีเรียชชนิดกรัฃบวคได้มำกที่สุด ทั้งก่อนและหลังเข้ำวงจรฟรีสต์
และทอว์ 5 รอบ และที่ระยะเวลำค่าง ๆ กัน มำกกว่ำเชื้อ Propionibacterium acnes
ซึ่งเป็นเชื้อแอนแอรอบคแบคทีเรีย และเชื้อ Pseudomonas aeruginosa ซึ่งเป็นเชื้อแอร
อบคแบคทีเรียชชนิดกรัฃลบ คำนล่ำดับ ย่ำช้ฝังคลินคอำยชินทุกค้ำรับทำให้ระคยเคืองผิวหนังน้อย
มำก และมควมคงตัวทั้งทำงภำพและทำงจุลชีววิทยาด้วยระดับควมเชื่อมน้อยละ 99

2

Thesis Title	Evaluation of Various Ointment Preparations of Clindamycin
Name	Mrs. Somrutai Jitpukdeebodindra
Thesis Advisor	Assistant Professor Dr. Ubolthip Nimmannit
Thesis Co-Advisor	Associate Professor Vanee Kissanamis
Department	Manufacturing Pharmacy
Academic Year	1985



ABSTRACT

The feasibility of making a new preparation of any drug must be first evaluated. The evaluation of ointment preparation consists of penetration test, the study of drug release from its base, experiment on possible dermatological irritation and stability test. If the penetration and drug release rates of any preparations are low and their dosage forms unstable, they are unvaluable for therapeutic use. In addition, preparation which are therapeutic but caused irritation to the skin are unsuitable as well.

Clindamycin is a useful antibiotic for dermatological treatment. Ointment preparation were investigated by this research. Clindamycin release rates were studied by diffusion techniques according to method developed by Botarri et al. The stability of preparation was studied by bactericidal test, together with a 5-Freeze-Thaw cycle technique. Physical changes observed are : consistency or stiffness, color, odor, sedimentation, etc.

The bactericidal property of the preparation was studied with anaerobic bacteria (Propionibacterium acnes) : gram positive aerobic bacteria (Staphylococcus aureus) and gram negative aerobic bacteria

(Peudomonas aeruginosa) by measuring the inhibition zones.

Fifty volunteers were studied ointment penetrating characteristic by using a very early technique of Wild. Lastly modification of prophetic skin test with two hundred volunteers were carried out to study the preparation's irritation possibility.

The experiment revealed that water soluble ointment had the maximum clindamycin release rate, about $12.06\% \pm 0.10\%$ per 180 minutes. But clindamycin in emulsion ointment base penetrated into the skin most, about $44.94\% \pm 0.09\%$ and inhibited the three bacteria most effectively. Gram positive aerobic bacteria such as Staphylococcus aureus was more sensitive to clindamycin, either before and after a 5-Freeze-Thaw cycles, than Propionibacterium acnes and Pseudomonas aeruginosa which were anaerobic bacteria and gram negative aerobic bacteria respectively. All ointment preparations did not irritate the skin and had physical and microbiological stability with 99% confidence.



กิตติกรรมประกาศ

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์ แห่งภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่กรุณาให้คำแนะนำ ควบคุมการวิจัย และช่วยตรวจสอบงานวิจัยอย่างใกล้ชิด ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่องานวิจัยนี้ และขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ วาณี กฤษณมิม หัวหน้าภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ประสานงานการวิจัย

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณศิริพรรณ วงศ์วานิช นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ แห่งกองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งช่วยเหลือและให้คำแนะนำในการทดสอบทางจุลชีววิทยาเป็นอย่างดี และคุณพรณพิมล เอกะวิภาค แห่งสถาบันโรคผิวหนัง ซึ่งได้แนะนำวิธีการทดสอบการระคายเคืองผิวหนังแก่ผู้วิจัยด้วยไมตรีจิตอันดียิ่ง ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ สุมาลี แสงธีระปิติกุล หัวหน้าภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้อนุญาตให้ผู้วิจัยใช้ห้องปฏิบัติการเภสัชกรรม ตลอดจนเครื่องมือทางเภสัชกรรม แพทย์หญิง มล.รัตนสุตา พันธุ์ไธโร ผู้อำนวยการกองพยาธิวิทยาคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่อนุญาตให้ใช้ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทางแอนแอโรบิคแบคทีเรีย และอาจารย์บุญธรรม พงศ์พิทยุตม์ หัวหน้าภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่อนุญาตให้ใช้ห้องปฏิบัติการเภสัชกรรม

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณมูลนิธิมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้สนับสนุนให้ทุนการศึกษาในชั้นมหาบัณฑิต และขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนด้านทุนการวิจัยครั้งนี้ โดยให้ทุนของสมาคมฮาร์วาร์ดบิสซิเนสสกูลแห่งประเทศไทย จึงทำให้การวิจัยนี้สำเร็จได้ตามความมุ่งหมาย

สารบัญ



	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. วิธีดำเนินการวิจัย.....	24
3. ผลการวิจัย.....	43
4. การอภิปรายผลการวิจัย.....	60
5. สรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	68
เอกสารอ้างอิง.....	71
ภาคผนวก.....	79
ประวัติผู้เขียน.....	106

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 ตัวอย่างยาที่ใช้ทางผิวหนังที่นิยม เลือก ใช้สำหรับรักษาโรคผิวหนัง.....	22
2 ความสัมพันธ์ระหว่างยาพื้นที่ใช้ทางผิวหนังที่เหมาะสมกับอาการอักเสบ.....	23
3 ความคงตัวของยาเตรียมขี้ผึ้งคลินดามัยซินตำรับต่าง ๆ เมื่อผ่านวงจรฟรีสท์และทอว์จำนวน 5 รอบ.....	47
4 ความคงตัวของยาเตรียมขี้ผึ้งคลินดามัยซินตำรับต่าง ๆ เมื่อผ่านวงจรฟรีสท์และทอว์จำนวน 5 รอบ.....	50
5 ความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียของยาเตรียมขี้ผึ้งคลินดามัยซินในระยะเวลาต่าง ๆ	52
6 การแทรกซึมยาขี้ผึ้งคลินดามัยซินตำรับต่าง ๆ เข้าสู่ผิวหนัง แสดงเป็นร้อยละของยาขี้ผึ้งที่แทรกซึม เข้าสู่ผิวหนังต่อยาเตรียมขี้ผึ้งทั้งหมดที่ใช้ทดสอบ ในเพศชายและหญิง ช่วงอายุต่าง ๆ กัน รวมอาสาสมัครทั้งหมด 50 คน.....	57
7 ผลการทดสอบการระคาย เคืองผิวหนังของยาขี้ผึ้งคลินดามัยซินตำรับต่าง ๆ ..	59

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
1	สูตรโครงสร้างลินโคมายซินและคลินดามัยซิน..... 1
2	รูปแสดงอัตราการสลายตัวของคลินดามัยซิน ในสภาวะความเป็นกรดต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส..... 3
3	ภาพแสดงปฏิกิริยาการสลายตัวของคลินดามัยซินวิธีทางต่าง ๆ..... 5
4	สมการแสดงอัตราการสลายตัวของคลินดามัยซิน..... 6
5	กราฟอาร์เรเนียสแสดงการสลายตัวของคลินดามัยซินในตัวกลางกรดเกลือ..... 7
6	กราฟอาร์เรเนียสแสดงการสลายตัวของคลินดามัยซินที่ pH 4 ในซีเตรตบัฟเฟอร์ 0.2 M..... 8
7	การสูญหายของคลินดามัยซินตามกระบวนการอันดับที่หนึ่ง ในตัวกลางกรดเกลือ ที่อุณหภูมิต่าง ๆ..... 8
8	ส่วนประกอบของ โคอะไลซิส เซลที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยด้วยยาออกจาก ยาพื้นซีฟิง.....30
9	ชุด เครื่องมือทำการปลดปล่อยด้วยยาออกจากยาพื้นซีฟิง.....31
10	เครื่องดูดสารละลายอัตโนมัติ.....32
11	Spectrophotometer (Spectronic 2000).....33
12	ตู้เพาะเลี้ยงเชื้อพวกแอนแอโรบิกแบคทีเรีย ในตู้ควบคุมสภาวะไร้ออกซิเจน...38
13	ตำแหน่งบนผิวหนังบริเวณท้องแขนส่วนปลาย ที่ทำการทดสอบการแทรกซึมของ ยาซีฟิง เข้าสู่ผิวหนัง แบบต่าง ๆ ทั้งหมด 8 แบบ.....40
14	ตำแหน่งบนผิวหนังแผ่นหลังที่บิกแพคซ์ เพื่อทดสอบการระคายเคืองผิวหนัง แบบต่าง ๆ ทั้งหมด 8 แบบ.....42
15	เส้นโค้งมาตรฐานของคลินดามัยซินความเข้มข้น 10, 15, 20, 30, 40 และ 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรของสารละลาย ที่ความยาวคลื่นแสง 201.8 นาโน- เมตร.....44

รูปที่	หน้า
16	เส้นโค้งแสดงอัตราการย่อยละของการปลดปล่อยด้วยาคลิตคามัยซินออกจากยาพื้น ขี้ผึ้งตำรับต่าง ๆ ที่มีความเข้มข้นของตัวยา 1% โดยน้ำหนัก ในเวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 และ 180 นาที.....45
17	พื้นที่ที่เชื้อแบคทีเรีย <u>Staphylococcus aureus</u> ถูกยับยั้งการเจริญเติบโต โดยยาขี้ผึ้งคลิตคามัยซินชนิดต่าง ๆ เมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 1 เดือน ในการ ทดสอบความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียของยาขี้ผึ้ง คลิตคามัยซิน.....53
18	พื้นที่ที่เชื้อแบคทีเรีย <u>Staphylococcus aureus</u> ถูกยับยั้งการเจริญเติบโต โดยยาขี้ผึ้งคลิตคามัยซินชนิดต่าง ๆ เมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 2 เดือน ในการ ทดสอบความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียของยาขี้ผึ้ง คลิตคามัยซิน.....54
19	พื้นที่ที่เชื้อแบคทีเรีย <u>Staphylococcus aureus</u> ถูกยับยั้งการเจริญเติบโต โดยยาขี้ผึ้งคลิตคามัยซินชนิดต่าง ๆ เมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 3 เดือน ในการ ทดสอบความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียของยาขี้ผึ้ง คลิตคามัยซิน.....55