

การพัฒนาและทดสอบสมบัติทางเภสัชกรรมของยา 2% miconazole oral gel
สำหรับผู้ป่วยที่มีแผลติดเชื้อราในปาก โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา

Development of 2% Miconazole Oral Gel Formulation for Patients
with Oral Candidiasis at Phaholpolpayuhasena Hospital

สมศักดิ์ พฤตทิภากร ภ.บ.^{1*}

Somsak Pruetipakorn, B. Pharm.^{1*}

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จ.กาญจนบุรี 71000

¹ Department of Pharmacy, Phaholpolpayuhasena Hospital, Kanchanaburi Province 71000

*ผู้ให้การติดต่อ (corresponding author): teesakura69@gmail.com

Received: 27 August 2025

Revised: 23 December 2025

Accepted: 24 December 2025

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาสูตรยา 2% miconazole oral gel ที่มีคุณภาพมาตรฐานสำหรับรักษาแผลติดเชื้อราในช่องปาก

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยและพัฒนา ใช้ระยะเวลา 6 เดือน ประกอบด้วย 4 ระยะ ได้แก่ 1) การพัฒนาตำรับและเตรียมเจลพื้นจากสารก่อเจล 3 ชนิด ได้แก่ carbomer 940, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 4000 และ sodium carboxymethylcellulose (sodium CMC) 1500-1800 ในความเข้มข้น 1%, 2% และ 3% 2) การทดสอบสมบัติทางกายภาพและเคมีและความคงตัวของเจลพื้น ได้แก่ ลักษณะทั่วไป ความเป็นกรด-ด่าง และ ความหนืด 3) การทดสอบความคงตัวและผลการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ของยา 2% miconazole oral gel และ 4) การนำไปใช้กับผู้ป่วยของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี

ผลการศึกษา: เจลพื้นซึ่งเตรียมจาก 2% sodium CMC 1500-1800 มีคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมที่สุด โดยมีลักษณะใส ไม่มีกลิ่น เนื้อเนียน มีค่า pH 6.9 ± 0.1 ความหนืด 180.0 ± 0.0 cPa-s และมีความคงตัวตลอด 6 เดือน เมื่อผสมกับ miconazole nitrate เป็น 2% miconazole oral gel พบว่าสามารถยับยั้งเชื้อรา *C. albicans* ได้โดยมีเส้นผ่านศูนย์กลาง inhibition zone เฉลี่ย 24.3 ± 0.8 มม. และมีความคงตัวตลอด 6 เดือน เมื่อนำไปใช้กับผู้ป่วยจำนวน 43 ราย พบว่า ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราในช่องปาก 41 ราย (ร้อยละ 95.34) ไม่เปลี่ยนแปลง 1 ราย (ร้อยละ 2.32) และอาการมากขึ้น 1 ราย (ร้อยละ 2.32)

สรุป: สูตรตำรับ 2% miconazole oral gel ที่พัฒนาขึ้นโดยใช้ 2% sodium CMC 1500-1800 เป็นสารก่อเจล มีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อรา และมีความคงตัวดี สามารถนำไปผลิตใช้ในโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มโอกาสการเข้าถึงยา

คำสำคัญ: การพัฒนาสูตรตำรับ, โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส, ไมโคนาโซล ออรัลเจล, สารก่อเจล, ออรัลแคนดิเดียซิส

ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง⁽²⁾ ในประเทศไทย การศึกษาในโรงพยาบาลต่าง ๆ พบว่า อัตราการเกิดการติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยในมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในหอผู้ป่วยหนักและหอผู้ป่วยมะเร็ง^(3,4) อาการของการติดเชื้อราในช่องปากมักประกอบด้วยเกิดการเกิดแผลสีขาวหรือเหลืองคล้ายนมเปรี้ยวบนลิ้น เพดานปาก แก้ม และเหงือก ผู้ป่วยมักมีอาการปวดและแสบเมื่อกินอาหาร รสชาติในปากเปลี่ยนไป และอาจมีกลิ่นปากที่ไม่พึงประสงค์⁽⁵⁾ หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การติดเชื้อสามารถแพร่กระจายไปยังหลอดอาหารและระบบทางเดินหายใจ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้

การรักษาการติดเชื้อราในช่องปากในปัจจุบันใช้ยาต้านเชื้อราหลายชนิด เช่น nystatin, fluconazole, itraconazole, miconazole โดย miconazole เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole ที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาการติดเชื้อรา *Candida*⁽⁶⁾ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ 14 α -demethylase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์ ergosterol ที่เป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรา ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เสียหายและเชื้อราตายในที่สุด⁽⁷⁾ รูปแบบยา miconazole ที่ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อราในช่องปากมีหลายชนิด ได้แก่ tablet, lozenge, gel และ solution โดย oral gel เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมเนื่องจากมีข้อดี คือ สามารถยึดติดกับเนื้อเยื่อในช่องปากได้นาน ทำให้ยาสัมผัสกับบริเวณที่เป็นได้นานขึ้นง่ายต่อการใช้งาน และผู้ป่วยสามารถกลืนได้โดยไม่เป็นอันตราย⁽⁸⁾ ความเข้มข้น 2% ของ miconazole oral gel เป็นความเข้มข้นมาตรฐานที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกและได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความมีประสิทธิภาพในการรักษา

ปัญหาสำคัญในปัจจุบันคือการเข้าถึงยา 2% miconazole oral gel ในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดเนื่องจากยาส่วนใหญ่เป็นยานำเข้าจากต่างประเทศ ทำให้มีราคาแพง⁽⁹⁾ โรงพยาบาลพลพยุหเสนามีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยานี้จึงมีความจำเป็นต้องพัฒนาสูตรตำรับสำหรับให้บริการผู้ป่วย เพื่อเพิ่มการเข้าถึงและสามารถปรับแต่งสูตรให้เหมาะสมกับความต้องการของผู้ป่วยในโรงพยาบาลได้โดยมีคุณภาพมาตรฐาน ปลอดภัย มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อราในช่องปาก และสามารถเป็นต้นแบบสำหรับโรงพยาบาลอื่น ๆ ในการพัฒนาผลิตเองต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาสูตรยา 2% miconazole oral gel ที่มีคุณภาพมาตรฐานสำหรับรักษาแผลติดเชื้อราในช่องปาก

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบการวิจัยและพัฒนา (research and development)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

วัสดุและสารเคมี

1. Miconazole nitrate (USP grade)

2. Carbomer 940 (pharmaceutical grade)
3. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 4000 (pharmaceutical grade)
4. Sodium carboxymethylcellulose (Sodium CMC) 1500-1800 (pharmaceutical grade)
5. Triethanolamine (pharmaceutical grade)
6. Paraben concentrate (pharmaceutical grade)
7. Propylene glycol(PEG), Glycerine, Sorbitol, PEG 400 (pharmaceutical grade)
8. Menthol, Peppermint oil (pharmaceutical grade), Purified water

การดำเนินการวิจัย

ประกอบด้วย 4 ระยะ ได้แก่ 1) การพัฒนาตำรับและเตรียมเจลพื้น 2) การทดสอบสมบัติทางกายภาพและเคมีและความคงตัวของเจลพื้น 3) การทดสอบความคงตัวและผลการยับยั้งเชื้อราของยา 2% miconazole oral gel และ 4) การนำไปใช้กับผู้ป่วยของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี ใช้ระยะ เวลา 6 เดือน ดังนี้

ระยะที่ 1 การพัฒนาตำรับและเตรียมเจลพื้น (เดือนที่ 0)

1.1 การพัฒนาตำรับเจลพื้น(gel base) พัฒนาตำรับเจลพื้น 9 สูตร โดยใช้สารก่อเจล 3 ชนิด ในความเข้มข้น 1%, 2% และ 3% ตามลำดับ (ตารางที่ 1) และคัดเลือกสูตรตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพเหมาะสมต่อการนำไปพัฒนาเป็นตำรับยา 2% miconazole oral gel โดยการเติมตัวยาสำคัญในเจลพื้นที่เลือกมา

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของสูตรตำรับเจลพื้น

Table 1. Composition of the Gel Base Formulations

Ingredients	Function	Formulations 1-3	Formulations 4-6	Formulations 7-9
Carbomer 940	Gelling agent	1%, 2%, 3%	-	-
HPMC 4000	Gelling agent	-	1%, 2%, 3%	-
Sodium CMC 1500-1800	Gelling agent	-	-	1%, 2%, 3%
Triethanolamine	pH adjuster	1%	1%	-
Paraben concentrate	Preservative	1%	1%	1%
Propylene glycol	Emollient	5%	5%	5%
Glycerine	Emollient	5%	5%	5%
Sorbitol	Co-solvent	10%	10%	10%
PEG 400	Co-solvent	5%	5%	5%
Menthol	Flavoring	0.003%	0.003%	0.003%
Peppermint oil	Flavoring	0.3%	0.3%	0.3%
Purified water	Vehicle	q.s. to 100 g	q.s. to 100 g	q.s. to 100 g

Abbreviation: HPMC, Hydroxypropyl methylcellulose; Sodium CMC, Sodium carboxymethylcellulose; PEG, Polyethylene glycol; q.s., quantum satis (enough).

1.2 การเตรียมเจลพื้น มีวิธีการดำเนินการดังนี้ 1) ชั่ง/ตวง สารเคมีตามสูตรที่กำหนด 2) ละลายสารกันเสีย (paraben concentrate) ใน propylene glycol ที่อุณหภูมิ 60-70 °C 3) เติม glycerine, sorbitol และ PEG 400 ลงในข้อ 2 คนให้เข้ากัน 4) กระจายสารก่อกเจลในน้ำบริสุทธิ์ปริมาณ 50% ของปริมาตรสุดท้าย คนด้วย overhead stirrer ที่ความเร็ว 500 rpm เป็นเวลา 30 นาที 5) เติมส่วนผสมในข้อ 3 ลงในข้อ 4 คนต่อเนื่อง 15 นาที 6) ปรับ pH ด้วย triethanolamine (สำหรับตำรับที่ใช้ Carbomer 940 และ HPMC) 7) เติม menthol และ peppermint oil คนให้เข้ากัน 8) ปรับปริมาตรด้วยน้ำบริสุทธิ์ คนต่อเนื่อง 10 นาที 9) ใช้ homogenizer ผสมเจลให้เป็นเนื้อเดียวกันที่ความเร็ว 3000 rpm เป็นเวลา 5 นาทีและ 10) ตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง เพื่อไล่ฟองอากาศ และเจลพื้นขึ้นรูป พร้อมนำไปใช้

ระยะที่ 2 การทดสอบสมบัติทางกายภาพและเคมี และความคงตัวของเจลพื้น (เดือนที่ 0-6)

2.1 การทดสอบลักษณะทั่วไป (general appearance) ประเมินสี กลิ่น เนื้อสัมผัส และความใส โดยวิธี visual inspection และการสัมผัส

2.2 การวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) วัดค่า pH ของเจลแต่ละตำรับด้วย pH meter ที่ได้รับการสอบเทียบ ทำการวัด 3 ครั้ง คำนวณค่าเฉลี่ย

2.3 การวัดความหนืด (viscosity) วัดความหนืดด้วย Brookfield Viscometer spindle no. 64 ที่ความเร็ว 50 rpm อุณหภูมิ 25±1°C ทำการวัด 3 ครั้ง

ระยะที่ 3 การทดสอบความคงตัวของเจลพื้นและผลการยับยั้งเชื้อราของยา 2% miconazole oral gel (เดือนที่ 0-6)

3.1 การทดสอบความคงตัวของเจลพื้น เป็นการทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง (accelerated stability testing) 40±2°C และ 60±5% RH ที่ 0, 3 และ 6 เดือน โดยประเมินลักษณะทั่วไป pH และความหนืด

3.2 การประเมินผลการยับยั้งเชื้อราของยา 2% miconazole oral gel ในห้องปฏิบัติการ ที่ 0, 3 และ 6 เดือน

3.2.1 การเตรียม 2% miconazole oral gel โดยชั่ง miconazole nitrate จำนวน 2 กรัม ผสมในเจลพื้นชนิด 2% Sodium CMC จำนวน 98 กรัม ด้วย homogenizer ที่ความเร็ว 3000 rpm เป็นเวลา 10 นาที

3.2.2 การทดสอบการยับยั้งเชื้อราของยา ด้วยวิธี zone of inhibition ดังนี้ 1) เตรียมเชื้อ *Candida albicans* ATCC 10231 ให้มีความขุ่นเทียบเท่า 0.5 McFarland standard 2) ใช้วิธี agar well diffusion บน Sabouraud dextrose agar 3) เจาะหลุมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มม. ใส่ตัวอย่างทดสอบ 50 µl 4) บ่มที่ 35±2°C เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง 5) วัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone โดยทำการทดสอบ 3 ครั้ง

ระยะที่ 4 การนำไปใช้กับผู้ป่วย (เดือนที่ 7)

การติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยที่มีแผลติดเชื้อราในปากและแพทย์หรือทันตแพทย์สั่งใช้ยา 2% miconazole oral gel ทุกอายุระหว่างเดือนกรกฎาคม - สิงหาคม 2568 จำนวน 43 คน วิธีการใช้ยา

แนะนำผู้ป่วยให้อมน้ำบ้วนปากหลังรับประทานอาหาร เพื่อกำจัดเศษอาหาร หลังจากนั้นป้ายเจลให้ทั่วบริเวณ รอยโรคในปากอมไว้ประมาณ 5 นาที ห้ามทานน้ำหรือกลืนน้ำลายหลังทาเจล ทำทุกวัน วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. สถิติเชิงพรรณนา ใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในการอธิบายข้อมูล
2. สถิติเชิงอนุมาน ใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียว (one-way analysis of variance, one-way ANOVA) เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสูตรตำรับและใช้การทดสอบค่าทีแบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (paired t-test) เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงตามเวลาโดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

จริยธรรมการวิจัย

การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา เลขที่ 2025-22 (วันที่รับรอง 10 มกราคม 2568)

ผลการศึกษา

1. เจลพื้

1.1 ลักษณะทั่วไปของเจลพื้

พบว่าทุกสูตรมีลักษณะใส ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน เนื้อเจลเนียนเรียบ สูตรที่ใช้ Carbomer 940 และ HPMC 4000 มีกลิ่นเล็กน้อยจากสารปรับ pH ส่วนสูตรที่ใช้ Sodium CMC ไม่มีกลิ่นรบกวน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของเจลพื้

Table 2. General Appearance of the Gels

Gelling Agent	Concentration	Color	Odor	Texture	Clarity
Carbomer 940	1%	Colorless	Slightly odorous	Smooth	Clear
	2%	Colorless	Slightly odorous	Smooth	Clear
	3%	Colorless	Slightly odorous	Smooth	Clear
HPMC 4000	1%	Colorless	Slightly odorous	Smooth	Clear
	2%	Colorless	Slightly odorous	Smooth	Clear
	3%	Colorless	Slightly odorous	Smooth	Clear
Sodium CMC	1%	Colorless	Odorless	Smooth	Clear
	2%	Colorless	Odorless	Smooth	Clear
	3%	Colorless	Odorless	Smooth	Clear

Abbreviation: HPMC, Hydroxypropyl methylcellulose; Sodium CMC, Sodium carboxymethylcellulose.

1.2 ค่าความเป็นกรด-ด่าง(pH)ของเจลฟัน

พบว่า เจลฟันที่ใช้ Carbomer 940 และ HPMC 4000 มีค่า pH 8.7-8.9 อาจทำให้เกิดการระคายเคืองสำหรับการใช้ในช่องปาก จึงไม่ทำการทดสอบต่อ เนื่องจากจำเป็นต้องใช้ triethanolamine ช่วยในการก่อเจล กรณี Carbomer 940 เป็นโพลิเมอร์ของกรดอะคริลิกซึ่งมีหมู่คาร์บอกซิลิกแอซิดอยู่ในโครงสร้างถึงร้อยละ 56-68 ขึ้นอยู่กับเกรดสารที่ใช้ โดยหมู่คาร์บอกซิลิกที่อยู่ในแบบแอนไอออนที่มีประจุลบในสถานะที่ไม่ถูกสะเทินโดยเบส หมู่คาร์บอกซิลิกในโครงสร้างจะไม่แตกตัวเมื่อละลายน้ำ ความหนืดจะน้อย เมื่อสะเทินโดยสารที่มีคุณสมบัติเป็นเบส หมู่คาร์บอกซิลิกจะอยู่ในรูปที่แตกตัวมีประจุลบ แรงผลักรวมของประจุลบจำนวนมากในโครงสร้างจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง และแรงผลักรวมทำให้ความหนืดของสารเพิ่มขึ้น⁽¹⁰⁾ อัตราส่วนของการใช้ triethanolamine : carbomer 940 เท่ากับ 0.5-1.5:1 จึงเลือกใช้ขนาด triethanolamine 1% เพื่อคุมตัวแปรในงานวิจัย ส่วน HPMC เป็นโพลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์ที่ใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดและสร้างเจล เติม triethanolamine เพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีความหนืดและการกระจายตัวที่ดี

ส่วนเจลฟันที่ใช้ Sodium CMC มีค่า pH 6.9-7.0 ซึ่งอยู่ในช่วงที่เหมาะสมกับเนื้อเยื่อในช่องปาก (pH 6.5-7.5) และมีค่า pH คงตัว ไม่เปลี่ยนแปลงตลอด 6 เดือน

ตารางที่ 3 ค่า pH ของเจลฟันที่ระยะเวลา 0, 3 และ 6 เดือน (แต่ละสูตร n=3)

Table 3. pH Values of the Gels at 0, 3, and 6 Months (n=3 for each formulation)

Gelling Agent	Concentration	pH, mean±SD			p-value
		Month 0	Month 3	Month 6	
Carbomer 940	1 %	8.7±0.1	-	-	-
	2 %	8.8±0.1	-	-	-
	3 %	8.9±0.1	-	-	-
HPMC 4000	1 %	8.7±0.1	-	-	-
	2 %	8.8±0.1	-	-	-
	3 %	8.9±0.1	-	-	-
Sodium CMC	1 %	6.9±0.1	6.9±0.1	6.9±0.1	NA
	2 %	6.9±0.1	7.0±0.1	7.0±0.1	0.608
	3 %	6.9±0.2	7.0±0.0	7.0±0.1	0.205

Abbreviation: NA, not applicable.

1.3 ความหนืดของเจลฟัน

พบว่า เจลฟันที่ใช้ Carbomer 940 มีความหนืดสูงที่สุด (460.0-646.7 cPa·s) รองลงมาคือ HPMC 4000 (220-300 cPa·s) และ Sodium CMC (150-240 cPa·s) เจลฟันที่ใช้ 2% Sodium CMC มีความหนืด 180±0 cPa·s ซึ่งมีความหนืดเหมาะสมที่สุดสำหรับการใช้ในช่องปาก โดยสามารถเกาะติดเนื้อเยื่อได้ดี และกระจายตัวได้ง่าย (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ความหนืดของเจลพื้ที่ระยะเวลา 0, 3 และ 6 เดือน (แต่ละสูตร n=3)

Table 4. Viscosity of the Gels at 0, 3, and 6 Months (n=3 for each formulation)

Gelling Agent	Concentration	Viscosity (cPa·s), mean ± SD			p-value
		Month 0	Month 3	Month 6	
Carbomer 940	1 %	460.0±0.0	456.7±4.7	453±4.7	0.199
	2 %	550.0±0.0	543.3±4.7	540.0±0.0	0.199
	3 %	646.7±4.7	646.7±4.7	646.7±4.7	NA
HPMC 4000	1 %	220.0±0.0	220.0±0.0	216.7±4.7	0.223
	2 %	280.0±0.0	276.7±4.7	273.3±4.7	0.199
	3 %	300.0±0.0	296.7±4.7	293.3±4.7	0.199
Sodium CMC	1 %	150.0±0.0	146.7±4.7	146.7±4.7	0.223
	2 %	180.0±0.0	180.0±0.0	180.0±0.0	NA
	3 %	240.0±0.0	240.0±0.0	230.0±8.2	0.223

Abbreviation: NA, not applicable.

1.4 ความคงตัวทางกายภาพของเจลพื้

พบว่าความหนืดของเจลพื้ที่ใช้ 1% และ 3% Sodium CMC เริ่มลดลงในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ตามลำดับ ส่วน 2% Sodium CMC มีความหนืดคงที่ตลอด 6 เดือน ดังนั้น 2% Sodium CMC จึงเป็นความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุดที่จะนำมาใช้เป็นเจลพื้สำหรับการตั้งตำรับ 2% miconazole oral gel ส่วนเจลพื้ที่ทำจาก Carbomer 940 และ HPMC 4000 ไม่ได้นำมาศึกษาค่า pH เนื่องจากมีค่า pH ที่สูงกว่าภายในช่องปาก ความคงตัวด้านทางกายภาพอื่น ๆ ยังคงทำการศึกษาต่อตลอด 3 และ 6 เดือน

2. ยา 2% miconazole oral gel

2.1 ผลการยับยั้งเชื้อราของยา 2% miconazole oral gel ในห้องปฏิบัติการ

เมื่อนำเจลพื้ 2% sodium CMC มาผสมกับ miconazole nitrate เป็น 2% miconazole oral gel และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อรา *C. albicans* พบว่าทุกตัวอย่างสามารถยับยั้งเชื้อราได้ดี โดยมีเส้นผ่านศูนย์กลางของพื้ที่ยับยั้งเชื้อ (inhibition zone) เฉลี่ย 24.3±0.8 มม. (ค่าต่ำสุด-ค่ามากที่สุด 23.0-25.0 มม.) ซึ่งไม่แตกต่างจาก positive control (p>0.05) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ผลการยับยั้งเชื้อรา *C. albicans* ของ 2% miconazole oral gel ในห้องปฏิบัติการ

Table 5. In Vitro Inhibitory Effect of 2% Miconazole Oral Gel Against *C. albicans*

Samples	Inhibition zone diameter (mm), mean±SD	
	Plate 1	Plate 2
2% Miconazole oral gel		
Sample 1	24.0±0.4	25.0±0.8
Sample 2	24.0±0.4	23.0±0.8
Sample 3	23.0±0.4	24.0±0.8
Total		
Positive control ^a	25.0±0.4	24.0±0.8
Negative control ^b	0	0

^amiconazole standard disc 10 µg. ^b gel base (2% Sodium CMC)

2.2 ความคงตัวของยา 2% Miconazole oral gel

ที่ระยะเวลา 0, 3 และ 6 เดือน พบว่า 1) ลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลง 2) ค่า pH ค่อนข้างคงที่ (6.8±0.1-6.9±0.1) 3) ความหนืดคงที่ (180.0±0.0cPa·s) และ 4) ผลการยับยั้งเชื้อราไม่เปลี่ยนแปลง (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ความคงตัวของ 2% miconazole oral gel ที่ระยะเวลา 0, 3 และ 6 เดือน

Table 6. Stability of 2% Miconazole Oral Gel at 0, 3, and 6 Months

Stability	mean±SD			p-value
	Month 0	Month 3	Month 6	
1. Physical characteristics	Opaque white, smooth	Opaque white, smooth	Opaque white, smooth	-
2. pH	6.9±0.1	6.9±0.1	6.8±0.1	0.223
3. Viscosity (cPa·s)	180.0±0.0	180.0±0.0	180.0±0.0	NA
4. Inhibition zone diameter (mm)	24.0±0.4	24.0±0.4	24.0±0.4	NA

Abbreviation: NA, not applicable.

3. ผลการนำยา 2% Miconazole oral gel ไปใช้กับผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่มีแผลติดเชื้อราในปากและแพทย์หรือทันตแพทย์สั่งใช้ยา 2% miconazole oral gel จำนวนทั้งหมด 43 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 79.06) กลุ่มผู้ป่วยอายุ 61-80 ปีมากที่สุด (ร้อยละ 79.06) (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=43)

Table 7. General Characteristics of the Samples (N=43)

Characteristics		Number	Percent
Gender	Male	9	20.93
	Female	34	79.07
Age (years)	0-20	2	4.65
	21-40	0	0
	41-60	7	16.28
	61-80	34	79.07
Medical Benefit Schemes	Universal coverage	37	86.05
	Civil Servant Medical Benefit	5	11.63
	Social security	1	2.32

ผลการใช้ พบว่า ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อจำนวน 41 ราย (ร้อยละ 95.34) มีอาการคงที่ 1 ราย (ร้อยละ 2.32) และมีอาการมากขึ้น 1 ราย (ร้อยละ 2.32) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยหาย 22.4±6.1 วัน (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ผลการติดตามการใช้จ่ายในผู้ป่วย (n=43)

Outcome	Clinical characteristics	Number	Percent
Treatment outcome	Cure	41	95.34
	Getting worse	1	2.32
	No change	1	2.32
Adverse Drug Events	Dry mouth	1	2.32
	Altered sense of taste	2	4.65
	Hypersalivation	1	2.32
	Burning, stinging, and itching sensation	1	2.32

อภิปราย

การพัฒนาสูตรยา 2% miconazole oral gel ในการศึกษานี้ พบว่า ชนิดและความเข้มข้นของสารก่อเจล มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับอย่างมีนัยสำคัญ Carbomer 940 และ HPMC 4000 แม้จะให้เจลที่มีความหนืดดี แต่มีข้อจำกัดด้านค่า pH ที่สูงเกินไป (8.7-8.9) ซึ่งอาจก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อในช่องปาก⁽¹¹⁾ Sodium CMC เป็นสารก่อเจลที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการพัฒนาตำรับ oral gel เนื่องจาก 1) มีค่า pH ที่เหมาะสม (6.8-7.1) ใกล้เคียงกับ pH (6.2-7.6) ของน้ำลายปกติ 2) ไม่ต้องใช้สารปรับ pH

เพิ่มเติม 3) มีความหนืดที่เหมาะสม สามารถเกาะติดเนื้อเยื่อได้ดี 4) ไม่มีกลิ่นไม่พึงประสงค์ 5) มีความคงตัวดี ความเข้มข้น 2% ของ sodium CMC ให้ความหนืด 180.0 ± 0.0 cPa-s ซึ่งอยู่ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับ oral gel ($150.0-250.0$ cPa-s) ความหนืดนี้ทำให้เจลสามารถติดกับเนื้อเยื่อในช่องปากได้นานพอที่จะให้ยาออกฤทธิ์กระจายตัวได้ง่ายเมื่อกินและไม่เหนียวเกินไปจนรู้สึกไม่สบาย

ประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อรา *C. albicans* ของตำรับยา 2% Miconazole oral gel ที่พัฒนาขึ้น ไม่แตกต่างจากยามาตรฐาน (inhibition zone 24.3 ± 0.8 มม.) แสดงว่าสูตรตำรับไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ miconazole การศึกษาในขนาดควรมีการทดสอบค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) ด้วยวิธี Broth dilution ตามมาตรฐาน CLSI โดยทดสอบกับเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน (ATCC) และเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วย (Clinical isolates) หลายสายพันธุ์ นอกจากนี้ ควรดำเนินการทดสอบรูปแบบการปลดปล่อยตัวยา (Release profile) และการกระจายตัวของยา ในสภาวะจำลองช่องปาก (simulated oral environment) เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงลึกด้านเภสัชจลนศาสตร์ต่อไป

ความคงตัวของตำรับในสภาวะเร่งเป็นเวลา 6 เดือน แสดงให้เห็นว่าตำรับมีความคงตัวดี คาดว่าจะมีอายุการใช้งานอย่างน้อย 2 ปี ที่อุณหภูมิห้อง⁽¹²⁾

การติดตามใช้ยา 2% miconazole oral gel ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา แพทย์และทันตแพทย์สั่งใช้ยากับผู้ป่วย ตั้งแต่เดือนกรกฎาคมถึงสิงหาคม 2568 พบว่า มีประสิทธิภาพเป็นที่น่าพอใจ อัตราการหายจากการติดเชื้อราร้อยละ 95.34 อาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง เช่น การรับรสเปลี่ยนแปลง อาการปากแห้ง น้ำลายมากขึ้น แสบร้อนในช่องปาก เป็นต้นแต่การติดตามการใช้ยารักษาที่ผลิตจากงานเภสัชกรรมผลิต ยังไม่มีการเปรียบเทียบการรักษากับยามาตรฐาน (ยาดันแบบ miconazole oral gel ที่นำเข้าหรือ nystatin) หรือกับยาหลอกรวมถึงไม่มีการสุ่มตัวอย่าง สำหรับการศึกษาประสิทธิผล ระยะถัดไปควรใช้รูปแบบการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) หรืออย่างน้อยควรเป็นการศึกษาแบบกลุ่มไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดยมีการเปรียบเทียบแบบคู่ขนาน (parallel group) ร่วมกับการใช้วิธีอำพรางผู้ประเมินผล (assessor blinding) และระบุตัวยามาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบให้ชัดเจน

ข้อจำกัดของการศึกษา

จากการทดสอบประสิทธิภาพของยา 2% miconazole oral gel จากห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล เฉพาะเชื้อรา *C. albican* ไม่สามารถทดสอบกับเชื้อราสายพันธุ์อื่นที่สามารถเกิดการติดเชื้อภายในช่องปาก ระยะเวลา 2 เดือน ที่เก็บรวบรวมข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาในการรักษาทางคลินิกน้อย มีจำนวนผู้ป่วย 43 ราย อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาพบได้น้อยและยังขาดการศึกษาของปริมาณยาที่ดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อภายในช่องปาก bioavailability, pharmacokinetics และการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับยา (quantitative analysis) หลังจากการเก็บรักษาในสภาวะปกติ

สรุปผล

การศึกษานี้ประสบความสำเร็จในการพัฒนาสูตรยา 2% miconazole oral gel โดยใช้ 2% sodium CMC 1500-1800 เป็นสารก่อเจล ตำรับที่ได้มีคุณสมบัติกายภาพทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อรา และมีความคงตัวดี สามารถนำไปผลิตใช้ในโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มการเข้าถึงยารักษาผู้ป่วย

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

จากผลการวิจัยการพัฒนาตำรับเจลพื้นและนำมาผสมกับตัวยา miconazole nitrate สามารถรักษาการติดเชื้อราภายในช่องปากซึ่งวัดอุทกศาสตร์เคมีที่ใช้ในการพัฒนาสูตรเจลพื้นเป็นสารเคมีที่มีอยู่ในงานเภสัชกรรมผลิต ตำรับเจลพื้นที่ได้สามารถนำไปผลิตใช้ในโรงพยาบาลได้ และนำมาใช้รักษาผู้ป่วยได้ เริ่มต้นผลิตในขนาด pilot batch (100-500 กรัม/รุ่นการผลิต) เพื่อติดตามคุณภาพ ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์อย่างต่อเนื่อง ควรลงบันทึกการผลิต master formular record และ standard operation procedure (SOP) ในเวลาทำการผลิตแต่ละครั้ง เพื่อให้ได้มาตรฐาน ในการผลิตควรคำนึงถึงปริมาณที่เหมาะสมกับจำนวนผู้ป่วยและอายุการเก็บรักษาที่คาดการณ์ไว้ 1 ปี ควรมีการเก็บตัวอย่างของยาที่ผลิตในแต่ละครั้งไว้ 3, 6 และ 12 เดือน เพื่อดูความคงตัวใน 1 ปีแรก และทุก 6 เดือน ในปีที 2⁽¹³⁾

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรทำการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วย โดยการขยายเวลาเก็บจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาให้มีจำนวนมากขึ้น
2. ในการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการทำ preservative efficacy test เพื่อศึกษาประสิทธิภาพสารกันบูด microbial limit test การทดสอบมาตรฐานเพื่อหาปริมาณจุลินทรีย์ทั้งหมด (แบคทีเรีย รา ยีสต์) ในผลิตภัณฑ์ที่ไม่ผ่านการฆ่าเชื้อ และแนวทางผลิตระดับ pilot/scale up ในปริมาณที่จำนวนมากขึ้น
3. ควรมีการส่งวิเคราะห์ยา 2% miconazole oral gel ตรวจสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญ (quantitative analysis) หลังการผลิต ในตำรับว่าได้มาตรฐาน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา นายแพทย์นิสิต ศรีสมบูรณ์ ที่สนับสนุนการวิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยเภสัชกรรมผลิตและกลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ที่ช่วยเหลือในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J. 2002 Aug; 78(922):455–9.
2. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, Berg DK, Westbrook SD, Loudon C, et al. The Changing Epidemiology of Oropharyngeal Candidiasis in Patients with HIV/AIDS in the Era of Antiretroviral Therapy. AIDS Res Treat. 2012;2012:262471.

3. อรณาฎ มาตังคสมบัติ. โรคราแคนดิดาในช่องปาก ตอนที่ 1: ลักษณะทางคลินิก และสาเหตุของการเกิดโรค. วิทยาสารทันตแพทยศาสตร์. 2549;56(1):52-63.
4. นุจรีน รัตนแสง, ภาณุมาศ ภูมาศ, ณัฐวัฒน์ ตีระวัฒน์พงษ์, ราตรี สว่างจิตร. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราสำหรับป้องกันเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2567;16(2):586-612.
5. Thompson GR, Patel PK, Kirkpatrick WR, Westbrook SD, Berg D, Erlandsen J, et al. Oropharyngeal candidiasis in the era of antiretroviral therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109(4):488-95.
6. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. J Clin Exp Dent. 2013;5(5):e279-86.
7. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. Trends Microbiol. 2003;11(6):272-9.
8. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. Support Care Cancer. 2010;18(8):985-92.
9. กองนโยบายแห่งชาติด้านยา. รายละเอียดข้อมูลยา 2% Miconazole oral gel [อินเทอร์เน็ต]. 2568 [เข้าถึงเมื่อ 4 ธ.ค. 2568]. เข้าถึงได้จาก https://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?rctype=1C&rcno=6515295®ister=MUMgMTUyOTUvNjU=
10. ไกรสิทธิ์ อัมพรายน. แนวคิดการพัฒนาสูตรตำรับแคปไซซิน (capsaicin) ขนาด 25 มิลลิกรัม ในรูปแบบครีมเจล และอิมัลชันเจลทาภายนอก. ใน: กรณีศึกษาการวิจัยพัฒนายาและผลิตภัณฑ์ทางเภสัชกรรมเล่ม 3. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2551. หน้า 35-48.
11. Pharmaceutical Society of Australia. Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook: The Everyday Guide to Pharmacy Practice. 22nd ed. Deakin West, ACT: Pharmaceutical Society of Australia; 2012.
12. Abraham J. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. 2010 [cited 2025 Dec 9]. p. 1041-53. Available from: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
13. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). International Council for Harmonisation; 2003.