

ยาสมานแผลในช่องปากประสิทธิภาพสูง

1. ชื่อผลงาน

ยาสมานแผลในช่องปากประสิทธิภาพสูง

2. ชื่อผู้จัดทำ

ผศ.ดร.ทพ. จิตจิโรจน์ อธิชัยเจริญ	คณะทันตแพทยศาสตร์
รศ.ดร.ภญ.สุพร จารุมนี	คณะเภสัชศาสตร์
รศ.ทพ.สุรวัฒน์ พงษ์ศิริเวทย์	คณะทันตแพทยศาสตร์
ผศ.ดร.ภก.ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์	คณะเภสัชศาสตร์
อ.ดร.ภญ.เทพิน จันทร์มหเสถียร	คณะเภสัชศาสตร์

3. ที่มาของงานนวัตกรรม/สิ่งประดิษฐ์

รอยโรคของเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก บางรอยโรคเกิดอย่างเฉียบพลัน อาจมีสาเหตุมาจากการกัดโดนกระพุ้งแก้ม การฉีกขาดจากการรับประทานอาหารแข็ง หรือร้อน จากการใส่ฟันปลอมที่ไม่พอดีกับสันเหงือก หรือบางรอยโรคก็เกิดโดยไม่มีทราบสาเหตุ ได้แก่ แผลร้อนใน ผู้ป่วยมักจะหาซื้อยาทาแผลในช่องปากได้ในท้องตลาดที่มีส่วนผสมของตัวยา ไตรแอมซิโนโลน แต่มีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำ ต้องใช้ยาในปริมาณมาก ตัวยามีความเหนียวติดผิวฟันและบริเวณอื่นที่ไม่มีรอยโรคโดยไม่จำเป็น อย่างไรก็ตาม บางรอยโรคเป็นโรคที่ก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรังในช่องปาก มีแผลในช่องปากที่รุนแรง เช่น โรคไลเคนแพลนัสช่องปาก โรคเพมฟิกัส โรคมีควัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ เป็นต้น ซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาที่มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ ร่วมกับมีการควบคุมกันที่มีประสิทธิภาพค่อนข้างสูง ทั้งในรูปแบบที่ให้ทางระบบ หรือเฉพาะที่ สำหรับการให้ยาแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการใช้ยาในรูปแบบซีฟิงทาปาก (Orabase®) ที่มีส่วนผสมของตัวยา ฟลูโอซิโนโลน อะเซตโตไนด์ (Fluocinolone acetonide) ความแรง 0.1% ได้ให้ผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยพอใจ แต่จำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่อง เป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยไม่สามารถหาซื้อในท้องตลาดได้ ดังนั้นทางคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จึงจำเป็นต้องจัดซื้อมาจาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในอัตราการใช้มากกว่า 6,000 ตลับ ต่อปี ตลับละ 5 กรัม คิดเป็นปริมาณ 30 กิโลกรัม ต่อ ปี อีกทั้งยังประสบปัญหาในการจัดซื้อต่าง ๆ และในบางครั้งจำนวนยาที่มีไว้ ไม่พอกับความต้องการของผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยในโรงพยาบาลต่าง ๆ ที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้ แต่ขาดยาในการรักษา ทางคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จึงได้ประสานขอความร่วมมือจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในการผลิตตำรับยาในรูปแบบเจลยึดติดเยื่อช่องปากของโคลเบทาซอล ความแรง ร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol in oromucoadhesive gel) เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ ทำให้คณะทันตแพทยศาสตร์มียาที่มีประสิทธิภาพสูงใช้อย่างเพียงพอ อีกทั้งยังลดรายจ่ายจากการสั่งซื้อยามาจากภายนอก ได้ เสริมสร้างความร่วมมือในการผลิตนวัตกรรมใหม่ ๆ กับคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ นอกจากนี้ ตำรับยาในรูปแบบเจลยึดติดเยื่อช่องปากของโคลเบทาซอล ความแรง ร้อยละ 0.05 นี้ ได้รับการรับรองให้เป็นยาสามัญ และกำลังเข้าสู่การผลิตในเชิงพาณิชย์ เพื่อให้สามารถผลิต และจำหน่ายได้ทั่วประเทศ ทำให้ทันตแพทย์ในโรงพยาบาลต่าง ๆ มียาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรังในช่องปาก

4. วัตถุประสงค์

4.1 เพื่อพัฒนาตำรับยาในรูปแบบเจลยึดติดเยื่อช่องปากของโคลเบทาซอล ความแรง ร้อยละ 0.05

4.2 เพื่อประเมินความพึงพอใจ และประเมินผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีรอยโรคแผลเรื้อรังในช่องปาก ณ คณะทันตแพทยศาสตร์

4.3 เพื่อพัฒนาตัวยาไปสู่ผลิตภัณฑ์หลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคแผลเรื้อรังในช่องปาก

5. ขอบเขตของงาน

5.1. การศึกษาก่อนการพัฒนาตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

5.2. การพัฒนาสูตรตำรับ และการประเมินตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

5.3. การศึกษาความคงสภาพของตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

5.4. การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก

6. ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (ถ้ามี)

รอยโรคของเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก บางรอยโรคเป็นโรคที่ก่อให้เกิดการอักเสบ และเป็นแผลเรื้อรังในช่องปาก รอยโรคดังกล่าวอาจมีสาเหตุจากการกัดโดนกระพุ้งแก้ม การฉีกขาดจากการรับประทานอาหารแข็ง หรือร้อน จากการใส่ฟันปลอมที่ไม่พอดีกับสันเหงือก เป็นแผลร้อนใน รวมถึงแผลเรื้อรังต่าง ๆ ที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยมีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่า ร้อยละ 30 ของประชากรในวัยหนุ่มสาว และจะมากขึ้นตามอายุ ยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ จะมีอุบัติการณ์การเกิดการอักเสบของเยื่อผิวในช่องปากสูงถึง ร้อยละ 85 และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุประมาณ 60 ปี ขึ้นไป ทั้งในเพศชายและหญิง ผู้ป่วยมักมาพบทันตแพทย์ด้วยอาการ เจ็บ แสบรุนแรง มีแผลในช่องปากเป็น ๆ หาย ๆ นอกจากนี้อาการจะรุนแรงมากขึ้นโดยเฉพาะเมื่อเวลารับประทานอาหารเผ็ด หรือมีรสจัด ผู้ป่วยมักมาพร้อมด้วยความวิตกกังวลเนื่องจากกลัวว่าจะเป็นมะเร็งในช่องปาก ซึ่งรอยโรคแผลเรื้อรังในช่องปากบางโรค จัดว่าเป็นรอยโรคที่อาจเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง (Potentially malignant disorders) ที่พบได้บ่อย ได้แก่ โรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ชนิดแผล (Erosive oral lichen planus) การรักษาจึงเน้นที่การบรรเทาอาการ ลดการอักเสบ ซึ่งหากได้รับการรักษา และติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับให้ความรู้ และปรับทัศนคติ จะทำให้ผู้ป่วยสูงอายุสามารถดำเนินชีวิตต่อไปได้อย่างมีความสุข

ในปัจจุบันการรักษาแผลเรื้อรังในช่องปาก เช่น แผลร้อนใน (Recurrent aphthous stomatitis) ผู้ป่วยมักจะหาซื้อยาทาแผลในช่องปากได้ในท้องตลาดที่มีส่วนผสมของตัวยา ไตรแอมซิโนโลน ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำ ต้องใช้ยาในปริมาณมาก ตัวยามีความเหนียวติดผิวฟัน และบริเวณอื่นที่ไม่มีรอยโรคโดยไม่จำเป็น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีแผลในช่องปากที่รุนแรงมากขึ้น เช่น โรคไลเคนแพลนัสช่องปาก จำเป็นต้องใช้ยาที่มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ ร่วมกับมีการกดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพค่อนข้างสูง ทั้งในรูปแบบที่ให้ทางระบบ หรือเฉพาะที่ สำหรับการให้ยาแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการใช้ยาในรูปแบบขี้ผึ้งทาปาก (Orabase) ที่มีส่วนผสมของตัวยา ฟลูโอซิโนโลน อะเซตโตไนด์ (Fluocinolone acetonide) ความแรง 0.1% ได้ให้ผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยพอใจ แต่จำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่อง เป็นระยะเวลานาน โดยที่ไม่สามารถหาซื้อในท้องตลาดได้ ทางคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จึงจำเป็นต้องจัดซื้อมาจาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในอัตราการใช้มากกว่า 6,000 หลับ ต่อปี อีกทั้งยังประสบปัญหาในการจัดซื้อต่าง ๆ และในบางครั้งจำนวนยาที่มีไว้ ไม่พอกับความต้องการของผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยในโรงพยาบาลต่าง ๆ ในเขตภาคเหนือ ที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้ แต่ขาดยาดังกล่าว

อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษา ระหว่างโคลเบทาซอล กับ ฟลูโอซิโนโลน อะเซตโตไนด์ ซึ่งยาโคลเบทาซอลได้ให้ผลในการรักษาที่เทียบเท่า หรือดีกว่า ยิ่งไปกว่านั้นด้วยรูปแบบยาทาแผลในช่องปากปัจจุบันที่เป็นขี้ผึ้ง ตัวยาจะถูกผสมลงในรูปแบบขี้ผึ้งทาปาก แม้ว่าจะให้การยึดเกาะผิวเยื่อช่องปากได้ดี แต่ข้อเสียคือตัว

ยายังไปเกาะกับผิวฟัน หรือบริเวณอื่น ๆ ที่ไม่มีรอยโรค ลื่นเปลี่ยนปริมาณยาที่ใช้ทำในแต่ละครั้ง และตัวยาหลุดออกได้ ในเวลาไม่นาน ยิ่งไปกว่านั้น ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาอยู่เป็นประจำ ในระยะเวลาอันยาวนาน อย่างต่อเนื่อง จึงมักจะก่อให้เกิดโรคเชื้อราในช่องปาก โดยเฉพาะกับผู้ป่วยที่มีน้ำตาลน้อย ซึ่งมักพบบ่อยในผู้สูงอายุ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการพัฒนาตัวยาในรูปแบบใหม่ที่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี และผู้ป่วยพึงพอใจ ปัจจุบันมีการศึกษาถึงการใช้อย่างไรของไมโครอิมัลชันเบสในการผสมกับตัวยาต่าง ๆ ซึ่งยังไม่มีการใช้ในรูปแบบยาทาผลในช่องปาก ดังนั้นทางคณะผู้วิจัย จึงต้องการทำการศึกษาและพัฒนาตำรับไมโครอิมัลชันของตัวยาโคลเบทาซอล ประเมินคุณลักษณะของไมโครอิมัลชันที่ได้ นำไปเตรียมตำรับอินซูลินที่สามารถเปลี่ยนสภาพจากของเหลวเป็นเจลได้ที่อุณหภูมิภายในช่องปาก และสามารถยึดติดเยื่อเมือกในช่องปากได้ดี รวมไปถึงการนำไปใช้กับผู้ป่วยในคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ดังนั้นทางคณะผู้วิจัย อันประกอบไปด้วย คณะทันตแพทยศาสตร์ และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้ร่วมมือกันพัฒนาตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อเมือกช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล จนได้ผลิตภัณฑ์ที่พร้อมใช้ในผู้ป่วยจริง ในระดับ TRL 8 (Actual deliverable qualified through test and demonstration) และพร้อมที่จะทำการศึกษาต่อยอด เข้าสู่ TRL 9 (Operational use of deliverable) เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยาต่อไป โดยเก็บข้อมูลผลสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยในคลินิก และประเมินความพึงพอใจในการใช้ยาของผู้ป่วยในด้านต่าง ๆ นอกจากนี้ ทางคณะผู้วิจัยยังจะทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงในระดับชีวโมเลกุล เพื่อเป็นการยืนยันผลการรักษาในระดับชีวภาพ เพื่อยืนยันผลการรักษาในทางคลินิก เป็นภาพรวมที่ครบสมบูรณ์ พร้อมผลักดันเข้าสู่เชิงพาณิชย์ ยิ่งไปกว่านั้น ผลการศึกษาที่ได้นี้จะถูกเผยแพร่ทั้งในการประชุมระดับต่าง ๆ และจะส่งตีพิมพ์เพื่อเผยแพร่ผลงานในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ สิ่งสำคัญสูงสุดที่คณะผู้วิจัยคาดหวังจากการศึกษาครั้งนี้ คือ ได้ตำรับยาที่ใช้รักษาโรคแผลเรื้อรังในช่องปากอย่างมีประสิทธิภาพ ที่เกิดจากความร่วมมือจากหลายภาคส่วนของมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

7. วิธีการดำเนินงาน

7.1. การศึกษาก่อนการพัฒนาตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อเมือกช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

- การหาค่าการละลายของตัวยาโคลเบทาซอลในน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วมชนิดต่าง ๆ เพื่อคัดกรองตัวทำละลายที่เหมาะสม
- การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ตัวยาโคลเบทาซอลด้วยวิธี HPLC

7.2. การพัฒนาสูตรตำรับ และการประเมินตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อเมือกช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

7.3. การศึกษาความคงสภาพของตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อเมือกช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

ศึกษาความคงสภาพของตำรับเจล ที่สภาวะเร่ง โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส นาน 30 วัน และผ่านวงจรร้อนสลับเย็นที่อุณหภูมิ 4 และ 45 องศาเซลเซียส นาน 8 รอบ เปรียบเทียบกับการเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ประเมินคุณภาพของตำรับเมื่อสิ้นสุดระยะเวลาทดสอบความคงสภาพ ทางด้านกายภาพ และวิเคราะห์ปริมาณตัวยาในตำรับ

7.4. การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากตำรับเจล

ประเมินการปลดปล่อยตัวยาจากตำรับเจลในหลอดทดลอง โดยใช้ Franz diffusion cell ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8

7.5. การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคโรคโรคไลเคนแพลนัสในช่องปาก

- การคัดเลือกผู้ป่วย

การศึกษานี้ประกอบไปด้วยผู้ป่วยทั้งหมด 30 ราย ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจรอยโรคในช่องปากโดยผู้ตรวจคนเดียวที่มีความชำนาญทางเวชศาสตร์ช่องปาก และผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการชี้แจงรายละเอียดต่าง ๆ ในการศึกษา พร้อมทั้งลงลายมือชื่อ แสดงความยินยอมเป็นอาสาสมัครร่วมโครงการวิจัย การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิทักษ์สิทธิ์ และสวัสดิภาพ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria)

เป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการตรวจ รักษาในคลินิกพิเคราะห์โรคในช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นรอยโรคไลเคนแพลนัส ด้วยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

- เกณฑ์การปฏิเสธผู้ป่วยในการเข้าร่วมการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยปฏิเสธการเข้าร่วมงานวิจัย
- ผู้ป่วยเป็นโรคทางระบบ หรือได้รับยาที่ส่งผลต่อการเกิด Lichenoid drug reaction
- ผู้ป่วยมีวัสดุบูรณะที่สัมพันธ์กับ Lichenoid contact lesion
- มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน
- สูบบุหรี่
- ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
- รับประทานต้านเชื้อรา หรือยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน
- ใส่ฟันปลอมชนิดติดแน่น หรือถอดได้

หลังจากนั้น ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ จะได้รับการจัดระดับความรุนแรงของรอยโรคทางคลินิก โดยสามารถแบ่งออกเป็น 5 ระดับ ตามเกณฑ์ Thongprasom et al., 1992 ได้แก่

ระดับ 1 – พบลักษณะ Wickham's striae เล็กน้อย ไม่พบรอยแดง

ระดับ 2 – พบลักษณะ Wickham's striae ร่วมกับบริเวณที่มีการฝ่อสีบ ขนาดไม่เกิน 1 ตร.ซม.

ระดับ 3 – พบลักษณะ Wickham's striae ร่วมกับบริเวณที่มีการฝ่อสีบ ขนาดมากกว่า 1 ตร.ซม.

ระดับ 4 – พบลักษณะ Wickham's striae ร่วมกับบริเวณที่มีแผลถลอก ขนาดไม่เกิน 1 ตร.ซม.

ระดับ 5 – พบลักษณะ Wickham's striae ร่วมกับบริเวณที่มีแผลถลอก ขนาดมากกว่า 1 ตร.ซม.

*กรณีตรวจพบรอยโรคหลายตำแหน่งจะพิจารณาบันทึกระดับของรอยโรคที่มีความรุนแรงมากที่สุด

- การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม กลุ่มละ 15 ราย โดยจะทำการคัดเลือกผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะจัดให้มีจำนวนเพศ อายุเท่าเทียมกัน และมีลักษณะทางคลินิกที่ใกล้เคียงกันตามการแบ่งกลุ่มอาการทางคลินิกที่ระบุไว้ข้างต้น ทั้ง 2 กลุ่ม ประกอบไปด้วย

1. ผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปาก ที่ได้รับการรักษาด้วยตัวยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความแรง 0.1%
2. ผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปาก ที่ได้รับการรักษาด้วยเจลชนิดยึดติดเยื่อบุที่มีตัวยาโคลเบทาซอล ความแรง 0.05%

ผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายการใช้ยา โดยให้ทายาที่ได้รับบนรอยโรควันละ 4 ครั้ง แบ่งเป็น หลังอาหาร 3 มื้อ และก่อนนอน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ โดยจะนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามอาการทุก ๆ 2 สัปดาห์ จนครบ 6 สัปดาห์ ในแต่ละครั้งจะทำการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ

1. รอยโรคได้แก่ ลักษณะ ขนาด ระดับความรุนแรง และบริเวณที่มีรอยโรค
2. อาการของผู้ป่วย โดยจะทำการบันทึกคะแนนความเจ็บ โดยอาศัย Visual analog scale (VAS)
3. ประเมินระดับความพึงพอใจในการใช้ยาชนิดจะประเมินในสัปดาห์ที่ 6 หลังการรักษา โดยประเมินเป็น
 มาตรการประเมิน (Rating Scale) 5 มาตรา (scales) ของ Likert Scale คะแนนเฉลี่ยระดับความพึง
 พอใจ
 - 4.21-5.00 มากที่สุด
 - 3.41-4.20 มาก
 - 2.61-3.40 ปานกลาง
 - 1.81-2.60 น้อย
 - 1.00-1.80 น้อยที่สุด

จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์และเปรียบเทียบประสิทธิภาพ โดยใช้สถิติ Independent T Test และ Mann-Whitney U Test

8. ผลการดำเนินงาน/ผลการใช้นวัตกรรม (พร้อมภาพประกอบนวัตกรรม – ถ้ามี)

8.1 การศึกษาก่อนการพัฒนาตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

- การละลายของตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิออนเนท ในตัวทำละลายต่าง ๆ

พบว่าตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิออนเนท ละลายในน้ำได้เพียง 0.04 mg/mL แต่ละลายได้ดีใน IPA 83.29 ± 0.07 µg/mL ซึ่งใช้เป็นสารช่วยละลาย และ co-surfactant ในตำรับ สำหรับ oil phase พบว่าตัวยาละลายได้ดีที่สุดใน Caprylic/capric triglyceride เท่ากับ 2.13 ± 0.00 mg/mL และ สารลดแรงตึงผิว ได้แก่ Tween 20 รองลงมาคือ Tween 80 โดยมีค่าการละลายเท่ากับ 56.04 ± 2.67 และ 29.19 ± 1.39 mg/mL ตามลำดับ ดังนั้นจึงเลือกสารที่มีค่าการละลายของยาสูงสุดทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ Caprylic/capric triglyceride Tween 20 และ IPA มาพัฒนาตำรับตัวยาต่อไป

- การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ตัวยาโคลเบทาซอลด้วยวิธี HPLC

เป็นการศึกษาเพื่อหาสารมาตรฐานภายในที่เหมาะสม หลังจากนำตัวอย่างสารสกัดที่ได้จากตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปาก ทั้งที่มีและไม่มีตัวยา (ยาพื้นเจล) พบว่าในสภาวะการวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ดังกล่าว พีคของตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิออนเนท แยกตัวออกจากพีคขององค์ประกอบอื่นได้ แสดงว่าสภาวะการวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ที่ใช้มีความจำเพาะเจาะจง (specificity) และมีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณของตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิออนเนท ซึ่งพบว่าพีคของ Betamethasone 17-valerate เกิดขึ้นในเวลาช่วงที่ไม่แตกต่างจากเวลาช่วงของพีคตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิออนเนท มากนัก ดังนั้น Betamethasone 17-valerate จึงเป็นสารมาตรฐานภายในที่เหมาะสม และจะถูกนำไปใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิออนเนท โดยวิธี HPLC ต่อไป

ขั้นตอนแรกเป็นการศึกษาก่อนการพัฒนาตำรับ ได้แก่ การหาค่าการละลายของตัวยาทั้งสองชนิดในตัวทำละลายและตัวทำละลายร่วมชนิดต่าง ๆ และความเข้ากันได้ระหว่างตัวยากับสารที่เป็นองค์ประกอบในตำรับ จากการศึกษา ได้วิธีการวิเคราะห์ที่มีขั้นตอน และสภาวะที่เหมาะสม ในการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาในรูปสารเคมี และวิเคราะห์ปริมาณตัวยาในตำรับ ที่มีความถูกต้อง แม่นยำ และมีความจำเพาะเจาะจง สามารถนำไปใช้ในการศึกษาความคงสภาพทางเคมีของตัวยาในตำรับต่อไป

8.2 การพัฒนาสูตรตำรับ และการประเมินตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

ใช้พอลิเมอร์ในตำรับเพียงชนิดเดียว คือ Carbopol ETD 2020 ความเข้มข้นร้อยละ 0.5

8.3 การศึกษาความคงสภาพของตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล

ด้านกายภาพ ลักษณะปรากฏของตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิโอนเททความแรงร้อยละ 0.05 ที่สภาวะเก็บที่ 4-8 องศาเซลเซียส มีลักษณะเนื้อเจลใส หนืดเล็กน้อย ค่าความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 5.68 ± 0.17 เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 และ 40 องศาเซลเซียส พบว่า เนื้อเจลจะมีลักษณะขุ่นขึ้นเล็กน้อย แต่ความหนืดไม่แตกต่างกัน มีค่าความเป็นกรด-ด่าง เท่ากับ 5.50 ± 0.14 และ 5.56 ± 0.3 ตามลำดับ คุณสมบัติของสามารถยึดเกาะเยื่อได้ดี แต่เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด คือ Kamistad® Gel N พบว่า มีแรงยึดเกาะเยื่อน้อยกว่า จึงทำการพัฒนาตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากให้มีความข้นหนืดมากขึ้น และยึดติดเยื่อได้ดีขึ้นต่อไป

ด้านเคมี พบว่า ความเข้มข้นของตัวยาหลังเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C และ 30°C เป็นเวลา 14 วันและ 30 วัน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับตัวอย่างในเวลาเริ่มต้นก่อนการศึกษาความคงสภาพ ($p < 0.05$) ซึ่งแสดงว่า ตำรับยาสามารถคงสภาพทางเคมีอย่างน้อย 30 หลังจากเตรียมขึ้น อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาไม่สามารถนำมาใช้ในการประเมินอายุของยาที่แน่นอนได้ เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาความคงสภาพค่อนข้างสั้น และพบการสลายตัวของตัวยาเกิดขึ้นค่อนข้างน้อยในการประเมินอายุของยาจะต้องอาศัยการศึกษาความคงสภาพในระยะเวลาานานกว่านี้

8.4 การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากตำรับเจล

จากการศึกษาพบว่า ตำรับเจลมีการปลดปล่อยตัวยา 2.53 % (0.01 mg/mL) เมื่อเวลาผ่านไป 20 นาที แล้วเมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง ตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิโอนเทท ตำรับเจล 10.14% ยิ่งไปกว่านั้น ตำรับเจล สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ 45.14 % ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ดังนั้นสามารถประยุกต์ใช้ตำรับเจล เมื่อต้องการออกแบบการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาตามความต้องการการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคโรคไตเคเนแพลนัสในช่องปาก

8.5 การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคโรคไตเคเนแพลนัสในช่องปาก

จากผลการศึกษาพบว่า ก่อนการได้รับยา โคลเบทาซอล พรอพิโอนเททเจล ผู้ป่วยมีความเจ็บปวดตาม VAS score เฉลี่ยอยู่ที่ 3.83 ± 2.11 แต่หลังได้รับยารักษา มีค่า VAS score ที่ 0.16 ± 0.25 ยาโคลเบทาซอล พรอพิโอนเททเจล สามารถลดการอักเสบ และทำให้ผู้ป่วยมีความเจ็บแสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยมีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบ และทำให้ผู้ป่วยมีความเจ็บแสบลดลงเทียบเท่ากับตัวยาฟลูโอซิโนโลน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างมีค่าความพึงพอใจตาม Likert scale ในการใช้ระหว่าง ยาโคลเบทาซอล พรอพิโอนเททเจล และ ฟลูโอซิโนโลน อยู่ที่ 4.35 ± 0.70 และ 3.78 ± 0.67 ตามลำดับ มากกว่ายาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์เจล อีกทั้งพบว่าค่าความเป็นกรด-ด่าง และความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำลาย ในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์เจลไปแล้ว 1 สัปดาห์ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อีกทั้งเฉพาะความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำลายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาโคลเบทาซอล พรอพิโอนเททเจล ไปแล้ว 1 สัปดาห์ ยิ่งไปกว่านั้นพบว่าระดับคอร์ติซอลในน้ำลายหลังการใช้ยา ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

9. วิเคราะห์และสรุปสาระสำคัญ

จากการพัฒนาตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิโอนเทท พบว่าทั้งการพัฒนาสูตร และเทคนิคในการวิเคราะห์ตัวยา เป็นไปตามมาตรฐานการผลิตยา และเมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจ อีกทั้งให้ผลในการรักษาที่ดี เทียบเท่ากับยาที่ใช้ในปัจจุบัน ยิ่งไปกว่านั้นตำรับยาดังกล่าวยังได้รับรองจาก อ.ย. เป็นยาสามัญ (ภาคผนวก) ทำให้สามารถนำสูตรตำรับดังกล่าวต่อยอดในเชิงพาณิชย์ต่อไปได้ อย่างไรก็ตาม กำลังการผลิตยังอยู่ในระดับห้องปฏิบัติการทางเภสัชวิทยา ทำให้ปริมาณการผลิตเพียงพอเฉพาะใช้งานภายในคณะทันตแพทยศาสตร์เท่านั้น และ

การศึกษาความคงสภาพของยาจึงทำได้จำกัด แต่สูตรยาดังกล่าวกำลังเข้าสู่การดำเนินการในระดับอุตสาหกรรม ด้วยความร่วมมือกับ อุทยานวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (CMU STeP) เพื่อผลิตในเชิงพาณิชย์ต่อไป

จากผลที่ได้นี้ คณะทันตแพทยศาสตร์ จึงได้ขอความร่วมมือจากคณะเภสัชศาสตร์ ในการผลิตตำรับเจลชนิดยึดติดเยื่อในช่องปากที่มีตัวยาโคลเบทาซอล พรอพิโอเนท เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งถูกจ่ายให้กับผู้ป่วยไปอย่างต่อเนื่อง สามารถลดการจัดซื้อยาที่ต้องซื้อจากแหล่งอื่นไปได้ จัดเป็นความร่วมมือในการแลกเปลี่ยนความรู้ และสามารถนำมาใช้ได้ทางคลินิก ซึ่งมีผลกระทบในขบวนการที่เปลี่ยนแปลงมาตรฐานการรักษา รวมทั้งมีคุณค่าในเชิงพาณิชย์

จะเห็นได้ว่าโครงการนี้เป็นการแลกเปลี่ยนความรู้ ความสามารถ และเทคโนโลยีระหว่างกัน ซึ่งทั้งสองคณะมีองค์ความรู้ที่เข้มแข็ง และมีศักยภาพในการทำงานสูง การได้แลกเปลี่ยนความรู้กันทำให้เกิดการประสานความร่วมมือในการผลิตผลิตภัณฑ์ต่างๆ ต่อไปในอนาคต

10. ผลกระทบที่เป็นประโยชน์และสร้างคุณค่า

- 10.1. ผู้ป่วยสูงอายุที่มีรอยโรคแผลเรื้อรังในช่องปากได้รับการรักษาที่เหมาะสม และมีประสิทธิภาพ
- 10.2. สามารถจัดหายาให้กับผู้ป่วยได้อย่างพอเพียง
- 10.3. สามารถลดรายจ่าย และเพิ่มรายได้ ให้กับคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- 10.4. สามารถต่อบอดการผลิตยาต่าง ๆ ใช้เอง โดยความร่วมมือกันระหว่างคณะ หรือหน่วยงานต่าง ๆ ในมหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- 10.5. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มีชื่อเสียงในการผลิตยาที่สามารถรักษาโรคแผลเรื้อรังในช่องปากได้อย่างมีประสิทธิภาพ

11. เอกสารอ้างอิง

1. Cnrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, et al. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2006;154(1):139-45.
2. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(3):244-9.
3. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(2):187-93.
4. Hettiarachchi P, Hettiarachchi RM, Jayasinghe RD, Sitheequ M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2017;8(4).
5. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from propionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(6):598-604.
6. Motta AC, Domaneschi C, Komesu MC, Souza Cda S, Aoki V, Migliari DA. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with clobetasol propionate in desquamative gingivitis. *Brazilian dental journal*. 2009;20(3):231-6.

7. Dillenburg CS, Martins MA, Munerato MC, Marques MM, Carrard VC, Sant'Ana Filho M, et al. Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Journal of biomedical optics*. 2014;19(6):068002.
8. Chamani G, Rad M, Zarei MR, Lotfi S, Sadeghi M, Ahmadi Z. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2015;54(9):996-1004.
9. Sardella A, Demarosi F, Oltolina A, Rimondini L, Carrassi A. Efficacy of topical mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral Dis*. 1998;4(4):255-9.
10. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, et al. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2007;156(6):1336-41.
11. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):181-95.
12. Campisi G, Giandalia G, De Caro V, Di Liberto C, Arico P, Giannola LI. A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial. *The British journal of dermatology*. 2004;150(5):984-90.
13. Cilurzo F, Gennari CG, Selmin F, Epstein JB, Gaeta GM, Colella G, et al. A new mucoadhesive dosage form for the management of oral lichen planus: formulation study and clinical study. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2010;76(3):437-42.
14. Chainani-Wu N, Silverman S, Jr., Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc*. 2001;132(7):901-9.
15. Gonzalez-Moles MA, Bravo M, Gonzalez-Ruiz L, Ramos P, Gil-Montoya JA. Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid. *Oral Dis*. 2018;24(4):573-9.
16. Varoni EM, Molteni A, Sardella A, Carrassi A, Di Candia D, Gigli F, et al. Pharmacokinetics study about topical clobetasol on oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(3):255-60.
17. Sivaraman S, Santham K, Nelson A, Laliytha B, Azhalvel P, Deepak JH. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2016;8(Suppl 1):S86-s9.
18. Arduino PG, Campolongo MG, Sciannameo V, Conrotto D, Gambino A, Cabras M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis*. 2018;24(5):772-7.
19. Shipley CA, Spivakovsky S. Tacrolimus or clobetasol for treatment of oral lichen planus. *Evid Based Dent*. 2016;17(1):16.

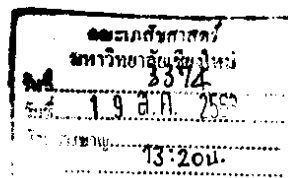
20. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazza G, Broccoletti R, Conrotto D, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(2):227-33.
21. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis.* 1999;5(1):44-9.
22. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations. A clinical study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(5):284-5; author reply 6-7.
23. Garcia-Pola MJ, Gonzalez-Alvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc).* 2017;149(8):351-62.
24. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(3):264-70.
25. Santosh Nemichand Kale and Sharada Laxman Deore. Emulsion Microemulsion and Nanoemulsion: Review. *Systematic Review in Pharmacy.* 2017; 8(1): 39-47.
26. Liciania B. Lopes. Overcoming the Cutaneous Barrier with Microemulsion. *Review Article. Pharmaceutics.* 2014; 6: 52-77.
27. Jianhua yang, Huanhuan Xu, shanshan Wu, Bowei Ju, Dandan Zhu, Yao Yan, Mei Wang and Junping Hu. Preparation and Evaluation of Microemulsion-based transdermal Delivery of *Cistanche tubulosa* Phenylethanoid Glycosides. *Molecular Medicines Reports.* 2017; 15: 1109-1116.
28. Khushali Trivedi, Nasrin Shaikh and Padmini Ravikumar. Development of Novel Microemulsion based Topical Formulation of Clobetasol Propionate and Salicylic Acid for the Treatment of Psoriasis. *International Research Journal of Pharmacy.* 2018; 9(5):1-7.
29. Maja Radivojsa Matanovic, Julijana Kristl and Pegi Ahlin Grabnar. Thermoresponsive Polymers: Insight into decisive Hydrogel Characteristics, Mechanisms of Gelation and Promising Biomedical Applications. *International Journal of Pharmaceutics.* 2014; 472:262-275.
30. Shufang Nie, WL Wendy Hssiao, Weisan Pan and Zhijun Yang. Thermoreversible Pluronic F127-based hydrogel containing Liposomes for the Controlled Delivery of Paclitaxel: in vitro Drug Release, Cell Cytotoxicity and Uptake Studies. *International Journal of Nanomedicines.* 2011; 6:151-166.

31. Paola Mura, Natascia mennini, Cristina Naviti and Barbara Richichi. In situ Mucoadhesive – thermosensitive Liposome Gel as a Novel Vehicle for Nasal Extended Delivery fo Opiorphin. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2018; 122:54-61.
32. Nazila Salamat-Miller, Montakarn Chittchang and Thomas P. Johnston. The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery. Advanced Drug Delivery Reviews. 2005; 57: 1666-1691.

12. ภาคผนวก



รูปที่ 1 ตัวอย่างยาที่ทำเสร็จแล้ว พร้อมใช้ในการศึกษาทางคลินิก



ที่ สช ๑๐๐๙.๓.๓/ ๒๒๖๖

กองยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
ถนนติวานนท์ จังหวัดนนทบุรี ๑๑๐๐๐

๑๓ สิงหาคม ๒๕๖๓

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณาจัดประเภทผลิตภัณฑ์ชื่อ Clobetasol Oral Gel

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ้างถึง หนังสือคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ อว ๘๓๙๓(๘).๓/๑๐๒ ลงวันที่ ๑๓ พฤษภาคม ๒๕๖๓

ตามหนังสือที่อ้างถึง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ขอสอบถามประเภทของ
ตำรับยาเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Clobetasol Oral Gel ความละเอียดแจ้งแล้ว นั้น

กองยาพิจารณาแล้วเห็นว่า ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวประกอบด้วย ตัวยาสำคัญ Clobetasol propionate ความแรง ๐.๐๕ มิลลิกรัมต่อ ๑ กรัมเจล ในรูปแบบเจลสำหรับทาแผลในปาก มีข้อบ่งใช้รักษาการอักเสบของเนื้อเยื่อในช่องปากที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น แผลร้อนใน แผลจากการบาดเจ็บ โรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก โรคจูเลียส โรคอีริทีมาอีดีพอร์เม โรคเพมฟิกัส หรือโรคเพมฟิกอยดีในช่องปาก โรคผื่นแพ้สัมผัสในช่องปาก ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง เหมือนกับทะเบียนตำรับยาที่ได้เคยขึ้นทะเบียนไว้แล้วรูปแบบยาใช้เฉพาะที่และไม่มีข้อบ่งใช้ใหม่ ดังนั้น ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงเข้าข่ายจัดเป็น “ยาสามัญ”

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายสุชาติ จองประเสริฐ)
ผู้อำนวยการกองยา

รูปที่ 2 เอกสารรับรองจากองค์การอาหารและยา