

T 163495

Kouhert Waxeng. 2547. การพัฒนาตำรับยาเม็ดอมอร์ฟีนซัลเฟตออกฤทธิ์นาน. วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตร
มหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชภัณฑ์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น. [ISBN 974-435-974-9]

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผศ. ดร.เคชพล ปรีชากุล, ผศ. ดร. จอมใจ พิรพัฒนา

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการพัฒนาตำรับยาเม็ดอมอร์ฟีนซัลเฟตขนาด 30 มิลลิกรัม ในรูปแบบยาออกฤทธิ์นาน โดยได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการปลดปล่อยยา คือ ชนิดของพอลิเมอร์ ได้แก่ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) และ xanthan gum, สัดส่วนของพอลิเมอร์คือ 15, 20, 30 และ 50%w/w, สารช่วยเพิ่มปริมาณ ได้แก่ Avicel PH 102 ใช้ ร่วมกับ Starch 1500 เทียบกับ Tabletose ตัวกลางทำการละลาย (Dissolution medium) ได้แก่ pH 1.2, pH 6.8 และ pH 1.2 เป็นระยะ 2 ชั่วโมงแล้วเปลี่ยนเป็น pH 6.8 อีก 10 ชั่วโมง และแรงตอก 3 ระดับคือ 10, 20 และ 40 Kg/cm² เตรียมเม็ดยาโดยใช้วิธีการตอกเม็ดโดยตรงด้วยเครื่อง Hydraulic press และใช้ magnesium stearate 1% เป็นสารช่วยมีน้ำหนักเม็ดยา 250 มิลลิกรัม จากผลการทดสอบทางกายภาพของเม็ดยาที่เตรียมได้พบว่าเมื่อใช้ HPMC เป็นพอลิเมอร์ได้ความแข็งของเม็ดยาสูงกว่าตำรับที่ใช้ xanthan gum ขณะเดียวกันในสารช่วยที่เป็น Avicel PH 102 ร่วมกับ Starch 1500 ก็ให้ความแข็งของเม็ดยาสูงกว่า Tabletose เช่นกัน ส่วนความหนาของเม็ดยาพบว่าเมื่อเพิ่มแรงตอกขึ้นจะทำให้ความหนาลดลงซึ่งพบได้ในทุกตำรับ นอกจากนี้เมื่อนำเม็ดยาไปทดสอบการละลายพบว่า การเพิ่มสัดส่วนของพอลิเมอร์ขึ้นทำให้ลดอัตราการปลดปล่อยยา โดยสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาให้นานขึ้น ขณะเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างตำรับที่ใช้พอลิเมอร์เป็น HPMC และ xanthan gum พบว่าสาร HPMC สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยามอร์ฟีนได้ดีกว่า xanthan gum ซึ่งเห็นได้ชัดเจนที่อัตราส่วน 15 และ 20% ส่วนผลการเปรียบเทียบระหว่างสารช่วยที่ต่างกันคือการใช้ Avicel PH 102 ร่วมกับ Starch 1500 เปรียบเทียบกับ Tabletose ในตำรับที่ใช้ HPMC เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยพบว่า สารช่วยที่เป็น Avicel PH 102 ร่วมกับ Starch 1500 สามารถชะลอการปลดปล่อยได้ดีกว่า Tabletose อย่างไรก็ตามผลการวิจัยครั้งนี้ยังพบว่า โดยทั่วไปแรงตอกที่ใช้เตรียมยาไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยามอร์ฟีน ส่วนในตัวกลางทำการละลายพบว่า ที่ตัวกลางที่เป็นกรด (pH 1.2) ตัวยานสามารถถูกปลดปล่อยออกมาเร็วกว่าในตัวกลางที่เป็นด่าง (pH 6.8) นอกจากนี้เมื่อพลอตกราฟการละลายตามสมการของ Higuchi และ Zero order release ที่ช่วงเวลา 30 – 360 นาที โดยมีปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาอยู่ในช่วง 20-90% พบว่ากลไกการปลดปล่อยมีแนวโน้มที่เป็นไปตามสมการของ Higuchi ซึ่งได้ค่า R² อยู่ในช่วง 0.986 – 0.999 (สำหรับสมการ Higuchi) และ 0.935 – 0.992 (สำหรับสมการ Zero-order release) ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับการปลดปล่อยยาในตำรับที่เตรียมขึ้นกับยาต้นแบบ MST CONTINUS ซึ่งเป็นยาที่มีใช้ในประเทศในปัจจุบัน พบว่ามี 2 ตำรับที่มีการปลดปล่อยที่ใกล้เคียงกัน และมีค่าของการปลดปล่อยยาใกล้เคียงกันเมื่อใช้สมการ Higuchi

Kouhert Waxeng. 2547. The Development of Morphine Sulfate Sustained Release Tablets. Master of Pharmacy Thesis in Pharmaceuticals, Graduate School. Khon Kaen University. [ISBN 974-435-974-9]

Thesis Advisors: ASSIST. PROF. Dr. Detpon Preechagoon,
ASSIST. PROF. Dr. Jomjai Peerapattana

ABSTRACT

This research was aimed to develop morphine sulfate sustained release tablets (30 mg). Factors affecting drug release were investigated, i.e., type of polymer (Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC and Xanthan gum), ratio of polymer (15, 20, 30 and 50% w/w), direct compressible diluent (Avicel PH 102 in combination with Starch 1500 and Tablettose), dissolution medium (pH 1.2, pH 6.8 and pH 1.2 for 2 hrs and pH 6.8 for 10 hrs), and compression force (10, 20 and 40 Kgf/cm²). The preparation method was direct compression, and hydraulic press was used for tablet preparation. 1% of magnesium stearate was used as lubricant. The tablet weight was kept constant at 250 mg. The results showed that the hardness of the tablets using HPMC was higher than those prepared from Xanthan gum. Similar results were obtained to tablets using Avicel PH 102 and Starch 1500 as diluent compared to those using Tablettose. The thickness of the tablets was reduced in all formulations when compression force was increased. When the ratio of polymer was increased, the release rate of morphine was decreased. It was found that the release rate of tablets using HPMC was slower than those using Xanthan gum, specifically when lower ratios were employed (15 and 20%). The release rate of tablets prepared from Avicel PH 102 with Starch 1500 as diluents was slower than those prepared from Tablettose. However, it was found that, compression force had no effect on the release rate of tablets. Morphine was released from the matrices faster in acid medium (pH 1.2) compared to basic medium (6.8). When Higuchi equation and zero-order release model were applied to fit the release rate of tablet from 30-360 minutes, the release rate was found to fit Higuchi equation rather than Zero order release. About 20-90% of morphine was released and coefficient determined (r^2) were in the range of 0.986-0.999. When compared the released rates to commercially available morphine sulfate sustained release tablet (MST Continus[®]), it was found that two formulations gave similar release profiles and similar release rate when Higuchi equation was applied.