

# Drug release and mucoadhesive properties of morphine sustained release tablets

Detpon Preechagoon<sup>1\*</sup> and Khanittha Tontisirin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

Muang, Khon Kaen, 40002

<sup>2</sup>The Food and Drug Administration, The Ministry of Public Health, Bangkok,

Thailand 11000

The aim of this study was to evaluate the effect of polymers to be used as adhesive polymer to porcine small intestine and controlling the release of morphine sustained release tablet for 24 hr. The polymers were hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), sodium alginate, tragacanth, chitosan, veegum, sodium carboxymethylcellulose, ethycellulose and carbopol 940. A total tablet weight of 200 mg of 30 mg morphine sulfate as active drug was compressed by direct compression method using hydraulic controlled press. Avicel PH102 and Starch 1500 were the direct compressible diluents. The hydraulic press set at the pressure of 20kgf/cm<sup>2</sup> was used for tablet compression. Fifteen formulations were prepared and evaluated, such as hardness of the tablets, adhesion properties to porcine small intestine tested with texture analyzer, dissolution rate and drug content uniformity. It was found that HPMC showed the best results in adhesion to the small intestine. In addition it prolonged the drug release for up to 24 hr depending on the polymer concentration. Other polymers which showed comparable results were sodium alginate and tragacanth, whereas those of chitosan, sodium carboxymethylcellulose, ethycellulose and carbopol gave poor results. It is interesting that the combination of HPMC and carbopol 940 demonstrated very promising results to give good adhesion to animal intestine and demonstrated a better controlling of drug release.

Keywords: morphine, polymer, mucoadhesive sustained release

\*Corresponding author: Tel/Fax 043362091; Email detpre@kku.ac.th

## บทนำ

การนำส่งยาที่ใช้หลักการของ mucoadhesion เพื่อผ่านทางเดินอาหารนั้นยังไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร เพื่อการนำส่งยาในระยะเวลาสั้น เนื่องจาก residual time ไม่นานพอ (McQuinn et al, 1995) ดังนั้นหากมีการนำส่งที่เพิ่มการยึดติดอยู่ที่ mucous membrane ในทางเดินอาหารก็จะช่วยได้ มีตัวอย่างที่ประสบความสำเร็จในการเพิ่มการยึดเกาะเช่น การใช้ Thiomers เพื่อเพิ่ม disulfide bonding ของยากับผนังของเซลล์ที่ลำไส้เล็ก (Albrecht et al, 2006) มีการศึกษาเพื่อพัฒนา oflozacin โดยนำส่งทางการรับประทานและควบคุมการปลดปล่อยยา 24 ชั่วโมง polymer ที่ใช้ ได้แก่ HPMC E100M, psyllium husk และ croscopovidone ซึ่งพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพึงพอใจ (Chavanpatil et al 2006) ปัจจัยที่จะทำให้ประสบความสำเร็จในการควบคุมการปลดปล่อยให้ได้ยาวนาน ยึดติดกับผนังเซลล์ของสัตว์ทดลองได้ดี คือการเลือกใช้ polymer และสารยึดเกาะที่เหมาะสม ทั้งนี้ก็เพื่อให้เม็ดยายังสามารถอยู่ในทางเดินอาหารได้นาน และปลดปล่อยยาออกมาอย่างต่อเนื่องและจะถูกดูดซึมในที่สุด การใช้หลักการของ mucoadhesion ที่ระบบทางเดินอาหารในการวิจัยนี้ จึงมีความเป็นไปได้ที่จะได้ผลการศึกษาที่น่าสนใจ สามารถนำไปประกอบการตัดสินใจใช้จริงได้ในอนาคต

ปัจจุบันยาเม็ดมอร์ฟีนออกฤทธิ์นานที่ใช้ในปัจจุบันมีชนิดออกฤทธิ์นาน 12 ชั่วโมง ตัวอย่างชื่อการค้าคือ MST Continus<sup>®</sup> ขนาดยา 30 มิลลิกรัม ซึ่งผู้ป่วยต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง โดยทีมวิจัยของ เดชพล ปรีชากุล (2549) ได้พัฒนาตำรับยาเม็ดมอร์ฟีนออกฤทธิ์นานเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และได้ศึกษาชีวสมมูลเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ MST Continus<sup>®</sup> ขนาด 30 มิลลิกรัม พบว่าตำรับยาที่พัฒนาขึ้นมีอัตราการละลายของยาในหลอดทดลองเทียบเคียงกับยาต้นแบบ เมื่อทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า ตำรับยาดังกล่าวมีค่า AUC เทียบได้กับยาต้นแบบ แต่มีค่า  $C_{max}$  ต่ำกว่ายาต้นแบบ (73%) ปัจจุบันองค์การเภสัชกรรมได้นำไปพัฒนาการผลิตในระดับ pilot scale เพื่อศึกษาฤทธิ์ระดับปอดในผู้ป่วยจริงแล้ว ดังนั้นโครงการวิจัยนี้ถือว่าเป็นโครงการต่อยอดโครงการเดิม เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น โดยนำแนวทางกาพัฒนาของ mucoadhesion มาทดลองกับการนำส่งมอร์ฟีนให้สามารถออกฤทธิ์ได้นาน 24 ชั่วโมงซึ่งมีความเป็นไปได้สูง เพื่อให้เม็ดยาเกาะติดที่ลำไส้ และปลดปล่อยยาออกมาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 24 ชั่วโมง

## วิธีดำเนินการวิจัย วัสดุและอุปกรณ์

Morphine sulphate (ซื้อจาก กองควบคุมวัตถุเสพติด กระทรวงสาธารณสุข), Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC E4M), Chitosan (Low (80 kDa) and High molecular weight (400 kDa), Carbopol 940, Sodium alginate, Sodium carboxymethylcellulose, Tragacanth, Veegum, Microcrystalline cellulose pH 102 (AMC Corporation Ltd, Thailand), Starch 1500 (Rama Production, Co, Ltd), Eratab (Erawan pharmaceutical Research and Laboratory Co, Bangkok, Thailand), Lactose powder (Praporn Darsuit Ltd), Magnesium stearate

Dissolution test apparatus (Pharma test, Type PWT S111), Single punch tableting machine, Hydraulic press, HPLC Pump (Perkin Elmer, model 200, US instrument division, Norwalk, USA), Injector with 20  $\mu$ l loop (Rheodyne, model 7125i, California, USA), 4.6×250 mm C<sub>18</sub> reversed-phase column (Zorbax, 5- $\mu$ m, Agilent technology), - UV-visible detector (Perkin Elmer), Integrator (Perkin Elmer, model 1022, US instrument division, Norwalk, USA), pH meter (Mettler, Teledo), Hot air oven (WTBBinder, Type FE240, Germany), Venkel Hardness tester

## การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา

### วิธีการเตรียมยาเม็ด

การเตรียมยาเม็ดมอร์ฟีนนี้ ใช้วิธีการเตรียมโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) เพื่อการตั้งตำรับยา โดยการนำผงยามอร์ฟีนซัลเฟตผ่านแรงเบอร์ 80 จากนั้นนำมาชั่งตามน้ำหนักที่ต้องการตามสูตรตำรับ นำไปใส่ในกระป๋องพลาสติก จากนั้นเติม polymer ที่ศึกษาปัจจัย (ตามสูตรในตารางที่ 1) ได้แก่ Chitosan, Veeum, Carbopol 940, HPMC E4M, Tragacant, Acacia และ Sodium alginate ลงไปผสมให้เข้ากัน ก่อนเติมสารอื่นๆ ลงไปตามลำดับของสารที่ใช้ในสูตรต่างๆ โดยใช้หลักการ geometric dilution รวมเวลาที่ใช้ในการผสม 15 นาที จากนั้นนำ magnesium stearate ที่ผ่านแรงเบอร์ 80 ใส่ลงไปเพื่อผสมต่ออีก 5 นาที ก่อนนำไปตอกยาเม็ดด้วยชุดตอก single punch ที่ควบคุมการตอกด้วย hydraulic press ตามน้ำหนักที่กำหนดในตารางที่ 1 โดยกำหนดแรงตอกคงที่ทุกตำรับที่ 20 kgf/cm<sup>2</sup> ตอกค้างไว้ 20 วินาที (ตำรับดังตารางที่ 1) จากนั้นนำเม็ดยาออกมาเก็บใส่ถุงพลาสติก แล้วเก็บไว้ใน desiccators ที่มีสารดูดความชื้นที่อุณหภูมิห้อง ทั้งนี้การตั้งตำรับทำการพัฒนาโดยมีการปรับเปลี่ยน polymer ที่ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อย งานวิจัยนี้มีทั้งการใช้ polymer เดียวและการใช้ polymer 2 ชนิดร่วมกัน

### การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด

สูตรตำรับที่เตรียมได้นำไปศึกษาคุณสมบัติทั่วไปของยาเม็ด คือน้ำหนักของยาเม็ดโดยใช้เครื่องชั่ง (20 เม็ด) ความแข็งโดยใช้เครื่องวัดความแข็ง (hardness tester) (5 เม็ด) อัตราการละลาย (3 เม็ด) และปริมาณตัวยาลำคัญ (5 เม็ด) ดังรายละเอียดข้างล่าง จากนั้นหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบระหว่างตำรับที่ได้กับคุณสมบัติทางกายภาพต่างๆ

### การทดสอบการละลายของยา (Dissolution test)

ใช้ dissolution test apparatus 1 (basket) โดยตัวกลางที่ใช้เป็น 0.1 N HCl pH 1.2 และ phosphate buffer pH 6.8 ปริมาตร 900 ml โดยทดสอบการละลายของยาในกรดเป็นเวลา 2 ชั่วโมงและในด่างเป็นเวลา

ต่อเนื่องอีก 22 ชั่วโมงรวมเป็น 24 ชั่วโมง โดยควบคุมอุณหภูมิที่ทดสอบไว้ที่  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  ความเร็วรอบในการหมุนของ basket คือ 100 รอบต่อนาที เก็บตัวอย่างครั้งละ 5 ml ที่ 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, และ 24 ชั่วโมง และทดแทนด้วยตัวกลางที่มีอุณหภูมิประมาณ  $37^{\circ}\text{C}$  ในปริมาตรเท่ากันทุกครั้งที่ตัวอย่างถูกเก็บออกมา นำตัวอย่างที่ได้ไปวัดหาปริมาณตัวยาสำคัญ โดยใช้ UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 240 นาโนเมตร โดยเทียบกับกราฟมาตรฐานเพื่อคำนวณหาปริมาณมอร์ฟีนที่ละลายออกมาที่เวลาต่างๆ สำหรับการทดสอบยาต้นแบบก็ใช้หลักการทดสอบเช่นเดียวกัน

### การหาปริมาณตัวยาสำคัญ

การหาปริมาณตัวยาสำคัญในเม็ดยาได้โดยการบดยาเม็ดทีละเม็ดทีละเม็ดจำนวน 10 เม็ด ลงในโกรองแก้ว rinse โกรองหลายๆ ครั้งด้วย 0.1 N HCl จากนั้นจึงนำไปปรับปริมาตรด้วย 0.1 N HCl ใน volumetric flask ขนาด 50 ml และนำไปกรองด้วยกระดาษกรอง Whatman No 1 ก่อนนำไปวัดด้วย UV-Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 240 นาโนเมตร เปรียบเทียบกับสารละลายยามาตรฐาน (ความเข้มข้น 5-50  $\mu\text{g/ml}$ )

### การทดสอบ Adhesion กับลำไส้หนูด้วยเครื่อง dissolution

ล้างลำไส้หนูใหม่ทุกครั้งด้วย NSS และล้างด้วย phosphate buffer pH 6.8 นำเม็ดยามาแชใน phosphate buffer pH 6.8 เป็นเวลา 30 s จากนั้นตัดลำไส้เป็นแผ่นสี่เหลี่ยมขนาดประมาณ  $3 \times 3$  cm ขณะเดียวกันใช้พลาสติกก่อนๆ ตัดออกมาเป็นชิ้นเพื่อหุ้ม basket ไว้โดยใช้เทปติดไว้ให้แน่น นำลำไส้ที่ตัดไว้ให้มีขนาดพอเหมาะแล้วมัดใส่ผิวนอกของ basket โดยใช้ยางรัดหัวท้ายของ basket จากนั้นวางเม็ดยาลงบนลำไส้แล้วนำไปทดสอบโดยเครื่อง dissolution ที่ใช้ phosphate buffer pH 6.8 เป็น medium ปริมาตร 900 ml ที่อุณหภูมิควบคุมไว้ที่  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  โดยให้ basket หมุนที่ความเร็ว 25 รอบ ต่อบริเวณที่ จากนั้นสังเกตการณ์เปลี่ยนแปลงและการเกาะติดของเม็ดยา จับเวลาเป็นเวลา 12 ชั่วโมงหรือจนกว่าหมดสภาพเม็ดยา ทำการทดสอบทุกตำรับที่มีผลการเกาะติดกับลำไส้ได้ดี ตำรับละ 3 ตัวอย่าง

### Mucoadhesive and drug release study

ทำการศึกษาการยึดติดกับผนังของลำไส้หนูโดยประยุกต์จากหลักการของ Chavanpatil และคณะ (2006) และ Albrecht และคณะ (2006) โดยการนำลำไส้เล็กของหนูมาเย็บติดกับ plastic tube ที่ดัดแปลงเพื่อรองรับการทดสอบ ใส่ตู้ควบคุมอุณหภูมิ  $37^{\circ}\text{C}$  แล้วปั๊มสารละลาย 0.1 M phosphate buffer pH 6.5 ซึ่งคล้ายกับ intestinal fluids โดยให้มีการไหลที่ 1 ml/min เป็นเวลาประมาณ 15 นาทีก่อนการทดลอง จากนั้นนำยาเม็ดที่ได้มาทำการติดที่ผนังลำไส้หนู แล้วทำการทดสอบการเกาะติดของเม็ดยา และการละลายของยาที่เวลาต่างๆ ที่ 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, และ 24 ชั่วโมง

### Mucoadhesive property

ผลการวิจัยและอภิปรายผล  
ตารางที่ 1 ดำรับขามอร์ฟินที่ทำการศึกษา

[illegible]

|                       |               |                   |                  |                  |                  |                  |              |               |                  |              |              |                   |              |              |              |
|-----------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------|---------------|------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| Ethyl cellulose (30%) | -             | -                 | -                | -                | -                | -                | -            | -             | -                | -            | -            | -                 | -            | 60           | -            |
| Sodium alginate (45%) | -             | -                 | -                | -                | -                | -                | -            | -             | -                | -            | -            | -                 | -            | -            | 90           |
| Aerosil               | 1             | 1                 | 1                | 1                | 1                | 1                | 1            | 1             | 1                | 1            | 1            | 1                 | 1            | 1            | 1            |
| Mg.stearate           | 2             | 2                 | 2                | 2                | 2                | 2                | 2            | 2             | 2                | 2            | 2            | 2                 | 2            | 2            | 2            |
| Total weight (mg)     | 200           | 200               | 200              | 200              | 200              | 200              | 200          | 200           | 200              | 200          | 200          | 200               | 200          | 200          | 200          |
| ความแข็ง (Kg)         | 8.40±<br>0.56 | 11.9<br>±<br>1.00 | 6.1<br>±<br>0.57 | 9.1<br>±<br>1.63 | 1.8<br>±<br>0.97 | 4.3<br>±<br>0.60 | 7.9±<br>0.68 | 11.3±<br>3.01 | 8.9<br>±<br>0.05 | 5.3±<br>0.65 | 8.9±<br>1.68 | 12.2<br>±<br>1.70 | 9.3±<br>0.98 | 7.9±<br>0.42 | 8.8±<br>0.56 |

## คุณสมบัติทางกายภาพตำรับยาเม็ดที่เตรียมได้

### สูตรตำรับยาที่ทดสอบ

จากการทดสอบพบว่าตำรับที่มีความแข็งแรงมากที่สุดคือตำรับที่มี HPMC ในสัดส่วนร้อยละ 55 เป็นองค์ประกอบ โดยมีความแข็งประมาณ 12 Kg ขณะที่ตำรับที่มีความแข็งแรงของยาเม็ดรองลงมาคือตำรับที่ใช้ Veegum ที่ 11.9 Kg ส่วนตำรับที่มีความแข็งน้อยคือตำรับที่ใช้ Chitosan ในสัดส่วนร้อยละ 45 มีความแข็งไม่ถึง 2 Kg และตำรับที่ใช้ HPMC/Carbopol ในสัดส่วนร้อยละ 15 (ตารางที่ 1) ซึ่งการที่มีความแข็งแรงที่แตกต่างกัน ขึ้นกับคุณสมบัติของสารด้วย อีกทั้งการที่มีปริมาณ Starch 1500 ในสัดส่วนที่ต่างกันในแต่ละสูตร อาจส่งผลต่อความแข็งแรงเช่นกัน อย่างไรก็ตาม เห็นได้ว่าการใช้แรงตอกเพียง 20 Kg/f cm<sup>2</sup> ก็สามารถให้ความแข็งแรงแก่ยาเม็ดได้เป็นอย่างดี หากตอกด้วยแรงตอกที่มากกว่านี้ ก็อาจได้ความแข็งแรงที่มากกว่านี้มาก แสดงให้เห็นว่าสูตรตำรับที่ใช้ Starch 1500 ร่วมกับ Avicel PH102 นี้ เป็นสูตรตำรับที่ดี สามารถตอกเป็นเม็ดได้ดีและมีความแข็งแรงที่สามารถปรับได้ตามต้องการ

### Content uniformity

ผลการศึกษาการหาปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับยาต่างๆ โดยใช้วิธี HPLC ได้สมการของกราฟมาตรฐานคือ  $y = 10.247x + 40.963$   $R^2 = 0.9993$   $y = \text{Area under the graph}$ ,  $X = \text{concentration } (\mu\text{g/ml})$  โดยทำการทดสอบตำรับละ 10 เม็ด เห็นได้ว่าการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญนี้ ทุกสูตรตำรับอยู่ในช่วงร้อยละ 94-98 ทั้งนี้เนื่องจากจากการที่ วิธีการดังกล่าวอาจไม่สามารถสกัดตัวยาออกมาจากเม็ดยาได้ทั้งหมดในบางตำรับ

### การทดสอบการเกาะติดเม็ดยากับผนังลำไส้หนูด้วยเครื่อง Dissolution

เมื่อทำการทดลองโดยการยึดเม็ดยาของสูตรที่มีความสามารถ ในการยึดเกาะกับผนังลำไส้หนูได้ดีและมีการปลดปล่อยยาที่ดี และทดสอบด้วยเครื่อง dissolution test apparatus ส่วนใหญ่พบว่าเม็ดยาของสูตรตำรับที่

เกาะติดได้ดี ก็จะสามารถติดกับผนังลำไส้ได้ดีและนานมากกว่า 6 ชั่วโมง ส่วนเม็ดยาที่ไม่สามารถยึดติดกับผนังลำไส้ได้ ก็ไม่สามารถติดอยู่ได้เลยตั้งแต่การทดสอบระยะเวลาแรกๆ และหลุดออกตั้งแต่แรก ทั้งนี้พบว่า เม็ดยาที่ใช้ HPMC เป็นสารยึดเกาะ เม็ดยามีการยึดติดกับผนังลำไส้ได้ดีที่สุด และนานกว่า 12 ชั่วโมงในทุกสัดส่วนที่ทำการศึกษา ขณะที่ตำรับที่ใช้สารทดสอบอื่นๆ ก็ติดได้ดี เช่นกัน ได้แก่ sodium alginate และ tragacanth แต่จะมีการบวมพองของเม็ดยามากกว่า HPMC และมีการกร่อนของเม็ดยามากกว่า (ตัวอย่างตารางที่ 2)

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เบื้องต้นทำการทดสอบการเกาะติดของเม็ดยากับลำไส้ โดยการทดสอบให้เม็ดยาเกาะติดที่ลำไส้ที่ basket โดยยังไม่ทดสอบใน dissolution apparatus ทั้งนี้ตำรับยาเม็ดที่พบว่าสามารถเกาะติดได้จึงนำไปทดสอบ ใน dissolution test apparatus พบว่า เมื่อใช้ Low และ High chitosan เป็น polymer ในการเตรียมตำรับยาเม็ด เม็ดยาพองและฟูขึ้นชัดเจน และไม่เกาะเป็นเม็ด ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ Chitosan ไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ chitosan เพื่อทำให้มีคุณสมบัติในการยึดเกาะที่ดีขึ้น ดังเช่นงานวิจัยของ Marschütz and Bernkop-Schnürch (2002) ที่มีการเปลี่ยนโครงสร้างเป็น thiolated chitosan ซึ่งในงานวิจัยนี้ ยังไม่ได้ศึกษากรณีดังกล่าว ขณะที่เมื่อใช้ Carbopol 940 เป็นสารยึดเกาะ พบว่าเม็ดยาพองและฟูขึ้นที่เช่นกัน เมื่อใช้ sodium CMC พบว่าเม็ดยาพอง เปื่อยยุ่ย ไม่เป็นเม็ด จึงไม่ได้ทำการทดสอบการยึดเกาะด้วย dissolution test apparatus กับ polymer ดังกล่าว ขณะที่เมื่อทดสอบกับเม็ดยาที่ใช้ Tragacanth, HPMC และ sodium alginate พบว่า เม็ดยาไม่พอง ยังคงเป็นเม็ดเหมือนเดิม จึงทำการทดสอบใน dissolution apparatus ต่อไป ผลการทดสอบการเกาะติดเม็ดยาของ polymer ต่างๆ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3 (หมายเหตุ: กรณีที่เม็ดยาไม่คงสภาพเป็นเม็ดแล้ว การทดลองถูกหยุด ไม่ได้ทำการทดลอง ถึง 12 หรือ 24 ชั่วโมง)

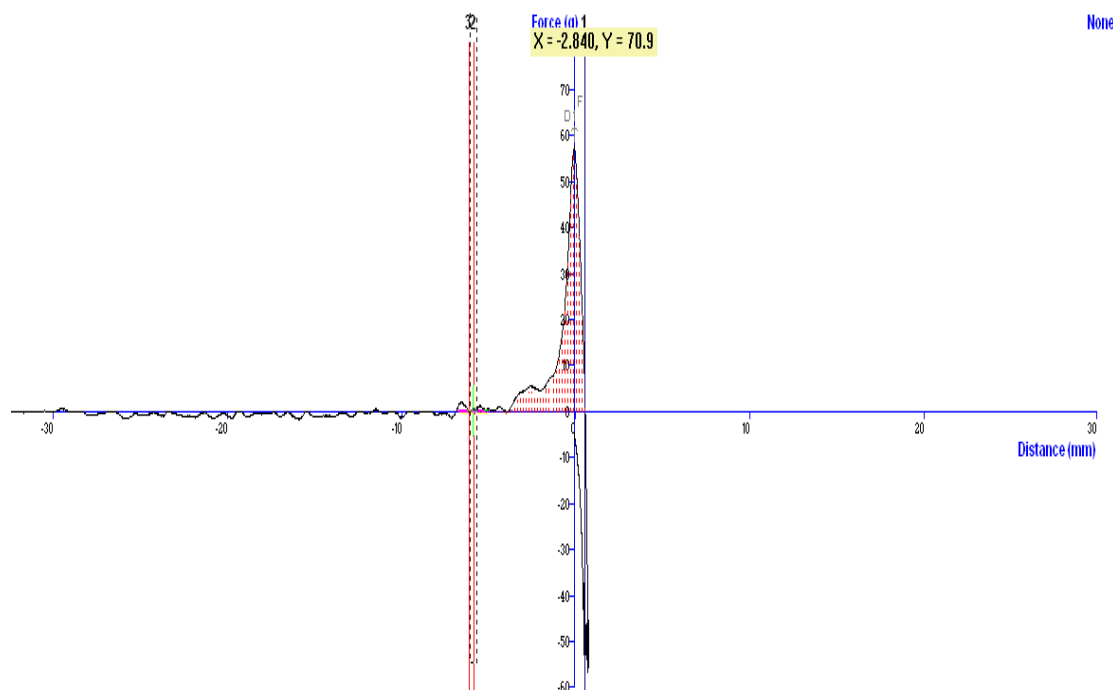
**ตารางที่ 2 ผลการยึดเกาะเม็ดยาของตำรับต่างๆกับผนังลำไส้หนู เมื่อใช้ 50% HPMC + 5% Carbopol และ 55% HPMC ทดสอบด้วย dissolution test apparatus**

| เวลา  | 50% HPMC + 5 %Carbopol                                     | 55% HPMC                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 hr  | เม็ดยาไม่พอง                                               | เม็ดยาพองตัวขึ้น 0.5 เท่า                                                    |
| 2 hr  | เม็ดยาพองตัวขึ้น 0.5 เท่า โดยยาบวมตามรูปร่างของเม็ดยาเดิม  | เม็ดยาพองตัวขึ้น 0.5 เท่า โดยยาบวมตามรูปร่างของเม็ดยาเดิม แต่มีรอยบวมตรงกลาง |
| 4 hr  | เม็ดยาพองสูงขึ้นกว่าเดิม ในแนวตั้ง ด้านบนของเม็ดยาคลาย เจล | ตะกอนเม็ดยาตกลงมาข้างล่าง vessel เม็ดยาพองตัว 0.5 เท่า                       |
| 6 hr  | มีตะกอนตกที่ก้น vessel เม็ดยาพองตัวประมาณ 1 เท่า           | มีตะกอนตกที่ก้น vessel เม็ดยาพองตัวแต่ไม่กลม                                 |
| 12 hr | เม็ดยาพองตัว โดยมีลักษณะฐานกว้าง ปลายด้านบนมน              | เม็ดยาเป็นวุ้นพองตัวเพิ่มขึ้น                                                |
| 24 hr | เม็ดยาพองตัวเป็นวุ้นใน basket โดยเม็ด                      | เม็ดยาเป็นวุ้นพองตัวลักษณะคล้าย เม็ด                                         |

|                                                              |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| ยาพองกลมประมาณ 4 เท่า เม็ดยาเหนียว มีผงยากระจายอยู่ด้านในเจล | แคปซูล ขนาดพองประมาณ 3 เท่า เม็ดยาเหนียวมากๆ มีผงยากระจายอยู่ด้านในเจล |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|

### Mucoadhesive property study using texture analysis

จากการทดสอบพบความแตกต่าง ของความสามารถในการยึดเกาะกับผนังลำไส้ของตำรับยาต่างๆ ดังรูปที่ 1 และตารางที่ 3 จากการทดลองพบว่าตำรับที่ใช้ 45% Tragacanth มี area under the curve จากการทดสอบสมาที่สูงสุดที่ 110 g.mm ขณะ force ที่ใช้ในการดึงเม็ดยาให้หลุดออกมีค่าสูงสุดที่ประมาณ 53 g เมื่อใช้ HPMC เป็นสารยึดเกาะในปริมาณที่สูงขึ้น ให้แรงมากขึ้นเป็นสัดส่วนกัน พบว่า เมื่อใช้ 45% HPMC เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา มีแรงยึดเกาะน้อยที่สุด ขณะที่ เมื่อใช้ 45% HPMC+10%Carbopol นั้น พบว่า ต้องใช้แรงที่มากกว่าการใช้ HPMC เดี่ยวๆ โดยคุณสมบัติของ Carbopol มีส่วนช่วยทำให้การยึดเกาะดีขึ้น (รูปที่ 2 แสดงผลการทดสอบเมื่อใช้ 55% HPMC เป็นสารยึดเกาะ) ขณะที่ผลจากการใช้ 50% HPMC+5% Carbopol ต้องใช้แรงมากที่สุดในการทำให้เม็ดยาหลุดจากผนังลำไส้ที่ประมาณ 60 g force จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า ชนิดและปริมาณของ polymer ที่ใช้มีผลต่อการยึดเกาะของเม็ดยาต่อผนังของลำไส้ ซึ่งมีส่วนที่ทำให้การควบคุมการปลดปล่อยยาเป็นไปตามต้องการ โดยอาศัยหลักการของ mucoadhesive property ข้อสังเกตที่ได้คือ ความสามารถในการยึดเกาะที่ได้จากผลการทดลองนี้ เป็นไปแนวทางเดียวกับการทดสอบโดยใช้ dissolution test apparatus ซึ่งชนิดและสัดส่วนของ polymer ที่ใช้มีผลต่อการยึดเกาะของเม็ดยา ทำให้ต้องใช้แรงดึงมากในตำรับที่ยึดเกาะได้ดี

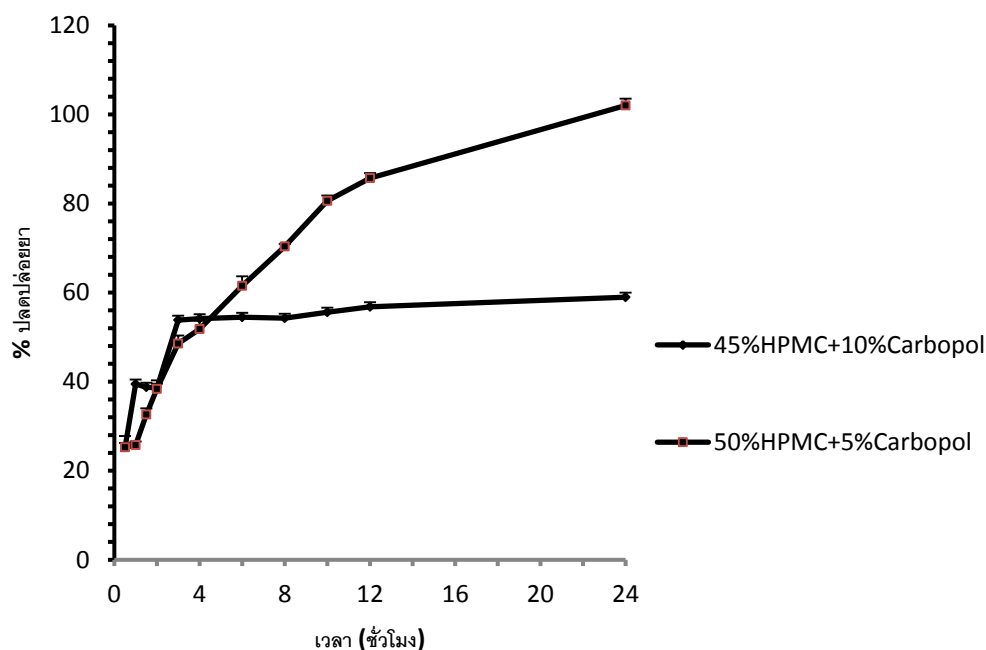


รูปที่ 1 Mucoadhesive behavior of morphine sulfate tablets using 45% HPMC as bioadhesive polymer using texture analyzer



ตารางที่ 3 ผลการทดสอบ work of adhesion กับตำรับยาเม็ดที่ใช้ polymer ต่างๆ

| สูตรตำรับ            | Area (g.mm)  | Force (g)   |
|----------------------|--------------|-------------|
| 45% HPMC             | 52.36±9.80   | 31.81±6.48  |
| 55% HPMC             | 64.84±28.83  | 42.64±15.52 |
| 45% Sodium alginate  | 85.99±12.28  | 33.66±8.05  |
| 45% Tragacanth       | 110.71±48.22 | 52.27±13.63 |
| 45% HPMC+10%Carbopol | 87.26±22.69  | 57.88±13.89 |
| 50% HPMC+5% Carbopol | 64.24±4.95   | 60.51±12.66 |



รูปที่ 3 Dissolution profile ของยาเม็ดมอร์ฟินที่ใช้ 45%HPMC+10%Carbopol และ 50%HPMC+5%Carbopol เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา (n=3)

### การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยยา

จากการทดสอบการปลดปล่อยยา เห็นได้ว่า การใช้ HPMC เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยนั้น สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ช้าลง เมื่อใช้ปริมาณมากขึ้น เช่นที่ปริมาณ HPMC สัดส่วนร้อยละ 55 ปลดปล่อยยาออกมา ร้อยละ 80 ที่เวลา 18 ชั่วโมง ขณะที่เมื่อใช้ HPMC ร้อยละ 45 มีการปลดปล่อยยาออกมา ร้อยละ 80 ที่เวลาประมาณ 9 ชั่วโมง การใช้ Tragacanth เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยในปริมาณร้อยละ 45 พบว่าการปลดปล่อยออกมาเร็วทั้งในสารละลายกรดและด่าง โดยมียาละลายออกมา ประมาณร้อยละ 60 เมื่อเวลาผ่านไป

4 ชั่วโมง และมีแนวโน้มคงที่จนถึงเวลา 8 ชั่วโมง และค่อยๆ ปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ จนหมดในเวลาประมาณ 24 ชั่วโมง ส่วนการปลดปล่อยยาโดยใช้ sodium CMC นั้นพบว่ายาละลายออกมาหมดภายใน 30 นาทีเท่านั้น

รูปที่ 3 แสดงการปลดปล่อยมอร์ฟีนที่ใช้ 45%HPMC+10%Carbopol และ 50%HPMC+5%Carbopol เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งพบว่าสัดส่วนของ Carbopol และ HPMC สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา และความสามารถในการยึดเกาะผนังลำไส้ที่เหมาะสมได้ โดยพบว่าการใช้ HPMC ร่วมกับ Carbopol นั้น เม็ดยามีลักษณะที่บวม ยุ่ยมากกว่าเมื่อเวลาผ่านไปนานขึ้น อย่างไรก็ตามเป็นที่สนใจว่า การใช้ Carbopol ในปริมาณที่มาก เช่นร้อยละ 10 ทำให้การปลดปล่อยยาออกมาช้ามากในสารละลายต่าง จนเกือบคงที่ หลังจากเวลา 4 ชั่วโมง ขณะที่การใช้ร่วมกับ HPMC ในปริมาณร้อยละ 5 การปลดปล่อยยาออกมาค่อนข้างสม่ำเสมอมากในสารละลายต่าง ทั้งนี้หากจะมีการศึกษาต่อไปเมื่อมีการใช้ HPMC ร่วมกับ Carbopol โดยการหา optimization technique อาจทำให้ได้ตำรับที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ 24 ชั่วโมง และสามารถทำให้เม็ดยาหลุดออกในเวลาที่เหมาะสมเมื่อปลดปล่อยยาออกมาหมดแล้ว ดังที่มีการใช้ polymer ร่วมกันเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา โดยมีการใช้ chitosan และ sodium alginate สำหรับยา diltiazem (Miyazaki et al, 1995) ซึ่งพบว่าสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดีทั้งในผลการทดลองในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง โดยมีค่า bioavailability ที่ดีด้วย

## สรุปผลการวิจัย

ผลการวิจัยพบว่า ชนิดและปริมาณของ polymer มีผลต่อการยึดเกาะกับลำไส้หนูและการปลดปล่อยยาอย่างชัดเจน โดยพบว่า polymer ที่สามารถยึดเกาะได้ดีและควบคุมการปลดปล่อยได้นานคือ HPMC E4M ที่ปริมาณตั้งแต่ร้อยละ 30 เป็นต้นไป tragacant และ sodium alginate ในสัดส่วนร้อยละ 45 ส่วน polymer ที่ไม่สามารถแสดงคุณสมบัติที่ต้องการได้เลยคือ Carbopol, 940, sodium CMC, Veegum, Chitosan (L,H Molecular Weight) และ Ethylcellulose ผลจากการศึกษานี้ทำให้ได้ชนิดของ polymer ที่จะนำไปศึกษาต่อไปคือการใช้ HPMC ร่วมกับ Carbopol 940 รวมทั้งการใช้สารช่วยที่เหมาะสม เพื่อให้มีการปลดปล่อยมอร์ฟีนให้นาน 24 ชั่วโมงและเม็ดยาเกาะติดผนังลำไส้และหลุดออกเมื่อปลดปล่อยยาออกมาหมดแล้ว

## เอกสารอ้างอิง

เดชพล ปรีชากุล วิโรจน์ สุ่มใหญ่ พจน์ กุลวานิช สุวัฒนา จุฬารัตนพล ธเนศ พงศ์จรรยากุล วีรวรรณ อุษายภิชาติ ธานี เทศศิริ ศิริกุล อำพนธ์ ขนิษฐา ตันติศิรินทร์. รายงานการวิจัยการพัฒนาตำรับยาเม็ดยาเม็ดมอร์ฟีนออกฤทธิ์นาน: การตั้งตำรับยาและการประเมินชีวสมมูล 2549

Albrecht K, Zim EJ, Palmberger TF, Schlocker W, Bernkop-Schnürch A. (2006). Preparation of thiomers microparticles and in vitro evaluation of parameters influencing their mucoadhesive properties. Drug Dev Ind Pharm 32, 1149-1157.

Chavanpatil MD, Jain P, Chaudhari S, Shear R, Vavia PR. (2006). Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. *Int J Pharm* 316(1-2), 86-92.

Marschütz MK and Bernkop-Schnürch A (2002). Thiolated polymers: self-crosslinking properties of thiolated 450 kDa poly(acrylic acid) and their influence on mucoadhesion *Eur J Pharm Sci*, 15(4) 387-394.

McQuinn RL, Kvam DC, Maser MJ, Miller AL and Oliver S (1995). Sustained oral mucosal delivery in human volunteers of buprenorphine from a thin non-eroding mucoadhesive polymeric disk. *J Controlled Release*, 34(3), 243-250.

Miyazaki S, Nakayama A, Oda M, Takada M, Attwood D. (1995). Drug release from oral mucosal adhesive tablets of chitosan and sodium alginate. *Int J Pharm* 118(2), 257-263.

Thirawong N, Nunthanid J, Puttipipatkachorn S, Sriamornsak P. (2007). Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using texture analyzer. *Eur J Pharm Biopharm*, 67(1), 132-140.