

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ปัจจัยที่มีผลต่อการชะลอการปลดปล่อยมอร์ฟินในลำไส้เล็กของหมูในหลอดทดลอง (The formulation development of 24 hr morphine sustained release tablets: Factors affecting prolonged release of morphine in porcine's small intestine in vitro)

บทนำ : มอร์ฟินมีค่าครึ่งอายุ (half-life) ประมาณ 2-3 ชั่วโมงเมื่อให้ในรูปแบบยาฉีด และผลในการรักษาจะน้อยกว่าเมื่อให้ทางรับประทานในขนาดยาการบริหารยาที่เท่ากัน เพราะมอร์ฟินจะถูกทำลายที่ทางเดินอาหารและตับ (first-pass metabolism) ปัจจุบันยาเม็ดมอร์ฟินออกฤทธิ์นานที่ใช้ในปัจจุบันมีชนิดออกฤทธิ์นาน 12 ชั่วโมง ขนาดยา 30 มิลลิกรัม ซึ่งผู้ป่วยต้องรับยาวันละ 2 ครั้ง โดยที่มววิจัยของ เดชพล ปรึกษกุล (2549) ได้พัฒนาตำรับยาเม็ดมอร์ฟินออกฤทธิ์นานเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และได้ศึกษาชีวสมมูลเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ MST Continus[®] ขนาด 30 มิลลิกรัม พบว่าตำรับยาที่พัฒนาขึ้นมีอัตราการละลายของยาในหลอดทดลองเทียบเคียงกับยาต้นแบบ เมื่อทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า ตำรับยาดังกล่าวมีค่า AUC เทียบได้กับยาต้นแบบ แต่มีค่า C_{max} ต่ำกว่ายาต้นแบบ (73%) ดังนั้นโครงการวิจัยนี้ถือว่าเป็นโครงการต่อยอดโครงการเดิม เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น ซึ่งแนวทางการศึกษานี้ได้นำผลการศึกษาของการตั้งตำรับยาน้ำใสมอร์ฟินมาประกอบการศึกษาด้วย (Preechagoon et al, 2005) และการนำเข้ายาจากต่างประเทศทำให้เป็นข้อด้อยของยาตัวนี้ ผู้วิจัยจึงนำแนวทางกาพัฒนาของ mucoadhesion มาทดลองกับการนำส่งมอร์ฟินให้สามารถออกฤทธิ์ได้นาน 24 ชั่วโมง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยของชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่มีผลต่อคุณสมบัติของยาเม็ดมอร์ฟินชนิดออกฤทธิ์นาน 24 ชั่วโมง
2. เพื่อตั้งตำรับยาเม็ด และทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพและการละลายของตำรับยาที่เตรียมขึ้น
3. เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยาในหลอดทดลองกับเยื่อผนังลำไส้สัตว์ทดลอง

วิธีดำเนินการวิจัย: การทดสอบหลักมีดังนี้ 1) การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา เริ่มจากเตรียมยาเม็ดโดยวิธีการตอกตรง (direct compression) เพื่อการตั้งตำรับยา รวมทั้ง polymer ที่ศึกษาปัจจัยได้แก่ Chitosan, Veeum, Carbopol 940, HPMC E4M, Tragacant, Acacia และ Sodium alginate ทำการตั้งตำรับทั้งสิ้นประมาณ 20 ตำรับ จากนั้นทำการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของยาเม็ด ทดสอบการละลายของยา (Dissolution test) โดยใช้ dissolution test apparatus 1 (basket) โดยตัวกลางที่ใช้เป็น 0.1 N HCl pH 1.2 และ phosphate buffer pH 6.8 ปริมาตร 900 ml จากนั้นทำการหาปริมาณด้วยวิธีสำคัญ เปรียบเทียบกับสารละลายยามาตรฐาน 2) การทดสอบ Adhesion โดยทดสอบกับลำไส้หมูด้วยเครื่อง dissolution โดยใช้ลำไส้หมูทดสอบโดยเครื่อง dissolution ที่ใช้ phosphate buffer pH 6.8 จากนั้นสังเกตการณ์เปลี่ยนแปลงและการเกาะติดของเม็ดยา จับเวลาเป็นเวลา 12 ชั่วโมงหรือจนกว่าหมดสภาพเม็ดยา 3) **Mucoadhesive and drug release study** ทำการศึกษาการยึดติดกับผนังของลำไส้หมูโดยประยุกต์จากหลักการของ Chavanpatil และคณะ (2006) และ Albrecht และคณะ (2006) ทำการทดสอบการเกาะติดของเม็ดยา และการละลายของยาที่

เวลาต่างๆ 24 ชั่วโมง พร้อมสังเกตการยึดเกาะของเม็ดยาที่ผนังลำไส้สัตว์ทดลอง 4) **Mucoadhesive property** ทำการศึกษาความสามารถในการยึดเหนี่ยวของยาเม็ดยากับลำไส้ โดยใช้ Texture analyzer (Thirawong et al, 2007) โดยวัดแรงยึดเหนี่ยวเปรียบเทียบกับแต่ละสูตร

ผลการวิจัย

จากผลการทดลองพบว่าชนิดของ polymer มีผลต่อการยึดเกาะลำไส้อย่างชัดเจน โดยพบว่า tragacanth, sodium alginate และ HPMC สามารถยึดเกาะลำไส้ได้ดี จากการทดสอบการปลดปล่อยยา โดยใช้เครื่อง dissolution test apparatus พบว่า ตำรับที่ใช้ polymer ที่ยึดเกาะลำไส้ได้ดี สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้นานมากขึ้น เช่นที่ปริมาณ HPMC สัดส่วนร้อยละ 55 ปลดปล่อยยาออกมา ร้อยละ 80 ที่เวลา 18 ชั่วโมง ขณะที่เมื่อใช้ HPMC ร้อยละ 45 มีการปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ 80 ที่เวลาประมาณ 9 ชั่วโมง เมื่อทดสอบ Mucoadhesive and drug release study พบว่าเมื่อนำสารละลายที่ได้ที่เวลาต่างๆ นำไปฉีดวิเคราะห์หาปริมาณด้วย HPLC นั้นไม่สามารถหาปริมาณตัวยาได้ เมื่อถึงที่เวลา 6 ชั่วโมง

สรุปการวิจัย

พบว่าชนิดและปริมาณของ polymer มีผลต่อการยึดเกาะกับลำไส้หนูและการปลดปล่อยยาอย่างชัดเจน โดยพบว่า polymer ที่สามารถยึดเกาะได้ดีและควบคุมการปลดปล่อยได้นานคือ HPMC E4M ที่ปริมาณตั้งแต่ร้อยละ 30 เป็นต้นไป tragacanth และ sodium alginate ในสัดส่วนร้อยละ 45 ส่วน polymer ที่ไม่สามารถแสดงคุณสมบัติที่ต้องการได้เลยคือ Carbopol, 940, sodium CMC, Veegum, Chitosan (L,H Molecular Weight) และ Ethylcellulose อย่างไรก็ตามพบว่า การใช้ HPMC ร่วมกับ Carbopol ในสัดส่วนที่เหมาะสม ทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดีและนานถึง 24 ชั่วโมง และการยึดเกาะกับผนังลำไส้ก็เป็นไปได้ดี โดยมีการยึดเกาะได้นาน

ข้อเสนอแนะการวิจัย เพื่อดำเนินในอนาคต

1. ศึกษาสัดส่วนที่เหมาะสมของ polymer และ สารช่วยในตำรับ ที่อาจมีผลต่อการยึดเกาะและการปลดปล่อยยา โดยเฉพาะการใช้ HPMC E4M ร่วมกับ Carbopol 940 เพิ่มเติม
2. ศึกษาผลการใช้ polymer ร่วมให้หลากหลายมากขึ้น และการ modify polymer เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา
3. ศึกษาเวลาของการยึดเกาะในลำไส้ที่เหมาะสมกับการปลดปล่อยยาในสัตว์ทดลอง เพื่อให้ได้ระดับยาที่ต้องการใน 24 ชั่วโมง