

## บทนำ

คาร์บามาซีพิน (carbamazepine) เป็นยารักษาโรคลมชัก (epilepsy) ที่นิยมใช้มากตัวหนึ่ง (1) เป็นยาที่มี therapeutic index แคบและเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย ความสามารถในการละลายของยามีอิทธิพลต่อคุณสมบัติทางเภสัชพลจลนศาสตร์ของยา ในการรักษาผู้ป่วยลมชักจำเป็นต้องควบคุมระดับยาให้อยู่ในระดับที่ให้ผลในการรักษา และเป็นระดับที่มีความปลอดภัยในการใช้ยา ดังนั้นเราจึงมีความสนใจที่จะพัฒนายาเม็ดคาร์บามาซีพินชนิดที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกมาอยู่ในระดับที่ต้องการ

การเตรียมยาเม็ดชนิดควบคุมการปลดปล่อย (controlled release tablet) โดยอาศัยหลัก matrix diffusion control เป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ชนิดควบคุมการปลดปล่อย ระบบการนำส่งยาแบบ matrix นี้ อาศัยหลักการแพร่ของตัวยาที่ละลายแล้วผ่านออกมาจาก matrix ซึ่งเป็นสารโพลิเมอร์ ในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาความเป็นไปได้ในการนำสารไคโตแซน ซึ่งเป็นสารโพลิเมอร์ชีวภาพที่มีอยู่มาก และสามารถสกัดได้จากเปลือกกุ้งและเปลือกปู มาใช้ในการเตรียมเป็นยาเม็ดมาทริกซ์ (matrix tablet) เพื่อพัฒนาเภสัชภัณฑ์ยาเม็ดคาร์บามาซีพินชนิดควบคุมการปลดปล่อย

## บทบทวนวรรณกรรม

ไคโตแซน คือ beta (1-4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose (หรือ D-glucosamine) เป็น polyaminosaccharide ซึ่งเป็น deacetylated derivative ของไคติน เตรียมได้โดยการนำไคตินมาผ่านกระบวนการ deacetylation ไคตินเป็นองค์ประกอบของเปลือกสัตว์ประเภท Crustaceaw เช่น ปู, กุ้ง, โครงสร้างของแมลง (insect exoskeletons)(2,3) ผนังเซลล์ของเห็ดรา และเชื้อจุลินทรีย์

ไคตินและไคโตแซนมีลักษณะโครงสร้างคล้ายคลึงเซลลูโลส สูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 1 น้ำหนักโมเลกุลขึ้นอยู่กับกระบวนการผลิต

ไคโตแซนที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการค้ามีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง  $10^4$  - $10^7$  Dalton และ degree of deacetylation อยู่ระหว่าง 70%-90% (4) ไคโตแซนเป็นโพลิเมอร์ที่มีประจุบวก มี amino group มากมายอยู่บน polymer chain มีคุณสมบัติไม่เป็นพิษ, biocompatible และ biodegradable สามารถเกิดเจลได้ที่ pH ต่ำ และเกิดสารประกอบเชิงซ้อนประเภท polyelectrolyte complex กับ polyvalent anion ได้

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไคตินและไคโตแซน

ปัจจุบันไคตินและไคโตแซน เข้ามามีบทบาทในอุตสาหกรรมหลายประเภท โดยที่อุตสาหกรรมด้าน health care จะเป็นตลาดที่ใหญ่ที่สุด ส่วนตลาดอื่นๆ ได้แก่ อุตสาหกรรมยา, การเกษตร, เครื่องสำอาง, อาหาร และการกำจัดน้ำเสียและของเสีย

ในการวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ ได้มีการทดลองนำไคโตแซนมาเป็นสารช่วยและตัวพาที่ช่วยควบคุมการปลดปล่อยยา Upadrashta และคณะ(5) รายงานว่า ไคโตแซนเป็นสารยึดเกาะที่มีประสิทธิภาพในการเตรียมยาเม็ด chlorpheniramine maleate ที่มีแลคโตสเป็นสารเพิ่มปริมาณ ไคโตแซนในระดับความเข้มข้นมากกว่า 5% มีประสิทธิภาพเป็นสารช่วยแตกตัวที่ตีในตำรับยาเม็ด paracetamol(6) ไคโตแซนสามารถใช้เป็นสารเพิ่ม

ปริมาณชนิดตอกโดยตรง(7) และมีคุณสมบัติในการลดแรงเสียดทานในกระบวนการตอกโดยตรง(8) นอกจากนี้ยังสามารถใช้ไคโตแซนในการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย เช่น phenytoin(9), diazepam(9), prednisolone(9), digoxin(9), betamethasone(9), indomethacin(10), griseofulvin(11) และ spironolactone

ด้วยคุณสมบัติที่ไคโตแซนสามารถเกิดเจลได้ในภาวะที่ pH ต่ำ เช่นในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังสามารถพองตัวและลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ ระยะเวลาในการดูดซึมยาจึงยาวนานขึ้นทำให้มีระดับยาในเลือดอยู่ในระดับที่ให้ผลในการรักษายาวนานขึ้น

Acarturk(12) ได้ศึกษาการใช้ไคโตแซนในการเตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นาน diclofenac sodium ด้วยวิธีตอกโดยตรง และวิธีเตรียมแกรนูลเปียก ยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีตอกโดยตรงประกอบด้วย ตัวยา, ไคโตแซน และ แลคโตส ส่วนยาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกนั้นเตรียมแกรนูลด้วยสารละลายไคโตแซนใน citric acid ในช่วงความเข้มข้นร้อยละ 1.6-6.0 จากการศึกษา พบว่า ไม่ว่าจะเตรียมยาเม็ด diclofenac sodium ด้วยวิธีใดก็ตาม อัตราการปลดปล่อยเมื่อยาลดลง เมื่อปริมาณไคโตแซนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้มีรายงานการวิจัยการใช้ไคโตแซนในการเตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นาน propranolol hydrochloride โดยวิธีการตอกโดยตรง(13) ต่อมา Nigalaye และคณะ(14) รายงานว่า การใช้ carbamer-934P ร่วมกับไคโตแซนในการเตรียมยาเม็ดมาทริกซ์ จะช่วยลดการปลดปล่อยยา theophylline ออกจากยาเม็ดได้มากยิ่งขึ้น

มีรายงานการใช้ไคโตแซนในรูปของ chitosan citrate complex(15) และ chitosonium malate(16,17) ในการเตรียมยาเม็ดโดยวิธีการตอกโดยตรงซึ่งพบว่าสามารถลดอัตราการปลดปล่อยยาออกจากยาเม็ดมาทริกซ์

Kristmundsdottiri และคณะ(18) รายงานว่า สารช่วยอื่นๆในตำรับยาเม็ดสามารถเกิดอันตรกิริยากับไคโตแซน และมีผลต่อการปลดปล่อยยาได้ เช่น sodium alginate สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อน polyion complex กับไคโตแซน และมีผลทำให้การปลดปล่อยยา diltiazem hydrochloride เพิ่มขึ้น เมื่อปริมาณ sodium alginate เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มสัดส่วนของ sodium alginate ต่อไคโตแซน ทำให้เกิดชั้นของเจลน้อยลง ระยะทางการแพร่ของยาผ่านชั้นของเจลลดลง ทำให้อัตราการปลดปล่อยของยาเพิ่มขึ้น ส่วน citric acid สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายน้ำได้กับไคโตแซน จึงคาดว่า การแพร่ผ่านของยาผ่านชั้นเจลของ chitosan citric acid gel จะเร็วกว่าชั้นของ ไคโตแซนเจล การใช้ citric acid ในความเข้มข้นเพิ่มขึ้น จึงลดระยะเวลาที่ใช้ในการปลดปล่อยยาลง

จากข้อมูลข้างต้น ประกอบกับคุณสมบัติ biocompatible, biodegradable, ไม่เป็นพิษ และสามารถย่อยสลายได้ด้วย lysozyms ไคโตแซนจึงมีศักยภาพในการเตรียมระบบนำส่งยาที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาในรูปแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ดมาทริกซ์(matrix tablet), แกรนูล(granule), ไมโครแคปซูล(microcapsule), ไมโครสเฟียร์

(microsphere) และฟิล์มหรือเมมเบรน(film or membrane) ในโครงการพิเศษครั้งนี้จึงได้นำไดโอดเซนมาใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาในรูปแบบของยาเม็ดมาทริกซ์

### วัสดุและวิธีการวิจัย

#### *สารเคมี*

1. Carbamazepine (J 941085, Polipharm, กรุงเทพฯ)
2. Chitosan (Unicord, THAILAND)
3. Lactose N.F. (Anhydrous) (Lot No 1NH02 30)
4. Pure white corn starch (Batch No E2788, NORWICH)
5. Magnesium stearate
6. Tegretol® CR tablets, Ciba Geigy (Lot No 07200 07 97)
7. Potassium bromide

8. Acetic acid (Batch No 411026, Caledon Laboratories Ltd., CANADA)
9. DL-Malic acid (Australia)
10. Citric acid monohydrate (Batch No 6MFZ 073, Label Coupon Stisker F.E. Zuellic (Bangkok) Ltd, THAILAND)
11. Sodium lauryl sulfate (Lot No 5G01111 5I, บริษัท Carlo Erba Reagenta, GERMANY)

**เครื่องมือและอุปกรณ์**

1. Electronic analytical balance (Model AA-200DS, Denver Instrument Co, USA)
2. Single punch tablet machine (IMB3-80, electromotor, ROMANIA)
3. Erweka-apparatus (Type T524, Heusenstamm, GERMANY)
4. Thickness micrometer (PTB311, Pharma Test, GERMANY)
5. Disintegration apparatus (Model No 64-700-131, Hanson Research, USA)
6. Dissolution test apparatus (Model no 72RL, Hanson Research Corporation, USA)
7. UV spectrophotometer (DU 650I, Beckman, USA)
8. Millipore prefilter (ขนาด 13 mm, International Scientific Supply, Co Ltd.)
9. JEOL; JDX-3530 X-ray diffractometer System; Tokyo JAPAN)
10. Differential scanning calorimeter (Model DSC7, Perkin Elmer, USA)
11. Fourier-transformed infrared spectrophotometer (Model 5ZDX, Nicolet, USA)