

การใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติในการเตรียม  
ตำรับยาเม็ดเมทริกซ์แบบควบคุมการปลดปล่อย  
ของยาทรามาดอลไฮโดรคลอไรด์

นายไพโรจน์ วงศาสุทธิกุล  
นายสุเมธ สุทธิประเสริฐพร

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2554

USE OF NATURAL POLYMERS IN  
FORMULATION OF CONTROLLED RELEASE  
MATRIX TABLETS OF TRAMADOL  
HYDROCHLORIDE

MR. PAIROJ WONGSASUTTHIKUL  
MR. SUMETH SUTHPRASERTPORN

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

2011

โครงการพิเศษ

เรื่อง การใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติในการเตรียมตำรับยาเม็ดเมทริกซ์  
แบบควบคุมการปลดปล่อยของยาทรามาดอลไฮโดรคลอไรด์

.....  
(นายไพโรจน์ วงศาสุทธิกุล)

.....  
(นายสุเมธ สุทธิประเสริฐพร)

.....  
(รศ. สมบูรณ์ เจตลีลา)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

## บทคัดย่อ

# การใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติในการเตรียมตำรับยาเม็ดเมทริกซ์ แบบควบคุมการปลดปล่อยของยาทรามาดอลไฮโดรคลอไรด์

ไพโรจน์ วงศาสุทธิกุล, สุเมธ สุทธิประเสริฐพร

อาจารย์ที่ปรึกษา : สมบูรณ์ เจตลีลา

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : ยาเม็ดทรามาดอลไฮโดรคลอไรด์, การละลาย

โครงการพิเศษนี้มีจุดประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยาเม็ดทรามาดอลไฮโดรคลอไรด์ 200 มก. ชนิดควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์นาน 24 ชั่วโมง แต่ละตำรับมีตัวยาคงที่ในเศษส่วนมวล 0.40 มีพอลิเมอร์จากธรรมชาติคือ แซนแทนกัม (XG), เพคติน (P) หรือ ไฮเดียมอัลจิเนต (SA) หรือ พอลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์ คือ ไฮดรอกซีโพลิฟิลเมธิลเซลลูโลส (HPMC, Methocel® K4M) ในแต่ละตำรับให้มีเศษส่วนมวลของพอลิเมอร์ 0, 0.20, 0.40 และ 0.60 และมีสารเพิ่มปริมาณคือ ไดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตไฮเดรต (DCP) ในตำรับดังกล่าวให้มีเศษส่วนมวล 0.60, 0.40, 0.20 และ 0 ตามลำดับ ผสมให้เข้ากันดีและนำมาตอกตรงให้ได้น้ำหนักยาเม็ด 500 มก. นำมาทดสอบหาปริมาณการปลดปล่อยตัวยาเป็นร้อยละ (Q) ด้วยเครื่องทดสอบการละลายของ USP Type II ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่ pH 6.8 ที่เวลาต่างๆ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากผลการทดลองพบว่า ทุกตำรับจะให้การปลดปล่อยตัวยาจากเมทริกซ์เป็นไปตามแม่แบบการปลดปล่อยตัวยาของฮิกูชิ ยกเว้นตำรับที่ไม่มีพอลิเมอร์ จากการวิเคราะห์วาเรียนซ์ (ANOVA,  $p < 0.01$ ) และ multiple comparison โดยใช้ least significant difference procedure ( $p = 0.01$ , 2-tailed) ของค่าคงที่อัตราเร็ว (K) และค่าการพาแบบธรรมชาติ ( $Q_0$  ที่เวลาศูนย์) ซึ่งคำนวณจากสมการการปลดปล่อยของฮิกูชิ เปรียบเทียบกับตำรับที่ไม่มีพอลิเมอร์ (ซึ่งมีค่าเฉลี่ย  $K = 28.36\% \cdot h^{-1/2}$  และ  $Q_0 = 31.24\%$ ) พบว่าตำรับที่ใช้เพคตินทุกๆ ตำรับ จะช่วยเพิ่มอัตราเร็วของตัวยาออกจากเมทริกซ์ ในขณะที่ตำรับอื่นๆ สามารถห้วงอัตราเร็วการปลดปล่อยตัวยาจากเมทริกซ์ได้พอๆกัน แต่ตำรับที่ใช้ 0.60 XG สามารถห้วงอัตราเร็วได้มากที่สุด สำหรับค่า  $Q_0$  พบว่าตำรับที่ใช้ 0.20 SA, 0.20 XG และ HPMC ทุกๆ ตำรับ ให้  $Q_0$  เป็นค่าบวก (ประมาณ 7- 0% ตามลำดับ) ส่วนตำรับอื่นๆ จะให้  $Q_0$  เป็นค่าติดลบระหว่าง -2.12 กับ -10.20% และจากการทดลองพบว่า XG หรือ SA ที่เศษส่วนมวล 0.40 เหมาะสมสำหรับเตรียมยาเม็ดเมทริกซ์ดังกล่าว ซึ่งมีค่า K รว 23.6%·h<sup>-1/2</sup> และค่า  $Q_0$  รว -2 ถึง -4%

## Abstract

# Use of Natural Polymers in Formulation of Controlled Release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride

Pairoj Wongsasuthikul, Sumeth Suthprasertporn

**Project Advisor :** Somboon Jateleela

Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword :** Tramadol hydrochloride tablets, Dissolution

The present study was aimed to develop once daily controlled release matrix tablets of 200 mg tramadol hydrochloride (TMH). Each formulation of 500 mg tablet contains drug at a fixed mass fraction (MF) of 0.40, natural polymer, e.g. xanthan gum (XG), pectin (P) or sodium alginate (SA) or semisynthetic polymer, e.g. hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Methocel<sup>®</sup> K4M) at the MF of 0, 0.20, 0.40, or 0.60, respectively, and dibasic calcium phosphate dehydrate (DCP) as a directly compressible filler at the MF of 0.60, 0.40, 0.20, and 0, respectively. The studies of percentage release (Q) at various time (t) were carried out in USP dissolution test apparatus type II in pH 6.8 phosphate buffer solution from 0 to 24 h. From linear regression of Q and square root of t, it was found that the release of drug from all matrix formulations obeyed Higuchi's model of diffusion, except the formulation without polymer. From analysis of variance (ANOVA,  $p < 0.01$ ) and multiple comparison using a least significant difference procedure ( $p = 0.01$ , 2-tailed) for the release data, i.e. rate constant (K) and natural convection ( $Q_0$  at  $t = 0$ ) compared with the formulation without polymers ( $K = 28.36\%.h^{-1/2}$  and  $Q_0 = 31.24\%$ ), all formulations using pectin could significantly enhance the release rate of drug from matrices, while other formulations could significantly retard the drug release, and the formulation using 0.60 XG provided slowest release rate. For  $Q_0$ , it was found that formulation using 0.20 SA, 0.20 XG, or either MF of HPMC provided positive  $Q_0$  (7-0%, respectively) while other formulations provided negative  $Q_0$  between -2.12 and -10.20%. XG or SA at MF of 0.40 was found to be most suitable for prepare such matrix tablets with same K of  $23.6\%.h^{-1/2}$  and  $Q_0$  of around -2 to -4%.