

# รายงานการวิจัย

(ฉบับสมบูรณ์)

ทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภททั่วไป  
ประจำปีงบประมาณ 2551

## เรื่อง

การพัฒนาตำรับยา tramadol ทางทวารหนัก และประเมินฤทธิ์แก้ปวดใน  
หนูถีบจักรและหนูขาว

(Development of rectal tramadol preparations and evaluation of  
analgesic activity in mice and rats)

คณะผู้ดำเนินการวิจัย

รศ. ดร. วันทนา เจริญมงคล

รศ. นัฏฐา แก้วนพรัตน์

รศ. ดร. ฉวีวรรณ รัตนจามิตร

## บทคัดย่อ

ตำรับยาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ทางทวาร ได้ถูกพัฒนาใน 2 รูปแบบ คือ รูปแบบยาเหน็บทางทวาร และเจลทางทวาร โดยใช้ยาพื้นต่างกัน 2 ชนิด ในแต่ละรูปแบบ สำหรับรูปแบบยาเหน็บทางทวาร ใช้ Witepsol H15 เป็นยาพื้นเหน็บชนิดมัน และใช้ polyethylene glycol เป็นยาพื้นเหน็บชนิดละลายน้ำได้ สำหรับรูปเจลทางทวาร ใช้ poloxamer และ hydroxyethylcellulose เป็นยาพื้นเจล ได้ทำการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพเคมีของยาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ ได้แก่ ความหนืด ความแรงของเจล แรงในการยึดเกาะเยื่อเมือก และการปลดปล่อยยาออกจากยาพื้นชนิดต่าง ๆ ภายนอกร่างกาย นอกจากนั้นได้ทำการประเมินฤทธิ์แก้ปวดของยาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ทางทวาร โดยใช้การทดสอบ hot plate และ tail flick ในสัตว์ทดลอง การแตกตัวของยาเหน็บที่เตรียมได้ทั้งหมด เข้าเกณฑ์ตาม BP ยาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ รูปเจลทางทวาร ซึ่งใช้ poloxamer มีจุดเจล ที่อุณหภูมิ 34 ถึง 37 องศาเซลเซียส และมีแรงในการยึดเกาะเยื่อเมือกบริเวณลำไส้ตรงได้มากกว่าการใช้ hydroxyethylcellulose เป็นยาพื้น ในการศึกษาการปลดปล่อยยา พบว่ายาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ ถูกปลดปล่อยออกจากยาพื้นทั้ง 2 ชนิด คือ Witepsol H15 และ polyethylene glycol ได้อย่างรวดเร็ว ภายในเวลา 15 ถึง 30 นาที ด้วยถูกปลดปล่อยออกมาจากยาพื้น polyethylene glycol ได้อย่างสมบูรณ์ ภายในเวลา 15 นาที อย่างไรก็ตาม ปริมาณของยาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ ที่ปล่อยออกมาจากยาพื้น Witepsol H15 ประมาณร้อยละ 93 ที่เวลา 120 นาที เมื่อใช้ poloxamer หรือ hydroxyethylcellulose เป็นยาพื้นเจล พบว่ายาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ ถูกปลดปล่อยออกจากยาพื้นทั้ง 2 ชนิด ได้อย่างรวดเร็ว โดยมีปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาประมาณ ร้อยละ 90 ภายในเวลา 15 นาที และถูกปลดปล่อยออกมาอย่างสมบูรณ์ ภายในเวลา 30 นาที ในการศึกษาฤทธิ์แก้ปวด โดยการเหน็บยาทรามาโดลฮัยโดรคลอไรด์ (2, 4 และ 8 มิลลิกรัม ต่อ 2 กรัม) โดยใช้ Witepsol H15 หรือ polyethylene glycol เป็นยาพื้น พบว่ายึดระยะเวลาที่หนูขาวใหญ่ทนต่อความเจ็บปวดได้นานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับรูปเจลทางทวาร เมื่อใช้ poloxamer หรือ hydroxyethylcellulose เป็นยาพื้น (2, 4 และ 8 มิลลิกรัม ต่อ 0.2 มิลลิลิตร) พบว่า มีฤทธิ์เด่นชัดในการยึดระยะเวลาที่หนูขาว

## II

ใหญ่ทนต่อความเจ็บปวด การทดลองโดยใช้หนูถีบจักร ให้ผลทำนองเดียวกัน ในการทดสอบ tail flick เมื่อให้ยา ترامาดอล 5% โครคลอไรด์ ทางทวารที่ขนาดช่วงเดียวกัน โดยใช้ Witepsol H15 เป็นยาพื้ในหนูขาวใหญ่ พบว่า สามารถยืดระยะเวลาการตอบสนอง tail flick ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีฤทธิ์เพิ่ม tail flick reflex threshold เค่นกว่าเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ polyethylene glycol เป็นยาพื้ เมื่อใช้ poloxamer เป็นยาพื้ พบว่ายืดระยะเวลาทนต่อความเจ็บปวดได้นานขึ้น แต่ฤทธิ์น้อยกว่าเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ hydroxyethylcellulose เป็นยาพื้ ในการศึกษา นี้ ยา ترامาดอล 5% โครคลอไรด์ ในรูปแบบยาเหน็บทางทวาร และเจลทางทวาร ที่ใช้ยาพื้ต่างกัน มีการปลดปล่อยตัวยาคออกมาได้เร็วและเกือบสมบูรณ์จากยาพื้เช่นเดียวกับการมีฤทธิ์ในการยืดระยะเวลาทนต่อความเจ็บปวดในการทดลองภายในร่างกาย

**คำสำคัญ:** ترامาดอล ยาเหน็บ เจลทางทวาร ศึกษาการปลดปล่อย แก้ปวด

### III

#### Abstract

The rectal tramadol hydrochloride preparation was developed in two dosage forms, rectal suppository and rectal gel. Two different bases were used in each dosage form. For rectal suppository, Witepsol H15 as fatty base and polyethylene glycol suppository base as water-soluble suppository base were used. For rectal gel, poloxamer and hydroxyethylcellulose were used as gel base. Physicochemical properties such as viscosity, gel strength, mucoadhesive force and the *in vitro* release of tramadol hydrochloride from different bases were investigated. Furthermore, the analgesic activity of rectal tramadol hydrochloride using hot plate and tail flick tests was also evaluated in experimental animals. All suppositories were found to satisfy the BP requirement for disintegration. Tramadol hydrochloride rectal gel using poloxamer has a gel point at 34°C-37°C and gave more mucoadhesive to the rectal mucous membrane than that of hydroxyethylcellulose base. *In vitro* release study, tramadol hydrochloride was released rapidly from both of Witepsol H15 and polyethylene glycol bases within 15-30 min. It completely released from polyethylene glycol suppository base within 15 min. However, the amount of tramadol hydrochloride release from Witepsol H15 suppository base was about 93% at 120 min. When using poloxamer or hydroxyethylcellulose as a rectal base, it was found that tramadol hydrochloride was released from both bases rapidly with the amount of drug released was about 90% within 15 min and completely released within 30 min. *In vivo* analgesic study, administration of tramadol hydrochloride suppository (2, 4 and 8 mg/ 2 g) using Witepsol H 15 or polyethylene glycol as base, significantly prolonged the latency of nociceptive response in rats. For rectal gel, using poloxamer or hydroxyethylcellulose as base, it (2, 4 and 8 mg/ 0.2 ml) exerted markedly increase of the nociceptive response latency in rats. The similar results were also obtained in mice. In tail flick test, rectal administration at the same dose range of tramadol hydrochloride using Witepsol H15 as base in rats significantly produced increase of

## IV

the tail flick latency response which was slightly enhancement of tail flick reflex threshold than that of using polyethylene glycol as base. When using poloxamer as base, it exhibited prolongation of pain latency but slightly less pronounced than that of using hydroxyethylcellulose as base. In the present study, tramadol hydrochloride suppository and rectal gel with different bases showed rapidly and almost completely drug release from bases, as well as prolonged latency of nociceptive response *in vivo* experiments.

**Keywords:** tramadol, suppository, rectal gel, release study, analgesic