



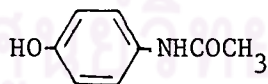
บทที่ 1

บทนำ

ในปัจจุบันพาราเซตามอล เป็นยาบรรเทาปวด ลดไข้ ที่แพทย์นิยมใช้มาก และเป็นยาที่มีปริมาณการใช้มากที่สุดในกลุ่มยาเม็ดของโรงพยาบาลหลายแห่ง ในท้องตลาดมียาเม็ดพาราเซตามอลที่ผลิตขึ้นโดยโรงงานในประเทศไทยมากมายหลายตำรับทั้งที่ผลิตโดยรัฐวิสาหกิจ คือองค์การเภสัชกรรม และที่ผลิตโดยโรงงานเอกชนจำหน่ายในราคาแตกต่างกัน ในต่างประเทศมีผู้ศึกษาถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (Bioavailability) (1-4) และเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของยาพาราเซตามอลไว้บ้าง แต่ยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้ในประเทศไทย จึงทำการศึกษาวิจัยนี้ขึ้น เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัว (Disintegration) การละลาย (Dissolution) และการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (Bioavailability) ของยาเม็ดพาราเซตามอลที่ผลิตโดยโรงงานในประเทศไทย

พาราเซตามอล

สูตรโครงสร้างของพาราเซตามอล คือ



Paracetamol หรือ Acetaminophen (N-Acetyl-p-aminophenol)

พาราเซตามอลใช้เป็นยาลดไข้ และบรรเทาปวดหลายประเภท เช่น ปวดศีรษะ ปวดประจำเดือน ปวดกล้ามเนื้อ ไข้แทนแอสไพริน (Aspirin) ในรายที่แพ้แอสไพริน และ/หรือต้องการจะหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงของแอสไพริน (5) พาราเซตามอลเริ่มนำมาใช้เป็นยาคั้งแรกโดย von Mering ในปี ค.ศ.1893 และได้รับความนิยมใช้มากตั้งแต่ปี ค.ศ.1949 เป็นต้นมา (6) ในขนาดที่ใช้รักษา (Therapeutic dose) พาราเซตามอลเป็นยาบรรเทาปวดที่ปลอดภัย แต่หากใช้เกินขนาด (Overdose) สามารถทำให้เกิดอันตรายต่อตับอย่างรุนแรงได้ (7)

เมื่อให้คนปกติหึ่งดอาหารคลอดดิน (fasting) รับประทานยาพาราเซตามอล ในรูปสารละลาย ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์โดยมีระดับยาสูงสุดในพลาสมา ภายใน 20-45 นาที อาหารมีผลต่ออัตราเร็วในการดูดซึมยาพาราเซตามอลอาจจะทำให้ ระดับยาในพลาสมาถึงระดับสูงสุดเข้าไป 1-2 ชั่วโมง พาราเซตามอลถูกเปลี่ยนแปลงใน ร่างกายโดยตับ ถ้าให้ยาโดยการรับประทานประมาณ 17 เปอร์เซ็นต์ของขนาดที่ให้จะถูก เปลี่ยนแปลงไปโดย first pass effect ที่ตับ ค่ากึ่งชีพ (half-life) ของ พาราเซตามอลประมาณ 3 ชั่วโมง พาราเซตามอลที่ถูกดูดซึมทั้งหมดจะถูกขับถ่ายออกทาง มีสภาวะในรูปของ glucuronide conjugated 55-75 เปอร์เซ็นต์ sulfate conjugated 20-40 เปอร์เซ็นต์ พาราเซตามอลในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 2-5 เปอร์เซ็นต์ และ เมตาโบไลต์ (metabolites) อื่น ๆ อีกเล็กน้อย จำนวนพาราเซตามอลที่จับกับ โปรตีนในพลาสมาน้อยมากและไม่มียาพิษสำคัญเกี่ยวข้องกับการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย ของพาราเซตามอล (8)

ยาเม็ด

ยาเม็ดประกอบด้วย (9-12)

1. ตัวยาหลัก (Active ingredients) อาจมีเพียงตัวเดียวหรือหลายตัวรวมกัน
2. สารช่วย (Excipients) เป็นสารที่เติมลงไปเพื่อทำให้ตอกเป็น เม็ดได้ง่าย

สารช่วยควรมีคุณสมบัติที่ inert และควรทำการทดลองเกี่ยวกับอิทธิพลของสารช่วยต่อ ขบวนการผลิตยา ความคงตัวของยาเม็ด และการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย สารช่วยนี้ แบ่งออกเป็น

2.1 สารเพิ่มปริมาณ (Diluents) ยาเม็ดที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญจำนวน น้อยจำเป็นต้องใช้สารเพิ่มปริมาณ เพื่อเพิ่มปริมาณให้มากพอที่จะตอกเป็น เม็ดได้ สารที่นิยม ใช้ เช่น แป้ง, น้ำตาล, lactose, calcium carbonate, mannitol, calcium sulfate, dicalcium phosphate, cellulose เป็นต้น

2.2 สารยึดเกาะ (Binders) เป็นสารที่ทำให้เกิดการเกาะกันระหว่าง สารที่เป็นผง และคงสภาพเกาะกันหลังการตอก สารที่ใช้เป็นสารยึดเกาะ เช่น แป้ง, gelatin, cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone (PVP) เป็นต้น

2.3 สารช่วยลื่น (Lubricants) สารช่วยไหล (Glidants) และสารกันติด (Anti-adherents) เป็นสารที่ช่วยการไหลของแกรนูลลงสู่แม่พิมพ์ (die) ช่วยให้ยาไม่ติดกับแม่พิมพ์และสาก (punch) และช่วยลดการเสียดสีระหว่างการส่ง เม็ดยาขึ้นมาจากแม่พิมพ์ สารที่ใช้ เช่น แป้ง, talcum, stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate เป็นต้น

2.4 สารช่วยแตกตัว (Disintegrants) เป็นสารช่วยให้ยาเม็ดแตกกระจายตัวเมื่อถูกกับน้ำ สารที่ใช้ ได้แก่ แป้ง, microcrystalline cellulose, alginates, gum เป็นต้น

2.5 สี (Coloring agents) ช่วยให้เม็ดยาสวยงาม สะดวกต่อการควบคุมระหว่างตอก และเป็นตัวบ่งชี้อย่างหนึ่งที่บอกความแตกต่างของยาเม็ดต่างตำรับกันได้

2.6 สารแต่งกลิ่นและรส (Flavors and Sweeteners) เป็นสารที่ช่วยแต่งกลิ่นและรสหวานซึ่งไม่ค่อยพบในยาเม็ดทั่วไป แต่มักใส่ในยาเม็ดที่ข้อมหรือยาเม็ดที่ต้องเคี้ยว

2.7 สารดูดซับ (Adsorbents) เพื่อช่วยดูดซับตัวยาที่เป็นของเหลวบางส่วน เช่น tincture, fluid extract, oil สารที่นิยมใช้เป็นสารดูดซับ เช่น magnesium carbonate, magnesium oxide เป็นต้น

การแตกกระจายตัว (Disintegration)

การแตกกระจายตัว หมายถึง การแตกตัวออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ของยาเม็ดเมื่อสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวที่เหมาะสม ตามความหมายใน U.S.P. XXI (13) และ B.P.1980 (14) หมายถึง สภาวะที่ไม่มีชิ้นส่วนของยาเม็ดเหลือค้างอยู่บนตะแกรงของเครื่องมือ ยกเว้น เศษชิ้นส่วนเคลือบ เม็ดยาหรือ เปลือกแคปซูลที่ไม่ละลาย

เครื่องมือสำหรับการทำการแตกกระจายตัว (Disintegration apparatus) ตาม B.P.1973 (15) ประกอบด้วย basket ซึ่งเป็นหลอดแก้วหรือพลาสติกยาว 80-100 มิลลิเมตร มีเส้นผ่าศูนย์กลางภายในประมาณ 28 มิลลิเมตร และเส้นผ่าศูนย์กลางภายนอก 30-31 มิลลิเมตร ปิดด้านล่างด้วยแผ่นตะแกรงลวดไม่เป็นสนิม No. 1.70 และกระบอกแก้วกันแฉกเรียบขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายในประมาณ 45 มิลลิเมตรบรรจุน้ำไว้ลึกไม่น้อยกว่า

15 เซนติเมตร ที่อุณหภูมิระหว่าง 36-38 °C. basket จะถูกแขวนไว้อยู่ตรงกลางในกระบอก แก้วสามารถยก basket ขึ้นและลงได้ราบเรียบสม่ำเสมอโดยที่ตำแหน่งสูงสุดเมื่อยก basket ขึ้น คือ ก้นตะแกรงลวดเกือบแตะผิวหน้า และตำแหน่งต่ำสุดเมื่อยก basket ลงคือ ขอบบนของ basket พอดีอยู่เหนือน้ำ

วิธีการทำการแตกกระจายตัว สำหรับยาเม็ดตาม B.P.1973 ให้ใส่ยาเม็ดจำนวน 5 เม็ดลงใน basket และยก basket ขึ้นลง 30 รอบต่อนาที ยาเม็ดแตกกระจายตัวหมดเมื่อไม่มีอนุภาคใดเหลือค้างอยู่บนตะแกรงลวด ยกเว้น เศษฟิล์ม เคลือบในกรณีที่เป็นยาเม็ดเคลือบ เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวสำหรับยาเม็ด 5 เม็ด ถ้าไม่ระบุไว้ใน monograph เป็นอย่างอื่นต้องไม่มากกว่า 15 นาที หรือสำหรับ sugar-coated และ film-coated tablets ต้องไม่มากกว่า 1 ชั่วโมง

สำหรับ เครื่องมือทำการแตกกระจายตัวของ U.S.P.XXI (13) และ B.P.1980 (14) คล้ายกันมาก คือประกอบด้วย basket-rack assembly ซึ่งเป็นท่อแก้ววง 6 อัน ถูกยึดให้ตั้งอยู่ในแนวตั้งด้วยแผ่นพลาสติกกลม 2 แผ่นซึ่งเจาะรูพอดีกับท่อแก้วทั้ง 6 อัน มีช่วงระยะห่างเท่า ๆ กัน และอยู่ห่างจากจุดศูนย์กลางของแผ่นพลาสติกเท่ากัน ด้านล่างของแผ่นพลาสติกล่างปิดด้วยตะแกรงลวดขนาด 10 mesh basket-rack assembly นี้ถูกแขวนให้สามารถยกขึ้นลงได้และจุ่มอยู่ใน beaker ขนาด 1,000 มิลลิลิตร ซึ่งบรรจุของเหลวที่กำหนดโดยมีอุณหภูมิ 35-39 °C. (13) หรือ 36-38 °C. (14) การเคลื่อนที่ของ basket ขึ้นและลงจะต้องสม่ำเสมอราบเรียบด้วยความถี่ 29-32 รอบต่อนาที (13) หรือ 28-32 รอบต่อนาที (14) และเป็นระยะทางไม่น้อยกว่า 5.3 เซนติเมตร และไม่มากกว่า 5.7 เซนติเมตร (13) หรือ เป็นระยะทาง 50-60 มิลลิเมตร (14) ปริมาตรของของเหลวในภาชนะจะต้องมีจำนวนพอเหมาะซึ่งเมื่อ basket เคลื่อนที่ขึ้นสูงสุดตะแกรงลวดยังคงจุ่มอยู่ใต้ผิวของเหลวอย่างน้อย 2.5 เซนติเมตร และเมื่อเคลื่อนที่ลงต่ำสุดต้องอยู่ห่างจากก้นภาชนะอย่างน้อย 2.5 เซนติเมตร ในการทำการแตกกระจายตัวของยาเม็ดให้ใส่ยาเม็ดลงในท่อทั้งหก ท่อละ 1 เม็ด แล้วให้ท่อเคลื่อนที่ขึ้นลงตามอัตราเร็วที่กำหนดและเริ่มจับ เวลาจนถึงเวลาที่ยาเม็ดกระจายตัวผ่านตะแกรงลวดหมด เรียกว่า เวลาในการแตกกระจายตัว (disintegration time)

ปัจจัยที่มีผลต่อการแตกกระจายตัว (16)

1. ตัวแปรจากการทดลองหาการแตกกระจายตัว

1.1 ชนิดของเครื่องมือที่ใช้ เนื่องจากเครื่องมือต่างชนิดกันจะมีขนาดรูปร่างของเครื่องมือ และการคนเขย่า (agitation) ต่างกันซึ่งจะมีผลต่ออัตราการไหลของของเหลว การเกิด turbulence ของของเหลว

1.2 ส่วนประกอบของของเหลวที่ใช้ ซึ่งจะมีความแตกต่างกันในค่าของ pH, ionic strength, ความหนืด, แรงตึงผิว เป็นเหตุให้มีผลต่อการแตกกระจายตัวของยา

1.3 อุณหภูมิของของเหลวที่ใช้ ปกติเลียนแบบเท่าอุณหภูมิของร่างกาย คือ 37° ซ.

1.4 บุคคลผู้ทำการทดลองซึ่งบันทึกเวลาในการแตกกระจายตัว พบว่าแต่ละคนจะแปรผลการทดลองอันเดียวกันได้ค่าต่างกัน

2. ตัวแปรจากรูปแบบของยา

2.1 ชนิดและปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ (diluent) ที่ใช้

2.2 วิธีการที่ใช้ในการผลิตยาเม็ด ถ้าใช้การผลิตยาเม็ดด้วยวิธี wet granulation ชนิดและปริมาณของสารยึดเกาะ (binders) จะมีผลสำคัญต่อการแตกกระจายตัว ถ้าผลิตด้วยวิธี dry granulation แรงตอกจะมีความสำคัญต่อการแตกกระจายตัว

2.3 ขนาดของแกรนูล และความสม่ำเสมอของขนาดแกรนูล

2.4 ชนิดและปริมาณของสารช่วยแตกตัว (disintegrants) ที่ใช้ รวมทั้งวิธีการเติมสารช่วยแตกตัว

2.5 ชนิดและปริมาณของสารช่วยลื่น (lubricants) ที่ใช้

2.6 ชนิดและปริมาณของสารลดแรงตึงผิว (surfactants) และวิธีการเติมสารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวที่ใช้ได้ผลดี (17) เช่น Aerosol OT, Aerosol MA

2.7 ผลของแรงตอกยาเม็ด เมื่อเพิ่มแรงตอกจะเพิ่มเวลาในการแตกกระจาย
ตัวของยาเม็ดหลายชนิด (18-20)

2.8 คุณสมบัติของตัวยาหลักเอง เช่น ขนาดของอนุภาค ลักษณะของพื้นผิวอนุภาค
การละลาย เป็นต้น

2.9 อายุของยาเม็ด (aging) และสภาพแวดล้อมในการเก็บ (21)
การละลาย (Dissolution)

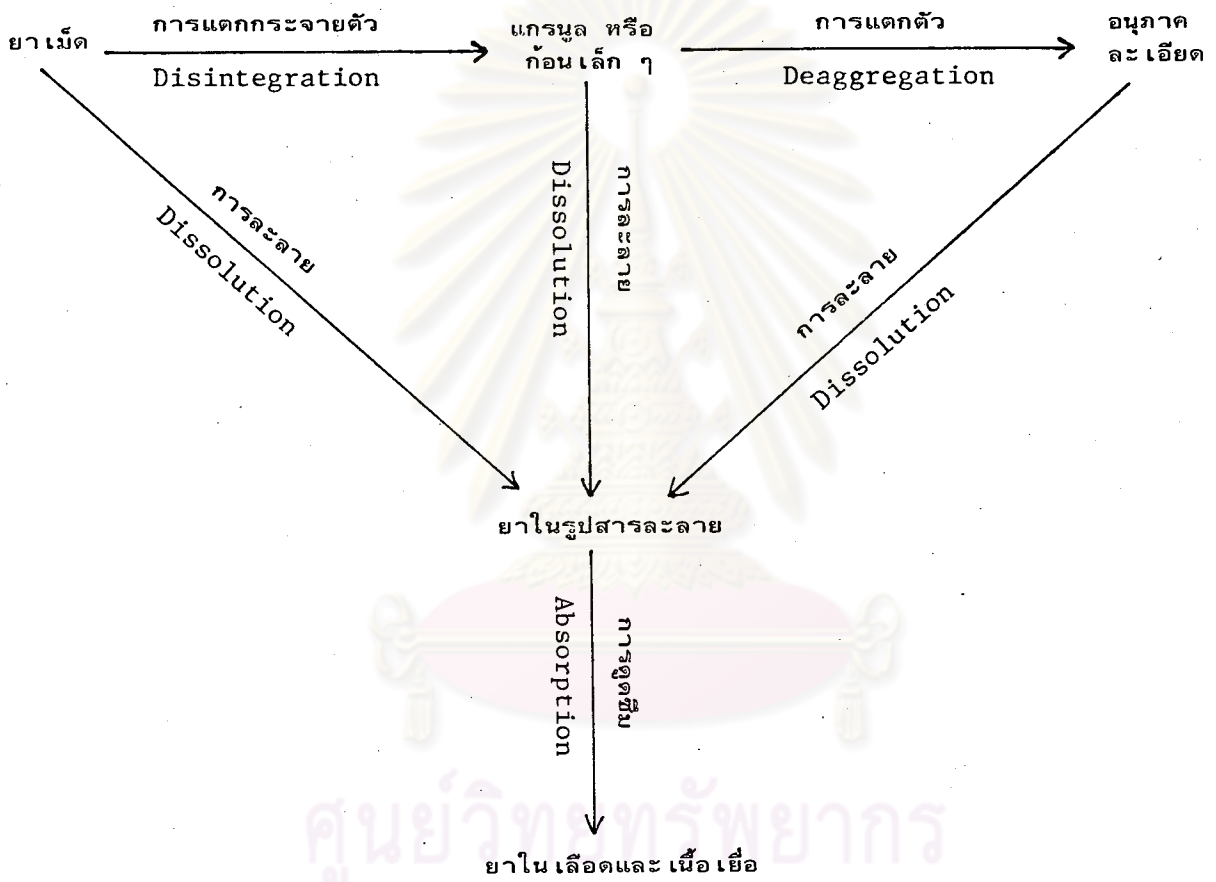
การละลาย (22) หมายถึง ขบวนการซึ่งสารหรือยาละลายในตัวทำละลาย การละลาย
ของยาในตัวกลางทำละลายที่เป็นน้ำมีความสำคัญต่อการดูดซึมยาเพราะเหตุว่าอัตราการละลาย
ของยาที่ละลายน้ำได้น้อยมักเป็นตัวควบคุมอัตราเร็วของการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ซึ่งจะ
มีผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและประสิทธิภาพในการรักษาของยา

เมื่อรับประทานยาเม็ดก่อนที่จะเข้าสู่กระแสเลือดได้ จะเกิดขบวนการต่าง ๆ

(23) คือ

1. การแตกกระจายตัวของยาเม็ดออกเป็นแกรนูลหรือก้อนเล็ก ๆ ซึ่งจะเกิดการ
แตกตัวต่อไปอีก เป็นอนุภาคละเอียด
2. การละลายของตัวยาจากยาเม็ด แกรนูล และอนุภาคละเอียดไปอยู่ในรูปของ
สารละลาย
3. การดูดซึมของตัวยาในรูปสารละลาย เข้าสู่เลือดและเนื้อเยื่อ

ดังแสดงไว้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1. ขั้นตอนที่เกิดขึ้นกับยาเม็ดภายหลังการรับประทาน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีการวัดอัตราการละลายของยา

อาจแบ่งประเภทวิธีการวัดอัตราการละลายของยา (24, 25) ได้ดังนี้

1. วิธีการที่ไม่ต้องอาศัยแรงเขย่าจากภายนอก (Natural Convection Models) ตัวกลางทำละลายมีการไหลเวียน เนื่องจากมีความแตกต่างกันของความหนาแน่น (density gradient) ของของเหลวที่มีความเข้มข้นต่างกัน

1.1 Hanging Pellet Method ใช้เม็ดยาซึ่งติดด้วยแรงอัดสูง ๆ เพื่อป้องกันการแตกกระจายตัว ติดไว้กับแผ่นอลูมิเนียมเล็ก ๆ ซึ่งต่อกับแขนของเครื่องชั่งน้ำหนัก อ่านค่าน้ำหนักที่หายไปจากหน้าปัดเครื่องชั่ง

1.2 Static Disc Method ใช้เม็ดยาซึ่งตอกอัดแน่นด้วยแรงอัดสูง ๆ เพื่อป้องกันการแตกกระจายตัวแปะติดไว้กับก้านยึด (holder) ซึ่งสอดติดกับจุกยางของขวดขนาดเล็ก ในขวดบรรจุตัวกลางทำละลายที่ทราบปริมาตรและทำให้เม็ดยาจุ่มอยู่ในของเหลวนี้ เมื่อครบกำหนดเวลาจึงเอาก้านยึดเม็ดยาออกแล้วนำของเหลวไปวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ละลาย

1.3 Sintered Filter Method ใช้ sintered glass filter funnel บรรจุตัวกลางทำละลาย 500 มิลลิลิตร ใส่เม็ดยาลงไปตรงกลาง funnel แล้วไขให้ตัวกลางทำละลายไหลผ่าน filter ซ้ำ ๆ โดยใช้เวลาประมาณ 2 ชั่วโมง นำ filtrate ในช่วงเวลาที่ต้องการไปวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ละลาย

2. วิธีการที่ต้องอาศัยแรงเขย่าจากภายนอก (Forced Convection Models) วิธีนี้ใช้การคน การหมุน หรือการแกว่ง เพื่อให้เกิดการเคลื่อนที่สัมพัทธ์ระหว่างอนุภาคของยา และตัวกลางทำละลาย

2.1 Beaker Method ใส่เม็ดยาลงใน beaker ซึ่งใช้เป็นภาชนะบรรจุตัวกลางทำละลาย และมี stirrer คนให้ตัวกลางทำละลายไหลเวียน ข้อดีของวิธีนี้ คือ เป็นเครื่องมือแบบง่าย ๆ ใช้สะดวก และใช้ได้กับยาหลายชนิดโดยปรับปริมาณของตัวกลางทำละลายและอัตราเร็วของ stirrer

2.2 Rotating Disc Method เม็ดยาถูกติดไว้กับ Holder ซึ่งต่อกับมอเตอร์ที่สามารถปรับอัตราเร็วหมุนได้ต่าง ๆ กัน จุ่มเม็ดยาซึ่งติดไว้กับ holder ลงในถ้วยกลางทำละลายซึ่งควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37 °C. แล้วหมุนด้วยอัตราเร็วที่ต้องการ

2.3 Rotating Bottle Method เริ่มแรกใช้หาอัตราการละลายของยา เม็ดออกฤทธิ์ เน้น (sustained release pellet) โดยใส่เม็ดยาลงในขวดซึ่งบรรจุถ้วยกลางทำละลายที่เหมาะสมวางขวดติดไว้กับจานหมุนซึ่งทั้งหมดจุ่มอยู่ใน water bath ที่ 37 °C. วิธีนี้มีข้อเสีย เมื่อจะนำตัวอย่างไปวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ละลายจำเป็นต้องหยุดเครื่องก่อน

2.4 Rotating Basket Method ยาเม็ดใส่อยู่ใน basket ซึ่งทำด้วยตะแกรงลวดและหมุนได้ จุ่มอยู่ในถ้วยกลางทำละลายซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C. วิธีนี้เป็นหลักการซึ่งใช้ใน U.S.P. XXI (apparatus 1)

2.5 Stationary Basket Method เม็ดยาใส่อยู่ใน basket ซึ่งทำด้วยตะแกรงลวดไร้สนิมและจุ่มอยู่ใน beaker ที่บรรจุถ้วยกลางทำละลายซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C. มี stirrer เป็นแท่งแก้วรูปตัว T (T-shaped glass stirring rod) หมุนด้วยอัตราเร็ว 150 รอบต่อนาที

2.6 Oscillating Tube Method เป็นวิธีซึ่งใช้เครื่องมือทำการแตกกระจายตัว (disintegration apparatus) ของ U.S.P. XIV นำมาดัดแปลงหาอัตราการละลาย วิธีนี้ไม่นิยมใช้เพราะแรงเขย่ามากเกินไป

2.7 Dialysis Method เป็นวิธีการที่อาศัยการ dialysis นำยาที่ละลายแล้วออกไปจากถ้วยกลางทำละลาย

2.8 Open Flow-Through Dissolution Cells ประกอบด้วย column เล็ก ๆ ทำด้วยแก้วใส่เม็ดยาไว้ภายในมี filter ปิดหัวท้าย แล้วให้ถ้วยกลางทำละลายไหลผ่านจากด้านล่างสู่ด้านบนด้วยอัตราเร็วที่กำหนด ข้อดีของวิธีนี้ คือ ตัวยาสัมผัสกับถ้วยกลางทำละลายอย่างสม่ำเสมอ ไม่มี turbulent flow เพราะไม่ใช้ stirrer แต่มีข้อเสีย คือ อาจเกิดการอุดตันที่ filter เพราะมีการไหลของของเหลวทางเดียว และ "pump effect" เนื่องจากการใช้ pump คนละชนิดในการดันให้ถ้วยกลางทำละลายไหลผ่านมีผลต่ออัตราการละลายของยาด้วย

2.9 Rotating Filter/Stationary Basket Method (Spin Filter)

เสนอโดย Shah et al โดยมี stirrer ทำหน้าที่เป็น filter ได้ในขณะเดียวกันเพื่อ ดูดตัวอย่างนำไปวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ละลาย และมี basket ใส่ยาที่ต้องการหาอัตราการ ละลายจุ่มอยู่ในตัวกลางทำละลาย ข้อดีของวิธีนี้ คือการกวนคนไม่แรงนักและ เป็นแบบ laminar flow สามารถได้ตัวอย่างซึ่ง เป็นตัวแทนที่ดีเพื่อนำไปวิเคราะห์ได้ผลกระทบบที่ทำให้ เกิดการสีกกร่อนของ เม็ดยาในระหว่างทดลองเกิดน้อยมาก และไม่เกิดการอุดตันของระบบ การกรอง ข้อเสียของวิธีนี้คือ ต้องใช้เวลานานในการประกอบ เครื่องมือ และทำความสะอาด เพราะความซับซ้อนของ เครื่องมือ

เครื่องมือที่ใช้หาการละลาย

ส่วนประกอบพื้นฐานของ เครื่องมือที่ใช้หาการละลาย (26) มีดังนี้

1. ภาชนะบรรจุ (container) เป็นภาชนะที่ใช้บรรจุตัวกลางทำละลาย ขนาด ของภาชนะอาจตั้งแต่ขนาดหลายมิลลิตรจนถึง 20 ลิตร อาจจะเป็น beaker, flask ก้นกลม, หลอดแก้ว, ขวด หรือภาชนะพิเศษโดยเฉพาะ ส่วนมากนิยมใช้ beakerหรือ flask ก้นกลม
2. เครื่องสำหรับคน (stirrer) อาจจะเป็นใบพัด (blade), basket- stirrer ซึ่งจะต่อกับมอเตอร์ที่ควบคุมความเร็วจำนวนรอบต่อนาทีได้
3. อุณหภูมิ อุณหภูมิมีผลต่ออัตราการละลายของยาจึงจำเป็นต้องควบคุม อุณหภูมิของ ตัวกลางทำละลาย ปกติมักใช้อุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 °C. เพื่อให้มีความสัมพันธ์กับอุณหภูมิในร่างกาย
4. ตัวกลางทำละลาย (dissolution medium) ตัวกลางทำละลายที่เลือกใช้ควร พิจารณาจากการละลายของยาโดยเลือกตัวกลางทำละลายที่สามารถละลายยาได้ดีพอควร และมีจำนวนมากพอที่จะไม่ทำให้เกิดการละลายอิมตัวซึ่งควรใช้จำนวนอย่างน้อยประมาณ 4 เท่า ของจำนวนที่จะต้องให้ละลายยาทั้งหมดใน เม็ดยา

เครื่องมือหาอัตราการละลายของ U.S.P.XXI

การหาอัตราการละลายของยาตาม เกสซ์ดาร์บี U.S.P.XXI (13) นั้นให้ใช้
 ตัวกลางทำละลายตามที่กำหนดไว้ใน monograph ของ เกสซ์ดาร์บี ถ้าตัวกลางทำละลาย
 เป็น buffer solution ให้ปรับ pH ให้อยู่ใน 0.05 unit ของ pH ที่กำหนดไว้ใน
 monograph (ข้อสังเกต ในกรณีที่ฟองอากาศอาจทำให้ผลการทดสอบ เปลี่ยนไป ให้ต้มไล่
 แก๊สออกก่อน) เครื่องมือที่ใช้หาการละลายตามที่กำหนดของ U.S.P.XXI มี 2 แบบ คือ

แบบที่ 1. (Apparatus 1) ประกอบด้วย

1. ภาชนะบรรจุขนาด 1,000 มิลลิลิตร ทำด้วยแก้วหรือสาร inert โปร่ง
 แสง เป็นรูปทรงกระบอกก้นกลมสูง 160-175 มิลลิเมตร เส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 98-106
 มิลลิเมตร ปากภาชนะบานออกและมีฝาปิดป้องกันการระเหยของสารละลายในภาชนะ ภาชนะ
 นี้จุ่มอยู่ใน water bath ขนาดที่เหมาะสม เพื่อควบคุมอุณหภูมิภายในภาชนะให้คงที่ ที่ $37 \pm$
 0.5 ซ. ในระหว่างดำเนินการทดลอง
2. มอเตอร์สำหรับหมุน basket โดยยึดอยู่กับแกนโลหะที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง
 $6.3-6.5$ มิลลิเมตร หรือ $9.4-10.1$ มิลลิเมตร มอเตอร์นี้สามารถหมุนด้วยอัตราเร็วตาม
 ที่ต้องการ ซึ่งผิดพลาดได้ $\pm 4\%$ โดยต่อกับเครื่องควบคุมความเร็ว แกนโลหะซึ่งยึดติด
 basket ต้องวางในตำแหน่งที่ห่างจากแนวตั้งตรงกลางของภาชนะไม่มากกว่า 2 มิลลิเมตร
 และหมุนรอบ เรียบไม่สั่นโยกเยก
3. basket ทรงกระบอกสำหรับใส่ยาเม็ดทำด้วยโลหะปรอดสนิมชนิด 316
 ดาข่ายรอบ basket ใช้ขนาด 40 mesh ในกรณีใช้กับตัวกลางทำละลายที่เป็นกรดให้เคลือบ
 ด้วยทองหนา 0.0001 นิ้ว หรือ 2.5 ไมครอน

การใส่ยาที่จะทดลองหาอัตราการละลายให้ใส่ตอน basket แห้งทุกครั้ง และก่อน
 เดินเครื่องให้เริ่มหมุน basket ต้องอยู่ในตำแหน่งที่กัน basket ห่างจากกันภาชนะ
 25 ± 2 มิลลิเมตร และอยู่ในตำแหน่งนี้ตลอดการทดลอง

แบบที่ 2. (Apparatus 2) เครื่องมือเหมือนแบบที่ 1 ต่างกันที่ตัวหมุนเป็นแกนที่มีใบพัด (paddle) แทน basket แกนใบพัดต้องวางในตำแหน่งที่ห่างจากแนวตั้งตรงกลางของภาชนะไม่มากกว่า 2 มิลลิเมตร และหมุนเรียบไม่สิ้นโยกเยก ตัวแผ่นใบพัดยึดติดกับแกนโดยสอดผ่ากลางแกนโดยที่ด้านล่างของแผ่นใบพัดมีระดับ เสมอกับด้านล่างของแกน ตัวแกนและแผ่นใบพัดประกอบ เชื่อม เป็นอันเดียวกัน และอาจ เคลือบด้วยสารที่เหมาะสมและ inert เช่น fluorocarbon polymer ใบพัดกับกันภาชนะมีระยะห่างกัน 2 ± 2 มิลลิเมตร ให้ใส่เม็ดยาลงไปจนที่ก้นภาชนะก่อนจะ เริ่มหมุนใบพัด อาจใช้ขวดลด เล็ก ๆ ซึ่งทำด้วยวัสดุที่ไม่มีปฏิกิริยาจับ เม็ดยาที่ลอยให้จมไว้

ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น เมื่อวัดอัตราการละลายโดยวิธีของ U.S.P XXI แบบที่ 1.

ได้มีการวิจารณ์ไว้ (26) ดังนี้

1. basket อาจถูกอุดตันได้ง่ายซึ่งจะทำให้รูปแบบการละลายเปลี่ยนไป
2. ผงยาที่แตกกระจายตัวแล้วลอดผ่านตะแกรงลดของ basket กองอยู่ที่ก้นภาชนะ แสดงว่าการคนไม่ดีพอ
3. ไม่สามารถสังเกตการณ์การละลายของยา เม็ดหรือแคปซูลได้ในระหว่างทำการทดลอง
4. มีฟองอากาศค้างอยู่ใน basket ซึ่งอาจจะมีผลต่ออัตราการละลาย
5. การประกอบติดตั้งแกนหมุน (stirrer shaft) ผิดพลาดคลาดเคลื่อน จะทำให้ basket สั่นโยก เป็นเหตุให้การกวนเปลี่ยนแปลงไป
6. basket ถูกกัดกร่อนโดยสารละลายกรดเกลือ ดังนั้นไม่สามารถใช้ได้นานเกินกว่า 40 ชั่วโมง

ปัญหาที่อาจเกิดขึ้น เมื่อวัดอัตราการละลายโดยวิธีของ U.S.P XXI แบบที่ 2.

ได้แก่ (24)

1. ยาเม็ดหรือแกรนูลอาจลอยน้ำ ทำให้อัตราการละลายเปลี่ยนแปลง
2. ตำแหน่งของยาเม็ดที่จมอยู่กับภาชนะไม่แน่นอน จึงไม่มี reproducibility

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการละลายของยา (24, 27)

1. ปัจจัยเกี่ยวกับสภาพแวดล้อมในการละลาย

1.1 การคน เขย่า การคน เขย่าด้วยอัตราเร็วที่ต่างกันหรือทำให้ทิศทางการไหลเวียนของของเหลวไม่เหมือนกันตลอดจนการคนใน เครื่องมือที่มีรูปทรง และขนาดต่างกัน ต่างก็มีผลต่อการละลายของยา เมื่อเพิ่มการคน เขย่าจะทำให้อัตราการละลายของยาเพิ่มขึ้น (28) เพราะพื้นที่ผิวของอนุภาคสัมผัสกับตัวกลางทำละลาย (dissolution medium) ได้ดีขึ้น (29)

1.2 Concentration gradient หมายถึง ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของตัวกลางทำละลายในชั้นที่อยู่ติดกับ เม็ดยากับความเข้มข้นของตัวกลางทำละลายที่อยู่รอบนอก ๆ

1.3 ส่วนประกอบของตัวกลางทำละลายที่ใช้ มีผลต่อค่าของ pH, ionic strength, ความหนืด, แรงตึงผิว เนื่องจากยาส่วนมากเป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อน ดังนั้น pH จึงมีผลต่อการละลายของยาเหล่านี้

1.4 อุณหภูมิของตัวกลางทำละลาย โดยทั่วไปจะควบคุมอุณหภูมิไว้คงที่ ที่ 37 °C.

2. ปัจจัยเกี่ยวกับคุณสมบัติทางกายภาพและ เคมีของยา.

2.1 ผลของขนาดอนุภาค เมื่อทำให้ขนาดอนุภาค เล็กลงจะมีผลทำให้เพิ่มพื้นที่ผิวของตัวยาที่จะสัมผัสกับตัวกลางทำละลายมากขึ้น ดังนั้น จึงเพิ่มอัตราการละลายของยาทำให้การดูดซึมของยาที่ไม่ค่อยละลายน้ำ เพิ่มขึ้น

2.2 ผลของ crystalline state ได้แก่ polymorphism, amorphous, crystalline และ solvate เช่น amorphous form ของยา novobiocin มีอัตราการละลายเร็วกว่า crystalline form

3. ปัจจัยเกี่ยวกับส่วนประกอบและวิธีการผลิตยา

3.1 ปริมาณและชนิดของสารเพิ่มปริมาณ (diluent)

3.2 ปริมาณและชนิดของสารช่วยแตกตัว (disintegrant) และวิธีการเติม

- 3.3 ปริมาณและชนิดของสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และวิธีการเติม
- 3.4 ปริมาณและชนิดของสารยึดเกาะ (binder)
- 3.5 ปริมาณและชนิดของสารช่วยลื่น (lubricant)
- 3.6 ขนาดของแกรนูล
- 3.7 แรงอัดดอกยาเม็ด

การเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (Bioavailability)

การเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (Bioavailability) (30, 31) หมายถึง การวัดอัตราเร็ว (rate) และปริมาณ (extent) ของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนของเลือด อัตราเร็ว (rate) ซึ่งยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนของเลือดมีความสำคัญต่อ ยาที่ใช้เพื่อบำบัดอาการที่ต้องการผลเฉียบพลัน อาการที่สามารถบำบัดรักษาโดยใช้ยาเพียง ครั้งเดียว เช่น ระวังอาการปวด หรืออาการนอนไม่หลับ เพราะถ้าหากยานั้นถูกดูดซึมด้วย อัตราที่ช้า ๆ อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ ไม่สูงเพียงพอที่จะทำให้ เกิดผลที่ต้องการ ทั้ง ๆ ที่ยาถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายได้ทั้งหมด ส่วนปริมาณ (extent) ที่ถูกดูดซึมมีความสำคัญต่อยาที่ต้องให้ซ้ำหลาย ๆ ครั้ง เพื่อบำบัดรักษาอาการที่เรื้อรัง หรือที่ต้อง ใช้เวลาค่อนข้างนาน เช่น ภาวะการติดเชื้อ, ท้อง, โรคลมชัก เป็นต้น

วิธีทดลองเพื่อประเมินผลการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (Method of Assessing Bioavailability) (30- 32) วิธีการทดลองเพื่อประเมินผลการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย มีหลายวิธี การจะเลือกวิธีใด ขึ้นอยู่กับจุดประสงค์ของการศึกษา, วิธีการวิเคราะห์หาปริมาณยา และคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ยานั้น อาจจะแบ่งวิธีการได้ดังนี้

1. โดยใช้ข้อมูลจากเลือดหรือพลาสมา (Plasma data)

1.1 วัดระดับความเข้มข้นของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ในพลาสมา (plasma) หรือซีรัม (serum) หลังจากให้ยาครั้งเดียว

1.2 วัดระดับความเข้มข้นของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง(unchanged drug) ในพลาสมา หรือซีรัม ในช่วงเวลาระหว่าง dose ที่ภาวะคงที่ (steady state) หลังจากให้ ยาหลาย ๆ ครั้ง

การใช้ข้อมูลที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาี้ พารามิเตอร์ (parameter) ที่ใช้เพื่อ
หาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา (30) ได้แก่

ก. t_{max} (the time of peak plasma concentration) เวลา
ที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด

คือเวลาหลังจากเริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาถึงจุดสูงสุด
ณ เวลา t_{max} การดูดซึมจะสูงสุด และอัตราเร็วการดูดซึมยา จะเท่ากับอัตราเร็วการ
ขจัดยา หลังจากผ่านเวลา t_{max} ไปการดูดซึมยายังคงดำเนินต่อไปแต่ด้วยอัตราเร็วที่
ช้าลง เมื่อต้องการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ยา t_{max} สามารถใช้เป็นตัวบอกอัตราเร็วการ
ดูดซึมยาได้โดยประมาณค่าของ t_{max} จะน้อย (นั่นคือ เวลาเพื่อให้ถึงความเข้มข้นสูงสุด
ในพลาสมาสั้น) เมื่ออัตราเร็วการดูดซึมยาสูงกว่า หน่วยของ t_{max} คือ หน่วยเวลา
(เช่น ชั่วโมง, นาที)

ข. $C_p \max$ (the peak plasma concentration) ความเข้มข้น
สูงสุดในพลาสมา

คือความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่สูงที่สุดหลังจากให้รับประทานยา ยาล้วนมากจะ
พบว่าผลทางเภสัชวิทยาของยามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในพลาสมา $C_p \max$
จึงเป็นตัวบ่งชี้ที่ว่ายานั้นถูกดูดซึม เข้าสู่ร่างกายเพียงพอที่จะให้ผลในการรักษาหรือไม่ และ/
หรือระดับยาสูงเกินไปจนทำให้เกิดพิษ (toxic) หรือไม่ หน่วยของ $C_p \max$ คือ หน่วย
ความเข้มข้น (เช่น ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, นาโนกรัม/มิลลิลิตร)

ค. AUC (the area under the plasma level-time curve)
พื้นที่ใต้ส่วนโค้ง

คือพื้นที่ใต้ส่วนโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับ เวลา จากเวลา 0
($t=0$) ถึงเวลาอนันต์ ($t= \infty$) ค่านี้ใช้เป็นเครื่องชี้วัดถึงปริมาณ (extent) ของการ
เอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา คือแสดงถึงปริมาณทั้งหมดของ active drug ซึ่งเข้าสู่
ระบบไหลเวียนของเลือด หน่วยของ AUC คือ ความเข้มข้น x เวลา (เช่น ไมโครกรัม/
มิลลิลิตร, ชั่วโมง)

2. โดยใช้ข้อมูลจากปัสสาวะ (Urine data)

2.1 วัดปริมาณทั้งหมดของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ที่ขับถ่ายออกทางปัสสาวะ หลังจากให้ยาครั้งเดียว

2.2 วัดปริมาณของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ที่ขับถ่ายออกทางปัสสาวะในช่วงเวลาระหว่าง dose ที่ภาวะคงที่ (steady state) หลังจากให้ยาหลาย ๆ ครั้ง

2.3 วัดปริมาณทั้งหมดของยาที่เปลี่ยนแปลง (metabolited drug) ที่ขับถ่ายออกทางปัสสาวะ หลังจากให้ยาครั้งเดียว

2.4 วัดปริมาณของยาที่เปลี่ยนแปลง (metabolited drug) ที่ขับถ่ายออกทางปัสสาวะในช่วงเวลาระหว่าง dose ที่ภาวะคงที่ (steady state) หลังจากให้ยาหลาย ๆ ครั้ง

การใช้ข้อมูลที่ได้จากปัสสาวะนี้ พารามิเตอร์ที่ใช้เพื่อหาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา (30) ได้แก่

ก. $[D_u]_{\infty}$ (the cumulative amount of drug excreted in the urine) ปริมาณสะสมของยาในปัสสาวะ

ปริมาณสะสมของยาที่ถูกขับออกในปัสสาวะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณทั้งหมดของยาที่ถูกดูดซึม ในการทำการทดลองจะ เก็บตัวอย่างปัสสาวะตามช่วงเวลาต่าง ๆ ที่กำหนดไว้หลังจากให้ยา จนกระทั่งยาถูกขจัดออกจากร่างกายอย่างสมบูรณ์ นำตัวอย่างปัสสาวะแต่ละตัวอย่างไปวิเคราะห์หาปริมาณยา นำค่าปริมาณที่วิเคราะห์ได้จากทุกตัวอย่างมารวมกัน เข้าจะได้ปริมาณสะสมทั้งหมดของยาที่ขับออกในปัสสาวะ หน่วยของ $[D_u]_{\infty}$ คือ หน่วยปริมาณยา (เช่น มิลลิกรัม, กรัม)

ข. dD_u/dt (the rate of drug excretion in the urine)

อัตราการขับยาออกในปัสสาวะ

ได้จากการนำปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้ในแต่ละตัวอย่างหารด้วยช่วงเวลาที่เก็บตัวอย่างนั้น เนื่องจากยาส่วนมากถูกขจัดออกโดยขบวนการ first-order process ดังนั้น อัตราการขับยาออกในปัสสาวะจึงขึ้นอยู่กับค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (elimination rate constant, K) และความเข้มข้นของยาในพลาสมา (C_p) ดังนั้น ถ้าเขียนกราฟระหว่าง dD_u/dt กับเวลา จะได้ลักษณะของเส้นกราฟเหมือนกับ เส้นกราฟระหว่าง ความเข้มข้นของยาในพลาสมา (C_p) กับเวลา เวลาที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดจึงเป็นเวลาอัตราการขับยาออกในปัสสาวะสูงสุดด้วย หน่วยของอัตราการขับยาออกในปัสสาวะคือ ปริมาณยาต่อหน่วยเวลา (เช่น มิลลิกรัม/ชั่วโมง)

ค. t^∞ (the time for maximum urinary excretion) เวลาที่

ยาถูกขับออกทางปัสสาวะหมด

คือ เวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนกระทั่ง เริ่มตรวจไม่พบปริมาณยาในปัสสาวะ หน่วยของเวลาที่ยาถูกขับออกทางปัสสาวะหมด คือ หน่วยเวลา (เช่น ชั่วโมง, วัน)

๓. โดยใช้ผลทางเภสัชวิทยา (Acute pharmacologic effect)

ในบางกรณี ไม่สามารถวัดปริมาณของยาได้สะดวก หรือขาดความแม่นยำ จึงอาจใช้ผลทางเภสัชวิทยาเป็นตัวบ่งชี้ถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา ผลทางเภสัชวิทยาที่ใช้เป็นตัวบ่งชี้ เช่น ขนาดของรูม่านตา (pupil diameter) อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate), ความดันเลือด (blood pressure) เป็นต้น

๔. โดยใช้ผลตอบสนองทางคลินิก (Clinical response)

โดยการสังเกตผลตอบสนองหลังจากให้ยาว่าไม่ให้ผลตอบสนอง (การรักษาล้มเหลว) หรือให้ผลการรักษาดี หรือเกิดอาการพิษ เป็นเครื่องบ่งชี้การเอื้อประโยชน์ในร่างกายวิธีนี้มีตัวแปรต่าง ๆ เกี่ยวข้องมากจึงต้องใช้จำนวนคนทดลองมาก ปกติวิธีนี้จะใช้เวลาทำการศึกษายาวตัวใหม่

ข้อควรคำนึง เวลาเก็บข้อมูลจากปัสสาวะ

เพื่อให้ได้ข้อมูลจากปัสสาวะสมบูรณ์ถูกต้อง จะต้องคำนึงถึงปัจจัยบางอย่างในการทำการทดลอง (33) ได้แก่

1. ปริมาณยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะจะต้องมากพอสมควร

2. วิธีการวิเคราะห์จะต้องเจาะจงโดยเฉพาะกับยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged drug) และต้องไม่ถูกรบกวน (interfere) จากยาที่เปลี่ยนแปลง (drug metabolites) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกัน

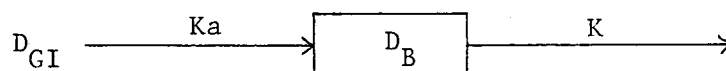
3. จำเป็นต้องเก็บตัวอย่างดี เพื่อให้ได้เส้นกราฟ (ข้อมูล) ที่ดี

4. ตัวอย่างปัสสาวะควรจะถูกเก็บเป็นระยะ ๆ จนกระทั่งยาถูกขับถ่ายออกเกือบหมดสิ้น ในทางปฏิบัติใช้เวลาประมาณ 7 เท่าของค่าครึ่งชีพ (elimination half-life) ของยาร่างกายจึงจะขจัดยาออกได้ 99%

5. ความแปรปรวนในค่า pH และปริมาตร ของปัสสาวะ อาจเป็นสาเหตุสำคัญของความแปรปรวนของอัตราการขับยาออกในปัสสาวะ

6. ผู้รับการทดลอง (subject) ควรได้รับคำแนะนำถึงความจำเป็นที่จะต้องถ่ายปัสสาวะออกให้สุด ในการเก็บตัวอย่างแต่ละครั้ง (นั่นคือ ต้องถ่ายจนหมดจากกระเพาะปัสสาวะ)

การคำนวณค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (Overall drug elimination rate constant, K) จากข้อมูลของปัสสาวะ (34, 35)



สมมติว่าขบวนการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารเข้าสู่ร่างกายและขบวนการขจัดยาออกจากร่างกายเป็น first-order ดังนั้น อัตราเร็วของยาในทางเดินอาหารที่เปลี่ยนแปลงไป (ที่ถูกดูดซึม) อาจเขียนแทนด้วยสมการดังนี้

$$\frac{dD_{GI}}{dt} = -K_a \cdot D_{GI} \quad \text{-----} \quad (1)$$

เมื่อ D_{GI} = ปริมาณยาในทางเดินอาหาร (amount of drug in gastrointestinal tract)

K_a = ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา (first-order absorption rate constant)

t = เวลา (time)

เมื่อ integrate สมการ (1) จะได้

$$\ln D_{GI} = -K_a t + \ln D_{GI}^{\circ} \quad \text{-----} \quad (2)$$

เมื่อ D_{GI}° = ปริมาณยาในทางเดินอาหารเมื่อเริ่มให้ยา หรือที่เวลา $t = 0$

สมการ (2) อาจเขียนในรูปของ exponential ได้ดังนี้

$$D_{GI} = D_{GI}^{\circ} \cdot e^{-K_a t} \quad \text{-----} \quad (3)$$

ขนาดของยาที่ได้รับประทาน (dose of drug) เมื่ออยู่ในทางเดินอาหารนั้นมีปัจจัยหลายอย่างที่เป็นสาเหตุให้ปริมาณยาที่ถูกดูดซึม เปลี่ยนแปลงไปไม่เท่ากับขนาดของยาที่ได้รับ เช่น พื้นที่ผิวของทางเดินอาหาร, การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร, อัตราเร็วของการเคลื่อนที่ของยาหรืออาหารจากกระเพาะ, คุณสมบัติของตัวยา และการตั้งสูตรตำรับของยานั้น เป็นต้น ดังนั้นถ้า

กำหนดให้ F = สัดส่วนของยาที่ถูกดูดซึม (fraction of dose absorbed)

D_o = ขนาดของยาที่ให้ (dose of drug)

$$\text{จะได้ } D_{GI}^{\circ} = F \cdot D_o \quad \text{-----} \quad (4)$$

แทนค่า สมการ (4) ลงในสมการ (3)

$$D_{GI} = F \cdot D_o \cdot e^{-K_a t} \quad \text{-----} \quad (5)$$

เนื่องจากขบวนการดูดซึมยาและขบวนการขจัดยาเป็น first-order ดังนั้น อัตราการเปลี่ยนแปลงปริมาณยาในร่างกายจึงขึ้นอยู่กับอัตราเร็วของการดูดซึมและการขจัดยา ซึ่งอาจเขียนในรูปของสมการ

$$\frac{dD_B}{dt} = K_a \cdot D_{GI} - K \cdot D_B \quad \text{_____ (6)}$$

เมื่อ D_B = ปริมาณยาในร่างกาย (amount of drug in body)
 K = ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (overall drug elimination rate constant)

แทนค่าสมการ (5) ในสมการ (6)

$$\frac{dD_B}{dt} = K_a \cdot F \cdot D_o \cdot e^{-Kt} - K D_B \quad \text{_____ (7)}$$

เมื่อใช้ Laplace และ anti-Laplace transform สมการ (7) จะได้

$$D_B = \frac{K_a \cdot F \cdot D_o}{K_a - K} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad \text{_____ (8)}$$

ถ้าให้การขับถ่ายยาออกทางปัสสาวะเป็นขบวนการแบบ first-order จะได้

$$\frac{dD_u}{dt} = K_e D_B \quad \text{_____ (9)}$$

เมื่อ D_u = ปริมาณยาในปัสสาวะ (amount of drug in urine)
 $\frac{dD_u}{dt}$ = อัตราการขับยาออกในปัสสาวะ (rate of urinary drug excretion)

K_e = ค่าคงที่ของอัตราการขับถ่ายยา (excretion rate constant)

แทนค่า สมการ (8) ในสมการ (9) จะได้

$$\frac{dD_u}{dt} = \frac{K_e K_a \cdot F D_o}{K_a - K} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad \text{_____ (10)}$$

ถ้า $K_a \gg K$ เมื่อเวลาผ่านไปนาน ๆ t มีค่ามาก e^{-Kt} จะมีค่าน้อยมาก ใกล้เคียง 0 (นั่นคือ การดูดซึมยาเกิดขึ้นจนหมดสมบูรณ์) ขณะที่ e^{-Kt} ยังมีความสำคัญอยู่ จากสมการ (10) จะได้เป็น

$$\frac{dD_u}{dt} = \frac{KeKaFDo \cdot e^{-Kt}}{K_a - K} \quad \text{————— (11)}$$

take natural logarithm ทั้ง 2 ข้างของสมการ (11)

$$\ln\left(\frac{dD_u}{dt}\right) = \ln\left(\frac{KeKaFDo}{K_a - K}\right) - Kt \quad \text{————— (12)}$$

ดังนั้นเมื่อ plot กราฟระหว่าง $\ln\left(\frac{dD_u}{dt}\right)$ กับเวลา ตรงบริเวณส่วนปลายของกราฟ (ซึ่ง t มีค่ามาก) จะได้กราฟเส้นตรง ซึ่งมี slope = K แต่เนื่องจากว่าไม่สามารถหาค่าของอัตราการขับยาออกในปัสสาวะ (dD_u/dt) ที่เวลาใด ๆ ได้โดยตรง จึงใช้ค่าอัตราเร็วเฉลี่ยของการขับยาออกในปัสสาวะ (average rate of urinary drug excretion) แทนโดย plot กับ จุดกึ่งกลางของช่วงเวลาที่เก็บตัวอย่างปัสสาวะ (midpoint of collection period)

การคำนวณค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, K_a) (35, 36)

จากสมการ (12) ถ้า plot กราฟระหว่าง $\frac{dD_u}{dt}$ กับเวลา บนกระดาษ semilog โดยค่า $\frac{dD_u}{dt}$ อยู่บนแกน natural logarithm จะได้กราฟเส้นตรงตรงบริเวณส่วนปลายของกราฟ โดยมี slope = K โดยการ extrapolation

เมื่อใช้ Method of residuals หรือ Feathering Technique โดยการนำค่าจริงของ $\frac{dD_u}{dt}$ บนส่วนแรก ๆ ของกราฟ หักออกจากค่าบนกราฟที่ได้จาก extrapolation จะได้ค่าของกราฟเส้นตรงเส้นใหม่ซึ่งมี slope = K_a ค่าที่ได้จากการหักลบ (residual value) นี้ อาจจะอธิบายได้ด้วยสมการ ซึ่งได้จาก สมการ (11) - สมการ (10) คือ

$$\left(\frac{dD_u}{dt}\right)_r = \frac{KeKaFDo \cdot e^{-Kt}}{K_a - K} \quad \text{————— (13)}$$

เมื่อ $\left(\frac{dD_u}{dt}\right)_r$ = residual rate of urinary drug excretion

take natural logarithm สมการ (13) ทั้ง 2 ข้าง จะได้

$$\ln\left(\frac{dD_u}{dt}\right)_r = \ln\left(\frac{K_e K_a F D_0}{K_a - K}\right) - K_a \cdot t \quad (14)$$

ดังนั้น เมื่อ plot กราฟระหว่าง natural logarithm ของ residual rate of urinary drug excretion กับ เวลา จะได้กราฟเส้นตรงซึ่งมี slope = K_a
ความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัว การละลาย และการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย

เมื่อยาเม็ดสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในร่างกายยาเม็ดจะแตกกระจายตัวออกเป็นแกรนูลหรือเม็ดเล็ก ๆ แล้วแกรนูลจึงแตกออกเป็นอนุภาคละเอียด นอกจากนี้จะเกิดการละลายของยาออกจากยาเม็ด แกรนูล และอนุภาคละเอียดในขณะเดียวกันด้วย ยาที่ละลายเป็นสารละลายแล้วจึงเกิดการดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนของเลือด ดังนั้น ปริมาณยาในร่างกายจึงขึ้นอยู่กับ

1. อัตราเร็วของการแตกกระจายตัว
2. อัตราเร็วของการละลาย
3. อัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึม

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาจึงขึ้นอยู่กับทั้ง 3 ขบวนการนี้ หากขบวนการใดขบวนการหนึ่งมีอัตราเร็วช้ากว่าอีก 2 ขบวนการ ขบวนการที่ช้าที่สุดจะเป็นตัวกำหนดหรือมีผลต่อการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย เรียกขบวนการขั้นตอนนั้นว่า rate-determining step หรือ rate-limiting step เช่น ด้วยยาที่ละลายน้ำได้น้อยมักจะมีอัตราการละลาย (dissolution rate) ช้ากว่าอัตราการแตกกระจายตัวและอัตราการดูดซึมยา ในกรณีเช่นนี้ อัตราการละลายจะเป็น rate-determining step ของการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา และจะพบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการละลายกับการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย เมื่อทำการทดลอง ค่าพารามิเตอร์ที่มีผู้นำมาใช้เมื่อต้องการหาความสัมพันธ์ระหว่างการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) กับการศึกษาในร่างกาย (in vivo) ได้แก่ (37)

1. พารามิเตอร์ที่ได้จากข้อมูลของ in vitro

1.1 เวลาในการแตกกระจายตัว (disintegration time)

1.2 เวลาสำหรับการละลายในช่วงที่กำหนด เช่น

$t_{20\%}$ = เวลาสำหรับการละลายของยา 20%

$t_{50\%}$ = เวลาสำหรับการละลายของยา 50%

1.3 ความเข้มข้นหรือปริมาณของยาในสารละลาย ณ เวลาที่กำหนด

1.4 ค่าคงที่ของอัตราการละลาย (dissolution rate constant)

ที่ได้จากกราฟ first-order plot

1.5 อัตราการละลายที่แท้จริง (intrinsic rate of dissolution)

2. พารามิเตอร์ที่ได้จากข้อมูลของ in vivo

2.1 ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (peak plasma concentration, $C_p \text{ max}$)

2.2 พื้นที่ใต้โค้งความเข้มข้นยาในพลาสมา-เวลา (area under the plasma concentration-time curve) ในบางช่วงเวลา เช่น T_1 ถึง T_2 ชั่วโมง

2.3 พื้นที่ใต้โค้งความเข้มข้นยาในพลาสมา-เวลา (area under the plasma concentration-time curve) ตลอดช่วงที่ทดลอง คือ 0 ถึง T ชั่วโมง เมื่อ T เป็นเวลาสุดท้ายที่เจาะตัวอย่างเลือด หลังจากให้ยาครั้งเดียว

2.4 ค่าประมาณพื้นที่ใต้โค้งความเข้มข้นยาในพลาสมา-เวลา (area under the plasma concentration-time curve) จากเวลา 0 ถึง ∞ หลังจากให้ยาครั้งเดียว หรือพื้นที่ใต้โค้งระหว่างช่วง dose ที่สภาวะคงที่ (steady state) หลังจากให้ยาหลาย ๆ ครั้ง

2.5 ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึม (absorption rate constant) หรือ half-absorption time ซึ่งหาได้จากการใช้ pharmacokinetic model กับข้อมูลที่ได้จากพลาสมา หรือปัสสาวะ

2.6 ปริมาณยาที่ขับถ่ายในปัสสาวะ ในช่วงเวลาที่กำหนด

2.7 อัตราการขับยาออกในปัสสาวะ (urinary excretion rate) ณ เวลาที่กำหนด

2.8 การตอบสนองทางเภสัชวิทยา (pharmacological response) เช่น ความดันเลือด, การลดระดับน้ำตาลในเลือด, อัตราการเต้นของหัวใจ, การลดอาการปวด เป็นต้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้

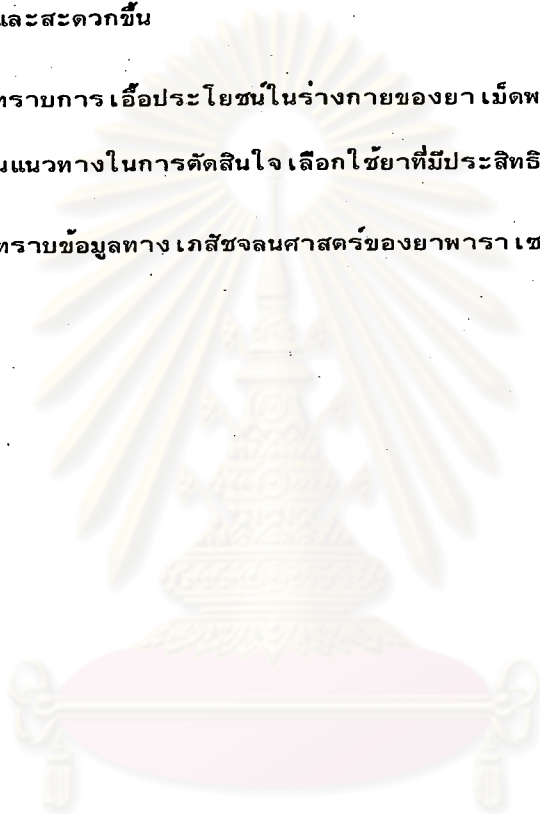
1. ศึกษาเปรียบเทียบการแตกกระจายตัวของยา เม็ดพาราเซตามอลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
2. ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการละลายของยา เม็ดพาราเซตามอลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
3. ศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา เม็ดพาราเซตามอลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
4. ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัวและอัตราการละลายกับการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย
5. คำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์บางตัว เท่าที่ข้อมูลจะอำนวยให้ได้ของยาพาราเซตามอลในคนไทย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัยนี้

1. ทำให้ทราบว่า การแตกกระจายตัว หรืออัตราการละลายมีความสัมพันธ์กับการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา เม็ดพาราเซตามอลหรือไม่ ถ้ามีความสัมพันธ์กันแสดงว่าการประเมินคุณภาพยา เม็ดนี้สามารถที่จะทดลองหาการแตกกระจายตัว หรืออัตราการละลายเท่านั้นก็พอทำให้ง่ายและสะดวกขึ้น

2. ทำให้ทราบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา เม็ดพาราเซตามอลที่ผลิตในประเทศไทย เพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกซื้อยาที่มีประสิทธิภาพดีและราคาประหยัด

3. ทำให้ทราบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพาราเซตามอลในคนไทย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย