

บทที่ 4

สรุปผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาสามารถสร้างกระสวนของการวิเคราะห์หาปริมาณยาในตัวอย่างพลาสมาของยากุ่มที่มีคุณสมบัติเป็นกรด ซึ่งมีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูงโดยสารแยกพลาสมาโปรตีนที่จะเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการวิเคราะห์หาปริมาณยาโดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีนคือ เมทานอล ถ้าตัวยาใดเมื่อใช้เมทานอลเป็นสารแยกพลาสมาโปรตีนแล้วไม่ผ่านเกณฑ์ต่อไปนี้คือ ลักษณะของตัวอย่างพลาสมา หลังการเติมสารแยกพลาสมาโปรตีนลงในตัวอย่างพลาสมา ค่า pH ของส่วนใสที่แยกออกมาของตัวอย่างพลาสมาหลังการแยกพลาสมาโปรตีน ลักษณะโครมาโทแกรมที่ได้ และประสิทธิภาพของการแยกพลาสมาโปรตีนออกจากตัวอย่างพลาสมาในเทอมของเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของยา (% physical recovery) แสดงว่ายาคตัวนั้นๆควรจะใช้กลุ่มที่ทำให้โปรตีนเกิดเกลือที่ไม่ละลายน้ำ พวกตัวตกตะกอนโปรตีนที่มีประจุบวก คือ สารละลายซิงค์ซัลเฟต ร่วมกับตัวทาละลายอินทรีย์ คือ เมทานอลในการแยกพลาสมาโปรตีนเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณยาในตัวอย่างพลาสมา

จากกระสวนการวิเคราะห์หาปริมาณยา พบว่าวิธีวิเคราะห์หาปริมาณยาโดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน มีความสัมพันธ์กับการจับของยากับ binding site ชนิดต่าง ๆ บนโมเลกุลของอัลบูมินซึ่งเป็นโปรตีนที่มีมากที่สุดภายในพลาสมา โดยยาที่สามารถวิเคราะห์หาปริมาณโดยการแยกพลาสมาโปรตีนด้วยตัวทาละลายอินทรีย์ ได้แก่ เมทานอล และ/หรือ แอซีโตนไนโตรสเพียงอย่างเดียว จะเป็นกลุ่มยาที่มีรายงานการจับกับ binding site II ได้แก่ โกลเบนคลาไมด์

โอบูโปรเฟน กรดมีเฟนามิค และ นาโปรเซน ซึ่งลักษณะโครงสร้างของยาที่ขบจับกับ binding site นี้ มีรายงานว่า มักจะมีลักษณะเป็นกรดอะโรมาติกคาบอกลิสิด ที่แตกตัวได้ดีที่ pH ของร่างกาย ในโมเลกุลมีได้หลายโครงแบบ (configuration) แต่ละโครงแบบจะมีบทบาทในการจับกับ binding site นี้ด้วย ประจุบนโมเลกุลมักอยู่ที่ปลายข้างใดข้างหนึ่งของโมเลกุลที่อยู่ห่างจากส่วนที่ไม่มีขั้ว ในขณะที่ยากุ่มที่มีรายงานการจับกับ binding site I ได้แก่ อินโดเมทาซิน และ ฟินิลบิวทาเซน ที่มีรายงานถึงลักษณะโครงสร้างของยาที่ขบจับกับ binding site I ว่า มักจะมีลักษณะเป็นกรดอะโรมาติกและเป็นโมเลกุลเฮเทอโรไซคลิกที่มีขนาดใหญ่ (bulk) มีการใช้ประจุลบร่วมกันระหว่างกลุ่มอินอล 2 กลุ่ม หรือ กลุ่มคีโตและกลุ่มอินอล ประจุลบมีการเคลื่อนที่ (delocalize) มาก และมักอยู่ที่ศูนย์กลางของโมเลกุลในส่วนที่ไม่มีขั้ว ที่มีขนาดใหญ่กว่า นั้น จำเป็นต้องใช้สารละลายซิงค์ซัลเฟตร่วมกับเมทานอล และ/หรือแอซีโตนไตรล ในการวิเคราะห์หาปริมาณโดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน

กรณีที่สามารถใช้ได้ทั้งเมทานอล และแอซีโตนไตรล ในการแยกพลาสมาโปรตีนนั้นในการสร้างกระบวนการวิเคราะห์จะเลือกใช้เมทานอล เพียงอย่างเดียว เนื่องจากยากุ่มที่มีคุณสมบัติเป็นกรด ซึ่งมีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง ที่มีรายงานการจับและที่คาดว่ามีการจับกับ binding site II นั้น ได้แก่ คลอกซาซาลิน โซเดียม ไดคลอกซาซาลิน โซเดียม ไดโคลฟีแนค พูโรซีไมด์ โกลเบนคลาไมด์ โอบูโปรเฟน คีโตโปรเฟน กรดมีเฟนามิค นาโปรเซน และ ไพรอกซิแคม นั้น ยาบางตัว ได้แก่ โกลเบนคลาไมด์ โอบูโปรเฟน คีโตโปรเฟน กรดมีเฟนามิค และนาโปรเซน สามารถใช้แอซีโตนไตรล ในการแยกพลาสมาโปรตีนได้ ในขณะที่ยาบางตัว ได้แก่ คลอกซาซาลิน โซเดียม ไดคลอกซาซาลิน โซเดียม พูโรซีไมด์ และไพรอกซิแคม ใช้แอซีโตนไตรลในการแยกพลาสมาโปรตีนไม่ได้ แต่ยาทุกตัวในกลุ่มนี้สามารถใช้เมทานอลในการแยกพลาสมาโปรตีน และการใช้เมทานอลในการแยกพลาสมา

โปรตีนนั้น จะทำให้ค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์ต่ำกว่าการใช้แอสซีไตไนโตรส นอกจากนี้ในการทดสอบทางสถิติด้วย 2-tailed unpaired student t-test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ระหว่างค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของยาที่ได้จากการใช้แอสซีไตไนโตรส และเมทานอลในการแยกพลาสมาโปรตีน ปรากฏว่า สำหรับไกลเบนคลาไมด์ (พื้นที่พิคยา) โอบูโปรเฟน (พื้นที่พิคยาและความสูงพิคยา) ไคโคลพิแนค (พื้นที่พิคยา) กรดมีเฟนนามิค (พื้นที่พิคยาและความสูงพิคยา) และ ฟินิลพิวทาเซน (พื้นที่พิคยาและความสูงพิคยา) นั้น การใช้เมทานอลและแอสซีไตไนโตรส ให้ผลที่ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% นั่นคือ การใช้แอสซีไตไนโตรสและเมทานอลในการแยกพลาสมาโปรตีนให้ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของยาที่ไม่แตกต่างกัน และบางตัวยา ได้แก่ อินโดเมทาซิน (พื้นที่พิคยาและความสูงพิคยา) ไกลเบนคลาไมด์ (ความสูงพิคยา) นาโปรเซน (ความสูงพิคยาและพื้นที่พิคยา) คีโตโปรเฟน (พื้นที่พิคยาและความสูงพิคยา) และ ไคโคลพิแนค (ความสูงพิคยา) การใช้เมทานอลและแอสซีไตไนโตรส ให้ผลที่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% นั่นคือ การใช้แอสซีไตไนโตรสและเมทานอลในการแยกพลาสมาโปรตีน ให้ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของยาที่มีความแตกต่างกันโดยการใช้เมทานอลในการแยกพลาสมาโปรตีนนั้น จะให้ค่าเปอร์เซ็นต์การคืนกลับของตัวยาที่สูงกว่าการใช้แอสซีไตไนโตรส ดังนั้นในการสร้างกระบวนการวิเคราะห์ยา สำหรับกรณีที่ใช้ได้ทั้งเมทานอลและแอสซีไตไนโตรสจึงรวมใช้เป็นเมทานอลเท่านั้น เนื่องจากการใช้เมทานอล มีข้อดีเหนือกว่าการใช้แอสซีไตไนโตรสอย่างชัดเจน ดังกล่าวข้างต้น

การศึกษานี้ได้เน้นศึกษาการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาเฉพาะยากุ่มกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง กระบวนการวิเคราะห์ที่ได้จากการศึกษานี้ จึงคาดว่าจะสามารถนำไปประยุกต์ เพื่อเลือกวิธีวิเคราะห์ยากุ่มที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูงตัวอื่น ๆ ด้วย และข้อมูลที่ได้ยังมีประโยชน์ในการคาดการณ์

เกี่ยวกับ binding site ของตัวยา ซึ่งมีวิธีการศึกษาโดยตรงที่ยุ่งยากและซับซ้อนแต่ข้อมูลที่ได้อาจจะยังไม่สมบูรณ์ และชัดเจนนักเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้เน้นศึกษาและพิสูจน์เกี่ยวกับ binding site แต่เน้นศึกษาการวิเคราะห์หาปริมาณยาในตัวอย่างพลาสมาดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้แนวทางการศึกษาในทางอนาล็อกเดียวกันนี้ อาจนำไปประยุกต์ใช้ศึกษากับยากุ่มอื่น ๆ ต่อไป ซึ่งอาจใช้เป็นรูปแบบการวิเคราะห์ยาต่าง ๆ ที่ผลิตในประเทศโดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน เพื่อการวางหลักการในการกำหนดการศึกษาความสัมพันธ์การเอื้อประโยชน์สัมพันธ์ระหว่างยาที่ผลิตในประเทศกับยาที่ผลิตจากต่างประเทศในอนาคต เพื่อให้สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ประโยชน์ได้กว้างขวางยิ่งขึ้น