บทที่ 1

บทนำ

ที่มาของปัญหา

การวิเคราะห์ปริมาณยาในพลาสมานั้นมีความสำคัญ และมีประโยชน์ในการศึกษาข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา กลไกการออกฤทธิ์ของยา การควบคุมระดับยาในผู้ป่วย (Smith and Steward ,1981) และที่น่าสนใจในปัจจุบันนี้คือการศึกษาการเอื้อประโยชน์ของยาที่ผลิตขึ้นในประเทศ

ขั้นตอนที่สำคัญขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการวิเคราะห์ปริมาณยาในพลาสมา คือ การเตรียมตัวอย่างพลาสมาเพื่อทำให้ตัวอย่างพลาสมามีความสะอาดเพียงพอต่อการนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางเคมี เคมีฟิสิกส์ หรือชีววิทยา โดยจุดประสงค์หลักคือ การลดการรบกวนจากสารที่มีศักยภาพในการรบกวนต่อการวิเคราะห์ปริมาณยา

วิธีการหนึ่งในการเตรียมตัวอย่างพลาสมาให้สะอาดอย่างรวดเร็ว และประหยัดค่าใช้จ่าย คือ การแยกพลาสมาโปรตีนออกจากตัวอย่างพลาสมา และนำส่วนที่เหลือจากการแยกพลาสมาโปรตีนแล้วไปวิเคราะห์ปริมาณตัวยาต่อไปได้ทันที

อย่างไรก็ตามแม้ว่ามีการนำการแยกพลาสมาโปรตีนออกจากตัวอย่างพลาสมามาใช้กับการวิเคราะห์ยาอยู่เสมอ (McDowall , 1989 ; Bye and Brown ,1977 ; Silva ,1985 ; Peng and Chiou ,1990) แต่มีรายงานการศึกษาว่าวิธีการดังกล่าวไม่เหมาะสมต่อยาที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง เพราะอาจมีการ

ติดของยาไปกับพลาสมาโปรตีนที่ถูกแยกออกไปได้ (McDowall , 1989 ; Szepesi ,1990 ; Bye and Brown ,1977; Silva ,1985 ; Parkhurst ,1984 ; Rovan ,1985 ; Burke and thenot ,1985 ; Llankelma ,1978 ; Chen and Chiou ,1981 ; Lowson et al ,1981 ; Gupta ,1992) และมักพบด้วยว่ารายงานการวิเคราะห์ซึ่งมีขั้นตอนการแยกพลาสมาโปรตีนส่วนใหญ่ไม่ชัดเจนและสมบูรณ์เพียงพอต่อการสรุป และนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ (Laking et al ,1978 ; Yuusry et al ,1988 ; Abuirjeie ,1988 ; Satterwhite and bouinot ,1988 ; Nation , Peng and Choiu ,1978 ; Kunitani , Johnson and Upton ,1981; Bury and Mashford ,1979 ; Chaudhary et al ,1993 ; Badcock ,1984 ; Lui et al ,1993 ; Iwaki , Okumura and Yamazaki 1993 ; Kobayashi , Sugita and Nakazaka ,1984)

จากการศึกษาถึงผลของระดับการจับของยากับพลาสมาโปรตีนต่อการเตรียมตัวอย่างพลาสมาโดยการแยกพลาสมาโปรตีนออก (จันคนา , 2536) พบว่าระดับการจับกับพลาสมาโปรตีนไม่มีผลต่อการตกตะกอนพลาสมาโปรตีนในการวิเคราะห์ยาในพลาสมา แต่ปัจจัยสำคัญที่ต้องพิจารณาในการตกตะกอนพลาสมาโปรตีน คือการเลือกสารตะกอนพลาสมาโปรตีนที่เหมาะสม

จากการศึกษาการสร้างกระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาของยากลุ่มกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง โดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน (กนกวรรณ , 2536) พบว่ายาที่เป็นกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูงไม่เกิดการรวมตัวไปกับพลาสมาโปรตีนเมื่อตกตะกอนด้วยเมธานอล และอะซีโตไนไตรล์ นอกจากนั้นยังสามารถสร้างกระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาของยากลุ่มกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง ฯ โดยการวิเคราะห์ปริมาณด้วยไฮเพอร์ฟอร์แมน ลิวควิด โครมาโตกราฟีได้ ซึ่งกระสวนการวิเคราะห์ดังกล่าวนั้นมีขั้นตอนที่สะดวก รวดเร็ว เป็นแบบแผนที่ดี และมีการประเมินผลในแต่ละขั้นตอนที่เป็นไปตามลำดับ

จึงเป็นที่น่าสนใจว่ากระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาดังกล่าวสามารถใช้กับยาที่มีสมบัติแตกต่างจากยากลุ่มกรดที่มีการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง

ได้หรือไม่

สำหรับยาในกลุ่มที่มีสมบัติเป็นด่างนั้นมีความน่าสนใจในแง่ของการเป็นยาที่มีรายงานการจับกับพลาสมาโปรตีนในลักษณะแตกต่างจากยากลุ่มกรด คือมีการจับกับพลาสมาโปรตีนที่เป็นไลโปโปรตีน และไกลโคโปรตีนเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ยากลุ่มกรดจับกับอัลบูมินเป็นส่วนใหญ่ (Routledge ,1986 ; Piafsky and Borga ,1977) นอกจากนั้นรายงานการใช้การเตรียมตัวอย่างพลาสมาด้วยการแยกพลาสมาโปรตีนในรายงานการวิเคราะห์ปริมาณยาที่มีสมบัติเป็นด่างยังพบน้อยมาก แม้ว่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการเตรียมตัวอย่าง ก่อนการแยกยาออกจากพลาสมาหรือการสกัดก็ตาม

ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจว่าการแยกพลาสมาโปรตีนด้วยสารแยกพลาสมาโปรตีนต่าง ๆ นั้นสามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณยาที่เป็นด่างในพลาสมาได้หรือไม่ มากน้อยเพียงใด ทั้งนี้โดยนำกระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาของยากลุ่มกรด ที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง โดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน ซึ่งมีแบบแผน มีความสะดวก รวดเร็ว และมีการประเมินที่มีหลักเกณฑ์เป็นขั้นตอน มาใช้กับการวิเคราะห์ยาที่มีสมบัติเป็นด่างในพลาสมา โดยการวิเคราะห์ปริมาณด้วยเทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ ลิควิดโครมาโตกราฟี เพื่อศึกษาว่าจะสามารถใช้การแยกพลาสมาโปรตีนตามแนวทางของกระสวน ฯ ดังกล่าวกับการวิเคราะห์ยากลุ่มด่างได้อย่างเหมาะสมหรือไม่เพียงใด ควรมีการปรับกระสวน ฯ หรือไม่ และมีปัจจัยใดที่เกี่ยวข้องกับการนำหลักการแยกพลาสมาโปรตีนตามแนวของกระสวน ฯ ดังกล่าวมาใช้กับยาในกลุ่มด่าง

วัตถุประสงค์ในการศึกษา

1. เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ ในการนำหลักการแยกพลาสมาโปรตีนตามแนวกระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมา ของยากลุ่มกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูงโดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน มาใช้ในการวิเคราะห์ยาที่มีสมบัติเป็นด่างในพลาสมา โดยการใช้เทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ ลิควิด โครมาโตกราฟี

2. เพื่อศึกษาถึงข้อจำกัด ในการนำหลักการแยกพลาสมาโปรตีนตามแนวกระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาของยากลุ่มกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูงโดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีนไปใช้ในการวิเคราะห์ยากลุ่มด่าง

3. เพื่อพัฒนาหรือดัดแปลงกระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาให้มีความเหมาะสมต่อการวิเคราะห์ยากลุ่มด่าง

4. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสารแยกพลาสมาโปรตีนต่อการแยกพลาสมาโปรตีนในการวิเคราะห์ยาที่เป็นด่าง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ขยายประโยชน์ของการใช้กระสวนการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาของยากลุ่มกรดที่มีค่าการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง โดยหลักการแยกพลาสมาโปรตีน ไปสู่ยากลุ่มด่างซึ่งมีความสำคัญทางเภสัชกรรมคลินิค และการรักษา

2. ได้ขอบข่าย และแนวทางในการนำหลักการแยกพลาสมาโปรตีนมาใช้กับการวิเคราะห์ยาในพลาสมาที่กว้างขวางยิ่งขึ้น ทำให้การนำหลักการแยกพลาสมาโปรตีนไปใช้มีประสิทธิภาพสูงสุด

3. ทำให้งานวิเคราะห์ยาในพลาสมา ซึ่งมีความจำเป็นในการศึกษาชีวอนุเคราะห์ หรือเภสัชจลนศาสตร์ของยามีความสะดวก รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพ