

บทที่ 1



บทนำ

เนื่องจากยาเม็ดแอสไพริน เป็นยาที่ใช้กันแพร่หลายในการบรรเทาอาการไข้และแก้ปวดต่าง ๆ เช่น ปวดศีรษะ ปวดฟัน หรือใช้รักษาอาการไข้เนื่องจากปวดไขข้อ ซึ่งจะต้องรักษาระดับยาในพลาสมาให้สูง โดยควบคุมการโหยงและคู่อกรการขับถ่ายของยา(1) นอกจากนี้ยาเม็ดแอสไพรินยังสามารถหาซื้อได้ง่ายตามร้านขายยาแผนปัจจุบันทั่วไป ซึ่งมีขายในรูปของยาเม็ดแอสไพรินที่มีตัวยาแอสไพรินเพียงตัวเดียว หรือผสมกับยาตัวอื่น ๆ โดยใช้ชื่อยาทางการค้าต่าง ๆ กัน แต่ปรากฏว่า เมื่อใช้ยาเม็ดแอสไพรินของบริษัทต่างกัน ผลของการรักษาในขนาดที่เท่ากันมีประสิทธิภาพในการบำบัดต่างกัน ดังนั้นจุดประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้ เพื่อที่จะศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างการกระจายตัว (Disintegration) การละลาย (Dissolution) และชีวอนุเคราะห์ (Bioavailability) ของยาเม็ดแอสไพรินของบริษัทต่าง ๆ ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทยของเรา

ยาเม็ด

ยาเม็ด (Tablets) เป็นยาเตรียมที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญเพียงตัวเดียวหรือหลายตัว โดยมีตัวช่วย (Diluents) หรือไม่มี แล้วนำมาตอกเป็นรูปร่างต่าง ๆ กัน (2, 3)

ส่วนประกอบของยาเม็ด ยาเม็ดโดยทั่วไปประกอบด้วยตัวยาสำคัญ (Active ingredients) และตัวช่วย (excipients หรือ additives)

ตัวช่วยแบ่งออกเป็นหลายชนิดดังต่อไปนี้.-

1. Diluents หรือ bulking agents เป็นตัวช่วยเพิ่มน้ำหนักหรือเพิ่มปริมาณ เพื่อให้ตัวยาที่มีจำนวนน้อย ๆ สามารถตอกเป็นเม็ดได้ตามต้องการ เช่น โซเดียม-



คาร์บอกเนต โซเดียมซิลิเกต, แ่ง

2. Binders หรือ adhesives ช่วยให้งยารวมกันเป็นก้อน หรือเม็ด
เล็ก ๆ สำหรับตอกเป็นเม็ดยาได้ พวกนี้ได้แก่ acacia น้ำตาล glucose แ่งเปียก
methylcellulose ฯลฯ

3. Lubricants เป็นตัวลดแรงเสียดทาน ใช้ผสมกับ granules เพื่อให้เม็ดยา
ไหลอย่างสม่ำเสมอ และไม่ติดสากระหว่างการผลิต พวกนี้ที่ใช้นิยมเป็น metallic stearate
เช่น magnesium stearate และยังมี talcum แ่ง stearic acid

4. Liquids ของเหลวที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นน้ำ แอลกอฮอล์ และส่วนผสมของน้ำ
กับแอลกอฮอล์ และสารละลายอินทรีย์บางชนิด ใช้ผสมกับ binder ในการทำ wet granulation.

5. Disintegrants หรือ Disintegrators ใช้ผสมในยาเม็ดเพื่อช่วยใน
การกระจายตัว เมื่อสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปใช้แป้ง นอกจากนี้อาจ
ใช้พวก gum (acacia, tragacanth) พวกอนุภาคของ cellulose พวก clay เป็นต้น

6. Colorants สีใช้ช่วยในอุตสาหกรรมเตรียมยาเม็ด ทำให้สวยงาม และป้องกัน
กันไม่ให้ยาผสมกัน เมื่อเตรียมยาหลายอย่าง

7. Flavors และ sweeteners ตัวแต่งกลิ่นและความหวาน มักใช้กับยา
เม็ดที่เคี้ยวได้

8. Adsorbents ใช้ดูดซับพวกยาที่เป็นของเหลว เช่น fluid extract,
ทิงเจอร์ เพื่อช่วยให้งยารวมกันเป็นเม็ดได้ โดยมากใช้ kaolin, magnesium carbonate,
bentonite เป็นต้น

การกระจายตัว

การกระจายตัว (Disintegration) Wagner กล่าวว่า "การกระจายตัว หมายถึง
การแตกตัว หรือทำให้แยกออกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อย โดยมากเป็นการกระจายตัวของยาเม็ด หรือรูปแบบ

ของยาเตรียมชนิดอื่นที่เป็นของแข็ง⁽⁴⁾ ในกรณีของยาเม็ด การกระจายตัว หมายความว่า ยาเม็ด
ทั้งเม็ดจะต้องแตกตัวเป็นชิ้นเล็ก ๆ หรือก้อนเล็ก ๆ (granules) เมื่อถูกกับของเหลวบางชนิด
และการหาการกระจายตัว ไม่ใช่หาว่ายาเม็ดจะละลายหมดเมื่อไร แต่การกระจายตัวได้สมบูรณ์
หมายความว่า จะต้องไม่มีเศษผงยาเหลืออยู่บนตะแกรงเลย ยกเว้นเปลือกหุ้มยา ในกรณีของยา
เคลือบซึ่งไม่ละลายน้ำ

เวลาในการกระจายตัว (Disintegration time) หมายถึง ช่วงเวลา
ที่นำยาเม็ดใส่ในเครื่องทดสอบซึ่งมีของเหลวตามกำหนด จนกระทั่งยาแตกตัวผ่านตะแกรงไปได้หมด

ประวัติ การหาการกระจายตัวได้เริ่มมีในปี ค.ศ. 1902⁽⁵⁾ ซึ่งได้มีผู้ทำการทดสอบ
ลองมากมาย โดยการนำยาเม็ดใส่ลงในน้ำ และพบว่ายาของแต่ละบริษัทจะมีเวลาในการกระจายตัว
แตกต่างกัน ในตอนแรกได้มีการวัดเวลาในการกระจายตัวของ enteric coated tablets,
pills และแคปซูล⁽⁴⁾ จนกระทั่งปี ค.ศ. 1950 การหาการกระจายตัวได้เริ่ม official
ใน USP XIV⁽⁶⁾ ควบกับการหาการกระจายตัวของ enteric coated tablet กับยาเม็ด
ธรรมดาที่ไม่ได้เคลือบ และต่อมา USP XV , XVI , XVII , XVIII และ XIX⁽⁷⁾ ก็ได้มีการ
กำหนดมาตรฐานของการกระจายตัวของยาเม็ดชนิดต่าง ๆ

เครื่องมือสำหรับหาการกระจายตัว (Disintegration Apparatus) , ตาม USP XIX
ประกอบด้วย basket rack ซึ่งเป็นท่อพลาสติก 6 อัน เป็นท่อดวง ที่ก้นท่อเป็นตะแกรงลวด
ขนาด 10 - mesh basket rack จะจุ่มอยู่ในภาชนะที่บรรจุของเหลวที่เหมาะสม เพื่อช่วยใน
การกระจายตัว โดยรักษาคอุณหภูมิให้คงที่ที่ $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ซ. ควบ Thermostat basket rack
จะเคลื่อนขึ้นลงในช่องเหลวด้วยความเร็วคงที่หนึ่ง (28 - 32 รอบ/นาที) เมื่อ basket
rack ถูกยกขึ้นมาสูงสุด ส่วนก้นท่อจะจุ่มอยู่ในช่องเหลว 2.5 ซม. เป็นอย่างน้อยและเมื่อท่อลงต่ำ
สุดจะห่างจากก้นภาชนะ 2.5 ซม. ในการหาการกระจายตัว จะต้องใส่เม็ดยาลงในแต่ละท่อ ๆ
ละ 1 เม็ด และจับเวลาที่ยาเม็ดนั้นผ่านตะแกรงลงไปหมด

มาตรฐานการกระจายตัวตามกำหนดใน USP XIX⁽⁷⁾ การหาการกระจายตัวใน USP กำหนดว่า ถ้า 1 หรือ 2 เม็ดใน 6 เม็ดมีการกระจายตัวไม่หมดตามเวลาที่กำหนดใน monograph จะต้องทำการทดลองเพิ่มอีก 12 เม็ด และใน 18 เม็ดจะต้องมีไม่น้อยกว่า 16 เม็ด ที่มีการกระจายตัวตามเวลาที่กำหนดใน monograph⁽⁷⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยาเม็ด มีดังนี้.-

1. ผลของ Surfactants ต่อการกระจายตัว Surfactant จะไปลด hydrophobicity ของยา ทำให้การกระจายตัวเร็วขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยให้ยาสามารถซึมผ่านเข้าไปในเม็ดยาได้มากขึ้น⁽⁵⁾

2. ผลของกรรมวิธีในการผลิต และ เครื่องมือที่ใช้ผลิต ผลของแรงอัดหรือแรงตอก และความแข็งของยาเม็ดต่อการกระจายตัว พบว่า

2.1) เวลาในการกระจายตัวเพิ่มขึ้น เมื่อความแข็งของยาเม็ดเพิ่มขึ้น

2.2) เวลาในการกระจายตัวเพิ่มขึ้น เมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น⁽⁸⁾ เช่น แอสไพรีน

2.3) เวลาในการกระจายตัวไม่เพิ่มขึ้น หรือเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย เมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น เช่น แมกนีเซียม คาร์บอเนต แป้ง และไม่ขึ้นกับความแข็ง⁽⁹⁾

แต่ Kavarana และ Burlage⁽⁵⁾ ได้สรุปปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวไว้ดังนี้:-

ก. ความแข็งของยาเม็ด

ข. ความเร็วในการตอกยาเม็ด

ค. คุณสมบัติของตัวหล่อลื่น (lubricant)

ง. กรรมวิธีในการทำ granules

จ. ปริมาณความชื้นและความแห้งของ disintegrating agent

3. ผลของ fillers และตัวยาสำคัญ filler และตัวยาสำคัญจะมีผลต่อ

เวลาในการกระจายตัวของยาเม็ด⁽¹⁰⁾ บางครั้งขึ้นอยู่กับ การละลายของ filler หรือตัวยา⁽¹¹⁾

4. ผลของ binders ต่อการกระจายตัวของยาเม็ด การที่ยาเม็ดจะกระจายตัวได้เร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับชนิดของ binders และปริมาณ binder ที่ใช้ มีการทดลองเปรียบเทียบ binder ชนิดต่าง ๆ พบว่า starch paste ก็ดีกว่า gums และ polyvinylpyrrolidone ในน้ำ แต่ alcoholic solution ของ polyvinylpyrrolidone จะช่วยให้การกระจายตัวก็ดีกว่า starch paste⁽¹²⁾ และถ้าปริมาณของ binder เพิ่มขึ้นเวลาในการกระจายตัวจะเพิ่มขึ้น เช่น gelatin ที่มีปริมาณมากและพวก soluble starch ถ้า binder ปริมาณเท่ากัน แต่เพิ่มแรงตอก การกระจายตัวจะช้า⁽¹³⁾

5. ผลของ lubricants ต่อการกระจายตัว มีรายงานว่า lubricant ทำให้การกระจายตัวช้า เช่น แมกนีเซียมสเตียเรต⁽¹⁴⁾ และเวลาในการกระจายตัวเพิ่มขึ้น เมื่อปริมาณของ lubricant เพิ่มขึ้น เช่น PEG 1500, 4000⁽⁵⁾

6. ผลของ disintegrants ต่อการกระจายตัว โดยทั่วไปจะกระจายตัวได้เร็วขึ้น เมื่อปริมาณของ disintegrant เพิ่มขึ้น⁽¹¹⁾ disintegrant แต่ละตัวก็แตกต่างกัน พบว่าแป้งมันสำปะหลัง เป็น disintegrant ที่ดีสำหรับแอสไพรีน Manudhane พบว่า Starch, Compressed starch เป็น disintegrant ที่ดีสำหรับแอสไพรีน

7. ผลของของเหลวที่ใช้ในการกระจายตัว ในการหาการกระจายตัวของยาเม็ดในของเหลวที่ต่างชนิดกัน ปรากฏว่ามีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลยระหว่างน้ำ diluted hydrochloric acid, Simulated gastric หรือ intestinal juices หรือ สารละลายของไฮโดรคลอริกแอซิด⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้สารละลายที่เป็นกรด (acidic solution) และ Simulated gastric juice จะให้เวลาในการกระจายตัวเร็วกว่าในน้ำ⁽¹⁵⁾

การละลาย

การละลาย (Dissolution) หมายถึง การที่ตัวยาละลายจากยาเม็ดหรือรูปแบบของยา

เตรียมชนิดที่เป็นของแข็ง ซึ่งการละลายอาจจะละลายจากเม็ดยา หรือชิ้นส่วนของเม็ดยาที่แตกตัวออกมา⁽⁴⁾ โดยมากจะหาการละลายในลักษณะของอัตราการละลายที่เรียกว่า Dissolution Rate Wurster และ Taylor ได้อธิบายไว้ว่า Noyes และ Whitney ได้ศึกษาการละลายโดยวิธี Rotating cylinders ของ benzoic acid และ Lead chloride ในน้ำและวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ละลายออกมาในช่วงเวลาที่กำหนด⁽¹⁶⁾ และได้ให้สมการไว้ดังนี้

$$\frac{dC}{dt} = K (C_S - C) \dots\dots\dots(1)$$

C = ความเข้มข้นของยาที่เวลา t

C_S = equilibrium solubility ของยาที่อุณหภูมิการทดลอง เป็นสารละลายอิ่มตัว (Saturated solution)

K = อัตราคงที่ของการละลาย

ต่อมาพบว่า พื้นที่ผิว (area) ของผงยาหรือเม็ดยาจะมีส่วนสำคัญต่อการละลาย

ดังนั้น

Dissolution rate

$$\frac{dC}{dt} = K_1 S (C_S - C) \dots\dots\dots(2)$$

K₁ = $\frac{D}{h}$ เป็นค่า dissolution constant

D = Diffusion coefficient

S = พื้นที่ผิวของการละลาย หรือพื้นที่ผิวของ diffusion layer

ปัจจัยที่มีผลต่อการละลาย มีดังนี้.-

1. อุณหภูมิและการเขย่า (Temperature and Agitation) ทั้งอุณหภูมิและอัตราการเขย่า จะมีส่วนช่วยให้การละลายของยากระจายเป็นเนื้อเดียวกัน Levy และ Guntow ได้สรุปว่า การเขย่าหรือการเคลื่อนไหวของอาหารหรือของเหลวในทางเดินอาหารจะ

เป็นไปอย่างช้า ๆ ไม่น่าเชื่อ แต่ในการทดลองหาการละลายโดยใช้เครื่องมือ (in vitro) การละลายจะทำให้ยาที่ละลายในตัวกลางทำละลายกระจายตัวได้สม่ำเสมอเป็นเนื้อเดียวกัน เพราะฉะนั้น ถ้าใช้การละลายที่แรงและเร็วกว่าการเคลื่อนไหวในร่างกาย จะไม่ได้อัตราการละลายที่แท้จริง การละลายจากการทดลองและการละลายในทางเดินอาหาร⁽¹⁷⁾ ความเร็วในการละลายของการทดลองภายนอก สามารถเปลี่ยนแปลงไปตามลักษณะของภาชนะ ปริมาตร และความหนืดของตัวกลาง ทำละลาย อุณหภูมิ และขนาดของเม็ดยา ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ความเร็วให้เหมาะสม เพื่อให้ได้ความสัมพันธ์ที่ระหว่างการละลายในการทดลองและในร่างกาย คือ 50 รอบ/นาที⁽¹⁸⁾

2. ความสามารถในการละลายของยา (Drug Solubility) , การละลายจะเป็นอัตราจำกัด (rate-limiting) ของการดูดซึมของยาในร่างกาย ซึ่ง pH ของตัวกลางทำละลายจะมีผลต่ออัตราการละลายของ granules หรือยาเม็ด โดยเฉพาะยาที่เป็นกรดอ่อนหรือค่างอ่อนการละลายจะเปลี่ยนแปลงไปตาม pH ดังสมการ

$$\begin{array}{l} \text{กร คอ่อน} \\ \text{ค่างอ่อน} \end{array} \quad \frac{dC}{dt} = kSC_0 \left[1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right] \quad \frac{dC}{dt} = kSC_0 \left[1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right]$$

จากสมการแสดงว่า อัตราการละลายของกร คอ่อนจะเพิ่มขึ้น เมื่อ pH เพิ่มขึ้น ส่วนค่างอ่อนการละลายจะลดลง เมื่อ pH เพิ่มขึ้น

ตามปกติ pH ในกระเพาะอาหารประมาณ 1 - 3 และในลำไส้ส่วน duodenum และ jejunum pH 4-7 เช่นแอสไพรินมี pK_a 3.5 จะละลายได้ดีที่ pH5 ดีกว่า pH3 ด้วย เหตุนี้อัตราการละลายของกร คอ่อนและค่างอ่อนจะเปลี่ยนแปลงไปตาม pH ของกระเพาะอาหาร ซึ่งกระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying) จะมีส่วนสัมพันธ์ด้วย เช่น แอสไพริน เมื่อเติม buffer จะทำให้ pH สูงขึ้นช่วยให้การละลายดีขึ้น ดังที่ Javaid และ Cadwallader ได้ทดลอง⁽¹⁹⁾

3. อิทธิพลของการตั้งสูตรต่ออัตราการละลาย (Influence of Formula-

tion on Dissolution Rate) Levy และ Gumtow ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการตั้ง
 ทำรับต่อการละลายของตัวยาสำคัญ⁽¹⁷⁾ และ Finholt ได้สรุปไว้ดังนี้.-

3.1 ผลของขนาดของอนุภาคของตัวยาต่อการการละลาย (The Effect of
 the Particle size of Drug on Dissolution Rate)

$$\text{จากสมการ} \quad \frac{dC}{dt} = \frac{S \cdot D}{h} (C_S - C)$$

การละลายจะเป็นสัดส่วนโดยตรงต่อพื้นที่ผิวของยา ถ้าผิวหน้าของยาเพิ่มขึ้น โดยทำให้
 ผงยามีขนาดเล็กลง การละลายจะเพิ่มขึ้น ถ้ายาเป็นชนิดที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) การ
 ลดขนาดอาจทำให้พื้นที่ผิวที่มีผลต่อการละลายน้อย Finholt กับคณะผู้ร่วมงานได้ทำการละลาย
 ของแอสไพริน โดยใช้ Beaker method ซึ่งมีตัวกลางการทำละลายเป็น 0.1 N HCl
 พบว่าแอสไพรินเป็นยาที่ไม่ละลายน้ำ จะเกิดการดูดซับ (adsorption) ของอากาศ ทำให้พื้น
 ผิวของยาถูกกับตัวทำละลายน้อย การละลายจะลดลง⁽²⁰⁾ เพราะฉะนั้นยาที่มีการดูดซับขึ้นอยู่กับ
 อัตราจำกัดของการละลาย ควรจะเตรียมเป็นยาเม็ดที่สามารถแตกตัวได้ดี จะช่วยเพิ่มการละลาย

3.2 ผลของตัวช่วยต่อการการละลาย (The Effect of Fillers on
 Dissolution Rate) Marlowe และ Shangraw ได้ทดลองเตรียมยาเม็ดจากโซเดียม
 ซาลิไซเลต (sodium salicylate) โดยการผสมเปียกด้วย lactose หรือส่วนผสม
 ของ lactose กับแป้งข้าวโพด เขาพบว่าถ้ามีแป้งอยู่ด้วย จะทำให้มีการละลายเพิ่มขึ้น⁽²¹⁾
 Levy และ Gumtow พบว่าการเพิ่มแป้งจาก 5% เป็น 20% โดยการผสมแห้งในการเตรียมยา
 เม็ด Salicylic acid จะเพิ่มการละลาย เนื่องจากทำให้ยาเม็ดกระจายตัวได้เร็วขึ้น⁽¹⁷⁾
 Underwood และ Cadwallader พบว่าแป้งมันดีกว่าแป้งข้าวโพดและแป้งข้าวเจ้า ในการ
 เป็นตัวช่วยในการละลายของยาเม็ด Salicylic acid

ถ้ายาที่เป็น hydrophobic การใช้ hydrophilic filler จะมีแนวโน้ม
 ในการเพิ่มการละลาย โดยเฉพาะตัวช่วยนี้จะเป็นตัวช่วยการกระจายตัวด้วย เช่น แป้งจะเป็นตัว

ชายที่ทดสอบ

3.3 ผลของ granulating agents ต่ออัตราการละลาย (The Effect of granulating agent on Dissolution Rate) Jacob และ Plein ได้เปรียบเทียบ gelatin กับ binder ทั่วอื่น เช่น acacia, ethylcellulose, hydroxyethyl cellulose และหาการละลายใน 0.1 N HCl พบว่า gelatin ให้ความการละลายเร็วที่สุด acacia ก็ให้ผลดีในการเป็น binder ส่วน ethylcellulose และ hydroxyethyl cellulose ให้ความการละลายของยาเม็ดไม่ค่อยดี⁽²³⁾ นอกจากนี้ทั้งสองคนยังพบว่าการเพิ่ม gelatin จะทำให้อัตราการละลายลดลง

3.4 ผลของ Disintegrants ต่ออัตราการละลาย (The Effect of Disintegrants on Dissolution Rate) จากการทดลองของ Finholt โดยการใส่ veegum และแบ่งเป็น disintegrants พบว่าแบ่งช่วยให้ความการละลายเร็วขึ้น ส่วน veegum จะคงขัณฑ์ยาไว้ ทำให้ช้าลงเพราะผลลดลง⁽²⁰⁾

3.5 ผลของ lubricants ต่ออัตราการละลาย (The Effect of Lubricants on Dissolution Rate) Finholt พบว่า lubricants มีผลต่อการละลายของยาเม็ด phenobarbital น้อยมาก

Levy และ Guntow พบว่าถ้าใช้แมกนีเซียมสเตียเรต 3.3% จะลดการละลายของยาเม็ด Salicylic acid แต่ถ้าใช้ sodium lauryl sulfate เป็น lubricant จะทำให้การละลายเพิ่มขึ้น⁽¹⁷⁾ เพราะว่าเป็น Surfactant ช่วยให้นำซึมเข้าไปในยาเม็ดได้ดี

3.6 ผลของแรงอัดต่ออัตราการละลายของยาเม็ด (The Effect of Compression Pressure on Dissolution Rate) ได้มีการทดลองพบว่าการละลายของยาเม็ดซัลฟาไคมีนจะลดลงเมื่อเพิ่มแรงอัด โดยใช้ methylcellulose เป็น binder⁽²⁴⁾ Jaminet ได้เตรียมยาเม็ดแอสไพรินจากส่วนผสมของยาซึ่ง เป็นผลดีกับแม่แรงและใช้แรงอัด 400 - 1100 กก./ cm^2 พบว่าการละลายจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากรูปผลึกถูกทำลายลงบางส่วน ทำให้พื้นที่

ผิวของยาเพิ่มขึ้น แต่ค่าใช้จ่ายแรงอัด 1100 - 2600 กก/ซม.² การละลายจะลดลง เนื่องจากเกิดการเกาะกลุ่มของผลึกยา ทำให้พื้นที่ผิวลดลง (20) นอกจากนี้ Finholt ได้สรุปว่าผลของการเพิ่มแรงอัดต่ออัตราการละลายขึ้นอยู่กับแรงอัดที่ใช้ศึกษา และคุณสมบัติของยาและ filler และ binder ที่ใช้

3.7 ผลของขนาดแกรนูลต่ออัตราการละลาย (The Effect of Granule Size on Dissolution Rate) Finholt สรุปว่า ขนาดของแกรนูลอาจมีผลต่ออัตราการละลายเพียงเล็กน้อย ถ้าแกรนูลมีลักษณะอ่อนและกระจายตัวได้ง่าย แต่ถาแกรนูลแข็งและกระจายตัวช้ากว่า การเพิ่มขนาดแกรนูลจะทำให้อัตราการละลายลดลง

ส่วนประกอบของเครื่องมือในการหาการละลายที่สำคัญ มีดังนี้.-

1. ภาชนะที่บรรจุตัวกลางการทำละลาย (Container) อาจเป็น beaker หรือ flask ที่มีก้นกลม
2. เครื่องสำหรับคนตัวกลางการทำละลาย (Stirrer) ใช้จุ่มในภาชนะที่ใส่ตัวกลางการทำละลาย ในปัจจุบัน USP ใช้ basket container ที่มี Screen ขนาด 10 - 40 mesh ซึ่งต่อกับมอเตอร์ที่ควบคุมความเร็ว (รอบ/นาที) ของการคน ส่วนมากใน USP ใช้ 100 รอบ/นาที (20) ความเร็วของเครื่องมือแต่ละเครื่องจะแตกต่างกันออกไป ความเร็วที่ใช้หาความสัมพันธ์ของการทดลองกับภายในร่างกาย จึงต่างกันไปตามเครื่องมือ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อใช้ความเร็วเท่ากันในการหาอัตราการละลาย ของยาตัวเดียวกัน แต่คนละบริษัหรือแต่ละครั้งที่มีผลต่ออัตราการละลายจะไม่เท่ากัน เพราะฉะนั้นใน USP จึงกำหนดความเร็วในการหาอัตราการละลาย ให้มีความผิดพลาดได้ $\pm 5\%$
3. อุณหภูมิของตัวกลางการทำละลาย (Temperature) ต้องควบคุมอุณหภูมิในระหว่างการทดลอง เนื่องจากการละลายขึ้นอยู่กับอุณหภูมิของตัวกลางทำละลาย และเพื่อให้อุณหภูมิเหมือนกับอุณหภูมิปกติของร่างกายคนเรา โดยมากจึงหาการละลายที่ 37°C . และให้มีความแปรปรวนได้ $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. ดังนั้นภาชนะจะต้องแช่อยู่ใน waterbath โดยมี heater-

thermostat สำหรับควบคุมอุณหภูมิ

4. ตัวกลางทำละลาย (Dissolution Medium) จะต้องบรรจุอยู่ในภาชนะเป็นของเหลวที่เหมาะสมสำหรับทำการละลายของยา ในการเลือกตัวกลางทำละลายจะต้องพิจารณาถึงความสามารถในการละลาย (Solubility) ของยา ถ้ายามีการละลายต่ำและจำนวนยาในเม็ดยามีมาก จะต้องใช้ตัวกลางทำละลายปริมาณมาก เพื่อให้การละลายสมบูรณ์ (25)

ในกระเพาะอาหารจะเกิดการกระจายตัวและการละลายขึ้นก่อน (ยกเว้นยาเม็ดชนิดที่ต้องการให้ละลายในลำไส้) เพราะฉะนั้นจึงควรเลือก gastric fluid หรืออาจใช้ 0.1 M HCl (1.9 กรัม/ลิตร) แทนได้ เพราะมี pH ใกล้เคียงกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร คือ pH ประมาณ 1 (25)

วิธีการทำการละลาย มีอยู่หลายวิธี ซึ่ง Swarbrick ได้สรุปไว้ดังนี้.-(26)

1. โดยอาศัยแรงเฉยจากภายนอก ช่วยในการละลาย (forced convection model)
2. โดยไม่ต้องอาศัยแรงเฉยจากภายนอก และยาจะค่อย ๆ ละลายออกมา (Natural convection model) วิธีนี้ใช้กันน้อย

การละลายโดยอาศัยแรงเฉยจากภายนอกมีอยู่หลายวิธี คือ

1. Beaker - Stirrer หรือ Beaker method Nelson เป็นคนแรกที่ใช้วิธีนี้ โดยใช้ beaker บรรจุตัวกลางทำละลาย และใช้ stirrer คนให้ยาละลาย
2. Rotating Bottle method ใช้ขวดบรรจุตัวกลางทำละลาย และให้หมุนอยู่ใน water bath ที่ 37° ซ. ในปี ค.ศ. 1967 วิธีนี้ได้เข้า official อยู่ใน NF XII (2 nd. Supplement) ในการหา time - release ของยาเม็ดและแคปซูล เพื่อตรวจหา uniformity ของยา ไม่เกี่ยวกับการหาความสัมพันธ์ของการละลายภายในร่างกาย และจากการทดลอง

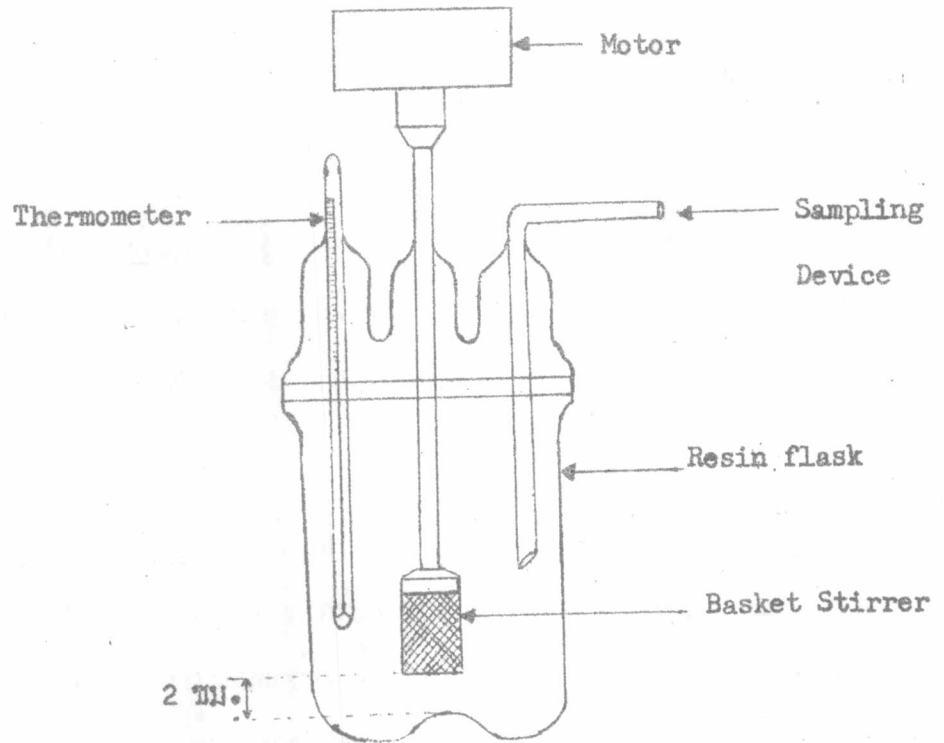
3. Rotating Flask Apparatus Gibaldi และ Weintraub โดย
ใช้ flask ทรงกลมบรรจุตัวกลางทำละลาย และให้หมุนอยู่ใน water bath ที่ 37° C. (28)

4. Rotating Basket method Scarl และ Pernarowski โดยนำ
วิธีมาใช้เป็นคนแรก โดยเอายาเม็ดใส่ใน basket ที่มีตะแกรงขนาด 10 mesh โดยแขวน
อยู่ใต้ใบพัด 3 ใบ และ stirrer ขนาด 5 ซม. ซึ่งทั้งหมดจมอยู่ในน้ำที่ 37° C. และหมุน
ด้วยความเร็ว 100 รอบ/นาที วิธีนี้ได้ official ใน NF XIII, XIV เพื่อทำการละ
ลายของยาเม็ดและแคปซูล ใน USP XVIII และ USP XIX ก็ใช้วิธีนี้ในการทำการละลาย
ของยาเม็ดและแคปซูล

5. Continuous Flow Dissolution Apparatus ซึ่งคล้ายกับ USP
Apparatus แต่สามารถถ่าย gastric fluid ออกและใส่ Intestinal fluid เข้าไป
แทนได้ คือเปลี่ยนจาก pH 1.2 เป็น 7.5 ได้ (25)

ส่วนประกอบของเครื่องมือทำการละลายของ USP ดังรูปที่ 1.

1. Water bath ขนาดที่เหมาะสม สำหรับบรรจุน้ำที่ควบคุมอุณหภูมิให้คงที่ที่ 37° C.
2. ภาชนะบรรจุน้ำ 1000 มล. พร้อมฝา ทำด้วยแก้วสามารถเคลื่อนย้ายได้เป็นรูป
ทรงกระบอกสูง 16 ซม. มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 ซม. ข้างบนเป็นฝาปิดสนิทมี 4 ช่อง เป็นชายยื่น
มา 3 ช่อง
 - 2.1 ช่องกลาง เพื่อให้แกนของมอเตอร์โผล่ลงไป
 - 2.2 ช่องข้างนอก สำหรับใส่เทอร์โมมิเตอร์
 - 2.3 ช่องสำหรับคูตตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์
 - 2.4 ช่องสำหรับเติมตัวกลางทำละลาย
3. มอเตอร์ ซึ่งปรับความเร็วของ basket ได้ โดยมอเตอร์จะติดอยู่กับ
เครื่องปรับความเร็ว ให้มีอัตราอยู่ระหว่าง 25 - 150 รอบ/นาที $\pm 5\%$ ซึ่งมอเตอร์นี้จะแขวน



รูปที่ 1. เครื่องมือสำหรับหาค่าการละลายของ USP (25)
(Dissolution Apparation)

อยู่เหนือภาชนะ และสามารถที่จะเลื่อนขึ้นหรือลง ได้ตามตำแหน่งที่ต้องการ

แกน (shaft) มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 6 มม. ยาว 30 ซม. และหมุนตามความเร็วของมอเตอร์ เพื่อให้ basket หมุนอย่างสม่ำเสมอ

4. Basket มี 2 ส่วน ส่วนบนมีฝาปิดต่อกับแกนซึ่งเป็น stainless-steel ตัว basket เป็นตะแกรงลวดขนาด 40 mesh ทรงกระบอกสูง 3.66 ซม. และมีเส้นผ่าศูนย์กลาง 2.5 ซม. basket ปกติจะจุ่มอยู่ในภาชนะห่างจากกัน 2 ± 0.2 ซม.

มาตรฐานการละลายตามกำหนดใน USP XIX หากการละลายของยาเม็ด 6 เม็ด ซึ่งจะต้องละลายภายในเวลาที่กำหนดใน monograph จึงจะเข้าตามมาตรฐาน ถ้ามี 1 หรือ 2 เม็ด ไม่ละลายตามเวลาที่กำหนด ต้องทำการละลายอีก 6 เม็ด เพราะฉะนั้น ใน 12 เม็ด ต้องมี 10 เม็ดที่ละลายตามเวลาที่กำหนด (7)

ประโยชน์ที่ได้จากการทำการละลาย ดร. ฮาร์โลด (Dr. Harold) ได้กล่าวว่า "การหาเวลาในการละลาย เพื่อที่จะให้แน่ใจว่าการเตรียมยาเม็ดสามารถที่จะให้ระดับยาในร่างกายมีผลในทางรักษา และยังเป็น การหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากการ ทดลองของการละลายกับชีว-อนุเคราะห์ในร่างกาย (25) การ ทดลองทำการละลาย เพราะว่าค่าที่ได้จากการ ทดลองของยาตัวเดียวกันแต่ต่างบริษัทกัน จะให้ระดับยาในพลาสมาต่างกัน ซึ่งจะช่วยในการตั้งตำรับยาให้ใช้ได้โดยดี และสำคัญกว่าการหาการ กระจายตัว

ส่วน ดร. แคปแลน (Dr. Kaplan) กล่าวว่า "อัตราการละลายไม่จำเป็นจะต้องมีผลสะท้อนถึงการ ดูซึมในร่างกาย เพราะอัตราการละลายมักจะเป็นค่าที่สัมพันธ์กัน ซึ่งการหาการละลายควรจะทำเป็นยาเฉพาะตัว เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการ ละลายของยาจากการ ทดลอง และภายในร่างกาย" (29)

ความแข็งของยาเม็ด

ความแข็งของยาเม็ด (Tablet Hardness) ในหนังสือ BP, BPC, USP และ NF ไม่ได้กำหนดเป็นมาตรฐานในการควบคุมการผลิต แต่ในการหาความแข็งของยาเม็ดเป็นคุณสมบัติอย่างหนึ่งในอุตสาหกรรมการผลิตยาเม็ด ควรจะควบคุมอยู่ด้วย เพื่อป้องกันไม่ไหยาเม็ดที่ผลิตมีการกระเทาะ แตก หรือหักโค่งายในระหว่างการขนส่ง หรือระหว่างที่เก็บยาไว้ เพราะถ้ายาเม็ดมีความแข็งน้อยหรืออ่อนเกินไปจะทำให้ยาเปราะแตกหักง่าย แต่ถ้ายาเม็ดมีความแข็งมากเกินไปและเป็นยาที่ Tong เคี้ยว จะเคี้ยวไต่ยาก และการละลายหรือการกระจายตัวจะช้าไปด้วย (30)

การหาความแข็ง จะใช้เครื่องมือวัดเป็นแรงที่สามารถทำให้ยาเม็ดแตกได้ ลักษณะเครื่องมือมักจะเป็น coil spring และวัดเบ็ดคยาตามแนวเส้นผ่าศูนย์กลาง แรงอัดที่ทำให้ยาเม็ดแตก จะวัดเป็นกิโลกรัม ตามปกติแล้วถือว่า 4 กก. เป็นความแข็งที่ต่ำที่สุด

การควบคุมความแข็งของยาเม็ด ทำได้โดยการปรับแรงอัดของ เครื่องตอกยาเม็ด

ชีวอนุเคราะห์

ชีวอนุเคราะห์ (Bioavailability) หรือจำนวนยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม หมายถึง การวัดจำนวนยาที่ตัวรับยานั้น ๆ สามารถจะทำให้มียาในจำนวนที่วัดได้ในร่างกาย (31)

การหาข้อมูลของการดูดซึมจากยาที่ให้โดยการรับประทาน

ตามปกติเรามักจะให้ยาโดยการฉีด หรือรับประทาน ถ้ายาละลายได้ดีใน pH ของร่างกาย เราอาจให้เป็นยาเม็ดและชีวอนุเคราะห์โดยทั่วไปจะวัดระดับยาในเลือด และ/หรือการขับถ่ายของยาทางปัสสาวะหลังจากการให้ยาโดยการฉีดหรือรับประทาน แต่มีส่วประกอบบางอย่างที่มีผลต่อการดูดซึม และมีผลต่อชีวอนุเคราะห์ของยาที่ให้ทางปาก เช่น การคงตัวของยา การเสื่อมสภาพของยา และการขนส่งหรือการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย เช่น การละลายเราต้องพิจารณาออกจากรายนี้ยังต้องพิจารณาถึง อัตราความเร็วของการเคลื่อนย้ายในการดูดซึม การกระจายตัวของยา

การเผาผลาญและการขับถ่ายของยาในร่างกาย สิ่งเหล่านี้เราเรียกว่า Pharmacokinetics

Pharmacokinetics มีมาตรฐานเบื้องต้นที่ได้จากการศึกษา โดยการให้ยาทางเส้นเลือด เพราะยาจะเข้าสู่กระแสโลหิตโดยตรง ทำให้ได้ค่าต่าง ๆ ซึ่งเป็นพื้นฐานในการศึกษาถึงชีวอนุเคราะห์ของยา และเรานำข้อมูลของระดับยาในเลือด เช่น หรือพลาสมา และยาที่ถูกขับถ่ายมาเขียนกราฟบน log scale กับเวลา จะได้เส้นตรงเป็น first-order kinetics

รูปแบบของข้อมูลของการดูดซึม (Typical Absorption Data) การหาชีวอนุเคราะห์ โดยการเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของยาที่ให้ทางเส้นเลือดหรือทางปาก

จากรูปที่ 2. แสดงการดูดซึมและชีวอนุเคราะห์ของยาที่ให้ทางปากและทางเส้นเลือด สำหรับยาตัวเดียวกัน ถ้าเส้นหนึ่งเกิดการเบี่ยงเบน แสดงว่าอัตราการขับถ่ายของยาลดลง หรือระดับยาจะคงอยู่ในเส้นเลือดได้มากขึ้น

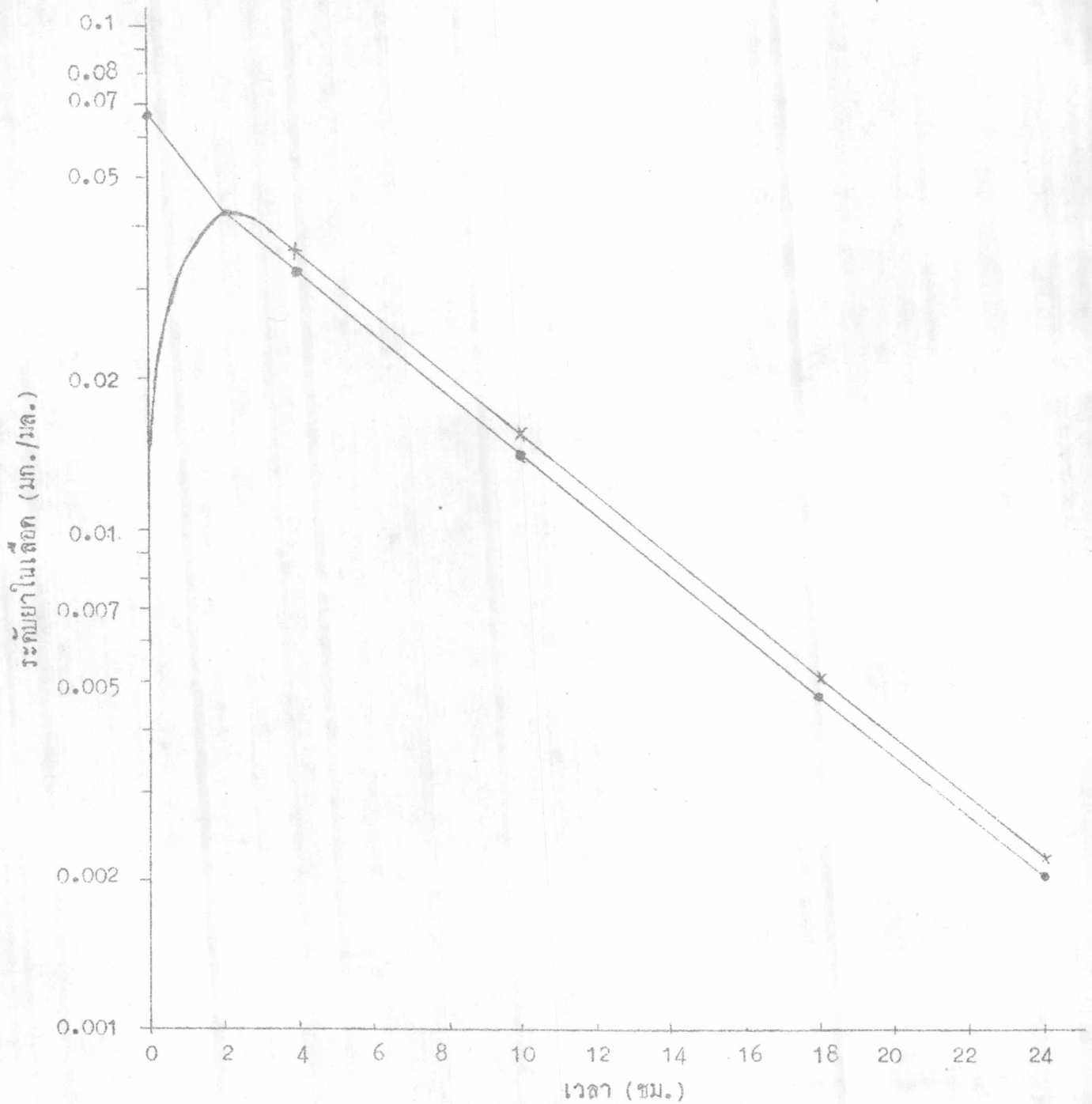
นอกจากนี้ ยาที่มีอัตราการดูดซึมต่างกัน ตัวที่มีอัตราการดูดซึมช้า จะให้จุดยอดของการดูดซึมต่ำกว่า และช้ากว่าตัวที่มีการดูดซึมเร็ว ดังในรูปที่ 3

ปัจจัยทางสรีรวิทยา (Physiological factors) ที่มีผลต่อการดูดซึมของยา

1. พื้นที่ผิวของการดูดซึมในทางเดินอาหาร (Area of Gastrointestinal Membrane) เช่นในลำไส้เล็ก การดูดซึมของยาจะมีมากกว่าในกระเพาะอาหาร เนื่องจากมีพื้นที่ผิวมาก นอกจากยาที่ถูกดูดซึมได้ก็ในกระเพาะอาหาร เช่น พวดยาที่เป็นกรดอ่อน

2. pH ของน้ำย่อยในทางเดินอาหาร (pH of Fluids in the Gastrointestinal Tract) ซึ่งมีความสำคัญต่ออัตราการดูดซึมของยา ปกติในกระเพาะอาหารมี pH 1-3 ลำไส้มี pH 5-8 ลำไส้ใหญ่มี pH 8 ซึ่ง pH ในกระเพาะอาหารสามารถเปลี่ยนแปลงได้

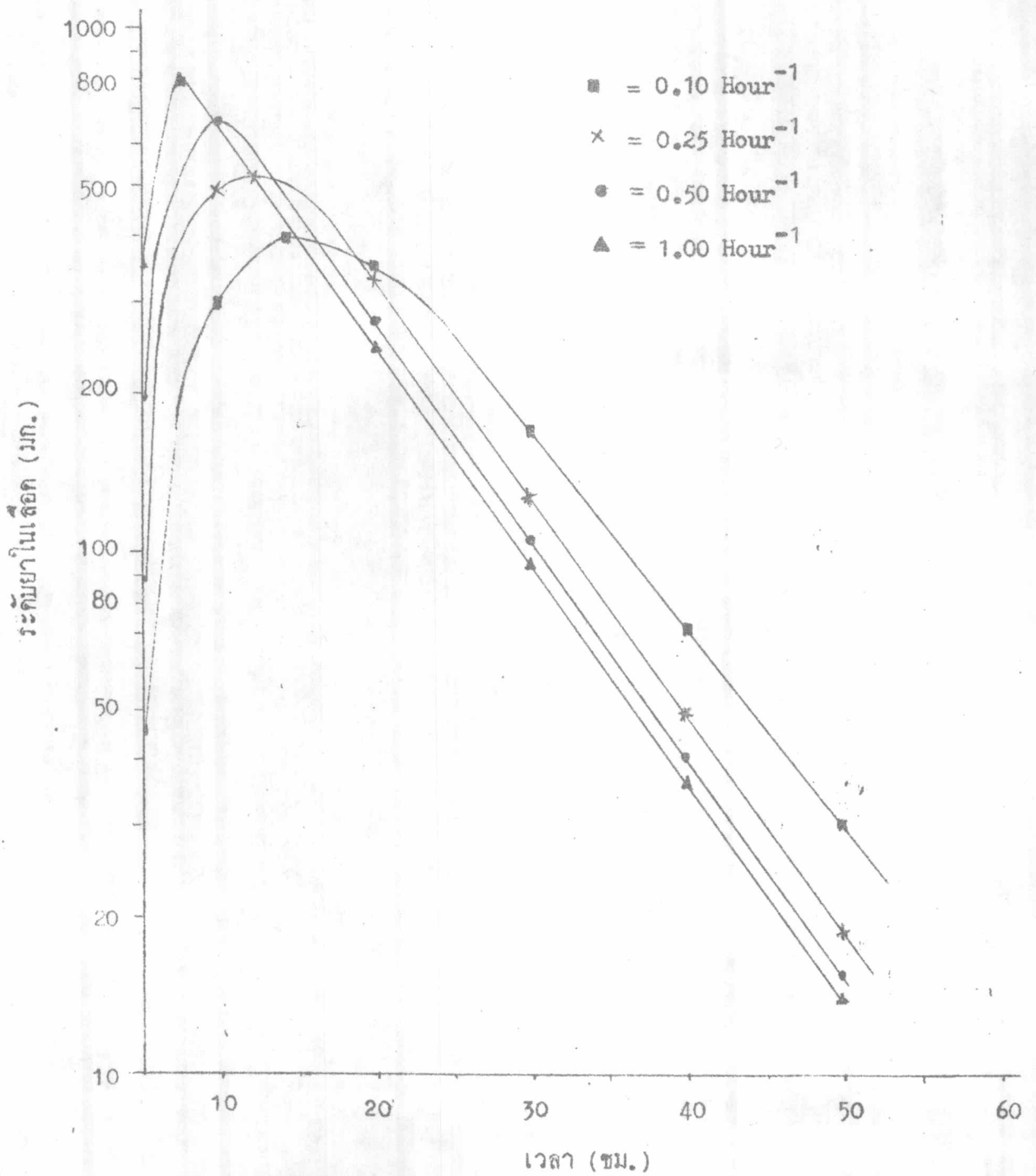
2.1) เมื่อออกอาหาร มี pH 1.2 - 1.8



รูปที่ 2. กราฟแสดงระดับยาในเลือด หลังจากให้ยาทางเส้นเลือดและทางปาก (44)

● = ยาที่ให้ทางเส้นเลือดเป็น pure drug

× = ยาที่ให้ทางปากเป็น pure drug



รูปที่ 3. กราฟแสดงค่าคงที่ของอัตราการดูดซึม (44)

- 2.2) ไม้ออกอาหาร มี pH 3 หรือมากกว่า
- 2.3) เป็นแอลในกระเพาะอาหาร pH จะลดลง เนื่องจากน้ำย่อยออกมาก
- 2.4) ผลของยาต่อ pH เช่นทำให้จำนวนน้ำย่อยเพิ่มขึ้น หรือยาไปทำให้น้ำย่อยมี pH สูงขึ้น โดยการ neutralize เช่น แอสไพริน ซาลิไซลาไมค์ จะไปทำให้น้ำย่อยในกระเพาะอาหารลดลง

ตามปกติพวดยาจะแบ่ง เป็นกรด ค่อนข้างอ่อน ซึ่งจะอยู่ในรูปของการแตกตัวและไม่แตกตัว (dissociated and undissociated) เมื่ออยู่ในน้ำ และลำดับ (degree) ของการแตกตัวขึ้นอยู่กับ pH ของตัวกลาง และค่าคงที่ของการแตกตัว (Dissociation constant) ของยา เนื่องจากยาที่อยู่ในลักษณะไม่แตกตัว (undissociated หรือ unionized form) ละลายได้ดีใน lipid ยาจะถูกดูดซึมได้เร็ว ดังนั้นอัตราการดูดซึมในทางเดินอาหาร ของยาที่เป็นกรด ค่อนข้างอ่อน จึงสัมพันธ์กับส่วนของยาที่อยู่ในลักษณะที่ไม่แตกตัว

ที่กระเพาะอาหารมี pH ต่ำ ยาที่เป็นกรด ค่อนข้างอ่อน pK_a 2.5 จะอยู่ในลักษณะที่ไม่แตกตัว และสามารถถูกดูดซึมได้โดย ส่วนยาที่เป็นค่างอ่อนจะมีการแตกตัวในกระเพาะอาหาร จึงมีการดูดซึมน้อย ยกเว้นยาบางตัวที่เป็นค่างอ่อน แต่ไม่แตกตัวและถูกดูดซึมในกระเพาะอาหารได้

pH ของลำไส้เป็นกรดน้อยกว่าในกระเพาะอาหาร pH 6.5 เพราะฉะนั้นยาที่เป็นค่างอ่อน จะถูกดูดซึมได้ดีกว่ายาที่เป็นกรด ค่อนข้างอ่อน เพราะว่ายาส่วนใหญ่อยู่ในลักษณะที่ไม่แตกตัว สำหรับยาที่มี pK_a มากกว่า 3 การดูดซึมจะค่อนข้างเร็ว เช่น Salicylic acid มี pK_a ประมาณ 3 จะแตกตัวได้เกือบหมดในลำไส้ แต่ยาก็สามารถถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้ เนื่องจากมีการจับของ H^+ ที่จุดที่มีการดูดซึม ทำให้มี pH ต่ำลง ดังนั้น Salicylic acid ซึ่งเป็นกรด ค่อนข้างอ่อน จึงถูกดูดซึมได้เร็ว เพราะอยู่ในลักษณะที่ไม่แตกตัวที่จุดที่มีการดูดซึม (site of absorption)

ตารางที่ 1. แสดงการดูดซึมของกรดอ่อนและด่างอ่อนจากกระเพาะอาหาร ของหนูที่ pH 8 และ (32)

กรด	pK _a	% ยาที่ถูกดูดซึมใน 1 ชม. ที่ pH				% ยาที่ถูกดูดซึมใน 1 ชม. ที่ pH 8
		1	4	5	7	
Salicylic acid	3.0	61	64	35	30	13
Acetylsalicylic acid (aspirin)	3.5	35	41	27	-	-

ในลำไส้ pK_a ที่ต่ำที่สุดประมาณ 3 ยังสามารถถูกดูดซึมได้เร็ว เช่น กรดอ่อน แต่หา pK_a สูงกว่า 3 ในลำไส้จะไม่มีการดูดซึมเลย

3. ภาวะที่กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying) จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาตร ของของเหลวในกระเพาะอาหาร และมีความสำคัญต่อการดูดซึมของยา

ส่วนประกอบที่มีผลต่อภาวะกระเพาะอาหารว่าง

3.1) ปริมาตรของอาหาร ปริมาตรของอาหารมากขึ้น อัตราการกระเพาะอาหารว่างจะลดลง

3.2) อุณหภูมิของอาหาร อาหาร เย็นจะเพิ่มอัตราการกระเพาะอาหารว่าง ส่วนอาหาร ร้อนจะลดอัตราการกระเพาะอาหารว่าง

3.3) ส่วนประกอบและความหนืดของอาหาร เช่นอาหารที่เป็นไขมันจะไปลดการหลั่งของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ความหนืดของอาหารหรือน้ำ จะลดอัตราการกระเพาะอาหารว่าง (33)

3.4) ความเป็นกรดของลำไส้เล็กส่วน duodenum ถ้าในลำไส้เล็กมีกรด

เพิ่มขึ้น จะทำให้เยื่อลำไส้ถูกระคายเคือง ทำให้กระเพาะส่วน pylorus หดตัว ทำให้อัตรา
กระเพาะอาหาร วางช้าลง

3.5) ทาทางของผูถูกทดลอง ถานอนตะแคงซ้าย อัตรากระเพาะอาหารวาง
จะลดลง เพราะส่วนโค้งของกระเพาะอาหารจะสูงขึ้น

3.6) อารมณ์ของผูถูกทดลอง จะมีผลต่อการเคลื่อนไหวและการหลั่งน้ำย่อย

3.7) ผลของยา เช่น ยาแอสไพริน จะลดอัตรากระเพาะอาหารวาง

4. การเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก จะช่วยให้ยาละลายเร็วและสัมผัสกับผนังลำไส้ทำ
ใหยาถูกดูดซึมได้เร็ว แต่ถาการเคลื่อนไหวของลำไส้มากเกินไป จะทำให้ชีวิตอนุเคราะห์ของยาลดลง
เนื่องจากยาจะอยู่ที่จุดที่ทำการดูดซึมไม่นานเพียงพอ

5. ปฏิกริยาระหว่างยากับส่วนประกอบในทางเดินอาหาร อาจทำให้ยาเสื่อมสภาพ
หรือเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

ผลของอาหารต่อการดูดซึมของยา Bates และ Gibaldi ได้สรุปไว้ดังนี้: (32)

ถ้ามีอาหารในกระเพาะอาหารจะลดอัตรากระเพาะอาหารวาง ทำให้การดูดซึมช้าลง
โดยลด biological fluid ทำให้การละลายลดลง และอาหารอาจจะไปจับกับบางส่วนของ
ยา ทำให้ชีวิตอนุเคราะห์ของยาลดลงได้

นอกจากนี้อาหารบางชนิดที่มีโปรตีนมากอาจจะมีเพิ่มระดับยาในเซรัม เช่น พวกยาปฏิชีวนะ
ได้มีรายงานว่า ถ้าอดอาหาร เป็นเวลานาน จะทำให้อารมณ์เครียด ทำให้ลดการหมุน
เวียนของโลหิตในลำไส้ ทำให้การดูดซึมของยาน้อย พบว่า Salicylic acid จะถูกดูดซึม
ในลำไส้ลดลง ถ้าอดอาหารมากกว่า 20 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในร่างกายและการแสดงฤทธิ์ของยาบางชนิด

Pharmacokinetics ของฤทธิ์ยา มีความสัมพันธ์กับขนาดยา เวลา และผลทาง

เภสัชวิทยา

การขจัดยาของยาลายตัวจะเป็น first-order kinetics

$$\log A = \log A_0 - \frac{Kt}{2.3}$$

A = จำนวนยาในร่างกายที่เวลา t

A₀ = จำนวนยาทั้งหมดที่เวลา = 0

หาได้จากกราฟระหว่าง log A และเวลา

K = elimination first-order rate constant

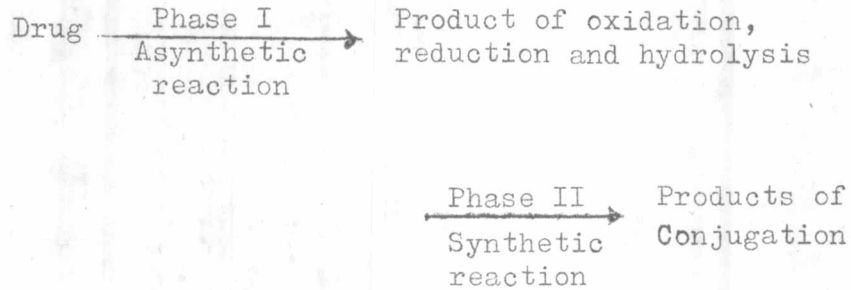
ในการหาระดับยาหรือระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา ตัวสำคัญคือการหาการขจัดของยาและการหาการเผาผลาญ (metabolism) ของยา (31)

การขจัดยาของยา (Drug Elimination)

ทางเดินของการขจัดยาของยา (Route of Drug Elimination) หลังจากจับประตหายา ยาจะถูกขนส่งผ่าน membrane ไปรวมตัวกันที่ส่วนประกอบของเนื้อเยื่อ และ fluid ต่าง ๆ ในร่างกาย และถูกเผาผลาญ (metabolized) โดยเอนไซม์ แล้วจึงถูกขจัดออกมาโดยทางปอด ผิวหนัง น้ำลาย และไต ยาที่ถูกขจัดออกมามีอยู่ในลักษณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง และยาที่ถูกเผาผลาญแล้ว (31)

การเผาผลาญของยา (Drug Metabolism) ในทางเคมี ปฏิกิริยาในการเผาผลาญของยาโดยมากจะเป็น oxidation, reduction, hydrolysis และ synthesis หรือ conjugate โดย conjugate กับ glucuronic acid, amino acid และ sulfate ก่อนการขจัดเป็นต้น (31) ตามปกติในร่างกายยาจะถูกขจัดออกเป็นสองส่วนที่ซับซ้อน ซึ่งประกอบด้วยยาที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง และยาที่เกิดจากการเผาผลาญ

Williams ได้แบ่งการเผาผลาญของยาออกเป็น 2 ทางตามปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น



ถ้าสูตรทางเคมีของยาไม่มีกลุ่ม อะมิโน ไฮดรอกซิลหรือคาร์บอกซิล จะเกิดการเผาผลาญทาง Phase II แต่ตามีกลุ่มต่างๆ ดังกล่าวจะเกิดการเผาผลาญทาง Phase I (31)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเผาผลาญและการโต้ตอบของยา

1. Species (พันธุ์) ในคนที่มี species ต่างกัน ซึ่งเคมีในร่างกายจะต่างกันทำให้ผลโต้ตอบของยาต่างกัน
2. กรรมพันธุ์และความแตกต่างในวงศ์ตระกูล (Strain Differences) จะมีส่วนสัมพันธ์กับการเผาผลาญของยา และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ เช่นการขาดเอนไซม์ตามกรรมพันธุ์
3. อายุ (Ages) เป็นที่ยอมรับกันว่าเด็กเกิดใหม่หรือเด็กเล็ก ไม่ว่าจะ เป็นพันธุ์อะไร จะเกิดการพิษหรือผลทางการรักษาได้ง่ายกว่าผู้ใหญ่ในพันธุ์เดียวกัน Done กล่าว ว่า ความสามารถในการเผาผลาญของยาโดยการ hydroxylation, reduction, hydrolysis และ conjugation ในเด็กยังไม่เพียงพอ ดังนั้นในเด็กจึงต้องให้ยาน้อยกว่าในผู้ใหญ่ เพื่อป้องกันพิษของยาที่อาจเกิดขึ้น (34)
4. เพศ (Sex) การโต้ตอบและการเผาผลาญของยาจะแตกต่างกันในระหว่างเพศ พบว่าอัตราการเผาผลาญในผู้ชายมักจะสูงกว่าผู้หญิง เช่น Fenfluramine ซึ่งมีฤทธิ์เป็นยานอนหลับอย่างอ่อน จะทำให้ในผู้หญิงมีฤทธิ์เด่นเร็วกว่าในผู้ชาย (35)
5. การให้อาหาร สภาวะของฮอร์โมนในร่างกายและสภาวะที่เป็นโรค
 - 5.1) การให้อาหาร (Nutrition) การอดอาหารในหนูตัวผู้ 48 ชม.

จะเพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา hexobarbital โดยการลดการเผาผลาญของยาและการเผาผลาญของยาจะกลับเข้าสู่ระดับควบคุมก่อนเมื่อให้อาหาร (36)

5.2 สภาวะของฮอร์โมน สอร์โมนบางชนิดจะไปลดการเผาผลาญของยาบางตัวในหนูตัวผู้ (แต่ในหนูตัวเมียไม่มี) เช่น Adrenolactomy ในหนูตัวผู้จะไปลดการเผาผลาญของ hexobarbital ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นาน (31)

5.3 สภาวะการเป็นโรค Wilson พบว่าสัตว์ที่เป็นโรคเนื้องอก จะทำให้การออกฤทธิ์ของยาเปลี่ยนแปลงไป และไปลดการเผาผลาญของยา ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นาน (37)

6. ความเครียด (Stress) ทำให้ยาออกฤทธิ์ในระยะเวลาสั้นลง แต่ยาที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับการขับถ่ายทางปัสสาวะมากกว่าการเผาผลาญ จะไม่ค่อยมีผลจากความเครียด เช่น phenobarbital (31)

7. อุณหภูมิ (Temperature) อุณหภูมิในร่างกายจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

8. สภาพความเป็นอยู่ (Housing condition) Ferguson พบว่าสภาพความเป็นอยู่เปลี่ยนแปลงไป การออกฤทธิ์ของยาจะเปลี่ยนแปลงไป เช่น หนูที่ให้ hexobarbital ฉานอนบนรังข้าวโพด แล้วย้ายไปนอนบนเคาะไม้ซีดาร์ (Cedar) เวลาในการนอนจะลดลงจาก 31.2 เป็น 16.1 นาที (38)

ดังนั้นการเคลื่อนย้ายของยาในร่างกาย จึงมีความสำคัญในการหาระยะเวลาของการออกฤทธิ์ยา ผลของยาจะขึ้นกับระดับยาในพลาสมา โดยอัตราการเพิ่มของยาจะขึ้นกับการเผาผลาญ (metabolism) ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการหา kinetics ของการเคลื่อนย้ายของยา



การพิจารณาสภาพทางสรีรวิทยา
(Physiological Consideration)

ตามปกติแอสไพรินถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร เนื่องจากเป็นกรดอ่อน ในกระเพาะอาหาร แอสไพรินจะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว (unionized) ซึ่งถูกดูดซึมได้เร็ว แต่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหาร (39, 40) เนื่องจากอยู่ในสภาพที่เป็นอนุภาคของแอสไพรินเกาะอยู่ตามผนังของกระเพาะอาหาร ดังนั้นการดูดซึมในขั้นต้น (Initial absorption) จะเกิดขึ้นที่ผนังของกระเพาะอาหาร (41) แต่การดูดซึมส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นที่ส่วนต้นของลำไส้เล็ก (42) เนื่องจากมีพื้นที่ผิวมาก เมื่อเทียบกับกระเพาะอาหารในลำไส้มี pH เป็นด่าง ทำให้การละลายเกิดมากกว่าในกระเพาะอาหาร (43) เพราะฉะนั้น อัตราการละลายในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กจะต่างกัน หลังจากการดูดซึมแอสไพรินจะให้ระดับยาในเลือดสูงสุด (peak blood level) ภายใน 2 ชั่วโมง (40) ด้วยเหตุนี้ การดูดซึมขั้นต้นของแอสไพรินจะเกิดในกระเพาะอาหาร ดังนั้นอัตราการดูดซึมจึงเป็นสัดส่วนกับการละลายของแอสไพรินในกระเพาะอาหาร หรืออัตราการละลายในกระเพาะอาหารจะมีผลต่ออัตราการดูดซึมขั้นต้น และเนื่องจากสภาวะในกระเพาะไม่ค่อยคงที่สำหรับการละลาย จึงมีผลทำให้การละลายของแอสไพรินของบริษัทต่าง ๆ ต่างกันได้

สำหรับในลำไส้เล็กการละลายเกิดขึ้นเร็วมาก เพราะฉะนั้นยาเม็ดแอสไพรินของแต่ละบริษัท จะมีการละลายแตกต่างกันได้ และการละลายยังขึ้นกับการกระจายตัวของยาคด้วย

การขับถ่ายของซาลิไซเลตในปัสสาวะหลังจากรับประทานยาแอสไพริน พบว่าความแตกต่างในระดับของซาลิไซเลตขึ้นกับขบวนการดูดซึมขั้นต้นต่างกัน ซึ่งเกี่ยวข้องกับ ความแตกต่างของอัตราการละลายของยาแต่ละบริษัทและการกระจายตัว และความแตกต่างของระดับซาลิไซเลตจะค่อย ๆ หายไป หลังจากขบวนการดูดซึมขั้นต้นผ่านไป พบว่าระดับของซาลิไซเลตในพลาสมาจะแตกต่างกันใน 20 หรือ 30 นาทีแรกหลังจากรับประทานยา และความแตกต่างจะค่อย ๆ หายไปในที่สุด

Pharmacokinetics ของการขับถ่ายซาลิไซเลต (Salicylate) ในคน

Pharmacokinetics อาจกล่าวได้ว่า เป็นการอธิบายทางคณิตศาสตร์ เกี่ยวกับ ปริมาณยา และการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย การวิเคราะห์หาหาที่ถูกรับถ่าย และการเปลี่ยนแปลงของระดับยาเมื่อให้ยาหลาย ๆ ครั้ง (44)

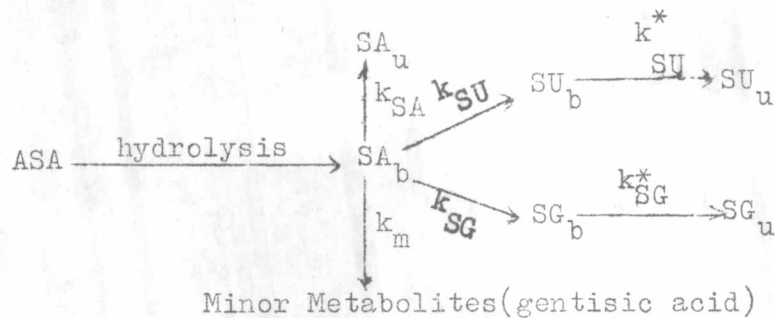
ยาพวกซาลิไซเลต สามารถทำให้เกิดอาการพิษได้ เนื่องจากเกิดการสะสมของยาในร่างกาย อันเกี่ยวเนื่องจากอัตราการขับถ่ายของยาน้อยกว่าการให้ยา จากรายงานพบว่า half-life ของการขับถ่ายซาลิไซเลตจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับประทาน หรืออาจกล่าวได้ว่าเปอร์เซ็นต์ของยาที่ถูกรับถ่ายจะลดลง เมื่อเพิ่มขนาดยาที่ได้รับประทาน (45)

ตามปกติ ซาลิไซเลตจะถูกขับออกมาใน Secretion ของร่างกาย เช่นน้ำนม น้ำดี เป็นต้น แต่จะไม่ถูกขับเข้าไปในกระเพาะและทางอุจจาระ และยาจะกระจายไปทั่วเนื้อเยื่อในร่างกาย สำหรับแอสไพริน ประมาณครึ่งหนึ่งของยาจะถูก hydrolyzed โดยเอนไซม์เอสเตอเรส (esterase) ในทางเดินอาหารภายใน 30 นาที หลังจากรับประทานยา และการ hydrolysis จะเกิดสมบูรณ์ภายใน 3 ชั่วโมง (40) โดยแอสไพรินจะถูก hydrolyzed เป็น Salicylic acid (46) แต่ส่วนใหญ่จะเกิด hydrolyzed ใน duodenum (47) และซาลิไซเลตจะถูกขับออกมาในรูปของ Salicylic acid, Salicyluric acid (โดย conjugate กับ glycine) และ Salicyl ester กับ ether glucuronide (โดย conjugate กับ glucuronic acid) (45) และพบว่า pH ของปัสสาวะจะไม่เปลี่ยนแปลงตามขนาดยาที่ได้รับ นอกจากนั้นพบว่า การขับถ่ายของ Salicyluric acid จะลดลง เมื่อเพิ่มขนาดยา (45) ส่วนการขับถ่ายของซาลิไซเลตจะไม่เป็น first - order kinetics จนกระทั่งจำนวนยาในร่างกายจะลดลงเหลือ 400 มิลลิกรัมของแอสไพริน

Sollmann กล่าวว่า พวกซาลิไซเลตจะเริ่มถูกขับถ่ายออกมาหลังจากรับประทานยา 1/2 ชั่วโมง และยาทั้งหมดจะถูกขับถ่ายออกมาใน 24 ชั่วโมง (48) ส่วน gentisic acid

เป็นสารที่เกิดจากการเผาผลาญโดยการ oxidation ของ Salicylic acid ซึ่งเกิดขึ้นเพียง 8% ของซาลิไซเลตเท่านั้น และประมาณ 90% จะถูกขับถ่ายโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง (48)

Kinetic Model สำหรับการขับถ่ายของซาลิไซเลต (Salicylate)



และการขับถ่ายโดยทางอื่นด้วย

ASA = แอสไพริน

b = ยาในร่างกาย

u = ยาในปัสสาวะ

SA = Salicylic acid

SU = Salicyluric acid

SG = Salicyl glucuronides

k = first-order rate constant สำหรับอัตราจำกัด (rate limiting process)

k* = first-order rate constant สำหรับขบวนการที่ไม่ใช่อัตราจำกัด มีค่ามากกว่า k ($k_{SU} < k^*_{SU}$ และ $k_{SG} < k^*_{SG}$)

เมื่อให้รับประทานแอสไพริน ค่า k ของ first order จะเป็นดังนี้

$$k = k_{SA} + k_{SU} + k_{SG}$$

เนื่องจากแอสไพรินถูก hydrolysed ให้ Salicylic acid เร็วมาก (60) เมื่อเปรียบเทียบกับ การ ซับถายของ Salicylic acid ดังนั้นจึงไม่นำค่า constant มา เกี่ยวของ (45)

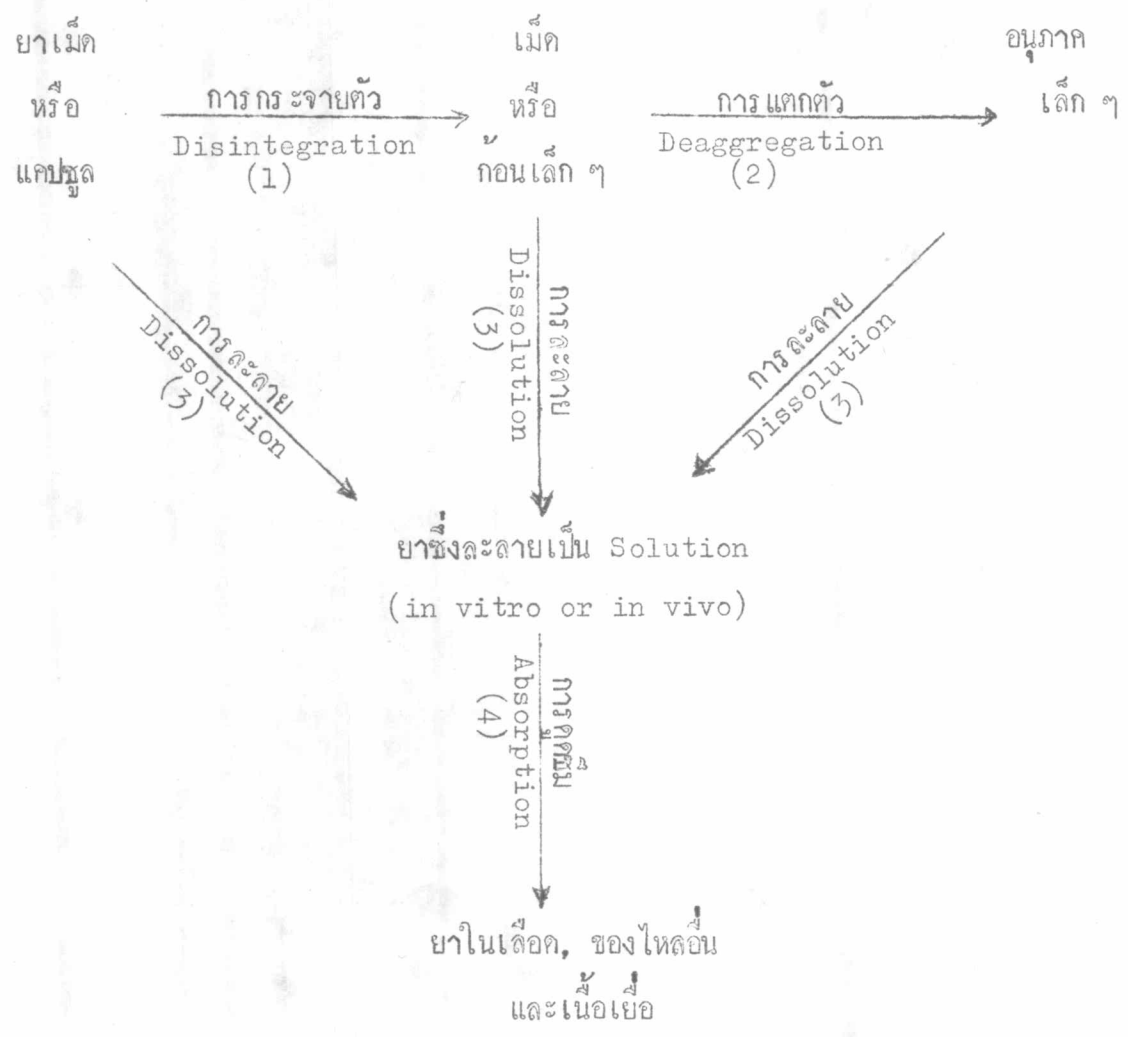
ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและอัตราการ ซับถาย Cumming และ Martin ได้สรุปว่า ใน 7.5 ชั่วโมง เมื่อให้แอสไพรินขนาด 160, 240 และ 320 มก. เปอร์เซ็นต์ยาที่ถูกซับถาย จะเท่ากัน คือ 70 - 71 % แต่เมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 640 และ 970 มก. เปอร์เซ็นต์การ ซับถาย จะลดลง (49)

ความสัมพันธ์ระหว่างการกระจายตัว การละลาย และชีวอนุเคราะห์

ตามปกติประสิทธิภาพในการรักษาของยาเม็ด หรือรูปแบบของยาเตรียมชนิดอื่นขึ้นอยู่กับ ปัจจัย 2 ประการ คือ จำนวนยาที่อยู่ในยาเตรียมและจำนวนยาที่วัดได้ในร่างกาย ซึ่งผลในการ รักษาขึ้นโดยตรงต่อจำนวนยาในเนื้อเยื่อ โดยทั่วไปปริมาณยาที่วัดได้ในร่างกาย จะน้อยกว่าจำนวน ยาที่รับประทานเข้าไปจริง ๆ เพราะฉะนั้นจึงต้องมีการตรวจหาปริมาณยาและความบริสุทธิ์ของยา (4)

ในกรณีของยาเม็ดไม่ว่าจะเตรียมด้วยวิธีใด ต้องมีการกระจายตัวหรือแตกตัวออกเป็น เศษ เม็ดเล็ก ๆ หรือก้อนของผงยาที่รวมกันคือแกรนูล (granules) ซึ่งก้อนของผงยานี้จะต้อง แตกออกเป็นอนุภาคเล็ก ๆ ของยา และการละลายของยาจะเกิดไม่เพียงแต่อนุภาคที่โคจรถอยห่างของ การแตกตัว แต่จะเกิดการละลายจากเม็ดยาก่อนการกระจายตัวและจากเศษเม็ดเล็ก ๆ หรือ แกรนูลของผงยาหลังจากการกระจายตัวด้วย ถ้ายาเม็ดที่เตรียมได้มาตรฐานดี จะเกิดการกระจายตัวได้ดี ทั่วเหตุนี้จึงต้องมีการหาการกระจายตัว และการดูดซึมของยาภายในร่างกายด้วย ยาที่ละลายในน้ำย่อยในทางเดินอาหาร จะซึมผ่านผนังทางเดินอาหาร และถูกส่งผ่านเข้าไปในเลือด เนื้อเยื่อ และส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย และถูกซับถายออกมา

จากรูปที่ 4 จะเห็นว่าถ้าขบวนการกระจายตัวช้ากว่าการแตกตัวของแกรนูล



รูปที่ 4 แสดงขบวนการที่เกี่ยวข้องของเมื่อยาเม็ดหรือแคปซูลสัมผัสกับของเหลวที่ใช้ในการทดลอง (in vitro) หรือในร่างกาย (in vivo) หลังจากรับประทานยา

(deaggregation) การละลายและการคูก้อน การกระจายตัวจะเป็นตัวจำกัดอัตราการคูก้อนของยา หรือชีวอนุเคราะห์ที่ถูกจำกัดอัตราโดยการกระจายตัว ในกรณีนี้ยาต้องมีการคูก้อนขึ้นกับอนุภาคเล็ก ๆ ที่ได้จากการกระจายตัว หรือการละลายของยาที่ได้จากเม็ดยาหรือแกรนูลที่ได้จากการกระจายตัวของยาเม็ด

Miller และ Hiller กล่าวว่า การหาการกระจายตัวไม่ได้แสดงถึงปริมาณยาที่มีสำหรับการคูก้อน⁽⁵⁾ และการกระจายตัวไม่ได้แสดงถึงความแตกต่างระหว่างการละลายเร็วและช้าของแกรนูล ยาเม็ดที่กระจายตัวเป็นอนุภาคจะละลายได้เร็วกว่ายาเม็ดที่แตกตัวเป็นก้อนใหญ่ ๆ⁽⁴³⁾

เหตุผลสำหรับการหาเวลาในการกระจายตัวและอัตราการละลาย

1. เพื่อจุดประสงค์ในการวิจัยเพื่อหากลไกที่แท้จริงซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องในขบวนการละลายและการกระจายตัว และหาความสัมพันธ์ที่สำคัญต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในขบวนการ ดังในรูปที่ 4
2. เพื่อจุดประสงค์ในการปรับปรุงตำรับยา เพื่อให้ได้รูปแบบของยาที่ดีและให้ผลดีในการรักษา
3. เพื่อจุดประสงค์ในการควบคุมยาที่ผลิต เพื่อให้แน่ใจว่า ยาที่ผลิตแต่ละครั้งให้ผลในคานเกสักรวมเหมือนกัน
4. เพื่อจุดประสงค์ในการทำนายหาคาประมาณของอัตราการคูก้อนในร่างกายและ/หรือชีวอนุเคราะห์ของยาในคน จากการทำเวลาในการกระจายตัว และ/หรืออัตราการละลายที่ทำการทดลองภายนอก

Morrison และ Campbell ได้รายงานว่ เวลาในการกระจายตัวและขอมูลที่ได้จากการทดลองในคน จะเป็นเพียงค่าจำกัดอื่นหนึ่ง ซึ่งไม่ได้แสดงความสัมพันธ์แจ่มแจ้งนัก ระหว่างเวลาในการกระจายตัว และเวลาในการละลาย⁽⁵⁰⁾ เวลาในการละลายจะเป็นเพียงขั้นที่ไร้ทำการละลายของยาที่ละลายนำไ้ค่นอย ในกรณีนี้ เวลาในการกระจายตัวจะสัมพันธ์กับชีวอนุเคราะห์

ในร่างกาย การหาอัตราการละลายของยาที่มีรูปแบบเหมือนกัน จะแสดงให้เห็นความสัมพันธ์กับชีวอนุเคราะห์ในร่างกาย

ได้มีรายงานมากมายเกี่ยวกับผลของยาตัวเดียวกัน จำนวนยาเท่ากัน ในรูปแบบเหมือนกัน แต่ผลที่ได้ในการรักษาต่างกัน⁽³⁰⁾ เนื่องจากการละลายในน้ำถูกจำกัด โดยปกติความแตกต่างของผลการรักษา เนื่องมาจากความแตกต่างในอัตราการละลายของยา ซึ่งมีผลต่อการดูดซึมของยา ดังนั้นยาเม็คที่ทำการละลายช้า จะทำให้ไม่ได้ผลในการรักษา จึงต้องมีการเปลี่ยนแปลงสูตร เพื่อให้ยามีอัตราการละลายเร็วขึ้น และทำให้ยามีชีวอนุเคราะห์ดีขึ้น เป็นผลให้ยาใช้รักษาได้ดี

ในปี 1961 Levy ได้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนนาฬิกาไฮโดรเจนที่ถูกขับถ่าย (หลังจากรับประทานยาเม็คแอสไพริน) กับการละลายที่ได้จากการทดลอง โดยใช้วิธี Beaker method พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเวลาในการกระจายตัวกับการละลาย⁽⁴³⁾ คือยาเม็คที่ทำการดูดซึมเร็วกว่า จะใช้เวลาในการกระจายตัวนานกว่า Morrison และ Campbell ได้รายงานว่า เวลาในการกระจายตัวสำหรับยาเม็คที่ทดลอง ไม่ได้แสดงถึงเวลาในการกระจายตัวโดยตรงในร่างกาย⁽⁵⁰⁾ แต่ Bates ได้หาอัตราการละลายของยาเม็คซาลิไซลาไมด์ โดยใช้ 0.1 N HCl พบว่าอัตราการละลายเป็นเส้นตรง (เมื่อเขียนกราฟ) กับอัตราการดูดซึมในรูปแบบของยาอย่างเดียวกัน⁽⁵⁰⁾

สิ่งที่สำคัญก็คือ การที่อัตราการละลายของยาตัวเดียวกันต่างกัน โดยยาเตรียมจากสูตรต่างกัน ไม่จำเป็นจะต้องมีชีวอนุเคราะห์ต่างกันไปด้วย ซึ่งยาพวกนี้ ได้แก่ยาที่ทำการดูดซึมเร็ว และมี half-life นาน Middleton และคนอื่นๆ พบว่า เวลาในการกระจายตัว และชีวอนุเคราะห์มีความสัมพันธ์กันสำหรับยาเม็ค₂ ที่เคลือบน้ำตาล⁽⁵¹⁾

Swarbrick กล่าวว่า เราไม่สามารถที่จะหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลที่เกิดในร่างกายกับระบบการทดลองที่ทำขึ้น⁽²⁶⁾ ด้วยเหตุผลหลายประการ เช่นปัจจัยต่าง ๆ ในร่างกายจะ

ทำให้ความสัมพันธ์ดีไป ซึ่งรวมถึงอัตราการระเพาะอาหารว่าง และอัตราการขนส่งในลำไส้ดังได้กล่าวมาแล้ว เป็นต้น และการทดลองหาการกระจายตัว จะมีส่วนสัมพันธ์กับชีวอนุเคราะห์สำหรับยาเพียงบางตัวเท่านั้น ในกรณีเดียวกัน จะมีส่วนสัมพันธ์กับการทดลองการละลาย ยาที่มีการละลายช้าและมีเวลาในการกระจายตัวต่างกัน ไม่จำเป็นจะต้องมีความสัมพันธ์กับชีวอนุเคราะห์หรือยาที่มีการละลายต่างกัน อาจมีส่วนสัมพันธ์กับชีวอนุเคราะห์เมื่อการละลายเป็นอัตราจำกัดในร่างกาย

เหตุผลชั้นพื้นฐานหรือความสำคัญที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษาการวิจัยครั้งนี้

1. ทำให้ทราบว่า ยาเม็ดแอสไพรินที่ผลิตในประเทศไทย จะมีการกระจายตัวเข้าตามมาตรฐานที่กำหนดใน USP หรือไม่ ซึ่งในต่างประเทศได้มีผู้ทำการทดลองแล้ว ทราบว่ายาเม็ดแอสไพรินของบางบริษัท มีการกระจายไม่เข้ามาตรฐานตามที่กำหนด (52) โดยที่ในประเทศไทยยังไม่มีผู้ใดทดลองมาก่อน
2. ทำให้ทราบว่า ยาเม็ดแอสไพรินที่นำมาเปรียบเทียบของบริษัทใด สามารถออกฤทธิ์ได้ที่สุด ซึ่งตามความเป็นจริงแล้ว แอสไพรินเป็นยาที่สามารถถูกดูดซึมได้เร็วในทุกส่วนของทางเดินอาหาร (43) ดังนั้นอัตราการดูดซึมจึงควรขึ้นอยู่กับอัตราการท้องสุญ ลักษณะของตัวยาแอสไพริน และรูปแบบของยาที่รับประทาน เพราะการท้องสุญยาเม็ดสามารถที่จะทำให้ชีวอนุเคราะห์เกิดขึ้นช้า และผลการขับถ่ายของยาสามารถนำมาใช้เปรียบเทียบหาความแตกต่างในการดูดซึมของแต่ละบุคคล และแต่ละเพศอีกด้วย
3. เพื่อที่จะทราบว่า การกระจายตัวและการละลายของยา จะมีผลต่อชีวอนุเคราะห์ของยาหรือไม่
4. ถ้าชีวอนุเคราะห์ของยาขึ้นกับการละลายก็อาจอาศัยข้อมูลเกี่ยวกับการละลายเป็นเครื่องทำนายชีวอนุเคราะห์ของยานั้นได้ ซึ่งเป็นการสะดวกและทำไ้ง่ายกว่าการทดลองในคน และยังสามารถนำมาใช้ได้มาไว้กับตัวยาอื่น ๆ โดยเฉพาะพวกตัวยาที่เป็นกรดอ่อน เช่นเดียวกับแอสไพริน เพื่อเป็นแนวทางในการท้องสุญของยาต่อไป