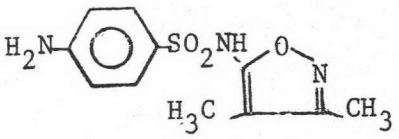
หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ซัลฟิซ็อคซาโซลเป็นยาต่อต้านการติดเชื้อที่ใช้กันแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) โรคบิดเนื่องจากการติดเชื้อ Bacillus (Bacillary Dyscentary) โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบและไขสันหลังอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ meningococci และโรคติดต่อที่เกิดจากการติดเชื้อ Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)(1)

ซัลฟิซ็อคซาโซลเป็นยาในกลุ่ม sulfonamide จัดอยู่ในประเภทที่ถูกดูดซึมเร็วและถูกขจัดออกเร็ว



Sulfisoxazole (N^1-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)sulfonamide)

การออกฤทธิ์ของยาขึ้นอยู่กับความสามารถของยาที่จะกระจายตัวจากกระแสโลหิตไปถึงบริเวณที่ติดเชื้อ (1) ดังนั้นได้มีการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดขึ้นในร่างกาย (Metabolism) การกระจายตัว (Distribution) และการกำจัดยาตัวนี้ออกจากร่างกาย (Elimination) ในมนุษย์และสัตว์ทดลองพบว่า ยาจะกระจายตัวเฉพาะใน extracellular body water เท่านั้น ยาจะถูกขจัดออกทางปัสสาวะในรูปเดิม (free form) 54% ส่วนอีก 46% จะถูกขจัดออกในรูป N^4-acetylsulfisoxazole ช่วงเวลาซึ่งอาจจะมีความเข้มข้นในปัสสาวะสูงพอที่จะมีฤทธิ์ทางการรักษาได้ คือ 24 ชั่วโมง มี half-life 4.6-6.9 ชั่วโมง (2) นอกจากนี้พบว่ายาตัวนี้มีความเป็นพิษน้อยกว่า sulfonamides ตัวอื่น ๆ

การศึกษาทางด้านชีวอนุเคราะห์ของซัลฟิซ็อคซาโซลมีบ้างเล็กน้อยในต่างประเทศ เช่น Sylwka et al (3) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาใน plasma

กับอัตราการละลายของยา เนื่องจากยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลนี้มีผลิตขึ้นโดยโรงงานในประเทศไทย และนำสั่งมาจากต่างประเทศมีอยู่ในรูปยาเม็ดที่มีซัลฟิซอคซาโซลเดี่ยว ๆ และมีผสมกับยาอื่น ๆ เช่น Phenazopyridine Hydrochloride, Chloramphenicol, Nitrofurantoin เป็นต้น แต่ยังไม่เคยมีรายงานทางด้านชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่ผลิตในประเทศไทย ดังนั้นการวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัว (Disintegration) อัตราการละลาย (Dissolution rate) และชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดที่มีซัลฟิซอคซาโซลเดี่ยว ๆ ที่ขายในประเทศไทย โดยเฉพาะต้องการจะเปรียบเทียบว่ายาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่ผลิตขึ้นในประเทศไทยจะให้ชีวอนุเคราะห์เทียบเท่ายาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่ผลิตจากต่างประเทศหรือไม่

ยาเม็ด

ยาเม็ด (Tablets) เป็นยาเตรียมรูปแบบหนึ่ง อาจมีรูปร่างกลม เหลี่ยม หรือรูปร่างต่าง ๆ ตามแบบของเครื่องตอกยาเม็ด ยาเม็ดประกอบด้วย (4,5)

1. ตัวยาหลัก (Active ingredients) อาจมีเพียงตัวเดียวหรือหลายตัวร่วมกัน

2. สารปรุงแต่ง (Excipients หรือ Additives) เป็นสารที่เติมลงไปเพื่อช่วยให้ยาเม็ดเตรียมได้ง่ายหรือมีประสิทธิภาพดีขึ้น ตัวช่วยนี้แบ่งออกเป็น

2.1 Diluents (Bulking agents) จะใช้ในกรณีที่ตัวยาหลักมีจำนวนน้อยไม่สามารถตอกเป็นเม็ดได้ ที่นิยมใช้เช่น แป้ง โซเดียมคาร์บอเนต โซเดียมซีเตรต lactose เป็นต้น

2.2 Binders (Adhesives หรือ Granulating agents) จะใช้ในกรณีที่ยาหลักไม่มีคุณสมบัติในการจับตัวเป็นก้อนเวลาตอกเป็นเม็ด สารชนิดนี้จะช่วยให้ผงยาจับกันเป็นก้อนหรือเม็ดเล็ก ๆ สำหรับตอกเป็นเม็ดได้ Binders ที่ใช้ เช่น acacia แป้ง methylcellulose ฯลฯ การใช้ binders นี้อาจใช้ในรูปผงแห้งหรือสารละลายก็ได้ แล้วแต่จะใช้วิธี Dry Granulation หรือ Wet Granulation

2.3 Lubricants ใช้ในกรณีที่ผงยาหรือแกรนูลมีการไหลไม่สม่ำเสมอ ทำให้มีการติดเครื่องตอก สารพวกนี้จะช่วยหล่อลื่น ทำให้ผงยาไหลได้สะดวกและสม่ำเสมอ ไม่มีการติดเวลาตอก เช่น magnesium stearate, แป้ง, talcum, stearic acid เป็นต้น

2.4 Disintegrators (Disintegrants) เป็นสารที่เติมลงไปเพื่อช่วยให้ยาเม็ดกระจายตัวได้ดีขึ้นเมื่อสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในทางเดินอาหาร เช่น แป้ง, acacia, tragacanth, cellulose derivatives เป็นต้น

2.5 Adsorbents ใช้ในกรณีที่ยาในสูตรมียาที่เป็นของเหลวอยู่ เช่น tincture, fluid extract มักนิยมเติม kaolin, magnesium carbonate, bentonite ช่วยดูดซับของเหลวเหล่านั้นให้สามารถผสมกับตัวยาอื่นได้

2.6 Coloring agents เป็นสารที่ช่วยแต่งสี เพื่อให้ยาเม็ดมีลักษณะสวยงามและมีลักษณะเฉพาะตัวของแต่ละบริษัท

2.7 Flavors เป็นสารที่ใช้แต่งกลิ่นยาเม็ดเพื่อให้น่าใช้ โดยเฉพาะยาเม็ดที่ใช้อม หรือยาเม็ดที่ต้องเคี้ยว

2.8 Sweeteners เป็นสารที่ใช้แต่งรสหวาน เพื่อให้ยาเม็ดมีรสหวาน เช่น saccharin sodium, dextrose, lactose เป็นต้น

ความแข็งของยาเม็ด (Hardness)

ความแข็งของยาเม็ด ไม่มีกำหนดมาตรฐานใน B.P., B.P.C., U.S.P., และ N.F. แต่ผู้ผลิตจะตั้งมาตรฐานขึ้นเอง โดยอาศัยหลักว่ายาเม็ดจะต้องสามารถรักษารูปร่างให้คงทนต่อการกระทบกระแทกได้โดยที่ยาเม็ดจะต้องมีคุณสมบัติอื่น ๆ ที่เข้ามาตรฐานด้วย

ความแข็งของยาเม็ดจะมีความสัมพันธ์กับการกระจายตัวและการละลาย คือ ถ้ายาเม็ดมีความแข็งมากจะมีการกระจายตัวช้า และการละลายช้าด้วย ดังนั้น ความแข็งจึงเป็นคุณสมบัติอย่างหนึ่งที่ใช้ควบคุมคุณภาพของยาเม็ดให้ได้มาตรฐานและสวยงาม การควบคุมความแข็งของยาเม็ดทำได้โดยปรับความแรงของเครื่องตอกยาเม็ดให้พอเหมาะ โดยทั่วไปไม่ควรต่ำกว่า 4 กิโลกรัม

เครื่องมือที่ใช้วัดความแข็งของยาเม็ดมีหลายชนิด เช่น Stokes-Monsanto Hardness Tester, Pfizer Hardness Tester, Strong-Cobb (SC) Hardness Tester, Erweka Hardness Tester และ Heberlein Hardness Tester.

ความแข็งของยาเม็ดแตกต่างกันอาจเนื่องมาจากความแรงในการตอกยาเม็ด เช่น ถ้าใช้แรงตอกมาก จะได้ยาเม็ดที่มีความแข็งมากด้วย นอกจากนี้ การใช้ binders มากเกินไป ก็ทำให้ยาเม็ดมีความแข็งมาก เป็นต้น

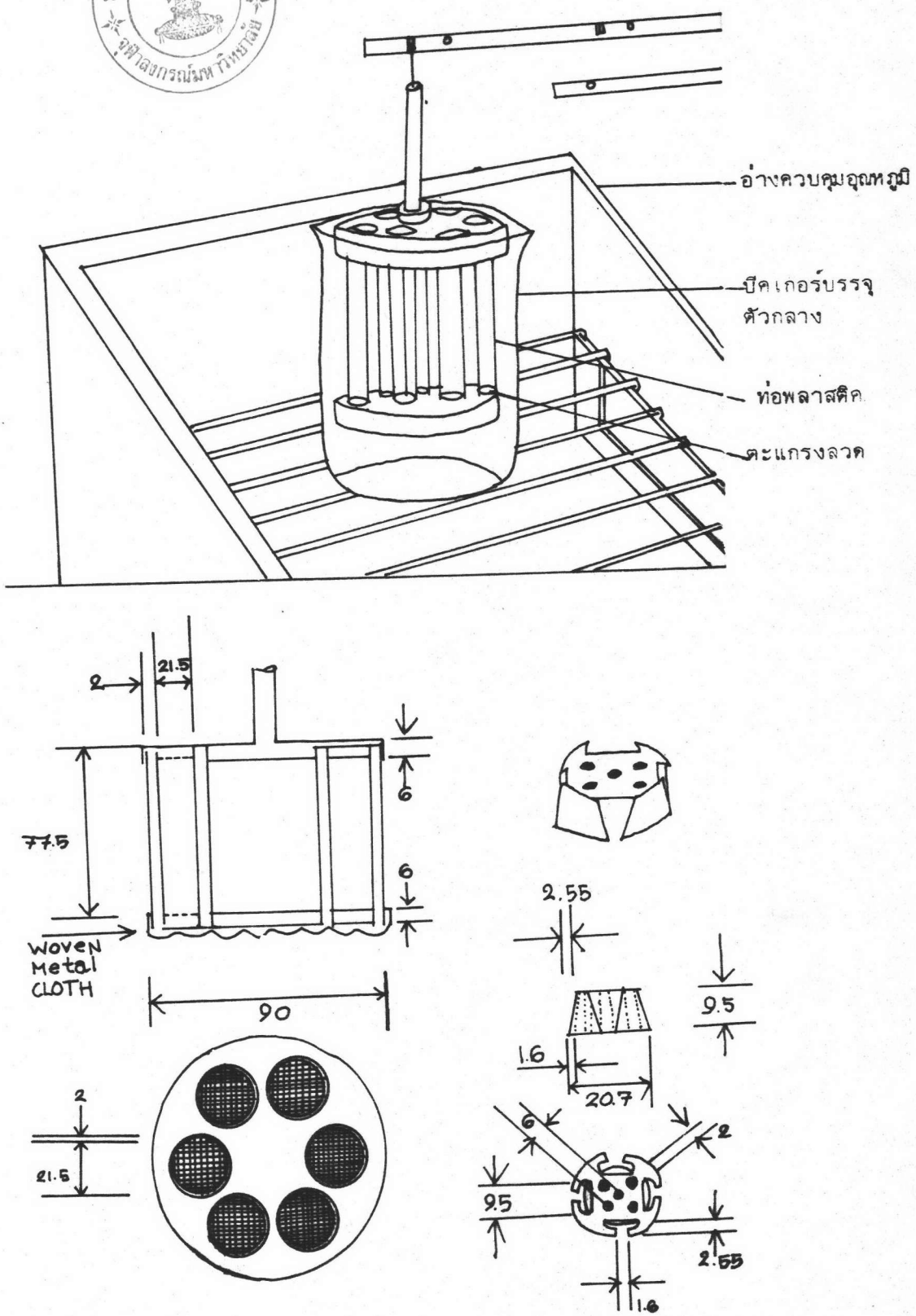
การแตกกระจายตัว (Disintegration)

การแตกกระจายตัวหมายถึง การแตกตัวออกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยของยาเม็ด เมื่อยาเม็ดสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวที่เหมาะสม ระยะเวลาที่ยาเม็ดแตกตัวออกจนไม่มีผงยาเหลืออยู่บนตะแกรงของเครื่องมือ เรียกว่า เวลาในการแตกกระจายตัว (Disintegration time)

มาตรฐานการกระจายตัวของยาเม็ดของ U.S.P.XX (6) U.S.P.XX กำหนดไว้ว่า "ถ้ายาเม็ด 1 หรือ 2 เม็ดใน 6 เม็ด มีการกระจายตัวไม่หมดตามเวลาที่กำหนดไว้ใน Monograph จะต้องทำการทดลองเพิ่มอีก 12 เม็ด และต้องมีไม่น้อยกว่า 16 ใน 18 เม็ด ที่มีการกระจายตัวตามเวลาที่กำหนดใน Monograph" สำหรับยาเม็ดซัลฟีซ่อคซาโซล U.S.P.XVII (7) กำหนดไว้ว่า จะต้องมีการกระจายตัวหมดภายในเวลา 30 นาที

เครื่องมือสำหรับการหาการกระจายตัว (Disintegration Apparatus)(6) U.S.P.XX กำหนดไว้ว่า เครื่องมือสำหรับการหาการกระจายตัวประกอบด้วย basket rack ซึ่งเป็นท่อพลาสติกกลวง 6 อัน ที่กันท่อเป็นตะแกรงลวดมาตรฐานขนาด 10 mesh ท่อนี้จุ่มอยู่ในภาชนะที่บรรจุของเหลวที่กำหนดโดยมีอุณหภูมิคงที่ 37±2°ซ. ด้วย thermostat ท่อพลาสติกนี้จะเคลื่อนที่ขึ้นลงด้วยความเร็วคงที่ ซึ่งปกติใช้ 29-32 รอบต่อนาที โดยกำหนดว่า เมื่อท่อเคลื่อนที่ขึ้นสูงสุด ก้นท่อจะจมอยู่ในของเหลวอย่างน้อย 2.5 เซนติเมตร และเมื่อท่อเคลื่อนลงต่ำสุด ก้นท่อจะห่างจากก้นภาชนะ 2.5 เซนติเมตร (ดังรูปที่ 1)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 เครื่องมือหาการแตกกระจายตัว (Disintegration Apparatus) พร้อมส่วนประกอบและขนาด

ในการหาการกระจายตัว ให้ใส่ยาเม็ดลงในท่อ ๆ ละ 1 เม็ด แล้วปล่อยให้ท่อเคลื่อนที่ขึ้นลงด้วยความเร็วคงที่ตามที่กำหนด และจับเวลาที่ยาเม็ดกระจายตัวผ่านตะแกรงลวดหมด

<u>ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยาเม็ด</u> (8)

1. <u>เครื่องมือและเทคนิคต่าง ๆ ในการหาการกระจายตัว</u>

1.1 ชนิดของเครื่องมือ เครื่องมือที่ใช้หาการกระจายตัวมีหลายชนิดซึ่งจะแตกต่างกันในเรื่องความแรงของการเขย่า อัตราการไหลของของเหลว และการเกิด turbulance ของของเหลว เป็นต้น ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีผลต่อการกระจายตัวของยาเม็ด เช่น ถ้ามีแรงเขย่าแรง ยาเม็ดจะกระจายตัวได้เร็ว เป็นต้น

1.2 ส่วนประกอบของของเหลวที่ใช้ ซึ่งจะแตกต่างกันในค่าของ pH, ionic strength, ความหนืด, แรงตึงผิว A.S. Alam and E.L. Parrott ทดลองพบว่าระยะเวลาการกระจายตัวของยาเม็ด Hydrochlorothiazide จะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อใช้ของเหลวต่างชนิดกัน (9)

1.3 อุณหภูมิของของเหลว ซึ่งปกติมักคงที่ ที่ 37°ซ.

1.4 บุคคลที่ทำการทดลอง Wagner et al พบว่า แต่ละบุคคลจะให้ผลการทดลองของยาชนิดเดียวกันต่างกัน

2. <u>การผลิตและเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตยาเม็ด รวมทั้งสูตรยา</u>

2.1 ผลของสารลดแรงตึงผิว (Surfactants) สารลดแรงตึงผิวจะทำให้มีการกระจายตัวเพิ่มขึ้น (10) เช่น ยาเม็ดของ Calcium lactate, Sodium bicarbonate, Tricalcium phosphate, Magnesium oxide, Magnesium trisilicate, Acetylsalicylic acid และ Ammonium chloride จะมีการกระจายตัวเพิ่มขึ้นเมื่อมีสารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้มาก คือ Aerosol O.T. และ Aerosol M.A.

สารลดแรงตึงผิวมีกลไกการเพิ่มการกระจายตัวโดยไปลดมุมสัมผัส (contact angle) และแรงตึงผิว ทำให้ของเหลวซึมเข้าสู่ยาเม็ดเร็วขึ้น และไปแทนที่

อากาศที่ผิวของยาเม็ด ทำให้ยาเม็ดเปียกและของเหลวซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ดได้ดีขึ้น

2.2 ผลของชนิดและจำนวนของ disintegrants (11,12) มีการทดลองพบว่า เมื่อเพิ่มจำนวน disintegrants จะมีการกระจายตัวดีขึ้น และ disintegrants แต่ละตัวจะมีผลต่อการกระจายตัวต่างกัน เช่น พบว่าแป้งมันสำปะหลังเป็น disintegrant ที่ดี

2.3 ผลของจำนวนและชนิดของ binders มีการทดลองเปรียบเทียบผลของ binders ชนิดต่าง ๆ พบว่า starch paste เป็น binder ได้ดีกว่า gums และ polyvinyl pyrrolidone ในน้ำ แต่ถ้าในแอลกอฮอล์แล้ว polyvinyl pyrrolidone จะเป็น binder ที่ดีกว่า starch paste (13) และเมื่อเพิ่มปริมาณของ binder จะเพิ่มเวลาในการกระจายตัว (14)

2.4 ผลของ lubricants (11) lubricants จะทำให้การกระจายตัวช้า เพราะทำให้ยาเม็ดหรือแกรนูลไม่เปียกน้ำ ที่นิยมใช้ เช่น Magnesium stearate และ Calcium stearate เป็นต้น (15)

2.5 ผลของแรงตอกยาเม็ด มีการทดลองพบว่า เมื่อเพิ่มแรงตอกจะเพิ่มเวลาในการกระจายตัวของยาเม็ดของยาหลายชนิด เช่น Knoechel et al (16) พบว่าเวลาการกระจายตัวของยาเม็ด Aspirin, Phenacetin และ Caffeine จะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มแรงตอกอยู่ในช่วง 2000-8000 ปอนด์

2.6 ความแข็งของยาเม็ด (Hardness) Knoechel et al พบว่า เมื่อยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มขึ้น จะมีการกระจายตัวช้าลง

<u>การละลาย</u> (Dissolution)

การละลาย หมายถึง การที่ตัวยาละลายจากยาเม็ดหรือยื่นส่วนของยาเม็ดที่กระจายตัวออกมา ส่วนใหญ่นิยมกำหนดเป็นอัตราการละลาย (Dissolution rate)

มาตรฐานการละลายของยาเม็ดของ U.S.P.XX (6) U.S.P.XX กำหนดไว้ว่า "ยาเม็ด 6 เม็ด ต้องมีการละลายในเวลาที่กำหนดใน monograph จึงจะเข้า

มาตรฐาน ถ้า 1 หรือ 2 เม็ด ไม่ละลายตามเวลาที่กำหนด ต้องหาการละลายอีก 6 เม็ด และต้องมี 10 เม็ด ใน 12 เม็ดที่ต้องละลายตามเวลาที่กำหนด" สำหรับการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล U.S.P.XX กำหนดไว้ว่า ในเวลา 30 นาที ต้องมีการละลายของตัวยาซัลฟิซอคซาโซลออกมาไม่น้อยกว่า 70% ของจำนวนที่บ่งไว้ (6)

เครื่องมือที่ใช้หาอัตราการละลาย (17) ส่วนใหญ่เครื่องมือที่ใช้หาอัตราการละลาย ประกอบด้วยส่วนสำคัญ คือ

1. ภาชนะบรรจุ เป็นภาชนะที่ใช้บรรจุตัวกลางทำละลาย (Dissolution medium) อาจเป็น beaker, flask ก้นกลม, dialysis cell, tube หรือขวด ควรใช้ภาชนะที่ก้นไม่แบน เพื่อป้องกันการที่ยาเม็ดจะไปแตกตัวช้า ๆ ทับถมอยู่ที่ก้นภาชนะ

2. เครื่องสำหรับคน ใน U.S.P. ใช้ basket-stirer ซึ่งประกอบด้วย screen ขนาด 10 หรือ 40 mesh ซึ่ง basket นี้ต่อกับ stirer โดย stirer ต่อเข้ากับเครื่องควบคุมความเร็ว U.S.P. กำหนดให้ใช้ความเร็ว 25-200 รอบต่อนาที ความเร็วนี้ต้องควบคุมให้คงที่ เนื่องจากความเร็วที่ใช้ต่างกัน จะทำให้ยาเม็ดมีอัตราการละลายต่างกัน U.S.P. กำหนดให้มีความผิดพลาดของความเร็วได้ ±5%

3. อุณหภูมิที่ต้องควบคุม ในการหาอัตราการละลาย ต้องมีการควบคุมอุณหภูมิให้คงที่ เพื่อความคงตัวของยาและอุณหภูมิมีผลต่ออัตราการละลายด้วย U.S.P. จึงกำหนดให้ใช้อุณหภูมิ 37±0.5°ซ. เพื่อให้มีความสัมพันธ์กับอุณหภูมิในร่างกาย

4. ตัวกลางทำละลาย (Dissolution medium) ในการเลือกตัวกลางทำละลาย ควรพิจารณาจากการละลายของยา โดยเลือกตัวกลางทำละลายที่สามารถละลายยาได้พอควร และมีปริมาณพอที่จะไม่ทำให้เกิดการละลายอิ่มตัว

ปกติตัวกลางทำละลายมักกำหนดไว้ใน monograph ของยาแต่ละตัว เช่น (6) ซัลฟิซอคซาโซล กำหนดให้ใช้ Hydrochloric acid (1 ต่อ 12.5) โดยทั่วไปยาเม็ดจะเกิดการกระจายตัวและละลายในกระเพาะอาหาร ดังนั้นเพื่อให้การทดลองมีความสัมพันธ์กับปรากฏการณ์ในร่างกาย จึงควรใช้ gastric fluid เป็นตัวกลางทำละลาย

เช่น Finholt (18,19) ทดลองหาอัตราการละลายของ phenobarbital โดยใช้ diluted gastric fluid และ 0.1 N HCl พบว่าอัตราการละลายของ phenobarbital เมื่อใช้ dilute gastric fluid จะสูงกว่า 0.1 N HCl

ดังนั้นในการทดลองหาอัตราการละลาย มักนิยมใช้ตัวกลางทำละลาย คือ

1. ตัวกลางทำละลายที่บ่งไว้ใน monograph
2. Simulated Gastric Fluid
3. Simulated Intestinal Fluid

Swarbric ได้แบ่งวิธีการหาการละลายไว้ดังนี้ (20)

1. วิธีการที่ไม่ต้องอาศัยแรงเขย่าจากภายนอก (Natural Convection Model) วิธีนี้ไม่นิยมใช้ เช่น Hanging Pellet Method, Static Disc Method, Sintered Filter Method. เป็นต้น

2. วิธีการที่ต้องอาศัยแรงเขย่าจากภายนอก (Forced Convection Model) มีวิธีการหาและเครื่องมือหลายวิธี คือ

2.1 Beaker Method ในปี ค.ศ. 1957 Nelson ใช้หาอัตราการละลาย โดยใช้ตัวกลางทำละลายและยาใส่ใน beaker แล้วใช้ stirer คน

2.2 Rotating Bottle Method. Sauder และ Ellenbogen (21) ได้ใช้ขวดบรรจุตัวกลางทำละลาย และมี disc อยู่บนยา ทำให้ยาสัมผัสตัวกลางทำละลายเพียงด้านเดียว ขวดนี้จะจุ่มและหมุนอยู่ใน water bath ที่ 37°ซ. ต่อมา ค.ศ. 1967 มีวิธีนี้กำหนดใน N.F.XII (Second Supplement)

2.3 Rotating Basket Method. Searl และ Pernorowski ได้ดัดแปลงวิธีการของ Beaker Method ของ Levy และ Hayes ซึ่งหาโดยใส่ยาเม็ดใน basket ที่มีตะแกรงลวดขนาด 10 mesh โดยแขวนอยู่ใต้ใบพัด 3 ใบ และมี stirer ขนาด 5 ซ.ม. ซึ่งทั้งหมดนี้จุ่มอยู่ใน water bath ที่ 37°ซ. เครื่องมือมีความเร็ว 100 รอบต่อนาที วิธีนี้กำหนดใน N.F.XIII และ XIV เพื่อใช้หาการละลายของยาเม็ดและแคปซูล และกำหนดใน U.S.P.XVIII, XIX และ XX (22,6)

2.4 Stationary Basket Method. Middleton et al ใช้วิธีนี้หาอัตราการละลายของ p-aminosalicylic acid ซึ่งประกอบด้วย cylindrical stainless steel mesh basket ซึ่งบรรจุยาเม็ดลุ่มอยู่ใน beaker ที่บรรจุตัวกลางทำละลายโดยควบคุมอุณหภูมิที่ 37±1°ซ.

2.5 Dialysis Method. Ferrari และ Khoury ใช้วิธีนี้ ซึ่งเครื่องมือประกอบด้วย flask ก้นกลมไว้ใส่ตัวกลางทำละลายและยาเม็ด แล้วกรองให้ส่วนของ filtrate ที่ได้ผ่านเครื่อง Dialyser ซึ่งประกอบด้วย Dialysis membrane

2.6 Continuous Flow Dissolution Apparatus มีลักษณะคล้ายกับเครื่องที่กำหนดใน U.S.P.XX แต่สามารถถ่าย gastric fluid ออกแล้วใส่ Intestinal fluid เข้าไปแทนได้

<u>เครื่องมือที่ใช้หาอัตราการละลายของ U.S.P.XX</u> (6)

เครื่องมือนี้ประกอบด้วย

1. water bath ขนาดที่เหมาะสม สำหรับบรรจุน้ำที่ควบคุมอุณหภูมิให้คงที่ ที่ 37°ซ.

2. ภาชนะบรรจุตัวกลางทำละลายขนาด 1000 มิลลิลิเตอร์พร้อมฝาภาชนะนี้ ทำด้วยแก้ว สามารถเคลื่อนย้ายได้ เป็นรูปทรงกระบอกสูง 16 ซ.ม. มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 ซ.ม. ข้างบนเป็นฝาปิด มี 4 ช่อง

2.1 ช่องที่ 1 สำหรับใส่เทอร์โมมิเตอร์

2.2 ช่องที่ 2 สำหรับใส่แกนของมอร์เตอร์

2.3 ช่องที่ 3 สำหรับดูดตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์

2.4 ช่องที่ 4 สำหรับเติมตัวกลางทำละลาย

3. มอร์เตอร์ซึ่งปรับความเร็วของ basket ได้ โดยมอร์เตอร์จะติดอยู่กับเครื่องปรับความเร็ว ให้มีอัตราอยู่ระหว่าง 25-150 รอบต่อนาที ซึ่งให้ผิดพลาดได้ ± 5% มอร์เตอร์นี้แขวนอยู่เหนือภาชนะและสามารถที่จะเคลื่อนขึ้นลงได้ และมอร์เตอร์นี้ต่อกับแกนยาว 30 ซ.ม. มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 6 ม.ม.

4. Basket มีอยู่ 2 ส่วน คือ ส่วนบนมีผาปิดติดอยู่กับแกน ส่วนล่างเป็นตะแกรงลวดขนาด 40 mesh สูง 3.66 ซ.ม. มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 2.5 ซ.ม. จุ่มอยู่ในภาชนะห่างจากก้นภาชนะ 2±0.2 ซ.ม. (ดังแสดงรูปที่ 2)

<u>ปัจจัยที่มีผลต่อการละลาย</u>

ยาเม็ดที่มีตัวยาหลักตัวเดียว ก็อาจจะมีการละลายต่างกันได้ เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่มีอิทธิพลต่อการละลาย คือ

1. อุณหภูมิและแรงเขย่า ปัจจัยนี้มีผลต่อการละลายมาก Hamlin et al (23) พบว่าเมื่อเพิ่มแรงเขย่าแล้ว อัตราการละลายของ Methylprednisolone จะเพิ่มขึ้น Levy สรุปว่า ความเร็วในการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารจะช้ากว่าความเร็วที่กำหนดใน monograph เพื่อให้การทดลองภายนอกมีความสัมพันธ์กับภายในร่างกาย จึงควรเลือกใช้ความเร็วที่มีความสัมพันธ์กับความเร็วของการเคลื่อนที่ของทางเดินอาหาร คือ 50 รอบ-ต่อนาที (24)

2. ผลของตัวกลางทำละลาย

2.1 pH ของตัวกลางทำละลาย ยาส่วนใหญ่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อน ดังนั้น pH ของตัวกลางทำละลายจึงมีผลต่อการละลายของยาเหล่านี้ เช่น ยาที่เป็นเกลือของกรดอ่อน จะละลายได้ดีใน pH สูง แต่เมื่อสัมผัสกับ pH ของ gastric fluid หรือ 0.1 N HCl ก็จะกลายเป็นกรดอ่อน ทำให้ตกตะกอนออกมาเคลือบอยู่รอบ ๆ ยาเม็ด ทำให้การละลายของยาลดลง

2.2 ผลของตัวกลางทำละลายเมื่อมีสารลดแรงตึงผิว Finholt และ Solvang พบว่า อัตราการละลายของ phenacetin ใน 0.1 N HCl-polysorbate 80 จะเร็วกว่าใน 0.1 N HCl เพราะ polysorbate 80 จะลดแรงตึงระหว่างผิวของ phenacetin กับตัวกลางทำละลาย

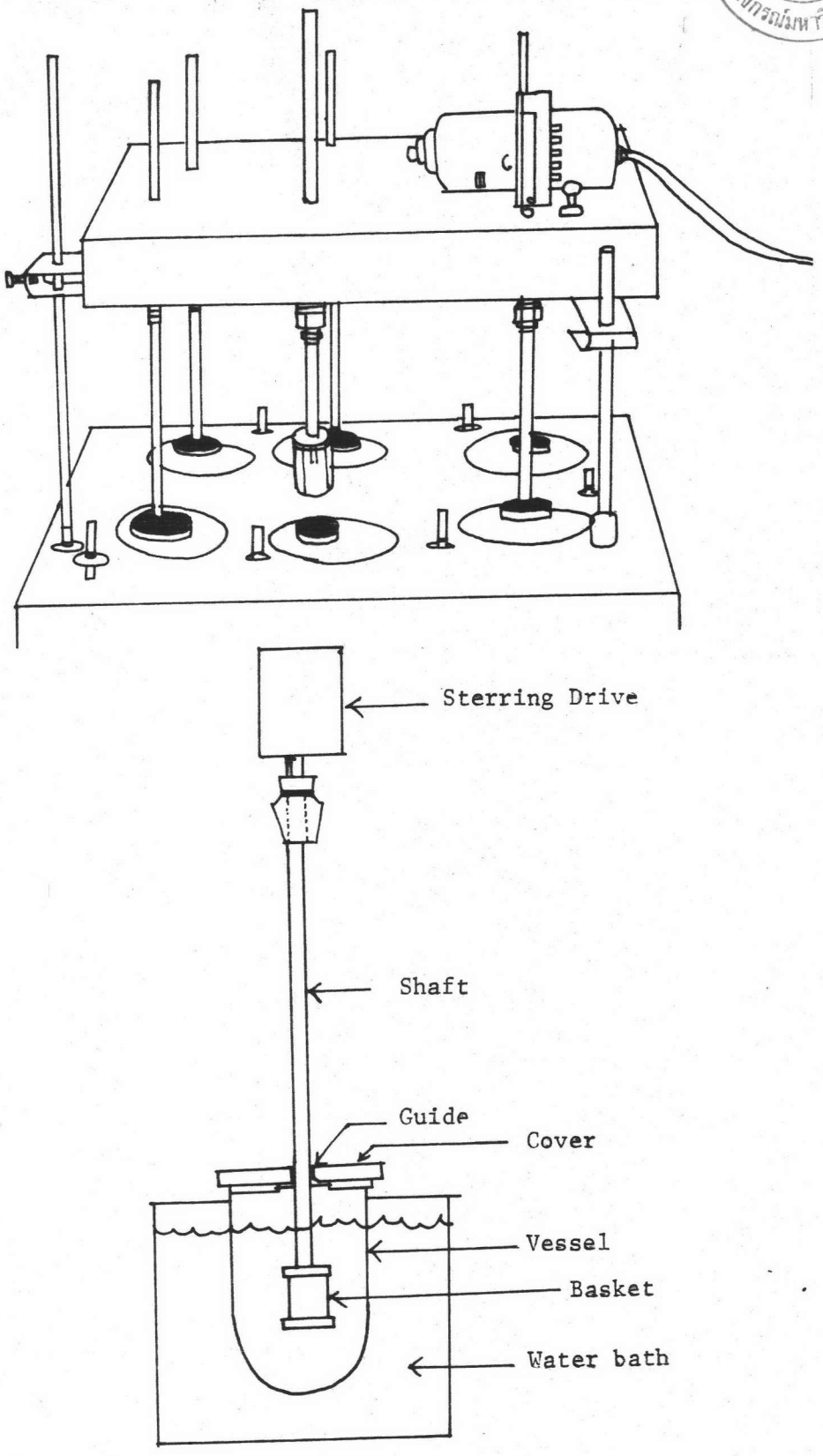
3. ผลของสูตรยาและการผลิต

3.1 ขนาดของอนุภาคของตัวยา

จาก Noyes-Whitney equation

$$\frac{dc}{dt} = (K.D.S./h)(C_s - C_t)$$

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2 เครื่องมือหาการละลาย (Dissolution Apparatus) U.S. P XX

เมื่อ $\frac{dc}{dt}$ = อัตราการละลาย (dissolution rate)

K = ค่าคงที่ของการละลาย (Dissolution constant)

D = สัมประสิทธิ์การแพร่กระจายของสารที่ละลาย (diffusion coefficient of dissolution material)

h = ความหนาของชั้นแผ่กระจาย (diffusion layer thickness)

C_s = การละลายอิ่มตัว (saturated solubility)

C_t = ความเข้มข้นที่เวลา t (concentration at time t)

S = พื้นที่ผิว (surface area)

จากกฎนี้พบว่าอัตราการละลายเป็นสัดส่วนโดยตรงกับพื้นที่ผิวของยา ดังนั้น ถ้าผงยามีขนาดเล็ก ก็จะมีพื้นที่ผิวเพิ่ม ทำให้การละลายเพิ่มขึ้น เมื่อลดขนาดของผงยาที่เปียกน้ำยากจะลดพื้นที่ผิวที่มีผลต่อการละลาย (Effective surface area) ทำให้อัตราการละลายลดลง เช่นการทดลองของ Finholt และเพื่อน (25) พบว่าอัตราการละลายของยาเม็ด phenobarbital ที่เตรียมจากผงยาที่มีขนาดเล็กจะสูงกว่ายาเม็ดที่เตรียมจากผงยาขนาดใหญ่

3.2 ผลของ Fillers ต่ออัตราการละลาย Yen (26) ทดลองผลของ fillers หลายชนิด เช่น glycine, lactose, terra alba และ starch ต่อการละลายของยา triamterene พบว่า ยาเม็ดที่ใช้ terra alba มีการละลายต่ำเนื่องจาก terra alba จะให้แกรนูลที่แข็งและละลายได้น้อย นอกจากนี้ Yen ยังพบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ fillers จาก 50-75% อัตราการละลายก็ไม่เพิ่มขึ้น

ดังนั้น ตัวยาที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ควรใช้ filler ที่ชอบน้ำ (hydrophilic filler) เพื่อเพิ่มการละลาย มีการทดลองมากมาย ซึ่งสรุปได้ว่า filler ที่ดีที่สุด คือ starch เพราะเป็นสารที่ชอบน้ำ (hydrophilic) และเป็น disintegrant ที่ดีด้วย

3.3 ผลของ granulating agents, Finholt et al (25) ทดลองผลของ granulating agents หลายตัว เช่น gelatin, Carboxymethylcellulose, carbowax 6000, potato starch ต่อการละลายของ phenacetin และ sulfadiazine พบว่า gelatin จะทำให้การละลายดีที่สุด Carboxymethylcellulose มีการละลายช้า ส่วน Carbowax 6000 มีการละลายปานกลาง

Jaminet et al พบว่า acid-treated gelatin (Pharmagel A) จะทำให้มีการละลายช้ากว่า alkaline-treated gelatin (Pharmagel B) เล็กน้อย นอกจากนี้ Jacob และ Plein (27) ยังพบว่า ถ้าเพิ่มจำนวน gelatin จะลดอัตราการละลาย

Oudtshoorn et al พบว่า gelatin mucilage ทำให้อัตราการละลายของยาเม็ด Sulfadimidine เร็วกว่า starch mucilage (28)

ดังนั้น ตัวยาที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) ควรใช้ granulating agent ที่ทำให้พื้นที่ผิวของยาเป็นส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) เช่น gelatin และถ้า granulating agent นี้ทำให้เกิดฟิล์มรอบ ๆ อนุภาค ก็ควรใช้ความเข้มข้นพอเหมาะเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดฟิล์มที่หนาเกินไป ซึ่งจะลดอัตราการละลาย

3.4 ผลของ lubricants, Yen (26) พบว่า Magnesium stearate มีผลต่อการละลายของยาเม็ด triamterene ดีกว่า carbowax 6000 และถ้าเพิ่มความเข้มข้นจาก 2.5-7.5% จะลดอัตราการละลาย

การที่ lubricant มีผลต่ออัตราการละลายขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของแกรนูล lubricants และความเข้มข้นของ lubricants เช่น ถ้าแกรนูลเป็นสารที่ชอบน้ำ และแตกตัวดี ผลของ lubricants ต่ออัตราการละลายมีน้อยมาก แต่ถ้าแกรนูลเป็นสารที่ไม่ชอบน้ำและแตกตัวช้าแล้ว lubricants จะช่วยเพิ่มอัตราการละลาย แต่สารพวก stearate จะลดอัตราการละลายเพราะเป็นสารพวกที่ไม่ชอบน้ำ แต่ถ้าใช้จำนวนน้อยกว่า 1% ก็จะไม่มีผลต่ออัตราการละลาย

3.5 ผลของสารลดแรงตึงผิว Solvang และ Finholt พบว่า เมื่อใช้ 1% polysorbate จะเพิ่มการละลายของยาเม็ด phenacetin มากกว่าใช้ 0.1% และถ้าใช้

0.1% polysorbate ฉีดลงบนแกรนูล จะมีผลเพิ่มการละลายมากกว่าละลาย polysorbate ใน granulating solution

3.6 ผลของแรงตอกอัดยาเม็ด จะขึ้นอยู่กับช่วงของแรงตอกและคุณสมบัติของยา fillers และ binders ที่ใช้

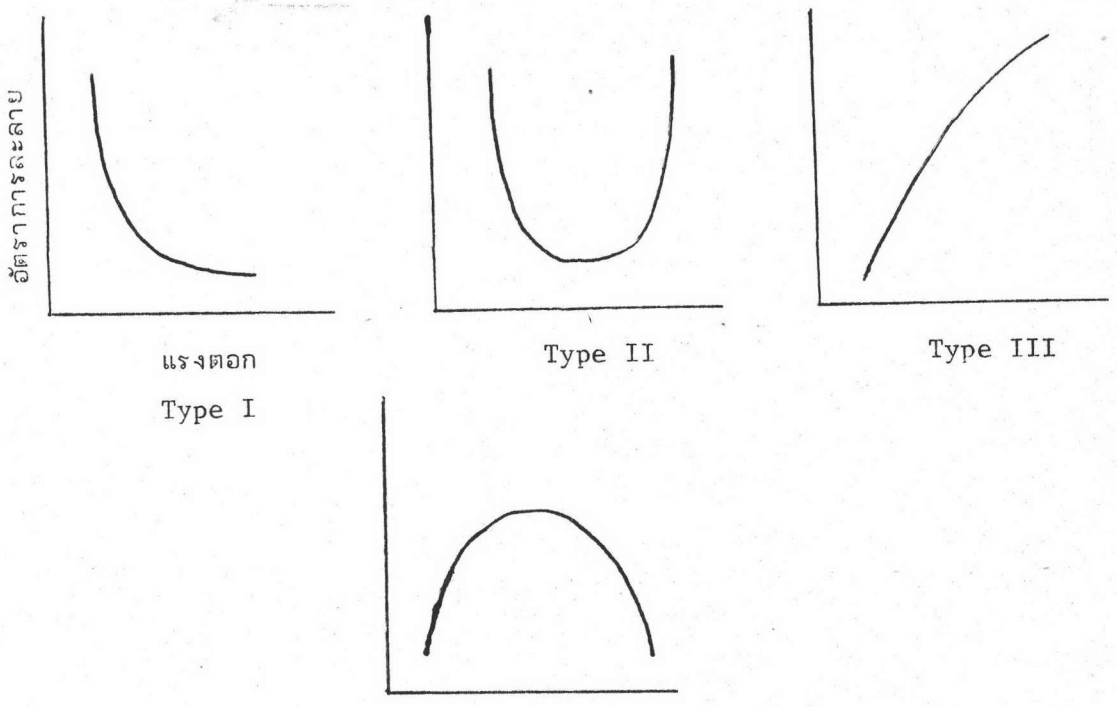
Van Oudtshoorn et al พบว่าอัตราการละลายของ sulfadimidine เป็น Type I เมื่อใช้ methylcellulose เป็น binder แต่ถ้าใช้ starch paste จะได้ Type III

ดังนั้นผลของแรงตอกต่ออัตราการละลายมีหลายแบบ คือ

1. ถ้าแรงตอกอยู่ในช่วงที่มีผลเกี่ยวข้องกับ particle bonding แล้ว เมื่อเพิ่มแรงตอกจะลดอัตราการละลาย

2. ถ้าแรงตอกมีผลเกี่ยวข้องกับการแตกของ particle แล้ว เมื่อเพิ่มแรงตอกจะเพิ่มอัตราการละลาย

ดังนั้นรูปแบบที่อาจได้ผลเมื่อเปลี่ยนแปลงแรงตอก มีดังรูป



Type I

Type II

Type III

Type IV

010469

ชีวอนุเคราะห์ (Bioavailability)

การทดสอบยาเม็ดที่จะบ่งว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาดีหรือไม่นั้น ควรเป็นการทดลองในร่างกายของมนุษย์ เรียกว่า In vivo test เพื่อหาชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ซึ่งหมายถึง จำนวนยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตและอัตราที่ยาเข้าสู่กระแสโลหิต

วิธีทดลองหาชีวอนุเคราะห์ (29) (Method of Estimation of Bioavailability)

1. วัดระดับยาที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ใน plasma, serum หลังจากให้ยา 1 ครั้ง

2. วัดระดับยาที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ในปัสสาวะหลังจากให้ยา 1 ครั้ง

3. วัดระดับยาที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ใน plasma, serum ที่ภาวะคงที่ (steady state) เมื่อให้ยาหลาย ๆ ครั้ง

4. วัดระดับยาที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (unchanged drug) ในปัสสาวะที่ภาวะคงที่ เมื่อให้ยาหลาย ๆ ครั้ง

5. วัดระดับยาที่มีการเปลี่ยนแปลง (Metabolited drug) ในปัสสาวะเมื่อให้ยา 1 ครั้ง

6. วัดระดับยาที่มีการเปลี่ยนแปลง (Metabolited drug) ในปัสสาวะที่ภาวะคงที่เมื่อให้ยาหลาย ๆ ครั้ง

ปัจจัยที่มีผลต่อชีวอนุเคราะห์ของยา (30)

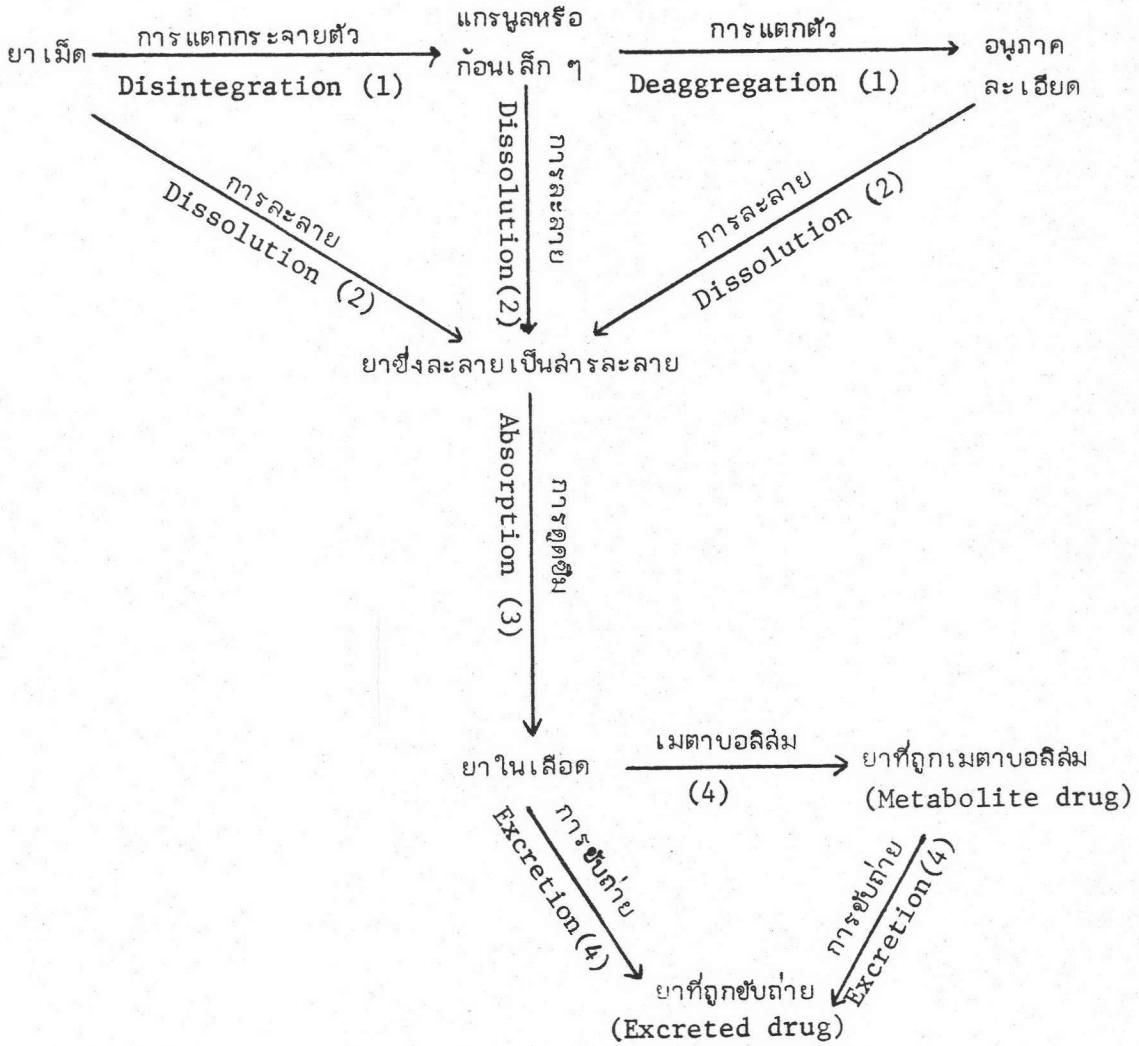
เมื่อรับประทานยาเข้าไปในร่างกาย จะเกิดขบวนการต่าง ๆ คือ

1. การกระจายตัวของยาเม็ดออกเป็นแกรนูลหรือผงเล็ก ๆ ซึ่งจะเกิดการแตกตัวออกเป็นผงละเอียด

2. การละลายของตัวยาออกจากยาเม็ด แกรนูล และผงละเอียด เป็นสารละลาย

3. การดูดซึมของตัวยาจากสารละลายเข้าสู่กระแสโลหิต

4. ยาจากกระแสโลหิตจะถูกเมตาบอลิสมและขจัดออกจากร่างกาย



ดังนั้นจำนวนยาในกระแสโลหิต (Bioavailability) จะถูกควบคุมโดย

1. อัตราและจำนวนยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากรูปแบบยาเตรียม ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระจายตัวและการละลาย

2. อัตราการดูดซึมของยาจากสารละลาย (Absorption)

3. เมตาบอลิสม (Metabolism) ของยาขณะที่เกิดการดูดซึมและการขจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination)

ดังนั้นปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อชีวอนุเคราะห์ สามารถแบ่งออกเป็น 2 พวกใหญ่ ๆ คือ (30)

1. ปัจจัยทางสรีรวิทยา (Physiological Modified Bioavailability)

2. ปัจจัยทางรูปแบบยาเตรียม (Dosage Form Modified Bioavailability)

1. ปัจจัยทางสรีรวิทยา

1.1 การดูดซึมของระบบทางเดินอาหาร

(31) เมื่อรับประทานยาเข้าไปในร่างกาย ยาจะถูกปลดปล่อยออกจากรูปแบบของยาเตรียม แล้วละลายอยู่ในรูปของสารละลาย ต่อมาจึงถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต แต่จำนวนยาที่ละลายอาจไม่ถูกดูดซึมหมด เพราะยาอาจรวมตัวกับเยื่อเมือกของระบบทางเดินอาหาร หรือยาถูกเมตาบอลิสมระหว่างที่ถูกดูดซึม เป็นต้น

กลไกการดูดซึมของยา

1. Passive Diffusion
2. Convective Transport
3. Active Transport
4. Facilitated Transport
5. Ion-Pair Transport
6. Pinocytosis

Passive Transport

เมื่อยาละลายเป็นสารละลายภายในทางเดินอาหาร ยาจะกระจายตัวผ่าน membrahe เข้าสู่กระแสโลหิต โดยยาละลายในสารไขมันของ membrane แล้วแยกตัวเข้าละลายสู่กระแสโลหิต ซึ่งการดูดซึมโดยวิธีนี้เป็นไปตาม Fick's First Law

$$q = -\frac{D.A.}{h} .K(C_o - C_i)$$

เมื่อ q = จำนวนยาที่กระจายตัวผ่าน membrane ต่อเวลา

D = Diffusion coefficient ของยาในสารไขมัน

A = พื้นที่ผิวของ membrane ที่ยาสัมผัส

h = ความหนาของ membrane

C_o = ความเข้มข้นของยาภายในทางเดินอาหาร

C_i = ความเข้มข้นของยาภายในกระแสโลหิต

K = สัมประสิทธิ์การแพร่กระจาย

ดังนั้นปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมโดยวิธีนี้ คือ

1. การละลายของยาในน้ำและไขมัน (Lipid/Water Partition Coefficient)

2. pH ของบริเวณที่ยาถูกดูดซึม และ pK_a ของยา ซึ่งมีผลต่อจำนวน unionized form ของยา (unionized form เป็นรูปของยาที่สามารถดูดซึมได้)

3. ความแตกต่างของความเข้มข้นของยาภายในและภายนอกทางเดินอาหาร

4. พื้นที่ผิวและความหนาของ membrane ที่ยาสัมผัส

5. Diffusion coefficient

ตัวยาที่ถูกดูดซึมโดยวิธีนี้ ได้แก่ weak organic acids, weak organic bases, Organic non-electrolytes เช่น อัลกอฮอร์ ยูเรีย amidopyrine และยาประเภท Cardiac glycosides

Convective Transport

ยาถูกดูดซึมโดยกระจายตัวไปกับตัวทำละลาย แล้วผ่านรูของ membrane เข้าสู่กระแสโลหิต ยาที่ถูกดูดซึมโดยวิธีนี้ต้องมีขนาดเล็กกว่า 7-10 A° ได้แก่ยาที่มีน้ำหนักโมเลกุล 150 และมีรูปร่างทรงกลม ถ้ายาเป็นรูปยาว ๆ ก็มีน้ำหนักโมเลกุล 400 เป็นต้น

ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมโดยวิธีนี้คือ

1. ขนาดของยาต้องเล็กกว่า 7 A°
2. ต้องมีการถ่ายเทของตัวทำละลายยา
3. ความแตกต่างของ hydrostatic pressure
4. พื้นที่ผิวและความหนาของ membrane
5. จำนวนรู และประจุของยา
6. ความหนืดของของเหลวภายในรูของ membrane

Active Transport

ยาจะถูกดูดซึมโดยไปเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ carrier (เป็นเอ็นไซม์หรือโปรตีน) แล้วกระจายตัวผ่าน membrane ยาจะแยกตัวจาก carrier แล้ว carrier ก็กลับมาอยู่ภายในทางเดินอาหารอีกครั้ง การดูดซึมโดยวิธีนี้ต้องอาศัยพลังงานจาก ATP และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของยากับ carrier ซึ่งเป็นไปตามกฎของ drug-receptor ดังนั้นการดูดซึมโดยวิธีนี้จะหยุดเมื่อมียามากกว่า carrier และมีสารที่มีผลต่อเมตาบอลิสมของเซลล์ เช่น CN^-, F^-, iodine acetate เป็นต้น

ยาที่มีการดูดซึมโดยวิธีนี้ ได้แก่ Na^+, K^+, I^-, hexoses, monosaccharides, estradiol, 5-fluorouracil, Fe^{2+}, Ca^{2+} เป็นต้น

Facilitated Transport

เมื่อยาจับกับ carrier แล้วดูดซึมแบบเดียวกับ Active transport แต่ไม่ต้านความแตกต่างของความเข้มข้น (concentration gradient) เช่น การดูดซึมของวิตามินบี 12 ซึ่งจะเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ intrinsic factor ที่ผนังของกระเพาะอาหาร แล้วสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะจับกับ carrier แล้วจึงถูกดูดซึม ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อมีวิตามินบี 12, 1.5 ไมโครกรัม แต่ถ้ามีมากกว่า 3000 ไมโครกรัม จะเกิดการดูดซึมแบบ passive transport

Ion-Pair Transport

ยาที่มีการแตกตัวสูง เช่น Quaternary ammonium compound และ Sulfonic acid จะถูกดูดซึมโดยไปเกิด ion-pair กับสารภายในระบบทางเดินอาหาร เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น แล้วสารประกอบเชิงซ้อนนี้ก็จะถูกดูดซึมโดยวิธี passive transport

Pinocytosis

ยาถูกดูดซึมโดย epithelium ของลำไส้หุ้มเอายาไว้ แล้วกระจายตัวผ่านเข้าสู่กระแสโลหิต วิธีนี้เกิดกับสารไขมัน, กลีเซอรีน แป้ง parasite egg, วิตามิน เอ ดี อี และ เค, อนุภาคของพลาสติก ผม และ ยีสต์ เป็นต้น

การดูดซึมของยาแต่ละตัวอาจมีกลไกได้หลายวิธี เช่น วิตามินบี 12 มีกลไกแบบ Passive diffusion และ Facilitated transport เป็นต้น

กลไกการดูดซึมที่พบในส่วนต่าง ๆ ของระบบทางเดินอาหาร คือ

1. ปาก มี Passive diffusion, convective transport

2. กระเพาะอาหาร มี Passive diffusion, Convective transport, Active transport

3. ลำไส้เล็ก มี Passive diffusion, Convective transport, Active transport, Facilitated transport, Ion-Pair transport, Pinocytosis

4. ลำไส้ใหญ่ rectum มี Passive diffusion, convective transport และ Pinocytosis

ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมของยาในระบบทางเดินอาหาร (32)

1. พื้นที่ผิวของทางเดินอาหาร (Area of Gastrointestinal Membrane)

การดูดซึมในระบบทางเดินอาหารนั้นพบว่า มีการดูดซึมที่ลำไส้เล็กมาก เพราะมีพื้นที่ผิวที่ยาจะสัมผัสมากกว่ากระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. pH ของของเหลวในทางเดินอาหาร (pH of Fluids in Gastrointestinal tract)

ยาส่วนใหญ่มีการดูดซึมแบบ Passive diffusion ดังนั้นรูปแบบที่จะดูดซึมได้คือ Unionized form ดังนั้น pH ของของเหลวในบริเวณที่ยาดูดซึม จึงมีผลต่อจำนวน unionized form ของยา

pH ของกระเพาะอาหารประมาณ 1-3 สำไส้เล็กมี pH 5-8 โดยที่ duodenum มี pH 5-6 และlower ileum มี pH 8, สำไส้ใหญ่มี pH 8

ปัจจัยที่มีผลต่อ pH ของกระเพาะอาหาร คือ

2.1 ภาวะการอดอาหาร จะทำให้มี pH 1.2-1.8

2.2 ภาวะไม่อดอาหาร จะมี pH 3 หรือมากกว่าปกติ

2.3 ภาวะของโรคบางชนิด เช่น แผลที่กระเพาะ หรือ duodenum จะมี pH ลดลง

2.4 ผลของยาอื่น ๆ ที่มีต่อการขับของ gastric secretion เช่น ยาที่ไปลด gastric secretion ได้แก่ acetylsalicylic acid, ไขมัน และกรดไขมัน รวมทั้ง anticholinergic drug ยาประเภท antacid จะไปละเกิน gastric fluid ทำให้ pH เพิ่มขึ้น

ดังได้กล่าวมาแล้วว่า การดูดซึมของยาขึ้นอยู่กับจำนวน unionized form ของยา ซึ่งขึ้นอยู่กับ pH ของทางเดินอาหาร และ pKa ของยา

จาก Henderson-Hasselbalch equation (33)

$$\text{ยาที่เป็น weak acid } pK_a = pH + \log \frac{[\text{unionized}]}{[\text{Ionized}]}$$

$$\text{ยาที่เป็น weak base } pK_a = pH + \log \frac{[\text{Ionized}]}{[\text{unionized}]}$$

ดังนั้นยาที่ถูกดูดซึมทางกระเพาะอาหาร ได้แก่ยาที่เป็น weak acid ที่มี $pK_a > 2.5$ และ weak base ที่มี $pK_a < 2.5$ เช่น antipyrine, caffeine และยาที่ถูก

ดูดซึมที่สำไส้เล็ก ได้แก่ weak base และ weak acid ที่มี pKa>3 แต่เนื่องจากสำไส้เล็กมีพื้นที่ผิวในทางดูดซึมมาก ดังนั้นยาที่แตกตัวก็ถูกดูดซึมได้ที่สำไส้เล็ก เนื่องจาก pH ของบริเวณที่ยาดูดซึมยังคงต่ำ เพราะมีการขับ H^+ ออกมา ดังนั้นยาที่มี pK ≃3 ยังคงดูดซึมได้ดีที่สำไส้เล็ก

3. ภาวะที่กระเพาะอาหารว่าง (Gastric Emptying) หมายถึงระยะเวลาหรืออัตราที่ยาผ่านจากกระเพาะอาหารเข้าสู่สำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenum) เรียกว่า Gastric emptying time หรือ Gastric emptying rate ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลาย ๆ อย่าง คือ

3.1 ปริมาตรของอาหารในกระเพาะอาหาร ถ้ามีอาหารมาก ในตอนแรกจะมีอัตราสูง แล้วต่อมาจะลดลง

3.2 ชนิดของหาร พบว่าไขมันจะลด gastric emptying rate

3.3 อุณหภูมิของอาหาร อาหารร้อนจะลด gastric emptying rate แต่อาหารเย็นจะทำให้เพิ่ม

3.4 อาหารที่มีความหนืดสูง จะลด gastric emptying rate

3.5 ถ้าสารในสำไส้ตอนต้นมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้น จะลด gastric emptying rate เนื่องจากสารที่เป็นกรดจะทำให้สำไส้เกิดการระคายเคือง จึงมีการหดตัวของ pylorus

3.6 ภาวะของโรคบางชนิด เช่น แผลที่สำไส้ตอนบน gastric hyperacidity จะมี gastric emptying rate มากกว่าคนปกติ แต่คนที่เป็น gastric achlorohydria จะมี gastric emptying rate ต่ำ

3.7 ท่าทางของคน พบว่า ถ้านอนตะแคงซ้าย จะลด gastric emptying rate เพราะกระเพาะอาหารมีส่วนโค้งสูงขึ้น

3.8 อารมณ์ของคนมีผลต่อการหลั่งของน้ำย่อยและการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร

3.9 ถ้ามี Osmotic pressure สูง จะลด gastric emptying rate

3.10 ยาประเภท anticholinergic, narcotic analgesics, non-narcotic analgesics, antipyretics, acetaminophen จะลด gastric emptying rate

4. การเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก (Intestinal Mobility) จะช่วยให้ยาละลายตัวเร็ว และสัมผัสกับผนังลำไส้ ทำให้มีการดูดซึมเร็ว แต่ถ้าลำไส้เคลื่อนไหวเร็วเกินไปจะลดการดูดซึมของยา เพราะยาสัมผัสกับบริเวณที่ดูดซึมเร็วเกินไป

การเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กมักจัดเป็นเวลา เรียกว่า Transit time ซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ

4.1 อาหารที่เป็นของแข็งจะลด transit time

4.2 ความหนืดของของเหลวสูงจะลด transit time และลดอัตราการกระจายตัวและการละลายของยา

4.3 ผลของยาต่าง ๆ เช่น anticholinergics จะลดการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก

5. ปฏิกิริยาระหว่างยากับส่วนประกอบในทางเดินอาหาร ได้แก่

5.1 ยาเกิดปฏิกิริยากับอาหาร เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึม เช่น tetracycline กับอาหารประเภทนม

5.2 ยาเกิดปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ ทำให้ยาถูกทำลาย เช่น Penicillin ถูกทำลายในกระเพาะอาหาร

5.3 ยาเกิดปฏิกิริยากับเยื่อเมือกเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึม เช่น anticholinergics, streptomycin

5.4 ยาเกิดปฏิกิริยากับ bile salts เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ถูกดูดซึม และลดอัตราการละลายของยา เช่น Neomycin, Kanamycin, Vancomycin

6. ผลของอาหาร

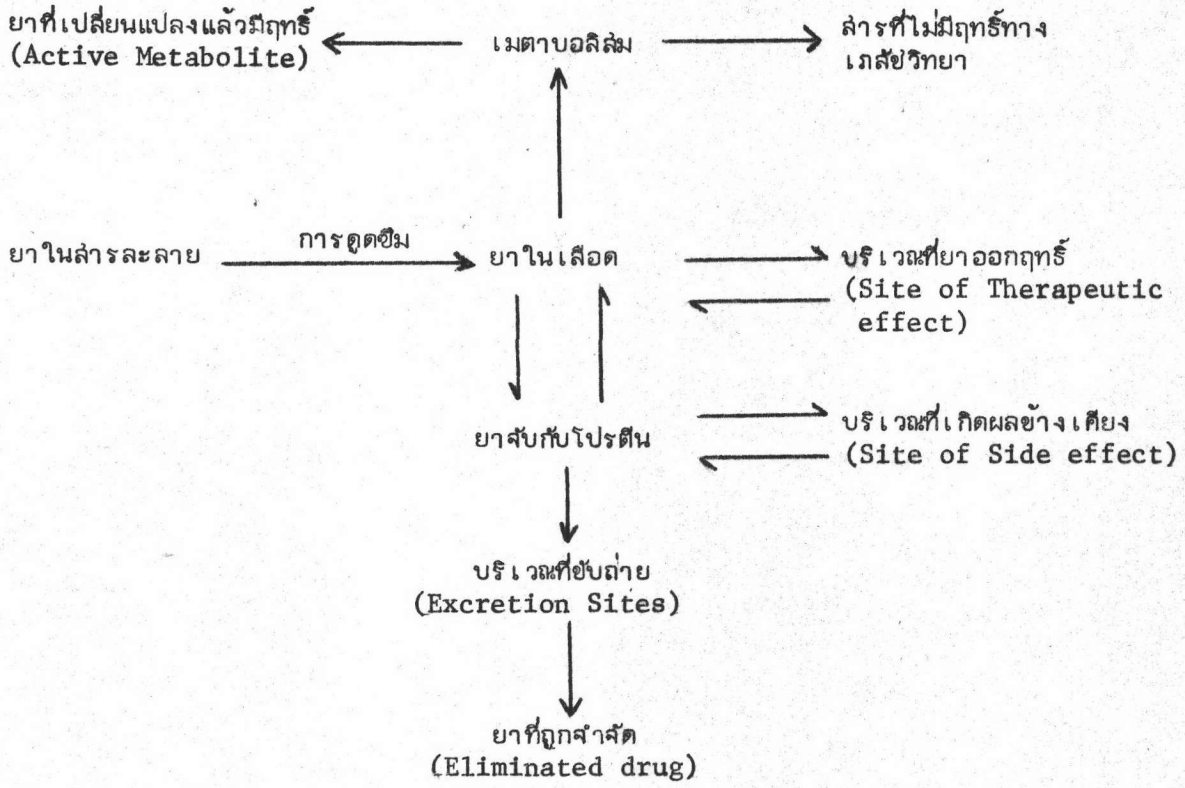
6.1 โปรตีนจะเพิ่มการดูดซึมของยาปฏิชีวนะ และไขมันจะเพิ่มการดูดซึมของยาที่ไม่ละลายน้ำ

6.2 อาหารที่เป็นของแข็งจะลดการดูดซึมของยา โดยลด gastric emptying time และอาหารประเภทนมจะลดการดูดซึมของ tetracycline

7. ภาวะการหมุนเวียนโลหิต (Splanchnic Blood Flow) เมื่อระบบการหมุนเวียนของโลหิตดี ก็จะมีการดูดซึมของยามาก ปัจจัยที่มีผลต่อการหมุนเวียนของโลหิต เช่น อาหารจะเพิ่มการหมุนเวียนโลหิต การออกกำลังกายมาก ๆ จะลดการหมุนเวียนของโลหิต เป็นต้น

1.2 <u>การกำจัดยาออกจากร่างกาย</u> (Drug Elimination)

เมื่อยาเข้าสู่กระแสโลหิตจะเกิดปรากฏการณ์ คือ (34)



ดังนั้นจะเห็นว่าระดับยาในกระแสโลหิตจะขึ้นอยู่กับการกำจัดยาด้วย ซึ่งการกำจัดยาประกอบด้วยขบวนการ 2 ขบวนการ คือ

1. เมตาลอลิสม (Metabolism หรือ Biotransformation)
2. การขับถ่าย (Excretion)

การกำจัดยาส่วนใหญ่เป็น first-order process

$$\log A = A_0 - \frac{K.t}{2.303}$$

A = จำนวนยาในร่างกาย เมื่อเวลา t

A_0 = จำนวนยาในร่างกาย เมื่อเวลา 0 (ได้จากการต่อกราฟระหว่าง log A กับ t)

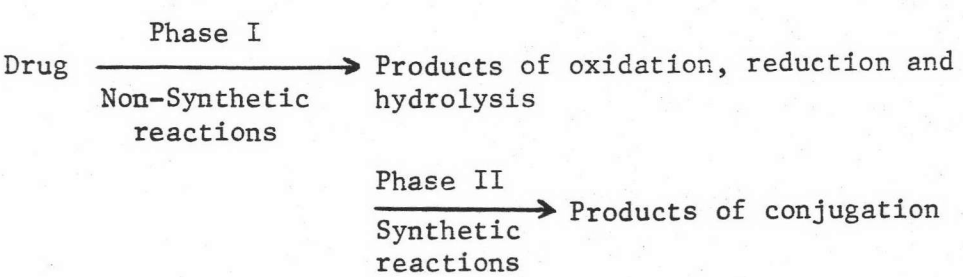
K = apparent first order rate constant

1.2.1 เมตาบอลิสมของยา (Drug Metabolism) ส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับ แต่อาจเกิดที่ไต กล้ามเนื้อ และระบบทางเดินอาหารได้ (34)

การที่ยาถูกเมตาบอลิสมในทางเดินอาหารหรือในตับก่อนเข้าสู่กระแสโลหิต เรียกว่า First-Pass effect เช่น ยาประเภท Sulfonamide

Williams ได้แบ่งเมตาบอลิสมเป็น 2 ทาง คือ

1. Non-Synthetic Reaction (Phase I)
2. Synthetic Reaction (Phase II) เป็นการเมตาบอลิสมของยาที่มีสูตรโครงสร้างมี free amino group, hydroxyl group หรือ carboxyl group



ปฏิกิริยาเมตาบอลิสมของยาโดยมากเป็น oxidation, reduction, hydrolysis และ conjugation (34) ซึ่งยาหนึ่งตัวอาจถูกเมตาบอลิสมได้หลายปฏิกิริยา เช่น

Sulfonamide $\xrightarrow{\text{N-Oxidation}}$ Phenylhydroxylamine Sulfonamide

Sulfonamide $\xrightarrow{N^4\text{-Acetylation}}$ N^4-acetylsulfonamide

1.2.2 การขับถ่ายของยา (Drug Excretion) ยาส่วนใหญ่มักขับถ่ายทางไต แต่ก็อาจมีการขับถ่ายทางน้ำดี สำไส้เล็ก น้ำลาย ปอด เหงื่อ และน้ำนม เป็นต้น การขับถ่ายของยามี 2 ทางใหญ่ ๆ คือ (35)

1. ยาถูกขับถ่ายจากไตเข้าสู่ปัสสาวะ
2. ยาถูกขับถ่ายจากตับเข้าสู่อุจจาระ

การขับถ่ายทางไต (Renal excretion) มี 2 ขบวนการ คือ

1. Passive diffusion
2. Active secretion

ยาที่มีการขับถ่ายแบบ Passive diffusion นั้นจะขึ้นอยู่กับ pH ของปัสสาวะ เช่น Sulfonamide เป็นต้น ดังนั้นสิ่งที่ทำให้ pH ของปัสสาวะเปลี่ยนแปลงก็มีผลต่อการขับถ่ายของยาด้วย เช่น antacid, ascorbic acid, $NaHCO_3$ ส่วนยาที่มีการขับถ่ายแบบ Active transport เช่น Acetazolamide, phenylbutazone, Penicillin

<u>ปัจจัยที่มีผลต่อเมตาบอลิสมและการโต้ตอบของยา (Factors Influencing Drug Metabolism and Drug Response)</u>

1. <u>ภาวะทางสรีรวิทยา</u> (Physiological States)

1.1 พันธุ์ . จะทำให้มีความแตกต่างของระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา half-life และเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิสมของยา

1.2 กรรมพันธุ์และความแตกต่างในวงศ์ตระกูล (Genetic Background and Strain Differences) มีผลต่อฤทธิ์และความเป็นพิษของยา เช่นโรคทางกรรมพันธุ์บางอย่าง ได้แก่โรคขาด G-6-Phosphate dehydrogenase เมื่อได้รับ sulfisoxazole จะเกิดเป็น hemolytic anemia ขึ้น (33)

1.3 อายุ ถ้าอายุน้อยจะมีการตอบสนองต่อยามากกว่าอายุมาก เนื่องจากคนอายุน้อยยังมีการพัฒนาระบบเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิสมของยาไม่สมบูรณ์ เช่น ขบวนการ hydroxylation, reduction, hydrolysis และ conjugation เป็นต้น ดังนั้นเวลาให้ยาเด็กควรให้มีขนาดน้อยกว่าผู้ใหญ่ (36)

1.4 เพศ ผลของยาบางชนิด เช่น barbiturates, meprobamate, fenfluramine และพิษของ strychnine จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับเพศ โดยพบว่าในผู้ชายยามีการเมตาบอลิสมมากกว่าผู้หญิง (37)

1.5 การให้อาหาร มีการทดลองพบว่าหนูตัวผู้อดอาหาร 48 ชั่วโมง จะมีการเพิ่มระยะเวลาในการตอบสนองต่อ hexobarbital และลดเมตาบอลิสมของยา นอกจากนี้ ยังเพิ่มการตอบสนองของ chlorpromazine, acetanilide และ aminopyrine แต่เมื่อให้อาหารตามปกติภาวะการเมตาบอลิสมของยากลับสู่สภาวะปกติ (38)

1.6 สภาวะของฮอร์โมน พบว่าเมื่อตัดเอาต่อม adrenal ของหนูตัวผู้ออก จะเพิ่มระยะเวลาการตอบสนองต่อ hexobarbital และลดการเมตาบอลิสมของยาด้วย เนื่องจากเมื่อตัดต่อม adrenal ออก จะไปกดปฏิกิริยา oxidation ของยา (34)

2. <u>ภาวะของโรค</u> (Pathological or Diseased States)

2.1 Tumor-bearing animals จะมีการตอบสนองของยาเพิ่มขึ้น และลดการเมตาบอลิสมของยา เช่น pentobarbital, zoxazolamine และพบว่า hepatic microsome ที่จะเมตาบอลิสม aminopyrine, aniline, hexobarbital และ pentobarbital ลดลง 21-60% (39)

2.2 ตีซ่าน การตัดท่อน้ำดีจะทำให้เป็นตีซ่าน ซึ่งจะเพิ่มระยะเวลานอนหลับของ hexobarbital และลดการเมตาบอลิส่มของยา

2.3 เบาหวาน หนูตัวผู้ที่เป็นเบาหวานจะมีการเพิ่มระยะเวลาการนอนหลับของ hexobarbital และลดการเมตาบอลิส่มของ hexobarbital, chlorpromazine และ codeine นอกจากนี้ผลดังกล่าวอาจเกิดขึ้นในโรค azotemia, hepatectomy, Irradiation เป็นต้น

2.4 ความเครียด จะทำให้ยาออกฤทธิ์ในระยะเวลาสั้นลง เช่น hexobarbital, pentobarbital, meprobamate แต่ถ้ายามีระยะเวลาการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับการขับถ่ายทางปัสสาวะมากกว่าการเมตาบอลิส่ม เช่น phenobarbital แล้ว ความเครียดจะไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

3. <u>ภาวะสิ่งแวดล้อม</u> (Environmental States)

3.1 อุณหภูมิ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา แต่มีผลที่แปรปรวนมาก เช่น Kalser และ Kunig (34) พบว่า เมื่อให้หนูอยู่ที่ 5°ซ. เป็นเวลา 3 วัน และ 7 สัปดาห์ จะเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ hexobarbital แต่มีการทดลองเกี่ยวกับการเมตาบอลิส่มของ hexobarbital ซึ่งพบว่าจะเพิ่มขึ้น

3.2 ส่ภาพความเป็นอยู่ Ferguson (40) พบว่าระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ hexobarbital หรือ pentobarbital ขึ้นอยู่กับส่ภาพความเป็นอยู่ เช่น ถ้าหนูนอนบนซังข้าวโพด จะได้เวลานอน 31.2 นาที แต่ถ้าย้ายไปนอนบนไม้ซีดาร์ จะมีเวลานอน 16.1 นาที ส่วน pentobarbitol จะเปลี่ยนจาก 110 นาที เป็น 61.4 นาที

3.3 ระยะเวลาที่วัดมี 2 แบบ คือ

ก. เวลาของวัน (Time of The Day) เรียกว่า Circadian rhythm

ข. เวลาของปี (Time of The Year) เรียกว่า Seasonal rhythm

ซึ่งระยะเวลานี้จะมีผลต่อขบวนการเมตาบอลิสมของยา และการตอบสนองของยาด้วย เช่น มีผลต่อระดับเอ็นไซม์ที่ใช้ในขบวนการเมตาบอลิสมของยา

4. ผลของยาอื่น ๆ (31) ยาบางชนิดมีผลต่อการตอบสนองและการเมตาบอลิสมของยา เช่น มีผลไปลดหรือเพิ่มเมตาบอลิสมของยา โดยไปลดหรือเพิ่มระดับเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิสมของยา ได้แก่ phenobarbital จะเพิ่มเมตาบอลิสมของ hexobarbital และ barbiturates อื่น ๆ โดยการเพิ่มเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิสม เรียกว่า Enzyme Induction

ส่วน oxyphenylbutazone จะลดการเมตาบอลิสมของ bishydroxycoumarin โดยจะลดระดับเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิสมเรียกว่า Enzyme Inhibition

2. ปัจจัยทางรูปแบบยาเตรียม

ยาจะถูกดูดซึมเมื่ออยู่ในรูปของสารละลายก่อน ดังนั้นยาเม็ดจะเกิดการกระจายตัวการละลายก่อน แล้วจึงมีการดูดซึม ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัว และการละลายจึงมีผลต่อการดูดซึมของยาด้วย และมีผลต่อระดับยาในกระแสโลหิตด้วย (ได้อธิบายแล้วในเรื่องการกระจายตัวและการละลาย)

ความสัมพันธ์ระหว่างความแข็ง การแตกกระจายตัว การละลายและชีวอนุเคราะห์

ยาเม็ดเมื่อสัมผัสกับของเหลวที่ใช้ในการทดลองหรือของเหลวในร่างกาย ต้องมีการแตกตัว การกระจายตัวออกเป็นแกรนูลหรือเม็ดเล็ก ๆ แล้วแกรนูลนี้จะแตกออกเป็นอนุภาคละเอียด ยาจากทั้งยาเม็ด แกรนูล และอนุภาคละเอียดนี้จะละลายเป็นสารละลาย แล้วจึงเกิดการดูดซึม ดังนั้นปริมาณยาในกระแสโลหิตจึงขึ้นอยู่กับ

1. อัตราเร็วของการแตกกระจายตัวยา
2. อัตราเร็วของการละลาย
3. อัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึม

Knoechel et al (16) พบว่ายาเม็ดที่มีความแข็งมากจะมีการกระจายตัวช้า แต่ถ้ายาเม็ดที่มีความแข็งปานกลางจะมีการกระจายตัวเร็ว ดังนั้นความแข็งของยาเม็ดอาจใช้เป็นเครื่องบ่งชี้ถึงการกระจายตัวของยาเม็ดได้

ถ้ายาเม็ดมีอัตราการกระจายตัวช้ากว่าการแตกตัวของแกรนูลหรือผงเล็ก ๆ (Deaggregation) การละลายและการดูดซึมแล้ว อัตราการกระจายตัวจะเป็นตัวจำกัดอัตราการดูดซึมของยา คือยาเม็ดที่มีการกระจายตัวได้เร็วจะมีการดูดซึมดีกว่ายาเม็ดที่มีการกระจายตัวช้า ซึ่งสามารถใช้ข้อมูลทางการกระจายตัวของยาเม็ดเป็นเครื่องชี้ถึงชีวอนุ-เคราะห์ของยาเม็ดได้

ถ้ายาเม็ดมีการกระจายตัวเร็วแล้ว แต่ยาไม่ละลาย เนื่องจากยามีการละลายน้อย เช่น ยาประเภท sulfonamides อัตราการละลายซึ่งช้ากว่าการกระจายตัว การแตกตัวและการดูดซึม จะเป็นตัวจำกัดอัตราการดูดซึมของยา คือ ยาเม็ดที่มีการละลายเร็ว จะมีการดูดซึมเร็วกว่ายาเม็ดที่มีการละลายช้า ซึ่งเราอาจใช้การละลายของยาเม็ดเป็นเครื่องทำนายชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดได้ ยาเม็ดที่จะผลิตให้มีคุณภาพดีจึงควรมีความแข็งปานกลางเพื่อให้มีการกระจายตัวเร็วและการละลายเร็ว ซึ่งอาจจะคาดได้ว่ายาเม็ดนั้นมีชีวอนุเคราะห์ดี แต่การที่ยาตัวเดียวกัน เตรียมจากสูตรต่างกันมีการกระจายตัว การละลายต่างกัน ก็ไม่จำเป็นจะต้องมีชีวอนุเคราะห์ต่างกันไปด้วย เช่นการทดลองของ Sylwka et al (3) และ G.R. Van Petten et al (41,42) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างการกระจายตัว การละลายและชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟีซ่อคซาโซล และซัลฟาไดอะซีน เนื่องจากมีปัจจัยทางสรีรวิทยาต่าง ๆ ที่จะทำให้ความสัมพันธ์ผิดไป แต่มีบางการทดลองที่พบว่ามีความสัมพันธ์กัน เช่น การทดลองของ Fincher et al (43) พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการละลายและชีวอนุเคราะห์ของยาซัลฟีซ่อคซาโซล

<u>สาเหตุที่มีการหาความแข็ง เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว และอัตราการละลาย (44)</u>

1. เพื่อหากลไกที่แท้จริงซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการละลายและการแตกกระจายตัว

2. เพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงตำรับยา ให้ได้รูปแบบของยาที่ดีและให้ผลดีในทางรักษา

3. เพื่อควบคุมการผลิตยาให้แต่ละครั้งที่ผลิตมีผลในด้านเภสัชกรรมเหมือนกัน

4. เพื่อใช้ทำนายค่าประมาณของอัตราการดูดซึมและ/หรือชีวอนุเคราะห์ของยาในคน (In Vivo Test) จากการหาเวลาที่ใช้ในการกระจายตัวและ/หรืออัตราการละลายที่ทำในหลอดทดลอง (In Vitro Test)

<u>ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้</u>

1. ทำให้ทราบว่ายาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีอัตราการละลายที่เข้ามาตรฐานตามที่กำหนดใน pharmacopoeia หรือไม่

2. ทำให้ทราบชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

3. ทำให้ทราบว่ายาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่ผลิตในประเทศไทยสามารถเทียบเท่ายาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่ผลิตจากต่างประเทศหรือไม่

4. ทำให้ทราบว่าอัตราการกระจายตัว หรืออัตราการละลายมีความสัมพันธ์โดยตรงกับชีวอนุเคราะห์หรือไม่ ถ้ามีความสัมพันธ์กันโดยตรง ก็แสดงว่าเวลาประเมินคุณภาพยาเม็ดนี้ สามารถที่จะทดลองหาอัตราการกระจายตัวหรืออัตราการละลายเท่านั้นก็พอ ไม่ต้องทดลองหาชีวอนุเคราะห์ในคน ทำให้สะดวกและง่ายขึ้น

5. ทำให้ทราบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์บางอย่างของยาซัลฟิซอคซาโซลในคนไทย