

การศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยานอร์เอ็ดริสเตอร์โรน

อีแนนเทอในตำแหน่งที่ฉีดต่างกัน



นางสาว ศิริพร ณะแพสัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต

ภาควิชา เภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. 2527

ISBN 974-563-046-2

013150

17456986

COMPARATIVE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF NORETHISTERONE
ENANTHATE AT DIFFERENT SITES OF INJECTION



Miss Siriporn Dhanapas

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1984

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบเอกลักษณ์ลวดลายของยานอร์เธิ์คริสเตอ์โรน

อีแนนเรท ในตำแหน่งที่ติดตั้งกัน

โดย

นางสาว ศิริพร ณะแพสัย

ภาควิชา

เอกลักษณ์กรรม


อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประมวล วีรุตมเสน

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ




บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

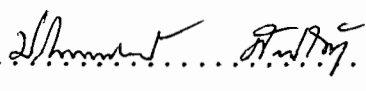

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. สู่ประดิษฐ์ บุนนาค)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สู่มาลี แสงวีระปิตกุล)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประมวล วีรุตมเสน)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

| | |
|-------------------|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การศึกษา เปรียบเทียบ เกล็ดขี้ผึ้งของยานอร์ เอ็คริส เตอร์ โธเนอ์ อีแนน เรท ในตำแหน่งที่ฉีดต่างกัน |
| ชื่อนิสิต | นางสาว ศิริพร ธนะพลีย์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษา | รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประมวล วีระดมเล่น ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ |
| ภาควิชา | เภสัชกรรม |
| ปีการศึกษา | 2526 |



บทคัดย่อ

อาสาสมัครประกอบด้วยสตรีไทย 20 คน มีร่างกายแข็งแรงสมบูรณ์อยู่ในภาวะเจริญพันธุ์ อายุระหว่าง 23-40 มีอายุโดยเฉลี่ย 34.25 ปี สตรีทุกคนมีประวัติการมีรอบระดูปกติไม่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดสังเคราะห์รับประทานอย่างน้อย 3 เดือน ก่อนจะรับเข้าทำการศึกษา แบ่งสตรีอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 10 คน กลุ่มแรกจะได้รับยาฉีด norethisterone enanthate 200 มก. เข้ากล้ามเนื้อบริเวณตะโพกและติดตามการศึกษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในระหว่างนี้จะเจาะเลือดสัปดาห์ละครั้ง เพื่อตรวจหา norethisterone ในน้ำเหลืองเลือด จากนั้นจะได้รับยาฉีด NET-EN 200 มก. อีกครั้งหนึ่ง เข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน ติดตามในลักษณะเดียวกัน 8 สัปดาห์ สตรีอีก 10 คน ได้รับยาฉีด NET-EN 2 เข็มด้วยวิธีเดียวกัน แต่จะกลับกันกับสตรีกลุ่มแรก โดยจะได้รับยาฉีดเข้าบริเวณต้นแขนก่อน แล้วจึงได้รับยาฉีดเข้าบริเวณตะโพกภายหลัง

มีสตรี 6 คน กลุ่มละ 3 คน ที่ถูกเจาะเลือดวันเว้นวัน เป็นเวลา 14 วัน หลังจากฉีดยาเข็มแรก และทุกวันใน 10 วันแรกของเข็มที่ 2

มีสตรี 9 คน 4 คน จากกลุ่มที่ได้รับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณตะโพก และอีก 5 คน จากกลุ่มที่ได้รับยาบริเวณต้นแขนถูกเจาะเลือดสัปดาห์ละครั้ง เพื่อติดตามระดับของ NET ต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังฉีดยาเข็มที่ 2

นำเลือดที่เจาะได้ไปปั่นแยกและเก็บที่อุณหภูมิ -20°C ในการวิเคราะห์ใช้สารติดสลาย NET ที่มี specific activity เท่ากับ 84,43 มิลลิคูร์/มิลลิกรัม ความแปรเปลี่ยน

สัมพัทธ์ของการวัดในวันเดียวกันและการวัดต่างวันได้ร้อยละ 10 และ 15 ตามลำดับ

จากการศึกษาพบว่า เมื่อให้ยาผ่านกล้ามเนื้อต้นแขน ปริมาณของยาในแนวโน้มน้ำที่จะถูกดูดซึมเข้าร่างกายได้เร็ว ระดับของ NET ซึ่งสูงที่สุดภายใน 4-7 วัน หลังฉีด NET-EN (3.49-17.57 นก./มล.) 5 สัปดาห์ต่อมา ระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดมีปริมาณเท่ากับ 1 นก./มล. และหลังจากนี้จะมีปริมาณในน้ำเหลืองเลือดลดลงค่อนข้างช้ามาก ระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดภายหลังจากที่ได้รับยา เข้าตะโพกคล้ายกันกับที่ได้รับยาที่ต้นแขน และพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดหลังฉีด NET-EN เข้ากล้ามเนื้อบริเวณตะโพกและต้นแขน การขจัดยาออกจากร่างกายจะสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากการฉีดยา เข้าตะโพกและต้นแขนซึ่งมีค่าเท่ากับ 15.716 วัน และ 14.852 วันตามลำดับ ที่สัปดาห์ที่ 8 หลังฉีด NET-EN บริเวณตะโพก ปริมาณความเข้มข้นของ NET ในน้ำเหลืองเลือดมีค่าโดยเฉลี่ย 0.322 นก./มล. (ซึ่งมีพิสัย วัดไม่ได้ - 1.05 นก./มล.) ขณะที่การได้รับยา เข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขนจะให้ปริมาณความเข้มข้นของ NET โดยเฉลี่ย 0.347 นก./มล. (ซึ่งมีพิสัย 0.10-1.43 นก./มล.) จากการศึกษานี้มีข้อเสนอแนะว่า ยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN นั้นไม่ว่าจะฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณตะโพกหรือต้นแขนก็จะมีรูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์คล้ายกัน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title Comparative Study of Pharmacokinetics of
Norethisterone Enanthate at Different Sites of
Injection

Name Miss Siriporn Dhanapas

Thesis Advisor Associate Professor Pramuan Virutamasen
Assistant Professor Prapapuck Silapachoti

Department Pharmacy

Academic Year 1983



ABSTRACT

The volunteers were twenty healthy Thai women of proven fertility aged 23-40 years old with a mean age of 34.25 years. They had been in regular menstrual cycle and never taken steroid contraceptive for at least three months before they entered this study. The subjects were divided into ten for each group. One group received a single injection of 200 mg of norethisterone enanthate via gluteal muscle and was followed for eight weeks, during which blood was drawn at weekly interval for determination of serum norethisterone. They then received another injection of 200 mg of NET-EN, but via deltoid muscle, after which they were followed in the same way for another eight weeks. Similarly, the rest ten subjects received two injections of NET-EN and followed in the same fashion, but alternative to group I, they received the injection via deltoid muscle first, and via gluteal muscle later.

There was an exception for three subjects of each group from whom blood was collected every other day during fourteen days

of the first follow-up period. There were six subjects, three of each group from whom blood was daily collected during the first ten days after the second injection.

There were nine subjects, four subjects of the gluteal injection and five subjects of the deltoid injection, follow-up period was extended to 12 weeks. During the extension period blood was weekly collected for determination of NET.

Blood samples were separated and stored below -20°C until assay. Radioactive norethisterone with a specific activity of 84.43 mCi/mg were used for the assays. The coefficient variation of the intrassay and the interassay were 10% and 15% respectively.

It was found that injection via deltoid muscle showed rapid absorption with norethisterone levels reaching its peak approximately 4-7 days after NET-EN administration (3.49-17.57 ng/ml). Five weeks later, norethisterone concentration in the serum was 1 ng/ml and slowly declined thereafter. Patterns of serum norethisterone levels following gluteal injection were more or less the same. There were no statistically significant difference between the NET serum levels after gluteal or deltoid injection of norethisterone enanthate. The overall elimination in the β -phase corresponded to the half-life of 15.716 days and 14.852 days respectively. At eighth week after NET-EN injection via gluteal muscle the mean concentration of serum was 0.322 ng/ml (range undetectable-1.05 ng/ml) while in deltoid injection was 0.347 ng/ml (range 0.10-1.43 ng/ml). It was suggested that norethisterone enanthate injection either via gluteal or deltoid muscle, the pharmacokinetic patterns were more or less the same.

กิตติกรรมประกาศ



ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประมวล วีรุตมเสน อาจารย์ภาควิชา
สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
ที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนในการทำวิจัยเรื่องนี้ ทั้งยังได้กรุณาควบคุมและให้คำแนะนำการวิจัยมา
โดยตลอด

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์
ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อาจารย์ภาควิชา เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์-
มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้คำแนะนำอันมีประโยชน์ต่อการวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณ คุณสมชัย สัมพันธ์โพบูลย์ คุณฉัตรพร อุณาจิตต์ และ คุณวีณัส อุดมประเสริฐกุล
ที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนและให้คำแนะนำอันมีประโยชน์ต่อการวิจัยนี้ และขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ส่งคม
ส่ง ~~แคะ~~ เจ้าหน้าที่ทุกท่านในสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ และภาควิชาสูติศาสตร์-นรี-
เวชวิทยา ที่ได้ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือในการทำวิจัยจนสำเร็จลงด้วยดี

ขอขอบพระคุณ บริษัท เซริง เยอร์มัน (ประเทศไทย) ที่สนับสนุนและเอื้อเฟื้อทางด้านวัสดุ
เคมีที่ใช้ในการวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้.

ศูนย์วิทยุโทรพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



| | |
|-------------------------|---|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ฉ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ช |
| รายการตารางประกอบ..... | ฅ |
| รายการรูปประกอบ..... | ฉ |

บทที่

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | บทนำ..... | 1 |
| 2 | วัสดุและวิธีการวิจัย..... | 8 |
| 1. | สารเคมี..... | 8 |
| 2. | เครื่องมือ..... | 9 |
| 3. | วิธีการวิจัย..... | 9 |
| 3.1 | รูปแบบการวิจัย..... | 9 |
| 3.2 | หลักเกณฑ์การเลือกผู้เข้าร่วมทำการศึกษา..... | 11 |
| 3.3 | หลักเกณฑ์ที่ไม่เลือกเข้าศึกษา..... | 11 |
| 3.4 | หลักเกณฑ์การคัด..... | 12 |
| 3.5 | ขั้นตอนการคัดเลือกสัตว์อาสาสมัคร..... | 12 |
| 3.6 | การเตรียมและเก็บน้ำเหลืองเลือด (serum)..... | 14 |
| 3.7 | การเตรียมสารละลาย..... | 14 |
| 3.8 | วิธีดำเนินการวัดปริมาณ NET โดย RIA (Radioimmunoassay)..... | 16 |
| 3.9 | วิธีคำนวณหาค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination rate constant) และค่ากึ่งชีพของยา (half life)..... | 21 |



บทที่

| | | |
|---|-----------------------------------|----|
| 3 | ผลการวิจัย | 25 |
| 4 | วิจารณ์ผลการวิจัย | 45 |
| 5 | สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ | 49 |
| | เอกสารอ้างอิง | 51 |
| | ภาคผนวก | 55 |
| | ประวัติผู้เขียน | 66 |



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการตารางประกอบ

| ตารางที่ | หน้า |
|--|------|
| 1. แสดงคุณสมบัติทั่วไปของสตรีอาสาสมัคร | 13 |
| 2. แสดงประวัติการคุมกำเนิดของสตรีอาสาสมัครก่อนเข้าร่วมทำการศึกษา | 14 |
| 3. แสดงระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้ เมื่อฉีด NET-EN เข้ากล้ามเนื้อ บริเวณตะโพกในสตรีอาสาสมัคร 20 คน | 26 |
| 4. แสดงระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้ เมื่อฉีด NET-EN เข้ากล้ามเนื้อ บริเวณต้นแขนในสตรีอาสาสมัคร 20 คน | 27 |
| 5. แสดงคุณสมบัติทั่วไปของสตรีเลขที่ 3 และ 5 เทียบกับค่าเฉลี่ย | 31 |
| 6. ระดับเฉลี่ยของ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่เวลาต่าง ๆ กัน (x) เปรียบเทียบ ระหว่างค่าที่วัดได้จริง (y) กับค่าที่ได้จากการคำนวณ (\hat{y}) ในช่วงความเชื่อมั่น 95% ($\hat{y} - t \frac{S_y}{\sqrt{2}}$ กับ $\hat{y} + t \frac{S_y}{\sqrt{2}}$) ในสตรีอาสาสมัคร จำนวน 20 คน ที่ได้รับการฉีด ยา NET-EN บริเวณตะโพก | 33 |
| 7. ระดับเฉลี่ยของ ในน้ำเหลืองเลือดที่เวลาต่าง ๆ กัน (x) เปรียบเทียบ ระหว่างค่าที่วัดได้จริง (y) กับค่าที่ได้จากการคำนวณ (\hat{y}) ในช่วงความเชื่อมั่น 95% ($\hat{y} - t \frac{S_y}{\sqrt{2}}$ กับ $\hat{y} + t \frac{S_y}{\sqrt{2}}$) ในสตรีอาสาสมัคร จำนวน 20 คนที่ได้รับการฉีดยา NET-EN บริเวณต้นแขน | 33 |
| 8. การเปรียบเทียบระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือด (serum) ของสตรี อาสาสมัครเมื่อฉีดยาคุมกำเนิด NET-EN ที่ตะโพกกับต้นแขนในช่วง 10 วัน แรก | 38 |
| 9. ผลของน้ำหนักในสตรีอาสาสมัครเมื่อได้รับยาฉีดคุมกำเนิด | 41 |
| 10. ผลของค่าความดัน Systolic Blood Pressure ในสตรีอาสาสมัครเมื่อ ได้รับยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN | 42 |
| 11. ผลของค่าความดัน Diastolic Blood Pressure ในสตรีอาสาสมัคร เมื่อได้รับยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN | 43 |
| 12. บันทึกการมีประจำเดือนในเวลา 16 สัปดาห์ของการทดลอง (ตั้งแต่ฉีดยาเข็มที่ 1 ถึงก่อนฉีดยาเข็มที่ 2) | 44 |

รายการรูปประกอบ

รูปที่

1. แสดงวิธีการเปลี่ยนสัเตยรอยดัดเพื่อให้เป็นยาคุมกำเนิดที่ออกฤทธิ์ได้นาน 1

2. เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจาก NET-EN เป็น NET ในคนกับกระต่าย 6

3. สัมภาษณ์แสดงการเปลี่ยนสูตรโครงสร้างจาก NET-EN เป็น NET โดยขบวนการฮัยโดรอลิซิส 6

4. แสดงแผนภาพการเจาะเลือดแบบ Cross Over design 9

5. แผนภาพการเจาะเลือดในช่วงต้นของการฉีดยาทั้งสองเข็ม 10

6. แสดงแผนภาพการเจาะเลือดในช่วงปลายของการฉีดยาเข็มที่ 2 เพื่อหาปริมาณ NET 10

7. กราฟมาตรฐานที่เขียนระหว่าง $\%B/B_0$ กับความเข้มข้นของ NET โดยใช้ logit-logarithm 16

8. การเรียง reaction mixture tube พร้อมทั้งแสดงการเติมสารตามขั้นตอนเพื่อจะนำไปวัดหาปริมาณ NET 19

9. แสดงระดับเฉลี่ยของ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้เมื่อฉีด NET-EN เข็มที่สามบริเวณตะโพก $\square-\square$, บริเวณต้นแขน $\Delta-\Delta$ ในสตรีอาสาสมัคร กลุ่มละ 20 คน 28

10. แสดงระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้จากสตรีเลขที่ 5 เมื่อฉีดที่ตะโพก $\circ-\circ$, และต้นแขน $\times-\times$ เทียบกับระดับเฉลี่ยของ NET ที่วัดได้ในสตรีอาสาสมัคร 20 คน เมื่อฉีดบริเวณตะโพก $\square-\square$ และต้นแขน $\Delta-\Delta$ 29

11. แสดงระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้จากสตรีเลขที่ 3 เมื่อฉีดที่ตะโพก $\circ-\circ$, และต้นแขน $\times-\times$ เทียบกับระดับเฉลี่ยของ NET ที่วัดได้ในสตรีอาสาสมัคร 20 คน เมื่อฉีดบริเวณตะโพก $\square-\square$ และต้นแขน $\Delta-\Delta$ 30

รายการรูปประกอบ

หน้า

รูปที่

12. แสดงระดับเฉลี่ยของ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้จริง Δ --- Δ , ระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่ได้จากการคำนวณ 0 — 0 , ช่วงความเชื่อมั่น 95% \times — \times , ในสตรีอาสาสมัคร 20 คน ที่ฉีดยาคุมกำเนิด NET-EN บริเวณตะโพก และได้วัดระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่ 63, 70, 77 วัน หลังฉีดยาเข็มที่สอง \square , ในสตรีอาสาสมัคร 4 คน 34
13. แสดงระดับเฉลี่ยของ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่วัดได้จริง Δ --- Δ , ระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่ได้จากการคำนวณ 0 — 0 , ช่วงความเชื่อมั่น 95% \times — \times , ในสตรีอาสาสมัคร 20 คน ที่ฉีดยาคุมกำเนิด NET-EN บริเวณต้นแขน และได้วัดระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดที่ 63, 70, 77 วัน หลังฉีดยาเข็มที่สอง \square , ในสตรีอาสาสมัคร 4 คน 35
14. แสดงระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือดของสตรีอาสาสมัคร เลขที่ 19 Δ — Δ , กับระดับเฉลี่ยของ NET ในน้ำเหลืองเลือดของสตรีอาสาสมัคร 20 คน ที่ฉีดยา NET-EN บริเวณต้นแขน \times --- \times 38
15. แสดงระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือดในสตรีอาสาสมัครที่ฉีดยา NET-EN ที่ตะโพก 3 คน และที่ต้นแขน 3 คน ในช่วงเวลา 10 วันแรกของการฉีดยาเข็มที่ 2 39