



บทที่ 4

## วิจารณ์ผลการทดลอง

### 1. การศึกษาในหลอดทดลอง

จากตารางที่ 2 พบว่ายามีคเมทิลโทปาบริษัท E และ I มีปริมาณตัวยาลำคัญเข้ามามาตรฐานเภสัชตำรับ อีก 7 บริษัทรวมทั้งบริษัทต้นแบบไม่ผ่านมาตรฐานโดยมีปริมาณมากกว่า 110% ของปริมาณยาที่ระบุไว้ในฉลาก โดยสูงกว่ามาตรฐานเล็กน้อยทั้ง 7 บริษัทคืออยู่ในช่วง 110-116%

ในการทดสอบการแตกกระจายตัวของยาเม็ดเมทิลโทปา จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวของแต่ละบริษัทแตกต่างกันมีทั้งเร็ว ปานกลาง และช้า ปัจจัยสำคัญที่คิดว่าเป็นสาเหตุก็คือ ความสามารถในการแตกกระจายตัวของชั้นเคลือบยาเม็ด ดังจะสังเกตได้ขณะทำการทดลองเช่น ยาเม็ดบริษัท B ซึ่งมีระยะเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวนานกว่า 1 ชั่วโมงเมื่ออยู่ในสารละลายตัวกลาง (น้ำกลั่นที่อุณหภูมิ  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ) ชั้นเคลือบยาเม็ดไม่แตกตัวเป็นชิ้นเล็ก ๆ จะแตกเฉพาะขอบของยาเม็ดแล้ว พงยาจะค่อย ๆ ออกมาตามรอยแตกนี้และหลุดรอดตะแกรงไป ปัจจัยรองลงมาซึ่งคิดว่ามีคความสำคัญน้อยก็คือ ความสามารถในการแตกกระจายตัวของแกนกลางของเม็ดยา ซึ่งจะเห็นได้จากยาเม็ดบริษัท A ที่มีการแตกกระจายตัวเร็วกว่ายามีคบริษัท E ก็เนื่องจากยาเม็ดบริษัท A เมื่ออยู่ในสารละลายตัวกลาง แกนกลางของเม็ดยาจะแตกกระจายตัวทันทีพร้อม ๆ กับชั้นเคลือบ ต่างจากยาเม็ดบริษัท E ที่ชั้นเคลือบจะแตกกระจายตัวก่อนจากนั้นแกนกลางของยาเม็ดจะค่อย ๆ แตกกระจายตัว อย่างไรก็ตามความแตกต่างที่เนื่องจากความสามารถในการแตกกระจายตัวของแกนกลางเม็ดยาจะน้อยมากเมื่อเทียบกับความแตกต่างที่เนื่องจากความสามารถในการแตกกระจายตัวของชั้นเคลือบเม็ดยา ความแตกต่างเหล่านี้เกิดจากกรรมวิธี ขั้นตอนในการเคลือบยาเม็ด รวมทั้งสูตรตำรับของยาเม็ดด้วย

เนื่องจากยาเม็ดเมทิลโทปาแต่ละบริษัทมีค่า lag time (เวลานับตั้งแต่เริ่มใส่ยาเม็ดลงไปในตัวกลางจนกระทั่งเริ่มละลายออกมา) ในการละลายต่างกัน ดังนั้นการคำนวณค่าคงที่อัตราเร็วการละลายจะคำนวณในช่วงเวลาที่ต่างกันตามความเหมาะสมของแต่ละบริษัท (โดยนับตั้งแต่ยาเม็ดเริ่มละลายจนกระทั่งละลายออกมาได้สูงสุด) ดังแสดงในตารางที่ 6 สำหรับยาเม็ดบริษัท B และ C ไม่สามารถหาค่าคงที่ อัตราเร็วการละลายได้เนื่องจากยา

ละลายน้อยกว่า 10% ในเวลา 5 ชั่วโมง ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากชั้นเคลือบของเม็ดยาแตกตัวน้อยมาก เมื่อเวลาผ่านไป 5 ชั่วโมง พบว่าลักษณะเม็ดยายังคงเหมือนเดิม มีรอยแยกของชั้นเคลือบที่ขอบเม็ดยาเพียงเล็กน้อย

เมื่อทดสอบความแตกต่างของเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว และค่าคงที่อัตราเร็วการละลายในระหว่างบริษัท พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) จากนั้นได้ทำการทดสอบความแตกต่างในแต่ละคู่บริษัท โดยใช้ Student's t- test เพื่อแบ่งยาเป็นกลุ่มตามค่าคงที่อัตราเร็วการละลาย จากนั้นเลือกตัวแทนมากลุ่มละหนึ่งบริษัท นำไปทดลองหาการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย สาเหตุที่เลือกยาที่มีค่าคงที่อัตราเร็วการละลายต่างกันก็เพื่อดูว่า ค่าคงที่อัตราเร็วการละลายของยาเม็ดเมทิลโดปาจะมีผลต่ออัตราเร็วในการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายหรือไม่

2. การศึกษาในร่างกาย

2.1 การเอื้อประโยชน์ในร่างกาย

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาจะพิจารณาทั้งอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้สามารถประเมินได้จากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังกล่าวมาแล้วว่าการหาค่าพารามิเตอร์ทำได้หลายวิธีทั้งวิธี compartment และ non-compartment การที่ค่า  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  ที่คำนวณจากวิธี compartment กับค่าที่คำนวณจากวิธี non compartment ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 11 ย่อมเป็นเครื่องยืนยันได้ว่ายาเม็ดเมทิลโดปาเมื่อเข้าสู่ร่างกายสามารถอธิบายพฤติกรรมของระดับยาในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ด้วย one compartment นั้น ถูกต้องและใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด

เมื่อเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดเมทิลโดปาทั้ง 4 บริษัท โดยพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

2.1.1 พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับอัตราเร็วในการดูดซึม

พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับอัตราเร็วในการถูกดูดซึมทั้งหมดที่หามาได้ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม ( $K_a$ ) เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $C_{pmax}$ ) ค่า mean residence time (MRT) และค่า lag time ( $t_0$ ) ซึ่งให้เห็นว่ายาเม็ดเมทิลโดปาบางบริษัทให้อัตราเร็วในการดูดซึมแตกต่างกัน ดังนี้

2.1.1.1 ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม ( $K_u$ ) ค่า  $K_u$  ที่ได้จากการ stripping (ตารางที่ 8) และ iteration (ตารางที่ 9) ของโปรแกรม RSTRIP มีความแตกต่างกันเล็กน้อย แต่เมื่อค่า  $K_u$  โดยเฉลี่ยทั้งที่ได้จากการ stripping และ ภายหลังจากทำ iteration แล้ว สามารถเรียงอันดับจากมากไปหาน้อยได้เหมือนกันคือ  $H > A > I > B$  เมื่อทดสอบทางสถิติพบว่า ค่า  $K_u$  ที่ได้จากการ stripping มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างบริษัท จากนั้นทดสอบความแตกต่างในแต่ละคู่บริษัทโดยใช้ Student's t-test พบว่าค่า  $K_u$  ของบริษัท B แตกต่างจากบริษัทอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) โดยมีค่าน้อยที่สุด นั่นคือมีอัตราการดูดซึมช้าที่สุดขณะที่ค่า  $K_u$  ของอีก 3 บริษัท ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.1.1.2 เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ค่า  $t_{max}$  ที่ได้จากวิธี compartment ภายหลังจากการ iteration ของโปรแกรม RSTRIP (ตารางที่ 9) ใกล้เคียงกับค่า  $t_{max}$  ที่ได้จากข้อมูลดิบโดยตรง (ตารางที่ 12) และสามารถเรียงอันดับจากน้อยไปหามากได้ใกล้เคียงกัน กล่าวคือ จากโปรแกรม RSTRIP บริษัท  $A < H < I < B$  และจากข้อมูลดิบ บริษัท  $H < A < I < B$  ซึ่งเมื่อทดสอบทางสถิติพบความแตกต่างระหว่างบริษัท นั่นคือบริษัท  $A \sim H < I < B$  เมื่อใช้ค่าที่ได้จากโปรแกรม RSTRIP แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างบริษัทเมื่อใช้ค่าที่ได้จากการอ่านจากข้อมูลดิบ อย่างไรก็ตามเนื่องจากความแตกต่างที่พบก็เป็นไปในทำนองเดียวกับที่พบจากการวิเคราะห์ค่า  $K_u$  ใน 2.1.1.1 จึงน่าจะถือได้ว่ายาเม็ดเมทิลโคโคปายบริษัท A, H และ I มีอัตราเร็วในการดูดซึมเร็วกว่าบริษัท B

2.1.1.3 ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $C_{pmax}$ ) ค่า  $C_{pmax}$  เป็นค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องทั้งอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ค่า  $C_{pmax}$  ที่ได้จากวิธี compartment ภายหลังจากการ iteration ของโปรแกรม RSTRIP (ตารางที่ 9) ใกล้เคียงกับค่า  $C_{pmax}$  ที่ได้จากการอ่านข้อมูลดิบโดยตรง (ตารางที่ 12) และสามารถเรียงอันดับจากมากไปหาน้อยได้เช่นเดียวกันคือ บริษัท  $A > H > I > B$  แต่เมื่อนำมาทดสอบทางสถิติไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างบริษัท

2.1.1.4 ค่า mean residence time (MRT) เป็นอีกพารามิเตอร์หนึ่งซึ่งช่วยในการบ่งชี้ว่าอัตราเร็วในการดูดซึมยาเร็วช้าเพียงไร ค่า MRT ที่ได้จากวิธี compartment ภายหลังจากการ iteration ของโปรแกรม RSTRIP (ตารางที่ 9) ใกล้เคียงกับค่า MRT ที่ได้จากวิธี non-compartment (ตารางที่ 10) และสามารถเรียงอันดับจากน้อยไปหามากได้เช่นเดียวกัน คือ บริษัท  $A < H < I < B$  ซึ่งเมื่อทดสอบทางสถิติ

พบความแตกต่างระหว่างบริษัท นั่นคือ บริษัท  $A \sim H \sim I < B$  เมื่อใช้ค่าที่ได้จากโปรแกรม RSTRIP แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างบริษัทเมื่อใช้ค่าที่ได้จากวิธี non-compartment

2.1.1.5 ค่า lag time ( $t_0$ ) ค่า  $t_0$  ที่ได้จากวิธี compartment ภายหลังจาก stripping ของโปรแกรม RSTRIP (ตารางที่ 8) ใกล้เคียงกับค่า  $t_0$  ที่ได้จากข้อมูลดิบโดยตรง และสามารถเรียงอันดับจากน้อยไปหามากได้เช่นเดียวกันคือ บริษัท  $A < H < I < B$  และเมื่อทดสอบทางสถิติพบความแตกต่างระหว่างบริษัทอย่างมีนัยสำคัญ สามารถเรียงอันดับตามนัยสำคัญทางสถิติได้เช่นเดียวกันคือ บริษัท  $A \sim H \sim I < B$

จากการพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทั้งห้า ผลการวิเคราะห์ทางสถิติที่เกี่ยวข้องกับอัตราเร็วในการดูดซึมของยาต่างก็ให้ข้อมูลไปในทำนองเดียวกัน คือค่าเฉลี่ยอัตราเร็วในการดูดซึมของยาเม็ดเมทิลโดปาเรียงอันดับจากเร็วไปหาช้าได้ดังนี้ บริษัท  $A > H > I > B$  เมื่อทดสอบทางสถิติพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างบริษัทคือ บริษัท B มีการดูดซึมช้ากว่าบริษัท A, H และ I ส่วนบริษัท A, H และ I ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์

#### 2.1.2 พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับปริมาณยาที่ถูกดูดซึม

พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลา (AUC) ค่า AUC ที่คำนวณได้จากวิธี compartment ภายหลังจาก iteration ของโปรแกรม RSTRIP (ตารางที่ 9) ซึ่งคำนวณโดยใช้สูตร  $AUC = (A_1/K_1) + (A_2/K_2)$  และจากวิธี non-compartment (ตารางที่ 10) ซึ่งคำนวณโดยอาศัยกฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมูได้ค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) และสามารถจัดเรียงอันดับจากมากไปหาน้อยได้ทำนองเดียวกันคือ บริษัท  $A > H > B > I$  เมื่อทดสอบทางสถิติไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อพิจารณาค่าพารามิเตอร์ต่างๆข้างต้น จะเห็นว่ายาเม็ดเมทิลโดปา 3 บริษัทคือ บริษัท A, H และ I มีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายที่ไม่แตกต่างกันทั้งในด้านปริมาณยาที่ถูกดูดซึมและในด้านอัตราเร็วในการดูดซึมซึ่งปริมาณยาที่ถูกดูดซึมพิจารณาจากค่า AUC ส่วนอัตราเร็วในการดูดซึมพิจารณาจากค่า  $K_{12}$ ,  $t_{max}$ , MRT และ  $t_0$  ของทั้งสี่บริษัท กล่าวอีกนัยหนึ่งว่า ยาเม็ดเมทิลโดปาของบริษัท A, H และ I มี Bioequivalence กัน สำหรับยาเม็ดเมทิลโดปาบริษัท B มีความแตกต่างจากบริษัท A, H และ I ในด้านอัตราเร็วของยาที่ถูกดูดซึม โดยมีค่า  $K_{12}$ ,  $t_{max}$ , MRT,  $t_0$  ต่างจากบริษัท A, H และ I แต่ค่า AUC ไม่แตกต่างจากบริษัทอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตามความแตกต่างในด้านอัตราเร็วนี้อาจจะไม่สำคัญในทางคลินิกมากนัก เพราะยาเมทิลโดปาใช้ในการควบคุมระดับความดันโลหิต ซึ่งผู้ป่วยต้องรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานาน จะคำนึงถึงเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) น้อยกว่าระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ (duration) นั่นคือต้องการให้ยาออกฤทธิ์อยู่ได้นานมากกว่าการที่ยาจะออกฤทธิ์เร็ว

## 2.2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของเมทิลโดปา

ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของเมทิลโดปา หลังจากให้ยาเม็ดขนาด 250 มิลลิกรัมแก่อาสาสมัครชายไทย 12 คน แสดงให้เห็นว่า การดูดซึมของยาเม็ดเมทิลโดปามีความแตกต่างทั้งในระหว่างบริษัทและในระหว่างบุคคลด้วย โดยมีค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมเท่ากับ  $0.9315 \pm 0.0800$ ,  $0.5180 \pm 0.1698$ ,  $0.9538 \pm 0.1824$  และ  $0.6934 \pm 0.0629$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> สำหรับบริษัท A, B, H และ I ตามลำดับ (จากตารางที่ 8) จะเห็นว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณในแต่ละบริษัทสูงด้วย จากการศึกษาของ Kwan และคณะในปี ค.ศ. 1976, Stenbaek และคณะในปี ค.ศ. 1977 (18,20) ก็พบว่า การดูดซึมของเมทิลโดปามีความแตกต่างในระหว่างบุคคลสูงเช่นกัน

ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัด ( $K_{el}$ ) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $0.3653 \pm 0.0126$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> (เฉลี่ยจากค่า  $K_{el}$  ในตารางที่ 8) และไม่มีความแตกต่างในระหว่างบริษัทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างระหว่างบุคคลก็ไม่สูงนัก

ค่าความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาสูงสุด ( $C_{max}$ ) มีความแตกต่างในระหว่างบุคคลสูง และได้แสดงค่าเฉลี่ยของบริษัทต่าง ๆ ไว้ในตารางที่ 9 และ 12 ค่า  $C_{max}$  ของยาเม็ดบริษัท A มีค่าอยู่ในช่วง 0.530 - 3.418 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร บริษัท B มีค่าอยู่ในช่วง 0.387 - 2.560 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร บริษัท H มีค่าอยู่ในช่วง 0.717 - 3.925 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และบริษัท I มีค่าอยู่ในช่วง 0.829 - 3.888 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ดังแสดงไว้ในตารางที่ 38-41) ฉะนั้นเมื่อทดสอบความแตกต่างในระหว่างบริษัทจึงพบว่าไม่มีนัยสำคัญ ความเข้มข้นของเมทิลโดปาในพลาสมาสูงสุดเฉลี่ยเท่ากับ 1.6497 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (อยู่ในช่วง 0.387 - 3.925 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) นอกจากนี้จากข้อมูลความเข้มข้นของยาในพลาสมา (ตารางที่ 38-41) จะสังเกตเห็นได้ว่า ยาเม็ดบริษัท B มีค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะยาเม็ดบริษัท B มีปริมาณตัวยาลำคัญมาก (มี % labelled amount = 116.90)

Kwan และคณะ (20) พบว่า เมื่อให้ยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 750 มิลลิกรัม จะให้ค่า  $C_{max}$  เท่ากับ  $2.62 \pm 1.52$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเมื่อให้ยาเม็ดเมทิลโดปาขนาด 500 มิลลิกรัม Stenbaek และ Barnett (18,19) พบว่า  $C_{max}$  เท่ากับ 2.0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (อยู่ในช่วง 1.0-4.6 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และเท่ากับ 0.95-2.80 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ เห็นได้ว่าถ้าคิดในขนาดยาที่เท่ากัน  $C_{max}$  ที่ได้จากการทดลองครั้งนี้มีค่าเฉลี่ยสูงกว่า เหตุผลหนึ่งที่สามารถอธิบายความแตกต่างนี้ได้ก็คือลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร นั่นคือ ส่วนสูงและน้ำหนักตัว ซึ่งอาสาสมัครที่เข้าร่วมการทดลองนี้คงจะสูงและหนักน้อยกว่า รายละเอียดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง  $C_{max}$  กับส่วนสูงและน้ำหนักจะได้กล่าวถึงในตอนต่อไป

เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดมีค่าเฉลี่ย 2.73 ชั่วโมง (เฉลี่ยจากค่า  $t_{max}$  ในตารางที่ 9) และอยู่ในช่วง 2-4 ชั่วโมงเมื่อดูจากข้อมูลดิบ ซึ่งได้ตรงกับการทดลองที่เคยมีรายงานไว้แล้วโดย Stenbaek และคณะ (18) Kwan และคณะ (20) Barnett และคณะ (19) เป็นต้น

ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 2.1922 ชั่วโมง ได้จากสูตรดังนี้  $T_{1/2} = 0.693 / Ke1$  โดยที่ค่า  $Ke1$  ได้จากตารางที่ 8 (อยู่ในช่วง 1.8800-2.8930 ชั่วโมง) ในการทดลองที่เคยมีรายงานไว้แล้วไม่ได้แสดงค่าครึ่งชีวิตหลังจากการให้ยาโดยการรับประทาน เนื่องจากมักจะไม่สามารถวัดระดับยาในช่วงของการกำจัดได้แม่นยำ เพราะระดับยาเมทิลโดปาที่วัดได้ในพลาสมาค่อนข้างจะต่ำมาก ต้องอาศัยวิธีการวิเคราะห์ที่มีความไวสูงมากจึงจะได้ค่าที่เชื่อถือได้ ส่วนใหญ่จะแสดงค่าครึ่งชีวิตหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ เช่น Stenbaek และคณะ (18) พบค่าครึ่งชีวิตช่วง  $\alpha$  phase มีค่าเท่ากับ 1.7 ชั่วโมง และในช่วง  $\beta$  phase มีค่าระหว่าง 5-32 ชั่วโมง (ซึ่งค่านี้คำนวณได้จากข้อมูลที่เก็บจากปัสสาวะ) Kwan และคณะ (20) พบว่ามีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 1.77 ชั่วโมง และ Barnett (19) พบว่ามีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ  $2.8 \pm 1.3$  ชั่วโมง

ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลา มีความแตกต่างในระหว่างบุคคล ดังเห็นได้จากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณมีค่ามาก ดังนี้ บริษัท A เท่ากับ  $11.1515 \pm 1.1871$  ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร บริษัท B เท่ากับ  $8.5877 \pm 1.2332$  ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร บริษัท H เท่ากับ  $9.4962 \pm 1.2309$  ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร บริษัท I เท่ากับ  $8.2835 \pm 0.9089$  ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร (จากตารางที่ 10) ฉะนั้นเมื่อทดสอบทางสถิติจึงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

และได้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $9.3797 \pm 0.6443$  ไมโครกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร (เฉลี่ยจาก ทั้ง 4 บริษัท) ซึ่งมีความแตกต่างจากการทดลองที่เคยมีรายงานไว้ เช่น Stenbaek และคณะ ในปี ค.ศ. 1981 (17) ได้ค่า AUC เท่ากับ 12.74 ไมโครกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร หลังจากได้รับยาเม็ตเมทิลโคปาขนาด 500 มิลลิกรัม จะเห็นได้ว่าถ้าคิดในขนาดยาที่ได้รับเท่ากัน ค่า AUC ที่ Stenbaek หามาได้จะน้อยกว่าในการทดลองครั้งนี้เกือบเท่าตัว ซึ่งก็คล้ายคลึงกับค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดดังกล่าวมาแล้ว ฉะนั้นการให้ยาเม็ตเมทิลโคปาในคนไทยควรมีการปรับขนาดของยาให้เหมาะสมด้วย

ค่า lag time เฉลี่ยเท่ากับ 0.5369 ชั่วโมง (จากตารางที่ 8) มีความแตกต่างในระหว่างบริษัท เนื่องจากยาเม็ตเมทิลโคปาเป็นยาเม็ตเคลือบ จึงต้องใช้เวลาส่วนหนึ่ง เพื่อให้ยาเม็ตแตกตัวและถูกดูดซึม ซึ่งขบวนการเคลือบยาเม็ตของแต่ละบริษัทมีความแตกต่างกัน ทำให้มีผลต่อการดูดซึมของยาด้วย

### 2.3 ความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในหลอดทดลอง และที่ได้จากการทดลองในร่างกาย

จากผลการทดลองในร่างกาย พบว่า ยาเม็ตเมทิลโคปาแต่ละบริษัทมีความแตกต่างในด้านอัตราเร็วการดูดซึม ไม่ว่าจะเป็นค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม ( $K_a$ ) เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ค่า mean residence time (MRT) รวมทั้งค่า lag time ( $t_0$ ) ด้วย จึงนำที่จะทดสอบค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ เหล่านี้ว่ามีความสัมพันธ์กับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในหลอดทดลองหรือไม่ ซึ่งถ้าหากพบว่ามีความสัมพันธ์กันก็จะเป็นประโยชน์ในอันที่จะใช้ค่าพารามิเตอร์ในหลอดทดลองเป็นเครื่องบ่งชี้ถึงคุณภาพของยาเม็ตภายในร่างกายด้วย ซึ่งค่าพารามิเตอร์ในหลอดทดลองที่นำมาพิจารณาคือเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว (disintegration time, D.T.) และค่าคงที่อัตราเร็วการละลาย (dissolution rate, D.R.)

ก่อนอื่นได้หาความสัมพันธ์ระหว่าง D.T. กับ D.R. ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P > 0.05$ ) ซึ่งค่า D.R. ดูเหมือนว่าจะสัมพันธ์กับค่า D.T. ได้ แต่เนื่องจากยาเม็ตบริษัท I ซึ่งมีค่า D.T. ใกล้เคียงกับยาเม็ตบริษัท H แต่กลับมี D.R. ต่างกันมาก อาจจะเป็นสาเหตุให้ความสัมพันธ์นั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 14 ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่อัตราเร็วการละลาย (D.R.) กับค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ จากการทดลองในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แต่จากตารางที่ 13 พบว่า เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว (D.T.) มีความ

สัมพันธ์กับค่า MRT ส่วนกลับของอัตราเร็วการดูดซึม ( $1/K_u$ ) เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%, 90% และ 90% ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดเป็นขั้นตอนจำกัดอัตราเร็ว (rate limiting step) ของการดูดซึมของยาเม็ดเมทิลโดปา จากตารางที่ 14 จะเห็นว่าค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ( $r$ ) เมื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง lag time กับ D.R. มีค่ามากคือ 0.9234 แต่เมื่อทดสอบทางสถิติไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คงเป็นเพราะจำนวนข้อมูลที่น้อยเกินไป

#### 2.4 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัครกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในร่างกาย

จากการทดลองสังเกตได้ว่า ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมามีความแตกต่างกันตามลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร เช่น ในอาสาสมัครคนที่ 9 มีรูปร่างสูง จะมีค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำ ในขณะที่อาสาสมัครคนที่ 8 มีรูปร่างเตี้ยจะมีค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูง

จากตารางที่ 15 และ 16 พบว่า ส่วนสูงและน้ำหนักของอาสาสมัครชายไทย สัมพันธ์กับค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ซึ่งการทดสอบความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้เมื่อแยกพิจารณาข้อมูลที่ละบริษัท พบว่าบางบริษัทมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่อีกบางบริษัทความสัมพันธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ระบุไว้ ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะจำนวนข้อมูลเมื่อคิดแยกที่ละบริษัทไม่มากพอ เมื่อเพิ่มจำนวนข้อมูลโดยการนำค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดที่มีทั้งหมดมาทดสอบหาความสัมพันธ์กับน้ำหนักและส่วนสูง โดยไม่แยกเป็นแต่ละบริษัท พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ในทำนองเดียวกัน เมื่อทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างส่วนสูงและน้ำหนักของอาสาสมัครชายไทย กับค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลาตั้งแต่เวลาศูนย์ถึงเวลานั้นต์ ดังแสดงในตารางที่ 17 และ 18 พบว่าเมื่อแยกพิจารณาที่ละบริษัท บางบริษัทมีความสัมพันธ์กับ  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่บางบริษัทไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเพิ่มข้อมูลในทำนองเดียวกับค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด พบว่า  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  สัมพันธ์กับส่วนสูงและน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



จากความสัมพันธ์นี้ย่อมอธิบายได้ว่า การที่ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดของชาวต่างประเทศมีค่าน้อยกว่า ค่าที่ได้ในชาวไทยก็เนื่องจากรูปร่างที่สูงใหญ่กว่า และจากการที่ระดับยาในพลาสมาสัมพันธ์กับลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัคร จึงพบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ เช่น  $AUC_{\infty}$  มักมีความแปรปรวนในระหว่างบุคคลตั้งกล่าวข้างต้น

และเนื่องจากค่าแปรปรวนระหว่างบุคคลค่อนข้างสูงและมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางกายภาพ จึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เมื่อทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่าพารามิเตอร์บางค่าที่ได้จากบริษัทต่าง ๆ (ซึ่งมองดูจากค่าเฉลี่ยแล้วเห็นความแตกต่างกันค่อนข้างชัด) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย