

อภิปรายผลการวิจัย

ความแข็งของยา เม็ดซิลฟิออกซา โปล

ความแข็งของยา เม็ดนั้นเป็นการประเมินผลที่ไม่ได้กำหนดใน เกสซ์ตำรับ แต่ก็มี ความสำคัญ เพราะความแข็งของยา เม็ดนั้นจะมีความสัมพันธ์กับการกระจายตัวและการละลาย (46,47,48,49,50) คือ ถ้าใช้แรงตอกมากขึ้น จะทำให้ยาแข็งขึ้น porosity ใน ยาเม็ดน้อยลง ทำให้ของเหลวซึมผ่านเข้าไปในยาเม็ดช้าลง ดังนั้นการกระจายตัวและการ ละลายก็ช้า นอกจากนี้ยังทำให้ความกร่อนของยา เม็ดลดลงด้วย ดังนั้นความแข็งจึงเป็นคุณสมบัติอย่างหนึ่งที่ใช้ควบคุมคุณภาพให้ยา เม็ดได้มาตรฐานและสวยงาม รวมทั้งล่ามารักษา รุปร่างให้คงทนต่อการกระทบกระแทกเวลาขนส่งได้ดี โดยทั่ว ๆ ไป ความแข็งของยา เม็ด ไม่ควรต่ำกว่า 4 กิโลกรัม (51)

จากตารางที่ 3 พบว่า ความแข็งของบริษัท ก. ข. ค. และ จ. สูงกว่า 4 กิโลกรัม แต่ของบริษัท ง. ต่ำกว่า 4 กิโลกรัม ซึ่งอาจทำให้ยา เม็ดแตกกร่อนง่าย ทำให้ การขนส่งลำบาก

จากตารางที่ 4 บริษัท ก. มีความแข็งมากกว่าบริษัทอื่น ๆ ซึ่งอาจมีผลต่อการ กระจายตัวและการละลายได้

การแตกกระจายตัวของยา เม็ดซิลฟิออกซา โปล

ในตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยของเวลาในการกระจายตัวของยา เม็ดซิลฟิออก- ซา โปล 5 บริษัท ค่าเฉลี่ยนี้ได้จากการหาการกระจายตัวของยา เม็ด 6 เม็ด ของแต่ละบริษัท โดยหาการกระจายตัวใน

1. น้ำกลั่น
2. HCl (1 ต่อ 12.5) ซึ่งกำหนดให้เป็นตัวกลางทำละลายใน

3. Simulated Gastric Fluid ซึ่งมี pH ประมาณ 1 ซึ่งใกล้เคียงกับ pH ของกระเพาะอาหาร และมีส่วนประกอบใกล้เคียงกับ Gastric Fluid

4. Simulated Intestinal Fluid มี pH และส่วนประกอบใกล้เคียงกับ Intestinal fluid

ใน U.S.P.XVII (7) ได้กำหนดมาตรฐานการกระจายตัวของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซลไว้ 30 นาที จากการทดลองในตารางที่ 5 พบว่ายาเม็ดซัลฟิซอกซาโซลของบริษัท ก. ข. ง. และ จ. มีการกระจายตัวเข้ามาตรฐานที่กำหนดใน U.S.P.XVII ทั้งในน้ำกลั่น ใน HCl (1 ต่อ 12.5) ใน Simulated gastric fluid และใน Simulated intestinal fluid แต่บริษัท ค. มีการกระจายตัวไม่เข้ามาตรฐาน U.S.P. คือมากกว่า 30 นาที ทั้งในน้ำ ใน HCl (1 ต่อ 12.5) และใน Simulated gastric fluid แม้ว่าใน Simulated intestinal fluid บริษัท ค. มีการกระจายตัวน้อยกว่า 30 นาที แต่ก็ยังเป็นบริษัทที่มีการกระจายตัวช้าที่สุด

จากตารางที่ 6 พบว่ายาเม็ดของบริษัท ข. และ ง. มีการกระจายตัวเร็วกว่าของบริษัท ก. ซึ่งอาจเนื่องมาจากยาเม็ดของบริษัท ข. และ ง. มีความแข็งน้อยกว่าของบริษัท ก. ยาเม็ดของบริษัท จ. มีการกระจายตัวช้ากว่าของบริษัท ก. ทั้ง ๆ ที่มีความแข็งน้อยกว่า ดังนั้นความแข็งจึงไม่ใช่ทำนายถึงการกระจายตัวไม่ได้เสมอ การกระจายตัวที่แตกต่างกันของยาเม็ดของแต่ละบริษัทนั้นอาจเกิดจากหลายปัจจัยในระหว่างการผลิตและการตั้งตำรับ กล่าวคือ

1. Binder Hill (14) พบว่าถ้าปริมาณ binder มาก การกระจายตัวจะช้า จากตารางที่ 3 ยาเม็ดของบริษัท ค. มีความแข็งมาก คือ 8.38 กิโลกรัม ซึ่งมากกว่าบริษัท ข. ง. และ จ. และ Khan และ Rhodes (52) ก็พบว่ายาเม็ดที่มีความแข็งมาก จะมีการกระจายตัวช้า ดังนั้นยาเม็ดของบริษัท ข. ง. และ จ. อาจมีปริมาณ binder น้อยกว่า หรือใช้ binder คนละชนิดกับของบริษัท ค. เช่น Starch U.S.P. เป็น binder ดีกว่า modified cornstarch (53) และ Starch paste จะเป็น binder ดีกว่า gum ต่าง ๆ (13,9) รวมทั้ง Corn starch และ Polyvinylpyrrolidone เป็น binder ที่ดี (54)

2. Disintegrant ยาเม็ดที่มี disintegrant มาก จะมีการกระจายตัวเร็ว หรือยาเม็ดที่ใช้ disintegrant ที่ดีกว่า ก็จะมีการกระจายตัวเร็วกว่า เช่น ยาเม็ดของบริษัท ก. และ ค. มีความแข็งเท่า ๆ กัน แต่ของบริษัท ก. มีการกระจายตัวดีกว่าบริษัท ค. มาก อาจเป็นเพราะของบริษัท ก. มี disintegrant มากกว่า หรือดีกว่าของบริษัท ค. เช่น Schwartz (53) พบว่า starch U.S.P. ทำให้อาเม็ดมีการกระจายตัวดีกว่า cornstarch การใช้แป้งเป็น disintegrant นี้ นอกจากจะต้องคำนึงถึงชนิด และปริมาณของแป้งแล้ว ยังต้องคำนึงถึงวิธีการเติมด้วย (55) เป็นต้นว่า ถ้าใส่แป้งก่อนทำแกรนูล จะทำให้อาเม็ดมีการกระจายตัวช้า แต่ละลายเร็ว เพราะเมื่อกระจายตัวแล้วได้อนุภาคเล็ก ละเอียด แต่ถ้าใส่แป้งหลังการทำแกรนูลยาเม็ดจะมีการกระจายตัวเร็ว แต่จะทำให้มีการไหลไม่ลื่นมาเลื่อม ดังนั้นจึงควรใช้วิธีใส่แป้งทั้งก่อนและหลังทำแกรนูล

3. ผลของแรงตอก (Compression Force) และความแข็งของยาเม็ดต่อการกระจายตัว เช่น ในตารางที่ 3 และ 5 ยาเม็ดของบริษัท ง. มีความแข็งน้อย ก็มีการกระจายตัวเร็ว เนื่องจากยาเม็ดที่มีความแข็งน้อยจะมี porosity มาก ทำให้น้ำหรือของเหลวซึมผ่านเข้าไปได้มาก จึงทำให้มีการกระจายตัวเร็ว (56) แต่การที่ยาเม็ดของบริษัท จ. ซึ่งมีความแข็งน้อย แต่มีการกระจายตัวช้า หรือยาเม็ดของบริษัท ข. ซึ่งมีความแข็งมากกว่ายาเม็ดของบริษัท ง. และ ค. แต่มีการกระจายตัวเร็วกว่านั้น อาจเป็นเพราะว่ายาเม็ดนั้นใช้แรงตอกต่ำ ซึ่งจะมี porosity ขนาดใหญ่ ทำให้น้ำซึมเข้าแป้งจะพองตัวได้ภายในช่องว่างขนาดใหญ่ ๆ นั้น จึงทำให้อาเม็ดมีการกระจายตัวช้ากว่ายาเม็ดที่มีแรงตอกปานกลาง ซึ่งจะมีช่องว่างพอดี เมื่อแป้งพองตัวก็จะดันให้อาเม็ดแตกออก ทำให้มีการกระจายตัวเร็วกว่า (57) สำหรับยาเม็ดของบริษัท ค. มีความแข็งมาก ก็จะมี porosity น้อย ของเหลวซึมผ่านได้น้อย ทำให้แป้งพองตัวได้น้อย จึงมีการกระจายตัวช้าที่สุด และ T.Higuchi et พบว่า เมื่อเพิ่มแรงตอกจะทำให้การกระจายตัวของยาเม็ดซิลฟาโทอาโซลช้าลง (58)

4. สารช่วยสลิ้น (Lubricant) ที่ใช้บางตัว เช่น Magnesium stearate จะทำให้อาเม็ดมีการกระจายตัวช้า เนื่องจากสารนี้เป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ทำให้น้ำสัมผัสยาได้น้อย (59,60) ยาเม็ดของบริษัท ค. อาจใช้ magnesium stearate มากกว่า 1% จึงทำให้มีการกระจายตัวช้ามาก

5. Diluent การใช้แป้งเป็น diluent จะทำให้ยาเม็ดมีการกระจายตัวเร็ว เพราะแป้งสามารถเป็น disintegrant ได้ด้วย แต่ยาเม็ดจะมีความกร่อนสูง จึงมักใช้ร่วมกับ lactose ซึ่งจะทำให้ยาเม็ดมีการกระจายตัวเร็วกว่าการใช้ lactose เพียงอย่างเดียว (61)

การละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล และความสัมพันธ์กับการกระจายตัว

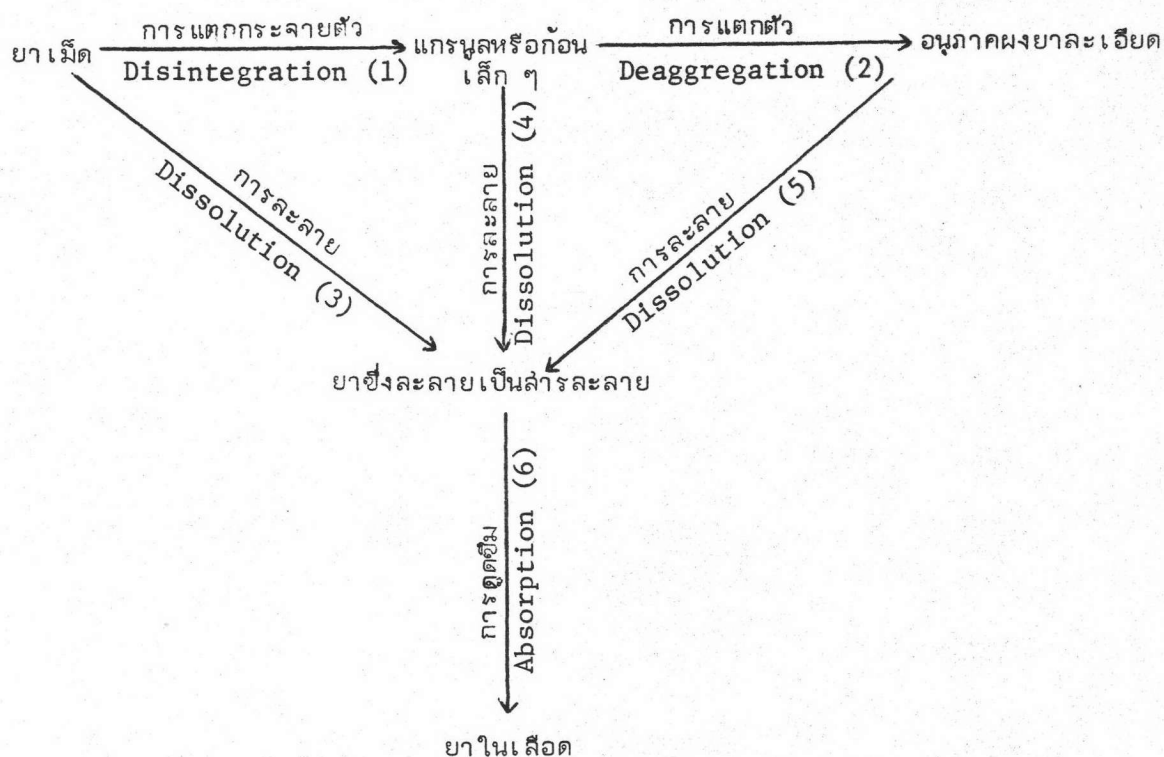
จากตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล 5 บริษัท ใน HCl (1 ต่อ 12.5) ในเวลา 30 นาที โดยหาจากการละลายของยาเม็ด 6 เม็ด ของแต่ละบริษัท U.S.P.XX (6) กำหนดมาตรฐานไว้ว่า ยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซลละลายใน HCl (1 ต่อ 12.5) 900 มิลลิลิตร ในความเร็ว 100 รอบต่อนาที ต้องมากกว่า 70% ในเวลา 30 นาที ซึ่งจากการทดลองพบว่า ยาเม็ดของบริษัท ก. ง. และ จ. มีการละลายเข้ามาตรฐานที่กำหนด แต่ของบริษัท ข. และ ค. มีการละลายไม่เข้ามาตรฐาน

จากตารางที่ 9 และรูปที่ 4 และ 5 แสดงค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) และการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated gastric fluid ซึ่งมี pH และส่วนประกอบใกล้เคียงกับของเหลวในกระเพาะอาหาร พบว่ายาเม็ดของบริษัท จ. มีการละลายเร็วที่สุด และจากตารางที่ 10 พบว่า ยาเม็ดของบริษัท ข. และ ค. มีอัตราการละลายช้ากว่าของบริษัท ก. ขณะที่ของบริษัท ง. และ จ. มีอัตราการละลายที่เร็วกว่าของบริษัท ก.

จากตารางที่ 11, 12 และรูปที่ 6 และ 7 เป็นการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล ใน Simulated intestinal fluid พบว่ายาเม็ดของบริษัท จ. ละลายเร็วที่สุด แต่ของบริษัท ข. และ ง. ละลายเร็วกว่าของบริษัท ก. ส่วนของบริษัท ค. มีอัตราการละลายเท่า ๆ กับของบริษัท ก. แต่เมื่อพิจารณาจากกราฟรูปที่ 6 พบว่ายาเม็ดของบริษัท ข. มีเปอร์เซ็นต์การละลายที่เวลาต่าง ๆ ใน 2 ชั่วโมงแรกต่ำกว่าของบริษัท ก.

จากการทดลอง พบว่ายาเม็ดของบางบริษัทมีความสัมพันธ์กันระหว่างการกระจายตัวและการละลาย เช่นยาเม็ดของบริษัท ค. มีการกระจายตัวช้าที่สุด ทั้งใน HCl (1 ต่อ 12.5) ใน simulated gastric fluid และใน simulated intestinal fluid ก็มีการละลายช้าที่สุดใน HCl และใน simulated gastric fluid แต่ใน simulated intestinal fluid ยาเม็ดของบริษัท ค. มีการละลายเท่า ๆ กับของบริษัท ก.

โดยปกติแล้ว เมื่อยาเม็ดสัมผัสของเหลวทั้งในหลอดทดลอง และในร่างกายจะเกิดปรากฏการณ์ดังแผนผัง คือ



ดังนั้นใน simulated gastric fluid ยาเม็ดของบริษัท ค. มีการกระจายตัวช้าที่สุด (ขั้นตอนที่ 1 ในแผนผัง) ขั้นตอนนี้จึงเป็นอัตราจำกัดของการละลายของยาเม็ด แต่ใน simulated intestinal fluid นั้น ขั้นตอนที่ 1 เร็วขึ้นจนอาจจะเร็วกว่าขั้นตอนที่ 2 และ 4 จึงทำให้ขั้นตอนที่ 1 ไม่ใช่อัตราจำกัดของการละลายของยาเม็ด เนื่องจากการละลายไปขึ้นกับขั้นตอนที่ 2 และ 4 แทน

แต่ยาเม็ดของบางบริษัทไม่มีความสัมพันธ์กันโดยตรงระหว่างการกระจายตัวและการละลาย เช่น ยาเม็ดของบริษัท ข. มีการกระจายตัวเร็ว แต่กลับมีการละลายช้าใน simulated gastric fluid ดังนั้น การละลายไม่จำเป็นต้องขึ้นกับการกระจายตัวเพียงปัจจัยเดียว แต่ขึ้นกับลักษณะของ วัตถุที่ให้ และการตั้งตำรับให้เหมาะสมด้วย (62)

สาเหตุที่ยาเม็ดของบริษัท ที่มีการกระจายตัวไม่สัมพันธ์กับการละลาย เช่น ยาเม็ดของบริษัท ข. อาจเกิดจากปัจจัยต่าง ๆ คือ

1. ผลของแรงตอกและความแข็ง Van Oudtshoorn และคณะ (28) พบว่า ถ้าใช้แรงตอกมาก จะทำให้ยาเม็ดมีความแข็งมาก และมีการละลายช้า เช่นยาเม็ดของบริษัท ก. มีความแข็งมากกว่าของบริษัท ง. และ จ. ซึ่งมีการละลายช้ากว่า เนื่องจากแรงตอกจะมีผลทำให้ชั้นตอนที่ 1, 2 และ 3 (แผนผังหน้า 72) มีอัตราช้าลงเมื่อมีแรงตอกมากขึ้น ทำให้ชั้นตอนที่ 1, 2 และ 3 เป็นอัตราจำกัดของการละลาย แต่ยาเม็ดของบริษัท ข. และ ค. มีความแข็งน้อยกว่าของบริษัท ก. แต่การละลายช้ากว่าอาจเกิดจากปัจจัยอื่น ๆ ไม่ใช่ผลของแรงตอกตามการทดลองของ Van Oudtshoorn เช่น อาจใช้ binder หรือสารอื่น ๆ ที่ไม่เหมาะสม ทำให้ชั้นตอนที่ 1 ไม่ใช่อัตราจำกัดของการละลาย

2. ขนาดของอนุภาคของซิลิโคคอกซ์โซล ถ้าในตำรับยามีทุกอย่างเหมือนกันทุกบริษัทแล้ว เมื่อใช้ผงยาที่มีขนาดเล็ก จะทำให้การละลายเร็ว เนื่องจากผงยาที่มีขนาดเล็กจะมีพื้นที่ผิวทั้งหมดของเหลวสัมผัสได้มาก อัตราการละลายจึงเร็ว (ชั้นตอนที่ 5 ในแผนผังหน้า 72) ซึ่งผลของขนาดของผงยามีผลต่อชั้นตอนที่ 5 มาก ดังนั้น ชั้นตอนที่ 5 จึงเป็นอัตราจำกัดของการละลาย (43)

3. การที่ผงยาดูดซับอากาศไว้บนผิว ปัจจัยข้อนี้จะมีผลต่อชั้นตอนที่ 2 และ 4 (แผนผังหน้า 72) เนื่องจากเมื่อยาเม็ดกระจายตัวแล้ว แต่แกรนูลหรือผงยาดูดซับอากาศไว้ ทำให้ผงยาหรือแกรนูลลอย หรือจับตัวเป็นก้อนใหญ่ แล้วจะทำให้ effective surface area ลดลง ดังนั้นชั้นตอนที่ 2 และ 4 จะช้า การละลายจึงช้า (63)

4. การใช้ binder ต่างชนิดกันหรือมากเกินไป จะทำให้แกรนูลมีลักษณะแตกต่างกัน เช่น การใช้ binder มากเกินไป จะได้แกรนูลแข็งมาก ทำให้ยาเม็ดมีชั้นตอนที่ 2 และ 3 ช้า การละลายจึงช้า (27,64)

นอกจากนี้ Oudtshoorn และคณะ (28) พบว่าการใช้ binder ต่างชนิดกัน จะทำให้ยาเม็ดมีการละลายต่างกัน คือ เขาพบว่า การใช้ methylcellulose จะทำให้ยาเม็ดซิลิโคคอกซ์โซลละลายมากกว่า gelatin mucilage และมากกว่า starch mucilage

5. การใช้ disintegrant คนละชนิด หรือปริมาณไม่เท่ากัน หรือมีวิธีการเติมต่างกัน ก็จะทำให้การละลายต่างกัน เช่น Underwood และ Cadwallader (65) ได้ทดลองผลของแป้งหลายชนิดต่อการละลายของยาเม็ด salicylic acid พบว่า การละลายเมื่อใช้ potato starch > cornstarch > arrowroot starch > rice starch

ดังนั้น การที่ยาเม็ดของบริษัท ข. มีการกระจายตัวเร็วกว่าของบริษัท ก. แต่ละลายช้ากว่า ก็อาจเกิดจากใช้ binder ไม้ดี หรือวิธีการเติมที่ไม้ดี คือเติมแป้งหลังการทำแกรนูล ซึ่งจะทำให้ยาเม็ดกระจายตัวเร็ว แต่ได้แกรนูลแข็งหรือมีขนาดใหญ่ ทำให้มีชั้นตอนที่ 2 และ 4 ช้า (แผนผังหน้า 72) ทำให้ยาเม็ดมีการละลายช้าด้วย

6. การใช้สารช่วยลื่น (Lubricant) มากเกินไป ยาเม็ดของบริษัท ข. อาจใช้สารช่วยลื่น โดยเฉพาะ magnesium stearate มากเกินไป คือมากกว่า 1% ทำให้การละลายช้า (59,64,66) เนื่องจากยาเม็ดมีชั้นตอนที่ 2 และ 4 ช้า เพราะสารช่วยลื่นจะหุ้มรอบ ๆ แกรนูล ทำให้หน้าไม่ล้ามารถล้มผลได้ (แผนผังหน้า 72)

7. การใช้ diluent ต่างกัน การใช้แป้งผสมกับ Lactose จะทำให้ยาเม็ดมีการละลายเร็วกว่าการใช้ lactose เดียว ๆ Levy (67) พบว่าการใช้แป้งเพิ่มขึ้น จะทำให้การละลายเพิ่มขึ้น เนื่องจากแป้งทำหน้าที่เป็น disintegrant ด้วย เช่น ยาเม็ดบริษัท ง. และ ก. มีการกระจายตัวเร็ว และมีการละลายเร็วด้วย เนื่องจากยาเม็ดมีชั้นตอนที่ 1, 2 และ 4 เร็ว เพราะอาจใช้แป้งเป็น diluent (แผนผังหน้า 72)

จากการทดลองทั้งหมด พบว่า การกระจายตัวและการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซลไม่มีความสัมพันธ์โดยตรง คือยาเม็ดที่มีการกระจายตัวเร็วก็มีการละลายช้า เช่น ยาเม็ดของบริษัท ข. ดังนั้นยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล เคยมีกำหนดมาตรฐานการกระจายตัวใน U.S.P.XVII แต่ต่อมาเมื่อพบว่าไม่สัมพันธ์กับการละลาย จึงมีการกำหนดมาตรฐานการละลายขึ้นใน U.S.P.XIX และตัดกำหนดมาตรฐานของการกระจายตัวออกไป ดังนั้นการควบคุมมาตรฐานของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซลในชั้นหลอดทดลอง ควรจะวัดอัตราการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอกซาโซล แทนการวัดการกระจายตัว



ชีวอนคระหะหัยของยาเม็ดซัลฟิซอกซา โซล

ชีวอนคระหะหัยจะเปรียบเทียบกับกันได้ โดยเปรียบเทียบอัตราที่ยาเข้าสู่ร่างกายหรือ ปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกาย ซึ่งปัจจัยที่มีผลคือ ปัจจัยทางสรีรวิทยา และปัจจัยทางการตั้งตำรับ และการผลิต

จากการทดลอง โดยใช้วิธีเก็บข้อมูลจากการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกขับถ่ายทาง ปัสสาวะของอาสาสมัครเพศชาย 8 คน ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 13-17 เป็นการแสดง ปริมาณยาซัลฟิซอกซา โซลที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะในช่วงเวลาต่าง ๆ พบว่าในเวลาครึ่งชั่วโมง ก็สามารถวิเคราะห์พบปริมาณยาในปัสสาวะแล้ว แสดงว่าซัลฟิซอกซา โซลมีการดูดซึมที่รวดเร็ว และสมบูรณ์ (2)

จากตารางที่ 18 และ 22 พบว่า ซัลฟิซอกซา โซลจะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ ในรูปอิสระ 46-57% และในรูปทั้งหมด (รูปอิสระรวมกับรูป N⁴-acetylation) 84-96%

เมื่อนำข้อมูลที่ได้นำมาคำนวณหาเกสซ์ลนค่าลัตร์ของซัลฟิซอกซา โซลตามวิธี Method of residual ก็จะได้ β และ k_a ของแต่ละบริษัท ดังแสดงในตารางที่ 20 จากการ ทดลองพบว่าซัลฟิซอกซา โซลมีค่า elimination rate constant (β) เท่ากับ $9.201 \times 10^{-2} - 11.825 \times 10^{-2}$ ชม⁻¹ ดังนั้นจึงมี half-life เท่ากับ 5.86-7.53 ชั่วโมง จากการทดลองของ Stanley (2) พบว่า ซัลฟิซอกซา โซลมี half-life เท่ากับ 5.83 ± 0.42 ชั่วโมง และถูกขับถ่ายทางปัสสาวะในรูปอิสระในเวลา 0-48 ชั่วโมง เท่ากับ $51.6 \pm 1.95\%$ และในรูปทั้งหมดเท่ากับ $97.0 \pm 3.27\%$

จากการนำค่า intercept มาคำนวณหา β_u จากสูตร

$$\text{intercept} = \frac{\beta_u k_a F X_0}{(k_a - \beta)}$$

โดยถือว่ายาถูกดูดซึมอย่างสมบูรณ์ ดังนั้น F เท่ากับ 1 และ X_0 เท่ากับปริมาณ ยาที่รับประทาน คือ 1000 มิลลิกรัม

คำนวณค่า urinary excretion rate (β_u) ได้เท่ากับ $4.553 \times 10^{-2} - 6.719 \times 10^{-2} \text{ ชม}^{-1}$ และ β_m (Metabolite excretion rate) ได้จากสูตร

$$\beta = \beta_u + \beta_m$$

ดังนั้นคำนวณ β_m ได้เท่ากับ $4.648 \times 10^{-2} - 5.106 \times 10^{-2} \text{ ชม}^{-1}$

จากตารางที่ 20 เมื่อพิจารณาจากค่าคงที่ของอัตราการดูดซึม (k_a) พบว่ายาเม็ดของบริษัท ก.>ข.>ค.>จ. แต่จากตารางที่ 21 พบว่า k_a ของบริษัท ข. และ ค. ไม่แตกต่างจากของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แต่ของบริษัท จ. และ ค. มี k_a น้อยกว่าของบริษัท ก. อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่นเดียวกันนี้ และเมื่อพิจารณาจากตารางที่ 18 พบว่าปริมาณสะสมเฉลี่ยของซัลฟิซอกซาโซลอีลาระใน เวลา 0-48 ชั่วโมง ของบริษัท ก.>จ.>ค.>ข.

ในการพิจารณาผลจากตารางที่ 13-17 จะพบถึงความแตกต่างกันระหว่างบุคคล และในบริษัทเดียวกัน เช่น บริษัท ก. ข้อมูลของอาสาสมัครคนที่ 1 พบว่าที่เวลาครึ่งชั่วโมง ไม่สามารถวิเคราะห์ปริมาณยาได้ แต่ข้อมูลของอาสาสมัครคนที่ 6 พบปริมาณยาถึง 5.9423 มิลลิกรัม ในช่วงเวลาเดียวกัน ซึ่งการที่บุคคลมีปริมาณยาต่างกันนั้นเกิดจากปัญหาทางสรีรวิทยาของแต่ละบุคคลไม่เหมือนกัน แต่ในการทดลองนี้ก็พยายามควบคุมปัญหาด้านนี้ เช่น อาสาสมัครอดอาหาร 1 คืน ก่อนรับประทานยา ห้ามรับประทานยาอื่น ๆ หรือดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ตลอดการทดลอง ห้ามรับประทานอาหารภายใน 1 ชั่วโมงแรกหลังจากรับประทานยาเพื่อตัดปัญหาเรื่องผลของอาหารในกระเพาะต่อการดูดซึมของยา อาสาสมัครดื่มน้ำ 1 แก้วทุก 1 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาเพื่อให้มีปริมาตรของปัสสาวะที่จะขับถ่าย และทำการทดลองอาทิตย์เว้นอาทิตย์ เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มียาถูกสะสมในร่างกาย

ดังนั้น การที่แต่ละบุคคลมีการดูดซึมของยาต่าง ๆ กันนั้น อาจเกิดจากสาเหตุคือ

1. การเมตาบอลิซึมของยาในแต่ละบุคคลต่างกัน ยาซัลฟิซอกซาโซลจะถูกเมตาบอลิซึมโดยวิธี Acetylation ซึ่งบุคคลบางบุคคลจะมีเมตาบอลิซึมทาง acetylation เร็ว บางบุคคลก็ช้า (68) ทำให้ยาถูกเมตาบอลิซึมต่างกัน

2. Serum protein binding. Avaraham และ Gerhard (69) พบว่าการขับถ่ายทางปัสสาวะและการเมตาบอลิซึมของซิลฟิออกซาโซลในร่างกายจะเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากเกิด serum protein binding ของยา

3. อารมณ์ของอาสาสมัคร มีผลต่อการเคลื่อนไหวหรือการหลั่งน้ำย่อย ทำให้การดูดซึมของยาต่างกันได้ (34)

ความสัมพันธ์ระหว่างการกระจายตัว การละลาย และชีวอนุเคราะห์ของยา เม็ดซิลฟิออกซาโซล

ในการทดลองพบว่า การกระจายตัวไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการละลายของยาเม็ดซิลฟิออกซาโซล และจากการพิจารณาค่าคงที่ของอัตราการละลายจากตารางที่ 9 และ 11 และค่าคงที่ของอัตราการดูดซึม (k_a) จากตารางที่ 20 พบว่าการละลายใน simulated gastric fluid พบว่ายามีเม็ดของบริษัท จ. > ง. > ก. > ข. และการละลายใน simulated intestinal fluid พบว่ายามีเม็ดของบริษัท จ. > ง. > ค. ส่วน k_a ของบริษัท ก. ข. และ ค. เท่ากัน แต่ของบริษัท ง. และ จ. น้อยกว่าของบริษัท ก. ซึ่งแสดงว่า การละลายมีความสัมพันธ์กับชีวอนุเคราะห์บ้างบางบริษัท เช่น ยาเม็ดของบริษัท ข. มีการละลายช้าใน simulated gastric fluid แต่ใน simulated intestinal fluid จะมีการละลายเพิ่มขึ้น จนมากกว่าของบริษัท ก. ดังนั้นยาเม็ดของบริษัท ข. จึงมีการดูดซึมเท่ากับของบริษัท ก. ได้ เนื่องจากที่ลำไส้มีพื้นที่ผิวในการดูดซึมมากกว่าที่กระเพาะอาหาร ดังนั้นยาเม็ดของบริษัทที่มีการละลายดีในลำไส้จึงน่าจะมีการดูดซึมของยาดีขึ้นได้ แต่บางบริษัทก็ไม่มีความสัมพันธ์กันโดยตรง เช่น ยาเม็ดของบริษัท ง. และ จ. มีการละลายเร็วทั้งใน simulated gastric fluid และใน simulated intestinal fluid แต่ทั้ง 2 บริษัทมี k_a น้อยกว่าบริษัท ก. เป็นต้น

เมื่อพิจารณาจากตารางที่ 18 และรูปที่ 8 พบว่าปริมาณสะสมเฉลี่ยของยาอิสระในปัสสาวะเมื่อรับประทานยาเม็ดของบริษัท ก. จะสูงที่สุด รองลงมาคือ บริษัท ง. และ จ. ส่วนบริษัท ค. จะสูงกว่าบริษัท ข. ซึ่งเมื่อพิจารณาจากการละลายใน simulated gastric fluid พบว่าการละลายของยาเม็ดของบริษัท ก. ง. และ จ. จะเร็ว แต่ของบริษัท ข.

และ ค. จะช้า ซึ่งแสดงว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างการละลายใน simulated gastric fluid และชีวอนุเคราะห์บ้างพอสมควร ดังนั้นในการทำ Dissolution test ควรใช้ simulated gastric fluid เป็น dissolution medium จึงจะเหมาะสม เพราะยาซิลฟิออคซาโซลเป็นกรดอ่อน การดูดซึมจึงควรเกิดที่กระเพาะอาหารและลำไส้ตอนบน (42)

ในการประเมินคุณภาพของยาเม็ดซิลฟิออคซาโซลซึ่ง U.S.P.XX กำหนดให้ทำ Dissolution test นั้น ก็ไม่เพียงพอที่จะประเมินคุณภาพของยาได้ เพราะการละลายไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับชีวอนุเคราะห์ของยา จึงควรประเมินคุณภาพของยาโดยการศึกษชีวอนุเคราะห์