หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

วิจารณ์ผลการวิจัย

<u>การแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอล</u>

ตารางที่ 3 แสดงค่าเวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอล 42 ตำรับ โดยเรียงลำดับจากตำรับที่มีการแตกกระจายตัวเร็วไปหาตำรับที่มีการแตกกระจายตัวช้า ตำรับส่วนมากมีการแตกกระจายตัวรวดเร็ว นั่นคือ มากกว่าครึ่งหนึ่งของตำรับทั้งหมดที่นำมาทดลองมีเวลาในการแตกกระจายตัวไม่ถึง 5 นาที ตำรับที่มีการแตกกระจายตัวเร็วส่วนใหญ่จะมีความแปรปรวนระหว่างเม็ดน้อยกว่าตำรับที่มีการแตกกระจายตัวช้า จากการสังเกตในขณะทำการทดลองพบว่า ยาเม็ดที่มีค่าเวลาในการแตกกระจายตัวนานส่วนมากไม่ได้เกิดจากการที่เม็ดยาทั้งเม็ดไม่แตกตัว แต่เกิดจากการที่มีแกรนูลขนาดใหญ่หรือมีเศษของเม็ดยาที่แข็งบางส่วนค้างอยู่บนตะแกรงของเครื่องทดลองและแกรนูลหรือเศษเม็ดยานั้นใช้เวลานานกว่าจะกร่อนหรือละลายจนมีขนาดเล็กพอที่จะลอดผ่านตะแกรงได้หมด ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากในตำรับใช้สารยึดเกาะ (binder) จำนวนมากหรือเป็นสารที่มีคุณสมบัติในการจับยึดแน่นมาก ทำให้แกรนูลแข็ง หรืออาจเนื่องจากไม่มีการเติมสารช่วยแตกตัว (disintegrant) ในขั้นตอนก่อนการทำแกรนูลจึงทำให้แกรนูลไม่แตกตัวหรือแตกตัวช้ามาก

มาตรฐานการแตกกระจายตัวของยาเม็ดที่กำหนดไว้ใน B.P.1973 คือ เวลาในการแตกกระจายตัวไม่เกิน 15 นาที เมื่อดูเฉพาะค่าเฉลี่ยของเวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอลพบว่า ตำรับ 1 ถึงตำรับ 35 มีค่าเฉลี่ยของเวลาในการแตกกระจายตัวไม่เกินกำหนดของ B.P.1973 ส่วนตำรับ 36 ถึงตำรับ 42 มีค่าเกินกำหนดของ B.P. 1973 แต่ถ้าดูรายละเอียดเวลาในการแตกกระจายตัวแต่ละเม็ดทุกเม็ดจะพบว่า ตำรับ 34 และตำรับ 35 มียาเม็ดจำนวน 2 เม็ด และ 3 เม็ด ตามลำดับ ที่มีเวลาในการแตกกระจายตัวมากกว่า 15 นาที แม้ว่าค่าเฉลี่ยเวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดทั้ง 2 ตำรับนี้จะน้อยกว่า

15 นาที ดังนั้นถ้าใช้เกณฑ์ที่ว่ายาเม็ดทุกเม็ดในจำนวน 6 เม็ด ที่นำมาทำการทดลองต้องมีเวลาในการแตกกระจายตัวไม่เกิน 15 นาที จึงจะเข้ามาตรฐานตามกำหนดของ B.P.1973 ก็อาจจะสรุปว่า ตำรับ 1 ถึงตำรับ 33 เข้ามาตรฐาน ขณะที่ตำรับ 34 ถึงตำรับ 42 ไม่เข้ามาตรฐานตามกำหนดของ B.P.1973

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ได้กำหนดใช้ตำรับองค์การฯ (ตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลขององค์การเภสัชกรรม คือ ตำรับ 16) และตำรับ Tylenol (ตำรับ 19) เป็นตำรับมาตรฐาน เพื่อใช้เปรียบเทียบกับตำรับอื่น ๆ พบว่า ตำรับองค์การฯ และตำรับ Tylenol มีค่าเฉลี่ยเวลาในการแตกกระจายตัวเท่ากับ 1.17 และ 1.61 นาที ตามลำดับ โดยที่ตำรับองค์การฯ มีค่าเวลาในการแตกกระจายตัวเร็วเป็นลำดับที่ 16 ขณะที่ตำรับ Tylenol มีค่าเวลาในการแตกกระจายตัวเร็วเป็นลำดับที่ 19

เมื่อพิจารณาค่าเวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอลทั้ง 42 ตำรับที่นำมาทดลอง พบว่าตำรับที่มีการแตกกระจายตัวเร็วที่สุดใช้เวลาเพียงไม่ถึง 1 นาที นั่นคือค่าเวลาในการแตกกระจายตัวเท่ากับ 0.31 นาที ขณะที่ตำรับที่มีการแตกกระจายตัวช้าที่สุดใช้เวลาถึงกว่า 90 นาที นั่นคือ มีค่าเวลาในการแตกกระจายตัวถึง 95.68 นาที ค่าที่แตกต่างกันมากนี้น่าจะเป็นผลมาจากปัจจัยต่าง ๆ ในการตั้งตำรับและขั้นตอนขบวนการผลิต เช่น การเลือกใช้สารช่วยแตกตัว สารช่วยยึดเกาะ สารช่วยลื่นต่าง ๆ กัน ในปริมาณไม่เท่ากัน หรือวิธีการเติมสารช่วยแตกตัวก่อนหรือหลังการทำแกรนูล เป็นต้น

<u>การละลายของยาเม็ดพาราเซตามอล</u>

U.S.P. XXI กำหนดมาตรฐานการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอลใน phosphate buffer pH 5.8 โดยใช้ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาที ไว้ว่า ที่เวลา 30 นาที ยาเม็ดจำนวน 6 เม็ด ที่นำมาทดลองจะต้องไม่มีเม็ดใดละลายน้อยกว่า 85 เปอร์เซนต์ของปริมาณพาราเซตามอลที่บ่งไว้บนฉลาก (ขั้น S_1) หากไม่เป็นไปตามขั้น S_1 ต้องทำการทดลองต่อโดยใช้จำนวนยาเม็ดทดสอบเพิ่มอีก 6 เม็ด (ขั้น S_2) ซึ่งกำหนดว่าค่าเฉลี่ยของ 12 เม็ด ($S_1 + S_2$) จะต้องมีการละลายเท่ากับหรือมากกว่า 80 เปอร์เซนต์ของปริมาณ

พาราเซตามอลที่บ่งไว้บนฉลากและไม่มีเม็ดใดที่ละลายน้อยกว่า 65 เปอร์เซนต์ของปริมาณพาราเซตามอลที่บ่งไว้บนฉลาก หากยังไม่เป็นไปตามขั้น S_2 ต้องทำการทดลองต่อโดยใช้ยาเม็ดทดสอบเพิ่มอีก 12 เม็ด (ขั้น S_3) ซึ่งค่าเฉลี่ยการละลายของ 24 เม็ด ($S_1 + S_2 + S_3$) จะต้องมียาพาราเซตามอลละลายเท่ากับหรือมากกว่า 80 เปอร์เซนต์ของปริมาณที่บ่งไว้บนฉลาก และมีไม่เกิน 2 เม็ด ที่ละลายน้อยกว่า 65 เปอร์เซนต์ของปริมาณพาราเซตามอลที่บ่งไว้บนฉลาก

ในตารางที่ 5 ยาเม็ดพาราเซตามอลที่มีการละลายเข้ามาตรฐานตามกำหนดของ U.S.P.XXI มีอยู่ 7 ตำรับ ได้แก่ ตำรับ 1, 7, 16, 19, 26, 30, 33 ซึ่งผ่านตามขั้น S_1 ส่วนตำรับ 39 มีการละลายไม่เข้ามาตรฐานตามกำหนดของ U.S.P.XXI เพราะมียาเม็ดมากกว่า 2 เม็ด ที่มีปริมาณพาราเซตามอลละลายออกมาน้อยกว่า 65 เปอร์เซนต์ของปริมาณที่บ่งไว้บนฉลาก (มีจำนวน 5 เม็ดใน 6 เม็ดที่ทดสอบ) สำหรับตำรับ 21, 40 และ 42 ไม่ผ่านขั้น S_1 ที่กำหนดไว้ใน U.S.P.XXI ซึ่งจะต้องทำการทดลองขั้น S_2 และ S_3 ต่อไปจึงจะสรุปได้ว่าเข้ามาตรฐานตามกำหนดของ U.S.P.XXI หรือไม่ ถ้าดูข้อมูลจากการทดสอบ 6 เม็ด พบว่าตำรับ 21 และ ตำรับ 42 มีแนวโน้มจะผ่านขั้นตอน S_2 ที่กำหนดไว้ใน U.S.P.XXI เนื่องจากมีค่าเฉลี่ยของ 6 เม็ดมากกว่า 80 เปอร์เซนต์ คือ 87.71 และ 89.25 เปอร์เซนต์ ตามลำดับ และไม่มีเม็ดใดมีการละลายน้อยกว่า 80 เปอร์เซนต์

เมื่อดูข้อมูลค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์ของพาราเซตามอลที่ละลายของแต่ละตำรับซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 6, 7 พบว่า ตำรับที่มีการละลายเร็ว เช่น ตำรับ 7, 16 ที่ช่วงเวลาท้าย ๆ ของการทดลองค่าปริมาณพาราเซตามอลที่ละลายไม่ได้มีค่าสูงขึ้นเรื่อย ๆ แต่อาจจะกลับมีค่าน้อยลงเมื่อเวลาผ่านไป ทั้งนี้อาจจะเกิดจากการที่ยาเม็ดตำรับนั้นมีการละลายสมบูรณ์แล้วหรือมีการละลายเพิ่มขึ้นอีกน้อยมากในช่วงเวลาดังกล่าว ดังนั้นเมื่อมีการดูดสารละลายตัวอย่างเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณพาราเซตามอลจำนวน 5 มิลลิลิตร และเติมตัวกลางทำละลาย (dissolution medium) ลงไปแทนที่ 5 มิลลิลิตร พาราเซตามอลที่ละลายเพิ่มขึ้นมีปริมาณน้อยกว่าพาราเซตามอลที่เสียไปในสารละลายตัวอย่าง ความเข้มข้น

ของพาราเซตามอลในสารละลายทดลองจึงเจือจางลงได้ในช่วงท้าย ๆ เมื่อมีการดูดตัวอย่างสารละลาย ผลในทำนองเดียวกันนี้ได้เกิดขึ้นเช่นกัน เมื่อทำการศึกษาการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอลโดยใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที ดังข้อมูลที่แสดงไว้ในตารางที่ 10, 11, 12 ดังนั้นในการคำนวณหาค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของยาแต่ละเม็ด (ดูภาคผนวก จ.) จึงใช้ปริมาณสูงสุดของพาราเซตามอลที่ละลายของแต่ละเม็ดที่ได้จากการทดลองนั้น ๆ เป็นค่าของ B_∞ (ปริมาณพาราเซตามอลที่ละลายสูงสุดที่เวลาสุดท้าย) ทำการคำนวณหาค่าคงที่ของอัตราการละลายของทุก ๆ เม็ด แล้วจึงหาค่า k เฉลี่ยของแต่ละตำรับ

ค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ศึกษาเปรียบเทียบการละลายของยาเม็ดมีใช้กันอยู่หลายค่า เช่น ใช้ค่า $T_{50\%}$ (เวลาซึ่งตัวยาละลายออกมา 50%) หรือใช้ค่าปริมาณตัวยาที่ละลายในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งมาเปรียบเทียบกัน แต่ในที่นี้ใช้ค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) เพราะเห็นว่าเป็นค่าเฉลี่ยตัวแทนจากทุกช่วงเวลาของการทดลอง ค่าคงที่ของอัตราการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอลได้แสดงไว้ในตารางที่ 8 (ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาที) และตารางที่ 13 (ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที) และเมื่อเรียงลำดับค่าคงที่ของอัตราการละลายจากมากไปน้อยจะได้ดังนี้

ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาที : ตำรับ 7 > ตำรับ 16 > ตำรับ 33 > ตำรับ 30 > ตำรับ 19 > ตำรับ 1 > ตำรับ 26 > ตำรับ 42 > ตำรับ 40 > ตำรับ 21 > ตำรับ 39

ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที : ตำรับ 16 > ตำรับ 1 > ตำรับ 7 > ตำรับ 19 > ตำรับ 30 > ตำรับ 21 > ตำรับ 33 > ตำรับ 26 > ตำรับ 40 > ตำรับ 39 > ตำรับ 42

จะเห็นว่าลำดับของค่าคงที่ของอัตราการละลายที่ได้จากการทดลองโดยใช้การหมุนใบพัดด้วยความเร็ว 50 รอบต่อนาที แตกต่างจากการใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที จากตารางที่ 8 และตารางที่ 13 พบว่า ค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที มีค่ามากกว่าค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาที

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดยตำรับยาเม็ดที่มีการแตกกระจายตัวเร็วจะมีค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที สูงกว่าค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาทีมาก ส่วนตำรับยาเม็ดที่มีการแตกกระจายตัวช้ามาก เช่น ตำรับ 39, 40, 42 จะมีค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที เท่ากับหรือสูงกว่าค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาทีเล็กน้อย ที่เป็นเช่นนี้อาจอธิบายได้ว่า ยาเม็ดที่มีการแตกกระจายตัวเร็วมากเมื่อเพิ่มแรงคนจาก 50 รอบต่อนาที เป็น 100 รอบต่อนาที จะมีผลต่อการเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาคยาสัมผัสกับตัวกลางทำละลายเป็นอย่างมาก แต่สำหรับยาเม็ดที่มีการแตกกระจายตัวช้ามาก อิทธิพลของแรงคนเขย่าต่อพื้นที่ผิวของอนุภาคยาที่จะสัมผัสกับตัวกลางทำละลายมีน้อยกว่ามาก เพราะอนุภาคยายังจับกันเป็นก้อน (ยังไม่แตกกระจายตัว) จึงทำให้ค่าคงที่ของอัตราการละลายเพิ่มขึ้นไม่เท่ากัน

ในการเปรียบเทียบการละลายของยาเม็ดตำรับต่าง ๆ เมื่อใช้ตำรับองค์การฯ (ตำรับ 16) เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบโดยใช้ความเร็วใบพัด 50 และ 100 รอบต่อนาที (ดูตารางที่ 9 และตารางที่ 14) พบว่า ตำรับองค์การฯ มีค่าคงที่ของอัตราการละลายอยู่ในลำดับที่ 2 เมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 รอบต่อนาที และอยู่ในลำดับที่ 1 เมื่อใช้ความเร็วใบพัด 100 รอบต่อนาที มีอยู่ 6 ตำรับ คือ ตำรับ 19, 21, 26, 39, 40 และ 42 ที่มีค่าคงที่ของอัตราการละลายน้อยกว่าตำรับองค์การฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ทั้ง 2 ระดับความเร็วของใบพัดที่ทำการทดลอง ส่วนอีก 4 ตำรับ คือ ตำรับ 7, 1, 30 และ 33 มีค่าคงที่ของอัตราการละลายไม่แตกต่างจากตำรับองค์การฯ อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ความเร็วใบพัดระดับหนึ่ง ขณะที่มีค่าคงที่ของอัตราการละลายเร็วกว่าหรือช้ากว่าตำรับองค์การฯ อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ความเร็วใบพัดอีกระดับหนึ่ง

เมื่อเปรียบเทียบการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอลโดยใช้ตำรับ Tylenol (ตำรับ 19) เป็นตำรับมาตรฐาน (ตารางที่ 9 และตารางที่ 14) พบว่า ตำรับ Tylenol มีค่าคงที่ของอัตราการละลายอยู่ในระดับที่ 5 และ 4 เมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 และ 100 รอบต่อนาที ตามลำดับ มีอยู่ 2 ตำรับ คือ ตำรับ 7 และ 16 ที่มีอัตราการละลายเร็วกว่าตำรับ Tylenol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ทั้ง 2 ระดับความเร็ว

ใบพัดที่ทำการทดลอง และมีอยู่ 5 ตำรับ คือ ตำรับ 21, 26, 39, 40, 42 ที่มีอัตราการละลายช้ากว่าตำรับ Tylenol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง เมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 และ 100 รอบต่อนาที ตำรับ 30 มีอัตราการละลายไม่แตกต่างจากตำรับ Tylenol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 ระดับความเร็วใบพัด สำหรับตำรับ 1 และ 33 นั้น มีอัตราการละลายไม่แตกต่างหรือเร็วกว่าตำรับ Tylenol อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ความเร็วใบพัดระดับหนึ่ง ขณะที่มีอัตราการละลายเร็วกว่าหรือช้ากว่าตำรับ Tylenol อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ความเร็วใบพัดอีกระดับหนึ่ง

<u>ความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัวกับการละลาย</u>

เวลาในการแตกกระจายตัวและค่าคงที่ของอัตราการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอล 5 ตำรับ ที่นำมาศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 36 เมื่อพิจารณาดูแล้วพบว่า ตำรับที่มีเวลาในการแตกกระจายตัวเร็วและมีอัตราการละลายเร็วด้วย เช่น ตำรับ 1, 16 ตำรับที่มีเวลาในการแตกกระจายตัวช้าและมีอัตราการละลายช้าด้วย เช่น ตำรับ 39 ในทางตรงข้าม ตำรับ 1 มีเวลาในการแตกกระจายตัวเร็วกว่าตำรับ 16 แต่กลับมีอัตราการละลายที่ช้ากว่า เมื่อทำสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างเวลาในการแตกกระจายตัวกับค่าคงที่ของอัตราการละลาย เพื่อหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) ดังผลที่แสดงในตารางที่ 37 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ดังนั้นเวลาในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอลจึงไม่ใช่ขั้นตอนที่เป็นอัตราจำกัด (rate-limiting step) ของการละลายของยาเม็ด ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะเวลาในการแตกกระจายตัวได้จับเวลาตามที่กำหนดใน B.P.1973 ซึ่งจะต้องจับเวลาตั้งแต่เริ่มใส่ยาเม็ดจนกระทั่งแกรนูลหรือเศษของยาเม็ดลอดผ่านตะแกรงบนเครื่องทดลองจนหมด ซึ่งยาเม็ดบางเม็ดแม้ว่าจะมีบางส่วนของยาเม็ดค้างบนตะแกรงแต่ส่วนใหญ่ของเม็ดยาก็อาจจะแตกกระจายและละลายไปได้มากแล้ว

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดพาราเซตามอล

ตารางที่ 20 แสดงปริมาณทั้งหมดของพาราเซตามอลที่ขับออกทางปัสสาวะ ($[D_u]_\infty$) ของยาเม็ดพาราเซตามอล 5 ตำรับ ซึ่งค่าพารามิเตอร์นี้สามารถบอกถึงปริมาณยาพาราเซตามอลที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทั้งหมดของแต่ละตำรับ ถ้าเรียงลำดับค่าเฉลี่ยของ $[D_u]_\infty$ จากมากไปน้อยจะได้ดังนี้ ตำรับ 30 > ตำรับ 39 > ตำรับ 16 > ตำรับ 1 > ตำรับ 19 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ตำรับองค์การฯ (ตำรับ 16) เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบ ปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (ตารางที่ 22) แต่เมื่อใช้ตำรับ Tylenol (ตำรับ 19) เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบ พบว่า ตำรับ 30 มีค่า $[D_u]_\infty$ มากกว่าตำรับ Tylenol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนตำรับอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่ตำรับ 30 มีปริมาณทั้งหมดของพาราเซตามอลที่ขับออกทางปัสสาวะสูงที่สุด หรืออีกนัยหนึ่งมีปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสูงที่สุด อาจจะเนื่องมาจากยาเม็ดแต่ละเม็ดในตำรับ 30 ประกอบด้วยตัวยาสำคัญคือ พาราเซตามอลสูงกว่าปริมาณที่บ่งไว้บนฉลาก นั่นคือสูงกว่า 100 เปอร์เซนต์ (ดูตารางที่ 7 และตารางที่ 11) ทำให้อาสาสมัครที่รับประทานยาเม็ดตำรับ 30 จำนวน 2 เม็ดได้รับขนาดของพาราเซตามอลสูงกว่าเมื่อรับประทานยาเม็ดตำรับอื่น ๆ ในขนาดเดียวกัน เป็นผลให้ปริมาณยาถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมากกว่าตำรับอื่นด้วย

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของปริมาณทั้งหมดของพาราเซตามอลที่ขับออกทางปัสสาวะของยาเม็ดพาราเซตามอลทั้ง 5 ตำรับ โดยใช้ ANOVA (ตารางที่ 21) ผลปรากฏว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% จากค่า $[D_u]_\infty$ ทั้งหมดที่แสดงไว้ในตารางที่ 20 อาจกล่าวได้ว่า ปริมาณยาพาราเซตามอลถูกดูดซึมประมาณ 72-76% ของขนาดที่ให้โดยการรับประทาน ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับผลการทดลองของ McGilveray และ Mattok (42) ซึ่งทดลองให้อาสาสมัคร 4 คน อดอาหารตลอดคืน รับประทานยาพาราเซตามอลจำนวน 1,000 มิลลิกรัม ได้ค่า $[D_u]_\infty$ อยู่ในช่วง 670-800 มิลลิกรัม

ค่าอัตราการขับยาออกในปัสสาวะ (urinary excretion rate) เป็นพารามิเตอร์อีกค่าหนึ่งที่นำมาพิจารณาถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา เพราะปริมาณยาที่ขับออกในปัสสาวะเป็นสัดส่วนกับปริมาณยาในเลือด ขณะที่ยามีการขับถ่ายออกทางปัสสาวะสูง ระดับยาในเลือดควรจะสูงด้วย ดังนั้นยาใดที่มีอัตราการขับยาออกในปัสสาวะสูง หมายถึงยานั้นมีปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจำนวนมาก และ/หรือ ยานั้นถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเข้าสู่ระบบหมุนเวียนของเลือด หากยานั้นมีอัตราการขับยาออกในปัสสาวะต่ำย่อมหมายถึง ยานั้นมีปริมาณที่ถูกดูดซึมจำนวนน้อย และ/หรือ ยาถูกดูดซึมอย่างช้า ๆ ซึ่งอาจมีผลให้ระดับยาในเลือดต่ำจนไม่มีผลในการรักษาก็ได้ สำหรับยาเม็ดพาราเซตามอลที่ศึกษาทดลอง 5 ตำรับ ในอาสาสมัครชาย 6 คน ได้ค่าอัตราการขับยาออกในปัสสาวะแสดงไว้ในตารางที่ 23 ถึงตารางที่ 27 หากเรียงลำดับค่าเฉลี่ยอัตราสูงสุดของการขับยาออกในปัสสาวะของยาเม็ดพาราเซตามอลตำรับต่าง ๆ (ตารางที่ 28) จากมากไปน้อยคือ ตำรับ 30 > ตำรับ 39 > ตำรับ 1 > ตำรับ 19 > ตำรับ 16 แต่เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติ ปรากฏว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (ตารางที่ 29 และ 30) เนื่องจากความแปรปรวนระหว่างอาสาสมัครมีมากกว่าความแปรปรวนที่เกิดจากการได้รับยาต่างตำรับ

สำหรับค่าเวลาที่ขับยาออกทางปัสสาวะจนหมด (t^{∞}) คือ เวลาหลังจากให้ยารับประทาน และยาถูกดูดซึมจนกระทั่งถูกขับถ่ายออกหมด ค่า t^{∞} มีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วของการดูดซึมยา หากยาใดมีอัตราการดูดซึมยาเร็วย่อมถูกขับออกทางปัสสาวะหมดก่อนยาที่มีอัตราการดูดซึมช้า ในการทดลองครั้งนี้ไม่สามารถบอกค่า t^{∞} ของตำรับยาเม็ดพาราเซตามอลได้แน่นอน เพราะการเก็บตัวอย่างปัสสาวะในช่วงท้าย ๆ มีช่วงเวลาห่างนานมากไป ทำให้ไม่สามารถบอกความแตกต่างของค่า t^{∞} ของแต่ละตำรับได้ชัดเจน อย่างไรก็ตามในการทดลองนี้แม้ไม่สามารถหาค่า t^{∞} ได้ แต่สามารถหาค่าพารามิเตอร์อื่นเพื่อใช้พิจารณาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาได้ คือ ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา (Ka)

ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา (Ka) ของยาเม็ดพาราเซตามอล 5 ตำรับ (ตารางที่ 33) มีค่าใกล้เคียงกันมาก แต่เมื่อนำเฉพาะค่าเฉลี่ยมาเรียงลำดับจากค่ามากไปน้อยจะได้ดังนี้

ตำรับ 1 > ตำรับ 16 > ตำรับ 19 > ตำรับ 30 > ตำรับ 39

ซึ่งลำดับที่เรียงดังกล่าวจะ เหมือนกับลำดับที่เรียงตามค่า เวลาในการแตกกระจายตัว และ เป็นที่น่าสังเกตว่า อาสาสมัคร จ. เมื่อรับประทานยาตำรับ 1 มีค่า Ka สูงค่อนข้างจะผิดปกติเมื่อ เทียบกับอาสาสมัครคนอื่นและ เมื่อ เทียบกับผลที่ได้จากการให้ยาตำรับอื่น ๆ เมื่อสังเกตข้อมูลอัตราการขับยาออกในปัสสาวะ (ตารางที่ 23) พบว่า ภายหลังจากให้ยาแล้ว 8 ชั่วโมง ในกรณีข้างต้นอัตราการขับยาออกในปัสสาวะขึ้น ๆ ลง ๆ ไม่ได้ลดลงเรื่อย ๆ เหมือนกรณีอื่น อย่างไรก็ตาม เมื่อนำมาศึกษาทางสถิติพบว่า ค่า Ka ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความ เชื่อมั่น 95% (ตารางที่ 34, 35)

ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ยา เม็ดพารา เซตามอลที่นำมาทำการทดลอง 5 ตำรับ มีอัตรา เร็วในการดูดซึม และปริมาณที่ถูกดูดซึม เข้าสู่ร่างกายไม่แตกต่างกัน คือ มีการ เอื้อประโยชน์ในร่างกายที่ เท่ากัน

สำหรับค่าพารามิ เตอร์ทาง เภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณหาได้จากการทดลองนี้อีก 2 ค่า ได้แก่ ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (K) และ ค่ากึ่งชีพ ($t_{\frac{1}{2}}$) ได้แสดงไว้ในตาราง ที่ 31 และ 32 ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยาพารา เซตามอลในชายไทยที่ได้จากการทดลองนี้ มีค่า 0.1965 ชั่วโมง$^{-1}$ (0.1589 - 0.2509 ชั่วโมง$^{-1}$) และค่ากึ่งชีพของยาพารา-เซตามอลในชายไทย มีค่า 3.6208 ชั่วโมง (2.7661 - 4.3940 ชั่วโมง) ซึ่งมีค่าใกล้ เคียงกับผลการทดลองที่มีรายงานไว้ เช่น ผลการทดลองของ McGilveray และ Mattok (42) ได้ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา = 0.21 - 0.25 ชั่วโมง$^{-1}$ และค่ากึ่งชีพ = 2.7 - 3.1 ชั่วโมง เมื่อใช้ข้อมูลจากปัสสาวะของการทดลอง Ameer, et al (3) ทำการทดลองได้ค่ากึ่งชีพ = 2.55 - 2.74 ชั่วโมง ส่วน Sotiropoulus et al (4) ทดลองได้ค่ากึ่งชีพ 2.00 - 4.12 ชั่วโมง

<u>ความสัมพันธ์ระหว่างการแตกกระจายตัวกับการ เอื้อประโยชน์ในร่างกาย</u>

เมื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง เวลาในการแตกกระจายตัวกับค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา (ตารางที่ 36) พบว่า ตำรับยา เม็ดพารา เซตามอลที่มี เวลาในการแตกกระจายตัว เร็วจะมีค่า

คงที่ของอัตราการดูดซึมยาสูงกว่าตำรับยาเม็ดที่มีเวลาในการแตกกระจายตัวช้า แต่เมื่อนำมาทำสหสัมพันธ์เพื่อหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ดังแสดงในตารางที่ 37 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ดังนั้นการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอลไม่ใช่ขั้นตอนที่เป็นอัตราจำกัด (rate-determining step) ของอัตราการดูดซึมยาพาราเซตามอล

เมื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างเวลาในการแตกกระจายตัวกับปริมาณทั้งหมดของพาราเซตามอลที่ขับออกในปัสสาวะ (ตารางที่ 36) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน ซึ่งเมื่อคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ระหว่างค่าทั้งสองดังแสดงไว้ในตารางที่ 37 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เช่นกัน

ดังนั้นการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพาราเซตามอลไม่มีความสัมพันธ์กับการเอื้อประโยชน์ในร่างกายทั้งปริมาณและอัตราเร็วในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

<u>ความสัมพันธ์ระหว่างการละลายกับการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย</u>

เมื่อเปรียบเทียบดูค่าคงที่ของอัตราการละลายเมื่อใช้ความเร็วใบพัด 50 และ 100 รอบต่อนาที กับค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยา และปริมาณทั้งหมดของพาราเซตามอลที่ขับออกในปัสสาวะ (ตารางที่ 36) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน และเมื่อนำค่าต่าง ๆ เหล่านี้มาคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 37 พบว่าค่าทั้งหมดเหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ดังนั้นจากการทดลองนี้ อัตราการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอลไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเอื้อประโยชน์ในร่างกายทั้งปริมาณและอัตราเร็วของยาที่ถูกดูดซึม แสดงว่าอัตราการละลายของยาเม็ดพาราเซตามอลไม่ใช่ขั้นตอนที่เป็นอัตราจำกัด (rate - determining step) ของการดูดซึมยาพาราเซตามอลเข้าสู่ร่างกาย ขณะที่ตรวจพบความแตกต่างของค่าคงที่ของอัตราการละลายของยาเม็ดตำรับต่าง ๆ แต่กลับไม่พบความแตกต่างกันของค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย และไม่พบความแตกต่างของปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกาย แม้แต่

ตำรับที่มีอัตราการแตกกระจายตัวและอัตราการละลายไม่ได้มาตรฐานของ เภสัชตำรับก็ยังสามารถเข้าสู่ร่างกายได้ด้วยอัตรา เร็วและปริมาณเท่า เทียมกับตำรับที่ได้มาตรฐานของ เภสัชตำรับ แสดงว่าวิธีการทดสอบทางหลอดทดลองตามที่กำหนดไว้ใน เภสัชตำรับยังไม่สามารถ เป็นตัวบ่งชี้ถึงผลที่จะเกิดขึ้นแท้จริงในร่างกายได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย