หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
30 ส.ค. 2548

ไทยไภษัชยนิพนธ์
ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Thai Journal of Pharmacy (CPE)
ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 กรกฎาคม-ธันวาคม 2547

ISSN 1686 - 9540

ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและวิชาชีพ

ที่ปรึกษา

ภก.รศ.ดร.สินธุ์ชัย แก้วกิติชัย
ภก.อ.ดร.สุรวุฒิ วัฒนา
ภก.อ.ฉัตรชัย เผ่าทองจีน
ภก.อ.ดร.สาธิต นิรัติศัย

บรรณาธิการ

ภก.อ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา
ภญ.ผศ.ดร.น้ำฝน ศิวะนาวินทร์

กองบรรณาธิการ

ภก.ผศ.ดร.ฉัตชัย ฉิ่นไพศาล
ภญ.อ.ดร.ผกามาศ ไมตรีมิตร
ภญ.รศ.ลาวัลย์ ศรีพงษ์
ภก.รศ.ดร.ธวัชชัย แพชมัด
ภญ.ผศ.ดร.เพ็ญพรรณ เวชวิทยาขลัง
ภญ.อ.นุชนาฏ กิจเจริญ
ภก.ผศ.ดร.สมลักษณ์ คงเมือง
ภญ.อ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม
ภญ.อ.จันทนา เวสพันธ์
ภญ.อ.ดร.สิริพรรณ ลิ้มศิริชัยกุล
ภญ.อ.ดร.นพรัตน์ นันทรัตนพงศ์
ภก.อ.วิชัย สันติมาลีวรกุล

เลขานุการ: คุณยศ รุ่งเรืองวานิช (yos@email.pharm.su.ac.th)

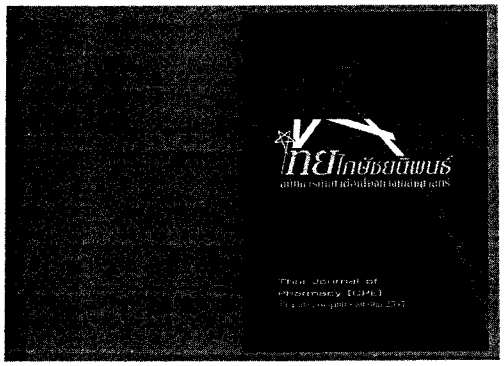
ปีที่พิมพ์ : พ.ศ. 2548

สถานที่พิมพ์ : บริษัท เพชรเกษมพริ้นติ้ง กรุ๊ป จำกัด จังหวัดนครปฐม

เจ้าของ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
โทรศัพท์ 034-255800, 034-255803 โทรสาร 034-255801

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ

ISSN 1686 - 9540



บทบรรณาธิการ

คำกล่าวแต่โบราณที่ว่าบุคคลพึงเรียนรู้ตั้งแต่อยู่ในเปลถึงหลุมฝังศพ (From cradle to grave) หรือจากครรภ์มารดาถึงสุสาน (From womb to tomb) สะท้อนให้เห็นว่าการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing education) หรือการเรียนรู้ตลอดชีวิต (Lifelong learning) มิใช่เรื่องใหม่ เพราะธรรมชาติของมนุษย์ควรแสวงหาความรู้อยู่ตลอดเวลาโดยการเรียนรู้จากทุกแห่งและทุกขณะ ตามโอกาสจะอำนวย เพื่อพัฒนาตนเอง สำหรับวิชาชีพเภสัชกรรมอันเป็นวิชาชีพที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยา ซึ่งมีความสำคัญต่อสุขภาพและชีวิตของประชาชน การศึกษาต่อเนื่องนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่งเนื่องจากองค์ความรู้เกี่ยวกับยามีการพัฒนาอยู่ตลอดเวลา การที่เภสัชกรหมั่นศึกษาหาความรู้และติดตามวิทยาการต่างๆ อยู่เสมอจึงเป็นการสร้างความมั่นใจให้กับประชาชนว่าผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นผู้มีความรู้ความสามารถและประสบการณ์ในการประกอบวิชาชีพอยู่ในมาตรฐานและมีความทันสมัย

วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ (ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์) เป็นอีกช่องทางหนึ่งที่เปิดโอกาสให้เภสัชกรและผู้สนใจได้ติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและวิชาชีพ โดยรวบรวมบทความฟื้นฟูวิชาการที่ได้เผยแพร่ทางเว็บไซต์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรเป็นประจำทุกเดือนในรอบปี พ.ศ. 2547 ที่ผ่านมาจำนวน 11 บทความ บทความดังกล่าวประกอบด้วยเนื้อหาที่หลากหลายทั้งในด้านวิทยาการเภสัชศาสตร์ การบริบาลเภสัชกรรม และเภสัชกรรมสังคม รวมทั้งยังมีแบบทดสอบท้ายบทความ เพื่อให้ผู้อ่านได้ประเมินผลการเรียนรู้และสามารถเก็บหน่วยกิตสะสมการศึกษาต่อเนื่อง

สุดท้ายนี้ ผมขอขอบพระคุณผู้นิพนธ์บทความทุกท่านที่ได้แบ่งปันความรู้ประสบการณ์และวิทยาการเพื่อให้วิชาชีพเภสัชกรรม และสังคมไทยเป็นสังคมแห่งการเรียนรู้ตลอดชีวิตตลอดไป

สารบัญ

รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
(Gastroretentive Dosage Forms)
ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และ ภญ.นาตยา ถีระวงษ์ **1**

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพเป็นยาต้านมะเร็ง
(Natural Products as Potential Anticancer Drugs)
ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์ **11**

ยาป้องกันการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด
(Drug Therapy in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting)
ภญ.รศ.ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล **23**

แนวทางการตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู่
(Formulation of Effervescent Dosage Forms)
ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ **33**

โรคซึมเศร้า
(Depression)
ภญ.อ.ลาวัลย์ เซี่ยงจ๊ง **43**

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน : แนวทางการเตรียมและการประยุกต์ใช้
(Nanosuspensions: Preparation and Application)
ผศ.ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาภิรัติ์ **53**

เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolides
(Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Macrolides)
ภญ.อ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม และ ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ **65**

ยาใหม่ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง Rosuvastatin
(New Drug for Hyperlipidemia: Rosuvastatin)
ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์ และ ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ **75**

สารบัญ (ต่อ)

Application of Quality Gap Model to Measure the Quality of Pharmacist Service in Retail Pharmacy Settings: An Examination of Expectation and Perception
Burin T. Sriwong (M.S., Ph.D.) 89

ความสำคัญของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์
(Importance of Drug Metabolism Study Using Microbial Models)
ภญ.ผศ.ดร.ปนัดดา ใยภักดี และ ภญ.อ.ดร.คณาวรรณ พจนาคม 101

การค้นพบยาจากการสลายตัวของสาร
(Drug Discovery from Compound Decomposition)
ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัต์ 113

คำชี้แจงการเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความฟื้นฟูวิชาการ 123

กระดาษคำตอบ 125

แนะนำบทความฟื้นฟูวิชาการออนไลน์ 147

คำแนะนำสำหรับการส่งต้นฉบับบทความฟื้นฟูวิชาการ 148

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2547 (หน้า 1-10)
บทความฟื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive Dosage Forms)

ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์
ภญ.นาตยา ถีระวงษ์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0407-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงวัตถุประสงค์และประโยชน์ของรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
3. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงแนวทางในการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร รวมถึงรูปแบบยาที่ใช้เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

บทคัดย่อ

รูปแบบยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นรูปแบบยาเตรียมที่ออกแบบขึ้นเพื่อให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานขึ้นเพื่อหวังผลให้ยาปลดปล่อยออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นการเพิ่มการดูดซึมยา ทำให้สามารถลดความถี่ในการใช้ยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษา หลักการของรูปแบบยาชนิดนี้ ได้แก่ หลักการลอยตัวซึ่งเป็นระบบที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร หลักการเกาะติดเยื่อเมือกซึ่งอาศัยพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเกาะติดเป็นสารสำคัญในระบบนำส่งยา หลักการพองตัวหรือการเปลี่ยนรูปทรงทำให้รูปแบบยาถูกขับออกจากกระเพาะอาหารช้าลง และหลักการตกตะกอนของรูปแบบยาโดยทำให้มีน้ำหนักมากเพื่อให้คงอยู่ในบริเวณส่วนล่างของกระเพาะอาหาร โดยแต่ละหลักการมีข้อดีและข้อด้อยต่างกัน ปัจจุบันมีรูปแบบยาบางชนิดออกมาจำหน่ายแล้วในขณะที่บางรูปแบบอยู่ในขั้นการวิจัยและพัฒนาทั้งนี้ก็เพื่อให้ได้รูปแบบยาที่ดีและเหมาะสมในอนาคต

คำสำคัญ
รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร การยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาชนิดลอยตัว รูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือก รูปแบบยาชนิดพองตัว รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูง

บทนำ

รูปแบบยาเตรียมที่ให้โดยการรับประทานเป็นวิธีการให้ยาที่นิยมมากที่สุดเนื่องจากสามารถบริหารยาได้ง่าย ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดีและสามารถตั้งสูตรตำรับได้ง่าย เป็นต้น การตั้งสูตรตำรับยาที่ให้โดยการรับประทานมีการพัฒนาอย่างกว้างขวางและหลากหลายตั้งแต่ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทันที ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นาน ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ อย่างไรก็ตาม การทำนายเวลาที่ยาปลดปล่อยออกจากรูปแบบยาของแข็งชนิดรับประทานในร่างกายของมนุษย์ที่แท้จริงทำได้ยาก ดังนั้นการดูดซึมยาในทางเดินอาหารจึงอาจจะเร็วหรือช้าขึ้นกับการละลายของรูปแบบยาในแต่ละกรณี

ปัจจุบันมีการศึกษารูปแบบยาแบบใหม่เพิ่มมากขึ้นโดยส่วนหนึ่งได้ศึกษาถึงการเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารให้นานขึ้นเพื่อให้ยาถูกดูดซึมได้มากขึ้น เพื่อลดการเสื่อมสลายของยาที่ไม่คงตัวในลำไส้เล็ก และเพื่อให้สามารถทำนายระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในทางเดินอาหารได้ แนวทางหนึ่งที่เป็นไปได้สูงที่จะช่วยให้ระบบนำส่งปลดปล่อยยาในทางเดินอาหารได้นานและสามารถทำนายการดูดซึมยาได้ง่ายคือ การควบคุมระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric residence time) รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารเรียกว่า gastroretentive dosage forms หรือ GRDF ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่ที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาโรค[1]

การควบคุมให้รูปแบบยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานมีข้อดีคือทำให้ยาปลดปล่อยออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งจะช่วยลดความถี่ในการให้ยา เพิ่มความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย และช่วยให้ระดับยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษา ซึ่งวิธีการนี้เหมาะกับยาที่ละลายน้ำได้น้อยหรือยาที่ไม่ละลายน้ำ เนื่องจากตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยต้องใช้เวลาในการละลายยามาก ซึ่งอาจไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาปกติอยู่ในทางเดินอาหาร ดังนั้นการที่รูปแบบยามีระยะเวลาที่อยู่ในทางเดินอาหารแตกต่างกัน (ดังแสดงในตารางที่ 1) จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการดูดซึมยา การแก้ปัญหาการใช้ยาที่ละลายน้ำได้น้อยจึงต้องให้ยาด้วยความถี่มากขึ้น การลดปัญหาการใช้ยาวันละหลายครั้งทำได้โดยการใช้รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารหรือ GRDF

ตารางที่ 1 ระยะเวลาที่รูปแบบยาชนิดต่างๆ อยู่ในบริเวณต่างๆ ในทางเดินอาหาร[1]

	ระยะเวลาที่อยู่ในทางเดินอาหาร		
	กระเพาะอาหาร	ลำไส้เล็ก	
ยาเม็ด	2.7 ± 1.5	3.1 ± 0.4	5.8
แคปซูล	0.8 ± 1.2	3.2 ± 0.8	4.0

มีรายงานว่า GRDF มีชีวประสิทธิผลดีกว่ายาที่เตรียมเป็นรูปแบบอื่นๆ เนื่องจากมีการดูดซึมยาได้มากกว่า เพราะยาสามารถปลดปล่อยในบริเวณที่มีการดูดซึมคือทางเดินอาหารส่วนต้น ตัวอย่างเช่น griseofulvin ในแคปซูลที่มีสารเพิ่มการเกาะติด มีระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด 0.88 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่าผงยาในแคปซูลที่ไม่มีการเติมสารเพิ่มเกาะติด (ซึ่งมีระดับยาสูงสุด 0.32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) เมื่อทดสอบในกระต่าย[2]

เชื่อว่า GRDF ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคในกระเพาะอาหาร โดยที่ยาปลดปล่อยออกมาเฉพาะที่ทำให้มีระดับยาสูงในบริเวณเยื่อบุผิวของกระเพาะอาหาร ทำให้การรักษาแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) ได้ผลดีมากขึ้น สามารถกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชั้นใต้เยื่อบุผิวของกระเพาะอาหาร และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของกระเพาะอาหาร[1,3]

GRDF ยังสามารถนำไปใช้เป็นตัวพาในการนำส่งยากลุ่มยาต้านจุลชีพ เช่น ยาต้านไวรัส ยาต้านเชื้อราและยาต้านแบคทีเรียในกลุ่มต่างๆ เพื่อให้ดูดซึมเฉพาะที่ที่บริเวณเยื่อบุผิวในทางเดินอาหาร การที่ยาปลดปล่อยเฉพาะที่ในบริเวณที่เกิดการดูดซึมยาช่วยให้ชีวประสิทธิผลของยาดีขึ้น นอกจากนั้นยังสามารถนำใช้ในการนำส่งยาเปปไทด์และโปรตีน เช่น calcitonin, erythropoietin, vasopressin, insulin, low-molecular weight heparin, protease inhibitors และฮอร์โมน เช่น luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues

ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

ปัจจัยหลักที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารสามารถจำแนกเป็น 2 ปัจจัย ได้แก่

1. ปัจจัยเกี่ยวกับรูปแบบยา[1, 3, 4]

ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของรูปแบบยาขึ้นอยู่กับหลักการของรูปแบบยา เช่น รูปแบบยาชนิดลอยตัวขึ้นกับความหนาแน่น รูปทรง และขนาด โดยพบว่าขนาดของเม็ดยาชนิดลอยตัวที่มีขนาดเล็กกว่า 7.5 มิลลิเมตรอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานกว่าชนิดไม่ลอยตัวเนื่องจากเม็ดยาขนาดเล็กแบบลอยตัวจะไม่ถูกบีบไล่ออกจากกระเพาะอาหารช่วงที่มีการย่อยอาหารในลำไส้เล็ก[4] ส่วนรูปแบบยาชนิดที่เป็นหน่วยย่อยหลายหน่วย (multiple-unit dosage forms) สามารถทำนายการปลดปล่อยยาได้แม่นยำกว่ารูปแบบยาชนิดหน่วยเดียว (single-unit dosage forms) และสามารถออกแบบให้แต่ละหน่วยย่อยมีการปลดปล่อยยาต่างกันหรือใช้กับสารที่ไม่เข้ากันร่วมกันได้ โดยมีช่วงความปลอดภัยกว้างกว่าการให้รูปแบบยาชนิดหน่วยเดียว นอกจากนั้นการใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ถูกย่อยสามารถเปลี่ยนแปลงรูปแบบการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารในสภาวะได้รับอาหารโดยชะลออัตราการทำให้กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying rate) และทำให้การปลดปล่อยยายาวนานขึ้นได้

2. ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ได้รับยา[1, 3, 4]

สภาวะอดอาหารหรือได้รับอาหารมีผลต่อระยะเวลาที่รูปแบบยาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปช่วงเวลาการเคลื่อนไหวสูงสุดของทางเดินอาหารหรือ migrating myoelectric complex (MMC) ซึ่งเกิดขึ้นทุก 1.5-2 ชั่วโมงหลังจากกระเพาะอาหารว่างลง เป็นการกวาดเอาอาหารที่ไม่ย่อยออกจากทางเดินอาหาร ดังนั้นหากมีการรับประทานยาในช่วงเวลาดังกล่าว จะทำให้ระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารสั้นลง อย่างไรก็ตามในสภาวะที่ได้รับอาหารจะไม่เกิด MMC ระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารจะนานขึ้น ส่วนการได้รับอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูงร่วมด้วยมีผลให้ระยะเวลาที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น

ปัจจัยอื่นๆ เช่น เพศ อายุ ท่าทาง ดัชนีมวลกาย มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารด้วย เช่น เพศชายมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่อาหารอยู่ในกระเพาะอาหาร 3.4±0.6 ชั่วโมง ต่ำกว่าเพศหญิงในช่วงอายุเดียวกัน (4.6±1.2 ชั่วโมง) ผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้ที่มีอายุมากกว่า 70 ปีมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่สารอยู่ในกระเพาะอาหารยาวอย่างมีนัยสำคัญ

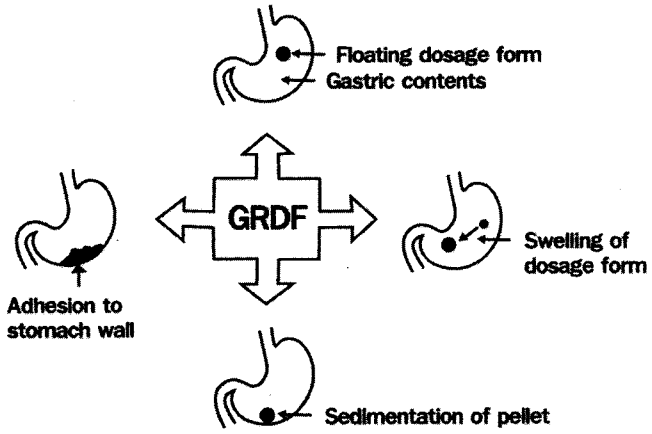
นอกจากนี้การได้รับยาอื่นร่วมด้วย เช่น ยาในกลุ่ม anticholinergics (เช่น atropine, propantheline) ยาในกลุ่มอนุพันธุ์ของฝิ่น (เช่น codeine) และสาร prokinetic (เช่น metoclopramide, cisapride) หรือสภาวะโรค เช่น โรคเบาหวานและโรคลำไส้อักเสบ Crohn's disease ก็มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของยาในกระเพาะอาหารเช่นกัน

แนวทางการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

แนวทางที่ใช้ในการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานอาจทำได้ทั้งการใช้ระบบลอยตัว (floating system) ระบบที่มีการพองตัวหรือขยายตัว (swelling หรือ modified-shape system) ระบบที่ยึดเกาะกับเยื่อเมือก (mucoadhesive system) ระบบที่มีความหนาแน่นสูง (high-density system) (รูปที่ 1) และรูปแบบอื่นๆ ที่ใช้ชะลอการบีบไล่จากกระเพาะอาหาร โดยรูปแบบยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบที่ใช้กันมากที่สุด[1, 3]

1. รูปแบบยาชนิดลอยตัว (floating dosage forms)

รูปแบบยาชนิดลอยตัวมีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (ต่ำกว่า 1 กรัมต่อมิลลิลิตร) เพื่อให้ลอยได้ในของเหลวในกระเพาะอาหาร ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ ด้วยอัตราเร็วที่ต้องการในขณะที่ระบบลอยตัว ทำให้เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารและควบคุมความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดได้ดี อย่างไรก็ตามรูปแบบนี้มีข้อจำกัดคือต้องมีปริมาณของเหลวในกระเพาะอาหารในระดับที่เพียงพอเพื่อให้ลอยตัวอยู่ได้ ซึ่งทำได้โดยการดื่มน้ำตามมากๆ หลังรับประทานยา รูปแบบยาชนิดลอยตัวนี้ยังต้องการแรงที่ทำให้ลอยตัว (floating force หรือ buoyancy force) อยู่บนพื้นผิวของอาหารในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาชนิดนี้ไม่เหมาะกับยาที่มีปัญหาด้านการละลายหรือความคงตัวในสภาวะกรด ยาที่ระคายเคืองต่อเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ส่วนยาที่มีการดูดซึมดีตลอดทางเดินอาหาร เช่น nifedipine อาจไม่จำเป็นต้องพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร



รูปที่ 1 การจำแนกประเภทของรูปแบบยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร[1]

ตัวอย่างตำรับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เช่น Valreleases® เป็นแคปซูลลอยตัวของตัวยา diazepam, Madopar® เป็นตำรับผสมของ benserazide และ L-Dopa, Liquid Gaviscon® เป็นตำรับ alginate ในรูปของเหลว ใช้สะเทินกรดในกระเพาะอาหาร, Topalkan® เป็นตำรับยาลดกรด aluminium และ magnesium, Almagate Flot-Coat® เป็นตำรับยาลดกรด

รูปแบบยาชนิดลอยตัวสามารถจำแนกเป็น 2 ชนิด[3] ได้แก่ ระบบที่ไม่ใช้ฟองฟู่ (noneffervescent system) และระบบฟองฟู่ (effervescent system)

1.1 รูปแบบยาชนิดลอยตัวที่ไม่ใช้ฟองฟู่ (noneffervescent system)

ระบบนี้อาศัยสารช่วยจำพวกไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลีแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือพองตัวได้ดี (เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส อัลจิเนต ไคโตซาน เป็นต้น) และพอลิเมอร์ที่เกิดเป็นมาทริกซ์ได้ (เช่น โพลีคาร์บอเนต โพลีอะคริเลต โพลีเมธาคริเลต และ โพลีสไตรีน เป็นต้น) การเตรียมรูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบง่ายคือการผสมตัวยากับสารดังกล่าว ซึ่งสามารถพองตัวได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารและคงรูปอยู่ได้ นอกจากนี้โครงสร้างของเจลที่เกิดขึ้นยังทำหน้าที่ชะลอการปลดปล่อยยาจากรูปแบบยา อากาศที่ถูกจับอยู่ภายในพอลิเมอร์ที่พองตัวทำให้รูปแบบยานั้นลอยตัวได้[3]

ลักษณะของรูปแบบที่เตรียมได้มักมีรูพรุนมากซึ่งเกิดจากการระเหยของตัวทำละลายในระหว่างการเตรียม เช่น อนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีลักษณะกลวง (hollow microspheres) ที่เตรียมจากโพลีคาร์บอเนต[5] หรือเรซินอะคริลิก[6] หรือเกิดจากขั้นตอนการทำให้แห้ง เช่น แคลเซียมอัลจิเนตเจลบีดที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง โครงสร้างมีรูพรุนมากทำให้ลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 5.5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาแต่จะคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ประมาณ 1 ชั่วโมงเท่านั้นหากทำให้แห้งด้วยการอบ[7] การใช้แคลเซียมซิลิเกตซึ่งมีความพรุนมากเป็นสารช่วยให้ลอยตัวในตำรับยาเม็ด[8] นอกจากนี้ยังมีการเติมน้ำมันพืชลงในสารละลายพอลิเมอร์เพื่อลดความหนาแน่นซึ่งทำให้อนุภาคที่อบแห้งสามารถลอยตัวได้ [9]

1.2 รูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบฟองฟู่ (effervescent หรือ gas-generating system)

ระบบการลอยตัวแบบฟองฟู่มักเตรียมเป็นมาทริกซ์โดยใช้พอลิเมอร์ที่พองตัวได้ เช่น ไคโตซานหรือ HPMC ผสมรวมกับสารที่ทำให้เกิดฟองฟู่ (เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนตและกรดซิตริก) หรือเป็นมาทริกซ์ที่มีช่องบรรจุของเหลวที่เปลี่ยนเป็นแก๊สที่อุณหภูมิร่างกาย การเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์จะอาศัยกรดในกระเพาะอาหารช่วยในปฏิกิริยาเคมีทำให้รูปแบบยาลอยตัวขึ้นและคงอยู่ในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้แก๊สที่เกิดขึ้นยังไปลดความหนาแน่นของรูปแบบยาทำให้รูปแบบยาลอยตัวอยู่เหนือก้อนอาหารในกระเพาะอาหาร ส่วนประกอบที่สร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์อาจผสมรวมเข้าไปในเนื้อมาทริกซ์ของเม็ดยาที่เตรียมเป็นเม็ดยาธรรมดา หรืออาจผสมกับไฮโดรคอลลอยด์แล้วตอกเม็ดแยกจากชั้นของตัวยาสำคัญเป็นยาเม็ดสองชั้น (bilayer tablet) เช่น ยาเม็ดมาทริกซ์ชนิดลอยตัวที่เตรียมจาก HPMC เม็ดยามีส่วนประกอบของสารที่ทำให้เกิดฟองฟู่สามารถลอยตัวได้ภายในเวลาประมาณ 30 วินาทีและลอยตัวได้นานกว่า 8 ชั่วโมง โดยสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้นานกว่า 8 ชั่วโมง[10]

2. รูปแบบยาแบบเกาะติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems)[11-14]

การใช้รูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือกมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณยาในบริเวณเฉพาะที่เพื่อใช้รักษาโรคเฉพาะบริเวณ เช่น รักษาแผลในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาแบบเกาะติดยังช่วยเพิ่มการดูดซึมยาโดยเพิ่มระยะเวลาการสัมผัสของยาในบริเวณที่ต้องการเพื่อให้ระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น เช่น ในกรณีตัวยาที่มีการละลายหรือการดูดซึมต่ำ

รูปแบบยานี้อาศัยสารที่มีคุณสมบัติเกาะติดได้ โดยจะเกาะติดกับเยื่อเมือกที่ผิวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร สารเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ที่มีสายโซ่ที่มีความยืดหยุ่นเพื่อให้สามารถแทรกสอดสายโซ่เข้าไปในพื้นผิวที่เกาะติดได้ มีหมู่ที่ชอบน้ำเพื่อเพิ่มความสามารถในการเปียก สามารถแผ่ไปยึดเกาะกับพื้นผิว หรือสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเมือกได้ เป็นต้น ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่ใช้ ได้แก่ โพลีคาร์บอฟิล คาร์โบพอล ไคโตซาน คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส

การเกาะติดของพอลิเมอร์สามารถจำแนกเป็น 3 ชนิดใหญ่ๆ[13] ได้แก่ 1) การเกาะติดโดยอาศัยน้ำ (hydration-mediated adhesion) พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำมีแนวโน้มที่จะดูดน้ำปริมาณมากและทำให้หนืด และมีคุณสมบัติเกาะติดได้ ระยะเวลาในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารจะขึ้นอยู่กับอัตราการละลายของพอลิเมอร์ 2) การเกาะติดโดยใช้

พันธะ (bonding-mediated adhesion) การเกาะติดของพอลิเมอร์กับเยื่อบุผิวจะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดพันธะหลายชนิดทั้งกายภาพและเคมี เช่น การเกิดพันธะไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิลหรือหมู่คาร์บอกซิล 3) การเกาะติดโดยใช้ตัวรับ (receptor-mediated adhesion) พอลิเมอร์บางชนิดสามารถจับกับตัวรับบนผิวของเซลล์ ทำให้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน เช่น lectins ที่ได้จากมะเขือเทศสามารถจับกับหมู่น้ำตาลที่พบบนผิวของเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุผิว หรือสารเกาะติดที่ได้จาก fimbriae ของแบคทีเรีย เป็นต้น

ข้อจำกัดของรูปแบบยาแบบเกาะติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร คือ ความผันแปรของระยะเวลาและตำแหน่งของการเกาะติด เนื่องจากชั้นเยื่อเมือกมีการผลัดเปลี่ยนอยู่ตลอดเวลาทำให้ไม่สามารถทำนายระยะเวลาและตำแหน่งการเกาะติดได้แม่นยำ นอกจากนี้ความแตกต่างของความเป็นกรดด่างในกระเพาะอาหารระหว่างบุคคลมีผลต่อการแตกตัวเป็นประจุของทั้งพอลิเมอร์ที่ใช้และมิวซินในเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุผิว ทำให้การทำนายตำแหน่งการเกาะติดทำได้ยาก

3. รูปแบบยาชนิดพองตัว (swelling systems)[1, 15, 16]

หลังจากรับประทานรูปแบบยาชนิดนี้จะเกิดการพองตัวหรือขยายขนาดซึ่งจะทำให้ไม่สามารถผ่านหูรูดที่ pylorus เข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นได้ ทำให้รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานขึ้น[1] การควบคุมการปลดปล่อยยาทำได้โดยการเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลและมีคุณสมบัติพองตัวที่เหมาะสม ซึ่งเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร พอลิเมอร์จะดูดน้ำและพองตัว ทำให้เกิดการเชื่อมต่อกัน (cross-links) ของโครงสร้างตาข่ายของพอลิเมอร์ ซึ่งจะป้องกันการละลายของพอลิเมอร์ทำให้รูปแบบยาคงรูปอยู่ได้ ความสมดุลระหว่างการพองตัวและระยะเวลาการพองตัวนี้ขึ้นกับความสามารถในการเชื่อมต่อระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ หากมีการเชื่อมต่อมากจะลดความสามารถในการพองตัว ทำให้คงอยู่ในรูปแบบเดิมได้ในระยะเวลานาน ในทางตรงข้ามหากสายโซ่พอลิเมอร์มีการเชื่อมต่อกันน้อยจะมีผลให้เกิดการการพองตัวอย่างมาก ทำให้เกิดการละลายของพอลิเมอร์อย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงจำเป็นต้องปรับอัตราการเชื่อมต่อของพอลิเมอร์ให้เหมาะสม เพื่อให้มีความสมดุลระหว่างอัตราการพองตัวและการละลาย รูปแบบยานี้จะสูญเสียความแข็งแรงได้จากการเสียดสี การกัดกร่อน หรือในสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร หรืออาจแตกเป็นชิ้นเล็กๆ จากการขยายตัวอย่างต่อเนื่อง ทำให้ระยะเวลาคงอยู่ได้ต่ำกว่าที่คาดการณ์ไว้

ข้อจำกัดของรูปแบบยาชนิดพองตัวคือ ขนาดของรูปแบบยาที่ใหญ่กว่าช่องเปิดของหูรูด pyloric ของกระเพาะอาหารซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดกั้นของทางเดินอาหารแบบชั่วคราวได้

4. รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูง (high-density systems)[1, 17]

รูปแบบยาชนิดนี้อาศัยการตกตะกอนเป็นกลไกที่ทำให้เพลเลตคงอยู่ในกระเพาะอาหารใกล้กับส่วน pylorus โดยเพลเลตที่มีความหนาแน่นสูงประมาณ 3 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรสามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารแม้ว่าจะมีการเคลื่อนไหวแบบ peristalsis ของกระเพาะอาหาร

ข้อจำกัดของระบบนี้คือการเตรียมเพื่อให้ได้รูปแบบยาที่มีความหนาแน่น 2.4-2.8 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรทำได้ยาก จำเป็นต้องอาศัยสารช่วยจำพวกแบเรียมซัลเฟต ซิงค์ออกไซด์ ไททาเนียมไดออกไซด์ หรือผงเหล็กในการเตรียม อย่างไรก็ตามรูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูงนี้ยังไม่มีการจำหน่ายเพื่อใช้ในมนุษย์เนื่องจากสารช่วยอาจตกค้างในกระเพาะอาหาร แต่ระบบนี้ได้รับการพัฒนาเพื่อใช้นำส่งยาฆ่าพยาธิในสัตว์เคี้ยวเอื้องแล้ว

บทสรุป

นอกจากแนวทางการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยอาศัยหลักการลอยตัว การเกาะติด การพองตัวและการตกตะกอนดังที่กล่าวมาแล้ว ยังมีแนวคิดอื่น เช่น การใช้ยาเพื่อเพิ่มระยะเวลาในการทำให้กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying time) ร่วมกับยาที่ต้องการออกฤทธิ์ (แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับของแพทย์เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงจากฤทธิ์ของ

ยาที่ใช้) หรือการใช้รูปแบบยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น การใช้รูปแบบยาชนิดลอยตัวร่วมกับรูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือก เป็นต้น ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลจากผลการวิจัยและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

การประเมินประสิทธิภาพของรูปแบบยานั้นจำเป็นต้องมีการประเมินทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง เนื่องจากการประเมินเฉพาะในหลอดทดลองอาจได้ผลเป็นที่น่าพอใจแต่เมื่อนำมาประเมินในสัตว์ทดลองกลับพบผลที่แตกต่างจากที่คาดการณ์ไว้

รูปแบบยาชนิดยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารพัฒนาเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลและควบคุมการปลดปล่อยยาในช่วงการดูดซึม เป็นแนวทางหลักอย่างหนึ่งของการวิจัยทางเภสัชกรรมในสองทศวรรษที่ผ่านมา ซึ่งการพัฒนารูปแบบยาใหม่ๆ ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีการรักษาแนวใหม่และจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chawla G, Gupta P, Koradia V, et al. Gastroretention: A means to address regional variability in intestinal drug absorption. Pharmaceutical Technology 2003; July: 50-68.
2. Tur KM, Ch'ng H, Baie S. Use of bioadhesive polymer to improve the bioavailability of griseofulvin. International Journal of Pharmaceutics 1997; 148: 63-71.
3. Singh BM, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to controlled drug delivery via gastric retention. Journal of Controlled Release 2000; 63: 235-59.
4. Timmermans J, Moes AJ. Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: new data for reconsidering the controversy. Journal of Pharmaceutical Sciences 1994; 83 : 18-24.
5. Joseph NJ, Lakshmi S, Jayakrishnan A. A floating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits. Journal of Controlled Release 2002; 79: 71-9.
6. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, et al. Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo). Journal of Controlled Release 1991; 16: 279–90.
7. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, et al. Floating dosage forms: an in-vivo study demonstrating prolonged gastric retention. Journal of Controlled Release 1998; 55: 3-12.
8. Yuasa H, Takashima Y, Kanaya Y. Studies on the development of intragastric floating and sustained release preparation. I. Application on calcium silicate as a floating carrier. Chemical and Pharmaceutical Bullentin, 1996; 44: 1361-6.
9. Sriamornsak P, Thirawong N, Puttipipatkhachorn S. Novel emulsion gel spheres for intragastric floating drug delivery. Journal of Controlled Release 2004; submitted.
10. Baumgartner S, Kristl J, Vrecer F, et al. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. International Journal of Pharmaceutics 2000; 195: 125-35.
11. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. Journal of Pharmaceutical Science 2000; 89(7): 850-65.
12. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. International Journal of Pharmaceutics 2003; 255: 13-32.

13. Park K, Robinson JR. Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion. International Journal of Pharmaceutics 1984; 19(1): 107-27.
14. Pappas NA, Sahlin JJ. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. Biomaterials 1996; 17: 1553-61.
15. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogel: From controlled release to pH-responsive drug delivery. Drug Discovery Today 2002; 7(10): 569-79.
16. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, et al. Expandable gastroretentive dosage forms. Journal of Controlled Release 2003; 90: 143-62.
17. Klink PR, Ferguson TH, Magruder JA. Formulation of veterinary dosage form, In: Hardee GE, Baggot JD, (ed) Development and formulation of veterinary dosage forms. New York : Marcel Dekker, 1998: 215-9.

แบบทดสอบ

1. ข้อใดคือวัตถุประสงค์ในการยืดระยะเวลาของรูปแบบยาให้คงอยู่ในกระเพาะอาหาร
    1. เพื่อให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร
    2. เพื่อเพิ่มการดูดซึมยาในทางเดินอาหาร
    3. เพื่อลดความถี่ในการใช้ยา
    4. เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา
    5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดจัดว่าเป็นประโยชน์ของรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
    1. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* โดยยาที่ปลดปล่อยออกมาเฉพาะที่
    2. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดกรดของยาลดกรดชนิดควบคุมการปลดปล่อยแบบเฉพาะที่
    3. สามารถใช้เป็นตัวพาในการนำส่งยาต้านจุลชีพที่ดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น
    4. ข้อ 1. และ 2. ถูกต้อง
    5. ถูกทุกข้อ
3. ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหาร คือ
    1. อาหารที่รับประทานร่วมด้วย
    2. ลักษณะของรูปแบบยา
    3. สภาวะโรคที่เป็น
    4. การได้รับยาอื่นร่วมด้วย
    5. ถูกทุกข้อ
4. ยาในข้อใดไม่ควรนำไปพัฒนาให้อยู่ในกระเพาะอาหารนาน
    1. ยาที่ไม่คงตัวในสภาวะกรด
    2. ยาที่ถูกดูดซึมได้เฉพาะที่ลำไส้เล็กส่วนต้นเท่านั้น
    3. ยาที่สลายตัวได้ง่ายในลำไส้เล็ก
    4. ยาที่มีการละลายน้ำต่ำ
    5. ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่
5. รูปแบบยาเตรียมในข้อใดที่คาดว่าไม่สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน
    1. การใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเกาะติด เช่น โพลีอะคริลิกบรรจุในแคปซูลร่วมกับยา griseofulvin
    2. การเตรียมอนุภาคขนาดเล็กบรรจุรวมกันในแคปซูล ในรูปแบบหน่วยย่อยหลายหน่วย (multiple-unit dosage forms)
    3. การผสมแบเรียมซัลเฟตกับตัวยาเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของรูปแบบยา
    4. การผสมโซเดียมไบคาร์บอเนตลงในแคลเซียมอัลจิเนตก่อนเตรียมเป็นเม็ดบีด
    5. การเตรียมไฮโดรเจลของโพลีไวนิลไพโรลิโดนที่มีการพองตัวเมื่อมีการสัมผัสกับของเหลว

6. ข้อใดไม่ใช่ข้อจำกัดของรูปแบบยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร
    1. ต้องอาศัยของเหลวในกระเพาะอาหารช่วยในการลอยตัว
    2. ไม่เหมาะกับยาที่สลายตัวในกรด
    3. ไม่เหมาะกับยาที่มีปัญหาการละลายในกรด
    4. ผงยาที่มีขนาดอนุภาคเล็ก
    5. ต้องการแรงช่วยในการลอยตัวเหนือก้อนอาหารในกระเพาะ
7. การเตรียมรูปแบบยาในข้อใดที่คาดว่าไม่สามารถลอยตัวในกระเพาะอาหารได้
    1. การเตรียมแคลเซียมอัลจิเนตเจลบีดแล้วทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง
    2. การเตรียมอนุภาคที่มีรูพรุนมากโดยใช้แคลเซียมซิลิเกตเป็นสารช่วย
    3. การผสมกรดซิตริกกับสารโพลีแซคคาไรด์แล้วตอกเป็นเม็ด
    4. การเตรียมอนุภาคโดยใช้น้ำมันพืชช่วยลดความหนาแน่น
    5. การระเหยตัวทำละลายออกในขั้นตอนการเตรียม ทำให้โครงสร้างเป็นรูพรุนคล้ายรวงผึ้ง
8. สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความผันแปรของรูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร คือ
    1. การผลัดเปลี่ยนของเยื่อเมือกอย่างต่อเนื่อง
    2. ชนิดของพอลิเมอร์ที่เลือกใช้
    3. ขนาดของรูปแบบยา
    4. อาหารที่รับประทานร่วมด้วย
    5. คุณสมบัติการละลายของยา
9. ปัญหาสำคัญที่อาจเกิดขึ้นของรูปแบบยาชนิดพองตัวที่ยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร คือ
    1. การอุดกั้นทางเดินอาหารแบบชั่วคราว
    2. การไม่สลายตัวของพอลิเมอร์
    3. การสลายตัวของยา
    4. การเก็บกักยาในรูปแบบยา
    5. ไม่มีข้อใดถูก
10. สาเหตุสำคัญที่ทำให้รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูงยังไม่มีการนำมาใช้ในมนุษย์
    1. การออกแบบรูปแบบยาทำได้ยาก
    2. ปัญหาการตกค้างในร่างกายของสารช่วยเพิ่มความหนาแน่น
    3. รูปแบบยาที่มีขนาดใหญ่มาก ทำให้รับประทานยาก
    4. ขนาดยาสูงมาก
    5. ต้องการการเก็บรักษาแบบเฉพาะ

วารสาร วิทยาศาสตร์
ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 มกราคม-เมษายน 2547 (หน้า 11-22)
บทความเต็มรูปวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพเป็นยาต้านมะเร็ง
(Natural Products as Potential Anticancer Drugs)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0407-02
จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็ง
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบว่าโรคมะเร็งเป็นโรคที่ร้ายแรง และมีแนวทางการรักษาหลายแบบเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น
3. เน้นให้ผู้อ่านเห็นถึงความสำคัญของทรัพยากรธรรมชาติ ซึ่งเป็นแหล่งที่มาสำคัญของยาต้านมะเร็ง

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันได้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer activity) เป็นจำนวนมาก แหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากบนบกและในทะเล อันได้แก่ พืช สัตว์ และจุลินทรีย์ ซึ่งสารหลายชนิดมักมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่คล้ายคลึงกัน เช่น ฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) และฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization เป็นต้น นอกจากนี้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดยังช่วยกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้อีกด้วยจึงทำให้การรักษามะเร็งมีประสิทธิภาพดีขึ้น การนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งหรือวิธีการฉายแสงจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นและยังช่วยลดพิษที่เกิดจากการใช้ยาต้านมะเร็งในขนาดสูงได้

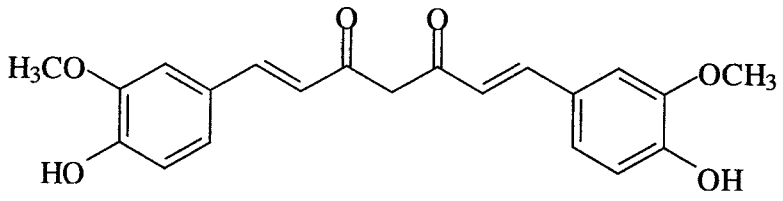
คำสำคัญ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
พืช ปลาฉลาม ฟองน้ำ ปะการัง จุลินทรีย์
anticancer activity, cytotoxic activity, natural product,
plant, shark, sponge, coral, microorganism

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคร้ายแรงที่คร่าชีวิตมนุษย์ไปเป็นจำนวนมากและมีอัตราผู้ป่วยด้วยโรคนี้เพิ่มมากขึ้นทุกปี นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามค้นคว้าหายาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งที่ดื้อยาซึ่งทำการรักษาได้ยากมากและผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานกับโรคนี้เป็นเวลานาน ได้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง จากพืช (plant) สิ่งมีชีวิตในทะเล (marine organism) และจุลินทรีย์ (microorganism) หากกล่าวถึงพืชสวนครัวที่รู้จักกันดีว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็งก็คือ ขิง (ginger) สารสำคัญในขิงที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง คือ (6)-gingerol[1] สำหรับพืชผักบางชนิดที่นิยมนำมารับประทานกันเป็นประจำ ได้แก่ มัสตาร์ด และบรอคโคลี่ จะประกอบด้วยสารสำคัญ คือ isothiocyanate (ITCs) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ปอด ลำไส้ใหญ่ ตับ หลอดอาหาร และเต้านม ในปัจจุบันสามารถเตรียมอนุพันธ์ของ isothiocyanate ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีขึ้น[2] นอกจากพืชสวนครัวแล้วยังมียาบางชนิดที่ใช้กันมานานซึ่งต่อมาพบว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ยาเหล่านั้นได้แก่ ยาแก้ปวดแอสไพริน (aspirin) ด้วยเหตุที่มันมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) จึงสามารถนำมารักษามะเร็งได้[3] ยาแก้แพ้ท้อง thalidomide ซึ่งในอดีตเป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกพิการ แต่ในปัจจุบันพบว่ามันมีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ฤทธิ์ต้านอักเสบ และกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จึงได้นำมาพัฒนาโครงสร้างทางเคมีและพบว่าอนุพันธ์ใหม่ที่สังเคราะห์ขึ้นได้เหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีและกำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิก[4] ในที่นี้จะขอกล่าวถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งและมีศักยภาพสูงในการที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งต่อไปในอนาคต โดยแหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากบนบกและในทะเล รวมทั้งจุลินทรีย์ขนาดเล็กก็เป็นแหล่งของสารต้านมะเร็งที่สำคัญด้วย

แพทย์หลายท่านมักแนะนำให้รับประทานบรอคโคลี่ กะหล่ำปลี ผักกาด และมัสตาร์ด เพราะพืชเหล่านี้เป็นแหล่งของ diindolylmethane (DIM) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer activity) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DIM[5] ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีกว่าตัวมันเอง โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งที่ PPAR gamma (โปรตีนที่ทำงานมากในเซลล์ไขมัน) ซึ่งโดยทั่วไปพบว่า PPAR gamma จะทำงานมากผิดปกติในเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันพบว่า indole-3-carbinol ที่พบได้ทั่วไปในพืชเป็น prodrug ของ DIM ซึ่ง prodrug นี้จะเปลี่ยนเป็น DIM ได้ในสภาวะกรดของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าการเตรียมอนุพันธ์ของ diindolylmethane ให้มีหมู่แทนที่บนตำแหน่ง 2, 2' หรือ 5, 5' เป็นฮาโลเจน (halogen) หรือหมู่อัลคิล (alkyl group) จะทำให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งในหลอดทดลองดีขึ้น มีแนวโน้มว่าในอนาคตจะสามารถพัฒนา DIM ให้เป็นยารักษามะเร็งที่เต้านม ตับอ่อน ลำไส้ใหญ่ กระเพาะปัสสาวะ และรังไข่ได้

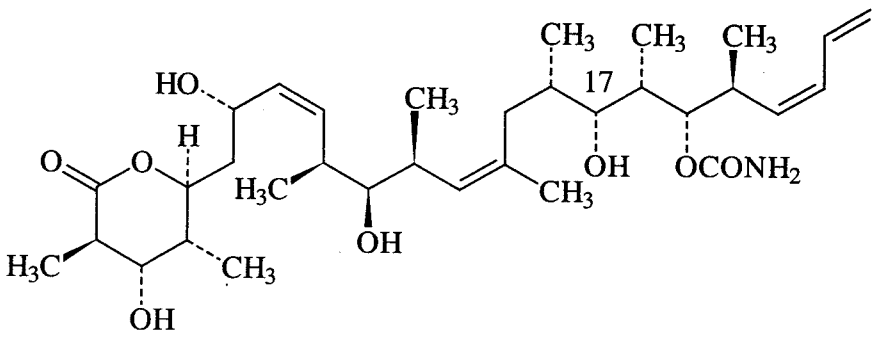
ในปัจจุบันนิยมนำสารต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis inhibitor) ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กไปใช้รักษาและป้องกันมะเร็ง ซึ่งหมายรวมถึงโมเลกุลขนาดเล็กของ curcumin ที่แยกได้จากขมิ้น (spice turmeric) ซึ่งจัดเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ซึ่งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis หรือ neovascularization) จะช่วยให้ก้อนมะเร็งได้รับออกซิเจนและอาหารอย่างเพียงพอต่อการเจริญเติบโต ดังนั้นการตัดเส้นทางลำเลียงจึงเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งในการรักษามะเร็ง ได้มีการนำ curcumin มาใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์จำพวก enone analogue และ dienone analogue ด้วยปฏิกิริยา Claisen-Schmidt reaction โดยพบว่าที่วงแหวนอะโรเมติก (aromatic ring) ทั้งสองในโครงสร้างมีความสำคัญต่อ ligand-receptor binding และอนุพันธ์เหล่านี้บางชนิดมีฤทธิ์ดีกว่า curcumin[6]



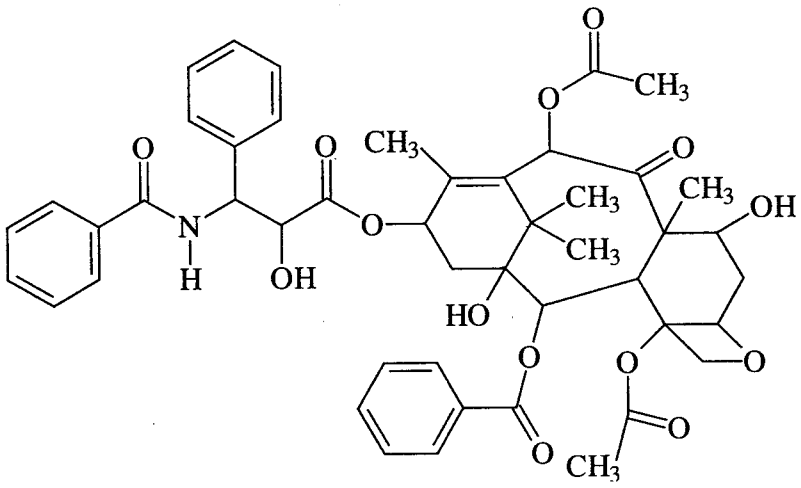
curcumin

นอกจากพืชบางชนิดจะมีฤทธิ์ต้านมะเร็งแล้วสิ่งมีชีวิตในทะเลอีกหลายชนิดก็มีฤทธิ์ต้านมะเร็งด้วย เช่น ทูนิเคต ฟองน้ำ ปะการัง และปลาฉลาม ซึ่งทูนิเคตหรือ sea squirt นี้เป็นสัตว์ทะเลที่มีวิวัฒนาการใกล้ชิดกับสัตว์มีกระดูกสันหลังมาก จากการวิจัยและพัฒนาจึงค้นพบสารต้านมะเร็งที่มีชื่อว่า trabectedin (Yondelis) จากทูนิเคต *Ecteinascidia turbinate* สารชนิดนี้สามารถยับยั้งการเจริญของเนื้องอกใน soft tissue sarcomas และเป็นทางเลือกที่สามในการรักษามะเร็ง (third-line therapy) ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น[7] สารชนิดนี้ผลิตจากบริษัท Pharma Mar ในกรุงแมดริด ประเทศสเปน จากการทดสอบทางคลินิกในระยะที่สองพบว่าสารชนิดนี้จะยับยั้งการลุกลามของมะเร็งในผู้ป่วยได้มากกว่าหนึ่งในสาม ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีประวัติดื้อยาชนิดอื่นมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด (anthracyclines และ ifosfamide) ดังนั้น trabectedin จึงเป็นแนวทางที่สามในการรักษา soft-tissue sarcoma ที่ได้ผลดี

Discodermolide จัดเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่แยกได้จากฟองน้ำ *Discodermia dissoluta* มีโครงสร้างเป็น lactone-bearing polyhydroxylated-alkatetraene ออกฤทธิ์เป็น microtubule-stabilizing agent ที่สามารถยับยั้งขบวนการ microtubule depolymerization[8] จึงได้พัฒนามาเป็นยาต้านมะเร็งตัวใหม่ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive activity) และฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic activity) ซึ่งเป็นฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับยาต้านมะเร็ง paclitaxel (Taxol®) แต่มีความแรงมากกว่า[9] สามารถใช้กับเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้หลายชนิด[10] (+)-discodermolide ที่แยกได้จากธรรมชาติจะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ G2 หรือ M phase ในขณะที่ (-)-discodermolide ที่ได้จากการสังเคราะห์จะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ S phase[11] จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์พบว่า ตำแหน่ง C-17 ที่เป็น R-configuration มีความสำคัญมากต่อการออกฤทธิ์[12-13] discodermolide อยู่ภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Novatis Pharma AG ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนามาเป็นยาต้านมะเร็ง

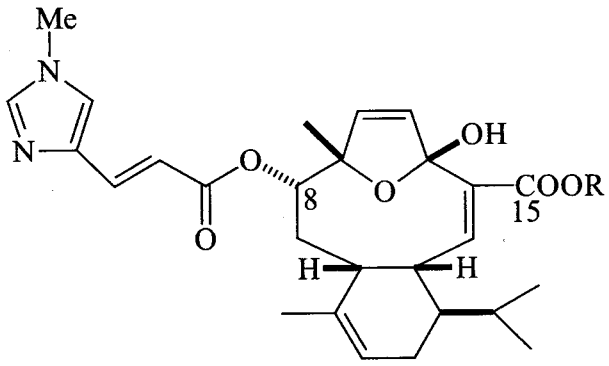


discodermolide



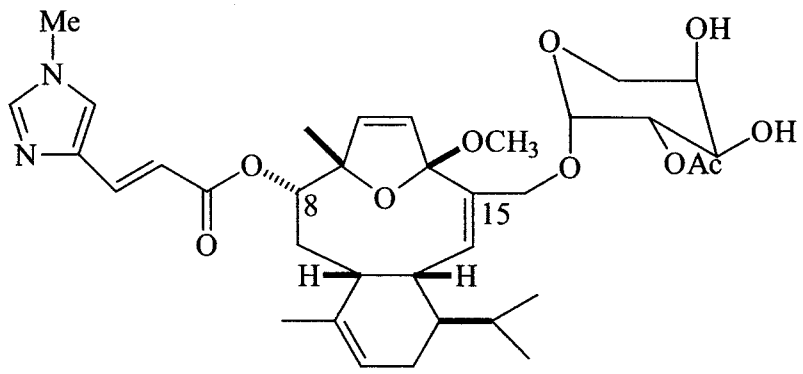
paclitaxel

Sarcodictyins A และ B มีโครงสร้างเป็น diterpenoid แยกได้จากปะการังอ่อน (soft coral) *Sarcodictyon roseum* มีฤทธิ์ต้านมะเร็งคล้าย paclitaxel โดยชักนำให้เกิด tubulin polymerization และ microtubule stabilization ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งตาย[14] จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า ที่ตำแหน่ง C-8 ของ side chain มีความสำคัญต่อฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization และความเป็นพิษต่อเซลล์ การแทนที่ imidazole heterocycle ด้วย pyridine, thiazole หรือ oxazole พบว่าฤทธิ์จะลดลง[15-17] เนื่องจาก sarcodictyin มีฤทธิ์ต้านมะเร็งค่อนข้างดีจึงได้มีการดัดแปลงโครงสร้างด้วยการสังเคราะห์ทางเคมีเพราะหวังว่าในอนาคตจะสามารถค้นพบยาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพสูง



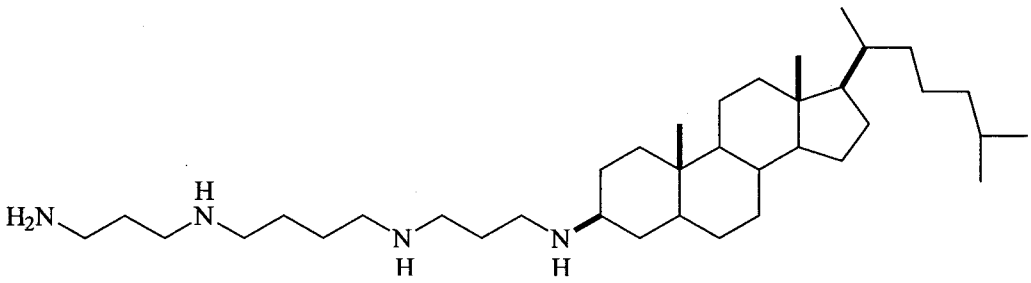
sarcodictyin A (R =Me) และ sarcodictyin B (R =Et)

Eleutherobin มีโครงสร้างเป็น diterpene glycoside แยกได้จากปะการังอ่อน *Eleutherobia* sp. มีฤทธิ์ต้านมะเร็งใกล้เคียงกับ paclitaxel[18] ออกฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงที่เต้านม ไต รังไข่ และปอด ซึ่งแรงกว่า sarcodictyin A โดยจะทำให้เกิด microtubule stabilization ด้วยการจับกับไมโครทิวบูลที่ binding site เดียวกันกับ paclitaxel ข้อดีของ eleutherobin คือ สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ paclitaxel ได้ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์พบว่า การดัดแปลงที่ตำแหน่ง C-8 และ C-15 จะทำให้ฤทธิ์ลดลงและไม่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ที่ดื้อยาอีกด้วย นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงที่ urocanic acid group บนตำแหน่ง C-8 จะทำให้ฤทธิ์หมดไป[19] ในขณะนี้ eleutherobin กำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิกภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Bristol-Myers Squibb



eleutherobin

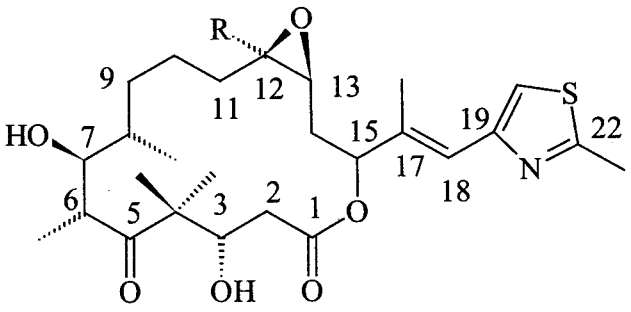
Squalamine ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1992 แยกได้จากปลาฉลาม *Aqualus acanthias* มีโครงสร้างทางเคมีเป็น aminosterol ซึ่งคล้ายคอเลสเตอรอล[20] สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ในมนุษย์และสัตว์ทดลองได้ดี จึงนำมาพัฒนาเป็นยาต้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และเป็นยาเสริมการรักษามะเร็งด้วยวิธีฉายแสง นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย เชื้อรา และโปรโตซัว ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ squalamine ได้จากคอเลสเตอรอล และมีการปรับปรุงโครงสร้างให้สามารถละลายน้ำได้และผ่านเซลเมมเบรนได้ดีขึ้นด้วย ในขณะนี้ได้ผ่านการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 แล้ว โดยใช้เป็นยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ต่อมลูกหมาก รังไข่ และปอด[21] ได้มีการเตรียม squalamine ให้อยู่ในรูปของ controlled-release polymer (ethylene vinyl acetate) เพื่อใช้รักษามะเร็งที่สมอง นิยมใช้ squalamine ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น เช่น paclitaxel และ carboplatin อย่างไรก็ตาม squalamine ก็มีข้อเสียคือเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) นอกจากนี้ยังทำให้อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่เจริญอาหาร และมีอาการทางกล้ามเนื้อและเส้นประสาท[22]



squalamine

ในปลาฉลามนอกจากจะพบ squalamine ซึ่งเป็นสารต้านมะเร็งแล้ว ยังพบสารที่มีฤทธิ์เสริมสร้างภูมิต้านทานที่เรียกว่า alkylglycerols (AKGs) ซึ่งเกิดจากการรวมกันของกรดไขมัน (fatty acid) และแอลกอฮอล์ (alcohol)[23] สามารถพบสารกลุ่มนี้ได้ในตับ ม้าม ไขกระดูก และน้ำนม (ในมนุษย์และวัว) AKGs มีฤทธิ์กระตุ้น macrophage เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอม และยับยั้ง protein kinase A ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นจึงมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและใช้รักษามะเร็งได้[24] นิยมใช้ AKGs ควบคู่ไปกับการฉายแสงเพื่อกระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือดที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดและห้ามไม่ให้เลือดหยุดไหลในระหว่างการรักษาด้วย ปัจจุบันใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในรูปแบบแคปซูลหรือของเหลว ข้อเสียจากการใช้ คือ บางรายอาจมีอาการเรอแน่นท้อง ผื่นขึ้น หรือท้องเดินเนื่องจากรับประทานมากเกินไป

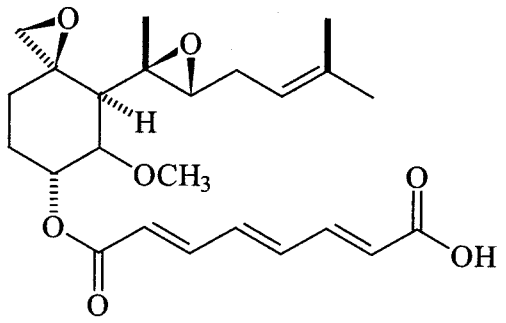
สำหรับสารต้านมะเร็งที่ได้จากจุลินทรีย์ขนาดเล็กจำพวกแบคทีเรียและเชื้อรานั้นก็มีอยู่หลายชนิด แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงเพียง 2 ชนิด ที่มีศักยภาพสูงและพร้อมที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ epothilones A-F เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากแบคทีเรีย *Sorangium cellulosum* strain 90 มีลักษณะเป็น macrolide (16-membered macrocyclic lactone) ออกฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization ได้เหมือนกับ paclitaxel จึงสามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ บริษัท Bristol-Myers Squibb ได้นำ epothilone B มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) มะเร็งเต้านม (breast cancer) และมะเร็งปอด (lung cancer)[25] นอกจากนี้ยังนำ epothilone D มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งที่เซลล์ไต (renal cell cancer) อีกด้วย ความเป็นพิษของ epothilone ได้แก่ ปวดปลายประสาท ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ตะคริว ปวดข้อ อ่อนเพลีย เมื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย เป็นต้น จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า epoxide บนตำแหน่ง C-12 และ C-13 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์เป็น microtubule stabilization มากนัก จึงสามารถแทนที่ epoxide ได้ด้วยพันธะคู่ โครงสร้างที่เป็น trans epoxide หรือ trans olefin บนตำแหน่ง C-12 และ C-13 นั้นมีฤทธิ์เท่ากัน สำหรับการแทนที่ epoxide ring ด้วยวงแหวนชนิดอื่น เช่น thiazole ring, oxazole ring หรือ pyridine ring จะทำให้เซลล์มะเร็งไม่เกิดการดื้อยาเมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน แต่การแทนด้วย cyclopropane จะทำให้ฤทธิ์หมดไป[26] จากการศึกษาต่อมาพบว่า epoxide ring มีความสำคัญต่อการกำหนด conformation ของออกซิเจนในโมเลกุลที่ใช้ในการเข้าจับกับรีเซปเตอร์ด้วยพันธะไฮโดรเจน epothilone B มีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel เพราะ epothilone B มีหมู่เมทิล (CH_3) บนตำแหน่ง C-12 ทำให้จับกับรีเซปเตอร์ได้ดี สรุปได้ว่าที่ C-1, C-7 และ epoxide ring เป็นบริเวณที่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับ tubulin สามารถใช้ epothilone กับเชื้อดื้อยาได้หลายชนิด[27] ด้วยเหตุที่ epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่จำเป็นต้องใช้ Cremophor EL (polyoxethylated castor oil) ช่วยละลายในขั้นตอนของการเตรียมยา จึงป้องกันการเกิด hypersensitivity reaction เนื่องจาก Cremophor EL ได้



epothilone A (R = H) และ epothilone B (R = CH_3)

Fumagillin เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากเชื้อรา *Aspergillus fumigatus* มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ต้านเชื้อรา และยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ จึงได้มีการนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งโดยมีฤทธิ์ยับยั้ง vascular endothelian growth factor (VEGF) ซึ่งจะมีผลลดการเพิ่มจำนวนของ endothelial cell และกดการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอก ซึ่ง fumagillin จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการ apoptosis โดยให้มีการทำลายไมโตคอนเดรียในเซลล์มะเร็งแต่จะไม่ทำลายเซลล์ปกติ[28] epoxide ring ทั้งสองบนโครงสร้างของ fumagillin จะจับกับเป้าหมายที่ methionine aminopeptidase type II (เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ translation) ด้วยพันธะโควาเลนต์แบบไม่ผันกลับ[29] จึงสามารถยับยั้ง metastasis และการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้[30] ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ *o*-(chloroacetyl carbamyl) fumagillol หรือ TNP-470 ซึ่งเป็น analogue ของ fumagillin เพื่อใช้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก[30] ในขณะนี้ได้ผ่านการทดสอบ

ทางคลินิกในระยะที่ 2 แล้ว TNP-470 มีความเป็นพิษต่อระบบประสาทและไตน้อยกว่า fumagillin จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า epoxide ring ที่อยู่บน cyclohexane มีความสำคัญต่อการจับกับรีเซปเตอร์



fumagillin

บทสรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดมีศักยภาพเป็นยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง และสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้อีกด้วย ทั้งนี้สารบางชนิดยังมีฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สิ่งมีชีวิตในทะเลหลายชนิดรวมทั้งจุลินทรีย์ก็เป็นแหล่งทรัพยากรทางยาที่สำคัญมากเพราะอุดมไปด้วยสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างออกไปจากที่พบได้ในพืชบนบก ซึ่งโครงสร้างที่แตกต่างออกไปเช่นนี้เองจึงทำให้สารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ดีมากและมีพิษต่ำ อย่างไรก็ตามคงต้องใช้เวลาและเงินทุนจำนวนมหาศาลในการพัฒนาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเหล่านี้ให้กลายเป็นยาต้านมะเร็งที่ใช้ได้ผลดีจริง

เอกสารอ้างอิง

1. Bode A, Dong Z, Ginger snaps colorectal cancer cells. Drug Discovery Today 2003; 8 (24): 1101-2.
2. Conaway CC, Isothiocyanates as cancer chemopreventative agents: their biological activities and metabolism in rodents and human. Curr Drug Metab 2002; 3: 233-5.
3. Barnes MJ, Miller DJ, Another string to the aspirin bow. Drug Discovery Today 2004; 9 (2): 94.
4. Rappocciolo E, Teaching an old drug new tricks. Drug Discovery Today 2004; 9 (2): 54.
5. Safe SH, Indole-3-carbinol, diindolylmethane and substituted analogs as antiestrogens. U. S. Patent 5, 948, 808 (7 September 1999).
6. Robinson TP, Ehlers T, Richard BH, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin. Bioorg Med Chem Lett 2003; 13: 115-7.
7. Moyer P, Sea squirt sheds light on advanced soft tissue sarcomas. Drug Discovery Today 2004; 9 (4): 156-7.
8. Longley RE, Caddigan D, Hamody D, et al. Discodermolide – a new, marine-derived immunosuppressive compound. II. In vivo studies. Transplantation 2002; 52: 656-61.

9. Isbrucker RA, Gunasekera SP, Longley RE, Structure-activity relationship studies of discodermolide and its semisynthetic acetylated analogs on microtubule function and cytotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48 (1): 29-36.
10. Broker LE, Huisman C, Ferreira CG, et al. Late activation of apoptotic pathways plays a negligible role in mediating the cytotoxic effects of discodermolide and epothilone B in non-small cell lung cancer cells. Cancer Research 2002; 62: 4081-8.
11. Hung DT, Chen J, Schreiber SL, (+)-Discodermolide binds to microtubules in stoichiometric ratio to tubulin dimers, blocks taxol binding and results in mitotic arrest. Chemistry & Biology 2003; 3: 287-93.
12. Kalesse M, The chemistry and biology of discodermolide. Chembiochem 2000; 1: 171-5.
13. Ojima I, Chakravarty S, Inoue T, et al. A common pharmacophore for cytotoxic natural products that stabilize microtubules. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 96: 4256-61.
14. Hamel E, Sackett DL, Vourloumis D, et al. The coral-derived natural products eleutherobin and sarcodictyins A and B: effects on the assembly of purified tubulin with and without microtubule-associated proteins and binding at the polymer taxol site. Biochemistry 1999; 38 (17): 5490-8.
15. Nicolaou KC, Winssinger N, Vourloumis D, et al. Solid and solution phase synthesis and biological evaluation of combinatorial sarcodictyin libraries. J Am Chem Soc 1998; 120: 10814-26.
16. Nicolaou KC, Kim S, Pfefferkorn J, et al. Synthesis and biological activity of sarcodictyins. Angew Chem Int Ed 1998; 37 (10): 1418-21.
17. Nicolaou KC, Xu J, Kim S, et al. Synthesis of the tricyclic core of elutherobin and sarcodictyins and total synthesis of sarcodictyin A. J Am Chem Soc 1997; 119: 11353-4.
18. Long BH, Carboni JM, Wasserman AJ, et al. Eleutherobin, a novel cytotoxic agent that induces tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (Taxol). Cancer Research 1998; 58 (6): 1111-5.
19. McDaid HM, Bhattacharya SK, Chen XT, et al. Structure-activity profiles of eleutherobin analogs and their cross-resistance in Taxol-resistant cell lines. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 44 (2): 131-7.
20. Wehrli SL, Moore KS, Roder H, et al. Structure of the novel steroidal antibiotic squalamine determined by two-dimensional NMR spectroscopy. Steroids 1993; 58 (8): 370-8.
21. Herbst RS, Hammond LA, Carbone DP, et al. A phase I/IIA trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2003; 9 (11): 4108-15.
22. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy. Acta Chemica Scandinavia 1970; 24: 730.
23. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Regression of tumor growth after administration of alkoxyglycerols, Acta Obstertrics and Gynecology Scandinavia, 1978, 57: 79-83.
24. Rothermel J, Wartmann M, Chen T, Hohneker J, EPO906 (epothelone B): a promising novel microtubule stabilizer. Semin Oncol 2003; 30 (3 Suppl 6): 51-5.
25.
26.
27.
28.
29.
30.

25. Giannakakou P, Gussio R, Nogales E, et al. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97 (6): 2904-9.
26. Taylor RE, Zajicek J, Conformational properties of epothilone. J Org Chem 2002; 64: 7224-8.
27. Griffith EC, Su Z, Niwayama S, et al. Molecular recognition of angiogenesis inhibitors fumagillin and ovalicin by methionine aminopeptidase 2. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95 (26): 15183-8.
28. Lowther WT, McMillen DA, Orville AM, et al. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently modifiers a conserved active-site histidine in the Escherichia coli methionine aminopeptidase. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95 (21): 12153-7.
29. Catalano A, Romano M, Robuffo I, et al. Methionine aminopeptidase-2 regulates human mesothelioma cell survival: role of Bcl-2 expression and telomerase activity. Am J Pathol 2001; 159 (2): 721-31.
30. Wang J, Lou P, Henkin J, Selective inhibition of endothelial cell proliferation by fumagillin is not due to differential expression of methionine aminopeptidases. J Cell Biochem 2000; 77 (3): 465-73.

คำถาม

1. ยาแก้ปวดชนิดใดที่สามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้
    1. aspirin
    2. thalidomide
    3. ibuprofen
    4. paracetamol
    5. diclofenac sodium
2. บรอคโคลี่เป็นแหล่งของสารต้านมะเร็งชนิดใด
    1. diindolylmethane
    2. DIM
    3. indole-3-carbinol
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1. 2.และ 3.
3. curcumin เป็นสารต้านมะเร็งที่ได้จากพืชชนิดใด
    1. ขมิ้น
    2. กะหล่ำปลี
    3. บรอคโคลี่
    4. พริก
    5. มัสตาร์ด
4. สารต้านมะเร็งที่แยกได้จากทูนิเคต *Ecteinascidia turbinate* คือสารใด
    1. discodermolide
    2. trabectedin
    3. yondelis
    4. eleutherobin
    5. ข้อ 2. และ 3.
5. ฤทธิ์ทางชีวภาพของ sarcodictyins A และ B
    1. cytotoxic activity
    2. ยับยั้ง microtubule depolymerization
    3. antiangiogenic activity
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1. และ 3.
6. eleutherobin แยกได้จากสิ่งมีชีวิตชนิดใด
    1. ปลาฉลาม
    2. ฟองน้ำ
    3. ปะการังอ่อน
    4. ทูนิเคต
    5. แบคทีเรีย

7. โค
8. เพ
9. อะ
10. ข้อ

7. โครงสร้างทางเคมีของ squalamine จัดเป็นสารกลุ่มใด
    1. alkylglycerol
    2. alkaloid
    3. cholesterol
    4. aminosterol
    5. urocanic acid
8. เพราะเหตุใด epothilone B จึงมีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel
    1. epothilone B มีหมู่เมทิล (CH_3) บนตำแหน่ง C-12
    2. epothilone B มีหมู่เมทิล (CH_3) บนตำแหน่ง C-2
    3. epothilone B มี epoxide บนตำแหน่ง C-12
    4. epothilone B มี epoxide บนตำแหน่ง C-2
    5. ไม่มีข้อใดถูก
9. อะไรที่ทำให้ยาเตรียม epothilone ดีกว่า paclitaxel ตรงที่ไม่ก่อให้เกิด hypersensitivity reaction
    1. epothilone ละลายน้ำไม่ดี จึงต้องใช้สารช่วยละลายที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้
    2. epothilone ละลายน้ำได้ดี จึงต้องใช้สารช่วยละลายที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้
    3. paclitaxel ละลายน้ำได้ดีเกินไป จึงต้องเติม Cremophor EL ซึ่งอาจก่อให้เกิดการแพ้ได้
    4. epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่ต้องใช้ Cremophor EL ในการเตรียมยา
    5. ไม่มีข้อใดถูก
10. ข้อใดเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ fumagillin
    1. จับกับ methionine aminopeptidase type II
    2. เหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis
    3. ยับยั้ง vascular endothelian growth factor (VEGF)
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไทยใต้บัณฑิตย์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนสิงหาคม 2547 (หน้า 23-32)
บทความปริทัศน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

ยาป้องกันการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด

(Drug Therapy in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting)

ภญ.รศ.ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0408-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 สิงหาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายได้ถึงพยาธิสรีรวิทยาของการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด
2. ทราบถึงกลุ่มยาที่ใช้ในการป้องกันการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด
3. เลือกยาป้องกันการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัดให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

บทคัดย่อ

การคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด ทำให้เกิดปัญหาในการใช้เคมีบำบัด คือ ผู้ป่วยจะปฏิเสธการใช้เคมีบำบัด ยาที่ใช้ในการป้องกันการอาเจียนมีหลายกลุ่ม ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน และมีประสิทธิภาพในการรักษาที่แตกต่างกัน ยาป้องกันการอาเจียนกลุ่มล่าสุดที่คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกายอมรับให้ใช้คือยา aprepitant จัดอยู่ในกลุ่ม substance P receptor antagonists โดยจะใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม serotonin antagonist หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

คำสำคัญ
substance P, serotonin, chemotherapy, nausea, vomiting

บทนำ

การคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด (ประมาณร้อยละ 90 หากไม่ให้ยาป้องกันการอาเจียน) ซึ่งถ้าไม่ได้รับยาป้องกันการอาเจียนมีผลนำไปสู่ความซับซ้อนของการรักษา เช่น อาการขาดน้ำ การเสียสมดุลย์ของอิเลคโตรไลท์ เบื่ออาหาร ขาดอาหาร น้ำหนักลดอย่างรุนแรง aspiration pneumonia และการไม่ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยในการรักษาครั้งต่อไป เป็นต้น[1] เภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการแนะนำการเลือกยาป้องกันการอาเจียนที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

พยาธิสรีรวิทยาของการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด

เคมีบำบัดเหนี่ยวนำให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียน (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) ได้หลายวิถีทาง และมีสารสื่อประสาทหลายชนิดเข้ามาเกี่ยวข้อง สารสื่อประสาทที่เชื่อว่าเป็นหลักในการอาเจียนแบบเฉียบพลัน คือ ซีโรโทนินและสารสื่อประสาทที่มีผลในการอาเจียนแบบล่าช้าคือ โดปามีน อะเซติลคลอรีน และฮีสตามีน ในปี ค.ศ. 1984 มีการค้นพบว่า สารพี (substance P) มีบทบาทในการทำให้เกิดการอาเจียน[1] (ในปี ค.ศ. 2003 คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกายอมรับให้ใช้ยายับยั้งสารพีหรือยายับยั้งนิวโรไคนิน 1 ร่วมกับยาอื่นในการป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัด)[2]

ศูนย์ที่เกี่ยวข้องกับการอาเจียนคือ ศูนย์อาเจียน (vomiting center) อยู่ในสมองส่วนเมดุลลา และ chemoreceptor trigger zone (CTZ) ที่ area postrema มีหน้าที่ควบคุมการอาเจียน โดยการได้รับสัญญาณกระแสประสาทจากส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น vestibular system, higher brain stem หรือ cortical area และทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นบริเวณแรกของการที่เคมีบำบัดทำให้เกิดการอาเจียนอย่างเฉียบพลัน เคมีบำบัดมีผลโดยตรงต่อเซลล์ในทางเดินอาหาร ทำให้มีการหลั่งซีโรโทนินและสารพี สารสื่อประสาทจับกับตัวรับที่ทางเดินอาหารและบริเวณอื่นๆ มีการนำส่งกระแสประสาทไปตามเส้นประสาทเวกัสไปที่ศูนย์อาเจียน การเริ่มต้นการเกิดการอาเจียน ระยะเวลา และความรุนแรงของการอาเจียน ขึ้นกับหลายปัจจัย ในการรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ ผู้ทำการรักษาต้องทราบปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา ทั้งปัจจัยของผู้ป่วย ปัจจัยทางการรักษาและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เพื่อเลือกใช้ยาป้องกันการอาเจียนที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับผู้ป่วยมากที่สุด ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ชนิดและความรุนแรงของเคมีบำบัดที่ใช้ ขนาดยา การเริ่มให้ยา ระยะเวลาการให้ยา กลไกในการทำให้เกิดการอาเจียน ความถี่และความรุนแรงของการอาเจียน เพศ อายุ ประวัติ motion sickness การดื่มอัลกอฮอล์ สภาวะการขาดน้ำของผู้ป่วย ผลการรักษาจากการให้เคมีบำบัดครั้งก่อน อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น เป็นต้น[1,3]

การอาเจียนจากเคมีบำบัดแบ่งตามเวลาการเกิดอาการได้เป็น 5 ชนิด คือ (1) การอาเจียนชนิดเฉียบพลัน (acute CINV) เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับเคมีบำบัด (2) การอาเจียนชนิดล่าช้า (delayed CINV) เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับเคมีบำบัด 24 ชั่วโมง และไม่เกิน 5 วัน (3) การอาเจียนก่อนได้รับเคมีบำบัด (Anticipatory CINV) เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งเกิดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องจากผู้ป่วยคาดการณ์หรือวิตกกังวลว่าจะได้รับเคมีบำบัดเนื่องจากเคยมีประสบการณ์มาก่อน อาการคลื่นไส้อาเจียนเกิดเมื่อได้กลิ่น ความวิตกกังวลหรือทราบว่าจะได้รับเคมีบำบัด ทำให้ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาพบการอาเจียนชนิดนี้ในผู้ป่วยยาที่ไม่สามารถควบคุมการอาเจียนในการได้รับเคมีบำบัดในระยะเริ่มต้น (4) Breakthrough CINV เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นแม้ว่าผู้ป่วยได้รับยาป้องกันการอาเจียนแล้ว และ (5) การอาเจียนที่ดื้อ (refractory CINV) เป็นอาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นและล้มเหลวจากการใช้ยาป้องกันการอาเจียน[1,3-4]

เคมีบำบัดแต่ละชนิดมีศักยภาพในการทำให้เกิดการอาเจียนแตกต่างกัน แบ่งได้ตามความถี่ของการทำให้เกิดการอาเจียน เมื่อไม่ได้รับยาป้องกันการอาเจียน (ตารางที่ 1) และเมื่อให้เคมีบำบัดมากกว่า 1 ชนิด จะเพิ่มความรุนแรงหรือความถี่ของการเกิดการอาเจียนเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มเคมีบำบัดตามความถี่ของการทำให้เกิดการอาเจียน เพื่อไม่ให้ยาป้องกันการอาเจียน

ระดับ 5 ความถี่มากกว่าร้อยละ 90	
Casmustine (> 250 มก./ม^2)	Lomustine (> 60 มก./ม^2)
Cispletin (≥ 50 มก./ม^2)	Mechtorethamine
Cyclophosphamide (≥ 1,500 มก./ม^2)	Pentostatin
Dacarbazine (>500 มก./ม^2)	Streptozocin
ระดับ 4 ความถี่ร้อยละ 60-90	
Amifostine (≥ 740 มก./ม^2)	Daunorubicin
Carboplatin	Doxorubicin (> 60 มก./ม^2)
Carmustine (< 250 มก./ม^2)	Irinotecan
Cisplatin (<50 มก./ม^2)	Melphalan (ทางหลอดเลือดดำ)
Cyclophosphamide (> 750 มก./ม^2 - ≤ 1500 มก./ม^2)	Methotrexate (> 1000 มก./ม^2)
Cytarabine (≥ 1 ก./ม^2)	Mitoxanthrone (>15 มก./ม^2)
Dactinomycin (> 1.5 มก./ม^2)	Procarbazine (รับประทาน)
ระดับ 3 ความถี่ร้อยละ 30-60	
Aldesleukin	Epirubicin (≤ 90 2 ก./ม^2)
Altretamine (โดยการรับประทาน)	Idarubicin
Amifostine (340 มก./ม^2)	Ifosfamide
Cyclophosphamide (หลอดเลือดดำ ≤750 มก./ม^2)	Methotrexate (250-1,000 มก./ม^2)
Cyclophosphamide (รับประทาน)	Mitoxanthone (⊆ 15/5 มก./ม^2)
Doxorubicin (20-60 มก./ม^2)	Oxaliplatin
ระดับ 2 ความถี่ร้อยละ 10-30	
Amifostine (200 มก./ม^2)	Gemcitabine
Asparaginase	Methotrexate (50-250 มก./ม^2)
Capecitabine	Mitomycin
Cytarabine (<1 ก./ม^2)	Pactitaxel
Docetaxel	Pegasparqase
Doxorubicin (<20 มก./ม^2)	Teniposide
Etoposide	Thiotepa
Fluorouracil (<1,000 มก./ม^2)	Topotecan
ระดับ 1 ความถี่น้อยกว่าร้อยละ 10	
Androgens	Melphalan (รับประทาน)
Bleomycin	Mercaptopurine
Busulfan (รับประทาน< 4 มก./กก./วัน)	Methotrexate < 50 มก./ม^2
Chlorambucil (รับประทาน)	Tamoxifen
Cladribine	Thioguanine (รับประทาน)
Corticosteroids	Tretinoin
Flutarabine	Vinblastine
Hydroxyurea	Vincristine
Imatinib mesylate	Vinorelbine
Interferon	

ยาที่ใช้ในการป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัด

จากที่กล่าวมาแล้วว่า เคมีบำบัดทำให้เกิดการอาเจียน โดยมีสารสื่อประสาทหลายชนิดเข้ามาเกี่ยวข้องและการทำให้เกิดการอาเจียนมีหลายวิถีทาง การแบ่งกลุ่มยา จึงแบ่งตามสารสื่อประสาทที่เข้ามาเกี่ยวข้อง

1. ยายับยั้งซีโรโทนิน (serotonin antagonists, $5HT_3$ antagonist)

ตัวอย่างเช่น ondansetron, granisetron, dolasetron และ tropisetron เป็นต้น เหตุผลที่นำยากลุ่มนี้มาใช้ในการป้องกัน CINV เนื่องจากสารสื่อประสาทที่พบว่ามีบทบาทสำคัญในการอาเจียนชนิดเฉียบพลันคือซีโรโทนิน การออกฤทธิ์ยับยั้งซีโรโทนินที่ระบบประสาทส่วนกลางและที่ทางเดินอาหาร มีผลยับยั้งการอาเจียนแบบเฉียบพลันได้[1] มีการแนะนำ $5HT_3$ receptor antagonist และ dexamethasone ในการป้องกันการอาเจียนชนิดเฉียบพลันจาก CINV และใช้ dexamethasone เดี่ยวๆ หรือร่วมกับ $5HT_3$ receptor antagonist หรือ metoclopramide หลังให้เคมีบำบัด เพื่อป้องกันการอาเจียนชนิดล่าช้า[3] มีรายงานการใช้ $5HT_3$ receptor antagonist ร่วมกับ dexamethasone สามารถป้องกันการอาเจียนชนิดเฉียบพลันร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เกิดการอาเจียนสูง (highly emetogenic chemotherapy) เช่น cisplatin และร้อยละ 70-85 ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ปานกลาง (moderately emetogenic) เช่น doxorubicin[4] ยาในกลุ่ม 5 HT_3 receptor antagonists มีประสิทธิภาพในการรักษาและความเป็นพิษไม่แตกต่างกัน เมื่อให้ในขนาดแนะนำ แต่ $5HT_3$ receptor antagonists ได้ผลไม่ค่อยดีในการป้องกันการอาเจียนแบบล่าช้า ตัวอย่างเช่นในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin เมื่อให้ $5HT_3$ receptor antagonists ลดการอาเจียนแบบช้าลงจากร้อยละ 90 เป็นร้อยละ 40-50 และในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ปานกลางจะลดการอาเจียนแบบช้าลงจากร้อยละ 65-70 เป็นร้อยละ 40-45 เมื่อใช้ dexamethasone เดี่ยวๆ หรือร่วมกับ 5 HT_3 receptor antagonists นอกจากนี้ต้องให้ยาวันละหลายครั้ง[4] ซึ่งอาจจะเนื่องจากสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องในการอาเจียนแบบล่าช้า มีสารสื่อประสาทอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง[3]

นอกจากการให้ร่วมกับ dexamethasome แล้ว (dexamethosone เพิ่มประสิทธิภาพของ 5 HT_3 antagonists ประมาณร้อยละ 10-20)[1] การให้ 5 HT_3 receptor antagonists ร่วมกับยากลุ่มอื่น เช่น phenothiazines, Benzodiazepines, butyrophenones และ metoclopramide โดยอาศัยกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน มีผลยับยั้งหลายๆ วิถีทางที่มีผลต่อศูนย์อาเจียน ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันการอาเจียน อาการข้างเคียงโดยทั่วไปของยาในกลุ่ม 5 HT_3 antagonists เช่น ปวดศีรษะ มีรายงานร้อยละ 14-20 อาการข้างเคียงอื่นที่พบ เช่น ท้องเสีย lightheadedness และการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เป็นต้น[1]

2. ยาในกลุ่ม Phenothiazines[1]

ตัวอย่างเช่น prochlorperazine, promethazine, chlorpromazine และ perphenazine เป็นต้น เป็นยากลุ่มแรกที่มีฤทธิ์ป้องกันการอาเจียน และใช้กันมาเป็นเวลานาน มีประสิทธิภาพในการป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์อ่อน เมื่อใช้ป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ปานกลางหรือแรงมักใช้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือ $5HT_3$ antagonists และ phenothiazine สามารถใช้ในการป้องกันการอาเจียนแบบช้าได้ อาการข้างเคียงที่สำคัญคือการเกิด extrapyramidal side effect ทำให้มีการจำกัดการใช้ยาในขนาดสูง อาการข้างเคียงอื่นที่พบ เช่น lightheadedness ความดันโลหิตต่ำ ง่วงนอนและอ่อนเพลีย เป็นต้น

3. ยาในกลุ่ม Benzamides[1]

ตัวอย่างเช่น metoclopramide โดยยาในขนาดต่ำออกฤทธิ์เป็น dopamine antagonist และในขนาดสูงออกฤทธิ์เป็น serotonin antagonist ในขนาดสูง (2 มก./กก. ทุก 2 ชั่วโมง) สามารถป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ปานกลางถึงฤทธิ์แรงได้ เป็นยาที่ใช้ก่อนที่จะมียากลุ่ม $5HT_3$ antagonists ออกมา อาการข้างเคียงที่สำคัญคือการเกิด extrapyramidal side effect akathisia วิตกกังวลและซึมเศร้า ในปัจจุบันเนื่องจากมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพสูงและ

ความเป็นพิษต่ำ ความนิยมการใช้ metoclopramide ในขนาดสูงจึงลดลง แต่ยังคงมีการใช้ร่วมกับยาอื่นในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันและมีประสิทธิภาพในการป้องกันการอาเจียนแบบล่าช้า โดยใช้ร่วมกับ dexamethasone

4. ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์[1,3-4]

กลไกในการป้องกันการอาเจียนของคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยังไม่ค่อยชัดเจนนัก แต่อาจสัมพันธ์กับการยับยั้งพรอสตาแกลนดิน ยาที่นิยมใช้คือ dexamethasone ซึ่งสามารถให้โดยการรับประทานหรือทางหลอดเลือดดำในขนาด 10-20 มก. โดยให้ร่วมกับ $5HT_3$ antagonists, phenothiazines, butyrophenones หรือ metoclopramide ขนาดยาที่ใช้ไม่มีผลต่อการกดต่อมหมวกไต และไม่ต้องค่อยๆ หยุดยา แต่ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากอาจทำให้น้ำตาลในเลือดสูงได้

5. ยาในกลุ่ม Benzodiazepines[1,3]

ใช้เป็นยาป้องกันการอาเจียน แม้ว่ามีความแรงในการป้องกันการอาเจียนต่ำ Benzodiazepine มีฤทธิ์อื่นที่เป็นประโยชน์คือ คลายกังวล สงบระงับ และ amnesic จึงใช้ในการป้องกัน anticipatory emesis และช่วยลดความวิตกกังวลในการไปรับยาของผู้ป่วยได้ จึงเหมาะในผู้ป่วยที่มีอาการตื่นเต้น วิตกกังวลระหว่างการรักษา หรือควบคุมการอาเจียนได้ไม่ดี ในการรักษาครั้งก่อน ยาที่นิยมใช้คือ lorazepam และ alprazolam ข้อควรระวัง คือ การใช้ยาในคนสูงอายุ เนื่องจากผู้สูงอายุมีความไวต่อฤทธิ์สงบระงับ

6. ยาในกลุ่ม substance P receptor antagonists[1,4]

เป็นยากลุ่มล่าสุดที่คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ยอมรับให้ใช้ในการป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัด ในเดือนมีนาคม ค.ศ. 2003 โดยให้ใช้ร่วมกับ $5HT_3$ หรือ antagonists หรือ dexamethasone ยาคือ aprepitant โดยใช้ในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันและแบบล่าช้าจากเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์แรง แต่ประสิทธิภาพของ aprepitant ในการใช้เดี่ยวๆ ไม่ดี การให้ aprepitant ร่วมกับ $5HT_3$ antagonists และ dexamethasone สามารถป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันจากเคมีบำบัดได้ดีขึ้น และการให้ aprepitant ร่วมกับ dexamethasone สามารถป้องกันการอาเจียนแบบช้าจากเคมีบำบัดได้

ตารางที่ 2 ยาป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัดและขนาดยาที่ใช้ [3]

ยาป้องกันการอาเจียน	ขนาดยา
ยายับยั้งซีโรโทนิน	
Dolasetron	รับประทาน : 100-200 มก. ก่อนให้เคมีบำบัด หลอดเลือดดำ : 100 มก. หรือ 1.8 มก./กก. ก่อนให้เคมีบำบัด
Granisetron	รับประทาน : 1-2 มก ก่อนให้เคมีบำบัด หลอดเลือดดำ : 1 มก. หรือ 10 มคก./กก. ก่อนให้เคมีบำบัด
Ondansetron	รับประทาน : 12-24 มก. ก่อนให้เคมีบำบัด หลอดเลือดดำ 8 มก. หรือ 0.25 มก./กก. ก่อนให้เคมีบำบัด
คอร์ติโคสเตียรอยด์	
Dexamethasone	สำหรับการอาเจียนแบบเฉียบพลัน รับประทาน/หลอดเลือดดำ : 20 มก. ก่อนให้เคมีบำบัด สำหรับการอาเจียนแบบล่าช้ารับประทาน : 8 มก.วันละ 2 ครั้ง (3-4 วันสำหรับ cisplatin ขนาดสูง)
ยายับยั้งนิวโรไคนิน 1	
Aprepitant	รับประทาน : 125 มก. 1 ชั่วโมงก่อนให้เคมีบำบัดในวันที่ 1 และ 80 มก.วันละครั้งในวันที่ 2 และ 3
ยาในกลุ่ม Benzamide	
Metoclopramide	สำหรับการอาเจียนแบบเฉียบพลัน หลอดเลือดดำ : 2-3 มก./กก. ก่อนให้เคมีบำบัดและหลังให้เคมีบำบัด 2 ชั่วโมง สำหรับการอาเจียนแบบล่าช้า 20-40 มก. หรือ 0.5 มก./กก. วันละ 2-4 ครั้ง เป็นเวลา 2-4 วัน ตามต้องการ
ยาในกลุ่ม Phenothiazines	
Chlorpromazine	รับประทาน 25-50 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ทวารหนัก 50-100 มก. ทุก 6 ชั่วโมง
Perphenazine	หลอดเลือดดำ 2-4 มก. ทุก 6 ชั่วโมง
Prochlorperazine	รับประทาน หลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ : 5-20 มก. ทุก 6 ชั่วโมง ทวารหนัก 25 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ยาออกฤทธิ์เนิ่น 15-30 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

ยาป้องกันการอาเจียน	ขนาดยา
Promethazine	รับประทาน : 25 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง หลอดเลือดดำ : 12.5-25 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง
Triethylperazine	รับประทาน หลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ : 10 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง
Benzodiazepine	
Lorazepam	รับประทาน อมใต้ลิ้น กล้ามเนื้อ 1-2 มก. ทุก 6 ชั่วโมง ตามต้องการ

ตารางที่ 3 อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยาป้องกันการอาเจียน

กลุ่มยาป้องกันการอาเจียน	อาการข้างเคียง
ยายับยั้งซีโรโทนิน	ปวดศีรษะ ECG prolongation
คอร์ติโคสเตียรอยด์	ทางเดินอาหารปั่นป่วน วิตกกังวล นอนไม่หลับ น้ำตาลในเลือดสูง
ยายับยั้งนิวโรไคนิน 1	ง่วงนอน อ่อนเพลีย ท้องเสีย
Benzamides	ง่วงซึม extrapyramidal effects อ่อนเพลีย ท้องเสีย
Phenothiazine	ง่วงซึม อ่อนเพลีย ผิวหนังไวต่อการกระตุ้น ความดันโลหิตต่ำ Extrapyramidal effects

การเลือกยาป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัด

ในการเลือกยาป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัดนั้น เภสัชกรต้องทราบความแรงในการทำให้เกิดการอาเจียนของเคมีบำบัดที่ใช้ ไม่ว่าจะเป็นยาชนิดเดียวหรือหลายชนิด ถ้าเคมีบำบัดมีฤทธิ์ทำให้เกิดการอาเจียนรุนแรงอาจต้องให้ยาหลายกลุ่มในการป้องกันการอาเจียน (เช่น 5 HT_3 antagonist ร่วมกับ dexamethasone และ aprepitant) แต่ถ้าเคมีบำบัดมีฤทธิ์ทำให้เกิดการอาเจียนปานกลาง อาจใช้ $5HT_3$ antagonist เพียงชนิดเดียวหรือถ้าเคมีบำบัดมีฤทธิ์อ่อนอาจให้ยาในกลุ่ม phenothiazine หรือ คอรติโคสเตียรอยด์ก็เพียงพอ การเลือกใช้ยาใดต้องประเมินประสิทธิภาพในทุกครั้งที่ให้ยาป้องกันการอาเจียนและเคมีบำบัด การให้ยาป้องกันการอาเจียนกลุ่มอื่นเสริมเข้าไป ซึ่งต้องปรับให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย การป้องกันการอาเจียนแบบล่าช้า ต้องป้องกันการอาเจียนแบบล่าช้าในผู้ป่วยหรือผู้ป่วยมีการป้องกันการอาเจียนที่ไม่ดีในครั้งก่อน แนะนำให้ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดต่ำ หรือให้ร่วมกับยาในกลุ่ม phenothiazine (เช่น prochlorperazine) หรือ metoclopramide ต้องคำนึงถึงปัจจัยเกี่ยวอื่นๆ เช่น คนที่อายุน้อย หรือ เพศหญิงมีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดการอาเจียน แนะนำให้ใช้ Benzodiazepine ในผู้ป่วยที่มี anticipatory emesis การให้ยาป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัด ควรทำการศึกษาประวัติผู้ป่วย ก่อนวางแผนการรักษา ถ้าในการให้เคมีบำบัดครั้งก่อน ไม่สามารถควบคุมการอาเจียนได้ อาจเพิ่มยาป้องกันการอาเจียนกลุ่มอื่นที่มีกลไกการออกฤทธิ์หรือวิถีทางที่แตกต่าง

กันไป และพิจารณาถึงรูปแบบของยาที่ให้ด้วย การให้โดยการรับประทานเป็นการเลือกที่ดีที่สุด แต่ถ้าให้ไม่ได้อาจเลือกการให้ทางหลอดเลือดดำหรือทวารหนัก สิ่งที่ต้องระวังเสมอคือ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น ดังนั้นการให้ยาป้องกันการอาเจียนนอกจากประเมินประสิทธิภาพแล้ว ยังต้องประเมินความเป็นพิษของยาด้วย และเรื่องสำคัญอีกเรื่องที่ต้องพิจารณาคือราคายา ต้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าของค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยต้องจ่าย

สรุป

เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการแนะนำการเลือกยาป้องกันการอาเจียน โดยการติดตามประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยา การเลือกยาป้องกันการอาเจียนที่มีประสิทธิภาพดีและอาการข้างเคียงน้อย ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดี ทำให้ได้รับการตอบสนองที่ดี และเพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วย ในปัจจุบันมียาป้องกันการอาเจียนหลายกลุ่ม ดังนั้นการเลือกใช้ยาจึงต้องมีความรู้ในยาที่มีใช้ เพื่อเลือกใช้ยาได้อย่างเหมาะสม ยาในกลุ่มยับยั้งซีโรโทนินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี ในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลัน แต่มีราคาค่อนข้างสูง ส่วนยายับยั้งสารพีเป็นกลุ่มที่ออกมาล่าสุดแนะนำให้ใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่นในการป้องกันการอาเจียนแบบช้า การใช้ยามากกว่าหนึ่งกลุ่มร่วมกันทำให้เพิ่มประสิทธิภาพ และต้องปรับยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Clark-Vetri R.J. Management of chemotherapy-induced emesis. Pharmacy times 1999. 78-86.
2. Diemunsch P. and Grelot.L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. Drugs 2000. 60(3). 533-546.
3. O'Bryant C.L., Gonzales J.A and Bestul D. Guide to the management and prevention of nausea and vomiting in the oncology setting. Oncology Special edition (2003). 6 85-92.
4. Navari R.M., Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting-two new agents, the Journal of Supportive Oncology (2003). 1(2) : 89-103.
5. Heskcth P.J., Belle S.V., Aapro M. et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. European Journal of cancer (2003); 39: 1074-1080/

คำถาม

1. สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการอาเจียนแบบเฉียบพลันจากเคมีบำบัดคือ
    1. ซีโรโทนิน
    2. ฮีสตามีน
    3. นิวโรไคนิน
    4. โดปามีน
    5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการอาเจียนแบบล่าช้า
    1. การให้ยายับยั้งซีโรโทนินมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการอาเจียนแบบล่าช้า
    2. การใช้ยาป้องกันการอาเจียนไม่แตกต่างจากการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลัน
    3. การอาเจียนแบบล่าช้าเกิดภายหลังได้รับเคมีบำบัด 24 ชั่วโมง
    4. พบได้บ่อยกว่าการอาเจียนแบบเฉียบพลัน
    5. การอาเจียนแบบล่าช้า ทำให้ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา
3. ยาป้องกันการอาเจียนกลุ่มใดที่แนะนำให้ใช้ในการอาเจียนก่อนได้รับเคมีบำบัด
    1. ยายับยั้งซีโรโทนิน
    2. ยากลุ่ม benzodiazepine
    3. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
    4. ยายับยั้งสารพี
    5. ยากลุ่ม phenothiazine
4. ยาในข้อใดเป็นยาที่ทำให้เกิดการอาเจียนรุนแรง
    1. bleomycin
    2. vincristine
    3. dexamethasone
    4. fluorouracil
    5. cisplatin
5. ในการเลือกยาป้องกันการอาเจียน ต้องพิจารณา
    1. ชนิดและความรุนแรงของเคมีบำบัดที่ใช้
    2. ประวัติของผู้ป่วย
    3. การดื่มอัลกอฮอล์ของผู้ป่วย
    4. ราคาของยาป้องกันการอาเจียน
    5. ถูกทุกข้อ
6. ในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันจากเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการอาเจียนรุนแรงจะใช้ยาในข้อใด
    1. phenothiazine เดี่ยวๆ
    2. serotonin antagonist เดี่ยวๆ
    3. serotonin antagonist ร่วมกับ metoclopramide
    4. serotonin antagonist ร่วมกับ aprepitant และคอร์ติโคสเตียรอยด์
    5. คอร์ติโคสเตียรอยด์เดี่ยวๆ

7. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ Metoclopramide
    1. มีฤทธิ์เป็น dopamine antagonist
    2. ผลข้างเคียงคือทำให้เกิด EPS
    3. นิยมใช้เดี่ยวๆ ในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลัน
    4. ใช้ป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันและล่าช้า
    5. ใช้ป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์อ่อน
8. อาการข้างเคียงของยากลุ่มยับยั้งซีโรโทนินคือ
    1. ปวดศีรษะ
    2. ง่วงนอน
    3. น้ำตาลในเลือดสูง
    4. อ่อนเพลีย
    5. EPS
9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยาป้องกันการอาเจียนจากเคมีบำบัด
    1. ใช้ยาเพียงกลุ่มเดียวเพื่อลดอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น
    2. เริ่มด้วยยาที่มีฤทธิ์ป้องกันการอาเจียนอ่อนๆ ก่อนเพื่อป้องกันการดื้อยา
    3. อาจเพิ่มยาป้องกันการอาเจียนที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันเพื่อเสริมฤทธิ์ในการรักษา
    4. เริ่มใช้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำเพื่อให้มีประสิทธิภาพดีในการรักษา
    5. ข้อ 3. และข้อ 4.
10. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับคอร์ติโคสเตียรอยด์
    1. hydrocortisone เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการอาเจียน
    2. คอร์ติโคสเตียรอยด์ใช้ในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันจากเคมีบำบัด
    3. คอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มประสิทธิภาพของยายับยั้งซีโรโทนิน
    4. ไม่ใช้ยาติดต่อกันนานเนื่องจากมีผลกดต่อมหมวกไต
    5. ข้อ 2. และข้อ 3.

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนสิงหาคม 2547 (หน้า 33-42)
บทความฟื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

แนวทางการตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู่

(Formulation of Effervescent Dosage Forms)

ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0408-02
จำนวน 1.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 สิงหาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบแนวทางในการตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู่
2. เพื่อให้ผู้อ่านเลือกใช้ส่วนประกอบในตำรับยารูปแบบฟองฟู่ได้อย่างเหมาะสม
3. เพื่อให้ผู้อ่านเลือกวิธีการผลิตและการเก็บรักษายารูปแบบฟองฟู่ได้อย่างเหมาะสม

บทคัดย่อ

ตำรับยารูปแบบฟองฟู่ส่วนใหญ่ที่ใช้ในทางเภสัชกรรมจะเตรียมเป็นรูปแบบยาเม็ดที่ไม่มีการเคลือบ โดยทั่วไปประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและสารคาร์บอเนตหรือไบคาร์บอเนต ซึ่งเกิดปฏิกิริยาในน้ำอย่างรวดเร็วและมีการปลดปล่อยแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ออกมา การตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู่ทำได้หลายแบบ เช่น แกรนูลฟู่ ยาเม็ดฟู่ โดยต้องละลายในน้ำก่อนรับประทาน จึงจำเป็นต้องมีลักษณะที่น่าใช้ น่ารับประทาน และมีรสชาติที่ยอมรับได้ ในการเตรียมตำรับยารูปแบบฟองฟู่ต้องเลือกใช้สารช่วยในตำรับอื่นๆ ตามความเหมาะสม ซึ่งแตกต่างไปจากการผลิตยาเม็ดหรือแกรนูลทั่วไป ทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงเรื่องการละลาย ความน่าใช้ และความเข้ากันได้กับสารอื่นในตำรับเป็นสำคัญ

คำสำคัญ
ยารูปแบบฟองฟู่ ยาเม็ดฟู่ แนวทางการตั้งตำรับ การเลือกใช้ส่วนประกอบในตำรับ

บทนำ

ตำรับยารูปแบบฟองฟู่ (pharmaceutical effervescenses) ส่วนใหญ่ที่ใช้ในทางเภสัชกรรมจะเตรียมเป็นรูปแบบยาเม็ดฟู่ (effervescent tablets) อาจมีการเตรียมในรูปแบบแกรนูลบ้าง แต่ใช้ไม่สะดวกเหมือนรูปแบบยาเม็ด[1-2] บทความนี้จึงขอกล่าวถึงการตั้งตำรับยาเม็ดฟู่เป็นหลัก แม้ว่ายาเม็ดฟู่จัดเป็นรูปแบบเก่าที่มีการใช้มากว่า 200 ปี แต่เมื่อไม่นานมานี้ก็มีการประยุกต์ใช้ยาเม็ดฟู่เพื่อเป็นระบบนำส่งยารูปแบบใหม่ๆ เช่น ยาเม็ดที่ควบคุมการปลดปล่อยด้วยแรงดันออสโมติค (oral osmotic tablets)[3] ยาเม็ดฟู่เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยาสำคัญเมื่อเทียบกับยาเคลือบเพื่อให้ออกฤทธิ์ที่ลำไส้เล็ก (enteric coated tablets)[4] และระบบนำส่งยาเพื่อให้ลอยตัวในกระเพาะอาหาร (intragastric floating tablets)[5] เป็นต้น รวมถึงมีการนำไปใช้เพื่อเพิ่มการดูดซึมสารอาหาร วิตามิน หรือแร่ธาตุ[6]

ยาเม็ดฟู่โดยทั่วไปเป็นยาเม็ดที่ไม่มีการเคลือบ ประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น กรดซิตริก (citric acid) หรือกรดทาร์ทาริก (tartaric acid) และสารกลุ่มคาร์บอเนต (carbonates) หรือไบคาร์บอเนต (bicarbonates) ซึ่งเกิดปฏิกิริยาในน้ำอย่างรวดเร็วและมีการปลดปล่อยแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ออกมา ซึ่งในการตั้งตำรับยารูปแบบนี้มีวัตถุประสงค์ให้ละลายในน้ำก่อนรับประทาน

ยาเม็ดฟู่นิยมเตรียมโดยวิธีการตอกเม็ด โดยมีหลายตำรับ (monograph) ที่เข้าในตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP) เช่น Acetaminophen for effervescent oral solution, Potassium bicarbonate effervescent tablets for oral solution เป็นต้น ในตำรายาของกลุ่มยุโรป (EP) มีการกล่าวถึงยาฟองฟู่ทั้งในรูปแบบยาเม็ดและแกรนูล แต่ไม่มีตำรับของยาใดโดยเฉพาะ ส่วนในตำรายาของสหราชอาณาจักร (BP) มีตำรับของยาเม็ดฟู่ เช่น Soluble aspirin tablets และ Effervescent calcium gluconate tablets เป็นต้น

ปฏิกิริยาการเกิดฟองฟู่

ปฏิกิริยาการเกิดฟองฟู่เป็นปฏิกิริยากรดด่าง ระหว่างกรดซิตริกหรือกรดทาร์ทาริกและด่างที่เป็นไบคาร์บอเนต ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาทันทีเมื่อเติมน้ำลงไป ดังตัวอย่างสมการต่อไปนี้

กรดซิตริก $C_6H_8O_7.H_2O + 3\ NaHCO_3 \longrightarrow 4\ H_2O + 3\ CO_2 + Na_3C_6H_5O_7$

กรดทาร์ทาริก $C_4H_6O_6 + 2\ NaHCO_3 \longrightarrow 2\ H_2O + 2\ CO_2 + Na_2C_4H_4O_6$

การตั้งตำรับยาเม็ดฟู่

ส่วนประกอบของตำรับยาเม็ดฟู่ประกอบด้วย (1) ตัวยาสำคัญ ซึ่งมักเป็นตัวยาที่ละลายได้ในน้ำ เช่น แอสไพริน เป็นต้น (2) ยาพื้นสำหรับเกิดฟองฟู่ (effervescent base) เป็นส่วนผสมของสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและด่าง (เช่น สารกลุ่มคาร์บอเนต) ซึ่งเป็นแหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์ และ (3) สารช่วยอื่นๆ ในการผลิตยาเม็ด เช่น สารช่วยลื่น สารแต่งกลิ่นรส เป็นต้น ซึ่งในการเลือกใช้ยาพื้นและสารช่วยอื่นๆ ในการผลิตนั้นจะต้องพิจารณาเลือกใช้สารที่มีความชื้นต่ำ เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาฟองฟู่ก่อนใช้งาน (premature effervescent reaction) รวมถึงต้องเลือกใช้สารที่ละลายน้ำได้ดี เพื่อให้เปียกน้ำได้ง่าย

สารที่มีฤทธิ์เป็นกรด[1-2]

สารที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่ใช้ในตำรับยาชนิดฟองฟู่อาจเลือกใช้ได้จาก 3 แหล่งคือ กรดอาหาร (food acids) แอซิดแอนไฮดรายด์ (acid anhydrides) และเกลือของกรด (acid salts) โดยแหล่งที่นิยมใช้แต่เดิมคือกรดที่ได้จากธรรมชาติ เช่น กรดซิตริก กรดทาร์ทาริก เป็นต้น

กรดอาหาร

- *กรดซิตริก* ละลายน้ำได้ดีมาก อาจใช้ในรูป monohydrate (ไม่ดูดความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ 75%) หรือ anhydrous (ไม่ดูดความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ 25-50% แต่ดูดความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ 50-75%)
- *กรดทาร์ทาริก* ละลายน้ำได้ดี ไม่ดูดความชื้นอย่างมีนัยสำคัญที่ความชื้นสัมพัทธ์ต่ำกว่า 65% (ดีกว่ากรดซิตริก) แต่ความเป็นกรดน้อยกว่า ตอกเม็ดได้ไม่ดี และมีราคาแพงกว่า
- *กรดแอสคอร์บิก* (ascorbic acid) ไม่ดูดความชื้นแต่ถูกออกซิไดซ์ง่าย ละลายน้ำได้ดี แต่ตอกเม็ดได้ไม่ดี ความเร็วในการปลดปล่อยคาร์บอนไดออกไซด์เท่ากับกรดซิตริกและกรดทาร์ทาริก สามารถใช้ในการเตรียมรูปแบบยาที่ไวต่อความชื้นได้เนื่องจากไม่ดูดความชื้น
- *กรดฟอร์มิก* (formic acid) ขีดการละลายเท่ากับ 4.5 กรัมต่อลิตร ไม่ดูดความชื้น
- *กรดอื่นๆ* เช่น กรดนิโคตินิก (nicotinic acid) กรดมาลิก (malic acid) กรดซักซินิก (succinic acid) และแอสไพริน (aspirin or acetylsalicylic acid) เป็นต้น

แอซิดแอนไฮดรายด์

แอซิดแอนไฮดรายด์ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสร้างกรดเพื่อเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่ เช่น กลูตาริกแอนไฮดรายด์ (glutaric anhydride) ซึ่งละลายในน้ำเย็นได้ดี แต่มีรสชาติไม่ดี หรือ ซิตริกแอนไฮดรายด์ (citric anhydride) และซักซินิกแอนไฮดรายด์ (succinic anhydride) เป็นต้น

ถ้าเลือกใช้แอซิดแอนไฮดรายด์จะไม่สามารถใช้น้ำในการเตรียมตำรับ เพราะแอซิดแอนไฮดรายด์จะถูกเปลี่ยนเป็นกรดก่อนที่จะนำไปใช้งาน

เกลือของกรด

เกลือไฮโดรคลอไรด์ของกรดอะมิโน (amino acid hydrochloride) สามารถปลดปล่อยกรดอะมิโนออกมาเมื่อเป็นสารละลาย ซึ่งมักนิยมใช้ในกรณีที่ต้องการเลี่ยงการเพิ่มความเข้มข้นของอิเล็กโตรไลท์ในสูตรยาเม็ดฟู่ที่ใช้ทดแทนอิเล็กโตรไลท์ แต่มีราคาแพงและดูดความชื้นค่อนข้างเร็ว สารตัวอื่นในกลุ่มนี้ที่ใช้กัน ได้แก่ โซเดียมไดไฮโดรเจนซิเตรต (sodium dihydrogen citrate) ซึ่งไม่ดูดความชื้น ไดโซเดียมไฮโดรเจนซิเตรต (disodium hydrogen citrate) ซึ่งไม่ดูดความชื้นในที่ความชื้นสัมพัทธ์ต่ำกว่า 93% และ โซเดียมแอซิดฟอสเฟต (sodium acid phosphate) ซึ่งละลายน้ำได้ดี

แหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์[1-2]

แหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์ ได้แก่ สารจำพวกคาร์บอเนตหรือไบคาร์บอเนต โดยสารพวกไบคาร์บอเนตจะเป็นที่นิยมใช้มากกว่า สารที่นิยมใช้ ได้แก่

- *โซเดียมไบคาร์บอเนต* (sodium bicarbonate) เป็นที่นิยมใช้เนื่องจากละลายน้ำได้ดี (1 ต่อ 11 ส่วน) ไม่เป็นพิษ และราคาถูก นอกจากนั้นยังมีขนาดอนุภาคหลายขนาดให้เลือก สามารถปลดปล่อยคาร์บอนไดออกไซด์ได้ถึงประมาณ 52% โดยน้ำหนัก มีความชื้นต่ำกว่า 1% ที่ความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 80% และที่ความชื้นสัมพัทธ์ 85% จะดูดความชื้นและเริ่มสลายตัว เมื่อสัมผัสกับอากาศชื้นจะเปลี่ยนเป็น sodium sesquicarbonate ($Na_2CO_3 \cdot NaHCO_3 \cdot 2H_2O$) ในบางกรณีไม่สามารถเลือกใช้ได้ เช่น เมื่อต้องจำกัดปริมาณโซเดียมที่บริโภค นอกจากนั้นโซเดียมไบคาร์บอเนตถูกเปลี่ยนเป็นโซเดียมคาร์บอเนตได้เมื่อโดนความร้อนที่อุณหภูมิสูงกว่า 65 องศาเซลเซียส ดังนั้นการเก็บรักษาโซเดียมไบคาร์บอเนตต้องหลีกเลี่ยงความชื้นและความร้อน

- *โซเดียมคาร์บอเนต (sodium carbonate)* มีขายทั้งในรูป anhydrous, monohydrate และ decahydrate ซึ่งละลายได้ดีทั้งสามแบบ ชนิด anhydrous ดูดความชื้นดีและเปลี่ยนเป็น monohydrate
- *โปแตสเซียมไบคาร์บอเนต (potassium bicarbonate)* ละลายน้ำได้ดี (แต่น้อยกว่าเกลือโซเดียม) สลายตัวที่อุณหภูมิสูงประมาณ 200 องศาเซลเซียส ได้เป็นโปแตสเซียมคาร์บอเนต น้ำ และคาร์บอนไดออกไซด์ จึงเหมาะกับการเตรียมที่ต้องอบแห้งด้วยความร้อนเมื่อเทียบกับโซเดียมคาร์บอเนต ดูดความชื้นดีที่ความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 80%
- *โปแตสเซียมคาร์บอเนต (potassium carbonate)* ละลายน้ำได้ดี ดูดความชื้นดีมากที่ความชื้นสัมพัทธ์สูงกว่า 2% อาจใช้เป็นสารดูดความชื้นในตำรับยาเม็ดฟู่ได้[7]
- *แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate)* ละลายน้ำได้น้อย (ต่ำกว่า 1 ต่อ 50,000 ส่วน) ไม่ดูดความชื้นหรือดูดความชื้นต่ำกว่า 1% ที่ความชื้นสัมพัทธ์ 90%)

ส่วนช่วยอื่น ๆ ในตำรับยาเม็ดฟู่ [1-2,8-10]

ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่ ใช้สารช่วยในตำรับคล้ายกับตำรับยาเม็ดทั่วไป แต่ต้องมีข้อพิจารณาในการเลือกใช้ที่แตกต่างออกไป ได้แก่

สารช่วยลื่น (lubricants)

สารช่วยลื่นที่ใช้ในการเตรียมยาเม็ดฟู่มีข้อจำกัดคือ ต้องไม่เป็นพิษ ไม่มีรส และละลายน้ำได้ดี ซึ่งมีสารช่วยลื่นเพียงไม่กี่ชนิดที่มีลักษณะตามเงื่อนไขเหล่านี้ เนื่องจากสารช่วยลื่นที่นิยมใช้ในยาเม็ดทั่วไป คือกลุ่มสเตียเรต (stearate) ซึ่งไม่ละลายน้ำ ทำให้เกิดเป็นชั้นฟิล์ม เป็นฟอง บนผิวของสารละลาย และให้รสชาติคล้ายสบู่ (soapy taste)

สารช่วยลื่นที่ใช้นิยมใช้ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่ ได้แก่ โพลีเอธิลีนกลัยคอล หรือ PEGs (เช่น PEG 6000[11] หรือ PEG 8000) โซเดียมเบนโซเอตที่มีการเติมหมู่ซิลิโคน (siliconized sodium benzoate) โซเดียมคลอไรด์ โซเดียมอะซิเตต ลิวซีน (D,L-leucine)[11,12] (มีประสิทธิภาพดี แต่ราคาแพง) และสารลดแรงตึงผิว (ไม่แนะนำให้ใช้ในตำรับยารับประทาน) เป็นต้น

สารช่วยไหล (glidants)

สารช่วยไหลไม่จำเป็นต้องใช้ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่ เนื่องจากแกรนูลที่เตรียมได้มักมีการไหลดีอยู่แล้ว นอกจากนั้นมักเตรียมยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่จึงไม่จำเป็นต้องใช้สารช่วยไหล

สารกันติด (antiadherants)

อาจใช้สาร polytetrafluorethylene (Teflon) หรือ polyurethane ทาที่บริเวณผิวหน้าของชุดสาก เพื่อป้องกันการติดที่ผิวหน้าสาก ไม่นิยมใช้ในกลุ่ม colloidal silicon dioxide เนื่องจากอาจทำให้สารละลายขุ่นหลังจากเกิดปฏิกิริยาฟองฟู่และทำให้ตัวยาสำคัญบางชนิดมีการละลายลดลง

สารยึดเกาะ (binders)

การเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่มักไม่นิยมใช้สารช่วยยึดเกาะ เนื่องจากสารช่วยยึดเกาะจะทำให้การละลายของตัวยาช้าลง แต่ถ้าเตรียมเป็นแกรนูลอาจใช้สารช่วยยึดเกาะได้ เพราะมีพื้นที่ผิวของแกรนูลมากอยู่แล้ว จึงไม่ต้องระวังในเรื่องการละลายของตัวยา การใช้ PEG 6000 ความเข้มข้น 3% เป็นสารช่วยลื่น มีผลเป็นสารช่วยยึดเกาะด้วยเช่นกัน[11]

สารช่วยยึดเกาะที่นิยมใช้มากที่สุดคือ polyvinylpyrrolidone (PVP) โดยการเติมลงในตำรับในรูปผงแห้งและทำให้เปียกโดยของเหลวที่ใช้ในการเตรียมแกรนูล หรือเตรียมเป็นสารละลายก่อน ซึ่งสามารถละลายได้ทั้งในน้ำและแอลกอฮอล์

สารช่วยแตกตัว (disintegrants)

สารช่วยแตกตัวที่ใช้ในยาเม็ดทั่วไปมักไม่ค่อยเป็นที่นิยมใช้ เนื่องจากอาจมีผลทำให้สารละลายยาขุ่นหลังแตกตัว ไม่ได้สารละลายใส แต่อาจเลือกใช้น้ำตาล เช่น เด็กซ์โตรส หรือ ซูโครส เป็นสารช่วยละลายยาได้[2] อย่างไรก็ตามยาเม็ดฟู่แตกตัวได้เองจากการเกิดปฏิกิริยาฟองฟู่

สารเพิ่มปริมาณ (diluents หรือ fillers)

การเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่มักไม่นิยมใช้สารเพิ่มปริมาณ เนื่องจากสารหลักที่ใช้ทำให้เกิดฟองฟู่มักมีปริมาณมากอยู่แล้ว

สารแต่งรสหวาน (sweeteners)

อาจเลือกใช้ซูโครสหรือสารแต่งรสหวานอื่น เช่น ซอร์บิทอล ในการเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่หรือใช้สารให้รสหวานเทียม แต่ไม่ค่อยนิยม

สารแต่งกลิ่นรส (flavors)

อาจใช้สารแต่งกลิ่นรสเพื่อเพิ่มความน่าใช้ของผลิตภัณฑ์ในกรณีที่สารแต่งรสหวานไม่สามารถกลบกลิ่นและรสได้หมด โดยอาจเลือกใช้สารแต่งกลิ่นรสที่ละลายน้ำได้ ในรูปผงแห้งเติมลงในตำรับ

สารแต่งสี (colors)

อาจเลือกใช้สารแต่งสีที่ละลายน้ำได้ แต่ให้ระวังในบางกรณีที่สีจะเปลี่ยนไปตามความเป็นกรดด่างของสูตรตำรับ ซึ่งทำให้สีเปลี่ยนไปจากเดิมได้

สารลดแรงตึงผิว (surfactants)

บางครั้งอาจใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อทำให้ผงยาเปียกได้ง่าย และเพิ่มการละลายของตัวยา แต่ระวังการเกิดฟองในสารละลายหลังเม็ดยาแตกตัว

สารลดฟอง (antifoaming agents)

เพื่อลดการเกิดฟองซึ่งอาจมีผลให้ตัวยาติดอยู่ที่ผิวภาชนะ (แก้ว) ในระดับเหนือผิวสารละลาย อาจเติมสารลดการเกิดฟอง เช่น polydimethylsiloxane แต่ปกติมักไม่ค่อยนิยมใช้

การผลิตยาเม็ดฟู่[1-2,8-10]

การผลิตยาเม็ดฟู่จำเป็นต้องควบคุมสภาวแวดล้อมในการผลิตที่อาจมีผลต่อผลิตภัณฑ์ เช่น ควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ให้ต่ำกว่า 20% อุณหภูมิไม่สูงเกินไป เช่น 20-25 องศาเซลเซียส อาจใช้เครื่องมือ (เช่น เครื่องผสม เครื่องทำแกรนูล เครื่องตอก) ช่วยผลิตได้ถ้ามีการควบคุมสภาวแวดล้อมไม่ให้มีความชื้นมากเกินไป

การเตรียมแกรนูล (granulation)[1-2,8]

อาจเตรียมโดยวิธีแกรนูลแห้งหรือวิธีแกรนูลเปียก โดยใช้วิธีธรรมดาหรืออาจใช้เทคนิคฟลูอิดไดเซชั่น (fluidization) การเตรียมวิธีแกรนูลแห้งโดยตอกเป็นเม็ดหลวมๆ (slug) ซึ่งเหมาะกับสารที่ไม่สามารถเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกได้ นำเม็ดที่ตอกได้มาบดย่อยขนาด ผสมสารช่วยลื่นแล้วตอกเม็ด อาจเตรียมแกรนูลของสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและด่างแยกกันหรือรวมกันก็ได้

การเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก อาจทำได้ทั้งส่วนที่มีฤทธิ์เป็นกรดและส่วนที่เป็นแหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งสามารถทำแยกกันหรือทำร่วมกันก็ได้ โดยใช้น้ำ เอธานอลหรือไอโซโพร พานอลเป็นตัวทำละลาย เมื่อใช้ตัวทำละลายอื่นที่ไม่ใช่น้ำจะไม่เกิดปฏิกิริยาฟองฟู่ (ถ้าเตรียมที่ความชื้นต่ำ) อย่างไรก็ตาม กรดซิตริกอาจละลายได้บางส่วนในเอธานอลหรือไอโซโพรพานอล และทำหน้าที่เป็นสารช่วยยึดเกาะเมื่อตัวทำละลายระเหยไปแล้ว กรณีที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลายจะเกิดฟองฟู่ขึ้นระหว่างการเตรียม ซึ่งจะต้องระมัดระวังและควบคุมขั้นตอนการเตรียมเป็นพิเศษ

การเตรียมแกรนูลอาจทำโดยใช้วิธีการหลอมรวมกัน (fusion method) โดยการให้ความร้อน น้ำผลึกในโมเลกุลจะถูกปลดปล่อยออกมา แต่วิธีนี้ควบคุมได้ค่อนข้างยาก ถ้าเตรียมโดยใช้เครื่องผสมแรงปั่นสูง (high-shear mixer) และใช้ความร้อนเข้าช่วยระหว่างการผสม จะทำให้สามารถเตรียมแกรนูลซนิดฟองฟู่ได้ครั้งละปริมาณมากถึง 60-300 กิโลกรัม

การเตรียมแกรนูลโดยวิธีการหลอมรวมกัน ทำได้โดยการใช้กรดซิตริก (ชนิดที่เป็น monohydrate) เติมลงในโซเดียมไบคาร์บอเนต ผสมให้เข้ากันอย่างรวดเร็ว (ควรทำในสภาวะที่มีความชื้นต่ำ เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาฟองฟู่) แล้วนำเข้าไปอบที่อุณหภูมิ 35-40 องศาเซลเซียส คลุกเคล้าเป็นครั้งคราว ความร้อนจะทำให้น้ำผลึกถูกปล่อยออกมาและละลายผงยาในส่วนผสมทำให้ส่วนผสมเปียกและหลอมรวมกัน ถ้านำไปนวดในเครื่องผสมและผ่านแร่งที่เหมาะสมจะทำให้ได้เป็นแกรนูล เมื่อนำแกรนูลที่ได้ไปตอกในขณะที่ยังชื้นกรดซิตริกจะทำหน้าที่เป็นสารช่วยลื่น แต่เม็ดยาที่ได้จะนิ่ม ต้องนำไปอบแห้งทันทีที่อุณหภูมิประมาณ 70-75 องศาเซลเซียสเพื่อให้เม็ดยาแข็งขึ้น และต้องนำไปบรรจุทันที (กรณีจะอบแกรนูลให้แห้งโดยไม่นำไปตอกให้อบที่อุณหภูมิไม่เกิน 58 องศาเซลเซียส)

การเตรียมแกรนูลอาจเตรียมโดยวิธีทำให้เปียก (wet method) ซึ่งต่างจากวิธีการหลอมรวมกัน โดยจะใช้สารช่วยยึดเกาะภายนอกจากการเติมลงไปแทน ซึ่งมักจะใช้น้ำเติมลงในแอลกอฮอล์เป็นสารเพิ่มความชื้น เพื่อให้เตรียมเป็นแกรนูลได้ กรณีที่ใช้วิธีนี้อาจจะใช้สารที่เป็น anhydrous ก็ได้ และใช้สารเพิ่มความชื้นในปริมาณน้อยแค่ให้เพียงพอในการเตรียมแกรนูลเท่านั้น

การใส่ตัวยาสำคัญ อาจผสมกับแกรนูลฟองฟู่ที่เตรียมได้และสารช่วยอื่นๆ หรือเติมลงไปในขั้นตอนการเตรียมแกรนูลก็ได้ ถ้าผสมทีหลังต้องระวังการแยกผสม (segregation) โดยเฉพาะถ้ามีตัวยาสำคัญในปริมาณน้อย

การตอกเม็ด (tableting)

การตอกเม็ดอาจทำได้โดยวิธีการตอกโดยตรง (เช่น กรณียาแอสไพริน) โดยต้องเลือกสารช่วยที่เหมาะสม กล่าวคือจะต้องมีการไหลดี ไม่แยกผสม สามารถตอกโดยตรงได้ ปัญหาที่พบเมื่อตอกยาเม็ดฟู่แบบตอกโดยตรงจะเหมือนกับการตอกเม็ดยาทั่วไป

การตอกอาจใช้เครื่องตอกไฟฟ้าชนิดสากเดียวหรือเครื่องตอกแบบโรตารี โดยเติมสารช่วยลื่นลงไป หรือตอกขณะชื้นในกรณีที่ใช้กรดซิตริกซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารช่วยลื่นด้วย การเลือกใช้วิธีการเติมสารช่วยลื่นทีหลังจะช่วยหลีกเลี่ยงปัญหาจากการใช้สารช่วยลื่นที่ผสมข้างในและการเกิดการติดที่ผิวหน้าสาก ซึ่งวิธีนี้สามารถประยุกต์ใช้ได้ดีกับเครื่องตอกแบบโรตารี และสามารถใช้ในการตอกเม็ดในระดับอุตสาหกรรม

ปัญหาที่อาจพบในระหว่างการตอกคือมีสารติดที่ผิวหน้าสาก ซึ่งอาจป้องกันโดยการเคลือบด้วย Teflon, polyurethane, polyvinyl chloride หรือ melamine นอกจากนั้นควรระวังการเกิดสนิม โดยเฉพาะเมื่อตอกแกรนูลที่ชื้นหรือใช้สารพวกเกลือไฮโดรคลอไรด์

ความคงตัวและบรรจุภัณฑ์สำหรับยาเม็ดฟู่[1-2]

ปัญหาความคงตัวที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟู่ก็คือการสูญเสียความสามารถในการเกิดฟองฟู่เมื่อเก็บไว้นานๆ โดยเฉพาะเมื่อสัมผัสกับความชื้น นอกจากนั้นยังต้องพิจารณาเรื่องความคงตัวของตัวยาสำคัญและสารช่วยบางชนิด เช่น สารแต่งกลิ่น เป็นต้น

ผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟู่ไม่คงตัวเมื่อสัมผัสกับความชื้น ผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟู่ส่วนใหญ่จะดูดความชื้นได้ดี ทำให้เกิดการเสื่อมสลายถ้าไม่ได้บรรจุในบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสม

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของโซเดียมไบคาร์บอเนตอาจเกิดการเสื่อมสลายได้ ถ้าเก็บในภาชนะที่ไม่ได้ปิดสนิท โดยเกิดปฏิกิริยาดังนี้

$$2\ NaHCO_3 \longrightarrow Na_2CO_3 + H_2O + CO_2$$

บรรจุภัณฑ์สำหรับผลิตภัณฑ์ชนิดฟองฟู่ควรจะป้องกันความชื้นได้ดี โดยส่วนใหญ่ที่นิยมปฏิบัติก็คือการห่อเม็ดยาด้วยฟอยล์อลูมิเนียม (aluminum foil) และใส่ในหลอดโลหะ เพื่อป้องกันการสัมผัสกับความชื้นหลังจากที่ผู้บริโภคเปิดออกใช้ โดยหลอดโลหะที่ใช้ต้องมีฝาปิดชนิดที่ป้องกันความชื้นได้ (moisture-proof closure) หรืออาจบรรจุแยกเม็ดโดยใช้บลิสเตอร์ชนิดปิดผนึกด้วยฟอยล์อลูมิเนียม (aluminum foil blister) โดยใช้ฟอยล์อลูมิเนียมชนิดที่เคลือบภายในด้วยโพลีเอธิลีน (polyethylene) เพื่อป้องกันการฉีกขาดหรือรั่วของฟอยล์อลูมิเนียม

การบรรจุต้องทำในสภาวะที่มีความชื้นต่ำ โดยเม็ดยาขณะบรรจุต้องแข็งเพียงพอ ไม่นิ่มหรือแตกหักระหว่างการบรรจุ

บทสรุป

ยารูปแบบฟองฟู่ต้องละลายน้ำก่อนรับประทาน จึงต้องตั้งตำรับที่มีรสชาติที่ยอมรับได้ สารละลายหลังจากเกิดปฏิกิริยาฟองฟู่ควรมีลักษณะน่าใช้ ใส ไม่มีคราบตะกอนข้างภาชนะ จึงต้องพิจารณาเลือกใช้ส่วนประกอบในตำรับอย่างเหมาะสม เนื่องจากรูปแบบยาที่ใช้เป็นรูปสารละลายจึงมีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างดี การผลิตยาเม็ดฟู่ในทางอุตสาหกรรมต้องควบคุมความชื้นในอากาศในบริเวณผลิต เลือกใช้เครื่องตอกเฉพาะที่ปรับแต่งให้เหมาะสม มีวิธีการบรรจุที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Shangraw A. Specialty tablets and capsules, In: Banker GS, Rhodes CT (eds). Modern pharmaceutics. New York: Marcel Dekker, 1990: 427-39.
2. Linberg NO, Engfors H, Ericsson T. Effervescent pharmaceuticals. In: Swarbrick J, Boylan JC (eds). Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol 5. New York: Marcel Dekker, 1992: 45-72.
3. Li X, Pan W, Zie S, et al. Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional chinese medicine compound recipe. Journal of Controlled Release 2004; 96: 359-67.
4. Terhaag B, Hoffmann A, Barkworth M, et al. Bioavailability of a new effervescent tablet of diclofenac. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2000; 38(11) : 546-51.
5. Krögel I, Bodmeier R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. International Journal of Pharmaceutics 1999; 187(2): 175-84.
6. Anonymous. Effervescent delivery system enhanced bioavailablity of nutrients (online). Available at http://www.performingscience.com/article1.shtml (22 October 2002).

7. Wells ML, Wood DL, Sanftleben R, et al. Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets. International Journal of Pharmaceutics 1997; 152(2): 227-35.
8. Mohrle R. Effervescent tablets. In: Lieberman HA, Lachman L (eds). Pharmaceutical dosage forms, Vol. I. New York: Marcel Dekker, 1980: 225-58.
9. Rubinstein MH. Tablets. In: Aulton ME (ed). Pharmaceutics: The science of dosage form design. London: Churchill Livingstone, 1993: 304-21.
10. Wade A, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. London: Pharmaceutical Press, 1994.
11. Rotthäuser B, Kraus G, Schmidt PC. Optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried-leucine and polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1998; 46(1): 85-94.
12. Röscheisen G, Schmidt PC. Preparation and optimization of D,L-leucine as lubricant for effervescent tablet formulations. Pharmaceutica Acta Helvetiae 1995; 70(2): 133-9.

คำถาม

1. ข้อใด

2. ข้อใด

3. กรดอ

4. ข้อใด

5. ข้อใด

6. ข้อใด

คำถาม

1. ข้อใดที่ไม่จำเป็นต้องพิจารณาในการเลือกใช้สารที่เป็นส่วนประกอบในตำรับยารูปแบบฟองฟู่
    1. ความชื้นของสารในตำรับ
    2. ความสามารถในการละลายน้ำ
    3. ความไวต่อความชื้น
    4. ความไวต่อแสง
    5. ความเข้ากันได้กับสารอื่นในตำรับ
2. ข้อใดที่ไม่จัดว่าเป็นส่วนประกอบหลักในตำรับยารูปแบบฟองฟู่
    1. กรดซิตริก
    2. กรดแอสคอร์บิก
    3. แคลเซียมคาร์บอเนต
    4. แคลเซียมซิเตรต
    5. ซิตริกแอนไฮดรายด์
3. กรดอาหารในข้อใดที่ใช้ในตำรับยาฟองฟู่ ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ดี แต่ถูกออกซิไดซ์ได้ง่าย
    1. กรดซิตริก
    2. กรดแอสคอร์บิก
    3. กรดทาร์ทาริก
    4. กรดฟอร์มิก
    5. กรดนิโคตินิก
4. ข้อใดที่ไม่ใช่คุณสมบัติทั่วไปของกรดอาหารที่นำมาใช้ในการเตรียมตำรับยารูปแบบฟองฟู่
    1. ละลายน้ำได้ดี
    2. เกิดปฏิกิริยากับสารคาร์บอเนตได้ดี
    3. ดูดความชื้นน้อยหรือไม่ดูดความชื้น
    4. มีความชื้นต่ำ
    5. สามารถใช้เพิ่มอิเล็กโตรไลต์ในสูตรยาเม็ดฟู่ที่ใช้ทดแทนอิเล็กโตรไลต์
5. ข้อใดผิด เกี่ยวกับแหล่งของคาร์บอนไดออกไซด์
    1. สารกลุ่มคาร์บอเนตเป็นที่นิยมใช้มากกว่ากลุ่มไบคาร์บอเนต
    2. โซเดียมไบคาร์บอเนตละลายน้ำได้ดี และราคาถูก จึงเป็นที่นิยมใช้
    3. โซเดียมคาร์บอเนตชนิด anhydrous ดูดความชื้นดี เกิดเป็น monohydrate
    4. โปแตสเซียมไบคาร์บอเนตสลายตัวที่อุณหภูมิสูง จึงนิยมใช้เตรียมตำรับที่ต้องมีการอบแห้ง
    5. กรณีที่ต้องจำกัดปริมาณเกลือที่บริโภค อาจเลือกใช้แคลเซียมคาร์บอเนตแทน
6. ข้อใดถูกต้อง เกี่ยวกับการเลือกใช้สารช่วยลื่นในเตรียมตำรับยาเม็ดฟู่
    1. เกลือสเตียเรต (เช่น แมกนีเซียมสเตียเรต) ละลายน้ำได้ดี นิยมใช้ในตำรับยาเม็ดฟู่
    2. กรดสเตียริก (steric acid) ไม่ชอบน้ำ ทำให้เกิดชั้นฟิล์ม เป็นฟองบนผิวสารละลาย หลังจากจุ่มยาเม็ดฟู่ในน้ำ
    3. โพลีเอธิลีนกลัยคอล 8000 ไม่นิยมใช้ เพราะให้รสชาติคล้ายสบู่
    4. ลิวซีนไม่นิยมใช้เป็นสารช่วยลื่น เนื่องจากมีประสิทธิภาพต่ำและราคาแพง
    5. ข้อ 1. และ ข้อ 2. ถูกต้อง

7. สารช่วยในตำรับในข้อใดที่มีความจำเป็นน้อย ซึ่งอาจจะไม่เติมลงในสูตรตำรับก็ได้
    1. สารช่วยไหล
    2. สารยึดเกาะ
    3. สารช่วยแตกตัว
    4. ข้อ 1. และ 2. ถูกต้อง
    5. ข้อ 1. 2. และ 3. ถูกต้อง
8. ข้อใดผิด เกี่ยวกับสารช่วยในตำรับยาเม็ดฟู่
    1. สารลดแรงตึงผิวอาจทำให้การเกิดฟองในสารละลายหลังเม็ดยาแตกตัว
    2. เลือกใช้สารแต่งสีที่ละลายน้ำได้ เพื่อให้ได้สารละลายที่น่าใช้
    3. ตำรับยาเม็ดฟู่มักนิยมใช้สารเพิ่มปริมาณ เพื่อให้ได้เม็ดยาขนาดเหมาะสม
    4. อาจเลือกใช้ซูโครส ซอร์บิทอล หรือสารให้รสหวานเทียม เพื่อให้รสชาตินำรับประทาน
    5. ไม่มีข้อใดผิด
9. วิธีการเตรียมแกรนูลสำหรับผลิตยาเม็ดฟู่ข้อใดที่ควบคุมได้ยาก แต่สามารถผลิตได้ครั้งละปริมาณมาก
    1. วิธีแกรนูลแห้ง (dry granulation method)
    2. วิธีแกรนูลเปียก (wet granulation method)
    3. วิธีหลอมรวมกัน (fusion method)
    4. วิธีทำให้เปียก (wet method)
    5. วิธีผสมตอกโดยตรง
10. ข้อใดผิด เกี่ยวกับการผลิตและการเก็บรักษายาเม็ดฟู่
    1. ปัญหาที่สำคัญของผลิตภัณฑ์คือการสูญเสียความสามารถในการเกิดฟองฟู่
    2. มักพบปัญหาการติดหน้าสากในระหว่างการตอกเม็ดเนื่องจากสารในตำรับดูดความชื้น
    3. เมื่อตอกเป็นเม็ดแล้ว เม็ดยามักไม่ค่อยดูดความชื้นมากนัก ควรบรรจุในภาชนะปิดสนิท
    4. บรรจุภัณฑ์ที่นิยมใช้คือหลอดโลหะที่มีฝาปิดชนิดป้องกันความชื้น และห่อเม็ดยาด้วยฟอยล์อลูมิเนียม
    5. การผลิตและการบรรจุต้องทำในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิและมีความชื้นต่ำ

วารสาร ...
ปีที่ 1 ฉบับเดือนเมษายน 2547 (หน้า 43-52)
...ความเชี่ยวชาญวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

โรคซึมเศร้า

(Depression)

ภญ.อ.ลาวัลย์ เชี่ยงจ้ง
ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0409-01
จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กันยายน พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 กันยายน พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เข้าใจสาเหตุ ชนิดและอาการของโรคซึมเศร้า
2. สามารถเลือกใช้วิธีการรักษาโรคซึมเศร้าที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

บทคัดย่อ

โรคซึมเศร้าเป็นปัญหาสำคัญของสังคมปัจจุบัน และมีแนวโน้มว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น สาเหตุของโรคซึมเศร้าเกิดจากหลายๆ ปัจจัยร่วมกัน โรคซึมเศร้ามีหลายประเภท แต่ละประเภทมีอาการและการรักษาที่แตกต่างกันไป การรักษาโรคซึมเศร้าชนิด major depressive disorder ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ การใช้ยา antidepressant การรักษาด้วยแสง การช็อตด้วยไฟฟ้า จิตบำบัด และการใช้สมุนไพรอย่าง St. John's wort การรักษาที่สำคัญคือการใช้ยา แต่ปัญหาหลักคือผลข้างเคียงจากยาที่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายและหยุดใช้ยาในที่สุด ส่งผลให้การรักษาไม่ต่อเนื่องและขาดประสิทธิภาพ นอกจากนี้ทัศนคติของคนในสังคมต่อโรคซึมเศร้ายังเป็นปัญหาที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่กล้าไปพบแพทย์เพื่อรับการรักษา จึงมีความจำเป็นที่บุคลากรทางสาธารณสุขอย่างแพทย์หรือเภสัชกร จะต้องทำความเข้าใจในสภาพของโรค และให้การรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เพื่อให้การรักษาโรคซึมเศร้าเกิดประสิทธิภาพดีที่สุดและเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วย

คำสำคัญ
โรคซึมเศร้า การรักษา

โรคซึมเศร้า

โรคซึมเศร้าเป็นโรคของความผิดปกติทางอารมณ์ ซึ่งกลายเป็นปัญหาสำคัญของสังคมในปัจจุบัน โรคซึมเศร้ารบกวนชีวิตความเป็นอยู่ และเป็นสาเหตุของความเจ็บป่วยและความทุกข์ทรมานไม่เฉพาะกับตัวผู้ป่วยเท่านั้น แต่รวมถึงผู้คนรอบข้างที่ดูแลผู้ป่วยเหล่านั้นด้วย[1]

ระบาดวิทยา

องค์การอนามัยโลกหรือ WHO รายงานว่าปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคซึมเศร้าประมาณ 121 ล้านคนทั่วโลก จัดเป็นโรคที่เป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability Adjusted Life Years หรือ DALYs) อันดับ 2 ของประชากรโลกที่มีช่วงอายุ 15-44 ปี เมื่อคิดรวมทั้งเพศชายและหญิง ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคซึมเศร้ามีมูลค่าสูงมากในแต่ละปี[2] อุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย 2-3 เท่า และสูงสุดในช่วงอายุ 25 – 44 ปี นอกจากนี้ยังพบว่ามีแนวโน้มที่จะเพิ่มจำนวนมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุน้อย[3]

อุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าเพิ่มขึ้นทุกปีตั้งแต่ต้นศตวรรษที่ 20 เป็นต้นมา ความชุกของโรคซึมเศร้าในแต่ละประเทศแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศทั่วโลก มีรายงานว่าประเทศที่มีอัตราความชุกของโรคซึมเศร้าต่ำที่สุด ได้แก่ ประเทศในทวีปเอเชียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ประเทศไต้หวัน มีอัตราความชุกต่ำกว่า 2%, เกาหลี 3% ขณะที่ประเทศตะวันตกมีรายงานในอัตราที่สูงกว่า เช่น แคนาดา 7%, นิวซีแลนด์ 11%, ฝรั่งเศส 16% และสหรัฐอเมริกา 6% ส่วนประเทศที่มีสงครามที่ยืดเยื้อ เช่น บอสเนียและไอร์แลนด์เหนือนั้นมีอัตราความชุกของโรคซึมเศร้าที่สูงขึ้น[4] ตัวเลขที่ต่างกันในแต่ละประเทศ อาจมีสาเหตุมาจากความแตกต่างของพื้นฐานทางวัฒนธรรมในการรับรู้ถึงอาการของโรคซึมเศร้า เช่น ประชากรในประเทศตะวันออกอธิบายความหมายของโรคซึมเศร้าว่าเป็นกลุ่มอาการของความรู้สึกเจ็บ (pains) ขาดความสนใจ (loss of focus) หรือความไม่สมดุลของพลังงาน (imbalance in energy) มากกว่าที่จะเป็นความบกพร่องทางสุขภาพจิต[4] อย่างไรก็ตาม รายงานความชุกและอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในแต่ละปี อาจเป็นเพราะจำนวนของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เพิ่มขึ้นจริงๆ หรืออาจเป็นเพราะความก้าวหน้าทางการแพทย์และระบบสาธารณสุขที่ทำให้สามารถตรวจพบผู้ป่วยมากขึ้นจากในอดีตที่อาจเคยมีมากอยู่แล้ว แต่ไม่ได้มารับการตรวจวินิจฉัยก็เป็นได้

สำหรับในประเทศไทย การศึกษาโรคที่เป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs) ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2542 พบว่าปัญหาทางสุขภาพจิตและจิตเวชอยู่ใน 20 อันดับของโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียปีสุขภาวะ โดยโรคซึมเศร้ามี DALYs อยู่ในลำดับที่ 15 และ 4 ในเพศชายและหญิงตามลำดับ ผลการศึกษาภาวะโรคและการบาดเจ็บในประเทศไทยปี พ.ศ. 2542 เฉพาะกลุ่มโรคทางสุขภาพจิตและจิตเวช พบว่า DALYs ของโรคซึมเศร้ามีค่าสูงที่สุด แต่เป็นค่าจำนวนปีที่อยู่ด้วยความเจ็บป่วยหรือพิการทั้งหมด แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าแม้จะไม่มีการสูญเสียชีวิตก่อนวัยอันควรแต่ก็ต้องทนอยู่กับอาการเจ็บป่วยด้วยโรคนี้เป็นเวลานานกว่าโรคทางจิตอื่นๆ[5]

สาเหตุของโรคซึมเศร้า[6, 7]

เชื่อกันว่าโรคซึมเศร้ามีสาเหตุจากหลายปัจจัยร่วมกัน สาเหตุที่สำคัญ คือ พันธุกรรม ความผิดปกติของสารชีวเคมีในสมอง (serotonin, norepinephrine, dopamine) ปัจจัยทางด้านจิตใจ โรคทางกายเรื้อรังและสารเสพติด โรคซึมเศร้าทำให้เกิดผลกระทบต่อร่างกาย อารมณ์และความคิด มีผลต่อพฤติกรรมการกินการนอน รวมทั้งทัศนคติต่อตนเอง ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะรู้สึกเศร้าโศกเสียใจและสิ้นหวัง และมีแนวโน้มที่จะฆ่าตัวตายเพื่อหนีจากปัญหา

ประเภทของโรคซึมเศร้า[1, 8]

1. Major depressive disorder หรือ Major depression ผู้ป่วยจะมีภาวะซึมเศร้าที่รุนแรงและเปลี่ยนไปจากเดิมชัดเจน มีโอกาสฆ่าตัวตายได้ถ้าเป็นมาก ซึ่งบทความนี้จะเน้นไปที่โรคซึมเศร้าชนิดนี้ เนื่องจากพบได้บ่อยและมีความรุนแรง
2. Dysthymia ผู้ป่วยจะมีภาวะซึมเศร้าแบบที่ไม่รุนแรงนัก แต่จะเรื้อรังนานกว่า 2 ปี ซึ่งจะบั่นทอนคุณภาพชีวิตของทั้งตัวผู้ป่วยเองและครอบครัวมาก
3. Bipolar disorder (manic-depressive illness) บางครั้งผู้ป่วยจะมีภาวะซึมเศร้าเหมือนในโรคซึมเศร้าทั่วๆ ไป แต่บางครั้งผู้ป่วยอาจมีภาวะอารมณ์ดีผิดปกติซึ่งเป็นภาวะที่ตรงข้ามกับภาวะซึมเศร้า เช่น มีความสุขมาก พูดมาก ใช้เงินเปลือง บางรายก้าวร้าว บางรายออกอาการทางเพศมาก บางรายมีอาการหลงเชื่อผิดด้วย

การวินิจฉัยและอาการของโรคซึมเศร้า

การวินิจฉัยโรคซึมเศร้าในปัจจุบัน ไม่มีวิธีทดสอบเฉพาะเพื่อตรวจวัดระดับ serotonin ในสมองได้ มีเพียงการตรวจเลือดหรือปัสสาวะซึ่งยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประโยชน์จริงหรือไม่ในการวินิจฉัยโรคซึมเศร้า การตรวจ PET (Positron Emission Tomography) scan ถูกใช้ในศูนย์วิจัยบ้างแต่ก็ไม่กว้างขวางนัก เนื่องจากมีราคาแพง ด้วยวิธีนี้จะปรากฏให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของสีจากสมองปกติในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ซึ่งจะกลับเป็นปกติได้เมื่อผู้ป่วยนั้นได้รับการรักษา การวินิจฉัยในปัจจุบันจึงมีหลักอยู่ที่การแยกโรคซึมเศร้าออกจากโรคอื่นที่คล้ายโรคซึมเศร้า [7]

ปัจจุบันการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีอาการของโรคซึมเศร้าชนิด Major depression จะพิจารณาตาม DSM-IV-TR (Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition, text revision)[9] โดยผู้ป่วยจะมีอาการต่อไปนี้มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ข้อ เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และต้องมีอาการอย่างน้อย 1 ใน 2 อาการต่อไปนี้ คือ อารมณ์ซึมเศร้า หรือหมดความสนใจหรือความสุขในกิจกรรมต่างๆ ซึ่งไม่รวมอาการที่เกิดจากภาวะความเจ็บป่วยทางกายทั่วๆ ไป หรืออาการหลงผิดหรือประสาทหลอนที่สอดคล้องกับอารมณ์ (mood-incongruent delusions or hallucinations)

1. อารมณ์ซึมเศร้า (depressed mood) เกือบทั้งวัน เกือบทุกวัน
2. หมดความสนใจหรือความสุขลดลงอย่างมาก ในทุกหรือเกือบทุกกิจกรรม โดยเป็นอยู่เกือบทั้งวัน เกือบทุกวัน
3. น้ำหนักลดลงอย่างมาก โดยที่ผู้ป่วยไม่ได้ตั้งใจควบคุมอาหาร หรืออาจน้ำหนักขึ้นหรือมีความอยากอาหารลดลงหรือเพิ่มขึ้น โดยเป็นอยู่เกือบทุกวัน
4. มีอาการนอนไม่หลับหรือนอนมากเกินไปเกือบทุกวัน
5. กระวนกระวายหรือเชื่องช้าลง โดยมีอาการเกือบทุกวัน
6. อ่อนเพลียและไม่มีแรงเกือบทุกวัน
7. รู้สึกไร้ค่าหรือรู้สึกผิดมากเกินไปอย่างไม่เหมาะสมในเกือบทุกวัน
8. ความสามารถในการคิดหรือสมาธิลดลง หรือสูญเสียความสามารถตัดสินใจ ซึ่งเป็นอยู่เกือบทุกวัน
9. มีความรู้สึกอยากตาย หรือคิดฆ่าตัวตายซ้ำๆ

โดยที่อาการเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยมีความทุกข์ใจหรือเกิดปัญหาในกิจกรรมเกี่ยวกับสังคม อาชีพการงานหรืองานในหน้าที่สำคัญอย่างอื่น และไม่ได้เกิดจากโรคทางกาย (เช่น hypothyroidism) ยารักษาโรคหรือยาเสพติด รวมทั้งไม่ได้เกิดจากการสูญเสียบุคคลอันเป็นที่รัก และอาการเหล่านี้จะคงอยู่นานกว่า 2 เดือนหรือมีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ

สูญเสียความสามารถในการปฏิบัติหน้าที่ มีความคิดหมกมุ่นว่าตนเองไร้ค่า มีความคิดฆ่าตัวตาย มีอาการทางจิตหรือความคิดและการเคลื่อนไหวเชื่องช้าอย่างมาก

การรักษา

การรักษาโรคซึมเศร้ามีหลายระยะ ได้แก่ ระยะเฉียบพลัน (acute phase) โดยใช้เวลาในการรักษาประมาณ 6-8 สัปดาห์ ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) ประมาณ 16-20 สัปดาห์ และระยะคงสภาพ (maintenance phase) ซึ่งระยะเวลาขึ้นอยู่กับความถี่และความรุนแรงของโรค การรักษาโรคซึมเศร้ามีหลายวิธี อาจใช้เป็นวิธีเดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกันหลายวิธี ขึ้นอยู่กับลักษณะอาการของโรค การตอบสนองของผู้ป่วย[10]

1. Electroconvulsive therapy

Electroconvulsive therapy (ECT) หรือการช็อตด้วยไฟฟ้า เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษา major depression ผู้ป่วย 60-80% จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ ส่วนใหญ่จะพิจารณาใช้ ECT เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย ผู้ป่วยที่คิดฆ่าตัวตายหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือไม่สามารถใช้ยาได้[11,12] โดยจะทำการช็อตซ้ำหลายๆ ครั้งประมาณ 6-12 ครั้ง ประมาณ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถเห็นผลการรักษาได้หลังจาก 10-14 วัน[13] ECT เป็นวิธีที่ค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็อาจมีผลข้างเคียงต่อการเรียนรู้ (cognitive) เช่น ทำให้สับสนหรือรบกวนความทรงจำ (anterograde and retrograde memory) ซึ่งจะกลับเป็นปกติหลังหยุดการรักษาภายในเวลาไม่กี่สัปดาห์[14] นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจ ความดันภายในกะโหลกศีรษะและความสามารถในการเลือกผ่านของ blood brain barrier ของสมอง จึงต้องระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดหัวใจ หรือหลอดเลือดสมอง[15, 16]

2. Light therapy

หรือ phototherapy มีประสิทธิภาพในการรักษา seasonal affective disorder (SAD) ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางซึ่งแปรปรวนตามฤดูกาล (seasonal variation) (โดยเฉพาะ fall/winter depression) โดยจะใช้เวลาอย่างน้อย 30 นาทีต่อวันด้วย standard phototherapy device (10,000 lux of full-spectrum white light) ในช่วงฤดูกาลที่เกิดอาการซึมเศร้า[17] ระยะเวลาในการรักษาขึ้นอยู่กับการตอบสนองของผู้ป่วย โดยทั่วไปจะดีขึ้นภายในเวลา 1 สัปดาห์ แต่อาจต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าจะตอบสนองเต็มที่ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากวิธีนี้ ได้แก่ ปวดศีรษะ ฉุนเฉียว ง่วงซึม ปวดตึงดวงตา[10]

3. Psychotherapy

การรักษาด้วยจิตบำบัด (psychotherapy) เพียงอย่างเดียวไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือผู้ป่วย major depression ที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย แต่อาจใช้เป็นการรักษาอันดับแรกในผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง[18] การรักษาโรคซึมเศร้าด้วยวิธีจิตบำบัดร่วมกับยา antidepressant ในระยะยาวดีกว่าจิตบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่ไม่ได้ดีไปกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางกลุ่มอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ 2 วิธีร่วมกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้วิธีใดวิธีหนึ่งเดี่ยวๆ[19] การรักษาด้วยวิธีจิตบำบัดมีหลายแบบ เช่น Cognitive behavioral therapy, Behavior therapy, Interpersonal therapy, Psychodynamic psychotherapy, Marital therapy and family therapy, Group therapy เป็นต้น[10]

4. Antidepressant drug therapy

การใช้ยา antidepressant มีประโยชน์ในการรักษา major depression ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง[17] ยา antidepressant ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องจากอดีตจนในปัจจุบันมียามากมาย โดยสามารถจำแนกกลุ่มของยาตามกลไกการออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางได้หลายประเภท ซึ่งยาในแต่ละกลุ่มจะให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกัน ส่วนใหญ่จะมีข้อแตกต่างกันในด้านผลข้างเคียงหรือคุณสมบัติทางเภสัชจลนพลศาสตร์ ดังนั้นการรักษาโรคซึมเศร้าจึง

ต้องให้ความระมัดระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นซึ่งมักเป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาทั้งที่ผลการรักษายังไม่เกิดขึ้น ยากลุ่มใหม่ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า เป็นกลุ่มยาที่พัฒนาเพื่อลดผลข้างเคียง เพิ่มความจำเพาะเจาะจงต่อ receptor ให้มากขึ้น นอกจากนั้นยังเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์[20] อาจแบ่งชนิดของยา antidepressant ออกเป็นกลุ่มยาดังนี้

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

ยาตัวแรก คือ Iproniazid ซึ่งถูกพัฒนาขึ้นมาในปี ค.ศ.1950 เพื่อใช้ในการรักษาโรควัณโรค แต่ปรากฏว่าเมื่อใช้ยากับผู้ป่วยแล้ว ผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าลดลง[21] เป็น antidepressants กลุ่มที่เก่าแก่ที่สุด ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการหลั่งของ monoamine oxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ทำลายสารสื่อประสาทจำพวก monoamine (norepinephrine, serotonin และ dopamine) ยาในกลุ่มนี้มีอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงสูง เช่น hypertensive crisis ผู้ป่วยจำเป็นต้องควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัด เนื่องจากมีอันตรกิริยาต่ออาหารมากกว่า 200 ชนิด โดยเฉพาะอาหารที่มี tyramine สูง รวมถึงยาหลายกลุ่มด้วย[22] ยากลุ่ม MAOIs มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antidepressant อื่นๆ[23] ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น phenelzine (Nardil®), isocarboxazid (Marplan®), Tranylcypromine (Parnate®)

Tricyclic antidepressants (TCAs)

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท norepinephrine และ serotonin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้าที่มีประสิทธิภาพดี แต่ว่ายาออกฤทธิ์กับหลาย receptor จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงมากมาย[24] ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ควรได้รับคำแนะนำในการใช้ยาและการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสม เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาให้มากขึ้น ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น amitriptyline (Elavil®, Polytanol®, Tripta®, Triptyline®, Tryptanol®) และ imipramine (Tofranil®) เป็นต้น

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

เป็นยากลุ่มที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวางในประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีความปลอดภัยในการใช้มากกว่ายาในกลุ่ม MAOIs และ TCAs แม้ว่าประสิทธิภาพของยาจะไม่ได้สูงไปกว่า TCAs ก็ตาม การหยุดยากลุ่ม SSRIs อาจทำให้เกิดอาการถอนยาทั้งทางกายและจิตใจ คือปรากฏการณ์ SSRI discontinuation syndrome หรือ serotonin syndrome[25] ซึ่งมีอาการคือ ปวดท้อง ท้องเสีย เหงื่อมาก ร้อนวูบวาบ ไข้สูง เซื่องซึม กล้ามเนื้อกระตุก rhabdomyolysis ไตวาย cardiovascular shock รวมถึงอาจทำให้ตายได้[26] ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปากแห้ง ท้องผูก ฝันร้ายและเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ เป็นต้น[24, 27] ข้อแตกต่างของยากลุ่ม SSRIs จากยาในกลุ่ม TCAs คือ SSRIs นั้นเกือบจะไม่มีผลต่อหัวใจเลย[7] ตัวอย่างของยาในกลุ่ม ได้แก่ paroxetine (Paxil®), sertraline (Zoloft®), citalopram (Celexa®), fluvoxamine (Luvox®, Faverin®, Fluvoxin®), fluoxetine (Prozac®) เป็นต้น

Serotonin agonist-reuptake inhibitors (SARIs)

ได้แก่ trazadone (Desyrel®) และ nefazadone (Serzone®) ยามีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin และ norepinephrine แต่ไม่มีผลต่อ dopamine receptor ยาในกลุ่มนี้ไม่ทำให้เกิดการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ยามีฤทธิ์สงบระงับมากขึ้น มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีปัญหานอนไม่หลับร่วมด้วย ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้เหมือนกับยากลุ่ม SSRIs[27]

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

ได้แก่ venlafaxine (Effexor®, Effexor XR®) ซึ่งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้นำออกสู่ท้องตลาดในปี ค.ศ.1997 โดยยานี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine อย่างมาก และยับยั้ง dopamine อย่างอ่อนๆ ในขนาดยาปกติพบว่ามีผลข้างเคียงเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม SSRIs[24] สามารถเลือกใช้ยานี้ได้เมื่อใช้ยาในกลุ่ม SSRIs ไม่ได้ผล ใช้ได้ดีใน generalized anxiety disorders[7]

Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRIs)

เช่น bupropion (Wellbutrin SR®, Zyban®, Quomem®) ข้อดีของยานี้คือไม่ทำให้เกิดเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ นอกจากนี้ยังพบว่ามีประโยชน์ในการอดบุหรี่ด้วย ยามีผลเพิ่ม dopamine และ norepinephrine neuroreceptors ยานี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก[7]

Noradrenergic and specific-serotonergic antidepressants (NaSSAs)

ได้แก่ mirtazapine (Remeron®, Avanza®) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต่อบางส่วนของ serotonin receptor ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม SSRIs จึงไม่มีผลต่อหน้าที่ของระบบสืบพันธุ์ และมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลและปัญหาการนอนร่วมด้วย ยากระตุ้นความอยากอาหารได้ในผู้ป่วยบางราย[7]

Selective norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs หรือ sNRI)

ได้แก่ reboxetine (Edronax®) ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการนำ norepinephrine กลับเข้าสู่ presynaptic neuron ซึ่งอาจทำให้ออกฤทธิ์เป็นยาต้านอาการซึมเศร้าที่มีประสิทธิภาพได้และมีผลข้างเคียงต่ำ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ มึนงง ปวดหัว ปัสสาวะคั่ง ปากแห้ง เหงื่อออกและนอนไม่หลับ[24] เป็นต้น

5. St. John's wort

St. John's wort (SJW) หรือ hypericine เป็นสมุนไพรที่ได้รับความนิยมมากในทวีปยุโรปและประเทศสหรัฐอเมริกา ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่อาการปานกลางถึงรุนแรง[28]

SJW เป็นสมุนไพรที่มีมานานและใช้ในการรักษาความเจ็บป่วยมานานกว่า 2,000 ปีแล้ว เพื่อรักษาแผลไฟไหม้ รอยฟกช้ำ โรคซึมเศร้าที่มีอาการเล็กน้อย ความวิตกกังวล นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถใช้รักษาปัญหาเกี่ยวกับการนอน nocturnal enuresis ปัญหาเกี่ยวกับการหายใจ แผลในกระเพาะอาหาร ข้ออักเสบ มะเร็งหรือการติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัส เป็นต้น [29]

เชื่อว่าสารออกฤทธิ์ที่สำคัญใน SJW คือ hypericin กลไกการออกฤทธิ์ของ SJW ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าสารสกัดจาก SJW นั้นมีปฏิกิริยาต่อสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับโรคซึมเศร้าและความเจ็บป่วยทางจิตอื่นๆ[29]

ข้อดีอย่างหนึ่งที่ทำให้การใช้ SJW ในการรักษาโรคซึมเศร้ากันอย่างแพร่หลายนั้นได้แก่ การที่มีผลข้างเคียงน้อย ทำให้ผู้ป่วยมีความมั่นใจในความปลอดภัย ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ ผลข้างเคียงทำระบบทางเดินอาหาร อาการแพ้ อ่อนเพลีย เหนื่อย กระสับกระส่าย ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ emotional vulnerability คัน น้ำหนักขึ้นและง่วงซึม ผลข้างเคียงที่สำคัญของ SJW คือ การแพ้แสง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงแสงแดดในระหว่างที่รับประทาน SJW รวมทั้งหลีกเลี่ยงยาที่ทำให้เกิดภาวะไวต่อแสงด้วย[29, 30]

ข้อเสียของ SJW คือเป็น enzyme inducer ของยาหลายชนิดที่ metabolized ผ่าน Cytochrome P450 ทำให้มีอันตรกิริยากับยาอื่นมากมาย ได้แก่ alprazolam, amitriptyline, cyclosporine, digoxin, fexofenadine, indinavir, irinotecan, methadone, nevirapine, simvastatin, tacrolimus, theophylline, warfarin, phenprocoumon และ oral contraceptive ดังนั้นจึงควรให้ความระมัดระวังการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ SJW ด้วย และยังพบว่าการใช้ SJW ร่วมกับ antidepressant กลุ่ม SSRIs (เช่น sertaline, paroxetine) หรือ buspirone อาจทำให้เกิด serotonin syndrome[31]

ถึงแม้ว่าการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ SJW ในการรักษาโรคซึมเศร้านั้นมีอยู่มากมายก็ตาม แต่ก็พบว่ามีความหลากหลายของผลการศึกษา อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่าการศึกษาส่วนใหญ่ที่แสดงให้เห็นว่า SJW มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า เป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย และศึกษาในช่วงเวลาสั้นๆ เท่านั้น หรือขนาดยา antidepressant ที่ใช้เปรียบเทียบน้อยเกินไป หรือขนาดของ SJW ที่ใช้มีความแตกต่างกัน

บทสรุป

โรคซึมเศร้า เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่มีความสำคัญมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงจากสภาพเศรษฐกิจและสังคมที่ทำให้ผู้คนเครียดกันมากขึ้น การรักษาโรคซึมเศร้ามีหลายวิธี วิธีที่สำคัญคือการรักษาด้วยยา antidepressant ซึ่งมีการพัฒนาการจากอดีตจนปัจจุบันมียาหลายกลุ่ม ส่วนใหญ่จะออกฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุของโรค ยาแต่ละกลุ่มแตกต่างกันที่ผลข้างเคียงอันเป็นเหตุผลสำคัญในการเลือกใช้ยา นอกเหนือไปจากยา antidepressant แล้ว วิธีอื่นๆ ในการรักษาโรคซึมเศร้า เช่น จิตบำบัด การใช้แสง การช็อตด้วยไฟฟ้าก็ถูกนำมาใช้ ซึ่งวิธีเหล่านี้อาจใช้ร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา บางครั้งอาจพบการใช้สมุนไพรอย่าง St. John's wort ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่กล้าไปพบแพทย์ด้วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงสาเหตุและแนวทางการรักษาโรคซึมเศร้ายังจำเป็นต้องมีต่อไป เพื่อหาทางป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอย่างมีประสิทธิภาพที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. National Institute of Mental Health. Depression (online). Available at http://www.nimh.nih.gov/publicat/depression.cfm#ptdep1 (2004 April, 9).
2. World Health Organization. Depression (online). Available at http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ (2004 April, 9).
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhoa S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSN-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
4. Anonymous. Major depressive disorder (online). Available at http://www.mentalhealthchannel.net/depression/ (2004 April, 1).
5. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข สถานการณ์และแนวโน้มความเจ็บป่วยทางจิตของคนไทย Available at http://www.dmh.moph.go.th/trend.asp (2004 April, 1).
6. Anonymous. โรคซึมเศร้า (online). Available at http://www.siamhealth.net/Disease/neuro/psy/depression/depression.htm (2004 April, 2).
7. Hempel K. Treating depression in the new millennium. Available at http://www.freenet.scri.fsu.edu/HealthGazette/depress.html (2004 April, 2).
8. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์โรงพยาบาลรามาธิบดี. โรคซึมเศร้า (online). Available at http://www.ramacme.org/articles/3-16-207-2201-0206-01/3-16-207-2201-0206-01-0002.asp (2004 April, 10).
9. Judith CK, Barbara GW, and Peggy EH. Depressive disorders, In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. (ed) Pharmacotherapy : A phathophysiologic approach. 5th ed. Mc Graw Hill. 2002: 1243-62.
10. Karasu TB et al. Practice guideline for the treatment of patient with major depression (online). Available at http://www.psych.org (2004 June, 1).
11. Potter WZ, Rudorfer MV. Electroconvulsive therapy : a modern medical procedure. N Engl J Med 1993; 328: 882-3.
12. Kraus RP, Chandarana P. "Say, are you psychiatrists still using ECT?" CMAJ 1997; 157:1375-7.
13. Klapheke MM. Electroconvulsive therapy consultation: an update. Convuls Ther 1997; 13:41S-45S.
14. Stoudemire A, Hill CD, Morris R, Dalton ST. Improvement in depression-related cognitive dysfunction following ECT. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:31-34.

15. Dec GW Jr, Stern TA, Welch C. The efforts of electroconvulsive therapy on serial electrocardiograms and serum cardiac enzyme values: a prospective study of depressed hospitalized inpatients. JAMA 1985; 253:2525-2529.
16. Abrams R: Electroconvulsive Therapy, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1997.
17. Ronald AR. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. CMAJ; 167(11): 1253-60.
18. Blackbum IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in outpatients with recurrent depression. Br J Psychiatry 1997: 171: 328-334.
19. Hegerl U, Plattner A, Moller HJ. Should combined pharmaco- and psychotherapy be offered to depressed patients?A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004 Apr;254(2):99-107.
20. Michael JB, Sheldon HP. Standard antidepressant pharmacotherapy for the acute treatment of mood disorders (online). Available at http://www.acnp.org/g4/GN401000103/CH101.html (2004 April, 14).
21. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ยารักษาอาการซึมเศร้า ใน จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชนี เมฆมณี (บรรณาธิการ) เภสัชวิทยา เล่ม 1 กรุงเทพฯ นิวไทยมิตรการพิมพ์ 2546: 165-77.
22. Anonymous. MAOI (online). Available at http://www.depressiondepot.net/Medications/maoi.html (2004 April, 5).
23. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 1992; 149:195-198.
24. Anonymous. Depression treatment: an overview (online). Available at http://depression-resources.ofinterest.com/depression_treatment/article.htm (2004 April, 2).
25. Wikipedia. Selective serotonin reuptake inhibitor (online). Available at http://en.wikipedia.org/wiki/Selective_serotonin_reuptake_inhibitor (2004 April, 6).
26. Metz A, Shader RI. Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine. Int Clin Psychopharmacol 1990; 5:191-194.
27. Anonymous. Classes of antidepressants (online). Available at http://www.infrapsych.com/root/1033/Medication/Medication_ClassesOfAntidepressants.htm#top (2004 April, 16).
28. Terence M. The L.A. times front-page story on St. John's wort (online). Available at http://www.biopsychiatry.com/hypericum.html (2004 April, 1).
29. Ralph WE. What is weed? a plant whose virtues have not been discovered (online). Available at http://www.mja.com.au/public/issues/xmas98/rey/rey.html (2004 April, 1).
30. Rodriguez-Danda JF, Contreras CM. A review of clinical and experimental abservations about antidepressant action and side effects produced by Hypericum perforatum extracts. Phytomedicine. 2003 ; 10(8): 688-99.
31. Izzo AA. Drug interactions with St. John's wort (Hypericum perforatum) : a review of the clinical evidence. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004; 42(3): 139-48.

คำถาม

1. ข้อใดคือสาเหตุของโรคซึมเศร้า
   1. พันธุกรรม
   2. ความผิดปกติของสารชีวเคมีในสมอง
   3. ปัญหาทางจิตใจ
   4. โรคทางกายเรื้อรัง
   5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับลักษณะของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิด major depressive disorder ตามหลัก DSM-IV-TR
   1. รู้สึกผิด รู้สึกว่าตัวเองไร้คุณค่าและไม่มีประโยชน์
   2. ไม่มีสมาธิ จำอะไรไม่ค่อยได้ ตัดสินใจไม่ค่อยได้
   3. ความต้องการทางเพศเพิ่มขึ้น
   4. มีความคิดอยากตาย และพยายามฆ่าตัวตาย
   5. อ่อนเพลีย ไม่มีพลังงาน ทำอะไรได้ช้าลง
3. ผู้ป่วยประเภทใดเหมาะกับการรักษาด้วย Electroconvulsive therapy
   1. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย
   2. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการเจ็บป่วยทางกายเรื้อรัง
   3. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่แปรปรวนตามฤดูกาล
   4. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ตอบสนองต่อยาดี
   5. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เกิดผลข้างเคียงจาก antidepressant
4. ผู้ป่วยประเภทใดเหมาะกับการรักษาด้วย Light therapy
   1. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรง
   2. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการแปรปรวนตามฤดูกาล
   3. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง
   4. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทุกรายสามารถใช้วิธีนี้ในการรักษา
   5. ข้อ 2. และ 3. ถูก
5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการรักษาด้วย psychotherapy
   1. ผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางสามารถใช้วิธีนี้เป็นการรักษาอันดับแรก
   2. สามารถใช้เป็นวิธีเดี่ยวๆ ในการรักษาผู้ป่วย major depressive disorder ที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย
   3. ประสิทธิภาพของวิธีนี้เทียบเท่ากับการใช้ยา antidepressant
   4. เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการรักษาโรคซึมเศร้า
   5. การใช้เป็นวิธีเดี่ยวๆ ดีกว่าการใช้ร่วมกับวิธีอื่น
6. ปัญหาที่สำคัญของยา antidepressant ที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาคืออะไร
   1. ราคา
   2. อาการไม่พึงประสงค์
   3. ประสิทธิภาพ
   4. ความสะดวกในการใช้
   5. ระยะเวลาออกฤทธิ์ช้า

7. ยา antidepressant กลุ่มใดซึ่งต้องระมัดระวังเรื่องการรับประทานอาหารอย่างเคร่งครัด
    1. TCAs
    2. MAOIs
    3. SSRIs
    4. SARIs
    5. SNRIs
8. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับยากลุ่ม SSRIs
    1. ไม่ทำให้เกิด sexual dysfunction
    2. ผลข้างเคียงคือปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก
    3. มีผลข้างเคียงต่อหัวใจน้อยมาก
    4. มีความปลอดภัยในการใช้มากกว่า TCAs และ MAOIs
    5. ยาตัวแรกในกลุ่มคือ fluoxetine
9. ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้องเกี่ยวกับยา antidepressant
    1. ปัญหาสำคัญของยากลุ่ม SARIs คือ การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ
    2. สามารถเลือกใช้ยา venlafaxine เมื่อใช้ยาในกลุ่ม TCA ไม่ได้ผล
    3. ยากลุ่ม MAOIs มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antidepressant อื่น
    4. ยา nefazadone ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin และ dopamine โดยไม่มีผลต่อ norepinephrine
    5. การใช้ยา antidepressant เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการรักษา Major depressive disorder
10. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ถูกต้อง
    1. St. John's wort เกิดอันตรกิริยากับยาที่ metabolized ผ่าน cytochrome P450
    2. St. John's wort เกิดอันตรกิริยากับ Indinavir
    3. St. John's wort ใช้ในการรักษา mild to moderate depression
    4. St. John's wort เป็น enzyme inhibitor
    5. การใช้ St. John's wort ร่วมกับ SSRIs อาจทำให้เกิด serotonin syndrome

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนกันยายน 2547 (หน้า 53-64)
บทความปริทัศน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน: แนวทางการเตรียมและการประยุกต์ใช้

(Nanosuspensions: Preparation and Application)

ผศ.ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0409-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กันยายน พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 กันยายน พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงความหมายและคุณสมบัติของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน
2. สามารถอธิบายเปรียบเทียบแนวทางการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนด้วยวิธีต่างกัน
3. สามารถอธิบายประโยชน์ของการใช้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

บทคัดย่อ

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนประกอบด้วยอนุภาคของยาที่มีขนาดอยู่ในช่วงนาโนเมตร กระจายตัวอยู่ในตัวทำละลาย หรืออยู่ในรูปผงแห้งที่สามารถกระจายตัวได้เมื่อเติมตัวทำละลายที่เหมาะสมลงไป สามารถเตรียมได้ด้วยหลายวิธีการ เช่น การตกตะกอนในรูป hydrosols หรือการลดขนาดด้วยเครื่อง pearl milling หรือ pressure homogenizer ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนมีคุณสมบัติที่น่าสนใจเนื่องจากขนาดอนุภาคที่เล็กมาก ส่งผลทำให้มีค่าการละลายที่ดี เพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึม และยังสามารถใช้เพื่อนำส่งยาไปยังเป้าหมายที่ต้องการ ทำให้สามารถประยุกต์ใช้สำหรับยาเตรียมหลายรูปแบบ

คำสำคัญ
ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน นาโนเทคโนโลยี การลดขนาด การประยุกต์ใช้

บทนำ

ปัจจุบันความก้าวหน้าของนาโนเทคโนโลยีได้เข้าไปในทุกวงการไม่ว่าจะเป็นทางด้านอิเล็กทรอนิกส์ คอมพิวเตอร์ เทคโนโลยีชีวภาพ รวมไปถึงด้านยาและสุขภาพ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับวงการยานั้น นาโนเทคโนโลยีได้มีบทบาทที่สำคัญในหลายเรื่อง ตั้งแต่เรื่องการเพิ่มการละลายของยาไปจนถึงการออกแบบระบบนำส่งยาใหม่ที่ซับซ้อน ในบทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางหนึ่งในการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีเพื่อลดขนาดอนุภาคยา โดยยาจะถูกย่อยขนาดอนุภาคลงในระดับนาโนเมตรและแขวนตะกอนในตัวกลางที่ใช้ หรืออาจเรียกว่ายาแขวนตะกอนขนาดนาโน (nanosuspensions) ซึ่งสามารถประยุกต์ใช้สำหรับยาที่มีปัญหาการละลายรวมถึงการนำส่งยาสู่เป้าหมาย โดยมีความเป็นไปได้สูงมากขึ้นในแง่การผลิตในระดับอุตสาหกรรม เมื่อเทียบกับระบบการนำส่งยาอื่นที่มีการวิจัยมานานแต่ยังไม่พบผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดมากนัก เนื่องจากขีดจำกัดในการขยายขนาดการผลิต ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยเทคนิคการเตรียมในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโนที่มีการจดทะเบียนการค้า เช่น NanoCrystals®, DissoCubes® และ SolEmuls® เป็นต้น[1-3] สำหรับเรื่องระบบการนำส่งยาที่เกี่ยวข้องกับการประยุกต์ใช้นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticles) ซึ่งขนาดอนุภาคอยู่ในระดับนาโนเช่นเดียวกันแต่มีวิธีการเตรียมที่แตกต่างกันและได้อธิบายในบทความอื่นแล้วนั้นจะไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้

ในขั้นตอนพัฒนายามีการประมาณว่าตัวยาสำคัญที่ถูกเตรียมขึ้นมากกว่า 40 % มักมีปัญหาการละลายในน้ำ[4] ซึ่งถ้านำยากลุ่มนี้ไปทดลองทางคลินิกจะทำให้เกิดปัญหาตามมาในเรื่องการดูดซึมที่น้อย ไม่แน่นอน ถูกรบกวนด้วยปัจจัยต่างๆ เช่น อาหาร สรีรวิทยาของร่างกาย ทำให้มีความผันแปรในปริมาณการดูดซึมมาก แนวทางในการแก้ไขปัญหาที่ผ่านมาคือการเพิ่มค่าการละลาย (solubility) ด้วยวิธีหลายอย่าง เช่น การทำในรูปเกลือ การเติมสารลดแรงตึงผิว (surfactant) การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complex) การใช้ตัวทำละลายร่วม (co-solvent) เป็นต้น[5] ซึ่งประสบความสำเร็จบ้างแต่ก็อยู่ในวงที่จำกัด ยังไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้ทุกกรณี เนื่องมาจากปัญหาหลายประการ เช่น ความคงตัว ความเป็นพิษของสารช่วยที่ใช้ ความจำเพาะเจาะจงระหว่างยากับสารประกอบเชิงซ้อน ปัญหายาที่ไม่ละลายทั้งในน้ำและตัวทำละลายร่วม เป็นต้น จึงมีแนวความคิดที่จะพยายามหาแนวทางอื่นในการเพิ่มการละลายและการดูดซึมของยา การลดขนาดอนุภาคก็เป็นแนวทางหนึ่งที่ง่ายและสามารถนำมาใช้ได้กับยาเกือบทุกชนิด โดยเฉพาะการลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในระดับไมครอน (micronization) การลดขนาดอนุภาคลงจะเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวจำเพาะ (specific surface area) ทำให้เพิ่มอัตราการละลาย (dissolution rate) และเพิ่มความเร็วในการดูดซึมให้มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการลดขนาดในระดับนี้ยังไม่มีผลชัดเจนนักต่อการเพิ่มค่าการละลายของตัวยา จนกระทั่งในช่วงไม่นานนี้มีการพัฒนาแนวทางเพื่อลดขนาดอนุภาคในระดับเล็กลงมากขึ้นในระดับนาโนด้วยการเตรียมยาในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโน ส่งผลทำให้เพิ่มค่าการละลายของยาให้มากขึ้นอย่างชัดเจน นอกจากนี้เนื่องจากขนาดที่เล็กมากยังทำให้สามารถประยุกต์ใช้สำหรับระบบนำส่งยาบางอย่างได้ด้วย โดยมีปรากฏในบทความที่มีการทบทวนวรรณกรรมหลายเรื่อง[1-2, 6] ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างที่น่าสนใจมาอธิบายในรายละเอียดต่อไป

แนวทางการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

ในราวศตวรรษที่ 18 เริ่มมีการพัฒนาวิธีการเตรียมอนุภาคในระดับนาโนและได้มีการพัฒนาเทคนิคมาอย่างต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน โดยมีหลายวิธีการที่ได้ถูกจดสิทธิบัตรและนำมาใช้ในการเตรียมทางการค้า ตัวอย่างของวิธีการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนมีหลายวิธี เช่น

1. การตกตะกอนในรูป hydrosols[7-8] เป็นเทคนิคแรกที่นำมาใช้และมีการจดสิทธิบัตรในประเทศอเมริกาในปี 1991 ทำโดยนำยาละลายในตัวทำละลาย (solvent) หนึ่งจนละลายหมดแล้วนำสารละลายที่ได้ผสมกับตัวทำละลายอีกชนิดหนึ่งซึ่งยามีการละลายที่น้อย (non solvent) ทำให้ยาเกิดการตกตะกอนลงมา ตัวอย่างเช่น การเตรียมยาฉีดในกลุ่ม dihydropyridines หรือ cyclosporines โดยมีการใช้ตัวทำละลายได้แก่ ethanol และน้ำ โดยมีสารช่วยได้แก่ ethyl cellulose และ gelatin ในการควบคุมขนาดอนุภาคให้อยู่ในช่วงนาโนเมตร ในทางปฏิบัติจะเตรียมอนุภาคในระดับ

นาโนค่อนข้างได้ยาก เนื่องจากขนาดอนุภาคในระดับนาโนจะมีพลังงานพื้นผิวมาก ทำให้อนุภาคมีโอกาสเข้ามาเกาะกันสูง ดังนั้นการเตรียมอนุภาคให้อยู่ในระดับนาโนได้นั้น จึงต้องมีการควบคุมการเติบโตของอนุภาคให้ไม่มากเกินไปโดยการเติมสารช่วยบางชนิดที่เหมาะสม นอกจากนี้แล้วยังมีข้อจำกัดในเรื่องการเลือกตัวทำละลาย กล่าวคือ ยาที่ใช้ต้องมีคุณสมบัติในการละลายในตัวทำละลายชนิดหนึ่งและต้องไม่ละลายในตัวทำละลายชนิดที่สอง โดยตัวทำละลายชนิดที่หนึ่งและสองต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกันได้ด้วย

2. การลดขนาดด้วย pearl milling หรือ media milling process[1,9] มีการพัฒนาขึ้นและจดสิทธิบัตรในปี 1992 ปัจจุบันมีการจดทะเบียนการค้าในชื่อ NanoCrystals® การเตรียมเริ่มจากการนำยาผสมรวมกับสารช่วยที่ทำหน้าที่ป้องกันการเกาะกันของอนุภาค (stabilizer) ยกตัวอย่าง เช่น pluronics, polysorbates, povidone หรือกลุ่มอนุพันธ์ของเซลลูโลส โดยมีสัดส่วนยาต่อสารช่วยในช่วงประมาณ 20:1 ถึง 2:1 การมีปริมาณสารช่วยน้อยไปอาจไม่พอป้องกันการเกาะกันของอนุภาคยา แต่ถ้ามากเกินไปอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อความเป็นพิษที่เกิดจากสารช่วยนี้ นอกจากนี้อาจมีการเติมสารช่วยอื่นลงไปด้วยเช่น บัฟเฟอร์ เกลือ หรือน้ำตาล สารทั้งหมดจะเตรียมโดยกระจายตัวในน้ำให้มีความเข้มข้นของยาประมาณ 1 ถึง 400 mg./ml. การลดขนาดจะเริ่มจากการลดขนาดบางส่วนในระดับไมครอนหรือโตกว่าเล็กน้อยก่อน แล้วจึงผ่านเข้าไปในเครื่องที่เรียกว่า pearl milling โดยภายในเครื่องนั้นจะมีตัวกลาง (media, pearls) ที่มีความแข็งแรงสูงเพื่อให้มีความทนทานต่อการสึกหรอซึ่งปัจจุบันนิยมทำจาก highly cross-linked polystyrene resin ขณะที่เครื่องทำงานอนุภาคของยาจะถูกแรงเฉือน (shear force) รวมทั้งแรงกระแทก (impaction force) ที่เกิดจากตัวกลางซึ่งมีพลังงานมากพอที่จะทำให้อนุภาคยาแตกออกในระดับนาโนได้ อนุภาคจะถูกบดภายในจนได้ขนาดที่ต้องการโดยการควบคุมเวลาการบดภายในเครื่องให้เหมาะสม นอกจากนี้แล้วการบดยังสามารถทำได้อย่างต่อเนื่องโดยการหมุนเวียนอนุภาคที่บดแล้วป้อนกลับเข้าไปในเครื่องใหม่จนได้ขนาดที่ต้องการ

3. การลดขนาดด้วย high pressure homogenizer [2,9-10] เป็นเทคนิคที่พัฒนาขึ้นในปี 1994 ได้รับการจดสิทธิบัตรและปัจจุบันจดทะเบียนการค้าในชื่อ DissoCubes® มีความแตกต่างกับ pearl milling ในเรื่องหลักการของเครื่องมือโดยจะไม่มีการใส่ตัวกลางภายในเครื่องเพื่อช่วยในการลดขนาด แต่จะใช้การให้ความดันที่สูงมากอัดอนุภาคผ่านช่องแคบ (gap) จนทำให้อนุภาคแตกออกในระดับนาโน ตัวอย่างเครื่องที่ใช้ เช่น piston-gap homogenizer ซึ่งมีหลายขนาดขึ้นอยู่กับกำลังการผลิต การทำงานจะเริ่มจากการเตรียมสารแขวนตะกอนขนาดไมครอนโดยนำอนุภาคผสมกับสารช่วยและผ่าน homogenizer ธรรมดา เพื่อลดขนาด หลังจากนั้นจึงผ่าน pressure homogenizer จนกระทั่งได้ขนาดอนุภาคที่ต้องการ โดยขนาดอนุภาคจะเล็กลงถ้าเพิ่มความดันที่ใช้ รวมถึงจำนวนรอบที่นำอนุภาคผ่านกลับเข้าไปในเครื่อง ทางผู้พัฒนายังได้อ้างถึงข้อดีหลายประการที่เหนือกว่า pearl milling เช่น ความรวดเร็วในการทำงานโดยใช้เวลาในระดับชั่วโมงก็สามารถลดขนาดที่ต้องการได้ ซึ่งมีประโยชน์ในแง่การลดการปนเปื้อนของเชื้อในระหว่างการผลิต นอกจากนี้ยังลดโอกาสการปนเปื้อนที่เกิดจากตัวกลางภายในเครื่องกร่อนออกมา ซึ่งตัวกลางที่ใช้ใน pearl milling มักทำจากพอลิเมอร์ที่ไม่ถูกย่อยสลายซึ่งมีโอกาสถูกจับโดย M cell ในบริเวณ Peyer's patch ที่ผนังลำไส้และรบกวนระบบภูมิคุ้มกันได้ สำหรับวิธีการใช้ pressure homogenizer ก็พบการปนเปื้อนเช่นเดียวกันโดยมักเกิดจากโลหะที่หลุดออกมาแต่ก็มีปริมาณน้อยกว่า 1 ส่วนในล้านส่วน[11]

4. การบดในสภาวะผงแห้งร่วมกับสารช่วย เทคนิคนี้จะแตกต่างจาก 3 วิธีที่กล่าวมาคือ การลดขนาดนั้นจะเกิดขึ้นในสภาวะที่เป็นของแข็ง และเมื่อนำสารที่ได้หลังจากการบดไปกระจายตัวในน้ำจะได้สารแขวนตะกอนขนาดนาโน การเตรียมในลักษณะนี้มีข้อดีคือใช้เครื่องมือที่ไม่ซับซ้อน สามารถใช้เครื่องบดธรรมดาประเภท ball mill หรือ rod mill ได้ สารที่เตรียมขึ้นอยู่ในภาวะของแข็งจึงสะดวกในการเก็บและคงตัวมากกว่า แต่อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ต้องมีการควบคุมปัจจัยให้เหมาะสม เช่น ชนิดของยาที่ใช้ ชนิดของสารช่วย สัดส่วนของสารช่วยที่ใช้ ความชื้น เป็นต้น จึงสามารถลดขนาดในระดับนาโนได้ ตัวอย่างเช่น การบดร่วมระหว่างยา polyvinylpyrrolidone และ sodium dodecyl sulfate ในสัดส่วน 1:3:1 สามารถลดขนาดอนุภาคยาในระดับนาโนได้หลายชนิด[12] นอกจากนี้ยังมีการใช้ cyclodextrins เพื่อช่วย

ในการลดขนาดซึ่งพบว่าต้องใช้ cyclodextrins ในรูปมีน้ำผลึก (hydrate form) หรือการควบคุมความชื้นให้เหมาะสม จึงสามารถลดขนาดยาในระดับนาโนได้[13-14]

นอกจากขบวนการดังกล่าวยังมีขบวนการอื่นที่สามารถลดขนาดได้ เช่น การพ่นสารละลายของยาผ่านอุปกรณ์ที่เรียกว่า aerosol flow reactor ซึ่งประกอบด้วยท่อที่ออกแบบมาเป็นพิเศษ สามารถควบคุมความร้อนได้ เมื่อพ่นสารละลายเข้าไปในท่อ ตัวทำละลายจะระเหยออกไปจนได้อนุภาคในระดับนาโนซึ่งสามารถออกแบบให้มีขนาดน้อยกว่า 100 นาโนเมตรโดยการปรับอุณหภูมิให้เหมาะสม[15]

คุณสมบัติและแนวทางการตรวจสอบคุณสมบัติของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

1. ขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค (size and size distribution) อนุภาคของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนนั้นจะมีขนาดต่ำกว่าไมครอนหรืออยู่ในช่วงนาโนเมตร โดยทั่วไปจะอยู่ในช่วงประมาณ 300-800 นาโนเมตร[10] ขนาดที่เหมาะสมนั้นจะพิจารณาจากวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้ ไม่สามารถบอกได้ว่าขนาดยิ่งเล็กยิ่งดี ขนาดที่เล็กมีประโยชน์ในแง่การเพิ่มค่าการละลาย และการดูดซึม แต่อย่างไรก็ตามขนาดที่เล็กมากเกินไปอาจไม่เหมาะสมในแง่ของนำส่งยาบางชนิดได้ เช่น กรณีที่ต้องการให้ยาถูกจับด้วย macrophage ในเรื่องการกระจายขนาดนั้นควรมีการกระจายขนาดที่แคบ ซึ่งตรวจสอบจากค่า polydispersibility index ที่มีขนาดน้อย เพื่อลดโอกาสที่อนุภาคจะโตมากขึ้นจาก ostwald ripening การตรวจสอบขนาดและการกระจายขนาดนิยมใช้เครื่อง photon correlation spectroscopy (PCS) ซึ่งจะวัดขนาดได้ในช่วงประมาณ 3 นาโนเมตร ถึงประมาณ 3 ไมครอน ร่วมกับ laser diffractometry (LD) ซึ่งวัดในช่วงขนาดอนุภาคที่กว้างมากกว่า เพื่อให้ครอบคลุมช่วงการวัดทั้งหมด นอกจากนี้ในกรณีใช้กับยาฉีดต้องมีการตรวจสอบจำนวนอนุภาคที่แท้จริงด้วยเครื่องที่สามารถนับจำนวนอนุภาคได้ ยกตัวอย่างเช่น เครื่องที่ใช้หลักการ electrical sensing zone ของบริษัท Coulter เนื่องจากเครื่อง PCS และ LD จะรายงานเป็นค่าสัมพัทธ์ไม่ใช่ค่าสัมบูรณ์ซึ่งเป็นค่าแสดงถึงจำนวนที่แท้จริงที่กำหนดไว้ว่าต้องตรวจสอบในเรื่องยาฉีด เช่น ต้องไม่มีอนุภาคที่โตกว่า 5 ไมครอน เพื่อป้องกันการอุดตันหลอดเลือดฝอย[2]

2. ค่าการละลายและอัตราการละลาย (solubility and dissolution rate) สิ่งที่น่าสนใจมากสำหรับยาแขวนตะกอนขนาดนาโน คือการเพิ่มค่าการละลายหรือความสามารถในการละลายของสารจนอิ่มตัว ซึ่งอธิบายด้วยสมการของ Kelvin[16]

$$\ln \frac{P_r}{P_\infty} = \frac{2\gamma M_r}{rRT\rho}$$

โดย P_r คือค่า dissolution pressure ของอนุภาครัศมี r ค่านี้จะมีความสัมพันธ์กับสมดุลระหว่างการละลายและการตกผลึกของยา ซึ่งมีผลต่อค่าการละลายของยาที่จุดอิ่มตัว เมื่อขนาดอนุภาคลดลงมากโดยเฉพาะในช่วงนาโนเมตรจะมีผลทำให้ค่า dissolution pressure เพิ่มมากขึ้นหรือทำให้สมดุลเคลื่อนไปในทิศที่ทำให้การละลายมากขึ้น สำหรับตัวแปรอื่นได้แก่ γ, M_r, R, T, ρ มีความหมายคือ แรงตึงผิว น้ำหนักโมเลกุล ค่าคงที่ของก๊าซ อุณหภูมิ และความหนาแน่น ตามลำดับ

นอกจากนี้แล้วการลดขนาดลงในระดับนาโนยังมีผลเพิ่มอัตราการละลายโดยสามารถอธิบายได้ด้วยสมการของ Noyes-Whitney equation[10]

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA}{h_d}(C_s - C_t)$$

เมื่อขนาดอนุภาคเล็กลงในระดับนาโนจะมีผลทำให้อัตราการละลาย (*dm/dt*) มีค่ามากขึ้นเนื่องมาจากการเพิ่มขึ้นของค่าการละลาย (C_s) การเพิ่มของพื้นที่ผิว (A) และการลดลงของ diffusional resistance (h_d)

จากค่าการละลายและอัตราการละลายที่มากขึ้นจึงมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มการดูดซึมของยา สำหรับวิธีการหาค่าการละลายและอัตราการละลายนั้นสามารถทำได้ด้วยวิธีการตามเภสัชตำรับ

3. คุณสมบัติพื้นผิว (surface properties) มีเรื่องที่ต้องพิจารณาเนื่องจากมีความสำคัญต่อการเตรียมความคงตัว รวมถึงการประยุกต์ใช้ในการนำส่งยา เช่น

3.1 ประจุที่พื้นผิว (zeta potential) พลังงานพื้นผิวที่มากส่งผลให้อนุภาคขนาดนาโนมีแนวโน้มเกาะกันง่าย เสียความคงตัวทางกายภาพ แนวทางหนึ่งในการป้องกันเหตุการณ์ดังกล่าวคือ ควบคุมให้มีประจุที่พื้นผิวมากพอที่จะทำหน้าที่ในการผลักอนุภาคออกจากกัน โดยทั่วไปควรมีประจุที่พื้นผิวอย่างน้อย ± 30 มิลลิโวลท์ ยกเว้นในบางกรณีที่มีการเพิ่มความคงตัวด้วย steric stabilization ร่วมด้วย ประจุที่พื้นผิวประมาณ ± 20 มิลลิโวลท์ จะเพียงพอ ประจุที่พื้นผิวสามารถปรับด้วยการเลือกชนิด และปริมาณของสารช่วยให้เหมาะสม โดยดูจากค่าที่วัดด้วยเครื่องหาประจุที่พื้นผิว[2]

3.2 ความชอบหรือไม่ชอบน้ำ (hydrophilicity/hydrophobicity) มีผลสำคัญต่อการประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยา เนื่องจากจะมีผลต่อการดูดซึมเมื่อให้ทางปาก การจับโดยขบวนการ phagocytosis รวมทั้งการกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ เมื่อให้ในรูปยาฉีด คุณสมบัตินี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาและการปรับปรุงคุณสมบัติที่ผิวด้วยการเติมสารช่วย การวัดความชอบหรือไม่ชอบน้ำสามารถทำได้ด้วยการวัดโดย hydrophobic interaction chromatography (HIC)[17]

4. คุณสมบัติความเป็นผลึก (crystal properties) ในการเตรียมสารแขวนตะกอนขนาดนาโนนั้นมักมีการให้แรงต่ออนุภาคของยา ซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพหุสัณฐาน (polymorphic transition) รวมถึงการเพิ่มสัดส่วนของรูปอสัณฐาน (amorphous form) ทำให้คุณสมบัติของยาทั้งทางด้านเคมีและกายภาพเปลี่ยนแปลงได้ เช่น การละลาย ความคงตัว โดยเฉพาะกรณีใช้เครื่อง pressure homogenizer ที่มีพลังงานมากกว่า pearl milling มักพบการเพิ่มสัดส่วนของรูปอสัณฐานมากขึ้นซึ่งมีข้อดีในแง่การเพิ่มค่าการละลายให้มากขึ้นกว่ารูปผลึก (crystalline form) แต่อย่างไรก็ตามต้องระวังในเรื่องความคงตัวที่อาจเปลี่ยนแปลงไปด้วย ในการตรวจสอบคุณสมบัติของผลึกสามารถใช้เครื่อง powder X-ray diffractometry หรือ เครื่อง diffrential scanning calorimetry ในการตรวจสอบได้[2]

5. คุณสมบัติทางด้านชีววิทยา (biological properties) คุณสมบัตินี้จะเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติหลายเรื่องที่เกิดขึ้นหลังจากบริหารยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเข้าไปในร่างกาย ยกตัวอย่าง เช่น การยึดเกาะกับผนังลำไส้ การจับกับโปรตีนภายในเลือด การถูกจับโดย mononuclear phagocyte system (MPS) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีที่กล่าวมาในหัวข้อข้างต้น เช่น ขนาดอนุภาคที่เล็กรวมถึงการพัฒนาโดยการใส่พอลิเมอร์ บางชนิด เช่น chitosan หรือ carbopol เข้าไปที่ผิวอนุภาคทำให้เพิ่มความสามารถในการจับกับผนังลำไส้ เพิ่มความสามารถในการดูดซึมของยา การปรับความชอบหรือไม่ชอบน้ำมีผลต่อการจับกับโปรตีนและมีผลโดยตรงต่อการกระจายตัวไปยังอวัยวะต่างๆ[18] รวมถึงการจับด้วยระบบ MPS เนื่องจากอนุภาคของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนจะเหมือนสิ่งแปลกปลอมซึ่งจะถูกจับกินโดย macrophage การลดขนาดรวมถึงการปรับคุณสมบัติที่พื้นผิวจะมีผลเร่งการจับหรือลดการถูกจับโดยระบบ MPS ได้ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ต้องการเป้าหมายยาเพื่อทำลายปาราสิตที่อยู่ในระบบ MPS เช่น วัณโรค leishmaniasis, toxoplasmosis การออกแบบเพื่อให้ยาถูกจับโดย macrophage ง่ายขึ้นจะมีประโยชน์ แต่ในกรณีที่หวังผลให้ยาอยู่ในเลือดให้นานขึ้นเพื่อการออกฤทธิ์ที่นานขึ้น การออกแบบให้หลีกเลี่ยงการถูกจับ (stealth effect) จะมีประโยชน์มากกว่า

6. ความคงตัว เนื่องจากอนุภาคขนาดนาโนจะมีพื้นที่ผิวที่สูงมาก ดังนั้นความคงตัวทางกายภาพในแง่ของการเกาะกันหรือรวมตัวเป็นก้อนของอนุภาคขนาดเล็กจึงเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาเสมอในการออกแบบอนุภาค ในทางปฏิบัตินั้น ในช่วงการตั้งตำรับ ต้องมีการศึกษาคุณสมบัติที่เกี่ยวข้องโดยเฉพาะในเรื่องคุณสมบัติพื้นผิวที่กล่าวมาแล้ว ต้องมีการศึกษาผลของสารช่วย เพื่อเพิ่มความคงตัวทั้งในแง่ประจุหรือ steric stabilization และทำการศึกษาผลของการเก็บ

ต่อขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค ซึ่งเมื่อผ่านการตั้งตำรับที่เหมาะสม ยาแขวนตะกอนที่ได้มักมีความคงตัวที่ดีซึ่ง
สนับสนุนด้วยรายงานหลายฉบับ เช่น การเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนของ amphotericin B พบว่าขนาดอนุภาค
เมื่อเตรียมขึ้นและวัดขนาดทันที กับหลังจากการเก็บเป็นเวลา 21 วัน ไม่พบความแตกต่างชัดเจน[19] หรือการเตรียมยา
แขวนตะกอนขนาดนาโนของ tarazepide ก็พบผลในทำนองเดียวกัน คือขนาดอนุภาคไม่โตขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากการ
เก็บเป็นเวลา 90 วัน โดยเฉพาะตำรับที่มีสารลดแรงตึงผิวในปริมาณสูง[20] ความคงตัวทางกายภาพที่ดีที่นั้นนอกจากเกิด
จากการปรับคุณสมบัติพื้นผิวดังกล่าวแล้ว อีกส่วนหนึ่งอาจเกิดเนื่องจาก การกระจายขนาดอนุภาคที่แคบหรืออนุภาค
ค่อนข้างมีขนาดที่สม่ำเสมอทำให้ไม่เกิด ostwald ripening หรือปรากฏการณ์ที่อนุภาคมีขนาดโตขึ้นเนื่องมาจากการ
ละลายของอนุภาคที่เล็กแล้วไปสะสมที่อนุภาคขนาดใหญ่[2]

การประยุกต์ใช้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนสามารถนำไปใช้ได้ในหลายรูปแบบ เช่น

1. การประยุกต์ใช้สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน ขนาดของอนุภาคที่เล็กในระดับนาโนส่งผลให้ยามีค่าการ
ละลายที่มากขึ้นและอัตราการละลายที่รวดเร็วขึ้น ประกอบกับความสามารถในการยึดเกาะกับผนังทางเดินอาหารที่ดี
ทำให้เกิดการดูดซึมยาที่รวดเร็วและสมบูรณ์มากขึ้น ลดความแปรผันที่เกิดจากอาหาร (fed/fasted variability) ลดความ
แตกต่างของการดูดซึมยาเนื่องจากความแตกต่างของแต่ละบุคคล ลดปริมาณยาที่ให้ ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยา รวม
ถึงการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น[2] ตัวอย่าง เช่น amphotericin B โดยปกติไม่สามารถให้ในรูปแบบรับประทานได้เนื่องจากปัญหา
การละลายต่ำทำให้ยาไม่ถูกดูดซึม แต่เมื่อให้ในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโน จะส่งผลให้การรักษา leishmaniasis ดีขึ้น
อย่างชัดเจน เมื่อเทียบกับเตรียมในรูป liposome หรือผงยาในขนาดไมครอน ซึ่งไม่ให้ผลการรักษาแตกต่างชัดเจนเมื่อ
เทียบกับกลุ่มควบคุม[19] การทดสอบ naproxen โดยเทียบระหว่างอนุภาคขนาด 270 นาโนเมตร กับอนุภาคขนาด
20-30 ไมครอน พบว่ายาที่มีขนาดอนุภาคระดับนาโน สามารถลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารได้ดีกว่า โดยอธิบาย
ว่าเกิดจากการลดความเข้มข้นที่สูงเฉพาะที่และเวลาในการสัมผัสระหว่างยากับผนังกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่า
ทำให้เพิ่มอัตราการดูดซึมมากขึ้นถึง 4 เท่า[21] นอกจากนี้แล้วอนุภาคในขนาดนาโนยังลดความผันแปรของระดับ naproxen
ในเลือดที่เกิดจากอาหารด้วย[1] การทดสอบกับยาชนิดอื่นก็ได้ผลในทำนองเดียวกัน ตัวอย่างเช่น พบว่าเมื่อให้ danazol
ในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโน (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 169 นาโนเมตร) จะให้ค่าการดูดซึมได้ดีมากกว่าเมื่อเทียบกับ
ยาแขวนตะกอนปกติ (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 10 ไมครอน) โดยค่าการดูดซึมไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับการเตรียมในรูปสาร
ประกอบเชิงซ้อนกับ cyclodextrin[22] นอกจากเรื่องของการเพิ่มการดูดซึมแล้วยังสามารถประยุกต์ใช้สำหรับเพิ่มความ
เจาะจงต่อเป้าหมายที่เป็นปาราสิตในผนังของทางเดินอาหาร เช่น การใช้ bupravaquone ในรูปยาแขวนตะกอนขนาด
นาโนเพื่อทำลายเชื้อ *Cryptosporidium parvum* ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการท้องเสียในผู้ป่วยโรคเอดส์ซึ่งได้ผลเป็นที่
น่าพอใจ[23]

2. การประยุกต์ใช้สำหรับยาฉีด ขึ้นกับวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้โดยมี 2 เรื่องที่สำคัญคือ การหวังผลในแง่
เพิ่มการละลายและการนำส่งยาสู่เป้าหมาย ในกรณีแรกนั้นสามารถใช้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนได้ เนื่องจากขนาด
อนุภาคที่เล็กทำให้เพิ่มค่าการละลายของยาได้และไม่ทำให้เกิดการอุดตันหลอดเลือดฝอย ยาที่มีค่าการละลายในระดับ
มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และสามารถแตกตัวได้เมื่อฉีดเข้าในกระแสเลือด จะละลายได้และมีการกระจายตัวในร่างกายไม่
แตกต่างจากเตรียมในรูปสารละลายมาก แต่มีข้อดีกว่าการเตรียมยาในรูปสารละลายซึ่งต้องการใช้ตัวทำละลายร่วมหรือ
สารช่วยในปริมาณที่สูง ทำให้เกิดพิษได้ง่ายกว่า ยกตัวอย่างเช่น ยาต้านมะเร็ง paclitaxel ในท้องตลาดทั่วไปจะเตรียม
ในรูปสารละลายโดยใช้ Cremophor EL และ ethanol เพื่อช่วยละลาย พบว่าปริมาณยาสูงสุดที่สามารถทนได้ (maximum
tolerated dose) คือ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่ถ้าเตรียมในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโน สามารถเพิ่มปริมาณสูง
สุดได้ถึง 90 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามมีข้อที่ต้องควรพิจารณา

เพิ่มเติมด้วยคือ ในกรณีที่ยามีค่าการละลายน้อยมากเกินไป เมื่อให้เข้าไปในร่างกาย ยายังไม่ละลายทันทีซึ่งมีโอกาสที่จะถูกจับโดยระบบ MPS ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งต้องอาศัยการทดลองเพิ่มเติมโดยดูปัจจัยประกอบด้วย เช่น คุณสมบัติของยา ปริมาณยาที่ให้ เวลาที่ใช้ในการฉีดยา[1] นอกจากการใช้ในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโนโดยตรงแล้ว บางครั้งเพื่อความสะดวกในการขึ้นทะเบียนได้มีการเตรียมรวมกับอิมัลชันที่ใช้ในยาฉีด (parenteral emulsion) แล้วผ่าน pressure homogenizer โดยเรียกเทคนิคนี้ว่า SolEmuls® อนุภาคของยาในกรณีนี้จะฝังตัวบริเวณชั้น lecithin ที่บริเวณผิวประจันของอิมัลชัน ทำให้มีการกระจายตัวที่ดี ยังช่วยลดขนาดของหยดน้ำมันส่งผลให้เพิ่มความคงตัวของอิมัลชันมากขึ้น และยังทำให้สามารถให้ยาในระดับความเข้มข้นมากขึ้น เทคนิคนี้ใช้ได้ดีและมีรายงานใช้กับยาหลายตัว เช่น carbamazepine, itraconazole และ amphotericin B[3, 24]

การประยุกต์ใช้อีกเรื่องคือการใช้เป็นระบบนำส่งยา โดยงานวิจัยที่น่าสนใจคือการนำส่งยาไปที่ระบบ MPS จากคุณสมบัติความเป็นอนุภาคของยาที่เปรียบเสมือนสิ่งแปลกปลอม ทำให้ถูกจับกินโดย macrophage ของระบบ MPS ได้เองตามธรรมชาติ สามารถนำไปใช้รักษา macrophage ที่ติดเชื้อหลายชนิด เช่น *Mycobacterium tuberculosis, Listeria monogyma, Leishmania* sp.[2] ตัวอย่างเช่น การใช้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน ในการนำส่งยา aphidicolin ไปที่ macrophage ที่ติดเชื้อในกลุ่ม *Leishmaia* sp. การทดลองในหลอดทดลองพบว่าการเตรียมอนุภาคในขนาดนาโนมีผลทำให้ลดค่า EC_{50} ลงอย่างมากแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อที่มากขึ้น[25] นอกจากเป้าหมายไปที่ระบบ MPS แล้ว ยังมีการทดลองเพื่อเป้าหมายยาไปที่อวัยวะอื่น เช่น สมอง เพื่อประโยชน์ในแง่การรักษาโรคบางชนิด เช่น เชื้อมาลาเรียขึ้นสมอง หรือการที่สมองติดเชื้อจากปาราสิตตัวอื่นด้วย[2]

3. การประยุกต์ใช้สำหรับยาในรูปแบบอื่น นอกจากรูปแบบรับประทานและยาฉีดที่มีการศึกษากันมากแล้ว ยังมีการประยุกต์ใช้ในรูปแบบอื่นด้วย เช่น การประยุกต์ใช้สำหรับยาสูด (inhaler) ยกตัวอย่าง เช่น การเตรียม budenoside ด้วยวิธีการ media milling process แล้วนำยาแขวนตะกอนขนาดนาโนที่ได้ไปทำให้แห้งด้วยวิธีการ spray dried เพื่อนำไปใช้รักษาโรคหอบหืด[26] การประยุกต์ใช้สำหรับยาตาในการเตรียมยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หลายชนิด เช่น flurbiprofen ทำโดยการใช้สารช่วยในกลุ่ม polyacrylate ซึ่งจากการทดลองพบว่าสามารถการลดการอักเสบได้โดยไม่พบความเป็นพิษ[27] ซึ่งได้ผลสอดคล้องกับการใช้ยา ibuprofen[28] ในการทดสอบ

สรุป

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเป็นตัวอย่างหนึ่งของการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีทางยา โดยมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำมาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารยา ทั้งในรูปแบบยารับประทาน ยาฉีด รวมถึงรูปแบบยาอื่น และยังมีศักยภาพที่ดีในการที่จะขยายระดับการผลิตในอุตสาหกรรมโดยอาศัยเทคโนโลยีที่ไม่ซับซ้อนมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Merisko-Liversidge, E, Liversidge GG, et al. Nanosizing: a formulation approach for poorly water-soluble compounds. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2003; 18: 113-20.
2. Müller RH, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. Advance Drug Delivery Review 2001; 47: 3-19.
3. Müller RH, Schmidt S, Buttle I, et al. SolEmuls®—novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs, International Journal of Pharmaceutics 2004; 269(2): 293-302.
4. Lipinski CA. Avoiding investment in doomed drugs, is poor solubility an industry wide problem? Current Drug Discovery 2001; April: 17-9.
5. Liu R. Water insoluble drug formulation. Colorado: Interpharm Press, 2000.

6. Rao GC, Kumar MS, Mathivanan N, et al. Nanosuspensions as the most promising approach in nanoparticulate drug delivery systems. Pharmazie 2004; 59 (1): 5-9.
7. List M, Sucker H. Hydrosols of pharmacologically active agents and their pharmaceutical compositions comprising them. US patent 5,389,382.
8. Gabmann P, List M, Schweitzer A, et al. Hydrosols-Alternatives for the parenteral application of poorly water soluble drugs. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1994; 40: 64-72.
9. Liversidge GG, Cundy KC, Bishop JF, et al. Surface modified drug nanoparticles. U.S. Patent 1992; 5145684
10. Böhm BHL, Müller RH. Lab-scale production unit design for nanosuspensions of sparingly soluble cytotoxic drugs. Pharmaceutical Sciences and Technology Today 1999; 8: 336-9.
11. Krause KP, Kayser O, Mader K, et al. Heavy metal contamination of nanosuspensions produced by high-pressure homogenisation. International Journal of Pharmaceutics 2000; 196: 169-72.
12. Itoh K, Pongpeerapat A, Tozuka Y, et al. Nanoparticle formation of poorly water soluble drugs from ternary ground mixture with PVP and SDS. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2003; 51: 171-4.
13. Wongmekiat A, Tozuka Y, Oguchi T, et al. Formation of fine drug particles by co-grinding with cyclodextrin I. The use of β-cyclodextrin anhydrate and hydrate. Pharmaceutical Research 2002; 19: 1869-74.
14. Wongmekiat A, Tozuka Y, Oguchi T, et al. Formation of fine drug particles by co-grinding with cyclodextrin part II. The influences of moisture condition during cogrinding process on fine particle formation. International Journal of Pharmaceutics 2003; 265: 85-93.
15. Eerikäinen H, Watanabe W, Kauppinen EI, et al. Aerosol flow reactor method for synthesis of drug nanoparticles. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2003; 55: 357-60.
16. Grant DJW, Britain HG. Solubility of pharmaceutical solid, In: Grant HG (ed) Physical characterization of pharmaceutical solids. New York: Marcel Dekker, 1995, 322-86.
17. Blunk T, Mak E, Müller RH. Characterization of colloidal drug carriers: determination of surface hydrophobicity by hydrophobic interactions chromatography. Pharmaceutical Industry 1993; 55: 612-5.
18. Luck M, Schroder W, Harnisch S, et al. Identification of plasma proteins facilitated by enrichment on particulate surfaces: analysis by two-dimensional electrophoresis and N-terminal microsequencing. Electrophoresis 1997; 18(15): 2961-7.
19. Kayser O, Olbrich C, Yardley V, et al. Formulation of amphotericin B as nanosuspension for oral administration, International Journal of Pharmaceutics 2003; 254(1): 73-5.
20. Jacobs C, Kayser O, Müller RH. Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide. International Journal of Pharmaceutics 2000; 196: 161-4.
21. Liversidge GG, Conzentino P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats, International Journal of Pharmaceutics 1995; 125(2): 309-13.

22. Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs, International Journal of Pharmaceutics 1995; 125(1): 91-7.

23. Jacobs C, Kayser O, Müller RH. Production and characterisation of mucoadhesive nanosuspensions for the formulation of bupravaquone, International Journal of Pharmaceutics 2001; 214(1-2): 3-7.

24. Akkar A, Müller RH. Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls® technology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2003; 56 (1): 29-36.

25. Kayser O. Nanosuspensions for the formulation of aphidicolin to improve drug targeting effects against Leishmania infected macrophages, International Journal of Pharmaceutics 2000;196(2): 253-6.

26. Chan HK, Chew NYK. Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma. Advanced Drug Delivery Reviews 2003; 55: 793-805.

27. Pignatello R, Bucolo C, Spedalieri G et al. Flurbiprofen-loaded acrylate polymer nanosuspensions for ophthalmic application. Biomaterials 2002; 23 (15): 3247-55.

28. Pignatello R, Bucolo C, Feeara P et al. Eudragit RS100 nanosusensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2002; 16: 53-61.

คำถาม

1. ข้อใดมีความหมายไม่เกี่ยวข้องกับอนุภาคขนาดนาโน
    1. nanosuspensions
    2. nanoparticles
    3. emulsions
    4. hydrosols
    5. ทุกข้อเกี่ยวข้อง
2. ข้อดีของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน
    1. เพิ่มอัตราการละลาย
    2. เพิ่มค่าการละลาย
    3. สามารถประยุกต์ใช้สำหรับระบบนำส่งยา
    4. ใช้ได้กับยาเตรียมในหลายรูปแบบ
    5. ถูกทุกข้อ
3. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ pearl milling
    1. อาศัยแรงกระแทกจากตัวกลาง (media) ทำให้อนุภาคแตกออก
    2. สามารถบดได้ทั้งในรูปผงแห้งหรือสารแขวนตะกอน
    3. มีการปนเปื้อนได้จาก media ในระหว่างการผลิต
    4. สามารถลดขนาดอนุภาคได้ต่ำกว่าไมครอน
    5. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนได้แก่ NanoCrystals®
4. ข้อดีของ pressure homogenizer เมื่อเทียบกับ pearl milling
    1. ไม่มีการปนเปื้อน
    2. ใช้เวลาในการเตรียมน้อยกว่า
    3. ใช้แรงเฉือนที่เกิดจากใบมีดภายในทำให้อนุภาคแตกออกได้ง่าย
    4. บรรจุตัวกลางได้มากกว่าทำให้อนุภาคแตกออกได้ง่ายกว่า
    5. ทุกข้อเป็นข้อดี
5. ข้อดีของวิธีการเตรียมอนุภาคขนาดนาโนด้วยวิธีการบดในสภาวะผงแห้ง
    1. สามารถใช้ได้กับยาทุกชนิด
    2. สารที่เตรียมอยู่ในภาวะผงแห้งจึงมีความคงตัวในการเก็บมากกว่า
    3. สภาวะแวดล้อมของการบดไม่มีผลต่อการเตรียม
    4. ใช้เครื่องย่อยขนาดที่หาได้ง่าย เช่น pressure homogenizer
    5. ทุกข้อเป็นข้อดี
6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน
    1. ขนาดอนุภาคเล็กมากกว่าแสดงถึงคุณสมบัติที่ดีกว่า
    2. ควรมีการกระจายขนาดที่กว้างเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดี
    3. ควรมีประจุที่พื้นผิวเพื่อป้องกันการเกาะกันของอนุภาค
    4. มีความคงตัวสูงมาก
    5. อยู่ในรูปอสัณฐาน

7. ข้อใดจับคู่ไม่ถูกต้อง
    1. ขนาดอนุภาค กับ photon correlation spectroscopy
    2. ประจุที่พื้นผิว กับ gamma potential measurement
    3. คุณสมบัติของผลึก กับ powder X-ray diffractometry
    4. ความชอบหรือไม่ชอบน้ำ กับ hydrophobic interaction chromatography
    5. ทุกข้อจับคู่ถูกต้อง
8. ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนมีการดูดซึมที่ดีด้วยเหตุผลใด
    1. มีค่าการละลายที่มากขึ้น
    2. มีอัตราการละลายที่เร็วขึ้น
    3. มีการยึดเกาะกับผนังทางเดินอาหารได้ดี
    4. ถูกเฉพาะข้อ 2. และ 3.
    5. ถูกทุกข้อ
9. ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนสำหรับรับประทานสามารถประยุกต์ใช้ในกรณีใดบ้าง
    1. เพิ่มการดูดซึมยา
    2. ลดผลข้างเคียงของยา
    3. เป้าหมายยาไปยังปาราสิตที่อยู่ในทางเดินอาหาร
    4. ลดความผันแปรของการดูดซึมเนื่องจากอาหาร
    5. ถูกทุกข้อ
10. ข้อใดผิดเกี่ยวกับยาแขวนตะกอนขนาดนาโน
    1. ถูกจับด้วยระบบ MPS ในทุกกรณี
    2. ใช้ในการเป้าหมายยาไปที่ปาราสิตที่อยู่ใน macrophage ที่ติดเชื้อได้
    3. เพิ่ม maximum tolerated dose ของยาได้
    4. สามารถเตรียมในรูป SolEmuls® เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาได้
    5. สามารถเป้าหมายยาไปที่สมองได้

วารสาร วิทยาศาสตร์บัณฑิต
ปีที่ 3 ฉบับต่อเนื่องตุลาคม 2547 (หน้า 65-74)
บทความปริทัศน์วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolides

Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Macrolides

ภญ.อ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม
ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0410-01
จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม macrolides และทราบถึงยาใหม่ในกลุ่มนี้
2. เพื่อเข้าใจถึงหลักการออกแบบยาในกลุ่ม macrolides
3. เพื่อสามารถยกตัวอย่างชนิดของยาและประโยชน์ในการบำบัด

บทคัดย่อ

ยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม macrolides นิยมใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โครงสร้างหลักทางเคมี แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในวงแหวน macrolides ได้แก่ 14 15 และ 16 อะตอม การสร้างอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์เป็นการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีเพื่อให้ได้ยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างขึ้นรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่ออิริโทรมัยซิน มีเภสัชจลนพลศาสตร์ดีขึ้น ผลข้างเคียงของยาลดลง และระยะครึ่งชีวิตยาวขึ้น

คำสำคัญ
macrolides ยาต้านแบคทีเรีย โครงสร้างทางเคมี การออกฤทธิ์ การออกแบบยา

เนื้อหา

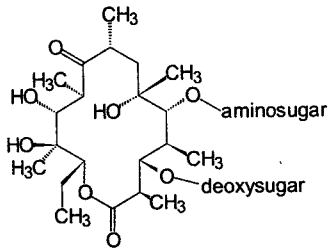
macrolides เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียมานานกว่า 50 ปี สำหรับโรคติดเชื้อกลุ่ม pneumococci streptococci และ mycoplasma โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง และเป็น drug of choice สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ *Legionella* และ *Chlamydia*

ยาตัวแรกที่ออกจำหน่ายคืออิริโทรมัยซิน (erythromycin) ผลิตจากเชื้อ *Streptomyces erythreus* หลังจากนั้นมีการผลิตยาจากธรรมชาติและยากึ่งสังเคราะห์ขึ้นอีกมากมาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียกว้าง

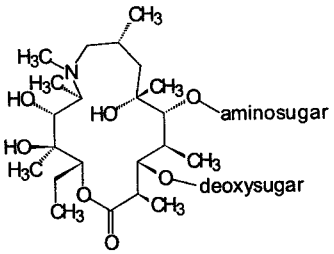
ขึ้น โดยเฉพาะให้ผลต่อเชื้อ *Haemophilus influenzae* มีการพัฒนาโครงสร้างให้ได้ยาที่มีเภสัชจลนพลศาสตร์ดีขึ้นและ
การรักษาทางคลินิกดีขึ้น ในบทความนี้กล่าวถึงเภสัชเคมีของยากลุ่ม macrolides การพัฒนายาใหม่และประโยชน์ใน
การบำบัด

โครงสร้างทางเคมี

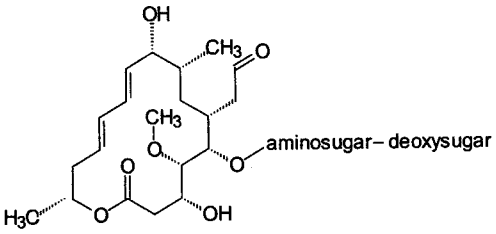
โครงสร้างหลักทางเคมีคือ macrocyclic lactone ring หรือวงแหวน macrolide (macrolide ring) และหมู่น้ำตาล
aminosugar หรือ deoxy sugar ดังแสดงในรูปที่ 1



14-membered ring



15-membered ring



16-membered ring

รูปที่ 1 โครงสร้างหลักทางเคมีของ macrolides กลุ่มต่างๆ

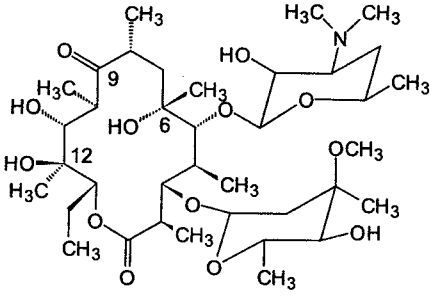
macrolide อาจแบ่งกลุ่มยาได้ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในวงแหวน เช่น 12 14 15 หรือ 16 อะตอม ที่สำคัญ
คือ 14 15 และ 16 คาร์บอนอะตอม หรืออาจแบ่งตามจำนวนและชนิดของโมเลกุลน้ำตาล สารกึ่งสังเคราะห์แบ่งได้เป็น
3 กลุ่มตามการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจากอิริโทรมัยซินเอ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่เปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่ของวงแหวน
macrolide เช่น roxithromycin clarithromycin และ flurithromycin กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างส่วน
วงแหวน เช่น azithromycin และกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างของน้ำตาล deoxy sugar เช่น C-3 α-L-
cladinose หรือ ตำแหน่ง 4' ของน้ำตาล mycaminose ได้แก่ สารกลุ่ม ketolides และ อนุพันธ์ใหม่ของ leucomycins

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

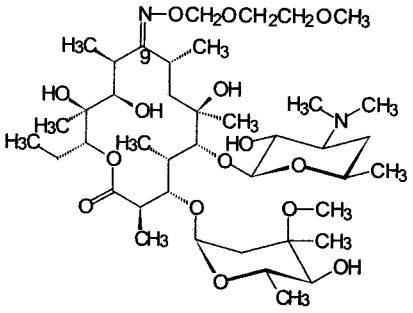
macrolides มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาแทรกซึมผ่านผนังเซลล์
ของแบคทีเรียและจับกับ 50S ribosome subunit จึงยับยั้งการเคลื่อนย้าย (translocation) ของ aminoacyl transfer-
RNA ที่มีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีน

มีรายงานการศึกษาการจับของยากับ 50S ribosome subunit ในระดับอะตอม โดยใช้ high resolution x-ray พบว่า macrolides จับที่ polypeptide exit tunnel เพื่อยับยั้งการยืด (elongation) ของสายพอลีเพปไทด์ โดย 14- และ 15-membered-ring macrolides จะยับยั้งการสังเคราะห์ m-RNA-directed peptide ส่วน 16-membered-ring macrolides ยับยั้งการสังเคราะห์ polyphenylalanine และการสร้างพันธะเพปไทด์ (peptide bond)[1]

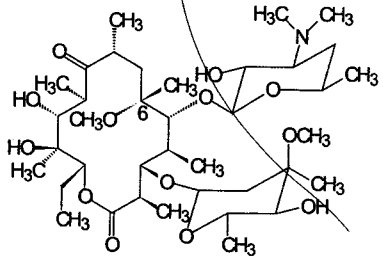
การออกแบบและการพัฒนายากลุ่ม macrolides



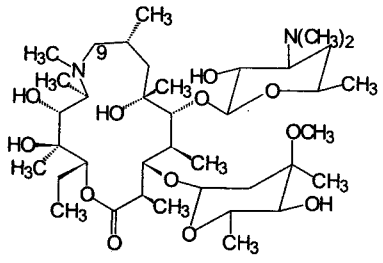
erythromycin



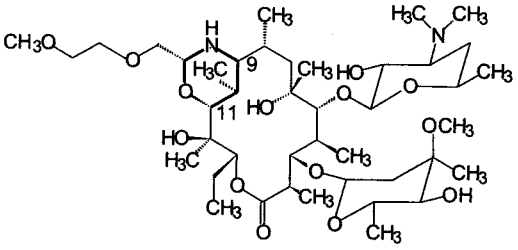
roxithromycin



clarithromycin



azithromycin



dirithromycin

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ macrolides กลุ่มต่างๆ

erythromycin A เป็น macrolides ชนิดแรกที่นำมาใช้รักษา สูตรโครงสร้างเป็น 14-membered ring ในวงแหวนมีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 9 และมีหมู่น้ำตาล deoxy sugar ชนิด cladinose และ aminosugar ชนิด desosamine ที่ตำแหน่งที่ 3 และ 5 ตามลำดับ ให้ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกรัมบวก คุณสมบัติทางเคมีกายภาพคือ มีรสขม ฤทธิ์เป็นด่าง (pKa = 8) และไม่คงตัวในกรด (pH ต่ำกว่า 4) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา acid-catalyzed ketal formation ระหว่างหมู่

คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 กับหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 และ 12 ทำให้ได้สารที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียลดลงและเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือระคายเคืองกระเพาะอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเกร็งท้อง (gastro intestinal cramp) จากการกระตุ้น motilin recepter บนเยื่อบุทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงมีการพัฒนาตำรับยาเพื่อแก้ไขปัญหาความไม่คงตัวดังกล่าว ได้แก่ การทำให้อยู่ในรูป enteric coated capsule และการทำให้อยู่ในรูปแบบ pro drug ซึ่งทำได้ 2 รูปแบบ แบบแรกคือ การทำให้หมู่ dimethyl amino ของ desosamine อยู่ในรูปเกลือ เช่น อยู่ในรูป glucoheptonate และ lactobionate ซึ่งใช้เป็นยาฉีดได้ และในรูปเกลือ stearate สำหรับเป็นยารับประทาน แบบที่ 2 ได้แก่การทำให้หมู่ไฮดรอกซีตำแหน่งที่ 2 ของ desosamine อยู่ในรูปเอสเทอร์ เช่น ในรูปเอสเทอร์ ethylsuccinate รวมถึงในรูป estolate ซึ่งเป็นทั้งเกลือของ N-laurylsulfate และเอสเทอร์ของ propionyl ต่อมาการพัฒนายากึ่งสังเคราะห์ของอิริโทรมัยซินจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดผลข้างเคียง มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดีขึ้นและกว้างขึ้น เภสัชจลนศาสตร์ดีขึ้น และให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ดังตัวอย่างยาต่อไปนี้[2]

roxithromycin เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ erythromycin A ซึ่งดัดแปลงหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 เป็นหมู่ ethyl - oxime ทำให้ทนกรดได้ดีกว่า และระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น แต่ต่ำกว่ายาใหม่ตัวอื่นๆ

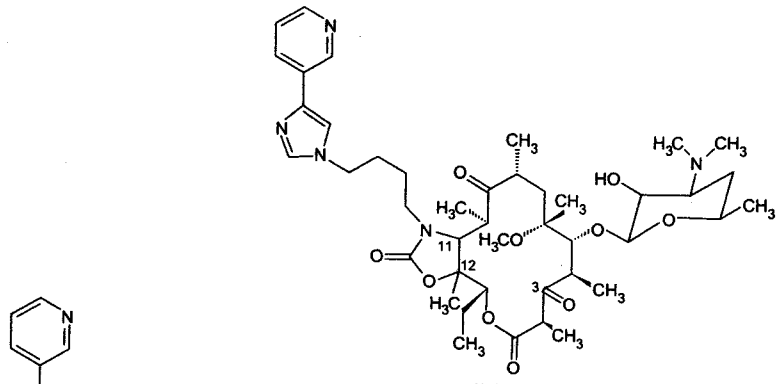
clarithromycin เปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 เป็นหมู่เมทอกซี ทนต่อกรดดีมากกว่าอิริโทรมัยซิน 100 เท่า และให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น สามารถบริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ออกฤทธิ์ต้านเชื้อ mycoplasma และ chlamydiae ดีกว่าอิริโทรมัยซิน

dirithromycin แทนที่อะตอมของออกซิเจนในหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 ด้วยอะตอมของไนโตรเจน และสร้างวงแหวน tetrahydrooxazine กับอะตอมของออกซิเจนที่ตำแหน่ง 11 ทำให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตยาวมากสามารถรับประทานยาวันละครั้ง

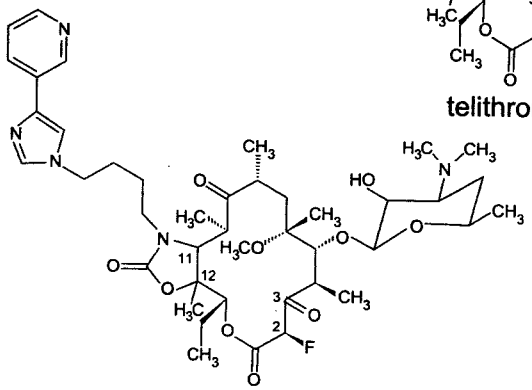
azithromycin เป็น macrolide ที่มีวงแหวน 15 อะตอม หรือ azalide เป็นยาที่เติมอะตอมของไนโตรเจนในวงแหวน macrolide ที่ตำแหน่งที่ 9 และเติมหมู่เมทิล (methyl group) ที่อะตอมของไนโตรเจนทำให้ยามีคุณสมบัติเป็นด่างเพิ่มขึ้น ยานี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *H. influenzae* มากกว่าอิริโทรมัยซิน 2-8 เท่า ทนกรดได้ดีกว่า มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีและแตกตัวน้อยจึงกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น สามารถรับประทานเพียงครั้งเดียวต่อวัน

clarithromycin dirithromycin และ azithromycin จึงให้ผลดีกว่าอิริโทรมัยซิน คือระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ผลข้างเคียงลดลง และประสิทธิภาพต่อเชื้อดีขึ้น

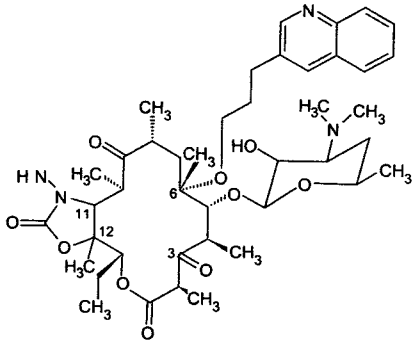
ketolides เป็น macrolide กลุ่มใหม่ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างโดยเอา cladinose ที่ตำแหน่ง 3 ออก แล้วเติมหมู่คีโตนเข้าแทนที่ และตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate ทำให้ได้ยาที่มีข้อเด่นคือให้ผลดีต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ โดยเฉพาะกับเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาหลายๆ ตัว มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างและสูงขึ้น ทนต่อกรดได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตยาว สามารถรับประทานยาวันละครั้ง ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ telithromycin ซึ่งวางจำหน่ายในยุโรปและอเมริกา นอกจากนี้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้เพื่อให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นฟลูออรีน หรือเติมหมู่แทนที่ที่อะตอมของออกซิเจนที่ตำแหน่ง 6[3,4] (รูปที่ 3)



telithromycin



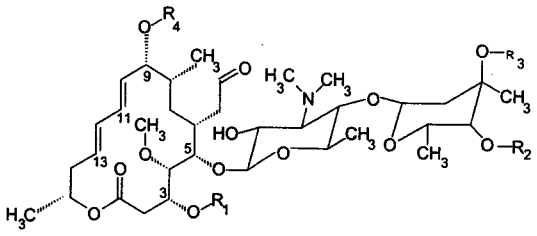
2-fluoro ketolide



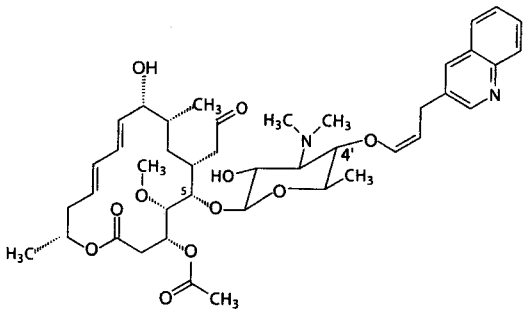
6-O-substituted ketolide

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ ketolides

macrolides กลุ่ม 16-membered-ring หรือ อนุพันธ์ของ leucomycins มีพันธะคู่ในวงแหวน การพัฒนา macrolides รุ่นใหม่อาศัยคุณสมบัติของ 16-membered-ring ที่มีข้อเด่นกว่า 14-membered-ring ในแง่ของการทนต่อกรด และผลต่อแบคทีเรียบางชนิดดีกว่า นำมาดัดแปลงโครงสร้างโดยเอาน้ำตาล mycarose ที่ตำแหน่ง 5 ออก และเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 4' ของน้ำตาล mycaminose (รูปที่ 4) พบว่าอนุพันธ์ที่ได้มีอันตรกิริยาในการจับกับไรโบโซมมากขึ้น และความคงตัวต่อกรดดีขึ้น[5]



leucomycin



4'-substituted leucomycin

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์

จากการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีพบว่าวงแหวน macrolide มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ถ้าวงแหวนแตก ฤทธิ์ต้านเชื้อหมดไป โครงสร้างส่วนน้ำตาล aminosugar เป็นหมู่ที่จับกับไรโบโซมของแบคทีเรีย ถ้าตัดออกจะไม่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และการตัด tertiary amine ของ desoamine sugar ใน 14- และ 15-membered-ring หรือ mycaminose sugar ของ 16-membered-ring ทำให้ฤทธิ์ลดลงหรือหมดไป

การเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 หรือหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 ทำให้ทนต่อกรดมากขึ้นและลดอาการปวดเกร็งท้อง การเติมอะตอมของไนโตรเจนในวงแหวนที่ตำแหน่งที่ 9 ทำให้ได้วงแหวน 15 อะตอม มีผลทำให้ทนกรดได้ดี มีฤทธิ์ต้านเชื้อเพิ่มขึ้น และ ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น การเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 3 เป็นหมู่คีโตน และที่ตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate ทำให้มีฤทธิ์ที่กว้างขึ้นและแรงขึ้น และใช้กับเชื้อที่ดื้อต่อยาได้

ยาใหม่ในกลุ่มนี้มีข้อเด่นคือให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ระดับยาในเซลล์กำจัดเชื้อ (macrophages) สูงเหนือระดับ MIC ของเชื้อ ยาใหม่ในกลุ่มนี้จึงจัดเป็น tissue and cell-directed antibiotics เหมาะสำหรับรักษาโรคติดเชื้อจาก atypical mycobacteria และการมีระยะครึ่งชีวิตยาวขึ้น ทำให้บริหารยาเพียงวันละ 1 ถึง 2 ครั้งเท่านั้น

ข้อบ่งใช้

macrolides ให้ผลสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและลบ กรัมบวก ได้แก่ *Streptococcus pyogenes S. pneumoniae Staphylococcus aureus Listeria monocytogenes* และ เชื้อกลุ่ม enterococci กรัมลบ ได้แก่ *Neisseria gonorrhoeae N. meningitidis Moraxella catarrhalis Legionella pneumophila* และ *H. influenzae*

macrolides ยังให้ผลดีสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อกลุ่มอื่นได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium complex* และ *Helicobacter pyroli*

macrolides มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน เช่น คอหอยอักเสบ ไซนัสอักเสบ หูน้ำหนวก และการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง การรักษาการติดเชื้อของผิวหนังหรือโครงสร้างของผิวหนัง จากเชื้อ streptococci *S. aureus* (MSSA) และ *H. influenzae*

ketolides ให้ผลดีต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ โดยเฉพาะกับเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาหลายๆ ตัว นอกจากนี้มีผลต่อเชื้อ *H. influenzae M. catarrhalis S. pyogenes S. aureus* รวมถึง atypical pathogens บางชนิด เช่น *C. pneumoniae L. pneumophila* และ *Mycoplasma spp.* เหมาะสำหรับรักษาโรค community-acquired pneumonia

macrolides ไม่ให้ผลในการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA) *Pseudomonas aeruginosa Bacteriodes fragilis* enterococci และ เชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae

สรุป

การพัฒนายาใหม่ในกลุ่ม macrolides ทำให้ยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดีขึ้น ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียดีขึ้นและกว้างขึ้น ยาสามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อดีขึ้น ผลข้างเคียงของยาลดลง นอกจากนี้การบริหารยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง ทำให้คนไข้ยอมรับยาได้ดี และน่าจะเป็นผลทำให้การดื้อยาลดลง

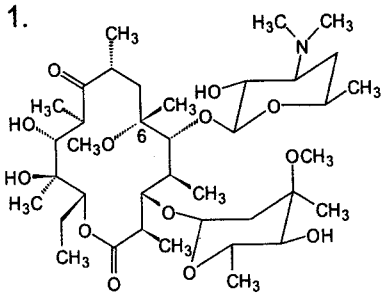
เอกสารอ้างอิง

1. Retsema J and Wenchi Fu. Macrolides: structures and microbial targets. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: S3-S10.
2. Hunter PA. Ketolides-a novel form of macrolide: the way forward? DDT 1998; 3: 257-260.
3. Flamm RK. The new antibacterial class: the ketolides. Clin Micro Newsletter 2000; 22:129-133.
4. File T. Telithromycin: The first ketolide. Pharmacy and Therapeutics 2002; 27: 14-23.
5. Wang Z, Jian T, Phan LT, and Yat Sun Or, Synthesis of novel 4'-substituted 16-membered ring macrolide antibiotics derived from leucomycins. Bioorg Med Chem Lett 2004; 14: 519-521.

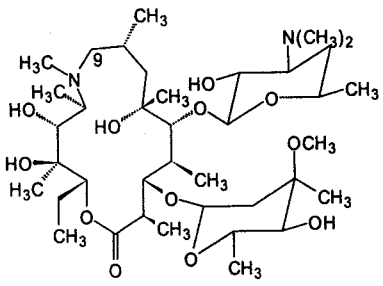
คำถาม

1. โครงสร้างใดเป็นโครงสร้างหลักของ 14-membered-ring macrolides

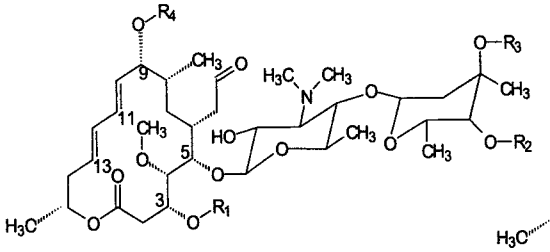
1.



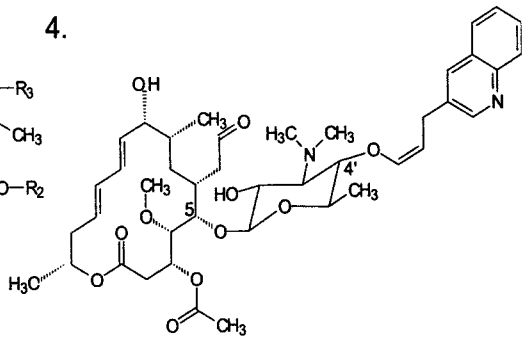
2.



3.



4.



5. ข้อ 3. และ 4.

2. ข้อใดคือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากลุ่ม macrolides
   1. ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid
   2. ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์
   3. ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน
   4. ยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol
   5. ยับยั้งการสังเคราะห์โฟเลท
3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม macrolides
   1. จับกับ DNA gyrase
   2. จับกับ dihydrofolate reductase
   3. จับกับ 30S ribosome subunit
   4. จับกับ 50S ribosome subunit
   5. จับกับ penicillin binding proteins
4. โครงสร้างส่วนใดของอิริโทรมัยซินที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร
   1. หมู่คาร์บอนิล ที่ตำแหน่ง 9 ของวงแหวน
   2. หมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 ของวงแหวน
   3. หมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 11 ของวงแหวน
   4. หมู่ไฮดรอกซีของน้ำตาล deoxy sugar
   5. ข้อ 1. และ 2.

5. macrolides ชนิดใดมีโครงหลักเป็น 15-membered-ring macrolides
    1. roxithromycin
    2. clarithromycin
    3. dirithromycin
    4. azithromycin
    5. telithromycin

6. โครงสร้างส่วนใดของ macrolides มีผลต่อการจับกับ receptor ที่ไม่สามารถตัดออกได้
    1. macrolide ring
    2. amino sugar
    3. deoxy sugar
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1. และ 3.

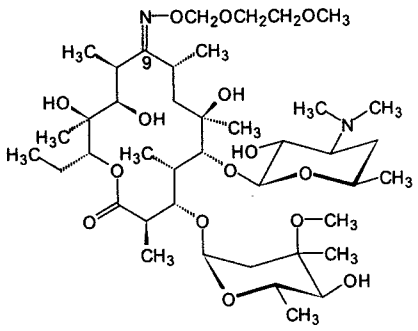
7. macrolide ตัวใดที่สามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ถึง 2 ครั้ง ได้
    1. roxithromycin
    2. clarithromycin
    3. azithromycin
    4. telithromycin
    5. ถูกทุกข้อ

8. macrolide ตัวใดที่สามารถบริหารยาโดยการรับประทานและทนต่อกรดได้ดี
    1. clarithromycin
    2. erythromycin
    3. erythromycin glucoheptonate
    4. erythromycin lactobionate
    5. erythromycin stearate

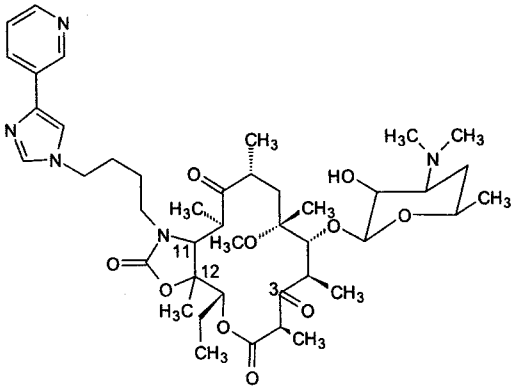
9. โครงสร้างส่วนใดของ macrolides ที่ ทำให้ได้ยาที่ใช้ได้ผลต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ
    1. หมู่คีโตน ที่ตำแหน่ง 3 ของวงแหวน
    2. หมู่เมทอกซี ที่ตำแหน่ง 6 ของวงแหวน
    3. วงแหวน carbamate ที่ตำแหน่ง 11 และ 12
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1. และ 3.

10. โครงสร้างใดเป็นโครงสร้างของ ketolides

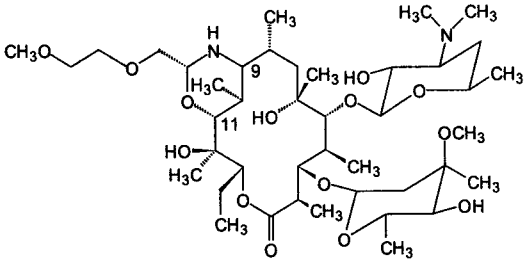
1.



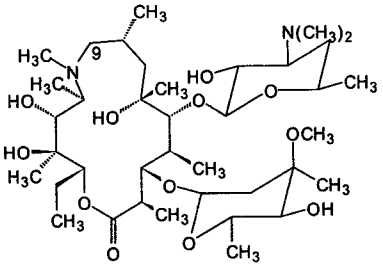
2.



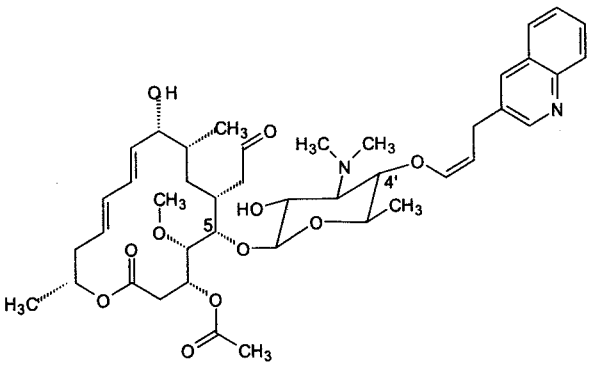
3.



4.



5.



วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับที่ 4 ตุลาคม 2547 (หน้า 75-88)
เพื่อความเป็นเลิศทางวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

ยาใหม่ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง Rosuvastatin

New Drug for Hyperlipidemia: Rosuvastatin

ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์[1]
ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ[2]
ภาควิชาเภสัชกรรม[1] ภาควิชาเภสัชเคมี[2] คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0410-02
จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อเข้าใจถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา อาการอันไม่พึงประสงค์ ข้อดีและข้อเสีย และการนำมาใช้ทางคลินิก ของยาใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

บทคัดย่อ

rosuvastatin เป็นยาสังเคราะห์ตัวใหม่ในกลุ่ม statins ออกฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า rosuvastatin สามารถลดระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) total cholesterol triglyceride และ apolipoprotein B และเพิ่มระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วย hypercholesterolemia โดยสามารถลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ แต่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกัน

คำสำคัญ
rosuvastatin HMG-CoA reductase inhibitors ภาวะไขมันในเลือดสูง

เนื้อหา

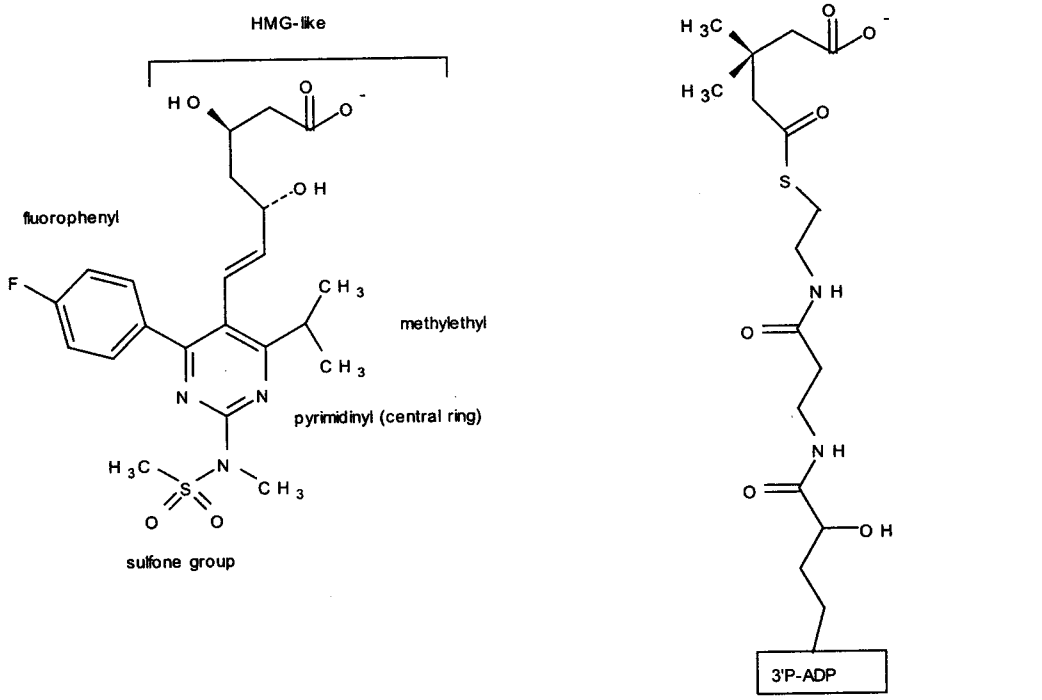
ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) คือภาวะที่ร่างกายมีระดับคอเลสเตอรอล (cholesterol) ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) หรือ ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ในเลือดสูงกว่าปกติ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรืออุดตัน ภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถรักษาด้วยการไม่ใช้ยาและการใช้ยา วิธีการไม่ใช้ยา เช่น การออกกำลังกาย การลดน้ำหนักกรณีที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน การหลีกเลี่ยงการบริโภคไขมันอิ่มตัว และการบริโภคอาหารที่มีผลลดระดับ LDL

การรักษาด้วยการใช้ยา ในปัจจุบันยากลุ่มที่นิยมใช้มากคือยากลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) inhibitors หรือ ยากลุ่ม statins ซึ่งมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ยารุ่นที่ 1 เป็นยาที่ได้จากเชื้อราและยากึ่งสังเคราะห์ เช่น lovastatin pravastatin และ simvastatin ยารุ่นที่ 2 เป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น racemate ได้แก่ fluvastatin ยารุ่นที่ 3 เป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น active enantiomer ได้แก่ atorvastatin cerivastatin แต่ปัจจุบัน cerivastatin ยุติการจำหน่ายแล้วเนื่องจากเกิด rhabdomyolysis ทำให้ถึงแก่ชีวิต และยาใหม่ล่าสุดคือ rosuvastatin[1]

บทความนี้กล่าวถึง rosuvastatin ในแง่คุณสมบัติทางเคมี เภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ ข้อดีและข้อเสีย และผลการศึกษาทางคลินิก

สูตรโครงสร้างทางเคมีและเภสัชวิทยา

กลไกหลักในการลดระดับ LDL-C ของ rosuvastatin และ statin อื่นๆ คือ การยับยั้งเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน HMG-CoA เป็น mevalonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ระดับคอเลสเตอรอลที่ลดลงภายในเซลล์ตับทำให้ตับเพิ่มการสร้าง LDL-C receptor ส่งผลให้มีการกำจัด LDL ออกจากกระแสเลือดมากขึ้น การยับยั้งเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase เป็นแบบย้อนกลับได้ (reversible) และขึ้นอยู่กับความแรง (potency) ของยาในการจับกับเอ็นไซม์[2,3]



(a) rosuvastatin (b) HMG-CoA

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) rosuvastatin และ (b) HMG-CoA

rosuvastatin และ statin ตัวอื่นๆ มีโครงสร้างคล้ายกับ HMG-CoA (รูปที่ 1) แต่มีขนาดใหญ่กว่าและมีความไม่ชอบน้ำ (hydrophobicity) สูงกว่า statins ทุกตัวจับกับเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ด้วยส่วนโครงสร้างที่คล้ายกับ HMG (HMG-like moiety) ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน นอกจากนี้โครงสร้างส่วนที่แตกต่างจาก HMG-CoA ทำให้ statins จับกับ amino acid residue ของเอ็นไซม์ได้ดีกว่า HMG-CoA[2]

โครงสร้างที่แตกต่างกันของ statins ทำให้ความแรงของการจับกับ amino acid residue ตำแหน่งต่างๆ แตกต่างกัน และจากการศึกษาโครงสร้าง 3 มิติด้วยเทคนิค X-ray crystallography พบว่า rosuvastatin atorvastatin cerivastatin และ fluvastatin มีหมู่ fluorophenyl เกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Arg^{590} residue ได้เหมือนกัน แต่ rosuvastatin และ atorvastatin สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ Ser^{565} residue ด้วยส่วนที่แตกต่างจาก statin ตัวอื่น คือหมู่ sulfone และหมู่ carbonyl oxygen atom ตามลำดับ นอกจากนี้หมู่ sulfone ของ rosuvastatin ยังเกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Arg^{568} residue ได้ในขณะที่ atorvastatin ไม่สามารถจับกับ amino acid residue นี้ได้ rosuvastatin จึงจับกับเอ็นไซม์ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ [2] และจากการศึกษาเซลล์ตับของหนู พบว่า rosuvastatin มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้มากกว่า atorvastatin simvastatin cerivastatin fluvastatin และ pravastatin[3,4]

เภสัชจลนศาสตร์ [5-8]

rosuvastatin ถูกดูดซึมได้ค่อนข้างเร็วและมีค่าชีวประสิทธิผลประมาณ 20% การรับประทานยาครั้งเดียวในขนาด 20 มิลลิกรัม จะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด 6.1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 5 ชั่วโมง ระดับยาสูงสุดในเลือดและพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือด-เวลามีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงกับขนาดยาในช่วง 5-80 มิลลิกรัม ไม่พบว่ามีการสะสมของยาที่ภาวะคงที่เมื่อให้ยาขนาด 5-80 มิลลิกรัม วันละครั้ง ติดต่อกันนาน 7 วัน อาหารมีผลลดอัตราการดูดซึมยาแต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ช่วงเวลาของการรับประทานยาไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา

88% ของ rosuvastatin จะจับกับโปรตีนในเลือด ยามีปริมาตรการกระจายที่ภาวะคงที่ 134 ลิตร การกำจัดยาโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับเกิดขึ้นน้อยมากโดยผ่าน CYP2C9 และ CYP2C19 rosuvastatin ไม่ถูกเมแทบอไลส์โดย CYP3A4 และ CYP2D6 จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา statin ตัวอื่นๆ 90% ของยาถูกกำจัดออกทางน้ำดีและขับออกทางอุจจาระ อีก 10% ขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่

ค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าประมาณ 20 ชั่วโมง และไม่ขึ้นกับขนาดของยา อายุและเพศไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา เภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ผลในการลดระดับ LDL-C จะลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง

การศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาแบบ randomised, controlled double-blind trial ซึ่งเปรียบเทียบ rosuvastatin 2 ขนาดคือ 5 และ 10 มิลลิกรัมกับ atorvastatin 10 มิลลิกรัม และยาหลอกในผู้ป่วย hypercholesterolemia ชนิด IIa และ IIb (fasting LDL-C $\geq$ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride $\leq$ 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) ทั้งหมด 516 คน โดยมีระยะเวลาศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่า เมื่อเทียบกับ atorvastatin rosuvastatin 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C (-40% และ - 43% เทียบกับ –35% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.01$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) total cholesterol (-28% และ –30% เทียบกับ –25% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ) และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า (13% และ 12% เทียบกับ 8% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.01$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ) ส่วนผลของ rosuvastatin และ atorvastatin ที่มีต่อระดับ triglyceride นั้นไม่แตกต่างกัน สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้

ตามเกณฑ์ของ ATP-III ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 84% 82% และ 72% ตามลำดับ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ ท้องผูก ท้องอืด คลื่นไส้ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ[9]

ในการศึกษาแบบ randomised, double-blind เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ atorvastatin ในผู้ป่วย heterozygous familial hypercholesterolemia (fasting LDL-C ≥ 220 และ < 500 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride ≤ 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) โดยภายหลังจากเข้ารับการรักษาโดยการควบคุมอาหารมาแล้วเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยจำนวน 623 คน ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับยา rosuvastatin วันละ 20 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin วันละ 20 มิลลิกรัม หลังจากนั้นจะเพิ่มขนาดยาขึ้นเป็นสองเท่าทุก 6 สัปดาห์ โดยขนาดยาสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับคือ 80 มิลลิกรัม ระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 18 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ลดระดับ LDL-C (-57.9% เทียบกับ -50.4% ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.001) total cholesterol (-46.4% เทียบกับ –42.1% ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.001) และ apolipoprotein B (-50.2% เทียบกับ – 44.4%ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.001) และเพิ่มระดับ HDL-C (12.4% เทียบกับ 2.9% ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.001) และ apolipoprotein A-I (5.9% เทียบกับ –2.3% ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.001) ได้ดีกว่า atorvastatin การลดลงของระดับ triglyceride ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน[10]

ในอีกหนึ่งการศึกษาที่เปรียบเทียบ rosuvastatin และ atorvastatin เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind trial ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride ≤ 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 374 คน ผู้ป่วยได้รับยา rosuvastatin (n = 209) วันละ 5 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin (n = 165) วันละ 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ในขนาดวันละ 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C ลง 45%-62% ส่วน atorvastatin ในขนาดเดียวกันนี้สามารถลดระดับ LDL-C 38%-54% และเมื่อเปรียบเทียบยาทั้งสองตัวที่ขนาดยาเดียวกัน พบว่า rosuvastatin ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin 8% (p < 0.001) ผลที่มีต่อระดับไขมันอื่นๆในเลือดก็เช่นเดียวกัน โดย rosuvastatin ขนาด 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ total cholesterol (-5%) non-HDL-C (-7%) และ Apo-B (-6%) ได้มากกว่า atorvastatin (p < 0.001) 90% ของระดับ LDL-C ที่ลดลงทั้งหมดเกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยา เฉพาะ rosuvastatin ในขนาดสูง (40 และ 80 มิลลิกรัม) เท่านั้นที่มีผลเพิ่มระดับ HDL-C ได้มากกว่า atorvastatin[11]

จากการเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ pravastatin หรือ simvastatin ในการศึกษาแบบ randomized, double-blind study ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตรและ triglyceride < 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 502 คน พบว่า ที่เวลา 12 สัปดาห์ rosuvastatin ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า pravastatin 20 มิลลิกรัม (– 43% และ – 49% ตามลำดับ เทียบกับ –28% ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.001) และมากกว่า simvastatin 20 มิลลิกรัม (– 37% ที่ระดับนัยสำคัญ p < 0.005)[12] ผลที่ได้เป็นเช่นเดียวกันในการศึกษาแบบ randomised, open-label study ในผู้ป่วย hypercholesterolemia (fasting LDL-C ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร และ triglyceride < 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 2,431 คน ซึ่งได้รับยา rosuvastatin ขนาด 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin ขนาด 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ simvastatin ขนาด 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ pravastatin ขนาด 10 20 หรือ 40 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยพบว่า rosuvastatin ในขนาดที่ศึกษาลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า atorvastatin เฉลี่ย 8% (p < 0.001) มากกว่า pravastatin เฉลี่ย 26% (p < 0.001) และมากกว่า simvastatin 12% (p < 0.001) ผลที่มีต่อระดับไขมันอื่นๆ ในเลือดก็เช่นเดียวกัน โดย rosuvastatin ขนาด 10-80 มิลลิกรัม ลดระดับ total cholesterol ได้มากกว่า atorvastatin simvastatin และ pravastatin (p < 0.001) และลดระดับ triglyceride ได้ดีกว่า simvastatin และ pravastatin (p < 0.001)[13]

ในการศึกษาในระยะยาว (52 สัปดาห์) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind trial เปรียบเทียบผลของ rosuvastatin และ atorvastatin ในผู้ป่วย hypercholeserolemia (fasting LDL-C ≥ 160 และ < 250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ triglyceride < 400 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) จำนวน 412 คน โดยใน 12 สัปดาห์แรกผู้ป่วยได้รับยา rosuvastatin วันละ 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10 มิลลิกรัม และขนาดยาที่ได้รับใน 40 สัปดาห์ต่อมาขึ้นกับระดับ LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละคน โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกินวันละ 80 มิลลิกรัม ที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ทั้งสองขนาดลดระดับ LDL-C (-46% และ –50% เทียบกับ –39% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) total cholesterol (-32% และ –35% เทียบกับ –28% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.001$) ได้มากกว่า atorvastatin ส่วนผลที่มีต่อระดับ HDL-C triglyceride และ Apo-AI นั้นไม่แตกต่างกันทั้งสามกลุ่ม สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเกณฑ์ของ ATP-III ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 84% 89% และ 71% ตามลำดับ ระดับ LDL-C ลดลงจากเดิมอย่างมากภายในเวลา 2 สัปดาห์หลังจากใช้ยา และที่เวลา 52 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ rosuvastatin มีระดับ LDL-C ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ atorvastatin (-47% และ –53% เทียบกับ –44% ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) โดยขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับในช่วง 40 สัปดาห์หลัง คือ rosuvastatin 9.3 มิลลิกรัม rosuvastatin 13.4 มิลลิกรัม และ atorvastatin 20.8 มิลลิกรัม ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดท้อง ท้องเสีย และคลื่นไส้[14]

ในผู้ป่วย hypertriglyceridemia (fasting triglyceride ≥ 300 และ < 800 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร) 156 คน ที่ได้รับยา rosuvastatin ขนาด 5 10 20 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า rosuvastatin ลดระดับ triglyceride ได้ 18%-40% ลดระดับ LDL-C ได้ 28%-45% และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ 4%-18% ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกขนาดของยา rosuvastatin ยกเว้นขนาดที่ต่ำที่สุด คือ 5 มิลลิกรัม ซึ่งผลที่ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก[15]

ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
Davidson et al. [9]	DB-P	Hypercholesterolemia type IIa หรือ IIb	Rosuvastatin 5, 10 มิลลิกรัม atorvastatin 10 มิลลิกรัม หรือ ยาหลอก	519	12 สัปดาห์	Rosuvastatin 5 และ 10 มิลลิกรัม ลดระดับ LDL-C total cholesterol และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin ผลต่อระดับ triglyceride ไม่แตกต่างกัน
Stein et al. [10]	DB-P	Heterozygous familial hypercho esterolemia	Rosuvastatin 20 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 20 มิลลิกรัม ใน 6 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าทุก 6 สัปดาห์	623	18 สัปดาห์	Rosuvastatin ลดระดับ LDL-C total cholesterol Apo-B และเพิ่มระดับ HDL-C และ Apo-AI ได้ดีกว่า atorvastatin ผลต่อระดับ triglyceride ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin (ต่อ)

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
Schneck et al. [11]	DB-P	Hypercholesterolemia	Rosuvastatin 5, 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม	374	6 สัปดาห์	ในขนาดยาที่เท่ากัน rosuvastatin ลดระดับ LDL-C total cholesterol non-HDL-C และ Apo-B ได้ดีกว่า atorvastatin เฉพาะ rosuvastatin 40 และ 80 มิลลิกรัม เพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin
Paoletti et al. [12]	DB-P	Hypercholesterolemia	Rosuvastatin 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรือ pravastatin 20 มิลลิกรัม หรือ simvastatin 20 มิลลิกรัม	502	12 สัปดาห์	Rosuvastatin ลดระดับ LDL-C total cholesterol และ Apo-B ได้ดีกว่า pravastatin และ simvastatin

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin (ต่อ)

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
Jones et al. [13]	Open-label	Hypercholesterolemia	Rosuvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ simvastatin 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือ pravastatin 10, 20 หรือ 40 มิลลิกรัม	2431	6 สัปดาห์	rosuvastatin ลดระดับ LDL-C และ total cholesterol ได้ดีกว่า atorvastatin pravastatin และ simvastatin rosuvastatin ลดระดับ triglyceride ได้ดีกว่า pravastatin และ simvastatin
Olsson et al. [14]	DB-P	Hypercholesterolemia	12 สัปดาห์แรก rosuvastatin 5 หรือ 10 มิลลิกรัม หรือ atorvastatin 10 มิลลิกรัม 40 สัปดาห์ต่อมาปรับขนาดยาโดยขึ้นกับระดับ LDL-C ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 80 มิลลิกรัม	412	52 สัปดาห์	ที่ 12 สัปดาห์ rosuvastatin ลดระดับ LDL-C และ total cholesterol ได้ดีกว่า atorvastatin ผลที่มีต่อ HDL-C triglyceride และ Apo-AI ไม่แตกต่างกัน ที่ 52 สัปดาห์ rosuvastatin ลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของ rosuvastatin (ต่อ)

ผู้แต่ง (เอกสารอ้างอิง)	รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วยที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (มิลลิกรัม/วัน)	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
Hunninghake et al. [15]	DB-P	Hypertriglyceridemia	Rosuvastatin 5, 10, 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม หรือยาหลอก	156	6 สัปดาห์	rosuvastatin ลดระดับ triglyceride LDL-C และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่ายาหลอก ยกเว้น rosuvastatin 5 มิลลิกรัม ที่ให้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอก

DB-P = double-blind, parallel

รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 10 20 และ 40 มิลลิกรัม ในรูปเกลือของแคลเซียม (rosuvastatin calcium) สามารถรับประทานยาทั้งในตอนเช้าและตอนเย็น และสามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

ข้อบ่งใช้และขนาดที่ใช้

ผู้ป่วย hypercholesterolemia-primary heterozygous และ mixed dyslipidemia-Fredrickson type IIa และ IIb โดยทั่วไปเริ่มใช้ยาขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy อาจเริ่มใช้ยาในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเกินกว่า 190 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และในผู้ป่วยที่ต้องลดระดับไขมันในเลือดอย่างเข้มงวดอาจเริ่มด้วยขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม ผู้ป่วย homozygous familial hyper cholesterolemia เริ่มต้นด้วยขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม ขนาดยาสูงสุดคือ 40 มิลลิกรัม โดยอาจใช้ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดตัวอื่นๆ ผู้ป่วย hypertriglyceridemia เริ่มด้วยขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ควรติดตามระดับไขมันในเลือด 2-4 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยาและหลังจากปรับขนาดยา

ในผู้ที่ใช้ยา cyclosporine ร่วมด้วย ควรได้รับยา rosuvastatin ไม่เกินวันละ 5 มิลลิกรัม และไม่ควรใช้ยา rosuvastatin เกินกว่าวันละ 10 มิลลิกรัมในผู้ที่ใช้ gemfibrozil ร่วมด้วย[16]

ผู้ป่วยที่ตับหรือไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา สำหรับผู้ที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด ให้เริ่มใช้ยาในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม สามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้แต่ไม่เกินวันละ 10 มิลลิกรัม สำหรับผู้ที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh score 8 และ 9) พบว่าระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นสองเท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มี Child-Pugh score ต่ำกว่า[16,17]

อาการไม่พึงประสงค์

เมื่อใช้ยา rosuvastatin ในขนาดวันละ 10-80 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากยา atorvastatin pravastatin และ simvastatin [9,10,13,14] อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ปวดศีรษะ (5%) อ่อนเพลีย (3%) ระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง (3%) ท้องเสีย (3%) คลื่นไส้ (3%) และท้องผูก (2%) ไตและระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ไตวาย (น้อยกว่า 1%) proteinuria และ hematuria ซึ่งพบได้ในผู้ที่ใช้ยาขนาดเกินกว่าวันละ 80 มิลลิกรัม ระบบทางเดินหายใจ เช่น flu-like symptoms และ pharyngitis และระบบกล้ามเนื้อ เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) ซึ่งพบได้ใน 5% ของผู้ที่ใช้ยา ส่วน myopathy เกิดขึ้นได้ 0.2% ในผู้ที่ใช้ยาในขนาด 80 มิลลิกรัม[16]

อันตรกิริยาของยา[4, 17]

เนื่องจาก rosuvastatin ถูกเมแทบอไลส์ที่ตับน้อยมากและเกิดขึ้นอย่างช้าๆ โดยผ่าน CYP2C9 และ CYP2C19 และไม่ถูกเมแทบอไลส์โดย CYP3A4 และ CYP2D6 การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกเมแทบอไลส์โดยตับจึงมีโอกาสเกิดขึ้นน้อย

การใช้ยาร่วมกับ warfarin อาจทำให้ค่า INR สูงขึ้น จึงควรติดตามค่า INR เมื่อเริ่มใช้ยา ปรับเปลี่ยนขนาดยา หรือเมื่อหยุดยา rosuvastatin

การใช้ยาร่วมกับ gemfibrozil ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดและพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือด-เวลาเพิ่มขึ้น

การใช้ยาร่วมกับยาลดกรด จะทำให้การดูดซึมยาลดลง 50% แต่ไม่พบว่ามีอันตรกิริยาที่สำคัญกับยาเม็ดคุมกำเนิด digoxin และ fenofibrate

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

การใช้ยา rosuvastatin ควรระมัดระวังในผู้ที่แพ้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor ตัวอื่นๆ ผู้ป่วยโรคตับ ดื่มสุราเรื้อรัง และผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy เช่น ไตทำงานบกพร่อง ผู้สูงอายุ ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ (hypothyroidism)

ควรหยุดยาในกรณีที่มีอาการแสดงถึงการเกิด myopathy หรือในผู้ที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดภาวะไตวายจาก rhabdomyolysis เช่น ติดเชื้ออย่างรุนแรง ความดันโลหิตต่ำ มีความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ได้รับบาดเจ็บ ผ่าตัด และโรคลมชักที่ไม่ได้รับการรักษา[16]

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร[17]

สรุป

Rosuvastatin มีสูตรโครงสร้างทางเคมีที่สามารถจับกับเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ จึงยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ดีกว่า สามารถลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วย hypercholesterolemia ได้สูงถึง 65% rosuvastatin ถูกเมแทบอไลส์ที่ตับน้อยมากจึงเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นๆได้น้อย ค่าครึ่งชีวิตยาว สามารถให้ยาได้วันละครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบคล้ายคลึงกับ statin ตัวอื่นๆ rosuvastatin จึงเป็นยาใหม่ที่น่าสนใจในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Ucar M, Mjorndal T, Dahlquist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Saf 2000; 22: 441-7.
2. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view, Atherosclerosis 2003; 4 (Suppl.): 3-8.
3. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atherosclerosis 2003; 4 (Suppl.): 9-14.
4. Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. Atherosclerosis 2002; 2 (Suppl.): 33-7.
5. Roach AE, Tsikouris JP, Iiaasc KK. Rosuvastatin. A new HMG-CoA reductase inhibitor for hypercholes terolemia. Formulary 2002; 37: 179-85.
6. Cheng-Lai A. Rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholester olemia. Heart Dis 2003; 5: 72-8.
7. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. Clin Ther 2003; 25: 2822-35.
8. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. Clin Ther 2003; 25: 2553-63.
9. Davidson M, Ma P, Stein EA, et al. Comparison of effects of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hyper cholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 89: 268-75.

10. Stein EA, Strutt K, Southworth H, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003; 92: 1287-93.
11. Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. Am J Cardiol 2003; 91: 33-41.
12. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, et al. Rosuvastatin is more effective than pravastatin or simavastatin at improving the lipid profiles of hypercholesterolaemic patients. Atherosclerosis 2001; 2 (Suppl.): 87.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-60.
14. Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. Am Heart J 2002; 144: 1044-51.
15. Hunninghake DB, Chitra RR, Simonson SG, et al. Treatment of hypertriglyceridemic patients with rosuvastatin. Diabetes 2001; 50: A143.
16. Computerised Clinical Information Source. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 120 expires 6/2004.
17. Core Data Sheet CrestorTM Tablet. Available at: http://www.crestor.info/gUserFiles/CRESTOR_CDS_10_40_mg_FINAL_170603.pdf. Accessed: 7 April 2004.

คำถาม

1. โครงสร้างทางเคมีส่วนใดของ rosuvastatin ที่แตกต่างจาก atorvastatin
    1. fluorophenyl group
    2. sulfone group
    3. pyrimidinyl ring
    4. aromatic ring
    5. methylethyl group
2. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ rosuvastatin
    1. ยับยั้งเอ็นไซม์ HMG Co-A reductase
    2. เพิ่มการทำงานของเอ็นไซม์ lipoprotein lipase
    3. จับกับ bile acid
    4. ลดการสังเคราะห์ VLDL ที่ตับ
    5. ลดการสังเคราะห์ triglyceride
3. rosuvastatin สามารถจับกับ HMG-CoA reductase ได้ดีกว่า statin ตัวอื่นๆ เพราะเหตุใด
    1. มีหมู่ fluorophenyl เกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Arg^{590} residue
    2. มีหมู่ sulfone จะสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ Arg^{568} residue
    3. มีหมู่ sulfone จะสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ Ser^{565} residue
    4. มี carbonyl oxygen atom เกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Arg^{568} residue
    5. มี carbonyl oxygen atom เกิดอันตรกิริยากับเอ็นไซม์ที่ Ser^{565} residue
4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosuvastatin
    1. อายุไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา
    2. การเมแทบอลิซึมของยาเกิดผ่าน CYP3A4
    3. ควรปรับขนาดยาลงในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องรุนแรง
    4. ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยา
    5. ไม่มีข้อใดผิด
5. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ rosuvastatin
    1. อาหารมีผลลดอัตราการดูดซึม จึงต้องรับประทานยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง
    2. กว่า 90% ถูกกำจัดที่ตับ
    3. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง
    4. สามารถให้ร่วมกับยาลดกรดได้
    5. สตรีมีครรภ์และให้นมบุตรสามารถใช้ยาได้
6. ข้อใดไม่ใช่ข้อบ่งใช้ของยา rosuvastatin
    1. Hypertriglyceridemia
    2. Homozygous familial hypercholesterolemia
    3. Mixed dyslipidemia-Fredrickson type IIa
    4. Primary heterozygous hypercholesterolemia
    5. ไม่มีตัวเลือกที่ถูกต้อง

7. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยา rosuvastatin
    1. ไอ เจ็บหน้าอก
    2. ตาพร่ามัว
    3. อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่ม
    4. ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดท้อง
    5. ง่วงซึม ประสาทหลอน
8. ข้อใดไม่ใช่ผลของ rosuvastatin ที่มีต่อระดับไขมันในเลือด
    1. ลดระดับ LDL-C
    2. ลดระดับ total cholesterol
    3. ลดระดับ triglyceride
    4. เพิ่มระดับ Apo-B
    5. เพิ่มระดับ HDL-C
9. ข้อดีของ rosuvastatin ที่เหนือกว่า statin ตัวอื่นๆ คือ
    1. เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นๆ น้อยกว่า
    2. ค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า
    3. ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า
    4. สามารถใช้ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดตัวอื่นได้อย่างปลอดภัย
    5. ถูกทุกข้อ
10. rosuvastatin อาจเกิดอันตรกิริยากับยาต่อไปนี้ ยกเว้น
    1. gemfibrozil
    2. warfarin
    3. erythromycin
    4. antacids
    5. omeprazole

วารสาร วิทยาศาสตร์บูรพา
ปีที่ 1 ฉบับเดือนพฤศจิกายน 2547 (หน้า 89-100)
มหาวิทยาลัยบูรพา สำนักหอสมุดกลาง (on-line)

Application of Quality Gap Model to Measure the Quality of Pharmacist Service in Retail Pharmacy Settings: An Examination of Expectation and Perception

Burin T. Sriwong (M.S., Ph.D.)
Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy,
Silpakorn University, Nakorn Pathom 73000

Continuing pharmacy education code: 1-000-SPU-000-0411-01
Continuing pharmacy education credit: 2
Publication date: 1 November 2004
Expiration date: 1 November 2006

Objectives

1. To understand the Service Quality Gap Model concept
2. To apply the Service Quality Gap Model to pharmacist services development

Abstract

The objectives of this article were first, to adopt the Service Quality Gap model to diagnose quality problems in the area of expectations and perceptions for professional pharmacist services. Second, to describe how the PHARM-SERVQUAL survey instrument is used to measure quality gap (Gap 5) in professional pharmacist services. Third, to suggest areas in which improvements can be made to the service quality blueprints of professional pharmacist services with PHARM-SERVQUAL.

Keywords
pharmacist service, quality gap model, retail pharmacy settings, professional pharmacist service

Introduction

Pharmacy practice has evolved at an accelerated rate over the past two decades. The role of the pharmacist has also changed dramatically over the past century from an "apothecary" whose rudimentary task was to procure, prepare, and evaluate medicinal drugs to one of a sophisticated clinical specialist utilizing a formalized knowledge base to maximize patient benefits. In 1994, Rupp and Kreling stimulated the idea of interest that changes are occurring in pharmacy practice[1]. They stated that the drug product is no longer the

social object around which the practice of pharmacy is organized. Rather, the focus of contemporary pharmacy practice has now shifted to an emphasis on the consumer, and to optimize the interaction that occurs between the consumer and the pharmacist. The continual expansion of pharmacists' professional roles and responsibilities into clinical specialties, long-term care, and a myriad of other areas are in line with the changing needs of society. As a result, the pharmacist service product mix has expanded. Previous studies conducted have attempted to measure consumers' opinions regarding their perceptions of pharmacist services and their opinions regarding specific attributes of community pharmacies[2, 3]. More recent patronage studies showed that convenience, professional pharmacist services, and price continue to be important determinants of consumer patronage.

Pharmacists have been implementing pharmacist professional service activities since 1970s. However, few pharmacists have devoted comparable levels of effort in creating awareness and demand for professional pharmacist services to consumers. Metge et al (1998) found only 15% of consumers suggested that their pharmacists did offer professional pharmacist services[4]. This also implied that consumers were generally uninformed about the job scope of pharmacists' and lack of experiences of pharmacist professional service activities.

The objectives of this paper were to:

1. Adopt the Service Quality Gap model to diagnose quality problems in the area of expectations and perceptions for professional pharmacist services.
2. Describe how the PHARM-SERVQUAL survey instrument is used to measure quality gap (Gap 5) in professional pharmacist services.
3. Suggest areas in which improvements can be made to the service quality blueprints of professional pharmacist services by PHARM-SERVQUAL.

Definition

For this study, "pharmacist professional service activity" can be defined as activities that are provided directly by pharmacists who are responsible for the provision of drug therapy, towards a specific consumer's need in order to achieve definite outcomes that improve a consumer's quality of life. Examples of pharmacist professional service activities are patient counseling, advising for prescription drugs, and pharmaceutical care provided by pharmacist. In Table 1, there are thirty pharmacist professional service activities identified primarily from previously developed scales for community pharmacy patronage[4-10].

Characteristics

Professional pharmacist services can been distinguished from pharmaceutical goods on four dimensions[11]. Firstly, professional pharmacist services are intangible, and thus unable to be seen, held, or used as pharmaceutical goods. This dimension is often perplexing as it precludes a consumer's ability to fully comprehend and value professional pharmacist services. Secondly, professional pharmacist services are not easily standardized. Hence, the quality of pharmacist services, as perceived by consumers, varies depending on the pharmacist's unique ability to meet individual needs and demands. Thirdly, the dissemination and develop-

ment of pharmacist services is inseparable from the pharmacist-consumer service relationship. In other words, the pharmacist service is simultaneously consumed as it was produced. Lastly, professional pharmacist services cannot be easily inventoried. As a result, the responsibility ultimately rests on the pharmacist to ensure an adequate supply of pharmacist services is provided wherever and whenever needed. Upon reviewing the dimensions cited above, it becomes self-evident that pharmacists, do indeed, play an integral role in both the development and successful provision of pharmacist services.

Domains of professional pharmacist service activities

In 1999, T. Sriwong and Wiederholt used the 30 pharmacist professional service activities (See Table 1) and applied the Exploratory Factor Analysis Technique to identify the dimensions of pharmacist professional service activities[12]. They came up with four professional pharmacist service dimensions. Those dimensions were labeled as:

(1) Non-prescription Drug Consultation and Monitoring Activities.

(2) Prescription Drug Consultation and Monitoring Activities.

(3) Prescription Drug Administration and Management Activities.

(4) Drug-related Management and Information Activities.

(See Table 2 for details)

Since these four pharmacist service dimensions were identified and grouped, it would be useful to use these four pharmacist service dimensions (composts of 30 pharmacist service activities) as a set of criteria used to evaluate pharmacist service quality (PSQ) that will be given more details in PHARM-SERQUAL section.

Table 1 Pharmacist Service Activities

1.	Tells me what the prescription medicine is and what it is used for.
2.	Tells me when and how to take my prescription medicine.
3.	Tells me about side effects or precautions about my prescription.
4.	Tells me of any dangers in taking prescription medicines together.
5.	Puts extra labels on the container telling me about my prescription.
6.	Checks my understanding of prescription dosage directions.
7.	Contacts my doctor if needed.
8.	Marks refills on my prescription label.
9.	Checks if the prescription strength and dose are correct for me.
10.	Explains any prescription filling delays if they occur.
11.	Gives an emergency supply of prescription medicine if needed.
12.	Describes the effect I should expect from my prescription.
13.	Explains what to do if I miss a dose.
14.	Gives written information about my prescription.

15.	Keeps a computerized record of my prescription and allergies.
16.	Checks for medication interaction.
17.	Answers my questions either in person or by phone.
18.	Keeps a computerized record of illnesses I have.
19.	Teaches me how to use special devices to administer my medicine.
20.	Teaches me how to watch for side effects of my prescription.
21.	Teaches me how to use equipment such as a glucose meter.
22.	Gives my doctor(s) a list of medicines that I take.
23.	Keeps my computerized records confidential.
24.	Interviews me to record a prescription history and any medication allergies I have.
25.	Helps me coordinate taking my prescription when I have more than one prescription medicine to take daily.
26.	Gives advice on whether or not I should see a doctor rather than treat the problem with non-prescription or self-care treatments.
27.	Gives advice on precautions to follow when using non-prescription or other self-care treatments.
28.	Keeps a computerized record of non-prescription and self-care treatment I use.
29.	Helps me select non-prescription or self-care treatment that meet my needs.
30.	Gives advice on side effects and medication interactions with non-prescription or self-care treatment.

Table 2 Identified Dimensions of Pharmacist Service Activities

Dimension	No. of Attributes	Eigenvalue	% Variance Explained	Mean Importance Rating	Subscales Reliability
1. Non-prescription Drug Consultation	3	11.4	39.5	3.7	0.8
2. Prescription Drug Consultation	6	2.3	8.1	4.3	0.8
3. Prescription Drug Administration	12	1.8	6.1	4.2	0.8
4. Drug-related and Information Activities	8	1.2	4.2	3.4	0.8

The nature of quality

Prior to any further discussion, the quality of service should be differentiated from satisfaction with service. Satisfaction is related to a specific transaction whereas service quality may be viewed as a summation of the levels of satisfaction for all transactions. In the realm of professional pharmacist services, there are basically two distinction of quality, technical and humanistic quality. Technical quality refers to the measure of scientific accuracy upon one would judge the entire professional pharmacist service process or system. Humanistic quality involves subjective assessment of the manner in which pharmacist service activities are delivered to the consumers. Majority of patients would use humanistic quality as the major determinant of quality perceptions. The two different and distinct perspectives held by pharmacists and consumers lead us to question whether potential gaps in expected and perceived services exist. The Service Quality Gap model provides us with a framework to formulate our above hypothesis.

Gaps in quality of service

Measuring the gap between expected service and perceived service is a routine customer feedback process that is practiced by leading service companies. In Figure 1, the gap between customer expectations and perceptions is defined as GAP 5. It is shown to depend on the size and direction of the four gaps that are associated with delivery of the service.

The first gap is the discrepancy between customer expectations and management perceptions of these expectations. GAP 1 arises from management's lack of full understanding about how customers formulate their expectations on the basis of number of sources: advertising, past experience with the firm and its competitors, personal needs, and communications with friend. Strategies for closing this gap include improving market research, fostering better communication between management and its contact employees, and reducing the number of levels of management that distance the customer.

The second gap results from management's inability to formulate target levels of service quality to meet perceptions of customer expectations and translate these into workable specifications. GAP 2 may result from a lack of management communication to service quality or a perception of the unfeasibility of meeting customers' expectations; however, setting goals and standardizing service delivery tasks can close this gap.

The third gap is referred to as the service performance gap, because actual delivery of the service does not meet the specifications set by management. GAP 3 can arise for a number of reasons, including lack of teamwork, poor employee selection, inadequate training, and inappropriate job design.

Customer expectations of the service are formed by media advertising and other communications from the firm. GAP 4 is the discrepancy between service delivery and external communications in the form of exaggerated promises and lack of information provided to contact personnel.

Customers use some criteria to form their judgments of service quality, which are based on a comparison between expected and perceived service. The gap between expected and perceived service is called GAP 5 which is a measure of service quality; satisfaction is either negative or positive.

Service Quality Gap Model

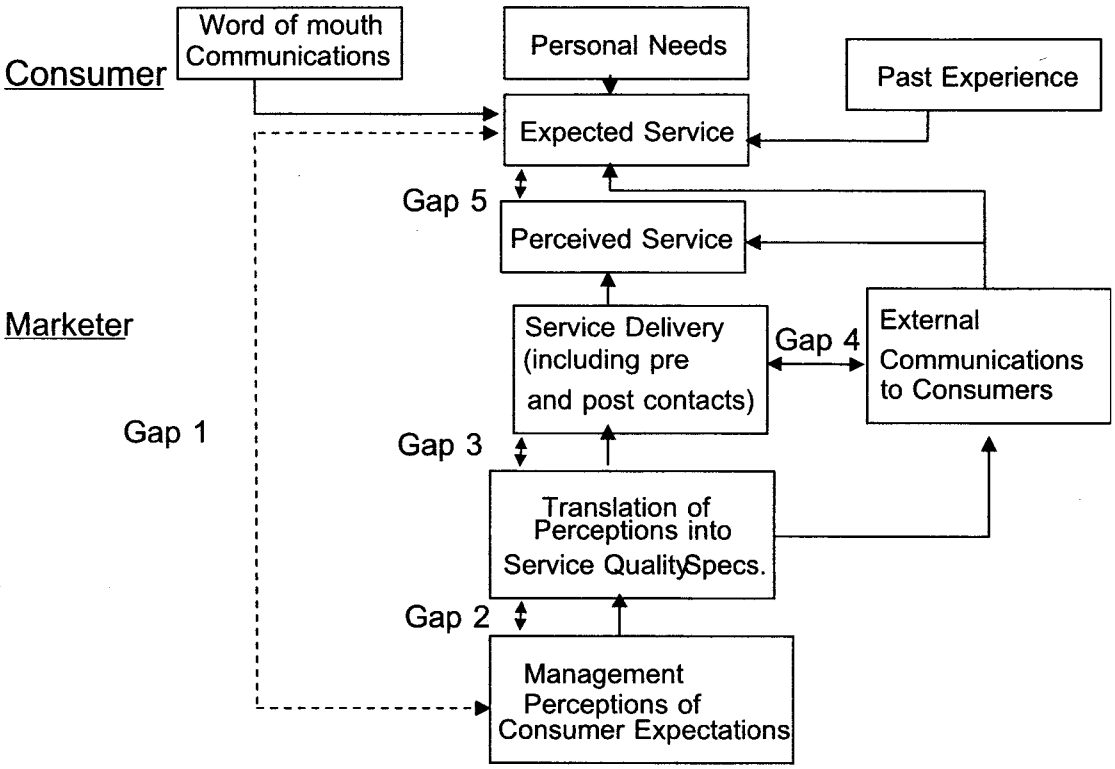


Figure 1 Service Quality Gap Model. (V. A. Zeithaml, L. L. Berry, and A. Parasuraman, "Communication and Control Process in the Delivery of Service Quality," Journal of Marketing, Vol. 52, April 1988, p. 36.)

Quality of service defined

The quality of service (QOS) can be defined quantitatively as the difference between two antecedent variables. These include the quality expectation variable (EQ) and the quality perception variable (PQ). The quality of service can be presented in form of equation as:

The quality of service (QOS) = the quality perception (PQ) - the quality expectation (EQ)

Example:

EQ (Score 5)

The pharmacist should tell me about the side effects or precautions about my prescription.

PQ (Score 7)

The pharmacist told me about the side effects or precautions about my prescription.

$$\begin{aligned} QOS &= PQ - EQ \\ &= 7 - 5 \\ &= +2 \end{aligned}$$

Interpretation: The consumer's expectation score is lower than the consumer's perception score, so the consumer was satisfied with that particular service.

The results of the QOS coefficient represent Gap 5 on the Service Quality Gap Model. Unfulfilled expectations are represented by a negative QOS coefficient and expectations that have been exceeded are represented by a positive coefficient. However, it should be noted that the ability to estimate the QOS coefficient collectively does not necessarily mean that pharmacists were able to estimate the PQ and EQ scores individually. Also, quality improvement efforts should not be simply based upon the QOS comparisons alone as the QOS score simply quantifies the PQ and EQ relationship. The utilization of the individual EQ and PQ antecedent constructs to define QOS provides potentially valuable diagnostic insight into the quality deficiencies in professional pharmacist service activities.

Pharm-servqual

Parasuraman et al (1986) developed a multiple-items scale called SERVQUAL for measuring the service quality. The SERVQUAL is an instrument, which has been proven to be an effective instrument for surveying customer satisfaction that is based on the Service Quality Gap model [13]. The five dimensions of the SERVQUAL scale include tangibles, reliability, responsiveness, assurance and empathy. This two- part instrument has an initial section to record customer expectations for a class of service, followed by a second section to record a customer's perceptions for a particular service firm. A score for the quality of service is calculated by computing the differences between the ratings that customers assigned to paired expectation and perception statements. This score is referred to as GAP 5. Score for other four gaps also can be calculated in a similar manner.

A modified version of SERVQUAL that has been used in the context of pharmacist services is the PHARM-SERVQUAL (PSQ). The PSQ has been adapted from the original SERVQUAL scale and validated in areas of health care service quality such as hospitals and physician services. One possible proposal that we

suggest is to adopt the PSQ to identify possible differences between consumers and pharmacists in their assessment of the overall quality of professional pharmacist service provided. The four domains of the PSQ would be as mentioned earlier as:

1. Non-prescription Drug Consultation and Monitoring Activities.
2. Prescription Drug Consultation and Monitoring Activities.
3. Prescription Drug Administration and Management Activities.
4. Drug-related Management and Information Activities.

Applications

The PSQ scale provides retail pharmacy settings with a valuable tool to randomly survey its consumers to determine their level of service quality. The survey results can provide insights into what consumers expect and perceive and whether the pharmacist service performance exceeds consumers' expectations. The PSQ instrument also allows pharmacies to examine the strengths and weaknesses of their service delivery blueprints by analyzing data from the PSQ dimensional subscales. This information will allow each pharmacy to make necessary changes in specific areas of its operations. Also, the results derived from the PSQ instrument can also be used as a tool for making comparisons with other pharmacists in a similar geographic area. Individual pharmacies can roughly gauge what their competitor strengths are and seek to make improvements in those areas.

Conclusions

Consumers' perceived quality play a dominant role in the changing nature of the health care market. Accurate information on the expectation and perception of consumers is critical if pharmacies want to expand their service roles in the evolving health care system. Given today's highly competitive and dynamic marketplace, the price attribute may soon lose its key position of importance with the retail pharmacy customer. There is growing evidence to suggest that perceived quality is becoming the single most important variable influencing the retail pharmacy consumers' value perceptions. The new differentiating factor among competing pharmacies of the future will most likely be the quality of service provided by the winning store's operational environment. This implies that pharmacy executives must be able to manipulate the appropriate dimensions on their service blueprints to optimize their pharmacy operations.

References

1. Rupp MT, Kreling DH. What is known about patient outcomes of pharmaceutical care intervention? : The impact of pharmaceutical care on patient outcomes: What do we know? In patient outcomes of pharma ceutical interventions: A scientific foundation for the future report. Journal of American Pharmaceutical Association 1994; November 13-15: 54-65.
2. Antil JH, Munch JW. The drug shoppers: who are they and what do they buy? Journal of Pharmaceutical Marketing and Management 1988; 2(3): 11-38.
3. Arneson DL, Jacobs EW, Scott DM et al. Patronage motives of community pharmacy patrons. Journal of Pharmaceutical Marketing and Management 1989; 4(2): 3-22.
4. Metge CJ, Hendricksen C, Maine L. Consumer attitudes, behaviors and perceptions about Pharmacies, Pharmacists and Pharmaceutical Care. Journal of American Pharmaceutical Association 1998; 38(1): 37-47.
5. Wiederholt JB. Development of an instrument to measure evaluative criteria that patients use in selecting a pharmacy for obtaining prescription drugs. Journal of Pharmaceutical Marketing and Management 1987; 1: 35-59.
6. Lipowski EE, Wiederholt JB. Developing a measure of retail pharmacy image. Journal of Pharmaceutical Marketing and Management 1987; 1(3): 149-57.
7. Smith HA, Coons SJ. Patronage factors and consumer satisfaction with source of prescription purchases. Journal of Pharmaceutical Marketing and Management 1990; 4(3): 61-81.
8. Gore MR, Thomas III J. Sore image as a predictor of store patronage for non-prescription medication purchases: A multivariate model approach. Journal of Pharmaceutical Marketing and Management 1995; 10(1): 45-69.
9. Fain JM. Patient perceptions of pharmacists services. Unpublished Doctoral Dissertation. University of Iowa. 1996.
10. Pharmacy Practice Activity Classification. American Pharmaceutical Association 1998.
11. Kotler P. Marketing management analysis, planning, implementation, control. Engelewood cliffs, NJ: Prentice Hall Inc, 1988.
12. T. Sriwong Burin. Consumer preference toward pharmacy and pharmacist service: A comparison study. Unpublished Master Thesis, School of Pharmacy, University of Wisconsin, Madison 1999.
13. Parasuraman A, Ziethaml V, Berry LL. SERVQUAL: A multiple item scale for measuring customer perceptions of service quality. Technical Report NO. 86-108. Cambridge, MA: Marketing Science Institute, August 1986.

Questions

1. What trend does the pharmacy practice evolve to?
    1. Product focus
    2. Patient focus
    3. Process focus
    4. Outcome focus
    5. None is correct
2. What is the focus of contemporary pharmacy practice that Rupp and Kreling (1994) suggested?
    1. Emphasis on the consumer
    2. Emphasis on the drug and its side-effect
    3. Optimize the interaction between the consumer and the pharmacist
    4. 1. and 3. are correct
    5. None is correct
3. Due to the change of roles and responsibility of pharmacist, how does this change affect the pharmacist service product mix?
    1. The pharmacist service product mix has been stable
    2. The pharmacist service product mix has shrunk
    3. The pharmacist service product mix has expanded
    4. The pharmacist service product mix has been terminated
    5. None is correct
4. What are the important determinants of recent patronage studies?
    1. Convenience
    2. Pharmacist services
    3. Price
    4. All above are correct
    5. None is correct
5. What is the example of pharmacist professional service?
    1. Patient counseling
    2. Advising of prescription drug
    3. Pharmaceutical care by pharmacist
    4. All above are correct
    5. None is correct
6. When were pharmacist professional service activities implemented?
    1. 1950s
    2. 1960s
    3. 1970s
    4. 1980s
    5. 1990s

7. What are the four characteristics that make pharmacist services distinguish from pharmaceutical goods?
    1. Intangible, not easily standardized, inseparable, cannot be easily inventoried
    2. Tangible, not easily standardized, inseparable, cannot be easily inventoried
    3. Intangible, Standardized, inseparable, cannot be easily inventoried
    4. Intangible, not easily standardized, separable, cannot be easily inventoried
    5. None is correct
8. What does service quality be viewed?
    1. Specific transaction of each service provided by pharmacist to patient.
    2. Same as satisfaction with each service
    3. A summation of the levels of satisfaction for all transactions
    4. None of above is correct
    5. All are correct
9. What is the major determinant of quality perception most patients would use?
    1. Technical quality
    2. Functional quality
    3. Humanistic quality
    4. Overall service quality
    5. None is correct
10. What is the equation for quality of service?
    1. QOS = PQ + EQ
    2. QOS = PQ – EQ
    3. QOS = PQ * EQ
    4. QOS = PQ / EQ
    5. None is correct

วารสาร ไทยไภสัชยนิพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนพฤศจิกายน 2547 (หน้า 101-112)
บทความเพื่อนวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

ความสำคัญของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์

(Importance of Drug Metabolism Study Using Microbial Models)

ภญ.ผศ.ดร.ปนัดดา ใยภักดี และ ภญ.อ.ดร.คณาวรรณ พจนาคม
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0411-02
จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทบทวนความหมาย ความสำคัญและวิถีการแปรสภาพยาในร่างกาย
2. เพื่อทราบถึงศักยภาพของการใช้จุลินทรีย์ในการนำมาศึกษาการเมแทบอลิซึมยา
3. เพื่อทราบถึงความสำคัญของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์

บทคัดย่อ

การเมแทบอลิซึมยาในร่างกายทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเคมีจัดเป็นกระบวนการหนึ่งที่สำคัญในการกำจัดยา และมีผลต่อฤทธิ์ทางการรักษา ผลข้างเคียง ระยะเวลาและความแรงในการออกฤทธิ์ การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาจึงมีความสำคัญและทำให้ได้ข้อมูลด้านเภสัชพลนศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยานั้น การศึกษาโดยใช้จุลินทรีย์เป็นวิธีการหนึ่งที่นิยมโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษาเบื้องต้น เนื่องจากวิถีการแปรสภาพยาในจุลินทรีย์บางสายพันธุ์มีความคล้ายคลึงกับที่พบในคน วิธีการศึกษาไม่ยุ่งยากซับซ้อนและได้สารเมแทบอไลท์ในปริมาณมากพอสำหรับการแยกสกัดให้บริสุทธิ์เพื่อการพิสูจน์โครงสร้างและนำมาศึกษาทางด้านเภสัชวิทยา ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับวิถีการแปรสภาพและโครงสร้างของสารเมแทบอไลท์ที่ได้ยังอาจใช้เป็นข้อมูลเปรียบเทียบกับการศึกษาโดยวิธีอื่นๆ ต่อไป

คำสำคัญ
การเมแทบอลิซึมยา จุลินทรีย์

บทนำ

การเมแทบอลิซึมยา (drug metabolism) จัดเป็นกระบวนการหนึ่งที่สำคัญในการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยเกิดกระบวนการแปรสภาพและเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาโดยอาศัยการทำงานของเอ็นไซม์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้เป็นสารเมแทบอไลท์ที่มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างไปจากเดิม ขึ้นอยู่กับชนิดของปฏิกิริยาเคมีที่เร่งให้เกิดขึ้นได้โดยเอ็นไซม์ในกลุ่มต่าง ๆ

โดยทั่วไปแล้วการเมแทบอลิซึมยามักทำให้เกิดสารเมแทบอไลท์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางการรักษา มีคุณสมบัติความเป็นขั้วสูงขึ้นและขจัดออกจากร่างกายได้ง่ายขึ้นอย่างไรก็ตามมีหลายกรณีที่พบว่าสารเมแทบอไลท์ของยาบางชนิดยังคงแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอยู่ หรือบางชนิดกลับปรากฏความเป็นพิษขึ้น[1,2]

การเมแทบอลิซึมยาในร่างกายจึงมีบทบาทสำคัญทั้งต่อคุณสมบัติด้านเภสัชพลนศาสตร์ (phamacodynamics) และด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยานั้น[3] สารเมแทบอไลท์ที่มีโครงสร้างทางเคมีเปลี่ยนไปย่อมส่งผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางการรักษาและการเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งยังมีผลต่อระยะเวลาและความแรงในการออกฤทธิ์ โดยเฉพาะเมื่อยาหนึ่ง ๆ เกิดการเมแทบอลิซึมได้อย่างรวดเร็วกลายเป็นสารเมแทบอไลท์ที่ไม่มีฤทธิ์ นอกจากนี้ยังพบได้ว่าอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างยาบางชนิดยังอาจเป็นผลเกี่ยวเนื่องกับการเมแทบอลิซึมยา ยาที่สามารถยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอ็นไซม์กลุ่มต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยาอีกชนิดส่งผลให้อัตราการเมแทบอลิซึมของยานั้นช้าลงหรือเร็วขึ้นได้ เกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางการรักษาหรือก่อให้เกิดความเป็นพิษที่ต่างไปจากการได้รับยาเพียงชนิดเดียว

ความรู้ความเข้าใจที่ดีเกี่ยวกับการเมแทบอลิซึมยาในร่างกายจะช่วยให้การคัดเลือกยาในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นไปได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งยังมีความสำคัญในการศึกษาวิจัยพัฒนาเพื่อการค้นหายาใหม่ ทั้งนี้เพราะสารเมแทบอไลท์ชนิดต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างวิถีการแปรสภาพมักมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่ต่างไปจากเดิม ทำให้มีผลต่อประสิทธิภาพทางการรักษาของยานั้น ยาใหม่เป็นจำนวนมากที่ได้จากการค้นคว้าวิจัยเมื่อนำมาทดสอบในระยะคลินิกกลับให้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากปัญหาการเมแทบอลิซึมยาในร่างกายได้เป็นสารเมแทบอไลท์ที่มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพไม่เหมาะสมต่อการออกฤทธิ์นั่นเอง

งานวิจัยจำนวนมากที่มุ่งพัฒนาหาวิธีการที่เหมาะสมสำหรับการศึกษา ติดตามและทำนายผลของการเมแทบอลิซึมยาในร่างกาย[4-6] วิธีการที่รู้จักกันดีที่นำมาใช้ในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยา ได้แก่ การศึกษาโดยใช้แบบจำลองในสัตว์ทดลอง (*in vivo* animal models) แบบจำลองในหลอดทดลอง (*in vitro* models) โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยง (*in vitro* cell cultures) โดยใช้เอ็นไซม์ (*in vitro* enzyme system)[5,6] และแบบจำลองโดยใช้จุลินทรีย์ (microbial models)

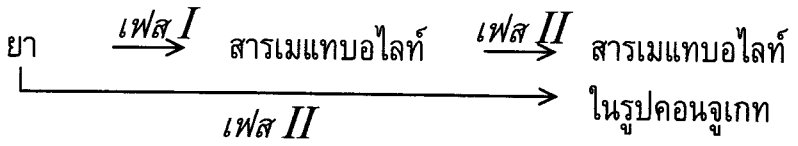
การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์เป็นแบบจำลองเพื่อดูวิถีการแปรสภาพและการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาเป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้อย่างแพร่หลาย[7,8] โดยเฉพาะในการศึกษาวิจัยระยะเริ่มต้น เนื่องจากสามารถช่วยลดการใช้สัตว์ทดลอง มีวิธีการศึกษาที่ค่อนข้างสะดวก ไม่ต้องใช้ประสบการณ์ความเชี่ยวชาญสูง การลงทุนไม่มากเท่ากับวิธีการใช้เซลล์เพาะเลี้ยงหรือการใช้เอ็นไซม์ และเนื่องจากวิถีการแปรสภาพยาส่วนใหญ่ทั้งในคนและในสัตว์มักเกิดโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันประเภทต่าง ๆ (oxidative matabolism) ซึ่งอาศัยการทำงานของเอ็นไซม์ในกลุ่มไซโทโครม พี 450 โมโนออกซีจีเนส หรือที่นิยมเรียกสั้น ๆ ว่า CYP (cytochrome P450 monooxygenases) เอ็นไซม์กลุ่มนี้มิได้ปรากฏแต่เฉพาะในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเท่านั้น แต่ยังสามารถพบได้ในจุลินทรีย์หลายสายพันธุ์ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการนำจุลินทรีย์มาใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยามีรายงานการใช้จุลินทรีย์ในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาชนิดต่าง ๆ[7-9] เช่น โพรพาโนลอล (propanolol) เฟนอะเซทิน (phenacetin) คาร์บามาเซปีน (carbamazepine) ทามอกซิเฟน (tamoxifen) และธีโอฟิลลีน (theophilline) เป็นต้น

บทความนี้กล่าวถึงความสำคัญของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์ โดยเนื้อหาในส่วนต้นเป็นการทบทวนความรู้เกี่ยวกับวิถีการแปรสภาพยาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จากนั้นจะกล่าวถึงการเมแทบอลิซึมยาในจุลินทรีย์และวิธีการศึกษาโดยสังเขป พร้อมทั้งแสดงตัวอย่างการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาชนิดต่างๆ โดยใช้จุลินทรีย์เปรียบเทียบกับการใช้สัตว์ทดลอง และในส่วนท้ายของบทความจะกล่าวถึงข้อดีข้อด้อยของการใช้แบบจำลองโดยใช้จุลินทรีย์เพื่อให้เห็นถึงความสำคัญและประโยชน์ของการศึกษาดังกล่าว

การเมแทบอลิซึมยา

การเมแทบอลิซึมยาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (mammalian metabolism)

การเมแทบอลิซึมยาหรือวิถีการแปรสภาพยาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมแบ่งออกได้เป็นสองเฟส (phase) หลักคือ เฟส I (phase I หรือ functionalization) และเฟส II (phase II หรือ conjugation)[10] ดังแสดงในรูปที่ 1



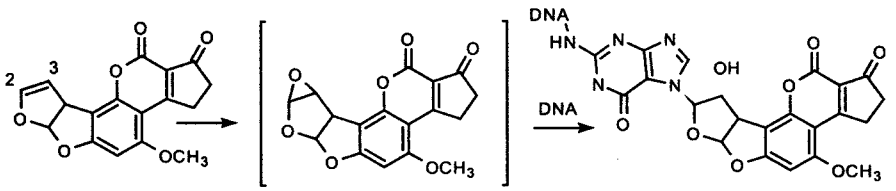
รูปที่ 1 วิถีการแปรสภาพยา

วิถีการแปรสภาพยาเฟส I ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาได้โดยอาศัยปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) รีดัคชัน (reduction) และไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ในขณะที่วิถีการแปรสภาพยาเฟส II เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาคอนจูเกชันระหว่างยาหรือสารเมแทบอไลท์ที่ได้จากเฟส I กับสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในร่างกาย เช่น กลูคูโรนิกแอซิด (glucuronic acid) ซัลเฟท (sulfate) และไกลซีน (glycine) เป็นต้น สารเมแทบอไลท์ในรูปคอนจูเกทส่วนใหญ่มักมีคุณสมบัติการละลายน้ำสูงขึ้น ทำให้ขจัดออกทางไตได้ง่าย

การเมแทบอลิซึมยาอาจเกิดขึ้นได้โดยปฏิกิริยาต่าง ๆ ในเฟส I และ II ขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางเคมีของยา ดังสรุปในตารางที่ 1 โดยทั่วไปยาส่วนใหญ่มักเกิดการแปรสภาพในเฟส I โดยปฏิกิริยาออกซิเดชันประเภทต่าง ๆ เช่น ปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชัน (hydroxylation) อีปอกซิเดชัน (epoxidation) เอ็น-ดีอัลคิเลชัน (N-dealkylation) และเอ็น-ออกซิเดชัน (N-oxidation) เป็นต้น สารเมแทบอไลท์ที่ได้อาจไม่มีฤทธิ์และเข้าสู่การเมแทบอลิซึมในเฟส II แล้วขจัดออกจากร่างกายต่อไป หรือบางตัวอาจมีฤทธิ์หรือความเป็นพิษมากขึ้น ขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางเคมีของสารเมแทบอไลท์ที่ได้

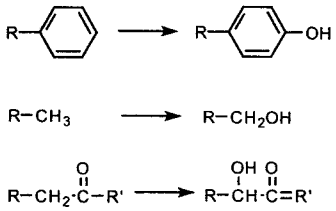
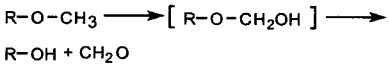
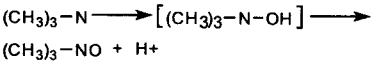
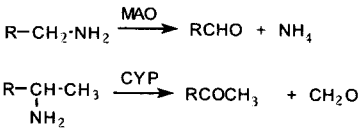
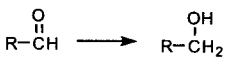
ตัวอย่างที่น่าสนใจ ได้แก่ การเมแทบอลิซึมยาโดยการเกิดปฏิกิริยาอีปอกซิเดชันที่บริเวณพันธะคู่ได้เป็นสารเมแทบอไลท์ที่มีหมู่อีปอกไซด์ (epoxide) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นอิเล็กโทรไฟล์ (electrophile) และมีความไวสูงในการเกิดปฏิกิริยาต่อไป โดยทั่วไปแล้วหมู่อีปอกไซด์มักเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องเปลี่ยนไปเป็นหมู่ไฮดรอกซีและตามด้วยการเกิดปฏิกิริยาคอนจูเกชันในเฟส II ขจัดออกจากร่างกายต่อไป

อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาพบความเป็นพิษก่อให้เกิดมะเร็งของสารกลุ่มนี้บางตัว เนื่องมาจากสารเมแทบอไลท์อีปอกไซด์ที่เกิดขึ้นกลับไปทำปฏิกิริยาจับกับแมโครโมเลกุล เช่น ดีเอ็นเอหรือโปรตีนในร่างกาย ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติไปและก่อให้เกิดมะเร็ง[1,2] ตัวอย่างเช่น การเมแทบอลิซึมสารอะฟลาทอกซินได้เป็นสารเมแทบอไลท์อีปอกไซด์ที่ไปทำปฏิกิริยาจับกับส่วนเบสของสายดีเอ็นเอก่อให้เกิดมะเร็งได้ที่ตับ ดังแสดงในรูปที่ 2

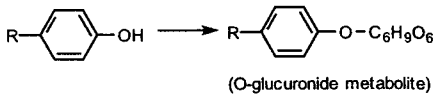
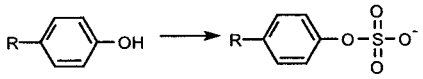
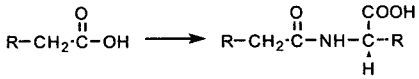
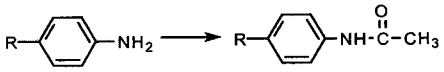
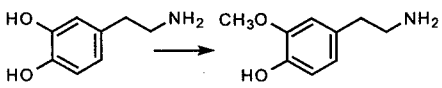


รูปที่ 2 การเมแทบอลิซึมของสารอะฟลาทอกซิน บีหนึ่ง และสารเมแทบอไลท์ที่มีผลก่อมะเร็ง

ตารางที่ 1 ตารางสรุปวิถีการแปรสภาพยาเฟส I และ II และปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง[9-11]

Reaction type	Substrate type	Enzyme involved	Examples
1 Phase I (functionalization)			
1.1 Oxidations			
1.1.1 hydroxylation			
	• aromatic, allylic, benzylic cpds. • aliphatic, alicyclic cpds. • carbonyl, imine cpd. with α-C	CYP	
1.1.2 epoxidation	• aromatic, allylic cpds.	CYP	
1.1.3 N-, O-, S-dealkylation	• N-, O-, S-alkyl drvs.	CYP	
1.1.4 N-, S-oxidation	• 2°, 3° amines • S-alkyl drvs.	CYP, FMO	
1.1.5 deamination	• amines	CYP, MAO	
1.1.6 oxidation	• alcohol, aldehydes	Dehydro-genase	
1.2 Reductions	• aldehydes, ketones • azo, nitro	Reductase	
1.3 Hydrolysis	• ester • amides • epoxides	Esterase Amidase Epoxide hydrases	

ตารางที่ 1 ตารางสรุปวิถีการแปรสภาพยาเฟส I และ II และปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง[9-11] (ต่อ)

Reaction type	Substrate type	Enzyme involved	Examples
2 Phase II (Conjugation)			
2.1 Glucuronidation	• alcohols, phenols • carboxylic acids • amines • thiols	UDP-glucuronyl transferase	 (O-glucuronide metabolite)
2.2 Sulfation	• phenols, alcohols • aromatic amines • N-hydroxy cpds.	Sulfotrans-ferase	
2.3 Conjugation with amino acids	• carboxylic acids	N-acyltrans-ferase	
2.4 Glutathione conjugation	• epoxides • reactive electron-deficient cpds.	Glutathione-S-transfer-ase	Glutathione adduct
2.5 Acetylation	• 1° amines • sulfonamides • hydrazines, hydrazides	Acetyltrans-ferase	
2.6 Methylation	• phenols	Methyltrans-ferase	

CYP = cytochrome P450 monooxygenase, FMO = flavin-containing monooxygenase, MAO = monooamine oxidase

การเมแทบอลิซึมยาในเฟส I โดยปฏิกิริยาประเภทออกซิเดชัน จึงถือได้ว่าเป็นกลไกสำคัญในการแสดงฤทธิ์หรือความเป็นพิษของยา รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาเพื่อเอื้อต่อการแปรสภาพในเฟส II และการขจัดออกจากร่างกายต่อไป เอ็นไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการเร่งปฏิกิริยาประเภทนี้ในร่างกายคือ เอ็นไซม์กลุ่ม CYP ซึ่งพบได้มากที่บริเวณตับ และอาจพบได้ในอวัยวะอื่น เช่น ไต ปอด และลำไส้ เป็นต้น

เอ็นไซม์กลุ่ม CYP ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาออกซิเดชันของยากลุ่มต่าง ๆ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีอยู่สามตระกูล (family) หลักคือ ตระกูล I-III โดยเฉพาะตระกูลย่อย (subfamily) ซึ่งได้แก่ CYP2C CYP2D CYP2E และ CYP3A4 สำหรับ CYP ที่อยู่ในตระกูล IV-XXIV จะเกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมสารที่มีอยู่แล้วในร่างกาย เช่น ฮอร์โมนต่าง ๆ และไม่พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาหรือสารเคมีที่ร่างกายได้รับจากภายนอก[11]

การเมแทบอลิซึมยาในจุลินทรีย์ (microbial metabolism)

มีรายงานการค้นพบเอ็นไซม์กลุ่ม CYP ในแบคทีเรีย ซึ่งไม่ได้เป็นเอ็นไซม์แบบชนิดที่ฝังตัวอยู่ในเมมเบรน (membrane-bound enzyme) ดังที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[11] ตัวอย่างเช่น การค้นพบเอ็นไซม์ CYP101 จาก *Pseudomonas putida* และ CYP102 จาก *Bacillus megaterium* อย่างไรก็ตามเอ็นไซม์เหล่านี้ค่อนข้างมีความจำเพาะสูงต่อโครงสร้างทางเคมีของสารตั้งต้น สามารถเร่งปฏิกิริยาการแปรสภาพได้เฉพาะสารบางกลุ่มเท่านั้น เช่น CYP102 เร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันได้เฉพาะสารกลุ่มกรดไขมัน[12] เนื่องจากข้อจำกัดของเอ็นไซม์ CYP จากแบคทีเรียในการทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้นเฉพาะกลุ่ม ทำให้แบคทีเรียไม่เป็นที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยา

สำหรับราถึงแม้ว่าจะยังไม่มีรายงานการแยกเอ็นไซม์ CYP ได้ชัดเจนเช่นแบคทีเรีย แต่กลับพบรายงานการศึกษาเป็นจำนวนมากที่แสดงถึงศักยภาพของราในการเมแทบอลิซึมยาและสารในกลุ่มต่าง ๆ[7-9,13] จึงเป็นไปได้ว่าราซึ่งเป็นเซลล์ยูคารีโอท (eukaryote) เช่นกันน่าจะมีเอ็นไซม์ที่มีหน้าที่ทำงานคล้ายกับเอ็นไซม์กลุ่ม CYP ที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และจากการศึกษาโดย Smith และ Rosazza[14] ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้ราบางสายพันธุ์พบว่ามีวิถีการแปรสภาพที่คล้ายคลึงกับที่พบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงทำให้ราเป็นที่นิยมใช้ในการนำมาศึกษาการเมแทบอลิซึมยาเพื่อให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นอันมีประโยชน์ต่อการทำนายวิถีการแปรสภาพยาที่อาจเกิดขึ้นได้ในคน

การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์

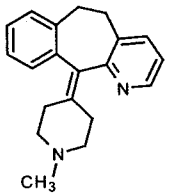
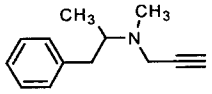
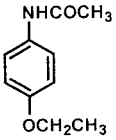
ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น วิธีการศึกษาการเมแทบอลิซึมยามีได้หลายวิธี เช่น การศึกษาในสัตว์ทดลองหรือการใช้เซลล์เพาะเลี้ยง แต่วิธีการเหล่านี้ค่อนข้างมีค่าใช้จ่ายสูง ปัญหาเรื่องจริยธรรมของการใช้สัตว์ทดลอง และความยากในการพิสูจน์ทราบโครงสร้างของสารเมแทบอไลท์ที่มีปริมาณเพียงเล็กน้อยโดยเฉพาะเมื่อทำการศึกษาโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยง อย่างไรก็ตามการใช้เครื่องมือและเทคนิคในการวิเคราะห์ขั้นสูง เช่น การใช้ระบบ LC-MS (Liquid Column–Mass Spectroscopy) และ LC-NMR (Liquid Column–Nuclear Magnetic Resonance) อาจสามารถนำมาใช้ในการพิสูจน์หาโครงสร้างของสารที่มีปริมาณเพียงเล็กน้อยได้ แต่ข้อเสียที่สำคัญคือเครื่องมือราคาสูงและการบำรุงรักษาที่ต้องการใช้ความรู้ความชำนาญมาก

ที่ผ่านมาได้มีการใช้จุลินทรีย์เป็นแบบจำลองในการศึกษาการเมแทบอลิซึมของยาหลายกลุ่ม โดยการศึกษาส่วนใหญ่นิยมใช้เชื้อรามากกว่าแบคทีเรียเนื่องจากข้อจำกัดของการใช้เชื้อแบคทีเรียดังข้างต้น การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาหลายกลุ่มโดยใช้เชื้อราพบว่าสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันประเภทต่าง ๆ เช่นเดียวกับที่พบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[7-9,14] ราสายพันธุ์ที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาและให้ผลการศึกษาที่น่าสนใจ ได้แก่ ราในกลุ่ม *Cunninghamella* เช่น *C. elegans C. echinulata* และ *C. blakesleeana* เป็นต้น มีรายงานเป็นจำนวนมากพบว่าราดังกล่าวทำให้เกิดการแปรสภาพยาได้โดยอาศัยปฏิกิริยาออกซิเดชันประเภทต่าง ๆ ได้เป็นสารเมแทบอไลท์ที่มีโครงสร้างเช่นเดียวกับที่ได้จากการเมแทบอลิซึมในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[9,15-18]

การศึกษาการเมแทบอลิซึมโดยราสายพันธุ์ *Cunninghamella*[9] ของยากลุ่มแก้ซึมเศร้าหลายชนิด เช่น อะมิทริปทิลลีน (amitryptilline) โดเซปิน (doxepin) และอิมิพรามีน (imipramine) พบว่าสามารถเกิดการแปรสภาพโดยปฏิกิริยาเอ็น-ดีอัลคิเลชัน นอกจากนี้การเมแทบอลิซึมของยาแก้แพ้หลายชนิด เช่น ไซโปรเฮปทาดีน (cyproheptadine) บรอมเฟนิรามีน (bromphemiramine) และ คลอเฟนิรามีน (chlorpheniramine) สามารถเกิดปฏิกิริยาเอ็น-ดีอัลคิเลชันในรา

สายพันธุ์ดังกล่าวเช่นเดียวกับในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นอกจากนี้ยังมีตัวอย่างอื่น ๆ อีกดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้ *C. elegans*[9,15,16]

ยา	การแปรสภาพยาที่เกิดขึ้นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม	การแปรสภาพยาที่เกิดขึ้นใน *C. elegans*
Azatadine (antihistamine)[15] 	Hydroxylation N-demethylation Methylhydroxylation	N-oxidation N-demethylation Methylhydroxylation
Deprenyl (antidepressant)[9] 	N-demethylation	N-demethylation
Phenacetin (analgesic)[16] 	O-dealkylation N-hydroxylation Arene oxide formation Glutathione conjugate	O-dealkylation

นอกจากการใช้รากลุ่ม *Cunninghamella* ในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาแล้ว ยังมีการใช้รากลุ่มอื่นๆ อีก[7-9,13-14] ได้แก่ รากลุ่ม *Aspergillus* สายพันธุ์ต่าง ๆ เช่น *A. niger A. terreus A. orchareus* และ *A. alliaceus* ราสายพันธุ์ *Gliocardium deliquescens* และ *Rhizopus nigricans* รวมทั้ง *Penicillium* บางสายพันธุ์ เช่น *P. chrysogenum* และ *P. notatum*

อย่างไรก็ตาม การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์เพียงหนึ่งสายพันธุ์อาจไม่ได้สารเมแทบอไลท์ทั้งหมดหรือเหมือนกับที่เกิดขึ้นในสัตว์ ในทางปฏิบัติแล้วควรใช้จุลินทรีย์หลายสายพันธุ์เพื่อนำมาทำการศึกษาเพื่อให้สามารถครอบคลุมการเกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้กับยานั้น

วิธีการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์ได้รับการพัฒนาขึ้นโดย Smith and Rosazza[14] มีแนวทางโดยสรุปคือ เริ่มจากการเลือกสายพันธุ์จุลินทรีย์ โดยอาจคัดเลือกสายพันธุ์ที่มีรายงานการศึกษามาก่อนแล้วหรืออาจทำการทดสอบศักยภาพเพื่อหาสายพันธุ์ใหม่ อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่นิยมใช้สายพันธุ์มาตรฐานเพื่อลดความยุ่งยากในการพิสูจน์ทราบชนิดของสายพันธุ์

ในการทดสอบเบื้องต้นควรทำการศึกษาโดยใช้จุลินทรีย์หลายสายพันธุ์ เพื่อให้มีโอกาสมากขึ้นในการค้นพบเชื้อสายพันธุ์ที่มีประสิทธิภาพตามต้องการ ดังนั้นอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้จึงต้องมีความหลากหลาย อย่างไรก็ตามในการศึกษาเบื้องต้น อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้มักเป็นชนิดเหลวที่อุดมด้วยสารอาหารเพื่อให้มีการเจริญของเชื้อได้ดีทั่วกัน โดยหากเป็นเชื้อราอาหารเลี้ยงเชื้อที่นิยมใช้เช่น PDB (Potato Dextrose Broth) และอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Nutrient Broth สำหรับการเพาะเลี้ยงแบคทีเรีย

ในขั้นตอนการเพาะเลี้ยง วิธีการ Two-stage fermentation เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการศึกษา[19] เริ่มจากการเพาะเลี้ยงบนเครื่องเขย่าที่ประมาณ 120-150 รอบต่อนาที เป็นเวลาประมาณ 48-72 ชั่วโมง เพื่อให้มีปริมาณเชื้อเจริญพอเหมาะ จากนั้นจึงเปลี่ยนถ่ายเชื้อสู่การเพาะเลี้ยงในระยะที่สอง (stage II) เพาะเลี้ยงต่อไปอีกเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จึงเติมสาร

ละลายตัวอย่างยาที่ต้องการศึกษาลงไป โดยตัวทำละลายที่นิยมใช้ ได้แก่ เอธานอล (ethanol) ไดเมธิลฟอร์มาไมด์ (dimethylformamide) หรือ ไดเมธิลซัลฟอกไซด์ (dimethylsulfoxide) หากตัวยามีปัญหาด้านการละลายอาจใช้ ทวีน 80 (Tween 80) 0.1% ช่วยได้

ในการศึกษาเบื้องต้น ปริมาณยาที่ใช้ในการศึกษาอยู่ที่ประมาณ 0.1-0.5 มิลลิกรัมต่อเชื้อปริมาณ 1 มิลลิลิตร โดยหลังจากการเติมสารละลายยาลงไปแล้ว จะทำการเพาะเลี้ยงต่อไปอีกเป็นเวลาประมาณ 24-72 ชั่วโมง (อาจมีการเก็บตัวอย่างทุก 24 ชั่วโมง เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของยา) แล้วจึงทำการวิเคราะห์ดูว่าเกิดการแปรสภาพยาอย่างไร ซึ่งทำได้โดยการสกัดแยกด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสมจากนั้นจึงทำการวิเคราะห์หาปริมาณและพิสูจน์ทราบโครงสร้างโดยใช้เทคนิคอื่น ๆ ต่อไป เช่น TLC (Thin Layer Chromatography) GC (Gas Chromatography) HPLC (High Performance Liquid Chromatography) และ NMR (Nuclear Magnetic Resonance) เป็นต้น

บทสรุป

การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์มีข้อดีอยู่หลายประการ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายในการลงทุนไม่สูงมาก เครื่องมือ วัสดุและอุปกรณ์สามารถจัดหาหรือเตรียมได้โดยง่าย วิธีการไม่ยุ่งยากซับซ้อน ปริมาณยาที่ใช้ในการศึกษาสามารถใช้ได้ในปริมาณมากกว่าในการศึกษาโดยวิธีอื่น ๆ ทำให้ได้สารเมแทบอไลท์ในปริมาณมากพอสำหรับการแยกสกัดเพื่อพิสูจน์ทราบโครงสร้าง ทดสอบฤทธิ์ หรือการศึกษาอื่น ๆ ต่อไปได้

การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์มีปฏิกิริยาการแปรสภาพของยาหลายชนิดใกล้เคียงกับที่เกิดขึ้นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม วิธีการนี้จึงเหมาะสำหรับใช้ในการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาในเบื้องต้นและยังเป็นการช่วยลดปริมาณการใช้สัตว์ทดลองลงได้บ้าง นอกจากนี้จุลินทรีย์บางสายพันธุ์มีความจำเพาะต่อปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น ได้สารเมแทบอไลท์เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งในปริมาณสูง ซึ่งจะมีประโยชน์ในแง่การสกัดแยกและนำมาพิสูจน์ทราบโครงสร้างได้ง่ายขึ้น เพื่อนำมาใช้เป็นสารมาตรฐานสำหรับอ้างอิงในการศึกษาโดยวิธีอื่น ๆ ต่อไป

อย่างไรก็ตาม การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์อาจไม่ครอบคลุมการเกิดวิถีการแปรสภาพหรือปฏิกิริยาทั้งหมดที่อาจเกิดขึ้นได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สารเมแทบอไลท์หลักที่พบในคนอาจเป็นชนิดที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยในจุลินทรีย์ รวมทั้งความแตกต่างในแง่ความจำเพาะเจาะจงต่อโครงสร้างยาของเอ็นไซม์ CYP ที่พบในคนและในจุลินทรีย์ จัดเป็นข้อจำกัดสำคัญที่ทำให้การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์ไม่สามารถนำมาทดแทนการใช้ข้อมูลการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยวิธีอื่น ๆ เพื่อการทำนายข้อมูลยาทางด้านเภสัชพลนศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ที่อาจเกิดขึ้น การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาในสัตว์ทดลอง รวมทั้งการศึกษาในระยะคลินิกยังคงมีความจำเป็นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องแม่นยำเกี่ยวกับวิถีการแปรสภาพยาที่เกิดขึ้นได้ในคน

ข้อดีที่สำคัญของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์คือ การได้มาซึ่งสารเมแทบอไลท์ในปริมาณที่มากพอสำหรับการนำมาพิสูจน์ทราบโครงสร้าง และใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา รวมทั้งยังใช้เป็นสารมาตรฐานอ้างอิงเพื่อการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยวิธีอื่น ๆ ได้ต่อไป โดยเฉพาะเมื่อการสังเคราะห์ทางเคมีของสารนั้นทำได้ยาก เช่น สารเมแทบอไลท์ที่มีสเตียรีโอเคมี (stereochemistry) ซับซ้อน นอกจากนี้แล้วการศึกษาเบื้องต้นโดยใช้จุลินทรีย์เพื่อดูการเมแทบอลิซึมของยาใหม่ที่อยู่ในขั้นตอนการวิจัย อาจได้ข้อมูลวิถีการแปรสภาพและโครงสร้างของสารเมแทบอไลท์ของยานั้น ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบเปรียบเทียบกับการศึกษาในสัตว์ทดลองและอาจทำให้การศึกษาการเมแทบอลิซึมยาเป็นไปได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Low LK. Metabolic changes of drugs and related organic compounds, In: Delgado JN, Remers WA (ed) Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry, 10th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 43-122.
2. Williams DA. Drug metabolism, In: Williams DA, Lemke TL (ed) Foye's principles of medicinal chemistry, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 174-233.
3. Testa B, Mayer J. Molecular toxicology and the medicinal chemist. Il Farmaco 1998; 53: 287-291.
4. Bugrim A, Nikolskaya T, Nikolsky Y. Early prediction of drug metabolism and toxicity: systems biology approach and modeling. DDT 2004; 9(3): 127-135.
5. Friedberg T. Recombinant in vitro tool to predict drug metabolism and safety. PSTT 2000; 3(3): 99-105.
6. Ekins s, Ring BJ, Grace J, et al. Present and future in vitro approaches for drug metabolism. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2000; 44: 313-324.
7. Aborashed EA, Clark AM, Hufford CD. Microbial models of mammalian metabolism of xenobiotics: an updated review. Current Medicinal Chemistrty 1999; 6(5): 359-374.
8. Azerad R. Microbial models for drug metabolism. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology 1999; 63: 169-218.
9. Srisilam K, Veeresham C. Biotransformation of drugs by microbial cutures for predicting mammalian drug metabolism. Biotechnology 2003; 21: 3-39.
10. Magdalou J, Fournel-Gigleux S, Testa B, Ouzzine M. Biotransformation reactions, In: Wermuth CG (ed) The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd ed. London: Academic Press, 2003: 517-544.
11. Jezequel SG. Microbial models of mammalian metabolism: uses and misuses. Journal of Moelcular Ca talysis B: Enzymatic 1998; 5: 371-7.
12. Fulco AJ. P450BM-3 and other inducible bacterial P450 cytochromes: biochemistry and regulation. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1991; 31: 177-203.
13. Faber K (ed) Biotransformations in organic chemistry. New York: Springer-Verlag, 1992.
14. Smith RV, Rosazza JP. Microbial models of mammalian metabolism. Journal of Pharmaceutical Sciences 1975; 64(11): 1737-1759.
15. Zhang D, Hansen EB, Deck J, Heinze TM, Sutherland JB, Cerniglia CE. Fungal biotransformation of the antihistamine azatadine by *Cunninghamella elegans*. Applied and Environmental Microbiology 1996; 62(9): 3477-3479.
16. Reddy CS, Acosta D, Davis PJ. Microbial models of mammalian metabolism: biotransformations of phen acetin and its O-alkyl homologues with Cunninghamella species. Xenobiotica 1990; 20(12): 1281-1297.
17. Sun L, Huang HH, Liu L, Zhong DF. Transformation of verapamil by *Cunninghamella blakesleeana*. Applied and Environmental Microbiology 2004; 70(5): 2722-2727.
18. Zhong D, Sun L, Liu L, Huang HH. Microbial transformation of naproxen by Cunninghamella species. Acta Pharmacologica Sinica 2003; 24(5): 442-447.
19. ปนัดดา ใยภักดี การค้นพบยาจากเชื้อจุลชีพ วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร 2543; 19-20(2): 1-26.

คำถาม

1. การเมแทบอลิซึมยาในร่างกายทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของยาในด้านใด
    1. ความแรงในการออกฤทธิ์
    2. ระยะเวลาในการออกฤทธิ์
    3. คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ
    4. การละลายน้ำ
    5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการเมแทบอลิซึมยาในร่างกาย
    1. เป็นกระบวนการสำคัญในการกำจัดยาออกจากร่างกาย
    2. ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาในร่างกาย
    3. การเมแทบอลิซึมยาในร่างกายเกิดขึ้นได้ที่ตับเท่านั้น
    4. สารเมแทบอไลท์ที่ได้มักมีความเป็นขั้วสูงขึ้นและขจัดออกจากร่างกายได้มากขึ้น
    5. มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาบางชนิด
3. ข้อใดเป็นวิธีศึกษาการเมแทบอลิซึมยา
    1. in vitro cell cultures
    2. in vitro enzyme system
    3. in vivo animal models
    4. microbial models
    5. ถูกทุกข้อ
4. ยาส่วนใหญ่เกิดการแปรสภาพโดยอาศัยปฏิกิริยาใด
    1. รีดักชัน
    2. ไฮโดรไลซิส
    3. คอนจูเกชัน
    4. ออกซิเดชัน
    5. อีปอกซิเดชัน
5. เอ็นไซม์กลุ่มใดที่เกี่ยวข้องกับขบวนการ oxidative metabolism ในร่างกายเป็นหลัก
    1. cytochrome P450
    2. cytochrome P450 monooxygenase (CYP)
    3. reductase
    4. esterase
    5. dehydrogenase
6. ปฏิกิริยาใดเกิดขึ้นได้ในวิถีการแปรสภาพยาเฟส I
    1. ออกซิเดชัน
    2. รีดักชัน
    3. ไฮโดรไลซิส
    4. คอนจูเกชัน
    5. ข้อ 1., 2. และ 3.

7. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์
    1. เอ็นไซม์กลุ่ม CYP ในแบคทีเรียมีลักษณะคล้ายคลึงกับที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม
    2. การศึกษาเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์มักนิยมใช้แบคทีเรียมากกว่ารา
    3. ราบางสายพันธุ์มีศักยภาพในการแปรสภาพยาคล้ายคลึงกับที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม
    4. ข้อ 1. และ 3.
    5. ข้อ 2. และ 3.
8. ยาในกลุ่มต้านอาการซึมเศร้า เช่น อะมิทริปทิลลีน โดเซปิน สามารถเกิดการแปรสภาพในรา Cunninghamella ได้โดยอาศัยปฏิกิริยาใด
    1. เอ็น-ดีอัลคิเลชัน
    2. ไฮโดรไลซิส
    3. ไฮดรอกซิเลชัน
    4. รีดักชัน
    5. คอนจูเกชัน
9. ข้อใดคือข้อด้อยของการศึกษาเมแทบอลิซึมโดยจุลินทรีย์
    1. ไม่สามารถครอบคลุมการเกิดปฏิกิริยาทั้งหมดที่อาจเกิดขึ้นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม
    2. ความจำเพาะเจาะจงต่อโครงสร้างยาของเอ็นไซม์ CYP ที่แตกต่างกันระหว่างคน และจุลินทรีย์
    3. ไม่สามารถนำข้อมูลที่ได้มาทดแทนการใช้ข้อมูลการศึกษาเมแทบอลิซึมยาโดยวิธีอื่นๆ
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1., 2. และ 3.
10. ข้อใดเป็นประโยชน์ของการศึกษาเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์
    1. ค่าใช้จ่ายในการลงทุนไม่มาก
    2. ได้สารเมแทบอไลท์ในปริมาณมากพอสำหรับการแยกสกัด
    3. ปฏิกิริยาการแปรสภาพของยาหลายชนิดใกล้เคียงกับที่เกิดขึ้นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม
    4. เหมาะสำหรับใช้ในการศึกษาเมแทบอลิซึมยาเบื้องต้น
    5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไซแกนิซิสพิพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนธันวาคม 2547 (หน้า 113-122)
บทความปริทัศน์วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

การค้นพบยาจากการสลายตัวของสาร
(Drug Discovery from Compound Decomposition)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0412-01
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 ธันวาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงแนวทางการค้นพบยาจากการสลายตัวของสารประกอบบางชนิด
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสภาวะการเก็บรักษาและปัจจัยต่าง ๆ ที่มีอิทธิพลต่อความคงตัวหรือการสลายตัวของยาและสารประกอบ
3. เพื่อให้ผู้อ่านได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของการสลายตัวของยาหรือสารประกอบบางชนิดที่อาจก่อให้เกิดสารพิษที่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือทำให้ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเกิดความผิดพลาดได้

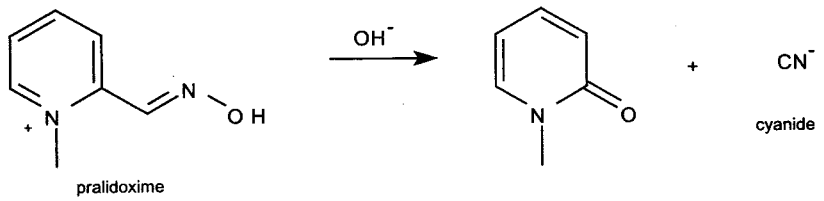
บทคัดย่อ

ยาและสารประกอบหลายชนิดจะสลายตัวได้ในระหว่างการเก็บรักษา ซึ่งสภาวะการเก็บรักษาที่ไม่เหมาะสม เช่น ความร้อน ความชื้น แสง ความเป็นกรด-ด่าง ออกซิเจน เอ็นไซม์ และจุลินทรีย์ จะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของยาและสารประกอบ นอกจากนี้ในขบวนการค้นพบยาในระหว่างขั้นตอนการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ และปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารในสภาวะต่างๆ ล้วนส่งผลให้เกิดการสลายตัวของสารประกอบทั้งสิ้น การสลายตัวของยาหรือสารประกอบอาจทำให้เกิดสารพิษที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต หรืออาจเพียงแค่ทำให้คุณสมบัติทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเท่านั้น อย่างไรก็ตามขบวนการสลายตัวของสารประกอบก็อาจมีประโยชน์ในเชิงการค้นพบยาใหม่ เพราะผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากขบวนการสลายตัวอาจเป็นสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ในปัจจุบันได้มีบริษัทยาหลายแห่งที่ริเริ่มจัดทำฐานข้อมูลหรือเว็บไซต์ที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวของยาและสารประกอบชนิดต่างๆ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์สำหรับการทำวิจัยหรือการค้นพบยาใหม่ต่อไปในอนาคต ในที่นี้จะขอกล่าวถึงตัวอย่างขบวนการสลายตัวของยาและสารประกอบที่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีพิษและผลิตภัณฑ์ที่มีศักยภาพเป็นยาใหม่ รวมทั้งปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการสลายตัวของยาและสารประกอบ

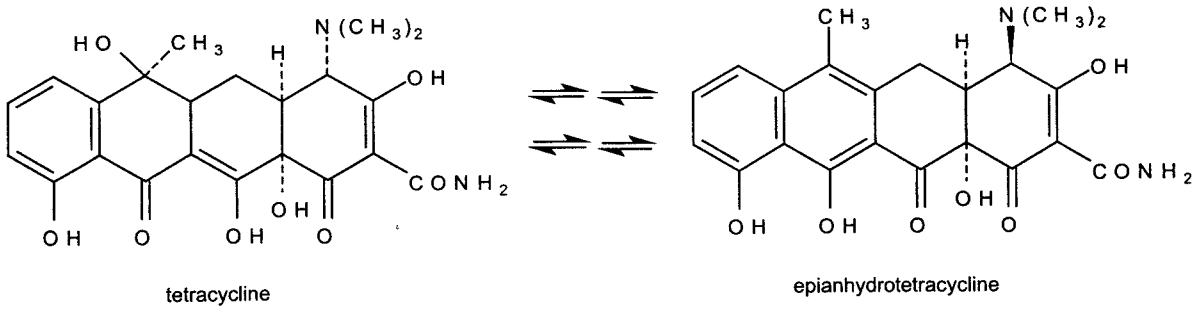
คำสำคัญ
การสลายตัว การค้นพบยา ยา สารประกอบ decomposition drug discovery drug compound

บทนำ

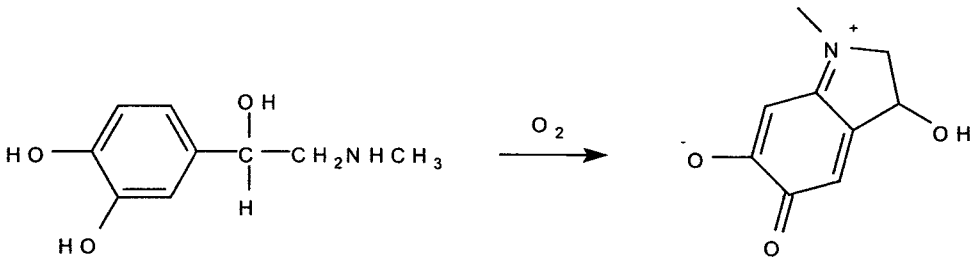
สารอินทรีย์ทั่วไปจะสูญเสียฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเมื่อเก็บไว้เป็นระยะเวลานาน ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ของสารที่สลายตัวจะเกิดเป็นสารพิษ[1] ตัวอย่างเช่น pralidoxime จะสลายตัวในสภาวะด่างกลายเป็น cyanide ที่มีพิษ[2] (ดังรูปที่ 1) ยาปฏิชีวนะ tetracycline ที่สลายตัวกลายเป็น epianhydrotetracycline จะก่อให้เกิดอันตรายจาก Fanconi syndrome[3,4] (ดังรูปที่ 2) นอกจากนี้การสลายตัวของยา (drug) หรือสารประกอบ (compound) ยังอาจทำให้ลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไปด้วย เช่น epinephrine ที่สลายตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) จะกลายเป็น adrenochrome ที่มีสีแดงและไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (ดังรูปที่ 3) ขบวนการที่ทำให้เกิดการสลายตัวของยาหรือสารประกอบได้แก่ ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ออกซิเดชัน และราซีไมเซชัน (racemization) การสลายตัวทางเคมีที่เกิดจากแสง (photochemical degradation) การสลายตัวจากความร้อน (thermal decomposition) การเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างกัน (chemical interaction) และการสลายตัวจากเชื้อจุลินทรีย์ (microbial degradation) เป็นต้น สามารถป้องกันการสลายตัวอันเนื่องจากขบวนการดังกล่าวข้างต้นได้ เช่น ป้องกันปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสด้วยการละลายสารประกอบในตัวทำละลายที่ปราศจากน้ำหรือความชื้น (anhydrous solvent) ป้องกันปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยการแทนที่ออกซิเจนในภาชนะที่บรรจุสารประกอบด้วยก๊าซเฉื่อย (inert gas) หรือการเติมสารต้านการเกิดออกซิเดชัน (antioxidant) ลงไป เป็นต้น อย่างไรก็ตามในบางกรณีจำเป็นต้องเตรียมสารประกอบให้อยู่ในรูปของอนุพันธ์เพื่อให้มีความคงตัวทางเคมีและกายภาพดีขึ้น การเก็บรักษาสารในสภาวะที่แตกต่างกันจะมีผลต่อความคงตัว เช่น prostaglandin E_2 (dinoprostone) และ prostaglandins ชนิดอื่น จะมีความคงตัวต่ำเมื่อเก็บรักษาอยู่ในรูปของเหลว แต่จะมีความคงตัวดีขึ้นถ้าเก็บรักษาในรูปผลึก[5] โดยทั่วไปมักเตรียมยาที่ละลายน้ำยากจากยาที่อยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous) เพราะสารในรูปอสัณฐานจะละลายได้ดีกว่าสารในรูปผลึก (crystal) แต่ถ้าเก็บสารในรูปอสัณฐานไว้เป็นเวลานานอาจเกิดการตกผลึก (crystallization) ได้ ซึ่งผลึกที่เกิดขึ้นนี้จะแสดงฤทธิ์ทางคลินิก ความสามารถในการละลาย และความเป็นพิษที่เปลี่ยนแปลงไปจากสารเดิม



รูปที่ 1 การสลายตัวของ pralidoxime ในสภาวะด่าง ที่ทำให้เกิด cyanide ซึ่งมีพิษ



รูปที่ 2 การสลายตัวของ tetracycline ด้วยขบวนการ dehydration และ epimerization ทำให้กลายเป็น epianhydrotetracycline ที่มีพิษ



epinephrine adrenochrome

รูปที่ 3 การสลายตัวของ epinephrine ซึ่งทำให้เกิด adrenochrome ที่มีสีแดงเข้ม

วิธีการตรวจสอบว่าสารสลายตัวหรือไม่นอกเหนือจากการสังเกตคุณสมบัติทางกายภาพของสารที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยการใช้ differential scanning calorimetry และ X-ray diffraction analysis[6] แล้ว ยังสามารถตรวจสอบการสลายตัวทางเคมีของสารประกอบด้วยวิธีการง่าย ๆ ที่เรียกว่า รงคเลขผิวบาง (thin-layer chromatography) ซึ่งเป็นเทคนิคการแยกสารที่เป็นองค์ประกอบในสารผสมออกจากกันโดย spot สารผสมลงบนแผ่น silica TLC และใช้เฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) ซึ่งประกอบด้วยตัวทำละลายร่วมที่เหมาะสมทำการแยกสารที่เป็นองค์ประกอบออกจากกัน จากนั้นตรวจสอบหาสารผสมซึ่งมี R_f value แตกต่างกันบนแผ่น TLC ด้วยอัลตร้าไวโอเลตสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (ultraviolet spectrophotometer) การอังแผ่น TLC ของสารด้วยไอของไอโอดีน หรือการพ่นแผ่น TLC ของสารด้วย spraying reagent ชนิดต่าง ๆ เป็นต้น วิธีการแยกสารเช่นนี้จะทำได้อย่างรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย หากจะแยกสารผสมที่เกิดจากการสลายตัวด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี (chromatography) ชนิดอื่นที่ทันสมัยก็จะได้ความถูกต้องแม่นยำมากขึ้นแต่ก็จะมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นตามไปด้วย จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าขบวนการสลายตัวของสารประกอบ (compound decomposition) เป็นสิ่งที่ไม่เกิดประโยชน์และมักก่อให้เกิดปัญหาต่าง ๆ ตามมาในภายหลัง แต่อย่างไรก็ตามในบางครั้งขบวนการสลายตัวของสารประกอบก็อาจเป็นแนวทางใหม่อันหนึ่งที่ทำให้เกิดการค้นพบสารใหม่ (new compound) ซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจดังจะกล่าวต่อไป

การศึกษาความคงตัวของสารประกอบ

การค้นพบยา (drug discovery) จากการแยกสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี และการสังเคราะห์สารประกอบจากสารต้นแบบหรือจากการทำ combinatorial synthesis เช่น การสังเคราะห์เปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนหลายชนิดที่อยู่ในลำดับต่าง ๆ กัน จะทำให้ได้สารประกอบหลายชนิดจากการแยกหรือการสังเคราะห์ครั้งหนึ่ง ๆ ซึ่งสารประกอบที่ได้มาหลายชนิดนี้จำเป็นต้องมีการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งในปัจจุบันนิยมใช้เทคนิค high-throughput screening (HTS) ในการทดสอบฤทธิ์ของสารประกอบที่มีจำนวนมากชนิด ซึ่งเทคนิค HTS นี้มีข้อดี คือ ใช้ปริมาณสารทดสอบน้อย ไม่ยุ่งยากซับซ้อน ประหยัดทั้งเวลาและค่าใช้จ่าย แต่อย่างไรก็ตามการเก็บรักษาสารประกอบในระหว่างขบวนการค้นพบยาใหม่ที่ประกอบด้วยการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยตัวทำละลายและความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม การสังเคราะห์สารด้วยสภาวะต่าง ๆ และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งเป็นขบวนการที่ซับซ้อนและใช้เวลาค่อนข้างนานนั้นก็เป็นสิ่งสำคัญมาก เพราะความคงตัวและความสามารถในการละลายที่จำกัดของสารประกอบจะเป็นปัจจัยหลักในการแยกสารให้บริสุทธิ์และการนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ การที่สารประกอบสลายตัวในระหว่างการทดสอบฤทธิ์จะทำให้ได้ผลการทดสอบเป็นบวกลวง (false positive) หรือลบลวง (false negative) ได้

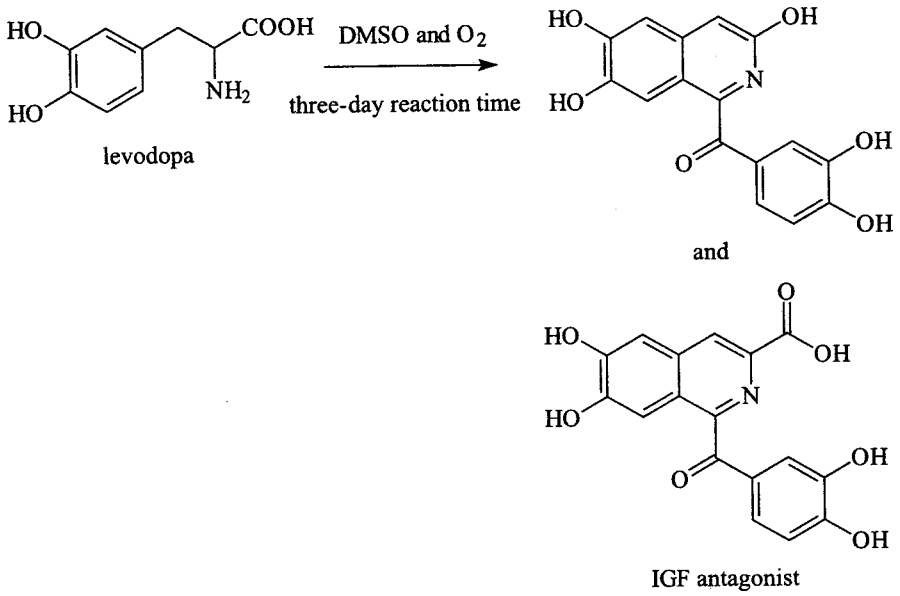
โดยทั่วไปนิยมละลายสารประกอบที่ต้องการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพใน dimethyl sulfoxide (DMSO) เนื่องจาก DMSO เป็นตัวทำละลายที่ใช้ละลายสารได้หลายชนิด ไม่ก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ที่ใช้ทดสอบในระดับความเข้มข้นไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์ สามารถเข้ากันกับน้ำที่ใช้เป็นตัวทำละลายร่วมได้ และไม่ระเหยง่ายจึงทำให้สารละลายมีความเข้มข้นคงที่ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเก็บรักษาสารประกอบที่จะทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในรูปของสารละลาย โดยเตรียมสารประกอบให้ละลายอยู่ใน DMSO แล้วนำไปแช่แข็ง ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ในบรรยากาศที่มีความชื้นต่ำ คุณสมบัติของสารประกอบใน DMSO จะขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลายของสารประกอบและความคงตัวทางเคมี (chemical stability) ในปัจจุบันมีหลายเทคนิคที่จะช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของสารประกอบ[7] แต่อย่างไรก็ตามความคงตัวทางเคมีก็ยังเป็นสิ่งที่ต้องศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติม ยกตัวอย่างเช่น บริษัท Procter & Gamble Pharmaceuticals (http://www.pgpharma.com/index.html) ได้ทดลองเกี่ยวกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ความชื้น อุณหภูมิ และการสัมผัสกับออกซิเจน ที่มีผลต่อความคงตัวของสารประกอบในระหว่างการเก็บเป็นระยะเวลานาน (long-term storage) โดยการทดสอบความคงตัวของสารประกอบประมาณ 7,200 ชนิด[8] ซึ่งเก็บไว้ที่ความเข้มข้น 20 มิลลิโมลาร์ (mM) ใน anhydrous DMSO ภายใต้สภาวะปกติ (ambient condition) เป็นเวลา 1 ปี จากนั้นนำสารประกอบที่เก็บไว้มาศึกษาความคงตัวด้วยเทคนิคทางแมสสเปกโตรเมตรี (electrospray ionization mass spectrometry) พบว่าหลังจากเก็บไว้ใน DMSO เป็นเวลา 3, 6 และ 12 เดือน สารประกอบเริ่มต้น (original compound) เหลืออยู่ 92, 83 และ 52 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ จากการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่าการเก็บสารประกอบในรูปของสารละลายใน DMSO ไว้ที่อุณหภูมิห้องจะมีผลทำให้ความคงตัวของสารประกอบลดลงตามระยะเวลาการเก็บที่นานขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อความแรงในการออกฤทธิ์ของสารประกอบในรูปสารละลายของ DMSO ที่เก็บไว้นาน ต่อมาบริษัท Abbott (http://abbott.com/) ได้รายงานความคงตัวของสารประกอบ 644 ชนิด[9] ที่เก็บไว้ใน DMSO ที่ความเข้มข้น 10 มิลลิโมลาร์ และอยู่ในสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวที่ 40 องศาเซลเซียส จากการศึกษาเชิงปริมาณวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางโครมาโตรกราฟฟี อัลตร้าไวโอเลตสเปกโตรสโกปี และแมสสเปกโตรเมตรี พบว่าสารประกอบที่เก็บไว้ใน 100% DMSO หรือใน DMSO ผสมกับน้ำด้วยอัตราส่วนต่างกัน และสารประกอบที่เก็บไว้ในสภาวะที่มีหรือไม่มีออกซิเจน สามารถสรุปได้ว่าสารประกอบส่วนใหญ่ที่เก็บไว้ใน DMSO บริสุทธิ์ (ปราศจากน้ำ) จะมีความคงตัวเป็นระยะเวลา 15 สัปดาห์ ที่ 40 องศาเซลเซียส อัตราการสลายตัว (decomposition rate) ที่ 40 องศาเซลเซียส จะสูงประมาณ 2 เท่าของอัตราการสลายตัวที่อุณหภูมิห้อง น้ำเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สารประกอบหลายชนิดมีการสลายตัวเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญมากกว่าออกซิเจน และน้ำยังทำให้สารประกอบที่เก็บไว้ตกตะกอน (precipitation) ได้อีกด้วย และจากการศึกษาความคงตัวด้วยสภาวะเร่งโดยการเก็บสารประกอบที่อุณหภูมิต่ำสลับกับอุณหภูมิสูง (temperature cycling test) จำนวน 11 รอบ พบว่าสารประกอบมีการสลายตัวอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ผลการทดลองของบริษัท Procter & Gamble Pharmaceuticals ได้รายงานว่า 25 เปอร์เซ็นต์ของสารประกอบจะสลายตัวไปหลังจากการเก็บที่อุณหภูมิต่ำสลับกับอุณหภูมิสูงเป็นจำนวน 15 รอบ[10] เป็นที่น่าสังเกตว่าสารตัวอย่างที่สลายไปในที่นี้น่าจะเกิดจากการตกตะกอนมากกว่าที่จะเกิดการทำลายโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบ

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายบริษัทที่ทำการศึกษาความคงตัวของสารประกอบในสภาวะการเก็บรักษาที่ต่างกัน เช่น บริษัท AstraZeneca (http://www.astrazeneca.com/), Bristol-Myers Squibb (http://www.bms.com/landing/data/), Eli Lilly (http://www.lily.com/), Hoffmann-La Roche (http://www.roche.com/home.html), GlaxoSmithKline (http://www.gsk.com/index.html), Merck (http://www.merck.com) และ UBC (http://www.ubc-group.com/) ได้ร่วมมือกับบริษัท Dutch company Specs (http://www.specs.net/) ในการจัดทำโครงการ COMDECOM (compound decomposition) เพื่อติดตามความคงตัวของสารประกอบ 10,000 ชนิด เป็นระยะเวลานานกว่า 3 ปี จากการศึกษาของ Chembridge Corporation (http://chembridgeresearch.com/index.html) โดยการใช้ high-performance liquid chromatography (HPLC) และ proton-nuclear magnetic resonace spectroscopy (^{1}H-NMR) สำหรับวิเคราะห์หา

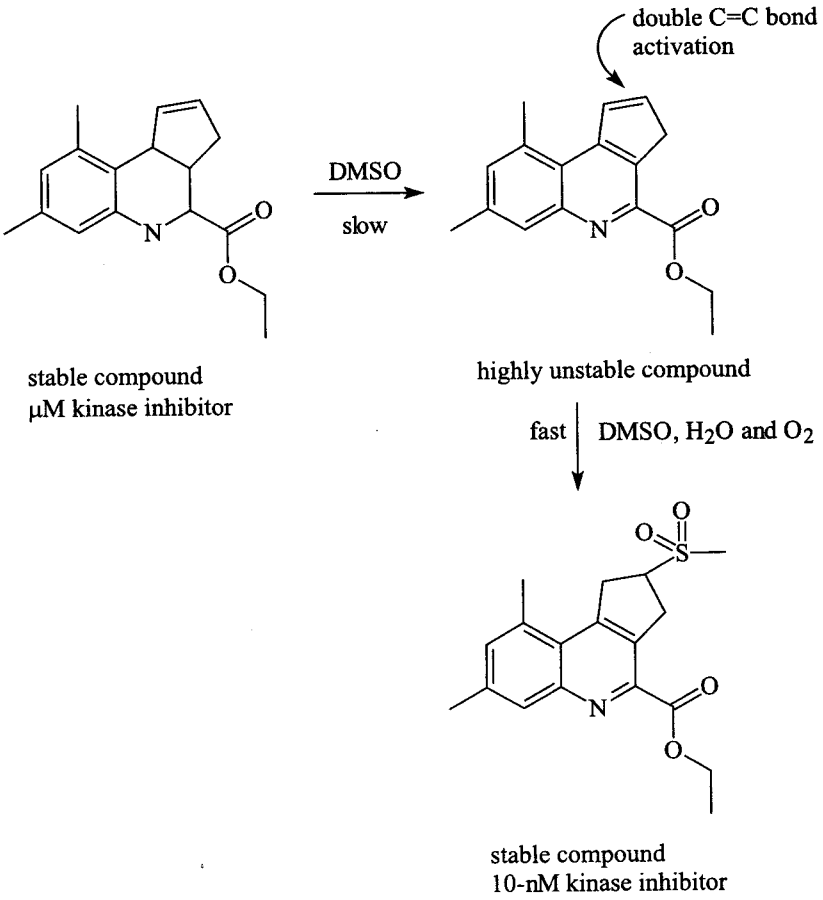
ปริมาณสารประกอบที่เหลืออยู่ ซึ่งสารประกอบเหล่านี้จะถูกเก็บไว้ในรูปผงแห้ง (dry powder) ฟิล์มแห้ง (dry film) และสารละลายของ DMSO เป็นเวลานาน 5 ปี จากนั้นนำข้อมูลผลการวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบที่เหลืออยู่มาทำการสร้างแบบจำลองที่ใช้ทำนายความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับความคงตัวได้เป็นระบบแรก คือ STABEX™ ซึ่งระบบนี้สามารถทำนายความคงตัวทางเคมีของสารประกอบที่เก็บไว้ในสภาวะและระยะเวลาต่าง ๆ กันได้ Karancsi และคณะ[11] ได้อธิบาย STABEX™ ไว้ใน ComGenex (http://www.comgenex.com/cgi-bin/index.php) ซึ่งกล่าวถึงการสลายตัวของสารประกอบที่เกิดขึ้นจากอุณหภูมิเป็นปัจจัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีแบบจำลองประเภทอื่นที่เป็นการออกแบบเพื่อทำนายกลุ่มโครงสร้างของสาร (structural class) ที่มีแนวโน้มสลายตัวด้วยกลไกที่แตกต่างกัน เช่น intramolecular cyclization, retro-Michael decomposition หรือ retro-Mannich hydrolysis รวมทั้งกลไกอื่นที่ยังไม่ทราบแน่นอน แบบจำลองนี้ถูกค้นพบโดยนักวิจัยจาก ChemDiv (http://www.chemdiv.com/) ที่ได้ศึกษาสารประกอบมากกว่า 210 ชนิด โดยพิจารณาถึงน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ไดโพลโมเมนต์ (dipole moment) และพลังงาน (comformational energy) ของโมเลกุล ซึ่งปัจจัยดังกล่าวนี้ล้วนมีอิทธิพลต่อความคงตัวของสารประกอบทั้งสิ้น

การค้นพบยาใหม่จากการสลายตัวของสารประกอบ

ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วถึงการสลายตัวทางเคมีของสารประกอบที่เป็นสาเหตุของผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค HTS เกิดความผิดพลาด ทำให้ผลการทดสอบกลายเป็นผลบวกลวงหรือลบลวง ดังนั้นการสลายตัวทางเคมีจึงเปรียบเสมือนคอขวดของขบวนการค้นพบยาใหม่ เนื่องจากทำให้ขบวนการค้นพบยาใหม่เกิดความผิดพลาดและล่าช้า แต่อย่างไรก็ตามการสลายตัวของสารประกอบในระหว่างการเก็บรักษาก็ส่งผลทำให้ค้นพบยาใหม่ได้[12] ยกตัวอย่างเช่น Chen Chen และคณะผู้ร่วมวิจัย แห่ง Neurocrine Biosciences (http://www.neurocrine.com/home.html) ในแคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา ได้ค้นพบสารใหม่ที่มีคุณสมบัติเป็น insulin-like growth factors (IGF) antagonist จากการสลายตัวของ levodopa ในระหว่างการเก็บไว้ใน DMSO โดยเสนอกลไกของการเกิดสารประกอบใหม่ดังแสดงในรูปที่ 4 แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ได้ทำการทดลองซ้ำโดยทำการแยกสารประกอบที่สลายตัวแล้วให้บริสุทธิ์ และทำการพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีเพื่อยืนยันกลไกการสลายตัวดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีรายงานการค้นพบในทำนองเดียวกัน เช่น การสลายตัวของ kinase inhibitor ชนิดหนึ่ง[13] โดยพบว่าเมื่อเก็บ kinase inhibitor ไว้ในรูปสารละลายของ DMSO จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีอย่างช้าๆ กลายเป็นสารประกอบที่ไม่มีความคงตัว (unstable) และเมื่อเก็บสารประกอบที่ไม่คงตัวนี้ไว้ต่อไปใน DMSO ที่สัมผัสกับน้ำและออกซิเจน พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีอย่างรวดเร็วกลายเป็นสารประกอบที่มีความคงตัวและมีฤทธิ์เป็น kinase inhibitor ที่แรงขึ้นกว่าสารประกอบเริ่มต้นอีกด้วย จึงนับได้ว่าการสลายตัวของสารประกอบเป็นแนวทางในการค้นพบสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพดีขึ้นกว่าเดิม



รูปที่ 4 ขบวนการสลายตัวทางเคมีด้วยปฏิกิริยา oxidation และ aromatization ทำให้ค้นพบ insulin-like growth factor (IGF) antagonist ซึ่งเป็นสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ



รูปที่ 5 ขบวนการสลายตัวทางเคมีด้วยปฏิกิริยา oxidation ที่ทำให้ค้นพบ kinase inhibitor ชนิดใหม่ที่มีความคงตัวดีและมีฤทธิ์ที่แรงขึ้นกว่าเดิม (DMSO คือ dimethyl sulfoxide)

จากการค้นพบดังกล่าวทำให้มีนักวิจัยหลายท่านพยายามใช้การสลายตัวมาเป็นเทคนิคในการค้นพบสารใหม่โดยการเลียนแบบการสลายตัวหรือการเร่งให้เกิดการสลายตัว จากการใช้ความร้อนโดยตรง ความร้อนจากคลื่นไมโครเวฟ หรือการใช้เอ็นไซม์เร่งการสลายตัวนั้น ทำให้โมเลกุลของสารประกอบหลายชนิดทั้งที่เป็นสารอินทรีย์ขนาดโมเลกุลเล็กหรือแม้กระทั่งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่และซับซ้อนเกิดการสลายตัวกลายเป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างทางเคมีใหม่ซึ่งไม่เคยถูกค้นพบมาก่อนและ/หรือมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตามนอกจากขบวนการสลายตัวของสารประกอบแล้วจะต้องไม่ลืมว่าขบวนการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโตรกราฟฟี การพิสูจน์สูตรโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิคทาง สเปกโตรสโกปี และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค HTS ล้วนแล้วแต่มีความสำคัญต่อการค้นพบยาหรือสารใหม่ทั้งสิ้น ต่อมาบริษัท Pfizer ได้ศึกษาขบวนการสลายตัวของยา[14] โดยการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และการทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน รวมทั้งการให้ความร้อน ความชื้น และแสง เพื่อทำให้ยาเกิดการสลายตัวกลายเป็นผลิตภัณฑ์บางชนิดที่น่าสนใจ โดยที่ CambridgeSoft Corporation (http://www.camsoft.com/) ซึ่งเป็นกลุ่มงานที่ศึกษาการสลายตัวของสารประกอบในบริษัท Pfizer ได้สร้าง Windows-based program ขึ้น เพื่อรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวของยาและสารประกอบ ฐานข้อมูลนี้รวบรวมผลการทดลองที่เกี่ยวกับการสลายตัวของยาและสารประกอบหลายชนิดที่ทำให้ค้นพบยาหรือสารประกอบชนิดใหม่ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาการสลายตัวจะเกิดขึ้นช้ามากและผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นใหม่มีปริมาณหรือความเข้มข้นที่ต่ำมาก ดังนั้นจึงควรปรับปรุงวิธีการทดลองเพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและให้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นใหม่มีปริมาณสูงเพียงพอแก่การนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ศึกษาสูตรโครงสร้างทางเคมี และใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ต่อไป

บทสรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าวิธีการเก็บรักษายาหรือสารประกอบนั้นมีข้อควรระวังมากมาย เพราะมีปัจจัยหลายชนิดที่กระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของยาหรือสารประกอบ แต่อย่างไรก็ตามการค้นพบยาใหม่จากขบวนการสลายตัวก็จัดเป็นแนวทางใหม่ที่น่าสนใจไม่น้อย ดังนั้นจึงควรให้ความสนใจกับขบวนการสลายตัวที่เกิดขึ้นอย่างระมัดระวังเพราะอาจจะทำให้เกิดสารพิษหรือสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ซึ่งการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโต-กราฟฟี และการพิสูจน์สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารด้วยเทคนิคทางสเปกโตรเมตรี ก็เป็นปัจจัยสำคัญในการศึกษาขบวนการสลายตัวของสาร จะเห็นได้ว่าการสลายตัวของสารประกอบนั้นมีทั้งข้อดีที่อาจเป็นแนวทางในการค้นพบยาใหม่และเป็นข้อเสียที่ทำให้ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเกิดความผิดพลาดและอาจทำให้เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นนักวิจัยจึงต้องศึกษาขบวนการสลายตัวของสารประกอบแต่ละชนิดต่อไป เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในขบวนการค้นพบยาใหม่ หรือนำไปทำนายการสลายตัวของสารประกอบ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทางการแพทย์และเภสัชกรรมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Connors KA, Amidon GI, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceutics: a handbook for pharmacist, 2nd edn. New York. : Wiley, 1986: 141-5.
2. Ellin RI, Wills JH. Oximes antagonistic to inhibitors of cholinesterase, Part I. J Pharm Sci 1964, 53: 995-1007.
3. Sokoloski TD, Mitscher LA, Juvarkar VJ, et al. Rate and proposed mechanism of anhydrotetracycline epimerization in acid solution. J Pharm Sci 1977; 66: 1159-65.
4. Hoener BA, Sokoloski TD, Mitscher LA, et al. Kinetics of dehydration of epitetracycline in solution. J Pharm Sci 1974; 63: 1901-4.

5. Cho MJ, Bundy GL, Biermacher JJ, Prostaglandin prodrugs. 5. prostagladin E2 ethylene ketal. J. Med. Chem 1977; 20: 1525-7.
6. Yoshioka S, Stella JV. Stability of drugs and dosage forms. London : Kluwer Academic / Plenum Pub lishers, 2000: 68-75.
7. Ruell J, et al. A measured solution. Modern Drug Discovery 2003; June: 47-9.
8. Kozikowski BA, et al. The effect of room-temperature storage on the stability of compounds in DMSO. J Biomol. Screen, 2003; 8: 205-9.
9. Cheng X, et al. Studies on repository compound stability in DMSO under various conditions. J. Biomol. Screen 2004; 8: 292-304.
10. Kozikowski BA, et al. The effect of freeze-thaw cycles on the stability of compounds in DMSO. J. Biomol. Screen 2003; 8: 210-5.
11. Karancsi T, et al. (2002) Estimation of chemical stability and shelf-life for compound libraries. ComGenex Scientific Newsletter (http://www.comgenex.com/pdf/Newsletter_2002_Summer.pdf)
12. Chen C, et al. Zhu Y, Liu X, et al. Discovery of a series of nonpeptide small molecules that inhibit the binding of insulin-like growth factor (IGF) to IGF-binding proteins. J. Med. Chem 2001; 44: 4001-10.
13. Talaga P, Compound decomposition: a new drug discovery tool ?. Drug Discovery Today 2004; 9 (2) : 51-3.
14. Alsante KM, et al (2002) Pfizer Groton Analytical R&D and CambridgeSoft. ChemNews.com 12.3 (http:// chemnews.cambridgesoft.com/art.cfm?S=241)

คำถาม

1. ปัจจัยใดที่ไม่มีผลเร่งการสลายตัวของยาหรือสารประกอบ
    1. ความร้อน
    2. ความชื้น
    3. ไนโตรเจน
    4. ออกซิเจน
    5. เอ็นไซม์
2. การแยกสารด้วยวิธีใดที่ทำได้ง่าย เสียค่าใช้จ่ายน้อย และเหมาะสำหรับการศึกษาการสลายตัวของยาสารและสารประกอบ
    1. thin-layer chromatography
    2. liquid chromatography
    3. high-performance liquid chromatography
    4. column chromatography
    5. counter current chromatography
3. การสลายตัวของ pralidoxime ก่อให้เกิดสารพิษชนิดใด
    1. hydroxide
    2. cyanide
    3. anhydride
    4. hydrogen sulfide
    5. nitrile
4. การสลายตัวของ tetracycline ที่กลายเป็น epianhydrotetracycline เกิดจากปฏิกิริยาประเภทใด
    1. dehydration
    2. epimerization
    3. racemization
    4. oxidation
    5. ข้อ 1. และ 2.
5. adrenochrome ที่เกิดจากการสลายตัวของ epinephrine จะก่อให้เกิดผลอย่างไร
    1. สารประกอบเปลี่ยนเป็นสีแดงเข้ม
    2. ไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ
    3. ทำให้เกิด Fanconi syndrome
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1. และ 3.

6. levodopa ที่เก็บอยู่ในรูปสารละลายของ DMSO และสัมผัสกับออกซิเจนและความชื้นเป็นเวลานานพอสมควร คาดว่าจะเกิดสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นอย่างไร
    1. insulin-like growth factor antagonist
    2. kinase inhibitor
    3. protease inhibitor
    4. integrase inhibitor
    5. ไม่มีข้อใดถูก
7. ข้อใดเป็นข้อดีของการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค high-throughput screening
    1. มีความถูกต้องและแม่นยำ
    2. ประหยัดเวลา
    3. ทำได้ง่ายเพราะขั้นตอนไม่ซับซ้อน
    4. ประหยัดค่าใช้จ่าย
    5. ถูกทุกข้อ
8. ข้อใดเป็นข้อดีของการใช้ dimethyl sulfoxide เป็นตัวทำละลายสารประกอบที่จะนำมาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค high-throughput screening
    1. ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ที่ใช้ทดสอบ ที่ระดับความเข้มข้นไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์
    2. สามารถละลายสารประกอบได้หลายชนิด
    3. ไม่ระเหยง่าย ทำให้ความเข้มข้นของสารละลายคงที่
    4. สามารถเข้ากันกับน้ำที่ใช้เป็นตัวทำลายร่วมได้
    5. ถูกทุกข้อ
9. ข้อใดไม่ใช่แนวทางในการค้นพบยาใหม่
    1. การสังเคราะห์สารใหม่จากสารต้นแบบที่เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
    2. การค้นพบเพนนิซิลลินด้วยความบังเอิญของ Alexander Flemming
    3. การสลายตัวของสารประกอบบางชนิดที่กลายเป็นสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ
    4. การแยกสารที่ไม่คงตัวออกมาจากปฏิกิริยาการสังเคราะห์
    5. การสังเคราะห์สารจำนวนมากด้วยเทคนิค combinatorial synthesis
10. ข้อใดไม่ใช่เทคนิคที่ใช้ในการพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบ
    1. ultraviolet spectroscopy
    2. differential scanning calorimetry
    3. mass spectrometry
    4. nuclear magnetic resonance spectroscopy
    5. infrared spectroscopy

คำชี้แจง การเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

- กรณีเภสัชกรที่เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) (สมัครสมาชิกวารสารปีละ 1,200 บาท) เมื่อท่านอ่านบทความแล้ว สามารถตอบคำถามท้ายบทความลงในกระดาษคำตอบที่ตัดจากในเล่มหรือถ่ายเอกสารและจัดส่งทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801 หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป ทางหน่วยจะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งสภาเภสัชกรรม ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จากเว็บไซต์ของทางสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) หรือของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th)

- กรณีเภสัชกรที่ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เมื่อท่านอ่านบทความแล้ว สามารถตอบคำถามท้ายบทความลงในกระดาษคำตอบที่ตัดจากในเล่มหรือถ่ายเอกสารและจัดส่งทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801 พร้อมเงินค่าตรวจคำตอบและการจัดการจัดส่งข้อมูล จำนวน 50 บาทต่อหน่วยกิต (มิฉะนั้นทางหน่วยจะไม่ดำเนินการใดๆ ต่อไป) โดยชำระเป็น

- ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หรือ

- โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914 -9
(โดยส่งสำเนาใบโอนเงิน และเขียนชื่อผู้สมัครมาพร้อมกันด้วย)

หลังจากนั้นทางหน่วยจะดำเนินการต่อไปนี้

- กรณีท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป ทางหน่วยจะแจ้งผลให้ท่านทาง e-mail หรือทางไปรษณีย์ ทางหน่วยจะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งสภาเภสัชกรรม ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จากเว็บไซต์ของทางสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) หรือของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th)

- กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ ทางหน่วยจะแจ้งผลให้ท่านทาง e-mail หรือทางไปรษณีย์

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

(Gastroretentive Dosage Forms)

ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และ ภญ.นาตยา ถีระวงษ์

รหัส 1-000-SPU-000-0407-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพเป็นยาต้านมะเร็ง

(Natural Products as Potential Anticancer Drugs)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์

รหัส 1-000-SPU-000-0407-02 จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ยาป้องกันการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด

(Drug Therapy in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting)

ภญ.รศ.ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล

รหัส 1-000-SPU-000-0408-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง แนวทาง การตั้งตำรับยารูปแบบฟองฟู่

(Formulation of Effervescent Dosage Forms)

ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

รหัส 1-000-SPU-000-0408-02 จำนวน 1.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง โรคซึมเศร้า

(Depression)

ภญ.อ.ลาวัลย์ เชี่ยงจ๊ง

รหัส 1-000-SPU-000-0409-01 จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน: แนวทางการเตรียมและการประยุกต์ใช้

(Nanosuspensions: Preparation and Application)

ผศ.ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาภิรัตี์

รหัส 1-000-SPU-000-0409-02 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolides

(Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Macrolides)

ภญ.อ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม และ ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ

รหัส 1-000-SPU-000-0410-01 จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ยาใหม่ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง Rosuvastatin

(New Drug for Hyperlipidemia: Rosuvastatin)

ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์ และ ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ

รหัส 1-000-SPU-000-0407-02 จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

Application of Quality Gap Model to Measure the Quality of Pharmacist Service in Retail Pharmacy Settings: An Examination of Expectation and Perception

Burin T. Sriwong (M.S., Ph.D.)

รหัส 1-000-SPU-000-0411-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914 -9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ความสำคัญของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาโดยใช้จุลินทรีย์

(Importance of Drug Metabolism Study Using Microbial Models)

ภญ.ผศ.ดร.ปนัดดา ใยภักดี และ ภญ.อ.ดร.คณาวรรณ พจนาคม

รหัส 1-000-SPU-000-0411-02 จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การค้นพบยาจากการสลายตัวของสาร

(Drug Discovery from Compound Decomposition)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์

รหัส 1-000-SPU-000-0412-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2549

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

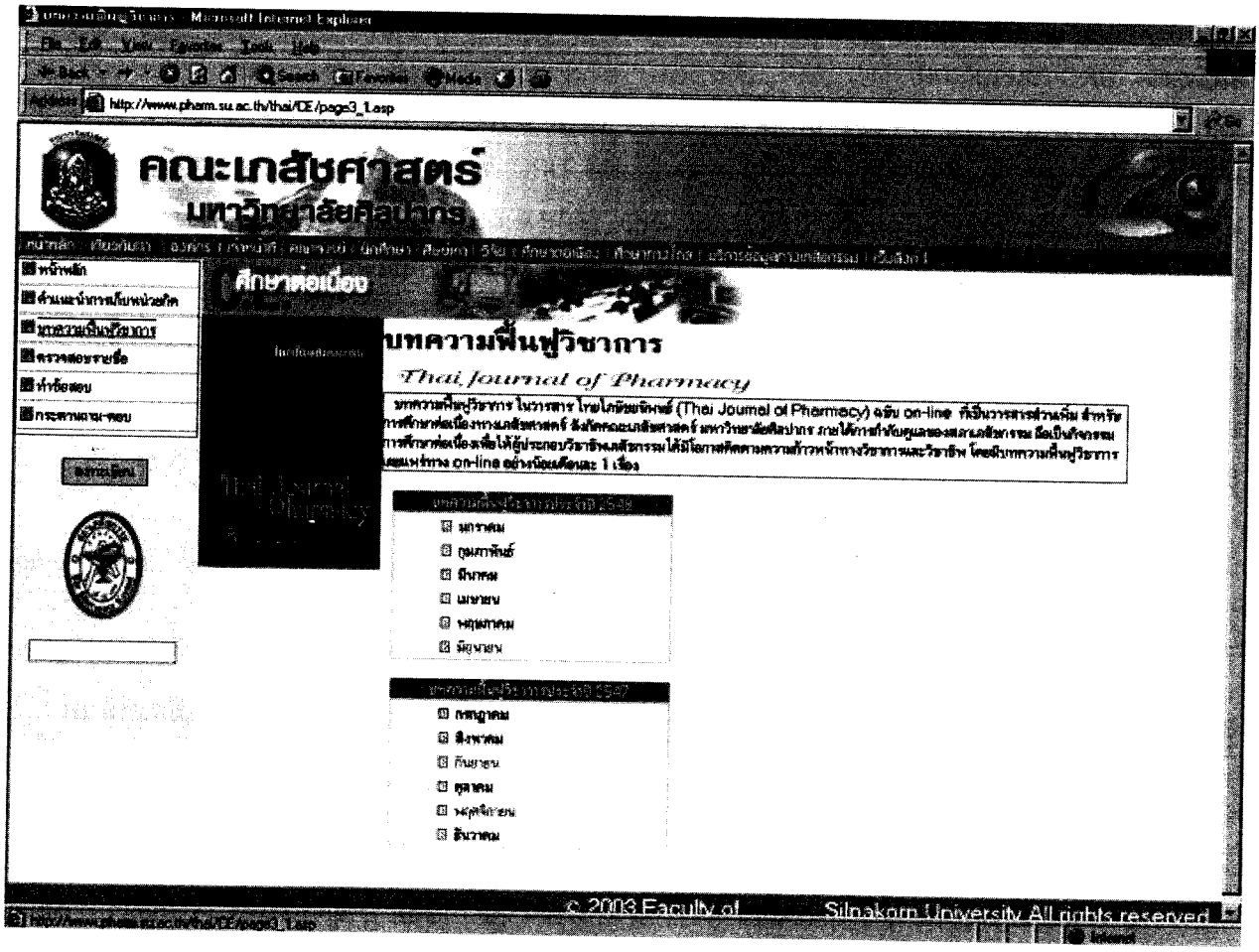
( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

แนะนำบทความฟื้นฟู...วิชาการออนไลน์

บทความฟื้นฟูวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) ฉบับออนไลน์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและวิชาชีพ โดยมีบทความฟื้นฟูวิชาการเผยแพร่ทางเว็บไซต์อย่างน้อยเดือนละ 1 เรื่อง และขณะนี้ทางหน่วยการศึกษาต่อเนื่องกำลังดำเนินการติดตั้งระบบเพื่อให้ผู้อ่านสามารถทำแบบทดสอบผ่านทางเว็บไซต์เพื่อสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้



ติดตามอ่านบทความได้ที่ http://www.pharm.su.ac.th/thai/CE/

การพิมพ์และส่งบทความ

สามารถส่งต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ความยาวของทั้งบทความไม่ควรเกิน 10 หน้า A4 เว้นขอบด้านบน-ล่าง ด้านละ 2.54 ซม. และซ้าย-ขวา ด้านละ 3.17 ซม. สามารถส่งบทความและแผ่นเก็บข้อมูลทางไปรษณีย์ถึงเลขานุการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000 หรือส่ง file ที่เป็น word for window ที่ e-mail: yos@email.pharm.su.ac.th

ติดต่อสอบถามรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่ คุณยศ รุ่งเรืองวานิช โทร. 034-255800, 034-255803 โทรสาร 034-255801 ท่านสามารถเสนอชื่อ peer reviewer ได้ 2 ท่าน (มีค่าตอบแทนให้ผู้เขียน 2,000 บาทต่อเรื่อง บทความที่ผ่านการพิจารณาจะนำไปเผยแพร่แบบออนไลน์ทางเว็บไซต์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th) รายเดือน และนำมาตีพิมพ์เป็นวารสารฉบับรวมบทความอีกครั้งรายปี