

บทที่ 3

ยา และ กระบวนการในการออกฤทธิ์ DRUGS AND PROCESSES OF DRUG ACTION

จุดประสงค์ : หลังจากที่ได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. เขียนแผนภาพแสดงกระบวนการที่เกิดหลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกายได้
2. จำแนกวิธีการให้ยาและเปรียบเทียบข้อดี และข้อเสีย
3. บอกลักษณะหน้าที่ของเยื่อพลาสมา อธิบายกลไกการเคลื่อนที่ของสาร และเปรียบเทียบการเคลื่อนที่แต่ละแบบ อธิบายองค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซึมยา และความสำคัญของการดูดซึมในด้านต่างๆ
4. ใช้สมการของ Henderson-Hasselbalch ในการคำนวณเพื่อประเมินอัตราส่วนของยาที่เป็นกรดและด่าง ในส่วนที่แตกตัวและไม่แตกตัวเป็นประจุ
5. อธิบาย pH-Partition hypothesis, ปริมาตรการกระจาย อธิบายความสำคัญของการกระจายยา อธิบายเรื่องการรวมตัวของยากับโปรตีนและยกตัวอย่างได้
6. เขียนแผนภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงยา จำแนกปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงได้ อธิบายผลของสารที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงยา และยกตัวอย่างได้
7. เขียนสูตรโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงตามปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ระบุชนิดของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น และประเภทของเอนไซม์ที่เป็นตัวเร่งได้
8. บอกลักษณะและหน้าที่ของไต เปรียบเทียบกระบวนการต่างๆที่เกิดขึ้น บอกความแตกต่างระหว่างการขับถ่ายทางไตและทางน้ำดีได้

บทนำ	
3.1 Pharmaceutical phase.....	76
3.1.1 Biopharmaceutics และ bioavailability	77
3.1.2 รูปแบบยาที่เตรียม	79
3.2 วิธีการให้ยา (Drug Administration).....	81
3.2.1 ผ่านทางเดินอาหาร (Enteral route).....	81
3.2.2 การฉีด (Injection)	82
3.2.3 วิธีอื่นๆ ได้แก่	82
3.3 กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์.....	82
3.4 ลักษณะและองค์ประกอบของเซลล์	83
3.4.1 ลักษณะและหน้าที่ของเยื่อพลาสมา	84
3.4.2 กลไกการลำเลียงผ่านเยื่อ.....	84
3.5 การดูดซึมยา (Drug Absorption).....	87
3.5.1 กฎของ Fick และการดูดซึมยา (Fick's Law และ Drug Absorption).....	88
3.5.2 ความสำคัญของการดูดซึมยา และกราฟที่แสดงความเข้มข้น.....	89
3.5.3 องค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซึมยา	90
3.5.4 pH-Partition Hypothesis.....	93
3.6 การกระจายยา (Drug Distribution).....	94
3.6.1 องค์ประกอบและคุณสมบัติของของเหลวในร่างกาย	95
3.6.2 ลักษณะของของเหลวในร่างกาย.....	95
3.6.3 การกระจายยาในของเหลวในร่างกาย	97
3.6.4 ปริมาตรการกระจาย (Volume of Distribution).....	97
3.6.5 ครึ่งชีวิตของยา (Biological Half-life)	98
3.6.6 การรวมตัวกับโปรตีน (Protein Binding).....	100
3.6.7 แหล่งสะสมยา.....	101
3.7 การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (Drug Biotransformation)	102

3.7.1	ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องในการเปลี่ยนแปลงยา.....	103
3.7.2	ปฏิกิริยาออกซิเดชัน	105
3.7.3	ปฏิกิริยารีดักชัน.....	113
3.7.4	ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส.....	115
3.7.5	ปฏิกิริยาควบจุกะชัน.....	116
3.7.6	วิธีการเปลี่ยนแปลงยา	121
3.8	การขับถ่ายยา (Drug Excretion)	122
3.8.1	การขับถ่ายทางไต (Renal Excretion)	122
3.8.2	การขับถ่ายทางน้ำดี (Biliary Excretion)	124
	สรุป.....	126
	แบบฝึกหัด	127

ผลเชิงชีวภาพที่เป็นผลทางการรักษาและผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดเมื่อให้ยา เป็นลำดับของปฏิกิริยาและคุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพโดยเริ่มจากเมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย กระบวนการที่เกิดระหว่างวิธีการที่ยาเข้าสู่ร่างกายจนถึงการออกฤทธิ์เป็นกระบวนการซับซ้อนอาจแบ่งได้เป็น 3 ระยะคือ *pharmaceutical phase*, *pharmacokinetic phase* และ *pharmacodynamic phase* ระยะแรกเป็นระยะที่ยารูปแบบต่างๆมีการแตกตัวเป็นอนุภาคเล็กๆ และเป็นสารละลาย การศึกษาเกี่ยวกับระยะนี้จะเป็นไปในลักษณะทางกายภาพของยา ขนาดและพื้นผิวของผงยา และรูปแบบที่เตรียมซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ เป็นต้น

กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (*pharmacokinetic phase*) เป็นกระบวนการที่ร่างกายมีการดูดซับได้ยา ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตซึ่งเป็นศูนย์กลางการกระจายยาไปยังที่ต่างๆ เช่น บริเวณออกฤทธิ์ แหล่งสะสม บริเวณเปลี่ยนแปลง และบางส่วนของถูกขับถ่ายออกไป ส่วน *pharmacodynamic phase* เป็นระยะที่ยามีการตอบโต้กับร่างกาย หรือการออกฤทธิ์ของยา

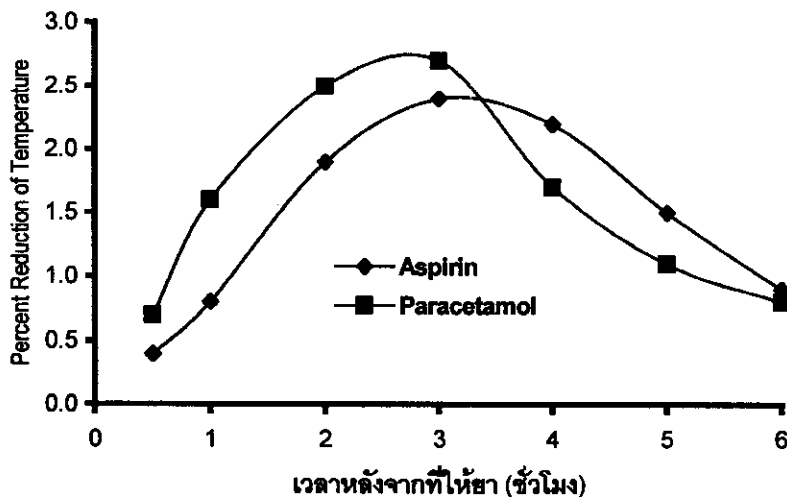
3.1 Pharmaceutical phase

ในขั้นนี้เป็นช่วงที่เริ่มจากการให้ยาที่เตรียมมาในรูปแบบต่างๆ ซึ่งโดยทั่วไปก็อาจจะเป็นยาเม็ด หรือแคปซูลที่ให้ทางปาก จนถึงตัวยามีองค์ประกอบอยู่ในรูปสารละลาย ก่อนที่เกิดการดูดซึม ในการศึกษาด้านนี้จะครอบคลุมถึงวิธีที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงรูปแบบยาที่มีความเป็นไปได้ในการผลิตทางอุตสาหกรรม การเก็บรักษา และจัดจำหน่าย โดยที่คุณสมบัติเชิงชีวภาพของยาไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งในที่สุดแล้วรูปแบบที่เตรียมนั้นจะสามารถนำไปใช้ได้อย่างเหมาะสม ง่าย และให้ผลดีที่สุด

3.1.1 Biopharmaceutics และ bioavailability

Biopharmaceutics หมายถึงการศึกษาองค์ประกอบต่างๆที่มีผลต่อความสามารถเชิงชีวภาพ (bioavailability) ของยาในคนและสัตว์ และนำข้อมูลที่ได้ไปใช้เพื่อให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาหรือผลทางการรักษาที่ดีที่สุด องค์ประกอบเหล่านี้ได้แก่ การเปลี่ยนสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาอย่างง่าย ๆ เช่น การเปลี่ยนเป็นเอสเทอร์ เกลือ สารเชิงซ้อน และการเปลี่ยนสถานะทางกายภาพ ขนาดของอนุภาค พื้นที่ผิวของยาบริเวณที่ยาถูกดูดซึม และรูปแบบของยา เป็นต้น

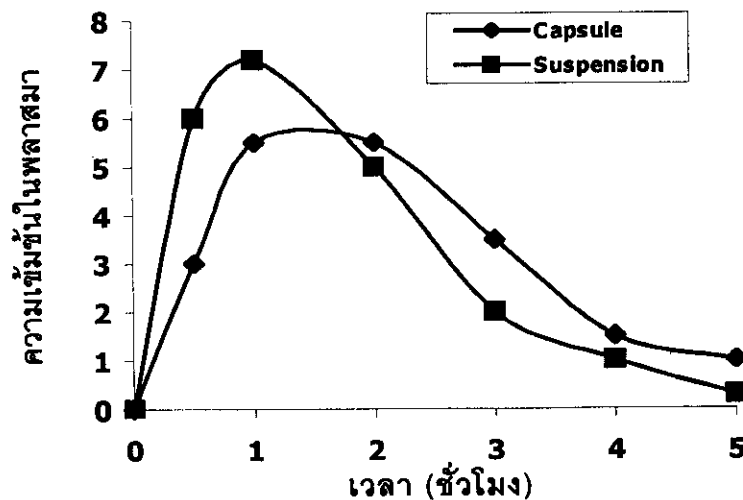
ยาที่เข้าไปในร่างกายไม่ได้มีเฉพาะตัวยาที่เป็นสารประกอบทางเคมีของยานั้นๆ เพียงอย่างเดียว แต่จะเป็นสารผสมของส่วนประกอบจำเป็นอื่นๆหลายชนิดที่จะทำให้ยาได้ผลดี คงสภาพ และเหมาะกับรูปแบบที่เตรียมได้ เมื่อกล่าวถึง ความสามารถเชิงชีวภาพ (bioavailability) จะหมายถึง ความสามารถในการแสดงผลทางการแพทย์ที่เห็นได้ชัดและสามารถวัดได้ของตัวยาชนิดใดชนิดหนึ่งที่เตรียมมาในรูปแบบ (dosage form) ต่างๆกัน ความสามารถนี้อธิบายได้โดยใช้อัตราเร็วสัมพัทธ์ของยานั้นๆที่เข้าไปถึงระบบไหลเวียนโลหิต ผลการตอบสนองควรวัดได้ง่าย อาจวัดได้โดยตรง เช่น การวัดความดันโลหิต จังหวะอัตราการเต้นของหัวใจ และอุณหภูมิ เป็นต้น ดังกราฟที่พล็อตระหว่างอัตราสัมพัทธ์ของอุณหภูมิที่ลดลงในผู้ที่มีไข้ กับเวลา เมื่อเปรียบเทียบระหว่างแอสไพริน กับพาราเซตามอล (รูปที่ 3.1)



รูปที่ 3.1 เปรียบเทียบผลตอบสนองที่วัดโดยตรง ของตัวยา 2 ชนิด

ความสามารถเชิงชีวภาพอาจวัดโดยอ้อมได้ เช่น วัดปริมาณยา หรือสารเมแทบอลิต์ ในเลือดหรือปัสสาวะ โดยยึดหลัก 2 ประการ คือ ยาออกฤทธิ์ได้เมื่อเข้าไปในร่างกาย และ ผลเชิงชีวภาพขึ้นกับปริมาณยาในร่างกาย วิธีโดยอ้อมจะสะดวกและรวดเร็วกว่า โดยเฉพาะ การเปรียบเทียบยาชนิดใดชนิดหนึ่ง ที่แตกต่างในเรื่องลักษณะทางกายภาพ รูปแบบของ การเตรียม ขนาดของยา หรือวิธีการให้ยา การตรวจสอบเช่นนี้มีประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบ ความสามารถในการออกฤทธิ์ในสภาพการณ์ต่างๆกัน ดังนี้

- ความแตกต่างในลักษณะทางกายภาพของยา เช่น เป็นผงละเอียด หรือหยาบ
- ความแตกต่างในเรื่องรูปแบบที่เตรียม เช่น เป็นยาเม็ดแคปซูล หรือยาน้ำแขวนลอย
- ปริมาณยาต่างกัน
- ช่วงการให้ต่างกัน เช่น 1 เม็ดทุก 4 ชั่วโมง หรือ 2 เม็ดทุก 6 ชั่วโมง
- วิธีการให้ยาแบบต่างๆ เช่น การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ กับการให้ทางปาก
- ความสามารถในการออกฤทธิ์ในเพศและอายุที่ต่างกัน
- ผลของสารที่เติมเข้าไป กระบวนการทางอุตสาหกรรมและ ผลิตภัณฑ์ยาจาก ต่างบริษัทกัน



รูปที่ 3.2 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ ยา A 2 รูปแบบ ในพลาสมา ($\mu\text{g/ml}$)

การวัดปริมาณยาหรือเมแทบอลิต์ในเลือดหรือในปัสสาวะอาจใช้ในการศึกษาด้านอื่นได้ เช่น ศึกษาปัญหาองค์ประกอบสำคัญในผลิตภัณฑ์ยาที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ ผล

ของอาหารที่มีต่อตัวยาหรือสารอื่นในผลิตภัณฑ์ยา และศึกษาผลของยาชนิดหนึ่งๆที่มีต่อการดูดซึมยาชนิดอื่น เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา

ความสามารถเชิงชีวภาพจะมีความสำคัญในกรณีของยาที่ให้ทางปาก เพราะมีองค์ประกอบเกี่ยวข้องกับหลายประการ เช่น ความสามารถในการละลายของยาในกระเพาะอาหาร ลักษณะหรือระบบการรับประทานอาหาร ขนาดเม็ดยา และรูปแบบยาที่เตรียม เป็นต้น ตัวยาชนิดเดียวกันในปริมาณยาที่เท่ากัน แต่เตรียมในรูปแบบต่างกัน เช่น ยาเม็ดแคปซูล และยาน้ำชนิดแขวนลอย อาจจะเริ่มออกฤทธิ์ไม่พร้อมกัน หรือความเข้มข้นสูงสุดในเลือดไม่เท่ากัน ในทำนองเดียวกันตัวยาชนิดเดียวกัน รูปแบบการเตรียมเหมือนกัน ปริมาณยาเท่ากัน แต่ต่างบริษัทกัน ความสามารถของการออกฤทธิ์ก็ต่างกันได้

สมบัติเชิงกายภาพเคมีบางประการที่มีผลต่อความสามารถเชิงชีวภาพ

- ขนาดอนุภาคของยาทั้งที่อยู่ในรูปของแข็งและอิมัลชัน
- การแตกตัวเป็นอนุภาคของยาเม็ด
- สารเคลือบ สารที่เติมในยาเม็ดหรือแคปซูล เช่น สารเจือจาง สารยึดเกาะ สารหล่อลื่น
- คุณสมบัติและลักษณะของรูปผลึก

3.1.2 รูปแบบยาที่เตรียม

สารประกอบที่สังเคราะห์หรือแยกสกัดและดัดแปลงจากสารธรรมชาตินั้น ไม่ใช่ยาที่ให้คนไข้โดยตรง สารดั้งเดิมเหล่านี้จะผ่านกระบวนการที่จะทำให้อยู่ในรูปแบบเหมาะสมที่จะนำไปใช้ โดยทั่วไปจะมีตัวยาประมาณ 10% ผสมอยู่กับสารอื่น ๆ ที่ไม่มีผลทางเภสัชวิทยา ซึ่งอาจจะมีหน้าที่ เป็นสารยึดเกาะ สารเจือจาง สี สารกันการออกซิไดส์ สารกันบูด เป็นต้น แม้ว่าสารเหล่านี้จะไม่มีปฏิกิริยาเชิงชีวภาพแต่อาจทำให้การตอบสนองของร่างกายที่มีต่อยาเปลี่ยนแปลง โดยมีส่วนในการควบคุมปริมาณยาที่บริเวณที่ให้ยา รูปแบบที่เตรียมควรทำให้ยาไปยังบริเวณออกฤทธิ์ได้ในเวลาที่เหมาะสม ให้ผลทางการรักษาที่ดีที่สุดและทำให้เกิดความไม่สะดวกกับผู้ที่ได้รับยาน้อยที่สุดด้วย

1. รูปแบบที่เป็นของเหลว ยาที่อยู่ในรูปแบบที่เป็นของเหลวสามารถใช้กับวิธีการให้ยาได้เกือบทุกแบบ ตั้งแต่ฉีดเข้าเส้นเลือดดำไปจนถึงยาทาผิวหนัง แบ่งได้เป็น

- **สารละลาย:** โดยทั่วไปมักใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย แต่อาจใช้น้ำมันหรือตัวทำละลายอื่นได้ถ้าจำเป็น ข้อจำกัดของรูปแบบนี้คือการละลายของยาในตัวทำละลาย แต่ก็อาจช่วยได้โดยเลือกตัวทำละลายและสารเสริมที่เหมาะสม โดยทั่วไปยาที่อยู่ในรูปสารละลายมักไม่ค่อยเสถียร โดยเฉพาะในสารละลายเอควีเอสซึ่งอาจเกิดการไฮโดรไลซิสขึ้น ในกรณีที่เป็นยารับประทาน รสของยาในสารละลายจะมีความสำคัญ ซึ่งบางครั้งจำเป็นต้องใส่สารให้รสหวานเพื่อบดบังรสที่ไม่ดีและเพิ่มความหนืดเพื่อให้รู้สึกช้าลง
 - **Suspensions:** จะมีอนุภาคของของแข็งกระจายอยู่ในของเหลวที่มีน้ำอยู่ด้วย ส่วนใหญ่เป็นยารับประทาน รูปแบบนี้อีกชนิดหนึ่งคือยาพ่น ซึ่งเป็นยาที่แขวนลอยอยู่ในสารละลายอินทรีย์ที่เป็นสารขั้วตัน โดยมีสารลดแรงตึงผิวหรือกรดไขมันที่มีโซ่ยาวเป็นสารที่ช่วยให้เสถียร อนุภาคการกระจายมีขนาดจำกัดอยู่ในช่วงประมาณ 2-6 μm เพื่อให้ผ่านเข้าถุงลมได้
 - **อิมัลชัน:** เป็นรูปแบบที่มีอนุภาคของของเหลวเช่นน้ำมันพืช หรือ mineral oil กระจายตัวอยู่ในชั้นน้ำอย่างเป็นเนื้อเดียวกัน เคยเป็นรูปแบบที่ให้ทางปาก แต่ในปัจจุบันจะเป็นรูปแบบที่ให้โดยวิธีอื่น สารผสมระหว่างน้ำและน้ำมันมักจะไม่ต้องมีสารลดแรงตึงผิวช่วยกันการแยกชั้น
2. **รูปแบบกึ่งแข็ง:** ครีม (cream), ขี้ผึ้ง (ointment) และ เจล (gel) เป็นรูปแบบที่เตรียมสำหรับการให้ยาที่ผิวหนังและเยื่อเมือก เป็นการให้ยาบริเวณที่เกิดบาดเจ็บ มีสารเสริมที่ช่วยให้ผ่านผิวหนังและตัวยาในปริมาณสูง เพื่อให้เกิดการแพร่ผ่านผิวหนังที่เป็นตัวขวางกันได้โดยไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองด้วย
 3. **รูปแบบที่เป็นของแข็ง** สะดวกในการใช้ เสถียร ผลิตง่าย มีทั้งที่ให้ผลต่อระบบอวัยวะ เช่น ยาเม็ด และแคปซูลที่เป็นยารับประทาน และให้ผลเฉพาะแห่ง เช่น ยาเหน็บ รูปแบบการเตรียมขึ้นกับคุณสมบัติในสถานะของแข็งของตัวยา เช่น ขนาดและรูปร่างของอนุภาค ความหนาแน่น ความชื้น ลักษณะการเป็นผง รวมไปถึงคุณสมบัติของสารเสริมที่ใช้ด้วย
 - **ยาเม็ด (tablets)** เกิดจากการอัดสารผสมของผงสารที่เป็นตัวยาและสารเสริมอื่นที่ทำหน้าที่ต่างๆเข้าด้วยกัน เช่น สารยึดเกาะ สารเจือจาง สารหล่อลื่น และสารที่ช่วยให้ยาแตกตัวเป็นอนุภาคเล็กๆ อาจมีการเคลือบที่ผิวเม็ดยาเพื่อบดบังรสไม่ดี เพิ่มความเสถียร และยืดระยะเวลาการปล่อยตัวยา

- ยาแคปซูล รูปแบบนี้มีเปลือกเจลาตินชนิดอ่อนหรือแข็งบรรจุตัวยาไว้ภายใน อาจผสมกับสารเสริม เช่น พลาสติไซเซอร์ สารแต่งสี และสารกันบูด ตัวยานี้ในแคปซูลอาจเป็นเม็ดหรือเม็ดเคลือบเล็กๆ เพื่อควบคุมปริมาณยาที่ถูกปล่อยออกมาในกระเพาะอาหาร
- **moulded products** เป็นรูปแบบยาเหน็บหรือยาสอดที่ให้ทางทวารหนักหรือทางช่องคลอด จะมีตัวยาแขวนลอยอยู่ในส่วนประกอบที่อาจจะเป็นสารที่ชอบน้ำหรือสารไม่ชอบน้ำก็ได้ แล้วแต่คุณสมบัติเชิงกายภาพของตัวยานั้นๆ โดยที่ส่วนประกอบนี้ควรจะหลอมตัวที่อุณหภูมิซึ่งต่ำกว่าอุณหภูมิร่างกายเพื่อให้ตัวยาแผ่กระจายได้ดีที่บริเวณที่ใช้ และช่วยในการดูดซึมยาด้วย

3.2 วิธีการให้ยา (Drug Administration)

ผลพึงประสงค์จากการให้ยาจะเกิดเมื่อตัวยานั้นๆ ไปถึงเซลล์เป้าหมาย ในความเข้มข้นเพียงพอที่จะให้ผลการรักษาและช่วงเวลาการออกฤทธิ์ที่เหมาะสม ยาจะแสดงผลการออกฤทธิ์แบบเฉพาะแห่ง (local action) หรือผลต่อระบบอวัยวะ (systemic action) ขึ้นกับวิธีการให้ยา ผลเฉพาะแห่งเกิดที่บริเวณให้ยา และผลต่อระบบอวัยวะเกิดหลังจากที่มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตแล้ว วิธีการให้ยาได้แก่

3.2.1 ผ่านทางเดินอาหาร (Enteral routes) การดูดซึมจะเกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป ดังนั้นปริมาณยาจะไม่สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว อาการไม่พึงประสงค์จะเกิดน้อยกว่าวิธีฉีด แบ่งได้เป็น

- ทางปาก (oral administration) วิธีนี้สะดวก ปลอดภัย การดูดซึมเกิดทุกส่วนของระบบทางเดินอาหาร แต่อาจระคายเคืองในทางเดินอาหาร หรือถูกเปลี่ยนแปลงก่อนจะถึงบริเวณออกฤทธิ์ เช่น ถูกทำลายโดยกรดและเอนไซม์ หรือรวมกับสารอื่นทำให้การดูดซึมนลดลง
- ทางทวารหนัก (rectal administration) วิธีนี้เหมาะกับภาวะที่ให้ทางปากไม่ได้ ไม่ระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ไม่ถูกกรดหรือเอนไซม์ในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กทำลาย แต่การดูดซึมไม่สม่ำเสมอและน้อยกว่าการให้ทางปาก
- ทางใต้ลิ้น (sublingual administration) วิธีนี้สะดวก ดูดซึมเร็ว ไม่ถูกทำลายโดยกรดหรือเอนไซม์ในทางเดินอาหาร กำจัดยาได้ง่าย แต่อาจทำให้ระคายเคือง ไม่เหมาะกับยาที่มีรสไม่ดีและการให้ยาในปริมาณสูง

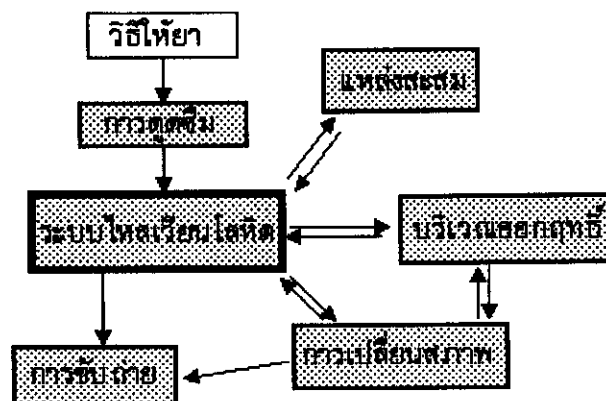
3.2.2 การฉีด (Injection) โดยวิธีนี้ยาแสดงผลเฉพาะที่ หรือต่อระบบอวัยวะ ขึ้นกับวิธีการ เช่น

- การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous injection, i.v.) วิธีนี้ออกฤทธิ์เร็ว ไม่มีปัญหาเรื่องการดูดซึม ควบคุมความเข้มข้นในเลือดได้ แต่เมื่อฉีดเข้าไปแล้วนำยาออกได้ยาก ถ้าฉีดเร็วจะมีผลต่อระบบทางเดินหายใจและระบบหมุนเวียนโลหิต และอาจติดเชื้อได้
- การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection, i.m.) ปลอดภัยกว่าการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ดูดซึมได้เร็วพอควรแต่การดูดซึมขึ้นกับระบบหมุนเวียนโลหิตและสภาพร่างกาย เหมาะกับยาที่ถูกทำลายโดยกรดและเอนไซม์จากทางเดินอาหาร
- การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) มีข้อดีและข้อเสียใกล้เคียงกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่เจ็บมากกว่า

3.2.3 วิธีอื่น ๆ ได้แก่

- การสูดดม (inhalation) โดยทั่วไปดูดซึมรวดเร็ว เช่น การให้ยาสลบแบบสูดดม บางชนิดบรรจุในรูปแบบที่ใช้เองได้ เช่น ยาพ่นขยายหลอดลม
- การให้เฉพาะที่ภายนอก (topical) จะมีผลเฉพาะที่ผลต่อระบบอวัยวะน้อย เช่น ยาทาถูนวด ยาโรควิวหนัง ยาหยอดตา

3.3 กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์



รูปที่ 3.3 แผนภาพแสดงกระบวนการต่างๆที่เกี่ยวข้องในเภสัชจลนศาสตร์

กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นกระบวนการต่างๆที่ร่างกายกระทำต่อยา เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของยาจากจุดที่เข้ามาในร่างกายไปยังบริเวณต่างๆ จนกระทั่งหมดออกไปจากร่างกาย โดยจะต้องอาศัยความเข้าใจบทบาทของเซลล์ และองค์ประกอบต่างๆ รวมทั้งโครงสร้างของเยื่อซึ่งเป็นตัวแบ่งบริเวณต่างๆออกจากกัน กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์จะเริ่มหลังจากการให้ยา แบ่งออกเป็น 4 กระบวนการ คือ การดูดซึม (absorption), การกระจาย (distribution), การเปลี่ยนแปลง (metabolism หรือ biotransformation) และ การขับถ่ายยา (elimination)

3.4 ลักษณะและองค์ประกอบของเซลล์

สิ่งมีชีวิตประกอบด้วยหน่วยเล็กๆ ที่เรียกว่า เซลล์ ซึ่งมีศักยภาพในการแบ่งตัวได้ องค์ประกอบต่างๆในเซลล์ประกอบด้วยโมเลกุลที่จัดตัวกันอย่างซับซ้อน มีหน้าที่ส่วนใหญ่คือสร้างสารอาหาร หรือรับเข้ามา ทำให้โมเลกุลสารอาหารแตกหักเพื่อนำพลังงานมาใช้ ขับของเสียออกไปภายนอก และสร้างโมเลกุลขนาดใหญ่ตามที่เซลล์นั้นหรือเซลล์อื่นต้องการ เซลล์ของสิ่งมีชีวิตแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามลักษณะและองค์ประกอบภายในเซลล์ ดังนี้

เซลล์ชนิดยูคาริโอต (Eukaryotic cell) ส่วนใหญ่มีขนาดใหญ่กว่าเซลล์ชนิดโพรคาริโอต องค์ประกอบภายในเซลล์หลายชนิดที่มีเยื่อหุ้มล้อมรอบ ซึ่งมีหน้าที่และความสำคัญต่างๆ กันเปรียบได้กับโรงงานอุตสาหกรรม โดยมีเยื่อหุ้มเซลล์เป็นรั้วล้อมรอบโรงงาน นิวเคลียสเป็นสำนักงานใหญ่ควบคุมการทำงานทั้งหมด ส่วนนี้มีเยื่อหุ้มเป็นรั้วแยกสำนักงานออกจากหน่วยงานอื่นของโรงงาน ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เป็นแหล่งพลังงาน ไรโบโซม (ribosome), Golgi complex และ endoplasmic reticulum เป็นหน่วยสร้างผลิตภัณฑ์ ผลผลิตที่ได้จะเก็บไว้ในถุงเก็บ (vesicles หรือ granules) สำหรับแผนกทำความสะอาดทั่วไปได้แก่ lysosomes มีเอนไซม์ทำหน้าที่ย่อยสลายสิ่งที่ไม่พึงประสงค์ เป็นต้น มีแหล่งสะสมอาหารที่อยู่ในรูปของ lipid droplets และ glycogen granules นอกจากนี้ในไซโทพลาซึมมีไมโทโปรตีนซึ่งทำหน้าที่รักษาสภาพและรูปร่างของเซลล์ด้วย

เซลล์ชนิดโพรคาริโอต (Prokaryotic cell) พบในแบคทีเรียและสาหร่ายสีน้ำเงิน ต่างกับประเภทแรกตรงที่ไม่มีนิวเคลียสอย่างเด่นชัด มีแต่ ไรโบโซม และบริเวณที่เรียกว่า nuclear region นอกจากนี้มีผนังเซลล์ ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ของน้ำตาลอะมิโน (amino sugar) และกรดอะมิโน ช่วยรักษารูปร่างของเซลล์และป้องกันอันตรายที่อาจเกิดกับเซลล์ด้วย

3.4.1 ลักษณะและหน้าที่ของเยื่อพลาสมา

เยื่อชีวภาพทุกชนิดมีลักษณะและหน้าที่คล้ายกัน ไม่ว่าจะเป็นเยื่อพลาสมาที่ล้อมรอบเซลล์หรือเยื่อหุ้มออร์แกเนลล์ประกอบภายในเซลล์ มีลิพิดและโปรตีนเป็นองค์ประกอบหลัก แตกต่างกันในชนิดและอัตราส่วน ตามประเภทของเยื่อ ตำแหน่งและหน้าที่ของเยื่อนั้นๆ

ส่วนใหญ่ลิพิดในเยื่อชีวภาพเป็นชนิด ฟอสโฟลิพิด (phospholipid) นอกจากนี้ก็มี ไกลโคลิพิด (glycolipid = ลิพิด + คาร์โบไฮเดรต) บางชนิดมีคอเลสเตอรอล (cholesterol) โมเลกุลของลิพิดจะมี 2 ส่วน คือส่วนที่มีขั้ว และส่วนที่ไม่มีขั้ว เมื่อโมเลกุลเหล่านี้ถูกล้อมรอบด้วยน้ำก็จะรวมตัวกันส่วนที่ไม่มีขั้วเข้าหากัน และเอาส่วนที่มีขั้วเข้าหาน้ำ ซึ่งอาจจะเป็นรูปทรงกลม หรืออยู่ในรูปซึ่งเอาด้านที่ไม่มีขั้วประกบเข้าหากันเป็นแผ่นอยู่ระหว่างส่วนที่มีขั้วเป็น 2 ชั้น (bilayer)

Fluid mosaic model เป็นแบบจำลองของเยื่อเซลล์ซึ่งชั้นลิพิดทำหน้าที่เหมือนตัวทำละลายสำหรับโปรตีนและไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ชนิดต่างๆ ส่วนที่เป็นโปรตีนช่วยให้เซลล์มีความแข็งแรงและความยืดหยุ่น โปรตีนบางชนิดเคลื่อนที่ได้รอบๆเยื่อ บางชนิดไม่เคลื่อนที่ ที่ผิวเยื่อด้านหนึ่งอาจจะมีลิพิดบางชนิดอยู่มากกว่าอีกด้านหนึ่ง โปรตีนบางชนิดอาจจะโผล่ยื่นออกมาจากผิวเยื่อด้านใดด้านหนึ่งเพียงด้านเดียว ลิพิดและโปรตีนในเนื้อเยื่ออาจจะรวมกับคาร์โบไฮเดรตให้ไกลโคลิพิดและไกลโคโปรตีน ซึ่งจะมีไซของน้ำตาลสายสั้นๆโผล่ยื่นออกมาที่ผิวเยื่อด้านนอก โดยที่ผิวเยื่อด้านในไม่มี ความแตกต่างเชิงเคมีระหว่างผิวเยื่อเซลล์ด้านนอกกับด้านในเช่นนี้ จึงเป็นตัวกำหนดหน้าที่ของเยื่อด้วย ไกลโคโปรตีนและไกลโคลิพิดที่อยู่บนผิวเยื่อเซลล์จะทำหน้าที่เป็นตัวจับสาร (receptors) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่จะรวมตัวกับโมเลกุลเฉพาะอย่างที่มาจากร่างกายนอกเซลล์ โมเลกุลเหล่านี้อาจจะมาจากเซลล์อื่น อาจจะเป็นฮอร์โมน สารส่งกระแสประสาท เป็นยาหรือสารเคมีที่เข้าไปในร่างกายก็ได้ หน้าที่หลักของเยื่อมี 2 ประการ คือ แบ่งกันเซลล์หรือออร์แกเนลล์ในเซลล์จากส่วนอื่นๆ และควบคุมการผ่านเข้าออกของสารในบริเวณที่ถูกแบ่งกัน

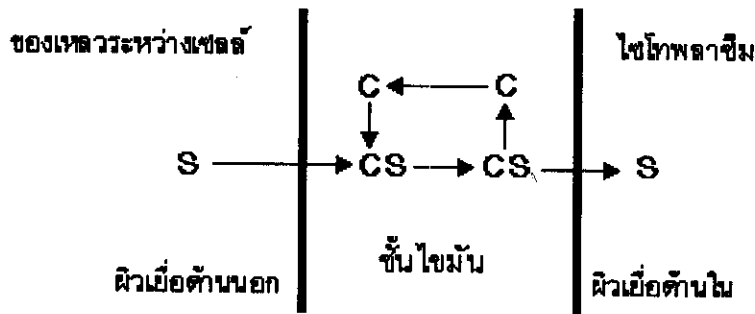
3.4.2 กลไกการลำเลียงผ่านเยื่อ

- 1) การแพร่แบบธรรมดา (simple หรือ passive diffusion) เป็นการเคลื่อนที่ของสารจากด้านที่มีความเข้มข้นสูงกว่าไปด้านที่มีความเข้มข้นต่ำโดยไม่ใช้พลังงาน ส่วนใหญ่การดูดซึมยาจะอาศัยกระบวนการนี้ โดยส่วนที่เป็นไขมันในเยื่อเซลล์จะยอมให้โมเลกุลที่ไม่มีขั้ว และละลายในไขมันได้แพร่ผ่าน อัตราการแพร่ผ่านจะขึ้นกับออร์แกเนลล์ประกอบต่างๆ ดังนี้

- ความแตกต่างของความเข้มข้นของของเหลวทั้งสองด้านของเยื่อที่มีการดูดซึม
- รูปร่าง ขนาด น้ำหนักโมเลกุล และประจุของอนุภาคที่แพร่ผ่าน
- พื้นที่ผิวของการแพร่
- ความหนาของเยื่อ

อัตราการแพร่ขึ้นกับความสามารถในการละลายในลิพิด และขนาดของโมเลกุล โมเลกุลที่ไม่มีขั้วและมีขนาดเล็ก จะแพร่ได้เร็ว โมเลกุลที่มีขั้วแต่ไม่เป็นประจุก็แพร่ผ่านเยื่อได้ถ้ามีขนาดเล็กพอ เช่น ยูเรีย และเอทานอล จะแพร่ได้เร็ว กลีเซอรอล ซึ่งไม่มีประจุเช่นกัน แต่มีขนาดใหญ่กว่าจะผ่านช้าขึ้น ส่วนกลูโคสซึ่งมีขนาดเป็นสองเท่าของกลีเซอรอลนั้นแทบจะผ่านเยื่อลิพิดไม่ได้เลย

- 2) การแพร่แบบมีตัวพา (facilitated diffusion) เป็นกระบวนการแพร่ผ่านของสารจากด้านที่ความเข้มข้นสูงไปด้านที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า โดยอาศัยตัวพา (carrier) แต่ไม่ใช้พลังงาน มีข้อจำกัดคืออาจจะมีการอิ่มตัวของตัวพาได้ สารที่ไม่สามารถแพร่ผ่านไขมันจะใช้วิธีนี้ เช่น น้ำตาล กรดอะมิโน และไอออนบางชนิด สารเหล่านี้จะรวมตัวกับตัวพาอย่างเฉพาะเจาะจง จากรูปที่ 3.4 สารที่จะถูกลำเลียง (S) จะรวมตัวกับโปรตีนที่เป็นตัวพา (C) โกล์ผิวเยื่อเซลล์ ได้สารเชิงซ้อน (CS) ซึ่งจะแพร่ผ่านเยื่อจากด้านหนึ่งไปอีกด้านหนึ่งและสลายปล่อย S เข้าไปในไซโทพลาซึม จากนั้นตัวพาอิสระจะกลับมารวมกับสารใหม่ต่อไป ปัจจัยที่ผลต่อการแพร่แบบมีตัวพาที่นอกเหนือไปจากการแพร่แบบธรรมดา ได้แก่
- ชนิดและปริมาณของตัวพา
 - เวลาที่ใช้ในการรวมตัวและสลายตัวระหว่างสารประกอบและตัวพา



รูปที่ 3.4 แผนภาพกลไกการแพร่แบบมีตัวพา

3) กระบวนการแอกทีฟ (active process) เป็นการลำเลียงผ่านเยื่อโดยอาศัยพลังงานที่ได้จากเซลล์แบ่งได้ดังนี้

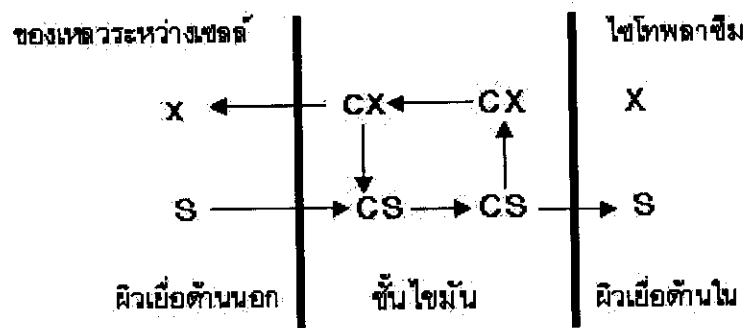
3.1) Active transport มีลักษณะดังนี้

- เป็นวิธีการขนส่งสารโดยอาศัยตัวพาผ่านเยื่อ โดยไม่ขึ้นกับความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นทั้งสองด้านของเยื่อ (concentration gradient)
- อาศัยพลังงานจากเซลล์ในการเคลื่อนที่
- กลไกการทำงานของตัวพาคลายในการเคลื่อนที่แบบมีตัวพา
- การเคลื่อนที่ของสารจะเกิดได้ดีเมื่อมีการรวมตัวกับตัวพาเฉพาะ
- สารที่โครงสร้างคล้ายกันอาจใช้ตัวพาชนิดเดียวกัน แต่อัตราการเคลื่อนที่อาจต่างกัน
- สารต่างชนิดกันที่ใช้ตัวพาชนิดเดียวกันในกระบวนการแอกทีฟเวลาเดียวกัน และทิศทางเคลื่อนที่เหมือนกัน จะมีการแย่งรวมตัวกับตัวพาได้

สารที่อาศัยกระบวนการนี้เคลื่อนที่ผ่านเยื่อ ได้แก่ 5-fluorouracil, penicillin G, อนุพันธ์ของเพียวรีนและไพริมิดีน (purine และ pyrimidine derivatives)

3.2) Coupled-active transport

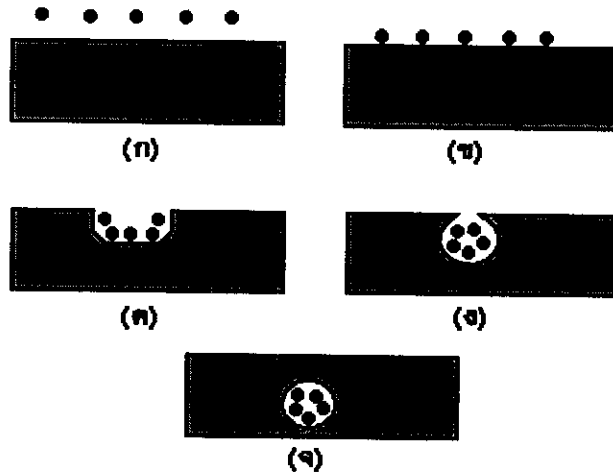
เป็นการเคลื่อนที่ของสาร 2 ชนิด ที่ใช้ตัวพาชนิดเดียวกันในการเคลื่อนที่ แต่ทิศทางสวนกัน จากรูปที่ 3.5 สาร S รวมกับตัวพาเฉพาะ (C) ที่ผิวเยื่อเซลล์ ให้สารเชิงซ้อน (CS) และเคลื่อนที่ผ่านผิวเยื่อไปด้านตรงข้าม จากนั้นจะปล่อย S ออก และรวมกับสารอีกชนิดหนึ่ง (X) ในลักษณะที่คล้ายกัน และพา X ย้อนกลับมาที่ผิวเยื่อด้านเดิม



รูปที่ 3.5 แสดงแผนภาพกระบวนการ coupled-active transport

3.3) Pinocytosis

อธิบายการเคลื่อนที่แบบแอกทีฟของสารผ่านเข้าไปในเซลล์ (endocytosis) หรือออกนอกเซลล์ (exocytosis) โดยที่โมเลกุลของสารถูกหุ้มห่อด้วยเยื่อพลาสมาเป็นถุงล้อมรอบสาร กระบวนการนี้ใช้พลังงาน ไม่จำเป็นต้องมีตัวพา (รูปที่ 3.6)

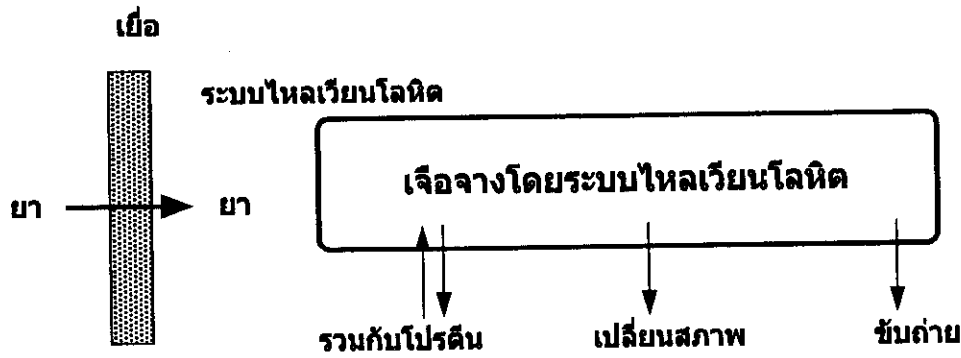


รูปที่ 3.6 กลไกของ endocytosis (จาก ก-ง) และ exocytosis (จาก จ ย้อนไป-ก)

3.5 การดูดซึมยา (Drug Absorption)

เป็นการเคลื่อนที่ของยาจากบริเวณให้ยาผ่านเยื่อต่างๆเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต โดยอาศัยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ผ่านเยื่อในร่างกาย การฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นการนำยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโดยตรง สำหรับการให้ยาวิธีอื่นยาจะผ่านการดูดซึมก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ในกรณีที่ให้ทางปาก ยาจะละลายในของเหลวในทางเดินอาหารก่อนที่จะถูกลำเลียงผ่านเยื่อ โดยทั่วไปจะอาศัยการแพร่อย่างธรรมดา และการเคลื่อนที่แบบออสโมซิส

การแพร่แบบธรรมดาเป็นกระบวนการทางจลนศาสตร์แบบอันดับหนึ่ง (first-order kinetic process) ซึ่งหมายความว่าอัตราการเคลื่อนที่ที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาบริเวณที่ถูกดูดซึม กล่าวคือ ถ้าปริมาณยาเพิ่มเป็น 2 เท่า อัตราการเคลื่อนที่จะเป็น 2 เท่าด้วย เนื่องจากการแพร่แบบธรรมดาเป็นการเดินทางของโมเลกุลจากด้านที่มีความเข้มข้นสูงไปด้านที่มีความเข้มข้นน้อยกว่า ดังนั้นแรงขับเคลื่อนในการแพร่ผ่านเยื่อเซลล์ก็คือ ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของยาที่เยื่อเซลล์ทั้งสองด้าน



รูปที่ 3.7 แสดงการดูดซึมยาผ่านเยื่อเซลล์และกระจายไปยังบริเวณต่างๆ

3.5.1 กฎของ Fick และการดูดซึมยา (Fick's Law และ Drug Absorption)

กฎของ Fick อธิบายถึงการแพร่ในเชิงคณิตศาสตร์ ซึ่งแสดงถึง อัตราการดูดซึมจะสัมพันธ์โดยตรงกับ พื้นที่ผิวของเยื่อเซลล์ (A), สัมประสิทธิ์การกระจายตัว (distribution coefficient, K_{mf}) และ สัมประสิทธิ์ของการแพร่ (diffusion coefficient, D) ของยา ตามกฎของ Fick นั้น บริเวณที่มีพื้นที่ผิวมาก เช่น ลำไส้เล็ก จะเป็นบริเวณที่มีการดูดซึมได้ดี ยาที่ละลายได้ดีในไขมันจะมีสัมประสิทธิ์การกระจายตัวและอัตราการดูดซึมสูงกว่า อย่างไรก็ตาม ionic nature of the drug (pH) ของตัวทำละลายขณะนั้นมีผลต่อสัมประสิทธิ์การละลายของยาที่เป็นกรดอ่อนและด่างอ่อนในชั้นไขมันและชั้นเอควียส ดังนั้น pH จึงมีผลต่อสัมประสิทธิ์การแพร่ของยาด้วย

สัมประสิทธิ์การแพร่ หมายถึงความสามารถของยาในการแพร่ผ่านเยื่อ ค่านี้เป็นค่าคงที่สำหรับยาแต่ละชนิดเช่นเดียวกับกับค่าสัมประสิทธิ์การกระจาย ถ้าความหนาของเนื้อเยื่อ (h) และพื้นที่ผิวของระบบทางเดินอาหารคงที่ ดังนั้น $K_{mf} AD/h$ ซึ่งทุกค่าคงที่ เมื่ออยู่ร่วมกันจึงเป็นค่าคงที่ตัวใหม่ซึ่งเรียกว่า ค่าสัมประสิทธิ์จำเพาะของการผ่านเยื่อ (specific permeability coefficient, K)

ระหว่างที่การดูดซึมยาเกิดขึ้น จะมีแรงขับเคลื่อนในการแพร่ผ่านเนื้อเยื่อ เนื่องจากความเข้มข้นของยาในเลือดน้อยกว่าความเข้มข้นในทางเดินอาหาร ปริมาตรของของเหลวในทางเดินอาหารมีค่าน้อยเมื่อเทียบกับปริมาตรของเลือด เมื่อยาเข้าสู่กระแสเลือดจึงเจือจางลงอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้การรวมตัวกับโปรตีนและการขับถ่ายทำให้ยาที่อยู่ในรูปอิสระลดลงอย่างคงที่ ดังนั้นถ้าความเข้มข้นของยาในทางเดินอาหาร (C_{GI}) สูงกว่าความเข้มข้นในเลือด (C_b) มากๆ จึงตัดค่า C_b ออกจากสมการ ได้เป็นดังนี้

$$\frac{dC}{dT} = \frac{k_m / fAD}{h} (C_{GIT} - C_B)$$

$$\therefore \frac{dC}{dT} = KC_{GIT}$$

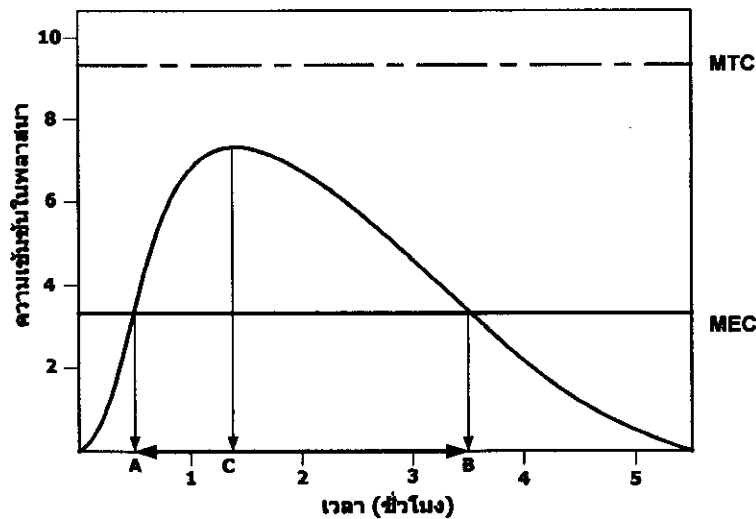
เมื่อ	$dC/dT =$	อัตราความเข้มข้นของยาในเลือด
	$A =$	พื้นที่ผิวที่มีการดูดซึม
	$D =$	ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของยา
	$h =$	ความหนาของเนื้อเยื่อ
	$C_{GIT} =$	ความเข้มข้นของยาในทางเดินอาหาร
	$C_B =$	ความเข้มข้นของยาในเลือด
	$C_{GIT} - C_B =$	ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารทั้งสองด้าน
	$K =$	ค่าสัมประสิทธิ์จำเพาะของการผ่านเนื้อเยื่อ

สมการนี้เป็นไปตามกระบวนการทางจลนศาสตร์แบบอันดับหนึ่ง ซึ่งอธิบายถึงการดูดซึมที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในทางเดินอาหาร

3.5.2 ความสำคัญของการดูดซึมยา และกราฟที่แสดงความเข้มข้นของพลาสมา

กราฟที่แสดงความเข้มข้นของยาในพลาสมามีหลายแบบ ขึ้นกับวิธีให้ยา ปริมาณ และอัตราการดูดซึมยา ความสูงของกราฟขึ้นกับปริมาณยาที่ให้ เพราะความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่ได้จากการให้ยา 1 ครั้ง จะบอกข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับความสามารถเชิงชีวภาพได้ เนื่องจากมีสิ่งสำคัญจากกราฟ คือ

- ความเข้มข้นระดับต่ำสุดในพลาสมาที่ยาจะแสดงผลการรักษา (minimum effective concentration, MEC)
- เวลาเริ่มออกฤทธิ์ (onset time; A)
- ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration of action; A-B)
- เวลาที่ยาสิ้นสุดการออกฤทธิ์ (termination time; B)
- เวลาที่ยาใช้ในการขึ้นถึงความเข้มข้นสูงสุด (t_{max} ; C)
- ความเข้มข้นต่ำสุดในพลาสมาที่ยาแสดงพิษ (minimum toxic concentration, MTC)
- พื้นที่ใต้เส้นกราฟ (area under the curve, AUC) ได้จากการคำนวณทางคณิตศาสตร์ เป็นค่าที่บอกปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ใช้เปรียบเทียบความสามารถเชิงชีวภาพของตัวยาชนิดเดียวกัน ที่เตรียมมาในรูปแบบหรือตัวยาด่างกัน



รูปที่ 3.8 กราฟแสดงความสำคัญของการดูดซึมยา และความเข้มข้นในพลาสมา

การที่ยาจะแสดงผลการออกฤทธิ์ได้จะต้องมีความเข้มข้นในพลาสมาอย่างน้อยที่สุดในระดับ MEC ค่า t_{max} และความชันของกราฟช่วงขาขึ้นจะบอกอัตราการดูดซึมยา ส่วนความชันกราฟช่วงขาลงจะบอกอัตราการขจัดยา ในกรณีที่ยาถูกดูดซึมช้า หรือความเข้มข้นไม่ถึงระดับ MEC ไม่ว่าเวลาใดๆหลังจากให้ยา ยานั้นจะไม่แสดงผลการรักษา พื้นที่ใต้กราฟจะแสดงถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดหลังจากให้ยาเข้าไปแต่ละครั้ง และเป็นตัวสำคัญที่ใช้เปรียบเทียบความสามารถเชิงชีวภาพ

3.5.3 องค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซึมยา

แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ องค์ประกอบที่เกี่ยวกับร่างกาย และองค์ประกอบที่เกี่ยวกับยา

1) องค์ประกอบที่เกี่ยวกับร่างกาย

- pH ของสารละลายขณะที่มีการดูดซึม เช่น การดูดซึมจากทางเดินอาหาร ยาส่วนใหญ่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารโดยอาศัยการแพร่ผ่านแบบธรรมดาในรูปแบบที่ไม่แตกตัว pH ของสารละลายในกระเพาะอาหารจะต่ำกว่าในลำไส้เล็ก ดังนั้นการดูดซึมยาที่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อนทั้งสองบริเวณ จะไม่เท่ากันขึ้นกับการแตกตัวของยาในสารละลายแต่ละแห่ง
- พื้นที่ผิวการดูดซึม เช่น ในทางเดินอาหาร โดยทั่วไปการดูดซึมยาจากลำไส้เล็กจะเกิดได้ดีกว่ากระเพาะอาหาร เนื่องจากลักษณะเยื่อบริเวณลำไส้เล็กจะมี microvilli ช่วยให้พื้นที่ผิวในการดูดซึมมากกว่า

- การหมุนเวียนโลหิต ถ้าการหมุนเวียนดี ยาจะผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตได้เร็ว ทำให้ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงขึ้น
- การเกิดปฏิกิริยาเชิงเคมี เช่น
 - ก) ปฏิกิริยากับเอนไซม์ เอนไซม์ที่ย่อยโปรตีนจะทำลายยาที่เป็นพอลิเปปไทด์ เช่น อินซูลิน, vasopressin และ oxytocin
 - ข) ปฏิกิริยากับสารที่ร่างกายหลั่งออกมา ได้แก่ น้ำดี เป็นสารที่ช่วยให้ไขมันกระจายตัว ซึ่งจะเพิ่มการดูดซึมของสารประเภทนี้
 - ค) ปฏิกิริยาต่อกันกับยาอื่น หรือสารอาหาร เช่น ยาเตตระซัยคลิน จะทำปฏิกิริยากับไอออนของ Al^{3+} , Mg^{2+} และ Ca^{2+} จากยาลดกรด และนม ให้สารเชิงซ้อนที่ไม่ละลายน้ำ ทำให้การดูดซึ้ลดลง

2) องค์ประกอบที่เกี่ยวกับยา

- คุณสมบัติทางกายภาพของยา ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุล รูปผลึก ขนาดอนุภาค
- ความเข้มข้นของยา ที่ความเข้มข้นสูงยาจะถูกดูดซึมได้เร็วกว่ายาที่มีความเข้มข้นต่ำ
- รูปแบบที่เตรียม ได้แก่ ยาที่เป็นของแข็ง สารละลาย รูปแบบเฉพาะอย่าง เช่น ยาพ่น ยาทาผิวหนัง
- การละลายในไขมัน ความสามารถในการแพร่ผ่านเยื่อจะขึ้นกับค่าสัมประสิทธิ์การกระจายระหว่างชั้นลิพิดและชั้นเอควียส โดยทั่วไปยาที่มีค่านี้สูงจะแพร่ผ่านชั้นลิพิดได้เร็ว
- การแตกตัวของยา ยาส่วนใหญ่เป็นสารอินทรีย์ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อน แตกตัวเป็นประจุได้ จะผ่านเยื่อโดยวิธีการแพร่อย่างธรรมดา กรดอ่อนและด่างอ่อนเป็นสารประกอบที่แตกตัวเป็นประจุได้ไม่สมบูรณ์ การแตกตัวจะขึ้นกับค่า pH ของสารละลายที่ยานั้นละลายอยู่ โดยทั่วไปสารละลายของกรดอ่อนและด่างอ่อนจะมีทั้งโมเลกุลที่อยู่ในรูปไม่แตกตัว และแตกตัวเป็นประจุ ซึ่งหาได้จากสมการของ Henderson-Hasselbalch ดังนี้



ที่สมดุล: ค่าแตกตัวคงที่

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$$\log K_a = \log[H^+] + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$-\log[H^+] = -\log K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

ดังนั้นยาที่เป็นกรดอ่อน

$$pH = pK_a + \log \frac{[I]}{[U]}$$

ต่างอ่อน :



ที่สมดุลค่าแตกตัวคงที่

$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$$

$$\log K_a = \log[H^+] + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$-\log[H^+] = -\log K_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

ดังนั้นยาที่เป็นต่างอ่อน

$$pH = pK_a + \log \frac{[U]}{[I]}$$

pH คือ ค่าที่บอกความเป็นกรดของสารละลายที่ยานั้นละลายอยู่

pKa คือ ค่าแตกตัวคงที่ของสาร จะบอกว่าสารนั้นๆ แยกตัวได้มากหรือน้อยเพียงใดยาที่เป็นกรด ถ้ามีค่า pKa ต่ำ จะแตกตัวได้มาก แสดงว่าเป็นกรดแก่ ยาที่เป็นต่าง ถ้ามีค่า pKa ต่ำ จะแตกตัวได้น้อยแสดงว่าเป็นต่างอ่อน

[I] คือ ความเข้มข้นของสารส่วนที่แตกตัวเป็นประจุ (ionized form)

[U] คือ ความเข้มข้นของสารส่วนที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (unionized form)

3.5.4 pH-Partition Hypothesis

สมมติฐานนี้กล่าวว่า "โมเลกุลที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ และละลายได้ในไขมันจะสามารถแพร่ผ่านเยื่อต่าง ๆ จากด้านที่มีความเข้มข้นสูงไปด้านที่มีความเข้มข้นต่ำได้ดี" สารอินทรีย์ที่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อนจะผ่านเยื่อได้มากหรือน้อยจะขึ้นกับการแตกตัวเป็นประจุของสารนั้นๆ

ตัวอย่าง กรดซาลิไซลิกมีค่า $pK_a = 3.0$ จงหาอัตราส่วนการแตกตัวเป็นประจุของกรดนี้ในสารละลายที่ pH 1.0 และ 4.0

ยาที่เป็นกรด ที่ pH 1.0

$$pH = pK_a + \log \frac{[I]}{[U]}$$

$$1.0 = 3.0 + \log \frac{[I]}{[U]}$$

$$\log \frac{[I]}{[U]} = -2.0$$

$$\frac{[I]}{[U]} = \text{antilog} -2.0 = \frac{1}{100}$$

ที่ pH 4.0

$$pH = pK_a + \log \frac{[I]}{[U]}$$

$$4.0 = 3.0 + \log \frac{[I]}{[U]}$$

$$\log \frac{[I]}{[U]} = 1.0$$

$$\frac{[I]}{[U]} = \text{antilog} 1.0 = \frac{10}{1}$$

∴ ที่ pH 1.0 กรดซาลิไซลิกอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นประจุเป็น 100 เท่า ของส่วนที่เป็นประจุ
ที่ pH 4.0 กรดซาลิไซลิกจะอยู่ในรูปที่แตกตัวเป็น 10 เท่า ของส่วนไม่แตกตัวเป็นประจุ
ในสารละลายที่เป็นกรด ยาที่เป็นกรดจะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวมากกว่า ถ้า pH ของสารละลายสูงขึ้น การแตกตัวเป็นประจุของยาจะเพิ่มขึ้น

ตัวอย่าง ควินินเป็นด่างอ่อน มีค่า pKa = 8.2 จงหาอัตราส่วนของยาที่แตกตัวเป็น
ประจุและไม่แตกตัว เมื่อยาอยู่ในสารละลายที่มี pH 9.2 และ 6.2

ยาที่เป็นด่าง ที่ pH 9.2

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pKa} + \log \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} \\ 9.2 &= 8.2 + \log \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} \\ \log \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} &= 1.0 \\ \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} &= \text{antilog} 1.0 = \frac{10}{1} \end{aligned}$$

ที่ pH 6.2

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pKa} + \log \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} \\ 6.2 &= 8.2 + \log \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} \\ \log \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} &= -2.0 \\ \frac{[\text{U}]}{[\text{I}]} &= \text{antilog} -2.0 = \frac{1}{100} \end{aligned}$$

∴ สารละลายของควินินที่ pH 6.2 มีควินินอยู่ในรูปที่แตกตัวเป็น 100 เท่า ของส่วนที่ไม่แตกตัว และสารละลายของควินินที่ pH 9.2 จะมีควินินอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวเป็น 10 เท่า ของส่วนที่แตกตัว

ในสารละลายที่เป็นด่าง ยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างจะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวมากกว่ารูปที่แตกตัว ถ้าลด pH ของสารละลายลง ยาจะมีการแตกตัวมากขึ้น

3.6 การกระจายยา (Drug Distribution)

การกระจายเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นหลังจากที่ยาผ่านเข้ามาสู่ระบบไหลเวียน จากนั้นจะไปยังส่วนต่างๆของร่างกายโดยอาศัยระบบหมุนเวียนโลหิตและของเหลวส่วนอื่นๆ ในทางตรงข้ามกับการดูดซึม การกระจายยาไม่ขึ้นกับปริมาณยา รูปแบบที่เตรียม และวิธีการให้ยา แต่จะเกี่ยวข้องกับการพายาจากระบบไหลเวียนโลหิตไปยังส่วนต่างๆของร่างกายเช่น น้ำเหลือง กล้ามเนื้อ ตับ ไต และอวัยวะต่างๆ ซึ่งอาจจะถูกเก็บสะสม เปลี่ยน

สภาพ แสดงผลทางเภสัชวิทยา หรือถูกขับถ่ายออกไป ซึ่งจะขึ้นกับองค์ประกอบหลายประการ เช่น อัตราการไหลเวียนเลือด ขนาดโมเลกุล การแตกตัว การละลายในไขมัน ค่า pH ของของเหลวในแต่ละบริเวณ ความสามารถในการผ่านเยื่อและสิ่งขวางกั้นทางชีวภาพ รวมทั้งความสามารถในการรวมตัวกับโปรตีนหรือเนื้อเยื่ออื่นๆด้วย

ร่างกายบางบริเวณจะไม่ค่อยยอมให้ยาหรือสารเคมีผ่านเข้าไปโดยง่าย จะมีสิ่งขวางกั้น หรือ barrier กันยาจากระบบหมุนเวียนให้เข้าไปยังบริเวณนั้นๆได้ยาก บริเวณเหล่านี้ได้แก่ สมอง รก ยาบางชนิดจะถูกกักอยู่ที่แหล่งสะสม เช่น ยาที่ละลายในไขมันได้ดีจะถูกสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน ยาเหล่านี้ก็จะอยู่ในสมดุลกับยาสระที่อยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตเช่นกัน

3.6.1 องค์ประกอบและคุณสมบัติของของเหลวในร่างกาย

ในร่างกายจะประกอบด้วยน้ำประมาณร้อยละ 60-70 ซึ่งมีสารต่างๆละลายหรือแขวนลอยอยู่ ของเหลวในร่างกายแต่ละชนิดจะอยู่แยกจากกันโดยมีเยื่อกั้น อาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

- 1) ของเหลวภายในเซลล์ (intracellular fluid) มีประมาณ 2 ใน 3 ของของเหลวทั้งหมด ส่วนใหญ่ประกอบด้วยอิเล็กโทรไลต์ กลูโคส โปรตีน และมีไขมันเล็กน้อย
- 2) ของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) มีประมาณ 1 ใน 3 ของของเหลวทั้งหมด มีหลายชนิด ได้แก่
 - ของเหลวระหว่างเซลล์ ประกอบด้วยอิเล็กโทรไลต์ เช่น Na^+ , Cl^- และ HCO_3^- มีโปรตีนเพียงเล็กน้อย
 - เลือด ได้แก่พลาสมา ไม่รวมของเหลวในเซลล์เม็ดเลือด
 - น้ำเหลือง
 - ของเหลวล้อมรอบสมองและไขสันหลัง
 - ปัสสาวะ

3.6.2 ลักษณะของของเหลวในร่างกาย

ของเหลวภายในเซลล์ น้ำเหลือง และเลือดจะมีอนุภาคคอลลอยด์ (colloid) มากกว่าของเหลวระหว่างเซลล์ ของเหลวล้อมรอบสมองและไขสันหลัง และปัสสาวะ ของเหลวในร่างกายอาจจะอยู่ในรูปของสารละลาย สารแขวนลอย คอลลอยด์ ขึ้นกับชนิด ขนาด และคุณสมบัติของสารที่มีอยู่ในนั้น

สารละลาย เป็นของเหลวที่เป็นสารผสมของสารตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน สารละลายในร่างกายเป็นสารละลายเอควิวส การละลาย (solubility) เป็นสิ่งที่บอกปริมาณตัวละลายที่สามารถละลายเป็นเนื้อเดียวกันในตัวทำละลายที่มีปริมาตรคงที่ ตัวละลายแต่ละชนิดจะละลายในตัวทำละลายชนิดใดชนิดหนึ่งต่างจากตัวทำละลายอื่น สารละลายอิ่มตัวในสภาวะหนึ่งๆจะมีตัวละลายอยู่ในปริมาณสูงสุด ในกรณีที่ปริมาณตัวละลายเพิ่มขึ้น หรือตัวทำละลายลดลง หรือมีการเปลี่ยนแปลง pH จะทำให้เกิดสารละลายอิ่มตัว และอาจเกิดตกตะกอนได้ เช่น การเกิดก้อนนิ่ว ซึ่งเกิดจากการรวมตัวของแคลเซียมและฟอสเฟต การตกตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟตในไตอาจเกิดจากสาเหตุดังนี้ ปริมาณแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น การดูดซึมน้ำกลับจากท่อไต (reabsorption) มากขึ้นทำให้ตัวทำละลายลดลง และสภาวะความเป็นกรดของของเหลวในท่อไตเปลี่ยน แคลเซียมละลายได้ดีในสารละลายที่เป็นกรด และละลายได้น้อยในสารละลายที่เป็นด่าง เป็นต้น

ตารางที่ 3.1 ตัวอย่างของตัวละลายและบทบาทที่สำคัญบางประการ

ตัวละลาย	หน้าที่บางประการ
กรดอะมิโน	หน่วยย่อยในการสร้างโปรตีน
กลูโคส	แหล่งพลังงานจากคาร์โบไฮเดรต
คาร์บอนไดออกไซด์	ผลผลิตจากเมแทบอลิซึมของเนื้อเยื่อ
แคลเซียม	องค์ประกอบในกระดูกและฟัน; การทำงานของกล้ามเนื้อ; การแข็งตัวของเลือด
โซเดียม	ควบคุมปริมาณของเหลวในร่างกาย; เกี่ยวข้องกับการส่งกระแสประสาท
ไบคาร์บอเนต	เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลง pH ของเลือด และบัฟเฟอร์
แอมโมเนีย	ควบคุม pH ของของเหลวในท่อไต

นอกจากสารละลายแล้วของเหลวในร่างกายอยู่ในรูปของสารแขวนลอย และคอลลอยด์ อนุภาคคอลลอยด์อาจรวมตัวกับแคทไอออนหรือแอนไอออน ทำให้จับตัวมีขนาดใหญ่ขึ้น เป็นอนุภาคแขวนลอย ลักษณะของคอลลอยด์แบ่งได้ตามสถานะของตัวกลางที่อนุภาคนั้นๆ กระจายตัวอยู่ เช่น

- โซล (sol) ประกอบด้วยตัวอนุภาคคอลลอยด์ที่เป็นของแข็งกระจายอยู่ในตัวกลางที่เป็นของเหลว เช่น โปรตีนในพลาสมา

- เจล ประกอบด้วยอนุภาคคอลลอยด์ที่เป็นของแข็งกระจายตัวในตัวกลาง เป็นสารกึ่งแข็งหรือของเหลวที่มีลักษณะคล้ายวุ้น เช่น บีโตรเลียมเจลลี่ (petroleum jelly), เยื่อชีวภาพ
- อิมัลชัน ประกอบด้วยอนุภาคคอลลอยด์ที่เป็นของเหลว กระจายตัวอยู่ในของเหลว ของเหลวทั้งสองชนิดไม่รวมเป็นเนื้อเดียวกัน

องค์ประกอบของของเหลวในร่างกายแบ่งเป็น ตัวละลาย สารแขวนลอย คอลลอยด์ สารที่ผ่านเนื้อเยื่อได้ เช่น ตัวละลายจะกระจายในของเหลวทั่วร่างกาย ส่วนสารที่ไม่สามารถผ่านเนื้อเยื่อไปได้ เช่น สารแขวนลอยและอนุภาคคอลลอยด์ก็จะมีการกระจายตัวอย่างจำกัด

3.6.3 การกระจายยาในของเหลวในร่างกาย

ถ้ายาผ่านเยื่อเซลล์ได้โดยที่ไม่รวมกับองค์ประกอบต่างๆในเนื้อเยื่อ หรือถูกสะสมไว้ในเซลล์บางชนิด ยาจะกระจายได้ดีในของเหลวทั่วร่างกาย ยาหลายชนิดเมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอาจรวมตัวได้กับโปรตีนในพลาสมา เฉพาะยาที่อยู่ในรูปอิสระไม่รวมกับโปรตีนจะสามารถผ่านผนังเส้นโลหิตฝอยไปได้ ยาบางชนิดเมื่อผ่านผนังเส้นโลหิตฝอยไปแล้วแต่ไม่สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และไม่รวมกับโปรตีนก็จะกระจายได้ดีในของเหลวภายนอกเซลล์

3.6.4 ปริมาตรการกระจาย (Volume of Distribution)

เมื่อยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนก็จะกระจายตัวไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย สภาวะสมดุลของปริมาณยาในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อขึ้นกับอัตราการไหลเวียนเลือดมายังเนื้อเยื่อนั้นๆ **ปริมาตรการกระจายที่ปรากฏ** (*apparent volume of distribution, Vd*) เป็นค่าที่ใช้อธิบายถึงการกระจายที่กล่าวถึงนี้ ซึ่งหมายถึงปริมาณของของเหลวในร่างกายที่ควรจะเป็นในการทำให้ปริมาณยาทั้งหมดในร่างกายละลายเป็นสารละลายที่มีความเข้มข้นเท่ากับความเข้มข้นของยานั้นๆในพลาสมา เป็นการประเมินยาที่เนื้อเยื่อต่างๆในเชิงปริมาณ ค่านี้คำนวณได้โดยหารปริมาณยาทั้งหมดในร่างกาย (M) ด้วยความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C) ถ้า M มีหน่วยเป็นมิลลิกรัม หรือมิลลิกรัม/กิโลกรัม และ C มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อลิตร Vd จะมีหน่วยเป็นลิตร หรือลิตรต่อกิโลกรัมตามลำดับ

$$Vd = \frac{M}{C}$$

ค่าปริมาตรการกระจายขึ้นกับคุณสมบัติทางกายภาพเคมีของยา เช่น การละลายน้ำ และการละลายในไขมัน การรวมตัวกับโปรตีน นอกจากนี้รูปร่างลักษณะของคนไข้ เช่น

อ้วน หรือผอม ก็มีผลด้วย ถ้าปริมาตรการกระจายมีค่าสูง เช่น คนที่หนัก 75 กก. และมีค่า Vd 35-40 ลิตร แสดงว่ายาจะกระจายไปตามส่วนต่างๆของร่างกายได้มาก และมีอยู่ในพลาสมาเพียงเล็กน้อย และถ้ามีค่า Vd ต่ำ เช่น 6-12 ลิตร แสดงว่ายาส่วนใหญ่รวมตัวกับโปรตีนในพลาสมา ค่าปริมาตรการกระจายที่ปรากฏเป็นค่าที่ใช้ประเมินการกระจายของยาแต่ละชนิด และใช้เปรียบเทียบความสามารถในการกระจายยาชนิดต่างๆได้

3.6.5 ครึ่งชีวิตของยา (Biological Half-life)

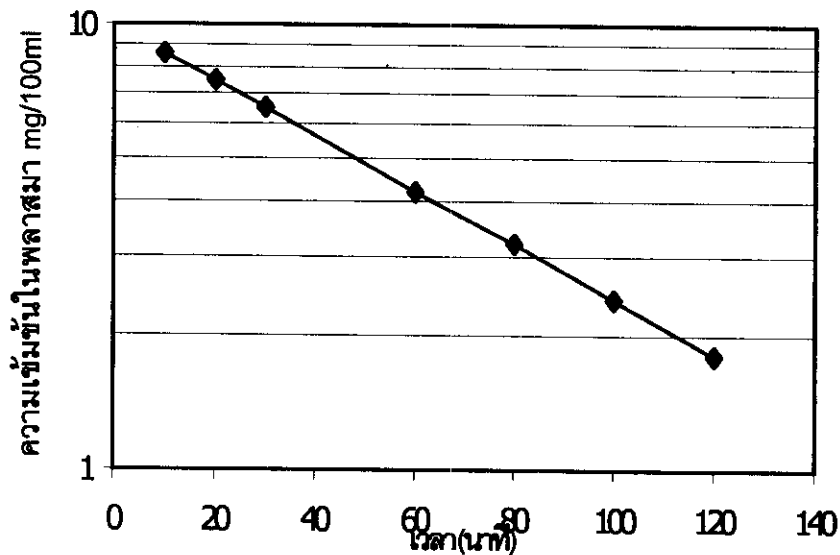
อัตราที่ยาส่วนใหญ่หายไปจากร่างกายที่เวลาใดๆ จะแปรผันตามความเข้มข้นที่เวลานั้น ครึ่งชีวิตของยาหมายถึง เวลาที่ยานั้นๆใช้จนกระทั่งผลของยาลดลงเหลือครึ่งหนึ่งหลังจากที่ถูกดูดซึมและให้ผลในตอนแรก หรืออาจจะหมายถึงเวลาที่ปริมาณครึ่งหนึ่งของยาที่เข้าไปในร่างกายถูกขจัด หรือเปลี่ยนแปลงไป หรือทั้งสองกรณี ค่าครึ่งชีวิตของยาอาจหาได้จากการให้ยา และหาความเข้มข้นของยานั้นในพลาสมาที่ช่วงเวลาต่างๆ ดังในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 ตัวอย่างข้อมูลในการหาค่าครึ่งชีวิตชนิดหนึ่ง เมื่อใช้ยานี้ 1 กรัม

เวลาหลังจากให้ยา (iv...นาท)	ความเข้มข้นในพลาสมา (mg/100ml)
10	8.6
20	7.5
30	6.5
60	4.2
80	3.2
100	2.4
120	1.8

ถ้าพล็อตกราฟตามสเกลปกติจะได้เป็นเส้นโค้ง (exponential curve) แต่ถ้าพล็อตแบบ semi-log โดยความเข้มข้นในพลาสมาอยู่ในสเกล log และเวลาอยู่ในสเกลปกติ จะได้กราฟเป็นเส้นตรง ซึ่งเป็นลักษณะของ first-order หรือ exponential process หมายความว่าอัตราของการที่ยาหายไปจะเป็นปฏิกิริยาโดยตรงกับความเข้มข้นที่เวลานั้นๆ

ถ้าการขจัดยาเป็นไปตามลักษณะ exponential เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงเหลือครึ่งหนึ่งจะเป็นค่าครึ่งชีวิตของยา เมื่อลากเส้นตรงที่ได้ไปตัดแกน log จะได้ความเข้มข้นในเลือดทันทีที่ฉีดยาเข้าทางเส้นเลือดดำ ทำให้หาค่าความเข้มข้นที่เหลือครึ่งหนึ่งและทราบเวลาที่ตรงกับความเข้มข้นนั้นได้ (รูปที่ 3.9)



รูปที่ 3.9 กราฟเส้นตรงที่พล็อตจากข้อมูลในตาราง 3.2 ซึ่งใช้ในการหาค่าครึ่งชีวิต

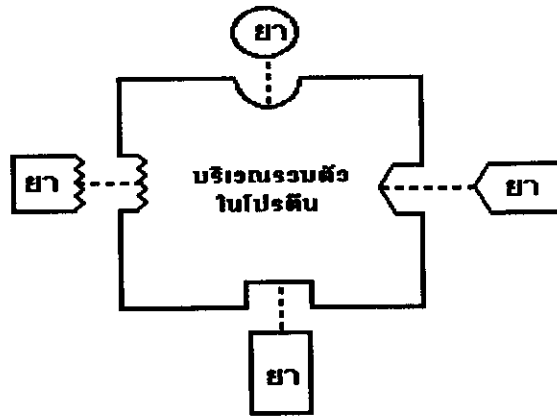
ค่าครึ่งชีวิตของยาไม่ขึ้นกับวิธีให้ยา เป็นค่าที่เป็นสมบัติเฉพาะตัวของยาเช่นเดียวกับจุดหลอมเหลว หรือค่าดัชนีหักเหซึ่งเป็นสมบัติของสารเคมี มีความสำคัญในการกำหนดปริมาณยาในกรณีต่างๆ ยาต่างชนิดกันมักจะมีค่าครึ่งชีวิตต่างกัน ค่านี้อาจเปลี่ยนแปลงได้เนื่องมาจากปัจจัยทางผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่ไตไม่ปกติอาจจะขับถ่ายสารบางชนิดได้ช้ากว่าคนทั่วไป ทำให้ระดับยาในเลือดสูงในร่างกายนานขึ้น

จากข้อมูลตามตาราง 3.2 ซึ่งทราบปริมาณยาที่ใช้ คือ 1 กรัม เมื่อฉีดยาเข้าทาง iv. ยาจำนวนนี้ก็คือนยาทั้งหมดที่เข้าไปในร่างกาย ความเข้มข้นของยาในพลาสมาในทันทีที่ฉีดยาหาได้จากการต่อกราฟเส้นตรงที่ได้จากการพล็อตแบบ semi-log (รูป 3.9) ไปตัดแกน Y ที่เวลาเป็นศูนย์ จะได้ความเข้มข้นเป็น 10 mg/100 ml ดังนั้นความเข้มข้นที่เป็นครึ่งหนึ่งของความเข้มข้นในพลาสมาเมื่อเริ่มต้นจะเป็น 5 mg/100 ml ที่ความเข้มข้นนี้เมื่อลากเส้นตรงมายังเส้นกราฟ และต่อเส้นจากจุดตัดมายังแกน X จะทราบเวลาที่เป็นครึ่งชีวิตของยา ซึ่งกรณีนี้ได้ 50 นาที และจากความเข้มข้นเริ่มต้นที่ได้ เมื่อนำไปหาปริมาณการกระจาย จะได้

$$Vd = \frac{1000mg}{10mg / 100ml} = 10 \text{ ลิตร}$$

3.6.6 การรวมตัวกับโปรตีน (Protein Binding)

ปัจจัยสำคัญที่เป็นสิ่งกำหนดการกระจายยาในร่างกาย คือ อัตราการไหลเวียนเลือด และความสามารถในการผ่านเยื่อของยา การรวมตัวกับชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ในร่างกายมีผลต่อการกระจายยา ความสามารถในการรวมตัวกับโปรตีนที่เป็นตัวจับสารขึ้นกับคุณสมบัติเชิงกายภาพเคมีของยาและคอนฟอร์เมชันของโปรตีน และอาจจะขึ้นกับความเฉพาะเจาะจงหรือไม่เฉพาะเจาะจงก็ได้ เช่น โปรตีนในพลาสมาซึ่งมีผลต่อการกระจายยามาก โดยทั่วไปไม่มีความเฉพาะเจาะจงในการรวมตัว เฉพาะยาที่อยู่ในรูปอิสระและไม่รวมกับโปรตีนเท่านั้นที่จะสามารถผ่านของหลอดเลือดระหว่างเซลล์ น้ำเหลือง และเยื่อต่างๆ โดยการแพร่แบบธรรมดาได้



รูปที่ 3.10 แผนภาพแสดงการรวมตัวระหว่างยากับบริเวณรวมตัวในโปรตีน

1) ลักษณะการรวมตัวกับโปรตีน

โปรตีนที่มีมากในพลาสมา ได้แก่ แอลบูมิน (albumin) มีประมาณ 54-58% ของโปรตีนทั้งหมด และกลอบูลิน (globulin) มีประมาณ 40-44% ซึ่งแบ่งได้หลายชนิด เช่น α_1 , α_2 , β และ γ ทำหน้าที่เกี่ยวกับทางสรีรวิทยาของร่างกาย บางชนิดเป็นตัวพาไอออนและบางชนิดป้องกันโรค ยาจำนวนมากที่รวมตัวได้ดีกับโปรตีนในพลาสมา แต่ละชนิดมีความสามารถในการรวมตัวต่างกัน การรวมตัวเกิดที่บริเวณรวมตัว (binding site) ซึ่งมีหลายแห่งและมักเป็นแบบย้อนกลับ อาศัยพันธะที่มีพลังงานไม่สูงนัก เช่น พันธะไอออนิก พันธะไฮโดรเจน และแรงแวนเดอร์วาลส์ โดยมีสมดุลกับยาที่อยู่ในรูปอิสระ ตัวอย่างยาที่รวมกับโปรตีน ได้แก่

- ยาที่เป็นกรดซึ่งรวมตัวกับแอลบูมินได้ดี ($\geq 90\%$) ได้แก่ tolbutamide, warfarin, phenylbutazone และ indomethacin
- ยาที่เป็นด่างซึ่งรวมตัวกับแอลบูมินได้ดี ($\geq 85\%$) ได้แก่ diazepam, chlorpromazine, methadone, propranolol และ quinidine
- ยาที่รวมตัวกับโปรตีนอื่นๆในพลาสมา เช่น hydrocortisone, corticosterone และ prednisolone รวมกับ transcortin ซึ่งเป็นกลอบูลินชนิด α_1 ได้

2) ผลสืบเนื่องจากการรวมตัวกับโปรตีน มีหลายประการ เช่น

- จำกัดการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ
- ถ้าความสามารถในการรวมตัวสูงและอัตราการแตกตัวจากกันช้า ยาจะอยู่ในร่างกายนาน การเปลี่ยนแปลงที่ตับและการขับถ่ายช้า ระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น
- ผลการออกฤทธิ์ลดลงเนื่องจากมียาในรูปอิสระน้อย

3) องค์ประกอบที่มีผลต่อการรวมตัวกับโปรตีน

- **สภาวะการเป็นโรค** โรคบางอย่างมีผลต่อโปรตีนในพลาสมาทั้งด้านปริมาณและลักษณะทางเคมีที่ทำให้ต่างไปจากสภาพปกติ เช่น ในโรคที่เกี่ยวข้องไต จะมีการสูญเสียแอลบูมินไปมาก โครงสร้างแอลบูมินอาจเปลี่ยนแปลง ยาจะรวมตัวได้น้อยลง โดยเฉพาะพวกที่รวมกับโปรตีนได้ดี ทำให้มียาในรูปอิสระในพลาสมาสูงขึ้น
- **อายุ** การรวมตัวของยากับแอลบูมินในทารกจะต่ำกว่าผู้ใหญ่ ในเด็กแรกเกิดจะต่ำมากเนื่องจากบิลิรูบิน (bilirubin) ไปรวมกับแอลบูมินทำให้บริเวณรวมตัวน้อยลง
- **การแย่งที่เพื่อรวมกับโปรตีน** เป็นปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาแบบหนึ่ง ยาต่างชนิดกันอาจแย่งรวมกับโปรตีนที่บริเวณเดียวกัน ยาที่มีความสามารถในการรวมตัวสูงกว่าจะแย่งรวมและอยู่ในรูปคอมเพล็กซ์ได้นานกว่าตัวที่มีความสามารถต่ำ ยาชนิดหลังจึงอยู่ในรูปอิสระเพิ่มขึ้น ทำให้ผลการออกฤทธิ์สูงขึ้นหรือเป็นพิษมากขึ้น

3.6.7 แหล่งสะสมยา

นอกจากพลาสมาแล้วส่วนอื่นๆของร่างกายเป็นแหล่งสะสมยาเช่นกัน องค์ประกอบบางชนิดที่มีในเนื้อเยื่อทั้งภายในและภายนอกจะรวมกับยาได้ เช่น

- **เคราติน (keratin)** เป็น scleroprotein พบในผม ผิวหนัง และเล็บ เป็นโปรตีนที่มีกรดอะมิโน ซิสเตอีน (cysteine) สูง จะมีหมู่ SH มาก ซึ่งจะเป็นแหล่งสะสมสารที่ทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันชนิดนี้ได้ดี เช่น สารหนู ปรอท และยาด้านเชื้อรา griseofulvin
- **เมลานิน (melanin)** เป็นเม็ดสีในผิวหนัง ในเซลล์ที่มีสารชนิดนี้จะรวมกับยาด้านฮิสตามีน กลุ่ม phenothiazines ได้ดี
- **กรดนิวคลิอิก** ยาด้านมาเลเรีย เช่น quinacrine รวมกับกรดนิวคลิอิกในนิวเคลียสได้

เนื้อเยื่อและอวัยวะที่เป็นแหล่งสะสมยา

- **กระดูกและฟัน:** ตัวอย่างเช่น เตตระซัยคลิน ร่วมกับแคลเซียมในกระดูกและฟันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนได้ โลหะหนัก เช่น ตะกั่ว เรเดียม ทอเรียม (thorium) พลูโตเนียม และแบเรียม เข้าแทนที่ในการสร้างผลึก hydroxy apatite $3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$ ในการสร้างกระดูก โลหะเหล่านี้รู้จักกันในชื่อ bone-seekers
- **ไขมัน:** เป็นแหล่งสะสมยาที่ละลายในไขมันได้ดี เช่น ยาสลบแบบฉีด อีเทอร์ ยามาแมลงที่มีคลอรีนเป็นองค์ประกอบ เช่น ดีดีที แอลดริน และดีลดริน
- **ปอด:** เป็นแหล่งสะสมยา เช่น ยาระงับอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants เช่น imipramine และ desimipramine
- **ตับและท่อน้ำดี:** ยาซึ่งถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ และถูกขับทางน้ำดีจะถูกเก็บสะสมได้ที่นี้ เช่น ยาด้านมาเลเรียกลุ่ม 4-aminoquinoline เช่น chloroquine และ quinacrine
- **ตับอ่อน:** selenomethionine ซึ่งเป็น Se-analogue ของกรดอะมิโน L-methionine ถูกเก็บสะสมที่นี้ประมาณ 70% ของยาที่เข้าไปในร่างกาย ซึ่งจะมากกว่าที่ตับประมาณ 8 เท่า

3.7 การเปลี่ยนสภาพยา (Drug Biotransformation)

ยาที่ละลายได้ดีในไขมันและเป็นอิเล็กโตรไลต์อย่างอ่อนถูกดูดซึมกลับในท่อไตได้ ถูกขับถ่ายน้อย จะอยู่ในร่างกายจนกว่าจะถูกเปลี่ยนแปลงให้เป็นสารที่ละลายน้ำได้ หน้าที่หลักของการเปลี่ยนแปลงยา คือการเปลี่ยนยาเหล่านี้ให้กลายเป็นสารที่มีความเป็นขั้วมากพอที่จะละลายน้ำและถูกขับถ่ายทางไต การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายเกิดโดยระบบ

เอนไซม์ในเนื้อเยื่อ หรืออวัยวะ เช่น ตับ ไต ผิวหนัง ปอด ลำไส้เล็ก การเปลี่ยนแปลงยาหรือ สารแปลกปลอมจะเกิดที่ระดับส่วนใหญ่ มีสารบางประเภทที่ผ่านเข้าออกร่างกายโดยไม่ถูกเปลี่ยนแปลง ได้แก่

- สารที่ไม่ละลายในของเหลวในร่างกายและไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการทางเคมีโดยเอนไซม์หรือกรดในทางเดินอาหาร สารเหล่านี้ถูกขับถ่ายทางอุจจาระ เช่น แบริยมซัลเฟต และ น้ำมันแร่
- สารประกอบที่ละลายได้ดีในของเหลวในร่างกาย ไม่ละลายในตัวทำละลายชนิดไม่มีขั้ว และไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาเคมีในร่างกาย เป็นสารที่แตกตัวเป็นประจุได้ดีมาก เช่น กรดซัลโฟนิกทั้งชนิดอะโรเมติกและอะลิเฟติก กรดคาร์บอกซิลิกบางชนิด เช่น กรด mandelic สารเหล่านี้ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงและถูกขับถ่ายทางปัสสาวะได้เร็ว

ตับเป็นอวัยวะสำคัญ มีหน้าที่หลักคือเปลี่ยนแปลงสารที่เข้ามาในกระแสเลือด การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาเชิงเคมีที่มีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง ระบบเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาส่วนใหญ่อยู่ที่ endoplasmic reticulum ของเซลล์ตับ สารแปลกปลอม เช่น ยา และสารพิษในสภาวะแวดล้อมจะถูกเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ที่ละลายน้ำและถูกขับทางไต

3.7.1 ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องในการเปลี่ยนแปลงยา

สารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงเรียก เมแทบอไลต์ (metabolite) การเปลี่ยนแปลงสภาพยาที่เกิดขึ้นใช้ปฏิกิริยาทางเคมี 1 ชนิด หรือมากกว่านั้น ผลที่ได้มีหลายแบบ ดังนี้

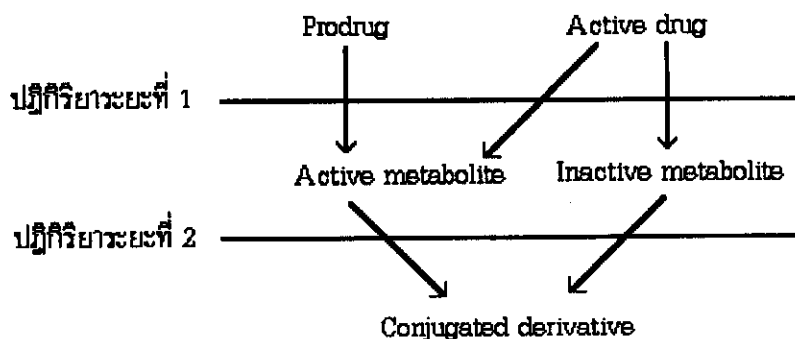
- ยาที่มีผลการออกฤทธิ์ เปลี่ยนเป็นยาที่ไม่มีผลการออกฤทธิ์ หรือมีฤทธิ์น้อยลง (deactivation reaction)
- ยาที่มีผลการออกฤทธิ์เปลี่ยนเป็น ยาที่มีฤทธิ์มากขึ้น (activation reaction)
- ยาที่ไม่มีผลการออกฤทธิ์ เปลี่ยนเป็นมีผลการออกฤทธิ์ (activation reaction)
- ยาที่มีผลการออกฤทธิ์แบบหนึ่ง เปลี่ยนเป็นยาที่มีผลการออกฤทธิ์อีกแบบหนึ่ง (therapeutic activity altered)
- ยา หรือสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงข้างต้นถูกเปลี่ยนให้สารที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น

ตารางที่ 3.3 ตัวอย่างผลการเปลี่ยนแปลงที่มีต่อการออกฤทธิ์ของยา

ยา	ปฏิกิริยา	เมแทบอไลต์	ผลทางเภสัชวิทยา
Deactivation			
phenobarbital	Aromatic hydroxylation	p-hydroxyphenobarbital	ฤทธิ์ยานอนหลับหายไป
procaine	hydrolysis	p-aminobenzoic acid	ฤทธิ์ชาเฉพาะแห่งหายไป
Activation			
imipramine	N-demethylation	desimipramine	ระงับอาการซึมเศร้า
proguanil	Oxidative cyclization	cycloguanil	ต้านเชื้อมาเลเรีย
Activity altered			
iproniazid	N-dealkylation	Isoniazid	ระงับอาการซึมเศร้า ----> ต้านเชื้อวัณโรค

การเปลี่ยนแปลงสภาพแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ปฏิกิริยาระยะที่ 1 (phase I reaction) เป็นการเปลี่ยนแปลงยา หรือสารที่เป็น prodrug¹ ให้มีหมู่ฟังก์ชันชนิดมีขั้ว เช่น OH, SH, COOH และ NH₂ เกิดขึ้น มีปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยา 3 ชนิด คือ

- ปฏิกิริยาออกซิเดชัน
- ปฏิกิริยารีดักชัน
- ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส



¹ prodrug หมายถึงยาที่ไม่เลกุลบางส่วนถูกเปลี่ยนไปเพื่อไม่ให้ถูกกรดหรือเอนไซม์ในร่างกายทำลาย เมื่อเข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงให้ยาที่มีผลทางเภสัชวิทยาตามต้องการ

ปฏิกิริยาระยะที่ 2 (phase II reaction) คือ ปฏิกิริยาคอนจูเกชัน (conjugation reaction) เป็นปฏิกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วเหล่านี้ที่มีแต่เดิม หรือได้จากการเปลี่ยนแปลงในระยะที่ 1 กับสารคอนจูเกต (conjugating reagent) ในร่างกาย ให้เมแทบอลิต์ที่ละลายน้ำดีขึ้น

3.7.2 ปฏิกิริยาออกซิเดชัน

ออกซิเดชันเป็นปฏิกิริยาที่เกิดส่วนใหญ่ เกี่ยวข้องกับการเพิ่มออกซิเจนหรือดึงไฮโดรเจนออกจากโมเลกุลยา จำแนกตามลักษณะการเกิดปฏิกิริยาได้เป็น 2 ประเภท คือ

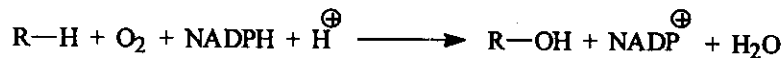
1) ปฏิกิริยา hydroxylation หรือ oxygenation เป็นปฏิกิริยาที่ให้เมแทบอลิต์ที่มีอะตอมของออกซิเจนเพิ่มจากเดิม หรือไฮโดรเจนในโมเลกุลของสารลดลง ได้แก่ปฏิกิริยา hydroxylation, N- และ S-oxidation, ปฏิกิริยาการเกิดอีพอกไซด์ และการออกซิไดส์แอลกอฮอล์และแอลดีไฮด์

2) ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ตามด้วยการแตกหักโมเลกุลบางส่วน ได้แก่ oxidative dealkylation, oxidative deamination และ desulfuration

ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้น เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบเอนไซม์ ดังนี้

• Microsomal oxidation

ปฏิกิริยานี้อาศัยระบบเอนไซม์ mixed-function oxygenase ซึ่งเป็น haemoprotein cytochrome P-450 อยู่ในฟอสโฟลิพิดของ microsome จาก endoplasmic reticulum ของเซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ตับ เอนไซม์กลุ่มนี้เป็น microsomal enzyme เร่งปฏิกิริยาที่ใช้โมเลกุลของออกซิเจนโดยทำให้ออกซิเจนอะตอมหนึ่งเข้าไปอยู่ที่โมเลกุลสาร อีกอะตอมหนึ่งถูกรีดิวส์โดย NADPH เป็นน้ำ การออกซิไดส์เกิดได้ที่ คาร์บอน ไนโตรเจน และซัลเฟอร์



• Nonmicrosomal enzyme

ปฏิกิริยาออกซิเดชันนี้อาศัย soluble enzyme ใน cytosol หรือในไมโทคอนเดรีย เช่น

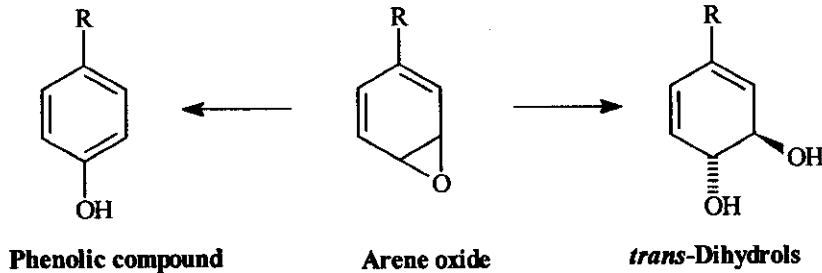
ก. *Monoamine oxidase (MAO)* เป็นเอนไซม์ที่พบในเนื้อเยื่อและเซลล์ทั่วไป MAO เร่งปฏิกิริยาที่มีการแตกหักพันธะ C-N เช่น ปฏิกิริยา oxidative deamination ของ 1°-อะมีน

- ข. *Alcohol dehydrogenase* และ *Aldehyde dehydrogenase* ออกซิไดส์ เอทานอลเป็นอะซีตัลดีไฮด์ และอะซีเตต ตามลำดับ
- ค. *Xanthine oxidase* เปลี่ยน hypoxanthine เป็น xanthine และ xanthine เป็นกรดยูริก
- ง. *Tyrosine hydroxylase* เป็นเอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทกลุ่มคาทีคอลอะมีน (catecholamine)

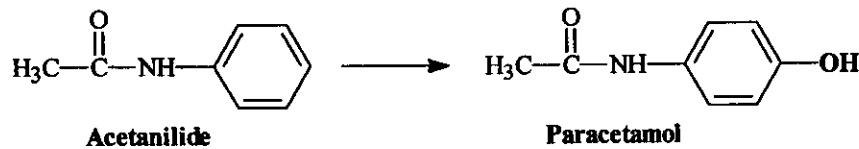
ในที่นี้ได้แบ่งปฏิกิริยาออกซิเดชันออกตามชนิดของสารและบริเวณที่เกิดปฏิกิริยา เพื่อให้เข้าใจลักษณะการเกิดปฏิกิริยาชัดเจนยิ่งขึ้น ดังนี้

1) ปฏิกิริยา hydroxylation ที่วงแหวนอะโรเมติก

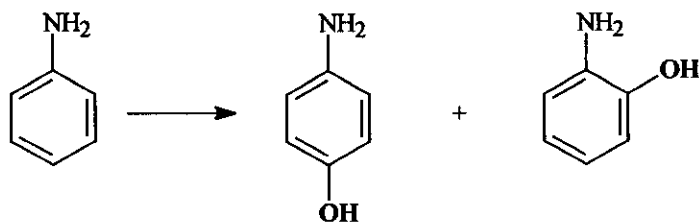
ปฏิกิริยานี้จะเกิดผ่าน arene oxide หรืออีพอกไซด์ ซึ่งไวต่อปฏิกิริยา อาจเกิดการแตกหัก จัดตัวใหม่ให้สารประเภทฟีนอล หรืออาจทำปฏิกิริยากับน้ำให้ *trans*-dihydrols ได้



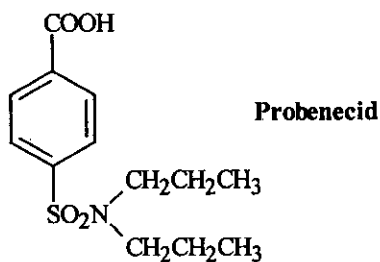
ตัวอย่าง



โดยทั่วไปเมื่ออนุพันธ์ของเบนซีนที่มีหมู่แทนที่อยู่ด้วย 1 หมู่ถูกเปลี่ยนสภาพ มักจะได้เมแทบอลิต์ที่มีหมู่ OH ที่ตำแหน่ง พารา ส่วนใหญ่ ที่ตำแหน่ง ออร์โท และ เมตา ก็มีบ้าง ปฏิกิริยาที่จะให้สารประเภทฟีนอลจะคล้ายกับปฏิกิริยาแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ที่วงอะโรเมติก ปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีถ้าวงอะโรเมติกมีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง เช่น aniline เมื่อเกิดปฏิกิริยาจะได้ *p*-amino-phenol และ *o*-aminophenol เป็นเมแทบอลิต์

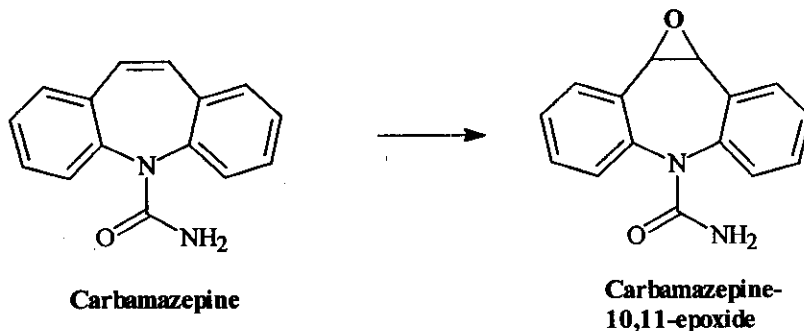


ถ้าวงอะโรเมติกมีหมู่แทนที่ชนิดดึงอิเล็กตรอนเกาะอยู่ จะมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น น้อยลงหรือไม่เกิดเลย เช่น probenecid ไม่พบว่ามีการเมแทบอลิซึมที่หมู่ OH ที่ วงอะโรเมติก



2) ปฏิกริยาการเกิดอีพอกไซด์ที่พันธะคู่

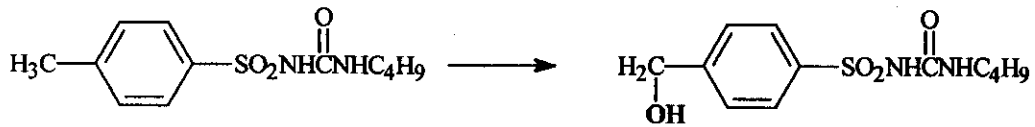
พันธะคู่ของอัลคีนจะถูกเปลี่ยนให้เป็นอีพอกไซด์ ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสต่อ ทำให้วงแหวนเปิดออกได้



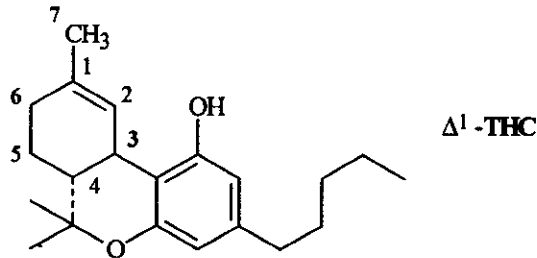
3) ปฏิกริยาที่อะตอมของคาร์บอนที่ติดกับอะตอมที่ใช้ออร์บิทัลแบบ sp²

หมู่อะตอม เช่น พันธะคู่ C=C, C=N, C=O และวงแหวนอะโรเมติกจะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา hydroxylation ที่คาร์บอนซึ่งอยู่ติดกับหมู่อะตอมเหล่านี้ได้ คาร์บอนเหล่านี้ได้แก่ คาร์บอนที่ตำแหน่ง benzyl, allyl และคาร์บอนตำแหน่งแอลฟาของหมู่ C=O และ C=N

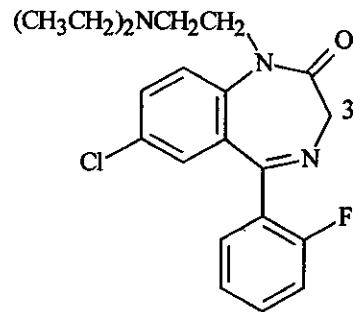
- **Benzylic oxidation** คาร์บอนตำแหน่งนี้ถูกออกซิไดส์ให้แอลกอฮอล์ ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาต่อ ถ้าเป็น 1°-แอลกอฮอล์ จะถูกออกซิไดส์ด้วยเอนไซม์ alcohol และ aldehyde dehydrogenase ให้แอลดีไฮด์และกรดคาร์บอกซิลิก ถ้าเป็น 2°-แอลกอฮอล์จะได้คีโตน



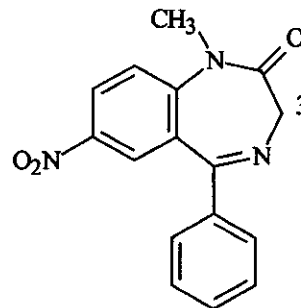
- **Allylic oxidation** ตัวอย่างเช่น Δ^1 -tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC) ซึ่งพบในกัญชา มีคาร์บอนชนิดนี้ 3 แห่ง คือ 3, 6 และ 7 ที่ตำแหน่ง 3 นั้นนอกจากเป็นตำแหน่งอัลลิลแล้วยังอยู่ในตำแหน่งเบนซิลด้วย แต่ไม่ถูกออกซิไดส์เพราะความเกะกะ เมแทบอลไลต์ที่ได้จึงมีเฉพาะอนุพันธ์ 6-OH, 7-OH และ 6,7-di-OH



- ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟาของหมู่คาร์บอนิล ปฏิกิริยานี้ให้เมแทบอลไลต์ที่มีหมู่ OH ที่ตำแหน่งแอลฟาของหมู่คาร์บอนิล เช่น flurazepam และ nimetazepam ถูกออกซิไดส์ที่ตำแหน่ง 3



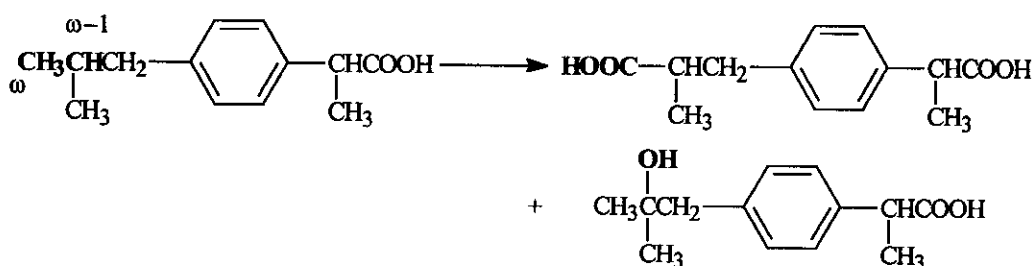
Flurazepam



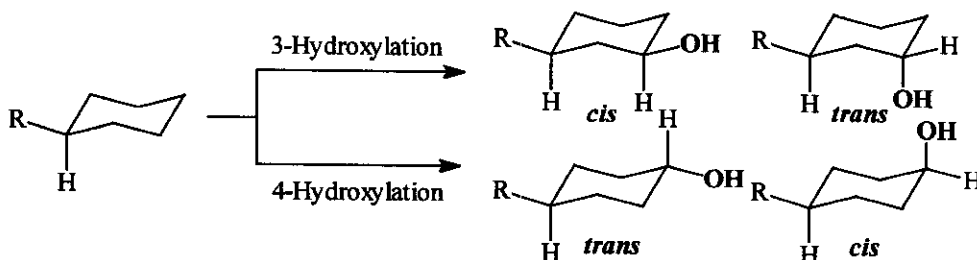
Nimetazepam

4) ปฏิกริยาออกซิเดชันที่อะลิเฟติกและอะลิไซคลิกคาร์บอน

ปฏิกริยานี้มักจะเกิดที่คาร์บอนตำแหน่งปลายสุด และคาร์บอนที่อยู่ติดกันถัดเข้ามาจากปลายโซ่ จึงเรียกปฏิกริยานี้เป็น ω -oxidation และ $\omega-1$ -oxidation ตามลำดับ แอลกอฮอล์ที่เกิดขึ้นจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อให้แอลดีไฮด์ หรือ คีโตน หรือกรดคาร์บอกซิลิก ได้เช่นเดียวกับ benzylic oxidation



สำหรับพวกอะลิไซคลิกจะถูกออกซิไดส์ที่ตำแหน่งซึ่งเกะกะน้อยที่สุด หรือตำแหน่งที่ไวต่อปฏิกริยามากที่สุด มักพบที่วงแหวนเฮเทอโรไซคลิก โดยทั่วไปมักได้เมแทบอลิต์ทั้งแบบ *cis* และ *trans* ในวงแหวนที่มีหมู่แทนที่อยู่ 1 หมู่ จะเกิดปฏิกริยาได้ทั้งตำแหน่ง 3 และ 4

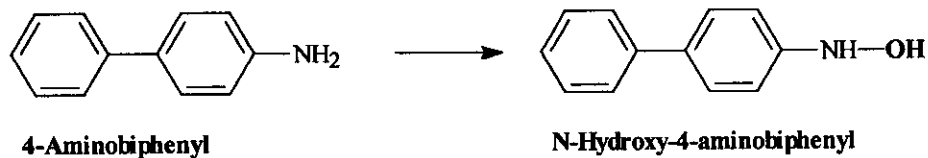


5) ปฏิกริยาออกซิเดชันที่เกี่ยวข้องกับคาร์บอนและเฮเทอโรอะตอม

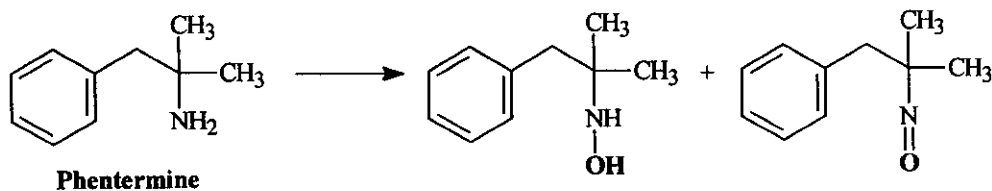
จำแนกตามชนิดของเฮเทอโรอะตอม ซึ่งได้แก่ N, O และ S ดังนี้

- ปฏิกริยาของ C-N การเปลี่ยนแปลงยา หรือสารที่เข้าไปในร่างกายที่มีไนโตรเจน แบ่งเป็น
 - ⇒ ปฏิกริยาที่ไม่มีการแตกหักพันธะ C-N ปฏิกริยาเหล่านี้ได้แก่ N-hydroxylation และ N-oxidation ซึ่งเกิดกับอะโรมาติกอะมีน, 3°-อะมีน, สารอะโรมาติกที่มี N เป็นเฮเทอโรอะตอมในวง และ α, α -disubstituted amine

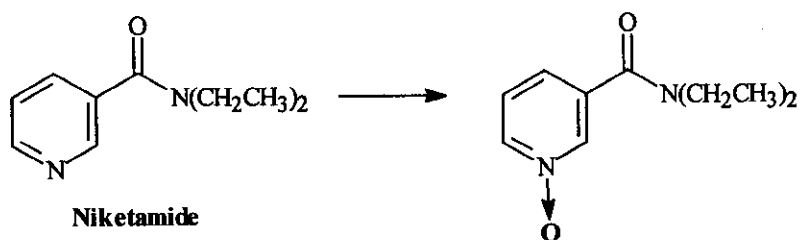
Aromatic amine



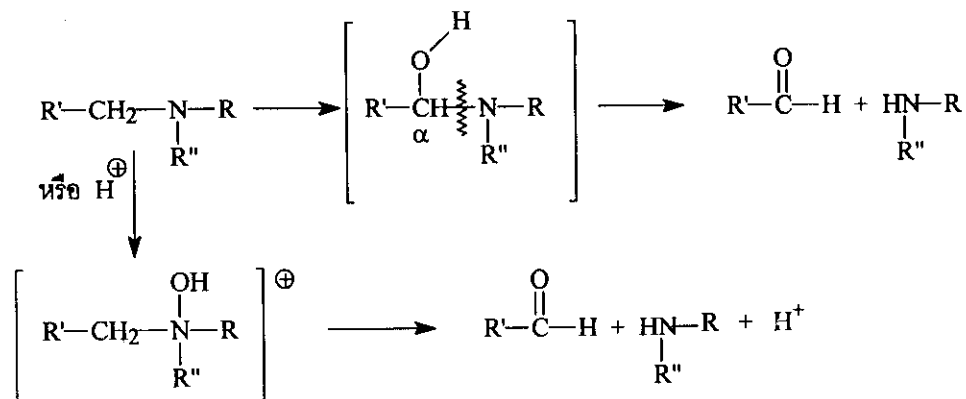
α,α -disubstituted amine



Heterocyclic aromatic compound

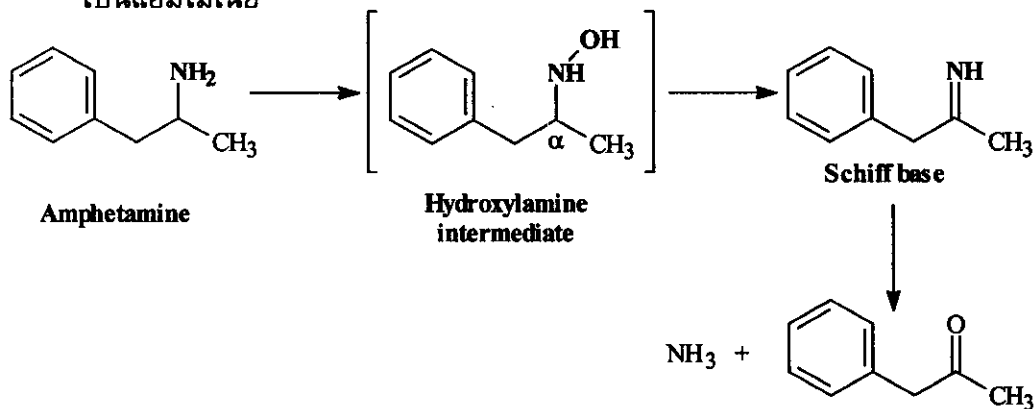


\Rightarrow ปฏิกิริยาที่มีการแตกหักพันธะ C-N ปฏิกิริยาเหล่านี้ คือ oxidative dealkylation ถ้าเป็น 1^o-อะมีนเรียก oxidative deamination ปฏิกิริยานี้เกิดกับอะลิเฟติกอะมีน, N-alkyl-arylamines และอะไมด์ที่มีไฮโดรเจนที่ตำแหน่งแอลฟา เป็นการตัดหมู่แทนที่ขนาดเล็กออกไปจากโมเลกุล โดยการออกซิไดส์ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟาที่มีไฮโดรเจนอยู่ด้วย หรือที่ไนโตรเจน ให้อินเตอร์มีเดียตที่ไม่เสถียรซึ่งจะมีการแตกหักพันธะ C-N

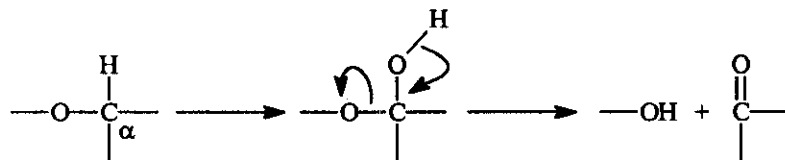


การแตกหักพันธะ C-N ใน 2°- และ 3°-อะมีนนั้น C เป็นหมู่อะตอมขนาดเล็ก เช่น หมู่เมทิล และเอทิล C ที่ถูกตัดออกไปจะกลายเป็นหมู่คาร์บอนิล ได้เป็น แอลดีไฮด์หรือคีโตน ส่วนไนโตรเจนเป็น 1°- หรือ 2°-อะมีน ตามลำดับ

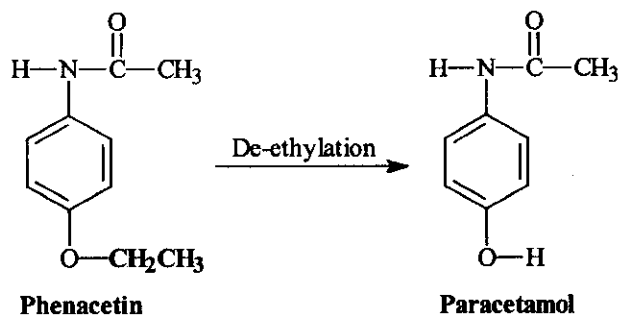
สำหรับ oxidative deamination ปฏิกิริยานี้เกิดกับ 1°-อะลิเฟติกอะมีน เกิดผ่านไฮดรอกซิลอะมีน (hydroxylamine) ซึ่งไม่เสถียร จะเสียน้ำ ได้ Schiff base และเกิดปฏิกิริยาต่อให้สารประกอบคาร์บอนิล เมื่อพันธะ C-N แตกหัก อะตอมของ C จะอยู่ในโครงสร้างใหญ่ของโมเลกุลเป็นหมู่คาร์บอนิล ส่วน N จะถูกตัดออกไปเป็นแอมโมเนีย



- ปฏิกิริยาของ C-O (oxidative-O-dealkylation) ปฏิกิริยานี้เป็นการเอาหมู่แอลคิลออกไปจากอีเทอร์ เกิดผ่านปฏิกิริยา hydroxylation ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา ตามด้วยการแตกหักพันธะ C-O ให้สารประกอบคาร์บอนิล และแอลกอฮอล์ หรือ สารประเภทฟีนอล

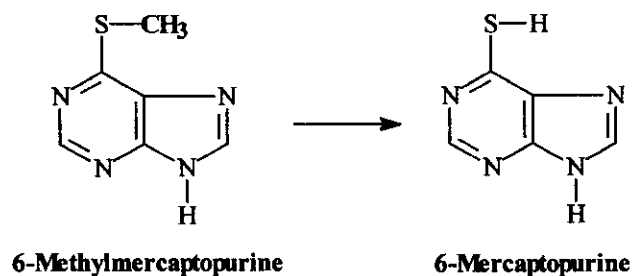


ปฏิกิริยานี้เกิดได้ดีกับหมู่แอลคิลขนาดเล็ก ถ้าขนาดใหญ่ขึ้นปฏิกิริยาจะช้าลง มักเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ที่ตำแหน่ง ω-1 มากกว่า และให้เมแทบอลิต์ที่มีแอกติวิตีสูงขึ้น เช่น

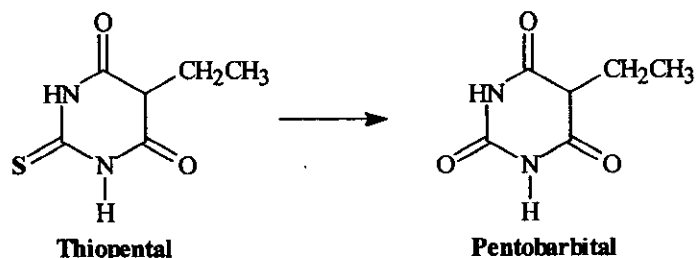


- ปฏิกิริยาของ C-S ซัลเฟอร์เป็นอะตอมที่พบในยาน้อยกว่า ไนโตรเจน มีการเปลี่ยนแปลงเกิด 3 ชนิด ซึ่งสองชนิดแรกเป็นปฏิกิริยาที่มีการแตกหักพันธะ C-S เกิดด้วย

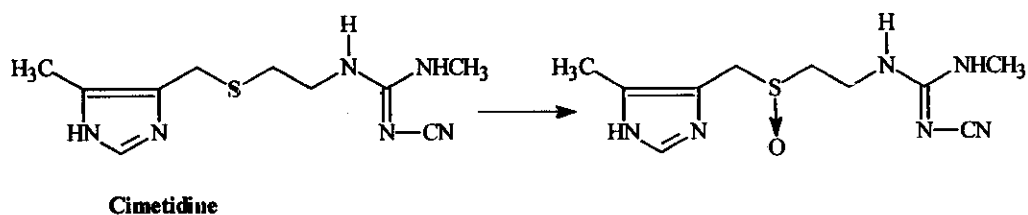
⇒ **Oxidative-S-dealkylation** ปฏิกิริยานี้คล้ายกับ N- หรือ O-dealkylation เช่น



⇒ **Desulfuration** เป็นปฏิกิริยาที่ S ใน C=S หรือ P=S เปลี่ยนเป็น O เช่น

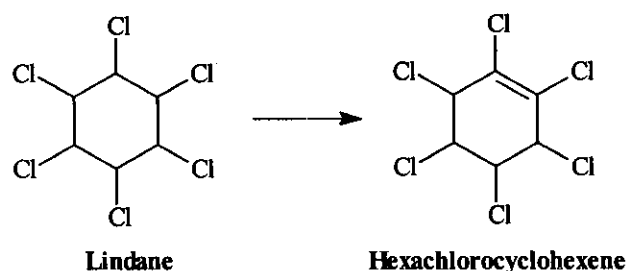
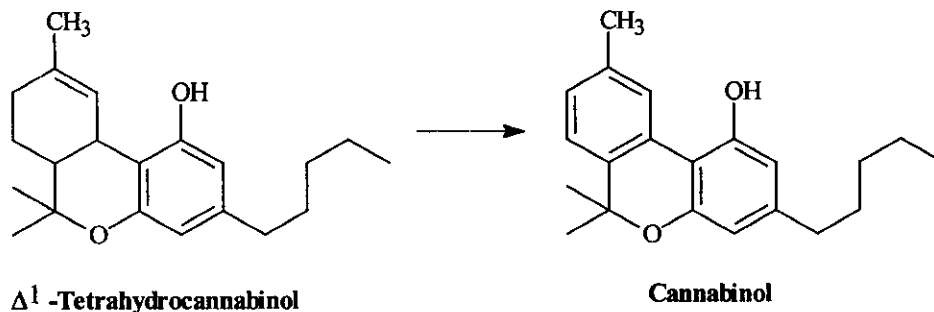


⇒ **S-Oxidation** ปฏิกิริยานี้ไม่มีการแตกหักพันธะ C-S เป็นการออกซิไดส์ที่อะตอมของ S โดยตรง ให้ sulfoxides ถ้าปฏิกิริยาดำเนินต่อไปจะได้ sulfones (-SO₂-) เช่น

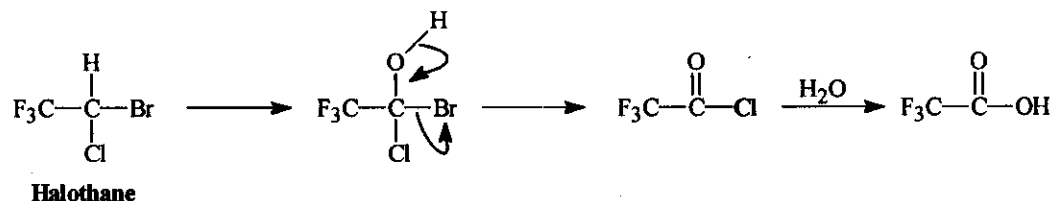


6) ปฏิกริยาออกซิเดชันแบบอื่น ได้แก่

- **Oxidative aromatization** หรือ dehydrogenation ปฏิกริยานี้พบในสารประกอบ เช่น Δ^1 -tetrahydrocannabinol และ lindane



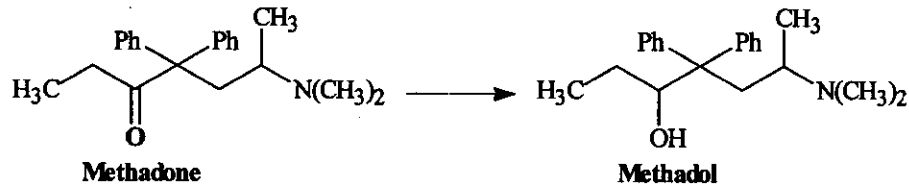
- **Oxidative dehalogenation** เกิดผ่านปฏิกริยา hydroxylation ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา ตามด้วยการแตกหักพันธะระหว่างคาร์บอนและแฮโลเจน พบในการเปลี่ยนแปลงพวกสารฆ่าแมลง หรือยาสลบบางประเภท เช่น halothane ถูกเปลี่ยนให้ trifluoroacetyl chloride ซึ่งถูกไฮโดรไลส์ต่อให้กรด trifluoroacetic



3.7.3 ปฏิกริยารีดักชัน

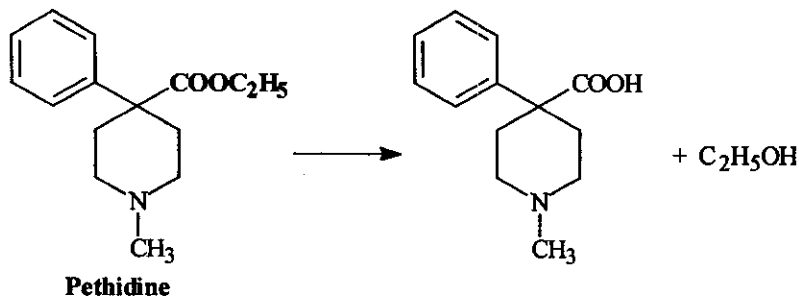
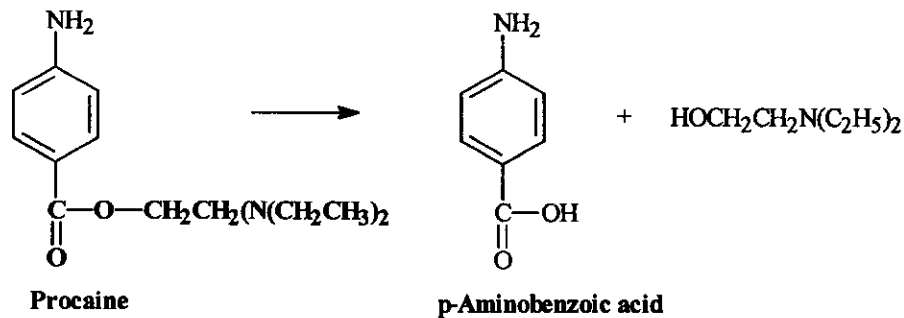
ปฏิกริยานี้มีการให้ H แก่สับสเตรท หรือดึงออกซิเจนออกไป มีการเกิดหมู่ -OH หมู่อะมิโน ซึ่งบางปฏิกริยาจะได้เมแทบอลไลต์ที่มีผลการออกฤทธิ์สูงขึ้น

3) ปฏิกิริยาของสารประกอบคาร์บอนิล ในยาและเมแทบอลิต์ที่ได้จากปฏิกิริยาออกซิเดชัน แอลดีไฮด์และคีโตนถูกรีดิวส์ให้ 1°-และ 2°-แอลกอฮอล์ตามลำดับ แต่มักเกิดกับคีโตน เนื่องจากแอลดีไฮด์ถูกออกซิไดส์ให้กรดคาร์บอกซิลิกได้ดีกว่าเกิดปฏิกิริยารีดักชัน

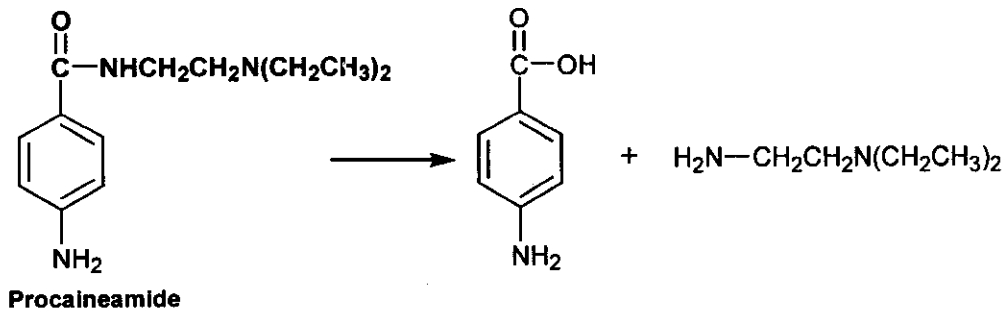


3.7.4 ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส

หมู่ฟังก์ชันที่เกิดปฏิกิริยานี้ คือ เอสเทอร์ และอะไมด์ เอนไซม์ esterase เป็นเอนไซม์ที่ช่วยไฮโดรไลส์เอสเทอร์ พบในพลาสมา เซลล์เม็ดเลือดแดง ตับ ไต และเนื้อเยื่ออื่นๆ เมแทบอลิต์ที่เกิด คือ กรดคาร์บอกซิลิก และแอลกอฮอล์



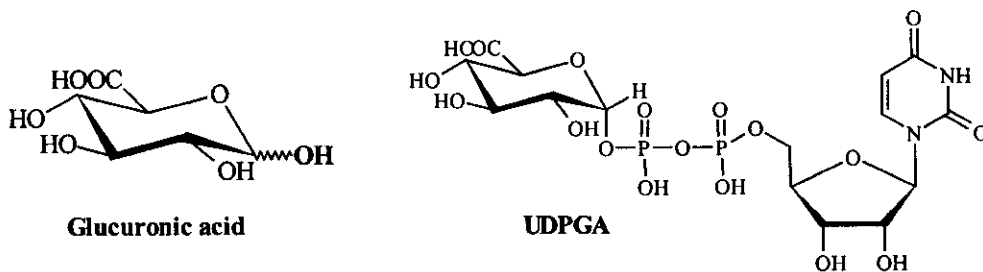
เอนไซม์ที่ช่วยไฮโดรไลส์อะไมด์ คือ amidase อะไมด์จากกรดคาร์บอกซิลิกและกรดซัลโฟนิคถูกไฮโดรไลส์ได้ช้ากว่าเอสเทอร์ ยาที่เป็นอะไมด์และเอสเทอร์จึงแสดงผลการออกฤทธิ์คล้ายกัน แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์ต่างกัน เช่น procainamide ออกฤทธิ์นานกว่า procaine ซึ่งเป็นเอสเทอร์



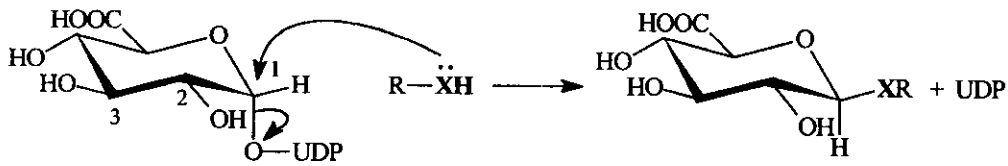
3.7.5 ปฏิกิริยาคอนจูเกชัน

ปฏิกิริยานี้เป็นการรวมตัวระหว่างสารที่มีขั้วในร่างกาย ซึ่งเรียกสารคอนจูเกต (conjugating agent) เช่น กรดกลูคูโรนิก กรดอะมิโน ซัลเฟต และเพปไทด์ กับยาหรือเมแทบอลิต์ที่มีหมู่ -OH, -SH, -NH₂ หรือ -COOH ได้อย่างรวดเร็ว อาจมีการสูญเสียสารโมเลกุลเล็ก ๆ เช่น น้ำ เกิดขึ้น โดยมีเอนไซม์เฉพาะปฏิกิริยาเป็นตัวเร่ง ปฏิกิริยาคอนจูเกชันแบ่งเป็น 6 ชนิด คือ

- 1) **Glucuronic acid conjugation** เป็นปฏิกิริยาที่สำคัญ เมแทบอลิต์จากปฏิกิริยานี้เรียก กลูคูโรไนด์ (glucuronides) โดยทั่วไปไม่มีพิษ ละลายน้ำได้ดี ถูกขับถ่ายจากร่างกายทางปัสสาวะหรือทางน้ำดี ปฏิกิริยาเกิดขึ้น 2 ตอน โดยมี glucuronyl transferase เป็นตัวเร่ง ขั้นตอนแรกเป็นการสร้าง UDPGA (uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronic acid) ทำหน้าที่เป็นตัวให้ส่วนที่เป็นกรดกลูคูโรนิกแก่หมู่ฟังก์ชันของสับสเตรท



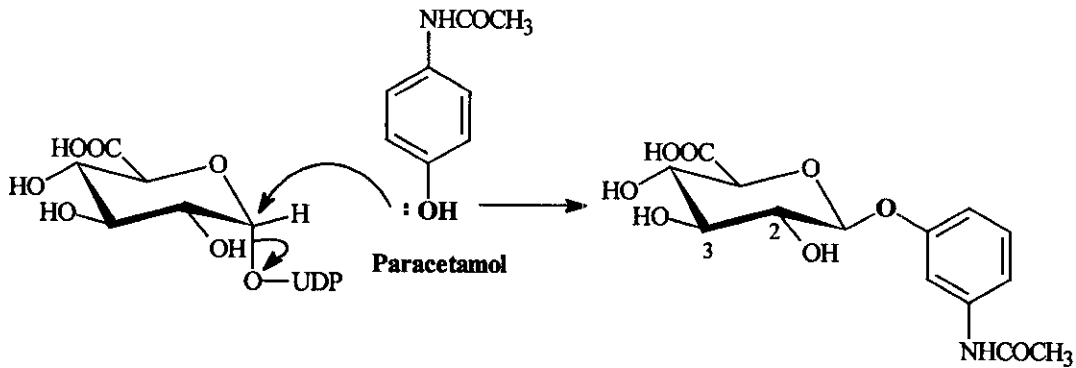
ปฏิกิริยาการย้ายหมู่ glucuronyl ไปที่โมเลกุลของสับสเตรท เป็นปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ โดยหมู่ -OH หรือ -SH ในโมเลกุลยาหรือเมแทบอลิต์จากระยะที่ 1 (RXH) เข้าที่ C-1 ของหมู่ glucuronyl และมีการเปลี่ยนกลับของคอนฟิกูเรชันที่ตำแหน่งนี้ด้วย



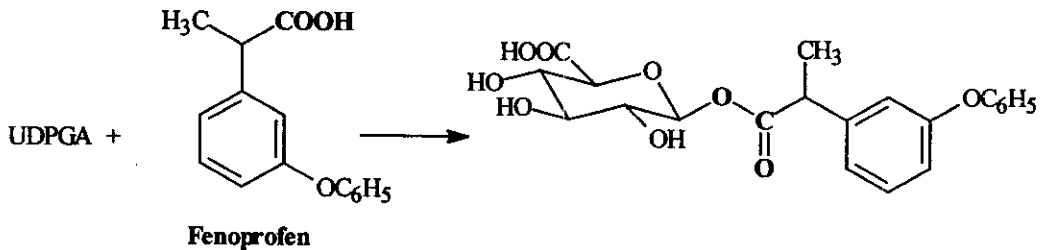
ปฏิกิริยาที่ให้กลูคูโรไนต์แบ่งตามชนิดอะตอมจากสับสเตรทที่เข้าทำปฏิกิริยา มีดังนี้

1. O-Gluronides เมแทบอลไลต์ประเภทนี้มี 2 ชนิด คือ

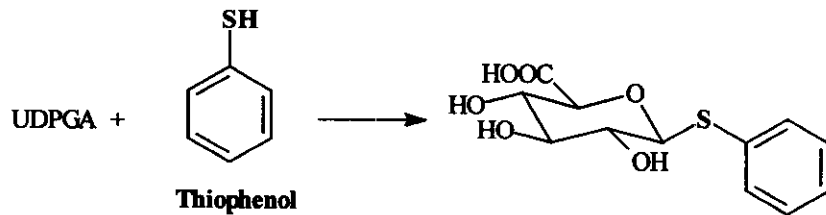
- O-Ether glucuronides เป็นเมแทบอลไลต์ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมู่ -OH ของ แอลกอฮอล์ อีนอล หรือ ฟีนอล กับ UDPGA เช่น



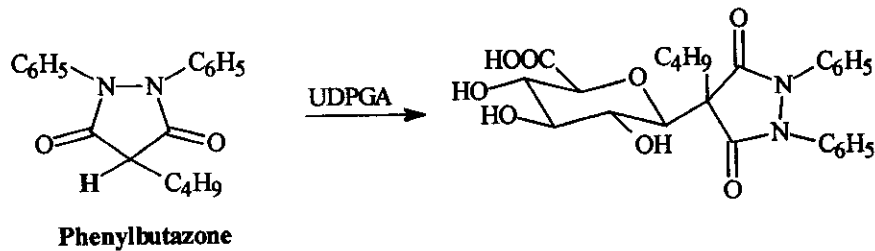
- O-Ester glucuronides เมแทบอลไลต์ชนิดนี้เกิดจากหมู่คาร์บอกซิล เช่น



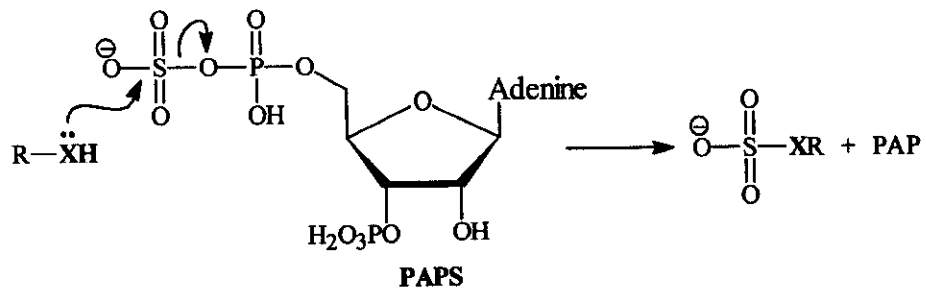
2. S-Glucuronides เมแทบอลไลต์ชนิดนี้ได้จากการเปลี่ยนแปลงพวก thiols เช่น



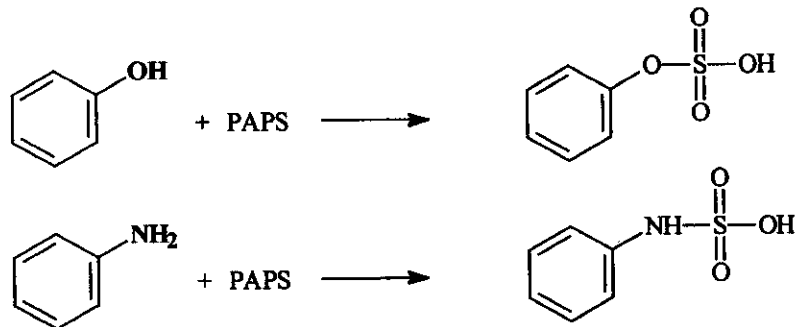
3. **C-Glucuronides** กลูคูโรไนด์ชนิดนี้พบไม่ค่อยมากนัก คาดว่าเกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง คาร์แบนไอออนกับ UDPGA เช่น phenylbutazone มีโปรตอนที่มีค่า pKa ประมาณ 2.8 พบว่ามีเมแทบอลิต์ชนิดนี้เกิดด้วย



2) **Sulfate conjugation** ปฏิกิริยานี้มี 3 ขั้นตอน 2 ปฏิกิริยาแรกเป็นการเปลี่ยนหมู่ซัลเฟตอินทรีย์ในร่างกายเป็นสารพลังงานสูง adenosine-5'-phosphosulfate (APS) และ 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS) ตามลำดับ ขั้นที่ 3 เป็นการย้ายหมู่ซัลเฟตจาก PAPS ไปที่ O หรือ N ของหมู่ -OH หรือหมู่อะมิโนของสับสเตรท (RXH) โดยมีเอนไซม์ sulfotransferase หรือ sulfokinase เป็นตัวเร่ง ได้ sulfate esters หรือ N-sulfates ตามลำดับ ดังนี้

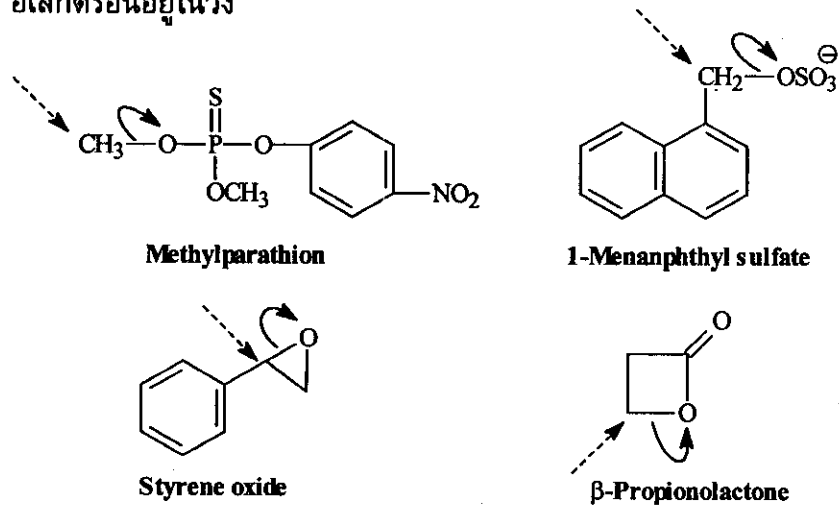


ตัวอย่าง

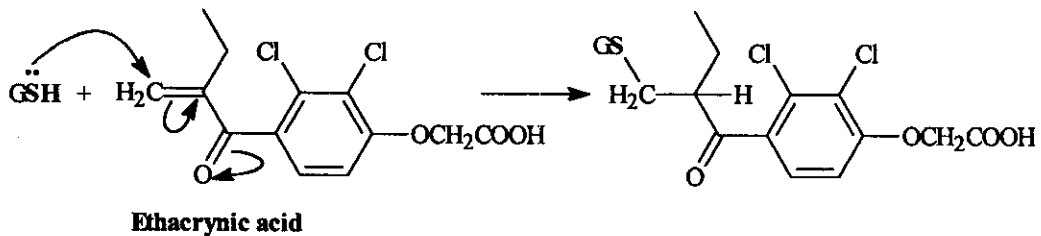


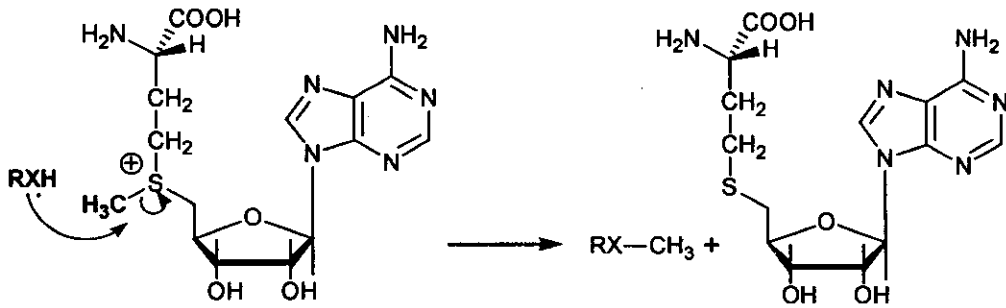
3) **Glutathione conjugations** กลูตาไทโอน (GSH) เป็นไดรเพปไทด์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 ชนิด คือ กลูตามีน ไกลซีน และซิสเทอีน ปฏิกริยานี้ เป็นการขจัดพิษของสารอันตรายและเมแทบอลิต์บางชนิดที่ไวต่อปฏิกริยา เช่น พอลิอะโรเมติกไฮโดรคาร์บอน, arene oxide, เอริลแฮไลด์ โดยมี glutathione-S-transferase เป็นตัวเร่ง ปฏิกริยามี 2 แบบ คือ

1. **ปฏิกริยาแทนที่** ปฏิกริยาเกิดที่คาร์บอนอิ่มตัวและเฮเทอโรอะตอมบางชนิด โดยหมู่ -SH ในส่วนของกรดอะมิโนซิสเทอีนใน GSH เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าแทนที่หมู่อะตอมซึ่งเป็น leaving group ที่ดี เช่น $-SO_3^-$, $-OSO_2R$, หมู่แฮโลเจน, $-CN$, $-OPO_3^-$ และ $-NO_2$ ปฏิกริยาเกิดได้เร็วขึ้นถ้าเป็นคาร์บอนตำแหน่ง benzylic หรือ allylic นอกจากนี้ปฏิกริยาเกิดได้ดีกับอะตอมของคาร์บอนในวงแหวนที่มีความเครียดสูง เช่น อีพอกไซด์ และ β -lactones ด้วย สำหรับคาร์บอนที่วงอะโรเมติกจะเกิดได้ถ้ามีหมู่อะตอมชนิดตั้งอิเล็กตรอนอยู่ในวง

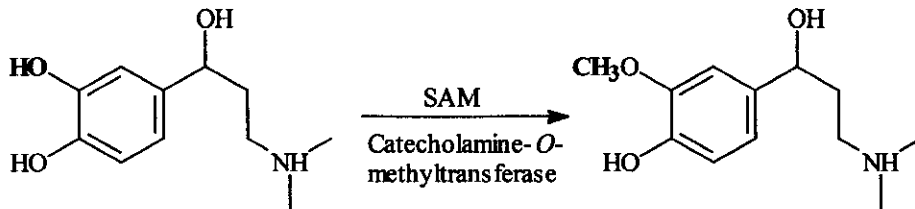


2. **ปฏิกริยาเพิ่มเข้า** GSH เกิดปฏิกริยาเพิ่มเข้าแบบ Michael addition ที่พันธะคู่ซึ่งอยู่ในระบบคอนจูเกตกับหมู่อะตอมที่ตั้งอิเล็กตรอน เช่น หมู่คาร์บอนิล, ไนโตร และไนไตรล์ ได้





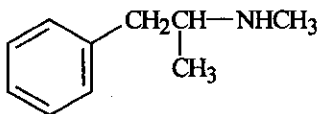
X คือ O, S หรือ N ในอะมีน และสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกชนิดอะโรเมติก เช่น



3.7.6 วิธีการเปลี่ยนแปลงยา

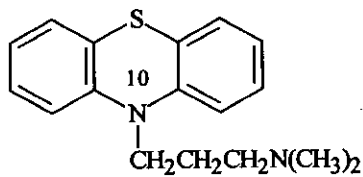
โดยทั่วไปยาและสารแปลกปลอมถูกเปลี่ยนแปลงด้วยปฏิกิริยาหลายแบบ ได้เมแทบอไลต์เกิดขึ้นหลายชนิด ขึ้นกับปริมาณและโครงสร้างทางเคมีซึ่งได้แก่ หมู่ฟังก์ชัน และลักษณะทางสเตอริโอเคมี เช่น ปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงทั่วไปที่เกิดกับยาบางชนิด

- ยากลุ่มแอมเฟตามีน เช่น methamphetamine



1. *N*-dealkylation
2. Deamination
3. *N*-oxidation
4. hydroxylation ที่วงอะโรเมติก
5. hydroxylation ที่คาร์บอนตำแหน่งบีตา
6. คอนจูเกชันระหว่างกรดกลูโคโรนิกกับหมู่ -OH หรือ -COOH ที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงข้างต้น

- กลุ่ม phenothiazine เช่น chlorpromazine



1. N-dealkylation ที่ N-10 sidechain
2. N-oxidation ที่ N-10 sidechain
3. S-oxidation ให้ sulfoxide หรือ sulfone
4. hydroxylation ที่วงอะโรเมติก
5. คอนจูเกชันระหว่างหมู่ phenolic-OH จากข้อ 4 กับกรดกลูคูโรนิค หรือซัลเฟต

3.8 การขับถ่ายยา (Drug Excretion)

ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายได้หลายทาง ที่สำคัญคือการขับถ่ายทางปัสสาวะและทางอุจจาระ ทางอื่น ๆ นอกจากนี้ได้แก่ ทางเหงื่อ น้ำนม น้ำตา น้ำลาย และลมหายใจ ยาที่ให้ทางปากซึ่งบางส่วนไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะผ่านลำไส้เล็กและถูกขับถ่ายออกไปกับอุจจาระ ส่วนที่ถูกดูดซึมไปจะผ่านกระแสเลือดไปยังตับ ถูกเปลี่ยนแปลงให้ละลายในไขมันได้น้อยลง-ละลายน้ำดีขึ้น หลังจากนั้นยาอาจจะกลับมาสู่ลำไส้เล็กอีกครั้งโดยผ่านทางท่อน้ำดี หรือไม่ก็ไปตามกระแสเลือดไปยังไตและถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะได้ ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะทางที่สำคัญ ๆ เท่านั้น

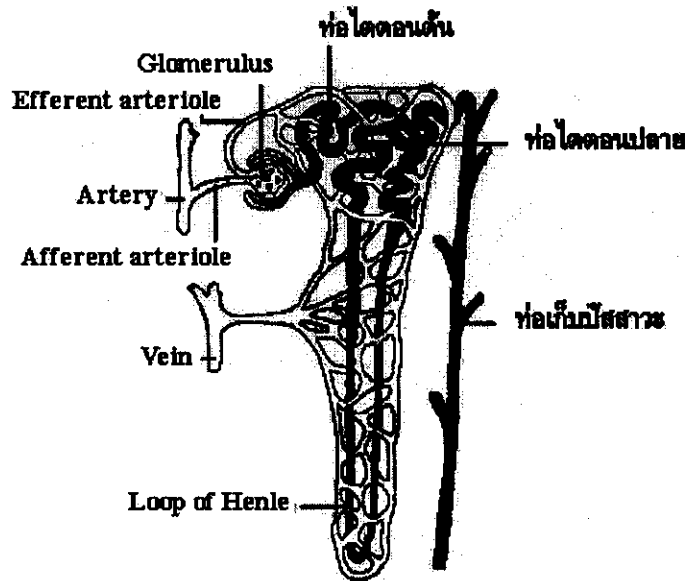
3.8.1 การขับถ่ายทางไต (Renal Excretion)

ไต เป็นอวัยวะสำคัญในการขับถ่าย ไตมี 2 ข้าง หน้าที่สำคัญอย่างหนึ่ง คือ ขจัดสารพิษหรือสารแปลกปลอมออกจากกระแสเลือด โดยมีหน่วยย่อย เนฟรอน (nephron) ทำหน้าที่ ไตแต่ละข้างจะมีเนฟรอน 1-1.5 ล้านหน่วย แต่ละหน่วยประกอบด้วย Bowman's capsule, ท่อไตตอนต้น (proximal tubule), Loop of Henle และท่อไตตอนปลาย (distal tubule) การขับถ่ายทางไตมี 3 อย่าง ดังนี้

1) การกรองที่กลอเมอรูลัส (Glomerular filtration)

ผนังเส้นเลือดฝอยบริเวณกลอเมอรูลัสค่อนข้างมีลักษณะพิเศษ ประกอบด้วยเซลล์เยื่อหุ้มซึ่งมีรูระหว่างเซลล์ขนาด 50-100 nm ยาหรือเมแทบอลิต์ที่อยู่ในรูปอิสระไม่รวมกับโปรตีนจะถูกกรองผ่านได้ การกรองที่ไตเป็น passive transport อัตราการกรองที่กลอเมอรูลัสจะขึ้นกับความดันการกรองรวม (P_f) ซึ่งขึ้นกับความดัน 3 ชนิด คือ

- ◆ ความดันเลือดในเส้นเลือดฝอยกลอเมอรูลัส (P_b)
- ◆ ความดันของของเหลวในกรวยไต (P_c)
- ◆ ความดันออสโมติกของโปรตีนในพลาสมา (P_o)



รูปที่ 3.11 หน่วยย่อยเนฟรอนในไต

จากองค์ประกอบดังกล่าวเขียนเป็นความสัมพันธ์ได้ดังนี้

$$P_f = P_b - (P_o + P_c)$$

เนื่องจาก $GFR \propto P_f$ ดังนั้น

$$GFR = k_{diff} P_f = k_{diff} (P_b - P_o - P_c)$$

เมื่อ GFR คือ อัตราการกรองที่กลอเมอรูลัส (glomerular filtration rate)

k_{diff} คือ ค่าคงที่ของการกระจาย (diffusion constant)

ปกติความดันในเส้นเลือดฝอยที่กลอเมอรูลัส (P_b) จะสูงกว่าความดันในเส้นเลือดฝอยที่อื่น ดังนั้นการกรองที่เกิดขึ้นจึงคล้ายกับการกรองโดยอาศัยความดันช่วย ถ้าแรงขับดัน P_b น้อยกว่า $P_o + P_c$ จะไม่มีการกรองเกิดขึ้น และในทางกลับกันถ้า P_o ต่ำลง (มีโปรตีนในพลาสมาน้อย) ค่าความดันการกรองรวม (P_f) จะสูงขึ้น ทำให้อัตราการกรองเร็วขึ้นด้วย

2) การหลั่งโดยเซลล์ท่อไต (Renal tubular secretion)

ของเหลวจากกลอเมอรูลัสจะผ่านมาทางท่อไตตอนต้น, Loop of Henle และท่อไตตอนปลาย ก่อนจะไปท่อเก็บและเข้าสู่กระเพาะปัสสาวะ การขับถ่ายยาบางชนิดถูกส่งผ่านเข้ามายังของเหลวในท่อไตโดยกระบวนการแบบแอกทีฟ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดที่ท่อไตตอนต้น มีกลไกเฉพาะสำหรับสาร 2 ประเภท คือสารที่เป็นกรดอ่อนและด่างอ่อน ซึ่งเป็นอิสระแก่กัน สารที่ถูกส่งผ่านโดยกลไกเดียวกันจะแข่งขันและขัดขวางกัน ตัวที่ถูกส่งผ่านช้าจะยับยั้งการส่งผ่านสารอีกชนิดหนึ่งที่ใช้กลไกแบบเดียวกัน เช่น probenecid (กรด) จะยับยั้งการขับถ่าย penicillins (กรด) ได้ดี ทำให้ช่วงการออกฤทธิ์ของชนิดหลังนานขึ้น

3) การดูดซึมกลับที่เซลล์ท่อไต (Renal tubular absorption)

ยาหรือเมแทบอลิต์ซึ่งถูกกรองที่กรวยไตหรือถูกหลั่งออกมา อาจถูกดูดซึมกลับเข้ากระแสเลือดโดยการแพร่แบบธรรมดาซึ่งเกิดได้ทั้งที่ท่อไตตอนต้นและตอนปลาย โดยอาศัยองค์ประกอบ ดังนี้

- ปริมาณยาที่ของเหลวในท่อไต
- การละลายในไขมันและความสามารถในการแตกตัวของยา
- pH ของของเหลวในท่อไต
- อัตราการขับปัสสาวะ

3.8.2 การขับถ่ายทางน้ำดี (Biliary Excretion)

ในการขับถ่ายทางน้ำดี ยาหรือเมแทบอลิต์จะผ่านจากตับเข้าท่อน้ำดี ถุงน้ำดี และกลับมายังทางเดินอาหารซึ่งอาจถูกเปลี่ยนแปลงต่อโดยเอนไซม์ในทางเดินอาหาร จากนั้นอาจเกิดกระบวนการแบบนี้ซ้ำอีก แล้วถูกขับออกไปพร้อมกับอุจจาระ สารประกอบที่ถูกขับทางน้ำดีแบ่งได้ตามอัตราส่วนของความเข้มข้นของสารนั้น ๆ ในน้ำดีและพลาสมา (bile/plasma concentration ratio) เป็น 3 ประเภท คือ

- ◆ สารที่มีค่าอัตราส่วนประมาณ 1.0 ได้แก่ Na^+ , K^+ , Cl^- และกลูโคส
- ◆ สารที่มีค่าอัตราส่วนระหว่าง 10 -1000 เช่น กรดน้ำดี bilirubin และสารแปลกปลอมอื่น
- ◆ สารที่มีค่าอัตราส่วนน้อยกว่า 1.0 ได้แก่ คอเลสเตอรอล phospholipid ซูโครส แอลบูมิน และโมเลกุลขนาดใหญ่อื่นๆ

ยาและสารแปลกปลอมจะอยู่ในกลุ่มที่ 2 คาดว่าสารประกอบกลุ่มนี้ถูกขับออกมาโดยกระบวนการแบบแอกทีฟ ลักษณะของสารที่ถูกขับออกมาทางน้ำดีจะเป็นสารที่มีความเป็นขี้ผึ้ง อาจมีหมู่ฟังก์ชันที่แตกตัวได้หรือไม่ก็ได้ น้ำหนักโมเลกุลควรสูงกว่า 300 และถ้าจำแนกตามชนิดของสารอาจแบ่งได้ดังนี้

- **กรดน้ำดี**
- **สารอินทรีย์ที่เป็นแอนไอออน** สารพวกนี้ส่วนใหญ่เกิดปฏิกิริยาคอนจูเกชันก่อนถูกขับถ่ายทางน้ำดี เช่น กรด ethacrynic ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะ จะถูกขับทางน้ำดีหลังคอนจูเกตกับ GSH ส่วนสารที่คอนจูเกตกับกรดกลูคูโรนิกก่อน ได้แก่ เฮกซาคลอร์โอฟีน วิตามิน-D₃, diethylstilbestrol และ thyroxine มีสารหลายชนิดถูกขับทางน้ำดีโดยไม่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพ เช่น chlorthiazide, eosine, succinylsulfathiazole และ bromocresol green
- **สารอินทรีย์ที่เป็นแคทไอออน** สารอินทรีย์ที่ถูกขับโดยวิธีนี้ต้องมีหมู่อะมิโนอยู่ทางด้านหนึ่งของโมเลกุล และหมู่อะตอมชนิดไม่มีขั้วอยู่อีกด้านหนึ่ง เช่น d-tubocurarine และ hexafluorenum
- **สารอินทรีย์ที่เป็นกลาง** ได้แก่ สเตียรอยด์ที่เป็นกลาง น้ำตาลโมเลกุลเชิงเดี่ยวบางชนิด และไกลโคไซด์ เช่น quabain, digoxin
- **โลหะ** แม้ว่าโลหะหลายชนิดจะอยู่ในร่างกายได้นานกว่าสารอินทรีย์ส่วนใหญ่ แต่โลหะบางชนิด เช่น ตะกั่ว แมงกานีส ปรัตท ทองแดง สังกะสี และแคดเมียมถูกขับออกทางน้ำดีมากกว่าทางปัสสาวะ

สรุป

กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ เป็นกระบวนการที่ร่างกายมีการตอบโต้ยา เมื่อ ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต จะกระจายไปยังบริเวณต่างๆ การที่ยาจะมีผลต่อร่างกาย แบบเฉพาะแห่งหรือมีผลต่อระบบอวัยวะจะขึ้นกับวิธีการให้ยา ซึ่งแต่ละแบบจะมีข้อดีข้อด้อยต่างๆกันไป

การดูดซึมเป็นการเคลื่อนที่ของยาผ่านเนื้อเยื่อต่างๆเข้าไปสู่กระแสโลหิต อาศัยกลไก การเคลื่อนที่ผ่านเยื่อ ซึ่งได้แก่ การแพร่แบบธรรมดา การแพร่แบบมีตัวพา และกระบวนการ แอกทีฟ องค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งที่มีผลต่อการดูดซึมยา คือการแตกตัว ปกติยาจะเป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อน ซึ่งแตกตัวเป็นประจุได้ ปริมาณการแตกตัวจะขึ้นกับค่า pK_a ของ ยา และ pH ของของเหลวที่ยานั้นๆอยู่ ซึ่งหาได้จากสมการของ Henderson-Hasselbalch

โดยทั่วไปยาจะอาศัยการแพร่แบบธรรมดาเพื่อเคลื่อนที่ผ่านเยื่อ ซึ่งขึ้นกับปริมาณ การแตกตัว การเคลื่อนที่เป็นไปตาม pH-partition hypothesis หลังจากที่ดูดซึมแล้วยา จะออกฤทธิ์ได้หรือไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา อย่างน้อยที่สุดความเข้มข้น ต้องอยู่ที่ระดับต่ำสุดที่ยาจะแสดงผลการรักษา กระแสเลือดเป็นศูนย์กลางกระจายยาไปยัง ส่วนต่างๆ เช่น จุดออกฤทธิ์ แหล่งสะสม บริเวณเปลี่ยนสภาพ และบริเวณที่เกี่ยวข้องกับ การขับถ่ายยา การรวมตัวของยากับโปรตีนในพลาสมาเป็นปัจจัยสำคัญที่จำกัดการกระจาย ยาซึ่งจะส่งผลกระทบต่อฤทธิ์ของยาด้วย

ปฏิกิริยาที่ใช้เปลี่ยนสภาพยาเป็นปฏิกิริยาที่มีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง การเปลี่ยนแปลง ยาอาจทำให้สารที่ได้มีผลการออกฤทธิ์ลดลงหรือหายไป ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น ผลการ ออกฤทธิ์เปลี่ยนเป็นอย่างอื่น ส่วนใหญ่ให้สารที่มีการละลายน้ำดีขึ้น ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนสภาพยามี 2 ระยะ ระยะแรกเป็นปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดหมู่ฟังก์ชันชนิดมีขั้ว ได้แก่ ออกซิเดชัน รีดักชัน และไฮโดรไลซิส สำหรับปฏิกิริยาระยะที่ 2 คือปฏิกิริยาคอนจูเกชัน เป็นปฏิกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันชนิดมีขั้วที่ได้จากปฏิกิริยาระยะที่ 1 หรือที่มีอยู่เดิม กับสาร คอนจูเกต โดยมีเอนไซม์ transferase เฉพาะปฏิกิริยาเป็นตัวเร่ง

ยาถูกขับออกจากร่างกายได้หลายทาง ทางที่สำคัญคือทางไต เกี่ยวข้องกับกระบวนการ 3 แบบ การกรองที่กลอเมอรูลัส การหลั่งยาโดยเซลล์บุท่อไต และการดูดซึมกลับที่ เซลล์บุท่อไต ในกรณีของการขับถ่ายทางน้ำดี ยาจะถูกขับออกมากับอุจจาระโดยอาศัย กระบวนการแบบแอกทีฟ สำหรับการขับถ่ายทางอื่นๆ ได้แก่ ทางลมหายใจ เหงื่อ น้ำนม และน้ำลาย

แบบฝึกหัด

1. จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องที่สุด

1.1. ยาที่ให้ทางปาก

- 1) แสดงความเข้มข้นสูงสุดที่เวลาเป็นศูนย์
- 2) ความเข้มข้นจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนถึงความเข้มข้นสูงสุด
- 3) เวลาเริ่มออกฤทธิ์เริ่มเมื่อให้ยา
- 4) ความเข้มข้นในพลาสมาไม่เปลี่ยน ไม่ว่าดื่มน้ำจะเปลี่ยนแปลงยาหรือไม่

1.2. ในกลไกการดูดซึมยา ข้อใดถูก

- 1) ยาที่ละลายในไขมันถูกดูดซึมช้ากว่ายาที่ละลายในน้ำ
- 2) pH ของของเหลวในกระเพาะอาหารช่วยให้ยาที่เป็นกรดอ่อนถูกดูดซึมได้เร็วขึ้น
- 3) การแตกตัวของยาช่วยในการดูดซึมยา
- 4) ยาถูกดูดซึมได้โดยการแพร่แบบธรรมดาเมื่อโมเลกุลอยู่ในรูปที่เป็นประจุ

1.3. สมมติว่าสารต่อไปนี้เมื่ออยู่ในรูปไม่แตกตัวจะละลายได้ดีในไขมันเท่าๆกัน สารชนิดใดจะถูกดูดซึมจากลำไส้เล็ก (pH 6.0) ได้เร็วที่สุด

- 1) phenobarbital, กรด pK_a 7.3
- 2) amphetamine, ด่าง pK_a 9.9
- 3) caffeine, ด่าง pK_a 0.8
- 4) aspirin, กรด pK_a 3.0

1.4. การดูดซึมยาจะเกิดได้ดีเมื่อยา.....

- 1) มีค่า pK_a ซึ่งทำให้ยาส่วนใหญ่อยู่ในรูปแตกตัวเมื่ออยู่ในทางเดินอาหาร
- 2) ละลายน้ำดีมาก
- 3) มีค่า partition coefficient สูง
- 4) ถูกทุกข้อ

1.5. เพราะเหตุใดที่ยาสลบแบบฉีด thiopental มีช่วงการออกฤทธิ์สั้น

- 1) ถูกเปลี่ยนสภาพไปเป็นสารอื่น
- 2) ถูกขับถ่ายออกทางไต
- 3) ละลายได้น้อยในไขมัน
- 4) กระจายตัวย้อนกลับเข้าไปยังเนื้อเยื่ออื่น

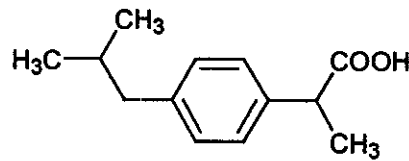
- 1.6. หมู่อะตอมชนิดใดต่อไปที่ไม่สามารถเพิ่มการละลายน้ำของยาได้
- 1) carboxyl
 - 2) hydroxyl
 - 3) methyl
 - 4) carbonyl
- 1.7. อัตราการกรองที่กรวยไตจะขึ้นกับองค์ประกอบต่อไปนี้ ยกเว้นข้อใด
- 1) อัตราการไหลเวียนของเลือดมายังไต
 - 2) pH ของเลือดที่ยานั้นละลายอยู่
 - 3) การรวมตัวกับโปรตีน
 - 4) ขนาดและน้ำหนักโมเลกุลยา
- 1.8. ยาที่ถูกหลั่งออกมาโดยเซลล์บุท่อไตสู่สารละลายในท่อไตโดยยอ ใช้กระบวนการแบบใด
- 1) filtration
 - 2) simple diffusion
 - 3) facilitated diffusion
 - 4) active transport process
- 1.9. กระบวนการที่สารผ่านเยื่อเซลล์ในข้อใดที่ไม่ใช้พลังงาน
- 1) active transport process
 - 2) pinocytosis
 - 3) facilitated diffusion
 - 4) coupled-active transport
- 1.10. ข้อใดถูกต้อง
- 1) ยาที่เป็นกรดอ่อนมีค่า pK_a ต่ำ
 - 2) ยาที่เป็นด่างอ่อนมีค่า pK_a สูง
 - 3) ยาที่เป็นกรดและมีค่า pK_a ต่ำ จะแตกตัวได้น้อย
 - 4) ยาที่เป็นกรดถ้าอยู่ในสารละลายที่มีค่า pH ต่ำ จะแตกตัวได้น้อย
- ข้อ 1.11 และ 1.12 อาจมีคำตอบที่ถูกมากกว่า 1 ข้อ ได้แก่คำตอบข้อใดบ้าง
- 1.11. ยาที่ไม่แตกตัวและละลายได้ดีในไขมันจะมีคุณสมบัติในข้อใดต่อไปนี้
- 1) ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้ทางปาก
 - 2) ถูกขับถ่ายได้อย่างรวดเร็ว
 - 3) ผ่านเข้าสู่สมองได้
 - 4) ถูกดับเปลี่ยนสภาพได้อย่างรวดเร็ว

1.12. ยาที่รวมตัวกับโปรตีนได้ดีจะทำให้เกิดผลในข้อใดต่อไปนี้

- 1) มีปริมาณการกระจายน้อย
- 2) ค่าครึ่งชีวิตนาน
- 3) ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้เร็ว
- 4) มีปฏิกิริยาต่อกันของยา

1.13. Ibuprofen ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะได้เร็วที่สุดที่ pH เท่าใด

- 1) pH 4.0
- 2) pH 5.0
- 3) pH 7.0
- 4) pH 8.0



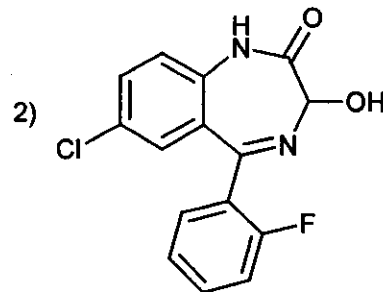
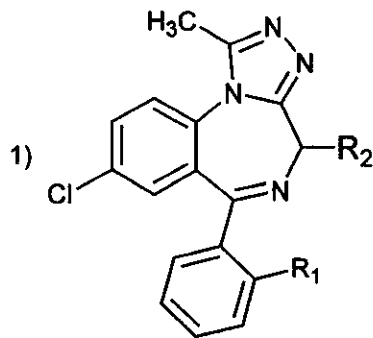
1.14. ที่เกี่ยวกับเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาเปลี่ยนสภาพระยะที่ 1 ข้อใดถูก

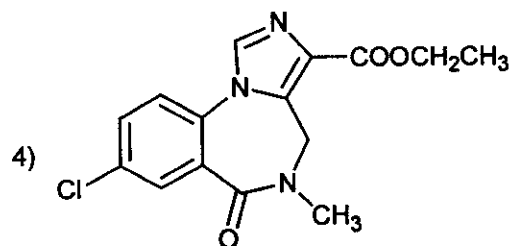
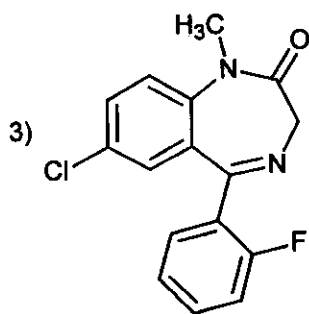
- 1) ส่วนใหญ่อยู่ที่ไต
- 2) ไม่มีส่วนในปฏิกิริยาออกซิเดชัน
- 3) เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาออกซิดาชันด้วย
- 4) ทำให้เกิดหมู่แทนที่ชนิดมีขั้ว

1.15. ที่เกี่ยวกับเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาเปลี่ยนสภาพระยะที่ 2 ข้อใดถูก

- 1) เร่งปฏิกิริยารีดักชัน
- 2) ส่วนใหญ่พบที่ผนังเยื่อทางเดินอาหาร
- 3) เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาออกซิดาชัน
- 4) Glucuronide conjugation ไม่ใช่ปฏิกิริยาการเปลี่ยนสภาพในระยะที่ 2

1.16. สารใดต่อไปนี้ที่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยปฏิกิริยา acetylation





5) ไม่มีคำตอบที่ถูก

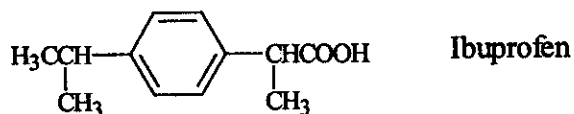
1.17. จากตัวเลือกในข้อ 1.16 สารใดที่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยปฏิกิริยา oxidative N-dealkylation

2. เปรียบเทียบกลไกการเคลื่อนที่ต่อไปนี้

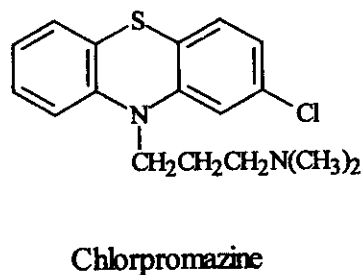
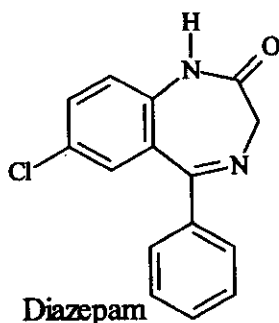
การแพร่แบบธรรมดา การแพร่แบบมีตัวพา และ active transport process

3. อธิบายผลการออกฤทธิ์ของสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงสภาพยา พร้อมทั้งยกตัวอย่างประกอบ

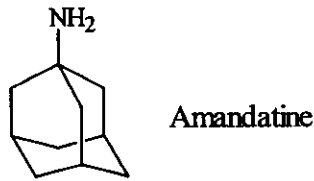
4. ยาแก้อักเสบ ibuprofen ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันให้เมแทบอลิต์ 2 ชนิด จงเขียนสูตรโครงสร้างของสารทั้งสอง



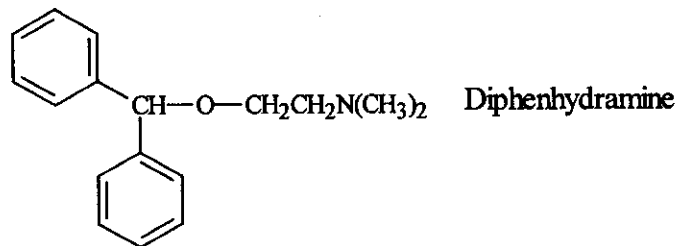
5. เมื่อ diazepam ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยปฏิกิริยา hydroxylation จะได้สารใดเป็นเมแทบอลิต์ และวงแหวนอะโรมาติกวงใดใน chlorpromazine ที่เกิดปฏิกิริยา hydroxylation



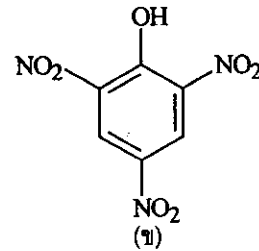
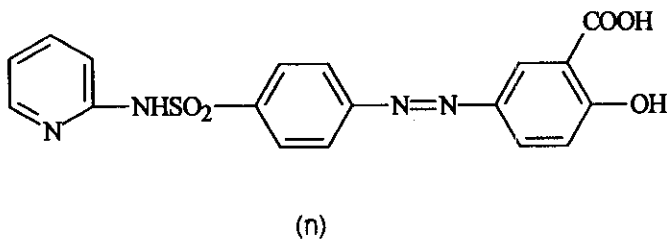
6. Amandatine มีฤทธิ์ต้านไวรัส จงเขียนสูตรโครงสร้างของเมแทบอลไลต์ที่ได้ เมื่อสารนี้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ไม่มีการแตกหักพันธะ C-N



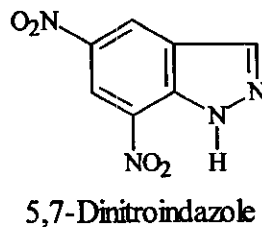
7. diphenhydramine เป็น 3°-อะมีน ถูกเปลี่ยนแปลงจนได้กรดคาร์บอกซิลิก จงเขียนปฏิกิริยาแสดงขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงจนได้กรดคาร์บอกซิลิก พร้อมทั้งบอกชนิดของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในขั้นต้นด้วย



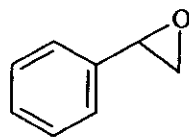
8. จงเขียนสูตรโครงสร้างของเมแทบอลไลต์ที่ได้จากปฏิกิริยารีดักชันของ salicylazosulfapyridine (ก) และกรด picric (ข)



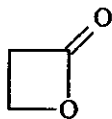
9. จงเขียนสูตรโครงสร้างที่แสดงพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลของอนุพันธ์ nitroso และ hydroxylamine ที่ได้จากการเปลี่ยนสภาพของ 5,7-dinitroindazole



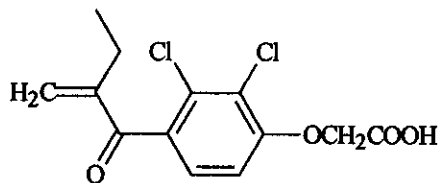
10. จงบอกชนิดของปฏิกิริยาที่เกิดระหว่างกลูตาไทโอน (GSH) กับสารต่อไปนี้ว่าเป็นปฏิกิริยาชนิดใด และเขียนสูตรโครงสร้างของเมแทบอไลต์ที่เกิดขึ้นด้วย



(ก)



(ข)



(ค)