

มหจุลภาพของเกล็ดยานัดคุมกำเนิด

ประมวล วีรุตมเสน*

วิสุทธิ์ บุญเกษมสันติ* ดำรง เจริญประยูร*

Virutamasen P, Boonkasemsanti W, Reinprayoon D. Ultramorphology of the particles of injectable contraceptive, Depot Medroxyprogesterone Acetate. Chula Med J 1987 Nov; 31 (11) : 863-869

Scanning Electron Micrographs of different brands of Medroxyprogesterone Acetate particles that are commonly available in the drug store were studied. The proportions of large and small particles from these products were dissimilar, so were their shape and size. The diameters of the particles ranged from 0.5 to 12 microns. Following vigorous shaking the large particles showed minimal fusion and cracking. The relative proportions of small and large particles from the different brands may reflect the bioavailability of the products. DMPA product with a high proportion of small particles may be related to the high incidence of contraceptive failure.

Reprint requests : Virutamasen P, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. August 7, 1986

ยาฉีดคุมกำเนิดชนิด DMPA (Depot-Medroxyprogesterone Acetate^R, (Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA) มีผู้นำมาใช้เพื่อการคุมกำเนิดที่ออกฤทธิ์ป้องกันการตั้งครรภ์อย่างมีประสิทธิภาพได้นานถึง 12 สัปดาห์^(1,2) ยาฉีดชนิดนี้ใช้กันอย่างแพร่หลายและเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปในประเทศต่าง ๆ มากกว่า 80 ประเทศ และต่อมาทางกระทรวงสาธารณสุขยอมรับเป็นวิธีการอย่างหนึ่งของโครงการวางแผนครอบครัวแห่งชาติ คุณลักษณะสำคัญทางกายภาพของฮอร์โมนสังเคราะห์โปรเจสโตรเจนนี้คือ เป็นเกล็ดสีขาวขนาดเล็ก ละลายตกตะกอน มีจุดหลอมตัวที่ 205-206 องศาเซลเซียส และมีน้ำหนักโมเลกุล 386.5 เมื่อฉีดยาปริมาณ 150 มก.รวมกับสารละลายปริมาณ 1 หรือ 3 มล. เข้มข้นเนื้อ ยานี้จะถูกดูดซึมโดยเร็วพบมีระดับในน้ำเหลือง 1.5-3 แนนโนกรัม/มล. ระหว่างวันที่ 7-10 หลังฉีดยา ซึ่งเป็นช่วงที่มีระดับยา MPA มากที่สุด หลังจากนั้นระดับ MPA (Medroxyprogesterone Acetate) ในน้ำเหลืองจะลดน้อยลง⁽³⁾ ในปัจจุบันมีหลายบริษัทผู้ผลิตยานี้และนำมาใช้แพร่หลายในประเทศไทย พร้อมทั้งมีรายงานถึงอุบัติการณ์การตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น⁽⁴⁾ มีปัจจัยหลายประการที่อาจจะมีส่วนทำให้ประสิทธิภาพของยาไม่ดีพอ ในการป้องกันการตั้งครรภ์ตามเวลาที่กำหนดไว้ ปัจจัยสำคัญที่อาจจะมีส่วนเกี่ยวพันการออกฤทธิ์ประการหนึ่งคือ ลักษณะทางกายภาพของยา เช่น ลักษณะเกล็ดขนาด และพื้นที่ผิวของเกล็ดยา วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อหาข้อมูลทางรูปร่างและขนาดเกล็ด (Particle) ของยาฉีดคุมกำเนิด 7 ชนิดที่มีจำหน่ายและใช้อยู่ตามตลาดขายยาในประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ

ได้รวบรวมยาฉีดคุมกำเนิด DMPA ที่มีจำหน่ายในร้านขายยารวม 7 ชนิด ซึ่งผลิตด้วยบริษัทภายในประเทศและต่างประเทศ โดยได้รับอนุญาตการจดทะเบียนจากกระ-

ทรวงสาธารณสุขไทยและให้นำมาใช้ได้ ยา DMPA บรรจุอยู่ในขวดเล็ก (vial) จากบริษัทผู้ผลิต 6 บริษัท และบรรจุอยู่ในหลอด (ampule) จากผู้ผลิต 1 บริษัท แต่ละบริษัทที่ผลิตจะมีปริมาณยา 150 มก./ขวด โดยมีสารสังเคราะห์โปรเจสโตรเจนสีขาวตกตะกอนอยู่ในสารละลายสีใส มีปริมาณรวมกันเท่ากับ 3 มล. มี Depo Provera (Upjohn, Kalamazoo, Michigan) เพียงชนิดเดียวที่มีปริมาณสารละลายชนิด 1 มล. และ 3 มล. แต่มีปริมาณตัวยาคือ 150 มก.เท่ากัน ดังแสดงไว้ตามตารางที่ 1 ได้นำตัวยาคู่ละชนิดที่จะทำการศึกษิตตามตารางที่ 1 มาแยกการศึกษาออกเป็น 2 วิธีการ วิธีการแรกจะเขย่าขวดยาเบา ๆ โดยเอียงขวดยาไปมา 10 ครั้ง เพื่อให้ยาได้กระจายอยู่ในสารละลายเท่า ๆ กัน วิธีการที่สอง ให้ยากระจายในสารละลายโดยการเขย่าแรง ๆ เป็นเวลา 1 นาทีหลังจากให้ตัวยาคู่กระจายกับสารละลายตามวิธีการดังกล่าวแล้ว ดูยาด้วยเข็มขนาดเบอร์ 20 ละเลงเบา ๆ บนแผ่นทองเหลือง (stub) ทิ้งไว้ในอุณหภูมิห้องจนแห้ง นำไปฉาบผิวด้วยทอง (Au) ด้วยเครื่อง Ion Sputter (Model JFC - 1100, JOEOL) นาน 10 นาที ซึ่งจะได้ความหนาของทองบนผิวประมาณ 20-30 แนนโนเมตร (1 แนนโนเมตร = 1×10^{-9} เมตร) ถ้าฉาบผิวบางเกินไปจะเสียประจุไฟฟ้าได้ง่าย แต่ถ้าฉาบหนาเกินไปจะไม่เห็นผิวของสารตัวอย่างได้ดี เมื่อฉาบสารตัวอย่างได้แล้วนำไปศึกษาด้วย Scanning Electron Microscope⁽⁸⁾ (JSM-35 CF, JEOL) ด้วยกำลังขยาย 1500 และ 4400 เท่า โดยใช้ voltage 12 KV ที่ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แล้วนำรูปภาพมาวิเคราะห์ ลักษณะและขนาดของเกล็ดยาได้ส่งตัวอย่างยา DMPA 4 ชนิดเพื่อหาจำนวนเปอร์เซ็นต์ของขนาดเกล็ดโดยเครื่อง Coulter Counter ที่มหาวิทยาลัยมิชิแกนสหรัฐอเมริกา⁽⁵⁾

Table 1 Various trade name of Depo-Medroxyprogesterone Acetate which are available in the market

Trade name	Manufactured by
Depo Provera	Upjohn (U.S.A.)
Depo-Gestin	ANB Laboratories (Spain)
Depo-Progesta	General Drug House (Local)
Farlutal-Depot	Farmitalia (Carlo Erba, Italy)
Ladeesaef	Phihalab (Local)
Pheno-M	Vesco Pharmaceutical (Local)
Controlan	Olan Bangkok (Local)

ผลการศึกษา

จากการศึกษาลักษณะและรูปร่างของเกล็ด MPA ที่ได้จากการถ่ายภาพในลักษณะต่าง ๆ พบว่า เกล็ดของ MPA มีขนาดแตกต่างกัน โดยมีเส้นผ่าศูนย์กลางระหว่าง 8-10 ไมครอน มีลักษณะเป็นเหลี่ยมที่แตกต่างกัน บางชนิดเกล็ดมีลักษณะกลมปนอยู่ เกล็ดของ MPA จากวิธีการที่เขย่าขวดเบา ๆ จะแยกตัวค่อนข้างเป็นอิสระขนาดต่าง ๆ กระจายปนกัน ไม่พบรอยแตกของเกล็ดยาขนาดใหญ่ แต่ถ้า

เขย่าแรงจะพบรอยแตกเป็นบางเกล็ด และเกล็ดของ MPA ในกลุ่มเขย่าแรงจะมีลักษณะติดกัน ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของเกล็ด MPA ของยานิตต่าง ๆ แสดงไว้ตามตารางที่ 2 ลักษณะและรูปของเกล็ด MPA ของยานิตต่าง ๆ ได้แสดงไว้ในรูปที่ 1 และ 2 จะเห็นว่าขนาดเกล็ดของ MPA จากบริษัทผู้ผลิตจะมีลักษณะใกล้เคียงกัน แต่จำนวนขนาดของเกล็ดยาระหว่างเกล็ดเล็กและเกล็ดใหญ่มีสัดส่วนที่แตกต่างกัน

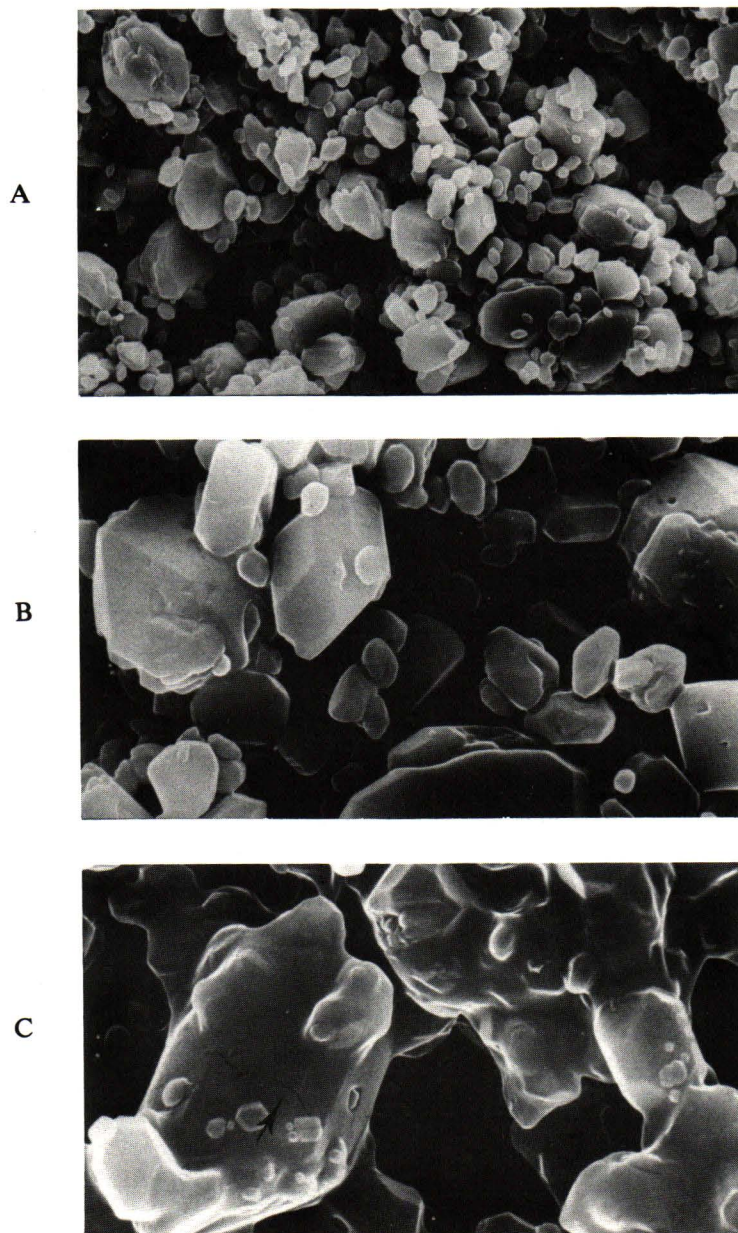


Figure 1 An electron micrograph of the particles of Depo-Provera

A) Smoothly shake with 1500 × magnification B) 4400 × magnification

C) Vigorously shake with 4400 × magnification. Crack of large particle (arrow) can be observed after vigorous shaking

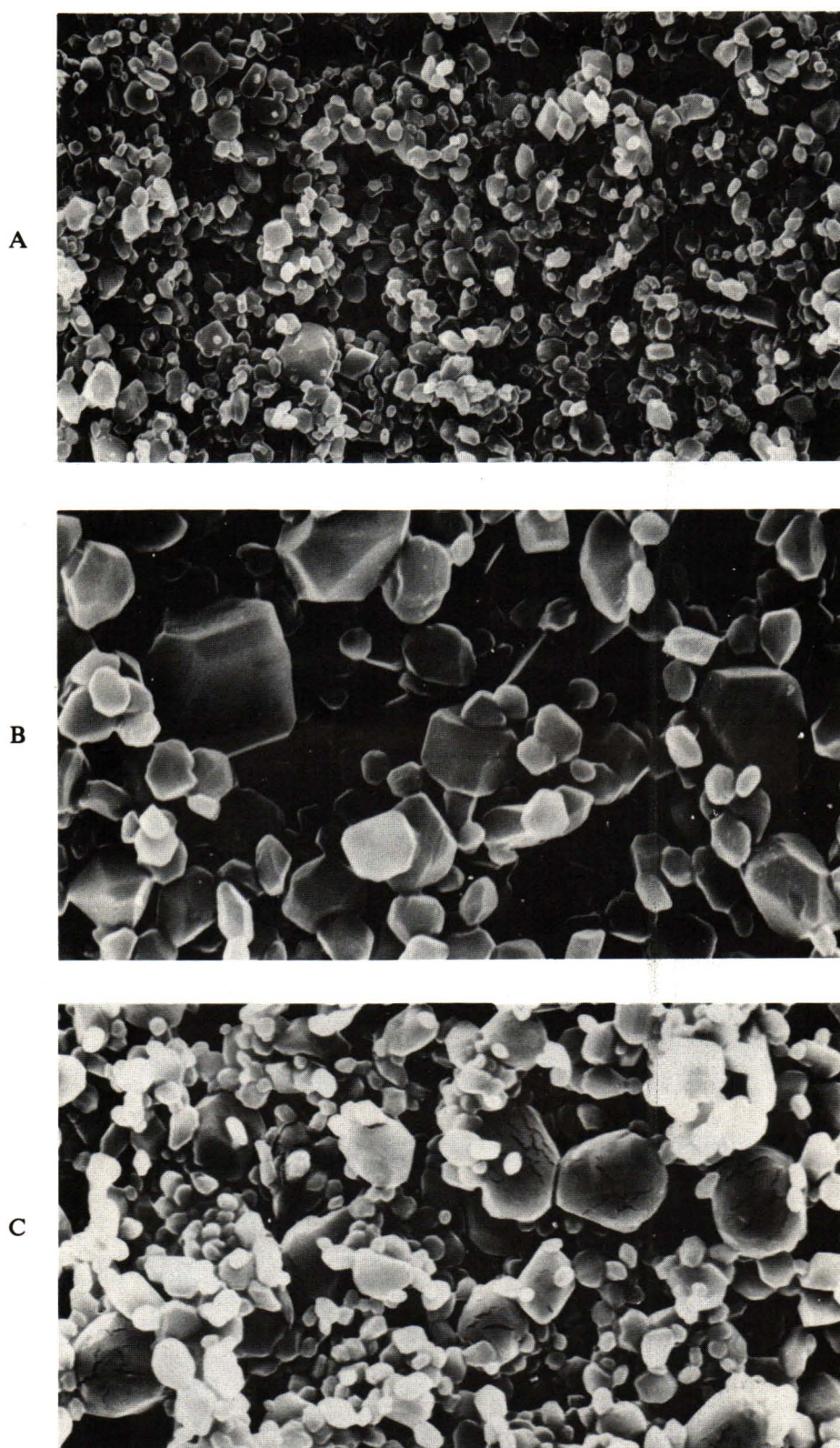


Figure 2 Showed a electron micrograph of depot medroxyprogesterone acetate
A) Pheno-M, 1×1500 magnification, smoothly shake B) Pheno-M, at 1×4400 magnification,
A small particle size are more than large particle
C) Controlan 1×1500 magnification

Table 2 Distribution of particle sizes of DMPA which were measured from the electron micrograph

Trade name	Particles Size (micron)	Distribution of Particles size	Vigorous Shaking
Depo-provera 50 mg/ml	1 - 10	Small particles = Big particles	Fusion of particles \bar{c} Minimal crack
Depo-provera 150 mg/ml	1 - 10	Small particles = Big particles	Fusion of particles \bar{c} Minimal crack
Depo-progestin	0.5 - 10	Small particles > Big particles	Minimal fusion of particles No crack
Farlutal-Depot	1 - 12	Big particles > Small particles	Minimal fusion of particles \bar{c} Minimal crack
Ladeesaef	1 - 8	Small particles > Big particles	Fusion of particles \bar{c} Markedly crack
Depo-Gestin	1 - 10	Small particles > Big particles	Fusion of particles \bar{c} Markedly crack
Pheno-M	0.5 - 8	Small particles > Big particles	Minimal fusion of particles \bar{c} Minimal crack
Controlan	1 - 8	Small particles > Big particles	Minimal fusion of particles \bar{c} Markedly crack

วิจารณ์และสรุปผล

ลักษณะเกล็ดของ MPA ซึ่งอยู่ในสารละลายมีขนาดไม่เท่ากัน ส่วนมากจะเป็นเหลี่ยมที่มีขนาดเล็กหรือใหญ่ ในตัวอย่างที่ทำการศึกษามีจำนวนไม่เท่ากัน ยิ่งกว่านั้น การผลิตออกจำหน่ายแต่ละครั้งของบริษัทผู้ผลิตยังมีความแตกต่างกัน ซึ่งอาจเป็นเหตุผลสำคัญทำให้คุณภาพและประสิทธิภาพแตกต่างกัน จากการศึกษาระยะโดยละเอียดของ DMPA ที่มีใช้อยู่ขณะนี้ 4 ชนิด ด้วย coulter counter แสดงให้เห็นว่ายาที่ผลิตจากบางบริษัทพบว่า เกล็ดที่มีขนาดเล็ก 3-10 ไมครอน มีร้อยละ 84-99 ร้อยละ 1-10 มีขนาดอยู่ระหว่าง 10-14 ไมครอน มีอยู่จำนวนน้อยมากที่มีขนาดเกล็ดโตกว่า 14 ไมครอน⁽⁵⁾ ในขณะที่จำนวนเกล็ดขนาดโตของยาชนิดที่ได้มาตรฐานมีอัตราส่วนที่มากกว่า ดังแสดงไว้ตามตารางที่ 3 ซึ่งสนับสนุนการศึกษานี้ที่พบว่า ยา DMPA จากบริษัทผู้ผลิตที่ไม่ได้มาตรฐานมีจำนวนเกล็ดขนาดเล็กมากกว่าขนาดกลาง หรือขนาดใหญ่ ความสำคัญของขนาดเกล็ดต่อประสิทธิภาพการป้องกันการตั้งครรภ์จะมีความสัมพันธ์ต่อกันเพียงใดหรือไม่ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ในทางปฏิบัติการเขย่าขวดแรง ๆ ก่อนดูดยาฉีดพบว่า มีรอยแตกของเกล็ดที่มีขนาดโต (รูปที่ 1C) และเกล็ดรวมตัวติดกัน การกดและคลึงตรงตำแหน่งที่ฉีดยาภายหลังฉีด อาจจะทำให้เกล็ดของยามีรอยแตกเพิ่มขึ้นและอาจจะมีผลต่อการดูดซึมเร็ว ซึ่งอาจทำให้เพิ่มอุบัติการณ์การตั้งครรภ์

ได้มากขึ้น ฉะนั้นการฉีดยาคุมกำเนิด DMPA จึงไม่ควรเขย่าขวดอย่างรุนแรงก่อนดูดยา การเขย่าขวดไปมาประมาณ 1 นาทีเพื่อให้ยาที่นอนก้นคลุกเคล้ากันทั่วจะเหมาะสมกว่า ควรใช้เข็มดูดยาและเข็มฉีดยาที่มีขนาดรูโตเช่น gauge No 21, 20 อย่างไรก็ตามการดูดเข็มยังต้องอาศัยปัจจัยอื่นที่มีส่วนทำให้กระบวนการนี้เปลี่ยนแปลงเช่น มีหลอดเลือดตรงตำแหน่งที่ฉีดมาหล่อเลี้ยงมาก บริเวณกล้ามเนื้อมีการเคลื่อนไหว⁽⁶⁾ ยิ่งกว่านั้นการเผาผลาญและการขับถ่ายของแต่ละคนมีความแตกต่างกัน^(9,10) อาจจะเป็นเหตุให้ประสิทธิภาพการป้องกันการตั้งครรภ์แตกต่างกันได้ จากเหตุผลทางเภสัชวิทยาแสดงให้เห็นว่า MPA จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตทันทีภายหลังได้รับยา เกล็ดเล็กหรือโตจะถูกดูดซึมก่อนหรือพร้อม ๆ กัน แม้ยังไม่มียุทธศาสตร์ทางวิชาการอย่างแน่ชัด แต่การดูดซึมเร็วหรือช้าควรขึ้นอยู่กับลักษณะของเกล็ดยาและพื้นที่ผิว จากข้อมูลที่ได้รวบรวมจากแพทย์ผู้ให้พบว่า DMPA ที่ขนาดเกล็ดเล็กมีเป็นจำนวนมาก (Pheno-M) มีความสัมพันธ์โดยตรงต่ออุบัติการณ์การตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴⁾ โดยมีอัตราการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น 2-3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ DMPA (Depo-provera) ที่มีขนาดเกล็ดโตทั้ง ๆ ที่มีปริมาณยาเท่ากัน จากข้อมูลนี้อาจจะเป็นข้อคิดประเด็นหนึ่ง ที่สนับสนุนว่า เกล็ดเล็กน่าจะถูกรูดซึมก่อนและ/หรือหมดฤทธิ์ก่อนเกล็ดโต ซึ่งจะค่อย ๆ ถูกรูดซึมช้า ๆ และทำให้ออกฤทธิ์อยู่ได้นาน หากได้ทำการศึกษาดังกล่าวทางเภสัชจลศาสตร์

และเภสัชพลศาสตร์ของยาแต่ละชนิดจะทำให้ทราบ Bioavailability ได้ดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการตรวจคุณภาพโดยใช้ Scanning Electron Microscope อาจจะเป็นวิธีการอันหนึ่งในการตรวจสอบคุณภาพและลักษณะทางกายภาพ เพราะ

เป็นวิธีการไม่ยุ่งยาก ทำได้เองภายในประเทศ เสียเวลาและค่าใช้จ่ายน้อยประมาณ 500 บาทต่อ 1 ตัวอย่าง สามารถให้ข้อมูลกับแพทย์ผู้ใช้โดยรวดเร็ว

Table 3 The percentage of particle in different size (micron) ascertained by Coulter counter

Product of DMPA	Micron (mean \pm S.D.)		
	3-10	10-14	≥ 14
Product A (N=9)	87.2 \pm 11.9 (61.5-99.0)	11.2 \pm 10.0 (1.0-32.2)	1.3 \pm 1.9 (0-6.3)
Product* B (N=6)	77.7 \pm 3.8 (73.4-83.6)	19.4 \pm 2.9 (15.0-23.5)	2.5 \pm 0.7 (1.4-3.5)
Product C (N=3)	50.4 \pm 7.1 (45.2-58.5)	36.8 \pm 4.3 (31.9-40.1)	12.8 \pm 3.4 (9.6-16.4)
Product D (N=3)	81.5 \pm 20.4 (59.6-99.9)	15.6 \pm 15.8 (0.1-31.7)	3.3 \pm 4.7 (0-8.7)

* Standard product

(ข้อมูลเบื้องต้นซึ่งได้จาก Rippie RG โดยการติดต่อส่วนตัว ซึ่งเจ้าของข้อมูลของสงวนชื่อทางการค้าของ product A, B, C, D ไว้)

ปัจจุบันยังไม่เคยมีการศึกษาอย่างละเอียดทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพการคุมกำเนิดของขนาดและลักษณะของเกล็ดยาที่แตกต่างกัน ข้อมูลเบื้องต้นซึ่งคณะผู้วิจัยได้คิดค้นศึกษานี้ ได้ก่อให้เกิดประโยชน์ต่องานวิจัยทางด้านชีววิทยาการเจริญพันธุ์อย่างมาก โดยเป็นหลักฐานแรกที่สำคัญในการนำไปสู่การศึกษาวิจัยอย่างละเอียดทางคลินิกและเภสัชพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา DMPA ซึ่งมีขนาดของเกล็ดยาต่างกัน⁽⁸⁾ 3 ชนิดคือขนาด 3-10 u 10-20 u และ 20-40 u โดยเป็นโครงการวิจัยหนึ่งขององค์การอนามัยโลกที่กำลังดำเนินการศึกษาวิจัยอยู่ในหลายประเทศรวมทั้งในประเทศไทยเราด้วย

การศึกษาลักษณะ ขนาด รูปร่าง ของยาฉีดคุมกำเนิด DMPA 7 ชนิดที่มีขายในประเทศไทย แต่ละชนิดมีขนาดเกล็ดแตกต่างกัน ยิ่งกว่านั้นในการผลิตแต่ละครั้งของบริษัทเดียวกัน ขนาดเกล็ดของยาอาจจะมีขนาดแตกต่างกันได้ จำนวนสัดส่วนของขนาดเกล็ดยาน่าจะมีผลต่อการดูดซึมของฮอร์โมน MPA เข้าสู่ร่างกาย และเกี่ยวข้องโดยตรงกับประสิทธิภาพการคุมกำเนิดของยาฉีด DMPA คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่า ควรจะได้มีการควบคุมมาตรฐานยาฉีดคุมกำเนิด DMPA โดยการศึกษาขนาดและลักษณะของเกล็ดยาในแต่ละบริษัท และแต่ละครั้งของการผลิตยาออกจำหน่ายให้ได้

มาตรฐานเหมือนกันหรือไม่ การใช้ Scanning Electron Microscope⁽⁸⁾ เพื่อประเมินผลจำนวนของขนาด และลักษณะของเกล็ดยาฉีดคุมกำเนิด DMPA น่าจะเป็นวิธีหนึ่งในการช่วยประเมินคุณภาพของยาต่อแพทย์ผู้ใช้

สรุป

คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาลักษณะรูปร่างและขนาดของเกล็ดยาฉีดคุมกำเนิด DMPA ซึ่งมีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดประเทศไทย 7 ชนิด พบว่ามีลักษณะรูปร่างและขนาดของเกล็ดยาแตกต่างกัน การเขย่าขวดยารุนแรงก่อนดูดยามาศึกษาพบว่า มีการแตกของเกล็ดยาขนาดใหญ่เกิดขึ้น ข้อมูลเบื้องต้นดังกล่าวนี้ได้นำไปสู่การศึกษาทางคลินิก เภสัชพลศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ของยาฉีดคุมกำเนิด DMPA ที่มีขนาดเกล็ดยาต่างกัน ซึ่งดำเนินการศึกษาวิจัยโดยองค์การอนามัยโลกในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทยด้วยขณะนี้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้ทำการศึกษาขอขอบคุณ ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ความร่วมมือและถ่ายภาพเกล็ดของยาฉีดคุมกำเนิด DMPA และขอขอบคุณ หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา และหัวหน้าหน่วยวางแผนครอบครัว ที่ให้การสนับสนุนการศึกษานี้

อ้างอิง

1. Koetsawang S, Srisuphandit S, Srivanaboon S, Bhiraueus P, Rachawat D. Intramuscular

depomedroxyprogesterone acetate for contraception. J Med Assoc Thai 1974 Aug; 57 (8) : 396-406

2. World Health Organization Expanded Program of Research Development and Research Training in Human Reproduction : Task force on long acting systemic agents for the regulation of fertility, multinational comparative clinical evaluation of two long acting injectable contraceptive steroids. Norethisterone Oenanthate and medroxyprogesterone acetate : Use effectiveness. *Contraception* 1977; 15 : 153
3. Ortiz A, Hiroi M, Stanczyk F.Q., Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) : Concentrations and ovarian function following intramuscular injection of DMPA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 Jan; 44 (1) : 23-38
4. McDaniel EB, Gray R, Pardthaisong T. Method Failure Pregnancy Rates with Depo Provera and a local substitute. *Lancet* 1984 Jun 9 ; 1 (8389) : 1293
5. Rippie RG. Personal communication
6. Evans EF, Proctor JD, Fratkin MJ Blood flow in muscle groups and drug absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1975 Jan; 17 (1) : 44-47
7. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Project No : 86908, A pharmacokinetic/pharmacodynamic clinical trial of formulations of DMPA of different particle size
8. เวทิน นพนิตย์. จุลัตถศาสตร์เภสัชกรรม. กรุงเทพมหานคร : อักษรเจริญทัศน์. 2524. 1-152
9. Bassol S, Garza-Flores J, Cravioto MC, Diaz-Sanchez V, Fotherby K. Ovarian function following a single administration of depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) at different doses. *Fertil Steril* 1984 Aug; 42 (2) : 216-222
10. Fotherby K, Koetsawang S, Mathrubutham M. Pharmacokinetic study of different doses of Depo Provera. *Contraception* 1980 Nov; 22 (5) : 527-536