



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-006-10-2563

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 15 ตุลาคม พ.ศ.2563

วันที่หมดอายุ 14 ตุลาคม พ.ศ.2564

เรื่อง

ชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล

ผู้เขียน

เภสัชกรหญิง ดร. อภา เพชรสัมฤทธิ์

เภสัชกร ดร. อนุสรณ์ ธรรมพิทักษ์

วัตถุประสงค์

- เข้าใจความหมายและความแตกต่างของ bioavailability, bioequivalence
- อธิบายวัตถุประสงค์ของ bioavailability study
- เข้าใจความหมาย ความแตกต่าง และคำนวณ relative และ absolute availability ได้

ชื่อเรื่อง ชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล

ผู้แต่ง เกสัชกรหญิง ดร. อาภา เพชรสัมฤทธิ์ และ เกสัชกร ดร. อนุสรณ์ ธรรมพิทักษ์

วัตถุประสงค์

- เข้าใจความหมายและความแตกต่างของ bioavailability, bioequivalence
- อธิบายวัตถุประสงค์ของ bioavailability study
- เข้าใจความหมาย ความแตกต่าง และคำนวณ relative และ absolute availability ได้

ชีวประสิทธิผลและชีวสมมูล

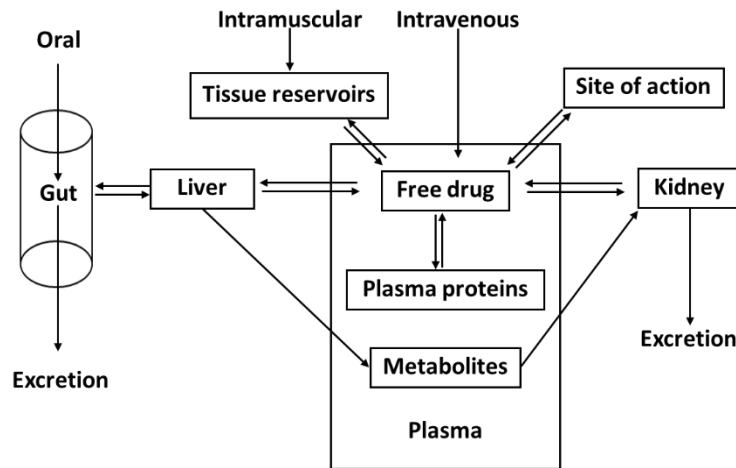
บทนำ

ปัจจุบันในท้องตลาดมียาสามัญ (generic drugs) และยาต้นแบบ (original drugs) ทั้งขนาดยาและรูปแบบยาจำนวนมากขึ้น ความรู้เกี่ยวกับชีวประสิทธิผล (bioavailability) และชีวสมมูล (bioequivalence) ของยาจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องศึกษาและเข้าใจเพื่อเป็นการประเมินประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย การศึกษาชีวประสิทธิผลของยาเป็นการศึกษาอัตราและปริมาณตัวยาสำคัญหรือโครงสร้างของส่วนที่ออกฤทธิ์ที่ถูกดูดซึมจากยาเข้าสู่กระแสเลือด และสามารถกระจายตัวไปยังบริเวณตำแหน่งของการออกฤทธิ์ เป็นการทำนายว่ายานั้นให้ผลการรักษาที่ดีหรือไม่ ส่วนการศึกษาชีวสมมูลเป็นการศึกษาความเท่าเทียมกันในประสิทธิภาพการรักษาของยาสามัญและยาต้นแบบ โดยยาจะมีชีวสมมูลกันเมื่อยานั้นมีความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical alternatives) ซึ่งจะต้องมีตัวยาสำคัญ ขนาด ความแรง และรูปแบบยาเดียวกัน โดยเข้ามาตรฐานข้อกำหนดเหมือนกันหรือเทียบเท่ากัน และถ้ายาสามัญและยาต้นแบบมีค่าชีวประสิทธิผลเท่าเทียมกัน ยาสามัญนั้นก็จะมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเช่นเดียวกับยาต้นแบบ

ชีวประสิทธิผล (Bioavailability)

ชีวประสิทธิผล (bioavailability) หมายถึง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจนสามารถผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (systemic circulation) โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์หรือสัดส่วนเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับ ปริมาณยาที่สามารถผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดนี้เป็นยาที่สามารถออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ ในกรณีที่บริหารยาทางปาก ยาจะถูกทำลายหรือเปลี่ยนแปลงไประหว่างการดูดซึมยา โดยเริ่มตั้งแต่ขณะที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารและลำไส้ ผ่านผนังกระเพาะอาหารและลำไส้ก่อนเข้าสู่หลอดเลือดดำที่ตับ (hepatic portal vein) แล้วผ่านเข้าสู่

ตับ จากนั้นจึงเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ซึ่งที่ตับและที่ลำไส้ตัวเองเป็นบริเวณที่มีเอนไซม์จำนวนมาก จึงอาจมีการทำลายยาก่อนการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดซึ่งจะเรียกว่า first pass metabolism ดังนั้นการบริภรยาทางปากจึงมีค่า bioavailability ต่ำกว่า 1 หรือน้อยกว่า 100% สรุปเป็นสมการได้ว่า ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด = $F \times$ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ, เมื่อ F หมายถึง bioavailability



รูปที่ 1 เกสัชจลนศาสตร์ของยาที่บริหารโดยการกิน

ตัวอย่าง Bioavailability ของ digoxin 0.25 mg tablet คือ 0.60 และ Bioavailability ของ digoxin elixir (0.05 mg/ml) คือ 0.75 จงคำนวณหาขนาดของ digoxin elixir ที่เทียบเท่ากับ digoxin tablet

จากสูตร ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด = $F \times$ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ

$$\begin{aligned} \text{ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดจาก digoxin tablet} &= 0.60 \times 0.25 \text{ mg} \\ &= 0.15 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดจาก digoxin elixir} &= 0.75 \times 0.05 \text{ mg/ml} \\ &= 0.0375 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด 0.0375 mg จาก digoxin elixir 1 ml

ต้องการให้มีปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด 0.15 mg จะต้องได้รับ digoxin elixir $\frac{0.15 \times 1}{0.0375} = 4 \text{ ml}$

ค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เกี่ยวกับการศึกษาระดับยาในเลือด ได้แก่

- Time for peak plasma (blood) concentration (t_{max}) คือ เวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด

- Peak plasma drug concentration (C_{max}) คือ ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา
- Area under the plasma drug concentration–time curve (AUC) คือ พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลา

วัตถุประสงค์ของการศึกษาชีวประสิทธิผล

1. การพัฒนารูปแบบยาจะศึกษาชีวประสิทธิผลเพื่อใช้เปรียบเทียบข้อมูลของยาเดิมและยารูปแบบใหม่ โดยทั่วไปจะใช้ยาเกินในรูปสารละลายเปรียบเทียบกับยาเกินรูปแบบใหม่ที่พัฒนาขึ้น เช่น ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนชนิดปลดปล่อยทันทีที่เทียบกับยาที่ปรับเปลี่ยนการปลดปล่อย
2. เพื่อศึกษาผลของส่วนประกอบต่าง ๆ ในตำรับ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย รวมไปถึงการเกิดอันตรกิริยาที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึม (ทั้งอาหารและยาที่ได้รับร่วมกัน) การศึกษาผลของอาหาร โดยทั่วไปจะใช้ไขมันสูงหรืออาหารที่ให้พลังงานสูงเปรียบเทียบกับกรให้ยาในสภาวะอดอาหาร
3. เพื่อควบคุมคุณภาพของยาที่ปล่อยออกสู่ท้องตลาด โดยศึกษาถึงปัจจัยเกี่ยวกับกระบวนการผลิตการเก็บรักษา ความคงตัวของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย
4. เพื่อศึกษาเกี่ยวกับการพัฒนารูปแบบยาที่เหมาะสมในระยะเริ่มต้นซึ่งนำไปสู่การคิดค้นใหม่ ๆ

ปัจจัยที่มีผลต่อชีวประสิทธิผล (Bioavailability)

ปัจจัยทางด้านเภสัชศาสตร์ (Pharmaceutical factors) เกี่ยวกับคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ เช่น ความสามารถในการละลาย ความสามารถในการซึมผ่าน ค่าการละลาย ลักษณะการจัดเรียงตัวของสาร ขนาดโมเลกุลและรูปร่าง

ปัจจัยทางด้านสรีรวิทยา (Physiological factors) เกี่ยวกับกระบวนการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น การขนส่งสารผ่านผนังเซลล์ การบีบตัวของทางเดินอาหาร ระยะเวลาที่กระเพาะอาหารนำส่งอาหารออกจากกระเพาะ สภาวะโรค อุณหภูมิ

ปัจจัยทางด้านรูปแบบยา (Formulation factors) เกี่ยวกับลักษณะของตัวยาที่อยู่ในรูปแบบยาต่าง ๆ เช่น โครงสร้างผลึก (crystal form), ขนาดอนุภาค, อัตราการละลายจากรูปแบบยาต่าง ๆ (solutions, tablets), วิธีการบริหารยา รวมถึงกระบวนการผลิต

ปัจจัยทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic factors) เกี่ยวกับกระบวนการของร่างกายในการจัดการยาหรือการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในร่างกาย ณ เวลาต่าง ๆ ประกอบด้วยกระบวนการสำคัญ 4 ขั้นตอน คือ การดูดซึม, การกระจายยา, การเปลี่ยนแปลงยา และการขับยาออกจากร่างกาย ซึ่งสามารถอธิบายโดยละเอียดดังนี้

การทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยาก่อนถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร

การบริหารยาโดยการกิน จะเกิดการเปลี่ยนแปลงหรือทำลายยาขึ้น ทำให้ bioavailability ลดลง โดยกรดในกระเพาะอาหารอาจเป็นตัวทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยาที่ไม่คงตัวในสภาวะกรด แต่ยาบางชนิดมีผลตรงข้าม ในลำไส้เล็กมีเอนไซม์ที่สามารถทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยาได้ โดยเฉพาะการทำลายเอนไซม์เอสเทอเรส (esterase) จะทำให้ ester bond ของยาไม่ถูกทำลาย ยาจึงถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น การใช้ยาปฏิชีวนะบางชนิดมีผลเปลี่ยนแปลงเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ทำให้มีผลต่อค่า bioavailability ของยาที่บริหารร่วมด้วย นอกจากนี้ในทางเดินอาหารมีเอนไซม์โปรตีเอส (protease) หลายชนิดและมีจำนวนมาก ซึ่งเป็นเหตุผลประการสำคัญที่ทำให้ยาโปรตีนและเพปไทด์ไม่เหมาะที่จะให้โดยการรับประทาน

เมตาบอลิซึมที่ผนังลำไส้

การบริหารยาทางปากต้องถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ก่อนผ่านเข้าสู่ตับแล้วเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ผนังลำไส้สามารถเกิดการเปลี่ยนแปลงยาหรือทำลายยาทำให้มีปริมาณยาผ่านเข้าสู่กระแสเลือดลดลง

การขับยากลับเข้าสู่ลำไส้

แม้ว่ายาจะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ได้กระบวนการของร่างกายก็ยังมีกลไกการขับยากลับอีกด้วย เช่น พี-ไกลโคโปรตีนที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ด้านบนของเซลล์เยื่อบุลำไส้ ทำหน้าที่ขนส่งโมเลกุลของตัวยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์แล้วกลับออกสู่ช่องภายในลำไส้ ส่งผลให้การดูดซึมและชีวประสิทธิผลของยาที่มีความจำเพาะต่อพี-ไกลโคโปรตีนลดลง

เมตาบอลิซึมที่ตับ

ตับเป็นอวัยวะสำคัญที่สุดที่ทำหน้าที่ทำลายยาหรือเปลี่ยนแปลงยาก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (first pass metabolism) เนื่องจากมีเอนไซม์จำนวนมากจึงทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยาได้หลายชนิดและรวดเร็ว ทำให้มีปริมาณยาในพลาสมาลดลง

กลไกที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย

การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย ประกอบด้วยอย่างน้อย 3 กลไก คือ

1. **การกระจายตัว (disintegration)** การแตกตัวเป็นอนุภาคเล็ก ๆ เพื่อเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิว ส่งผลให้ตัวทำละลายเข้าถึงตัวยาที่กระจายอยู่และถูกปลดปล่อยออกมาได้
2. **การละลาย (dissolution)** การที่ตัวยาละลายในตัวทำละลายแล้วถูกปลดปล่อยออกจากรูปแบบยา
3. **การดูดซึม (absorption)** การที่ตัวยายซึมผ่านผนังอวัยวะบริเวณนั้น ๆ เข้าสู่กระแสเลือด

การคำนวณ bioavailability

ชีวประสิทธิผลหรือ bioavailability (F) แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ Absolute bioavailability (F_{abs}) และ Relative bioavailability (F_{rel})

Absolute bioavailability (F_{abs}) เป็นการเปรียบเทียบปริมาณยาจากรูปแบบต่าง ๆ ที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเทียบกับปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดโดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

Absolute bioavailability (F_{abs}) ของยาสามารถคำนวณได้จากสัดส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (area under curve; AUC) ที่เกิดขึ้นหลังจากบริหารยาทางปากและทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวในขนาดยาที่เท่ากัน

ดังนั้นการ

$$F_{abs} = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

ในการทำงานเดียวกัน เมื่อขนาดยาที่บริหารไม่เท่ากันก็คำนวณได้จากสมการ

$$F_{abs} = \frac{AUC_{po} \cdot D_{iv}}{AUC_{iv} \cdot D_{po}}$$

D_{iv} หมายถึง ขนาดยาที่บริหารทางหลอดเลือดดำ

D_{po} หมายถึง ขนาดยาที่บริหารทางปาก

ตัวอย่าง ถ้ากำหนดให้ AUC ของยาจากรูปแบบเม็ดมีค่า 4 mg/ml/h และรูปแบบฉีดทางเส้นเลือดดำมีค่า 10 mg/ml/h จงคำนวณหาค่า bioavailability ของยาจากรูปแบบเม็ด

จากสูตร

$$F = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}}$$

แทนค่า

$$F = \frac{4 \text{ mg/ml/h}}{10 \text{ mg/ml/h}} = 0.4 \text{ หรือ } 40\%$$

Relative bioavailability (F_{rel}) เป็นการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของค่าชีวประสิทธิผลของยา ดังสมการ

$$F_{rel} = 100 \times \frac{AUC_A \times Dose_B}{AUC_B \times Dose_A}$$

เมื่อ F_{rel} คือ relative bioavailability ของสูตร A

AUC_A คือ พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลาของสูตร A

Dose_A คือ ขนาดยาของสูตร A

AUC_B คือ พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลาของสูตร B

Dose_B คือ ขนาดยาของสูตร B

ตัวอย่าง การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดหนึ่งในม้าที่มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 500 kg โดยให้ยาในรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีด (IV) ขนาด 2.5 mg/kg ผลการศึกษาดังตาราง

Parameter	IV	Oral Solution	Brand Tablet	Generic Tablet
Dose (mg/kg)	2.5	2.5	2.5	2.5
AUC ($\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \cdot \text{hr}$)	63.1	60.7	60	57

- คำนวณหา absolute bioavailability ของ oral solution

$$F_{\text{abs}} = \frac{AUC_{\text{po}} \times D_{\text{IV}}}{AUC_{\text{IV}} \times D_{\text{po}}} \rightarrow F = \frac{60.7 \text{ mg}\cdot\text{h/mL} \times 2.5 \text{ mg/kg}}{63.1 \text{ mg}\cdot\text{h/mL} \times 2.5 \text{ mg/kg}} = 0.95 \text{ or } 95\%$$

- คำนวณหา relative bioavailability ของ generic tablet เปรียบเทียบกับ brand tablet

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{Generic}} \times D_{\text{Brand}}}{AUC_{\text{Brand}} \times D_{\text{Generic}}} \rightarrow F = \frac{57 \text{ mg}\cdot\text{h/mL} \times 2.5 \text{ mg/kg}}{60 \text{ mg}\cdot\text{h/mL} \times 2.5 \text{ mg/kg}} = 0.95 \text{ or } 95\%$$

วัตถุประสงค์ของการศึกษา Relative bioavailability

- ใช้ในการเปรียบเทียบสูตรตำรับ เช่น เปรียบเทียบสูตรตำรับที่พัฒนารูปแบบยาเม็ดขึ้นมาใหม่ (new solid dosage form) ซึ่งจะต้องใช้ยาในรูปแบบผงกระจายตัวในน้ำ (suspension) เป็นสูตรเปรียบเทียบ หรือพัฒนาสูตรที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยา (controlled release) ก็จะใช้สูตรเปรียบเทียบเป็นสูตรตำรับที่มีการปลดปล่อยทันที (immediate release)
- ใช้ในการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรืออาหาร เช่น การศึกษาผลของอาหารต่อความสามารถในการดูดซึมยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด เป็นต้น
- ใช้ในการศึกษาประเมินประสิทธิภาพของสูตรตำรับ โดยเปรียบเทียบสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นมาใหม่กับสูตรตำรับที่มีขายอยู่ก่อนแล้ว

ชีวสมมูล (Bioequivalence)

ชีวสมมูล (Bioequivalence) หมายถึง ความเท่าเทียมกันของผลิตภัณฑ์ยาจาก 2 บริษัทที่มีตัวยาสำคัญเหมือนกัน ขนาดเท่ากัน ภายใต้สภาวะเดียวกัน ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบทางด้าน bioavailability จะมีความเท่าเทียมกัน ทั้ง อัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมยา

ยาใหม่ที่ผลิตออกจำหน่ายจะมีกฎหมายคุ้มครองสิทธิบัตรยา แต่หลังจากหมดอายุลงอาจมีบริษัทอื่นผลิตยาชนิดเดียวกันออกจำหน่ายได้ ในประเทศไทยมีการผลิตยาลอกเลียนแบบต้นตำรับมากมายทำให้ราคายาถูกลงอย่างมาก แต่ปัญหาที่เกิดขึ้นคือ บริษัทผู้ผลิตเหล่านี้ยังไม่ได้มาตรฐาน ทำให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาเกิดความไม่มั่นใจในคุณภาพของยา

การศึกษาเปรียบเทียบ bioequivalence ต้องทำการเปรียบเทียบจากหลายบริษัท เช่น ยาต้นตำรับกับยาลอกเลียนแบบ โดยศึกษาจากพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยา (AUC) ความเข้มข้นสูงสุดของยา (C_{max}) และเวลาที่ยาให้ความเข้มข้นสูงสุด (T_{max}) การศึกษาจะต้องทำในอาสาสมัครสุขภาพดีแข็งแรงแบบ crossover

วัตถุประสงค์ของการศึกษาชีวสมมูล

การศึกษาเพื่อประเมินชีวประสิทธิผลของสูตรที่ต้องการทดสอบเปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐาน เมื่อบริหารยาวิธีเดียวกัน ขนาดเทียบเท่ากัน ภายใต้สภาวะเดียวกัน หากสูตรที่ต้องการทดสอบไม่มีความแตกต่างไปจากสูตรมาตรฐาน แสดงว่าสูตรที่ต้องการทดสอบมีชีวสมมูลกับสูตรมาตรฐาน

ยามาตรฐานที่ใช้ในการทดลอง

การศึกษาชีวสมมูลจะต้องมีการทดสอบประสิทธิภาพของยาเทียบกับยามาตรฐาน ซึ่ง FDA ได้กำหนดให้มีการเลือกใช้ยามาตรฐานจากรายการยามาตรฐาน (reference list drug; RLD) โดยสามารถสืบค้นได้จาก Orange Book

วิธีการประเมินชีวสมมูล

วิธีการประเมินนั้นสามารถทำได้หลายวิธีทั้งนี้ขึ้นอยู่กับลักษณะและคุณสมบัติของตัวยาออกฤทธิ์รวมไปถึงผลทางคลินิกของยานั้น ๆ อีกด้วย ซึ่งแต่ละวิธีนั้นจะต้องให้ผลที่ถูกต้อง แม่นยำ และมีความไวในการทดสอบ โดย US-FDA แบ่งวิธีการประเมินชีวสมมูลออกเป็น 5 แบบ ได้แก่

1. การศึกษาในมนุษย์โดยการวิเคราะห์หาปริมาณยาออกฤทธิ์จากของเหลวในร่างกาย (*In vivo* measurement of active moiety or moieties in biological fluid (ie, a pharmacokinetic study))

- a. การวิเคราะห์หาปริมาณยาออกฤทธิ์ในพลาสมา เป็นวิธีที่วิเคราะห์โดยตรงจากยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด
 - b. การวิเคราะห์หาปริมาณยาออกฤทธิ์ในปัสสาวะ เป็นวิธีที่วิเคราะห์โดยอ้อมจากยาที่ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะ
2. การศึกษาในมนุษย์โดยการวิเคราะห์การออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย (*In vivo* pharmacodynamic (PD) comparison) ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถวิเคราะห์หาปริมาณยาออกฤทธิ์ได้หรือไม่ยอมรับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ การวิเคราะห์จะรายงานผลในรูปแบบของผลการออกฤทธิ์ของยาสูงสุด (Maximum pharmacodynamic effect; E_{max}), เวลาที่แสดงผลการออกฤทธิ์ของยาสูงสุด (Time for maximum pharmacodynamic effect), พื้นที่ใต้กราฟการออกฤทธิ์-เวลา (Area under the pharmacodynamic effect-time curve), ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (Onset time for pharmacodynamic effect)
 3. *In vivo* limited clinical comparison การศึกษานี้จะมีความถูกต้องน้อย ความไวต่ำ มีความแปรปรวนสูง มีข้อจำกัดในการศึกษาแบบอื่น แนะนำให้ทดสอบกับตัวยาที่ไม่สามารถศึกษาแบบที่ 2 ได้ หรือตัวยาที่มีการออกฤทธิ์เฉพาะที่ เช่น ยาฆ่าเชื้อราที่ผิวหนัง ยารักษาชนิดทา เป็นต้น
 4. *In vitro* comparison เป็นการทดสอบในห้องปฏิบัติการ เช่น การศึกษาการปลดปล่อยยา หรือการศึกษาการเปิดปฏิกริยา ยกตัวอย่างเช่น Cholestyramine resin ศึกษาการจับกันระหว่าง resin กับ bile acid salt, Calcium acetate tablets ศึกษา binding assay เป็นการศึกษ้อัตราส่วนการจับกันระหว่าง test และ reference
 5. Any other approach deemed acceptable (by the FDA) รูปแบบการศึกษาแบบอื่นที่ผ่านเกณฑ์การยอมรับจาก FDA

รูปแบบการทดลองจะต้องคำนึงถึง

- การออกแบบการทดลองจะต้องตอบคำถามการทดลองได้ มีวัตถุประสงค์ชัดเจน
- คุณสมบัติของสารมาตรฐานและรูปแบบยาที่จะทำการทดสอบ
- ระเบียบวิธีวิจัยที่จะนำมาใช้ในการทดลองและวิเคราะห์ผล
- เกสัชจลนศาสตร์ (การจัดการกับยาของร่างกาย) และเภสัชพลศาสตร์ (การออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย)
- วิธีการบริหารยา
- ผลดี ผลเสียของการทดลอง และจริยธรรมของการศึกษาในมนุษย์ การทดลองจะต้องมีแบบฟอร์มยินยอมเข้ารับการทดลอง (inform consent)

ข้อเสนอแนะในการออกแบบการทดลองเพื่อศึกษาชีวประสิทธิผล

- ควรมีรูปแบบการทดลองแบบสุ่มไขว้กัน (randomized crossover design) ถ้าเป็นไปได้
- เพศหญิงหรือชายก็สามารถเป็นกลุ่มตัวอย่างได้ เพื่อให้มีความหลากหลาย รวมทั้งจะต้องมีเกณฑ์การคัดเลือก คัดออกชัดเจน และใช้วิธีการสุ่มในการแบ่งกลุ่มการทดลอง
- บริหารยาแบบครั้งเดียว เนื่องจากมีความไวสูง ส่วนการบริหารยาหลายครั้งสามารถใช้ได้ในบางกรณี
- ทำการทดลองทั้งในสภาวะอดอาหารและให้อาหาร ในสภาวะให้อาหารจะคาดหวังผลให้อาหารที่มีไขมันสูงช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายยาและสามารถดูดซึมผ่านเข้าสู่ร่างกายได้เพิ่มขึ้น โดยปัจจัยที่มีผลต่อสรีรวิทยาของทางเดินอาหาร เช่น สารอาหารหรือปริมาณแคลอรีที่ได้รับ ปริมาณอาหาร รวมทั้งอุณหภูมิของอาหาร นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาบางอย่างก็ส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารได้ เช่น การตอบสนองของยาแบบต่าง ๆ การละลายของยา การซึมผ่าน และการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด
- ติดตามวัดระดับยาตั้งเดิมมากกว่าเมตาบอลไลท์ ยกเว้นยาตั้งเดิมไม่สามารถวิเคราะห์ได้

สรุป

ค่าชีวประสิทธิผลมีความสัมพันธ์กับความเท่าเทียมกันของผลการรักษาของยา ผลการรักษาที่ดีขึ้นอยู่กับความสามารถของยาที่จะกระจายตัวไปถึงตำแหน่งของการออกฤทธิ์ในปริมาณที่ส่งผลต่อการรักษาและมีระยะเวลาที่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นยาสามัญนั้นควรมีความเท่าเทียมกันในการรักษาเมื่อเทียบกับยาต้นแบบจึงจะสามารถใช้แทนกันได้ ยาสามัญจึงเป็นทางเลือกในการนำมาใช้ทดแทนยาต้นแบบซึ่งทำให้ได้ราคาถูกลงและผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามความเท่าเทียมกันในการรักษาของยาสามัญและยาต้นแบบยังมีความจำเป็นในการพิสูจน์คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาสามัญ ดังนั้นความเข้าใจในกระบวนการศึกษาชีวสมมูลจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ไม่ว่าจะเป็นการออกแบบการทดลอง การดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิก การศึกษาทดลองในอาสาสมัคร การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และการวิเคราะห์ทางสถิติ ซึ่งจะเป็นประโยชน์กับทั้งบริษัทผลิตยาสามัญในการพัฒนาสูตรตำรับและผู้ป่วยที่จะได้ใช้ยาสามัญที่มีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับยาต้นแบบต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Davit, B., Conner, D., Shargel, L. (2012). Drug product performance, *in vivo*: bioavailability and bioequivalence. In: Shargel L, Yu AC. eds. Applied Biopharmaceutics &

Pharmacokinetics, 7e New York, NY: McGraw-Hill. Retrieved from.
<http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1592§ionid=100673388>. Accessed December 04, 2017.

2. Chow, S., & Liu, J. (2009). *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. Boca Raton: CRC Press.
3. นุชนาฏ เสือเล็ก. (2554) เกสัชจลนศาสตร์พื้นฐานและการประยุกต์ทางคลินิก. กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์.
4. สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล. (2541) เกสัชจลนศาสตร์คลินิก Clinical pharmacokinetics. กรุงเทพฯ : โอเอสพรีนติ้ง เฮาส์.