

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรองและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรเจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรเจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

แนวความคิดพัฒนายา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-12-2562

จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2562

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2563

กาญจน์ภา จตุเพน

พัชรินทร์ ด้วงพันธุ์

สิรภาพ ปรีชานุกูล

นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 6

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),

อ.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.P., B.C.G.P.

สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบบรับประทานกลุ่มใหม่ที่มีหลักฐานทางคลินิกว่า สามารถลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่ายาหลอก และมีผลช่วยลดน้ำหนักได้ แต่เนื่องจากยานี้เป็นโมเลกุลของโปรตีน จึงมีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นแบบแรก ซึ่งทำให้มีข้อจำกัดของการนำไปใช้ทางเวชปฏิบัติ จึงมีแนวคิดในการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 RAs ให้อยู่ในรูปแบบรับประทาน ซึ่งจะทำให้เกิดความสะดวกในการบริหารยาของผู้ป่วยมากขึ้น ยา semaglutide เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่สามารถพัฒนาเป็นยาเม็ดรับประทานได้ โดยนำโมเลกุลของยามาจับกับหมู่ sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino caprylate (SNAC) อันจะมีผลป้องกันไม่ให้ตัวยา semaglutide ถูกทำลายในทางเดินอาหาร ทั้งนี้ ยา semaglutide ในรูปแบบเม็ดรับประทานแสดงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำหนักตัวได้ไม่แตกต่างจากชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่ก็มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้บ่อยเช่นกัน

คำสำคัญ: ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด, เซมัลกลูไทด์, รับประทาน, oral, semaglutide

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้วผู้อ่านจะมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายแนวคิดในการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ได้
2. อธิบายข้อจำกัดของยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในรูปแบบยารับประทานได้
3. อธิบายแนวทางการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ให้อยู่ในรูปแบบยารับประทานได้
4. อธิบายกลไกการดูดซึม และเภสัชจลนศาสตร์ของยา semaglutide ชนิดรับประทานได้

บทนำ

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycemic agent) ที่จัดเป็นยาชีววัตถุซึ่งเป็นโมเลกุลของเพปไทด์ (peptide) ที่สังเคราะห์และดัดแปลงมาจากโมเลกุลที่เป็นสายเพปไทด์ของ glucagon-like peptide-1 หรือ GLP-1 ที่มีอยู่ในร่างกาย ซึ่งโดยทั่วไป ยาที่เป็นโมเลกุลของเพปไทด์จะต้องบริหารยาผ่านทางารฉีดเป็นหลัก เพราะหากบริหารยาที่เป็นโมเลกุลของเพปไทด์ผ่านทางารรับประทาน เมื่อยาเข้าสู่กระเพาะอาหาร จะถูกเอนไซม์เพปซิน (pepsin) ทำลาย รวมถึงมีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ (low bioavailability) เพราะดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย ส่งผลให้ต้องใช้ยาในขนาดที่สูงมาก จึงทำให้ยาโมเลกุลเพปไทด์รูปแบบรับประทานไม่เป็นที่นิยมในทางปฏิบัติ อีกทั้ง ยังมีค่าครึ่งชีวิตสั้นด้วย¹ แต่ด้วยประสิทธิภาพของยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มี atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) และโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ได้ ทำให้ได้รับการแนะนำจากแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของ American Diabetic Association ปี ค.ศ. 2019² ให้ใช้ยากลุ่ม GLP-1 RAs เป็นยาลำดับที่สองในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือ CKD ที่ยังไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายหลังจากได้รับยา metformin แล้ว รวมถึงเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1C ไม่มากกว่า 11% ก่อนจะเริ่มใช้ basal insulin therapy ได้ด้วย

แนวคิดของการพัฒนายา GLP-1 RAs แบบรับประทาน

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) เป็นฮอร์โมนกลุ่ม incretins ที่สร้างมาจาก L-cells ของลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) และลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ซึ่งจะถูกหลั่งตามจังหวะของการรับประทานอาหาร กล่าวคือ เมื่อมีอาหารในทางเดินอาหาร ฮอร์โมน GLP-1 จะถูกหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร แต่ GLP-1 จะถูกทำลายได้อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ซึ่งพบมากบริเวณเยื่อบุผนังลำไส้ โดยเอนไซม์ DPP-4 จะเข้าไปทำลายพันธะเพปไทด์กรดอะมิโนอะลานีน (alanine) บริเวณกรดอะมิโนลำดับที่ 2 จากปลายด้าน N-terminal ของ GLP-1 ทำให้โมเลกุล GLP-1 ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปแบบที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) ทำให้ GLP-1 มีค่าครึ่งชีวิตเพียง 2 นาทีเท่านั้น ทั้งนี้ จะมีเพียงร้อยละ 25 ของปริมาณ GLP-1 ที่ถูกหลั่งออกมาสามารถเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารต่อไป³ โดย GLP-1 ที่เข้าสู่กระแสเลือดก็จะถูกเอนไซม์ DPP-4 ทำลายในลักษณะเดียวกันกับในทางเดินอาหารเกิดเป็น inactive metabolite และกำจัดออกจากร่างกายทางไตต่อไป

การพัฒนาโมเลกุลยากลุ่ม GLP-1 RAs จึงต้องมีการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของ GLP-1 RAs ให้ทนต่อการถูกทำลายจากเอนไซม์ DPP-4 ในกระแสเลือด เพื่อให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น นอกจากนี้ ยังอาจมีการดัดแปลงโมเลกุลของ GLP-1 เพื่อให้ยาจับกับอัลบูมินในเลือดได้ดีขึ้น ทำให้ยาถูกทำลายตามการทำลายของอัลบูมิน ซึ่งใช้เวลาหลายสัปดาห์ ทำให้อายุที่มีการดัดแปลง

โมเลกุลดังกล่าวออกฤทธิ์ได้นานหลายสัปดาห์ด้วย โดยยาในกลุ่ม GLP-1 RAs ที่มีในปัจจุบันมีวิธีการดัดแปลงโมเลกุลของ GLP-1 ที่แตกต่างกัน (รูปที่ 1) ทำให้เมื่อนำไปใช้โดยบริหารยาในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) จึงมีคุณสมบัติทางเภสัช-จลนศาสตร์ที่แตกต่างกันดังสรุปในตารางที่ 1

โครงสร้างทางเคมีของยา semaglutide⁸

ยา semaglutide เป็นยาในกลุ่ม GLP-1 RAs ที่ถูกพัฒนาโครงสร้างจากโมเลกุล GLP-1 ในธรรมชาติให้มีความคงตัวที่ยาวขึ้น ร่วมกับการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น โดยมีการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลทั้งหมด 3 ประการ (รูปที่ 1)¹ คือ

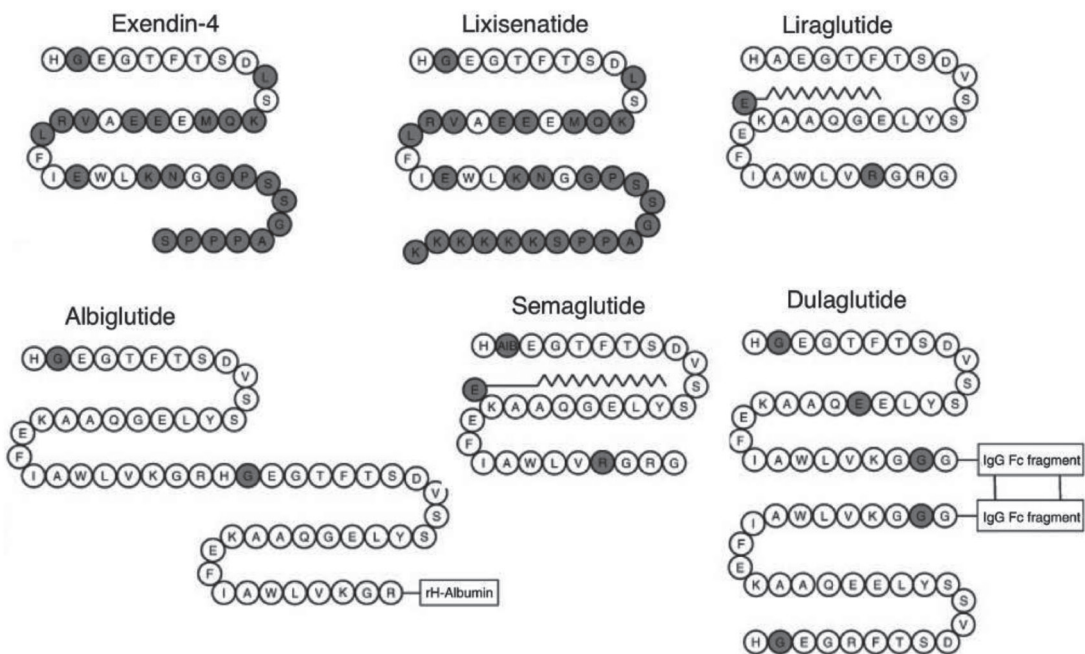
1. การแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 ซึ่งเดิมเป็น alanine ด้วย alpha-aminoisobutyric acid (Aib) ทำให้ยามีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 ในทางเดินอาหารและในกระแสเลือด โดยที่ไม่ส่งผล

เปลี่ยนแปลงความสามารถในการจับตัวกับ GLP-1

2. การแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 34 จาก lysine เป็น arginine ส่งผลให้โมเลกุลของยามีความคงตัวมากขึ้น และถูก acylation ได้ลดลง

3. การเติมกรดไขมันสายยาว 18 อะตอมให้แก่สายเพปไทด์ โดยการเติมกรดไขมันในสายเพปไทด์นี้จะทำให้โมเลกุลของยาจับกับอัลบูมินในเลือดได้ดีขึ้น ยาจึงถูกเมแทบอลิซึมหรือถูกเปลี่ยนแปลงสภาพลดลง การกำจัดยาผ่านทางไตลดลง ส่งผลในภาพรวมทำให้ยา semaglutide มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น

ข้อมูลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของชนิดกรดไขมันที่เติมให้แก่สายเพปไทด์กับความสามารถในการจับของยากับอัลบูมินพบว่า จำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมันแต่ละชนิดที่เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 12 ถึง 22 อะตอม จะทำให้โมเลกุลยาจับกับอัลบูมินได้ดีขึ้น แต่ผลของความชอบจับกับอัลบูมินกลับลดลงเมื่อจำนวนอะตอมของคาร์บอนมากกว่า 18 อะตอม นอกจากนี้ การเติมกรด



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists⁷

ตารางที่ 1 การดัดแปลงโครงสร้างของยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลังบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง^{4,6}

ยา	การดัดแปลงโครงสร้าง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์					ความถี่ในการบริหารยา
		Bioavailability (%)	C _{max}	T _{max}	Vd (L)	T _{1/2}	
Exenatide IR	ดัดแปลงมาจาก exendin-4 ทำให้มี 50% sequence homology กับ GLP-1 จากนั้นนำมาแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก alanine เป็น glycine	62	211 pg/mL	2.1 h	28.3	2-4 h	twice daily
Exenatide ER	โมเลกุลของ exenatide ถูกนำมา encapsulation ให้เป็น poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microsphere	N/A	2 wk: 50 pg/mL 7 wk: 232 pg/mL	7 wk	23.8	2wk	once weekly
Liraglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (97% sequence homology) ที่ถูกเติมกรดไขมัน palmitoyl acid ซึ่งเป็น C-16 fatty acid โดยเชื่อมผ่าน glutamine ซึ่งเข้าไปจับกับ lysine ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 26 และแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 34 จาก lysine เป็น arginine	55	9.4 nmol/L	8-12 h	11-17	13 h	once daily
Albiglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (97% sequence homology) โมเลกุล GLP-1 ถูกแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก alanine เป็น glycine จำนวน 2 โมเลกุลมาต่อกัน และให้ปลาย C-terminus ของ GLP-1 ไปจับกับปลาย N-terminus ของ recombinant human albumin (rH-albumin) ด้วยพันธะโคเวเลนต์	N/A	1.74 mcg/mL	3-4 d	11	6-8 d	once weekly
Dulaglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (90% sequence homology) โมเลกุล GLP-1 ถูกแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก alanine เป็น glycine, ตำแหน่งที่ 22 จาก glycine เป็น glutamic acid และตำแหน่งที่ 36 จาก arginine เป็น glycine จากนั้นนำโมเลกุล GLP-1 ไปจับกับ constant fragment (Fc) ของ human immunoglobulin G4 (IgG4) ด้วยพันธะโคเวเลนต์	65	51.6 ng/mL	48 h	19.2	5.5 d	once weekly
Semaglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (94% sequence homology) ที่ถูกเติมกรดไขมันซึ่งเป็น C-18 fatty acid โดยเชื่อมผ่าน glutamine ซึ่งเข้าไปจับกับ lysine ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 26, แทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 34 จาก lysine เป็น arginine และมีการแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก lysine เป็น alpha-aminoisobutyric acid (Aib)	94	10.3 nmol/L	24 h	N/A	183 h	once weekly
Lixisenatide	44-amino acid peptide ซึ่งปลาย C-terminal มีหมู่ amide อยู่ มีโครงสร้างคล้าย exendin-4	N/A	1.5-2.5 h	1-3.5 h	100	3 h	once daily

d = day, h = hour, l = liter, mL = milliliter, N/A = no available data, ng = nanogram, nmol = nanomole, pg = picogram, wk = week

ไขมันในสายเพปไทด์ยังช่วยเพิ่มความสามารถของยาในการจับกับตัวรับ GLP-1 (GLP-1 receptor) อีกด้วย ซึ่งความสัมพันธ์ของจำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมันกับความสามารถของยาในการจับกับตัวรับ GLP-1 เป็นไปในทิศทางเดียวกับความสามารถในการจับกับอัลบูมิน (รูปที่ 2)

นอกจากจำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมันที่มีผลต่อการจับกับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 ของยา semaglutide แล้ว จำนวนกรดคาร์บอกซิลิกในกรดไขมันยังมีผลต่อความสามารถของยาในการจับกับอัลบูมินด้วยเช่นกัน โดยพบว่า กรดไขมันที่มีอะตอมของคาร์บอนจำนวน 18 อะตอม ร่วมกับมีหมู่คาร์บอกซิลิกจำนวน 2 โมเลกุล (diacid) มีความสามารถในการจับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 สูงกว่ากรดไขมันที่มีอะตอมของคาร์บอนจำนวน 16 อะตอม ร่วมกับมีหมู่คาร์บอกซิลิกจำนวน 1 หรือ 2 โมเลกุล (รูปที่ 3)

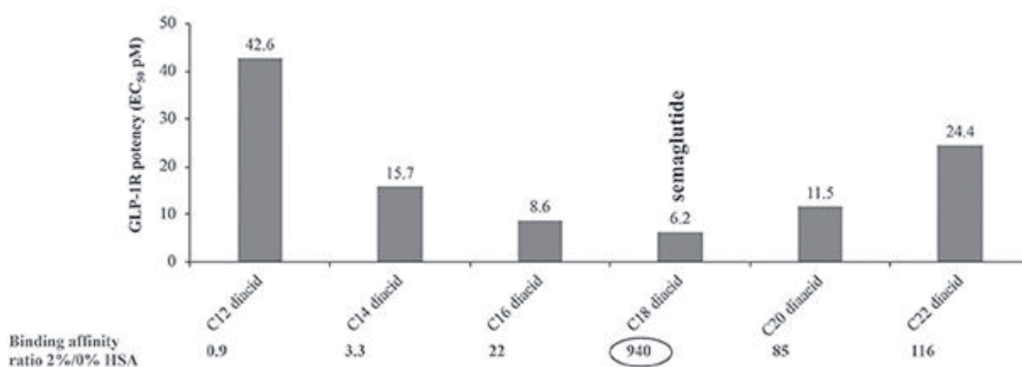
อีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อความสามารถในการจับกับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 ก็คือ โมเลกุลที่ใช้เชื่อมต่อ (linker) ระหว่างกรดไขมันและสายเพปไทด์ของยา ซึ่งพบว่า linker ชนิด gamma-L-glutamoyl bis-amino-3,6-diethoxyacetyl linker (γ Glu-2xOEG linker) จะ

ทำให้โมเลกุลของยามีความชอบจับกับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 ได้สูงสุด (รูปที่ 3)

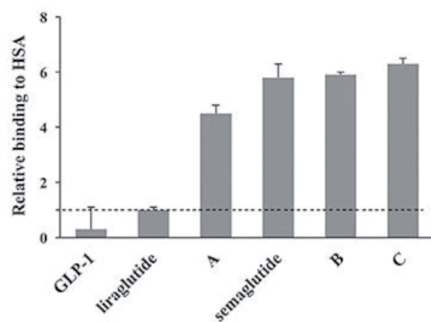
แนวคิดการพัฒนา ยา semaglutide แบบรับประทาน

แม้โมเลกุลของยา semaglutide จะถูกพัฒนาจาก GLP-1 จนสามารถทนต่อการทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 ที่เกิดขึ้นในทางเดินอาหารบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย และในกระแสเลือดได้แล้ว แต่หากจะให้บริหารยาด้วยการรับประทาน ยาซึ่งเป็นโมเลกุลของเพปไทด์ยังคงจะถูกทำลายจากเอนไซม์อื่นๆ ในระบบทางเดินอาหารได้ด้วย เช่น เอนไซม์ pepsin ในกระเพาะอาหาร, เอนไซม์จากตับอ่อน (pancreatic enzymes), เอนไซม์ peptidases และเอนไซม์จากจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้³ นอกจากนี้ ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร (ปกติจะมีค่า pH ประมาณ 2-4) ยังทำให้โครงสร้างของยาซึ่งเป็นเพปไทด์มีการเปลี่ยนแปลงสภาพหรือถูกทำลายได้เช่นกัน

ประเด็นต่อมาที่ต้องพิจารณาเมื่อจะพัฒนายาให้อยู่ในแบบรับประทาน คือ ความสามารถของยาในการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด เนื่องจากยา semaglutide เป็นเพปไทด์ จึงมีขนาดโมเลกุลใหญ่ และมีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ ทำให้ยาซึมเยื่อเมือก



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างชนิดกรดไขมันกับความสามารถในการจับกับอัลบูมิน (human serum albumin, HSA) และตัวรับ GLP-1 (แสดงเป็น EC₅₀ หรือ effective concentration) ของยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists⁸



Analog	Sequence modification	Protractor	Linkage	Acylation position
GLP-1	none	none	none	
liraglutide	34Arg	C16	γ Glu	26Lys
A	8Aib, 34Arg	C16-diacid	γ Glu-2xOEG	26Lys
semaglutide	8Aib, 34Arg	C18-diacid	γ Glu-2xOEG	26Lys
B	8Aib, 34Arg	C20-diacid	γ Glu-2xOEG	26Lys
C	34Arg	C18-diacid	γ Glu-2xOEG	26Lys

Aib = alpha-aminoisobutyric acid, Arg = arginine, γ Glu = gamma-L-glutamoyl, 2xOEG = bis-amino-3,6-diethoxyacetic acid, Lys = lysine

รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมัน จำนวนกรดคาร์บอกซิลิกในกรดไขมัน และชนิดของ linker กับความสามารถในการจับกับอัลบูมิน (human serum albumin, HSA) ของยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists⁸

ที่คลุมอยู่บริเวณผนังกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และชั้นผิวเซลล์ลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดผ่านได้น้อย หรือมีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ (low bioavailability) ซึ่งปัญหาดังกล่าวนี้เป็นข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของการพัฒนาให้ยาในกลุ่ม GLP-1 RAs อยู่ในรูปแบบรับประทาน

สำหรับกรณีของยา semaglutide ได้มีการพัฒนาเพื่อให้สามารถบริหารยาด้วยการรับประทานได้ด้วยการเติมสารช่วยเพิ่มการดูดซึม (absorption enhancer) ที่ชื่อว่า sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid หรือ SNAC (รูปที่ 4) ซึ่งเป็นกรดไขมันขนาดเล็กให้ไปจับกับโมเลกุลของยา semaglutide ด้วยพันธะที่ไม่ใช่โคเวเลนต์ (non-covalent interaction) โดย SNAC มีคุณสมบัติที่สำคัญ 2 ประการ ซึ่งจะช่วยให้ยา semaglutide สามารถดูดซึมจากทางเดิน

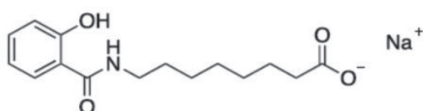
อาหารเข้ากระแสเลือดได้เพิ่มขึ้น⁹ คือ

1. เมื่อรับประทานยาเม็ด semaglutide เข้าสู่กระเพาะอาหาร เม็ดยาที่ค่อยๆ เริ่มมีการแตกตัวจะปลดปล่อย SNAC ที่ coformulate อยู่กับโมเลกุลยา semaglutide ออกมา ทำให้เกิด buffering effect รอบๆ เม็ดยา (บริเวณกว้างประมาณ 3 มิลลิเมตร) ส่งผลให้ pH บริเวณโดยรอบเม็ดยาสูงขึ้น ส่งผลให้เอนไซม์ pepsin ทำงานได้ลดลง ซึ่งปกติแล้ว เอนไซม์ pepsin นี้จะทำงานได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด คือ pH ประมาณ 2-4 ทำให้โมเลกุลของยา semaglutide ไม่ถูกสภาวะความเป็นกรด และเอนไซม์ pepsin ทำลาย หรือถูกทำลายได้น้อยลง

2. การเติม SNAC ในโมเลกุลของ semaglutide ทำให้โมเลกุลของยามีความชอบไขมัน (lipophilicity) เพิ่มขึ้น และทำให้ยาสามารถถูกดูดซึมผ่านเซลล์บุผิวทางเดินอาหารในบริเวณกระเพาะอาหารได้โดยกระบวนการลำเลียงแบบไม่ใช้พลังงาน (passive transport)

ภายหลังโมเลกุลของยา semaglutide และ SNAC ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว ตัว SNAC จะแยกออกจากตัวยาเองจากการเจือจางสารละลายในเลือด เนื่องจากโมเลกุลของทั้งคู่อ้างพันกันด้วยพันธะที่ไม่แข็งแรง จึงแยก

MW 301 Da, pKa = 5.0



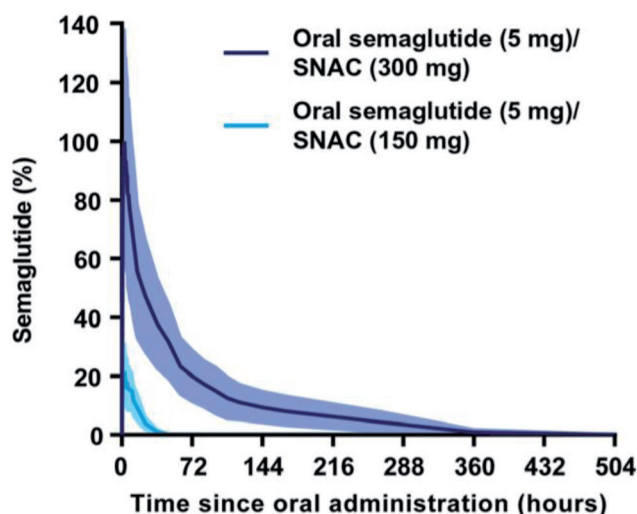
รูปที่ 4 โครงสร้างของ sodium N-(8-(2hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid (SNAC)¹⁰

ออกจากร่างกายได้ง่าย¹⁰ จากนั้น SNAC จะถูกนำไปเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ β -oxidation และ deacetylation ที่ fatty acid side chain ได้เป็นเมแทบอลิต์หลายชนิดที่จะถูกเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ conjugation ด้วย glucuronic acid แล้วถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก¹¹ ทั้งนี้ มีการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณของ SNAC ที่เหมาะสมในการทำให้ยา semaglutide สามารถแทรกผ่านเซลล์บุผิวทางเดินอาหารและให้ปริมาณยาในเลือดสูงสุด ซึ่งพบว่า ปริมาณ SNAC ที่เหมาะสม คือ 300 มิลลิกรัม (รูปที่ 5) โดยหากเพิ่มหรือลดปริมาณ SNAC จะมีผลให้ระดับยาในเลือดลดลง¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์ของยา semaglutide แบบรับประทาน

เมื่อรับประทานยา semaglutide ขนาด 10 มิลลิกรัม ยาจะถูกดูดซึมส่วนใหญ่ที่กระเพาะอาหาร พบค่าชีวประสิทธิผลอยู่ที่ประมาณร้อยละ 1-2.5 มีระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุดในเลือดประมาณ 1-1.5 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ค่าชีวประสิทธิผลของยา semaglutide แบบรับประทานยังคงมีค่าต่ำกว่าแบบฉีดมาก (ประมาณ

ร้อยละ 89) ทั้งนี้เนื่องมาจากผลจากการเติม SNAC ซึ่งเป็นกรดไขมันที่มีจำนวนอะตอมของคาร์บอนมากในโมเลกุลของ semaglutide กล่าวคือ การเติม SNAC มีผลทำให้โมเลกุลของยา semaglutide กับ SNAC รวมตัวกันเป็น multimers ในบริเวณช่องว่างของทางเดินอาหาร มีลักษณะคล้ายเป็นบริเวณกักเก็บยา แต่จะไม่ถูกดูดซึมผ่านเซลล์บุผิวของกระเพาะอาหาร รวมถึงยังส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนระหว่างบุคคลในกระบวนการดูดซึมของยา (interindividual absorption variability) อีกด้วย ดังนั้น เพื่อแก้ไขความแปรปรวนที่อาจเกิดขึ้นดังกล่าว ขนาดของยา semaglutide ที่ใช้ในรูปแบบรับประทานจึงต้องมีขนาดยาที่สูง และต้องรับประทานยาดังกล่าวทุกวัน แม้ว่ายาจะมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่านั้นก็ตาม อันจะทำให้ได้ระดับยาในเลือดของยา semaglutide ที่ไม่แตกต่างกันในระหว่างบุคคล และระดับยาที่ steady state มีระดับคงที่ใกล้เคียงกับการใช้ยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง^{13, 14} ดังนั้น ยา semaglutide ชนิดรับประทานจึงจำเป็นต้องรับประทานวันละ 1 ครั้งต่างจาก semaglutide ชนิดฉีดที่บริหารยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง



SNAC = sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid

รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยปริมาณยา semaglutide ในเลือดที่เวลาต่างๆ กับปริมาณ SNAC ในตำรับยา¹²

การรับประทานยา semaglutide หลังอาหาร จะทำให้มีระดับยา semaglutide ในพลาสมาน้อยกว่า การรับประทานยาในขณะท้องว่างหรือก่อนอาหาร¹² เนื่องจากการมีอาหารในกระเพาะอาหารจะกระตุ้นการ หลั่งกรดและเอนไซม์ต่างๆ ออกมาเพิ่มขึ้น จึงมีผลทำให้ สภาวะ pH ในกระเพาะอาหารลดลง ทำให้โมเลกุลของ ยา semaglutide ถูกทำลายได้ ดังนั้น จึงแนะนำให้รับ ประทานยา semaglutide ก่อนรับประทานอาหารอย่าง น้อย 30 นาที เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่สูงมากพอ ส่วนปริมาณน้ำที่รับประทานพร้อมยาพบว่า ไม่มีผลต่อ การดูดซึมของยา semaglutide

ภายหลังถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ยา sema- glutide จะจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein) มากกว่าร้อยละ 99 และมีเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ อยู่ในรูปอิสระ ค่าการกระจายตัวของยา (volume of distribution) เท่ากับ 0.102 ลิตรต่อกิโลกรัม ยาจะถูก เปลี่ยนสภาพโดยกระบวนการสลายโปรตีน (proteolytic cleavage) ที่บริเวณ peptide backbone โดยเอนไซม์ DPP-4 และ neutral endopeptidase จากนั้นจึงเข้าสู่กระบวนการ β -oxidation ที่ fatty acid side chain แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่ายาถูกกำจัดที่อวัยวะใดเป็น หลัก อีกทั้งพบว่า ยา semaglutide สามารถถูกกำจัด ผ่านอุจจาระและปัสสาวะได้ด้วย ค่าครึ่งชีวิตหลังจาก รับประทานอยู่ที่ 151-156 ชั่วโมง ซึ่งใกล้เคียงกับการ บริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ตารางที่ 2) ผู้ที่มีการ

ทำงานของไตบกพร่องพบว่า ยังคงมีประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยใกล้เคียงกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ส่วนในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่า ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาใกล้เคียงกับผู้ที่มี การทำงานของไตปกติเช่นกัน ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับ ขนาดยา semaglutide แบบรับประทานในผู้ที่มีการ ทำงานของไตหรือไตบกพร่อง เช่นเดียวกับการใช้ยา semaglutide แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง⁴

การศึกษาทางคลินิกของยา semaglutide ชนิด รับประทาน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical study)¹⁶ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยได้รับยา semaglutide ชนิดใดมาก่อน หรือได้ รับการรักษาด้วยยา metformin เพียงชนิดเดียว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลสะสมได้ตามเป้าหมาย เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยา semaglutide ชนิด รับประทาน ขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อ วัน ต่อประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C), fasting plasma glucose (FPG) และน้ำหนักตัวจาก baseline รวมถึงข้อมูลความปลอดภัยของการได้รับยา เปรียบเทียบกับยาหลอก และยา semaglutide ชนิด ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 1.0 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ ซึ่งภายหลังสิ้นสุดการศึกษา พบว่า ยาเม็ด semaglutide ทุกขนาดสามารถลด

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา semaglutide ที่บริหารโดยการรับประทานและการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง^{4, 15}

Parameters	Oral semaglutide	Subcutaneous semaglutide
Bioavailability (%)	1-2.5	94
Maximum concentration (C_{max} , nM)	15	10
Time to maximal concentration (T_{max} , h)	1-1.5	24-56 (0.5 mg); 33-36 (1.0 mg)
Area under the curve (AUC, nmol x h/L)	284	3,026
Plasma half-life ($T_{1/2}$, h)	152	165-183

h = hour; L = liter, nM = nanomolar; nmol = nanomole

ระดับ HbA1C และ FPG ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1C และ FPG เพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ (ตารางที่ 3) อีกทั้งยังพบว่า ยาเม็ด semaglutide ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1c และ FPG ได้เทียบเท่ากับยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

ส่วนการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา semaglutide ชนิดรับประทานนั้น เป็นการศึกษาในโปรแกรมที่ชื่อว่า PIONEER ซึ่งได้รับการสนับสนุนการวิจัยจากบริษัทโนโว นอร์ดิสก์ ซึ่งได้จัดทำการศึกษาขึ้นทั้งหมด 10 การศึกษา¹⁷ (รูปที่ 6) โดยมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาประสิทธิภาพในด้านต่างๆ รวมถึงความปลอดภัยของการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทาน แบบเดี่ยวหรือแบบรวม เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานอื่นหรืออินซูลิน ซึ่งในบทความนี้ไม่ขอกล่าวถึงผลการศึกษาดังกล่าว

ข้อมูลด้านความปลอดภัย¹⁶

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการได้รับยา semaglutide ชนิดรับประทาน คือ อาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ (ประมาณร้อยละ 15-20) ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่มีความรุนแรงน้อย พบได้เพียงชั่วคราว และขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้เริ่มต้นการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทานในขนาดต่ำ แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ ทุก 4 สัปดาห์ จนถึงขนาดยาเป้าหมาย ซึ่งจะช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะ diabetic retinopathy นั้น ไม่มีรายงานการเกิดจากการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทาน รวมถึงการเกิดภาวะตับอักเสบ (hepatitis) และตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ด้วย¹ เนื่องจากยา semaglutide ชนิดรับประทานมีส่วนประกอบของ SNAC ซึ่งเป็นกรดไขมัน

ตารางที่ 3 ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของ HbA1C, fasting plasma glucose (FPG), น้ำหนักตัว และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ณ สัปดาห์ที่ 26 เปรียบเทียบกับ baseline หลังได้รับยา semaglutide ชนิดรับประทานขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อวัน, ยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 1.0 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และยาหลอก^{9, 16}

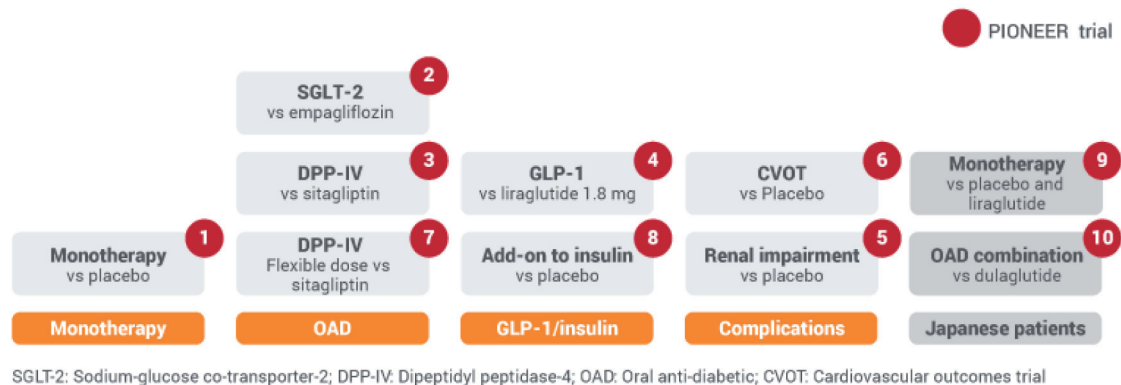
Agent	HbA1C (%)	FPG (mg/dL)	Body weight (kg)	Total AE (%)	All GI AE (%)
Placebo	- 0.3	- 1.1	- 1.2	28	1
Oral semaglutide 2.5 mg/day	- 0.7* [#]	- 17.3*	- 2.1	67	31
Oral semaglutide 5 mg/day	- 1.2* [#]	- 27.8*	- 2.7	63	31
Oral semaglutide 10 mg/day	- 1.5* [#]	- 42.1*	- 4.8*	75	54
Oral semaglutide 20 mg/day	- 1.7*	- 41.9*	- 6.1*	81	56
Oral semaglutide 40 mg/day	- 1.9*	- 51.2*	- 6.9*	79	61
SC semaglutide 1 mg weekly	- 1.9*	- 56.3*	- 6.4*	54	32

AE = adverse event, FPG = fasting plasma glucose, GI = gastrointestinal system

*P<0.01 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

[#] P≤0.01 เมื่อเปรียบเทียบกับยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

PIONEER program for Oral semaglutide investigates the entire treatment cascade



รูปที่ 6 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา semaglutide ชนิดรับประทานในโปรแกรมที่ชื่อว่า PIONEER ซึ่งได้รับการสนับสนุนการวิจัยจากบริษัทโนโว นอร์ดิสก์ จำนวน 10 การศึกษา¹⁷

บทสรุป

ยาในกลุ่ม GLP-1 RAs เป็นยาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพราะสามารถทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้ โดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ด้วยเหตุผลด้านโครงสร้างยาที่ถูกพัฒนาเป็นสายเพปไทด์ แต่ยังมีข้อจำกัดในการนำมาพัฒนาเป็นยาในรูปแบบรับประทาน จึงมีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคในการเลือกใช้อย่างกลุ่ม GLP-1 RAs ให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่ประสงค์จะฉีดได้

ยา semaglutide เป็นยาในกลุ่ม GLP-1 RAs ที่ถูกนำมาพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานโดยนำโมเลกุลยาไปจับกับ SNAC หรือกรดไขมัน ทำให้ยา

สามารถถูกดูดซึมผ่านเยื่อบุบริเวณกระเพาะอาหารได้ดีขึ้น และให้ระดับยาในเลือดที่มากพอจะออกฤทธิ์ได้เทียบเท่ากับยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทั้งด้านการลดระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ HbA1C และน้ำหนักตัว อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทาน คือ จำเป็นต้องรับประทานทุกวัน จึงอาจจะไม่เหมาะกับผู้ที่รับประทานยาบ่อย ด้านความปลอดภัยพบว่า ยา semaglutide ชนิดรับประทานพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารได้บ่อย โดยเฉพาะคลื่นไส้ สำหรับการศึกษาทางคลินิกของยา semaglutide ชนิดรับประทานเพื่อสนับสนุนการนำยาไปใช้ในทางเวชปฏิบัตินั้น ยังคงต้องติดตามผลการศึกษาในโปรแกรม PIONEER ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Menacho-Melgar R, Decker JS, Hennigan JN, Lynch MD. A review of lipidation in the development of advanced protein and peptide therapeutics. J Control Release. 2019;295:1-12.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.

3. Araújo F, Fonte P, Santos HA, Sarmento B. Oral delivery of glucagon-like peptide-1 and analogs: alternatives for diabetes control. J Diabetes Sci Technol. 2012;6:1486-97.
4. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: A new glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist. Clin Pharmacokinet. 2018;57:1529-38.
5. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-

- like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:390-403.
6. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother* 2018;108:952-62.
 7. Li Y, Li L, Hölscher C. Incretin-based therapy for type 2 diabetes mellitus is promising for treating neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci.* 2016;27(7):689-711.
 8. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:155.
 9. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:133-41.
 10. Twarog C, Fattah S, Heade J, Maher S, Fattal E, Brayden DJ. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C10). *Pharmaceutics.* 2019;11:1-21.
 11. Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:1314-23.
 12. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10:1-13.
 13. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human glp-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:781-91.
 14. US Food and Drug Administration. Semaglutide subcutaneous once-weekly non-disclosure agreement (NDA). [Internet]. [cited 2019 July 1]. Available from: <https://www.fda.gov/media/108311/download>.
 15. Jensen L, Helleberg H, Roffel A, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *Eur J Pharm Sci.* 2017;104:31-41.
 16. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1460-70.
 17. Hayes E. Novo's oral semaglutide passes PIONEER 2, but weight loss result a bit disappointing. [Internet]. [cited 2019 July 1]. Available from: <https://pharmaintelligence.informa.com/ja-jp/resources/product-content/novos-oral-semaglutide-passes-pioneer-2-but-weight-loss-result-a-bit-disappointing>.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

1. ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ชนิดใดในกระเพาะอาหาร
 - ก. Amylase
 - ข. Lipase
 - ค. Pepsin
 - ง. Trypsin
2. เหตุใดยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จึงไม่สามารถนำมาบริหารโดยการรับประทานได้
 - ก. ขนาดโมเลกุลใหญ่
 - ข. ไม่คงตัวเมื่ออยู่ในรูปแบบยาเม็ด
 - ค. เป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำไม่ดี
 - ง. ไม่สามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้
3. เอนไซม์ชนิดใดทำหน้าที่ทำลาย GLP-1 ที่ถูกหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร
 - ก. Bile acid
 - ข. Dipeptidase
 - ค. Lipase
 - ง. Trypsin
4. โมเลกุลของยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จะต้องมีการแทนที่ของกรดอะมิโนในตำแหน่งใด จึงจะสามารถทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในกระแสเลือดได้
 - ก. ลำดับที่ 2 จากปลายด้าน C-terminal
 - ข. ลำดับที่ 2 จากปลายด้าน N-terminal
 - ค. ลำดับที่ 8 จากปลายด้าน C-terminal
 - ง. ลำดับที่ 8 จากปลายด้าน N-terminal
5. ข้อใดเป็นประโยชน์ของการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ให้สามารถจับกับอัลบูมินในเลือดได้ดีขึ้น
 - ก. ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น
 - ข. มีความคงตัวมากขึ้น
 - ค. ทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในเลือด
 - ง. ช่วยในการเกิดเป็น multimers ที่บริเวณชั้นใต้ผิวหนัง
6. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา semaglutide
 - ก. นำโมเลกุลของยาไปจับกับ Fc region ของ IgG4
 - ข. เติมกรดไขมันสายยาวจำนวน 16 อะตอมให้โมเลกุลยา
 - ค. นำโมเลกุลของยาไปจับกับ recombinant human albumin
 - ง. แทนที่กรดอะมิโน alanine ด้วย alpha-aminoisobutyric acid
7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเติมกรดไขมันสายยาวลงในโมเลกุลของยา semaglutide
 - ก. เพิ่มความสามารถในการจับกับอัลบูมินในเลือด
 - ข. ทำให้ยาทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในเลือด
 - ค. จำนวนอะตอมคาร์บอนในกรดไขมันเป็นตัวกำหนดความคงตัวของยา
 - ง. จำนวนกรดคาร์บอกซิลิกในกรดไขมันเป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพของยา

8. โมเลกุลที่ใช้เชื่อมต่อหรือเป็น linker ระหว่างกรดไขมันและสายเพปไทด์ของยา semaglutide คือชนิดใด
 - ก. γ Glu
 - ข. γ Glu-2xOEG
 - ค. Palmitoyl acid
 - ง. poly-(D, L-lactide-co-glycolide)
9. ข้อใดเป็นแนวทางการพัฒนา ยา semaglutide ให้อยู่ในรูปแบบรับประทานได้
 - ก. ทำเป็น microsphere
 - ข. เติม buffer ลงในเม็ดยา
 - ค. เติมสารช่วยดูดซึม คือ SNAC ลงในโมเลกุล
 - ง. เติมกรดไขมัน คือ C-18 diacid ลงในโมเลกุล
10. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของ sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid หรือ SNAC
 - ก. มีคุณสมบัติเป็นกลาง
 - ข. เพิ่มความสามารถในการละลายน้ำให้โมเลกุลยา
 - ค. กระตุ้นการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น
 - ง. ทำให้เกิด buffering system เมื่อเข้าสู่กระเพาะอาหาร
11. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา semaglutide รูปแบบรับประทาน
 - ก. อาหารมีผลเพิ่มการดูดซึมยา
 - ข. ค่าชีวประสิทธิผลเกือบร้อยละ 100
 - ค. ค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง
 - ง. ระดับยาสูงสุดในเลือดใกล้เคียงกับการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง
12. ข้อใดเป็นคำแนะนำการรับประทาน ยา semaglutide เพื่อให้ได้ประสิทธิผลใกล้เคียงกับการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง
 - ก. วันละ 1 ครั้ง
 - ข. วันละ 2 ครั้ง
 - ค. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
 - ง. เดือนละ 1 ครั้ง
13. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการรับประทาน ยา semaglutide คือข้อใด
 - ก. คลื่นไส้
 - ข. ปวดศีรษะ
 - ค. ตับอักเสบ
 - ง. เบื่ออาหาร
14. ยา semaglutide แบบรับประทานในขนาดเท่าใดที่ให้ประสิทธิผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ HbA1c และน้ำหนักตัวใกล้เคียงกับการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์
 - ก. 5 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ข. 10 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ค. 20 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ง. 40 มิลลิกรัมต่อวัน
15. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการกำหนดขนาดยา semaglutide ในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง
 - ก. ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
 - ข. ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
 - ค. ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง
 - ง. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง แนวคิดการพัฒนา ยา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก

รหัส 2003-1-000-003-12-2562 จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

กาญจนาภา จตุเทน, พชรีภรณ์ ดั่งพันธ์, สิริภพ ปริชาญกุล, ธนรัตน์ สรพลเสนห์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณียบัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์เจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง แนวคิดการพัฒนา ยา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					

