

ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์สำหรับแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบห้าช่องที่พัฒนาขึ้น

Analytical Solutions for the Developed Five-Compartment Pharmacokinetic Model

ธนาโชค มหาหงส์^{1*} และธีระพล สลีวงศ์²

Thanachok Mahahong^{1*} and Teerapol Saleewong²

Received: January 26, 2026; Revised: March 16, 2026; Accepted: March 17, 2026

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้นำเสนอผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่องที่พัฒนาขึ้น โดยพิจารณาแบบจำลองเชิงเส้นที่ประกอบด้วยห้าช่อง ได้แก่ ช่องการดูดซึม ช่องส่วนกลางซึ่งแทนระบบไหลเวียนโลหิต ช่องเนื้อเยื่อที่ความเข้มข้นเข้าสู่สมดุลเร็ว ช่องเนื้อเยื่อที่ความเข้มข้นเข้าสู่สมดุลช้า และช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ของยา แบบจำลองถูกกำหนดในรูปของระบบสมการเชิงอนุพันธ์สามัญซึ่งอธิบายการถ่ายโอนยาและการกำจัดยาระหว่างช่องต่าง ๆ การหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์แบ่งออกเป็นสามขั้นตอน ได้แก่ (1) การหาผลเฉลยของสมการในช่องการดูดซึมด้วยวิธีแยกตัวแปร (2) การวิเคราะห์ระบบสมการในช่องส่วนกลางและช่องเนื้อเยื่อโดยอาศัยการวิเคราะห์ค่าเอกลักษณ์ร่วมกับการแปลงลาปลาซ และ (3) การหาผลเฉลยของสมการในช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ด้วยวิธีสัมประสิทธิ์ไม่ทราบค่า ผลการศึกษาพบว่าเมื่อประยุกต์ใช้เงื่อนไขเริ่มต้น สามารถได้ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบปิดสำหรับความเข้มข้นของยาในทุกช่อง แม้ว่าผลเฉลยบางส่วนจะเกี่ยวข้องกับค่าเอกลักษณ์เชิงซ้อน แต่ยังสามารถอธิบายพฤติกรรมเชิงพลวัตของระบบได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ได้นำเสนอตัวอย่างการประยุกต์ใช้แบบจำลองโดยกำหนดค่าพารามิเตอร์อัตราคงที่ที่สอดคล้องกับช่วงค่าที่พบในวรรณกรรมทางเภสัชจลนศาสตร์ และแสดงกราฟความเข้มข้นของยาในแต่ละช่องตามเวลา โดยใช้ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบปิด ซึ่งแสดงให้เห็นพฤติกรรมของยาในแต่ละช่องได้อย่างชัดเจนและสอดคล้องกับทฤษฎีเภสัชจลนศาสตร์ ผลเฉลยที่ได้ใช้เป็นกรอบพื้นฐานในการตรวจสอบผลเฉลยเชิงตัวเลขและการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ในอนาคต

คำสำคัญ : ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์; ค่าเอกลักษณ์; แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่อง; การแปลงลาปลาซ

¹ คณะครุศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏนครสวรรค์

² คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี

¹ Faculty of Education, Nakhon Sawan Rajabhat University

² Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology Thonburi

* Corresponding Author, Tel. 08 4376 3832, E - mail: thanachok.m@nsru.ac.th

Abstract

This study presents analytical solutions for a developed compartment pharmacokinetic model consisting of five compartments to describe the dynamics of drug concentration in the body, namely the absorption compartment, the central compartment representing the blood circulation system, the rapidly equilibrating tissue compartment, the slowly equilibrating tissue compartment, and the effect-site compartment. The model is formulated as a system of ordinary differential equations describing drug transfer and elimination between compartments. The analytical solution process is divided into three stages: (1) deriving the solution for the absorption compartment using the method of separation of variables, (2) analyzing the system of equations for the central and tissue compartments using eigenvalue analysis combined with the Laplace transform, and (3) obtaining the solution for the effect-site compartment using the method of undetermined coefficients. The results show that, upon applying the initial conditions, closed-form analytical solutions for drug concentrations in all compartments can be obtained. Although some solutions involve complex eigenvalues, they effectively characterize the dynamic behavior of the system. Furthermore, a numerical example is presented using rate constant parameters consistent with ranges reported in the pharmacokinetic literature, and the concentration-time profiles for all compartments are illustrated using the derived closed-form solutions, demonstrating drug behavior that is consistent with pharmacokinetic theory. These analytical solutions serve as a fundamental framework for validating numerical solutions and supporting future pharmacokinetic model development.

Keywords: Analytical Solutions; Eigenvalues; Compartment Pharmacokinetic Model; Laplace Transform

บทนำ

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics: PK) เป็นสาขาหนึ่งของเภสัชวิทยาที่มุ่งศึกษากระบวนการดูดซึม การกระจายตัว การเผาผลาญ และการขับออกของยาจากร่างกาย ซึ่งเรียกรวมกันว่า ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) (Rowland and Tozer, 2011) ความเข้าใจในกระบวนการเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการกำหนดขนาดยาและรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสม ตลอดจนการพยากรณ์ผลการรักษา โดยทั่วไปพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มักประมาณค่าจากข้อมูลการทดลองทางคลินิก อย่างไรก็ตาม การทดลองดังกล่าวมักใช้เวลานาน มีค่าใช้จ่ายสูง และอาจไม่สามารถสะท้อนปฏิสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่างระบบสรีรวิทยาภายในร่างกายได้อย่างครบถ้วน นอกจากนี้ข้อจำกัดด้านจริยธรรมและความแปรปรวนระหว่างบุคคลยังส่งผลให้ขอบเขตของการศึกษาในลักษณะนี้มีความจำกัด (Gabrielsson and Weiner, 2016)

เพื่อลดทอนข้อจำกัดดังกล่าว จึงได้มีการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่องขึ้น โดยแนวคิดของแบบจำลองนี้คือ การลดความซับซ้อนของร่างกายมนุษย์ให้เป็นช่องที่เชื่อมโยงกัน ซึ่งแต่ละช่องแทนกลุ่มเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่มีลักษณะการกระจายของยาที่คล้ายคลึงกัน (Shargel et al., 2012) จากนั้นแบบจำลองจะถูกกำหนดในรูปของสมการเชิงอนุพันธ์เพื่ออธิบายการเคลื่อนที่ของยาระหว่างช่องต่าง ๆ ทำให้นักวิจัยสามารถจำลองและพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของยาในช่วงเวลาต่าง ๆ ได้อย่างเป็นระบบ แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่องจึงมีบทบาทสำคัญในการอธิบายพฤติกรรมของยาในเนื้อเยื่อต่าง ๆ คาดการณ์ผลของกลูทเธอร์การให้ยาที่แตกต่างกัน และประเมินผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหรือภาวะโรคต่อการกระจายตัวของยา รวมถึงสนับสนุนการออกแบบการให้ยาเฉพาะบุคคลเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

ตลอดช่วงเวลาที่ผ่านมา แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มความสามารถในการอธิบายการกระจายตัวของยาในร่างกาย แบบจำลองแบบหนึ่งช่อง (One-Compartment Model) ตั้งสมมติฐานว่าร่างกายเป็นช่องเดียวที่มีความเป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งเหมาะสำหรับยาที่มีการกระจายตัวอย่างรวดเร็ว (Gabrielsson and Weiner, 2016) ขณะที่แบบจำลองแบบสองช่อง (Two-Compartment Model) แบ่งโครงสร้างของร่างกายออกเป็นสองส่วน ได้แก่ ช่องส่วนกลาง ซึ่งประกอบด้วยเลือดและอวัยวะที่มีการไหลเวียนของเลือดสูง และช่องส่วนปลาย ซึ่งแทนเนื้อเยื่อที่มีการไหลเวียนของเลือดต่ำกว่า เพื่อสะท้อนรูปแบบการกระจายตัวของยาที่มีความซับซ้อนมากขึ้น (Shargel et al., 2012) นอกจากนี้ยังได้มีการพัฒนาแบบจำลองแบบหลายช่อง (Multi-Compartment Models) เช่น แบบจำลองสามช่องและมากกว่านั้น เพื่อแทนอวัยวะและเนื้อเยื่อเพิ่มเติม ซึ่งช่วยให้เกิดความเข้าใจเชิงลึกยิ่งขึ้นเกี่ยวกับกระบวนการกระจายตัวและการกำจัดยา (Browning et al., 2021; Yakubu et al., 2023; Jan et al., 2025) แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่องเหล่านี้ถูกนำไปประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลายในงานวิจัยที่ศึกษาพฤติกรรมทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลากหลายชนิด อาทิ อีโอฟิลลีน (Theophylline) (Rowland and Tozer, 2011) ฟีนีโทอิน (Phenytoin) (Kunderu and Reddy, 2018) ดิจอกซิน (Digoxin) (Reddy and Narayan, 2019) เรมิฟันทานิล (Remifentanyl) (Cascone et al., 2013) และทาลาโพรฟินโซเดียม (Talaporfin Sodium) (Uno et al., 2018) ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงประสิทธิภาพของแบบจำลองดังกล่าวในการจำลองและพยากรณ์พฤติกรรมของยาในสภาวะทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน

แม้ว่าแบบจำลองเหล่านี้จะแสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการอธิบายพฤติกรรมของยาได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตาม เมื่อจำนวนช่องในแบบจำลองเพิ่มขึ้น การหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ย่อมมีความซับซ้อนมากขึ้น และในบางกรณีอาจไม่สามารถดำเนินการได้ ด้วยเหตุนี้วิธีเชิงตัวเลขจึงมักถูกนำมาใช้เพื่อหาผลเฉลยเชิงประมาณค่า แต่แนวทางดังกล่าวมีข้อจำกัดโดยธรรมชาติในด้านเสถียรภาพและความแม่นยำ ในทางตรงกันข้าม ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์สามารถให้ความเข้าใจเชิงลึกเกี่ยวกับจลนพลศาสตร์ของยา ช่วยตรวจสอบความถูกต้องของการจำลองเชิงตัวเลข และทำหน้าที่เป็นเกณฑ์อ้างอิงที่น่าเชื่อถือสำหรับการพัฒนาแบบจำลองในอนาคต (Browning et al., 2021)

ด้วยเหตุนี้การพัฒนาแบบจำลองที่มีจำนวนช่องเพิ่มขึ้นพร้อมกับผลเฉลยเชิงวิเคราะห์จึงมีความสำคัญยิ่งในบริบทนี้ แบบจำลองแบบแบ่งห้าช่องที่พัฒนาขึ้นในงานวิจัยนี้มีจุดแข็งที่เหนือกว่าแบบจำลองที่มีจำนวนช่องน้อยกว่าในสองประการสำคัญ ได้แก่ การรวมช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ (Effect-Site Compartment) ซึ่งทำให้สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับผลทางเภสัชพลศาสตร์ได้โดยตรง และการแยกช่องเนื้อเยื่อออกเป็นช่องที่เข้าสู่สมดุลเร็วและช้า ซึ่งช่วยให้จำลองพฤติกรรมของการกระจายตัวของยาได้สมจริงยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม ความซับซ้อนที่เพิ่มขึ้นนี้นำมาซึ่งข้อจำกัดด้านจำนวนพารามิเตอร์ที่ต้องประมาณค่า ความยากในการระบุเอกลักษณ์ของแบบจำลอง (Model Identifiability) และความเป็นไปได้ที่ค่าเอกลักษณ์ของระบบจะเป็นจำนวนเชิงซ้อน (Świątaszczyk and Jødal, 2024)

ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมุ่งพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่องสำหรับการให้ยาทางปาก โดยพิจารณาในร่างกายเป็นห้าส่วน ซึ่งเป็นการต่อยอดจากการศึกษาของ Reddy and Narayan (2019) ที่ใช้แบบจำลองแบบสองช่องและการศึกษาของ Sivasubramaniam (2014) ที่ใช้แบบจำลองแบบแบ่งสี่ช่อง ทั้งนี้เพื่อมุ่งเน้นการหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นแบบแบ่งช่องจำนวนห้าช่องสำหรับอธิบายลักษณะการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของยาตามเวลา ผลเฉลยที่ได้คาดว่าจะช่วยสนับสนุนการจำลองผลลัพธ์ในสถานการณ์จริง ใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงในการเปรียบเทียบกับผลเฉลยเชิงตัวเลข และเป็นกรอบพื้นฐานสำหรับการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ในอนาคต

วิธีดำเนินการ

งานวิจัยนี้เริ่มต้นด้วยการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่อง โดยพิจารณาความเข้มข้นของยาในร่างกายออกเป็นห้าช่อง ได้แก่ (1) ช่องการดูดซึม $C_a(t)$ ซึ่งแทนความเข้มข้นของยาในระบบทางเดินอาหาร (2) ช่องส่วนกลาง $C_l(t)$ ซึ่งแทนความเข้มข้นของยาในพลาสมาและระบบไหลเวียนโลหิต (3) ช่องเนื้อเยื่อที่ความเข้มข้นของยาเข้าสู่สมดุล

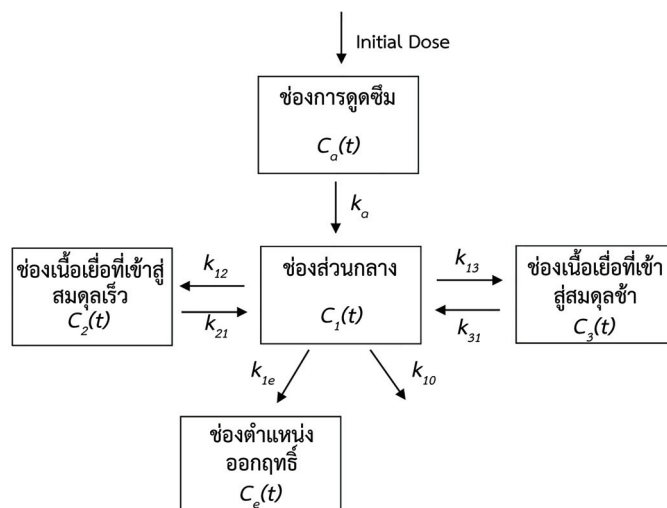
อย่างรวดเร็ว $C_2(t)$ (4) ช่องเนื้อเยื่อที่ความเข้มข้นของยาเข้าสู่สมดุอย่างช้า $C_3(t)$ และ (5) ช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ $C_e(t)$ ซึ่งแทนความเข้มข้นของยา ณ ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์

ในแบบจำลองนี้ ยาจะถูกดูดซึมจากการดูดซึมเข้าสู่ช่องส่วนกลางด้วยอัตราคงที่ k_a จากนั้นยาจะกระจายจากช่องส่วนกลางไปยังช่องเนื้อเยื่อต่าง ๆ ผ่านกระบวนการถ่ายโอนแบบไปและกลับ โดยมีค่าอัตราการกระจายคงที่ $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$ ตามลำดับ การกำจัดยาออกจากร่างกายเกิดขึ้นที่ช่องส่วนกลางด้วยอัตราคงที่ k_{10} นอกจากนี้ช่องส่วนกลางยังเชื่อมต่อกับช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ผ่านอัตราคงที่ k_{1e} ขณะที่การกำจัดยาออกจากช่องตำแหน่งออกฤทธิ์เกิดขึ้นด้วยอัตราคงที่ k_{e0} รายละเอียดของตัวแปรและพารามิเตอร์ทั้งหมดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สัญลักษณ์และความหมายของตัวแปรและพารามิเตอร์ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบห้าช่อง

สัญลักษณ์	ความหมาย
$C_a(t)$	ความเข้มข้นของยาในช่องการดูดซึม (mg/L)
$C_1(t)$	ความเข้มข้นของยาในช่องส่วนกลาง (mg/L)
$C_2(t)$	ความเข้มข้นของยาในช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุเร็ว (mg/L)
$C_3(t)$	ความเข้มข้นของยาในช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุช้า (mg/L)
$C_e(t)$	ความเข้มข้นของยาในช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ (mg/L)
C_0	ความเข้มข้นเริ่มต้นของยา (mg/L)
k_a	อัตราคงที่การดูดซึมจากทางเดินอาหารเข้าสู่ช่องส่วนกลาง (min^{-1})
k_{10}	อัตราคงที่การกำจัดยาออกจากช่องส่วนกลาง (min^{-1})
k_{12}, k_{21}	อัตราคงที่การถ่ายโอนระหว่างช่องส่วนกลางและช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุเร็ว (min^{-1})
k_{13}, k_{31}	อัตราคงที่การถ่ายโอนระหว่างช่องส่วนกลางและช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุช้า (min^{-1})
k_{1e}	อัตราคงที่การถ่ายโอนจากช่องส่วนกลางไปยังช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ (min^{-1})
k_{e0}	อัตราคงที่การกำจัดยาออกจากช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ (min^{-1})

แบบจำลองที่พัฒนาขึ้นนี้เป็นการขยายกรอบแนวคิดของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งช่องเดิม โดยเฉพาะแบบจำลองสองช่องของ Reddy and Narayan (2019) และแบบจำลองสี่ช่องของ Sivasubramaniam (2014) เพื่อให้สามารถอธิบายทั้งกระบวนการดูดซึมของยาและพลวัตของตำแหน่งออกฤทธิ์ได้อย่างครอบคลุมภายใต้โครงสร้างแบบแบ่งช่องจำนวนห้าช่องในลักษณะบูรณาการ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบแบ่งห้าช่อง

ดังนี้

จากแบบจำลองในรูปที่ 1 โดยการประยุกต์กฎการกระทำมวล (Law of Mass Action) จะได้สมการเชิงอนุพันธ์สามัญ

$$\frac{dC_a(t)}{dt} = -k_a C_a(t), \quad C_a(0) = C_0, \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_1(t)}{dt} &= k_a C_a(t) - (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) C_1(t) \\ &\quad + k_{21} C_2(t) + k_{31} C_3(t), \end{aligned} \quad C_1(0) = 0, \quad (2)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12} C_1(t) - k_{21} C_2(t), \quad C_2(0) = 0, \quad (3)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{13} C_1(t) - k_{31} C_3(t), \quad C_3(0) = 0, \quad (4)$$

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = k_{1e} C_1(t) - k_{e0} C_e(t), \quad C_e(0) = 0. \quad (5)$$

โดยที่ C_0 คือ ความเข้มข้นเริ่มต้นของยา

จากสมการที่ (1) - (5) การวิเคราะห์จะถูกแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนหลัก ในการหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ ได้แก่
 (i) การพิจารณาความเข้มข้นของยาในช่องการดูดซึม ซึ่งจะหาผลเฉลยโดยใช้วิธีแยกตัวแปร (Separation of Variables)
 (ii) การวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาในช่องส่วนกลางและช่องเนื้อเยื่อ จะพิจารณาระบบสมการเชิงอนุพันธ์ และใช้การวิเคราะห์ค่าเอกลักษณะ (Eigenvalue Analysis) ร่วมกับการแปลงลาปลาซ (Laplace Transform) เพื่อหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ และ (iii) การพิจารณาความเข้มข้นของยาในช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ จะหาผลเฉลยของสมการเชิงอนุพันธ์เชิงเส้นอันดับหนึ่งโดยใช้วิธีสัมประสิทธิ์ไม่ทราบค่า (Method of Undetermined Coefficients)

(i) หาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ของ $C_a(t)$ (ความเข้มข้นของยาในช่องการดูดซึม)

พิจารณาสมการที่ (1) ซึ่งอธิบายการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของยาในช่องการดูดซึม ดังนี้

$$\frac{dC_a(t)}{dt} = -k_a C_a(t),$$

เมื่อหารสมการทั้งสองข้างด้วย $C_a(t)$ จะได้

$$\frac{1}{C_a(t)} \frac{dC_a(t)}{dt} = -k_a, \quad (6)$$

จากนั้นทำการอินทิเกรตสมการที่ (6) เทียบกับตัวแปร t จะได้

$$\int \frac{1}{C_a(t)} dC_a(t) = -k_a \int dt,$$

ดังนั้น ผลเฉลยของสมการ คือ

$$\ln|C_a(t)| = -k_a t + K.$$

โดยที่ K เป็นค่าคงที่ของการอินทิเกรต และสามารถเขียนใหม่ได้เป็นสมการที่ (7)

$$C_a(t) = e^{-k_a t + K}, \quad (7)$$

จากเงื่อนไขเริ่มต้น $C_a(0) = C_0$ จะได้

$$C_0 = e^K,$$

ดังนั้น

เมื่อนำ $C_0 = e^K$ แทนค่าในสมการที่ (7) จะได้ผลเฉลยสุดท้าย คือ สมการที่ (8)

$$C_a(t) = C_0 e^{-k_a t}. \quad (8)$$

(ii): หาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ของ $C_1(t)$, $C_2(t)$ และ $C_3(t)$ (ความเข้มข้นของยาในช่องกลางและช่องเนื้อเยื่อ) ต่อไปพิจารณาสมการที่ (2) - (4) ดังนี้

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = k_a C_a(t) - (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e})C_1(t) + k_{21}C_2(t) - k_{31}C_3(t), \quad C_1(0) = 0,$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12}C_1(t) - k_{21}C_2(t), \quad C_2(0) = 0,$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{13}C_1(t) - k_{31}C_3(t), \quad C_3(0) = 0.$$

เมื่อแทนค่า $C_a(t) = C_0 e^{-k_a t}$ ลงในสมการที่ (2) ระบบสมการจะอยู่ในสมการที่ (9) - (11)

$$\begin{aligned} \frac{dC_1(t)}{dt} &= k_a C_0 e^{-k_a t} - (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e})C_1(t) \\ &\quad + k_{21}C_2(t) + k_{31}C_3(t), \end{aligned} \quad C_1(0) = 0, \quad (9)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12}C_1(t) - k_{21}C_2(t), \quad C_2(0) = 0, \quad (10)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{13}C_1(t) - k_{31}C_3(t), \quad C_3(0) = 0. \quad (11)$$

ในการวิเคราะห์ส่วนที่ (ii) นี้ ขั้นตอนการหาผลเฉลยแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนย่อย ดังนี้

1. การหาค่าเอกลักษณะ (Eigenvalues) จากส่วนเอกพันธ์ของระบบ
2. การประยุกต์ใช้การแปลงลาปลาซ
3. การใช้การแปลงลาปลาซผกผันเพื่อหาผลเฉลยในโดเมนเวลา

1. หาค่าเอกลักษณะ (Eigenvalues)

เพื่อหาค่าเอกลักษณะ พิจารณาเฉพาะส่วนเอกพันธ์ของสมการที่ (9) - (11) โดยกำหนดให้ $k_a C_0 e^{-k_a t} = 0$ จะได้ระบบสมการเชิงเส้นในรูปเมทริกซ์ดังสมการที่ (12)

$$\frac{dC(t)}{dt} = BC(t). \quad (12)$$

ซึ่งเป็นระบบสมการเชิงอนุพันธ์เชิงเส้น (Strang, 2016) โดยที่

$$C(t) = \begin{pmatrix} C_1(t) \\ C_2(t) \\ C_3(t) \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} \end{pmatrix},$$

จากนั้นคำนวณค่าเอกลักษณ์ (λ) จากสมการลักษณะเฉพาะ (Characteristic Equation) ของเมทริกซ์ B ซึ่งได้จากสมการที่ (13)

$$\det(B - \lambda I) = 0, \quad (13)$$

โดยอาศัยทฤษฎีพีชคณิตเชิงเส้น (Anton and Rorres, 2013) เมื่อขยายสมการที่ (13) จะได้

$$\begin{vmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) - \lambda & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} - \lambda & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

ซึ่งสามารถจัดรูปเป็น

$$-(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e} + \lambda)(k_{21} + \lambda)(k_{31} + \lambda) + k_{13}k_{31}(k_{21} + \lambda) + k_{12}k_{21}(k_{31} + \lambda) = 0,$$

ดังนั้น จะได้สมการพหุนามดีกรีสามสำหรับค่าเอกลักษณ์ λ ดังสมการที่ (14)

$$\lambda^3 + (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e} + k_{21} + k_{31})\lambda^2 + (k_{10}k_{21} + k_{10}k_{31} + k_{12}k_{31} + k_{13}k_{21} + k_{1e}k_{21} + k_{1e}k_{31} + k_{21}k_{31})\lambda + (k_{10}k_{21}k_{31} + k_{1e}k_{21}k_{31}) = 0. \quad (14)$$

จากสมการที่ (14) เราจะได้สมการลักษณะเฉพาะกำลังสาม (Cubic Characteristic Equation) เป็นสมการที่ (15) - (18)

$$\lambda^3 + p\lambda^2 + q\lambda + r = 0, \quad (15)$$

$$\text{โดยที่ } p = k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e} + k_{21} + k_{31}, \quad (16)$$

$$q = k_{10}k_{21} + k_{10}k_{31} + k_{12}k_{31} + k_{13}k_{21} + k_{1e}k_{21} + k_{1e}k_{31} + k_{21}k_{31}, \quad (17)$$

$$\text{และ } r = k_{10}k_{21}k_{31} + k_{1e}k_{21}k_{31}. \quad (18)$$

โดยการประยุกต์ใช้สูตรของคาร์ดาโน (Cardano's Formula) (Nickalls, 1993) จะได้ว่ารากของสมการที่ (15) ดังสมการที่ (19) - (21)

$$\lambda_1 = M + N - \frac{p}{3}, \quad (19)$$

$$\lambda_2 = -\frac{M+N}{2} + \frac{M-N}{2}i\sqrt{3} - \frac{p}{3}, \quad (20)$$

$$\lambda_3 = -\frac{M+N}{2} - \frac{M-N}{2}i\sqrt{3} - \frac{p}{3}. \quad (21)$$

$$\text{โดยที่ } M = \sqrt[3]{-\frac{n}{2} + \sqrt{\frac{n^2}{4} + \frac{m^3}{27}}}, \quad N = \sqrt[3]{-\frac{n}{2} - \sqrt{\frac{n^2}{4} + \frac{m^3}{27}}},$$

$$m = \frac{I}{3}(3q - p^2), \quad n = \frac{I}{27}(2p^3 - 9pq + 27r).$$

2. ประยุกต์ใช้การแปลงลาปลาซ

ต่อไปประยุกต์ใช้การแปลงลาปลาซ (Kreyszig, 2011) สำหรับสมการที่ (9) - (11) ได้เป็นสมการที่ (22) - (24)

$$\mathcal{L}\left[\frac{dC_1(t)}{dt}\right] = k_a C_0 \mathcal{L}[e^{-k_a t}] - (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) \mathcal{L}[C_1(t)] + k_{21} \mathcal{L}[C_2(t)] + k_{31} \mathcal{L}[C_3(t)], \quad (22)$$

$$\mathcal{L}\left[\frac{dC_2(t)}{dt}\right] = k_{12} \mathcal{L}[C_1(t)] - k_{21} \mathcal{L}[C_2(t)], \quad (23)$$

$$\mathcal{L}\left[\frac{dC_3(t)}{dt}\right] = k_{13} \mathcal{L}[C_1(t)] - k_{31} \mathcal{L}[C_3(t)]. \quad (24)$$

จากสมการที่ (22) - (24) และสมบัติของการแปลงลาปลาซ จะได้

$$s \mathcal{L}[C_1(t)] - C_1(0) = \frac{k_a C_0}{s + k_a} - (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) \mathcal{L}[C_1(t)] + k_{21} \mathcal{L}[C_2(t)] + k_{31} \mathcal{L}[C_3(t)],$$

$$s \mathcal{L}[C_2(t)] - C_2(0) = k_{12} \mathcal{L}[C_1(t)] - k_{21} \mathcal{L}[C_2(t)],$$

$$s \mathcal{L}[C_3(t)] - C_3(0) = k_{13} \mathcal{L}[C_1(t)] - k_{31} \mathcal{L}[C_3(t)].$$

หรือเขียนในรูปสมการที่ (25) - (27)

$$(s + k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) Q_1 - k_{21} Q_2 - k_{31} Q_3 = \frac{k_a C_0}{s + k_a}, \quad (25)$$

$$-k_{12} Q_1 + (s + k_{21}) Q_2 = 0, \quad (26)$$

$$-k_{13} Q_1 + (s + k_{31}) Q_3 = 0. \quad (27)$$

โดยที่ $Q_1 = \mathcal{L}[C_1(t)]$, $Q_2 = \mathcal{L}[C_2(t)]$ และ $Q_3 = \mathcal{L}[C_3(t)]$

สมการข้างต้นสามารถเขียนในรูปเมทริกซ์ได้เป็นสมการที่ (28)

$$\begin{pmatrix} s + k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e} & -k_{21} & -k_{31} \\ -k_{12} & s + k_{21} & 0 \\ -k_{13} & 0 & s + k_{31} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Q_1 \\ Q_2 \\ Q_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{k_a C_0}{s + k_a} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (28)$$

โดยการใช้กฎของครเมอร์ (Cramer's Rule) เพื่อแก้สมการที่ (28) จะได้ตัวกำหนด

$$\begin{aligned}
 D &= \begin{vmatrix} s+k_{10}+k_{12}+k_{13}+k_{1e} & -k_{21} & -k_{31} \\ -k_{12} & s+k_{21} & 0 \\ -k_{13} & 0 & s+k_{31} \end{vmatrix}, \\
 &= (s+k_{10}+k_{12}+k_{13}+k_{1e})(s+k_{21})(s+k_{31})-k_{13}k_{31}(s+k_{21})-k_{12}k_{21}(s+k_{31}), \\
 &= (s+k_{10}+k_{12}+k_{13}+k_{1e})(s^2+(k_{21}+k_{31})s+k_{21}k_{31})-k_{13}k_{31}s-k_{13}k_{21}k_{31} \\
 &\quad -k_{12}k_{21}-k_{12}k_{21}k_{31}, \\
 &= s^3+ps^2+qs+r.
 \end{aligned}$$

โดยที่ p, q และ r กำหนดตามสมการที่ (16) - (18) หรือเขียนได้ว่า

$$D = s^3 + ps^2 + qs + r = (s - \lambda_1)(s - \lambda_2)(s - \lambda_3),$$

ซึ่ง λ_1, λ_2 และ λ_3 กำหนดตามสมการที่ (19) - (21)

จากนั้นคำนวณได้ว่า

$$\begin{aligned}
 DQ_1 &= \begin{vmatrix} s & -k_{21} & -k_{31} \\ 0 & s+k_{21} & 0 \\ 0 & 0 & s+k_{31} \end{vmatrix} = \frac{k_a C_0 (s+k_{21})(s+k_{31})}{s+k_a}, \\
 DQ_2 &= \begin{vmatrix} s+k_{10}+k_{12}+k_{13}+k_{1e} & \frac{k_a C_0}{s+k_a} & -k_{31} \\ -k_{12} & 0 & 0 \\ -k_{13} & 0 & s+k_{31} \end{vmatrix} = \frac{k_a k_{12} C_0 (s+k_{31})}{s+k_a}, \\
 DQ_3 &= \begin{vmatrix} s+k_{10}+k_{12}+k_{13}+k_{1e} & -k_{21} & \frac{k_a C_0}{s+k_a} \\ -k_{12} & s+k_{21} & 0 \\ -k_{13} & 0 & 0 \end{vmatrix} = \frac{k_a k_{13} C_0 (s+k_{21})}{s+k_a}.
 \end{aligned}$$

ดังนั้น จะได้สมการที่ (29) - (31)

$$Q_1(s) = \frac{DQ_1}{D} = \frac{k_a C_0 (s+k_{21})(s+k_{31})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)}, \quad (29)$$

$$Q_2(s) = \frac{DQ_2}{D} = \frac{k_a k_{12} C_0 (s+k_{31})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)}, \quad (30)$$

$$Q_3(s) = \frac{DQ_3}{D} = \frac{k_a k_{13} C_0 (s+k_{21})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)}. \quad (31)$$

3. ประยุกต์ใช้การแปลงลาปลาซผกผัน

เมื่อทำการแปลงลาปลาซผกผันของสมการที่ (29) - (31) จะได้สมการที่ (32) - (34)

$$C_1(t) = \mathcal{L}^{-1}[Q_1(s)] = k_a C_0 \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{(s+k_{2I})(s+k_{3I})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)} \right], \quad (32)$$

$$C_2(t) = \mathcal{L}^{-1}[Q_2(s)] = k_a C_0 \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{k_{12}(s+k_{3I})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)} \right], \quad (33)$$

$$C_3(t) = \mathcal{L}^{-1}[Q_3(s)] = k_a C_0 \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{k_{13}(s+k_{2I})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)} \right]. \quad (34)$$

จากสมการที่ (32) กำหนดให้

$$\frac{(s+k_{2I})(s+k_{3I})}{(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)} = \frac{A}{s+k_a} + \frac{B}{s-\lambda_1} + \frac{C}{s-\lambda_2} + \frac{D}{s-\lambda_3}, \quad (35)$$

โดยที่ A, B, C และ D เป็นค่าคงที่

คูณสมการที่ (35) ตลอดทั้งสมการด้วย $(s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)$ จะได้

$$\begin{aligned} (s+k_{2I})(s+k_{3I}) &= (s-\lambda_1)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)A + (s+k_a)(s-\lambda_2)(s-\lambda_3)B \\ &\quad + (s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_3)C + (s+k_a)(s-\lambda_1)(s-\lambda_2)D. \end{aligned} \quad (36)$$

จากสมการที่ (36) คำนวณค่าคงที่ได้ดังนี้

$$\text{ที่ } s = -k_a, \quad A = -\frac{(k_a - k_{2I})(k_a - k_{3I})}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)},$$

$$\text{ที่ } s = \lambda_1, \quad B = -\frac{(\lambda_1 + k_{2I})(\lambda_1 + k_{3I})}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)},$$

$$\text{ที่ } s = \lambda_2, \quad C = -\frac{(\lambda_2 + k_{2I})(\lambda_2 + k_{3I})}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)},$$

$$\text{และที่ } s = \lambda_3, \quad D = -\frac{(\lambda_3 + k_{2I})(\lambda_3 + k_{3I})}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)}.$$

ดังนั้น จะได้สมการที่ (37)

$$\begin{aligned} C_1(t) &= k_a C_0 \left(\frac{-(k_a - k_{2I})(k_a - k_{3I})}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)} e^{-k_a t} + \frac{(\lambda_1 + k_{2I})(\lambda_1 + k_{3I})}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)} e^{\lambda_1 t} \right. \\ &\quad \left. + \frac{(\lambda_2 + k_{2I})(\lambda_2 + k_{3I})}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{\lambda_2 t} + \frac{(\lambda_3 + k_{2I})(\lambda_3 + k_{3I})}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{\lambda_3 t} \right). \end{aligned} \quad (37)$$

ในทำนองเดียวกัน สำหรับสมการที่ (33) และ (34) จะได้สมการที่ (38) - (39)

$$C_2(t) = k_a k_{12} C_0 \left(\frac{k_a - k_{31}}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)} e^{-k_a t} + \frac{\lambda_1 + k_{31}}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)} e^{\lambda_1 t} + \frac{\lambda_2 + k_{31}}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{\lambda_2 t} + \frac{\lambda_3 + k_{31}}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{\lambda_3 t} \right), \quad (38)$$

$$C_3(t) = k_a k_{13} C_0 \left(\frac{k_a - k_{21}}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)} e^{-k_a t} + \frac{\lambda_1 + k_{21}}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)} e^{\lambda_1 t} + \frac{\lambda_2 + k_{21}}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{\lambda_2 t} + \frac{\lambda_3 + k_{21}}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{\lambda_3 t} \right). \quad (39)$$

ซึ่ง λ_1, λ_2 และ λ_3 กำหนดตามสมการที่ (19) - (21)

(iii): หาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ของ $C_e(t)$ (ความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งยาออกฤทธิ์) พิจารณาความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งยาออกฤทธิ์ซึ่งอธิบายได้ด้วยสมการที่ (40)

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = k_{1e} C_1(t) - k_{e0} C_e(t), \quad C_e(0) = 0, \quad (40)$$

โดยที่ $C_1(t)$ เป็นฟังก์ชันของเวลา ซึ่งคำนวณได้จากสมการที่ (37) จากสมการที่ (40) สามารถเขียนใหม่ได้เป็นสมการที่ (41)

$$\frac{dC_e(t)}{dt} + k_{e0} C_e(t) = k_{1e} C_1(t), \quad C_e(0) = 0, \quad (41)$$

ซึ่งเป็นสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เอกพันธ์ (Non-Homogeneous Differential Equation) จากสมการที่ (41) ใช้ตัวประกอบอินทิเกรต (Integrating Factor)

$$\mu(t) = e^{k_{e0} t}.$$

คูณทั้งสองข้างของสมการที่ (41) ด้วย $\mu(t)$ จะได้สมการที่ (42)

$$e^{k_{e0} t} \frac{dC_e(t)}{dt} + k_{e0} e^{k_{e0} t} C_e(t) = k_{1e} e^{k_{e0} t} C_1(t),$$

ซึ่งสามารถเขียนในรูปอนุพันธ์ได้เป็น

$$\frac{d}{dt} (e^{k_{e0} t} C_e(t)) = k_{1e} e^{k_{e0} t} C_1(t). \quad (42)$$

จากนั้นอินทิเกรตทั้งสองข้างจาก 0 ถึง t จะได้

$$e^{k_{e0} t} C_e(t) - e^{k_{e0} (0)} C_e(0) = k_{1e} \int_0^t e^{k_{e0} t} C_1(t) dt,$$

เมื่อใช้เงื่อนไขเริ่มต้น $C_e(0) = 0$ จะได้สมการที่ (43)

$$C_e(t) = k_{1e} e^{-k_{e0} t} \int_0^t e^{k_{e0} t} C_1(t) dt. \quad (43)$$

จากสมการที่ (37) สามารถเขียน $C_I(t)$ ในรูปผลรวมของพจน์เอ็กซ์โปเนนเชียลได้เป็น

$$C_I(t) = \sum_{i=0}^3 a_i e^{\beta_i t}.$$

โดยที่ $\beta_0 = -k_a$, $\beta_1 = \lambda_1$, $\beta_2 = \lambda_2$, $\beta_3 = \lambda_3$ (44)

และ a_i คือสัมประสิทธิ์ของแต่ละพจน์ ซึ่งได้จากสมการที่ (37) แทนค่า $C_I(t)$ ในสมการที่ (43) จะได้

$$C_e(t) = k_{le} e^{-k_{e0}t} \sum_{i=0}^3 a_i \int_0^t e^{(k_{e0} + \beta_i)t} dt,$$

$$\text{จะได้} \int_0^t e^{(k_{e0} + \beta_i)t} dt = \frac{e^{(k_{e0} + \beta_i)t} - 1}{k_{e0} + \beta_i}, \quad k_{e0} + \beta_i \neq 0,$$

ดังนั้น

$$C_e(t) = k_{le} \sum_{i=0}^3 \frac{a_i}{k_{e0} + \beta_i} (e^{\beta_i t} - e^{-k_{e0}t}).$$

ผลการศึกษา

จากเชิงอนุพันธ์สามัญ ดังสมการที่ (1) - (5) โดยใช้วิธีการทางคณิตศาสตร์ เราได้ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบปิด ดังนี้

$$C_a(t) = C_0 e^{-k_a t},$$

$$C_I(t) = k_a C_0 \left(\frac{-(k_a - k_{2I})(k_a - k_{3I})}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)} e^{-k_a t} + \frac{(\lambda_1 + k_{2I})(\lambda_1 + k_{3I})}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)} e^{\lambda_1 t}, \right. \\ \left. + \frac{(\lambda_2 + k_{2I})(\lambda_2 + k_{3I})}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{\lambda_2 t} + \frac{(\lambda_3 + k_{2I})(\lambda_3 + k_{3I})}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{\lambda_3 t} \right),$$

$$C_2(t) = k_a k_{I2} C_0 \left(\frac{k_a - k_{3I}}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)} e^{-k_a t} + \frac{\lambda_1 + k_{3I}}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)} e^{\lambda_1 t}, \right. \\ \left. + \frac{\lambda_2 + k_{3I}}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{\lambda_2 t} + \frac{\lambda_3 + k_{3I}}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{\lambda_3 t} \right),$$

$$C_3(t) = k_a k_{I3} C_0 \left(\frac{k_a - k_{2I}}{(k_a + \lambda_1)(k_a + \lambda_2)(k_a + \lambda_3)} e^{-k_a t} + \frac{\lambda_1 + k_{2I}}{(\lambda_1 + k_a)(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)} e^{\lambda_1 t}, \right. \\ \left. + \frac{\lambda_2 + k_{2I}}{(\lambda_2 + k_a)(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_2 - \lambda_3)} e^{\lambda_2 t} + \frac{\lambda_3 + k_{2I}}{(\lambda_3 + k_a)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)} e^{\lambda_3 t} \right),$$

$$C_e(t) = k_{le} \sum_{i=0}^3 \frac{a_i}{k_{e0} + \beta_i} (e^{\beta_i t} - e^{-k_{e0}t}).$$

โดยที่ λ_1, λ_2 และ λ_3 เป็นค่าที่ได้จากสมการที่ (19) - (21) และ β_i ดังสมการที่ (44)

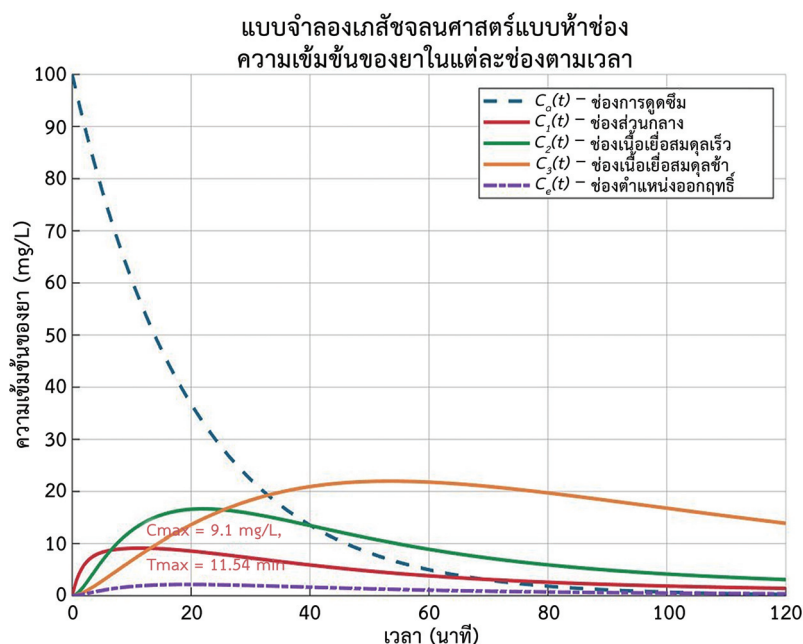
ตัวอย่างการประยุกต์ใช้แบบจำลอง

เพื่อแสดงให้เห็นพฤติกรรมของผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ที่ได้ ในงานวิจัยนี้ได้กำหนดค่าพารามิเตอร์อัตราคงที่สมมติที่สอดคล้องกับช่วงค่าที่พบในวรรณกรรมทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีการกระจายตัวแบบหลายช่อง (Cascone et al., 2013; Gabrielsson and Weiner, 2016) โดยพิจารณาการให้ยาทางปากที่ความเข้มข้นเริ่มต้น $C_0 = 100$ mg/L ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์อัตราคงที่ที่ใช้ในตัวอย่างการประยุกต์ใช้แบบจำลอง

พารามิเตอร์	ค่า (min ⁻¹)	พารามิเตอร์	ค่า (min ⁻¹)
k_a	0.05	k_{13}	0.10
k_{10}	0.10	k_{31}	0.02
k_{12}	0.30	k_{1e}	0.05
k_{21}	0.15	k_{e0}	0.20

เมื่อแทนค่าพารามิเตอร์ในตารางที่ 2 ลงในสมการที่ (16) - (18) จะได้สัมประสิทธิ์ของสมการลักษณะเฉพาะ ดังนี้ $p = 0.7200$, $q = 0.0495$ และ $r = 0.0005$ เมื่อคำนวณค่า m และ n ตามขั้นตอนในสมการที่ (19) - (21) จะได้ $m = -0.1233$ และ $n = 0.0162$ โดยที่ค่าตัวแบ่งแยก (Discriminant) คือ $\frac{n^2}{4} + \frac{m^3}{27} = -3.67 \times 10^{-6} < 0$ ซึ่งบ่งชี้ว่าสมการลักษณะเฉพาะมีรากจริงสามตัวที่แตกต่างกัน ได้แก่ $\lambda_1 = -0.6443 \text{ min}^{-1}$, $\lambda_2 = -0.0650 \text{ min}^{-1}$ และ $\lambda_3 = -0.0107 \text{ min}^{-1}$ เมื่อนำค่าเอกลักษณ์ทั้งสามแทนลงในผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ที่ได้ในหัวข้อผลการศึกษา และคำนวณด้วยโปรแกรม MATLAB จะได้กราฟความเข้มข้นของยาในแต่ละช่องตามเวลาของยาในทุกช่องในช่วงเวลา 0 ถึง 120 นาที ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กราฟความเข้มข้นของยาในแต่ละช่องตามเวลาของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบห้าช่องที่ได้จากผลเฉลยเชิงวิเคราะห์โดยใช้ค่าพารามิเตอร์ในตารางที่ 2

จากรูปที่ 2 พบว่าความเข้มข้นของยาในแต่ละช่องมีพฤติกรรมสอดคล้องกับทฤษฎีเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้ ช่องการดูดซึม $C_a(t)$ ลดลงแบบเอ็กซ์โปเนนเชียลอย่างต่อเนื่องตั้งแต่เวลาเริ่มต้น สะท้อนการถ่ายโอนยาจากระบบทางเดินอาหารเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ช่องส่วนกลาง $C_1(t)$ มีความเข้มข้นสูงสุดที่ประมาณ 9.10 mg/L ที่เวลา 11.54 นาที จากนั้นลดลงตามการกระจายตัวของยาไปยังช่องเนื้อเยื่อและการกำจัดยา ช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุลเร็ว $C_2(t)$ มีความเข้มข้นสูงสุดที่ประมาณ 16.67 mg/L ที่เวลา 21.97 นาที ซึ่งช้ากว่าช่องส่วนกลางเนื่องจากต้องรอรับยาจากช่องส่วนกลางก่อน และลดลงเร็วกว่าช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุลช้า สอดคล้องกับค่า $k_{21} > k_{31}$ ที่กำหนด ช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุลช้า $C_3(t)$ มีความเข้มข้นสูงสุดที่ประมาณ 21.98 mg/L ที่เวลา 53.43 นาที และยังคงมีการสะสมของ

ยาอยู่ในระดับ 13.90 mg/L เมื่อสิ้นสุดการจำลองที่เวลา 120 นาที สะท้อนถึงลักษณะการกระจายตัวที่ช้าและการคืนตัวของยากลับสู่ช่องส่วนกลางอย่างช้า ๆ ช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ $C_e(t)$ มีความเข้มข้นสูงสุดที่ประมาณ 2.16 mg/L ที่เวลา 19.45 นาที ซึ่งช้ากว่าช่องส่วนกลาง สะท้อนให้เห็นถึงความล่าช้าในการถ่ายโอนยาไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์ (Effect-Site Equilibration Delay) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ (Gabrielsson and Weiner, 2016)

ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบปิดที่ได้สามารถอธิบายพลวัตของความเข้มข้นของยาในทุกช่องได้อย่างสมบูรณ์และสอดคล้องกับพฤติกรรมทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คาดหวัง

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้มุ่งเน้นการหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบห้าช่องที่พัฒนาขึ้น เพื่ออธิบายพลวัตของยาในระบบชีวภาพอย่างครอบคลุม ทั้งช่องการดูดซึม ช่องส่วนกลาง ช่องเนื้อเยื่อ และช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ แบบจำลองดังกล่าวถูกนิยามในรูปของระบบสมการเชิงอนุพันธ์สามัญ และทำการหาผลเฉลยด้วยเทคนิคทางคณิตศาสตร์ที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ วิธีแยกตัวแปร การวิเคราะห์ค่าเอกลักษณะร่วมกับการแปลงลาปลาซ และวิธีสัมประสิทธิ์ไม่ทราบค่า ผลการศึกษาพบว่าสามารถหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ได้ในรูปแบบปิดสำหรับความเข้มข้นของยาในทุกช่อง ซึ่งช่วยให้เห็นโครงสร้างของระบบและความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ของแบบจำลองได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ผลเฉลยบางส่วนเกี่ยวข้องกับค่าเอกลักษณะเชิงซ้อน ทั้งนี้แม้จะมีข้อจำกัดดังกล่าว ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ที่ได้ยังมีบทบาทสำคัญในการช่วยทำความเข้าใจพลวัตของระบบเภสัชจลนศาสตร์ในเชิงทฤษฎี

นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ได้นำเสนอตัวอย่างการประยุกต์ใช้แบบจำลองโดยกำหนดค่าพารามิเตอร์อัตราคงที่ที่สอดคล้องกับช่วงค่าที่พบในวรรณกรรมทางเภสัชจลนศาสตร์ (Cascone et al., 2013; Gabrielsson and Weiner, 2016) และแสดงกราฟความเข้มข้นของยาในแต่ละช่องตามเวลาโดยใช้ผลเฉลยเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบปิดที่ได้ ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของยาในแต่ละช่องมีพฤติกรรมสอดคล้องกับทฤษฎีเภสัชจลนศาสตร์ กล่าวคือ ช่องส่วนกลางมีความเข้มข้นสูงสุดก่อนและลดลงตามการกระจายตัวของยา ช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุลช้ามีการสะสมยาในระยะยาวสูงกว่าช่องเนื้อเยื่อที่เข้าสู่สมดุลเร็ว และช่องตำแหน่งออกฤทธิ์แสดงให้เห็นความล่าช้าของความเข้มข้นเมื่อเทียบกับช่องส่วนกลาง ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของแบบจำลองแบบหลายช่อง

แบบจำลองห้าช่องที่พัฒนาขึ้นในงานวิจัยนี้มีความสามารถในการอธิบายพลวัตของยาได้ครอบคลุมกว่าแบบจำลองสองช่อง (Reddy and Narayan, 2019) และสี่ช่อง (Sivasubramaniam, 2014) เนื่องจากมีการรวมช่องตำแหน่งออกฤทธิ์ไว้ในโครงสร้างเดียวกัน ทำให้สามารถอธิบายความล่าช้าของความเข้มข้นที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ได้โดยตรง ซึ่งแบบจำลองที่มีจำนวนช่องน้อยกว่าไม่สามารถทำได้ อย่างไรก็ตาม เมื่อจำนวนช่องเพิ่มขึ้น การหาผลเฉลยเชิงวิเคราะห์มีความซับซ้อนมากขึ้น โดยเฉพาะสมการลักษณะเฉพาะที่มีดีกรีสูงขึ้น ซึ่งอาจต้องอาศัยวิธีเชิงตัวเลขเพิ่มเติมในการประมาณค่าพารามิเตอร์

งานวิจัยนี้ได้วางรากฐานทางคณิตศาสตร์ที่สำคัญสำหรับการตรวจสอบผลเฉลยเชิงตัวเลข การปรับปรุงแบบจำลองและการขยายผลไปสู่การศึกษาที่ซับซ้อนยิ่งขึ้นในอนาคต ทั้งในเชิงการวิเคราะห์และการประยุกต์ใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ขั้นสูง

References

- Anton, H. and Rorres, C. (2013). *Elementary Linear Algebra: Applications Version* (11thed). Wiley.
- Browning, A.P., Drovandi, C., Turner, I.W., Jenner, A.L. and Simpson, M.J. (2021). Exact Solutions and Equi-Dosing Regimen Regions for Multi-Dose Pharmacokinetics Models with Transit Compartments. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48, 99-131. <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09719-8>

- Cascone, S., Lamberti, G., Titomanlio, G. and Piazza, O. (2013). Pharmacokinetics of Remifentanyl: A three-Compartmental Modeling Approach. *Translational Medicine UniSa*, 7, 18-22.
- Gabrielsson, J. and Weiner, D. (2016). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications* (5thed). CRC Press.
- Jan, M., Kubra, K.T., Farooqi, S.H. and Asghar, A. (2025). A Mathematical Approach to Multi-Route Drug Distribution via Compartmental Models. *Modeling Earth Systems and Environment*, 11, 385. <https://doi.org/10.1007/s40808-025-02571-0>
- Kreyszig, E. (2011). *Advanced Engineering Mathematics* (10thed). Wiley.
- Nickalls, R.W.D. (1993). A New Approach to Solving the Cubic: Cardan's Solution Revealed. *The Mathematical Gazette*, 77(480), 354-359. <https://doi.org/10.2307/3619777>
- Kunderu, L.N. and Reddy, S.R. (2018). Administration of Phenytoin in Normal and Uremic Subjects Studied by Two Compartment Mathematical Model. *International Journal of Research*, 7, 2657-2666. https://www.researchgate.net/publication/382493137_Administration_Of_Phenytoin_In_Normal_And_Uremic_Subjects_Studied_By_Two_Compartment_Mathematical_Model
- Reddy, V.S.R.K. and Narayan, K.L. (2019). The Concentration of Digoxin After Intravenous and Oral Administration Studied by a Two-Compartment Model. *Letters in Biomathematics*, 6(2s), 1-15. <https://lettersinbiomath.org/manuscript/index.php/lib/article/view/107/98>
- Rowland, M. and Tozer, T.N. (2011). *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications* (4thed). Lippincott Williams & Wilkins.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A.B.C. (2012). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (6thed). McGraw-Hill.
- Sivasubramaniam, S. (2014). Review of Pharmacokinetic Models for Target-Controlled Infusions in Anes-Thesia. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 3(3), 417-423. <https://www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/998/895>
- Strang, G. (2016). *Introduction to Linear Algebra* (5thed). Wellesley-Cambridge Press.
- Świątaszczyk, C. and Jødal, L. (2024). First-Order Compartment Model Solutions: Exponential Sums and Beyond. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 128. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2024.107534>
- Uno, Y., Ogawa, E., Aiyoshi, E. and Arai, T. (2018). A Three-Compartment Pharmacokinetic Model to Predict the Interstitial Concentration of Talaporfin Sodium in the Myocardium for Photodynamic Therapy: A Method Combining Measured Fluorescence and Analysis of the Compartmental Origin of the Fluorescence. *Bioengineering*, 6(1). <https://doi.org/10.3390/bioengineering6010001>
- Yakubu, G.D., Abdulhameed, M., Adamu, G.T., Kadas, S.A. and Tukur, S.A. (2023). Accurate Numerical Integration of Highly Stiff Pharmacokinetics Models Using Continuous Block Implicit Hybrid One-Step Collocation Methods. *Journal of Algorithms & Computational Technology*, 17. <https://doi.org/10.1177/17483026231157197>