

เอกสารอ้างอิง

- Akira, R., Baba, S., and Aoki, S. Quantitative determination of nifedipine and its metabolite in hamster plasma by radio-gas chromatography. Chem. Pharm. Bull. 36 (1988) : 3000-3007.
- Bach, P.R. Determination of nifedipine in serum or plasma by reversed-phase liquid chromatography. Clin.Chem. 29 (1983) : 1344-1348.
- Bakalyar, S.R. Mobile phases for high-performance liquid chromatography. Amer. Lab. 43 (1978) : 398-412.
- Banzet, O., Colin, J.N., Thibonnier, M., Singlas, E., Alexandre, J.M., and Corvol, P. Acute antihypertensive effect and pharmacokinetics of a tablet preparation of nifedipine. Eur.J.Clin.Pharmacol. 24 (1983) : 145-150.
- Buick, A.R., Doig, M.V., Jeal, S.C., Land, G.S., and McDowall, P.D. Method validation in the bioanalytical laboratory. J. Pharm. Biomed. Anal. 8 (1990) : 629-634

- Dokladalova, J., Tykal, J.A., Coco, S.J., Durkee, P.E., Quercia, G.T., and Korst, J.J. Occurrence and measurement of nifedipine and its nitropyridine derivative in human blood plasma. J. Chromatogr. 231 (1982): 451-458.
- Gould, R.J., Murphy, K.M.M., and Snyder, S.H. A simple sensitive radioreceptor assay for calcium antagonist drugs. Life Sci. 33 (1983):2665-2672.
- Gurley, B.J., Buice, R.G., and Sidhu P. Reversed-phase high performance liquid chromatographic determination of nifedipine in human plasma. Ther. Drug. Monitor. 7 (1985) : 321-323.
- Hamann, S.R., Mc Allister, R.G. Measurement of nifedipine in plasma by gas-liquid chromatography and electron capture detection. Clin.Chem. 29(1983) : 158-160.
- Harper, H.A., Rodwell, V.W., and Mayers, P.A. Review of physiological chemistry 16th ed. California : Lange Medical Publication, 1977
- Henry, P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonists : nifedipine, verapamil and diltiazem. Am. J. Cardiol. 46 (1980) : 1047-1058.

Higuchi, S., and Shiobara, Y. Quantitative determination of nifedipine in human plasma by selected ion monitoring. Biomed. Mass. Spectrom. 5 (1978) : 220-223.

Huebert, N.D., Spedding, M., and Haegele, K.D. Quantitative analysis of the dihydropyridines, 3-(2-furoyl)-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine and nifedipine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. J. Chromatogr. 353 (1986) : 175-180.

Jakobsen, P., Pedersen, O.L., and Mikkelsen E. Gas chromatographic determination of nifedipine and one of its metabolites using electron capture detection. J.Chromatogr. 162 (1979) : 81-87.

Kleinbloesem, C.H., and Harten, Van J. Liquid chromatographic determination of nifedipine in plasma and of its metabolites in urine. J.Chromatogr. 308 (1984) :209-216.

Kondo, S., et al. Identification of nifedipine metabolites and their determination by gas chromatography. Chem. Pharm. Bull. 28 (1980) : 1-7.

Law, B. and Chan, P.F. The selection of buffer salts for the high-performance liquid chromatography of basic compounds. J.Pharm.Biomed.Anal. 9 (1991) : 271-274.

Lesko, L.J., Miller, A.K., Yeager, R.L., and Chatterji, D.C. Rapid GC method for quantitation of nifedipine in serum using electron-capture detection. J. Chromatogr. Sci. 21 (1983) : 415-419.

Logan, K.B., and Patrick, S.K. Photodegradation of nifedipine relative to nitrendipine evaluated by liquid and gas chromatography. J.Chromatogr. 529 (1990) : 175-181.

Majors, R.E. Solid- and liquid-phase chromatography. In G.D. Christian, and J.E. O'Reilly (eds.) Instrumental analysis, pp. 709-710. Boston:Allyn and Bacon, Inc., 1986

_____. Trends in HPLC column usage. LC (September 1984) : 660-662.

Miyazaki, K., et al. High-performance liquid chromatographic determination of nifedipine in plasma. J.Chromatogr. 310 (1984) : 219-222.

- Moffat, A.C., Jackson, J.V., Moss, M.S., and Widdop, B., eds. Nifedipine Clark's isolation and identification of drug 2nd ed. London : The Pharmaceutical Press, 1986
- Montgomery , R., Dryer, R.L., Conway, T.W., Spector, A.A. Biochemistry, A Case-oriented approach 3rd ed. New York : C.V. Mosby Company , 1977
- Nitsche, V., Schutz, H., and Eichinger, A. Rapid high-performance liquid chromatographic determination of nifedipine in plasma with on-line precolumn solid-phase extraction. J.Chromatogr. 420(1987): 207-211.
- Oo, J., eds. TIMS Annual 1st ed. Singapore : TIMS Co., 1989.
- Patrick, K.S., Jarvi, E.J., Straughn, A.B., and Meyer, M.C. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of plasma nifedipine. J.Chromatogr. 495(1989) :123-130.
- Pedersen, O.L., Christensen, C.K., Mikkelsen, E., and Ramsch, K.D. Relationship between the antihypertensive effect and steady state plasma concentration of nifedipine given alone or in combination with

a beta-adrenoceptor blocking agent. Eur. J. Clin. Pharmacol. 18 (1980) : 287-293.

Pietta, P., Rava, A., and Biondi, P. High-performance liquid chromatography of nifedipine, its metabolites and photochemical degradation products. J.Chromatogr. 210 (1981) : 516-521.

Rosseel, N.T., and Bogaert, M.G. Determination of nifedipine in human plasma by capillary gas chromatography with nitrogen detection. J.Chromatogr. 279 (1983) : 675-680.

Sadanaga, T., Hikida K., Tameto K., Matsushima Y., and Ohkura Y. Determination of nifedipine in plasma by high-performance liquid chromatography. Chem.Pharm Bull. 30 (1982) : 3807-3809.

Schlossmann, K. Fluorometrische Bestimmung des 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsauredimethylester und seines hauptmetaboliten. Arzneim Forsch. 22 (1972) : 60-62.

Schmid, B.J., Perry, H.E., and Idle, J.R. Determination of nifedipine and its three principal metabolites in plasma and urine by automated electron-capture

capillary gas chromatography. J.Chromatogr. 425
(1988) : 107-119.

Sheridan, M.E., Clark, G.S., and Robinson, M.L. Analysis
of nifedipine in serum using solid-phase extraction
and liquid chromatography. J. Pharm.Biomed. Anal.
7 (1989) : 519-522.

Snedden, W., Fernandez, P.G., Galway, B.A., and Kim, B.K.
Specific HPLC assay for serum nifedipine.
Clin. Invest. Med. 7 (1984) : 173-178.

Snedden, W., Fernandez, P.G., and Nath, C. High performance
liquid chromatography analysis of nifedipine
and some of its metabolites in hypertensive
patients. Can. J. Physiol.Pharmacol. 64 (1986)
: 290-296.

Snyder, L.R., and Kirkland, J.J. Introduction to modern
liquid chromatography. 2nd ed : John Wiley & Sons,
Inc., 1979

Smith, R.V., and Stewart, J.T., A Textbook of Biopharmaceutic
Analysis Philadelphia : Lea & Febiger, 1981

Stone, P.H., Antman, E.M., Muller, J.E., and Braunwald, E.
Calcium channel blocking agents in the treatment

of cardiovascular disorder. Part II: Haemodynamic effects and clinical applications. Ann. Intern. Med. 93 (1980) : 886-904.

Sugimoto, I., et al. Dissolution and absorption of nifedipine from nifedipine-polyvinylpyrrolidone coprecipitate. Drug Dev. Ind. Pharm. 6 (1980): 137-160.

Suzuki, H., Fujiwara, S., Kondo, S., and Sugimoto, I. Determination of nifedipine in human plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. J. Chromatogr. 341 (1985) : 341-347.

Tanford, C. Physical chemistry of macromolecules. New York : Wiley, 1961

Tanner, R., Romagnoli, A., and Kramer, W.G. Simplified method for determination of plasma nifedipine by gas chromatography. J. Anal. Toxicol. 10 (1986) : 250-251.

Testa, R., Dolfini, E., Reschiotto, C., Secchi, C., and Biondi, P.A. GLC determination of nifedipine, a light-sensitive drug, in plasma. Farmaco. 34 (1979) : 463-473.

Tucker, F.A., Minty, P.S.B., and Mac Gregor, G.A. Study of nifedipine photodecomposition in plasma and whole blood using capillary gas-liquid chromatography. J. Chromatogr. 342 (1985) : 193-198.

Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F., and Otterbein, E.S., eds. Nifedipine. Merck Index. 10th ed. New Jersey : Merck & Co., Inc., 1983

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

การคำนวณค่าเปอร์เซ็นต์สารที่ถูกสกัดทั้งหมด (% Total Extracted)

$$\text{Distribution Coefficient (D)} = \frac{C_{org.}}{C_{aq.}}$$

เมื่อ $C_{org.}$ เป็นความเข้มข้นของสารในชั้นตัวทำละลายอินทรีย์
 $C_{aq.}$ เป็นความเข้มข้นของสารในชั้นน้ำ

$$\text{ส่วนที่ถูกสกัดเข้าไปในชั้นตัวทำละลายอินทรีย์} = \frac{A_{org.}}{A_{org.} + A_{aq.}}$$

($f_{org.}$)

$$\text{ส่วนที่ถูกสกัดเข้าไปในชั้นน้ำ} = \frac{A_{aq.}}{A_{org.} + A_{aq.}}$$

($f_{aq.}$)

โดยที่ $A_{org.}$ คือปริมาณสารในชั้นตัวทำละลายอินทรีย์

$$= C_{org.} V_{org.}$$

$A_{aq.}$ คือปริมาณสารในชั้นน้ำ

$$= C_{aq.} V_{aq.}$$

เมื่อ $V_{org.}$ และ $V_{aq.}$ คือปริมาตรของตัวทำละลายอินทรีย์
 และน้ำ ตามลำดับ

จะได้ว่า :-

$$C_{org.} = D C_{aq.}$$

และ $A_{org.} = D C_{aq.} V_{org.}$

$$\text{ให้ } V = V_{org}$$

$$V_{aq.}$$

เพราะฉะนั้น

เพราะฉะนั้น

$$A_{org.} = D C_{aq.} V V_{aq.}$$

$$f_{org.} = \frac{D C_{aq.} V V_{aq.}}{(D C_{aq.} V V_{aq.}) + (C_{aq.} V_{aq.})}$$

$$= \frac{C_{aq.} V_{aq.} D V}{C_{aq.} V_{aq.} (D V) + 1}$$

$$= \frac{D V}{D V + 1}$$

$$= \frac{D V}{D V + 1}$$

$$D V + 1$$

เมื่อส่วนที่ถูกสกัดเข้าไปในชั้นตัวทำละลายอินทรีย์ ($f_{org.}$) = $\frac{D V}{D V + 1}$

$$\text{ส่วนที่ยังเหลืออยู่ในน้ำ } (f_{aq.}) = 1 - \frac{D V}{D V + 1}$$

$$= \frac{1}{D V + 1}$$

ถ้าสกัด n ครั้ง ;

$$\text{Total Fraction Extracted} = 1 - (f_{aq.})^n$$

$$= 1 - \left[\frac{1}{D V + 1} \right]^n$$

$$\% \text{ Total Fraction Extracted} = \left[1 - \left[\frac{1}{D V + 1} \right]^n \right] \times 100$$

ตัวอย่างการคำนวณ :-

จากผลการทดลอง ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัว (D) ของไนเฟดีน
ในเอทิลอะซีเตท มีค่า = 1.642

เมื่อใช้เอทิลอะซีเตทปริมาตร = 4 มล. สกัดผลมาจำนวน 0.5 มล.
เพียง 1 ครั้ง ;

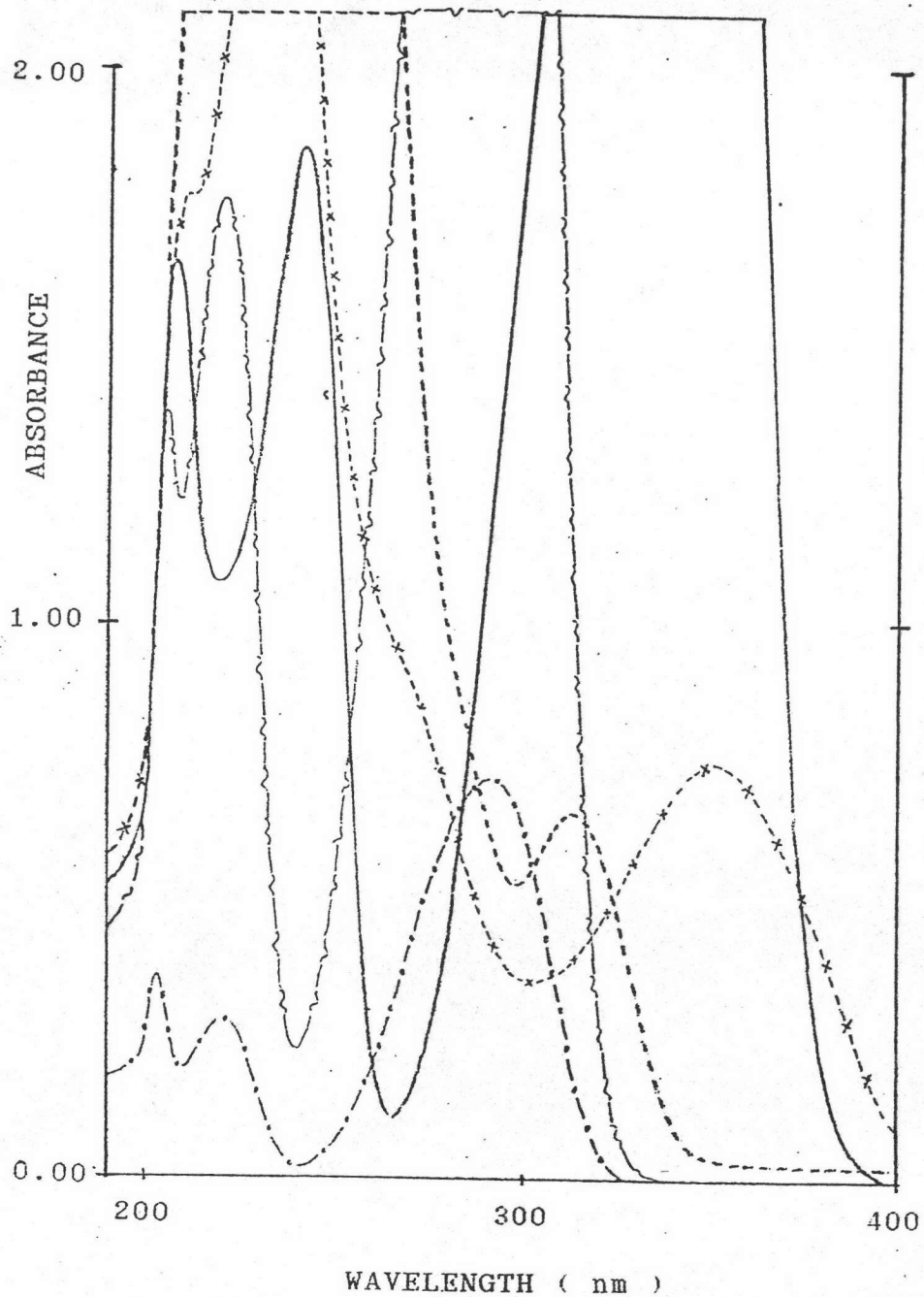
$$V = \frac{V_{\text{org}}}{V_{\text{aq}}} = \frac{4}{0.5} = 8$$

$$\begin{aligned} \text{Total Fraction Extracted} &= 1 - \frac{1}{D V + 1} \\ &= 1 - \frac{1}{(1.642)(8) + 1} \\ &= 1 - 0.07074 \\ &= 0.92925 \\ \% \text{ Total Fraction Extracted} &= 92.93 \% \end{aligned}$$

เมื่อใช้เอทิลอะซีเตท สกัดผลมาจำนวน 0.5 มล. 2 ครั้งๆ ละ 2 มล.

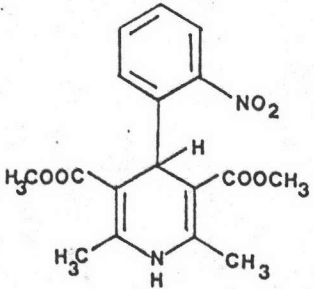
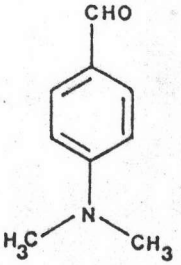
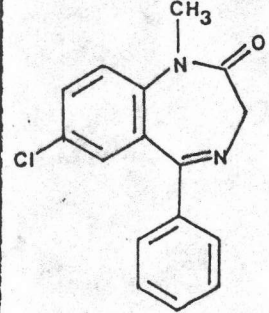
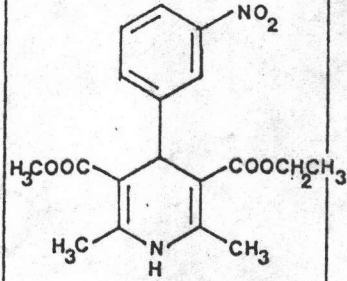
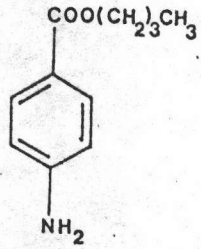
$$V = \frac{2}{0.5} = 4$$

$$\begin{aligned} \text{Total Fraction Extracted} &= 1 - \left[\frac{1}{(1.642)(4) + 1} \right] \\ &= 1 - 0.01746 \\ &= 0.98254 \\ \% \text{ Total Fraction Extracted} &= 98.25 \% \end{aligned}$$



รูปที่ 26 UV สเปกตรัมของ IS_1 , IS_2 , IS_3 และ IS_4 ในเมทานอล
 — เป็นสเปกตรัมของ 4-Dimethylaminobenzaldehyde (IS_1) ความเข้มข้น 39.92 มกค./มล.
 ---- เป็นสเปกตรัมของ ไดอะซีแอม (IS_2) ความเข้มข้น 80.04 มกค./มล.
 x--x- เป็นสเปกตรัมของ ไนเตรนดิฟีน (IS_3) ความเข้มข้น 40.11 มกค./มล.
 ~--~ เป็นสเปกตรัมของ บิวแทมเบน (IS_4) ความเข้มข้น 40.18 มกค./มล.
 .. เป็นสเปกตรัมของ บิวแทมเบน (IS_4) ความเข้มข้น 16.07 มกค./มล.

ตารางที่ 13 คุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีของสารต่าง ๆ ที่จะนำมาใช้เป็น IS เปรียบเทียบกับไนเฟดิพีน

	Nifedipine	4-Dimethylamino benzaldehyde	Diazepam	Nitrendipine	Butamben
น้ำหนักโมเลกุล	346.3	149.2	284.8	360.4	193.2
สูตร					
การละลาย	Practically Insoluble in Water.Soluble in Acetone and Chloroform Slightly Soluble in Ethanol.	Slightly Soluble in Water.Soluble in Ether Alcohol,Chloroform, Acetic acid,Many Other Organic Solvent.	Very Slightly Soluble in water. Soluble in Chloroform, Dimethylformamide, Benzene,Acetone	—	Very Slightly soluble in water. soluble in Chloroform and in Dilute Mineral Acid
การดูดกลืนแสง UVในเมทานอล นาโนเมตร.	$\lambda_{max} = 237 \text{ nm.}$	$\lambda_{max} = 242 \text{ nm.}$ 341 nm.	$\lambda_{max} = 315.5 \text{ nm.}$	$\lambda_{max} = 236 \text{ nm.}$	$\lambda_{max} = 220,$ 294 nm.

ตารางที่ 14 ข้อมูลอัตราส่วนความสูงนิกของไนเฟดินีนต่อความสูงนิกบิวแทมเบน และความเข้มข้นของไนเฟดินีนในการสร้างกราฟมาตรฐาน

ความเข้มข้นของ ไนเฟดินีน ⁿ	อัตราส่วนของความสูงนิกไนเฟดินีน ต่อความสูงนิกบิวแทมเบน (PHR)			ค่าเฉลี่ยอัตราส่วน ความสูงนิก (S.D.)	% CV
	1	2	3		
7.0	0.15	0.16	0.15	0.15 (0.01)	3.97
10.0	0.18	0.18	0.20	0.19 (0.01)	6.08
40.0	0.46	0.52	0.45	0.48 (0.04)	7.77
80.0	1.13	0.98	1.11	1.07 (0.08)	7.49
120.0	1.57	1.62	1.57	1.59 (0.02)	1.57
160.0	2.20	2.31	2.04	2.18 (0.13)	6.15
240.0	3.03	3.10	3.02	3.05 (0.04)	1.34

ⁿ ความเข้มข้นของไนเฟดินีนในพลาสมา (นาโนกรัม/มล.)

ตารางที่ 15 ผลการตรวจทางชีวเคมีของอาสาสมัครชายไทย

การทดสอบ	ค่าปกติ	อาสาสมัคร		
		A	B	C
อายุ (ปี)		27	20	23
น้ำหนัก (กก.)		59	53	52
ส่วนสูง (ซม.)		178	164	159
<u>Blood Chemistry</u>				
BUN	10-20 mg/dl	10	8	11
Glucose	65-110 mg/ml	85	97	87
Creatinine	0.50-2.00 mg/ml	0.7	0.9	0.7
SGOT	0-38 U/L	30	18	18
SGPT	0-38 U/L	14	16	12
<u>Complete Blood Count</u>				
Hb	13-18 g/dl	15.1	16.8	15.4
Hct	40-54 %	45	50.1	48.6
WBC	4,500-10,000 cell/mm ³	5,300	10,400	9,100
<u>differential WBC count</u>				
PMN	54-75 %	48	68	74
EOS	1-6 %	8	2	2
LYM	20-50 %	42	30	24
MONO	2-10 %	2	-	-
<u>URINALYSIS</u>				
sp. gr.		1.021	1.019	1.009
pH		7	6	7
Protein		Negative	Negative	Negative
Glucose		Negative	Negative	Negative
Ketone		Negative	Negative	Negative

ตารางที่ 16 ความเข้มข้นของไนเฟดินีนในหลาสมมา จากอาสาสมัคร ที่ได้รับไนเฟดินีนขนาด 10 มก. โดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว

เวลา (ชั่วโมง)	ความเข้มข้นของไนเฟดินีนในหลาสมมา (นาโนกรัม/มล.)		
	อาสาสมัคร A	อาสาสมัคร B	อาสาสมัคร C
0.17	31.79	25.26	54.97
0.33	137.39	147.65	159.48
0.50	123.41	107.13	137.77
0.75	96.30	89.94	127.26
1.0	78.04	76.59	83.07
1.5	52.96	60.10	79.03
2.0	34.27	50.04	39.55
3.0	16.74	26.28	35.86
4.0	13.89	16.06	20.04
5.0	10.83	12.03	12.79
7.0	7.28	6.55	7.48



ประวัติผู้เขียน

นางสาวกมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา เกิดเมื่อวันที่ 11 ตุลาคม พ.ศ.
2508 ที่จังหวัดภูเก็ต ได้รับการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียน
ภูเก็ตวิทยาลัย อำเภอเมือง จังหวัดภูเก็ต และสำเร็จการศึกษาชั้นปริญญาตรี
เกียรตินิยมชั้นดี จากคณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
วิทยาเขตหาดใหญ่ เมื่อปีการศึกษา 2531