

ເອກສາງອາງອິນ

1. Levy, G., and Hollister, L.E. "Variation in Rate of Salicylate Elimination by Human." British Medical Journal (August 1964) : 286-288.
2. DeKay, H.G. "The Manufacture of Tablets." In Textbook of Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2 nd ed. pp. 366-394. Edited by R.A. Lyman, J.B. Sprowls, and G. Urdang. Philadelphia, Montreal : Lippinett Co., 1955.
3. Guncel, W.C., Swartz, C.J., and Kanig, J.L. "Tablets." In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, pp.305-345. Edited by L. Lachmann H.A. Lieberman, and J.L. Kanig. Philadelphia : Lea & Febiger, 1970.
4. Wagner, J. "Disintegration of Dosage Forms in Vitro and In Vivo : Part I." Drug Intelligence 3 (July 1969) : 198-203.
5. Lowenthal, W. "Disintegration of Tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 61 (November 1972) : 1695-1711.
6. The United States Pharmacopeia, 14th rev. Easton : Mack Publishing Co., 1950.
7. The United States Pharmacopeia, 19 th rev. Easton : Mack Publishing Co., 1975
8. Ansel, H.C. "Hydrolysis of Erythrocytes by Antibacterial Preservatives IV : Hemolytic Activity of Chlorhexidine Diacetate." Journal of Pharmaceutical Sciences 56 (May

- 1967) : 616 - 619
9. Khan, K.A., and Rhodes, C.T. "Disintegration Properties of Calcium Phosphate Dibasic Dihydrate Tablets" Journal of Pharmaceutical Sciences 64 (January 1975) : 166-167.
10. Manudhane, K.S., et al. "Tableting Properties of Directly Compressible Starch." Journal of Pharmaceutical Sciences 58 (May 1969) : 616-620.
11. Feinstein, W., and Bartilucei, A.J. "Comparative Study of Disintegrating Agent." Journal of Pharmaceutical Sciences 55 (March 1966) : 332-334.
12. Alam, A.S., and Parrott, E.L. "Effect of Aging on Some Physical Properties of Hydrochlorthiazide Tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (February 1971) : 263-266.
13. Hill, P.M. "Effect of Compression Force and Corn Starch on Tablet Disintegration Time!" Journal of Pharmaceutical Sciences 65 (November 1976) : 1694 - 1696.
14. Cooper, J. and Rees, J.E. "Tableting Research and Technology." Journal of Pharmaceutical Sciences 61(October 1972) : 1511-1555.
15. Hecht, G., and Huyck, C.L. "Two Disintegrating Agents Versus Cornstarch for Compressed Tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 53 (January 1964) : 112-114.
16. Wurster, D.E., and Taylor, P.W. "Dissolution Rate." Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (February 1965) : 169-175.

17. Levy, G., and Gumtow, R.H. "Effect of Certain Tablet Formula-tion Factor on Dissolution Rate of the Active Ingredient III : Tablet Lubricants." Journal of Pharmaceutical Sciences 52 (December 1963) : 1139 - 1144.
18. Levy, G., Leonards, J.R., and Procknal, J.A. "Development of In Vitro Dissolution Tests Which Quantitatively with Dissolution Rate-Limited Drug Absorption in Man." Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (December 1965) : 1719-1922.
19. Javaid, K.A., and Cadwallader, D.E. "Dissolution of Aspirin Tablets Containing Various Buffering Agents." Journal of Pharmaceutical Sciences 61 (September 1972) : 1370-1373.
20. Finholt, F. "Influence of Formulation on Dissolution Rate." In Dissolution Technology, pp. 106-146. Edited by L.J. Leeson, and J.T. Carstensen. Washington : Whitlock Press, 1974.
21. Marlowe, E., and Shangraw, R.F. "Dissolution of Sodium Salicylate from Tablets Matrices Prepared by Wet Granulation and Direct Compression." Journal of Pharmaceutical Sciences 56 (April 1967) : 498-504.
22. Underwood, T.W., and Cadwallader, D.E. "Influence of Various Starches on Dissolution Rate of Salicylic Acid From Tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 61 (February 1972) : 239-243.

23. Jacob, J.T., and Plein, E.M. "Factor Affecting Dissolution : Rate of Measurements from Tablets II : Effect of Binder Concentration, Tablet Hardness and Storage Conditions on the Dissolution Rate of Phenobarbital". Journal of Pharmaceutical Sciences 57 (May 1968) : 802 - 805.
24. Van Oudtshoorn, M.C.B., et al. "The Influence of Compression and Formulation on the Hardness Disintegration, Dissolution, Absorption and Excretion of Sulphadimidine Tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology 23 (August 1971) : 583-586.
25. Pernarowski, M. "Dissolution Methodology." In Dissolution Technology, pp. 58-59. Edited by L.J. Leeson, and J.T. Carstensen. Washington : Whitlock Press, 1974.
26. Swarbrick, J. "In Vitro Models of Drugs Dissolution." In Current Concept in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics, pp. 265-296. Edited by J. Swarbrick. Philadelphia : Lea & Febiger, 1970.
27. Nelson, E., Arndt, J.R., and Busse, L.W. "The Effect of Type and Concentration of Binders on Hardness and Compressibility of Sulfathiazole Tablets Made at Constant Pressure." Journal of American Pharmaceutical Association Scientific Edition 96 (April 1957) : 257-262.
28. Gibaldi, M., and Weintraub, H. "Quantitative Correlation of Aspirin from Several Dosage Forms." Journal of Pharmaceutical Sciences 59 (May 1970) : 725-726.

29. Kaplan, S.A. "Biopharmaceutics in the Preformulation Stages of Drug Development." In Current Concept in the Pharmaceutical Sciences : Dosage Forms Design and Bioavailability, pp. 1-33. Edited by J. Swarbrick. Philadelphia : Lea & Febiger, 1973.
30. Martin, E. W. Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th ed. Easton, Pennsylvania : Mack Publishing Co., 1965.
31. Bousquet, W.F. "Role of Drug Disposition in Modifying Drug Response." In Current Concept in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics, pp. 143-201. Edited by J. Swarbrick. Philadelphia : Lea & Febiger, 1970.
32. Bates, T.R., and Gibaldi, M. "Gastrointestinal Absorption of Drugs." In Current Concept in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics, pp. 57-99. Edited by J. Swarbrick, Philadelphia : Lea & Febiger, 1970.
33. Levy, G., and Jusko, W. "Effect of Viscosity on Drug Absorption." Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (February 1965) : 219-225.
34. Done, A.K. "Developmental Pharmacology." Clinical Pharmacology and Therapeutics 5 (April 1964) : 432-479.
35. Horrom, N.J., and Brown, C.C. "Sex Differences in Drug Evaluation." Journal of Pharmaceutical Sciences 66 (May 1977) : 739-741.

36. Kato, R., and Gillete, J.R. "Effect of Starvation on NADPH-Dependent Enzymes in Liver Microsome of Male and Female Rats." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 150 (February 1965) : 279-284.
37. Wilson, J.T. "An Investigation of the Decrease in the Metabolism of Hexobarbital, Aminopyrine and p-Nitrobenzoic acid by Liver from Rats Bearing a Pituitary Mammatropic Tumor." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 160 (January 1968) : 179-188.
38. Ferguson, H.C. "Effect of Cedar Chip Bedding on Hexobarbital and Pentobarbital Sleep Time." Journal of Pharmaceutical Sciences 55 (October 1966) : 1142-1143.
39. Goth, A. Medical Pharmacology Principles and Concepts, 3rd ed. pp. 294-296. Saint Louis : The C.V. Mosby Co., 1966.
40. Grollman, A., and Grollman, E.F. Pharmacology and Therapeutics, 7th ed. pp. 135-145. Philadelphia : Lea & Febiger, 1970.
41. Truitt, E.B., and Morgan, A.M. "Absorption of Aspirin from the Stomach in Man." Toxicology and Applied Pharmacology 2 (March 1960) : 237-241.
42. Liberman, S.V., et al. "Aspirin Formulation and Absorption Rate I : Criteria for Serum Measurements with Human Panels." Journal of Pharmaceutical Sciences 53 (December 1964) : 1486-1491.

43. Levy, G. "Comparison of Dissolution and Absorption Rate of Different Commercial Aspirin Tablete." Journal of Pharmaceutical Sciences 50 (May 1961) : 388-392.
44. Westlake, W.J. "The Design and Analysis of Comparative Blood-Level Trials." In Current Concept in the Pharmaceutical Sciences : Dosage Form Design and Bioavailability, pp. 149-179. Edited by J. Swarbrick. Lea & febiger, 1970.
45. Levy, G. "Pharmacokinetics of Salicylate Elimination in Man". Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (July 1965) : 959-967.
46. Levy, G., and Angelino, N.J. "Hydrolysis of Aspirin by Rat Small Intestine," Journal of Pharmaceutical Sciences 57 (August 1968) : 1449 - 1450.
47. Rowland, M., et al. "Absorption Kinetics of Aspirin in Man Following Oral Administration of an Aqueous Solution." Journal of Pharmaceutical Sciences 61 (March 1972.) : 379-385.
48. Sollmann, T. A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology, 8th ed. pp. 740-742. Philadelphia, London : W.B. Saunders Co., 1957.
49. Cummings, A.J., and Martin, B.K. "Factors Influencing the Plasma Salicylate Concentration and Urinary Salicylate excretion after oral dosage with aspirin." Biochemical Pharmacology 13 (May 1964) : 767-776.

50. Morrison, A.B., and Campbell, J.A. "Tablet Disintegration and Physiological Availability of Drugs." Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (January 1965) : 1-8.
51. Middleton, E.J., Davies, J.M., and Morrison, A.B. "Relationship Between Rates of Dissolution, Disintegration and Physiological availability of Riboflavin in Sugar-Coated Tablet!" Journal of Pharmaceutical Sciences 53
52. Chiou, W.L., and Onyemeluke, I "Disintegration, Dissolution and Oral Absorption in Humans of Five Commercial Buffered Aspirin Dosage Forms." The Journal of Clinical Pharmacology (November-December 1974) : 579-603.
53. "Aspirin Tablets." In British Pharmacopoeia, pp. 66-67. London : The Pharmaceutical Press, 1968.
54. Weintraub, H., and Gibaldi, M. "Rotating-Flask Method for Dissolution-Rate Determinations of Aspirin from Various Dosage Forms". Journal of Pharmaceutical Sciences 59 (December 1970) : 1792 - 1795.
55. Hollister, L., and Levy, G. "Some Aspect of Salicylate Distribution and Metabolism in Man" Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (August 1965) : 1126 - 1129.
56. Trinder, P. "Rapid Determination of Salicylate in Biological Fluid." Biochemical Journal 57 (No. 2, 1974): 301-303.
57. Lowenthal, W., and Burruss, R.A. "Mechanism of Action of Starch as a Tablet Disintegrant IV : Effect of Medicaments and Disintegrants on Mean Pore Diameter and

- Porosity." Journal of Pharmaceutical Sciences 60
(September 1971) : 1325 - 1332.
58. Schwartz, J.B., Martin, E.T., and Dehner, E.J. "Intragranular Starch : Comparison of Starch USP and Modified Cornstarch." Journal of Pharmaceutical Sciences 64
(February 1975) : 328 - 332.
59. Van Abbe', N.J., and Rees, J.T. "Amberlite Resin XE-88 as a Tablet Disintegrant." Journal of American Pharmaceutical Association, Scientific Edition 21 (January 1965) : 65-67.
60. Patel, W.R., and Hopponen, R.E. "Mechanism of Action of Satarch as a Disintegrating Agent in Aspirin Tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 55 (October 1966) : 1065 - 1068.
61. Levy, G., et al. "Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II : Granule Size, Starch Concentration, and Compression Pressure." Journal of Pharmaceutical Sciences 52 (November 1963) : 1047-1051.
62. Schroeter, L.C., et al. "Specificity of the Relationship Between Rate of Dissolution and Disintegration Time of Compressed Tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 51 (September 1962) : 865-874.

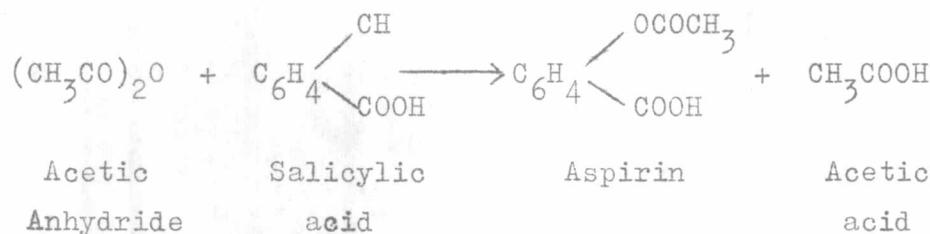
63. Levy, G., and Hollister, L.E. "Dissolution Rate Limited Absorption in Man : Factors Influencing Drug Absorption from Prolonged-Release Dosage Form." Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (August 1965) : 1121-1125.
64. Levy, G., and Hollister, L.F. "Inter- and Intrasubject Variations in Drug Absorption Kinetics." Journal of Pharmaceutical Sciences 53 (December 1964) : 1446 - 1452.
65. French, W.N., et al. "Pharmacopeial Standard and Specifications for Bulk Drugs and Solid Oral Dosage Forms: Similarities and Differences." Journal of Pharmaceutical Sciences 56 (September 1967) : 1622-1640.

ภาคผนวก ก.

แอสไพริน

แอสไพริน (Aspirin) หรือชื่อเรียกทางเคมีว่า อัซเซติลซาลิไซดิก แอซิด (Acetylsalicylic acid)

การ เตรียม แอสไพรินสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง acetic anhydride และ Salicylic acid⁽³⁰⁾ ดังสมการ



วัตถุคือที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ โดยการหักผลึกใหม่ๆใน benzene หรือทัวทำละลาย
อันที่ไม่ใช่น้ำ

แอสไพรินอาจทำขายในลักษณะเป็นเม็ดเล็ก ๆ (granules) มีพิษและสีขาวสำหรับ
ทอกเป็นเม็ดยา

ลักษณะ เป็นผลึกสีขาว อาจมีรูปร่างคล้ายเข็มหรือเป็นผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่นหรือมีกลิ่นอ่อน ๆ และคงตัวในอากาศแห้ง แต่ในอากาศชื้นจะคาย hydrolyzes เป็น Salicylic acid และ acetic acid ทำให้เกิดกลิ่นกรด acetic (หรือกลิ่นน้ำส้มสายชู) แอสไพรินมีจุดหลอมละลายประมาณ 135°C เมื่อละลายในแอลกอฮอล์แล้วจะไม่ให้สีวงกับ Ferric chloride⁽³⁰⁾ (ทางกับ Salicylic acid)

การละลาย 1 กรัม ละลายในน้ำประมาณ 300 มล. ในแอลกอฮอล์ 5 มล. ในไครโพรอร์ 17 มล. และในอีเทอร์ 10 – 15 มล. แท้ละลายไนนอยกว่าในอีเทอร์ไม่มีน้ำ สามารถละลายในค่างไข้เดี่ยวน้ำครอกไฮด์ และไข้เดี่ยมการรับอเนก พรวมกับมีการสลายตัว

ประโยชน์

1. ใช้แก่ปวด (Analgesic effect) เช่น ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ
2. ใช้แก้ไข้ (Antipyretic effect) ใช้แก้ไข้มากกว่าแก่ปวด โดยการลดอุณหภูมิของร่างกาย แต่ไม่ทำให้อุณหภูมิปกติของร่างกาย
3. ใช้แก่ปวดแก้ไข้ตามไข้ข้อ (Antirheumatic effect) จะคงใช้ยาจำนวนมากจึงจะลดอาการไข้ และบรรเทาการปวดตามไข้ข้อ
4. Uricosuric action ใช้รักษาโรค gout โดยการเพิ่มการขับถ่ายของ uric acid ในปัสสาวะ ซึ่งจะช่วยให้ยาจำนวนมากและให้ทุกชั่วโมงจนกระเพี้ยบ Salicylism ซึ่งมีอาการทุกอย่าง เวียนศรีษะ แล้วจึงให้ทุก 4 ชั่วโมงเป็นเวลา 2 – 3 วันหรือ 1 อาทิตย์ (39)

ขนาดรับประทาน

แก่ปวด แก้ไข้ ใช้ขนาด 650 มก. 4–6 ครั้งต่อวัน ถ้าจำเป็น แก่ปวดตามไข้ข้อ ใช้ขนาด 1 กรัม 4–6 ครั้งต่อวัน อาจให้ได้ถึง 10 กรัมต่อวัน ขนาดรับประทานโดยทั่วไป 300 มก. – 1 ก. เมื่อให้ทางปาก หรือทางทวารให้ 600 มก. ทุก 4 ชั่วโมงถ้าจำเป็น มักจะให้ยาหลังอาหาร เมื่อใช้ยาโดยการรับประทาน

นอกจากนี้ แอลสไฟรินยังสามารถใช้เป็นยาสำหรับลักษณะอักเสบ

ยาเม็ดแอลสไฟริน (Aspirin Tablets) ตามมาตรฐานที่กำหนดใน USP XIX จะต้องประกอบด้วยตัวยาแอลสไฟรินไม่น้อยกว่า 95 % และไม่มากกว่า 105 % ของจำนวนที่แจ้งไว้ (7)

เวลาในการระจายตัว (Disintegration Time) การระจายตัวของยาเม็ดและ—
ไฟวินตามกำหนดใน USP XIX คือ 5 นาที.

ภาคผนวก ช.

การหาค่าอัตราคงที่ของกรดคูมิม

ในการแสดงความแตกต่างของอัตราการคูมิม เราลองเปรียบเทียบจาก first order rate constant ของกรดคูมิม (K_a) จากน้ำยา

$$\log A = \log A_0 - \frac{K_a t}{2.303}$$

โดยนำความเร็วของปฏิกัดยาในปัจจุบันมาเขียนกราฟกับเวลา และหาค่า K_a โดยใช้วิธี Feathering Method หรือ Method of Residual

$$K_a = \frac{0.693}{t^{\frac{1}{2}}}$$

จากการคำนวณ จะได้ค่า K_a (อัตราคงที่ของกรดคูมิม) ของยานรินพัทฯ ๗ ในเพหหูง และเพหหูย ดังแสดงในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 แสดงค่าอัตราคงที่ของกรดคูมิมของยาเม็ดแอสไพรินพัทฯ ในเพหหูงและเพหหูยของยาพัท ๖ มิลลิลิตร

บริษัท	อัตราคงที่ของกรดคูมิม ($K_a \text{ Hour}^{-1}$)	
	ราย	หน่วย
ก	0.97	0.83
ข	0.80	0.74
ค	1.09	0.92
ง	0.94	0.82
จ	0.59	0.55
ฉ	1.04	0.83

จากตาราง เพศชายจะมีอัตราการคุณภาพของแอลไฟฟินเร็วกว่าในเพศหญิงอย่างเห็น
บรรจัด และบรรจัด ค ยานะบุกคุกซึ่งได้เร็วที่สุด ตัวนับบรรจัด จ ยานะบุกคุกซึ่งได้ชาที่สุดที่สุดในเพศหญิง
และ เพศชาย.



ภาคผนวก ก.

การคำนวณทางสถิติ

ในการเปรียบเทียบอัตราการชื้นด้ายของยาเม็ดเบสไพรินท์ 6 บริษัท ระหว่าง เพhabหูง และ เพhabชาย เพื่อให้มีความแตกต่างอย่างเป็นัยสำคัญทางสถิติ เราสามารถคำนวณได้จากสูตร

Unpaired T - Test

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}} \quad \text{with } n_1 + n_2 - 2 \text{ degree of freedom}$$

\bar{X}_1 = รายเฉลี่ยกัวดယาง กลุ่มที่ 1

X_2 = รายเฉลี่ยกัวดယาง กลุ่มที่ 2

$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ = Standard Error ของรายเฉลี่ยทางกัน

$$= S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

S_p = pooled Standard deviation

$$S_p^2 = \frac{(n_1-1) S_1^2 + (n_2-1) S_2^2}{n_1+n_2-2}$$

S_1 = Standard deviation ของกลุ่มที่ 1

S_2 = Standard deviation ของกลุ่มที่ 2

การคำนวณ

เราเปรียบเทียบหาความแตกต่างระหว่างอัตราการชื้นด้ายของยาบริษัท ก ระหว่าง เพhabหูงและ เพhabชาย จากตารางที่ 18

- $\bar{X}_1 = 48.46$ เป็นเปอร์เซนต์ส่วนเบี่ยงของแอดส์ไฟรินที่ถูกขับถ่ายใน
 ปั๊สสาวะใน 6 ช่วงไม้ ของ เพศชายจำนวน 18 คน ($n_1 = 18$)
 $\bar{X}_2 = 40.23$ เป็นเปอร์เซนต์ส่วนเบี่ยงของแอดส์ไฟรินที่ถูกขับถ่ายใน
 ปั๊สสาวะใน 6 ช่วงไม้ของ เพศหญิงจำนวน 17 คน ($n_2 = 17$)
 $s_1 = 2.05$ เป็นค่า Standard deviation ของกลุ่มที่ 1
 คือ เพศชาย
 $s_2 = 1.98$ เป็นค่า Standard deviation ของกลุ่มที่ 2
 คือ เพศหญิง

จากสูตร

$$\begin{aligned}
 s_p^2 &= \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \\
 &= \frac{17(2.05)^2 + 16(1.98)^2}{18 + 17 - 2} \\
 &= 4.065 \\
 s_p &= 2.02
 \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned}
 s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} &= s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \\
 &= 2.02 \sqrt{\frac{1}{18} + \frac{1}{17}} \\
 &= 2.02 \times 0.34 \\
 &= 0.69
 \end{aligned}$$

จากสูตร

$$\begin{aligned}
 t &= \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}} \\
 &= \frac{48.46 - 40.23}{0.69} \\
 &= \frac{8.23}{0.69} \\
 &= 11.93
 \end{aligned}$$

จากตาราง T-Test ที่ degree of freedom 33 มี $P_{0.05} = 2.03$
 ซึ่ง $t = 11.93$ มากกว่า $P_{0.05}$ แสดงว่าอัตราการจับถ่ายของ เพศชายต่างกับเพศ
 หญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในทำนองเดียวกัน เมื่อหาค่า t ระหว่างอัตราการจับถ่ายของ เพศหญิงและเพศชาย
 ของยานรินท์เดียวกันอีก 5 บริษัท พบว่า เพศชายมีอัตราการจับถ่ายมากกว่า เพศหญิงสำหรับยา
 ทุกบริษัท ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่า t ที่คำนวณได้มีดังนี้

$$\begin{aligned}
 t_1 &= 11.93 \\
 t_2 &= 12.20 \\
 t_3 &= 12.86 \\
 t_4 &= 13.14 \\
 t_5 &= 8.76 \\
 t_6 &= 13.09
 \end{aligned}$$

ประวัติการศึกษา

ชื่อ นางสาวนฤมล รักนันท์
 การศึกษา เกษ็ชศาสตร์บัณฑิต เหรียญเงิน (เกียรตินิยมอันดับสอง) เหรียญทองแดงใน
 ภาควิชาเกษตรฯ เวท คณะ เกษ็ชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ. 2515.

