

บทที่ 3

ผลการทดลอง

1. Validate ของวิธีการวิเคราะห์

รูปที่ 5 แสดงโครมาโตแกรมของ blank plasma และ acyclovir ในพลาสมา retention time ของ acyclovir ประมาณ 6 นาที ใช้เวลาในการวิเคราะห์ประมาณ 10 นาที validate ของวิธีวิเคราะห์ได้แก่ค่าความถูกต้อง แสดงค่าเป็น %recovery ค่าความเที่ยงตรง แสดงค่าเป็น %coefficient of variation ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดได้ เท่ากับ 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

การหาค่าความถูกต้อง (%recovery)

$$\%recovery = \frac{\text{ความเข้มข้นที่วัดได้}}{\text{ความเข้มข้นที่ทราบ}} \times 100$$

ความเข้มข้นย้อนกลับคำนวณจากสมการถดถอยเชิงเส้นตรงคือ

$$y = a + bx \quad \dots 1$$

y = ความเข้มข้นที่วัดได้ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

a = คือค่าคงที่ คำนวณจากข้อมูลที่ได้ เป็นระยะทางระหว่างแกน x กับจุดที่เส้นถดถอยตัดกับแกน y เรียกว่า "intercept"

b = คือค่าคงที่ คำนวณจากข้อมูลที่ได้ เป็นความลาด (slope) หรือค่าที่ y จะมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อ x เปลี่ยนแปลงไป 1 หน่วย

x = peak area ของ acyclovir

วิเคราะห์หาปริมาณ acyclovir ในพลาสมา แต่ละความเข้มข้นทำ 3 ตัวอย่าง

ตารางที่ 4 แสดงค่า peak area ของ acyclovir ที่ความเข้มข้นต่างๆ (n=3)

ความเข้มข้นที่เตรียม (ในไมโครกรัม/มิลลิลิตร) (y)	peak area (x)			
	1	2	3	$\bar{X} \pm SE$
0.1	8657	9092	8458	8735 \pm 324
0.5	47811	44649	49073	47177 \pm 2278
1.0	96261	98791	95252	96768 \pm 1823
1.5	136445	143669	149945	143353 \pm 3978
3.0	289093	277362	292230	286228 \pm 4201

นำค่าความเข้มข้นของ acyclovir ที่เตรียม และค่าเฉลี่ย peak area ของอะไซโคลเวีย หาค่า a และ b ของสมการถดถอยเชิงเส้นตรง ($y = a+bx$) ได้

$$a = 0.014 \quad b = 0.00001$$

แทนค่า a และ b ในสมการที่ 1

$$y = 0.014 + 0.00001x \quad \dots 2$$

แทนค่า x คือ ค่า peak area ในสมการที่ 2 จะได้ค่าความเข้มข้นย้อนกลับของ acyclovir ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงค่าความเข้มข้นย้อนกลับ และ %recovery ของยา acyclovir จากพลาสมา

ความเข้มข้นที่เตรียม($\mu\text{g/ml}$)	ความเข้มข้นที่ได้ ($\mu\text{g/ml}$)			$\bar{X} \pm \text{SE}$	%recovery
	1	2	3		
0.1	0.10	0.11	0.10	0.10 ± 0.01	100
0.5	0.49	0.46	0.50	0.48 ± 0.02	96
1.0	0.98	1.00	0.97	0.98 ± 0.02	98
1.5	1.38	1.45	1.44	1.42 ± 0.04	95
3.0	2.90	2.99	2.94	2.94 ± 0.05	98

จากผลการวิเคราะห์ %recovery อยู่ในช่วง 95-100%

การหาค่าความเที่ยงตรง(precision)

ทำการวิเคราะห์หาปริมาณ acyclovir ในพลาสมา แต่ละความเข้มข้นทำ 3 ตัวอย่าง แล้วนำมาหาเฉลี่ย ค่าที่ใช้แสดงค่าความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ คือ ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation, cv) คำนวณได้ดังนี้

$$\%cv = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100$$

%cv ที่ยอมรับได้ไม่ควรเกิน 10%

ตารางที่ 6 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายของ Intra-day precision (n=3)

ความเข้มข้นที่เตรียม ($\mu\text{g/ml}$)	peak area ของ acyclovir		%cv
	\bar{X}	SD	
0.1	8735	324	3.71
0.5	47177	2278	4.83
1.0	96768	1823	1.88
1.5	141019	3978	2.82
3.0	292875	4201	1.43

ตารางที่ 7 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายของ Inter-day precision (n=3) ทำ 2 วัน

ความเข้มข้นที่เตรียม ($\mu\text{g/ml}$)	peak area ของ acyclovir		%cv
	\bar{X}	SD	
0.1	8505	703	8.26
0.5	47494	1549	3.32
1.0	96202	4850	5.04
1.5	143074	4615	3.22
3.0	298002	5156	1.73

2. อาการทางคลินิก

จากการศึกษาโดยให้อาสาสมัครรับประทานยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด พบว่าอาสาสมัครเกิดอาการข้างเคียง หรืออาการที่บ่งถึงความเป็นพิษหลังได้รับ acyclovir ในอาสาสมัครทั้ง 10 คน ที่เข้าร่วมการทดลอง

3. ระดับยา acyclovir ในพลาสมา

เมื่ออาสาสมัครได้รับยา acyclovir ขนาด 200 มิลลิกรัม จำนวน 4 เม็ดครั้งเดียว พบว่าระดับยาในแต่ละคนจะแตกต่างกันมาก จากตารางที่ 8 ถึง 10 แสดงข้อมูลค่าความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ในอาสาสมัคร 10 คน โดยแยกแต่ละบริษัท คือ A, B และ C และกราฟรูปที่ 6 ถึง 15 แสดงความเข้มข้นของยา acyclovir ที่เวลาต่าง ๆ ในอาสาสมัครแต่ละคน

4. การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

จากการ plot กราฟระหว่างค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัคร ($n=10$) ลักษณะกราฟสามารถอธิบายได้ด้วย one compartment model (รูปที่ 16)

4.1 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ระหว่างเพศชายและเพศหญิง

กราฟรูปที่ 17-19 แสดงลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา acyclovir จากบริษัท A, B และ C ที่เวลาต่าง ๆ ของเพศหญิงและเพศชาย และตารางที่ 11 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่า K_a , T_{max} , C_{pmax} , $AUC_{0-\infty}$, K_{el} , $t_{1/2}$ และ V_d ระหว่างเพศชาย 5 คน และเพศหญิง 5 คน ของยา acyclovir ทั้ง 3 บริษัท เมื่อนำมาทดสอบทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่าความแตกต่างระหว่างเพศ ไม่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.2 ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (Ka)

จากข้อมูลคืบของระดับยา acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ วิเคราะห์หาค่า Ka โดยยาใช้โปรแกรม MKMODEL ได้ค่า Ka เฉลี่ยของยา acyclovir จากบริษัท A, B และ C ดังนี้ 1.57 ± 0.22 , 2.25 ± 0.24 และ 1.43 ± 0.17 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ (ตารางที่ 12) วิเคราะห์ผลทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่า ค่า Ka ของยา acyclovir ทั้ง 3 บริษัท แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบ ค่า Ka ต่อ โดยใช้ Duncan's new multiple range test พบว่า บริษัท A กับ C ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.05$) ส่วนบริษัท B แตกต่างจากบริษัท A และ C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ค่าเฉลี่ยของค่า Ka เท่ากับ 1.75 ± 0.14 ชั่วโมง⁻¹ (ตารางที่ 26)

4.3 เวลาที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด (T_{max})

จากกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ (กราฟรูปที่ 6-15) จะได้ค่า T_{max} ดังตารางที่ 14 ของ ยา A, B และ C คือ 1.52 ± 0.22 , 1.01 ± 0.14 และ 1.65 ± 0.25 ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อนำมาวิเคราะห์โดยใช้ ANOVA พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ค่าเฉลี่ยของค่า T_{max} เท่ากับ 1.39 ± 0.13 ชั่วโมง (ตารางที่ 26)

4.4 ความเข้มข้นสูงสุดของ acyclovir ในพลาสมา (C_{p max})

เปรียบเทียบความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ของแต่ละบริษัท จากตารางที่ 16 พบว่า ความเข้มข้นสูงสุดของยา acyclovir ในพลาสมาของยา จากบริษัท A, B, C คือ 1.18 ± 0.08 , 1.26 ± 0.11 , 1.33 ± 0.08 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ค่า C_{pmax} ที่ได้นำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่าในแต่ละบริษัทไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ค่าเฉลี่ย C_{pmax} เท่ากับ 1.26 ± 0.05 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ตารางที่ 26)

4.5 พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา กับ เวลา (AUC_{0-∞})

ตารางที่ 18 แสดงค่า AUC_{0-∞} ของยา acyclovir จากบริษัท A, B และ C คือ 5.72 ± 0.50 , 5.16 ± 0.48 และ 6.32 ± 0.57 ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร

ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ทางสถิติโดยวิธี ANOVA พบว่า AUC_{0-} ของยาแต่ละบริษัทไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ค่าเฉลี่ย AUC_{0-} เท่ากับ 5.73 ± 0.30 ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร (ตารางที่ 26)

4.6 ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el})

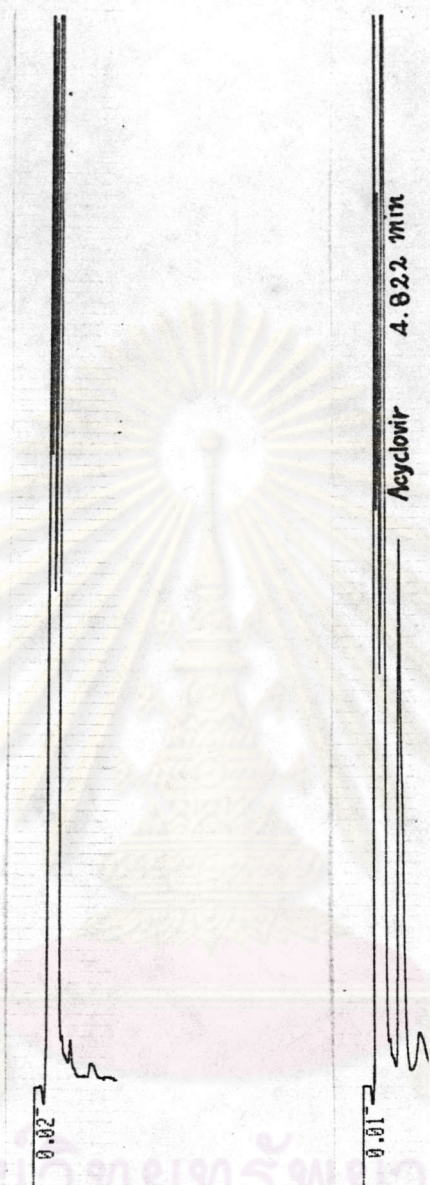
ตารางที่ 20 แสดง ค่า K_{el} ของยา acyclovir จากบริษัท A, B และ C คือ 0.20 ± 0.03 , 0.24 ± 0.03 และ 0.40 ± 0.10 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่า K_{el} แต่ละบริษัทโดยวิธี ANOVA พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ค่าเฉลี่ย K_{el} เท่ากับ 0.28 ± 0.04 ชั่วโมง⁻¹ (ตารางที่ 26)

4.7 ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$)

ตารางที่ 22 แสดงค่า $t_{1/2}$ ของยา acyclovir จากบริษัท A, B และ C คือ 4.27 ± 0.71 , 3.46 ± 0.53 และ 2.78 ± 0.52 ชั่วโมง ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าทางสถิติโดยวิธี ANOVA พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ค่า $t_{1/2}$ เฉลี่ยทั้งหมด เท่ากับ 3.50 ± 0.35 ชั่วโมง (ตารางที่ 26)

4.8 ค่าปริมาตรการกระจายตัว (V_d)

ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา acyclovir แสดงดังตารางที่ 24 ค่าที่วิเคราะห์ได้หลังจากได้รับยา acyclovir บริษัท A, B และ C คือ 12.63 ± 0.98 , 11.86 ± 0.99 และ 11.07 ± 0.86 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าทางสถิติโดยวิธี ANOVA พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ค่าเฉลี่ยค่า V_d เท่ากับ 11.86 ± 0.54 ลิตร/กิโลกรัม (ตารางที่ 26)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 5 แสดง Chromatogram ของ acyclovir

ก. blank plasma

ข. peak acyclovir ในพลาสมา

ตารางที่ 8 ความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาบริษัท A ขนาด 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)								
	เวลา (ชั่วโมง)								
	.33	.66	1	1.5	2	3	5	7	9
1	0.38	0.85	1.03	1.64	1.50	0.93	0.72	0.39	0.19
2	0.83	1.34	1.33	1.26	1.05	0.59	0.39	0.32	0.12
3	0.27	0.93	1.03	1.01	1.13	0.59	0.42	0.24	0.15
4	0.72	1.24	1.24	0.93	0.82	0.35	0.29	0.18	0
5	0.67	1.19	1.34	1.47	1.39	0.78	0.23	0.22	0.10
6	0.59	0.70	0.92	0.90	0.76	0.57	0.27	0.18	0.16
7	0.07	0.19	0.67	0.76	0.82	0.83	0.38	0.36	0.28
8	0.16	0.53	0.56	0.85	0.71	0.69	0.32	0.23	0.11
9	0.39	0.55	0.56	0.76	1.27	0.99	0.48	0.42	0.31
10	0.04	0.84	1.06	0.92	0.72	0.61	0.39	0.25	0.21
\bar{X}	0.44	0.83	0.97	1.05	1.01	0.69	0.39	0.28	0.16
SE	0.08	0.11	0.09	0.10	0.09	0.06	0.04	0.03	0.03
SD	0.25	0.36	0.30	0.30	0.29	0.19	0.14	0.09	0.09

หมายเหตุ : ที่เวลา T = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 9 ความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาบริษัท B ขนาด 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)								
	เวลา (ชั่วโมง)								
	.33	.66	1	1.5	2	3	5	7	9
1	0.55	0.94	0.77	0.61	0.53	0.45	0.21	0.12	0.08
2	0.60	1.09	0.87	0.67	0.57	0.72	0.26	0.26	0.18
3	0.73	1.11	1.20	0.92	0.91	0.57	0.28	0.31	0.16
4	0.80	1.55	1.78	1.70	1.52	0.92	0.63	0.23	0.14
5	0.59	1.60	1.73	1.95	1.64	1.04	0.69	0.23	0.17
6	0.38	1.01	0.82	0.56	0.53	0.50	0.30	0.23	0.10
7	0.45	0.75	1.06	0.86	0.70	0.53	0.24	0.17	0
8	0.27	0.86	0.96	0.97	1.15	0.82	0.54	0.38	0.20
9	0.17	1.27	1.20	0.88	0.65	0.47	0.31	0.30	0.16
10	0.77	0.96	1.16	0.93	0.75	0.52	0.24	0.25	0.11
\bar{X}	0.53	1.11	1.15	1.01	0.90	0.65	0.37	0.25	0.13
SE	0.07	0.09	0.11	0.15	0.13	0.07	0.06	0.02	0.02
SD	0.21	0.28	0.35	0.46	0.41	0.21	0.18	0.07	0.06

หมายเหตุ : ที่เวลา = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 10 ความเข้มข้น acyclovir ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยาบริษัท C ขนาด 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)								
	เวลา (ชั่วโมง)								
	.33	.66	1	1.5	2	3	5	7	9
1	0.18	0.33	0.61	0.73	1.08	0.88	0.67	0.49	0.19
2	0.59	1.06	1.43	1.46	1.20	0.89	0.54	0.42	0.26
3	0.76	1.07	1.57	1.60	1.16	1.10	0.58	0.50	0.30
4	0.61	1.06	1.39	1.31	1.09	0.88	0.60	0.35	0.23
5	0.07	0.99	1.68	1.61	1.60	0.54	0.41	0.34	0.25
6	0.30	0.83	0.85	0.70	0.53	0.43	0.28	0.05	0.00
7	0.43	0.58	0.87	1.05	1.06	1.35	0.84	0.67	0.05
8	0.28	0.60	0.75	1.35	1.04	0.88	0.51	0.47	0.24
9	0.18	0.46	0.90	1.02	1.10	1.44	0.96	0.07	0.03
10	0.70	1.04	1.14	0.87	0.76	0.41	0.26	0.24	0.09
\bar{X}	0.41	0.80	1.19	1.17	1.06	0.88	0.56	0.36	0.17
SE	0.08	0.09	0.12	0.11	0.09	0.11	0.07	0.06	0.03
SD	0.24	0.28	0.38	0.34	0.28	0.35	0.22	0.20	0.11

หมายเหตุ : ที่เวลา T = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

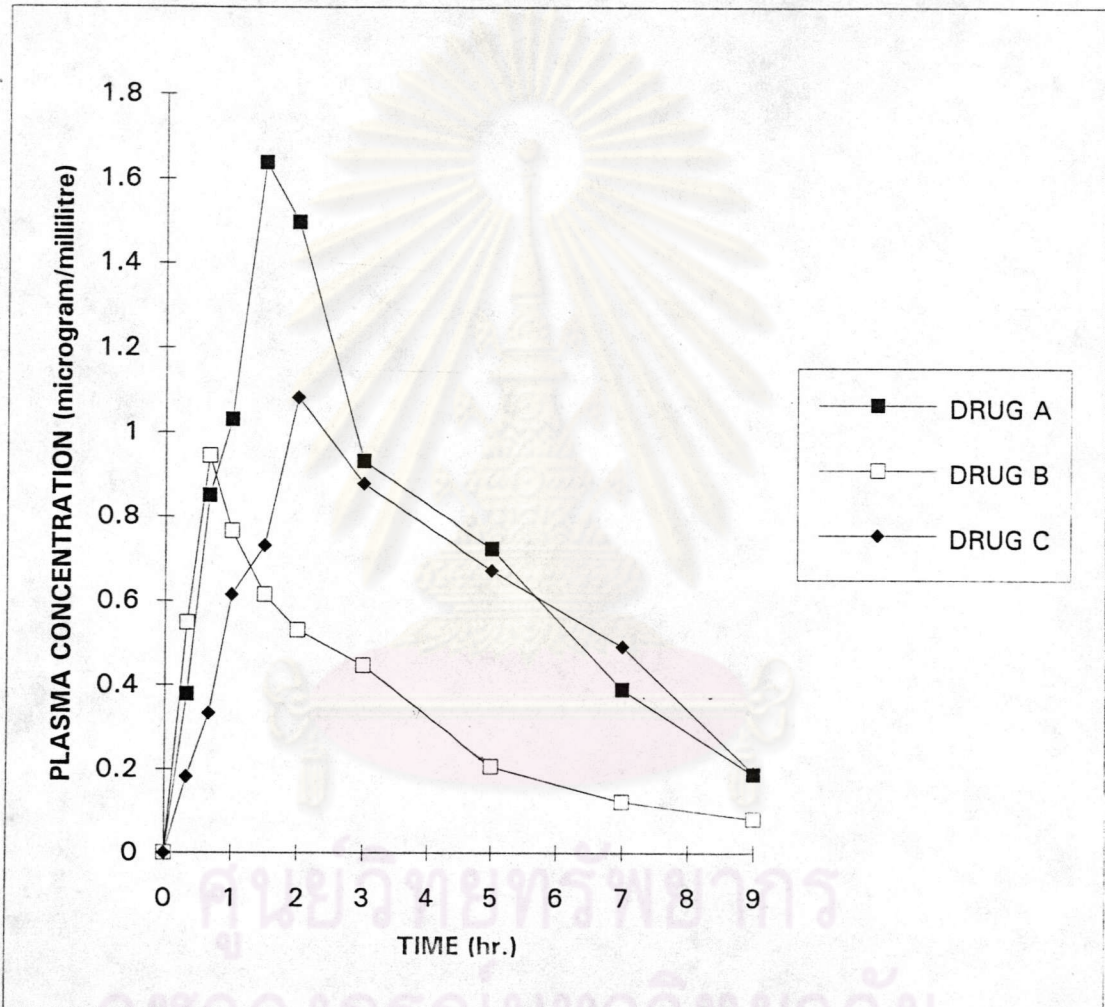
SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

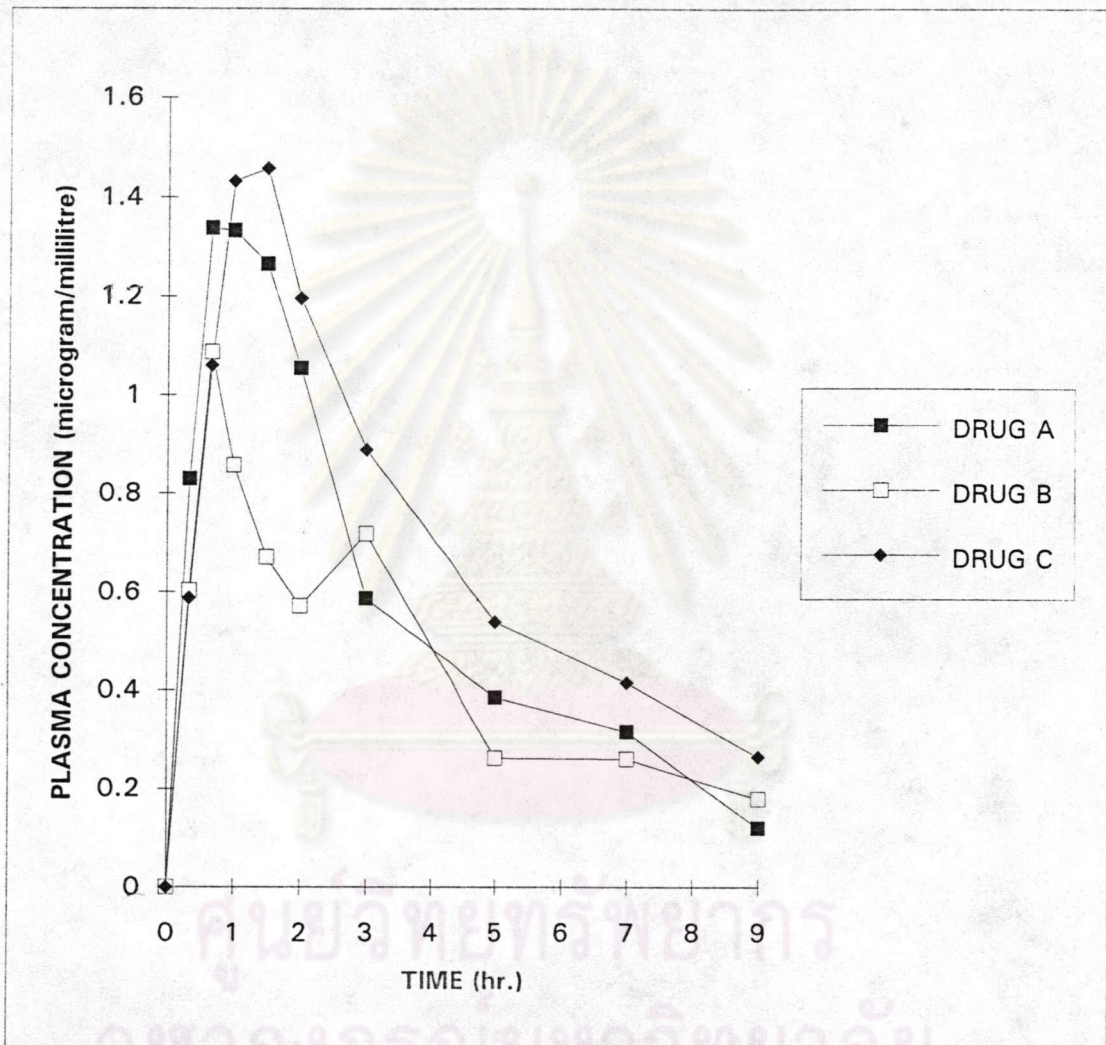


PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 1



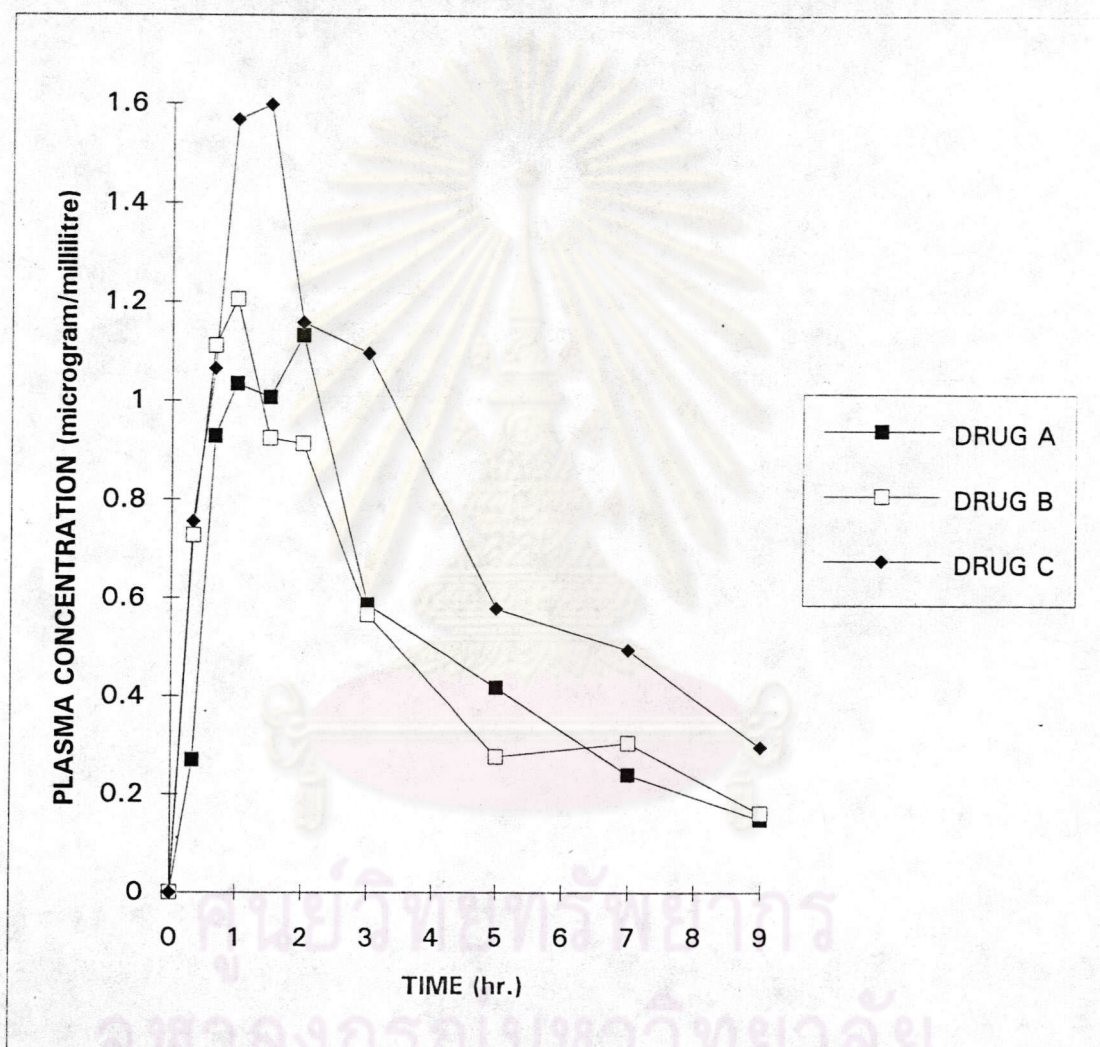
รูปที่ 6 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 1

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 2



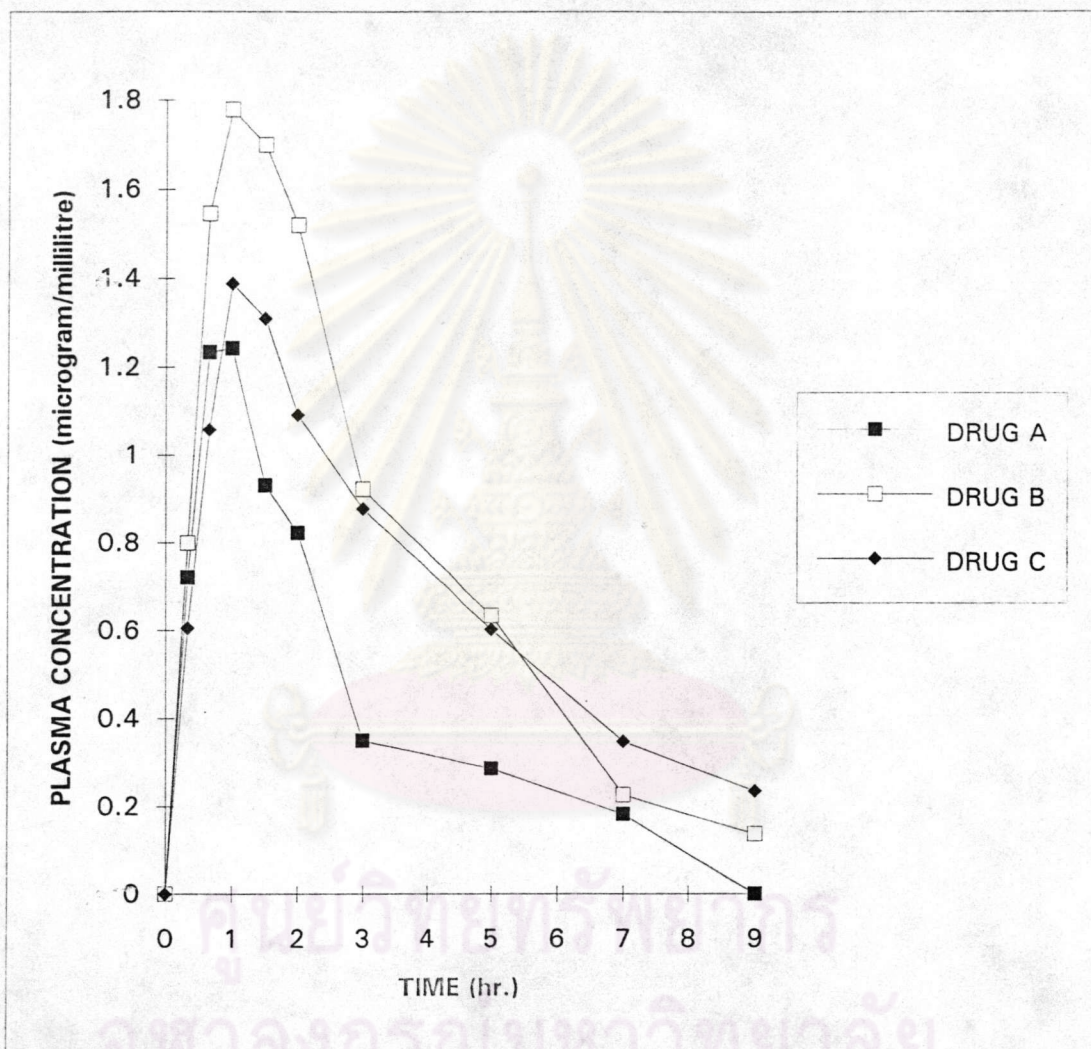
รูปที่ 7 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 2

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 3



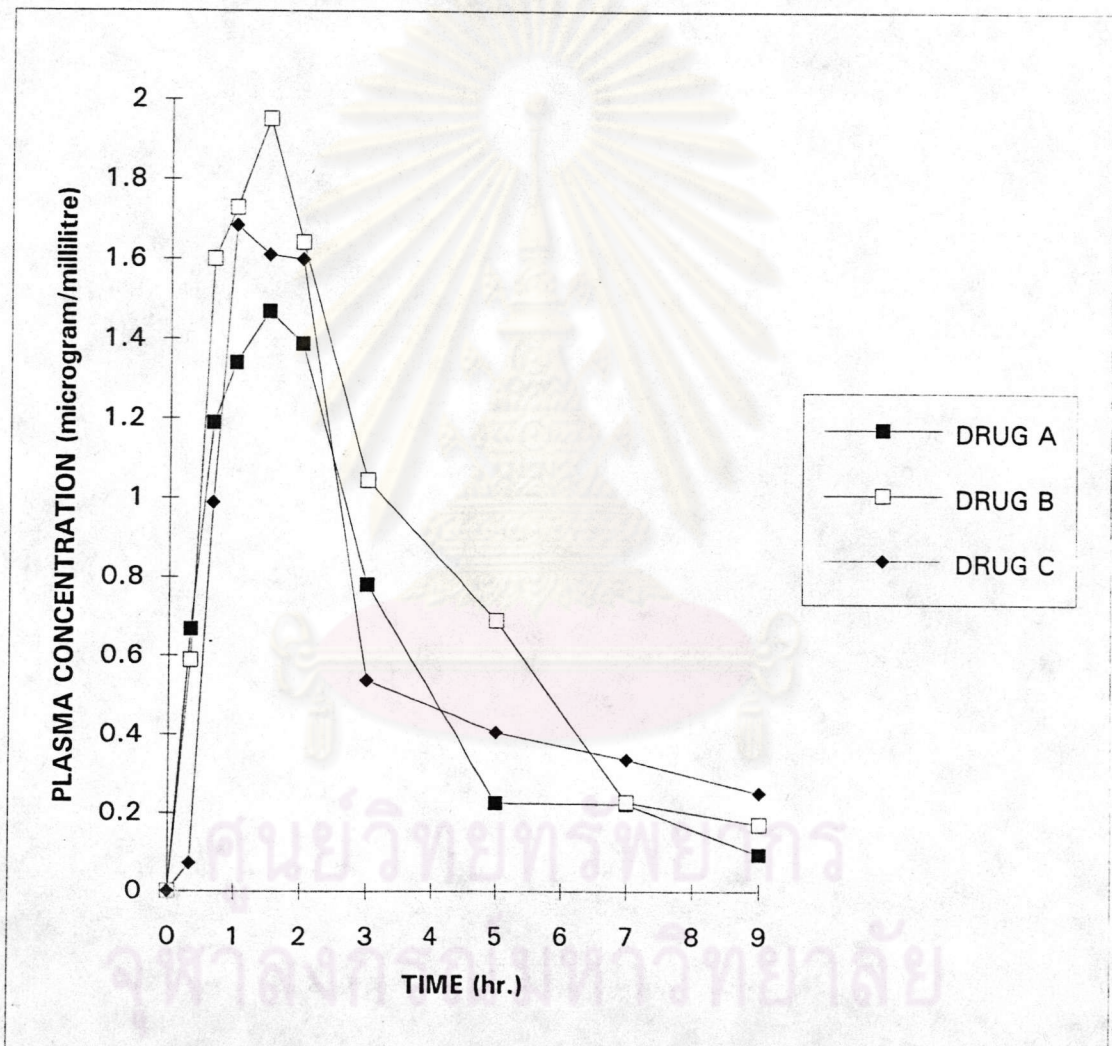
รูปที่ 8 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 3

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 4



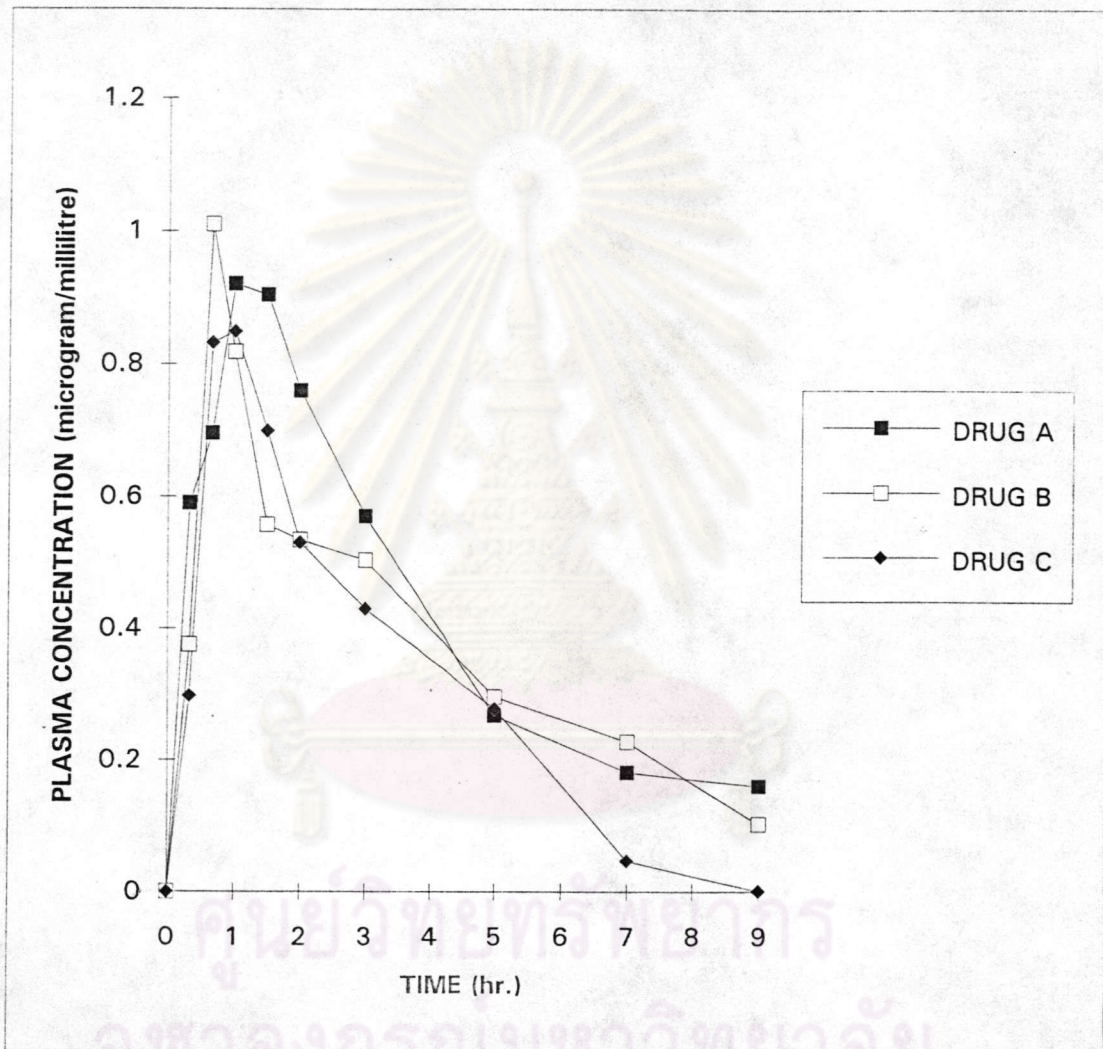
รูปที่ 9 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 4

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 5



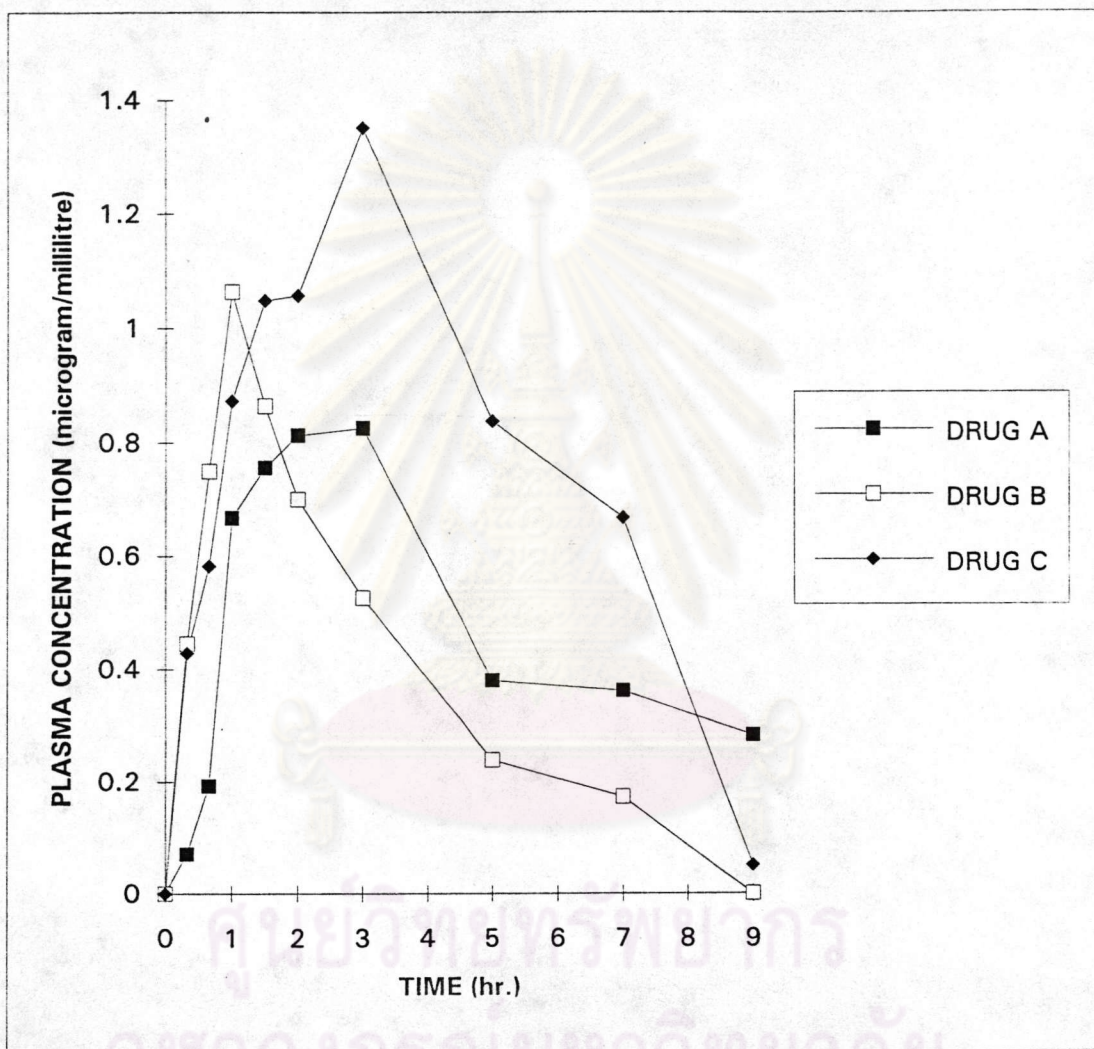
รูปที่ 10 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 5

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 6



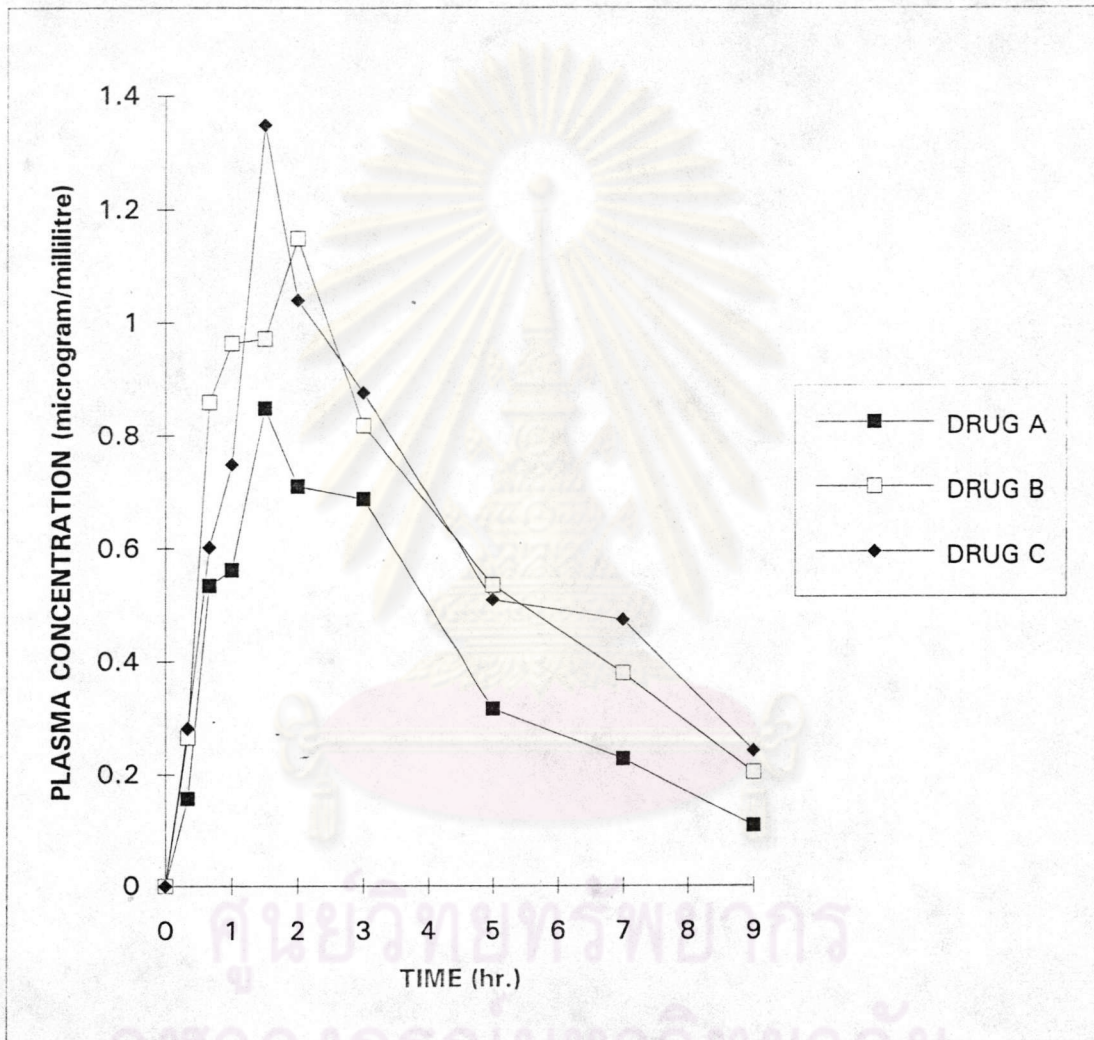
รูปที่ 11 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา
จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4
เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 6

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 7



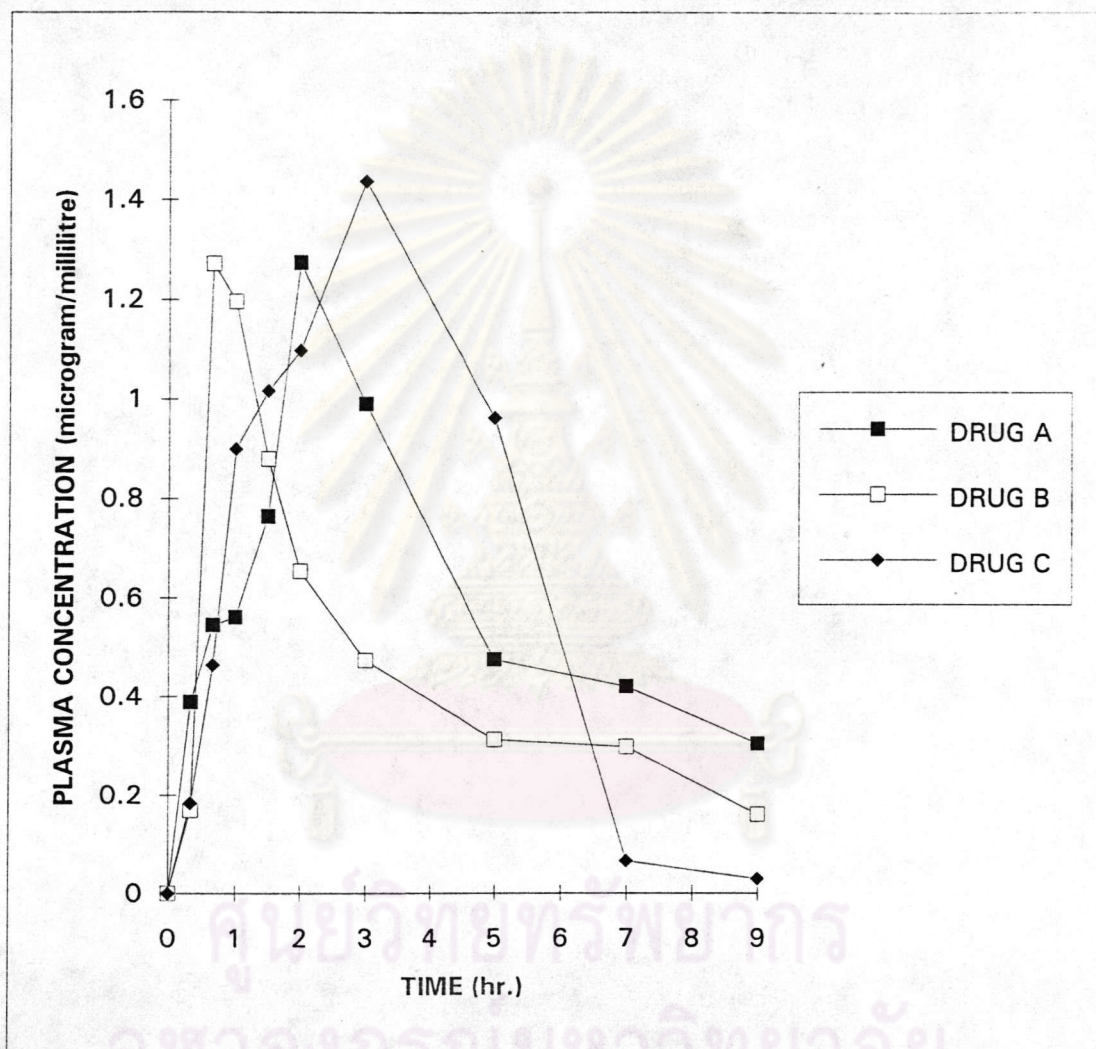
รูปที่ 12 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา
จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4
เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 7

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 8



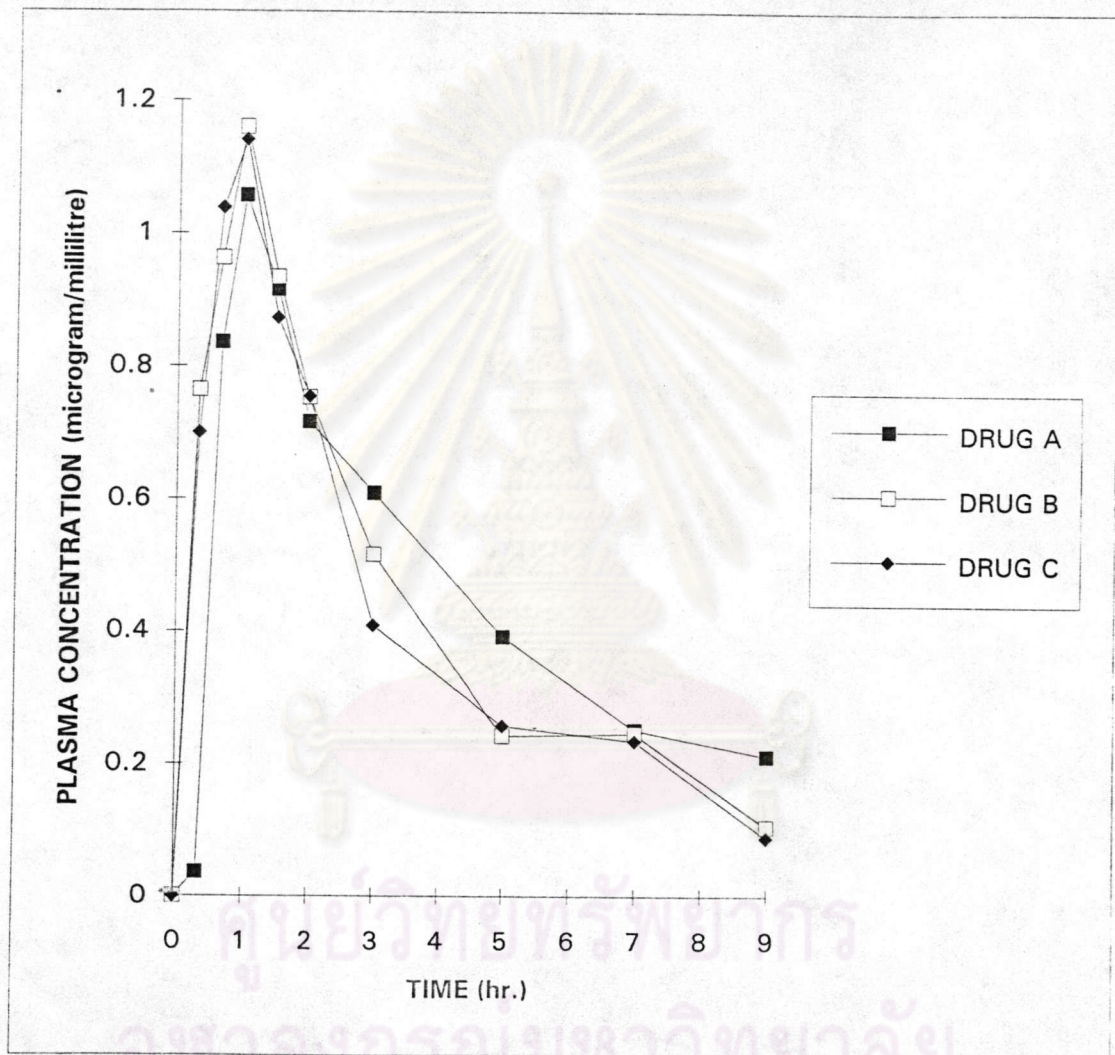
รูปที่ 13 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 8

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 9



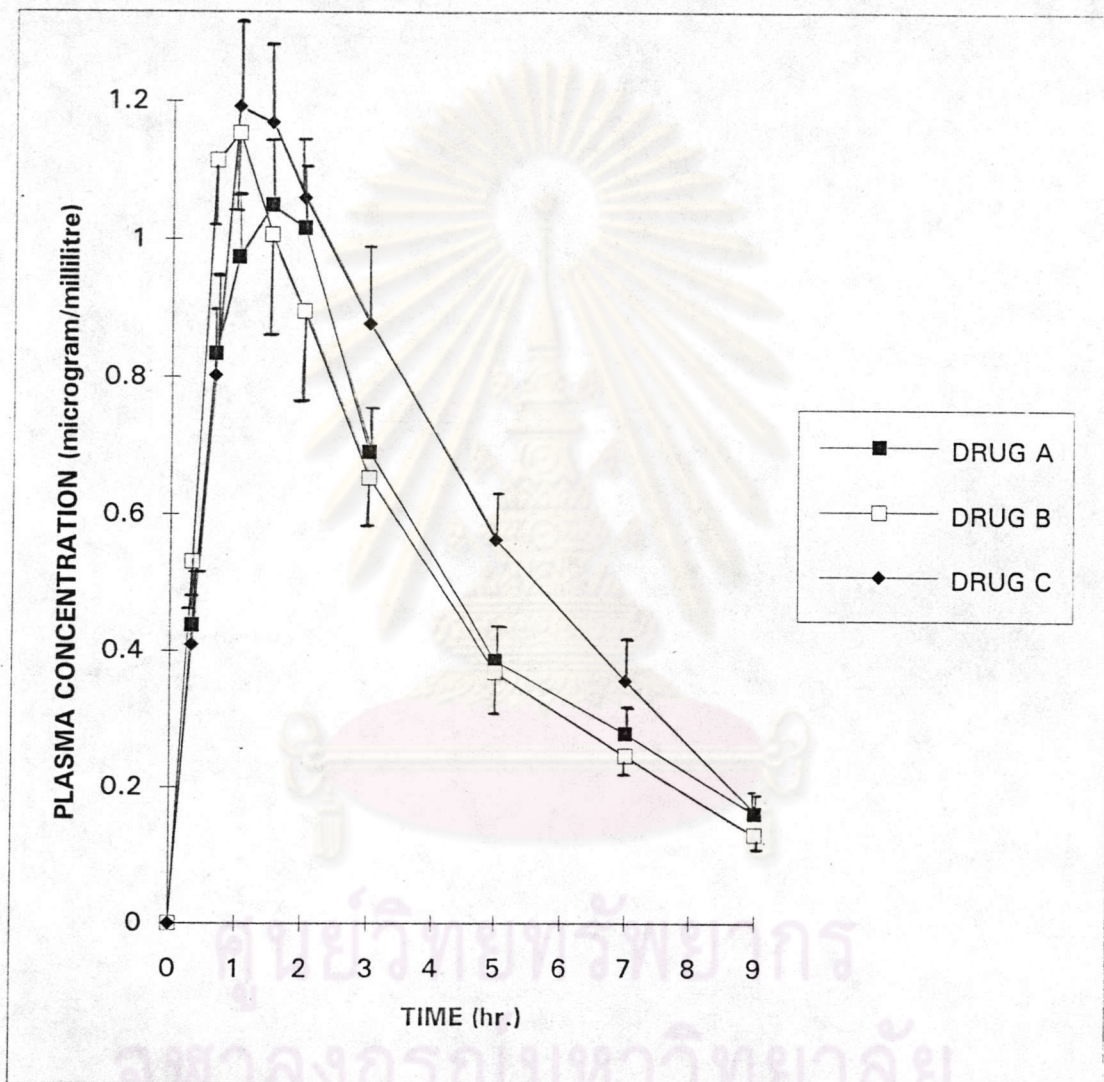
รูปที่ 14 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา
จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4
เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 9

PLASMA ACYCLOVIR CONCENTRATION
SUBJECT NO. 10



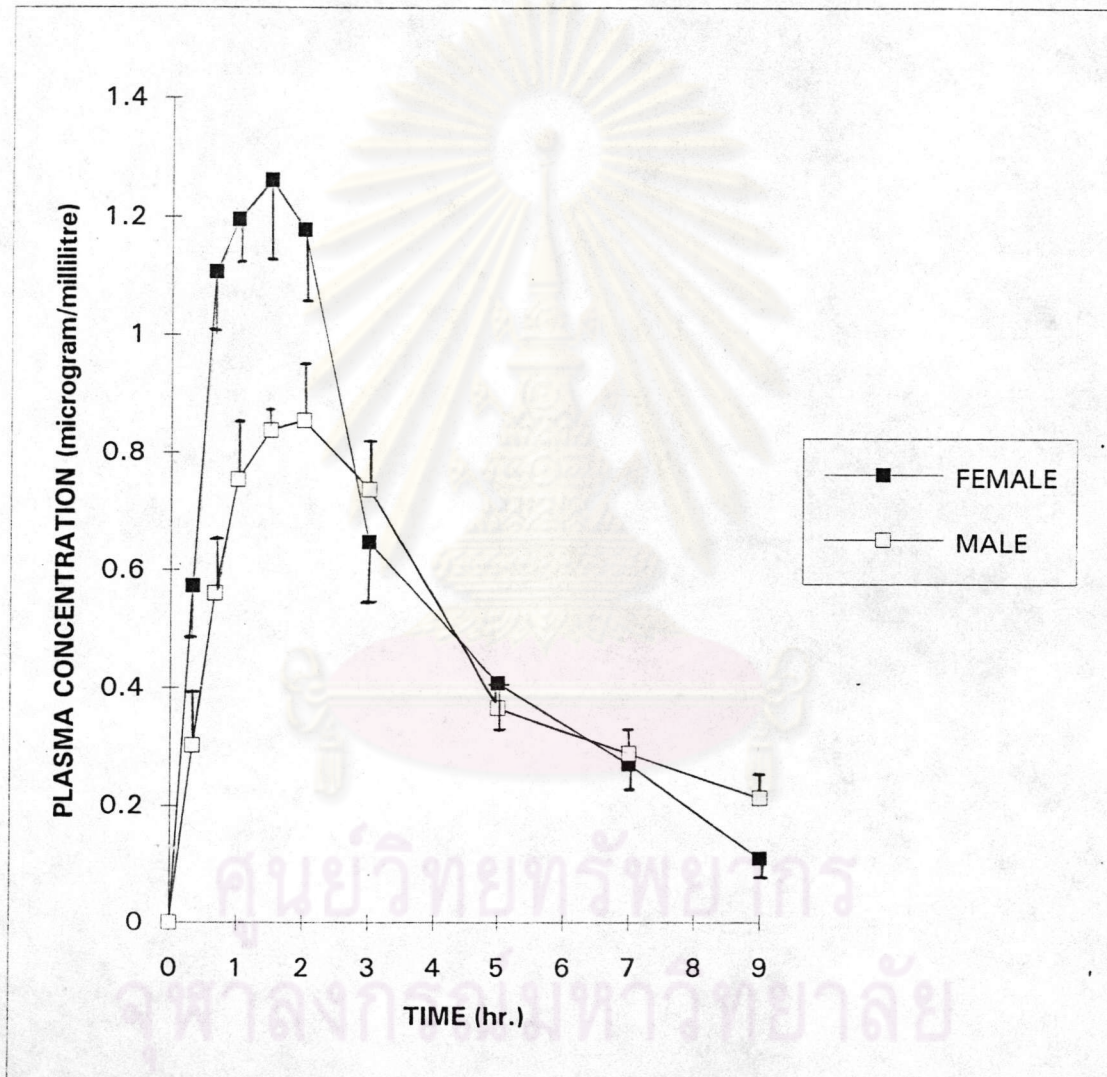
รูปที่ 15 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมา ของยา จาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 10

AVERAGE PLASMA CONCENTRATION OF DRUG A, B, C



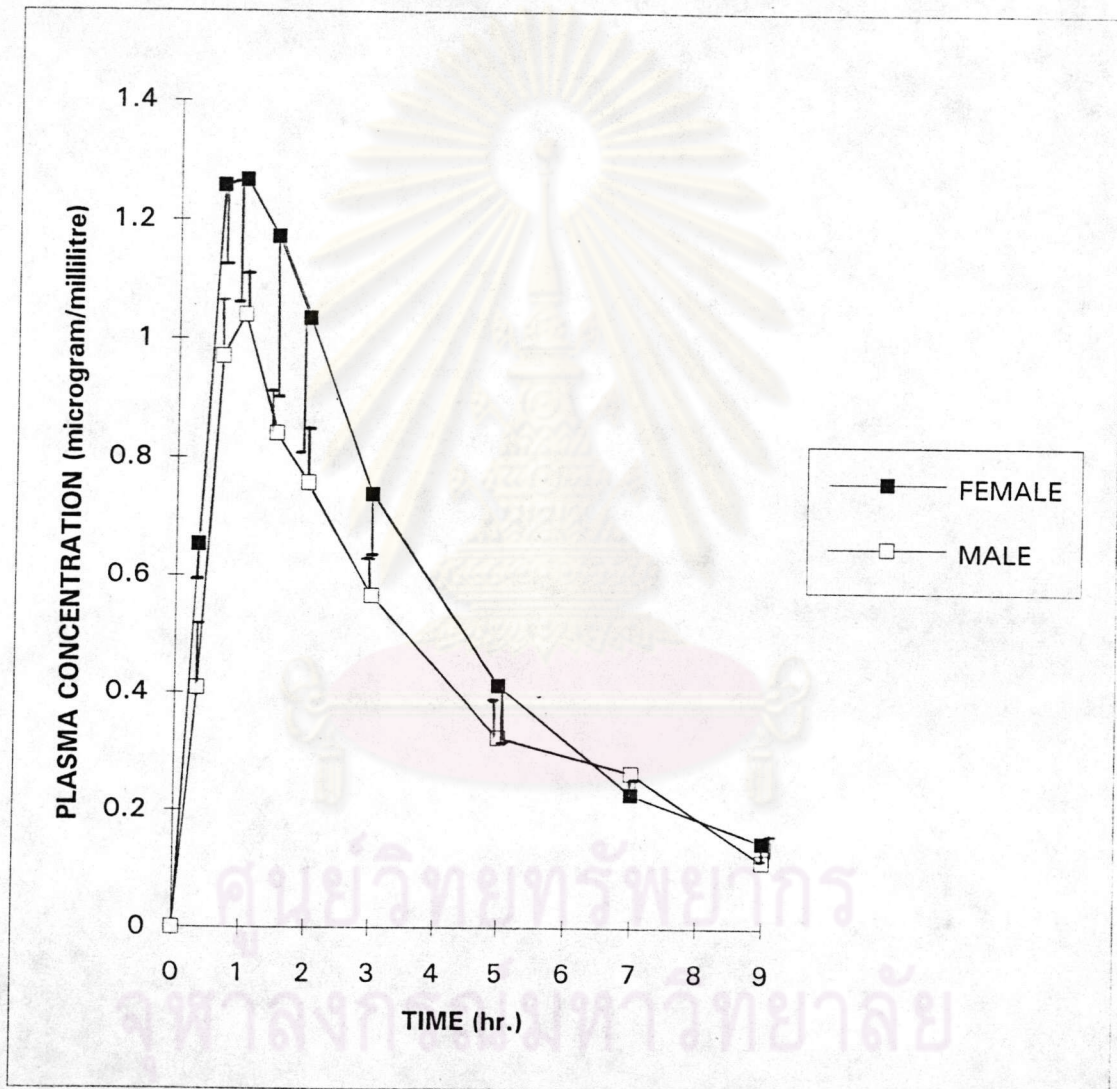
รูปที่ 16 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ acyclovir ในพลาสมาของยาจาก 3 บริษัท (A,B,C) หลังจากให้ยาเม็ด acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด แก่อาสาสมัคร 10 คน

DRUG A



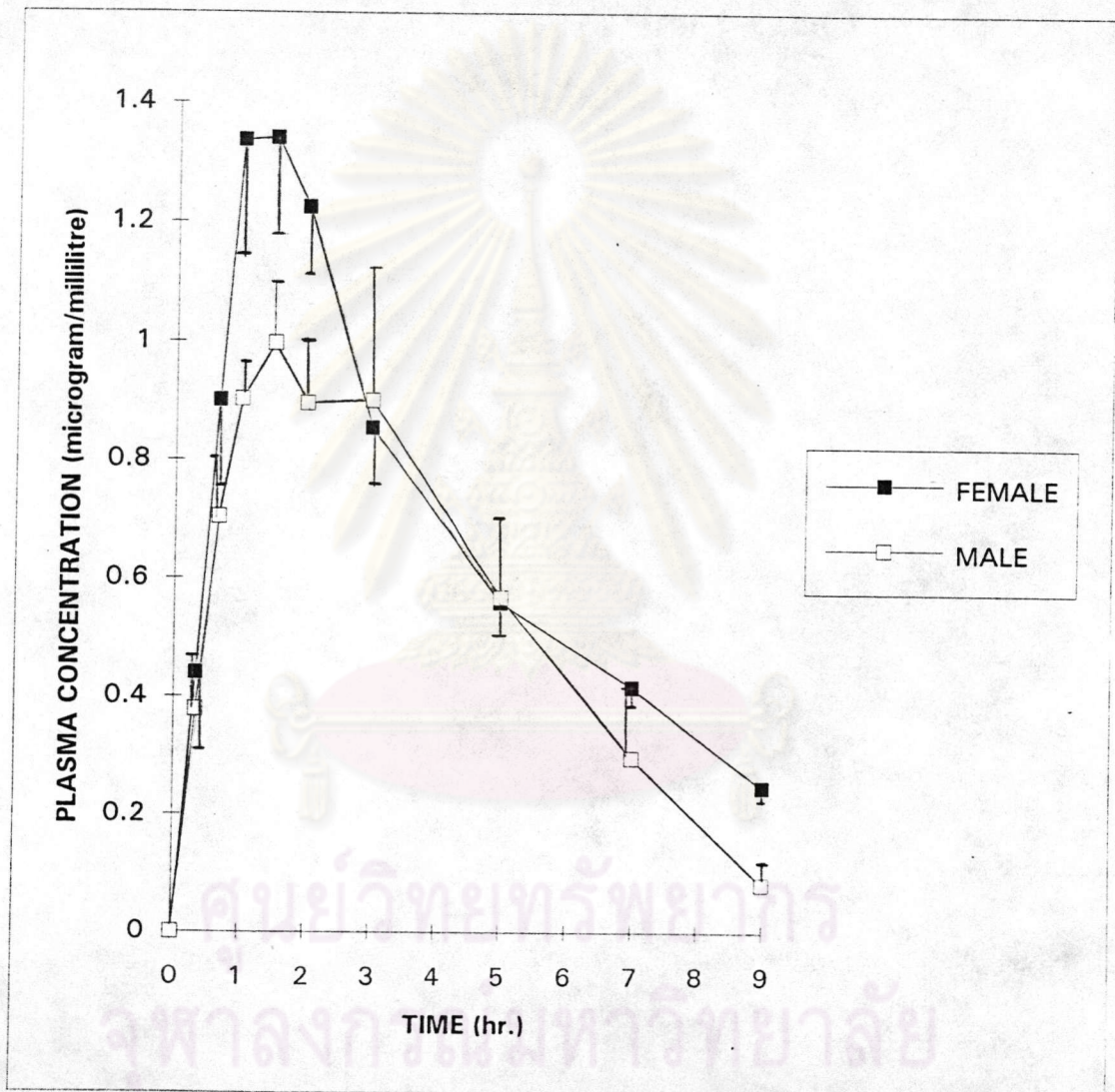
รูปที่ 17 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา acyclovir จากบริษัท A ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิงและเพศชาย

DRUG B



รูปที่ 18 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา acyclovir จากบริษัท B ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิงและเพศชาย

DRUG C



รูปที่ 19 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา acyclovir จากบริษัท C ที่
เวลาต่างๆ ของเพศหญิงและเพศชาย

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาacyclovir ทั้ง 3 บริษัท
ระหว่างอาสาสมัคร เพศหญิง 5 คน เพศชาย 5 คน รับประทาน acyclovir 200
มิลลิกรัม 4 เม็ด ($\bar{X} \pm SE$)

พารามิเตอร์		บริษัท	A	B	C	$\bar{X} \pm SE$
Ka (hr ⁻¹)	ชาย		1.40±0.27	2.21±0.38	1.33±0.30	1.65±0.78
	หญิง		1.74±0.36	2.28±0.33	1.54±0.20	1.85±0.18
T _{max} (hrs.)	ชาย		1.70±0.37	1.06±0.25	1.90±1.46	1.56±0.22
	หญิง		1.33±0.23	0.96±0.15	1.40±0.18	1.23±0.12
C _{pmax} (μg/ml)	ชาย		0.99±0.83	1.13±0.05	1.23±0.11	1.12±0.05
	หญิง		1.36±0.09	0.45±0.20	1.44±0.45	1.40±0.07
AUC _{0-∞} (μg.hr/ml)	ชาย		6.15±0.84	4.48±0.51	5.24±0.82	5.29±0.44
	หญิง		4.41±1.09	5.54±0.75	7.40±0.45	6.18±0.40
Kel (hr ⁻¹)	ชาย		0.15±0.03	0.23±0.02	0.59±0.16	0.32±0.07
	หญิง		0.25±0.03	0.24±0.06	0.20±0.03	0.23±0.02
t _{1/2} (hrs.)	ชาย		5.62±1.10	3.09±0.30	1.77±0.59	3.33±0.62
	หญิง		2.92±0.39	3.84±1.04	3.79±0.61	3.53±0.41
Vd (L/kg)	ชาย		14.17±1.58	12.07±0.97	11.53±1.46	12.59±0.79
	หญิง		11.09±0.82	11.65±1.87	10.61±1.05	11.12±0.72

ตารางที่ 12 ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา (K_a) ของยา acyclovir หลังได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา		
	K_a (ชั่วโมง ⁻¹)		
	A	B	C
1	1.33	3.03	1.00
2	3.03	3.03	1.33
3	1.00	2.00	1.33
4	2.00	2.00	2.00
5	1.33	1.33	2.00
6	2.00	3.03	2.00
7	0.67	2.00	0.67
8	1.33	1.00	1.33
9	1.00	3.03	0.67
10	2.00	2.00	2.00
\bar{X}	1.57	*2.25	1.43
SE	0.22	0.24	0.17
SD	0.69	0.75	0.55

หมายเหตุ : ที่เวลา $T = 0$ ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 13 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า Ka ของยา acyclovir
ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	0.750	0.375	34.09
Between sex	1	0.058	0.058	5.27
Between (error)	2	0.022	0.011	
Total	5	0.830		

$$F_{0.05} (2,2) = 19$$

$$F_{0.05} (1,2) = 18.51$$

จากการทดสอบทางสถิติ พบว่า ค่า F ของระหว่างบริษัท เท่ากับ 34.09 ซึ่งมากกว่า 19 ดังนั้น $P < 0.05$ จึงทดสอบว่าค่าใดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย Duncan's new multiple range test

ทดสอบค่า Ka ระหว่างบริษัทด้วย Duncan's new multiple range test

ค่า P	2	3
SSR	6.09	6.09
LSR	0.4263	0.4263

บริษัท	C	A	B
ค่าเฉลี่ย	1.43	1.57	2.25
C	A	B	

ตารางที่ 14 เวลาที่ความเข้มข้นของยา acyclovir ในพลาสมาสูงสุด หลังจากได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	เวลาที่ความเข้มข้นของยา acyclovir ในพลาสมาสูงสุด		
	T_{max} (ชั่วโมง)		
	A	B	C
1	1.50	0.66	2.00
2	0.66	0.66	1.50
3	2.00	1.00	1.50
4	1.00	1.00	1.00
5	1.50	1.50	1.00
6	1.00	0.66	1.00
7	3.00	1.00	3.00
8	1.50	2.00	1.50
9	2.00	0.66	3.00
10	1.00	1.00	1.00
\bar{X}	1.52	1.01	1.65
SE	0.22	0.14	0.25
SD	0.68	0.44	0.78

หมายเหตุ : ที่เวลา $T = 0$ ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 15 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า T_{max} ของยา acyclovir
ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	0.455	0.228	12
Between sex	1	0.157	0.157	8.26
Residual (error)	2	0.038	0.019	
Total	5	0.650		

$$F_{0.05} (2,2) = 19$$

$$F_{0.05} (1,2) = 18.51$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 ความเข้มข้นสูงสุดของยา acyclovir ในพลาสมาหลังจากได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ความเข้มข้นสูงสุดของยา acyclovir ในพลาสมา		
	C _{pmax} (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		
	A	B	C
1	1.64	0.94	1.08
2	1.34	1.09	1.46
3	1.13	1.21	1.60
4	1.24	1.78	1.39
5	1.47	1.95	1.68
6	0.92	1.01	0.85
7	0.83	1.06	1.35
8	0.85	1.15	1.35
9	1.27	1.27	1.44
10	1.06	1.16	1.14
\bar{X}	1.18	1.26	1.33
SE	0.08	0.11	0.08
SD	0.27	0.33	0.25

หมายเหตุ : ที่เวลา T = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า C_{pmax} ของยา acyclovir ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	0.310	0.155	1.007
Between sex	1	0.002	0.007	0.042
Residual (error)	2	0.308	0.154	
Total	5	0.620		

$$F_{0.05} (2,2) = 19$$

$$F_{0.05} (1,2) = 18.51$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 18 พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา acyclovir ในพลาสมา หลังได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ตั้งแต่เวลา 0 ถึง α ชั่วโมง ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา acyclovir ในพลาสมา ตั้งแต่เวลา 0 ถึง α ชั่วโมง		
	AUC _{0-α} (ไมโครกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร)		
	A	B	C
1	7.06	3.24	5.98
2	5.44	5.78	7.71
3	5.05	5.58	8.71
4	3.49	7.00	6.99
5	5.41	7.60	7.60
6	4.95	3.74	2.67
7	8.09	3.19	6.89
8	3.98	6.16	6.80
9	8.14	4.94	5.81
10	5.59	4.40	4.03
\bar{X}	5.72	5.16	6.32
SE	0.50	0.48	0.57
SD	1.58	1.53	1.80

หมายเหตุ : ที่เวลา T = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 19 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า $AUC_{0-\infty}$ ของยา acyclovir ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	1.85	0.93	0.46
Between sex	1	0.75	0.75	0.37
Residual (error)	2	4.02	2.01	
Total	5	6.62		

$$F_{0.05} (2,2) = 19$$

$$F_{0.05} (1,2) = 18.51$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 20 ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (Kel) ของยา acyclovir หลังได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา		
	Kel (ชั่วโมง ⁻¹)		
	A	B	C
1	0.34	0.23	0.31
2	0.29	0.10	0.18
3	0.26	0.13	0.17
4	0.16	0.38	0.24
5	0.22	0.35	0.12
6	0.13	0.26	0.95
7	0.07	0.28	0.70
8	0.27	0.24	0.19
9	0.11	0.17	0.87
10	0.15	0.21	0.27
\bar{X}	0.20	0.24	0.40
SE	0.03	0.03	0.10
SD	0.09	0.09	0.31

หมายเหตุ : ที่เวลา T = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 21 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า Kel ของยา acyclovir ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	0.043	0.022	0.634
Between sex	1	0.013	0.013	0.382
Residual (error)	2	0.068	0.034	
Total	5	0.124		

$$F_{0.05} (2,2) = 19$$

$$F_{0.05} (2,2) = 18.51$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 22 ค่าครึ่งชีวิต($t_{1/2}$)ของยา acyclovir หลังได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม
4 เม็ด ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ค่าครึ่งชีวิต		
	$T_{1/2}$ (ชั่วโมง)		
	A	B	C
1	2.06	2.98	2.21
2	2.37	7.26	3.89
3	2.69	5.15	4.14
4	4.28	1.81	2.93
5	3.19	1.99	5.77
6	5.42	2.62	0.73
7	9.34	2.49	0.99
8	2.59	2.86	3.70
9	6.23	4.12	0.80
10	4.52	3.33	2.61
\bar{X}	4.27	3.46	2.78
SE	0.71	0.53	0.52
SD	2.26	1.66	1.65

หมายเหตุ : ที่เวลา $T = 0$ ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 23 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า $t_{1/2}$ ของยา acyclovir ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	2.17	1.09	0.72
Between sex	1	3	3	1.99
Residual (error)	2	3.01	1.51	
Total	5	8.18		

$$F_{0.05} (2,2) = 19$$

$$F_{0.05} (1,2) = 18.51$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 24 ปริมาณการกระจายตัว (Vd) ของยา acyclovir หลังได้รับยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ของบริษัท A,B,C ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	ปริมาณการกระจายตัว		
	Vd (ลิตร/กิโลกรัม)		
	A	B	C
1	9.22	15.98	13.95
2	12.72	15.65	11.68
3	12.74	11.61	9.02
4	11.71	8.18	10.48
5	9.08	6.83	7.92
6	14.01	12.77	15.19
7	12.93	10.03	7.89
8	19.25	14.21	12.11
9	9.52	9.53	8.43
10	15.14	13.79	14.02
\bar{X}	12.63	11.86	11.07
SE	0.98	0.99	0.86
SD	3.11	3.15	2.73

หมายเหตุ : ที่เวลา T = 0 ชั่วโมง ความเข้มข้นในพลาสมา = 0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 25 การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบสองทาง สำหรับค่า Vd ของยา acyclovir
ระหว่างเพศและระหว่างบริษัท A,B,C

Source of variation	df	SS	MS	F
Between company	2	2.431	1.215	1.219
Between sex	1	3.256	3.256	3.266
Residual (error)	2	1.994	0.997	
Total	5	7.681		

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 26 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา acyclovir ทั้ง 3 บริษัท
หลังจากได้ยา acyclovir 200 มิลลิกรัม 4 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน แสดง
ค่าเป็น $\bar{X} \pm SE$

พารามิเตอร์ \ บริษัท	A	B	C	$\bar{X} \pm SE$
Ka(ชั่วโมง ⁻¹)	1.57 \pm 0.22	*2.25 \pm 0.24	1.43 \pm 0.17	1.75 \pm 0.14
T _{max} (ชั่วโมง)	1.52 \pm 0.22	1.01 \pm 0.14	1.65 \pm 0.25	1.39 \pm 0.13
C _{pmax} (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	1.18 \pm 0.08	1.26 \pm 0.11	1.33 \pm 0.08	1.26 \pm 0.05
AUC _{0-∞} (ไมโครกรัม.ชั่วโมง/ มิลลิลิตร)	5.72 \pm 0.50	5.16 \pm 0.48	6.32 \pm 0.57	5.73 \pm 0.30
Kel(ชั่วโมง ⁻¹)	0.20 \pm 0.03	0.24 \pm 0.03	0.40 \pm 0.10	0.28 \pm 0.04
t _{1/2} (ชั่วโมง)	4.27 \pm 0.71	3.46 \pm 0.53	2.78 \pm 0.52	3.50 \pm 0.35
Vd(ลิตร/กิโลกรัม)	12.63 \pm 0.98	11.86 \pm 0.99	11.07 \pm 0.86	11.86 \pm 0.54

เครื่องหมาย * คือ ค่าที่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P<0.05

ศูนย์วิทยุทยาการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย