

บทที่ 3

ผลการทดลอง

1. การวิเคราะห์หาความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา

การวิเคราะห์หา propranolol ในพลาสมา โดยวิธี high performance liquid chromatography โดยใช้ spectrofluorometer เป็นตัวตรวจวัด (detector) พบว่ามีความไวสูง (sensitivity) ระดับต่ำสุดของ propranolol ที่จะวัดได้ (limit of detection) คือ 6.25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และมีความเที่ยงตรง (precision) ในการวิเคราะห์สูง (%CV < 7%) มีความแม่นยำ (accuracy) และค่าวิเคราะห์กลับคืน (%recovery) เท่ากับ 92-105% ใช้เวลาในการวิเคราะห์รวดเร็ว รูปที่ 8 แสดง chromatogram ของ internal standard (labetalol) และ propranolol ซึ่งมี retention time ประมาณ 4 นาที และ 7 นาที ตามลำดับ

2. อาการทางคลินิก

จากการศึกษาโดยให้อาสาสมัครรับประทาน propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด หลังจากนั้นทดลองการทดลองได้วัดความดันโลหิต และชีพจร ทุกครั้งที่เก็บตัวอย่างเลือดโดยวัดในท่านั่ง พบว่า เวลาที่ระดับ propranolol ในเลือดสูงสุดของทุกบริษัทจะมีผลลดอัตราการเต้นของชีพจร (จากตารางที่ 15 แสดงค่า $\bar{X} \pm SE$) วิเคราะห์ผลทางสถิติโดยใช้ student's paired t-test พบว่า propranolol ทำให้อัตราการเต้นของชีพจรและความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ลดลงอย่างชัดเจน แต่ความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างความสูงของระดับยา propranolol ในพลาสมากับเปอร์เซ็นต์การลดลงของอัตราการเต้นของชีพจร และการลดลงของความดันโลหิต ยังไม่ชัดเจน จากกราฟรูปที่ 25 ถึงรูปที่ 27 และตารางในภาคผนวก ตารางที่ 20 ถึงตารางที่ 31

จากการสอบถามอาสาสมัครไม่พบอาการข้างเคียง หรืออาการที่บ่งถึงความเป็นพิษหลังได้รับยาเม็ด propranolol ในอาสาสมัครทั้ง 10 คน ที่เข้าร่วมการทดลอง

3. ระดับยา propranolol ในพลาสมา

เมื่ออาสาสมัครได้รับยา propranolol ขนาด 40 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด ครั้งเดียวพบว่าระดับยาในแต่ละคนจะแตกต่างกันมากจากตารางที่ 3 ถึง 6 แสดงข้อมูลความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัคร 10 คน โดยแยกแต่ละบริษัท คือ A, B, C และ D และกราฟรูปที่ 9 ถึง 18 แสดงความเข้มข้นของยา propranolol ที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครแต่ละคน

4. การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

จากข้อมูลความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครทั้ง 10 คน และกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ในอาสาสมัครแต่ละคน สามารถอธิบายได้ค่อนข้างเหมาะสมด้วย one compartment model รวมทั้งจากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม CSTRIP ข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาในเลือดกับเวลาเข้าได้กับ one compartment model (two exponential)

4.1 ความเข้มข้นสูงสุดของ propranolol ในพลาสมา ($C_{P_{max}}$)

เปรียบเทียบความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของแต่ละบริษัทจากตารางที่ 7 พบว่า ความเข้มข้นสูงสุดของยา propranolol ในพลาสมาของยา A, B, C และ D คือ 85.95 ± 15.82 , 85.96 ± 19.09 , 82.34 ± 12.67 และ 96.90 ± 17.14 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ จากค่า $\bar{X} \pm SE$ จะเห็นว่าค่า SE จะมีค่ากว้างมากซึ่งเกิดจากความแตกต่างของระดับยาในแต่ละคนซึ่งดูจากข้อมูลดิบร่วมด้วย และค่า $C_{P_{max}}$ ที่ได้เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่าในแต่ละบริษัทแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

4.2 เวลาที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด (T_{max})

จากกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ (กราฟรูปที่ 9 ถึง 18) จะได้ค่า T_{max} ดังตารางที่ 8 ของยา A, B, C และ D คือ 2.05 ± 0.17 , 2.00 ± 0.25 , 1.90 ± 0.22 และ 2.00 ± 0.22 ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อนำมาวิเคราะห์โดยใช้ ANOVA พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ ($P > 0.05$)

4.3 พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา กับเวลา (AUC_{0-24})

พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา กับ เวลาที่ 0 ถึง 24 ชม. คำนวณโดยใช้กฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู (Trapezoidal rule) จาก ตารางที่ 9 ได้ค่า AUC_{0-24} ของยา propranolol จากบริษัท A, B, C และ D คือ 495.71 ± 94.22 , 510.10 ± 105.10 , 429.83 ± 96.3 และ 557.42 ± 117.25 นาโนกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ เปรียบเทียบโดยคิดจากการ plot กราฟจากข้อมูลดิบ ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (กราฟรูปที่ 19) ผลการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่า AUC_{0-24} ของยาแต่ละบริษัทแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ ($P > 0.05$)

4.4 ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา (K_u)

จากข้อมูลดิบของระดับยา propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ วิเคราะห์หาค่า K_u โดยโปรแกรม CSTRIP ได้ค่า K_u เฉลี่ยของยา propranolol จากบริษัท A, B, C และ D ดังนี้ 1.06 ± 0.06 , 1.04 ± 0.06 , 0.98 ± 0.08 และ 1.10 ± 0.49 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ (ตารางที่ 10) วิเคราะห์ผลทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่า ค่า K_u ของยา propranolol แต่ละบริษัทแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ ($P > 0.05$)

4.5 ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el})

หาได้จากโปรแกรม CSTRIP เช่นเดียวกับค่า K_u พบว่าค่า K_{el} ของยา

propranolol จากบริษัท A, B, C และ D คือ 0.23 ± 0.02 , 0.27 ± 0.02 , 0.32 ± 0.02 และ 0.28 ± 0.04 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 11 พบว่า เมื่อเปรียบเทียบค่า $K_{0.1}$ แต่ละบริษัทโดยใช้ ANOVA พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

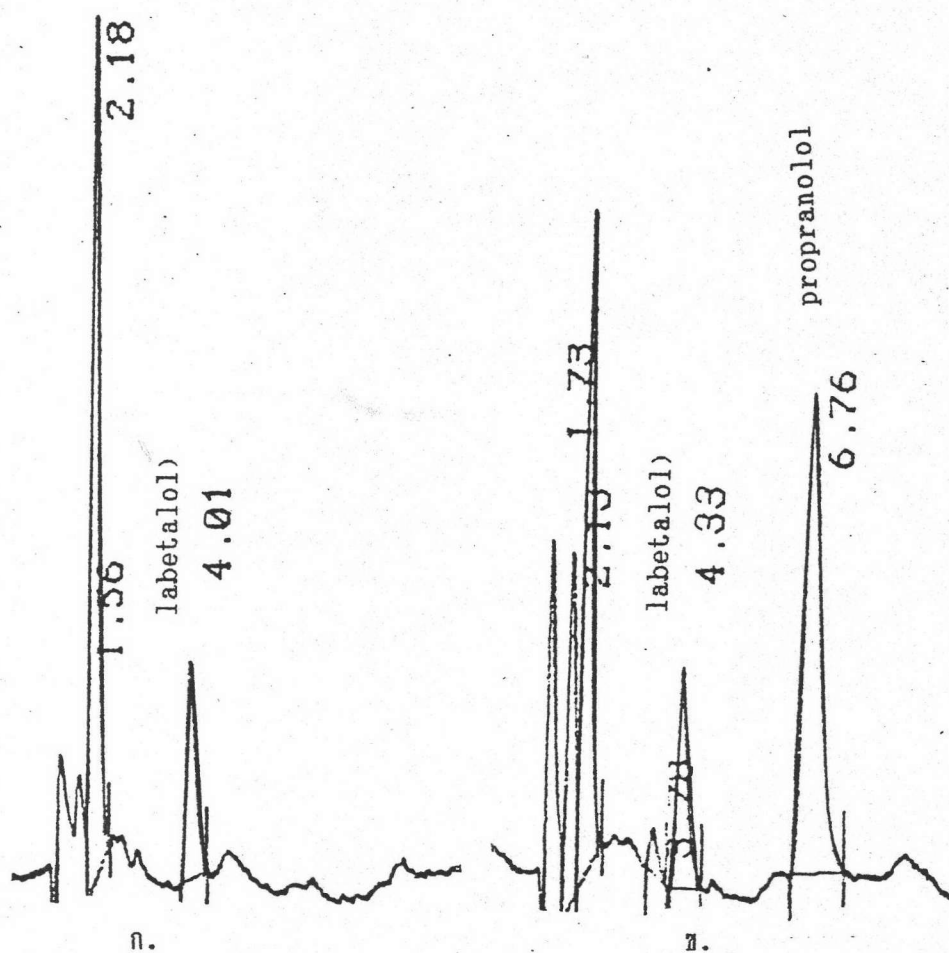
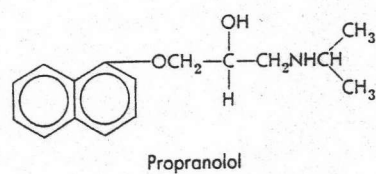
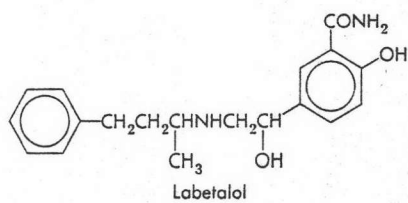
4.6 ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$)

ซึ่งหาได้จากสูตร $t_{1/2} = 0.693/K_{0.1}$ แสดงค่าดังตารางที่ 12 ได้ค่า $t_{1/2}$ ของยา propranolol จากบริษัท A, B, C และ D คือ 3.14 ± 0.20 , 2.86 ± 0.38 , 2.27 ± 0.21 และ 2.87 ± 0.40 ชั่วโมง ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าทางสถิติโดยใช้ ANOVA พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ $P > 0.05$

4.7 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างเพศชายและเพศหญิง

เมื่อแยกวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างเพศชาย 5 คน และหญิง 5 คน โดยใช้ student's unpaired t-test พบว่า เพศหญิงจะมีค่า C_{pmax} และ $AUC_{0 \rightarrow 24}$ สูงกว่าชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) คือ มีค่า C_{pmax} 116.57 ± 8.05 และ 61.59 ± 4.47 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ค่า $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 688.00 ± 57.38 และ 308.55 ± 28.08 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ เมื่อแยกวิเคราะห์เพศชายและหญิง ที่ได้รับยา propranolol แต่ละบริษัท (จากกราฟรูปที่ 20 ถึง 23) จะพบว่า เพศหญิงจะมีค่า C_{pmax} และ $AUC_{0 \rightarrow 24}$ แตกต่างจากชายทุกบริษัท จากตารางที่ 14

ค่า K_u , $K_{0.1}$, $t_{1/2}$ พบว่า เพศชายและเพศหญิงแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) โดยเพศหญิงมีค่า K_u 1.01 ± 0.04 ชั่วโมง⁻¹ เพศชายมีค่า K_u 1.07 ± 0.03 ชั่วโมง⁻¹ และค่า $K_{0.1}$ ของเพศหญิงคือ 0.25 ± 0.01 ชั่วโมง⁻¹ เพศชายคือ 0.30 ± 0.03 ชั่วโมง⁻¹ ส่วนค่า $t_{1/2}$ เพศหญิงคือ 2.92 ± 0.12 ชั่วโมง และเพศชายคือ 2.65 ± 0.25 ชั่วโมง



รูปที่ 8 แสดง chromatogram ของ propranolol และ internal standard (labelalol)

ก. blank plasma ที่มี internal standard

ข. peak propranolol ในพลาสมา และ internal standard

(วิเคราะห์จากอาสาสมัครคนที่ 4)

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ดบริษัท A
ขนาด 40 มก. 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร	ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา								
	เวลาที่ (ชม.)								
	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	24
1	20.00	55.88	81.98	100.60	94.81	85.04	38.19	31.98	3.47
2	60.69	77.95	68.19	89.01	66.26	54.47	28.66	28.26	10.11
3	99.40	103.41	107.35	87.90	64.56	58.78	51.72	29.15	0.00
4	152.04	180.31	141.35	127.21	116.95	105.52	50.86	31.16	0.00
5	55.33	55.00	58.28	62.11	70.52	54.73	54.49	23.20	0.00
6	16.96	17.67	18.10	15.82	13.17	12.62	6.32	6.51	0.00
7	71.90	91.65	128.35	89.37	85.20	44.62	33.79	0.00	0.00
8	12.32	14.13	27.12	20.29	17.55	10.32	7.03	6.86	0.00
9	2.17	6.77	20.40	19.79	19.04	15.49	11.10	0.00	0.00
10	117.77	85.83	91.23	67.70	44.51	47.88	20.96	15.27	0.00
\bar{X}	60.86	68.86	74.24	67.98	59.26	48.95	30.31	17.24	1.36
SE	15.04	15.61	13.22	11.51	10.58	9.29	5.59	3.92	0.98
SD	47.53	49.33	41.76	36.36	33.42	29.35	17.65	12.37	3.10

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 4 ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ดบริษัท B ขนาด 40 มก. 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร	ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา								
	คนที่	เวลา (ชม.)							
		1	1.5	2	2.5	3	4	6	8
1	22.59	58.28	74.99	57.55	99.25	98.96	40.68	32.90	0.76
2	133.22	118.29	115.29	65.22	60.00	58.37	34.94	22.72	0.00
3	63.96	72.93	92.76	83.85	59.91	44.25	44.44	18.00	0.00
4	59.99	95.57	130.79	236.21	180.21	119.13	66.06	46.71	0.00
5	34.55	94.76	77.66	93.90	103.89	72.34	37.75	32.31	0.00
6	4.71	28.58	18.79	9.67	9.00	5.55	5.00	3.75	0.00
7	106.65	74.46	71.54	86.57	56.41	55.00	40.75	20.39	6.50
8	22.97	28.43	26.87	26.33	26.00	12.61	5.94	9.45	0.00
9	9.48	13.81	21.07	18.37	21.79	21.16	16.93	13.35	0.00
10	56.78	55.51	42.80	33.34	41.37	30.35	12.04	6.36	0.00
\bar{X}	51.49	64.06	67.26	71.10	65.79	51.77	30.45	20.59	0.73
SE	12.61	10.12	11.79	19.61	15.23	11.13	5.94	4.06	0.61
SD	39.83	31.97	37.27	61.96	48.14	35.16	18.76	12.83	1.94

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 5 ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ดบริษัท C ขนาด 40 มก. 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร	ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา								
	คนที่	เวลา (ชม.)							
		1	1.5	2	2.5	3	4	6	8
1	39.25	28.05	70.33	52.73	39.92	26.95	21.29	0.00	0.00
2	36.64	54.99	79.88	119.17	104.99	82.18	52.36	26.08	5.56
3	99.62	75.19	89.84	62.05	58.04	46.49	26.03	20.00	0.00
4	117.36	124.57	118.49	104.28	75.67	56.13	28.32	18.90	0.00
5	6.74	7.60	66.00	73.65	25.78	43.39	42.51	21.71	1.95
6	2.70	5.81	4.33	17.27	6.61	8.76	4.45	0.00	0.00
7	42.05	134.29	138.12	155.85	124.70	124.75	60.79	27.99	12.99
8	44.88	31.00	20.11	13.91	14.23	7.55	4.51	0.00	0.00
9	21.75	40.56	47.04	41.26	48.15	19.00	9.96	5.27	0.00
10	29.66	64.09	69.92	67.71	53.97	37.12	19.63	11.55	0.00
\bar{X}	44.07	56.62	70.41	70.79	55.21	45.23	26.99	13.15	2.05
SE	11.12	13.34	12.19	13.46	11.38	10.80	5.85	3.36	1.27
SD	35.14	42.15	38.50	42.53	35.95	34.13	18.49	10.60	4.02

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 6 ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ดบริษัท D ขนาด 40 มก. 2 เม็ด ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร	ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา								
	คนที่	เวลา (ชม.)							
		1	1.5	2	2.5	3	4	6	8
1	38.20	86.48	81.85	79.92	73.72	44.20	30.20	18.31	13.98
2	6.03	13.17	53.74	74.32	97.21	57.99	28.73	30.43	0.00
3	99.80	89.22	108.94	100.15	59.66	44.66	39.61	20.22	0.00
4	197.98	205.13	180.00	175.27	130.55	130.32	60.83	32.51	0.00
5	132.97	110.98	115.41	80.61	87.76	77.04	63.71	28.73	0.00
6	28.16	17.44	15.79	18.28	7.15	6.92	2.07	0.00	0.00
7	67.00	114.63	141.33	151.35	118.17	106.60	52.58	39.87	10.51
8	11.54	8.88	33.61	18.41	11.57	13.48	10.00	7.85	0.00
9	0.00	8.87	15.34	23.41	30.79	24.83	6.18	3.50	0.00
10	94.34	67.85	67.79	57.79	43.78	46.51	28.71	12.40	0.00
\bar{X}	67.60	72.27	81.38	77.95	66.04	55.26	32.26	19.38	2.45
SE	19.24	18.98	16.48	16.09	12.89	11.87	6.63	4.02	1.57
SD	60.78	59.99	52.09	50.85	40.74	37.51	20.95	12.70	4.96

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

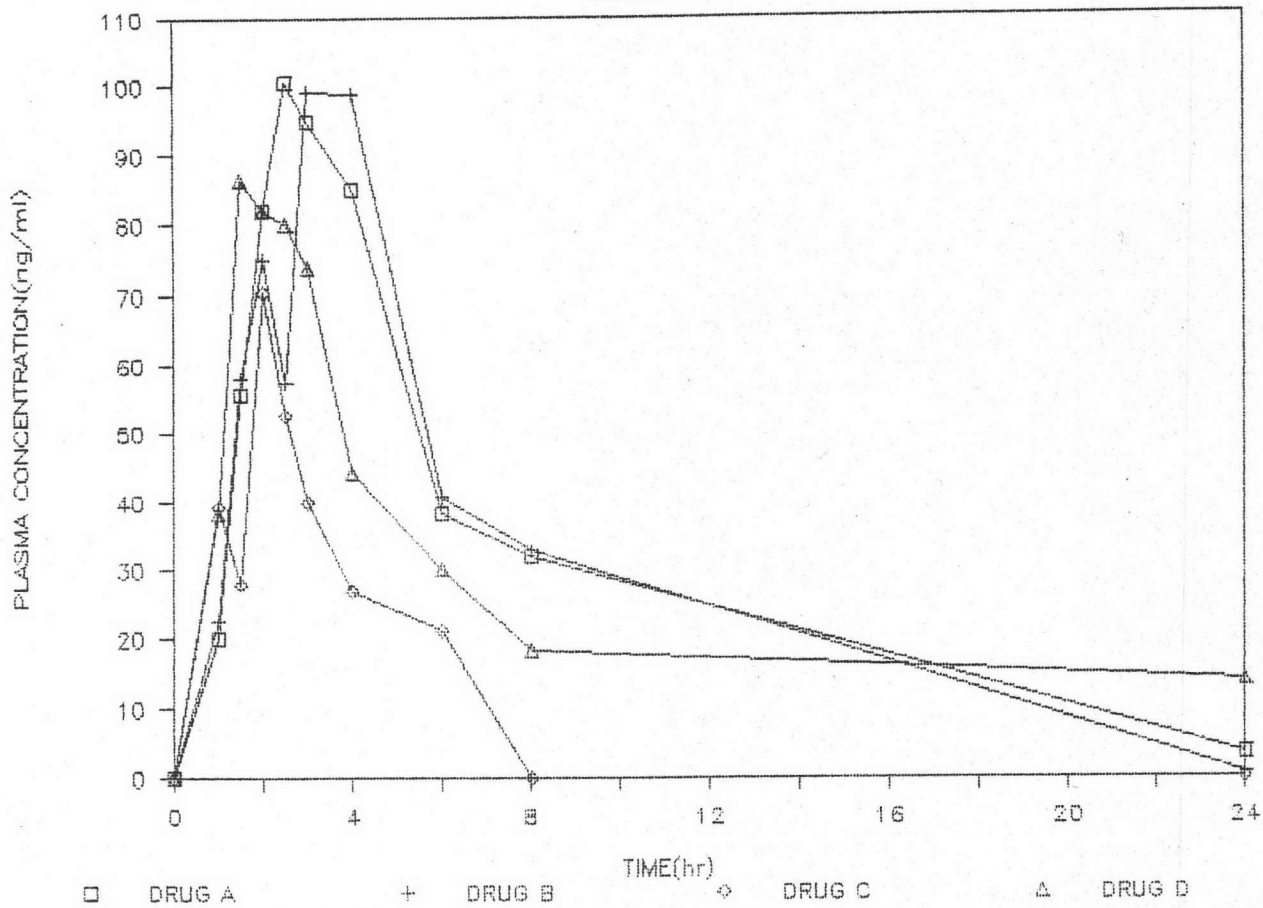
SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

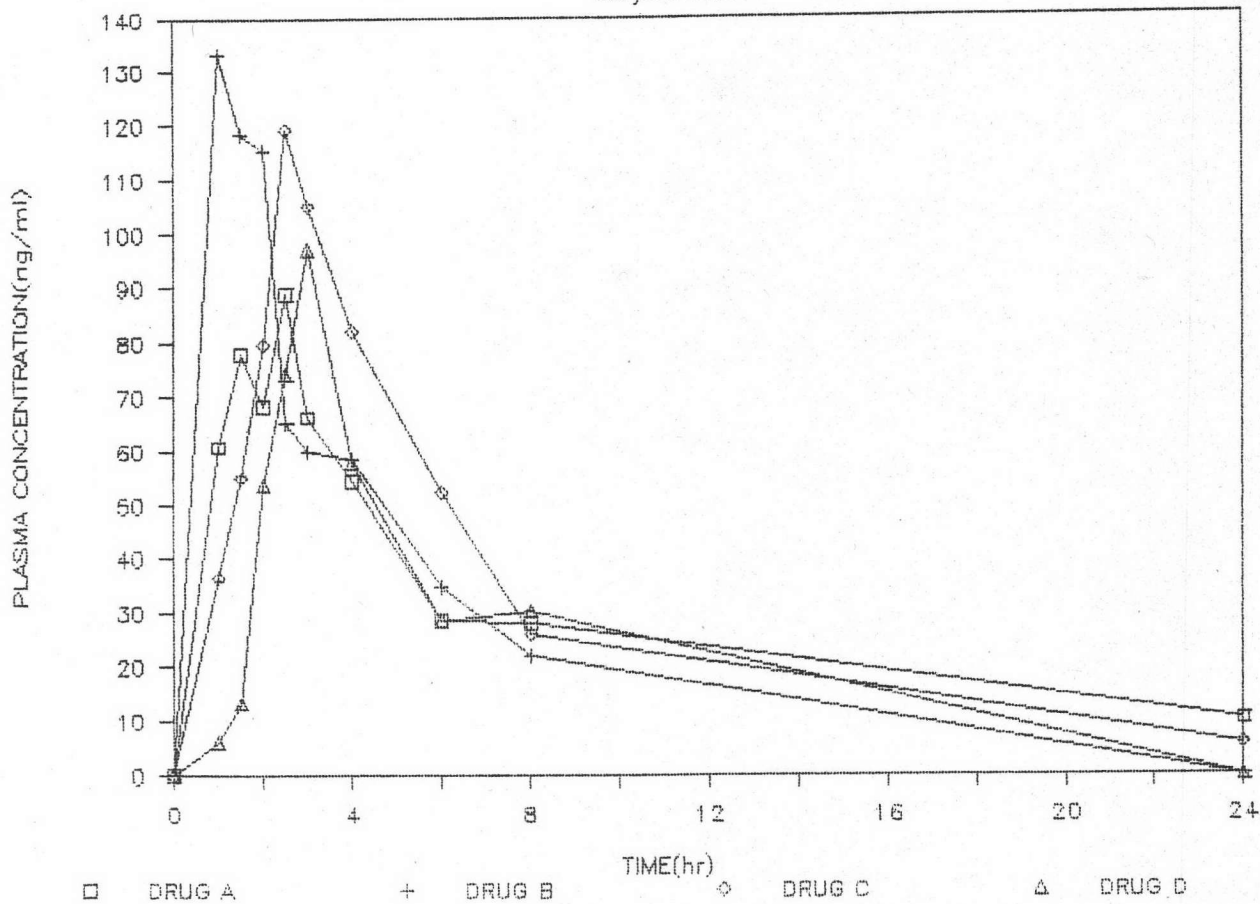
SUBJECT NO.1



รูปที่ 9 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 1

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

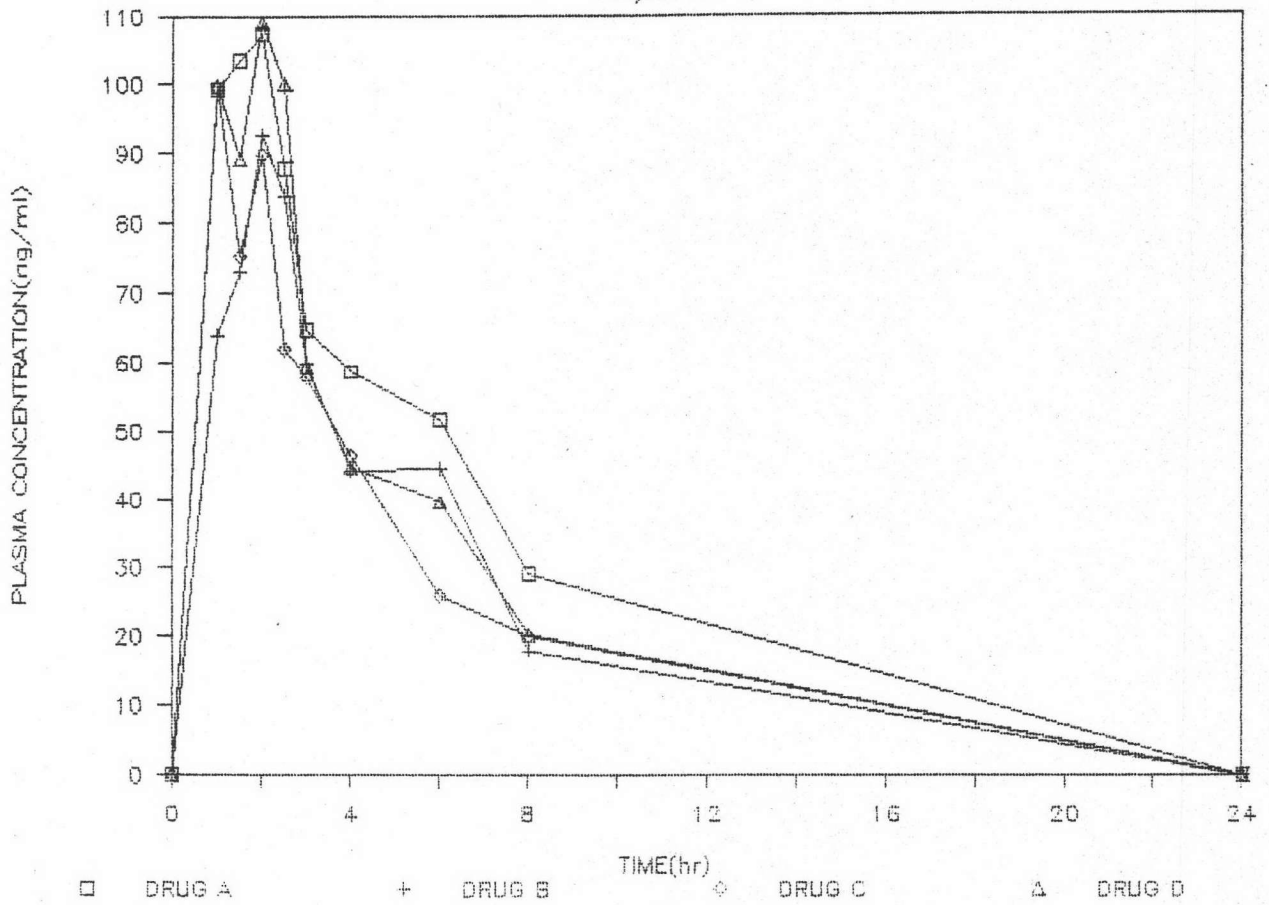
subject no.2



รูปที่ 10 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 2

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

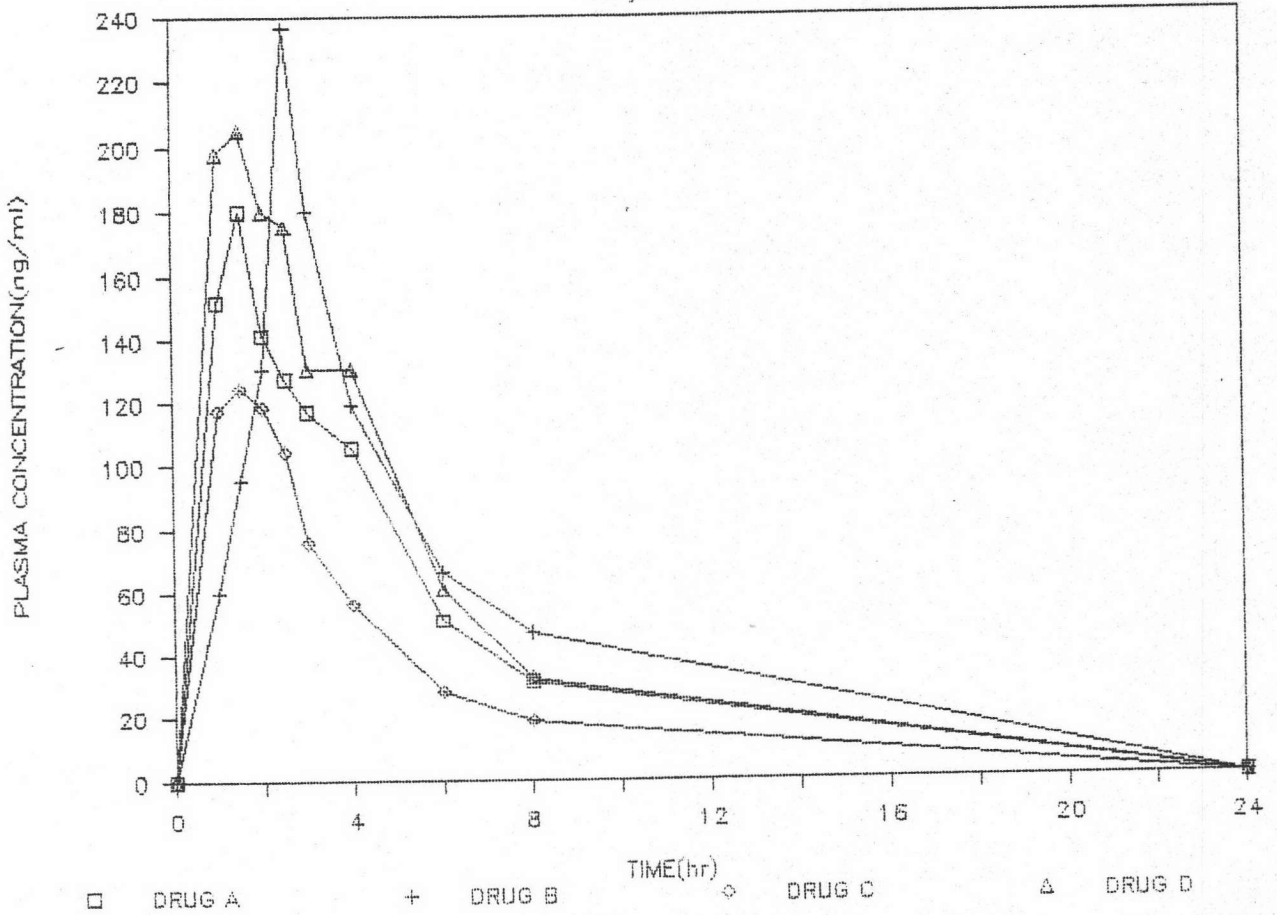
subject no.3



รูปที่ 11 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 3

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

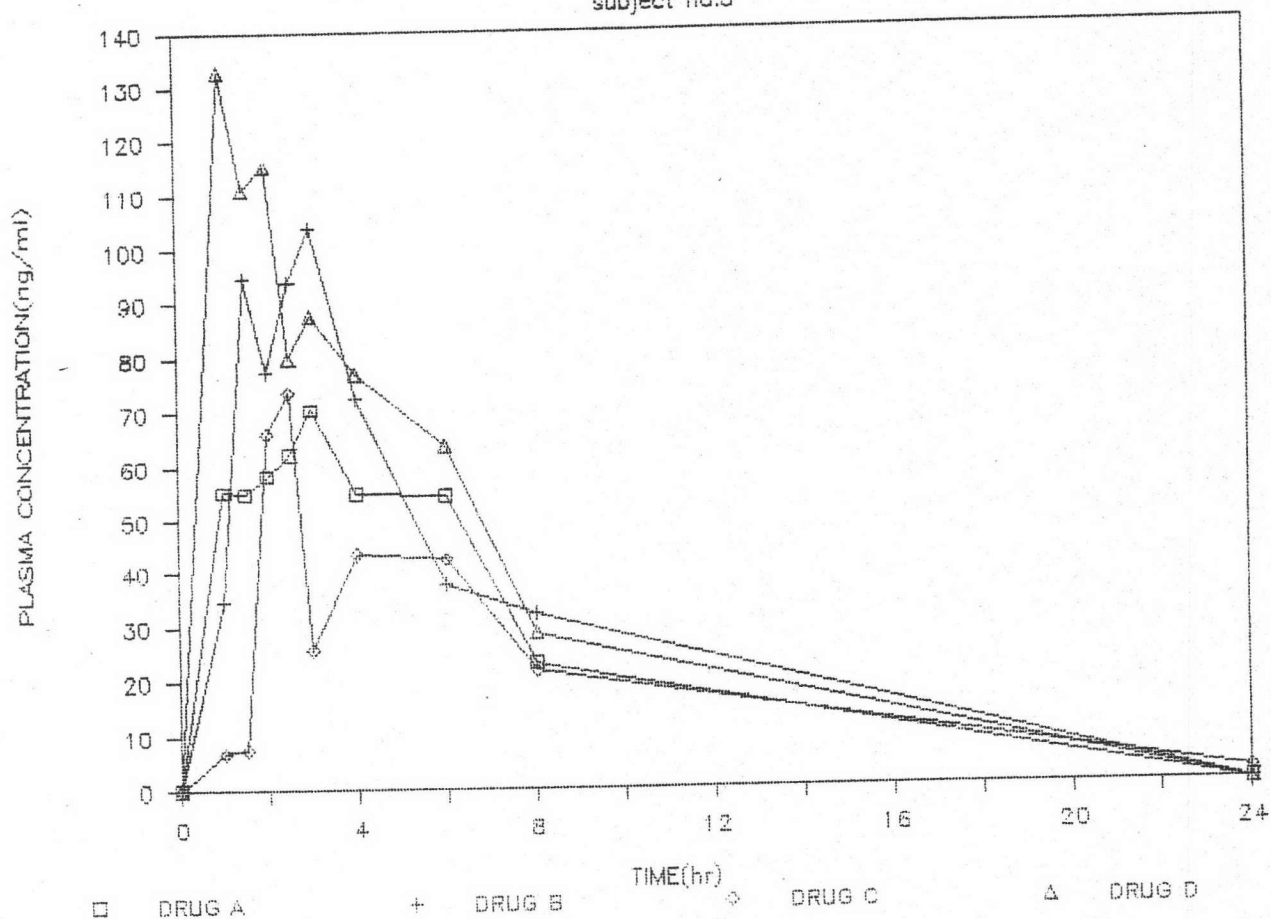
subject no.4



รูปที่ 12 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 4

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

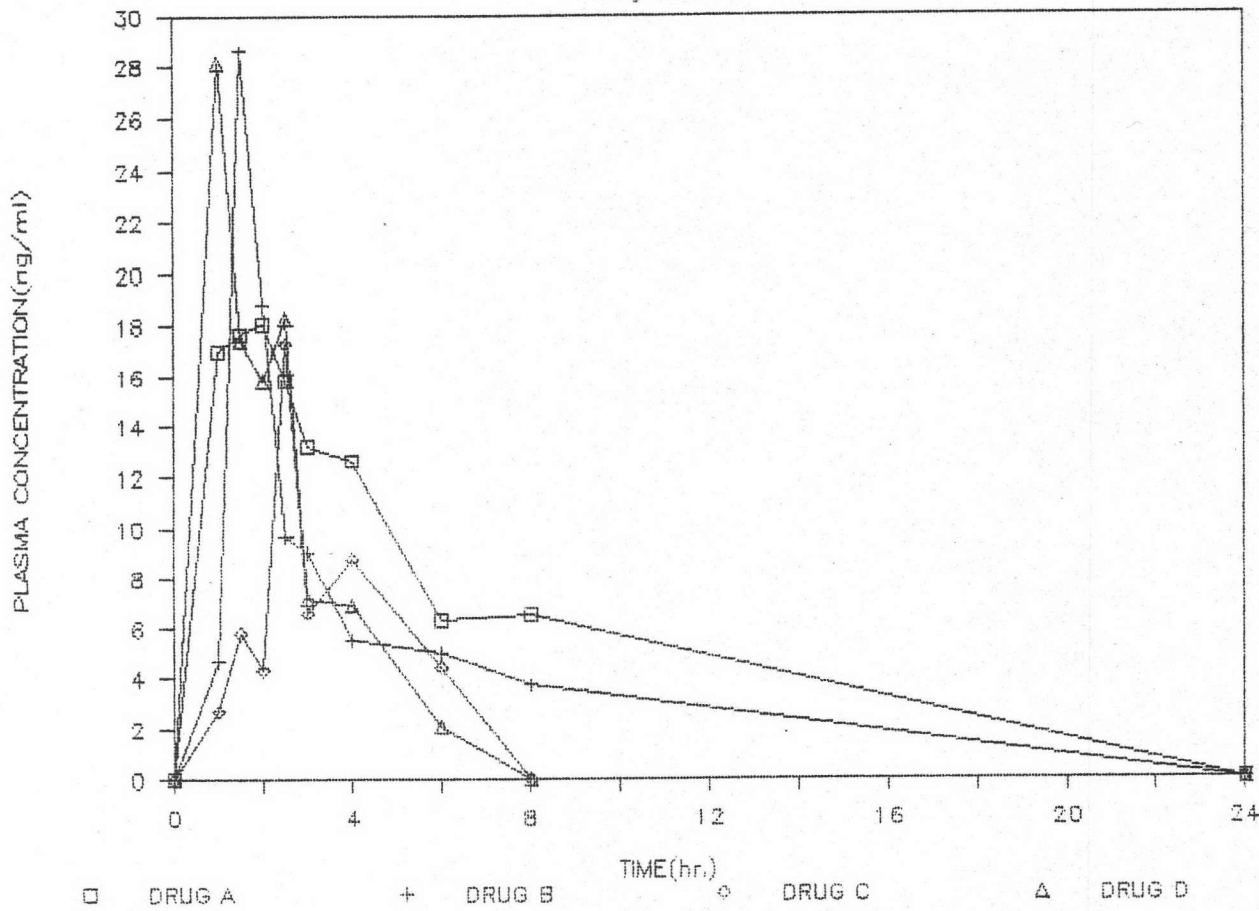
subject no.5



รูปที่ 13 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 5

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

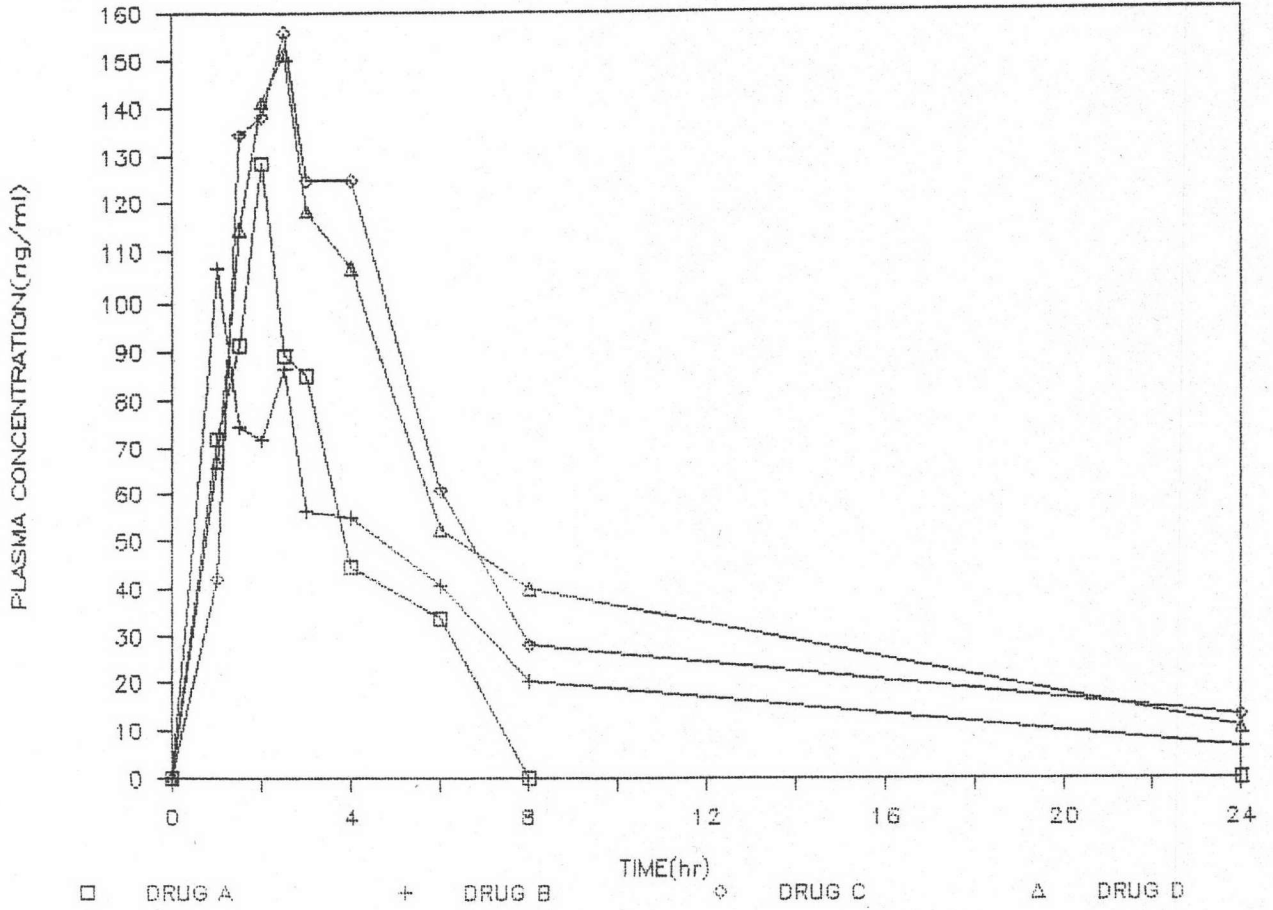
subject no.6



รูปที่ 14 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 6

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

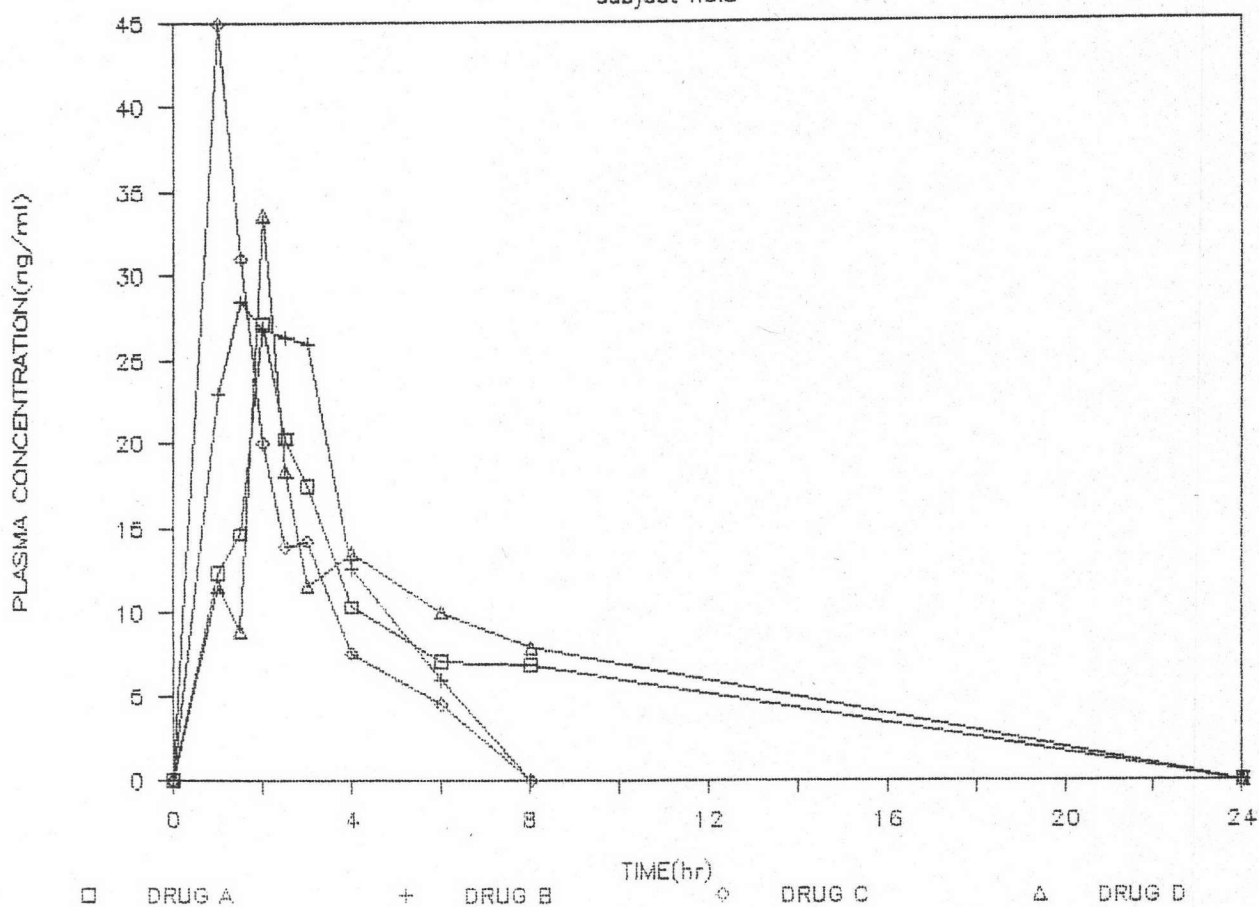
subject no.7



รูปที่ 15 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 7

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

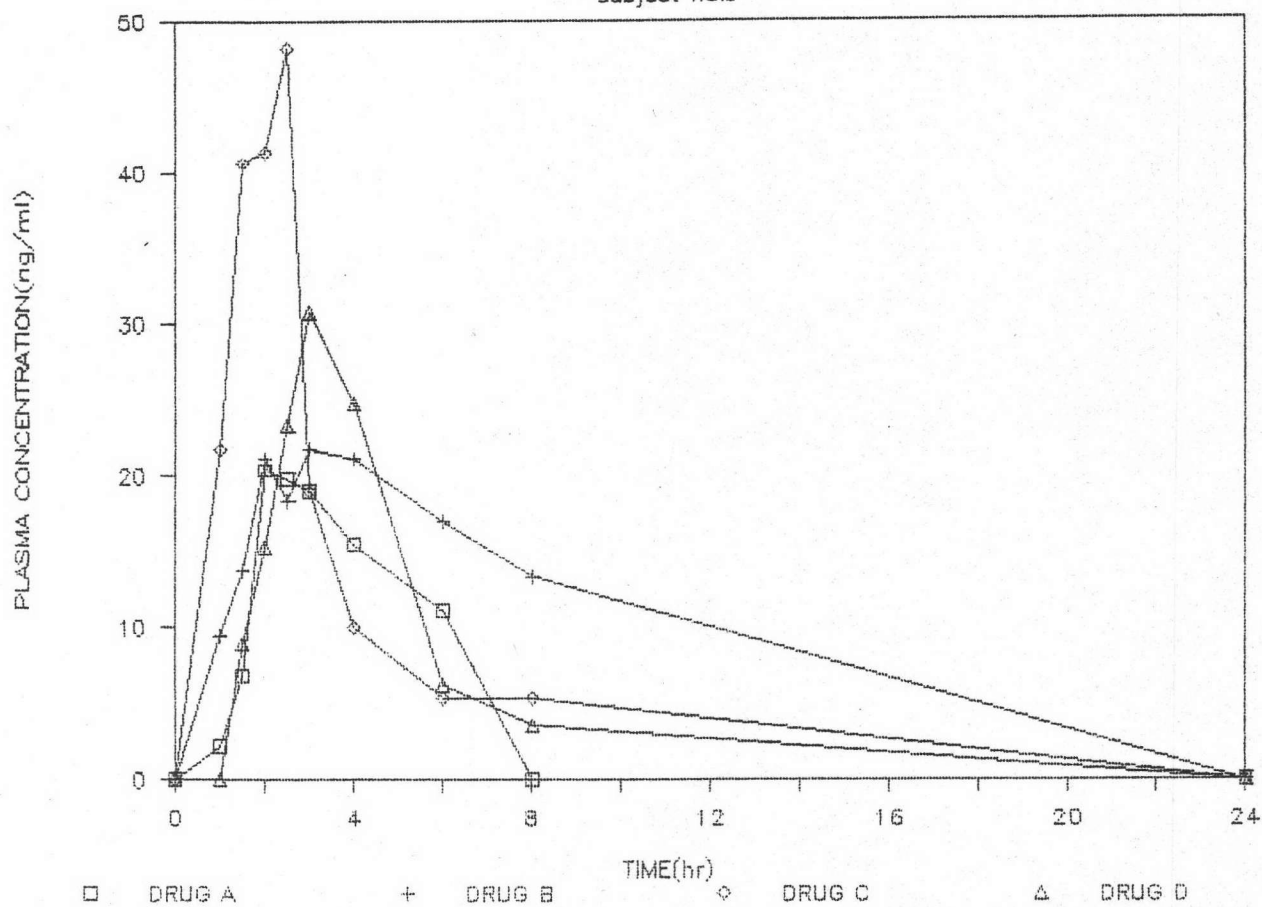
subject no.8



รูปที่ 16 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 8

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

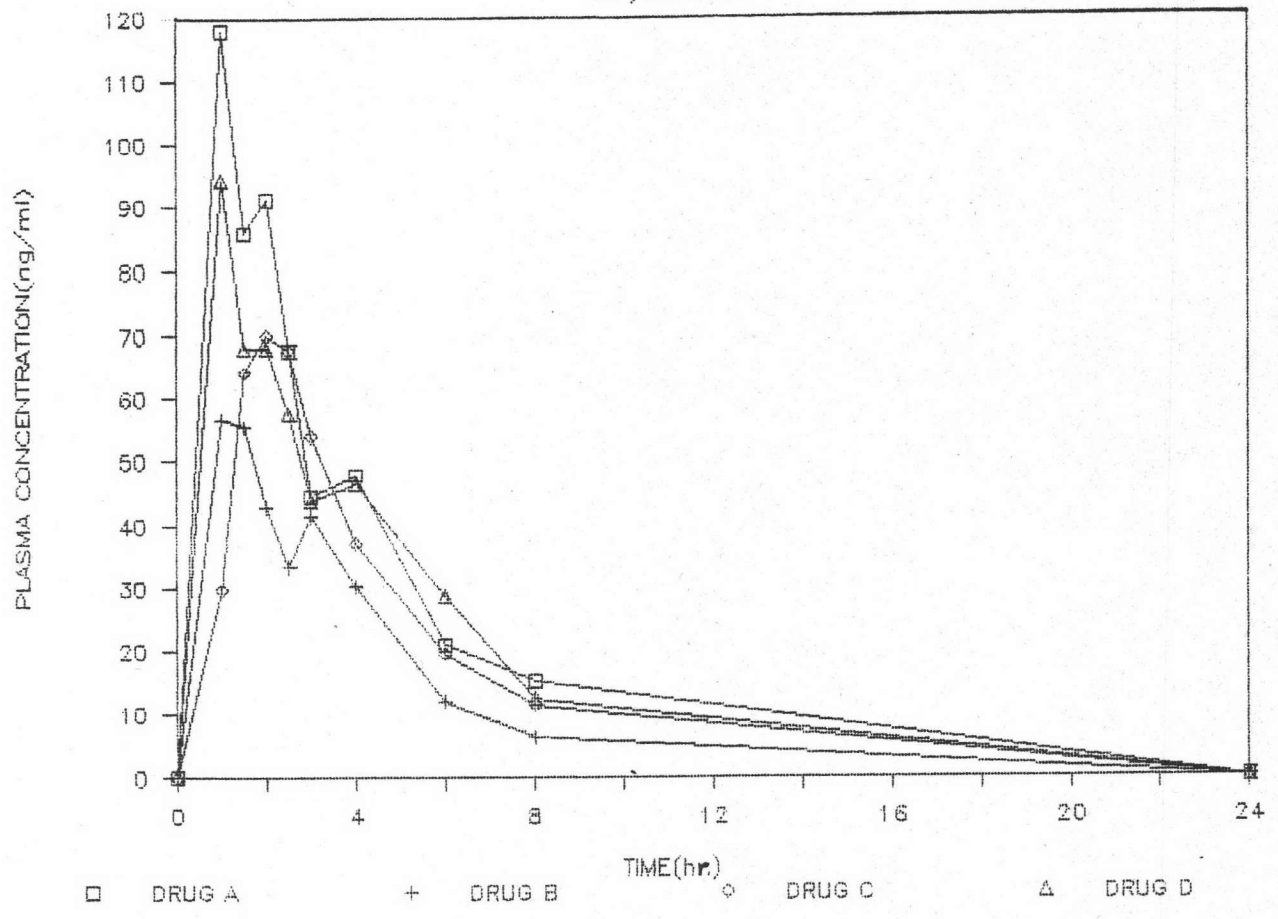
subject no.9



รูปที่ 17 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 9

PLASMA PROPRANOLOL CONCENTRATION

subject no.10



รูปที่ 18 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัครคนที่ 10

ตารางที่ 7 ความเข้มข้นสูงสุดของยา propranolol ในพลาสมา

หลังจากได้ยา propranolol 40 มก. 2 เม็ด ของทั้ง 4 ปีช้ท

ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร	ความเข้มข้นสูงสุดของ propranolol ในพลาสมา			
คนที่	C_{Pmax} (นก./มล.)			
	A	B	C	D
1	100.60	66.25	70.33	86.48
2	89.01	118.29	119.27	97.21
3	107.35	92.76	99.62	108.94
4	180.31	236.21	124.57	205.13
5	70.52	103.89	73.65	132.97
6	18.10	28.58	17.27	28.16
7	128.35	106.65	155.85	151.35
8	27.12	28.43	44.88	33.61
9	20.40	21.79	48.15	30.79
10	117.77	56.78	69.92	94.34
\bar{X}	85.95	85.96	82.34	96.90
SE	15.82	19.09	12.67	17.14
SD	49.99	60.32	40.04	54.16

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 8 เวลาที่ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาสูงสุด
หลังจากได้ยา propranolol 40 มก. 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท
ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร	เวลาที่ความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาสูงสุด			
	T _{max} (ชม.)			
คนที่	A	B	C	D
1	2.50	3.00	2.00	1.50
2	2.50	1.50	2.50	3.00
3	2.00	2.00	1.00	2.00
4	1.50	2.50	1.50	1.50
5	3.00	3.00	2.50	1.00
6	2.00	1.50	1.00	2.50
7	2.00	1.00	2.50	2.50
8	2.00	1.50	1.00	2.00
9	2.00	3.00	3.00	3.00
10	1.00	1.00	2.00	1.00
\bar{X}	2.05	2.00	1.90	2.00
SE	0.17	0.25	0.22	0.22
SD	0.54	0.79	0.70	0.70

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 9 พื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 24 ชม. ของทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	AUC _{0→24} (นก.ชม./มล.)			
	A	B	C	D
1	724.86	718.77	217.94	611.40
2	687.03	625.88	740.43	566.36
3	726.26	534.93	533.58	596.93
4	966.66	1143.22	629.38	1136.33
5	581.96	711.77	459.21	820.19
6	138.55	90.88	42.73	66.76
7	406.99	638.09	1003.73	1050.50
8	144.70	108.34	97.19	158.65
9	84.82	235.83	212.17	128.01
10	495.24	266.28	362.47	439.09
\bar{X}	495.71	510.10	429.83	557.42
SE	94.22	105.10	96.30	117.85
SD	297.95	332.37	304.51	372.68

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 10 ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา (K_u) ของยา propranolol
หลังได้ยา propranolol 40 มก. 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท
ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	K_u (ชม ⁻¹)			
	A	B	C	D
1	0.7941	0.8066	1.1491	1.1295
2	1.1126	1.1505	0.7835	0.8760
3	1.2294	1.1130	1.1614	1.2225
4	1.1714	0.6603	1.2194	1.1550
5	0.7644	1.1058	0.5318	1.2046
6	1.2134	1.1140	0.5873	1.2291
7	1.1107	1.1632	1.1106	1.1215
8	0.8317	1.1283	1.1261	1.1111
9	1.1278	0.8927	0.9835	0.7727
10	1.2662	1.2357	1.1067	1.1951
\bar{X}	1.0618	1.0370	0.9759	1.1017
SE	0.0603	0.0586	0.0794	0.0487
SD	0.9906	0.1853	0.2510	0.1540

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 11 ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา ($K_{0.1}$) ของยา propranolol
หลังได้ยา propranolol 40 มก. 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท
ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	$K_{0.1}$ (ชม ⁻¹)			
	A	B	C	D
1	0.2319	0.2753	0.1775	0.2502
2	0.2122	0.2333	0.3485	0.2347
3	0.1876	0.2429	0.2397	0.2450
4	0.2628	0.2675	0.3132	0.2979
5	0.1989	0.2386	0.3360	0.1926
6	0.1843	0.3231	0.3386	0.5242
7	0.3298	0.2262	0.3878	0.2459
8	0.2316	0.4756	0.3651	0.1165
9	0.1705	0.1151	0.4157	0.4688
10	0.2864	0.3261	0.3139	0.2618
\bar{X}	0.2296	0.2724	0.3236	0.2838
SE	0.0160	0.0293	0.0221	0.0388
SD	0.0505	0.9261	0.0699	0.1227

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 12 ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยา propranolol

หลังได้ยา propranolol 40 มก. 2 เม็ด ของทั้ง 4 บริษัท
ในอาสาสมัคร 10 คน

อาสาสมัคร คนที่	$t_{1/2}$ (ชม)			
	A	B	C	D
1	2.9883	2.5172	3.9042	2.7698
2	3.2658	2.9704	1.9885	2.9528
3	3.6940	2.8530	2.8911	2.8286
4	2.6370	2.5907	2.2126	2.3628
5	3.4841	2.9044	2.0625	3.5981
6	3.7600	2.1448	2.0467	1.3220
7	2.1013	3.0637	1.7870	2.8182
8	2.9922	1.4571	1.8981	5.9485
9	4.0645	6.0209	1.6671	1.4782
10	2.4197	2.1251	2.2017	2.6471
\bar{X}	3.1407	2.8643	2.2666	2.8726
SE	0.1993	0.3838	0.2100	0.4037
SD	0.6303	1.2136	0.6642	1.2767

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

\bar{X} = ค่าเฉลี่ย (mean)

SE = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ (standard error)

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อาสาสมัครคนที่ 1-5 เป็นเพศหญิง คนที่ 6-10 เป็นเพศชาย

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา propranolol
ทั้ง 4 บริษัท หลังจากได้ยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ใน
อาสาสมัคร 10คน แสดงค่าเป็น $\bar{X} \pm SE$

บริษัท	$C_{P_{max}}$	T_{max}	$AUC_{0 \rightarrow 24}$	K_a	K_{e1}	$t_{1/2}$
A	85.95 \pm 15.82	2.05 \pm 0.17	495.71 \pm 94.22	1.06 \pm 0.06	0.23 \pm 0.02	3.14 \pm 0.
B	85.96 \pm 19.09	2.00 \pm 0.25	510.10 \pm 105.10	1.03 \pm 0.05	0.27 \pm 0.03	2.83 \pm 0.
C	82.34 \pm 12.67	1.90 \pm 0.22	429.83 \pm 96.30	0.98 \pm 0.08	0.32 \pm 0.02	2.27 \pm 0.
D	96.90 \pm 17.14	2.00 \pm 0.22	557.42 \pm 117.85	1.10 \pm 0.05	0.28 \pm 0.04	2.87 \pm 0.
$\bar{X} \pm SE$	87.79 \pm 8.32	1.99 \pm 0.12	498.50 \pm 50.39	1.05 \pm 0.03	0.28 \pm 0.01	2.78 \pm 0.
T-test	0.13	0.07	0.26	0.54	1.93	1.33
ความมีนัยสำคัญ ทางสถิติ	NS	NS	NS	NS	NS	NS

จากตาราง F-ratio ค่า $F_{0.05 (3,36)} = 2.92$

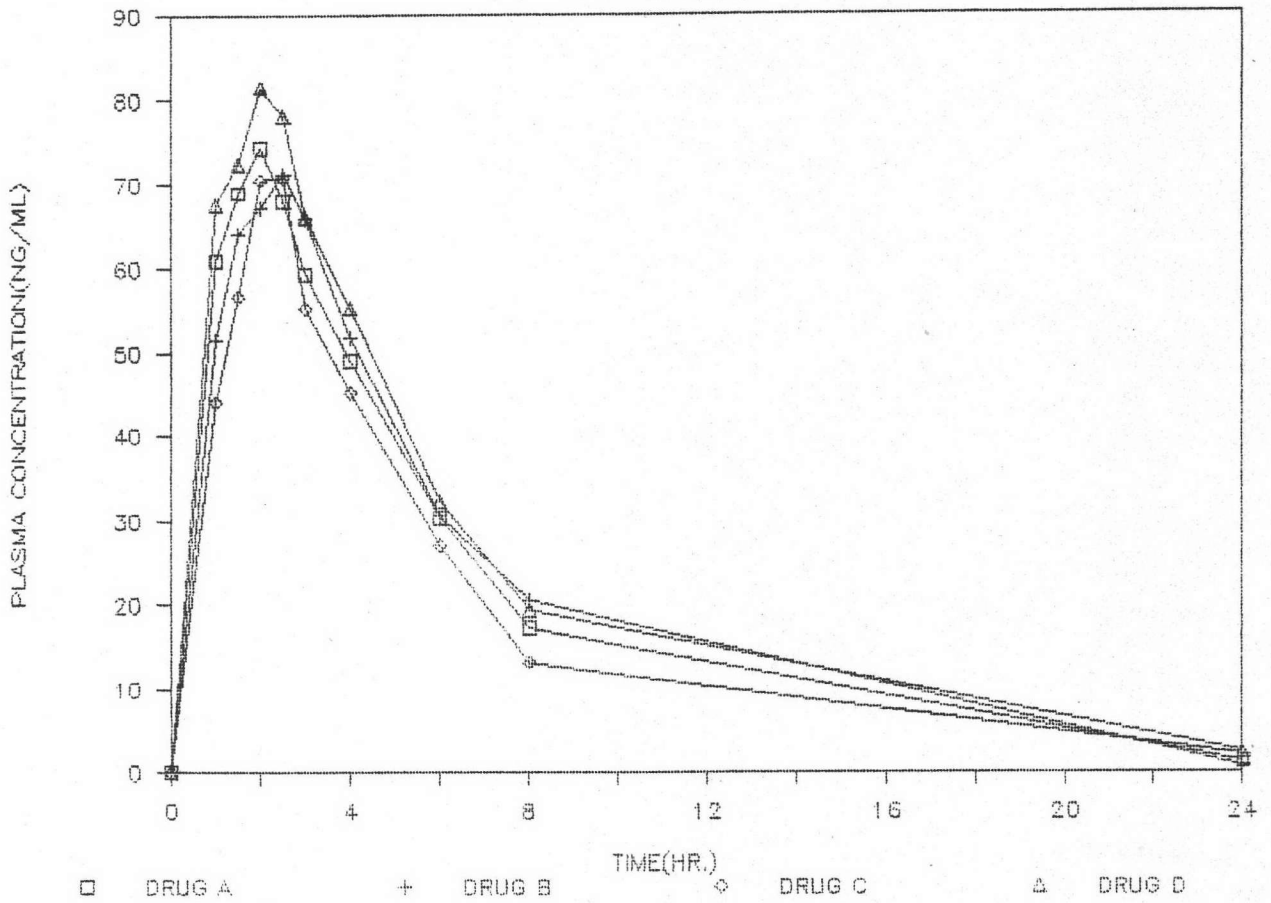
เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา propranolol ทั้ง 4 บริษัท

โดยใช้ Analysis of variance

S = มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

NS = ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P > 0.05$

PLASMA CONCENTRATION
OF DRUG A,B,C,D



รูปที่ 19 เปรียบเทียบลักษณะกราฟของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา
ของทั้ง 4 บริษัท หลังจากให้ยาเม็ด propranolol 40 มก. 2 เม็ด
แก่อาสาสมัคร 10 คน

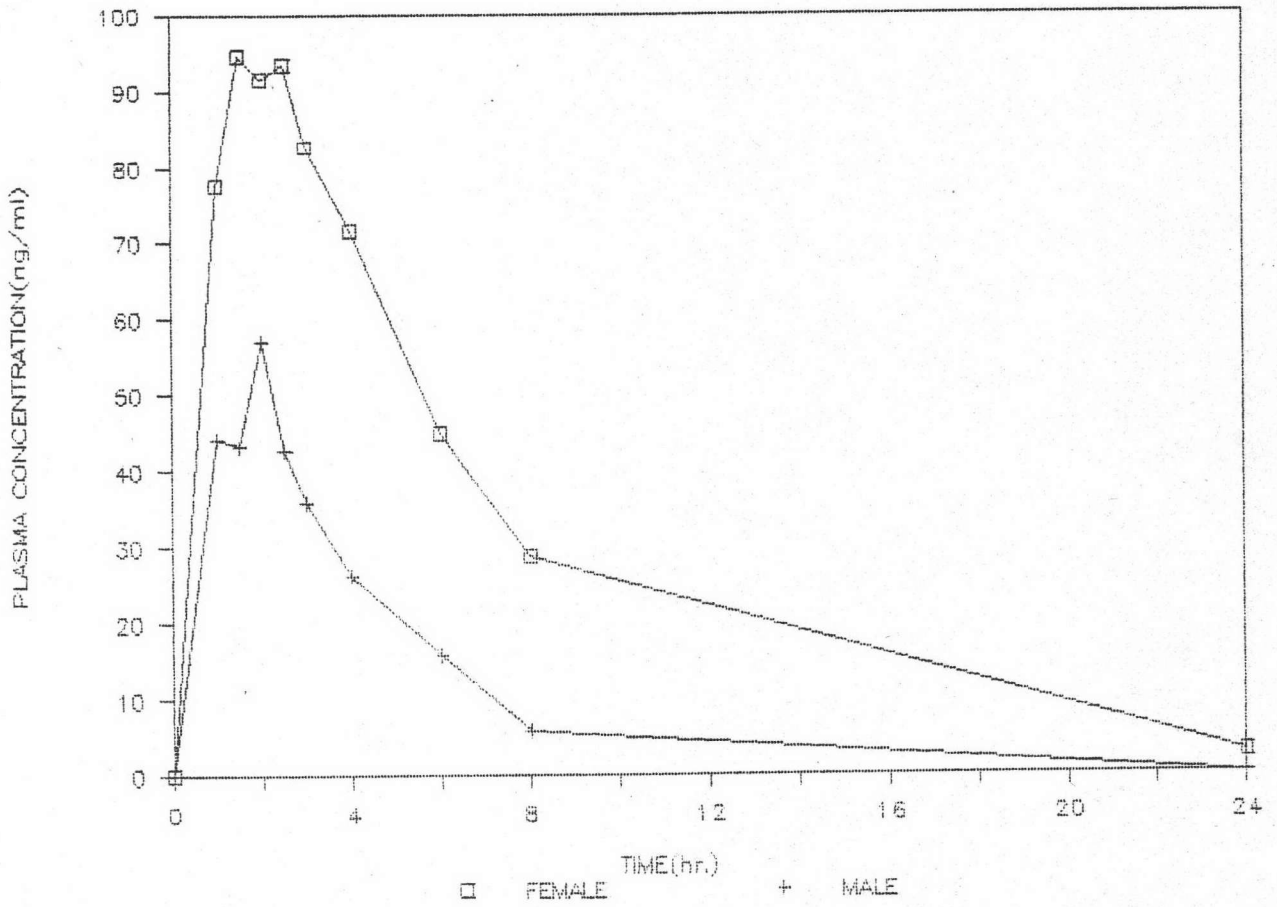
ตารางที่ 14 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา propranolol ทั้ง 4 บริษัท

ระหว่างอาสาสมัครเพศหญิง 5 คน เพศชาย 5 คน ได้รับยา propranolol 40 มิลลิกรัม 2 เม็ด ($\bar{X} \pm SE$)

ยา	C_{Pmax}		T_{max}		$AUC_{0 \rightarrow 24}$		K_m		K_{el}		$t_{1/2}$	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
A	62.35±22.22	109.56±16.72*	1.80±0.18	2.30±0.23	254.06±73.49	737.35±56.31*	1.11±0.07	1.01±0.09	0.24±0.03	0.22±0.01	3.07±0.34	3.21±0.17
B	48.45±14.06	133.08±23.85*	1.60±0.33	2.30±0.33	267.88±88.13	752.31±92.08*	1.11±0.05	0.97±0.09	0.29±0.05	0.25±0.01	2.96±0.72	2.71±0.08
C	67.21±21.15	97.47±10.01*	1.90±0.26	1.90±0.26	343.66±155.24	516.09±78.76*	0.98±0.09	0.97±0.12	0.36±0.02	0.28±0.03	1.92±0.08	2.61±0.32
D	67.65±21.68	126.15±18.93*	1.90±0.36	1.90±0.33	388.60±162.57	746.24±95.85*	1.09±0.07	1.12±0.06	0.32±0.07	0.24±0.02	2.84±0.74	2.90±0.18
$\bar{X} \pm SE$	61.41±10.46	114.16±10.07*	1.80±0.07	2.10±0.15	308.55±28.08	688.00±57.38*	1.07±0.04	1.01±0.12	0.30±0.03	0.25±0.01	2.70±0.30	2.87±0.12

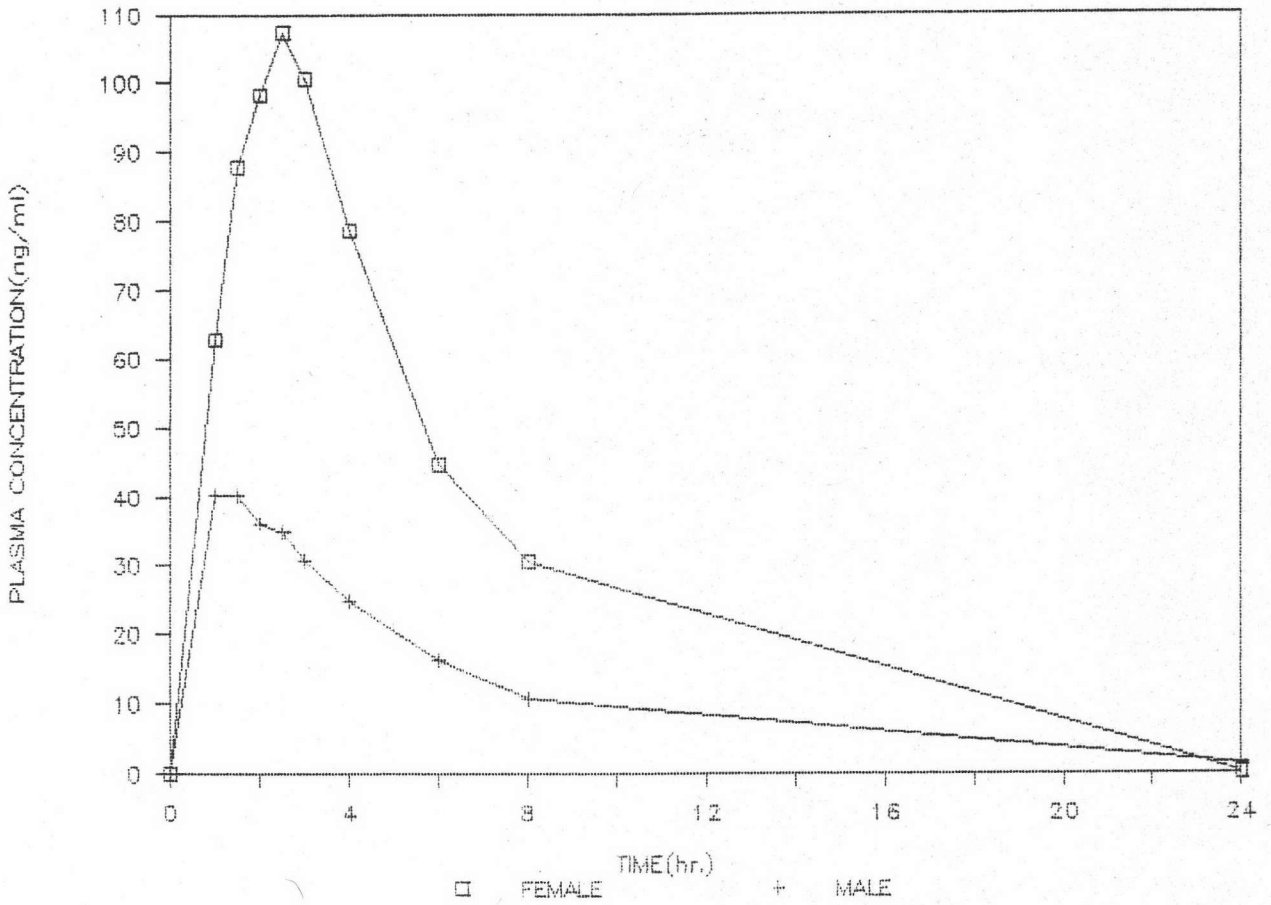
หมายเหตุ : * เพศหญิงมีค่ามากกว่าชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

DRUG A



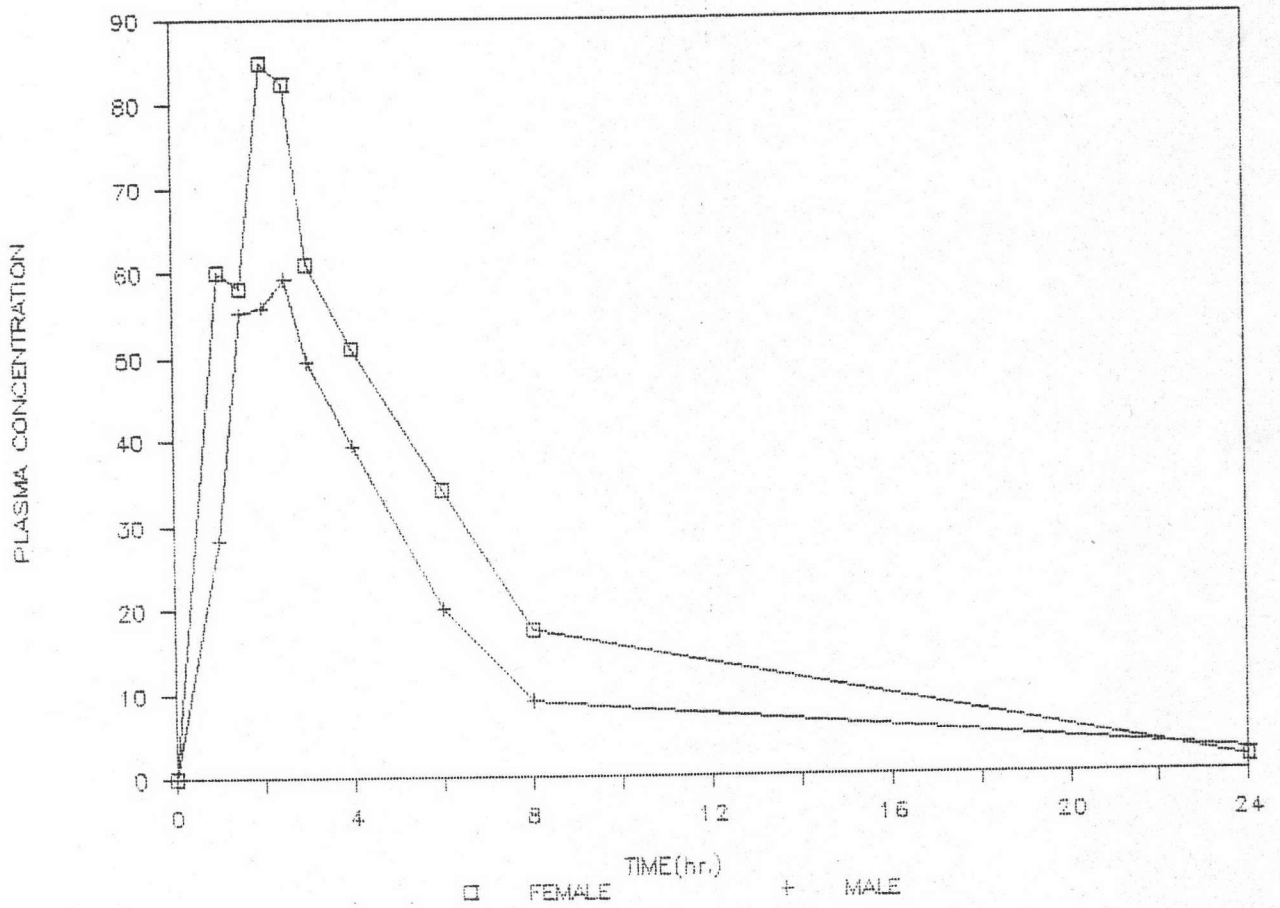
รูปที่ 20 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท A ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย

DRUG B



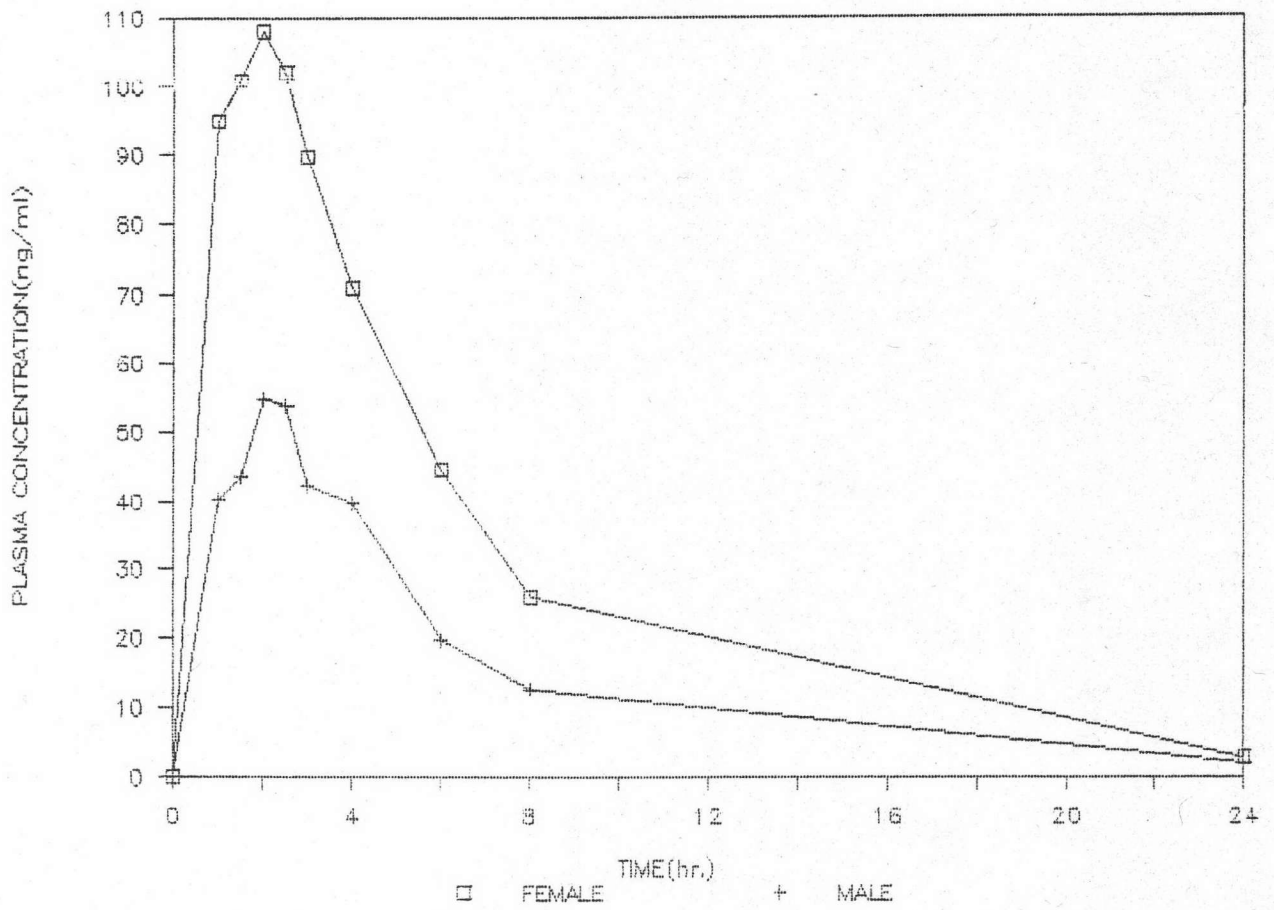
รูปที่ 21 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท B ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย

DRUG C



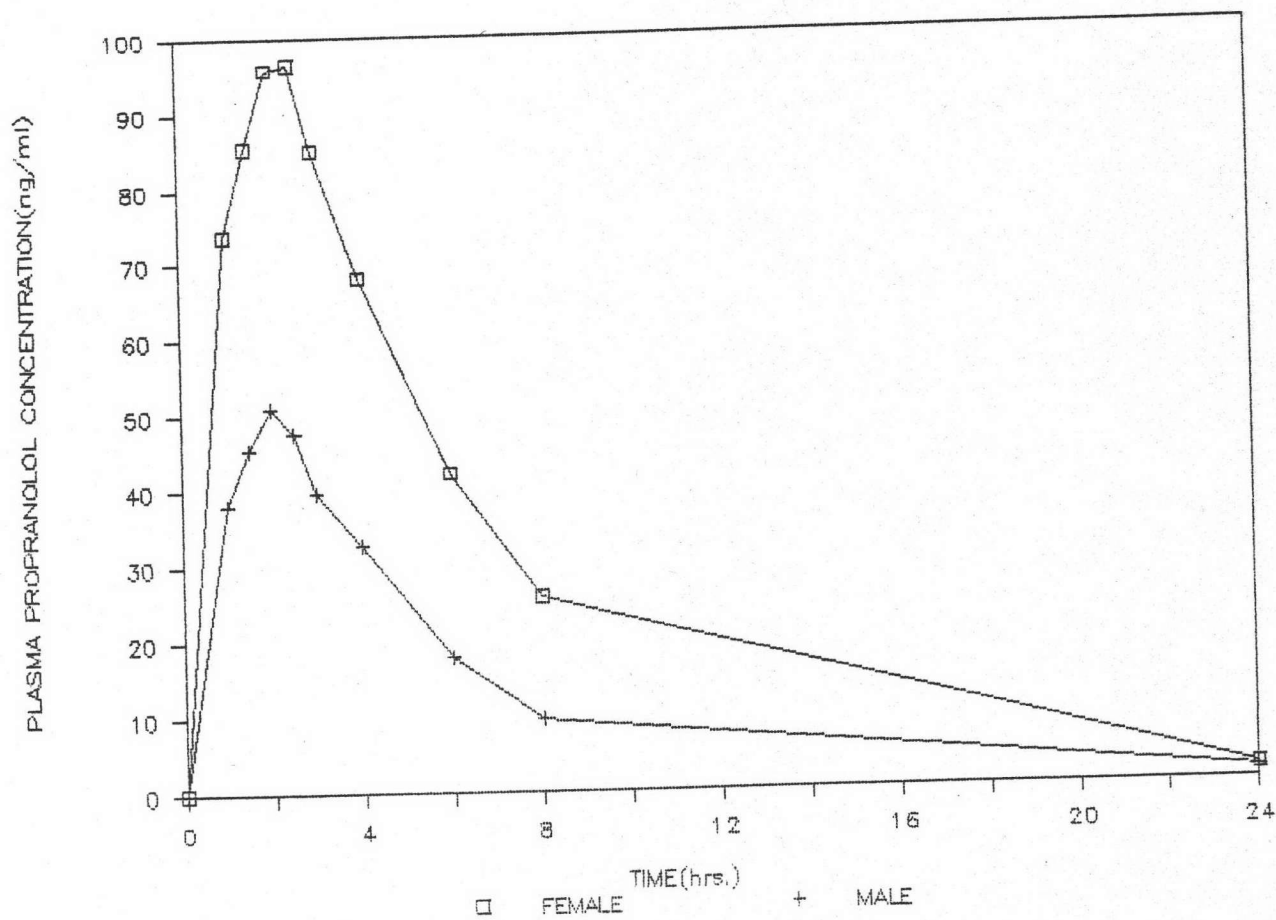
รูปที่ 22 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท C ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย

DRUG D



รูปที่ 23 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol จากบริษัท D ที่เวลาต่างๆ ของเพศหญิง และเพศชาย

FEMALE-MALE



รูปที่ 24 เปรียบเทียบลักษณะกราฟความเข้มข้นของยา propranolol รวมทุกบริษัท (A,B,C และ D) ของเพศหญิง และเพศชาย

ตารางที่ 15 เปรียบเทียบผลของยา propranolol 80 มิลลิกรัม ของทุกบริษัท (A,B,C และ D) ต่อความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท) และชีพจร (ครั้ง/นาที) โดยวัดในท่านั่ง ในอาสาสมัคร 10 คน (ค่าทั้งหมดแสดง $\bar{X} \pm SE$)

ค่าพารามิเตอร์	ค่าเฉลี่ยของทั้ง 4 บริษัท	
	ก่อนได้ยา	หลังได้ยา
BP _{svs}	112.20 \pm 1.67	103.6 \pm 0.26*
BP _{dias}	75.43 \pm 1.26	69.7 \pm 0.61*
Pulse rate	77.4 \pm 1.27	66.6 \pm 0.95*

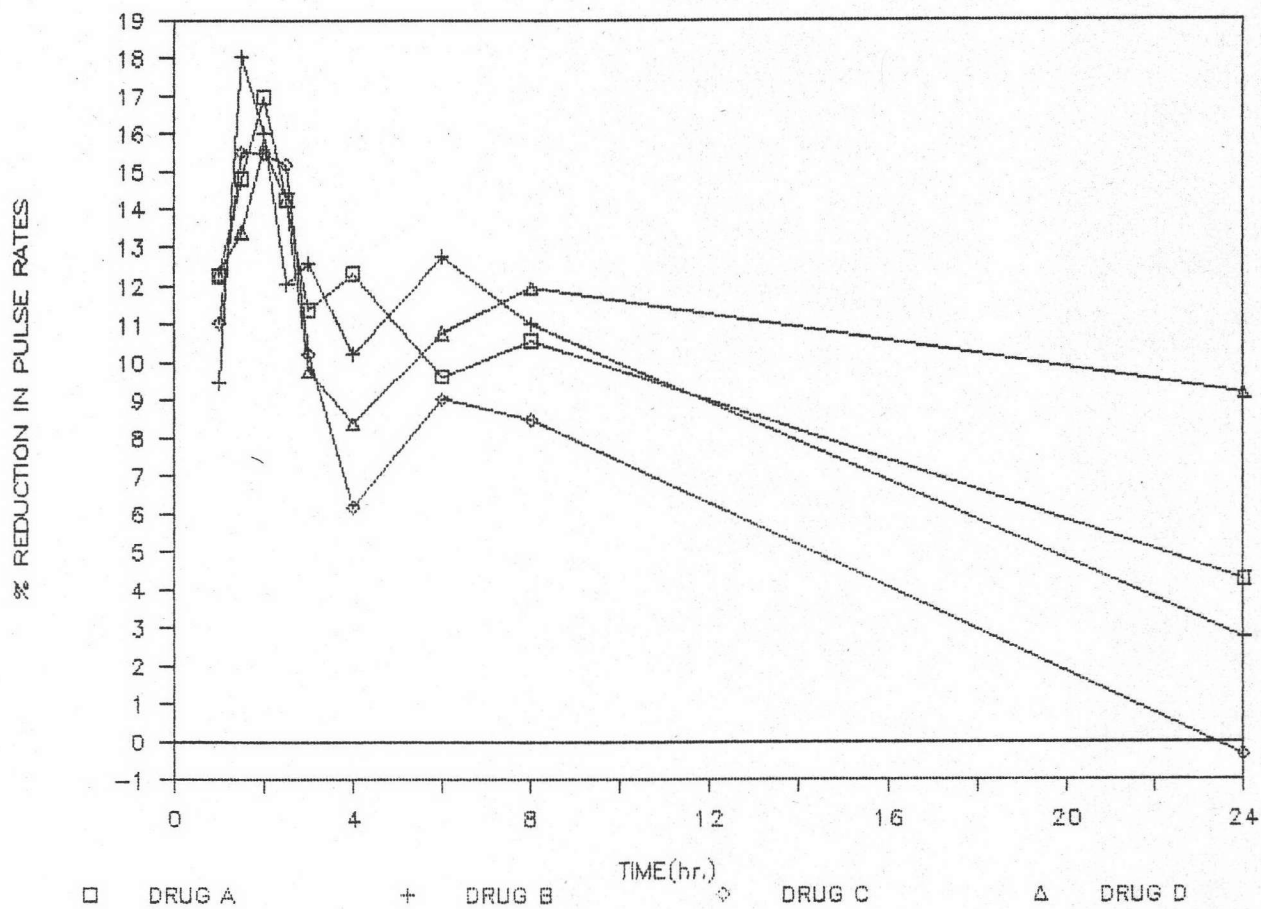
BP_{svs} แทน Systolic blood pressure

BP_{dias} แทน Diastolic blood pressure

เปรียบเทียบค่าทางสถิติโดยใช้ student's paired t-test

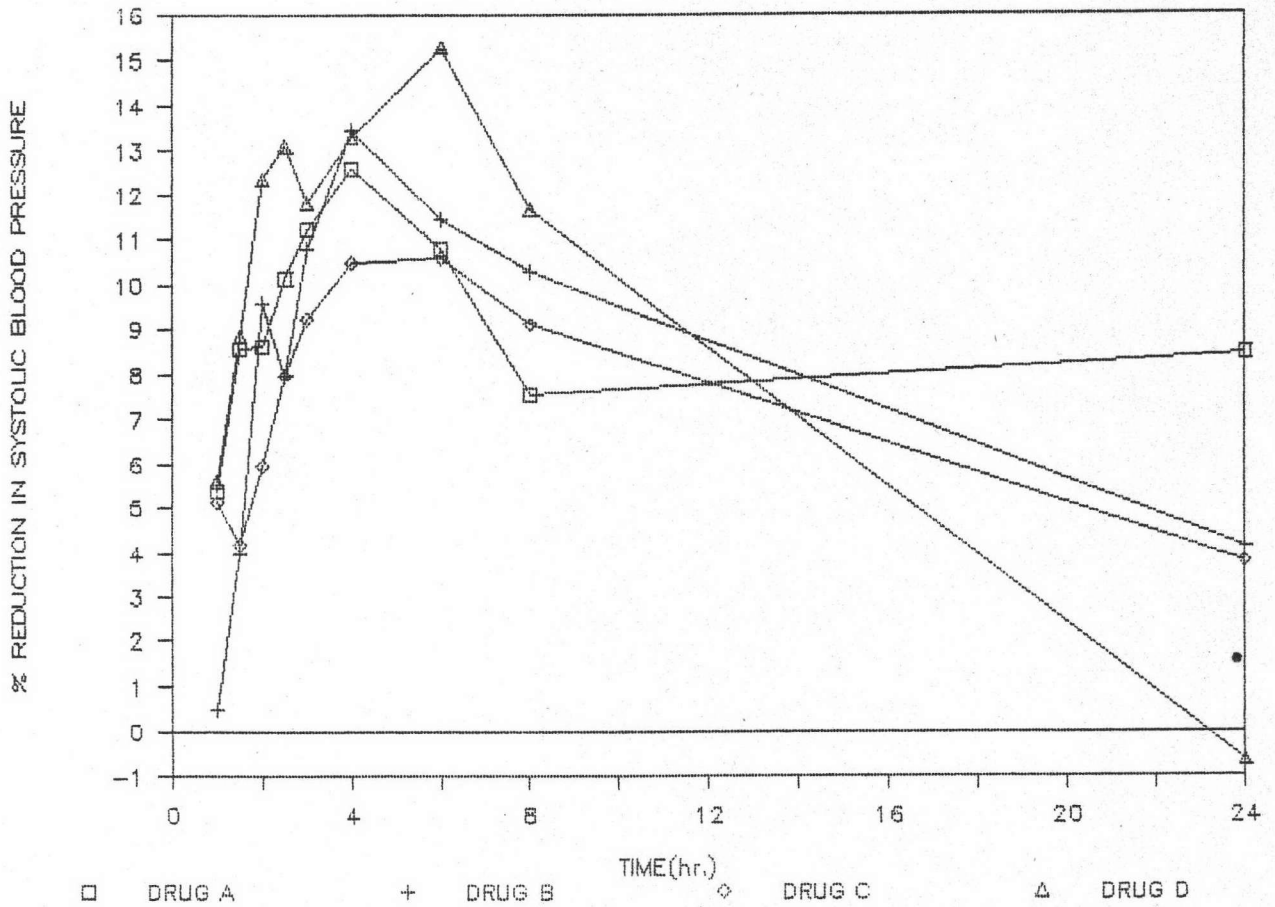
* แทน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

PULSE RATES



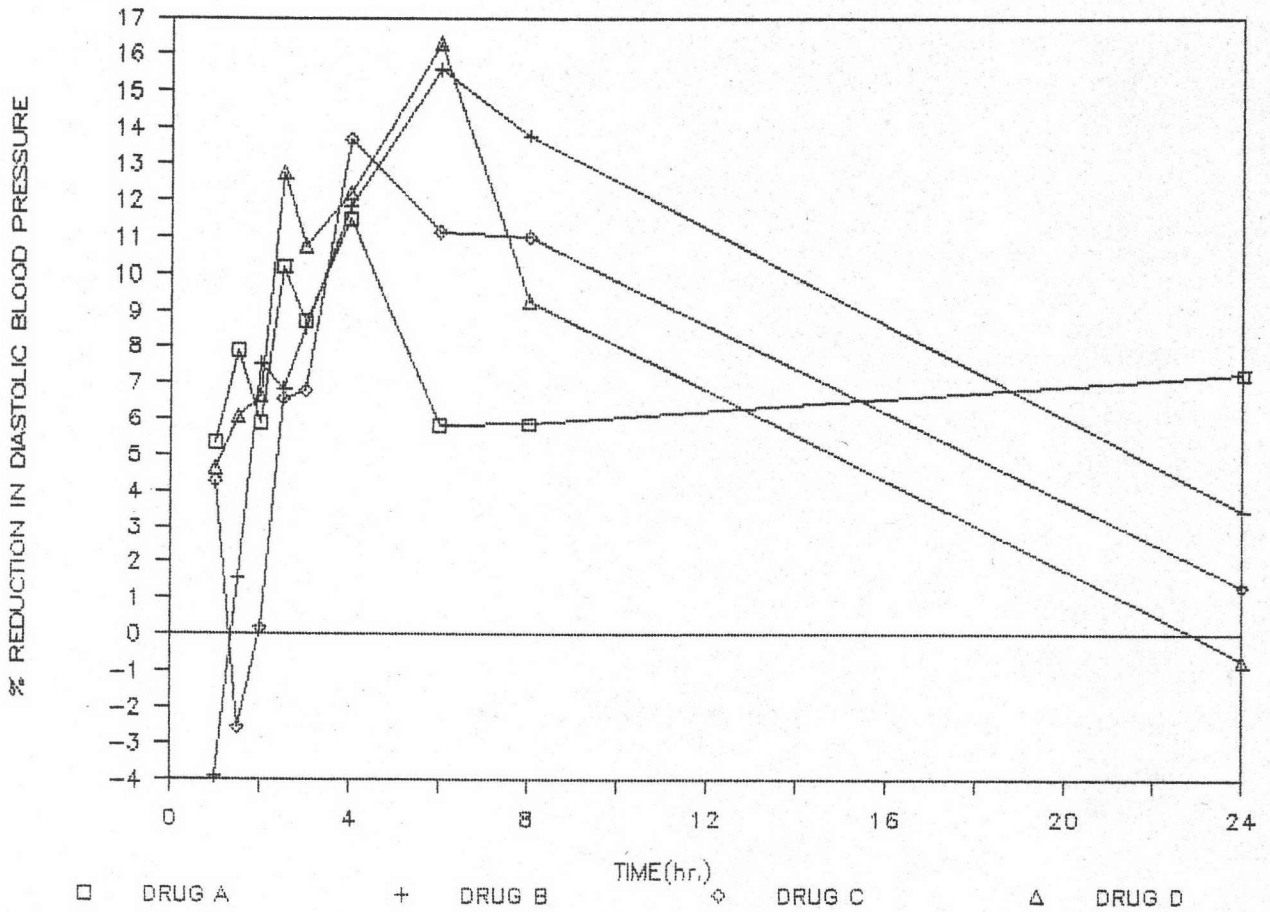
รูปที่ 25 เปรียบเทียบลักษณะกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การลดอัตราการเต้นของชีพจรที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol ของแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) แก่อาสาสมัคร 10 คน

SYSTOLIC BLOOD PRESSURE



รูปที่ 26 เปรียบเทียบลักษณะกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การลดความดันโลหิต systolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol ของแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) แก่อาสาสมัคร 10 คน

DIASTOLIC BLOOD PRESSURE



รูปที่ 27 เปรียบเทียบลักษณะกราฟแสดงเปอร์เซ็นต์การลดความดันโลหิต diastolic ที่เวลาต่างๆ หลังจากให้ยาเม็ด propranolol ของแต่ละบริษัท (A,B,C และ D) แก่อาสาสมัคร 10 คน