การศึกษาเปรียบเทียบชีวอนุเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเมทฟอร์มิน ในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

นางสาว สมพงษ์ จันชูผล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-765-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ว.ป. 2544
I 19009052

COMPARATIVE STUDIES OF THE BIOAVAILABILITY OF METFORMIN TABLETS IN HEALTHY VOLUNTEERS

MISS SOMPONG CHANCHUPOL

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacology

Inter-Departmental Program in Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

ISBN 974-334-765-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบชีวอนุเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเมทฟอร์มิน ในอาสาสมัครสุขภาพปกติ
โดย	นางสาว สมพงษ์ จันชูผล
สาขาวิชา	สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ จันทนี อิทธิพานิชพงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุมนา ชมพูทวีป

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ ดร.สุชาดา กีระนันทน์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ โสภิต ธรรมอารี)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ จันทนี อิทธิพานิชพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุมนา ชมพูทวีป)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ)

นางสาวสม.พงษ์ จันชูผล : การศึกษาเปรียบเทียบชีวอนุเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ยาเม็ดเมทฟอร์มินในอาสาสมัครสุขภาพปกติ. (COMPARATIVE STUDIES OF THE BIOAVAILABILITY OF METFORMIN TABLETS IN HEALTHY VOLUNTEERS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. จันทนี อิทธิพานิชพงศ์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ.พญ. สุมนา ชมพูทวีป , 96 หน้า. ISBN 974-334-765-8.

การศึกษาเปรียบเทียบชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดเมทฟอร์มินที่ผลิตภายในประเทศไทย กับยาเม็ดเมทฟอร์มินต้นแบบในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 12 คน อายุระหว่าง 18-32 ปี โดยให้อาสาสมัครรับประทานยาเม็ดเมทฟอร์มิน 1000 มิลลิกรัม ครั้งเดียวแบบสุ่มให้ยาข้ามกลุ่ม (complete cross over and randomized design) โดยมีระยะพัก 1 สัปดาห์ เก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครก่อนรับประทานยาและที่เวลา 0.5,1,1.5,2,2.5,3,5,8,10 และ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาตามลำดับ วิเคราะห์หาปริมาณยาเมทฟอร์มินในพลาสมาด้วยวิธี HPLC ศึกษาความเข้มข้นสูงสุดของยาเมทฟอร์มินในพลาสมา (C_{max}) เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (T_{max}) จากข้อมูลความเข้มข้นของยาในเลือดที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละคน คำนวณพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในพลาสมาที่เวลา 0 ถึง ∞ ชั่วโมง ($AUC_{0-\infty}$)โดยใช้กฎสี่เหลี่ยมคางหมู ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา(Ka) ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา(Kel) ค่าปริมาตรการกระจายยา(Vd) ปริมาตรเลือดที่ขจัดยาออกใน 1 หน่วยเวลา (CL) และค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) วิเคราะห์ด้วยโปรแกรม MK model ผลการศึกษาพบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาเมทฟอร์มินในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาของยาทั้ง 2 ตำรับ เมื่อทดสอบด้วย ANOVA แบบ two way cross over แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) และเมื่อทดสอบด้วยระดับความเชื่อมั่น 90 % confidence interval พบว่าอัตราส่วนของแต่ละพารามิเตอร์ (Cmax ,AUC) มีค่าอยู่ในช่วง 80-125 % เปอร์เซนต์ความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (Tmax) ของยาทดสอบอยู่ในช่วง$\pm$ 20% ของยาต้นแบบ แสดงว่ายาเมทฟอร์มินขนาด 500 มิลลิกรัมทั้ง 2 ตำรับ มีชีวสมมูลกันทั้งในเชิงอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งน่าจะให้ประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน และเมื่อนำค่าพารามิเตอร์อื่นคือ ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา ค่าปริมาตรการกระจาย ปริมาตรเลือดที่ขจัดยาออกใน 1 หน่วยเวลา และค่าครึ่งชีวิต เมื่อทดสอบด้วย unpaired Student's t– test พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ภาควิชา สหสาขาเภสัชวิทยา ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชวิทยา ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

407-52546-30 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: METFORMIN / BIOAVAILABILITY / HPLC / BIOEQUIVALENCE

SOMPONG CHANCHUPOL : COMPARATIVE STUDIES OF THE BIOAVAILABILITY OF METFORMIN TABLETS IN HEALTHY VOLUNTEERS. THESIS ADVISOR : ASSO.PROF. CHANDHANEE ITTHIPANICHPONG, THESIS COADVISOR : ASSO. PROF. DR. SUMANA CHOMPOOTAWEEP, 96 pp. ISBN 974-334-765-8.

Comparative bioavailability of one local product and the original product of metformin tablets commercially available in Thailand (A and B) were evaluated in twelve Thai male healthy volunteers age ranging from 18 to 32 years old. Each subject received a single oral dose of metformin 1000 mg. The study was done by using complete cross over and randomized design of 1 week wash out preriod. Blood samples were drawn before drug adminstration (0) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 5, 8, 10 and 24 hours after drugs administration. Drug concentration were determined by HPLC technique. Individual plasma metformin concentration - time profile was analyzed for the relevant pharmacokinetic parameters. Area under the plasma concentration - time curve was calculated using trapezoidal rule. Other pharmacokinetic parameters (Vd, Ka, Kel, t1/2, Cl) were determined by MK model. The result showed that the peak plasma concentration (Cmax), and the area under the plasma concentration - time curve (AUC) were not statistically different between the two products (drug A and drug B) using ANOVA for two way cross over ($p>0.05$). By using 90 % confidence interval, the ratio of means for Cmax, AUC of the two products was in the limit 80-125 %. The percent of difference of Tmax was in the limit of bioequivalence (± 20% of the reference product) It could be concluded that the two products were bioequvalent in terms of the rate and the extent of drug absorption into systemic circulation. Other parameters (Vd, Ka, Kel, t1/2, Cl) were also not ststistically different between each products using unpaired Student's t- test ($p > 0.05$)

ภาควิชา สหสาขาเภสัชวิทยา
สาขาวิชา .เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงต่อ รองศาสตราจารย์ จันทนี อิทธิพานิชพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ ให้กำลังใจ ตลอด จนติดต่อจัดหาทุนและเครื่องมือต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำวิทยานิพนธ์ จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุมนา ชมพูทวีป อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ตลอดจนให้ความรู้ ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่องานวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ นายแพทย์ดนัย วังสตุรค ที่ได้กรุณาตรวจร่างกายอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยทุกราย

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ทุกท่าน ในภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทย์ศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ คณะทันตแพทย์ศาสตร์ และคณะสัตวแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความรู้ตลอดการศึกษาระดับมหาบัณฑิต

ขอขอบพระคุณ คุณอธิวัฒน์ คุณนงนุช ถาวร ที่กรุณาช่วยดูแล ควบคุมการเก็บตัวอย่างเลือดอย่างใกล้ชิดตลอดงานวิจัย

ผู้วิจัยรู้สึกทราบซึ้งในน้ำใจไมตรี และขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์ของภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการวิจัย

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณ บิดา – มารดา ที่ให้การสนับสนุนผู้วิจัยด้วยดีตลอดมา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ฌ

สารบัญรูปภาพ.....ฐ

คำอธิบายคำย่อ.....ณ

บทที่ 1 บทนำ.....1

วัตถุประสงค์.....3

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....4

บทที่ 3 อุปกรณ์ และวิธีดำเนินการวิจัย.....19

บทที่ 4 ผลการทดลอง.....29

บทที่ 5 วิจารณ์ผลการทดลอง.....59

บทที่ 6 สรุปและข้อเสนอแนะ.....63

เอกสารอ้างอิง.....66

หน้า

ภาคผนวก

ก. การศึกษาประสิทธิภาพของยาเม็ด metformin ภายนอกร่างกาย.....75

ข. ลักษณะทางกายภาพ.....78

ค. การทำกราฟมาตรฐาน.....81

ง. วิธีคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม MK model.....85

จ. หนังสือแสดงการยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....94

ประวัติผู้เขียน.....96

สารบัญตาราง

ตาราง หน้า

1 แสดงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา metformin เมื่อให้ครั้งเดียวในอาสาสมัครที่สุขภาพปกติ 12

2. แสดงการให้ยา metformin (A, B) แก่อาสาสมัครจำนวน 12 คนด้วยวิธี randomized , double-blind และ crossover 24

3. ความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยา metformin ตำรับ A ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน 34

4 ความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยา metformin ตำรับ B ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน.....35

5 แสดงความเข้มข้นสูงสุดของยา metformin (Cmax) ในพลาสมาหลังจากให้ยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรัย(A,B) แก่อาสาสมัคร 12 คน.....48

6 แสดงเวลาที่ความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาสูงสุด(Tmax) หลังจากให้ยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง 2 ตำรับ(A,B) แก่อาสาสมัคร 12 คน.....49

7 แสดงพื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมาตั้งแต่เวลา 0 ถึง ∝ ชม.($AUC_{0-\infty}$) ของทั้ง 2 ตำรับ (A,B) แก่อาสาสมัคร 12 คน.....50

8 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วของการดูดซึมยา (Ka) ยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน.....51

9 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el}) ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน 52

หน้า

10 แสดงค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ของทั้ง แก่อาสาสมัคร 12 คน.....53

11 แสดงค่าคงที่อัตราเร็วการกระจาย (Vd) ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน.....54

12 ปริมาตรของเลือดที่ขจัดยาในเวลา 1 หน่วย (CL) ของยา metformin หลังจากให้ยา metformin 2 ตำรับ (A,B) ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร คน.....55

13 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา metformin ทั้ง 2 ตำรับ หลังจากให้ยา metformin ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน 56

14 เปรียบเทียบความเข้มข้นสูงสุด (Cmax) ของยา metformin ทั้ง 2 ตำรับโดยใช้ Analysis of variance for two way cross over design (p> 0.05) (ข้อมูลเป็น log-transformed).....57

15 เปรียบเทียบพื้นที่ใต้โค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา metformin ในพลาสมากับเวลา .($AUC_{0-\infty}$) ทั้ง 2 ตำรับโดยใช้ Analysis of variance two way cross over design (p> 0.05) (ข้อมูลเป็น log- transformed).....57

16 แสดงค่าการละลายของยา metformin ต้นแบบและยา metformin ที่ผลิตภายในประเทศ.....76

17 แสดงส่วนสูง น้ำหนัก และBMI ของอาสาสมัคร 12 คน.....78

18 แสดงผลการตรวจเลือดทางชีวเคมีของอาสาสมัคร 12 คน.....79

หน้า

19 แสดงผลการตรวจคอมพลีทบลัดเคาท์ (complete blood counts) ของอาสาสมัคร 12 คน.....80

20 แสดงค่า area ratio ระหว่าง metformin กับ internal standard ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ (n=3).....81

21 แสดงค่าความเข้มข้นย้อนกลับ และ % recovery ของยา metformin ในพลาสมา (n=3).....83

22 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายความเข้มข้นของยา metformin ที่ได้จากการวิเคราะห์ในวันเดียวกัน (Intra-day precision , n = 3).....84

23 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายความเข้มข้นของยา metformin ที่ได้จากการวิเคราะห์ระหว่างวัน 3 วัน (Inter-day precision , n = 9).....84

24 ตัวอย่างระดับยาสูงสุดในเลือดเมื่อทดลองแบบ cross over design ในอาสาสมัคร 4 คน 91

25 แสดงการคำนวณ ANOVA แบบ two way cross over design α = 0.05 n1 =n2=n=12.....92

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ หน้า

1 แสดงโครงสร้างของยากลุ่ม Biguanide.....5

2 แสดงความผิดปกติที่เกิดจากโรคเบาหวาน type II.....7

3 แสดงกลไกการทำงานของยา metformin.....8

4 แสดงกลไกการทำงานของยา metformin ต่อการเพิ่ม binding ของ insulin.....9

5 แสดงเภสัชจลนศาสตร์แบบ two- compartment open model ของยา metformin..... 11

6 แสดงการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน type II 14

7 แผนภูมิแสดงวิธีการศึกษาในอาสาสมัคร.....23

8 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการสกัด metformin จากพลาสมา.....26

9 แสดง chromatogram ของ metformin และ internal standard(phenformin).....33

10 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 1..... 36

11 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 2.....37

12 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 3..... 38

หน้า

13 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 4..... 39

14 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 5..... 40

15 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 6..... 41

16 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 7..... 42

17 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 8..... 43

18 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 9..... 44

19 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 10..... 45

20 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่ 11..... 46

21 กราฟความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ จากการให้ยาเม็ด metformin 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด จาก 2 ตำรับ(A,B) ในอาสาสมัครคนที่12..... 47

22 เปรียบเทียบลักษณะกราฟค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ metformin ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ ทั้ง 2ตำรับหลังจากได้ยาเม็ด metformin 500 มก. 2 เม็ด แก่อาสาสมัคร 12 คน.....58

หน้า

23 กราฟเปรียบเทียบการละลายยา metformin ต้นแบบกับยา metformin ที่ผลิตภายในประเทศ.....77

24 กราฟมาตรฐานของความเข้มข้น metformin ในพลาสมาในช่วงความเข้มข้น 0-3 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร.....82

25 แสดงเภสัชจลนศาสตร์แบบสองห้อง (two compartment open model).....85

26 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง log ความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ที่เกิดหลังจากให้อาสาสมัครรับประทานยาหนึ่งขนาด ยานี้มีเภสัชจลนศาสตร์แบบสองห้อง.....86

27 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาของกระบวนการดูดซึม การกำจัดแต่ละขบวนการ และเมื่อรวมสองขบวนการนี้เข้าด้วยกัน ที่เกิดขึ้นเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน.....87

28 การหาพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา โดใช้กฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู.....89

29 แสดงผลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม MK model จากข้อมูลความเข้มข้นของยา metformin ที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครคนที่ 1 หลังจากรับประทานยาเม็ด metformin บริษัท A ขนาด 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด.....90

คำอธิบายคำย่อ

μ/ml	=	microgram / milliliter
ANOVA	=	analysis of variance
AUC	=	area under the plasma concentration – time curve
CBC	=	complete blood count
Cmax	=	peak plasma concentration
BUN	=	blood urea nitrogen
Cr	=	creatinine
HbsAg	=	hepatitis B virus surface antigen
HIV	=	human immunodeficiency virus
HPLC	=	high pressure liquid chromatography
hr	=	hour
Ka	=	absorption rate constant
Kel	=	elimination rate constant
Vd	=	volume of distribution
Vi	=	initial volume of distribution
Vt	=	tissue volume of distribution
mg	=	milligram
ml	=	milliliter
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	serum glutamic pyruvic transaminase
t1/2	=	half life
/	=	per
%	=	percent
U	=	unit
∝	=	infinity
LDL	=	low density lipoprotein